

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 諏訪 基

平成18(2006)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	2
諏訪 基	

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	10
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	30
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	36
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	41
鎗田 勝	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷り	49
------------------	----

I. 総括研究報告書

研究要旨

高次脳機能障害を診断するための経頭蓋磁気刺激(TMS)による誘発脳波を記録するための刺激・記録条件が確立された。外傷性脳損傷の症例に適用され、形態学的検査では診断不可能であった症例で異常所見が検出された。この誘発脳波の記録を効率的に実施可能なマルチチャンネル増幅器を備えた試作機が開発され、実用機のプロトタイプとなった。

さらに 3T MRI 装置を用いた拡散テンソル MRI 画像により白質画像が安定的に描出可能になり、今後微細白質病変の検出を可能にすると考えられた。

TMS の治療面での応用に向けて、電気痙攣療法と同等の効果を得るための刺激装置の要件と刺激条件が確立された。

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

成のために必要ないくつかの基礎的研究をも含めた。

17年度は16年度までに蓄積された研究結果を踏まえて、経頭蓋磁気刺激 (TMS) による誘発脳波のうち前頭葉に起源をもつ短潜時成分の効率的な誘発法の確立と、疾患例への応用を成す。また、このようなTMSによる誘発脳波を低ノイズで効率的に記録できる計測システムを開発することを目指し、マルチチャンネル増幅器を備えた試作機を作成する。

大脳白質病変については 3T の静磁場強度を持つ MRI を用いた拡散テンソル画像で、これまで視覚化できなかった微細な病変を描出するために脳内線維束表示 (tractography) を試みる。

さらに、TMS の治療への応用を図るため、これまでに実施されている電気痙攣療法

A. 研究目的

高次脳機能障害をもつに至った患者で、MRI などの形態学的画像診断で陰性とされる症例は、大部分が外傷性脳損傷に位置付けられるびまん性軸索損傷を原因疾患にもつ症例である。これらの大脳白質に病変をもつ症例を適切に診断・評価する検査法の開発が本研究の主たる目的であり、その達

(ECT)と同等の脳内電流分布を得るために必要な刺激条件の決定と、それを可能にする刺激装置の要件を決定する。

これらの研究を通じて、白質病変を主とする高次脳機能障害者について客観的な診断法が提供されれば、高次脳機能障害を有する者が全国で統一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と考えられる。

B. 研究方法

対象者を必要とした研究はTMSを用いた誘発脳波に関する研究と3T MRIを用いた形態画像の研究であった。誘発脳波については刺激装置、記録装置ともに医療用機器を用いた。3TMRIについても同様に医療用機器として承認が得られた機器を用いた。これらのヒトを対象にした研究においては、ともに健常者と患者を被験者とした。

そこで、それぞれの所属施設において倫理審査委員会の承認を得た上で実施した。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した。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した。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した。

C. 研究結果

TMSを用いた誘発脳波に関しては、神経ネットワークの評価指標として期待される

TMS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。昨年度記録することに成功した前頭葉起源の短潜時誘発脳波成分、P25・N40・P55について、経頭蓋磁気刺激のコイル方向により脳内に誘導される電流方向が異なり、皮質神経細胞や軸索に与える影響が異なることを確認したことから、上記誘発脳波成分が本研究の関心領域である前頭前野に導出される最適な刺激方向の同定を行った。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を抽出する上で、重要な基礎的情報となる。

加えてびまん性軸索損傷による高次脳機能障害者に本法を適用し、画像診断で所見陰性にもかかわらず、短潜時成分の性質に健常者との明確な差異を見た。このことから、臨床検査として利用可能であることが強く示唆された。

TMSによる誘発反応を測定システムの開発については、マルチチャンネル高性能増幅器を試行的に作製し、そのノイズ除去性能を確認した。前年度までの研究成果に基づき回路内部の容量性結合を極力排除した高性能増幅器を作製し、その磁気刺激ノイズ除去性能の確認を行った。その結果、増幅器単体の性能はほぼ目的の性能を達成した。しかし、実際の誘発脳波測定環境である電極及び電極ペーストを含む測定系で同様の試験を行った結果、大振幅のノイズが混入し、その振幅は誘発脳波測定の障害となるレベルであった。このことから、磁気刺激ノイズ混入の要因には、増幅器だけでなく電極や

電極ペースト等、複数の要因があることが明らかにされた。増幅器の問題についてはほぼ解決したが、ペーストの化学組成や電極の形状・材質、頭部への取り付け方法等について検討する必要があるが残った。

3T MRI 診断装置を用いた研究では、マルチチャンネルコイルと組み合わせて脳の拡散テンソル画像を撮像した。脳腫瘍、血管奇形など脳占拠性病変症例において脳内線維束表示 (tractography) を脳神経外科手術用ナビゲーションシステムへ導入し、運動誘発電位と組み合わせた。錐体路近傍病変の手術において、運動機能温存に有用であった。今後は拡散テンソル画像、各種電気生理学的モニタリングの両面からのアプローチによって高次脳機能障害を来す種々の疾患における神経線維連絡の病理を明らかにすることが期待される。

様々な治療法に応用されている電気痙攣療法 (ECT) を TMS を用いて行えば、同等の効果をより低侵襲に得られる可能性がある。そこで数値シミュレーションを用いて ECT と TMS における脳内電流分布の比較を行い、ECT に近い電流分布を与えるための TMS の刺激条件を求めた。これらは解剖学的情報にもとづいたヒト頭部の 3 次元モデルの上で有限要素法を用いて計算を行った。その結果、TMS を用いて ECT に近い電流分布を得るためには直径が大きいコイルの使用が望ましいことが明らかになった。

D. 考察

ヒトにおいて大脳皮質を刺激して記録される誘発脳波の観察は、刺激点から発する神経ネットワークの活動を観察することに

他ならない。この観点から TMS による誘発脳波のうち、前頭葉に起源をもつ短潜時成分は、前頭前野の機能障害をもつ高次脳機能障害者の診断に役立つはずである。17 年度の研究において、刺激装置の脳に対する位置によって各脳波成分ごとに刺激効率を変えることを実証し、そこから最適刺激条件を決定し得たことは、検査法として利用するときの大きなメリットとなる。また、実際にびまん性軸索損傷の患者で、この誘発脳波が明らかな異常を記録したことで、臨床検査法としての可能性を高くしたと言える。

一方、この誘発脳波を記録する装置の開発については、マルチチャンネルの増幅器が完成し、この点で実用機の開発に一歩大きく近付いた。今後、電極などの周辺機器の調整によりヒトへの適用可能な実用機器開発が視野に入った。

拡散テンソル画像は 3T MRI 装置を用いることにより、1.5T 機と比較して明らかに質の高い白質画像が得られることが明らかにされた。また、電気生理学的方法と組み合わせることにより、得られた画像の機能的意義までが明らかにされ、今後の臨床有用性が高まった。

TMS の治療応用については、磁気刺激効果についての確実性が常に問題視されてきたが、数値シミュレーションにより電気痙攣療法と同様な刺激効果を得られる方法が明らかにされたことは意義深い。このシミュレーション結果に基づいて、実際にヒトでの刺激に応用することが期待される。

E. 結論

TMS による誘発脳波は課題を課するこ

となく前頭前野に起源をもつ脳波成分を誘発可能であるところから、前頭葉の白質病変を主たる病変部位とする高次脳機能障害者の診断法として有用であると考えられ、そのための刺激条件、記録条件が定められた。また、疾患例による記録はこの見解を支持した。この誘発脳波を記録する機器開発も実用機開発段階に進んだ。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 誌上発表等

Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y, 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 (2005)
288-290

Kohno Y, Nakajima Y, Sekiguchi H.:

A study of brain-evoked potential in 100 ms after transcranial magnetic stimulation.

International Congress Series 1278 (2005)
284-287

中島八十一:高次脳機能障害支援モデル事業 臨床精神医学 35 (2) 121-130
2006

Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, and Ueno S: Acute repetitive

transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neuroscience Letters*, 383: 77-81, 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: Effect of magnetic stimulation on tumor and immune functions. *IEEE Transactions on Magnetics*, 41(10): 4182-4184, 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on tumor and immune functions in mice. *Bioelectromagnetics*, 27(1): 64-72, 2006.

Ueno S, Ando J, Fujita H, Sugawara T, Jimbo Y, Itaka K, Kataoka K, and Ushida T: The state of the art of nanobioscience in Japan. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 5(1): 1-12, 2006.

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.

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*, 2005;26(5):1122-7.

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**, 2005;235(3):999-1004.

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**, 2005; 55(1):84-91.

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**. 2005; 15(11):2304-2311.

Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y, Yamamoto A, Terada K, Satoi S, Kanda M, Fukuyama H; A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). **Neuroradiology** 2005; 47(9):652-656.

Matsumoto R, Ikeda A, Hitomi T, Aoki T, Hanakawa T, Miki Y, Tomimoto H, Shimohama S, Shibasaki H. Ictal monoparesis associated with lesion in the primary somatosensory area. **Neurology** 2005; 65(9):1476-1478.

Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, Lin JX, Ihara M, Miki Y, Oshima F, Murata T, Ishibashi K, Suenaga T, Mizuno T. Small artery dementia in Japan: radiological differences between CADASIL, leukoaraiosis and Binswanger's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2006; 21:162-169.

Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K. Diffusion Tensor Fiber Tractography: Intraindividual Comparison of 3.0-T and 1.5-T MR Imaging. **Radiology**, 2006; 238(2):668-678.

Kikuta K, Okada T, Miki Y, Hashimoto N. Early Experience with 3-T Magnetic Resonance Tractography in the Surgery of Cerebral Arteriovenous Malformations in and around the Visual Pathway. **Neurosurgery** 2006;58(2):331-337.

Yamamoto A, Miki Y, Adachi S, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Kobayashi M, Hiramatsu H, Umeda K, Nakahata T, van Buchem MA, Togashi K. Whole brain magnetization transfer histogram analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving intrathecal methotrexate therapy. **European**

Journal of Radiology, 2006; 57(3):423-427.

Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA, Kukuta K-I, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. MR imaging of Lilliequist's membrane. **Radiation Medicine**, 2006; 24(2):85-90.

Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Comparison of 3.0- and 1.5-T Three-dimensional Time-of-Flight MR Angiography in Moyamoya Disease: Preliminary Experience. **Radiology**, epub ahead of print.

Okada T, Mikuni N, Miki Y, Kikuta K, Urayama S, Hanakawa T, Fushimi Y, Yamamoto A, Kanagaki M, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Integration of diffusion tensor tractography of the corticospinal tract using 3 T with intraoperative white matter stimulation mapping: preliminary results to validate the corticospinal tract localization. **Radiology**, in press.

2. 学会発表

中島八十一, 河野 豊, 関口浩文. TMS による短潜時誘発脳波と高次脳機能障害診断. 第 35 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 2005 年 11 月. 福岡.

Nakajima Y. Short latency TMS-evoked scalp-recorded potentials.

2nd International congress on Brain & Behaviour, Tesseloniki, Nov.19, 2005

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S: Effects of Magnetic Stimulation on Tumors and immune functions. Intermag 2005, Nagoya, Japan, April 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S: Effects on the cytokine production after exposure to the repetitive magnetic stimulation. Joint BEMS/EBEA Conference, Dublin, Ireland, June, 2005.

Ueno S, Sekino M: Biomagnetic stimulation and imaging of the brain. International Symposium on Advanced Electronics for Future Generations, Tokyo, Japan, October, 2005.

Sekino M, Ueno S: Comparison of current distributions in the head in electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. XXVIIIth General Assembly of the International Union of Radio Science, New Delhi, India, October 2005.

Sekino M, Hirata M, Sakihara K, Yorifuji S, Ueno S: Numerical simulations of eddy currents in transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. 50th Annual Conference on Magnetism & Magnetic Materials, San Jose, USA, November, 2005.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S: In vivo and in vitro effects of pulsed

magnetic stimulation on immune regulation systems in mice. 24th Scientific Conference of the Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, Cancun, Mexico, January, 2006.

Yamamoto A, Miki Y, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Togashi K. Whole Brain Magnetization Transfer Histogram Analysis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Receiving Intrathecal Methotrexate Therapy. 13rd Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Miami Beach, Florida, USA, 2005.5.7-5.13

Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. 3D TOF MRA of Healthy Volunteers and Patients with Moyamoya Disease: Comparison of 3.0-T Imaging and 1.5-T Imaging. 13rd Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Miami Beach, Florida, USA, 2005.5.7-5.13

Yamamoto A, Miki Y, Fushimi Y, Okada T, Urayama S, Togashi K, et al. Diffusion Tensor Fiber Tractography of the Optic Radiation: Analysis with 12-, 40-, and 81-directional Motion Probing Gradients 90th Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America (RSNA), Chicago, USA, 2005.11.27-12.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

Ⅱ. 分担研究報告

「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

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

研究協力者：関口浩文 河野 豊

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。昨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、短潜時誘発脳波成分としてP25-N40-P55の記録に成功した。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。今年度は、経頭蓋磁気刺激のコイル方向により脳内に誘導される電流方向が異なり、皮質神経細胞や軸索に与える影響が異なることから、上記誘発脳波成分が本研究の関心領域である前頭前野に最も導出される最適な刺激方向の同定を行った。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を抽出する上で、重要な基礎的情報となる。

加えてびまん性軸索損傷による高次脳機能障害者に本法を適用し、短潜時成分の性質に健常者との明確な差異を見たことから、臨床検査として利用可能であることが示唆された。

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り、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ず、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と考えられる。

経頭蓋磁気刺激は、頭皮上に置いたコイルに瞬間的に電流を流すことで、右ネジの法則として知られるようにコイル周りに磁界を生じさせる。磁界は頭蓋骨等の非伝導体の影響を受けずに脳内に生じ、コイルに流した電流とは反対向きに電流を誘導する。この誘導電流により、皮質神経細胞や軸索等が活性化

され、一次運動野の刺激では、投射する筋から運動誘発電位 (MEP: Motor evoked potential) を記録することができる。また、円形コイルを二つ組み合わせ、8の字型コイルにすることで、2つのコイルに鏡写し的に電流を流すことにより、脳内に誘導される電流をより局所的に強く、方向性を持って刺激することが可能となる (Ueno et al. 1988)。

この脳内に誘導される電流方向は、経頭蓋磁気刺激を行うにあたり非常に重要な要素であることが分かっている。例えば、一次運動野を刺激し、筋から MEP を記録する時、脳内を流れる最適な電流方向は、一般に中心溝に対し直行し、尾側から吻側方向とされている。しかしながら、咬筋から MEP を記録する場合は、中心溝に沿って外側から内側方向への電流方向が最適であると報告されている (Guggisberg et al. 2001)。また、視覚野に磁気刺激を与えた時に見える光 (Phosphene) の誘発閾値は、左右半球それぞれにおいて外側から内側方向に電流が流れる方が、その逆より閾値が有意に低いことが報告されている (Kammer et al. 2001)。これらの報告からも明らかなように、脳内で誘導される電流方向により、皮質神経細胞または軸索へ与える影響は異なる。

これまで主として筋電応答や認知・行動 (Hill et al. 2000) に対する刺激方向の影響は報告されているが、誘発脳波との関係を検討した報告はない。刺激方向により皮質神経細胞や軸索への影響が異なるならば、一次運動野を刺激したとき誘発される脳波成分も刺激方向により異なるかもしれない。

本プロジェクトの目的は、脳画像診断等で判別し難い障害者の抽出である。すなわち、画像診断や知能指数等で正常と判断される人たちの中でも日常生活や社会生活への適応に困難を来している人たちが一定程度存在し、社会保障や医療・福祉サービスが適

切に享受されていないという現状を改善することにある。

画像診断で判別し難い症例として、びまん性軸索損傷による神経ネットワークの損傷が挙げられる。そこで本研究では神経ネットワークを客観的、生理学的に評価し、障害の有無の判別法確立のための重要な知見を得ることを目的とする。その際、重要と考えられるのは、以下の2点である。

- ① 解剖学的連結の指標とするため、より短潜時であること。
- ② 健常者において、関心領域に十分誘発される成分であること。

①に関しては、長潜時になればなるほどシナプスを沢山介し、あらゆる修飾を受けた成分となってしまうため、単純な解剖学的連結の指標としては不向きと考えられる。したがって、昨年度同定された P25、N40 の 50msec. 以内の成分に着目して解析を行った。また②に関しては、健常な状態で関心領域に十分に誘発される脳波成分でなければ、損傷の有無の診断にはつながらないと考えられる。一般に言語、記憶、認知、感情などの高次脳機能の障害は前頭葉障害などにより多く認められることから、本研究では関心領域を前頭前野に絞り、健常者の一次運動野を刺激して前頭前野を起源とした誘発脳波成分が最もよく現れる刺激方向があるのか否か、あるとすればどの方向かを明らかにすることを目標とした。

また、本年度は高次脳機能障害者 5 名においても経頭蓋磁気刺激による誘発脳波を記録した。

本年度は、以下2つの研究について大項目ごとに報告する。

I 一次運動野から前頭前野への経路を活性化する最適な磁気刺激コイル方向の検討

II 高次脳機能障害者における誘発脳波の記録

以下、B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察、E. 結論は一部重複する個所を除き、大項目ごとに記載した。

I 一次運動野から前頭前野への経路を活性化する最適な磁気刺激コイル方向の検討

B. 研究方法

被験者は右利き健常者 12 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を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 μ sec. の二相性の磁気パルスを発生させることができ、従来の単相性のものに比べて、短い持続時間で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 ずつ移動させた。そし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 [OPT (MEP): optimal position for MEP recording] に置いた。安静時閾値刺激強度 (RMT: Resting Motor Threshold) は、被験者が安静な状態で少なくとも 50 μ 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。

刺激は、OPT (MEP) を基準に、時計回りに 45 度 (C45)、90 度 (C90) 及び、反時計回りに 45 度 (CC45)、90 度 (CC90) の計 5 方向で与えられた (図 1)。これらは、ナビゲーションシステムを用いることにより、同一ポイントを中心に平面状を正確に回転させ、各条件で同一の刺激方向を維持させた。これらの刺激は 0.6RMT 強度、3-5 秒間隔で少なくとも各刺激方向で 55-60 回行った。

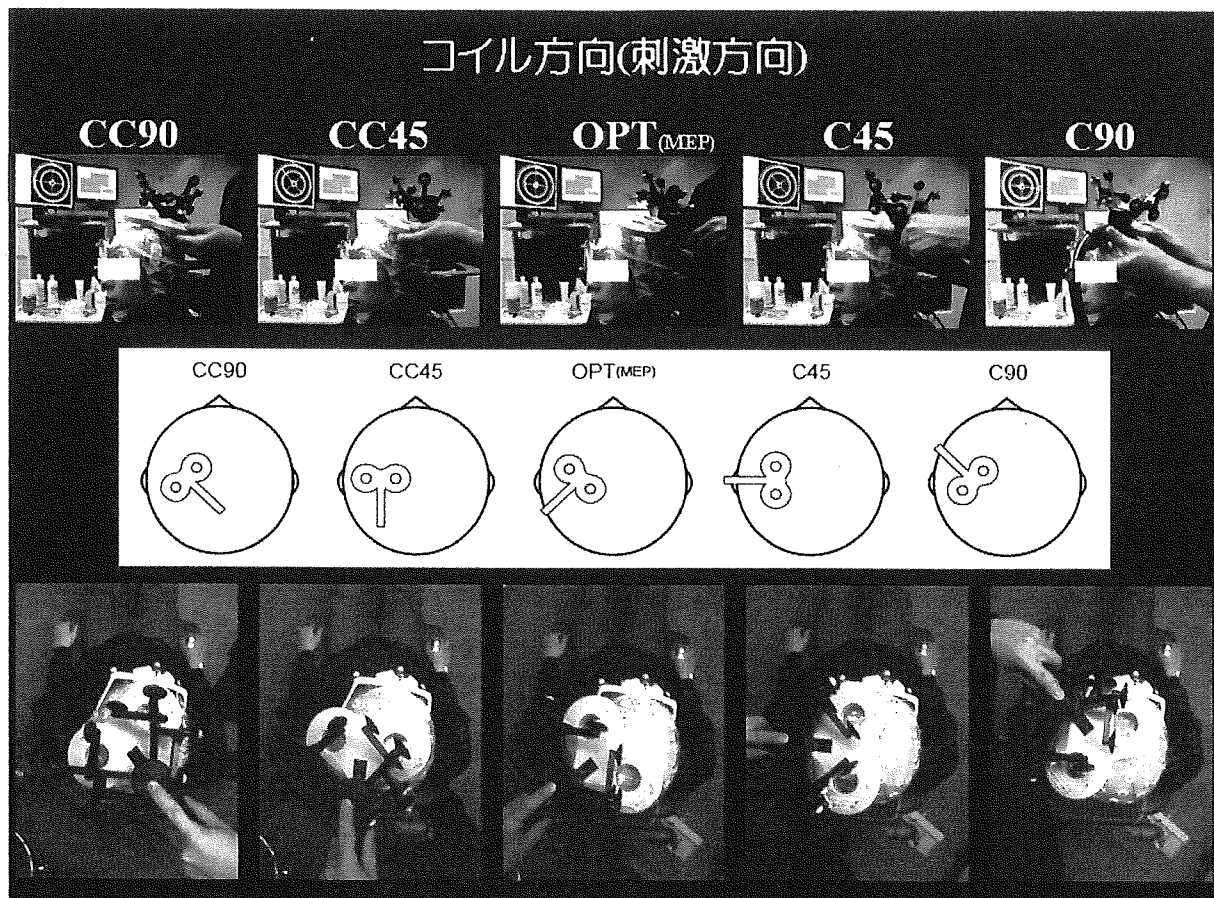


図1 実験風景とコイル方向(刺激方向) 最上段: 被験者を横から、
最下段: 被験者を頭上から見たところ。中段: 刺激コイル方向の模式図。

筋電図記録:

右手 FDI(図 2)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。

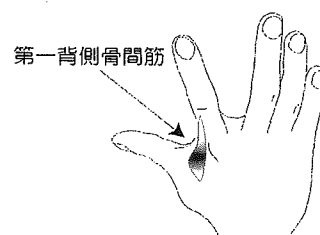


図2 第一背側骨間筋

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、5kΩ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 300msec. 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。各刺激方向ごとに加算平均波形を作成、短潜時誘発脳波を同定し、それらの頂点潜時と振幅を算出した。また、各刺激方向ごとにすべての被験者の脳波を加算平均し、刺激後約 20msec. から 55msec. までの誘発脳波分布

図を作成、比較した。

被験者 1 名において刺激方向の違いによる瞬目反射の相違が前頭前野に起源する誘発脳波成分に影響を与えていないか検討した。

C. 研究結果

記録した 12 名の被験者のうち、5 名においては、5 種類の刺激方向の内、いずれかの刺激方向で側頭筋収縮によると思われるアーチファクトが約 30msec. -40msec. まで残り、P25 や N40 成分の同定が困難だったため、残りの 7 名に関して、解析を行った。各被験者の情報を表 1 に示す。

表 1 上段の 7 名は、5 種類の刺激方向のすべてにおいて 20msec. 以内にアーチファクトが終息した被験者で、短潜時誘発脳波成分に関して解析を行った。下段の 5 名に関しては、いずれかの刺激方向においてアーチファクトがあり、短潜時誘発脳波成分を解析できなかった。

表 1 各被験者のプロフィールおよび経頭蓋磁気刺激のパラメータ

Subject	sex	age	RMT(%)	0.6RMT(%)
1	M	31	72	43
2	M	35	76	46
3	M	23	78	47
4	M	32	75	45
5	M	36	72	43
6	M	30	66	40
7	M	23	73	44
Mean		30.0	73.1	43.9
SD		5.2	3.8	2.3
8	M	23	73	44
9	M	31	76	46
10	M	23	63	38
11	M	23	78	47
12	M	30	67	40
Mean		26.0	71.4	42.8
SD		4.1	6.3	3.8

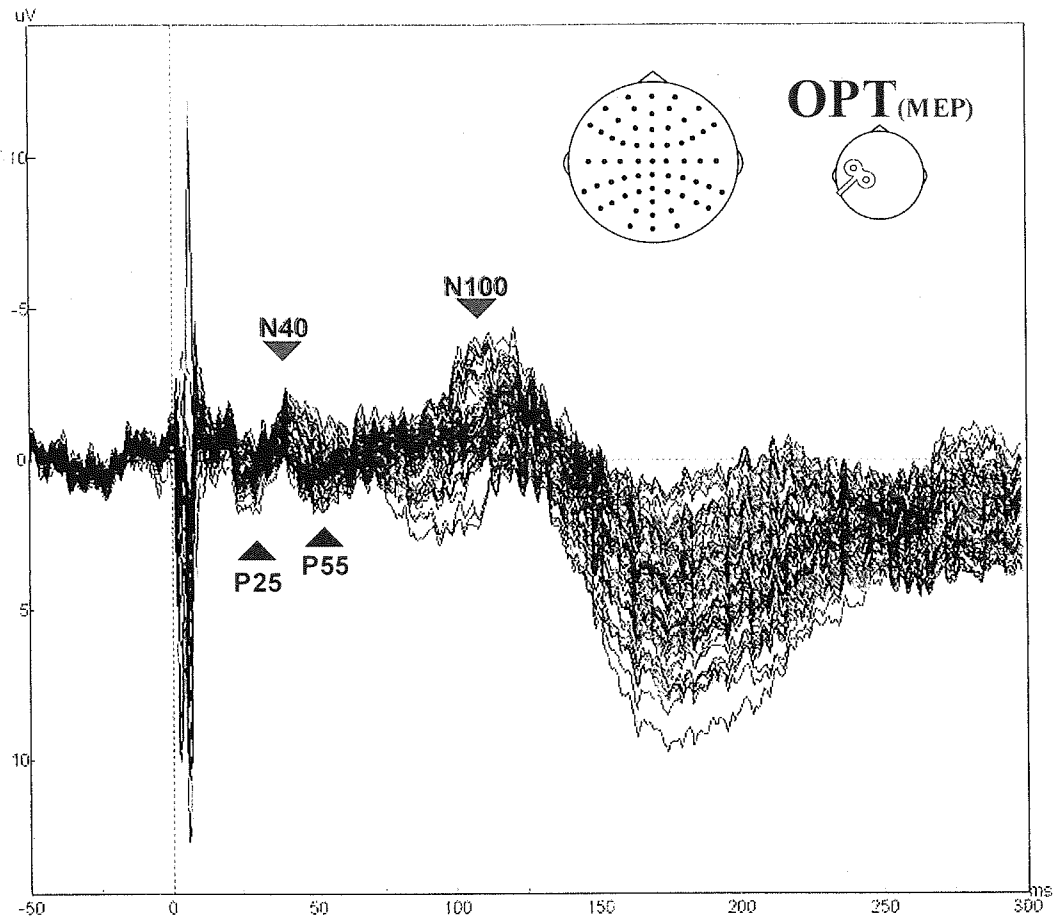


図3 OPT (MEP) 方向で刺激したときの7名の各チャンネルの加算平均波形
(60チャンネルの重ね書き)

図3は、刺激前50msから刺激後300msまでの7名の各チャンネルにおける加算平均波形を60チャンネル重ね書きしたものである。P25、N40、P55、N100がはっきりと見られる

のがわかる。

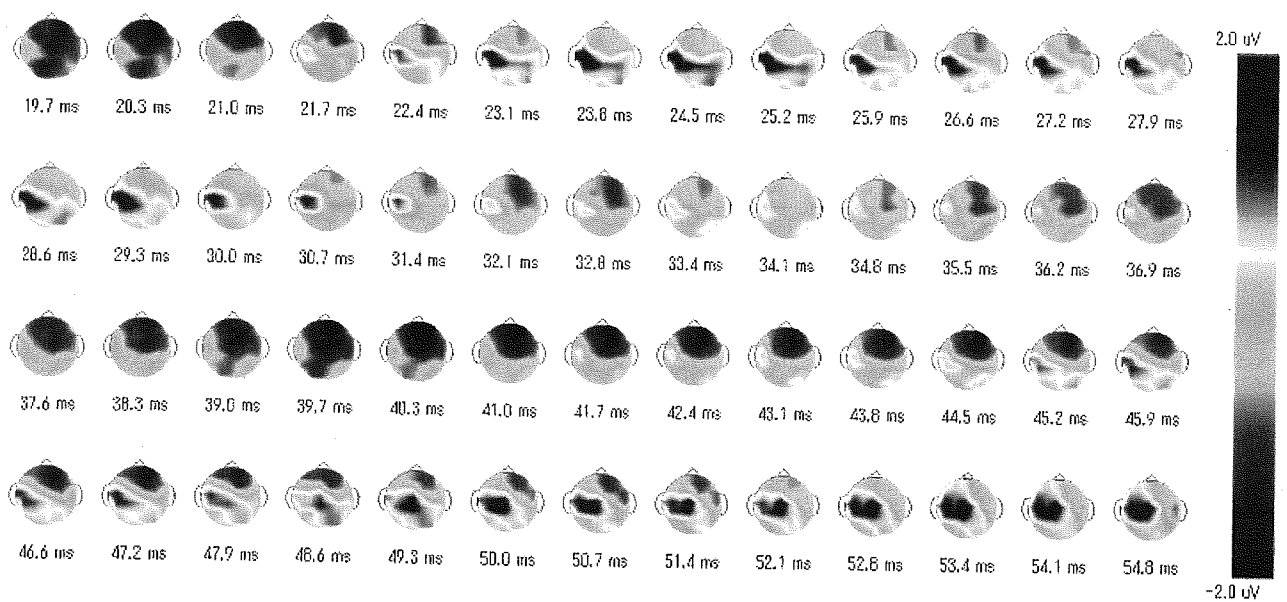
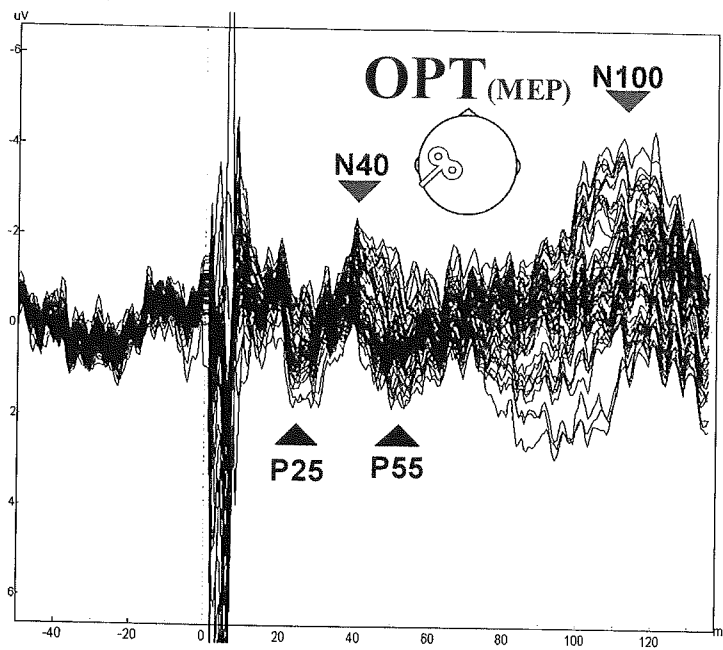


図4 OPT (MEP) の波形と分布

上段：短潜時誘発脳波の波形をクローズアップした図

下段：約 20ms から 55ms までの誘発脳波分布

図4 下段の分布を見ると、OPT (MEP)において N40 成分が長い時間、前頭前野に広く分布していることが分かる。

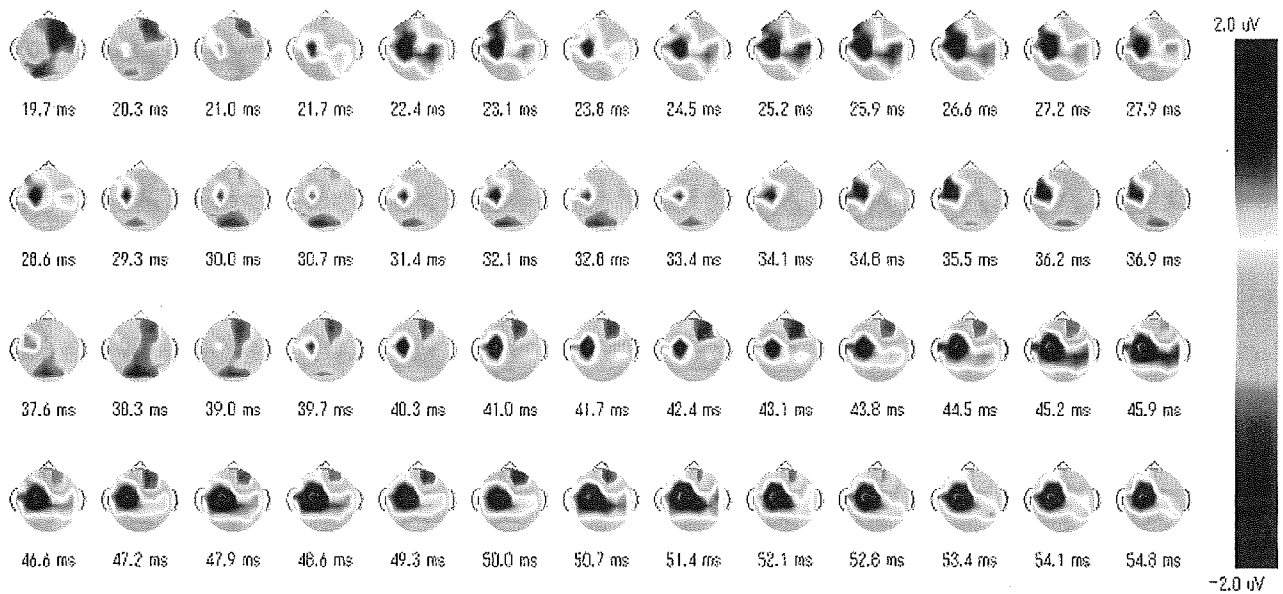
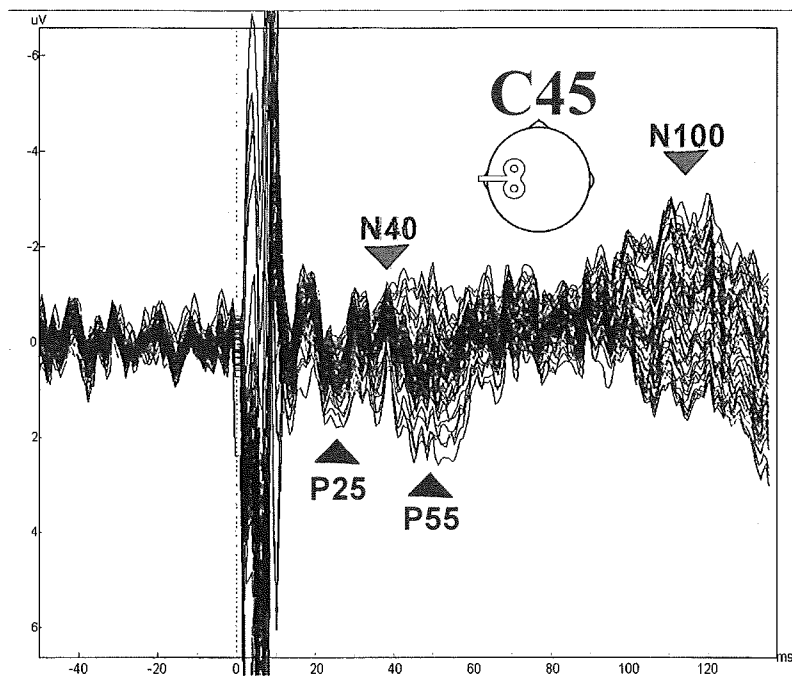


図5 C45の波形と分布

上段：短潜時誘発脳波の波形をクローズアップした図

下段：約20msから55msまでの誘発脳波分布

図5下段の分布を見ると、P25成分が刺激と反対側において局所的に出現していることが分かる。また、N30の新たな成分が後頭部に現れ、N40も後頭部で強くなっている。

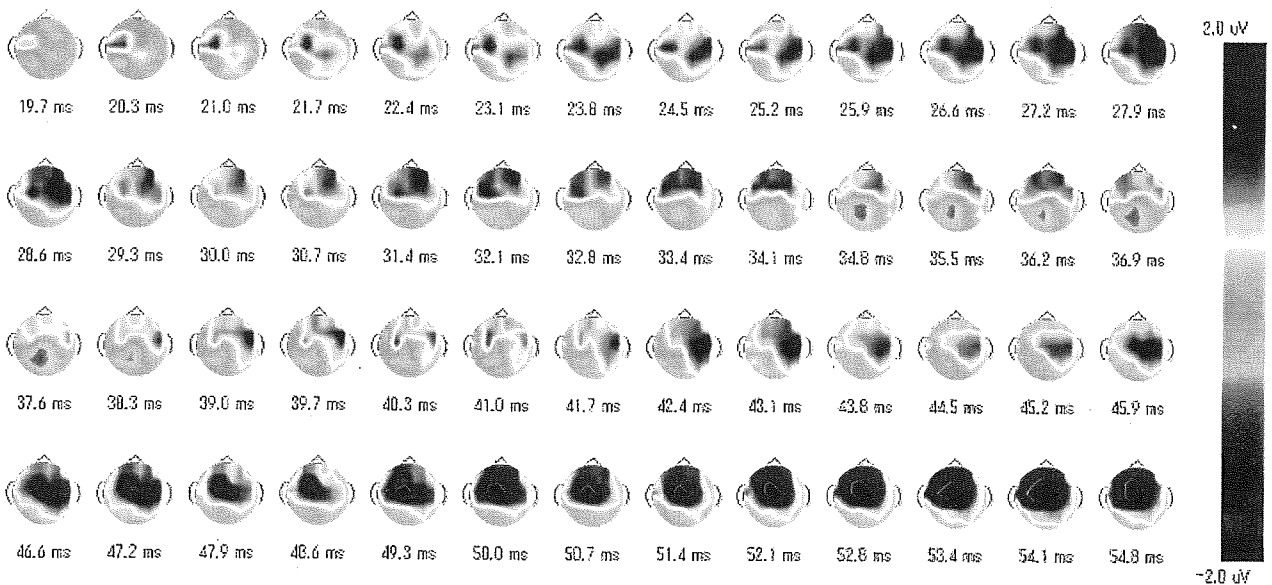
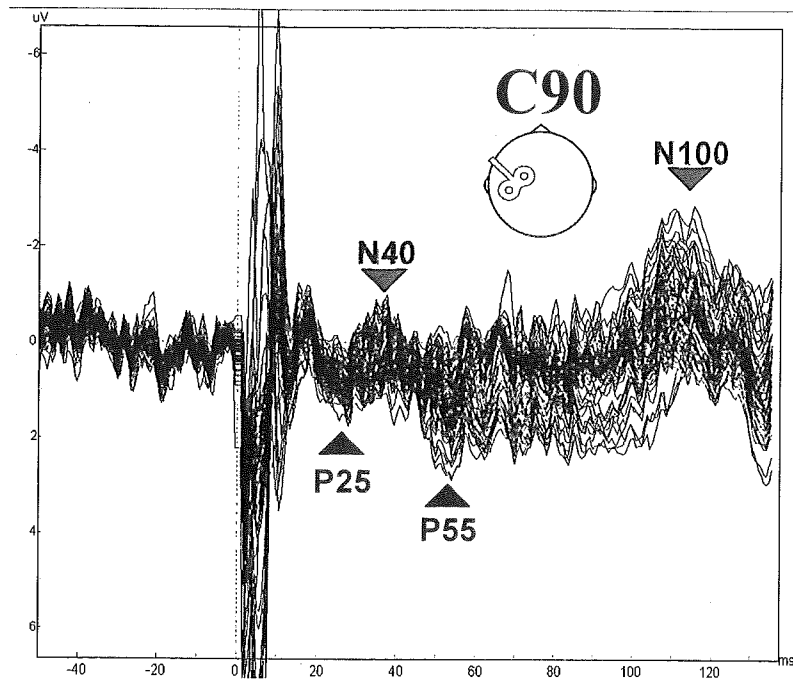


図 6 C90 の波形と分布

上段：短潜時誘発脳波の波形をクローズアップした図

下段：約 20ms から 55ms までの誘発脳波分布

図 6 下段の分布を見ると、前頭前野に広く、
 現れている。
 そして長く P25 が分布しているのが分かる。
 N40 は頭頂から後頭部にかけて早い潜時で