

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-フィジー003)

平成15～19年度 総合研究報告書

主任研究者 諏訪 基

平成20(2008)年4月

目 次

I. 平成 15～19 年度総合研究報告書

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	13
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	77
上野照剛、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	102
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	107
三木幸雄	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	115
---------------------	-----

I. 平成 15～19 年度総合研究報告書

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）

総合研究報告書

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

（平成 15、16 年度主任研究者：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所長、平成 17-19 年度主任研究者：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を開発した。この方法をびまん性軸索損傷による高次脳機能障害者に適用し、臨床有用性を確認した。この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、性能試験が実施された。これにより本機の有用性と問題点が確認された。

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、びまん性軸索損傷による高次脳機能障害を診断する臨床機器として活用できることが示された。

以上から、本研究で開発された機能的検査法と形態学的検査法の両方を診断に適用することにより、高次脳機能障害者の器質的病変陰性例は格段の減少をみることとなり、障害者が適切に福祉サービスを受けられるようになると考えられる。

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

上野照剛（平成 15-17 年度）

東京大学大学院医学系研究科教授

現：九州大学大学院工学研究院特任教授

伊良皆啓治（平成 18、19 年度）

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

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障害を客観的に、また個別に診断・評価を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などの従来の形態学的画像診断で所見陰性とされる症例が30%あり、この事実は高次脳機能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している。全

国的な広がりを見せている、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った。そこで適切で統一的な診断・評価の実施を可能にするために、本研究ではTMSによる誘発脳波計測システムを開発する。加えて拡散テンソルMRI法を用いた高次脳機能障害の形態学的診断を確立し、画像所見陰性例を大幅に減ずることを目標とする。

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に対応した神経機構損傷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。fMRI、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。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fMRI、PET、MEG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脳の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、病態生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による誘発脳波と拡散テンソルMRI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的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

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、検査時間や無用の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

高次脳機能障害者のうち慢性軸索損傷(DAI)患者を標的に、その損傷された神経ネットワークを評価するため、経頭蓋磁気刺激を用いた短潜時誘発脳波の記録法確立を確立した。刺激点は一次運動野と前頭前野背外側部の2点で実施した。一次運動野を刺激した時には得られる短潜時誘発脳波成分として、P25-N40-P55の3成分からなる複合波形を報告した。さらに前頭前野背外側部の刺激ではN40-P50-N60の3成分からなる複合波形を報告した。これらの短潜時誘発脳波成分の記録に際し、最適な刺激強度の決定、P25-N40-P55等の成分抽出、刺激コイルの方向および刺激脳部位による相違を明らかにした。さらに、短潜時誘発脳波記録に最も重要な刺激アーチファクトの減弱法を確立した。この方法を用い、DAI患者で得られた誘発脳波成分の特徴を明らかにし、健常者と障害者の相違に関して確かな知見を得た。その結果、形態学的検査で明確にし得なかった異常所見を、本法により検出できることを明確に示した。TMSによる誘発脳波は簡便に実施でき、形態学的検査で所見陰性である症例においても個別診断に導くことができたことから臨床検査として有用であり、高次脳機能障害者の福祉に資すると考えられる。

経頭蓋磁気刺激(TMS)による脳波誘発に当たり、この検査法を臨床に用いるためには磁気刺激の有効性・安全性について検討することが不可欠である。そこで、動物実験により、経頭蓋磁気刺激、特に高頻度磁気刺激の影響について調べた。その結果、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 では LTP に変化はなく、0.75T では LTP が有意に増強した。刺激強度が安全性に直結することが確認された。また、磁気刺激により脳虚血耐性の獲得が確認され、治療への応用が期待されることが明らかにされた。また実際にヒトの脳内から導出できない磁気刺激による脳内に生じる渦電流を、導電率を考慮した実形状モデルを用いて有限要素法で計算する手法を開発し、磁気刺激によって生じる電流分布をシミュレーションにより求めた。さらに、磁気刺激時のアーチファクトを軽減する方法を開発し、ヒトにおいて磁気刺激時の誘発脳波の計測を可能とした。

TMS による脳誘発反応を測定可能なマルチチャンネル誘発脳波計の開発がなされた。これまでの研究の結果、TMS アーチファクトの重畳を防ぐには、アーチファクト振幅を緩和する高域遮断フィルタを組合せたアーチファクト遮断回路を設けること、また、アーチファクトの回路内伝播を防止するため、増幅回路内の容量性結合を低減したプリント基板設計とすると効果があることが分かった。最終年度までに、これらの知見を基に 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。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。また、TMS アーチファクトには幾つかの種類があり、電極リード線が形成するループに誘導される起電力、及び生体ボリュームコンダクタに誘導される渦電流と、これ以外に、磁気刺激の誘導起電力によって電極・ペースト・生体の系で発生する長時定数のアーチファクトが存在する

ことを突き止めた。このアーチファクトに対しては誘発脳波計測での対処ができないため、対策として測定電極、ペーストの改良を試みたが、これらの改良による効果は期待できないとの結論に至った。したがって、これは実環境での測定における問題として残った。

機能的検査法を検証する手段として、また形態学的検査法の一層の向上を目指して、高磁場 (3T) MRI 装置を用いた拡散テンソル画像による大脳白質線維束描出 (tractography) を試み、安定的に描出可能であることを確認し、臨床検査としての有用性を確認した。さらに 3T MRI 装置を用いた tractography を手術ナビゲーターに導入し、脳占拠性病変における臨床的有用性を確認した。動静脈奇形症例における tractography の臨床的有用性を明らかにした。拡散テンソル画像による定量値が 3 テスラと 1.5 テスラで相違があることを見いだした。Tractography における運動検出傾斜磁場数の影響の有無を明らかにした。モヤモヤ病患者における全脳拡散テンソルヒストグラム解析の有用性を明らかにした。高次脳機能障害者の診断に第一に使用されるべき形態学的検査法であることを示した。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表 (誌上発表のみ)

1. 著書

1. 中島八十一 診断基準：高次脳機能障害支援コーディネータマニュアル 高次脳機能障害支援コーディネータ研究会編集、中央法規 平成 18 年 6 月、東京

2. 中島八十一、寺島彰 高次脳機能障害ハンドブック、医学書院、平成 18 年 10 月、東京

3. Kohno Y., Nakajima Y., and Sekiguchi H.

A study of brain-evoked potential in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *International Congress Series*, 2005, 1278, pp. 284-287. ISBN0-444-51780-4, Elsevier Science Ireland Ltd.

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. *International Congress Series*, 2005, 1278, pp.288-290. ISBN0-444-51780-4, Elsevier Science Ireland Ltd.

5. Kanagaki M, Sato N, Miki Y. Pituitary gland and parasellar region. Reiser MF, Semmler W, Hricak H, Eds. *Magnetic Resonance Tomography*. Springer. Heidelberg 2007 pp.399-432

2. 論文発表

1. 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 臨床脳波, 2006, 48(11), pp.671-684.

2. 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.

3. Ogiue-Ikeda M, Kawato S, and Ueno S: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Research*, 993(1-2), 222-226, 2003.

4. Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S: A new method to destruct targeted cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol.2 No.4, 262-265, 2003

5. Iramina K, Maeno T, Nonaka Y, and Ueno S:

- Measurement of evoked electroencephalography induced by transcranial magnetic stimulation, *Journal of Applied Physics*, 93(10), 6718-6720, 2003
6. Ogiue-Ikeda M, Kawato S, and Ueno S: The effect of transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus. *IEEE Transactions on Magnetics*, 39(5): 3390-3392, 2003.
 7. Eguchi Y, Tatsuoka H, and Ueno S: Nerve excitation and recovery processes under strong static magnetic fields *Journal of Applied Physics*, 93(10): 6742-6744, 2003.
 8. Ogiue-Ikeda M and Ueno S, "Magnetic Cell Orientation Depends on Cell Type and Cell Density," *IEEE Trans. Magn.* 40(4): 3024-3026, 2004.
 9. Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S, "Destruction of Targeted Cancer Cells Using Magnetizable Beads and Pulsed Magnetic Force," *IEEE Trans. Magn.* 40(4): 3018-3020, 2004
 10. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S, "The Effect of Repetitive Magnetic Stimulation on the Tumor Generation and Growth," *IEEE Trans. Magn.* 40(4), 3021-3023, 2004
 11. Iramina K, Maeno T, and Ueno S, "Topography of EEG Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation to the Cerebellum," *IEEE Trans. Magn.* 40(4), 2982-2984, 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. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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
 18. 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
 19. 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"
20. 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
 22. 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
 23. K. Iramina, T. Hyami, G. Sheng, Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Perception, Proceedings of the International Symposium on Biological and Physiological Engineering, 50-53, 2008
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. Sheng GE, Shoogo Ueno, Keiji Iramina, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effect on Perceptual Reversals of Ambiguous Figures, Proceedings of 2007 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 1425-1428, 2007
 30. Sheng Ge, Shoogo Ueno, and Keiji Iramina, 18 Temporal Analysis of Visual Search Task by Transcranial Magnetic Stimulation, Proceedings of PIERS 2007, 241-243, 2007
 31. himono T, Miki Y, Toyoda H, Egawa H, Uemoto S, Tanaka K, Hattori H, Kanagaki M, Itoh K, Konishi J. MR Imaging with Quantitative Diffusion Mapping of Tacrolimus-induced Neurotoxicity in Organ Transplant Patients. European Radiology 13, 986-993, 2003
 32. Matsui M, Mizutani K, Miki Y, Mezaki T, Takahashi Y, Shibasaki H. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white

- matter. *Radiology* 229, 90-92,2003
33. Fushimi Y, Miki Y, Ueba T, Kanagaki M, Takahashi T, Yamamoto A, Haque TL, Takahashi JA, Hashimoto N and Konishi J. Lilliequist membrane: three-dimensional constructive interference in steady state MR imaging. *Radiology* 229,360-365,2003
 34. Haque TL, Miki Y, Kanagaki M, Takahashi T, Yamamoto A, Konishi J, Nozaki K, Hashimoto N, Konishi J. MR contrast of ferritin and hemosiderin in the brain: Comparison among gradient-echo, conventional spin-echo and fast spin-echo sequences. *Eur J Radiology* 48,230-236,2003
 35. 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* 21, 251-260,2004
 36. Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, Kamei I, Tsutsui K. Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma. *Eur J of Radiology* 49(3), 193-197,2004
 37. Kanagaki M, Miki Y, Takahashi JA, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, Hashimoto N, Konishi J. CT and MRI findings of neurohypophyseal germinoma. *Eur J of Radiology* 49(3), 204-211,2004
 38. Yamamoto A, Miki Y, Fushimi Y, Okada T, Tomimoto H. Mid-anterior surface of the callosal splenium: subependymal or subpial? *AJNR Am J Neuroradiol* 25(4), 664-665,2004
 39. 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* 251(4), 398-406,2004
 40. 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. *Eur J Radiology* 51(3), 209-217,2004
 41. 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. *J Neurosurg* 102(3), 470-475,2005
 42. 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* 26(5), 1122-1127,2005
 43. 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* 235(3), 999-1004,2005
 44. 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. *Eur J Radiology* 55(1), 84-91,2005
45. 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. *Eur Radiology* 15(11), 2304-2311,2005
46. 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). *Neuroradiol* 47(9), 652-656,2005
47. 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* 65(9), 1476-1478,2005
48. 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, leukoariosis and Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 162-169,2006
49. 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* 238(2), 668-678,2006
50. 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* 58(2), 331-337,2006
51. amamoto 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. *Eur J Radiology* 57(3), 423-427,2006
52. Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA, Kukuta K-I, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. MR imaging of Liliequist's membrane. *Radiation Medicine* 24(2), 85-90,2006
53. 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* 239, 232-237,2006
54. 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* 240,849-857,2006
55. Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Takada Y, Wada A, Watanabe Y, Miki Y, Uchino A, Nakao N. Clinoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study. *Radiation Medicine* 24(10), 659-668,2006
56. 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* 59, ONS320-ONS327,2006
57. 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.
58. 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
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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

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 高次脳機能障害者のうち慢性軸索損傷(DAI)患者を標的に、その損傷された神経ネットワークを評価するため、経頭蓋磁気刺激を用いた短潜時誘発脳波の記録法確立を確立した。刺激点は一次運動野と前頭前野背外側部の2点で実施した。一次運動野を刺激した時には得られる短潜時誘発脳波成分として、P25-N40-P55の3成分からなる複合波形を報告した。さらに前頭前野背外側部の刺激ではN40-P50-N60の3成分からなる複合波形を報告した。これらの短潜時誘発脳波成分の記録に際し、最適な刺激強度の決定、P25-N40-P55等の成分抽出、刺激コイルの方向および刺激脳部位による相違を明らかにした。さらに、短潜時誘発脳波記録に最も重要な刺激アーチファクトの減弱法を確立した。この方法を用い、DAI患者で得られた誘発脳波成分の特徴を明らかにし、健常者と障害者の相違に関して確かな知見を得た。その結果、形態学的検査で明確にし得なかった異常所見を、本法により検出できることを明確に示した。TMSによる誘発脳波は簡便に実施でき、形態学的検査で所見陰性である症例においても個別診断に導くことができたことから臨床検査として有用であり、高次脳機能障害者の福祉に資すると考えられる。

A. 研究目的(研究全体に亘って)

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以下の研究に取り組んだ。

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認することである。

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。

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てい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させる。この電流により、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である(Ueno et al. 1988)。

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した。

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、簡便で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、はじめに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した。

さらに、短潜時誘発脳波の記録では上述のように刺激アーチファクトの問題は避けら

れない。先行研究では、アーチファクト混入の激しいチャンネルは分析から外すなどの手法がとられており、近年になって、この問題の解決を図ろうといくつかの研究が報告されている。Julkunen(2008)らは、頭皮に小さな刺し傷をつけることで上皮と電極の間の電氣的短絡によってこのアーチファクトが減弱できることを報告している。Thut(2005)らは、課題中の誘発電位から課題を行っていないときの誘発電位を差し引くことでこのアーチファクトの除去を試みている。しかしながら、課題を用いず、解剖学的神経ネットワークを検討するために、単に刺激による誘発脳波を記録したい場合、この方法は使用できない。他の方法としては、カルマンフィルタや主成分分析(PCA)などが用いられている(Morbidi et al. 2007, Litvak et al. 2007)。これらの方法は、このアーチファクト除去に有用な方法であるかもしれない。しかしながら、非侵襲的な方法が倫理的な側面からは好ましく、またフィルタや減算による情報の欠如を避けるためにも、on-lineによる記録時のアーチファクト除去法の確立が最も重要である。したがって、非侵襲的で、on-line記録時に刺激アーチファクトを減弱する手法を確立することを目指した。

本研究は、以下の12の事項から構成されている。

- (1) 一次運動野刺激による短潜時誘発脳波成分の検討
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 高次脳機能障害者における誘発脳波の記録
- (5) コヒーレンスから見た最適刺激方向の検討

- (6) 刺激アーチファクトの特徴の検討
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 自在に回転する電極を配した脳波キャ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
- (12) 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、年次報告毎に記載した。また項目E以降は、末尾に総合して記載した。

- (1) 一次運動野刺激による短潜時誘発脳波成分の検討

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激によってどのような誘発脳波成分が記録されるか。また刺激強度との関係はどうか、本研究の目的は最適な刺激強度を決定することであった。

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 μ sec.の二相性の磁気パルス発生させることができ、従来の单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 ずつ移動させて、被検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、被検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。

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、被検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：

被検者は、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、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 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。

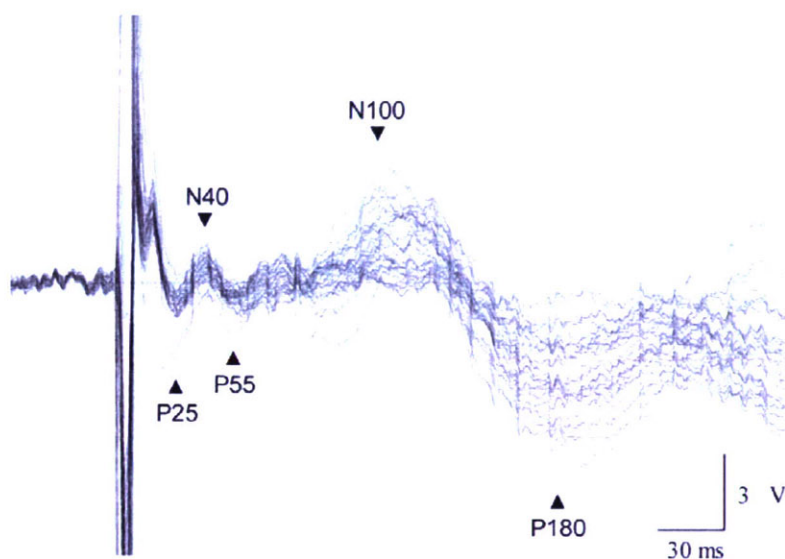


図 1 短潜時誘発脳波が記録できた 6 被験者の grand average 波形

全 60 チャンネルの波形をスパイクポーズした。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 μ 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