

経頭蓋直流電気刺激が大脳皮質一次運動野下肢領域に与える影響の再現性の研究

青山貴文(PT)¹⁾, 小山総市朗(PT)²⁾, 上田哲也(PT)¹⁾,
田辺茂雄(PT)²⁾, 武田和也(PT)¹⁾, 河村信利(MD)³⁾,
櫻井宏明(PT)²⁾, 金田嘉清(PT)²⁾

1) 河村病院リハビリテーション部

2) 藤田保健衛生大学医療科学部

3) 河村病院神経内科

キーワード:リハビリテーション, 非侵襲的脳刺激, 再現性

はじめに

下肢の運動機能改善や向上を目的とした介入方法として、経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation; 以下, tDCS)が注目されている。tDCSは、頭蓋外側に貼付した電極から1~2mA程度の微弱な直流電流を流し、脳活動を修飾する手法である¹⁻³⁾。その作用機序として、陽極刺激では刺激直下の細胞外電位を陰性方向に変化させ、細胞内の静止膜電位を脱分極させる。逆に陰極刺激では、神経細胞の静止膜電位を過分極方向に変化させる¹⁾。このような神経生理学的機序に基づいて、tDCSは多くの運動機能改善効果が報告され、臨床応用にむけた検討が行なわれている。

近年になって、上肢領域に対するtDCSの効果には個人差が大きく、介入効果の再現性は中等度以下であることが報告された⁴⁻⁵⁾。しかし、これまで下肢領域に対するtDCSの被験者内の再現性は検討されていない。Jefferyらは、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation; 以下, TMS)によって誘発される運動誘発電位(motor evoked potential; 以下, MEP)を用いて、下肢領域に対するtDCSの効果を検討した結果、陽極刺激での皮質興奮性増大は上肢領域と一致した効果であったものの、陰極刺激は偽刺激との差が認められず上肢領域と異なる結果を報告している⁶⁾。またtDCSが与える効果は脳解剖構造によって変化することも明らかになっている⁷⁻⁸⁾。したがって、上肢領域と下肢領域でtDCSの効果異なる可能性があり、下肢領域に対するtDCSの効果の再現性検討は必要であると考えられる。本研究の目的は、下肢領域に対するtDCSの効果の再現性についてMEPの変化を指標として検討する事である。

方 法

対象は、健常成人12名(男性6名, 女性6名, 5.4±1.6

歳)とした。本研究の組み入れ基準として、研究に対して本人の同意が得られる者、てんかん発作または熱性けいれんのない者、家族にてんかん歴のない者とした。対象者の介入打ち切り基準は、対象者自身が研究協力の中止を希望した場合、自覚症状(疲労, 胸部症状など)を訴えた場合、頻発する不整脈を認めた場合、症状(筋緊張・疼痛)の増悪を認めた場合、その他、医師が実験中止を判断した場合とした。本研究はヘルシンキ宣言に則り、当院倫理委員会承認後に実験を実施した。研究参加者に対して研究内容を書面および口頭で説明し、研究参加同意書をもって同意を得た。

介入と評価は全て安静座位で行った。介入は大脳皮質一次運動野(primary motor cortex; 以下, M1)下肢領域へのtDCSで、陽極刺激と陰極刺激の2条件とした。対象者内の再現性検討のため、期間を空けて2回ずつ実施した。刺激前後にtDCS刺激半球のM1からTMSによってMEPを誘発した。対象者は2条件に参加し、持ち越し効果を除くため介入期間は2週間以上を空けた。

tDCSはneuroConn社製DC-STIMULATOR Plusを用いた。tDCSの刺激部位はTMSによって特定したM1の前脛骨筋支配領域とした。TMSはThe Magstim社製Magstim2002を用いた。記録電極はディスプレイ電極を用いて前脛骨筋筋腹に貼付し、基準電極は巻き電極を用いて下腿近位部に巻いた。tDCSの刺激電極は、刺激側を25cm²(5cm×5cm)、反対側を35cm²(7cm×5cm)とし、貼付位置は刺激側のM1前脛骨筋支配領域直上、反対側の前額部とした。tDCSの刺激強度は2mA、刺激時間は10分間とした。刺激後は頭皮状態を確認した。

MEPの計測として、M1の前脛骨筋支配領域における安静時運動閾値は、誘発したMEP振幅値が10回刺激中50μV以上を5回以上誘発できる最低刺激強度とした^{9,10)}。評価時のTMS刺激強度は、安静時運動閾値の1.2倍に設定した¹⁰⁾。計測回数は30回とした。誘発筋電位は1000倍に増幅し、10-1000Hzのバンドパスフィルターによって処理した後、AD変換器を介してサンプリング周波数5000Hzでパソコンに取り込んだ。計測及び解析はプログラミングソフト(LabVIEW2010, National Instruments社製)を用いて行った。得られたMEPの振幅値から平均値を算出し、対象者毎に変化率を求めた。変化率は刺激後のMEPの振幅値を刺激前のMEPの振幅値で除した値とした。再現性検討として、級内相関係数(Intraclass Correlation Coefficient:ICC(2,1))を求めた。加えて、介入日間の変化率の差と95%一致限界(95% limits of agreement; 以下, LOA)をBland-Altman分析を用いて検討した。

表1 tDCS 後 MEP の振幅値の変化率

	1 回目	2 回目
陽極刺激	1.36±0.42	1.13±0.36
陰極刺激	0.90±0.30	0.91±0.27

各条件の変化率(平均値±標準偏差)を示す。変化率は刺激後の MEP の振幅値を刺激前の MEP の振幅値で除した値とした。

表2 刺激条件の再現性

	ICC	95%信頼区間
陽極刺激	0.539	0.01-0.85
陰極刺激	0.275	-0.36-0.74

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

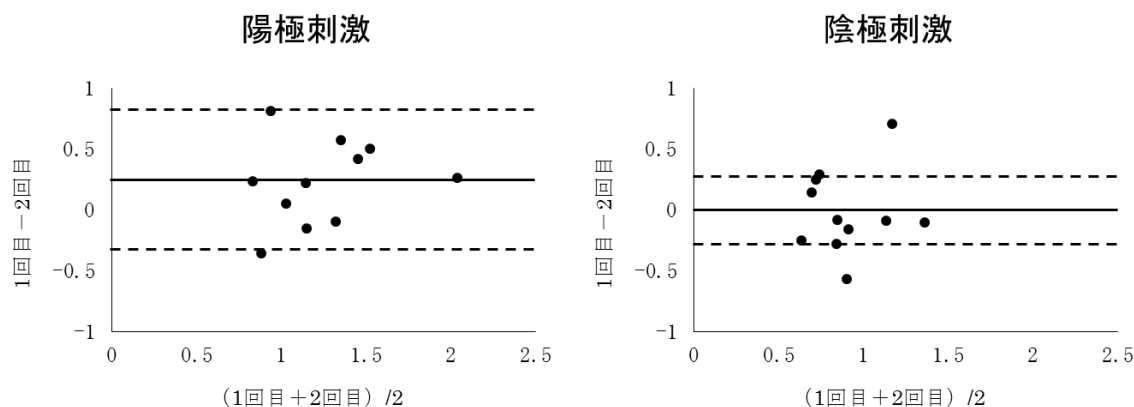


図1 Bland-Altman 分析

黒の実線は1回目, 2回目の差の平均を示している。点線は95%一致限界(95% limits of agreement, LOA)を示している。

統計学的解析はSPSS(ver. 23.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

結 果

対象者 12 名のうち 11 名は最後まで実験可能であった。残りの 1 名は安静時運動閾値が高値であり, MEP 計測の刺激強度が不可能であるため, 実験から除外した。

陽極刺激後の変化率は, 1 回目 1.36±0.42(平均±標準偏差), 2 回目 1.13±0.36 であった。陰極刺激では 1 回目 0.90±0.30, 2 回目 0.91±0.27 であった(表 1)。

陽極刺激の再現性は ICC(2.1)=0.54(95%信頼区間:0.01-0.85), 陰極刺激は ICC(2.1)=0.28(95%信頼区間:-0.36-0.74)であった(表 2)。Bland-Altman 分析の結果は図1に示した。介入日による結果の差は陽極刺激で平均 0.23, LOA は-0.35 から 0.8 であった。陰極刺激の平均は-0.01, LOA は-0.29 から 0.26 であった。

考 察

本研究は, 下肢領域に対する tDCS の効果の再現性について MEP を指標として検討した。結果, 陽極刺激による MEP 変化率は ICC(2.1)=0.54, 陰極刺激は ICC(2.1)=0.28 であった。ICC(2.1)は ≥ 0.75 で再現性

が高く, $0.4 < \text{ICC}(2.1) < 0.75$ では中等度, $0.4 > \text{ICC}(2.1)$ では低い再現性を示す¹¹⁻¹²⁾。従って, 本研究の陽極刺激条件は中等度の再現性を示し, 陰極刺激条件は低い再現性を示した。

先行研究によると, M1 上肢領域に対する陽極刺激は中等度以下の再現性であると報告されている⁴⁾。そのため, 本研究で得られた M1 下肢領域に対する陽極 tDCS は M1 上肢領域に対する陽極 tDCS と同程度の再現性を有する介入方法であると考えられる。この結果は, 上肢ならびに下肢運動機能改善を目的とした陽極 tDCS による皮質興奮性の促通^{1,7)}は臨床においても有用な方法であると考えられる。

一方, 陰極 tDCS では低い再現性を示した。これまでの陰極 tDCS を用いた研究によると, M1 上肢領域に対する刺激によって M1 上肢領域の皮質興奮性の抑制を認める報告¹³⁾や, 反対に促通するという矛盾した結果が報告されている¹⁴⁾。また, Jeffery らは M1 下肢領域に対して陰極刺激と偽刺激との差は認めなかったとも報告している⁶⁾。これらの報告は, 陰極刺激の刺激強度や刺激時間などのパラメータが異なっているため, 陰極刺激は極性だけではなく他の刺激パラメータを合わせて介入方法を検討する必要があると考えられる。

Bland-Altman 分析の結果は, 変化率の差とそのば

らつきを示した。今回の結果は、誤差に一定傾向は認めなかったものの、対象者のばらつきを認めた。従って、誤差の傾向並びに範囲の明確化には、より多くの対象者が必要であると考えられる。

本研究では、M1 下肢領域に対する陽極刺激では中等度の再現性が得られ、陰極刺激では低い再現性を示した。本研究によって、臨床で tDCS を使用する場合には、陽極刺激による皮質興奮性の促進作用を期待する場合には中等度の再現性が期待できる一方、陰極刺激は他の刺激パラメータを統制した方法論での検討を実施する必要がある事が明らかになった。

文 献

- 1) Nitsche MA, Paulus W.: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000; 527(3): 633-639.
- 2) Stagg CJ, O'Shea J, et al.: Modulation of movement - associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience*. 2009; 30(7): 1412-1423.
- 3) Tanaka S, Hanakawa T, et al.: Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Experimental brain research*. 2009; 196(3): 459-465.
- 4) López-Alonso, V., Fernández-del-Olmo, et al.: Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126(12): 2342-2347.
- 5) López-Alonso, V., Cheeran, et al.: Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain stimulation*. 2014; 7(3): 372-380.
- 6) Jeffery, D. T., Norton, J. A., et al.: Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Experimental brain research*. 2007; 182(2): 281-287.
- 7) Laakso, I., Tanaka, S., et al.: Inter-subject variability in electric fields of motor cortical tDCS. *Brain stimulation*. 2015; 8(5): 906-913.
- 8) Li, L. M., Uehara, K., et al.: The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015; 9: 181.
- 9) Rossini PM, Barker AT, 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 91: 79-92.
- 10) Woods, A. J., Antal, A., et al.: A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(2): 1031-1048.
- 11) Hripcsak, G., Heitjan, D. F.: Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *Journal of biomedical informatics*. 2002; 35(2): 99-110.
- 12) Lin, P. H., Hsiao, T. Y., et al.: Effects of functional electrical stimulation on dysphagia caused by radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(1): 91-99.
- 13) Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., et al.: Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*. 2003; 114(4): 600-604.
- 14) Wagner T, Fregni F, et al.: Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007; 35(3): 1113-1124.