

図1 運動時の皮質脳波の脳律動変化と信号解読

A: 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。B: 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。

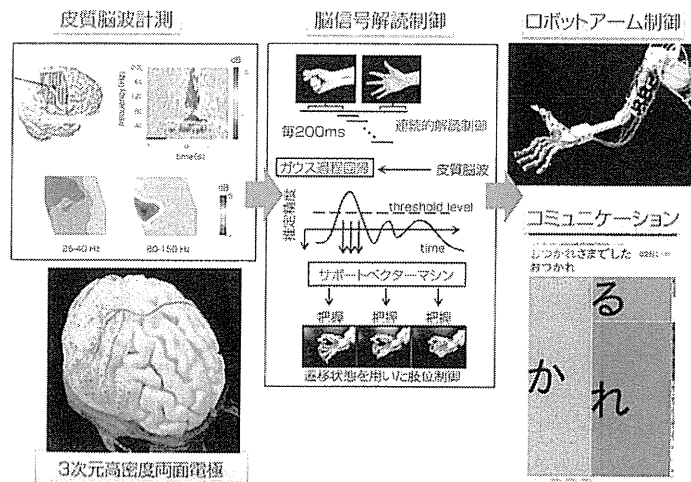


図2 皮質脳波を用いたリアルタイム BMI システム

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1-B)⁶⁾。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

前述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2)。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行い、次にそのパラメータ設定を用いてリアルタイム

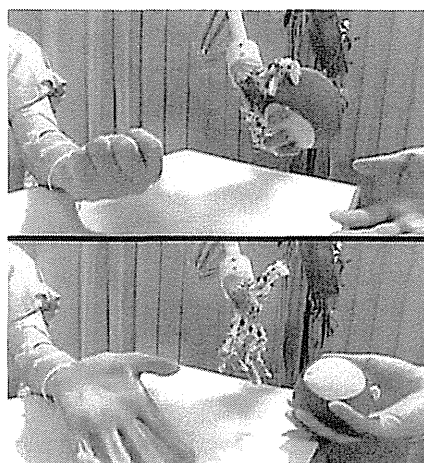


図3 リアルタイムロボット制御の様子

物体の把握（上）、把握解除（下）をしている様子を示す。

に連続的な運動内容推定と制御を行う。最近ではガウス過程回帰という手法を用いて計測した脳信号から運動内容推定がどの程度正確にできるかを随時評価し、運動内容推定が正確にできると評価されたときに限り、SVM による運動内容推定を行うことにより、外乱ノイズに強い安定した制御ができるようにしている。これらの結果、運動1回ごとの皮質脳波による運動内容の推定精度は60~80%とリアルタイム制御に利用し得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、安定した運動内容推定・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3）⁶⁾。

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、体内から体外へ配線が貫通した状態で接続されると、感染の危険性を回避できない。そのため、体内に脳信号計測装置をワイヤレス体内埋込化して脳信号はワイヤレスで伝送する必要がある。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、唯一海外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

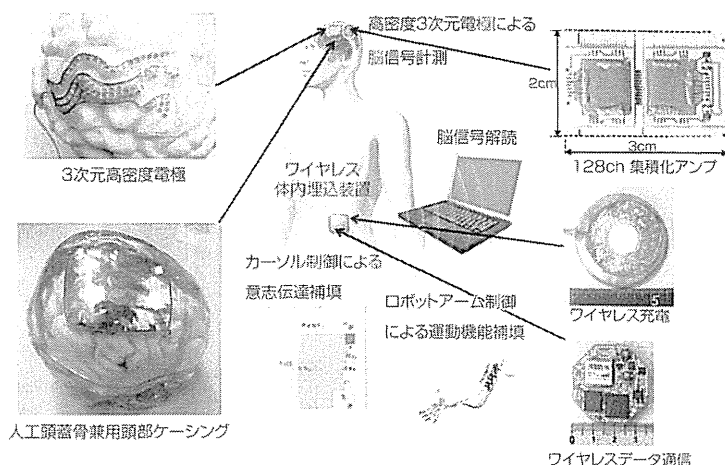


図4 ワイヤレス体内埋込装置

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（図4）⁷⁾。本装置は頭部装置と腹部装置から成る。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成る。腹部装置は、ワイヤレスデータ通信回路、ワイヤレス充電電源とそれらを収納するフッ素ポリマー樹脂から成る。現在、その有用性や安全性を検証するために、動物実験を開始したところである。

低侵襲型 BMI の可能性

BMI 研究の現状を概説し、皮質脳波を用いた BMI について、主に筆者らの施設における臨床応用への取り組みを紹介した。今後数年で、まずは重症 ALS 患者を対象として有線接続でわれわれの開発した低侵襲型 BMI の臨床研究を行い、その後ワイヤレス体内埋込装置の安全性や有用性を検証して 10 年以内の実用化を目指したい。

侵襲型 BMI は頭蓋内電極を利用することにより高性能の機能代償型 BMI を実現するという基本コンセプトであり、リハの観点からは、基本的には機能回復が期待できない患者を対象としたり、機能回復訓練を最低限に抑えて早期社会復帰を支援する技術と言える。しかし訓練により脳の可塑性を誘導すればさらに高度な運動が可能になることが期待でき、従来リハの対象となりにくかった最重症の身体障害者を対象として BMI を用いた新たなリハ技術

の開拓が期待される。

こうした侵襲性のある治療を行うためには、治療前に非侵襲的な方法を用いて治療適応の有無を評価する必要があり、非侵襲型の BMI が術前検査として有用となると考えられる⁸⁾⁹⁾。また、ある時点で非侵襲型 BMI の治療適応がないと判定された場合にも、非侵襲型 BMI を用いて訓練を行い、可塑性を導入して脳活動状態を改善することにより、治療適応を非侵襲 BMI 訓練により獲得するという手法も考えられよう。このように低侵襲型 BMI は非侵襲型 BMI や他のリハ効果促進技術との併用により、今後リハ医学の発展にも貢献できると期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、大阪大学脳神経外科の菅田陽怜先生、柳澤琢史先生、松下光二郎先生、貴島晴彦先生、齋藤洋一先生、吉峰俊樹先生、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、情報通信研究機構の鈴木隆文先生、慶應義塾大学理工学部の半場潤一先生、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基一先生をはじめとする多くの先生方にご協力いただいております。ここに感謝いたします。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ます。

文献

- 1) Chao ZC, et al : Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering* 3 : 3, 2010
- 2) Kamitani Y, et al : Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* 8 : 679-685, 2005
- 3) Yanagisawa T, et al : Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* 45 : 1099-1106, 2009
- 4) Crone NE, et al : High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res* 159 : 275-295, 2006
- 5) Yanagisawa T, et al : Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg* 114 : 1715-1722, 2011.
- 6) Yanagisawa T, et al : Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 71 : 353-361, 2012.
- 7) 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
- 8) Sugata H, et al : Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Res* 1468 : 29-37, 2012
- 9) Sugata H, et al : Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *Neuroreport* 23 : 16-20, 2012

Free Communication 欄への原稿募集

『地域リハビリテーション』誌では、読者の皆様からのお原稿を大募集しています。当事者の方からのエッセーや、日常の現場での創意工夫、役立つリハビリテーション技術、オリジナル研修方法の提案など幅広く募集いたします。職種は問いません。奮ってご応募ください。なお、当事者の方の場合、デイケア、デイサービス、院内、施設内などでリハビリテーションに関わっているセラピストの方にご紹介いただきます。下記の要領にてご応募ください。

原稿枚数：1,400 字以内（図表等がある場合、本文 1,200 字以内、図表二つ以内）

〔出来上がり 1 頁に相当〕

原稿料金：6,000 円（税込）※超過掲載料金はお支払いいたしません。

採否：本誌編集委員会に一任させていただきます。採否につきましては決定次第、編集室より直接連絡いたします。

原稿送付先：〒113-0033 東京都文京区本郷 6-17-9 本郷網ビル

（株）三輪書店『地域リハビリテーション』編集室

TEL : 03-3816-7796 / FAX : 03-3816-7756 E-mail : yamanaka-k@miwapubl.com

その他：掲載された際には掲載号を贈呈させていただきます。



特別講演Ⅲ

ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) とリハビリテーション*

平田 雅之**

はじめに

重症の筋萎縮性側索硬化症や頸髄損傷等では完全四肢麻痺、意思伝達障害による生活の質低下が著しい。こうした機能障害に対して brain-machine interface (以下, 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して、脳活動の内容を推定し、外部機器を操作することにより、障害された機能を代行する技術である。

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はさらに脳実質内への刺入電極を用いる高侵襲型と、脳の表面においた電極から直接脳波を計測する(皮質脳波)低侵襲型とがある。

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に挙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⁾。本邦で

表1

	計測範囲	計測対象	空間分解能	時間分解能	時間遅れ	侵襲性	長期計測安定性	可搬性
fMRI	◎ 全球	脳血流	○ 3-5mm	× 4-5秒	× 4-5秒	◎ なし	◎ 高	× なし
NIRS	◎ 全球	脳血流	× 2cm	× 4-5秒	× 4-5秒	◎ なし	◎ 高	◎ 良
EEG	◎ 全球	脳活動	× 3-4cm	○ 1ms	◎ なし	◎ なし	◎ 高	◎ 良
MEG	◎ 全球	脳活動	△ 3-10mm	◎ 0.1ms	◎ なし	◎ なし	◎ 高	× なし
ECoG	○ 0x10cm ²	脳活動	○ 2-3mm	◎ 0.1ms	◎ なし	△ 中	◎ 高	◎ 良
LFP	○ 5x5mm ²	脳活動	○ 1mm	◎ 0.1ms以下	◎ なし	× 高	△ 中	◎ 良
spike	○ 5x5mm ²	脳活動	◎ 0.2mm	◎ 0.1ms以下	◎ なし	× 高	× 低	◎ 良

は慶応大学のグループが精力的に研究を行っている。特筆すべき成果としては、脳卒中慢性期の運動麻痺の患者におけるBMI装具を用いたりハビリ促進効果が挙げられる。麻痺側手の運動想起時の脳律動の変化がうまくでるよう視覚フィードバック効果を利用して訓練したのちに、その脳律動変化にもとづいてBMIにより手指電動装具を用いたりハビリを行ったところ、半数の患者で麻痺側手指進展筋活動が見られるようになったと報告している³⁾。今後リハビリ効果促進技術としての活用が期待される。

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、おもに研究用に用いられている⁴⁾⁵⁾。

これに対して高侵襲型のBMIは米国を中心に研究が進んでいる。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⁶⁾、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⁷⁾⁸⁾、注目された。現在有線での長期臨床試験が実施されており⁹⁾、最近ではヒトでのロボットアームのリアルタイム制御も報告されている¹⁰⁾。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。

* Brain-machine Interfaces (BMI) and Rehabilitation
 ** 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任准教授
 (〒565-0871 吹田市山田丘2-2)
 Masayuki Hirata, MD, PhD: Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School
 キーワード: ブレイン・マシン・インターフェース, ニューロリハビリテーション, 機能代行

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¹¹⁾。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。これまでに海外の報告では、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¹²⁾、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¹²⁾¹³⁾。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あきらかにし¹⁴⁾、ロボットハンドのリアルタイム制御に成功している¹⁵⁾¹⁶⁾。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断続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1A)。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。たと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1Bのように周波数帯毎に異なる信号強度変化を認める。 α (8~13 Hz)~ β (13~25 Hz)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(80~150 Hz)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もって観察されるが、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1C)¹⁷⁾。また、こうした信号変化は運動時のみならず、言語活動¹⁸⁾、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ひと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¹⁹⁾。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 (以下、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²⁰⁾。

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もっと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、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

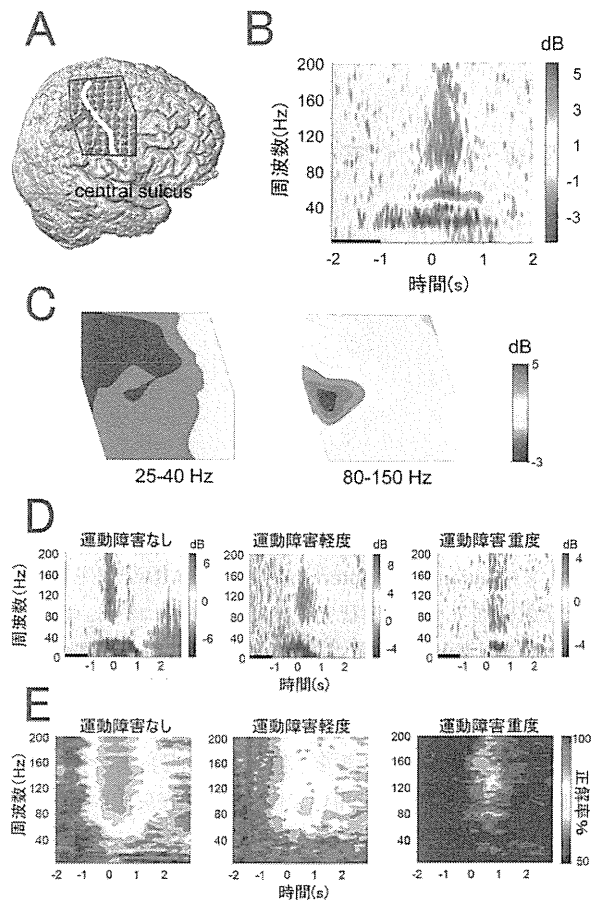


図1 運動時の皮質脳波の脳律動変化と信号解読

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。25~40 Hzの広汎なERDと、high γ 帯域(80~150 Hz)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。

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あきらかになった¹⁴⁾。

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あき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²¹⁾。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(80~150 Hz)のパワーが運動内容推定に有用であることをあきらかにした¹⁵⁾。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弱い症例より減弱しているものの(図1D)、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あきらかになった(図1E)¹⁶⁾。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あきらかにした。

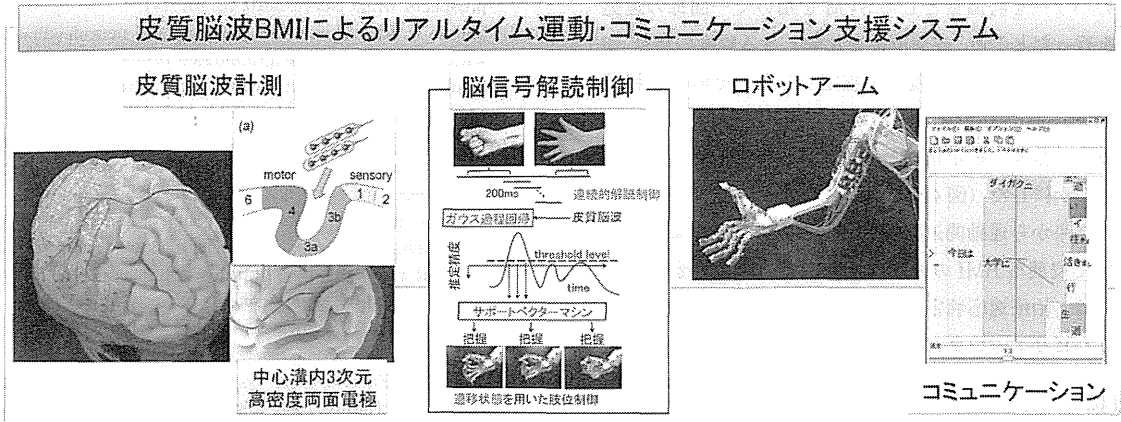


図2 皮質脳波BMIを用いたリアルタイム運動・コミュニケーション支援システム

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2)。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行い、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いえないが、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3)¹⁶⁾。

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に向けて

一般に手術が必要な治療においては、手術前に治療効果を評価しておくことが手術適応を決定するうえで非常に重要である。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ー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(MEFIII)の成分を認めた(図4A)。これら

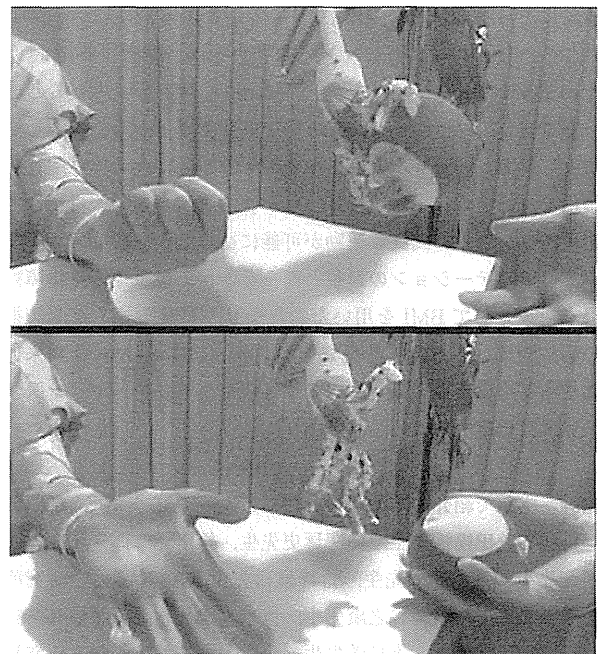


図3 リアルタイムロボット制御の様子
物体の把握(上)、把握解除(下)をしている様子を示す。

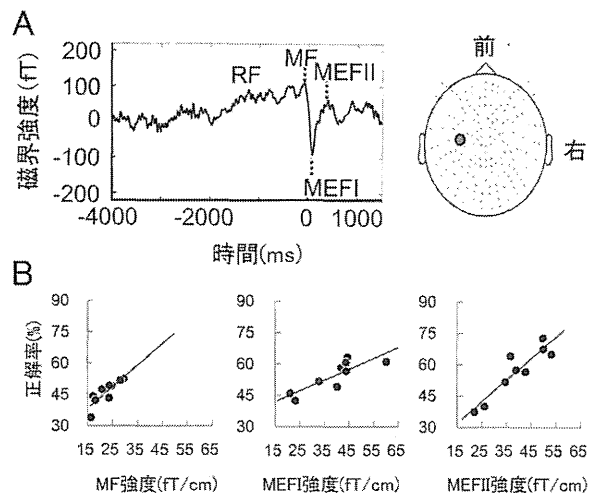


図4 脳磁図を用いた運動内容推定
A. 運動関連誘発磁界。RF: 運動準備磁界, MF: 運動磁界, MEFI: 運動誘発磁界I, MEFIII: 運動誘発磁界II。B. 運動関連誘発磁界の強度と運動内容推定精度の関係。

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、皮質脳波と比較しうる程度の精度 (3 種類の運動を 60 ~ 70% の精度) で推定できた。その推定精度は MF, MEFI, MEFII の成分の潜時に一致して有意に上昇し、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ることをあきらかにした (図 4B)^{22) 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。本手法は、治療適応判定検査だけでなく、脳機能の訓練やニューロリハビリテーションへの応用も期待できる。

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、おも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。リハビリテーションの観点からは、侵襲型 BMI は頭蓋内電極を利用することにより高性能の BMI を実現するという基本コンセプトであり、基本的には機能回復が期待できない患者を対象としたり、機能回復訓練を最低限に抑えて早期社会復帰を支援する技術といえる。しかし訓練により脳の可塑性を誘導すればさらに高度な運動が可能になることが期待でき、従来リハビリテーションの対象とならなかった最重症の身体障害者を対象として BMI を用いた新たなリハビリテーション技術の開拓が期待される。非侵襲型の BMI や他のリハビリ効果促進技術との併用により、今後ますますリハビリテーション医学の発展に貢献するものと期待される。

謝辞：本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、大阪大学脳神経外科の菅田陽怜先生、柳澤琢史先生、松下光二郎先生、貴島晴彦先生、齋藤洋一先生、吉峰俊樹先生、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、水鳥希先生、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いただいております。ここに感謝いたします。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ます。

文 献

- 1) Wolpaw JR, Birbaumer N, *et al.*: Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113: 767-791.
- 2) Ushiba J: Brain-machine interface-current status and future

- prospects. *Brain Nerve.* 2010; 62: 101-111.
- 3) Shindo K, Kawashima 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. *J Rehabil Med.* 2011; 43: 951-957.
- 4) Miyawaki Y, Uchida H, *et al.*: Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders. *Neuron.* 2008; 60: 915-929.
- 5) Toda A, Imamizu H, *et al.*: Reconstruction of two-dimensional movement trajectories from selected magnetoencephalography cortical currents by combined sparse Bayesian methods. *Neuroimage.* 2011; 54: 892-905.
- 6) Georgopoulos AP, Schwartz AB, *et al.*: Neuronal population coding of movement direction. *Science.* 1986; 233: 1416-1419.
- 7) Velliste M, Perel S, *et al.*: Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature.* 2008; 453: 1098-1101.
- 8) Hochberg LR, Serruya MD, *et al.*: Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature.* 2006; 442: 164-171.
- 9) BrainGate Clinical Trials. <http://www.braingate2.org/clinicalTrials.asp> (2012 年 8 月 6 日引用)
- 10) Hochberg LR, Bacher D, *et al.*: Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature.* 2012; 485: 372-375.
- 11) Chao ZC, Nagasaka Y, *et al.*: Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering.* 2010; 3: 3.
- 12) Miller KJ, Zanos S, *et al.*: Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J Neurosci.* 2009; 29: 3132-3137.
- 13) Schalk G, Miller KJ, *et al.*: Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng.* 2008; 5: 75-84.
- 14) Yanagisawa T, Hirata M, *et al.*: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage.* 2009; 45: 1099-1106.
- 15) Yanagisawa T, Hirata M, *et al.*: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg.* 2011; 114: 1715-1722.
- 16) Yanagisawa T, Hirata M, *et al.*: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol.* 2012; 71: 353-361.
- 17) Crone NE, Miglioretti DL, *et al.*: Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain.* 1998; 121(Pt 12): 2271-2299.
- 18) Hirata M, Goto T, *et al.*: Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. *J Neurosurg.* 2010; 112: 528-538.
- 19) Belitski A, Gretton A, *et al.*: Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci.* 2008; 28: 5696-5709.
- 20) Kamitani Y, Tong F: Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 679-685.
- 21) Crone NE, Sinai A, *et al.*: High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog Brain Res.* 2006; 159: 275-295.
- 22) Sugata H, Goto T, *et al.*: Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *Neuroreport.* 2012; 23: 16-20.
- 23) Sugata H, Goto T, *et al.*: Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Res.* 2012; 1468: 29-37.

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第4報): 精神科疾患・認知症

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

要旨 脳磁図は、脳電気生理活動を直接測定できる、高時間空間分解能を有する、基準電極が必要無いため誤ったセンサー間の相関を生じない等優れた特性を持ち、この脳磁図を用いることにより脳電気生理活動を即時的でより精密に測定できると考えられている。また、脳磁図測定データに対する解析手法も発展してきており、電流源密度分布推定法、脳部位間の相関解析、脳磁図波形複雑性解析等が実用化されている。この脳磁図と脳磁図解析法を用いて精神科疾患の病態解明を目的に臨床研究も盛んに行われるようになってきており、様々な研究成果が報告されている。本論文では、2012年3月までの間に発表された文献検索に基づき主要な精神科疾患・認知症疾患に関する論文を渉猟し、脳磁図臨床研究の動向を調べた。その結果、統合失調症95本、気分障害23本、発達障害29本、てんかん精神病13本、アルツハイマー病と軽度認知機能障害を含む認知症71本の論文をリストアップし、各疾患で代表的な論文についてその研究成果を概説した。精神科疾患・認知症に対する臨床的有用性を強調した論文も散見されたが、米国医療政策研究局のエビデンスレベル分類で2以上の評価を得た論文は、認知症を対象とした2編のみであった。今後は、精神科疾患・認知症に対して、被験者数をより多く集め、多施設間の共同研究による、より客観的な脳磁図の臨床研究が行われていくことが期待される。

はじめに

近年、WHO（世界保健機構）は、“No health without mental health（精神保健なくして健康なし）”をスローガンとして掲げ、各国の保健医療政策のなかで、特に

精神保健政策のプライオリティを高める必要性を強く訴えている。従来の医療では、疾病により失われる人命を救うことが優先され、疾病に起因する障害を持って生きることの損失は軽視されてきた。特に精神神経疾患は、疾患自体により死亡することが少ないことから、その重要性が軽んじられてきたといっても過言ではない。しかし、現代の医療では、慢性疾患の占める率が増加しており、なかでも精神神経疾患による社会的損失の大きさを強調する報告が各方面から相次いでいる。慢性疾患による損失についての評価法として用いられる障害調整年（DALY; Disability-Adjusted Life Years）でみた精神神経疾患による損失は、他のどの疾患よりも大きく、とくにうつ病、認知症、統合失調

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
- 2) 国立精神・神経疾患研究センター
- 3) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
- 4) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
- 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) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
- 8) 旭川医科大学脳神経外科学
- 9) 国立病院機構西新潟中央病院
- 10) 東北大学大学院医学研究科てんかん学分野
- 11) 金沢工業大学

受付日: 2012年12月4日

採択日: 2012年12月6日

症、双極性障害が上位を占めている。

その一方で、このような大きな社会的損失を呈する精神神経疾患の生物学的研究は未だに発展途上にあり、各疾患の原因や治療法、予防法については未解明のものが多い。また、客観的な病態の評価に用いられる生物学的指標が現時点でほとんど存在しないことから、診断そのものを病歴や臨床症状の組み合わせから操作的に行わざるをえないという現状がある。近年の臨床研究から、早期介入により疾患の予後や治療効果を改善できることが報告されていることから、早期の客観的な診断方法の確立のために、生物学的指標の探索は喫緊の課題である。

近年、分子生物学的研究が急激に進んだ結果、その目覚ましい成果の一端として、様々な精神神経疾患患者の血清、髄液、あるいは遺伝子から数多くのバイオマーカーの候補が発見されているが、現時点ではほとんどの疾患で確定診断に用いるには至っていないのが現状である¹⁾。一方で、脳波検査は、放射線や強磁場を一切使わない非侵襲的かつ安価で簡便な認知症の補助診断法として、現在広く臨床に用いられている。一般に精神神経疾患患者の脳波では、病期の進行の判定や意識障害の除外、痙攣発作時のてんかん性異常波の同定など、あくまで補助的な役割にとどまっている²⁾。

脳磁図は、脳波同様に脳細胞の電気活動をとらえる検査であるが、より高い空間分解能を持つことが特徴である。脳磁図は、脳細胞と SQUID センサー間に存在する頭皮、頭蓋骨、硬膜、脳脊髄液などの解剖学的構造物の影響を受けないため、頭皮上でも磁場分布に歪みがない。また基準電極が無い場合、後述する相関解析に適しているなど様々な利点を持つ。この稿は、我々の先行するいくつかのレビュー³⁻⁸⁾の総括とアップデートを目指すものであり、脳磁図の精神科疾患と認知症の臨床応用例を中心に、同内容の研究を紹介する重複はご容赦いただきたい。

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各疾患名 AND (MEG OR magnetoencephalography) を用いて、1989 年 1 月から 2012 年 3 月までの間に発表された文献を検索した。結果は、統合失調症 95 件、

気分障害 23 件、発達障害 29 件、てんかん精神病 13 件、認知症 71 件、であった。この中から、重要と思われる論文を疾患毎に表にまとめ (表 1~5)、これらを用いて各疾患の脳磁図研究成果を以下に概説した。

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。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。

統合失調症 [Schizophrenia (SC)] に関する研究

MEG を用いた統合失調症に関する研究では、2001 年に Fehr ら⁹⁾ が 28 例の SC 群と 20 例の NC 群を対象に安静時の脳磁図を測定し、最小ノルム推定法 (Minimum norm estimate: MNE) で解析を行った結果、SC 群では NC 群に比べ前側頭部や後頭部において有意な徐波の出現を認め、SC 群において陽性症状と前頭部の δ , θ 帯域の活動に関連があると報告した。また彼らは 2003 年にも、30 例の SC 群と 17 例の NC 群を対象に安静時の脳磁図を測定し、等価電流双極子 (Equivalent Current Dipole: ECD) 解析を行った結果、SC 群では NC 群に比べ側頭部や頭頂部において有意な δ , θ 帯域の徐波の出現を認めた。また、神経遮断薬の投与の有無によって徐波の出現に有意差はなかったが、側頭部の徐波の出現頻度は PANSS の陰性症状スコアと相関があると報告した¹⁰⁾。

2009 年に Ince らは、SC 15 名、NC 23 名に修正スタンバーク課題時の脳磁図を測定し、Butterworth filter 法で各周波数帯域に分け、Gaussian kernel 法で平滑化した後に ERD/ERS を Fisher 線形判別分析で解析した。抽出された違いは、患者群で、 β 帯域で保持期の左前側頭部の ERD の低下が見られ、また δ 帯域の記銘期の背側前頭部と α 帯域の保持期の後頭部において SC 群は ERD であり、NC 群では、ERS であったことであった。SC 群で上記 3 部位の機能低下が起きているのではないかと考察されている¹¹⁾。

2011 年に我々は、SC 22 名と NC 20 名の開閉眼時脳磁図を測定し、beamformer 法を用い電流源密度分

布を推定し、BrainVoyager QX を用い標準脳表上で群間比較を行った。SC 群で NC 群に比べて、閉眼時の事象関連同期 [Event related synchronization (ERS)] の減少が、上 α 帯域の左側頭葉後部に見られ、同部位の上 α 帯域 ERS 信号源密度は、視覚記憶と相関した。SC での左側頭葉後部における視覚記憶処理過程の障害を表しているのではないかと考えられた¹²⁾。

30~80 Hz の高周波律動活動は、 γ 帯域活動と呼ばれ、感覚の情報処理や記憶などの高次認知機能において脳内の異なる領域間で複雑な情報処理機能の協調に関して主要な役割を担うことが示唆されるようになった。2005 年に我々は、9 例の患者を幻聴を有する群と有さない群に分け、前頭葉機能課題である Stroop 課題を行い、電流源密度分布を SAM 法を用いて推定した。結果は、25~60 Hz 帯域において幻聴のある群の 4 例中 3 例で右前頭前野背外側部に ERD を認め、幻聴のない群の 5 例中 4 例で左前頭前野背外側部に ERD を認めた¹³⁾。2008 年に Vierling-Claassen ら¹⁴⁾ は、SC 12 名と NC 12 名で、 γ 帯域活動を誘発する方法として最もよく用いられる 20 Hz と 40 Hz のクリック音を聞かせた時の、聴覚野における γ 帯域の聴覚誘発脳磁場を調べたところ、NC 群では両方の刺激に対し γ 帯域活動の活動は増強したが、SC 群では活動がほとんど認められなかったと報告している。他研究の知見として SC 群では GABA トランスポーターや GABA 合成酵素の減少が確認されていることから、彼らは GABA 関連の変異が γ 帯域活動の減弱に関連していると考察している。また、2009 年に Rutter ら¹⁵⁾ が SC 38 名と同数の患者群の同胞、NC 群を対象に SAM 法を用いて安静閉眼時の自発脳磁図を解析した結果、頭頂葉内側後部、特に楔前部において γ 帯域活動の低下を SC 群と同胞群で認め、SC 群におけるエンドフェノタイプになる可能性がある指摘している。

気分障害、PTSD に関する研究

気分障害における脳磁図研究としては、2010 年に Lee ら¹⁶⁾ が BD (Bipolar Disorder) 20 名と MDD (Major Depression Disorder) 20 名と NC 20 名の様々な感情の顔画像を提示し、脳磁図を測定し、beamformer 法を用い電流源密度分布を推定した。結果は、両群で前頭部での γ 帯域電流源密度の減少が見られた。MDD

群で両側側頭部の γ 帯域電流源密度の増強が、BD 群で両側側頭部の $\alpha \cdot \beta$ 帯域電流源密度の増強が見られた。健常群との比較において、BD 群で前頭・頭頂・後頭領域で MDD 群に比べてより広域でより強い活動が見られた。

2005 年には Fernández ら¹⁷⁾ が MDD 31 名と NC 22 名に対し、3 週間の薬剤ウォッシュアウト期間を設けた後開眼時の自発脳磁図を測定し、シングルムービングダイポール法を用いて解析した結果、MDD 群で、NC 群に比べて、右後頭葉の δ 帯域のダイポール密度の増加と左側頭葉の δ 帯域のダイポール密度の減少が見られた。この右後頭葉の δ 帯域のダイポール密度は、うつ病の診断に最も良く相関し、うつの重症度と唯一相関していた。

2010 年には Salvadore ら¹⁸⁾ が MDD 15 名に対し、抗うつ作用を有するケタミン静注前後で、N-back 課題時脳磁図を測定し、SAM 法とコヒーレンス法で解析を行った。結果は、課題時の前部帯状回尾側部の関与が最も少なかった患者が、ケタミン静注後に最もうつ症状が改善した。また、課題施行前の前部帯状回尾側部と左扁桃体のコヒーレンスは、ケタミン静注によるうつ症状改善度と負に相関した。これより、前部帯状回尾側部と左扁桃体のコヒーレンス低値は、感情生成に関わる皮質下の活動低下とそれに伴う皮質の制御の低下を示し、この状態の患者は、ケタミン静注に反応しやすかったと推測できるのではないかと考察している。

Kolassa ら¹⁹⁾ は 2007 年に心的外傷後ストレス障害患者 (PTSD 群) 97 名と NC 97 名に対し、安静閉眼時の脳磁図を測定し ECD 解析で行った結果、PTSD 群では NC 群に比べ左側頭部、特に島において δ 帯域の徐波の出現が増加しており、また右の前頭部において有意な徐波の活動を認めたと報告した。Maihöfner ら²⁰⁾ は 2007 年に強迫性障害の患者 10 名 (OCD 群) と NC 10 名に対し、両側の C3, C4 を中心とした 74 チャンネルの自発脳磁図を測定し ECD 解析で行った結果、速波帯域 (12.5-30 Hz) の活動性が OCD 群では NC 群に比べ左上側頭回において有意に増加しており、徐波帯域 (2-6 Hz) の活動性に関しては、両群で有意差は認めなかったものの OCD 群では NC 群に比べ左背外側前頭前野においてダイポール密度の増加が認めら

表 1 文献の概要 (統合失調症)

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
1	SC SC30 (31.6±8.9)	17	148Ch	自発と誘発	安静閉眼時, 心の中で文字を数字に変換する, 良く知っている道を散歩をしている光景を出来るだけ鮮明に思い浮かべるの3課題	シングルカレントダイポール法	患者群では, δ と θ 帯域のダイポール数の増加が側頭葉と頭頂葉に見られた。側頭葉での θ 帯域のダイポール数は, 抗精神病薬の投薬量と正に相関していた。 δ 帯域の側頭葉の前頭部に対する相対的なダイポール数は, PANSS の陰性症状と正に相関していた。
2	SC SC9 (Hallucinator4, onhallucinaotr5)	6	64Ch	誘発	ストループ記憶課題	SAM 法で	背外側前頭前野の一過性の活性化 (ERD) は, 健常者群では左側優位で両側に, 幻聴群では右側のみに, 非幻聴群では左側のみに見られた。
3	SC [SC23 (42-62) 失調感情障害4名を含む, 罹患していないもう一方の双生児23, 健常者40]このうち56名を MEG 測定		64Ch, 122Ch, 306Ch	誘発	音の周波数を変えるオッドボール課題	シングルカレントダイポール法	P50m は, 統合失調症群で健常者群に比べて, 有意に低下しており, 双生児群でも健常者群に比べて低下している傾向が見られた。
4	SC SC12 (28.1±5.9), 内3名は失調感情障害の病名が付いた。	12	148Ch	誘発	感情喚起スライドのシリーズを見せて (IAPS)	L2-Minimum-Norm Estimate を行い, ANOVA 法で解析	絵画提示後 90-300 ms の反応で, 感情を喚起するスライドと中世的なスライド間の差異が, 患者群では, 健常者群に比べて乏しかった。
5	SC SC61 (29.1±8.0)	116	148Ch	自発	安静閉眼時	1.5-4.0 Hz を Butterworth filter で取り出し, シングルカレントダイポール法で	患者群で健常者群に比べて, 1.5-4.0 Hz 帯域で前頭部と中心部を中心に増強が見られた。また同部位で灰白質の減少が見られた。
6	SC SC16 (33±2.8), 内8人が MEG 測定中に幻聴あり	8	74Ch biomagnetometer	自発	resting state	マルチカレントダイポール法	2-6 Hz と 12.5-30 Hz の帯域を調べ患者群は, 健常者群に比べて両側の側頭葉で, 2-6 Hz の活動が増加していた。また, 幻聴がある患者群では, 無い患者群に比べ, 両側の上側頭回で 12.5-30 Hz の活動が増加していた。
7	SC SC12 (35.3±12.2)	23	37Ch biomagnetometer	誘発	話し声と話し声でない音を聞かせて	rmANOVA 法, t 検定で局在性を検証	話し声に対して, 左半球で最大パワー潜時が患者群で健常者群に対して遅れ, 話し声でない音に対して, 右半球で同様であった。
8	SC SC12 (31.6±6.8)	12	148Ch	誘発	オプティマルデザインオッドボール課題	シングルカレントダイポール法	統合失調症は左聴覚野で MMNm が減少していた。標的刺激に対する反応は, 患者群では右聴覚野に, 健常者群では左聴覚野に見られた。オプティマルデザインオッドボール課題は, 古典的なものに比べて, より良く患者群と健常者群を鑑別した。
9	SC SC18	18	306Ch	誘発	6つの変化する記号を用い, 古い記号を認識し, 新しい記号を否認する記憶課題	MNE 法	健常者群では, 両側の前頭前野と後部頭頂葉の活性化が見られたが, 患者群では, 右側の同部位の活性化が見られた。また, 患者群では, 右側頭葉の活性化が見られた。
10	SC SC15 (40±14)	23	248Ch	誘発	修正スタンバーク課題, 5文字の単語と意味の無い文字列を記憶させて	Butterworth filter 法で各周波数帯域に分け, Gaussian kernel 法で平滑化した後に ERD/ERS を Fisher 線形判別分析で解析	抽出された違いは, 患者群で, β 帯域で保持期の左前側頭部の ERD の低下が見られ, また δ 帯域の記録期の背側前頭部と α 帯域の保持期の後頭部において患者群は ERD であり, 健常者群では, ERS であったことであった。患者群で上記3部位の機能低下が起きていると思われる。
11	SC SC22 (39.38±?)	22	122Ch biomagnetometer	誘発	ペアのクリック音を聞かせて	シングルカレントダイポール法	P50 と M50 ゲート比は, 患者群で, 健常者群より高かった。左半球の M50 ゲート比は, 左海馬前部の大きさと負に相関しており, 右半球でも同様であった。
12	SC SC38 (31.2±9.8), 発症していない統合失調症患者の家族38 (37.2±11.3)	38	275Ch	自発	安静閉眼時	SAM 法で	中頭頂葉後部の γ 帯域のパワーが患者群と患者家族群で減少していた。

Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Fehr T, Kissler J, Wienbruch C, Moratti S, Elbert T, Watzl H, Rockstroh B	2003	Schizophr Res. 2003 Sep 1; 63(1-2): 63-71.	Source distribution of neuromagnetic slow-wave activity in schizophrenic patients—effects of activation.
3	C1	Kawaguchi S, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Yamamoto M, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M	2005	Neuropsychobiology. 2005. 51(4): 191-203.	Information processing flow and neural activations in the dorsolateral prefrontal cortex in the stroop task in schizophrenic patients. A spatially filtered MEG analysis with high temporal and spatial resolution.
3	C1	Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D, Huttunen MO, Ilmoniemi RJ, Kaprio J, Lönqvist J, Manninen M, Pakarinen S, Therman S, Näätänen R, Cannon TD	2006	Biol Psychiatry. 2006 Sep 15; 60(6): 612-20.	Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia.
3	C1	Rockstroh B, Junghöfer M, Elbert T, Buodo G, Müller GA	2006	Psychophysiology. 2006 Sep; 43(5): 431-9.	Electromagnetic brain activity evoked by affective stimuli in schizophrenia.
3	C1	Rockstroh BS, Wienbruch C, Ray WJ, Elbert T	2007	BMC Psychiatry. 2007 Aug 30; 7: 44.	Abnormal oscillatory brain dynamics in schizophrenia: a sign of deviant communication in neural network?
3	C1	Reulbach U, Bleich S, Maihofner C, Kornhuber J, Sperling W	2007	Neuropsychobiology. 2007; 55(2): 89-95.	Specific and unspecific auditory hallucinations in patients with schizophrenia: a magnetoencephalographic study.
3	C1	Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Kuroki T, Kanba S, Onitsuka T	2008	J Neurosci. 2008 May 7; 28(19): 4897-903.	Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study.
3	C1	Thönnessen H, Zvyagintsev M, Harke KC, Boers F, Dammers J, Norra Ch, Mathiak K	2008	Biol Psychol. 2008 Feb; 77(2): 205-16.	Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients. A combined EEG and MEG study.
3	C1	Weiss AP, Ellis CB, Roffman JL, Stufflebeam S, Hamalainen MS, Duff M, Goff DC, Schacter DL	2009	J Neurosci. 2009 Sep 9; 29(36): 11347-59.	Aberrant frontoparietal function during recognition memory in schizophrenia: a multi-modal neuroimaging investigation.
3	C1	Ince NF, Pellizzer G, Tewfik AH, Nelson K, Leuthold A, McClannahan K, Stephanie M	2009	Clin Neurophysiol. 2009 Jun; 120(6): 1123-34.	Classification of schizophrenia with spectro-temporo-spatial MEG patterns in working memory.
3	C1	Thoma RJ, Hanlon FM, Petropoulos H, Miller GA, Moses SN, Smith A, Parks L, Lundy SL, Sanchez NM, Jones A, Huang M, Weisend MP, Canive JM	2009	Psychophysiology. 2009 Nov; 45(6): 926-35.	Schizophrenia diagnosis and anterior hippocampal volume make separate contributions to sensory gating.
3	C1	Rutter L, Carver FW, Holroyd T, Nadar SR, Mitchell-Francis J, Apud J, Weinberger DR, Coppola R	2009	Hum Brain Mapp. 2009 Oct; 30(10): 3254-64.	Magnetoencephalographic gamma power reduction in patients with schizophrenia during resting condition.

表 1 つづき

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
13 SC	SC22 (34.4 ± 10.9)	28	37Ch biomagnetometer	誘発	人間の声を連続して聞かせて	ANOVA 法とスピアマンの ρ 法で P50m, N100m を	患者群では、連続した人間の声に対して、P50m ゲート比が左半球で高かった。また、患者の幻聴の程度と P50m ゲート比に相関があった。
14 SC	SC22 (36.5 ± 8.6)	20	64Ch	誘発	開閉眼	Multiple source beamformer (MSBF) and BrainVoyager QX	患者群で健常群に比べて、閉眼時の ERS の減少が、上 α 帯域の左側頭葉後部に見られ、同部位の上 α 帯域 ERS 信号源密度は、視覚記憶と相関した。

表 2 文献の概要 (気分障害)

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
1 MDD	MDD31 (46 ± 13), 3 週間の薬剤ウオッシュアウト期間を設けた後 MEG 測定	22	148Ch	自発	安静開眼時	シングルムービングダイポール法。ANOVA 法, 多変量ロジスティック回帰分析, ROC curve analysis で統計解析	患者群で、健常者群に比べて、右後頭葉の δ 帯域のダイポール密度の増加と左側頭葉の δ 帯域のダイポール密度の減少が見られた。右後頭葉の δ 帯域のダイポール密度は、うつ病の診断に最も良く相関し、うつの重症度と唯一相関していた。
2 BD, MDD	BD12(42.8 ± 17.9), MDD8(54.9 ± 13.6)	18	左半球を 37Ch で測定	誘発	4つの連続する母音と4つの連続する正弦波を聞かせて	N1m	患者群で治療前は、母音に対して5/17人、正弦波に対して9/17人に明らかな N1m1 が見られず、その後の馴化も見られなかった。薬物治療後は、母音に対して、正常な馴化のパターンが見られたが、正弦波に対しては見られなかった。
3 OCD (obsessive-compulsive disorder)	OCD10 (32.5 ± 6.3)	10	37Ch	自発	resting state	シングルカレントダイポール法	12.5-30 Hz の活動は、患者群で健常者群に比べて有意に上昇しており、ダイポール密度の最大値は、左上側頭回にあった。2-6 Hz の活動はダイポール数においては有意な差は見られなかったが、患者群で健常者群に比べて、左背外側前頭前皮質で活動が増加していた。
4 BD	BD10 (32.5 ± 10.3)	10	306Ch	自発	安静閉眼時	修正 SI 法, ANOVA 法などで統計解析	患者群では、健常者群に比べて、 δ 帯域の同期性の増加と β 帯域の同期性の減少が見られた。 β 帯域の同期性と Wisconsin card sorting task での保持間違いは正に相関していた。
5 MDD	MDD15 (40.3 ± 9.4)	15	148Ch	誘発	快、不快、中性の絵を見せて	MNE 法, ANOVA 法, ROI 法	感情を喚起する絵にて、健常群は、右側頭・頭頂葉の振幅の増高が見られたが、患者群では、増高の程度が弱かった。
6 MDD	MDD11 (43.8 ± 15.2)	11	275Ch	誘発	恐怖の顔の表情を繰り返し見せて、ケタミンを静注して	beamformer 法	健常群では、繰り返しの恐怖の顔の提示にて、前部帯状回の反応が減少したが、患者群では、提示ごとに反応が増強していった。ケタミン静注後の急速な MADRS の点数の改善量と前部帯状回の反応の増加量は、正に相関していた。
7 BD	BD10 (45.5 ± 11.4)	20	306Ch	誘発	純音刺激の周波数を変えたり、母音を変えたオッドボール課題。音に集中しないように、視覚課題をさせながら	シングルカレントダイポール法を用いて、MMNm と P1m を	患者群で健常者群に比べて、純音刺激の MMNm が右半球で有意に遅れていた。P1m では違いは無かった。左半球の MMNm ダイポールは、患者群で、健常者より下方に位置していた。
8 MDD	MDD15	?	?	誘発	N-back 課題, ケタミン静注	SAM 法, コヒーレンス法	N-back 課題時の前部帯状回尾側部の関与が最も少なかった患者が、ケタミン静注後最もうつ症状が改善した。課題施行前の前部帯状回尾側部と左扁桃体のコヒーレンスは、ケタミン静注によるうつ症状改善度と負に相関した。
9 BD	BD20 (14.9 ± 2.0)	20	275Ch	誘発	affective Posner task (ボタン押しの速さに関わらず、遅すぎるとの表示を出し、欲求不満を高める)	SAM 法と beamformer 法。ANOVA 法などで統計解析	「遅すぎる」と提示すると、BD 患者群は健常者群に比べて、右前部帯状回と両側頭頂葉においてより大きい θ パワーが見られた。「早い」と提示すると、BD 患者群は健常者群に比べて、左前部帯状回においてより少ない θ パワーが見られた。

Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T	2010	Schizophr Res. 2010 Mar; 117(1): 61-7.	Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study.
3	C1	Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M	2011	Neurosci Res. 2011 Nov; 71(3): 235-43.	Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study.
Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Fernández A, Rodríguez-Palancas A, López-Ibor M, Zuluaga P, Turrero A, Maestú F, Amo C, López-Ibor JJ Jr, Ortiz T	2005	J Psychiatry Neurosci. 2005 Jan; 30(1): 17-23.	Increased occipital delta dipole density in major depressive disorder determined by magnetoencephalography.
3	C1	Tollkötter M, Pfeleiderer B, Sörös P, Michael N	2006	J Psychiatr Res. 2006 Jun; 40(4): 293-306.	Effects of antidepressive therapy on auditory processing in severely depressed patients: a combined MRS and MEG study.
3	C1	Maihöfner C, Sperling W, Kaltenhäuser M, Bleich S, de Zwaan M, Wiltfang J, Thürauf N, Elstner S, Reulbach U, Lewczuk P, Kornhuber J, Ropohl A	2007	Brain Res. 2007 Jan; 19; 1129(1): 200-5.	Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder.
3	C1	Chen SS, Tu PC, Su TP, Hsieh JC, Lin YC, Chen LF	2008	Neurosci Lett. 2008 Nov; 14; 445(2): 174-8.	Impaired frontal synchronization of spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with bipolar disorder.
3	C1	Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T	2008	Arch Gen Psychiatry. 2008 May; 65(5): 532-41.	Hypofunction of right temporoparietal cortex during emotional arousal in depression.
3	C1	Salvadore G, Cornwell BR, Colon-Rosario V, Coppola R, Grillon C, Zarate CA Jr, Manji HK	2009	Biol Psychiatry. 2009 Feb; 15; 65(4): 289-95.	Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine.
3	C1	Takei Y, Kumano S, Maki Y, Hattori S, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M	2010	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Apr 22. [Epub ahead of print]	Preattentive dysfunction in bipolar disorder: A MEG study using auditory mismatch negativity.
3	C1	Salvadore G, Cornwell BR, Sambataro F, Latov D, Colon-Rosario V, Carver F, Holroyd T, DiazGranados N, Machado-Vieira R, Grillon C, Drevets WC, Zarate CA Jr	2010	Neuropsychopharmacology. 2010 Jun; 35(7): 1415-22.	Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine.
3	C1	Rich BA, Holroyd T, Carver FW, Onelio LM, Mendoza JK, Cornwell BR, Fox NA, Pine DS, Coppola R, Leibenluft E	2010	Depress Anxiety. 2010 Mar; 27(3): 276-86.	A preliminary study of the neural mechanisms of frustration in pediatric bipolar disorder using magnetoencephalography.

表 3 文献の概要 (発達障害)

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
1 Autism	Autism10 (9.10±1.5)	10 (9.1±1.2)	102Ch	誘発	直視, 左右にそらし眼, 閉眼している人の顔とバイクの写真を見て	シングルカレントダイポール法	顔の写真を提示後 140 ms 後の右側後頭側頭部の振幅(大人の N170 に相当) は, 患者群で健常者群に比べて, やや低かった。そらし眼の顔写真提示後 240 ms 後, 健常者群の右側後頭側頭部に強い振幅が見られたが, 患者群では, 弱かった。逆に直視の顔写真提示後 240 ms に, 患者群にのみ左上側頭部, 左下後頭側頭部に振幅の増加が見られた。
2 Autism	Autism10 (7-17)	10 (8-16)	37-Ch biomagnetometer	誘発	25 ms ごとに 2 相性の音を聞かせて	40 Hz の誘発反応, ANOVA 法	患者群では, 健常者群に比べて, 左半球の刺激後 200-500 ms の 40 Hz のパワーが有意に減少していた。
3 PDD (pervasive developmental disorders)	Autism14, Asperger10, Specific Language Impairment5	16	151Ch	誘発	1 kHz の音を間隔を変えて聞かせて	M50, M100, 多重回帰分析, ロジスティック回帰分析	多重回帰分析を行い, 言語認知機能 (CELF4 Receptive Language Index) は, 右半球の M50 潜時と最も相関していた。カットオフ 84.6 ms の M50 潜時にて, 患者群の言語認知障害 (CELF4 Receptive Language Index 85 点以下) を特異度 92% 感度 70% で鑑別できた。
4 Asperger syndrome	Asperger syndrome15 (10.8±3.4)	16	151Ch	誘発	Card sorting task, Stroop colour-word test	the Mean Phase Coherence Statistic, Synchrony indices	課題施行時に患者群では, 健常者群に比べて, 有意に前頭前野の同期性が低下していた。患者群では, 唯一頭頂葉で同期性が亢進していた。患者群では, 頭頂葉は左右差がなく同時に活動しており, これは, 情報伝達の遅延を意味しているのではないかと考えられた。
5 ASD (Autism spectrum disorders)	ASD8 (11.7±1.9)	Children7 (11.4±2.2), Adults10 (33.5±8.2)	151Ch	誘発	音声オッドボール課題	シングルカレントダイポール法, M100	健常者群では, 右側の M100 が左側より前方に存在したが, 患者群では, 左右差が見られなかった。この M100 の左右非対称性と言語機能 (the Clinical Evaluation of Language Fundamentals—4th edition の得点) は, 正に相関していた。
6 ADHD	ADHD14 (9.64±1.04)	14 (10.36±1.48)	148Ch	自発	安静閉眼時	Lempel-Ziv complexity, ロジスティック回帰分析	患者群では, 健常者群に比べて, 前頭葉での LZCscore の減少が見られた。健常者群では, 年齢とともに線形に LZCscore の上昇が見られたが, 患者群では, 年齢に対する LZCscore の傾きは, 0 より優位差はつかなかったが, 負であった。年齢, 前頭葉 LZCscore, 年齢と前頭葉 LZCscore の相互作用を変数としたロジスティック回帰分析を行い, 感度 92.9%, 特異度 78.6% であった。
7 ASD (Autism spectrum disorders)	ASD12 (18.6±1.0)	13 (19.5±1.0)	248Ch	誘発	機械的接触を右母指, 右示指, 右口唇に加えて	シングルカレントダイポール法	患者群では, 健常者群に比べて, 感覚野の対応地図での口唇と母指の距離が 38% も増加していた。また, 患者群では, 感覚野の対応地図で口唇と母指の距離と口唇と示指の距離はほぼ同じであった。
8 ASD (Autism spectrum disorders)	ASD7 (22-34, 平均 26.4)	10 (28-35, 平均 32.1)	64Ch	誘発	目的物と関係した手の動き (箸で物をつまむ格好等) を見ると, 実際に行った場合とで	Multiple source beamformer (MSBF) and BrainVoyager QX	患者群で健常者群に比べて, 手の動きを見ている時のみに, post-movement beta rebound の減少が体性感覚運動野, 運動前野, 上側頭回, 内側前頭前野に見られた。前者 3 部位は, mirror neuron system 領域であった。

れ, 左上側頭回や左背外側前頭前野の自発脳磁図の変化は OCD の病理と関連しているのではないかと報告した。

発達障害に関する研究

2008 年に Muñoz-Yunta ら²¹⁾ は広汎性発達障害患児 36 名 (PDD 群; 平均 7.0 歳) に対し自発脳磁図を測定した。病型は, 22 名が自閉症 (ASD 群; 重症 11 名, 中等症 11 名), 9 名がアスペルガー障害 (ASD 群), 5

Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Kylliäinen A, Braeutigam S, Hietanen JK, Swithenby SJ, Bailey AJ	2006	Eur J Neurosci. 2006 Nov; 24(9): 2679-90.	Face- and gaze-sensitive neural responses in children with autism: a magnetoencephalographic study.
3	C1	Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, Teale PD, Rogers SJ	2007	Biol Psychiatry. 2007 Aug 1; 62(3): 192-7.	Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses.
3	C1	Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP	2008	Int J Psychophysiol. 2008 May; 68(2): 170-5.	Auditory evoked fields predict language ability and impairment in children.
3	C1	Perez Velazquez JL, Barcelo F, Hung Y, Leshchenko Y, Nenadovic V, Belkas J, Raghavan V, Brian J, Garcia Dominguez L	2009	Int J Psychophysiol. 2009 Sep; 73(3): 341-9.	Decreased brain coordinated activity in autism spectrum disorders during executive tasks: reduced long-range synchronization in the fronto-parietal networks.
3	C1	Schmidt GL, Rey MM, Oram Cardy JE, Roberts TP	2009	Neuroreport. 2009 Jul 15; 20(11): 1037-41.	Absence of M100 source asymmetry in autism associated with language functioning.
3	C1	Fernández A et al	2009	Biol Psychiatry. 2009 Apr 1; 65(7): 571-7.	Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic implications.
3	C1	Coskun MA, Varghese L, Reddoch S, Castillo EM, Pearson DA, Loveland KA, Papanicolaou AC, Sheth BR	2009	Neuroreport. 2009 Jan 28; 20(2): 175-9.	How somatic cortical maps differ in autistic and typical brains.
3	C1	Honaga E, Ishii R, Kurimoto R, Canuet L, Ikezawa K, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Mizuta I, Yoshimine T, Takeda M	2010	Neurosci Lett. 2010 May 7.	Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: An MEG study.

名が特定不能の広汎性発達障害であった。1名を除いてほとんどの患児で脳波の異常を認めなかったが、全てのASD群ではシルビウス裂近傍に単相あるいは二相性の低振幅棘波を弧発あるいは短いバースト状に認め、ASD群では右半球にてんかん性棘波を認めた。

ASD患児の多くはシルビウス裂近傍に無症状のてんかん性活動波を持っていると報告した。

2010年に我々は、成人のASD 7名とNC 10名に対し、道具を使った意味のある手の動作（箸で物をつまむ等）の観察時と実行時の脳磁図を測定し、beamformer

表 4 文献の概要 (てんかん精神病発達障害)

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
1 幻聴妄想を有する側頭葉てんかん	幻聴妄想を有する側頭葉てんかん 2 (65-68)	64Ch		自発	安静閉眼時	精神症状出現時と薬物治療後の症状消失時を SAM 法で電流源密度解析を kurtosis 法で脳磁図波形の尖度解析を	両患者ともに幻聴・妄想出現時に、緑上回を含む右下頭頂葉に棘波が見られた。抗精神病薬で治療し、幻聴・妄想が消失後は、その活動は消失していた。
2 temporal lobe epilepsy (TLE), temporal lobe epilepsy with history of psychosis	TLE41, TLE with history of psychosis 16	?		自発	resting state	カレントダイポール法	スパイクのダイポールにて、左右の下側頭葉-水平型、左右の上側頭葉-垂直型、の 4 つの型に分け、左の上側頭葉-垂直型のみが精神症状と強い相関を示した。
3 chronic interictal psychosis (CIP), nonpsychotic epilepsy (nPE), schizophrenia	CIP12 (34.8±12.7), nPE14 (33.6±12.2), Schizophrenia14 (34.9±10.2)	14	64Ch	誘発	5桁の数字を記憶させて、数字を提示し、含まれていたかどうかを判断させる	Multiple Source Beamformer and Brain-Voyager	CIP 群 (nPE 群との比較) と統合失調症群 (健常者群との比較) で、 α 帯域において、背外側前頭前野の ERD と左下側頭葉の ERS が見られた。統合失調症群は、健常者群と比べて $\alpha 2$ 帯域で、中前頭前野で ERS が見られた。CIP 群と統合失調症群では、パワーにおいて有意差が見られなかった。CIP と統合失調症は、共通の病態生理が隠されているのではと考察している。

法を用い電流源密度分布を推定し、BrainVoyager QX を用い標準脳表上で群間比較を行った。結果は、ASD 群で NC 群に比べて、手の動きの観察時のみに、post-movement beta rebound の減少が体性感覚運動野、運動前野、上側頭回、内側前頭前野に見られた。前者 3 部位は、mirror neuron system 領域であった。これより、ASD 群では、実行時と観察時で post-movement beta rebound に差異が生じており、mirror neuron system の障害と関係していると考えられた²²⁾。

Alzheimer's Disease (AD) に関する研究

AD に関する脳磁図研究では、1996 年に Pekkonen らのグループは、AD 11 人、健常高齢者 (normal control: NC) 11 人を対象として、P50m, N100m 成分をダイポール法を用いて解析した。その結果、AD 患者では聴覚刺激と同側の聴覚野で P50m, N100m の潜時が延長したが、対側の聴覚野ではそういった潜時の延長が認められなかったことから、彼らは AD 患者で左右の聴覚情報の並行処理が障害されている可能性を示唆している²³⁾。彼らは 2005 年にも、AD 11 人、NC 12 人の安静閉眼時の MEG を、領域的推定法の一つである minimum current estimates (MCE) 法を用いて解析し、NC と比べ AD では前頭部や後頭部で δ 活動が、全域で θ 活動が増大し、前頭部で β 活

動が減少していると報告した²⁴⁾。また 2006 年には、40 Hz の頻度の純音刺激による聴覚 SSR (Steady-state response) を早期の AD 10 人と NC 12 人で比較した結果、AD 患者において両側側頭葉の反応磁場の振幅が有意に高かったことを報告し、AD 患者では早期から聴覚情報処理過程の抑制性の減少が起きていると考察している²⁵⁾。

B.W. van Dijk らは、AD 5 人、NC 5 人の MEG をチャンネル毎に周波数解析し、AD では前頭部や中央部を最大とする全般性の徐波を認め、後頭部や側頭部での高い周波数活動の低下を報告している。彼らはまた、NC と比べ AD ではほとんどのチャンネル間でコヒーレンスの低下を認め、さらに開眼やいくつかの認知テストの実行に伴う基礎律動の減衰の減少を報告した²⁶⁾。

Maestu と Fernandez らは AD の自発脳磁場と誘発脳磁場に対して、ダイポール法を応用したダイポール密度解析 (dipole density analysis) を用いて解析し報告している。安静閉眼時の MEG 測定を 15 人の AD と 19 人の NC に対して行い、ダイポール密度解析を用いて解析した結果、頭頂部や側頭部で δ , θ 活動のダイポール密度が増加すると報告している²⁷⁾。また、スタンバーク課題中の MEG では、AD 患者において全周波数帯域におけるダイポール密度が頭頂部や側頭

Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Ishii R, Canuet L, Iwase M, Kurimoto R, Ikezawa K, Robinson SE, Ukai S, Shinosaki K, Hirata M, Yoshimine T, Takeda M	2006	Epilepsy Behav. 2006 Sep; 9(2): 367-72.	Right parietal activation during delusional state in episodic interictal psychosis of epilepsy: a report of two cases.
3	C1	Fukao K, Inoue Y, Yagi K	2009	J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009 Fall; 21(4): 455-62.	Magnetoencephalographic characteristics of psychosis in temporal lobe epilepsy.
3	C1	Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Currais A, Azechi M, Nakahachi T, Hashimoto R, Takeda M	2010	Epilepsy Behav. 2010 Jan; 17(1):109-19.	Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography.

部で低下するという報告^{28,29)}や、老年期うつ患者10人を加えた解析でADでのみ左側頭部でダイポール密度の減少、右側頭部では増加を認めたという報告もある³⁰⁾。他の脳画像法との比較では、MRI (magnetic resonance imaging: 磁気共鳴画像法) の体積測定法 (volumetry) で認めたAD患者における左海馬の体積減少が、左側頭部の $\delta \cdot \theta$ 活動のダイポール密度と有意に相関すると報告している³¹⁾。

Stamらは、ノイズの影響を受けにくい非線形相関解析手法である the synchronization likelihood や phase lag index を提唱し、安静閉眼時のAD 18人とNC 18人のMEGをそれらを用いて解析し、AD群に低 α 帯域と β 帯域に主に左半球の長距離間の相関の低下と θ 帯域の頭頂葉の相関の増加と β 帯域と γ 帯域の後頭葉-頭頂葉間の相関の増加を見出し、左半球の相関の低下は左半球の神経回路の脆弱性を意味しているのではないかと、後頭葉、頭頂葉における相関の増加は代償性変化なのではないかと考察している^{32~34)}。

Mild Cognitive Impairment (MCI) に関する研究

2003年、Pureggerらは、MCI 10人、NC 10人の語義課題提示時の脳磁図を測定し、両群間で成績に差はなかったがMCI群では左前頭部、左側頭部の活動がより大きかったと報告している³⁵⁾。この結果から彼

らは、同一の課題をこなすにしてもMCI群のほうがNC群より「頭を使う」、つまり脳活動が代償性に活性化されている可能性があるかと考察している。

先述のMaestu, Fernandezらは、2005年に、AD, MCI, NC群の間で、平均周波数に差があることを報告した³⁶⁾。また、2006年にはMCI患者を左頭頂部の δ 活動の双極子が多い群と少ない群に二分し、多い群のほうがADに進展しやすかったとの報告³⁷⁾や、短期記憶課題施行中に海馬に観察されたダイポールが少なかったNC群は2年後にMCIになりやすかったと報告している³⁸⁾。これは認知症の脳磁図研究では、初めて経過観察を行ったものだが、ただ脳磁図で海馬の活動を捕らえられるのかという疑問が残る。

Synchronization Likelihoodは、ADとNCを鑑別するのに用いられてきた。先述のStamらは、Synchronization Likelihood (SL)を用いて上記のようにAD群に主に左半球の長距離間の相関の低下を示した以外にMMSEスコア増悪と安静閉眼時の大脳半球間低 α 帯域平均SL値低下に正の相関があることも示した³⁴⁾。またMCIにおいてもNCに比べ安静時平均SL値に低下傾向が見られ、特に β 帯域では有意に低下していることが報告されている³⁹⁾。また、Bajoらは、記憶課題時のMCI 22人、NC 19人のMEGを、SLを用いて相関解析し、MCIはNCに比べ全帯域で前頭部

表 5 文献の概要 (認知症)

対象疾患	Patient No & age	Control No.	システム (MEG 機器)	誘発/自発	Task and measurements	Analysis	Results
1 AD	AD15 (76.27 ± 1.21)	16	148-ch	自発	安静閉眼時	シングルカレント ダイポール法	AD では海馬の委縮に伴い、健常高齢者に比べて、頭頂-側頭 $\delta \cdot \theta$ ダイポール密度が増加していた。
2 AD	AD11 (72 ± 7.5)	12	306-ch	自発	安静閉眼時	minimum current estimates	頭頂-後頭 α 電流源の減少と側頭 α 電流源の増加が見られた。
3 AD	AD18 (72.1 ± 5.6)	18	151-ch	自発	安静閉眼時	the synchronization likelihood, コヒーレンス	AD でコントロールと比べて、左半球の低 α と β 帯域の connectivity の減少と、頭頂葉の θ 帯域と後頭頭頂葉の $\beta \cdot \gamma$ 帯域の connectivity の増加が見られた。
4 AD, MCI	AD22 (73.55 ± 8.19), MCI22 (74.71 ± 5.10)	21	148-ch	自発	安静閉眼時	自己相関関数の 平均周波数	平均周波数は、NC > MCI > AD であった。
5 MCI	健康老人 15 → MCI 発症 5 (72.2 ± 7)	10	148-ch	誘発	スタンバーク 記憶課題	シングルカレント ダイポール法	2 年以内に MCI を発症した群は、初めの測定において、左中側頭葉にの活動源の個数が減少していた。
6 AD, MCI	AD19 (76.16 ± 5.50), MCI17 (73.82 ± 4.00)	17	148-ch	自発	安静閉眼時	シングルムービング ダイポール法	左頭頂葉の δ ダイポール密度が高い MCI 群は 2 年以内の AD 発症の相対危険性が 3.5 倍であった。
7 AD	AD20 (73.05 ± 8.65)	21	148-ch	自発	安静閉眼時	平均周波数, α 帯域での 平均周波数, $\delta \cdot \theta$ 帯域での 平均周波数, 95% 信頼 区間周波数, スペクトル エントロピー	平均周波数とスペクトルエントロピーが、感度・特異度において優れていた。
8 AD, MCI	AD13 (75.6 ± 5.0), MCI13 (73.9 ± 5.0)	14	64-ch	誘発	閉眼時	BESA と MSBF 法	AD と NC の比較において前頭部での 8-15 Hz の spectral power の増加が見られた。
9 AD	AD20 (73.10 ± 9.71)	21	148-ch	自発	resting state	平均周波数, スペクトル エントロピー, approximate entropy, Lempel-Ziv complexity	平均周波数が、最も AD とコントロールを鑑別し、精度 75.6% であった。
10 AD	AD20 (73.05 ± 8.65)	21	148-ch	自発	安静閉眼時	The Shannon, Tsallis, and Rényi spectral entropies	全てのエントロピーにおいて、AD でコントロールに比べて減少が見られた。TSE と RSE では、精度 87.8% で AD を鑑別できた。
11 AD	AD36 (74.06 ± 6.95)	26	148-ch	自発	安静閉眼時	median frequency, spectral entropy, Lempel-Ziv complexity, sample entropy	Blind source separation の前処理をした方が AD と健常者の鑑別において、正確度と AUC (曲線下面積) を改善した。
12 Bilateral Hippocampal Sclerosis	BHS6 (43.2 ± 9.8)	8		誘発	記憶課題	Phase-Coupling Analysis	BHS では、コントロールと比べて、頭頂葉で θ 波が減少していた。
13 AD	AD18 (72.1 ± 5.6)	18	151-ch	自発	安静閉眼時	phase lag index	AD ではコントロールに比べて、 α と β 帯域において、PLI (connectivity) が低下していた。
14 AD	AD21 (73.05 ± 8.65)	21	148-ch	自発	resting state	Approximate entropy, Auto-mutual information, LZ complexity	AD では、コントロールに比べて、複雑性が減少している。
15 AD, MCI	AD5, MCI4 (63-83)	16	273-ch	誘発	正中神経に 電気刺激	マルチ ダイポール法	MCI のみ振幅が増高した。
16 AD, MCI	AD33 (77.15 ± 5.5), MCI23 (75.9 ± 4.9)	14	148-ch	自発	安静閉眼時	ダイポール法	AD では、MCI やコントロールに比べて、頭頂葉・後頭葉・側頭葉で $\delta \cdot \theta$ 波が増加していた。

Evidence level	Recommendation grade	Authors	Year	Journal	Title
3	C1	Fernández A, Arrazola J, Maestú F, Amo C, Gil-Gregorio P, Wienbruch C, Ortiz T	2003	AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Mar; 24(3): 481-7.	Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study.
3	C1	Osipova D, Ahveninen J, Jensen O, Ylikoski A, Pekkonen E	2005	Neuroimage. 2005 Oct 1; 27(4): 835-41.	Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease.
3	C1	Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P	2006	Neuroimage. 2006 Sep; 32(3): 1335-44.	Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease.
3	C1	Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T	2006	Clin Neurophysiol. 2006 Feb; 117(2): 306-14.	MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.
2a	C1	Maestú F, Campo P, Gil-Gregorio P, Fernández S, Fernández A, Ortiz T	2006	Neurobiol Aging. 2006 Jan; 27(1): 32-7.	Medial temporal lobe neuromagnetic hypoactivation and risk for developing cognitive decline in elderly population: a 2-year follow-up study.
2a	C1	Fernández A, Turrero A, Zuluaga P, Gil P, Maestú F, Campo P, Ortiz T	2006	Arch Neurol. 2006 Mar; 63(3): 427-30.	Magnetoencephalographic parietal delta dipole density in mild cognitive impairment: preliminary results of a method to estimate the risk of developing Alzheimer disease.
3	C1	Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M	2007	Med Eng Phys. 2007 Dec; 29(10): 1073-83.	Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease.
3	C1	Kurimoto R, Ishii R, Canuet L et al	2008	Neurosci Lett. 2008 Oct 3; 443(2): 86-9.	Event-related synchronization of alpha activity in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an MEG study combining beam-former and group comparison.
3	C1	Hornero R, Escudero J, Fernández A, Poza J, Gómez C	2008	IEEE Trans Biomed Eng. 2008 Jun; 55(6): 1658-65.	Spectral and nonlinear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease.
3	C1	Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI	2008	Ann Biomed Eng. 2008 Jan; 36(1): 141-52.	Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies.
3	C1	Escudero J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A	2009	Med Eng Phys. 2009 Sep; 31(7): 872-9.	Blind source separation to enhance spectral and non-linear features of magnetoencephalogram recordings. Application to Alzheimer's disease.
3	C1	Cashdollar N, Malecki U, Rugg-Gunn FJ, Duncan JS, Lavie N, Duzel E	2009	Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Dec 1; 106(48): 20493-8.	Hippocampus-dependent and -independent theta-networks of active maintenance.
3	C1	Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P	2009	Brain. 2009 Jan; 132(Pt 1): 213-24.	Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease.
3	C1	Hornero R, Abásolo D, Escudero J, Gómez C	2009	Philos Transact A Math Phys Eng Sci. 2009 Jan 28; 367(1887): 317-36.	Nonlinear analysis of electroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's disease.
3	C1	Stephen JM, Montañó R, Donahue CH, Adair JC, Knoefel J, Qualls C, Hart B, Ranken D, Aine CJ	2010	J Neural Transm. 2010 Feb; 117(2): 217-25.	Somatosensory responses in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease.
3	C1	Besga A, Ortiz L, Fernández A, Maestú F, Arrazola J, Gil-Gregorio P, Fuentes M, Ortiz T	2010	Alzheimer Dis Assoc Disord. 2010 Jan-Mar; 24(1): 1-10.	Structural and functional patterns in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease.