

Brain-machine interface の進歩

平田雅之, 柳澤琢史, 松下光二郎, 後藤哲, 菅田陽怜, モリスシェイン, 影山悠, 貴島晴彦, 齋藤洋一, 吉峰俊樹

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

要旨:

brain-machine interface (BMI)とは脳信号を解読してその内容を推定し, 外部機器を操作することにより機能を代行する技術である. 侵襲型と非侵襲型に分けられ, 侵襲型は体内埋込による機能代行装置として, 非侵襲型はニューロリハビリテーションの新技术として, その臨床応用が期待される.

キーワード:

brain-machine interface, 機能代行, 体内埋込, ニューロリハビリテーション

本文

はじめに

近年, 筋萎縮性側索硬化症(ALS), 脊髄損傷や脳卒中後の運動麻痺をはじめとする脳機能障害患者に対して, brain-machine interface (BMI) 技術を用いて機能補填を図ろうとする研究が盛んになりつつある. BMI とは脳信号を計測してこれをコンピュータで解読(decoding)して, 脳信号の意味するところ, すなわち脳機能の内容を推定し, 外部機器を操作することにより, 失われた神経機能を代行させる技術である(図 1).

BMI には頭蓋内に電極等を留置して脳信号計測を行う侵襲型 BMI と頭皮脳波等を用いて非侵襲的に脳信号計測を行う非侵襲型 BMI がある. 侵襲型 BMI はさらに脳実質内への刺入電極を用いる高侵襲型 BMI と, 脳の表面においた電極(皮質脳波電極)から直接脳波を計測する低侵襲型 BMI に分けられる. 本稿ではこれらの BMI について概説し, ついで私どもが現在研究開発している皮質脳波を用いた低侵襲型 BMI について紹介し, 最後に BMI のニューロリハビリテーションへの応用について言及する.

非侵襲型 BMI と侵襲型 BMI

BMI に用いられる脳信号には表 1 にあげるように種々あり, その計測方法の侵襲性により侵襲型と非侵襲型に分けられる. 侵襲型 BMI はさらに脳実質内への刺入電極を用いるものと, 硬膜下電極から皮質脳波を計測する皮質脳波 BMI に分けられる. BMI の開発におい

てはこれらの脳信号の特徴をよく理解して、目的に応じて使い分け、活用することが重要である。

頭皮脳波は非侵襲であり、視覚誘発電位、P300 誘発電位、slow cortical potential(SCP)、脳律動変化といった神経生理学的特徴量を利用して研究が行われてきた¹⁾。しかし、頭皮脳波では脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮等の介在組織のため、脳信号が 1/5~1/10 に減衰、空間分解能も低下する。また高周波帯域の信号を計測することが困難である。そのため、達成されるレベルに現時点では限界があり、リハビリテーションへの応用などに活用を目指して研究が進められている²⁾。

最近では、fMRI や近赤外分光法(near infrared spectroscopy ; NIRS)等の脳血流変化を BMI の信号として用いる研究も行われている。脳血流変化は脳機能発現に 4-5 秒遅れるためリアルタイム性に劣るが、非侵襲である点で優れている。fMRI や脳磁図は可搬性に問題があるが、空間分解能に優れており、主に研究用に用いられている³⁾。

これに対して刺入針電極からは個々の神経細胞のスパイク活動や複数個の神経細胞の集合電位である local field potential (LFP)が計測される。上肢の運動野の神経細胞は、神経細胞毎に反応しやすい運動方向(directional tuning)があり⁴⁾、これを利用すると百個程度のスパイク活動を計測するだけで、サルを用いた動物実験でロボットアームの 3 次元リアルタイム制御やヒトでコンピュータのカーソル制御ができることが報告され^{5;6)}、注目された。現在有線での長期臨床試験が実施されている⁷⁾。しかし、刺入電極は脳実質に致して侵襲性があり、電極の刺入により惹起される炎症反応により数ヶ月単位で計測効率が低下する。信号が劣化しにくい電極の開発が進められているが、明確な解決策は見つかっていない状況である。

硬膜下電極は脳実質への侵襲が比較的少なく、長期間にわたる信号安定性に優れている特徴がある⁸⁾。また脳神経外科での長年の臨床経験も蓄積されており、硬膜下電極により計測される皮質脳波は近い将来に臨床応用可能な脳信号として期待されている。海外の報告ではこれまでに、運動推定に関しては指のレベルでの判別が可能との報告があり⁹⁾、運動制御に関しては 2 次元のカーソル制御ができたとの報告がある^{9; 10)}。意思疎通支援に関してはまだ報告が少ないが^{11; 12)}、運動機能支援同様、重要な課題なので今後が期待される。これに対して我々は皮質脳波を用いて、中心溝内運動野の有用性を明らかにし¹³⁾、ロボットハンドのリアルタイム制御に成功している^{14; 15)}。以下にその研究成果を概説する。

皮質脳波と脳機能局在

脳神経外科の施設ではてんかん焦点源の同定や遮断性難治性疼痛の治療のために硬膜下電極を留置する症例があり、疼痛の症例では中心溝内にも電極を留置する場合がある(図 2A)。そこで学内倫理委員会の承認のもと患者さんの承諾を得て、随意運動時の皮質脳波を計測し、BMI の研究を行っている。例えば手指把握運動を 3-4 秒毎に施行した際の皮質脳波を計測し、運動開始時点を中心に皮質脳波を時間周波数解析すると、図 2B のように周波

数帯毎に異なる信号強度変化を認める。α (8-13Hz)~β (13-25Hz)帯域では信号強度が減弱する事象関連脱同期(event-related desynchronization: ERD)が、また γ 帯域(80-150Hz)では信号強度の増加である事象関連同期(event-related synchronization: ERS)が認められる。これら各周波数帯での信号変化は脳表上で空間的な広がりを持って観察されるが、その分布は各運動に関連する脳機能局在を反映している(図 2C)¹⁶⁾。また、こうした信号変化は運動時のみならず、言語活動¹⁷⁾、体性感覚処理時等でも見られ、脳の情報表現の基本的な単位の一つとして近年研究が盛んになっている。特に神経発火活動との関係については、発火頻度と γ 帯域の信号強度変化との相関関係などが指摘されている¹⁸⁾。このような信号変化を特徴量として用いることで、運動企図や運動内容の推定が可能になる。

Support vector machine を用いた運動内容推定

運動企図や運動内容の推定を行う neural decoding(脳信号解読)はBMIの中心となる技術であり、種々の手法が報告されているが、私どもは support vector machine (SVM)という機械学習の手法を中心に用いている。SVMは弁別を行う学習機械のひとつで、弁別空間上に存在する複数個の群を弁別平面で分離する際に互いの距離が最大になるように重み係数を調整することにより高い弁別能を得ようとする手法である¹⁹⁾。

大脳における運動内容の最終出力部は一次運動野であるが、体性局在があり、ヒトでは一次運動野の大半は中心溝の中に存在すると考えられている。私どもは中心溝内の運動野から直接脳信号を計測すれば、一次運動野の体性局在を最もよく反映した信号を効率よく計測でき、より精密な運動内容推定ができると考えた。我々の施設では難治性疼痛に対する運動野電気刺激療法において、より効果的疼痛緩和を目的として中心溝内に電極を留置する場合があります。こうした症例5例を対象として上肢運動時の皮質脳波計測を行い、SVMを用いて運動内容推定を行った。その結果、中心溝前壁から記録した皮質脳波を用いると、他の部位よりも有意に高い正解率で運動内容推定ができることが明らかになった¹³⁾。

部位とともに、どのような神経生理学的特徴量が運動内容推定に有用かを明らかにすることも重要である。最近、高周波帯域に運動情報が豊富に含まれているとの報告が増えている²⁰⁾。そこで我々は皮質脳波のどの周波数帯域が運動内容推定に有用であるかを調べた。その結果、γ 帯域(80-150Hz)のパワーが運動内容推定に有用であることを明らかにした¹⁴⁾。さらに運動障害の強い症例では γ 帯域活動の強度は運動障害の強い症例より減弱しているものの(図 2B)、運動障害の程度によらず γ 帯域のパワーを用いると高い運動内容推定の正解率が得られることが明らかになった(図 2C)¹⁵⁾。また実際に運動を行わなくとも、運動想起だけで明瞭な γ 帯域活動が生じ、これを用いて運動内容推定が可能であることを明らかにした。

皮質脳波を用いた BMI によるロボットアームのリアルタイム制御

次いで、こうした運動内容推定技術を応用してロボットアームをリアルタイムに制御す

るシステムを開発した(図 3)。このシステムを用いて、難治性てんかんや難治性疼痛の治療目的で硬膜下電極を留置された患者さんの協力を得て、皮質脳波によるロボットアームのリアルタイムコントロールの実証研究を行っている。

まず、手の把握、つまむ、開くや肘の屈曲といった基本的な上肢の運動要素を各 40 回程度行い、これを SVM の学習データとしてパラメータ設定をおこない、次にそのパラメータ設定を用いてリアルタイムに連続的な decoding と制御を行う。最近ではガウス過程回帰という手法を用いて運動推定がどの程度正確にできるかを評価し、運動推定が正確にできると評価された時に限り、SVM による decoding を行うことにより、外乱ノイズに強いロバストな制御ができるようにしている。これらの結果、運動 1 回毎の皮質脳波による運動の推定精度は 60~80% とリアルタイム制御に利用しうる推定精度が得られた。この推定精度は完全とは言えないが、ロバストな運動推定・ロボット制御法を導入することにより、手から肘までの制御や、物の把握や把握解除など実用的な動作ができつつある (図 4)¹⁵⁾。

ワイヤレス体内埋込装置の開発

頭蓋内の電極から外部のコンピュータやロボットへ計測データを長期間、安全に送信するためには、体内から体外へリード線で接続された状態では感染の危険性を回避できない。そのため、体内にマルチチャンネルアンプ集積化回路や A-D コンバーター、ワイヤレス通信回路を完全埋込化する必要がある。また、電力供給に関しても非接触に充電可能な埋込電源が必要となる。しかし BMI の臨床用体内埋込装置はこれまでほとんど報告がなく、唯一 Kennedy らのグループが電極数わずか 2ch の装置を報告しているのみである²¹⁾。

そこで現在我々は電極数 100ch 以上の臨床用ワイヤレス体内埋込 BMI 装置の実用化を目指して現在開発を行っており、プロトタイプを試作した²²⁾。図 5A に今回開発したワイヤレス完全埋込装置のシステム構成を示す。図 5B, C に今回開発したプロトタイプを示す。本装置は頭部装置と腹部装置からなる。頭部装置は、3次元高密度両面電極、128ch 集積化アンプとアンプを収納する人工頭蓋骨兼用頭部ケーシングからなる。腹部装置は、ワイヤレスデータ通信回路、非接触充電電源とそれらを収納するフッ素ポリマー樹脂からなる。

脳磁図を用いた運動内容推定: 治療適応評価やニューロリハビリテーションへの応用

侵襲型 BMI は手術を必要とするため、臨床応用するにあたっては治療適応を評価する検査手法が必要となる。そこで我々は非侵襲ながら時間分解能・空間分解能ともに優れる脳磁図を用いて上肢運動一回毎の運動内容推定を行った。健常被験者に運動課題として右上肢の握り、摘み、肘曲げの 3 種の運動を各 60 回ずつランダムに行わせた。その結果、運動側対側の頭頂部センサを中心に運動関連脳磁界を認め、さらに運動準備磁界(RF)、運動磁界(MF)、運動誘発磁界 I(MEFI) および運動誘発磁界(MEFII)の成分を認めた(図 6A)。これらの各成分のパワーを特徴量として SVM を用いて一回毎の運動内容推定を行ったところ、MF, MEFI, MEFII の成分の潜時に一致して推定精度が有意に上昇し、さらに各成分の強度

と推定精度との間に正の相関が認められた²³⁾。

これらの結果から運動関連脳磁界を解析することにより、脳磁図を用いて侵襲型 BMI の術前評価ができる可能性が示された。また牛場らは脳波を用いた BMI リハビリテーションにより、完全麻痺患者に筋電反応がでるまで回復したことを報告し、BMI が機能回復訓練に応用できる可能性を示しているが²⁴⁾、今回の結果は脳磁図を用いた精密なニューロリハビリテーションの可能性を期待させる。

おわりに

BMI 研究の現状を概説し、皮質脳波を用いた BMI について、主に私どもの施設における臨床応用への取り組みを紹介し、最後に BMI を用いたリハビリテーションの可能性について言及した。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、ATR 脳情報研究所の川人光男先生、神谷之康先生、東京大学情報学環の横井浩史先生、佐倉統先生、水島希先生、東京大学情報理工学系研究科の鈴木隆文先生、慶應義塾大学理工学部の牛場潤一先生、広島大学大学院先端物質科学研究科の吉田毅先生、東北大学大学院医工学研究科の佐藤文博先生、大阪難病医療情報センターの澤田甚一先生をはじめとする多くの先生方にご協力頂いております。ここに感謝致します。本研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 課題 A「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発」ならびに厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業により行われている。

参考文献

- 1) Wolpaw JR *et al*: Brain-computer interfaces for communication and control, *Clin Neurophysiol*, *113*:767-791, 2002.
- 2) Ushiba J: Brain-machine interface--current status and future prospects, *Brain Nerve*, *62*:101-111, 2010.
- 3) Miyawaki Y *et al*: Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders, *Neuron*, *60*:915-929, 2008.
- 4) Georgopoulos AP *et al*: Neuronal population coding of movement direction, *Science*, *233*:1416-1419, 1986.
- 5) Velliste M *et al*: Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding, *Nature*, *455*:1098-1101, 2008.
- 6) Hochberg LR *et al*: Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with

- tetraplegia, *Nature*, 442:164-171, 2006.
- 7) BrainGate Clinical Trials.
 - 8) Chao ZC *et al*: Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys, *Front Neuroengineering*, 3:3, 2010.
 - 9) Miller KJ *et al*: Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans, *J Neurosci*, 29:3132-3137, 2009.
 - 10) Schalk G *et al*: Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans, *J Neural Eng*, 5:75-84, 2008.
 - 11) Leuthardt EC *et al*: Using the electrocorticographic speech network to control a brain-computer interface in humans, *J Neural Eng*, 8:036004, 2011.
 - 12) Brunner P *et al*: Rapid Communication with a "P300" Matrix Speller Using Electrocorticographic Signals (ECoG), *Front Neurosci*, 5:5, 2011.
 - 13) Yanagisawa T *et al*: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms, *Neuroimage*, 45:1099-1106, 2009.
 - 14) Yanagisawa T *et al*: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals, *J Neurosurg*, 114:1715-1722, 2011.
 - 15) Yanagisawa T *et al*: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients, *Ann Neurol*, 71:353-361, 2012.
 - 16) Crone NE *et al*: Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization, *Brain*, 121 (Pt 12):2271-2299, 1998.
 - 17) Hirata M *et al*: Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures, *J Neurosurg*, 112:528-538, 2010.
 - 18) Belitski A *et al*: Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information, *J Neurosci*, 28:5696-5709, 2008.
 - 19) Kamitani Y *et al*: Decoding the visual and subjective contents of the human brain, *Nat Neurosci*, 8:679-685, 2005.
 - 20) Crone NE *et al*: High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography, *Prog Brain Res*, 159:275-295, 2006.
 - 21) Guenther FH *et al*: A wireless brain-machine interface for real-time speech synthesis, *PLoS One*, 4:e8218, 2009.
 - 22) Hirata M *et al*: A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS, *IEICE Trans Commun*, E94-B:2448-2453, 2011.

- 23) Sugata H *et al*: Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications, *Neuroreport*, 23:16-20, 2012.
- 24) Shindo K *et al*: Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study, *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 43:951-957, 2011.

Figure Legend

図1 Brain machine interface(BMI)の概念図

皮質脳波を用いた埋込型 BMI を示す。

図2 運動時の皮質脳波の脳律動変化と信号解読

A. 硬膜下電極の電極配置の例. B. A の青矢印で示した電極における皮質脳波の時間周波数変化. C. 各周波数帯域毎の脳律動変化の空間分布. 25-40Hz の広汎な ERD と, high γ 帯域(80-150Hz)のより限局した ERS を認めた. 青色が ERD, 赤色が ERS を示す. D. 運動障害の程度と脳律動変化. 運動障害の程度によらず γ 活動を認める. E. 運動障害の程度と運動内容推定正解率. 運動障害の程度によらず γ 活動の部分で高い正解率が得られる。

図3 皮質脳波 BMI を用いたリアルタイム運動・コミュニケーション支援システム

図4 リアルタイムロボット制御の様子

物体の把握(上)、把握解除(下)をしている様子を示す。

図5 ワイヤレス完全埋込システムの開発

A. システムの概念図. B. ワイヤレス完全埋込システムのプロトタイプ. a: 腹部装置, b: 頭部ケーシング, c: 3次元高密度両面電極. C. プロトタイプを脳頭蓋骨モデルに装着したところ

図6 脳磁図を用いた運動内容推定

A. 運動関連誘発磁界. RF: 運動準備磁界, MF: 運動磁界, MEFI: 運動誘発磁界 I, MEFII: 運動誘発磁界 II. B. 運動関連誘発磁界の強度と運動内容推定精度の関係

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第1報) : てんかん

平田雅之¹⁾ 亀山茂樹²⁾ 後藤 哲¹⁾ 柳澤琢史¹⁾
 貴島晴彦¹⁾ 押野 悟¹⁾ 吉峰俊樹¹⁾ 井口義信³⁾
 石井良平⁴⁾ 尾崎 勇⁵⁾ 鎌田恭輔⁶⁾ 白石秀明⁷⁾
 露口尚弘⁸⁾ 渡辺裕貴⁹⁾ 橋本 勲¹⁰⁾

要旨 脳磁図は2004年に保険適用検査となったが、科学的エビデンスは必ずしも明らかでない。本研究では文献検索にもとづいててんかんの脳磁図臨床研究の動向を調べた。MEDLINEにてepilepsy AND (MEG OR magnetoencephalography OR (magnetic source imaging))を検索、2010年7月までで961論文が検索された。これをエビデンスレベル、抄録内容にもとづいて65論文に絞りこみ内容を調べた。エビデンスレベルはグレード1:0編, 2:3編, 3:20編, 4:22編, 5:14編, 6:6編であった。総じて有用性を報告したものが多く、特に診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの高い論文もあり、てんかん焦点源検索や頭蓋内電極留置部位決定に関して頭皮脳波より優れていると考えられた。現在、脳磁図の保険適用は手術適応例に対する術前検査であるが、手術適応適用評価法としての位置づけがむしろ適切と考えられる。

はじめに

脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) は1990年代半ばよりてんかんや脳機能評価で臨床研究が行われ、一部医療機関では高度先進医療等により臨床検査として臨床応用が開始された。2004年には脳神経外科手術術前のてんかん焦点源検索と脳機能検査で保険適用検査となった。しかし臨床検査法としての歴史はまだまだ浅く、その科学的エビデンスがどの程度あるの

かは必ずしも明らかでない面も残っている。そこで今回我々は文部科学省ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム:MEG標準化制定研究プログラムによる補助を得て、文献検索にもとづいててんかんの脳磁図臨床研究の動向を調べ、その科学的エビデンスを評価し、臨床検査としての位置づけを試みた。

方法

文献検索にはPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いた。キーワード検索条件として、epilepsy AND (MEG OR magnetoencephalography OR (magnetic source imaging)) を用いて、1972年1月から2010年7月までの間に発表された文献を検索した。検索された文献の中からてんかんMEG検査に関するものをタイトルにもとづいて抽出し、さらにエビデンスレベルを中心にアブストラクトの内容にもとづいて、さらに50論文程度に絞りこんで、論文内

1) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
 2) 国立病院機構西新潟中央病院
 3) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
 4) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野
 5) 青森県立保健大学健康科学部
 6) 旭川医科大学脳神経外科
 7) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
 8) 大阪市立大学大学院脳神経外科学
 9) 国立精神・神経疾患研究センター
 10) 金沢工業大学

受付日: 2012年4月16日
 採択日: 2012年4月16日

表1 エビデンスレベル分類

レベル 1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル 1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
レベル 2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など)
レベル 2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など)
レベル 3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
レベル 4	処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
レベル 5	症例報告, ケースシリーズ
レベル 6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

表2 推奨グレード分類

グレード A	行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレード C1	行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない
グレード C2	科学的根拠がないので, 勧められない
グレード D	行わないよう勧められる

容を調べることにした。エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (現 AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) のエビデンスレベル分類を改変したものを用いた (表1)¹⁾。ついでエビデンスレベルに加えて臨床的価値も加味して、各文献の推奨グレードを設定した。文献の推奨グレード分類は脳卒中治療ガイドライン (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>) に準じた (表2)。

結果・考察

検索された文献 961 編の中からてんかん MEG 検査に関する 65 文献を抽出した。うち 4 件は総論であった。エビデンスレベルの内訳は、レベル 1a, 1b: 0 編, 2a: 3 編, 2b: 0 編, 3: 20 編, 4: 22 編, 5: 14 編, 6: 6 編であった (表3)。エビデンスレベルに加えて臨床的価値も加味して設定した推奨グレードの内訳は、グレード A: 2 編, B: 21 編, C1: 42 編となった (表3)。ごく少数の否定的な報告を除き²⁾、MEG 検査の有用性を報告したものが多かった。診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの比較的高い論文があった³⁻⁶⁾。

以下にいくつかの項目に分類して、主要文献を中心

に研究動向を述べる。

1. 診断・治療方針決定

多数の症例数 (約 50 例以上) を対象とした prospective study は 3 件しかなかった (Knowlton RC, Ann Neurol, 2006; Knowlton RC, Ann Neurol, 2009; Sutherland WW, Neurol, 2008)⁴⁻⁶⁾。

Knowlton ら⁴⁾ は難治性部分てんかんを対象とした前方視的研究で、てんかん焦点同定に関して、MEG が頭蓋内脳波と比較して 82~90% の positive predictive value があり、頭蓋内脳波の代替となりうるとした。同じ著者らのさらに多数症例を対象とした prospective study ではやや評価は控えめとなり、頭蓋内脳波留置 77 例中 18 例 (23%) で MEG の結果にもとづいて頭蓋内脳波留置部位を追加し、その 39% の追加留置部位に発作起始部を含んでいた。さらにダイポールクラスターが限局する症例では発作消失が得られやすいことを明らかにしている⁵⁾。Sutherland ら⁶⁾ も同様の結果を得ているほか、MEG が他の検査で得られない情報を 33% の症例で得たこと、頭蓋内脳波施行 28 例中、17 例で MEG 結果により手術方針が変更され、全体として MEG により 9% で治療方針を変更する情報が得られ、手術をした 21% の患者で MEG が有益であることを報告している。MEG のダイポールがクラスターを形成し、それが限局している症例では手術切除により発作消失が得られる率が高いこと⁷⁻⁹⁾、頭蓋内脳波留置部位の決定や追加に MEG は有用であるとする報告^{10,11)} は他の報告でもみられ、MEG の有用性のひとつとみなすことができる。

症例数が 25 例とやや少ないが、同じく prospective study として最近 Kaiboriboon ら³⁾ が報告した論文では、発作時脳波で焦点源が同定できない症例や、MRI で病変を認めない症例での 60% 以上で MEG 棘波を認めており、発作時脳波や MRI に対する優位性を報告している。

感度や検出力、安全性に関しては、てんかん活動検出の感度 70%、焦点源同定 89% とする Stefan ら¹²⁾ による多数症例 (N=455) による論文のほか、他の検査法に対する優位性を報告した論文が他にもみられ、手術の切除範囲同定に関して MEG (72.3%) が video EEG (40%) に優れるとするもの¹³⁾、断睡後の EEG と同様の診断力でより低リスクであると報告するも

の¹⁴⁾等がある。発作時や発作間欠時 invasive video EEG と比較しててんかん焦点の同定や術後転帰において有意差がなかったと MEG を極めて高く評価するもの¹⁵⁾もあるが、前述した最近の prospective study の結果がむしろ妥当と考えられる。

2. 疾患別

結節性硬化症による難治性てんかんで複数の結節を有する症例では時にてんかん焦点の同定に苦慮する場合があるが、そのような症例での MEG の有用性が指摘されている^{16~18)}。

3. 解析手法・ハードウェア

解析手法としては殆どが single equivalent current dipole (ECD) を用いており (41/49 論文), EEG と同時測定を行っている。新しい手法としては, beamformer^{19~21)} や dSPM (dynamic statistical parametric mapping)^{22, 23)} を用いたてんかん解析がいくつかみられ, 注目される。これらの手法は主に ECD との比較が行われ, 長所・短所が指摘されており, ECD と併用することにより診断能の向上が期待される。

MEG のハードウェアに関する報告としては, gradiometer を用いた研究で内側側頭葉のスパイク検出感度が低いとの報告があり²⁴⁾, magnetometer が gradiometer と比較して内側側頭葉等の深部のてんかん波検出に優れているとする報告がある²⁵⁾。

4. High frequency oscillation

最近 high frequency oscillation が体性感覚野や視覚野で注目され, てんかんでも硬膜下電極では数多くの報告がなされるようになったが, MEG でも最近報告があり²⁶⁾, 今後のメカニズム解明等が期待される。

5. ダイポールの向き

ダイポールの向きの診断的意義に関する論文がいくつかみられる。Salayev ら²⁷⁾ は, 中心部, 半球間裂周辺の棘波はピーク潜時では ECD は全例てんかん焦点側に向くが, シルビウス裂周辺の棘波では 73% はてんかん焦点側であったが, 27% は反対向きであったことから, 特に中心部, 半球間裂周辺のてんかん焦点側同定に役立つとしている。側頭葉てんかんのダイポールの向きに関しては horizontal type と vertical type があることが指摘されているが^{3, 28, 29)}, その見解に関しては意見の分かれるところであり, 今後さらに研究が望まれる。

6. 徐波

徐波の dipole density がスパイクの周囲で高く³⁰⁾, 側頭葉てんかんのサイドを判定しうる³¹⁾ という報告がある。

結語

文献検索にもとづいててんかんの脳磁図臨床研究の動向を調べ, その科学的エビデンスを評価した。診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの比較的高い論文があり, これらの論文からは, MEG はてんかん焦点検索に関して頭皮脳波より優れており, 頭蓋内電極留置部位決定に有用であると言える。その意味では, 現在, 脳磁図の保険適用は手術適応例に対しててんかん焦点を同定するための術前検査という位置づけであるが, 頭皮脳波の次のステップとして行い, てんかんの切除手術や電極留置手術の適応を評価する検査法としての位置づけが適切と考えられる。2012 年 4 月の診療報酬改定により, MEG の保険適用が拡大したことは歓迎すべきことである。

謝辞

本研究は, 文部科学省 ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム: MEG 標準化制定研究プログラムによる補助を頂いた。

文献

- 1) McCormick KA, Fleming B: Clinical practice guidelines. The Agency for Health Care Policy and Research fosters the development of evidence-based guidelines. *Health Prog* 73: 30-34, 1992.
- 2) Leijten FS, Huiskamp GJ, Hilgersom I, et al: High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J Clin Neurophysiol* 20: 227-238, 2003.
- 3) Kaiboriboon K, Nagarajan S, Mantle M, et al: Interictal MEG/MSI in intractable mesial temporal lobe epilepsy: spike yield and characterization. *Clin Neurophysiol* 121: 325-331, 2010.
- 4) Knowlton RC, Elgavish R, Howell J, et al: Magnetic source imaging versus intracranial electroencephalogram in epilepsy surgery: a prospective study. *Ann Neurol* 59: 835-842, 2006.
- 5) Knowlton RC, Razdan SN, Limdi N, et al: Effect of epilepsy magnetic source imaging on intracranial electrode placement. *Ann Neurol* 65: 716-723, 2009.
- 6) Sutherling WW, Mamelak AN, Thyerlei D, et al: Influence of magnetic source imaging for planning intracranial EEG in epilepsy. *Neurology* 71: 990-996, 2008.

表 3 文献の概要

対象疾患	患者数, 年齢 (平均, 年齢帯)	コントロール数	システム (MEG 機器)	誘発/自発	課題・計測方法	解析方法
1 難治性部分発作	N=69, 8-66	0	151/275 ch, CTF	自発	Sampling rate 1,250 Hz, Band pass 0-300 Hz, off-line 1-70 Hz, 2人で棘波を確認, 5個以上の棘波	ECD 解析. MEG の前後で治療方針がどう変わるかを blind 比較
2 てんかん手術の適応検討患者	N=160, 27 (1-62) prospective study	0	148 ch, 4D-Neuroimaging	自発	MEG/EEG 同時測定. Sampling rate 508.63 Hz, band pass filter 1-100 Hz, off-line filter 3-70 Hz, ECoG も施行	Single ECD. 相関係数 0.95 以上, アーチファクトがない, 95% confidence volume が 20 mm ³ 以下
3 難治性部分てんかん (片側海馬硬化症, 悪性脳腫瘍を除く)	N=49, 27 (1-61) prospective study	0	148 ch, 4D-Neuroimaging	自発	MEG/EEG 同時測定. Sampling rate 508.63 Hz, band pass filter 1-100 Hz, off-line filter 3-70 Hz, ECoG も施行	single ECD と頭蓋内脳波の局在を prospective に比較
4 内側側頭葉てんかん	N=25, 42.8 (24-68) prospective study	0	273 ch, CTF	自発	MEG と EEG を同時測定, 4例で頭蓋内脳波も施行	棘波の立上りで ECD 推定
5 難治性てんかん	N=455, 34 (7-79)	0	37 ch, Siemens, 74 ch, 4D-Neuroimaging	自発	Sampling rate 512.8 Hz, band pass filter 1-100 Hz, 50 Hz notch filter	棘波の立上りとピークで ECD を推定
6 難治性てんかん	N=113, 1.2-54	0	148 ch, 4D-Neuroimaging	自発	scalpe VEEG と MEG を計測	Scalpe VEEG と MEG にて焦点源推定を行い手術で切除された範囲と比較
7 難治性局在関連てんかん	N=22, 18-62	0	74 ch, Biomagnetic Technologies Inc	自発/誘発	安静時, 断眠, クロニジン誘発	30 分間の棘波・鋭波の数
8 難治性てんかん	N=36	0	275 ch, CTF	自発	Sampling rate 300 Hz, band pass filter DC-75 Hz	single ECD, SAM(g2) analysis を用いた 20-70 Hz の excess kurtosis
9 局在関連性てんかん	N=16, 3-60	0	204 ch, Neuromag	自発	MEG/EEG 同時測定. (sampling rate 500 Hz, band pass filter 0.1-160 Hz)	ECD. てんかん焦点源サイドは症候学, 画像上の病変部位, 頭蓋内脳波所見から決定
10 難治性局在性てんかん	N=105, 34 (13-68)	0	74 ch, 4D-Neuroimaging	自発	MEG, 発作間歇期 EEG, 発作時 EEG を比較	Single ECD, 2001 年以降は curry software も併用
11 局在性てんかん	N=12, 29 (18-42)	5	37 ch x 2, 4D-Neuroimaging	自発	MEG/EEG 同時測定. (sampling rate 520 Hz, band pass filter 0.1-100 Hz, off line filter 1-70 Hz)	棘波は single ECD, 徐波は band pass 2-6 Hz の後, PCA で 1 成分に絞り, dipole density を求めた
12 難治性部分てんかん	N=27, 38 (17-67)	0	275 ch, 2000, CTF	自発	MEG/EEG 同時測定. sampling rate 600 Hz, band pass filter DC-70 Hz	ECD と SAM(g2) excess kurtosis (20-70 Hz) を比較
13 内側側頭葉てんかん	N=6, 26.8 (14-53)	1	306 ch VectorView, Elekta	自発	MEG/EEG 同時測定. sampling rate 603 Hz, band pass filter 0.1-200 Hz	EEG, gradiometer, magnetometer で棘波の数, ECD の特性を比較
14 EEG で診断できなかった新皮質てんかん疑い	N=51, 43.4 (16-72)	0	151 ch CTF	自発	MEG は通常の EEG と同様の測定. EEG は断眠後に測定.	全体をカバーする 31 ch のセンサー波形で視診
15 難治性てんかんで、硬膜下電極考慮症例	N=38, 9-49	0	151 ch, CTF	自発	10-15 分のデータセット, 計 6090 分の MEG データ. ECoG (80-120 ch) 平均 7 日間 (3-10 日)	ECoG の spike 検出電極と MEG spike の cluster を比較. MEG: band pass filter: 0.7-70 Hz で spike を確認, MUSIC, PCA (CURRY 3.0)
16 Landau-Kleffner syndrome	N=28, 7.0 (3.5-12.0)	0	306 ch Neuromag	自発・誘発	自発/AER/SEF	ECD (BESA)
17 新皮質てんかん, 内側側頭葉てんかん	N=40, 内 23 例で ECoG 計測	0	100 ch, CTF	自発	interictal spike を計測. 5-10 分を 1 エポック, 4hr 以上計測. (sampling rate 1,250 Hz, band pass filter 1-300 Hz)	ECD
18 側頭葉てんかん	N=26, 30.2 ± 9.5	0	148 ch, 4D-Neuroimaging	自発	1 セッション 10 分で, 最低 30 分計測. EEG と同時計測. Sampling rate 678.17 Hz, band pass filter 0.1-100 Hz	interictal spikes, low-frequency magnetic activity の dipole density を計算. 手術成績と比較
19 てんかん手術を行ったてんかん症例	N=33, 33.6 ± 9.6 (18-60)	0	37 x 2 ch, 4D-Neuroimaging	自発	31 ch EEG との同時計測	ECD 解析から ellipsoidal volume を計算し, 手術摘出体積との割合を計算. また中心との距離を計測
20 結節性硬化症の局在関連性てんかん	N=15, 15.1 (2-40)	0	204 ch, Neuromag	自発	band pass filter 3-45 Hz	発作間歇期棘波と MRI 上の結節の位置を比較
21 てんかん術後再発難治例	N=17, 11.9 ± 4.7 (2-18)	0	151 ch, CTF	自発	MEG/EEG 同時測定. (sampling rate 625 Hz)	Single moving dipole 解析. A 群: dipole cluster が切除部位に隣接, B 群: dipole cluster が切除部位から 3 cm 以内, C 群: dipole cluster が切除部位から 3 cm 以上分離の 3 群に分類して, 再手術の成績と比較
22 難治性てんかんで、頭蓋内脳波・手術施行例, MRI 正常例	N=22, 11.7 (4-18)	0	151 ch, CTF	自発	MEG/EEG 同時測定. (sampling rate 625 Hz, band pass filter 3-70 Hz, notch filter 60 Hz)	Single moving dipole: スパイクの早期成分で推定. Residual error < 30%
23 前頭葉てんかん	N=24, 29 (7-59)	0	151 ch, CTF	自発	MEG/EEG 同時測定. (sampling rate 625 Hz, antialiasing filter 200 Hz, band pass filter 1-70 Hz)	発作間歇期の棘波を Persyst Spike Detector を用いて半自動的にスパイク検出. ECD の位置を MRI の病変位置もしくは ECoG の発作起始部と比較
24 複雑部分発作で手術考慮例	N=20	0	37 ch x 2 BII	自発	MEG/EEG 同時計測, 2-10 時間計測	ECD
25 皮質形成異常による難治性てんかん	N=39, 9.6	0	74 ch/148 ch, 4D-Neuroimaging, 151 ch, CTF	自発	MEG は 15 例で施行	ECD
26 側頭葉てんかん, 側頭葉外てんかん	N=41, TLE=29, ETLE=12, 7-54	0	148 ch 4D-Neuroimaging	自発	てんかん術前患者に interictal invasive VEEG と MEG を施行	Invasive VEEG で同定した焦点と MEG との一致を検討. 同部位への手術により良い結果が得られれば, Invasive VEEG が正しく同定したと判定.
27 前頭葉てんかん と 側頭葉てんかん	N=20, 29.4	0	100 ch VSM MedTech	自発	sampling rate 1,250 Hz, band pass filter 0-300 Hz, off line filter 1.25-70 Hz	Single ECD 最低 5 個のスパイクがあること.
28 薬剤抵抗性新皮質てんかん	N=21, 38 ± 11	23	148 ch, 4D-Neuroimaging	自発	MEG と EEG 同時測定	グラフ理論解析により平均最短パス長, クラスタリング係数
29 難治性前頭葉てんかん	N=5, 14.31	0	306 ch Neuromag	自発	発作時 MEG/EEG 同時測定. Sampling rate 600 Hz	dSPM と single dipole model (GOF > 70%)
30 左内側側頭葉てんかん	N=19, A group N=9, 37, B group N=10, 35	0	306 ch, Neuromag	自発	自発 MEG	A 群: dipole が前内側側頭葉に vertical 方向にクラスタ. B 群: dipole が後外側側頭葉に広汎にクラスタ. GOF > 70%, dipole moment < 500 nAm, Cortical thickness を MRI で FSL を用いて求めた.
31 結節性硬化症の難治性てんかん患者	N=13, 7.3 (1-16)	0	151 ch, CTF	自発	安静困難患者ではプロポフォルまたは抱水クロラルで鎮静. Sampling rate 625 Hz, 2 分のデータセットを最低 15 回	ECD と SAM(g2). ECD 10-70 Hz のバンドパスフィルター, ECD clustering 解析 SAM (g2) resolution: 5 mm, 20-70 Hz

結果	エビデンスレベル	推奨グレード	著者	発表年	雑誌名
MEGにより9%で治療方針を変更する情報が得られ、手術をした21%の患者で有益であった	2a	A	Sutherland WW, et al	2008	Neurology
MEGにより23%で電極留置部位を追加した。39%で追加した電極に発作起始部を含んでいた。ダイポールが局在した症例では有意に発作消失しやすかった	2a	A	Knowlton RC, et al	2009	Ann Neurol
MEG はてんかん焦点検査に関して positive predictive value が頭蓋内脳波と比較して82%、頭蓋内脳波と手術成績の組合せに対して90%	2a	B	Knowlton RC, et al	2006	Ann Neurol
Ictal EEG で局在がわからなかった60%、MRI で局在がわからなかった66.7%で、MEG は手術前に局在性の高いダイポールをしめした。Ictal EEG で焦点が同定できない患者の60%で手術側と同側にMEG で棘波を認めた。MRI で病変を認めない患者の66.7%で手術側と同側にMEG で棘波を認めた	2a	B	Kaiboriboon K, et al	2010	Clin Neurophysiol
MEG の感度は70%。手術を受けた131例中の89%で、MSI は焦点源を推定した	3	B	Stefan H, et al	2003	Brain
interictal MEG が臨床的に重要な焦点を同定する感度は79.2%。手術での切除範囲同定はMEG: 72.3%、VEEG: 40%であった。VEEG で同定できなかった58.8%や部分的に同定した72.8%の患者でMEG は切除範囲の同定に役立った	3	B	Pataria E, et al	2004	Neurology
クロニジンにより67%の症例で棘波が増加、断眠は33%の症例で棘波増加、29%では増加せず。側頭葉てんかんではクロニジンが最も有効	3	B	Kettenmann B, et al	2005	Clin Neurophysiol
31例で双方の解析ができた。双方の距離は1.71±0.89 cmであった。5例でオーバーラップ、6例は双方でスパイクを認める。2例でECD は収束するもSAM(g2)で excess kurtosis を認める。SAM(g2)は容易なてんかん焦点推定法として有用	3	B	Kirsch HE, et al	2006	Clin Neurophysiol
353 spike が検出された。中心部、半球間裂は全てのECD がピーク潜時ではてんかん焦点源サイド向きであった。Sylvius 裂では73%は焦点源サイド向きであったが、27%は反対向きであった	3	B	Salayev KA, et al	2006	Clin Neurophysiol
30%の症例ではMEG で棘波を認める。EEG では24%で単一脳葉にてんかん波が収束しなかったが、MEG ではそのうちの11例で手術切除域内にてんかん波が収束し、うち6例は発作が消失し、他の5例も50%以上発作が減少した	3	B	Paulini A, et al	2007	Epilepsy Res
徐波の dipole density は健常者に比べて患者で有意に高く、棘波の近くで高かった。棘波との距離は平均2.0 cm。側頭葉内外、MRI 上の病変の有無には関係がなかった	3	B	Kaltenhüser M, et al	2007	Neuroimage
Engel class I or II の患者では、excess kurtosis は85%、ECD は69%で手術切除部位が同定された。Spike を50以上認める患者ではkurtosis 100%、ECD 88%であった	3	B	Guggisberg AG, et al	2008	Neuroimage
内側側頭葉の spike を gradiometer では11.5%、magnetometer では38.5%で検出できた。外側側頭葉の spike は magnetometer (3.7%) よりも gradiometer (53.9%) で検出できた	3	B	Enatsu R, et al	2008	Neuroimage
最終診断に比較して62%の診断率。これは睡眠下でのEEGと同様の診断力があり、より低リスク	3	B	Colon AJ, et al	2009	J Clin Neurophysiol
MEG は大振幅で脳表面の同期性が強い棘波に対して高感度。mesial temporal では限界がある。MEG と ECoG の一致率: orbitofrontal 100%, interhemispheric 89%, central 76%, lateral temporal 73%, superior frontal 72%, mesial temporal 27%	3	B	Agirre-Arribieta Z, et al	2009	Brain
MEG は80%以上の症例で両側 Sylvius 裂の糖質野、言語野付近にてんかん波を認めた。約20%で片側性 pacemaker であり、MSTにより言語機能が改善した	3	B	Pactau R, et al	2009	Epilepsia
MEG が neocortical epilepsy にも役に立った。1つの解剖学的位置に6つ以上のダイポールがクラスターを形成すれば、てんかん焦点と高い相関を認め、ECoG 電極の留置部位の参考となる	4	B	Mamelak AN, et al	2002	J Neurosurg
interictal spike と low-frequency の dipole density score が全患者でてんかん側を予測できた	4	B	Fernandez A, et al	2004	Clin Neurophysiol
抽出範囲が ellipsoidal volume を十分抽出できていること、中心距離が小さいことが、術後結果と良く相関した	4	B	Fischer M	2005	Brain
6例で単一の結節の周囲に単一のECD クラスター、5例で2つの結節の周囲に複数のECD クラスターを認めた。ECD クラスターが単一の3例で手術が施行され、2例で発作消失、残り1例も90%以上発作が減少した。ECD クラスターが単一の結節性硬化症症例は手術適応がある	4	B	Kamimura T, et al	2006	Epilepsia
A群10名、B群3名、C群6名。13名で再手術。A群の6/7名で頭蓋内脳波が不要。11名がEngel class I または II で、うち8名で発作が完全消失。前回切除部位に隣接する dipole cluster 領域を切除例で良い手術成績。切除部位から dipole cluster が離れている場合は頭蓋内脳波が必要	4	B	Mohamed IS, et al	2007	Epilepsia
77%でEngel IIIA以上、36%で完全消失。完全消失例は全例クラスター領域を切除。(Dipole)の分散例、両側例は完全消失せず。隣接する5電極以内に発作起始部が限局する5例全例で完全消失。5電極以上例では3/17例のみ完全消失。発作型複数例全6例で完全消失せず。発作型単一例8/16例で完全消失。術前に同定した焦点完全切除例では63%で発作消失、不完全切除例では21%。発作完全消失はEEGとMEGの所見が一致する例で期待できる	4	B	Ramachandran Nair R, et al	2007	Epilepsia
自動解析により迅速なスクリーニング検査ができた。18例でMEG/EEG同時測定。MEGのほうがEEGより発作間歇期てんかん波が豊富で、棘波のdurationが短かく、局在性に優れる。MEGは前頭葉てんかんの診断・術前評価に重要	4	B	Ossenblok P, et al	2007	Epilepsia
新皮質てんかん6/20例で発作時MEGを行い、3/6例で発作間歇期MEGを上回る局在化情報を得た。5/6例ではictal onsetの局在はinvasive EEGと同等以上。2例でictal MEGのほうが術後結果が良好	3	C1	Ellashiv DS, et al	2002	Neurology
seizure outcome と MRI, PET, MEG, 切除部位, ECoG, 術後ECoG, 病理との相関は認めず。小児 cortical dysplasia では完全切除で良い結果。不完全切除例, MSTでは改善せず	3	C1	Hader WJ, et al	2004	J Neurosurg
焦点の同定及び術後の転帰において、invasive VEEG と MEG の間に有意な差を認めなかった	3	C1	Papanicolaou AC, et al	2005	J Clin Neurophysiol
前頭葉てんかんは側頭葉てんかん比べて有意に発作間歇期スパイクの空間分布が大き	3	C1	Merrifield WS, et al	2007	Epilepsy Res
てんかん症例で機能的ネットワーク構造がより規則的であった。(ただしMEGではconsistentな結果は得られず)	3	C1	Horstmann MT, et al	2009	Clin Neurophysiol
dSPMのほうがECDより臨床的発作起始部に合致していた	3	C1	Tanaka N, et al	2009	Epilepsy Res
B群で有意に皮質の非薄化が顕著であった。帯状回、緑上回、楔前部、頭頂小葉、後側頭葉、海馬傍回	3	C1	Reinsberger C, et al	2010	Neuroimage
SAM(g2)でECD cluster と相関する epileptic voxels を同定できる。8/13例で焦点切除を行い、7/8例でECD cluster とSAM(g2)の範囲をカバーして抽出。6/7例でseizure free	3	C1	Sugiyama I, et al	2009	J Neurosurg Pediatr

問歇期 どの?

- 7) Ramachandran Nair R, Otsubo H, Shroff MM, et al: MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia* 48: 149-157, 2007.
- 8) Oishi M, Kameyama S, Masuda H, et al: Single and multiple clusters of magnetoencephalographic dipoles in neocortical epilepsy: significance in characterizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 47: 355-364, 2006.
- 9) Paulini A, Fischer M, Rampp S, et al: Lobar localization information in epilepsy patients: MEG a useful tool in routine presurgical diagnosis. *Epilepsy Res* 76: 124-130, 2007.
- 10) Mamelak AN, Lopez N, Akhtari M, et al: Magnetoencephalography-directed surgery in patients with neocortical epilepsy. *J Neurosurg* 97: 865-873, 2002.
- 11) Mohamed IS, Otsubo H, Ochi A, et al: Utility of magnetoencephalography in the evaluation of recurrent seizures after epilepsy surgery. *Epilepsia* 48: 2150-2159, 2007.
- 12) Stefan H, Hummel C, Scheler G, et al: Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain* 126: 2396-2405, 2003.
- 13) Pataria E, Simos PG, Castillo EM, et al: Does magnetoencephalography add to scalp video-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology* 62: 943-948, 2004.
- 14) Colon AJ, Ossenblok P, Nieuwenhuis L, et al: Use of routine MEG in the primary diagnostic process of epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 26: 326-332, 2009.
- 15) Papanicolaou AC, Pataria E, Billingsley-Marshall R, et al: Toward the substitution of invasive electroencephalography in epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 22: 231-237, 2005.
- 16) Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, et al: Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy. *Epilepsia* 47: 991-997, 2006.
- 17) Sugiyama I, Imai K, Yamaguchi Y, et al: Localization of epileptic foci in children with intractable epilepsy secondary to multiple cortical tubers by using synthetic aperture magnetometry kurtosis. *J Neurosurg Pediatrics* 4: 515-522, 2009.
- 18) Wu JY, Sutherling WW, Koh S, et al: Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 66: 1270-1272, 2006.
- 19) Guggisberg AG, Kirsch HE, Mantle MM, et al: Fast oscillations associated with interictal spikes localize the epileptogenic zone in patients with partial epilepsy. *Neuroimage* 39: 661-668, 2008.
- 20) Kirsch HE, Mantle M, Nagarajan SS: Concordance between routine interictal magnetoencephalography and simultaneous scalp electroencephalography in a sample of patients with epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 24: 215-231, 2007.
- 21) Oishi M, Otsubo H, Iida K, et al: Preoperative simulation of intracerebral epileptiform discharges: synthetic aperture magnetometry virtual sensor analysis of interictal magnetoencephalography data. *J Neurosurg* 105: 41-49, 2006.
- 22) Shiraishi H, Ahlfors SP, Stufflebeam SM, et al: Application of magnetoencephalography in epilepsy patients with widespread spike or slow-wave activity. *Epilepsia* 46: 1264-1272, 2005.
- 23) Tanaka N, Cole AJ, von Pechmann D, et al: Dynamic statistical parametric mapping for analyzing ictal magnetoencephalographic spikes in patients with intractable frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 85: 279-286, 2009.
- 24) Aguirre-Arribieta Z, Huiskamp GJ, Ferrier CH, et al: Interictal magnetoencephalography and the irritative zone in the electrocorticogram. *Brain* 132: 3060-3071, 2009.
- 25) Enatsu R, Mikuni N, Usui K, et al: Usefulness of MEG magnetometer for spike detection in patients with mesial temporal epileptic focus. *Neuroimage* 41: 1206-1219, 2008.
- 26) Rampp S, Kaltenhauser M, Weigel D, et al: MEG correlates of epileptic high gamma oscillations in invasive EEG. *Epilepsia* 51: 1638-1642, 2010.
- 27) Salayev KA, Nakasato N, Ishitobi M, et al: Spike orientation may predict epileptogenic side across cerebral sulci containing the estimated equivalent dipole. *Clin Neurophysiol* 117: 1836-1843, 2006.
- 28) Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, et al: Magnetoencephalography source localization and surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 115: 2066-2076, 2004.
- 29) Pataria E, Lindinger G, Deecke L, et al: Combined MEG/EEG analysis of the interictal spike complex in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 24: 607-614, 2005.
- 30) Kaltenhauser M, Scheler G, Rampp S, et al: Spatial intralobar correlation of spike and slow wave activity localisations in focal epilepsies: a MEG analysis. *Neuroimage* 34: 1466-1472, 2007.
- 31) Fernandez A, de Sola RG, Amo C, et al: Dipole density of low-frequency and spike magnetic activity: a reliable procedure in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 21: 254-266, 2004.

†

**Bibliographic survey on the clinical application of
magnetoencephalography (I): epilepsy**

MASAYUKI HIRATA¹⁾, SHIGEKI KAMEYAMA²⁾, TETSU GOTO¹⁾, TAKUFUMI YANAGISAWA¹⁾,
HARUHIKO KISHIMA¹⁾, SATORU OSHINO¹⁾, TOSHIKI YOSHIMINE¹⁾, YOSHINOBU IGUCHI³⁾,
RYOHEI ISHII⁴⁾, ISAMU OZAKI⁵⁾, KYOUSUKE KAMADA⁶⁾, HIDEAKI SHIRAIISHI⁷⁾,
NAOHIRO TSUYUGUCHI⁸⁾, YUTAKA WATANABE⁹⁾, ISAO HASHIMOTO¹⁰⁾

- 1) *Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine*
- 2) *Nishi-Niigata Chuo National Hospital*
- 3) *Integrated Neuroscience Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*
- 4) *Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine*
- 5) *Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare*
- 6) *Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University*
- 7) *Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine*
- 8) *Department of Neurosurgery, Osaka City University Graduate School of Medicine*
- 9) *National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry*
- 10) *Kanazawa Institutes of Technology*

Magnetoencephalography (MEG) was approved as an examination covered by health insurance in 2004, but the scientific evidence is not necessarily clear. In this study, we reviewed clinical MEG studies regarding epilepsy based on a website bibliographic survey. We searched epilepsy papers before July, 2010 using MEDLINE by keywords: epilepsy AND (MEG OR magnetoencephalography OR (magnetic source imaging)). Nine hundred sixty one papers were retrieved. We further narrowed the search to 65 papers based on levels of evidence and abstract contents. The levels of evidences were classified as grade 1: no paper, 2: 3 papers, 3: 20 papers, 4: 22 papers, 5: 14 papers, 6: 6 (edition), respectively. Most of the papers reported clinical usefulness of MEG. Several papers certified the high levels of evidences that MEG is superior to scalp electroencephalography to estimate epileptic foci and to decide the placement site and area of intracranial electrodes. Although the present indication of health insurance for MEG is restricted to presurgical evaluation for the surgical cases, it should cover usefulness of the MEG evaluation for surgical indication.

Key Words : magnetoencephalography, epilepsy, bibliographic survey

てんかん 診療 最前線

てんかん治療における brain machine interfaceの可能性

平田雅之

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任准教授

柳澤琢史

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

貴島晴彦

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講師

吉峰俊樹

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授

はじめに

てんかん活動は種々の外的刺激や内因性の脳活動により影響を受ける。これらの因果関係の背後にはさまざまな神経メカニズムが関与しているものと考えられる。こうした神経メカニズムを利用しててんかん発作を制御しようとする動きが、brain machine interface(BMI)への注目もあいまって、最近盛んになっている。BMIという言葉は、もともとは脳信号を用いて外部機器を思いどおりに制御する技術に対して用いられていたが、最近ではより広義に用いられることも多く、この場合、工学的手法を用いて脳と機械のインタラクションを直接制御する技術を指す。

一方、脳波はてんかん診療においては最も基本的かつ重要な検査であるが、BMIの臨床応用においても、いかによく脳波を知りこれを使いこなすかが、その性能を発揮させるうえで最も重要であり、特に最近脳

律動の生理メカニズムの理解と活用が注目されている¹⁾。本稿では、最近のBMI的アプローチによるてんかん治療の試みと、脳律動制御によるてんかん制御の試みについて紹介する。

BMI的アプローチによる てんかん治療の試み

BMIという言葉は、前述のとおりもともとは脳信号を用いて外部機器を思いどおりに制御する技術に対して用いられていた。われわれもこれまで、こちらの狭義のBMIの研究開発に長年取り組んできて、皮質脳波を用いてロボットアームのリアルタイム制御に成功し(図1)²⁾、ワイヤレス体内埋込型マルチチャンネル皮質脳波計測装置を試作している(図2)³⁾。

一方、体内埋込装置により外的刺激を行い、てんかん発作を制御しようとする新しい試みも注目されている。迷走神経刺激療法、皮質電気刺激療法、脳深部電

てんかん診療最前線

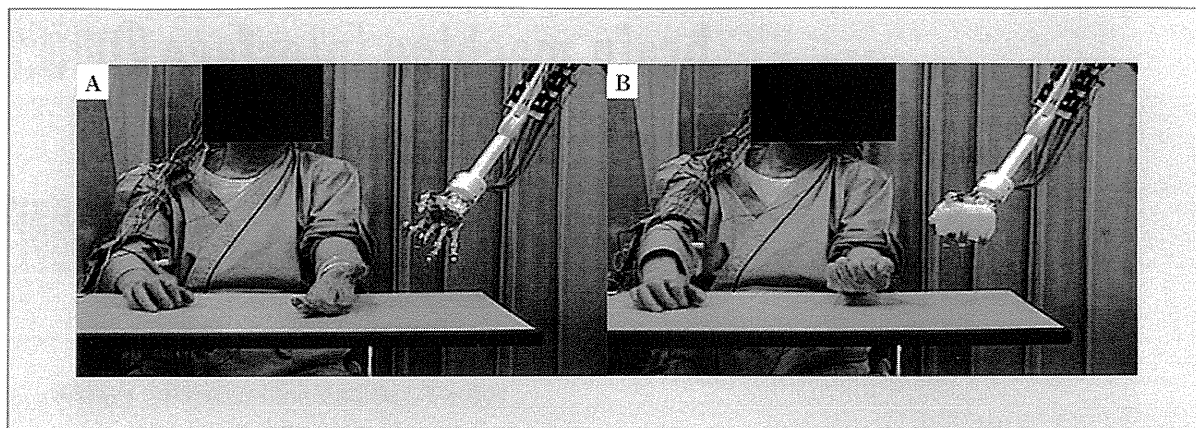


図1 皮質脳波を用いたBMIによるロボットアームのリアルタイム制御
Aは手を開いたところ、Bは手を握って物を把握したところ。

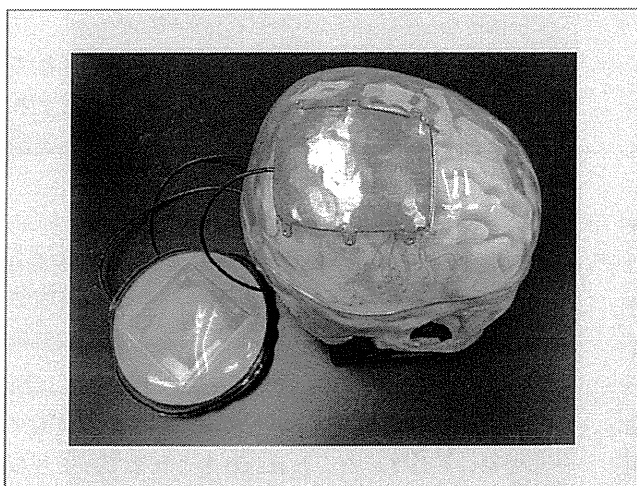


図2 ワイヤレス体内埋込型マルチチャンネル皮質脳波計測装置プロトタイプ

CT/MRI画像から作成した頭蓋脳モデルに装着したところ。個々の脳表面にあわせてテーラーメイドした三次元形状高密度電極が透見できる。チタン製頭部ケーシングも個々の頭蓋骨にあわせてテーラーメイドしており、内部に128ch集積化脳波アンプを格納する。腹部ケーシングはテフロンポリマー樹脂製で、内部にワイヤレス通信回路、ワイヤレス充電電源を格納する。

気刺激療法、局所冷却療法などがそれに該当する。こうした神経刺激療法も広義にはBMIの範疇に含まれる。

迷走神経刺激療法は米国ではすでに10年以上前に薬事認可され、その効果が証明されている。正確なメカニズムは解明されていないが、孤束核・脳幹網様体から視床・扁桃核・前脳に至る求心路の刺激を介して間接的に大脳皮質に修飾を行い、てんかん活動に抑制効果をもつものと考えられている⁴⁾。間接的かつ広範囲な神経機能修飾効果によるためか、種々の難治性て

んかんに効果があるが、てんかん発作頻度の抑制率は30%程度にとどまる。皮質電気刺激はしばしばてんかん発作を誘発するが、適切な刺激方法によりてんかん発作を抑止する効果があり⁵⁾、最近では完全埋込装置も開発されている(RNS[®], Neuropace)。てんかん発作起始を検知して電気刺激をすることより抑制性分極を発生させて、てんかん性伝搬を抑止すると考えられている。初期の臨床試験で30~50%の患者に効果があると報告され、現在大規模臨床試験が行われている⁶⁾。脳深部刺激療法も視床前核や海馬をターゲッ

てんかん治療におけるbrain machine interfaceの可能性

トにして臨床試験が行われている⁴⁾。局所冷却はてんかん焦点の脳代謝を低下させることによりてんかん発作を抑制するもので、ペルチェ素子を用いた装置などでの動物実験で有効性が証明されており⁷⁾、今後臨床応用への展開が期待される。

脳律動状態の制御による てんかんコントロールの試み

内因性脳活動を利用しててんかんを制御する試みは、外的刺激を利用する方法に比較すると報告が少ないが、neurofeedback療法が挙げられる。neurofeedback療法はsensorimotor rhythmと呼ばれる12~20 Hzの律動波を自己コントロールすることによりてんかん治療に利用する⁸⁾。しかしながら、科学的根拠に欠ける面があり⁹⁾、いまだ一般的な治療法とはなり得ていない。

脳波には α 波をはじめとして、いくつかの脳領域

で特有の周波数帯域で同期性脳波が観察される(基礎律動)ことはよく知られているが、脳活動に伴ってこれらの基礎律動が増強したり減弱したりする現象が認められ、脳律動変化と呼ばれる。基礎律動の増強は事象関連同期(event-related synchronization; ERS)、減少は事象関連脱同期(event-related desynchronization; ERD)と呼ばれる¹⁰⁾。開眼に伴って α 波が減少する α blockingはよく知られている現象であるが、これは α 帯域のERDの1例である。先述のsensorimotor rhythmはこの現象を指すものと思われるが、正確に記述された文献がない。

われわれは従来より運動、感覚、言語活動時の脳律動解析に取り組んできて¹¹⁻¹⁴⁾、最近、運動野近傍の皮質異形成による難治性てんかんの2例において、間欠期棘波が手や口の運動により減少することを見出した(図3)¹⁵⁾。さらに、この間欠期棘波の減少は運動に伴う低周波領域のdesynchronizationと有意な相関があることを明らかにした(図4)。最近、 γ 帯域の

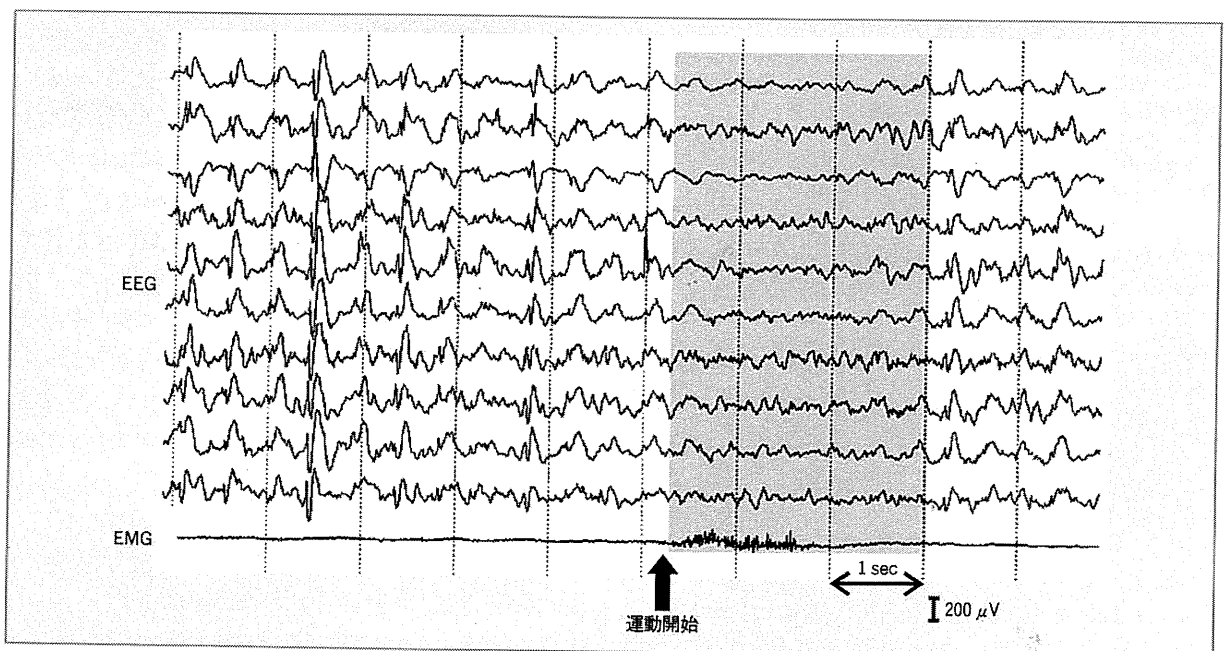


図3 口運動に伴うてんかん棘波の減少

中心前回の皮質形成異常による難治性てんかんの患者に対して硬膜下電極を留置して、てんかん焦点源の検索と脳機能マッピングを行った。口の運動に伴っててんかん棘波が明らかに減少している(灰色の部分)。一番下のトレース(EMG)は口輪筋の筋電図を示す。

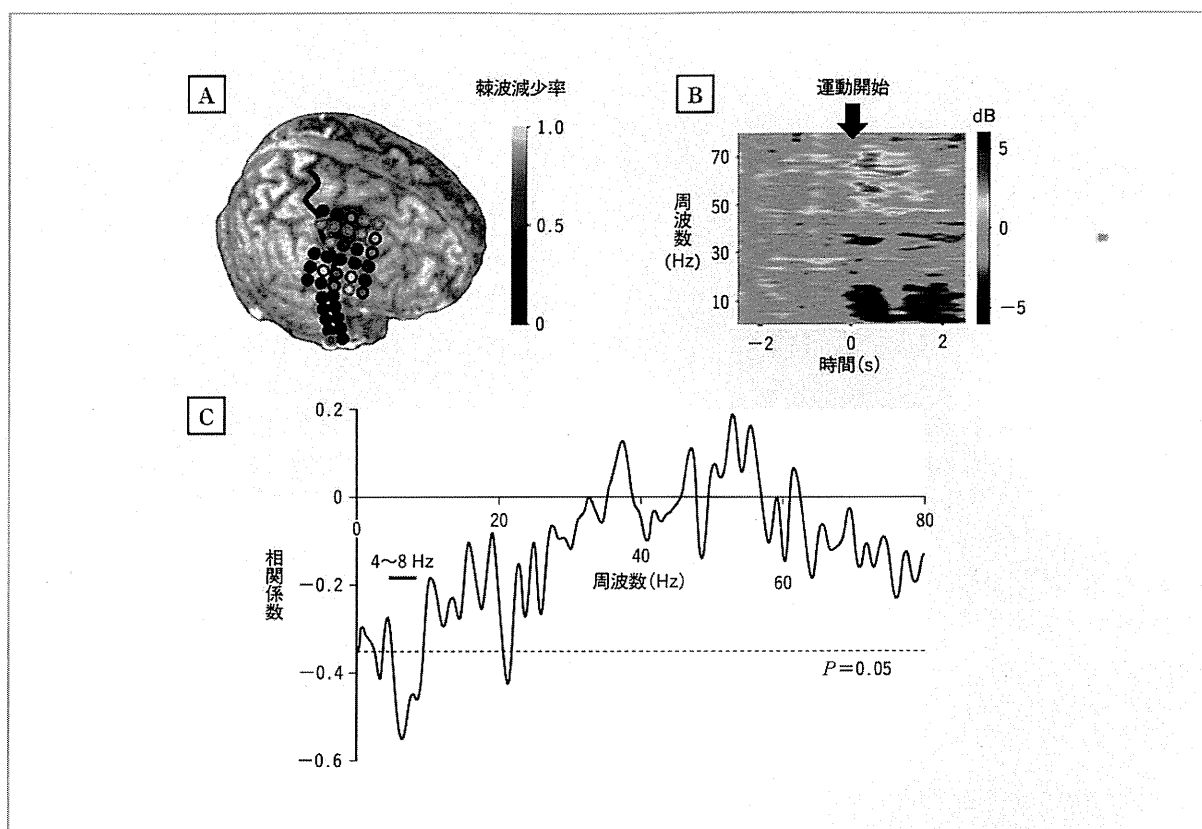


図4 事象関連脱同期とてんかん棘波の関係

図3と同一の症例で運動に伴うてんかん棘波の減少率を調べたところ、いくつかの電極でてんかん棘波が大幅に減少していた(A)。その電極のスペクトログラムでは明瞭な θ ・ α 帯域のERDを認めた(B)。周波数帯域のパワーとてんかん棘波減少率の相関係数を調べると30 Hz以下の領域、特に4~8 Hzの帯域で負の相関が認められた(C)。

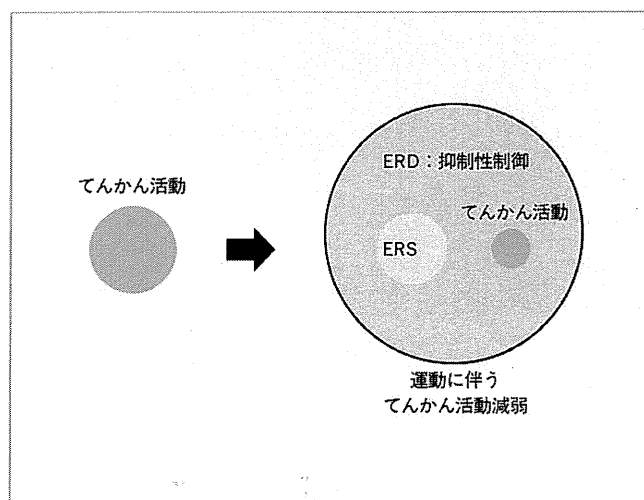


図5 運動によるてんかん棘波抑制の予想されるメカニズム

てんかん焦点源が運動により生じるERDの領域に含まれた場合、ERDの抑制性制御が作用しててんかん活動が抑制される。

てんかん治療におけるbrain machine interfaceの可能性

synchronization が神経細胞の発火と密接な相関があることが動物実験で明らかにされているが¹⁶⁾, desynchronization の神経生理学的基盤については、本質的にはいまだ明らかでない。われわれは感覚運動野における α , β 帯域の desynchronization は神経細胞の発火活動を制御する、主に抑制性の神経ネットワークの挙動を反映しているのではないかと考えている。これらの症例では desynchronization を起こす抑制性神経ネットワークが運動により活性化し、間欠期棘波の伝搬を抑制したのではないかと推測している(図5)。本研究はこれまで科学的根拠に乏しかった neurofeedback 療法の神経生理学的裏付けとしても意義深いと考える。

大脳皮質電気刺激によりてんかん発作抑制の試みが進んでいることはすでに述べたが、木下らは皮質単発刺激による皮質誘発電位(cortico-cortical evoked potential; CCEP)を用いて発作起始部への低頻度刺激(CCEP 導出のない領域において)後、発作起始部でない部分に対する高頻度刺激後、および限局した発作時脳波活動のあとには、比較的広範な領域で β 帯域の desynchronization が認められ、皮質興奮性の抑制を反映することを報告している¹⁷⁾。一方、発作起始部に対する低頻度刺激(CCEP 導出のある領域において)および高頻度刺激では、 α 帯域および γ 帯域の synchronization が生じたと報告している。こうした皮質電気刺激などの外的刺激が脳律動やてんかん活動に与える影響を調べる研究は、先述した Neuropace や局所冷却などをはじめとする BMI 的アプローチによるてんかん治療のメカニズム解明や新展開に寄与するものとして期待され、今後さらなる研究成果が待たれるところである。

まとめ

BMI 的なアプローチを用いたてんかん治療の試みを紹介し、次いで脳律動変化にかかわる神経制御メカニズムを利用したてんかんコントロールの可能性につ

いて解説した。BMI は、狭義には脳信号を用いて外部機器を思いどおりに制御する技術であるが、広義には工学的手法を用いて脳と機械のインタラクションを直接制御する技術といえる。その意味では、迷走神経刺激療法や大脳皮質刺激療法、局所冷却療法などによるてんかん発作コントロールが今後さらに発展していく方向性を示唆している。脳活動を制御する神経メカニズム解明への努力と、その成果を積極的に臨床分野に応用する創意工夫が、てんかん診療の幅を今後より広げていくものと期待する。

References

- 1) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y et al : Electroencephalographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol*, in press
- 2) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y et al : Real-time control of a prosthetic hand using human electroencephalography signals. *J Neurosurg* 114 : 1715-1722, 2011
- 3) Hirata M, Matsushita K, Suzuki T et al : A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes : W-HERBS. *IEICE Trans Commun* E94-B : 2448-2453, 2011
- 4) Theodore WH, Fisher RS : Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 3 : 111-118, 2004
- 5) Kinoshita M, Ikeda A, Matsumoto R et al : Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 45 : 787-791, 2004
- 6) Skarpaas TL, Morrell MJ : Intracranial stimulation therapy for epilepsy. *Neurotherapeutics* 6 : 238-243, 2009
- 7) Tanaka N, Fujii M, Imoto H et al : Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip. *J Neurosurg* 108 : 791-797, 2008
- 8) Egner T, Sterman MB : Neurofeedback treatment of epilepsy : from basic rationale to practical application. *Expert Rev Neurother* 6 : 247-257, 2006
- 9) Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH : Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* : CD002029, 2008
- 10) Pfurtscheller G : Event-related synchronization (ERS) : an electrophysiological correlate of cortical