

Fig. 5 Schematic diagram of the fully-implantable wireless system (A) and the first prototype of the fully-implantable wireless system (B, C)

- a : Fluorine polymer body casing including a wireless rechargeable unit and a wireless data transfer unit.
- b : A titanium head casing/artificial skull bone.
- c : Brain surface microelectrodes conformable to the outer surface of the individual brain.
- d : Brain surface microelectrodes conformable to the central sulcus.

ワイヤレス体内埋込装置の開発

臨床応用に際しては感染リスク低減のためにワイヤレス完全埋込化が必須であるが、刺激型の体内埋込装置と異なり、BMIの臨床用ワイヤレス埋込装置はこれまでほとんど報告がない。唯一 Kennedy ら³⁾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。

そこで現在われわれは電極数 100ch 以上の臨床用ワイヤレス埋込 BMI 装置の実用化を目指して開発を行っており、プロトタイプを試作した。Fig. 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。Fig. 5B 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、マルチチャンネル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。

3次元高密度両面電極

皮質脳波計測用のグリッド電極はテラーメイドにより個人個人の脳形状にフィットするものを考案した⁴⁾⁷⁾。脳表面形状抽出は、Thin slice MRI 画像を用いて行い、特に脳溝形状データについては自動脳溝抽出ソフト (Brain VISA, <http://brainvisa.info/>) を用いた形状抽出を行う。これらの脳形状データから 3次元 CAD (3 matic, Materialize Japan, Tokyo) 上で電極配置を最適化してシート型の設計を行い、3次元プリンタで型を迅速製造する。個人個人の脳形状に密着するため、すべての電極から精度の高い皮質脳波が計測でき、脳への圧迫も少ない。電極間距離は最短 2.5 mm で従来の電極間隔 10 mm に比較して 16 倍高密度化した。電極は電極径 1 mm の白金電極を用いている。極端に小型化すると計測安定性が低下する懸念があるが、同一の電極を用いたサルの実験で 1 年間にわたり安定して計測できることが示されている¹⁾。脳溝内に挿入する場合には両面に電極を配置できる (Fig. 6)。脳溝内の大脳皮質の両面から皮質脳波を計測することにより、より広範囲からの脳信号計測が可能

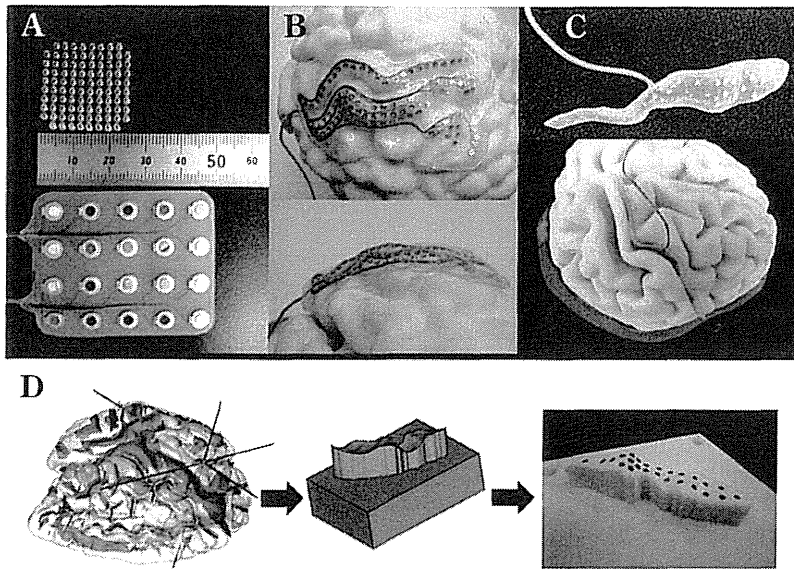


Fig. 6 Three dimensional high density grid electrodes

A : High density electrodes (upper) and standard electrodes (lower).

B : Brain surface electrodes conformable to individual brain surface.

C : Intrasulcal electrodes.

D : Automatic sulcal detection and mold design on 3D CAD.

となる。また、本電極により大脳皮質を電気刺激することも可能であり、特に中心溝に挿入した場合には体性感覚野側は電気刺激による感覚フィードバックに応用することも可能である。

マルチチャンネル集積化アンプ

計測した皮質脳波はノイズ混入を防ぐため、すぐに増幅・デジタル化する必要がある。そこで頭部の狭小なスペースに留置できるよう皮質脳波を増幅するアナログアンプを集積化した、1チップあたり64chを有し、各chは1kHzでのサンプリングが可能であり、ADコンバーターは12bit、チップサイズは5×5mm、消費電力は4.9mWである¹⁷⁾¹⁸⁾。東京大学VDECのCMOS 0.18μmプロセスにて製造した。これを2チップ計128chとして30×20×2.5mm大の小型基板上に実装する(Fig. 7)。この集積化アンプ実装基板は人工骨兼用頭部ケーシングに収納される。

人工頭蓋骨兼用頭部ケーシング

頭部ケーシングは、集積化アンプを収容し、開頭部の人工頭蓋骨を兼ねるものを考案した⁹⁾¹⁰⁾。Thin slice bone window CT画像から3次元CAD(3matic, Materialize Japan, Tokyo)上で、開頭範囲、人工頭蓋骨の形状、電子回路のレイアウト設計を行い、3次元CAM(Gibbs CAM, Gibbs and Associates, USA)で切削パスを作成し、迅速製造する(Fig. 8)。患者CT画像から骨データを抽

出して作成し、人工頭蓋骨を兼ねるため埋込による皮膚膨隆がなく、整容学的に優れ、瘻孔形成等のリスクも低い。開頭は頭部ケーシングに合わせて正確に開頭する必要があるため、頭部ケーシングの位置形状データをナビゲーションにあらかじめレジストレーションしておき、ナビゲーションガイド下を開頭を行う。

ワイヤレスデータ通信

体外への皮質脳波の伝送には、Bluetoothプロトコル(class 2)を用いたワイヤレスデジタル通信を採用し、信頼性を確保している。Bluetooth回路を2個使用することにより400kbpsのデータ通信速度を確保し、皮質脳波を12bit×128chで体外のコンピュータに送信する。しかし、現状では消費電力は300mWと大きく、埋込装置の消費電力の大半を占める。サイズも現状では60×60×8mmと大きい。今後さらに高速化、小型化、低電力化が必要であり、その解決方法として、ワイヤレスLANやUWBといった通信プロトコルの導入が考えられる。

非接触充電電源

必要な電力を確保するため本システムでは非接触給電機能をもたせた。体外の送電回路と体内の受電回路からなる、コイル誘導起電方式により、直径40mmのコイルを用いて、皮下4cmで4Wと大きな給電能力をもつ。

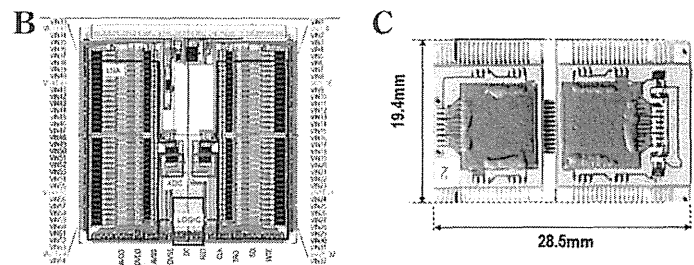
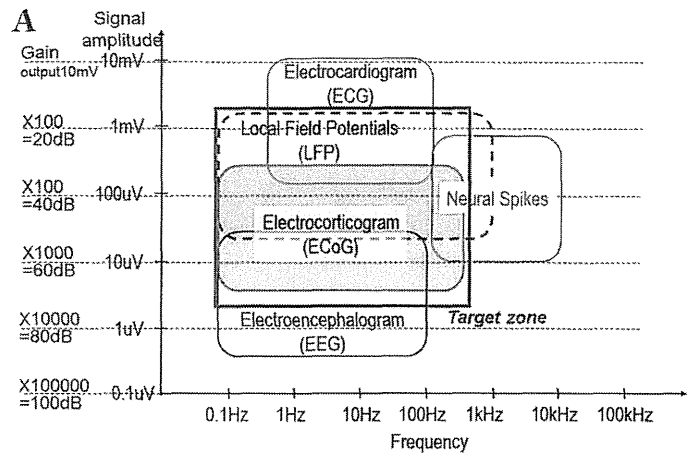


Fig. 7 Integrated analog amplifier

- A: Target frequency bands and gains to cover electrocorticographic signals and local field potentials (LFP).
- B: A 64-channel integrated analog amplifier chip (5×5 mm).
- C: A 128-channel integrated analog amplifier board (30×20 mm)

フッ素ポリマー樹脂腹部ケーシング

ワイヤレス通信回路と非接触充電電源はシリコンで包埋し、さらにこれをフッ素ポリマー樹脂でパッケージングし、腹部装置を構成する。腹部装置は腹部皮下に留置する。フッ素ポリマー樹脂ケーシングは耐腐食性、生体適合性が高いだけでなく、従来のチタンケーシングに比較してコスト低減も期待できる。

知財戦略とインフラ整備

知財戦略は企業が市場化を行う際に重要であるだけでなく、自らの開発戦略を守りスムーズに進め、さらには日本の科学技術戦略のためにも重要である。そこでわれわれは開発における発明要素を可能な限り特許出願・取得に結びつけるよう努力しており、これまでにBMI関係の特許出願を国内・国際合わせて6件行い⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、うち1件を特許取得した⁷⁾。

また一般的に埋込医療機器開発は欧米に対して大きく遅れており、本邦の研究機関・企業・審査機関は埋込医療機器の臨床応用・実用化に関する経験に乏しい。こうした状況を少しでも改善すべく、厚生労働省の次世代医療機器評価指標作成事業にて神経機能修復装置に関する評価指標を作成した¹³⁾。こうしたガイドラインの整備は、企業の開発目標レベルの設定の明確化や将来の薬事承認

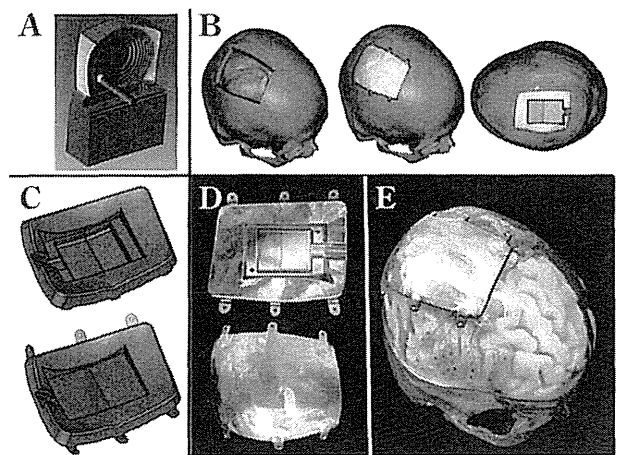


Fig. 8 A titanium head casing/artificial skull bone

- A: Simulation of machining process.
- B, C: Head casing designed using 3D CAD software. Three dimensional skull bone data were obtained from individual's CT images.
- B: A head casing attached to the skull.
- C: Inner side view. The head casing contains 128-channel integrated amplifier board on a small mounting board which is mounted on a folded inner panel as indicated in a green color.
- D: A prototype casing. Upper: inner side view. Lower: outer side view.
- E: A prototype head casing attached to the skull model.

審査の迅速化につながるものと期待される。

今後の展望

現在、ワイヤレス埋込装置プロトタイプを動物埋込用に改造して動物実験を開始したところである。今後、ALS 患者等の重症身体障害者を対象として、有線・ワイヤレス埋込の2段階での臨床研究を経て、治験・実用化を目指す。

謝辞

本研究は文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラム「日本の特長を活かしたBMIの統合的研究開発」、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。

文献

- 1) Chao ZC, Nagasaka Y, Fujii N: Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering* 3: 3, 2010.
- 2) Crone NE, Sinai A, Korzeniewska A: High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159: 275-295, 2006.
- 3) Guenther FH, Brumberg JS, Wright EJ, Nieto-Castanon A, Tourville JA, Panko M, Law R, Siebert SA, Bartels JL, Andreasen DS, Ehirim P, Mao H, Kennedy PR: A wireless brain-machine interface for real-time speech synthesis. *PLoS One* 4: e8218, 2009.
- 4) 平田雅之, 吉峰俊樹, 齋藤洋一, 柳澤琢史, 後藤哲: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法. 日本, 特願 2007-216461, 2007.
- 5) Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Watanabe Y, Saito T: Intracranial electrode and method for producing same. US patent application, 12/378,695, 2009.
- 6) Hirata M, Yanagisawa T, Kamitani Y, Yokoi H, Yoshimine T, Goto T, Fukuma R, Kato R: Machine control device, machine system, machine control method, and recording medium storing machine control program. US patent application, 12/799,840, 2010.
- 7) Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Watanabe Y, Saito T: Intracranial electrode and method for producing same. US patent, US7,860,577, 2010.
- 8) 平田雅之, 柳澤琢史, 神谷之康, 横井浩史, 吉峰俊樹, 後藤哲, 福岡良平, 加藤龍: 機器制御装置, 機器システム, 機器制御方法, 機器制御プログラム, および記録媒体. 日本, 特願 2010-49814, 2010.
- 9) 平田雅之, 吉峰俊樹, 松下光次郎, 後藤哲, 柳澤琢史, 鈴木隆文, 吉村眞一: 体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置, および体内埋込装置のケーシングの製造方法. 日本, 特願 2010-250464, 2010.
- 10) Hirata M, Yoshimine T, Matsushita K, Goto T, Yanagisawa T, Suzuki T, Yoshimoto S: PCT patent application, PCT/JP2011/001402, 2011.
- 11) 平田雅之, 吉峰俊樹: 脳神経外科における BMI の展望. *脳外速報* 21: 880-889, 2011.
- 12) Kamitani Y, Tong F: Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* 8: 679-685, 2005.
- 13) 厚生労働省医薬食品局・医療機器審査管理室: 次世代医療機器評価指標の公表について (平成 22 年 12 月 15 日 薬食機発 1215 第 1 号). 2010.
- 14) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, Yoshimine T: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* 45: 1099-1106, 2009.
- 15) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg* 114: 1715-1722, 2011.
- 16) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol*, in press.
- 17) Yoshida T, Masui Y, Eki R, Iwata A, M. Y, Uematsu K: A Neural Recording Amplifier with Low-Frequency Noise Suppression. *IEICE Trans Electron* E93-C: 849-854, 2010.
- 18) Yoshida T, Sueishi K, Iwata A, Matsushita K, Hirata M, Suzuki T: A High-Linearity Low-Noise Amplifier with Variable Bandwidth for Neural Recording Systems. *Japanese Journal of Applied Physics* 50, 2011.

要 旨

ブレイン・マシン・インターフェースによる機能支援：リアルタイムロボットアーム制御と
ワイヤレス完全体内埋込装置の開発

平田 雅之 柳澤 琢史 松下光次郎 Morris Shayne 神谷 之康
鈴木 隆文 吉田 毅 佐藤 文博 齋藤 洋一 貴島 晴彦
後藤 哲 影山 悠 川人 光男 吉峰 俊樹

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) は脳信号から運動意図・内容を読み取って外部機器を制御する技術である。われわれは脳表電極を用いた BMI により、筋萎縮性側索硬化症等の重症身体障害者に対する機能再建を目指して研究開発を行っている。これまでに γ 帯域活動をを用いた連続的な解読制御手法により、ロボットアームのリアルタイム制御システムを開発し、脳表電極留置患者による物体の把握・把握解除に成功した。感染リスク回避のためにはワイヤレス体内埋込化が必須であり、ワイヤレス埋込装置のプロトタイプを開発した。

今後は、重症の筋萎縮性側索硬化症を対象として、有線・ワイヤレス埋込の 2 段階での臨床試験を経て実用化を目指す。

脳外誌 21 : 541-549, 2012

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報): 虚血性脳血管障害

露口尚弘¹⁾ 鎌田恭輔²⁾ 中里信和³⁾ 宇田武弘¹⁾
池田英敏⁴⁾ 坂本真一⁴⁾ 尾崎 勇⁵⁾ 井口義信⁶⁾
平田雅之⁷⁾ 亀山茂樹⁸⁾ 石井良平⁹⁾ 白石秀明¹⁰⁾
渡辺裕貴¹¹⁾ 橋本 勲¹²⁾

要旨 PETやPerfusion CTのような様々な脳検査法で脳の循環代謝を測定することは、虚血巣をふくむ領域の脳機能の評価に有用である。しかし、脳の循環動態は直接的に脳の神経活動を反映しているものではない。容積伝導した神経活動を表す頭皮脳波において、急性期の脳虚血巣での徐波の出現が知られているが、空間分解能、定量性において脳機能の客観的指標とするには問題があった。脳磁図はこの脳波の短所をカバーできるものと期待され、虚血性脳疾患への臨床応用がなされつつある。しかし、脳磁図は、てんかん以外の疾患においては科学的エビデンスは明らかでない。本研究では文献検索に基づき虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べMEDLINEにて(stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography)を検索2010年7月までで58論文が検索された。この中から原著論文をえらび、エビデンスレベル、抄録内容に基づいて25論文に絞りこみ現在脳磁図がどのように利用されているかを調べた。さらにエビデンスレベルはグレード2以上の12編について検討してまとめた。総じて虚血脳での脳磁図の変化を報告した文献が多く、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るもののごく少数の報告に限られており、今後の研究に期待しなければならない。しかし、虚血に伴う脳の障害程度を脳循環代謝以外の方法で明らかにできることは意義深いと考えられる。

はじめに

脳の循環代謝を測定するにはSPECT(single photon emission computed tomography)やPET

(positron emission tomography)などの核医学検査、Perfusion CTやMRI、またはNIRS(Near Infrared spectrophotometry)などが利用されており、多くは脳血管障害の診断や病態把握における確立された検査となっている。しかし、これらの画像で捉えられる脳血管障害の循環動態は間接的に脳機能を反映しているだけで、その神経機能すべてを明らかにしているとは言えない。一方、神経活動を直接反映する検査として、脳波などの電気生理学的な手法がある。虚血に陥った脳では脳波が徐波化することは知られているが、頭皮上記録の脳波は頭蓋骨の影響に大きく左右されるので、病巣が小さい場合の徐波化は周辺部分の正常脳波に埋没して検知できない可能性が高い。ゆえに、通常

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

受付日: 2012年5月31日

採択日: 2012年5月31日

の脳波では空間分解能、定量性において脳循環の客観的指標とするには問題がある。脳の磁場活動を定量的に測定できる脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) は、この脳波の短所をカバーできるものと期待されている。

脳磁図は、全頭をカバーできる装置が出現し、空間分解の向上とともに、臨床研究に応用され始め、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応検査となった。現在は、てんかん以外の疾患においても脳機能評価法として有用であることが多く報告されているが、臨床検査法としての歴史ははまだ浅く、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、文献検索に基づいて虚血性脳疾患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、(stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography) を用いて、1990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 MEG 検査に関するものをタイトルに基づいて 58 編を抽出し、アブストラクトの内容に基づいて 25 編についてレビューし、さらにエビデンスレベルを中心に、脳血流を測定されているもしくは

コントロールとの比較がなされている 12 編に絞りこんで、論文内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を用いた (表 1)。ついでエビデンスレベルに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 1

検索された文献中から脳虚血 MEG 検査に関する 58 文献を抽出し、原著論文に限定した上で、アブストラクトの内容に基づいて選択した 25 文献についてまとめた。

脳虚血に対し診断指標を示したものと、虚血後の機能回復や神経可塑性について論じたものがあり、またそれぞれ自発脳磁場と誘発脳磁場にて評価した報告に分かれた。

虚血後の機能回復における脳磁図での評価については、別報告に譲るが、虚血状態を評価した報告について一部記した。

①脳虚血の診断指標

1 自発脳磁場 (徐波)

患側

- 脳卒中患者の病変周囲に、高周波成分 (gamma 帯域) の減少と、徐波 (delta 《0.5-3 Hz》, theta) の増加がみられる^{1,2)}。
- theta 波の増加は、患側の temporoparietal にみられ³⁾、misery perfusion の存在と相関する⁴⁾。
- TIA (transient ischemic attack) の患者に患側で徐波がみられる⁵⁾。
- delta 波の power は、NIHSS (National Institute

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 |

of Health Stroke Scale) と相関する⁶⁾。

- 徐波部分には、MRS (MR Spectroscopy) にて NAA (N-acetylaspartate) の低下は相関する⁷⁾。
- もやもや病において循環障害領域に re-build-up での徐波活動源を脳溝深部に認める^{8,9)}。

健側

- 健側でも徐波の増加がみられる^{2,10)}。
- 健側の徐波 (delta) の増加は、臨床的な症状改善と相関する可能性がある¹¹⁾。

2 誘発脳磁場

SEF: somatosensory evoked field

- 脳梗塞により、患側の N20m, において電流双極子 (ECD: Equivalent Current Dipole) の位置の偏位¹²⁾, 潜時の延長¹³⁾, 波形の異常¹⁴⁾, ECD strength の低下^{10,15)} または上昇がみられる¹⁶⁾。この偏位は、臨床症状の改善と相関する^{10,17)}。
- SEF (N20m) の ECD component は、NIHSS と相関する⁶⁾。
- CBF の低下によって、SEF において N20m の減少と、P30m の増加がみられる¹⁸⁾。

MEF: motor evoked field

- sourceposition の偏位, 潜時に変化がみられる¹⁹⁾。
- beta 帯域 ERD (event related desynchronization) が運動と同側半球にみられる¹⁰⁾。

AEF: auditory evoked field

- 病側の側頭葉の反応が低下する²⁰⁾。

②機能回復, 可塑性, reorganization 評価指標

1 自発脳磁場 (徐波)

- 手術治療にて循環状態が改善されると、患側の徐波が減少する^{4,21)}。
- 徐波の正常化が、臨床症状の改善につながる¹⁰⁾。
- 血行再建術において、CBF の改善とともに、theta band は減少するが、delta band は変化なかった²¹⁾。別の報告でも、病変周囲の delta 波は、フォロー期間での変化はなく、臨床症状との相関はみられなかったとされている¹⁾。
- TIA においては、sensorimotor cortex から発生する徐波の正常化が、短期的な機能の回復の指標となる²²⁾。

- Stroke による失語でも病変周囲に delta (1-4 Hz) 波がみられるが、言語療法の後の delta 波の減少が、失語の良い outcome につながるとしている²³⁾。

- 健側の delta 波, 患側の gamma 波が機能回復の指標になる。

2 誘発脳磁場

- SEF の潜時の改善が、sensory の改善と関連する¹³⁾。
- SEF の S1 および、finger tapping による M1 に同定される source の power は、sensory および motor の機能改善と関連する²⁴⁾。

結果 2

前述した 25 文献のうちエビデンスが高い、脳血流が測定されているもしくは正常コントロールとの比較がなされている 12 文献についてまとめた。エビデンスレベルの内訳は、レベル 1a, 1b: 0 編, 2a: 7 編, 2b: 5 編であった (表 3)。

1. 対象疾患と比較方法

内頸動脈や中大脳動脈閉塞もしくは狭窄の症例が多い。TIA が 1 編, もやもや病が 1 編あった。正常コントロールを対象としたものは 9 編あった。

2. 解析手法

解析手法としては自発脳磁場を測定したものは 6 編, 誘発磁場は 5 編, 両方の測定を行ったものは 1 編であった。誘発磁場のうち正中神経刺激は 4 編, 聴覚刺激は 1 編, 運動関連磁場は 1 編であった。誘発磁場測定の殆どが single equivalent current dipole (ECD 法) を用いた方法であったが、空間フィルター法 (SAM: synthetic aperture magnetometry) を用いた論文が 1 編あった²⁵⁾。

また自発脳磁場では、waveform そのものの分析や、ECD を用いた磁場分布で評価したものがあったが、空間フィルター法 (sLORETA: low resolution brain electromagnetic tomography) を用いた報告も 1 編あった²¹⁾。また power spectral density (PSD) を用いた解析法もあった²⁾。

3. 脳循環測定法

脳血流を測定したものは 6 編あり、そのうち循環予備能を測定したものは 5 編であった。循環予備能の低

表 3 文献の概要

| 対象疾患 | 症例数 | 年齢 | コントロール数 | MEG 機器 | 誘発・自発 | Other modality | Task measurements |
|----------------------------------------------------------|-----|---------|---------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 MCA 領域の虚血 | 18 | 平均 73 歳 | 20 | 28 channel | 自発 (bilateral rolandic area 3 min, eye open state) 誘発 (正中神経刺激) | なし | 0.48-250 Hz sampling rate 1,000 Hz |
| 2 ICA or MCA 閉塞性疾患 臨床的症状が軽微 | 7 | 18-75 歳 | | 37 channel BTI | 誘発 (両側の正中神経刺激) | H ₂ O ¹⁵ -PET にて CBF を測定 | sampling rate 1,041.7 Hz 200 回加算 |
| 3 右中大脳動脈領域梗塞 | 6 | 45-65 歳 | 7 | 122 channel Neuromag | 誘発 (健側 (左側) の正中神経刺激) | なし | 0.03-320 Hz 200 回加算 |
| 5 ICA or MCA 閉塞性疾患 | 56 | 40-75 歳 | | Neuromag 204 planar-type gradiometer | 自発 | XeCT にて CBF, CVR | 0.03-100 Hz sampling rate 500 Hz awake 10 分間 |
| 6 閉塞性血管障害 (動脈硬化性病変: 28, その他: 10) 右利きで運動障害なし | 38 | 55-79 歳 | 8 | 64 channel CTF | 誘発 (運動関連磁場) | なし | 10 秒間の離握手運動 60 回の示指のセルフタッピング |
| 4 moyamoya 病 | 4 | 8-16 歳 | | 204 channel Vectorview | 自発 | Xe-SPECT, IMP-SPECT acetazolamide 負荷 | high pass filter 0.1 Hz sampling rate 600 Hz awake 10 分間 |
| 7 ICA stenosis: 4 ICA occlusion: 1 | 5 | 60-77 歳 | 5 | 160 channel MEG Vision | 自発 | O ₂ ¹⁵ gas-PET IMP-SPECT | 0.16-200 Hz sampling rate 500 Hz awake 10 分間 |
| 8 ICA occlusive disease | 48 | 40-76 歳 | 27 | Neuromag 204 planar-type gradiometer | 自発 | なし | 0.03-100 Hz sampling rate 300 Hz awake 6 分間 |
| 9 TIA: 6 例 TGA: 2 例 | 8 | 44-82 歳 | 8 | 27×2 channel BTI | 自発 | なし | 発症から 4 日目, 11 日目, 31-68 日目に測定 |
| 10 半側 MCA 領域の虚血 | 32 | 30-86 歳 | 14 | 28 channel | 自発 | なし | 発症後 2-10 日以内に MEG 検査 0.48-250 Hz sampling rate 1,000 Hz 3 分間の測定 |
| 11 major branch stenosis and occlusion 側頭葉にあきらかな梗塞がない | 24 | 34-75 歳 | 12 | 37 channel BTI | 誘発 (聴覚誘発磁場) | PET | 聴覚刺激 1 Hz tone and burst Orgogozo score, functional independence score, two points discrimination test 罹患後, 3 ヶ月後, 一年後に測定 |
| 12 various lesion | 34 | 37-79 歳 | 22 | 160 channel MEG Vision | 誘発 (正中神経刺激) | SPECT | 3-200 Hz 400 回加算 |

下領域 (penumbra) について考察した文献は 3 編あり, 主に徐波の出現領域との相関性, 術後の改善について記述されていた。

考察

虚血巣周囲もしくは虚血病変のある半球には徐波が出現すること, また頭頂側頭部に徐波が出現しやすい

ことがあげられる³⁾。また血流の改善で徐波が消失する場合があります, 特に theta 帯域の徐波が消失する傾向にある^{4,21)}。しかし, この事象はすべての症例においてみられるとは限らず, penumbra での客観的な指標として徐波変化を捉えることにはまだ問題がある。

多くの研究者が虚血病変のある半球では正中神経刺激による SEF の N20m の反応性が弱くなること

| Analysis | Result | Evidence level | 推奨グレード | 著者 | 発表年 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|---------------------------------|------|
| ischemia に対しては NIHSS ECD 法 power spectral density | NIHSS と病側の delta 波の強度は正の相関, N20m ECD の強度とは負の相関を示した 血中トランスフェリンと NIHSS, 病側デルタ強度は負の相関, N20m ECD の強度とは正の相関を示した | 2a | C1 | Assenza G et al ⁹³ | 2009 |
| ECD 法 刺激後 20 ms, 30 ms, 40 ms のピークにおけるダイポールモーメントの大きさと潜時を脳血流と比較 | 病側において, N20m の強さが低下, N30m の強さが上昇しており血流の低下と相関した P30m の上昇は, 代償性変化か抑制系の低下に起因する | 2a | C1 | Bundo M et al ¹⁶³ | 2002 |
| ischemia に対しては神経学的評価 ECD 法 | 病側の SI の異常反応を示し SII の反応が低下する 健側の SII の反応は保たれる | 2b | C1 | Forss N et al ¹⁴⁴ | 1999 |
| フーリエ解析 ECD 法 | 14 人に Temporo-parietal theta activity (6-8 Hz) が出現 TPTA の出現と CBF, CVR の低下に関連性がある 血行再建をした 10 例のうち 7 例で TPTA が消失 leptomeningeal collateral の部位と TPTA が相関していた | 2a | C1 | Ohtomo S et al ⁴³ | 2009 |
| 13-30 Hz の beta 帯域の事象関連脱同期を SAM で解析し, t 値で左右を比較 | 動脈硬化性病変の 16 例において, 離握手課題で運動同側(健側)の感覚運動野に beta ERD がみられた 大脳半球間の抑制系に関与している可能性がある | 2b | C1 | Oshino S et al ²⁵⁷ | 2008 |
| 1-6 Hz filter EEG で徐波を認めた各部位で 50 ms のデータを抽出し, 2 ms の間隔でダイポールを計算 | acetazolamide の反応性が悪い循環障害部位では, HV での rebuild-up に対する slow wave を認め特に脳溝深部に活動源がみられた 全例で血管吻合し, rebuild-up が消失した | 2a | C1 | Qiao F et al ⁹³ | 2003 |
| sLORETA 45 秒のデータを抽出し徐波を 0.3-2, 2-4, 4-6, 6-8 Hz にわけその活動部位と信号強度について術前術後を比較 | すべての例で病側に徐波活動を認めた 術後病側の後頭頭頂葉の theta が軽快 | 2a | C1 | Sakamoto S et al ²¹¹ | 2010 |
| wave form | 6-8 Hz temporoparietal theta wave (14 人みられた) | 2b | C1 | Seki S et al ⁹³ | 2005 |
| dipole analysis | 2-6 Hz の徐波が下記の部位に出現 TIA(6): ipsilateral sensorymotor TGA (2) : bilateral temporal これが発症より 11 日以内で消失 beta band は有用ではなかった | 2b | C1 | Stippich C et al ²²¹ | 2000 |
| power spectral density (PSD) spectral entropy | rolandic area 病側において 2-3.5 Hz 4-7.5 Hz で上昇しているが, 健側でも上昇を認めた これは半球間の diaschisis を示しているかもしれない 障害の周辺領域での徐波活動の増加とエントロピーの減少がみられた。皮質間でのネットワークの抑制と興奮性の増大のためと考えられる | 2b | C1 | Tecchio F et al ²³ | 2005 |
| P50m, N100m の反応を検討 | 反応がみられなかった 8 例では強度の内頭動脈もしくは中大脳動脈の狭窄があった P50m における ECD の位置の変異がみられた側頭葉領域では循環状態の低下がみられた | 2a | C1 | Toyoda K et al ²⁰⁰ | 1998 |
| ECD 法 | 血流に左右差がある例で ECD モーメントに左右差を認めた | 2a | C1 | Tsutada T et al ¹⁵³ | 2002 |

を報告しているが, これが完成された虚血なのか penumbra なのかは判断できない。

MEG が, sulcal cortex の活動に限定的なのに対して, 脳波は sulcal cortex の活動も反映するため, gyral cortex の活動は良く記録できる。一方, MEG は, 100 チャンネル以上の全頭型であるため広範囲の脳機能を検知でき, 空間分解能が (32 チャンネル) 脳波

と比べて格段に良い。磁場を直接検出するため皮膚や骨の影響を受けにくく定量性に優れる。また, MRI との画像融合が確立されているため, ナビゲーション手術などへの臨床応用が簡便である。

このように, MEG は非侵襲的で神経活動の定量化が可能であるが, 脳虚血の分野ではいまだ確立された方法がないのが現状である。空間フィルターを含めた

新しい解析方法や自発磁場のみでなく被験者に何らかの簡単なタスクを負荷することによる神経活動の客観的評価法²⁵⁾が、虚血性脳疾患に対する脳磁場からの1つのアプローチ法とも考えられる。

まとめ

1. 脳梗塞患者において患側では徐波の出現がみられる。C1
2. 閉塞性血管障害の患者において血流が低い部位で徐波がみられる。(temporoparietalにみられる場合が多い。) C1
3. 体性感覚誘発磁場において虚血病変のある半球では、第1ピークの減弱、消失、変異がみられる。C1

結語

文献検索に基づいて虚血性脳疾患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もあるが報告数は少ない。MEGは虚血に伴う神経機能の変化に関して頭皮脳波より優れていると言える。その意味では、現在、脳磁図の保険適応は手術適応例に対しててんかん焦点診断や脳腫瘍疾患の機能検査という位置づけであるが、虚血性脳疾患に対する脳循環代謝検査とは別の観点から客観的神経機能評価法としての位置づけが適切と考えられる。

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) Butz M, Gross J, Timmermann L, et al: Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions. *Neurosci Lett* 355: 93-96, 2004.
- 2) Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, et al: Rhythmic brain activity at rest from rolandic areas in acute mono-hemispheric stroke: a magnetoencephalographic study. *Neuroimage* 28: 72-83, 2005.
- 3) Seki S, Nakasato N, Ohtomo S, et al: Neuromagnetic measurement of unilateral temporo-parietal theta rhythm in patients with internal carotid artery occlusive disease. *Neuroimage* 25: 502-510, 2005.
- 4) Ohtomo S, Nakasato N, Shimizu H, et al: Temporo-parietal theta activity correlates with misery perfusion in arterial occlusive disease. *Clin Neurophysiol* 120: 1227-1234, 2009.
- 5) Vieth J, Kober H, Weise E, et al: Functional 3D localization of cerebrovascular accidents by magnetoencephalography (MEG). *Neurol Res* 14: 132-134, 1992.
- 6) Assenza G, Zappasodi F, Squitti R, et al: Neuronal functionality assessed by magnetoencephalography is related to oxidative stress system in acute ischemic stroke. *Neuroimage* 44: 1267-1273, 2009.
- 7) Kamada K, Sagner M, Moller M, et al: Functional and metabolic analysis of cerebral ischemia using magnetoencephalography and proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 42: 554-563, 1997.
- 8) Nakasato N, Kanno A, Tominaga T: Magnetoencephalography (MEG): Its application to moyamoya disease. In Cho B-K, Tominaga T (eds). *Moyamoya Disease Update*. Springer, pp 220-224, 2010.
- 9) Qiao F, Kuroda S, Kamada K, et al: Source localization of the re-build up phenomenon in pediatric moyamoya disease—a dipole distribution analysis using MEG and SPECT. *Childs Nerv Syst* 19: 760-764, 2003.
- 10) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al: Brain plasticity in recovery from stroke: an MEG assessment. *Neuroimage* 32: 1326-1334, 2006.
- 11) Zappasodi F, Tombini M, Milazzo D, et al: Delta dipole density and strength in acute monohemispheric stroke. *Neurosci Lett* 416: 310-314, 2007.
- 12) Altamura C, Torquati K, Zappasodi F, et al: fMRI-vs-MEG evaluation of post-stroke interhemispheric asymmetries in primary sensorimotor hand areas. *Exp Neurol* 204: 631-639, 2007.
- 13) Gallien P, Aghulon C, Durufle A, et al: Magnetoencephalography in stroke: a 1-year follow-up study. *Eur J Neurol* 10: 373-382, 2003.
- 14) Forss N, Hietanen M, Salonen O, et al: Modified activation of somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke. *Brain* 122: 1889-1899, 1999.
- 15) Tsutada T, Ikeda H, Tsuyuguchi N, et al: Detecting functional asymmetries through the dipole moment of magnetoencephalography. *J Neurol Sci* 198: 51-56, 2002.
- 16) Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, et al: Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 14: 474-485, 2001.
- 17) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al: Interhemispheric asymmetry of primary hand representation and recovery after stroke: a MEG study. *Neuroimage* 36: 1057-1064, 2007.
- 18) Bundo M, Inao S, Nakamura A, et al: Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with

- unilateral major cerebral artery occlusion. *Stroke* 33: 61-66, 2002.
- 19) Kotani K, Kinomoto Y, Yamada M, et al: Spatiotemporal patterns of movement-related fields in stroke patients. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004; 63, 2004.
- 20) Toyoda K, Ibayashi S, Yamamoto T, et al: Auditory evoked neuromagnetic response in cerebrovascular diseases: a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 777-784, 1998.
- 21) Sakamoto S, Tanaka H, Tsuyuguchi N, et al: Quantitative imaging of spontaneous neuromagnetic activity for assessing cerebral ischemia using sLORETA-qm. *Neuroimage* 49: 488-497, 2010.
- 22) Stippich C, Kassubek J, Kober H, et al: Time course of focal slow wave activity in transient ischemic attacks and transient global amnesia as measured by magnetoencephalography. *Neuroreport* 11: 3309-3313, 2000.
- 23) Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, et al: Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biol* 2: 20, 2004.
- 24) Huang M, Davis LE, Aine C, et al: MEG response to median nerve stimulation correlates with recovery of sensory and motor function after stroke. *Clin Neurophysiol* 115: 820-833, 2004.
- 25) Oshino S, Kato A, Hirata M, et al: Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. *Stroke* 39: 2769-2775, 2008.

Bibliographic survey of the clinical application of magnetoencephalography (II): stroke

NAOHIRO TSUYUGUCHI¹⁾, KYOUSUKE KAMADA²⁾, NOBUKAZU NAKASATO³⁾, TAKEHIRO UDA¹⁾,
 HIDETOSHI IKEDA¹⁾, SHINICHI SAKAMOTO⁴⁾, ISAMU OZAKI⁵⁾, YOSHINOBU IGUCHI⁶⁾,
 MASAYUKI HIRATA⁷⁾, SHIGEKI KAMEYAMA⁸⁾, RYOUHEI ISHII⁹⁾, HIDEAKI SHIRAIISHI¹⁰⁾,
 YUTAKA WATANABE¹¹⁾, ISAO HASHIMOTO¹²⁾

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

Measuring local cerebral blood flow and metabolism by various mapping methods such as positron emission tomography or perfusion computed tomography helps us to evaluate detailed functions of brain areas containing a focal ischemic lesion, but does not necessarily represent neural activities of the areas. Scalp electroencephalography (EEG), reflecting volume-conducted neural activities, demonstrates that slow wave activity is dominant in an acute ischemic cerebral region; but, this technique presents major problems with the lack of objective indices for brain functions and low spatial resolution. Magnetoencephalography (MEG), an important new method in neuroscience to directly detect neural activities with high spatial resolution, has been applied in stroke patients. However, the usefulness of MEG for assessing neural activities in an ischemic brain area has not been fully established as yet. The present study reviewed MEG studies of cerebral stroke using internet searches of the bibliography to identify scientific evidence for the clinical effectiveness of MEG. We searched for stroke-related manuscripts published before July 2010 on MEDLINE using

the keywords (stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography), and retrieved 58 papers. We narrowed the search to 25 papers based on the levels of evidence and abstract contents. Then, we selected 12 papers with evidence level higher than 2 to assess the clinical utility of MEG. Most papers stressed the clinical usefulness of MEG, but a few claimed the superiority of MEG compared to EEG for the diagnosis or treatment indication for ischemic conditions. Therefore, more objective analysis of MEG findings in ischemic conditions is needed for future development.

Key Words : magnetoencephalography, stroke, bibliographic survey

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第3報):小児疾患

白石秀明¹⁾ 尾崎 勇²⁾ 井口義信³⁾ 石井良平⁴⁾
 鎌田恭輔⁵⁾ 亀山茂樹⁶⁾ 露口尚弘⁷⁾ 中里信和⁸⁾
 平田雅之⁹⁾ 渡辺裕貴¹⁰⁾ 橋本 勲¹¹⁾

要旨 脳磁図検査は、てんかん、脳血管障害、認知機能異常などの神経疾患に対して行われて来た。しかし、小児疾患の中で、てんかん以外は科学的根拠が現状において証明されていない。本研究では、文献検索に基づき、小児における神経疾患において、脳磁図検査がどのように行われているのかを調査した。検索は、MEDLINEを用いて、child AND (MEG OR magnetoencephalography)で行った。検索により、2010年6月までで、93論文が検索された。この中で、てんかん、一症例のみの症例報告、総説を除外すると、14論文が見出された。それらの対象疾患は、Dioxin暴露、脳室周囲白質軟化症、多小脳回、白皮症、もやもや病、Angelman症候群、書字障害、注意欠陥多動障害、広汎性発達障害であった。これら研究は全て後ろ向きの対照比較研究で、エビデンスレベルは2aが10論文、2bが4論文で、レベル1はなかった。推奨グレードは全てBであった。脳磁図検査は小児神経疾患研究において、てんかん研究以外では一般的ではないが、非侵襲的検査であり、乳幼児から繰り返し何度も検査を施行できるという利点を持つことから、発達脳における変化を考察する上で、脳磁図検査は有力な検査法となることが期待される。

目的

脳磁図検査は非侵襲的脳機能検査であり、その高い空間分解能や時間分解能を持つ特性から、種々の高次脳機能評価に関する研究が行われて来た。

特に、てんかん診断、ならびにてんかん手術の術前評価に対しては、多くの知見と優位性が見出されてきている¹⁾。

さらに、各種誘発磁場を用いた、高次脳機能研究においても、多くの知見が報告され、臨床現場に貴重な情報を提供している。

小児科領域における神経疾患の中で、その発症メカニズムや病態脳の機能が不明である疾患は数多く存在する。これらの病態解明のために、脳磁図検査は有用なツールになり得るのではと期待される。

今回我々は、文献検索に基づいて、小児疾患における脳磁図臨床研究のこれまでの動向を調べ、現状における臨床検査としての位置づけを評価した。

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、child AND (MEG OR magnetoencephalography)を用いて、1994年3月から2010年6月までの間に発表さ

- 1) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
- 2) 青森県立保健大学健康科学部
- 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
- 5) 旭川医科大学脳神経外科
- 6) 国立病院機構西新潟中央病院
- 7) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
- 8) 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野
- 9) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
- 10) 国立精神・神経医療研究センター
- 11) 金沢工業大学

受付日:2012年6月8日

採択日:2012年6月9日

れた文献を検索した。

てんかんに関しては、平田らが別に報告するため、検索された文献の中から除外した¹⁾。更に、1例のみの症例報告や総論も除外した。

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)。

さらにエビデンスレベルに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)。

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 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 |
|----------------|-------------------|---------|-------------------------------|-------|
| 1 Dioxin 暴露 | 38 (7-12) | 44 | 151 : CTF | 誘発 |
| 2 脳室周囲白質軟化症 | 12 (11-16) | 9 | 151 : CTF | 誘発 |
| | 12 (13-17) | 10 | 151 : CTF | 誘発 |
| 3 多少脳回症 | 5 (5-15) | 0 | 122-204 : Neuromag | 誘発 |
| 4 Albinism | 3 (12-19) | 2 | 160 : Yokogawa | 誘発 |
| 5 もやもや病 | 4 (8-16) | 0 | 204 : Neuromag | 自発 |
| 6 Angelman 症候群 | 13 (5-28) | 17 | 204 : Neuromag | 誘発 |
| 7 Dyslexia | 64 (9) | 22 | 148 : 4D Neuroimaging | 誘発 |
| | 11 (8-13) | 9 | 37 : Biomagnetic Technologies | 誘発 |
| 8 注意欠陥多動性障害 | 17 (8-13) | 6 | 148 : 4D Neuroimaging | 誘発 |
| | 35 (11.7) | 0 | 148 : 4D Neuroimaging | 自発 |
| 9 広汎性発達障害 | 36 (2-16) | 0 | 148 : 4D Neuroimaging | 自発 |
| | 10 (7-17) | 10 | 37 : Biomagnetic Technologies | 誘発 |
| | 6 (8-17) | 6 | 151 : CTF | 誘発 |

Abbreviation: SEF: somatosensory evoked field; VEF: visual evoked field; SDM: single dipole method; ERF: event related magnetic field.

結果

検索された 93 論文の中から、てんかん、単一のみの症例報告、および総論などを除外すると検索された論文は 14 論文となった (表 3)。この中で、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 (エビデンスレベル 2a) は 10 論文で、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以上の論文 (エビデンスレベル 2b) が 4 論文であり、エビデンスレベル 1b 以上の論文はなかった。また、推奨グレードは全てが B であった。

1. Dioxin 暴露

患児に対して視覚刺激を行い、左右に変動する刺激を用いた視覚刺激では、N2m 反応の潜時が遅延し、odd ball 課題では反応潜時が遅延するとともに振幅が減弱していた²⁾。

2. 脳室周囲白質軟化症

患児に対して、人が動く動画による視覚刺激を行い、周波数解析を行った。その結果、刺激に対する反応が低下し、正常で見られる 170 ms における 26.5 Hz

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 |

の律動反応が消失し、290 ms に出現していた³⁾。また、同様の刺激を使った視覚刺激実験で位相解析を行い、140-170 ms で右頭頂葉における活動が患児では低下していた⁴⁾。

3. 多小脳回症

患児では、体性感覚誘発磁場における N20m, P38m の振幅が患側で減弱していた。また、等価電流双極子の電流方向は健側と患側で異なっていた⁵⁾。

4. 白皮症

患児では、左右の1眼球に対する全視野刺激で、視覚誘発磁場が、対側半球のみに出現していた。正常対照では、両半球に誘発磁場が生じることから、患児では、非交差性の視覚経路が障害されていることが示唆された⁶⁾。

5. もやもや病

患児では、過呼吸負荷による re-build up の反応が患側半球に認められた。単一双極子法を用いて、この反応の磁場源を検索すると、障害脳の深部皮質に推定された⁷⁾。

6. Angelman 症候群

Angelman 症候群の 15q11-q13 の染色体欠失を認める群では、体性感覚誘発磁場において、N1m の頂点潜時の遅延、P1m の消失を認めた。しかし、原因遺伝子である UBE3A 遺伝子の点変異を認める群では、これらの所見は認めず、UBE3A 遺伝子に近接する、GABA レセプター関連遺伝子の関与が示唆された⁸⁾。

7. 書字障害

/ba/ の発語音を聞かせる中に、/da/ の音を混合する odd ball 課題を用いた解析で、正常対照では右半球前方部優位に出現する N260m の反応性が、患児では両半球対称性に出現し、反応の非対称性が減弱していた⁹⁾。

また、Heim らは、同じく /da/ と /ga/ を組み合わせた odd ball 課題を用いた研究を左半球のみに置いた 37 ch センサーで、右利きの患児・対照を用いて、誘発磁場活動を計測した。正常対照では、80 ms における一次反応 (M80) の発現部位が、210 ms における二次反応 (M210) の発現部位より前方に存在していたが、患児では逆に M210 が、M80 より前方に存在していた¹⁰⁾。

8. 注意欠陥多動障害

患児では、Wisconsin card sorting test を施行しながら磁場活動を計測する、事象関連誘発磁場反応において、200-300 ms の内側側頭葉から、400-500 ms の左前頭葉帯状回に至る活動が減弱した¹¹⁾。

また、Wienbruch らは、自発活動の周波数解析において、メチルフェニデートにより、1.5-25 Hz のパワー上昇と左前頭葉で theta 帯域のパワー上昇が認められたと報告している¹²⁾。

9. 広汎性発達障害

脳波異常は認めなかったが、脳磁図ではシルビウス裂周辺に特異的磁場活動を認めた。アスペルガー障害群では右半球に多くの棘波を認めた¹³⁾。また、Wilson

| 課題・計測方法 | 解析方法 | エビデンス レベル | 推奨 グレード | 著者 | 発表年 | 雑誌名 |
|------------------------|-------|--------------|------------|-----------------------|------|-------------------|
| 動画による視覚刺激, odd ball 課題 | 位相解析 | 2a | B | Schclart NA, et al | 2008 | Clin Neurophysiol |
| 動画による視覚刺激 | 周波数解析 | 2a | B | Pavlova M, et al | 2007 | Neuroimage |
| 動画による視覚刺激 | 位相解析 | 2a | B | Pavlova M, et al | 2006 | Ann Neurol |
| SEF | SDM | 2b | B | Ishitobi M, et al | 2005 | Brain Dev |
| VEF | SDM | 2a | B | Ohde H, et al | 2004 | Vision Res |
| 過呼吸負荷 | SDM | 2b | B | Qiao F, et al | 2003 | Childs Nerv Syst |
| SEF | SDM | 2a | B | Egawa K, et al | 2008 | Neuroimage |
| odd ball 課題 | SDM | 2a | B | Paul I, et al | 2006 | Neuropsychologia |
| odd ball 課題 | SDM | 2a | B | Heim S, et al | 2000 | Neuropsychologia |
| ERF | SDM | 2a | B | Mulas F, et al | 2006 | Biol Psychiatry |
| | 周波数解析 | 2b | B | Wienbruch C, et al | 2005 | BMC Psychiatry |
| | SDM | 2b | B | Muñoz-Yunta JA, et al | 2008 | Clin Neurophysiol |
| click 刺激 | 周波数解析 | 2a | B | Wilson TW, et al | 2007 | Biol Psychiatry |
| 音声による母音刺激 | SDM | 2a | B | Flagg EJ, et al | 2005 | Neurosci Lett |

らは、聴覚誘発磁場において周波数解析を用い、患児では左半球の 200-500 ms 付近の 40 Hz のパワーが減弱していることを示した¹⁴⁾。更に、Flagg らは、母音による音声刺激によって、正常児では刺激に対する反応が両側から左側に収束していくが、患児では右側に収束していることを示した¹⁵⁾。

考案

小児神経疾患に対する脳磁図検査の応用は、てんかんに対する適応が多く認められ、これまでの報告論文も多い¹⁾。特にてんかん手術の術前検査として、脳磁図の持つ非侵襲性は、てんかんの発現部位、すなわちてんかん原性焦点の特定を非侵襲的に行える点で、非常に有用である。

一方、てんかん以外では、本研究で見出された 9 疾患に対してその有用性が検討されている。てんかん以外の疾患で脳磁図検査を施行する場合は、自発活動の検討や刺激を用いた誘発反応を計測する必要がある、覚醒時に頭部の動きを可能な限り抑制した状態で検査を行う必要がある。小児では、自発活動の計測あるいは体性感覚誘発磁場などの基礎的な誘発反応は、全身麻酔での計測が可能であるが、高次脳機能を計測する誘発刺激試験では、検査中の協力が得られない場合が多く、体動のため誘発反応を加算平均することが出来ないことがある。また、発達遅滞を合併した場合には、特にその傾向が強い。それ故、脳磁図検査が施行できる小児神経疾患症例は限定的とならざるを得ない。

また、全頭型脳磁計はヘルメット型の形状をしており、これらの多くは成人用に作られており、小児が被験者となるとヘルメットと頭部の間に大きな隙間が生じるため、磁場信号を捕捉するのに困難が生じる。

以上の理由により、小児神経疾患に対する脳磁図研究の報告が少ないものと考えられる。近年、小児の頭部形状に合わせた、小児用脳磁計が開発されてきており、乳児期でも計測が可能になり¹⁶⁾、これらを用いて、小児神経疾患の脳磁図研究が更に発展していくことが期待される。

脳磁図は高い空間分解能に加え、時間分解能に優れた利点がある。Functional MRI (fMRI)、あるいは positron emission CT (PET) による機能画像検査でも、小児神経疾患の考察は可能であるが、経時的な脳機能

変化の評価は出来ず、脳磁図に比し時間分解能に劣る。また、fMRI、PET 検査においても、脳磁図検査でも問題になる、検査中の体動に対する対策が必要である。一方、EEG を用いた誘発研究は、体動による影響が脳磁図検査より少なく、小児症例に対する適応は広いと評価される。しかし、小児症例で使用できる電極数は 20 極程度に限られ、脳磁図より空間分解能に劣るとされている^{17,18)}。以上の理由から、脳磁図検査は小児神経疾患研究においても有用な検査手法であると考えられた。

結語

脳磁図検査は施行施設に限られ、小児の検査に当たっては鎮静などの処置を要することもあるため、適応も限定的である。しかし、脳磁図検査は非侵襲的検査であるので、繰り返し、何度も検査を施行できるという利点を持つ。

今回の検討では、前方視的な介入研究の報告は見出せなかったが、小児疾患研究、特に発達脳における変化を考察する上で、脳磁図検査は有力な検査法となることが期待され、今後の研究報告が待たれる。

謝辞

本研究は、文部科学省 ほくりに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受けた。

文献

- 1) 平田雅之, 亀山茂樹, 後藤 哲ら: 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. 臨床神経生理学 40 (3): 140-146, 2012.
- 2) Schellart NA, Reits D: Influences of perinatal dioxin load to visual motion and oddball stimuli examined with an EEG and MEG analysis. *Clin Neurophysiol* 119(7): 1486-1495, 2008.
- 3) Pavlova M, Lutzenberger W, Sokolov AN, et al: Oscillatory MEG response to human locomotion is modulated by periventricular lesions. *Neuroimage* 35(3): 1256-1263, 2007.
- 4) Pavlova M, Marconato F, Sokolov A, et al: Periventricular leukomalacia specifically affects cortical MEG response to biological motion. *Ann Neurol* 59(2): 415-419, 2006.
- 5) Ishitobi M, Nakasato N, Yoshimoto T, et al: Abnormal primary somatosensory function in unilateral polymicrogyria: an MEG study. *Brain* 128(1): 22-29, 2005.
- 6) Ohde H, Shinoda K, Nishiyama T, et al: New method for detecting misrouted retinofugal fibers in humans with

- albinism by magnetoencephalography. *Vision Res* 44(10): 1033–1038, 2004.
- 7) Qiao F, Kuroda S, Kamada K, et al: Source localization of the re-build up phenomenon in pediatric moyamoya disease—a dipole distribution analysis using MEG and SPECT. *Childs Nerv Syst* 19(10-11): 760–764, 2003.
 - 8) Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, et al: Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *Neuroimage* 39(2): 593–599, 2008.
 - 9) Paul I, Bott C, Heim S, et al: Reduced hemispheric asymmetry of the auditory N260m in dyslexia. *Neuropsychologia* 44(5): 785–794, 2006.
 - 10) Heim S, Eulitz C, Kaufmann J, et al: Atypical organisation of the auditory cortex in dyslexia as revealed by MEG. *Neuropsychologia* 38(13): 1749–1759, 2000.
 - 11) Mulas F, Capilla A, Fernández S, et al: Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 59(4): 373–379, 2006.
 - 12) Wienbruch C, Paul I, Bauer S, et al: The influence of methylphenidate on the power spectrum of ADHD children—an MEG study. *BMC Psychiatry* 5: 29, 2005.
 - 13) Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, et al: Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 119(3): 626–634, 2008.
 - 14) Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, et al: Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry* 62(3): 192–197, 2007.
 - 15) Flagg EJ, Cardy JE, Roberts W, et al: Language lateralization development in children with autism: insights from the late field magnetoencephalogram. *Neurosci Lett* 386(2): 82–87, 2005.
 - 16) Berchicci M, Zhang T, Romero L, et al: Development of mu rhythm in infants and preschool children. *Dev Neurosci* 33(2): 130–143, 2011.
 - 17) Barkley GL, Baumgartner C: MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 20(3): 163–178, 2003.
 - 18) Barkley GL: Controversies in neurophysiology. MEG is superior to EEG in localization of interictal epileptiform activity: Pro. *Clin Neurophysiol* 115(5): 1001–1009, 2004.

**Bibliographic survey on the clinical application of magnetoencephalography
(III): neurological diseases in children**

HIDEAKI SHIRAISHI¹⁾, ISAMU OZAKI²⁾, YOSHINOBU IGUCHI³⁾, RYOUHEI ISHII⁴⁾, KYOUSUKE KAMADA⁵⁾,
SHIGEKI KAMEYAMA⁶⁾, NAOHIRO TSUYUGUCHI⁷⁾, NOBUKAZU NAKASATO⁸⁾, MASAYUKI HIRATA⁹⁾,
YUTAKA WATANABE¹⁰⁾, ISAO HASHIMOTO¹¹⁾

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

Magnetoencephalography (MEG) has been applied for various neurological diseases including epilepsy, cerebrovascular disease, and cognitive dysfunction. However, apart from epilepsy, the scientific evidence validating the use of MEG for neurological diseases in children remains unclear. In this study, we reviewed clinical MEG studies of neurological diseases in children based on a website bibliographic survey. We searched MEG research articles on pediatric neurological diseases published before June 2010 on MEDLINE using the following key words: child AND (MEG OR magnetoencephalography), and retrieved 93 papers. We further narrowed the search to 14 papers by excluding review articles, single case reports, and papers on epilepsy. The diagnoses of patients described in the 14 papers were dioxin exposure, periventricle leukomalacia, polymicrogyria, albinism, moyo-moya disease, Angelman syndrome, dyslexia, ADHD, and pervasive developmental disorders. The levels of evidences for the conclusions were classified as 1: no paper, 2a: 10 papers and 2b: 4 papers, respectively. The recommendation grade was B in all articles. MEG is not popular at present for assessing childhood neurological diseases other than epilepsy. However, it has the potential to become a valuable tool for studying the functions of underdeveloped brain because it is total noninvasive and therefore permits repeat examinations in children.

Key Words : magnetoencephalography, pediatric, child, MEG

低侵襲型 BMI が拓く新たな可能性

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

はじめに

重症の筋萎縮性側索硬化症や頸髄損傷などでは完全四肢麻痺，意思伝達障害による生活の質の低下が著しい。こうした機能障害に対して brain-machine interface (BMI) 技術を用いて機能代償を図ろうとする研究が盛んになりつつある。

BMI には頭蓋内に電極などを留置して脳信号計測を行う侵襲型 BMI と，頭皮脳波などを用いて体外から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 はさらに脳内へ微小な針電極を刺入する（刺入電極）高侵襲型と，脳の表面に電極を置く（硬膜下電極）低侵襲型とがある。

硬膜下電極から計測される皮質脳波は，通常の脳波検査に用いられる頭皮脳波に比較して正確な脳波が計測できる。また硬膜下電極は刺入電極に比較して，脳自体への侵襲が少なく，長期間にわたる計測安定性に優れている特徴がある¹⁾。したがって皮質脳波を用いた低侵襲型 BMI は，埋込手術が必要であるが，いったん埋め込むと高い性能を発揮できて，装置をいちいち装脱着する必要がなく，長期間安定して利用できる利点がある。

本稿では筆者らが現在取り組んでいる皮質脳波を用いた低侵襲型 BMI の研究開発の現状について紹介し，その可能性を考察する。

皮質脳波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デコーディング

(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，筆者らはサポート・ベクター・マシン (SVM) というパターン認識などに用いられる手法を主に利用している²⁾。

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，体の部位によって脳内の活動部位が異なる体性局在という特性があり，さらに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。そこで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。われわれ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，中心溝内の運動野から記録した皮質脳波を用いると，ほか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³⁾。

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⁴⁾。そこでわれわれ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 (80-150 Hz) 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⁵⁾。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 (図 1-A)，運動障害の程度によらず γ 帯域のパ