

ヒトの経頭蓋的大脳皮質刺激法

笠井 達哉*

Transcranial Electric and Magnetic Stimulation
in Intact Human Subject

Tatsuya KASAI*

Department of Human Movement Studies,
Faculty of Integrated
Arts and Sciences,
Hiroshima University

Abstract

Non-invasive activation of the motor cortical output to limb muscles can now be achieved using brief magnetic and electric stimuli. Some of the properties of these transcranial stimulators and the results obtained with them were reviewed. There have been other reviews dealing with different aspects of the techniques and patients a variety of diseases. The present brief review deals mainly with new findings related to transcranial motor stimulation of intact human during recent decade.

The use of single transcranial electric stimulation to active the underlying motor cortex was first reported by *Merton* and colleagues(1980). High-voltage stimuli of brief duration(usually 50-100 μ s) transiently reduce skull resistance so that electrical stimulation of the underlying cortex is possible. On the other hand, a transient electrical field passing through a coil placed on the skull has been used to generate a magnetic field of sufficient strength(1.5-2.0 Tesla) so that it induced an effective current in the underlying cortex(*Barker, et al, 1985*). One practical advantage of the magnetic form of stimulation is that it evokes minimal scalp discomfort whereas the electrical stimulator is uncomfortable. However, this potential advantage can sometimes be offset by other factors,

including the generally narrower range of normal values obtained with the electrical stimulator. Then, both types of stimulator applied over the skull can excite the motor cortex according to the need.

1. はじめに

19世紀前半までは、大脳皮質の機能に関して、その局在性の存在は信じられてはいなかった。しかし、1860年代に入って、*Broca*が言語機能の障害をもつ患者は、ほとんど例外なく左前頭葉に障害があることを報告し、*Jackson*がテンカン発作を引き起こす患者の病巣は、脳の限られた部位の活動性に異常がみられることを報告した。これらの報告を受けて、運動の発現に関わる脳の部位も、解剖学的にある限られた部位が関係するのではないかと考えられるようになった。これが脳の局在性の考え方の始まりである(脳の局在性に関心のある人は浜中と大東⁵⁹の訳本参照のこと)。*Fritsch*と*Hitzig*⁵⁴および*Ferrier*⁵³は、実際に動物の大脳皮質を電気刺激して、身体の中の部分とその刺激に対応して運動が起こるかを観察して運動野(motor area)の存在を確認した。また同時に、異なった身体部位の運動には、異なった脳の部位が対応することも観察した。こうした動物を使った観察結果から、ヒトにおいても、動物と同じであるかどうかを実際にテストしてみたいと思うのは研究者の当然の帰着である。

*Fritsch*と*Hitzig*⁵⁴および*Ferrier*⁵³の動物を使って得られた観察結果に呼応して、*Bartholow*¹³は、彼の患者に対して脳の直接刺激を行った。その方法は、*Fritsch*らの用いたものと同様で、2本の細い針を大

*広島大学総合科学部
生体行動科学コース保健体育講座

受付 平成4年4月30日
受諾 平成4年11月12日

脳皮質に挿入して刺激するというものであった。結果は、対側部位に運動が観察され、その知見は、現在我々が周知している現象であった。今世紀に入ってから、まず *Cushing* (1909) が、これも脳の神経疾患患者を使って、中心溝後部に感覚機能の局在があることを報告した。これら一連の神経外科医による患者を使っての機能局在の探索は、1930年代から60年代に渡る *Penfield*⁹⁷⁾の仕事へと受けつがれていった。

一方、正常人で脳を安全に刺激する方法は、幾多の先人の努力にもかかわらず、なかなか成功しなかった⁵⁸⁾。しかし、*Merton*と*Morton*⁸⁹⁾が電気刺激を使って、経皮的に大脳皮質を刺激できることを示してから、一躍研究者の耳目を集めるようになった。しかも、*Barker*¹⁰⁾らが、1985年に疼痛や不快感を起こさない磁気刺激法を開発してから、正常人での大脳皮質刺激は広く世界中で行われるようになった(笠井⁷⁹⁾参照)。そこで、正常人において行われる大脳皮質刺激は、一体ヒトの脳のどこを刺激していることになるのか。言い替えれば、ヒトの中樞神経機構の何を調べるのが可能なのか、その方法で本当にわれわれの脳の機能局在を調べることができるのか。さらに、この方法で得られた誘発筋電図は、一体何を意味しているのかという点について、今までわかってきた事実について総説する。

II. 大脳皮質の刺激で得られる誘発筋電図は何を反映しているのか

ヒトの大脳皮質刺激で記録される誘発筋電図(motor evoked potential: MEP)が何を反映し、その変化が何を意味しているかを理解するためには、サルの大脳皮質刺激によって記録されるDおよびI-waveの生理学的機序について知らなければならぬ(D-waveはdirect waveの略で、大脳皮質細胞を直接刺激した結果得られた電位と考えられており、I-waveはindirect waveの略で、間接的に脳細胞が刺激され興奮した結果得られた電位と考えられている^{80, 81, 82, 85, 88, 92)})。電気刺激によって刺激される錐体路細胞は、それが脳のどこに存在するかによってその興奮の程度が異なる(具体的には、脳の回にある錐体路細胞は溝にあるそれよりも弱い刺激で興奮する)。そして、細胞の電気生理学的特性として陰極で刺激されるよりも、陽極で刺激される時の方がその細胞の閾値は低い。したがって、弱い陽極での刺激は純粋にD-waveを誘発する。一方、陰極での刺激と

強い刺激によってD及びI-waveの両方を誘発することになる。すなわち、弱い陽極による刺激では垂直方向に電流が流れることから、その電流は大脳皮質の表層部および深部にある錐体路細胞の樹状突起に入り、これが細胞の脱分極を引き起こし、結果として皮質脊髄路にD-waveを惹起することになる。強い刺激では、皮質の他の要素も同時に刺激されることになる。その要素の一つとして、錐体路細胞はいくつかのシナプスを介して興奮性が伝導されることが考えられ、これがI-waveを惹起すると考えられている。また、陰極による刺激では陽極による刺激に比べて、電流は反対方向に流れることから、閾値の高いD-waveを誘発すると考えられている^{81, 82)}。図1に、DおよびI-waveの発生をこのように考えるに至った根拠となる実験結果をまとめて示した。

特に、I-waveに関してはその発現のメカニズムは未だ不明な点が多いが、これまで、1)視床と皮質との間の入力線維による、2)大きな錐体路細胞の側枝にある反転回路による、3)深部にある細胞の複雑な興奮の起こり方による、ことなどがそのメカニズムとして考えられている⁴⁾。最近では、3)の可能性が高いと考えられており、これに運動前野や感覚野からの入力加わった結果がI-waveを形成していると考えられ、*Amassian*らのグループを中心にして今も精力的にそのメカニズムの解析が進められている⁹⁾。一方、DおよびI-waveの瞬間的で高頻度の発火について、何故そのような高頻度の発火(30-100 Hz)が起こる必要があるのかということに関して、最近*Lemon*と*Mantel*⁸³⁾は、サルを使った実験結果から次のように解釈している。すなわち、この程度の発火頻度は、皮質運動野細胞で起こっているEPSPの時間的加重の間隔とよく一致し、この高頻度の皮質脊髄路細胞の発火がすばやい随意的な筋収縮を保證する生理学的な機序となっているというものである。

III. 電気刺激と磁気刺激はどう違うのか

*Hill*ら⁶³⁾は、経皮的に筋線維を刺激するために高電圧の電気刺激装置を開発した。その理由は、神経線維に比べて筋線維はその閾値が高いと考えられていたからである。しかし、予想に反してそのインピーダンスは低く、高い電流で筋線維を直接刺激できることがわかった。そこで*Merton*と*Morton*⁸⁹⁾は、この方法を頭蓋から脳細胞を刺激する方法としてヒト

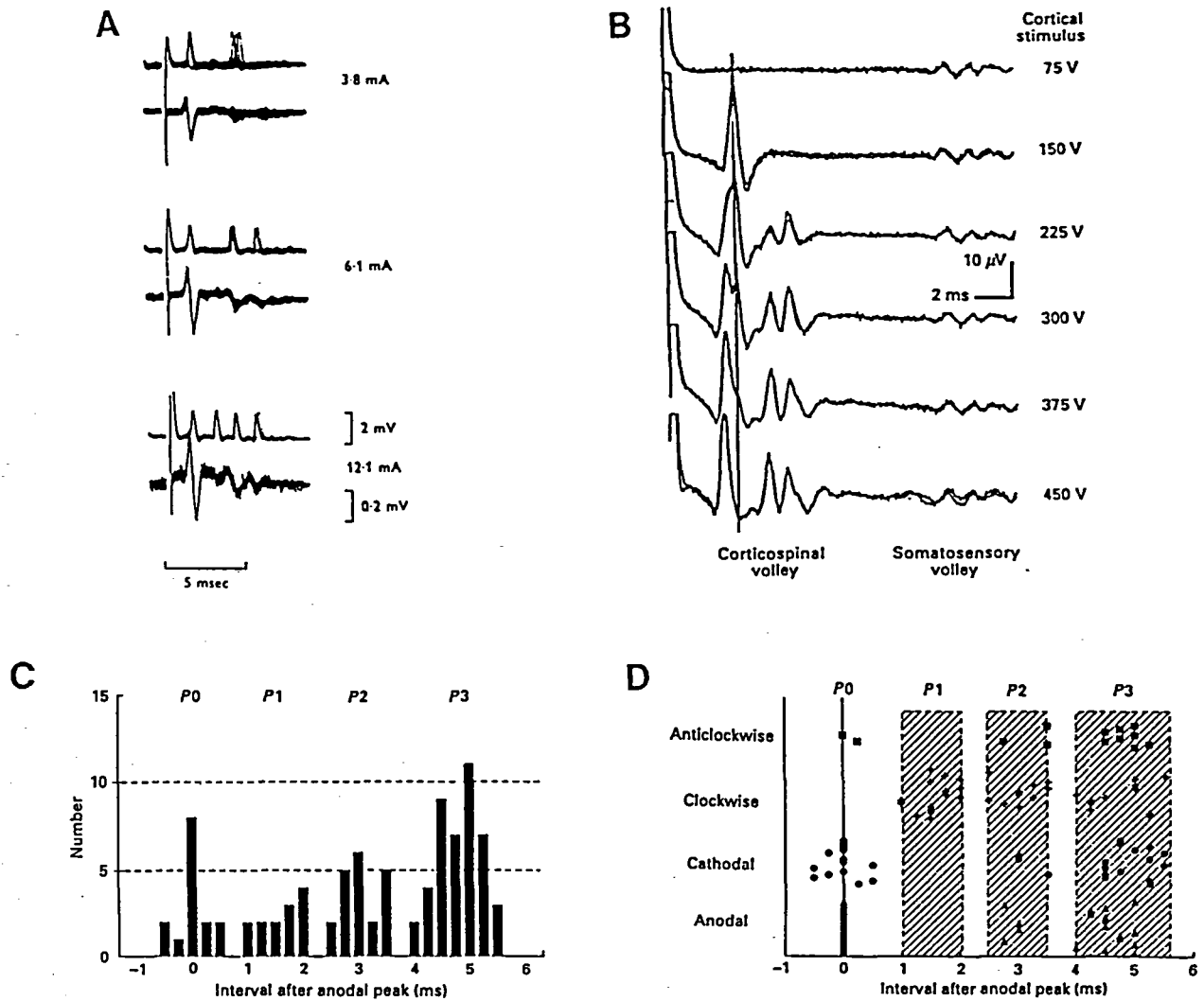


図1 A: サルの運動野皮質を3つの異なる刺激の強さで直接刺激した時、脊髄背側部から双極で記録された脊髄電位。弱い刺激では、短潜時のD-waveのみが記録されるが、刺激が強くなるとD-waveに続いてI-waveが記録されるようになる⁸⁰⁾。
B: 電気刺激を経頭蓋的に与えた時のヒトの硬膜外から記録された脊髄電位。Aと同様に、刺激を強くするとD-waveに続いてI-waveが記録されるようになることを示す²⁶⁾。
C: 経頭蓋的に運動野皮質を刺激して、PSTH法を使って第一背骨間筋のSMUの発火確率を調べた結果。P0がD-waveに相当し、P1-P3がI-waveに相当する。
D: Cで得られた結果を、刺激条件の違いによってP0, P1, P2, P3それぞれの出現の仕方がどのよう違ったかを示す。即ち、陽極の電気刺激ではP0が最も出現頻度が高く、clockwiseではP0は出現しなかったことを示す。また、磁気刺激において多相のI-waveが惹起することを示す⁴³⁾。

に適用した。これが経皮的大脑皮質刺激法の始まりである。具体的には、1アンペア程度の電流で、50マイクロ秒程度の持続時間の短い電気刺激で容易に脳細胞を刺激できることがわかった。ただし、この電気刺激法は疼痛は伴わないものの、刺すような不

快感を伴った。

この方法を使って手術中のヒトの運動野を直接刺激したところ、サルで得られたD及びI-waveと同様な下降性電位が記録できた^{50,79)}。他の幾人かの研究者も同様に、手術中に経皮的に脳を電気刺激して同

じような電位を記録した^{18, 22, 26, 68, 96)}(図1 B参照)。そして、得られた記録から、この電気刺激は18~30ミリの広がりを持ち、60メートル/秒の速さで伝導することがわかった。電気刺激によって得られるD及びI-waveは、弱い刺激によっては運動野およびその直下から発するD-waveであり、強い刺激では皮質深部にシフトしたD-waveか、同時に増強されたI-waveと考えられている。

DおよびI-waveが混在するMEPを、単一運動単位(single motor unit: SMU)で記録してその構成要素を見分けようとする試みが行われている^{21, 27, 43, 122, 123)}。それによると、弱い電気刺激の時に運動細胞に惹起するEPSPを、PSTH法(post-stimulus time histogram)を使ってSMUの発火確率で調べると、顕著な一つのピークを作る。これがD-waveによるものと考えられている。強い刺激の時には、I-waveも参加してくるので運動細胞には時間的に異なったEPSPが発生し、PSTHでその発火確率を調べると、いくつかのピークが出現する(図1のC参照)。刺激する部位の極性を陽極ではなく陰極にした場合^{22, 26)}、D-waveを誘発出来る閾値は高くなり、SMUを使って調べてみると、PSTHのピークは陽極で刺激した場合とくらべて数が多くなる⁴³⁾。このことは、D-waveとI-waveが出現する閾値の差は、陽極で刺激する時よりも陰極で刺激する時に小さくなることを示唆している。

さて、以上のような電気刺激によって導出されるMEPの特性に比べて、磁気刺激によって導出されるMEPの特性はどのようなものであろうか。磁気刺激によるMEPの記録は、Barkerと彼の共同研究者によって開発された¹⁰⁾。磁気刺激の工学的な基本原理については他の詳しい解説^{12, 113, 114)}を参照していただくとして、その方法を簡単に説明すると、円形に巻いたコイルに直流電流を流すことによって生じる磁場を利用して、経頭蓋的に大脳皮質の神経細胞を刺激するという方法である。したがって、図2に模式的に示したように、電気刺激によって得られるMEPと、磁気刺激によって得られるMEPには方法論上の違いからいくつかの相違点がある。

まず、磁気刺激は電気刺激と違って刺激コイルを頭蓋上に軽く置いた状態で刺激するので、当然同じ場所に置いたつもりでも刺激コイルの置き方の違い(方向や置く角度)によって得られるMEPの形状が異なる。これはコイルによって刺激される部位の局在性が、通常のコイル(現在一般に市販されている円

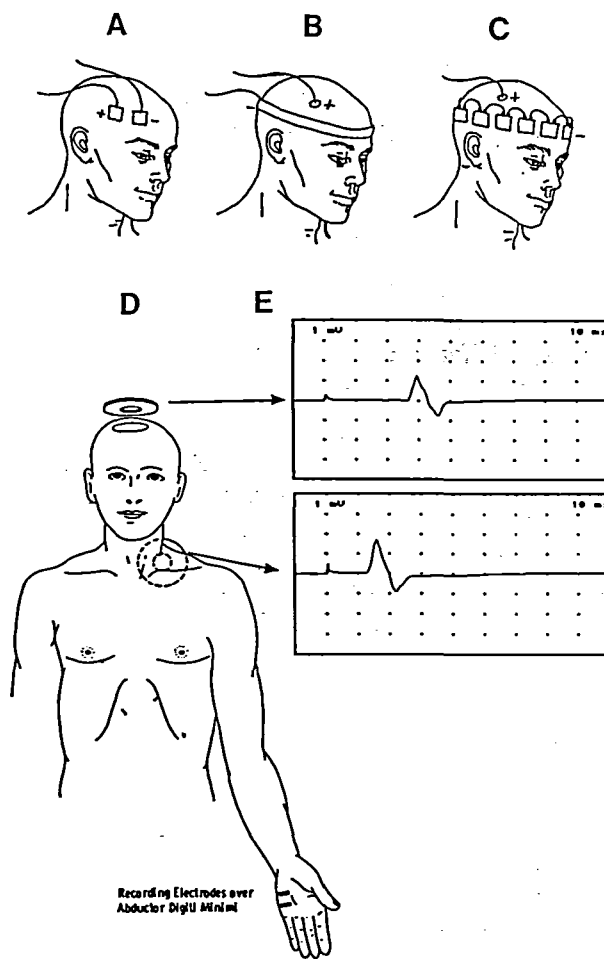


図2 手の支配領野と電気(A, B, C.)及び磁気(D)による経皮的大脳皮質刺激法の模式図と実際のMEP記録例(E)

- A: 陰極を頭頂部に置いて刺激する方法。
 B: 陰極をベルト状に頭部下位の全体に置いて刺激する方法。
 C: 陰極を頭部下位に一定の間隔で並べて置いて刺激する方法。
 D: 磁気刺激で実際にコイルを置く位置。
 E: 磁気刺激で実際に小指外転筋から記録したMEP
 同じ筋からのMEP記録でも、刺激が記録部位に近い方が潜時は短いことに注意¹⁰⁵⁾。

形コイル;直径5~10 cm)の場合には少し広すぎるためである^{90, 115)}。そこで刺激の局在性を高め、さらに大きな出力を得るために現在精力的に改良と工夫が進行中である^{7, 30, 33, 52, 85, 86, 108)}。

それでは、実際に得られるMEPの形状において、電気刺激によって得られたMEPと、磁気刺激によって得られたそれとではどのような違いがあり、そ

れは一体何を意味しているのであろうか^{20, 40, 43, 46, 92, 101}。まず最初にきづく違いは、MEPの潜時の違いである。両刺激方法で最大出力の60~70%ぐらいまでの強度で記録されたMEP潜時を比べると、電気刺激によるその方が磁気刺激のそれに比べて1~2ミリ秒程度短い。電気刺激は先述の通り、その電流は直角方向に流れるのでそれによって直立的に並んだ大脳皮質細胞(主に深いところにある錐体路細胞)が直接刺激されるのに対して、磁気刺激の場合、コイル内を電流が流れた結果生じる磁場は、水平方向の浅いところにある細胞を刺激する。このことから、磁気刺激の強度がまだそれほど強くない時には、細胞体を直接刺激するのではなくシナプスを介して、いわば間接的に細胞を刺激している可能性が考えられ、これが両者のMEP潜時に違いを引き起こす原因と解されている^{5, 9, 18, 44}。事実、磁気刺激の出力を強くするとこの潜時差は消失する。しかも、磁気刺激の潜時は短くなり、電気刺激のそれと同じになる。このことは、磁気刺激の出力が強くなった結果、磁場が直角方向にも拡散して、電気刺激の場合と同様深いところにある錐体路細胞をも刺激するようになった結果だと解される⁵⁰。これらの結果は、主に上肢の筋で観察されるが、最近このような現象は下肢筋では観察されないとの報告がある⁶⁷。磁気刺激はシナプスを介して間接的に細胞を刺激するとの観点に立てば(これが先述のI-waveを形成する)、長い潜時の活動にはI-waveが優位に関わるとの解釈が成り立つ(事実、Iles⁶⁷は彼の報告の中でこのように説明している)。しかし、脳の神経解剖学的な観点に立つと、下肢を支配する運動領野は手のそれほど広くなく、しかも手の支配領野よりずっと深いところにあることは周知の事実である(筆者の経験からこれらには民族的な差異があるように感じているがどうであろうか)。したがって、磁気刺激を使ってこの部位を刺激するには、相当強い刺激を使わなければMEPは導出できない(実際、1.5テスラ程度の刺激では、よほど良い場所を捜し、また工夫を凝らさないと安静時でのMEPは導出不可能)。このことは先述の通り、この時の強い磁気刺激は電気刺激と同様、直接的な細胞刺激になっている可能性も考えられる。しかし、現段階ではそのどちらであるかはわからない。

次に磁気刺激において注意しておかなければならないことは、先述の通り磁気刺激はシナプスを介して間接的に細胞を刺激している可能性が高いことから、

細胞の直接的な刺激である電気刺激の場合に比べて、対象となる細胞の背景の影響(具体的には、その時の対象細胞に影響を及ぼす脳組織の興奮性の変化)を強く受けるということである。このことは、MEPの変化を生理学的な指標として用いようとする時、特に注意しておかなければならない問題である(後述、図5参照)。

最後に、電気刺激の極性の問題と同様に、磁気刺激においても刺激コイルのどちら側(表か裏か)を用いるかによって、当然のことながら導出されるMEPに違いが起こる(電流が時計回りに対してどちらの方向に流れたかによって、clockwiseあるいはanticlockwiseと呼ぶ)。この刺激コイルの向きの違いによって、実際に細胞の刺激のされかたがどのように違うのかについて混乱があったが、つい最近この問題も解決された⁴⁵。コイルの向きの中で一番問題になるのは、コイルの向きが違えば、刺激の強さに違いが起こってくることである。すなわちこれは、MEPの潜時や振幅の違いを引き起こすことになる。例えば、第一背骨間筋のMEPをコイルの向きを変えて記録してみると、anticlockwiseの時はclockwiseの時に比べて2~3ミリ秒潜時が延長する^{42, 44, 62}。コイルの向きが変わったことによって、刺激される脳の側が違ってきた(右脳か左脳か)可能性が考えられ、またD-waveかI-waveかというMEPを形成する細胞の興奮の起こり方にも変化が起こった可能性が考えられる⁵⁰。図3に電気刺激と磁気刺激の場合に得られたMEPの形状の違いをまとめて示した。

IV. MEPの振幅および潜時の変化は何を意味しているか

MEPを実際に記録してみると、安定した記録を得ようとするとなかなか一筋縄ではいかない。特にMEPの電位変化(振幅の変化)に関しては、極端に言えば1回1回のすべての記録が全く同じ電位として記録できるとは限らない。実験者がたとえ極力同じ刺激条件を整えたとしても、実際に記録されるMEPの電位は微妙な差異をもって記録される(振幅の変化のみに限らず波形の変化も起こる)。このことは、H反射がヒトの脊髄反射機能を調べる有力な指標として現在盛んに用いられるに至った経過と似ている。発想の転換をすれば、MEPはH反射と同様、動揺の激しい指標であるから、その変化はヒトの中枢神経機能の変化をより一層忠実に反映しているとも考えられる。MEPの動揺性をうまく活用し、コントロー

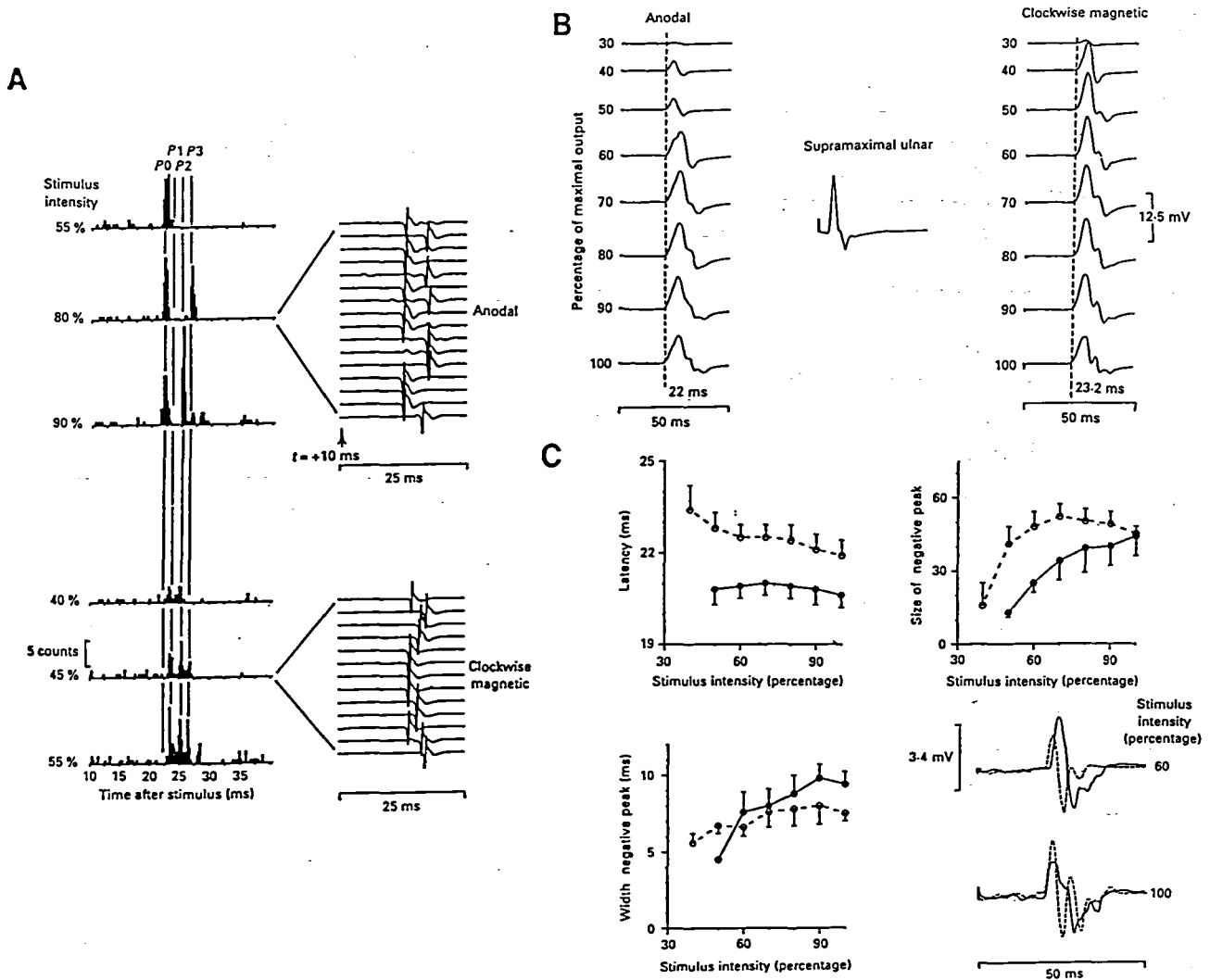


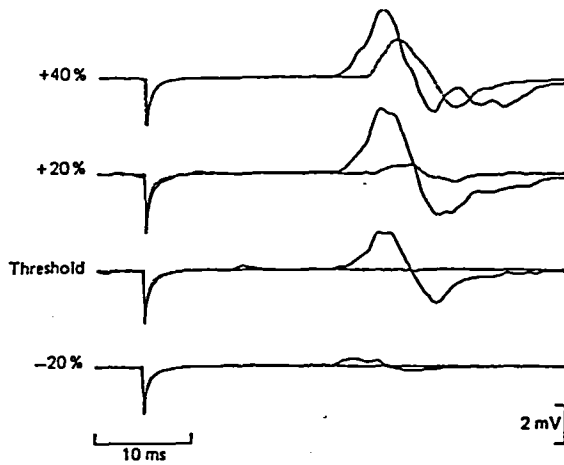
図3 A:陽極の電気刺激(上段)と磁気刺激(下段)によって得られる同一被検者のSMUの発火確率の違い(PSTH法による)。電気刺激では、その刺激が弱い時P0のみがみられ、刺激が強くなってP2, P3が出現するようになることを示す。一方、磁気刺激の場合には、刺激強度の違いに関係なく、多相の潜時でSMUが発火することを示す。B:電気刺激と(左側)と磁気刺激(右側)によって、表面筋電図誘導法で記録されたMEP。中央トレースは尺骨神経を電気刺激した時に得られた最大筋電図(M波)。刺激強度の違いに関係なく、電気刺激の時は、磁気刺激の時比べてMEP潜時(第一背骨間筋)は1.2ミリ秒短いことを示す。C:電気刺激(実線で結んだ黒丸の結果)と磁気刺激(点線で結んだ白丸の結果)の強度の違いによって、電気刺激によるMEPと磁気刺激によるMEPの変化。刺激強度の違いによる潜時(左上)、振幅(右上)、波形の幅(左下)の変化。刺激強度の違いによって、電気刺激によるMEPと磁気刺激によるMEPの変化に差のあることを示す。右下の2つのトレースは、弱い刺激では潜時と振幅に両者で差があるが(上段のトレース)、強い刺激(下のトレース)では潜時の差はなくなるものの、MEPの波形に著しい差が出現することを示す⁴³⁾。

ルできるかどうか、この指標を使ってヒトの中樞神経機能の解析に成功するかどうかの分かれ道である。そこで以下に、実際に筆者が行っている磁気刺

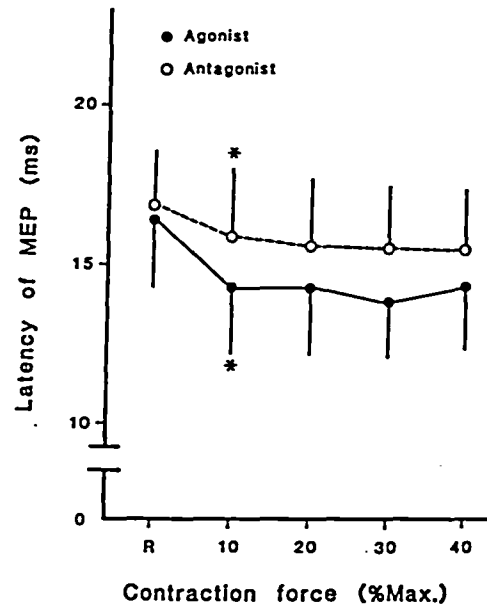
激について、記録されるMEPの変化が何を反映しているかについて解説する。

磁気刺激によるMEPの変化を指標にして、ヒトの

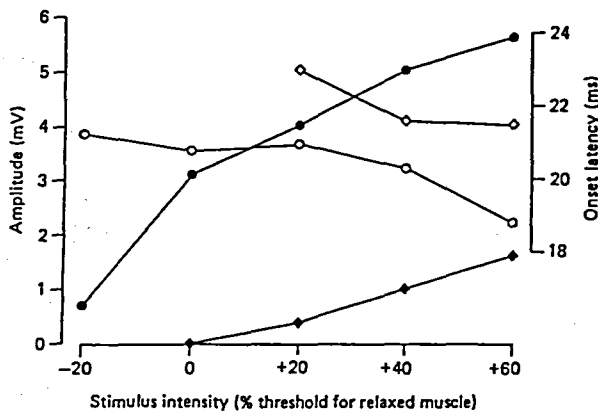
A



C



B



D

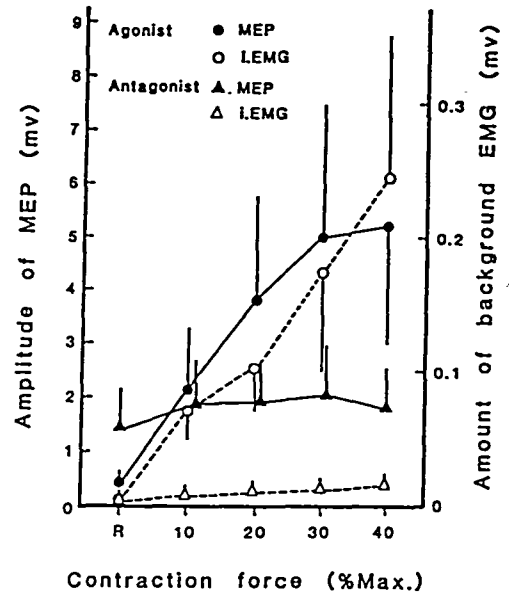


図4 AとB: Aは、随意筋収縮の有無による潜時と閾値の違いを示す実際の記録例。磁気刺激によって小指外転筋から記録したMEPの結果で、閾値と潜時(潜時差は3.6-2.5ミリ秒)が顕著に異なることを示す。Bは、一人の被検者から得られた随意筋収縮の有無と刺激強度の違いが、潜時(白抜き印)と振幅(黒抜き印)の違いに及ぼす影響を数量的に示した結果⁶⁰⁾。
 C: 手首関節の等尺性随意屈曲力の違いが、前腕伸筋(拮抗筋; 白丸)と屈筋(主動筋; 黒丸)のMEP潜時に及ぼす影響。
 随意筋収縮によって、両方とも筋収縮の無い時(R)に比べてその潜時は短縮した。しかし、その短縮程度は、主動筋において拮抗筋のそれより大きかった⁷⁾。
 D: Cと同じ条件下でのMEP振幅の変化。
 随意筋収縮量に依存してMEP振幅も増大する。これは、拮抗筋においても同様であった。しかし、拮抗筋の場合、最大筋収縮力の40%を越えると、MEPの増加率が低下した⁷⁾。

中枢神経機能の解析を行う時にまず注意すべき点は、その変化がただ単に物理的要因によるものなのか、中枢の神経生理学的要因によるものかを明確に区別することである。MEPの形状に影響する物理的要因としては、刺激コイルと刺激強度の適切な使い方がある。刺激コイルの向き(clockwiseかanticlockwiseか)に関する影響に関しては先述の通りであるが、もう一つそれが頭蓋上のどこに置かれるかも重要な問題である。すなわち、この問題はMEPにどの部位の細胞の興奮性変化が反映されているかということに直接かかわってくるからである。⁵⁵⁾ 基本的には、国際脳波記録法(10-20法)に基づいて刺激コイルは置かれる^{72,110)}。最近、Meyerら⁹⁰⁾はこの国際脳波記録法に基づいてMEPを記録した結果、その大きさは運動野を通過する電流の方向に強く依存することを明確に示した。当然のことながら、この刺激コイルの位置の問題はすなわち刺激の強さの問題でもある。刺激コイルが適切な位置に置かれていないと、その筋のMEP誘発にも影響を与えるからである。要は、最も低い刺激強度でMEPが誘発できる場所を正確に捜すことが肝要であり、これはMEPに限らず誘発電位を記録する時の基本である。したがって、強い刺激を使用する時にも、閾値の最も低い位置を確認した上で用いるべきである。この背景には、筋によって最適刺激の場所は異なるという機能局在があることを忘れてはならない¹⁰⁹⁾。刺激の強度変化に伴う潜時と振幅の変化をシステムティックに調べたDayらの実験結果を図3のCに示した。

MEPの振幅と潜時の変化は、中枢神経系の機能をよく反映する^{39,109)}。この中枢神経系機能の中で、MEPに特に著明な変化を与えるのは、随意筋収縮による潜時の短縮と振幅の増大である。すなわち、同じ筋でなおかつ同じ刺激強度であっても、随意筋収縮により筋収縮を行わない時に比べて、潜時は数ミリ秒短縮し、振幅は著明に大きくなる^{15,25,60)}。その理由として、まず「参加運動単位の変化(サイズの原理)」の可能性が考えられた。すなわち、筋収縮時には筋収縮を伴わない時に比べて、より大きな運動単位が参加するので、それがMEPの潜時の短縮をもたらすと考えられる。しかし、両条件下で同じ運動単位の変化をよく調べてみると、同じ運動単位であるにもかかわらず両条件下で潜時が変化するものがある^{60,93)}。したがって、運動単位の参加様式の変化の観点からだけでは、潜時の短縮現象を説明できない。その他に、シナプスで起こる遅れ時間や多様な下行

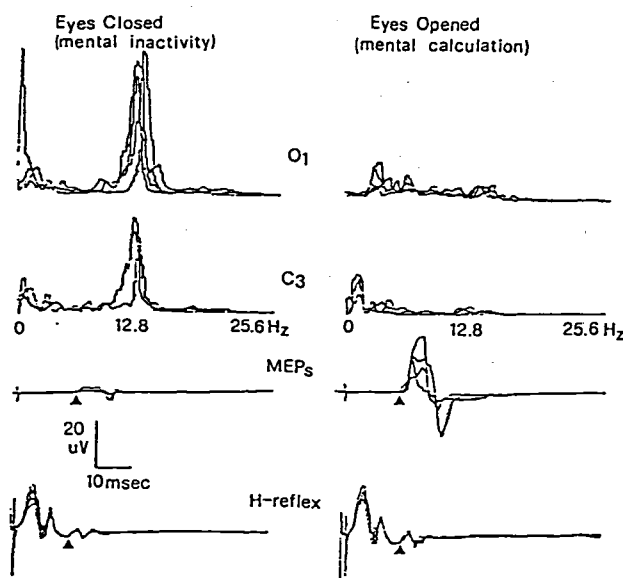


図5 脳の興奮性の違いとMEPの関係。閉眼時には、開眼時に比べて脳波はその周波数の遅いものが優位になる(最上段と2番目のトレース)。その脳波の変化に対応して、閉眼時にはMEP振幅は小さく、開眼時には大きくなった(3番目のトレース)。即ち、脳の興奮性が高い時、MEP振幅は大きくなった。しかし、脊髄運動ニューロンの興奮性には、両者で違いは見られなかった(4番目のトレース)¹⁰⁴⁾。

性信号もこの現象にかかわっているであろう。また、EPSPの形成にかかわる時間(rising time)は、筋収縮を伴う時の方がそうでない時に比べて時間的に短くなるから⁴¹⁾、このことも筋収縮時にMEPの潜時が短縮することに寄与しているであろう。これらのメカニズムは、そのまま随意筋収縮時のMEPの振幅増大の説明にも当てはまる。すなわち、随意筋収縮時には、大脳皮質レベルで興奮性が増大しており、これが大きな下行性信号を駆動する。同様に、脊髄レベルにおいても、運動細胞は随意筋収縮時にその興奮性は上昇しており、その結果大きな運動細胞の発火が起こると考えられる^{25,38,77,109,112)}。図4に、実際に随意筋収縮を行った時に得られたMEPの潜時と振幅の変化の実例を示した。

磁気刺激によって得られるMEPは、電気刺激によって得られるMEPに比べて、中枢の興奮性変化をよく反映しているであろうことは、磁気刺激によるMEPの記録法が開発され、先述の通りそのメカニズムがわかってきた段階で当然予想されたことであつた^{57,61)}。最近、Rossiniら¹⁰⁷⁾は、MEPを脳波と脊髄反

射(H反射)を記録した時と同じ条件下(脳波の記録でよく用いられる開眼と閉眼条件)で記録し、MEPの変化は脳波の変化とよく対応することを報告した。即ち、閉眼時の脳波は、周波数の遅いものが優位になり、その時のMEPは小さい振幅のものしか記録できなかった。そして、開眼時には閉眼時に記録された遅い周波数の脳波は消失するが、その時のMEPの振幅は逆に大きくなった。しかし、脊髄反射(H反射)には両方の条件下で差はみられなかった(図5参照)。このことから、磁気刺激によって導出されるMEP

は、錐体路細胞自体を直接興奮させたことによる変化ではなく、いくつかのシナプスを介して錐体路細胞が興奮した結果を反映していることになる。したがって、磁気刺激によるMEPは、その時の脳の興奮性の変化をよく反映する指標であるといえる。そこで、この指標を使って、ある条件が中枢の興奮性をどのように修飾するかを調べるのが可能である。このことについて、以下に筆者の行ったいくつかの例を中心に示す。

肢位変化によって反応時間は変化する⁵⁶⁾。この現象を説明する一つの要因として、肢位変化によって末梢からの感覚情報が影響を受け、それが中枢の興奮性を変化させる。その結果、反応時間が変化すると考えられた。図6は、この仮説を証明するために筆者が行った実験の結果である。反応時間の短縮(肢位変化を行った時；図中のPNF)に対応して、MEPの振幅は大きくなった。この事実から、先の仮説が正しかったといえる。また、図7の結果は、下肢足底部を条件刺激部位として電気刺激(持続時間0.1ミリ秒で20発)し、試験刺激として運動野の下肢支配領野を磁気刺激した時に得られた前脛骨筋の

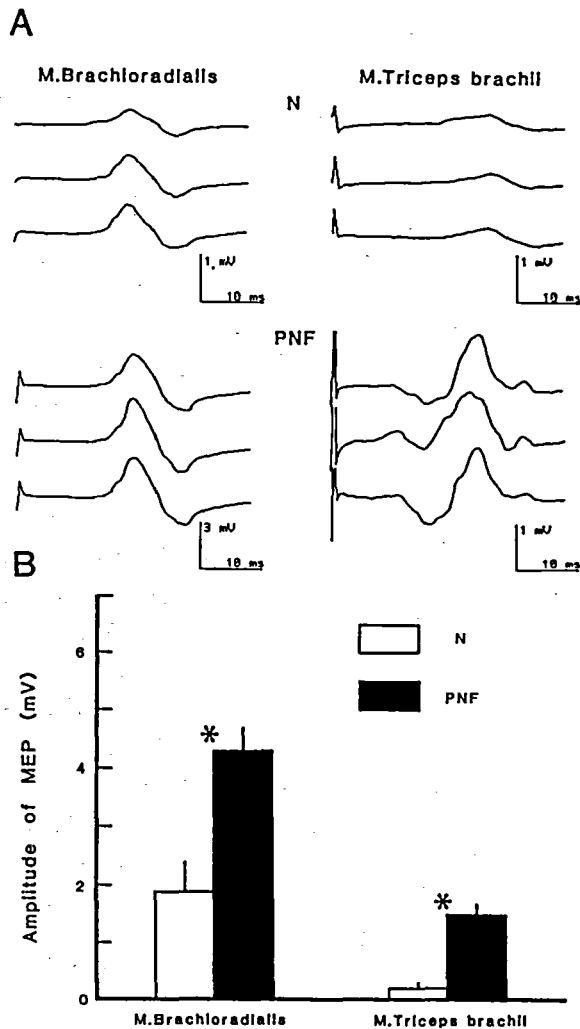


図6 上肢肢位変化がMEPに及ぼす影響。Aは上肢肢位変化(PNF)によって、実際に記録された腕撓骨筋(左のトレース)と上腕三頭筋(右のトレース)のMEP。Bは、4名の被検者全員の結果。肢位変化を行った時、基本肢位(N)に比べて両筋とも有意にMEP振幅が大きくなった⁷⁶⁾。

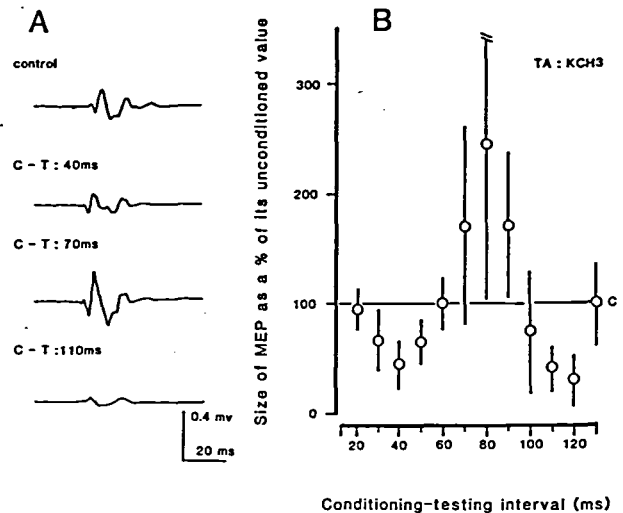


図7 皮膚感覚入力が前脛骨筋のMEP振幅に及ぼす影響。Aは、足底部に電気刺激(0.1ミリ秒の持続時間で20発)を条件刺激(C)として与えた時、試験刺激(T)として与えた磁気刺激によって記録された前脛骨筋のMEP記録例。C-T間隔が40ミリ秒と110ミリ秒の時MEP振幅小さくなり、70ミリ秒の時大きくなったことを示す。Bは一人の被検者で得られた、C-T間隔の違いによるMEP振幅の変化例。足底部の電気刺激でMEPに3相性の影響が存在することを示す⁷⁸⁾。

MEPを、条件刺激と試験刺激の時間間隔による時間軸上に記録した結果である⁷⁸⁾。条件刺激と試験刺激の時間間隔の変化に伴って、3相性のMEPの振幅変化が記録された。これは、末梢の皮膚感覚入力の中樞の興奮性に多様な(促通や抑制)影響を及ぼすことを示しており^{44,75)}、これも磁気刺激によるMEPが脳の興奮性をよく反映する一つの指標であることの現れと考えられる⁸³⁾。この他に、振動刺激を使った報告もあるが、詳細は今後の解析を待たねばならない^{31,32)}。特に最近、筆者が関心をもっている報告に、長潜時反射に関するものがある。長潜時反射に関する報告は、1970年代から80年代前半にかけて、極めて精力的に研究が遂行されたが、現在はその面影すらない状態である。それは、メカニズムがわかった結果によるのではなく、今までの方法に限界が見えてきたからである。磁気刺激によるMEPは、先述の通り脳の興奮性をよく反映する指標であることと、長潜時反射が大脳皮質を経由する反射であると考えられていることを考え合わせると、ここに新たな長潜時反射のメカニズム解析の突破口があるように思われる^{46,48,106)}。

V. MEPは他に何を調べることができるか

経皮の大脳皮質刺激法の開発が、運動系の神経疾患をもつ患者の診断に使いたいとの思惑から発していることを考えると、実際の臨床の場でMEPはどのような指標として使うことが可能であろうか。神経疾患においては、MEPの潜時は遅れ、振幅は小さくなる。したがって、出力される実際の筋力も小さい。このことは、運動系の疾病の程度と実際の随意運動(筋力の発揮など)、そして記録されるMEPの潜時及び振幅はお互いに関係があることを示唆している。具体的には、磁気刺激の強さを段階的に変えて得られた単収縮の大きさとMEPの振幅の変化の関係は、随意筋収縮力を段階的に変えた時の力と筋電量変化の関係に類似していた^{34,35)}。この事実、実際の神経疾患の診断に有効であるばかりではなく、運動の遂行に伴って発揮される筋力の大小は、駆動される錐体路細胞の大きさと直接関係することを示唆しており興味深い。他にも、損傷した神経間の収縮様式を調べたり^{34,35)}、左右の脳からの下行性神経線維の結合様式が調べられたりして¹²¹⁾、今後の発展が期待される。

さて、経頭蓋的大脳刺激法は、他に中樞のどのよ

うな機能を調べることに有効であろうか。Amassianら^{6,8)}は、磁気刺激によって大脳皮質視覚領を刺激することが可能であり、この方法によってヒトの視覚を介する認知過程が調べられると主張している。即ち、指標の提示に対して時間的に0~200ミリ秒後らせて視覚領に磁気刺激を与えると、両者の時間間隔が60~140ミリ秒の時、指標の認知に障害(認知の脱落)が起こった。認知のメカニズムは分からないにしても、この時間の間に認知に関する大切な脳の機能が働いているであろうことが示唆される。一方、Dayら⁴⁴⁾は、2つの刺激装置を組み合わせて条件刺激と試験刺激として使うことによって、ヒトの中樞における運動プログラムの解析が可能であるとしている。シグナルに対して随意的に手首関節の伸展・屈曲を行っている被検者に対して、2番目に与えられる刺激の時間間隔を変えてやると、両者のMEPの放電パターンは不変で、MEPの開始時間のみが遅れた。末梢の神経刺激によって筋放電のパターンが変化することを考え合わせると、このような脳の刺激は、主動筋及び拮抗筋の活動の仕方をコントロールしている「運動プログラム」を一つの単位として、抑制することを示唆している。

また最近、Berardelliら¹⁹⁾とUgawaら¹¹⁸⁾は、脳幹部を電気刺激することにより錐体路細胞の線維をその太さによって選択的に刺激できることを示した。すなわち、大脳皮質の刺激では先述の通り、随意筋収縮によって潜時は短くなる。しかし、脳幹部の刺激では筋収縮の有無によってこのような潜時の違いは認められず、常に筋収縮を行っている時の潜時と同じであった。このことから、彼らは脳幹部の刺激は大脳皮質の刺激と違って、その刺激の強さを変えることによって、選択的に大きさの異なる錐体路細胞を刺激できるとしている。また、Ugawaら¹¹⁹⁾は、電気刺激と磁気刺激をそれぞれ条件刺激と試験刺激として使用することから、随意運動の発現にとって大切な経路である大脳皮質と小脳間の神経経路をヒトにおいて調べるのが可能であることを示した。即ち、条件刺激として小脳を外後頭隆起点(inion)で刺激する。試験刺激(第一背骨間筋からMEPを記録)を5~10ミリ秒遅らせて与えるとMEP振幅の低下が起こった。また、これに遅れること数ミリ秒で、もう一つの弱いMEP振幅の低下現象が観察された。早いMEP振幅の低下現象は、小脳に与えた条件刺激の強さに依存し、筋の随意収縮時に大きくなった。このことから彼らは、小脳の刺激が短い潜時の脱促

表1 上肢筋のMEP潜時と中枢神経の運動指令伝導時間 [平均 (標準偏差) : ミリ秒]

筋	報告者	被験者	年齢	潜時	伝導時間
三角筋	Gandevia & Rothwell, 1987	3	?	9.4	4.8(0.9)
	Ugawa et al, 1989	40	22-77	10.9(0.9)	7.6(1.2)
二頭筋	Abbruzzese et al, 1988	12	27-68	9.8(0.4)	4.8(0.3)
	Abbruzzese et al, 1991	32	?	?	4.7(0.3)
	Berardelli et al, 1987	20(R)	34-65	10.3(0.9)	?
		(L)		10.2(1.0)	4.3(0.6)
	Berardelli et al, 1988	15	20-55	9.9(1.0)	4.3(0.5)
	Berardelli et al, 1991b	30	20-75	?	4.9(0.7)
	Cowan et al, 1984	11	29-62	10.0(0.8)	4.1(0.6)
	Dominkus et al, 1990	46	44-83	10.5(0.8)	4.1(0.8)
	Eisen & Shtybel, 1990	32	14-85	11.8(1.2)	6.1(1.3)
	Ingram & Swash, 1987	6	?	10.9(1.4)	6.2(1.6)
	Ingram et al, 1988	10	15-53	11.6(1.2)	6.3(1.1)
	Thompson et al, 1987	24	?	10.2(0.6)	4.4(0.6)
	Ugawa et al, 1989	40	21-77	11.4(0.5)	6.7(0.6)
	前腕伸筋	Thompson et al, 1987	24	?	13.7(1.4)
Ugawa et al, 1989		40	21-77	11.4(0.5)	4.0(0.6)
前腕屈筋	Mills & Murrat, 1986	15	19-37	13.1	4.4(0.7)
	Thompson et al, 1987	24	26-58	13.9(1.0)	?
第一背骨間筋	Day et al, 1987b	3	?	20.8(0.6)	?
短母指外転筋	Chang & Lien, 1991 female	16	24-55	16.5(0.8)	?
	male	24	24-55	18.6(1.3)	?
	Dominkus et al, 1990	46	44-83	19.1(1.1)	4.8(0.7)
	Homberg et al, 1991	17	?	21.0(1.4)	7.3(1.3)
	Hufnagel et al, 1990 female	68	12-84	21.9(1.1)	8.4(1.1)
	male	72	12-84	23.3(1.2)	8.7(1.0)
	Baker et al, 1987	27	21-61	20.5(1.7)	7.4(1.2)
小指外転筋	Claus et al, 1988	32	21-78	?	6.2(0.9)
	kandler et al, 1991a	30	22-74	?	9.7(1.2)
	Mills et al, 1987	29	?	19.6	6.1
	Robinson et al, 1988	29	18-53	18.3(1.2)	4.4(0.6)
	Tomita et al, 1989(R)	15	24-33	20.8(2.1)	7.3(1.8)
	(L)			20.1(2.0)	7.8(1.9)
	Toleikis et al, 1991(R)	50	13-45	20.7(1.0)	?
	(L)			20.4(1.0)	?
	Abbruzzese et al, 1988	12	27-68	19.2(0.7)	5.3(0.3)
	Abbruzzese et al, 1991	32	?	?	5.5(0.3)
母指球筋	Aiello et al, 1991	28	18-73	18.9(0.2)	3.6(0.4)
	Barker et al, 1987	27	21-61	21.1(1.5)	8.0(0.2)
	Berardelli et al, 1987(R)	20	34-65	19.8(1.1)	?
	(L)			19.7(1.1)	5.3(0.6)
	Berardelle et al, 1988	15	20-55	19.7(1.0)	5.3(0.5)

Berardelle et al. 1991	30	20-75	?	5.7(0.7)
Caramia et al. 1989	11	25-62	19.2(1.2)	5.1(0.5)
Cowan et al. 1984	11	29-62	19.6(1.0)	5.0(0.6)
Day et al. 1984	3	?	20.9	?
Eisen & Shtybel, 1990	95	14-85	20.4(1.5)	6.7(1.2)
Hugon et al. 1987	15	22-70	18.6(0.8)	4.3(0.7)
Ingram & Swash, 1987	6	?	20.3(2.3)	8.3(2.0)
Ingram et al. 1988	10	24-53	20.6(1.2)	7.9(0.8)
Ludolph et al. 1987	19	?	19.4(1.1)	4.5(0.5)
MacDonnell et al. 1989	12	25-48	20.4(1.9)	6.7(1.1)
Rossini et al. 1985a	11	28-48	16.9(1.4)	6.8(1.1)
Rossini et al. 1985b	23	25-39	16.4(1.6)	6.5(0.3)
Rossini et al. 1987	42	21-56	?	5.2(0.4)
Thompson et al. 1987	24	26-58	19.6(1.1)	5.2(0.6)
Tomita et al. 1989(R)	15	24-33	20.9(1.9)	7.3(1.8)
(L)			21.5(2.1)	7.8(1.4)
Ugawa et al. 1989	40	21-77	19.8(1.9)	7.7(1.2)

注：被験者の数は、調べた人間か筋の数を示す。また、伝導時間の計測で年齢よりも距離(身長)の方が重要な意味を持つが、身長を正確に記載している例は、伝導時間を調べる目的で行われた報告の場合を除いてはほとんどない。そこで、共通に記載されている年齢をもって目安とした。また、伝導時間は、MEP潜時から末梢刺激による潜時を差し引くことから求めた。左右両側(RかL)及び男女(femaleとmale)を区別して測定してあるものについては、参考までにその両方の値を採用して記載した。本データは主に磁気刺激によって得られた結果を採用したが、電気刺激による結果も混在しているので注意のこと(電気刺激の方が磁気刺激に比べて伝導時間は1-2ミリ秒程度短い; Berardelliら, 1991b)。

表2 下肢筋のMEP潜時と中枢神経の運動指令伝導時間 [平均値(標準偏差): ミリ秒]

筋	報告者	被験者	年齢	潜時	伝導時間
大腿四頭筋	Thompson et al. 1987	9	?	21.0(1.3)	?
	Ugawa et al. 1989	40	21-77	20.7(0.3)	13.0(1.4)
前頭骨筋	Abburuzese et al. 1988	12	27-68	26.6(1.5)	12.6(0.7)
	Abbruzzese et al. 1991	32	?	?	12.8(1.0)
	Berardelli et al. 1991	30	20-75	?	12.4(1.5)
	Chang & Lien, 1991 female	16	24-55	24.2(1.4)	?
	male	24	24-55	27.7(1.6)	?
	Eisen & Shtybel, 1990	83	14-85	17.7(2.4)	13.1(3.8)
	Hugon et al. 1987	15	20-70	26.2(1.1)	9.3(0.8)
	Ingram & Swash, 1987	6	38-75	27.1(2.4)	10.5(2.8)
	Ingram et al. 1988	10	24-53	27.4(1.2)	15.0(1.5)
	Ludolph et al. 1987	19	?	28.8(2.0)	9.6(1.2)
	Thompson et al. 1987	9	?	29.3(1.0)	?
Tomita et al. 1989(R)		15	24-33	30.2(1.8)	15.6(1.7)
	(L)			29.1(1.6)	14.3(1.6)
Ugawa et al. 1989	40	21-77	27.3(2.0)	13.1(1.6)	
三角三頭筋	Robinson et al. 1888	14	26	29.2(3.2)	13.1(2.5)
腹筋	Tomita et al. 1989(R)	15	24-33	29.8(1.7)	15.2(2.2)

	(L)			29.8(2.0)	15.0(2.1)
	Ugawa et al. 1989	40	21-77	28.0(1.2)	12.9(1.3)
短指伸筋	Rossini et al. 1985a	11	28-48	25.9(2.3)	16.0(0.9)
	Rossini et al. 1985b	23	25-39	25.9(2.3)	16.0(1.0)
	Thompson et al. 1987	8	?	39.9(1.9)	?
短母指外転筋	Barker et al. 1987	27	21-61	41.2(4.3)	16.7(2.4)
	Homborg et al. 1991	17	?	42.5(3.0)	18.0(2.3)
	Kandler et al. 1991	30	22-74	?	15.5(1.7)
	Toleikis et al. 1991(R)	50	13-45	39.3(2.2)	?
	(L)			39.4(2.5)	?
短母指屈筋	Ugawa et al. 1989	40	21-77	37.1(2.0)	14.3(1.9)

注：表示方法とデータの採用等はすべて表1と同じ。

通を運動野に引き起こした結果であろうと解釈している。

以上に説明したように、電気及び磁気刺激法を使用して調べることが可能であろうと考えられるヒトの中樞神経機能の中で、視覚及び体性感覚に関する認知過程に関する追試報告が出されるようになった^{14, 23, 35, 94)}。しかし、その他の報告はまだその真偽をチェックするフィルターにかかっているないので、今後の追試が望まれる。

VI. おわりに

電気刺激および磁気刺激を用いて調べられるようになった、ヒトの中樞神経機能について、最近の知見を総説した。経皮的大脳皮質刺激法は、その神経生理学的意味づけと方法の改善が進行中のまだまだ未熟な新しい研究分野である。ヒトの中樞神経機能を調べる方法は限られているので、その精度において難点があるにせよ、その難点を克服するよう努力し、一層の発展を期待したいものである。なお参考のために、上肢及び下肢の代表的な筋のMEP潜時と中樞の運動指令伝導時間を、正常人の例で表1と2にまとめて示した。

文献

- 1) *Abbruzzese, G.*, et al. : Electrical stimulation of the motor tracts in cervical spondylosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 51 : 796-802, 1988.
- 2) *Abbruzzese, G.*, et al. : Motor evoked potentials (MEPs) in lacunar syndromes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 202-208, 1991.

- 3) *Aiello, I.* et al. : Low voltage bifocal electrical stimulation of the motor cortex. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 31 : 187-191, 1991.
- 4) *Amassian, V. E.*, et al. : Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurg.*, 20 : 74-93, 1987 a.
- 5) *Amassian, A. E.*, et al. : Magnetic coil versus electrical stimulation of monkey motor cortex. *J. Physiol.*, 394 : 119, 1987 b.
- 6) *Amassian, V. E.*, et al. : Unmasking visual perception by magnetic coil stimulation of human cerebral cortex. *J. Physiol.*, 417 : 89, 1989 a.
- 7) *Amassian, V. E.*, et al. : A sense of movement elicited in paralyzed distal arm by focal magnetic coil stimulation of human motor cortex. *Brain Res.*, 479 : 355-360, 1989 b.
- 8) *Amassian, V. E.*, et al. : Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 74 : 458-462, 1989 c.
- 9) *Amassian, V. E.*, et al. : A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 77 : 390-401, 1990.
- 10) *Barker, A. T.*, et al. : Non-invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet*, ii : 1106-1107, 1985.
- 11) *Barker, A. T.*, et al. : Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system- an introduction and results of an initial clinical evaluation. *Neurosurg.*, 20 : 100-109, 1987.
- 12) *Barker, A. T.*, et al. : Magnetic stimulation of the human nervous system : an introduction and basic principles. In : *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, *Chokroverty, S.* (ed.), Butterworths, Boston, 1990, p 55-72.
- 13) *Bartholow, R.* : Experimental investigations into the function of the human brain. *Amer. J. Med. Sci.*, 134 : 305-313, 1874.
- 14) *Bekers, G.* and *V. Homborg* : Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by

- transcranial magnetic stimulation of occipital cortex. *Exp. Brain Res.*, 87 : 421-432, 1991.
- 15) *Benecke, R.*, et al. : Analysis of muscle responses elicited by transcranial stimulation of the cortico-spinal system in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 68 : 412-423, 1988.
 - 16) *Berardelli, A.*, et al. : Cortical and cervical stimulation after hemispheric infarction, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 50 : 861-865, 1987.
 - 17) *Berardelli, A.*, et al. : Stimulation of motor tracts in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 51 : 677-683, 1988.
 - 18) *Berardelli, A.*, et al. : Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci. Lett.*, 112 : 54-58, 1990.
 - 19) *Berardelli, A.*, et al. : Multiple firing of motoneurons is produced by cortical stimulation but not by direct activation of descending motor tracts., *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 240-242, 1991 a.
 - 20) *Berardelli, A.*, et al. : Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 389-396, 1991 b.
 - 21) *Boniface, S. J.*, et al. : Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain*, 114 : 643-662, 1991.
 - 22) *Boyd, S. G.*, et al. : A method of monitoring function in cortical pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 49 : 251-257, 1986.
 - 23) *Brügers, S. L. and R. C. Delaney* : Transcranial magnetic stimulation : An assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurol.*, 39 : 417-419, 1989.
 - 24) *Britton, T. C.*, et al. : Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 186-194, 1991.
 - 25) *Brouwer, B.*, et al. : Excitability of corticospinal neurones during tonic muscle contraction in man. *Exp. Brain Res.*, 74 : 649-652, 1989.
 - 26) *Burke, D.*, et al. : Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation to the human motor cortex. *J. Physiol.*, 425 : 283-299, 1990.
 - 27) *Calancie, B.*, et al. : Motor unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J. Neurophysiol.*, 58 : 1163-1185, 1987.
 - 28) *Caramia, M. D.*, et al. : Electric versus magnetic transcranial stimulation of the brain in health human : a comparative study of central motor tracts 'conductivity' and 'excitability'. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 79 : 93-104, 1989.
 - 29) *Chang, C. W. and L. N. Lien* : Estimate of motor conduction in human spinal cord : slowed conduction in spinal cord injury. *Muscle & Nerve*, 14 : 990-996, 1991.
 - 30) *Chiappa, K. H.*, et al. : Magnetic stimulation : Determination of coil current flow direction. *Neurol.*, 41 : 1154-1155, 1991.
 - 31) *Claus, D.*, et al. : The influence of vibration on the excitability of alpha motoneurons. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 69 : 431-436, 1988 a.
 - 32) *Claus, D.*, et al. : Facilitation of muscle response to magnetic brain stimulation by mechanical stimuli in man. *Exp. Brain Res.*, 71 : 273-278, 1988 b.
 - 33) *Cohen, L. G.*, et al. : Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 75 : 350-357, 1990.
 - 34) *Cohen, L. G.*, et al. : Motor organization after upper limb amputation in man. *Brain*, 114 : 615-627, 1991 a.
 - 35) *Cohen, L. G.*, et al. : Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 366-376, 1991 b.
 - 36) *Cohen, L. G.*, et al. : Reorganization in motor pathways following a large congenital hemispheric lesion in man : different ipsilateral motor representation areas for ipsi- and contralateral muscles. *J. Physiol.*, 438 : 33 P, 1991 c.
 - 37) *Cowan, J. M. A.*, et al. : Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis. *Lancet*, ii : 304-307, 1984.
 - 38) *Datta, A. K.*, et al. : Task-dependent changes in the size of response to magnetic brain stimulation in human first dorsal interosseous muscle. *J. Physiol.*, 418 : 13-23, 1989.
 - 39) *Day, B. L.*, et al. : Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain*, 110 : 1191-1209, 1987 a.
 - 40) *Day, B. L.*, et al. : Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci. Lett.*, 75 : 101-106, 1987 b.
 - 41) *Day, B. L.*, et al. : Differential effect of cutaneous stimulation on responses to electrical or magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol.*, 399 : 68, 1988 a.
 - 42) *Day, B. L.*, et al. : Magnetic stimulation of the human brain can activate different neuronal elements when the magnetic field direction is reversed. *J. Physiol.*, 401 : 46, 1988 b.
 - 43) *Day, B. L.*, et al. : Electrical and magnetic stimulation of human motor cortex : surface EMG and single motor unit responses. *J. Physiol.*, 412 : 449-473, 1989 a.
 - 44) *Day, B. L.*, et al. : Delay in the execution of voluntary movements by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain*, 112 : 649-663, 1989 b.
 - 45) *Day, B. L.*, et al. : Erratum : Direction of coil current in magnetic stimulation coil used for percutaneous activation of brain, spinal cord, and peripheral nerve. *J. Physiol.*, 430 : 617, 1990.
 - 46) *Day, B. L.*, et al. : Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J. Physiol.*, 433 : 41-57, 1991.
 - 47) *Delletis, V.*, et al. : Effects of electrically induced afferent input from limb nerves on the excitability of the human motor cortex. *Neurosurg.*, 20 : 195-197, 1987.
 - 48) *Deuschl, G.*, et al. : Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp. Brain Res.*, 83 : 403-410, 1991.
 - 49) *Dominkus, M.*, et al. : Transcranial electrical motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *J. Neurol. Neurosurg.*

- Psychiat., 53 : 745-748, 1990.
- 50) *Edgley, S. A.*, et al. : Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J. Physiol.*, 425 : 301-320, 1990.
 - 51) *Eisen, A. A.* and *W. Shtybel* : AAEM Minimonograph # 35 : Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve*, 13 : 995-1011, 1990. cortex.
 - 52) *Epstein, C. M.*, et al. : Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurol.*, 40 : 666-670, 1990.
 - 53) *Ferrier, D.* : Experimental researches in cerebral physiology and pathology. West Riding Lunatic Asylum Medical Reports, 3 : 1-50, 1873.
 - 54) *Fritsch, G.* and *E. Hitzig* : Über die elektrische Erregbarkeit des Froschhirns. Translation by G. von Bonin. In the Cerebral Cortex, Thomas, Springfield, IL, USA, 1870, p 73-96.
 - 55) *Fuhr, P.*, et al. : Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 81-89, 1991.
 - 56) *Furubayashi, T.* and *T. Kasai* : Influence of initial forearm position on premotor times (PMT) of the biceps brachii during an elbow flexion task. *Human Mov. Sci.*, 9 : 583-598, 1990.
 - 57) *Gandevia, S. G.* and *J. C. Rothwell* : Knowledge of motor commands and the recruitment of human motoneurons. *Brain*, 110 : 1117-1130, 1987.
 - 58) *Gualtierotti, T.* and *A. N. Paterson* : Electrical stimulation of the unexpected cerebral cortex. *J. Physiol.*, 125 : 278-291, 1954.
 - 59) 浜中淑彦, 大東祥孝共訳 : 大脳局在論の成立と展開, 医学書院, 1983, pp. 279.
 - 60) *Hess, C. W.*, et al. : Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol.*, 338 : 397-419, 1987 a.
 - 61) *Hess, C. W.*, et al. : Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci. Lett.*, 82 : 47-52, 1987 b.
 - 62) *Hess, C. W.*, et al. : Magnetic stimulation of the human brain : influence of the size and shape of the stimulating coil. In: Motor Disturbance II. Berardelli, A., Benecke, M., Manfredi, M and Marsden, C. D. (eds.), Academic Press, London, 1990, pp. 31-42.
 - 63) *Hill, D. K.*, et al. : Direct stimulation of the adductor pollicis in man. *J. Physiol.*, 300 : 2-3, 1980.
 - 64) *Homborg, V.*, et al. : Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neurone syndrome : its relation to the motor deficit. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 377-388, 1991.
 - 65) *Hufnagel, A.*, et al. : Transcranial magnetic stimulation : specific and non-specific facilitation of magnetic motor evoked potentials. *J. Neurol.*, 237 : 416-419, 1990.
 - 66) *Hugon, J.*, et al. : Central motor conduction in motor neurone disease. *Ann. Neurol.*, 22 : 544-546, 1987.
 - 67) *Iles, J. F.* : Use of magnetic brain stimulation in the study of corticospinal action on spinal motor mechanisms in man. *J. Physiol.*, 429 : 39, 1990.
 - 68) *Inghilleri, M.*, et al. : Corticospinal potentials after transcranial stimulation in humans. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 52 : 970-974, 1989.
 - 69) *Ingram, D. A.* and *M. Swash* : Central motor conduction is abnormal in motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 50 : 159-166, 1987.
 - 70) *Ingram, D. A.*, et al. : Central motor conduction in multiple sclerosis : evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 51 : 487-494, 1988.
 - 71) *Jarratt, J. A.*, et al. : Magnetic stimulation of the human nervous system : clinical application. In *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*, S. Chokrovaty, (ed.) Butterworths, 1990, pp. 185-203.
 - 72) *Jasper, H. H.* : Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10 : 370-375, 1958.
 - 73) *Kandler, R. H.*, et al. : The role of magnetic stimulation in the diagnosis of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 106 : 25-30, 1991 a.
 - 74) *Kandler, R. H.*, et al. : The role of magnetic stimulation as a quantifier of motor disability in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 106 : 31-34, 1991 b.
 - 75) 笠井達哉 : 脳は下行性運動指令をどのようにコントロールしているか?—MEPによる解析—, *J. J. Sports Sci.* 8 : 876-884, 1989.
 - 76) 笠井達哉 : 肢位変化が反応動作の開始に及ぼす影響—筋電図とMEPによる解析—, 広島大学総合科学部紀要VI 保健体育学研究, 8 : 23-30, 1990.
 - 77) 笠井達哉 : 経皮の大脳皮質刺激法による手首関節の随意筋収縮に伴う主動筋促進と拮抗筋抑制の検討, 広島大学総合科学部紀要VI 保健体育学研究, 9 : 17-24, 1991.
 - 78) *Kasai, T.*, et al. : Afferent conditioning of motor evoked potential following transcranial magnetic stimulation of motor cortex in normal subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 85 : 95-101, 1992.
 - 79) *Katayama, Y.*, et al. : Corticospinal direct responses in humans : identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 51 : 50-59, 1988.
 - 80) *Kernell, D.* and *C. P. Wn* : Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J. Physiol.*, 191 : 653-672, 1967.
 - 81) *Landgren, S.*, et al. : Minimal synaptic actions of pyramidal impulses on some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J. Physiol.*, 161 : 91-111, 1962 a.
 - 82) *Landgren, S.*, et al. : Cortical field of origin of the mono-synaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of baboon's hand and forearm. *J. Physiol.*, 161 : 112-125, 1962 b.
 - 83) *Lemon, R. N.* and *G. W. H. Mantel* : The influence of changes in discharge frequency of corticospinal neurones on hand muscles in the monkey. *J. Physiol.*, 413 : 351-378, 1989.
 - 84) *Ludolph, A. C.*, et al. : Non-invasive assessment of the pyramidal tract motor pathway of primates. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 67 : 63-67, 1987.
 - 85) *Maccabee, P. J.*, et al. : Spatial distribution of the electric field induced in volume by round and figure '8' magnetic coil : relevance to activation of sensory nerve

- fibers. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 76 : 131-141, 1990.
- 55) *Maccabee, P. J.*, et al. : Measurement of the electric field induced into inhomogeneous volume conductors by magnetic coils: application to human spinal neurogeometry. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 224-237, 1991.
- 56) *MacDonnell, R. A. L.*, et al. : A comparison of somatosensory evoked and motor evoked potentials in stroke. *Ann Neurol.*, 25 : 68-73, 1989.
- 57) *Marioenzi, R.*, et al. : Non-invasive evaluation of central motor tract excitability changes following peripheral nerve stimulation in healthy humans. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 90-101, 1991.
- 58) *Merton, P. A.* and *H. B. Morton* : Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285 : 227, 1980.
- 59) *Meyer, B. -U.*, et al. : Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 38-46, 1991.
- 60) *Mills, K. R.* and *N. M. F. Murray* : Electrical stimulation over the human vertebral column: which neural elements are excited? *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 63 : 582-589, 1986.
- 61) *Mills, K. R.*, et al. : Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurg.*, 20 : 164-168, 1987.
- 62) *Mills, K. R.* : Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *TINS*, 14 : 401-405, 1991.
- 63) *Muri, R. M.*, et al. : Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Exp. Brain Res.*, 86 : 219-233, 1991.
- 64) *Patton, H. D.* and *V. E. Amassian* : Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activity. *J. Neurophysiol.*, 17 : 345-363, 1954.
- 65) *Relosi, L.*, et al. : Characteristics of spinal potentials to transcranial motor cortex stimulation: Intraoperative recording. In *Non-invasive Stimulation of Brain and Spinal Cord*, *Rossini, P.* and *Marsden, C. D.* (eds.), Alan R. Liss, New York, 1988, pp. 297-304.
- 66) *Penfield, W.* : *The Excitable Cortex in Conscious Man* Liverpool University Press, Liverpool, 1967, pp. 1-5.
- 67) *Phillips, C. G.* : Epicortical electrical mapping of motor areas in primates. In: *Motor Areas of the Cerebral Cortex*, Ciba Foundation Symposium 132: John Wiley, Chichester. p 5-15. 1987.
- 68) *Phillips, C. G.* and *R. R. Porter* : *Corticospinal Neurons*. Academic Press, London, 1977.
- 69) *Robinson, L. R.*, et al. : Central motor conduction time using transcranial stimulation and F-wave latencies. *Muscle & Nerve*, 11 : 174-180, 1988.
- 70) *Rosler, K. M.*, et al. : Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation: sites and mechanisms of excitation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 52 : 1149-1156, 1989.
- 71) *Rossini, P. M.*, et al. : Nerve impulse propagation along central and peripheral fast conducting motor and sensory pathways in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 60 : 320-334, 1985 a.
- 72) *Rossini, P. M.*, et al. : Nervous propagation along central motor pathways in intact man: characteristics of motor response to bifocal and unifocal stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 61 : 272-286, 1985 b.
- 73) *Rossini, P. M.*, et al. : Mechanisms of nervous propagation along central motor pathways: non-invasive evaluation in health subjects and in patients with neurological disease. *Neurosurg.*, 20 : 183-191, 1987.
- 74) *Rossini, P. M.* and *M. D. Caramia* : Methodological and physiological considerations on the electric or magnetic transcranial stimulation. In *Non-invasive Stimulation of Brain and Spinal Cord: Fundamental and Clinical Applications*, *P. M. Rossini* and *C. D. Marsden*, (eds.) Alan R. Liss, INC., New York, 1988, p 37-65.
- 75) *Rossini, P. M.*, et al. : Brain excitability and long latency muscular arm responses: non-invasive evaluation in healthy and parkinsonian subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 454-465, 1991 a.
- 76) *Rossini, P. M.*, et al. : Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.*, 567 : 111-119, 1991 b.
- 77) *Roth, B. J.*, et al. : A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 47-56, 1991.
- 78) *Rothwell, J. C.*, et al. : Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain*, 110 : 1173-1190, 1987.
- 79) *Steinmetz, H.*, et al. : Craniocerebral topography within the international ten-twenty system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 72 : 499-506, 1989.
- 80) *Thompson, P. D.*, et al. : The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neuron. *J. Neurol. Sci.*, 80 : 91-110, 1987.
- 81) *Thompson, P. D.*, et al. : Further observation on the facilitation of muscle responses to cortical stimulation by voluntary contraction. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 397-402, 1991.
- 82) *Tofts, P.* : The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics. Med. Biol.*, 35 : 1119-1128, 1990.
- 83) *Tofts, P. S.* and *N. M. Branston* : The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 238-239, 1991.
- 84) *Toleikis, J. R.*, et al. : Optimal transcranial magnetic stimulation sites for assessment of motor function. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 81 : 443-449, 1991.
- 85) *Tomita, L.*, et al. : Central motor conduction time in patients with HTL V-1 associated myelopathy. *Acta Neurol. Scand.*, 79 : 419-427, 1989.
- 86) *Ugawa, Y.*, et al. : Physiologic analysis of central motor pathways-simultaneous recording from multiple relaxed muscles-. *Eur. Neurol.*, 29 : 135-140, 1989.
- 87) *Ugawa, Y.*, et al. : Percutaneous electrical stimula-

- tion of cortico-spinal pathways at the level of the pyramidal decussation in humans. *Ann Neurol.*, 29 : 418-427, 1991 a.
- 119) *Ugawa, Y.*, et al. : Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. *J. Physiol.*, 441 : 57-72, 1991 b.
- 120) *van der Kamp, W.*, et al. : Correlation of phasic muscle strength and corticomotoneuron conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 29 : 6-12, 1991.
- 121) *Wassermann, E. W.*, et al. : Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurol.*, 41 : 1795-1799, 1991.
- 122) *Zarola, F.*, et al. : Single fibre evoked potentials to brain, spinal roots and nerve stimulation. Comparison of the 'central' and 'peripheral' response jitter to magnetic and electric stimuli. *Brain Res.*, 495 : 217-224, 1989.
- 123) *Zidar, J.*, et al. : Percutaneous stimulation of human corticospinal tract : a single fibre study of individual motor unit responses. *Brain Res.*, 422 : 196-199, 1987.