

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

(H15-フィジ-003)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 諏訪 基

平成20(2008)年4月

## 目 次

### I. 平成 19 年度総括研究報告書

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
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	9
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	34
伊良皆啓治	
3. 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	43
鎗田 勝	
4. 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	46
三木幸雄	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
---------------------	----

# I . 平成 19 年度総括研究報告書

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所長

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を確立し、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と信号処理技術を開発した。また、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することにより、臨床有用性を確認した。TMS による短潜時誘発脳波の記録を効率的に実施可能な 32 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、問題点も明らかにした。

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、びまん性軸索損傷による高次脳機能障害を診断するための臨床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 准教授

鎗田 勝

日本光電株式会社フロンティアオフィス 所長

脳皮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る。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 による診断法を開発をなし、臨床有用性を確認するとともに、記録法の改善に取り組んできた。19 年度は TMS による誘発脳波波形の実用機の作成と記録法、得られた知見から病的状態を定義する。

19 年度は 18 年度までに蓄積された研究結果を踏まえて、TMS による誘発脳波の刺激点を高次脳機能障害の主座である前頭前野におくことを試みる。記録上の問題点である磁気刺激に伴う物理学的アーチファクトの一層の除去を研究課題とする。また、関連する機器開発として 32 チャンネル誘発脳波計の量産設計並びに製作を行う。

また、大脳白質病変を描出するための拡散テンソル画像による脳内線維束表示 (tractography) を形態学的臨床検査として、

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

その有用性を確立する。

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を目的とする。

## 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る。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ことは共通である。

(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

一次運動野において、刺激コイルの方向による短潜時誘発脳波成分の違いと、一次運動野と前頭前野背外側部の異なる部位の刺激による短潜時誘発脳波成分の

違いについて検討した。さらにこれら異なる二箇所刺激において、健常者と患者に誘発脳波に相違はあるのか実証的に検討した。その結果、一次運動野を mono-phasic パルスの経頭蓋磁気刺激で 4つのコイル方向により刺激したとき、30、40ms を頂点とする成分のソースが刺激方向によって異なる可能性が示唆された。また、一次運動野および前頭前野背外側部の刺激による短潜時誘発脳波成分では、各成分(主として N40、P50)の頭皮上分布が異なることが明らかになった。びまん性軸索損傷の患者における一次運動野刺激では、脳波成分の振幅値や潜時などで健常者と異なっている、頭皮上分布に関しては類似していたことから、同じ成分の振幅と潜時の異常として理解された。びまん性軸索損傷の患者における前頭前野背外側部刺激では、波形が健常者ほど明瞭ではなく、頭皮上分布も異なっていた。この 2 刺激点とも高次脳機能障害の診断のために有用であると結論された。

短潜時誘発脳波の刺激アーチファクト減弱法の確立について、昨年度報告の原理に従い、電極を自由に回転させることのできる脳波キャップを用いて、リード線を頭皮上で引き直した。その結果、引き直し前に比べて引き直し後で、波形の沈み込みがなくなり、刺激直後から短潜時脳波成分を記録することが可能となった。この方法で前頭前野背外側部を左右それぞれ刺激し、その半球間差を検討した結果、20、30ms 付近を頂点とする陽性成分において半球間差が検出された。この方法を用いて知見を集積することによ

り、一層広範な脳病変の検出に役立てると考える。

また、別途実施されたアーチファクト除去の研究では、磁気刺激時の誘発脳波の計測において問題となる磁気アーチファクトの電極への混入を、前置増幅器の改良によってある程度抑えられたが、刺激コイル直下の電極では依然としてノイズが混入した。また、刺激強度を上げても、ノイズの影響は大きく残った。そこでノイズ成分のみを独立成分分析を用いて信号と分離する方法を開発し、刺激後 10ms 位から安定した信号が取れるようになることを確認した。

この方法を用いて、事象関連電位 P300 の測定時に経頭蓋磁気刺激を与えたところ、P300 を測定することが可能であると確認できた。一方、左縁上回を P300 課題提示後 100ms、150ms、200ms で TMS 刺激すると、得られる P300 の波形に変化が見られた。また、TMS 刺激が視覚注意機能の一種である視覚探索に与える影響を調べた結果、右後頭頂葉に視覚課題提示後 150ms に経頭蓋磁気刺激を与えると、視覚探索の反応時間に遅れが見られることが明らかになった。これは高次脳機能障害の原因となる情報処理過程の異常の一端を説明する知見であると考えられる。

TMS による短潜時誘発脳波を測定可能なマルチチャンネル誘発脳波計の量産設計並びに製作について、本年度は 32 チャンネル誘発脳波計の量産設計並びに製作を行った。これまでの知見に基づき、アーチファクトの回路内伝播を防ぐため、増幅器回路内の容量性結合を極力排除したプリント基板設計とし、また、アーチファクト振幅緩和のための高域遮断フィルタ

と組合せたアーチファクト遮断回路を採用した。性能試験の結果、誘発脳波計単体のアーチファクト除去性能は目的の性能を達成していることが確認できた。しかしながら、平成 17 年度報告の通り、磁気刺激の誘導起電力により電極、ペースト、生体の系で長時定数のアーチファクトが発生することが分かり、これについては誘発脳波計側での対処ができないため、実環境における測定の問題として残る。

3 テスラの臨床研究用高磁場 MRI 装置を使用し、脳腫瘍・脳動静脈奇形などの脳占拠性病変においてさらに症例を追加し、錐体路や視放線などの重要な神経線維束の tractography を拡散テンソル画像を利用して作成することにより、この装置の臨床応用および有用性を確認した。また、拡散テンソル画像による定量値が 3 テスラの MRI 装置と 1.5 テスラの MR 装置とで相違があるかどうかを検討した。さらに、モヤモヤ病患者において、全脳拡散テンソルヒストグラム解析を施行し、梗塞を伴う症例と伴わない症例や健常者との間で、全脳拡散テンソルヒストグラムに差が見られるかどうかを検討した。その結果、3 テスラ MRI 装置は高次脳機能障害を診断に有用であると結論された。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 誌上発表等

1. Sekiguchi H., Takeuchi S., Kadota H., Kohno

- Y., Nakajima Y Evoked brain potentials were changed by coil orientation of transcranial magnetic stimulation". *Clinical Neurophysiology*, in press.
2. Iramina K., Hyami T., G. Sheng, Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Perception, *Proceedings of the International Symposium on Biological and Physiological Engineering*, 50-53, 2008
  3. 伊良皆啓治 松岡彬 葛 盛 早見武人, 経頭蓋磁気刺激を用いた視覚探索課題の時間特性, *認知神経科学*, Vol.9, No.3, 241-245, 2007
  4. Sheng Ge, Akira Matsuoka, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, A Study of Temporal Aspect of Posterior Parietal Cortex in Visual Search Using Transcranial Magnetic Stimulation, *IEEJ Trans EIS*, Vol.127, No. 10, 1651-1657, 2007
  5. Takeshi Arimatsu, Hideyuki Sato, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Measurements of EEG Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation at Various Stimulus Points on the Head, *Proc. of the Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart and the International Conference on Functional Biomedical Imaging*, 334-337, 2007
  6. Akira Matsuoka, Yuuji Kawamura, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Temporal aspect of three visual search tasks by using TMS, *Proc. of the 29th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp.4751-4754, 2007
  7. Sheng Ge, Shoogo Ueno and Keiji Iramina, The rTMS Effect on Perceptual Reversal of Ambiguous Figures, *Proc. of the 29th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp.4743-4746, 2007
  8. Sheng GE, Shoogo UENO, Keiji IRAMINA, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effect on Perceptual Reversals of Ambiguous Figures, *Proceedings of 2007 IEEE/CME International Conference on Complex Medical Engineering*, 1425-1428, 2007
  9. Sheng Ge, Shoogo Ueno, and Keiji Iramina, Temporal Analysis of Visual Search Task by Transcranial Magnetic Stimulation, *Proceedings of PIERS 2007*, 241-243, 2007
  10. 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.
  11. 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
  13. 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.
14. 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.
15. 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* 2007;28:678-682.
16. Miki Y, Kanagaki M, Takahashi JA, Ishizu K, Nakagawa M, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Mikuni N, Kikuta K, Hashimoto N, Togashi K. Evaluation of pituitary macroadenomas with multidetector-row CT (MDCT): comparison with MR imaging. *Neuroradiology* 2007;49(4):327-33.
17. 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 resection of brain tumors. *J Neurosurg.* 2007;106(4):593-8.
18. 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 vs. 1.5T: preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(5):1000-6.
19. Mikuni N, Okadata 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* 2007;78(7):128-33.
20. 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* 2007;28(6):1107-1113.
21. 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 at 3T and 1.5T: a quantitative comparison study. *European Radiology* 2007;17(11):2921-2925.



22. Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Okada T, Miki Y, Hayashi T, Murai T. Interfrontal Commissural Abnormality in Schizophrenia: Tractography-Assisted Callosal Parcellation. *Schizophrenia Research* 2007;97:236-41
23. 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*, 2007;20(8):743-8.
24. 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.
25. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging vs. T2\*-weighted imaging at 3T. *Investigative Radiology*, in press.
26. Sato N, Ota M, Yagishita A, Miki Y, Takahashi T, Adachi Y, Nakata Y, Sugai K, Sasaki M. Aberrant midsagittal fiber tracts in patients with hemimegalencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.
27. Mori N, Miki Y, Fushimi Y, Kikuta K-I, Urayama S-I, Okada T, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Moyamoya Disease: Histogram-based Quantitative Analysis of Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Imaging*, in press.
28. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K-I, Hashimoto N, Fukuyama H, Togashi K. A developmental venous anomaly presenting atypical findings on susceptibility weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press.
29. Kitamura E, Miki Y, Kawai M, Itoh H, Yura S, Mori N, Sugimura K, Togashi K. T1-signal intensity and height of the anterior pituitary in neonates: correlation with postnatal time. *AJNR Am J Neuroradiol*, in press

## 2.学会発表

1. Takeuchi S., Nakajima Y., Kadota H., Sekiguchi H., and Kansaku K. "Independent component analysis applied to the removal of artifacts in combined TMS/EEG recordings" 第30回日本神経科学大会 Neuro2007 (神奈川) Neuroscience Research Supplement、2007、9月、58、S243.
2. Kadota H., Nakajima Y., Sekiguchi H., Kohno Y., Miyazaki M., and Kansaku K. "Prefrontal cortex activities in the successful inhibition of habitual response: An fMRI study" 第30回日本神経科学大会 Neuro2007 (神奈川) Neuroscience Research Supplement、2007、9月、58、S244.
3. 関口浩文、竹内成生、門田宏、河野豊、中島八十一、経頭蓋磁気刺激のコイル方向によって変化する誘発脳波成分」第37回日本臨床神経生理学会学術大会 (栃

- 木) 2007、11月、p.386.
- 4.伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激の脳機能研究, 臨床応用への可能性,平成 20 年電気学会全国大会, 2008.03.
  - 5.齊藤智昭, 松岡 彬, 伊良皆啓治, TMS による視覚探索脳内活動部位の検討, 平成 19 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2008.03.
  - 6.有松 孟, 佐藤秀之, 上野照剛, 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時の P300 脳波測定, 平成 19 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2008.03.
  - 7.松岡 彬, 齊藤智昭, 葛 盛, 上野照剛, 伊良皆啓治,経頭蓋磁気刺激時の視覚探索反応時間, ME とバイオサイバネティクス研究会, 2008.01.
  - 8.佐藤秀之, 有松孟, 早見武人, 上野照剛, 伊良皆啓治,経頭蓋磁気刺激時の P300 の測定, ME とバイオサイバネティクス研究会, 2008.01.
  - 9.K. Iramina, T. Hayami, G. Sheng, Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Perception, International Symposium on Biological and Physiological Engineering, 2008.01.
  - 10.有松崇, 佐藤秀之, 上野照剛, 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時誘発脳波の伝播, 電気学会 医用生体工学研究会, 2007.12.
  - 11.齊藤智昭, 松岡彬, 葛 盛 2 上野照剛, 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激を用いた視覚探索脳内活動部位の検討,電気学会 医用生体工学研究会, 2007.12.
  - 12.Keiji Iramina, Akira Matsuoka, Yuji Kawamura, Akira Hyodo, Takehito Hayami, Ge Sheng and Shoogo Ueno, Interference in Visual Search Task by Transcranial Magnetic Stimulation,52nd Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, 2007.11.
  - 13.Takeshi Arimatsu, Hideyuki Sato, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Measurements of EEG evoked by Transcranial Magnetic Stimulation at Various Stimulus Points on the Head,2007 Joint Meeting of the 6th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart and the International Conference on Functional Biomedical Imaging, 2007.10.
  - 14.Ge Sheng adn K. Iramina,The Long-duration rTMS Effect on Perceptual Reversals, 第 60 回電気関係学会九州支部大会, 2007.09.
  - 15.葛 盛, 上野照剛, 伊良皆啓治, 反復経頭蓋磁気刺激による知覚交替の影響,第 31 回日本応用磁気学会学術講演会,2007.09.
  - 16.佐藤秀之, 有松孟, 葛 盛, 上野照剛, 早見武人, 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時の脳内誘発反応,第 31 回日本応用磁気学会学術講演会,2007.09.
  - 17.Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, The rTMS Effect on Perceptual Reversal of Ambiguous Figures,29th IEEE EMBS Annual International Conference, 2007.08.
  - 18.Akira Matsuoka, Yuuji Kawamura, Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina,Temporal aspect of three visual search tasks by using TMS, 29th IEEE EMBS Annual International Conference,2007.08.
  - 19.伊良皆啓治 葛盛, 経頭蓋磁気刺激を用いた視覚探索課題の時間特性,認知神経科学会学術集会, 2007.07.
  - 20.葛 盛, 上野照剛, 伊良皆啓治, 反復経頭蓋磁気刺激による多義図形の知覚交替

- についての研究,第 22 回日本生体磁気学会, 2007.06.
- 21.松岡彬, 葛 盛, 上野照剛, 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激による視覚探索課題時の時間特性,第 22 回日本生体磁気学会, 2007.06.
- 22.佐藤秀之, 有松孟, 葛 盛, 上野照剛, 伊良皆啓治, 刺激部位の違いによる経頭蓋磁気刺激時の誘発脳波計測,第 22 回日本生体磁気学会, 2007.06.
- 23.Sheng Ge, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Perceptual Reversals of Ambiguous Figures, 2007 IEEE/IECE International Conference on Complex Medical Engineering, 2007.05.
- 24.伊良皆啓治 葛 盛 上野照剛, 経頭蓋磁気刺激を用いた視覚認知機能計測,第 46 回日本生体医工学会大会, 2007.04.
- 25.葛 盛 上野照剛 伊良皆啓治, 多義図形における知覚交替に及ぼす反復経頭蓋磁気刺激の影響,第 46 回日本生体医工学会大会, 2007.04
- 26.佐藤秀之 有松孟 葛 盛 上野照剛 伊良皆啓治, 経頭蓋磁気刺激時の脳波計測,第 46 回日本生体医工学会大会, 2007.04
- 27.松岡 彬 葛 盛 伊良皆啓治 上野照剛, 経頭蓋磁気刺激による視覚探索時の右後頭頂葉の時間特性, 第 46 回日本生体医工学会大会, 2007.04
- 28.野中幸夫、中島八十一、鎗田勝、ら：磁気刺激に対応可能なマルチチャンネル誘発反応測定装置の開発. 第37回日本臨床神経生理学会学術大会, 臨床神経生理学35巻5号：384, 2007.
- 29.Fushimi Y, Miki Y, Mori N, Okada T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama, Togashi K. Signal changes of the brain in susceptibility-weighted imaging under low cerebral blood flow. 15th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Berlin, Germany, 2007.5.19-242.
- 29.Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging versus T2\*-weighted imaging at 3T. 93<sup>rd</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America (RSNA), Chicago, USA, 2007.11.25-11.303.
- 30.Umeoka S, Koyama T, Tamai, K, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. 93<sup>rd</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America (RSNA), Chicago, USA, 2007.11.25-11.30
- 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

分担研究報告書

「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<sup>1</sup>、竹内 成生<sup>1</sup>、河野 豊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>茨城県立医療大学 神経内科 講師

研究要旨 一次運動野において、刺激コイルの方向により誘発される脳波成分に違いがあるのか、また一次運動野と前頭前野背外側部の刺激で誘発される脳波成分に違いがあるのか、さらにこれら異なる二箇所の刺激において、健常者と患者に相違はあるのかを検討した。そして、短潜時誘発脳波の記録に際し、最重要事項に位置づけられる刺激アーチファクト減弱手法の確立を図り、前頭前野背外側部刺激における左右半球間差を検討した。

それらの結果、まず一次運動野を mono-phasic パルスの経頭蓋磁気刺激で4つのコイル方向により刺激したとき、30、40msを頂点とする成分のソースが刺激方向によって異なる可能性が示唆された。また、一次運動野および前頭前野背外側部の刺激により誘発される脳波成分では、各成分（主としてN40、P50など）の頭皮上分布が異なることが分かった。

DAI患者における一次運動野刺激では、脳波成分の振幅値や潜時などで健常者と異なるように見えても、頭皮上分布に関しては類似していた。

前頭前野背外側部刺激では、波形が健常者ほど明瞭ではなく、頭皮上分布も異なっている傾向があった。

刺激アーチファクト減弱法の確立においては、昨年度報告の原理に従い、電極を自由に回転させることのできる脳波キャップを用いて、リード線を頭皮上で引き直した。その結果、引き直し前に比べて引き直し後で、波形の沈み込みがなくなり、刺激直後から短潜時脳波成分を記録することが可能であった。

この上記キャップを用いて、前頭前野背外側部を左右それぞれ刺激し、その半球間差を検討した結果、20、30ms付近を頂点とする陽性成分において半球間差が検出された。

これらの結果から、刺激コイルの方向および刺激部位によって異なるソースを標的に誘発脳波成分を検討することができ、振幅や潜時、頭皮上分布を総合的に評価することで健常者および患者を比較・検討することが可能であると考えられた。また、そのためにも本研究で確立した刺激アーチファクト減弱法は欠くことのできない手法であると考えられた。

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。

本研究は、以下の6つの事項から構成されている。

- (1) Mono-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激時のコイル方向の影響
- (2) Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激における健常者と患者の比較
- (3) Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激および前頭前野背外側部(DLPFC)刺激の頭皮上マップの相違
- (4) Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた前頭前野背外側部(DLPFC)刺激における健常者と患者の比較
- (5) 自在に回転する電極を配した脳波マップによるリード線引き直しによる刺激アーチファクト減弱法の確立
- (6) Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた前頭前野背外側部(DLPFC)刺激における左右半球間差

以下、上記のそれぞれの項目毎に記載し、E項目以降は、すべての項目に関する記載後総合して記載する。

## 1. Mono-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激時のコイル方向の影響

### A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激は、脳内に誘導される電流の方向によって皮質神経に異なる作用をもたらすことが知られている。例えば、運動誘

発電位(MEP)のサイズは、8の字コイルの方向に依存してかなり異なる(Brasil-Neto et al. 1992, Pascual-Leone et al. 1994, Mills et al. 1992, Terao et al. 2000, Guggisberg et al. 2001, Dubach et al. 2004)。Memory-guided サッカーは、経頭蓋磁気刺激で前頭を刺激したとき、8つの方向のうち前方から外側方向に刺激するときのみ、阻害された(Hill et al. 2000)。さらに、頸髄硬膜外で記録された下行性皮質脊髄斉射は、実際、運動野に誘導される電流方向で、後方から前方の場合と前方から後方の場合では異なることを報告している(Di Lazzaro et al. 2001)。そして、てんかんモニタリングのために埋め込まれた電極から記録された結果は、経頭蓋磁気刺激がコイル方向における違いに伴って誘導される電流密度が異なることを実証している(Wagner et al. 2004)。しかしながら、誘導電流が如何に脳全体へ波及するか、そのコイル方向の違いに関しては、殆ど知られていない。もし、コイル方向に依存した脳波分布パターンの特徴が分かれば、び慢性軸索損傷のような脳障害を検出するのに有益な情報となるだろう。したがって、本研究の目的は、コイル方向に依存した誘発脳波成分の分布パターンを特徴付けることであった。

### B. 研究方法

#### 実験デザイン

単発の経頭蓋磁気刺激による左一次運動野刺激を行うと同時に脳波を記録する。この実験は刺激コイルの方向を変える4つのセッションからなる。すなわち、被検筋からMEPを記録するのに最適な方向を0度とし、時計回りに90度、180度、270度回転させた。被験者は、デンタル椅子に座り、実験中は開眼のまま安静を保つように指示された。

#### 被験者

神経疾患等の既往歴の無い10名の健康な成人(右利き、27.7±6.5歳)が本実験に参加した。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。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

経頭蓋磁気刺激は、単相パルス(monophasic pulse)のマグスティム 200 および 70mm の 8 の字コイルを用いた。刺激コイルは、右第一背側骨間筋 (FDI: first dorsal interosseous muscle) から MEP 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(0 度)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  $50\mu\text{V}$  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 画面上でモニタし、刺激コイル方向の上記 4 条件において optimal position から 2 mm 以内の位置を保ち刺激した。刺激強度は、 $0.6\text{RMT}$  であった。これらの刺激は、刺激間隔 7 から 10 秒おきとし、少なくとも 50-60 回行った。

#### 脳波記録

被験者は、60 チャンネルの脳波キャップを被り、額に ground 電極、鼻に reference 電極を貼付した。脳波記録にはトリガー入力によって増幅器を一時(2 ms)、hold することで経頭蓋磁気刺激の電氣的刺激アーチファク

トを除去し、脳波を同時記録することのできる脳波形(Nexstim Ltd., Helsinki, Finland)を用いた。帯域フィルタは 0.1-500Hz で増幅し、サンプリング周波数は、1450Hz であった。電極インピーダンスは、 $5\text{k}\Omega$  以下とした。

本研究では、自由に回転する電極を使用していないが、可能な限り従来の脳波キャップに設置された電極のリード線を引きなおすことで脳波を記録した。また ICA 処理は施していない。

#### データ解析

脳波信号の解析には、Brain Vision Analyzer (Brain Products GmbH, München, Germany)および Loreta(low resolution brain electromagnetic tomography, LORETA-KEY group)を用いた。

60 チャンネルの電極は、図 1 に示すように、左右合計 8 つのエリアに区分けし、それぞれのエリアでの加算平均波形から振幅値、ピーク潜時を検討した。

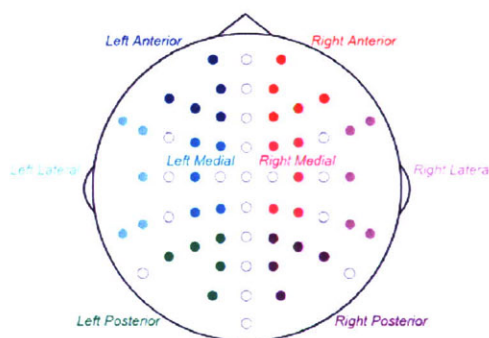


図 1 解析エリアの区分け

#### C. 研究結果

いずれの刺激方向で刺激したとしても、刺激後約 30ms を頂点とする陽性成分と 40ms 付近を頂点とする陰性成分が確認できる(図 2)。



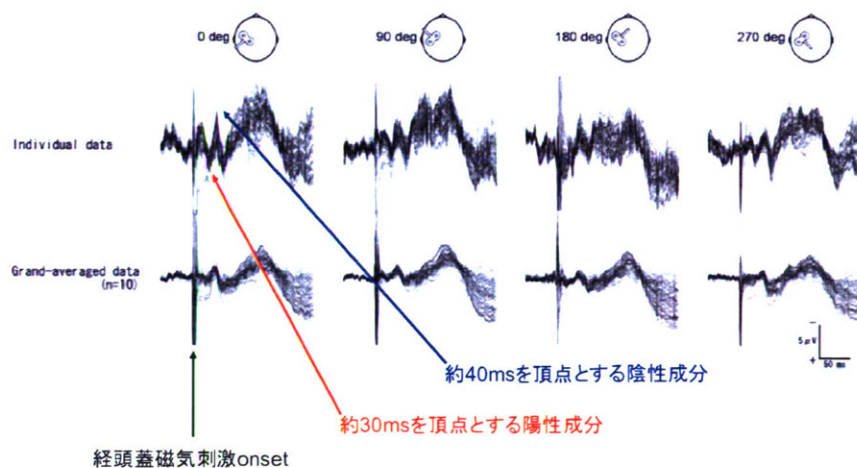


図2 各刺激方向における個人の典型例及び10名の加算平均波形

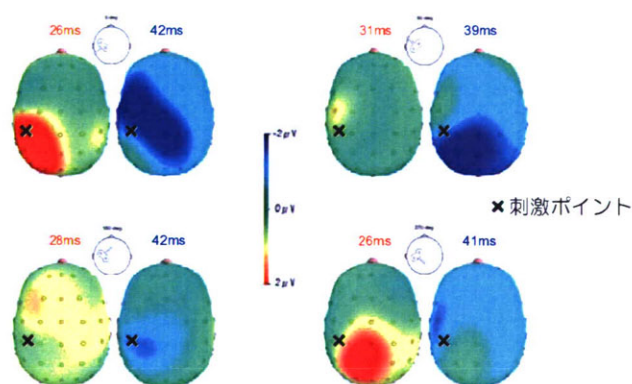


図3 各潜時帯での電位分布

図3は、10名の加算平均波形から各刺激方向で刺激したときの30、40ms付近の陽性および陰性成分の頭皮上分布を示している。これを見ると刺激方向によって電位分布が異なるように見えるが、図1に示すそれぞれのエリア内電極の加算平均波形から算出された陽性および陰性電位の振幅値には統計的有意差は見られなかった。そこで、Loreta解析ソフトによるソース推定を行った(図4、5)。その結果、30ms付近の陽性成分に関しては、0度で左後頭葉(Brodmann area 7)、90度で左前頭葉(Brodmann area 8)、180度で左前

頭葉(Brodmann area 6)、270度で左前頭葉(Brodmann area 6)に、ソースが推定された。40ms付近の陰性成分に関しては、0度で左後頭葉(Brodmann area 7)、90度で左前頭葉(Brodmann area 8)、180度で左前頭葉(Brodmann area 6)、270度で左後頭葉(Brodmann area 7)に、ソースが推定された。したがって、刺激方向に依存して、大別すると前頭葉および後頭葉にソースを検出することができた。

図1に示すエリア内の加算平均波形において、30および40ms付近のピーク潜時を比



較したところ、刺激方向による差は見られなかったが、エリア間では吻側より尾側の方の

潜時が早いという結果が得られた(図6)。

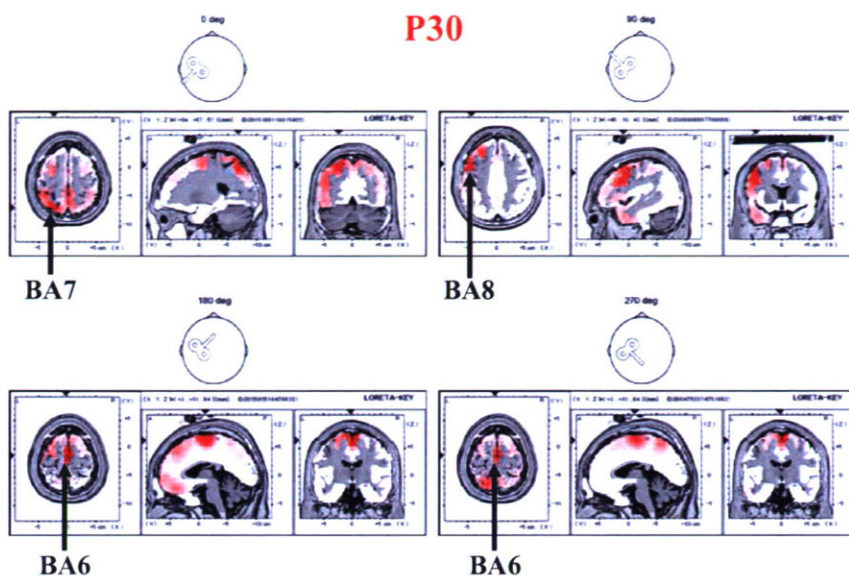


図4 刺激後 30ms 付近の陽性成分に関する Loreta ソース推定

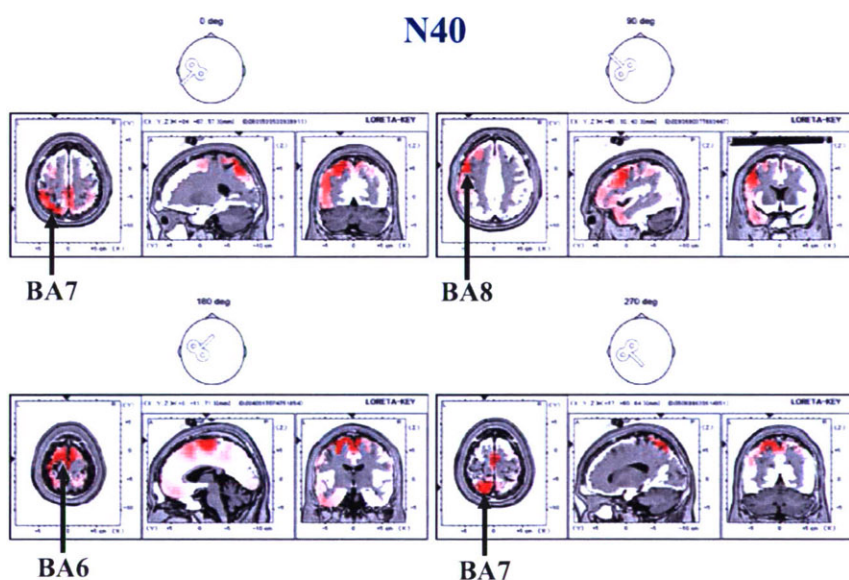


図5 刺激後 40ms 付近の陰性成分に関する Loreta ソース推定

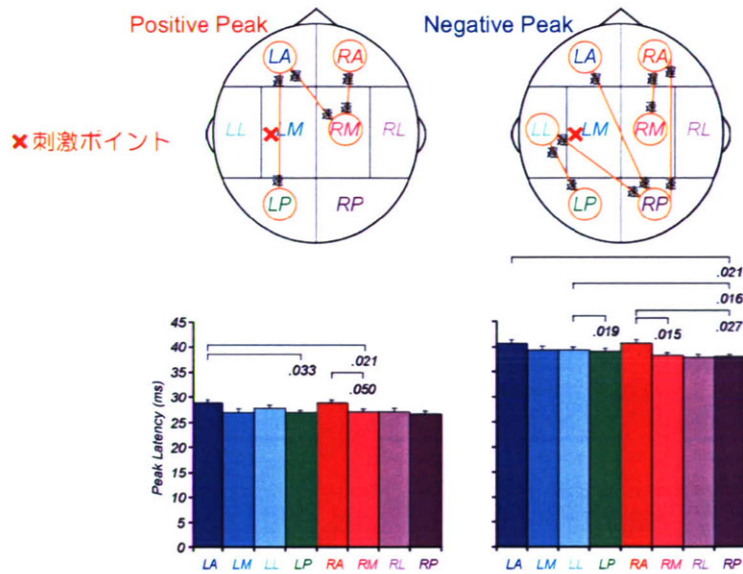


図6 ピーク潜時のエリア間比較

また、30ms および 40ms 付近のそれぞれのピークからなる振幅(peak-to-peak amplitude)に関して、図1に示すエリアのうち Left Medial (LM)および Left Posterior (LP)におい

て刺激方向依存の結果が得られた(図7)。すなわち、0度において、いずれのエリアも他の刺激方向より有意に大きな振幅が得られた。

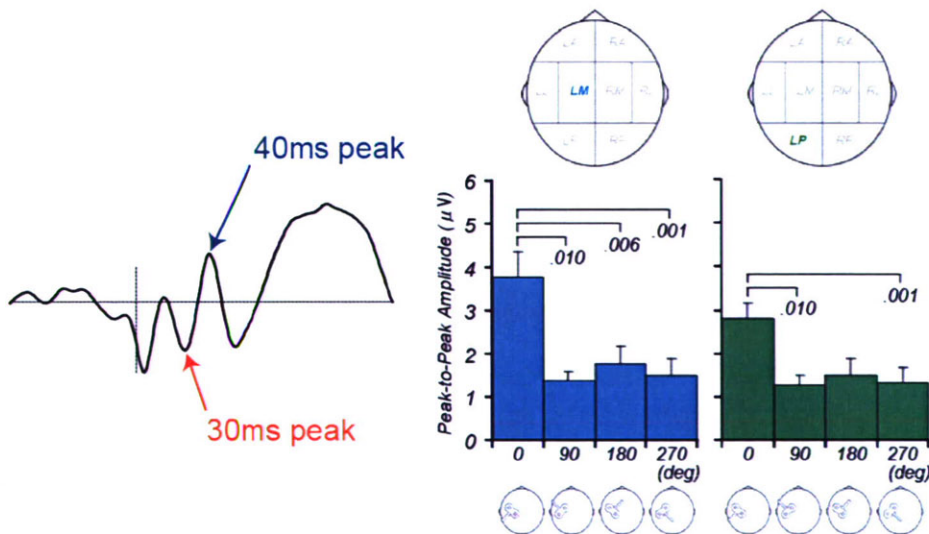


図7 Peak-to-Peak Amplitude の刺激方向依存性

#### D. 考察

頭皮上分布および Loreta の結果から、複数の信号源の存在が示唆された。刺激方向により、大別して前頭葉と後頭葉にそのソースが推定された。また、ピーク潜時の結果から、一次運動野において、吻側(前方)より尾側(後方)への神経伝達が早い可能性が示唆された。Peak-to-Peak Amplitude の結果からは、刺激方向によって誘発される成分の大きさに差があることが分かった。

これらのことから、前頭葉もしくは後頭葉の信号源を標的に刺激し分けることで、健常者と障害者のより詳細な比較が可能であると考えられる。また神経軸索に変性などあれば伝導速度は低下し、神経細胞もしくはシナプス等に異常があれば伝達速度に影響しかねないことから、健常者で見られたピーク潜時のエリア毎の特徴が患者で得られるか否かは大きな指標になり得ると考えられる。各誘発脳波成分のピーク値は、被験者ごとにばらつきが大きいですが、peak-to-peak 値であれば、基線の影響を受けないため、比較しやすいと考えられる。0 度刺激で LM、LP エリアに有意に大きな振幅が得られたことから、本実験における刺激部位では、0 度刺激時の LM、LP エリアを標的にその伝達を評価できると考えられる。

#### 引用文献

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M.

Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity.

J Clin Neurophysiol. 1992, 9(1):132-6.

Pascual-Leone A, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Hallett M.

Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions.

Electroenceph clin Neurophysiol. 1994, 93:42-8.

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation.

Electroenceph clin Neurophysiol 1992, 85:17-21.

Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Machii K, Furubayashi T, Mochizuki H, Enomoto H, Shioo Y, Uesugi H, Iwata NK, Kanazawa I.

Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation.

Brain Res 2000, 859:137-46.

Guggisberg AG, Dubach P, Hess CW, Wu¨thrich C, Mathis J. Motor evoked potentials from masseter muscle induced by transcranial magnetic stimulation of the pyramidal tract: the importance of coil orientation.

Clin Neurophysiol 2001, 112:2312-9.

Dubach P, Guggisberg AG, Rösler KM, Hess CW, Mathis J.

Significance of coil orientation for motor evoked potentials from nasalis muscle elicited by transcranial magnetic stimulation.

Clin Neurophysiol. 2004, 115(4):862-70.

Hill AC, Davey NJ, Kennard C.

Current orientation induced by magnetic

stimulation influences a cognitive task.  
Neuroreport. 2000, 11(14):3257-9.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Profice P, Tonali P, Rothwell JC.

The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation.

Exp Brain Res. 2001, 138(2):268-73.

Wagner T, Gangitano M, Romero R, Théoret H, Kobayashi M, Anshel D, Ives J, Cuffin N, Schomer D, Pascual-Leone A.

Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain.

Neurosci Lett. 2004, 354(2):91-4.

## 2. Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激における健常者と患者の比較

### A. 研究目的

交通事故等で高次脳機能障害者となった約6万人の内、約12%に形態学的検査では同定が困難な症例がある。その代表的な例にび慢性軸索損傷(Diffuse axonal injury; DAI)があり、記憶障害や注意障害、遂行機能障害等が見られる。しかしながら、生理学的、客観的

診断が難しく、社会保障や医療・福祉サービスを十分に受けられていない現実がある。そこで、本研究では、一次運動野を対象に経頭蓋磁気刺激を与えたとき、その誘発脳波の広がり(分布)に健常者と患者で相違が見られるのか否か検討した。

### B. 研究方法

被験者は、健常者26名(男性19名、女性7名)およびDAI患者4名(男性3名、女性1名)であった。被験者は皆右利きであった。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

第一章の方法に準じて行われた。

### 筋電図記録

第二章の方法に準じて行われた。

### 脳波記録

第二章の方法に準じて行われ、これに加えて平成18年度に報告した独立成分分析(ICA)を用いて刺激アーチファクトの除去処理を施した。

### C. 研究結果