

下肢筋群の脊髄興奮性を評価する経皮的脊髄刺激法 — 縦断的評価法としての確立を目指して —

東京大学大学院 齋藤 輝
(共同研究者) 同 中川 剣人
東京国際大学 一寸木 洋平
東京大学大学院

Spinal Reflex Excitability of Lower-Limb Muscles Using Transcutaneous Spinal Cord Stimulation - The Study of Development for Longitudinal Test -

by

Akira Saito, Kento Nakagawa
The University of Tokyo
Yohei Masugi
Tokyo International University,
The University of Tokyo

ABSTRACT

The purpose of this study was to examine reproducibility of recruitment properties of the spinal reflexes evoked by a transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) between days. Twenty males (25.8 ± 3.4 years) participated in this study. Experiments were conducted while the subjects were in the supine position. Recruitment curves were obtained from the spinal reflexes evoked by tSCS in two consecutive days. A paired-pulse stimulation with 50 ms inter-pulse interval was delivered to confirm that responses were caused by activation of the sensory fibers. Surface electromyography (EMG) of eight muscles in the lower-limbs (i.e., foot, shank, and thigh muscles) was recorded. Peak-to-peak EMG amplitudes of the first response was calculated for each

muscle when no response was observed in the second response. Threshold intensity of the responses was defined as the minimum stimulation intensity that produced the responses, and maximal slope of the responses was determined by fitting six-order polynomial function to the recruitment curve. Inter-day reproducibility of the recruitment parameters was quantified using intraclass correlation coefficients (ICC). ICCs of threshold intensity for each muscle ranged between 0.487 and 0.874, and ICCs of maximal slope ranged between 0.474 and 0.964. These results suggest moderate to high reproducibility of the parameters of the recruitment curve of spinal reflexes in lower-limbs. Therefore, spinal reflexes evoked by tSCS could be useful in longitudinal neurophysiological studies.

要 旨

本研究の目的は、経皮的脊髄刺激法 (transcutaneous spinal cord stimulation: tSCS) を用いて下肢筋群から誘発された脊髄反射の動員特性の再現性を明らかにすることであった。被験者は男性 20 名 (25.8±3.4 歳) であった。仰臥位で安静を維持している被験者の脊髄に電気刺激 (1ms 矩形波, 50ms 間隔の 2 連発刺激) を与え、下肢 8 筋 (足趾, 下腿, 大腿部筋群) から脊髄反射を誘発した。計測では刺激強度を漸増させて各筋から脊髄反射動員曲線を取得した。実験は 24 時間の間隔を空けて 2 回実施された。各筋における脊髄反射の動員曲線の閾値強度および最大傾斜を算出し、級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: ICC) を用いて再現性の程度を評価した。脊髄反射の閾値強度の ICC は 0.487 から 0.874 であり、最大傾斜の ICC は 0.471 から 0.964 の範囲であった。tSCS により誘発された脊髄反射動員曲線は、中程度以上の再現性があることが示された。

緒 言

ヒトには伸張反射に代表される種々の反射機能があり、反射の大きさは主に脊髄への下降性指令

や末梢神経入力による影響を受けていることが知られている。脊髄興奮性を評価するための最も一般的な計測手法は、Hoffmann 反射 (H 反射) である¹⁾。ヒラメ筋の H 反射には、日間において高い再現性があることが確認されており、脊髄興奮性の可塑的変化を評価することが可能である²⁾。H 反射の計測では、末梢神経に与えた電気刺激によりその神経が支配している筋の脊髄反射を誘発する。H 反射は誘発可能な筋が一部の筋に限られている上に、同時に複数の筋からの誘発が困難という問題がある^{3,4)}。近年、この問題を解決する手法として経皮的脊髄刺激法 (transcutaneous spinal cord stimulation: tSCS) が用いられるようになってきた⁵⁾。tSCS は腰背部皮膚上に貼付された電極を用いて脊髄後根を非侵襲的に刺激する方法であり^{6,7)}、下肢複数筋から同時に単シナプス性脊髄反射を誘発することが可能である^{5,8)}。先行研究において、tSCS により誘発された脊髄反射は短潜時であることや、腱の振動刺激や試験刺激の 50ms 前の電気刺激により脊髄反射が減衰するといった H 反射と類似した特徴があることが示されてきた^{8,9)}。近年では、tSCS を用いた脊髄反射計測が脊髄損傷者などを対象とした介入研究に活用され始めているものの、tSCS により誘発された脊髄反射の再現性に関しては明らかに

されていない。tSCS の再現性を明らかにし、縦断的計測法として tSCS を確立することで、身体運動中における脊髄興奮性の一過性変化や介入研究に対する脊髄興奮性の可塑的变化に関する理解を深めることができると考えられる。以上のことから、本研究の目的は、tSCS を用いた脊髄反射動員曲線の再現性を明らかにすることであった。

1. 研究方法

1. 1 被験者

被験者は、健常成人男性 20 名（年齢: 25.8 ± 3.4 歳、身長: 173.9 ± 4.6 cm、体重: 68.7 ± 9.5 kg）であった。被験者は 2 日連続で研究室を訪れ、測定は両日ともに同じ時間に実施された。各被験者には、実験の目的と内容および危険性等について説明し、実験参加への同意を得た。本研究は、東京大学の倫理審査委員会の承認を得た上で行った。

1. 2 経皮的脊髄刺激 (tSCS)

実験中、被験者は仰臥位で安静を維持した。四肢は解剖学的肢位とし、足関節は装具で固定した。計測中、被験者には四肢や首をできる限り動かさないように指示した。tSCS には定電流刺激装置 (DS7A, Digitimer 社製, イギリス) を用いた。陽極 (100mm × 75mm) は胸骨剣状突起と臍の間の腹部に、陰極 (50mm × 50mm) は背部正中線の腰椎棘突起直上の皮膚に貼付した。実験に先立って、陰極は下肢筋群から最も大きな反射が得られた位置に貼付した^{10, 11)}。結果的に、陰極の貼付位置は 19 名が第 1 と第 2 腰椎棘突起間、1 名が第 2 と第 3 腰椎棘突起間であった。パルス幅 1ms の矩形波の刺激電流を 50ms の間隔を空けて 2 連発刺激した。刺激強度は 2mA から 100mA まで 2mA ごとに漸増させた⁶⁾。各刺激強度において 1 回ずつ刺激した。1 日目の実験後、陽極と陰極の貼付位置をペンで印を付けて、2 日目の実験も 1 日目と同じ位置から刺激した。

1. 3 表面筋電図

右側の下肢 8 筋から表面筋電図を記録した。被検筋は、短趾屈筋 (flexor digitorum brevis: FDB)、短趾伸筋 (extensor digitorum brevis: EDB)、前脛骨筋 (tibialis anterior: TA)、ヒラメ筋 (soleus: SOL)、腓腹筋内側頭 (medial head of gastrocnemius: MG)、大腿二頭筋長頭 (long head of biceps femoris: BF)、内側広筋 (vastus medialis: VM) および大腿直筋 (rectus femoris: RF) であった。各筋の筋電図信号はディスプレイ電極 (Vitrode F-150S, 日本光電社製, 日本) を用いて、電極間距離 20mm の双極誘導法で記録した。筋電図信号は入力ボックス (JB640J, 日本光電社製, 日本) を介して増幅器 (AB-611J, 日本光電社製, 日本) で 15Hz-3kHz の帯域通過フィルタ処理を通して 1000 倍に増幅した。筋電図信号は、AD 変換器 (NI USB-6259, National Instruments 社製, アメリカ) を用いて、サンプリング周波数 10kHz でコンピュータのハードディスクに記録した。電極貼付位置は 1 日目の実験後にペンで印を付けて、2 日目の実験も 1 日目と同じ位置から筋電図信号を記録した。

1. 4 データ分析

脊髄反射の最大振幅値を筋ごとに算出した。本研究においては、以下の 2 つの除外基準を設け、基準を満たしたデータに対して解析を行った。先行研究⁵⁾に基づき、最大刺激強度 (100mA) による脊髄反射の振幅値が、100 μ V 未満であった場合、本研究では脊髄反射が誘発されなかったと定義し、分析対象から除外した。次に、各刺激強度において、2 回目の刺激による脊髄反射が 100 μ V 以上であった場合も動員特性の分析対象から除外した。これは、2 連発刺激において 2 回目の刺激で脊髄反射が見られた場合、1 回目の刺激で誘発された反射の振幅には感覚神経由来の反射に加えて運動神経の活動が含まれる⁷⁾と考えられ

ることに基づいている。

脊髄反射動員曲線の特性として、閾値強度と最大傾斜を算出した⁶⁾。閾値強度は脊髄反射を誘発する最小の刺激強度とした。具体的には、2mAから20mAまでの刺激で得られた各筋の振幅値を基に、その平均値+標準偏差 (standard deviation: SD) の3倍の値を少なくとも3連続で超えた最小の刺激強度とした。動員曲線の最大傾斜は、6次の多項式関数で動員曲線をフィッティングした後、傾斜の最大値を算出した (図1)。

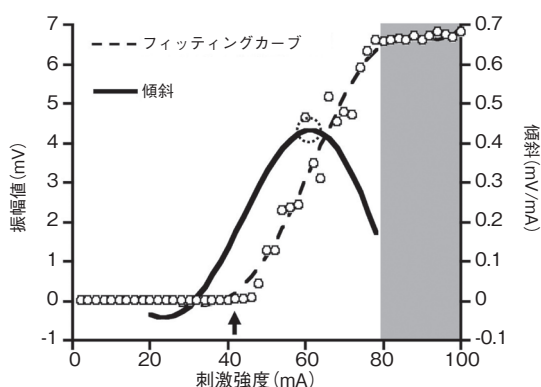


図1 脊髄反射動員特性の算出法

ヒラメ筋の脊髄反射の振幅値を中抜き黒丸で示した(左縦軸)。2次応答の脊髄反射が誘発されたため、分析対象外となった脊髄反射は灰色の背景で示した。6次の多項式関数で動員曲線のフィッティングを施して、フィッティングカーブを微分することで動員曲線の傾斜を算出した(右縦軸)。動員曲線の閾値強度は黒色の矢印、最大傾斜は点線の円で示した。

1.5 統計処理

脊髄反射動員特性の再現性は、級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: ICC) と変動係数 (coefficient of variation: CV) を用いた。ICCは相対的な再現性 (再テスト信頼性) を評価する指標であり、CVは平均値に対する測定値のばらつきを相対的に評価する指標である。ICCが0.4未満では不十分な再現性、ICCが0.40から0.75までの範囲は中程度の再現性、ICCが0.75以上では優れた再現性があると評価した¹²⁾。CVは1日目と2日目で計測された動員特性のSDをその平均値で除すことで算出した。

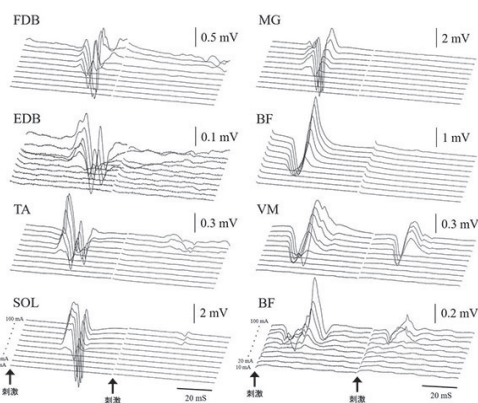


図2 tSCSによる脊髄反射波形の典型例

電気刺激はパルス間隔50msの2連発刺激であり、脊髄反射波形は10mAから100mAまでの刺激強度で誘発された。

2. 結果

tSCSにより下肢筋群から脊髄反射が誘発された (図2)。脊髄反射動員特性のサンプル数は筋間で差異が見られた。SOL, MG, BFにおいては2回の測定を通して、すべての被験者で脊髄反射が誘発された。一方で、FDB, EDB, TA, VM, RFにおいては脊髄反射が誘発されない被験者が数人いた (表1, 表2)。

表1 1日目と2日目の閾値強度と最大傾斜

| 筋 | 閾値強度 (mA) | | 最大傾斜 (mV/mA) | |
|------------|-----------|-----------|--------------|-------------|
| | 1日目 | 2日目 | 1日目 | 2日目 |
| FDB (n=19) | 42.2±8.2 | 45.1±10.1 | 0.022±0.017 | 0.023±0.018 |
| EDB (n=12) | 40.3±5.7 | 41.8±7.9 | 0.010±0.007 | 0.010±0.009 |
| TA (n=19) | 37.1±8.2 | 38.7±8.9 | 0.015±0.006 | 0.015±0.004 |
| SOL (n=20) | 34.2±7.4 | 35.7±7.9 | 0.231±0.115 | 0.235±0.13 |
| MG (n=20) | 36.1±7.9 | 36.3±7.7 | 0.058±0.030 | 0.062±0.025 |
| BF (n=20) | 32.9±6.8 | 33.0±7.4 | 0.081±0.068 | 0.092±0.067 |
| VM (n=19) | 38.6±9.7 | 39.1±9.7 | 0.055±0.048 | 0.042±0.036 |
| RF (n=14) | 34.2±7.5 | 37.4±6.9 | 0.030±0.030 | 0.024±0.014 |

値は平均値±SD

1日目と2日目における脊髄反射の閾値強度と最大傾斜の各被験者の測定値は、図3に示した。各筋の脊髄反射の閾値強度は、1日目が32.9mAから42.2mAの範囲であり、2日目が33.0mAから45.1mAであった (表1)。各筋の最大傾斜は、1日目が0.010mV/mAから0.231mV/mAであり、

表2 閾値強度と最大傾斜の級内相関係数と変動係数

| 筋 | 閾値強度 | | 最大傾斜 | |
|------------|-------|----------|-------|-----------|
| | ICC | CV (%) | ICC | CV (%) |
| FDB (n=19) | 0.701 | 9.5±6.8 | 0.673 | 29.1±23.5 |
| EDB (n=12) | 0.487 | 9.0±8.2 | 0.904 | 23.6±16.0 |
| TA (n=19) | 0.807 | 6.8±6.6 | 0.474 | 15.2±16.0 |
| SOL (n=20) | 0.702 | 7.5±9.1 | 0.964 | 9.4±7.2 |
| MG (n=20) | 0.843 | 6.6±5.1 | 0.627 | 18.8±24.2 |
| BF (n=20) | 0.522 | 11.4±7.9 | 0.845 | 24.0±20.4 |
| VM (n=19) | 0.874 | 7.3±6.5 | 0.667 | 32.7±29.9 |
| RF (n=14) | 0.568 | 9.8±10.9 | 0.471 | 33.3±29.1 |

CVの値は平均値±SD

2日目が0.010mV/mAから0.235mV/mAであった。

閾値強度のICCは0.487から0.874であり、最大傾斜のICCは0.471から0.964であった(表2)。

閾値強度のCVは6.6%から11.4%であり、最大傾斜のCVは9.4%から33.3%であった。

3. 考察

本研究は、tSCSを用いて誘発される脊髄反射の動員特性の再現性を調べた。tSCSを用いて誘

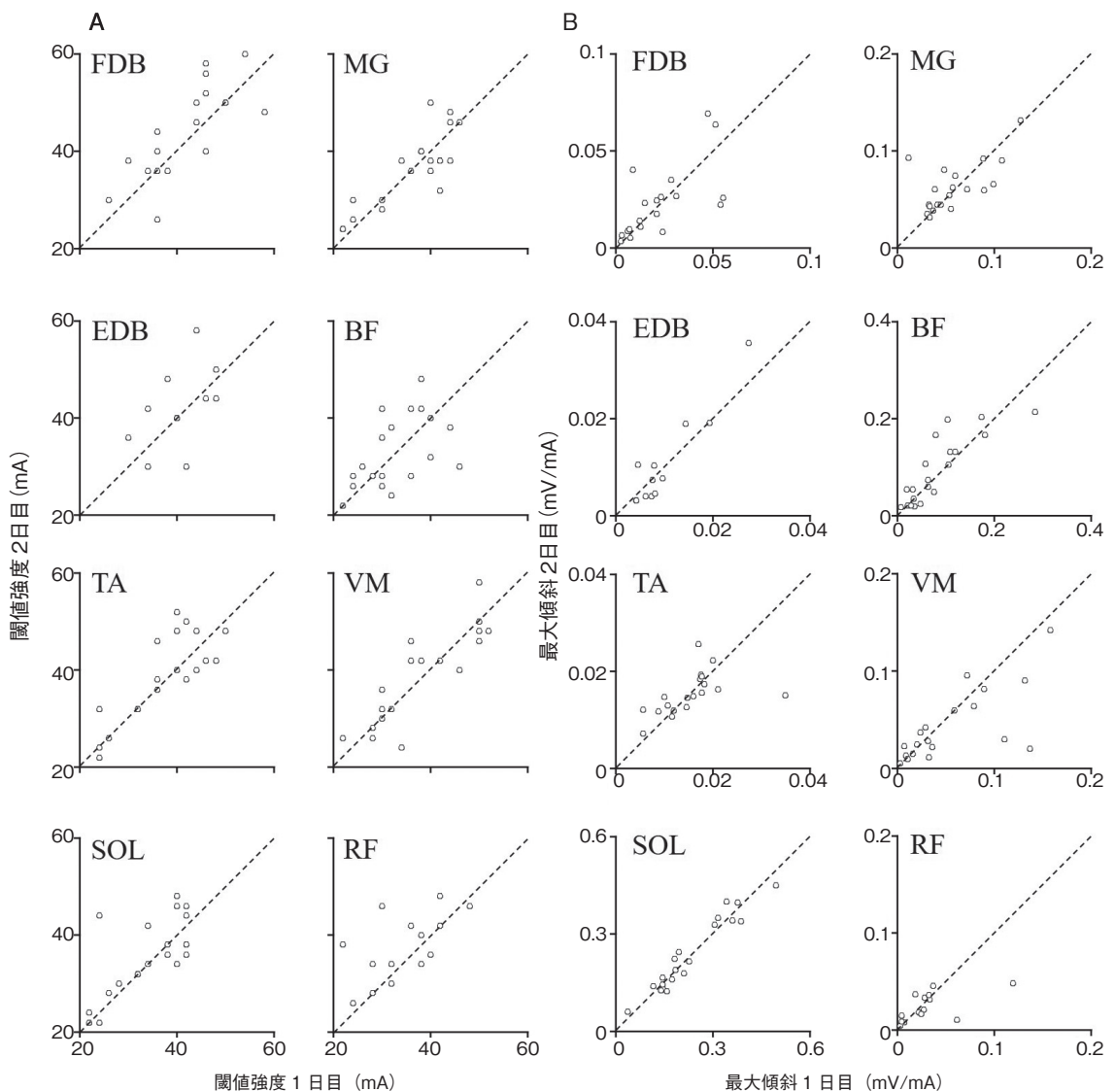


図3 1日目と2日目に計測した脊髄反射動員曲線の閾値強度 (A) と最大傾斜 (B) それぞれの中抜き黒丸は各被験者の測定値を示す。点線は Y=X の関係を示す。

発された脊髄反射は脊髄後根の感覚神経、脊髄前根の運動神経、あるいは感覚神経と運動神経が混在する神経束の活動が含まれると考えられている⁷⁾。感覚神経へ2連発刺激を与えると2回目の刺激により誘発される脊髄反射は減衰する (post-activation depression)¹³⁾。この脊髄反射の減衰は、神経伝達物質の一時的な枯渇や介在ニューロンなどの抑制性の入力によりシナプスでの神経伝達が阻害されることにより引き起こされると考えられている¹¹⁾。このようなメカニズムに基づき、tSCSにより誘発された脊髄反射に含まれる感覚神経の活動を2連発刺激を用いて推定してきた^{8, 10, 14)}。本研究では、2回目の刺激により反応が確認された試行を分析対象外としたため (図1)、tSCSによって誘発された反応は運動神経刺激による反応ではなく、主に脊髄反射であったと考えた。

本研究の結果は、tSCSを用いて誘発された脊髄反射動員曲線の閾値強度と最大傾斜には中程度以上の再現性があることを示した (表2)。脊髄反射の動員曲線の閾値強度と最大傾斜は、感覚神経から運動神経へ伝達される脊髄神経回路の特性を示す指標である⁶⁾。これらの指標は、トレーニングやリハビリテーションなどの運動介入により変化することが示唆されている¹⁵⁾。したがって、本研究の再現性の結果は、tSCSによる脊髄反射が介入研究において十分に使用可能であることを示している。

本研究で計測対象とした下肢筋群は、それぞれ解剖学的に異なる神経根による神経支配を受けているため、tSCSにより誘発された脊髄反射動員曲線に影響を与える要因として、刺激電極の位置が挙げられる^{6, 11)}。本研究では、1名を除くすべての被験者において陰極を第1腰椎と第2腰椎の間の皮膚上に貼付し、2回の計測を通してできる限り同じ位置に刺激電極と筋電図電極を貼付した。しかしながら、被験者の脊椎のアライメントが日間で異なっていたなどの解剖学的要因が脊髄

反射動員曲線に影響した可能性がある。したがって、刺激電極と神経の相対的な位置関係が脊髄反射の振幅値や動員特性の再現性の程度に影響していた可能性が考えられる。

閾値強度と最大傾斜のCVを比べると、閾値強度のCV (6.6%-11.4%) は最大傾斜のCV (9.4%-33.3%) より総じて低値であり、1日目と2日目の平均値に対する各測定値の分散は閾値強度の方が相対的に小さいことが考えられた。これは、最大傾斜は脊髄反射の振幅値に左右されることが要因と考えられる。表面筋電図法で記録された筋電図信号には、皮膚抵抗などの非生理学的要因の影響を受ける¹⁶⁾。そのため、H反射の計測は最大M波の振幅値に対する相対値で評価されることが多い。しかし、tSCSでは、下肢筋群から個別に最大M波を誘発することは難しく、非生理学的要因が再現性に影響を与えた可能性がある。今後の研究により、そのような方法論的な課題を解決することができれば、本研究で示した最大傾斜の測定値の再現性を高めることができると考えられる。

4. 結 論

tSCSで誘発された脊髄反射動員曲線の閾値強度と最大傾斜には、中程度以上の再現性があることが明らかになった。本研究の結果は、tSCSをトレーニングやリハビリテーション研究といった縦断研究に十分に活用可能であることを示している。また、脊髄反射の再現性の程度には、動員曲線のパラメータ間や筋間で差異があった。今後、この点を解決することができれば、本研究で示した脊髄反射の再現性の結果を改善できると考えられる。

謝 辞

本研究に助成いただいた公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

げます。また、本研究を遂行するにあたり東京大学の中澤公孝教授ならびに九州工業大学の小幡博基准教授から多大なご協力をいただきました。心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Misiaszek J.E., The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function, *Muscle Nerve*, **28**: 144-160(2003)
- 2) Aagaard P., Simonsen E.B., Andersen J.L., Magnusson P., Dyhre-Poulsen P., Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses, *J. Appl. Physiol.*, **92**: 2309-2318(2002)
- 3) Jaberzadeh S., Scutter, S., Warden-Flood A., Nazeran H., Between-days reliability of H-reflexes in human flexor carpi radialis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **85**: 1168-1173(2004)
- 4) Chen Y.S. Zhou S., Soleus H-reflex and its relation to static postural control, *Gait. Posture*, **33**: 169-178 (2011)
- 5) Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., Kern H., Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord, *Muscle Nerve*, **35**: 327-336(2007)
- 6) Sayenko D.G., Atkinson D.A., Dy C.J., Gurley K.M., Smith V.L., Angeli C., Harkema S.J., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Spinal segment-specific transcutaneous stimulation differentially shapes activation pattern among motor pools in humans, *J. Appl. Physiol.*, **118**: 1364-1374(2015)
- 7) Danner S.M., Krenn M., Hofstoetter U.S., Toth A., Mayr W., Minassian K., Body position influences which neural structures are recruited by lumbar transcutaneous spinal cord stimulation, *PLoS One*, **11**: e0147479(2016)
- 8) Courtine G., Harkema S.J., Dy C.J., Gerasimenko Y.P., Dyhre-Poulsen P., Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans, *J. Physiol.*, **582**: 1125-1139(2007)
- 9) Dy C.J., Gerasimenko Y.P., Edgerton V.R., Dyhre-Poulsen P., Courtine G., Harkema S.J., Phase-dependent modulation of percutaneously elicited multisegmental muscle responses after spinal cord injury, *J. Neurophysiol.*, **103**: 2808-2820(2010)
- 10) Masugi Y., Kawashima N., Inoue D., Nakazawa K., Effects of movement-related afferent inputs on spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal cord stimulation during robot-assisted passive stepping, *Neurosci. Lett.*, **627**: 100-106(2016)
- 11) Roy F.D., Gibson G., Stein R.B., Effect of percutaneous stimulation at different spinal levels on the activation of sensory and motor roots, *Exp. Brain Res.*, **223**: 281-289(2012)
- 12) Versino M., Candeloro E., Tavazzi E., Moglia A., Sandrini G., Alfonsi E., The H reflex from the abductor brevis hallucis muscle in healthy subjects, *Muscle Nerve*, **36**: 39-46(2007)
- 13) Andrews J.C., Stein R.B., Roy F.D., Post-activation depression in the human soleus muscle using peripheral nerve and transcutaneous spinal stimulation, *Neurosci. Lett.*, **589**: 144-149(2015)
- 14) Nakagawa K., Masugi Y., Saito A., Obata H., Nakazawa K., Influence of motor imagery on spinal reflex excitability of multiple muscles, *Neurosci. Lett.*, **668**: 55-59(2018)
- 15) Knikou M., Angeli C.A., Ferreira C.K., Harkema S.J., Soleus H-reflex gain, threshold, and amplitude as function of body posture and load in spinal cord intact and injured subjects, *Int. J. Neurosci.*, **119**: 2056-2073(2009)
- 16) Farina D., Merletti R., Enoka R.M., The extraction of neural strategies from the surface EMG, *J. Appl. Physiol.*, **96**: 1486-1495(2004)