

JAPANESE JOURNAL OF PHYSICAL THERAPY FUNDAMENTALS

日本基礎理学療法学雑誌

Volume 19 No 2 2016

総説

大腿直筋における区画的な神経筋活動

..... 渡邊 航平

ヒトの運動に貢献する二関節筋の機構特性

..... 藤川 智彦

超高速超音波イメージングによる筋組織性状の可視化

..... 谷口 圭吾

冗長自由度の簡略化の観点から身体運動を捉える

..... 神崎 素樹

原著論文

弾性胸帯を用いた胸郭制限が定常負荷運動時の自律神経活動に及ぼす影響

..... 根本 亨・他

熱刺激負荷がアジュバント関節炎ラットの長趾伸筋における収縮機能に及ぼす影響

..... 李 宰植・他

軽度認知障害を有する高齢者の転倒の実態

..... 島田 裕之・他

熱刺激がモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの横隔膜における収縮機能に及ぼす影響

..... 阿部真佐美・他

等速性股関節屈曲・伸展運動時における長内転筋、大内転筋の筋活動と股関節角度の関係

..... 加藤 拓也・他

運動イメージ想起方法の違いが運動関連領域の脳血流変化に及ぼす影響

..... 丸山 祐一・他

日本基礎理学療学会

Japanese Association of Physical Therapy Fundamentals

<http://square.umin.ac.jp/jptf/JPTF/Index.html>

日本基礎理学療法学雑誌

第19巻 2号 2016年

目 次

総 説 筋メカニクス研究の最前線

大腿直筋における区画的な神経筋活動

.....渡邊 航平..... 3

ヒトの運動に貢献する二関節筋の機構特性

.....藤川 智彦..... 9

超高速超音波イメージングによる筋組織性状の可視化

.....谷口 圭吾..... 19

冗長自由度の簡略化の観点から身体運動を捉える

.....神崎 素樹..... 27

原著論文

弾性胸帯を用いた胸郭制限が定常負荷運動時の自律神経活動に及ぼす影響

.....根木 亨・他..... 31

熱刺激負荷がアジュバント関節炎ラットの長趾伸筋における収縮機能に及ぼす影響

.....李 宰植・他..... 41

軽度認知障害を有する高齢者の転倒の実態

.....島田 裕之・他..... 51

熱刺激がモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの横隔膜における収縮機能に及ぼす影響

.....阿部真佐美・他..... 59

等速性股関節屈曲・伸展運動時における長内転筋、大内転筋の筋活動と股関節角度の関係

.....加藤 拓也・他..... 69

運動イメージ想起方法の違いが運動関連領域の脳血流変化に及ぼす影響

.....丸山 祐一・他..... 77

総 説 筋メカニクス研究の最前線

大腿直筋における区画的な神経筋活動

渡邊 航平¹⁾

Regional neuromuscular regulation within human rectus femoris muscle

Kohei Watanabe¹⁾

Abstract

Anatomical studies reported that human rectus femoris (RF) muscle is comprised of two different muscle-tendon units or neuromuscular compartments. Based on these anatomical characteristics, it can be assumed that the two regions within the RF muscle are controlled via different strategies by the central nervous system and play different functional roles. We are applying multi-channel surface electromyography technique to investigate region-specific neuromuscular activation within the RF muscle. First, our study demonstrated that the proximal regions selectively activate during hip flexion while whole regions activate during knee extension (Watanabe et al. *J Electromyogr Kinesiol* 2012, *Muscle Nerve* 2014). This region-specific functional role was found during walking (Watanabe et al. *J Biomech* 2014) and pedaling (Watanabe et al. *Muscle Nerve* 2015). We also reported that regional neuromuscular regulation during walking is influenced by aging (Watanabe et al. *J Biomech* 2016). These studies suggest that regional neuromuscular regulation plays key role in human movements. Moreover, we showed that proximal regions are more fatigable than other regions (Watanabe et al. *Muscle Nerve* 2013). This may be explained by the potential of non-uniform arrangements of different types of motor units or muscle fibers along the muscle which was tested by electrical nerve stimulation (Watanabe et al. *Eur J Appl Physiol* 2014). From these studies, we concluded that the RF muscle is regulated by different strategies during human movements.

Key words: Neuromuscular compartment, Bi-articular muscles, Multi-channel surface electromyography

1. はじめに

ヒトを含めた動物の身体には1つの関節をまたぐ“単関節筋”と2つの関節をまたぐ“二関節筋”が存在する。単関節筋の活動が1つの関節のみに作用する一方で、二関節筋の活動は同時に2つの関節トルクに関与する。二関節筋は単関節筋で発揮された筋力を他方の

関節へ伝搬するといった機能を持つ¹⁾とされていることから、複数の関節が関与する我々の身体運動を円滑に遂行するためには不可欠な存在であると考えられる。ヒト型ロボットがぎこちない動きをする原因の1つとして、二関節筋を模倣したアクチュエータが実装されていないことが挙げられており、二関節筋は“生き物らしい”動きをするのに重要な役割を担っていると言われている²⁾。しかしながら、二関節筋の活動は単関節運動において力発揮したい関節とは異なる関節にも作用することから、身体運動の効率を低下させる可能性も指摘されている^{3,4)}。スポーツの現場では、肉離れといった傷害が主に二関節筋で生じることが広く知られており^{5,6)}、リハビリテーションの現場では脳死麻痺患者

1) 中京大学国際教養学部
School of International Liberal Studies, Chukyo University

連絡先：〒466-8666 愛知県名古屋市中区八事本町101-2 14号館
E-mail: wkohei@lets.chukyo-u.ac.jp

などで観察される病理的歩行パターンに二関節筋の異常な活動が強く関与することもよく知られている事実である⁷⁻⁹⁾。以上のことから、二関節筋は身体運動を扱う研究領域では常に研究対象とされてきたが、その生体力学的・生理学的な役割は十分に明らかにされていないのが現状である。この課題を解決するための1つの切り口として、単一筋内において区画的に機能・活動しているといった概念が挙げられる。動物を用いた実験では、二関節筋において1つの筋であっても部位によって異なる機能的役割や活動特性を有することも明らかにされている^{10, 11)}。例えば、ネコの大腿二頭筋(股関節と膝関節をまたぐ二関節筋)の近位(臀部)側は股関節の伸展運動に貢献するが遠位(膝)側は膝関節の屈曲に貢献する¹¹⁾。このような単一筋内での部位依存的な機能的役割や活動特性がヒトにおいても存在する可能性を検証することは、ヒト二関節筋の生体力学的・生理学的な役割を理解する上で新たな視点を提供すると考えられる。

2. 大腿直筋の解剖学的特徴

大腿部前面に位置する大筋群である大腿四頭筋は、中間広筋、外側広筋、内側広筋、大腿直筋の4つの筋から構成される(図1A)。この筋群は主に膝関節の伸展運動に貢献することから、体重を支えながら行われるほとんどすべての身体活動にとって重要な役割を担っている。そのため、古くから運動生理学、バイオ

メカニクスをはじめ、老年医学、リハビリテーション医学、整形外科学などの研究領域で頻繁に研究対象とされてきた。4つの筋の中で大腿直筋のみが膝関節に加えて股関節をまたぐ二関節筋であり、膝関節伸展運動と股関節屈曲運動に貢献する。一般的に、1つの骨格筋は両端に位置する2つの腱とともに構成され、1つの運動神経の束によって筋全体が支配されている。一方、大腿直筋は近位端に2つの腱が存在しており、それらは骨(骨盤)の異なる部位に結合し(図1B)、各々の腱からは別々の筋線維が共通の遠位腱に向けて走行している¹²⁾(図1C)。このような構造は“Muscle within a muscle”と呼ばれ、大腿直筋が非常にユニークな解剖学的特徴を有することを象徴している。また、大腿直筋を支配する運動神経の束は大きく2つに分かれ、筋の近位部と中央～遠位部にそれぞれ挿入することが屍体を用いた解剖学的研究で明らかにされている¹³⁾(図1D)。我々はヒト生体において大腿神経への経皮的電気刺激を用いた研究によって、大腿直筋の近位部とそれ以外の部分を支配する運動神経枝が神経束内で局在化している可能性を示した¹⁴⁾。このような解剖学的特徴から、大腿直筋は1つの筋であるにもかかわらず、それらが独立して機能する可能性が指摘されており¹²⁾、神経支配の観点からも単一筋内での区画的な制御が可能であると考えられる。このような可能性は機能的磁気共鳴画像法を用いたAkima et al (2004)の研究によって初めてヒト生体で確認されている。動的な膝関節伸展運動を行った前後においてT2強調画像を撮像し、その代謝動態を計測した結果、大腿直筋の遠位部と近位部で顕著に異なる応答が生じていることが報告されている¹⁵⁾。そこで我々は、先述した解剖学的研究を背景として“大腿直筋は運動時に区画的に機能・活動している”という仮説を立て、大腿直筋の機能的役割や活動特性の部位差に着目した研究を進めている。

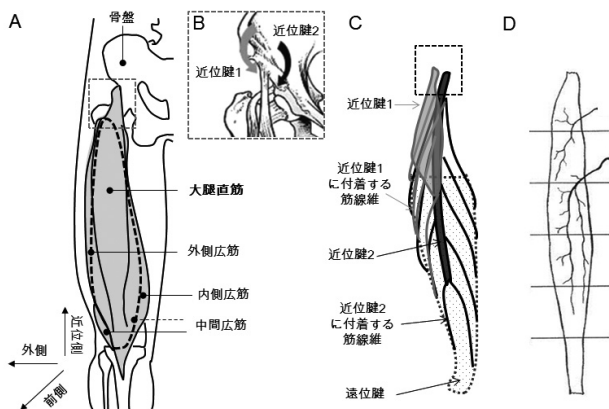


図1 大腿直筋の解剖学的特徴(全ての図で上側が近位側としている)。

A) 体表面からみた大腿四頭筋の模式図, B) 大腿直筋の近位腱の構造(Hasselmann et al. 1995を引用改変), C) 大腿直筋における2つの近位腱とそれらから走行する筋線維の模式図(屍体解剖実験での観察およびHasselmann et al. 1995を参考に筆者作図), D) 大腿直筋を支配する主な運動神経枝(Yang et al. 1999を引用改変)

3. 多チャンネル表面筋電図法による筋内活動分布の評価

一般的な表面筋電図法では一対の電極を用いて計測を行うが、近年は二次元平面上に複数の電極が配列された特殊な電極を用いた測定方法が普及し始めている。この方法は多チャンネル表面筋電図法(Multi-channel surface electromyography)もしくはhigh-density surface electromyography)と呼ばれ、活動電位の時空間的情報を高い分解能で記録できることが特徴である^{16, 17)}。また、可視化に優れた手法であることから、従来の方法では観察できなかったような興味深い骨格筋の振る舞いが視覚的に評価できる。我々はこの手法を応用す

ることによって大腿直筋における区画的な神経筋活動を評価する研究を進めている。

4. 等尺性収縮時における大腿直筋の区画的な神経筋活動

我々はまず、大腿直筋が貢献する2つの関節運動を等尺性運動において別々に行わせ、合計128個の表面電極を用いて筋が皮下に表出する部位全体から筋電図データを取得した¹⁸⁾。図2に示したように、膝関節伸展運動では発揮筋力の増大に伴って、筋全体で同じように筋電図振幅値の増大が認められるが、股関節屈曲運動では発揮筋力の増大に伴って、近位側で選択的な筋電図振幅値の増大が観察される。すなわち、大腿直筋は膝関節伸展運動に対しては全体が、股関節屈曲運動に対しては近位側が筋力発揮に対して主に貢献していると考えられる。また、我々はこのような結果が、大腿直筋の近位部、中央部、遠位部からワイヤ電極を用いて記録した筋内筋電図においても同様に見られることも確認しており、近接する筋からの筋電図の混入(cross-talk)などがもたらした結果ではないことも証明している¹⁸⁾。これらの研究結果から、大腿直筋では機能的役割の部位差が存在することが明らかとなった。この研究で部位依存的な神経筋活動が長軸方向で観察されたことから、上述したような大腿直筋が有する解剖学的特徴によって十分説明しうる結果であると

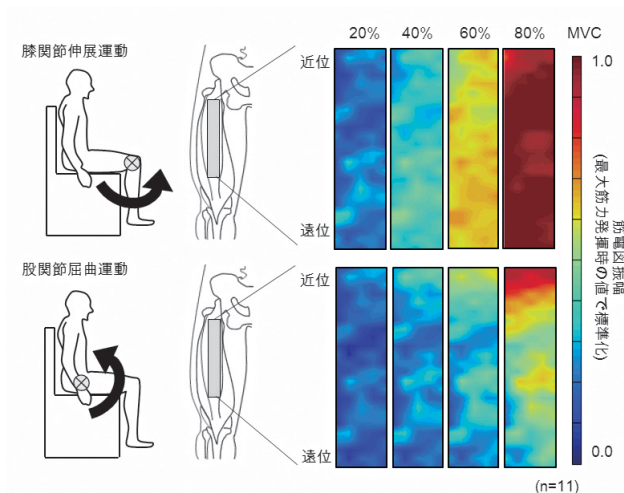


図2 大腿直筋における膝関節伸展運動および股関節屈曲運動時の筋電図振幅値の分布。

26個(長軸方向)×5列(内外方向)の電極を用いた。等尺性筋収縮で20, 40, 60, 80%MVCの力発揮を行った。各チャンネルで算出された筋電図振幅値は全ての運動の中での最大随意筋力発揮(MVC)時の値で標準化され、カラスケールに変換して示した。データは被験者全員の平均値である。(Watanabe et al. 2012を引用改変)

言える。これらの特性は膝関節および股関節角度が90度(内角)の状態で作られた結果であるが、膝関節角度と股関節角度を90度, 130度, 170度(いずれも内角)と変化した際にも同様の部位依存的な神経筋活動が観察された¹⁹⁾。つまり、大腿直筋における機能的役割の部位差は関節角度や筋長といった力学的条件が変化した際にも再現されることが示され、実際の身体運動時にも機能している可能性が推測された。

5. 歩行時における大腿直筋の神経筋活動

等尺性筋収縮といった実験的な運動課題のみならず、実際の身体運動に近い運動課題でも大腿直筋における機能的役割の部位差が観察されるかを検証するため、歩行動作を用いた実験を実施した。既に大腿直筋における神経筋活動の部位差は筋の近位部から遠位部にかけての長軸方向で生じることが示されていることから^{18, 19)}、長軸方向に18個の表面電極を2列配列し筋電図データを取得した²⁰⁾。その結果、足が着地して体重を支える局面(立脚相)では大腿直筋の全体が活動し、足が離地して脚全体を前方に運ぶ局面(遊脚相)では大腿直筋の近位側が選択的に活動することが明らかになった(図3)。立脚相および遊脚相ではそれぞれ膝関節伸展トルクおよび股関節屈曲トルクが生成されることから²¹⁾、等尺性運動で観察された機能的役割の部位差が歩行中にも同様に機能していることが示唆された。また、自転車運動時にも局面に依存して活動部位が変化することが明らかとなっており²²⁾、あらゆる

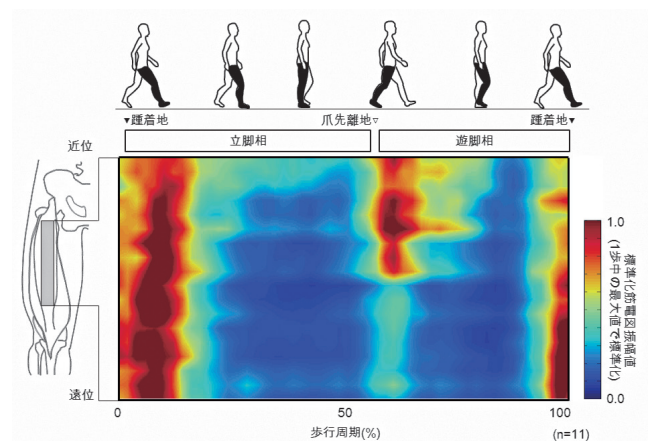


図3 大腿直筋における歩行時の筋電図振幅値の分布。

歩行速度は時速5kmでトレッドミル上を歩行した。18個(長軸方向)×2列(内外方向)の電極を用いた。各チャンネルで算出された筋電図振幅値は1歩中の最大値で標準化され、カラスケールに変換して示した。データは被験者全員の平均値である。(Watanabe et al. 2014bを引用改変)

身体運動時において大腿直筋が部位依存的な神経筋活動によって司られていることが推測された。

さらに我々は加齢が歩行時における大腿直筋の活動部位差に及ぼす影響を検討し、普段の歩行速度より1km/h速い条件で、若齢者で観察されていた遊脚相における近位部の選択的な活動²⁰⁾が高齢者では減弱し遠位部に付加的な活動が生じることを報告している²³⁾(図4)。遊脚相では、脚全体を折り畳みながら爪先が地面に触れない様に前方にスイングする動作が行われている。この際に股関節と膝関節は屈曲する必要がある。大腿直筋の活動は股関節を屈曲するトルクに貢献する一方で膝関節を屈曲するトルクに対しては拮抗するトルク(膝関節の伸展トルク)を生成することになる。このことから、我々は遊脚相における大腿直筋近位部の選択的な活動は、股関節屈曲トルクのみを生成し、膝関節伸展トルクの生成を最小限にするための神経制御の方略であると推測している。したがって、高齢者で観察された遊脚相における特異的な大腿直筋の活動パターンは、股関節屈曲トルクのみならず膝関節伸展トルクも生成する可能性を有しており、スムーズな爪先のクリアランスを妨げるかもしれない。高齢者の歩行時における転倒の発生メカニズムの1つの要因として大腿直筋の部位依存的な活動パターンも何らか

の貢献があると考えられ、検討を進めている。

6. 大腿直筋の区画的な疲労特性

等尺性膝関節伸展運動を最大筋力の50%で疲労困憊まで行った際に、大腿直筋の長軸方向に配列した複数の表面電極によって筋電図データを記録すると、筋電図の周波数特性に顕著な部位差が観察された²⁴⁾(図5)。一定強度以上の等尺性筋収縮時に、表面筋電図の周波数特性を示す中央周波数というパラメータは時間経過とともに低下する。これは持続的筋収縮によって引き起こされた代謝産物の蓄積や膜電位の低下といった化学的变化が筋線維伝導速度の低下や活動電位の持続時間の延長などを生じさせることを主要因として生じる現象であり、筋疲労の指標として広く用いられている。図5に示した通り、大腿直筋において筋全体にわたり疲労の亢進を意味する中央周波数の低下が時間経過とともに観察されたが、近位部においてその低下率が他の部位と比較して有意に大きかった。得られた結果から、大腿直筋の近位部では疲労が亢進しやすいことが示唆され、その原因として筋線維組成や筋内圧に部位差が存在すると推測している。

7. まとめ

我々は、大腿直筋において解剖学的研究で指摘されていた区画的な活動の可能性について多チャンネル表面筋電図法を用いて検討を進め、近位部とそれ以外の

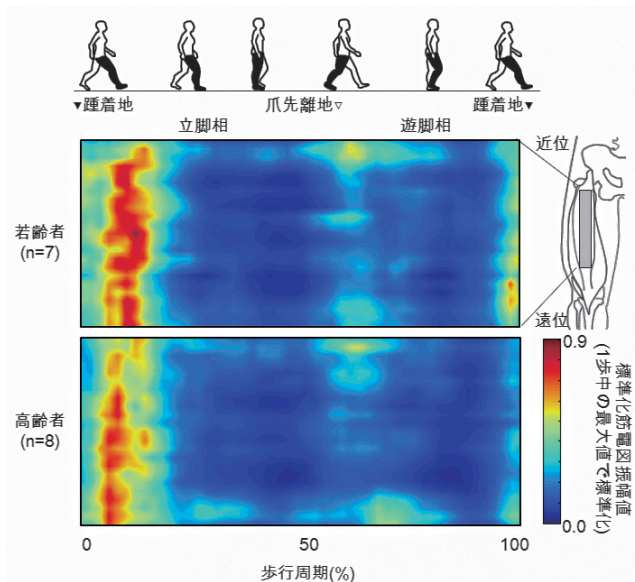


図4 若齢者及び高齢者の大腿直筋における歩行時の筋電図振幅値の分布。

普通速度(10mの歩行路で計測)に時速1kmを加えた高速度条件でトレッドミル上を歩行した。18個(長軸方向)の電極を用いた。各チャンネルで算出された筋電図振幅値は1歩中の最大値で標準化され、カースケールに変換して示した。データは被験者全員の平均値である。(Watanabe et al. 2016bを引用改変)

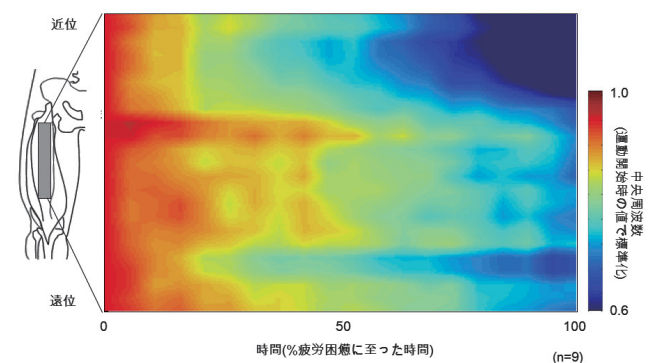


図5 大腿直筋における持続的運動時の筋電図周波数の分布。

最大随意筋力の50%で等尺性膝関節伸展運動を疲労困憊に至るまで行った。24個(長軸方向)×2列(内外方向)の電極を用いた。各チャンネルで算出された筋電図の中央周波数は運動開始時の値で標準化され、カースケールに変換して示した。データは被験者全員の平均値である。(Watanabe et al. 2013を引用改変)

部位との間に顕著な機能的役割や活動特性の差が存在することを明らかにした。これは我々が立てた“大腿直筋は運動時に区画的に機能・活動している”という仮説を支持するものであり、ヒト二関節筋の生体力学的・生理学的な役割を理解する上で無視できない知見であると考えている。

大腿直筋以外では、下腿に位置する二関節筋である腓腹筋においても運動時に区画的に機能・活動しているという研究結果が多く報告されている²⁵⁻³⁰⁾。一方で、大腿部後面に位置する大腿二頭筋を用いた研究では大腿直筋で見られたような機能的役割の部位差は観察されなかった³¹⁾。したがって、単一筋内における区画的な機能や活動特性は全ての二関節筋で存在するものではなく、筋によってその活動特性には大きな差があることを認識しておく必要がある。このことは筋電図法における電極位置の決定に際しても非常に重要な情報である。

本稿で紹介した研究は、京都大学大学院の森谷敏夫教授、神崎素樹教授、名古屋大学の秋間広教授、安藤良介氏との共同研究である。

文 献

- 1) van Ingen Schenau GJ, Dorssers WM, Welter TG, Beelen A, de Groot G, Jacobs R: The control of mono-articular muscles in multijoint leg extensions in man. *The Journal of physiology* 484 (Pt 1) : 247-254, 1995.
- 2) 鈴森康一: ロボットはなぜ生き物に似てしまうのか. Blue Books, 2012.
- 3) Lombard WP: The action of two-joint muscle. *American Physical Education Review* 8: 141-145, 1903.
- 4) Gregor RJ, Cavanagh PR, LaFortune M: Knee flexor moments during propulsion in cycling—a creative solution to Lombard's Paradox. *J Biomech* 18: 307-316, 1985.
- 5) Hughes Ct, Hasselman CT, Best TM, Martinez S, Garrett WE, Jr.: Incomplete, intrasubstance strain injuries of the rectus femoris muscle. *Am J Sports Med* 23: 500-506, 1995.
- 6) Irmola T, Heikkilä JT, Orava S, Sarimo J: Total proximal tendon avulsion of the rectus femoris muscle. *Scand J Med Sci Sports* 17: 378-382, 2007.
- 7) Kerrigan DC, Gronley J, Perry J: Stiff-legged gait in spastic paresis. A study of quadriceps and hamstrings muscle activity. *Am J Phys Med Rehabil* 70: 294-300, 1991.
- 8) Reinbolt JA, Fox MD, Arnold AS, Ounpuu S, Delp SL: Importance of preswing rectus femoris activity in stiff-knee gait. *J Biomech* 41: 2362-2369, 2008.
- 9) Riley PO, Kerrigan DC: Torque action of two-joint muscles in the swing period of stiff-legged gait: a forward dynamic model analysis. *J Biomech* 31: 835-840, 1998.
- 10) English AW, Wolf SL, Segal RL: Compartmentalization of muscles and their motor nuclei: the partitioning hypothesis. *Phys Ther* 73: 857-867, 1993.
- 11) Pratt CA, Loeb GE: Functionally complex muscles of the cat hindlimb. I. Patterns of activation across sartorius. *Exp Brain Res* 85: 243-256, 1991.
- 12) Hasselman CT, Best TM, Hughes Ct, Martinez S, Garrett WE, Jr.: An explanation for various rectus femoris strain injuries using previously undescribed muscle architecture. *Am J Sports Med* 23: 493-499, 1995.
- 13) Yang D, Morris SF: Neurovascular anatomy of the rectus femoris muscle related to functioning muscle transfer. *Plast Reconstr Surg* 104: 102-106, 1999.
- 14) Watanabe K, Kouzaki M, Ando R, Akima H, Moritani T: Non-uniform recruitment along human rectus femoris muscle during transcutaneous electrical nerve stimulation. *Eur J Appl Physiol* 115: 2159-2165, 2015.
- 15) Akima H, Takahashi H, Kuno S, Katsuta S: Coactivation pattern in human quadriceps during isokinetic knee-extension by muscle functional MRI. *Eur J Appl Physiol* 91: 7-14, 2004.
- 16) Merletti R, Holobar A, Farina D: Analysis of motor units with high-density surface electromyography. *J Electromyogr Kinesiol* 18: 879-890, 2008.
- 17) Merletti R, Botter A, Troiano A, Merlo E, Minetto MA: Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: state of the art.

- Clinical biomechanics (Bristol, Avon) 24: 122–134, 2009.
- 18) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Task-dependent spatial distribution of neural activation pattern in human rectus femoris muscle. *J Electromyogr Kinesiol* 22: 251–258, 2012.
- 19) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Non-uniform surface EMG responses to change in joint angle within rectus femoris muscle. *Muscle Nerve* 50: 794–802, 2014.
- 20) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Regional neuromuscular regulation within human rectus femoris muscle during gait. *J Biomech* 47: 3502–3508, 2014.
- 21) Lay AN, Hass CJ, Gregor RJ: The effects of sloped surfaces on locomotion: a kinematic and kinetic analysis. *J Biomech* 39: 1621–1628, 2006.
- 22) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Heterogeneous neuromuscular activation within human rectus femoris muscle during pedaling. *Muscle Nerve* 52: 404–411, 2015.
- 23) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Regional neuromuscular regulation within human rectus femoris muscle during gait in young and elderly men. *J Biomech* 49: 19–25, 2016.
- 24) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Region-specific myoelectric manifestations of fatigue in human rectus femoris muscle. *Muscle Nerve* 48: 226–234, 2013.
- 25) Gallina A, Merletti R, Vieira TM: Are the myoelectric manifestations of fatigue distributed regionally in the human medial gastrocnemius muscle? *J Electromyogr Kinesiol* 21: 929–938, 2011.
- 26) Hodson-Tole EF, Loram ID, Vieira TM: Myoelectric activity along human gastrocnemius medialis: different spatial distributions of postural and electrically elicited surface potentials. *J Electromyogr Kinesiol* 23: 43–50, 2013.
- 27) Vieira TM, Loram ID, Muceli S, Merletti R, Farina D: Postural activation of the human medial gastrocnemius muscle: are the muscle units spatially localised? *J Physiol (Lond)* 589: 431–443, 2011.
- 28) Vieira TM, Loram ID, Muceli S, Merletti R, Farina D: Recruitment of motor units in the medial gastrocnemius muscle during human quiet standing: is recruitment intermittent? What triggers recruitment? *J Neurophysiol* 107: 666–676, 2012.
- 29) Vieira TM, Merletti R, Mesin L: Automatic segmentation of surface EMG images: Improving the estimation of neuromuscular activity. *J Biomech* 43: 2149–2158, 2010.
- 30) Vieira TM, Windhorst U, Merletti R: Is the stabilization of quiet upright stance in humans driven by synchronized modulations of the activity of medial and lateral gastrocnemius muscles? *J Appl Physiol* 108: 85–97, 2010.
- 31) Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T: Effect of Electrode Location on Task-Dependent Electromyography Responses Within the Human Biceps Femoris Muscle. *Journal of applied biomechanics* 32: 97–100, 2016.

総 説 筋メカニクス研究の最前線

ヒトの運動に貢献する二関節筋の機構特性

藤川 智彦¹⁾

Mechanical properties of bi-articular muscles with movement of the extremities

Tomohiko Fujikawa¹⁾

Abstract

The existence of bi-articular muscles greatly contributes to hybrid position and force control, and compliance control of the end point of extremities. In electromyography, the coordinated activity pattern of three pairs of antagonistic muscles, consisting of mono- and bi-articular muscles, contributed to control of the output force direction, and the output distribution at maximum effort was a hexagonal shape with the muscular strength for each pair of antagonistic muscles. In mechanical human leg model experiments, we demonstrated that the parallel link mechanism of a bi-articular muscle along the posterior crus was involved in stabilizing a jumping motion, and that the coordinated contraction mechanism of three pairs of antagonistic muscles in the femoral region contributed to absorbing the force generated during the landing motion. The results obtained from the mechanical leg model experiments strongly suggest that coordinated muscular functions could provide rapid and precise human like movements without a feedback control system.

Key words: Biomechanics, Mechanical property, Bi-articular muscle, Mono-articular muscles, Coordination control

1. はじめに

ヒトの四肢の運動解析は各関節に発生する関節トルクを基準に定量化することが一般的である。しかし、ヒトの四肢に存在する二関節筋は運動時の各関節の動きに対して、常に協調的な活動をしていない。例えば、日常的な動作である立ち上がりや跳躍などの動作を例にとると、立ち上がり動作は股関節の伸展トルクと膝関節の伸展トルクが必要となることは一目瞭然であるが、実際に活動している筋を確認すると、股関節の伸展トルクを発生させる股関節の一関節伸展筋である大

臀筋、膝関節の伸展トルクを発生させる膝関節の一関節伸展筋である内側広筋や外側広筋などの活動は立ち上がり動作の各関節の伸展トルクに対して、協調的に活動することが容易にわかる。しかし、これらの筋活動と同時に、大腿部前面の二関節筋である大腿直筋も活動する。この大腿直筋は股関節を屈曲させると同時に膝関節を伸展させる筋であり、立ち上がり動作の股関節の伸展トルクに対して拮抗的な作用であることがわかる。このように、二関節筋の活動は一方の関節トルクにはプラスの活動となるが、もう一方の関節トルクにはマイナスの活動になることがある。このように運動に対して、マイナスになる機能を有する二関節筋は冗長的な機能のように見られることが多い。しかし、1つの関節のみに着目せずに、四肢全体の動きを対象とした場合、二関節筋は両関節の動きに直接関与するため、四肢先端または体幹に発生する力や動きに大きな影響を与えることも十分推察できる。そこで、我々

1) 大阪電気通信大学医療福祉工学部医療福祉工学科
Osaka Electro-Communication University, Faculty of Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering

連絡先：〒575-0063 大阪府四條畷市清滝1130番70号
E-mail: fujikawa@osakac.ac.jp

はヒト四肢の運動における動作筋電図学的解析, および, その四肢の機構に基づいた二関節リンクモデルを用いた理論解析, さらに, その理論解析にそったロボットアームによる実験的解析により, 二関節筋の機能を明らかにした. これらの解析により, 二関節筋は両関節に力を発生させる駆動源であるだけでなく, 四肢先端または体幹の運動制御において, 非常に重要な役割を果たすことが明らかになった. その一つは拮抗二関節筋ペアとしての機能^{1-4, 10, 11)}, すなわち, 各関節の拮抗一関節筋ペア群と協調的に活動することにより, 四肢先端に発生する力と剛性を独立して制御することが可能であること, もう一つは拮抗筋が存在しない二関節筋 (下肢下腿部の腓腹筋) の機能である平行リンク機能¹²⁻¹⁵⁾, すなわち, 二関節筋が先端への出力だけでなく, 四肢の骨と平行リンク化する内力として働くことにより, 力の伝達だけでなく, 四肢の自由度を抑制し, 先端に発生する力を体幹重心に向けることが可能となることなどが明らかになった. ここでは, これらの機能のうち四肢先端の出力方向制御をおこなう静的条件下の筋の協調制御パターン^{3, 4)} と, それを基準にした機能別実効筋力の評価方法⁵⁻⁹⁾, さらに, 三対6筋のバネを装備した下肢の実験モデルによる動的な機構特性¹⁴⁾ について記載する.

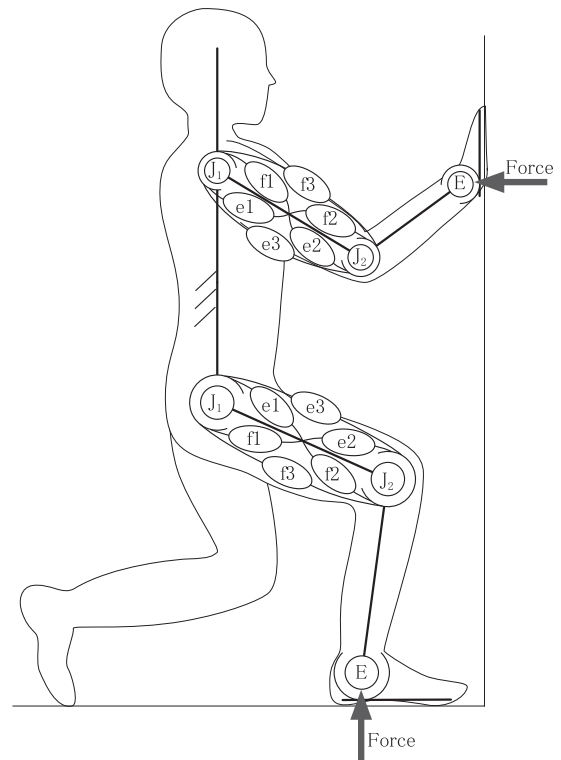


Fig.1 Two-joint link model provided with three pairs of the antagonistic muscles of human extremities

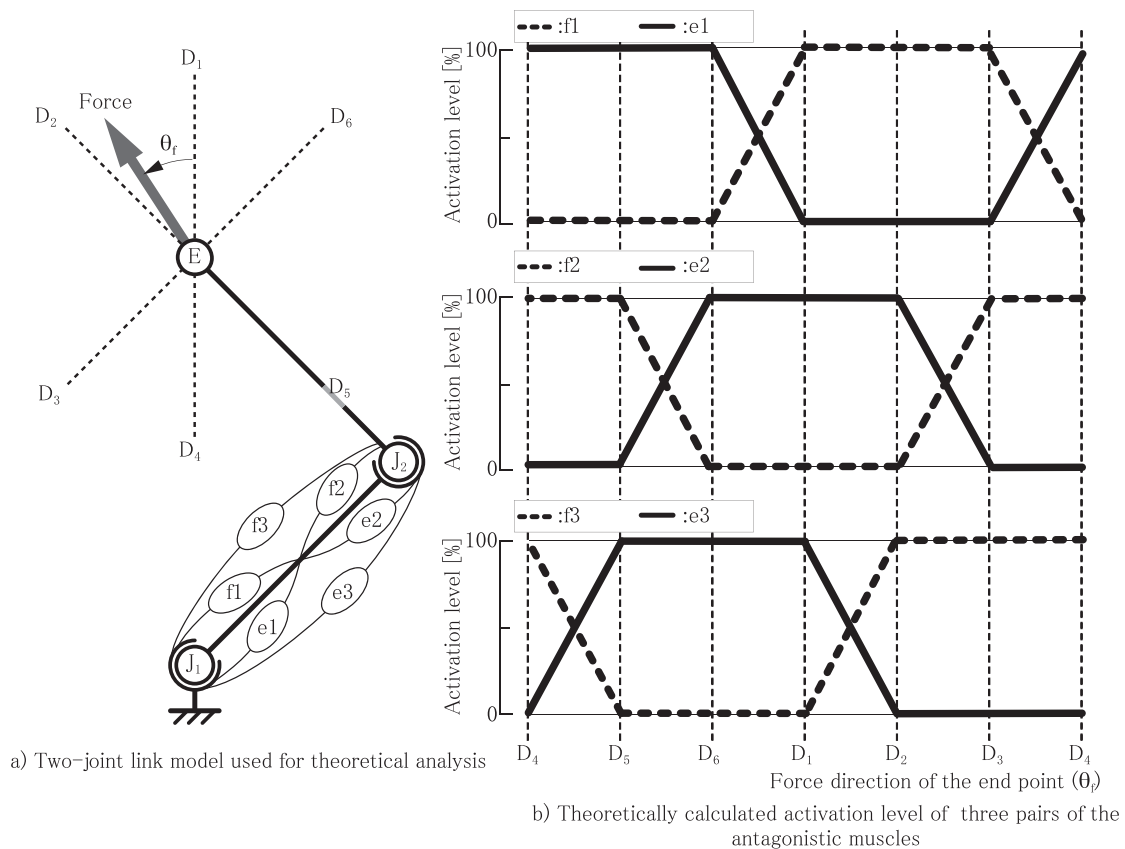


Fig.2 Coordination activity pattern with the maximum output force at the endpoint under isometric condition

2. 筋の協調制御パターンと機能別実効筋力

2.1. 四肢の二関節筋を含めた機構モデル

ヒト四肢の筋群は多く存在するが、膝関節と肘関節の機構が蝶番関節であるため、ほぼ1自由度であることから、膝関節または肘関節を含む平面が四肢の運動の中心となり、四肢の三次元的な運動は体幹の股関節または肩関節の球関節の3自由度の動きに依存していることがわかる。そこで、我々は肘関節または膝関節を含む平面運動に着目し、四肢の運動を評価することを試みた。また、運動における作用点を上肢ではドアの開閉の掌の位置を制御する手関節、下肢では体幹を支える足底の位置を制御する踵（足関節）の位置とすると、体幹を基準とした四肢は平面運動の二関節リンクモデルとなる。この二関節リンクモデルの駆動源である筋を機能別に分けて、装備させたモデルが図1となる。駆動源である機能別に分けた筋は膝関節または肘関節を中心とした四肢の平面運動を支える筋であるため、肩（股）関節 J_1 の一関節筋ペアである伸筋e1と屈筋f1、肘（膝）関節 J_2 の一関節筋ペアである伸筋e2

と屈筋f2、肩（股）関節 J_1 と肘（膝）関節 J_2 に同時に関与する二関節筋ペアである伸筋e3と屈筋f3の三対6筋となる。四肢の筋を割り当てると、筋e1は三角筋後部、大臀筋など、筋f1は三角筋前部、腸骨筋など、筋e2は上腕三頭筋外側頭、外側広筋など、筋f2は上腕筋、大腿二頭筋短頭など、筋e3は上腕三頭筋長頭、大腿直筋など、筋f3は上腕二頭筋、ハムストリングスなどが挙げられる。

2.2. 静的条件下の筋収縮力と先端出力の関係

2.2.1. 三対6筋の活動レベルと先端の出力方向の関係

図1の二関節リンクモデルを用いて、静的条件下の最大出力時における先端部Eである手根（足）関節の出力方向と筋の収縮力の関係を理論的に求めると、図2のようになる。縦軸は三対6筋の筋活動レベル、横軸は先端Eにおける出力方向（ θ_f ）とし、姿勢条件で得られる方向を D_i （ $i=1-6$ ）とした。この方向 D_1 と D_4 は先端Eと関節 J_1 を結ぶ方向、方向 D_2 と D_5 は先端Eと関節 J_2 を結ぶ方向、方向 D_3 と D_6 は関節 J_1 と関節 J_2 を結ぶ方向と平行な方向である。この姿勢条件で

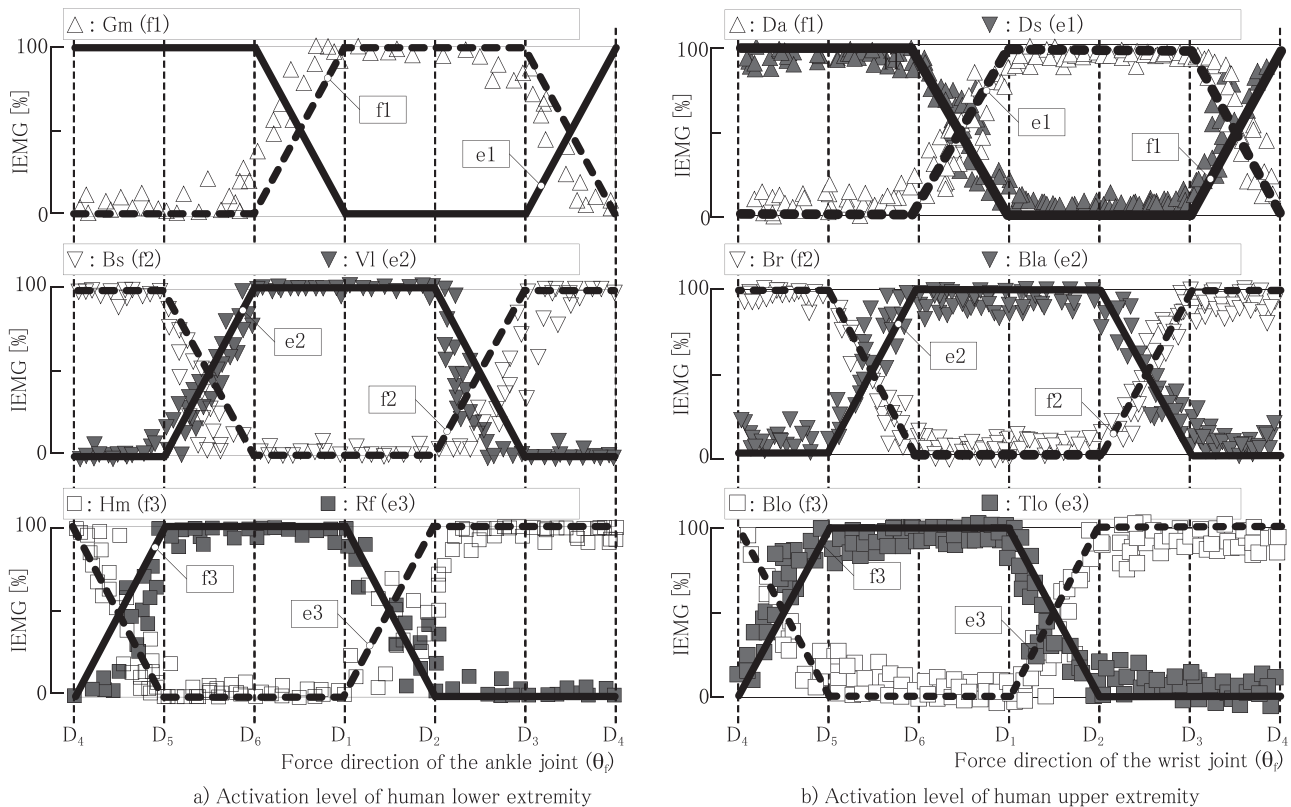


Fig.3 Muscular coordination activity pattern with the maximum efforts under isometric condition

Gm : gluteus maximus, Bs : short head of biceps femoris muscle, Vl : vastus lateralis, Hm : hamstrings, Rf : rectus femoris, Da : deltoideus anterior portion, Ds : deltoideus posterior portion, Br : brachialis, Bla : lateral head of triceps brachii, Tlo : long head of triceps brachii, Blo : long head of biceps brachii.

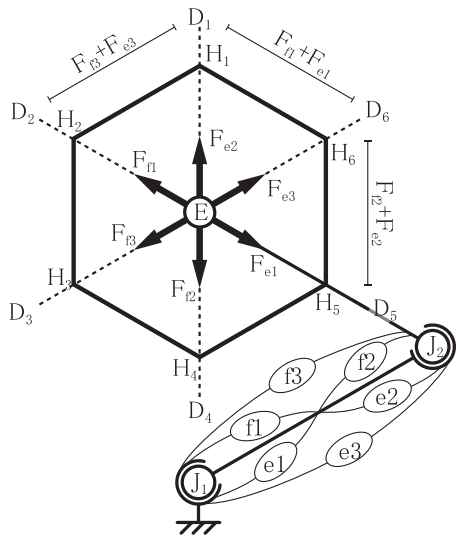


Fig.4 Calculated output force distribution with three pairs of the antagonistic muscles in all round directions

定まる方向 D_i ($i=1-6$) を基準に三対6筋の活動の交替がおこなわれることがわかる。例えば、方向 D_1 から D_2 へ出力方向を変化させる場合、方向 D_1 では筋 f_1 , e_2 , e_3 がフル活動であるが、方向 D_1 から D_2 の間では、筋 e_3 が徐々に活動が減少するに伴い、その拮抗筋である筋 f_3 が徐々に増加する。他の2筋の筋 f_1 , e_2 はフル活動を維持する。方向 D_2 では筋 e_3 の活動がゼロとなり、筋 f_1 , e_2 , f_3 がフル活動となる。このように、方

向 D_1 - D_2 間では拮抗二関節筋ペアの活動の交替により、出力方向が変化していることがわかる。同様に、他の方向間でも拮抗筋ペアの活動の交替によって出力方向が変化していることがわかる。すなわち、静的条件下の最大出力時に発生する力の方向は方向 D_1 - D_2 と方向 D_4 - D_5 間では拮抗二関節筋ペア f_3 , e_3 の活動の交替、方向 D_2 - D_3 と方向 D_5 - D_6 間では関節 J_2 の拮抗一関節筋ペア f_2 , e_2 の活動の交替、方向 D_3 - D_4 と方向 D_6 - D_1 間では関節 J_1 の拮抗一関節筋ペア f_1 , e_1 の活動の交替により調整していることがわかる。また、ヒト上肢および下肢における静的条件下の最大努力時の動作筋電図学的解析（皮膚表面双極誘導法による筋電図）の結果を図3に示す。横軸は先端（足関節または手根関節）に発生する力の方向（ θ_i ）と定義した方向 D_i ($i=1-6$)、縦軸は三対6筋に対応した筋の活動レベル（IEMG）とした。この活動レベル（IEMG）は最大努力時の放電量を100%として、拮抗筋比率で表示したものであり、すべての被験者の結果を姿勢条件 D_i ($i=1-6$) で整理して、重複表記したものである。下肢の筋 e_1 は表面電極では計測ができないが、上肢下肢とも図2の理論結果とほぼ同じ傾向であることがわかる。これより、静的条件下の最大出力時では、姿勢条件で定まる方向 D_i ($i=1-6$) を基準に三対6筋の対となる拮抗筋ペアごとに活動の交替をおこない、平面内の360度方向への出力を三対6筋の要素で制御していることがわかる。

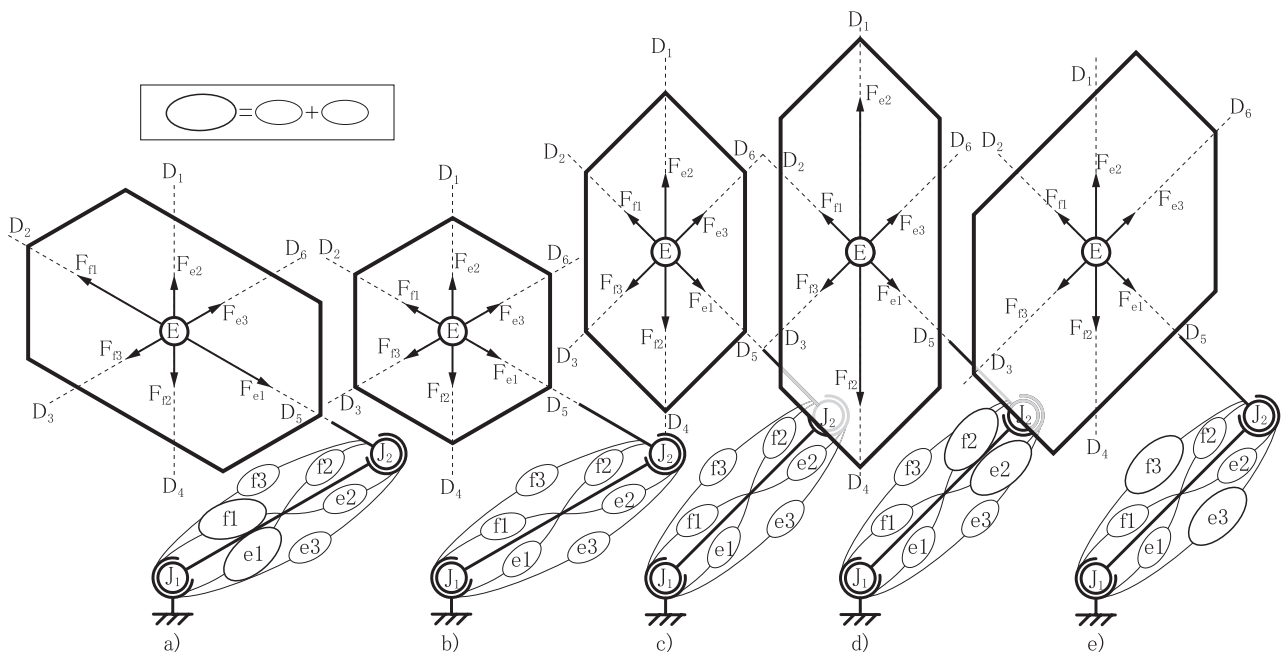


Fig.5 Calculated hexagonal output force distributions with changes in postural condition

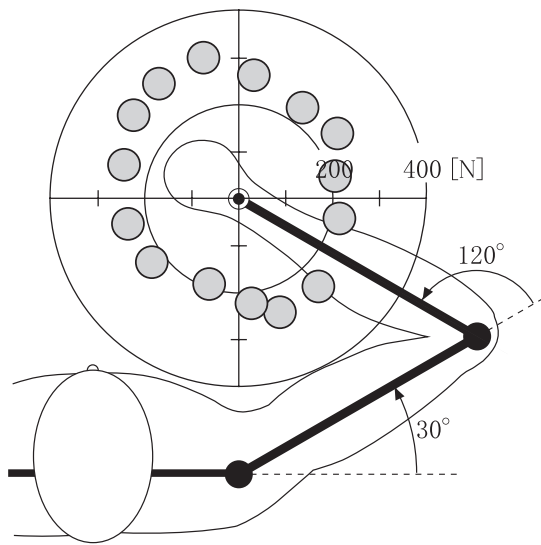


Fig.6 Output forces at the wrist joint with the maximal effort in the horizontal plane

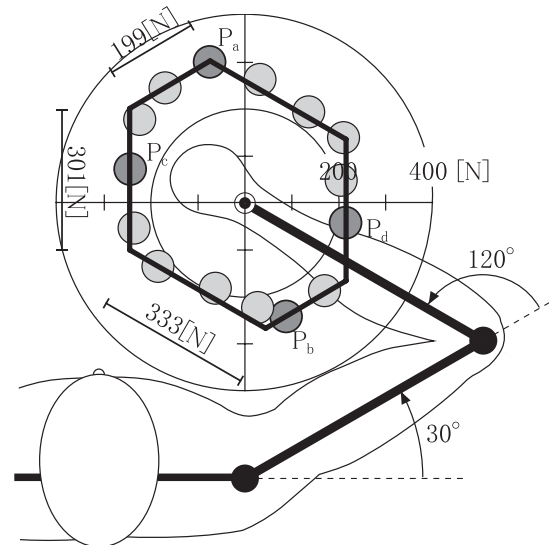


Fig.7 Hexagonal output force distribution at the wrist joint

2.2.2. 筋出力と先端の出力分布の関係

ヒト四肢の最大努力時の出力方向の制御には三対6筋の協調的な筋の活動が存在するが、最大努力以下のとき、すなわち、各筋の活動に対する先端出力を理論的に求めると、図4のような先端部の出力となる。図4内では三対6筋の筋力がすべて等しいとし、三対6筋の筋力 $f_{i,ei}$ ($i=1,2,3$)の筋力によって、先端Eに発生する出力を力 F_{fi} , F_{ei} ($i=1,2,3$)として表記した。この図4より、先端の出力 F_{fi} , F_{ei} ($i=1,2,3$)はすべて定義した方向 D_i ($i=1-6$)上であることがわかる。すなわち、筋e2は方向 D_1 、筋f1は方向 D_2 、筋f3は方向 D_3 、筋f2は方向 D_4 、筋e1は方向 D_5 、筋e3は方向 D_6 上となっていることがわかる。また、先端Eに発生する最大出力を線で結ぶと六角形の形状となる。六角形の出力分布の頂点 H_1 は筋f1, e2, e3がフル活動した点であり、先端の力 F_{fi} , F_{e2} , F_{e3} のベクトルを合成した点となる。同様に、出力分布の六角形の他の頂点 H_i ($i=2-6$)は三対6筋の内の3筋の力ベクトルを合成した点である。この六角形の出力分布を確認すると、向かい合う辺は平行、かつ、長さが等しいことがわかる。また、この六角形の辺の傾きは姿勢条件の方向 D_i ($i=1-6$)と平行であり、辺 H_1-H_2 と H_4-H_5 は関節 J_1 と関節 J_2 を結ぶ方向と平行、辺 H_2-H_3 と H_5-H_6 は先端Eと関節 J_1 を結ぶ方向と平行、辺 H_3-H_4 と H_6-H_1 は先端Eと関節 J_2 を結ぶ方向と平行となる。また、辺の長さは各拮抗筋ペアの出力和となり、辺 H_1-H_2 と H_4-H_5 の長さは筋f3, e3の出力和 $F_{f3}+F_{e3}$ 、辺 H_2-H_3 と H_5-H_6 の長さは筋f2, e2の出力和 $F_{f2}+F_{e2}$ 、辺 H_3-H_4 と H_6-H_1 の長さは筋f1, e1の出力

和 $F_{f1}+F_{e1}$ となる。三対6筋の内の特定の筋力を大きくした場合と姿勢条件を変化させた場合の出力分布を図5に示す。図5 a) ,b) は肘屈曲角度が120[deg]の姿勢条件、図5 c) ,d) ,e) は肘屈曲角度が90[deg]の姿勢条件であり、図5 b) ,c) がすべての筋力が等しい場合、図5a) は筋f1, e1の筋力のみを2倍にした場合、図5 d) は筋f2, e2の筋力のみを2倍にした場合、図5 e) は筋f3, e3の筋力のみを2倍にした場合である。図5より、三対6筋の個々の先端出力は姿勢条件によって定まる方向 D_i ($i=1-6$)上となり、筋の大きさが異なると、六角形の頂点が姿勢条件によって定まる方向 D_i ($i=1-6$)上とならないことがわかる。しかし、各筋の筋力が変化しても六角形の出力分布の形状が有する特性、すなわち、六角形の辺の傾きは姿勢条件によって定まる方向 D_i ($i=1-6$)と平行であり、辺の長さは筋 $f_{i,ei}$ ($i=1,2,3$)によって発生する先端の出力和 $F_{fi}+F_{ei}$ ($i=1,2,3$)となることがわかる。

2.3. 機能別実効筋力

前節の六角形の出力分布の特性から内力である筋の収縮力（筋力）を推定することができる。例えば、ヒト上肢の水平面内の動作における静的条件下の最大努力の出力を計測した場合の結果の一例を図6に示す。図6の計測時の姿勢条件は肘関節外角度は120[deg]、肩関節角度は30[deg]であり、この姿勢を保持した状態で最大努力の15点の出力を計測したものである。この15点の出力を基準により六角形の出力分布に近似する。この近似の2つの条件は向かい合う辺の傾き

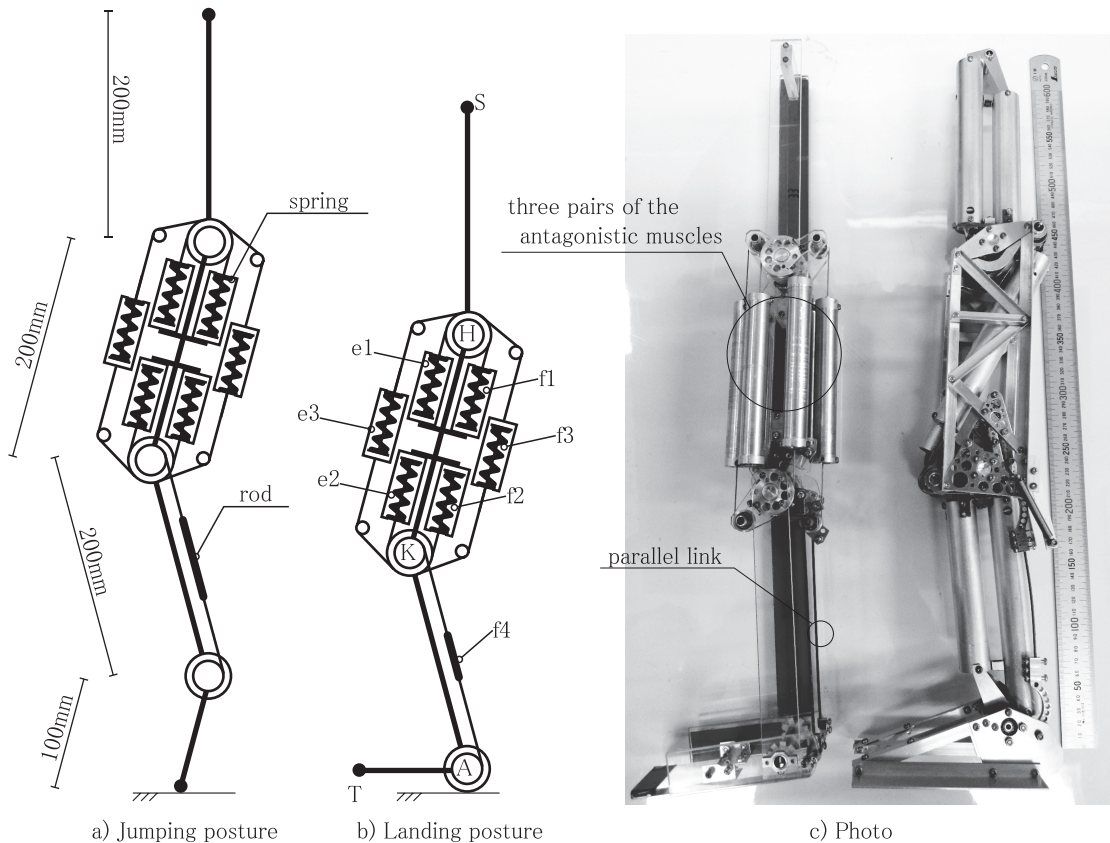


Fig.8 Experimental mechanical model of the lower extremity

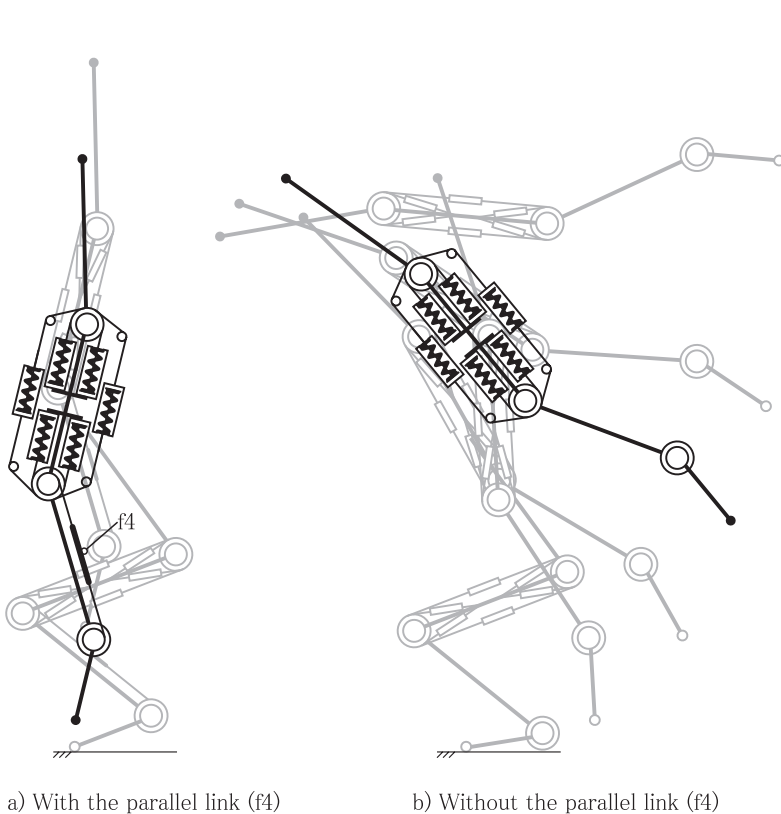
は上肢の姿勢条件により定まること、向かい合う辺の長さは等しくなることである。この条件で近似すると図7のように六角形の出力分布ができる。この出力分布の向かい合う辺の長さを求めると、肩関節の拮抗一関節筋ペア (f1, e1) の出力和である $F_{f1} + F_{e1} = 333\text{N}$, 肘関節の拮抗一関節筋ペア (f2, e2) の出力和である $F_{f2} + F_{e2} = 301\text{N}$, 上腕部の拮抗二関節筋ペア (f3, e3) の出力和である $F_{f3} + F_{e3} = 199\text{N}$ であることがわかる。このように、先端の出力により、六角形に近似することができる。また、この出力点は最小で4点、すなわち、押しまたは引きの最大出力点（どちらかが六角形の頂点となる値）の2方向の点 P_a, P_b と、先端と体幹を結ぶ方向の法線方向の2方向の点 P_c, P_d で六角形の出力分布に近似が可能である。

3. 三対6筋を装備した下肢のリンクモデルの機構特性

3.1. 三対6筋を装備した下肢のリンクモデル

ヒト下肢の筋配列を基準に実験モデルを製作し、下肢の筋群による機構特性を明らかにした。製作した下肢の実験モデルの構成を図8に示す。下肢の実験モデル

はアクリル製の全質量826[g]のモデルと、アルミ製の全質量1264[g]のモデルの2つを製作した。共に体幹、大腿、下腿に対応するリンク長は200[mm]とし、足底部のリンク長は100[mm]とした。このアクリル製の実験モデルの駆動源である三対6筋のバネはバネ定数1.63[N/mm]の圧縮バネ、アルミ製の実験モデルはバネ定数3.92[N/mm]を用い、共に一関節駆動源 (f1, e1, f2, e2) はシリンダーを介してリンクに固定し、二関節同時駆動源ペア (f3, e3) は2つの関節を介して、引き合うようにした。なお、三対6筋の圧縮バネの要素であるバネ定数およびモーメントアームはすべて等しいとした。また、下腿部後面の二関節筋である腓腹筋は跳躍時に筋長が大きく変化しないことに着目し、平行リンク機構であるロッド (f4) とした。この腓腹筋のロッド (f4) には下腿部との平行リンク機構を維持したまま、跳躍の離地時には大腿部と足底部が平行となるようにし、着地時には体幹に対して、足底部が水平となるように変化するロック機構を装備した。これにより、着地前の足関節を屈曲させる一関節駆動源である前頸骨筋の収縮を機構的に再現し、さらに、跳躍時の腓腹筋の平行リンク機構も再現できるようにした。なお、この下肢の実験モデルは着地時に足底部上



a) With the parallel link (f4) b) Without the parallel link (f4)

Fig.9 Postural change of the experimental model during jumping up

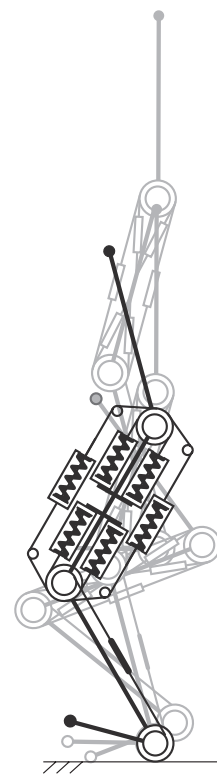


Fig.10 Postural change of the experimental model during heel landing

にリンクモデルの重心があるように、初期姿勢時の膝関節を5[deg]程度屈曲させた状態で、三対6筋の対となる拮抗筋ペアの収縮レベルが50%となるようにした。また、跳躍高さはリンク全体を屈曲させた状態、すなわち、膝関節の屈曲角度が120[deg]となるエネルギーで30[cm]程度となるように設定した。

3.2. 下肢の実験モデルの離地特性

跳躍の離地動作を下肢の実験モデルを用い、腓腹筋に相当するロッド (f4) の平行リンクが足底部と大腿部が平行になるようにロックさせて、跳躍動作をおこなった。この実験モデルは体幹の先端 (S) を押えて、股関節 (H) と膝関節 (K) および足関節 (A) を屈曲させて、跳躍のエネルギーを三対6筋の圧縮バネに蓄えさせ、その後、先端 (S) の押えを解放させて、跳躍させた。そのときの跳躍中の姿勢を確認し、腓腹筋のロッド (f4) の有無による変化を確認した。図9に製作したアクリル製の実験モデルの跳躍時の姿勢変化を示す。図9 a) は腓腹筋に相当するロッド (f4) を装備した場合、図9 b) はロッド (f4) が無い場合である。腓腹筋に相当するロッド (f4) を装備した場合において、蓄えたエネルギーを体幹の上昇に効果的に利

用している。すなわち、リンク全体が全く回転運動をせずに、リンク全体が伸び切った状態を維持したまま、直線的に上昇することがわかる。それに対して、図9 b) の腓腹筋に相当するロッド (f4) が無い場合は、足趾離地後にリンク全体が回転運動した。これより、腓腹筋によって構成される下腿部の平行リンクは足趾離地後の跳躍中の姿勢保持に大きく貢献することが明らかになった。

3.3. 下肢の実験モデルの着地特性

踵 (足底部) での着地動作を三対6筋の圧縮バネと腓腹筋のロッドが装備された実験モデルでおこなった。腓腹筋に相当するロッドが構成する下腿部の平行リンクは体幹部の鉛直上に対して足底部は水平となるようにロックした。この実験モデルは体幹の先端 (S) を持ち、床と踵までの距離を10[cm]、20[cm]、40[cm]として、垂直落下させた場合の着地時の姿勢変化を確認した。図10に製作したアクリル製の実験モデルの20[cm]落下した踵着地時の姿勢変化を示す。実験モデルは着地の力に対して、膝関節 (K) が屈曲し、そのエネルギーを吸収していることが確認できた。また、垂直落下高さが20[cm]程度までの踵着地の場合、膝関

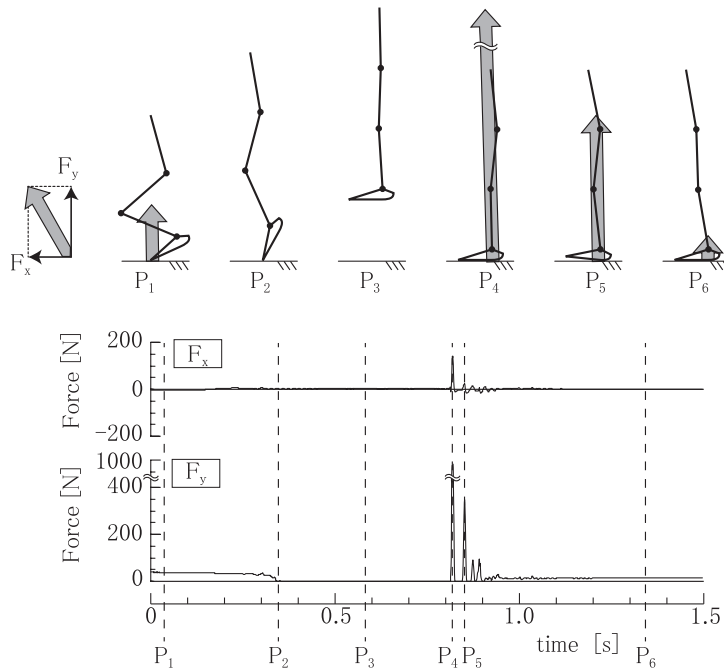


Fig.11 Floor reaction force and posture condition of the experimental model during Jumping and landing

節 (K) が屈曲しても足底部上に重心があるため、着地後、ほぼリンクモデルが立位姿勢の初期姿勢となることができた。垂直落下高さ40[cm]の場合は着地時に発生する力による膝関節 (K) の屈曲が大きくなるため、足底部上から重心が外れ、リンクモデルは立位安定できずに転倒した。しかし、この全長約60[cm]の縦長の実験モデルが、数十[cm]の所から落下させても着地できることは、不安定なリンクモデルでも、三対六筋の機構特性により踵部の詳細な情報が無くても着地が可能であることを示している。なお、三対六筋のバネの1つを外すと、踵着地後の姿勢を安定させることができなかった。

3.4. 下肢の実験モデルの離地・着地特性

足趾での離地と踵での着地の一連の動作を製作した実験モデルでおこなった。実験モデルの離地・着地の一連の動作は下腿部の平行リンク機構のロック機構を使用する。跳躍前の初期姿勢のロック状態は足底部と大腿部が平行になる状態、その後、跳躍中の膝関節屈曲角度が5[deg]近くになると、ロックが解除され、体幹部の鉛直上に対して足底部が水平となる状態で再度ロックされる。すなわち、鉛直方向への跳躍である図9a)と踵着地の図10を機構的なロック機能を用いて、連続運動させる実験をおこなった。図11に製作したアルミ製の実験モデルの足趾離地と踵着地の姿勢変化と床反力の変化を示す。離地前の初期姿勢をP₁、離

地した瞬間の姿勢をP₂、最大跳躍高さとなる姿勢をP₃、着地した瞬間の姿勢をP₄、着地時の膝関節最大屈曲姿勢をP₅、着地後の安定姿勢をP₆とした。図11のように鉛直上向きに跳躍した場合は接地点である足趾の鉛直上方の重心に向かって真っすぐ跳躍し、その後、体幹を鉛直軸上に維持した状態で踵部（足底）で着地し、重心が足底面上にあるため、着地点である踵を基準に膝が屈曲し、衝撃を吸収して静止することができた。ただし、フォースプレートを用いて、床反力を計測しているため、アルミ製の実験モデルは着地の反動でフォースプレート上を振動していることが確認できた。なお、アクリル製の実験モデルは図9a)と図10をそのまま連続させた結果が得られた。これらのことから、下肢の筋配列によって構成される機構特性がヒトのような足趾離地と踵着地に大きく貢献していることが伺えた。

4. おわりに

二関節筋を含めた筋群の協調的な機能により、筋による機構的な効果を明らかにすることができた。静的条件下における先端出力において、各関節の拮抗一関節筋ペアと拮抗二関節筋ペアが協調的に活動を交替させる筋の協調制御パターンが存在することが伺えた。さらに、この筋活動のパターンを利用することで、四肢先端に発生する出力分布を六角形に近似することが

でき、拮抗一関節筋ペアと拮抗二関節筋ペアの筋力を推察できることが提示できた。また、動的条件下における実験モデルの姿勢変化において、跳躍時における下肢下腿部の二関節筋（腓腹筋）の平行リンク機能は足趾に発生する力を重心方向に向け、体幹と下肢を直線上に上昇させることができ、着地時における大腿部の三対6筋は膝関節を柔軟に屈曲させ、体幹を鉛直上に保持することが提示できた。これより、二関節筋を含む筋群の機構特性はヒトの日常動作に大きく関与するだけでなく、個々の関節トルクの評価では明示できなかった機能を十分有していることが推察できた。

文 献

- 1) Hogan, N.: Impedance Control (An Approach to Manipulation), Transactions ASME, J. of Dynamic Systems, Measurement and Control, 107, 1-24, 1985.
- 2) McIntyle, J. and Bizzi, E.: Servo Hypotheses for the Biological Control of Movement, J. of Motor Behavior, 25 (3), 193-202, 1993.
- 3) 藤川智彦, 大島徹, 熊本水頼, 横井信安: 拮抗筋群による協調制御機能, 日本機械学会論文集C編, 63, 607, 769-776, 1997.
- 4) 藤川智彦, 大島徹, 熊本水頼, 横井信安: ヒト上肢における先端の出力と拮抗筋群の協調活動, 日本機械学会論文集C編, 65, 632, 1557-1564, 1999.
- 5) 大島徹, 藤川智彦, 熊本水頼: 一関節筋および二関節筋を含む筋座標系による機能別実効筋力評価 (筋力と四肢先端の出力), 精密工学会誌, 65, 12, 1772-1777, 1999.
- 6) 大島徹, 藤川智彦, 熊本水頼: 一関節筋および二関節筋を含む筋座標系による脚の機能別実効筋力評価 (出力分布からの機能別実効筋力の推定), 精密工学会誌, 67, 11, 1824-1828, 2001.
- 7) 大島徹, 藤川智彦, 熊本水頼: 一関節筋および二関節筋を含む筋座標系による機能別実効筋力評価 (出力分布の簡便な測定方法), 精密工学会誌, 67, 6, 934-948, 2001.
- 8) 大島徹, 藤川智彦, 熊本水頼: 一関節筋および二関節筋を含む筋座標系によるロボットアームの機能的特性 (筋の収縮力とロボットアームの粘弾性), 精密工学会誌, 66, 1, 141-146, 2000.
- 9) 大島徹, 鳥海清司, 藤川智彦, 熊本水頼: 一関節筋と二関節筋の協調による四肢の力出力分布特性 (一関節トルクによる力出力分布との相違), 精密工学会誌, 73, 4, 492-497, 2007.
- 10) 藤川智彦, 大島徹, 熊本水頼: 四肢のコンタクトタスクへの適応における筋座標系と作業座標系の関係, バイオメカニズム学会誌, 26, 4, 200-208, 2002.
- 11) 藤川智彦, 大島徹, 百生登, 鳥海清司, 熊本水頼: コンタクトタスクに適応できる三対6筋を有するロボットアームのメカニズム, 精密工学会誌, 75, 8, 1015-1018, 2009.
- 12) 鳥海清司, 大島徹, 藤川智彦, 熊本水頼, 百生登: ヒトの腓腹筋である二関節筋の装備が跳躍運動に及ぼす影響, 日本機械学会論文集C編, 69, 688, 3263-3268, 2003.
- 13) 大島徹, 鳥海清司, 藤川智彦, 百生登: 足関節と膝関節の二関節筋による協調機能を用いた跳躍メカニズム, 日本機械学会論文集C編, 71, 712, 176-182, 2005.
- 14) 藤川智彦, 百生登, 鳥海清司, 大島徹: 下肢の筋配列を考慮したリンクモデルの機構特性, バイオメカニズム21, 167-177, 2012.
- 15) 阿部友和, 小出卓哉, 古川公宣, 越智亮, 大島徹, 藤川智彦: 立ち上がり動作時における大腿直筋の平行リンク機能, 日本ロボット学会誌, 32, 2, 100-107, 2014.

総 説 筋メカニクス研究の最前線

超高速超音波イメージングによる筋組織性状の可視化

谷口 圭吾¹⁾

Visualization of muscle mechanical properties assessed with ultrafast ultrasound imaging

Keigo Taniguchi¹⁾

Abstract

Injured and dysfunctional tissue often demonstrates abnormal mechanical properties including muscle stiffness. Muscle stiffness can be evaluated via methods such as simple palpation, myotonometry, and standard ultrasonography. Using models based on ultrasound B-mode imaging, changes in the viscoelastic properties of an individual muscle after intervention in clinical practice have been inferred, but more direct quantification of the changes would provide objective insights into these inferences and advance more detailed assessment of rehabilitation efficacy. Recently, developed ultrasound elastography has an advantage in that it is simple to use, virtually real time, mobile, does not require vibrators, and is more affordable. This new ultrasound technology has opened the possibility for objectively quantifying the stiffness of muscle belly *in vivo*. This technology serves as a foundation for exploring the use of muscle shear modulus as clinically relevant information for assessing the severity of musculoskeletal disorders and potential improvements due to various treatments. In this review, we describe the basic principles of ultrasound elastography techniques and review the current muscle research, including the strengths and limitations of their measurement capabilities.

Key words: Muscle elasticity, Shear modulus, Ultrasound elastography, Rehabilitation

1. はじめに

近年、誕生した超音波エラストグラフィは、超音波の特徴といえる非侵襲性、簡便性、実時間性に加えて、組織性状に関する情報の取得を可能にした画期的な新技術であり、従来からの断層像を表すBモードや血流動態を捉えるドプラ法と並ぶ標準的な画像モードとしての確立が期待されている。本稿では、組織性状を反映する弾性特性の定義やエラストグラフィによる組織

弾性の測定原理を概説し、本手法の一つである超高速超音波イメージングを用いた骨格筋の組織性状評価について紹介する。

2. 組織弾性の定義・意義

疾病や病態の診断評価には、組織のもつ形態、機能、性状に関する情報が有用であることはよく知られている。これまでの病理組織学的な研究で、生体組織の性状は形態や機能の異常を呈する前に変化をきたすことから、性状評価は硬化病変を主とする肝硬変や動脈硬化症の早期診断や鑑別診断への利用が期待されてきた。骨格筋においても、病態の影響や運動、トレーニングによって多様に変化する可塑性に富む組織で

1) 札幌医科大学保健医療学部 理学療法学第二講座
School of Health Sciences, Sapporo Medical University

連絡先：〒060-8556 札幌市中央区南3条西17丁目
E-mail: ktani@sapmed.ac.jp

あることから、弾性特性をはじめとした組織性状の評価は不可欠とされている¹⁾。

性状は物体の形態や形状に対して、物体の質（機械的な特性）を意味する。その指標の一つとして、弾性特性（elasticity）がある。変形のしにくさを示す弾性特性は、弾性係数という物理量により表記される。具体的には、弾性係数（elastic modulus, G ）は単位面積あたりの外力である応力（stress, τ ）と、そのストレスを加えた際に生じる変形率、歪み（strain, γ ）との関係を表すフックの法則（ $\tau = G \cdot \gamma$ ）から導かれる。数式の比例定数が弾性係数であることから、この係数が高いほど、ある一定の歪みを元に戻すために要する応力も大きくなる。したがって、弾性係数はリハビリテーション医科学やスポーツ医科学分野でも重要とされるスティフネスを評価する客観的な指標になりうる。また、応力の方向と変形の仕方によって3種類の弾性係数（ヤング率、剪断弾性率、体積弾性率）が存在する。ヤング率 E は棒状の物体を長軸方向にストレスを加えた際の変形で求められ、剪断弾性率（ずり弾性率、剛性率） G は立方体の面に平行に力が働いた際の変形、また体積弾性率 K は物体が全ての方向から力を受けて体積が減るような変形で定義される²⁾。体積弾性係数は超音波画像の構成原理である縦波（粗密波）の速度から算出できるため、これを利用して骨格筋の弾性計測を試みた経験があるものの³⁾、生体軟組織の音速は1500 m/s 前後と組織間の差が少なく、実際には筋組織への応用は難しい印象を持っている。一方、ヤング率や剪断弾性率は、縦波と比較すると速度が遅く、組織間の違いが大きい特徴をもつ横波（剪断波）から求められるため、筋スティフネスの程度を観察する目的には適している。また、筋組織の場合は木材と同様、線維に対して力を与える方向によって弾性特性が異なる性質（異方性 anisotropy）を持つため、等方性を仮定するヤング率ではなく剪断弾性率を用いるのが妥当と考えられている⁴⁾。

3. 超音波エラストグラフィの基礎と超高速超音波法の原理

組織弾性の把握は臨床的な意義が大きいものの、これまで主に触診によって評価されてきた。触診は周知の如く定性的な診断法であるため、検査者の主観や技量に依存する可能性があり、さらに被検者に結果を視覚的に提示しづらい欠点もある。しかし、近年、上記のような触診の限界を克服する非常に画期的な画像診断技術が誕生した。その技術を用いた映像法が超音波エラストグラフィ法（Ultrasound elastography）

である。エラストグラフィという用語は、組織の弾性分布を画像化・定量化する組織弾性映像法（Tissue elasticity imaging）の略称であり、本邦でも一般的になりつつある。1990年代の初め頃からエラストグラフィの研究が始められ⁵⁾、現在では測定する物理量（歪み、剪断波伝播速度）と組織に力学的作用を与える励起法の違い（用手的加圧、音響的加圧、機械的加圧）によって技術分類されている。そのなかで2大手法の一つである Strain elastography（Static elastography）は、体表への静的圧迫や心拍によって誘起された歪みの計測から弾性評価を試みるもので、Parker ら⁵⁾ のレビューによると、Ophir らが開発を進め、本邦では椎名らが2004年に装置の実用化に成功している。弾性が高い、即ち硬い部分は歪み値が小さいため、歪みの定量は弾性を判断する上での相対的な指標となり、その有用性は種々の医学分野で高く評価されている。しかしながら、Strain elastography を用いた骨格筋の評価は国内外で検討されているものの¹⁾、国際的に広く認知されるには未だ至っていないと思われる。

一方、本稿で特に紹介する、もう一つの代表的な手法で Dynamic elastography の範疇に入る Shear wave elastography（剪断波エラストグラフィ）は、組織内を伝播する横波から弾性率を求めて絶対的な弾性評価を試みるものである。本手法は超音波を集束させて圧力ビーム（音響放射圧 acoustic radiation force）を目的とする関心領域に与え、その結果として生じる微細な振動に伴う剪断波（shear wave）の伝播速度を捉えることで弾性係数を得ている（図1）。波紋に例えた場合、水滴等が水面を押すことで側方に広がってゆく横波が剪断波ということである。

弾性係数（剪断弾性率 Shear modulus, μ ）は、剪断波伝播速度の二乗から下記の波動方程式に基づいて算出可能となる。

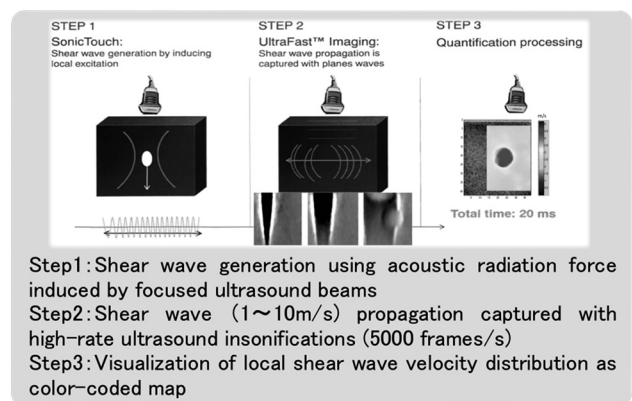


Fig 1. Measurement process of muscle shear modulus.

$$\mu = \rho c^2$$

c: 剪断波伝播速度 (m/s), ρ : 組織密度 (kg/m^3)
生体軟部の組織密度は 1000 kg/m^3 で一定. μ の単位はキロパスカル (kPa).

この剪断波の伝播速度は比較的遅く $1 \sim 10 \text{ m/s}$ の範囲にあるが, この波を捉えるには従来の超音波システムのフレームレート (最大 120 Hz 程度) では不十分で1フレームを得る間に横波が消失するため, 1秒間に相当な数の画像情報の取得が必須であった. この課題を2004年頃, 驚くことに最大で1秒間に2万枚もの超高速なフレームレートで情報を得る超音波スキャナーの開発によって解決している⁵⁾. この実現は超音波工学のなかで技術革新とされており, 技術的な特徴から剪断波エラストグラフィは, 超高速超音波イメージング (Ultrafast ultrasound imaging) と呼ばれている. 本邦には, この次世代イメージング技術の搭載された超音波装置が2010年に導入されている. 当初, 運動器分野での応用にむけた検討はかなり限定的であったが, 乳腺や甲状腺のがんを扱う医学分野では臨床的にも価値が認められつつあった.

従来の筋スティフネス計測では, 超音波法で捉えた筋腱移行部の移動量や筋束長の伸長量と受動的な関節トルクの関係から算出するため, 対象者に力学的な負荷を課す必要があり, 筋腱組織の損傷後にはリスク管理の観点から臨床現場での適用が難しい場合もある. しかし, 本手法は関節運動を介さず安静時においても弾性特性の定量的な情報を視覚的かつ無侵襲に得られるメリットがある. この画期的な方法を筋組織等の運動器に応用する有用性は, 下腿三頭筋の安静時や収縮時の筋内スティフネス分布をリアルタイムに観察した内容で初めて示されている⁶⁾. ほぼ同時期の2010年には Innovative Methodology として, 超高速超音波法を用いた筋剪断弾性率の計測により筋活動水準を高い精度で評価可能になることが報告されている⁷⁾. また, 近年では様々な筋を対象として弾性計測の高い再現性も確認されている⁸⁾. さらに, 既知の弾性率で作製されたファントムや材料力学試験機で測定された実験動物の筋弾性値と超高速超音波イメージングによる測定値との比較から弾性計測の妥当性が実証されており^{9, 10)}, 本手法を用いた骨格筋の組織弾性評価は学術的にも認められつつあると言える.

4. 筋組織弾性に及ぼす運動療法 (ストレッチング) の効果検証

下肢の運動器障害は筋硬度の上昇や足関節の背屈制

限に関係する場合がある. このような病態に対して足関節の可動性や関節スティフネスの改善を目的に, 筋のストレッチングが運動療法の一つとして処方されるものの, 筋組織弾性に及ぼすストレッチングの効果量やその持続性は十分な解明に至っていない. 超音波Bモード法で求められる従来の筋スティフネスと関節スティフネスの間には高い相関 ($r = 0.80$) が認められるものの, 筋実質の性状特性を示す筋組織弾性と関節スティフネスには関連性 ($r = -0.37$) の低いことが最近の研究で明らかにされつつある¹¹⁾. したがって, 組織弾性イメージングによる直接的な筋スティフネスの定量化がなされれば, これまでの推定や定性的な評価を裏付ける客観的な根拠のみならず, ストレッチングの詳細な効果判定をもたらすことが予想される. そこで, 我々は運動療法の対象となる頻度が高い腓腹筋内側頭 (MG)・外側頭 (LG) の長軸方向の安静時弾性に与える静的なストレッチングの急性効果を検討した. 方法として健常若年成人を対象とし, 介入群10名は立位姿勢で足関節背屈による静的なストレッチングを1分間, 5回反復する運動を実施した. 対照群10名は5分間の立位保持のみを実施した. また, 介入前後, 20分後に他動的な足関節背屈角度も測定した. 剪断弾性係数は本技術が搭載された超音波画像診断装置 (Aixplorer MSK mode; SuperSonic Imagine, France) を用い, 介入前, 介入直後, 5分後, 10分後, 15分後および20分後に腹臥位の姿勢で測定された. その結果, 安静時の腓腹筋弾性において筋頭間に相違がみられる一方, 静的ストレッチングに対する反応では筋頭間に類似性があることが明らかとなった¹²⁾ (図2). 具体的には, ストレッチング直後に剪断弾性係数は介入前に比して有意に14%減少した. 時間経過に伴って筋弾性はストレッチ前の値に近づくものの, 介入後15分までは有意に低値を示していた. 腓腹筋の両筋頭ともにストレッチ直後, 剪断弾性係数が低下した現象は, 静的ストレッチングが筋腹部の筋スティフネスを一過性に減少させたことを示すものと考えられる. 背屈角度は介入直後に31%の増大がみられたが, 介入後20分経過するとストレッチ前の角度と同程度になり効果は消失していた. 一方, 立位姿勢保持のみ施した対照群の足関節角度および剪断弾性率は不変であった. また, 剪断波の伝播に影響を与える可能性のある羽状角も介入前後で差を認めなかった. これらのことは, ストレッチング施行で観察された関節可動性の増減が安静時スティフネスの動態に起因する可能性があることを示唆している. さらに, 介入前後に背屈角度と弾性値の関連を検討すると, いずれかの筋頭で背屈角度

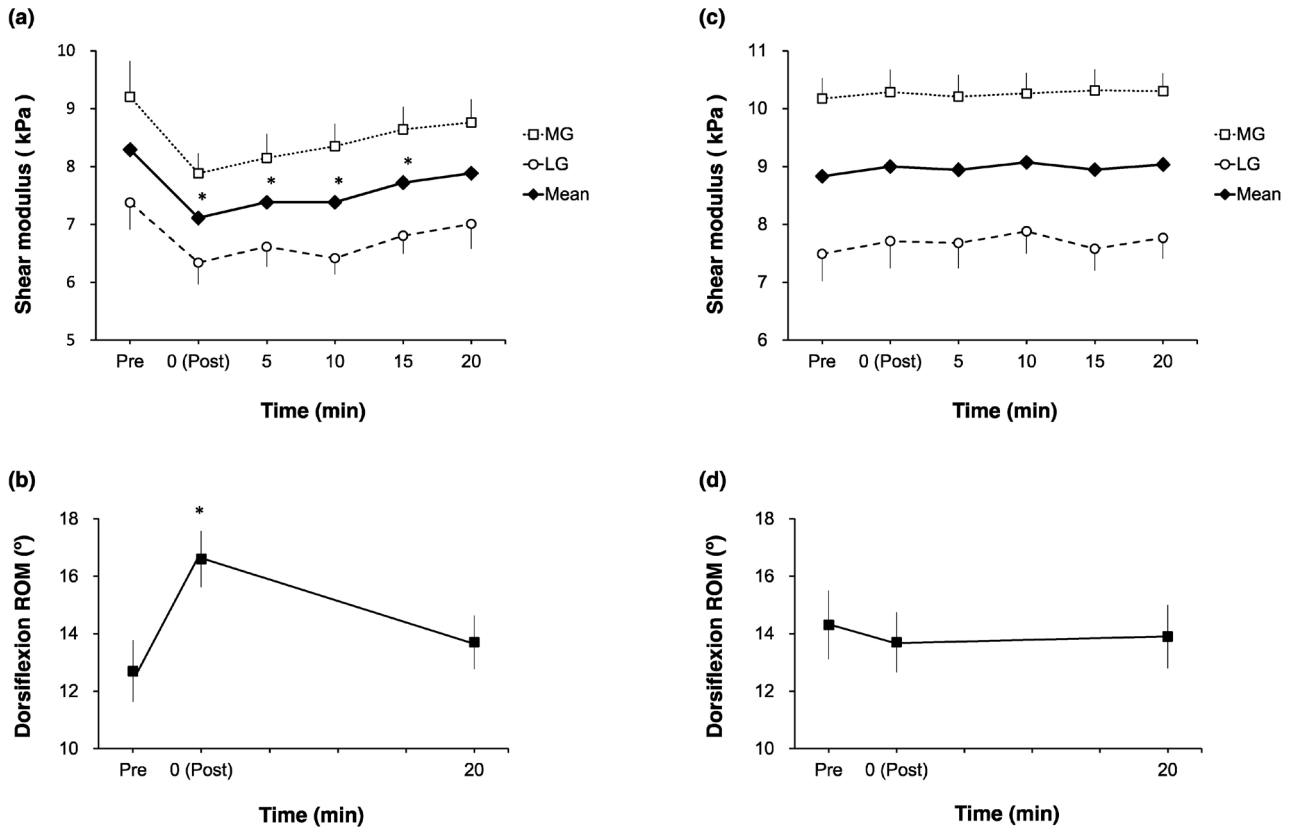


Fig 2. Shear modulus of the muscle belly of resting gastrocnemius (upper) and dorsiflexion ROM (lower) before and after the intervention.

(a, b) Experimental group with stretching. (c, d) Comparison group without stretching. Mean: mean values across muscle heads; Pre: before intervention; 0 (Post): immediately after intervention. * $P < 0.05$ from Pre.

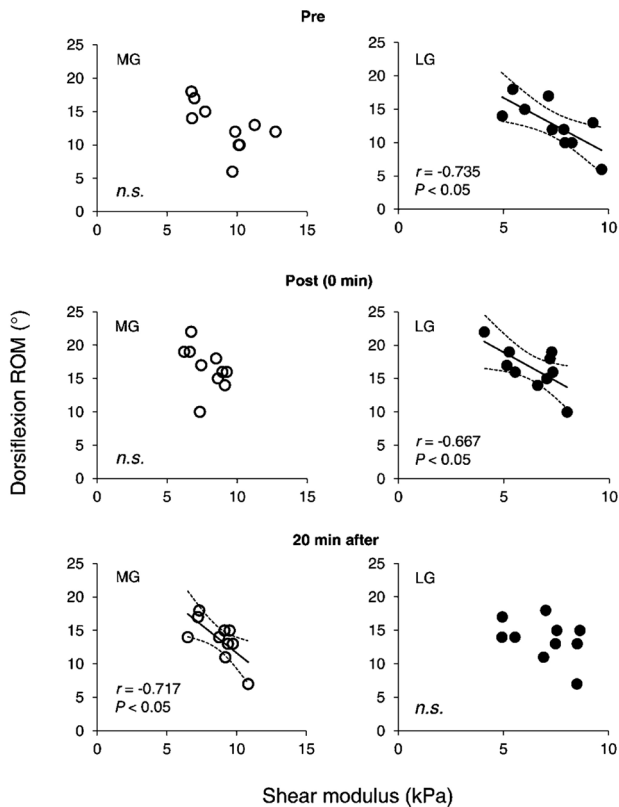


Fig 3. Scatter plots of the relation between dorsiflexion ROM and shear modulus of gastrocnemius muscle in each muscle head at each time point.

Pre: before stretching; Post (0 min): immediately after stretching; 20 min after: 20 min after stretching. Solid lines, linear regression lines showing significant negative correlation ($P < 0.05$). Broken lines, 95% confidence interval. n.s.: no significant correlation.

との間には負の相関関係がみられた¹²⁾ (図3). 今回の手法で検出された低下率 (~14%) は, 従来の超音波法で評価された受動的な筋スティフネスの低減 (37~56%) に比較すると小さい傾向にあった. この要因は明らかではないが, 計測する関心領域や筋スティフネスを決定する方法論の相違に因るものと思われる. 一方, 同じ手法を用いた Akagi ら¹³⁾ の報告では分析した領域が筋の横断面と我々の選択した縦断面で異なるものの, 本結果と同様の傾向が示されている. また, 介入群, 対照群ともに一貫して MG の剪断弾性係数が LG よりも 26~34% 高い値を示したことは, スポーツ現場で好発する MG の肉離れと関係があるかもしれない.

ストレッチ時の筋弾性変化については, 被験者は立位姿勢を保持し, 静止時における下腿三頭筋

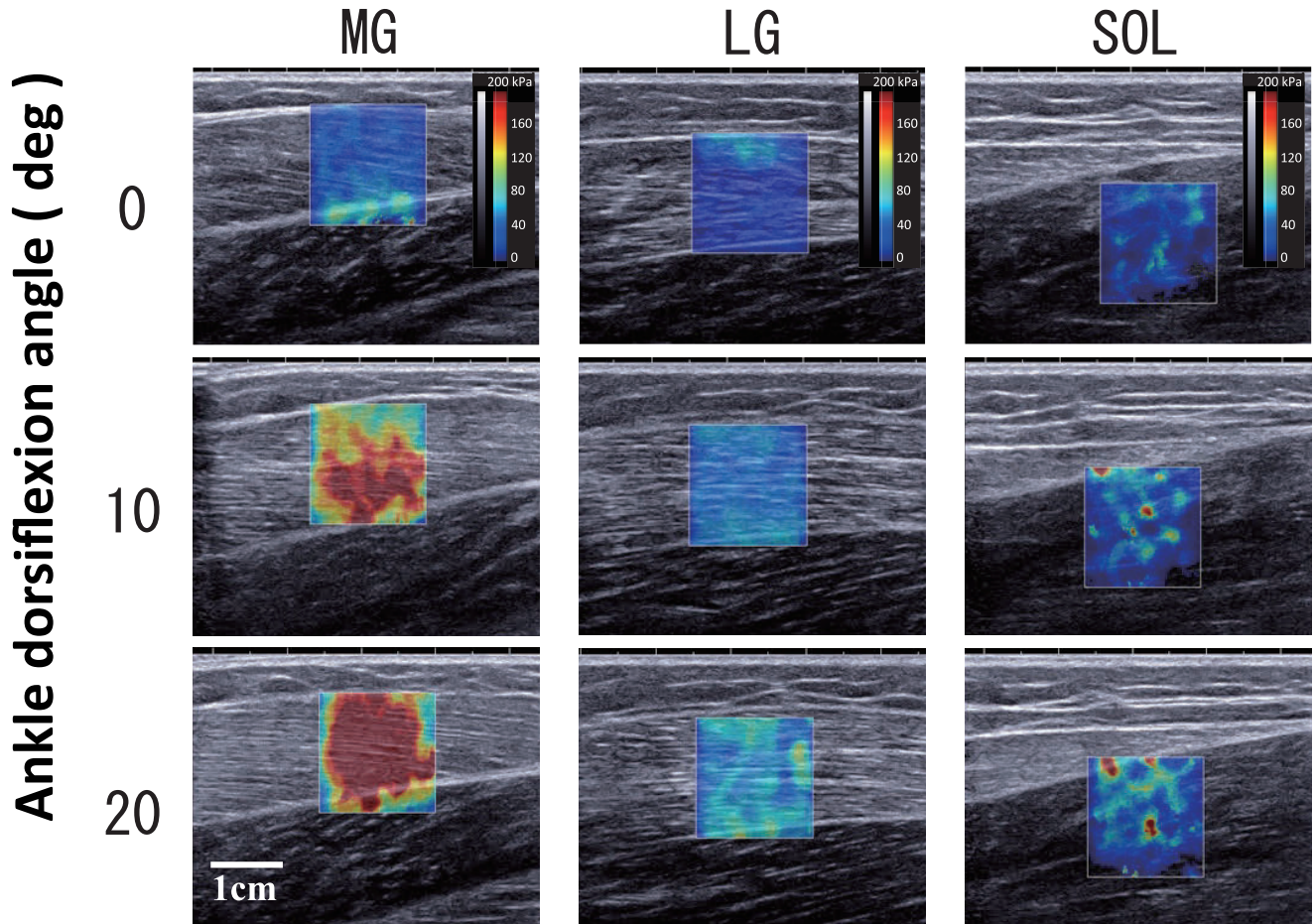


Fig 4. Representative images for shear modulus measurement of muscle belly with increased ankle dorsiflexion at neutral position (0 deg), 10 and 20 deg dorsiflexion (top to bottom) using ultrasound shear-wave elastography.

The figure includes the color-coded shear modulus distribution (stiffer areas are coded in red and softer areas in blue) within a 15 × 15 mm square region of interest overlaying the ultrasound B-mode image of each muscle in the sagittal plane. The scale for the color code is provided to the right as estimated shear modulus. MG: medial gastrocnemius; LG: lateral gastrocnemius; SOL: soleus.

(MG・LGおよびヒラメ筋 (SOL)) の剪断弾性係数を測定した¹⁴⁾ (図4)。計測肢位は、足関節中間位、足関節背屈10°位、背屈20°位の3パターンとした。その結果、背屈に伴いMGの剪断弾性は3.5倍、LGは2.9倍およびSOLは1.5倍となり、背屈20°位ではMGが2筋よりも有意に高値を示した¹⁴⁾ (図5)。Maisettiら¹⁵⁾は、超高速超音波法を用いてヒト腓腹筋腹の剪断弾性係数を優れた精度で測定可能であることを証明した。さらに、他動的な足関節背屈中の筋長-剪断弾性関係は筋長-張力曲線と高い相関関係 ($0.964 < R^2 < 0.992$) にあることから、本手法を利用することで筋の受動的な張力を推定評価できる可能性が示されている。したがって、本実験での関節角度に依存した組織弾性の筋間差は、筋の受動張力の差を反映することが示唆される。実際、ヒト生体で下腿三頭筋の受動張力が現れる足関節角度を調べた実験では3筋間で異なり、MGのスラック角度が最も底屈位にあることが明らかにさ

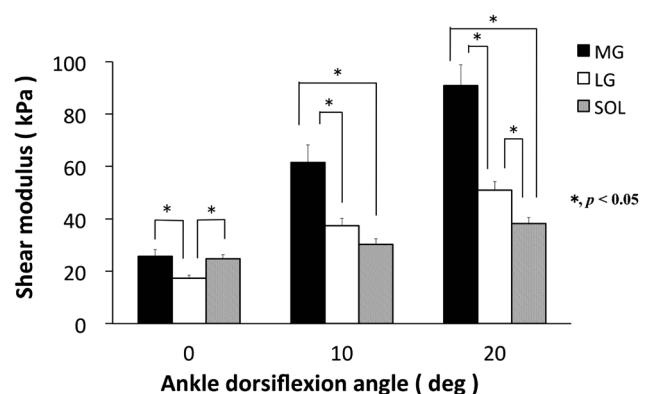


Fig 5. Shear modulus in LG was less than SOL at 0 deg ($P < 0.05$), but greater at 20 deg ($P < 0.05$). Shear modulus in MG was greater than LG ($P < 0.05$) in all joint angles.

れている¹⁶⁾。筋の伸長によって生じる骨格筋の受動張力は、筋線維とその周りの結合組織から構成される並列弾性要素が主に担うとされる。一方、筋線維にある

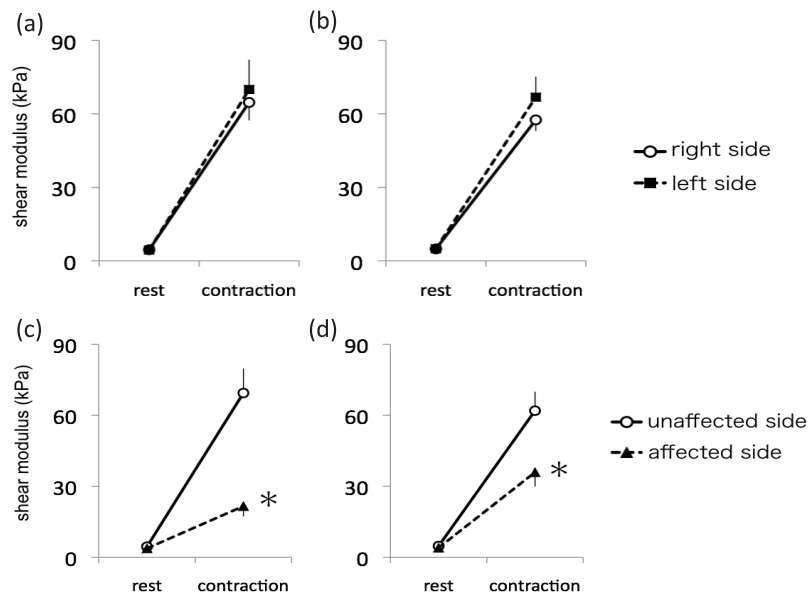


Fig 6. Shear modulus of the vastus medialis (a,c) and vastus lateralis (b, d) at control group (upper) and patient group (lower).

*P < 0.05 vs unaffected side.

タイチンといった内部構造が発生する張力は微少であることから、今回認められた顕著な弾性変化は、筋膜等の結合組織の関与が大きいのではないかと推察している。このように超高速超音波イメージングは、筋組織弾性における生理的反応のモニタリングや定量化を可能にするとともに、運動療法やトレーニング中の筋組織にかかる力学的ストレスの制御といったリスク管理や傷害予防プログラムの新規開発にも寄与しうる可能性を秘めると思われる。近年では、剪断弾性係数を指標として筋スティフネスに及ぼす鍼治療¹⁷⁾の影響やスポーツ現場で頻繁に実施されるマッサージ¹⁸⁾、テーピング¹⁹⁾の効果の機序を解明する研究が積極的に進められている。

5. 膝関節術後症例の筋弾性評価とエラストグラフィの課題

超高速超音波法の臨床応用の有用性を探る目的で、現在、筋収縮不全を認めた膝関節術後症例における大腿四頭筋の組織弾性評価を試みている。膝関節の整形外科手術は多くの患者で大腿四頭筋の筋力低下を惹起するため、標的の筋機能を的確に捉えたうえで術後早期から筋力低下に対するリハビリテーションが重要となる。一方、術後の急性期では運動制限により筋力測定の実施は困難である場合が多い。しかしながら近年、上腕二頭筋や前脛骨筋の収縮中に、本手法を用いて測定した剪断弾性係数から発揮筋力の程度を推定できる可能性が示されている^{9, 20)}。対象は、健常成人および膝整形外科手術を施行した患者(膝前十字靱帯再建術、

外側半月板修復術等)であった。ベッド上長坐位の姿勢で、膝窩下のタオルをつぶしながら大腿四頭筋の等尺性収縮(大腿四頭筋セッティング)をおこなった結果、膝関節術後患者では安静時における患側の筋弾性係数は健側と比較して差がみられないものの、大腿四頭筋セッティング時は患側の弾性係数が健側より有意に低値を示し、患側の内側広筋と外側広筋は各々、健側の32% (69 vs 22 kPa) および58% (62 vs 36 kPa) に相当していた²¹⁾(図6)。このことは軟組織の手術侵襲に起因する神経系の問題や筋萎縮等が要因となって生じる筋の収縮能低下を反映するものと示唆される。また、大腿四頭筋セッティングに伴う筋厚および羽状角の変化に健患差が認められないため、弾性係数の変化に及ぼす筋形状の影響は小さいと思われる。したがって、超高速超音波法は運動制約の強い術後早期においても、簡便で迅速な弾性定量から単一筋の発揮筋力を推測できる臨床的意義の高い画期的な評価ツールとなりうる事が予想される。

一方、発展途上の技術である本手法を臨床応用する場合、エラストグラフィ特有の課題がある。生体軟組織の場合では、弾性が歪みによって変化する非線形な弾性特性を有している。そのため、体表に接触する超音波プローブによる圧迫が強くなると、関心領域が硬く表示されることから²²⁾、最適な撮像条件を保つためのプローブ操作に注意を要する。また、超音波プローブと標的筋との間に在る体表組織が弾性値に与える影響は明らかではないため、我々はThiel法固定屍体の

腓腹筋内側頭を対象に、筋組織弾性に及ぼす皮膚の影響を検討した。その結果、弾性係数は皮膚剥離後に約50%の有意な減少を認めた²³⁾。一方で、更に筋膜剥離を施しても弾性値にあまり変化はみられなかった。このことから、エラストグラフィによる筋弾性計測では体表組織の存在を無視できないこと、また皮膚は特に筋の機械的な特性を保つ役割を担う可能性が示唆される。

6. おわりに

近年、超高速超音波イメージングを用いた骨格筋評価の可能性を探る検討が急速に進められ、特に運動生理学研究の成果からは、弾性係数の分析により筋組織の機械的特性のみならず、筋活動や発揮張力といった機能的特性も評価できることが示されている。本手法を使用することで、非侵襲的な従来の方法では測定が難しかった深層筋や体幹筋、手部・足部の小筋群の活動特性も捉えられるかもしれない。また、最近では筋組織に限らず腱組織の弾性分布の可視化²⁴⁾、さらに脳卒中による運動麻痺²⁵⁾や筋ジストロフィー²⁶⁾を対象とした臨床応用に関する検討が始まっている。骨格筋の形態や機能に加えて、エラストグラフィのような新技術を駆使した組織性状の把握を含む包括的な定量評価は、運動機能障害の病態解明や理学療法分野における効果的な評価法の開発、組織の治癒過程に沿った効率的な治療・予防プログラムの考案にブレークスルーをもたらすことが期待される。

文 献

- 1) Brandenburg JE, Eby SF, Song P, Zhao H, Brault JS, Chen S, An KN: Ultrasound elastography: the new frontier in direct measurement of muscle stiffness. *Arch Phys Med Rehabil* 95:2207-2219, 2014
- 2) Shiina T: JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. *J Med Ultrasonics* 40:309-323, 2013
- 3) Taniguchi K, Katayose M: The intra-rater and inter-rater reliability of the revised ultrasound velocity measurements in human triceps surae muscles in vivo. *J. JaSOU* 21:19-23, 2009
- 4) Royer D, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M: On the elasticity of transverse isotropic soft tissues (L). *J Acoust Soc Am* 129:2757-2760, 2011
- 5) Parker KJ, Doyley MM, Rubens DJ: Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol* 56:R1-R29, 2011
- 6) Shinohara M, Sabra K, Gennisson JL, Fink M, Tanter M: Real-time visualization of muscle stiffness distribution with ultrasound shear wave imaging during muscle contraction. *Muscle Nerve* 42:438-441, 2010
- 7) Nordez A, Hug F: Muscle shear elastic modulus measured using supersonic shear imaging is highly related to muscle activity level. *J Appl Physiol* 108:1389-1394, 2010
- 8) Lacourpaille L, Hug F, Bouillard K, Hogrel JY, Nordez A: Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol Meas* 33:N19-28, 2012.
- 9) Yoshitake Y, Takai Y, Kanehisa H, Shinohara M: Muscle shear modulus measured with ultrasound shear-wave elastography across a wide range of contraction intensity. *Muscle Nerve* 50:103-113, 2014
- 10) Eby SF, Song P, Chen S, Chen Q, Greenleaf JF, An KN: Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. *J Biomech* 46:2381-2387, 2013
- 11) Chino K, Takahashi H: The association of muscle and tendon elasticity with passive joint stiffness: In vivo measurements using ultrasound shear wave elastography. *Clin Biomech* 30:1230-1235, 2015
- 12) Taniguchi K, Shinohara M, Nozaki S, Katayose M: Acute decrease in the stiffness of resting muscle belly due to static stretching. *Scand J Med Sci Sports* 25:32-40, 2015
- 13) Akagi R, Takahashi H: Acute effect of static stretching on hardness of the gastrocnemius muscle. *Med Sci Sports Exerc* 45:1348-1354, 2013
- 14) Taniguchi K, Shinohara M, Nozaki S, Katayose M: Stiffness quantification of human calf muscle during standing wall stretching using ultrasound shear-wave elastography. *Med Sci Sports Exerc* 45 suppl:361, 2013
- 15) Maisetti O, Hug F, Bouillard K, Nordez A: Characterization of passive elastic properties of the human medial gastrocnemius muscle belly using supersonic shear imaging. *J Biomech* 45:978-984, 2012
- 16) Hirata K, Kanehisa H, Miyamoto-Mikami E,

- Miyamoto N: Evidence for intermuscle difference in slack angle in human triceps surae. *J Biomech* 48:1210-1213, 2015
- 17) Maher RM, Hayes DM, Shinohara M: Quantification of dry needling and posture effects on myofascial trigger points using ultrasound shear-wave elastography. *Arch Phys Med Rehabil* 94:2146-2150, 2013
 - 18) Eriksson Crommert M, Lacourpaille L, Heales LJ, Tucker K, Hug F: Massage induces an immediate, albeit short-term, reduction in muscle stiffness. *Scand J Med Sci Sports* 25:e490-496, 2014
 - 19) Hug F, Ouellette A, Vicenzino B, Hodges PW, Tucker K: Deloading tape reduces muscle stress at rest and during contraction. *Med Sci Sports Exerc* 46:2317-2325, 2014
 - 20) Sasaki K, Toyama S, Ishii N: Length-force characteristics of in vivo human muscle reflected by supersonic shear imaging. *J Appl Physiol* 117:153-162, 2014
 - 21) 河合誠, 谷口圭吾, 金谷耕平, 片寄正樹: Shear wave elastography を用いた大腿四頭筋ステイフネスの定量評価. *日本整形外科超音波学会誌* 26:60-67, 2014
 - 22) Kot BC, Zhang ZJ, Lee AW, Leung VY, Fu SN: Elastic modulus of muscle and tendon with shear wave ultrasound elastography: variations with different technical settings. *PLoS One* 7:e44348, 2012
 - 23) Yoshitake Y, Miyamoto N, Taniguchi K, Katayose M, Kanehisa H: The Skin Acts to Maintain Muscle Shear Modulus. *Ultrasound Med Biol* 42:674-682, 2016
 - 24) DeWall RJ, Slane LC, Lee KS, Thelen DG: Spatial variations in Achilles tendon shear wave speed. *J Biomech* 47:2685-2692, 2014
 - 25) Lee SS, Spear S, Rymer WZ: Quantifying changes in material properties of stroke-impaired muscle. *Clin Biomech* 30:269-275, 2015
 - 26) Lacourpaille L, Hug F, Guevel A, Pereon Y, Magot A, Hogrel JY, Nordez A: Non-invasive assessment of muscle stiffness in patients with duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 51:284-286, 2015

総 説 筋メカニクス研究の最前線

冗長自由度の簡略化の観点から身体運動を捉える

神崎 素樹¹⁾

Human activities are documented from the simplification of the redundant degree of freedom

Motoki Kouzaki¹⁾

Abstract

Human achieves complex and redundant movements, such as standing and walking. Central nervous system (CNS) coordinates huge degree of freedom of the musculoskeletal system. To this end, muscle activities were accounted for with low-dimensional sets of muscle synergies. Present review focused on the muscle synergies to comprehend human movements from the simplification of the redundant degree of freedom. The muscle synergies during human movements were extracted from the data matrix of recorded EMGs of lower limb muscles using non-negative matrix factorization. During postural maintenance in horizontal plane, the CNS flexibly changed patterns of the muscle synergy recruitment to achieve effectively postural control. During gait transition between walking and running, the muscle synergies and their activation profiles dramatically changed when a gait transition was observed. To examine the functional role for existing muscle synergy, learning speed of neural network model with and without muscle synergy layer was calculated. As a result, the learning speed was higher with muscle synergy layer than without it, because the muscle synergy reduces the bias in the mechanical direction of the muscles. From these investigations, present review concluded that complex and redundant human activities are enabled under existence of low-dimensional sets of muscle synergies.

Key words: Central nervous system, Motor control, Muscle synergy

緒 言

我々が何気なく行っている身体運動は、中枢神経系が無数の筋活動の組み合わせの中から最適な一つの解を決定することにより達成されている。中枢神経系がどの筋をどの程度、どのタイミングで活動させるかという指令を個々の筋に逐一送っていると処理すべき情報量が膨大となる。これに対し、中枢神経系は膨大

な情報量を簡略化するための戦略をとっていると考えられる。その戦略として、いくつかの筋をまとめて支配する神経制御機構である「筋シナジー」という概念が提唱されている。すなわち、中枢神経系は個々の筋へ別々に指令を送るのではなく、筋シナジーを介した指令を送ることで情報を簡略化していると考えられる(図1)。筋シナジーの存在下では、個々の筋(m_i)の活動は、中枢神経系から個々の筋シナジーへ送られる入力(C_j)の大きさ(入力)と筋シナジーが支配する各筋の重み(W_{ij})との積の全筋シナジーでの総和によって決定される($M_i = W_{i1}C_1 + W_{i2}C_2 + \dots + W_{in}C_n$)。これまで、様々な運動において筋シナジーが算出され、その特徴が示されてきたが¹⁾、筋シナジーは未だ概念であり、その存在や機能的意義については不明な点が多い²⁾。本

1) 京都大学大学院人間・環境学研究科
Laboratory of Neurophysiology, Graduate School of Human
Environmental studies, Kyoto University

連絡先: 〒606-8501 京都市左京区吉田二本松町
E-mail: kouzaki.motoki.4x@kyoto-u.ac.jp

研究では、冗長性を有する骨格筋の制御を簡略化する筋シナジーの観点から捉え、さらに数理的手法により筋シナジーの機能的意義について検討したい。

生理学実験による検討

本研究のすべての実験は、京都大学大学院人間・環境学研究科人間情報・動物実験倫理委員会で承認されている。

まず、立位動作の筋シナジーを捉えた。立位課題は、床反力計上で静止立位を維持した後、前方のディスブ

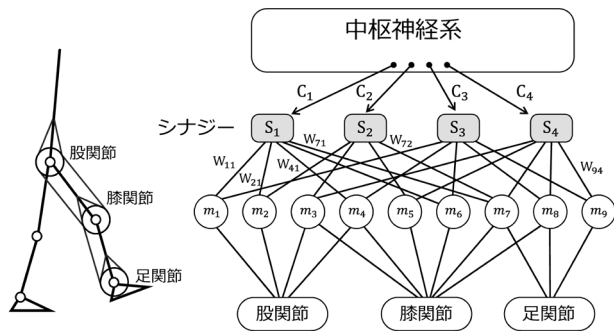


Figure 1: Concept of muscle synergy.

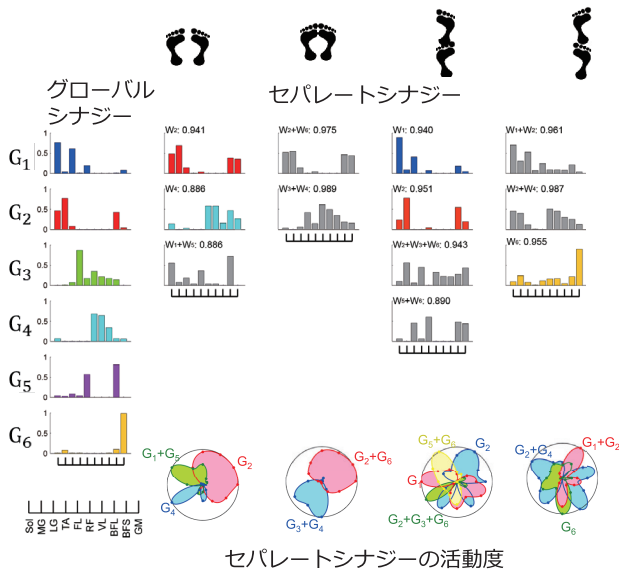


Figure 2: Global and separate synergies in each postural stance.

The muscle weightings of global (most left) and separate synergies in normal, narrow, and tandem stances. Directional tuning of separate synergy activations in each postural task. Sol: soleus, MG: medial gastrocnemius, LG: lateral gastrocnemius, TA: tibialis anterior, FL: fibularis, RF: rectus femoris, VL: vastus lateralis, BFL: long head of biceps femoris, BFS: short head of biceps femoris, GM: gluteus medius.

レイに呈示された水平面12方向に設定された目標値に約10秒間できるだけ足圧中心を一致させるもの(12方向×4スタンス=48試行回数)とした³⁾。立位課題は、通常のスタンス、狭いスタンス、タンデムスタンス(右脚前)、タンデムスタンス(左脚前)の4スタンスで行った。これら課題中、右脚のヒラメ筋、腓腹筋内側頭、腓腹筋外側頭、前脛骨筋、長腓骨筋、大腿直筋、外側広筋、大腿二頭筋長頭、大腿二頭筋短頭、中殿筋から表面筋電図を導出した。各試行の表面筋電図の平均振幅を算出し、10(筋の数)×12(方向)の行列をスタンスごとに作成および10(筋の数)×48(全試行回数)の行列を作成し、非負値行列因子分解により筋シナジーとその活動度を求めた²⁾。前者をセパレート条件、後者をグローバル条件とし、グローバル条件より算出された筋シナジー(グローバルシナジー)は、全ての立位課題において必要とされる筋シナジーの最小単位を示し、セパレート条件より算出された筋シナジー(セパレートシナジー)は、各スタンスにおいて立位維持を行うために必要とされる最小数の筋シナジーを示している⁴⁾。その結果、6個のグローバルシナジーが得られ(図2左)、セパレートシナジーは2~4個であった(図2右)。両条件間の筋シナジーの重み付けの類似性を相関値から検討した。グローバルシナジーと各スタンスでのセパレートシナジーとを比較すると、一見類似性のない筋シナジーが見られる。しかし、異なるグローバルシナジー同士を融合させたものとの間には高い類似性が認められた。例えば、右脚前のタンデムスタンスにおける筋シナジー(図2の上から3番目の筋シナジー)は、一見グローバルシナジーと類似性がないが、グローバルシナジー2とグローバルシナジー3とグローバルシナジー6を融合させた筋シナジーと高い類似性(相関係数0.943)が得られた。この筋シナジー同士の融合は、運動課題が複雑になるにつれ顕著に見られる傾向にあった。すなわち、通常のスタンスでは、3つのセパレートシナジーの内、2つの筋シナジーがグローバルシナジーを使っているのに対し、狭いスタンスおよびタンデムスタンスでは、2つのシナジーがグローバルシナジーを融合させたシナジーである(図2)。この結果は、日常生活でよく用いられる立位課題では、個々のグローバルシナジーを用いて柔軟な制御を行っているが、日常生活であまり用いない難しい立位課題では、安定な立位維持が困難なため、異なるグローバルシナジーに同時に入力を与えることによって立位維持の複雑性を減少させ、少ない情報量により最低限の立位維持を行っていると考えられる。セパレートシナジーの活動度に着目すると(図2最下段)、タン

デムスタンスでは、活動度が枝分かれしている。特に左右方向に両方に活動が分散している。タンデムスタンスでは、左右方向の立位維持が不安定である。したがって、左右方向に筋シナジーが分布する必要がある。しかしながら、左右方向に独自の筋シナジーを用いることはより複雑な制御が必要であることを意味している。したがって、左右で同じ筋シナジーを動員させて立位維持を達成していることは、冗長自由度簡略化の観点から非常に合理的な制御であると考えられる。

次に、歩行・走行動作およびこれら動作の相転移現象の筋シナジーを捉えた⁵⁾。歩行と走行間の相転移とは、移動速度の上昇または下降にともなって、移動様式が歩行から走行へ、あるいは走行から歩行へ転移する現象である。歩行と走行の相転移現象は、エネルギー代謝や運動学的観点から検討がなされてきたが、本研究では運動制御の観点からこの相転移現象を検討した。運動課題は、速度変化に応じて被験者の自然発生的な相転移を誘発する条件とした。すなわち、被験者はトレッドミル上で時速3 kmにて歩行を開始し、ランプ状にトレッドミルの速度を上昇させ、明らかに走行している（両脚支持相が存在しない）と確認される

速度まで運動を行った。課題中、両脚のヒラメ筋、腓腹筋内側頭、腓腹筋外側頭、前脛骨筋、大腿直筋、外側広筋、内側広筋、大腿二頭筋長頭、大腿二頭筋短頭、中殿筋、大殿筋から表面筋電図を導出した。相転移前後の歩行および走行の17周期に関して非負値行列因子分解により筋シナジーおよびその活動度を算出した。各被験者から約9個の筋シナジーが得られた（図3）。いくつかの筋シナジーにおいて、相転移の前後で活動度の大きさやその1周期内でのタイミングが変化した。例えば、下腿三頭筋を支配する筋シナジー（W1およびW6）は、歩行から走行への相転移中において活動度が最大となるタイミングが1周期内でより早いタイミングへと変化した。また、前脛骨筋を中心とする筋シナジー（W2, W3, W7）では、歩行から走行に転移すると活動度が激減あるいは消失した。逆に、大腿部を支配する筋シナジー（W5, W8, W9）は、歩行から走行に転移すると活動度が増加した。そもそも歩行と走行は異なる神経機構で制御されていると言われるが、それらの切り替えは同様の筋シナジーへの入力（オンオフあるいはタイミングを変化させることによって行われていると考えられた。

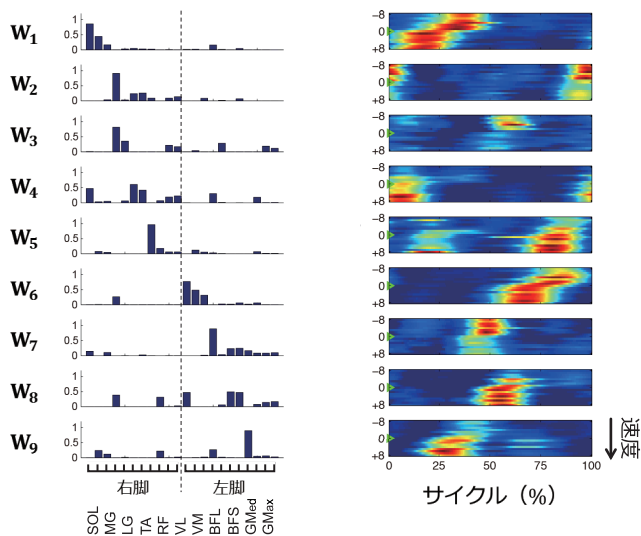


Figure 3: Muscle synergies (left panels) and their activation profiles (right panels) during walking and running.

Left panels indicate muscle weighting of each muscle synergy in both legs. Right panels indicate activation profiles. The vertical axis shows the gait transition step. Zero means walk-to-run gait transition. The horizontal axis shows the phase of one gait cycle (from the onset of the right leg to the next). SOL: soleus, MG: medial gastrocnemius, LG: lateral gastrocnemius, TA: tibialis anterior, RF: rectus femoris, VL: vastus lateralis, VM: vastus medialis, BFL: long head of biceps femoris, BFS: short head of biceps femoris, GMed: gluteus medius, GMax: gluteus maximus.

シミュレーションによる検討

筋シナジーの存在意義を明確にするために、数理的な手法を用いて筋シナジーの有無が学習速度に及ぼす影響を検討した。神経モデルは、一次運動野の神経細胞、筋という二層の従来のモデル（図4中）に筋シナジーの層を加えた三層とした（図4左）。シミュレーションは右手首周りの水平面上で多方向に力を発揮し、肘関節および肩関節まわりのトルクを制御するものとした。筋は肩関節および肘関節をまたぐ8筋とし（図5上段左）、それぞれの筋の力学的方位は第一象限と第三象限に力学的方位が偏っていることがわかる（図5

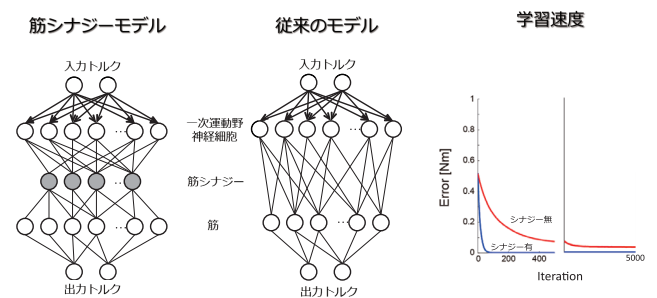


Figure 4: Neural network model with (left) and without (center) muscle synergies, and learning performance in both neural network models (right).

上段右). 神経モデルの入力は出力したい肘関節トルクおよび肩関節トルクとした. 入力トルクと実際に出力されたトルクの誤差が最小になるように誤差逆伝搬法により学習を行った. その結果, シナジー有りの神経モデルでは約50回の学習で入力トルクと出力トルクの誤差がほぼゼロとなった (図4右). 一方, シナジー無しの神経モデルでは学習回数が5000回となっても誤差はゼロにならずオフセットが存在した. この結果より, 筋シナジーの存在は学習速度を高めることが明らかになった. シミュレーションの結果得られた筋シナジーとその力学的方位を図示した (図5下). 4個の筋シナジーが認められた. そして, それぞれの筋シナジーの力学的方位は, すべての象限に分布していた (図5右). 上述したように, 肩関節および肘関節まわりの筋の力学的方位は偏っており, 第二象限および第四象限には存在しない. しかし, 筋シナジー2および4はこれら象限に力学的方位を持つ. 筋シナジー2は肩関節伸展と肘関節屈曲により構成され, 筋シナジー4は肩関節屈曲と肘関節伸展により構成されているシナジーである. これら関節運動を生み出す二関節筋はヒトには存在しない. したがって, 筋シナジーの存在意義は, 筋骨格系の力学的方位の偏りを補い, 多方向への力発揮の学習に重要であるといえる.

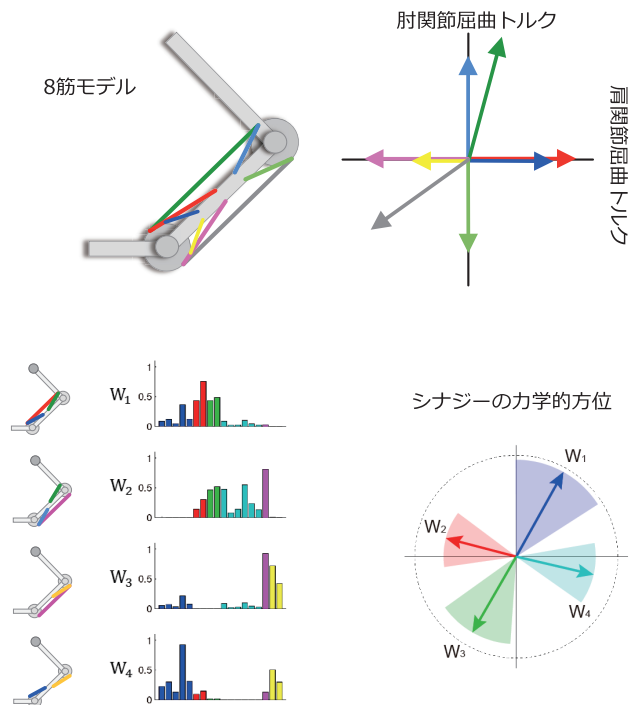


Figure 5: Eight muscle model for shoulder and elbow joint torques (upper left), and mechanical directions of their muscles (upper right).

Muscle synergies and their mechanical directions by simulation.

まとめ

本研究では, 立位・歩行・走行動作時の筋シナジーの貢献, および筋シナジーの機能的意義について生理学的実験および数理的手法により紹介した. 筋シナジーの存在により我々の立位動作, 歩行から走行動作への相転移が円滑に行われていること, 筋シナジーの存在が筋骨格系の偏りを軽減し柔軟な力出力を実現していることが示唆された.

文 献

- 1) d'Avella A, Portone A, Fernandez L, Lacquaniti F: Control of fast-reaching movements by muscle synergy combinations. *J Neurosci* 26: 7791-7810, 2006.
- 2) Hagio S, Kouzaki M: Muscle synergies of human lower limb based on motor output. *Adv Exerc Sports Physiol* 19: 1-6, 2013.
- 3) Imagawa H, Hagio S, Kouzaki M: Synergistic co-activation in multi-directional postural control in humans. *J Electromyogr Kinesiol* 23: 430-437, 2013.
- 4) Hagio S, Kouzaki M: The flexible recruitment of muscle synergies depends on the required force-gene rating capability. *J Neurophysiol* 112: 316-27, 2014.
- 5) Hagio S, Fukuda M, Kouzaki M: Identification of muscle synergies associated with gait transition in humans. *Front Hum Neurosci* 9: 1- 12, 2015.

原著論文

弾性胸帯を用いた胸郭制限が定常負荷運動時の自律神経活動に及ぼす影響

根木 亨^{1,2)} 岩本えりか²⁾ 片野 俊敏^{1,3)} 大岩正太郎^{1,4)} 澤口 雄治^{1,4)}
角谷 尚哉^{1,5)} 佐藤 太軌^{1,6)} 片寄 正樹²⁾

Effect of chest wall restriction using an elastic chest band on autonomic nervous function during steady-state exercise

Toru Neki^{1,2)} Erika Iwamoto²⁾ Satoshi Katano^{1,3)} Shotaro Oiwa^{1,4)} Yuji Sawaguchi^{1,4)}
Naoya Kakutani^{1,5)} Taiki Sato^{1,6)} Masaki Katayose²⁾

Abstract

Purpose: We examined the effect of chest wall restriction (CWR) using an elastic chest band on cardiorespiratory function and autonomic nerve function during steady-state exercise. **Methods:** Twenty-one healthy subjects performed 9 min of steady-state exercise at a work rate of 80% of ventilatory threshold on a cycle ergometer under CWR and non-CWR. Borg scale ratings of dyspnea, respiratory rate, heart rate, blood pressure, low-frequency (LF) power and high-frequency (HF) power of RR intervals, and the LF/HF ratio were measured during exercise. Blood pressure was measured at rest and at the final 1 min at the end of exercise. **Results:** Borg scale ratings, the respiratory rate, and heart rate under CWR were significantly higher than those under non-CWR. There was no significant difference in blood pressure at the final 1 min at the end of exercise between CWR and non-CWR. The HF component under CWR was significantly lower than that under non-CWR, whereas the LF/HF ratio under CWR was significantly higher than that under non-CWR. **Conclusion:** These results indicate that chest pressure fixation by an elastic chest band facilitates sympathetic nerve activity and constricts parasympathetic activity during steady-state exercise.

Key words: Chest wall restriction, Elastic chest band, Cardiorespiratory function, Autonomic nervous function, Steady-state exercise

緒言

本邦における動脈硬化性心大血管疾患に対する開胸術の適応は、冠動脈バイパス術 (Coronary Artery Bypass Grafting; 以下CABG)、僧帽弁形成術・大動

脈弁形成術、大血管置換術を合わせて年間約6万例におよび¹⁾、近年のメタボリックシンドロームに対する社会的背景と相まって増加傾向にある。また、肺疾患や先天性心疾患に対する外科的治療の中に占める開胸術の割合も少なくない¹⁾。開胸術において、主に用いられ

- 1) 札幌医科大学大学院保健医療学研究科
Graduate School of Health Sciences, Sapporo Medical University
- 2) 札幌医科大学保健医療学部理学療法第二講座
Second Division of Physical Therapy, School of Health Sciences, Sapporo Medical University
- 3) 札幌医科大学オホーツク医療環境研究講座
Okhotsk Medical Treatment and Research Course, Sapporo Medical University
- 4) NTT東日本札幌病院
NTT East Sapporo Hospital

- 5) 帯広協会病院
Obihiro-Kyokai Hospital
- 6) 札幌医科大学医学部医学科
School of Medicine, Sapporo Medical University

投稿責任者：根木 亨
連絡先：〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
E-mail: neki@sapmed.ac.jp

Submitted for publication: 18 February 2015.
Accepted for publication: 4 August 2015.

る胸骨正中切開法は、胸骨正中線上を矢状面に沿って切開する方法で、心臓全体を手術視野に入れることが可能である²⁾。しかしながら、切開創の大きさから患者への侵襲は大きく、術後合併症として胸骨癒合不全の発生をみることも決して少なくない^{3,4)}。

一方、術直後から胸骨切開創の骨癒合過程が終了するまでの間に創部痛が持続し、体動の制限とそれらに起因する廃用症候群の併発といった患者の日常生活に影響を及ぼす場面を多く経験する。この創部痛を軽減する目的として、弾性胸帯を使用する場合があるが⁵⁾、弾性胸帯を用いた胸部圧迫による胸郭制限が呼吸活動に伴う胸郭の動きを妨げ、無気肺などの合併症を新たに引き起こす危険性も指摘されている⁶⁾。先行研究では、弾性胸帯よりも胸郭可動性をより制限させる非弾性胸帯を用いた胸郭制限は、肺活量や1秒率を低下させ、運動負荷の増加に伴う呼吸循環機能および自律神経機能の反応を変化させる可能性が示唆されている⁷⁻¹³⁾。従って、心大血管疾患を対象とした開胸術後の運動療法においては、弾性胸帯の使用によって呼吸機能の低下や心不全の増悪、致死性不整脈が発生する危険性に十分留意することが必要と考えられる。しかし、弾性胸帯を用いた胸郭制限が、定常負荷運動時の呼吸循環動態および自律神経活動に与える影響を検討した報告はない。

先行研究において、非弾性胸帯を用いた胸郭制限は、定常負荷運動時において、一回換気量を減少させ、呼吸数および心拍数を増加させることが明らかとなっている⁷⁻¹³⁾。このことは、胸郭制限が、運動負荷に見合った換気量増加を阻害し、過大な呼吸筋活動を必要とするために、胸郭制限がない状態より過負荷となっていることを示唆している。運動負荷の増加に伴う呼吸循環機能の反応は、自律神経系である交感神経系と副交感神経系によって制御される。過剰な換気亢進や呼吸仕事量の増大は、呼吸筋からの代謝受容器反射およびセントラルコマンドの賦活化に伴って、心臓交感神経活動を増加させ、心拍数を上昇させる¹⁴⁾。実際に非弾性胸帯を用いた胸郭制限に関する先行研究では、定常負荷運動時に心臓交感神経活動が増加し、過度な心拍数の上昇を示す可能性が示唆されている¹²⁾。これらの非弾性胸帯を用いた先行研究⁷⁻¹³⁾に対して、臨床で現在用いられている胸帯は弾性胸帯であり、運動中の胸郭可動性は非弾性胸帯に比べて許容されるため、一回換気量は顕著に低下しないと予想される。しかし、胸部圧迫による胸郭制限は、弾性胸帯を使用した場合であっても呼吸筋活動を増加させ、運動時間の延長に伴い心臓交感神経活動を増加させると考えられる。

本研究では、弾性胸帯を用いた胸郭制限が定常負荷運動時の自律神経活動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、弾性胸帯による胸郭制限を伴う定常負荷運動時の心拍変動について検討した。

方 法

1. 被験者

被験者は、健康成人男性21名（年齢 22.4 ± 1.9 歳、身長 171.8 ± 6.0 cm、体重 66.9 ± 7.3 kg、BMI 22.6 ± 2.0 、胸囲 89.5 ± 4.8 cm、平均値 \pm 標準偏差）であった。除外基準は、呼吸器疾患、心血管疾患、中枢神経疾患、整形外科的疾患の既往を有する者、過去5年以内の喫煙歴を有する者、体格指数（Body Mass Index; BMI）が18.5以上25未満の範囲¹⁵⁾を逸脱する者とした。被験者に実験内容を説明し、実験参加の同意を書面で得た。本研究は、札幌医科大学倫理委員会の承認を受けて実施された。

2. 実験手順

漸増運動負荷試験により、換気性作業閾値（ventilatory threshold: 以下VT）の80%の負荷量（以下80% VT）を算出し、80% VT強度での定常負荷運動にて弾性胸帯を使用しない条件（Non Chest Wall Restriction: 以下NCWR条件）と弾性胸帯を用いた胸部圧迫による胸郭制限を加えた条件（Chest Wall Restriction: 以下CWR条件）の2条件で、呼吸循環諸量の測定を行った。漸増運動負荷試験から定常負荷運動までの間隔は1日間以上空けた。定常負荷運動1回目はNCWR条件で行い、定常負荷運動2回目はCWR条件で行った。NCWR条件での定常負荷運動終了からCWR条件での定常負荷運動開始までの間隔は30分以上とし、弾性胸帯着用前の呼吸数、心拍数が、NCWR条件開始前の安静時に戻っていることを確認した。同一被験者に対するすべての測定は、日内変動による呼吸代謝への影響および睡眠や食事による心拍変動への影響を一定にするため、同一時間帯に同じ環境にて実施した。

3. 漸増運動負荷試験

漸増運動負荷試験は、80% VT強度を算出することを目的として、自転車エルゴメータ（LODE社製 REHCOR-500）を用いて、3分間の定常負荷（20 W）を行った後、20 W/分のramp負荷法により行った。ペダルの指定回転数は、60 rpmとした。漸増負荷試験の終了基準は、The American College of Sports

Medicine (ACSM) の指針¹⁶⁾ に従い、年齢予測最大心拍数の80%を超え、かつ Original Borg Scale 17以上、ガス交換比1.1以上、酸素摂取量の上昇不全の3項目のうち、1項目以上に該当した時点とした。漸増運動負荷試験で測定した酸素摂取量、二酸化炭素排出量の結果から V-slope 法により VT 強度を求め、その80%の負荷量を80% VTとして算出した。

4. 胸郭制限の方法

胸部圧迫による胸郭制限は、開胸術後の胸帯着用を想定し、臨床上で一般的に使用されている弾性胸帯(アルケア社製バストバンドアッパー)を使用した。被験者に最大呼気位で保持させた状態で、弾性胸帯を胸郭に巻き付け、バネ計りで20 kgの力で牽引し、腋窩から第6肋骨下縁までの高さで着用した。非弾性胸帯を用いてバネ計りで10 kgの力で牽引した先行研究¹³⁾の結果から、胸郭制限による肺活量の低下と運動時の呼吸循環動態への影響が確認されている。弾性胸帯を用いた本研究では、先行研究¹³⁾の10 kgよりもさらに強い20 kgの力で牽引した予備実験において、肺活量の低下と運動時の呼吸応答の変化が確認できたことから、バネ計りで20 kgの力で牽引した。弾性胸帯の幅は、胸郭の大きさに合わせて10 cm (6名)と15 cm (15名)のものを使い分けた。弾性胸帯着用前後で、スパイロメーター(日本光電社製マイクロスパイロ HI-801)を用いて、肺活量を測定した。

5. 定常負荷運動

定常負荷運動の運動強度は、両条件ともに NCWR 条件で行った漸増運動負荷試験にて算出した80% VT 強度とした。運動時間は、CWR 条件における予備実験にて、1名の被験者が運動時間9分の時点で呼吸困難感を理由に運動終了となった結果から、9分間とした。ペダルの回転数は、60 rpmとした。

6. データ収集

6-1. 自覚的運動強度

自覚的運動強度は、Original Borg Scaleを用いて、呼吸困難感を測定した。測定値は、定常負荷運動開始前1分間を安静時とし、定常負荷運動開始後1分ごとの値を運動時として用いた。

6-2. 呼吸諸量

呼吸諸量は、呼気ガス分析装置(ミナト医科学株式会社製 AE-280S)を用いて、呼気流量、呼気流速および呼気ガス濃度を breath by breath 法によりサン

プリング周波数100 Hzで測定し、呼吸数、一回換気量、分時換気量、酸素摂取量、二酸化炭素排出量を算出した。算出した呼吸諸量は、呼気ガス分析ソフトウェア(ミナト医科学株式会社製 AT for windows)を用いて、8秒ごとの移動平均処理を行い、5秒ごとの平均値を求めた。5秒ごとの平均値から、定常負荷運動開始前1分間の平均値を安静時、定常負荷運動開始後1分ごとの平均値を運動時として用いた。

6-3. 心拍数

心拍数は、経皮的動脈血酸素飽和度測定器(NELLCOR社製 N560)を用いて、頭部前額面に測定プローブを設置し、サンプリング周波数100Hzで脈波形を測定し、測定した脈波計のRR間隔から1拍毎に算出した。算出した心拍数から、呼気ガス分析ソフトウェア(ミナト医科学株式会社製 AT for windows)を用いて、8秒ごとの移動平均処理を行い、5秒ごとの平均心拍数を求めた。5秒ごとの平均心拍数から、定常負荷運動開始前1分間の平均値を安静時、定常負荷運動開始後1分ごとの平均値を運動時として用いた。

6-4. 血圧

血圧は、聴診法を用いて上腕動脈にて定常負荷運動開始前と終了直前に測定した。測定値は、定常負荷運動開始前を安静時、定常負荷運動終了直前を運動時として用いた。

6-5. 呼吸周波数および心拍呼吸比

呼吸周波数は、呼吸数を60秒で除して算出した。また、心拍呼吸比は、呼吸数に対する心拍数の比を測定開始から測定終了まで1分間隔で算出した。

6-6. 心拍変動

心拍変動は、Polar Electro社製心拍計 RS800CX システムを使用し、RR間隔を測定した。測定したRR間隔は、高速フーリエ変換(Fast fourier transform: FFT)によって測定開始から終了まで1分間ごとの周波数解析を行った。Polarの心拍測定・解析システムによるRR間隔の計測と心拍変動の算出による自律神経機能評価は、先行研究^{17,18)}によって信頼性および妥当性が既に報告されている方法を用いた。FFTは、Polar Electro社製心拍解析ソフトウェア Protrainer5 を使用し、0.04-0.40 Hzの全周波帯域(Total power: TP)を求め、さらに0.04-0.15 Hzの低周波帯域(Low frequency: LF)、0.15-0.40 Hzの高周波帯域(High frequency: HF)に分け、それぞれの帯域のパワーを

算出した。さらに、Pagani らの方法¹⁹⁾に従い、個人差を小さくする目的で、HFをTPで除してnuとした値 (HFnu) を求めた。また、LFをHFで除した値 (LF/HF) を求めた。

7. 統計学的解析

胸帯着用前後での肺活量の比較、漸増運動負荷試験の80% VT時の心拍数とNCWR条件の定常負荷運動時の心拍数の比較には、対応のあるt-検定を用いた。また、定常負荷運動時における測定項目の比較には、胸郭制限 (NCWR条件もしくはCWR条件) と時間を要因とした対応のある二元配置分散分析を用い、胸郭制限に主効果が認められた場合は、post hoc検定としてTukeyの多重比較検定を行い、時間に主効果が認められた場合は、post hoc検定としてDunnettの多重比較検定を行った。血圧の比較は、胸郭制限 (NCWR条件もしくはCWR条件) と時間を要因とした対応のある二元配置分散分析を行い、交互作用が認められた場合は、単純主効果の検定を行った。

統計処理は、SPSS 11.0J for windowsを用い、危険率5%未満を有意水準とした。

結 果

1. 漸増運動負荷試験

漸増運動負荷試験における最高負荷量は、 214.2 ± 39.4 W、最高酸素摂取量は、 2222.3 ± 632.1 ml/minで、VT時の負荷量は、 99.2 ± 17.9 W、酸素摂取量は、 1076.0 ± 296.2 ml/minであった (表1)。また、指定回

転数の60 rpmを維持出来ずに漸増運動負荷試験を終了したものはなかった。

2. 弾性胸帯を用いた胸部圧迫による胸郭制限の影響

定常負荷運動前の胸郭制限前後において、肺活量は、胸郭制限前 (4.8 ± 0.7 L) に対して胸郭制限後 (4.0 ± 0.7 L) が有意に低値 ($P < 0.05$) であった。また、胸郭制限前後での肺活量の低下率は $16.3 \pm 7.7\%$ であった。

3. 呼吸諸量および自覚的運動強度

一回換気量は、定常負荷運動開始から両条件ともに増加し、定常負荷運動9分まで両条件間に有意差はなかった (図1A)。呼吸数は、定常負荷運動開始から両条件ともに増加し、定常負荷運動終了にかけて、CWR条件がNCWR条件に対して有意に高値を示した (図1B)。分時換気量は、定常負荷運動7分から9分にかけて、CWR条件がNCWR条件に対して有意に高値を示した (図1C)。酸素摂取量は、定常負荷運動開始から両条件ともに増加し、定常負荷運動終了まで両条件間に有意差はなかった (図2A)。二酸化炭素排出量は、定常負荷運動開始から両条件ともに増加し、定常負荷運動終了まで両条件間で有意差は認めなかった (図2B)。

自覚的運動強度を両条件間で比較した結果、安静時から定常負荷運動9分にかけてCWR条件がNCWR条件よりも高い値を示した (NCWR条件 vs. CWR条件、安静時： 6 ± 0 vs. 8 ± 1 、定常負荷運動9分： 12 ± 2 vs. 13 ± 1 、 $P < 0.05$)。

表1. 漸増運動負荷試験における呼吸循環諸量

| | 安静時 | AT 時 | Peak 時 |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 負荷量 (W) | | 99.2 ± 17.9 | 214.2 ± 39.4 |
| 酸素摂取量 (ml/min) | 200.0 ± 57.9 | 1076.0 ± 296.2 | 2222.3 ± 632.1 |
| 酸素摂取量/体重 (ml/kg/min) | 3.0 ± 0.9 | 16.2 ± 4.2 | 33.3 ± 8.9 |
| 二酸化炭素排出量 (ml/min) | 178.7 ± 49.2 | 1018.3 ± 302.7 | 2814.6 ± 970.7 |
| ガス交換比 | 0.89 ± 0.09 | 0.94 ± 0.06 | 1.25 ± 0.14 |
| 呼吸数 (breaths/min) | 13.8 ± 4.6 | 24.5 ± 5.3 | 40.9 ± 11.6 |
| 分時換気量 (L/min) | 7.7 ± 2.0 | 28.2 ± 7.5 | 80.9 ± 33.2 |
| 心拍数 (beats/min) | 73.7 ± 9.3 | 113.5 ± 14.9 | 161.5 ± 21.0 |

AT 時：無酸素性作業閾値時点、Peak 時：運動時の酸素摂取量または心拍数が最高値を示した時点

平均±標準偏差 (n=21)

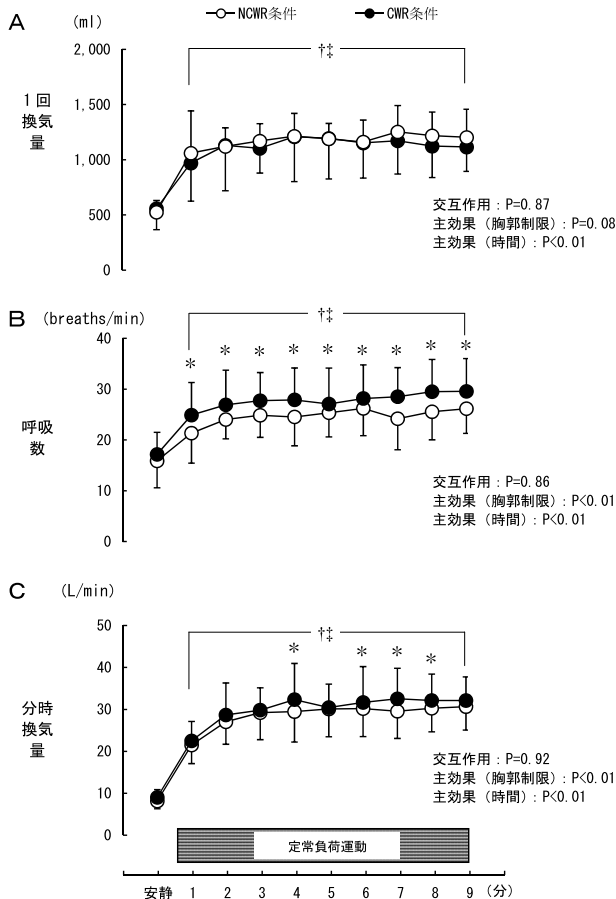


図1. NCWR条件とCWR条件の定常運動負荷時における1回換気量, 呼吸数, 分時換気量

NCWR条件: 胸郭の非制限条件, CWR条件: 胸郭の制限条件, NCWR条件 (○) とCWR条件 (●) の平均値と標準偏差を示す. *: $P<0.05$ NCWR条件 vs. CWR条件, †: $P<0.05$ vs. 安静 (NCWR条件), ‡: $P<0.05$ vs. 安静 (CWR条件)

4. 心拍数および血圧

NCWR条件の定常負荷運動時の心拍数 (109.5 ± 14.4 beats/min) は, 漸増運動負荷試験による80% VT時心拍数 (103.4 ± 12.8 beats/min) と有意差を認めなかった.

心拍数は, 定常負荷運動開始から両条件ともに増加し, 定常負荷運動終了にかけてCWR条件がNCWR条件に対して有意に高かった (図2C). 血圧は, 収縮期血圧, 拡張期血圧ともに, 胸郭の制限条件 (NCWR条件もしくはCWR条件) と時間 (安静時と運動時) の交互作用は認めず, 時間による主効果 ($P<0.05$) のみを認めた (表2).

5. 心拍変動

呼吸周波数は, NCWR条件では最低 0.25 ± 0.08 Hz, 最高 0.43 ± 0.08 Hz, CWR条件で最低 0.29 ± 0.07 Hz,

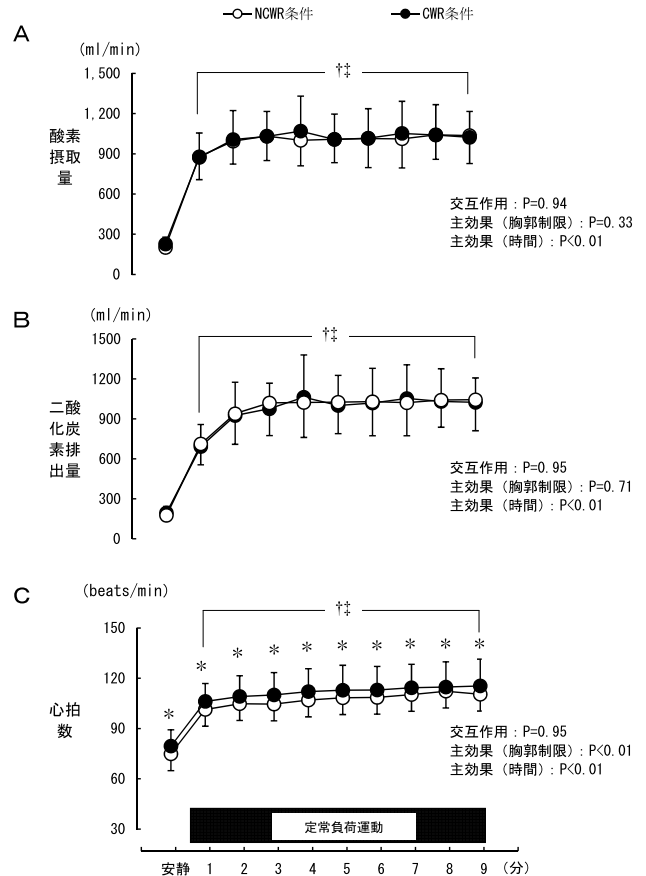


図2. NCWR条件とCWR条件の定常運動負荷時における酸素摂取量, 二酸化炭素排出量, 心拍数

NCWR条件: 胸郭の非制限条件, CWR条件: 胸郭の制限条件, NCWR条件 (○) とCWR条件 (●) の平均値と標準偏差を示す. *: $P<0.05$ NCWR条件 vs. CWR条件, †: $P<0.05$ vs. 安静 (NCWR条件), ‡: $P<0.05$ vs. 安静 (CWR条件)

最高 0.49 ± 0.11 Hzであった. また, 心拍呼吸比は, NCWR条件で最低 4.3 ± 1.2 , 最高 6.3 ± 3.3 , CWR条件で最低 4.1 ± 1.2 , 最高 5.3 ± 2.0 であった.

TPは, 両条件ともに安静時から定常負荷運動1分にかけて増加し, 定常負荷運動2分から9分にかけて安静時より低下した (図3A). HFnuは, 両条件ともに定常負荷運動開始から低下し, 定常負荷運動2分から定常負荷運動終了にかけてCWR条件がNCWR条件に対して有意に低値を示した (図3B). 一方, LF/HFは, CWR条件で定常負荷運動開始から増加し, 定常負荷運動終了にかけてNCWR条件に対して有意に高値を示した. また, NCWR条件でのLF/HFは, 時間による主効果は認めず, 運動時も安静時から変化を認めなかった (図3C).

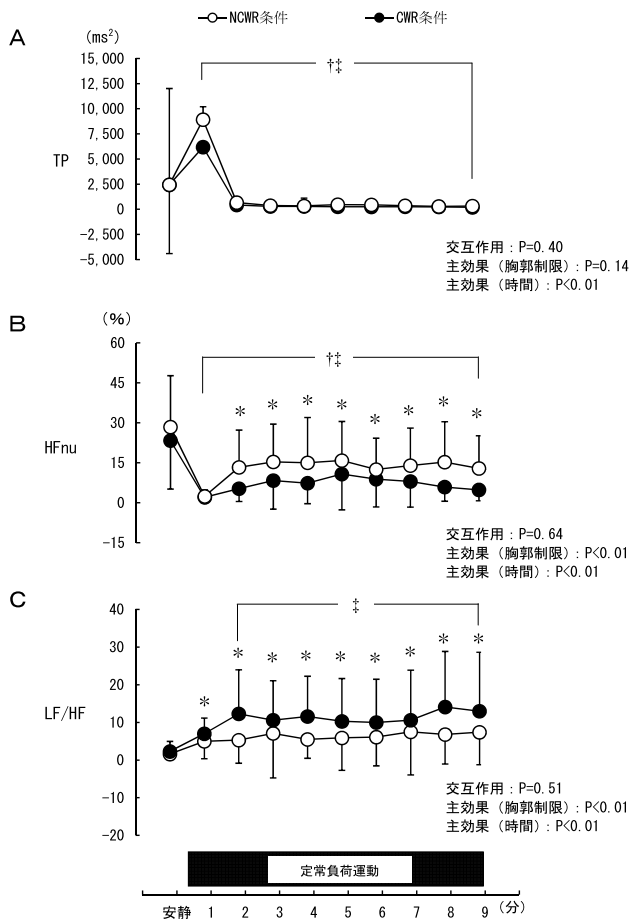


図3. NCWR条件とCWR条件の定常運動負荷時におけるTP, HFnu, LF/HF

NCWR条件: 胸郭の非制限条件, CWR条件: 胸郭の制限条件, NCWR条件 (○) とCWR条件 (●) の平均値と標準偏差を示す. *: $P<0.05$ NCWR条件 vs. CWR条件, †: $P<0.05$ vs. 安静 (NCWR条件), ‡: $P<0.05$ vs. 安静 (CWR条件)

考 察

1. 胸郭制限が呼吸機能に与える影響

本研究の結果から, 酸素摂取量および二酸化炭素排出量は, 両条件ともに定常負荷運動開始から増加し, 定常負荷運動3分以降は, ほぼ一定で推移した. このことから, 両条件ともに定常負荷運動時の運動強度は,

定常状態に達していたことが示唆された. また, 安静時から定常負荷運動時にかけて両条件間に差は認められなかったことから, 両条件間での運動強度は, 同程度であったことが示唆された.

定常負荷運動開始時では, CWR条件がNCWR条件に比べて, 呼吸困難感と呼吸数の増加を認めた. 非弾性胸帯を用いた胸郭制限による呼吸困難感について, O'Donnellらは, 肺や胸郭からの求心性神経活動の上昇ないし不十分な肺拡張による肺内受容器の刺激の上昇から, 胸郭固定による胸郭拡張の抵抗を知覚するのではないかと推察している²⁰⁾. また, 非弾性胸帯を用いた胸郭制限による呼吸数や換気量の変化について, 低強度から中強度の定常負荷運動においては, 運動開始から一回換気量は低下し, 呼吸数は増加するため, 浅く早い呼吸となり, 結果的に肺胞換気量が減少し, 補完的に換気をより上げる必要があると報告されている^{10,13)}. 本研究において, CWR条件は, 弾性胸帯を用いた胸部圧迫による胸郭制限であったため, 定常負荷運動の開始から終了にかけて一回換気量が維持されており, 胸郭の可動性を許容していたと考えられる. しかし, CWR条件は, NCWR条件に比べて運動開始時から呼吸困難感と呼吸数が増加しており, 胸郭制限下での胸郭拡張時の抵抗感および吸気時の努力性換気が影響し, 呼吸パターンに変化をもたらしたものと考えられる.

一方, 定常負荷運動後半では, CWR条件がNCWR条件に比べて, 分時換気量の増加を認めた. 高強度あるいは中強度の定常負荷運動において, 胸郭制限下では横隔膜が疲労することが示されている^{21,22)}. 本研究では, 定常負荷運動の開始から終了まで一回換気量は維持されていたものの, 運動時間に伴って呼吸筋疲労が生じ, 肺胞換気量の減少から, 呼吸数の増加と分時換気量の増加をもたらした可能性がある. 本研究の結果から, 弾性胸帯を用いた定常負荷運動では, 運動初期から呼吸パターンが変化し, 運動後半にかけて呼吸筋疲労をもたらすことが推測される.

表2. NCWR条件とCWR条件の血圧

| | NCWR条件 | | CWR条件 | | 交互作用 | 主効果 | |
|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|----------|----------|----------|
| | 安静時 | 運動時 | 安静時 | 運動時 | | 胸郭制限 | 時間 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 114.0 ± 8.9 | 147.9 ± 11.6 | 113.7 ± 6.3 | 145.9 ± 11.2 | $P=0.63$ | $P=0.52$ | $P<0.01$ |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 72.8 ± 8.4 | 76.7 ± 6.1 | 74.6 ± 8.2 | 79.0 ± 7.6 | $P=0.81$ | $P=0.09$ | $P<0.01$ |

NCWR条件: 胸郭の非制限条件, CWR条件: 胸郭の制限条件, 平均±標準偏差 (n=21)

2. 胸郭制限が循環機能と自律神経機能に与える影響

CWR条件における心拍数は、定常負荷運動開始から後半にかけてNCWR条件と比べて有意に増加し、血圧は収縮期血圧と拡張期血圧ともに、運動時でNCWR条件とCWR条件との間に差は生じなかった。非弾性胸帯を使用した先行研究では、低強度または中強度の定常負荷運動において、胸郭制限下では、非胸郭制限下に比べて、心拍数は高値を示し、血圧は変化しないか、あるいは僅かに上昇すると報告されている^{11,12)}。弾性胸帯を用いた本研究の循環機能の結果は、非弾性胸帯を用いた先行研究の結果と一致するものである。

また、両条件における自律神経活動について、これまでの先行研究²³⁻²⁵⁾に基づき、TPは心臓自律神経活動全体、HFnuは心臓迷走神経活動、LF/HFは心臓交感神経活動を反映するものとみなした。TPは両条件ともに安静時と比較して定常負荷運動2分から9分にかけて低下したことから、運動負荷に伴う身体的ストレスがRR間隔のゆらぎ自体を小さくさせたものと考えられた。NCWR条件では、LF/HFは安静時から運動時にかけて変化せず、HFnuは運動開始時から有意に低下し、心拍数は運動開始時から有意に増加した。このことは、運動強度が低強度の場合における自律神経活動の変化をみた先行研究の結果²⁶⁾と一致し、NCWR条件での心拍数の増加は、心臓交感神経活動の増加によるものよりも心臓迷走神経活動の抑制によってもたらされたものと考えられる。一方、CWR条件では、HFnuがNCWR条件に対して低値を示す一方で、LF/HFが安静時より増加し、NCWR条件に比べて高値を示した。この結果から、CWR条件での定常負荷運動は、NCWR条件に比べて心臓交感神経活動を増加させ、心臓迷走神経活動を低下させた可能性がある。

Victorらは、筋弛緩薬により実際の運動を伴わずに運動努力のみをさせた場合においても、心拍数は実際の運動を行った時と同様に増加するが、筋交感神経活動は運動努力だけでは増加しなかったことを報告している。このことから、運動時のセントラルコマンドの賦活化は心臓交感神経活動を増加させるが、筋交感神経活動に対する影響は少なく、結果として心拍応答と血圧応答に違いをもたらしたと推測している²⁷⁾。本研究では、CWR条件がNCWR条件に比べて、セントラルコマンドの影響が強く、心臓交感神経活動を増加させ、心拍数を増加させたと考えられる。

運動時の呼吸機能とセントラルコマンドの関係において、運動時の呼吸数増大は、呼吸筋の機械受容器を

刺激し、感覚神経を介して大脳皮質や視床下部へと伝わり、セントラルコマンドが呼吸中枢のみならず循環中枢へも放散し、心臓交感神経活動を増加させると推測されている²⁸⁾。非弾性胸帯を用いた胸郭制限下では、定常負荷運動時に呼吸努力を要し、その結果呼吸筋疲労を惹起する可能性が示されている^{21,22)}。また、呼吸筋疲労は、呼吸筋における代謝受容器反射を介してセントラルコマンドを賦活化し、結果として心臓交感神経活動の増加をもたらす¹⁴⁾。本研究において、CWR条件での定常負荷運動開始時では、呼吸困難感の増加に伴って呼吸数増大をもたらす呼吸パターンに変化し、さらに定常負荷運動後半にかけて、呼吸筋疲労に伴う筋代謝受容器反射が関与したことで、セントラルコマンドが賦活化され、心臓交感神経活動が増加したものと考えられる。従って、非弾性胸帯に比べて胸郭可動性が許容される弾性胸帯を使用した条件であっても、定常負荷運動時には呼吸仕事量の増大や心臓交感神経活動の亢進を生じさせる可能性が示唆された。しかし、本研究では、呼吸筋の疲労度や代謝産物の測定は行っておらず、呼吸筋あるいは末梢活動筋の代謝受容器反射が心臓交感神経活動の亢進に寄与したかについては、今後さらなる検討が必要である。

弾性胸帯を用いて呼吸機能を制限した状態で、定常負荷運動時の呼吸循環機能および自律神経機能に与える影響を明らかにすることは、開胸術後における運動療法時の弾性胸帯着用の適応を探る上で基礎的資料となり得る。心大血管疾患患者に対する運動療法は、推奨される運動時間（1回20分以上）を連続して実施し、目標心拍数を遵守することにより、運動耐容能を向上させ、その安全性が担保される⁵⁾。本研究では、健康成人男性を対象として、弾性胸帯着用に伴う呼吸機能の制限が、運動時の呼吸循環動態に与える影響について検討した。本研究で健康成人男性に対して用いた胸帯使用時の圧は、一般臨床で患者に対して用いられる着用強度よりも高い可能性がある。そのため、本研究の結果を臨床応用する際には注意を要する。しかし、本研究の結果から、弾性胸帯着用により運動中の呼吸パターンの変化が引き起こされる場合には、心臓交感神経活動の変化が起こる可能性を考慮しておく必要があると考えられる。また、心大血管疾患症例に対する弾性胸帯着用下での運動療法は、運動継続時間を短縮させ、運動耐容能を向上させるために必要な負荷量を加えることが出来ない可能性がある。さらに、心不全症例に対する弾性胸帯着用下での運動療法は、心臓交感神経活動の過度な亢進を引き起こし、重症不整脈をもたらす可能性がある¹²⁾。心大血管疾患症例では、健

常者と比べて呼吸循環機能が低下し、安静時から心臓交感神経活動が亢進していることが考えられるため、弾性胸帯の使用は、術後の創部痛に対応させ、かつ運動負荷に伴う生理学的応答を変化させることを考慮して、慎重に適応を考えなければならない。

3. 本研究の限界

本研究の限界の1つ目として、呼吸数の規定を行っていないため、呼吸周期性の変動が心拍変動のHF成分やLF/HFに影響を与えた可能性がある。呼吸周期性の変動が存在する場合でも、心拍変動による自律神経活動の解析が可能である条件として以下の2つの基準が用いられる^{29,30)}。1つ目の基準は、心臓迷走神経性心拍調節機能を交感神経性調節機能から分離して評価するために、呼吸の周波数を交感神経の伝達可能周波数限界である0.15 Hz以上に保つことであり、本研究の呼吸周波数 (0.29 Hz ~ 0.49 Hz) はこれを満たしていた。また、2つ目の基準は、呼吸性変動が存在する場合でも、心臓迷走神経活動を心拍変動に反映させるためには心拍呼吸比が2以上であることとされており、本研究の心拍呼吸比 (4.1 ~ 5.3) はこの基準を満たしていた。しかし、呼吸数の増加や一回換気量の減少³¹⁾、および末梢の筋収縮と呼吸のタイミング³²⁾は、心拍変動のHF成分に影響を与える可能性が報告されており、今後さらに検討を行う必要がある。

限界の2つ目として、条件の施行順をランダム化しておらず、2回目に行ったCWR条件において1回目のNCWR条件での運動負荷による筋疲労が残存していた可能性がある。先行研究では、心拍数が本研究と同じ100 beats/min程度で定常負荷運動を行った場合、運動終了後10分以内に心拍数や自律神経活動が安静時まで回復することが報告されている³³⁾。本研究においても、両条件間の安静時の酸素摂取量や自律神経活動の値に差を認めなかった。このことから、CWR条件を開始した時点では、酸素摂取量や自律神経活動は、安静時まで回復していたものと考えられる。

最後に、限界の3つ目として、本研究は両条件の絶対的な運動強度を統一としたため、NCWR条件とCWR条件では、相対的な運動強度が異なっていたことが挙げられる。今後は、同一の相対的な運動強度においても検討を行う必要がある。

4. 結論

弾性胸帯を用いた胸郭制限下において、定常負荷運動を実施した結果、定常負荷運動開始から心臓交感神経活動を増加させ、非胸郭制限下に比べて心臓迷走神

経活動を低下させた。開胸術後の運動療法を弾性胸帯着用下で実施する場合には、運動中の呼吸パターンの変化や心臓交感神経活動の過度な亢進に注意を要するものと考えられる。

文 献

- 1) 2008年学術調査結果. 日本胸部外科学会 : <http://www.jpats.org> (2015/2/14検索)
- 2) Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, Javid H, Grove WJ: The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery. *Surgery* 42: 753 - 761, 1957
- 3) Golosow LM, Wagner JD, Feeley M, Sharp T, Havlik R, Sood R, Coleman JJ: Risk factors for predicting surgical salvage of sternal wound-healing complications. *Ann plast surg* 43: 30 - 35, 1999
- 4) 福井明, 浜田宏, 吉田仁, 藤田喜久, 高折益彦: 胸骨正中切開後の胸骨離開患者の術中・術後管理の検討. *日本臨床麻酔学会誌* 12: 16 - 20, 1992
- 5) 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告)
- 6) 諸富伸夫, 齊藤正和, 長山雅俊, 下川智樹, 高梨秀一郎: 心臓手術患者の胸帯使用による呼吸機能への影響について. *日本心リハ学会誌* 11 (Suppl): 5069, 2006
- 7) Cline CC, Coast JR, Arnall DA: A chest wall restrictor to study effects on pulmonary function and exercise 1. Development and Validation. *Resp Int Rev Thor Dis* 66: 182-187, 1999
- 8) Gonzalez J, Coast JR, Lawler JM, Welch HG: A chest wall restrictor to study effects on pulmonary function and exercise. 2. The energetics of restrictive breathing. *Respiration* 66: 188-194, 1999
- 9) Coast JR, Cline CC: The effect of chest wall restriction on exercise capacity. *Respirology* 9: 197-203, 2004
- 10) Harty HR, Corfield DR, Schwartzstein RM, Adams L: External thoracic restriction, respiratory sensation, and ventilation during exercise in men. *J Appl Physiol* 86: 1142-1150,

- 1999
- 11) Connor SO, McLoughlin P, Gallagher CG, Harty HR: Ventilatory response to incremental and constant-workload exercise in the presence of a thoracic restriction. *J Appl Physiol* 89: 2179-2186, 2000
 - 12) Miller JD, Beck KC, Joyner MJ, Brice HG, Johnson BD: Cardiorespiratory effects of inelastic chest wall restriction. *J Appl Physiol* 92: 2419-2428, 2002
 - 13) 石田浩司, 片山敬章, 岩本えりか, 堀田典生, 杉浦弘通: 胸郭圧迫が運動時の呼吸・循環応答, 筋酸素動態およびパフォーマンスに及ぼす影響. *デサントスポーツ科学* 33: 33-42, 2012
 - 14) Katayama K, Iwamoto E, Ishida K, Koike T, Saito M: Inspiratory muscle fatigue increases sympathetic vasomotor outflow and blood pressure during submaximal exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R1167-R1175, 2012
 - 15) 日本肥満学会: 肥満症治療ガイドライン2006. *肥満研究* 12: pp1-91, 2006
 - 16) アメリカスポーツ医学会 (編): 運動処方指針 (第7版). 南江堂, 東京, 94-116, 2006.
 - 17) Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R: Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol* 109: 779-786, 2010
 - 18) Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GR, Brodie DA: Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc* 41: 243-250, 2009
 - 19) Pagani M, Furlan R, Pizzinelli P, Crivellaro W, Cerutti S, Malliani A: Spectral analysis of R-R and arterial variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. *J Hypertens* 7 (Suppl 6) : S14-S15, 1989
 - 20) O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA: Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *J Appl Physiol* 88: 1859-1869, 2000
 - 21) Hussain SN, Pardy RL: Inspiratory muscle function with restrictive chest wall loading during exercise in normal humans. *J Appl Physiol* 58: 2027-2032, 1985
 - 22) Hussain SA, Rabinovitch B, Macklem PT, Pardy RL: Effects of separate rib cage and abdominal restriction on exercise performance in normal humans. *J Appl Physiol* 58: 2020-2026, 1985
 - 23) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 210-222, 1981
 - 24) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-H153, 1985
 - 25) Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing electrophysiology: Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043-1065, 1996
 - 26) 松川寛二: 運動時の循環調節. 循環-運動時の調節と適応Ⅱ-. 齊藤満 (編). ナッパ, 東京, 87-102, 2007
 - 27) Victor RG, Pyror SL, Secher NH, Mitchell JH: Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res* 65: 468-476, 1989
 - 28) 石田浩司: 運動開始直後の呼吸・循環連関. 運動と循環-研究の現状と課題-. 加賀谷淳子・中村好男 (編). ナッパ, 東京, 197-207, 2001
 - 29) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-153, 1985
 - 30) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67: 199-204, 1991
 - 31) 早野順一郎: 心拍変動による自律神経機能解析.

循環器疾患と自律神経機能 第2版. 井上 博
(編). 医学書院, 東京, 71-109, 2001.

- 32) 山中好男: 運動時心拍変動の定量と評価. The
Autonomic Nervous System 39: 171-175, 2002
- 33) 林直亨, 中村好男, 村岡功: 一過性の運動中およ
び運動後の自律神経系活動に及ぼす運動強度の影
響. 体力科学 44: 279-286, 1995

原著論文

熱刺激負荷がアジュバント関節炎ラットの 長趾伸筋における収縮機能に及ぼす影響

李 宰植¹⁾ 阿部真佐美¹⁾ 館林 大介¹⁾ 檜森 弘一¹⁾ 山田 崇史¹⁾

Effect of intermittent heat stress on contractile function in extensor digitorum longus muscle from adjuvant-induced arthritis rats

Jaesik Lee^{1,2)} Masami Abe¹⁾ Daisuke Tatebayashi¹⁾ Koichi Himori¹⁾ Takashi Yamada¹⁾

Abstract

The purpose of this study was to examine the effect of intermittent heat stress on muscle dysfunction in adjuvant-induced arthritis (AIA) rat. Rats were divided into four groups (n = 6 in each group) : a control (C) , heat stress (C+H) , AIA (A) , and AIA with heat stress (A+H) group. AIA was induced by an injection of complete Freund' s adjuvant to the knee joint cavity. Rats in the C+H and A+H groups were exposed to heated water at 42°C for 30 min every other day. After 21 days of injection, extensor digitorum longus (EDL) muscles were removed and analyzed for force production and immunoblotting. Compared with C group, the maximum specific force was decreased in the EDL muscles from the A and A+H groups. Moreover, the reduction in force production was accompanied by increased expression of TNF- α , 3-nitrotyrosine content, and actin aggregates in these groups. The levels of HSP72 were markedly increased in the C+H and A+H groups. There was no difference in the expression levels of HSP25, α B-crystallin, superoxide dismutase 2, and catalase between the groups. These results suggest that the increased HSP72 expression by intermittent heat stress does not ameliorate muscle dysfunction and inflammatory redox stress in AIA EDL muscles.

Key words: Rheumatoid arthritis, Contractile function, Heat shock protein 72, Inflammatory cytokine, Oxidative stress

緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、原因不明の慢性炎症性疾患であり、自己免疫異常による関節の滑膜及び軟骨の破壊が代表的な症状である。また、

関節炎の症状に伴い、発症初期から筋力が低下し、重度のRAでは、健常者に比べ最大で70%筋力が低下する¹⁾。すなわち、RAでは、関節の変形や疼痛に加え、著しい筋力低下が生じることで、日常生活動作や生活の質が著しく障害される²⁾。

Helliwellら³⁾は、速筋線維を多く含む前腕筋群において、RA患者では、筋量よりもむしろ、単位断面積あたりの発揮張力(固有張力)が著しく低下することを示唆した。この考えを支持するように、近年、RAの動物モデルであるアジュバント誘発性関節炎 (adjuvant-induced arthritis; AIA) ラット⁴⁾及びコラーゲン誘発性関節炎 (collagen-induced arthritis; CIA) マウス^{5, 6)}の速筋において、最大固有張力の低下が観察されてい

1) 札幌医科大学大学院保健医療学研究科
Graduate School of Health Sciences, Sapporo Medical University

投稿責任者：山田崇史
連絡先：〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
E-mail: takashi.yamada1976@sapmed.ac.jp

Submitted for publication: 28 May 2015.

Accepted for publication: 21 July 2015.

る。一方、動物実験において、活動量の低下は、速筋における固有張力にほとんど影響を及ぼさないことが報告されている⁷⁾。したがって、RAの筋力低下は、関節障害に伴う活動量の低下により引き起こされると考えられてきたが、不活動以外の因子がその要因に関与することが示唆される。

近年、慢性炎症性疾患に伴う固有張力低下の要因として、活性酸素種や窒素種の過剰生成による酸化ストレスが注目されている⁸⁾。中でも、一酸化窒素 (nitric oxide; NO) と、スーパーオキシド (O_2^-) が反応して生成されるパーオキシナイトライト ($ONOO^-$) は、筋の固有張力を低下させる⁹⁾。先行研究において、AIAラット⁴⁾ では、固有張力の低下が、 $ONOO^-$ によるタンパク質の修飾である3-nitrotyrosine (3-NT) のactinにおける増加を伴うことが報告されている。また、これらの変化は、抗酸化剤の投与により抑制されることが示されている⁴⁾。したがって、RAに伴う固有張力の低下には、酸化ストレスによる筋タンパク質の酸化的修飾が関与するものと考えられる。

また、AIAラットの骨格筋において、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) - α mRNAの発現量が増加することが示されている¹⁰⁾。Staskoら¹¹⁾ は、TNF- α が、骨格筋における神経型一酸化窒素合成酵素 (neuronal NO synthase: nNOS) を活性化することで、固有張力の低下を誘引することを報告している。nNOSは、NO及び O_2^- を同時に生成し $ONOO^-$ の合成に寄与する¹²⁾。これらの知見から、RAにおける酸化ストレスの上流因子として、炎症性サイトカインが重要な役割を果たすことが推察される。

興味深いことに、熱刺激負荷により発現が誘導される熱ショックタンパク質 (heat shock protein; HSP) 72は、正常ラットの骨格筋においてTNF- α 発現を抑制すること¹³⁾、また、C2C12細胞におけるTNF- α mRNA発現を抑制することが示されている¹⁴⁾。さらに、HSP72は、種々のストレスによるタンパク質の修飾、あるいは立体構造の変化を修復すると考えられている¹⁵⁾。これらの知見から、熱刺激負荷は、HSP72の発現を介して、TNF- α 発現量を抑制するとともに、酸化ストレスによる筋タンパク質の修飾を軽減することで、RAに伴う筋収縮機能低下を抑制する可能性が考えられる。

そこで本研究では、熱刺激負荷が、AIAラットの長趾伸筋 (extensor digitorum longus; EDL) における筋収縮機能低下に及ぼす効果を検討することを目的とした。また、そのメカニズムを明らかにするため、熱刺激負荷が、炎症性サイトカインの発現量や、酸化ス

トレスに及ぼす影響を検討した。

材料と方法

本研究は、札幌医科大学動物実験委員会の承認を受け (承認番号: 11-072)、本会の定める規定に従い実施した。

1. 実験動物

実験には、9週齢のLewis系雄性ラット24匹を用い、これらを対照 (C, 6匹) 群及び関節炎 (A, 6匹) 群に分けた。さらに、これらの群に熱刺激 (H) を負荷するC+H群及びA+H群 (各6匹) を設けた。なお、水及び飼料は自由摂取とし、12時間の明暗サイクルの照明下で温度 24 ± 2 度を常時維持した飼育室においてラットを飼育した。

2. AIAラットの作成

AIA群には、吸引麻酔剤であるイソフルラン (2%, 2 L/min) による麻酔下で、フロイント完全アジュバント (complete Freund's adjuvant; CFA, Difco社製) を膝関節腔に投与 (2 mg/0.2 ml) し、関節炎を惹起させた。関節炎の程度は、Ozawaら¹⁶⁾ の方法に準じ、ノギスを用いて、最大膝関節幅を計測することで評価した。CFA投与3週間後に、麻酔下でEDLを採取し実験に供した。

3. 熱刺激負荷方法

多くの先行研究において、熱刺激負荷時間は42度で60分間に設定されている¹⁷⁾。しかしながら、本研究では、予備実験において、60分間の熱刺激負荷により、体重が著しく低下する個体が確認された。したがって、臨床への応用を考慮し、本研究では熱刺激負荷時間を30分間とし、麻酔下にてラットの下腹部から後肢全体を42度に維持した温水に浸した。また、予備実験において、骨格筋におけるHSP72発現量が、熱刺激負荷後48時間で最大になることを観察したことから、熱刺激負荷頻度は、CFA投与1日前を初回とし、48時間毎とした (データ省略)。また、熱刺激負荷をしないC群及びA群には、麻酔のみを負荷した。なお、本研究は、RAに伴う筋機能低下に対する温熱療法の有効性の有無を検討する基礎的研究であるため、高い効果が期待される実験条件、すなわち、HSP72がタンパクレベルで増加することが示されている熱刺激後24時間の時点でCFAを投与した¹⁸⁾。

Table 1. Body and EDL muscle weight of control and adjuvant-induced arthritis rats.

| Group | n | BWt(g) | Knee width(mm) | MWt(mg) | MWt BWt ⁻¹ (mg g ⁻¹) |
|-------|---|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|
| C | 6 | 313.3±10.3 | 9.7±0.4 | 133.3±7.5 | 0.43±0.015 |
| C+H | 6 | 292.5±14.1 | 9.6±0.4 | 127.5±5.2 | 0.45±0.013 |
| A | 6 | 265.0±35.5 ^{a,b} | 12.1±1.3 ^{a,b} | 106.3±17.1 ^{a,b} | 0.38±0.019 ^{a,b} |
| A+H | 6 | 249.2±19.3 ^{a,b} | 11.9±0.6 ^{a,b} | 105.2±7.0 ^{a,b} | 0.40±0.029 ^{a,b} |

Values are means ± SE. C, control; A, adjuvant-induced arthritis; H, Hyperthermia; n, number of samples; BWt, body weight; MWt, muscle weight. ^a*P*<0.05 vs. C, ^b*P*<0.05 vs. C+H.

4. 張力測定

摘出した筋を、張力計と固定用アームにセットした後、95% O₂-5% CO₂ガスが通入された30度のタイロッド液(121 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, 0.4 mM NaH₂PO₄, 0.5 mM MgCl₂, 24 mM NaHCO₃, 5 mM glucose)中に置いた。また、筋の両端に置かれた電極を介し、電気刺激装置(日本光電社製)により電気刺激を筋に負荷することで筋収縮を誘引した。なお、筋長は、最大単収縮張力が得られる長さに調整した。単収縮及び強収縮張力(10-120 Hz, 600 ms)の測定には、最大上刺激(21 V)の矩形波(0.5 ms)を用いた。張力測定後、筋長及び筋重量を計測し、筋の密度(1.06 g/cm³)から筋横断面積を算出した¹⁹⁾。張力は単位断面積あたりの値である固有張力で表した。

5. ウェスタンブロッティング

採取した筋の筋腹を20 mg程度切り取り、ホモジナイザーにて40倍のトリス溶液(10 mM Tris Maleate, 35 mM NaF, 1 mM NaVO₄, 1% Triton X 100, 1 tablet of Protease Inhibitor/50 ml)内で均質化した。タンパク濃度の定量化は、Bradford法²⁰⁾により行った。全筋タンパク質を、4-20% Mini-PROTEAN TGX Precast Gel (BIO-RAD 社製)に、1レーンあたり20 µgずつ負荷し、150Vで50分間通電した。その後、Mini PROTEAN II Cell (BIO-RAD社製)を用い、100 Vで180分間通電し、タンパク質をゲルからメンブレン上に転写した。メンブレンは、3% (w/v) スキムミルクを含む洗浄液(40.3 mM Tris-HCl, 9.7 mM Tris-base, 150 mM NaCl, 0.02% Tween 20)中にて1時間ブロッキングした後、洗浄液で10分間ずつ3回洗浄し、anti-3-NT 抗体(500倍希釈, Cayman chemical社製), anti-TNF- α 抗体(300倍希釈, Cell signaling社製), anti-actin抗体(500倍希釈, Sigma社製), anti-HSP72及びanti-HSP25抗体(1,000倍希釈, Stressgen 社製), anti-superoxide dismutase (SOD) 2抗体(1,000倍希釈, Millfore社製), anti-catalase 抗体(1,000倍希釈,

Sigma社製), anti- α B-crystallin抗体(2,000倍希釈, Stressgen 社製), anti-troponin (Tn) I抗体(3,000倍希釈, Millipore社製)と4度に保った冷蔵庫内で一晚反応させた。洗浄後、10,000倍に希釈した2次抗体(goat anti-mouse 及び goat anti-rabbit 抗体, BIO-RAD 社製)と室温で1時間反応させ、さらに洗浄を行った。タンパクの可視化にはImmobilon (Millipore社製)を用い、ChemiDoc MP (BIO-RAD 社製)によりバンドを検出し、画像解析ソフトImage Jにより定量化した。なお、TNF- α , HSP72, HSP25, α B-crystallin発現量はactinの発現量に対する相対値で、また、3-NT, actin, SOD2, catalaseの発現量はTnIの発現量に対する相対値で表した。

6. 統計処理

各データは、平均±標準誤差で示した。各群内での比較には一元配置分散分析を用い、有意差が認められた場合はPost-hoc testにStudent Newman Keuls法を適用して4群間の分析を行った。なお有意水準は5%とした。

結 果

1. 体重、筋湿重量及び膝関節幅

A群及びA+H群における体重は、C群及びC+H群に比べ低値を示した(*P*<0.05)(Table 1)。また、EDLの筋湿重量及び体重で補正した筋湿重量は、どちらもC群及びC+H群に比べ、A群及びA+H群において低下した(*P*<0.05)。A群及びA+H群の膝関節幅は、C群と比較してそれぞれ25%, 23%増加した(*P*<0.05)。関節幅の増加は、AIAラットにおける特徴的な徴候であることから、CFA投与により関節炎が引き起こされたことが示された。また、A群及びA+H群の間で、膝関節幅に差異が認められなかったことから、我々の実施した温熱刺激(42度, 30分, 1回/48時間, 3週間)は、関節炎を増悪しない可能性が示唆された。

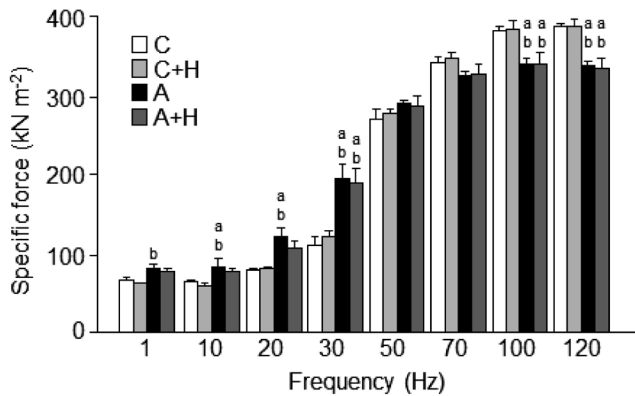


Figure 1. Hyperthermia fails to ameliorate maximum force depression in EDL muscles from AIA rats.

Force-frequency relationship in EDL muscles from control (C) and AIA (A) rats with or without hyperthermia (H). Data are presented as mean \pm SEM for 6 muscles in each group. ^a $P < 0.05$ vs. C, ^b $P < 0.05$ vs. CH.

2. 発揮張力

各群における固有張力の結果をFig. 1に示した。C群及びC+H群に比べ、A群及びA+H群の固有張力は、高頻度刺激域 (100–120 Hz) において低値を示した ($P < 0.05$)。一方、A群の単収縮力は、C+H群に比べ高値を示した ($P < 0.05$)。さらに、A群は10–30 Hzの低頻度刺激域において、A+H群は30 Hzにおいて、C群及びC+H群に比べ高値を示した ($P < 0.05$)。

3. TNF- α 発現

Fig. 2Aに、各群における典型的なTNF- α 発現を示した。TNF- α 発現量は、C群に対してA群、A+H群でそれぞれ3.1倍、3.3倍に増加した ($P < 0.05$) (Fig. 2B)。一方、A群とA+H群の間に差異は認められなかった。

4. タンパク質の酸化的修飾

Fig. 3A&Cに、各群における典型的な3-NT及びactin発現を示した。A群及びA+H群では、130 kDa付近に強いシグナルが認められ、これらの発現量は、C群に対して、それぞれ1.6倍、1.9倍高値を示した ($P < 0.05$) (Fig. 3B)。また、A群及びA+H群では、通常観察される単量体のactin (42 kDa) に加え、130 kDa付近において凝集したactinと考えられる陽性シグナルが認められ、これらはC群に対してA群及びA+H群でそれぞれ2.6倍、2.5倍に増加した ($P < 0.05$) (Fig. 3D)。一方、3-NT及び凝集化actinの発現量には、A群とA+H群の間に差異は認められなかった。

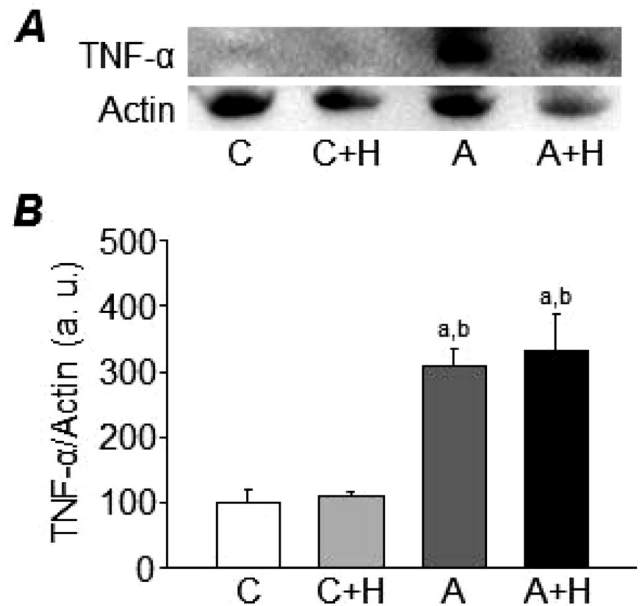


Figure 2. Hyperthermia does not alter TNF- α content in EDL muscles from AIA rats.

(A) Representative immunoblots for TNF- α in EDL muscles from control (C) and AIA (A) rats with or without hyperthermia (H). (B) The levels of TNF- α expression were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to actin content. Data are presented as mean \pm SEM for 6 muscles in each group. ^a $P < 0.05$ vs. C, ^b $P < 0.05$ vs. CH.

5. HSP発現

Fig. 4Aに各群におけるHSP72、HSP25及び α B-crystallin発現の典型的な泳動結果を示した。HSP72発現量はC群に対してC+H群、A+H群でそれぞれおよそ4.6倍、4.7倍に増加した ($P < 0.05$) (Fig. 4B)。また、C群とA群の間に、HSP72発現量の差異は認められなかった。一方、HSP25及び α B-crystallinの発現量は、全ての群間において差異が認められなかった (Fig. 4C&D)。

6. SOD2及びcatalaseの発現量

Fig. 5Aに各群におけるSOD2及びcatalaseの典型的な泳動結果を示した。SOD2及びcatalaseの発現量は、すべての群間において差異が認められなかった (Fig. 5B&C)。

考 察

先行研究において我々は、AIAラットの骨格筋で認められる筋機能の低下に、炎症性サイトカイン誘因性の酸化ストレスによるactinの凝集化が関与することを報告した⁴⁾。HSP72は、炎症性サイトカインによる細胞毒性から細胞を保護すること²¹⁾、また、タンパク質

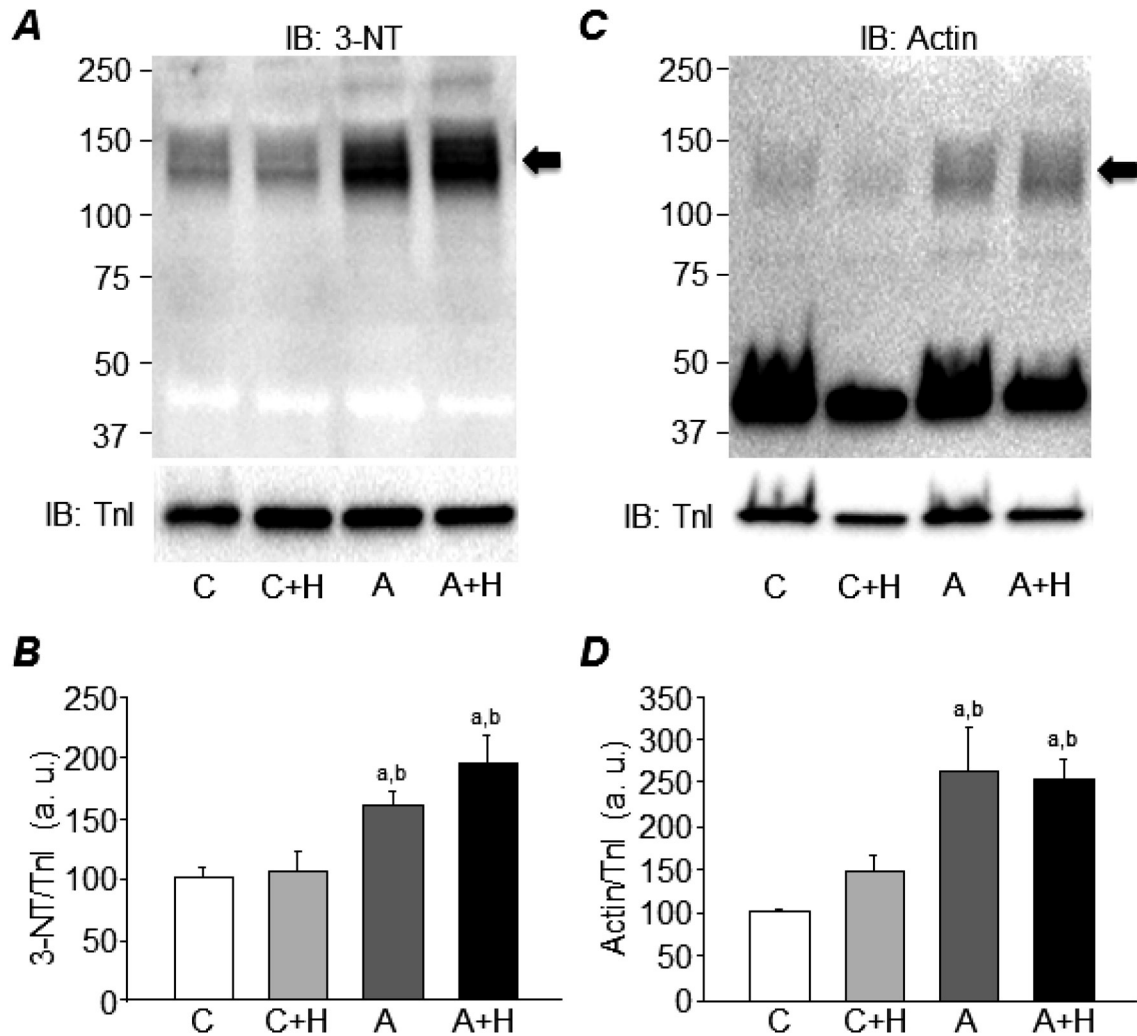


Figure 3. Hyperthermia does not inhibit oxidative stress in EDL muscles from AIA rats.

Representative immunoblots for 3-nitrotyrosine (3-NT) (A) and actin (C) in EDL muscles from control (C) and AIA (A) rats with or without hyperthermia (H). The intensity for the protein bands around 130 kDa (indicated by arrows) in 3-NT (B) and actin (D) was normalized to troponin I (TnI) content. Data are presented as mean \pm SEM for 6 muscles in each group. ^a $P < 0.05$ vs. C, ^b $P < 0.05$ vs. CH.

の凝集化を抑制することが報告されていることから¹⁵⁾, 熱刺激によるHSP72発現の増加が, 炎症誘因性の酸化ストレスを抑制することで, 関節炎に伴う収縮機能の低下を防止することを期待した。しかしながら, 我々の予想に反し, 熱刺激は, AIAラットのEDLにおけるHSP72発現を顕著に増加させるが, 最大固有張力の低下を抑制しないことが明らかとなった。

Granadoら¹⁰⁾は, AIAラットにおいて, 関節炎惹起3週間後に, 骨格筋におけるTNF- α mRNA発現量が, 対照群と比較しておよそ3.4倍に増加することを報告した。この報告と一致して, 本研究では, AIAラットのEDLにおけるTNF- α のタンパク発現量が, 対照群の3.1倍に増加した。一方, Ohnoら¹³⁾は, 正常ラッ

トの骨格筋において, 42度で60分間の熱刺激負荷によりTNF- α 発現量が, 対照群に比べ, およそ30%低下することを報告した。また, Welcら¹⁴⁾は, 42度で60分間の熱刺激負荷後に, C2C12筋細胞におけるTNF- α mRNA発現量が一時的に減少することを示している。さらに, これらのメカニズムには, 熱刺激負荷によるHSP72発現量の増大が関与することが示されている²²⁾。しかしながら, 本研究では, 熱刺激負荷によりHSP72発現量は増加したが, 正常及びAIAラットのTNF- α 発現量に変化は認められなかった。その理由は不明だが, 本研究では, これらの先行研究に比べ, 熱刺激負荷時間が短いために, 異なる結果が導かれたのかもしれない。

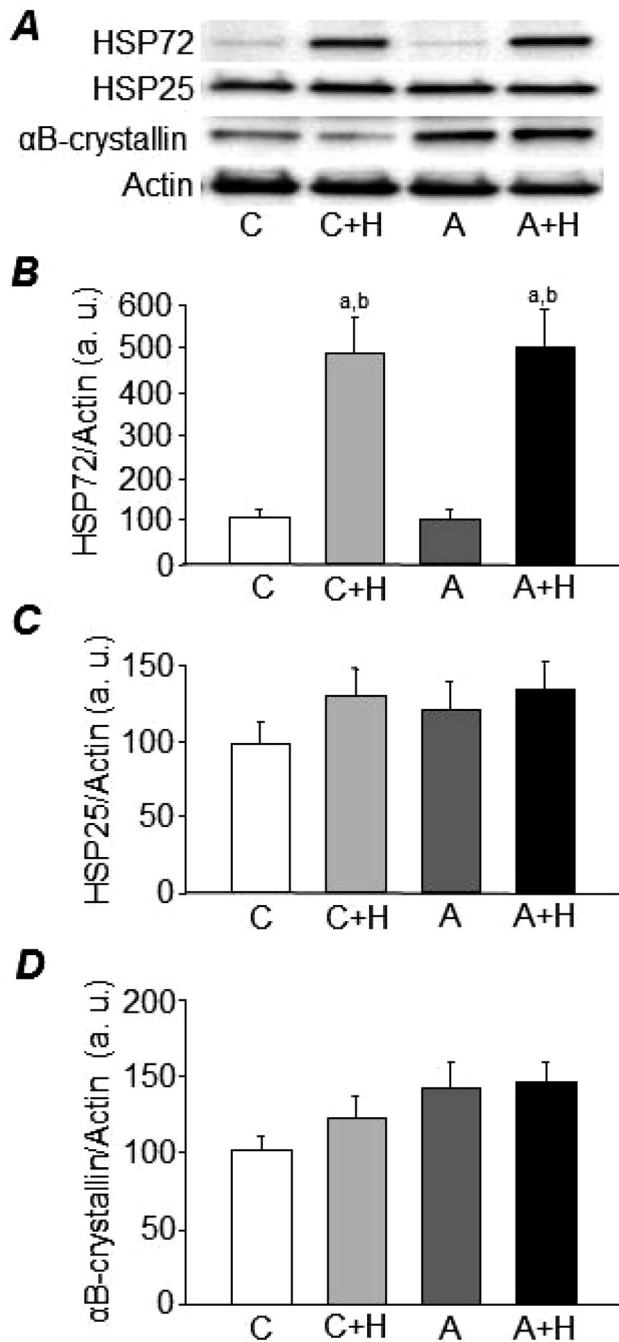


Figure 4. Hyperthermia increases HSP72, but not HSP25 and α B-crystallin, content in EDL muscles.

A) Representative immunoblots for HSP72, HSP25, and α B-crystallin in EDL muscles from control (C) and AIA (A) rats with or without hyperthermia (H). The levels of HSP72 (B), HSP25 (C), and α B-crystallin (D) expression were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to actin content. Data are presented as mean ± SEM for 6 muscles in each group. ^a*P* < 0.05 vs. C, ^b*P* < 0.05 vs. CH.

本研究において、AIAラットのEDLの固有張力は、高頻度刺激域(100–120 Hz)で低下したが、低頻度刺激域(10–30 Hz)では増加が認められた。理論上、

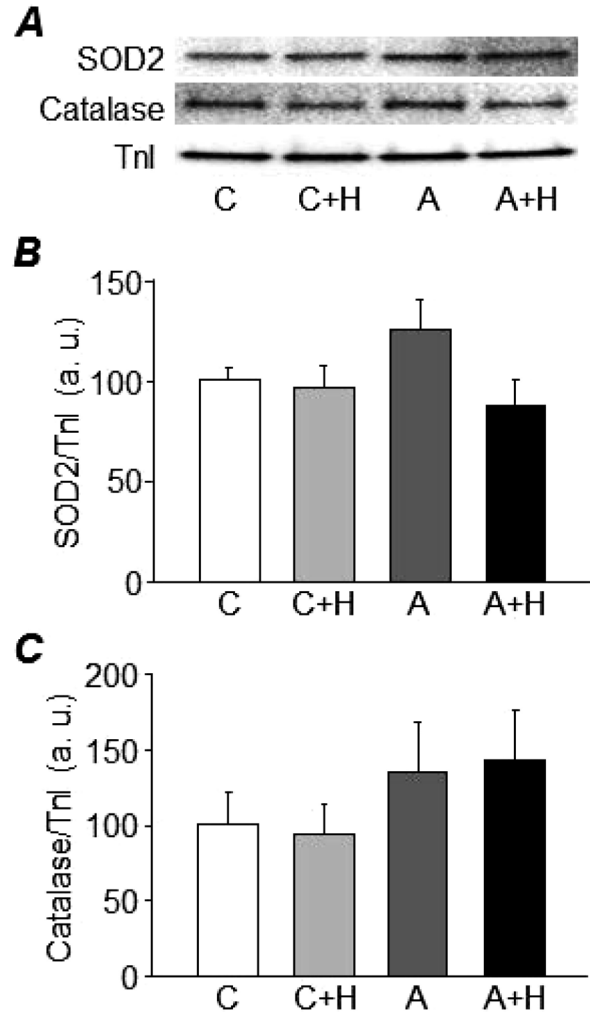


Figure 5. Hyperthermia does not alter the expression of anti-oxidative enzymes in EDL muscles.

A) Representative immunoblots for superoxide dismutase (SOD) 2 and catalase in EDL muscles from control (C) and AIA (A) rats with or without hyperthermia (H). The levels of SOD2 (B) and catalase (C) expression were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to troponin I (TnI) content. Data are presented as mean ± SEM for 6 muscles in each group.

この相反する現象が生じるためには、筋小胞体からのCa²⁺放出量あるいは筋原線維のCa²⁺感受性の増大と、クロスブリッジの張力産生能力の低下が同時に生じる必要がある。この考えを裏付けるように、CIAマウスの速筋では、強縮時の細胞内遊離Ca²⁺濃度の増加と、クロスブリッジの張力産生能力の低下が同時に生じることが報告されている⁶⁾。先行研究において、筋原線維機能は酸化的修飾により抑制されるが、筋小胞体のCa²⁺放出機能は逆に活性化することが報告されていることから²³⁾、これらの興奮収縮連関における変化がいずれも酸化ストレスにより引き起こされる可能性が考

えられる。

先行研究⁴⁾と一致して、本研究では、AIA ラットの EDL において、酸化ストレスの指標である 3-NT の増加や actin の凝集化が認められた。一方、熱刺激負荷により HSP72 発現量は著しく増加したが、タンパク質の酸化修飾は抑制されなかった。Komatsubara ら²⁴⁾は、遺伝的に HSP72 発現量を増加させた尿細管細胞では、過酸化水素に対する耐性が增強することを示し、HSP72 が抗酸化作用を有することを示唆している。一方、Lepore ら²⁵⁾は、遺伝学的に HSP72 を過発現させた筋細胞において、過酸化水素に対する防御能に変化が認められないことを示している。さらに、酸化ストレスが病態に強く関与すると考えられている虚血再灌流障害において、熱刺激は、HSP72 発現量を増加させるが、骨格筋保護作用を示さないことが報告されている²⁶⁾。このように、HSP72 の抗酸化作用に関しては否定的な報告も存在しており、本研究もこれらの報告を支持する結果となった。

骨格筋に対する作用とは異なり、熱刺激は、虚血再灌流障害から心筋細胞を保護することが、多くの研究において報告されている^{27, 28)}。興味深いことに、この熱刺激の細胞保護効果は、SOD2 の発現を遺伝的に抑制すると消失することから²⁷⁾、その効果には、HSP72 ではなく抗酸化酵素が重要な役割を果たすと考えられている。一方、本研究では、熱刺激負荷により、AIA ラットの EDL において、抗酸化酵素である SOD2 及び catalase の発現量に変化は認められなかった。これらの結果は、骨格筋において、熱刺激負荷により抗酸化酵素の発現が増加しないことを示した Pan ら²⁹⁾の報告と一致するものである。したがって、熱刺激による細胞保護作用が、骨格筋と心筋で異なるのは、抗酸化酵素の発現誘導の違いが関与する可能性が考えられる。

HSP には、いくつかのアイソフォームが存在し、骨格筋では、HSP72 に加え、HSP25 及び α B-crystallin が主に発現している³⁰⁾。一般に、低分子 HSP と称される HSP25 及び α B-crystallin の発現は、筋線維において、特に筋原線維の機能維持に重要な役割を果たしている³⁰⁾。先行研究において、低分子 HSP は、熱刺激に対する反応性が低く、一方、伸張性収縮などの物理的ストレスに対する反応性が高いことが報告されている³⁰⁾。これらの知見と一致して、本研究では、HSP25 及び α B-crystallin の発現量は、熱刺激により影響を受けなかった。

研究限界

先行研究において中野ら³¹⁾は、AIA ラットに対し、

42度で60分間の熱刺激を週5回、2週間負荷することで、ヒラメ筋の筋萎縮が防止されることを報告している。一方、本研究では、臨床応用を念頭におき、患者への負担を考慮して、42度で30分の熱刺激を2日に1回、3週間負荷した。組織における HSP72 発現量は、熱刺激負荷時間に依存して増加することから³²⁾、本研究で効果が認められなかった理由には、HSP72 発現量の増加率が不十分であった可能性が考えられる。事実、我々の予備実験において、42度で1回の熱刺激による HSP72 発現量の増加率は、30分間 (2.7倍) に比べ、60分間 (10.6倍) において著しい高値を示した (各群, n=4)。したがって、今後、異なる熱刺激負荷条件を用い、AIA ラットにおける筋機能の改善効果が認められるかどうか検討する必要があるものと考えられる。

結 語

RA 患者を対象とした温熱療法は、関節のこわばりや、疼痛などの症状を緩和するために理学療法の現場で導入されている。本研究では、温熱療法の適用拡大を目指し、AIA ラットを用いて、RA に伴う筋収縮機能低下に対する熱刺激の効果を検討した。本研究の結果、AIA ラットの骨格筋において、熱刺激により HSP72 発現量は顕著に増加したが、最大固有張力の低下は防止されなかった。その原因として、固有張力低下の要因であると考えられる炎症誘因性の酸化ストレスが、熱刺激により抑制されなかったことが考えられる。

文 献

- 1) Nordesjö LO, Nordgren B, Wigren A, Kolstad K: Isometric strength and endurance in patients with severe rheumatoid arthritis or osteoarthritis in the knee joints. A comparative study in healthy men and women. *Scand J Rheumatol* 12: 152–156, 1983
- 2) Walsmith J, Roubenoff R: Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 85: 89–99, 2002
- 3) Helliwell PS, Jackson S: Relationship between weakness and muscle wasting in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 53: 726–728, 1994
- 4) Yamada T, Abe M, Lee J, Tatebayashi D, Himori K, Kanzaki K, Wada M, Bruton JD, Westerblad H, Lanner JT: Muscle dysfunction associated with adjuvant induced-arthritis is prevented by antioxidant treatment. *Skeletal Muscle*, 5: 20, 2015

- 5) Yamada T, Place N, Kosterina N, Östberg T, Zhang SJ, Grundtman C, Erlandsson-Harris H, Lundberg IE, Glenmark B, Bruton JD, Westerblad H: Impaired myofibrillar function in the soleus muscle of mice with collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 60: 3280 – 3289, 2009
- 6) Yamada T, Fedotovskaya O, Cheng AJ, Cornachione AS, Minozzo FC, Aulin C, Friden C, Turesson C, Andersson DC, Glenmark B, Lundberg IE, Rassier DE, Westerblad H, Lanner JT: Nitrosative modifications of the Ca^{2+} release complex and actin underlie arthritis-induced muscle weakness. *Ann Rheum Dis*, 74, 1907 – 1914, 2015
- 7) Mercier C, Jobin J, Lepine C, Simard C: Effects of hindlimb suspension on contractile properties of young and old rat muscles and the impact of electrical stimulation on the recovery process. *Mech Ageing Dev* 106: 305 – 320, 1999
- 8) Reid MB, Moylan JS: Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *J Physiol* 589: 2171 – 2179, 2011
- 9) Dutka TL, Mollica JP, Lamb GD: Differential effects of peroxynitrite on contractile protein properties in fast- and slow-twitch skeletal muscle fibers of rat. *J Appl Physiol* 110: 705 – 716, 2011
- 10) Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon A: Ghrelin receptor agonist GHRP-2 prevents arthritis-induced increase in E3 ubiquitin-ligating enzymes MuRF1 and MAFbx gene expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E1007 – 1014, 2005
- 11) Stasko SA, Hardin BJ, Smith JD, Moylan JS, Reid MB: TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 114: 1629 – 1636, 2013
- 12) Stuehr D, Pou S, Rosen GM: Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem* 276: 14533-14536, 2001
- 13) Ohno Y, Yamada S, Sugiura T, Ohira Y, Yoshioka T, Goto K: A possible role of NF-kappaB and HSP72 in skeletal muscle hypertrophy induced by heat stress in rats. *Gen Physiol Biophys* 29: 234 – 242, 2010
- 14) Welc SS, Phillips NA, Oca-Cossio J, Wallet SM, Chen DL, Clanton TL: Hyperthermia increases interleukin-6 in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 303: C455 – 466, 2012
- 15) Bukau B, Horwich AL: The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 92: 351 – 366, 1998
- 16) Ozawa J, Kurose T, Kawamata S, Yamaoka K: Morphological changes in hind limb muscles elicited by adjuvant-induced arthritis of the rat knee. *Scand J Med Sci Sports* 20: e72 – 79, 2010
- 17) Selsby JT, Dodd SL: Heat treatment reduces oxidative stress and protects muscle mass during immobilization. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 289: R134 – 139, 2005
- 18) Oishi Y, Taniguchi K, Matsumoto H, Ishihara A, Ohira Y, Roy RR: Muscle type-specific response of HSP60, HSP72, and HSC73 during recovery after elevation of muscle temperature. *J Appl Physiol* 92: 1097 – 1103, 2002
- 19) Ward CW, Spangenburg EE, Diss LM, Williams JH: Effects of varied fatigue protocols on sarcoplasmic reticulum calcium uptake and release rates. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275: R99 – 104, 1998
- 20) Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248 – 254, 1976
- 21) Meng X, Harken AH: The interaction between Hsp70 and TNF-alpha expression: a novel mechanism for protection of the myocardium against post-injury depression. *Shock* 17: 345 – 353, 2002
- 22) Meldrum KK, Burnett AL, Meng X, Misseri R, Shaw MB, Gearhart JP, Meldrum DR: Liposomal delivery of heat shock protein 72 into renal tubular cells blocks nuclear factor-kappaB activation, tumor necrosis factor-alpha production, and subsequent ischemia-induced apoptosis. *Circ Res* 92: 293 – 299, 2003
- 23) Sun J, Xu L, Eu JP, Stamler JS, Meissner G: Classes of thiols that influence the activity of the skeletal muscle calcium release channel.

- The Journal of biological chemistry 276: 15625 – 15630, 2001
- 24) Komatsuda A, Wakui H, Oyama Y, Imai H, Miura AB, Itoh H, Tashima Y: Overexpression of the human 72 kDa heat shock protein in renal tubular cells confers resistance against oxidative injury and cisplatin toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1385 – 1390, 1999
 - 25) Lepore DA, Hurley JV, Stewart AG, Morrison WA, Anderson RL: Prior heat stress improves survival of ischemic-reperfused skeletal muscle in vivo. *Muscle & nerve* 23: 1847 – 1855, 2000
 - 26) Lille S, Su CY, Schoeller T, Suchy H, Lyons S, Russell RC, Neumeister M, Lai CC: Induction of heat-shock protein 72 in rat skeletal muscle does not increase tolerance to ischemia-reperfusion injury. *Muscle Nerve* 22: 390 – 393, 1999
 - 27) Yamashita N, Hoshida S, Nishida M, Igarashi J, Taniguchi N, Tada M, Kuzuya T, Hori M: Heat shock-induced manganese superoxide dismutase enhances the tolerance of cardiac myocytes to hypoxia-reoxygenation injury. *J Mol Cell Cardiol* 29: 1805 – 1813, 1997
 - 28) Karmazyn M, Mailer K, Currie RW: Acquisition and decay of heat-shock-enhanced postischemic ventricular recovery. *The American journal of physiology* 259: H424 – 431, 1990
 - 29) Pan PJ, Hsu CF, Tsai JJ, Chiu JH: The role of oxidative stress response revealed in preconditioning heat stimulation in skeletal muscle of rats. *J Surg Res* 176: 108 – 113, 2012
 - 30) Frankenberg NT, Lamb GD, Overgaard K, Murphy RM, Vissing K: Small heat shock proteins translocate to the cytoskeleton in human skeletal muscle following eccentric exercise independently of phosphorylation. *J Appl Physiol* (1985) 116: 1463 – 1472, 2014
 - 31) 中野治郎, 沖田実, 中居和代, 片岡英樹, 豊田紀香, 友利幸之介, 吉村俊朗, 本村政勝, 江口勝美: アジュバント関節炎ラットの後肢に対する高温, 低温刺激の影響. *理学療法学* 31: 404 – 411, 2004
 - 32) Ruell PA, Hoffman KM, Chow CM, Thompson MW: Effect of temperature and duration of hyperthermia on HSP72 induction in rat tissues. *Mol Cell Biochem* 267: 187 – 194, 2004

原著論文

軽度認知障害を有する高齢者の転倒の実態

島田 裕之¹⁾ 牧迫飛雄馬¹⁾ 土井 剛彦¹⁾ 堤本 広大¹⁾ 中窪 翔¹⁾

Prevalence of accidental falls in the older adults with mild cognitive impairment

Hiroyuki Shimada¹⁾ Hyuma Makizako¹⁾ Takehiko Doi¹⁾ Kota Tsutsumimoto¹⁾ Sho Nakakubo¹⁾

Abstract

Severe cognitive impairment is an established risk factor of falls in the older adults. However, it is unclear whether mild cognitive impairment has an impact for falls and which subtypes of mild cognitive impairment have the greatest association with falls. The purpose of the study was to evaluate the epidemiological evidence linking cognitive impairment and falls. A total of 7712 older adults aged 65 years and older (average age: 73.2 years) participated in the study. Each participant underwent detailed cognitive testing to assess MCI. Screening for MCI included a standardized personal interview, the Mini-Mental State Examination, and the National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT), which included the tests of memory, attention and executive function, processing speed, and visuospatial skill. The fall rate, single fall during previous year, of cognitively normal, amnesic MCI single domain, amnesic MCI multiple domain, non-amnesic MCI single domain, and non-amnesic MCI multiple domain was 16.7%, 20.1%, 22.6%, 17.5%, and 19.9%, respectively ($\chi^2 = 11.95$, $p = 0.018$). We found significant relationships between single fall and amnesic MCI multiple domain, the odds ratio was 1.40 (95% confidence interval 1.06 to 1.84, $p = 0.017$). Future investigation is necessary to determine whether this population is at increased risk for incidence of fall-related disability.

Key words: Falls, Mild cognitive impairment, Older, Care prevention

緒言

要介護状態の予防のためには脳血管疾患と老年症候群の予防が重要である。老年症候群には運動機能と認知機能の低下を背景とした症候が含まれ、転倒による骨折は重大な症候のひとつといえる。今後数十年間の間に世界の平均年齢は上昇すると予想され、経済協力開発機構加盟国の年齢の中央値は、2010年の37.9歳から2030年には42.8歳に上昇する。日本は最も年齢の中央値が高く、2010年が45歳で2030年には52歳まで上昇すると予想されている。高齢者数の増加とともに進む生産人口の減少は、抜本的な社会保障の見直しを余儀なくし、特に高齢者に対する社会保障制度改革が急がれて

1) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
老年学・社会科学研究センター 予防老年学研究部
Department of Preventive Gerontology, Center for Gerontology
and Social Science, National Center for Geriatrics and Gerontology

投稿責任者：島田 裕之
連絡先：〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地
国立長寿医療研究センター
老年学・社会科学研究センター
E-mail: shimada@ncgg.go.jp

Submitted for publication: 15 April 2015.
Accepted for publication: 11 June 2015.

いる。人口の高齢化は疾病構造の変化を招き、加齢とともに顕在化する老年症候群の予防と改善が、適正な社会保障費を維持するために大きな課題となるだろう。

とりわけ転倒は、加齢とともに転倒率が上昇し、地域在住高齢者の15～20%程度が少なくとも年間1回は転倒を経験しており、転倒・骨折が要介護状態の主要な原因となっている¹⁾。転倒を予防するために、多くの危険因子が同定され、とりわけ筋力低下²⁻⁷⁾、バランス機能低下^{3-5, 7-11)}、歩行機能低下^{4, 5, 12, 13)}といった運動機能の低下と転倒との関係は明確であり、運動を介した転倒予防の効果が報告されてきた¹⁴⁻¹⁷⁾。一方、運動機能以外の危険因子として認知機能低下や認知症も転倒に強く影響することが知られているが¹⁸⁾、地域在住高齢者を対象とした研究においては認知障害を有する高齢者は研究対象から除外されることも少なくなく¹⁹⁻²²⁾、転倒の実態や予防対策についての知見の集積は十分とは言えない状況である。

高齢期における認知機能低下の表現形の一つとして軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) が挙げられる。MCIは認知症ではないが軽度な認知機能の低下を有する状態であり、認知症の前駆状態としてとらえられ、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症になる危険性が高い²³⁾。MCIを有する高齢者を対象とした先行研究では、非健忘型MCI高齢者が高い転倒の危険性を有することが明らかにされたが、健忘型MCIと転倒との関連は明確ではなかった²⁴⁾。また、MCIのサブタイプである単一領域と複数領域の違いについては、先行研究で検討されていない。本研究においては、

MCI高齢者を健忘型、非健忘型、単一領域、複数領域から4つのサブタイプに分類し、転倒の実態を把握するとともに、どのタイプのMCI高齢者が高い転倒の危険性を有するか明らかにすることを目的とした。

方 法

対象者

対象者は、国立長寿医療研究センター老年症候群研究プロジェクトにおいて調査を受けた10885名のうち、脳血管疾患、認知症、パーキンソン病、うつ病の既往を持つ者、要介護認定者、調査結果に欠損があった3173名を除く7712名（平均年齢73.2歳）を分析対象とした。対象者の募集は、愛知県大府市の65歳以上の高齢者と名古屋市緑区の70歳以上の高齢者全員に高齢者機能健診（脳とからだの健康チェック）の案内を送付して希望者を募った。調査の実施は、大府市においては2011年8月から2012年2月および2013年6月に行い、名古屋市緑区は2013年7月から12月にかけて実施した。研究の実施に先立ち本研究の内容は、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会において審査を受け、承認を受けてから開始した（受付番号602）。なお、対象者には、研究の趣旨、個人情報保護の方法、途中で同意の撤回ができること、想定される危険性等を説明し、書面にて同意を得た。

転倒調査

転倒は、「この1年間に転んだ経験がありますか。」

表1. 転倒状況による測定項目の比較

| | 非転倒群 (n = 6369) | 1回以上の 転倒群 (n = 1343) | p 値 | 非転倒もしくは 1回の転倒群 (n = 7287) | 2回以上の 転倒群 (n = 425) | p 値 |
|----------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------|---------------------------------|---------------------------|--------|
| 年齢(歳) 平均±標準偏差 | 73.0±5.2 | 74.0±5.7 | <0.001 | 73.1±5.3 | 74.3±5.8 | <0.001 |
| 性別(女性) % | 52.3 | 57 | 0.002 | 53.3 | 49.6 | 0.138 |
| 4種類以上の服薬 (はい) % | 28.9 | 36.5 | <0.001 | 29.7 | 39.5 | <0.001 |
| 心疾患(あり) % | 16.8 | 20.8 | 0.001 | 17.3 | 20.9 | 0.062 |
| 呼吸器疾患(あり) % | 14.4 | 16.3 | 0.084 | 14.7 | 16.5 | 0.316 |
| 変形性膝関節症(あり) % | 17.3 | 23.5 | <0.001 | 17.8 | 28 | <0.001 |
| 四肢骨格筋指数(kg/m ²) 平均±標準偏差 | 6.9±1.1 | 6.9±1.1 | 0.518 | 6.9±1.1 | 7.0±1.1 | 0.012 |
| SPPB(点) 平均±標準偏差 | 11.5±1.2 | 11.3±1.3 | <0.001 | 11.5±1.2 | 11.2±1.4 | <0.001 |
| 不活動部分(分) | 370.3±179.6 | 383.8±188.0 | 0.016 | 371.5±180.2 | 393.2±195.6 | 0.026 |
| MCI(あり) % | 22.7 | 26.3 | 0.005 | 22.8 | 31.8 | <0.001 |

という質問に対する答えを本人から聴取した。聴取時には、「転んだとは、バランスを崩して足以外の体の一部（手など）が地面に触れることであり、滑り、つまずき、他人との接触、自転車、高所（段差や家具）から生じるものを含みます。乗り物との衝突による転倒は含みません。」と追加説明をした。なお、調査員は以下の転倒の定義について事前に説明を受けて調査に望んだ。転倒に含まれる事象は以下を含むものとした。1) 滑り、つまずき、よろめきによる同一平面上での転倒（走っている間のものも含む）、2) 階段や段差での（からの）転倒、転落、3) はしごや足場での（からの）転倒、転落、4) ビルや他の建物から（外への）転倒、転落、5) 穴や他のすき間での転倒、6) 他の人からの（とともに）衝突や突き飛ばしによる同一平面上での転倒、7) 氷や雪による転倒、8) 他の人によって運ばれたり、支えられているときの転倒、9) 椅子、ベッド、その他の家具からの転倒、10) 運動場設備からの転倒、11) 木からの転倒、12) 崖からの転倒、13) 車椅子やスクーター（エンジンなし）、自転車からの転倒、14) 水中への転倒、ジャンプ、飛び込み、15) 特定できない転倒、16) スポーツ活動中の転倒（ゴルフ、ジョギング、スキー、水泳、自転車、その他）、17) 起立性低血圧、立ちくらみに伴う転倒とした。また、1) 暴力による転倒、2) 動物に関連した転倒、3) 機械操作に伴う転倒、4) 乗り物との衝突による転倒、5) 自発的な転倒、6) 心臓発作や脳卒中等を原因とした失神による転倒は、国際疾病分類第9版および10版の転倒・転落の定義に含まれていなかったため、今回の調査においては転倒として含めないこととした。転倒しなかった者を非転倒群、1回以上転倒した者を転倒群、2回以上転倒した者を複数回転倒群とした。

MCIの判定

MCIは、認知症の診断基準は満たさず、本人から記憶障害の訴えがあるものの、全般的認知機能や日常生活機能に問題はないといった状態を指す。この状態に客観的な検査による記憶の障害の有無、他の認知機能（視空間認知、注意、実行機能など）障害の有無で4タイプに分類される。記憶障害がある場合は健忘型MCI（単一領域もしくは多重領域）とされ、ない場合には非健忘型MCI（単一領域もしくは多重領域）とされる²⁵⁾。

本研究におけるMCI判定のための客観的な認知機能検査は、National Center for Geriatrics and Gerontology-Functional Assessment Tool (NCGG-FAT) を用いて、5歳年齢別の平均値から1.5標準偏差より低下が認められた場合を認知機能低下ありと判定した。NCGG-FATは、

タッチパネル式タブレット PCのソフトウェアであり、記憶、注意、実行機能、情報処理、視空間認知の5つの認知機能ドメインから総合的に認知機能の低下をとらえてMCIを判定するシステムであり²⁶⁾、信頼性と妥当性の検討は終えている²⁷⁾。

転倒の関連項目の調査

先行研究1を参照して、認知機能以外の転倒との関連項目を調査した。調査項目は年齢、性別、服薬（4種類以上）および心疾患、呼吸器疾患、変形性膝関節症の有無、四肢骨格筋指数²⁸⁾、Short Physical Performance Battery (SPPB)²⁹⁾、座位や寝転んでいる時間（不活動時間）とした。

統計解析

解析は、MCIのタイプによる転倒の違いを明らかにするために、 χ^2 検定（尤度比）を用いて比較した。非転倒群と転倒および複数回転倒群とで測定値に群間差があるかを検討するために、連続変数はt検定、カテゴリ変数は χ^2 検定（尤度比）を用いて比較した。また、 χ^2 検定の結果、どの群に有意差が認められたかを明らかにするため残差分析を行った。調整済み残差の調整済み残差の絶対値が1.96以上の場合に5%水準で有意と判断した。MCIと転倒との独立した関係を検討するために多重ロジスティック回帰分析を用いて分析した。年間1回以上の転倒および2回以上の転倒の有無を従属変数とし、すべての測定項目を独立変数に強制投入して分析を行った。すべての解析において有意水準は危険率5%未満とした。

結 果

対象者全体の年間1回以上の転倒率は17.4%、2回以上の転倒率は5.5%であった。MCIと判定された高齢者は1800名となり対象者の23.3%を占めた。年間1回以上の転倒率は、認知的に正常群16.7%、健忘型MCI単一領域群20.1%、健忘型MCI複数領域群22.6%、非健忘型MCI単一領域群17.5%、非健忘型MCI複数領域群19.9%であり有意差が認められた（ $\chi^2 = 11.41$, $p = 0.022$ ）。残差分析の結果、正常群で転倒が少なく（調整済み残差：-2.8）、健忘型MCI複数領域群で転倒が有意に多かった（調整済み残差：2.5）。2回以上の転倒率は、認知的に正常群4.9%、健忘型MCI単一領域群7.7%、健忘型MCI複数領域群11.1%、非健忘型MCI単一領域群5.2%、非健忘型MCI複数領域群8.3%であり同様に群間で有意差を認めた（ $\chi^2 = 27.66$, $p < 0.001$ ）。残差分析では、正常群で転倒が少なく（調整済み残

差：-4.2), 健忘型MCI単一領域群 (調整済み残差: 2.6), 健忘型MCI複数領域群で転倒が有意に多かった (調整済み残差: 4.5).

多重ロジスティック回帰分析の結果, 年間1回以上の転倒においては, 認知的正常群と比べ健忘型MCI複数領域群が高い危険性を有していた (オッズ比1.40, 95%信頼区間1.06~1.84, $p = 0.017$) (図1). また, 2回以上の転倒においては, 認知的正常群と比べ健忘型MCIの単一領域 (オッズ比1.53, 95%信頼区間1.12~2.10, $p = 0.007$) と複数領域 (オッズ比2.28, 95%信頼区間1.57~3.31, $p < 0.001$) おいて高いオッズが認められた. また, 非健忘型MCI複数領域群 (オッズ比1.75, 95%信頼区間1.01~3.03, $p = 0.044$) でも有意な関連が認められた (図2).

考 察

本研究は, 地域在住高齢者の大規模データベースからMCIと転倒との関係を明らかにすることを目的とした. その結果, 過去の年間1回以上の転倒については健忘型MCI複数領域群が有意に高い転倒の危険を示し, 年間2回以上の転倒においては, 健忘型MCI単一領域および複数領域群と非健忘型MCI複数領域群が有意に高い転倒の危険を示し, 転倒経験とMCIとの有意な関係が明らかとなった. 先行研究において, MCIは転倒の危険を高めることが明らかにされており^{24, 30-32)}. MCIのサブタイプと転倒との関係を検討した研究では, 非健忘型MCIと転倒との関連は認められたが, 健忘型MCIとの関連は認められなかったと報告されている²⁴⁾. その理由として, 非健忘型MCIは血管性病変に起因する場合が多く^{33, 34)}, 血管型認知症者はアルツハイマー型認知症者よりもバランスや歩行障害を生じ易く³²⁾ 転倒の危険性が早期から生じていたのかもしれないとされた. 近年では, 高齢者における白質病変が起因とな

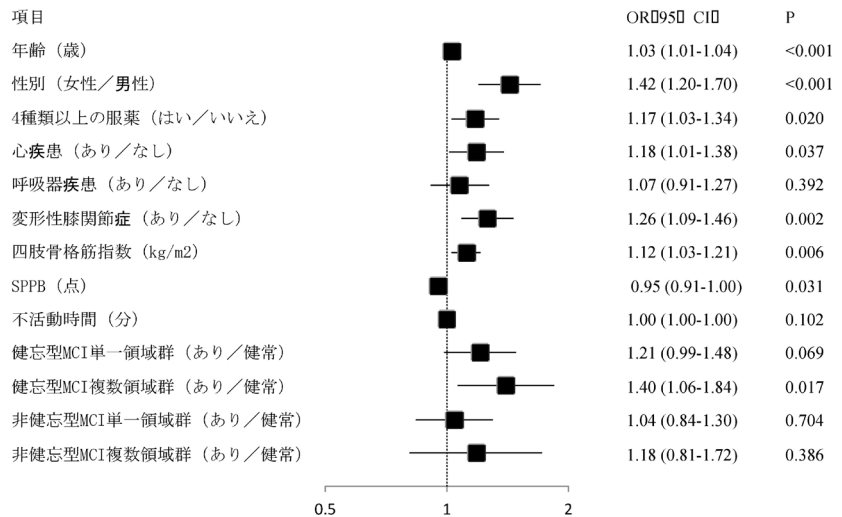


図1. 多重ロジスティック回帰分析による転倒 (年間1回以上) と測定項目との関係

OR: odds ratio, CI: Confidence interval, SPPB: Short Physical Performance Battery

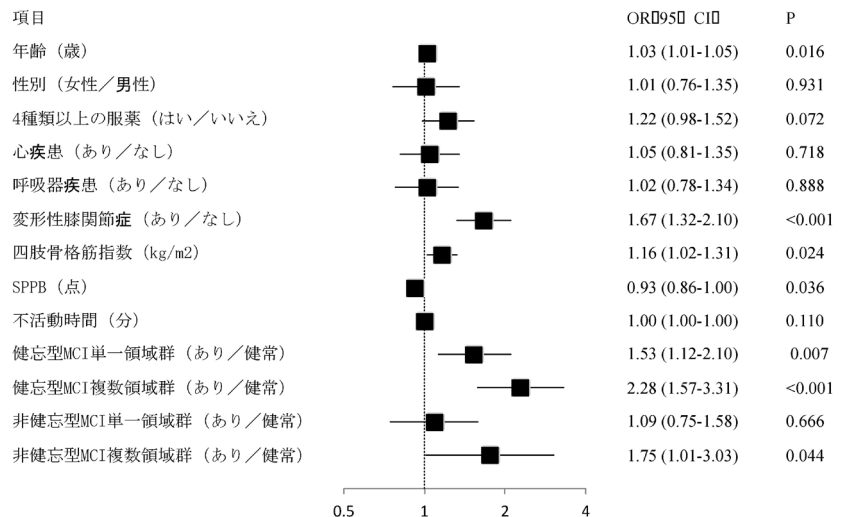


図2. 多重ロジスティック回帰分析による複数回転倒と測定項目との関係

OR: odds ratio, CI: Confidence interval, SPPB: Short Physical Performance Battery

り, 白質病変の量的程度が転倒の発生に影響を与えているのではないかと報告もある³⁵⁾. 本研究の結果からは, 非健忘型MCIよりも健忘型MCIにおいて転倒との密接な関係が認められ, 単一領域よりも複数領域の障害を有する者において転倒との強い関係があった. この点に関しては, 我々の用いているMCI判定のシステムにおいて健忘型と非健忘型MCIがどのようなタイプの認知症に移行しやすいかを明確にしなければならず, 現時点においてはこの点が不明確なため, 先行研究との違いを説明することが難しい. また, 単一領域よりも複数領域のMCIにおいて, より密接な転倒との関係が認められたのは, 複数領域のMCIは単一領域

のMCIと比較して問題が大きく²⁶⁾、重症度が高い状態といえる。MCIと身体機能の低下とは関連しているため、複数領域のMCIにおいて転倒危険性が高く認められたものと考えられた。このように危険度の大小はあるものの、MCIを有する高齢者は転倒の危険性があり、何らかの予防的対処の必要性が確認された。

とくに、複数領域のMCIでは単領域のMCIに比べて、アルツハイマー病への移行する危険が高く³⁶⁾、要介護の発生リスクが高まる。今回の結果より、認知機能の複数領域で障害を有するMCI高齢者では転倒の危険がさらに高まることが推察された。要介護を予防するための取り組みにおいて、高齢者の転倒状況や転倒リスクを詳細に把握するうえでは、認知機能の側面としてMCIのサブタイプを考慮することも重要な情報となると考えられる。

介護予防のために転倒の予防は重要な課題であり、地域保健活動に携わる理学療法士にとって、転倒の危険因子を明らかにすることは、具体的な予防戦略を検討する上で有益な情報になる。近年の研究によって、高齢者に対する運動の実施は、身体機能の向上のみならず認知機能の向上を期待することができることが明らかとなった³⁷⁾。MCI高齢者に対する知見は、未だ十分な状況にはないが、運動の実施が一部の認知機能を向上させる効果が示されている³⁸⁻⁴¹⁾。転倒に関しては、認知障害を有する高齢者に対して運動の実施が有効であるとする根拠は明確ではないが^{42, 43)}、多面的な評価に基づいた対応が必要であり、その対応の中核には運動の実施が含まれるべきであろう⁴⁴⁾。近年では運動と認知課題を同時に行う dual-task を介入に取り入れ、認知機能が正常な高齢者に対する転倒予防の効果を示すものがいくつか見られる^{45, 46)}。転倒による軽度の頭部外傷は、その後の認知症の発症に寄与するため⁴⁷⁾、認知症予防のためにMCIを有する高齢者の転倒を抑制していくことも重要な課題であろう。

本研究は、1万人を超える高齢者を対象とした大規模研究であり、それゆえにMCIのサブタイプを含めた転倒の実態を把握することができた点が強みといえる。しかし、本研究の結果は横断調査であるため、転倒に対するMCIの因果関係を明らかにすることはできない。今後、本研究の対象者の転倒状況を前向きに調査し、MCIが転倒発生に対してどのような影響を持つかを明らかにする必要がある。

文 献

1) Lord S, Sherrington C, and Menz HB: Falls

in older people: risk factor and strategies or prevention. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

- 2) Whipple, R. H., L. I. Wolfson, and P. M. Amerman: The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. *J Am Geriatr Soc* 35: 13-20, 1987
- 3) Tinetti, M. E., M. Speechley, and S. F. Ginter: Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319: 1701-7, 1988
- 4) Nevitt, M. C., S. R. Cummings, S. Kidd, and D. Black: Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *Jama* 261: 2663-8, 1989
- 5) Campbell, A. J., M. J. Borrie, and G. F. Spears: Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 44: M112-7, 1989
- 6) Robbins, A. S., L. Z. Rubenstein, K. R. Josephson, B. L. Schulman, D. Osterweil, and G. Fine: Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. *Arch Intern Med* 149: 1628-33, 1989
- 7) Studenski, S., P. W. Duncan, and J. Chandler: Postural responses and effector factors in persons with unexplained falls: results and methodologic issues. *J Am Geriatr Soc* 39: 229-34, 1991
- 8) Overstall, P. W., A. N. Exton-Smith, F. J. Imms, and A. L. Johnson: Falls in the elderly related to postural imbalance. *Br Med J* 1: 261-4, 1977
- 9) Brocklehurst, J. C., D. Robertson, and P. James-Groom: Clinical correlates of sway in old age--sensory modalities. *Age Ageing* 11: 1-10, 1982
- 10) Lord, S. R., P. N. Sambrook, C. Gilbert, P. J. Kelly, T. Nguyen, I. W. Webster, and J. A. Eisman: Postural stability, falls and fractures in the elderly: results from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Med J Aust* 160: 684-5, 688-91, 1994
- 11) Clark, R. D., S. R. Lord, and I. W. Webster: Clinical parameters associated with falls in an elderly population. *Gerontology* 39: 117-23, 1993
- 12) Himann, J. E., D. A. Cunningham, P. A. Rechnitzer, and D. H. Paterson: Age-related changes in speed of walking. *Med Sci Sports Exerc* 20: 161-6, 1988
- 13) Buchner, D. M., and E. B. Larson: Falls and fractures in patients with Alzheimer-type

- dementia. *Jama* 257: 1492-5, 1987
- 14) Campbell, A. J., M. C. Robertson, M. M. Gardner, R. N. Norton, M. W. Tilyard, and D. M. Buchner: Randomised controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *Bmj* 315: 1065-9, 1997
 - 15) Campbell, A. J., M. C. Robertson, M. M. Gardner, R. N. Norton, and D. M. Buchner: Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 47: 850-3, 1999
 - 16) Robertson, M. C., N. Devlin, M. M. Gardner, and A. J. Campbell: Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 1: Randomised controlled trial. *Bmj* 322: 697-701, 2001
 - 17) Sherrington, C., J. C. Whitney, S. R. Lord, R. D. Herbert, R. G. Cumming, and J. C. Close: Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 56: 2234-43, 2008
 - 18) Moreland, J., J. Richardson, D. H. Chan, J. O'Neill, A. Bellissimo, R. M. Grum, and L. Shanks: Evidence-based guidelines for the secondary prevention of falls in older adults. *Gerontology* 49: 93-116, 2003
 - 19) Lord, S. R., S. Castell, J. Corcoran, J. Dayhew, B. Matters, A. Shan, and P. Williams: The effect of group exercise on physical functioning and falls in frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 51: 1685-92, 2003
 - 20) Haran, M. J., I. D. Cameron, R. Q. Ivers, J. M. Simpson, B. B. Lee, M. Tanzer, M. Porwal, M. M. Kwan, C. Severino, and S. R. Lord: Effect on falls of providing single lens distance vision glasses to multifocal glasses wearers: VISIBLE randomised controlled trial. *Bmj* 340: c2265, 2010
 - 21) Means, K. M., D. E. Rodell, and P. S. O'Sullivan: Balance, mobility, and falls among community-dwelling elderly persons: effects of a rehabilitation exercise program. *Am J Phys Med Rehabil* 84: 238-50, 2005
 - 22) Skelton, D., S. Dinan, M. Campbell, and O. Rutherford: Tailored group exercise (Falls Management Exercise - FaME) reduces falls in community-dwelling older frequent fallers (an RCT). *Age Ageing* 34: 636-9, 2005
 - 23) 佐々木恵美, and 朝田 隆: 茨城県利根町研究の結果から: ADへのコンバージョンを考察する. *老年精神医学雑誌* 17 (増刊-II): 55-60, 2006
 - 24) Delbaere, K., N. A. Kochan, J. C. Close, J. C. Menant, D. L. Sturnieks, H. Brodaty, P. S. Sachdev, and S. R. Lord: Mild cognitive impairment as a predictor of falls in community-dwelling older people. *Am J Geriatr Psychiatry* 20: 845-53, 2012
 - 25) Petersen, R. C., and J. C. Morris: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62: 1160-3; discussion 1167, 2005
 - 26) Shimada, H., H. Makizako, T. Doi, D. Yoshida, K. Tsutsumimoto, Y. Anan, K. Uemura, T. Ito, S. Lee, H. Park, and T. Suzuki: Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *J Am Med Dir Assoc* 14: 518-24, 2013
 - 27) Makizako, H., H. Shimada, H. Park, T. Doi, D. Yoshida, K. Uemura, K. Tsutsumimoto, and T. Suzuki: Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 2012
 - 28) Yoshida, D., H. Shimada, H. Park, Y. Anan, T. Ito, A. Harada, and T. Suzuki: Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int*, 2014
 - 29) Guralnik, J. M., E. M. Simonsick, L. Ferrucci, R. J. Glynn, L. F. Berkman, D. G. Blazer, P. A. Scherr, and R. B. Wallace: A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49: M85-94, 1994
 - 30) Verghese, J., M. Robbins, R. Holtzer, M. Zimmerman, C. Wang, X. Xue, and R. B. Lipton: Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc* 56: 1244-51, 2008
 - 31) Louis, E. D., N. Schupf, J. Manly, K. Marder, M. X. Tang, and R. Mayeux: Association between

- mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology* 64: 1157-61, 2005
- 32) Liu-Ambrose, T. Y., M. C. Ashe, P. Graf, B. L. Beattie, and K. M. Khan: Increased risk of falling in older community-dwelling women with mild cognitive impairment. *Phys Ther* 88: 1482-91, 2008
 - 33) He, J., S. Farias, O. Martinez, B. Reed, D. Mungas, and C. Decarli: Differences in brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol* 66: 1393-9, 2009
 - 34) Allan, L. M., C. G. Ballard, D. J. Burn, and R. A. Kenny: Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 53: 1681-7, 2005
 - 35) Zheng, J. J., S. R. Lord, J. C. Close, P. S. Sachdev, W. Wen, H. Brodaty, and K. Delbaere: Brain white matter hyperintensities, executive dysfunction, instability, and falls in older people: a prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67: 1085-91, 2012
 - 36) Brodaty, H., M. Heffernan, N. A. Kochan, B. Draper, J. N. Trollor, S. Reppermund, M. J. Slavin, and P. S. Sachdev: Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers Dement* 9: 310-317 e1, 2013
 - 37) Smith, P. J., J. A. Blumenthal, B. M. Hoffman, H. Cooper, T. A. Strauman, K. Welsh-Bohmer, J. N. Browndyke, and A. Sherwood: Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 72: 239-52, 2010
 - 38) Suzuki, T., H. Shimada, H. Makizako, T. Doi, D. Yoshida, K. Ito, H. Shimokata, Y. Washimi, H. Endo, and T. Kato: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 8: e61483, 2013
 - 39) Suzuki, T., H. Shimada, H. Makizako, T. Doi, D. Yoshida, K. Tsutsumimoto, Y. Anan, K. Uemura, S. Lee, and H. Park: Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 12: 128, 2012
 - 40) Baker, L. D., L. L. Frank, K. Foster-Schubert, P. S. Green, C. W. Wilkinson, A. McTiernan, S. R. Plymate, M. A. Fishel, G. S. Watson, B. A. Cholerton, G. E. Duncan, P. D. Mehta, and S. Craft: Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 67: 71-9, 2010
 - 41) Lautenschlager, N. T., K. L. Cox, L. Flicker, J. K. Foster, F. M. van Bockxmeer, J. Xiao, K. R. Greenop, and O. P. Almeida: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 300: 1027-37, 2008
 - 42) Hauer, K., C. Becker, U. Lindemann, and N. Beyer: Effectiveness of physical training on motor performance and fall prevention in cognitively impaired older persons: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 85: 847-57, 2006
 - 43) Shaw, F. E., J. Bond, D. A. Richardson, P. Dawson, I. N. Steen, I. G. McKeith, and R. A. Kenny: Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *Bmj* 326: 73, 2003
 - 44) Day, L., B. Fildes, I. Gordon, M. Fitzharris, H. Flamer, and S. Lord: Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *Bmj* 325: 128, 2002
 - 45) Yamada, M., B. Tanaka, K. Nagai, T. Aoyama, and N. Ichihashi: Trail-walking exercise and fall risk factors in community-dwelling older adults: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 58: 1946-51, 2010
 - 46) Yamada, M., T. Higuchi, S. Nishiguchi, K. Yoshimura, Y. Kajiwara, and T. Aoyama: Multitarget stepping program in combination with a standardized multicomponent exercise program can prevent falls in community-dwelling older adults: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 61: 1669-75, 2013
 - 47) Luukinen, H., P. Viramo, M. Herala, K. Kervinen, Y. A. Kesaniemi, O. Savola, S. Winqvist, J. Jokelainen, and M. Hillbom: Fall-related brain injuries and the risk of dementia in elderly people: a population-based study. *Eur J Neurol* 12: 86-92, 2005

原著論文

熱刺激がモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの 横隔膜における収縮機能に及ぼす影響

阿部真佐美¹⁾ 李 宰植¹⁾ 館林 大介¹⁾ 檜森 弘一¹⁾ 山田 崇史¹⁾

Effects of heat stress on contractile function in the diaphragm from rat with monocrotaline-induced pulmonary hypertension

Masami Abe¹⁾ Jaesik Lee¹⁾ Daisuke Tatebayashi¹⁾ Koichi Himori¹⁾ Takashi Yamada¹⁾

Abstract

The purpose of this study was to examine the effect of heat stress on diaphragm function in rat with pulmonary hypertension (PH). Male Wistar rats were randomly assigned to control (C), control with heat stress (C+H), monocrotaline-induced PH (M), monocrotaline-induced PH with heat stress (M+H) group. PH was induced in rats by a single injection of monocrotaline (60 mg/kg). C+H and M+H group were exposed to heated water at 42 degree for 30 min every other day for 4 weeks. After 4 weeks of injection, diaphragm muscle was removed and analyzed for force production. To assess mechanisms underlying the effects of heat stress, we measured expression of myofibrillar proteins, heat shock proteins (HSP), antioxidative enzymes, and redox modifications. Compared with C group, there was a decreased tetanic force per cross-sectional area in the M group. The levels of HSP72 were increased in the CH and MH groups, but there was no difference in the expression levels of myosin and troponin T between the groups. The levels of superoxide dismutase (SOD) 2 and catalase were increased in M+H group. The levels of redox modification, including 3-nitrotyrosin, malondialdehyde, S-Nitroso-Cysteine, and methionine sulfoxide, did not differ between the groups. The present study suggests that heat stress can ameliorate PH-induced diaphragm dysfunction. These protective effects could result from increased antioxidative capacities through upregulation of SOD2 and catalase.

Key words: Pulmonary hypertension, Diaphragm, Heat stress, Antioxidant, Myofibrillar Proteins

緒言

肺高血圧症 (Pulmonary hypertension ; PH) では、肺動脈圧の慢性的な亢進の結果、多くの場合右心不全が引き起こされる¹⁾。従来PHは進行性で生命予後不良の疾患であり、肺移植のみが有効な治療法とされてきた。しかしながら、近年、エボプロステノールに代表される強力な肺動脈拡張薬の登場により、内科的に病態の改善が望めるようになったことから²⁾、生活の質の

1) 札幌医科大学大学院保健医療学研究科
Graduate School of Health Sciences, Sapporo Medical University

投稿責任者：山田 崇史
連絡先：〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
E-mail : takashi.yamada1976@sapmed.ac.jp

Submitted for publication: 28 January 2016.
Accepted for publication: 19 February 2016.

向上のためにリハビリテーションの必要性が高まっている。

PH患者では、息切れや著しい運動耐容能の低下が高い頻度で認められる。これらのPHの症状を引き起こす原因に、横隔膜の筋力低下が関与することが報告されている^{3,4)}。横隔膜は呼吸筋の中で吸気の主動作筋であり、その筋力低下は、PH患者が経験する呼吸困難感と関連する^{3,5)}。さらに、PH患者³⁾ 及びモデル動物^{3,6)} の横隔膜では、筋の萎縮に加え、スキンドファイバー（細胞膜を剥がした筋細胞）において、 Ca^{2+} 誘因性最大張力の低下が観察されている。これらの知見は、PH横隔膜では、クロスブリッジの張力産生能力の低下が生じることを示唆しているが、その要因については十分明らかにされていない。

クロスブリッジ機能の低下のメカニズムの一つとして、収縮に参加するクロスブリッジ数の減少が挙げられ、種々の病態において、ミオシンの選択的な減少が観察されている⁷⁾。しかしながら、de Manら³⁾は、PHラット横隔膜において、主なタンパク質分解経路であるユビキチン-プロテアソーム系が活性化するが、ミオシンの選択的な減少は生じないことを示している。一方、もう一つのメカニズムとして、クロスブリッジ当たりの張力の低下が挙げられる。先行研究において、スキンドファイバーを活性酸素種（Reactive oxygen species; ROS）あるいは活性窒素種（Reactive nitrogen species; RNS）に曝露すると、 Ca^{2+} 誘因性最大張力が低下することが報告されている^{8,9,10)}。すなわち、これらの知見は、ROS/RNSがクロスブリッジ機能を低下させることを示している。PH患者では、運動中だけでなく、安静時や睡眠時においても呼吸数が増大することが報告されている^{11,12)}。慢性的な収縮活動量の増大は、ミトコンドリアやNADPHオキシダーゼを介してスーパーオキシド ($\text{O}_2^{\cdot -}$) の生成を増大させること¹³⁾、また、一酸化窒素 (NO) 合成酵素の活性化を介してNOの生成を増加させることから¹⁴⁾、これら由来のROS/RNSが、PH横隔膜の機能低下の要因である可能性が示唆される。

熱刺激は熱刺激応答経路を活性化させ、熱ショックタンパク質 (Heat shock protein: HSP) を増加させる。げっ歯類の骨格筋では、主にHSP72、HSP25、 α -B-crystallinの3種類のHSPが細胞保護において重要な役割を果たしている¹⁵⁾。中でもHSP72は、タンパク質の分解を抑制する働きを有することが報告されている¹⁶⁾。一方、興味深いことに、心筋において、熱刺激は抗酸化酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ (Superoxide dismutase: SOD) 2を増加させることが報

告されている¹⁷⁾。したがって、熱刺激は、筋タンパク分解や酸化ストレスを抑制することで、PHにおける横隔膜の機能を保護する可能性が考えられる。

これらの知見から、本研究では、モノクロタリン (monocrotaline; MCT) 誘発性PHモデルラットを用い、熱刺激が、PHの横隔膜における収縮機能の低下を抑制すると仮説を立て検証した。また、そのメカニズムに、HSP及び抗酸化酵素の発現量の変化が関与するかどうかについても検討を行った。

材料と方法

本研究は、札幌医科大学動物実験委員会の承認を受け（承認番号：12-067）、本会の定める規定に従い実施した。

1. 実験動物及び実験プロトコール

5週齢のWistar系雄性ラット36匹を用い、これらをランダムに对照 (C) 群、对照+熱刺激 (C+H) 群、MCT誘因性PH (M) 群、MCT誘因性PH+熱刺激 (M+H) 群の計4群に分けた。水及び飼料は自由摂取とし、12時間の明暗サイクルの照明下で室温 24 ± 2 度を常時維持した飼育室においてラットを飼育した。PHモデル作成のためM群及びM+H群には、麻酔下にて10 mg/mlのMCT溶液を腹腔内に投与 (60 mg/kg) し、C群及びC+H群には等量の生理食塩水を投与した。MCTあるいは生理食塩水投与4週間後に、麻酔下にて、横隔膜及び心臓を摘出し実験に供した。なお、体重で補正した心重量が对照群の平均値より10%以上高いラットをPHと断定し¹⁸⁾、それ以外はMCT耐性ラットとして実験データより除外した。

2. 熱刺激負荷方法

我々は先行研究において、42度で30分間の熱刺激を、48時間ごとに繰り返しラットに負荷すると、骨格筋におけるHSP72発現量が著しく増加することを明らかにした¹⁹⁾。これらの知見と、臨床への応用を考慮し、本研究では熱刺激負荷時間を30分間とし、麻酔下にてラットの下腹部から後肢全体を42度に維持した温水に浸した。また、熱刺激頻度は、MCTあるいは生理食塩水投与24時間後を初回とし、48時間毎とした。なお、熱刺激負荷をしないC群及びM群には、麻酔のみを負荷した。

3. 張力測定

最後の熱刺激の24時間後に、摘出した筋から筋束を

作成し、95% O₂ - 5% CO₂ガスが通入された30度のタイロード液 (121 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, 0.4 mM NaH₂PO₄, 0.5 mM MgCl₂, 24 mM NaHCO₃, 5 mM glucose) の中に置いた。筋の片端を張力計に、反対側を固定用アームにセットした後、筋の両端に置かれた電極を介し、電気刺激装置 (日本光電社製) により電気刺激を筋に負荷することで筋収縮を誘引した。なお、筋長は単縮張力が最大値を示す長さに調節した。最大上刺激で0.5 msの矩形波を用い、単収縮及び強縮張力 (10-120 Hz, 600 ms) を測定した。張力測定後、筋長及び筋重量を計測し、筋の密度 (1.06 g/cm³) から筋横断面積を算出した²⁰⁾。張力は単位断面積あたりの値である固有張力で表わした。

4. 筋原線維タンパク質量の測定

Tsikaら²¹⁾の方法に準じて抽出した筋原線維タンパク質 (5 µg) を、電気泳動法を用い分離した。その後、ゲルをクーマシーブリリアントブルーで染色し、ChemiDoc MP (Bio-Rad社製) を使用してゲルの画像を撮影した。筋原線維中のミオシン重鎖 (MyHC) の割合は、全筋原線維タンパク質あたりの割合で表した。

5. ミオシン重鎖アイソフォームの測定

各群におけるミオシン重鎖 (MyHC) アイソフォームの割合を測定した。MyHCアイソフォームの分離には、Wadaら²²⁾の方法を用いた。スタッキングゲルの組成は3.0% (w/v) acrylamide, 0.08% (w/v) bisacrylamide, 125 mM Tris/HCl (pH 6.8), 0.2% (w/v) SDS, 0.1% (v/v) TEMED, 0.1% (w/v) ammonium persulfateとし、セパレイティングゲルの組成は6.8% (w/v) acrylamide, 0.18% (w/v) bisacrylamide, 0.2 M Tris/0.1 M glycine (pH 8.6), 30% (v/v) glycerol, 0.4% (w/v) SDS, 0.1% (v/v) TEMED, 0.05% (w/v) ammonium persulfateとした。1レーンあたり10 µgの筋原線維タンパクを負荷し、160Vで48時間泳動を行った。電気泳動終了後、ゲルをクーマシーブリリアントブルーで染色し、ChemiDoc MP (Bio-Rad社製) を使用してゲルの画像を撮影した。その後、Image Jを用い、全MyHCアイソフォームにおける、各MyHCアイソフォームの割合を算出した。

6. ウェスタンブロッティング

採取した筋の筋腹を20 mg程度切り取り、ホモジナイザーにて40倍のトリス溶液 (10 mM Tris Maleate, 35 mM NaF, 1 mM NaVO₄, 1% Triton X 100, 1 tablet of Protease Inhibitor/50 ml) 内で均質化した。タンパク

濃度の定量化は、Bradford法²³⁾により行った。全筋タンパク質を、4-20% Mini-PROTEAN TGX Precast Gel (BIO-RAD社製) に、1レーンあたり20 µgずつ負荷し、150Vで55分間通電した。その後、Mini PROTEAN II Cell (BIO-RAD社製) を用い、100Vで180分間通電し、タンパク質をゲルからメンブレン上に転写した。メンブレンは、3% (w/v) スキムミルクを含む洗浄液 (40.3 mM Tris-HCl, 9.7 mM Tris-base, 150 mM NaCl, 0.02% Tween 20) 中にて1時間ブロッキングした後、1次抗体としてanti-HSP72抗体及びanti-HSP25抗体 (1000倍希釈, Stressgen社製), anti- α B-crystallin抗体 (2000倍希釈, Stressgen社製), anti-actin抗体 (500倍希釈, Sigma社製), anti-3-nitrotyrosine (3-NT) 抗体 (500倍希釈, Cell signaling社製), anti-malondialdehyde (MDA) 抗体 (500倍希釈, Academy Bio-Medical社製), anti-S-Nitroso-Cysteine (SNO-Cys) 抗体 (500倍希釈, Sigma社製), anti-methionine sulfoxide (MS) 抗体 (1000倍希釈, Abcam社製), anti-troponin I (TnI) 抗体 (1000倍希釈, Millipore社製), anti-troponin T (TnT) 抗体 (1000倍希釈, Sigma社製), anti-peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) 抗体 (1000倍希釈, Abcam社製) anti-superoxide dismutase (SOD) 2抗体 (1000倍希釈, Millipore社製), anti-catalase抗体 (1000倍希釈, Sigma社製) と4度に保った冷蔵庫内で一晩反応させた。洗浄後、10,000倍に希釈した2次抗体 (goat anti-mouse及びgoat anti-rabbit抗体, BIO-RAD社製) と室温で1時間反応させ、さらに洗浄を行った。タンパクの可視化にはImmobilon (Millipore社製) を用い、ChemiDoc MP (BIO-RAD社製) によりバンドの検出及び定量を行った。なお、HSP72, HSP25, α B-crystallin, MDA, PGC1- α , SNO-cys, SOD2, catalaseの発現量は、actinの発現量に対する相対値で表した。また、TnT及び3-NTの発現量は、TnIの発現量に対する相対値で表した。

7. 統計処理

各データは、平均 \pm 標準誤差で示した。各群内での比較には一元配置分散分析を用い、有意差が認められた場合はStudent-Newman-Keulsの方法でPost-hocテストを行った。なお、有意水準は5%とした。

結 果

1. 体重及び心重量

Table 1に各群における体重及び心重量を示した。体

Table 1. Body and heart weights of control and monocrotaline-induced pulmonary hypertension rats

| group | n | BWt (g) | HWt (mg) | HWt BWt ⁻¹ (mg g ⁻¹) |
|-------|---|------------------------------|--------------|---------------------------------------------|
| C | 5 | 235 ± 7.8 | 627.4 ± 11.9 | 2.68 ± 0.07 |
| C+H | 5 | 228 ± 7.1 | 609.8 ± 19.9 | 2.67 ± 0.05 |
| M | 7 | 181.4 ± 16.2 ^a | 636.4 ± 54.2 | 3.52 ± 0.12 ^{a, b} |
| M+H | 8 | 186.3 ± 13.4 ^{a, b} | 634.6 ± 40.6 | 3.44 ± 0.13 ^{a, b} |

Values are means ± SE. C, control; M, monocrotaline-induced pulmonary hypertension; H, heat stress; n, number of samples; BWt, body weight; HWt, Heart weight. ^a*P*<0.05 compared with C. ^b*P*<0.05 compared with C+H.

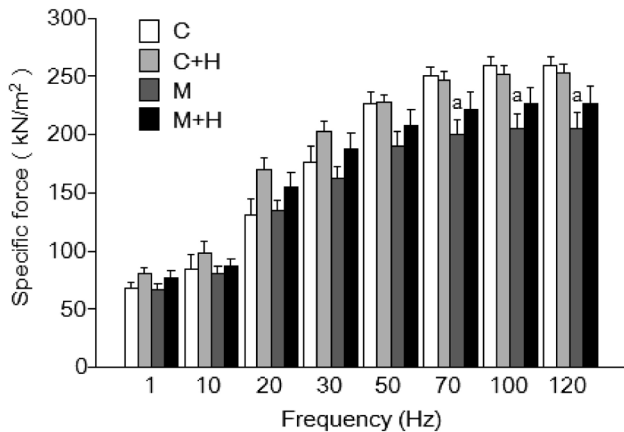


Figure 1. Specific forces of diaphragm muscles in control (C) and monocrotaline-induced pulmonary hypertension (M) rats with or without heat stress (H).

Bars show the mean and SEM results from 5-8 muscles per group. ^a*P* < 0.05 vs C.

重は、C群と比較してM群及びM+H群で減少した。また、C+H群と比較してM+H群において減少が認められた。心重量は各群において差異が認められなかった。一方、体重で補正した心重量は、M群及びM+H群において、C群及びC+H群と比較して顕著に増加した。また、M群のうち、MCT耐性ラットは1匹存在した。なお、PHラットでは、屠殺直前には程度の差はあるものの呼吸切迫や息切れの兆候が確認された。

2. 張力

Fig. 1に各群における固有張力を示した。C群と比較してM群では、70 Hz以上の刺激頻度において、固有張力の低下が認められた。一方、すべての刺激頻度において、M+H群とC群との間に差異は認められなかった。なお、本研究ではWard²⁰⁾らの方法に従い、筋の密度を1.06 g/cm³として固有張力を求めた。ウェスタンブロッティング法において測定したタンパク濃度に各群間で差異が認められなかったことから、筋の密度に変化はないものと考えられる(データ省略)。

3. 筋原線維タンパク質の発現量

典型的な筋原線維タンパク質の泳動結果をFig. 2Aに、全筋原線維タンパク質におけるMyHCの割合を定量化した結果をFig. 2Bに示した。各群において、MyHCの割合に変化は認められなかった。また、各群間においてMyHCアイソフォームの割合に、差異は認められなかった(Fig. 2C&D)。さらに、ウェスタンブロッティング法により定量化した、全筋タンパク質におけるTnTの発現量にも、各群間に差異は認められなかった(Fig. 2E&F)。

4. HSP発現量

Fig. 3に、各群の全筋タンパク質及び筋原線維タンパク質におけるHSP72、HSP25及びα B-crystallinの発現量を示した。全筋タンパク質におけるHSP72の発現量は、C群に比べC+H群及びM+H群で、それぞれ2.9倍、2.5倍に増加した(Fig. 3A&B)。筋原線維におけるHSP72の発現量は、C群と比較してC+H群、M群、M+H群で、それぞれ2.0倍、1.6倍、2.1倍に増加した(Fig. 3E&F)。一方、HSP25及びα B-crystallinの発現量は、全筋タンパク質及び筋原線維タンパク質のいずれにおいても、各群間に差異は認められなかった(Fig. 3A, C, D, E, G, H)。

5. 抗酸化酵素及びPGC-1αの発現量

全筋タンパク質におけるSOD2の発現量は、C群に比べM+H群で2.2倍(Fig. 4A&B)、catalaseの発現量はC群に比べM+H群で2.7倍に増加した(Fig. 4C&D)。また、PGC-1αの発現量は、C群に比べC+H群及びM+H群で、それぞれ2.7倍、2.9倍に増加した(Fig. 4E&F)。

6. タンパク質の酸化的修飾

タンパク質のチロシン残基のニトロ化を示す3-NTや、脂質過酸化分解生成物の一つであるMDA、システイン残基チオール部位のニトロシル化を示すSNO-Cys、

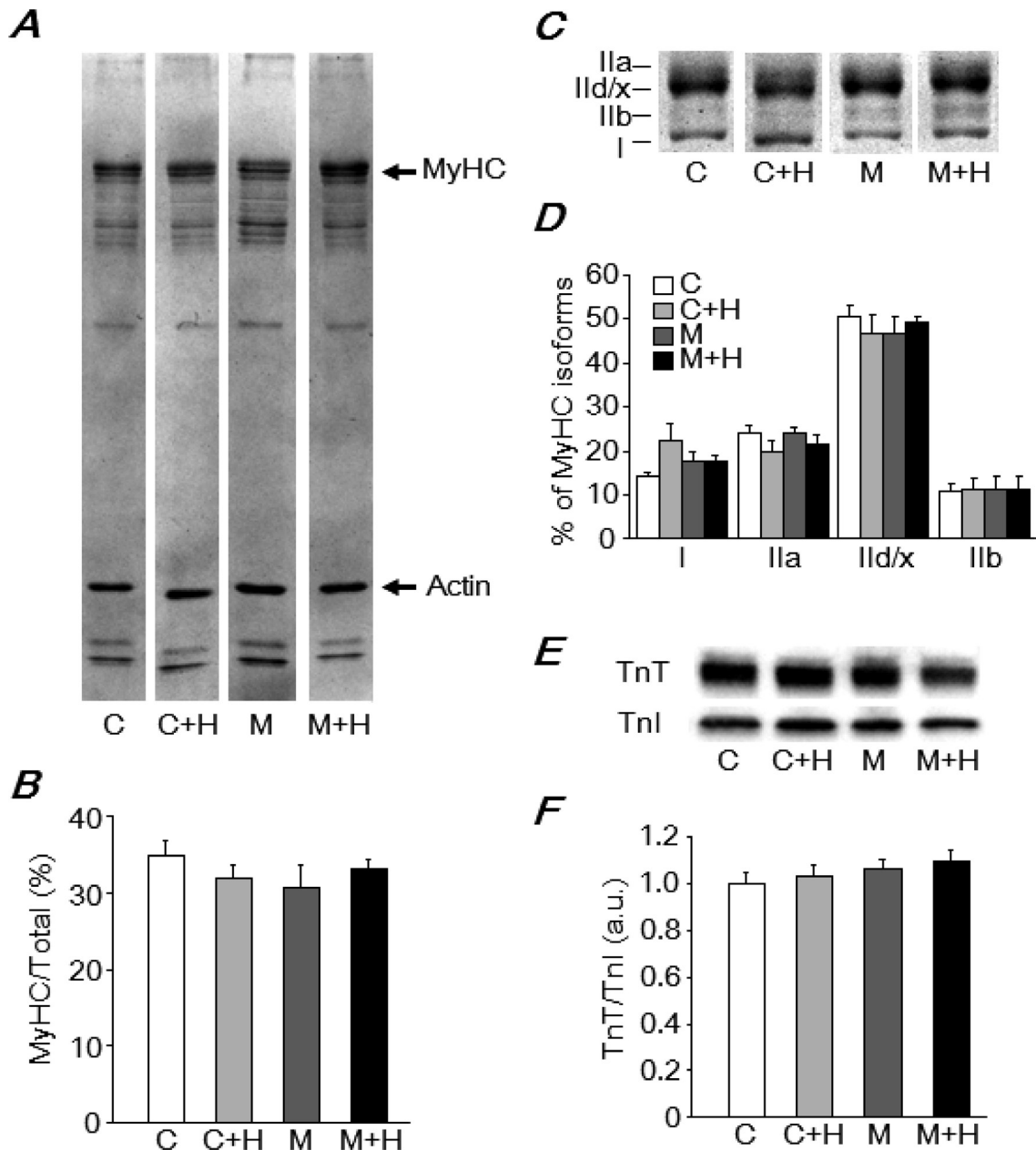


Figure 2. Myosin heavy chain (MyHC) (A) and troponin T (TnT) (E) expression of diaphragm muscles in control (C) and monocrotaline-induced pulmonary hypertension (M) rats with or without heat stress (H).

The percentage distribution of the MyHC content in total myofibrillar proteins (B). Fast-MyHC isoforms IIa, IId/x, and IIb and slow-MyHC isoform I were electrophoretically separated (C), and the percentage distribution of the MyHC isoforms was compared between the groups (D). The levels of TnT (F) expression were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to TnI content. Bars show the mean and SEM results from 5-8 muscles per group.

メチオニン残基のスルホキシド化により産生されるMSは、いずれも酸化ストレスの指標として広く用いられる。3-NT, MDA, SNO-Cys及びMSの発現量には、各群間において差異は認められなかった (Fig. 5A-H)。

考 察

本研究では、PHラット横隔膜において、高頻度刺激域で固有張力の低下が認められた。この結果は、PHマウスの横隔膜を用いた、Ahnら⁵⁾の報告と一致するものである。また、高頻度刺激域における筋収縮機能

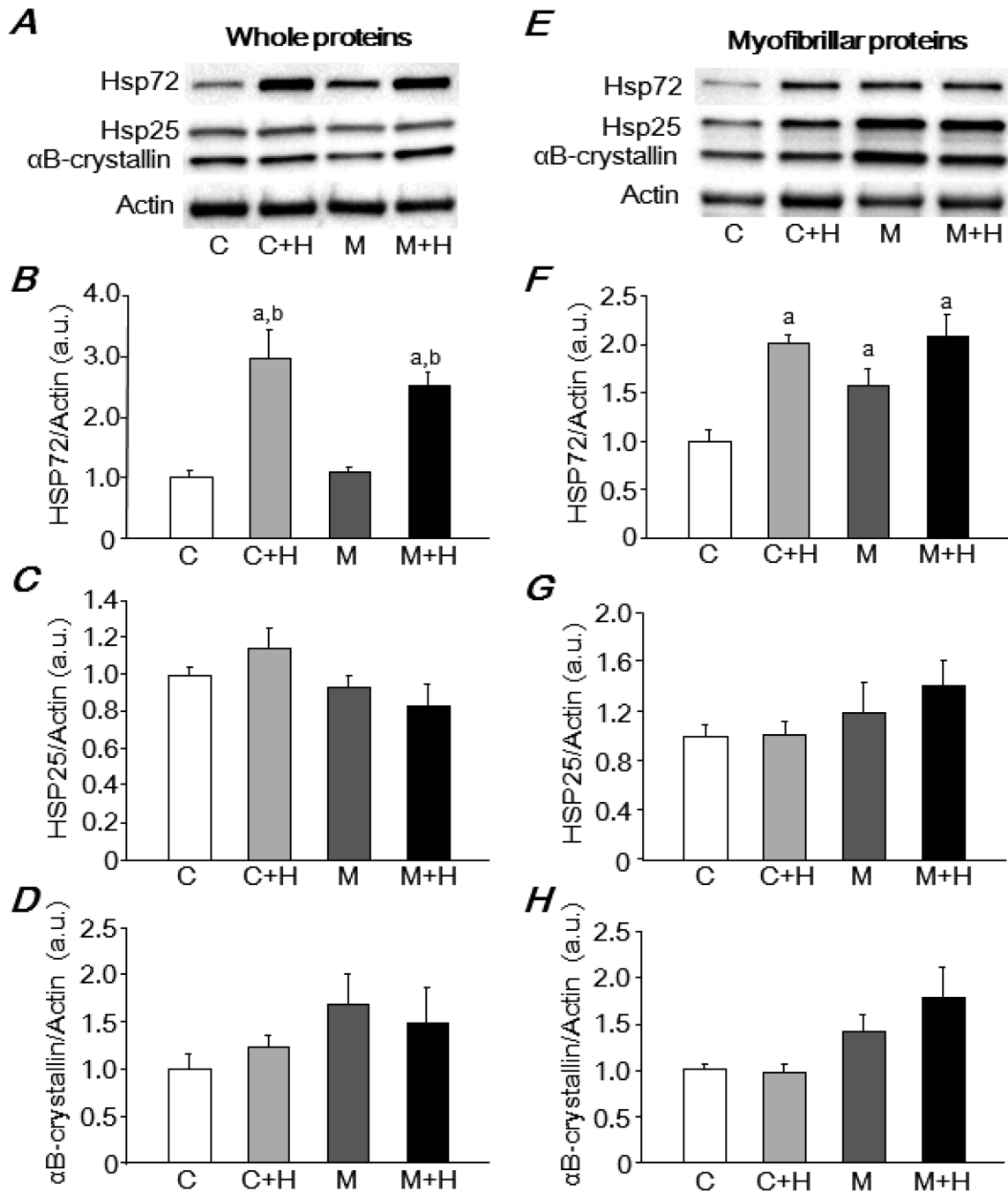


Figure 3. HSP72, HSP25, and α B-crystallin expression of diaphragm muscles in whole (A) and myofibrillar proteins (E) in control (C) and monocrotaline-induced pulmonary hypertension (M) rats with or without heat stress (H).

The levels of HSP72 (B&F), HSP25 (C&G), and α B-crystallin (D&H) expression in diaphragm muscles were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to actin content. Bars show the mean and SEM results from 5-8 muscles per group. ^a $P < 0.05$ vs. C, ^b $P < 0.05$ vs. M.

は、主にクロスブリッジの機能により規定されることから²⁴⁾、PH横隔膜では、筋原線維機能に問題が生じることが示唆される。この考えを裏付けるように、PH患者³⁾およびモデル動物^{3,6)}の横隔膜から作成したスキンドファイバーにおいて、 Ca^{2+} 誘因性最大張力の低下が観

察されている。

本研究の結果、熱刺激は、PH横隔膜の固有張力の低下を抑制する可能性が示唆された。熱刺激により、PH横隔膜におけるHSP72発現量が増加したことから、熱刺激による筋機能改善効果と、HSP72発現量の増加と

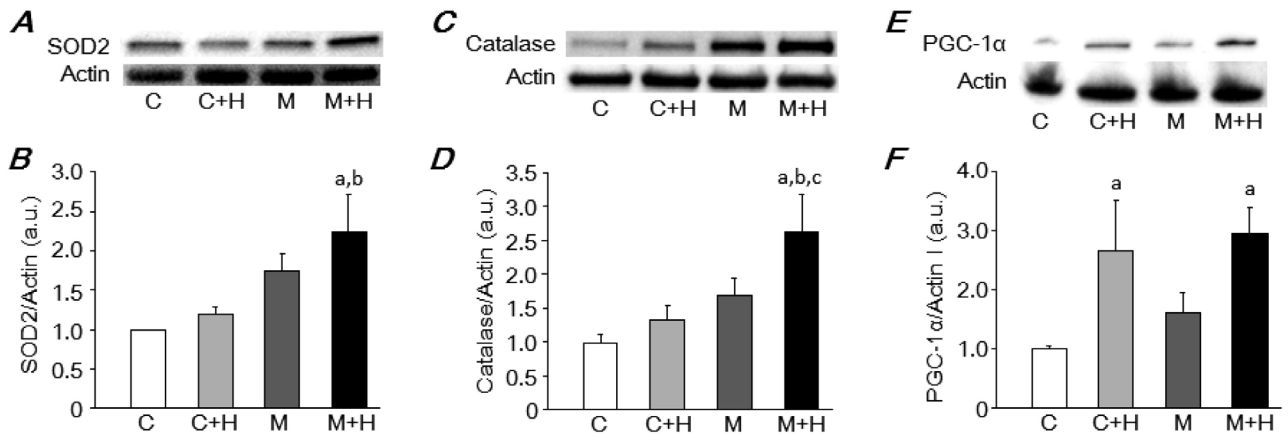


Figure 4. Superoxide dismutase (SOD) 2 (A), catalase (C), and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) (E) expression of diaphragm muscles in control (C) and monocrotaline-induced pulmonaly hypertension (M) rats with or without heat stress (H).

The levels of SOD2 (B), catalase (D), and PGC-1 α (F) were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to actin content. Bars show the mean and SEM results from 5-8 muscles per group. ^a $P < 0.05$ vs. C, ^b $P < 0.05$ vs. C+H, ^c $P < 0.05$ vs. M.

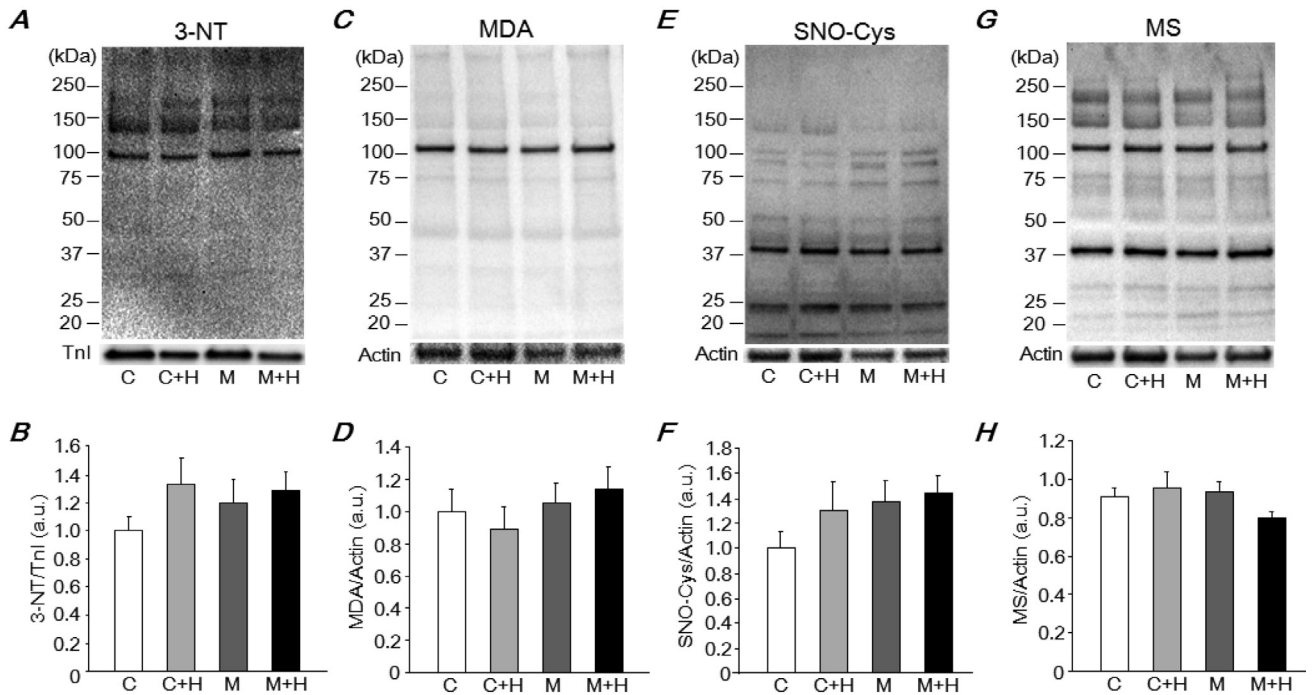


Figure 5. 3-nitrotyrosine (3-NT) (A), malondialdehyde (MDA) protein adducts (C), S-Nitroso-Cystain (SNO-Cys) (E), and methionin sulfoxide (MS) (G) content of diaphragm muscles in control (C) and monocrotaline-induced pulmonaly hypertension (M) rats with or without heat stress (H).

The levels of 3-NT (B), MDA (D), SNO-Cys (F), and MS (H) were quantified as arbitrary units (a.u.) normalized to actin or troponin I (TnI) content. Bars show the mean and SEM results from 5-8 muscles per group.

の間には何らかの関連性があるかもしれない。しかしながら、HSP72は、タンパク質分解を抑制することで、筋張力の低下を防止すると考えられているが、骨格筋の固有張力の低下に関与すると考えられる、ミオシン²⁵⁾やトロポニンT²⁶⁾の選択的な減少は、PH横隔膜におい

て生じていなかった。したがって、本研究において認められた熱刺激の効果は、HSP72によるタンパク質分解抑制作用を介さない、別の因子によって誘引されたものと考えられる。

一方で、熱刺激が心筋におけるSOD2やカタラーゼな

どの抗酸化酵素の発現量を増加させることが報告されている^{17, 27)}。興味深いことに、これらの抗酸化酵素の発現量は、熱刺激により、正常ラット横隔膜において増加傾向を示すとともに、PHラット横隔膜において、顕著な増加が認められた。したがって、熱刺激は、抗酸化酵素を増加させることで、PHラット横隔膜における酸化ストレスを軽減し、固有張力の低下を抑制する可能性が考えられる。熱刺激による抗酸化酵素の発現量増加のメカニズムは不明だが、本研究では、SOD2及びcatalase活性を増加させる働きを有するPGC-1 α の発現量が、熱刺激により増加したことから、これが抗酸化酵素増大の引き金となったのかもしれない²⁸⁾。

PH患者では、呼吸数の顕著な増大が認められ、呼吸筋である横隔膜は、慢性的に過活動の状態にある^{11, 12)}。収縮活動量の増大は、骨格筋内でのROS/RNS産生を増大させることが示されている²⁹⁾。また、PH患者の血中酸素分圧は低値を示すことが報告されており³⁰⁾、このような低酸素状況下では、横隔膜におけるROS産生が増大することが報告されている^{31, 32)}。したがって、これらのメカニズムが、酸化ストレスを増大させることで、PH横隔膜の張力低下を引き起こしたことが考えられる。しかしながら、本研究では、筋原線維タンパク質において、ROS/RNSによって生じる修飾が検出されなかった。この点に関して、近年開発された蛍光色素を用いた直接的なROS/RNSの検出法に比べ、本研究で用いたウェスタンブロット法による酸化的修飾の検出感度は低いことが報告されている³³⁾。したがって、ウェスタンブロット法では検出困難な酸化ストレスが、PH横隔膜の筋原線維機能の低下を引き起こす可能性は否定できず、今後、より高感度の検出方法を用いた詳細な検討が必要であると考えられる。

研究限界

本研究における温熱刺激負荷条件は、我々の先行研究に基づき、42度で30分/48時間としたが、この負荷条件が至適強度とは限らない。本研究は、PH横隔膜の機能障害に対する、熱刺激の有効性の有無を検討した基礎的研究であるが、臨床に応用するためには、熱刺激の負荷条件と効果との関連性について、さらに詳細に検討する必要がある。

結 語

本研究において、熱刺激が抗酸化能の向上を介してPH横隔膜の筋機能低下を抑制することが示唆された。

近年、心不全患者を対象とした全身性の温熱療法が注目されており、循環動態および生命予後の改善が報告されている³⁴⁾。本研究の知見は、温熱療法が、これらの循環動態への作用に加え、横隔膜の機能状態を改善することで、PH患者の呼吸困難感の軽減や、運動耐容能の改善などに寄与する可能性を示している。

文 献

- 1) Archer SL, Weir EK, Wilkins MR: Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 121: 2045-2066, 2010
- 2) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334: 296-301, 1996
- 3) de Man FS, van Hees HW, Handoko ML, Niessen HW, Schalij I, Humbert M, Dorfmueller P, Mercier O, Bogaard HJ, Postmus PE, Westerhof N, Stienen GJ, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A, Ottenheijm CA: Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1411-1418, 2011
- 4) Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, Waltersperger S, Walker D, Schaefer V, Ehlken N, Staehler G, Halank M, Klose H, Ghofrani HA, Hoeper MM, Gruenig E, Windisch W: Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 114: 165-171, 2008
- 5) Ahn B, Empinado HM, Al-Rajhi M, Judge AR, Ferreira LF: Diaphragm atrophy and contractile dysfunction in a murine model of pulmonary hypertension. *PLoS One* 8: e62702, 2013
- 6) Manders E, de Man FS, Handoko ML, Westerhof N, van Hees HW, Stienen GJ, Vonk-Noordegraaf A, Ottenheijm CA: Diaphragm weakness in pulmonary arterial hypertension: role of sarcomeric dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell*

- Mol Physiol 303: L1070-1078, 2012
- 7) Banduseela V, Ochala J, Lamberg K, Kalimo H, Larsson L: Muscle paralysis and myosin loss in a patient with cancer cachexia. *Acta Myol* 26: 136-144, 2007
 - 8) Callahan LA, She ZW, Nosek TM: Superoxide, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide effects on single-diaphragm fiber contractile apparatus. *J Appl Physiol* 90: 45-54, 2001
 - 9) Perkins WJ, Han YS, Sieck GC: Skeletal muscle force and actomyosin ATPase activity reduced by nitric oxide donor. *J Appl Physiol* 83: 1326-1332, 1997
 - 10) Dutka TL, Mollica JP, Lamb GD: Differential effects of peroxynitrite on contractile protein properties in fast- and slow-twitch skeletal muscle fibers of rat. *J Appl Physiol* 110: 705-716, 2011
 - 11) Naeije R: Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 25: 6-8, 2005
 - 12) Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, Schoene AM, Kubler W, Katus HA, Borst MM: Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 25: 125-130, 2005
 - 13) Pearson T, Kabayo T, Ng R, Chamberlain J, McArdle A, Jackson MJ: Skeletal muscle contractions induce acute changes in cytosolic superoxide, but slower responses in mitochondrial superoxide and cellular hydrogen peroxide. *PLoS One* 9: e96378, 2014
 - 14) Balon TW, Nadler JL: Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol* 77: 2519-2521, 1994
 - 15) Larkins NT, Murphy RM, Lamb GD: Absolute amounts and diffusibility of HSP72, HSP25, and alphaB-crystallin in fast- and slow-twitch skeletal muscle fibers of rat. *Am J Physiol Cell Physiol* 302: C228-239, 2012
 - 16) Senf SM, Dodd SL, McClung JM, Judge AR: Hsp70 overexpression inhibits NF-kappaB and Foxo3a transcriptional activities and prevents skeletal muscle atrophy. *FASEB J* 22: 3836-3845, 2008
 - 17) Yamashita N, Hoshida S, Nishida M, Igarashi J, Taniguchi N, Tada M, Kuzuya T, Hori M: Heat shock-induced manganese superoxide dismutase enhances the tolerance of cardiac myocytes to hypoxia-reoxygenation injury. *J Mol Cell Cardiol* 29: 1805-1813, 1997
 - 18) 森永慎也, 和田正信, 山田崇史, 原温子, 若居佐恵子, 堤恵理子, 弓削類, 梶原博毅: 右心不全ラットにおける骨格筋筋小胞体のCa²⁺取り込み能およびSERCA発現について. *広島大学保健学ジャーナル* 2: 19-25, 2002
 - 19) Lee J, Himori K, Tatebayashi D, Abe M, Yamada T: Response of heat shock protein 72 to repeated bouts of hyperthermia in rat skeletal muscle. *Physiol Res* 64: 935-938, 2015
 - 20) Ward CW, Spangenburg EE, Diss LM, Williams JH: Effects of varied fatigue protocols on sarcoplasmic reticulum calcium uptake and release rates. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275: R99-104, 1998
 - 21) Tsika RW, Herrick RE, Baldwin KM: Interaction of compensatory overload and hindlimb suspension on myosin isoform expression. *J Appl Physiol* 62: 2180-2186, 1987
 - 22) Wada M, Hamalainen N, Pette D: Isomyosin patterns of single type IIB, IID and IIA fibres from rabbit skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 16: 237-242, 1995
 - 23) Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-254, 1976
 - 24) Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88: 287-332, 2008
 - 25) van Hees H, Ottenheijm C, Ennen L, Linkels M, Dekhuijzen R, Heunks L: Proteasome inhibition improves diaphragm function in an animal model for COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 301: L110-116, 2011
 - 26) Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, Thierse HJ, Witt CC, Linke A, Schuler G, Labeit S: Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* 384: 48-59, 2008
 - 27) Karmazyn M, Mailer K, Currie RW: Acquisition and decay of heat-shock-enhanced postischemic

- ventricular recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 259: H424-431, 1990
- 28) Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT: Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 20405-20410, 2009
 - 29) Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88: 1243-1276, 2008
 - 30) Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML: Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 89: 1733-1744, 1994
 - 31) Ottenheijm CA, Heunks LM, Geraedts MC, Dekhuijzen PN: Hypoxia-induced skeletal muscle fiber dysfunction: role for reactive nitrogen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L127-135, 2006
 - 32) Zhu X, Heunks LM, Versteeg EM, van-der-Heijden HF, Ennen L, van-Kuppevelt TH, Vina J, Dekhuijzen PN: Hypoxia-induced dysfunction of rat diaphragm: role of peroxynitrite. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L16-26, 2005
 - 33) Ferreira LF, Moylan JS, Stasko S, Smith JD, Campbell KS, Reid MB: Sphingomyelinase depresses force and calcium sensitivity of the contractile apparatus in mouse diaphragm muscle fibers. *J Appl Physiol* (1985) 112: 1538-1545, 2012
 - 34) Kihara T, Miyata M, Fukudome T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Fujita S, Kuwahata S, Hamasaki S, Torii H, Lee S, Toda H, Tei C: Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 53: 214-218, 2009

原著論文

等速性股関節屈曲・伸展運動時における長内転筋、 大内転筋の筋活動と股関節角度の関係

加藤 拓也¹⁾ 谷口 圭吾²⁾ 池田 祐真¹⁾ 本村 遼介¹⁾ 片寄 正樹²⁾

Relationship between the neuromuscular activation of adductor longus, adductor magnus and hip joint angle during isokinetic hip flexion and extension

Takuya Kato¹⁾ Keigo Taniguchi²⁾ Yuma Ikeda¹⁾ Ryosuke Motomura¹⁾ Masaki Katayose²⁾

Abstract

The purpose of this study was to determine the relationship between the neuromuscular activation patterns of hip adductor longus (AL), adductor magnus (AM) and hip joint angle during isokinetic hip flexion and extension. For 9 healthy men, surface electromyography was recorded at adductor longus, adductor magnus, rectus femoris, biceps femoris, semitendinosus muscles during isokinetic hip flexion and extension by three different velocities: 60 deg/sec, 90 deg/sec and 120 deg/sec, respectively. The normalized root mean square (RMS) of AL during hip flexion was significantly higher than that of the AL during hip extension. The normalized RMS of AL during hip flexion in 10° to 40° was significantly higher than that in 60° to 70°. The normalized RMS of AM during hip extension was significantly higher than that of the AM during hip flexion. These results suggest that AL is specifically recruited at the hip shallow flexed position of hip flexion and AM is recruited during hip extension.

Key words: Hip adductor muscles, Isokinetic contraction, Hip joint angle, Surface electromyography, Adductor strain injuries

緒言

股関節内転筋群は、長内転筋、恥骨筋、短内転筋、大内転筋および薄筋から構成される股関節内転作用を主作用とする筋群である¹⁾。大内転筋はさらに、閉鎖神経支配である前部線維と坐骨神経の脛骨成分に支配されている後部線維に分類される²⁾。Akimaら³⁾は、健康成人において大腿部に占める筋群の体積の割合は、膝関節伸展筋群が約50%、膝関節屈曲筋群が約25%であり、股関節内転筋群も膝関節屈曲筋群と同程度の約25%を占めていると報告した。筋の体積は、筋出力を規定する解剖学的因子の一つであることから⁴⁾、股関節内転筋群は、股関節運動において重要な役割を有していると考えられる。しかし、Masudaら⁵⁾は筋力と相関関

1) 札幌医科大学大学院保健医療学研究科
Graduate School of Health Sciences, Sapporo Medical University
2) 札幌医科大学 保健医療学部 理学療法第二講座
Second Division of Physical Therapy, School of Health Sciences,
Sapporo Medical University

投稿責任者：加藤 拓也
連絡先：〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学大学院 保健医療学研究科
E-mail: t.kato@sapmed.ac.jp

Submitted for publication: 10 October 2015.
Accepted for publication: 1 January 2016.

係にあるとされる生理学的筋断面積が、股関節内転筋群では主作用の股関節内転運動時のピークトルクと筋断面積との間に相関はみられなかった ($r = 0.05 \sim 0.26$) と報告した。したがって、股関節内転筋群は主作用である股関節内転作用のみならず他の股関節運動においても重要な機能的役割を有する可能性が推察される。

股関節内転筋群は、筋骨格モデルを使用した先行研究において股関節屈曲・伸展作用を持ち、さらに股関節屈曲角度に伴うモーメントアームの変化によって屈曲・伸展の作用転換を有することが認められている⁶⁾。股関節伸展 20° から股関節屈曲角度が増加するにつれ、股関節内転筋群が有する股関節屈曲モーメントアームは減少し、大内転筋前部線維は股関節屈曲 10° 、短内転筋は屈曲 30° 、長内転筋は屈曲 50° 前後で屈曲から伸展へ作用の転換が生じると報告されている⁶⁾。一方、大内転筋後部線維は股関節屈曲角度に依存せず、股関節伸展モーメントアームを有すると報告されている⁶⁾。股関節屈曲・伸展トルクの転換についてモーメントアームの詳細とともに各筋の筋線維長、生理的筋断面積、羽状角を考慮して数学的モデル上で総合的に検討した研究では、各筋とも股関節伸展 20° で屈曲トルクを有したが、股関節屈曲角度が増加するにつれ屈曲トルクは減少し、大内転筋後部線維は屈曲 0° 、大内転筋前部線維は屈曲 20° 、薄筋は屈曲 30° 、短内転筋および長内転筋は屈曲 70° で伸展トルクに転換することが示されている⁷⁾。以上のことから、股関節内転筋群を構成する各筋における付着部や筋の走行方向といった、解剖学的特徴に基づき、矢状面上の股関節運動において有する機能的役割は筋間で異なることが予測されるが、ヒト生体における股関節内転筋群の活動動態については明らかとされていない。

近年、Watanabeら⁸⁾は磁気共鳴画像の筋横断画像から長内転筋、大内転筋が皮下に表出する部位を同定し、表面筋電図法による各筋の活動記録の妥当性を報告した。この表面筋電図で観察された大内転筋の筋活動は、Takizawaら⁹⁾のヒトの股関節内転筋群の剖出により、大内転筋後部線維に相当すると推定される。Watanabeら⁸⁾は、自転車ペダリング動作時の長内転筋、大内転筋の筋活動を測定し、長内転筋と大内転筋が異なる筋活動様相を呈したと報告している。しかし、股関節屈曲・伸展運動に伴う長内転筋および大内転筋の筋活動と股関節角度の関係については詳細な検討に至っていない。したがって、本研究ではスポーツ医学において股関節内転筋群で最も損傷しやすいとされる長内転筋^{10,11)}に加え、股関節内転筋群で最も体積の大きい大内転筋³⁾に着目した。これらの筋の股関節屈曲・伸展運動時の

表面筋電図を計測することによって、部分的ではあるが、股関節内転筋群の形態的特徴の違いがヒト生体の矢状面上の股関節運動にどのように関与しているかを推定することに繋がることを考える。

先行研究において、等速性膝関節伸展運動時の角速度と膝伸展筋群の筋活動の関係について検討されているが、一致した見解は得られていない^{12, 13)}。また、これまでに本研究の計測筋である長内転筋、大内転筋の筋活動と運動速度の関係については報告がなく不明な状況である。したがって、等速性股関節屈曲・伸展運動時における股関節の角度変化に伴う長内転筋、大内転筋の筋活動を検討する上で、運動速度の違いが両筋の筋活動に与える影響を考慮する必要がある。よって、本研究では股関節の角度変化に加え、角速度の違いによる筋活動への影響を検討することとした。本研究の目的は、異なる角速度下の等速性股関節屈曲・伸展運動における股関節の角度変化に伴う長内転筋および大内転筋の筋活動特性を明らかにすることである。股関節屈曲・伸展運動に伴う長内転筋、大内転筋の筋活動を協働筋間で検討することは、矢状面上の動的な股関節運動における当該筋の機能的な役割を解明する一助になると考えられる。

対象と方法

1. 対象

対象は、体幹・下肢に整形外科的疾患や神経学的既往のない健康男子大学生9名(年齢: 22.2 ± 1.2 歳、身長: 169.8 ± 5.9 cm、体重: 60.3 ± 5.9 kg)とした。実験に先立ち、本研究の概要、目的および実験に伴う危険性について十分説明し、書面により同意を得た。なお、本実験は札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号: 27-2-27)。

2. 実験プロトコル

全ての被験者は、本データ計測の3日前迄に等速性股関節屈曲・伸展運動の練習を十分に行った。被験者は、ウォーミングアップ後、3条件の角速度にて等速性股関節屈曲・伸展運動を各々実施した。股関節屈曲・伸展運動時の長内転筋、大内転筋、大腿直筋、大腿二頭筋、半腱様筋の表面筋電図および股関節屈曲角度を記録した。

3. 運動課題

運動課題は等速性股関節屈曲・伸展運動とした。多用途筋機能評価運動装置(BIODEX system4、酒井医

療機器)を使用し、測定肢位は背臥位とした。動作時に骨盤が前後傾しないようにするため対象者の骨盤はベルトで固定した。運動範囲は、股関節伸展 20° から股関節屈曲 90° とした。膝関節は重力下垂位(膝関節屈曲位)とした。被験者に対し動作中に随意的な膝関節運動が入らぬよう教示し、事前に十分な練習を行った。角速度は60 deg/sec, 90 deg/sec, 120 deg/secの3条件とした。股関節屈曲・伸展運動を3条件の角速度でそれぞれ5試行ずつ実施した。被験者間で運動方向および角速度の順序は無作為としたが、被験者内の各角速度での施行順序は股関節運動の屈曲・伸展間で同一とした。

4. 筋活動計測

計測筋は、股関節内転筋群である長内転筋(Adductor Longus:以下AL)、大内転筋(Adductor Magnus:以下AM)、股関節屈曲・伸展運動の主動筋である大腿直筋(Rectus Femoris:以下RF)、大腿二頭筋(Biceps Femoris:以下BF)、半腱様筋(Semitendinosus:以下ST)の5筋とした。AL,AMの表面電極は、Watanabeら⁸⁾の方法にもとづき、超音波画像診断装置(SONANCE PICO. MEDISON)を用いて、運動課題実施範囲の股関節屈曲 0° 、 90° および股関節伸展 20° にて表出部位を同定し、3つの屈曲角度間で共通する表出領域内に貼付した。RF, BF, STにおける電極貼付位置はSENIAM¹⁴⁾(Surface Electromyography for the Non Invasive Assessment of muscles:以下SENIAM)プロジェクトを参考にした。SENIAMではランドマークを結ぶ中間点を貼付位置とするが、今回使用するBIODEXのアタッチメントと表面電極が接触してしまうため、中間点から近位1/3へと変更した。RFは上前腸骨棘と膝蓋骨上縁を結ぶ線の近位1/3、BFは坐骨結節から脛骨外側顆を結ぶ線の近位1/3、STは坐骨結節から脛骨内側顆を結ぶ線の近位1/3とした。上記の3筋は、超音波画像診断装置にて各筋の表出部位を確認した。表面電極は、周波数特性が5-500 Hz、増幅形式は差動増幅、電極間隔は12 mm、センサ部分は10 mm×6 mmの銀製、電極内における増幅率は500倍、入力インピーダンスは200 M Ω 以上、同相信号除去比は110 dB以上の能動電極(DL-141. S&ME)を使用した。電極貼付前の皮膚処理として、貼付部位周辺を剃毛し、生体信号モニタ用皮膚前処理剤(スキンピュア、日本光電社)およびアルコール綿で十分に処理した。その後、超音波装置にて確認した各筋の線維走行に沿って電極を貼付した。アース電極は、尺骨茎状突起上に貼付した。筋電図信号は、AD変換器(PowerLab.

ADInstruments)を介して2000 Hzにて専用のソフトウェア(LabChartTMVer.7. ADInstruments)を用いてパーソナルコンピュータに記録した。

5. 股関節角度計測

運動課題中の股関節屈曲角度は、電気ゴニオメーター(2軸ゴニオメーターSG150, BIOMETRICS)を用いて測定した。センサの貼付位置は、近位部ブロックを骨盤側面、遠位部ブロックを大腿部側面に長軸方向と平行になる位置とした。骨盤側面への貼付は、股関節屈曲・伸展運動を繰り返し行い、皮膚のズレの影響がない範囲とした。電気ゴニオメーターの電位を股関節角度に変換するため、東大式ゴニオメーターで股関節屈曲 90° および股関節伸展 20° を実測し、それぞれの電位を基準値として2点キャリブレーションを行った。

6. データ処理

股関節屈曲・伸展運動それぞれ5試行のうち、筋電図にノイズがみられず、かつ規定の各角速度に達していた3試行の試技における筋電位を本実験での解析データとして扱った。解析対象は、3条件の規定した角速度60 deg/sec, 90 deg/sec, 120 deg/secに達していた共通の角度範囲(60 deg/sec: 伸展 31° ~屈曲 79.9° , 90 deg/sec: 屈曲 2.7° ~ 76.7° , 120 deg/sec: 屈曲 6.3° ~ 74.9°)であった股関節屈曲 10° ~ 70° の 10° 毎の計6相の筋電位とした。なお、伸展 20° から屈曲 0° 、屈曲 70° から屈曲 90° の範囲は、規定した角速度に達していなかったため解析対象から除外した。得られた筋電位をHigh-passフィルター(遮断周波数:20 Hz)にてフィルター処理を行った後、上記6相での2乗平均平方根(root mean square:以下RMS)振幅を算出した。求めた各筋6相におけるRMSは、3試行の平均を代表値とした。各RMSを角速度60 deg/sec、股関節屈曲 60° ~ 70° における股関節屈曲運動時のRMSで除し、標準化RMS(Normalized RMS)として分析に用いた。

7. 統計学的処理

股関節屈曲・伸展運動時のAL, AMの筋活動量における運動間での比較を筋毎に検討するため、AL, AMの角速度60 deg/secにおける股関節屈曲・伸展運動時の6相の標準化RMSを平均した値(Mean Normalized RMS)を用いた。Shapiro-Wilk検定にて正規性の確認を行った後、正規分布を認めた場合は、対応のあるt検定、正規分布を認めなかった場合はMann-Whitney検定を行った。各筋の股関節屈曲運動時と股関節伸展運動時の筋活動量の比を用いて筋間の相関関係を検討す

るため、角速度60 deg/secにおける股関節屈曲運動時の6相の標準化RMSの平均値を股関節伸展運動時の6相の標準化RMSの平均値で除した値（屈曲/伸展比）を筋毎に算出し、Pearsonの相関係数を求めて分析した。股関節屈曲・伸展運動時における股関節角度変化に伴う筋活動の推移を検討するため、3条件の角速度における6相の標準化RMSにおいて、繰り返しのある反復測定2元配置分散分析（角度×角速度）を行い、多重比較検定にはTurkey法を用いた。有意水準は5%とした。統計処理には、Dr.SPSS II for Windows(version11.0J, SPSS)を用いた。

結 果

1. 等速性股関節屈曲・伸展運動時におけるAL, AMの筋活動量

図1には、等速性股関節屈曲・伸展運動時におけるALおよびAMの筋活動量を示した。対応のあるt検定を行った結果、ALは股関節伸展運動の筋活動量と比較し、股関節屈曲運動にて有意に高値を示した（ $t = 5.635$, $df = 8$, $p < 0.05$ ）。一方、AMは、股関節屈曲運動と比較し、股関節伸展運動にて有意に高値を示した（ $t = 4.574$, $df = 8$, $p < 0.01$ ）。

2. 筋間の相関関係

表1には、各筋の相関関係を示した。ALとAMとの間に相関は認められなかった（ $r = 0.244$, $p = 0.527$ ）。一方、AMとBFとの間（ $r = 0.649$, $p = 0.059$ ）およびAMとSTとの間（ $r = 0.626$, $p = 0.077$ ）には有意ではなかったが、中等度の正の相関傾向がみられた。

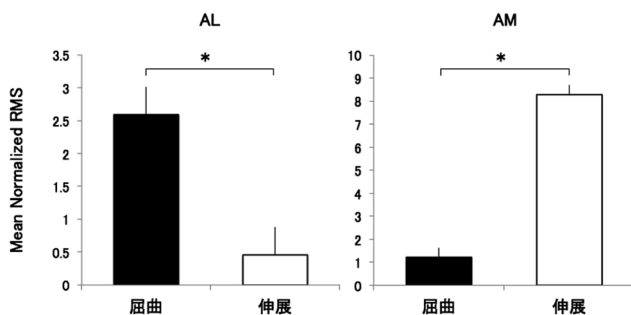


図1. 股関節屈曲・伸展運動におけるAL, AMの各運動間での筋活動量の比較

値は平均値±標準誤差を示す。

AL：長内転筋，AM：大内転筋

*： $p < 0.01$ ：股関節屈曲運動 vs 股関節伸展運動

3. 股関節屈曲運動時の関節角度に伴うALの筋活動の変化

図2には、股関節屈曲運動時のALの筋活動の様相を示した。分散分析の結果、交互作用（角度×角速度）および角速度に主効果はみられなかったが、角度に主効果を認めた（ $p < 0.01$ ）。股関節屈曲60°～70°と比較し、屈曲10°～20°，20°～30°，30°～40°の範囲で有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。股関節屈曲50°～60°と比較し、屈曲10°～20°，20°～30°の範囲で有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。股関節屈曲40°～50°と比較し、屈曲10°～20°の範囲で有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。

4. 股関節伸展運動時の関節角度に伴うAMの筋活動の変化

図3には、股関節伸展運動時のAMの筋活動の様相を示した。分散分析の結果、有意な交互作用（角度×角速度）および主効果は認められなかった。

考 察

本研究では、等速性股関節屈曲・伸展運動時における股関節角度変化に伴うALおよびAMの筋活動様相を検討した。ALの筋活動は、股関節伸展運動と比較し、股関節屈曲運動で高く、それとは逆にAMの筋活動は、股関節屈曲運動よりも股関節伸展運動で顕著に高い活動が示された。さらに、股関節屈曲・伸展の運動速度の違いに関わらず、股関節屈曲運動時のALの筋活動は屈曲角度の影響を受ける一方、股関節伸展運動のAMの筋活動は、屈曲角度変化に依存しない活動パターンを呈することが明らかとなった。我々の知るかぎり、本研究は、等速性股関節屈曲・伸展運動時のALおよびAMの活動動態を表面筋電図法で調べた初めての報告である。

表1. 股関節屈曲/伸展比における各筋の相関関係

| | 屈曲／伸展 | | | |
|----|-------|-------|--------|-------|
| | AL | | AM | |
| | r | p | r | p |
| AM | 0.244 | 0.527 | | |
| BF | 0.495 | 0.175 | 0.649 | 0.059 |
| ST | 0.108 | 0.782 | 0.626 | 0.077 |
| RF | 0.095 | 0.808 | -0.494 | 0.176 |

AL：長内転筋，AM：大内転筋，BF：大腿二頭筋，ST：半腱様筋，RF：大腿直筋

先行研究において、自転車ペダリング動作⁸⁾や歩行動作¹⁵⁾といった矢状面上の股関節運動を伴う動作中の股関節内転筋群の筋活動が計測されている。これらの矢状面上の股関節運動を伴う動作において、ALおよびAMは、筋間で異なる筋活動様相を示すことが報告されている。ペダリング動作において、ALの筋活動はpulling期（ペダル軸が最も座面から遠い位置から近い位置までの動作相）、AMの筋活動はpropulsive期（ペダル軸が最も座面から近い位置から遠い位置までの動作相）で高値を示している⁸⁾。また、歩行動作において、ALは立脚終期の後半から遊脚初期まで筋活動が生じ、AMは遊脚終期の後半から荷重応答期まで筋活動が継続すると報告された¹⁵⁾。これらのペダリング動作および歩行動作時におけるALの筋活動は、股関節屈曲運動に相当する動作局面に生じ、AMの筋活動は、股関節伸展運動に相当する動作局面でみられている。このことから、本研究で得られた等速性股関節屈曲・伸展運動時のAL、AMの筋活動は、ペダリング動作や歩行動作時の筋活動の特徴と一致しており、ALは随意的な股関節屈曲運動時、AMは股関節伸展運動時に動員されることが示唆される。また、岡本ら¹⁶⁾は一定の負荷を課した等張性収縮による股関節屈曲・伸展運動において、ALは股関節屈曲運動時に筋活動が生じ、AMは股関節伸展運動時に筋活動が生じると報告した。岡本ら¹⁶⁾が

記録した両筋の筋活動様相は、本研究と同様の傾向を示しており、股関節屈曲・伸展運動時の両筋の筋活動パターンは、筋収縮形態の影響を受けないことが推察される。さらに、本研究で記録したALおよびAMの筋活動パターンは、異なる3つの角速度間で有意な差がみられなかった。したがって、動的な股関節屈曲・伸展運動における股関節角度変化に伴うAL、AMの筋活動は、運動速度に依存せず、共通の様相を呈することが示された。以上より、AL、AMは、日常生活動作をはじめとした低速運動のみならず、走動作等の比較的高速の運動動作においても、矢状面上の股関節運動時において筋間で異なる機能的役割を果たしている可能性が推察される。

ALは、股関節伸展15°から屈曲50°の範囲で屈曲モーメントアームを有し、屈曲50°から90°の範囲で伸展モーメントアームを有すると報告されている⁶⁾。また、小栢ら⁷⁾は、ALは股関節伸展20°から屈曲70°の範囲において屈曲トルクを有し、屈曲70°から90°の範囲において伸展トルクを有すると報告した。本研究で対象とした解析範囲は屈曲10°～70°であることから、当該範囲においてALは、股関節伸展運動よりも股関節屈曲運動に関与する形態的特徴を有していると推察される。先行研究において、ALの有する屈曲モーメントアームは股関節伸展15°がピークとなり屈曲角度の増大に伴い減少

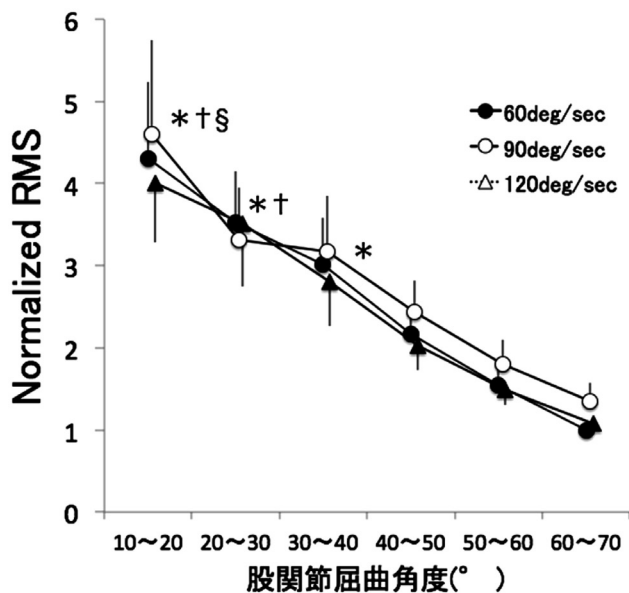


図2. 等速性股関節屈曲・伸展運動におけるALの筋活動推移

値は平均値±標準誤差を示す。

* : $p < 0.05$: vs 60～70°

† : $p < 0.05$: vs 50～60°

§ : $p < 0.05$: vs 40～50°

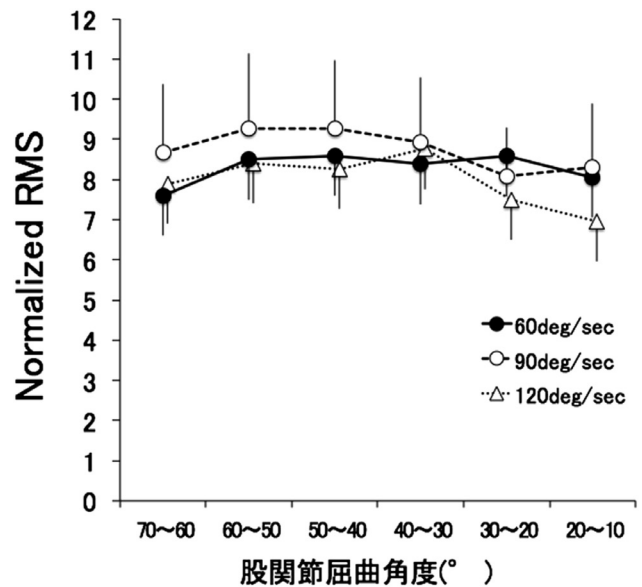


図3. 等速性股関節屈曲・伸展運動におけるAMの筋活動推移

値は平均値±標準誤差を示す。

するとした報告⁶⁾や、ALの有する屈曲トルクは屈曲約10°をピークに屈曲角度の増大に伴い減少するとした報告⁷⁾がある。また、岡本ら¹⁶⁾は、股関節屈曲運動時のALの筋活動は、股関節屈曲50°まで認めたと報告した。本研究で得られた股関節屈曲運動時におけるALの筋活動は、股関節屈曲10°～20°より屈曲角度の増大に伴い減少し、屈曲60°～70°と比較し、屈曲10°～40°において有意に高値を示した。したがって、股関節屈曲角度の変化に伴うALの筋活動変化は、屈曲角度変化に伴うALのモーメントアーム長の変化やALの屈曲トルクの変動と同様の傾向を辿ることが示された。以上より、ALは、主に股関節の浅屈曲域において股関節屈曲運動に動員された可能性が示唆される。

本研究のAMの電極貼付部位は、Takizawaら⁹⁾の報告から坐骨神経の脛骨成分に支配されるAMの後部線維であると予想される。したがって、本研究で計測したAMは股関節伸展に有利な神経支配であることが推察される。AMの後部線維は、股関節の角度変化に依存せず、伸展モーメントアームを有することが報告されている⁶⁾。一方、小栢⁷⁾らは、AMの後部線維は股関節伸展20°から屈曲0°まで屈曲トルクを有し、屈曲0°から90°の範囲では一貫して伸展トルクを有すると報告した。また、岡本ら¹⁶⁾は、等張性の股関節伸展運動時にAMの筋活動が常に生じていたことを報告した。本研究で解析した範囲において、筋間の相関関係をみた結果、AMは、股関節伸展作用を有するBFおよびSTと類似した屈曲伸展活動比を示していた。以上より、本研究で対象とした股関節運動範囲において、AMは股関節屈曲角度に依存せず終始、一定して股関節伸展運動に動員された可能性が示唆される。

Charnockら¹⁷⁾は、サッカーのキック動作において、ALは股関節伸展域で筋活動が最大となり、蹴り足の股関節伸展のコントロールや屈曲方向への運動転換に関係することから、筋損傷の生じるリスクが高いと述べている。また、急性鼠径部痛の原因として股関節内転筋群の傷害が最も多かった症例において、キック動作が受傷機転として最も多いことが報告されている¹⁰⁾。これらのことから股関節内転筋群がキック動作に深く関わる筋であることが推察される。本研究で明らかとなったALの股関節屈曲運動時における股関節の屈曲角度に特有な筋活動の実態は、矢状面上の大きな股関節運動を求められるサッカーのキック動作中に頻発するALの筋損傷の発生機序を探る基盤情報の1つになりうるかもしれない。

スクワット動作や自転車ペダリング動作において、膝関節屈曲位にて股関節伸展運動を求められる動作局

面では、2関節筋であるハムストリングスの筋長は短くなるため、股関節伸展への貢献が低下する可能性がある。一方、単関節筋であるAMの筋長は、膝関節角度に依存しないため、膝関節屈曲位の股関節伸展運動において股関節伸展への貢献が大きくなる可能性が示唆される。

以上より、股関節屈曲・伸展運動が生じる動作において、主動作筋のみならず、矢状面上の股関節運動における股関節内転筋群の特徴を踏まえて評価することが、傷害予防やパフォーマンス向上に有益であると考ええる。

今後、矢状面の股関節運動におけるAL、AMの機能的特徴をより詳細に捉えるためには、股関節屈曲・伸展運動時に発揮された関節トルクと両筋の筋活動の関係を検討することや、ALの傷害発生に関わるとされている股関節伸展域を含め、対象とする角度範囲を拡大して検討することが必要となる。また、AL、AMの主作用である股関節内転運動に対して、どの程度、股関節屈曲および伸展運動に動員されているかを検討することにより、AL、AMのより詳細な機能把握に有益であると考ええる。

結 論

本研究では、等速性股関節屈曲・伸展運動における股関節の角度変化に伴うAL、AMの筋活動を検討した。ALは股関節屈曲運動時の特に股関節浅屈曲域において高い筋活動が生じ、AMは股関節伸展運動時に関節角度に依らず一定の筋活動を呈することが明らかとなった。今回の知見は、股関節内転筋群を構成するAL、AMが矢状面上の股関節運動において筋間で異なる機能的役割を果たしていることを示唆するものである。

文 献

- 1) Neumann D.A: Kinesiology of the hip: a focus on muscular actions. J Orthop Sports Phys Ther 40:82-94, 2010
- 2) Neumann D.A (原著者), 島田智明, 有馬慶美 (監訳者): カラー版 筋骨格系のキネシオロジー 原著第2版. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp535, 2012
- 3) Akima H, Ushiyama J, Kubo J, Fukuoka H, Kanehisa H, Fukunaga H: Effect of unloading on muscle volume with and without resistance training. Acta Astronaut 60:728-736, 2007
- 4) Fukunaga T, Miyatani M, Tachi M, Kouzaki M,

- Kawakami Y, Kanehisa H: Muscle volume is a major determinat of joint torque in humans. *Acta Physiol Scand* 172:249–255, 2001
- 5) Masuda K, Kikuhara N, Takahashi H, Yamanaka K: The relationship between muscle cross-sectional area and strength in vatiuous isokinetic movements among soccer players. *J Sports sci* 21:851–858, 2003
- 6) Dostal W.F, Soderberg G.L, Andrews,J.G: Actions of hip muscles. *Phys Ther* 66:351–359, 1986
- 7) 小栢進也, 建内宏重, 高島慎吾, 市橋則明: 関節角度の違いによる股関節周囲筋の発揮筋力の変化－数学的を用いたモデルを用いた解析－. *理学療法学* 38:97–104, 2011
- 8) Watanabe K, Katayama K, Ishida K, Akima H: Electromyographic analysis of hip muscles during incremental fatiguing pedaling exercise. *Eur J Appl Physiol* 106:815–825, 2009
- 9) Takizawa M, Suzuki D, Ito H, Fujimiya M, Uchiyama E: Why adductor magnus muscle is large: The function based on muscle morphology in cadavers. *Scand J Med Sci Sports* 24:197–203, 2014
- 10) Serner A, Tol J.L, Jormaah N, Weir A, Whiteley R, Thorborg K, Robinson M, Holmich P: Diagnosis of acute groin injuries: A prospective study of 110 athletes. *Am J Sports Med* 43:1857–1864, 2015
- 11) Davis J.A, Stringer M.D, Woodley S.J: New insights into the proximal tendons of adductor longus, adductor brevis and gracilis. *Br J Sports Med* 46:871–876, 2011
- 12) Rothestein J.M, Delito A, Sinacore D.R, Rose S.J: Electromyographic, peak torque, and power relationships during isokinetic movement. *Phys Ther* 63:926–933, 1983
- 13) Cramer J.T, Housh T.J, Weir J.P, Johnson G.O, Berning J.M, Perry S.R, Bull A.J: Gender, muscle, and velocity comparison of mechanomyographic and electromyographic responses during isokinetic muscle actions. *Scand J Med Sci Sports* 14:116–127, 2004
- 14) SENIAM recommendations for sensor locations on individual muscles: <http://www.seniam.org>
- 15) Perry J, Burnfield J.M (原著者), 武田功 (総括監訳者):ペリー 歩行分析 正常歩行と異常歩行 原著 第2版. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp72–75, 2012
- 16) 岡本勉, 熊本水頼, 高木公三郎: M. Adductor Longus, M. Addctor magnusの機能の筋電図学的研究. *体力科学* 15:46–48, 1966
- 17) Charnock B.L, Lewis C.L, Garrett W.E, Queen R.M: Adductor longus mechanics during the maximal effort soccer kick. *Sports Biomech* 8:224–234, 2009

原著論文

運動イメージ想起方法の違いが運動関連領域の脳血流変化に及ぼす影響

丸山 祐一¹⁾ 椿 淳裕²⁾ 高井 遥菜³⁾ 宮口 翔太²⁾ 大西 秀明²⁾

Cerebral blood flow changes during motor imagery induced by mirror visual feedback

Yuichi Maruyama¹⁾ Atuhiro Tsubaki²⁾ Haruna Takai³⁾ Shouta Miyaguchi²⁾ Hideaki Onishi²⁾

Abstract

The purpose of this study was to compare the cerebral blood flow changes during several motor imagery tasks. Nine right-handed healthy volunteers participated in this study. The oxygenated hemoglobin concentrations (oxy-Hb) in the right premotor area (PM), supplementary motor area (SMA), and the primary motor cortex (M1) were measured using a 24-channel near-infrared spectroscopy system in the following 4 conditions: a ball rotation task performed with the subject's left hand (LH), motor imagery induced by watching the video footage of a ball rotation task with other's left hand (MIOLH), a task performed with the subject's right hand (RH), and motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by the right hand (MIMVFRH). The increase in oxy-Hb over baseline levels during MIMVFRH was larger than that during MIOLH ($p < 0.01$) and RH ($p < 0.05$) in the SMA. In the PM and M1, oxy-Hb during LH and MIMVFRH showed no significant changes over baseline values. MIOLH showed no significant changes in oxy-Hb in the motor related areas. We conclude that motor imagery induced by mirror visual feedback increases cerebral blood flow in the SMA and PM, in contrast to a task performed without mirror visual feedback.

Key words: Mirror visual feedback, Motor imagery, Cerebral blood flow, Motor related area, Near-infrared spectroscopy

I. はじめに

運動イメージ (motor imagery: MI) とは、脳内で運動または種々の感覚情報を想起・生成することである¹⁾。機能的核磁気共鳴断層撮影装置 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) による脳イメージング研究では、MI実施時には実際の運動を行った時と同じ部位の運動関連領域が活性化されることが報告されている^{2, 3)}。また、MIを用いた治療効果についても報告されている。Pageら⁴⁾は、一年以上経過した慢性脳血管障害患者を対象に、MIの有無による治療効果を比較し、MIによりパフォーマンスが向上することを報告した。このように、脳活動や運動パフォーマンスの変化から、MIは身体機能の回復を促す可能

-
- 1) 金沢西病院リハビリテーション科
Department of Rehabilitation, Kanazawa-nishi Hospital
2) 新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所
Institute for Movement and Medical Science, Niigata University of Health and Welfare
3) 丸川病院リハビリテーション科
Department of Rehabilitation, Marukawa Hospital

投稿責任者: 丸山 祐一
連絡先: 〒920-0025 石川県金沢市駅西本町6丁目15番41号
金沢西病院リハビリテーション科
E-mail: hpa10080@nuhw.ac.jp

Submitted for publication: 25 February 16
Accepted for publication: 10 June 16

性があり、リハビリテーションに応用することは有益であるとされている¹⁾。しかし、イメージ能力や方略に個人差があり、MIの教示や鮮明性を高める手段の検討が必要との指摘もある¹⁾。これに対し、イメージの鮮明性を高め、臨床でMIを想起する方法として優れ、実用性が高いと考えられているのが、鏡像を用いた方法である⁵⁾。この方法では、一側の動きを鏡に映すことにより、動作イメージを錯覚的に反対側に想起し、運動錯覚を想起させる⁶⁾。脳卒中により運動麻痺が生じると知覚運動機能が障害され、皮膚、筋、関節等からの体性感覚や視覚的な麻痺側の運動の認知などの感覚入力と、脳における情報処理に異常が生じ、運動麻痺のイメージが生成される⁶⁾。運動錯覚は、MIを求心情報として、視覚的に脳へ伝達することで、正常な運動感覚を生成させ、運動野領域の活性化をもたらす体性感覚での正常な身体イメージが再構築され残存機能を引き出す治療である⁶⁾。このことからMIは意識的にイメージを想起させなければならない方法であるのに対して、運動錯覚は無意識的にMIが生成され脳活動の賦活が生じるものであると考えられる。Ramachandranら⁷⁾は、過去に失った四肢でさえ運動錯覚を生じさせられることや視覚誘導によって幻覚の四肢を生じさせることが可能であると示し、成人の脳であっても潜在的な可塑性が存在すると述べた。さらに、Guoら⁸⁾は、鏡を使用した運動錯覚により、運動と両側運動皮質の著名な活性化と同側の感覚運動野の有意な活性化が関連していると報告している。これらの先行研究によりMIと運動錯覚は類似した運動関連領域の賦活が認められた。このことから、運動錯覚は鏡により鮮明性の高まったMIである可能性が考えられた。しかし、MIと鏡像を用いたMIで脳活動の賦活化に差があるのか、またそれらが実際に運動した時と比較し、どの程度の脳活動の賦活化が可能か明らかでない。これを明らかにすることは、運動療法介入におけるMI方法の選択の根拠を示すことに繋げることができると考えた。

脳活動の計測法には、fMRI、単一光子放射断層撮影、脳波など様々な方法がある。近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy : NIRS) も脳活動計測に使用され、血中ヘモグロビンの光吸収特性を利用して血流量の変化を捉える^{9, 10, 11)}。NIRSは、測定環境の自由度の高さから、座位や立位での測定のほか、歩行などの動きのある課題に使用することができる利点があり、医療現場でも使用されている^{9, 10, 11)}。鏡像を用いたMIが座位姿勢で施行されることが多いことを考え、本研究における脳活動の計測にNIRSを使用することとした。

本研究の目的は、MIの方法の違いが、運動関連領域の脳血流の変化にどのような影響を及ぼすかを明らかにし、運動療法介入における基礎的知見を得ることである。

II. 方法

本研究は、事前実験 (実験1) と主となる実験 (実験2) の2つで構成した。実験1では、測定上NIRSで計測したデータに影響することが指摘されている、血圧および頭皮血流の影響^{10, 11, 12)}を確認した。その後、実験2において、運動関連領域の脳血流を計測し、比較した。なお本研究は、新潟医療福祉大学倫理委員会の承認を受けており (承認番号 : 17491-140509)、実験前に研究目的、研究方法、研究内容、研究対象者にもたらされる利益および不利益等について、被験者に対する説明を書面と口頭にて行い、同意を得た。

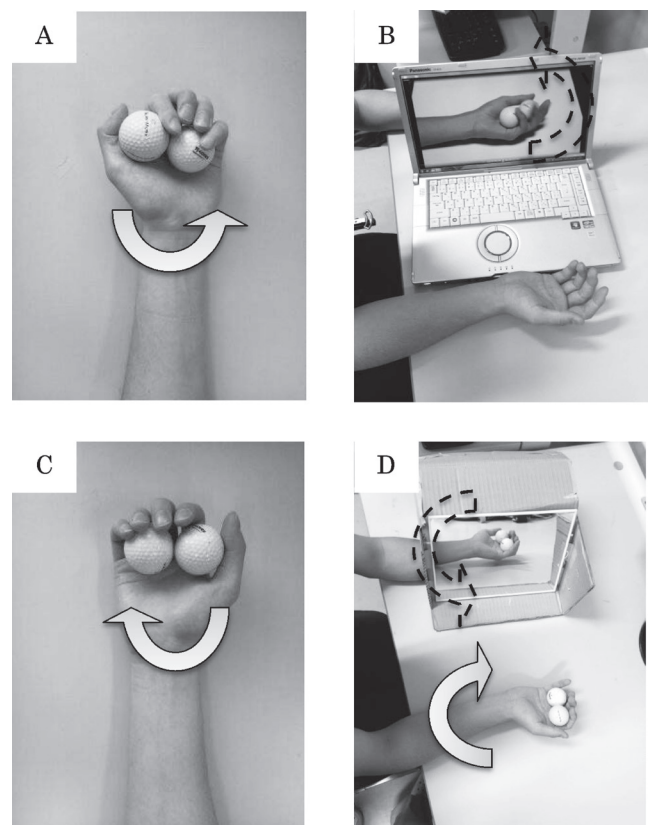


Figure 1. Experimental tasks

A, task performed by their left hand (LH); B, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand (MIOLH); C, task performed by their right hand (RH); D, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand (MIMVFRH)

→ : Direction of the ball rotation.

---→ : Motor imagery

実験 1

1. 対象

健常成人 6 名 (男性: 4 名, 女性: 2 名), 年齢 21.0 ± 0.0 (平均値 \pm 標準偏差) 歳を対象とした。実験前に被験者には十分内容を説明し同意を得た。

2. 測定肢位

測定肢位は椅子座位とし, 肘関節軽度屈曲位とし前腕部は回外位で前方の机に置いた。また, 運動以外の影響を除くため, 視線は前方を注視し, 静穏な実験室内で行った。

3. 運動課題

本研究における運動課題は, ボール回し運動とした。この運動課題を, 左手の手掌面でゴルフボール (直径 4.3cm, 重さ 45g) を反時計回りに回転させる左手条件, 他者が事前に録画した左手条件課題をパーソナルコンピュータ (personal computer: PC, Let's Note CF-B10EWADR, Panasonic) に映し出し, その動画観察と MI を行う動画観察 MI 条件, 右手の手掌面でゴルフボールを時計回りに回転させる右手条件, 右手の課題運動を鏡像として左手の MI を生成させる鏡像 MI 条件, 以上の 4 条件で実施した。動画観察 MI 条件では, 被験者自身の左前腕と画面に映し出された前腕が重なるよう, PC の位置を調整した。鏡像 MI 条件では, 右手の鏡像が左手であるかの様に見える位置にミラー (図 2) を設置した。左手はミラーボックスの開口部に挿入し, 安静を保った。

実験前には被験者に個人の最適運動速度にて手掌でのボール回しを行うように指示をした。また, 左



Figure 2. Mirror box

Participants insert their arms through the openings made in the wall. They can observe ball rotation performed by the right hand in the mirror, providing mirror visual feedback to generate motor imagery.

手条件と右手条件は MI を行いながら運動している左手, または右手を注視し, 動画観察 MI 条件は PC 画面, 鏡像 MI 条件は鏡像を注視し MI を行うように指示をした。被験者がこれらの課題動作を十分に理解した後に, 測定を開始した。

4. 測定

測定プロトコルは安静 30 秒, 課題 20 秒, 安静 30 秒を 1 セットとし, 各課題を 2 回ずつ行った。この時の収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP), 皮膚血流 (skin blood flow: SBF) を, それぞれ連続血行動態測定装置 (Finometer MIDI, Finapres BV), レーザー組織血流量計 (OMEGA FLOW FLO-C1, オメガウェーブ株式会社) を使用して測定した。SBP は, 手指に装着したフィンガーカフで, 心拍一拍ごとに測定した。フィンガーカフは課題運動に影響しないよう, 左手条件及び動画観察 MI 条件では右 III 指に, 右手条件及び鏡像 MI 条件で左 III 指に装着した。SBF は推定した右一次運動野手指領域の直上の頭皮にプローブを貼付し, 計測した。

5. 解析および統計処理

SBP, SBF とともに, 連続する 2 回の測定の平均値を求めた後, 安静 30 秒の平均値から課題 20 秒間の平均値の差分を変化量として算出した。統計学的検討には, 反復測定一元配置分散分析を用い, 4 条件間で比較した。有意水準は 5 % とした。

実験 2

1. 対象

健常成人 9 名 (男性: 5 名, 女性: 4 名), 年齢 21.0 ± 0.0 (平均値 \pm 標準偏差) 歳を対象とした。このうち, 5 名は実験 1 の被験者であった。

2. 測定肢位

実験 1 と同様の肢位で測定を行った。

3. 測定

課題動作, 被験者への指示は実験 1 と同様とした。計測プロトコルは安静 30 秒, 課題動作 20 秒, 安静 30 秒を 1 セットとして, 各課題を 2 回ずつ実施した。全ての課題を最大努力で試行し, 脳血流と浅指屈筋の筋活動を同時に計測した。

1) NIRS での脳血流測定

照射プローブ 8 本および受光プローブ 8 本を被験者

の頭部右半球に4×4の配列、合計24チャンネルで配置した。被験者間でプローブ位置を統一させるために、国際10-20法に基づき左右の外耳孔を結んだ線（中心溝）と鼻から垂線（大脳縦列）が交わる点（Cz）上に受光プローブR7が位置するようにプローブ固定用

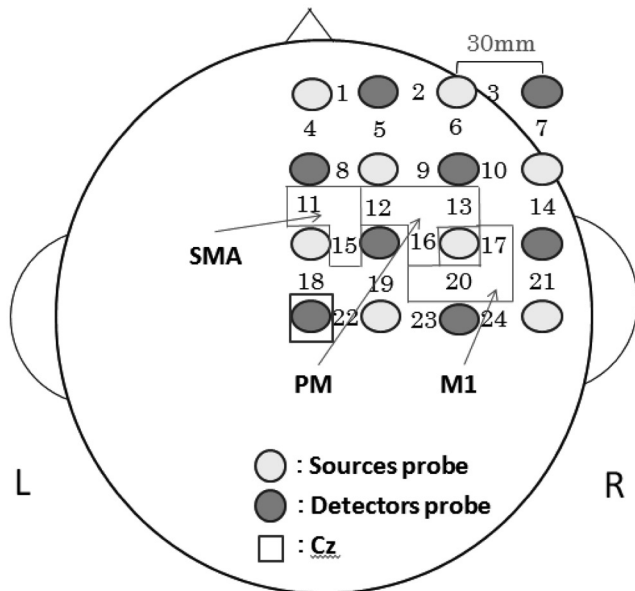


Figure 3. Probe montages and channel settings

Eight source fibers and 8 detector fibers were placed on the right half of the head and 24 channels were recorded. Inter-probe distance was 30 mm. Regions of interest were estimated from Cz position.

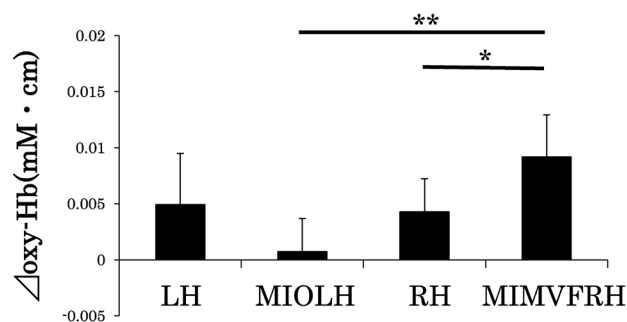


Figure 4. Oxy-Hb changes in SMA

Oxy-Hb is expressed as the difference in the average rest phase value. There were no significant differences among tasks.

Values are expressed as mean ± SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $N = 9$. SMA, supplementary motor area; LH, task performed by their left hand; MIOLH, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand; RH, task performed by their right hand; MIMVFRH, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand

ホルダを設置した。プローブ間隔は30mmであった。NIRSにより得られたデータは、課題ごとに加算平均をした。各課題において動作前の安静30秒間の平均値をベースラインとし、課題動作20秒間の酸素化ヘモグロビンの変化量（ Δ oxy-Hb）の平均値を求めた。関心領域は、右補足運動野領域（SMA）、右運動前野領域（PM）、右一次運動野手指領域（M1）とし、Miyaiら¹³⁾の先行研究に基づきch11, 15を右SMA, ch12, 13, 16を右PM, ch17, 20を右M1と推定して平均値を算出した（図3）。

2) 筋活動

筋電図の導出には表面筋電図を用いた。ボール回しを実施した先行研究¹⁴⁾を元に、手指の屈曲筋として作用する両側の浅指屈筋を筋活動導出対象とした。浅指屈筋の電極位置は、検者の手掌で被験者の手関節手掌面を握り、示指を上腕二頭筋腱に向かって伸ばし、この示指の先端の尺側とした¹⁵⁾。筋電信号は全増幅器（DPA-10P, ダイアメディカルシステム）と増幅器（DPA-2008, ダイアメディカルシステム）により増幅し、生体信号解析システム（Power Lab7, AD Instruments）によりサンプリング周波数1 kHzでPCに取り込んだ。得られた筋電図波形のアーチファクトを除去するために、10-500 Hzの帯域通過フィルタで処理した。筋活動を正規化するため、最大随意等尺性収縮（maximum voluntary contraction : MVC）時の筋活動量に対する課題動作中の筋活動量の割合を求めた。5秒間の両側手指の近位指節間関節屈曲のMVC時の筋活動量を記録し、最初と最後の1秒間を除いた3秒間の積分値を算出し100%MVCとした。各

Table 1. SBP and SBF changes during 4 tasks.

| Tasks | SBP (mmHg) | SBF (a.u.) |
|---------|------------|--------------|
| LH | 3.7 ± 5.5 | 0.11 ± 0.74 |
| MIOLH | 2.9 ± 3.1 | -0.06 ± 0.20 |
| RH | 6.5 ± 4.8 | 0.14 ± 0.49 |
| MIMVFRH | 6.1 ± 3.8 | 0.08 ± 0.37 |

SBP and SBF are expressed as the subtracting tasks from the resting state. There were no significant differences among tasks.

Values are expressed as mean ± SD. $N = 6$.

SBP, systolic blood pressure; SBF, skin blood flow; LH, task performed by their left hand; MIOLH, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand; RH, task performed by their right hand; MIMVFRH, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand

課題遂行20秒間における浅指屈筋の筋活動量を積分し、MVC時の積分値に対する百分率を算出した。

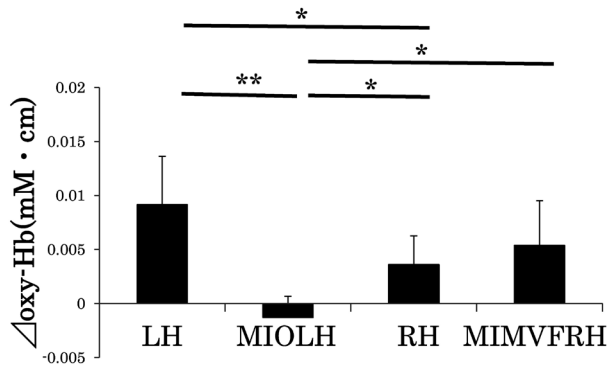


Figure 5. Oxy-Hb changes in PM

Oxy-Hb is expressed as the difference in the average rest phase value. There were no significant differences among tasks.

Values are expressed as mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $N = 9$. PM, pre motor area; LH, task performed by their left hand; MIOLH, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand; RH, task performed by their right hand; MIMVFRH, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand

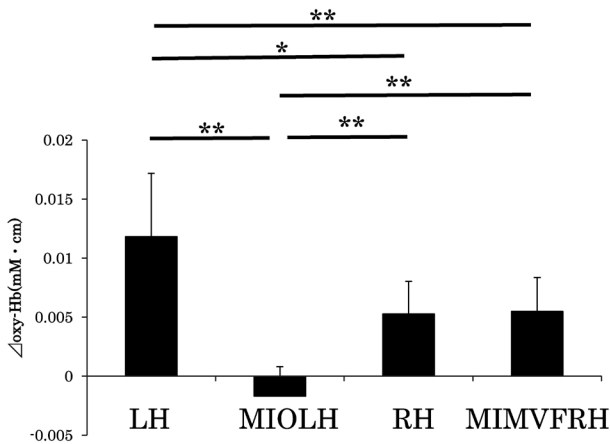


Figure 6. Oxy-Hb changes in M1

Oxy-Hb is expressed as the difference in the average rest phase value. There were no significant differences among tasks.

Values are expressed as mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $N = 9$. M1, primary motor cortex; LH, task performed by their left hand; MIOLH, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand; RH, task performed by their right hand; MIMVFRH, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand

4. 統計処理

NIRS及び筋電図のデータともに、反復測定一元配置分散分析を用いて比較し、事後検定にはTukey HSDを用いた。有意水準は5%とした。

Ⅲ. 結果

1. SBPおよびSBFの比較

SBPおよびSBFの安静時からの変化量において、条件間で有意な差は認められなかった (SBP, $F(3, 20) = 0.992$, $P = 0.417$; SBF, $F(3, 20) = 0.186$, $P = 0.905$; 表1)

2. Δoxy-Hb

右SMAにおけるΔoxy-Hbは課題間に主効果を認め ($F(3, 32) = 8.258$, $P = 0.000$), 鏡像MI条件が動画観察MI条件 ($p < 0.01$), 右手条件 ($p < 0.05$) に比べ有意に高かった (図4)。

右PMにおけるΔoxy-Hbは課題間に主効果を認め ($F(3, 32) = 14.212$, $P = 0.000$), 左手条件が動画観察MI条件 ($p < 0.01$), 右手条件 ($p < 0.05$) に比べ有意に高かった。また右手条件および鏡像MI条件は、動画観察MI条件に比べ有意に高かった ($p < 0.05$) (図5)。

右M1におけるΔoxy-Hbは課題間に主効果を認め ($F(3, 32) = 21.506$, $P = 0.000$), 左手条件が動画観察MI条件 ($p < 0.01$), 右手条件 ($p < 0.01$), 鏡像MI条件 ($p < 0.01$) に比べ有意に高かった。また右手条件および鏡像MI条件は、動画観察MI条件に比べ有意に高かった ($p < 0.01$) (図6)。Δoxy-Hbの経時的变化 (全被験者の平均値) を、条件ごとに図7～9に示す。

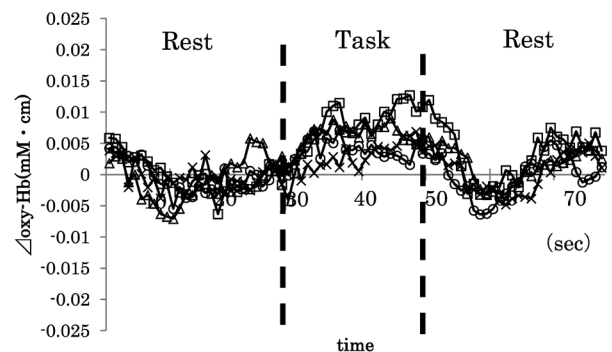


Figure 7. Time course changes of oxy-Hb during 4 tasks in SMA

△, task performed by their left hand (LH); ×, motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand (MIOLH); ○, task performed by their right hand (RH); □, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand (MIMVFRH)

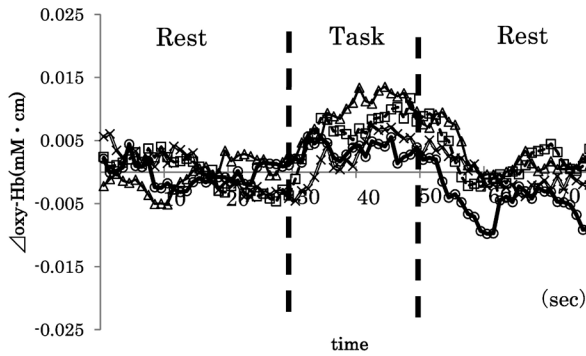


Figure 8. Time course changes of oxy-Hb during 4 tasks in PM
 \triangle , task performed by their left hand (LH); \times , motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand (MIOLH); \circ , task performed by their right hand (RH); \square , motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand (MIMVFRH)

3. 筋活動

運動の実行が伴う左手条件における左浅指屈筋と右手条件、鏡像MI条件における右浅指屈筋の%MVCに、それぞれ有意な差は認められなかった(表2)。

IV 考察

1. NIRS計測に影響する要因

脳活動に伴い消費された酸素を急速に補うために局所的に脳血流が増加し、酸素化ヘモグロビン、総ヘモグロビンが増加する。これらのうち酸素化ヘモグロビンが局所脳血流と関連が強い¹⁰⁾。そのため、本研究課題においても酸素化ヘモグロビンを解析の対象とした。

なお、NIRSで得られたデータは血圧、頭皮血流の変化の影響を含んでしまう可能性が指摘されている^{10, 11, 12)}。よって、実験1として課題動作遂行時におけるSBP, SBFの変化量を測定し、課題条件間での差異を確認した。その結果、4条件間のSBPおよびSBFには有

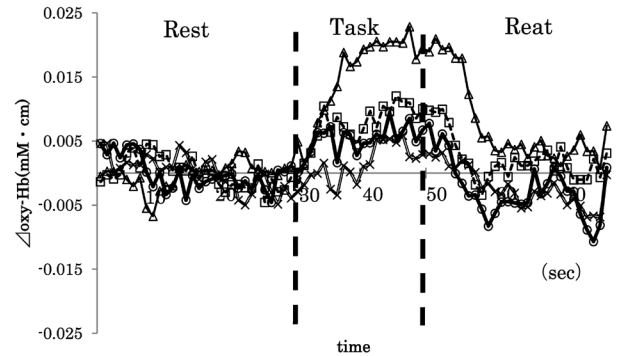


Figure 9. Time course changes of oxy-Hb during 4 tasks in M1
 \triangle , task performed by their left hand (LH); \times , motor imagery induced by observation of the task performed by their left hand (MIOLH); \circ , task performed by their right hand (RH); \square , motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand (MIMVFRH)

意差が認められなかった。よって本研究で得られた Δ oxy-Hbは、血圧および頭皮血流の変化の影響は少なく、異なる課題動作による脳血流変化を示していると考えられた。また、筋出力とM1の血流状態とが正の相関関係にあることが報告されているが¹⁶⁾、本実験では運動による筋活動量に有意な差が認められなかった。このことから、 Δ oxy-Hbは筋活動量の差異によるものでなく、異なる課題動作による変化を示していると考えられた。

2. 課題動作の特異性と Δ oxy-Hbとの関連

鏡像MI条件の運動要素には、右手による動作、鏡像による運動観察、MIが含まれる。これらを単独に再現できるよう設定したものが本研究の課題動作とした右手条件、動画観察MI条件である。鏡像MI条件の運動要素を単独に再現することで、鏡像を用いたMIの効果がどこに認められるか明らかにできると考えた。

1) MI方法の違いによる比較

Reissigら¹⁷⁾は鏡を使用した視覚的フィードバックによる非運動肢に得られる運動パフォーマンスの変化を検討し、activeやpassiveな運動観察によるフィードバックと鏡を使用したフィードバックに有意な差はなかったと報告した。本研究で用いた動画観察MI条件は、先行研究¹⁷⁾におけるpassiveな視覚的フィードバックにあたるが、彼らの報告とは異なり、他条件との間に有意差を認める結果が得られた。

一方でKanekoら¹⁸⁾はfMRIを使用して自身が運動を行った動画と他者が運動を行った動画を観察し

Table 2. Electromyogram activation during tasks.

| Task | %MVC |
|-------------------------------------------------------|----------------|
| LH (left flexor digitorum superficialis muscle) | 13.9 \pm 6.4 |
| RH (right flexor digitorum superficialis muscle) | 14.6 \pm 8.8 |
| MIMVFRH (right flexor digitorum superficialis muscle) | 14.7 \pm 9.2 |

Electromyogram activation was calculated as %MVC. There were no significant differences among tasks.

Values are expressed as mean \pm SD. N = 9.

MVC, maximum voluntary contraction; LH, task performed by their left hand; RH, task performed by their right hand; MIMVFRH, motor imagery induced by mirror visual feedback of the task performed by their right hand

SMA, 背側PM, M1領域と運動錯覚の関連を研究した。その結果, 自身が行った動画を観察した群のみに SMA, 背側PMの有意な脳活動の賦活を認め, 自身で運動した動画を観察した時のみに運動錯覚が引き起こされることを報告した。さらに, その運動錯覚は動画の始まり約2秒後から生じ, 動画の終わりまで生じることも報告している。本研究でも, 動画観察群では有意な Δ oxy-Hb の変化は認められず, 鏡像MI群においては, 3領域に有意な Δ oxy-Hb の変化が認められた。本研究は先行研究と類似した結果であり, 鏡像MI条件では, 鏡像観察にて運動錯覚が引き起こされた可能性が考えられた。また, Nojima¹⁹⁾ によれば自身の運動を観察することで運動錯覚が生じた結果, M1において興奮性の増加が認められたと報告している。本研究においても鏡像MI条件でM1領域の Δ oxy-Hb が有意に増加しており, このことはM1の興奮性の増大を反映した変化と考えられる。

MIは研究者の中でも様々な結論や議論がなされており, 未だ結論が出されていない分野であると思われる。本研究の結果も一つの知見として今後のMIの応用に貢献できることを期待したい。

2) 同側運動野における Δ oxy-Hb

Garry²⁰⁾ らは鏡に映った手の動きを見ることで同側のM1の興奮性を促進することを運動誘発電位の増大によって示し, Shinoura²¹⁾ らは術後患者においてもミラーセラピーによって同側M1の活性化が生じた事を示している。本研究では鏡像MI条件にて同側運動野の Δ oxy-Hb の増大が認められたことから先行研究を指示する結果であったと思われる。さらに, 守下²²⁾ は, 同側運動野の興奮性増大の背景には, 手指筋に運動指令を送る対側半球運動野の興奮性増大に伴う半球間抑制機構の活動によって, 同側運動野内の皮質内抑制回路の脱抑制が生じていることが推測されると報告している。すなわち, 片側の手指筋動作時に観察される同名筋支配の同側運動野の興奮性増大は, 対側運動野の興奮性の増大が脳梁を介して, 同側運動野の興奮性に影響を与えた結果である可能性を示している。さらにMorishita²³⁾ は, 単純運動よりも複雑運動においてM1の同側運動野の半球間抑制が顕著に引き起こされていることを示した。これらのことから本研究で右手条件, 鏡像MI条件において運動と同側の Δ oxy-Hb が安静時に比較し有意に増加した理由として, 半球間抑制による影響であると考えられた。しかし, 本研究では同側運動野の計測のみで対側運動野の確認が行えていないため, 皮質内抑制に関しては推測の域を

出ず, 今後両側の活動を記録し検証する必要がある。

本研究では手掌でのボール回しという難易度の高い動作であったため, 右M1のみならず右SMA, 右PMにおいても Δ oxy-Hb の有意な増加が認められたと考えられた。右PMと右M1において右手条件と鏡像MI条件の有意な Δ oxy-Hb の増加は左手条件として行った対側の運動には至らないが, 同側の運動でも脳活動の賦活が可能であることを示唆する結果となった。

3. 各領域での比較

右SMAにおいて, 鏡像MI条件は左手条件に比べ Δ oxy-Hb に有意差は認められなかったことから, 鏡像MI条件では対側運動と同等に脳活動があったことが示唆された。右PMでは, 右手条件と鏡像MI条件に有意差は認められなかったが, 左手条件は右手条件と比べ有意に高く, 左手条件と鏡像MI条件で有意差が認められなかった。このことは, 鏡像を用いたMIは単純な同側運動よりも脳活動を賦活することを示唆していると考えられる。Roland²⁴⁾ は, ポジトロン断層法を用いてMI中の局所脳血流量の変化について調べ, MI中でもSMAにおける血流量の増加を認めている。さらに, 単純な運動ではSMAは賦活されず, 複雑な運動(母指と他指との対立動作)でのみ賦活されたと報告した。また, 豊倉²⁵⁾ は手指の握り・開き動作を両手で互い違いに行う交互動作と同時に進行する同時動作で運動皮質の活動を fMRI にて解析し, SMAは単純な同時動作でも賦活されるが, 複雑な交互動作においてより賦活される傾向を報告した。これらの研究から, SMAは随意運動のプログラミングにおいて重要な役割を果たし, 単純な運動よりも複雑な運動で賦活されることを報告している。本研究の鏡像MI条件は, 右手動作, 運動観察とMIといった3つの複合した複雑動作としての右SMA領域の顕著な賦活が認められた可能性が考えられる。

PMは手や上肢の実際の把握, 操作運動に関与している²⁶⁾。また, 他者の手や上肢運動の観察時に賦活されるヒトミラーニューロンが存在する部位である²⁷⁾。さらに丹治²⁸⁾ は, PMが視覚誘導性動作, 運動依存性の視覚応答性などの外的な情報に基づいて行う運動課題により選択性の高い応答を示すと報告している。今回の研究では, 鏡像MI条件は動作観察MI条件に比べ有意に高い結果を示している。鏡像による運動観察と筋錯覚的MIに加え, 右手動作を行う複合動作により, 動画観察のみの単純なMIよりもPMを賦活した結果であると考えられた。

M1に関して虫明²⁹⁾ は, SMAやPMのような課題

依存性はみられず、運動の力や方向などのパラメーターとの関連が深く出力調節系としての役割が大きいとしている。また、運動は対側大脳半球支配が大きく占めるため対側運動である左手条件が他の3条件と比較して有意に高く、同側運動である右手条件と鏡像MI条件では有意差が認められなかったと考えられた。しかしながら、鏡像を用いた視覚フィードバックがM1の可塑的变化に関与するとの報告³⁰⁾もあり、詳細に検討していく必要がある。

まとめとして本研究は、MIと鏡像を用いたMIが単純に運動することに比べて差があるのか、NIRSを利用して運動関連領域における脳血流の相違により検討した。その結果得られた知見は、1) 鏡像MI条件では、右SMAの脳血流が動画観察MI条件および右手条件よりも有意に高いこと、2) 鏡像MI条件では、右PMおよび右M1の脳血流において、右手条件との間に有意な差は認めないことである。

4. 本研究の限界

本研究では、健常若年成人を対象として測定を行った。鏡像を用いたMIの対象となる患者は、非障害側の動作を鏡に映し出した像によって障害側に錯覚イメージを行うとともにその運動を試みるものである。脳卒中を有する場合などで本研究と異なる結果となる可能性も考えられる。また、本研究で用いた課題時間は20秒である。実際の治療介入においてはこれよりも長い時間で実施されることが多い。長時間実施した場合の変化を捉えてはいないため、治療介入に有効な時間の検証も必要と考えられる。

さらに、本研究の課題動作は、MIを行う条件や行わない条件、多重課題条件など多々の要素が含まれており、課題動作の理解が複雑であったと思われる。課題終了後に被験者にはMIの程度や錯覚の強さ、その感じ方を確認したが、主観的である。また、MIの正確な評価は難しく、明確にMIが行えたかどうかの評価出来ていないことも本研究の限界と考える。今後、MIを評価できる指標を取り入れることで更に臨床応用できるのではないかと考える。

文 献

- 1) 大杉紘徳, 大城昌平, 水池千尋, 金原一宏, 高山善尚, 飯尾晋太郎, 小島怜士: 運動イメージ方法の違いが脳活動に及ぼす影響 - 近赤外分光法による検討 -, 聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部紀要4: 11-18, 2008

- 2) Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraaldi P: Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery. *Eur J Neurosci* 12: 3059-3063, 2000
- 3) Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C, Agid Y, Bihan DL: Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex* 10: 1093-1104, 2000
- 4) Page SJ, Levine P, Leonard AC: Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 86: 399-402, 2005
- 5) 梁楠: 運動イメージのリハビリテーションへの応用. *OTジャーナル* 45: 688-695, 2011
- 6) Ramachandran VS, Altschuler EL: The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 132: 1693-1710, 2009
- 7) Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D: Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 263: 377-386, 1996
- 8) Guo F, X Qun, Salem A, Yao Y, Lou Jicheng, Huang Xiaolin: The neuronal correlates of mirror therapy: A functional magnetic resonance imaging study on mirror-induced visual illusions of ankle movements. *Brain Res* 1639: 186-193, 2016
- 9) 村井友樹, 児玉直樹, 竹内裕之, 川瀬康裕: 近赤外分光法 (NIRS) による立方体模写遂行時における脳血流量の測定. *DEIM Forum*, D11-6, 2012
- 10) Minati L, Kress IU, Visani E, Medford N, Critchley HD: Intra-and extra-cranial effects of transient blood pressure changes on brain near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements. *J Neurosci Methods* 197: 283-288, 2011
- 11) 灰田宗孝: 近赤外分光法の生理学的意味. 近赤外分光法による前頭前野計測 - 認知症の早期発見とリハビリテーション方法の評価. 志村孚城 (編). 東京, コロナ社, pp59-60, 2009
- 12) Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, Kitazawa S: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* 57: 991-1002, 2011

- 13) Miyai I, Yagura H, Oda I, Konishi I, Eda H, Suzuki T, Kubota K: Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol*. 52: 188-194, 2002
- 14) 内藤幾愛, 大西秀明, 古沢アドリアネ明美: 単純動作と複雑動作時における脳活動の比較 - 近赤外分光法 (NIRS) による検討 -. *理学療法* 35: 50-55, 2008
- 15) 栢森良二 (監訳): 筋電図のための解剖学ガイド - 四肢・体幹 - 第三版. 東京, 西村書店, pp52-53, 1997
- 16) 南部功夫, 大須理英子, 内藤栄一, 川人光男: 手指筋出力と運動野活動との関係 - NIRSとfMRIによる比較 -. *電子情報通信学会技術研究報告*: 25-30, 2005
- 17) Ridding P, Puri R, Garry MI, Summers JJ, Hinder MR: The influence of mirror-visual feedback on training-induced motor performance gains in the untrained hand. *PLoS One* 10: e0141828, 2015
- 18) Kaneko F, Caroline B, Nicolas L, Bruno N, Anne K, Patricia R: Brain regions associated to a kinesthetic illusion evoked by watching a video of one's own moving hand. *PLoS One* 10: e0131970, 2015
- 19) Nojima I, Koganemaru S, Kawamata T, Fukuyama H, Mima T: Action observation with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity. *Euro J Neurosci* 41:1614-1623, 2015
- 20) Garry M.I, Loftus A, Summers J.J: Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 163:118-122, 2005
- 21) Shinoura N, Suzuki Y, Watanabe Y, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Yagi K: Mirror therapy activates outside of cerebellum and ipsilateral M1. *Neuro Rehabilitation* 23:245-252, 2008
- 22) 守下卓也, 森崎一志, 二宮政人, 成田知弘, 船瀬広三: 手指の複雑動作課題が同側皮質運動野興奮性に及ぼす影響. *日本運動生理学雑誌* 17: 9-16, 2010
- 23) Morishita T, Uehara K, Funase K: change in interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *J Neurophysiol* 107: 3086-3094, 2012
- 24) Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43: 118-136, 1980
- 25) 豊倉穰, 室伊三男, 古宮泰三: 両手動作における感覚運動野と補足運動野の活性化に関する研究 - 機能的MRIによる分析 -. *リハビリテーション医学* 34: 677-685, 1997
- 26) Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H: A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur J Neurosci*. 11: 3276-3286, 1999
- 27) Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ: Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*. 13: 400-404, 2001
- 28) 丹治順: 脳と運動 - アクションを実行させる脳 -, 共立出版, 48-76, 2000.
- 29) 虫明元, 丹治順: 行動の発現と運動のプログラミング. *計測と制御* 33: 255-262, 1994
- 30) Nojima I, Mima T, Koganemaru S, Thabit MN, Fukuyama H, Kawamata T: Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *J Neurosci*. 32: 1293-1300, 2012

日本基礎理学療法学雑誌 投稿規定

改訂：2015（平成 27）年 12 月 22 日

1. 目的

日本基礎理学療学会の会誌として、理学療法に関する学術的情報公開の場を提供し、理学療法の基礎研究を通して理学療法学の発展に貢献することを目的とする。

2. 投稿記事の種類

原著、症例報告、短報、総説、その他編集委員会で掲載を承認されたものとする。投稿原稿は他紙に掲載予定がなく未発表の邦文とし、他紙への同時投稿は認めない。また、総説は編集委員会からの依頼原稿を原則とする。

3. 投稿者の資格

本誌への投稿記事は、理学療法学の発展に寄与する論文であれば会員に限らず受理する。

4. 本文の字数および図表の枚数

〔原著、症例報告〕

原則として文献を含め 12000 字以内とする（図表は含めない）。図表は 10 枚以内とする。

〔短報〕

原則として文献を含め 6000 字以内とする（図表は含めない）。図表は 4 枚以内とする。

〔総説〕

依頼時に規定する。

5. 執筆要項

- 1) 原稿は Windows 版の Microsoft word、またはテキストファイルを用いて A4 判の用紙に横書きで作成する。用紙には左端に通しで行番号を入れ、一段組み 12 ポイントの文字で、ダブルスペースにて 40 字×20 行（1 ページ当たり 800 字）で入力する。また、下部中央にはページ番号を挿入する。常用漢字、ひらがな、現代かなづかいを用い、文献、人名、薬品名、生物学名などは原語を用いる。
- 2) 英数文字や記号は半角とし、原則として特殊文字は使用しない。ただし、特殊文字で表記せざるをえないものについては、表記文字とその表記場所を記載したリスト（1 部）を添付し、提出する原稿にもその表記場所を朱字でマークする。
- 3) 数字は算用数字を用い、度量衡単位は国際単位系（SI 単位）を用いる（長さ：m、質量：kg、時間：s、温度：℃、周波数：Hz 等）。
- 4) 原著、症例報告、短報については原則として緒言（はじめに）、対象と方法（症例

報告)、結果(経過)、考察、文献等の小見出しをつけ、これらの順に構成・記載する。

- 5) 表紙には論文タイトル、著者氏名(著者の資格を示すもの、例えば PhD、PT など)、所属および投稿責任者(Corresponding author)の連絡先(住所、電話番号、FAX 番号、E-mail address)、専門領域(別紙 1: 論文の分野における、学術領域別及び理学療法領域別の専門領域をそれぞれ 1 つ以上)、投稿記事の種類、原稿の枚数、図表の枚数、5 つ以内のキーワードを記載する。
- 6) 英文で表題、著者名、所属、要旨(200 語前後)と 5 つ以内のキーワードを記載する。
- 7) 図表は本文とは分けて記載する。図表および図表説明は、すべて英語表記とする。記載順序は、文献の後に、図表説明、表、図の順とする。また、図表はそれぞれ各 1 枚に記載すること。
- 8) 図表の説明には、図表の番号、タイトルおよび簡潔な説明を含む。
- 9) 図の中の線(直線、曲線など)、文字、数字、記号などは、縮小印刷した場合にも判読可能な大きさとする。特に、写真に関しては縮小・拡大しても印刷に耐えうる程度の解像度を有すること。
- 10) 引用文献は必要最小限にとどめ、引用順に通し番号をつけ、本文の最後に「文献」として引用順に列挙する。番号は本文中の引用箇所の右肩上に右片カッコにしてつける(すべて半角文字を用いる)。著者は全て連記する。
- 11) 文献の記載方法は以下の例に従う。

(雑誌の場合)

- 1) Yoshimura A, Fujitsuka C, Kawakami K, Ozawa N, Ojala H, Fujitsuka N: Novel myosin isoform in nuclear chain fibers of rat muscle spindles produced in response to endurance swimming. J Appl Psychol 73:1925-1931, 1992
- 2) 曾我部正博, 成瀬恵治, 曾我浩之: 膜伸展によって活性化されるイオンチャンネル. 心臓 24: 333-343, 1992

(書籍の場合)

- 3) King A, Cavanaugh JM: Neurophysiologic basis of low back pain. In The Lumbar Spine. Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H (Ed.). Philadelphia, WB Saunders, pp 74-80, 1996
- 4) 熊沢孝朗: 痛みのメカニズム. 新医科学大系 7. 星猛(編). 東京, 中山書店, pp 153-167, 1995

6. 倫理

実験はヘルシンキ宣言に基づく倫理基準、あるいはわが国の医学系研究に関する倫理指針・動物実験関連法規を遵守して実施されなければならない。当該研究がこれらのガイド

ラインに従って実施されたことを投稿論文内に明記し、さらに所属機関の倫理委員会、あるいは実験動物委員会等が発行した承認書の承認番号を論文中に記載するものとする。

7. 利益相反

利益相反がある場合は、その旨原稿に明記すること。なお、利益相反に関しては、厚生労働省の指針を参照すること。

8. 投稿手続

Microsoft word で作成した投稿原稿（原稿ならびに図表）を、メールに添付し、編集委員会（jjptf-adm@umin.ac.jp）宛に送付する。なお、原稿受付年月日は原稿が編集委員会に到着した日とし、受理年月日は原稿の審査が終了し、掲載可能となった日とする。

9. 引用・転載の許諾について

他著作物からの図表の引用・転載については、著作権保護のため原出版社および原著者の許諾が必要である。引用・転載を行う場合は投稿者があらかじめ許諾を得て、その旨を図表説明に明記すること。

10. その他

- ・ 掲載された論文等の著作権は日本基礎理学療法学会に属する。
- ・ 採用された原稿の印刷校正は投稿者の責任において行い、初稿のみとする。
- ・ 掲載料はカラーページ（実費負担）を除き、すべて本学会の負担とする。

日本基礎理学療法学雑誌 編集委員会

〒060-8556

札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学 保健医療学部 理学療法学科

TEL : 011-611-2111

FAX : 011-611-2150

E-mail: jjptf-adm@umin.ac.jp

論文の分類

I. 学術領域別

I-1 解剖学

I-1-a 肉眼解剖

I-1-b 組織学

I-1-c 画像解剖

I-2 生理学

I-2-a 神経（認知科学含）

I-2-b 運動器（筋・骨格）

I-2-c 呼吸・循環

I-2-d 血液・免疫

I-2-e 体液・内分泌

I-2-f 加齢・性差

I-2-g 疼痛

I-3 運動学

I-4 公衆衛生・健康科学

I-5 生化学

I-6 分子生物学

I-7 福祉工学

I-8 再生医療

I-9 その他

II. 理学療法領域別

II-1 神経

II-2 運動器

II-3 内部障害

II-4 物理療法

II-5 予防

II-6 高齢者

II-7 小児

II-8 ガン

II-9 その他

編集委員会

編集委員長

山田 崇史

副編集委員長

岩本えりか

編集委員（アイウエオ順）

| | | | | |
|-------|-------|-------|------|-------|
| 縣 信秀 | 石田 和人 | 今北 英高 | 金井 章 | 菊池 真 |
| 肥田 朋子 | 坂本 淳哉 | 島田 裕之 | 白銀 暁 | 菅原 憲一 |
| 高橋 真 | 竹中 菜々 | 谷口 圭吾 | 玉木 彰 | 中 徹 |
| 中野 治郎 | 藤野 英己 | 李 相潤 | | |

日本基礎理学療法学雑誌

第19巻第2号

2016年8月3日 発行

編集
発行

日本基礎理学療法学雑誌 編集委員会

〒060-8556

札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学 保健医療学部 理学療法学科

TEL：011-611-2111 FAX：011-611-2150

E-mail：jjptf-adm@umin.ac.jp

印刷
製本

社会福祉法人 北海道リハビリー

〒061-1195

北海道北広島市西の里507番地1

TEL：011-375-2116 FAX：011-375-2115
