

暑熱環境下における皮質脊髄路の興奮性の検討

奈良女子大学 中田大貴
(共同研究者) 同 芝崎学

Effects of Passive Heat Stress on Corticospinal Excitability

by

Hiroki Nakata, Manabu Shibasaki
Faculty of Engineering, Nara Women's University

ABSTRACT

In the present study, we investigated the effects of passive heat stress on corticospinal excitability. Motor-evoked potentials (MEPs) were recorded at the right first dorsal interosseous in ten healthy males following a single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) of the left primary motor cortices (M1). MEPs were measured in four sessions: (1) before passive heat stress (Pre), (2) when esophageal temperature was increased by 0.5°C (Warm) and (3) 1.2°C (Heat), and (4) after passive heat stress (Recovery). In addition, the resting motor threshold of TMS was measured in each session, and changes in the corticospinal excitability were examined using the four levels of stimulation intensity of 100, 110, 120, and 130%. The MEP amplitudes did not differ among sessions under low-intensity stimulation (100, and 110%), but significantly decreased under high-intensity stimulation (120, and 130%). This suggests that high-intensity muscle contraction, in which many motor neurons are activated, is more susceptible to stress caused by a hot environment than low-intensity muscle contraction. The MEP latencies became faster under heat stress, regardless of the stimulus intensity of TMS, indicating that the conduction velocity of the descending

motor output was accelerated by increases in body temperature. These findings suggest that human corticospinal excitability is affected by passive heat stress.

要 旨

本研究では、暑熱負荷に伴う皮質脊髄路の興奮性を評価するために、経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を用いて検討することを目的とした。健康な一般成人男性10名を対象とし、水循環服を用いて受動的に体温を上昇させた。経頭蓋磁気刺激は左脳半球の一次運動野をターゲットとし、右手の第一背側骨間筋に電極を貼付し、運動誘発電位 (Motor-evoked potential: MEP) を計測した。運動誘発電位を記録するタイミングとして、①Pre (暑熱負荷前)、②Warm (食道温が0.5℃上昇した時点)、③Heat (食道温が1.2℃上昇した時点)、および④Recovery (暑熱負荷終了後30分時点) の4つのセッションを設定した。また、各セッションで経頭蓋磁気刺激の安静時運動閾値を計測し、その100%、110%、120%、130%の4段階の刺激強度を用い、皮質脊髄路の興奮性の変動を検討した。実験の結果、運動誘発電位の振幅は、低強度刺激 (100%、110%) 時にはセッション間で有意差は認められなかったが、高強度刺激 (120%、130%) 時では暑熱負荷時に有意な振幅の低下が認められた。暑熱負荷中においては、運動ニューロンが多く動員されるような高強度の筋収縮時の方が、低強度の筋収縮よりも影響を受けやすいと考えられた。また、運動誘発電位の潜時について、磁気刺激の強度に関わらず、暑熱負荷時に短くなった。このことから、脳からの下行性 (遠心性) の神経伝導は深部体温・表面皮膚温の上昇ともに、速まることが示された。以上の結果から、暑熱環境下では皮質脊髄路の興奮性は影響を受けることが示唆された。

緒 言

体育やスポーツ現場における熱中症対策は喫緊の課題であり、その学術的研究は重要な意味を持つ。暑熱環境下における運動パフォーマンス低下は、活動筋における末梢性疲労のみが原因ではなく、過度な体温上昇に伴う脳の中枢性疲労にも起因することが報告されている。我々はこれまでに脳波事象関連電位を用い、暑熱環境下におけるヒト脳高次認知機能の低下について明らかにしてきた^{1,2)}。暑熱環境下では中枢性疲労により判断力が低下することから、より安全にスポーツや運動を実施するためには、中枢性疲労を起こさせない対策が必要であると考えられた。また、高次認知だけではなく低次認知にあたる体性感覚認知も暑熱負荷によって影響を受けるが³⁾、体性感覚認知は暑熱負荷中に顔・頭部を冷やすことで回復することが示されている¹⁾。これらの先行研究では、暑熱環境下における感覚入力系ならびに高次認知の機能低下について明らかにしている。

一方、運動出力系 (下行性出力) への中枢性疲労の影響について、Nybo & Nielsen⁴⁾ は、暑熱環境下での持続的最大力発揮の実験において、常体温条件と比較し暑熱負荷条件では筋出力が低下することから、暑熱環境下における筋出力の低下は深部体温上昇に伴う中枢性疲労が関係していると言及している。また、Drust et al.⁵⁾ は、暑熱環境下での自転車エルゴメーターを用いた実験において、常体温条件と比較し暑熱負荷条件ではスプリントサイクリングの発揮パワーが低下し、酸素摂取量も暑熱負荷条件の方が低下したことから、深部体温上昇が中枢神経系の機能に影響を与えているとしている。しかし、これらの先行研究では

「中枢神経系の機能が暑熱負荷によって影響を受ける」と言及しているものの、詳細な神経メカニズムについては明らかにされていない。そこで、本研究では暑熱環境下における運動出力系の機能を客観的に評価するために、経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を用いて運動指令を模擬することで、皮質脊髄路の興奮性を検討することとした。

経頭蓋磁気刺激法とは、頭皮上にあてたコイルに一過性の電流を流して磁場を発生させ、コイル下の脳部位に誘導電流を引き起こすことで神経細胞を興奮させる方法である。頭部軟部組織や頭蓋骨は高い電気抵抗を持つため、直接的に標的の神経細胞を刺激するという外部から電気を流す刺激方法では、正確に評価することができない。しかし、経頭蓋磁気刺激法では磁場を利用するため、電気刺激とは異なり、頭部軟部組織や頭蓋骨によって抵抗を受けずに頭蓋骨下の脳組織に到達する。そのため、経頭蓋磁気刺激法は非侵襲的にかつ安全性を保ったまま、大脳皮質に誘導電流を引き起こすことができる。基礎的な神経生理学的研究や医療現場で使用されており、刺激の結果を評価しやすい一次運動野 (primary motor cortex: M1) への刺激が最も多く使用されている。経頭蓋磁気刺激法では一次運動野の神経細胞を興奮させ、その興奮は皮質脊髄路を下降し、脊髄運動ニューロンを興奮させる。また、標的筋に筋電図を貼付することにより、運動誘発電位 (Motor Evoked Potential: MEP) を記録することができる。運動誘発電位の振幅は、大脳皮質の一次運動野から脊髄を経て骨格筋に至る皮質脊髄路の興奮性を表すと考えられている。実際に私たちが身体活動を行う場合、一次運動野の皮質第V層にある錐体細胞から運動指令が出されると、その運動指令は皮質脊髄路を経て、全身の筋肉に送られ、収縮・伸展などの動作が実行されている⁶⁾。

経頭蓋磁気刺激法を用い、暑熱負荷中の皮質脊

髄路の興奮性を検討したいいくつかの先行研究が報告されている^{7,8)}。White et al.⁸⁾は、暑熱負荷が中枢神経系に与える影響について、多発性硬化症患者と健常者の違いを比較している。この実験では、常体温条件と暑熱負荷 (深部体温約0.6℃上昇) 条件を設定し、60分の同じタイムスケジュールにおいて、いくつかの刺激強度を用いて反応性の違いを検討している。その結果、暑熱負荷条件において、多発性硬化症患者で、磁気刺激が高強度の際には皮質脊髄路の興奮性が減弱していることが示された。また、このような減弱は健常者では見られなかったとしている。Littmann & Shields⁷⁾は、暑熱負荷後の皮質脊髄路の興奮性とトラッキング課題の学習効果への影響について検討している。この実験では、30分の暑熱負荷後、15分の冷却期間を設け、その後に行った経頭蓋磁気刺激法による運動誘発電位を計測した。その結果、運動誘発電位の振幅は増大し、皮質脊髄路の興奮性が増大したことが示されている。しかし、これらの研究の問題点として、暑熱負荷が低く、過度な体温上昇に起因する中枢性疲労を生じている可能性は低い。また、暑熱環境下で見られる高体温状態や脱水状態までの負荷となっていない。そのため、ウォーミングアップのような状態であったと推察される。

これまでの研究を踏まえ、本研究では深部体温が1.2℃上昇する暑熱負荷を設定し、高体温時における皮質脊髄路の興奮性を検討することを目的とした。

1. 方法

10名の男性被験者が実験に参加した。被験者の年齢、体組成、身長は 20.4 ± 1.6 歳、 68.3 ± 8.6 kg、 175.0 ± 3.1 cmであった。神経生理学的あるいは精神的既往歴があるものはなかった。実験開始前に、被験者に実験のプロトコールと危険性について説明し、その後インフォームドコンセン

トを得た。本研究は奈良女子大学研究倫理審査委員会によって承認されている。

1. 1 筋電図記録

筋電図の記録には筋電図・誘発電位検査装置 (MEB-2300 シリーズ, ニューロパック X1, 日本光電工業株式会社, 東京) を使用した。サンプリング周波数を 5,000Hz, 広域遮断周波数を 5 ~ 1,500Hz に設定した。対象筋は右手の第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous: FDI) とし, アース電極は尺骨茎状突起, 橈骨茎状突起に貼付した。筋電図計測に使用した電極 (NE-113A, 日本光電工業株式会社, 東京) は, 対象筋の筋腹中央に電極間距離 1cm 程度で貼付した。実験を通して同じ位置で運動誘発電位が計測できるように, 電極の位置を油性ペンで記録した。電極を貼る際, 皮膚の電気抵抗を減らすため, サンドペーパーで皮膚を軽くこすり, さらにアルコール消毒液に浸した綿布で拭いた。また, 電極はサージカルテープで補強固定した。

1. 2 経頭蓋磁気刺激法

経頭蓋磁気刺激には磁気刺激装置 (Magstim Super Rapid, Magstim 社製) と 8 の字型コイル (70 mm ダブルコイル, Magstim 社製) を使用した。本実験では, 左脳半球の一次運動野に磁気刺激を行い, 右手の第一背側骨間筋から運動誘発電位を計測した。コイルは脳上の後ろ・外 (posterior-lateral) の位置から内・前 (anterior-medial) の位置に向かって電流が流れるように置き, 運動誘発電位の最大振幅が得られる位置を決定した。また, 実験を通して正確な位置を確保しておけるようにするため, 被験者にあらかじめ水泳帽子を装着し, 最適位置を決定した際に刺激部位にマークシールを貼った。さらにマークシールの直下に油性ペンで頭皮上にマーキングした。刺激強度について, 50% の確率で 50 μ V 以上の運動誘発電位が現れ

る出力を安静時運動閾値とした⁹⁾。運動指令の出力による皮質脊髄路の興奮性の変化を検討するため, 安静時運動閾値 (resting Motor Threshold: rMT) を 100% とし, 100%・110%・120%・130% の 4 段階の閾値を設定した。

1. 3 実験手順

被験者は排尿後に裸体で体重 (HW-100KGL, 株式会社エー・アンド・デイ社製) を測定し, 下着とハーフパンツを着用してから実験室に入室した。初めに, 体温の基準とした食道温の計測のため, 鼻腔から身長⁴の 4 分の 1 の長さの食道温センサーを 150 ml の水を飲みながら挿入した。次に, 皮膚温測定用熱電対を 6 か所 (胸部, 肩甲骨下部, 背部下部, 腹部, 大腿部, 下腿部), ならびに心電図用電極を貼付した。その後, 水循環服を着用し, 体形に応じて伸縮ネットやベルトで, 皮膚と水循環服を密着させた。水循環服には, 温熱的中性を保つため, 実験開始前から 33°C の水を還流した。そして, 実験用ベッドに半臥位の状態で仰向けになり, 安静にした。左上腕には血圧測定用マンシュートを装着し, 右手の第一背側骨間筋には筋電図計測のための電極を, 橈骨・尺骨茎状突起にアース電極を貼付した。被験者には水泳帽子を被せ, その上から磁気刺激を行う位置の確定を行い, マーキングした。帽子から頭皮に印をつけ直した際に, 刺激位置がずれていないことを確認してから実験を開始した。

実験は, ①安静時 (Pre), ②食道温が 0.5°C 上昇した時点 (Warm), ③食道温が 1.2°C 上昇した時点 (Heat), ④回復期 (Recovery) の順に 4 つのセッションを設定した。最初に①Pre を行った。まず運動誘発電位の安静時運動閾値を決定し, それを基準に 100%・110%・120%・130% の 4 つの刺激強度を定めた。それぞれの強度で 12 試行ずつ刺激を行い, 運動誘発電位を測定した。12 試行×4 強度の磁気刺激を行っている際には, 刺激するコ

イルの位置が変わらないようにした。発汗の影響を考慮し、①Preセッションが終了した後、右手に貼付した電極を外し、マークをした。その後、体温を上昇させるため、33℃で還流していた水を50℃まで引き上げた。効率よく体温を上昇させるため、被験者には毛布を被せ、靴下を履かせた。0.5℃に達する直前に筋電図の電極をマークした場所に再度貼付し、さらにネット包帯を被せた。食道温が0.5℃上昇した時点で②Warmの計測を行った。試行実行中に体温が上昇しないように、毛布をずらしたり、還流している水温を下げたりすることで調節した。Warmの計測終了後、再度体温を上昇させ、食道温が1.2℃上昇した時点で③Heatを行った。Heatセッション終了後、還流していた水温を33℃にし、水温を切り替えた時点から30分後に④Recoveryの計測を行った。磁気刺激を行う刺激強度は、セッション間、被験者間でランダムとし、全被験者でカウンターバランスを取った。実験終了後、スーツを脱がせて実験開始前と同様に体重を測定した。図1に実験プロトコルを示す。

1. 4 データ収集と分析

測定項目は、食道温 (Tes), 平均皮膚温 (\bar{T}_{sk}),

心拍数 (HR), トノメトリー法による連続平均血圧 (MAP) とした。また、発汗量について実験前の体重と実験後の体重を測定し、その差とした。

食道温は安静時から実験終了時まで連続測定した。T型熱電対を鼻腔から挿入し、デジタルサーモメータ (ANRITSU METER社製) とデータロガー (MP150, BIOPAC社製) を介してパーソナルコンピュータ (OPTIPLEX960, DELL社製) に取り込んだ。

平均皮膚温は、皮膚温測定用熱電対 (T型) を胸部, 肩甲骨下部, 背部下部, 腹部, 大腿部, および下腿部の6点に貼付した。この6点の平均皮膚温として温度計 (DARWIN DAQ32 R10.03, YOKOGAWA Electric Corporation 製) で記録し、以下の式より算出した¹⁰⁾。

$$\text{平均皮膚温} = \text{胸部} \times 0.22 + \text{肩甲骨下部} \times 0.21 + \text{背部} \times 0.19 + \text{腹部} \times 0.14 + \text{大腿部} \times 0.14 + \text{下腿部} \times 0.10$$

心拍数は胸部双極誘電法を用いて安静時から実験終了時まで連続測定した。心電図計 (BIOMULTI1000, NEC社製) で心電図および心拍数を計測し、データロガー (MP150, BIOPAC社製) を介してパーソナルコンピュータ

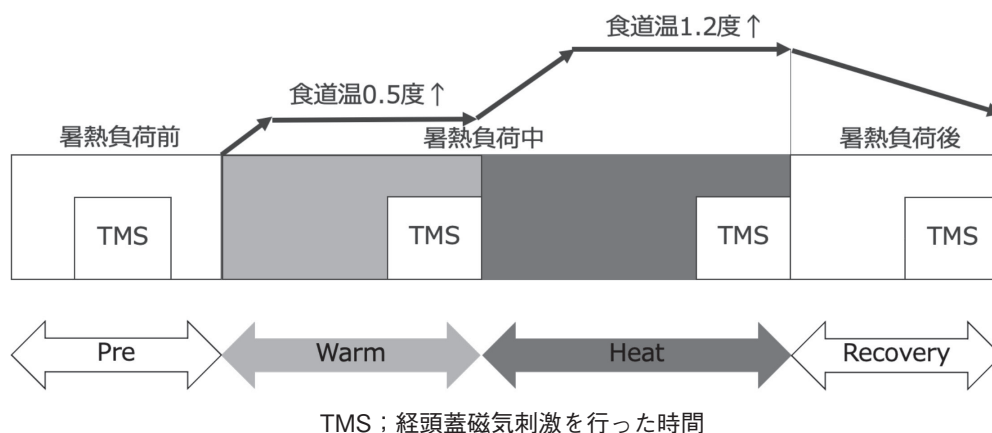


図1 実験プロトコル

(OPTIPLEX960, DELL社製)に取り込み、演算処理した。これらも1,000Hzのサンプリング周波数で記録した。

平均血圧は、自動血圧測定装置 (STBP-780, COLIN社製) を用いて左上腕部で測定した。心電図計 (BIOMULT I 1000, NEC社製) からの心電図波形を自動血圧装置に入力し、コロトコフ音から収縮期血圧 (Systolic blood pressure: SBP) と拡張期血圧 (Diastolic blood pressure: DBP) を測定した。収縮期血圧と拡張期血圧から、以下の式を用いて平均血圧 (Mean blood pressure: MBP) とし算出した。

$$MBP = DBP + (SBP - DBP) / 3$$

1. 5 統計処理

生理指標である、食道温・皮膚温・心拍数・平均血圧に関し、Preでは暑熱負荷開始前、Warm・Heatでは経頭蓋磁気刺激開始前、Recoveryは実験終了前60秒の平均データを使用した。これらに関して、セッション (Pre・Warm・Heat・Recovery) を要因とした反復測定による一元配置分散分析を行った。

経頭蓋磁気刺激法による解析対象として、各セッションにおける①安静時運動閾値の磁気刺激出力強度、②運動誘発電位の潜時と振幅、③運動誘発電位回帰係数 (運動誘発電位振幅値の増加割合の指標) とした。①安静時運動閾値の磁気刺激出力強度に関し、セッションを要因とした反復測定による一元配置分散分析を行った。②運動誘発電位の潜時と振幅に関し、セッションと強度 (100%・110%・120%・130%) を要因とした二元配置分散分析を行った。潜時と振幅はニューロパック X1 上で定量化し、潜時は磁気刺激後の最初の波のピーク時間、振幅は最初の波と次の波の電位差 (peak-to-peak) とした。③運動誘発電位回帰係数に関し、各被験者の各セッションにおける

振幅について、100%・110%・120%・130%の強度間で回帰係数を求め、一元配置分散分析を行った。

分散分析において有意差が認められた場合、多重比較として Bonferroni 法を用いて違いを検討した。また、分散分析に際して Mauchly の球面性を検討し、球面性が仮定できなかった場合には、Greenhouse-Geisser のイプシロン (ϵ) を用いて、自由度と有意確率を再計算した。全てのデータは平均 (標準誤差) で表記し、いずれの統計も有意差水準の判定は5%未満 ($p < 0.05$) とした。統計解析は SPSS (Windowsバージョン22.0, IBM社製) を用いた。

2. 結果

発汗量について、被験者の実験前の体重に対する減少率は $1.66 \pm 0.5\%$ であった。表1に食道温、平均皮膚温、心拍数、平均血圧の結果を示した。

食道温に関する一元配置分散分析を行った結果、セッションの主効果が認められた (Greenhouse-Geisser correction: $F(1.463, 17.314) = 182.257, p < 0.001, \epsilon = 0.488$)。多重比較を行った結果、Warm・Heat・RecoveryとPre間 (それぞれ $p < 0.001$)、WarmとHeat間 ($p < 0.001$)、HeatとRecovery間 ($p < 0.001$) で有意差が認められた。

平均皮膚温に関する一元配置分散分析を行った結果、セッションの主効果が認められた ($F(3, 27) = 550.104, p < 0.001$)。多重比較を行った結果、Warm・HeatとPre間 (それぞれ $p < 0.001$)、WarmとHeat間 ($p < 0.01$)、Warm・HeatとRecovery間 (それぞれ $p < 0.001$) で有意差が認められた。

心拍数に関する一元配置分散分析を行った結果、セッションの主効果が認められた (Greenhouse-Geisser correction: $F(1.228, 11.055) = 15.493, p < 0.01, \epsilon = 0.409$)。多重比較を行った結果、HeatとPre・Warm・Recovery間で有意差が認められた (それぞれ $p < 0.001, p < 0.01, p <$

0.001).

平均血圧に関する一元配置分散分析を行った結果、セッションの主効果が認められた ($F(3, 27) = 8.402, p < 0.001$). 多重比較を行った結果、Heat と Pre 間で有意差が認められた ($p < 0.001$).

図2に1名の被験者における運動誘発電位波形の典型例を示す。磁気刺激から運動誘発電位の最初の波がピークになるまでの時間を潜時、次の波のピークになるまでの電位差 (peak-to-peak) を振幅と定義し、定量化した。

安静時閾値に関する一元配置分散分析を行った結果、セッションに関して有意な主効果は認められなかった (表2)。

運動誘発電位の潜時に関する二元配置分散分析

を行った結果、セッションに関して主効果が認められた ($F(3, 27) = 33.935, p < 0.001$). 多重比較を行った結果、Warm・Heat・Recoveryの潜時はPreよりも有意に短くなり (それぞれ $p < 0.001$), また、Heatの潜時はWarm・Recoveryよりも有意に短くなった (それぞれ $p < 0.001$) (表3).

運動誘発電位の振幅に関する二元配置分散分析を行った結果、セッション ($F(3, 27) = 6.110, p < 0.01$), 強度 (Greenhouse-Geisser correction; $F(1.404, 12.636) = 21.825, p < 0.001, \epsilon = 0.468$) に関して主効果が認められ、また、セッション-強度の有意な交互作用が認められた (Greenhouse-Geisser correction; $F(3.249, 29.238) = 3.922, p < 0.05, \epsilon = 0.361$). セッションに関する多重比較を

表1 生理指標の結果

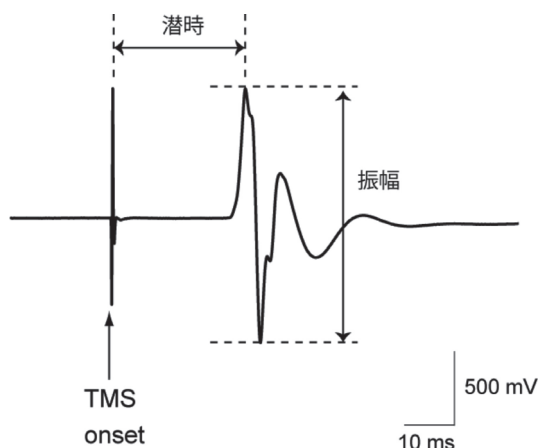
	Pre	Warm	Heat	Rec
食道温 (°C)	36.8 (0.1)	37.2 (0.1) *	38.0 (0.1) *#\\$	37.2 (0.1) *
平均皮膚温 (°C)	35.1 (0.1)	39.1 (0.2) *\\$	39.8 (0.1) *#\\$	35.1 (0.1)
心拍数 (拍/分)	76.3 (7.5)	84.3 (4.1)	107.3 (5.8) *#\\$	77.2 (3.9)
平均血圧 (mmHg)	92.3 (2.6)	87.3 (3.7)	81.0 (2.4) *	85.9 (2.4)

() は標準誤差. vs. Pre: * $p < 0.05$; vs. Warm: # $p < 0.05$; vs. Recovery: \\$ $p < 0.05$

表2 各セッションにおけるrMT (安静時閾値) に関するTMSの出力強度

Pre	Warm	Heat	Rec
64.5 (2.6)	64.4 (2.4)	64.4 (2.6)	63.6 (2.5)

単位は%. () は標準誤差



経頭蓋磁気刺激のオンセット

図2 運動誘発電位の典型例

表3 各セッション・各強度における潜時の比較

Intensity	Pre	Warm	Heat	Recovery
100%	26.5 (0.4)	25.3 (0.3) *	24.1 (0.4) *#\\$	25.2 (0.3) *
110%	26.4 (0.4)	25.4 (0.3) *	24.1 (0.5) *#\\$	25.4 (0.5) *
120%	26.3 (0.4)	25.0 (0.3) *	24.2 (0.6) *#\\$	25.2 (0.4) *
130%	26.4 (0.4)	25.0 (0.3) *	23.9 (0.5) *#\\$	25.2 (0.5) *

単位はms. ()は標準誤差. vs. Pre: * p < 0.05; vs. Warm: # p < 0.05; vs. Recovery: \$ p < 0.05

行った結果、120%の刺激強度において、Heat・Recoveryの振幅はPreよりも有意に小さくなるのが認められた(それぞれp < 0.01)。また、130%の刺激強度において、Warm・Heatの振幅はPreよりも有意に小さくなるのが認められた(それぞれp < 0.05, p < 0.001)。100%・110%の刺激強度においては、セッション間で振幅に有意差は認められなかった(図3)。強度に関する多重比較を行った結果、Preにおいて、120%の振幅は100%・110%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.05)。また、130%の振幅は100%・110%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.05)。Warmにおいて、120%の振幅は100%・110%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.01)。また、130%の振幅は100%・110%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.05)。Heatにおいて、120%・130%の振幅は100%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.01)。Recoveryにおいて、120%の振幅は100%よりも有意に大きくなり(p < 0.01)、また、130%の振幅は100%・110%よりも有意に大きくなった(それぞれp < 0.001, p < 0.05)(図4)。

運動誘発電位回帰係数に関して一元配置分散分析を行った結果、セッションに関して主効果が認められた(F(3, 27) = 8.275, p < 0.001)。多重比較を行った結果、Warm・Heat・RecoveryとPreの間に有意差が認められた(それぞれp < 0.05, p < 0.01, p < 0.01)(表4)。

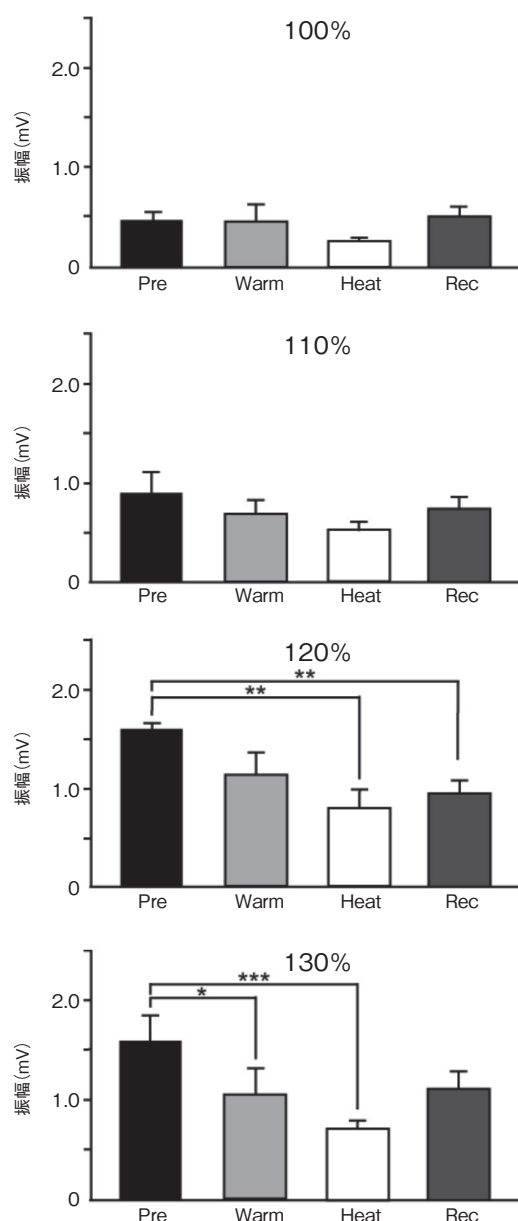


図3 各強度における振幅のセッション間の比較
*: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

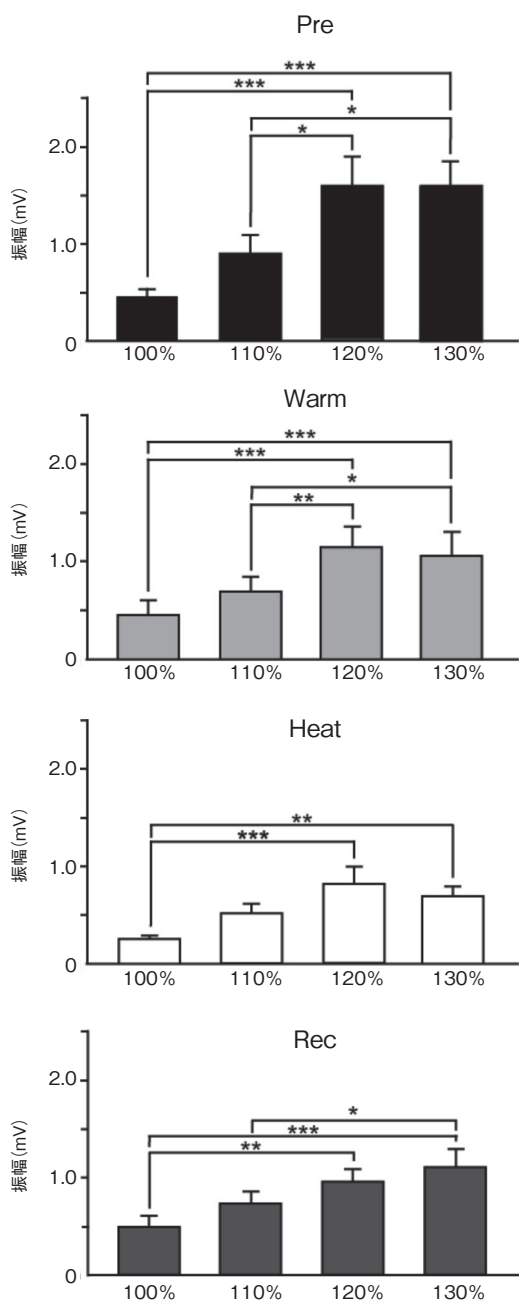


図4 各セッションにおける振幅の刺激強度間の比較
*: p < 0.05; **: p < 0.01; *** p < 0.001

3. 考察

本研究では、暑熱負荷に伴う皮質脊髄路の興奮性のメカニズムについて、経頭蓋磁気刺激法を用いて検討した。実験の結果、第一背側骨間筋から記録された運動誘発電位の振幅は、低強度刺激時にはセッション間で有意差は認められなかったが、高強度刺激時では暑熱負荷時に有意な振幅の低下が認められた(図3)。また、運動誘発電位の潜時は、磁気刺激の強度に関わらず、暑熱負荷時に短くなった。

受動的な暑熱負荷による過度の体温上昇によって中枢性疲労が起り、筋出力発揮が低下することが報告されている⁴⁾。しかし、その詳細な神経メカニズムについては明らかにされていない。そこで本研究では、経頭蓋磁気刺激法を用いることで、皮質脊髄路の興奮性を検討した。まず、各セッションにおける安静時閾値を検討したが、セッション間に有意差は認められなかった(表2)。このことから、暑熱負荷によっても皮質脊髄路の興奮性の閾値は影響を受けないことが示された。一方、振幅に関し、100%・110%の刺激強度を用いた際には、Pre・Warm・Heat・Recoveryのセッション間の有意差は認められなかったが、120%の刺激強度を用いた際には、PreよりもHeat・Recoveryの方が有意に振幅は低下し、130%の刺激強度を用いた際には、PreよりもWarm・Heatの方が有意に振幅は低下した(図3)。したがって、120%・130%のような高強度刺激を用いた際に、暑熱負荷時における皮質脊髄路の興奮性が影響を受け、低下すると考えられる。本研究のように、100%・110%・120%・130%といったいくつかの刺激強度を用いる経頭蓋刺激法の実験は、こ

表4 各セッションにおける運動誘発電位回帰係数

Pre	Warm	Heat	Recovery
41.1 (9.0)	22.8 (4.3) *	16.5 (3.6) **	20.5 (4.7) **

()は標準誤差. vs. Pre; * p < 0.05; ** p < 0.01

れまでも報告されており、Recruitment Curve, Input-Output Curve, Stimulus-Response property などとして、皮質脊髄路の興奮性の評価法の1つとして用いられている^{11,12,13,14}。例えば、Perez et al.¹⁴は足を使った32分間の運動トレーニングを行い、その際の皮質脊髄路の興奮性を検討している。本実験と同様に、磁気刺激の強度が強い際に、運動誘発電位の振幅差は大きくなり、トレーニング効果は顕著であった。このことから、刺激強度が強く、一次運動野の神経細胞の多くが発火するような状態において、セッション間の違いが認められると推察される。また、Nybo & Nielsen⁴は暑熱環境下での持続的最大力発揮の実験において、筋出力が低下することを報告しているが、本研究の結果を考慮すると、高い筋出力ではなく弱い筋出力を発揮する場合は、暑熱負荷による影響は少ない可能性がある。

100%と比較した際、110%・120%・130%の振幅は上昇していたが、その振幅間の差はWarm・Heat・Recoveryにおいて小さくなっているように見える(図4)。このことを定量化するために、各セッションにおける運動誘発電位回帰係数を求めた。運動誘発電位回帰係数は、経頭蓋磁気刺激法の刺激強度の増大に伴う介在ニューロン発火動員数の変化の割合を示すとされている^{13,15}。本実験では、Preと比べてWarm・Heat・Recoveryの回帰係数が有意に小さいことが示され(表4)、Warm・Heat・Recoveryにおいて、特に高強度の振幅が低下していると考えられる。また、上記の120%・130%の高強度刺激を用いた際の振幅低下に関し、裏付けるデータであると考えられる。

暑熱負荷中における皮質脊髄路の興奮性を検討した先行研究は、これまで2つが報告されている。White et al.⁸は、多発性硬化症患者と健常者の違いを比較し、多発性硬化症患者では、磁気刺激が高強度の際には皮質脊髄路の興奮性は減弱したが、このような減弱は健常者では見られな

かったとしている。この実験と本実験の違いとして、暑熱負荷の温度が挙げられる。White et al.は深部体温を約0.6℃しか上昇させておらず、健常者においては中枢神経系に影響を受けるほどの暑熱負荷ではなかったと考えられる。また、White et al.は、本実験のように運動誘発電位の振幅絶対値を用いているのではなく、複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP、またはM波と呼ばれている)との相対比で評価している。実際に、White et al.の結果では複合筋活動電位は、暑熱負荷中の方が常温中よりも値が低いいため、相対比で計算した場合、結果的に健常者で差が認められなかった可能性がある。Littmann & Shields⁷は、暑熱負荷後の皮質脊髄路の興奮性とトラッキング課題の学習効果への影響について検討しており、その結果、運動誘発電位の振幅は増大し、皮質脊髄路の興奮性が増大したことが示されている。本実験との相違点として、暑熱負荷の大きさが挙げられる。本実験では、水循環服を用い、暑熱負荷時間は約45分で食道温が1.2℃上昇するのに対し、Littmann & Shieldsの実験では人工気候室を使用しており、暑熱負荷時間は約30分であった。また、体重減少率に関して、本実験では1.66%であるのに対し、Littmann & Shieldsの実験では0.69%とされている。このことは、同じように暑熱負荷実験を行っていたとしても、暑熱負荷の大きさは異なり、本実験の方が暑熱負荷は大きかったと考えられる。

本実験における暑熱負荷による運動誘発電位振幅の低下の原因として、深部体温の上昇だけではなく、脱水に伴う発火ニューロン動員数の減少も考えられる。先行研究では、暑熱環境下で自転車エルゴメーターによる有酸素運動を行い、脱水・飲水が運動遂行過程・運動抑制過程に関わる認知機能に及ぼす影響について、脳波事象関連電位を用いて検討している¹⁶。その結果、脱水状態の際に体性感覚認知処理に係るN140成分の振

幅が低下したことが示されている。この研究では、認知課題を行っている際のヒト脳機能を評価しており、本実験で検討した皮質脊髄路の興奮性とは神経メカニズムが異なる可能性はある。しかし、N140成分は二次体性感覚などが発生源とされているが¹⁷⁾、感覚入力（体性感覚）の認知処理系において脱水の影響が確認されたことから、運動出力系である皮質脊髄路でも脱水の影響が見られる可能性は考えられる。今後の課題として、脱水による皮質脊髄路への影響も検討する必要があると考える。

またRecoveryにおいて、運動誘発電位の振幅はPreほど回復しなかった（図3・4、表4）。Recoveryは、Heat終了後、水循環服に還流していた水温を33℃にし、水温を切り替えた時点から30分後に計測を行った。平均皮膚温度や心拍数に関しては、RecoveryではPreとほぼ同等の値であり、食道温はRecoveryの方がPreよりも約0.4℃高かった（表1）。これらのことから、生理指標がほぼ回復したとしても、運動誘発電位の振幅は回復しないことが示された。本研究と同様に水循環服を使用したShibasaki et al.²⁾は、暑熱負荷後に10分間25℃の水を循環させ、聴覚オドボール課題中の事象関連電位を計測している。その結果、食道温は冷却により暑熱負荷中よりも約0.8℃下がったが、暑熱負荷中に低下したP300成分の振幅は回復しなかったとしている。また、暑熱負荷後の冷却によって、温熱的快適感、内頸動脈血流量、認知課題のエラー率は回復するが、事象関連電位の振幅回復は同じ時間の冷却では見られないことも報告されている¹⁸⁾。さらに、30分以上の冷却が行われ、深部体温がPreと同じ温度までに戻った場合には、P300成分の振幅が回復することも示されている¹⁹⁾。これらの結果から、30分の安静であっても深部体温が戻っていない状態では、高次認知に関わる脳活動や皮質脊髄路の興奮性は回復しないと考えられる。今後は、深部体

温がPreと同じ温度まで戻った際に、実際に運動誘発電位の振幅が回復するのか検討する必要があると考える。

運動誘発電位の潜時について、刺激強度に関わらずWarm・Heat・RecoveryはPreと比較して、有意に短くなった（表3）。また、HeatはWarm・Recoveryに比べて有意に速くなった。ラットを用いた動物実験においては、下行性の神経伝導速度は温度上昇とともに増加することが示されている²⁰⁾。またヒトを対象とした我々の先行研究では、体性感覚誘発電位を記録し、暑熱負荷によって電位の潜時が短くなったことから、暑熱負荷によって上行性の神経伝導速度が増加することを報告している^{1,3)}。さらに、全身皮膚冷却を行った際の体性感覚誘発電位を検討し、冷却によって潜時が延長したことを報告している²¹⁾。これらのことから、神経を伝導する電気信号には温度依存性があり、皮質脊髄路に関する下行性の神経伝導速度は温度上昇とともに増加し、反対に温度低下とともに減少すると考えられる。

結論として、本研究では、暑熱環境下における皮質脊髄路の興奮性について、経頭蓋磁気刺激法を用いて検討し、中枢性疲労のメカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。以下のことが明らかになった。

- ①暑熱負荷によって、運動誘発電位の安静時間値は変わらない。
- ②磁気刺激の強度が120%・130%の際に、暑熱負荷によって運動誘発電位の振幅低下が認められた。このことから、運動ニューロンが多く動員される高強度の筋収縮時の方が、低強度の筋収縮時よりも暑熱負荷の影響を受けやすいと考えられた。
- ③暑熱負荷後30分の安静では、皮質脊髄路の興奮性はまだ回復しにくい。
- ④運動誘発電位の潜時は暑熱負荷によって短縮したことから、下行性の神経伝導速度には

温度依存性があることが示された。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りまし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深く感謝致します。また、被験者としてご協力いただきました被験者の皆様、計測にご協力を頂きました小林史乃さん、牧井美波さん、石倉慶子さん、澤井紀恵さん、藤田悠理乃さんに深く感謝致します。

文 献

- 1) Nakata H., Namba M., Kakigi R., Shibasaki M., Effects of face/head and whole body cooling during passive heat stress on human somatosensory processing., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **312**: R996-R1003 (2017)
- 2) Shibasaki M., Namba M., Oshiro M., Crandall C., Nakata H., The effect of elevations in internal temperature on event-related potentials during a simple cognitive task in humans., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **311**: R33-38 (2016)
- 3) Nakata H., Oshiro M., Namba M., Shibasaki M., Effects of passive heat stress on human somatosensory processing., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **309**: R1387-1396 (2015)
- 4) Nybo L., Nielsen B., Hyperthermia and central fatigue during prolonged exercise in humans., *J. Appl. Physiol.* (1985), **91**: 1055-1060 (2001)
- 5) Drust B., Rasmussen P., Mohr M., Nielsen B., Nybo L., Elevations in core and muscle temperature impairs repeated sprint performance., *Acta. Physiol. Scand.*, **183**: 181-190 (2005)
- 6) 宮内哲, 脳を測る – 改訂 ヒトの脳機能の非侵襲的測定 –. 心理学評論, **56**: 414-454 (2013)
- 7) Littmann A.E., Shields R.K., Whole body heat stress increases motor cortical excitability and skill acquisition in humans., *Clin. Neurophysiol.*, **127**: 1521-1529 (2016)
- 8) White A.T., Vanhaisma T.A., Vener J., Davis S.L., Effect of passive whole body heating on central conduction and cortical excitability in multiple sclerosis patients and healthy controls., *J. Appl. Physiol.* (1985), **114**: 1697-1704 (2013)
- 9) Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A., Caramia M.D., Caruso G., Cracco R.Q., Dimitrijevic M.R., Hallett M., Katayama Y., Lücking C.H., Maertens de Noordhout A.L., Marsden C.D., Murray N.M.F., Rothwell J.C., Swash M., Tomberg C., Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroencephalogr., Clin. Neurophysiol.*, **91**: 79-92 (1994)
- 10) Taylor W.F., Johnson J.M., Kosiba W.A., Kwan C.M., Cutaneous vascular responses to isometric handgrip exercise., *J. Appl. Physiol.* (1985), **66**: 1586-92 (1989)
- 11) Boroojerdi B., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L.G., Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system., *Clin. Neurophysiol.*, **112**: 931-937 (2001)
- 12) Buharin V.E., Butler A.J., Rajendra J.K., Shinohara M., Enhanced corticospinal excitability with physiologically heightened sympathetic nerve activity., *J. Appl. Physiol.* (1985), **114**: 429-435 (2013)
- 13) Kouchtir-Devanne N., Capaday C., Cassim F., Derambure P., Devanne H., Task-dependent changes of motor cortical network excitability during precision grip compared to isolated finger contraction., *J. Neurophysiol.*, **107**: 1522-1529 (2012)
- 14) Perez M.A., Lungholt B.K., Nyborg K., Nielsen J.B., Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans., *Exp. Brain Res.*, **159**: 197-205 (2004)
- 15) 立本将士, 山口智史, 田辺茂雄, 大高洋平, 近藤国嗣, 田中悟志, 頭皮 – 皮質間距離が経頭蓋磁気刺激法による下肢一次運動野の運動誘発電位に及ぼす影響. 理学療法学, **43**: 469-476 (2016)
- 16) 中田大貴, 上條義一郎, 伊藤倫之, 大高千明, 芝崎学, 暑熱環境下の運動による脱水がヒト脳認知機能に及ぼす影響. デサントスポーツ科学, **40**: 47-57 (2019)
- 17) Kida T., Wasaka T., Inui K., Akatsuka K., Nakata H., Kakigi R., Centrifugal regulation of human cortical responses to a task-relevant somatosensory signal triggering voluntary movement., *Neuroimage*, **32**: 1355-1364 (2006)
- 18) Shibasaki M., Namba M., Oshiro M., Kakigi R., Nakata H., Suppression of cognitive function in

- hyperthermia; From the viewpoint of executive and inhibitive cognitive processing., *Sci. Rep.*, 7: 43528 (2017)
- 19) Nakata H., Kakigi R., Shibasaki M., Effects of passive heat stress and recovery on human cognitive function: An ERP study., *PLoS One*, e0254769 (2021)
- 20) Oro J., Haghighi S.S., Effect of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats., *Spine*, 17: 498-503 (1992)
- 21) Nakata H., Kobayashi F., Lawley J.S., Kakigi R., Shibasaki M., Effects of whole body skin cooling on human cognitive processing: a study using SEPs and ERPs., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 317: R432-441 (2019)