聴覚刺激に対する運動皮質の興奮性に関する時系列的評価

正員 塗 木 淳 夫 (鹿児島大学)

非会員 末 川 博 巳 (鹿児島大学)

非会員 王 鋼 (鹿児島大学)

正員 湯ノ口 万友 (鹿児島大学)

Time course of estimation in motor cortex excitability by auditory stimulation

Atsuo Nuruki, Member, Hiromi Suekawa, Non-member, Gang Wang, Non-member, Kazutomo Yunokuchi, Member
(University of Kagoshima)

We investigated the effect of auditory stimulation on the human motor cortex. The motor evoked potentials MEPs were recorded from the right first dorsal interosseous muscle during 5 % maximal voluntary isometric contractions. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was performed with a round coil. In the first experiment, the loud auditory stimulation was composed of 35 trains of 135 dB (SPL) pulses of 0.1 ms duration. Between the onset of each pulse was 6 ms. The interval between auditory stimulation and TMS ranged from 10-200 ms in 10 ms increments. In the second experiment, we used two tones, a high tone and a low tone between 60-100 dB. In this experiment, the effects of auditory stimulation on the motor cortex were examined at a period of 30 ms.

Loud of auditory stimulation suppressed MEP responses when it preceded the magnetic stimulation at a peak of 30 ms. While high auditory tone stimulation suppressed MEP responses at 100 dB (SPL), low auditory tone stimulation did not.

These results show that inhibitory action in the motor cortex is highest at 30 ms after loud auditory stimulation. Additionally, tone of the sound component seems to be related to the magnitude of motor cortex excitability.

キーワード：経頭蓋磁気刺激法、聴覚刺激、運動皮質

Keywords: transcranial magnetic stimulation, auditory stimulation, motor cortex

1. まえがき

ヒトの脳には、光刺激、音刺激、皮膚刺激、深部刺激、内臓感覚など、生体内外からの刺激によるさまざまな情報が上行して脳幹や皮質を賦活している。外界情報の中で、音は運動を行う際に重要な情報源である。聴覚系において音信号の検出、音情報の抽出、音源の定位がなされ、その情報によって運動が調節される。しかしながら、音の情報は中枢神経系に外乱情報としても作用していると考えられ、聴覚系で情報処理された後に中枢運動系に及ぼす影響は明確にされていない。音は聴覚器官で集められ、神経パルスに変換される。そして、神経パルスは、下丘(中脳)、内側膝状体(間脳)を経て、大脳皮質聴覚野に到達する(聴覚神経経路：図1参照)。音情報の伝達する時間は脳幹聴覚誘

発電位(短潜時誘発反応)の波形と解剖学的対応から聴覚野に約9 msで到達することが明らかとなっている⁽¹⁾。しかしながら、その後音情報の影響がどれくらいの潜時を経て中枢運動系に伝達されているか明らかでない。もちろん、音の大きさや高さがどのような影響を中枢運動系に与えているか不明である。

運動皮質の活動は、Barkerらに⁽²⁾によって開発された磁気刺激法によって経頭蓋磁気刺激が可能となって以来、運動系の非侵襲性検査法として積極的に研究されている⁽³⁾。研究は多岐にわたり、促進・抑制効果⁽⁴⁾⁽⁵⁾、皮質を経由する反射との関係⁽⁶⁾、感覚入力の運動野への効果⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾、高次脳機能への影響⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾、運動学習⁽¹²⁾や運動イメージ⁽¹³⁾などにおいて研究が行われてきている。経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: 以下TMS)は、図2のように、変化率の

大きいパルス電流をコイルに流し、コイルのまわりに変動磁場を発生させ、電磁誘導で生体内に生じた渦電流によって、運動皮質細胞を興奮させ、運動の遂行に関わる錐体細胞の活動状況を筋電図の変化として観察する方法である。TMSによって誘発される筋電図は運動誘発電位 (motor evoked potential: 以下MEP) と呼ばれ、大脳皮質の運動皮質内で幾つかのシナプスを介して錐体細胞を興奮させることで、支配する筋から筋電図として記録されるものである。従って、MEPの変化は、間接的に大脳皮質の運動皮質細胞の興奮の変化を反映した指標として考えられる。

本研究は、ヒトの運動皮質に聴覚刺激が及ぼす影響について明らかにすることを目的として、健康成人に

図1 ヒトの聴覚情報の流れと運動系の関係⁽¹⁾⁽¹⁴⁾

Fig. 1 Relationship between flow of auditory information on human and motor system.

図2 経頭蓋磁気刺激法

Fig. 2 Transcranial magnetic stimulation.

対しクリック音を刺激として加えたときTMSにより第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous: 以下FDI) から誘発したMEP反応の大きさを比較することによって、運動皮質に聴覚刺激が及ぼす影響について時系列的に検討した(実験1)。また、音の感覚の三要素として音の大きさ、音の高さ、音色があり、それらの要素に対する運動皮質の興奮性を調べることは非常に興味深い。そこで、実験2として音の大きさ-高さに対する運動皮質の応答を調査した。

2. 実験方法

2.1 ヒトの運動皮質に聴覚刺激が及ぼす影響の時系列的評価 (実験1)

被験者：健康な右利き成人男性10名(年齢20～29歳)で、実験の目的と手続きを十分に説明し同意を得て行った。

運動課題：被験者には親指と人差し指でゴルフボールを握ってもらい、FDIから記録した筋電図の最大振幅値の5%で筋収縮を維持させた。その際、被験者はオシロスコープ上(IWATSU 製：SS-6122A SYNCHROSCOPE)で筋放電を確認し目標とする5%の筋電図レベルを維持した。

聴覚刺激：聴覚刺激は音圧レベル (sound pressure level: 以下SPL) 135 dB のクリック音を用い、両耳にヘッドホンを通して行った(日本光電製、Neuropack Σ)。一回の聴覚刺激は、パルス幅0.1 ms、パルス間隔6 ms、パルス数35個で204.1 ms持

図3 one trialの聴覚刺激

Fig.3 Auditory stimulation of one trial.

続する (図3 参照)。

筋電図：筋放電はAg-AgCl表面電極により右のFDIから導出し、バンドパスフィルタ10 Hz～3 kHzで増幅し(日本光電製、Neuropack Λ)、A/D変換器(AD Instruments製、MacLab/8s)を介して、sampling周波数10 kHzでコンピューター(Macintosh Power Mac 7100 AV)に記録した。

磁気刺激：TMSは、磁気刺激装置(Magstim社製、Magstim 200)を用い、円型コイル(中間直径90 mm)を刺激に使用した。コイルは頭頂部左側の上肢支配領野が刺激される位置に置き、コイル中心を国際

10-20 電極配置のCzとした。そして、目的とする筋(FDI)から最も低い刺激強度でMEPが記録される刺激場所を搜した。また、コイル電流は反時計回りに流れるように設定した。磁気刺激強度は筋収縮中(最大筋電図の5%)、各被験者において0.5～1 mVのMEPが誘発される強度とした。聴覚刺激を行わない場合のTMSに対する反応をcontrolとした。聴覚刺激とTMSの刺激間隔は10～200 msで、10 msごとに記録した。各刺激間隔における1回の聴覚刺激とTMSを1 trialとする。本実験では、聴覚刺激による慣れの影響を防ぐために⁽⁸⁾、20秒以上のtrial間隔をとった。聴

図4 controlと聴覚刺激中のMEP反応の典型例(control, 10-200 ms)

Fig. 4 Example of MEP response during control and auditory stimulation.

覚刺激と磁気刺激の各間隔の設定を 1 condition (計 20 conditions) とした。各 condition での誘発電位は 10 回記録した。一つの session として、control と 4 つの condition の組み合わせ (session の例 : control、20、60、110、180 ms) をランダムに行った (計 5 sessions)。解析は、各 control と condition の MEP を 10 回加算平均し、各 session の control で規格化した。

2.2 音の大きさ - 高さに対する運動皮質の応答 (実験 2)

被験者 : 健康な右利き成人男性 16 名 (年齢 20 ~ 29 歳) で、実験の目的と手続きを十分に説明し同意を得て行った。

聴覚刺激 : 聴覚刺激は SPL60 dB から 100 dB のクリック音を用い、両耳にヘッドホンを通して行った (日本光電製、Neuropack Σ)。高音の聴覚刺激は、パルス幅 0.1 ms、パルス間隔 1 ms、パルス数 50 個である。低音の聴覚刺激は、パルス幅 1 ms、パルス間隔 10 ms、パルス数 5 個である。それぞれの、大きさ - 高さに対する MEP の応答を測定した。

運動課題、筋電図、磁気刺激の条件は実験 1 と同様である。

3. 実験結果及び考察

3.1 ヒトの運動皮質に聴覚刺激が及ぼす影響の時系列的評価 (実験 1)

図 4 に、FDI から記録された control と聴覚刺激中

図 5 聴覚刺激の運動皮質興奮性に与える時間的变化

Fig. 5 The time course of changes of motor cortex excitability during auditory stimulation.

の (control、10-200 ms) の典型的な MEP の加算平均波形を示す。波形中のアーチファクトは磁気刺激によるものである。磁気刺激を行った時点の運動皮質の興奮性は、誘発された MEP 振幅値で評価した。全 condition の MEP の潜時は、平均 20.06 (標準偏差 $\pm$ 0.284) ms で各 condition 間において有意な差を示さなかった。しかしながら、MEP の振幅値は 30 ms で顕著に減少していた。MEP 振幅値は各被験者間での値を規格化するために、各被験者の control 値で規格化を行った。被験者全員の規格化した平均 MEP 振幅値の時間的变化を図 5 に示す。その結果、聴覚刺激後 30 ms をピークにして 30-50 ms において運動皮質が抑制されていた。特に、30 ms (平均 0.64 ; 標準誤差 $\pm$ 0.058) では全被験者の MEP の振幅値が減少しており、ばらつきも他の時間帯より小さかった。また、60 ms 以降、MEP 振幅値は増大したが 130 ms (平均 0.92 ; 標準誤差 $\pm$ 0.15) で若干の減少を示した。130 ms では 10 人中 7 人が減少していた。200 ms まで全体的に MEP 振幅値が増大していた。Furubayashi らは⁽⁸⁾、110 dB のクリック音を与えた時の運動皮質の興奮性を TMS と経頭蓋電気刺激 (transcranial electric stimulation: 以下 TES) により、聴覚刺激後 10 ~ 100 ms まで MEP 反応を測定している。彼らは、30 ~ 60 ms まで TMS による MEP の振幅値は低下し、TES による MEP の振幅値は変化しないことを報告した。そこで彼らは、聴覚刺激後のそれらの時

図 6 聴覚刺激の高さ - 大きさの運動皮質興奮性に与える影響

Fig. 6 Effect of motor cortex excitability relating to tone-loudness of auditory stimulation.

間は抑制が運動皮質で生じていると考察している。これより、我々の結果も運動皮質で生じた抑制を反映しているものと考えられる。しかしながら、我々の行った聴覚刺激は彼らが行った SPL よりも強く (135 dB)、運動皮質の抑制の始まりと最も強く抑制される時間が 30 ms であることを明確にしたものと考えられる。また、彼らと異なる点は、我々の結果は聴覚刺激後 60 ms では運動皮質が抑制されていなかったことである。これは、SPL の違いによるものなのか今後検討する必要があると思われる。これより、大きな聴覚刺激 (135 dB) は 30 ms 後に運動野の興奮性を抑制していることが明らかとなった。

これまで、中枢神経への感覚入力への反応は、主に脳波の誘発電位を記録することで研究されている。一般に聴覚刺激にきわめて早く反応する波形(短潜時誘発反応; 0~10 または 20 ms)、中間の潜時をもつ波形(10 または 20~100 ms)、長い潜時をもつ波形(100~500 ms またはそれ以上)の 3 グループに分けられる。短潜時誘発反応はきわめて安定した反応で、聴覚誘発反応では脳幹起源の反応として臨床検査において普及している。また、中潜時の反応は、一般に与えられた刺激に特異的に対応する感覚伝導路を通り、刺激に固有の皮質受容野及び一部の連合野で発生するものと考えられている。さらに、長潜時の反応波は非特異的、広範な反応で、主として連合野の反応と考えられている。中潜時、長潜時の反応波は合わせて皮質誘発反応として取り扱われている。しかしながら、後者二つの反応は、意識状態、睡眠、薬剤などにより変動が大きく、さらに不安定で個人差も大きく臨床的な意義も不明な点が多い。もちろん、聴覚刺激がどれくらいの潜時を経て運動系にどのような影響を与えているか不明である。しかしながら、脳波における聴覚誘発電位も 35 ms 辺りに大きな陰性のピークが立つことがわかっており⁽¹⁾、本研究の結果より中潜時の聴覚誘発電位反応は運動系の皮質に入力される信号を反映しているのではないと思われる。

3.2 音の大きさ - 高さに対する運動皮質の応答 (実験 2)

最も抑制の強い聴覚刺激後 30 ms において高いクリック音と低いクリック音で 60 dB から 100 dB まで刺激した場合の影響を調べた(図 6 参照)。その結果、高いクリック音に対しては直線的に運動皮質の抑制が強くなったが、低い音に対しては変化しなかった。音に対する知覚の違いを調べるために、全被験者の可聴閾値を測定した。その結果、高音が平均 30.2 (±3.3) dB、

低音が平均 41.3 (±2.9) dB であった。聴覚系としては 10 dB 程度の刺激に対する知覚の違いがあるが、低音の 100 dB の聴覚刺激に対しても運動皮質は抑制されなかった。つまり、聴覚系での可聴閾値の違いだけでなく音の高さの違いによって運動系に入力される信号の強度が異なってくるのではないと思われる。しかしながら、本論文では、聴覚刺激後 30 ms において高いクリック音と低いクリック音の運動皮質に与える影響を調べたが、音の高低差によって運動皮質に及ぼす影響の潜時差も生じる可能性がある。さらに、音域に対して補正(可聴閾値等)した強度の入力に対する感覚器と運動皮質の周波数依存性を調べることで、音情報に対する上位中枢の処理機構に関する知見が得られるものと期待される。よって、今後このようなことを考慮して運動皮質に聴覚情報が及ぼす影響について調べていく必要があると思われる。

4 まとめ

ヒトの運動皮質に聴覚刺激が及ぼす影響について明らかにすることを目的として、健康成人に対しクリック音を刺激として加えた時、TMS により FDI から誘発された MEP 反応の大きさを時系列的に検討した。また、音の大きさ-高さに対する運動皮質の応答も調査した。

その結果、運動皮質に対する聴覚刺激の抑制は刺激後 30 ms で始まり、かつ最もその時点で抑制が強く、その後 50 ms まで持続することが明らかとなった。さらに運動皮質への抑制の強さは、音圧レベルと音の高さに深く関係していることが示唆された。

(平成 13 年 12 月 25 日受付、同 14 年 4 月 8 日再受付)

文 献

- (1) 藤原 哲治:「筋電図・誘発電位マニュアル」、金芳堂、100-135、(1996)
- (2) AT Barker, R Jalinous and IL Freston: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, *Lancet* 1: 1106-1107, (1985)
- (3) Rossini PM, Barker AT, Berardelli A et al: Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee *Electroenceph clin*

- Neurophysiol 91 : 79-92, (1994)
- (4) Nielsen J, Peterson N : Change in motor cortex excitability preceeding voluntary ramp-and-hold plantar flexion in man. *Acta Physiol Scand* 146 : 899-900, (1992)
 - (5) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC et al : Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 471 : 501-519, (1993)
 - (6) Deuschl G, Michels R, Berardelli A et al : Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp Brain Res* 83 : 403-410, (1991)
 - (7) Ohki Y, Suzuki T, Ugawa Y et al : Excitation of the motor cortex associated with the E2 phase of cutaneous reflexes in man. *Brain Res* 633 : 343-347, (1994)
 - (8) T Furubayashi, Y Ugawa, Y Terao, R Hanajima, K Sakai, K Machii, H Mochizuki, Y Shiiro, H Uesugi, H Enomoto and I Kanazawa : The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin. Neurophysiol.* : 111, 178-183, (2000)
 - (9) K Machii, Y Ugawa, Y Terao, R Hanajima, T Furubayashi, H Mochizuki, Y Shiiro, H Enomoto, H Uesugi, S Kuzuhara and I Kanazawa : "Input-output organization in the hand area of human motor cortex", *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 110, 1315-1320 (1999)
 - (10) Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ et al : Basic mechanisms of nervous system in humans and monkeys : Applications in focal stimulation of different cortical areas in humans, Chokroverty S (Ed) : *Magnetic stimulation in Clinical Neurophysiology*, p73-111, Butterworths, Boston, (1990)
 - (11) Pascual-Leone A, Gates J, Dhuna A : Induction of speech arrest and counting errors with rapidrate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41 : 697-702, (1991)
 - (12) 志村 邦義、矢作 晋、笠井 達哉 : 経頭蓋的磁気刺激法のヒト運動学習解明への適応, *Jpn.J.Sports Sci.*15:357-363, (1996)
 - (13) 林 司佳子、長谷川 善輝、矢作 晋、笠井 達哉 : 運動イメージによる運動誘発電位の出現動態 : 剣道の鍛錬者の運動誘発電位(MEP)による検討、*体育学研究*, 46 : 47-59, (2001)
 - (14) 大西 昇 : 「生体情報処理」、昭晃堂、90-125, (2001)

王 綱 (非会員)

平成2年鹿児島大学工学研究科修士課程、平成5年同大学医学研究科博士課程修了。同年理化学研究所フロンティア研究員、平成7年鹿児島大学医学部生理学第二講座助手、平成11年同大学工学部生体工学科助教授となり、現在に至る。博士(医学)、大脳高次機能解析などの研究に従事。

日本ME学会、北米神経科学会、日本神経科学会、日本生理学会の会員。

湯 ノ 口 万 友 (正員)

昭和50年鹿児島大学大学院工学研究科修了、同年同大学工学助手、昭和63年～平成2年M.I.T.、フランススピッタ国立磁気研究所客員研究員、平成6年鹿児島大学工学部助教授、平成8年同大学工学部教授、現在に至る。工学博士。生体磁気に関する研究、生体信号の計測、解析に関する研究などに従事。

日本ME学会、日本生体磁気学会、電子通信情報学会、IEEEなどの会員。

塗 木 淳 夫 (正員) 1972年4月20日生。平成14年鹿児島大学工学部理工学研究科博士課程修了。平成13年同大学工学部生体工学科助手となり、現在に至る。博士(工学)、筋運動メカニズムとモデリングに関する研究に従事。日本ME学会、日本電気運動生理学会、臨床脳波学会、電子通信情報学会、IEEEなどの会員。

末 川 博 巳 (非会員) 1978年7月20日生。平成14年鹿児島大学工学部生体工学科卒業。平成14年同大学理工学研究科博士前期課程入学。現在に至る。聴覚刺激に対する運動皮質活動の研究に従事。