

博士学位論文

筋疲労による非運動筋支配の中樞神経系興奮性変化に関する研究

平成二十二年 三月

九州工業大学大学院 生命体工学研究科

高橋 恭平

# 目 次

第 1 章	緒 言	1
第 2 章	文献研究	4
1.	中枢神経系の興奮性評価	4
2.	運動中における中枢神経系の興奮性評価	9
3.	運動終了直後における中枢神経系の興奮性評価	11
4.	運動終了後回復期における中枢神経系の興奮性評価	13
4. 1.	運動筋	13
4. 2.	非運動筋	15
5.	先行研究における未解明点と本研究の検討課題	19
第 3 章	研究目的および研究課題	21
1.	研究課題 I : 片側グリップ運動の対側および 同側皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響(実験 I)	22
2.	研究課題 II : 片側グリップ運動の 同側運動皮質内興奮性に及ぼす影響(実験 II)	22
3.	研究課題 III : 両側下肢運動の手腕筋を支配する皮質脊髄路 および運動皮質内興奮性に及ぼす影響(実験 III)	22

第4章	研究方法	23
1.	実験の概要	23
2.	測定装置	23
2.1.	経頭蓋磁気刺激装置	23
2.2.	筋電図	24
3.	運動誘発電位の測定	25
4.	統計処理	26
5.	ヒトを対象とした実験の倫理委員会による承認	26
第5章	片側グリップ運動の 対側および同側皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響(実験I)	27
1.	目的	27
2.	方法	28
2.1.	被験者	28
2.2.	実験デザイン	29
2.3.	経頭蓋磁気刺激	29
2.4.	測定項目	30
2.5.	測定項目の算出	30
3.	結果	30
4.	考察	32
4.1.	運動筋	32
4.2.	非運動筋	32
5.	要約	34

第 6 章	片側グリップ運動の	
	同側運動皮質内興奮性に及ぼす影響(実験Ⅱ)	35
1.	目的	35
2.	方法	36
2. 1.	被験者	36
2. 2.	実験デザイン	38
2. 3.	経頭蓋磁気刺激	39
2. 4.	測定項目	40
2. 5.	測定項目の算出	41
3.	結果	41
3. 1.	実験Ⅱ-A	41
3. 2.	実験Ⅱ-B	43
4.	考察	46
5.	要約	49
第 7 章	両側下肢運動の手腕筋を支配する	
	皮質脊髄路および運動皮質内興奮性に及ぼす影響(実験Ⅲ)	51
1.	目的	51
2.	方法	52
2. 1.	被験者	52
2. 2.	実験デザイン	55
2. 3.	経頭蓋磁気刺激	56
2. 4.	測定項目	57

2. 5. 測定項目の算出 .....	57
3. 結果 .....	59
3. 1. 実験Ⅲ-A .....	59
3. 2. 実験Ⅲ-B .....	63
4. 考察 .....	67
5. 要約 .....	72
第 8 章 非運動筋支配の中樞神経系	
興奮性変化に関連する機序の検討 .....	73
1. 小筋群を伴う局所性運動の	
非運動筋支配の中樞神経系興奮性に及ぼす影響 .....	73
2. 大筋群を伴う全身性運動の	
非運動筋支配の中樞神経系興奮性に及ぼす影響 .....	77
第 9 章 総 括 .....	81
第 10 章 結 論 .....	86
謝 辞 .....	88
参考文献 .....	89

本論文は、下記の公表された、あるいは投稿中の論文に基づき作成されたものである。

- 1) Kyohei Takahashi, Atsuo Maruyama, Kohji Hirakoba, Koya Yamashiro, Kosuke Akatsuka (2006): Changes in intracortical excitability in ipsilateral motor cortex after unilateral exhaustive grip exercise. *Proceedings of the 21th Annual Symposium on Biological and Physiological Engineering*, 469-472
- 2) Kyohei Takahashi, Atsuo Maruyama, Masato Maeda, Seiji Etoh, Kohji Hirakoba, Kazumi Kawahira, John C Rothwell (2009): Unilateral grip fatigue reduces short interval intracortical inhibition in ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 120: 198-203
- 3) Kyohei Takahashi, Atsuo Maruyama, Kohji Hirakoba, Masato Maeda, Seiji Etoh, Kazumi Kawahira, John C Rothwell (2010): Fatiguing intermittent lower limb exercise influences corticospinal and corticocortical excitability in the non-exercised upper limb. *Brain Stimulat* [Under reviewing for publication]

## 略記号および定義

APB 筋	abductor pollicis brevis muscle	短拇指屈筋
BB 筋	biceps brachii muscle	上腕二頭筋
D wave	direct wave	錐体路に 1~2ms の間隔で発生する数個の下降性ボレーのうち最初に発現するもの
EMG	electromyogram	筋電図
FDI 筋	first dorsal interosseous muscle	第一背側骨間筋
F 波	F-wave	末梢神経刺激により運動神経線維を逆行性に伝導したインパルスが脊髓前角細胞を興奮させ、それが同じ運動神経線維を順行性に下行して誘発した筋活動電位
fMRI	functional magnetic resonance imaging	機能的核磁気共鳴画像法
GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid	$\gamma$ -アミノ酪酸 クロライドチャンネルを内蔵しており、GABA と結合して $Cl^-$ 電流を生じさせる GABA <sub>A</sub> 受容体と、G タンパク質を介して K チャンネルを開孔して抑制効果をもたらす GABA <sub>B</sub> 受容体がある
H 反射	Hoffmann-reflex	末梢神経刺激により求心性の感覚神経線維が興奮し、上行したインパルスが単シナプス性に脊髓前角細胞を興奮させ、それが運動神経線維を下行して筋収縮させる反射
ICF	intracortical facilitation	皮質内促通 single-pulse TMS により得られた振幅値と比較して、8~20ms の刺激内間隔時間 (ISI) の paired-pulse TMS により得られた振幅値が促通される効果
IHI	interhemispheric inhibition	半球間抑制 比較的短い ISI-6~10ms で抑制する IHI <sub>10</sub> と比較的長い ISI-40~50ms で抑制する IHI <sub>40</sub> がある
IPSP	inhibitory postsynaptic potential	抑制性シナプス後電位

ISI	interstimulus interval	刺激内間隔時間
I wave	indirect wave	錐体路に 1~2ms の間隔で発生する数個の下降性ボレーのうち後期成分として D wave に続き発現するもの
LICI	long latency intracortical inhibition	長間隔皮質内抑制 single-pulse TMS により得られた振幅値と比較して、ISI-50~200ms の paired-pulse TMS により得られた振幅値が抑制される効果
MEG	magnetoencephalography	脳磁図
MEP	motor evoked potential	運動誘発電位 (mV)
MEP <sub>ICF</sub>		皮質内促通を評価するために設定した ISI の paired-pulse TMS により得られた MEP 振幅値を平均化した絶対値
MEP <sub>SICI</sub>		皮質内抑制を評価するために設定した ISI の paired-pulse TMS により得られた MEP 振幅値を平均化した絶対値
MEP <sub>TEST</sub>		single-pulse TMS により得られた MEP 振幅値を平均化した絶対値
M 波	muscle wave	末梢神経刺激による筋の直接の反応
MT	motor threshold	運動性閾値 安静時 (RMT; resting motor threshold) と活動時 (AMT; active motor threshold) に分類される
MVC	maximal voluntary contraction	最大随意収縮
M1	primary motor cortex	一次運動野
NIRS	near infrared spectroscopy	近赤外光脳内血流計測法
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PMd	dorsal premotor area	背側運動前野
PMv	ventral premotor are	腹側運動前野
PNC	purine nucleotide cycle	プリンヌクレオチドサイクル この過程においてアデノシンーリン酸 (AMP) が AMP 脱アミノ酵素の作用によりイノシン酸に脱アミノ化される際にアンモニアが放出される
PTP	post-tetanic potentiation	反復刺激後増強



QF 筋	quadriceps femoris muscle	大腿四頭筋
rTMS	repetitive TMS	反復磁気刺激
SICI	short latency intracortical inhibition	短間隔皮質内抑制 single-pulse TMS により得られた振幅値と比較して、ISI-3~5ms の paired-pulse TMS により得られた振幅値が抑制される効果
SMA	supplementary motor area	補足運動野
SP	silent period	MEP 生成後 EMG の静寂の時間
TA 筋	tibial anterior muscle	前脛骨筋
TES	transcranial electric stimulation	経皮的電気刺激
TMS	transcranial magnetic stimulation	経頭蓋磁気刺激
VA	voluntary activation	随意活性
$\dot{V}O_2$	oxygen uptake	酸素摂取量 (ml/min)
1RM	1 repetition maximum	最大挙上重量 1 回のみ挙上出来る負荷量

## 第1章 緒言

ヒトにおいて、運動の強度が高く、ある一定時間運動が持続すると、作業（筋）出力は運動時間の経過に伴い漸減していく現象が一般に筋疲労と呼ばれており、筋疲労は運動時に必要とされる、もしくは期待される筋力やパワーを出力するための能力が減少した状態と定義されている（Bigland-Ritchie et al. 1984）。このように、一過性の運動局面においては、筋出力の低下が生じる。これは、運動の急性的影響と考えられる。しかし、ヒトが長期間、筋疲労が生じる運動と回復を反復的に実施した場合、機械とは著しく異なる反応を示す。すなわち、機械は使えば使うほど劣化するものであるが、ヒトがある身体活動を長期間反復して行うことで生体の適応反応が生じ、血流や代謝が改善され、さらに神経・筋機能も向上し、これまで実施困難であった身体活動をより円滑に遂行できるようになる。このように、ヒトは、一過性の急性的影響をもたらす身体作業を継続することで、機械とは全く反対に、生体の適応反応において筋力、筋収縮速度、持久性および巧緻性といった生理・神経機能の改善が生じる（慢性的効果）。反復性の高い身体活動では、特に生理・神経機能の改善が顕著になる。以上のことより、随意運動由来の筋疲労は、生理・神経機能の改善のために重要な因子と言っても過言ではない。

随意運動遂行に際して、筋に対する最終的な興奮伝導路である中枢神経系の運動路の興奮性は、運動由来の筋疲労により変化することが知られている。経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation ; TMS）を用いて、筋疲労が中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を評価した研究は、“運動中”に TMS に対する運動誘発電位（motor evoked potential ; MEP）の変化を測定する研究、および“運動後”に TMS に対する MEP の変化を測定する研究の二つに大別される。これまでの先行研究における TMS を用いた研究のほとんどは、タスクとなる運動形態が局所的な小筋群の運動で、疲労し

た運動筋、もしくは運動筋と対側にある非運動筋を標的筋とし、単発の TMS で皮質脊髄路の興奮性評価が出来る single-pulse TMS 法を用いた評価にとどまっておらず、一次運動野 (primary motor cortex; M1) 内の興奮性評価は行われていない。近年、M1 内の電位の変化から興奮性評価ができる paired-pulse TMS (Kujirai et al. 1993) を用いて研究が行われるようになってきた。しかし、paired-pulse TMS 法を用いた、局所筋疲労後に対側の非疲労筋を対象とした研究はほとんどみられず、さらに、タスクとなる運動形態が局所運動以外に、大筋群を始めとした多くの筋を動員する全身性の運動で、TMS によって MEP を評価した研究もほとんど報告されていないことが指摘できる。

従来のリハビリテーション医療における運動療法は、患側の不活動筋もしくは活動に制限のある筋を他動的に運動させる方法が一般的である。しかしながら、Murase et al. (2004) は、麻痺手指の随意運動が、皮質梗塞患者において回復へ導くどころか逆作用を及ぼす可能性を指摘している。また、脳血管障害等の患者に対するリハビリテーション (動作訓練) において、健側肢強化の重要性が提唱されているにもかかわらず (三好 1988)、現在に至るまでそれが十分に行われていない場合もある (江西 2006)。一般に、健側肢の強化を図ることにより、二次的に臥床を起因として生じる関節拘縮等の様々な障害を防ぐことが出来ることが指摘されている。さらに、健側肢の運動刺激が患側肢へ好影響を及ぼす例として、single-pulse TMS 法を用いた基礎研究で、健常者において疲労に至るまでの片側での短時間の単純な運動が、運動筋と対称の非運動筋を支配している中枢神経系の興奮性変化を一時的に引き起こすことが示されている (Bonato et al. 1996)。

一方、運動学習は、M1 内の皮質内抑制の低下を引き起こすような運動を行うことで、より効果的に達成されることが報告されている (Ljubisavljevic 2006)。同様に、随意的運動が引き起こした筋疲労は、M1 内のその運動に参加した筋 (運動筋) を支配して

いる領域において皮質内抑制を低下させることも報告されている (Benwell et al. 2006、Maruyama et al. 2006)。バスケットボールのシュート反復練習 (運動学習) を例にとると、その過程において少なからず筋疲労が生じているが、結果としてスキルを獲得し、シュートの成功率が上がることを意味している。このような因果関係から、一般に筋疲労は、出来るだけ筋活動時に避けた方が良いと考えられているが、ヒトがスキルを獲得するために行う反復練習過程において中枢神経系の興奮性変化に対して重要な役割を担っていることが想定される。したがって、運動学習と筋疲労時においては、神経生理学的にも同様の現象 (皮質内抑制の低下) が生じていることから、両者には共通の神経生理学的背景が存在することが推察される。

小筋群を伴う局所性の運動および大筋群を伴う全身性の運動が引き起こす筋疲労が、非運動筋を支配している M1 部位にも興奮性変化を誘発することが明らかとなれば、患者自身が使用可能な筋の自発的運動による麻痺肢への新たな運動療法の開発への応用が期待できるであろう。また、随意運動が非運動筋支配の中枢神経系にも興奮性変化を引き起こすことが明確になることによって、リハビリテーション等の医療現場を始め、教育現場においても様々な運動様式のスキル獲得のために行う運動学習の新たな方法の考案にも寄与するだろう。

## 第 2 章 文献研究

### 1. 中枢神経系の興奮性評価

大脳皮質に機能局在があるかどうか 19 世紀頃から議論はあったが、Bartholow et al. (1874) が初めてヒトにおいて大脳皮質を刺激して機能局在を示した。それは、外傷により大脳皮質の露出された患者で、大脳皮質を直接電気刺激して対側半身の運動を誘発したというものであった。その後、ヒトにおいて経頭蓋的な大脳皮質を刺激する方法を開発したのが Merton and Morton (1980) である。これは高電圧低インピーダンス刺激法で、この方法の開発により高次脳機能に関する多くの研究が行われるようになったが、患者や被験者に対して疼痛や不快感を避けられないという問題があった。それらの問題を解決したものが、Barker et al. (1985) によって開発された TMS 法である。TMS は非侵襲的で利便性が高いことから、これを応用することにより中枢神経機能評価を容易に行うことが可能となった。

TMS は、頭皮上に置かれた絶縁コイルに高電流を流すことによりコイル周辺に変化率の高い磁場を発生させ、この磁場により二次的に皮質内で渦電流を生じさせる。この渦電流により M1 が刺激されると、大脳皮質の灰白質部に存在するシナプスを介して (trans-synaptically) 介在神経や錐体細胞を興奮させる。そして磁場は、頭蓋骨での減衰が少なく、疼痛を伴わず脳刺激できることが TMS の利点である (Rothwell 1997、Hallett 2000)。その刺激は、複数の下降性投射を引き起こす (Day et al. 1989、Edgley et al. 1997)。最初の投射 (direct wave; D wave) は、錐体細胞の軸索小丘、もしくはランヴィエ絞輪付近で生じ、それに続く投射 (indirect wave; I wave) は、介在神経細胞起源と考えられており、刺激後 8ms まで 1~1.5ms の間隔で継続することが確認されている (Day et al. 1989、Hess et al. 1987)。従来、刺激コイルは円形のものが多い

用いられていた。円形コイルは脳の深部まで刺激可能だが、刺激の限局性がなく、これを改善し限局した磁気刺激を可能にしたのは、8の字型のコイルである（Ueno et al. 1990、Cohen et al. 1990）。8の字コイルは、8の字の中心に電流が集中して流れるように設計されていて、同部位で5mmの空間分解能で限局性の高い刺激を行うことが可能である。

このTMSによるM1への刺激法には、single-pulse TMS、paired-pulse TMS、反復磁気刺激（repetitive TMS; rTMS）がある。single-pulse TMSは、中枢伝導時間の測定や運動皮質のマッピング（M1のどの部位が末梢のどの筋に対応しているのかを検査）、皮質脊髄路の興奮性の測定、運動学習によって起こる皮質の可塑的変化を観察したりする方法として用いられる（Pascual-Leone et al. 1999）。中枢伝導時間については、single-pulse TMSによって筋に誘発が起こるまでの潜時から末梢神経刺激による筋の直接の反応（muscle wave; M波）の潜時を減じることで中枢神経系の伝達速度を評価することができる。

paired-pulse TMSは、運動性閾値（motor threshold; MT）以上の刺激強度で行うtest刺激に先行してMT以下の刺激強度のconditioning刺激を行う刺激方法で、大脳皮質内の促通（facilitation）と抑制（inhibition）を評価するのに有効な手段である。paired-pulse TMSに関して、Kujirai et al.（1993）の研究がよく知られている。彼らは、paired-pulse TMSを様々な刺激内間隔時間（interstimulus interval; ISI）を用いて行ったところ、ISI-1~6msで安静中の第一背側骨間筋（first dorsal interosseous muscle; FDI筋）を支配しているM1領域の興奮性を抑制し、ISI-10msおよび15msで促通したことを報告している。また、前腕屈筋を被験筋としても磁気conditioning刺激—磁気test刺激ではその抑制がみられたが、同じconditioning刺激は脊髄の興奮性を評価できるHoffmann-reflex（H反射）を抑制しなかったこと、磁気conditioning

刺激－陽極電気 test 刺激、陽極電気 conditioning 刺激－磁気 test 刺激では同様の抑制がみられなかったことから、MEP の低下は、大脳皮質内の現象であることを明らかにした。陽極電気刺激と磁気刺激による活性化のメカニズムはまだはっきりと分かってないが、賦活させる脳の部位に大きな違いがあるのではないかと考えられている。陽極電気刺激は白質部の皮質脊髄路の軸索を主に刺激し、磁気刺激は灰白質の軸索と皮質脊髄神経への興奮性入力を刺激していると考えられる。この M1 内での抑制のメカニズムについて、Edgley et al. (1992) は、磁気・陽極電気・陰極電気刺激の 3 つの conditioning 刺激による実験を行った。磁気・陰極電気 conditioning 刺激は、磁気 test 刺激を抑制し、陽極電気 conditioning 刺激は磁気 test 刺激を抑制しなかったことから、刺激の種類の違いにより、活性化される皮質脊髄路の軸索の数が異なり、皮質脊髄路に不応期を起こす程度が異なったのではないかと仮説を立てたが、動物実験により 3 つの conditioning 刺激により活性化される皮質脊髄路の軸索の数に違いが無かったことより、大脳皮質内の軸索不応期の抑制を否定した。また、最近の研究で健常者への薬物負荷の結果や患者での検査結果から、paired-pulse TMS でみられる短間隔皮質内抑制 (short latency intracortical inhibition; SICI) と長間隔皮質内抑制 (long latency intracortical inhibition; LICI) はそれぞれ、主に  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid; GABA)<sub>A</sub> 受容体 (Ziemann 2003) と GABA<sub>B</sub> 受容体 (Werhahn et al. 1999, McDonnell et al. 2006) によって介されると考えられている。さらに Ziemann et al. (1996) はナトリウムおよびカルシウムチャンネルの遮断薬を投与したところ、MT を高めたが、皮質内の興奮性の変化と M 波の変化も無かったことから、MT はイオンチャンネルの伝導性に依存し、膜の興奮性を反映するかもしれないと指摘している。短間隔の連発磁気刺激で生じる抑制 (SICI) に関する検討において、ISI-1 および 2ms での抑制効果は軸索の不応期、皮質内で生じたインパルス同士の衝突の機序も含み、また ISI-3~5ms

での抑制効果は conditioning 刺激が皮質内の抑制性介在ニューロンを刺激し、その入力が錐体細胞に入るため test 刺激による下降性駆動 (descending volley) を抑制することが指摘されている。この SICI は、スタンダードな TMS のパラメータとして熟考されている一方、長い ISI で生じる抑制性の現象 (LICI) についてあまり知られていない。LICI は約 50~200ms の ISI で当てた MT 上の刺激強度の conditioning 刺激と test 刺激によって引き起こされ (Valls-Solé et al. 1992、Wassermann et al. 1996)、GABA<sub>B</sub> 受容体により仲介した IPSP と一致する (Kang et al. 1994)。また、50ms より長い ISI で起こる LICI は、皮質下というよりむしろ M1 内で介されることが示唆されている (Nakamura et al. 1997)。paired-pulse TMS における皮質内の興奮性評価の他に、single-pulse TMS が随意筋収縮中にその筋を支配する M1 領域に対して当てられた時に生ずる、MEP 生成後筋電図 (electromyogram; EMG) の静寂の時間 (silent period; SP) がある (Fuhr et al. 1991、Holmgren et al. 1990)。SP の最初の部分は、descending volley の抑制と運動ニューロンの興奮性の減少の両方を示しているかもしれない。しかしながら、SP は、運動ニューロンの興奮性が元に戻る約 100ms を超えても持続するため (Fuhr et al. 1991、Triggs et al. 1993)、SP の後半部分は、paired-pulse TMS で観察した皮質内抑制を反映するだろう (Chen et al. 1999、Nakamura et al. 1997)。また SP は薬理学的研究から、GABA<sub>B</sub> 受容体により仲介されるという説が支持されている (Inghilleri et al. 1996)。これらの抑制効果に対し、ISI-8~20ms で反応が促進される効果 (intracortical facilitation; ICF) は、興奮性の神経伝達物質のグルタミン酸由来であることから、グルタミン酸の分泌を促進するものであろうとされているが、それを客観的に示した研究はほとんどみられない。

以上のことから、paired-pulse TMS により生じる MEP の抑制と促進は運動皮質内で起こる反応であり、神経生理学的背景には脳内の GABA やグルタミン酸の変化を反



映していることが示唆されている。single-pulse TMS と paired-pulse TMS を組み合わせて中枢神経系の興奮性を測定することは、課題特異的な変化を観察できると共に、その現象の発生部位をある程度特定することにつながる。

rTMS は刺激の頻度を調節することにより、刺激部位の興奮性を上昇または低下させることができるため、最近ではうつ病等の精神疾患をはじめ、パーキンソン病やてんかん、片麻痺などの治療目的として臨床応用されている。しかし、rTMS は磁気刺激音が聴力に対する影響が知られている他、高頻度の場合、被験者と験者ともに耳栓を必要とするなど研究の制限がいくつか挙げられ、さらに高頻度 rTMS は痙攣を誘発する可能性や安全基準も決まっていないことから、長期間の使用では予期しない副作用が出現する可能性といった安全性上の問題が指摘されている。

TMS の他に非侵襲的脳機能計測法の代表的なものとして、空間分解能に優れ、血中へモグロビンの磁気共鳴変化を計測することにより、脳内の活動部位を画像化する機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) や、時間分解能に優れ、脳溝内の皮質の錐体細胞の樹状突起内を流れるイオン電流に伴い発生する磁場を計測する脳磁図 (magnetoencephalography; MEG)、生体組織での透過性が高い近赤外光を外部から照射し、組織を透過してきた光強度を分析することにより、組織を流れている血中の酸素化／脱酸素化ヘモグロビン水準から脳血流を評価する近赤外光脳内血流計測法 (near infrared spectroscopy; NIRS) などがある。

## 2. 運動中における中枢神経系の興奮性評価

疲労に至らない随意的な筋収縮中、皮質脊髄ニューロンと運動ニューロンの両方は、同じ刺激強度での TMS が安静時より筋収縮中において大きな MEP を誘発することから、より興奮しやすくなることが知られている (Hess et al. 1987, Kischka et al. 1993)。筋の最大随意収縮 (maximal voluntary contraction; MVC) 中、筋疲労の進展に伴い力が減少している時に TMS を当てると、その筋から随意的な力に重ね合わせた付加力を誘発し、それは M1 から出力指令の漸減を意味している。これは随意活性 (voluntary activation; VA) が 100%未満であることも示しており、“脊髄上の疲労”と呼んでいる (Taylor et al. 2000, Gandevia 2001)。

2 分間の肘屈曲の等尺性 MVC 中、TMS により上腕二頭筋 (biceps brachii muscle; BB 筋) から得られる MEP は、筋収縮開始後 10~15 秒まで漸増し、その後定常値に達する。それに付随して SP も、同様の筋収縮開始後 10~15 秒まで 50ms 以上増加する (Taylor et al. 1996)。TMS 後の SP の後半部分は、皮質内の抑制によるもので (Fuhr et al. 1991, Triggs et al. 1993)、それが脊髄レベルで起こっている SP より延長されると仮定すると、SP の増加した時間は、皮質内抑制の増大であると考えられる。筋の随意収縮を休止した時、運動神経路内で引き起こされたいくつかの変化は回復し、一方、その筋に対する血流不足は筋力の回復を妨げ、疲労の代謝産物に対して敏感である III 群と IV 群の筋の求心性神経の発火を保持する。同様に、TMS を用いて筋の MVC 終了後、筋の虚血時に関連変量を評価した研究においては VA を回復させず、一方 MEP 振幅と SP の時間は運動前の基準値へ回復したことが報告されている (図 2-1) (Gandevia et al. 1996)。すなわち、M1 から筋への運動神経路のニューロンは筋疲労から回復したようだが、M1 からの出力は十分に筋を活性するためにまだ不十分であることが推察される。Taylor et al. (2006) は、総説論文において Gandevia et al. (1996) の研究結果を引

用して、MVC 終了後カフにより虚血させることで維持された筋の疲労した状態に伴い何か VA を減ずるために作用するが、運動ニューロン、もしくは M1 の出力のレベルで起こらないとし、その“何か”の一つの可能性は、疲労に敏感な小さな径の筋の求心性神経（Ⅲ群； $1\sim 6\mu\text{m}$ 、Ⅳ群； $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$ ）の発火が、descending volley を減ずるために M1 に作用しているということを指摘している。

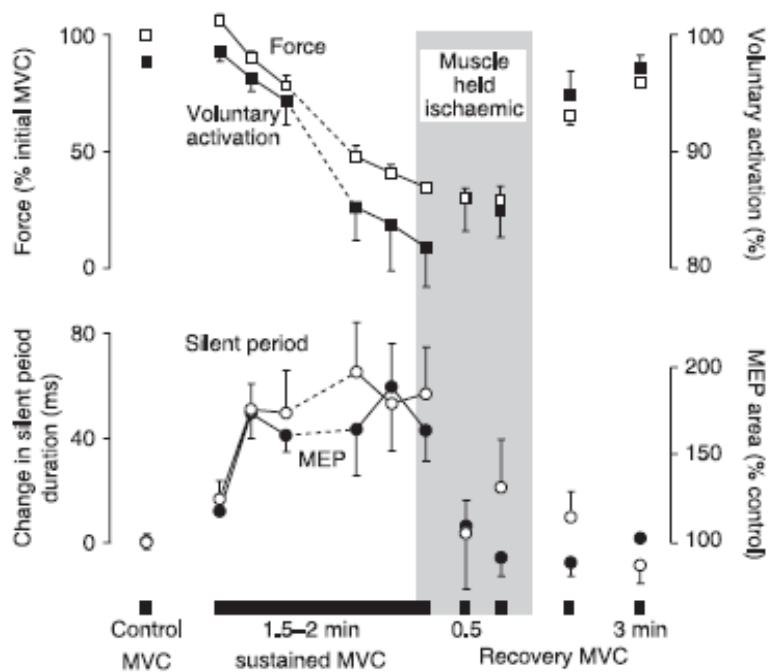


Figure 2-1. Changes in maximal voluntary force ( $\square$ ), voluntary activation ( $\blacksquare$ ), silent period ( $\circ$ ) and the MEP ( $\bullet$ ) by TMS during a sustained MVC with a subsequent period of muscle ischaemia (Adapted from Gandevia et al. 1996).

二つのカテゴリに分類される TMS の研究のうち、ここでは“運動中” TMS に対する EMG 反応から疲労を研究した報告について述べた。次節より、運動終了後 TMS に対する EMG 反応を観察した研究をまとめてみたい。

### 3. 運動終了直後における中枢神経系の興奮性評価

post-exercise facilitation の研究では、うつ病患者と統合失調症患者、多発性硬化症患者において運動後 single-pulse TMS による MEP の post-exercise facilitation を観察した。健常者が運動前のコントロール値と比較して 510%増加するのに対し、うつ病患者は 110%、統合失調症患者は 190%のみの増加であったが (Reid et al. 2002)、多発性硬化症患者は、健常者よりも約 20%程高い post-exercise facilitation の増加率を示したことが報告されている (Nielsen et al. 2002)。パーキンソン病、小脳障害、慢性疲労症候群などの脳機能障害を有する患者と健常者の反応を比較することにより、異常を示す場所の特定や、障害の特性を調べる研究も最近ではみられるようになってきた。

健常者において運動終了直後に中枢神経系の興奮性評価を最初に明らかにしたのは Brasil-Neto et al. (1993) である。彼らは、前腕の疲労に至る等尺性運動直後、前腕筋において single-pulse TMS によって誘発された MEP が、運動前のコントロール値と比較して、増加したことを示したが (post-exercise facilitation)、同じ運動後経皮的電気刺激 (transcranial electric stimulation; TES) によって誘発した MEP および M 波、H-反射に有意な変化が認められなかったことから、post-exercise facilitation は皮質部位で生じていることを示唆した。その根拠として、大脳表層の灰白質 (大脳皮質) を刺激している TMS による MEP で変化があり、深層の白質を刺激している TES による MEP では変化が無く、さらに末梢 (筋) の興奮性を評価している M 波および脊髄前角にある  $\alpha$  運動ニューロンの興奮性を評価している H-反射も不変だったことが挙げ

られる。しかし、Lentz and Nielsen (2002) は、疲労に至る足首屈曲の等尺性運動後、前脛骨筋 (tibial anterior muscle; TA 筋) から single-pulse TMS による MEP 導出において、先行研究同様運動終了 5 秒後に post-exercise facilitation を観察したが、同時に M 波の増大も示したことから、疲労運動後の MEP の post-exercise facilitation の発生起源には、中枢由来のみならず部分的には末梢由来の影響も関連していることを示唆しており、現在のところ、post-exercise facilitation の発生起源について一致した見解は得られていない。さらに Lentz and Nielsen (2002) は、post-exercise facilitation の発生が、運動強度に依存していることも示している。具体的には先行研究で、30 秒間手首伸展の等尺性運動を MVC の 10~50%強度で行った直後、運動前のコントロール値より 2 倍以上に増大した single-pulse TMS による MEP (post-exercise facilitation) が、10~50%MVC いずれの運動強度で行っても同程度の増大率であったこと、および post-exercise facilitation は 3~4 分持続したことが報告されている (Samii et al. 1996)。一方、反復刺激後増強 (post-tetanic potentiation; PTP) も、興奮性シナプス後電位の増大が数分間持続し得ることで知られているため (Gustanfsson and Wigström 1988)、post-exercise facilitation は、運動により PTP が起こった結果引き起こされた現象かもしれない。また Nørgaard et al. (2000) は、BB 筋において 50%MVC を 6 秒維持する等尺性運動直後の post-exercise facilitation を観察し、それが消失するタイムポイントが平均 15.2 秒であることを示したことより、post-exercise facilitation の観察は、運動後被験者による速やかな筋のリラックスとその後の磁気刺激による誘発までの時間への依存性が高いため、これに焦点を当て研究する際、周到な熟練した準備と験者の技術が必要となるだろう。

#### 4. 運動終了後回復期における中枢神経系の興奮性評価

##### 4. 1. 運動筋

ヒトを対象に運動後に運動筋を支配する中枢神経系の興奮性を single-pulse TMS で評価した研究として Brasil-Neto et al. (1993) の研究が挙げられる。彼らは、前腕筋の疲労に至る等張性運動後回復期において、安静にしている同筋で MEP の一時的な減少を初めて報告した。M 波および H 反射、TES による MEP は、運動前のコントロール値と比較して有意差は無かったが、TMS による MEP はコントロール値の半分以下まで減らされたことから、中枢神経系における運動神経路の疲労、つまり中枢性疲労の影響だと仮定し、主観的な疲労感とも関係していることを示唆している。Bonato et al. (1994) も、1 分間最大頻度で親指の外転-内転運動を行った後、拇指球筋において single-pulse TMS により誘発される MEP が、運動前のコントロール値より約半分まで低下したことを報告しており、付け加えて運動後回復期における MEP 低下について、回復期の三相性の変化パターンを示している。それは、回復期の運動終了から 5 分間は速い減少、そして運動終了 5 分後から 15 分後まで最小値に達し、運動終了 35 分後に運動前のコントロール値へ回復するというもので、M 波と F-wave (F 波) の変化が無かったことから、運動後の MEP 低下は運動皮質のレベルで抑制性回路の活性化によることを示唆している。この運動による筋疲労が引き起こす MEP 反応に関して、Samii et al. (1996) は運動時間と MEP 低下の発現の関係について調べた。被験者は 50%MVC で橈側手根伸筋において、15、30、45、60、90 秒および疲労に至るまで (平均約 130 秒) それぞれの時間、等尺性運動を行った。運動後の MEP 低下は約 90 秒、もしくはそれ以上持続した運動後だけにみられたことより、MEP の減少は 90 秒以上の筋活動遂行後のみで発生することを明らかにした。これより、単一の局所筋において動的もしくは静的な運動に関わらず、その運動終了後に MEP 低下は発現するが、MEP 低下は、

運動形態の持続時間に依存することが示唆される。

single-pulse TMS は、皮質脊髄路の興奮性を評価しているもので、MEP に変化があった際、それがどの部位に起源があるか調べるためには、同時に脊髄の興奮性(H 反射、F 波) や末梢筋の興奮性 (M 波)、TES によるテストを行う必要があったが、Kujirai et al. (1993) によるパラダイム発表後、paired-pulse TMS を用いて大脳皮質の興奮性を評価できるようになった。Benwell et al. (2006) と Maruyama et al. (2006) は、FDI 筋の筋疲労後、single-pulse TMS による MEP 低下と paired-pulse TMS による SICI 低下を報告し、代償作用として筋疲労により減少している運動筋に対する運動皮質のドライブを増加させるために、中枢の興奮と抑制の調節をするプロセスが皮質内に存在することを示唆している。

これまでに述べてきた運動は、一つの筋、もしくは小筋群を伴う局所筋の運動であった。一方、複数の筋、もしくは大筋群を伴う全身性の運動として懸垂運動を行った後、paired-pulse TMS を用いて右腕橈骨筋において ICF の有意な低下がみられたが、SICI には変化が無かったことが示されている (Tergau et al. 2000)。さらにこの報告において、懸垂運動の回数と ICF の減少量、そして運動前の ICF のコントロール値と懸垂運動の回数においてそれぞれ相関が認められたことから、paired-pulse TMS がスポーツにおいてトレーニングコントロールに効果的な手段になり得る可能性も見出されている。Verin et al. (2004) も、疲労困憊に至るトレッドミル走 (exhaustion time : 18±4 分) を行かせた後、主呼吸筋である横隔膜と大腿四頭筋 (quadriceps femoris muscle; QF 筋) から single-pulse TMS と paired-pulse TMS によって MEP を導出し、運動終了後 40 分以上両筋において運動前のコントロール値から 35% の MEP の有意な低下を観察し、同時に ICF の低下も示している。これに対し、42.2km のトレッドミル走 (running time : 208±22 分) 後、TA 筋からの single-pulse TMS による MEP はコン

トロール値より 67%減少し、統計的に有意では無いが、それは運動後 4 時間続いた (Ross et al. 2007)。これは、全身性の運動強度と時間が関連した皮質脊髄路の興奮性の複雑な活動に依存する変化を反映している。また、マラソン後のグリップ力は運動前と変化していなかったことから、継続したランニング後の脊髄上の疲労は、全体的な現象というよりも運動した筋に対して選択的特異性を持つことも示している (Ross et al. 2007)。

#### 4. 2. 非運動筋

運動に起因した筋疲労とそれが中枢神経系に及ぼす影響を検討している先行研究のほとんどは、運動筋支配部位のみでの評価であったが、McKay et al. (1995) は大脳両半球の相互作用を確認することを目的に、疲労に至る足首背屈運動後運動筋の対側にある運動していない筋から single-pulse TMS により MEP の測定を行った。それによると、運動による筋疲労後 MEP の減少は運動した TA 筋のみにみられ、運動していない対側 TA 筋ではみられなかったことから、運動後の MEP の減少は中枢の運動筋支配部位のみにみられる局所の現象であると結論付けた。同時期に、拇指球筋の運動中に標的筋以外の前腕筋やもう一方の手の筋が共縮していることが明らかにされ、被験者が運動中に他の筋において完全な安静状態を維持できず、標的筋が疲労に至る前に近隣筋や対側筋において EMG 信号が報告されている (Zanette et al. 1995)。これらの報告を受け、Bonato et al. (1996) は、運動筋以外の筋の共収縮が生じないように運動中 EMG 信号のモニタリングを行い、細心の注意を払った。親指において 1 分間最大頻度で等張性運動を行った後、運動筋と対側にある運動していない同筋においても MEP の減少を認めた。運動筋支配領域の MEP は、先行研究と類似して運動終了直後から大きく低下し、一方、運動筋と対側の運動していない筋支配領域の MEP は、運動直後は変化がなく、



遅延を伴い一過性の低下がみられたことを報告している。この“交差した”影響は、脳梁を介した両半球の運動皮質間の同位置の接続があることを反映しているだろうとし、初めて運動していない対側の筋支配部位における興奮性変化を示した。続いて運動中に同側 M1 の興奮性を TMS で評価した代表的な研究として、右短拇指屈筋 (abductor pollicis brevis; APB 筋) において 50%MVC で運動中 single-pulse TMS によって対側の運動していない左 APB 筋から MEP を導出し、運動前のコントロール値と比較して、MEP および F 波が有意に増加したことを確認した報告がある (Muellbacher et al. 2000)。また、paired-pulse TMS により評価された (運動していない左 APB 筋を支配している) 同側 M1 の SICI は有意に低下したが、ICF は変化が無かったことより、右 APB 筋における 50%MVC 強度の運動中、運動していない左 APB 筋の MEP の促進は、同側 M1 と対側脊髄の興奮性変化により発現したと結論付けている。最近の報告により、随意収縮に伴う同側 M1 の興奮性増大は、50%MVC 以上では主に皮質以下レベル、50%MVC 以下では主に大脳両半球間の皮質レベルのメカニズムが関与することが知られている (Muellbacher et al. 2000、Liepert et al. 2001)。これらの“運動中”の報告に対して、片手の運動による筋疲労後に運動筋と対側に位置する同側同名筋から TMS により MEP を誘発した代表例として、Bäumer et al. (2002) の研究がある。彼らは、50%MVC の運動強度、1~2Hz の頻度で左手指のピンチグリップ運動前後に右 FDI 筋から paired-pulse TMS により SICI、ICF および M 波、F 波を測定している。それによると、運動終了後 2~6 分で (右 FDI 筋を支配している) 同側 M1 の ICF を抑制 (SICI は不変) したが、M 波および F 波は運動後変化が無かったことを明らかにした。右 FDI 筋の脊髄前角  $\alpha$  運動ニューロンおよび筋自体は左手指ピンチグリップ運動による筋疲労の影響を受けておらず、非疲労筋における MEP の変化は、大脳両半球を接続している脳梁を介した皮質レベルで起こっている相互作用のためと指摘している。このように、

片側の運動が、運動を行っていない対側の同名筋支配領域にも影響を及ぼすという研究報告がいくつかなされているが、大脳両半球間の相互作用において、利き手が運動している時の同側 M1 の活性度より、非利き手が運動している時の同側 M1 の活性度が高いことから優位特性があることも示唆されている (Ziemann et al. 2001)。

Ferbert et al. (1992) は、これらの大脳両半球の運動皮質間の相互作用をより直接的に説明している。一方の運動皮質上の手の領域に磁気 conditioning 刺激 (110、125%RMT) を行うコイルを、反対半球の運動皮質上の同じく手の領域に磁気 test 刺激を行うコイルを置き連発で刺激を行うと、conditioning 刺激の 6~50ms 後 test 刺激により誘発された MEP は test 刺激を単発で与えた時の MEP と比較して抑制され、これを半球間抑制 (interhemispheric inhibition; IHI) と呼んでいる。この反応において、内包や視床など皮質下の病変により片側の皮質脊髄路が障害されていても、病側に磁気 conditioning 刺激を与えた場合の対側 M1 への抑制効果は、健常者と同程度検出される (Borojerdi et al. 1996)。このことから、この抑制効果は、皮質脊髄路の側枝などを介した皮質下での効果ではなく、おそらく脳梁を介し大脳皮質レベルで生成されていることが推察できる。近年、この大脳両半球の IHI と片半球内の SICI と LICI 間の関係が実験的に明らかにされた。IHI は、比較的短い ISI (6~10ms; IHI<sub>10</sub>) と、長い ISI (40~50ms; IHI<sub>40</sub>) で引き起こされるものは異なるメカニズムを介し生じていると考えられており、後者は LICI と共通の抑制性ニューロン群をシェアしていることも指摘されている。薬理学的研究により両 IHI は、GABA<sub>B</sub> 受容体を介した神経伝達に依存していることも報告された (Daskalakis et al. 2002, Kukaswadia et al. 2005)。片半球内において、LICI と IHI<sub>40</sub> および SICI は、脳梁を橋渡ししている促通性のニューロン群を抑制している。それが反対半球内の LICI と IHI<sub>40</sub>、もしくは IHI<sub>10</sub> にそれぞれ接続しており、SICI を抑制している (図 2-2) (Reis et al. 2008)。

このように、局所運動筋と対称にある疲労していない対側筋から TMS による MEP を導出することにより、同側皮質脊髄路および大脳皮質運動野内における興奮性の変化があることが立証された。イメージングの研究は、複雑な片手の運動中に対側 M1 はもちろん（運動筋と対側にある非運動筋を支配している）同側 M1 においても代謝活動の増加を確認しており（Jueptner and Weiller 1995、Shibasaki et al. 1993、Kim et al. 1993、Sadato et al. 1996）、TMS によるこれらの結果を裏付けている。それは、運動を行った筋と対称にある同筋支配部位のみにみられ（Bäumer et al. 2002）、脳梁を介した両半球の M1 間における相互作用であることが示唆されている。

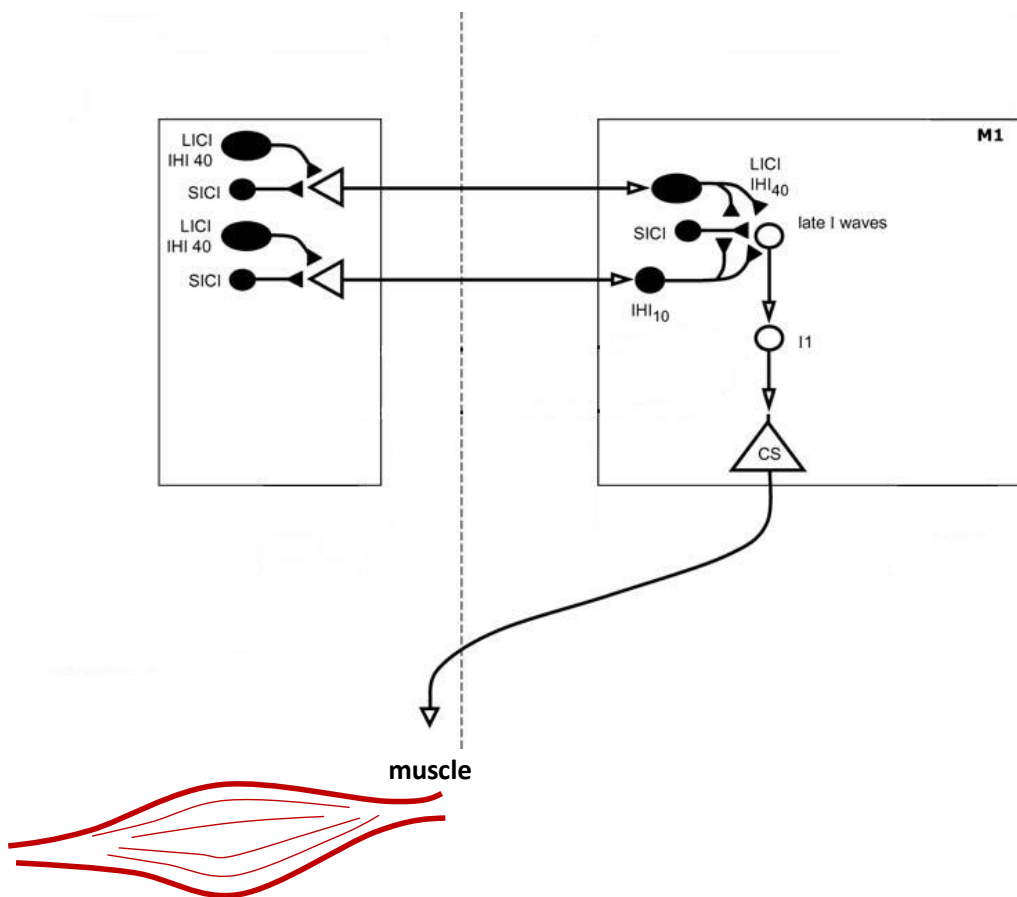


Figure 2-2. Illustration for interhemispheric interactions between primary motor cortices (Modified from Reis et al. 2008).

## 5. 先行研究における未解明点と本研究の検討課題

上節では、TMS を用いて、運動が引き起こす筋疲労が中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を検討している先行研究についてまとめた。それらの多くは、小筋群を伴う局所性の運動による筋疲労が対側 M1 から運動筋までの皮質脊髄路の興奮性および対側 M1 の興奮性に一時的に変化をもたらすというもので、一方、大筋群を伴う全身性の運動による筋疲労は、局所性運動により生じた反応の変化と比較して、約 40 分間から数時間まで延長させることも知られていることから、動員された筋量に依存して反応が異なることが考えられる。さらに、運動筋に着目した研究において、中枢神経系の興奮性変化は運動筋支配部位のみに限定されており、非運動筋支配部位を観察している研究は多くはない。このように、運動由来の筋疲労が、運動筋支配の中枢神経系の興奮性に及ぼす影響は明らかになりつつあるが、非運動筋支配部位については未解明な点が多い。運動と中枢神経系の興奮性変化の関係に関する全体像を明らかにするには、運動筋支配のみならず非運動筋支配の中枢神経系の興奮性の変化を明確にする必要がある。

図 2-3 は、片側の局所性の運動と両側の全身性の運動により引き起こした筋疲労が、非運動筋支配の中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を検討した先行研究で明らかになったことと未解明点をまとめたものである。図左下部 (Local body exercise) に示した通り、片手 (運動筋) の運動が、“運動中 (during)”にもう一方の運動していない手 (非運動筋) を支配する皮質脊髄路の興奮性を高め、さらにそれを支配する M1 領域において、運動前と比較して皮質内促通は変化が無いが皮質内抑制を低下させることが明らかとなっている。また、片手の運動は、“運動後 (after)”に非運動筋を支配する皮質脊髄路の興奮性を低下させ、さらに非運動側支配の M1 において皮質内抑制は変わらないが、皮質内促通を低下させたことが報告されている。しかしながら、片手運動後に非運動側支配の M1 内の興奮性を評価するために用いられた paired-pulse TMS 法のパラダ

イムは、conditioning 刺激の強度が高く、真の皮質内抑制の動態を観察できていない可能性があることから再検証する必要があると考えられる。一方、図右下部における両側の全身性の運動中（during）および運動後（after）に非運動筋支配の中枢神経系の興奮性に着目した研究はこれまでのところほとんど報告されていない。しかし、動員筋量にも影響を受ける可能性があるため、大筋群を伴う全身性（両側）の運動が中枢神経系の興奮性に及ぼす影響も検証する必要がある。片側の局所性運動および両側の全身性運動による筋疲労が、非運動筋を支配する中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を明らかにすることは、大脳両半球の興奮性および片半球 M1 内の体性局在への影響を検討することが可能となる。

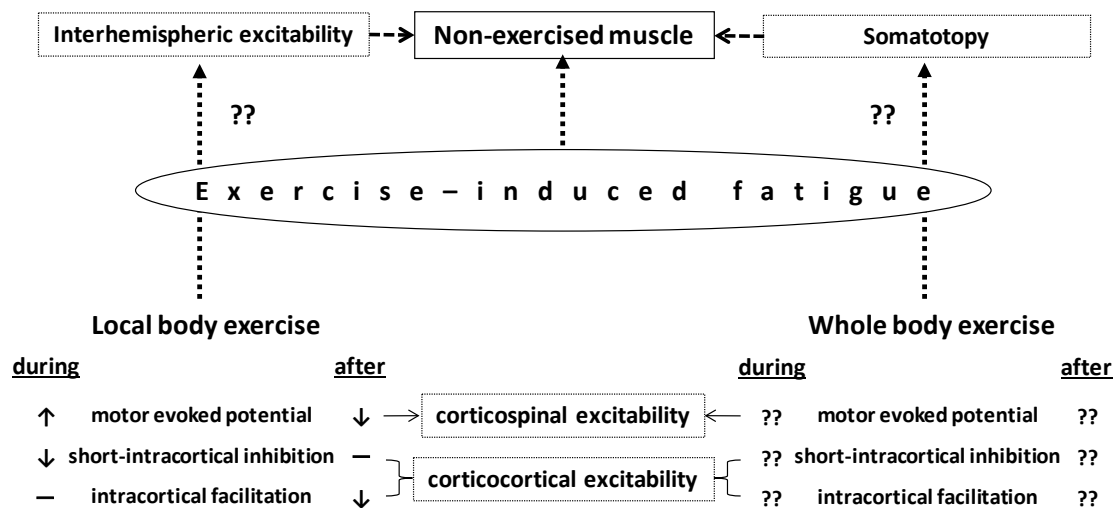


Figure 2-3. Schema of this study's standing

### 第 3 章 研究目的および研究課題

異なる様々な運動形態が、運動非関与筋を支配する中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を検討し、その発生源と発生機序を明らかにすることは、脳卒中等の疾患が原因で起こる片麻痺を患う患者に対するリハビリテーション医療等の発展に寄与する可能性が想定される。リハビリテーションにおける動作訓練も一種の運動学習と考えると、随意的な運動が引き起こす筋疲労からリハビリテーションへアプローチすることで、新たな運動療法の可能性が見出せるかもしれない。随意運動による筋疲労が、運動筋同様、その運動に参加していない筋（非運動筋）を支配している M1 領域にも何らかの影響を及ぼすと仮定すると、その患者自身が運動可能な筋で運動を行うことで、麻痺筋の機能改善へ好影響を与える可能性が考えられる。

そこで本研究では、TMS により M1 を刺激した際に生じる EMG 反応、いわゆる MEP の測定によってその興奮性を定量化する方法により、小筋群を伴う局所性（片側）運動と大筋群を伴う全身性（両側）運動の二つの運動モデルを用いて、二種類の運動形態により誘発された筋疲労と非運動筋支配の中枢神経系の興奮水準の変化との関連性を明らかにすることを主要な研究目的とした。すなわち、局所性（片側手腕）運動に関する研究では、対称の運動に参加していない同名筋支配領域における評価から、大脳両半球間の興奮性変化の関係を検討する。次に全身性（両側下肢）運動に関する研究では、運動に関与していない上肢筋支配領域における評価から、片半球 M1 内の体性局在に及ぼす影響を検討する。特に本研究では、非運動筋支配の M1 領域の興奮性変化に焦点を当て、さらに運動学習の効果との関連が深いと考えられている皮質内抑制の動態に着目し、以下にまとめる 3 つの研究課題を設定した。

### 1. 研究課題Ⅰ：片側グリップ運動の対側および同側皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

#### －実験Ⅰ－

single-pulse TMS を用いて、片手グリップ運動による小筋群を伴う局所的な運動が、運動筋および運動筋と対称の同名筋（非運動筋）を支配する皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響を検討することを目的とした。運動筋の MEP 測定は先行研究でも多くなされているが、同じ運動条件で非運動筋の MEP と比較するために再検証した。

### 2. 研究課題Ⅱ：片側グリップ運動の同側運動皮質内興奮性に及ぼす影響

#### －実験Ⅱ－

実験Ⅰと同様の実験プロトコルを用いて、運動後 paired-pulse TMS により（運動筋の対側にある非疲労筋を支配する）同側 M1 内の興奮性を評価すること、さらに、二連発刺激のうち二発目となるテスト刺激の強度を調節し、皮質脊髄路の興奮性を実験中一定に保つことで、paired-pulse TMS による大脳皮質運動野内の興奮性変化をより直接的に評価することを目的とした。

### 3. 研究課題Ⅲ：両側下肢運動の手腕筋を支配する皮質脊髄路および運動皮質内興奮性に及ぼす影響

#### －実験Ⅲ－

大筋群ばかりではなく、多くの筋を動員する全身性運動が、完全に運動に関与しなかった他の筋を支配する中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を paired-pulse TMS を用いて両側レッグプレス運動後上腕筋および手内筋において検討する。さらに、実験中テスト刺激強度を調節し、皮質脊髄路の興奮性を一定に保つことで、paired-pulse TMS による大脳皮質運動野内の興奮性変化をより直接的に評価することを目的とした。

## 第 4 章 研究方法

### 1. 実験の概要

本研究では、小筋群を伴う局所性の運動として片手グリップ運動を、また大筋群を伴う全身性の運動として両脚レッグプレス運動を運動モデルとして設定し、それぞれの運動後に TMS による MEP を測定することで中枢神経系の興奮性評価を行った。

実験の詳細な設定は次章以降に記述するが、各実験に共通した研究方法は以下の通りである。

### 2. 測定装置

#### 2. 1. 経頭蓋磁気刺激装置

TMS には、直径 70mm の 8 の字コイルを Y ケーブルで接続した二台の磁気刺激装置 (MAGSTIM-200、MAGSTIM 社製、UK) を使用した。被験者の大脳の形態学的違いから刺激部位が多少異なるため、各被験筋において筋電反応が最も誘発される刺激部位を探索し、MEP を誘発するための最良のコイル位置の同定後、磁気刺激が頭蓋上に当てられた。安静時閾値 (resting motor threshold ; RMT) は、10 試行のうち少なくとも 5 試行で  $50 \mu\text{V}$  以上、そして活動時閾値 (active motor threshold ; AMT) は、約 5%MVC の弱い随意収縮中  $200 \mu\text{V}$  以上の MEP 発現に必要な刺激強度として決定された。運動性閾値 (RMT、AMT)、磁気刺激強度については磁気刺激装置の最大出力を 100% として表した。本研究の実験においては、単発の刺激により皮質脊髄路の興奮性を評価出来る single-pulse TMS 法と一定の刺激間隔を置いた連発の刺激により皮質内の興奮性を評価出来る paired-pulse TMS 法を採用した。



## 2. 2. 筋電図

EMG 信号は、被験筋に装着された直径 8mm の銀塩化銀皿電極を用いて導出した。電極の装着に先立ち、電極設置部位は生体電流に対する電気的抵抗値を最小限にするために、研磨剤（スキンプュアー、日本光電、日本）により皮膚と電極間のインピーダンスを減少させ、エチルアルコールを染み込ませた脱脂綿で十分に拭いた。電極およびコードは、テーピングテープにてしっかりと固定した。EMG 信号は、4 kHz のサンプリング周波数で導出され、生体増幅器（RMP-6008M, 日本光電、日本）により増幅し、5-1000Hz のバンドパスフィルタを通した後、A/D 変換（Micro1401 mk II、Cambridge Electric Design、UK）され、コンピュータのハードディスクに保存された。安静時および運動終了後回復期における MEP 測定の模式図を図 4-1 に示した。

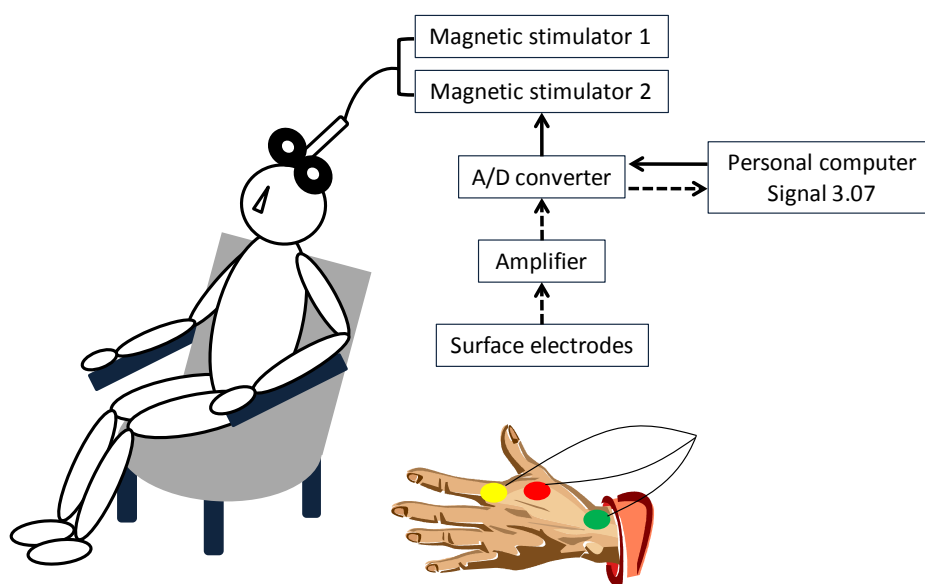


Figure 4-1. Illustration for measurement of motor evoked potential induced by transcranial magnetic stimulation

### 3. 運動誘発電位の測定

MEP は、TMS により頭皮上から頭蓋骨を通して再現部位を刺激されて数十 msec の潜時を経て生じる四肢筋の誘発電位のこと、皮質脊髄路の興奮性を示すものである。この筋放電波形における上下の最高点 (peak-to-peak) の電位差を MEP 振幅値とし、paired-pulse TMS により誘発される MEP の模式図を図 4-2 に示した。SICI は、ISI-3~5ms の paired-pulse TMS により得られる MEP で、M1 内の抑制を示すものである。ICF は、ISI-8~20ms の paired-pulse TMS により得られる MEP で、M1 内の促通を示すものである。計算上での運動皮質内の興奮性は、paired-pulse TMS により誘発された MEP 振幅値を single-pulse TMS から誘発された MEP 振幅値で除した相対値で評価した。

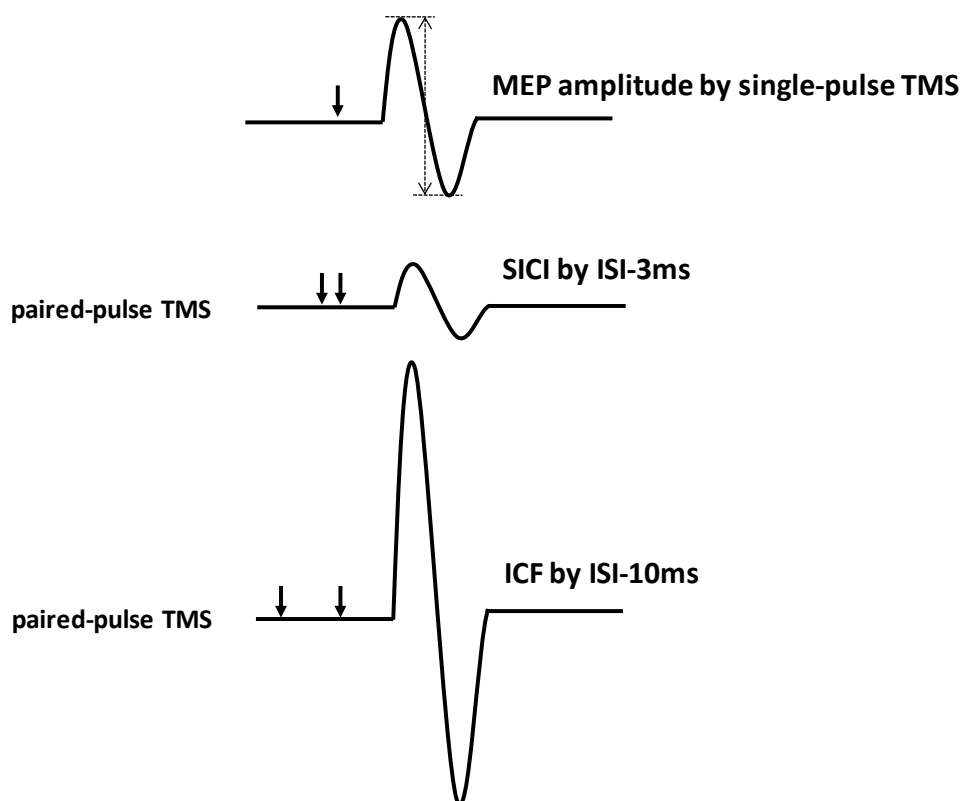


Figure 4-2. Schematic illustration of MEP amplitude by single-pulse TMS (top) and paired-pulse TMS (middle and bottom).

#### 4. 統計処理

測定した全ての値は、平均値±標準誤差 (mean±SE) で表した。変数 (刺激の種類) と時間経過で二要因の反復分散分析 (repeated measures analysis of variance ; ANOVA) を行い、各変数で主効果と変数と時間経過の有意な相互作用が認められた場合、主要要因として“時間経過”のみで一要因の反復 ANOVA を行った。多重比較は、対応のある Student の *t* 検定 (両側検定) により行い、全検定に対する有意水準は、5% 未満に設定した。

#### 5. ヒトを対象とした実験の倫理委員会による承認

本研究で用いた TMS による MEP の測定手順は、鹿児島大学の倫理委員会によって承認された。さらに、全ての被験者には、実験に参加する前に実験の目的、プロトコルおよび考えられる危険性を説明し、全員から書面において実験参加の同意を得た。

## 第5章 片側グリップ運動の対側および同側皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

### －実験 I－

#### 1. 目的

小筋群を伴う局所的な運動が引き起こす筋疲労が、運動筋を支配している皮質脊髄路の興奮性を変えることはよく知られている (Brasil-Neto et al. 1993、Bonato et al. 1994、Samii et al. 1996、Verin et al. 2004、Maruyama et al. 2006)。しかし、運動筋と対側にある運動を行っていない筋を支配している領域、つまり運動筋と同側の M1 の興奮性を、TMS を用いて検討している研究は少ない。一方、陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography; PET) や fMRI を用いたイメージングの研究は、片手の複雑な課題中に対側 M1 はもちろん (運動筋と対側にあり非運動筋を支配している) 同側 M1 においても代謝水準の上昇 (血流量の増加) を確認している (Jueptner and Weiller 1995、Shibasaki et al. 1993、Kim et al. 1993、Sadato et al. 1996)。

そこで実験 I では、single-pulse TMS を用いて、片手グリップ運動による小筋群を伴う局所的な運動が引き起こす筋疲労は、運動筋および運動筋と対称の運動に参加していない同名筋 (非運動筋) を支配する皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響を検討することを目的とした。上述したように、筋疲労後運動筋における MEP 評価は多くの先行研究で行われているが、本実験においても先行研究と同様の運動筋における MEP 反応が得られるか再検証し、さらに、同じ運動条件で得られる非運動筋の MEP 反応との比較を行うために実験を実施した。

## 2. 方法

### 2. 1. 被験者

被験者は、21 歳から 22 歳の健康な男性 8 名である。被験者の身体的特性および運動性閾値 (RMT)、磁気刺激強度、運動時間は、表 5-1 と表 5-2 に示した通りである。

標的筋は、運動を行った左 FDI 筋 (n=6) と運動筋と対称に位置する非運動筋の右 FDI 筋 (n=8) とし、右 FDI 筋の MEP 測定に参加した 8 名のうち無作為に抽出した 6 名が左 FDI 筋の MEP 測定にも参加した。なお、左右 FDI 筋における MEP 測定は、無作為に異なる日に同じ時間帯で実施した。

Table 5-1. Physical characteristics of subjects for Exp. 1.

Subject No.	Age (yr)	Height (cm)	Mass (kg)
1	21	177	66
2	21	172	65
3	22	175	74
4	21	174	62
5	21	176	73
6	21	174	66
7	22	176	65
8	22	174	67
Mean ± SE	21.4 ± 0.2	174.8 ± 0.6	67.3 ± 1.5

Table 5-2. Motor thresholds, stimulus intensity and exercise time for Exp. 1.

Subject No.	RMT (%)		TSI (%)		exercise time (s)
	left FDI	right FDI	left FDI	right FDI	
1 *	41	43	70	67	480
2	-	46	-	68	390
3 *	52	49	55	62	649
4 *	44	45	72	72	333
5	-	43	-	63	465
6 *	48	43	72	74	416
7 *	44	34	70	59	311
8 *	35	42	70	70	515
Mean ± SE	44.0 ± 2.4	43.1 ± 1.5	68.2 ± 2.7	66.9 ± 1.8	444.9 ± 38.4

RMT: resting motor threshold, TSI: test stimulus intensity,

FDI: first dorsal interosseous muscle

\* denotes subjects who participated in the measurement of left FDI muscle.

## 2. 2. 実験デザイン

運動負荷テストは、ハンドグリッパー（クリアハンドグリップ、SINTEX、日本）を用いて行った。被験者は、最初に運動強度を決定するために運動を行う左手の最大握力を測定した。その後、別の日に、それぞれの最大握力の約 50%強度で 1 Hz の収縮頻度による疲労困憊運動を行わせた後、TMS による MEP を運動筋の左 FDI 筋および非運動筋の右 FDI 筋からそれぞれ評価した。なお、疲労困憊の判断基準は、1Hz の収縮頻度で運動が実施できなくなった時点とした。

## 2. 3. 経頭蓋磁気刺激

各被験者の標的筋において、10 回の刺激中  $50 \mu\text{V}$  以上の誘発電位が 5 回以上出現する強度を RMT とした。single-pulse TMS は、標的筋において約 1.0~1.2 mV の MEP 振幅値を誘発可能なテスト刺激強度を設定し、左手グリップ運動前、運動直後および運動後回復期の 5 分、10 分、15 分、20 分、30 分後に 10 試行ずつ左 FDI 筋、もしくは右 FDI 筋支配の M1 領域に対してそれぞれ当てられた（図 5-1）。標的筋が右 FDI 筋の時、左手で運動を行っている間、右 FDI 筋の完全な安静を保つために EMG モニタリングおよび被験者への visual feedback を行い、筋放電が確認されると直ちに口頭で非運動筋をリラックスするよう要求した。

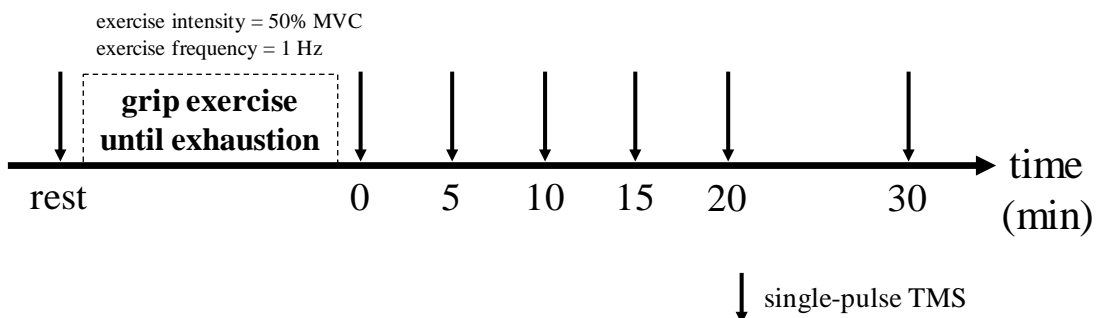


Figure 5-1. Experimental protocol in Exp. 1.

## 2. 4. 測定項目

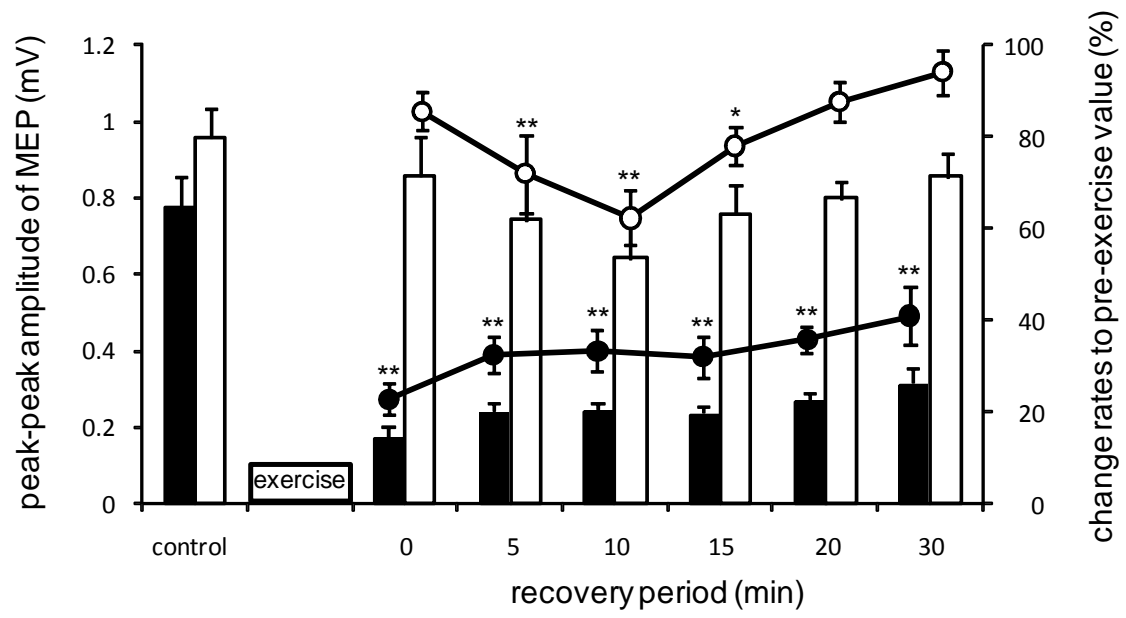
実験 I における測定項目は、single-pulse TMS により誘発された MEP の絶対値 (mV) と運動前値に対する相対値 (%) とし、皮質脊髄路の興奮性評価を行った。

## 2. 5. 測定項目の算出

各 10 回の single-pulse TMS により得られた MEP の peak-to-peak を MEP 振幅値とし、それを平均化したものを個人の絶対値として評価した。また、運動前の安静時 MEP 振幅値に対する運動後 MEP 振幅値の変化率を求めた。

## 3. 結果

図 5-2 は、左手グリップ運動を疲労困憊まで行わせた後、疲労した左 FDI 筋および運動を行わず疲労していない右 FDI 筋から single-pulse TMS により得られた MEP 振幅値の平均値および運動前のコントロール値に対する運動後の MEP 振幅値の変化率 (±SE) を示した。疲労した左 FDI 筋の MEP 振幅値は運動前のコントロール値と比較して、運動直後から大きく低下し ( $p < 0.01$ 、約 70%の低下)、その後回復期 30 分まで有意に低下し続けたままであった ( $p < 0.01$ 、約 60%の低下)。これは、先行研究で示された結果とほぼ一致する結果であった。一方、運動筋の左 FDI 筋と対側にある非運動筋の右 FDI 筋の MEP 振幅値は、運動直後にほとんど変化がみられず、回復期の 5 分から 15 分まで有意に低下し、さらに 10 分目で最小値に達した (5 分 (約 25%の低下)、10 分 (約 35%の低下) :  $p < 0.01$ 、15 分 (約 20%の低下) :  $p < 0.05$ )。これ以降 20 分から 30 分後にかけてほぼ運動前のコントロール値へ戻った。



$P < 0.05$  ; \*  
 $P < 0.01$  ; \*\*

- MEP amplitude in fatigued left FDI muscle
- MEP amplitude in non-fatigued right FDI muscle
- percentage to pre-exercise value in fatigued left FDI muscle
- percentage to pre-exercise value in non-fatigued right FDI muscle

\*, \*\* : significantly different from control value.

Figure 5-2. Changes of MEP amplitudes and percentage to pre-exercise value induced by single-pulse TMS in fatigued left FDI and fresh right FDI muscle in Exp. 1.



#### 4. 考察

##### 4. 1. 運動筋

小筋群を伴う局所的な運動による筋疲労が、その運動した筋を支配する皮質脊髄路の興奮性を低下させることは single-pulse TMS を用いた研究により多く報告されている。代表的なものとして、Brasil-Neto et al. (1993) が、1Hz 頻度で右手首の屈曲-伸展運動を疲労に至るまで行わせた後、右橈側手根屈筋から single-pulse TMS より MEP を導出した研究がある。それによると、TMS により得られた MEP は筋疲労後低下したが、TES により得られた MEP、H 反射および M 波は運動前のコントロール値と比較して、統計的に有意な変化がみられなかったことから、TMS により引き起こされた MEP の低下は、M1 において運動指令 (motor command) が減少したために起こったとしている。これより、本実験においても確認された疲労筋の MEP 低下は、大脳白質部や脊髄の  $\alpha$  運動ニューロン、筋そのものの興奮性が運動により変化させられたことによるものではなく、大脳皮質運動野の興奮性が低下したためと考えられる。この原因として、神経伝達物質の変化によるシナプス効力の変化や M1 内で他の細胞から錐体細胞に対する入力の変化、錐体細胞膜の興奮性の変化など、いくつかの要因が考えられている (Brasil-Neto et al. 1993、Samii et al. 1997、McKay et al. 1996、Taylor and Gandevia 2001)。さらに神経筋接合部でのアセチルコリンの即時的利用可能なプールの減少なども可能性の一つとして示唆されているが、現時点では一致した見解は得られておらず、明確な機序を解明するには緻密な実験設定が必要であるだろう。

##### 4. 2. 非運動筋

疲労運動直後から MEP の低下が生じた左 FDI 筋に対して、その運動筋と対称にある同名筋 (右 FDI 筋) の MEP は運動直後に有意な変化は無く、時間の遅延を伴い低

下することが確認された。また、運動筋での MEP 低下率は、運動前のコントロール値と比較して約 70~60%減少しているのに対し、非運動筋である右 FDI 筋の MEP 低下率は、有意に低下した回復期 5~15 分で約 35~20%だった。本実験の結果は、最大頻度で 1 分間右親指の外転-内転反復運動を行った後、その運動筋と対称の運動に関与していない左拇指球筋から single-pulse TMS により MEP 導出を行った Bonato et al. (1996) の結果とほぼ一致するものであった。イメージングの研究において、Kawashima et al. (1998) は、片手で二つの鉄球を回すような複雑な課題遂行中にその手を支配している対側 M1 はもちろん同側 M1、運動前野および小脳において局所脳血流増大により代謝水準が高まったことを、PET を用いて確認した。これらの先行研究の結果は、本実験の結果を裏付けている。

運動直後から変化がみられた運動筋に対して、非運動筋においては運動直後に変化は無く、時間の遅延を伴い変化がみられたことに対する一つの可能性として次のようなことが考えられる。本実験における左手グリップ運動中、その筋を支配する対側 M1 および同側 M1 共に活性化 (facilitation) している (Kawashima et al. 1998)。一方、運動遂行時間が継続し、疲労し始める頃から対側 M1 の活性化は衰退する (depression) (Brasil-Neto et al. 1993)。直接運動に関わっていない右 FDI 筋を支配する M1 は、運動直後も活性化が高まったままであると同時に、大脳両半球を繋いでいる脳梁を通じて対側 M1 から depression の影響も受け、同側 M1 内で facilitation と depression が相殺されたかもしれない。実際に、右 FDI 筋の運動直後の変化率は、運動前のコントロール値とほとんど変わらないままである。そして、有意な低下がみられた運動終了後回復期の 5~15 分は、同側 M1 内において運動による facilitation の影響は少なくなり、運動して疲労した筋を支配している対側 M1 から depression の影響が優位になったと考えられる。

## 5. 要約

実験 I では、single-pulse TMS を用いて、左グリップ運動を疲労困憊まで行わせた後、運動を行った左手の FDI 筋およびその筋と対称にある右 FDI 筋から MEP を導出し、皮質脊髄路の興奮性変化を観察した。

運動を行い疲労した左 FDI 筋の MEP は、運動直後から運動前値と比較して約 70% 低下し、運動後回復期に入り 30 分経っても約 60% 低下したままで、回復しなかった。一方、運動筋と対称にある同筋（右 FDI 筋）は、運動直後にほとんど変化はみられず、回復期の 5 分から有意な低下が認められ、それは 15 分まで継続した（図 5-2）。また、約 70~60% 低下した左 FDI 筋に対して、右 FDI は約 35~20% と、運動前値に対する変化率は低かった。

MEP 低下のメカニズムとして考えられる要因は、M1 内でシナプス効力の変化や、他細胞から錐体細胞へ入力の変化、錐体細胞膜の興奮性変化など、いくつかの要因が挙げられる（Brasil-Neto et al. 1993、Samii et al. 1997、McKay et al. 1996、Taylor and Gandevia 2001）。非運動筋の MEP 低下に時間的遅延が確認されたことについて、運動直後は同側 M1 内の facilitation と対側 M1 からの脳梁を介した depression の伝播が相殺され、有意な変化がみられた回復期の 5 分から 15 分は、対側 M1 からの depression の影響が同側 M1 内の facilitation より優位になったことが推測される。

以上より、片手グリップ運動による筋疲労は、運動直後から MEP の低下が観察された運動筋支配の中樞神経系の興奮性と比較して、運動筋と対称にある非運動筋支配の中樞神経系の興奮性においては時間的遅延を伴い MEP 低下を引き起こすことが確認された。

## 第6章 片側グリップ運動の同側運動皮質内興奮性に及ぼす影響

### －実験Ⅱ－

#### 1. 目的

実験Ⅰにおいて、疲労困憊に至る左手グリップ運動による筋疲労が、対側のみならず、同側皮質脊髄路の興奮性にも影響を及ぼすことが確認された。しかしながら、single-pulse TMSにより誘発される MEP から評価できる皮質脊髄路の興奮性は、M1 の介在ニューロンから脊髄の  $\alpha$  運動ニューロン、そして末梢（筋）へと中枢神経系全体の興奮性を示しており、MEP の変化がどのレベルで引き起こされたか特定できない。以上のことから、実験Ⅱでは、大脳皮質内の興奮性評価が可能な paired-pulse TMS 法 (Kujirai et al. 1993) を用いて皮質内の興奮性変化に着目した。

小筋群を伴う局所性の運動後に paired-pulse TMS を用いて M1 内の興奮性を評価した研究として、Benwell et al. (2006) は、7 秒間右手人差指の最大外転運動+3 秒間休息（1 分間で 5 回運動、最後の休息 13 秒間は TMS 測定）の 10 サイクルを 10 分間断続的に行わせた。その結果、運動の開始で paired-pulse TMS による SICI 振幅値は顕著に増加し、その後運動遂行に伴う筋疲労による力の衰退と比例して漸減していった。しかしながら、運動終了後回復期に入ると再び SICI 振幅値は増加し、20 分間増加したままであったことを報告しているが、SICI 振幅値の変化とともに、single-pulse TMS による MEP 振幅値も変化しているため、SICI 振幅値の変化が皮質内の変化と断定できない。Maruyama et al. (2006) は、筋疲労後変化する皮質脊髄路の興奮性を一定に保つために、二連発から成る paired-pulse TMS のうち二発目の test 刺激強度を調節し、MEP 振幅値をほぼ一定に保つ方法を用いた。それによると、やはり SICI 振幅値の増大、つまり皮質内抑制の低下（脱抑制）が生じたため、筋疲労後減少した皮質脊髄路の

興奮性に対する代償作用として皮質内において SICI の低下が生じたことを示唆している。これらの研究は、運動筋を支配している対側 M1 をターゲットとしているが、局所性の運動後に同側 M1 を paired-pulse TMS を用いて評価している研究はほとんど無い。唯一、Bäumer et al. (2002) が、50%MVC で疲労に至るまで左手ピンチグリップ運動を行った後に paired-pulse TMS を用いて同側 M1 の興奮性評価を行っているが、SICI は変化しないと結論付けている。しかし、彼らが用いた paired-pulse TMS 法において test 刺激に先行する conditioning 刺激強度が高いことにより (75%RMT) 評価対象である SICI の動態を観察できていない可能性や、疲労 (運動終了) と判断した時点の定義を、MVC の 50%以上の力を出せなくなった時としていることから、筋の疲労困憊により誘発されると考えられる生理学的要素が介在していない可能性がある。

そこで実験 II では、Maruyama et al. (2006) と同様の paired-pulse TMS 法を採用し、刺激強度を一定にした paired-pulse TMS 法 (実験 II-A) と、test 刺激強度を調節して実験中 MEP 振幅値を一定にした paired-pulse TMS 法 (実験 II-B) を用いて、“疲労”というよりむしろ“疲労困憊”に至る左手グリップ運動後に運動筋と対称にある非運動筋の右手 FDI 筋を支配する左 M1 の興奮性を評価することを目的とした。

## 2. 方法

### 2. 1. 被験者

実験 II-A に参加した被験者は、21 歳から 24 歳の健康な男性 10 名である。実験 II-A に参加した 10 名の中から無作為に抽出された 7 名が実験 II-B にも参加した。それぞれの被験者の身体的特性および運動性閾値 (RMT、AMT)、磁気刺激強度、運動時間は、表 6-1、および表 6-2 と表 6-3 に示した通りである。

標的筋は、グリップ運動を行った左手と対称に位置する非運動筋の右 FDI 筋とした。

なお、実験Ⅱ-A と実験Ⅱ-B は一週間以上の間隔を空け、同じ時間帯で実施した。

Table 6-1. Physical characteristics of subjects for Exp. 2-A.

Subject No.	Age (yr)	Height (cm)	Mass (kg)
1 *	21	182	73
2 *	21	174	67
3 *	21	174	64
4	24	174	62
5 *	22	181	67
6	23	174	66
7	22	176	65
8 *	21	174	63
9 *	21	175	66
10 *	24	179	69
Mean ± SE	22.0 ± 0.4	176.3 ± 1.0	66.2 ± 1.0

\* denotes subjects who participated in the measurement of left FDI muscle.

Table 6-2. Motor thresholds, stimulus intensity and exercise time for Exp. 2-A.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise time (s)
1	36	28	23	47	480
2	48	35	28	60	240
3	41	30	24	62	478
4	41	31	25	56	333
5	41	31	25	52	465
6	46	42	34	56	352
7	44	34	27	48	242
8	34	28	23	51	515
9	44	32	26	51	284
10	42	32	26	52	320
Mean±SE	41.7±1.3	32.3±1.3	26.1±1.0	53.5±1.6	370.9±33.1

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

Table 6-3. Motor thresholds, stimulus intensity and exercise time for Exp. 2-B.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise time (s)
1	36	28	23	45	461
2	46	34	28	62	302
3	41	30	24	60	480
5	43	32	26	50	420
8	36	29	24	53	481
9	46	33	27	53	274
10	43	31	25	52	300
Mean±SE	41.6±1.6	31.0±0.8	25.3±0.7	53.6±2.2	388.3±35.1

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI (at pre-exercise): test stimulus intensity

## 2. 2. 実験デザイン

運動は実験 I と同様、ハンドグリッパーを用いて最大握力の約 50%強度で 1 Hz の収縮頻度による疲労困憊運動を行わせた後、single-pulse TMS および paired-pulse TMS により非運動筋の右 FDI 筋から MEP を測定した。なお、疲労困憊の判断基準は、実験 I と同様とした。

### 2. 3. 経頭蓋磁気刺激

各被験者において、RMT は実験 I と同様の方法で測定した。さらに標的筋において、約 5%MVC の力で等尺性収縮を行い、10 回の刺激中 200  $\mu$ V 以上の誘発電位が 5 回以上表れる強度を AMT とした。

実験 I 同様、左手グリップ運動前と運動直後、運動後回復期の 5 分、10 分、15 分、20 分、30 分後に安静状態の右 FDI 筋を支配する M1 部位に対して single-pulse TMS (test 刺激) と 4 種類の paired-pulse TMS をランダムに当てた (図 6-1)。test 刺激強度は安静時の右 FDI 筋に対して約 1.0~1.2 mV の MEP 振幅値を誘発可能な強度とし (実験 II-A)、conditioning 刺激強度は AMT の 80%強度とした。conditioning 刺激—test 刺激の ISI は、皮質内抑制を評価する 2ms および 3ms、そして皮質内促通を評価する 10ms および 15ms とした。刺激回数は各刺激の種類において 10 回ずつとし、合計 50 回を約 4 秒毎にランダムに刺激した。

実験 II-B では、MEP 振幅値を一定に保持するために、実験中 test 刺激強度を調節した (図 6-5)。その他の方法は実験 II-A と同様とした。

実験 I 同様、左手で運動を行っている間、標的筋である右 FDI 筋の完全な安静を保つために EMG モニタリングおよび被験者への visual feedback を行い、筋放電が確認されると直ちに口頭で非運動筋をリラックスするよう要求した。

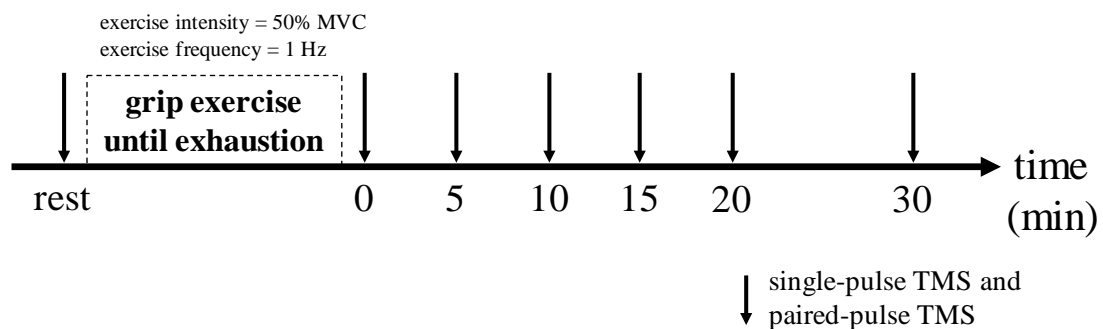


Figure 6-1. Experimental protocol in Exp. 2.



## 2. 4. 測定項目

実験Ⅱにおける測定項目は、single-pulse TMS により誘発された MEP および paired-pulse TMS においては ISI-2ms と 3ms で得られた SICI と ISI-10ms と 15ms で得られた ICF とし、皮質脊髄路および皮質内の興奮性評価を行った。実験Ⅱ-A および実験Ⅱ-B 両方に参加した被験者 1 名の典型的な MEP の変化を図 6-2 に示した。

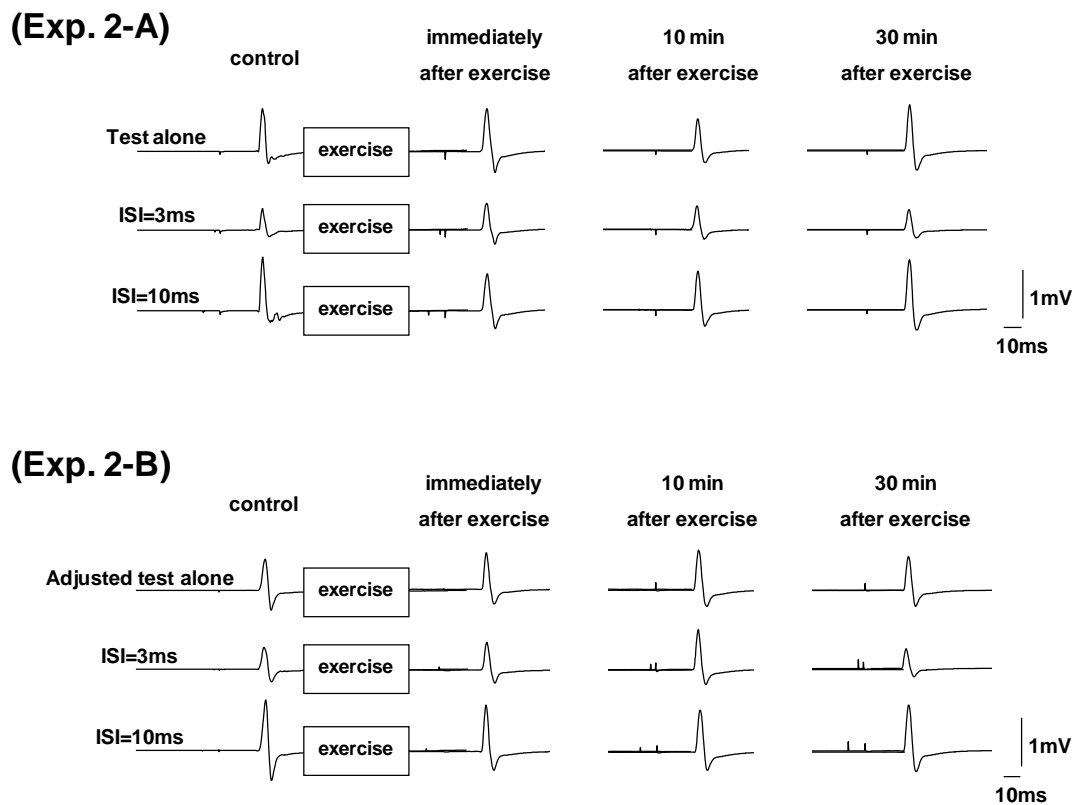


Figure 6-2. Samples of EMG signals in fresh right FDI muscle in control and during recovery period from a representative subject in Exp. 2.

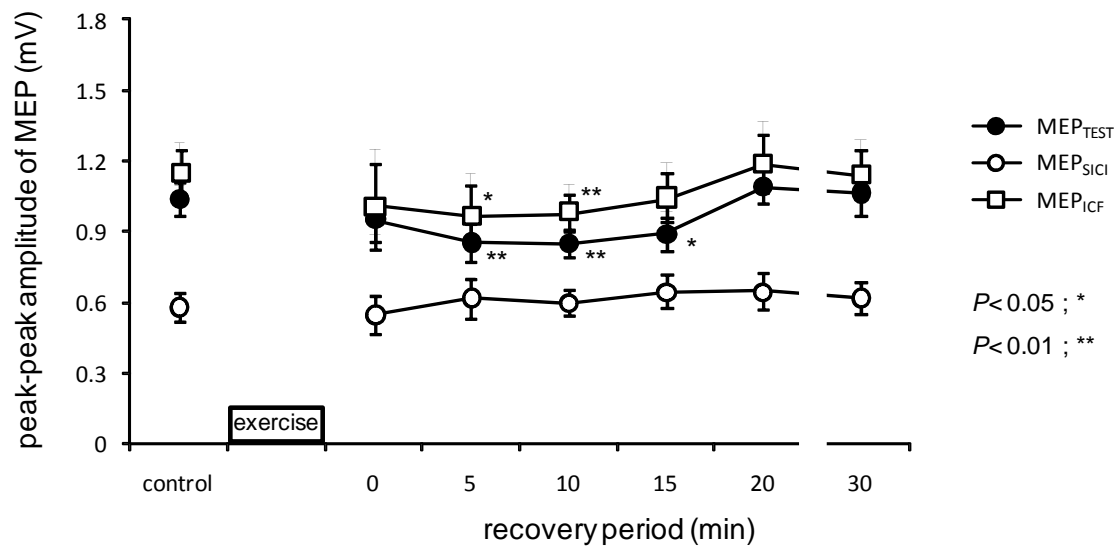
## 2. 5. 測定項目の算出

それぞれの時間で10回の single-pulse TMSにより得られた MEP 振幅値の平均化したものを個人の絶対値 ( $MEP_{TEST}$ ) として評価した。同様に、それぞれの時間で10回の paired-pulse TMSにより ISI-2ms と ISI-3ms の刺激から得られた MEP 振幅値の平均化したものを SICI 振幅値 ( $MEP_{SICI}$ ) として、ISI-10ms と ISI-15ms の刺激から得られた MEP 振幅値の平均化したものを ICF 振幅値 ( $MEP_{ICF}$ ) として評価した。測定値の他に、各時間において single-pulse TMS により得られた  $MEP_{TEST}$  に対する paired-pulse TMS により得られた  $MEP_{SICI}$  (SICI) および  $MEP_{ICF}$  (ICF) の相対値も算出した。

## 3. 結果

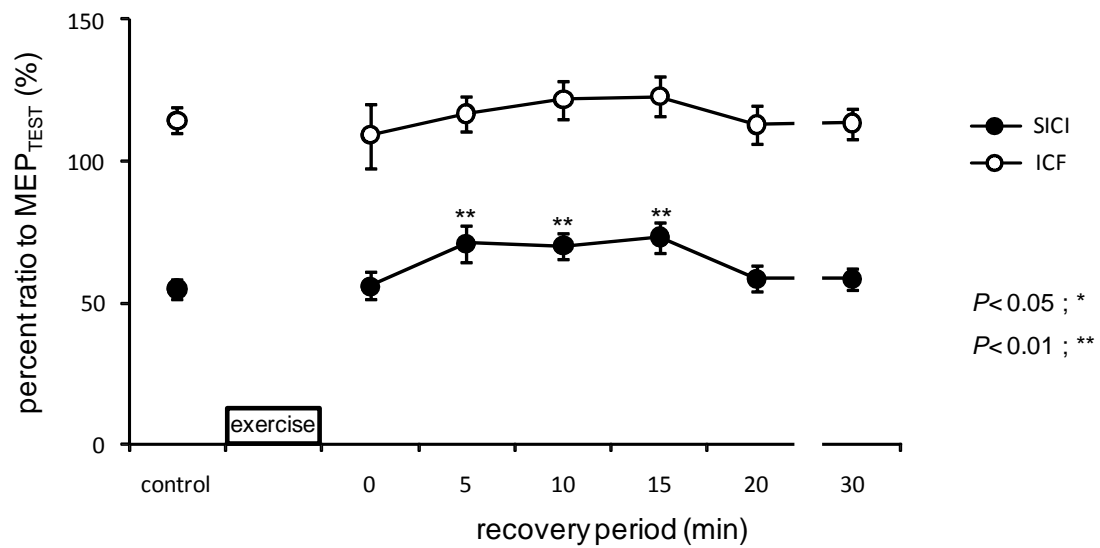
### 3. 1. 実験 II-A

図 6-3 は、左手グリップ運動を疲労困憊まで行わせた後、運動を行わず疲労していない右 FDI 筋から single-pulse TMS および paired-pulse TMS により得られた MEP 振幅値の平均値 ( $\pm SE$ ) を示した。実験 I の結果と同様に、single-pulse TMS による  $MEP_{TEST}$  は、運動直後は変化せず、有意な低下が回復期の 5 分でみられ ( $p < 0.01$ )、それ以降 15 分 ( $p < 0.05$ ) まで続いた。また、paired-pulse TMS による  $MEP_{ICF}$  は、回復期の 5 分 ( $p < 0.05$ ) と 10 分 ( $p < 0.01$ ) で有意に低下し、一方  $MEP_{SICI}$  は、実験中有意な変化がみられず、ほぼ一定値を示した。



\*, \*\* : significantly different from control value.

Figure 6-3. Changes of MEP amplitudes induced by single- and paired-pulse TMS in fresh right FDI muscle in Exp. 2-A.



\*, \*\* : significantly different from control value.

Figure 6-4. Changes of SICI and ICF relative to MEP<sub>TEST</sub> in fresh right FDI muscle in Exp. 2-A.

図 6-4 は、左グリップ運動前後における右 FDI 筋から single-pulse TMS により得られた MEP<sub>TEST</sub> に対する paired-pulse TMS により得られた MEP<sub>SICI</sub> および MEP<sub>ICF</sub> の相対値の平均値 (±SE) を示した。SICI は、運動直後は変化が無く、回復期の 5 分から 15 分まで有意に増加し ( $p < 0.01$ )、つまり皮質内抑制の低下を示した後、20 分後には運動前のコントロール値へ戻った。一方 ICF は、実験中有意な変化はみられないままであった。

### 3. 2. 実験 II-B

実験 II-A において皮質内抑制の低下が認められたが (図 6-4)、これは MEP<sub>TEST</sub> に対する相対値による評価で、計算上での皮質内の興奮性を示すものである。また、皮質内抑制の低下が確認されたタイムポイントで、同時に皮質脊髄路の興奮性低下も認められたことから (図 6-3)、“真の”皮質内の変化かどうか断定できない。そこで、実験 II-B において実験中 single-pulse TMS による test 刺激強度を調節し、運動前のコントロール値と同程度の皮質脊髄路の興奮性を一定に保つ方法を用いて、皮質内の興奮性変化をより直接的に評価した。その調節された test 刺激強度の変化を図 6-5 に示した。実験 II-B に用いられた test 刺激強度は、運動前のコントロール値 ( $53.5 \pm 2.8\%$ ) に対して運動後回復期の 5 分で最大に高く ( $57.8 \pm 2.4\%$ )、その後ゆっくりと基準値へと戻る傾向が認められた。

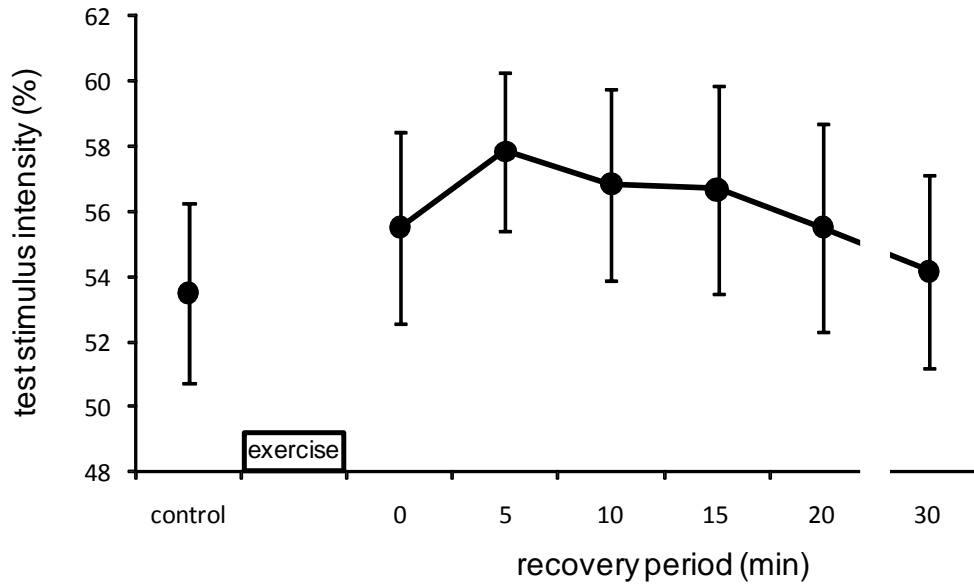
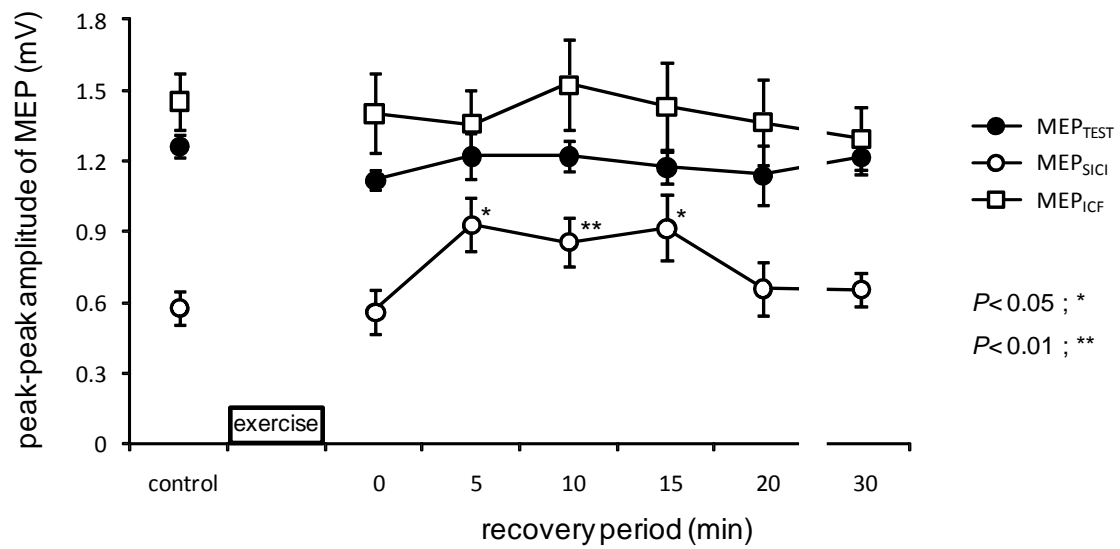


Figure 6-5. Changes of test stimulus intensity in Exp. 2-B.

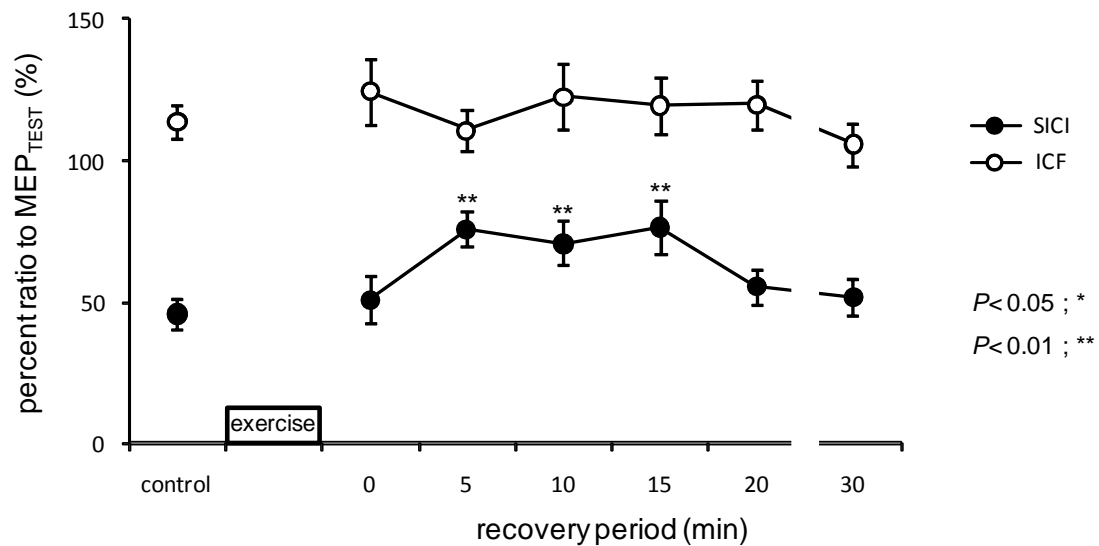
実験Ⅱ-Bにおける $MEP_{TEST}$ 、 $MEP_{SICI}$ および $MEP_{ICF}$ の変化を示した図6-6において、single-pulse TMSによる $MEP_{TEST}$ は、test刺激強度を調節したことにより、実験中ほぼ一定の水準を維持出来ていることが確認できる。この条件下で、実験Ⅱ-Aの結果と同様に $MEP_{SICI}$ は回復期の5分 ( $p < 0.05$ )、10分 ( $p < 0.01$ )、15分 ( $p < 0.05$ )で有意に増加した。一方、 $MEP_{ICF}$ は有意な変化はみられなかった。

図6-7には、実験Ⅱ-Bにおける $MEP_{TEST}$ に対する $MEP_{SICI}$ および $MEP_{ICF}$ の相対値の平均値 ( $\pm SE$ )を示した。図6-4で認められた現象と同様に、やはりSICIは運動後回復期の5分から15分まで有意に増加し ( $p < 0.01$ )、皮質内抑制の低下を示したが、一方ICFにおいては有意な変化は認められなかった。



\*, \*\* : significantly different from control value.

Figure 6-6. Changes of MEP amplitudes induced by single- and paired-pulse TMS in fresh right FDI muscle in Exp. 2-B.



\*, \*\* : significantly different from control value.

Figure 6-7. Changes of SICI and ICF relative to MEP<sub>TEST</sub> in fresh right FDI muscle in Exp. 2-B.

#### 4. 考察

疲労困憊に至る左手グリップ運動後、非運動筋の右 FDI 筋を支配する同側 M1 において運動後回復期の 5 分から 15 分で皮質内抑制は一時的に低下した。それに伴い、皮質内抑制が低下した同じタイムポイントで、実験 I の結果同様に、皮質脊髄路の興奮性の低下もみられた (図 6-3)。これらの興奮性の変化が運動直後に出現しなかった原因の可能性について、実験 I の結果に対する考察において述べたとおり、運動に直接関与しなかった右 FDI 筋を支配する M1 は運動直後も活性化が高まっているが、疲労困憊まで運動を行い興奮性が低下している左 FDI 筋を支配する M1 から大脳両半球を橋渡ししている脳梁を通じて depression の影響を受け、同側 M1 内で facilitation と depression が相殺され、結果として運動直後は運動前とほとんど変わらない値を示したことが示唆される。その後、可逆的に MEP<sub>TEST</sub> が低下したことについて考えられるメカニズムについては第 5 章の考察 (4. 1.) に記したとおりである。

この MEP<sub>TEST</sub> の低下に付随して paired-pulse TMS により得られた MEP<sub>ICF</sub> の有意な低下が、運動後回復期の 5 分と 10 分でみられた。同様に、Bäumer et al. (2002) は、50%MVC で疲労に至る左手ピンチグリップ運動終了後 2 分から 6 分に同側 M1 において MEP<sub>ICF</sub> が低下し、15 分から 18 分に基準値へ回復したことを報告しており、この MEP<sub>ICF</sub> の低下は、運動による筋疲労が GABA 作動性回路を高めたか、グルタミン酸作動性ニューロンの活動を減らしたことによるだろうと結論付けている。よって本実験においてみられた MEP<sub>ICF</sub> の低下も、上述したようなメカニズムにより生じたと考えられる。しかし、MEP<sub>ICF</sub> は single-pulse TMS による MEP<sub>TEST</sub> の動態に依存することも示唆されている。それゆえに、実験 II-A の結果から算出した皮質内の興奮性および実験 II-B の結果から、左手グリップ運動後同側 M1 内の“真の”皮質内促通は、有意な変化が無かったことが確認された。

次に、MEP<sub>TEST</sub>が低下した回復期の5分から15分の同時期に皮質内抑制も低下したことについて、同様の結果を示した Muellbacher et al. (2000) は、右 APB 筋において 50%MVC 以上の比較的強い筋収縮中、安静にしている左 APB 筋を支配している皮質脊髓路の興奮性を促通させたと共に、同側 M1 の皮質内抑制を低下させたことを報告している。同側 M1 の皮質内抑制の低下は、脳梁を介した皮質レベルの変化の可能性が挙げられるが、皮質脊髓路の興奮性の変化は、運動中左 APB 筋の F 波が増大したことから、皮質レベルというよりむしろ皮質下レベル、主に脊髓レベルで生じているだろうと結論付けている。しかし、本実験は、運動中ではなく運動終了後安静にしている筋において測定しているため、運動後回復期に入ってもなお脊髓の興奮性が変化していた可能性は低いと考えられる。実際に、本実験と同様の実験を行っている研究では、運動前後で非運動筋支配の F 波が変化していなかったことから、運動による筋疲労は脊髓の  $\alpha$  運動ニューロンの興奮性および神経筋伝達に影響を及ぼさなかったことを示唆していると共に、paired-pulse TMS により得られた反応の変化が確実に皮質内の変化であったことを裏付けている (Bäumer et al. 2002)。

運動が引き起こす筋疲労による対側 M1 の皮質内抑制の低下のメカニズムについては、現在のところ不明確なままであるが、やはり抑制性神経伝達物質である GABA が関与している可能性が高い (Benwell et al. 2006、Maruyama et al. 2006)。付け加えて Maruyama et al. (2006) は、筋疲労後低下した皮質内の興奮性に対する代償作用として皮質内抑制が低下することを示唆している。さらに考えられる可能性として、筋収縮が引き起こす虚血が求心性のフィードバックの変化を引き起こし、二次的に皮質内抑制に影響を及ぼしていることも指摘している。筋が虚血になるような疲労運動後に記録した単一の運動単位は、発火率が少なくとも3分の安静期間を経て回復したのに対し、また疲労した筋が虚血状態を保持された場合、それは減少したままであることが示され



ており (Bigland-Ritchie et al. 1986)、筋疲労に付随して起こる筋の虚血が、求心性神経に影響を及ぼしている可能性も考えられる。Taylor et al. (2006) は、随意的な筋収縮が終了した時、運動路内のいくつかの変化は回復するが、筋に対する血流不足は筋力の回復を妨げ、筋疲労の代謝産物に敏感なⅢ群およびⅣ群の筋の求心性神経の発火を維持すると論じている。Erlanger・Gasser と Lloyd・Hunt による神経線維の分類によれば、Ⅲ群は筋の深部圧覚受容器の求心性線維、そしてⅣ群は無髄痛覚線維で、Ⅰ群およびⅡ群と比較して共に細く、伝達速度が遅い線維である。よって、これら疲労に敏感な筋の求心性神経の発火が、随意的な下降性の駆動を減ずるために運動皮質へ作用しているかもしれない (Taylor et al. 2006)。この求心性の入力の変化が皮質内抑制を低下させ得るため (Ridding and Rothwell 1997)、本実験で用いた疲労困憊に至る左手グリップ運動による筋内圧の上昇と筋内環境の変化を引き起こし、それに敏感な求心性神経が活発化したことで、対側 M1 内の左 FDI 筋を支配する部位で一時的に皮質内抑制を低下させたことが推測される。

このように、片手の筋疲労後対側 M1 において皮質内抑制を低下させる報告は、いくつかあるが、本実験で得られた結果のように同側 M1 内の皮質内抑制も低下させたという報告はこれまでにない。そこで、Reis et al. (2008) によりまとめられた片側 M1 内の接続関係および両側 M1 間の接続関係に基づき (第 2 章 図 2-2 参照)、考えられるメカニズムを考察すると以下のようなになる。片側 M1 内には、もう一方の M1 内に 40ms の ISI で半球間抑制するニューロン群 (IHI<sub>40</sub>) (Kukawadia et al. 2005) と 10ms で抑制するニューロン群 (IHI<sub>10</sub>) (Daskalakis et al. 2002、Kukawadia et al. 2005) それぞれに接続する SICI のニューロン群が存在しており、前者は、LICI と共通の抑制性ニューロン群をシェアすることも指摘されている。まず対側 M1 内のこの二つのうちいずれかの SICI が、本実験における左手グリップ運動により脱抑制すると思われる。こ

の SICI は、促通性のニューロン群により接続している反対（同側）M1 の IHI<sub>40</sub> および LICI のニューロン群に作用するが、LICI は SICI が脱抑制した際に逆の反応を示すことが明らかとなっており（Chen and Currà 2004）、つまり対側 M1 内の SICI が脱抑制すると同側 M1 内の LICI はより強く抑制する。この LICI は SICI を抑制しているため、結果として同側 M1 内の皮質内抑制の脱抑制を引き起こしたと考えられる。このように、片側グリップ運動による筋疲労は、運動した側を支配している大脳半球から、脳梁を通じて運動していない側を支配しているもう一方の大脳半球へ影響を及ぼすことが指摘される。

## 5. 要約

実験 II では、疲労困憊に至る左手グリップ運動が、非運動筋の右手 FDI 筋を支配する同側 M1 部位に及ぼす影響について、single-pulse TMS および paired-pulse TMS を用いて評価を行った。

実験 II-A において、運動後回復期の 5 分と 10 分で paired-pulse TMS による MEP<sub>ICF</sub> の低下がみられたが、MEP<sub>SICI</sub> は運動前のコントロール値とほとんど変わらなかった。しかしながら、回復期の 5 分から 15 分で single-pulse TMS による MEP<sub>TEST</sub> の低下が実験 I 同様観察され、MEP<sub>SICI</sub> および MEP<sub>ICF</sub> の MEP 振幅値に対する割合（相対値）を求めて皮質内の興奮性を評価すると、SICI において回復期 5 分から 15 分で脱抑制が確認され、ICF に変化はなかった。実験 II-B では、実験 II-A において低下した MEP<sub>TEST</sub> を一定にするために test 刺激強度を調節することで、実験中運動前の MEP<sub>TEST</sub> とほぼ同一の振幅値を誘発し、皮質内の興奮性をより直接的に評価した。その結果、実験 II-A の結果と同様に、回復期の 5 分から 15 分で皮質内抑制の低下が確認され、実験 II-A の結果を支持するものであった。

グリップ運動による筋疲労は、筋内圧の上昇と筋内環境の変化によって特定の求心性神経の興奮性を変化させ、まず対側 M1 の皮質内抑制を低下させるかもしれない。それが脳梁を介して同側 M1 内の LICI に作用し、延いては SICI を低下（脱抑制）させることが示唆された。

以上のことより、疲労困憊に至る左手グリップ運動は、運動に参加せず疲労していない右手 FDI 筋を支配する同側 M1 において、時間的遅延を伴い皮質内抑制を一過性に低下させることが明らかとなった。

## 第7章 両側下肢運動の手腕筋を支配する皮質脊髄路および

### 運動皮質内興奮性に及ぼす影響

#### —実験Ⅲ—

##### 1. 目的

運動中、もしくは運動後に TMS を用いて皮質脊髄路、あるいは皮質内の興奮性を測定している先行研究において行われている運動の多くは、小筋群を伴う局所性の運動で且つ標的筋が運動を行った筋である。これまでに述べてきたとおり、局所性の運動による筋疲労は、運動筋を支配している皮質脊髄路の興奮性 (Brasil-Neto et al. 1993、Samii et al. 1997) および皮質内抑制の低下を引き起こす (Benwell et al. 2006、Maruyama et al. 2006)。さらに、片側の疲労に至る運動は、運動筋を支配している対側の中枢神経系のみならず、運動筋と対称にある非運動筋を支配している同側の中枢神経系の興奮性にも、おそらく脳梁を介して影響を及ぼすことが示されている (Bonato et al. 1996、Bäumer et al. 2002)。本研究における実験 I および II では、局所性 (片側) 運動による筋疲労が、運動を行った側の反対側である非運動筋を支配している M1 部位において、皮質内抑制を低下させることが明らかとなった。また同側皮質内の変化は、皮質の“運動した”部位と対称の部位のみに限定されていることも示している (Bäumer et al. 2002)。

しかしながら、大筋群を伴う全身性の運動による筋疲労は、運動筋を支配している皮質脊髄路の興奮性 (Fulton et al. 2002、Verin et al. 2004) および皮質内促進を、局所性の運動後と比較して長時間低下させることが報告されている (Tergau et al. 2000、Verin et al. 2004)。これらの研究は、対側 M1 から疲労した筋までの中枢神経系の興奮性において異なる運動形態の影響を検証しており、その反応の違いは、運動に動員され

た筋量に依存していることが示唆される。またその反応は、運動した筋を支配する部位のみに限定されることも報告されている。

そこで、大筋群や多くの筋を動員する全身性（両側）の疲労運動は、M1における体性局在上の広い範囲に影響を及ぼすのではないかという仮説を立てた。本章では single-pulse TMS および paired-pulse TMS を用いて疲労困憊に至る両脚レッグプレス運動が、非運動筋の手腕筋を支配している皮質脊髄路および皮質内の興奮性に及ぼす影響について検討する（実験Ⅲ-A）。さらに実験Ⅱと同様に、実験中テスト刺激強度を調節し、皮質脊髄路の興奮性を一定に保つことで、paired-pulse TMS による大脳皮質運動野内の興奮性変化をより直接的に評価することを目的とした（実験Ⅲ-B）。

## 2. 方法

### 2. 1. 被験者

実験Ⅲ-A に参加した被験者は、20 歳から 24 歳の健康な男性 8 名である。標的筋は、非運動筋の上肢の“遠位筋”として右 FDI 筋 (n=8)、“近位筋”として右 BB 筋 (n=6)、そして運動筋の QF 筋 (n=6) とした。それぞれの標的筋に対して実験Ⅲ-A に参加した 8 名の中から 6 名（右 FDI 筋）、および 6 名の中から 5 名（右 BB 筋）が無作為に抽出され、実験Ⅲ-B にも参加した。それぞれの被験者の身体的特性および運動性閾値 (RMT、AMT)、磁気刺激強度、運動時間は、表 7-1 と表 7-2、および表 7-3 と表 7-4 に示した通りである。

なお、全ての実験は一週間以上の間隔を空け、同じ時間帯で実施した。

Table 7-1. Physical characteristics of subjects for Exp. 3-A.

Subject No.	Age (yr)	Height (cm)	Mass (kg)
1 a, b	22	182	73
2	21	176	65
3 a	22	174	64
4 b	20	175	65
5 a, b	23	174	63
6 a, b	23	174	62
7 a, b	24	181	67
8 a, b	22	174	65
Mean $\pm$ SE	22.1 $\pm$ 0.4	176.3 $\pm$ 1.2	65.5 $\pm$ 1.2

a and b denote subjects who participated in the measurements of BB and QF muscle, respectively.

Table 7-2. Physical characteristics of subjects for Exp. 3-B.

Subject No.	Age (yr)	Height (cm)	Mass (kg)
1 *	22	182	73
2	21	176	65
3 *	22	174	64
4	20	175	65
6 *	23	174	62
7 *	24	181	67
8 *	22	174	65
Mean $\pm$ SE	22.0 $\pm$ 0.5	176.6 $\pm$ 1.3	65.9 $\pm$ 1.3

\* denotes subjects who participated in the measurement of BB muscle.

Table 7-3-1. Motor thresholds and stimulus intensity to right FDI muscle and exercise time for Exp. 3-A.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise load (lb)
1	39	32	26	48	150
2	43	41	36	54	130
3	49	40	32	58	130
4	49	45	36	60	130
5	42	35	28	53	110
6	40	29	25	52	130
7	47	40	33	53	150
8	43	37	30	48	130
Mean $\pm$ SE	44.0 $\pm$ 1.4	37.4 $\pm$ 1.8	30.8 $\pm$ 1.5	53.3 $\pm$ 1.5	132.5 $\pm$ 4.5

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

Table 7-3-2. Motor thresholds and stimulus intensity to right BB muscle and exercise time for Exp. 3-A.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise load (lb)
1	42	33	26	63	150
3	61	47	38	75	130
5	50	40	32	70	110
6	51	37	29	56	130
7	56	55	44	75	150
8	63	50	42	78	130
Mean $\pm$ SE	53.8 $\pm$ 3.2	43.7 $\pm$ 3.4	35.2 $\pm$ 3.0	69.5 $\pm$ 3.5	133.3 $\pm$ 6.1

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

Table 7-3-3. Motor thresholds and stimulus intensity to right QF muscle and exercise time for Exp. 3-A.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise load (lb)
1	46	33	26	52	150
4	56	32	28	75	130
5	64	42	34	78	110
6	44	29	26	57	90
7	60	44	33	70	150
8	42	38	30	51	110
Mean $\pm$ SE	52.0 $\pm$ 3.8	36.3 $\pm$ 2.4	29.5 $\pm$ 1.4	63.8 $\pm$ 4.9	123.3 $\pm$ 9.9

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

Table 7-4-1. Motor thresholds and stimulus intensity to right FDI muscle and exercise time for Exp. 3-B.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise load (lb)
1	44	34	29	48	130
2	39	29	23	48	150
3	40	31	27	50	130
4	49	38	30	58	130
5	46	40	32	58	130
6	38	26	25	47	110
7	47	38	28	53	150
Mean±SE	43.3±1.6	33.7±2.0	27.7±1.1	51.7±1.8	132.9±5.2

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

Table 7-4-2. Motor thresholds and stimulus intensity to right BB muscle and exercise time for Exp. 3-B.

Subject No.	RMT (%)	AMT (%)	CSI (%)	TSI (%)	exercise load (lb)
1	58	48	39	75	130
2	57	46	37	75	150
4	60	47	38	75	130
6	50	44	35	62	110
7	68	52	42	74	150
Mean±SE	58.6±3.2	47.4±1.3	38.2±1.2	72.2±2.6	134.0±7.5

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,  
CSI (80%AMT): conditioning stimulus intensity, TSI: test stimulus intensity

## 2. 2. 実験デザイン

運動は、レッグプレスマシン（レッグプレス、VR3 12040H、CYBEX、USA）を用いて行った。被験者は、最初に運動強度を決定するために1回しか挙上できない最大運動負荷（1 repetition maximum; 1RM）を測定した。その後別の日に、それぞれの1RMの50%負荷強度で0.5Hzの収縮頻度において、5分間の両脚レッグプレス運動を3回（回復時間2分間）反復した。3試行の運動直後および回復期間にTMSを用いて標的筋よりMEPを測定した。



### 2. 3. 経頭蓋磁気刺激

各被験者において、RMT と AMT は実験 I および II と同様の方法で測定した。

TMS は、両脚レッグプレス運動前と 3 試行（1 回目：T1、2 回目：T2、3 回目：T3）それぞれの運動直後、そして運動後回復期の 5 分、10 分、15 分、20 分、30 分後に安静状態の右 FDI 筋、右 BB 筋、もしくは右 QF 筋を支配する M1 部位に対して single-pulse TMS（test 刺激）と 2 種類の paired-pulse TMS をランダムに当てた（図 7-1）。test 刺激強度は安静時の右 FDI 筋に対して約 1.2 mV、右 BB 筋に対して約 0.5mV、右 QF 筋に対して約 0.6mV の MEP 振幅値を誘発可能な強度とし（実験 III-A）、conditioning 刺激強度は実験 II と同様、AMT の 80%強度とした。右 QF 筋の MEP 誘発には、ダブルコーンコイル（中心直径 110mm）を用いた。これは、円形コイルを 2 つ平面上で 8 の字型に並べている 8 の字コイルに対して、平面でなくコイル同士のなす角度が約 95° で、下肢運動野等の深部を刺激するのに適しているコイルとして知られている。conditioning 刺激－test 刺激の ISI は、皮質内抑制を評価する 3ms、そして皮質内促通を評価する 10ms とした。刺激回数は各刺激の種類において 10 回ずつとし、合計 30 回を約 4 秒毎にランダムに刺激した。

実験 III-B では、MEP 振幅値を一定に保持するために、実験中 test 刺激強度を調節した（図 7-5）。その他の方法は実験 III-A と同様であった。

実験 I および II と同様に、両脚で運動を行っている間、標的筋の完全な安静状態を保つために、EMG モニタリングおよび被験者への visual feedback を行い、筋放電が確認されると直ちに口頭で非運動筋をリラックスするよう要求した。

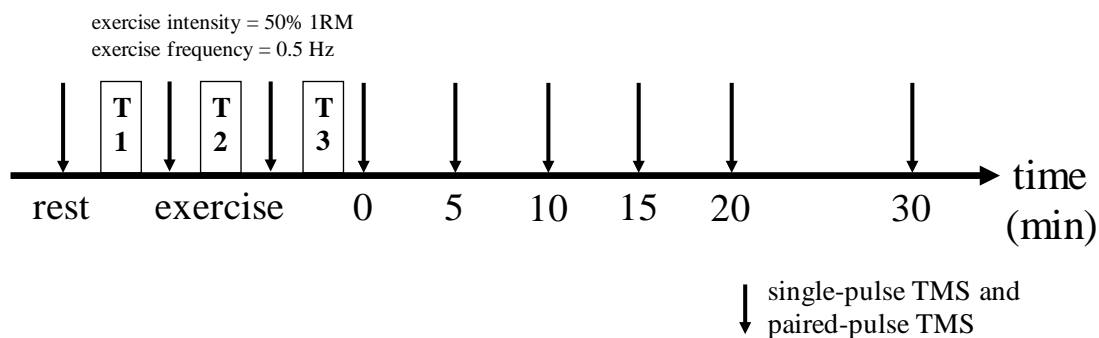


Figure 7-1. Experimental protocol in Exp. 3.

## 2. 4. 測定項目

実験Ⅲの測定項目については、実験Ⅱと同様とし、皮質脊髄路および皮質内の興奮性評価を行った。実験Ⅲ-A および実験Ⅲ-B 両方に参加した被験者 1 名の実験Ⅲ-A における典型的な MEP の変化を図 7-2 に示した。

## 2. 5. 測定項目の算出

それぞれの時間で 10 回の single-pulse TMS により得られた MEP 振幅値の平均化したものを個人の絶対値 ( $MEP_{TEST}$ ) として評価した。同様に、それぞれの時間で 10 回の paired-pulse TMS により ISI-3ms の刺激から得られた MEP 振幅値の平均化したものを SICI 振幅値 ( $MEP_{SICI}$ ) として、ISI-10ms の刺激から得られた MEP 振幅値の平均化したものを ICF 振幅値 ( $MEP_{ICF}$ ) として評価した。測定値の他に、各時間において single-pulse TMS により得られた  $MEP_{TEST}$  に対する paired-pulse TMS により得られた  $MEP_{SICI}$  (SICI) および  $MEP_{ICF}$  (ICF) の相対値も算出した。

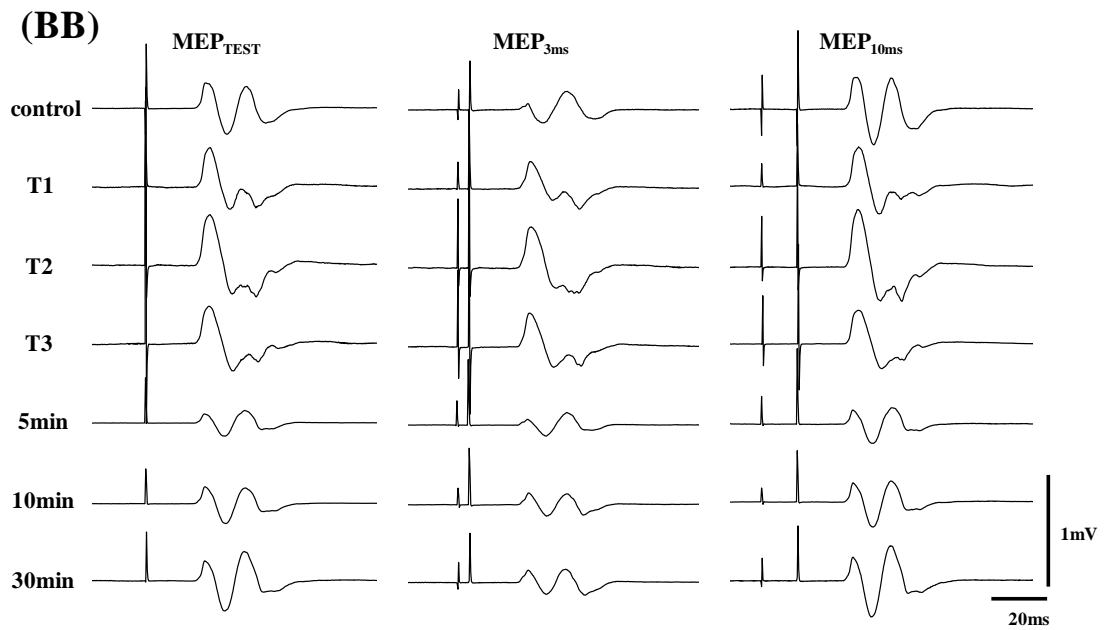
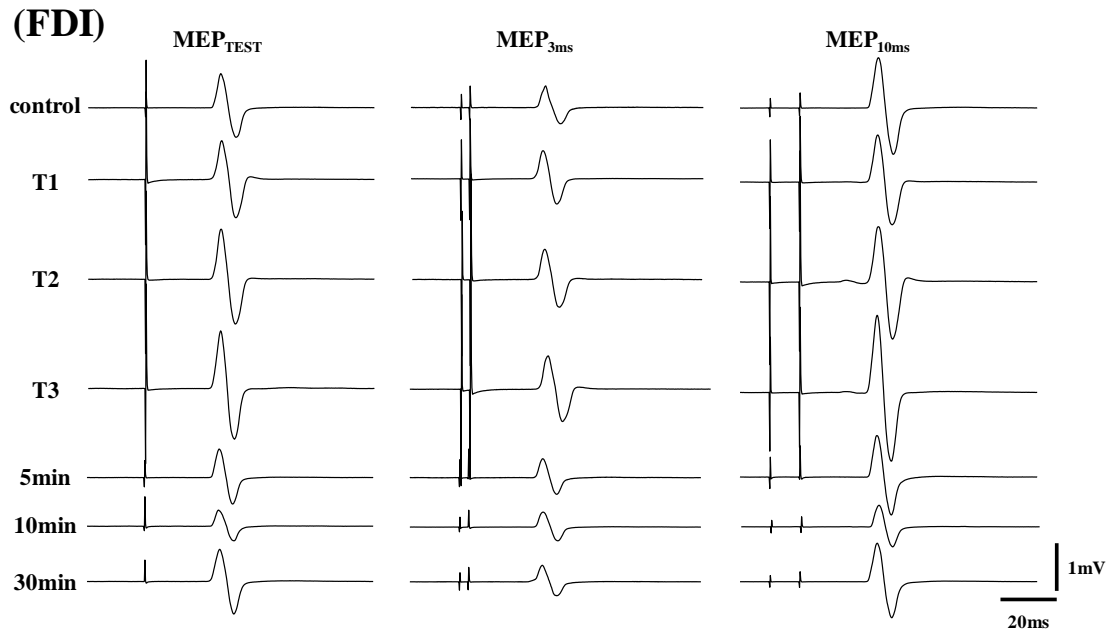


Figure 7-2. Samples of EMG signals in fresh right FDI (top) and BB muscle (bottom) in control, immediately after exercise and during recovery period from a representative subject in Exp. 3-A.

### 3. 結果

#### 3. 1. 実験Ⅲ-A

図 7-3 は、5 分間の両脚レッグプレス運動を 3 回断続的に行わせ、それぞれの運動直後と運動後回復期に非運動筋の上肢筋のうち遠位筋である右 FDI 筋と近位筋である右 BB 筋、運動を行い疲労した右 QF 筋から各々 single-pulse TMS および paired-pulse TMS により得られた MEP 振幅値の平均値 (±SE) を示した。

まず、運動した右 QF 筋において、T1 直後から T3 直後まで MEP<sub>TEST</sub> ( $p < 0.01$ ) と MEP<sub>SICI</sub> ( $p < 0.05$ )、MEP<sub>ICF</sub> ( $p < 0.01$ ) は大きく低下し、運動後回復期に入っても MEP<sub>TEST</sub> および MEP<sub>ICF</sub> は徐々に回復したものの、有意に低下し続け 30 分経過してもなお運動前のコントロール値へは戻らなかった ( $p < 0.01$ )。次に、完全に運動に関与しなかった上肢筋のうち遠位筋である右 FDI 筋は、T1 直後から T3 直後まで MEP<sub>TEST</sub> (T1、T2、T3 ( $p < 0.05$ )) と MEP<sub>SICI</sub> (T1 ( $p < 0.05$ )、T2 ( $p < 0.01$ )、T3 ( $p < 0.05$ ))、MEP<sub>ICF</sub> (T2、T3 ( $p < 0.05$ )) は漸増したが、MEP<sub>TEST</sub> および MEP<sub>ICF</sub> は回復期の 10 分目で最小値を示し ( $p < 0.01$ )、MEP<sub>TEST</sub> は 15 分まで有意に低下した ( $p < 0.05$ )。一方、上肢筋のうち近位筋である右 BB 筋は、T1 直後、T2 直後と MEP<sub>TEST</sub> (T1、T2 ( $p < 0.05$ )) と MEP<sub>SICI</sub> (T1、T2 ( $p < 0.05$ ))、MEP<sub>ICF</sub> (no significance) は漸増したが T3 直後から低下し始め、回復期の 5 分目で MEP<sub>TEST</sub> および MEP<sub>ICF</sub> は最小値を示し ( $p < 0.01$ )、20 分まで有意に低下した ( $p < 0.05$ )。右 FDI 筋および右 BB 筋共に、それぞれのパラメータは、運動後回復期の 30 分には運動前のコントロール値へ戻った。

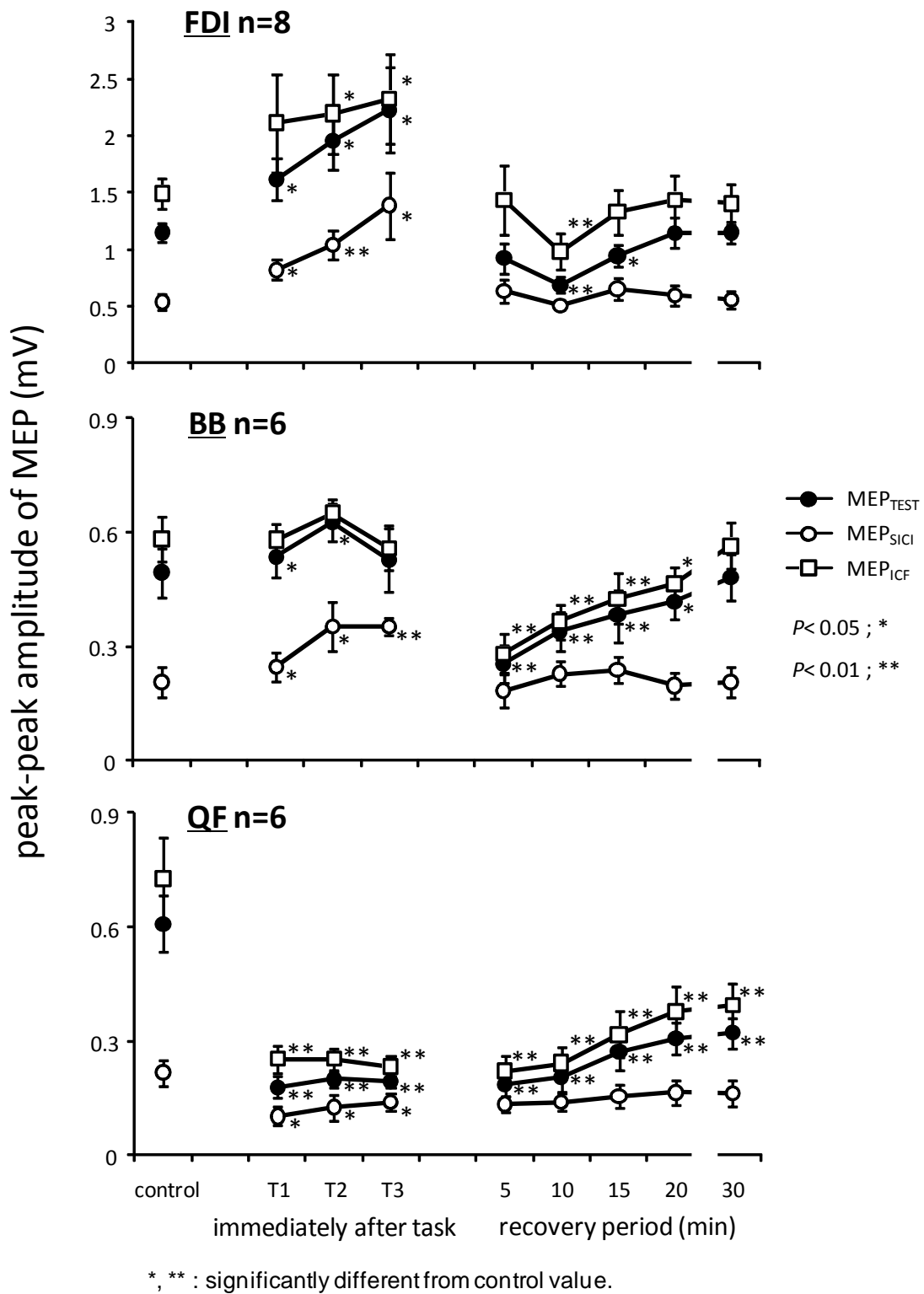


Figure 7-3. Changes of MEP amplitudes in fresh right FDI (top) and BB (middle) and fatigued QF muscle(bottom) in Exp. 3-A.

図 7-4 は、両脚レッグプレス運動前後における非運動筋である右 FDI 筋と右 BB 筋、運動筋である右 QF 筋から single-pulse TMS により得られた  $MEP_{TEST}$  に対する paired-pulse TMS により得られた  $MEP_{SICI}$  および  $MEP_{ICF}$  の相対値の平均値 ( $\pm SE$ ) を示した。

運動筋である右 QF 筋の SICI は T1 直後から有意な増加がみられ、T2、T3 と漸増し ( $p < 0.01$ )、運動後回復期の 5 分で最大値を示した後ゆっくりと回復する傾向にあったものの、30 分まで有意に増加したままであった ( $p < 0.01$ )。次に、非運動筋である上肢筋のうち遠位筋の右 FDI 筋の SICI は、T1、T2、T3 と緩やかに漸増していき (T3 ( $p < 0.05$ ))、回復期の 5 分から 15 分でも有意な増加が認められ、10 分で最大値を示した (5 分 ( $p < 0.05$ )、10 分 ( $p < 0.01$ )、15 分 ( $p < 0.05$ ))。一方、近位筋の右 BB 筋の SICI も T1 から T3 まで漸増し (T2 ( $p < 0.05$ )、T3 ( $p < 0.05$ ))、回復期の 5 分から 15 分で有意な増加が認められ、5 分で最大値を示した (5 分 ( $p < 0.01$ )、10 分 ( $p < 0.01$ )、15 分 ( $p < 0.05$ ))。右 FDI 筋および右 BB 筋共に SICI は、運動後回復期の 20 分目には運動前のコントロール値とほぼ同水準を示した。

ICF は、全ての筋において運動直後に有意な低下が確認されたが、運動後回復期においてはコントロール値に近似した (FDI ; T2 ( $p < 0.05$ )、T3 ( $p < 0.01$ )、BB ; T1 ( $p < 0.05$ )、T2 ( $p < 0.05$ )、T3 ( $p < 0.05$ )、QF ; T1 ( $p < 0.01$ )、T2 ( $p < 0.01$ )、T3 ( $p < 0.05$ ))。

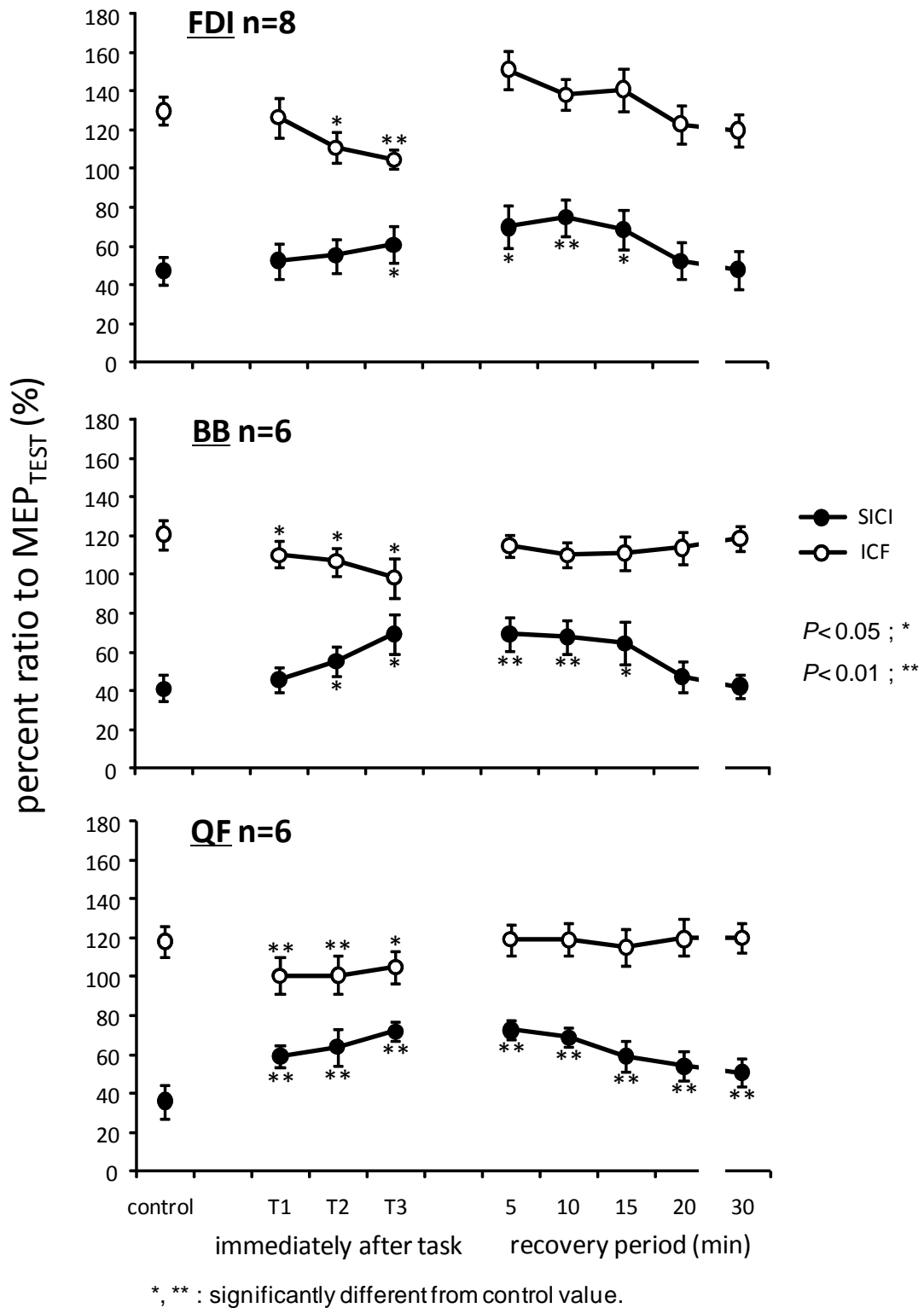


Figure 7-4. Changes of percentage SICI and ICF relative to MEP<sub>TEST</sub> in fresh right

FDI (top) and BB (middle) and fatigued QF muscle (bottom) in Exp. 3-A.

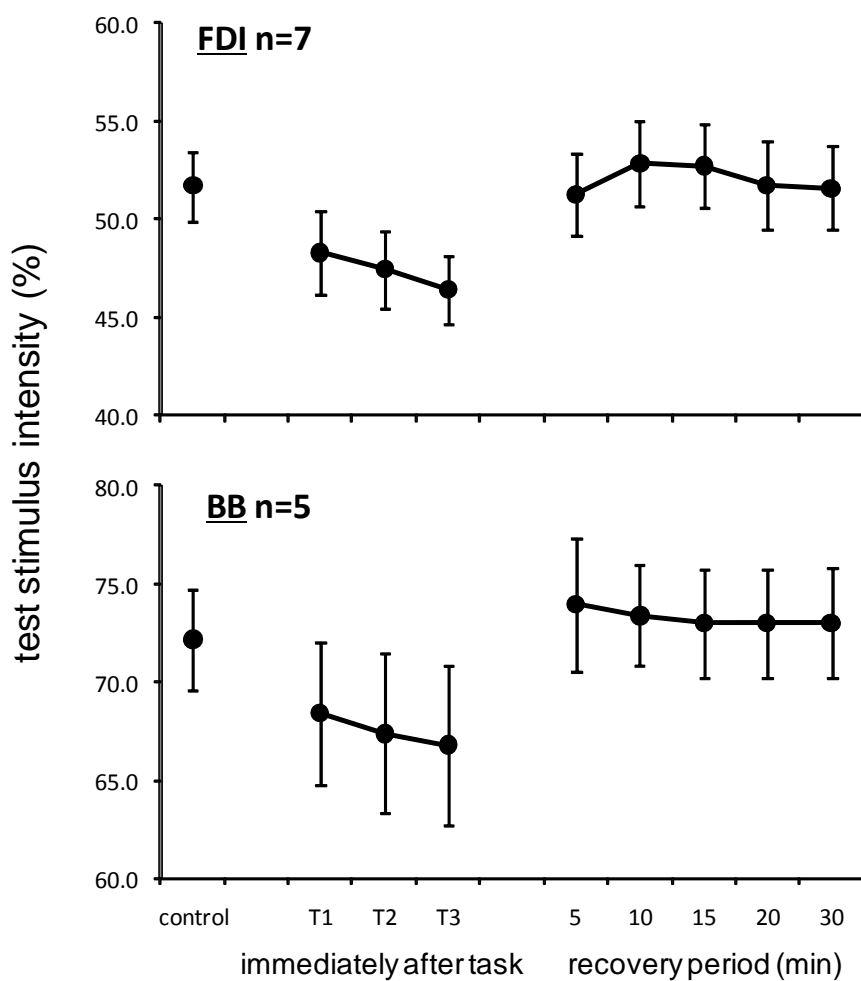


Figure 7-5. Changes of test stimulus intensity in fresh right FDI (top) and BB muscle (bottom) in Exp. 3-B.

### 3. 2. 実験Ⅲ-B

実験Ⅲ-Aにおいて皮質内抑制の低下が認められたが(図7-4)、これはMEP振幅値に対する相対値による評価で、計算上での皮質内の興奮性を示すものである。そこで“真の”皮質内の変化を断定するために実験Ⅱ-B同様、実験Ⅲ-Bにおいて実験中single-pulse TMSによるtest刺激強度を調節し、運動前のコントロール値と同程度の皮質脊髄路の興奮性を一定に保つ方法を用いて、皮質内の興奮性変化をより直接的に評価した。その調節されたtest刺激強度の変化を図7-5に示した。実験Ⅲ-Bに用いられ



た test 刺激強度は、右 FDI 筋において、運動前のコントロール値 ( $51.7 \pm 1.8\%$ ) に対して T1 直後から T3 直後まで漸減し、運動後回復期の 10 分で最大に高かった ( $52.9 \pm 2.2\%$ )。右 BB 筋においても、コントロール値 ( $72.2 \pm 2.6\%$ ) に対して T1、T2、T3 と右 FDI 筋同様に漸減し、回復期の 5 分目で最小値を認めた ( $74.0 \pm 3.4\%$ )。右 FDI 筋と右 BB 筋共に、最大値を示した以降は緩やかにコントロール値へと戻る傾向が認められた。

図 7-6 は、実験 III-B における右 FDI 筋と右 BB 筋の  $MEP_{TEST}$ 、 $MEP_{SICI}$  および  $MEP_{ICF}$  の変化を示しているものである。右 FDI 筋と右 BB 筋共に single-pulse TMS による  $MEP_{TEST}$  は、test 刺激強度を調節したことにより、実験中ほぼ一定の水準を維持出来ていることが確認できる。この条件下で右 FDI 筋と右 BB 筋共に、 $MEP_{SICI}$  は T1 直後から T3 直後まで漸増し、右 BB 筋においては運動後回復期の 5 分目で、右 FDI 筋においては 10 分目で最大値が出現した (FDI 筋 ; T3 ( $p < 0.05$ )、5 分 ( $p < 0.05$ )、10 分 ( $p < 0.01$ )、BB 筋 ; T2 ( $p < 0.05$ )、T3 ( $p < 0.01$ )、5 分 ( $p < 0.01$ )、10 分 ( $p < 0.05$ ))。  $MEP_{ICF}$  は、右 FDI 筋と右 BB 筋共にいずれの時間においても有意な変化は認められなかった。これらは実験 III-A の結果を裏付けた。

図 7-7 は、実験 III-B における右 FDI 筋と右 BB 筋の  $MEP_{TEST}$  に対する  $MEP_{SICI}$  および  $MEP_{ICF}$  の相対値の平均値 ( $\pm SE$ ) を示した。実験 III-A の結果同様、右 FDI 筋と右 BB 筋共に、SICI は T1 直後から T3 直後まで漸増し、右 BB 筋においては運動後回復期の 5 分目で、右 FDI 筋においては 10 分目で最大値が出現した (FDI 筋 ; T2 ( $p < 0.01$ )、T3 ( $p < 0.01$ )、5 分 ( $p < 0.01$ )、10 分 ( $p < 0.01$ )、15 分 ( $p < 0.05$ )、BB 筋 ; T1 ( $p < 0.05$ )、T2 ( $p < 0.01$ )、T3 ( $p < 0.01$ )、5 分 ( $p < 0.01$ )、10 分 ( $p < 0.01$ ))。また ICF は、右 FDI 筋と右 BB 筋共にいずれの時間においても有意な変化は認められなかった。

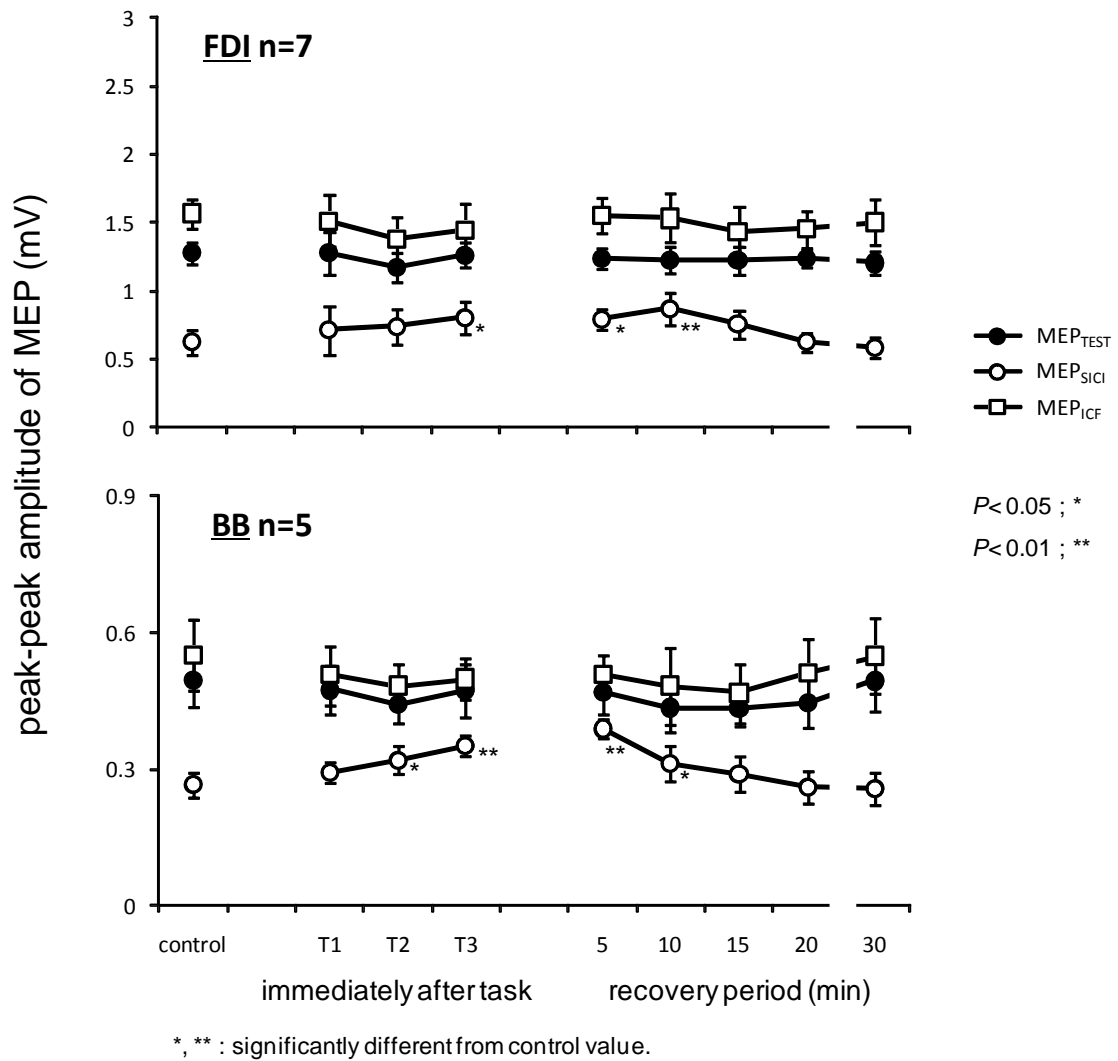


Figure 7-6. Changes of MEP amplitudes induced by single- and paired-pulse TMS in fresh right FDI (top) and BB muscle (bottom) in Exp. 3-B.

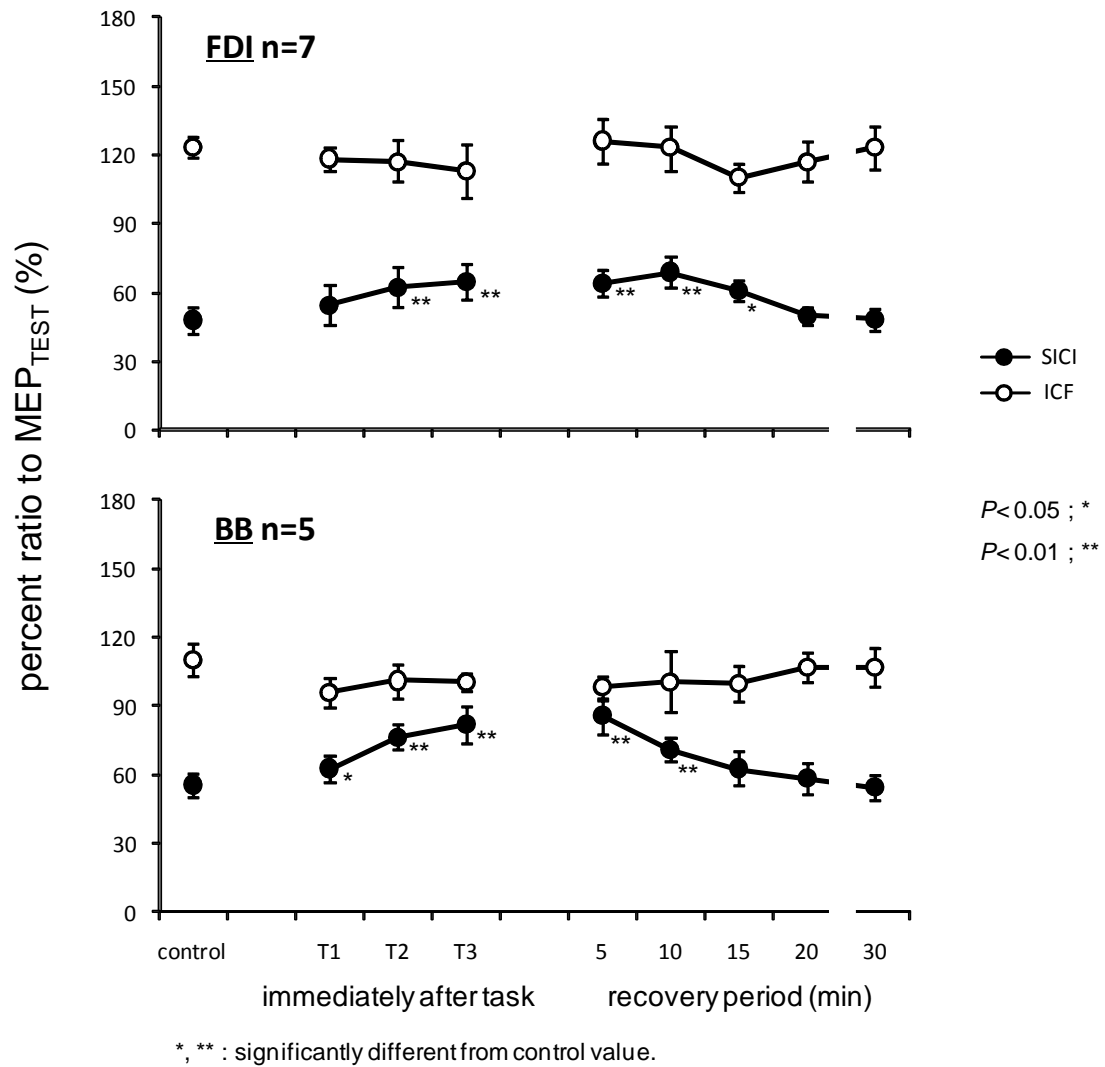


Figure 7-7. Changes of percentage SICI and ICF relative to  $MEP_{TEST}$  in fresh right FDI (top) and BB muscle (bottom) in Exp. 3-B.

#### 4. 考察

疲労困憊に至る両脚レッグプレス運動後、運動を行っていない上肢の遠位・近位両筋を支配する皮質脊髄路の興奮性は、運動直後において高まるが、運動後回復期に入ると一時的な低下を示した。また、上肢の両筋において運動直後および回復期に一過性の皮質内抑制の低下が確認され、運動筋は下肢筋（脚）であるにも拘わらず、運動を行っていない上肢筋（手腕筋）を支配している中枢神経系の興奮性にも影響を及ぼすことが示唆された。さらにそれらの影響は、上肢の遠位筋と近位筋とでは時間的差異を伴ってみられることも認められた。

疲労に至るような運動を行うと、運動した筋における皮質脊髄路の興奮性は低下することが一般的によく知られている (Brasil-Neto et al. 1993、Samii et al. 1997、Zanette et al. 1995、Fulton et al. 2002、Verin et al. 2004)。本実験においても、運動を行った右 QF 筋の皮質脊髄路の興奮性は T1 直後から運動後回復期の 30 分まで大きく低下したままで、これは先行研究の結果と一致するものであった。この MEP 低下は、強い筋疲労により生じた局所的な強い抑制に影響を及ぼされたのかもしれない（機序については第 5 章の考察を参照）。一方、運動を行っていない右 FDI 筋と右 BB 筋の皮質脊髄路の興奮性は、それぞれの運動直後に促通した。同様に Stedman et al. (1998) は、利き脚の前脛骨筋が最大に収縮した時、利き手でない FDI 筋の MEP が増大したことを報告し、異なる領域を支配している M1 領域間の明白な促通の“広がり”を示唆している。このような現象が生じた機序を検討する必要がある。運動後促通が起こった場所について、Samii et al. (1996) は、疲労に至る橈側手根伸筋の等尺性運動後 TMS による MEP の変化が促通を示したが、TES による MEP は変化が無かったため、運動により引き起こされた促通性メカニズムが皮質内に存在することを強く示唆している。それゆえに、運動後の促通は、M1 における錐体細胞膜の特性が、運動直後に変化した可能

性があると解釈出来る (Samii et al. 1997、McKay et al. 1996、Gandevia 2001、Taylor and Gandevia 2001)。実際に、Maruyama et al. (未公開データ) は、疲労困憊に至る自転車運動後に運動しなかった FDI 筋において運動直後のみ運動性閾値が減少したことを示している。しかしながら、片手の力強い収縮中にその手とは逆の手を支配する(同側) M1 の運動性閾値は変化しないという報告もある (Muellbacher et al. 2000、Foltys et al. 2003)。これらの研究によると、運動後の錐体細胞膜の興奮性は、運動強度と運動中動員された筋量に依存して変化し得ることが考えられる。Liepert et al. (1996) と Samii et al. (1996) も、運動後の促通の程度や時間が、運動時間と運動強度に依存していることを報告している。それゆえに、本実験において観察された上肢筋支配領域の MEP の促通は、両脚レッグプレス運動に由来した筋疲労により運動性閾値 (錐体細胞膜の興奮性) が変化したためと示唆される。

SICI は右 FDI 筋と右 BB 筋共に T1 直後から T3 直後まで漸増し、運動後回復期にも一過性の増加がみられ、これはつまり皮質内抑制の低下を意味している。また運動後回復期において、MEP<sub>TEST</sub> と皮質内抑制が最低値を示す時間が右 FDI 筋も右 BB 筋もそれぞれ同じ時間だったが、その出現時間は右 FDI 筋 (10 分) と右 BB 筋 (5 分) 間で異なっていた。この皮質内抑制の低下は、Benwell et al. (2006) と Maruyama et al. (2006) により得られた結果と一致している。実験Ⅲ-B において test 刺激強度を調節することにより皮質内興奮性の再試験を行い、実験Ⅲ-A の結果同様に皮質内抑制の低下を裏付ける結果が得られた。上肢筋における MEP<sub>TEST</sub> と皮質内抑制の低下は、神経性の要因と体液性の要因によって説明されるだろう。まず神経性の要因として、背側運動前野 (dorsal premotor area; PMd) と腹側運動前野 (ventral premotor area; PMv)、補足運動野 (supplementary motor area; SMA)、帯状回を含む二次運動野による調節が挙げられる。一次運動野において手と足の領域のオーバーラップは無いが (Brown et

al. 1991)、二次運動野においてオーバーラップしていることが知られている (Fink et al. 1997)。実際に Byblow et al. (2007) は、右足首の能動的な背屈運動中に右橈側手根伸筋の M1 支配領域において皮質内抑制が低下するが、受動的な運動ではみられないことを報告している。Baldissera et al. (2002) も、随意的な片足首の反復背屈運動が、同側の橈側手根屈筋において H 反射の周期的な変化を引き起こすことを示している。それゆえに、レッグプレス運動後上肢筋における MEP<sub>TEST</sub> と皮質内抑制の低下に対する神経性要因は、1) PMd と SMA、M1 間の機能的接続の調節 (Byblow et al. 2007)、2) Ia 単シナプスの活動に対する上肢筋支配の運動ニューロンの反応の変化、3) 手の領域に対する (単なる運動ではなく) 周期的な筋収縮により生成した求心性信号の拡散が考えられる (Baldissera et al. 2002)。次に体液性の要因として、運動による筋疲労に起因して増加した筋中のアンモニアの生成が挙げられる。運動中アンモニアは、主に骨格筋におけるプリンヌクレオチドサイクル (purine nucleotide cycle; PNC) により生成されるが (Banister and Cameron 1990)、その過程でアンモニアは、アデノシン一リン酸がイノシン酸に脱アミノ化される際産生される ( $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_3$ )。血中アンモニア濃度は、 $22 \mu\text{mol/l}$  の安静値に対して、最大酸素摂取量 ( $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ ) の 55% の運動強度で運動を行うと  $46 \mu\text{mol/l}$  (Eriksson et al. 1985)、 $100\% \dot{V}\text{O}_2\text{max}$  では  $112 \mu\text{mol/l}$  にまで増加することが報告されている (Katz et al. 1986)。運動した筋から放出されたアンモニアは、血液脳関門を通過して脳内へ流入し (Banister and Cameron 1990)、興奮性の神経伝達物質として知られるグルタミン酸と化学的に結合することで、グルタミン合成酵素を介してグルタミンに転換する ( $\text{glutamate} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{glutamine} + \text{H}_2\text{O}$ ) (Cooper et al. 1979)。このように、この化学反応がグルタミン酸消費を引き起こすことが指摘される。それゆえに、グルタミン酸は抑制性の神経伝達物質である GABA の前駆体であるから、脳内アンモニアの増加により付随して起こったグ

ルタミンの生成は、グルタミン酸と GABA 両方の低下を引き起こすだろう。事実、Singh and Banister (1978) は、ラットにおいて痙攣を引き起こす 5.5 気圧での高気圧酸素暴露中に、脳内のアンモニアおよびグルタミンの増加に付随して、脳内の GABA およびグルタミン酸が鏡像的に減少することを報告している (図 7-8)。換言すると、レッグプレス運動により産生された高水準のアンモニアが GABA を減少させ、皮質内抑制の低下へと導いたかもしれない。GABA と皮質内抑制との関連は、ガバペンチンやバクロフェン、ラモトリジンのような抗てんかん薬や抗けいれん薬を用いて、健康な被験者において実験的に証明されている (Ziemann et al. 1996)。

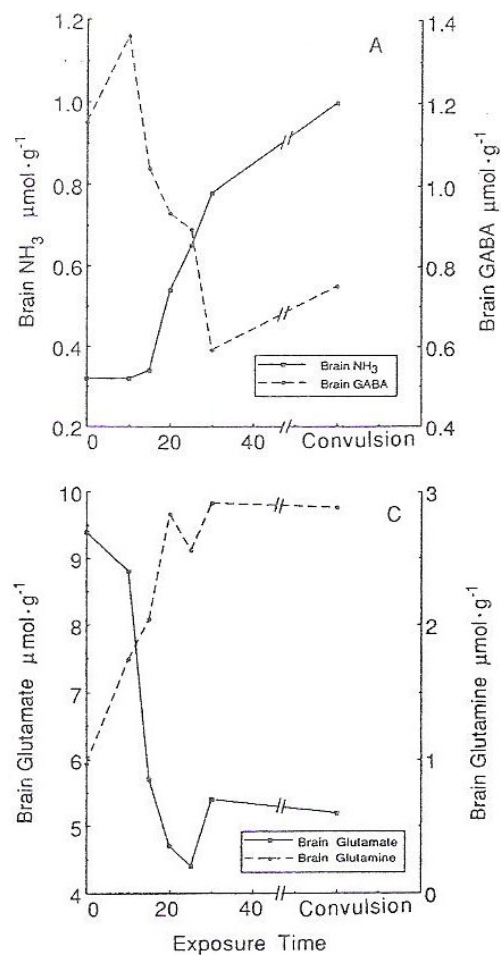


Figure 7-8. Changes in brain metabolites observed during the exposure to oxygen at high pressure leading to convulsions in rats (Modified from Singh and Banister 1978).

最後に、レッグプレス運動後回復期において、運動筋の下肢筋群（右 QF 筋）、非運動筋の遠位筋（右 FDI 筋）と近位筋（右 BB 筋）の MEP<sub>TEST</sub> と皮質内抑制の最大低下時間が異なったことについて、脳内アンモニアの作用が考えられる。ヒトの M1 内の体部位再現図において、本実験で運動を行った脚を支配している領域は頭頂部に位置し、そこから外側へ標的筋であった運動に関与していない上肢の近位筋（右 BB 筋）および遠位筋（右 FDI 筋）が、順に位置している（Penfield and Rasmussen 1950）。これを基に、運動により生成されたアンモニアの非運動筋である右 FDI・BB 筋支配の中樞神経系興奮性変化の時間的差異について考察してみたい。1) 運動による筋疲労が起こり始める頃、運動筋である下肢筋を支配している皮質内領域付近の血流量が増加するのに伴いこの領域でのアンモニアの流入量も増し、それに付随して脳内アンモニアの緩衝作用としてグルタミン酸が多く消費され、その領域周辺のグルタミン酸が枯渇する。2) 次に、運動した下肢筋支配領域に近い上腕筋（右 BB 筋）支配領域付近のグルタミン酸がアンモニアの緩衝作用に多く消費され、その領域周辺のグルタミン酸が枯渇する。3) 最後に、上腕筋支配領域に近い手内筋（右 FDI 筋）支配領域付近のグルタミン酸がアンモニアの緩衝作用に多く消費され、その領域周辺のグルタミン酸が枯渇することが考えられる。このように、M1 内の頭頂部の皮質内抑制の低下は筋疲労に付随して起こった生理学的要因によるもので、外側部へのその“拡散”は M1 内の解剖学的要因に起因して生じる可能性が指摘される。



## 5. 要約

実験Ⅲでは、両脚レッグプレス運動を断続的に3試行行わせ、それぞれの運動直後と全3回の運動後回復期において single-pulse TMS および paired-pulse TMS を用いて、完全に運動に関与しなかった上肢筋における皮質脊髄路および皮質内の興奮性の評価を行った。

まず、上肢筋のうち遠位筋である右 FDI 筋において、 $MEP_{TEST}$ 、 $MEP_{SICI}$  および  $MEP_{ICF}$  は、それぞれの運動直後に運動が引き起こした筋疲労に伴い漸増した。一方、近位筋である右 BB 筋においてこれらのパラメータは T2 直後まで漸増したが、T3 直後から減少し始めた（実験Ⅲ-A）。この上肢筋における運動直後にみられた促進は、M1 内の錐体細胞膜の興奮性が高まり、運動性閾値が低下したことによると推察される。

次に、右 FDI 筋と右 BB 筋における  $MEP_{TEST}$  と皮質内抑制は、それぞれ運動後回復期において5分（右 BB 筋）と10分（右 FDI 筋）で最低値を示した（実験Ⅲ-A と実験Ⅲ-B）。 $MEP_{TEST}$  が低下する要因については、第5章に記述した通りである。皮質内抑制が低下した要因については、手と足の支配領域がオーバーラップしている二次運動野を介した調節と関連した神経性要因と、グルタミン酸が脳内アンモニアの緩衝作用に消費されることによる GABA の低下と関連した体液性要因の2つの可能性が考えられる。

以上のことより、両脚レッグプレス運動が引き起こした筋疲労は、運動しなかった上肢筋の皮質脊髄路および皮質内の興奮性を変化させ、さらに遠位筋と近位筋における反応で時間的差異を招来することが明らかとなった。

## 第 8 章 非運動筋支配の中樞神経系興奮性変化に関連する機序の検討

本章では、小筋群を伴う上肢の片側での局所性運動と下肢の両側での大筋群を伴う全身性運動が、それぞれ運動に関与しなかった筋（FDI、BB）を支配する中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を検討した実験Ⅰ～Ⅲからの研究結果を総合的に考察し、運動学習との関連やリハビリテーション医学における運動療法開発への応用可能性を検討してみたい。

### 1. 小筋群を伴う局所性運動の非運動筋支配の中樞神経系興奮性に及ぼす影響

本研究の実験ⅠとⅡにおいて、用いた運動は小筋群を伴う局所性運動として疲労困憊に至る片手（左手）グリップ運動で、標的筋は運動した手とは反対の運動していない手（右手）の筋であった。結果を要約すると、1) 運動した左手の筋を支配する皮質脊髓路の興奮性は運動直後から大きく低下し、運動後回復期の 30 分まで戻らないままであった。2) 運動した手と反対の右手を支配する皮質脊髓路の興奮性および皮質内抑制は運動直後変化が無く、回復期の 5～15 分で低下し、20 分から 30 分にかけて運動前のコントロール値へ回復した。

標的筋は運動していないにも拘わらず、その支配部位の皮質内抑制の低下がみられた発生経路について、大脳両半球を橋渡ししている脳梁を介したことが推測される。まず、おそらく疲労困憊まで行った運動が引き起こした著しい筋内環境の変化により求心性の入力が変化することで、運動した筋を支配している対側 M1 の SICI の脱抑制、つまり皮質内抑制の低下が起これと考えられる (Ridding and Rothwell 1997、Benwell et al. 2006、Maruyama et al. 2006)。すなわち、Reis et al. (2008) が示した大脳両半球間の脳梁を介した接続相関関係図を基に (第 2 章 図 2-2 参照)、これが運動しなかった

筋を支配する同側 M1 へ及ぼす影響について検討してみたい。対側 M1 の脱抑制した SICI は、促通性のニューロン群により接続している同側 M1 の IHI<sub>40</sub> と LICI のニューロン群に作用し、LICI は SICI が脱抑制した際、逆により強く抑制する (Chen and Currà A 2004)。したがって、同側 M1 内においてこの LICI が SICI を抑制しているため、SICI を脱抑制させたと考えられる。

Takeuchi et al. (2008) は、脳血管障害等による片麻痺患者に対して低頻度 rTMS が引き起こす興奮性変化の特性を利用して、治療として患者の健側を支配する M1 に低頻度の rTMS を当て、麻痺側の手指機能を改善させたことを報告している。5 分間以上の M1 に対する 1Hz の低頻度 rTMS は、その M1 の刺激部位において一時的に抑制、もしくは興奮性を減少させることが知られており、この rTMS による M1 の興奮性抑制の神経生理学的機序として long-term depression (LTD) を挙げている (Chen et al. 1997、Wassermann et al. 1998)。一般的に健常人は、脳梁を介して互いの M1 を抑制しており、片麻痺の患者において脳梁を介した健側 M1 から麻痺側 M1 への作用は、麻痺側 M1 への相対的に過剰な抑制により機能低下を引き起こしている (Murase et al. 2004) (図 8-1)。したがって、Takeuchi et al. (2008) により示された rTMS による効果は、過剰な IHI を及ぼしている健側 M1 に対して興奮性を低下させることができる低頻度の rTMS を行うことで、おそらく麻痺側への過剰な IHI を低下させ、麻痺側 M1 が活性化したため、麻痺側の手指機能が改善したことが考えられる。実際に、Kobayashi et al. (2004) も、健常者において片方の M1 に対して 1Hz 頻度の rTMS を当て、その M1 と同側の手において運動パフォーマンスを改善させたことを報告している。

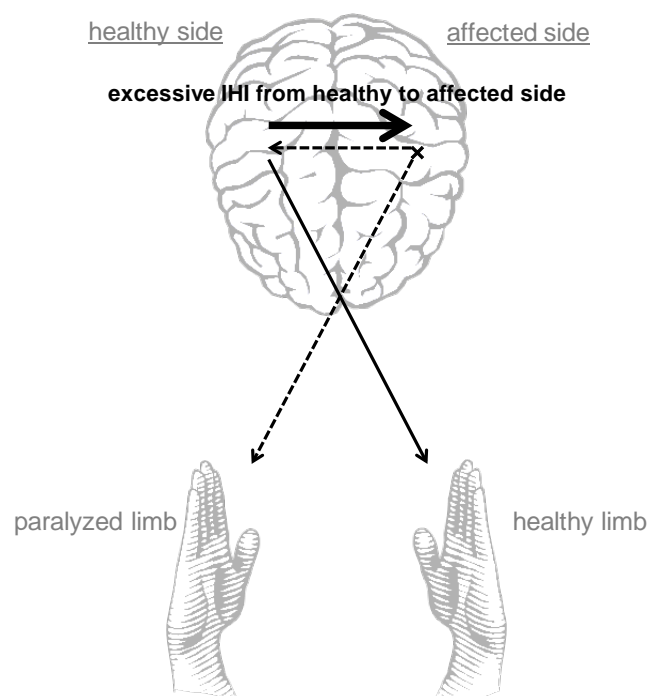


Figure 8-1. Increase in interhemispheric inhibition to affected side via corpus callosum by healthy side.

本研究の実験 I と II の結果もこれと同様に、疲労困憊運動を行うことで運動側の M1 の興奮性を低下させ、さらに非運動側の M1 において脱抑制を引き起こす。つまり、疲労困憊に至る片手のグリップ運動は、低頻度の rTMS と同じ効果を引き起こす可能性が示唆される (図 8-2)。rTMS は、精神・神経疾患の治療またはリハビリテーション医療への応用が期待されている一方、特に高頻度の rTMS は、健常者にも痙攣発作誘発の報告もあるため (Wassermann 1998)、さらなる安全性の検討の必要がある。しかしながら、患者自身が行う片手のグリップ運動は、rTMS のような危険性も無い上に、健側肢を強化することで、江西 (2006) が指摘するような健側肢の副次的に生ずる関節拘縮等の様々な障害を予防することもできるだろう。逆に麻痺手指の随意運動による対側 M1 の活動は、前述した異常な半球間の相互作用により、患者において回復へ導くどころか逆作用を及ぼす可能性が指摘されている (Murase et al. 2004)。それゆえに、脳

梗塞等による片麻痺患者が疲労を引き起こすような随意運動を健側で行うことは、リハビリテーション医学における新たな運動療法として期待できると考えられる。

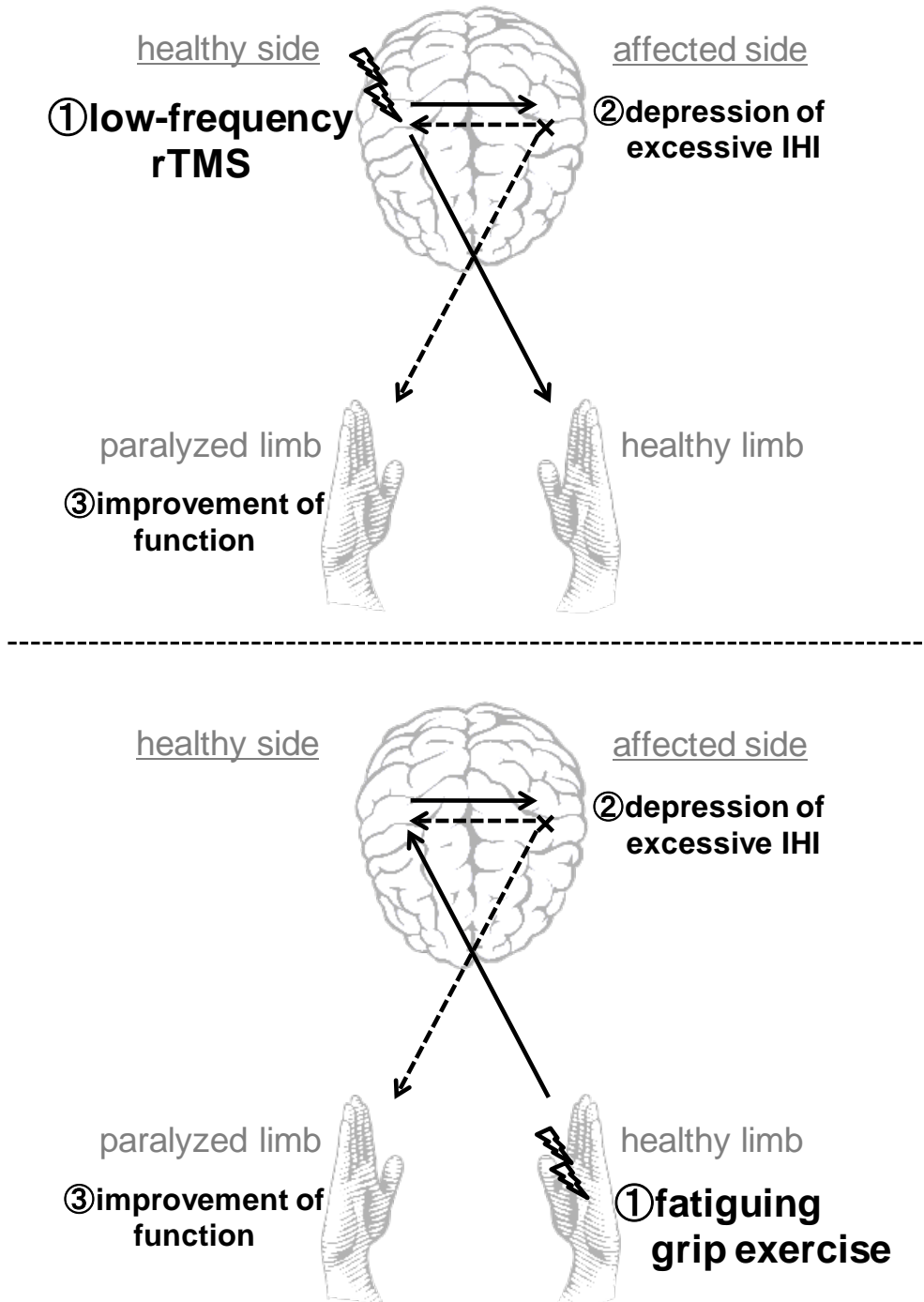


Figure 8-2. Possible mechanisms underlying improvement in paralyzed limb due to rTMS (top) or grip exercise (bottom).

## 2. 大筋群を伴う全身性運動の非運動筋支配の中樞神経系興奮性に及ぼす影響

本研究の実験Ⅲにおいて、用いた運動は2分間の休息を挟んだ5分間の両脚レッグプレス運動3試行で、標的筋は運動した下肢筋（脚）、そして運動に関与しなかった上肢筋の遠位筋と近位筋の3つの筋であった。結果をまとめると、1) 上肢の遠位筋において、MEP<sub>TEST</sub>、MEP<sub>SICI</sub>およびMEP<sub>ICF</sub>は、それぞれの運動直後に運動が引き起こした筋疲労に伴い漸増した。一方、近位筋において、これらのパラメータはT2直後まで漸増したが、T3直後から減少し始めた。2) 上肢の遠位筋と近位筋におけるMEP<sub>TEST</sub>と皮質内抑制は、それぞれ運動後回復期において5分目（近位筋）と10分目（遠位筋）で最低値を示した。

一次運動野において下肢筋の支配領域は頭頂部に位置し、一方、上肢筋の支配領域は外側部に位置し全くオーバーラップしていないにも拘わらず（Brown et al. 1991）、下肢運動後に上肢筋支配領域に影響を及ぼした機序は、神経性要因と体液性要因の二つが考えられる。まず神経性要因として、おそらく二次運動野を介した影響のためと推測される。PMdとPMv、SMA、帯状回から成る二次運動野においても一次運動野同様に体性局在が存在し、そこには下肢筋と上肢筋の支配領域のオーバーラップが存在することが指摘されている（Fink et al. 1997）。サルにおける最近の研究では、二次運動野が、M1からの投射と比較して数が少なく興奮性も低い、脊髄の $\alpha$ 運動ニューロンに対して直接投射を行うことが示されている。実際にヒトにおいても、片足首の局所性運動中同側の上肢筋のM1支配領域において皮質内興奮性の変化（Byblow et al. 2007）および脊髄の興奮性の変化が報告されている（Baldissera et al. 2002）。したがって、1) 膝を反復的に伸展一屈曲させる両側下肢運動は、周期的な運動が引き起こした求心性信号の拡散により上肢筋支配の一次運動野領域や脊髄前角細胞に影響を及ぼし、2) 二次運動野内で、下肢筋の運動により生じた上肢筋支配領域の興奮性の調節を介して一次運動

野内の上肢筋支配領域に影響を及ぼすことが示唆された。

次に、体液性因子として運動筋でのアンモニア生成が考えられる ( $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_3$ ) (図 8-3)。そのアンモニアは運動中に骨格筋の PNC において産生され、その一部が血液脳関門を通過して脳内へ侵入する (Banister and Cameron 1990)。Dudley et al. (1983) によると、血中アンモニア濃度は、約  $60\% \dot{V}\text{O}_2\text{max}$  の運動強度までは急激な増加を示さないが、それ以上の強度になると急激に増加し始めることも報告されている。したがって、実験Ⅲにおいては、ほぼ  $100\% \dot{V}\text{O}_2\text{max}$  強度での運動実施から推測すると、血中アンモニア濃度もかなりの高水準になったものと考えられるので、十分に脳内に流入する可能性が指摘できる。アンモニアは神経に限らず全ての細胞にとって毒性があるため、生体には体外への排出や緩衝といった防御機構が備わっている。脳内においてもアンモニアは、興奮性神経伝達物質として知られるグルタミン酸により緩衝される。グルタミン酸は、抑制性神経伝達物質 GABA の前駆体であることから、この緩衝作用により GABA が減少したために SICI の低下が生じていることが考えられる。本実験の結果より、これらの作用が、まず M1 内における下肢筋を支配している頭頂部に生じ、次に、外側に位置する上肢の近位筋、遠位筋と順に起こると思われる。すなわち、運動を行っている下肢筋支配領域の血流量が増すためにアンモニア流入もそこに集中し、グルタミン酸により緩衝される。しかし、高強度運動は継続しているため運動筋での産生に由来したアンモニアのさらなる流入に対して、下肢筋支配領域付近にあるグルタミン酸だけでは緩衝が不十分となり、アンモニアは M1 の外側へ流入を進める。次に、上肢の近位筋支配領域付近のグルタミン酸がアンモニア緩衝に使われ枯渇すると、さらに外側に位置する上肢の遠位筋支配領域付近のグルタミン酸が緩衝に参加する。これらのアンモニアとグルタミン酸の消長を前提とすると、SICI の最大低下時間が、運動した下肢筋、非運動筋の上肢の近位筋および遠位筋で異なったことを説明できるだろう。

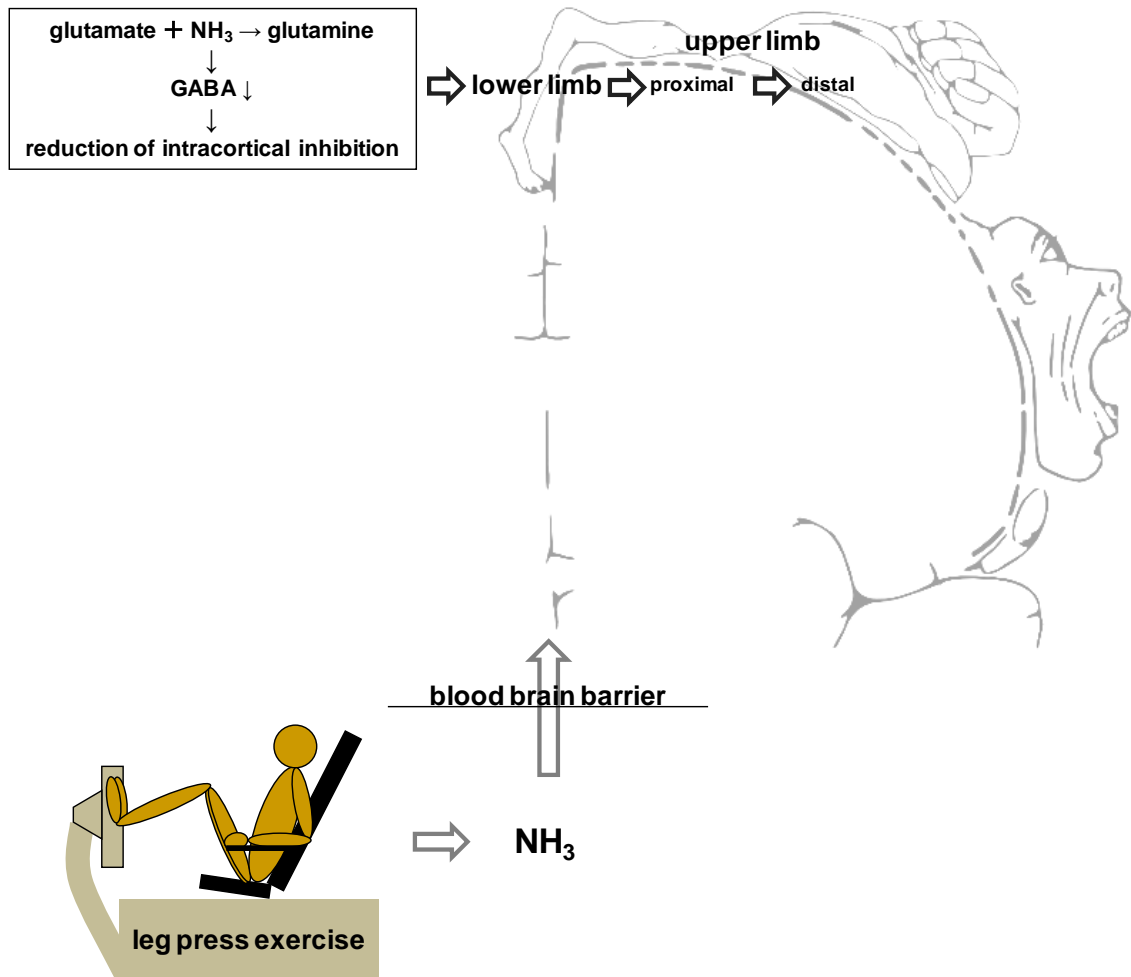


Figure 8-3. Possible mechanisms underlying reduction of intracortical inhibition in non-exercised upper limb due to NH<sub>3</sub> produced by exercise (This illustration was modified and added to somatotopy on M1 from Penfield and Rasmussen 1950).



M1において抑制が低下するという現象は何を意味するのか検討してみたい。ヒトは生活における様々な状況に応じてM1内の興奮と抑制のバランスを制御し、最終的な至適な筋動作を発現させている。例えば、タマゴを握るようなデリケートな筋運動を行う際、細胞レベルでは活動電位が生じているという意味で興奮はしているものの、タマゴを握り潰さないよう抑制機構も強く働いている。逆に陸上競技100m走のようなスポーツ場面では、最高のパフォーマンスを発揮するために抑制機構は解除され、興奮が高まっているだろう。すなわち、これが抑制の低下に由来した反応である。運動学習の研究で、Ljubisavljevic (2006) は、皮質脊髄路の興奮性を高め、M1においてGABAが関連した抑制を低下させることが、よりよい学習効果へと導くことを述べている。本実験における結果は、下肢運動直後に上肢筋支配部位においてpost-exercise facilitationがみられたが、運動後回復期に入ると皮質脊髄路の興奮性は一時的に低下している。同時に皮質内抑制の低下も生じているため、上肢筋支配のM1部位において長期増強が生じているのか、もしくは長期抑圧が生じているのか現時点では検証できないが、本研究の結果から考えると下肢運動が上肢に影響を及ぼすことは間違いないと思われる。

## 第9章 総括

ある運動が運動筋を支配する中枢神経系の興奮性に及ぼす影響を TMS により検討している研究は多く報告されているが、非運動筋についてはほとんど明らかになっていない。随意運動による筋疲労が中枢神経系の興奮性に及ぼす影響の全体像を検討するためには、非運動筋支配領域への影響も明らかにする必要がある。すなわち、非運動筋支配領域の中でも、上肢における運動筋由来の筋疲労が、対称にある非運動筋支配領域の興奮性に及ぼす影響および下肢における運動筋由来の筋疲労が、上肢の非運動筋支配領域の興奮性に及ぼす影響を検討することが重要と考えられる。

本研究では運動に動員される筋を小筋群（上肢）と大筋群（下肢）に分け、それぞれ小筋群を伴う局所性運動と大筋群を伴う全身性運動を運動モデルとして設定した。標的筋については報告の少ない非運動筋に着目し、それを支配する皮質脊髄路および皮質内の興奮性変化を TMS により検証した。

### 1) 実験 I

実験 I では、single-pulse TMS を用いて、小筋群を伴う局所性運動として片手グリップ運動により引き起こされた筋疲労が、運動筋および運動筋と対称にある運動に参加していない同名筋（非運動筋）を支配する皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響を検証した。運動筋支配の皮質脊髄路の興奮性は、先行研究の結果同様に運動終了直後から大きく低下し、30 分経過しても運動前のコントロール値へ戻らなかった。一方、運動筋とは反対の手の非運動筋においては、運動直後は変化が無く、運動後回復期の 5 分から 15 分で有意に低下し、20 分から 30 分にかけてゆっくりとコントロール値へ戻った。運動後皮質脊髄路の興奮性低下の原因は、M1 内でシナプス効力の変化や、他細胞から錐体細

胞へ入力の変化、錐体細胞膜の興奮性変化など、いくつかの要因が挙げられるが、一致した見解に至っていない。非運動筋支配の皮質脊髄路の興奮性において運動直後に変化が無かったのは、運動直後は同側 M1 内の facilitation と対側 M1 からの脳梁を介した depression の伝播が相殺されたことによると推測される。

## 2) 実験 II

実験 I において、片手グリップ運動による筋疲労が同側皮質脊髄路の興奮性に影響を及ぼすことが示された。しかしながら、この手法のみでは single-pulse TMS により誘発される MEP の変化がどのレベルで起こったか特定には至らない。そこで、実験 II-A では実験 I と同じ実験プロトコルと大脳皮質内の興奮性評価が可能な paired-pulse TMS を用いて、片手グリップ運動後同側皮質内の興奮性変化に着目した。左手グリップ運動後非運動筋の右 FDI を支配する同側 M1 において運動後回復期の 5 分から 15 分で皮質内抑制は一時的に低下した。それに伴い、皮質内抑制が低下した同じタイムポイントで、実験 I の結果同様に皮質脊髄路の興奮性の低下も観察された。この低下した MEP<sub>TEST</sub> を一定にするために、実験 II-B において、test 刺激強度を調節することで実験中運動前の MEP<sub>TEST</sub> とほぼ同一の振幅値を誘発し、皮質内の興奮性をより直接的に評価した。その結果、実験 II-A の結果同様に回復期の 5 分から 15 分で皮質内抑制の低下がみられ、実験 II-A の結果を支持するものであった。この同側 M1 における皮質内抑制の低下について、疲労困憊に至るグリップ運動による筋疲労は著しい筋内環境の変化により特定の求心性神経の興奮性を変化させ、まず対側 M1 の皮質内抑制を低下させることが推測される。それが脳梁を介して同側 M1 内の LICI に作用し、延いては SICI を低下（脱抑制）させることが示唆された。

### 3) 実験Ⅲ

多くの先行研究は、対側 M1 から疲労した筋までの中枢神経系の興奮性において異なる運動形態の影響を検証しており、その反応の違いは、運動に動員された筋量に依存していることが示唆される。また、その反応は、運動した筋を支配する部位のみに限定されることも報告されており、非運動筋を標的筋にしている研究においても、皮質の“運動した”部位と対称の部位のみに限定されていることが示されている。そこで、大筋群や多くの筋を動員する全身性運動は、M1 における体性局在上の広い範囲に影響を及ぼすのではないかという仮説を検証するために、実験Ⅲ-A では single-pulse TMS および paired-pulse TMS を用いて疲労に至る両側下肢運動が、完全に運動していない上肢筋（近位筋と遠位筋）を支配している皮質脊髄路および皮質内の興奮性に及ぼす影響について検討した。実験Ⅲ-B では実験Ⅱ同様に、運動により影響を受けた MEP<sub>TEST</sub> を一定にするために、test 刺激強度を調節し、皮質内の興奮性をより直接的に評価した。その結果、疲労に至るレッグプレス運動後、非運動筋の上肢の遠位・近位両筋支配の皮質脊髄路の興奮性は、運動直後に高まるが、運動後回復期に入ると一時的に低下した。また、上肢の両筋において運動直後および回復期に一過性の皮質内抑制の低下が確認され、これらの影響は、上肢の遠位筋と近位筋とでは時間的差異を伴うことも認められた。まず、上肢の両筋における運動直後に観察された促進は、M1 内の錐体細胞膜の興奮性が高まり、運動性閾値が低下したことによることが推察される。次に、皮質内抑制が低下した要因については、手と足の支配領域がオーバーラップしている二次運動野を介した調節が示唆される神経性要因と、グルタミン酸が脳内アンモニアの緩衝作用に消費されることによる GABA の低下が示唆される体液性要因の二つの可能性が示唆される。

#### 4) 運動学習とリハビリテーション医療への応用可能性と今後の検討課題

脳血管障害等による片麻痺患者の健側 M1 に対して低頻度の rTMS を治療として用いることで、麻痺側の手指機能を改善させたことが報告されている。これは、麻痺側 M1 への相対的に過剰な抑制をかけている健側 M1 において、rTMS により興奮性を低下させることで過剰な抑制を緩和させ、麻痺側 M1 が活性化したことによると考えられる。本研究で用いた片手のグリップ運動は、この rTMS と同様の効果を発揮すると思われる上、健側肢強化も図れるため、脳梗塞等による片麻痺患者の治療への応用およびリハビリテーション医療への寄与が期待できる。また、よりよい学習効果を引き起こすには、皮質脊髄路の興奮性を高め、M1 において GABA が関連した抑制を低下させることが有効であるという報告もなされている。本研究において行った全身（両側）性の運動も、疲労に至るような高強度の下肢運動であったが、運動に関与していない上肢筋において運動学習時の皮質内興奮性の変化と同様の傾向を示したため、リハビリテーションにおける運動療法（運動学習）で医療現場への寄与の可能性が想定される。

本実験で行った運動は疲労に至る高強度のみでの実施であったため、非運動筋支配の中枢神経系の興奮性を変化させるために必要な最低限度の運動強度の明確化とそれに関連した中枢神経系の興奮性変化の動態を観察することが重要であり、具体的には、低・中・高・最大強度の運動強度を設定し、それぞれにおいて反応の変化、そしてその持続時間も観察する必要があるだろう。さらに、本研究で両側下肢運動による筋疲労が上肢筋支配の中枢神経系の興奮性変化をもたらす体液性の要因としてアンモニアを提示したが、本研究と同様の実験プロトコルでの血中アンモニア濃度の動態と非運動筋支配領域の興奮性変化との因果関係を検証することも必要である。したがって、本研究と同様の実験プロトコルにおいて、TMS による MEP 測定を行ったタイムポイントと同じタイミングで血中アンモニア濃度を測定し、血中アンモニア濃度変化の動態と中枢神経系

の興奮性変化の動態を照合することで、アンモニアの中樞神経系の興奮性への寄与を検討することが可能となるだろう。

前述したように、本研究結果の医療現場への応用が期待されるが、本研究で行ったような疲労困憊に至る高強度での運動を脳血管障害等による片麻痺患者の健側筋で行わせることは、麻痺側の痙性を高めてしまう可能性が考えられるので、実際に医療現場において運動療法として導入するためには、健常者のみの検討ではなく、その患者においても研究を進める必要がある。

最後に、運動筋を支配する中樞神経系の興奮性に関する先行研究から推察すると、非運動筋支配の中樞神経系の興奮性を変化させるためには比較的強い運動強度を必要とすることが考えられるので、“筋疲労”は一つの重要な要因となることが想定される。

## 第 10 章 結 論

本研究の一連の実験 I ～ III において得られた結論は以下の通りである。

- 1) 疲労困憊に至る片手グリップ運動後、運動筋と対称にある非運動筋支配の同側皮質脊髄路の興奮性は、運動直後に変化しなかったが、運動後回復期の 5 分から 15 分で低下し、20 分から 30 分にかけてゆっくりと運動前のコントロール値へ回復した。運動直後に変化しなかった機序は、同側 M1 内の facilitation と対側 M1 からの脳梁を介した depression の伝播が相殺されたことによると推測される。(実験 I)
  
- 2) 疲労困憊に至る片手グリップ運動は、運動後回復期の 5 分から 15 分まで同側 M1 の皮質内抑制を低下させた。この皮質内抑制低下は、まず運動により引き起こされた筋疲労に付随する筋内環境の著しい変化が求心性神経の興奮性を変化させ、対側 M1 の皮質内抑制の低下が生じることが推測される。次にそれが脳梁を介して同側 M1 内の LICI に作用し、延いては SICI を低下（脱抑制）させることが示唆される。(実験 II)
  
- 3) 疲労に至る両側下肢運動は、非運動筋の上肢の遠位・近位両筋を支配する皮質脊髄路の興奮性をそれぞれ運動直後に増大させた。これには、M1 内の錐体細胞膜の興奮性が高まり、運動性閾値が低下したことが関連すると推察される。また上肢の両筋において、運動直後および回復期に皮質内抑制が低下した。この要因については、手と足の支配領域がオーバーラップしている二次運動野を介した調節と関連した神経性要因と、グルタミン酸が脳内アンモニアの緩衝作用に消費されることによる

GABA の低下が関連した体液性要因が考えられる。これらの影響は上肢の遠位筋と近位筋とでは時間的差異を伴うことも確認された。(実験Ⅲ)

- 4) 小筋群を伴う片側運動は反対側の同名筋支配領域に、大筋群を伴う両側運動は M1 全体に影響をもたらすことが明らかとなった。また本研究で用いた小筋群を伴う片側運動と大筋群を伴う両側運動は、非運動筋において運動学習時の皮質内興奮性の変化と同様の傾向を示した(実験Ⅰ～Ⅲ)。したがって、運動学習の研究と照合して検討すると、皮質内抑制の低下を引き起こすような運動を行うことが、よりよい学習効果へ導くということが考えられる。
- 5) 以上のことを総合的に考慮すると、脳血管障害等による麻痺を有する患者が運動可能な筋において比較的強い運動強度で動的な疲労運動を実施することにより、非運動筋支配領域の興奮性変化が引き起こされ、麻痺筋支配領域の可塑的变化へと導く運動療法となる可能性がある。麻痺を有する患者の健側で運動を行うことは、麻痺筋支配の中樞神経系の興奮性に影響を及ぼすことが想定されるだけでなく、さらに健側肢強化も図れるため、総合的なリハビリテーション医療への寄与の可能性が期待できる。



## 謝 辞

本論文を作成するにあたり、指導教官である平木場浩二教授には、研究全般にわたり懇切丁寧な御指導並びに多大な御尽力を賜りましたことを心より深謝致します。また、指導教官グループの川平和美教授（鹿児島大学大学院）、尾川博昭教授および鳥井正史教授には、有益な御助言と御配慮を賜りましたことを心より深謝致します。実験実施とデータ解析に対して適切な御助言を頂いた丸山敦夫教授（新潟医療福祉大学）にも感謝申し上げます。最後に、実験を実施するにあたり、御協力頂いた鹿児島大学大学院の学生諸氏に御礼申し上げますと共に、被験者として実験に参加して頂いた方々に感謝申し上げます。

## 参考文献

- Baldissera F, Borroni P, Cavallari P, Cerri G (2002) Excitability changes in human corticospinal projections to forearm muscles during voluntary movement of ipsilateral foot. *J Physiol (Lond)* 15: 903-911
- Banister EW and Cameron BJ (1990) Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med* 11: 129-42
- Barker AJ, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet* ii: 1106-1107
- Bartholow R (1874) Experimental investigations into the function of the human brain. *Am J Med Sci* 134: 305-313
- Bäumer T, Münchau A, Weiller C, Liepert J (2002) Fatigue suppresses ipsilateral intracortical facilitation. *Exp Brain Res* 146: 467-473
- Benwell NM, Sacco P, Hammond GR, Byrnes ML, Mastaglia FL, Thickbroom GW (2006) Short-interval cortical inhibition and corticomotor excitability with fatiguing hand exercise: a central adaptation to fatigue? *Exp Brain Res* 170: 191-198
- Bigland-Ritchie BR, Dawson NJ, Johansson RS, Lippold OCJ (1986) Reflex origin for the slowing of motoneurone firing rates in fatigue of human voluntary contractions. *J Physiol (Lond)* 379: 451-459
- Bigland-Ritchie B and Woods JJ (1984) Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 7: 691-699
- Bonato C, Zanette G, Manganotti P, Tinazzi M, Bongiovanni G, Polo A, Fiaschi A (1996) 'Direct' and 'crossed' modulation of human motor cortex excitability following exercise. *Neurosci Lett* 216: 97-100
- Bonato C, Zanette G, Polo A, Bongiovanni G, Manganotti P, Tinazzi M, Teatini F, Fiaschi A (1994) Cortical output modulation after rapid repetitive movements. *Ital J Neurol Sci* 15: 489-94

- Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A (1996) Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144: 160-70
- Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M (1993) Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res* 93: 181-184
- Brown P, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD (1991) Intra-hemispheric and inter-hemispheric spread of cerebral cortical myoclonic activity and its relevance to epilepsy. *Brain* 114: 2333-2351
- Byblow WD, Coxon JP, Stinear CM, Fleming MK, Williams G, Müller JF, Ziemann U (2007) Functional connectivity between secondary and primary motor areas underlying hand-foot coordination. *J Neurophysiol* 98: 414-422
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398-1403
- Chen R and Currà A (2004) Measures of cortical inhibition in health and disease. *Suppl Clin Neurophysiol* 57: 691-701
- Chen R, Lozano AM, Ashby P (1999) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128: 539-542
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990) Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 350-357
- Cooper AJL, McDonald JM, Gelbard AS, Gledhill RF, Duffey TE (1979) The metabolic fate of <sup>13</sup>N-labeled ammonia in rat brain. *J Biol Chem* 254: 4982-4992
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002) The mechanisms of inter-hemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 543: 317-326

- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989) Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit. *J Physiol (Lond)* 412: 449-473
- Dudley GA, Staron RS, Murray TF, Hagerman FC, Luginbuhl A (1983) Muscle fiber composition and blood ammonia levels after intense exercise in humans. *J Appl Physiol* 54: 582-586
- Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1992) Direct and indirect activation of corticospinal neurons by electrical and magnetic stimulation in the anaesthetized macaque monkey. *J Physiol (Lond)* 446: 224
- Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1997) Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain* 120: 839-853
- 江西 一成 (2006) 脳血管障害者における臥床の危険性と対策. *Medical Rehabilitation* 72: 63-70
- Eriksson LS, Broberg S, Bjorkman O, Wahren J (1985) Ammonia metabolism during exercise in man. *Clin Physiol* 5: 325-336
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 453: 525-546
- Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE (1997) Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol* 77: 2164-2174
- Foltys H, Meister IG, Weidemann J, Sparing R, Thron A, Willmes K, Töpper R, Hallett M, Boroojerdi B (2003) Power grip disinhibits the ipsilateral sensorimotor cortex: a TMS and fMRI study. *Neuroimage* 19: 332-340
- Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M (1991) Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 81-89

- Fulton RC, Strutton PH, McGregor AH, Davey NJ (2002) Fatigue-induced change in corticospinal drive to back muscles in elite rowers. *Exp Physiol* 87: 593-600
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81: 1725-1789
- Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL (1996) Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol (Lond)* 490: 529-536
- Gustafsson B, Wigström H (1988) Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 11: 156-162
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and human brain. *Nature* 406: 147-150
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol (Lond)* 388: 397-419
- Holmgren H, Larsson LE, Pedersen S (1990) Late muscular responses to transcranial cortical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 161-172
- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M (1996) Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109: 467-472
- Jueptner M and Weiller C (1995) Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* 2: 148-156
- Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J (1986) Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin Physiol* 6: 365-379
- Kawashima R, Matsumura M, Sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S, Matsunami K, Fukuda H, Yonekura Y (1998) Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements--a PET study. *Eur J Neurosci* 10: 2254-2260

- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Uğurbil K, Georgopoulos AP (1993) Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261: 615-617
- Kischka U, Fajfr R, Fellenberg T, Hess CW (1993) Facilitation of motor evoked potentials from magnetic brain stimulation in man: a comparative study of different target muscles. *J Clin Neurophysiol* 10: 505-512
- Kobayashi M, Hutchinson S, Theoret H, Schlaug G, Pascual-Leone A (2004) Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology* 62: 91-98
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Assleman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 471: 501-519
- Kukawadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R (2005) Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 563: 915-924
- Lentz M, Nielsen JF (2002) Post-exercise facilitation and depression of M wave and motor evoked potentials in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 113: 1092-1098
- Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C (2001) Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 112: 114-121
- Liepert J, Kotterba S, Tegenthoff M, Malin JP (1996) Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 19: 1429-1434
- Ljubisavljevic M (2006) Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* 173: 215-222
- Maruyama A, Matsunaga K, Tanaka N, Rothwell JC (2006) Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks. *Clin Neurophysiol* 117: 864-870
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2006) The role of GABA<sub>B</sub> receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173: 86-93

- McKay WB, Stokic DS, Sherwood AM, Vrbova G, Dimitrijevic MR (1996) Effect of fatiguing maximal voluntary contraction on excitatory and inhibitory responses elicited by transcranial magnetic motor cortex stimulation. *Muscle Nerve* 19: 1017-1024
- McKay WB, Tuel SM, Sherwood AM, Stokic DS, Dimitrijevic MR (1995) Focal depression of excitability induced by fatiguing muscle contraction: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 105: 276-282
- Merton PA and Morton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227
- 三好 正堂 (1988) 理学療法の有効性. *理学療法学* 15: 77-89
- Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M (2000) Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 111: 344-349
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55: 400-409
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol (Lond)* 498: 817-823
- Nielsen JF, Nørgaard P (2002) Increased post-exercise facilitation of motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 113: 1295-1300
- Nørgaard P, Nielsen JF, Andersen H (2000) Post-exercise facilitation of compound muscle action potentials evoked by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res* 132: 517-522
- Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD (1999) Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia* 37: 207-217
- Penfield W and Rasmussen T (1950) *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function.* Macmillan, New York

- Reid PD, Daniels B, Rybak M, Turnier-Shea Y, Pridmore S (2002) Cortical excitability of psychiatric disorders: reduced post-exercise facilitation in depression compared to schizophrenia and controls. *Aust N Z J Psychiatry* 36: 669-673
- Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG (2008) Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol (Lond)* 586: 325-351
- Ridding MC and Rothwell JC (1997) Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 340-344
- Ross EZ, Middleton N, Shave R, George K, Nowicky A (2007) Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man. *Exp Physiol* 92: 417-426
- Rothwell JC (1997) Technique and mechanisms of action of transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *J Neuroscience Methods* 74: 113-122
- Sadato N, Campbell G, Ibáñez V, Deiber M, Hallett M (1996) Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 16: 2691-2700
- Samii A, Wassermann EM, Hallett M (1997) Post-exercise depression of motor evoked potentials as a function of exercise duration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 352-356
- Samii A, Wassermann EM, Ikoma K, Mercuri B, Hallett M (1996) Characterization of postexercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 46: 1376-1382
- Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M, Fukuyama H, Asato R, Konishi J (1993) Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116: 1387-1398



- Singh AK and Banister EW (1978) Alterations in ammonia and amino acid levels in normal rats subjected to oxygen at high pressure. *IRCS Med Sci* 6: 38
- Stedman A, Davey NJ, Ellaway PH (1998) Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle Nerve* 21: 1033-1039
- Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K (2008) Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 40: 298-303
- Taylor JL, Butler JE, Allen GM, Gandevia SC (1996) Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *J Physiol (Lond)* 490: 519-528
- Taylor JL, Butler JE, Gandevia SC (2000) Changes in muscle afferents, motoneurons and motor drive during muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol* 83: 106-115
- Taylor JL and Gandevia SC (2001) Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue. *Muscle Nerve* 24: 18-29
- Taylor JL, Todd G, Gandevia SC (2006) Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 400-405
- Tergau F, Geese R, Bauer A, Baur S, Paulus W, Reimers CD (2000) Motor cortex fatigue in sports measured by transcranial magnetic double stimulation. *Med Sci Sports Exerc* 32: 1942-1948
- Triggs WJ, Kiers L, Cros D, Fang J, Chiappa KH (1993) Facilitation of magnetic motor evoked potentials during the cortical stimulation silent period. *Neurology* 43: 2615-2620
- Ueno S, Matsuda T, Hiwaki O (1990) Localized stimulation of the human brain and spinal cord by a pair of opposing pulsed magnetic fields. *J Appl Physiol* 67: 5838-5840

- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 355-364
- Verin E, Ross E, Demoule A, Hopkinson N, Nickol A, Fauroux B, Moxham J, Similowski T, Polkey MI (2004) Effects of exhaustive treadmill exercise on diaphragm and quadriceps motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol* 96: 253-259
- Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16
- Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, Ikoma K, Oddo D, Grill SE, Hallett M (1996) Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 109: 158-163
- Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998) Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 250: 141-144
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol (Lond)* 517: 591-597
- Zanette G, Bonato C, Polo A, Tinazzi M, Manganotti P, Fiaschi A (1995) Long-lasting depression of motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation following exercise. *Exp Brain Res* 107: 80-86
- Ziemann U (2003) Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 56: 226-231
- Ziemann U, Hallett M (2001) Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor task: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol* 112: 107-113

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40: 367-378