

茨城県立医療大学大学院博士論文

末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが
運動および感覚神経系に及ぼす影響

石橋 清成

茨城県立医療大学大学院 博士後期課程 保健医療科学研究科
保健医療科学専攻

2021 年 9 月

目次

要旨	1
略語一覧	3
第1章 序文	
1.1: 物理療法としての末梢神経電気刺激法	4
1.1.1: 末梢神経電気刺激による運動麻痺の改善に関するエビデンス	4
1.1.2: 末梢神経電気刺激の刺激パラメータの違いによる中枢神経系の可塑的变化への影響	4
1.1.3: 末梢神経電気刺激による中枢神経系の可塑的变化のメカニズム	6
1.2: 非侵襲的な中枢神経系の評価方法	8
1.2.1: 経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位	8
1.2.2: F波	9
1.2.3: M波	10
1.2.4: 体性感覚誘発電位	10
1.3: 本論文の構成	12
第2章 第1研究: 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが皮質脊髄路と体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響の検証	
2.1: はじめに	13
2.2: 方法	14
2.2.1: 研究協力者	14
2.2.2: 実験プロトコル	14
2.2.3: 末梢神経電気刺激	14
2.2.4: 体性感覚誘発電位	15
2.2.5: 表面筋電図	16
2.2.6: 運動誘発電位	16
2.2.7: 最大M波	16
2.2.8: データ解析	17
2.2.9: 統計処理	17
2.3: 結果	17
2.3.1: intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)による運動誘発電位の変化	17
2.3.2: intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)による最大M波の変化	19
2.3.3: intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)	

による体性感覚誘発電位の変化 -----	20
2.3.4 : intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)	
による運動誘発電位と体性感覚誘発電位の変化の関連 --	22
2.4 : 考察 -----	23
2.4.1 : 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが皮質脊髄路の興奮性に与える影響 -----	23
2.4.2 : 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが体性感覚神経系の興奮性に与える影響 -----	24
2.4.3 : 刺激パターンの異なる末梢神経電気刺激が皮質脊髄路の興奮変化をもたらす機序 -----	25
 第 3 章 第 2 研究 : 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響の検証	
3.1 : はじめに -----	27
3.2 : 方法 -----	27
3.2.1 : 研究協力者 -----	27
3.2.2 : 実験プロトコル -----	27
3.2.3 : 末梢神経電気刺激 -----	28
3.2.4 : 表面筋電図 -----	28
3.2.5 : 最大 M 波 -----	28
3.2.6 : F 波 -----	28
3.2.7 : データ解析 -----	28
3.2.8 : 統計処理 -----	29
3.3 : 結果 -----	29
3.4 : 考察 -----	30
 第 4 章 第 3 研究 : 末梢神経電気刺激の刺激周波数の違いが皮質脊髄路と体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響の検証	
4.1 : はじめに -----	32
4.2 : 方法 -----	32
4.2.1 : 研究協力者 -----	32
4.2.2 : 実験プロトコル -----	32
4.2.3 : 末梢神経電気刺激 -----	33
4.2.4 : 体性感覚誘発電位 -----	34
4.2.5 : 表面筋電図 -----	34
4.2.6 : 運動誘発電位 -----	35
4.2.7 : 最大 M 波 -----	35
4.2.8 : データ解析 -----	35
4.2.9 : 統計処理 -----	35
4.3 : 結果 -----	35

4.3.1 : continuous PNES (30 Hz) による運動誘発電位の変化 ----	35
4.3.2 : continuous PNES (30 Hz) による最大 M 波の変化 -----	37
4.3.3 : continuous PNES (30 Hz) による体性感覚誘発電位の変化	37
4.3.4 : continuous PNES (30 Hz) による運動誘発電位と体性感覚誘 発電位の変化の関連 -----	39
4.4 : 考察 -----	40
第 5 章 総括	
5.1 : 本研究によって得られた知見 -----	42
5.2 : 本研究の限界 -----	44
謝 辞 -----	46
引用文献 -----	47

図一覧

図 1:PNES の刺激設定に関するパラメータ -----	5
図 2:第 1 研究での実験プロトコル-----	14
図 3:第 1 研究で用いた 2 種類の PNES -----	15
図 4:典型例における intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 波形 -----	18
図 5:Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 振幅の変化 -----	19
図 6:Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での Mmax 振幅の変化 -----	20
図 7:典型例における intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)前後での SEP 波形 -----	21
図 8:Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での各 SEP 成分の振幅の変化 -----	22
図 9:第 2 研究での実験プロトコル-----	28
図 10:Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での各 F 波パラメータの変化 -----	30
図 11:第 3 研究での実験プロトコル-----	33
図 12:第 1, 2 研究で用いた 2 種類の PNES と第 3 研究で用いた PNES --	34
図 13:典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 波形 ---	36
図 14:Continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 振幅の変化 -----	36
図 15:Continuous PNES(30 Hz)前後での Mmax 振幅の変化 -----	37
図 16:典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での SEP 波形 ---	38
図 17:Continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の振幅の変化 ----	39
図 18:本研究で提唱した PNES が CST の興奮性変化を引き起こすメカニズムの仮説 -----	43

表 一 覧

表 1:PNES の刺激パターンの違いによる CST の興奮性変化に関する先行 研究のまとめ -----	6
表 2:正中神経刺激によって得られる SEP 成分 -----	11
表 3:intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後で の各 SEP 成分の変化と MEP の変化の関連 -----	23
表 4:continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化 の関連 -----	40

要旨

【背景】

末梢神経電気刺激 (peripheral nerve electrical stimulation; PNES) は中枢神経損傷による運動麻痺を改善させる。PNES による運動麻痺の改善には、PNES による皮質脊髄路 (corticospinal tract; CST) の興奮性増大が深く関連している。CST の興奮性変化は、PNES の刺激設定に依存することが知られている。PNES の刺激設定は、パルス振幅、パルス幅、介入時間、刺激周波数 (総刺激パルス数)、刺激パターン (連続的または間欠的) がある。例えば、PNES のパルス振幅は、PNES によって生じる CST の興奮性変化に対して強い影響を及ぼすことが報告されている。刺激パターンについても、CST の興奮性変化に及ぼす影響が報告されているが、これらの報告では、刺激パターンとともにパルス振幅も変化させているため、介入によって生じた CST の興奮性変化が、刺激パターンによる影響で変化したのか、パルス振幅による影響で変化したのかについては、不明である。

PNES による CST の興奮性変化が生じる機序としては、一次運動野 (primary motor cortex; M1) 内での興奮性変化が関与している。この興奮性変化は一次体性感覚野 (primary somatosensory cortex; S1) を介して生じると考えられているが、不明な点が多い。

【目的】

PNES の刺激設定に着目し、PNES の刺激パターンの違いが運動および感覚神経系の興奮性に与える影響について、電気生理学的手法を用いた 3 つの研究により明らかにすることを目的とした。

【方法】

第 1 研究では、PNES の刺激パターンの違いが CST および感覚神経系の興奮性に及ぼす影響を明らかにするため、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を統制した異なる刺激パターンを有する 2 種類の PNES による CST と感覚神経系の興奮性変化を検証した。健常者を対象とし、刺激パターンの異なる 2 種類の PNES 前後で経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位 (motor evoked potentials; MEP) と感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials; SEP) を記録した。

第 2 研究では、PNES の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響を調査するため、第 1 研究で用いた PNES による F 波の変化を検証した。健常者を対象とし、第 1 研究で用いた 2 種類の PNES 前後で F 波を記録した。

第 3 研究では、第 1 研究での PNES の刺激周波数の違いが CST や感覚神経系の興奮性に影響を及ぼすかどうかを検証した。健常者を対象とし、第 1 研究で用いた間欠的な PNES と同じ 30 Hz の刺激周波数で、パルス振

幅，パルス幅，総刺激パルス数を等しくした連続的な PNES による MEP と SEP の変化を記録した。

【結果および考察】

第 1 研究では，MEP 振幅は，間欠的な PNES 後に増大し，連続的な PNES 後に減少した。この結果より，CST の興奮性は PNES の刺激パターンに依存して変化し，間欠的な PNES で増大，連続的な PNES で減弱することが明らかとなった。また，間欠的な PNES や連続的な PNES による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化には，有意な相関関係を認めなかった。このことから，CST の興奮性変化と SEP で評価可能な感覚神経系の興奮性変化には，直接的な関連がないことが示され，PNES による CST の興奮性変化には，S1 から M1 への経路だけでなく，S1 を介さない視床から M1 への直接的な経路も関与している可能性が提唱された。

第 2 研究では，F 波の振幅，出現率，潜時に有意な変化を認めなかった。この結果より，PNES の刺激パターンに依存した CST の興奮性変化は，脊髄ではなく主に M1 内での興奮性変化によって生じていることが明らかとなった。

第 3 研究では，MEP 振幅と各 SEP 成分の振幅は，第 1 研究の連続的な PNES で得られた変化と同様の変化を示した。このことから，特に本研究で設定した PNES においては，刺激周波数ではなく刺激パターンがより中枢神経系の興奮性に対し強い影響を及ぼしていることが明らかとなった。

【今後の課題】

本研究結果は，PNES の刺激パターンの選択が，疾患の病因に基づいた治療介入の重要な要素のひとつであり，PNES の臨床応用に向けた重要な知見を提供する。中枢神経損傷により運動麻痺を呈した患者の治療戦略として，患肢の CST の興奮性を増大させ，運動麻痺の改善を図ることが提唱されている。本研究より，脳卒中患者や脊髄損傷患者の運動麻痺の改善のためには，連続的な PNES よりも間欠的な PNES が有効である可能性が考えられる。一方，本研究では連続的な PNES が CST の興奮性を減弱させることが明らかとなった。この結果は，ジストニアなどの CST の過剰な興奮性を示す疾患の治療に対しては，連続的な PNES が有用である可能性を示唆している。

【結語】

CST の興奮性は PNES の刺激パターンの違いに依存して変化することを，刺激パターン以外の刺激設定を統制して明らかにした。この変化には，S1 から M1 への経路だけでなく，S1 を介さない視床から M1 への直接的な経路も関与している可能性があることを提唱した。

略語一覧

APB : abductor pollicis brevis muscle (短母指外転筋)

CST : corticospinal tract (皮質脊髓路)

M1 : primary motor cortex (一次運動野)

MEP : motor evoked potentials (運動誘発電位)

Mmax : maximal compound muscle action potentials (最大 M 波)

PNES : peripheral nerve electrical stimulation (末梢神経電気刺激)

S1 : primary somatosensory cortex (一次体性感覚野)

SEP : somatosensory evoked potentials (体性感覚誘発電位)

TES : transcranial electrical stimulation (経頭蓋電気刺激)

TMS : transcranial magnetic stimulation (経頭蓋磁気刺激)

第 1 章 序文

1.1：物理療法としての末梢神経電気刺激法

末梢神経電気刺激 (peripheral nerve electrical stimulation; PNES) は、表面電極下にある末梢神経軸索を、電気刺激によって脱分極させ、体性感覚や筋収縮を引き起こす物理療法の一つである¹⁾。PNES の臨床効果には、筋力増強 (筋萎縮の予防)²⁻⁴⁾や鎮痛⁵⁻⁷⁾が広く知られており、臨床適応されることが多い。そのほかにも、PNES の臨床効果として、脳卒中や脊髄損傷などの中枢神経損傷に起因する痙縮の改善が報告されている^{8, 9)}。PNES が痙縮を改善させる機序については、脊髄での Renshaw 細胞による反回抑制 (recurrent inhibition) や Ia 抑制性介在ニューロンによる相反抑制 (reciprocal inhibition) の関与が提案されている^{8, 10)}。加えて、近年、PNES が脳卒中や脊髄損傷などの中枢神経損傷による運動麻痺を改善させることが報告^{11, 12)}され、注目を集めている。

1.1.1：末梢神経電気刺激による運動麻痺の改善に関するエビデンス

PNES による運動麻痺の改善については、これまでに脳卒中患者^{11, 13-15)}や脊髄損傷患者¹⁶⁾を対象とした systematic review や meta-analysis がある。脳卒中患者に関しては、Pomeroy らは meta-analysis の中で、プラセボや従来の理学療法と比較し、PNES が運動障害や機能的運動能力 (functional motor ability) を向上させると報告している¹¹⁾。その他の meta-analysis においても、随意収縮と同期的に PNES を適応することで、プラセボや従来のリハビリテーションと比較し、歩行能力¹³⁾や ADL 能力^{14, 15)}を向上させることが報告されている。脊髄損傷患者に関しては、systematic review において、他の治療と比較し強固な優位性については得られていないものの、PNES による運動麻痺の改善が示されている¹⁶⁾。

これらの PNES による運動麻痺の改善の背景には、PNES が中枢神経系の可塑的变化を引き起こすことが関係している^{17, 18)}。これまでの先行研究により、PNES が一次運動野 (primary motor cortex; M1) の運動表象を拡大¹⁹⁻²¹⁾させることや、M1 内の皮質内抑制を変化²²⁻²⁴⁾させることが報告されている。また、PNES が皮質脊髄路 (corticospinal tract; CST) の興奮性変化を誘発することも明らかとなっており²⁵⁻²⁹⁾、PNES による CST の興奮性の増大と脳卒中後の運動麻痺の改善に正の相関があることが示されている³⁰⁾。

1.1.2: 末梢神経電気刺激の刺激パラメータの違いによる中枢神経系の可塑的变化への影響

PNES の刺激設定に関するパラメータには、パルス振幅、パルス幅、介入時間、刺激周波数 (総刺激パルス数)、刺激パターン (連続的または間欠的) がある^{28, 29)} (図 1)。

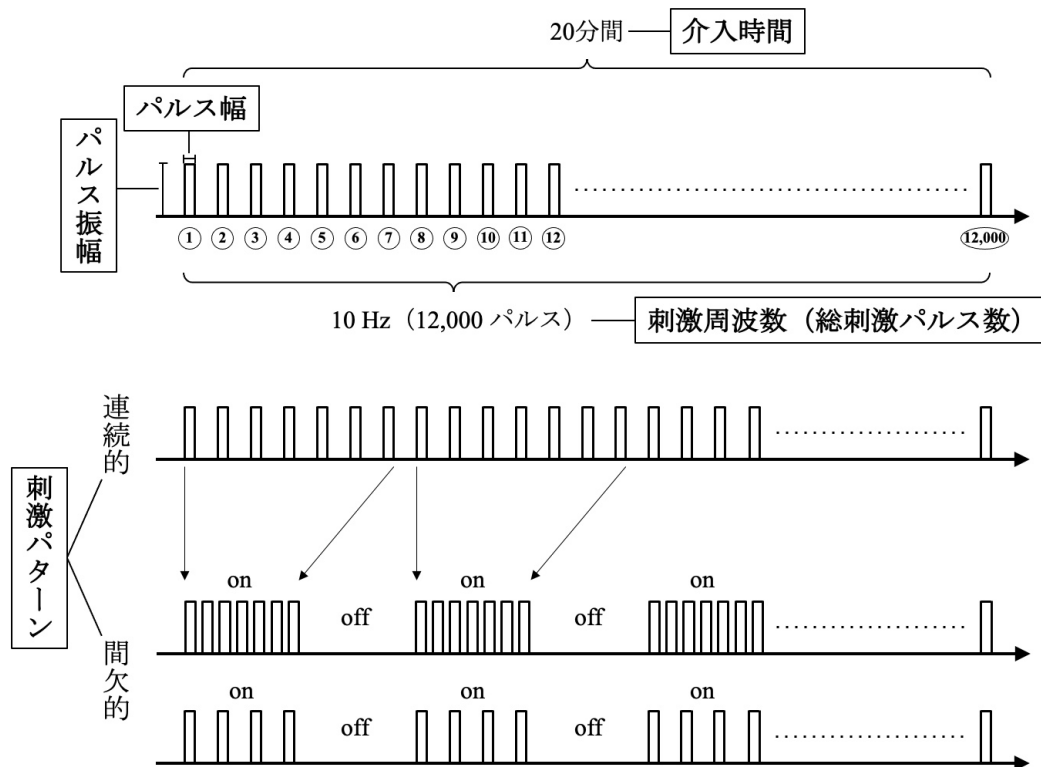


図 1 PNES の刺激設定に関するパラメータ

これらのパラメータの違いが中枢神経系の可塑的变化に与える影響としては、CST の興奮性に与える影響を報告するものがあり、以下に記述する。

パルス振幅に関しては、Khaslavskaja ら²⁶⁾はパルス振幅のみを変化させその他の刺激パラメータを統制した PNES を用い、パルス振幅と CST の興奮性変化には正の相関があることを報告している。また Sasaki ら³¹⁾は、運動閾値（末梢での筋活動を引き起こす強度）以上のパルス振幅と運動閾値以下のパルス振幅の PNES を比較し、運動閾値以上のパルス振幅を有する PNES では CST の興奮性が有意に増大し、運動閾値以下のパルス振幅を有する PNES では CST の興奮性が有意に減弱することを報告している。さらに、PNES の刺激設定に関するレビュー論文^{28, 29)}でも、パルス振幅（末梢の筋活動を伴うか否か）が CST 興奮性への影響を決定づける強い要素であることを示唆している。

その他のパラメータについては、刺激パターンの違いによる CST の興奮性変化を報告する研究^{32, 33)}がある。表 1 に関連する 2 つの先行研究の詳細を示す。

表 1 PNES の刺激パターンの違いによる CST の興奮性変化に関する
先行研究のまとめ

著者	刺激対象	パルス振幅	刺激パターン	刺激周波数, 総刺激パルス数	介入 時間	皮質脊髓路の興奮性
Chipchase et al., 2011	上腕二頭筋	運動閾値以下	連続的	10 Hz, 18,000 パルス	30分間	減弱
				100 Hz, 180,000 パルス		減弱
		運動閾値以上	間欠的	10 Hz, 18,000 パルス		－
				30 Hz - 4秒 on / 6秒 off, 21,600 パルス		増大
Schabrun et al., 2012	短母指 外転筋	運動閾値以上 (不快な強さ)	連続的	10 Hz, 18,000 パルス	30分間	減弱
		運動閾値以下	連続的	100 Hz, 180,000 パルス		減弱
		運動閾値以上	間欠的	30 Hz - 4秒 on / 6秒 off, 21,600 パルス		増大

表 1 のように、PNES の刺激パターンによる CST の興奮性変化については、連続的な刺激パターンで興奮性が減弱、間欠的な刺激パターンで興奮性が増大する傾向が推察される。しかしながら、以下のような問題点がある。まず、これらの先行研究では、刺激パターンとともに CST の興奮性変化に対し影響を及ぼすことが示唆されているパルス振幅も変化させている。そのため、PNES によって生じた CST の興奮性変化が、刺激パターンによる影響なのか、パルス振幅による影響なのか、詳細は不明である。さらに、刺激周波数や総刺激パルス数の統制も不十分であり、刺激パターン単独での CST 興奮性に及ぼす影響については、明らかになっていない。

1.1.3：末梢神経電気刺激による中枢神経系の可塑的変化のメカニズム

前述したように、PNES は中枢神経系の可塑的変化を引き起こし、特に運動神経系における変化としては、M1 での運動表象の拡大¹⁹⁻²¹⁾や、皮質内抑制の変化²²⁻²⁴⁾、CST の興奮性変化²⁵⁻²⁹⁾を引き起こす。これらの可塑的変化が生じる機序については、末梢での筋活動を伴わない感覚閾値上のパルス振幅を用いた PNES においても、CST の興奮性変化が生じる³²⁻³⁴⁾ことから、体性感覚神経系を介した変化であると考えられている^{28, 29, 33)}。実際に、PNES は体性感覚神経系に対しても可塑的変化を引き起こすことが報告^{24, 35)}されており、Schabrun らは、PNES による一次体性感覚野 (primary somatosensory cortex; S1) の興奮性変化と CST の興奮性変化には正の相関関係があることを示している³³⁾。また、末梢からの感覚入力による CST の興奮性抑制の現象であり、S1 を介した抑制現象と考えられている短潜時求心性抑制 (short afferent inhibition) が、PNES 後に減弱することが報告^{36, 37)}されている。これらの報告は、PNES による CST の興奮性変化が S1 を介して生じることを示唆している。しかしなが

ら，以下のような問題点がある。まず，これらの先行研究では，包括的に体性感覚神経系の変化を検証していない。そのため，S1以外の領域の関与については検討できていない。さらに，異なる PNES の刺激設定により，CST の興奮性が異なる振る舞いをした場合においても，同様に S1 を介して CST の興奮性変化が誘発されるかについては検証されていない。よって，PNES による CST の興奮性変化に関する機序については，依然不明な点が多い。

1.2：非侵襲的な中枢神経系の評価方法

非侵襲的に中枢神経系の神経活動を評価する方法には、主に機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging）や陽電子放出断層法（positron emission tomography）などの Neuroimaging 手法と、脳波や誘発筋電図などの電気生理学的手法がある³⁸⁾。Neuroimaging 手法は、電気生理学的手法と比べ、空間解像度に優れる利点がある一方で、血行力学的反応を基にした解析方法であることから、時間解像度が低い欠点がある³⁸⁾。また、装置が高価であることや、測定環境が制限されるなどの欠点もある。一方、電気生理学的手法は、実際の神経活動に由来する反応を基にした解析方法であることから、時間解像度に優れ、神経活動の興奮/抑制などの機能評価が可能である³⁹⁾。また、Neuroimaging 手法に比べ、実験環境や実験課題への制限が少ない利点もある。

電気生理学的手法による運動神経系の評価法のうち、M1 などの大脳皮質領域の評価には、経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation; TMS）がよく用いられる⁴⁰⁾。TMS により誘発される運動誘発電位（motor evoked potentials; MEP）を評価することで、M1 内の運動表象や皮質内促進/抑制、CST の興奮性を評価することが可能である⁴¹⁾。また、脊髄レベルでの興奮性の評価には、H 波や F 波がよく用いられる⁴²⁾。さらに、脊髄より遠位の末梢神経および神経筋接合部の評価には、M 波が用いられている⁴³⁾。

電気生理学的手法による感覚神経系の評価法としては、体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials; SEP）が用いられている⁴⁴⁾。

これらの評価法を組み合わせることで、運動および感覚神経系での変化を包括的に評価することが可能である。

以下に、本研究で用いた MEP, F 波, M 波, SEP の詳細について記載する。

1.2.1：経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位

TMS は 1985 年に Barker らによって初めて報告された非侵襲的な脳刺激方法である⁴⁵⁾。TMS は、頭蓋上においた刺激コイルに対して急速な電流を流すことで変動磁場を生じさせ、生体内に刺激コイルに流れる電流方向とは逆向きの渦電流を誘起することで、脳を刺激する⁴¹⁾。同様の脳刺激方法として、経頭蓋電気刺激（transcranial electrical stimulation; TES）がある。TES も TMS と同様に、脳刺激が可能であるが、電気刺激が頭皮上に存在する痛覚受容器を刺激してしまうため疼痛が生じやすいのに対し、TMS は疼痛が生じにくいという違いがある⁴⁶⁾。

M1 への TMS や TES により対側の肢に生じる筋活動は MEP と呼ばれる。MEP は以下のような機序で誘発される。M1 の刺激によって CST には 1-2ms の間隔で複数の下降性発射（multiple descending volleys）が誘発される⁴¹⁾。この multiple descending volleys は CST を下降し、脊髄の α 運動ニューロンプールに到達すると時間的加重によって、 α 運動ニューロ

ンを発火させる。その結果、発火した α 運動ニューロンが支配している筋に筋活動が生じる。TMS や TES によって CST に生じる multiple descending volleys のうち、時間的に最初に誘発される descending volley は、direct-wave (D 波) と呼ばれ、錐体細胞やその軸索が刺激されることで誘発される⁴⁷⁾。D 波以降の descending volley は indirect-wave (I 波) と呼ばれ、M1 内の介在ニューロンが刺激されることで誘発される⁴⁷⁾。さらに、I 波は 1.5ms 程度の間隔にて複数生じ、その発生する時間順に I1 波、I2 波、I3 波と呼ばれる^{47, 48)}。一般的に TES では、徐々に刺激強度を高めていくと最初に D 波が誘発され、その後 I 波が誘発される⁴⁹⁾のに対し、TMS では刺激コイルの向きによって誘発される descending volley が変化する⁵⁰⁾ことが報告されている。これは、刺激モダリティや刺激コイルの向きによって、刺激される脳領域が異なることを反映している⁴⁸⁾。

TMS による MEP を用いた研究報告には、M1 での運動表象や皮質内促通/抑制を評価したもの以外に、CST の興奮性を評価したものがある^{40, 41, 46)}。例えば、随意運動^{51, 52)}や運動イメージ^{53, 54)}による CST の興奮性変化や、様々な神経疾患による興奮性の変化⁴⁶⁾が報告されており、運動制御における機序や疾患特異的な病態の把握に一躍を担っている。また、脳卒中後の運動麻痺の回復と CST の興奮性 (MEP の誘発閾値) には正の相関があることも報告されている⁵⁵⁾。

TMS の安全性については、日本臨床神経生理学会のガイドライン (磁気刺激法の安全性に関するガイドライン-2011 年) において、「単発の TMS による磁場の暴露は、磁場の発生が一瞬であるため、生体には影響しないと考えられる」と記載されている。

1.2.2 : F 波

F 波は、神経幹への電気刺激により運動神経軸索を最大上刺激することによって発生した逆行性インパルスが脊髓前角細胞に到達したのち、脊髓前角細胞の軸索小丘で再発火した結果、支配筋に発生する筋電位である⁵⁶⁾。F 波の振幅は、通常、最大 M 波振幅の約 1-5% であることから、脊髓の motoneuron pool の約 1-5% の前角細胞の機能を反映していると考えられている⁵⁷⁾。F 波は、その潜時より得られる神経伝導速度などのデータから、末梢神経障害を中心とした神経疾患の鑑別に用いられることが多い⁵⁶⁾。その一方で、ヒトの運動制御に関する研究では、脊髓前角細胞の興奮性の指標として用いられることある^{25, 34, 42, 54)}。脊髓前角細胞の興奮性の指標として F 波が用いられる場合、その振幅や出現率、潜時などが評価対象となるが、振幅より出現率の方がより安定的に脊髓での興奮性変化を検出できるとされている⁵⁸⁾。

F 波の他に脊髓前角細胞の興奮性を評価する指標としては、H 波がある。F 波と H 波の違いに関しては、「導出のしやすさ」と「脊髓の motoneuron

pool での感度」が挙げられる^{42, 56, 58)}。まず、「導出のしやすさ」については、F 波は四肢の遠位筋であれば比較的容易に導出できるが、H 波はヒラメ筋では容易に導出できるものの、その他の筋では導出が困難な場合が多い^{42, 56)}。また、「脊髄の motoneuron pool での感度」に関しては、F 波はその誘発に関わる脊髄前角細胞の再発火がサイズの原理に従わない⁵⁸⁾ため、H 波と比較して、脊髄前角細胞の興奮性増大に関連する変化を導出する感度が低いことが指摘されている⁴²⁾。すなわち、脊髄前角細胞の興奮性増大に影響を与える条件刺激は、多くの場合サイズの原理に従うため、サイズの原理に従わない F 波では、脊髄前角細胞の興奮性増大に関連する変化を検出しづらいことが示唆されている。その一方で、脊髄前角細胞の興奮性低下に関しては、比較的安定して評価可能であることが報告されている⁵⁸⁾。

以上のことから、脊髄前角細胞での興奮性変化を評価する場合、その対象部位や目的（興奮性の増大/低下のどちらを評価したいか）によって、F 波と H 波を正しく使い分ける必要がある⁴²⁾。

1.2.3 : M 波

M 波は、一般的に、神経幹への電気刺激により運動神経軸索が刺激されることによって誘発され、対象の筋上の皮膚に設置した電極により筋電図反応として記録される複合筋活動電位 (compound muscle action potential) である⁴³⁾。M 波は、刺激部位より遠位の運動神経軸索および神経筋接合部での変化を反映するため、その潜時や振幅を評価することで、運動神経軸索の変化⁵⁹⁾や筋疲労⁴³⁾などを評価することが可能である。

1.2.4 : 体性感覚誘発電位

SEP は、生体に体性感覚刺激を与え、伝導路に沿った感覚情報の処理に関わる神経活動電位を記録したものである⁴⁴⁾。体性感覚は、機械受容覚 (mechanoreception), 固有受容覚 (proprioception), 温度受容覚 (thermoreception), 侵害受容覚 (nociception), 内臓覚 (visceroception) の 5 つのサブモダリティに分けられるが、SEP 記録時に用いられることが多い電気刺激は、機械受容覚に関連する II 線維と固有受容覚に関連する Ia および Ib 線維を優先的に刺激する⁶⁰⁾。そのため、電気刺激を用いた SEP では、これらの神経線維の伝導路となる後索-内側毛帯路 (dorsal columns and medial lemniscus) を評価することになる⁶⁰⁾。SEP で記録される誘発電位は、感覚神経線維を伝播する際に生じる活動電位や、感覚情報処理に関連する神経細胞群で発生する興奮性シナプス後電位とされている。

上肢への刺激によって記録される SEP のうち、臨床場面で記録されることが多い正中神経に対する電気刺激によって得られる SEP は、その成分の起源や潜時、振幅が国際的に標準化されている^{44, 60)} (表 2)。

表 2 正中神経刺激によって得られる SEP 成分^{60, 61)}

	平均潜時 (ms)	平均振幅 (μV)	起源
N9	9.8	4.8	腕神経叢
N13	13.3	2.3	脊髄後角 (第6頸髄)
P14	14.3	-	下部脳幹 (楔状束核)
N20	19.8	2.2	一次体性感覚野 (BA 3b領域)
P25	-	3.2	一次体性感覚野 (BA 1領域)
N33	29.9	-	一次体性感覚野

若年成人テストにおけるSEPの代表値 (身長 1.70 ± 0.1 m)

SEP を用いることで、主観的要素の強い感覚神経系の機能を客観的に評価することが可能である。臨床的には、感覚障害に対する局所病変の発見/診断⁶²⁾や術中のモニタリング⁶³⁾、低酸素虚血性脳症など重篤な脳障害の診断⁶⁴⁾に古くから利用されている。また、体性感覚神経系の可塑的变化の評価としても、多くの研究で利用されている^{24, 35, 65-67)}。

1.3：本論文の構成

本章においては、本研究の背景にある知見や本研究の意義、使用する電気生理学的手法について文献をもとにレビューした。

後述する第2章～第4章においては、本研究にて実施した一連の研究内容を記載する。まず、第2章では、TMSによるMEPとM波、SEPを用いてPNESの刺激パターンの違いがCSTと体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響を検証した研究内容について記載する。第3章では、F波を用いてPNESの刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響を検証した研究内容について記載する。さらに、第4章では、第2章および第3章で用いた2種類のPNESの刺激周波数の違いによる影響を検証するため実施した追加実験の内容について記載する。

最後に、第5章では、総括として本研究によって得られた知見をまとめた上、本研究の限界について記載する。

第 2 章 第 1 研究：末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが皮質脊髄路と体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響の検証

2.1：はじめに

PNES によって生じる中枢神経系の可塑的变化のひとつに、CST の興奮性変化が報告²⁵⁻²⁹⁾されている。この CST の興奮性変化は、PNES の刺激パラメータに依存し、刺激パラメータの違いによって異なる興奮性変化が誘導されることが明らかになっている^{32, 33)}。PNES の刺激パラメータについては、パルス振幅、パルス幅、介入時間、刺激周波数（総刺激パルス数）、刺激パターン（連続的または間欠的）がある^{28, 29)}。このうち、パルス振幅（末梢の筋活動を伴うか否か）が PNES によって生じる CST の興奮性変化に対して強い影響を及ぼすことが示唆^{28, 29)}されており、運動閾値（末梢での筋活動を引き起こす強度）以上のパルス振幅を有する PNES は CST の興奮性を増大させ、運動閾値以下のパルス振幅を有する PNES は興奮性を減弱させることが報告されている^{31, 33)}。また、刺激パターンについても Chipchase ら³²⁾や Schabrum ら³³⁾は、間欠的な刺激パターンの PNES で興奮性が増大、連続的な刺激パターンの PNES で興奮性が減弱することを報告している。しかし、これらの先行研究では、刺激パターンとともにパルス振幅も変化させているため、介入によって生じた CST の興奮性変化が、刺激パターンによる影響で変化したのか、パルス振幅による影響で変化したのか、詳細は不明である。

PNES による CST の興奮性増大については、脳卒中や脊髄損傷後の運動麻痺の改善と関連していることが報告^{17, 18, 30)}されている。このため、PNES の刺激パラメータの違いによる CST の興奮性変化への影響を明らかにすることは、PNES を臨床適応する上で非常に重要であると考えられる。特に、PNES の刺激パターンの違いが CST の興奮性に与える影響については、これまでに詳細な検討が行われていない。刺激パターンの違いによる CST の興奮性への影響を検討することで、PNES による効果的な治療の実施や新たな治療法の開発につながる可能性がある。PNES による CST の興奮性変化が生じる機序については、末梢での筋活動を伴わない感覚閾値上の刺激強度を用いた PNES においても、CST の興奮性変化が生じる³²⁻³⁴⁾ことから、体性感覚神経系を介した変化であると考えられている^{28, 29, 33)}。Schabrun ら³³⁾は、SEP と TMS による MEP を用い、PNES による S1 の興奮性変化と CST の興奮性変化には正の相関関係があることを報告している。PNES による CST の興奮性変化とともに、体性感覚神経系の変化も合わせて検証することで、PNES による CST の興奮性変化に関与する神経活動の解明や PNES の適応患者の把握につながると考えられる。

このような背景から、本研究では PNES の刺激パターンの違いが CST と体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。本研究では、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を統制した異なる刺激パターンを有する 2 種類の PNES を用い、TMS による MEP

と SEP の変化を検証した。さらに，PNES による MEP と SEP の変化の関連についても検証し，CST と体性感覚神経系の興奮性変化の関連についても検討した。

2.2：方法

2.2.1：研究協力者

右利きの健康成人男性 12 名（平均年齢：27.0±3.5 歳）を対象とした。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会によって承認後に実施された（承認番号：821）。なお，実験開始前には研究協力者に対し，実験に関する十分な説明を行い，書面に基づく同意を得た上で実施した。

2.2.2：実験プロトコル

実験プロトコルを図 2 に示す。研究協力者には安楽なリクライニング座位をとらせ，対象となる右手はリラックスした状態でアームレスト上に固定した。本研究では，パルス振幅とパルス幅，介入時間，総刺激パルス数を一定とした異なる刺激パターンを有する 2 種類の PNES が，CST と体性感覚神経系の興奮性に与える影響を調査するため，PNES 前後で 500 回の加算平均の SEP と 15 試行の TMS による MEP を記録した。また，PNES による筋疲労や神経筋接合部での変化を評価するため，それぞれ 3 試行の最大 M 波（maximal compound muscle action potentials；Mmax）を記録した。

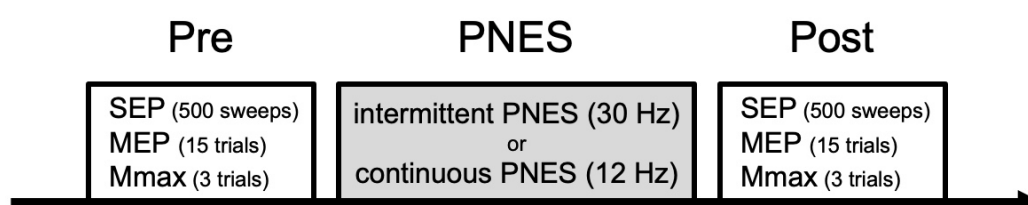


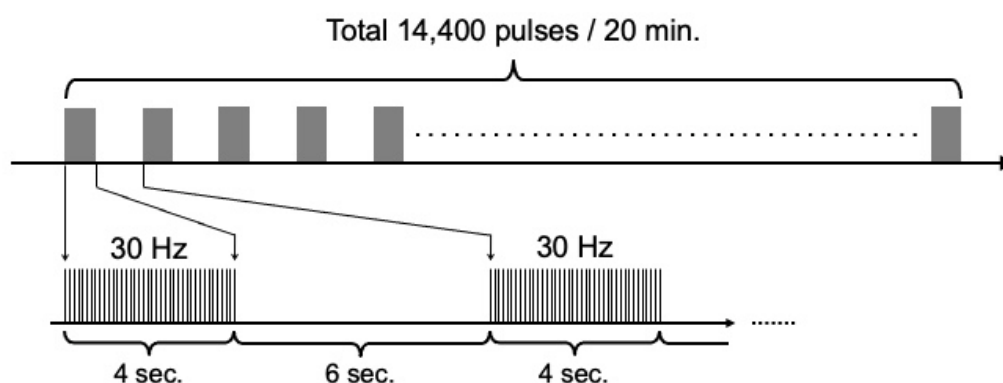
図 2 第 1 研究での実験プロトコル

2.2.3：末梢神経電気刺激（図 3）

PNES は右正中神経を対象とし，Neuropack X1（日本光電社製）を使用し実施した。PNES の刺激電極は，右手首の正中神経上に設置し，SEP および Mmax の記録に使用したのと同じ刺激電極を使用した。PNES のキャリーオーバー効果を回避するため，各 PNES は 72 時間以上^{33, 68)}の間隔をあけて実施した。本研究では，30 Hz の刺激周波数で間欠的な刺激パターン^{33, 68)}の PNES（intermittent PNES (30 Hz)（図 3a））と，intermittent PNES (30 Hz) と同じパルス振幅，パルス幅，介入時間，総刺激パルス数を有し連続的な刺激パターンの PNES（continuous PNES (12 Hz)（図 3b））

を用いた。Intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)の介入順序については、研究協力者間でカウンターバランスをとった。パルス振幅は、短母指外転筋 (abductor pollicis brevis muscle ; APB) より約 1mV の M 波が誘発され、マイルドな母指外転運動が生じる強度とした。パルス幅は矩形波で 0.2ms とした。Intermittent PNES(30 Hz)は、刺激周波数が 30 Hz で 4 秒-on, 6 秒-off の間欠的な刺激パターンとし、20 分間実施した。Continuous PNES(12 Hz) は、刺激周波数が 12 Hz で一定の連続刺激を 20 分間実施した。2 種類の PNES とも、合計 14,400 パルスが提供された。

a) Intermittent PNES (30 Hz)



b) Continuous PNES (12 Hz)

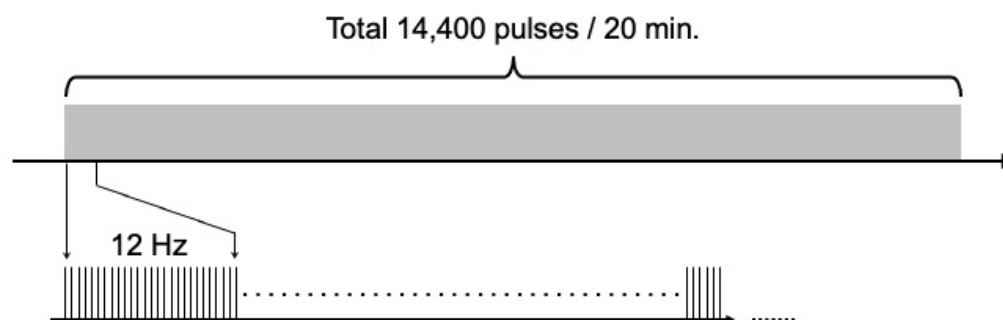


図 3 第 1 研究で用いた 2 種類の PNES

a : Intermittent PNES(30 Hz), b : Continuous PNES(12 Hz)。パルス振幅は 2 種類の PNES 間で均等化され、パルス幅は矩形波で 0.2ms とした。

2.2.4 : 体性感覚誘発電位

SEP は、右手首の正中神経刺激により記録した。SEP の記録には、BrainAmp DC (Brain Products 社製) と TMS 対応の脳波電極キャップ (BrainCap TMS, Brain Products 社製) を用いた。各 SEP 成分は、後述

のモンタージュにより記録した^{44, 60)}。

末梢成分 (N9) = 右 Erb's - 左 Erb's

脊髄成分 (N13) = 第 6 頸椎棘突起 - 声門の高さの前頸部

皮質下成分 (P14) = CP3 - 両耳朶

皮質成分 (N20-onset-N20-peak, N20-peak-P25, P25-N33) = CP3 - Fz

接地電極は、右上腕二頭筋上の皮膚に設置した。各電極のインピーダンスは 5 k Ω 以下とした。脳波信号は、3-1000 Hz の bandpass filter 後、5 kHz の sampling にて A/D 変換し、記録した。右正中神経への電気刺激には Neuropack X1 を用い、PNES 介入時と同じ刺激電極を介して刺激した。電気刺激の設定は、パルス幅 0.2 ms の矩形波で、刺激周波数 3 Hz とし、知覚閾値の 3 倍の強度で刺激した。なお、知覚閾値は、パルス幅 0.2 ms の矩形波で刺激周波数 0.5 Hz の電気刺激の強度を徐々に増大させた時、研究協力者がはじめて電気刺激を知覚できた最小の強度とした。また、注意や覚醒状況による影響を統制するために、研究協力者には SEP の記録中に電気刺激を数えるように指示した。SEP はアーチファクトを除いた 500 試行を記録し、加算平均波形を算出した。

2.2.5 : 表面筋電図

表面筋電図の記録には Neuropack X1 を使用した。記録電極にはディスプレイポータブル電極 (エールローデ, 株式会社メッツ社製) を使用し、皮膚処理した APB に対し belly-tendon 法にて貼付した。接地電極は尺骨茎状突起上に貼付した。表面筋電図は 3-2000 Hz の bandpass filter 後、10 kHz の sampling にて A/D 変換し、記録した。

2.2.6 : 運動誘発電位

TMS には Magstim200 (Magstim 社製) を使用し、8 の字コイル (#NP 9925, 70mm wing, Magstim 社製) で刺激を行なった。左 M1 への最適な刺激を実施するため⁶⁹⁾、コイルのハンドルを正中線より後外側方向に約 45° 傾けた角度で TMS を実施した。コイルの中心位置は、左 M1 上で対側の APB から得られる MEP が最大化され安定して導出できる位置とした。さらに TMS の位置を確保するため、EEG キャップ上にコイル位置のマークを行なった。TMS の刺激強度は、研究協力者の安静時運動閾値の 120% に設定した。なお、安静時運動閾値は、対象筋である APB が弛緩している状態で 50 μ V 以上の MEP が 10 回中少なくとも 5 回以上出現する最低の刺激強度とした⁷⁰⁾。MEP は 3-5 秒間の試行間隔で 15 試行記録した。

2.2.7 : 最大 M 波

Neuropack X1 を使用し、右の APB より Mmax を記録した。Mmax 誘発時の

電気刺激は、PNES 介入時に使用する刺激電極と同じ電極を介し、パルス振幅が 0.2 ms の矩形波、刺激周波数が 0.5 Hz の設定で実施した。Mmax 記録時の刺激強度は、徐々に刺激強度を増大させ APB より記録される M 波振幅がプラトーに達した時の強度とした。Mmax は 3 試行記録した。

2.2.8：データ解析

得られた SEP データは、脳波解析ソフトウェア (Analyzer 2.0, Brain Products 社製) を用いて解析した。SEP の各成分の振幅は International Federation of Clinical Neurophysiology のガイドライン⁶⁰⁾を参考に、上述の各モントージュで記録された波形から算出した；末梢成分 (N9) および脊髄成分 (N13) の振幅は、初期の positive deflections からこれらの成分の peak までの電位差とした。皮質下成分 (P14) の振幅は、P14 の onset から P14 の peak までの電位差とした。皮質成分 (N20-onset-N20-peak, N20-peak-P25, P25-N33) の振幅は、各 peak-to-peak の電位差とした。

MEP および Mmax に関するデータは、数値解析ソフトウェア (MATLAB (ver. R2015b, MathWorks 社製) を用いて解析した。MEP および Mmax の振幅は、peak-to-peak の電位差とし、各時点 (PNES 介入前 (pre) および PNES 介入後 (post)) で平均化した。

加えて、PNES によって誘発される体性感覚神経系の変化が CST の興奮性変化と関連しているかどうかを調査するために、PNES 前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化についての相関関係を検討した。相関分析には、各測定値の $[(\text{post 時の振幅} - \text{pre 時の振幅}) / \text{pre 時の振幅}]$ として算出される変化率を使用した。

2.2.9：統計処理

統計解析には統計解析ソフトウェア (SPSS, IBM 社製) を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。得られた各データの正規性については、Shapiro-Wilk 検定を用いて評価し、全てのデータで正規性が確認された。これらの各データに対し、反復測定 of 二元配置分散分析 (刺激パターン (intermittent PNES (30 Hz) vs. continuous PNES (12 Hz)) $\times$ 時間 (pre vs. post)) を実施した。反復測定 of 二元配置分散分析で有意な交互作用が得られた場合には、post-hoc 分析として対応のある t 検定を適用した。

PNES 前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化については、算出した変化率に対し、Pearson の相関係数を用いて相関関係を検討した。なお、相関分析は、2 種類の PNES それぞれで実施した。

2.3：結果

2.3.1：intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) による運動誘発電位の変化

典型例における intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 波形を図 4 に示す。

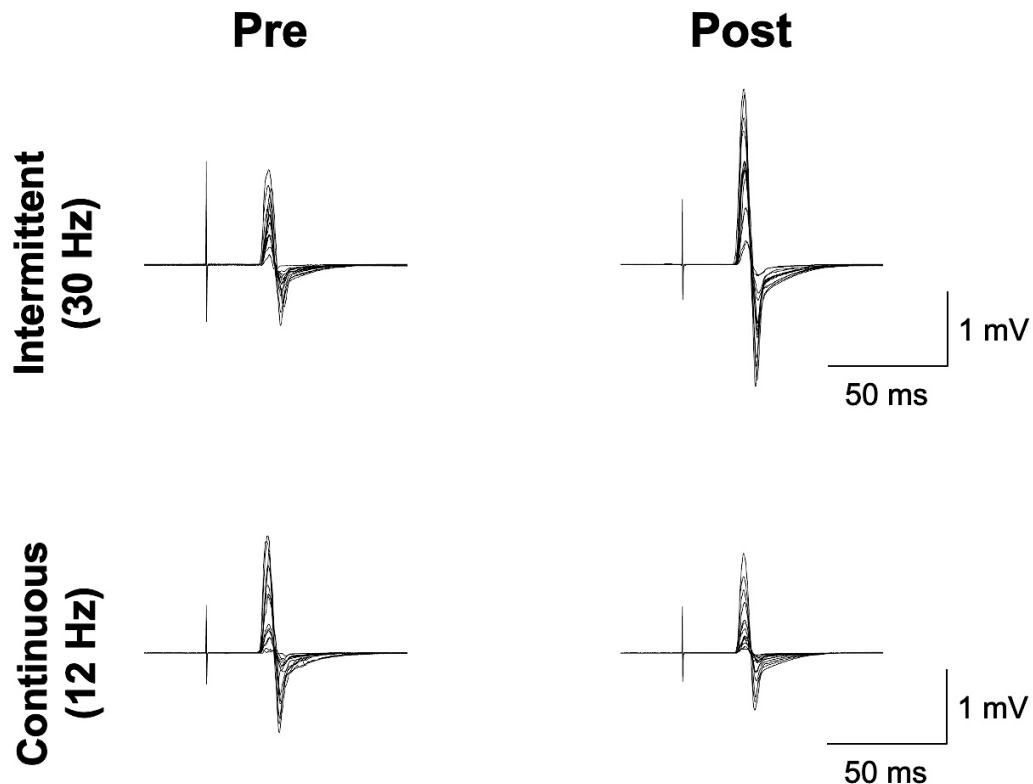


図 4 典型例における intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 波形 (n = 1)

Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 振幅の変化を図 5 に示す。二元配置分散分析の結果、「刺激パターン×時間」による有意な交互作用を認めた ($F(1, 11) = 10.343, p = 0.008$)。「刺激パターン」や「時間」の有意な主効果はなかった(刺激パターン: $F(1, 11) = 4.804, p = 0.051$, 時間: $F(1, 11) = 1.677, p = 0.222$)。Post-hoc 分析の結果, MEP 振幅は intermittent PNES(30 Hz)後に有意に増大 ($p = 0.026$) し, continuous PNES(12 Hz)後に有意に減少 ($p = 0.013$) した。また, intermittent PNES(30 Hz)後の MEP 振幅は, continuous PNES(12 Hz)後の MEP 振幅に比べ, 有意に大きかった ($p = 0.015$)。

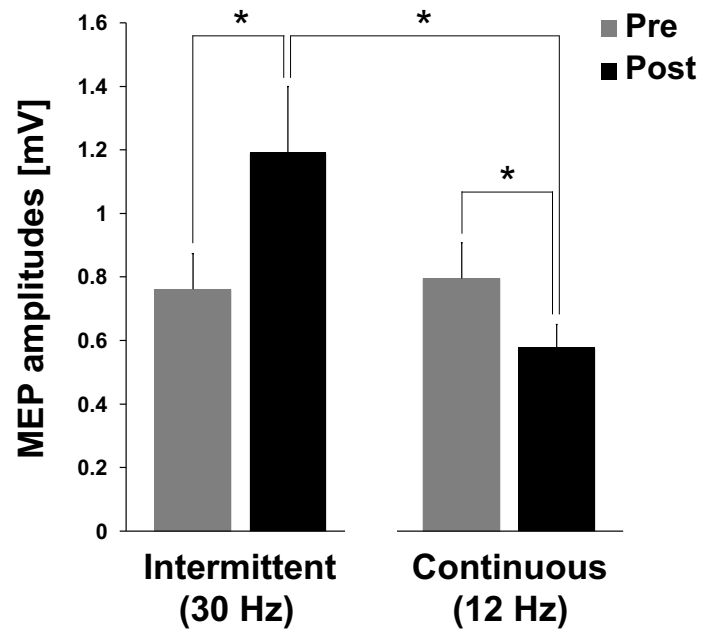


図 5 Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での MEP 振幅の変化
 (* $p < 0.05$, 図中のエラーバーは標準誤差を示す)

2.3.2 : intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)による最大 M 波の変化

Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での Mmax 振幅の変化を図 6 に示す。二元配置分散分析の結果、有意な主効果(刺激パターン : $F(1, 11) = 2.341, p = 0.154$, 時間 : $F(1, 11) = 0.221, p = 0.648$)や交互作用 ($F(1, 11) = 0.231, p = 0.640$) は認めなかった。

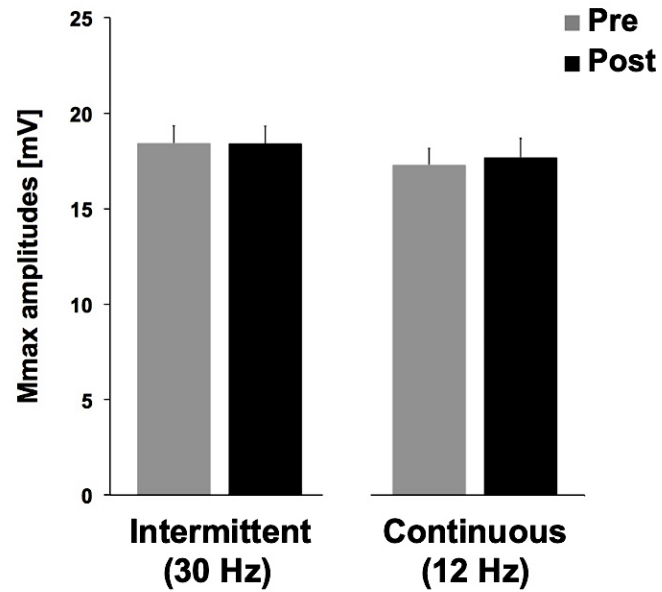


図 6 Intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) 前後での Mmax 振幅の変化
(図中のエラーバーは標準誤差を示す)

2.3.3 : intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) による体性感覚誘発電位の変化

典型例における intermittent PNES (30 Hz) と continuous PNES (12 Hz) 前後での SEP 波形を図 7 に示す。

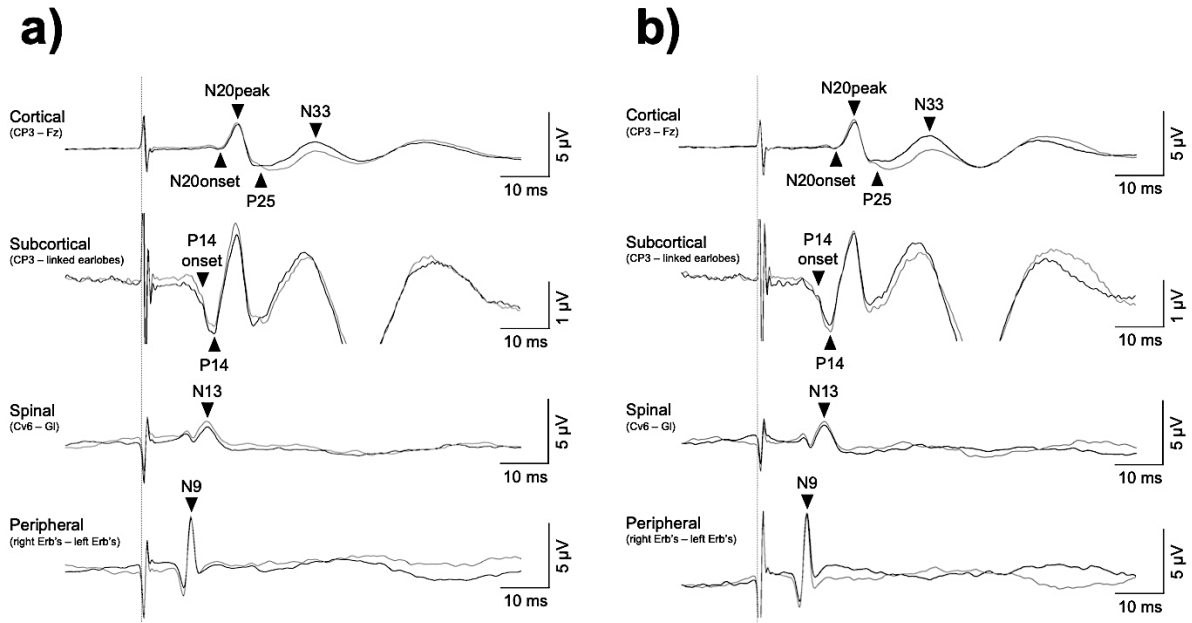


図 7 典型例における intermittent PNES (30 Hz) と continuous PNES (12 Hz) 前後での SEP 波形 ($n = 1$)

a: Intermittent PNES (30 Hz), b: Continuous PNES (12 Hz)。点線は正中神経刺激のタイミング。灰色の波形は PNES 介入前 (pre), 黒の波形は PNES 介入後 (post) をそれぞれ示す。

Intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) 前後での各 SEP 成分の振幅の変化を図 8 に示す。二元配置分散分析の結果、皮質下成分である P14 成分において有意な交互作用を認めた ($F(1, 11) = 12.150$, $p = 0.005$, 図 8c)。「刺激パターン」や「時間」の有意な主効果はなかった (刺激パターン: $F(1, 11) = 0.074$, $p = 0.790$, 時間: $F(1, 11) = 1.123$, $p = 0.312$)。Post-hoc 分析の結果、P14 成分の振幅は continuous PNES (12 Hz) 後に有意に減少した ($p = 0.006$)。また、intermittent PNES (30 Hz) 後の P14 成分の振幅は、continuous PNES (12 Hz) 後の振幅に比べ、有意に大きかった ($p = 0.041$)。皮質成分である N20-onset-N20-peak 成分の振幅では、「時間」の有意な主効果を認めた ($F(1, 11) = 5.836$, $p = 0.034$, 図 8d)。しかし、「刺激パターン」の主効果 ($F(1, 11) = 2.809$, $p = 0.122$) や「刺激パターン×時間」の交互作用 ($F(1, 11) = 0.946$, $p = 0.352$) に有意差を認めなかった。N20-peak-P25 成分の振幅については、「刺激パターン」と「時間」の有意な主効果を認めた (刺激パターン: $F(1, 11) = 5.001$, $p = 0.047$, 時間: $F(1, 11) = 17.814$, $p = 0.001$, 図 8e)。しかし、「刺激パターン×時間」の交互作用に有意差を認めなかった ($F(1, 11) = 0.056$, $p = 0.817$)。その他の成分については、その振幅に有意な主効果または交互作用を認めなかった (N9 成分-刺激パターン: $F(1, 11) = 0.119$, $p = 0.736$, 時間: $F(1, 11) = 4.848$, $p = 0.055$, 刺激パターン×

時間 : $F(1, 11) = 0.825, p = 0.383$, N13 成分-刺激パターン : $F(1, 11) = 0.322, p = 0.582$, 時間 : $F(1, 11) = 1.476, p = 0.250$, 刺激パターン $\times$ 時間 : $F(1, 11) = 0.303, p = 0.593$, P25-N33 成分-刺激パターン : $F(1, 11) = 2.774, p = 0.124$, 時間 : $F(1, 11) = 0.009, p = 0.926$, 刺激パターン $\times$ 時間 : $F(1, 11) = 0.916, p = 0.359$ 。

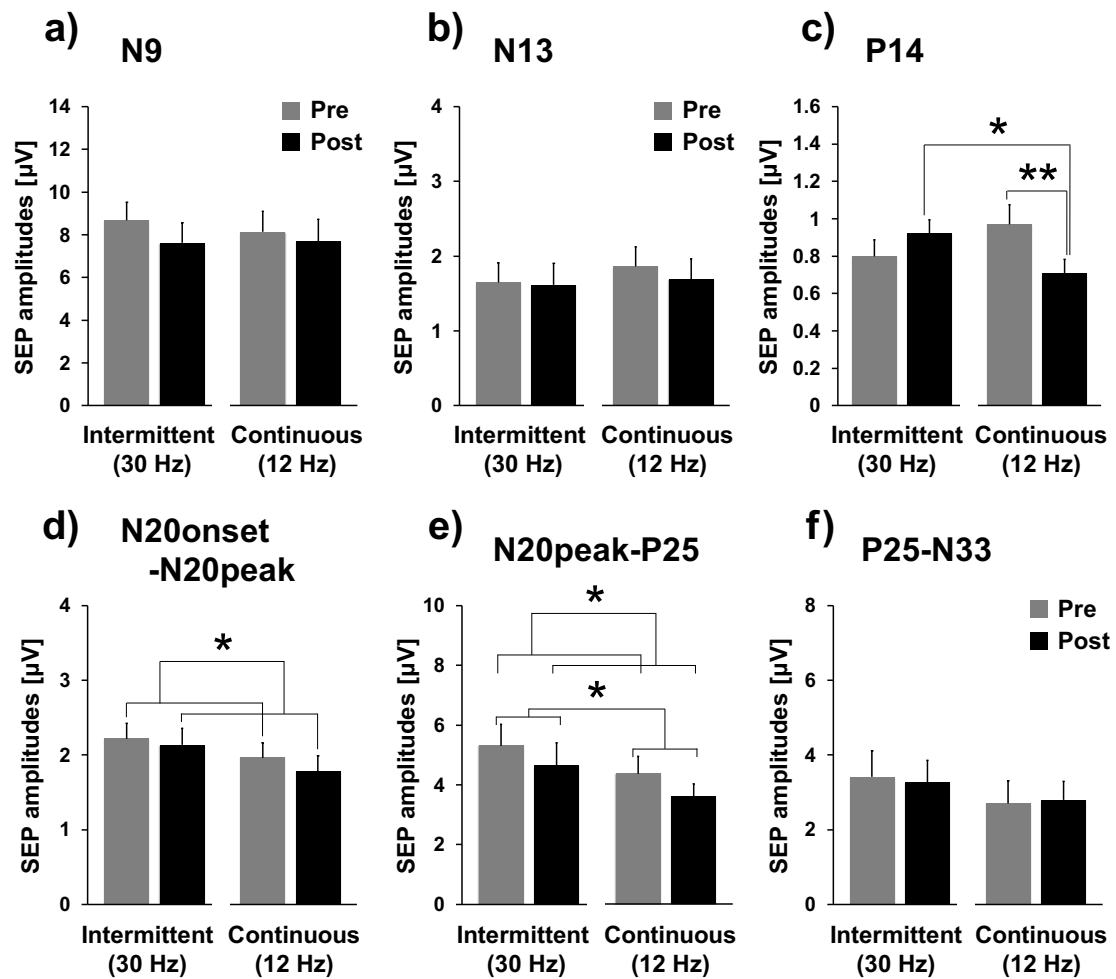


図 8 Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での各 SEP 成分の振幅の変化
(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 図中のエラーバーは標準誤差を示す)

2.3.4 : intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)による運動誘発電位と体性感覚誘発電位の変化の関連

Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での、各 SEP 成分の変化と MEP の変化の相関分析の結果を表 3 に示す。統計解析の結果、全ての組み合わせで有意な相関関係は認められなかった。

表 3 intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化の関連

	Intermittent PNES (30 Hz)	Continuous PNES (12 Hz)
N9 vs. MEP	$r = 0.204, p = 0.524$	$r = 0.122, p = 0.705$
N13 vs. MEP	$r = -0.132, p = 0.683$	$r = 0.335, p = 0.287$
P14 vs. MEP	$r = 0.476, p = 0.118$	$r = 0.116, p = 0.721$
N20-onset-N20-peak vs. MEP	$r = -0.266, p = 0.404$	$r = -0.278, p = 0.382$
N20-peak-P25 vs. MEP	$r = 0.426, p = 0.168$	$r = -0.103, p = 0.751$
P25-N33 vs. MEP	$r = 0.128, p = 0.691$	$r = 0.228, p = 0.476$

2.4：考察

第 1 研究から、以下の主要な結果が得られた。

- 1) MEP 振幅は、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を等しくした intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)によって反対の変化を示し、intermittent PNES(30 Hz)では増大、continuous PNES(12 Hz)では減少した。
- 2) Intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)による SEP 成分の変化の比較では、皮質下領域に由来する P14 成分の振幅のみに有意な変化を認めた。
- 3) Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化に有意な相関関係は認められなかった。

この 3 点について、以下に考察していく。

2.4.1: 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが皮質脊髄路の興奮性に与える影響

MEP 振幅の結果から、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を等しくした intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)により、CST の興奮性はそれぞれ増大および減弱することが示された。また、Mmax 振幅は 2 種類の PNES 前後でともに変化を認めなかったことから、本研究での PNES による運動神経軸索や神経筋接合部への影響はなく、PNES が脊髄を含めた中枢神経系に対して影響を及ぼしていることが示された。

CST の興奮性が intermittent PNES(30 Hz)で増大、および continuous PNES(12 Hz)で減弱した理由については、本研究の結果だけでは詳細は不明である。しかし、これらの興奮性変化には、PNES によって生じた関節運動に伴う求心性入力の違いが関与している可能性が考えられる。本研

究で用いた intermittent PNES(30 Hz)は、母指の反復的な外転運動(4 秒間の持続的な外転と 6 秒間の弛緩 × 120 回)を誘発した一方、continuous PNES(12 Hz)は母指の持続的な等尺性外転運動を誘発した。他動的な運動による CST の興奮性増大が報告^{71, 72)}されており、この興奮性変化は他動運動の速度や関節角度に依存することが示されている⁷³⁾。筋紡錘や皮膚の機械受容器(mechanoreceptors)の活動は、速い関節運動で増大する^{74, 75)}ことから、PNES によって誘発された関節運動による求心性入力の違いが、対称的な CST の興奮性変化を引き起こした可能性が考えられる。

加えて、本研究で用いた 2 種類の PNES は、介入時間と総刺激パルス数を等しくするために、30 Hz と 12 Hz の異なる刺激周波数に設定した。そのため、この刺激周波数の違いが本研究での CST の興奮性変化に影響を与えた可能性も考えられる。これまでに CST の興奮性が PNES の刺激周波数に依存して変化することを報告する研究は散見される⁷⁶⁻⁷⁸⁾。しかし、これらの研究では、刺激パターンに関する考察はなく、その他の刺激パラメータの統制も充分に行われていない。本研究での PNES の刺激周波数による CST の興奮性への影響については、今後、刺激周波数を揃えた PNES による追加実験を行う必要があると考えられる。

2.4.2: 末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが体性感覚神経系の興奮性に与える影響

Intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)による SEP 成分の変化の比較では、皮質下領域に由来する P14 成分の振幅のみに有意な変化を認めた。P14 成分は、末梢からの 1 次ニューロンが 2 次ニューロンにリレーする楔状束核に由来している⁶⁰⁾。SEP 誘発時の刺激強度と各 SEP 成分の振幅の変化を検討した研究により、楔状束核が後索-内側毛帯路に依存する体性感覚神経系において増幅機能を持っていることが明らかになっている⁷⁹⁾。これらの事実は、P14 成分の発生源である楔状束核の活動が、末梢からの求心性入力による影響を受けやすいことを示唆している。PNES による P14 成分の変化を報告した先行研究では、実験条件の異なる 2 つの報告があり、連続的な PNES は P14 成分の振幅を減弱⁸⁰⁾させ、間欠的な PNES は P14 成分の振幅を増大²⁴⁾させることが示されている。本研究は、PNES のパルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を等しく統制した条件において、P14 成分が PNES の刺激パターンに応じて有意な変化を示すことを明らかにした。

N20-onset-N20-peak, N20-peak-P25, P25-N33 の皮質成分の振幅については、intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)との間に有意な変化を認めなかった。その一方で、N20-onset-N20-peak 成分と N20-peak-P25 成分の振幅は、intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)の両方で有意な減少を認めた。これまでに間欠的な PNES に

よる N20-peak-P25 成分の振幅の増大が報告されている^{24, 33)}。これらの先行研究と本研究との結果の違いは、PNES の刺激設定の違いに起因していると考えられる。Rocchi ら²⁴⁾は、被験者が耐えられる最大のパルス振幅に設定された PNES を本研究（介入時間：20 分間，総刺激パルス数：14,400 パルス）より長い介入時間（介入時間：45 分間，総刺激パルス数：9,000 パルス）で実施している。Schabrun ら³³⁾は、本研究より長い介入時間でより多くの総刺激パルス数（介入時間：30 分間，総刺激パルス数：21,600 または 180,000 パルス）の PNES を使用している。連続的な PNES（介入時間：10 分間，総刺激パルス数：120,000 パルス）を実施した研究⁸¹⁾や、筋収縮を伴わないパルス振幅に設定された連続的な PNES（介入時間 5 分，総刺激パルス数：15,000 パルス）を用いた研究⁸²⁾では、N20-peak-P25 成分の振幅の減少が報告されている。これらの知見は、PNES の体性感覚神経系への影響を評価する際には、PNES の刺激設定を統制する必要性を強く示している。

2.4.3: 刺激パターンの異なる末梢神経電気刺激が皮質脊髄路の興奮変化をもたらす機序

Intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化に有意な相関関係は認められなかった。この結果より、intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) により誘発された CST の興奮性変化と SEP で評価可能な体性感覚神経系（末梢から S1 を含めた後索-内側毛帯路）の変化には直接的な関連がないことが明らかとなった。

これまで PNES による CST の興奮性変化には、S1 が深く関与していることが示唆されている。Schabrun ら³³⁾は、本研究と同様に PNES 前後の SEP 変化と MEP 変化を検討し、SEP の皮質成分 (N20-peak-P25 成分および P25-N33 成分) の振幅と MEP 振幅の変化率には正の相関があることを報告している。Schabrun らと本研究との結果の違いについては、Schabrun らは本研究で用いた PNES より長い介入時間で多くの刺激パルス数を有する PNES を使用しており、PNES の刺激設定、特に介入時間や総刺激パルス数の違いが関与していると考えられる (Schabrun ら-介入時間：30 分間，総刺激パルス数：21,600 または 180,000 パルス vs. 本研究-介入時間：20 分間，総刺激パルス数：14,400 パルス)。本研究の結果は、intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) の両方で、S1 の興奮性変化に関連なく CST の興奮性変化が誘発されていることを示しているが、感覚運動神経系の interaction には、視床から S1 を経由して M1 に至る経路以外に、視床から S1 を介さず M1 に至る直接経路も知られている⁸³⁾。サルを用いた研究では、S1 を介さずに視床から M1 へ伝達される求心性入力が随意運動の制御に関与していることが報告されている⁸⁴⁾。ヒトに関する研究でも、正中神経を電気刺激した際に、視床から M1 への直接経

路を介した M1 の反応が、皮質脳波 (electrocorticography)⁸⁵⁾ や脳磁図^{86, 87)} を用いた研究で報告されている。筋紡錘からの求心性入力は副楔状束核 (accessory cuneate nucleus) を介して小脳に伝達される⁸⁸⁾。小脳から視床下部を介して M1 に投射される線維には興奮性の機能があり⁴⁰⁾、小脳の損傷によって M1 の興奮性が低下することが報告されている^{89, 90)}。本研究の結果やこれらの報告は、PNES による CST の興奮性変化には、S1 から M1 への経路だけでなく、視床から M1 への直接的な経路も関与している可能性を提唱している。本研究では、MEP 振幅は intermittent PNES (30 Hz) と continuous PNES (12 Hz) の前後で有意な増大/減少をそれぞれ認めたが、P14 成分の振幅は continuous PNES (12 Hz) の前後で有意な減少を認めたものの、intermittent PNES (30 Hz) ではその前後で有意な増大を認めなかった。この結果は、本研究で用いた intermittent PNES (30 Hz) と continuous PNES (12 Hz) が異なるプロセスを通じて CST の興奮性を変調させた可能性を示している。

第 3 章 第 2 研究：末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響の検証

3.1：はじめに

第 1 研究の結果として、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を等しくした intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)により、TMS で誘発される MEP 振幅はそれぞれ増大および減少することが明らかになった。この結果は、PNES の刺激パターンの違いが CST の興奮性に対して、反対の興奮性変化を引き起こすことを示している。しかし、TMS で誘発される MEP 振幅に基づく CST 興奮性の評価には、M1 内での興奮性と脊髄内での興奮性の両方が反映されている⁹¹⁾。そのため、intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)による CST の興奮性変化が、M1 で生じているのか、脊髄で生じているのかについては、不明である。

PNES による脊髄の興奮性への影響については、F 波^{25, 34)}や H 波⁹²⁻⁹⁴⁾を用いて補足的に検証した報告が散見される。これらの研究では、PNES 前後で F 波^{25, 34)}や H 波^{92, 93)}が変化しないことを示した報告がある一方で、PNES 後の H 波振幅の低下を示した報告⁹⁴⁾もあり、PNES が脊髄の興奮性に与える影響については、依然不明な点が多い。また、PNES 後の脊髄での相反抑制 (reciprocal inhibition) やシナプス前抑制 (presynaptic inhibition) の変化も報告⁹⁵⁻⁹⁷⁾されており、これらの変化が脊髄での興奮性変化を引き起こす可能性が考えられる。加えて、PNES の刺激パターンの違いに着目し、その違いによる脊髄の興奮性変化を検討した報告は、我々の知る限りない。

このような背景から、本研究では PNES の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。本研究では、第 1 研究と同様に、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を統制した異なる刺激パターンを有する 2 種類の PNES を用い、F 波の変化を検証した。

3.2：方法

3.2.1：研究協力者

右利きの健康成人男性 12 名（平均年齢：26.8±4.2 歳）を対象とした。なお、これらの 12 名のうち 10 名は第 1 研究にも参加した。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会によって承認後に実施された（承認番号：821）。また、実験開始前には研究協力者に対し、実験に関する十分な説明を行い書面に基づく同意を得た。

3.2.2：実験プロトコル

実験プロトコルを図 9 に示す。第 1 研究同様、研究協力者には安楽なリクライニング座位をとらせ、対象となる右手はリラックスした状態でア

ームレスト上に固定した。本研究では，パルス振幅とパルス幅，介入時間，総刺激パルス数を一定とした異なる刺激パターンを有する 2 種類の PNES が，脊髄の興奮性に与える影響を調査するため，PNES 直前と直後で 40 試行の F 波を記録した。また，F 波の記録時の刺激強度の決定や F 波振幅の標準化のため，それぞれ 3 試行の Mmax も合わせて記録した。

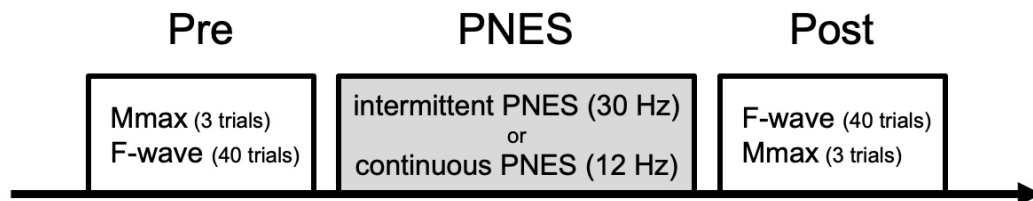


図 9 第 2 研究での実験プロトコル

3.2.3：末梢神経電気刺激（図 3）

PNES は第 1 研究で用いた設定と同じ設定で実施した。なお，PNES の刺激電極は，右手首の正中神経上に設置し，F 波および Mmax の記録に使用した刺激電極を用いた。

3.2.4：表面筋電図

表面筋電図の記録は第 1 研究で用いた設定と同じ設定で実施し，右 APB より記録した。

3.2.5：最大 M 波

Mmax は第 1 研究で用いた設定と同じ設定で記録した。なお，刺激電極は PNES 実施時に使用する刺激電極を用いた。

3.2.6：F 波

F 波は Neuropack X1 を使用して右 APB より記録した。F 波誘発時の電気刺激は，PNES 介入時に使用する刺激電極と同じ電極を介し，パルス幅が 0.2 ms の矩形波，刺激周波数が 0.2 Hz の設定で実施した。刺激強度は，APB より Mmax を誘発するのに必要な強度の 120% に設定した。PNES 介入の前後で，それぞれ 40 試行の F 波記録を実施した。

3.2.7：データ解析

得られたデータは Neuropack X1 を用いて解析した。F 波は，peak-to-peak で少なくとも 50 μ V 以上の電位差を有するものと定義した⁵⁸⁾。F 波振幅は，peak-to-peak の電位差とし，各時点（PNES 介入前（pre）および PNES 介入後（post））で平均化され，Mmax 振幅との比（F/M 比）で示

した。F 波出現率は、全試行（40 試行）あたりの F 波の出現数とし、パーセント（%）で示した。F 波潜時は、刺激から各 F 波の onset までの時間とし、各時点で平均化した。

3.2.8：統計処理

統計解析には SPSS を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。得られた各 F 波パラメータの正規性については、Shapiro-Wilk 検定を用いて評価し、全てのパラメータで正規性が確認された。これらの各パラメータに対し、反復測定 of 二元配置分散分析（刺激パターン（intermittent PNES(30 Hz) vs. continuous PNES(12 Hz)）×時間（pre vs. post））を実施した。反復測定 of 二元配置分散分析で有意な交互作用が得られた場合には、post-hoc 分析として対応のある t 検定を適用した。

3.3：結果

Intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)前後での各 F 波パラメータの変化を図 10 に示す。二元配置分散分析の結果、全てのパラメータで有意な主効果や交互作用は認めなかった（F 波振幅-刺激パターン： $F(1, 11) = 0.730, p = 0.411$ ，時間： $F(1, 11) = 0.510, p = 0.490$ ，刺激パターン×時間： $F(1, 11) = 0.289, p = 0.602$ ，F 波出現率-刺激パターン： $F(1, 11) = 0.378, p = 0.551$ ，時間： $F(1, 11) = 2.617, p = 0.134$ ，刺激パターン×時間： $F(1, 11) = 0.001, p = 0.972$ ，F 波潜時-刺激パターン： $F(1, 11) = 0.668, p = 0.431$ ，時間： $F(1, 11) = 0.314, p = 0.587$ ，刺激パターン×時間： $F(1, 11) = 0.201, p = 0.662$ ）。

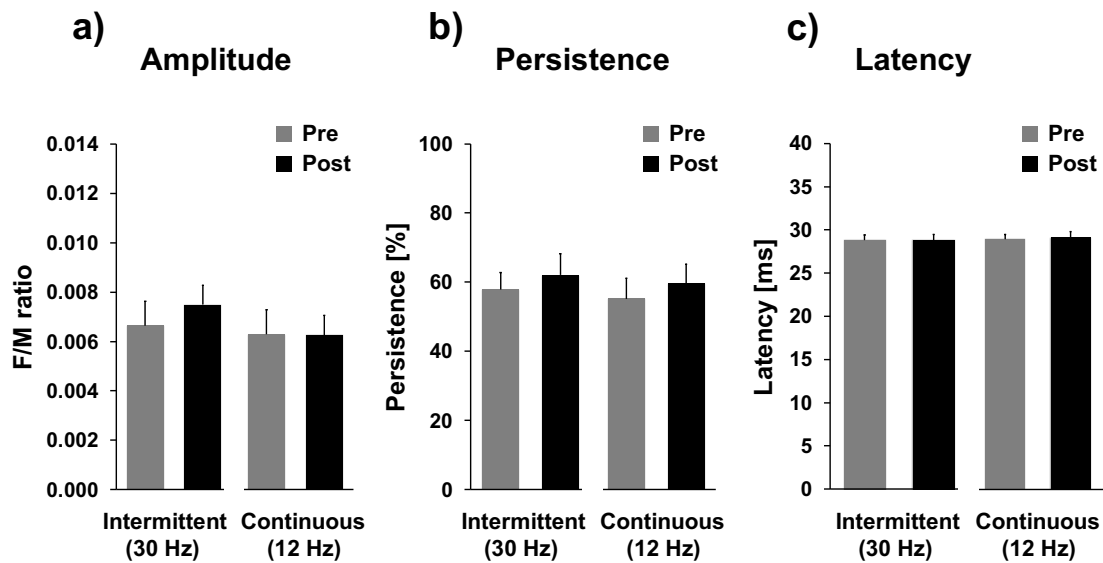


図 10 Intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) 前後での各 F 波パラメータの変化
(図中のエラーバーは標準誤差を示す)

3.4 : 考察

本研究結果より、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を等しくした intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) 前後で、F 波の振幅、出現率、潜時に有意な変化は見られなかった。この結果より、本研究で用いた intermittent PNES (30 Hz) および continuous PNES (12 Hz) は脊髄の興奮性に対して影響を及ぼさないことが明らかとなった。

PNES による脊髄の興奮性への影響については、F 波^{25, 34)}や H 波⁹²⁻⁹⁴⁾を用いた先行研究が散見される。Ridding ら²⁵⁾は、F 波を用い上肢に対する PNES による脊髄の興奮性への影響を検討し、PNES 前後で F 波の平均振幅や出現率が変化しないことから、PNES は脊髄の興奮性に対しては影響を及ぼさないと考察している。また、H 波を用いた研究^{92, 93)}においても、上肢に対する PNES 前後で H 波振幅に変化を認めないことから、中枢神経系に対する PNES の影響は主に皮質レベルで生じていると考察²⁸⁾されている。Koyama ら⁹⁴⁾は、PNES 後に H 波振幅が低下することを報告している。しかし、Koyama らの報告では対象筋をヒラメ筋としており、下肢筋は上肢筋に比べ脊髄による制御の割合が高い⁹⁸⁾ことから、対象筋の違いが本研究結果との違いに関連している可能性が考えられる。そのほかにも、M1 より下位の脳幹への電気刺激によって誘発される誘発電位 (cervicomedullary evoked potentials) の変化を検討した報告²⁷⁾でも、上肢に対する PNES 前後でその振幅に変化を認めないことから、PNES が

脊髄の興奮性に影響を及ぼさないと結論づけている。これらの報告は本研究結果と一致しており，本研究の妥当性を支持するものである。

第 4 章 第 3 研究：末梢神経電気刺激の刺激周波数の違いが皮質脊髄路と体性感覚神経系の興奮性に及ぼす影響の検証

4.1：はじめに

第 1 研究および第 2 研究より，パルス振幅，パルス幅，介入時間，総刺激パルス数を等しくした intermittent PNES(30 Hz)と continuous PNES(12 Hz)により，CST の興奮性がそれぞれ増大および減弱し，この変化は脊髄より上位の皮質レベル（M1 レベル）で生じていることが明らかになった。しかし，第 1 研究および第 2 研究で用いた 2 種類の PNES は，介入時間と総刺激パルス数を等しくするために，刺激周波数が 30 Hz と 12 Hz に設定されていた。そのため，得られた変化が刺激パターンの違いではなく，刺激周波数の違いによって生じた可能性も考えられる。

PNES の刺激周波数による CST の興奮性への影響については，これまでにいくつかの報告がある。Mang ら⁷⁶⁾は総腓骨神経に対する間欠的な PNES の刺激周波数を変化させ，100 Hz の PNES のみが有意な CST の興奮性増大を引き起こすことを報告している。また，Pitcher ら⁷⁷⁾は，手指筋に対する間欠的な PNES と単発の TMS を組み合わせた介入において，3 Hz の PNES を用いた条件では CST の興奮性が減弱，30 Hz の PNES を用いた条件では興奮性が増大することを報告している。これらの結果は，CST の興奮性は PNES の刺激周波数の違いによっても影響を受ける可能性を示唆している。

このような背景から，本研究では第 1 研究で用いた PNES の刺激周波数の違いが CST や体性感覚神経系の興奮性に影響を及ぼすかどうかを検証することを目的とした。本研究では，第 1 研究で使用した intermittent PNES(30 Hz)と同じ刺激周波数で，パルス振幅，パルス幅，総刺激パルス数を等しくした連続的な刺激パターンの PNES(continuous PNES(30 Hz))による MEP と SEP の変化を検証した。また，この PNES による CST と体性感覚神経系の興奮性変化の関連についても検討した。

4.2：方法

4.2.1：研究協力者

右利きの健康成人男性 8 名（平均年齢：27.9±4.8 歳）を対象とした。なお，これらの 8 名のうち 5 名は第 1 研究にも参加した。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会によって承認後に実施され（承認番号：821），実験開始前には研究協力者に対し，実験に関する十分な説明を行い書面に基づく同意を得た。

4.2.2：実験プロトコル

実験プロトコルを図 11 に示す。第 1 研究および第 2 研究同様，研究協力者には安楽なリクライニング座位をとらせ，対象となる右手はリラックスした状態でアームレスト上に固定した。本研究では，第 1 研究で用

いた PNES の刺激周波数の影響を検証するため、intermittent PNES(30 Hz)と同じ刺激周波数で、パルス振幅、パルス幅、総刺激パルス数を等しくした連続的な刺激パターンの PNES (continuous PNES(30 Hz)) が CST と体性感覚神経系の興奮性に与える影響を調査した。第 1 研究同様、continuous PNES(30 Hz)前後で 500 回の加算平均の SEP と 15 試行の TMS による MEP, 3 試行の Mmax を記録した。

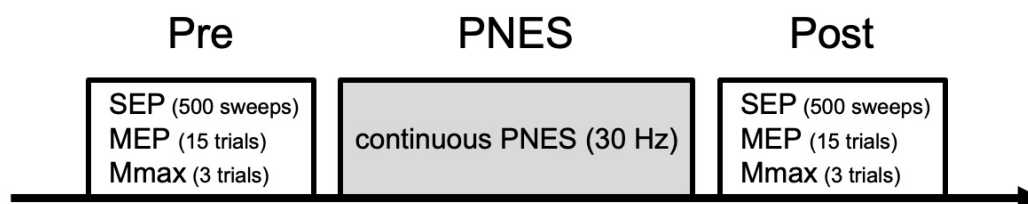
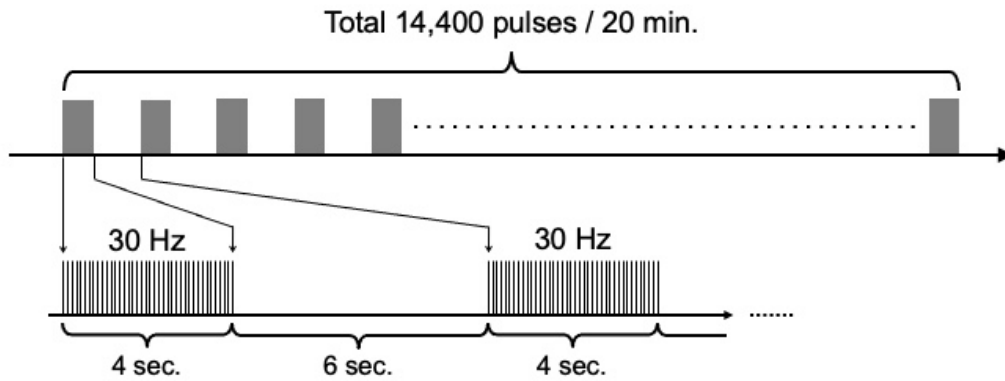


図 11 第 3 研究での実験プロトコル

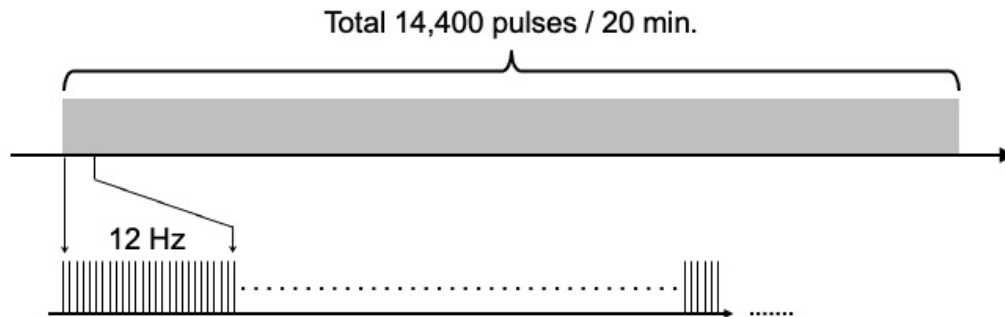
4.2.3 : 末梢神経電気刺激

Continuous PNES(30 Hz)(図 12c) は,第 1,2 研究で用いた intermittent PNES(30 Hz)や continuous PNES(12 Hz)と同様の機器設定で実施した。刺激周波数は intermittent PNES(30 Hz)と同じ 30 Hz とし,一定の連続刺激で 8 分間実施した。その他のパルス振幅やパルス幅,総刺激パルス数は intermittent PNES(30 Hz)および continuous PNES(12 Hz)と同じとした。

a) Intermittent PNES (30 Hz)



b) Continuous PNES (12 Hz)



c) Continuous PNES (30 Hz)

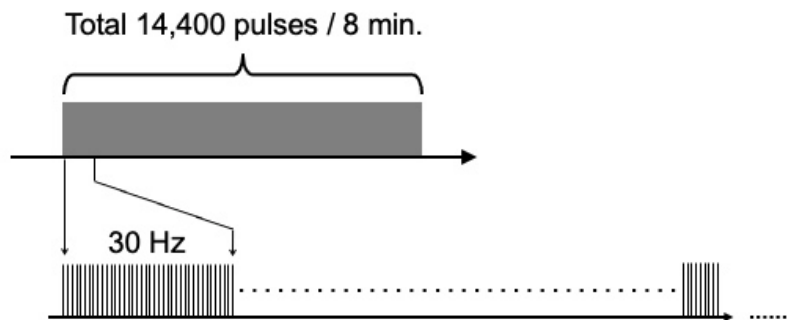


図 12 第 1, 2 研究で用いた 2 種類の PNES と第 3 研究で用いた PNES
a: Intermittent PNES (30 Hz), b: Continuous PNES (12 Hz), c: Continuous PNES (30 Hz)。パルス振幅は 3 種類の PNES 間で均等化され、パルス幅は矩形波で 0.2ms とした。

4.2.4 : 体性感覚誘発電位

SEP は第 1 研究と同じ設定で、右手首の正中神経を刺激することで誘発される SEP を記録した。

4.2.5 : 表面筋電図

表面筋電図は第 1, 2 研究と同じ設定で、右 APB より記録した。

4.2.6 : 運動誘発電位

MEP は第 1 研究と同じ設定で、右 APB より 15 試行記録した。

4.2.7 : 最大 M 波

Mmax は第 1 研究と同じ設定で、右 APB より 3 試行記録した。

4.2.8 : データ解析

得られた SEP, MEP, Mmax データは、第 1 研究と同じ方法で処理された。

加えて、第 1 研究と同様に、continuous PNES(30 Hz)によって誘発される体性感覚神経系の変化が CST の興奮性変化と関連しているかどうかを調査するために、各測定値の $[(\text{post 時の振幅} - \text{pre 時の振幅}) / \text{pre 時の振幅}]$ として算出される変化率を使用し、continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化についての相関関係を検討した。

4.2.9 : 統計処理

統計解析には SPSS を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。得られた各データの正規性については、Shapiro-Wilk 検定を用いて評価し、全てのデータで正規性が確認された。これらの各データに対し、continuous PNES(30 Hz)前後での変化を調査するため、対応のある t 検定を実施した。

Continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化については、算出した変化率に対し、Pearson の相関係数を用いて相関関係を検討した。

4.3 : 結果

4.3.1 : continuous PNES(30 Hz)による運動誘発電位の変化

典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 波形を図 13 に示す。

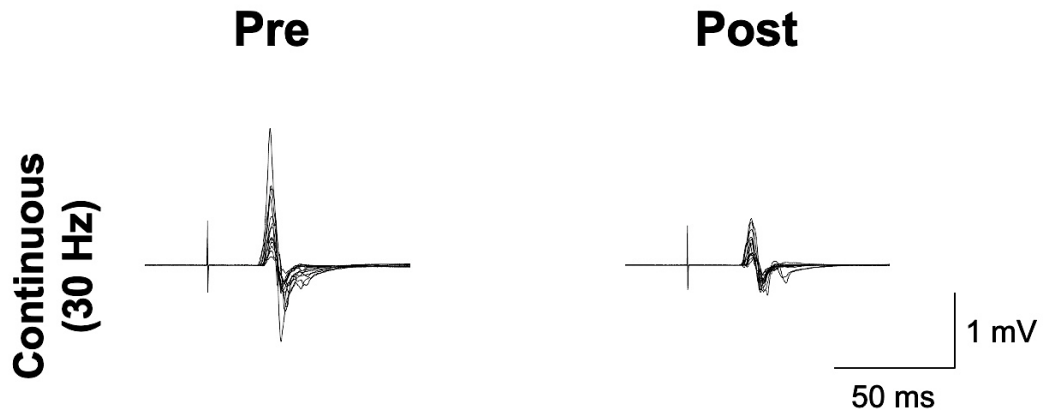


図 13 典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 波形 (n = 1)

Continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 振幅の変化を図 14 に示す。対応のある t 検定の結果、MEP 振幅は continuous PNES(30 Hz)後に有意に減少した ($t(7) = 4.288, p = 0.004$)。

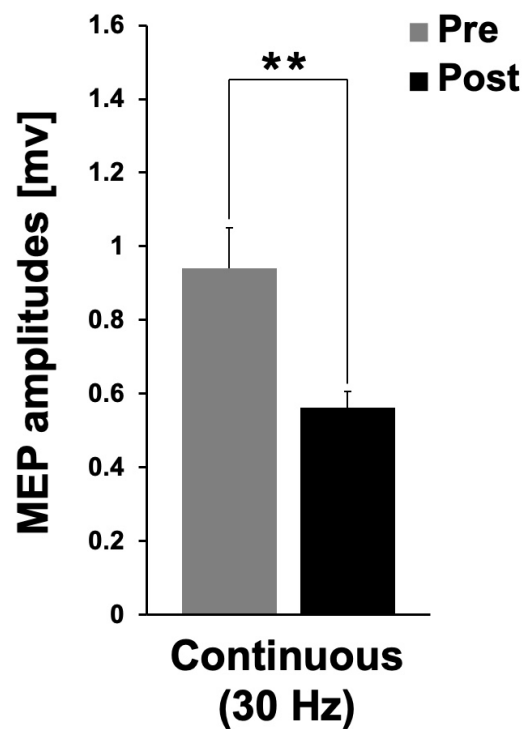


図 14 Continuous PNES(30 Hz)前後での MEP 振幅の変化 (** $p < 0.01$, 図中のエラーバーは標準誤差を示す)

4.3.2 : continuous PNES(30 Hz)による最大 M 波の変化

Continuous PNES(30 Hz)前後での Mmax 振幅の変化を図 15 に示す。対応のある t 検定の結果、Mmax 振幅に有意な変化は認めなかった ($t(7) = 1.246, p = 0.253$)。

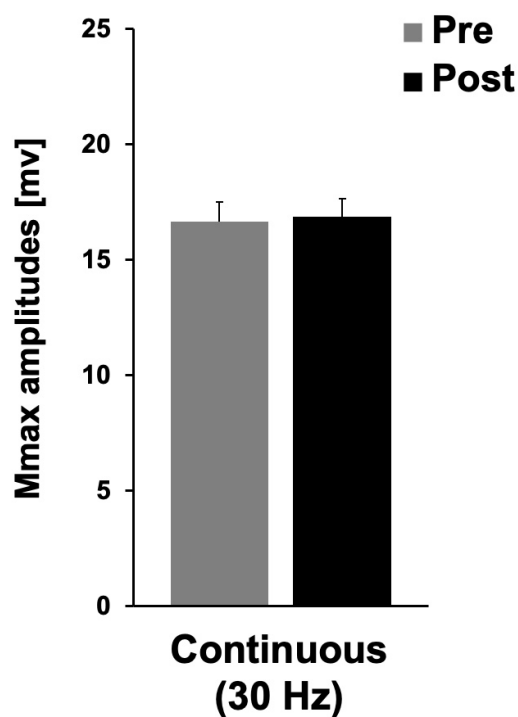


図 15 Continuous PNES(30 Hz)前後での Mmax 振幅の変化
(図中のエラーバーは標準誤差を示す)

4.3.3 : continuous PNES(30 Hz)による体性感覚誘発電位の変化

典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での SEP 波形を図 16 に示す。

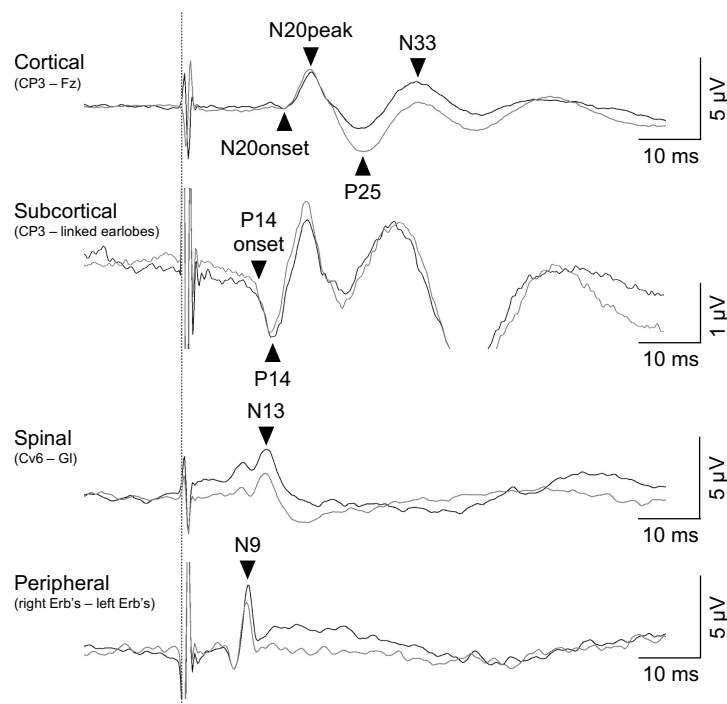


図 16 典型例における continuous PNES(30 Hz)前後での SEP 波形 (n = 1)

点線は正中神経刺激のタイミング。灰色の波形は PNES 介入前 (pre), 黒の波形は PNES 介入後 (post) をそれぞれ示す。

Continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の振幅の変化を図 17 に示す。対応のある t 検定の結果, 皮質下成分である P14 成分の振幅は continuous PNES(30 Hz)後に有意に減少した ($t(7) = 3.303, p = 0.013$)。また, 皮質成分である N20-peak-P25 成分の振幅についても, continuous PNES(30 Hz)後に有意に減少した。その他の成分については, その振幅に有意な変化を認めなかった (N9 成分: $t(7) = 0.232, p = 0.823$, N13 成分: $t(7) = 1.018, p = 0.343$, N20-onset-N20-peak 成分: $t(7) = 0.740, p = 0.483$, P25-N33 成分: $t(7) = 0.134, p = 0.897$)。

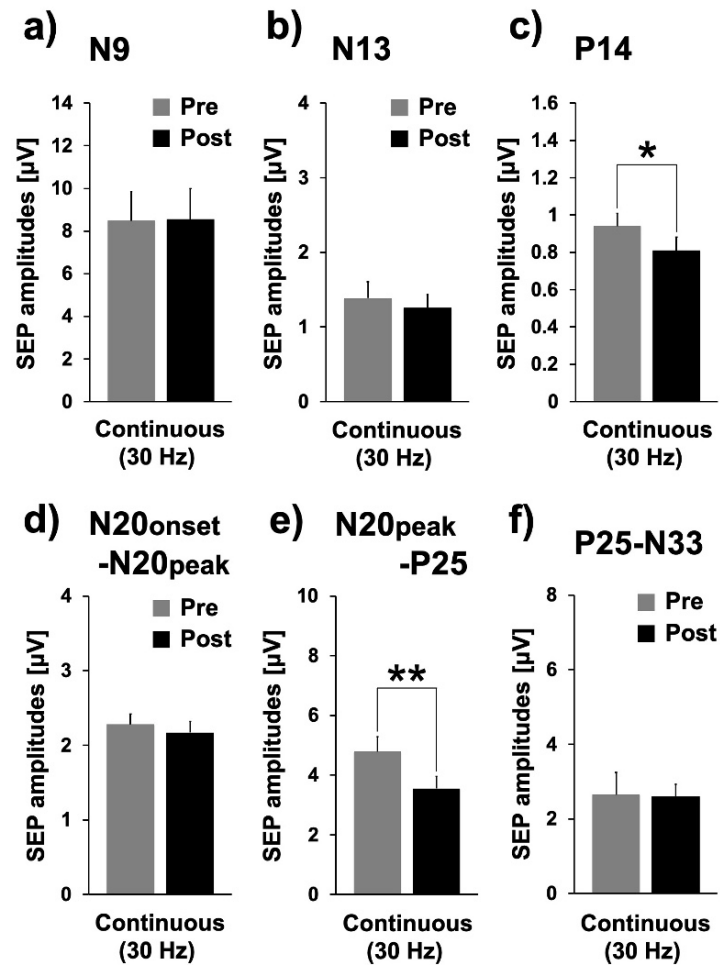


図 17 Continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の振幅の変化
(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 図中のエラーバーは標準誤差を示す)

4.3.4: continuous PNES (30 Hz)による運動誘発電位と体性感覚誘発電位の変化の関連

Continuous PNES(30 Hz)前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化の相関分析の結果を表 4 に示す。統計解析の結果、全ての組み合わせで有意な相関関係は認められなかった。

表 4 continuous PNES (30 Hz) 前後での各 SEP 成分の変化と MEP の変化の関連

	Continuous PNES (30 Hz)
N9 vs. MEP	$r = 0.243, p = 0.562$
N13 vs. MEP	$r = 0.502, p = 0.205$
P14 vs. MEP	$r = -0.116, p = 0.785$
N20-onset-N20-peak vs. MEP	$r = 0.689, p = 0.059$
N20-peak-P25 vs. MEP	$r = 0.371, p = 0.366$
P25-N33 vs. MEP	$r = -0.031, p = 0.942$

4.4：考察

本研究結果から，intermittent PNES (30 Hz) と同じ刺激周波数でパルス振幅，パルス幅，総刺激パルス数を等しくした連続的な刺激パターンの continuous PNES (30 Hz) により，MEP 振幅は減少し，SEP の P14 成分と N20-peak-P25 成分の振幅が減少することが示された。また，continuous PNES (30 Hz) による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化に有意な相関関係は認められなかった。これらの結果は，第 1 研究の continuous PNES (12 Hz) で得られた結果と同じであり，我々の設定した PNES においては，刺激周波数に依らず刺激パターンに応じて中枢神経系の興奮性が変調されていることが明らかとなった。

これまでに，PNES の刺激周波数が CST の興奮性に影響を及ぼすことを示す報告はいくつか散見される。Mang ら⁷⁶⁾は総腓骨神経に対する間欠的な PNES の刺激周波数を変化させ，10 Hz，50 Hz，100 Hz，200 Hz の 4 種類の PNES のうち，100 Hz の PNES のみが有意な CST の興奮性増大を引き起こすことを報告している。また，Pitcher ら⁷⁷⁾は，手指筋に対する間欠的な PNES と単発の TMS を組み合わせた介入において，3 Hz の PNES と 30 Hz の PNES を比較し，3 Hz の PNES を用いた条件では CST の興奮性が減弱，30 Hz の PNES を用いた条件では興奮性が増大することを報告している。しかし，これらと同じ刺激周波数の PNES を用いた他の報告と比較では，結果に一定の傾向が認められないことから，PNES の刺激周波数による CST の興奮性への影響については，一定のコンセンサスが得られるまでには至っていない^{28, 29)}。近年，PNES の刺激設定に関する meta-analysis が報告⁷⁸⁾され，運動閾値以上のパルス振幅を有する PNES において，その刺激周波数が 20 Hz 以上で CST の興奮性増大を引き起こすことが示された。しかし，この meta-analysis では，刺激パターンに関する考察はなく，その他の刺激設定に関するパラメータの統制も充分に行われていない。本研究は，第 1 研究で用いた intermittent PNES (30 Hz) と同じ刺激周波数，パルス振幅，パルス幅，総刺激パルス数を有する PNES

を用い、刺激パターンの違いが CST や体性感覚神経系の興奮性に与える影響を検証した。本研究での結果は、特に我々の設定した PNES において、刺激周波数ではなく刺激パターンがより中枢神経系の興奮性に対し強い影響を及ぼしていることを示している。

第 5 章 総括

5.1：本研究によって得られた知見

本研究では、臨床場面で用いられることが多く、中枢神経損傷による運動麻痺の改善効果が報告されている PNES の刺激設定に着目し、これまで十分な検証が行われていなかった刺激パターンの違いが運動および体性感覚神経系に与える影響について、電気生理学的手法を用いて検証した。

第 1 研究では、PNES の刺激設定のうち、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を統制した異なる刺激パターン、すなわち、間欠的刺激および連続的刺激の 2 種類の PNES を用い、TMS により誘発される MEP と SEP の変化を比較することで、CST と体性感覚神経系の興奮性変化を観察した。その結果、MEP 振幅は、間欠的な刺激パターンの PNES によって増大し、連続的な刺激パターンの PNES によって減少することを明らかにした。また、刺激パターンの違いによる SEP の比較において、皮質下成分で楔状束核に由来する P14 成分の振幅が有意な変化を示したが、S1 に由来する N20-onset-N20-peak, N20-peak-P25, P25-N33 の振幅に有意な変化を認めなかった。これらの結果から、①CST の興奮性は PNES の刺激パターンに依存して変化し、間欠的な PNES で増大、連続的な PNES で減弱すること、②末梢からの 1 次ニューロンが 2 次ニューロンに中継する楔状束核は、S1 に比べ PNES の刺激パターンの違いによる影響を強く受けることが明らかとなった。加えて、MEP 振幅は間欠的な PNES と連続的な PNES の前後で有意な増大/減少をそれぞれ認めたが、SEP の P14 成分の振幅は連続的な PNES の前後で有意な減少を認めたものの、間欠的な PNES ではその前後で有意な増大を認めなかった。この結果から、③間欠的な PNES と連続的な PNES が異なるプロセスを通じて CST の興奮性を変調させた可能性が考えられた。さらに、間欠的な PNES や連続的な PNES による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化には、有意な相関関係を認めなかった。この結果より、第 1 研究で誘発された CST の興奮性変化と SEP で評価可能な体性感覚神経系の興奮性変化には、直接的な関連がないことが示された。これまで、PNES による CST の興奮性変化には、S1 が深く関与していると考えられていた³³⁾。しかし、第 1 研究の結果から、④PNES による CST の興奮性変化には、S1 から M1 への経路だけでなく、S1 を介さない視床から M1 への直接的な経路も関与しているという新しい仮説を提唱することができた(図 18)。今後、この仮説の証明のためには、サルなどの動物を用いた実験やヒトにおける S1 単独の損傷例での検証が必要であり、これらの結果に関する報告が待たれる。

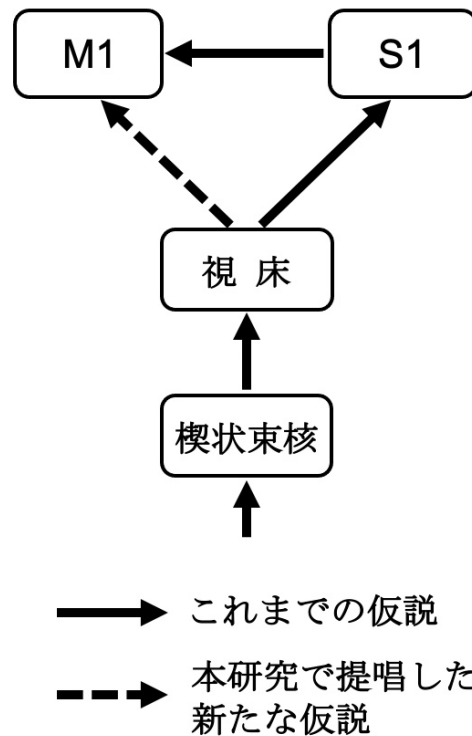


図 18 本研究で提唱した PNES が CST の興奮性変化を引き起こすメカニズムの仮説

第 1 研究の結果より，PNES の刺激パターンの違いが CST の興奮性に対して，反対の興奮性変化を引き起こすことが示された。しかし，TMS で誘発される MEP 振幅に基づく CST の興奮性には，M1 内での興奮性と脊髄内での興奮性の両方が反映されている。第 2 研究では，第 1 研究と同じ刺激設定の PNES を用い，PNES の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響を F 波を用いて検証した。その結果，F 波の振幅，出現率，潜時に有意な変化は見られなかった。この結果より，⑤PNES の刺激パターンの違いによる CST の興奮性変化は，脊髄ではなく主に M1 内での興奮性変化によって生じていることが明らかとなった。

第 3 研究では，第 1 研究で用いた PNES の刺激周波数の違いが CST および体性感覚神経系の興奮性に影響を及ぼすかどうかを検証するため，第 1 研究で使用した間欠的な PNES と同じ 30 Hz の刺激周波数で，パルス振幅，パルス幅，総刺激パルス数を等しくした連続的な PNES による MEP と SEP の変化を調査した。その結果，MEP 振幅と各 SEP 成分の振幅は，第 1 研究の連続的な PNES (12 Hz) で得られた結果と同様の結果，すなわち，MEP 振幅は減少し，SEP の P14 成分の振幅が減少することを示した。この結果より，⑥我々の設定した PNES においては，刺激周波数に依らず刺激パターンに応じて中枢神経系の興奮性が変調されることが明らかとなった。

以下に本研究の臨床応用について記載する。本研究での結果は、PNES の刺激パターンの選択が、疾患の病因に基づいた治療介入の重要な要素のひとつであることを他の刺激パラメータをコントロールして明らかにした。脳卒中や脊髄損傷により運動麻痺を呈した患者の治療戦略として、患肢の CST の興奮性を増大させ、運動麻痺の改善を図ることが提唱されている⁹⁹⁾。本研究より、例えば同じ 20 分の介入時間で PNES を実施した場合、本研究結果を適応すれば間欠的な PNES が CST の興奮性を増大させることとなる。時間に制約のある臨床場面において、脳卒中患者や脊髄損傷患者の運動麻痺を改善するには、連続的な PNES よりも間欠的な PNES の方が有用である可能性がある。一方で、本研究では連続的な PNES が CST の興奮性を減弱させることが示された。例えば、ジストニア患者は、不随意的筋収縮による異常な姿勢や運動障害を示し¹⁰⁰⁾、その病態として CST の過剰興奮性が観察される¹⁰¹⁾。この過剰興奮性を正常なレベルまで下げるとジストニアの症状が改善することが報告¹⁰²⁾されている。これまでに、Tinazzi ら^{103, 104)}はジストニアの症状の一つである書痙を改善させる目的で、書痙患者に対し“間欠的な”PNES を適用している。これらの報告では、単回介入による即時効果は得られておらず、長期介入による改善が示されている。本研究結果を応用すると、連続的な PNES は CST の興奮性を減弱させるので、ジストニアのような CST の過剰興奮性を示す疾患の治療に対しては、連続的な PNES が有効であると考えられる。本研究では健常者を対象としているが、今後は疾患を有する患者でも PNES の刺激パターンに依存した CST の興奮性変化が生じるか、またその変化と症状の改善が関連しているかについて、今後検証していく必要がある。

5.2：本研究の限界

本研究における限界点を述べる。

1 点目は、本研究で得られた CST の興奮性変化の持続時間に関する調査ができていない点である。PNES を臨床応用する場合、その効果が持続される必要があるが、本研究ではこの検証が行えていない。今後は、効果の持続時間に関する観点でのデータの蓄積も必要であると考えられる。

2 点目は、本研究では PNES の刺激周波数の影響を確認するため、30 Hz の刺激周波数を有する連続的な PNES を用いた検証を行ったが、12 Hz の刺激周波数を有する間欠的な PNES を用いた検証が行えていない点である。そのため、低い刺激周波数の間欠的な PNES による CST の興奮性への影響については不明である。しかし、この点については、本研究で設定した総刺激パルス数（14,400 パルス）と同じパルス数で 12 Hz の間欠的な PNES を実施した場合、介入時間は 50 分間と長時間になり、臨床的に現実的ではない。加えて、介入時間が 20 分間の間欠的な PNES が、40 分間または 60 分間の間欠的な PNES に比べ、CST の興奮性をより増大させることが報告⁶⁸⁾されている。この結果は、長時間の PNES が効果を増強

させるかについては、否定的であることを示唆している。これらの理由により、本研究では 30 Hz の連続的な PNES を用いた検証を行ったが、更なる検証が PNES の刺激設定に関する知見の蓄積につながると考えられる。

3 点目は、パルス振幅や介入時間など、本研究で適応した刺激パターン以外の PNES の刺激設定が、本研究結果にどのような影響を及ぼしているか不明である点である。特に、パルス振幅は CST の興奮性に対し強い影響を及ぼすことが示唆されおり^{28, 29)}、パルス振幅と刺激パターンの相互作用を検討することで、相乗効果が期待できる可能性がある。これらの相互作用に関する詳細なデータの蓄積が、より効果的な治療の実施や新たな治療法の開発につながると考える。

謝 辞

本研究は指導教員である茨城県立医療大学医科学センターの河野豊教授の指導のもとに行われました。河野豊教授には、研究計画や実験手技に関する指導をはじめ、発表準備や論文添削など、終始的確かつ丁寧なご指導を頂きました。また、研究者としての姿勢や在り方についても多くのご示唆を頂き、今後の礎となる数多くの教訓を賜りました。心より感謝申し上げます。

副指導教員である茨城県立医療大学理学療法学科の水上昌文教授には、本研究の臨床応用に関する課題についてご指導を頂きました。深く感謝申し上げます。

主査を務めて頂きました茨城県立医療大学理学療法学科の富田和秀教授には、論文審査の調整に加え、プレゼンテーション方法等について暖かいご指導を頂きました。副査を務めて頂きました茨城県立医療大学理学療法学科の橘香織准教授には、本研究でのデータ処理やその解釈についての的確なご示唆を頂きました。また、茨城県立医療大学医科学センターの角友起准教授には、神経生理学的観点から、本研究結果に関する重要なご示唆を頂きました。外部審査員を務めて頂きました上武大学ビジネス情報学部スポーツ健康マネジメント学科の関口浩文教授には、本研究で用いた電気生理学的評価の方法論等について、示唆に富むご指導を頂きました。ご多忙にも関わらず、審査をお引き受け頂きました4名の先生方に、深く感謝致します。

東京保健医療専門職大学リハビリテーション学部理学療法学科の沼田憲治教授には、学部生時代から現在まで、熱心なご指導を頂きました。魅力ある神経科学の世界へ導いて頂き、また、現状のリハビリテーションが抱える問題点などについてご指導を頂いたことに、心より御礼申し上げます。

茨城県立医療大学理学療法学科の山本哲助教、ならびに茨城県立医療大学医科学センターの石井大典助教には、実験準備や得られた結果の解釈、論文指導など、数多くのご支援を賜りました。心より感謝申し上げます。また、研究協力者としてご協力頂きました茨城県立医療大学の学生や茨城県立医療大学付属病院の皆様には、深く感謝致します。特に、条件検討の段階で長時間にわたりご協力頂きました、茨城県立医療大学作業療法学科の唯根弘助教に深く感謝申し上げます。

最後に、日々の生活の中で忙しい時も笑顔で支え続けてくれた妻と、いつも元気とユーモアを与えてくれる子ども達に、深く感謝致します。

2021 年 9 月
石橋 清成

引用文献

1. Bergquist AJ, Clair JM, Lagerquist O, Mang CS, Okuma Y, Collins DF: Neuromuscular electrical stimulation: implications of the electrically evoked sensory volley. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:2409-2426.
2. Lake DA: Neuromuscular electrical stimulation. An overview and its application in the treatment of sports injuries. *Sports Med* 1992;13:320-336.
3. Bélanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B: Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1090-1098.
4. Selkowitz DM: Improvement in isometric strength of the quadriceps femoris muscle after training with electrical stimulation. *Phys Ther* 1985;65:186-196.
5. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, Yonge K: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:Cd004377.
6. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008:Cd003008.
7. Dowswell T, Bedwell C, Lavender T, Neilson JP: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:Cd007214.
8. Levin MF, Hui-Chan CW: Relief of hemiparetic spasticity by TENS is associated with improvement in reflex and voluntary motor functions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:131-142.
9. Stein C, Fritsch CG, Robinson C, Sbruzzi G, Plentz RD: Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2015;46:2197-2205.
10. King TI, II: The effect of neuromuscular electrical stimulation in reducing tone. *Am J Occup Ther* 1996;50:62-64.
11. Pomeroy VM, King L, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:Cd003241.
12. Lim PA, Tow AM: Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. *Ann Acad Med Singap* 2007;36:49-57.

13. Pereira S, Mehta S, McIntyre A, Lobo L, Teasell RW: Functional electrical stimulation for improving gait in persons with chronic stroke. *Top Stroke Rehabil* 2012;19:491-498.
14. Eraifej J, Clark W, France B, Desando S, Moore D: Effectiveness of upper limb functional electrical stimulation after stroke for the improvement of activities of daily living and motor function: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6:40.
15. Howlett OA, Lannin NA, Ada L, McKinstry C: Functional electrical stimulation improves activity after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:934-943.
16. de Freitas GR, Szpoganicz C, Ilha J: Does Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy Increase Voluntary Muscle Strength After Spinal Cord Injury? A Systematic Review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2018;24:6-17.
17. Carson RG, Buick AR: Neuromuscular electrical stimulation-promoted plasticity of the human brain. *J Physiol* 2021;599:2375-2399.
18. Sheffler LR, Chae J: Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation. *Muscle Nerve* 2007;35:562-590.
19. Meesen RL, Cuypers K, Rothwell JC, Swinnen SP, Levin O: The effect of long-term TENS on persistent neuroplastic changes in the human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp* 2011;32:872-882.
20. Schabrun SM, Ridding MC: The influence of correlated afferent input on motor cortical representations in humans. *Exp Brain Res* 2007;183:41-49.
21. Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS: Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1461-1469.
22. Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K: Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation. *Neurosci Lett* 2007;420:72-75.
23. Golaszewski SM, Bergmann J, Christova M, Nardone R, Kronbichler M, Rafolt D, Gallasch E, Staffen W, Ladurner G, Beisteiner R: Increased motor cortical excitability after whole-hand electrical stimulation: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 2010;121:248-254.
24. Rocchi L, Erro R, Antelmi E, Berardelli A, Tinazzi M, Liguori R, Bhatia K, Rothwell J: High frequency somatosensory stimulation increases sensori-motor inhibition and leads to perceptual improvement in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1015-1025.
25. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD: Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by

- peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2000;131:135-143.
26. Khaslavskaya S, Ladouceur M, Sinkjaer T: Increase in tibialis anterior motor cortex excitability following repetitive electrical stimulation of the common peroneal nerve. *Exp Brain Res* 2002;145:309-315.
 27. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG: Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 2002;540:623-633.
 28. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW: Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol* 2011;122:456-463.
 29. Veldman MP, Maffiuletti NA, Hallett M, Zijdwind I, Hortobágyi T: Direct and crossed effects of somatosensory stimulation on neuronal excitability and motor performance in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:22-35.
 30. Everaert DG, Thompson AK, Chong SL, Stein RB: Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections? *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:168-177.
 31. Sasaki R, Kotan S, Nakagawa M, Miyaguchi S, Kojima S, Saito K, Inukai Y, Onishi H: Presence and Absence of Muscle Contraction Elicited by Peripheral Nerve Electrical Stimulation Differentially Modulate Primary Motor Cortex Excitability. *Front Hum Neurosci* 2017;11:146.
 32. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW: Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:1423-1430.
 33. Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS: Primary sensory and motor cortex excitability are co-modulated in response to peripheral electrical nerve stimulation. *PLoS One* 2012;7:e51298.
 34. Mima T, Oga T, Rothwell J, Satow T, Yamamoto J, Toma K, Fukuyama H, Shibasaki H, Nagamine T: Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 2004;355:85-88.
 35. Erro R, Rocchi L, Antelmi E, Liguori R, Tinazzi M, Berardelli A, Rothwell J, Bhatia KP: High frequency somatosensory stimulation in dystonia: Evidence for defective inhibitory plasticity. *Mov Disord* 2018;33:1902-1909.
 36. Saito K, Onishi H, Miyaguchi S, Kotan S, Fujimoto S: Effect of Paired-Pulse Electrical Stimulation on the Activity of Cortical Circuits. *Front Hum Neurosci* 2015;9:671.

37. Mang CS, Bergquist AJ, Roshko SM, Collins DF: Loss of short-latency afferent inhibition and emergence of afferent facilitation following neuromuscular electrical stimulation. *Neurosci Lett* 2012;529:80-85.
38. Shibasaki H: Human brain mapping: hemodynamic response and electrophysiology. *Clin Neurophysiol* 2008;119:731-743.
39. Bergmann TO, Karabanov A, Hartwigsen G, Thielscher A, Siebner HR: Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *Neuroimage* 2016;140:4-19.
40. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG: Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008;586:325-351.
41. Hallett M: Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-199.
42. McNeil CJ, Butler JE, Taylor JL, Gandevia SC: Testing the excitability of human motoneurons. *Front Hum Neurosci* 2013;7:152.
43. Rodriguez-Falces J, Place N: Determinants, analysis and interpretation of the muscle compound action potential (M wave) in humans: implications for the study of muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol* 2018;118:501-521.
44. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, Jones SJ, Kakigi R, Matsuoka S, Nuwer M, Rossini PM, Shibasaki H: Somatosensory evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:79-90.
45. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
46. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1071-1107.
47. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD: Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991;76:159-200.

48. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD: Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-473.
49. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC: Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124:520-524.
50. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Profice P, Tonali P, Rothwell JC: The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001;138:268-273.
51. Rossini PM, Zarola F, Stalberg E, Caramia M: Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Research* 1988;458:20-30.
52. Hoshiyama M, Kitamura Y, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M, Kakigi R: Reciprocal change of motor-evoked potentials preceding voluntary movement in humans. *Muscle & Nerve* 1996;19:125-131.
53. Fadiga L, Buccino G, Craighero L, Fogassi L, Gallese V, Pavesi G: Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 1999;37:147-158.
54. Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Kohno Y: Dissociation between cortical and spinal excitability of the antagonist muscle during combined motor imagery and action observation. *Sci Rep* 2019;9:13120.
55. Jo JY, Lee A, Kim MS, Park E, Chang WH, Shin YI, Kim YH: Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients With Stroke. *Ann Rehabil Med* 2016;40:806-815.
56. Mesrati F, Vecchierini MF: F-waves: neurophysiology and clinical value. *Neurophysiol Clin* 2004;34:217-243.
57. Eisen A, Odusote K: Amplitude of the F wave: a potential means of documenting spasticity. *Neurology* 1979;29:1306-1309.
58. Lin JZ, Floeter MK: Do F-wave measurements detect changes in motor neuron excitability? *Muscle Nerve* 2004;30:289-294.
59. Burke D, Kiernan MC, Bostock H: Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1575-1585.
60. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L: Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705-1719.
61. Allison T, McCarthy G, Wood CC, Darcey TM, Spencer DD, Williamson

- PD: Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J Neurophysiol* 1989;62:694-710.
62. Chiappa KH: Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980;30:110-123.
 63. MacDonald DB, Dong C, Quatrone R, Sala F, Skinner S, Soto F, Szélenyi A: Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2019;130:161-179.
 64. Lachance B, Wang Z, Badjatia N, Jia X: Somatosensory Evoked Potentials and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2020;32:847-857.
 65. Rushton DN, Rothwell JC, Craggs MD: Gating of somatosensory evoked potentials during different kinds of movement in man. *Brain* 1981;104:465-491.
 66. Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC: Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:456-460.
 67. Saito K, Otsuru N, Inukai Y, Kojima S, Miyaguchi S, Tsuiki S, Sasaki R, Onishi H: Inhibitory Mechanisms in Primary Somatosensory Cortex Mediate the Effects of Peripheral Electrical Stimulation on Tactile Spatial Discrimination. *Neuroscience* 2018;384:262-274.
 68. Andrews RK, Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS: The effect of electrical stimulation on corticospinal excitability is dependent on application duration: a same subject pre-post test design. *J Neuroeng Rehabil* 2013;10:51.
 69. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M: Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-136.
 70. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, 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. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994;91:79-92.
 71. Lewis GN, Byblow WD, Carson RG: Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb: effects of

- movement frequency and muscle specificity. *Brain Res* 2001;900:282-294.
72. Macé MJ, Levin O, Alaerts K, Rothwell JC, Swinnen SP: Corticospinal facilitation following prolonged proprioceptive stimulation by means of passive wrist movement. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:202-209.
 73. Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Saito K, Inukai Y, Otsuru N, Onishi H: Somatosensory Inputs Induced by Passive Movement Facilitate Primary Motor Cortex Excitability Depending on the Interstimulus Interval, Movement Velocity, and Joint Angle. *Neuroscience* 2018;386:194-204.
 74. Burke D, Hagbarth KE, Löfstedt L: Muscle spindle activity in man during shortening and lengthening contractions. *J Physiol* 1978;277:131-142.
 75. Edin BB, Abbs JH: Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. *J Neurophysiol* 1991;65:657-670.
 76. Mang CS, Lagerquist O, Collins DF: Changes in corticospinal excitability evoked by common peroneal nerve stimulation depend on stimulation frequency. *Exp Brain Res* 2010;203:11-20.
 77. Pitcher JB, Ridding MC, Miles TS: Frequency-dependent, bi-directional plasticity in motor cortex of human adults. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1265-1271.
 78. Jaberzadeh S, Mezhov D, Zoghi M: What is the Effect of Motor Level Peripheral Electrical Stimulation on Corticospinal Excitability and Functional Outcome Measures in Both Healthy Participants and those with Neurological Disorders ? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Physiotherapy Research* 2017;2:1-14.
 79. Urasaki E, Wada S, Yasukouchi H, Yokota A: Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on central nervous system amplification of somatosensory input. *J Neurol* 1998;245:143-148.
 80. Nardone A, Schieppati M: Influences of transcutaneous electrical stimulation of cutaneous and mixed nerves on subcortical and cortical somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:24-35.
 81. Macefield G, Burke D: Long-lasting depression of central synaptic transmission following prolonged high-frequency stimulation of cutaneous afferents: a mechanism for post-vibratory hypaesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;78:150-158.
 82. Akyüz G, Güven Z, Ozaras N, Kayhan O: The effect of conventional transcutaneous electrical nerve stimulation on somatosensory evoked

- potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995;35:371-376.
83. Edwards LL, King EM, Buettefisch CM, Borich MR: Putting the "Sensory" Into Sensorimotor Control: The Role of Sensorimotor Integration in Goal-Directed Hand Movements After Stroke. *Front Integr Neurosci* 2019;13:16.
 84. Asanuma H, Arissian K: Experiments on functional role of peripheral input to motor cortex during voluntary movements in the monkey. *J Neurophysiol* 1984;52:212-227.
 85. Dinner DS, Lüders H, Lesser RP, Morris HH: Cortical generators of somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Neurology* 1987;37:1141-1145.
 86. Huang M, Davis LE, Aine C, Weisend M, Harrington D, Christner R, Stephen J, Edgar JC, Herman M, Meyer J, Paulson K, Martin K, Lee RR: MEG response to median nerve stimulation correlates with recovery of sensory and motor function after stroke. *Clin Neurophysiol* 2004;115:820-833.
 87. Huang MX, Aine C, Davis L, Butman J, Christner R, Weisend M, Stephen J, Meyer J, Silveri J, Herman M, Lee RR: Sources on the anterior and posterior banks of the central sulcus identified from magnetic somatosensory evoked responses using multistart spatio-temporal localization. *Hum Brain Mapp* 2000;11:59-76.
 88. Gerrits NM, Voogd J, Nas WS: Cerebellar and olivary projections of the external and rostral internal cuneate nuclei in the cat. *Exp Brain Res* 1985;57:239-255.
 89. Di Lazzaro V, Restuccia D, Nardone R, Leggio MG, Oliviero A, Profice P, Tonali P, Molinari M: Motor cortex changes in a patient with hemispherectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:259-263.
 90. Cruz-Martínez A, Arpa J: Transcranial magnetic stimulation in patients with cerebellar stroke. *Eur Neurol* 1997;38:82-87.
 91. Ishibashi K, Ishii D, Yamamoto S, Okamoto Y, Wakatabi M, Kohno Y: Asymmetry of Interhemispheric Connectivity during Rapid Movements of Right and Left Hands: A TMS-EEG Study. *J Mot Behav* 2021:1-11.
 92. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Romito S, Farina S, Moretto G, Smania N, Fiaschi A, Abbruzzese G: Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res* 2005;161:457-464.
 93. Fernandez-Del-Olmo M, Alvarez-Sauco M, Koch G, Franca M, Marquez G, Sanchez JA, Acero RM, Rothwell JC: How repeatable are the

- physiological effects of TENS? Clin Neurophysiol 2008;119:1834-1839.
94. Koyama S, Tanabe S, Ishikawa T, Itoh S, Kubota S, Sakurai H, Kanada Y: Time-dependent effects of neuromuscular electrical stimulation on changes in spinal excitability are dependent on stimulation frequency: a preliminary study in healthy adults. Somatosens Mot Res 2014;31:221-226.
 95. Perez MA, Field-Fote EC, Floeter MK: Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal inhibition in humans. J Neurosci 2003;23:2014-2018.
 96. Yamaguchi T, Fujiwara T, Saito K, Tanabe S, Muraoka Y, Otaka Y, Osu R, Tsuji T, Hase K, Liu M: The effect of active pedaling combined with electrical stimulation on spinal reciprocal inhibition. J Electromyogr Kinesiol 2013;23:190-194.
 97. Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai YA, Tang SC, Kawakami M, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, Liu M: The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury. Exp Brain Res 2016;234:1469-1478.
 98. Okamoto Y, Ishii D, Yamamoto S, Ishibashi K, Wakatabi M, Kohno Y, Numata K: Relationship Between Motor Function, DTI, and Neurophysiological Parameters in Patients with Stroke in the Recovery Rehabilitation unit. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021;30:105889.
 99. Takeuchi N, Izumi S: Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity. Front Hum Neurosci 2015;9:349.
 100. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK: Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28:863-873.
 101. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M: Abnormal cortical motor excitability in dystonia. Neurology 1996;46:1371-1376.
 102. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. Neurology 1999;52:529-537.
 103. Tinazzi M, Farina S, Bhatia K, Fiaschi A, Moretto G, Bertolasi L, Zarattini S, Smania N: TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2005;64:1946-1948.
 104. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Stanzani C, Moretto G, Smania N,

Fiaschi A, Abbruzzese G: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motor cortex excitability in writer's cramp: neurophysiological and clinical correlations. *Mov Disord* 2006;21:1908-1913.