

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：33916

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23298

研究課題名（和文）機能的電気刺激を用いた歩行が皮質内興奮性に与える影響

研究課題名（英文）Effects of gait using functional electrical stimulation on the cortical excitability

研究代表者

湯浅 明子 (Yuasa, Akiko)

藤田医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30878468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではまず、実験1にて皮質内興奮性の評価手法を確立するため、健康成人を対象に経頭蓋磁気刺激（TMS）を用いて一次運動野の神経活動の空間的広がり、即ち体部位再現地図を検証する研究を行った。当初は歩行介入による下肢筋を対象とすることを計画していたが、感染対策の都合や機器に問題があり対象肢を上肢に変更した。次に、実験2で健康成人にて上肢の末梢神経に電気刺激を与えた際の一次運動野の興奮性変化を検証した。正中および尺骨神経への電気刺激あり、なしの二条件における体部位再現地図を評価した結果、正中神経刺激時のみ電気刺激あり条件の方がなし条件に比べて応答範囲は小さくなることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでにTMSマッピングを用いた体部位再現領域の検証は国内外で広く検証されているが、実験1のシステムティックなアプローチにより、筋の組み合わせと至適強度の選定という詳細な検証を行ったものは我々の知る限り例はない。今回の検証結果は今後のTMSマッピング研究に応用可能であり、意義があると言える。実験2では当初の予定と異なる形となったが、電気刺激が運動出力の中枢である一次運動野に与える効果について精緻な検証を行った。TMSマッピング手法と組み合わせた新しい検証により、電気刺激の効果のメカニズムまで踏み込むことができ、今まで十分に明らかとなっていなかった中枢神経系への変調を捉えることが可能となった。

研究成果の概要（英文）：First, in the Experiment 1, the systematic investigation of cortical motor representation was conducted to establish the measurement of excitability of the corticospinal tract using transcranial magnetic stimulation in healthy participants. Our original research plan was to target the lower-limb muscles during walking, but due to some critical technical issues such as prevention of infection, we changed the plan to target the muscles of the upper limb. Next, in the Experiment 2, the effects of peripheral nerve electrical stimulation of medial nerve and ulnar nerve on the excitability of the motor cortex were investigated in healthy adults. As a result, the peripheral stimulation resulted in the decrease in the motor map area of the hand muscles, but it was only observed in the medial nerve stimulation.

研究分野：リハビリテーション関連分野

キーワード：経頭蓋磁気刺激 電気刺激 一次運動野 皮質脊髄路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

目的動作に併せて末梢の神経や筋を電気刺激することで運動機能向上を図る機能的電気刺激は、脳卒中や脊髄損傷後の運動機能回復とそれに伴う神経機能回復を促進すると報告されており、ニューロリハビリテーションの一手法として注目されている。しかし、電気刺激が脳内の情報を統合し最終的な運動出力の指令を担う一次運動野にどのような変調をもたらすのかは未だ十分に明らかとなっていない。この検証は、電気刺激による脳機能再構築が運動機能回復を促進する裏付けとなる。さらに神経可塑性を導く適切な刺激強度の決定に貢献し、臨床応用に重要な示唆を与えうる。

2. 研究の目的

機能的電気刺激を使用した歩行が一次運動野の興奮性に与える影響を、非侵襲的神経学的手法を用いて明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では当初、上記目的達成のために、歩行時の電気刺激による一次運動野の変調を検証することを予定していた。しかし Covid-19 感染対策、機器や技術面等の問題により、上肢を対象とした介入に変更した。まず、技術面の問題解決ならびに評価手法を確立するため、実験1では上肢の複数筋を対象に一次運動野の神経活動の空間的広がりを検証した。次に、実験2では末梢神経への電気刺激が一次運動野の興奮性に与える影響を検証した。いずれの研究においても、ヘルシンキ宣言に沿って計画・実施した。また、本研究の実施および結果の公表に関し、藤田医科大学医学研究倫理審査委員会の承認を得た。本研究参加者には、事前に研究の目的、方法、参加の自由(拒否しても不利益とならないこと)、個人情報保護のための手立てなどを文書と口頭で説明を行い、本人から書面にて同意を得た。

(1) 実験1

経頭蓋磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation: TMS)を用いた一次運動野の体部位再現領域を定量化するマッピング手法は、脳卒中や脊髄損傷後の運動機能や使用頻度の変化に伴う神経可塑性を捉える指標として用いられている。複数筋を同時にマッピングできれば、計測時間の短縮により、時間経過と共に減衰する可塑的変化の正確な把握などより詳細な評価が可能となる。しかし、先行研究では複数筋同時に計測したものは極めて少なく、かつ刺激は機械最大出力強度を用いたのみであった[1,2]。したがって、どの筋の組み合わせであれば同時に評価が可能なのか、またその時の最適な刺激強度は不明である。そこで本研究は、上肢7筋から同時にマッピング計測を行い、1) 描出される応答範囲が一定基準に入る筋の組み合わせ、および2) その際の適切なTMS刺激強度を検証することを目的とした。

対象は健康成人15名(女性1名、平均年齢 29.3 ± 5.1 歳)とした。姿勢は安静椅子座位で、対象筋は右側第一背側骨間筋(FDI)、小指外転筋、橈側手根屈筋、長橈側手根伸筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、三角筋とし、各筋腹に表面電極を貼付した。まず、FDIに対する最適刺激部位を探索し、同部位への刺激によって得られる運動誘発電位(Motor evoked potential: MEP)の振幅値を基に安静時閾値(Resting motor threshold: RMT)を計測した。次に、機器最大出力値の40、55、70、85、100%の刺激強度を使用し、頭頂(Cz)から5cm左側を中心に 16×16 cmの範囲で様々な部位をランダムに刺激した際に各筋から導出されるMEPを記録した[3]。解析は、オフラインにて刺激強度ごとに各筋からのMEP振幅値が0.1mVを超える応答範囲を算出し、各筋の応答範囲最大値の25~75%範囲(応答範囲基準範囲)を描出するTMS刺激強度を同定した。TMS刺激強度はFDIのRMTを基準として算出した。

(2) 実験2

これまででも電気刺激が中枢神経系に変調を与えることは既に多く報告されているが、一次運動野の興奮性の空間的広がり、すなわち体部位再現領域にどのような変調をもたらすかは十分に明らかとなっていない。また、電気刺激を与える末梢の神経によって中枢神経系への反応に違いが生じるかは不明である。そこで実験2では実験1の手法を基に、異なる二つの末梢神経への電気刺激をTMSに先行して与えることで一次運動野の興奮性(応答範囲)に及ぼす影響を検証することを目的とした。

対象は健康成人16名(女性3名、平均年齢 32.6 ± 4.6 歳)とした。姿勢は安静椅子座位で、対象筋は右FDIと短母指外転筋とし、各筋腹に表面電極を貼付した。電気刺激は、右の正中神経および尺骨神経に、それぞれ感覚閾値の2倍の強度で刺激した。まず、FDIのhot spotを電気刺激あり10発、なし10発の合計20発TMSで刺激した。次に、対象筋の反対側一次運動野を中心にランダムな場所に電気刺激あり60発、なし60発の合計120発をTMSで刺激し、マッピング

を行った。これらを二つの末梢神経への電気刺激条件ごとに1セットずつ合計2セット行った。セットの順番は被験者間でランダムな順序とした。

解析は、まず hot spot 一点を刺激した際に各筋から導出された MEP の平均振幅値を算出した。そして電気刺激あり条件の振幅値をなし条件の値で除して抑制割合を算出した。次に実験1の手法と同様に、TMS マッピングで得られた MEP から各筋の応答範囲を電気刺激あり、なしの各条件で算出した。これらの解析は正中神経および尺骨神経の条件別で行った。統計はまず、各末梢神経条件で各筋における抑制割合を、1 標本 t 検定を用いて比較した。次に、電気刺激ありなしと筋による応答範囲への影響を、混合効果モデルを用いて比較した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

実験 1

得られた体部位再現地図の代表一例の結果を図1に示す。刺激強度が大きいほど、かつ遠位筋ほど応答範囲が大きくなった。全被験者から、前腕以遠の4筋から応答範囲基準範囲内のマッピングが比較的低い TMS 刺激強度で可能であった。特に、刺激強度 120~140%RMT を使用した場合、最も多くの被験者から応答範囲基準範囲内のマップが描出された。一方で、同刺激強度では、多くの被験者で上腕二頭筋より近位の筋群から MEP を導出することが難しく、応答範囲の描出は困難であった。刺激強度を 180~220%RMT まで増強した場合、近位筋群でも応答範囲基準範囲のマップ描出が可能な被験者はいたものの、その数は1~4名と少なかった。以上から、体部位再現領域は、近位部と遠位部に分け、異なる刺激強度の設定にすることで複数筋同時に計測可能であることが示された。

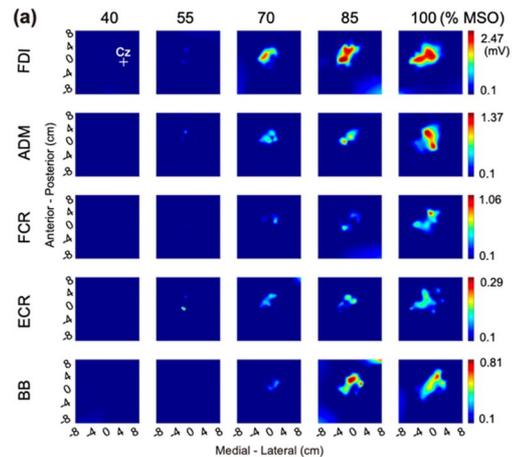


図1. 体部位再現地図(代表一例) 各筋(縦)、各刺激強度(横)ごとに示す。赤色は MEP 振幅値が大きく、青色は小さいことを示す。

実験 2

TMS で hotspot 1 箇所への刺激から算出される抑制割合は正中神経刺激時の FDI のみで有意に大きい値(電気刺激ありで強い抑制)を示し、APB では電気刺激による興奮性の変化を認めなかった。尺骨神経刺激ではいずれの筋も抑制は認められなかった。一方、応答範囲は正中神経を電気刺激した際に FDI と APB のどちらの筋においても有意に縮小を認めた。しかし、尺骨神経を電気刺激した際には両筋で応答範囲の変化は見られなかった(図2)。

先行研究同様、TMS に先行して末梢神経に電気刺激を与えると、皮質脊髄路の興奮性が減弱することが確認された[4]。しかし抑制の程度は、刺激する神経と筋の組み合わせにより異なることが示された。さらに応答範囲、すなわち体部位再現領域は末梢からの電気的な求心性入力により縮小が生じるものの、その程度は刺激する末梢神経により異なることが示唆された。FDI、APB どちらの筋も正中神経への電気刺激でのみ応答範囲に変化が生じたことから、電気刺激による中枢神経系の変調は、対象筋の神経支配よりも、むしろ対象筋と電気刺激をする末梢神経の解剖学的な位置関係が影響するものと推察される。また、APB では1箇所への刺激では電気刺激の影響が見られなかったが、マッピングによる皮質全体の検証では電気刺激あり条件での応答範囲の縮小を認めた。このことから、電気刺激による末梢からの求心性感覚入力は一次運動野全体の興奮性に影響することが示唆された。電気刺激による皮質の興奮性の減弱は、体性感覚野を経由する運動感覚統合を反映すると言われている[5]。したがって、感覚運動統合の結果はある一定の範囲で観察されるものと推察される。

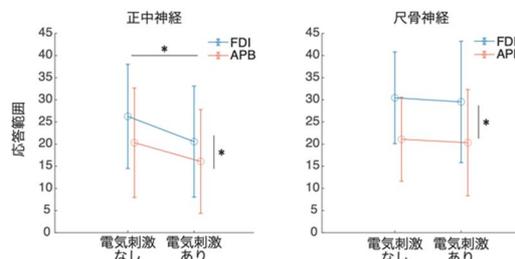


図2. 電気刺激条件による応答範囲の違い 被験者間平均値と誤差範囲は標準偏差を示す。

* $p < 0.05$

(2) 研究成果の国内外の位置付けとインパクト

これまでに TMS マッピングを用いた体部位再現領域の検証は国内外で広く検証されているが、実験 1 のシステムティックなアプローチにより、筋の組み合わせと至適強度の選定という詳細な検証を行ったものは我々の知る限り例はない。今回の検証結果は今後の TMS マッピング研究に応用可能であり、意義があると言える。

実験 2 では当初の予定と異なる形となったが、電気刺激が運動出力の中枢である一次運動野に与える効果について精緻な検証を行った。TMS マッピング手法と組み合わせた新しい検証により、電気刺激の効果のメカニズムまで踏み込むことができ、今まで十分に明らかとなっていなかった中枢神経系への変調を捉えることが可能となった。

(3) 今後の展望

今回の研究ではいずれの実験も対象者は安静状態での検証であった。したがって今後は運動中および運動後の中枢神経系の変調を調べる必要がある。それにより、電気刺激がヒトの運動とその制御機構に与える影響の解明に迫ることが可能となる。また、脳卒中や脊髄損傷など中枢神経疾患患者を対象とした計測を行うことで、中枢神経系に損傷がある際の病態理解や、回復機序の解明につながる。今回確立した手法を基に、検証を進めていく予定である。

< 引用文献 >

1. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials* (1992) 85:9–16. doi: 10.1016/0168-5597(92)90095-S
2. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* (1992) 85:1–8. doi: 10.1016/0168-5597(92)90094-R
3. Van De Ruit M, Perenboom MJL, Grey MJ. TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimul* (2015) 8:231–239. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.020
4. Turco C V., El-Sayes J, Savoie MJ, Fassett HJ, Locke MB, Nelson AJ. Short- and long-latency afferent inhibition; uses, mechanisms and influencing factors. *Brain Stimul* (2018) 11:59–74. doi: 10.1016/j.brs.2017.09.009
5. Tamburin S, Fiaschi A, Andreoli A, Marani S, Zanette G. Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: the effect of the size of the receptive field. *Exp brain Res* (2005) 167:362–369. doi: 10.1007/s00221-005-0041-y

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuasa Akiko, Uehara Shintaro, Sawada Yusuke, Otaka Yohei	4. 巻 10
2. 論文標題 Systematic determination of muscle groups and optimal stimulation intensity for simultaneous <scp>TMS</scp> mapping of multiple muscles in the upper limb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 湯浅 明子
2. 発表標題 TMSマッピングによる皮質脊髄路興奮性の上肢複数筋同時評価
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------