

脳刺激と末梢刺激のニューロモデュレーション： 高齢者の脊髄機能と関節運動による検討

新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科
講師 平林 怜

(共同研究者)

新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科 教授 大西 秀明
新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科 教授 江玉 睦明

はじめに

上位運動ニューロン障害患者⁽¹⁻³⁾、高齢者⁽⁴⁻⁹⁾、では拮抗筋同士の過剰な同時活性を引き起こし、円滑な関節運動を阻害する一要因であり運動パフォーマンスを低下させる。過剰な同時活性を下肢で引き起こすと、歩行機能の低下や転倒リスクの増加が報告されている^(10, 11)。また、高い運動パフォーマンスを求められる関節運動時は、過剰な同時活性によって、円滑な関節運動の阻害、主動筋の易疲労が挙げられる⁽¹²⁾。この過剰な同時活性となるメカニズムとして、脊髄相反性抑制 (RI) の機能低下が挙げられる⁽¹⁻³⁾。

RIは円滑な関節運動や歩行を行うための重要な機能であり、3つの抑制経路が関与している。これらの抑制のメカニズムは、主動筋の求心性Ia線維からIa抑制性介在ニューロンを介して拮抗筋の脊髄前角細胞に直接シナプス結合することで、拮抗筋を抑制する2シナプス性Ia相反抑制 (Ia相反抑制) がある^(13, 14)。加えて、主動筋の求心性Ia線維から一次求心性脱分極 (PAD) 介在ニューロンを介して拮抗筋の求心性Ia線維の終末に結合し、シナプス前抑制として作用する短潜時抑制 (D1抑制) と長潜時抑制 (D2抑制) がある⁽¹³⁾。これらの抑制経路を介して、RIは拮抗筋の過剰な筋収縮を抑制し、協調運動を可能にする (Blackwell & Cole, 1994; Morita et al., 2000; Nagai et al., 2011)。

近年、過剰な同時活性を抑制し協調運動や歩行の機能を向上させるために、RIを増強させる研究が多く報告され注目されている⁽¹⁵⁻²³⁾ (hirabayashi論文追加)。特にRIの増強には、脳刺激よりも末梢刺激のPatterned electrical stimulation (PES)^(15, 17, 21, 23, 24) や反復他動運動 (RPM) (hirabayashi論文追加) の方が効果的なafter effectsを示している。画期的な報告は^(21, 23)、脳刺激と末梢刺激を併用させることで、after effectsに相乗効果を示した。この時の脳刺激は、transcranial direct current stimulation (tDCS)⁽²¹⁾、intermittent theta burst transcranial magnetic stimulation (iTBS)⁽²³⁾ を用いて一次運動野 (M1) を活性化させる。しかし、脳刺激単独の手法において、tDCSでは介入中のIa相反抑制のみの増強しか観察されず、after effectsは観察されなかった^(16, 18, 21)。また、局所的に活性が可能なiTBSでは、介入直後のみD1抑制が増強されたが、介入中や介入後のIa相反抑制とD1抑

制の持続的な after effects は認めなかった⁽²³⁾。tDCS や iTBS の単独による M1 の活性は、効果的な after effect は認められなかった。

我々は、RI の増強に期待できる脳領域である補足運動野 (SMA) に着目した。SMA は、単純な運動行動と複雑な運動行動の両方の計画に大きく関与しており、行動の順序付け、学習、運動の実行制御に関与している⁽²⁵⁻²⁸⁾。陽極 tDCS や TMS による SMA の活性は、歩行機能、バランス機能、巧緻動作の機能を向上させると報告されている⁽²⁹⁻³¹⁾。また、皮質網様体投射の起始が豊富にある SMA は、皮質網様体投射を介して網様体脊髄路からの下降性入力が増加することが明らかとしている^(32, 33)。網様体脊髄路は、脊髄灰白質に神経終末が多く存在し、この領域の介在細胞に投射することが報告されている⁽³⁴⁾。網様体脊髄路の活性は、筋緊張を抑制する働きや歩行機能な運動制御に関与し^(35, 36)、RI 増強時と同様の効果が報告されていることから、RI の変調に寄与するのではないかと考えた。

そこで、本研究の目的は、SMA に対する anodal-tDCS によって RI を増強させるか検証することとした。

本研究の仮説は、SMA に対する anodal-tDCS により、網様体脊髄路から RI の抑制性介在ニューロンを活性化させ、RI (Ia 相反抑制と D1 抑制ともに) が増強すると仮定した。

結 果

CTI 2 ms (Ia 相反抑制) と 20 ms (D1 抑制) における計測時間の H 反射振幅値の変化を Pre と比較した (図 1)。

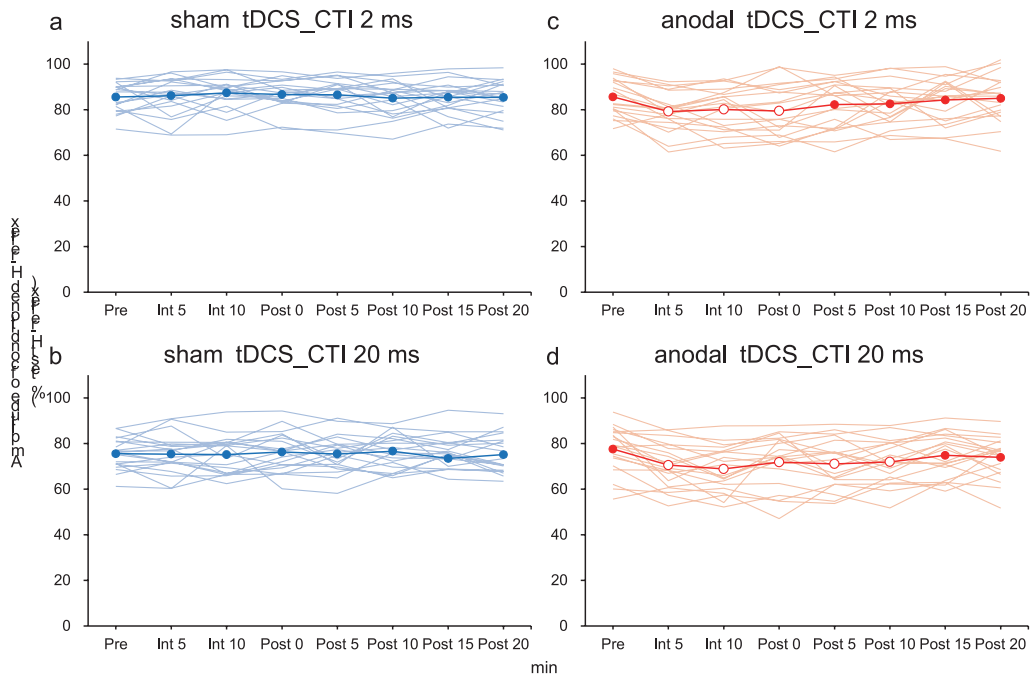
その結果、CTI 2 ms で、sham-tDCS は Pre と比較して H 反射振幅値に有意差を認めなかった。anodal-tDCS は Pre と比較して Int 5 ($p < 0.001$), Int 10 ($p = 0.025$), Post 0 ($p = 0.034$) で H 反射振幅値が有意に減少した。CTI 20 ms で、sham-tDCS は Pre と比較して H 反射振幅値に有意差を認めなかった。anodal-tDCS は Pre と比較して Int 5 ($p = 0.003$), Int 10 ($p < 0.001$), Post 0 ($p = 0.018$), Post 5 ($p = 0.006$), Post 10 ($p = 0.041$) で H 反射振幅値が有意に減少した。

考 察

本研究の main findings は、SMA の活性が RI 増強させる初の知見となった。anodal-tDCD を SMA に 15 分間介入することで、RI である Ia 相反抑制が Int 5 から Post 0 まで、D1 抑制が Int 5 から Post 10 まで抑制が増強された。

本研究の結果より、すべての tDCS 条件の計測時間で、刺激条件の single と比較して CTI 2 ms、20 ms で H 反射振幅値が有意に減少したことから、Ia 相反抑制、D1 抑制が認められた^(13,14)。脳刺激による RI 増強に関する先行研究ではこれまで M1 を刺激した報告が多い^(16-18, 21, 23)。M1 に anodal-tDCS を介入することで、Ia 相反抑制は after effects は認められない

図1 RIの経時的変化



a, bはsham-tDCS、c, dはanodal-tDCSのtDCS条件を示す。a, cはCTI 2 ms、b, dはCTI 20 msを示す。細い実線は被験者20名の経時的変化を示し、太い実線は平均値を示す。The vertical axis indicates the amplitude of the conditioning H-reflex/amplitude of the test H-reflex \times 100。横軸はtDCS条件介入前 (Pre)、介入中5 (Int 5)、10 (Int 10) 分、介入直後 (Post)、介入後5 (Post 5)、10 (Post 10)、15 (Post 15)、20 (Post 20) 分の時点を示す。Preと他の計測時間の比較のために対応のあるt検定にBonferroni補正を行った。塗りつぶしがPreと比較して有意差を認めなかった値。空白がPreと比較して有意差を認めた値である ($p < 0.05$)。

CTI, conditioning stim-test stim interval; tDCS, transcranial direct current stimulation

が、介入中の抑制増強を認め、D1抑制は変化がなかったと報告している^(16-18, 21, 23)。after effectsが得られなかった理由として、MIの下肢領域にtDCS刺激をした場合は、TA領域だけでなく、Sol領域も同時に活性化してしまい、co-contractionを遂行しているときのMIの活動と同様の活動となることから、RIを抑制し合いafter effectsが認められなかったと考察している⁽²¹⁾。一方でtDCSより限局した脳領域を活性化させるiTBSでは、介入直後でD1抑制のみ抑制の増強を認め、Ia相反抑制は変化がなかった⁽²³⁾。これらの先行研究と比較して、本研究でのSMAに対するanodal-tDCSは、Ia相反抑制とD1抑制ともに介入中から介入直後まで、加えて、D1抑制はPost 10までafter effectsを認め、脳刺激によってRIを増強させる最も影響が大きい刺激法である可能性を発見した。SMAは、皮質網様体投射の起始部として、皮質網様体投射を介して網様体脊髓路を多く動員させる^(32, 33)。皮質網様体投射を介した網様体脊髓路は、脊髓灰白質に神経終末が多く存在し、この領域の抑制性の介在細胞

に投射をすることが報告されている⁽³⁴⁾。その抑制性介在細胞の中には、Ia相反抑制とD1抑制の抑制性介在ニューロン（Ia抑制性介在ニューロン、PAD介在ニューロン）が多く存在するため、SMAの活性による下降性入力が増強されると抑制性介在ニューロンを活性化させ、RI増強に寄与した可能性が高いと示唆される。SMAの活性は、歩行機能、バランス機能、巧緻動作の機能を向上させ⁽²⁹⁻³¹⁾、これらの機能はRIが重要な役割を担っている。そのため、SMAとRIは重要な関係である可能性が示唆された。

要 約

本研究は、tDCSによる介入をSMAに対して実施することで、RI増強に寄与するか検討した。その結果、Ia相反抑制とD1抑制は、ともに介入中から介入直後まで、加えて、D1抑制は介入後10分後まで持続して抑制が増強した。本研究は、SMAに対するanodal-tDCSの介入がRI増強に寄与する新たな知見となった。

文 献

1. Hayashi A., Kagamihara Y., Nakajima Y., Narabayashi H., Okuma Y., Tanaka R.: Disorder in reciprocal innervation upon initiation of voluntary movement in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 70 (2) , 437-440, 1988.
2. Kagamihara Y., Ohi K., Tanaka R.: Disorder in reciprocal inhibition upon initiation of voluntary ankle dorsiflexion movement in cerebellar motor disorders. in *Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement* (ed by Mano M, Hamada I, Delong M) . . Elsevier Science, 33-40, 1993.
3. Kagamihara Y., Tanaka R.: Disorder of the reciprocal Ia inhibitory pathway in spasticity. In: *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Elsevier Science, 859-862, 1996.
4. Nagai K., Yamada M., Uemura K., Yamada Y., Ichihashi N., Tsuboyama T.: Differences in muscle coactivation during postural control between healthy older and young adults. *Arch Gerontol Geriatr* 53 (3) , 338-343, 2011.
5. Hortobagyi T., Solnik S., Gruber A., Rider P., Steinweg K., Helseth J., DeVita P.: Interaction between age and gait velocity in the amplitude and timing of antagonist muscle coactivation. *Gait Posture* 29 (4) , 558-564, 2009.
6. Hortobagyi T., DeVita P.: Mechanisms responsible for the age-associated increase in coactivation of antagonist muscles. *Exerc Sport Sci Rev* 34 (1) , 29-35, 2006.
7. Morita H., Shindo M., Yanagawa S., Yoshida T., Momoi H., Yanagisawa N.: Progressive decrease in heteronymous monosynaptic Ia facilitation with human ageing. *Exp Brain Res* 104 (1) , 167-170, 1995.

8. Morita H., Shindo M., Ikeda S., Yanagisawa N.: Decrease in presynaptic inhibition on heteronymous monosynaptic Ia terminals in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 15 (5) , 830-834, 2000.
9. Baudry S., Maerz A.H., Enoka R.M.: Presynaptic modulation of Ia afferents in young and old adults when performing force and position control. *J Neurophysiol* 103 (2) , 623-631, 2010.
10. Bhagchandani N., Schindler-Ivens S.: Reciprocal inhibition post-stroke is related to reflex excitability and movement ability. *Clin Neurophysiol* 123 (11) , 2239-2246, 2012.
11. Fung J., Barbeau H.: A dynamic EMG profile index to quantify muscular activation disorder in spastic paretic gait. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73 (3) , 233-244, 1989.
12. Blackwell J.R., Cole K.J.: Wrist kinematics differ in expert and novice tennis players performing the backhand stroke: implications for tennis elbow. *J Biomech* 27 (5) , 509-516, 1994.
13. Mizuno Y., Tanaka R., Yanagisawa N.: Reciprocal group I inhibition on triceps surae motoneurons in man. *J Neurophysiol* 34 (6) , 1010-1017, 1971.
14. Okuma Y., Lee R.G.: Reciprocal inhibition in hemiplegia: correlation with clinical features and recovery. *Can J Neurol Sci* 23 (1) , 15-23, 1996.
15. Perez M.A., Field-Fote E.C., Floeter M.K.: Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal Ia inhibition in humans. *J Neurosci* 23 (6) , 2014-2018, 2003.
16. Roche N., Lackmy A., Achache V., Bussel B., Katz R.: Impact of transcranial direct current stimulation on spinal network excitability in humans. *J Physiol* 587 (Pt 23) , 5653-5664, 2009.
17. Fujiwara T., Tsuji T., Honaga K., Hase K., Ushiba J., Liu M.: Transcranial direct current stimulation modulates the spinal plasticity induced with patterned electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 122 (9) , 1834-1837, 2011.
18. Roche N., Lackmy A., Achache V., Bussel B., Katz R.: Effects of anodal transcranial direct current stimulation over the leg motor area on lumbar spinal network excitability in healthy subjects. *J Physiol* 589 (Pt 11) , 2813-2826, 2011.
19. Jessop T., DePaola A., Casaletto L., Englard C., Knikou M.: Short-term plasticity of human spinal inhibitory circuits after isometric and isotonic ankle training. *Eur J Appl Physiol* 113 (2) , 273-284, 2013.
20. Kubota S., Hirano M., Morishita T., Uehara K., Funase K.: Patterned sensory nerve stimulation enhances the reactivity of spinal Ia inhibitory interneurons. *Neuroreport* 26 (5) , 249-253, 2015.
21. Yamaguchi T., Fujiwara T., Tsai Y.A., Tang S.C., Kawakami M., Mizuno K., Kodama M., Masakado Y., Liu M.: The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury. *Exp Brain Res* 234 (6) , 1469-1478, 2016.
22. Ritzmann R., Krause A., Freyler K., Gollhofer A.: Acute whole-body vibration increases reciprocal inhibition. *Hum Mov Sci* 60, 191-201, 2018.
23. Yamaguchi T., Fujiwara T., Lin S.C., Takahashi Y., Hatori K., Liu M., Huang Y.Z.: Priming With

- Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation Promotes Spinal Plasticity Induced by Peripheral Patterned Electrical Stimulation. *Front Neurosci* 12, 508, 2018.
24. Takahashi Y., Fujiwara T., Yamaguchi T., Kawakami M., Mizuno K., Liu M.: The effects of patterned electrical stimulation combined with voluntary contraction on spinal reciprocal inhibition in healthy individuals. *Neuroreport* 28 (8) , 434-438, 2017.
 25. Vollmann H., Conde V., Sewerin S., Taubert M., Sehm B., Witte O.W., Villringer A., Ragert P.: Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. *Brain Stimul* 6 (2) , 101-107, 2013.
 26. Ullman M.T.: Is Broca's area part of a basal ganglia thalamocortical circuit? *Cortex* 42 (4) , 480-485, 2006.
 27. Nguyen V.T., Breakspear M., Cunnington R.: Reciprocal interactions of the SMA and cingulate cortex sustain premovement activity for voluntary actions. *J Neurosci* 34 (49) , 16397-16407, 2014.
 28. Nachev P., Kennard C., Husain M.: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9 (11) , 856-869, 2008.
 29. Lu C., Amundsen Huffmaster S.L., Tuite P.J., MacKinnon C.D.: The effects of anodal tDCS over the supplementary motor area on gait initiation in Parkinson's disease with freezing of gait: a pilot study. *J Neurol* 265 (9) , 2023-2032, 2018.
 30. Manji A., Amimoto K., Matsuda T., Wada Y., Inaba A., Ko S.: Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neurosci Lett* 662, 302-305, 2018.
 31. Hupfeld K.E., Ketcham C.J., Schneider H.D.: Transcranial direct current stimulation (tDCS) to the supplementary motor area (SMA) influences performance on motor tasks. *Exp Brain Res* 235 (3) , 851-859, 2017.
 32. Keizer K., Kuypers H.G.: Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*) . *Exp Brain Res* 74 (2) , 311-318, 1989.
 33. Matsuyama K., Drew T.: Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 389 (4) , 617-641, 1997.
 34. Matsuyama K., Takakusaki K.: Organizing principles of axonal projections of the long descending reticulospinal pathway and its target spinal lamina VIII commissural neurons: with special reference to the locomotor function. *Handbook on White Matter: Structure, Function and Changes* New York, NY: Nova Science Publishing, 335-356, 2009.
 35. Zwergal A., Linn J., Xiong G., Brandt T., Strupp M., Jahn K.: Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiol Aging* 33 (6) , 1073-1084, 2012.
 36. Takakusaki K.: Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord* 28(11), 1483-1491, 2013.