

考察：従来、側頭葉てんかんやその他の部分てんかん発作にはクロナゼバム、カルマバゼピン、フェニトイン等が使用されている。しかし、これらの抗てんかん薬は眠気、ふらつき、嘔気、骨髄抑制、肝機能障害などの副作用を伴いやすく、保険適応外となる慢性めまい感の治療には適していない。そこで、比較的副作用の少ないバルプロ酸ナトリウムを慢性めまい感の治療薬として選択した。治療後、18 例中 1 例（患者 No.12）において、4 週間後に肝機能障害が出現し、治療中止を余儀無くされた。しかし、同症例では、中止前に自覚的フラツキ度は改善し、*dlrot* 値も減少した。

バルプロ酸ナトリウムは、神経系の抑制性ニューロンの神経伝達物質である GABA に関与した薬理作用を示すことが知られている（文献 5）。すなわち GABA 系ニューロンの抑制作用を増強させ（文献 2）、Na チャネル依存性の電気生理学的機序を介して（文献 8）、自発的あるいは誘発される異常な興奮性神経電気活動を抑制し、神経電気活動を正常化する作用を有する。本研究結果では、*dlrot* 値が 2.6 未満の群ではバルプロ酸ナトリウム投与後も *dlrot* 値は変化を示さず、めまい感が改善した例もなかった。これらの群では、むしろバルプロ酸ナトリウム投与後にめまい感が増悪した例もあった。以上の結果は、慢性めまい感の出現機序に少なくとも二つの異なるメカニズムが関与することを示唆している。その一つはてんかん類似の側頭—頭頂葉神経電気活動の以上興奮である。側頭—頭頂葉の神経異常興奮であろうとする根拠は、慢性めまい感症例における聴性誘発脳磁界計測所見（*dlrot* 値の異常高値）が側頭葉てんかん例にみられる所見に酷似している点である。本研究において抗てんかん薬投与後に（*dlrot* 値の減少）に伴いめまい感が改善したという事実は、上記の考え方が正しいことを示している。もう一つのメカニズムは、大脳の神経異常興奮とは異なるものえあろうと考えられる。本

研究で示したごとく、慢性めまい感症例の約半数は聴性誘発脳磁界計測所見が正常であり、そのような例では抗てんかん薬が無効であったことから、少なくともその出現機序は神経異常興奮によるものではないと言えるであろう。これらの例におけるめまい感の発言機序が脳機能異常によるものであるか否かは明らかではない。しかし、これらの例の聴性誘発脳磁界所見を別の面から解析してみた結果では、その所見は健常対象例とは明らかに異なっていた。*dlrot* 値が正常範囲内にある慢性めまい感症例の聴性誘発脳磁界所見異常に関しては、さらに平成 15 年度に詳細な検討を行う予定である。

本研究結果から、慢性めまい感症例の約半数では抗けいれん薬が有効であることが示唆された。抗けいれん薬は自覚的なフラツキ度が III ないし IV 度の高度めまい感症例に対して有効性を発揮する可能性が高い。慢性めまい感に対する抗けいれん薬治療の有効性を証明するためには、さらにプラセボを用いた無作為化二重盲検試験が必要である。今後、多施設共同によりそのような試験を実施したいと考えている。

表1 慢性フラツキ患者の内訳

患者 番号	年齢 (歳)	生別	主訴	<i>dIrot</i> [*] 値	自覚的 フラツキ度	合併症
1	68	F	dizziness	1.92	I	hypertension, chronic hepatitis
2	67	F	dizziness	2.04	II	hyperlipidemia
3	60	M	dizziness, headache	2.07	III	cervical spondylosis, hypertension
4	56	F	dizziness	2.14	II	deep vein thrombosis of legs
5	58	M	dizziness	2.33	III	hypertension
6	70	M	dizziness, headache	2.43	III	cerebral infarction
7	78	F	dizziness	2.46	III	hyperlipidemia, chronic hepatitis
8	74	M	dizziness	2.69	III	cervical spondylosis, diabetes mellitus
9	68	F	dizziness, headache	3.44	III	hypothyroidism
10	78	M	dizziness, gait disturbance	3.71	III	cervical spondylosis, hypertension
11	62	F	dizziness, headache	3.96	III	hyperlipidemia
12	69	M	dizziness, gait disturbance	4.09	IV	hypertension
13	69	F	dizziness, gait disturbance	4.18	IV	hypertension
14	59	M	dizziness, shoulder stiffness, gait disturbance	4.86	IV	diabetes mellitus
15	84	F	dizziness, shoulder stiffness, gait disturbance	5.17	IV	cervical spondylosis, hypertension
16	71	M	dizziness, gait disturbance	5.43	IV	cervical spondylosis, hypertension
17	79	F	dizziness, gait disturbance	5.66	IV	cerebral infarction, hyperlipidemia
18	81	F	dizziness, gait disturbance	9.89	IV	cerebral infarction, hypertension

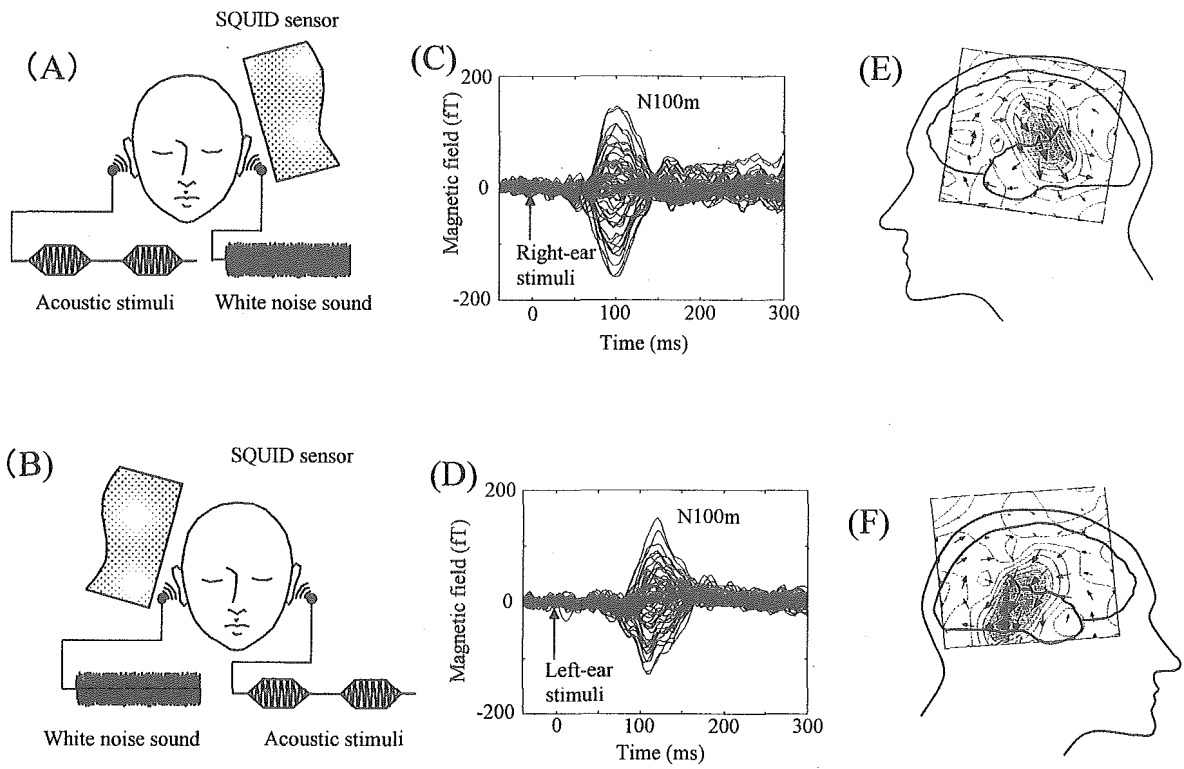
M, male; F, female, * *dIrot* values > 2.6 indicated the directional neuronal electrical current abnormality.

表2 抗けいれん剤投与前後での*dIrot* 値とフラツキ度の変化

患者 番号	バルプロ酸Na (mg/day)	治療期間 (months)	<i>dIrot</i> 値の変化		フラツキ度の変化	
			治療前	治療後	治療前	治療後
1	200	1	1.92	1.83	I	I
2	200	1	2.04	2.04	II	II
3	800	2	2.07	1.96	III	III
4	200	1	2.14	1.65	II	II
5	200	1	2.33	2.07	III	III
6	600	3	2.43	2.51	III	III
7	600	2	2.46	2.57	III	III
mean±SD	400±258	1.86±0.9	2.20±0.21	2.09±0.33		
8	400	1	2.69	0.99	III	0
9	400	3	3.44	1.56	III	I
10	400	1	3.71	2.98	III	II
11	400	3	3.96	1.94	III	I
12	200	1	4.09	2.90	IV	II
13	400	2	4.18	2.43	IV	II
14	400	3	4.86	3.42	IV	II
15	600	2	5.17	3.52	IV	II
16	200	2	5.43	2.98	IV	III
17	800	2	5.66	3.56	IV	II
18	200	2	9.89	4.67	IV	II
mean±SD	400±178	2.00±0.71	4.83±1.90	2.81±1.04		

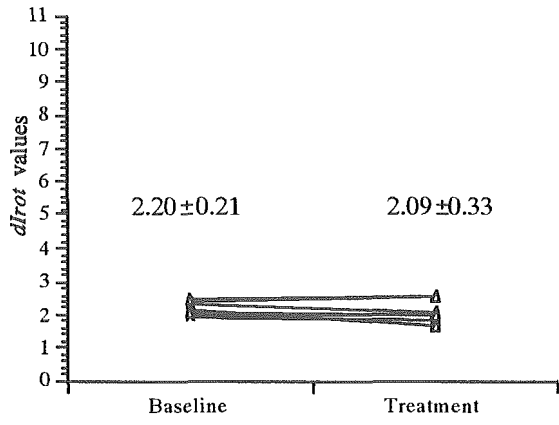
A群：患者1から患者7、B群：患者8から患者18

図 1



☒ 2

(A)



(B)

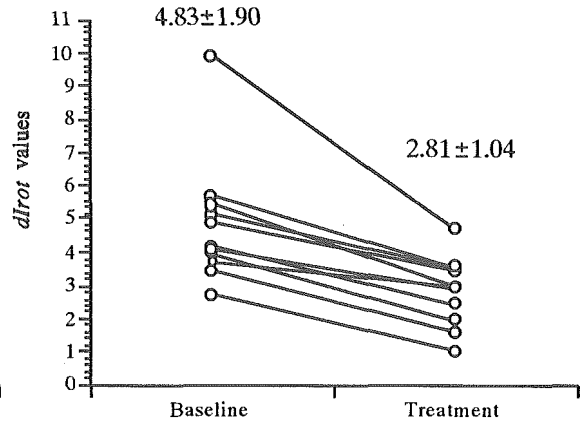
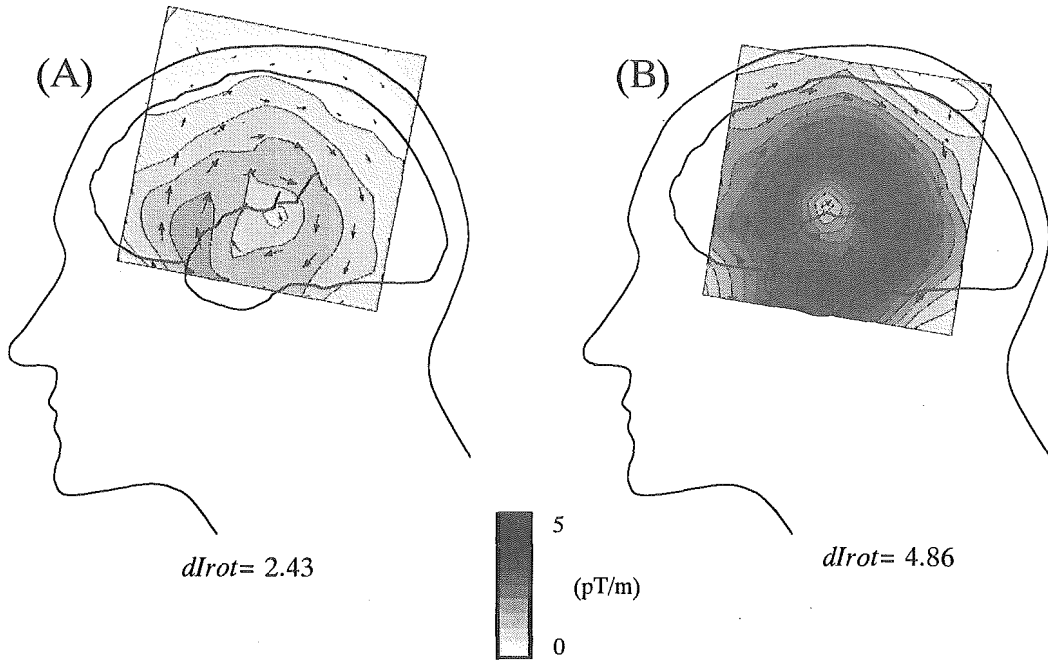


図 3



参考文献

- [1] H. Oe, A. Kandori, M. Murakami, K. Miyashita, K. Tsukada, H. Naritomi, Cortical functional abnormality assessed by auditory-evoked magnetic fields and therapeutic approach in patients with chronic dizziness. *Brain Res.* 957(2) (2002) 373-380.
- [2] F. Jr. Balding, H.M. Geller, Sodium valproate enhancement of gamma-aminobutyric acid (GABA) inhibition: electrophysiological evidence for anticonvulsant activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217 (2) (1981) 445-450.
- [3] A. Kandori, H. Oe, K Miyashita, H. Date, N. Yamada, H. Naritomi, Y. Chiba, M. Murakami, T. Miyashita, K. Tsukada, Visualization method of spatial interictal discharges temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram. *Med. Biol. Eng. Comput.* 40 (3) (2002) 327-331.
- [4] T. Kawamura, N. Nakasato, K. Seki, A. Kanno, S. Fujita, S. Fujiwara, T. Yoshimoto, Neuromagnetic evidence of pre-and post-central cortical sources of somatosensory evoked responses. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100 (1996) 44-50.
- [5] G.M. Molodavkin, O.E. N.M. Savchenko, Possible mechanism of the activating action of GABA-positive substances. *Farmakol. Toksikol.* 51(3) (1988) 11-13.
- [6] N. Nakasato, S. Fujita, K. Seki, T. Kawamura, A. Matani, I. Tamura, S. Fujiwara, T. Yoshimoto, Functional localization of bilateral auditory cortices using an MRI-linked whole head magnetoencephalography (MEG) system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 94 (1995) 183-190.

- [7] N. Nakasato, K. Seki, S. Fujita, K. Hatanaka, T. Kawamura, S. Ohtomo, A. Kanno, H. Ikeda, T. Yoshimoto, Clinical application of visual evoked fields using an MRI-linked whole head MEG system. *Front. Med. Biol. Eng.* 7 (1996) 275-283.
- [8] S. Ootom, L.M. Tian, K.A. Alkadhi, Veratridine-treated brain slices: a cellular model for epileptiform activity. *Brain Res.* 789 (1) (1998) 150-156.
- [9] C. Pantev, M. Hoke, K. Lehnertz, B. Lutkenhoner, G. Fahrendorf, U. Strober, Identification of source of brain neuronal activity with high spatiotemporal resolution through combination of neuromagnetic source localization (NMSL) and magnetic resonance imaging (MRI). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75 (1990) 173-184.
- [10] K. Toyoda, S. Ibayashi, T. Yamamoto, Y. Kuwabara, M. Fujishima, Auditory evoked neuromagnetic response in cerebrovascular diseases: a preliminary study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 64 (1998) 777-784.
- [11] T. Yamamoto, S. J. Williamson, L. Kaufman, C. Nicholson, R. Llinas, Magnetic localization of neuronal activity in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 8732-8736.

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

分担研究報告書

聴性誘発脳磁図の最大カレントアローを用いた

聴覚経路の異常性の解析

分担研究者 神鳥明彦 日立製作所中央研究所

緒言

聴性誘発脳磁場は、聴覚野の同定に広く使用されている。健常者においてはダイポール性も良いことから、詳細に1次感覚野や2次感覚野の同定が行われてきている。しかしながら、脳内の血管性疾患・変性疾患・側頭葉てんかんなどの患者において単一ダイポール推定することは困難である。そのため、我々は側頭葉てんかん¹⁾脳梗塞²⁾³⁾慢性めまい患者⁴⁾において電流アローマップ法を使用して、脳内電気活動の電流分布の可視化を行ってきた。本研究では、聴性誘発脳磁図における電流アローマップ法を用いた異常経路を検出する手法について報告する。

方法

2次元平面に配置してあるSQUID磁束計²⁾を用いて、健常者10例・右側脳梗塞8例

慢性めまい 11 例・もやもや病 2 例の聴性誘発脳磁図の計測を行った。本手法では聴性誘発脳磁図の N100m の最大ピークで電流アローマップを作成し（図 1）、対側音刺激と同側音刺激との最大アローの比 ($I_{\text{ipsilateral}}/I_{\text{contralateral}}$)・アローの角度 ($\Delta\theta = |\theta_{\text{contralateral}} - \theta_{\text{ipsilateral}}|$)・N100m 潜時とを比較を行った。

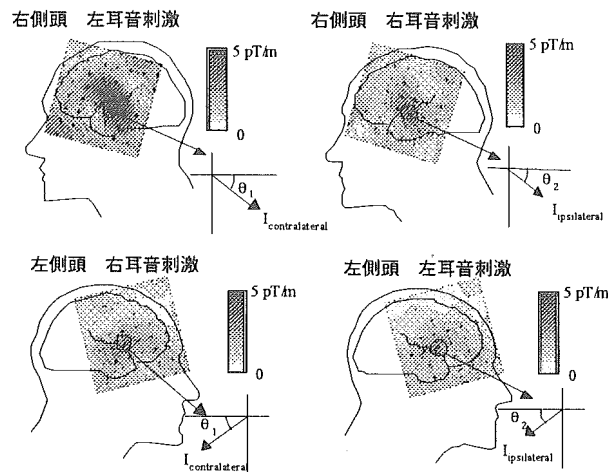


図 1 健常者における N100m 潜時における電流アローマップ

結果

脳梗塞症例 4 例と、慢性めまい患者 4 例、もやもや病 1 例において、 $\Delta\theta$ の値が 30 度より大きく異常性を示すことが分かった（図 2）。

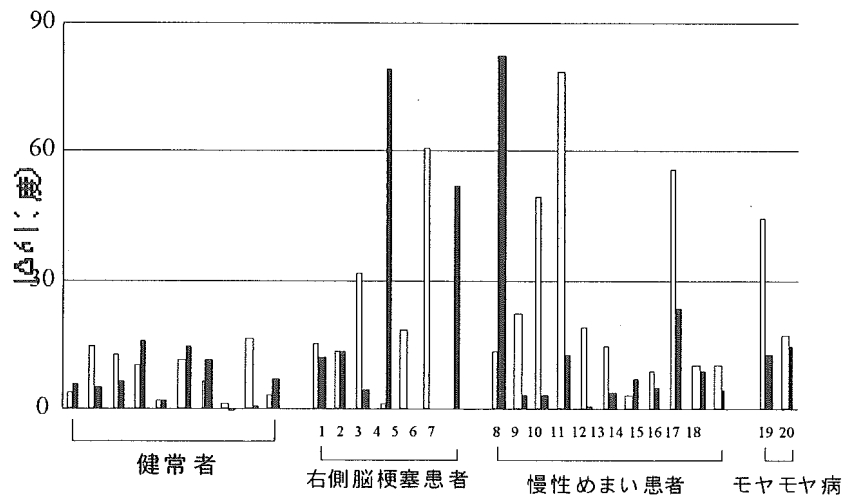


図2 アローの角度差 () の比較

これらの異常性の原因を電流アローマップで調べたところ、めまい患者や脳梗塞患者では N100m 潜時において回転性の電流アローが観察された。(図3)

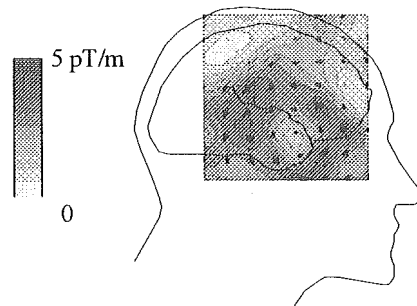


図3 慢性めまい患者の N100m ピークの電流アローマップ図 (右側頭、左音刺激)

結言

以上の結果から、聴性誘発脳磁図における異常電流の検出に電流アローマップの最大アローを用いた手法が有効であると考えられた。

参考文献

- 1) Kandori et al, (2002): Visualization method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram', *Med. Biol. Eng. Comput.* 40:327-331,2002.

2) 大江洋史 他 (2001) 「脳磁計を用いた聴覚誘発磁界による聴覚野の線維連絡に関する検討」第42回日本神経学会総会 p 237

3) Oe et al., (2001): 'Auditory neural pathways studied by magnetoencephalography in patients with frontal and temporal cortical infarction', J. Cereb. Blood Flow Metab. S34

4) 大江洋史 他 (2001) 「脳磁計を用いためまい、めまい感の検討」第13回日本脳循環代謝学総会 S-2-3

謝辞

本研究は、平成13年度厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（痴呆及び骨折分野））における「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」の一環として行われたものである。

以上の要旨は2002年日本生体磁気学会にて発表された。

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

分担研究報告書

慢性めまい感を訴える高齢者の大脳半球間神経伝達時間と

認知機能に関する検討

分担研究者 成富博章 国立循環器病センター内科脳血管部門

田口明彦 国立循環器病センター脳循環研究室

大江洋史 国立循環器病センター内科脳血管部門

研究の概要

慢性めまい感を訴える高齢者の中には認知機能低下を示す例が少なくない。我々は、聴性誘発脳磁界計測時における左右側頭葉の N100m ピーク潜時の差が大脳半球間の神経伝達時間に相当することを既に報告したが、本研究では、慢性めまい感を訴える高齢者の認知機能と大脳半球間神経伝達時間との関係を検討した。対象とした慢性めまい感を訴える高齢者 27 例のうち Mini-mental State Examination (MMSE) スコアが 23 点以下の認知機能低下例は 7 例、MMSE スコア 24 点以上の認知機能正常例は 20 例であった。認知機能が正常な群における大脳半球間神経伝達時間は健常対象者とほぼ等しい値を

示した。一方、認知機能が軽度ながら低下している群の大脳半球間神経伝達時間は健常者に比べて有意に延長していた。MMSE スコアと大脳半球間神経伝達時間の間には有意な負の相関が認められた。大脳半球間神経伝達時間の遅延は大脳機能の低下を反映すると考えられ、慢性めまい感の出現機序を明らかにするうえで有用な一指標になるであろうと思われる。

A. 研究目的

めまい感や浮動感で代表される平衡覚障害は歩行障害をもたらすことが多いが(文献 1-3)、高齢者の歩行障害は痴呆の初期症状であると指摘する者もある。慢性めまい感を訴える高齢者の頭部 MRI では比較的顕著な脳萎縮と白質病変が認められ(文献 2-4)、まためまい感を訴える高齢者の中には認知機能低下やうつ状態を呈する例が少ない(文献 1, 3, 5)。このように、慢性めまい感と認知機能低下との間には比較的密接な関係が存在するように思われる。

聴性誘発脳磁界計測に際して、一側耳からの聴覚刺激時に同側の側頭葉において記録される N100m 成分のピーク潜時は対側の側頭葉で記録される N100m 成分のピーク潜時よりも常に長いことが知られている(文献 6-11)。我々は、その理由を明らかにする目的で、健常者、脳梗塞患者における検討を行った結果、一側耳から入力された聴覚信号の主成分は先ず対側側頭葉の聴覚野に達し、その後、脳梁を介して同側側頭葉の聴覚野に到達する可能性が大であることを示した(文献 12)。このような聴覚信号の脳内伝達様式から、左右側頭葉で記録される N100m 成分のピーク潜時の差を計算すれば大脳半球間神経伝達時間を測定することが可能である。そこで、慢性めまい感、浮動感を訴える高齢者の認知機能と大脳半球間神経伝達時間との間に何らかの関係が存在す

るか否かについて検討を行った。

B. 研究方法：

対象

6カ月以上にわたり慢性的にめまい感または浮動感を訴えるが明らかな運動麻痺、失調等の神経学的異常を有さず既知の中枢神経疾患の既往のない高齢者 27 例（年齢 68 ± 12 歳）および健常対照者 15 例（年齢 57 ± 19 歳）を対象とした。

方法

全例において、聴性誘発脳磁界計測を行った。計測法の詳細は既に報告したごとくであるが（文献 13）、簡略に述べると、計測に使用した SQUID system は MC-6400 型、日立磁気計測システムで、SQUID センサーは平面型に 8 × 8 の配列で合計 64 チャンネルの平面型磁気計測器である。聴覚刺激は、1kHz、90dBnHL の tone-burst 音でのランダム音で、plastic tube を介して外耳口に入力した。また、反対側の外耳口には masking sound として white noise を入力した（図 1）。側頭葉に接近させた SQUID センサーで計測された聴覚誘発磁界波形を加算すると、入力された聴覚刺激より約 100msec の潜時を有し最大振幅を呈する N100m 成分が計測される（図 1）。従来より N100m 成分の generator は上側頭回に存在していることが知られている（文献 14-16）。本研究グループでは、聴覚刺激は、通常、右耳および左耳から与え、それぞれの刺激に際して右側頭葉および左側頭葉に SQUID センサーを設置して計測を行っている。しかし、本検討では、便宜上、右耳から聴覚刺激を与えた際の右側頭葉および左側頭葉の N100m ピーク潜時だけを検討の対象とし、左右の N100m ピーク潜時差を大脳半球間神経伝達時間として算出した。脳磁界計測とほぼ同時期に Mini-mental State Examination (MMSE)を行い、そのスコア

を認知機能の指標とした。また同じ時期に Zung の自己評価うつスケール (SDS) を用いてうつ状態の評価もあわせ行った。

C. 研究結果

健常対象者の MMSE スコアは、全例、30 点満点であった。一方、慢性めまい感を訴える高齢者 27 例のうち MMSE スコアが 24-30 点と正常範囲内を示した例は 20 例 (認知機能正常群)、MMSE がスコア 21-23 点と低下していた例は 7 例 (認知機能低下群) であった。慢性めまい感を訴える高齢者 27 例のうち、SDS スコアが 50 を越えるうつ状態の症例は 7 例であった。認知機能正常群ではうつ状態は 20 例中 1 例 (5%) にみられるのみであったが、認知機能低下群ではうつ状態は 7 例中 6 例 (86%) と高頻度に認められた。

右耳刺激に際する健常対象者の大脳半球間神経伝達時間は 10.8 ± 11.7 msec であった。健常対象者において年齢と大脳半球間神経伝達時間との関係を検討してみたところ、両者間に有意な相関関係は認められなかった。慢性めまい感を訴える高齢者のうち認知機能が正常な群の大脳半球間神経伝達時間は 16.9 ± 14.6 msec で健常対象者との間に有意な差はなかった。一方、認知機能低下群の大脳半球間神経伝達時間は 45.5 ± 21.2 msec と健常対象者に比べて有意に延長していた ($p < 0.05$)。全例を対象に MMSE スコアと大脳半球間神経伝達時間の関係を検討したところ、両者の間には有意な負の相関が認められた ($r = -0.771$ 、 $p < 0.001$ 、Pearson's correlation coefficient)。

D. 考察

慢性めまい感を訴える高齢者の中にうつ状態を示す例があることはよく知られた事実であり (文献 1, 5)、抗うつ剤投与によりめまい感が改善する例も少なくない。本研

究では、慢性めまい感を訴える高齢者 27 例中 7 例 (25.9%) にうつ状態が認められたが、うつ状態を示した 7 例中 6 例では認知機能が低下していた。Sloane らは、うつ状態と認知機能低下が慢性めまい感老人における病態の特徴の一つであるとしている(文献 5)。慢性めまい感を訴える高齢者の多くは MRI 画像上脳萎縮と白質病変を示し(文献 2-4)、臨床的には歩行障害を示すので(文献 1-3)、その病像はピンスワンガー型痴呆に類似した点もあると言えるであろう。このような観点から考えると慢性めまい感は広範な大脳機能低下を反映する一症状であり、痴呆の初期症状の一つであるとも考えられる。

聴性誘発脳磁界計測時に、一側耳から聴覚刺激を与えた際、同側の側頭葉において記録される N100m 成分のピーク潜時が対側の側頭葉で記録される N100m 成分のピーク潜時よりも長いことは古くから知られている事実であるが(文献 6-11)、その理由は長い間不明とされてきた。我々は、側頭葉に梗塞巣が存在する例では左右側頭葉の N100m ピーク潜時差がさらに著明に延長することを確認し、これをもとに以下のような仮説を提唱した(文献 12)。すなわち、一側耳から入力された聴覚信号の主成分はまず対側側頭葉の聴覚野に達し、その後、脳梁を介して同側側頭葉の聴覚野に到達するという考え方である(文献 12)。この考え方の正否は未だ明らかではないが、理論的には、これ以外に左右側頭葉の N100m ピーク潜時差を説明できるものはない。この考え方が正しいとすると、左右側頭葉の N100m ピーク潜時の差は大脳半球間の神経伝達時間に相当することになる。

本研究では、慢性めまい感を訴える高齢者のうち認知機能が低下している例の大脳半球間神経伝達時間は健常者のそれに比べて有意に長いことが示された。大脳半球間神経伝達時間の遅延は比較的広範囲な大脳機能の低下を反映すると言ってよいであろう。現

在までに我々が聴性誘発脳磁界計測を用いて行ってきた研究結果によれば、慢性めまい感の出現機序の一つに側頭葉の異常神経興奮が関与している。しかし、側頭葉の異常神経興奮は慢性めまい感の出現機序の一つにすぎない。慢性めまい感の出現機序には、神経異常興奮以外に神経機能低下が何らかの形で関与している可能性が高い。今後、慢性めまい感の出現機序を明らかにしていくうえで大脳半球間神経伝達時間の計測が重要な手がかりの一つになるであろうと思われる。

図 1

