

厚生科学研究費補助金  
21世紀型医療開拓推進研究事業  
(痴呆・骨折分野)

脳磁図を用いた高齢者平衡機能障害の診断と  
機序解明および転倒防止に関する研究  
(H13 — 痴呆・骨折 — 011)

Research on the Diagnosis and Mechanisms of Disequilibrium  
in Elderlies and The Prevention of Their Falls by  
Magnetoencephalography

平成13年度研究報告書

平成14年3月

主任研究者 成富 博章  
(国立循環器病センター)

## 目次

I	まえがき	1
II	研究組織	2
III	総括研究報告	3
IV	分担研究報告	
1	高齢者慢性めまい感の病態生理に関する電気生理学的検討	8
2	生体磁気計測装置（脳磁計）について	16
3	脳磁計を用いた側頭葉てんかん例の間欠期発作波についての検討	50
4	脳磁計を用いた高齢者慢性めまい感の検討	54
5	Visualization method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram	67
6	Specific evaluating method and therapeutic approach for chronic dizzy sensation	84
7	Propagation analysis of epileptic discharge in temporal epilepsy patients using magnetoencephalogram	92

## まえがき

高齢者の転倒・骨折は必ずしも健常老人に起きるのではなく、転倒しやすい老人に起きるべくして起きることが多い。原因不明のフラツキを訴える高齢者は極めて多く、その転倒頻度は健常老人の4-5倍に及ぶことが知られている。欧米の地域住民調査では、60歳以上の高齢者の29%が慢性的なフラツキを訴えることが報告されている。フラツキを訴える高齢者では、明らかな神経学的異常、神経耳科的異常が認められない例が多く、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 検査や positron emission topography (PET) 検査においても特異的な異常が検出されない場合が少なくない。結果的に、フラツキの診断は本人の自覚症状に依存せざるをえないが、訴えが客観性に乏しいために心因的なものとしてかたづけられるケースが少なくない。原因が明らかでないために明確な治療法はなく、放置されている間に転倒・骨折を起こして寝たきり状態に陥る例は後を絶たない。現在、我が国では、厚生労働省がこのような転倒・骨折を事前に防止する寝たきりゼロ運動を推進しており、5年間で70万人の高齢者の自立を目指している。高齢者に多い原因不明の慢性的浮動感を客観的にとらえることのできる診断法を見だし、その機序の一端を解明し、有効な治療方法へと結びつけることにより、転倒・骨折による寝たきり老人を減少させることが本研究の主たる目的である。

国立循環器病センター 内科脳血管部門 成富博章

## 研究組織

### 主任研究者

成富博章	国立循環器病センター	内科脳血管部門	臨床心理部長
------	------------	---------	--------

### 分担研究者

佐古田三郎	大阪大学	神経内科	教授
-------	------	------	----

大江洋史	国立循環器病センター	内科脳血管部門	医員
------	------------	---------	----

神鳥明彦	日立製作所	中央研究所	研究員
------	-------	-------	-----

脳磁図を用いた高齢者平衡機能障害の診断と機序解明および  
転倒防止に関する研究（痴呆・骨折分野）

主任研究者 成富博章 国立循環器病センター 内科脳血管部門

研究要旨

高齢者の転倒・骨折には高齢者特有の慢性めまい感が関与している場合が少なくない。明瞭な神経脱落症状がなく、神経耳科的、神経放射線学的検査では特異的異常を示さないにもかかわらず著明なフラツキを慢性的に訴える高齢者は極めて多い。高齢者の慢性フラツキを客観的に捉えることのできる診断法を開発し、機序解明、治療に結びつける目的で脳磁図を用いた電気生理学的な研究を行った。計測には日立製 SQUID 装置（MC-6400 型）を用いた。同装置は心磁図計測のために作成されたものであるが、脳に応用した場合、通常の脳磁計では観察不可能な脳の電流方向を計測できるという利点を有している。まず健常者において非刺激下に計測を行ったところ大脳の電流は検知できなかった。しかし聴覚刺激下（1000Hz、90dBnHL）に計測を行ったところ、側頭部において電流が誘発され、電流の向きは全例で直線的な一方向性を示した。一方、慢性フラツキを訴える高齢者のうち約半数の例では、側頭部電流が異常な回転性の変化を示した。これらの所見をより客観的に評価するために電流方向回転性の定量的解析（*dIrot* 値）を行ったところ、フラツキを訴える高齢者の *dIrot* 値は健常者の *dIrot* 値に比べて有意に高いことが確認された。自覚的なフラツキの程度を数値化するフラツキ・スケール（I-IV 段階）を作成して *dIrot* 値との対比を行ったところ、両者の間には有意な相関が認められた。このような側頭部の

回転性電流方向異常は、他の疾患では認められないが、側頭葉てんかん症例の発作間歇期に類似の回転性電流異常がみられることを確認した。側頭葉てんかんに際して時にフラツキが生じることは良く知られており、この所見はフラツキの機序を推定するうえで重要と考えられる。その他、健常者およびフラツキを訴える高齢者において聴覚刺激下に頭頂葉緩徐反応を計測したところ、N100 ピークが、健常者では全例で一峰性であるのに対し、フラツキ高齢者では 93%の例が二峰性になることを確認した。以上の結果は、フラツキの発現機序に脳の機能異常、特に聴覚中枢の機能異常、が関与することを示唆している。平成 13 年度の研究結果により、従来客観的に評価することが困難であった高齢者のフラツキを電気生理学的な方法を用いて診断可能であることが示された。

#### A. 研究目的

転倒・骨折は高齢者に高頻度に見られる現象であるが、その背景には高齢者特有の慢性的なフラツキが大きく関与している。欧米の報告では、60 歳以上の高齢者が慢性的なフラツキを訴える頻度は 29%と高く<sup>1)</sup>、75 以上の高齢者が開業医を訪れる際の最も頻度の高い訴えが「めまい感」、「フラツキ」であるという<sup>2)</sup>。これらフラツキを訴える高齢者が転倒ないし骨折する頻度は健常老人の数倍にのぼると報告されている<sup>3)</sup>。現在、フラツキを客観的に評価できる方法はなく、そのためフラツキの訴えは単に心因的なものにすぎないと評価される場合が少なくない。結果的に、高齢者のフラツキの発現機序は未だ不明のままであり、これを治療する有効な方法もないのが現状である。高齢化社会を迎えつつある現在、これらの点を明確にして高齢者のフラツキによる転倒や骨折を予測し、寝たきり状態への移行を阻止する事は極めて重要と考えられる。本研究の目的は、高齢者の慢性フラツキを客観的に捉えることのできる診断法を見いだし、フラツキの機序解明、治療に結びつけて、高齢者の転倒・骨折を減少させることである。

## B. 研究方法

ヒトは視覚系、前庭感覚系、下肢・頸部感覚系等の多種経路からの知覚情報を統合して平衡を維持している。めまい感、フラツキの一部はこれら平衡に関与する感覚経路の一部の異常によって生じるものと考えられるが、フラツキを訴える高齢者にはこれら感覚経路に異常の見られない場合が少なくないという<sup>3)</sup>。一般に、聴覚系は平衡維持に関与しないと考えられているが、古典的な Penfield and Jasper の脳刺激実験によれば、聴覚中枢と思われる部位の刺激によりめまい感、フラツキ感が惹起されることが明確に記載されている<sup>4)</sup>。我々は、聴覚中枢機能異常が高齢者のフラツキに関与するという仮説のもとに、これを電気生理学的に捉えうる方法を検討した。まず心磁図計測に用いられている日立製 SQUID 装置 (MC-6400 型) を用いて健常者において聴覚刺激時 (1000Hz、90dBnHL) の側頭葉神経細胞の活動を電流 (聴覚誘発磁界 auditory-evoked magnetic fields: AEFs) として捉える方法を確立した。次に、同方法を用いて慢性めまい感を訴える高齢者の AEFs を計測し、健常者との電流方向性の違いを検討した。さらに AEFs の電流方向性を  $dIrot$  値として定量化し、自覚的なめまい感の重症度 (I-IV) との対比を行った。まためまい感以外の中枢神経系疾患において AEFs の電流方向異常が認められるか否かを検討した。一部の、健常者、慢性めまい感患者では、聴覚刺激時の頭頂葉緩徐反応 (slow vertex response: SVR) を計測し、健常者と慢性めまい感患者の間に違いがあるか否かを検討した。

## C. 研究結果

SQUID 装置 (MC-6400 型) を用いて健常者の側頭葉における電気活動を非刺激下に計測したところ、側頭部電流を検出することはできなかった。そこで聴覚刺激下 (1000Hz、90dBnHL) に計測を行ったところ、側頭部に電流が誘発され (AEFs)、その電流の方向性を解析することが可能となった。健常者では電流は全例でほぼ直線的な一方向性を示し

た。一方、慢性めまい感を訴える高齢者では、約半数において側頭部電流が異常な回転性を示した。電流方向性を定量化した  $dIrot$  値は、健常者群に比べて慢性めまい感症例群において有意に高い値を示した。同様な電流方向異常が他の疾患において認められるか否かを検討したが、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、脳梗塞（フラツキを訴えない例）等では回転以上は認められなかった。しかし、側頭葉てんかん（間歇期）症例では、非聴覚刺激下の計測において慢性めまい感症例と同様な電流の回転性方向異常が認められた。聴覚刺激時の SVR を検討した研究では、健常者における N1 ピーク（聴覚刺激から約 100 msec の潜時を有するピーク）は全例で一峰性のパターンを示した。一方、慢性めまい感を訴える高齢者の N1 ピークは 93% の例において二峰性に分裂していた。

#### D. 考察

慢性的なフラツキを訴える高齢者の頭部 MRI では、白質病変、前頭葉萎縮、脳室拡大が著明であると報告されており<sup>5,6)</sup>、慢性めまい感の出現機序には大脳機能異常が関与している可能性は高い。本研究では、慢性めまい感を訴える高齢者の約半数において聴覚刺激下に側頭葉電流の回転性異常が認められることが明らかとなった。この回転性異常は他の中枢性疾患では認められないが、側頭葉てんかん間歇期の例では非聴覚刺激時においても認められることが確認された。側頭葉てんかんにおいて、めまい、めまい感が生じることがあることは古くから知られている。その類似性から考え、めまい感における側頭葉電流の回転異常は側頭葉神経細胞、特に聴覚野神経細胞、の異常興奮を示していると考えられる。聴覚刺激下の SVR 計測において慢性めまい感を訴える高齢者の 93% が二峰性の分裂異常を呈したことも聴覚野の機能異常が慢性めまい感の出現に関与することを示唆している。

一般に、聴覚系は平衡維持に関与しないと考えられているが、古典的な Penfield and Jasper の脳刺激実験では、聴覚野刺激によりめまい感、フラツキ感が惹起されることが明確に記



載されている<sup>4)</sup>。また特殊な聴覚刺激によりめまい感を誘発できることも報告されており<sup>7)</sup>、聴覚野の機能異常が高齢者の慢性めまい感出現機序の一部に関与している可能性は高い。本研究は、脳磁計を用いた聴覚誘発磁界測定により一部の慢性めまい感症例の脳機能異常を明瞭に診断できること、またその出現機序がてんかんと類似した神経細胞異常興奮によるものである可能性を明らかにした。次年度は、抗てんかん薬投与により、慢性めまい感を治療可能であるか否か、またこの側頭葉の回転性電流異常が正常化するか否か等を明らかにしていく予定である。

#### E. 参考文献

- 1) Sloane P, Blazer D, George LK. Dizziness in a community elderly population. *J.Am.Geriatr.Soc.* 37:101-108,1989.
- 2) Sloane P, Baloh RW, Honrubia V. The vestibular system in the elderly: clinical implications. *Am.J.Otolaryngol.* 10:422-429, 1989.
- 3) Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, Sellar RJ, Wilson JA. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ* 313: 788-792, 1996
- 4) Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Boston, Little, Brown, 1954
- 5) Kerber KA, Enrietto JA, Jacobson KM, Baloh RW. Disequilibrium in older people: A prospective study. *Neurology* 51:574-580, 1998
- 6) Fife TD, Baloh RW. Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 34(5): 694-702, 1993
- 7) Lachner JR: Induction of illusory self-rotation and nystagmus by a rotatory sound-field. *Aviar Space Environ Med* 48:129-131, 1997

分担研究報告書

高齢者慢性めまい感の病態生理に関する電気生理学的検討

分担研究者 佐古田三郎 大阪大学医学部 神経内科

分担研究者 大江洋史 国立循環器病センター内科脳血管部門

---

研究要旨

聴覚刺激により頭頂部 Cz と両側耳朶の電位差を計測する頭頂部緩徐反応 (slow vertex response; SVR)上、聴覚刺激から約 100msec の潜時をもつ陰性波ピークは N100 波形と呼ばれ、その発生源は大脳皮質聴覚領野とその連合野の 2 次反応とされている。Penfield and Jasper は脳刺激実験に際して聴覚野を刺激するとめまい感が誘発されることを記載している。慢性めまいを訴える高齢者では聴覚中枢の機能異常が存在するのではないかとの仮説のもとに、慢性めまい感患者の SVR を計測し N100 成分を検討した。対象は非回転性めまいや浮動感が 6 ヶ月間以上持続している例（慢性めまい群）と正常対照群とした。慢性めまい群では、N100 陰性波成分の二峰性化が有意に多く認められ、また右半球由来の N100 潜時が有意に延長していた。慢性めまい群の N100 の二峰性化や片側半球由来の N100 潜時延長は、大脳皮質聴覚野領域の電氣的・細胞構築的異常や左右のアンバランスを示唆しており、慢性めまい感発現機序の一端に関与していると考えられた。

---

## A. 研究目的

原因不明の慢性の持続性の非回転性、浮動性のフラツキを訴える高齢者は多い。これらの高齢者では、明らかな神経学的異常や神経耳科的異常がなく、頭部 MRI や頭部 PET、SPECT などの放射線学的検査を施行しても明らかな特異的所見は得られない場合が多く、診断は本人の自覚症状のみに頼らざるを得ない。そこで、本人の自覚をいかに客観的に捉えることが可能であるかを検討した。

古典的な脳刺激実験において、Penfield and Jasper は聴覚野を刺激するとめまい感が誘発されることを記載している<sup>1)</sup>。聴性誘発反応のうち聴覚刺激より 50msec 以上の潜時をもった頭皮上より計測可能な大脳皮質聴覚領野とその 2 次反応をみる頭頂部緩徐反応 (slow vertex response; SVR)を用いて、慢性めまい感を訴える高齢者の聴覚野領域に異常がみられるか否かを検討した。

## B. 研究方法

起床時から就寝時までの間に常に非回転性めまいや浮動感を自覚し、その症状が 6 ヶ月以上持続している例を慢性めまい例とし、それらの自覚症状を訴えない例を正常対照例とした。対象は慢性めまい例 14 例 (男性 10 例、女性 4 例、平均年齢  $70.5 \pm 7.2$  歳) を慢性めまい群とし、その内訳は頸椎症 3 例、高血圧症 11 例であった。正常対照例を 16 例 (男性 11 例、女性 5 例、平均年齢  $67.8 \pm 11$  歳) とし正常対照群とした。また、除外症例として耳鼻科的疾患の既往例、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR) 異常例、純音聴力検査で 1000Hz で 30dB 以上の聴力損失のある例とした。

方法は、SVR の刺激、解析機器は日本光電社製の Neuropack Four を用いた。電極位置は基準電極 (+) を両側耳朶、導出電極 (-) を頭頂部 Cz、接地電極 (E) を前額部 Fpz とし、それぞれの位置に装着した (図 1)。聴覚刺激は音圧 90dBnHL の tone-burst 音をもちい、刺激頻度は 0.5~4Hz random とし、加算回数は 100 回、解析時間は刺激か

ら 500msec と設定した。また、刺激側と反対側に **masking** として、音圧 40dBnHL の **white noise** を与えた。

### C. 研究結果

図 2 に正常群（図 2 上段、図 3）と慢性めまい群（図 2 下段、図 4）の典型的な SVR 波形を示す。正常群では、聴覚刺激より約 100msec にピーク（N1）を持つ一陰性波が認められる。慢性めまい群ではピークが 2 つ（N1a と N1b）認められる二峰性陰性波が検出された。

正常群と慢性めまい群での N1 波形の二峰性成分出現頻度を表 1 に示す。正常群で N1 波形の二峰性成分を認めたのは 16 例中 0 例であった。一方、慢性めまい群において右側頭部記録では、右耳刺激で 14 例中 12 例（86%）、また左耳刺激でも 14 例中 12 例（86%）に N1 波形の二峰性成分が認められた。また左側頭部記録では右耳刺激で慢性めまい群で 14 例中 13 例（93%）に、左耳刺激で 14 例中に 10 例（71%）に N1 波形の二峰性成分が認められ、それらは正常群と比較し統計学的有意差をもって慢性めまい群に多く認められた。

次に、正常群で測定された N1 波形の潜時分布の結果をグラフ（図 5）に示す。右側頭部記録での N1 の平均±SD 潜時は、右耳刺激では  $98.1 \pm 3.1$ msec、左耳刺激では  $97.3 \pm 3.4$ msec、左側頭部記録での N1 の平均±SD 潜時は  $99.5 \pm 4.6$ msec、左耳刺激では  $102 \pm 5.4$ msec となり反対側刺激による N1 平均潜時がやや同側刺激による N1 平均潜時よりもやや長い傾向が認められる。

慢性めまい群での N1、N1a、N1b 潜時分布を示す（図 6）。右側頭部記録では、右耳刺激で 14 例中 2 例は一峰性 N1 波形でありその平均潜時は  $99.5 \pm 2.1$ msec、14 例中に 12 例は N1a、N1b の二峰性 N1 成分であり N1a の平均潜時は  $87.7 \pm 12$ msec、N1b の平均潜時は  $117 \pm 11$ msec であった。左側頭部記録では、右耳刺激では 14 例中 4 例では一峰

性 N1 成分であり、10 例は N1a と N1b をもつ二峰性 N1 成分であった。

慢性めまい群では右側頭部記録では、右耳刺激、左耳刺激とも 14 例中 2 例のみが N1 の一峰性陰性波形を呈しそれ以外の 12 例は N1a と N1b の 2 つのピークをもつ二峰性陰性波を呈していた。その潜時をに注目してみると、N1a 潜時は正常群での N1 潜時よりも短縮した、N1b 潜時は正常群での N1 潜時よりも延長し全体として二峰性陰性波を形成していることが判明した。

#### D. 考察

SVR 計測にて慢性めまい群では、正常群と比較して N1 に 2 つのピークをもつ二峰性陰性波が有意 ( $p < 0.05$ ) に多く出現し、その 2 つのピークは正常群での N1 潜時を境目として前後に分裂して出現するのが特徴的であった。この二峰性分裂の発現機序の詳細は不明であるが、聴覚連合野付近の電氣的異常や左右のアンバランスなどが示唆され、慢性めまい感の発現機序に関与していると考えられた。慢性めまい例において、SVR の N1 波形を計測することにより、慢性的なめまいを客観的に評価することが可能であると考えられた。

#### E. 参考文献

- 1) Penfield W, Jasper H: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston, Little, Brown, 1954

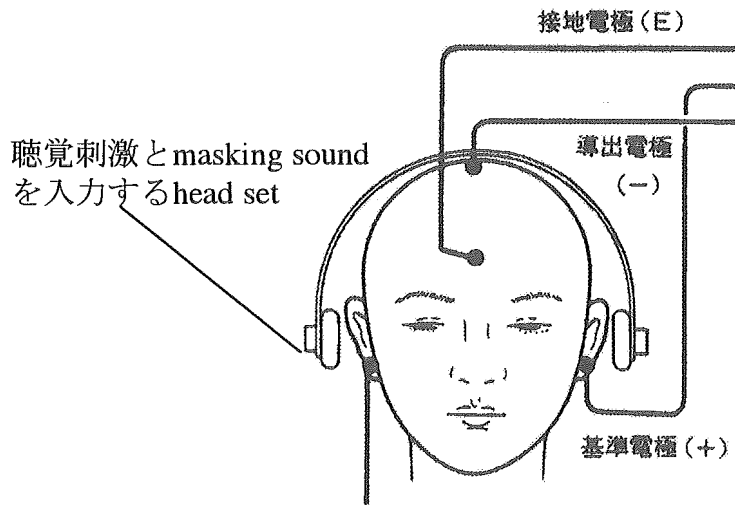


図1 頭頂部緩徐反応 (slow vertex response: SVR)  
計測での電極位置

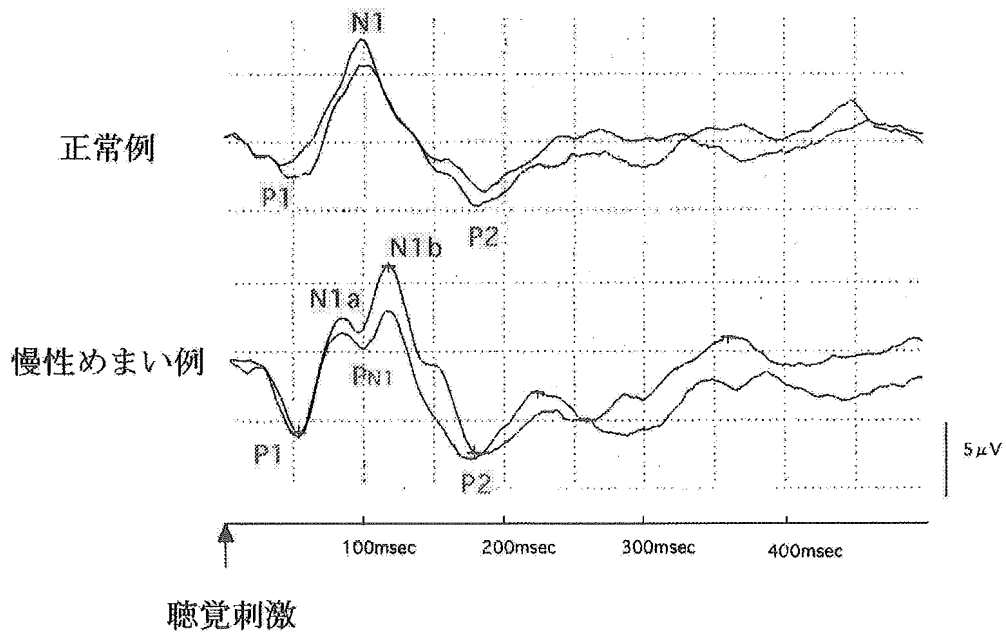


図2 正常例と慢性めまい例の典型的SVR波形の比較

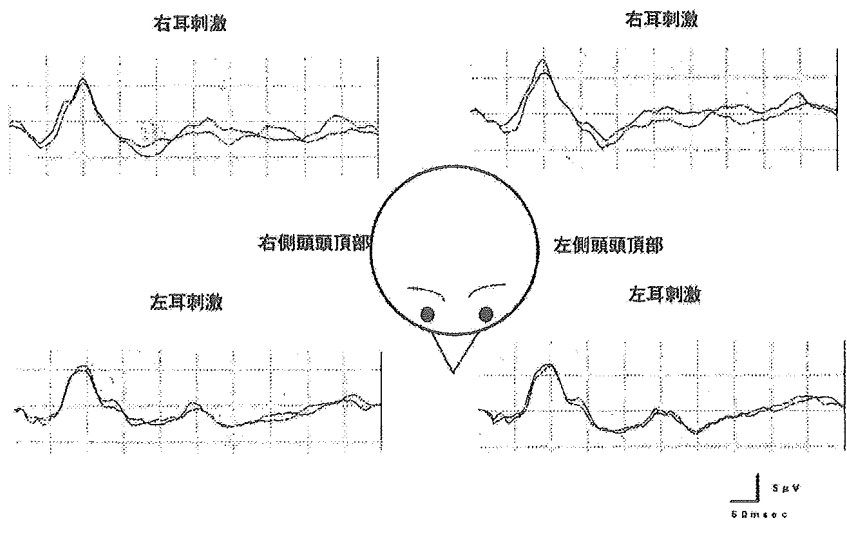


図3 正常例のSVR波形

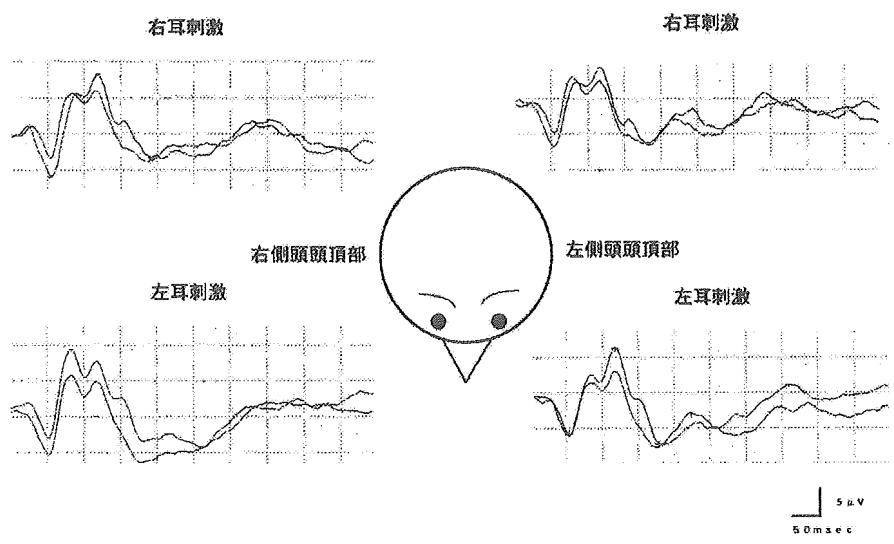


図4 慢性めまい例のSVR波形

記録部位	右側頭部				左側頭部			
	右側刺激		左側刺激		右側刺激		左側刺激	
耳刺激	正常群	慢性めまい群	正常群	慢性めまい群	正常群	慢性めまい群	正常群	慢性めまい群
n	16	14	16	14	16	14	16	14
N1二峰性成分出現率	0 (0%)	12 (86%)*	0 (0%)	12 (86%)*	0 (0%)	13 (93%)*	0 (0%)	10 (71%)*

\*: p<0.001, †: p<0.05

表1 正常群と慢性めまい群でのN1二峰性成分波形の出現頻度

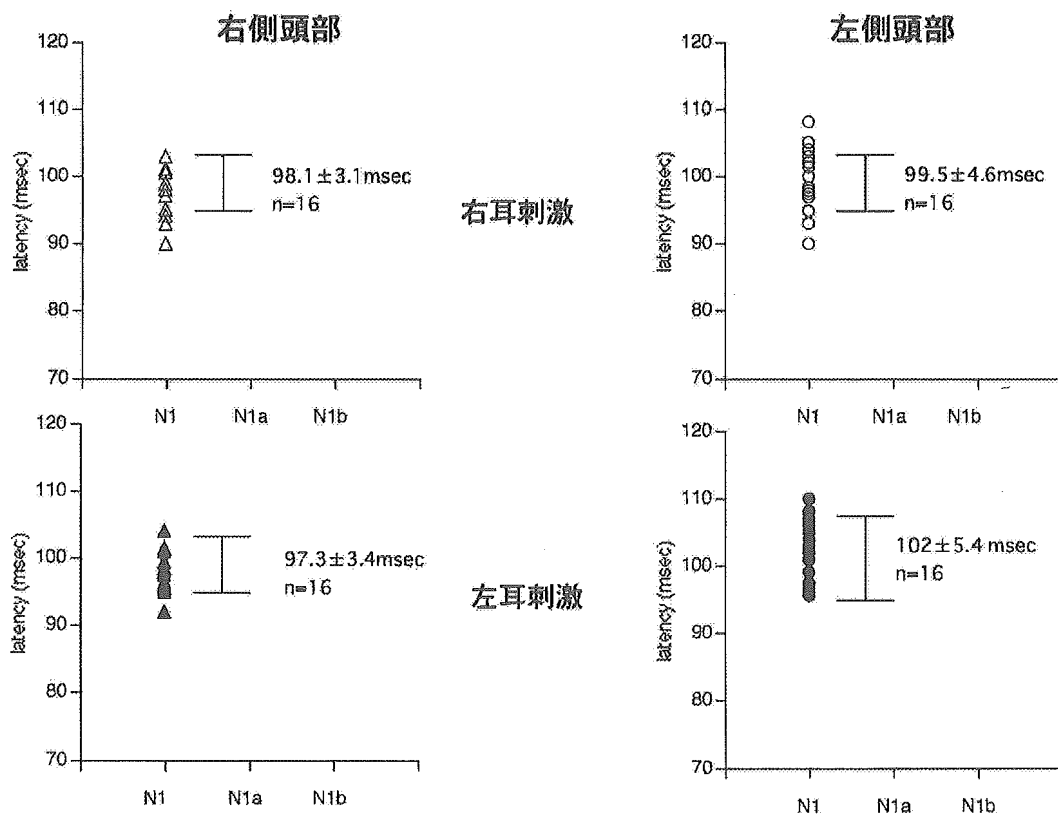


図5 正常群のN1潜時の分布

右耳刺激での右側頭部記録 (左上)、左耳刺激での右側頭部記録 (左下)  
 右耳刺激での左側頭部記録 (右上)、左耳刺激での左側頭部記録 (右下)



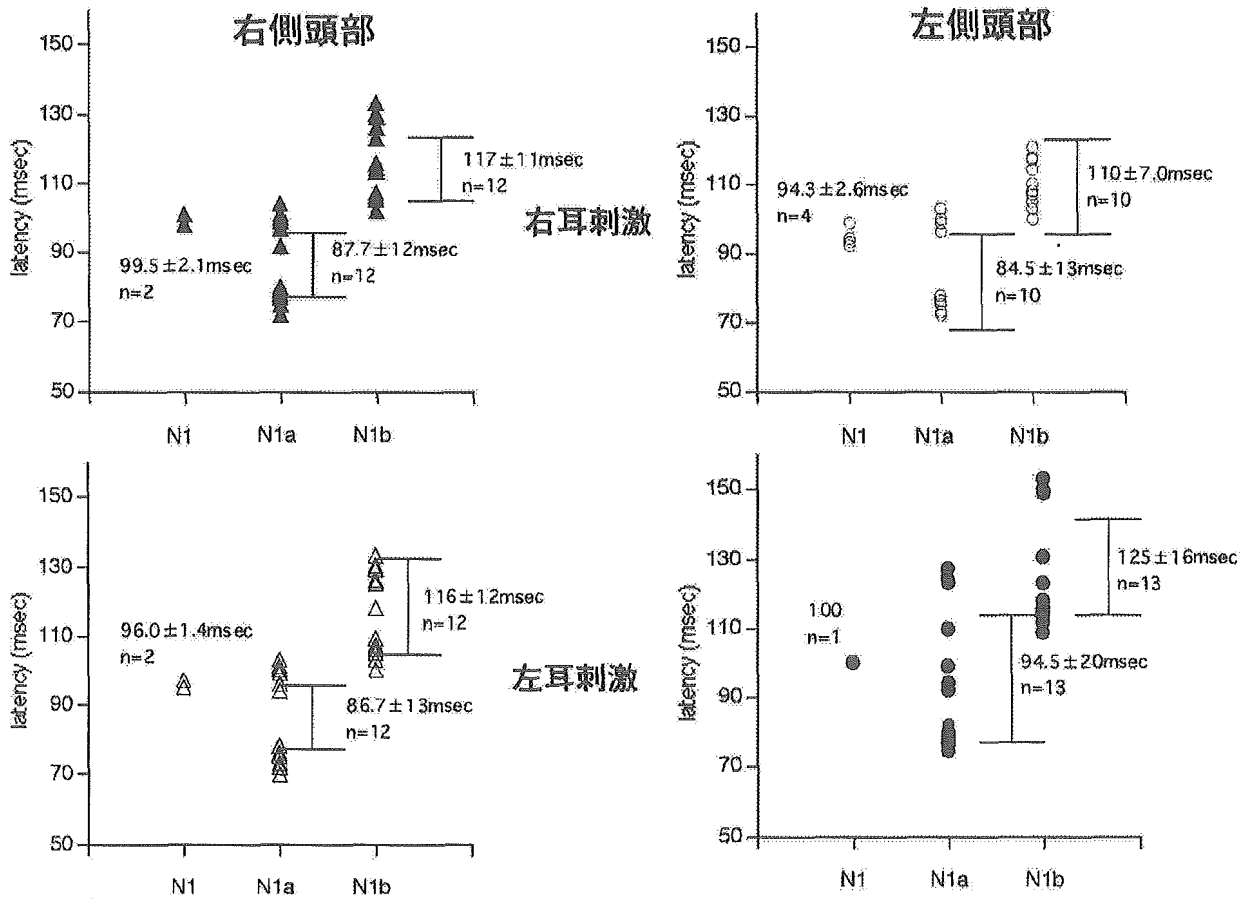


図6 慢性めまい群でのN1、N1a、N1b潜時の分布  
 右耳刺激での右側頭部記録 (左上)、左耳刺激での右側頭部記録 (左下)  
 右耳刺激での左側頭部記録 (右上)、左耳刺激での左側頭部記録 (右下)

## 生体磁気計測装置（脳磁計）について

分担研究者 神鳥明彦 日立製作所中央研究所

### 1. 概要

本生体磁気計測装置は、脳内の電気生理学的活動に伴って生ずる脳磁場を、二次元平面内でマトリックス状に配置された磁気センサにより同時計測し、各計測点での時間波形又は二次元磁場分布画像として表示する。脳磁場は数 0.1pT 以下と地磁気に比べ約 9 桁程度微弱ですが、超伝導量子干渉素子 (SQUID: Superconducting Quantum Interference Device) を磁気センサとして用いることにより、計測可能になった。

磁場の場合は電流と異なり、体と空気の透磁率がほぼ等しく、体外にも歪みなく情報が伝達される。更に、体に触れることなく計測できることから、マトリックス状の磁気センサをあらかじめ正確に配置することができる。これらの特徴から、脳内で生じている電気生理学的現象の空間分布を、体の形状によることなく、体外から正確に検査することができます。これにより、脳疾患による神経異常を磁場波形変化として測定でき、しかも画像化することができます。本生体磁気計測装置は、これらの脳磁場による情報を通して、脳疾患を診断することを目的とする装置である。

本生体磁気計測装置は脳内の神経活動に伴う磁場を計測するものであり、無侵襲且つ非接触で計測できる。この結果、簡便で被験者に負担をかけず、センサの下に四個になるだけで計測可能である。

基本的に多チャンネル計測ですが、センサは装置内に組込まれており、簡単で且つ電極配置等の人為的ミスも防ぐことができる。また、自発磁場を計測するため、エネルギー照射等の外部より特別の作用を加えることが不要で、安全性の高い事の特徴とする。

更に、本生体磁気計測装置では、従来の生体磁気計測装置の持つ諸機能に加えて、脳疾患診断を目的とする下記のような独自の機能を備えている。

### 本申請装置独自の付加機能

- (a) 従来の生体磁気計測装置では体表面に垂直な成分をマッピングするのに対して、本申請の装置では、脳表面に平行な接線成分情報の強度を画像化する機能を持つ。  
脳表面に平行な接線成分情報は磁場源直上で極大値をとることから、分布した磁場源等でも直感的に理解しやすい画像を与える。
- (b) 各部位における電流成分情報（大きさ、方向）を接線成分強度の画像に重ねて表示することが可能で、両者を併せて脳内の神経活動状態を診断しやすくする。
- (c) 脳の各部毎に神経活動の活動量を把握するために、脳の概要図と位置合わせて画像表示する機能を持っている。

## 2. 構成

### 2.1 構成概要

本装置は、以下の主要ユニットから構成されている。

表 1.1 標準構成

ユニット名称	構成内訳
液体Heデューワー／センサ部	液体Heデューワー、64chSQUID磁気センサ、 液体Heレベル検出センサ
ガントリー／ベッド部	ガントリー、ベッド、レーザマーカ
計測制御ユニット	計測回路、直流電源、交流電源 液体He補給制御回路（Heレベル検出回路を含む）
データ処理ユニット	PC カラープリンタ MCGシステムソフトウェア
He給排気ユニット	液体Heトランスファーチューブ Heガス排気ユニット

以上の他に、環境設備として、(a) 磁気シールドルーム (b) 換気設備 が必要となる。

上記各構成ユニットの組合せを、下記概要図に示す。

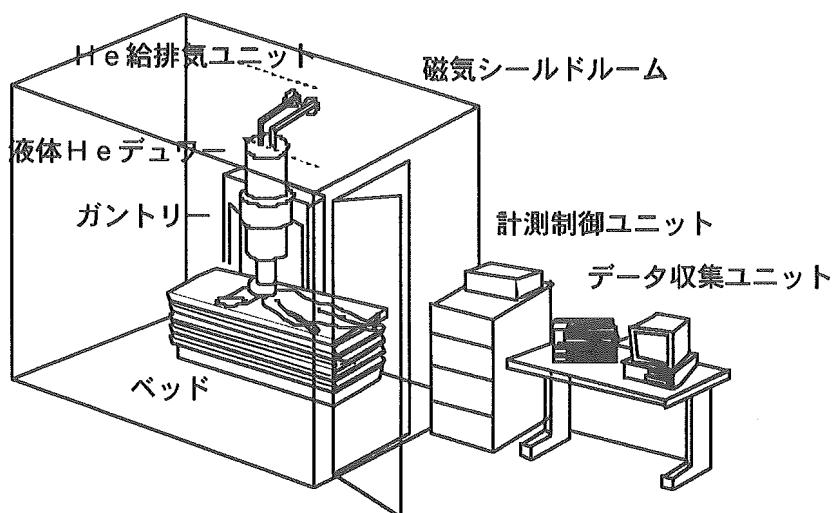


図 1 システム構成の概要