

原 著

健常者における C 反応の出現様式に関する研究

江川 慶長 白井 康正 青木 孝文 伊藤 博元
日本医科大学整形外科学教室

The Appearance Manner of C-response in Healthy Individuals

Yoshinaga Egawa, Yasumasa Shirai, Takafumi Aoki and Hiromoto Ito
Department of Orthopedic Surgery, Nippon Medical School

Abstract

The existence of long-latency responses following M and H waves in the complex muscular action potential elicited by stimulation of peripheral nerves was reported by Upton et al. This electrical potential, called the C-response, is applied to examinations in central nervous system diseases. However, the pathway and details on fundamental types of waveforms have not yet been clarified. The main purpose of this study is to classify the waveforms of the C-response, based on the analysis of waveforms. To investigate the type of C-responses, we developed a modified superimposing method. We also investigated the types in different age groups. Fifty-seven healthy individuals (30 males and 27 females) aged between 20 and 73 (average age: 43.1 years old) were enrolled as subjects. All subjects were instructed to oppose the thumb against the little finger of their dominant hands so that the abductor pollicis brevis was in voluntary isometric contraction; subsequently, electrical stimuli were repeatedly applied to the median nerve at the wrist. The stimuli had a strength of 110% of the threshold value of the M wave. The electrical potential was recorded with surface electrodes placed on the muscle belly of the abductor pollicis brevis. In each measurement, 200 waveforms were averaged. A Neuropack 8 (Nihon Kohden, Co., Ltd.) was used for recording and analysis of electromyograms. Measured negative peak latencies (ms) were divided by the subjects' heights (m) to obtaining the corrected latencies per unit height. The time axis of a waveform was also corrected with each height, and shifted so that the latency of the negative peak of the H wave was observed at the same position (modified superimposing method). Then, the position where the negative peak of the C-response appeared most frequently was examined.

We clarified that C-responses have three types. C-responses have two major negative peaks basically, C1 and C2 (the latency of C1 is shorter than that of C2) Type 1 has only C2 ; Type 2 has C1 and C2 ; Type 3 has both C1 and C2 but the latency of C2 is shorter than that of Type 2. Type 1 was observed in 37 cases (64.9%) Type 2 in 15 cases (26.3%) and Type 3 in 5 cases (8.8%) The incidence of each C-response type depended on the age of the subjects, Type 1 was observed frequently in young subjects, and Types 2 and 3 were observed more frequently as the age of the subjects increased (J Nippon Med Sch 2002; 69: 43-48)

Key words: C-response, long latency reflex, transcortical reflex

緒言

末梢神経刺激により誘発される複合筋活動電位には、直接的遠心性活動電位のM波(muscle wave), Ia群求心性線維を介した単シナプス性脊髄反射と考えられているH波(Hoffmann reflex)が知られていたが、さらにそれらに続く長潜時反応が存在することがUptonらにより報告された。Conradらはこの電位を、大脳皮質を經由して反射性に出現する電位(transcortical reflex)と提唱したことからC反応と呼ばれるようになったが、皮質反射説以外に脊髄反射説も唱えられ、いまだに出現経路は明らかではない。また、波形の潜時に対する考察はいまだ十分とは言えず、基本的な出現様式の詳細も不明である。

脊髄前角細胞から末梢の運動系路を評価するのにM波、H波は有力な検討項目であるが、運動系においては脳から脊髄に投射する経路の評価も今後の運動機能障害の病態把握には必須の項目になると考えられる。その意味においてC反応の基本的性質を十分に解明しておくことは重要なことと考えられるため、本研究では基本的性質が不明のままであったC反応を、加算平均法を応用した手法で波形の形状分析から明らかにすることを主目的とした。

研究対象および方法

(1) 対象

年齢が20~73歳(平均年齢43.1歳)の健常人57例(男30例,女27例)を対象とした。内訳は20歳代15例(男10例,女5例),30歳代10例(男7例,女3例),40歳代9例(男4例,女5例),50歳代9例(男3例,女6例),60歳以上14例(男6例,女8例)である。いずれも神経系や代謝系をはじめとする種々の疾患の既往のないことを、既往歴の聴取と検者自らの理学所見採取により確認した。全被検者には、本研究の目的と方法、意義について十分なインフォームドコンセントを行いC反応の測定を行った。

(2) 方法

被検者をシールドルーム内において安静背臥位とさせ、利き手の小指に対し母指に対立位をとらせて、短母指外転筋を軽度の随意等尺性収縮状態にし、正中神経を手関節部にて反復電気刺激した。刺激頻度2 Hz, 刺激持続時間0.2 msの矩形波を与え、刺激強度はM波閾値の110%の強度とした。電位は短母指外転筋の筋腹上と母指MP関節上に置いた皿状表面電極を関

電極と不関電極として双極導出した。波形の導出および記録には日本光電社製Neuropack 8を用いた。また波形は200回の加算平均を行い、C反応の陰性頂点潜時を測定した。波形の再現性を確認するため測定は各々2回行い、また4例においては時間的再現性を確認する目的で、日数をあけて測定した。潜時は伝導する神経の長さ依存するので、身長によって生じる潜時の個体差を軽減させるため実測値(ms)を身長(m)で除して、単位身長あたりの補正潜時を算出した。加算平均された波形も時間軸を身長補正と同じに補正短縮して、それをH波の陰性頂点の出現潜時を同一になるように時間軸をずらし、C反応の陰性頂点がどこに最も多く出現するのかを検討した。今回この方法を修正スーパーインポーズ法と称することにした(Fig. 1)。

C反応の陰性頂点潜時については、それが複数出現し、いくつかのパターンをとることが判明したので、それぞれの頂点潜時がパターン間で差があるか否かを検定するため、t検定による統計学的検討もあわせて行った。

結果

1. 修正スーパーインポーズ法によって得られたC反応の出現様式

修正スーパーインポーズ法によるC反応の出現様式は3つの様式に大別されることがわかった(Fig. 2)。第一の様式(Type 1)は、H波の直後には大きな変動がなく、H波のあと少し間において小型の陰性電位が1つ生ずるものである。第二の様式(Type 2)は、H波に近接して比較的大型の陰性電位が2個生ずるもので、第三の様式(Type 3)は比較的大型の電位がやはり2個生ずるが、1つめの電位が小型化し、2つめの電位の頂点潜時はType 2より早くなるものである。

2. C反応の各様式における潜時の比較

Type 1の陰性電位(C2とする)の平均補正潜時と標準偏差は 33.3 ± 2.1 ms/mであった。Type 2における早い電位(C1とする)の平均潜時は 27.2 ± 1.9 ms/m、遅い電位(C2とする)の潜時は 36.2 ± 2.7 ms/mであるのに対し、Type 3では 26.6 ± 1.7 ms/mと 34.6 ± 1.4 ms/mであった。これらの潜時はH波の出現潜時の影響をうけることが予想され、実際それぞれのH波潜時はType 1からType 2, Type 3の順に17.7 ms/m, 18.6 ms/m, 19.0 ms/mと徐々に延長した。

Original wave form of Case A

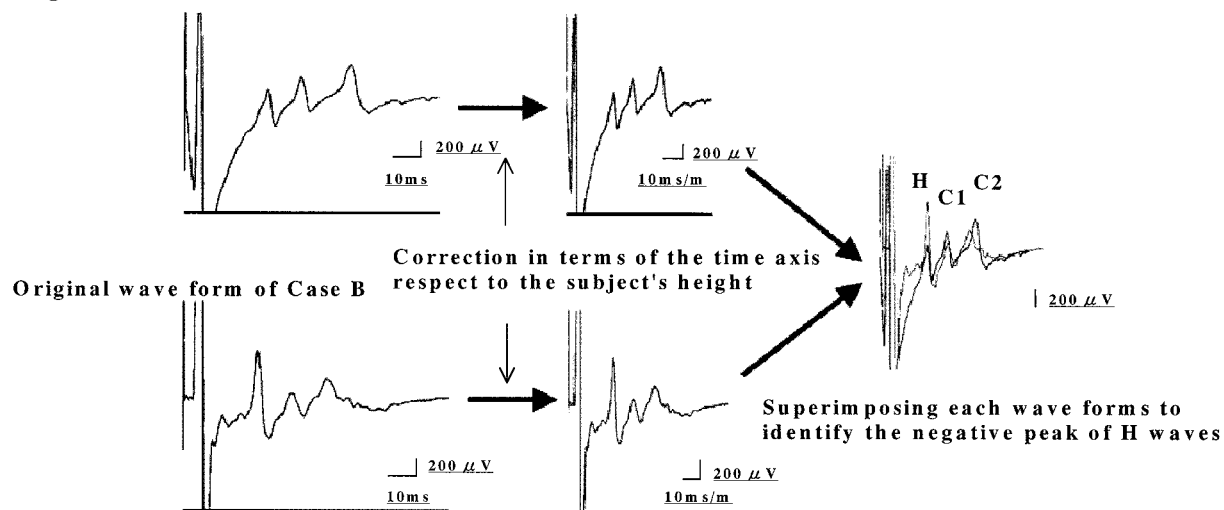


Fig. 1 Principle of the modified superimposing method.

Original waveforms after averaging are modified in terms of the time axis which was corrected with respect to the subject's height. Then, each waveform is superimposed so that the position of the latency of the negative peak of the H wave is identical, and the frequency of the negative peak of C-responses is investigated.

そこで H 波と C1, H 波と C2 との潜時差を求めると, Type 1 では H-C2 間隔が 15.6 ± 1.6 ms/m, Type 2 では H-C1 間隔が 8.6 ± 1.2 ms/m, H-C2 間隔が 17.5 ± 2.1 ms/m, Type 3 では H-C1 間隔が 7.6 ± 1.6 ms/m, H-C2 間隔が 15.6 ± 1.5 ms/m となった (Table 1).

t 検定により HC1 間隔および, HC2 間隔に各 Type 間で統計学的有意差があるかどうかを検討すると, HC1 間隔については Type 2 と Type 3 との間に有意差はなかった ($P = 0.18$). HC2 間隔については Type 1 と Type 2 との間に有意差を認め ($p < 0.005$), Type 2 と Type 3 との間には有意差は認められなかったものの, Type 2 の HC2 間隔は Type 3 のものよりも長い傾向にあった ($p = 0.07$). Type 1 と Type 3 との間に有意差はなかった ($p = 0.99$).

3. 各様式の出現頻度の比較

各様式の出現頻度は Type 1 が 37 例 (64.9%), Type 2 が 15 例 (26.3%), Type 3 が 5 例 (8.8%) であり, これを年齢別に検討すると, Type 1 は 20 歳代に最も多く認められ 87% を占めた. Type 2 は各年代間に認められた. Type 3 は 60 歳以上において出現する頻度が高くなることが明らかとなった (Fig. 3).

4. C 反応の再現性の比較

同一症例について時間を数カ月おいて再検査した例は 4 例であり, それぞれ一回目の検査所見と二回目の

検査所見とは C 反応の出現様式については同一であった (Table 2). しかし, 振幅については必ずしも一定ではなかった.

考 察

C 反応に関する研究は Upton¹ を初めとしていくつかの報告^{2,3} があるが, あまり多いものではない. Conrad⁴ らによってこれが transcortical reflex とされて以来, C 反応という名称よりも transcortical reflex の名称が多用されるようになったものの, 脊髄反射説も提唱されるようになって今日に至り, 下肢からの波形解析など⁵ の他, 中枢神経系疾患における出現様式⁶ についても検討されて出現経路の推定がなされてきた. しかし, これまでの報告では, 得られた波形の立ち上がり潜時を測定しても身長補正もしないままに実測値のみを検討項目としていた. また, H 波後の波形に中潜時 (medium latency), 長潜時 (long latency) の 2 つの波があることが判りながらも⁷, その潜時差等についての詳細な検討がなく, 一部には long loop reflex と称して一刺激毎の波形を数回重ね書きするだけの検討方法も報告⁸ されるなど混乱している. 一方, 同一起源と考えられている伸張反射 (stretch reflex) に関する研究は比較的多くなされてきたが, この電位の記録方法も, 個々の反応を数回重ね書きしただけのも

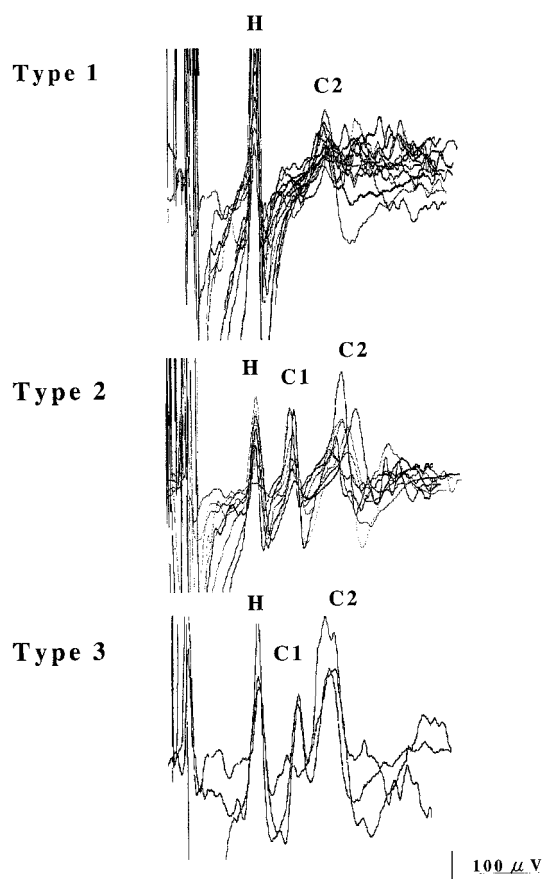


Fig. 2 Three types of C-responses obtained from the analysis.

C-responses analyzed by the modified superimposing method have three types. Type 1: No large fluctuation is observed immediately after the H wave, then a small negative potential is generated after some time. Type 2: Two relatively large negative potentials are generated shortly after the H wave. Type 3: Two relatively large negative potentials are generated shortly after the H wave, but the size of the first potential is smaller, and the peak latency of the second potential is shorter than those of Type 2.

のから, 数十回の加算平均を施したもので様々で⁹⁾, やはり統一的な見解がえられていない。

このように基本的性質が不明のままであったC反応の出現様式を明らかにすることを目的とし, 加算平均をしてえられた波形をさらに時間軸を身長補正して修正する, 修正スーパーインポーズ法を考案して検討した。これによれば, 身長の影響を排除するだけでなく, 重ね合せ像を作成するときH波を基準とするので, 末梢の伝導速度の加齢変化の影響を軽減し, 脊髄から上位の経路だけの事象に絞って検討が可能である。年齢による変化は脊髄から上位中枢にも及んでいるであろうが, それでも出現経路を検討する部位が物理的に短くなれば, 伝導速度の影響を軽減させることが可能と考えられる。

得られた結果からはC反応の出現様式は3つのタイプに分類され, それが年齢と関連することが明らかとなった。Type 1はH波出現のあとしばらくしてから小型のC反応(C2)が出現するもので, この様式が最も出現頻度が高く, また年齢が若い程出現しやすい。Type 2はH波のあと比較的大型のC反応が2つ出現する(C1, C2)のもので, H波との潜時差ではH-C2はH-C1のほぼ倍であった。出現率はType 1の1/2以下であり, Type 1と比して年齢は高齢化する傾向を認めた。Type 3もH波のあと大型のC反応が2つ出現する(C1, C2)のものであるが, C1はやや小型化し, 逆にC2は大きく潜時も早くなる傾向がある。t検定の結果から, Type 1とType 3のC2は同一潜時のものと考えられ, Type 2のC2はそれらよりもやや遅い潜時を有していると考えられるが, C1はType 3のC1と相違はないものと考えられた。なによりもType 3は60歳以上の高齢者に出現していた。

脊髄後根に届いた入力は, 主として後索・内側毛帯

Table 1 Latency and difference in the latency of H, C1 and C2 waves based on type.

Wave pattern	H	C1	C2	H-C1	H-C2
Type 1	17.7 ± 1.2	(-)	33.3 ± 2.1	(-)	15.6 ± 1.6
Type 2	18.6 ± 1.2	27.2 ± 1.9	36.2 ± 2.7	8.6 ± 1.2	17.5 ± 2.1
Type 3	19.0 ± 0.7	26.6 ± 1.7	34.6 ± 1.4	7.6 ± 1.6	15.6 ± 1.5

The latency of the H wave gradually extends. According to the Student's t-test, a significant difference in the latency of H-C2 was observed between Types 1 and 2. Though it was not statistically significant, there was also a large difference in that of H-C2 between Types 2 and 3
mean ± SD (ms/m)

*: p < 0.05

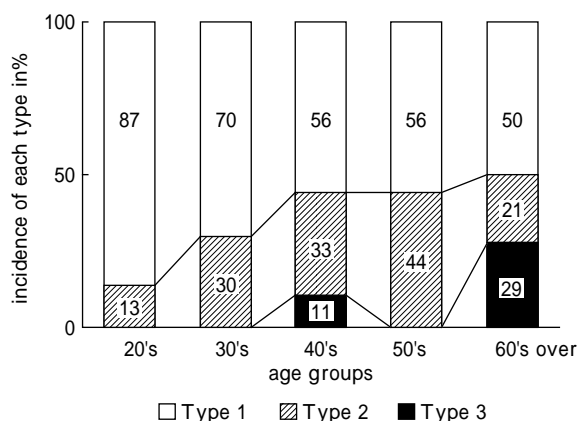


Fig. 3 Incidence of each type by age group. Type 1 is most frequently observed in young subjects; as age increases, the frequency of Type 2 and then Type 3 increases.

Table 2 Confirmation of the reproducibility of the latency of C-response.

Segment	Case	Type	1st.	2nd.	1st-2nd(ms/m)
H-C1	A	2	9.7	9.4	0.3
	B	1	15.9	15.9	0.0
H-C2	C	1	14.8	15.1	0.3
	D	1	15.4	16.1	0.7

1st-2nd : difference in the latency of H-C1(H-C2) between 1st. and 2nd. test.

Concerning the four subjects, tests were performed again after a 5-6 month interval. The differences of the first test and second test analyzed in terms of H-C1 and H-C2 were very small. Results revealed the same types of C-responses in the same subjects.

を經由して視床，大脳に至る系と，脊髓視床路を經由する系とに別れて上行する．このうち，後索・内側毛帯系が伝導速度の早い神経線維からなり，脊髓視床路系は遅い線維からなるとされる．後索・内側毛帯系はすぐに後索に入ってそのまま上行し，延髄で交叉してから内側毛帯を經由して視床に至るものと，脊髓灰白質でニューロンを乗り換えて同側の脊髓頸髄路，脊髓小脳路を上行するものに細分される．脊髓頸髄路は上位頸髄ないし下位延髄で反対側に交叉し，やがては後索系と統合されて視床に至る．一方脊髓視床路系は脊髓内で交叉して反対側の前外側に存在する脊髓視床路を上行して視床に至ると考えられている．この両者の決定的な違いはその伝導速度にあり，後索・内側毛帯

系が約 40~100 m/s の速さを持つ太い有髄神経線維からなるのに対し，脊髓視床路系は 10~40 m/s の速さの細い有髄神経線維からなる¹⁰．通常，C 反応の導出は M 波閾値をわずかに越える比較的弱い刺激で行うので，末梢から脊髓を上行するインパルスは閾値の低い，太い神経線維を伝導すると考えられる．従って脊髓視床路などの経路は介さない可能性が高い．後索・内側毛帯系は後索をそのまま上行するものと，脊髓頸髄路や脊髓小脳路を經由するものとにわかれるため，今回の検討で C 反応に C1・C2 とすべき 2 つの反応が記録されたのはこの経路の違いによるものと考えられる．

H 波との潜時差の H-C2 と H-C1 では H-C2 が H-C1 のほぼ倍という事実は，反射する部位がほぼ倍の距離の違いがあるということ，すなわち C1 が脊髓頸髄路や脊髓小脳路を經由して上位頸髄や下位延髄レベルで交叉する時に一部のインパルスが下行する経路に入って生ずるもの，C2 は後索をそのまま上行して視床から大脳に到達するレベルで折り返して生ずるものと，脊髓頸髄路や脊髓小脳路を經由して上行し，大脳レベルで反射するもののいずれかと推定することが可能である．また，Type 1 の C2 と Type 2 の C2 とは H-C2 において有意差が認められた．統計学的に Type 3 の H-C2 と Type 2 の H-C2 には有意差が得られなかったが，C2 の潜時は Type 1 と Type 3 がほぼ同等のものと考えられる．末梢からのインパルスは前述のように 3 つの経路を経て C1 および 2 つの C2 を出現させると推定される．Type 1 と type 2 の H-C2 の潜時差は約 2 ms でありほぼシナプス 1 個を介する程度であることは C2 に 2 種類あるとするこの仮説を支持すると考えられる．

年齢による出現様式の変化は必ずしも画一的なものではなく，基本的には Type 1 がどの年齢層でも一番優位の出現様式であった．しかし，タイプ別にみると Type 1 から Type 3 に変化するにつれて高齢化する傾向がある．おそらくこれは運動制御機構^{11,12}になんらかの変化が生じていることを示唆する所見と考えられる．Transcortical reflex の生理学的意義として，筋紡錘の緊張状態を制御するのに関連する電位という報告¹³もある．前述した 3 つの経路が年齢によってどのように賦活化されるのかは全く未知であるが，Type 2 よりも Type 3 での C2 の潜時は短縮した．同一部位で生ずる電位であるなら年齢を考慮するとむしろ延長するべきものである．従って，同一部位での電位というよりは，折り返しの部位がより末梢に変化してきていると考えるのが妥当であり，これも前述の仮説を支持する所見と思われる．stretch reflex を研究対象

とした学説からは、C反応のような応答が transcortical servo reflex を表わしていると考えられてきている¹⁴。年齢による変化についてはこれまでに報告されたことはないが、本研究で示されたC反応の出現様式と年齢との関係はC反応が運動制御に関連する電位であるとする仮説と矛盾するものではない¹⁵。

結 論

1. 健常者 57 例における C 反応の出現様式を波形の形状から検討するため、修正スーパーインポーズ法を考案して、さらに年齢別の出現様態についても検討した。

2. C 反応には 3 つの出現様式があることがわかった。また、C 反応には主要な 2 つの陰性頂点があり、潜時の早いものから C1, C2 とすると、Type 1 は C2 だけのもの、Type 2 は明瞭な C1, C2 が出現するもの、Type 3 も C1, C2 が出現するが C2 の潜時が早くなるものであった。出現率は Type 1 が 37 例 (64.9%)、Type 2 が 15 例 (26.3%)、Type 3 は 5 例 (8.8%) であった。

3. 年齢による出現様式の変化について検討すると、Type 1 は 20 歳代に最も多く認められその年代の 87% を占めた。Type 2 は各年代間で認められ、Type 3 は 60 歳以上において出現する頻度が高くなることが明らかとなった。

4. C1, C2 の出現経路としては C1 が上位頸髄ないし下位延髄を折り返すもの、C2 が視床より上位で折り返すもので、さらにその出現経路には 2 つのものがあると推察された。

文 献

1. Upton ARM, McComas AJ, Sica REP: Potentiation of 'late' responses evoked in muscles during effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 34: 699-711.

2. 石川雅人: 頸部脊髄症における C-response の検討. *J Nippon Med Sch* 1989; 56: 400-407.

3. 藤井信人, 白井康正, 武内俊次, 今野俊介, 栗山直之, 金 竜: 外傷性頸部症候群における C-response の検討. *関東整災外会誌* 1997; 28: 142-145.

4. Conrad B, Aschoff JC: Effects of voluntary isometric isotonic activity on late transcortical reflex components in normal subjects and hemiparetic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 107-116.

5. Christensena LO, Petersena H, Andersen JB: Evidence for transcortical reflex pathways in lower limb of man. *Prog in Neurobiol* 2000; 62(3): 251-272.

6. Tatton WG, Forner SD, Gerstein GL, Chambers WW, Liu CN: The effect of postcentral cortical lesions on motor responses to sudden upper limb displacements in monkeys. *Brain Res* 1975; 99(1): 108-113.

7. Ghez C, Shinoda Y: Spinal mechanism of the functional stretch reflex. *Exp Brain Res* 1978; 32: 55-68.

8. 廣瀬浩昭: 等尺性収縮度の変化における長潜時反射 (LLR) の検討. *理学療法学* 1995; 22(4): 160-164.

9. Balestra C, Duchateau J, Hainaut K: Effect of fatigue on the stretch reflex in a human muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 46-52.

10. Guiton AC, Hall JE: Text book of Medical Physiology. 9th edition. 1996; pp 595-607, WB Saunders, Philadelphia.

11. 木塚朝博: 運動の制御と評価における反射活動 長潜時反射を用いた運動評価の可能性. *バイオメカニズム学会誌* 1999; 23 no. 3: 166-171.

12. 中沢公孝, 矢野英雄, 佐藤広之, 藤崎 巖: バイオメカニズム学術講演会予稿集 1992; 13: 149-152.

13. Matthews PB: Evidence from the use of vibration that the human long-latency stretch reflex depends upon spindle secondary afferents. *J Physiol* 1984; 348: 383-415.

14. Marsden CD, Merton PA, Morton HB: Stretch reflex activity and servo action in a variety of human muscles. *J Physiol* 1976; 259: 531-560.

15. 松波謙一: 皮質経由の反射と随意運動. *神経の進歩* 1984; 28: 47-57.

(受付: 2001年4月27日)

(受理: 2001年7月6日)