

博士（人間科学）学位論文

片側性筋収縮が対側同名筋の神経制御機構に
及ぼす影響

Effects of unilateral muscle contractions
on the neural control mechanisms in the
contralateral homologous muscle

2011年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

植松 梓

Uematsu, Azusa

研究指導教員： 鈴木 秀次 教授

目次

第1章	序論	1
第1節	はじめに	2
第2章	先行研究小史	5
第1節	経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS)	6
第2節	H 反射	9
第3節	収縮様式と表面筋電図活動	12
第4節	収縮様式と運動単位活動	14
第5節	収縮様式と運動誘発電位	16
第6節	片側性筋収縮中における対側同名筋の皮質脊髄路興奮性動態	19
第3章	片側性筋収縮中における橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性動態	24
第1節	目的	25
第2節	方法	27
第3節	結果	33
第4節	考察	38
第5節	まとめ	40
第4章	片側性筋収縮中における安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性動態	41
第1節	目的	42
第2節	方法	44
第3節	結果	47
第4節	考察	52
第5節	まとめ	56
第5章	片側性筋収縮中における安静対側同名筋の脊髄反射回路興奮性動態	57
第1節	目的	58
第2節	方法	59
第3節	結果	62

第4節	考察	67
第5節	まとめ	69
第6章	総合論議	70
	謝辞	77
	研究業績	78
	参考文献	79

図一覧

図 2-1	経頭蓋磁気刺激法による運動誘発電位の発現経路の模式図.....	8
図 2-2	M 波および H 反射の発現経路の模式図.....	11
図 2-3	短縮性および伸張性筋収縮における張力-積分筋電図関係.....	12
図 2-4	短縮性および伸張性筋収縮における 2 つの運動単位の動員パターンと発火頻度の変化.....	15
図 2-5	腕橈骨筋と上腕二頭筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線.....	17
図 2-6	ヒラメ筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線.....	17
図 2-7	第一背側骨間筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線.....	18
図 2-8	片側性筋収縮中の安静対側同名筋における運動誘発電位の発現経路の模式図.....	20
図 2-9	半球間抑制と短間隔皮質内抑制の相互作用の模式図.....	22
図 2-10	等尺性の片側性筋収縮における収縮筋と安静対側同名筋の運動誘発電位.....	23
図 3-1	実験のセットアップ図.....	28
図 3-2	各運動課題中の手関節位置, 発揮張力および筋電図の典型例.....	33
図 3-3	右 FCR の MEP のアンサンブル平均波形の代表例とグループデータ.....	36
図 4-1	各運動課題中の手関節位置, 発揮張力および筋電図の典型例.....	47
図 4-2	左 FCR の MEP のアンサンブル平均波形の典型例とグループデータ.....	50
図 5-1	各運動課題中の手関節位置, 発揮張力および筋電図の典型例.....	62
図 5-2	左 FCR の H 反射のアンサンブル平均波形の典型例とグループデータ.....	65

表一覧

表 3	発揮張力, 右側橈側手根屈筋と右側等手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度.....	34
表 4	発揮張力, 左右橈側手根屈筋と右側橈側手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度.....	48
表 5	発揮張力, 左右橈側手根屈筋と右側橈側手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度.....	63

第 1 章 序論

第1節 はじめに

ヒトは、重力などの外力と筋収縮によって生み出される筋張力を巧みに協調させて、目的に応じた身体運動を発現させている。ヒトの身体運動には、歩行に代表されるような筋張力調節を求心性入力による反射的な筋収縮と随意的な筋収縮によってまかなう運動と、身体位置の制御など主に随意的な筋収縮によって筋張力調節を行う運動がある。こうした身体運動の発現において重要な役割を果たす随意筋収縮には、筋長の短縮を伴う短縮性筋収縮、筋長の伸張を伴う伸張性筋収縮、および筋長の変化を伴わない等尺性筋収縮があり、ヒトはこれらを巧みに使い分けて合目的的な身体運動を行っている。

ヒトが随意筋収縮を行う場合、まず随意指令によって一次運動野の神経細胞が興奮する。そして、この興奮が、一次運動野から発して脊髄の介在ニューロンや α 運動ニューロンとシナプスを形成する皮質脊髄路を經由して脊髄へ伝わり、脊髄 α 運動ニューロンが賦活することで筋収縮が生じる。そして、一次運動野の神経細胞興奮によって生じるインパルス信号を下位運動系に伝達する皮質脊髄路は、その軸索の大部分が延髄で交叉して対側の脊髄を下行している (宇川 1995) ため、随意的な筋の活動は主に対側皮質の神経指令によって調節されることになる。

覚醒状態のヒトにおける皮質脊髄路の興奮性は、対側の一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) によって被検筋から生じる運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) の振幅変化によって評価される (Rothwell et al. 1991; Di Lazzaro et al. 1998)。そして、被検筋を随意収縮させると MEP が安静時よりも大きくなり、その程度が収縮強度に依存することが広く知られている (Rothwell et al. 1991; Taylor et al. 1997; Di Lazzaro et al. 1998; Martin et al. 2006)。このことは、筋収縮中の皮質脊髄路の興奮性は安静状態よりも高まることを意味している。また、トレーニングによって発揮筋力や運動の巧緻性が向上すると、皮質脊髄路の興奮性がトレーニング前よ

りも増大することが報告されている (Jensen et al. 2005; Griffin and Cafarelli 2007). これらのことから、皮質脊髄路の興奮性増大はヒトの随意的筋力発揮や発揮筋力の増大および運動の巧緻性に密接に関連していると考えられる.

近年になって、片側性筋収縮中は収縮筋だけでなく安静状態の対側肢同名筋における皮質脊髄路興奮性も増大することが明らかにされた (Hess et al. 1986; Chiappa et al. 1991; Stedman et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009). 前記の通り、皮質脊髄路の興奮性増大は筋力向上や運動の巧緻性に関係していると考えられるため、片側性筋収縮を用いたトレーニングによって安静対側同名筋におけるトレーニング効果が期待される. 実際、片側性筋収縮を繰り返し行うことで、対側同名筋の筋力向上が起こること (Meyers 1967; Evetovich et al. 2001; Shima et al. 2002) や動作の加速度 (Carroll et al. 2008; Lee et al. 2009) および運動の巧緻性が向上すること (Camus et al. 2009) が数多く報告されている. さらに、脳卒中患者が患側肢だけでなく両側肢でトレーニングを行うと患側肢の高い機能回復が起こることも報告されている (Summers et al. 2007). これらのことから、片側性筋収縮が安静対側同名筋の神経制御機構に及ぼす影響について検討することによって、神経生理学や運動制御の観点だけでなく、臨床的な観点からも重要な知見が得られると考えられる.

これまでに、片側性の等尺性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は収縮強度に依存して増大し (Stinear et al. 2001; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009), 収縮筋と安静対側同名筋における皮質脊髄路興奮性増大に正の相関があることが報告されている (Perez and Cohen 2009). これらの報告は、片側性筋収縮中における左右同名筋の皮質脊髄路は対称的な興奮性修飾を受けていることを示唆するものである. したがって、収縮筋の皮質脊髄路興奮性動態にみられる収縮様式依存性 (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003; Sekiguchi et al. 2007) が、安静対側同名筋

においてもみられる可能性がある。しかしながら、この点については現在までのところ検討されていない。そこで本研究は、片側性の短縮性、伸張性および等尺性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調、および修飾を与える神経レベルについて検討するために電気生理学的手法を用いた次の三つの実験を行った。

第一の実験として、右側手関節屈筋群の短縮性、伸張性および等尺性筋収縮中に経頭蓋磁気刺激を左側一次運動野に与え、右側橈側手根屈筋に生じる運動誘発電位の収縮様式依存性を検討した。

第二の実験として、上述した片側性筋収縮中において経頭蓋磁気刺激を右側一次運動野に与え、安静状態の対側同名筋（左側橈側手根屈筋）に生じる運動誘発電位がどのような収縮様式依存性を呈するかを検討した。

第三の実験として、上述した片側性筋収縮中に左側正中神経への電気刺激を上腕レベルから与えて安静状態の左側橈側手根屈筋から H 反射を誘発し、その筋収縮様式性について検討した。

上述より、本研究の目的は、片側性筋収縮中において、左右の橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性変調における収縮様式依存性を明らかにすること、および左側橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性を修飾する神経レベルについて検討することであった。

第 2 章 先行研究小史

第1節 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS)

ヒトの脳皮質一次運動野の神経細胞の興奮性を非侵襲的に評価するために、脳に電気刺激を与えることで筋からある一定の潜時を持った活動電位を誘発する経頭蓋脳刺激法が開発された。

Merton and Morton (1980) は、ヒトの頭皮上から高電圧を流すことで脳を刺激し筋収縮を誘発することに成功した。この方法は経頭蓋電気刺激 (transcranial electrical stimulation: TES) 法と呼ばれ、現在も臨床や研究に広く応用されている。しかし、被検者に強い痛みを与えるという大きなデメリットがあり、この痛みを耐えきれず実験の中断を訴える被検者が少なくない。1985年には頭皮に直接電流を流さずに、磁気刺激装置を利用して脳皮質を刺激することで筋から運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を誘発する経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 法が開発された (Barker et al. 1985)。経頭蓋磁気刺激法は、磁気刺激装置から刺激コイルに強力な電流を流し瞬間的に磁場を変化させることで脳内に発生する渦電流によって脳皮質の神経細胞を刺激するというものである。磁場は骨によって減衰しないため、渦電流による脳皮質の神経細胞刺激は皮膚抵抗に特別な配慮が不必要である。さらに、経頭蓋電気刺激法と異なり被検者に耐えきれないような強い痛みを与えないなど、経頭蓋磁気刺激法は不快感をほとんど与えないことも大きなメリットの一つである。

これらの経頭蓋刺激を一次運動野に与えることで脳皮質の V 層の深部に存在する錐体細胞が興奮する。この興奮は、主に一次運動野から発し、錐体を經由して脊髄に向かって下行し脊髄に連絡する皮質脊髄路 (宇川 1995) を通じて脊髄の α 運動ニューロンプールに到達する。そして、錐体を經由する際、皮質脊髄経路のおよそ 90%は正中を超えて対側の脊髄を下行する (Armand and Kuypers 1980; Lacroix et al. 2004) ため、脳皮質一次運動野に TMS を与えた場合、刺激半球に対して対側の筋から運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) が生じる (図 2-1)。

MEP の潜時は、経頭蓋電気刺激を与えた場合の方が経頭蓋磁気刺激を与えた場合よりも 1–2 ms 程度短い (Hess et al. 1987; Rothwell et al. 1991). この潜時の差は、皮質における両刺激の刺激部位の違いによって説明されている。経頭蓋電気刺激は錐体細胞の細胞体またはその軸索を直接刺激することで MEP を誘発される。しかし、皮質脊髓路の起点である錐体細胞は大腦表面に対して垂直方向に軸索を伸ばしているため、経頭蓋磁気刺激によって大腦表面水平方向に生じる渦電流では錐体細胞はほとんど刺激されない (Rothwell et al. 1991). 一方、錐体細胞にシナプスを形成する介在ニューロンは大腦表面の水平方向に存在するため経頭蓋磁気刺激による渦電流によって刺激されやすい。したがって、経頭蓋磁気刺激によって引き起こされる MEP は経シナプス的な錐体路細胞の活動を反映していると考えられる (Di Lazzaro et al. 1998). つまり、TES による MEP は錐体細胞以下の経路の興奮性を反映しやすく、TMS による MEP は錐体細胞の興奮性を反映しやすいと考えられる (Rothwell et al. 1991).

TMS によって生じる MEP (以下、本論文において特別な記述がない限り MEP は TMS によって生じる運動誘発電位を意味することとする) は随意運動遂行中に安静時よりも増大するだけでなく運動課題に依存した振幅変化が観察される (Datta et al. 1989; Flament et al. 1993; Schieppati et al. 1996; Kimura et al. 2003). これらの報告から、運動中の MEP 変化は運動の遂行に関する一次運動野の活動を反映していると考えられるが、MEP 発生の経路には脊髄も含まれているため皮質の活動変化のみを反映しているとは言い切れない。したがって、MEP は皮質脊髓路の総合的な興奮性を反映していると考えるのが適当であろう。つまり、随意運動中に見られる MEP 変化に関与している神経レベルについて検討するためには H 反射などで評価される脊髄 α 運動ニューロンプールの興奮性と併せて評価する必要があるということである。

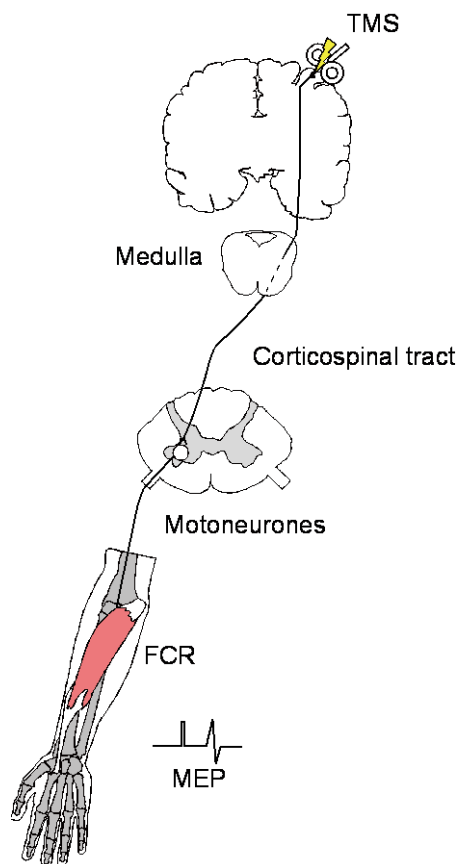


図 2-1. 経頭蓋磁気刺激法による運動誘発電位の発現経路の模式図
 本研究では橈側手根屈筋 (Flexor carpi radialis: FCR) から経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) によって運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を生じさせる. FCR の場合, MEP は TMS を与えてから約 15 ms 後に現れる.

第2節 H反射 (H-reflex)

20世紀初頭に、Paul Hoffmannによってヒトの脛骨神経を電気刺激することによって下腿三頭筋に短潜時の反射性筋活動電位が観察されることが報告された。この短潜時の反射性筋活動電位は Hoffmann reflex と名付けられ、今日では H 反射 (H-reflex) と呼ばれている。本来は、脛骨神経の電気刺激後、30 ms 程度の潜時間で誘発される反射性筋活動電位を H 反射と呼ぶが、今では同じ特徴を持っていけば、どの筋において誘発された反射性筋活動電位でも H 反射と呼ぶ (田中 1986)。

H 反射の発生メカニズムは以下のように説明される。筋を支配している脊髄神経は求心性の感覚ニューロンと遠心性の運動ニューロンが混在している。神経軸索の直径は求心性神経線維が遠心性神経線維よりも太いため、求心性神経線維の方が電気刺激によって興奮しやすい。求心性神経線維が興奮する程度の電気刺激が与えられると、短シナプス性の脊髄反射弓を介して α 運動ニューロンプールにインパルスが伝えられ、 α 運動ニューロンが興奮することで H 反射が発生する (図 2-2)。したがって、H 反射は Ia 求心性神経終末のシナプス伝達効率と α 運動ニューロンの興奮性を含んだ総合的な α 運動ニューロンプールの興奮性を示す指標となる (Enoka et al. 1980; Capaday 1997; Zehr 2002)。また、H 反射は被検者を麻酔せず、非侵襲条件で容易に誘発できることが最大の利点である。つまり、意識が明確な状態で被検者が実験的試行を行っている最中や試行後における脊髄反射回路の機能状態を探ることが可能である (田中 1986)。

H 反射はある程度までは電気刺激強度に依存して振幅が大きくなっていく。電気刺激強度を高めていくと 5 ms 程度の潜時間で誘発筋電図反応が観察されるようになる。これは M 波 (M-wave) と呼ばれ、電気刺激によって遠心性神経線維が興奮した結果現れる反応である (田中 1986; Zehr 2002)。さらに電気刺激の強度を高めていくと M 波の振幅は大きくなっていくが、H 反射が減衰していく。この H 反射減衰は、求心性神経線維から脊髄反射弓を介して伝わったインパルスによって興奮した α 運動ニューロンの活動

電位と、電気刺激によって発生した遠心性神経線維を逆行性に伝わる活動電位が衝突することによって、H反射成分となる遠心性の神経伝達が打ち消されるというメカニズムで説明されている (田中 1986; Zehr 2002). H反射の記録はヒラメ筋において最も容易である. しかし、ヒラメ筋よりは難しいが橈側手根屈筋や橈側手根伸筋など、上肢の筋からも誘発が可能である. 後者の場合はH反射発生までの潜時が 15 ms 程度となる. つまり、H反射の潜時は刺激される神経束から脊髄までの距離と脊髄から筋までの距離によって決定されるということである.

H反射の振幅は随意運動課題に応じて変化する. 例えば、随意筋収縮によるH反射の振幅の増大 (Burke et al. 1989) , 歩行中における歩行局面依存のH反射の振幅変調 (Capaday and Stein 1986), 筋収縮様式に依存したH反射振幅変調 (Romano and Schieppati 1987; Sekiguchi et al. 2003) などが挙げられる. さらに、安静状態の筋においても、対側肢同名筋の高強度等尺性筋収縮によってH反射が減衰することが報告されている (Hortobagyi et al. 2003). このように、随意運動課題によって変調するH反射は、運動制御、臨床神経生理学、応用生理学などの研究分野で脊髄反射回路の興奮性を観察するための指標として利用されている (Zehr 2002).

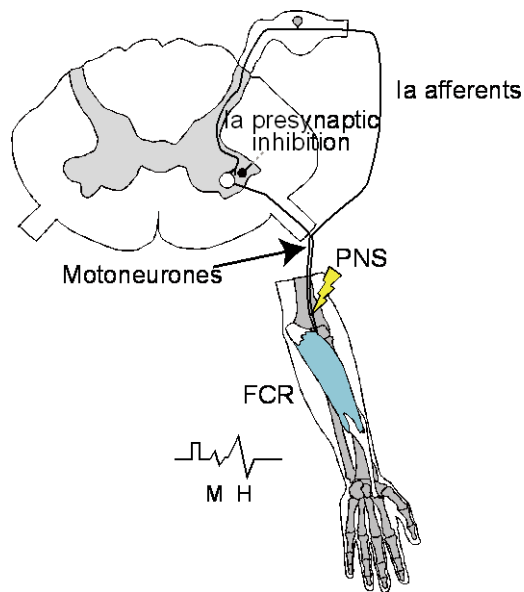


図 2-2. M 波および H 反射の発現経路の模式図

M 波と H 反射は末梢神経電気刺激 (Peripheral nerve stimulation: PNS)によって誘発される。本研究では橈側手根屈筋 (Flexor carpi radialis: FCR) から M 波と H 反射を誘発するために正中神経に対して経皮的電気刺激を与える。本研究の方法では、正中神経電気刺激を与えてから約 5 ms 後に M 波が、約 15 ms 後に H 反射が現れる。

第3節 収縮様式と表面筋電図活動

筋収縮中の発揮筋張力と表面電極によって記録した筋電図 (electromyogram: EMG) 活動量の間には正の相関があることは広く知られている (Farina et al. 2004). このような発揮筋張力と筋電図活動量の間に見られる正の相関は、等尺性収縮だけでなく、短縮性および伸張性筋収縮においても観察されるが、その傾きは筋収縮様式によって異なる。Bigland and Lippold (1954) は下腿三頭筋において 10–50 kg 程度の重りを持ち上げる短縮性筋収縮と重りをおろす伸張性筋収縮では、短縮性筋収縮と比して伸張性筋収縮の方が負荷に対する筋電図活動量が小さくなることを報告した (図 2-3).

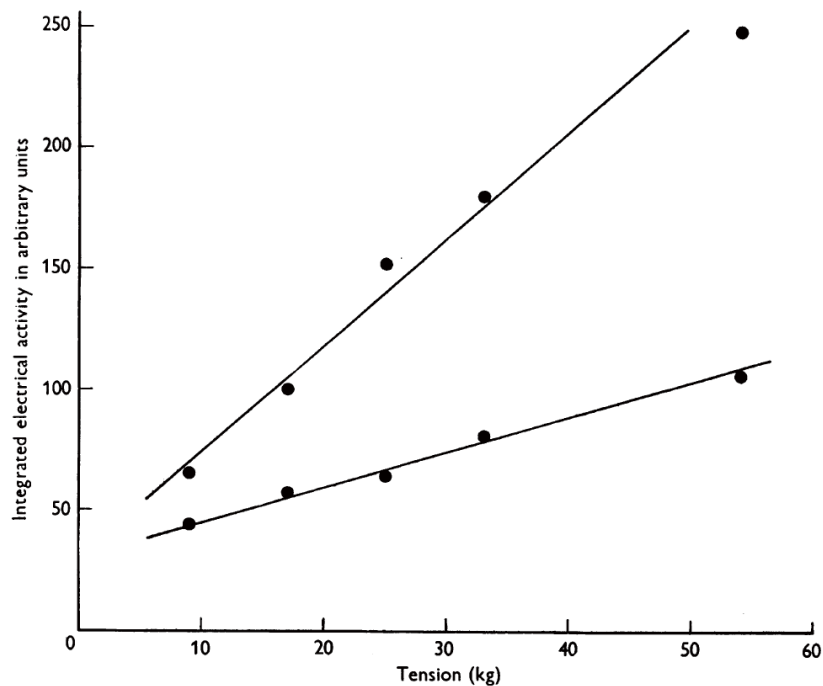


図 2-3. 短縮性および伸張性筋収縮における張力-積分筋電図関係
上側のラインとプロットが短縮性筋収縮の張力-積分筋電図関係を、
下側のラインとプロットが伸張性筋収縮の張力-積分筋電図関係を示す。
(Bigland and Lippold 1954)

このような筋収縮様式に依存した特異的な張力-積分筋電図関係の原因として、同重量の重りを持ち上げる場合は負荷よりも強い筋張力発揮が、重りを下す場合は負荷よりも弱い筋張力発揮が要求されるという、力発揮特性が考えられる。また、伸張性筋収縮の際には、筋のクロスブリッジやその他組織の粘弾性要素が抗負荷要因として貢献する (Roots et al. 2007)。したがって、伸張性筋収縮の達成に対する必要な力発揮特性と周辺組織の粘弾性の利用などによって、筋活動量は短縮性筋収縮よりも伸張性筋収縮の方が小さくなるというメカニズムが考えられる。しかしながら、最大努力の伸張性筋収縮中においても筋電図活動量は短縮性筋収縮中よりも小さくなる (Aagaard et al. 2000)。この現象は運動達成に関与する筋や周辺組織の力学的特性では説明がつかないため、収縮様式に依存した神経制御の存在が示唆される。

第4節 収縮様式と運動単位活動

表面電極で記録される筋電図は、記録電極下に存在する運動単位の活動を反映する (Farina et al. 2004). したがって、表面筋電図は随意運動によって動員された運動単位の数およびそれらの発火頻度を反映したものであると言える。

表面筋電図で確認された収縮様式特性は、運動単位の活動においても観察される。一般的に、等尺性筋収縮中の運動単位の動員に関して、細胞体の小さい運動単位から発火していく (size principle: サイズの原理) ことが知られている (Henneman 1957). しかしながら、運動単位の動員パターンについて、短縮性筋収縮ではサイズの原理に従うが伸張性筋収縮ではサイズの原理から逸脱して高閾値の運動単位が選択的に動員されるという仮説が主張された (Nardone et al. 1989; Howell et al. 1995). そして、伸張性筋収縮中に高閾値運動単位の選択的動員が観察されなかったという報告もある (Garland et al. 1996; Sogaard et al. 1996; Kossev and Christova 1998; Bawa and Jones 1999) ため、筋収縮様式に依存した特異な運動単位動員パターンの存在を決定づけられない状態が続いていた。

一方、表面電極で記録される EMG に影響を与えるもう一つの要因である運動単位の発火頻度について、伸張性筋収縮中は短縮性筋収縮中よりも運動単位の発火頻度が低いことが明らかにされた (Sogaard et al. 1996; Kossev and Christova 1998; Pasquet et al. 2006). さらに、Pasquet et al. (2006) は短縮性筋収縮と伸張性筋収縮において同一の運動単位動員パターンであることを確認しながら短縮性筋収縮よりも伸張性筋収縮の方が運動単位の発火頻度が低いことを報告した (図2-4). また、Enoka (1996) は、伸張性筋収縮中はサイズの原理に従わない運動単位動員パターンがあるかもしれないが、それは運動単位の主な調節戦略ではないと推測している。これらのことから、収縮様式に依存した運動単位の活動特性は、サイズの原理を逸脱するような運動単位の動員パターンによるものではなく、その発火頻度変調によって決定されている可能性が極めて高い

と考えられる。そして、このような筋収縮様式依存の発火頻度変調が現れることは、筋収縮様式に応じた独特の神経制御の存在を示唆するものである。

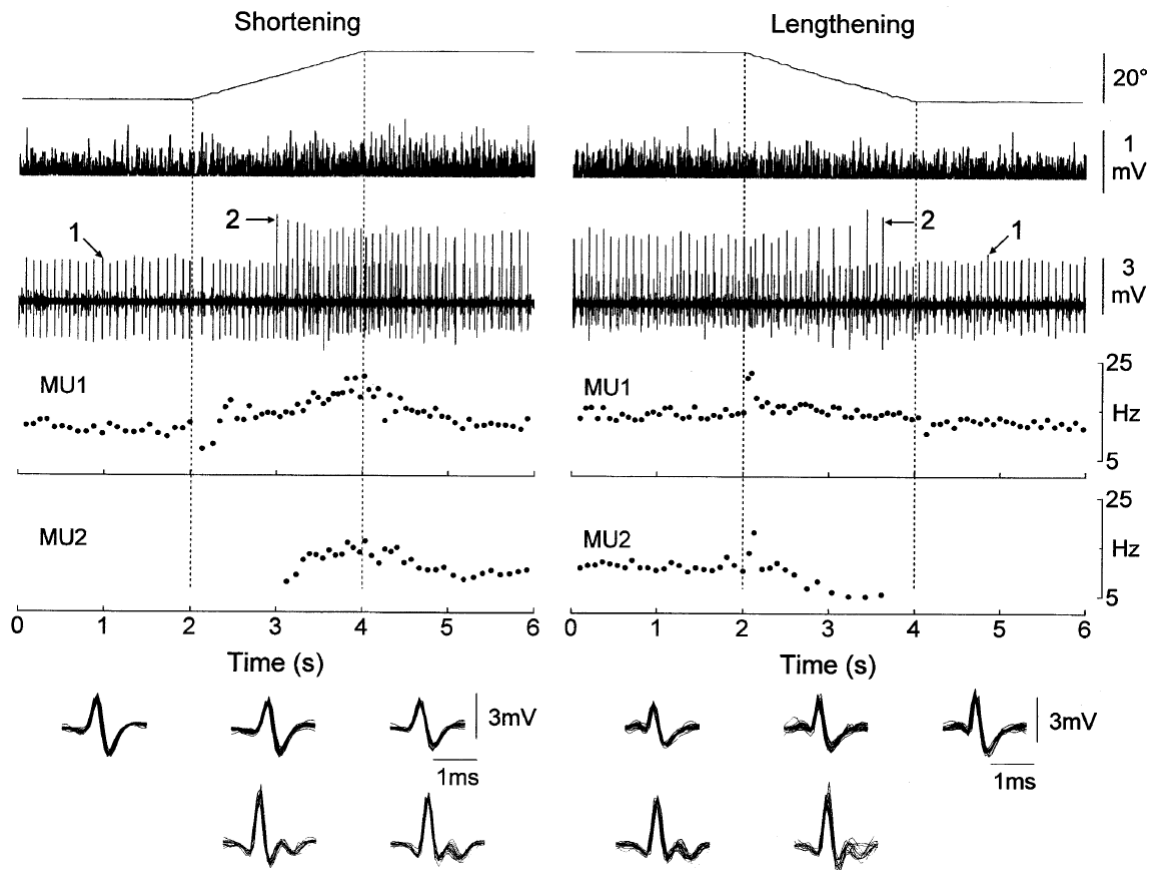


図 2-4. 短縮性および伸張性筋収縮における 2 つの運動単位の動員パターンと発火頻度の変化
 2 つ目の運動単位 (MU2) は、短縮性筋収縮 (shortening) 中は 1 つ目の運動単位 (MU1) よりも遅く発火し始め、伸張性筋収縮 (lengthening) 中は早く活動を休止する。また、運動単位の発火頻度 (特に MU1) は短縮性筋収縮中の方が伸張性筋収縮中よりも高くなる。(Pasquet et al. 2006)

第5節 収縮様式と運動誘発電位

筋の活動は、脊髄の α 運動ニューロンの発火によって決定される。 α 運動ニューロンは脊髄反射回路や皮質脊髄路などに代表される様々な神経経路を介して末梢神経と中枢神経の入力を受けて活動が調節されている。ヒトを対象とする場合、H 反射によって脊髄反射回路の興奮性が、TMS 法による MEP によって皮質脊髄路の興奮性が評価されてきた。

伸張性筋収縮中は短縮性筋収縮中よりも Ia 求心性入力が大きくなる (Burke et al. 1978)。このことから、脊髄反射回路の興奮性は伸張性筋収縮中に増大することが考えられるが、H 反射は伸張性筋収縮中の方が小さい (Romano and Schieppati 1987; Sekiguchi et al. 2003)。したがって、伸張性筋収縮中は α 運動ニューロンプールの興奮性を抑制する修飾がかけられていると考えられている。皮質脊髄路の興奮性に収縮様式依存性があることを最初に報告したのは Abbruzzese et al. (1994) である。彼らは、肘関節を対象として異なる重さの重りを持ち上げる (短縮性筋収縮)、あるいは下ろす (伸張性筋収縮) 際に被検者に TMS を与え、肘関節屈筋群から MEP を誘発した。そして、伸張性筋収縮中における MEP の振幅が短縮性筋収縮中よりも小さくなることを明らかにした。このような筋収縮様式に依存した皮質脊髄路興奮性の変調は、ヒラメ筋においても観察された (Sekiguchi et al. 2003)。そして、肘関節屈筋群やヒラメ筋については、伸張性筋収縮中は MEP-TMS intensity 曲線の傾きや MEP の最大値が短縮性筋収縮中よりも小さくなることが報告された (Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003) (図 2-5, 2-6 を参照)。これらの報告から、収縮様式に依存した収縮筋の皮質脊髄路興奮性変調が存在すること、およびその興奮性修飾は皮質レベルと脊髄レベルで行われていることが示された。

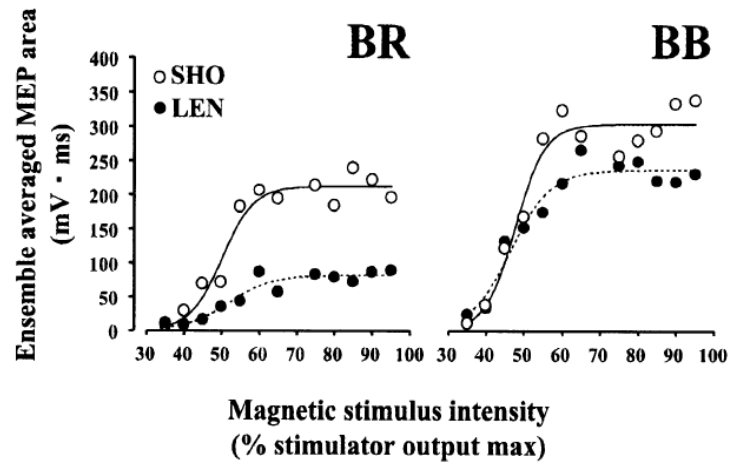


図 2-5. 腕橈骨筋と上腕二頭筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線
 SHO, 短縮性筋収縮; LEN, 伸張性筋収縮; BR, 腕橈骨筋; BB, 上腕二頭筋.
 皮質脊髄路興奮性の利得は伸張性筋収縮の方が短縮性筋収縮中よりも低い。(Sekiguchi et al. 2001)

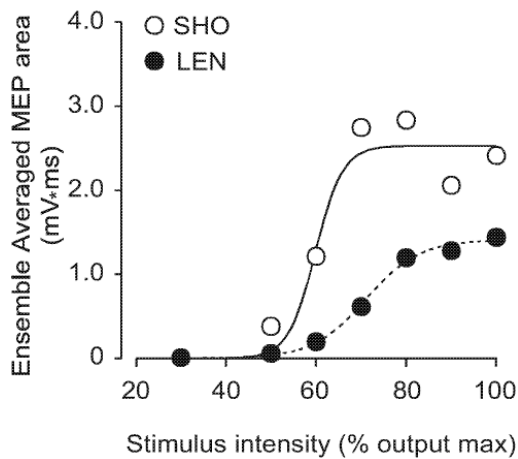


図 2-6. ヒラメ筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線
 SHO, 短縮性筋収縮; LEN, 伸張性筋収縮. 皮質脊髄路興奮性の利得は伸張性筋収縮中の方が短縮性筋収縮中よりも低い.
 (Sekiguchi et al. 2003 を一部改変)

しかしながら, Sekiguchi et al. (2007) は, 第一背側骨間筋においては TMS による伸張性筋収縮中の MEP が短縮性筋収縮中よりも大きくなることを報告した (図 2-7). このことから, 筋収縮様式依存性の皮質脊髄路興奮性変調は被検筋によって異なる可能性が考えられる.

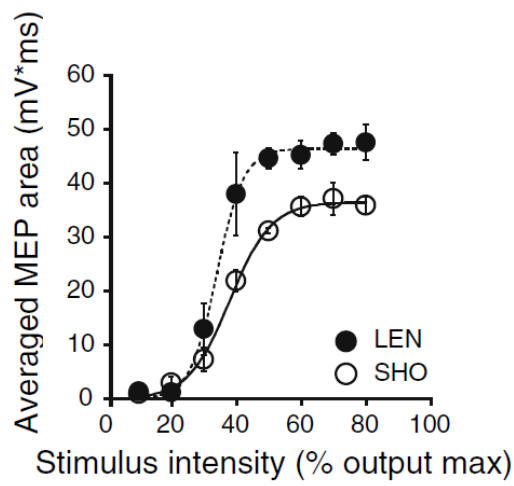


図 2-7. 第一背側骨間筋における短縮性および伸張性筋収縮中の MEP-TMS intensity 曲線

LEN, 伸張性筋収縮; SHO, 短縮性筋収縮. 図 2-5, 6 で示された腕橈骨筋, 上腕二頭筋およびヒラメ筋における筋収縮様式と皮質脊髄路興奮性の利得とは異なり, 伸張性収縮中の利得は短縮性筋収縮中よりも高い. (Sekiguchi et al. 2007 を一部改変)

第6節 片側性筋収縮中における対側同名筋の皮質脊髄路興奮性動態

ヒトが随意的に筋収縮を行う場合、まず随意指令によって一次運動野の神経細胞が興奮する。そして、この興奮が皮質脊髄路を經由して脊髄へ伝わる。この皮質脊髄路は脊髄の介在ニューロンおよび α 運動ニューロンとシナプスを形成するが、その大部分が延髄の錐体を經由する際に交叉して対側の脊髄を下行する (宇川 1995)。つまり、筋を随意的に収縮させるときは対側の皮質からの神経指令を強く受けることになる。しかしながら、近年、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) 法によって、片側性の筋収縮中は対側大脳半球の一次運動野だけでなく同側一次運動野の血流量が増加している明らかにされた (Dai et al. 2001; van Duinen et al. 2008)。これらの fMRI を用いた研究成果は、片側性の随意筋収縮に主導的に参画しないと考えられる同側一次運動野の興奮性が変化している可能性を示唆するものであった。そして、片側性筋収縮中の安静対側同名筋から誘発された MEP も安静状態より大きくなることが数多く報告された (Stedman et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009) (神経回路については図 2-8 を参照のこと)。加えて、Hortobagyi et al. (2003) は、片側性筋収縮中は安静対側同名筋の H 反射が増大しないだけでなく、 α 運動ニューロンの興奮性のみを反映すると考えられている頸延髄部の電気刺激による運動誘発電位 (Taylor and Gandevia 2004) も変化しないことを報告した。したがって、安静時と比べた場合、片側性筋収縮中は対側だけでなく同側の一次運動野の活動が活発になり、皮質脊髄路の興奮性が増大すると考えられる。

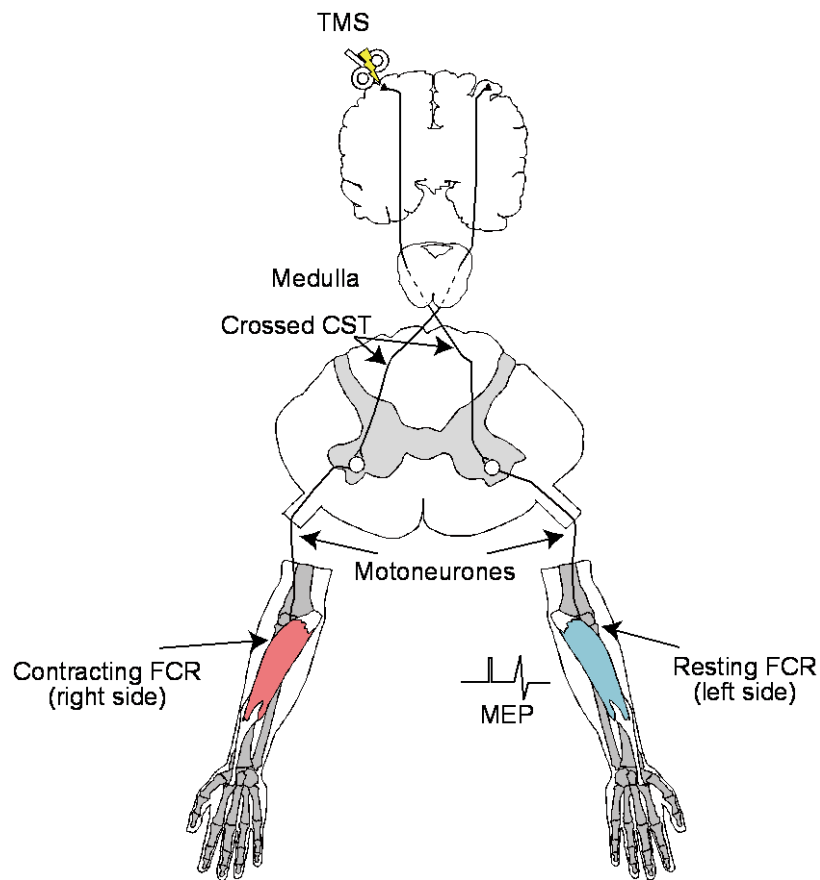


図 2-8. 片側性筋収縮中の安静対側同名筋における運動誘発電位の発現経路の模式図
 CST, corticospinal tract. 本研究では右側橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis: FCR) を収縮筋とし、右側一次運動野に経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を与えることで安静対側同名筋である左 FCR から運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を誘発した。

安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性増大を引き起こすメカニズムはまだ明らかにされていないが、少なくとも2つの入力による興奮性修飾が考えられる。1つ目は、対側一次運動野からの脳梁を介したニューロンによる興奮性修飾 (interhemispheric interaction) である。この興奮性修飾には抑制性 (interhemispheric interaction: IHI) (Ferber et al. 1992; Daskalakis et al. 2002) と促進性 (interhemispheric facilitation: IHF) がある (Hanajima et al. 2001)。これらのうち、IHF については不明な点が多いが、片側性の筋収縮や末梢からの求心性入力によって IHI が増大することが報告されている (Ferber et al. 1992; Hamzei et al. 2002; Talelli et al. 2008; Vercauteren et al. 2008)。この IHI は、対側大脳半球の短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition: SICI) の働きを減弱する (Daskalakis et al. 2002; Perez and Cohen 2008, 図 2-9 を参照) ため、IHI の増大によって対側一次運動野の興奮性増大が起こる可能性がある。2つ目は、一次運動野よりも高位中枢から左右の一次運動野に対する両側性の入力による興奮性修飾である (Zijdewind et al. 2006)。これまでのところ、高次中枢の共通入力経路の一つとして、背側運動前野から両側一次運動野への抑制性および促進性入力があることが数多く報告されている (Gerschlagler et al. 2001; Munchau et al. 2002; Mochizuki et al. 2004; Baumer et al. 2006; Koch et al. 2006)。

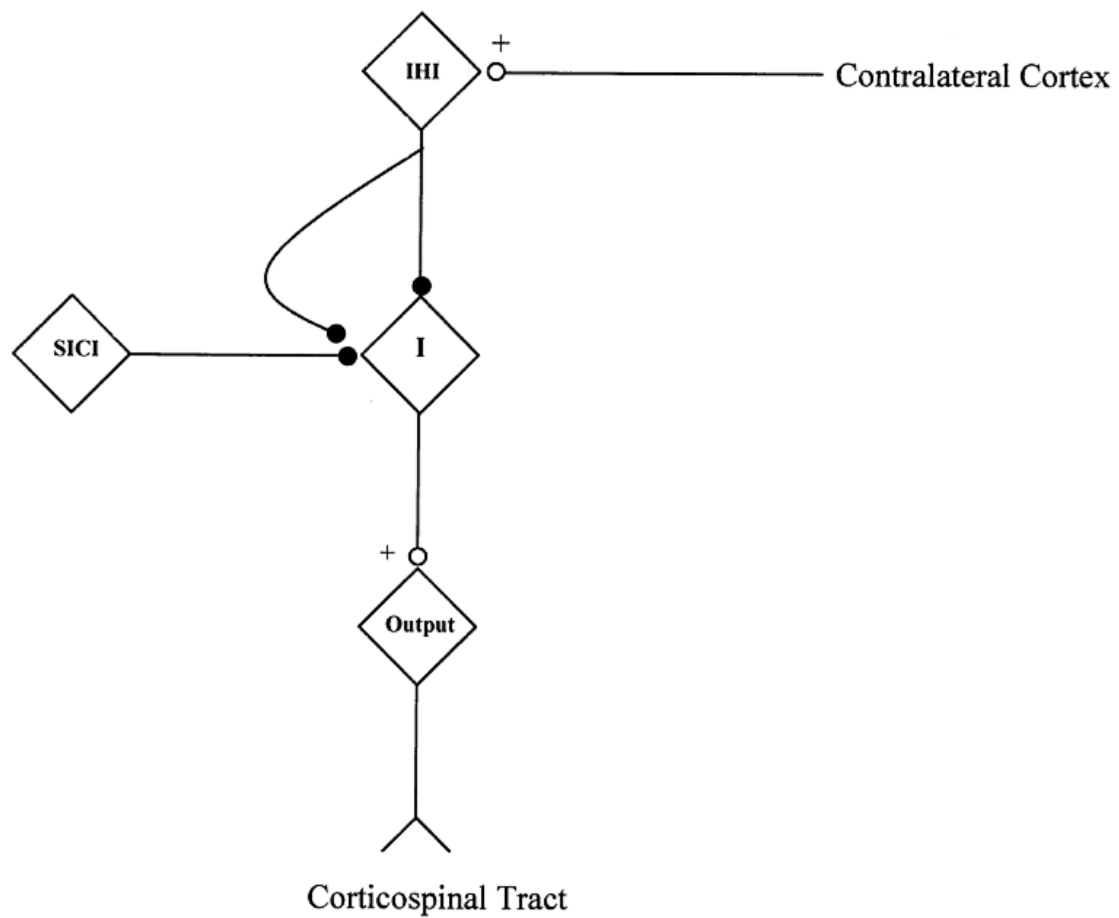


図 2-9. 半球間抑制と短間隔皮質内抑制の相互作用の模式図

一次運動野の錐体路細胞 (output) に興奮性入力を与える介在ニューロン (interneuron: I) に対して、短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition: SICI) は抑制性入力を与えるが、半球間抑制 (interhemispheric inhibition: IHI) の入力によってその経路が抑制 (脱抑制) されることが明らかになっている。(Daskalakis et al. 2002 を一部改変)

片側性筋収縮中の安静対側同名筋の MEP は収縮強度に依存して増大していく (Stedman et al. 1998; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009) (図 2-10 参照). また, 最近になって収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髓路興奮性増大に正の相関がみられることが報告された (Perez and Cohen 2009). これらのことから, 片側性筋収縮中は左右の一次運動野から発する皮質脊髓路に対称的な興奮性修飾が行われていると考えられる. したがって, 前節で説明した収縮筋の皮質脊髓路興奮性変調における収縮様式依存性が安静対側同名筋の皮質脊髓路興奮性においてもみられる可能性がある. しかしながら, この点については現在までのところ明らかにされておらず, 検討の余地が残るところである.

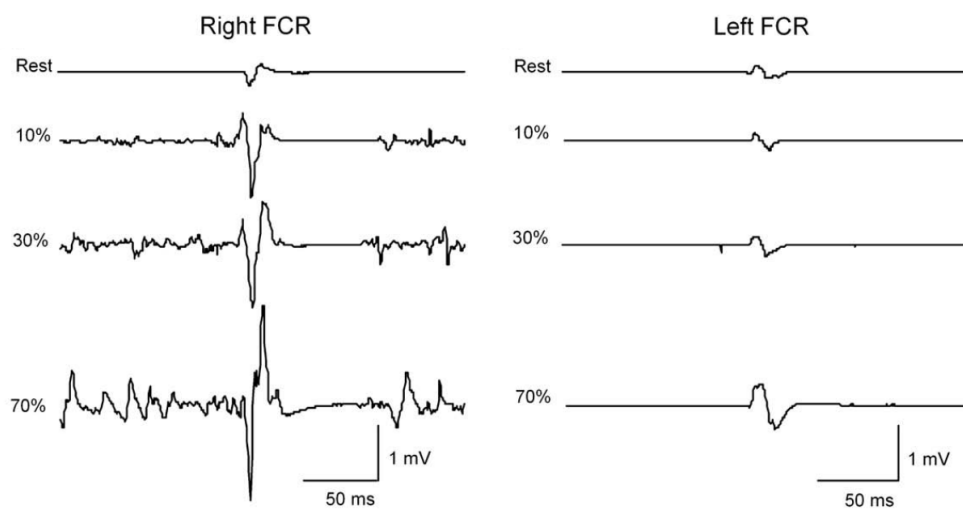


図 2-10. 等尺性の片側性筋収縮における収縮筋と安静対側同名筋の運動誘発電位. FCR, 橈側手根屈筋. 収縮強度が上がると収縮筋 (right FCR) と安静対側同名筋 (left FCR)の運動誘発電位が増大する. (Perez and Cohen 2009)

第3章 片側性筋収縮中における橈側手根屈筋の 皮質脊髄路興奮性動態

第1節 目的

ヒトの筋における収縮様式には、筋長の短縮を伴う短縮性筋収縮、筋張力を発揮しながらも外力によって筋が伸張される伸張性筋収縮、および筋長の変化を伴わない等尺性収縮がある。そして、異なる様式の筋収縮を行う際は、収縮中の筋における皮質脊髄路の興奮性が収縮様式に依存して変化する。しかしながら、その変化の傾向は筋によって異なることが報告されている (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003; Sekiguchi et al. 2007)。

これまでのところ、本研究の被検筋である橈側手根屈筋の筋収縮様式に依存した皮質脊髄路興奮性変化に関する報告はない。つまり、橈側手根屈筋で異なる様式の筋収縮を行う場合、皮質脊髄路興奮性は腕橈骨筋とヒラメ筋の様に伸張性筋収縮中の皮質脊髄路の興奮性が他の筋収縮中よりも低くなる (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003) のか、あるいは第一背側骨間筋のように伸張性筋収縮中に大きくなる (Sekiguchi et al. 2007) のかは不明ということである。したがって、橈側手根屈筋を対象として収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性の収縮様式依存性を比較する場合は、収縮筋における筋収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変化を独自に調べる必要がある。

これらのことから、本章の目的は、橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性が筋収縮様式に依存してどのように変化するかを明らかにすることとした。したがって、本章では図 2-1 で示した系における皮質脊髄路興奮性を検討した。

Sekiguchi et al. (2001) が指摘するように、皮質脊髄路の興奮性を調べる場合は MEP-TMS intensity 曲線を得ることが望ましい。しかしながら、本研究では三段階の収縮強度を設定して収縮強度依存の皮質脊髄路興奮性変化も併せて検討するため、すべての実験条件において MEP-TMS intensity 曲線を得るには被検者に与える磁気刺激回数が日本国内における磁気刺激の標準的な上限である 300 回 (木村, 1993) を大きく超え

てしまう。そのため、今回は最大 MEP の半分程度の大きさの MEP を誘発できる活動時運動閾値の 1.3 倍となる刺激強度 (Han et al. 2001) のみを用い、それによって誘発される MEP の振幅値変化によって皮質脊髄路の興奮性を評価した。

第2節 方法

被検者

被検者は、左右の手関節に怪我や神経学的疾患歴のない健康な成人男性 9 名 (年齢: mean \pm SD = 25.7 \pm 3.9 yrs) であった. Edinburgh Handedness Inventory with a median laterality quotient of 1.00 (Oldfield 1971) によって利き手を調べた結果, すべての被検者は右利きと判定された (Score: mean \pm SD = 0.9 \pm 0.1) .

ヘルシンキ宣言に基づき, すべての被検者に対して実験前に本研究の目的とその方法を十分に説明し, 自主的に実験に参加する旨の同意を得た. なお, 本実験は国立障害者リハビリテーションセンター倫理委員会および早稲田大学“人を対象とする研究に関する倫理委員会”によって実施の承認を受けた.

実験設定

被検者は快適な姿勢で肘掛け椅子に座った. 右側 (収縮側) の手部は解剖学的基準位で実験装置に置き, 手関節掌—背屈動作に伴う不要な動作による影響を抑えるために右前腕部をスポンジラバーで覆われた金具を用いて固定した (図 3-1). 右側の母指は矢状面方向上向きで, かつ全指を伸ばした状態であった (図 3-1). 左側 (安静側) の前腕部は手のひらを上に向けた姿勢で肘掛けに置き, 2 本の伸縮性バンドを用いて肘掛けに固定した. 被検者に右手関節の位置に関する視覚フィードバックを与えるためにオシロスコープを被検者の前方に設置した. 右手関節掌屈方向に対して抵抗が生じるように滑車を介して重りをかけ (図 3-1), 重りを持ち上げることで短縮性筋収縮を, 重りをおろすことで伸張性筋収縮を行わせた.

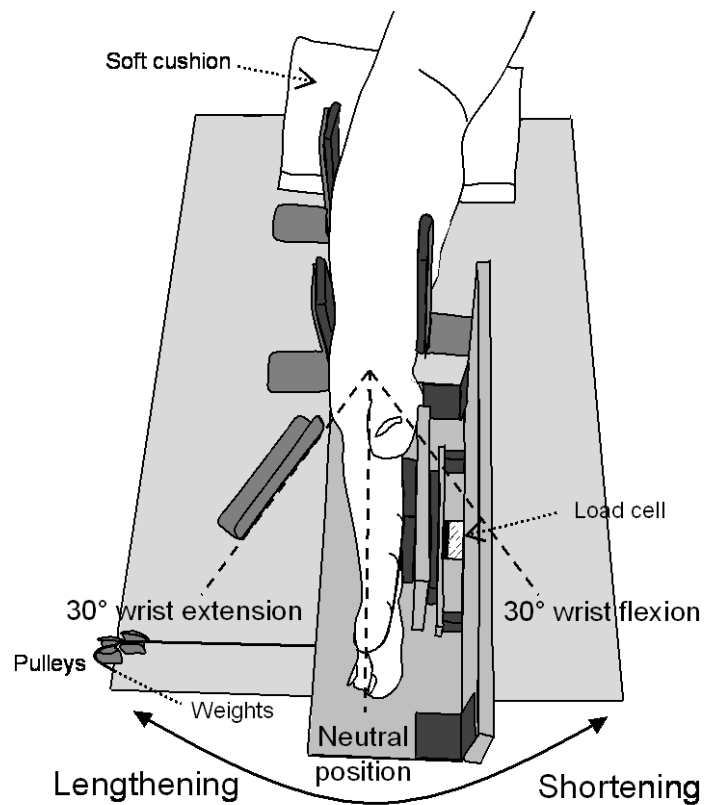


図 3-1. 実験のセットアップ図

被検者は右手関節屈筋群で短縮性 (SHO), 伸張性 (LEN), および等尺性筋収縮 (ISO) を行うように指示された. SHO の動作範囲は 30° 伸展位から 30° 屈曲位であり, LEN の動作範囲は 30° 屈曲位から 30° 伸展位までであった. ISO として, 重りに抗しながら右手関節を基準位 (neutral position) で維持させた.

発揮張力, 筋電図および手関節角度の記録

発揮張力を記録するために, 荷重センサ (LMA-A-500N, Kyowa, Japan) を実験装置に取り付けた (図 3-1) . 被検者は, 荷重センサが埋め込まれた面を右側中手指節関節で触れるように指示された. 張力信号は 30 Hz のローパスフィルタをかけた後に増幅した (DPM-711B, Kyowa, Japan).

筋電図 (electromyogram: EMG) は双極の表面電極 (銀/塩化銀, 直径: 7 mm, 電極中心間距離: 15 mm) を用いて右橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis: FCR) と右橈側手根伸筋 (extensor carpi radialis: ECR) の筋腹から導出した. 表面電極貼りつけ部位の皮膚表面をアルコール面で入念に清拭し, 生体用サンドペーパーを用いて皮膚表面の抵抗を十分に落とした. EMG 信号は 5–3000 Hz のバンドパスフィルタをかけた後, 増幅した (BIOTOP, 6R12, NEC, Japan).

右手関節位置は, 回転軸が掌—背屈軸に一致するように取り付けられたロータリーエンコーダ (OEZ, 092M, NEMIKON, Japan) によって測定した.

張力, EMG および手関節角度は A/D 変換機 (WE7052, Yokogawa, Japan) を用いて 5000 Hz でパーソナルコンピュータのハードディスクに記録した.

運動課題

短縮性筋収縮

短縮性筋収縮 (shortening contraction: SHO) における右手関節の動作範囲は, 30° 伸展位から 30° 屈曲位までであった(図 3-1). SHO として, 被検者に右手関節屈筋群を動員して 30° 伸展位から 60° の掌屈動作を行わせた. 被検者の前方にオシロスコープを設置し, 一定速度で上下するターゲットライン (9.6° / s) と右手関節位置の視覚フィードバックを与え, 極力一定速度で SHO を行うように指示した.

伸張性筋収縮

伸張性筋収縮 (lengthening contraction: LEN) の右手関節動作範囲は 30° 伸展位から 30° 屈曲位までであった(図 3-1). LEN として, 被検者に右手関節屈筋群を用いて, 30° 屈曲位から 60° の動作範囲において重りによる負荷に対して抵抗させた. SHO 課題と同様, 被検者が一定速度で LEN 課題を行えるように, 被検者の前方に設置されたオシロスコープを用いてターゲットライン (9.6° / s) と右手関節位置の視覚フィードバックを与えた.

等尺性筋収縮

等尺性筋収縮 (isometric contraction: ISO) として, おもりによって右手関節に生じた負荷に抗いながら手関節角度を 0° (neutral position, 図 3-1 を参照) に保たせた. その際, 被検者が関節角度を一定に保てるように, オシロスコープに定常幅のターゲットラインを表示し, 右手関節角度を合わせさせた.

収縮強度を定めるために, 運動課題に先立って基準位における最大等尺性筋収縮張力(maximal voluntary isometric contraction force: MVIC) を測定した. 各収縮様式における収縮強度が同一の相対張力レベル (10, 20 および 30% MVIC) となるように, 筋収縮様式間で重りを調節した. 発揮張力は実験者のみが確認した. すべての運動課題中, 左前腕を安静状態に保つよう被検者に指示した. 被検者に各収縮強度における 3 種類の運動課題を十分に練習させてから測定を開始した. 発揮張力の許容範囲は, 規定された収縮強度の $\pm 3\%$ MVIC 以内とした.

経頭蓋磁気刺激

収縮中の右 FCR から運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を生じさせるために, 磁気刺激装置 (Magstim 200, Magstim Co., Whitland, UK) と直径 70 mm の 8 字型刺激

コイル (Magstim Double 70 mm stimulating coil, 9925-00, 最大磁束密度: 2.2 Tesla) を用いて経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を運動肢と対側の一次運動野 (左一次運動野) に与えた (図 2-1 を参照). 刺激コイルのハンドルは, 刺激半球に対して後方かつ正中矢上線から時計回りに 45 度回転させた位置に保った. 刺激コイルは, 安静状態において磁気刺激装置の最大出力に対する 50–60% の刺激強度で右 FCR から最も大きな MEP が発生する位置に定めた. 収縮筋に対する活動時運動閾値の刺激強度は, 10% MVIC の ISO 中に右 FCR から MEP を誘発できる刺激強度から徐々に下げていき, 明確な MEP が確認できない刺激強度とした (Han et al. 2001). TMS は 7 秒以上の刺激間隔を持って与えた.

経皮的正中神経電気刺激

正中神経に対する 1 ms 間の経皮的電気刺激は, 電気刺激装置 (SEN-3201, Nihon Kohden, Japan) に接続されたアイソレータ (SS-104J, Nihon Kohden, Japan) を介して与えられた. 刺激電極 (電極間距離: 3 cm) を上腕レベルに置き, 最大 M 波 (maximal M-wave: M-max) を誘発できる位置に当てた. 電気刺激間隔は 7 秒以上であった.

実験プロトコル

被検者は発揮張力が 10, 20 および 30% MVIC となる条件で SHO, LEN, および ISO を行った. 各運動課題中において手関節角度が 0° の時に活動時運動閾値の 1.3 倍の TMS を左一次運動野に与え, 右 FCR から MEP を 10 回誘発し記録した. 9 種類の MEP 記録条件 (3 × 3: 収縮様式 × 収縮強度) はブロックランダムに行われた. すべての条件における MEP を記録した後, M-max を右 FCR から 5 回記録した.

データ解析および統計処理

発揮張力は TMS の直前 20 ms 区間の平均値で評価した。各運動課題中の背景筋電図活動 (background EMG activity: BGA) は、それぞれの被検筋の EMG から直流成分を除いた後に全波整流し、TMS を与える直前 20 ms の EMG の平均値によって評価した。発揮張力と BGA は、それぞれの MVIC の値で標準化した (% of MVIC)。角速度は、右手関節位置のデータを 5000 Hz から 100 Hz にダウンサンプリングし、TMS を与える直前 100 ms 区間について評価した。MEP は、その振幅値を求め M-max によって標準化した (% of M-max)。

発揮張力、各被検筋の BGA、および MEP について、繰り返しのある二元配置分散分析 (3 × 3: 収縮様式; SHO, LEN, and ISO × 収縮強度; 10, 20, and 30% MVIC) を用いて有意差を検定した。Mauchly の球面性検定によって各データの分散に球面性が仮定できない場合は Greenhouse and Geisser の方法によって自由度を調節した。ANOVA が有意差を検出した場合のみ、Bonferroni の多重比較法を用いて下位検定を行った。すべての統計検定における有意水準は $P < 0.05$ とした。すべてのデータは平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD) で表した。

第3節 結果

発揮張力, EMG および手関節角速度

20% MVIC の収縮強度における各運動課題中の右手関節位置, 発揮張力および右 FCR, と ECR の EMG の典型例を図 3-2 に示す.

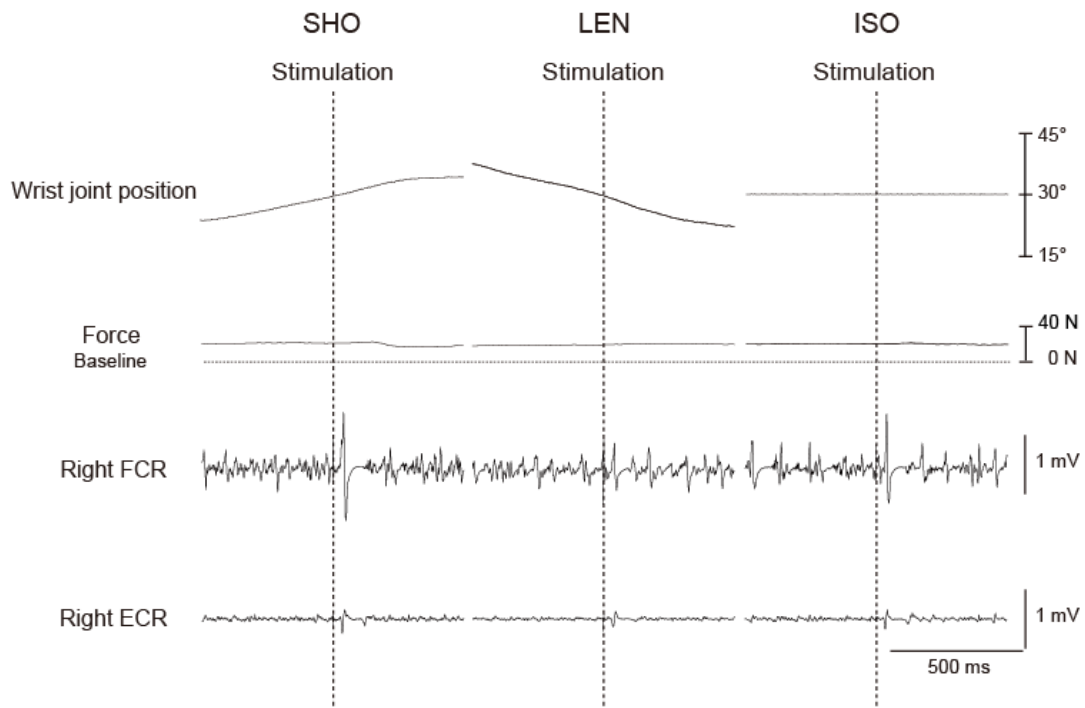


図 3-2. 各運動課題中の手関節位置, 発揮張力および筋電図の典型例

SHO, 短縮性筋収縮; LEN; 伸張性筋収縮; ISO; 等尺性筋収縮; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. 上から順に, 手関節位置, 発揮張力, 右 FCR の筋電図, そして右 ECR の筋電図を示している. 垂直線 (点線) は経頭蓋磁気刺激が与えられた時点を表す.

表 3 は全被検者の発揮張力、右 FCR と ECR の BGA および右手関節角速度の平均値と標準偏差を示している。

表 3. 発揮張力、右側橈側手根屈筋と右側等手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度

Variable	Target force level (%MVIC)									
		10			20			30		
		SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO
Force (%MVIC)	Mean	10.0	9.9	10.3	19.5††	19.5††	19.7††	29.0††	29.3††	29.2††
	±SD	0.9	0.9	0.9	0.9	0.6	1.2	0.9	0.9	1.2
Right FCR (%MVIC)	Mean	6.5	6.5	9.3§	11.7	10.6††	16.2††	16.9††	17.0†	23.9†*
	±SD	2.2	3.0	3.6	5.9	3.0	5.8	5.6	6.8	7.8
Right ECR (%MVIC)	Mean	1.5	1.2	1.7	1.9	2.0††	2.6†	3.0	3.0†	4.0†
	±SD	0.9	0.6	0.7	0.7	0.6	1.2	1.4	1.2	1.4
Angular velocity (deg / s)	Mean	13.5	15.9	0.0	12.7	16.3	0.1	12.4	17.2	0.1
	±SD	2.0	4.5	0.1	2.7	5.1	0.2	3.3	8.3	0.2

SHO, 短縮性収縮; LEN, 伸張性収縮; ISO, 等尺性収縮, MVIC, maximal voluntary isometric contraction; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. †, ††; 同一収縮様式において, 1 段階低い収縮強度のデータよりも有意に高い (それぞれ $P < 0.05, 0.01$). §; 同一の収縮強度において短縮性収縮の背景筋電図活動 (background electromyographic activity: BGA) よりも有意に高い ($P < 0.01$). *; 同一の収縮強度において伸張性筋収縮の BGA よりも有意に高い ($P < 0.05$).

発揮張力について分散分析は有意な交互作用を検出しなかった ($F_{(4, 32)} = 0.84, P > 0.5$)。有意差な主効果は収縮強度において認められた ($F_{(2, 16)} = 3318.0, P < 0.01$) が、収縮様式には認められなかった ($F_{(2, 16)} = 0.54, P > 0.5$)。各筋収縮様式において、発揮張力は収縮強度が高まるにつれて段階的に増大した (表 3, それぞれ $P < 0.01$)。

右 FCR の BGA において有意な交互作用は検出されなかった ($F_{(4, 32)} = 1.02, P > 0.4$) が、主効果は収縮強度 ($F_{(2, 16)} = 62.9, P < 0.01$) と収縮様式 ($F_{(2, 16)} = 9.55, P < 0.01$) において有意差が認められた。各筋収縮様式における右 FCR の BGA は下位の収縮強度よりも有意に大きかった (表 3 参照)。ISO 中の右 FCR の BGA は、10% MVIC の収縮強度において SHO 中よりも大きく ($P < 0.05$)、20% MVIC の収縮強度では LEN よりも大きかった ($P < 0.05$)。

分散分析の結果、右 ECR の BGA については有意な交互作用は検出されなかった ($F_{(4, 32)} = 1.76, P > 0.1$)。有意な主効果は、収縮強度 ($F_{(1.15, 9.23)} = 72.9, P < 0.01$) と収縮様式 ($F_{(2, 16)} = 5.03, P < 0.05$) とともに認められた。各運動課題中の右 ECR における BGA は低い発揮張力条件よりも有意に大きかった (表 3 参照)。右 ECR の背景筋電図活動は右 FCR と比べて相対的にかなり低かったことから、被検者は右手関節屈筋群によって運動課題を行っていたと考えられる。

SHO と LEN 中の角速度に関して、繰り返しのある二元配置分散分析 (2×3 : SHO and LEN \times 収縮強度) は有意な交互作用および主効果を検出しなかった (交互作用: $F_{(2, 16)} = 0.67, P > 0.5$, 運動課題: $F_{(1, 8)} = 4.18, P > 0.05$, 発揮張力条件: $F_{(1, 8)} = 0.056, P > 0.9$)。

右 FCR の MEP

図 3-3 に右 FCR の MEP のアンサンブル平均波形の典型例 (A) とグループデータ (B) を示す。

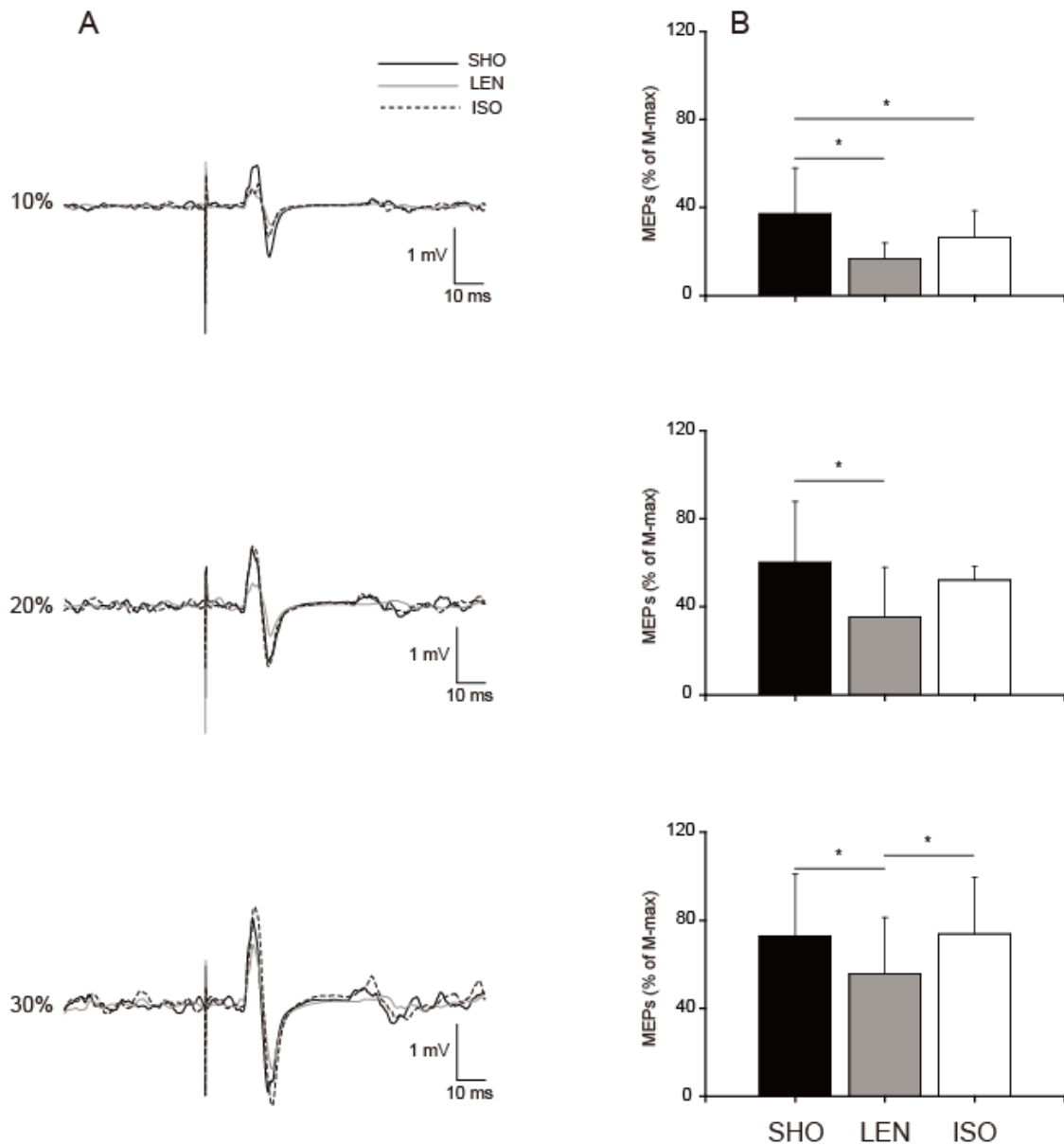


図 3-3 右 FCR の MEP のアンサンブル平均波形の典型例とグループデータ

A, アンサンブル平均波形の代表例; B, グループデータ. 短縮性筋収縮 (SHO), 黒色; 伸張性筋収縮 (LEN), 灰色; 等尺性筋収縮 (ISO). *; 各収縮強度の収縮様式間に有意差が認められた ($P < 0.05$) ことを示す。

各収縮強度の LEN 中において、MEP の振幅は SHO と ISO よりも顕著に小さかった。MEP のグループデータについて分散分析は有意な交互作用を検出しなかった ($F_{(4, 32)} = 1.32, P > 0.2$) が、収縮様式と収縮強度に有意な主効果を検出した ($F_{(2, 16)} = 10.0, F_{(2, 16)} = 33.4$, 両者とも $P < 0.01$)。10% MVIC の収縮強度において、SHO 中の右 FCR の MEP ($37.1 \pm 20.7\%$ of M-max) は LEN 中と ISO 中よりも有意に大きかった (LEN: $16.9 \pm 7.0\%$ of M-max, ISO: $26.5 \pm 12.1\%$ of M-max, 両者とも $P < 0.05$)。20% および 30% MVIC 収縮強度では、SHO 中の MEP は LEN 中よりも有意に大きかった (20%: 60.2 ± 27.6 vs. $35.2 \pm 22.7\%$ of M-max, 30% MVIC: 72.8 ± 28.2 vs. $55.7 \pm 25.5\%$ of M-max, 両者とも $P < 0.05$)。すべての筋収縮様式において右 FCR の MEP は筋収縮強度に依存して大きくなっていった。

第4節 考察

本研究の目的は、橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性が収縮様式に依存してどのように変化するかを明らかにすることであった。そして、本実験の結果は伸張性筋収縮中の橈側手根屈筋における皮質脊髄路興奮性は短縮性および等尺性筋収縮よりも低くなることを示した。この収縮様式に依存した皮質脊髄路興奮性変調の関係性は 10–30% MVIC の収縮強度の範囲において保たれていた。

他筋を対象とした先行研究との比較

本実験では異なる様式の筋収縮中において右手部掌側に発生する力が同程度になる様に重りを調節した。また、LEN 中の BGA は SHO 中と同程度であった。それにも関わらず、MEP は LEN 中に最も低くなった。この実験結果は、Sekiguchi et al (2007) が報告した第一背側骨間筋で観察された関係性ではなく、腕橈骨筋 (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001) やヒラメ筋 (Sekiguchi et al. 2003) で観られた様な LEN に最も低くなるという関係性であった。したがって、橈側手根屈筋における筋収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変調は、Abbruzzese et al. (1994), Sekiguchi et al. (2001), および Sekiguchi et al. (2003) が報告した腕橈骨筋とヒラメ筋の関係性に一致するものであると考える。

皮質脊髄路興奮性変調に関与する神経制御機序

皮質脊髄路の興奮性は皮質レベルと脊髄レベルの興奮性によって決定される。したがって、皮質脊髄路の興奮性を修飾した神経レベルについて言及する場合は、脊髄レベルの興奮性を反映すると考えられる経頭蓋電気刺激 (transcranial electric stimulation: TES) によって生じる MEP (Rothwell et al. 1991), あるいは H 反射 (Wu et al. 2000; Zehr 2002) の変化を併せて検討する必要がある。

Abbruzzese et al. (1994) は、TMS と TES によって生じる MEP の両者が LEN 中におい

て SHO 中と ISO 中よりも低いことから、収縮様式依存の皮質脊髄路変調は脊髄レベルで修飾されていると主張した。一方, Sekiguchi et al. (2003) は, LEN 中は H 反射が SHO 中よりも低いが, MEP-TMS intensity 曲線における最大値も LEN 中に低いことから, 皮質脊髄路は脊髄レベルだけでなく皮質レベルでも修飾されていると主張した。これらの先行研究から, 筋収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変調は皮質レベルと脊髄レベルの両方において修飾を受けると考えることができる。本実験の目的は, 橈側手根屈筋における収縮様式依存の皮質脊髄路の興奮性変調を確認するのみであったため, その機序について検討するための補足実験を行っていない。しかしながら, 収縮様式と MEP 振幅値の関係性は Abbruzzese et al. (1994) と Sekiguchi et al. (2003) の報告と同傾向であったことから, 橈側手根屈筋における皮質脊髄路も皮質レベルと脊髄レベルの両部位において興奮性修飾を受けていたと推察される。

第5節 まとめ

本研究は、収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変調は被検筋によってそのパターンが異なるという先行研究を受け、これまでに報告されていない橈側手根屈筋における収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変調を確認することを目的とした。そして、橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性は伸張性筋収縮中において短縮性および等尺性筋収縮中よりも低いことを明らかにした。

第4章 片側性筋収縮中における安静対側同名筋の 皮質脊髓路興奮性動態

第1節 目的

近年、ヒトの片側性筋収縮中は運動肢に対して対側の一次運動野 (primary motor cortex: M1) だけでなく同側の M1 の活動が増大することが機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた研究によって明らかにされた (Dai et al. 2001; van Duinen et al. 2008). さらに、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 法を用いた研究によって、片側性筋収縮中は、収縮筋における皮質脊髄路の興奮性が増大する (Rothwell et al. 1991; Taylor et al. 1997; Martin et al. 2006) だけでなく対側肢における安静状態の同名筋における皮質脊髄路の興奮性が増大することが数多く報告されている (Hess et al. 1986; Chiappa et al. 1991; Stedman et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009). そして、このような安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は、片側性筋収縮の収縮強度の増加に伴って増大し (Stedman et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009), 収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性増大には正の相関が観られることが報告されている (Stinear et al. 2001; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009). これらの報告は、左右の M1 における皮質脊髄路の興奮性変化には関連性があること、そして、左右 M1 の皮質脊髄路興奮性に対する修飾には対称性がある可能性を示唆するものである。したがって、収縮筋の皮質脊髄路興奮性変化にみられる収縮様式依存性 (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003; Sekiguchi et al. 2007) が、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性においてもみられる可能性がある。よって、本研究の目的は、橈側手根屈筋の片側性筋収縮中において安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性に収縮様式依存性が観察されるかどうかを検討することとした。

筆者は、第3章において、橈側手根屈筋の皮質脊髄路は腕橈骨筋やヒラメ筋と同様に伸張性筋収縮中において短縮性筋収縮や等尺性筋収縮よりも興奮性が低いことが明ら

かにした。左右の皮質脊髄路に対する興奮性修飾には対称性がみられる (Perez and Cohen 2009) ため、本章は片側性筋収縮による安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性増大は伸張性筋収縮中において最も低いという作業仮説を検討する。本章で検討される神経回路は、図 2-8 で示される系である。

皮質脊髄路の興奮性は MEP-TMS intensity 曲線から推定されるパラメータによって評価することが望ましい (Sekiguchi et al. 2001) が、前章と同様、各収縮様式において3段階の収縮強度を設定する為、被検者に与える磁気刺激回数がゆうに300回を超えてしまう。したがって、本実験では被検者に与える身体的・精神的苦痛を最小限に抑えるために片側性筋収縮時の安静対側同名筋に促通効果を観察できる最小刺激強度である安静時運動閾値の1.3倍の刺激強度 (Muellbacher et al. 2000) を用いた。

第2節 方法

被検者

被検者は、左右の手関節に怪我や神経学的疾患歴のない健康な成人男性 10 名 (年齢: $\text{mean} \pm \text{SD} = 25.8 \pm 3.6$) であった。第 3 章と同様の方法で被検者の利き手を調べた結果、すべての被検者は右利きであった (Score: $\text{mean} \pm \text{SD} = 0.9 \pm 0.1$)。本実験に参加した被検者のうち、9 名は第 3 章の実験にも参加した。実験に先立ってすべての被検者に研究の目的と方法を十分に説明し、自主的に実験に参加する旨の同意を得た。なお、本実験はヘルシンキ宣言に基づいたものであり、国立障害者リハビリテーションセンター倫理委員会および早稲田大学“人を対象とする研究に関する倫理委員会”によって実施を承認された。

実験設定

第 3 章の実験と同一の設定を使用した (図 3-1)。

発揮張力、筋電図および手関節角度の記録

発揮張力と右側手関節角度の記録方法は第 3 章の実験と同一であったが、本実験では両側の橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis: FCR) と橈側手根伸筋 (extensor carpi radialis: ECR) から筋電図 (electromyogram: EMG) を導出し記録した。

運動課題

短縮性筋収縮 (shortening contraction: SHO)、伸張性筋収縮 (lengthening contraction: LEN) および等尺性筋収縮 (isometric contraction: ISO) は第 3 章の実験と同じ定義で行った (図 3-1 参照)。また、第 3 章の実験と同じく、各収縮様式における収縮強度は基準位における最大等尺性筋収縮張力 (maximal voluntary isometric contraction force: MVIC)

の 10, 20 および 30% となるように重りを調節した。発揮張力の許容範囲は規定された収縮強度の $\pm 3\%$ MVIC 以内とした。

経頭蓋磁気刺激

磁気刺激装置および刺激コイルは第 3 章の実験と同じものを使用した。本実験では安静状態の左 FCR から MEP を発生させるために、右一次運動野に経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を与えた。安静時運動閾値は、連続する 10 回の刺激において $50 \mu\text{V}$ 以上の MEP を 5 回以上誘発できる最も低い磁気刺激強度とした (Rossini et al. 1994)。TMS は 7 秒以上の間隔で与えた。

経皮的正中神経電気刺激

左 FCR から最大 M 波 (maximal M-wave: M-max) を誘発するために、第 3 章の実験と同じセッティングを用いて左上腕レベルから正中神経に経皮的電気刺激を与えた。

実験プロトコル

被検者は、右側 (運動肢) の手関節屈筋群を用いて 3 つの収縮強度 (10, 20 および 30% MVIC) において 3 つの運動課題 (SHO, LEN および ISO) を行った。各運動課題中に右一次運動野に安静時運動閾値の 1.3 倍の TMS を与え、左 FCR (安静肢) から MEP を 10 回記録した。本実験では、安静状態においても左 FCR から MEP を 10 回記録した。10 種類の MEP 記録条件 ($3 \times 3 + 1$: 収縮強度 \times 収縮様式 + 安静状態) はブロックランダムに行われた。すべての MEP 記録条件において、TMS は右手関節角度が 0° の時点で与えた。すべての MEP 記録条件終了後、M-max を左 FCR から 5 回記録した。

データ解析および統計処理

BGA, 発揮張力, 右手関節角速度および MEP の評価方法は第 3 章の実験と同じであった. TMS が与えられる直前 20 ms 以内において左 FCR に振幅値が 25 μ V 以上の EMG が認められた試行は解析対象から除外した.

それぞれのデータについて, 繰り返しのある二元配置分散分析 (3 \times 3: 収縮強度 \times 収縮様式) を用いて検定を行った. Mauchly の球面性検定によって各データの分散に球面性が仮定できない場合, Greenhouse and Geisser の方法に準じて自由度を調節した. Bonferroni の多重比較法を用いた下位検定は, 分散分析によって主効果に有意差が検出された場合のみ行った. 安静状態と各運動課題中の MEP を比較する際は, MEP を安静状態の MEP を用いて標準化し (% of resting condition), Bonferroni の多重比較法によって検定した. すべての統計検定における有意水準は $P < 0.05$ とした. すべてのデータは平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で表した.

第3節 結果

発揮張力, EMG および手関節角速度

10名の被検者の内6名において, 左 FCR に 25 μ V 以上の振幅値の EMG が観察されたことによって 1-3 試行が解析対象から除外された. 除外された試行数については, 収縮強度と収縮様式に関する交互作用および主効果は認められなかった (それぞれ $F_{(2,27, 20.5)} = 0.57, P > 0.5$; $F_{(2, 18)} = 0.34, P > 0.7$; $F_{(1,09, 9.77)} = 0.23, P > 0.7$).

20% MVIC 時の右手関節位置, 発揮張力と左右 FCR と右 ECR の EMG を図 4-1 に示す.

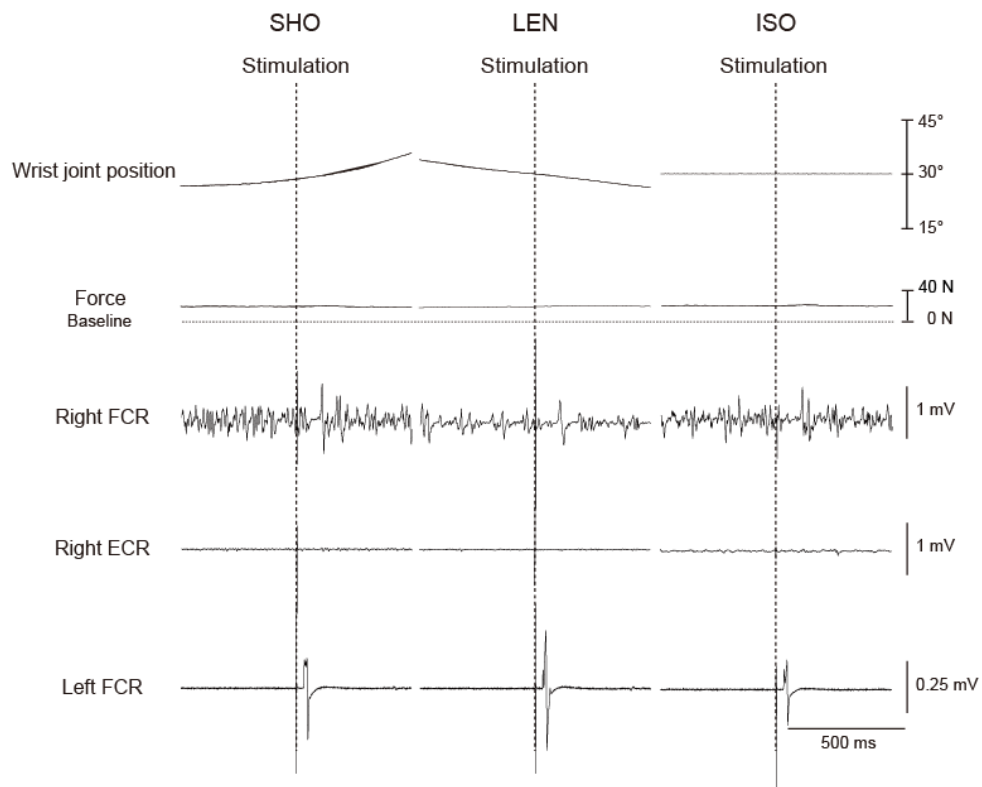


図 4-1. 各運動課題中の手関節位置, 発揮張力および筋電図の典型例

SHO, 短縮性筋収縮; LEN, 伸張性筋収縮; ISO, 等尺性筋収縮; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. 上から順に, 手関節位置, 発揮張力, 右 FCR, 右 ECR および左 FCR の筋電図を示している. 垂直線 (点線) は経頭蓋磁気刺激が与えられた時点を表す.

表4は発揮張力、右FCR、右ECRと左FCRのBGAおよび右手関節角速度に関する全被検者の平均値と標準偏差を示している。

表4. 発揮張力、左右橈側手根屈筋と右側橈側手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度

Variable	Target force level (% MVIC)									
		10			20			30		
		SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO
Force (% MVIC)	Mean	10.2	10.4	10.5	19.1††	18.8††	18.3††	29.3††	28.4††	28.3††
	±SD	2.0	2.0	1.3	2.8	3.5	2.6	2.6	2.4	3.3
Right FCR (% MVIC)	Mean	5.5	6.3	8.4§	11.0††	8.8††	12.1††*	15.7†	13.1†	19.9†*
	±SD	2.2	1.9	2.9	4.8	2.9	3.7	6.6	5.7	8.2
Right ECR (% MVIC)	Mean	1.9	1.6	1.9	3.0	2.1	2.5†	3.5	3.3	4.2
	±SD	1.6	1.1	0.9	2.8	1.4	1.0	1.9	1.4	2.2
Left FCR (% MVIC)	Mean	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	±SD	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Angular velocity (deg / s)	Mean	13.3	15.0	0.3	14.1	15.0	0.2	15.0	14.0	0.4
	±SD	1.1	6.0	0.2	1.6	4.8	0.4	2.4	3.4	0.2

SHO, 短縮性収縮; LEN, 伸張性収縮; ISO, 等尺性収縮; MVIC, maximal voluntary isometric contraction; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. †, ††; 同一収縮様式において, 1段階低い収縮強度のデータよりも有意に高い ($P < 0.05, 0.01$). §; 同一の収縮強度において短縮性収縮の背景筋電図活動 (background electromyographic activity: BGA) よりも有意に高い ($P < 0.01$). *; 同一の収縮強度において伸張性筋収縮のBGAよりも有意に高い ($P < 0.05$).

発揮張力に関して、有意な交互作用は認められなかった ($F_{(4, 36)} = 0.96, P > 0.4$). 有意な主効果は収縮強度についてのみ認められた ($F_{(2, 18)} = 3317, P < 0.01$). 発揮張力は収縮強度に応じて段階的に増大した (表 4 参照).

右 FCR の BGA について有意な交互作用および収縮強度と収縮様式の主効果が分散分析によって検出された ($F_{(4, 36)} = 3.35, P < 0.05$; $F_{(2, 18)} = 28.4, P < 0.01$; $F_{(2, 18)} = 10.7, P < 0.05$). BGA は収縮強度に依存して段階的に増加した (表 4 参照). ISO 中の BGA は, 10% MVIC の収縮強度において SHO 中よりも大きく, 20% と 30% MVIC では LEN よりも大きかった (それぞれ $P < 0.05$). 右 ECR の BGA は FCR と比べて小さかったため, 第 3 章の実験と同様, 被検者は右手関節屈筋群を動員させて運動課題を行っていたと考えられる. 左 FCR の BGA はすべての条件において安静レベルであった.

右手関節角速度については, 収縮強度と収縮様式の交互作用および有意な主効果は検出されなかった ($F_{(2, 18)} = 2.23, P > 0.1$; $F_{(1, 9)} = 0.20, P > 0.6$; $F_{(2, 18)} = 0.13, P > 0.9$).

左 FCR の MEP

図 4-2 に左 FCR における MEP のアンサンブル平均波形の典型例 (A) とグループデータ (B) を示す。

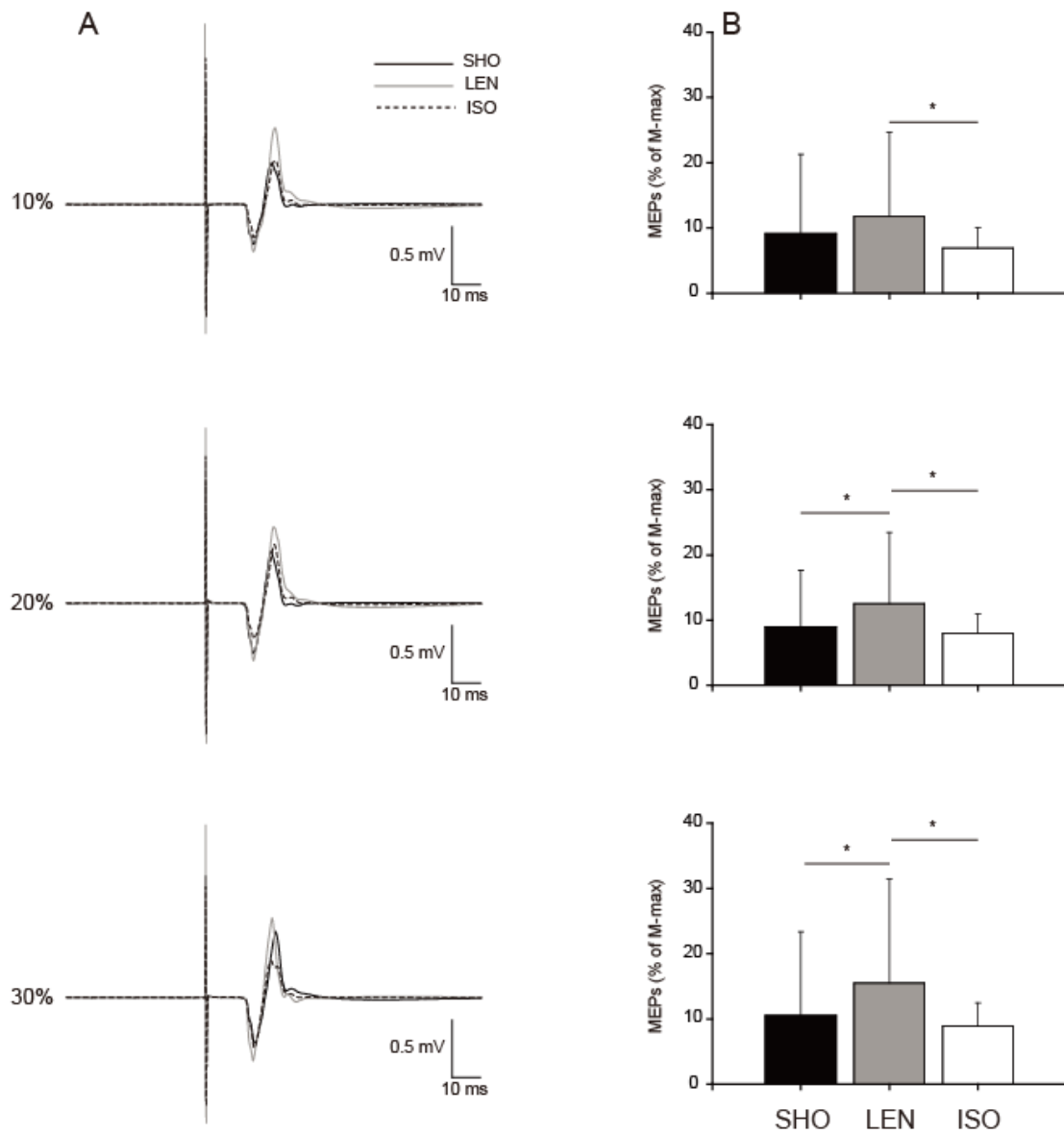


図 4-2. 左 FCR の MEP のアンサンブル平均波形の典型例とグループデータ

A, アンサンブル波形の典型例; B, グループデータ. 短縮性筋収縮 (SHO), 黒色; 伸張性筋収縮 (LEN), 灰色; 等尺性筋収縮 (ISO), 白色. *; 各収縮強度の収縮様式間に有意差が認められた ($P < 0.05$) ことを示す.

各収縮強度において、LEN 中の安静状態の左 FCR における MEP 振幅は SHO 中および ISO 中よりも顕著に大きかった。分散分析の結果、有意な交互作用は認められなかった ($F_{(2,20, 19,8)} = 1.61, P > 0.2$) が、収縮様式の有意な主効果が認められた ($F_{(1,2, 10,8)} = 12.1, P < 0.01$)。10% MVIC の収縮強度では、LEN 中の MEP ($11.7 \pm 12.9\%$ of M-max) は ISO 中 ($6.9 \pm 9.7\%$ of M-max) よりも有意に大きかった ($P < 0.05$)。20% および 30% MVIC の収縮強度においては、LEN 中の MEP (20%; 12.5 ± 10.9 and 30%; $15.5 \pm 16.0\%$ of M-max) は SHO 中 (20%; 9.0 ± 8.7 and 30%; $10.5 \pm 12.8\%$ of M-max) と ISO 中 (20%; 8.0 ± 9.3 and 30%; $8.9 \pm 11.1\%$ of M-max) よりも有意に大きかった (すべて $P < 0.05$)。右手関節屈筋群が片側性筋収縮を行わない安静状態において誘発された左 FCR と比較した場合、各収縮強度において MEP は有意に増大していた (10%; $F_{(1,48, 13,3)} = 15.8, P < 0.01$, 20%; $F_{(3, 27)} = 34.7, P < 0.01$, and 30%; $F_{(3, 27)} = 26.2, P < 0.01$)。左 FCR の MEP は収縮強度の増大に応じて大きくなっていったが、LEN 中が最も大きいという関係性は保たれていた。

第4節 考察

本研究は、片側性筋収縮の収縮様式に依存した安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調し得るかを明らかにすることを目的としていた。そして、Perez and Cohen (2009) によって示唆された「片側性筋収縮中の左右一次運動野の皮質脊髄路に対する興奮性修飾は対称である」という仮説と、第3章の実験で明らかになった「橈側手根屈筋の皮質脊髄路は、伸張性筋収縮中において短縮性筋収縮や等尺性筋収縮よりも興奮性が低い」ことから、本研究の作業仮説は「片側性筋収縮による安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性増大は伸張性筋収縮中において最も低い」というものであった。しかしながら、この作業仮説と反するように、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は伸張性筋収縮中に最も増大するという実験結果を得た。

両手部の姿勢の違いによる影響

片側性筋収縮中の安静対側同名筋における皮質脊髄路興奮性変調は、異なる2つの要因によってもたらされることが報告されている。1つは同名筋依存性の影響 (Muellbacher et al. 2000; Post et al. 2009) であり、もう1つは運動方向依存性 (Duque et al. 2005; Post et al. 2009) である。これらを併せて考えると、両肢を対称的な姿勢にして片側性筋収縮を行った場合、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調には同名筋依存性と運動方向依存性の影響が混在することになる。

本研究では、運動課題実施時の被検者の姿勢は運動肢である右側の手部は母指が水平面に対して垂直上向きであり、安静肢である左側の手部は母指が水平面平行左向き (回外位) であった。したがって、本実験で観察された安静状態の左 FCR における MEP の振幅変調には、運動方向依存性の対側効果は混在していないと考えられる。そして、右手関節屈筋群の収縮様式に依存して安静状態の左 FCR における MEP の振幅変調が観察されたことは、片側性筋収縮中の同名筋依存性の対側効果には収縮様式特異性が存

在することを強く示唆するものである。

発揮張力および右 FCR の BGA の影響

前章において明らかにしたように、収縮中の右 FCR における MEP は腕橈骨筋 (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001) やヒラメ筋 (Sekiguchi et al. 2003) と同様、LEN 中において最も低くなる。この結果と、左右皮質脊髄路興奮性変調における対称性 (Perez and Cohen 2009) から、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は LEN 中において最も低くなるという作業仮説を立てたが、仮説に反して、片側性筋収縮中の安静左 FCR における MEP は LEN 中において最も大きくなった。つまり、片側性の収縮様式に依存した左右同名筋の皮質脊髄路興奮性は非対称的に変調されるということである。

本実験は、異なる様式の筋収縮中において右手部掌側に発生する力が同程度になる様に重りを調節した。また、LEN 中の BGA は SHO 中と同程度であった。これらのことから、左 FCR の MEP 振幅変化は右手関節屈筋群の発揮張力および背景筋電図活動の影響を反映していなかったと考えられる。さらに、非対称的な左右 FCR の MEP 変調パターンは 3 段階の収縮強度において一様に観察された。これらの結果は、左 FCR の MEP は右手関節屈筋群の収縮様式によって変調されていたことを強く示唆している。

安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調に関する神経制御機序

本研究における安静状態の左側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調に関して、一次運動野レベルでは少なくとも 2 つの神経経路による影響が挙げられる。一方は脳梁を介して左一次運動野から右一次運動野に投射する経路の影響であり、もう一方は、左一次運動野から発する非交叉性の皮質脊髄路による影響である。

一次運動野から発する皮質脊髄路は、その大部分が延髄で交叉し対側の脊髄を下行することはよく知られているが、ネコ (Armand and Kuypers 1980) やマカクザル

(Lacroix et al. 2004) を用いた実験によって、皮質脊髄路のおよそ 10%程度は延髄で交差せずに同側の脊髄を下行し脊髄前角の介在ニューロンや α 運動ニューロンとシナプスを形成していることが明らかにされた。しかしながら、ラット (Whishaw and Metz 2002) やアカゲザル (Brinkman and Kuypers 1973) においては、皮質に対して同側肢の筋の調整に関して非交叉性の皮質脊髄路からの投射は上肢の運動機能に対して重要な役割を果たしていないことが報告された。これらの報告は、運動遂行において非交叉性の皮質脊髄路による投射がわずかに貢献していたとしても、その影響は対側一次運動野からの交叉性皮質脊髄路による強固な影響と比べると非常に弱いものであることを示唆している。これらのことを踏まえると、本実験において右手関節屈筋群の収縮中に観察された安静状態の左 FCR の皮質脊髄路興奮性増大は、左 FCR を制御する一次運動野の興奮性の増大を反映していると考えられる。

一次運動野の興奮性は、脳梁を介したもう一方の一次運動野からの入力によって調節される。このような半球間相互作用については、これまでに半球間抑制 (interhemispheric inhibition: IHI) (Ferber et al. 1992; Daskalakis et al. 2002) と半球間促進 (interhemispheric facilitation: IHF) (Hanajima et al. 2001) の2つの作用があることが報告されている。これまでのところ、随意筋収縮に伴う IHF の調節についてはよく分かっていないが、片側性筋収縮中は収縮筋に対して対側の一次運動野から同側の一次運動野への IHI が強まることが明らかにされている (Ferber et al. 1992; Hamzei et al. 2002; Talelli et al. 2008; Vercauteren et al. 2008)。さらに、振動刺激によって惹起される求心性入力は、振動側に対して対側の一次運動野から同側の一次運動野への IHI を強めることも報告されている (Swayne et al. 2006)。これらのことから、収縮筋に対して対側の一次運動野から同側一次運動野への IHI は片側性筋収縮を起こすための随意指令および筋収縮に伴う求心性入力によって調節される可能性が挙げられる。

一次運動野における短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition: SICI) は

IHIによって脱抑制される (Daskalakis et al. 2002; Perez and Cohen 2008). 近年に報告された, 片側性筋収縮中の安静対側同名筋の MEP と収縮筋に対して同側の一次運動野における SICI の間に正の相関が見られること, 言い換えれば大きい MEP が発生するときの SICI は弱いということが報告された (Perez and Cohen 2008). これらのことから, 片側性筋収縮中において, 収縮筋に対して対側の一次運動野から同側の一次運動野への IHI の増大によって SICI が弱められることで同側の一次運動野の興奮性が増大するという機序が考えられる.

Ia 求心性入力 は短縮性筋収縮中よりも伸張性筋収縮中の方が高い (Burke et al. 1978). よって, 求心性入力による IHI の増大 (Swayne et al. 2006) を加味すると, 収縮様式に依存した求心性入力の違いが片側性筋収縮中の対側効果における収縮様式特異性を生み出しているのかもしれない. また, 近年, Gruber et al. (2009) が筋収縮様式に依存した随意指令が収縮筋における皮質脊髄路興奮性を調節している可能性があることを示唆した. この報告は, 筋収縮中における高位中枢から左右の一次運動野へ両側性入力 (Zijdewind et al. 2006) も収縮様式依存に依存した随意指令によって調節される可能性をも示唆するものであろう. これらのことより, 本研究で観察された片側性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路における収縮様式依存の興奮性変調は, 収縮様式に依存した求心性入力および随意指令によってもたらされていたと考えられる.

しかしながら, TMS によって生じる MEP から推察される皮質脊髄路の興奮性変化は皮質レベルと脊髄レベルにおける興奮性修飾を反映するため, 片側性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調に対して脊髄レベルでどのような調節が行われていたかは不明であり, 検討の余地を残すところである.

第5節 まとめ

本章では、片側性筋収縮中において、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性に収縮様式依存性があるかを検討した。その結果、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性には収縮筋の収縮様式依存性が観られることが明らかになった。さらに、片側性筋収縮中の収縮様式に依存した収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調は非対称的であることが確認された。このような非対称性は、収縮様式に依存して異なる随意指令と求心性入力によって生じる可能性が考えられたが、皮質脊髄路興奮性変調に対する脊髄レベルの貢献については検討の余地が残った。

第 5 章 片側性筋収縮中における安静対側同名筋の
脊髄反射回路興奮性動態

第1節 目的

筆者は、第4章で片側性筋収縮中の安静対側同名筋における皮質脊髄路は収縮様式に依存した興奮性変調があること明らかにした。また、第3章と第4章の実験結果を踏まえると、片側性筋収縮中における収縮様式に依存した左右同名筋の皮質脊髄路は非対称的な興奮性変調を呈することが示唆された。そして、片側性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路において観察される収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性変調は、収縮様式によって異なる随意指令 (Gruber et al. 2009) と求心性入力 (Burke et al. 1978) によって生じている可能性を挙げた。

しかしながら、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 法によって筋に生じる運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) から皮質脊髄路の興奮性を推察する場合、指標の特性上、皮質レベルと脊髄レベルでの興奮性修飾も反映される可能性があるため、MEP の変化だけでは皮質脊髄路興奮性変調がどのレベルでなされていたかを検討することはできない。そこで本章では Hoffmann (H-) 反射を用いて片側性筋収縮中の安静対側同名筋における脊髄反射回路 (神経回路については図 2-2 参照) の興奮性を評価し、第4章で観られた安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調に対する脊髄レベルの貢献について検討することを目的とした。

第2節 方法

被検者

被検者は両側の手関節に怪我や神経学的疾患歴のない健康な成人男性 8 名 (年齢: $\text{mean} \pm \text{SD} = 26.6 \pm 3.8$) とした. すべての被検者の利き手は, 第3章の実験と同様の方法によって右利きと判定された (Score: $\text{mean} \pm \text{SD} = 1.0 \pm 0.1$). 本実験参加した被検者の内, 6名は第3章の実験または第4章の実験にも参加した. すべての被検者に対して研究の目的と方法を実験前に十分に説明し, 実験参加の同意を得た. 本実験の内容はヘルシンキ宣言に基づいたものであり, 国立障害者リハビリテーションセンター倫理委員会および早稲田大学における“人を対象とする研究に関する倫理委員会”によって実施の承認を得た.

実験設定

第3章の実験設定と同一のものであった (図 3-1 参照).

発揮張力, 筋電図および右手関節角度の記録

発揮張力, 筋電図 (electromyogram: EMG) および右手関節角度の記録方法は第3章と同じであった. また, 第4章と同じく, 本実験では両側の橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis: FCR) と橈側手根伸筋 (extensor carpi radialis: ECR) から EMG を導出し記録した.

運動課題

片側性の右手関節屈筋群における短縮性筋収縮 (shortening contraction: SHO), 伸張性筋収縮 (lengthening contraction: LEN) および等尺性筋収縮 (isometric contraction: ISO) の定義は第3章と同一であった (図 3-1 参照). 本実験においても各収縮様式の収縮強度

は基準位における最大等尺性筋収縮張力 (maximal voluntary isometric contraction force: MVIC) の 10, 20 および 30%となるように重りを設定した。発揮張力の許容範囲は規定された収縮強度の $\pm 3\%$ MVIC 以内とした。

経皮的正中神経電気刺激

左正中神経への電気刺激は、第 4 章と同じ設定で左上腕レベルから経皮的に与えた。刺激電極は、左 FCR から安定した M 波と H 反射を誘発できる位置に伸縮性のバンドを用いて固定した。すべての電気刺激は、右手関節角度が 0° のときに与えた。試験刺激強度は、安静状態において H 反射が最大 H 反射の 70%となる刺激強度とした。電気刺激間隔は 10 秒以上であった。

実験プロトコル

被検者は右側手関節屈筋群で 10, 20, および 30% MVIC に相当する収縮強度の SHO, LEN, および ISO を行った。各筋収縮中において左正中神経に経皮的電気刺激を与え、M 波と H 反射を 10 回誘発し記録した。また、安静状態の H 反射も記録した。10 種類の H 反射記録条件 ($3 \times 3 + 1$: 収縮強度 \times 収縮様式 + 安静状態) はブロックランダムに行われた。すべての条件における H 反射の記録を終えてから、最大 M 波 (maximal M-wave: M-max) を左 FCR から 5 回記録した。

データ解析および統計処理

BGA, 発揮張力, 右手関節角速度および MEP の評価方法は第 3 章の実験と同じであった。TMS が与えられる直前 20 ms 以内において左 FCR に振幅値が $25 \mu\text{V}$ 以上の EMG が認められた試行は解析対象から除外した。

それぞれのデータについて、繰り返しのある二元配置分散分析 (3×3 : 収縮強度 \times

収縮様式) を用いて検定を行った. Mauchly の球面性検定によって各データの分散に球面性が仮定できない場合, Greenhouse and Geisser の方法に準じて自由度を調節した. Bonferroni の多重比較法を用いた下位検定は, 分散分析によって主効果に有意差が検出された場合のみ行った. 安静状態と各運動課題中の MEP を比較する際は, MEP を安静状態の MEP を用いて標準化し (% of resting condition), Bonferroni の多重比較法によって検定した. すべての統計検定における有意水準は $P < 0.05$ とした. すべてのデータは平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で表した.

第3節 結果

発揮張力, EMG および手関節角速度

8名中6名の被検者に関して、電気刺激直前20ms以内に左FCRにおいて25 μ V以上の振幅値のEMGが観察されたため、1-3試行が解析対象から除外された。除外された試行数において、収縮様式と収縮強度における交互作用およびそれぞれの主効果は認められなかった(それぞれ $F_{(4, 28)} = 0.37, P > 0.8$; $F_{(2, 14)} = 3.09, P > 0.07$; $F_{(2, 14)} = 2.14, P > 0.1$)。

図5-1に20% MVICの右手関節位置、発揮張力と左右FCRと右ECRのEMGを示す。

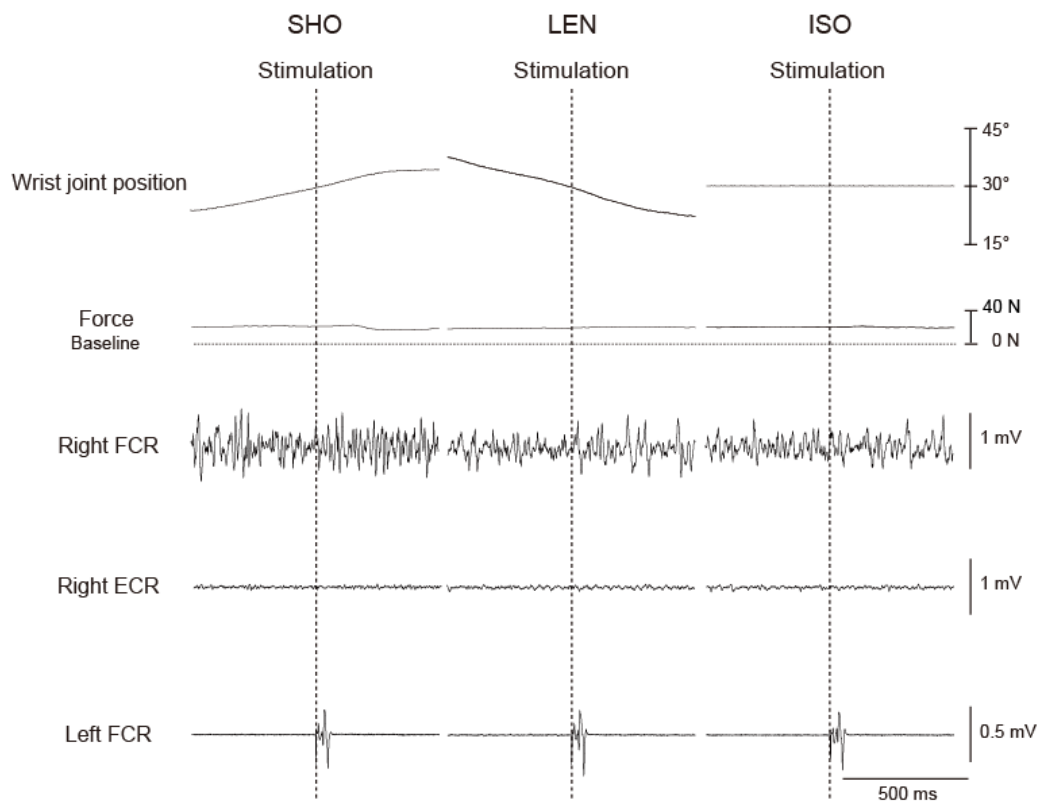


図5-1. 各運動課題中の手関節位置、発揮張力および筋電図の典型例

SHO, 短縮性筋収縮; LEN, 伸張性筋収縮; ISO, 等尺性筋収縮; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. 上から, 手関節位置, 発揮張力, 右FCR, 右ECR, 左FCRの筋電図を示す. 垂直線(点線)は左正中神経への電気刺激が与えられた時点である.

表 5 に全被検者の発揮張力, 右 FCR, 右 FCR と左 FCR の BGA および右手関節角速度の平均値と標準偏差を示す.

表 5. 発揮張力, 左右橈側手根屈筋と右側橈側手根伸筋の背景筋電図活動および右手関節角速度

Variable	Target force level (% MVIC)									
		10			20			30		
		SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO	SHO	LEN	ISO
Force (% MVIC)	Mean	10.2	10.2	10.3	20.3†	20.0†	19.9†	29.7†	29.4†	29.5†
	±SD	1.1	1.5	0.9	1.2	1.5	0.8	1.1	1.5	1.2
Right FCR (% MVIC)	Mean	7.0	6.9	9.1§	10.5†	9.8†	16.5†	18.4†	14.2†	26.6†*
	±SD	3.2	3.5	3.8	4.5	5.0	5.8	7.4	6.5	11.0
Right ECR (% MVIC)	Mean	1.5	1.4	1.6	1.6	1.7	1.8†	2.2	2.0	3.0
	±SD	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.7	1.3	1.0	1.7
Left FCR (% MVIC)	Mean	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.3	0.3
	±SD	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2
Angular velocity (deg / s)	Mean	12.8	14.1	0.1	13.6	13.6	0.0	13.5	16.0	0.1
	±SD	2.5	2.5	0.2	4.4	3.1	0.1	3.4	3.1	0.2

SHO, 短縮性収縮; LEN, 伸張性収縮; ISO, 等尺性収縮; MVIC, maximal voluntary isometric contraction; FCR, 橈側手根屈筋; ECR, 橈側手根伸筋. †; 同一収縮様式において, 1 段階低い収縮強度のデータよりも有意に高い ($P < 0.01$). §; 同一の収縮強度において短縮性収縮の背景筋電図活動 (background electromyographic activity: BGA) よりも有意に高い ($P < 0.01$). *; 同一の収縮強度において伸張性筋収縮の BGA よりも有意に高い ($P < 0.05$).

発揮張力について、収縮強度と収縮様式の有意な交互作用は認められなかった ($F_{(4, 28)} = 0.47, P > 0.7$). 有意な主効果は収縮強度についてのみ認められた ($F_{(2, 14)} = 5144, P < 0.01$). 発揮張力は収縮強度に応じて段階的に増大した (表 5 参照).

右 FCR の BGA に関する有意な交互作用および収縮強度と収縮様式の主効果が検出された ($F_{(2.6, 17.9)} = 4.24; F_{(2, 14)} = 31.9; F_{(1.2, 8.1)} = 12.4$, それぞれ $P < 0.01$). 右 FCR の BGA は収縮強度に応じて増加していった (表 5 参照). ISO 中の BGA は, 10% MVIC の収縮強度において SHO 中よりも大きく, 20% と 30% MVIC では LEN よりも大きかった (それぞれ $P < 0.05$). 右 ECR の BGA は FCR と比べて小さかったため, 実験 1 と同様, 被検者は右手関節屈筋群を動員させて運動課題を行っていたと考えられる. 左 FCR の BGA はすべての条件において安静レベルであった.

右手関節角速度については, 収縮強度と収縮様式の交互作用および有意な主効果は検出されなかった.

左 FCR の H 反射

図 5-2 に、右手関節屈筋群の収縮中における安静左 FCR の H 反射の案サンプル平均波形の典型例 (A) とグループデータ (B) を示す。

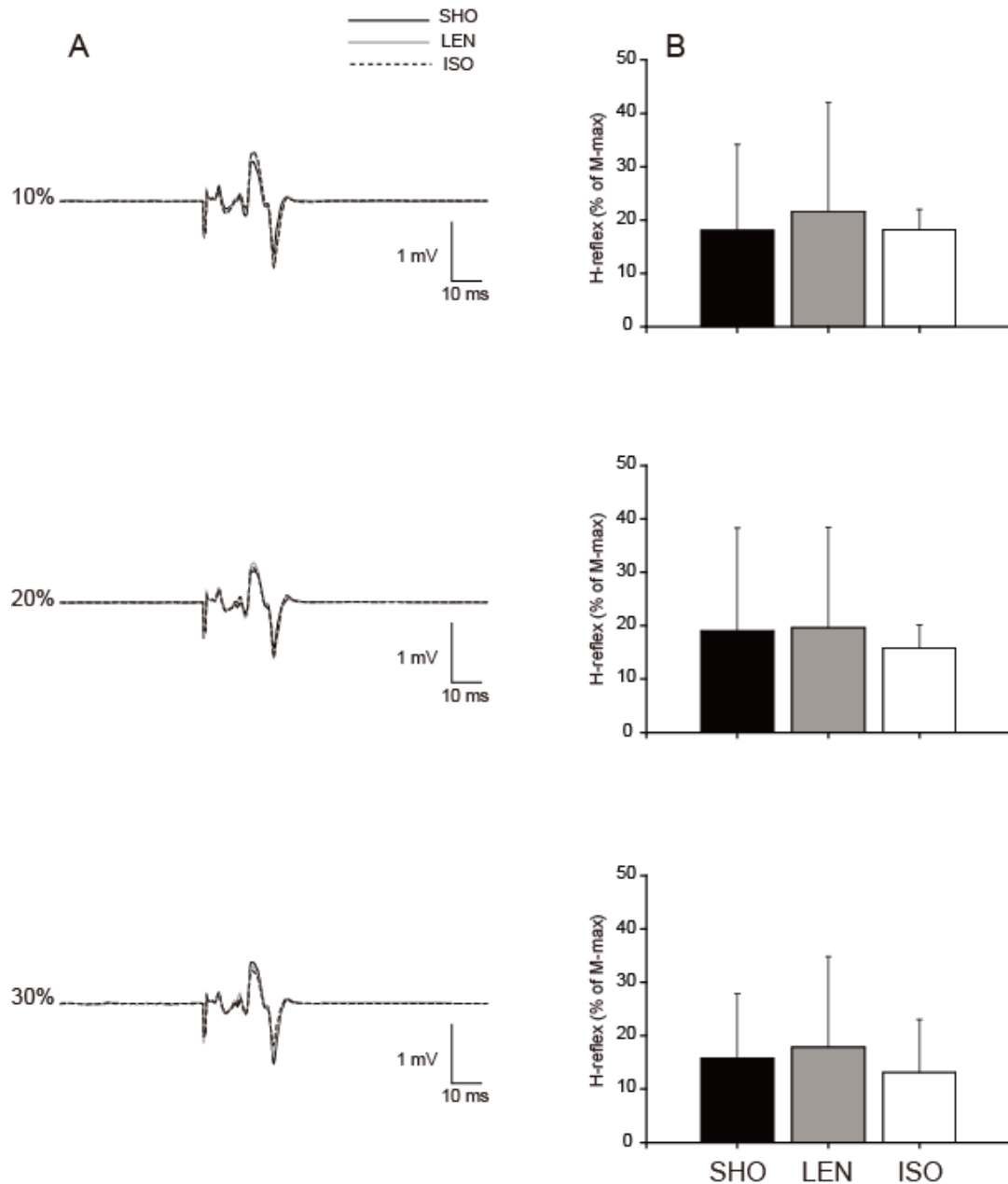


図 5-2. 左 FCR の H 反射のアンサンブル平均波形の典型例とグループデータ

A, アンサンブル平均波形; B, グループデータ. 短縮性筋収縮 (SHO), 黒色; 伸張性筋収縮 (LEN), 灰色; 等尺性筋収縮 (ISO), 白色.

安静状態の左 FCR における H 反射の振幅は、収縮様式間でわずかに異なったものの、第4章で報告した MEP のような顕著な違いは観られなかった。分散分析の結果、収縮様式と収縮強度に関する有意な交互作用は認められなかった ($F_{(4, 28)} = 1.00, P > 0.4$)。収縮様式のみ有意な主効果は認められた ($F_{(2, 14)} = 4.35, P < 0.05$) が、事後検定では各収縮強度において有意な差が検出されなかった (すべて $P > 0.05$)。安静状態の H 反射と比べた場合、20% MVIC の ISO 中 ($71.4 \pm 9.9\%$ of the resting condition, $P < 0.01$) および 30% MVIC の全て様式の収縮中の H 反射は低くなっていた (SHO, 79.1 ± 21.2 ; LEN, 84.1 ± 14.9 ; ISO, $67.8 \pm 30.3\%$ of the resting condition, すべて $P < 0.05$)。

第4節 考察

本研究において、異なる様式の片側性筋収縮中における安静対側同名筋の H 反射は収縮様式に応じてわずかに変化したが、第4章の MEP のような顕著な変化を示さなかった。したがって、片側性筋収縮中における安静対側同名筋の H 反射経路興奮性に対する収縮様式依存性はあまり強いものではないと言える。

H 反射振幅変化に対する Ia シナプス前抑制の影響

H 反射は脊髄の α 運動ニューロンプールの興奮性だけでなく、Ia シナプス前抑制の影響も反映することは広く知られている (Zehr 2002)。このことを踏まえると、本研究では α 運動ニューロンプールの興奮性変化と Ia シナプス前抑制の影響が互いに相殺しあった結果、収縮様式依存の影響が検出できなかった可能性がある。近年、オーストラリアの研究グループによって、 α 運動ニューロンプールの興奮性のみを観察したい場合、頸延髄部に対して電気刺激を与えて皮質脊髄路を刺激することによって生じる運動誘発電位 (cervicomedullary motor evoked potential: CMEP) を評価するという方法が提案されている (Taylor and Gandevia 2004)。Hortobágyi et al. (2003) は、安静対側同名筋における CMEP は、非常に強い収縮強度の片側性等尺性収縮中において変化しなかったことを報告した。そして、対側同名筋への効果は収縮強度に応じて強くなる (Hortobágyi et al. 2003) ため、弱い収縮強度においても CMEP は変化しないことが推察される。したがって、本実験のような低収縮強度の片側性筋収縮中において、安静対側同名筋の α 運動ニューロンプールの興奮性は変化していないことが類推できる。また、Hortobágyi et al. (2003) は弱い収縮強度 (25% MVIC) の片側性等尺性筋収縮中は H 反射の振幅があまり変化しないことを報告した。このことから、収縮強度が弱い場合、Ia シナプス前抑制の効果は顕著に強くないと考えられる。したがって、本実験で用いた 30% MVIC 以下の収縮強度の範囲における片側性筋収縮中は、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変

調に対する脊髄レベルの興奮性修飾の影響は非常に小さいと推察される。よって、第 4 章で示した片側性の収縮様式に依存した安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調は、脊髄レベルではなく脊髄より上位の中枢による修飾を反映していた可能性が高いと考えられる。

第5節 まとめ

本章では、異なる収縮様式の片側性筋収縮中において、安静対側同名筋のH反射経路がどのように修飾を受けるかを調べた。そして、H反射は収縮様式によってわずかに差が観られるものの、第4章で明らかにしたMEPの変化のような顕著な差ではなかった。この結果は、第4章で示した片側性筋収縮中における収縮様式に依存した安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調は、脊髄レベルではなく脊髄よりも上位の中枢における修飾を反映していた可能性を示唆するものである。

第 6 章 総合論議

ヒトの身体運動を生じさせるために重要な役割を担う随意筋収縮は、皮質の神経指令を脊髄に伝達する皮質脊髄路の解剖学的構造から、主に対側一次運動野から発する神経指令によって制御される。

1985年に経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 法が開発された (Barker et al. 1985) ことによって、非侵襲的かつ痛みを与えずにヒトの一次運動野を刺激することが可能になり、覚醒状態のヒトにおける皮質脊髄路の興奮性が評価可能になった (Rothwell et al. 1991; Di Lazzaro et al. 1998)。そして、片側性の随意筋収縮中は収縮筋の皮質脊髄路興奮性が安静時よりも増大することが明らかにされた (Rothwell et al. 1991; Taylor et al. 1997; Di Lazzaro et al. 1998; Martin et al. 2006)。加えて、片側性筋収縮中は、安静状態の対側肢同名筋の皮質脊髄路の興奮性が安静時よりも高まることも明らかにされた (Hess et al. 1986; Chiappa et al. 1991; Stedman et al. 1998; Muellbacher et al. 2000; Stinear et al. 2001; Hortobagyi et al. 2003; Perez and Cohen 2008; Perez and Cohen 2009)。こうした片側性筋収縮における同側一次運動野の皮質脊髄路興奮性増大は、例えば、片側性筋収縮に関与しないと考えられる同側大脳半球の活動が半球間相互作用によって活発になることや、安静対側同名筋における脊髄レベルの興奮性修飾が起こることなどを提示する興味深い現象である。

近年になって、Perez and Cohen (2009) が、片側性筋収縮中における左右の皮質脊髄路興奮性は対称的な修飾を受けている可能性を示唆した。この報告に基づくと、収縮筋の皮質脊髄路興奮性にみられる収縮様式依存性 (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003; Sekiguchi et al. 2007) が、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性においても存在する可能性が考えられる。そこで本論文は、片側性の短縮性、伸張性、および等尺性筋収縮中における収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髄路の興奮性を調べ、両者間にどのような関係があるかについて検討した。さらに、同運動課題中の脊髄反射

回路の興奮性を調べ、皮質脊髄路興奮性に修飾を与えている神経レベルについても併せて検討した。

肘関節屈筋群やヒラメ筋を被検筋とした場合、収縮筋の皮質脊髄路興奮性は伸張性収縮中において最も小さくなるのがこれまでに報告されている (Abbruzzese et al. 1994; Sekiguchi et al. 2001; Sekiguchi et al. 2003)。しかしながら、第一背側骨間筋の皮質脊髄路興奮性では、伸張性筋収縮の方が短縮性筋収縮よりも大きくなることが報告されている (Sekiguchi et al. 2007)。これらの報告は、収縮様式に依存した収縮筋の皮質脊髄路興奮性動態が被検筋によって異なることを意味している。本研究の被検筋である橈側手根屈筋における収縮様式依存の皮質脊髄路興奮性動態はこれまでに明らかにされていないため、本論文の第3章において、右中手指節関節にかかる負荷が同程度となる条件における右手関節屈筋群の短縮性、伸張性、および等尺性筋収縮中の橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性について検討した。そして、橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性は伸張性収縮中において最も小さくなることを確認した。第4章では、第3章と同じ実験設定において安静状態の対側同名筋における皮質脊髄路興奮性動態を検討した。その結果、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は伸張性筋収縮中に最も増大することが明らかになった。これらの結果は、収縮筋と安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性動態における収縮様式依存性は非対称であることが示された。一方、同運動課題中において、安静対側同名筋のH反射には明確な収縮様式依存性が観察されなかった。これら三つの実験における結果を総合すると、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調は脊髄より上位の中枢における修飾を反映している可能性が示唆された。

この安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調については、同側一次運動野の非交叉性皮質脊髄路の影響が考えられる。しかし、非交叉性皮質脊髄路は運動機能に対して重要な役割を果たさない (Brinkman and Kuypers 1973; Whishaw and Metz 2002) という機能的側面から考えると、この経路の影響は、対側一次運動野からの交叉性皮質脊髄路と

比べて非常に小さいことが窺える。したがって、安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調は、対側一次運動野の興奮性変調を主に反映していたと考えられる。

一次運動野の興奮性に修飾を与える神経回路として、これまでに半球内および半球間の促通性回路と抑制性回路の存在が確認されている (Chen 2004)。これらの神経回路の内、Perez and Cohen (2008) は、皮質脊髄路の興奮性と同一半球内における短間隔皮質内抑制 (shot-interval intracortical inhibition: SICI) に高い相関がみられることを報告した。つまり、皮質脊髄路興奮性が低い場合は SICI 強く、皮質脊髄路の興奮性が高い場合は SICI が減弱するということである。そして、このような機能を持つ SICI は、脳梁を經由する介在ニューロンによる対側一次運動野からの半球間抑制 (interhemispheric inhibition: IHI) (Ferber et al. 1992; Daskalakis et al. 2002) によってその効果が減弱される (Daskalakis et al. 2002; Perez and Cohen 2008)。そして、IHI は、随意筋収縮や末梢からの求心性入力によって増大することが報告されている (Ferber et al. 1992; Hamzei et al. 2002; Swayne et al. 2006; Talelli et al. 2008; Vercauteren et al. 2008)。これらの神経回路の特性を総合して考えると、片側性の筋収縮や収縮肢からの求心性入力によって IHI が強まることによって安静肢に対して対側半球内の SICI が減弱し、結果として一次運動野の興奮性が高まる可能性が推察される。この仮説に基づくと、収縮筋からの Ia 求心性入力が高縮性筋収縮と比して高くなる伸張性筋収縮中 (Burke et al. 1978) は、より強い IHI が生じることによって対側大脳半球の SICI が大きく減弱され、皮質脊髄路の興奮性が最も増大したと考えられる。

最近の研究で、筋収縮に応じた随意指令が収縮筋の皮質脊髄路興奮性を調節している可能性が報告された (Gruber et al. 2009)。よって、片側性筋収縮中において、一次運動野よりも高位の中枢から両側性に発する共通入力 (Zijdewind et al. 2006) が、収縮様式に依存した随意指令によって調節される可能性も考えられる。しかしながら、本研究の結果は、片側性筋収縮中の安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性変調が脊髄より上位

の中枢による修飾を反映していること示すのみであり、どの神経回路による興奮性修飾によるものであったかは今後の検討課題としたい。

皮質脊髄路の興奮性増大は筋力向上に関与している (Griffin et al. 2008) ため、本研究の成果は筋力向上を目的としたトレーニングの基礎知見となり得るだろう。実際、片側性の筋力トレーニングを行うとトレーニングを行っていない対側肢の同名筋の筋力が向上することは 1894 年に報告されて以来、数多く報告されている (Scripture et al. 1894; Meyers 1967; Hortobagyi et al. 1997; Evetovich et al. 2001; Shima et al. 2002; Munn et al. 2004; Munn et al. 2005; Carroll et al. 2008; Lee et al. 2009)。このような片側性トレーニングによる対側同名筋へのトレーニング効果は cross education 効果と呼ばれ、被検筋やトレーニング内容および期間の差異を考慮しても片側性筋力トレーニングによって対側同名筋の筋力が 7% 程度向上することが報告された (Munn et al. 2004)。Cross education 効果のメカニズムを明確に説明した研究はこれまでのところ見当たらないが、安静対側同名筋の筋力向上の際に筋肥大が起きていないこと (Narici et al. 1989)、および全身性ではなく局所的な部位の筋において認められる (Yue and Cole 1992) ことから、筋肥大やホルモン性の影響ではなく、何らかの神経系の適応が背景メカニズムとして機能していると考えられている (Carroll et al. 2006)。これらの報告に加え、cross education 効果が認められた筋の H 反射動員曲線がトレーニング前と変化しないことが報告された (Lagerquist et al. 2006)。こうした先行研究を総合すると、cross education 効果の発現には脊髄より上位の中枢における興奮性変化が主に貢献していると考えられる。この仮説は、本研究の第 5 章によって示された、片側性筋収縮中における安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性増大に対する脊髄レベルの影響は小さいということからも支持されるものである。

本研究によって明らかにされた片側性の伸張性筋収縮中において安静対側同名筋の皮質脊髄路興奮性は最も増大するという知見から、橈側手根屈筋においては伸張性筋

収縮を用いたトレーニングによって高い cross education 効果が得られるという仮説が提唱できる。肘関節屈筋群を被検筋とした先行研究は、最大努力の短縮性収縮よりも最大努力の伸張性筋収縮を用いたトレーニングの方が cross education 効果が高いことを報告した (Hortobagyi et al. 1997)。本研究の第 4 章で示したように、肘関節屈筋群と橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性における収縮様式依存性は同様の傾向であるため、Hortobagyi et al. (1997) によって報告された知見は橈側手根屈筋においても適用可能と思われる。また、Hortobagyi et al. (1997) は、最大努力の短縮性および伸張性筋収縮をトレーニングに用いていた。加えて、筆者たちは、最大等尺性収縮力の 50% 程度の重りを用いた 3 週間の片側性の短縮性筋収縮と伸張性筋収縮トレーニングによって、安静対側同名筋の発揮筋力は短縮性筋収縮トレーニングでは向上しなかったが、伸張性筋収縮トレーニングでは 9% 向上したことを確認した (Uematsu et al. 2008)。これらのことから、最大または最大下の伸張性筋収縮トレーニングによって、短縮性筋収縮トレーニングよりも高い cross education 効果を得られると思われる。近時の研究は、等尺性筋収縮トレーニングによる cross education 効果によって、関節固定に伴う筋力低下が抑制可能であることを明らかにした (Farthing et al. 2009)。これらの報告と本研究によって得られた知見を併せて考えると、伸張性筋収縮トレーニングは関節固定による肘関節屈筋群や橈側手根屈筋の筋力低下を他の収縮様式を用いたトレーニングよりも効率よく抑制すると推察される。

本研究で得られた知見は、慢性期の脳卒中患者のリハビリテーションプログラムにも応用可能かもしれない。Summers et al. (2007) は、慢性期の脳卒中患者が患側肢トレーニングと両側肢トレーニングを行った場合、両側肢トレーニングの方が高い機能回復が見られたことを報告した。残念ながら、彼らの報告では健側一次運動野の興奮性変化が観察されたものの患側一次運動野の興奮性変化は観察されなかった。しかしながら、健側肢を同時に動かすことによって患側大脳半球あるいはその他の神経回路に何らか

の促通性の影響が与えられた結果、トレーニング効果が高まった可能性は十分に考えられる。したがって、本研究の知見から、健側肢で伸張性筋収縮を行いながら患側肢のトレーニングを行うことで高い機能回復がみられるかもしれない。

著者は、ヒラメ筋において短縮性収縮と受動的筋伸張を繰り返すことで脊髄反射回路の興奮性が増大するが、受動的筋短縮と伸張性筋収縮を繰り返した場合にはこの現象が起こらないことを明らかにした (Uematsu et al. in press)。そして、短縮性筋収縮と伸張性筋収縮中の皮質脊髄路興奮性変調の特性 (Sekiguchi et al. 2003) がこの現象の背景にあると推察した。この報告を踏まえると、上記のような特定の筋収縮パターンを繰り返すことによって、安静対側同名筋の神経回路においても、異なる事後効果を起こせるかもしれない。

以上のように、本論文で明らかにされた結果は、片側性筋収縮が対側同名筋の神経制御機構に及ぼす影響について新しい見解を加えるだけでなく、臨床応用可能な知見であると考えられる。本研究の成果が、ヒトの身体運動の制御機序を解明するための研究領域のさらなる発展や、臨床現場におけるリハビリテーション・トレーニングプログラムの基礎的知見として役立つことを切に願う。

謝辞

本博士論文の作成にあたり、懇切丁寧な指導を頂いた鈴木秀次教授に心から謝意を表します。ならびに、本博士論文の内容に関する有益な助言を頂いた人間科学研究科の永島計教授、榊原伸一教授、東京大学の中澤公孝教授に心より御礼申し上げます。また、本研究の実験計画、実験の実施、データ検討および投稿論文作成など、多岐に渡って惜しみないご指導とご協力を賜りました国立障害者リハビリテーションセンター研究所の田添歳樹先生、植草学園大学の遠藤隆志先生、芝浦工業大学の小幡博基先生、喜多村拓氏、お茶の水女子大学の齋藤早紀子氏に深い感謝の意を表します。そして、英語での投稿論文作成に悪戦苦闘していた際に、英文法のチェックだけでなく内容に関する得難い助言を頂いた East Carolina University の Tibor Hortobágyi 教授に厚く御礼申し上げます。

本研究では多数の被検者を動員する必要がありましたが、お忙しい中にも関わらず快く被検者を引き受けて下さいました国立障害者リハビリテーションセンター研究所の流動研究員および研究生の方々、早稲田大学人間科学研究科・スポーツ科学研究科の大学院生の方々に感謝の意を表します。また、研究における様々な苦難や困難を乗り越えるために、多くの時間を共に過ごした同研究室の井上恒氏、小林裕央氏に深謝申し上げます。

最後に、会社を退職して博士課程に進学することに対して賛同するだけでなく、研究に多くの時間を避けるように経済的に支援して頂いた両親に深く感謝致します。

研究業績

本論文の内容の一部は以下の学術雑誌に掲載されている.

1. Uematsu A, Obata H, Endoh T, Kitamura T, Hortobágyi T, Nakazawa K, Suzuki S (2010)
Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting
contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions.
Exp Brain Res 206: 59-69.
2. Uematsu A, Sekiguchi H, Kobayashi H, Hortobágyi T, Suzuki S (2011) Contraction history
produces task-specific variations in spinal excitability in healthy human soleus muscle.
Muscle Nerve, in press.

本論文の内容の一部は以下の学会において発表されている.

(国内学会)

1. 植松梓, 小幡博基, 喜多村拓, 齋藤早紀子, 中澤公孝, 鈴木秀次: 片側性筋収縮様式の
違いが対側同名筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響. 第 11 回日本電気生理運動学
会, 抄録集: 38-39.

参考文献

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Dyhre-Poulsen P (2000) Neural inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* 89: 2249-2257
- Abbruzzese G, Morena M, Spadavecchia L, Schieppati M (1994) Response of arm flexor muscles to magnetic and electrical brain stimulation during shortening and lengthening tasks in man. *J Physiol* 481 (Pt 2): 499-507
- Armand J, Kuypers HG (1980) Cells of origin of crossed and uncrossed corticospinal fibers in the cat: a quantitative horseradish peroxidase study. *Exp Brain Res* 40: 23-34
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-1107
- Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Munchau A (2006) Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 572: 857-868
- Bawa P, Jones KE (1999) Do lengthening contractions represent a case of reversal in recruitment order? *Prog Brain Res* 123: 215-220
- Bigland B, Lippold OC (1954) The relation between force, velocity and integrated electrical activity in human muscles. *J Physiol* 123: 214-224
- Brinkman J, Kuypers HG (1973) Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain* 96: 653-674
- Burke D, Adams RW, Skuse NF (1989) The effects of voluntary contraction on the H reflex of human limb muscles. *Brain* 112 (Pt 2): 417-433

- Burke D, Hagbarth KE, Lofstedt L (1978) Muscle spindle activity in man during shortening and lengthening contractions. *J Physiol* 277: 131-142
- Camus M, Ragert P, Vandermeeren Y, Cohen LG (2009) Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol* 120: 1859-1865
- Capaday C (1997) Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 74: 201-218
- Capaday C, Stein RB (1986) Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J Neurosci* 6: 1308-1313
- Carroll TJ, Herbert RD, Munn J, Lee M, Gandevia SC (2006) Contralateral effects of unilateral strength training: evidence and possible mechanisms. *J Appl Physiol* 101: 1514-1522
- Carroll TJ, Lee M, Hsu M, Sayde J (2008) Unilateral practice of a ballistic movement causes bilateral increases in performance and corticospinal excitability. *J Appl Physiol* 104: 1656-1664
- Chen R (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154: 1-10
- Chiappa KH, Cros D, Day B, Fang JJ, Macdonell R, Mavrouidakis N (1991) Magnetic stimulation of the human motor cortex: ipsilateral and contralateral facilitation effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43: 186-201
- Dai TH, Liu JZ, Sahgal V, Brown RW, Yue GH (2001) Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. *Exp Brain Res* 140: 290-300
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543: 317-326

- Datta AK, Harrison LM, Stephens JA (1989) Task-dependent changes in the size of response to magnetic brain stimulation in human first dorsal interosseous muscle. *J Physiol* 418: 13-23
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998) Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 508 (Pt 2): 625-633
- Duque J, Mazzocchio R, Dambrosia J, Murase N, Olivier E, Cohen LG (2005) Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the process of generation of a voluntary movement. *Cereb Cortex* 15: 588-593
- Enoka RM (1996) Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* 81: 2339-2346
- Enoka RM, Hutton RS, Eldred E (1980) Changes in excitability of tendon tap and Hoffmann reflexes following voluntary contractions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48: 664-672
- Evetovich TK, Housh TJ, Housh DJ, Johnson GO, Smith DB, Ebersole KT (2001) The effect of concentric isokinetic strength training of the quadriceps femoris on electromyography and muscle strength in the trained and untrained limb. *J Strength Cond Res* 15: 439-445
- Farina D, Merletti R, Enoka RM (2004) The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J Appl Physiol* 96: 1486-1495
- Farthing JP, Krentz JR, Magnus CR (2009) Strength training the free limb attenuates strength loss during unilateral immobilization. *J Appl Physiol* 106: 830-836
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453: 525-546

- Flament D, Goldsmith P, Buckley CJ, Lemon RN (1993) Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 464: 361-378
- Garland SJ, Cooke JD, Miller KJ, Ohtsuki T, Ivanova T (1996) Motor unit activity during human single joint movements. *J Neurophysiol* 76: 1982-1990
- Gerschlagner W, Siebner HR, Rothwell JC (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455
- Griffin DM, Hudson HM, Belhaj-Saif A, McKiernan BJ, Cheney PD (2008) Do corticomotoneuronal cells predict target muscle EMG activity? *J Neurophysiol* 99: 1169-1186
- Griffin L, Cafarelli E (2007) Transcranial magnetic stimulation during resistance training of the tibialis anterior muscle. *J Electromyogr Kinesiol* 17: 446-452
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T, Avela J (2009) Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J Neurophysiol* 101: 2030-2040
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Buchel C, Weiller C (2002) Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage* 17: 490-496
- Han TR, Kim JH, Lim JY (2001) Optimization of facilitation related to threshold in transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112: 593-599
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I (2001) Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531: 849-859

- Henneman E (1957) Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* 126: 1345-1347
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1986) Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett* 71: 235-240
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388: 397-419
- Hortobagyi T, Lambert NJ, Hill JP (1997) Greater cross education following training with muscle lengthening than shortening. *Med Sci Sports Exerc* 29: 107-112
- Hortobagyi T, Taylor JL, Petersen NT, Russell G, Gandevia SC (2003) Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol* 90: 2451-2459
- Howell JN, Fuglevand AJ, Walsh ML, Bigland-Ritchie B (1995) Motor unit activity during isometric and concentric-eccentric contractions of the human first dorsal interosseus muscle. *J Neurophysiol* 74: 901-904
- Jensen JL, Marstrand PC, Nielsen JB (2005) Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *J Appl Physiol* 99: 1558-1568
- Kimura T, Yamanaka K, Nozaki D, Nakazawa K, Miyoshi T, Akai M, Ohtsuki T (2003) Hysteresis in corticospinal excitability during gradual muscle contraction and relaxation in humans. *Exp Brain Res* 152: 123-132
- Koch G, Franca M, Del Olmo MF, Cheeran B, Milton R, Alvarez Saucó M, Rothwell JC (2006) Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci* 26: 7452-7459

- Kossev A, Christova P (1998) Discharge pattern of human motor units during dynamic concentric and eccentric contractions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 245-255
- Lacroix S, Havton LA, McKay H, Yang H, Brant A, Roberts J, Tuszynski MH (2004) Bilateral corticospinal projections arise from each motor cortex in the macaque monkey: a quantitative study. *J Comp Neurol* 473: 147-161
- Lagerquist O, Zehr EP, Docherty D (2006) Increased spinal reflex excitability is not associated with neural plasticity underlying the cross-education effect. *J Appl Physiol* 100: 83-90
- Lee M, Gandevia SC, Carroll TJ (2009) Unilateral strength training increases voluntary activation of the opposite untrained limb. *Clin Neurophysiol* 120: 802-808
- Martin PG, Gandevia SC, Taylor JL (2006) Output of human motoneuron pools to corticospinal inputs during voluntary contractions. *J Neurophysiol* 95: 3512-3518
- Merton PA, Morton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227
- Meyers CR (1967) Effects of two isometric routines on strength, size, and endurance in exercised and nonexercised arms. *Res Q* 38: 430-440
- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2004) Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 561: 331-338
- Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M (2000) Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 111: 344-349
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC (2002) Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 22: 554-561

- Munn J, Herbert RD, Gandevia SC (2004) Contralateral effects of unilateral resistance training: a meta-analysis. *J Appl Physiol* 96: 1861-1866
- Munn J, Herbert RD, Hancock MJ, Gandevia SC (2005) Training with unilateral resistance exercise increases contralateral strength. *J Appl Physiol* 99: 1880-1884
- Nardone A, Romano C, Schieppati M (1989) Selective recruitment of high-threshold human motor units during voluntary isotonic lengthening of active muscles. *J Physiol* 409: 451-471
- Narici MV, Roi GS, Landoni L, Minetti AE, Cerretelli P (1989) Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 59: 310-319
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J (2006) Specific modulation of motor unit discharge for a similar change in fascicle length during shortening and lengthening contractions in humans. *J Physiol* 577: 753-765
- Perez MA, Cohen LG (2008) Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci* 28: 5631-5640
- Perez MA, Cohen LG (2009) Scaling of motor cortical excitability during unimanual force generation
- Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *Cortex* 45: 1065-1071
- Post M, Bakels R, Zijdwind I (2009) Inadvertent contralateral activity during a sustained unilateral contraction reflects the direction of target movement. *J Neurosci* 29: 6353-6357

- Romano C, Schieppati M (1987) Reflex excitability of human soleus motoneurons during voluntary shortening or lengthening contractions. *J Physiol* 390: 271-284
- Roots H, Offer GW, Ranatunga KW (2007) Comparison of the tension responses to ramp shortening and lengthening in intact mammalian muscle fibres: crossbridge and non-crossbridge contributions. *J Muscle Res Cell Motil* 28: 123-139
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-92
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76: 159-200
- Schieppati M, Trompetto C, Abbruzzese G (1996) Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J Physiol* 491 (Pt 2): 551-562
- Sekiguchi H, Kimura T, Yamanaka K, Nakazawa K (2001) Lower excitability of the corticospinal tract to transcranial magnetic stimulation during lengthening contractions in human elbow flexors. *Neurosci Lett* 312: 83-86
- Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y, Nakazawa K (2007) Modulation of corticospinal excitability during lengthening and shortening contractions in the first dorsal interosseus muscle of humans. *Exp Brain Res* 178: 374-384
- Sekiguchi H, Nakazawa K, Suzuki S (2003) Differences in recruitment properties of the corticospinal pathway between lengthening and shortening contractions in human soleus muscle. *Brain Res* 977: 169-179

- Shima N, Ishida K, Katayama K, Morotome Y, Sato Y, Miyamura M (2002) Cross education of muscular strength during unilateral resistance training and detraining. *Eur J Appl Physiol* 86: 287-294
- Sogaard K, Christensen H, Jensen BR, Finsen L, Sjogaard G (1996) Motor control and kinetics during low level concentric and eccentric contractions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 453-460
- Stedman A, Davey NJ, Ellaway PH (1998) Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle Nerve* 21: 1033-1039
- Stinear CM, Walker KS, Byblow WD (2001) Symmetric facilitation between motor cortices during contraction of ipsilateral hand muscles. *Exp Brain Res* 139: 101-105
- Summers JJ, Kagerer FA, Garry MI, Hiraga CY, Loftus A, Cauraugh JH (2007) Bilateral and unilateral movement training on upper limb function in chronic stroke patients: A TMS study. *J Neurol Sci* 252: 76-82
- Swayne O, Rothwell J, Rosenkranz K (2006) Transcallosal sensorimotor integration: effects of sensory input on cortical projections to the contralateral hand. *Clin Neurophysiol* 117: 855-863
- Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS (2008) The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res* 186: 59-66
- 田中勵作 (1986) H 反射 —ヒトにおける神経生理学研究の一技法—. *日本生理学会雑誌* 48: 719-734
- Taylor JL, Allen GM, Butler JE, Gandevia SC (1997) Effect of contraction strength on responses in biceps brachii and adductor pollicis to transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 117: 472-478

- Taylor JL, Gandevia SC (2004) Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *J Appl Physiol* 96: 1496-1503
- Uematsu A, Kobayashi K, Suzuki S (2008) Contralateral effects following unilateral submaximal eccentric and concentric contractions training. The 17th Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology Proceeding: PMP3.7.
- Uematsu A, Sekiguchi H, Kobayashi H, Hortobágyi T, Suzuki S (2011) Contraction history produces task-specific variations in spinal excitability in healthy human soleus muscle. *Muscle Nerve*, in press.
- 宇川義一 (1995) 錘体路の生理. *神経内科* 43: 313-318
- van Duinen H, Renken R, Maurits NM, Zijdwind I (2008) Relation between muscle and brain activity during isometric contractions of the first dorsal interosseus muscle. *Hum Brain Mapp* 29: 281-299
- Vercauteren K, Pleysier T, Van Belle L, Swinnen SP, Wenderoth N (2008) Unimanual muscle activation increases interhemispheric inhibition from the active to the resting hemisphere. *Neurosci Lett* 445: 209-213
- Whishaw IQ, Metz GA (2002) Absence of impairments or recovery mediated by the uncrossed pyramidal tract in the rat versus enduring deficits produced by the crossed pyramidal tract. *Behav Brain Res* 134: 323-336
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W (2000) Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 287: 37-40
- Yue G, Cole KJ (1992) Strength increases from the motor program: comparison of training with maximal voluntary and imagined muscle contractions. *J Neurophysiol* 67: 1114-1123

Zehr PE (2002) Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. Eur J Appl

Physiol 86: 455-468

Zijdewind I, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL (2006) The origin of activity in the biceps

brachii muscle during voluntary contractions of the contralateral elbow flexor muscles.

Exp Brain Res 175: 526-535