

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 諏訪 基

平成19(2007)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	23
伊良皆 啓治	
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	31
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	38
鎗田 勝	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷り	45
------------------	----

I . 総括研究報告書

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 諏訪 基 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

高次脳機能障害を診断するための経頭蓋磁気刺激(TMS)による短潜時誘発脳波を記録法として、磁気刺激に伴う物理学的ノイズを顕著に軽減する記録方法を開発した。また、大脳深部刺激を可能にする刺激方法を小脳をモデルとして検証し、深部刺激が可能であることを実証した。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実用機が開発され、その性能試験が実施された。

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疾病例で描出され、診断機器として活用できることが示された。

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究部長

伊良皆啓治

九州大学大学院システム情報科学研究院教授

三木幸雄

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 講師

鎗田 勝

日本光電株式会社荻野記念研究所 所長

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、これまでに経頭蓋磁気刺激 (TMS) による短潜時誘発脳波とテンソル MRI による診断法の開発をなし、臨床有用性を確認した。そこで機器開発を念頭におき、18年度は TMS による誘発脳波形の実用機の作成と有効な記録法を決定する研究を実施する。

18年度は17年度までに蓄積された研究結果を踏まえて、TMSによる誘発脳波を記録する上で最大の問題点となる磁気刺激に伴う物理学的アーチファクトの除去を研究課題とする。加えて、大脳深部を効率的に刺激するために小脳をモデルとして刺激方法を新たに開発する。また、実用機モデルとして32チャンネルの記録装置を開発し、量産型として問題点を検討する。

また、形態学的検討として、大脳白質病変について 3T の静磁場強度を持つ MRI を用

A. 研究目的

行政的に高次脳機能障害者とされる者で、MRI などの形態学的画像診断で陰性であり認定が受けられない症例の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

いて記録した拡散テンソル画像による脳内線維束表示 (tractography) を疾患例に応用して、診断有用性を検証する。

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を提供し、高次脳機能障害を有する者が適切に診断、ひいては認定されること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。健常者と患者を必要に応じて被験者とした。

(倫理面への配慮)

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 を用いた誘発脳波成分の最も効率的な記録法として、刺激コイルと大脳の位置関係を研究した。誘発脳波に内在し、振幅

に依存しない2点間の関連性、すなわち一次運動野と前頭前野間のコヒーレンスを検討し、5種類の刺激方向間での相違を検討した。その結果、第一背側骨間筋から運動誘発電位 (MEP) を記録するのに最適な刺激方向に対し、時計回りに90度回転させた方向 (C90) で短潜時誘発脳波成分に関係すると考えられる37Hz帯のピークを検出した。したがって、これまでの結果を考慮すると振幅においてもコヒーレンスにおいてもC90方向が最適である結論した。

さらに、磁気刺激に伴うノイズに関して、脳波記録時における混入の排除、及び記録後の分析的排除を検討した。記録時では生体を模したモデル回路を作製し、コイル刺激方向と電極リード線との関係、回路面積との関係を検討した。その結果、リード線に直行する方向で刺激した場合、刺激アーチファクトは全く見られなかった。また回路面積では、刺激コイルから発生する電場に対応した変化が観察された。分析時では上記モデル回路から得られた刺激アーチファクトをテンプレートとして、独立成分分析により算出された成分との間で0.8以上の相関を持つ成分を除去することで刺激後10ms前後から誘発脳波成分を同定することができた。このようにオンライン・オフラインによる刺激アーチファクト除去を行うことで、より精度良く短潜時誘発脳波を評価できるようになると考えられる。

大脳深部の刺激方法の開発として取り組んだ小脳を用いた磁気刺激モデルで、小脳部分の磁場分布、渦電流分布を求めた結果、小脳内部の磁束密度が0.02Tから0.25Tであった。渦電流は頭皮や小脳の表面付近で高い値を示した。コイルの交差部直下の組

織では、2つのコイル要素が同じ方向に渦電流を誘導するため、渦電流は交差部直下に集中し、大きな電流密度を示した。小脳内部の渦電流は、小脳表面から深さ1cmの範囲にほぼ限局した。脳の深部では、コイルからの距離が大きくなるため渦電流も減衰した。小脳深部での渦電流密度は1A/m²以下であった。磁場は小脳の広い範囲に分布したのに対して、渦電流はコイルの交差部直下の限られた範囲、深さの領域に分布した。さらに、実際に後頭部の小脳部分を刺激し誘発される脳波を計測した結果、反応が後ろから前頭部に伝わっていくのが観測され、大脳を刺激した場合と異なるものの有効な刺激がなされていることが確認された。

3T MRI診断装置を用いて脳の拡散テンソル画像を撮像して病態を確認する研究として、脳腫瘍、動静脈奇形などの脳占拠性病変症例で錐体路・視放線などの重要な線維束のtractographyを記録した。得られたtractographyを脳神経外科手術用ナビゲーションシステムへ転送すると同時に、病変の存在・神経症状がtractographyの描出に及ぼす影響について解析した。さらに、tractographyにおける重要な撮像パラメータである運動検出磁場(MPG)の至適数についても検討を加えた。その結果、高次脳機能障害モデルとしての脳動脈奇形において、拡散テンソルtractographyが、病変の存在や神経症状により変化することが明らかになった。今後、他の疾患についても同様の応用ができる可能性があることが示唆された。また、tractographyの重要な撮像パラメータであるMPG数の至適数について一定の見解を出せた。

TMSによる脳誘発反応を測定可能なマルチチャンネル高性能増幅器の実用機製作については、磁気刺激により誘発脳波計に混入するノイズが、回路内部の容量性結合だけでなく、脳波測定電極の界面に発生する電荷が要因となっていることから、回路内部の容量性結合を極力排除した32チャンネル高性能増幅器の実用化設計と試作、及び、電極界面での電荷発生の少ない脳波測定電極の試作を行なった。これら試作した増幅器及び脳波測定電極の特性は現在、詳細に検討中である。来年度は、32チャンネル高性能増幅器の量産設計と生産、ならびに磁気刺激に対応可能な脳波測定電極の改良を行なう。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 誌上発表等

中島八十一、寺島彰編「高次脳機能障害ハンドブック」医学書院、平成18年10月
河野 豊、関口浩文、中島八十一

「TMSによる短潜時誘発脳波と高次脳機能障害診断」*“TMS evoked brain potentials: the novel diagnostic tool for higher brain dysfunctions”*
臨床脳波, 2006, 48(11), pp.671-684.

A. Matsuoka, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina, A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 2656-2658, 2006

H. Sato, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina, A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal

- cortex involved in visual search, Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 2669-2671, 2006
- Y. Matsumoto, S. Ge, K. Iramina, Evoked EEG mapping during transcranial magnetic stimulation, Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 2659-2661, 2006"
- S. Ge, M. Ichikawa, A. Osa, H. Miike, K. Iramina, The proposal of a neuron model in consideration of facilitation and fatigue, Proc. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 141-143, 2006
- S. Ge, A. Matsuoka, S. Ueno, K. Iramina, A TMS effect on visual search task, Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, 1118-1120, 2006
- S. Ge, T. Saito, J.L. Wu, K. Iramina, A study on some optical illusions based upon the theory of inducing field, Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, 4205-4208, 2006
- M. Sekino, M. Hirata, K. Sakihara, S. Yorifuji, S. Ueno, Intensity and Localization of Eddy Currents in Transcranial magnetic Stimulation to the Cerebellum, IEEE Transaction on Magnetics, Vol.42, 3575-3577, 2006
- 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*, 2006;239:232-237.
- Okada T, Mikuni N, Miki Y, Kikuta K, Urayama S, Hanakawa T, Fushimi Y, Yamamoto A, Kanagaki M, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Corticospinal Tract Localization: Integration of Diffusion-Tensor Tractography at 3-T MR Imaging with Intraoperative White

Matter Stimulation Mapping—Preliminary Results. *Radiology*. 2006; 240:849-857.

Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Takada Y, Wada A, Watanabe Y, Miki Y, Uchino A, Nakao N. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study. *Radiation Medicine* 2006;24(10):659-68.

Kikuta K, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y, Fukuyama H, Nozaki K, Hashimoto N. "Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal-Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomosis. *Neurosurgery* 2006; 59:ONS320-ONS327.

Mikuni N, Okada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y, Fukuyama H, Hashimoto N. Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor evoked potential in a cortical dysplasia. *Neuroimage* 2007; 34(1):12-18.

Matsui M, Mizutani K, Ohtake H, Miki Y, Ishizu K, Fukuyama H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M, Takayama Y, Shibasaki H. Novel Mutation in EIF2B Gene in a Case of Adult-Onset Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter. *Eur Neurol* 2007;57(1):57-58

Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miki Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N. Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg*. 2007;106:128-133.

Yamamoto A, Miki Y, Urayama S, Fushimi Y, Okada T, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: analysis with 6-, 12-, 40- and 81-directional motion probing gradients; a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:92-96.

Miki Y, Kanagaki M, Takahashi JA, Ishizu K, Nakagawa M, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Mikuni N, Kikuta K, Hashimoto N, Togashi K. Multi-Detector Row CT of Pituitary Macroadenoma: Comparison with MR Imaging. *Neuroradiology*, epub ahead of print.

Tomimoto H, Lin J-X, Ihara M, Ohtani R, Matsuo A, Miki Y. Subinsular vascular lesions; an analysis of 119 consecutive autopsied brains. *European Journal of Neurology*, in press.

Sato N, Yagishita A, Oba H, Miki Y, Nakata Y, Yamashita F, Nemoto K, Sugai K, Sasaki M. Hemigalencephaly: a study of abnormalities occurring outside of the involved hemisphere. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.

Okada T, Miki Y, Kikuta K-I, Mikuni N, Urayama S-I, Fushimi Y, Yamamoto A, Mori N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Diffusion tensor fiber tractography for arteriovenous malformations: quantitative analyses to evaluate the corticospinal tract and optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.

Isoda H, Kataoka M, Maetani Y, Kido A, Umeoka S, Tamai K, Koyama T, Nakamoto Y, Miki Y, Saga T, Togashi K. MRCP imaging at 3.0 T versus 1.5T: preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging*, in press.

Fushimi Y, Miki Y, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Kikuta K, Togashi K. Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity; Comparison between 3.0-T and 1.5-T Diffusion Tensor Imaging with Parallel

Imaging Using Histogram and ROI Analysis. *NMR in Biomed*, in press.

Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S-I, Kikuta K, Takahashi JA, Nozaki K, Fukuyama H, Hashimoto N. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during the resection of brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, in press.

Mikuni N, Okadada T, Enatsu R, Miki Y, Urayama S-I, Takahashi JA, Nozaki K, Fukuyama H, Hashimoto N. Clinical significance of preoperative fiber-tracking to preserve the affected pyramidal tracts during the resection of brain tumors in patients with preoperative motor weakness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, in press.

Fushimi Y, Miki Y, Urayama S-I, Okada T, Mori N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Gray Matter-White Matter Contrast on Spin-Echo T1-Weighted Images between 3T and 1.5T: A Comparison Study. *European Radiology*, in revision.

2. 学会発表

高次脳機能障害者のTMSによる短潜時誘発脳波

河野豊, 中島 八十一, 関口浩文, 門田宏, 竹内成生

第36回日本臨床神経生理学会学術大会, 横浜, *Japanese Journal of Clinical Neurophysiology*, 2006, 34: p473

葛盛 松岡彬 伊良皆啓治 上野照剛, 経頭蓋磁気刺激の視覚探索課題への影響, 日本生体医工学会 生体情報の可視化技術研究会 2006

佐藤秀之 葛盛 上野照剛 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時の誘発脳波マッピング, 日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2006

葛盛 上野照剛 伊良皆啓治, TMSによる視覚探索課題の時間特性の研究, 第45回日本生体医工学会大会, 2006

伊良皆啓治 葛盛 前野崇 上野照剛, 経頭蓋磁気刺激の視覚注意機能への影響, 第45回日本生体医工学会大会 2006

S. Ge, A. Matsuoka, S. Ueno, K. Iramina, A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, 15th International Conference on Biomagnetism, 2006

佐藤秀之 葛盛 伊良皆啓治 上野照剛, 経頭蓋磁気刺激時における誘発脳波の測定, 日本応用磁気 2006

葛盛, 松岡彬, 上野照剛, 伊良皆啓治, TMSによる視覚探索課題における時間特性の研究, 第59回電気関係学会九州支部連合大会, 2006

佐藤秀之 葛盛 上野照剛 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時の脳波計測によるマッピング, 日本生体医工学会 生体情報の可視化技術研究会, 2006

Kitamura E, Kanagaki M, Miki Y, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Mori N, Kikuta K-I, Miyamoto S, Hashimoto N, Sugimura K, Togashi K. Moyamoya disease: visualization of dilated medullary vessels by flow-compensated gadolinium-enhanced MRI. 14th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Seattle, Washington, USA, 2006.5.6-5.12

Mori N, Miki Y, Fushimi Y, Okada T, Kitamura E, Kikuta K-I, Hanakawa T, Urayama S-I, Hashimoto N, Fukuyama K, Togashi K.

Moyamoya disease: histogram-based quantitative analysis of diffusion tensor imaging. 14th Annual Meeting of **International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)**, Seattle, Washington, USA, 2006.5.6-5.12

F. 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

感覚機能系障害研究部 部長

研究協力者：関口 浩文¹、竹内 成生¹、河野 豊²

¹国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部 流動研究員

²茨城県立医療大学 神経内科 講師

研究要旨 誘発脳波の評価には良く振幅やそのピーク潜時が用いられる。しかしながら、刺激部位と関心領域の関係性を考えるとき、たとえ誘発される脳波成分の振幅が小さくとも重要な2部位間の関係性が隠されている場合がある。これはコヒーレンスによって明らかにされ、2部位間の協調的な神経活動の指標となる。したがって、本年度は誘発脳波に内在し、振幅に依存しない2点間の関連性、すなわち一次運動野と前頭前野間のコヒーレンスを検討し、5種類の刺激方向間での相違を検討した。その結果、第一背側骨間筋から運動誘発電位（MEP）を記録するのに最適な刺激方向に対し、時計回りに90度回転させた方向（C90）で短潜時誘発脳波成分に関係すると考えられる37Hz帯のピークを検出した。したがって、これまでの結果を考慮すると振幅においてもコヒーレンスにおいてもC90方向が最適である可能性が示唆された。

また、短潜時誘発脳波記録に最も重要と考えられる刺激アーチファクトに関して、脳波記録時における混入の排除、及び記録後の分析的排除を検討した。記録時では生体を模したモデル回路を作製し、コイル刺激方向と電極リード線との関係、回路面積との関係を検討した。その結果、リード線に直行する方向で刺激した場合、刺激アーチファクトは全く見られなかった。また回路面積では、刺激コイルから発生する電場に対応した変化が観察された。分析時では上記モデル回路から得られた刺激アーチファクトをテンプレートとして、独立成分分析により算出された成分との間で0.8以上の相関を持つ成分を除去することで刺激後10ms前後から誘発脳波成分を同定することができた。このようにオンライン・オフラインによる刺激アーチファクト除去を行うことで、より精度良く短潜時誘発脳波を評価できるようになると考えられる。

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。

1989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。

近年、脳波によるコヒーレンス解析により、皮質—皮質間の連結性を検討する研究が増えている (Schlögl and Supp 2006, Astolfi et al. 2007)。コヒーレンスは最も単純には2つの信号のクロススペクトルの二乗値をそれぞれの自己スペクトルの積で除した値により求められる。本研究ではまずこれを用いて検討した。その意図は、刺激入力単に伝播した様相を見るだけでなく、入力直下の神経活動と伝播した先の神経活動の関連性を見ることにより、機能的なつながりを評価するところにある。すなわち、コヒーレンスが高ければ、2つの信号内の同じ周波数帯の波同士がある一定の位相関係を持って協調した関係を有していることが分かる。換言すると協調的な神経活動が内在されているということを示す。したがって、本年度の研究目的は、関心領域である前頭前野から誘発脳波を記録するに当たって、最適な刺激方向はどの方向なのかをさらに明確にするために、誘発脳波の波形からは分からないが、そこに内在する強固な関連性が刺激直下と前頭前野間にあるか否か、コヒーレンスにより検討し、最適刺激方向決定の指針を得ることとした。

さらに、本年度までの誘発脳波記録、とりわけ短潜時成分の記録には刺激アーチファクトの混入は避けられないものと考えていたが、多くの被験者を記録してきた経験から、混入する刺激アーチファクトが当初考えていた側頭筋の収縮の影響というよりは、むしろ脳波電極リード線と刺激コイル方向の関係に依存していることが考えられたため、これに関して回路モデルを作製し検討した。

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. コヒーレンスから見た最適刺激方向の検討
 - II. 刺激アーチファクトの特徴と除外手法に関する検討
- 以下、B. 研究方法、C. 研究結果は、大項目ごとに記載した。

- I. コヒーレンスから見た最適刺激方向の検討

B. 研究方法

被験者は右利き健常者11名(男性7名 20.1 ± 1.6歳, 女性4名 20.0 ± 1.6歳)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。

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、鼻頭に 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、5k Ω 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 Vision Analyzer (Brain Products) 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た。

コヒーレンス：

コヒーレンスの算出には、Vision Analyzer (Brain Products)を用い、式 1 により計算された。

$$\text{Coh}(c_1, c_2)(f) = \frac{|CS(c_1, c_2)(f)|}{(|CS(c_1, c_1)(f)| |CS(c_2, c_2)(f)|)} \quad \dots 1$$

$|CS(c_1, c_2)(f)|^2$ は、2 つの信号のクロススペクトルを示し、 $|CS(c_1, c_1)(f)|$ 、 $|CS(c_2, c_2)(f)|$ は自己スペクトルを示す。



図 2 第一背側骨間筋
(First dorsal interosseus muscle: FDI)

C. 研究結果

各被験者の情報を表 1 に示す。

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(%output max)	0.8RMT(%output max)
1	F	20	61	37
2	F	18	73	44
3	F	20	80	48
4	F	22	63	38
5	M	22	52	31
6	M	20	60	36
7	M	21	78	47
8	M	19	61	37
9	M	19	61	37
10	M	22	73	44
11	M	18	57	34
Mean		20.1	65.4	39.2
SD		1.5	9.1	5.5

1) 誘発脳波成分の潜時と振幅

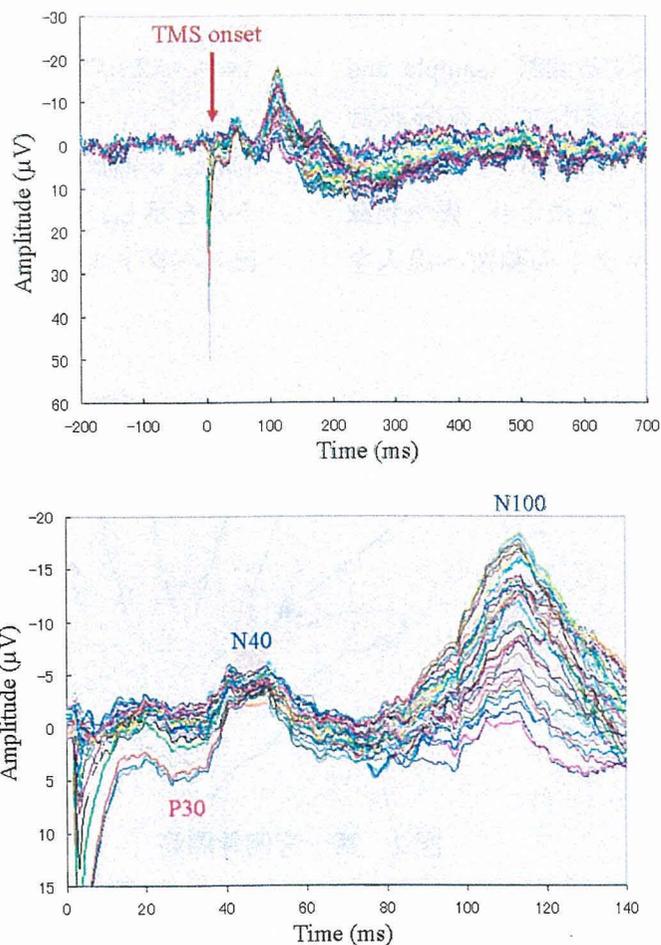


図3 被験者 1 名の誘発脳波(OPT刺激, 60chの重ね書き)
 (左: 刺激前200msから刺激後700msまで, 右: 刺激直後から140msまでをクローズアップ)

図3は、比較的刺激アーチファクトの混入なく記録された被験者の例ではあるが、右図において見られるように、刺激直後から陽性に沈み込みが見られる。しかしながら、P30成分とN40成分およびN100成分がきれいに見られる（本データ、 $n=11$ では、刺激後の陽性電位の平均ピーク潜時がおよそ30msだったため、昨年度までP25としていたがP30と表記を改めた）。図4の

頭皮上分布に示されている誘発脳波成分が、OPT刺激でN40が、C90刺激でP30成分がそれぞれ前頭前野に広く広がっているのがわかる。これは昨年度までの報告に一致した。したがって、健常者においては再現性が確認された。図5に各刺激方向におけるピーク潜時および各成分の振幅を定量的に示す。

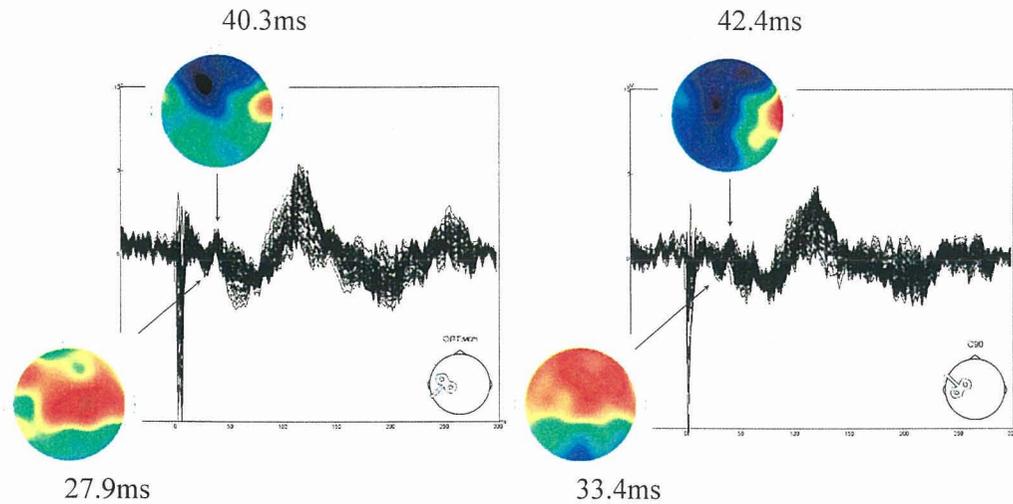


図4 被験者11名の加算平均波形およびP30, N40成分の頭皮上分布
左：OPT刺激，右：C90刺激

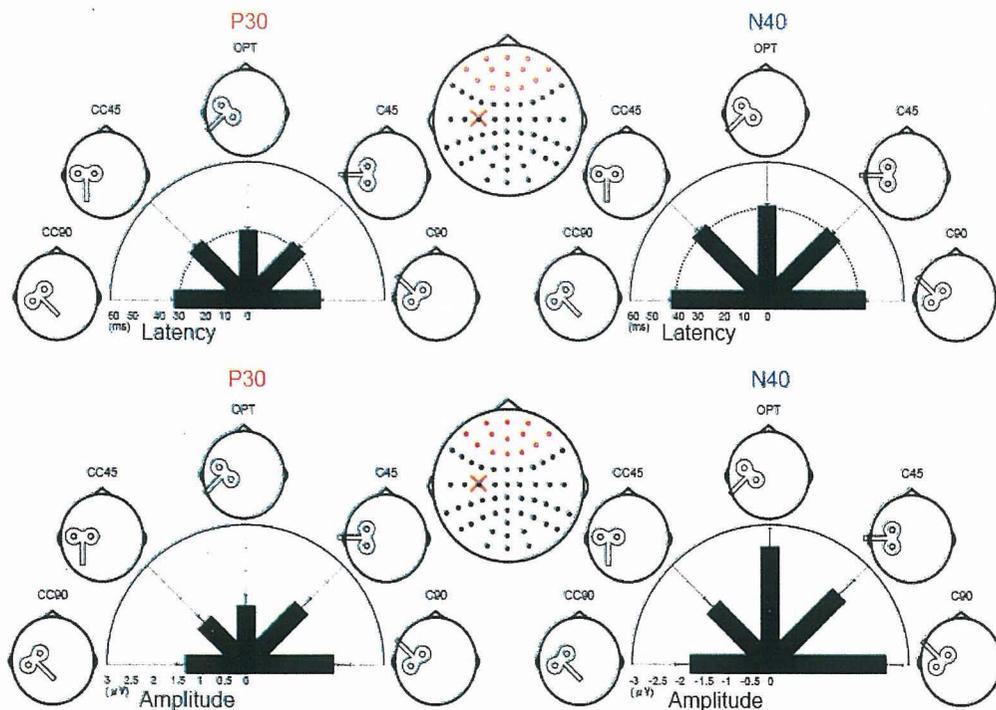


図5 P30, N40のピーク潜時（上段）と振幅（下段：N20-P30, P30-N40のpeak-to-peak）

図5は、関心領域である前頭前野に配置されている13チャンネルの平均波形から得られた。潜

時はいずれの方向による刺激であってもほぼ同じであることがわかる。振幅についてもP30

に関してはC90刺激、N40に関してはOPT刺激及びC90刺激で平均値が大きい傾向があった。いずれも昨年度の報告と矛盾しないことが確認

された。

2) コヒーレンスによる検討

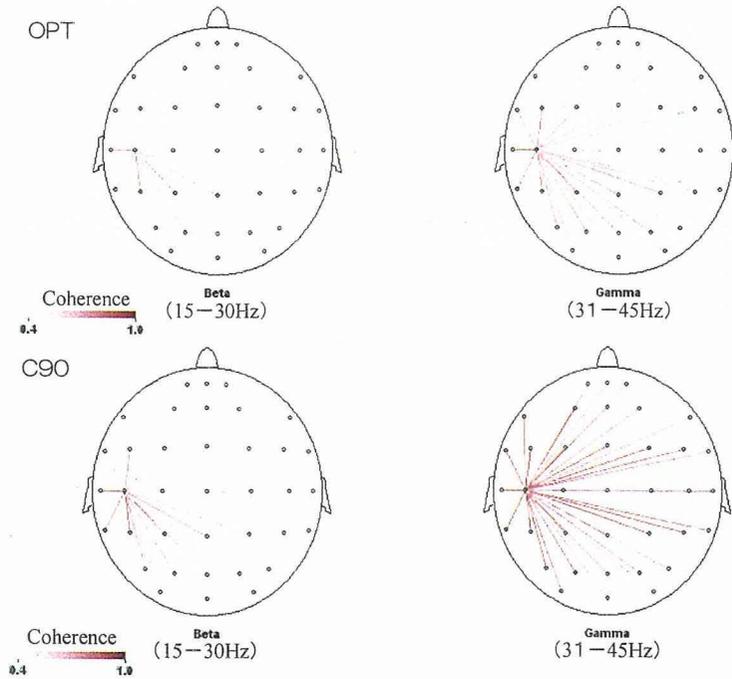


図6 C3電極とその他の電極とのコヒーレンス
OPT刺激（上段），C90刺激（下段）

図6は、ほぼ刺激直下に位置するC3電極と他の電極との間のコヒーレンスを線の濃淡で示している。このデータは刺激直後から200ms間のデータに関して算出されたものである。注目した周波数帯は、短潜時に関与しそうな周期を持つ15Hzから45Hz帯とした。

しかしながら、我々の関心領域として設定したのは前頭前野であることから、図7に示すように前頭前野に位置する電極を刺激と同側、対側に分け、それぞれの領域の5つの電極の平均波形とC3電極とのコヒーレンスを算出した。

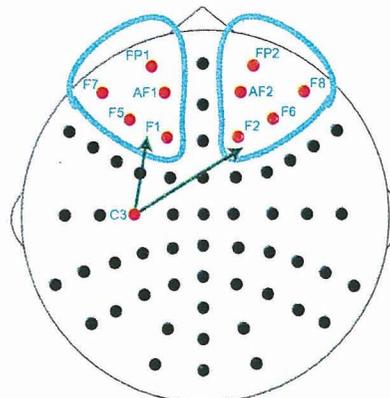


図7 関心領域（左右半球）と刺激部位

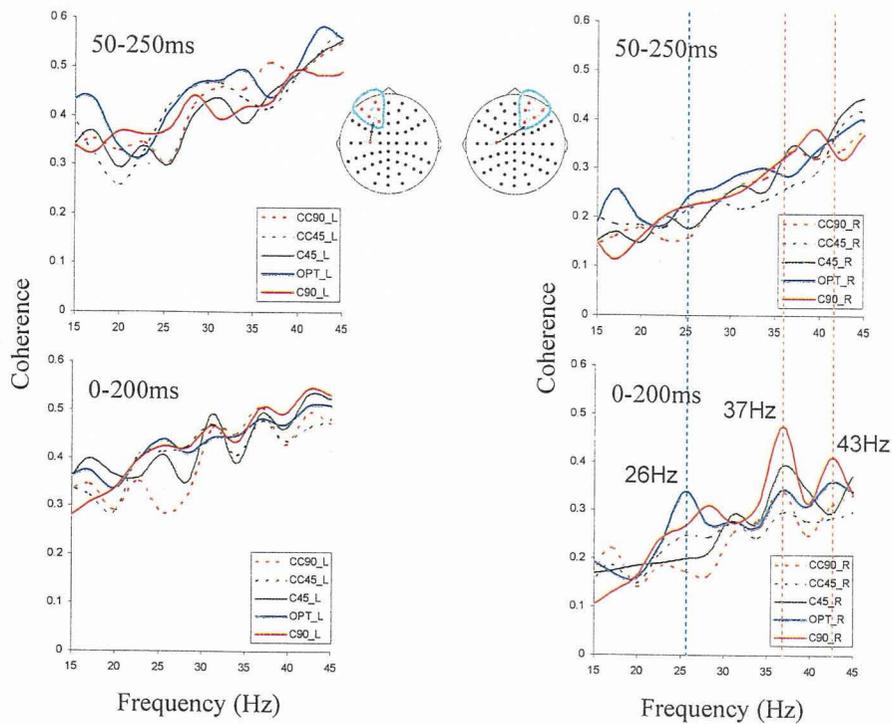


図8 各半球の関心領域と刺激直下の電極とのコヒーレンス

図8は、刺激後50-250msの出たに関するコヒーレンス（上段）および刺激直後から200msまでのデータに関するコヒーレンス（下段）を示す。下段において、とりわけ刺激と対側においてOPT刺激で26Hz、C90刺激で37Hzおよび43Hzに他の刺激方向時より突出したピークを観察した。これらのピークが短潜時に関与しているかど

うかを確認するために、50msデータをずらした50-250msのデータに関するコヒーレンスと比較すると、それらのピークは消失したように見える。

そこで、各ピーク周波数のコヒーレンス値を被験者間で平均し、2つの時系列データ間で比較した（図9）。

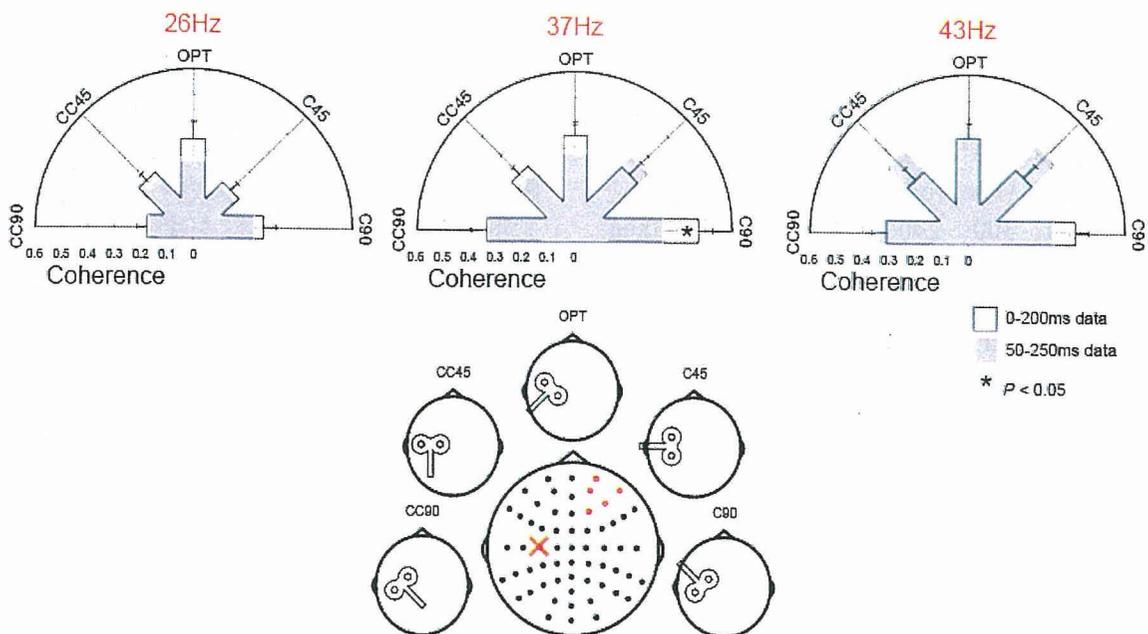


図9 2つの時系列データ間のコヒーレンス値の比較

図9は、0-200msのデータと50-250msのデータに関するコヒーレンスの比較を示す。37Hz帯で、

C90刺激においてのみ、2つの時系列データ間に有意な差を検出した。すなわち、C90方向で刺

激することにより、刺激直下の神経活動と対側前頭前野の神経活動間に短時間の（刺激後50ms以内の）強い協調的神経活動があることを示している。

まとめ

- 1) 刺激直下と前頭前野間のコヒーレンスに関して、C90刺激で顕著なピークを観察した。
- 2) それは、刺激後50ms以内にその主要な成分があると考えられた。

以上から、C90刺激で誘発される脳波には、刺激直下と前頭前野間に、刺激後短時間の強固な協調的神経活動が内在する可能性がある。したがって、C90刺激は、振幅においてもコヒーレンスにおいても総合的に適した刺激方向である可能性が考えられた。

References

Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Marciani MG,

Baccala LA, de Vico Fallani F, Salinari S, Ursino M, Zavaglia M, Ding L, Edgar JC, Miller GA, He B, Babiloni F. Comparison of different cortical connectivity estimators for high-resolution EEG recordings. *Hum Brain Mapp.* 2007; 28(2): 143-57.

Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:417-424.

Schlogl A, Supp G. Analyzing event-related EEG data with multivariate autoregressive parameters. *Prog Brain Res.* 2006;159:135-47.

II. 刺激アーチファクトの特徴と除外手法に関する検討

B. 研究方法

生体を模した回路（図1）を作製し、生体アンプに接続した単極電極リード線上に磁気刺激コイルを置き、

①刺激コイル方向（OPT, C45, C90, CC45, CC90）による影響

②記録電極とリファレンス電極で作られる回路面積による影響

を検討した。図1において、実線で囲まれる回路面積は、 420cm^2 で、点線で示されるように 2cm ずつ記録電極（Electrode）に近づけていくことで、順に 360 、 300 、 240 、 480 、 120 、 60 、 0cm^2 となる。また、電極リード線に対するコイルの向きは、回路図右に示すとおり、5方向で検討した。その際、コイル中心は常に回路の長軸方

向の真ん中（ 15cm ）に合わせた。記録電極とリファレンス、グランド間には生体を模すために、電解質入りのジェルを介して $0.15\mu\text{F}$ のコンデンサと $5\text{k}\Omega$ の抵抗を設置した。

健常者18名を対象とした左一次運動野へのTMS（60%安静時運動閾値）によって得られた脳波データを独立成分分析（independent component analysis: ICA）にかけた。これによって得られた独立成分の中から、TMSによる電気・磁氣的アーチファクト様成分を同定した。ICAで得られた成分の妥当性を検討するために、同定した成分と生体を模した回路へのOPT方向刺激で得られたアーチファクトとの相互相関を求めた。

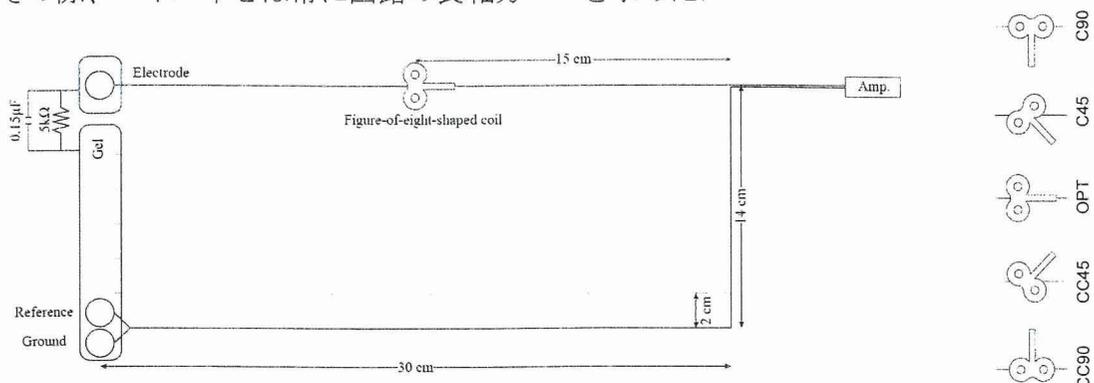


図1 モデル回路およびコイル方向条件