

200400227A

厚生労働科学研究費補助金  
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

高次脳機能障害診断のための経頭蓋磁気刺激による  
誘発脳波計測システム等の開発に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 山内 繁

平成17(2005)年4月

厚生労働科学研究費補助金  
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

高次脳機能障害診断のための経頭蓋磁気刺激による  
誘発脳波計測システム等の開発に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 山内 繁

平成17(2005)年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

高次脳機能障害診断のための経頭蓋磁気刺激による誘発脳波計測システム等の開発に関する研究 .....	1
山内 繁	

### II. 分担研究報告

1. 開発機器の臨床応用を通じて得られたデータの生理学的検証に関する研究 ...	12
中島 八十一	
2. 刺激装置と記録装置の開発と生体への応用に関する研究 .....	26
上野 照剛	
3. 拡散テンソル MRI 法を用いて高次脳機能障害診断に必要な白質の解剖生理学的研究に関する研究 .....	32
三木 幸雄	
4. 経頭蓋磁気刺激に対応可能なマルチチャンネルの誘発脳波計の開発に関する研究 .....	36
鎗田 勝	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	38
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷り .....	42
------------------------	----

厚生科学研究費補助金（身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業）

総括研究報告書

高次脳機能障害診断のための経頭蓋磁気刺激による誘発脳波計測システム等の開発

主任研究者 山内 繁 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

研究要旨

本研究は磁気刺激を入力として潜時 100ms 以内で出現する誘発脳波を記録することにより、高次脳機能障害者の大脳での神経ネットワークの病態を明らかにするとともに、それを可能にする機器開発を研究の目的とする。2年目の16年度においては、ヒトで潜時 25ms の成分が記録され、必要な生理学的刺激方法と記録方法が確立された。一方で、動物実験により磁気刺激の安全性について刺激強度が因子になることが明らかにされた。さらに脳虚血において磁気刺激が防御的に作用することが明らかにされ治療への応用に展望が示された。3T の MRI 機を用いた拡散テンソル MRI 画像の研究では、詳細な神経線維連絡を描出する方法が確立され、誘発脳波に解剖学的根拠を与え得ることが示された。磁気刺激による誘発脳波を効率良く記録することを可能にするマルチチャンネル誘発脳波計が試作され、ノイズ混入の原因が明らかにされた。

分担研究者

中島八十一

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研部長

上野照剛

東京大学医学部医用生体工学 教授

三木幸雄

京都大学放射線科助手

鎗田 勝

日本光電研究開発本部 本部長

可能にする神経生理学的方法がないことにある。例えば頭部外傷による高次脳機能障害者が累積で 100 万人を数える米国では、MRI などの形態学的画像診断で陰性とされる症例が 30% あり、これらの症例を適切に診断・評価する検査法の開発が本邦でも待たれている。この事実は、このような障害者を対象として医療・福祉サービスを提供するための統一的な診断・評価の実施を困難にする。近年全国的な拡がりを見せている、これらの障害者が医療・福祉サービスを適切に受けられていないとする主張の一因はこの点にもある。そこで統一的な診断・評価の実施を可能にするために、TMS による誘発脳波計測システムを開発する。

高次脳機能障害の診断で求められている内容には 2 種類あり、高次脳機能障害の原因となる器質的脳病変の有無についての診断と、高次脳機能障害の各症状の重症度に対応

A. 研究目的

本邦では、器質的脳疾患により高次脳機能障害をもつに至った患者が毎年約 7 万人発生している。その原因疾患は脳血管障害、頭部外傷、低酸素脳症が 3 大要因となっている。この障害者の診断上の難点は高次脳機能を客観的に、また個別に診断・評価を

した神経機構損傷の程度についての診断である。さらに検査法としては、全国的にどこでも実施できることと、個別診断が可能であることが求められている。PET、MEGは装置が大掛かりであり、全国的な普及は将来に待たねばならない。またfMRIを加えて、それらの検査法の現状は個別診断が可能であるとは言いがたい。TMSによる誘発脳波では、設備にかかる経費と運用に必要なスタッフ数はPET、MEG、fMRIと比較して最も小さい。また、検査に課題を課す必要がないことで、得られる結果に患者あるいは障害者の「やる気」により左右される可能性はない。まして詐病について考慮する必要がない。さらに高次脳機能障害の主要な病変部位である大脳白質の機能を明確にすることができる点でPET、fMRIより優れる。また、拡散テンソルMRI法による画像診断はそれ自体が高次脳機能障害診断に有用であるばかりでなく、TMSによる誘発脳波の記録を解剖生理学的に根拠あるものにし、その病理学的結果について有力な支持を提供する。

高次脳機能障害者については、その診断・評価を容易にかつ全国的に共通化できることの要望が、医療と福祉の現場で高まっている。現状では検査結果の施設間での比較検討ができず、同じ患者または障害者が異なる施設で診断・評価を受けると異なる結果となる可能性がある。そこでTMSによる誘発脳波が客観的な診断を提供すれば、高次脳機能障害を有する者が全国で統一のかつ適切に医療と福祉サービスを受けられるようになる。

## B. 研究方法

主任研究者山内繁はすべてを統括する。

### 1. 健常者での多チャンネル同時記録の

TMSによる誘発脳波の記録方法確立及び高次脳機能障害者での臨床データの蓄積（中島）

- ・健常者でTMSによる短潜時誘発脳波を記録し、経脳梁誘発反応を含む前頭葉と結合する線維連絡を経路にもつ成分の入力経路、刺激強度に代表される刺激の物理的性質の誘発脳波に及ぼす影響を確定する。

- ・健常者でTMSによる中潜時誘発脳波を記録し、刺激強度に代表される刺激の物理的性質の誘発脳波に及ぼす影響、認知行動が誘発脳波に及ぼす影響を確定する。

- ・高次脳機能障害者でTMSによる短潜時と中潜時の誘発脳波を記録し、神経心理学的検査結果と比較検討する。

### 2. ラットを用いた磁気刺激の生体影響の調査、特に海馬における組織学的変化への影響の検討（上野）

- ・ラットを用いた磁気刺激の生体影響の調査、特に高頻度磁気刺激を行った際の、海馬における組織学的変化、およびラット海馬のIEPSPを測定し、IEPSPの変化により、細胞レベルでの磁気刺激の影響を評価する。

### 3. 健常者と高次脳機能障害における拡散テンソルMRI法における線維連絡描出の確立（三木）

- ・拡散テンソルMRI法を用いて、健常者における線維連絡（投射線維・交連線維・連合線維）描出を確立させ、また静磁場強度が1.5Tの装置と3Tの装置での、線維路描出の違いを検討する。

- ・高次脳機能障害患者と健常者における、大脳白質での拡散異方性（fractional anisotropy）の相違の有無を検討する。

- ・拡散テンソルMRI法を用いて、高次脳

機能障害患者における線維連絡（投射線維・交連線維・連合線維）を描出させ、健常人との相違を検討する。

4. TMS に対応可能な高性能増幅器の試行的作成（鎗田）

- ・マルチチャンネル誘発脳波計試作機によるノイズ除去性能の確認

- ・マルチチャンネル誘発脳波計の実用化設計ならびに作製

- ・少数チャンネルの高性能増幅器の設計ならびに試作

倫理面への配慮：大前提として、すべての研究は所属する施設の倫理委員会の承認を経て実施される。

TMS については、日本神経科学学会研究倫理委員会：「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針を遵守する。被験者及び保護者・関係者から、口頭ならびに文書にてインフォームドコンセントを徹底し、被験者または保護者・関係者が納得し自発的な協力を得てから実施する。また被験者には、検査時間や無用な苦痛を与えないように配慮する。被験者の個人情報等に係るプライバシーの保護ならびに如何なる不利益も受けないように十分に配慮する。

すべての研究について、結果の公表については検査承諾と同様に被験者及び保護者・関係者から、口頭ならびに文書にてインフォームドコンセントを徹底し、承諾を得る。また、個人が特定できないように格別の注意を払う。

東京大学で実施される動物実験については、東京大学の動物実験委員会の承認を経て、動物実験における指針を遵守して行う。

### C. 研究結果

記録した 10 名の被験者のうち、6 名にお

いて、磁気刺激後 50ms 以内に N100 や P180 といった中潜時から長潜時誘発電位に先行する短潜時誘発脳波が記録できた。短潜時誘発脳波は刺激後約 19~28ms で現れる陽性電位 (P25)、約 36~45ms で現れる陰性電位 (N40)、約 45~65ms で現れる陽性電位 (P55) から成っていた。中でも N35 は、刺激強度に伴い振幅が増加を示した。これらの短潜時誘発成分が最も明瞭に同定できる刺激強度 (optimal intensity) は 0.6MT または 0.7MT で、その強度は刺激装置最大出力の 40% から 50% に相当した。それ以上の刺激強度 (磁気刺激装置最大出力の 50% 以上) では側頭筋筋収縮による筋電の混入により、脳波の基線が歪み、これら短潜時誘発電位の確認が困難となった。したがって、磁気刺激による短潜時誘発脳波を記録するためには、磁気刺激装置の最大出力の 50% 以下で記録を行うのが望ましいと考えられ、最適な刺激強度は 0.6MT から 0.7MT と考えられた。

短潜時誘発脳波が記録できた 6 被験者の grand average 波形のマッピングから P25 は前頭部に広く分布し、P35 は側頭部から後頭部にかけて広がり、P50 は前頭部中心付近に分布していた。

一方、短潜時誘発脳波が確認できなかった 4 名について検討すると、2 名の被験者では運動閾値が 96%、100% と高く、短潜時誘発脳波が出現し始める 0.5MT で既に脳波の基線の歪みが見られた。このため、短潜時誘発脳波が誘発されなかったのか、誘発されているが基線の歪みのため、確認できないのか不明であった。また、他の 2 名においては低い刺激強度から強い側頭筋の筋収縮による筋電活動が認められ、脳波

の基線が歪んでいた。

また Triple gating 法を用いて 2 連発刺激を与えた時の 2 名の被験者における誘発脳波の検討において、条件刺激を加えた 2 連発刺激では、試験刺激のみに対し N100 成分の振幅が低下する傾向があった。また、1 例では 2 連発刺激時に N40 成分が顕著に現れるとともに、運動誘発電位(MEP)は抑制された。(中島)

海馬における長期増強現象(LTP)に対する磁気刺激の影響として、磁気刺激強度が 0.50T および 1.00T の場合は、LTP に変化は生じなかった。一方、0.75T では磁気刺激群の LTP が Sham 群に比べて有意に増強した。つまり、0.75T の磁気刺激では海馬の機能を活性化する作用があると考えられる。逆に 1.25T の磁気刺激では、磁気刺激群の LTP は Sham 群に比べて有意に抑制された。1.25T の磁気刺激は、Motor threshold を超える強い刺激であるため、ストレスによって海馬の機能が低下したと考えられる。以上のことから、磁気刺激がラット海馬における LTP に及ぼす影響は、刺激強度に依存していると考えられる。

また、神経細胞の形態、アストロサイトの活性、および BDNF の発現に関しては、いずれの磁気刺激強度においても変化が見られなかった。したがって、磁気刺激による LTP の変化は、アストロサイトと BDNF 以外の別のメカニズムによって引き起こされていると考えられる。

また、磁気刺激による脳虚血耐性の獲得として以下の事実が明らかにされた。長時間の虚血負荷をかけた場合に、海馬スライスでは虚血によるネクロシスを起こし、やがて fEPSP が得られなくなった。しかし、

磁気刺激群の海馬スライスでは、fEPSP が得られなくなるまでの時間が Sham 群に比べて有意に延長した。つまり磁気刺激によって虚血性ネクロシスの誘導が遅延したと考えられる。また、短時間の虚血負荷では、再灌流後に fEPSP が回復したが、虚血負荷時間が長くなるにつれて、回復率は徐々に下がっていった。しかし磁気刺激群では、虚血後の fEPSP 回復率が Sham 群に比べて高かった。また虚血負荷後の LTP は、両群とも虚血負荷なしの場合に比べて抑制されていたが、磁気刺激群が Sham 群に比べて有意に回復していた。特に 10 分間虚血においては、磁気刺激群と Sham 群で fEPSP の回復率に差が見られなかったにもかかわらず、LTP では磁気刺激群が優位に回復していた(表 1、図 2)。以上のことから、0.75T の磁気刺激によって、ラット海馬において虚血耐性が獲得された可能性がある。(上野)

3T 装置の高い神経線維束描出能力を生かして錐体路(運動機能)、上縦束・弓状束(言語機能)、前頭橋路(自発性、いわゆる前頭葉機能)、脳弓(情動形成)、視放線(視覚機能)、脊髄視床路(体性感覚)などの機能に関連した線維束を良好に描出できることが確認された。一部症例においては錐体路、視放線の神経線維束画像を脳神経手術用ナビゲーションシステムに導入し、機能温存のための有用性が確認できた。(三木)

マルチチャンネル誘発脳波計試作機によるノイズ除去性能の確認において、磁気刺激強度を 50%としたときの測定波形基線変動は、磁気刺激直後では半導体スイッチ切替ノイズにより基線が大きく変動しているが、約 10ms 後には基線変動は安定し、誘発

反応を問題なく測定できる状態となったことを確認した。磁気刺激強度を70%としたときの測定波形基線変動では50%のときと同様、磁気刺激直後に半導体スイッチ切替ノイズが混入しているが、その後、基線はイクスポネンシャルカーブを描いて変動した。基線変動は長時間継続し、求められる短潜時誘発反応を測定するには問題があることが確認された。(鎗田)

#### D. 考察

経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波には P25、N40、P55 という成分を記録でき、これらの電位は各被験者の運動閾値の 0.6MT から 0.7MT で最も明瞭に記録できたので、短潜時誘発脳波の記録に最適な刺激強度があると考えられる。また、短潜時誘発脳波の頭皮上電位分布からは、これらの短潜時誘発脳波の起源は不明であるが、それぞれ異なる部位の神経活動を反映している可能性がある。脳病変に起因する運動障害者の誘発波形と比較することにより、発生機構など推定できると考えられ、臨床応用も期待できる。2 連発刺激による誘発筋電図からは誘発脳波の入力部位が脳であることを支持する。(中島)

様々な強度の磁気刺激が海馬における LTP に及ぼす影響を電気生理学的に検証した結果、磁気刺激が海馬の機能に及ぼす影響は、その刺激強度に依存していることが明らかとなったので安全性を考える上で刺激強度は指標となり得る。

また、磁気刺激による脳虚血耐性獲得についての結果からは海馬において虚血耐性が獲得される可能性があり治療に応用可能であることと理解される。(上野)

得られた研究結果から、脳占拠性病変症

例においても良好な拡散テンソル画像が撮像できるようになり、大脳白質の神経線維束を良好に描出が可能となったと言える。また脳外科用に手術時のナビゲーションシステムへの導入方法を確立したと言える。

(三木)

磁気刺激強度 50%程度では十分な性能が得られたが、70%程度に上げると基線が変動した事実から、プリント基板のパターン間の浮遊容量などにより、磁気刺激アーチファクトが回路間を通過し、低域遮断回路のコンデンサにアーチファクトがチャージされることが原因と考えられる。この問題を回避するには、プリント基板設計をパターン間浮遊容量も十分に考慮した設計とする必要があり、また、場合によっては、回路間のアーチファクトの通過を防止するアクティブ回路を追加するなど、何からの回路上の工夫が必要になると思われる。(鎗田)

#### E. 結論

磁気刺激による誘発脳波を記録するために、中島はヒトにおける短潜時誘発脳波の記録を可能にし、その一般的性質を明らかにした。さらにそれらの誘発脳波の入力が大脳皮質の賦活によるものであることの間接的証拠を得た。上野は動物実験を通じて、磁気刺激の安全性のために刺激強度が重要因子となり得ることを証明するとともに安全域を定量的に明らかにした。また、これも動物実験により脳虚血の予防に磁気刺激が有用であることを示し、ヒトへの磁気刺激による治療の応用の道を開いた。三木は拡散テンソル 3T の MRI を用いて、従来の 1.5T 機と比較して格段に詳細な神経線維連絡を描出することに成功した。またこの画



像を手術時に使用するナビゲーションシステムへの導入方法を確立した。鎗田は試作したマルチチャンネル誘発脳波計によるノイズ除去性能の確認から、ノイズ混入の原因がプリント基板のパターン間の浮遊容量などより、磁気刺激アーチファクトが回路間を通過し、低域遮断回路のコンデンサにアーチファクトがチャージされることにあると確認し、対策方法を考察した。以上から磁気刺激による誘発脳波の記録が短潜時成分について可能になり、記録のための生理学的要件ならびに機器側の要件が明らかにされた。また、磁気刺激自体がもつ危険性とそこから必然的に推定される安全性が明らかにされた。さらに磁気刺激がもつ治療効果も明らかにされた。形態学的検査からは個別神経連絡を描出する方法が確立された。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima Y & Kohno Y. Scalp-recorded potentials evoked by TMS. *Leipzig Series in Cognitive Science 5, Evoked Potentials International Conference XIV*, Leipziger Universitätsverlag, 2004.

2. Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y and Nakazawa K. Repetitive exercise training changes input-output property of the corticospinal pathway during lengthening and shortening contractions in human first

dorsal interosseus muscle. *International Congress Series 1278, Invited Papers of the 8th Evoked Potentials Symposium*, (in press, Expected Month of Publication: April 2005).

3. Kohno Y, Sekiguchi H, Nakajima Y. A study of brain evoked potential in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *International Congress Series 1278, Invited Papers of the 8th Evoked Potentials Symposium*, (in press, Expected Month of Publication: April 2005).

4. Kudo K, Miyazaki M, Kimura T, Yamanaka K, kadota H, Hirashima M, Nakajima Y, Nakazawa K, Otsuki T. Selective activation and deactivation of the human brain structures between speeded and precisely timed tapping responses to identical visual stimulus: an fMRI study. *NeuroImage* 22 (2004) 1291-1301.

5. Miyazaki M, Nozaki D, Nakajima Y. (2005) Testing Bayesian model in human coincidence timing. *Journal of Neurophysiology*. in press.

6. 中島八十一：外傷性脳損傷患者に見る高次脳機能障害。ブレインナーシング、35-40：20 (2004)

7. 中島八十一 : 脳の話はおもしろいだろうか。厚生科学 weekly 2004.4.16 (156 号)
8. Miyazaki M, Nakajima Y, Kadota H, Chitose K, Ohtsuki T and Kudo K. If-type fluctuation in human visuomotor transformation NeuroReport ;Vol.15, No.7; 19May2004
8. Iramina K, Maeno T, and Ueno S: Topography of EEG responses evoked by transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 2982-2984, 2004.
9. Ogiue-Ikeda M and Ueno S: Magnetic cell orientation depends on cell type and cell density. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 3024-3026, 2004.
10. Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S: Destruction of targeted cancer cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 3018-3020, 2004.
11. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor development. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 3021-3023, 2004.
12. Sekino M and Ueno S: FEM based determination of optimum current distribution in transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroconvulsive therapy. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 2167-2169, 2004.
13. Takashima Y, Miyakoshi J, Ikehata M, Iwasaka M, Ueno S, and Koana T: Genotoxic effects of strong static magnetic fields in DNA-repair defective mutants of drosophila melanogaster. Journal of Radiation Research, 45(3): 393-397, 2004.
14. Iwasaka M, Ikehata M, Miyakoshi J, and Ueno S: Strong static magnetic field effects on yeast proliferation and distribution. Bioelectrochemistry, 65(1): 59-68, 2004.
15. Hata K, Yamaguchi H, Tsurita G, Watanabe S, Wake K, Taki M, Ueno S, and Nagawa H: Short term exposure to 1439 MHz pulsed TDMA field does not alter melatonin synthesis in rats. Bioelectromagnetics, 26(1): 49-53, 2005.
16. Kimura T, Sato Y, Kimura F, Iwasaka M, and Ueno S: Micropatterning of cells using modulated magnetic fields. Langmuir, 21(3): 830-832, 2005.
17. Nakai T, Muraki S, Bagarinao E, Miki Y, Takehara Y, Matsuo K, Kato C, Sakahara H and Isoda H. Application of independent component analysis to magnetic resonance imaging for enhancing the contrast of gray and white

matter. *NeuroImage* 2004; 21:251-260.

18. Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, Kamei I, Tsutsui K. Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma, *European Journal of Radiology*, 2004; 49(3):193-197.

19. Kanagaki M, Miki Y, Takahashi JA, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, Hashimoto N, Konishi J. CT and MRI findings of neurohypophyseal germinoma. *European Journal of Radiology*, 2004; 49(3):204-211.

20. Yamamoto A, Miki Y, Fushimi Y, Okada T, Tomimoto H. Mid-anterior surface of the callosal splenium: subependymal or subpial? *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(4):664-5

21. Tomimoto H, Lin J, Matsuo A, Ihara M, Ohtani R, Shibata M, Miki Y, Shibasaki H. Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol* 2004; 251(4):398-406.

22. Haque TL, Miki Y, Kashii S, Yamamoto A, Kanagaki M, Takahashi T, Fushimi Y, Asato R, Murase N, Shibasaki H, Konishi J. Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. *European Journal of Radiology* 2004; 51(3):209-217.

23. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurosurgery*, 2005; 102(3):470-5.

24. Miki Y, Kataoka ML, Shibata T, Haque TL, Kanagaki M, Shimono T, Okada T, Hiraga A, Nishizawa S, Ueda H, Rahman M, Konishi J. The Pituitary Gland: Changes on MR Images over the First Year after Delivery. *Radiology*, in press.

25. Shimono T, Akai F, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Maeda M, Miki Y Different signal intensities between intra- and extracranial components in jugular foramen meningioma: Enigma, *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.

26. Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. MR imaging of Lilliequist's membrane. *Medical Imaging International*, in press.

27. Takahashi T, Miki Y, Takahashi JA, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Haque TL, Hashimoto N, Konishi J, Togashi K. Ectopic Posterior Pituitary High Signal in Preoperative

and Postoperative Macroadenomas: Dynamic MR Imaging. *European Journal of Radiology*, in press.

28. Yamamoto A, Miki Y, Tomimoto H, Kanagaki M, Takahashi T, Fushimi Y, Konishi J, Haque TL, Togashi K. Age-Related Signal Intensity Changes in the Corpus Callosum: Assessment with Three Orthogonal FLAIR Images, *European Radiology*, in press.

29. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Three-dimensional Time of Flight MR angiography of Moyamoya disease: Comparison of 3.0-T Imaging and 1.5-T Imaging – A Preliminary Study –. *Radiology*, accepted.

30. Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K. Diffusion Tensor Fiber Tractography: Intra-individual Comparison of 3 T and 1.5 T. *Radiology*, accepted.

## 2. 学会発表

1. 中島八十一, 河野 豊, 関口浩文. 経頭蓋磁気刺激後 35ms に頭皮上から記録される短潜時誘発電位について. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2004 年 11 月. 東京.

2. 河野 豊, 中島八十一, 関口浩文. 経頭蓋磁気刺激後 100ms に頭皮上から記録される誘発電位 TMS-N100 について. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2004 年 11 月. 東京.

3. Nakajima Y & Kohno Y. Scalp-recorded potentials evoked by TMS. *Evoked Potentials International Conference XIV*, April 2004, Leipzig.

4. Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y and Nakazawa K. Repetitive exercise training changes input-output property of the corticospinal pathway during lengthening and shortening contractions in human first dorsal interosseus muscle. *The 8<sup>th</sup> International Evoked Potential Symposium*. October 2004, Fukuoka.

5. Kohno Y, Sekiguchi H, Nakajima Y. A study of brain evoked potentials in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *The 8<sup>th</sup> International Evoked Potential Symposium*. October 2004, Fukuoka.

6. Ogiue-Ikeda M, Sato Y, Ueno S: Destruction of targeted cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. *9th Joint MMM/Intermag Conference*, Anaheim, USA, January, 2004.

7. Ogiue-Ikeda M, Ikeda K, Ueno S: The

effect of transcranial magnetic stimulation on protein expression in the rat hippocampus. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

8. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor generation and growth. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

9. Ogiue-Ikeda M, Ueno S: Magnetic cell orientation depends on cell type and cell density. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

10. Sekino M, Ueno S: FEM based determination of optimum current distribution in transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroconvulsive therapy. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

11. Iramina K, Maeno T, Ueno S: Topography of EEG responses evoked by transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

12. Ueno S, Sekino M: Recent advances in transcranial magnetic stimulation and

conductivity magnetic resonance imaging. International Symposium on Electronics for Future Generations, Tokyo, Japan, March, 2004.

13. Ueno S: Transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging of currents and conductivity tomography of the brain. 15th World Congress of the International Society of Brain Electromagnetic Topography, Urayasu, Japan, April, 2004.

14. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor development. 26th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Washington D.C., USA, June, 2004.

15. Eguchi Y, Ueno S: Magnetically aligned collagen guides axon elongation. 26th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Washington D.C., USA, June, 2004.

16. Miki Y, Yuh WTC. Organizers, Neuroimaging Course, Weekend Educational Programs, 12<sup>th</sup> Scientific Meeting of ISMRM, May 15, 2004, Kyoto, Japan

17. Miki Y. "Sellar and Parasellar Diseases" (invited educational lecture), Neuroimaging Course, Weekend Educational Programs, 12<sup>th</sup> Scientific

Meeting of International Society for  
Magnetic Resonance in Medicine  
(ISMRM), May 15, 2004, Kyoto, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

18.Fushimi Y, Miki Y, Kanagaki M,  
Takahashi T, Yamamoto A, Okada T,  
Haque TL, Takahashi JA, Hashimoto N.  
3D VIBE imaging of dura mater in  
patients with meningioma. Proc Intl Soc  
Mag Reson Med 2004; 11:2058. 12<sup>th</sup>  
Annual Meeting of International Society  
for Magnetic Resonance in Medicine  
(ISMRM), Kyoto, Japan, 2004.5.15-5.21.

19.Okada T, Miki Y, Hanakawa T,  
Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K.  
Diffusion-tensor Fiber Tractography:  
Comparison of 3T and 1.5T parallel  
imaging. 90th Scientific Assembly and  
Annual Meeting, Radiological Society of  
North America (RSNA), Chicago, USA,  
2004.11.28-12.3; Abstract published in  
Radiology 2004; 233(P): 342.

20.Kanagaki M, Miki Y, Ishizu K,  
Takahashi JA, Yamamoto A, Fushimi Y,  
Okada T, Hashimoto N, Togashi K.  
Multi-Detector Row CT of Pituitary  
Macroadenoma: Initial Experience and  
Comparison with MR Imaging. 90th  
Scientific Assembly and Annual Meeting,  
Radiological Society of North America  
(RSNA), Chicago, USA, 2004.11.28-12.3;  
Abstract published in Radiology 2004;  
233(P): 580.

「高次脳機能障害者診断のための経頭蓋磁気刺激による誘発脳波計測システム等の開発」

分担研究報告書

分担研究課題：開発機器の臨床応用を通じて得られたデータの生理学的検証

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所： 中島八十一

研究要旨 神経ネットワークの評価指標として期待される経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波の記録法を確立し、高次脳機能障害者の診断法として応用するために、基礎的研究に取り組んだ。本年度は一次運動野の磁気刺激による短潜時誘発脳波成分の抽出を試みた。その結果、短潜時誘発脳波成分として P25-N40-P55 の記録に成功し、その電位分布を明らかにした。また、最適な刺激強度を決定し、記録精度の向上に寄与する結論を得た。加えて、二連発磁気刺激を用いて検討した結果、長潜時成分に関して皮質神経活動を反映する可能性が示唆され、短潜時誘発脳波成分への応用が期待された。これらの結果は、今後、高次脳機能障害者における診断や評価指標として有用な短潜時脳波成分の抽出する上で、重要な基礎的情報となる。

A. 研究の概要と目的

我々は、神経ネットワークの評価指標として期待される短潜時誘発脳波の記録法確立とその高次脳機能障害者の診断方法の確立に向けて研究に取り組んでいる。

本研究の目的は、経頭蓋磁気刺激による誘発脳波の誘発成分や分布などを明らかにし、高次脳機能障害による神経ネットワークの損傷や回復過程を反映する指標を抽出し、当該障害の直接的で客観的な診断方法を確立することである。

1985年のCraccoらによって磁気刺激による誘発脳波の研究が始まった。更に、近年、脳波計の進歩により、多チャンネル脳波計を用いた研究報告が行われてきている。しかしながら、これら磁気刺激による誘発脳波の生理学的特性の解明は現在のところ充分とはいえ、その臨床的意義を検討するまでには至っていない。経頭蓋磁気刺激による誘発脳

波計測システムの開発には、磁気刺激によって誘発される脳波に関して、その最適な刺激法や記録法などの基本的な手法に関する研究と、また誘発された電位の発生部位や機序の解明などの生理学的特性を明らかにする研究の進展が必要不可欠である。

磁気刺激による誘発脳波のうち、刺激後50ms以降に出現する中～長潜時誘発成分は、刺激アーチファクトや側頭筋活動などの影響をあまり受けず比較的容易に記録できる誘発成分である。たとえば磁気刺激後約100msに誘発される陰性電位であるTMS-N100成分は、単発の刺激でも安定して記録できる電位である。一般に中潜時以降の誘発脳波成分には内因性成分、すなわち被験者の注意や認知に関連した成分が含まれるとされている。TMS-N100においても認知活動により、振幅が増大することが示され、内因性成分を含むと考えられる（Kohno et al.

2004)。高次脳機能障害を評価する際、被験者の意識や認知活動が反映されてしまう電位は客観的指標としては適さない。したがって、これらの中潜時以降の誘発脳波成分は、本研究の対象とする指標には不向きと考えられる。そこで、我々は、経頭蓋磁気刺激による誘発脳波成分の中で、磁気刺激後 50ms 以内に誘発される短潜時成分に着目し、その導出・記録法の確立を目指す。

その意義として、前述のように被検者に課題を課す必要性が無いという利点があり、被検者の課題遂行意欲などに左右されることなく神経ネットワークを客観的に評価するのに適していると考えられるだけでなく、短潜時成分は潜時が短いために刺激直下以外の脳活動の修飾を受けにくく、また刺激入力を直接的に反映すると考えられる。その半面、潜時が短いがために刺激強度によっては刺激アーチファクトや刺激による側頭筋をはじめとする頭頸部の筋活動の影響を受け易い (Nakajima and Kohno 2004)。このため、短潜時誘発脳波を明瞭に記録するのに刺激コイル位置やその大きさ、刺激方向や刺激強度など、刺激パラメータを検討する必要がある。例えば、刺激強度を強くすると刺激部位や方向により側頭筋が強く収縮するため、この筋電が脳波へ混入する。短潜時誘発脳波成分はこれらの筋電によってマスクされてしまうため、強すぎる刺激強度は短潜時誘発脳波記録には適さないと考えられる。一方、刺激強度を過度に低くしてしまうと、刺激が大脳皮質にまで到達せず、皮質細胞を活性化させるに十分な刺激をあたえることが出来ない可能性がある。また、刺激部位から他の脳領域までの神経ネットワークを評価する上で、短潜時誘発脳波が実際に刺激直下の皮質細胞を経由した応答か検討する必要もある。

これまで、磁気刺激による短潜時誘発脳波の記録は、上述したような問題のため、記録

そのものに成功したという報告も限られている。一般的な検査法として普及させることを前提とした我々の研究においては、簡便かつ安定した短潜時誘発脳波の記録法を確立する必要がある。そこで、四肢筋から記録する筋電図により大脳の皮質細胞に対する刺激強度を規定できる一次運動野を刺激することによって得られる健常者の短潜時誘発脳波に関して、その特徴や最適な誘発方法を明らかにし、高次脳機能障害で障害されていると考えられている前頭前野を刺激して誘発される脳波へ応用することを目標とする。

本年度は以下の2つの大項目について研究をした。

#### I 一次運動野刺激による短潜時誘発脳波成分の検討

- 1) 短潜時誘発脳波成分の同定
- 2) 最適な刺激強度の決定
- 3) 短潜時誘発脳波成分の頭皮上電位分布図を明らかにする
- 4) 刺激強度との関係
- 5) 記録精度の検討
- 6) 短潜時誘発脳波記録の問題点とその対策
- 7) 前頭前野領域に対する磁気刺激による短潜時誘発脳波の記録の準備

#### II 二連発磁気刺激法を用いた短潜時誘発脳波成分の発生機序の解明に向けて

- 1) 二連発磁気刺激と磁気刺激誘発脳波記録の問題点とその解決法の検討
- 2) TMS-N100 成分に対する二連発磁気刺激の影響の検討
- 3) 短潜時誘発脳波への応用とその問題点の検討

以下、B. 研究方法、C. 研究結果、D. 結



論は大項目ごとに記載した。

## I 一次運動野刺激による短潜時誘発脳波成分の検討

### B. 研究方法

被験者は右利き健常男性 10 名を用いた。被験者には実験前日と当日に飲酒や服薬をしないように指示し、前日に良く睡眠をとるようにさせた。実験中、被験者はリクライニング可能なデンタル椅子に腰掛け、安静にするように指示した。記録は安静開眼状態で行った。

被験者には、実験の前に実験の目的、方法、安全性等、十分な説明をし、文書にて同意書を得た上で実験を施行した。また、本研究の実験は国立身体障害者リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を受けている。

#### 経頭蓋磁気刺激：

経頭蓋磁気刺激装置は、二相性の磁気パルス発生させることのできる Magstim220 (Magstim 社製, Whitland, Dyfed, UK) を用いた。この刺激装置は持続時間  $385\mu\text{sec}$  の二相性の磁気パルス発生させることができ、従来の単相性のものに比べて、短い持続時間により効率的に大脳皮質を刺激できる。刺激コイルは 8 の字型コイル(Double 70 mm coil)を用いた。

刺激コイルは、右第一背側骨間筋 (FDI: first dorsal interosseous muscle) から運動誘発電位(MEP: Motor Evoked Potential)を記録するのに最適な位置を探すため、初期位置として Cz から左外側約 7cm に置き、前後・左右に 5-10 mm づつ移動させて、被験者が安静時に最も低い刺激強度で FDI から MEP が明確に記録できる位置 (optimal position) とした。安静時閾値刺激強度(MT: Motor Threshold)は、被験者が安静な状態で少なくとも  $50\mu\text{V}$  の振

幅の MEP が 5 回の刺激により 3 回得られる強度とした。刺激強度はこの MT の倍数で表した。

ナビゲーションシステム(Nexstim Ltd., Helsinki, Finland)により、刺激中、刺激コイルの位置を PC 画面上でモニターし、刺激コイルは optimal position から 2 mm 以内の位置を保ち刺激した。

脳波と同時記録する際の刺激強度は、0.4、0.6、0.8 MT で、10 名中 9 名ではこれに加え、0.5、0.7 MT の強度でも刺激した。また、被験者全員において刺激コイルを刺激部位から少なくとも 200 mm 離れた状態で刺激装置の最大出力により、コイルから発生するクリック音による音刺激を行った。これらの刺激は各刺激強度で、刺激間間隔 3~5 秒で少なくとも 60 回行った。

#### 筋電図記録：

右手 FDI の筋腹および中手基節間関節に表面電極(10 mm diameter; Vitrode F, F-150S, NIHON KOHDEN CORPORATION)を貼付し、手首にアース電極(a disposable ground electrode, 45400, GE Yokogawa Medical System, Ltd.)を巻いた。帯域フィルタは 10Hz-10kHz で増幅し (Neuropack, MEB-2200, NIHON KOHDEN CORPORATION)、サンプリング周波数は 5kHz でモニターに表示した。

#### 脳波記録：

被験者は、60 チャンネルの Ag-AgCl の脳波電極が取り付けられている電極キャップを被り、前額に ground 電極、両耳朶に reference 電極を貼付した。眼輪部に眼電図電極を装着し、同時に記録した。各電極インピーダンスは、 $5\text{k}\Omega$  以下に保った。脳波記録には磁気刺激装置からのトリガー信号によって、一時的に増幅器の入力を遮断する回路 (sample and hold circuit) が組み込まれてい

る脳波計(Nexstim Ltd., Helsinki, Finland)を使用した。この脳波計を使用することにより、磁気刺激による刺激アーチファクトの脳波へ混入を防ぎ、経頭蓋磁気刺激と脳波が多チャンネルで記録できるようになった。脳波は1450Hzでサンプリングし、帯域フィルタは0.1-500Hzで増幅した。

記録した脳波は脳波解析ソフト EMSE (Source Signal Imaging Inc, San Diego, CA)をもちいて解析した。アーチファクトが混入している誘発脳波を除いた後、刺激前 50msec. から刺激後 300mssec.まで誘発脳波 40-60 回分を加算平均した。刺激前 50msec.の各チャンネルにおける平均値を基線とした。刺激強度ごとに加算平均波形を作成、短潜時誘発脳波の同定し、それらの頂点潜時における頭皮上電位分布図を作成した。

### C. 研究結果

記録した 10 名の被験者のうち、6 名において、磁気刺激後 50ms 以内に N100 や P180 といった中潜時から長潜時誘発電位に先行す

る短潜時誘発脳波が記録できた。6 名の被験者の最も明瞭に短潜時誘発脳波が記録できた刺激強度の加算平均波形の grand average を図 1 に示した。短潜時誘発脳波は刺激後約 19~28ms で現れる陽性電位 (P25)、約 36~45ms で現れる陰性電位 (N40)、約 45~65ms で現れる陽性電位 (P55) から成っていた (表 1)。中でも N35 は、刺激強度に伴い振幅が増加を示した (図 2 および図 3)。これらの短潜時誘発成分が最も明瞭に同定できる刺激強度 (optimal intensity) は 0.6MT または 0.7MT で、その強度は刺激装置最大出力の 40% から 50% に相当した (表 1)。それ以上の刺激強度 (磁気刺激装置最大出力の 50% 以上) では側頭筋筋収縮による筋電の混入により、脳波の基線が歪み、これら短潜時誘発電位の確認が困難になる (図 2)。したがって、磁気刺激による短潜時誘発脳波を記録するためには、磁気刺激装置の最大出力の 50% 以下で記録を行うのが望ましいと考えられ、最適な刺激強度は 0.6MT から 0.7MT と考えられた。

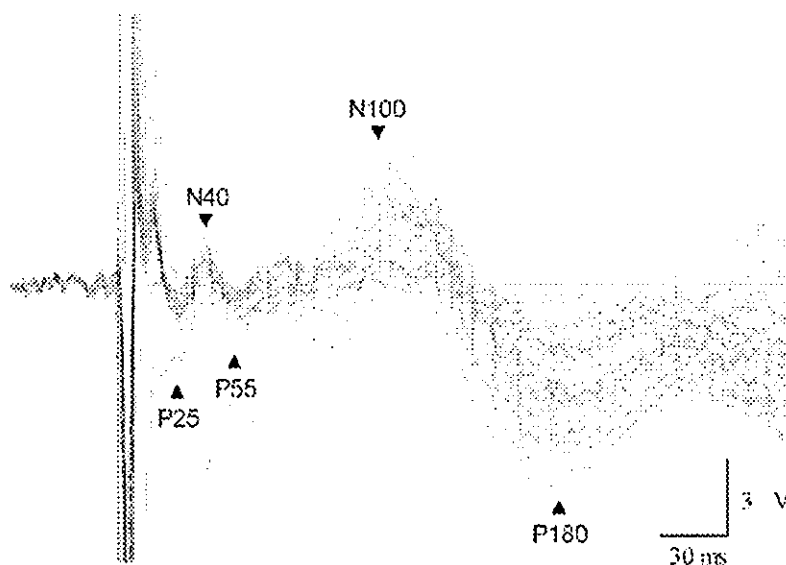


図 1 短潜時誘発脳波が記録できた 6 被験者の grand average 波形

全 60 チャンネルの波形をスパーインポーズした。刺激後 100ms および 180ms に頂点を有する N100 や P180 といった中～長潜時の誘発脳波の出現より早い潜時に振幅 2 $\mu$ V 前後の短潜時誘発脳波 P25-N40-P55 が明瞭に認められる。

表1 各被験者のプロフィールおよび経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波

Subject	sex	age	MT (% output max)	Optimal intensity (% output max)	Peak Latency (msec.)		
					P25	N40	P55
1	M	29	66	0.6MT (40%)	28.0	36.0	55.0
2	M	22	73	0.6MT (44%)	28.0	43.8	51.4
3	M	30	69	0.7MT (48%)	23.8	36.9	45.2
4	M	32	72	0.6MT (43%)	27.2	39.7	58.3
5	M	28	80	0.6MT (48%)	19.0	35.5	67.9
6	M	23	62	0.7MT (43%)	-	44.5	52.8
<i>mean</i>		27	70.3	0.63MT(44.3%)	25.2	39.4	55.1
7	M	24	65	-	-	-	-
8	M	30	70	-	-	-	-
9	M	25	96	-	-	-	-
10	M	32	100	-	-	-	-
<i>mean</i>		28	80.3	-	-	-	-

上段の被験者1から6は短潜時誘発脳波が同定できた被験者で、下段の被験者7から10は短潜時誘発脳波が確認できなかった被験者である。両群において性別や年齢に差はないが、運動閾値 MT は短潜時誘発脳波が確認できた群の方が 70.3%と確認できなかった 80.3%より低かった。短潜時誘発脳波が最も明瞭に認められる刺激強度は平均 0.63MT で、刺激装置の最大出力の 44.3%であった。P25、N40、P55 の潜時はそれぞれ平均で 25.2、39.4、55.1 msec.であった。

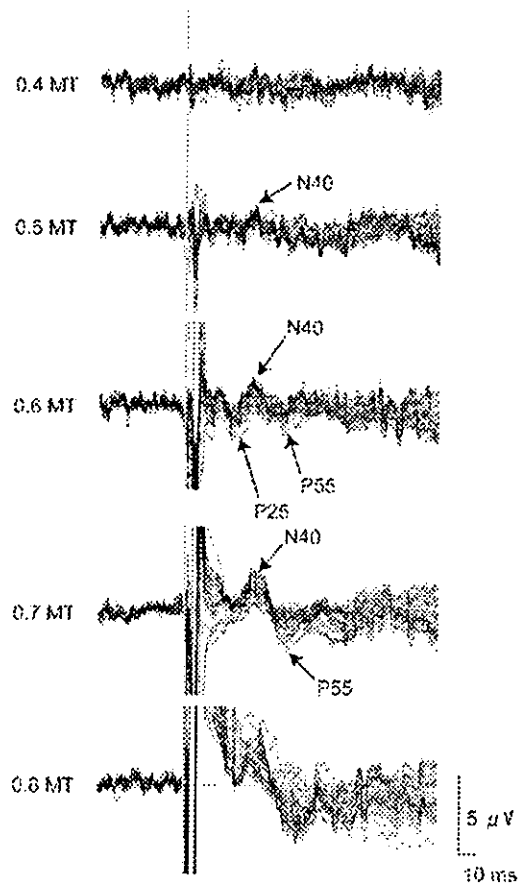


図2 刺激強度増大に伴う短潜時誘発脳波（被験者4）

MT=72%, 0.4MT=29%, 0.5MT=36%, 0.6MT=43%, 0.7MT=50%, 0.8MT=58%

(%は、最大磁気刺激強度に対する割合を示す。)

全60チャンネルの代表的被験者の加算平均波形を示す。0.4、0.5MTにおいてもN40成分が認められる。0.6MTに刺激強度を増加させると明瞭なP25-N40-P55が出現する。更に0.7MTにおいては各成分の増大が認められた。しかし、その一方、刺激強度が増加するに従い、刺激後から認められている側頭筋の筋収縮による筋電アーチファクトによって脳波の基線が歪み、このため0.7MTではより短い潜時のP25が歪んでしまい、0.8MTにおいては、P25-N40-P55すべてにこれらの影響が及んでしまっている。