

の服用によりめまい感が著明に改善した。これは、抗不安薬服用により十分な睡眠がとれるようになり、延長していた INCT が短縮したためではないかと考えられる。同症例は、抗不安薬服用を続けるうちに再び不眠を訴えるようになりそれとともに、めまい感が再燃している。

このように、末梢感覚器からの入力経路から頭位情報認識系ネットワークに至るまでのいずれかの異常によってめまい感が生じるものと思われる。神経興奮型は、頭位情報認識系の一つである側頭葉にてんかん様の異常亢奮が生じるためにめまい感が起きるタイプであり、本研究の対象例の中では大多数を占めていた。しかし、これは本研究においてめまい感が著明な例を中心に脳磁図検査を行ったためであろうと考えられる。実際には、めまい感を訴える高齢者の中で最も多いタイプは、伝導遅延型ないし脳機能正常型であろうと思われる。

## 参考文献

- 1) Baloh RW. The dizzy patient: treatment options. In: Hachinski VC, (Ed.) Challenges in Neurology. Philadelphia: FA Davis, 15-28, 1992.
- 2) Baloh RW, et al: White matter lesions and disequilibrium in older people. Arch Neurol 52:970-974, 1995.
- 3) Baloh RW., 1995. Approach to the evaluation of the dizzy patients. Otolaryngol. Head Neck Surg. 112, 3-7, 1995
- 4) Bárány R: Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres, seinen reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterschneinungen. Monatschr Ohrenh 40: 193-297, 1906.
- 5) Brandt T: Vertigo: Its Multisensory Syndromes. Springer-Verlag, London, 1991

- 6) Brandt T, et al : Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 35:403-412, 1994
- 7) Colledge NR, et al: The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age & Ageing* 23:117-120, 1994
- 8) Fife TD, Baloh RW: Disequilibrium of unknown cause in older people. *Ann Neurol* 34:694-702, 1993
- 9) Formby C, et al: Correlations between hearing thresholds and caloric responses among a heterogeneous sample of dizzy patients. *Journals of Speech and Hearing Disorders* 53: 65-70, 1988
- 10) Grimby A, Rosenhall U: Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology* 41, 289-298, 1995
- 11) Kandori A, et al: Visualization method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram. *Med. Biol. Eng. Comput.* 40:327-331,2002.
- 12) Kandori A, et al: Propagation analysis of epileptic discharge in temporal epilepsy patients using magnetoencephalogram. pp252-253, BIOMAG2002, 13th International Conference on Biomagnetism, 2002.
- 13) Kandori A, et al: Magneto-encephalographic measurement of neural activity during

period of vertigo induced by cold caloric stimulation. *Neuroscience Research* 46: 281-288, 2003.

- 14) Kerber KA, et al: Disequilibrium in older people: A prospective study. *Neurology* 51:574-580, 1998
  
- 15) Naritomi H, et al: Interhemispheric neural conduction time estimated by auditory-evoked magnetic fields is prolonged correlating with the degree of cognitive dysfunction in elderly subjects with unstable gait. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 597, 2003
  
- 16) Oe H, et al: Cortical functional abnormality assessed by auditory-evoked magnetic fields and therapeutic approach in patients with chronic dizziness. *Brain Res* 957 : 373-380, 2002.
  
- 17) Oe H, et al: Specific evaluating method and therapeutic approach for chronic dizzy sensation. pp92-93, *BIOMAG2002*, 13th International Conference on Biomagnetism, 2002.
  
- 18) Oe H, et al: Interhemispheric connection of auditory neural pathways assessed by auditory evoked magnetic fields in patients with fronto-temporal lobe infarction. *Neuroscience Research* 44(4) 483-488, 2002
  
- 19) Oe H, et al: Prolonged interhemispheric neural conduction time evaluated by auditory-evoked magnetic signal and cognitive deterioration in elderly subjects with unstable gait and dizzy sensation. *International Congress Series* 12701: 77-180, 2004

- 20) Penfield W, Jasper H: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston, Little, Brown, 195
- 21) Penfield W. Perot P: The brain's record of auditory and visual experience. Brain 86, 593-696, 1963
- 22) Sloane P, et al: Dizziness in a community elderly population. J Am Geriatr Soc 37:101-108, 1989
- 23) Sloane P, et al: The vestibular system in the elderly: clinical implications. Am J Otolaryngol 10:422-429, 1989
- 24) Starr JM, et al: Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. J Neurol Neurosurg Psy 74:94-98, 2003
- 25) Wenzel R, et al: Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. Brain 119, 101-110, 1996
- 26) Yardley L, et al: Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age. Br. J. Gen. Pract. 48, 1131-1135, 1998
- 27) Yardley L, et al: Neuro-otological and psychiatric abnormalities in a community sample of people with dizziness: a blind, controlled investigation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 65, 679-684, 1998

表1 高齢者慢性めまい感の症状の特徴

- 1) 本人はフラツキ感を訴えるが、観察者からはふらついているようには見えない。
- 2) 座位ではフラツキを認めない（立位でもフラツキを感じる例は少ない）。
- 3) 歩行時または頭部移動時にフラツキを自覚する例が多い。
- 4) 肩こり、後頸部痛、頭重感等を訴える例が多い。
- 5) 視力の左右差ないし何らかの視力異常を有する例もある。
- 6) うつ傾向を認める例が少なくない。
- 7) 不眠が強いときにめまい感が助長される傾向がある。

表 2 高齢者慢性めまい感の一般検査所見の特徴

- 1) 耳鼻科的検査では異常を指摘されない。
- 2) 神経学的検査でも筋力低下、失調、感覚障害等は見られない。
- 3) 頭部 CT、MRI では白質病変や無症候性脳梗塞が認められるが特異的な変化はない。

表 3 脳磁図所見に基づくめまい老人の分類

	神経興奮型 n=42	伝導遅延型 n=19	混合型 n=8	脳機能正常型 n=16
年齢	68±11 歳	69±8 歳	73±8 歳	70±12 歳
重症めまい	34 (80.9%)	5 (26.3%)	5 (62.5%)	2 (12.5%)
認知機能低下	2 (4.8%)	6 (31.6%)	2 (25.0%)	2 (12.5%)
うつ状態	14 (35.8%)	10 (52.6%)	3 (37.5%)	10 (62.5%)

重症めまい:フラツキスケール III 度および IV 度

認知機能低下:MMSE スコア 23 点以下

うつ状態:Zung の SDS 50 点以上

図1 Penfield の刺激実験

( Penfield W and Perot P. Brain 86; 595-696, 1963 )

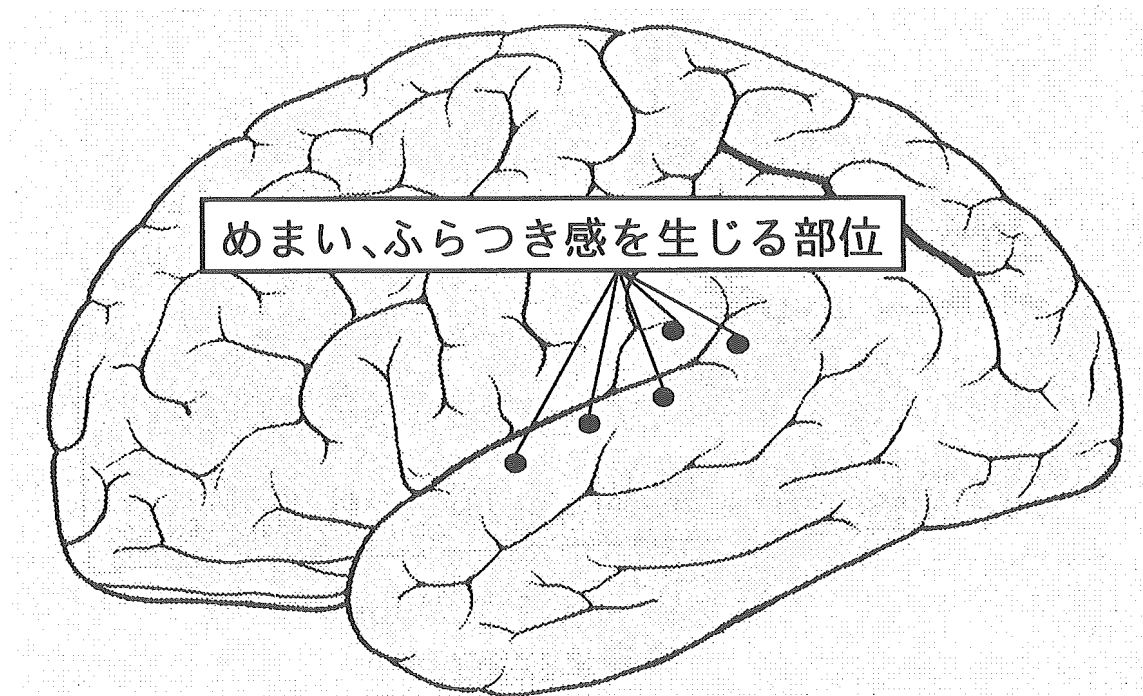
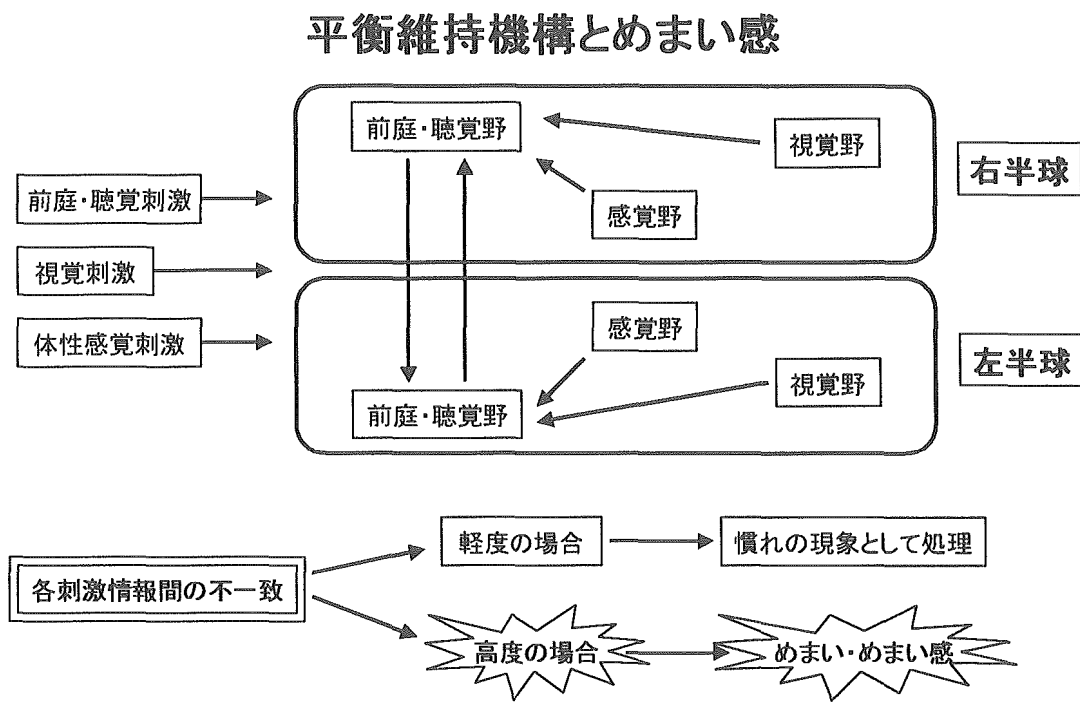


図 2





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

## 脳磁計を用いた高齢者慢性フラツキ症の 治療戦略についての検討

高齢者の転倒・骨折・ねたきり予防のための対策

分担研究者 大江洋史 国立循環器病センター脳内科  
神鳥明彦 日立製作所 中央研究所  
佐古田三郎 大阪大学 神経内科

### はじめに

平成13年度からの我々の研究では、慢性フラツキ症にの原因の一つは側頭葉の異常な回旋性電流方向を示す事が明らかになった（文献1）。しかし、同じ高齢者慢性ふらつき症の中にも側頭葉の回旋性電流パターン異常を示さないタイプがあることが分かってきた。そこで我々は側頭葉の異常な回旋性電流パターンを示さない慢性フラツキ例におけるフラツキの機序と治療法を検討した。その結果、慢性フラツキ感には2種類あり、その一つは側頭葉での回旋性電流異常を呈するタイプ（文献1）ともう一つは側頭葉での回旋性電流異常を呈さず、脳内の聴覚信号の伝達時間が延長するタイプの慢性フラツキ感である。後者は抗けいれん薬に対し効果のないフラツキのタイプであり、脳内の聴覚信号の伝達時間が延長するタイプの慢性フラツキ感の伝達時間を改善させる事が治療につながるであろうと考えられ現在検討中である。

## 対象症例

慢性ふらつき患者 17 症例（男性 8 例、女性 9 例、平均年齢 69±8 歳）。各症例の年齢、性別、合併症、フラツキの程度、dIrot 値、大脳半球間伝達時間（interhemispheric neural conduction time; INCT）（文献 2）（右耳刺激）を表 1 に示す。フラツキの程度は自覚症状にあわせて Grade I-IV まで分類した（文献 1）（Grade I: trivial dizziness, フラツキ感は時々出現するが日常生活に影響しない程度、Grade II: mild dizziness, フラツキ感は毎日出現するが日常生活に影響しない程度、Grade III: moderate dizziness, フラツキ感は毎日出現し転倒しそうになり、介助がないと歩行不可能で日常生活に影響する程度、Grade IV: sever dizziness, フラツキ感は強く何度も転倒し経験があり、介助がないと歩行不能で日常生活に影響する程度）。これらの患者群を正常の dIrot 値の平均値+2SD とし 3.6 を cut-off 値とした。dIrot 値が 3.6 以上の異常回旋性電流成分（Group A）と 3.6 未満の異常回旋性電流成分のない正常電流成分群（Group B）との 2 群に分類した（表 1）。この 2 群間での抗けいれん薬の効果をフラツキ感の自覚スケールと dIrot 値の変化で判定した。

## 方法

慢性フラツキ患者は聴性誘発磁界反応を計測し、得られた N100m 成分波形の潜時（msec）と電流分布図（current-arrow map）法で評価した。電流分布図法から神経電流の回旋性を定量評価するために dIrot 値を算出した。また抗けいれん薬は valproic acid を 200mg/day から最高 800mg/day までを投与期間は 1 か月から最高 3 ヶ月まで投与した。聴性誘発磁界波形は文献 1 に準じた方法で施行した。

## 結果

### （1）dIrot 値による分類結果

dIrot 値が 3.6 以上の異常回旋性電流群（Group A）は 8 例、3.6 未満の正常電流成分群（Group B）は 9 例であった（表 1）。

## (2) 異常回旋性電流群 (Group A) と正常電流成分群 (Group B) の大脳半球間神経伝達時間

Group A と group B の平均±SD の INCT (msec)を示す (表 2)。Group B の方が Group A の INCT に比較して統計学的に有意に ( $p<0.05$ ) 延長していた。つまり、側頭葉での回旋性電流成分を呈さない慢性フラツキ群では大脳半球間伝達時間が延長している事が示された。

## (3) 抗けいれん薬投与前後における自覚的フラツキ度の変化

抗けいれん薬投与前後における自覚的フラツキ度の変化を表 3 に示す。異常回旋性電流群 (Group A) では Grade III の中等度のフラツキ感を自覚する症例は 2 例、Grade IV の強度のフラツキ感を自覚する症例は 6 例であった。抗けいれん薬を投与後には Grade I が 1 例、Grade II が 3 例、Grade III が 4 例と著明に改善し、Grade IV を示す例は皆無となった。正常電流成分群では抗けいれん薬投与前のフラツキ度は Grade I が 1 例、Grade II が 3 例、Grade III が 5 例であった。抗けいれん薬投与後、Grade I は 3 例、Grade II は 1 例、Grade III は 5 例となり、正常電流成分群では抗けいれん薬投与前後にて自覚的なふらつき感の変化はみられなかった。つまり、側頭葉での回旋性電流を呈さない慢性フラツキ群では抗けいれん薬の効果は全くみられなかった。

## (4) 抗けいれん薬投与前後の脳磁図所見の変化

聴覚誘発磁界反応により求めた  $dIrot$  値 (平均±SD) の変化を抗けいれん薬投与前後で検討した結果は図 1 のごとくである。異常回旋性電流群では、抗けいれん薬投与前の値は  $4.7\pm 0.7$ 、投与後は  $3.0\pm 0.6$  となり有意な減少が認められた ( $p<0.05$  by Wilcoxon signed rank test)。しかし、正常電流成分群では、抗けいれん薬投与前の値は  $2.4\pm 0.5$ 、投与後の値は  $2.3\pm 0.5$  であり、 $dIrot$  値の有意な変化は認められなかった。

## 結論

異常回旋性電流群では、抗けいれん薬投与は異常電流成分を正常化させ、自覚的なフラツキ度を改善させた。しかし、側頭葉の電流方向が正常である例では、抗けいれん薬は無効であった。聴覚誘発脳磁界上、側頭葉電流方向が正常な例では、聴覚信号の脳半球間伝達時間が延長している例が多い。このような例では、抗けいれん薬ではなく、神経ネットワークの神経伝達時間延長を改善させるような治療が必要であると考えられ、そのような治療法を現在模索中である。現在まで検討結果では、不眠が脳半球間神経伝達時間を延長させる傾向が認められており、睡眠を助長するような治療法がこれらの例に効果を発揮する可能性があると思われる。

## 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: 373-380, 2002.
- 2) Oe H, Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Yamada N, Tsukada K, et al.: Prolonged interhemispheric neural conduction time evaluated by auditory-evoked magnetic signal and cognitive deterioration in elderly subjects with unstable gait and dizzy sensation. *Int Congr Ser* 1270:177-180, 2004

表 1

## 对象症例

Patients		Grade of	<i>dIrot</i> *	INCT	Complications
Age	Gender	dizziness	value	(msec)	
68	F	I	1.92	23.8	hypertension, chronic hepatitis
67	F	II	2.04	26.2	hyperlipidemia
56	F	II	2.14	14.6	deep vein thrombosis of legs
74	M	II	2.69	35.9	cervical spondylosis, deabetes mellitus
78	F	III	2.46	24.8	hyperlipidemia, chronic hepatitis
60	M	III	2.07	39.6	cervical spondylosis, hypertension
58	M	III	2.33	23.1	hypertension
60	M	III	2.43	38.2	cerebral infarction
58	M	III	3.59	11.0	hypothyroidism
70	M	III	3.71	17.3	cerebral infarction
68	F	III	3.96	15.2	hyperlipidemia
78	M	III	<b>3.71</b>	17.3	cervical spondylosis, hypertension
62	F	III	<b>3.96</b>	15.2	hyperlipidmia
69	M	IV	<b>4.09</b>	10.8	hypertension
69	F	IV	<b>4.18</b>	19.7	hypertension
59	M	IV	<b>4.86</b>	8.6	diabetes mellitus
84	F	IV	<b>5.17</b>	10.4	cervical spondylosis, hypertension
71	M	IV	<b>5.43</b>	9.3	cervical spondylosis, hypertension
79	F	IV	<b>5.66</b>	11.5	cerebral infarction, hyperlipidemia

• *dIrot* values  $\geq 3.6$  indicated the directional neuronal electrical current abnormality.

• INCT : interhemispheric neural condcutioin time, right ear stimuli.

表 2

## 慢性フラツキ症でのINCTの比較

	Group A n=8 ( <i>dIrot</i> Values $\geq 3.6$ )	GroupB n=9 ( <i>dIrot</i> Values $< 3.6$ )
Interhemispheric neural conduction time (INCT)	12.8 $\pm$ 4.1 msec	26.4 $\pm$ 10.0 msec*

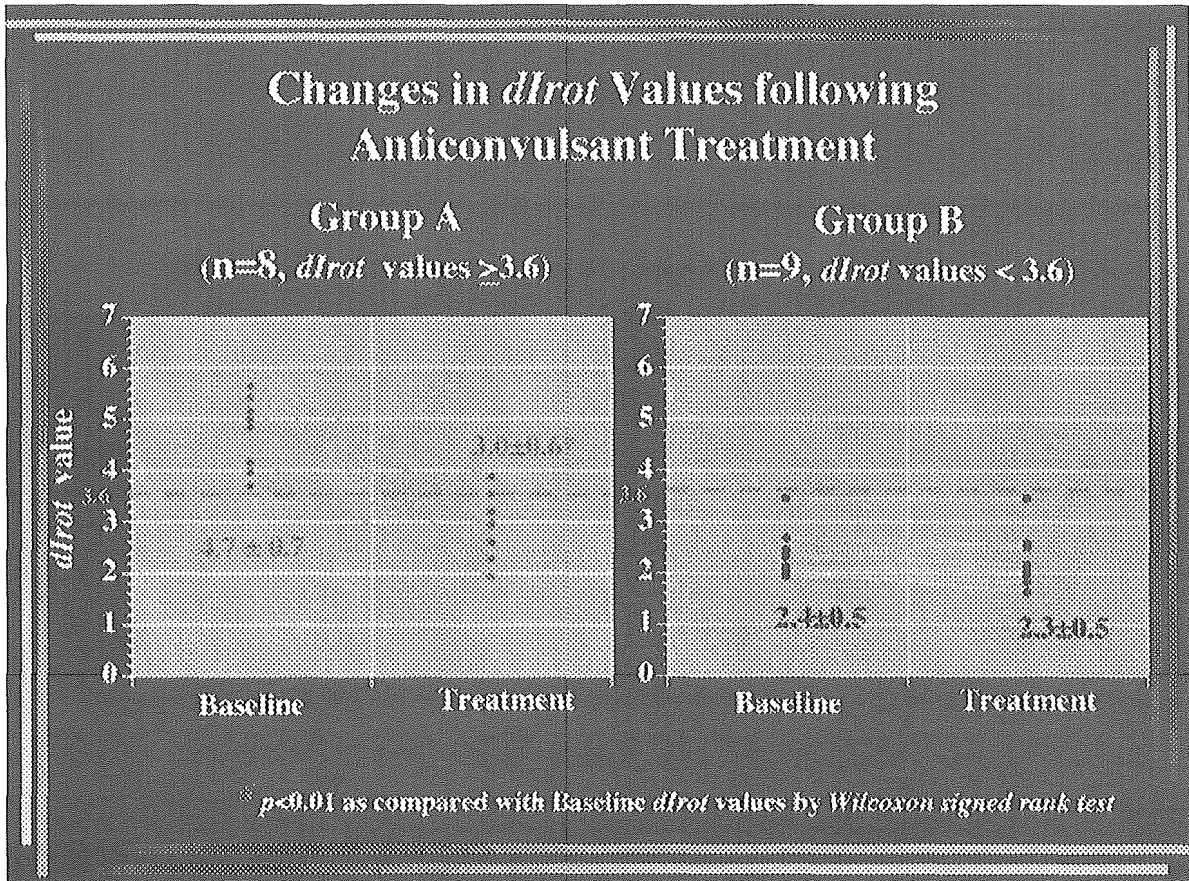
\*p < 0.05 as compared with INCT in Group A by Wilcoxon signed rank test

表 3

Changes in grade of dizziness following  
Anticonvulsant Treatment

Grade of dizziness	Group A n=8 ( <i>dIrot</i> values $\geq 3.6$ )		Group B n=9 ( <i>dIrot</i> Value $< 3.6$ )	
	baseline	treatment	baseline	treatment
I	0	1	1	3
II	0	3	3	1
III	2	4	5	5
IV	6	0	0	0

☒ 1





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

## 脳磁計を用いた脳卒中後異常感覚の客観的評価

分担研究者 佐古田三郎 大阪大学 神経内科

神鳥明彦 日立製作所 中央研究所

### はじめに

しびれ感や感覚鈍麻などの感覚異常の評価は自覚症状のみに頼らざるお得不い実情があり、客観的に定量評価は困難である。症状変化や症状に対する薬効評価などを客観的に捕らえるために、感覚異常を定量的に評価する方法が必要であることは言うまでもない。特に、1906年に Dejerine と Roussy が報告した（文献1）、視床の病変で出現する『鎮痛時に反応しない耐え難い発作性、自発性の疼痛』（以下、視床痛）は、未だその確固とした発現機序や治療法について明らかにされておらず、患者自身を苦しめている。我々は、この患者自身に苦痛を与えている視床痛の発症機序を解明するために感覚異常体性感覚誘発磁界反応を計測し、電気生理学的観点から解析検討し、可能な限り治療法に結び付ける事を目的に本研究をおこなったので報告する。

### 目的と対象

対象症例は発症 3 ヶ月以上経過して、耐え難い自発性の疼痛を自覚する視床痛

群である平均年齢  $60.5 \pm 7.1$  歳の慢性期の視床梗塞 8 症例（男性 6 症例、女性 2 症例）と出血 8 症例（男性 4 症例、女性 4 症例）と、対照症例群として健常者 5 症例（男性 4 症例、女性 1 症例、平均年齢  $57.4 \pm 10.2$  歳（図 1））。視床痛群と正常対照群の手関節部内面の正中神経を刺激することで誘発される頭頂部の上部から下部にかけての中心後回上に発生する体性感覚誘発磁界波形を記録し、その 2 群間で成分波形を申請者の独自の解析方法を用いて評価することを目的とした。それにより視床痛の発症機序を解明する事を試みた。

### 計測方法

体性感覚誘発磁界反応を計測する生体磁気計測システム SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) system は、日立製の 64 channel (MC-6400, Hitachi Ltd.) 平面型センサーを用いた。被検者の検査時の体位は、側臥位姿勢で 20 度傾斜のついた枕に頭部をのせることで頸部を 20 度外側へ屈曲した頭部の位置をとる事で、平面型センサーは全頭型センサーと比較し側頭葉はより低い部位から、また頭頂葉はより高位まで記録可能であることがわかっている。被検者の検査時には頸部を 20 度外側へ屈曲した頭部の位置とり、程度被検者側頭部をセンサー面に接近させ、側頭頭頂部をできるだけ広範囲に計測できるようにした。一方、刺激信号は手関節部内面の正中神経に与えられ、その強度 運動閾値の 10-15% 強、刺激間隔は 2Hz、刺激持続時間 0.2msec、収集時間は 3 分間とした。正中神経刺激で対側大脳半球の中心後回上に誘発される体性感覚誘発磁界波形を記録し申請者の独自の電流分布図法 (current-arrow map 法、図 1) (文献 2-4) (特許公開番号 No. ; p2002-320596) を用いて体性刺激による磁界波形から得られた電流分布、電流強度、電流方向 (dIrot 値) を算出した。電流分布図は標準脳と合成し、電流分布やその電流方向の同定を行った。また視床病巣部位の確認は Magnetic Resonance Imaging (MRI) (1.5-tesla, Magnetom Vision, Siemens) を使用して行った。

## 結果

### 1. 体性感覚誘発磁界波形（表1）：

正常対照群では両側頭頂葉にて体性感覚誘発磁界波形は N20m、N30m、N40m、N50m、N60m、N120m が検出された。しかし、視床痛群では両側頭頂葉で検出された症例数は 11 症例であり、残りの 5 症例は視床に病変のある側の大脳半球では体性感覚誘発磁界波形は得られなかった。

### 2. 各々の体性感覚誘発磁界波形での dIrot 値（表2）：

正常対照群と視床痛群との各々の波形潜時での dIrot 値（平均±SD 値）の絶対値は各々次ぎ様になる。まず正常対照群（n=5）では、両側の大脳半球での各々の潜時の平均値を表現した。N20m:1.21±1.0、N30m:2.21±1.0、N40m:1.76±2.2、N60m:2.97±2.8、N100m:3.03±1.6。次に視床痛群での健側大脳半球でのみでの導出群（n=5）では N20m:1.29±1.3、N30m:1.83±1.1、N40m:2.94±1.6、N60m:6.91±3.1、N100m:2.94±2.5。また一側の視床病変が存在し両側の大脳半球で体性感覚誘発波形が導出された群（n=11）での各潜時での dIrot 値は以下の様になる。健側大脳半球での誘発された各波形の dIrot 値は、N20m:1.31±2.1、N30m:2.01±1.0、N40m:2.76±2.5、N60m:4.81±1.9、N100m:3.01±2.8。また視床病変が存在する側での各潜時波形での dIrot 値は、N20m:1.35±1.9、N30m:1.35±1.2、N40m:2.98±1.7、N60m:6.78±2.5、N100m:3.26±2.1。体性感覚誘発磁界波形での各 dIrot 値を正常対照群と視床痛群の 2 群間で比較検討してみると、N60m での dIrot 値において視床痛群では正常対照群と比較して有意（ $p < 0.05$  by Mann-Whitney U test）に高値を示していた。また有意ではないが、N40m の dIrot 値では視床痛群では正常対照群と比較して高値をとる傾向を示していた。

### 3. 電流分布図（current-arrow map 法）（文献 2 4）を用いた各々の体性感覚誘発磁界波形の電流分布と電流最強点の局在：

(1) N20m 波形：正常例、視床痛例とも中心後回上部から中部に最強電流を有する、後方から前方に向かう電流成分を認める（図2）。

(2) N30m 波形：正常例、視床痛例とも中心後回上部から中部に最強電流を有する、前方から後方に向かう電流成分を認める（図3）。

(3) N40m 波形：正常例では電流最強の局在が明らかでないのに対し、視床痛例では中心後回上部から中部に最強電流を有する、後方から前方に向かうはっきりとした電流成分を認める（図4）。

(4) N60m 波形：正常例では電流最強の局在がはっきりしないのに対し、視床痛例では中心後回上部から中部に最強電流を有する、後方から前方に向かう強度の電流成分を認める（図4）。

(5) N100m 波形：正常例ではN100mの局在は中心後回上部に位置し、電流方向は後ろから前方方向への電流成分が認められる。それに対し視床痛例でのN100mの局在は、中心後回の下部に存在し電流方向は下から上方に向かう成分が認められる（図5）。

## 考察

疼痛感覚を伝達するA $\delta$ 有髄線維を選択的に刺激する方法を用いた体性感覚誘発磁界計測での研究では（文献5）、頭頂葉下部に疼痛感覚野のgeneratorが存在する事が証明されている。また、SPECT、PETを用いた視床痛症例の研究報告では（文献6）、健側の中心後回下部における脳血流代謝の上昇が認められている。今回の研究結果では、N60mの異常電気活動が病巣側の頭頂葉下部でみられ、また病巣側での誘発磁界検出不能例では健側の頭頂葉下部にN60mの異常電気活動がみられた。今回の研究で認められた異常電気活動部位は現在までに報告されている興奮部位と一致し、頭頂葉下部疼痛感覚野の神経異常興奮が視床痛の原因に関与している可能性が考えられた（図6）。

## 結論

視床痛群の病巣側または、健側のN60m信号源が疼痛感覚野である頭頂葉下部に