

筋腹刺激を用いた連合性ペア刺激による脊髄運動ニューロン修飾の試み

中 川 剣 人^{*,**}

MODULATION OF SPINAL MOTONEURON BY PAIRED ASSOCIATIVE STIMULATION USING MUSCLE STIMULATION

Kento Nakagawa

Key words: motor point stimulation, paired associative stimulation, spinal cord, plasticity.

緒 言

脊髄損傷によって損傷下位の部位に麻痺などの運動機能障害が起きる。脊髄損傷からのニューロリハビリテーションを促進するため、さまざまな非侵襲的な脊髄神経機能修飾法が提案されている。このなかで、近年注目を集めているのが、連合性ペア刺激である。運動野への非侵襲的な磁気刺激と皮膚上からの末梢神経電気刺激を組み合わせた連合性ペア刺激は、2009年に Taylor et al. によって初めて発表された⁷⁾。これによると、健常者を対象に、適切なタイミング差で両刺激を繰り返すと、皮質-脊髄間の伝達効率が高まり、対象筋の随意出力が増加したことが報告されている。これは、運動野への磁気刺激による順行性パルスが脊髄運動ニューロンへ入力した直後に末梢電気刺激による脊髄運動ニューロンへの逆行性パルスが入ることで、ヘブ則によるタイミング依存的なシナプス伝達の可塑性が起こることを意味する。更に、同様の連合性ペア刺激を脊髄損傷者に適用させた Bunday et al. の報告²⁾ によると、運動野への磁気刺激と末梢神経刺激との刺激間隔が適切な場合

(磁気刺激による脊髄運動ニューロンへの入力が末梢電気刺激による脊髄運動ニューロンへの逆行性入力より 1~2 ミリ秒先行するとき)、脊髄運動ニューロンの興奮性、皮質-脊髄間の伝達効率、および随意出力が増大した他、麻痺肢の巧緻性も向上することが明らかになっている。

このように、連合性ペア刺激は脊髄損傷の機能回復に強力なツールとして期待されるものであるが、上記の先行研究で用いられている末梢神経刺激は、皮膚上から刺激できる神経に限られる。先行研究では刺激しやすい上腕神経などが用いられているが、その支配筋しか適用できないという問題点がある。この問題を解決するため、本研究では、末梢神経刺激に比べ、より多くの筋に応用可能である、筋腹への電気刺激を末梢神経刺激の代替として連合性ペア刺激に利用可能かどうかを検討することを目的とした。本研究では、介入対象筋としてヒラメ筋を選定した。その理由として、ヒラメ筋を対象とした筋腹電気刺激は、末梢神経刺激と同様に運動神経軸索を刺激し、運動ニューロンへの逆行性パルスを生み出す可能性が報告されていること¹¹⁾、ヒラメ筋の脊髄回路を修飾する

* トロントリハビリテーション研究所 Toronto Rehabilitation Institute-University Health Network, Toronto, Canada.
** 日本学術振興会海外特別研究員 Japan Society for the Promotion of Science, Overseas Research Fellow.

ことで、脊髄損傷患者の歩行機能の改善が見込まれること^{8,9)}、が挙げられる。また、ヒラメ筋と同様、立位・歩行に重要な大腿二頭筋などでは、末梢神経刺激が困難であるため、筋腹刺激を用いた介入が有効であると思われる。しかしながら、予備的に行った大腿二頭筋の筋腹刺激実験により連合性ペア刺激の刺激間隔計算⁶⁾に必要なF波が記録できなかったため、本研究の介入対象筋から除外した。

方 法

A. 被験者

10名の神経学的疾患のない成人健常者(27±3歳)を対象として実験を行った。実験に先立ち、すべての被験者から研究参加の同意を取得した。本研究計画は、University Health Networkの倫理委員会からの承認を得て実施した(承認番号: 18-5974)。

B. 筋電図

筋電図を左ヒラメ筋、腓腹筋、前脛骨筋、大腿直筋、大腿二頭筋から双極誘導にて記録した(Vitrode F-150S, 18×36 mm, Nihon Kohden, Japan)。電極間距離は1 cmとした。筋電図信号は、増幅器(MEB-6108 amplifier, Nihon Kohden)にて増幅させ、5~1000 Hzのフィルター処理を行い、A/D変換器(Powerlab, AD Instruments, Australia)を介して4000 Hzにてコンピュータに記録した。ただし、ヒラメ筋の筋電図は、刺激アーチファクトを最小にするため、1.5~1000 Hzのフィルター処理を行った。

C. 経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation; TMS)

介入対象であるヒラメ筋の一次運動野支配領域にTMSを行った。ヒラメ筋の一次運動野支配領域は、ヒラメ筋から最も大きな運動誘発電位(motor evoked potential; MEP)を得られる場所と定め、そこを刺激場所とした。刺激ナビゲーションシステム(Brainsight, Rogue Research, Canada)を用いて、実験中、刺激場所は一定にした。刺激強度は安静時閾値の120%とした。安静時閾値は、安静中のヒラメ筋において、50 μV以上のMEP振幅値が50%以上の確率で得られる最小の刺激強

度とした。

D. 電気刺激

筋腹への電気刺激は、ヒラメ筋を対象に定電流刺激装置(DS7AH, Digitimer, UK)を用いて、刺激時間1ミリ秒で行った。直径3.2 cmの円形刺激電極をヒラメ筋のmotor pointに貼付し、陽極とした。陰極はアキレス腱を挟んで対側ヒラメ筋に貼付した。motor pointは、刺激によるヒラメ筋の収縮が最も大きい箇所とした。刺激強度は、最大底屈トルクが得られる120%の強度(120%M-max)とした。底屈トルクは左足底をトルクセンサー(UDT-2012 T, UchidaDenshi, Japan)に固定して計測した。

E. 刺激間隔の計算

TMSと電気刺激の刺激間隔の決定のため、MEPの潜時および電気刺激によって誘発されるF波およびM波の潜時を求めた。MEP潜時は、120%安静時閾値の強さで10回TMSを行った際に得られるMEPの最も短い潜時とした。M波、F波についても同様に、120%M-maxにて10回刺激を行い、得られたM波、F波についてそれぞれ最も短い潜時をM波潜時、F波潜時と定義した。

MEPとM波、F波の潜時を用いて、以下の計算を行った⁶⁾。

[1] 筋から脊髄への逆行性伝導時間

$$= \frac{F \text{波潜時} - M \text{波潜時}}{2}$$

[2] 一次運動野から脊髄への伝導時間

$$= \text{MEP 潜時} - \frac{F \text{波潜時} + M \text{波潜時}}{2}$$

[1] - [2] が+2ミリ秒になるように調整した刺激間隔をreal条件、[1] - [2] が-15ミリ秒となる刺激間隔をsham条件とした。これは、運動ニューロンへの入力時間差が+2ミリ秒のときに最もシナプス結合の強化が促進し、-15ミリ秒ではその促進が起こらないという先行研究に基づき設定した¹⁾。

F. 連合性ペア刺激

連合性ペア刺激による介入中、被験者は椅子に座り、左足底をバンドにてフォースセンサーに固定された状態で安静を保持した。すべての被験者はreal条件、sham条件両方の介入を受けた。条

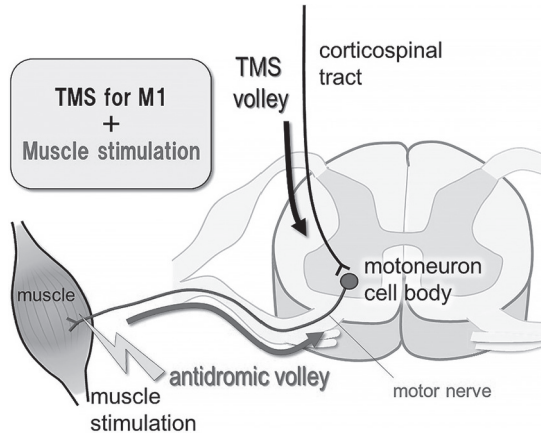


図1. 一次運動野磁気刺激と筋腹刺激による連合性ペア刺激

Fig.1. Paired associative stimulation using transcranial magnetic stimulation (TMS) for primary motor cortex (M1) and muscle stimulation.

In real condition, descending volleys elicited by TMS (black arrow) arrives at the spinal motoneuron 2 ms before arriving antidromic volley (gray arrow) elicited muscle stimulation. Meanwhile, antidromic volley arrives at the spinal motoneuron 15 ms before descending volley arrives.

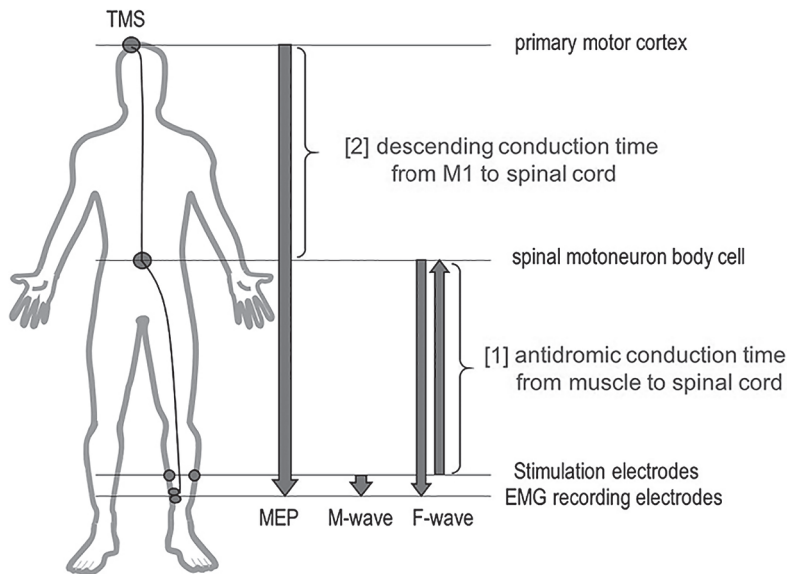


図2. 刺激間隔決定のための伝導時間計算

Fig.2. Calculations of conduction times for determining the inter-stimulus interval. Based on the latency of MEP, M-wave, and F-wave, [1]antidromic conduction time from muscle to spinal cord, and [2]descending conduction time from M1 to spinal cord were calculated.

件間は最低24時間以上の間隔を設けた。いずれの条件においても、200回の連合性ペア刺激を0.1 Hzにて行った¹⁰⁾。2条件の順番は、被験者ごとにランダムとした。

G. 評価

一次運動野への TMS によって得られる MEP の振幅値を、皮質から脊髄運動ニューロンへのシ

ナプス結合の強さを反映する指標として、連合性ペア刺激の評価に用いた。ヒラメ筋 MEP の安静時閾値の110%の強度で5回ずつ TMS を行った。刺激の順序は被験者ごとにランダムとした。一連の評価は、連合性ペア刺激による介入の前 (Pre)、直後 (Post-0)、10分後 (Post-10)、20分後 (Post-20)、30分後 (Post-30) に行った。

H. 統計

MEP 振幅値の統計処理として、二元配置分散分析 (条件[real, sham]) × (時間[直前, 直後, 10分後, 20分後, 30分後]) を実施した。多重比較には Holm 検定を用いた。統計処理の有意水準は 5 % とした。

結 果

図 3 にヒラメ筋 MEP の経時的变化の一例を示す。この被験者においては、real 条件で介入後に MEP 振幅値の増大を観察できた。

MEP 振幅値において二元配置分散分析を行った。その結果、条件の主効果 ($F = 8.44, P < 0.05$)、時間の主効果 ($F = 3.50, P < 0.05$)、相互作用 ($F = 3.64, P < 0.05$) が認められた。多重比較を行ったところ、real 条件において、介入後のいずれの時点も介入前より有意に MEP 振幅値が増大した ($P < 0.05$)。また、10分後、30分後の時点において、sham 条件よりも real 条件の MEP 振幅値が有意に高かった ($P < 0.05$) (図 4)。

考 察

本研究は、筋腹刺激と運動野への TMS の連合性ペア刺激が皮質-脊髄間のシナプス伝達効率に

及ぼす影響について検討した。その結果、脊髄運動ニューロンへの下行性パルスが入る 2 ミリ秒後に筋腹刺激による逆行性パルスが脊髄運動ニューロンに接続する real 条件において、連合性ペア刺激による介入後、安静時の MEP 振幅値が有意に高まり、それは少なくとも 30 分間持続した。この上昇した MEP 振幅値は、sham 条件よりも大きかった。一方、脊髄運動ニューロンへの入力順序を逆にし、更に時間差を大きくした sham 条件では、MEP 振幅値に有意な変化がみられなかった。以上のことは、末梢神経刺激を利用した連合性ペア刺激の報告^{2,7)}と同様の傾向であり、対象筋への筋腹刺激を末梢神経刺激の代替として利用することが皮質-脊髄間のシナプス伝達効率の可塑的变化に有効であることが示唆された。

本研究の結果は、臨床的に広く用いられている筋への機能的電気刺激 (functional electrical stimulation; FES) 治療のメカニズムを説明しうる。FES は、麻痺患者の麻痺肢に行うことで、その運動機能の促進、脊髄反射興奮性の促進が起こることが報告されている³⁻⁵⁾。しかも、電気刺激単体だけでなく、随意的な運動指令を組み合わせることで、その効果は促進される。随意筋収縮と FES を同時に行うことによるリハビリテーション効果のメカニズムとして考えられることとして、連合性ペア刺激と同じく、脊髄運動ニューロンのヘブ則による可塑的变化によるものと考えられる。つまり、随意筋収縮による下行性パルスと FES による逆行性パルスが脊髄運動ニューロンに適切な時間差で連続的に入力されることで、皮質-脊髄間のシナプス結合が強化され、結果的に運動機能が高まることが予想される。末梢神経刺激を用いた連合性ペア刺激時に、随意筋収縮を組み合わせると、その効果が高まる¹⁾こともこの考えを支持するものである。

本研究ではヒラメ筋を対象としたが、筋腹刺激は末梢神経刺激よりも多くの筋に適応可能であると考えられる。本研究の予備的検討段階では、末梢神経刺激が困難な大腿二頭筋への介入を試みたが、大腿二頭筋への筋腹刺激では刺激間隔計算に必要な F 波が記録できなかったため、大腿二頭筋への介入を断念した。今後、刺激アーチファク

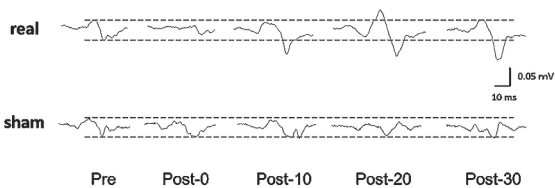


図 3. ヒラメ筋 MEP 変化の 1 名の代表例

Fig.3. Representative examples of modulation of soleus MEP.

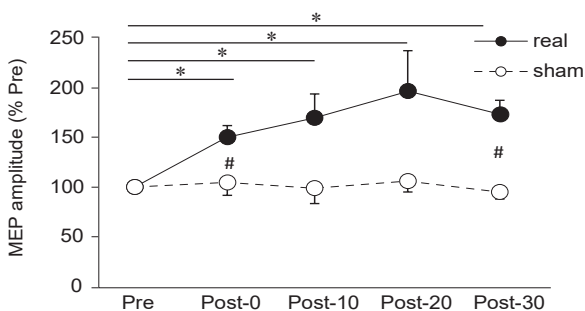


図 4. ヒラメ筋 MEP 振幅値変化

Fig.4. Modulation of soleus MEP amplitudes.

Data are expressed as the mean ± SE. *Significant difference from Pre value. #Significant difference between conditions.

トの除去技術の改良により、あらゆる筋にて F 波を記録でき、筋腹刺激を用いた連合性ペア刺激が可能になると思われる。

総 括

筋腹刺激と運動野への磁気刺激を用いた連合性ペア刺激は、刺激間隔依存的に皮質-脊髄間のシナプス伝達効率を高める可能性が示唆された。

謝 辞

本研究の実施に対して助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Bunday KL, et al. (2018): Potentiating paired corticospinal-motoneuronal plasticity after spinal cord injury. *Brain Stimul*, **11** (5), 1083-1092.
- 2) Bunday KL, et al. (2012): Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission. *Curr Biol*, **22** (24); 2355-2361.
- 3) Kawashima N, et al. (2013): Effect of intensive functional electrical stimulation therapy on upper-limb motor recovery after stroke: case study of a patient with chronic stroke. *Physiother Can*, **65** (1), 20-28.
- 4) Masani K, et al. (2011): Functional electrical stimulation: applications in rehabilitation and neurorehabilitation. In: Kramme R, et al., eds, *Springer Handbook of Medical Technology*, Springer, New York, 877-896.
- 5) Popovic MR et al. (2016): Functional electrical stimulation therapy: recovery of function following spinal cord injury and stroke. In: Rymer Z, et al., eds, *Neurorehabilitation Technology*, Springer, New York, 513-532.
- 6) Shulga A, et al. (2015): The use of F-response in defining interstimulus intervals appropriate for LTP-like plasticity induction in lower limb spinal paired associative stimulation. *J Neurosci Methods*, **242**, 112-117.
- 7) Taylor JL, et al. (2009): Voluntary motor output is altered by spike-timing-dependent changes in the human corticospinal pathway. *J Neurosci*, **29**, 11708-11716.
- 8) Thompson AK, et al. (2013): Operant conditioning of a spinal reflex can improve locomotion after spinal cord injury in humans. *J Neurosci*, **33** (6): 2365-2375.
- 9) Thompson AK, et al. (2019): H-reflex conditioning during locomotion in people with spinal cord injury. *J Physiol*, [Epub ahead of print]
- 10) Urbin MA, et al. (2017): Spike-timing-dependent plasticity in lower-limb motoneurons after human spinal cord injury. *J Neurophysiol*, **118** (4), 2171-2180.
- 11) Yamashita T, et al. (2016): Motor point stimulation as a tool to modify spinal neural circuits? Annual Meeting of Neuroscience, 250, 210.