

経頭蓋磁気刺激法による神経疾患の運動野興奮性機構異常の検出

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

花 島 律 子

Changes in the motor cortical excitability in neurological disorders

Ritsuko HANASHIMA

*Department of Neurology, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences,
Faculty of Medicine, Tottori University*

ABSTRACT

Several condition-test paradigms using transcranial magnetic stimulation (TMS) have been recently developed to study motor cortical (M1) excitability changes in human. The short interval intra-cortical inhibition (SICI), interheispheric inhibition (IHI) and cerebellar inhibition (CBI) are widely used methods to evaluate M1 modulation through intrinsic GABAergic neurons, callosal fibers, and cerebellum-thalamus-M1 pathways, respectively. We studied these modulations in several neurological disorders.

The SICI was abnormally reduced in cortical myoclonus, focal dystonia or Parkinson's disease. In contrast, it was normal in chorea or essential tremor. The GABAergic dysfunction may be produced by GABA reduction within M1 or abnormal M1 regulation from the basal ganglia. The IHI was reduced in mild cognitive impairment patients and cortical myoclonus. This may be due to GABAergic dysfunction within the cortex.

The CBI was decreased in patients with many kinds of cerebellar ataxia, progressive nuclear palsy (PSP), and essential tremor (ET). Because it tests the function of cerebello-cerebellar connection, we first showed cerebellar dysfunction in PSP and ET who have no clinical cerebellar symptoms.

TMS has enable us to study the human central nervous system function physiologically.

(Accepted on September 4, 2018)

Key words : Motor cortex, Cerebellum, Basal ganglia, Transcranial magnetic stimulation, Involuntary movements

はじめに

近年、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を用いて、非侵襲的にヒトの脳を刺激することが⁸できるようになった^{1,2)}。運

動野上TMSにより対側の四肢筋から筋電図の反応である運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を記録し潜時を計測することで、大脳から脊髄への中枢運動経路の伝導時間を測定でき、客観的な数値として錐体路の異常を把握できるよう

になってきており検査として応用されている。

TMSは運動野皮質内介在ニューロンを刺激し、皮質内シナプスを介して間接的に錐体細胞が興奮させてMEPを誘発するため、MEPの振幅には運動野の興奮性が反映される。このため単に中枢伝導時間を計測するのみではなく、MEP振幅を運動野興奮性の指標にして運動の調節機構を明らかにする方法がいくつか開発されている。感覚入力や他脳部位の刺激などを条件刺激として磁気刺激に先行して与えて、MEPの振幅がどのタイミングでどのように増減するか分析することにより、これらの条件刺激の皮質への影響を調べることができ、脳内のネットワークを推定することができる。

これらの方法を用いて、神経疾患での運動野内の興奮性の変化について検討し、病態機序の解明に役立てようと試みられている。本稿ではいくつかの知見を紹介する。

方 法

1. 大脳運動野2連発磁気刺激

大脳運動野2連発磁気刺激は、運動閾値以下の刺激強度の運動野刺激を条件刺激と、MEPを誘発する試験刺激を、磁気刺激装置2台を専用の器具を用いて一つの刺激コイルで運動野に与える方法である。刺激間隔を1~5msとして、試験刺激のみのMEP振幅と、条件刺激を加えたときのMEP振幅の比率を計算する。

健常者においては、条件刺激を与えた場合にMEP振幅が減少し（短潜時皮質内抑制short interval intra-cortical inhibition: SICI）、この抑制は皮質内GABA-A抑制性介在ニューロンの機能を反映しているとされている^{3,4,5)}。

磁気刺激による運動野に誘導される電流の方向は通常のTMS検査で用いられる前向きを使用する。また、健常者では、頭蓋内で後ろ向きの電流が誘導されるようにコイルを設置した場合のMEPにはSICIが強く誘発されることが知られている⁵⁾。このため、後ろ向きの誘導電流によるMEPの検討も加えて効果を比較した。

対象は皮質性ミオクロームス、ジストニア、パーキンソン病、舞蹈運動、本態性振戦などの不随意運動を呈する患者とした。

2. 脳梁を介する効果

両側の運動野間の調節機能を調べるため、条

件刺激は対側運動野TMSとして試験刺激に6~12ms先行させて与えてMEP振幅の変化をしらべた。健常者では抑制が観察され（interheispheric inhibition: IHI）、対側の運動野から脳梁を介して抑制性の入力と考えられている⁶⁾。

また、両側運動野の磁気刺激を行う場合に、試験刺激では頭蓋内に後ろ向きの誘導電流が、条件刺激では内向きの誘導電流が流れるようコイルの方向を変化させ、被検筋を弱収縮状態にすると、健常者では抑制よりも短い刺激間隔で、弱い促通効果が正常被検者において観察される（interheispheric facilitation: IHF）⁷⁾。通常の方法でも、IHFが亢進している場合には、IHIより短い刺激間隔では促通現象が起これと考えられIHFの有無も観察した。

対象は、軽度認知障害患者、皮質性ミオクロームスとした。

3. 小脳部刺激

小脳から運動野への調節機能を検討するため、条件刺激を小脳に与え、MEPへの影響を検討した。

後頭部（乳様突起後部）の磁気刺激を行うと5~6ms後に試験刺激によるMEP振幅の減弱が生じることが報告されている（cerebellar inhibition: CBI）⁸⁾。これまでの報告により小脳からの入力による運動野の興奮調節と考えられている。この方法を使用した。

対象はパーキンソン病、進行性核上性麻痺、本態性振戦とした。

結 果

1. 大脳運動野2連発磁気刺激

皮質性ミオクロームスではSICIが減弱していた。これは健常者ではSICIが強く出現する後ろ向きの電流でも同一であった^{9,10)}。一方、局所性ジストニアで症状が出現している筋肉で検査した結果、通常の前向きの電流によるMEPではSICIが減弱していたが、後ろ向きの電流によるMEPではSICIは正常であった^{9,10,11)}。パーキンソン病での結果も局所性ジストニアと同様で、前向きの電流によるMEPではSICIが減弱していたが、後ろ向きの電流によるMEPではSICIは正常であった¹²⁾。

その他、舞蹈運動¹³⁾、本態性振戦ではSICIは正常であった¹¹⁾。

2. 脳梁を介する効果

軽度認知障害患者では、IHIが減弱していた¹⁴⁾。

また、皮質性ミオクロウニスではIHIがみられず、IHFが誘発されやすかった¹⁵⁾。

3. 小脳部刺激

パーキンソン病ではCBIは正常に誘発された。対して、進行性核上性麻痺ではCBIが減弱していた¹⁶⁾。

また、本態性振戦では小脳性運動失調はみられないが、CBIが減弱していた¹⁷⁾。

考 察

皮質内GABA-A抑制と不随意運動

皮質性ミオクロウニスでは、巨体性感覚誘発電位 (SEP) (Giant SEP) が見られることや、2発刺激によるSEPの振幅の変化を検討すると健常者で見られる抑制効果が減弱していることなどから、従来、感覚野での抑制性減弱が症状の発生に関与していると考えられている。SICIの減弱が示されたことにより、運動野でも皮質内の抑制機能が減弱していることが分かった。これは従来の報告とも一致している¹⁸⁾。

書痙や音楽家ジストニアなどの動作特異性局所性ジストニアでは、本来おさえられているべき筋収縮が起きてしまい姿勢異常をきたすものであるが、評価法には乏しかった。SICIの減弱が、局所性ジストニアでは症状が出現している筋肉を検査すると観察され、これは以前の報告とも合致していた¹⁹⁾。皮質内の抑制性の減弱が、力が抜けないという病態に関与していると考えられる。

パーキンソン病でも、SICIの減弱がみられ、以前の報告と合致した²⁰⁾。パーキンソン病は基底核—皮質ループの調節がドパミン欠乏により異常になり、運動野に過剰な抑制がかかり、動作緩慢・寡動が生じると古典的な仮説では説明されている^{21,22)}。この結果は、古典的な仮説とは一見逆に思えるが、パーキンソン病では抑制機構も異常となっていると考えられた。

また、後ろ向きの電流によるMEPを使用した場合、皮質性ミオクロウニスではSICIが減弱していたが、ジストニア、パーキンソン病では見られなかった^{10,12)}。これは、皮質性ミオクロウニスは運動野内抑制機能の一次的な障害であるが、ジストニア、パーキンソン病は運動野内抑制機能自体それ

ほど障害されていないで、基底核からの入力により二次的に障害されている可能性が示唆された。

一方、舞踏運動や本態性振戦など筋トーンヌスが上昇していない不随意運動では、SICIは正常であった^{11,13)}。随意運動と近い動きである舞踏病は、運動野の興奮性の増大は生じていないことが示唆された。このように、不随意運動により運動野の興奮性の関与が異なることが示唆され、未だ不明である不随意運動の病態生理に役立つ所見と考えられた。

皮質間調節機構

両側の運動野の間は脳梁を介する線維連絡があり、運動に関与する左右半球間の情報のやりとりで役割を果たしているのではないかと考えられる。今回のIHI, IHFはこの両側の運動野の間の調節機能を反映しているものと考えられている。

これまでの報告では、脳梁欠損や脳梁菲薄化が認められる患者では、ipsilateral silent periodの抑制が消失もしくは減弱することが観察されている²³⁾。また、大脳基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) では他人の手徴候 (alien hand) がみられるなど脳梁の機能の異常があると考えられ、これまでもIHIの減弱がみられたと報告されている²⁴⁾。脳梁に病変が画像検査では認められない場合にも、両側運動野間の機能的な調節障害を検討することが出来ると考えられる。

今回、軽度認知障害でのIHIを調べたところ減弱がみとめられ、運動障害を明らかに示していない場合でも左右半球の情報伝達の障害が生じていることが示唆された¹⁴⁾。皮質の障害により対側からの入力により抑制を生じる機能の障害が存在することが示唆される。

また、皮質性ミオクロウニスではIHFは通常よりも誘発されやすかったが、IHIが誘発されなかった¹⁵⁾。ミオクロウニスはSICIで示された通り、皮質内の抑制が減弱しているため、皮質間の入力を受ける皮質内介在ニューロンのGABA系抑制機能も減弱し抑制がみられなくなると考えられ、促進が亢進している状態であることが示された。

小脳から運動野への調節機能

CBIはこれまでの報告により、小脳皮質自体および上小脳脚、視床など小脳から運動野への入力系が障害されると減弱することが報告されてい

る^{25,26)}。つまり、CBIは小脳—視床—運動野経路が関与した効果ではないかと提唱されている。今回は明らかに小脳性運動失調を臨床的には認めない疾患を対象に、小脳からの入力調節はどのように変化しているか検討した。

結果、進行性核上性麻痺と本態性振戦において、初めて小脳機能の障害を示唆する生理学的所見を得た。進行性核上性麻痺は、病理学的には小脳歯状核の病変が剖検で確認されるが、古典的な進行性核上性麻痺では小脳性運動失調を観察されない。今回の検討では、CBIの減弱を認め、同様の症状を示すパーキンソン病では正常であるため、CBI減弱は進行性核上性麻痺での病理所見を反映するものではないかと考えられる。

また、本態性振戦は、明らかな病変が認めない原因不明の振戦である。動物モデルで、小脳入力系を障害すると本態性振戦様の動きが出現するとされ、近年小脳系の異常の関与が疑われている。今回本態性振戦でのCBI減弱を認めたことは、この仮説と合致する所見であった。

結 語

以上のように、種々の条件刺激を工夫することによって、運動野興奮性機序をTMSにより検査することができる。臨床症状ではわからない異常が検出されることもあり、種々の神経疾患ごとに運動調節の障害に関わる系が異なることを反映していると考えられる。神経疾患のこれまでわからなかった症状の発症機序や病態解明に役立つものと考えられる。

引用文献

- 1) Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* (1980); **285**: 227.
- 2) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* (1987); **1**: 1106-1107.
- 3) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, (1993); **471**: 501-519.
- 4) Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003; **56**: 226-231.
- 5) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol*. 2002; **538**: 253-261.
- 6) Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992; **453**: 525-546.
- 7) Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*. 2001 Mar 15; **531**(Pt 3): 849-859.
- 8) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol*. 1995; **37** (6): 703-713.
- 9) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 1996; **140**: 109-116.
- 10) Hanajima R, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, Hamada M, Yugeta A, Ugawa Y. Difference in intracortical inhibition of the motor cortex between cortical myoclonus and focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol*. 2008; **119** (6): 1400-1407.
- 11) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Uesugi H, Mochizuki H, Kanazawa I. Cortico-cortical inhibition of the motor cortical area projecting to sternocleidomastoid muscle in normals and patients with spasmodic torticollis or essential tremor. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; **109** (5): 391-396.
- 12) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ugawa Y. Short-interval intracortical inhibition in Parkinson's disease using anterior-posterior directed currents. *Exp Brain Res*. 2011 t; **214** (2): 317-321.
- 13) Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al. Intracortical inhibition of the motor cortex

- is normal in chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; **66** (6) : 783-786.
- 14) Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y. Reduced interhemispheric inhibition in mild cognitive impairment. *Exp Brain Res*. 2012; **218** (1) : 21-26.
 - 15) Hanajima R, Ugawa Y, Okabe S, Yuasa K, Shiiro Y, Iwata NK, Kanazawa I. Interhemispheric interaction between the hand motor areas in patients with cortical myoclonus. *Clin Neurophysiol*. 2001; **112** (4) : 623-626.
 - 16) Shirota Y, Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ohminami S, Tsuji S, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord*. 2010; **25**(14) : 2413-2419.
 - 17) Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord*. 2016; **31** (8) : 1230-1234.
 - 18) Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, et al. Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain* 1996; **119**: 309-317.
 - 19) Ridding MC, Sheehan G, Rothwell JC et al. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; **57**: 1275-1276.
 - 20) Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995; **37**: 181-188.
 - 21) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; **13**: 266-271.
 - 22) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990; **13**: 281-285.
 - 23) Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, et al. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; **118**: 429-440.
 - 24) Kuhn AA, Grosse P, Holtz K, et al. Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes. *Clin Neurophysiol*. 2004; **115**: 1786-1795.
 - 25) Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, et al. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol*. 1994; **36**: 90-96.
 - 26) Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Kanazawa I. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in Fisher's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; **57**: 1275-1276.