

Fig. 6 Somatosensory evoked potentials recorded from our fully-implantable wireless system. Clear phase reversal was recorded.

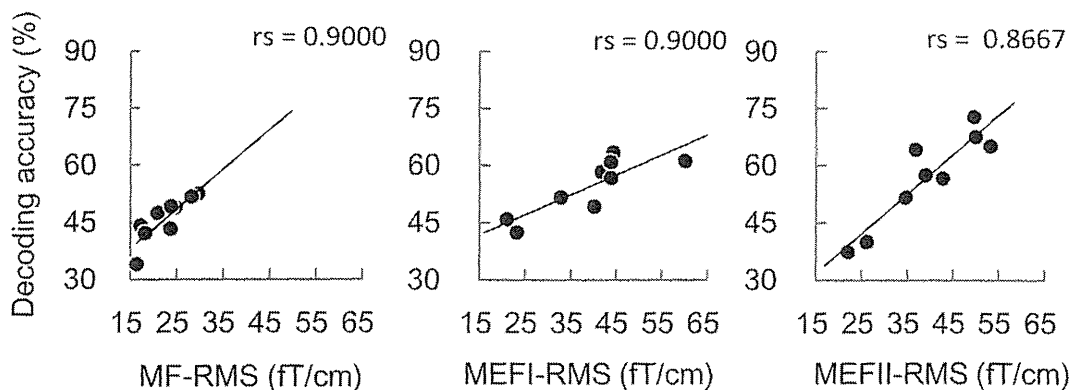


Fig. 7 Neural decoding using magnetoencephalography. The relationship between the neural decoding accuracies and the peak amplitudes of the first component after the movement onset of the movement-related cortical field.

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 Neuroeng* 3: 3, 2010.
- 2) 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 wire-

- less brain-machine interface for real-time speech synthesis. *PLoS One* 4: e8218, 2009.
- 3) Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa M, Goto T, Kawato M, Yoshimine T: 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) Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, Haddadin S, Liu J, Cash SS, van der Smagt P, Donoghue JP: Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature* 485: 372-375, 2012.
 - 5) Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119: 993-1001, 2008.
 - 6) Kamitani Y, Tong F: Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci* 8: 679-685, 2005.
 - 7) Schalk G, Miller KJ, Anderson NR, Wilson JA, Smyth MD, Ojemann JG, Moran DW, Wolpaw JR, Leuthardt EC: Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 5: 75-84, 2008.
 - 8) Shibata K, Watanabe T, Sasaki Y, Kawato M: Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science* 334: 1413-1415, 2011.
 - 9) Shindo K, Kawashima K, Ushiba J, Ota N, Ito M, Ota T, Kimura A, Liu M: 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* 43: 951-957, 2011.
 - 10) Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S: Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *Neuroreport* 23: 16-20, 2012.
 - 11) Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB: Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 453: 1098-1101, 2008.
 - 12) Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM: Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol* 113: 767-791, 2002.
 - 13) 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.
 - 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, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 71: 353-361, 2012.

要 旨

ブレイン・マシン・インターフェースの基礎と臨床応用

平田 雅之 柳澤 琢史 松下光次郎 菅田 陽怜 モリス シェイン 神谷 之康
 鈴木 隆文 吉田 毅 佐藤 文博 森脇 崇 梅垣 昌士 齋藤 洋一
 貴島 晴彦 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) とは脳信号から脳活動内容を解読して外部機器等を操作する技術である。BMI は頭蓋内電極を用いる侵襲型と頭皮脳波や NIRS 等を用いる非侵襲型に大きく分けられ、侵襲型には脳表電極を用いる低侵襲型と刺入針電極を用いる高侵襲型がある。非侵襲型はリハビリテーションへの応用が期待されているのに対して、侵襲型は重症身体障害者に対する機能補填法が期待されている。高侵襲型は詳細な脳情報を活用した高性能を特徴とし、低侵襲型は長期安定性を活かした臨床実用性の高さを特徴とする。侵襲型では感染リスク低減と利便性向上のためにワイヤレス体内埋込装置の開発が進められている。

脳外誌 22: 192-199, 2013

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション

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

要旨 脳磁図の科学的エビデンスは、てんかん以外の疾患において明らかでない。本研究では文献検索に基づき神経内科疾患と神経リハビリテーションの脳磁図臨床研究の動向を調べることを目的とした。MEDLINEにて (amyotrophic lateral sclerosis など個々の対象疾患名) AND (MEG OR magnetoencephalography) を検索して2011年11月までに発表された論文を抽出した。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、神経内科疾患ではALS 3編, Parkinson病 8編, 多発性硬化症 4編について概要をまとめた。神経リハビリテーションについては虚血性脳血管障害からの回復に関わる研究に焦点を絞り、運動感覚障害 9編, 失語症 3編について概要をまとめた。27編のうち診断・治療方針の決定に関するエビデンスレベルはグレード1:0編, 2:18編, 3:3編, 4:6編, 5:0編, 6:0編であった。脳磁図は局所の自発活動を非侵襲的に計測できることから、少数症例の検討ながら、複数の領域間の機能的連絡あるいは視床下核などの深部組織の活動と脳局所のコヒーレンスなど、疾患や回復過程に伴う脳機能変化や疾患固有の病態生理を理解する上で新しい知見をもたらすことがわかった。

はじめに

脳磁図 (magnetoencephalography; MEG) が神経科学の基礎的あるいは応用的研究に登場してから既に30年以上が経過した。磁場計測は脳波同様に、整列した神経細胞集団の同期的活性化を直接捉えることができる検査手技である。ルーチンに計測される脳波は、整列した神経細胞集団の同期的活性化に伴う細胞

外電位が頭皮まで容積伝導して記録されるが、脳組織、脳を取り巻く脳脊髄液、頭蓋骨、頭皮の電気抵抗は均一ではなく、特に頭蓋骨の抵抗が脳組織の約80倍と高いことから、頭皮上の電位分布の勾配が脳表上に比べてなだらかにぼやける (smearing effect あるいは blurring effect) ことが知られている¹⁾。頭蓋骨の厚さも不均一で、非常に薄くて欠損しているとみなせる眼窩がある一方、側頭骨錐体など極端に厚い場所もあるため、発生場所によっては脳活性化に伴う頭皮上の電位分布は脳表上に比べて大きく歪むと考えられる。一方、電位の基準 (ゼロレベル) が耳朶などに限定される短所を克服するために、平均加算基準電極法 (average reference 法) が推奨されるものの、記録電極が頭部の南半球に配置されることはほとんどまれで、北半球に専ら配置される (10-20 あるいは 10-10 国際電極配置法) 不均等な分布なので、電位発生源を

- 1) 公立大学法人青森県立保健大学健康科学部理学療法学科
- 2) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
- 3) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
- 4) 大阪大学大学院医学研究科精神医学分野
- 5) 大阪大学大学院医学研究科脳神経外科学
- 6) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科
- 7) 旭川医科大学医学部脳神経外科
- 8) 国立精神・神経医療研究センター病院精神科
- 9) 国立病院機構西新潟中央病院
- 10) 金沢工業大学

受付日: 2013年1月22日

採択日: 2013年1月23日

ピンポイントで推定する精度はその部位によっては（視床と同じレベルあるいはそれより低位に発生源がある場合など）著しく低下する。

これに対し、脳磁図は、発生源である神経細胞群と SQUID (superconducting quantum interference device) 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物理的特性の影響を受けないため、脳表と比べて頭皮上では発生源からの距離に応じて磁場が減衰するだけで、その空間分布に歪みが生じることはない。さらに全頭型脳磁計の磁場センサーは頭部の南半球もある程度覆うように配置されていることに加え、頭皮上約 20 カ所のルーチン脳波の電極配置に比べると、その数が 160 カ所（横河システム MEG Vision の場合）あるいは 102 カ所（Neuromag Vector View の場合）と密に配置されているので、脳磁図は通常の頭皮上脳波よりも高い空間分解能を持つ。こうして脳磁図は“整列した神経細胞集団”が同期的に活性化するとき発生する先端樹状突起内の電流を検知して、その集団の重心位置を数 mm の誤差で推定できる。このような特徴を生かして正常者における脳機能マッピングの脳磁図研究が進められたほか、各手指の電気刺激による誘発脳磁場から推定される体部位再現地図が合指症の術前と各手指の運動独立性が確保された術後で変化することが確認された²⁾。以来、多くの脳磁図臨床研究が行われており、われわれがレビューしてきたように、てんかん焦点源検索³⁾、虚血脳での電氣的活動変化⁴⁾、発達途上の脳機能マッピング⁵⁾、認知症や統合失調症における脳活動変化⁶⁾、腫瘍周辺部の電氣的活動探索や言語半球の同定⁷⁾などに MEG の有用性が認められている実態が明らかになった。本稿では、神経変性疾患や脱髄疾患などの神経内科領域と神経リハビリテーション領域における脳磁図の臨床応用の現状と Evidence-Based Medicine (EBM) について文献調査の結果と今後の展望について述べたい。

方法

1. 神経内科疾患における MEG 検討に関する文献調査

2011 年 11 月に、MEDLINE にてこれまでの研究の中から MEG 検査に関するものを表題や抄録の内容に

基づいて検索した。

神経変性疾患については、検索キーワードを「(MEG OR magnetoencephalography OR (magnetic source imaging)) AND ((amyotrophic lateral sclerosis) OR ALS) OR (motor neuron disease)」として抽出した結果、ALS に関しては 6 論文が検索された。同様に、検索対象語句 ALS に代えて、Parkinson disease, multiple sclerosis (MS), spinocerebellar degeneration (SCD), various neurological diseases として検索を進めた。Diffuse Lewy body disease や Alzheimer disease については精神科疾患・認知症の文献調査で既に検討したため⁶⁾、今回の検討からは除外した。その結果、神経内科領域では ALS 6 編、Parkinson 病 38 編、MS 12 編が検索された。Spinocerebellar degeneration など他の神経変性疾患は検索されなかった。検索された文献の中から、抄録の内容に基づいて総説や少数例の症例報告は除いて、原著論文に絞った。このような検索結果のうち、EBM の評価をする上で重要と思われる論文を疾患毎にまとめ、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。

2. 神経リハビリテーションにおける MEG 検討に関する文献調査

神経リハビリテーションについては、半球 stroke に起因する運動感覚障害および失語症からの回復に関わる研究に焦点を絞り、検索キーワードを「(MEG OR magnetoencephalography OR (magnetic source imaging)) AND ((cerebrovascular disease) OR CVD OR stroke) AND (rehabilitation OR recovery)」として抽出を行った。MEG 計測を用いて運動感覚障害の回復の良否と脳の可塑的再構成との関連を検討した論文は 15 編、失語症の回復に関しては 5 編が検索された。ここでは、EBM の評価をする上で、症例数 10 例以上を対象とした研究を取り上げ、運動感覚障害 9 編、失語 3 編について概要を述べる。

3. エビデンスレベルに関する評価

これまでの文献調査と同様に、エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPH (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)。ついでエビデンスレベルに臨床的価値も加味して総合的に判断

表1 エビデンスレベル

Level	内容
1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
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)
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)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
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
5	症例報告, ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

表2 推奨の強さの分類と表示

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

し, 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

1. ALS に関する MEG 応用

検索された6編のうち, 1編は軽度の locked-in 状態から完全な locked-in 状態に移行する際の電気生理学的変化を捉えた症例報告, 2編は locked-in 状態患者への brain-machine interface 応用に関する総説的な内容の論文であった。残りの3編は対照群をおいた少数例の検討で, 聴覚誘発脳磁場の振幅増大から ALS における皮質興奮性増加を示唆する論文⁸⁾, ALS 自発脳磁場で徐波活動を指摘する論文⁹⁾のほか, 正常者では両側性に見られる運動感覚皮質の嚙下関連脳磁場が ALS 患者では右半球にシフトすることを報告する論文¹⁰⁾であり, その概要を表3に示した。いずれの論文も診断向上のためというよりは, 脳磁図を用いて ALS という疾患に引き続いて生じる神経ネットワーク異常を捉える研究といえる。

2. パーキンソン病に関する MEG 応用

検索された38編のうち, 2001年以降に発表された

研究論文に検索対象を絞った上で, 総説や対象症例数が少ない研究は今回の検討からは除いた。十分な数の正常対照例と症例を比較した論文であっても, 同じ MEG 機器で著者名が複数重複していることから同一施設からの発表と考えられ, MEG 解析方法や結果が類似している場合は, 症例数が最多の直近の論文一つだけを取り上げることとした。また, 正常対照群をおいていない少数症例での検討ながら, パーキンソン病の病態生理を理解する上で示唆に富む新知見を与えたと考えられる研究は取り上げることとした。結果として, 8編の論文が抽出された (表3)。

一つの流れは, ALS における脳磁図研究と同様で, パーキンソン病患者の自発脳磁図で, 各領域で種々の周波数帯域の変化を検討したものである。70例の検討で β と γ 帯域のパワーが減少して, 代わりに low α と θ 帯域のパワーが増加するという報告¹¹⁾ や, 同じグループから嗅覚刺激前後の脳磁場の変化がパーキンソン病患者では, 正常者と異なるという報告がなされている¹²⁾。また, 複雑系の指標の一つである, Lempel-Ziv complexity (LZC) を解析したところ, パーキンソン病患者群では正常群と異なるという報告¹³⁾があるほか, 運動関連脳磁場を開口合成脳磁図 (SAM) 法により左 M1 の脳磁場を解析して, パーキンソン病患者群では, 反応の潜時の延長が見られたほか, β 帯域の減少と α 帯域の増加が見られたという¹⁴⁾。少数例の検討であるが, 誘発脳磁場を深部脳刺激前後で比較すると, 刺激後では聴覚あるいは体性感覚刺激による誘発反応の振幅が若干大きくなるらしい¹⁵⁾。

もう一つの流れは, 振戦を生じる手指筋の表面筋電図や視床下核の局所電位と各領域の自発脳磁場との関連 (コヒーレンス) について解析する内容であり, パーキンソン病の病態生理理解に示唆を与える論文が3編あった。Pollok ら¹⁶⁾ は, 総指伸筋の表面筋電図と脳磁場を検討して, 安静時振戦があるとき, EMG は 4.8 Hz とその2倍の周波数ピークを示し, 脳では 8-10 Hz の oscillation coupling が振戦とは反対側の一次感覚運動野 S1M1, 補足運動野 SMA, 運動前野 PMC, 二次感覚野 S2, 後部頭頂皮質 PPC, 視床と同側の小脳に見られたと報告している。振戦をまねた正常者でも同様の結果であったほか, 患者群ではレボドパ投与で, 振戦が消失すると同時に視床と運動関連皮質

表 3 神経変性疾患への MEG 応用論文

No	対象疾患	患者数 (性別, 平均年齢)	健常対照群	MEG 機器	誘発/自発	計測法
1	ALS (amyotrophic lateral sclerosis)	ALS without dementia 10 (F6, M4: mean age 63 (55-78))	Control 10 (mean age 65 (59-76))	122 Ch (61 sites, planar gradiometer), Neuromag (Neuroimag Ltd)	聴覚誘発	二つの刺激感覚 ISI (0.5 s と 2.5 s) による 700 Hz 標準音による聴覚誘発脳磁場と MMN
2	ALS (amyotrophic lateral sclerosis)	ALS without dementia 7 (F3, M4: mean age 41-77)	Control 8 (range 39-83)	148 Ch, Magnes 2500 (4D Neuroimaging)	自発	0.1-100 Hz で 15 分記録した MEG から, フィルタ処理で 1-7 Hz の delta-theta 活動を抽出して, その ECD 発生源を求めた。
3	ALS (amyotrophic lateral sclerosis)	bulbar-onset ALS 14 例 (F5, M9: mean age 58.9 (44-74))	7 controls (F3, M4: mean age 57.6 (41-71))	275-channel SQUID sensor array (Omega 275, CTF Systems Inc., Canada)	嚥下前後の脳磁図	10 ml/min の嚥下運動に伴う頤下筋の筋電図と脳磁図を記録した。
4	Parkinson disease	Parkinson 70 (mean age 62.1 ± 6.8) うち de novo 18 (mean age 59.4 ± 7.9)	Control 21 (59.4 ± 7.3)	151 Ch, radial gradiometer system (CTF)	自発	左右の frontal, central, parietal, temporal, occipital の 10 カ所に ROI を設定して, 周波数解析を行った。
5	Parkinson disease	Parkinson 20 (F8, M12: mean age 61.5, range 50-73)	Control 21 (F12, M9: mean age 56.3, range 49-73)	151 Ch, radial gradiometer system (CTF)	自発・嗅覚誘発	左右の frontal, central, parietal, temporal, occipital の 10 カ所に ROI を設定して, 周波数解析を行った。
6	Parkinson disease	Parkinson 10 (F4, M6: mean age 60.0 ± 3.7)	Control 11 (28.9 ± 2.4)	122 Ch Planar gradiometer (Neuromag-122)	自発	総指伸筋の表面筋電図と同時に自発脳磁図を計測した。
7	Parkinson disease	early stage Parkinson 18 (F6, M12: mean age 60.0 ± 8.0)	Control 20 (F9, M11: mean age 59.4 ± 7.5)	151 Ch, radial gradiometer system (CTF)	自発	4 秒間のアーチファクトのない脳磁図を解析した。
8	Parkinson disease	Parkinson 11 (F3, M8: mean age 61.0 ± 15.5)	Control 11 (F3, M8: mean age 62.2 ± 8.4)	151 Ch (3rd-order synthetic gradiometers) (CTF)	運動関連誘発脳磁場	規則的あるいは不規則な自己ペースの (右) 示指の運動を行って, 脳磁場を計測した。
9	Parkinson disease	視床下核に深部脳刺激電極の手術を受けた Parkinson 13 例 (F3, M10: mean age 53.6, 40-61, 12 例は両側手術) 中 12 例のデータを解析	(-)	275 Ch (CTF/VSM MedTech, Vancouver, Canada)	自発	術後 2 日と 6 日に視床下核 (STN) の電位と脳磁場を同時記録した。

分析	主な結果	Evidence level	推奨 Grade	Authors	Year	Journal
標準音による P50m, N100m と MMNm を比較した。	P50m, N100m, MMNm の振幅は ALS 群で増大していた。P50m 潜時は短縮していた。	2b	C1	Pekkonen, et al ⁸⁾	2004	Clin Neurophysiol
1-7 Hz の slow wave dipole 数/min を脳の各領域で求めた。	ALS では、後頭部を除いて、1-7 Hz の delta-theta 活動が出現していた。コントロールでは 0/8 例だった。特に、cingulate gyrus の slow wave dipole density (dipoles/min) が上肢の障害スコアと相関していた。	2b	C1	Boyajian, et al ⁹⁾	2008	Am J Phys Med Rehabil
嚥下前後の脳磁図を開口合成脳磁図 (SAM) 法により解析して、各周波数帯域の ERD を求めた。	正常では両側の運動感覚野で嚥下時に β と low γ の ERD が見られた。患者群では右半球にシフトしていた。	2b	C1	Teismann, et al ¹⁰⁾	2011	PLoS One
δ , θ , low α , high α , β , γ 帯域に分けてパワーを調べて、統計解析 (分散分析) した。	de novo Pa では、 θ と low α 帯域のパワーが脳全体で高く、 β と γ 帯域のパワーがほぼ全体で小さかった。罹病期間が長くなると、右の temporal と occipital の領域で low α のパワーが低くなる傾向があった。薬剤や重症度との関連はなかった。ドーパによって 'OFF' から 'ON' に変わるときには、右 frontal の θ , 左 occipital の β , 左 temporal の γ が減少して、右 parietal の γ が増加する現象が見られた。	2b	C1	Stoffers, et al ¹¹⁾	2007	Brain
δ , θ , low α , high α , β , γ 帯域に分けてパワーを調べて、安静時に對して 10 分間嗅覚刺激時の相対的スペクトル変化と synchronization likelihood (SL) を検討した。	相対的スペクトル変化ではコントロールで刺激により β の減少、 θ の増加が見られたが、Pa では $\alpha 1$ が減少した。SL ではコントロールで局所 β 帯域が減少した一方、Pa では半球内の $\alpha 2$ 帯域が減少した。	2b	C1	Boesveldt, et al ¹²⁾	2009	Hum Brain Mapp
空間フィルタ法を応用した Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) を用いて、筋電図とのコヒーレンスを調べた。	安静時振戦があるとき、EMG は 4.8 Hz とその 2 倍の周波数ピークを示し、脳では 8-10 Hz の oscillation coupling が反対側の S1M1, SMA, PMC, S2, PPC, 視床と同側の小脳に見られた。レボドパ投与で、振戦消失と同時に視床と運動関連皮質との coupling が減少した。振戦をまねた正常者でも同様の結果であった。	2b	C1	Pollok, et al ¹⁶⁾	2009	Mov Disord
複雑系の指標の一つである、Lempel-Ziv complexity (LZC) を解析した。	主な皮質領域で、LZC 値の有意な群間差が認められた。	2b	C1	Gómez, et al ¹³⁾	2011	Ann Biomed Eng
開口合成脳磁図 (SAM) 法により左 M1 の脳磁場を解析して、強度、周波数パワーなどを求めた。	Pa では、反応の潜時の延長が見られたほかに、 β 帯域の減少と α 帯域の増加が見られた。	2b	C1	Vardy, et al ¹⁴⁾	2011	Clin Neurophysiol
空間フィルタ法を応用した Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) beamforming method を用いて、視床下核の局所電位とのコヒーレンスを調べた。因果性を調べる目的で、コヒーレンス活動の周波数帯域で partial directed coherence (Granger causality に基づいた方法) を脳の各領域で算出した。	STN とコヒーレンスが認められた電流源は、 β 帯域 (15-35 Hz) では同側の内側 motor, premotor 領域で、 α 帯域 (7-13 Hz) では両側の側頭頭頂領域 (STN の同側優位) だった。ドーパミン系薬剤の影響は、STN の β 活動減少を生じたが、皮質では前頭前野内側部の β 帯域電流源の増加として観察され、 α 帯域では変化なかった。	4	C1	Litvak, et al ¹⁵⁾	2011	Brain

表 3 つづき

No	対象疾患	患者数 (性別, 平均年齢)	健常対照群	MEG 機器	誘発/自発	計測法
10	Parkinson disease	視床下核に深部脳刺激電極の手術を受けた Parkinson 9 例 (F3, M6: mean age 64, 47-75) 中 8 例のデータ解析。 両側手術		306 Ch (102 sites, planar gradiometer+magnetometer), Neuromag (Elekta Oy)	自発	術後翌日に視床下核 (STN) の電位と脳磁場を同時記録した。
11	Parkinson disease	視床下核に深部脳刺激電極の手術を受けた Parkinson 16 例中 12 例のデータ解析 (F6, M6: mean age 62, 49-75)。両側手術		306 Ch (102 sites, planar gradiometer+magnetometer), Neuromag (Elekta Oy)	誘発 (聴覚, 体性感覚, 視覚)	DBS の ON と OFF とで, 各誘発脳磁場の反応を比較した。DBS ON では, ノイズ除去ソフトを用いた。

表 4 脱髄疾患 (多発性硬化症) への MEG 応用論文

No	対象疾患	患者数 (性別, 平均年齢)	健常対照群	MEG 機器	誘発/自発	計測法
1	MS (Multiple Sclerosis)	再発寛解型 MS (EDSS<3.5) 患者 21 (F16, M5: mean age 40)	normal data base?	28-channel system	誘発 (母指あるいは小指の電気刺激)	ISIs 0.641 sec の電気刺激による SEF を記録。左右の中心部から体性感覚誘発波形を記録。
2	MS (Multiple Sclerosis)	再発寛解型 MS (EDSS<3.5) 患者 21 (F16, M5: mean age 39±9)	Control 21 (F16, M5: mean age 38±12)	28-channel system	誘発 (正中神経刺激)	およそ 2 Hz の頻度の電気刺激による SEF を記録。左右の中心部から体性感覚誘発波形を記録。
3	MS (Multiple Sclerosis)	definite MS 23 (F18, M5: mean age 38.8±8.1)	Control 23 (F18, M5: mean age 37.3±10.6)	151 Ch, radial gradiometer system (CTF)	誘発 (Median nerve SEF)	ISIs 2.5-3.5 sec の電気刺激による SEF を記録。SSP で artifact を除去。また, P35m 反応を引き算して, SII (刺激同側と対側) 反応を求めた。
4	MS (Multiple Sclerosis)	definite MS 34 patients (F17, M17: mean age 41.4±8.0)	28 controls (F14, M14: mean age 39.8±10.5)	151 Ch, radial gradiometer system (CTF)	自発	左右の frontal, central, parietal, temporal, occipital の 10 カ所に ROI を設定して, 周波数解析を行った。

との coupling が減少したという。最近 Helmich ら¹⁷⁾ は, パーキンソン病で静止時振戦を生じるきっかけは, 基底核の機能異常であるが, 静止時振戦を生み出すのは小脳—視床—運動関連皮質の回路であるという a dimmer switch model を提唱しているが, Pollok らの結果はその証左といえるだろう。一方, パーキンソン病患者の寡動に関しては, 視床下核の β oscillation が顕著になっていることが知られており, 深部脳刺激によって視床下核の β oscillation が減少すると寡動

が軽快することが報告されている¹⁸⁾。このことに関連して, 正常対照例を欠いた少数症例の検討ではあるが, 視床下核の深部脳刺激術を施行した患者で, 視床下核 (STN) の局所電位と空間フィルター法を応用した Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) beamforming method を用いた脳磁場のコヒーレンスを調べた論文が 2 編あった。Litvak ら¹⁹⁾ によると, STN とコヒーレンスが認められた電流源は, β 帯域 (15-35 Hz) では同側の内側 motor, premotor 領域で,

分析	主な結果	Evidence level	推奨 Grade	Authors	Year	Journal
空間フィルタ法を応用した Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) beamforming method を用いて、視床下核の局所電位とのコヒーレンスを調べた。	STN とコヒーレンスが認められた電流源は、high β 帯域 (20-35 Hz) では同側の sensorimotor cortex, premotor cortex で、low β 帯域 (12-20 Hz) も同様。 α 帯域 (7-12 Hz) では同側の側頭皮質のほか、sensorimotor cortex だった。	4	C1	Hirschmann, et al ²⁰⁾	2011	Neuroimage
1 kHz tone による N100m, 正中神経刺激による N20m, P60m を DBS 前後で比べた。	右耳刺激の右半球 N100m が DBS ON により 10% 位有意に増大した。N20m, P60m も DBS ON で増加傾向だが、有意ではなかった。	4	C1	Airaksinen, et al ¹⁵⁾	2011	Hum Brain Mapp
分析	主な結果	Evidence level	推奨 Grade	Authors	Year	Journal
誘発波形に γ 帯域のフィルタをかけた後に、数学的処理をして、phase-locking の度合いを数値化した。	皮質内結合インデックス (ICC) は、患者群で母指、小指ともに低下。左半球では、正常では母指 > 小指だが、MS では差がなかった。	2b	C2	Tecchio, et al ²²⁾	2008	Brain
M20 と M30 のダイポール強度と位置について検討。	MS 患者群で M20 の潜時、信号強度には差がないが、M30 の潜時延長、強度低下、位置異常が見られた。	2b	C2	Dell'Acqua, et al ²³⁾	2010	Hum Brain Mapp
SII 反応の振幅・潜時と N20mSI 反応との関連を調べるとともに、時間周波数解析も行った。	MS では S1 (N20m) 反応の潜時延長がしばしば見られたほか、同側 SII と対側 SII との潜時に正相関が見られなかった (コントロールでは、同側 SII と対側 SII との潜時は正相関する)。MS では SI のガンマ活動が低下していた。SI と SII の phase-locking values (PLVs) of the induced gamma activity も、コントロールでは刺激後増加するのに対し、MS では消失していた。	2b	C1	Hagiwara, et al ²⁴⁾	2010	Neuroimage
δ , θ , low α , high α , β , γ 帯域に分けてパワーを調べて、統計解析 (分散分析) した。	Synchronization likelihood (SL) では MS 患者で θ , low α , β 帯の低下と high α 帯の増加が見られた。Low α の規則的なパターンは、path length と clustering coefficient 増加を反映した、ネットワーク機能異常を表している。	2b	C1	Schoonheim, et al ²⁵⁾	2011	Hum Brain Mapp

α 帯域 (7-13 Hz) では両側の側頭頭頂領域 (STN の同側優位) だったという。ドーパミン系薬剤の影響は、STN の β 活動減少を生じたが、皮質では前頭前野内側部の β 帯域電流源の増加として観察され、 α 帯域では変化なかった。Hirschmann ら²⁰⁾ も類似の結果を報告していて、STN とコヒーレンスが認められた電流源は、high β 帯域 (20-35 Hz) では STN と同側の sensorimotor cortex, premotor cortex で、low β 帯域 (12-20 Hz) でも同様の分布であり、 α 帯域 (7-12

Hz) では同側の側頭皮質のほか、sensorimotor cortex にも分布した。これらの結果から、パーキンソン病の運動症状に関しては STN と運動関連皮質において β 帯域活動とそのコヒーレンスが関連していること、非運動症状に関しては STN と側頭頭頂皮質において α 帯域活動とそのコヒーレンスが関連していることが示唆される。すなわち、正常者で運動発現の基盤となる前頭葉とその関連皮質に発生する γ -oscillation が、STN との β -oscillation によって妨げられることがパー

表5 脳血管障害による運動感覚障害とその回復に関する論文

No	対象疾患	患者数 (平均年齢)	健常 対照群	MEG 機器	誘発/自発	計測法	分析
1	半球 Stroke (MCA 領域)	17 (59.6±8.4) (4 皮質型, 13 皮質 下の慢性期)	20	28 ch/180 cm ²	SEFs	正中神経電気刺激(拇指, 小指 の電気刺激(発症から少な くとも 9 週以後に計測))	M20, M30-ECD SI 反応の潜時, 強度 ECD 位置の半球間非対 称性
2	半球 Stroke (虚血性または 出血性梗塞)	12 (60.6±11.0, 男 9 女 3)	0	37 ch Magnes	SEFs	拇指と示指の機械刺激(発症 から 3 週後, 3 カ月後と 1 年 後に計測)	第 1 成分 (M30 相当) の ECD 潜時, 位置, 強度 Hand 領域のサイズ
3	半球 Stroke	12 (mean 61, 男 11 女 1) (9 皮質型, 3 皮質下)	8	122 ch Neuromag	SEFs	正中神経電気刺激と示指伸 展運動関連脳磁場(発症か ら数日後と 1 カ月後に計測)	M20-ECD SI と MI の反応強度
4	半球 Stroke (MCA 領域)	15 (61.0±2.0) (8 皮質下)	10	306 ch Neuromag	SEFs	拇指, 示指, 小指の機械刺激 (発症から数日後と 1 カ月 後, 3 カ月後に計測)	第 1 成分 (潜時~ 60 ms) ECD 潜時, 位置, 強度 Hand 領域のサイズ
5	半球 Stroke (MCA 領域)	10 (64.0±8.0)	10	153 ch	SEFs fMRI	正中神経刺激	M20-ECD SI の BOLD 信号 SI 反応の半球間非対称性
6	半球 Stroke (MCA 領域)	18 (66.0±13.0) (左側 13 例, 4 皮質 型, 6 皮質下, 8 皮 質-皮質下)	18	28 ch/180 cm ²	SEFs 自発	正中神経電気刺激 安静時自発脳磁界 (発症から数日後と半年 (中 央値 6 カ月) 以後に計測)	M20-ECD 自発脳磁界パワー
7	半球 Stroke (一側上肢の運動/ 感覚障害を来 した虚血性疾患)	32 (68.0±12.0)	21	28 ch/180 cm ²	SEFs 自発	正中神経電気刺激 安静時自発脳磁界 (発症から数日後と半年 (中 央値 7.8 カ月) 以後に計測)	* M20, M30-ECD 自発脳磁界パワー
8	半球 Stroke (MCA 領域)	27 (69.0±13.0) (左側 16 例, 6 皮質 型, 5 皮質下, 16 皮 質-皮質下)	20	28 ch/180 cm ²	自発	安静時 Delta (発症から数日 後と半年 (中央値 9 カ月) 以 後に計測)	Delta パワー Delta dipole density (DDD); 運動~感覚領域の ECD 数 Delta Dipole Strength (DDS); ECD の平均強度
9	半球 Stroke	23 (52.1±11.3) (男 17 女 6, 19 皮質 型, 4 皮質-皮質下)	0	122 ch Neuromag	自発	安静時 Delta (発症から数日 後と 4 年後に計測)	Delta パワー (DICS を用 いて検討)

キンソン病患者の無動や寡動の原因になっている可能性²¹⁾。深部脳活動の局所電位と種々の脳領域との活動・コヒーレンスを調べる上で、脳磁場計測の有用性は今後も高まっていくことが予想される。

3. 多発性硬化症に関する MEG 応用

多発性硬化症 (MS) と MEG で検索された 12 編のうち、2001 年以降に発表された研究論文に検索対象を絞った上で、総説や正常対照例を欠く研究、対象症例数が 10 例以下の研究は除くと、4 編が抽出された(表

4)。MS では、手指あるいは正中神経を手首で電気刺激して得られた誘発脳磁場の反応を解析して、S1 関連のネットワーク機能を探る内容の論文が同一施設から 2 編^{22, 23)} 発表されていた。一方、Hagiwara²⁴⁾ は、刺激間隔を 2.5-3.5 s と長くした正中神経電気刺激の体性感覚誘発脳磁場を解析し、SI, SII 両方の反応について検討した。MS では S1 (N20m) 反応の潜時延長がしばしば見られたほか、コントロールでは、同側 SII と対側 SII との潜時は正相関するのに対

主な結果	Evidence level	推奨 Grade	Authors	Year	Journal
SI の反応強度の増加，半球間非対称性の拡大（患側 ECD の位置のシフト，患側 SI-Hand 領域（拇指-小指の ECD 間距離）の拡大）が，手の機能回復に対応。	3	B	Rossini, et al ²⁶⁵⁾	2001	Neuroimage
急性期～3 カ月後で SI 反応が欠如した 3 例は感覚の回復不良，SI 反応が正常範囲であれば良好。	4	C1	Gallien, et al ²⁶⁸⁾	2003	Eur J Neurol
急性期～ Follow-up 間での SI, MI 反応強度の変化量と感覚運動スコアの変化量が正相関。	2a	B	Huang, et al ³⁰⁰⁾	2004	Clin Neurophysiol
皮質下梗塞の型では，患側 SI-Hand 領域（拇指-小指の ECD 間距離）が発症後 1 カ月目に一過性に拡大，手の機能回復の過渡的な状態を表す。	2a	B	Roiha, et al ²⁷⁷⁾	2011	Clin Neurophysiol
4 例では同側 SI，うち 2 例は対側 SI でも BOLD 信号検出されず。検出例では M20-ECD と SI-BOLD 信号は 3D 上よく一致する。SI の半球間非対称性の拡大が見られたが，手の機能回復とは有意な相関はなし。	3	B	Altamura, et al ³¹¹⁾	2007	Exp Neurol
急性期患側の SI 反応 (M20) の低下，Delta～Theta パワーの増加と低いエントロピーが，手の機能回復の悪さに対応。急性期に比べて慢性期における SI-Hand 領域の半球間非対称増大は，運動回復と相関することから可塑的再構成の状態を表すと考えられる。	2a	B	Tecchio, et al ²⁹⁹⁾	2006	NeuroImage
急性期の臨床スコアが悪く，病変が大きいこと，患側 delta パワーの増加は機能予後が不良。急性期患側 beta2, gamma パワーの増加と M20ECD が大きいと手の機能回復は良好。	2a	B	Tecchio, et al ³⁵¹⁾	2007	J Neurol
急性期 DDD は正常と差がなく，患側 DDS は正常より増加し，病変サイズと相関。しかし，慢性期の両側半球の Delta 活動 (delta パワー，DDS) が，手の機能の改善と逆相関。	2a	B	Zappasodi, et al ³⁶⁹⁾	2007	Neurosci Lett
患側 Delta 活動には，急性～Follow-up での変化なし。	4	C1	Butz, et al ³⁷⁷⁾	2004	Neurosci Lett

して，MS では潜時の相関が見られなかった。MS では SI の γ 活動が低下していたほか，SII γ 活動との位相同期値 (phase-locking values; PLVs) も，コントロールでは刺激後増加するのに対し，MS では消失していたことから，体性感覚系のネットワーク機能が破綻していることが示唆されている。残りの 1 編は，MS の自発脳磁場を δ , θ , low α , high α , β , γ 帯域に分けてパワーを調べた研究で，ALS 患者の検討も行っているオランダのグループの報告である。Schoonheim

ら²⁵⁾ は，synchronization likelihood (SL) を求めたところ，MS 患者で θ , low α , β 帯の低下と high α 帯の増加を認め，low α の規則的なパターンは，path length と clustering coefficient 増加を反映した，ネットワーク機能異常を表していると結論している。

4. 脳血管障害による運動・感覚機能の回復とその予後診断に関する MEG 応用

検索された論文のうち，2001 年以降に発表された研究論文に検索対象を絞った上で，総説や対象症例数

表 6 Aphasia とその回復に関する論文

No	対象疾患	患者数 (平均年齢)	健常対照群	MEG 機器	誘発/自発	計測法	分析
1	左半球 Stroke	23 (54.0 ± 11.0) (男 16, 女 7, 右利き, 発症から少なくとも 1 年以上経過)	0	248 ch 4D-Neuro Imaging	ERF	ERFs 音声の Odd-ball 課題	150-800 ms 区間の ECD; 下前頭葉, 外側側頭葉, 下頭頂葉の領域に入る ECD の数
2	左半球 Stroke	28 (54.6 ± 13.0) (男 14, 女 14, 右利き, 発症から少なくとも 1 年以上経過)	25	148 ch 4D-Neuro Imaging	自発	安静時自発 脳磁界	Delta Dipole Density (DDD); 脳領域の区画 (20 cm ³) に入る ECD の数
3	左半球 Stroke	10 (54.6 ± 13.0) (男 4, 女 6, 右利き, 発症から平均 30.5 カ月経過)	10	148 ch 4D-Neuro Imaging	自発	単語黙読課題中の高周波数活動 (HFA)	前頭, 側頭, 後頭領域での HFA パワー

が少ない研究は今回の検討からは除いた。また同じ MEG 機器で著者名が複数重複している同一施設からの複数の発表論文については, MEG 解析方法や結果が類似している場合, 症例数が最多の直近の論文を取り上げることとした。結果として, 9 編の論文が抽出された (表 5)。それでも, 特定の施設からの論文が 4 編を占めたことから, 症例の一部 (あるいは大部分) や正常対照例の論文間での重畳がある可能性は否定できないが, エビデンスレベルについては論文毎に個別に判定した。

虚血性脳血管障害からの運動・感覚機能の回復には, 発症時の重症度, 治療の時期とその内容, 病変の大きさ, 病変の範囲 (皮質あるいは皮質下に限局しているか, 両者にまたがっているか) など多くの因子が影響する。中大脳動脈領域の梗塞における機能回復の良否を診断・予測する上で, 運動感覚皮質の手の再現部位に焦点を当てて, 急性期/慢性期において正中神経刺激の体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potentials; SEPs) がこれまでも応用されてきた。脳磁場計測においても, 多くの研究では (9 編のうち 7 編), 体性感覚誘発脳磁場 (Somatosensory evoked magnetic fields; SEFs) を検討対象に含んでおり, 刺激としては正中神経や手指の電気刺激のほか, 手指への機械的刺激が利用されている。SEPs では患側 SI 反応の潜時や振幅の解析に限定される。一方, SEFs による研究では, SI 反応の等価電流双極子 (Equivalent current dipole sources; ECDs) を推定することが可能になるので, 患側の ECD 強度のみならずと健側 ECD との相対的な位置を比較する, あるいは母指と小指の ECD 間距離を手指の再現部位領域とみなして患側と

健側/正常対照で比較する方法^{26,27)} が提案された。SI の反応強度については, 急性期での患側 SI 反応欠如が回復不良の予測因子となる²⁸⁾ 一方で, 急性期に比べて数週~数カ月後の再検査における患側 SI 反応が増加している場合は回復の良好なことが報告されている^{26,29,30)}。また, 症例数は少ないものの, 皮質下梗塞の型では, 患側 SI-Hand 領域 (母指-小指の ECD 間距離) が発症後 1 カ月目に一過性に拡大することから, 手の機能回復の過渡的な状態を表すと報告されている²⁷⁾。正中神経の手首電気刺激で MEG と fMRI を同時期に比較・検討した研究では, 両者が検出された例では M20-ECD と SI-BOLD 信号は 3D 上よく一致することが確認され, 患者群では SI の半球間非対称性の拡大が見られたが, 手の機能回復とは有意な相関はなかったと報告されている³¹⁾。このことは, 脳血管障害からの手の運動機能回復においては, 傷害された一次運動感覚皮質の活動変化にとどまらず, 運動前野や後部頭頂皮質を含めた幅広い運動関連ネットワーク活動の面からの検討が必要なることを示唆している。実際にサル動物実験では, 手の運動に関する運動皮質関連ネットワークは一次感覚運動野に加えて, 運動前野, 後部頭頂皮質が密接に関与しており, reach (到達運動) と grasp (把握) の間でも活性化する場所が異なることが明らかになっている³²⁾。また, 小脳および小脳関連ネットワークは, 眼球や体幹, 四肢の運動に関わる内的モデル形成を担っており, 運動の計画, 学習, 遂行に運動関連皮質に随伴して活動する³³⁾。脳血管障害からの手の運動回復に関して, Small ら³⁴⁾ は手の運動機能と機能的 MRI を経時的に検討した結果, 改善の良・不良を問わず皮質脊髄路病変と同側小脳の血流

主な結果	Evidence level	推奨 Grade	Authors	Year	Journal
言語訓練 (CILT) 後の患側・外側側頭葉の活動増加が言語機能の回復に対応。	4	C1	Breier, et al ³⁸⁾	2009	Arch Phys Med Rehabil
言語訓練 (CILT) 後の患側 DDD 減少と言語能力スコアの改善に対応。	2a	B	Meinzer, et al ³⁹⁾	2004	BMC Biol
言語訓練 (CILT) 後に HFA の左右非対称性が減少。患側・側頭葉での HFA の増加が、読み書き能力のスコアの良さに対応。	3	B	Meinzer, et al ⁴⁰⁾	2009	Eur J Phys Rehabil Med

が一時的に増加したこと、改善良好例では病変と対側の小脳の血流が有意に増加したことを報告している。機序は未だ不明であるものの、脳障害からの機能回復における小脳の関与も示唆される。

露口ら⁴⁾がまとめた文献レビューによると、虚血脳では病変周辺で γ 帯域の高周波成分が減少する一方、徐波成分 (δ 波と θ 波)が増加し、特に θ 波は貧困灌流との関連が指摘されている。このような観点で、機能回復について自発脳磁場の面から検討した研究が4編抽出された (うち3編は同一施設からの発表)。28チャンネルの小さなセンサーながら、病変部の自発脳磁場を検討した結果によると、 δ パワーが増加していると回復は芳しくない^{29,35)}。一方、患側 γ パワーが増加する場合は回復傾向に向かう³⁵⁾という。また、 δ パワーが両側性に増加している場合も回復は不良とも報告されている³⁶⁾が、122チャンネルのNeuromagを用いた他の研究グループからは、急性期と4年後の患側 (病変周囲)での δ 活動と運動・感覚症状の改善を比較して有意な関連が見られないとの報告があり³⁷⁾、一定の見解が得られていない。上述のように、運動発現には一次運動感覚野のみならず、運動前野、後部頭頂皮質、小脳-基底核系など広範囲の機能的ネットワークが関わるので、今後は多数例における広範囲の自発脳磁場の検討が必要だろう。

5. 脳血管障害による言語機能障害の回復に関する MEG 応用

左半球 stroke による失語症に関する研究では、言語療法による回復効果と MEG が比較された。10 例以上のまとまった症例数での論文は3編であり、うち2編はドイツの同じ施設からの報告だった (表6)。

いずれも、回復の進捗が困難であるとされる発症後1年以上を経過した症例を対象としている。言語療法は、主として CILT (Constraint-induced language therapy; カードゲーム形式の会話訓練) が用いられ、訓練時間は30~36時間であった。言語に関わる脳活動の計測手法は各々の研究で工夫されている。事象関連誘発脳磁場 (Event-related evoked magnetic fields; ERFs)、自発 Delta 活動、単語黙読課題における高周波数活動 (High frequency activity; HFA) が分析された。

Breier ら³⁸⁾は、単語の音声呈示による Odd-ball 課題を用い、CILT の前と後、さらに Follow-up (3 カ月後; 効果の定着) で ERFs を計測した。脳反応の数量化には、刺激後 150-800 ms 区間で推定された ECDs が、区画された脳領域に収束する ECD 密度が用いられた。言語機能の改善群では、外側側頭葉の反応が CILT 後に増加したが、不良群では低下した。また、定着不良群 (CILT 後には改善するが持続しない) では健側半球の反応が増加したことから、言語機能の改善には、健側半球は短期的な支援は行うものの、その定着には言語領域近傍の賦活が必要であると考えられた。この知見は、患側 Delta 活動の減少が言語能力の改善と相関すること³⁹⁾にも対応するといえる。Meinzer ら⁴⁰⁾は、単語黙読課題での HFA 活動を、CILT 前と後とで計測した。患者群は CILT 後に言語機能が改善したが、特に、患側の外側側頭領域での HFA パワーの増加が、読み書き能力の向上に対応した。

まとめると発症後、長期間を経過した左半球の脳血管障害症例で言語療法による回復効果が認められ、それは MEG 検査によって定量的に評価されうる。換言すると MEG 計測は、損傷を受けた言語領域近傍の機

能残存の把握, また, 言語療法に対する反応性の評価のために有効に活用できる検査法だといえる。

結語

文献検索に基づいて, 神経変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病), 多発性硬化症, 神経リハビリテーション (脳血管障害による運動感覚障害や失語症からの回復) 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。個々の研究では症例数が少なく, 前方視的な介入研究は見あたらなかった。しかし, 頭皮脳波と異なり, 脳磁図は脳局所の自発活動を計測可能であることから, 変性疾患や脱髄疾患においては複数の領域間の機能的ネットワークの探索あるいは視床下核などの深部組織の活動と脳局所のコヒーレンス探求など, 疾患に伴う全般的な脳機能変化や疾患固有の病態生理を理解する上で新たな知見をもたらしてくれることが明らかになった。また, 脳血管障害においては病変部のみならず周辺の自発活動と回復良否との関係について, 今後の研究が期待される。

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受けた。

文献

- 1) Nunez PL: *Electric Field of the Brain. The Neurophysics of EEG.* Oxford University Press, Oxford, 1981.
- 2) Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, et al: Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(8): 3593-3597, 1993.
- 3) 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: 140-146, 2012.
- 4) 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和ら: 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. 臨床神経生理学 40: 195-202, 2012.
- 5) 白石秀明, 尾崎 勇, 井口義信ら: 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. 臨床神経生理学 40: 203-208, 2012.
- 6) 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典ら: 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. 臨床神経生理学 41: 29-45, 2013.
- 7) 鎌田恭輔, 露口尚弘, 中里信和ら: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第 5 報): 脳腫瘍. 臨床神経生理学 41: 46-53, 2013.
- 8) Pekkonen E, Osipova D, Laaksovirta H: Magnetoencephalographic evidence of abnormal auditory processing in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar signs. *Clin Neurophysiol* 115(2): 309-315, 2004.
- 9) Boyajian RA, Amo C, Otis SM, et al: Magnetic source imaging of cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 87(6): 427-437, 2008.
- 10) Teismann IK, Warnecke T, Suntrup S, et al: Cortical processing of swallowing in ALS patients with progressive dysphagia—a magnetoencephalographic study. *PLoS One* 6(5): e19987, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0019987
- 11) Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, et al: Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 130(Pt 7): 1847-1860, 2007.
- 12) Boesveldt S, Stam CJ, Knol DL, et al: Advanced time-series analysis of MEG data as a method to explore olfactory function in healthy controls and Parkinson's disease patients. *Hum Brain Mapp* 30(9): 3020-3030, 2009.
- 13) Gómez C, Olde Dubbelink KT, Stam CJ, et al: Complexity analysis of resting-state MEG activity in early-stage Parkinson's disease patients. *Ann Biomed Eng* 39(12): 2935-2944, 2011.
- 14) Vardy AN, van Wegen EE, Kwakkel G, et al: Slowing of M1 activity in Parkinson's disease during rest and movement—an MEG study. *Clin Neurophysiol* 122(4): 789-795, 2011.
- 15) Airaksinen K, Mäkelä JP, Taulu S, et al: Effects of DBS on auditory and somatosensory processing in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 32(7): 1091-1099, 2011.
- 16) Pollok B, Makhouloufi H, Butz M, et al: Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord* 24(1): 91-98, 2009.
- 17) Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al: Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 135(Pt 11): 3206-3226, 2012.
- 18) Kühn AA, Kempf F, Brucke C, et al: High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28: 6165-6173, 2008.
- 19) Litvak V, Jha A, Eusebio A, et al: Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* 134(Pt 2): 359-374, 2011.
- 20) Hirschmann J, Özkurt TE, Butz M, et al: Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 55(3): 1159-1168, 2011.
- 21) Wichmann T, DeLong MR: Ch 43. The basal ganglia. In Kandel E, Schwartz J, Jessell T, et al (eds). *Principles of Neural Science (5th ed)*. McGraw-Hill Companies, New York, pp 982-998, 2012.
- 22) Tecchio F, Zito G, Zappasodi F, et al: Intra-cortical connectivity

- in multiple sclerosis: a neurophysiological approach. *Brain* 131(Pt 7): 1783–1792, 2008.
- 23) Dell'Acqua ML, Landi D, Zito G, et al: Thalamocortical sensorimotor circuit in multiple sclerosis: an integrated structural and electrophysiological assessment. *Hum Brain Mapp* 31(10): 1588–1600, 2010.
 - 24) Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, et al: Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. *Neuroimage* 15; 51(1): 412–420, 2010.
 - 25) Schoonheim MM, Geurts JJ, Landi D, et al: Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: A graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp* 4(1): 52–61, 2011.
 - 26) 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.
 - 27) Roiha K, Kirveskari E, Kaste M, et al: Reorganization of the primary somatosensory cortex during stroke recovery. *Clin Neurophysiol* 122: 339–345, 2011.
 - 28) Gallien P, Aghulon C, Durufle A, et al: Magnetoencephalography in stroke: a 1-year follow-up study. *Eur J Neurol* 10: 373–382, 2003.
 - 29) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al: Brain plasticity in recovery from stroke: an MEG assessment. *Neuroimage* 32: 1326–1334, 2006.
 - 30) 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.
 - 31) 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.
 - 32) Rizzolatti G, Kalaska JF: Ch 38. Voluntary movement: The parietal and premotor cortex. In Kandel E, Schwartz J, Jessell T, et al (eds). *Principles of Neural Science (5th ed)*. McGraw-Hill Companies, New York, pp 865–893, 2012.
 - 33) Lisberger SG, Thach WT: Ch 42. The cerebellum. In Kandel E, Schwartz J, Jessell T, et al (eds). *Principles of Neural Science (5th ed)*. McGraw-Hill Companies, New York, pp 960–981, 2012.
 - 34) Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al: Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 125(Pt 7): 1544–1557, 2002.
 - 35) Tecchio F, Pasqualetti P, Zappasodi F, et al: Outcome prediction in acute monohemispheric stroke via magnetoencephalography. *J Neurol* 254: 296–305, 2007.
 - 36) Zappasodi F, Tombini M, Milazzo D, et al: Delta dipole density and strength in acute monohemispheric stroke. *Neurosci Lett* 416: 310–314, 2007.
 - 37) 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.
 - 38) Breier JI, Juranek J, Maher LM, et al: Behavioral and neurophysiologic response to therapy for chronic aphasia. *Arch Phys Med Rehabil* 90: 2026–2033, 2009.
 - 39) Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, et al: Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biol* 2: 20, 2004. doi:10.1186/1741-7007-2-20
 - 40) Meinzer M, Paul I, Wienbruch C, et al: Electromagnetic brain activity in higher frequency bands during automatic word processing indicates recovery of function in aphasia. *Eur J Phys Rehabil Med* 45: 369–378, 2009.

**Bibliographic survey on the clinical application of magnetoencephalography (VI):
Neurodegenerative or demyelinating disease and neurorehabilitation**

ISAMU OZAKI¹⁾, YOSHINOBU IGUCHI²⁾, HIDEAKI SHIRAIISHI³⁾, RYOHEI ISHII⁴⁾, MASAYUKI HIRATA⁵⁾,
NAOHIRO TSUYUGUCHI⁶⁾, KYOSUKE KAMATA⁷⁾, YUTAKA WATANABE⁸⁾, SHIGEKI KAMEYAMA⁹⁾,
ISAO HASHIMOTO¹⁰⁾

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

The scientific evidence of magnetoencephalography (MEG) is not necessarily clear except for a diagnosis of epilepsy. In this study, we reviewed clinical MEG studies regarding neurological diseases or neurorehabilitation based on a website bibliographic survey. We searched MEG papers on neurological diseases or neurorehabilitation before November 2011 using MEDLINE by keywords: (a representative diagnosis such as amyotrophic lateral sclerosis, ALS) AND (MEG OR magnetoencephalography). Among many papers retrieved, we further narrowed the search to 27 papers based on levels of evidence and abstract contents; as to neurological diseases, 3 papers on ALS, 8 papers on Parkinson disease and 4 papers on multiple sclerosis were reviewed: and as to neurorehabilitation, 9 papers on recovery from sensorimotor deficits and 3 papers on recovery from aphasia due to an ischemic stroke. The levels of evidence were classified as grade 1: no paper, 2: 18 papers, 3: 3 papers, 4: 6 papers, 5: no paper, 6: no paper, respectively. Most studies were confined to small number of patients. However, MEG has an advantage of detecting spontaneous activity in a small brain region and providing functional network activity between multiple brain areas or coherent activity between deep brain nuclei and distinct cortical areas. Therefore, the MEG tells us functional changes in a certain disease or a recovery phase from an ischemic stroke, and gives a novel insight into disease-specific pathophysiology such as Parkinson disease.

Key Words : amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson disease, multiple sclerosis, cerebrovascular disease, aphasia

1H02

直接給電 FES 用給電アンテナの出力安定化に関する基礎検討

○小池健太, 岩崎圭祐, 加藤健太郎, 田倉哲也*, 佐藤文博*, 佐藤忠邦, 松木英敏
 東北大学大学院医工学研究科, *東北大学大学院工学研究科

1. はじめに

機能的電気刺激(FES)は, 四肢麻痺患者の運動機能を再建する治療である. これは神経を電気刺激で興奮させることによって筋を収縮させ, 失われた運動を再建するものである. 現在使用されている刺激電極として表面電極や経皮電極があるが, 実用上これらには筋疲労や感染症の危険性といった懸念がある. そこで, 我々は理想的な刺激方法として完全埋め込み型の直接給電 FES を研究してきた^[1]. この方法は小さい刺激装置を体内に埋め込み, 体外にある給電コイルと磁気結合した体内コイルに非接触で電力を送るものである.

本研究では, 給電アンテナの出力電圧安定化について検討を行ったので報告する.

2. 目的と実験構成

FES 使用上の安全性を考えると, 運動機能再建中のシステム停止は使用者に予期しない動作を与えてしまうため, 出力端電圧は安定していることが求められる. また, 体内装置の負荷インピーダンスは $830\ \Omega$ から $4300\ \Omega$ の範囲内で変動するため, 負荷変動に対してもロバストなシステムであることが求められる.

そこで, 本検討では Z_0 並直列共振回路による設計を行った. 並直列共振回路の構成を Fig. 1 に示す. 特徴として, 最適負荷 Z_0 をコンデンサ C_p , C_s で自由に調整できるようになる. 並直列共振回路の負荷電圧 V_L は

$$V_L = \frac{R_L \sqrt{Z_0/r}}{Z_0 + R_L} |V| \quad \begin{cases} V_L: \text{Load voltage} \\ R_L: \text{Load resistance} \\ Z_0: \text{Optimal load} \\ r: \text{Internal resistance of coil} \\ V: \text{Open voltage of coil} \end{cases}$$

で表される^[2]. この式は最適負荷 Z_0 を適切に調節することにより, 負荷 R_L の変化に対して負荷電圧 V_L が高く, かつ V_L が変動しにくい電源系を設計できることを示唆している. 実験は Z_0 を変化させたときの負荷電圧, 負荷変動による安定性を評価した.

3. 実験結果およびまとめ

負荷電圧の特性を Fig. 2 に示す. ここで, k はコイルの結合係数を示す. 負荷抵抗 R_L は $820\ \Omega$ と $5100\ \Omega$ とし,

この負荷による負荷電圧の変化を示している. この結果から, $Z_0 = 30 - 60\ \Omega$ の範囲で負荷電圧の変動が比較的小さく, 負荷電圧も安定的に得られているので, 負荷電圧の変動が小さい範囲内に最適負荷を調整できることが示された.

本検討により, 給電アンテナにおいて負荷変動に対して安定的に出力できる電源の設計に成功した.

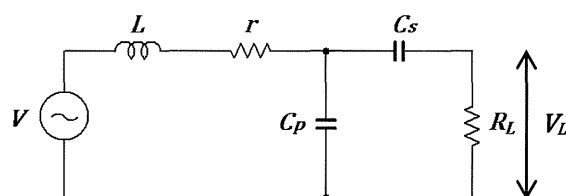


Fig. 1 Parallel-series resonance circuit

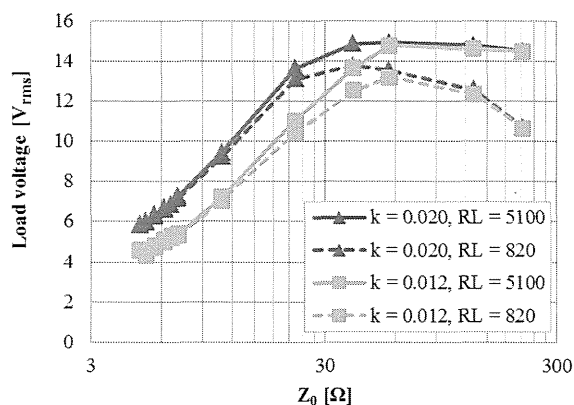


Fig. 2 Load voltage of parallel-series resonance circuit

参考文献

- [1] K. Kato, T. Sakamaki, T. Sato, T. Takura, F. Sato, H. Matsuki, K. Seki and Y. Handa, "Bidirectional communication system for magnetic direct feeding FES," IEEE Transactions on magnetics, Vol. 47, No.10, October, 2011
- [2] 太田佑貴, 加藤健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, 「電磁誘導型非接触電力伝送における負荷電圧変動の安定化」, 平成 24 年電気学会全国大会講演論文集, p. 163 (第 2 分冊), 2-137, 広島, 2012 年 3 月

Wireless Power Transfer by Low Coupling Electromagnetic Induction — LC booster

Y. Ota, T. Takura, *Member, IEEE*, F. Sato *Member, IEEE*, and H. Matsuki *Member, IEEE*

Tohoku University, Sendai, Miyagi, 980-8579, Japan

Abstract — There are currently various proposals for method of wireless power transmission. Electromagnetic induction method has been known as a relatively efficient transmission method for a wide variety of application. Here we report the results of recent investigations about the “LC booster method,” a new electromagnetic induction-based system. This method make it possible to using Hi-Q Coil and load-matching, and enables power transmission in bands of several hundred kilohertz under low coupling condition.

Index Terms — wireless power transfer, electromagnetic induction, quality factor, coupling coefficient, figure-of-merit, LC booster

I. INTRODUCTION

Wireless power transmission technology has attracted increased market interest in recent years due to the proliferation of small information devices such as smart phones and portable video game consoles. This wireless technology has several advantages over wired power supplies, such as the reduction of wiring and the elimination of usage range restrictions imposed by cables. Accordingly, proliferation is expected to extend beyond consumer electronics to applications in various fields such as electric vehicles and implantable medical devices. There are currently various proposals for methods of wireless power transmission, but resonant induction in particular has been the focus of research since the report on the method by Kurs et al.¹⁾ from the Massachusetts Institute of Technology. However, such methods implementing an open helical coil are subject to limitations due to issues such as coil size and frequency.

In contrast, electromagnetic induction methods have been known for some time. Existing research into these methods from milliwatt to kilowatt capacities has indicated electromagnetic induction to be a relatively efficient transmission method for a wide variety of applications. On the other hand, electromagnetic induction has been negatively perceived as being like a transformer, owing to the need for high coupling between coils, and is thus considered to have little margin for positioning. For some time now our research group has been investigating electromagnetic induction methods for wireless power transmission to look for ways to create highly efficient systems, particularly for use in medical devices, and we have shown that high efficiency can be obtained even under relatively loose coupling.

Here we report the results of recent investigations into primary-side excitation conditions in the “LC booster method,” a new electromagnetic induction-based system that we propose.

II. LC BOOSTER METHOD

A. LC Booster Method

A major factor in reduced efficiency under electromagnetic induction methods is a lowered coupling coefficient due to increased leakage flux. This is a particular problem when there is significant distance between the primary and secondary coils, or when the coil sizes are different. Insertion of a capacitor to counteract leakage inductance is one method of compensating and efficiently transmitting power. If it is possible to create resonance from the capacitance connection and counteract the frame impedance, an equivalent tight coupling transformer can be made. By doing so, most of the voltage applied to the transmission side would be applied to the transformer, making it is possible to take a large portion of the receiver-side voltage.

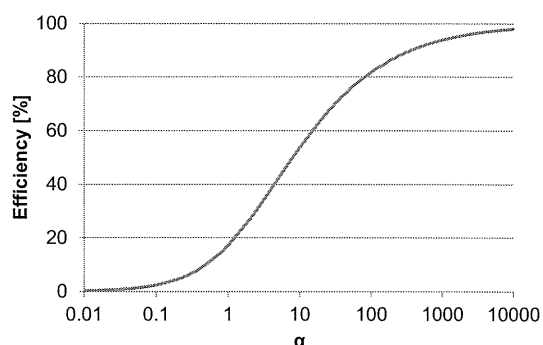


Fig. 1. Figre-of-merit curve

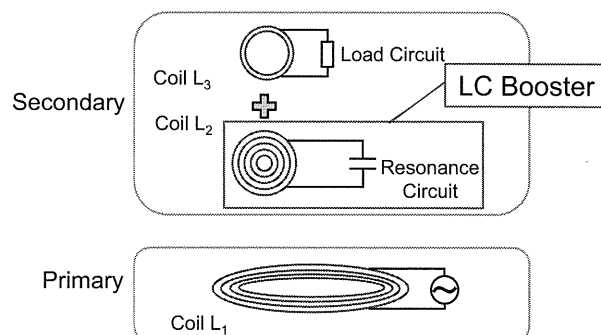


Fig. 2. LC Booster coil construction

Two methods have been proposed for the realization of such compensation, "series resonance," in which capacitance C is inserted in series with the coil, and "parallel resonance," in which it is inserted in parallel. Figure 1 shows the relationship between efficiency and the figure-of-merit α^2 (the product of the square of the coupling coefficient k between the coils and the Q of the each coil). In this case, α and the maximum transmission efficiency are expressed as follows:

$$\eta_{\max} = \frac{1}{1 + \frac{2}{\alpha}(1 + \sqrt{1 + \alpha})}, \quad (1)$$

$$\alpha = k^2 Q_1 Q_2. \quad (2)$$

As can be seen in the figure, it is possible to increase the maximum efficiency by increasing α . As can also be seen, the coil's Q must be increased in order to perform power transmission under conditions of low coupling. Incidentally, there is no difference in maximum efficiency between parallel and series resonance.

There is, however, a difference between parallel and series resonance at the optimal load for maximum efficiency. With series resonance, maximum efficiency is realized under a low impedance load; with parallel resonance, maximum efficiency is realized under a high impedance load. In real-world situations, a variety of loads are used for power recharging, however, so there are intermediate solutions positioned between series and parallel resonance. In recent years there has been increasing calls for flexibility in positioning during wireless power transmission, inevitably resulting in reduced coupling between the coils. This has made essential not only high- Q coils but also load-matching. To that end, we propose the introduction of a third coil and separation of the resonant circuit as a method for achieving both. The third coil is inserted on the secondary side. As shown in Fig. 2, one of the secondary side coils has only a capacitor and the other is connected to the load that is the target of power supply, thereby separating the circuits. When doing so, we call the portion equivalent to the resonant circuit an "LC booster." In this technique, capacitance is connected to the newly introduced coil, resulting in resonance. This enables power transmission in bands of several hundred kilohertz, even under conditions of low coupling.

B. Theoretical formulae for the LC booster

Figure 3 shows an equivalent circuit of the LC booster system. Derived results based on this equivalent circuit are given below for optimal load and maximum transmission efficiency. Here, the value of C_2 is set according to the resonance conditions of L_2 , and M_{13} is approximated as 0. This approximation is to reduce the induced voltage from the primary coil to the third coil, under the assumption that designing the third coil to fulfill this approximation would result in the design of an efficient transmission system.

$$R_{opt} = r_3 \sqrt{1 + \beta + Q_3^2 + \frac{1 + \beta}{1 + \alpha} \beta}, \quad (3)$$

$$\eta_{\max} = \frac{\alpha \beta}{\beta + (1 + \alpha) \left(\beta + 2 \left(1 + \sqrt{1 + \beta + Q_3^2 + \frac{1 + \beta}{1 + \alpha} \beta} \right) \right)}. \quad (4)$$

where

$$\alpha = k_{12}^2 Q_1 Q_2, \quad (5)$$

$$\beta = k_{23}^2 Q_2 Q_3.$$

Previous research³⁾ has shown that the maximum transmission efficiency in this system is determined by the figure-of-merit α , and that the optimal load can be freely set according to figure-of-merit β . The discussion below uses the theoretical equations of this section, calculated using the above formula.

C. Experimental and analytical methods

To determine the characteristics of this method in low-binding regions, we manufactured coils for use in the experiments and estimated the coupling coefficient through electromagnetic simulation.

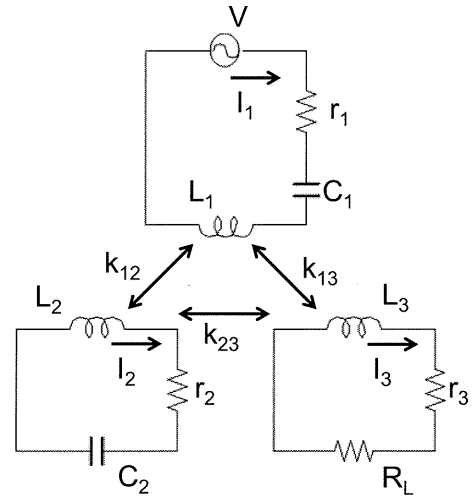


Fig. 3. LC booster equivalent circuit

Table 1 Coil specifications

Coil	Secondary		
	Primary	L_2	L_3
Diameter [mm] (outside)	L_1	40	30
Diameter [mm] (inside)	250	9	22
Turns	208	40	2
Inductance [μ H]	10	35.7	0.5
Q	44.7	152	35

Frequency: 380 kHz

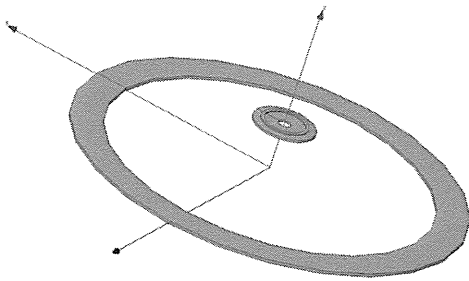


Fig. 4. Binding coefficient analysis model

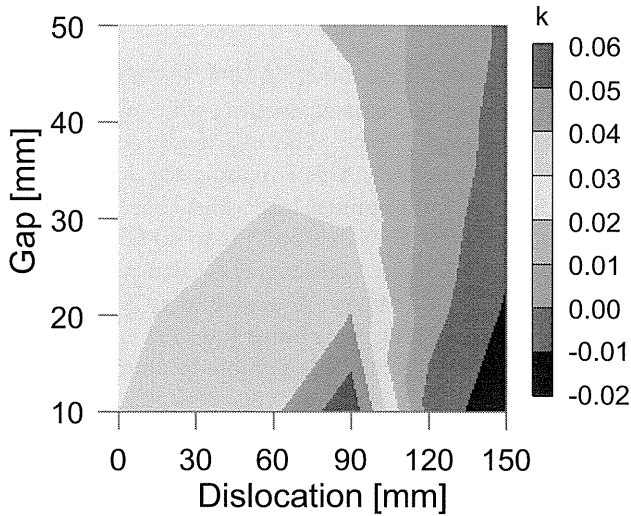


Fig. 5. Distribution of binding coefficient k_{12} (finite element method)

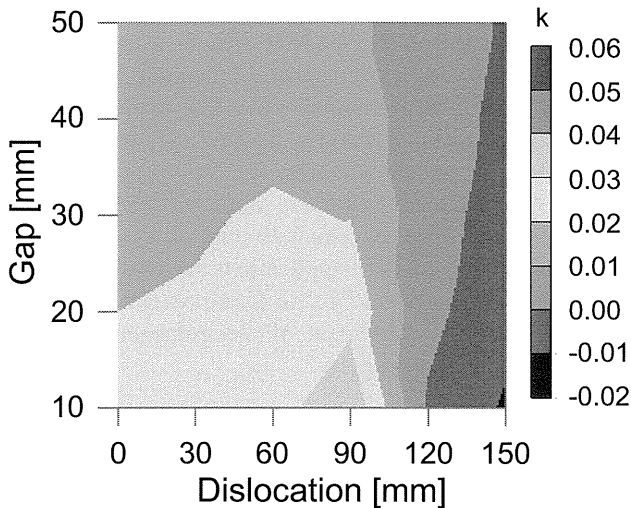


Fig. 6. Distribution of binding coefficient k_{13} (finite element method)

The manufactured primary coil had a strand diameter of 0.08 mm and was formed from 320-strand litz wire, while the secondary coil had a strand diameter of 0.08 mm and was formed from 40-strand litz wire. Table 1 shows the specifications of each coil. Q-values include the equivalent series resistance (ESR) of the capacitor. In the equivalent circuit capacitor, ESR is inserted in series with the coil ESR,

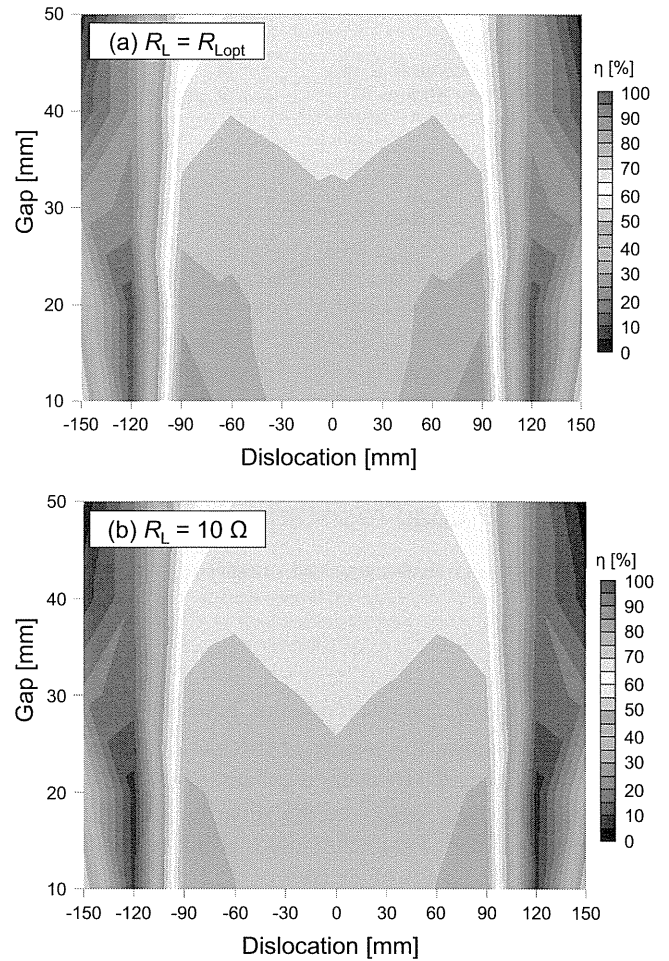


Fig. 7. Maximum transmission efficiency map and transmission efficiency map under a 10 Ω load.

allowing interpretation of r_1 and r_2 as a combined ESR. Moreover, the capacitor ESR is not negligible in comparison with the coil ESR, making consideration of a combined ESR more in accordance with the actual case.

Next, the finite element method was used to create a model (Fig. 4) of the coil in the electromagnetic field simulation software Maxwell 3D (Ansys), and field analysis was performed to predict the coupling coefficient between the coils. Figures 5 and 6 show the results. The reason for determining the coupling coefficient using analysis rather than direct measurement was to avoid an inability to detect the coefficient due to excessive measurement error. The horizontal axis shows deviation in the radial direction (taking the center of the primary coil as 0 mm), and the vertical axis represents the distance between the coils. k_{12} shows the lowest coupling coefficient in the center of the coil. The coupling coefficient rises toward the end of the coil. The coupling coefficient is lower overall in k_{13} than in k_{12} , and it is clear that the effect of mutual inductance M_{13} is minimal. This shows the validity of the approximation used to derive the theoretical formula.