

論文要旨

Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks

筋疲労は疲労性間欠性筋収縮後の短間隔皮質内抑制を低下させる

丸山 敦夫

【序論および目的】

中枢性疲労は、随意収縮時の最大筋力発揮時に動員できる筋線維数の減少をもたらす現象である。我々は中枢性疲労のメカニズムを解明するため、筋収縮を反復した際の疲労が皮質運動野の抑制回路にどのような影響を及ぼすかを検討した。実験においては経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation; TMS)を用いて、二重刺激法(paired-pulse TMS)パラダイムを行った。従来の研究から短間隔刺激法(間隔2~4ms)は運動皮質内のGABA_A回路(短間隔皮質内抑制; short-interval intracortical inhibition; SICI)を引き起こし、長間隔刺激法(10~20ms)は皮質内促進(intracortical facilitation; ICF)を評価すると言われる。そこで、本研究では、筋疲労に伴う運動野皮質の興奮水準である運動誘発電位(motor evoked potential; MEP)、SICIおよびICFの変化に注目した。

【実験方法】

筋疲労による皮質脊髄路の興奮性を検討するため、二台の磁気刺激装置によるpaired pulse TMS法を用いた。その際、テストだけの刺激、条件刺激—テスト刺激間隔の2 ms、3 msおよび10 msの4つの刺激を無作為に組み合わせ、8字コイルから発生させた。コイルから発生された渦電流は、頭蓋Czから左横5cm下に位置する運動野のFDI筋至適誘発部位を刺激し、右FDI筋の筋電図を誘発した。筋疲労を起こす筋収縮強度および頻度は、FDI筋による50%MVC(maximal voluntary contraction)強度の等尺性筋収縮であり、2分間の筋収縮と2分40秒間の回復からなる組合せで設定し、連続して5回くり返した。MEPは、筋収縮前(コントロール値)とそれぞれの収縮後の回復時および5回の反復後の回復期に誘発した。実験1では、12名の健康な被験者が参加した。筋疲労によるMEP、SICIおよびICFの変化をみるため、刺激強度を一定にして刺激した。実験2では、実験1のうち8名の同じ被験者が参加した。筋疲労による皮質内興奮性変化を検討するため、テストだけの刺激で得られたMEP振幅が実験を通じて一定になるように刺激強度を調節した。

【結果】

テストだけの刺激で得られたMEP_{TEST}および条件刺激—テスト刺激間隔10 msのMEP_{ICF}振幅は、筋収縮回数が増し疲労が増加するとともに次第に低下したが、筋収縮終了後の回復期の5-10分でコントロール値に回復した。MEP_{TEST}振幅が低下したため、実験1のpercent

SICI(MEP_{TEST} に対する MEP_{SICI} の割合、皮質内抑制)は低下し、percent ICF(MEP_{TEST} に対する MEP_{ICF} の割合、皮質内促通)は増加した。しかし、この変化は MEP_{TEST} が低下したために生じたものでもあり、その機序を理解するには MEP_{TEST} の変化を抑える必要があった。そこで実験 2 では MEP_{TEST} 振幅値を一定に調整した結果、percent ICF の増加、つまり皮質内促通の増加は起こらなかったが、percent SICI、すなわち皮質内抑制は低下し、回復期の 5-10 分間で戻った。つまり中枢性疲労時には皮質内促通はなく、皮質内抑制の低下がある。

【結論及び考察】

MEP_{TEST} 振幅値を一定にした条件下で中枢性疲労時に、percent ICF の不変と、回復後 5-10 分持続する percent SICI の減少を認め、中枢性疲労時には皮質内抑制の低下が生じていた。

<疲労性の反復筋収縮後の MEP 低下>

疲労性の MEP 低下は皮質機序の興奮性の低下によって起こると考えられる。可能性のある機序としては、皮質神経の後シナプス成分の変化、つまり神経伝達物資の枯渇、または疲労後に残るシナプスの抑制あるいは促通の水準変化または興奮性変化が挙げられる。

<疲労性の反復筋収縮の SICI に及ぼす影響>

SICI は、神経伝達物質である GABA による皮質内抑制回路の活動に起因すると言われることから、筋疲労による SICI 低下も皮質内の回路で起こることが考えられる。しかし、この興奮性変化は短時間で消失することから、シナプスの可塑性を引き起こすまでには至らないことが推測される。

過去の研究で、疲労を伴わない弱い筋収縮中に SICI は低下し、終了後数秒で元に戻ることが報告されている。疲労性筋収縮中には SICI 回路では過剰な反応があるとは考えにくいですが、激しい疲労が SICI に及ぼす影響はまだ明らかではない。

SICI 回路自体は促通入力を通常受けており、MEP に対する促通駆動 (drive) と同じ機序で、筋収縮終了後に SICI 回路の興奮性は低下する。その影響により、回復時の MEP の興奮性が増加し、疲労後に残る促通損失に対する抑制低下という補償が出現すると考えられる。さらに疲労性筋収縮が、筋の虚血が SICI を二次的に低下させる求心性フィードバックに変化をもたらす可能性がある。50%MVC の強度では、筋血流量を閉塞し、虚血を引き起こすため運動単位の発火率が 3 分後まで回復しないと言われる。その結果、SICI は求心性入力によって低下すると考えられる。

<疲労性の反復筋収縮の ICF に及ぼす影響>

疲労性筋収縮による ICF の低下は MEP 振幅の低下と同様であり、筋疲労による SICI への影響は ICF には見られない。この ICF への効果の不足は、MEP の促通をもたらす機序の間で競合であると説明できるだろう。つまり、ICF によって動員され利用される神経数の増加と条件刺激によって賦活される促通回路の興奮性低下との間で綱引きが起こる可能性がある。結果として ICF の変化は打ち消され、明確な変化となって現れなかったのであろう。

【結語】 FDI 筋を支配する運動野における皮質内抑制は、一連の疲労性等尺性筋収縮後に短時間低下する。この皮質内抑制の低下は、筋疲労後に起こる中枢性疲労による皮質興奮性の低下を補うためであると考えられる。

(Clinical Neurophysiology 印刷中、2006 年掲載予定)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1422 号	氏名	丸山 敦夫
審査委員	主査	有田 和徳	
	副査	納 光弘	中河 志朗

Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks

筋疲労は疲労性間欠性筋収縮後の短間隔皮質内抑制を低下させる

Clinical Neurophysiology 117; 864-870, 2006 掲載

はじめに、筋疲労後に磁気刺激法 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) 振幅は低下するが、その率は、電気刺激法 (TES) による H 波および M 波の低下率に比べて大きいことから、中枢性疲労の存在が指摘されている。その発生メカニズムとして磁気刺激法が大脳皮質の介在ニューロンを介して運動ニューロンの興奮を引き起こすという特性から筋疲労後には神経伝達物質の蓄積あるいは枯渇による興奮性または抑制性入力の変動や皮質細胞への興奮性あるいは抑制性入力変化を引き起こすことが挙げられている。TMS による二重刺激は二つの刺激 (条件刺激とテスト刺激) の間隔や強度を変化させて、大脳皮質内の抑制 (SICI) および促通 (ICF) を評価できる。二重刺激法で得られる変化の中で、SICI は強い抑制効果とより弱い促通効果から成る実質的な抑制を、ICF は強い促通とより弱い抑制から成る興奮系神経回路の興奮性を表すとされている。今回、TMS による二重刺激法を用いて、筋疲労が大脳の皮質運動野内の興奮系および抑制系回路に及ぼす影響について、MEP および SICI、ICF の変化を指標に検討した。

実験 1 では、健康な成人男子 12 名 (平均年齢 34 ± 8 歳) を対象とした。筋疲労を起こす筋収縮は FDI 筋の最大筋力の 50% の等尺性収縮を 2 分間行い、その後の回復期 (刺激期) 2 分 40 秒を 1 セットとして、5 セットを行った。テスト刺激強度の MEP は約 1.2 mV、条件刺激強度の 80% 活動閾値とし、二つの刺激間隔は 2, 3, 10 ms を選択した。

実験 2 では、実験 1 の被験者から選択した 8 名 (年齢: 36 ± 8 歳) を対象とした。実験 1 で筋疲労によって MEP_{TEST} 振幅値が低下したため、この影響を除くためテスト刺激強度を調節して、疲労後のテスト MEP 振幅を一定に維持して測定を行った。それ以外の実験プロトコールは、実験 1 と同じである。

結果は、実験 1 では MEP_{TEST} および MEP_{ICF} 振幅は、筋収縮の反復による疲労の増加とともに低下し、筋収縮終了後 5-10 分で前値に復した。MEP_{TEST} 振幅が低下したため、SICI (MEP_{TEST} に対する MEP_{SICI} の割合; 皮質内抑制) は低下し、ICF (MEP_{TEST} に対する MEP_{ICF} の割合; 皮質内促通) は増加し、筋疲労にいずれの関与が大きいかは明らかでなかった。実験 2 では MEP_{TEST} 振幅値を一定に調整した結果、筋疲労時には ICF つまり皮質内促通の増加はなく、SICI つまり皮質内抑制が低下することが明らかになった。

本研究で得られた新知見は、次の 2 点である。

1. MEP_{TEST} および MEP_{ICF} 振幅は、筋収縮反復による疲労増大と共に低下し、SICI は低下し、ICF は増加し、筋疲労にいずれの関与が大きいかは明らかでなかった。

2. MEP_{TEST} 振幅を一定にした条件下では、筋疲労後には皮質内促通の増加はなく皮質内抑制の低下が認められた。

以上により、短間隔皮質内抑制は筋疲労による促通入力を受けて筋収縮反復後低下する。抑制は収縮後の MEP の高まりによる影響を受けることになる。この低下は筋疲労後の運動野皮質興奮性の減少を補償している可能性があるかと結論した。本研究は、経頭蓋磁気刺激法を用い、筋疲労時の MEP_{TEST} を一定に調節することによって、筋疲労時には皮質内促通の増加は起こらないが、皮質内抑制の低下が起こることを初めて明らかにしたものである。本研究をさらに発展させることによって、運動皮質内神経回路の解明に資することが出来ると思われる。よって本論文は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1422 号	氏名	丸山 敦夫
審査委員	主査	有田 和徳	
	副査	納 光弘	中河 志朗
<p>主査および副査の3名は、平成18年4月4日、学位申請者 丸山 敦夫 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p>			
<p>質問1) どのようにして当研究の方法論を構築したのか？</p> <p>(回答) 筋疲労を引き起こすためにいくつかの等尺性筋収縮の強度や時間を組み合わせて行ってみた。最初は、筋収縮が起こせなくなるほど強い疲労を用いたが抑制の低下という現象は起こらなかった。短い筋収縮を反復すると、筋収縮後に磁気刺激による誘発電位の低下が繰り返し生ずることが確認できたので、この方法論を採用した。</p>			
<p>質問2) FDI 筋の等尺性筋収縮の筋力測定装置はどのようになっているのか？</p> <p>(回答) FDI 筋の筋力測定装置は、親指と人差し指を固定する形になっており、人差し指を固定する金具部分に strain gage を装着して、等尺性筋収縮状態での張力を測定している。被検者はモニター画面に示される筋出力を見ながら、一定の筋出力レベルを維持することができる。</p>			
<p>質問3) FDI 筋で運動誘発電位を測定しているが、経頭蓋磁気刺激の部位では、刺激強度を測定しているのか。</p> <p>(回答) 磁気刺激の強度は測定していないが、最大出力の何%かを指標として大脳皮質を電気刺激している。</p>			
<p>質問4) SICI が intracortex での現象であることは、現段階では証明されているのか？ つまり、皮質下や脊髄レベルでは生じないことは確かめられているか？</p> <p>(回答) Kujirai は二重刺激法におけるコンディショニング刺激とテスト刺激の関係を電気刺激—電気刺激、電気—磁気、磁気—磁気の組み合わせで基礎研究を行い、磁気—磁気でしかこの現象は明らかでないこと、コンディショニング刺激だけではH波の変化は起こらないことを報告しており、脊髄レベルではなく、コンディショニング刺激は大脳皮質内に影響していると考えられている。</p>			
<p>質問5) サルの運動野を直接、電気刺激しても筋収縮が誘発されるまでに遅れがあるが、経頭蓋磁気刺激での誘発電位までの遅れはどのように考えられているのか。</p> <p>(回答) この経頭蓋磁気刺激法では、刺激から誘発電位までの時間は約 21ms である。この時間的遅れは、経頭蓋磁気刺激は直接錐体細胞の興奮を起こすではなく、介在神経の興奮を介しているからと考えられている。</p>			
<p>質問6) サルを使った大脳皮質への電気刺激実験ではコラムを超えない刺激であることが重視されているが、経頭蓋磁気刺激は皮質の何層を刺激しているのか。</p> <p>(回答) この刺激法は特定の層に限定して刺激するものではない。皮質の数層にわたって浅い部位を広く刺激している。</p>			
<p>質問7) 広く刺激するという事は、一次運動野だけでなく感覚野や運動前野を刺激することにならないのか。</p> <p>(回答) 今回の検討では8字コイルを用いているので、磁力線の焦点は小さく、1 cm 間隔でマッピングが可能である。したがって、FDI 筋での誘発筋電図が最大になる刺激位置を求めることで FDI 筋の支配野を同定できる。</p>			
<p>質問8) この実験で測定している SICI が関与している皮質の面積はどのくらいか？</p> <p>(回答) 磁気刺激による誘発至適刺激面積は1平方 cm 未満であると考えられる。刺激強度がかなり強い場</p>			

合には、FDI 筋の至適誘発部位から 2cm 離れても誘発できるが、筋での最大誘発電位が出てこない。FDI 筋で最も大きく誘発できる部位を確定する。また、FDI 筋と ADM 筋ではたいへん近い部位に至適誘発部位があるので、2~3mm 動かしただけでも FDI 筋を誘発できたり、ADM 筋であったりする。8 字コイルは局所を刺激できると考える。

質問 9) 感覚野を刺激しているのではないかという疑問もある。どの位の範囲なのか？

(回答) 磁気刺激による誘発電位は一次運動野だけであり、FDI 筋の後方 2cm の Sensory area や前方 2cm の premotor を刺激しても誘発されない。

質問 10) 筋疲労によって起こる皮質内抑制低下の機序として、1) SICI 自体は弱い随意筋収縮時に低下し、非疲労状態の筋収縮終了直後に戻るが、継続的な筋収縮後の SICI の変化は知られていないこと、2) SICI 回路自体がある促通入力を受けることもあり筋収縮後 MEP の興奮性を高める。SICI の低下は疲労後に起こる促通の損失に対する補償作用となる可能性があること、3) 筋収縮による筋虚血状態は二次的に SICI を低下させる求心性フィードバックの変化を導く可能性があること、の 3 点挙げて説明しているが、最も重視した機序はどれか。

(回答) 2 番目に挙げている、SICI 回路自体がある促通入力を受けることもあり、筋収縮後、MEP の興奮性を高め、SICI の低下は疲労後に起こる促通の損失に対する補償作用となる可能性がある点である。

質問 11) 3 番の疲労に伴う皮質内抑制低下は求心性情報の変化に大きく影響される機序が最も可能性が高いのではないかと考えたが、どうか？

(回答) 求心性情報の変化の関与も考えられるので、今後この点を明らかにする目的で次の実験プログラムを準備しているところである。

質問 12) 推測を交えて良いから、虚血状態と皮質内抑制低下の関係をもう少し詳しく説明してほしい。

(回答) 今後の課題として考えているのは、疲労筋に近い末梢神経への電気刺激をコンディショニング刺激、運動野皮質への磁気刺激をテスト刺激とする二重刺激を用いて、虚血の条件を変えて末梢からの求心性情報が抑制に与える影響を検討する予定である。

質問 13) 虚血状態とは、通常、血液灌流が極度に減少した状態を表すが、厳密に虚血と言える状態が生じているのか？

(回答) 厳密な意味での虚血ではないが、虚血に近い状態になっていると考えられる。等尺性収縮の間は筋組織の血流は停止してしまうので、等尺性収縮の反復によって、虚血に近い状態と筋疲労が起こされると考えている。

質問 14) 筋の酸素不足や虚血による組織変化はどのような感覚経路を介して大脳に伝達されるのか？ 身体感覚路が交感神経が関与しているのではと考えるがどうか？ また、虚血時の末梢からの情報は興奮性に作用しそうだが、今回の検討では疲労で皮質内抑制が低下するが、その点はどうか？

(回答) 現段階では細かなメカニズムまでは説明できない。これらのメカニズムについては今後検討していくつもりである。

質問 15) SICI は GABA_A 系であると考えられているが、ICF はどうか？

(回答) ICF は Glutamate 系であると考えられている。Glutamate の拮抗薬では ICF が低下し、GABA_A 作用薬は SICI の増加と、ICF の減少が報告されているので、ICF は基本的には Glutamate であるが、GABA_A の影響も受けると考える。

質問 16) SICI の変化は臨床では確認されているのか？ パーキンソン病やてんかんではどうか？

(回答) てんかん例での SICI は減弱しているとの報告と不変とした報告がある。パーキンソン病では、SICI は低下するとされている。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。