

大脳運動野上肢領域への低頻度反復性経頭蓋磁気 刺激が、対側大脳運動野下肢領域の 神経活動性に与える影響

*Influence of Low-frequency rTMS over Hand Motor Areas on Neural Activity
of Leg Motor Areas in the Contralateral Hemisphere*

今井 正也¹⁾ 渡辺 重人¹⁾ 吉田 豊¹⁾ 頼経 貴正¹⁾ 佐藤 優史¹⁾
原島 宏明¹⁾ 角田 亘²⁾ 安保 雅博²⁾ 宮野 佐年¹⁾

MASAYA IMAI¹⁾, SIGETO WATANABE¹⁾, YUTAKA YOSHIDA¹⁾, TAKAMASA YORITUNE¹⁾, YUJI SATO¹⁾,
HIROAKI HARASHIMA¹⁾, WATARU KAKUDA²⁾, MASAHIRO ABO²⁾, SATOSHI MIYANO¹⁾

¹⁾ Department of Rehabilitation Medicine, Medical Corporation Foundation Kenkoukai General Tokyo Hospital: 3-15-2 Egota,
Nakano-Ku, Tokyo 165-8906, Japan. TEL+81 3-3387-5421 E-mail: masaya5613@gmail.com

²⁾ Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

Rigakuryoho Kagaku 28(3): 297-301, 2013. Submitted Sep. 27, 2012. Accepted Nov. 28, 2012.

ABSTRACT: [Purpose] To clarify the influence of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over hand motor areas on the neural activity of leg motor areas in the contralateral hemisphere. [Subjects and Methods] Sixteen healthy adults were studied. Low-frequency rTMS or sham stimulation were applied to the hand motor areas in the left hemisphere. Before and after the application, motor evoked potentials (MEPs) of the muscles of the left upper limb (first dorsal interosseous muscle) and lower limb (tibialis anterior muscle) were measured. [Results] Low-frequency rTMS significantly increased the MEPs of not only the left upper limb muscle, but also the left lower limb muscle; however, sham stimulation did not result in any significant change in MEPs of these muscles. A significant reduction was shown before and after the sham stimulus. [Conclusions] Low-frequency rTMS over the hand motor areas influences leg motor areas as well as hand motor areas in the contralateral hemisphere. There seems to be a neural connection between the hand motor areas and leg motor areas in the contralateral hemisphere.

Key words: rTMS, motor evoked potential, motor area

要旨: [目的] 大脳運動野上肢領域に適用された低頻度反復性経頭蓋磁気刺激 (以下低頻度 rTMS) が対側大脳運動野下肢領域に及ぼす影響を明らかにする。 [対象] 右利きの健康人 16 名。 [方法] 左大脳運動野上肢領域に低頻度 rTMS 又は sham 刺激を行い、左上下肢筋の Motor evoked potential (以下 MEP) を測定。 [結果] 低頻度 rTMS 前後の左上肢 FDI (first dorsal interosseous: 以下 FDI) 及び左下肢 TA (tibialis anterior: 以下 TA) の MEP の振幅は有意に増加、sham 刺激前後では有意な減少を示した。 [結語] 健側大脳運動野上肢領域への低頻度 rTMS により、対側大脳運動野上肢領域のみならず、対側大脳運動野下肢領域の神経活性の亢進が示唆された。

キーワード: 反復性経頭蓋磁気刺激, Motor evoked potential, 運動野

¹⁾ 健貢会総合東京病院 リハビリテーション科: 東京都中野区江古田 3-15-2 (〒165-8906) TEL 03-3387-5421

²⁾ 東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座

I. はじめに

2005年以降になり、脳卒中後上肢麻痺患者に対する、反復性経頭蓋磁気刺激(以下rTMS)の有用性がいくつか報告されている^{1,2)}。

Barkerが報告したように、TMSは誘発電位を測定することを主目的とした生理学的検査として用いられた³⁾。その後になって、rTMSとして、連続的にTMSを適用して刺激を行うと、大脳局所の機能変化が引き起こされることがわかってきた。

ここで一つ、理解しておくべきものとして大脳半球間抑制というものがある。Ferbertらは健常成人を対象とした実験で、「一側大脳の運動野に刺激を与えた直後に対側大脳の運動野を刺激すると、誘発される手指筋の電位が低下する」ことを示した。その結果、成人大脳においては脳梁を介して対側大脳半球を抑制する大脳半球間抑制なるものが存在しており、この程度は健常成人では左右等しく、結果的に左右大脳半球は、お互いがお互いを同程度に抑制し合っているということを述べている⁴⁾。すなわち、脳局所神経活動抑制作用をもつ低頻度rTMSを健側大脳に適用することで、健側大脳から病側大脳にいたる半球間抑制が減弱、ついでには、病側大脳が抑制から解放されることでその活動性を増し、上肢運動機能の回復につながったというものである。しかしながら、低頻度rTMSを単独で適用するのみでは、その改善度が決して大きくはなく、効果の持続も短時間であったため、Kakudaらは、低頻度rTMSと集中的作業療法の併用プロトコルを考案して、脳卒中後上肢麻痺患者にパイロット研究として適用した²⁾。その結果、併用プロトコルは安全に遂行され、15日間の入院治療によって上肢運動機能が有意に改善したことが示された。しかしながら、Kakudaらの治療プロトコルにおいては、歩行機能もしくは下肢運動機能に対するリハビリテーションプログラムは取り込まれておらず、これらの機能についての評価もなされていない。例えば、健側大脳運動野上肢領域に適用した低頻度rTMSによる半球間抑制の減弱が、麻痺側下肢の運動機能に対しても有益な影響を与える可能性も考えられる。これらより、当院では、低頻度rTMSが歩行機能および下肢運動機能にもなんらかの影響を与えるものと期待して、Kakudaらの治療プロトコルとは異なり、低頻度rTMSと理学療法(以下PT)および作業療法(以下OT)からなる治療プロトコルを考案、2010年6月から治療的な適用を開始した。その結果、運動野上肢領域への低頻度rTMSが、上肢運動機能のみならず、歩行機能、バランス機能評価にも有益な効果を示し、その中でも特に総合的歩行能力と立位バランス機能が顕著に改善した。しかしながら、電気生理学的にこのことを検討した報告はない。

よって、今回我々は、健常人を対象として、大脳運動

野上肢領域への低頻度rTMSが対側大脳運動野下肢領域に与える影響を単発TMS刺激によるMotor evoked potential(以下MEP)を測定することで、sham刺激の効果と比較して検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、右利きの健常人16名(男性:9名,女性:7名,平均年齢:28.3±4.3歳)とした。本研究を開始するにあたり痙攣の既往など中枢神経系の異常のないことを確認した上で、対象者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

2. 方法

対象者16名の左大脳半球に低頻度rTMS及びSham刺激を行い、それぞれの前後でMEPを測定することで、大脳運動野上肢領域に適用した低頻度rTMSが対側大脳運動野下肢領域に及ぼす影響を及ぼすかを比較検討した。低頻度rTMS及びsham刺激は別々の日に行った(最低でも24時間以上の間隔を設けた)。最初に右大脳運動野上肢領域及び下肢領域にTMSの単発刺激(国際10-20法のCzから側方に約6~7cmかつ前方に約2~3cmの位置を大脳運動野上肢領域の刺激部位、Czから2cm後方を大脳運動野下肢領域の刺激部位とした)を行い、左上肢第一背側骨間筋(first dorsal interosseous;以下FDI)と左下肢前脛骨筋(tibial anterior;以下TA)の安静時MEPを測定した。これに次いで、左大脳運動野上肢領域に低頻度rTMSもしくはsham刺激を20分間適用した。これらの直後に、刺激適用前と再度同じ強さで右大脳運動野上肢領域及び下肢領域へのTMS単発刺激を行い、左上肢と左下肢の安静時MEPを測定した。なお、刺激内容は対象者には伝えなかった。

低頻度rTMSは、左大脳運動野のうち、右FDIのMEPが最も顕著に誘発される部位に適用することとした。そして、同筋の安静時閾値を測定して、その90%の強さで1ヘルツの低頻度刺激を20分間にわたって適用した。なお、磁気刺激装置はMag Venture社(デンマーク)製、70mm径の8の字コイルと刺激装置であるMag Pro R30stimulatorを用いて行った。

左上肢FDIおよび左下肢TAのMEPの測定は、右大脳運動野を刺激することで行った。

測定に際しての刺激強度は、まず左上肢FDIについては、安静時に同筋において10回刺激中5回以上10 μ V以上のMEPを誘発する最小の刺激強度とした。左下肢TAのMEP測定については、左上肢FDIの刺激に用いた強度の1.5倍の強度を用いて行った。なお、刺激強度は、低頻度rTMSもしくはsham刺激の適用前後それぞれで決定することとした。

表1 低頻度rTMSおよびsham刺激前後におけるMEP値および低頻度rTMSのMEP変化率

		刺激部位	刺激前	20分間刺激直後
			μV	μV
低頻度rTMS (n=16)	左上肢	FDI	114.2 ± 44.5	201.1 ± 178.6*
	左下肢	TA	95.8 ± 50.9	119.4 ± 48.7*
sham刺激 (n=16)	左上肢	FDI	148.0 ± 81.2	124.3 ± 72.8*
	左下肢	TA	107.9 ± 37.0	100.6 ± 34.1*

		刺激部位	MEPの変化率(変化量÷刺激前値)
			%
低頻度rTMS (n=16)	左上肢	FDI	87.0 ± 139.0
	左下肢	TA	37.3 ± 53.5

平均±標準偏差, *: p<0.05

*: 低頻度rTMS刺激前 vs 20分間刺激直後, sham刺激前 vs 20分間刺激直後

MEP測定時には、対象者はリクライニング車椅子に腰掛け、安静肢位とした。また、被検筋であるFDI筋腹上、TA筋腹上に同心円電極を貼付しMag Venture社(デンマーク)製、Mag Pro R30stimulatorに接続し、10回刺激を行いMEPを記録した。単発刺激適用から20ms付近でFDIが、30ms付近でTAのMEPが検出されることをひとつの目安として、陰性頂点と陽性頂点の差を振幅とし、10波形中5波形の平均値(小数点第二位を四捨五入し第一位まで採用)を算出した。

すべてのデータは平均値±標準偏差として示した。低頻度rTMSもしくはsham刺激前後でのMEP値をもとにして、MEPの変化量、%変化率(MEP変化量/刺激前MEP)、FDI/TA比(刺激前MEP変化率/刺激後MEP変化率)を算出、これらの有意性を低頻度rTMS及びsham刺激前後のMEP値、MEP変化量についてはWilcoxon signed rank test、%変化率についてはpaired t-testを用いることで検定した。統計処理にはPASW statistics 17.0を用い、危険率は5%未満を有意水準とした。

III. 結果

低頻度rTMS及びsham刺激前後におけるMEP値および低頻度rTMSの%変化率(MEP変化量/刺激前MEP)の変化を表1に示した。

低頻度rTMS刺激前後のMEPの変化について、左上肢FDIのMEPは、低頻度rTMS刺激前は114.2 ± 44.5 μV 、刺激後は201.1 ± 178.6 μV となり、統計学的に有意な増加を示した(p<0.05)。左下肢TAについては、低頻度rTMS刺激前は95.8 ± 50.9 μV であったのに対して刺激後は119.4 ± 48.7 μV となっており、やはりMEPの有意な増加が確認された(p<0.05)。これらより、低頻度rTMS刺激前後でのFDIの変化率は87.0 ± 139.0%

TAの変化率は37.3 ± 53.5%と算出された。

sham刺激前後のMEPの変化について左上肢FDIのMEPは、sham刺激前148.0 ± 81.2 μV から刺激後124.3 ± 72.8 μV となっており、その振幅減少は有意であった(p<0.05)。左下肢TAについても、同様にsham刺激前107.9 ± 37.0 μV から刺激後100.6 ± 34.1 μV とMEP振幅の有意な減少が認められた(p<0.05)。

IV. 考察

当院では、低頻度rTMSと集中的リハの併用療法を治療的に適用し、上肢麻痺に対するOTのみならず歩行障害に対するPTも並行して提供してきた。その結果、運動野上肢領域への低頻度rTMSが、上肢運動機能のみならず下肢運動機能にも影響を与えることが、当病院の症例から示唆されている。しかしながら、電気生理学的にこのことを検討した報告はなかった。しかし、本研究の結果より、健常者において大脳運動野上肢領域への低頻度rTMSが対側の上肢領域を賦活し、さらには対側大脳運動野下肢領域を賦活する可能性が示された。これにより、運動野上肢領域への低頻度rTMSにより歩行機能が改善する背景には対側下肢運動野の賦活要素の可能性が示された。

Ferbertらは、健常成人を対象とした研究から、一側大脳の運動野に刺激を与えた直後に対側大脳の運動野を刺激すると、誘発される手指筋の電位が低下することを報告している。これは成人の大脳においては脳梁を介した大脳半球間抑制が存在し、健常成人であれば左右の大脳半球はお互いを同程度に抑制しあっていると考えられている²⁾。以上のことから健常者の優位半球左側大脳運動野上肢領域に当てた低頻度rTMSにより、右側大脳半球運動野上肢領域にかかる半球間抑制が減弱し左側FDI

のMEPが増加したと考えられる。

さらに、大脳運動野上肢領域へのrTMSが刺激半球と対側の半球がおもに支配するFDI（以下、対側FDI）のMEPのみならず、対側TAのMEPをも有意に変化させた。この要因として脳内の半球間情報処理、半球内情報処理、および上下肢の機能的な協調が影響し、優位半球左側大脳運動野上肢領域への低頻度rTMSが右側の上肢運動領域のみならず下肢運動領域の神経活動も促した可能性を示唆している。左右半球間の情報処理は一般的に脳梁が大きく関わるとされ、脳梁は体部位局的に左右半球間を連絡する³⁾。しかし、わずかであるが一次運動野内の上肢手指と下肢領域の脳梁には解剖学的なオーバーラップがあることが同時に証明されている⁵⁾。また、一次運動野と運動前皮質にはかなりのオーバーラップがあることも示唆されている⁶⁾。さらに、運動前皮質には異所性の半球間連絡があり⁷⁾、これらのことは大脳運動野上肢領域への低頻度rTMSが脳梁を介し、対側大脳半球へわずかであるが広範な影響を与えることを示唆するものと考えられる。つまり、左側大脳上肢運動領域の脳梁を介する半球間神経連絡は、決して一対一なもの（つまり対側の同領域にのみに至る）ではなく、下肢運動領域を含む広い範囲に投射している可能性が予測される。

一方、同側半球内は一次運動野、運動前野、補足運動野、帯状皮質運動野などの運動関連領域が体部位局的に対応した相互連絡をもつことが知られている^{8,9)}。しかしこの相互連絡も近接領域とのオーバーラップをもち^{10,11)}、これら運動関連領域はそれぞれが脊髄運動ニューロンへの直接投射をもつ^{12,13)}。下肢に関しても、皮質運動（corticomotoneuronal）投射はより近位や遠位下肢筋を支配している運動ニューロンよりTAの運動ニューロンでより顕著であることが示されている¹⁴⁾。したがって、TMS刺激自体は限局的であるが半球内の情報処理を経ることでわずかであろうが広範な影響をもたらす、MEPを変化させようと考えられる。さらに、運動皮質への刺激が皮質下の関連する回路、例えば大脳皮質-基底核ループ¹⁵⁾などを駆動させることも十分考えられる。また、大脳皮質-基底核ループにも体部位局在があることが知られているが、やはりオーバーラップをもつ¹⁶⁻¹⁸⁾。Hanakawaらは基底核-脳幹系はヒトの二足歩行制御において重要な基盤として働いている可能性が高く、二足歩行の制御には基底核-脳幹に加えて、基底核-視床-大脳皮質運動野を結ぶ神経回路と大脳皮質運動野から脳幹や脊髄に投射する回路（基底核-大脳皮質系）が大きな役割を果たしているとして述べている。また、基底核-大脳皮質系と同様に高次運動制御や運動計画に関わる外側運動前野が歩行障害の際に代償的に働くと述べている¹⁹⁾。低頻度rTMSの適用により、病側大脳上肢運動野の神経活動が促進されることで基底核-大脳皮質系という神経回路の賦活が起こり、結果的に病側大脳下肢運動野の活

性がなされた可能性も考えられる。大脳皮質の運動野はIV層へ位置しており、II層には同側の大脳皮質に投射する線維（連合線維）が存在している。この連合線維を介して外側運動前野も影響を受けることを考えると、病側大脳運動野上肢領域の神経活動の促進が外側運動前野を賦活させ、機能代償を促進する結果となり、下肢運動機能ならびに歩行能力とバランス機能の改善に有効に働いたとも考えられる。

上下肢の機能的な協調についてであるが、これについての生理学的基盤はまだ分かっていないが、一方で同側上下肢運動は同時に同じ方向に運動する時に、より確実にすることが示されている^{20,21)}。最近、能動運動時であるが上下肢運動のパターンにより、運動関連領域の機能的結合（functional connectivity）が変化し、特に背側運動前野による一次運動野の興奮性の調整が同方向の上下肢協調運動パターンを選択的に促進することが示唆された²²⁾。我々の実験は大脳運動野上肢領域へのrTMSが対側FDIのみならず対側TAの安静時MEPの変化を示したものであるが、このような上下肢の機能的な繋がりも何らかの影響を与えているかもしれない。また、Baldisseraらは前腕を支配する大脳皮質運動野へ閾値下の強度でTMSを与え、大脳皮質からの運動指令を抑制したときには、足関節の底屈・背屈に伴う橈側手根屈筋のH反射の変動がなくなることを示した²³⁾。このことから足関節を動かすときには脳内の前腕領域の興奮性が律動的に変動し、その結果前腕筋の運動ニューロンに対する下行性入力にも変動が生じH反射が変化した可能性を示唆している。さらに、Liepertらは親指と足の同調した運動を繰り返すことで、TMSにより短母指外転筋にMEPを誘発することのできる脳部位の分布が下肢を支配する脳領域の方へ移動することを明らかにした²⁴⁾。これらの報告は、ヒトの大脳皮質で上肢と下肢の運動を支配する領域に機能的な結合が存在することを示唆するものであり、本研究におけるMEP振幅の増大と関連する可能性がある。

また、sham刺激でMEP振幅が減少した機序としては、特に大脳に刺激が加わらなかったものの20分間の安静によって、（睡眠時のごとく）大脳の活動性が一時的に全体的にわずかに低下し、これがMEP振幅の減少として反映された可能性が考えられる。

以上をまとめると、本実験で使用した8の字コイルは限局的な人工的な刺激が可能であるが、刺激側の半球内の情報処理、半球間の情報処理、さらに対側半球内の情報処理等の自然な情報処理を経ることにより運動関連領域に広範な影響を及ぼし対側FDIのみならず対側TAのMEPをも変化させたと推測される。

ただし、本研究にはいくつかの課題も残されている。第一に、本研究の対象者数は決して多くはなく、今後症例数を増したうえでの再検討を行う必要がある。第二

に、大脳運動野上肢領域への低頻度rTMSによる対側大脳運動野賦活の持続時間についても検討が必要である。第三に、健常者のみではなく、片側大脳半球病変をもつ脳卒中患者についてのデータも必要と思われる。

最後に、健常人においては、健側大脳運動野上肢領域への低頻度rTMSが、対側大脳運動野上肢領域のみならず、対側大脳運動野下肢領域の神経活動を亢進させることが示された。これより、健側大脳運動野上肢領域から対側大脳運動野下肢領域にいたる大脳半球間抑制が存在しており、これが低頻度rTMSの適用によって減弱される可能性があるものと思われた。

引用文献

- 1) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al.: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res*, 2010, 33(4): 339-345.
- 2) Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al.: Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: a case series study. *Disability and Rehabilitation*, 2010, 32(10): 801-807.
- 3) Barker AT: The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (suppl)*, 1999, 51: 3-21.
- 4) Febert A, Priori A, Rothwell JC, et al.: Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J physiol*, 1992, 453: 525-546.
- 5) Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, et al.: Human motor corpus callosum topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*, 2007, 27(45): 12132-12138.
- 6) Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, et al.: Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat*, 2006, 209(3): 311-320.
- 7) Boussaoud D, Tanné-Gariépy J, Wannier T, et al.: Callosal connections of dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: a multiple retrograde tracing study. *BMC Neurosci*, 2005, 25(6): 67.
- 8) Matsumoto R, Nair DR, Lapresto E, et al.: Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 2007, 130(Pt1): 181-197.
- 9) Dum RP, Strick PL: Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 2005, 25(6): 1375-1386.
- 10) Huntley GW, Jones EG: Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *J Neurophysiol*, 1991, 66(2): 390-413.
- 11) Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, et al.: Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science*, 1995, 268(5218): 1775-1777.
- 12) He SQ, Dum RP, Strick PL, et al.: Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 1993, 13(3): 952-980.
- 13) He SQ, Dum RP, Strick PL, et al.: Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 1995, 15(5 Pt 1): 3284-3306.
- 14) Brouwer B, Ashby P: Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp Brain Res*, 1992, 89(3): 649-654.
- 15) 高草木薫: 大脳基底核による運動制御. *臨床神経学*, 2009, 49(6): 325-334.
- 16) 南部 篤: 直接路・間接路・ハイパー直接路の機能. *Brain Nerve*, 2009, 61(4): 360-372.
- 17) 南部 篤: 大脳基底核の somatotopy. *Brain Nerve*, 2009, 61(12): 1383-1394.
- 18) 宮地重弘: 大脳皮質—大脳基底核回路の構造—平行ループ回路と収束・発散回路. *Brain Nerve*, 2009, 61(4): 351-359.
- 19) Takashi H: Imaging of the neural substrates involved in the control of human bipedal gait. *Equilibrium Res*, 2009, 68(3): 176-182.
- 20) Carson RG, Goodman D, Kerso JA, et al.: Phase transitions and critical fluctuations in rhythmic coordination of ipsilateral hand and foot. *J Mot Behav*, 1995, 27(3): 211-224.
- 21) Jeka JJ, Kelso JA: Manipulating symmetry in the coordination dynamics of human movement. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 1995, 21(2): 360-374.
- 22) Byblow WD, Coxon JP, Stinear CM, et al.: Functional connectivity between secondary and primary motor areas underlying hand-foot coordination. *J Neurophysiol*, 2007, 98(1): 414-422.
- 23) Baldissera F, Borroni P, Cavallari P, et al.: Excitability change in human corticospinal projections to forearm muscles during voluntary movement of ipsilateral foot. *J Physiol*, 2002, 539(Pt3): 903-911.
- 24) Liepert J, Terborg C, Weiller C: Motor plasticity induced by synchronized thumb and foot movements. *Exp Brain Res*, 1999, 125(4): 435-439.