

電磁刺激によるネコ外眼筋誘発筋電図

三村 治, 和中 幸生, 岩崎 嘉秀, 池田 尚弘, 田窪 一徳, 下奥 仁

兵庫医科大学眼科学教室

要 約

成猫12匹を対象にパルス状の電磁刺激を用いて頭皮上より脳を刺激し, 上直筋・外直筋および下斜筋より誘発活動電位(筋電図)を記録した。対象とした全例で3.2msから37.5ms(平均15.6ms)の潜時で単一神経筋単位の活動電位が記録された。これらの活動電位は非脱分極性筋弛緩剤である臭化パンクロニウムの静脈内投与により消失し, 下斜筋では動眼神経下斜筋枝の切断によっても消失した。また刺激強度と潜時の関係ではいくつかのユニットで刺激強度の増加により潜時の短縮がみられるものの, 大部分のユニットでは刺激強度による変化は認められなかった。この15.6msという潜時は従来報告されている随意性衝動性眼球運動に先行する脳波中のスパイク電位の潜時と一致し, 少なくとも大脳皮質レベルで眼球運動に先行する電位変化があることは間違いないと考えた。この電磁刺激は技術的には充分臨床応用可能であり, 安全性が確認されれば, ヒトの眼球運動系の解明にさらに貢献するものと考ええる。(日眼会誌 94:786-791, 1990)

キーワード: 外眼筋, 筋電図, 電磁刺激, 単一神経筋単位

Responses in Extraocular Muscles From Magnetic Stimulation of the Cat Brain

Osamu Mimura, Yukio Wanaka, Yoshihide Iwasaki

Naohiro Ikeda, Kazunori Takubo and Masashi Shimo-oku

Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine

Abstract

In 12 adult cats, pulsed magnetic stimuli were applied to the scalp, with the center of the stimulating coil over the interparietal bone. Recordings were obtained from the superior rectus, lateral rectus and inferior oblique muscles with concentric needle electrodes. In all cats, single muscle action potentials were recorded easily in all the muscles examined with latencies of 3.2~37.5ms (mean 15.6ms). These responses disappeared after intravenous administration of pancuronium bromide. Furthermore, the elicited action potentials in the inferior oblique muscles disappeared by amputation of the inferior oblique branch of the oculomotor nerve. In some motor units, stronger stimuli shortened the latency of the responses. In most units, however, stimulus intensity did not influence the latency of responses over a wide range. The mean latency (15.6ms) is coincident with the latency of cortical spike potentials preceding voluntary saccades. This remarkable coincidence suggests that our pulsed magnetic stimuli have a very strong possibility of generation of human saccades. Thus, magnetic stimulation of the scalp may provide further information relevant to the normal operation of the oculomotor system. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94:786-791, 1990)

Key words: Extraocular muscles, Electromyography, Magnetic stimulation, Single neuro-muscular unit

別刷請求先: 663 兵庫県西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学眼科学教室 三村 治

(平成元年11月17日受付, 平成元年2月19日改訂受理)

Reprint requests to: Osamu Mimura, MD Dept. of Ophthalmol., Hyogo College of Med.

1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663, Japan

(Received November 17, 1989 and accepted in revised form February 19, 1990)

I 緒 言

ヒト中枢神経系回路の研究において、感覚系回路は体性感覚誘発電位や視覚誘発電位、聴性誘発電位等でありかなり明らかにされてきている。しかし運動系回路の研究は中枢神経系の刺激が困難なため未だ充分とはいえない。最近 Merton & Morton¹⁾により電流による経頭蓋的大脳皮質刺激の方法が実用化されたが、刺激の際に疼痛を伴うため必ずしも臨床応用可能なものではなかった。そこで Baker ら²⁾は平板コイルに高電圧大容量の放電装置からのパルス電流を流すことにより、コイル周囲に変動磁場を発生させ、その変動磁場による渦電流により神経を刺激する磁気刺激装置を開発した。その後この方法を用いて大脳運動野を中心に数多くの研究がなされている^{3)~7)}。しかし、眼科領域では眼運動神経核が脳幹にあること、また外眼筋からの活動電位の記録が困難であることなど、刺激・記録とも行い難く、その検討は全くなされていない。

今回著者は実験対象にネコを用い、その外眼筋に単一神経筋単位筋電図用の針電極を刺入し、強力なパルス状の非接触の電磁刺激により外眼筋に誘発筋電図が得られるかどうかを検討したので報告する。

II 対象および方法

対象として体重2.5kg~3.5kgの成猫12匹を用いた。塩酸ケタミン麻酔後、気管切開、動静脈の確保を行い脳定位装置に固定した。刺激装置には図1に示したイギリス Novamatrix 社製 Magnetic Stimulator Model 200を使用した。この電磁刺激装置は図中の円形のループ内に直径80mmのコイルを巻き、コンデンサーの放電を利用して刺激するもので、コイル中心で

最大約1.5teslaの刺激が可能である。

記録方法としては、輪部結膜を切開し上直筋・外直筋・下斜筋に単一神経筋単位筋電図用双極針電極 NM-250T を刺入し、Medelec 社製 MS-6にて増幅を行った。手術操作の麻酔の覚醒をまって、まず刺入外眼筋から単一神経単位の自発放電を記録した。その後、ネコの interparietal bone に相当する直上の頭皮上に電磁刺激装置のコイル面を当て、電磁刺激を行った。そして刺激強度と潜時の関係を潜時の比較的安定しているいくつかのユニットで検討した。また非脱分極性筋弛緩剤である臭化バンクロニウム(ミオブロック®)の静注による変化および下斜筋からの記録では動眼神経下斜筋枝の切断前後の変化を検討した。さらに一連の実験終了後ベントバルビタールを急速静注し、心停止を確認後、誘発反応の有無を確認した。

III 結 果

1) 単一刺激による誘発筋電図(図2~5)

対象とした全例で各筋とも0.3tesla以下の単一刺激で、外眼筋から単一神経筋単位の活動電位波形が認められた。代表的な結果を図2から図5に示した。図2、3はともに最上段が、刺激を加えない時の自発放電であり、2段目からが誘発反応である。これら誘発活動電位の潜時は3.2msから37.5msであった。また単一刺激で必ずしも1つだけの活動電位しか得られないのではなく、図4のように別々の2種類の単一神経筋単位の波形が得られたり、図5のように同じ刺激を行っているにもかかわらず異なる数の活動電位が重なって得られることもあった。

2) 筋弛緩剤による誘発反応の変化(図6)

非脱分極性筋弛緩剤の臭化バンクロニウムによる磁気誘発筋電図の変化を図6に示した。図6上段は自発放電で2つの活動電位が記録されており、中段は磁気刺激による外直筋の誘発筋電図でやはり2つの大きな活動電位と1つの小さな活動電位が誘発されている。下段は臭化バンクロニウム静注後の同部位での同一刺激による反応であるが、反応は明らかに消失しており、この誘発電位が筋の放電にもとづく筋電図であることを示している。同様の結果は他の上直筋や下斜筋でも得られ、また静注後時間の経過と共に誘発筋電図の再出現をみた。

3) 下斜筋における支配神経切断前後での誘発反応の変化(図7)

下斜筋において支配神経の切断前後での電磁誘発筋

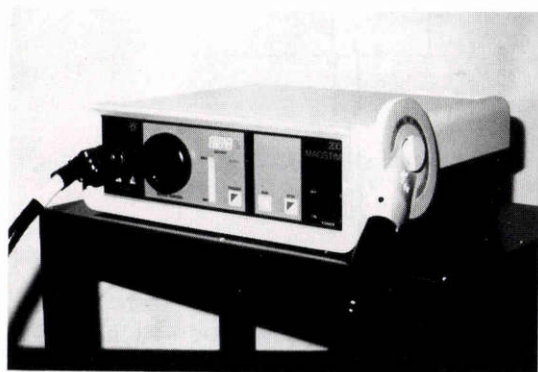


図1 電磁刺激装置 Magnetic Stimulator Model 200.

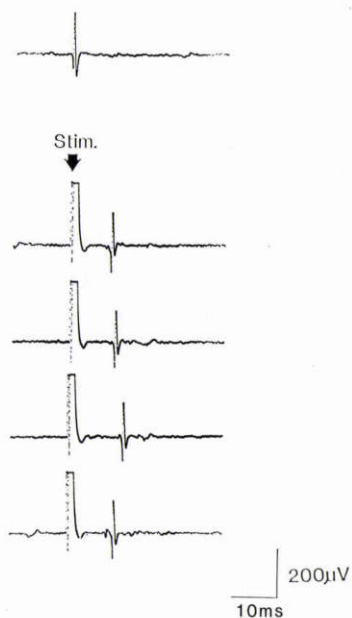


図2 外眼筋(上直筋)からの誘発筋電図。最上段が、刺激を加えない時の自発放電であり、2段目からが誘発反応である。最初の左の大きな波が刺激によるショックアーチファクトを示し、これに続く波が各外眼筋における単一神経筋単位の活動電位である。

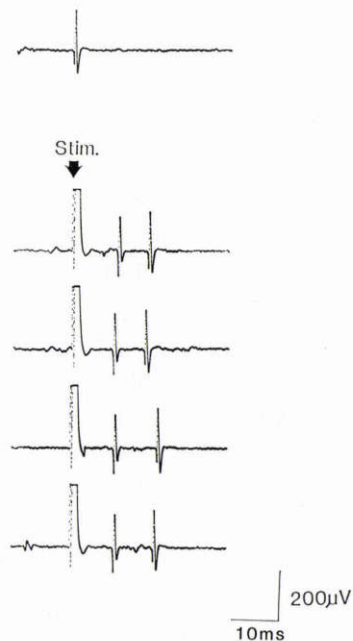


図4 上直筋からの誘発筋電図。単一刺激により異なる2つの活動電位が記録されている。上段の自発放電はより潜時の長い後者の放電であることが波形から明らかである。

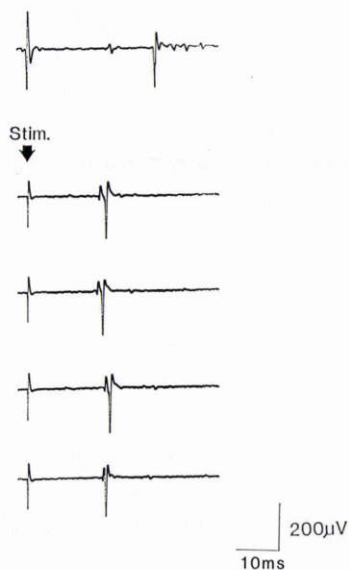


図3 外直筋からの誘発筋電図。平均的な潜時を示したもの。

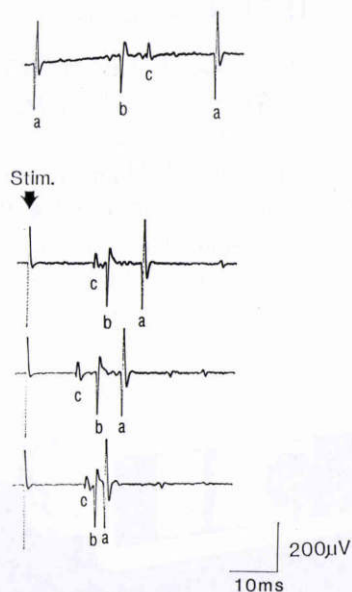


図5 外直筋からの誘発筋電図。単一刺激により異なる3種類の活動電位が記録されている。上段の自発放電で得られるa, b, cの各活動電位がすべて誘発されているが、その潜時に変動がみられる。

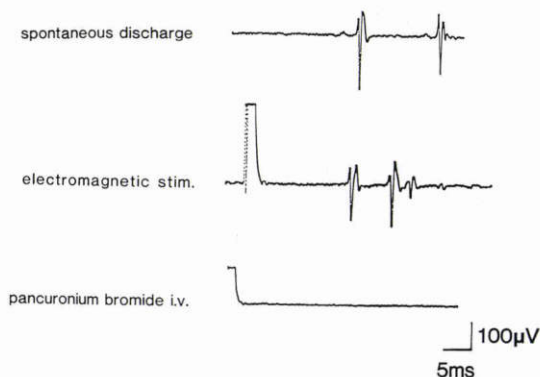


図6 筋弛緩剤による誘発反応の変化。上段が自発放電，中段が電磁刺激による誘発電位，下段が臭化パンクロニウムの静注後の誘発電位。中段，下段の左端は刺激によるアーチファクト。筋弛緩剤の投与により電磁刺激によっても反応が得られなくなっている。

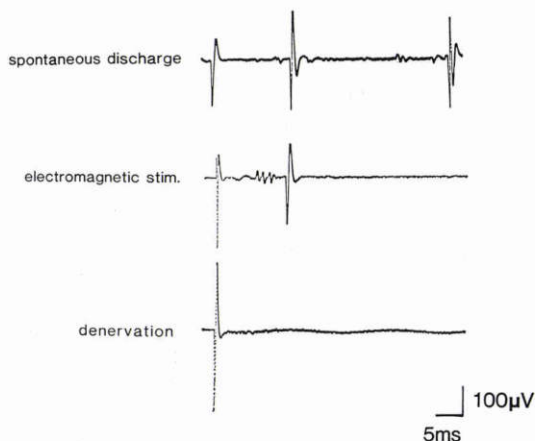


図7 下斜筋における神経切断前後の変化。上段が自発放電，中段が電磁刺激による誘発電位，下段が動眼神経下斜筋枝を切断後の誘発電位。全誘導の左端はショックアーチファクト。支配神経の切断により誘発電位は消失している。

電図の記録を行った。まず動眼神経下斜筋枝を眼窩内で露出のうえ，下斜筋の自発放電（図7上段の場合は2種類記録されている）を記録し，ついで刺激装置の最大出力の30%程度の刺激による誘発筋電図を記録した。その後直ちに動眼神経下斜筋枝を切断し，最大出力の70%の条件で刺激した。切断により活動電位はより強い刺激を用いても消失した。この結果から切断前に得られた波形は電磁刺激によって通常と同じく脳幹部動眼神経から動眼神経下斜筋枝を伝播して下斜筋の

活動電位を起こしたことが確認された。

4) 刺激強度と潜時の関係（図8～10）

図8，9に代表的な2つのユニットの結果を示した。図8は外直筋のもので，横軸に装置の出力の%であらわした刺激強度を，縦軸に活動電位の始まりの潜時をとった。このユニットでは刺激強度をあげると共に潜時は短縮し，30%以上ではほぼ一定の潜時で飽和した。図9は最も長い潜時をとった上直筋のもので，刺激強

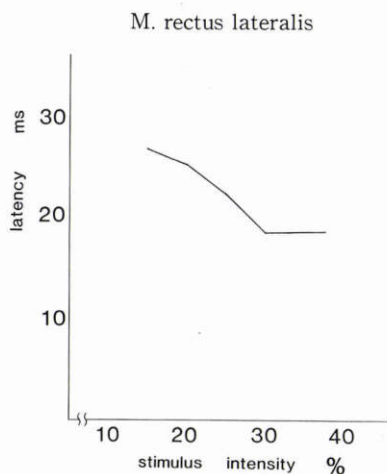


図8 外直筋のユニットでの刺激強度と潜時の関係。横軸は刺激装置の出力の百分率（コイル直下で100%が1.5Tesla），縦軸は活動電位の潜時。このユニットでは刺激強度の増大にともない潜時は短縮し，出力の30%以上ではほぼ一定となった。

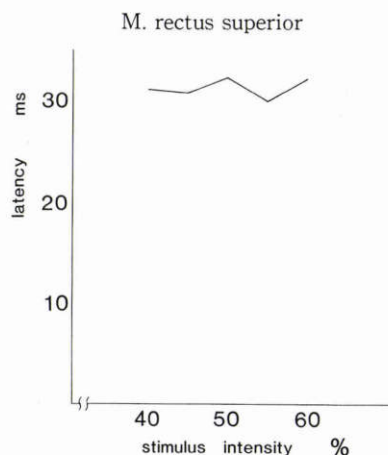


図9 上直筋のユニットでの刺激強度と潜時の関係。縦・横軸の表示は図8と同じ。このユニットでは刺激強度を増加させても潜時に変化はみられなかった。

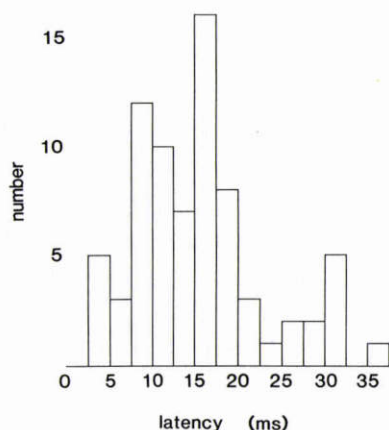


図10 誘発電位の潜時のヒストグラム。

度を徐々に増加しても潜時に変化はみられなかった。全体的には刺激の強度の増大により複数のユニットの発火の出現をみるため潜時の測定の不能になるものも多く、また潜時の測定できるものでも刺激の増大と共に潜時の短縮するユニットはむしろ少数で、潜時の変化しないユニットが多数を占めた。

そこではば一定の潜時を示す誘発電位75ユニットの潜時を検討した。その結果は図10に示す通りで、3.2msから37.5msまでに分布し平均潜時は15.6msであった。

また最後にこれら一連の実験終了後、ベントバルビタールを急速静注し、心停止を確認した後、電磁刺激を行ったが誘発反応は完全に消失していた。

IV 考 按

磁場を時間的に変化させることにより非接触的に生体内に電流を発生させることができる。この現象は比較的古くから知られており、眼科的には眼球刺激により視野の比較的周辺で光の点滅が自覚される磁気光視(magnetophosphenes)が起こることが知られている⁸⁾⁹⁾。しかし、このような磁場の変化は器械的な制約もあり、刺激強度が比較的弱く、時間的にも比較的緩やかな変動であり、直接運動神経や大脳皮質運動野を刺激することはできなかった。最近になり主としてハード面の技術的進歩により、運動神経刺激に必要な磁場強度の増大と磁束変化の持続時間(パルス幅)の短縮化がもたらされた²⁾。このパルス状の電磁刺激により運動野を頭皮上から刺激すると、同じ部位を直接電気刺激したより2ms程度長い潜時で上肢の母指球筋や下肢の母指外転筋等の活動電位が得られる¹⁰⁾¹¹⁾。

しかし、眼科領域では大脳皮質運動野に眼球運動を担当する部位が証明されていないこと、眼運動神経核は脳幹にあること、また外眼筋からの活動電位の記録はこの電磁刺激を行っている神経内科医には困難であることなど、刺激・記録とも行い難く、その検討は全くなされていなかった。

さてこれまで著者の教室では外眼筋の単一神経筋単位筋電図をネコあるいはヒトで実験的¹²⁾¹³⁾および臨床的¹⁴⁾に検討してきた。特にネコにおいては電気刺激による誘発筋電図の記録も検討した¹³⁾。しかし、この方法では観血的に眼窩を露出し神経を電気刺激するもので、到底臨床応用可能なものとはいえず、非観血的な刺激方法の開発が望まれた。そこで今回頭皮上からの強力なパルス状の電磁刺激により外眼筋に誘発筋電図が得られるかどうかを検討した。その結果前述したごとく全例で各筋とも0.3tesla以下の単一刺激で、外眼筋から単一神経筋単位の活動電位波形が認められた。これら誘発活動電位の潜時は3.2msから37.5msで、平均潜時は15.6msであった。そこでこの平均潜時からこの電磁刺激部位を考察した。

衝動性眼球運動(saccade)の始まりより脳幹部の運動ニューロンは5ms先行して発火し、プレモーターニューロンであるburst cellは衝動性眼球運動の6~8ms先行して発火することが知られている¹⁵⁾。今回の平均潜時15.6msは明らかにこれらの潜時よりも長く、この脳幹の眼運動中枢そのものの直接の刺激を行っているとは考えにくい。これに対して、衝動性眼球運動に先行する脳波の研究から、脳波記録上この衝動性眼球運動に10~40ms先行するスパイク電位があることが明らかにされている¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに筒井ら¹⁸⁾¹⁹⁾のムービングトポグラフィーの研究でも衝動性眼球運動に15~21ms先行するスパイク電位が100%にみられている。今回の電磁刺激による潜時はこれらスパイク電位から眼球運動発現までの時間と一致しており、少なくとも大脳皮質レベルで眼球運動に先行する電位変化があることは間違いなく考える。ただ今回の結果中、ごく少数とはいえ非常に短潜時で活動電位が得られたものもあり、これらは大脳皮質あるいは脳幹部のニューロンではなく直接眼運動神経の軸索を刺激したためと考えられる。今回の実験では、ネコのinterparietal boneの直上の頭皮上を刺激したが、電磁刺激自体が脳の広範囲を同時に刺激するためこのような現象が起こったものと考えられる。この刺激部位が特定しにくいという点は電磁刺激法の最大の欠点であるが、最

近になり逆方向磁場対を利用することにより、脳の標的刺激が可能であるとの研究が発表され²⁰⁾²¹⁾、将来的には解決可能であると考えられる。今回の実験では刺激部位こそ特定できなかったが、非観血のかつ非接触で痛みなく外眼筋から誘発活動電位を得ることができた。現在ラットなどで電磁刺激の安全性の検討が行われている²²⁾が、安全性が確認されれば、技術的にはすでに充分臨床応用可能であり、ヒトの眼球運動系の解明にさらに貢献するものと考ええる。

最後にこの実験の端緒を御与え下さいました福島県立医大眼科加藤桂一郎教授、福島県立医大第二生理塚原進前教授に深謝致します。

文 献

- 1) Merton PA, Morton HB: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227, 1980.
- 2) Baker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106—1107, 1985.
- 3) Hess CW, Mills KR, Murray NWF: Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *Lancet* 2: 355—358, 1986.
- 4) Baker AT, Freeston IL, Jalinous R, et al: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20: 100—109, 1987.
- 5) Hess CW, Mills KR, Murray NWF, et al: Magnetic brain stimulation: Central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 22: 744—752, 1987.
- 6) Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, et al: Some experiences of techniques for stimulation of the human cerebral motor cortex through the scalp. *Neurosurgery* 20: 156—163, 1987.
- 7) 宇川義一, 幸原伸夫, 神宝知行, 他: Magneto-electrical stimulation (MES法)—磁気刺激による中枢運動系検査法—, *臨床神経* 29: 8—12, 1989.
- 8) Lövsund P, Nilsson SEG, Reuter T, et al: Magneto-phosphenes: A quantitative analysis of thresholds. *Med Biol Eng Comput* 18: 326—334, 1980.
- 9) Lövsund P, Öberg PA, Nilsson SEG: Magneto- and electrophosphenes: A comparative study. *Med Biol Eng Comput* 18: 758—764, 1980.
- 10) Hess CW, Mills KR, Murray NWF: Magnetic stimulation of the human brain: The effects of voluntary muscle activity. *J Physiol* 378: 37P, 1986.
- 11) 魚住武則, 伊藤陽一, 佐々木正光, 他: 磁気による中枢および末梢運動神経刺激法, *脳波と筋電図* 17: 45—50, 1989.
- 12) Hattori M, Mimura O, Haruta R, et al: Single fiber electromyography in cat extraocular muscles. *Jap J Ophthalmol* 30: 453—460, 1986.
- 13) 春田龍吾: 外眼筋筋線維伝導速度の測定, *神経眼科* 4: 303—308, 1987.
- 14) Shimo-oku M, Ikeda N, Mimura O, et al: Evaluation of prognosis of neurogenic eye movement paralysis by electromyography. *Neuro-ophthalmol* 9: 123—131, 1989.
- 15) Gouras P: Oculomotor system, In Kandel ER, Schwartz JH (eds): *Principles of Neural Science*. London, Edward Arnold, 394—405, 1981.
- 16) Kurtzberg D, Vaughan HG Jr: Topographic analysis of human cortical potentials preceding self-initiated and visually triggered saccades. *Brain Res* 243: 1—9, 1982.
- 17) Weinstein JM, Williams GR, Drack AV, et al: Cortical evoked potentials preceding voluntary saccadic eye movements. *Neuro-ophthalmol* 4: 169—176, 1984.
- 18) 筒井 純, 大西 徹: ムービングトポグラフィー—装置と機能—, *神経眼科* 4: 264—270, 1987.
- 19) 筒井 純: 眼から脳へ, 脳から眼へ, ムービングトポグラフィーによる研究, *日眼会誌* 92: 883—908, 1988.
- 20) Ueno S, Tashiro T, Harada K: Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64: 5862—5864, 1988.
- 21) 上野照剛, 松田鶴夫, 藤木 稔: 逆方向磁場対による脳の標的刺激, *電子情報通信学会資料 MBE88—97*: 23—28, 1989.
- 22) 真野行生, 舟川 格, 中室卓也, 他: 脳へのパルス磁気刺激に関する行動, 生化学および病理学的検討, *臨床神経* 29: 982—988, 1989.