

Fig. 5 (A) Normalization of 12 brains with 1323 ECoG electrodes. (B) Density correction making gradation of ECoG electrodes uniform.

80.2-89.3%であった。それぞれの計算時間は約2秒であった。

ECOG標準化：電極位置の標準化は全20症例を用いて行った。標準脳の側頭葉底面、優位半球外側面を1323極の電極で覆うことができた (Fig. 5A)。電極密度は下前頭回、上側頭回近傍に高い傾向があった (Fig. 5B) が、密度補正を行うことで均一な電極分布状態にすることができた (Fig. 5C)。

標準化した結果の視覚刺激別 γ 帯域成分の分布状態を示す。顔認知 (Face) では両側の紡錘状回の前、外側の強い活動を認めた。特に右側への強い側方性があった。一方、文字読み (Kana) では顔認知に比してやや内側の紡錘状回-海馬傍回後部に活動が限局し、右側にはほとんど活動を認めなかった。アラビア語認知 (Ara) は右側側頭葉底部内側、広範に左側側頭葉底部の活動を認めたが、明らかに顔認知、また

は文字読み課題による反応とは異なっていた (Fig. 6)。

考察

本研究では異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極よりECOGを計測した。さらにECOGの加算平均、時間-周波数解析結果を患者毎脳表に投射するソフトウェアを作成した。側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど、後頭極側に γ 帯域成分が局在する傾向があった。一方複雑な刺激になると反応する領域が広がっていた。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に活動が強くなっていた。物品名称・記憶課題関連ECOGの加算平均では、記憶課題の時に600msecほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。さらに時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後500-600msecに80-120Hzの γ 帯域成分が

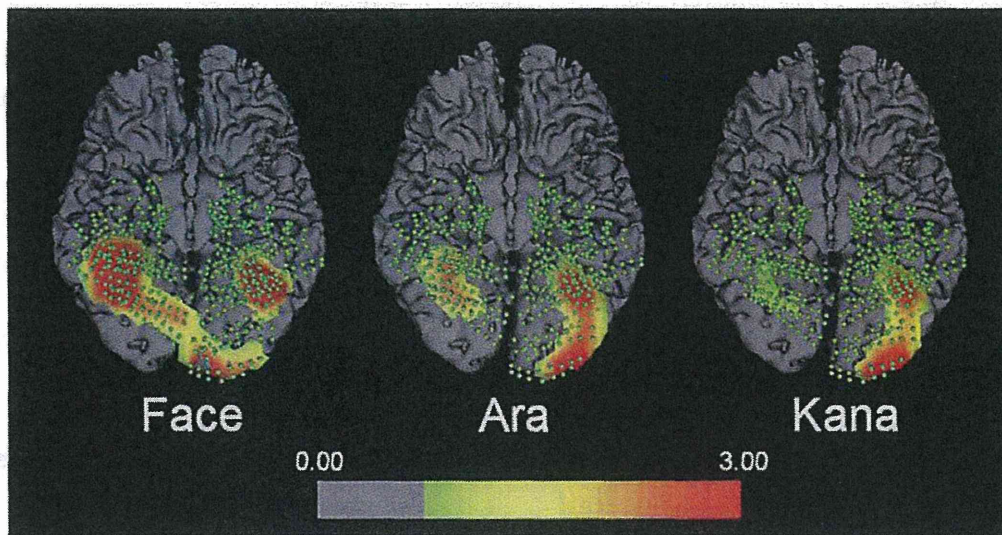


Fig. 6 Typical distribution of Gamma band components related to visual stimuli on the standard brain. Face stimuli activated the bilateral temporal base including inferior temporal and fusiform gyri with right hemispheric dominancy. Kana stimuli evoked Gamma band components only in the left fusiform and parahippocampal gyri.

有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った4例全例で記録力障害が出現し、上昇のない側の手術をした4例では記録力を含む高次脳機能障害の出現はなかった。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化は視覚刺激による側頭葉底部の典型的な反応パターンを可視化することを可能とした。文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。

近年頭蓋内電極による γ 帯域成分の変化に着目した報告が散見される。これらの検討では主に運動、文字読みなどに関連した γ 帯域成分のダイナミクスに着目している。特に文字読み課題では文字提示後約500msec後に左下前頭回、運動野近傍に γ 帯域成分の増加を認めるとされている。Sinaiらは脳皮質電気刺激マッピングで抑制される言語関連機能と γ 帯域成分局在を検討し、その局在感度は84%と高いことを報告している⁴⁾。しかし、側頭葉底面、および内側側頭葉領域の γ 帯域成分ダイナミクスに関する検討は未だ十分に行われていない。

海馬を中心とした内側側頭葉の活動に関して

は、HalgrenらがP300由来の電位変化を頭蓋内電極を用いて海馬から検出した⁵⁾。しかし、海馬周辺から得られた電位変化と脳機能との関連に関しては言及していない。その後の誘発電位の研究では内側側頭葉前部でのN400、海馬でのP600が認識記憶に関連しているとされているとの報告もある⁶⁾。本検討では記憶課題に伴い誘発された γ 帯域成分の局在と手術による機能変化を比較することで、記憶機能を正確に電位変化として捉えることができた。記憶機能の側方性は極めて重要であるにも関わらず、Wada testによる記憶機能検査を参考としているのが現状であった。本検査法、およびその結果は記憶機能の局在、ダイナミクスを解明する上でも極めて重要である。また、これらのヒト高次脳機能解析がSupport Vector Machineのようなコンピュータ学習を応用することで、より客観的に行われることも期待できる。

頭蓋内電極は画像診断、臨床症候に基づいて、その留置位置と範囲が決定される。診断的目的で電極が留置されるために、患者毎にその留置範囲が異なることが脳機能解析面における課題であった。本報告ではSPM8を用いて頭蓋内電極位置を標準脳上に変換することで、高密度の電

極分布による解像度の高いECoG解析を可能とした。本方法により異なる視覚刺激による側頭葉底面の誘発電位パターンを明らかにすることができた。SPM8による“標準化”はfunctional MRIを始め、Diffusion tensor imaging, 脳血流シンチグラムなどに応用され、アルツハイマー病, 脳虚血疾患診断に応用されてきた^{7, 8)}。しかし, ECoGを標準化し, 高い空間解像度, および時間分解能で典型的な電気的活動の表示を可能としたのは本報告がはじめてである。特に顔認知では右側優位, かつ紡錘状回外側, および下側頭回に γ 帯域成分の広がり特徴的であった。側頭葉底部の機能分布に関する検討はfunctional MRIで行われている。Puriらの側頭葉底部外側は顔認知で強く活動するFusiform Face Area (FFA), さらに内側部は物品認知などに関連するParahippocampal Place Area (PPA) と分類している⁹⁾。我々の検討ではFFAとPPAの局在を電気生理学的に検証することができた。今後本方法を用いることにより電気的活動の空間的広がりに加え, 周波数帯域別の変化およびそれぞれの時間的ダイナミクスをより詳細に解明することができる。頭蓋内電極を用いた脳機能マッピングは現在のところ脳皮質電気刺激法がGold-standardである。しかし, この電気刺激法では刺激強度, 時間の制限, けいれん発作誘発のリスクを伴うため, できる限り刺激頻度を減らし, 検査時間を短時間にするのが最も患者の負担軽減につながる。本研究で施行した認知課題誘発ECoGの計測, データ処理, 画像化は今後脳皮質電気刺激法の代替法となり得る。また, 内側側頭葉活動を捉えることで記憶機能の評価に応用できる可能性もある。さらに標準化ECoG法により, ヒト脳機能ダイナミクスを詳細に検討することができ神経科学への貢献も期待できる。

文献

- 1) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2; 345(5) : 311-8.
- 2) Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Oct; 22(4) : 443-8. v.
- 3) Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia*. 2010 Jun; 51(6) : 1010-7.
- 4) Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, et al. Electrocorticographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain*. 2005 Jul; 128(Pt 7) : 1556-70.
- 5) Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 1980 Nov 14; 210(4471) : 803-5.
- 6) Klaver P, Fell J, Dietl T, Schur S, Schaller C, Elger CE, et al. Word imageability affects the hippocampus in recognition memory. *Hippocampus*. 2005; 15(6) : 704-12.
- 7) Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology*. 2003 Aug; 45(8) : 532-5.
- 8) Schuitmaker A, van Berckel BN, Kropholler MA, Veltman DJ, Scheltens P, Jonker C, et al. SPM analysis of parametric (R)-[11C]PK11195 binding images: plasma input versus reference tissue parametric methods. *Neuroimage*. 2007 May 1; 35(4) : 1473-9.
- 9) Puri AM, Wojciulik E, Ranganath C. Category expectation modulates baseline and stimulus-evoked activity in human inferotemporal cortex. *Brain Res*. 2009 Dec 8; 1301 : 89-99.
- 1) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug

Summary

Localization Analysis of Language/Memory Functional Regions by Electrocorticogram

Kyousuke Kamada

For careful interpretation of spatial and temporal changes of electrocorticogram (ECoG) with semantic tasks, we developed a software to visualize semantic-ECoG dynamics on individual brain. Twenty patients underwent implantation of subdural electrodes (more than 80 channels) bilaterally for diagnostic purpose of intractable epilepsy. Semantic-ECoG was recorded with word, figure and face recognition and memory tasks. The ECoG raw data was processed by averaging and time-frequency analysis and the functional profiles were projected on individual brain surface. Acquired ECoG was classified by Support Vector Machine and Sparse Logistic Regression to decode brain signals. Because of variations of electrode locations, we normalized the ECoG electrodes using SPM8. The basal temporal-occipital cortex was activated within 250 msec after visual object presentations. Face stimulation evoked significantly higher ECoG amplitudes than other stimuli. The hippocampus was dominantly activated than other brain areas by the memory task. Prediction rate of ECoG-classification reached 90%, which was sufficient for clinical use. Semantic-ECoG is a powerful technique to detect and decode the human brain functions.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2012 ; 23 : 47-56

20. 脳機能画像に基づいた脳神経外科手術

安栄 良悟, 広島 覚, 上森 元気, 折本 亮介
三井 宣幸, 佐藤 正夫, 和田 始, 鎌田 恭輔

旭川医科大学 脳神経外科

はじめに

近年の神経画像検査法は、特に診断において著しく進歩しているが、実際の手術においては補助的な役割にとどまることが多い。しかし、ニューロイメージングを「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」の2つに分け、それぞれの意義を明確にして役割を与えることにより、実際の手術への応用はきわめて有用であると考えられる。以下に、それぞれの具体例を示し、その意義と役割について考察する。

解剖学的イメージング

実際の手術において剝離、到達しなければならない陰に隠れた脳神経や脳血管、動脈瘤などの構造物の位置関係をあらかじめ把握することが可能である。

症例 1 Nidus の陰に隠れた feeder (Fig. 1)

18歳女性。出血発症のAVM。搬入時JCS 300、緊急開頭血腫除去施行を行った。後日行った脳血管撮影にて3本のmain feederを有するAVMを認めた。脳血管撮影とMRIとをAVIZOによる3D画像処理にて合成し手術のシミュレーションとした。脳表には2本のmain feederが存在し、nidusの陰に3本目のmain feederが存在していることが予想された。術中所見では予想どおりの脳表の2本のfeederをとらえ、シミュレーション画像を参考に3本目のfeederも容易にとらえることが可能であった。全摘出され軽度の左不全麻痺は残存するも独歩退院となった。

症例 2 前床突起に隠れた破裂動脈瘤 (Fig. 2)

67歳女性。H & K grade 2 SAH。3DCTの血管と骨の情報をAVIZOにて3D画像処理を行った。動脈瘤は前床突起の陰に隠れ、シルビウス裂を剝離しても術野に入らないことが予想された。術中所見では予想どおりシルビウス裂の剝離後も動脈瘤は現れず、動脈瘤が存在すると予想される部分の前床突起を削除することにより全貌を確認、neck clippingを行った。術後経過に問題なく神経脱落症状なく退院となった。

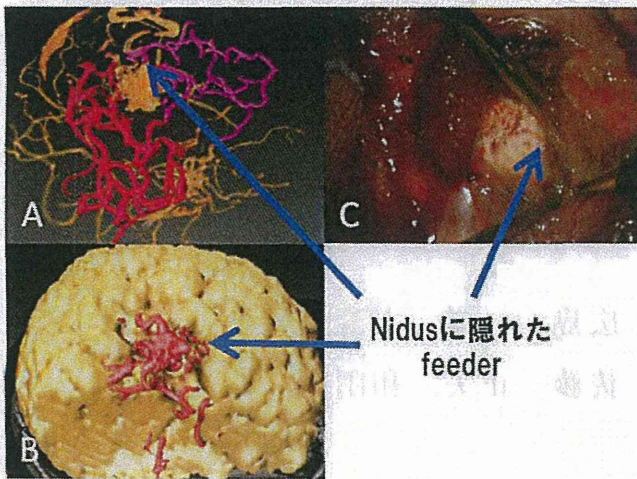
また、目標構造物に到達しても、頸動脈のようにその内腔が問題となるものや、動脈瘤のようにclippingに際し壁の厚さが問題となるものがある。外表だけではなく、前もって内腔や壁の状態を把握しておくことが可能である。

症例 3 CEAにおける狭窄部の確認 (Fig. 3)

術前の脳血管撮影では図のように内頸動脈狭窄を認めている。しかし、脳血管撮影は血管内腔をみているものであり血管そのものが細いわけではない。CEAでは内シヤントの安全な挿入や追加延長切開しないようにすることが大切であり、そのためにも血管切開の前に狭窄部分を把握しておくことが有効である。ICGを用いることにより狭窄部と健常部の位置関係を、血管切開前に透見することが可能である。

症例 4 動脈瘤の血管壁の確認 (Fig. 4)

一般的にしばしばみられる中大脳動脈瘤では、その形状ゆえに到達することよりもクリップをかけることが難しくなる。熟練した術者であれば外観から壁の厚さや硬度などを即座に判断すること



Nidusに隠れた feeder

Fig. 1

A) 脳血管撮影では3本の主な流入血管が認められる。B) 3次元画像処理にて脳を合成させると前大脳動脈からの流入血管はnidusの陰に隠れている。C) あらかじめ把握しておくことにより術中効率的にこの流入血管を確保することが可能であった。

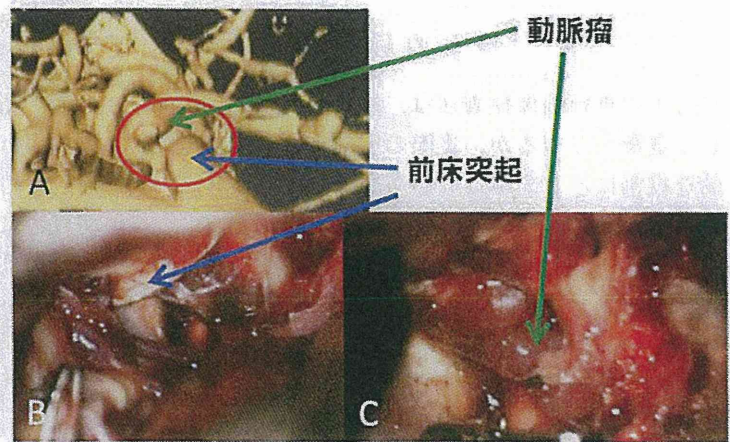


Fig. 2

A) AVIZOによる3D画像処理にて動脈瘤は前床突起の陰に隠れていることが予想された。B) シルビウス裂を解放しただけでは動脈瘤は視野に入らない。C) 予想されたように前床突起を削除するとその直下に動脈瘤は存在した。

動脈瘤

前床突起

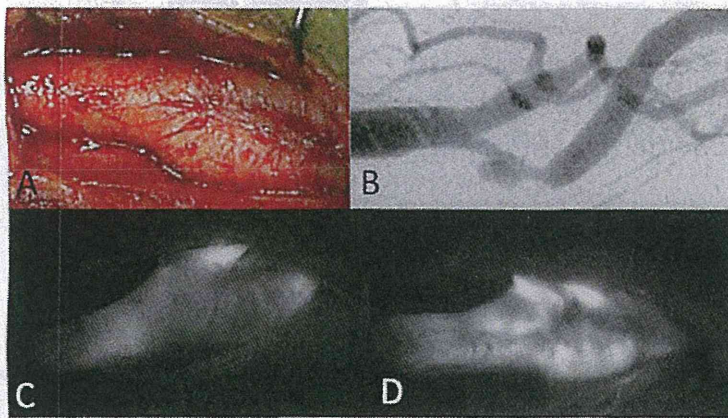


Fig. 3

A, B) 頚動脈を露出させても脳血管撮影で示される狭窄は見ることができない。C) ICGを用いることで狭窄部を可視化することができる。D) 内膜剝離後にICGを用いると狭窄が解除されていることを見ることができる。

も可能であろうが、実際には何度も母血管が狭窄しないようにクリップをかけなおすことが多くなる。そこで、術前より動脈瘤壁の状態を把握しておくことにより、動脈瘤壁に逆らわないスムーズなクリッピングが可能である。TOF-MRIでは脳血管撮影や3DCTと同様に血管内腔を描出してい

ることになるが、Heavy-T2WIでは実質と水のコントラストをより明確にすることにより、脳槽の浮かぶ血管の影、つまり外表を描出することができる。この2つをAVIZOにて合成し3D画像処理を行うことにより動脈瘤壁に逆らわないクリッピングが可能となる。

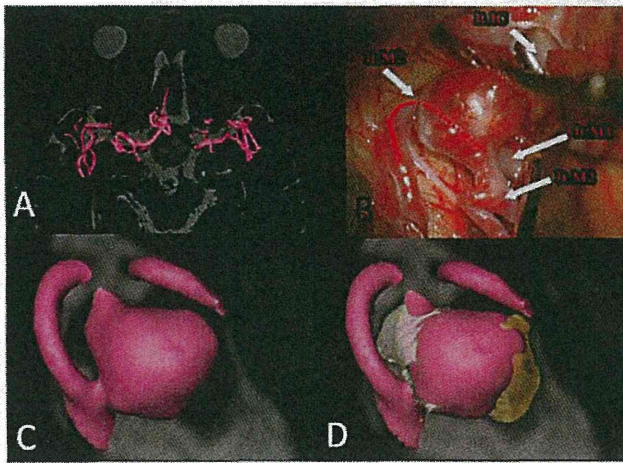


Fig. 4

A) TOF-MRA と Heavy T2WI を 3 次元画像処理, B) 外表からは動脈瘤壁の状態は見る事ができない, C) TOF-MRA は内腔を表しているため Heavy T2WI で示される脳槽には動脈瘤に影が描出される, D) 壁の描出により, 壁の厚さに逆らわないようなクリッピングを心がけられる。

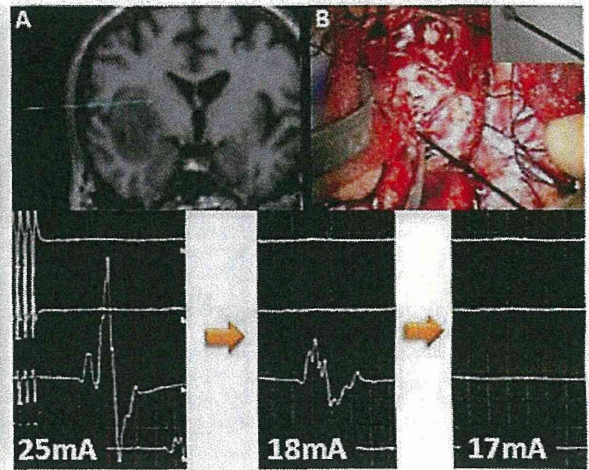


Fig. 5

A) 島回腫瘍に対し切除範囲をナビゲーションで確認, B) 白質刺激での最少閾値を測定することにより皮質脊髄路までの距離を予想する。

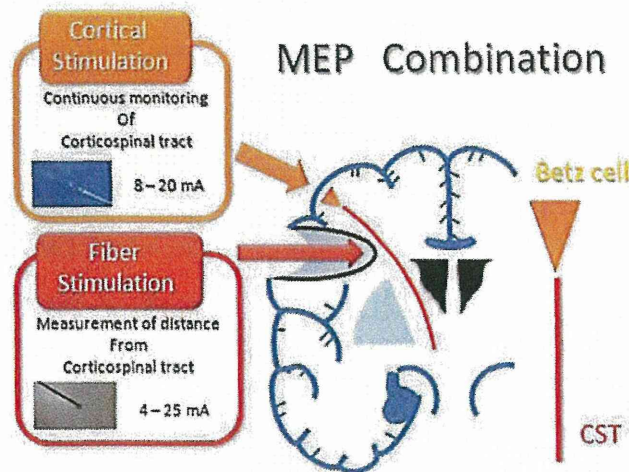


Fig. 6

皮質刺激 MEP により持続的なモニタリングを行いつつ, 白質刺激にて皮質脊髄路までの距離を測りながら進んでいく。

機能的モニタリング

アプローチすれば肉眼的, または顕微鏡下に見ることのできる脳血管や脳神経などに対して, 皮質脊髄路や言語野などは肉眼的に見ることができない。よってこれらを可視化するためにはニューロイメージングが大きな役割を果たすことになる。

症例 5 島部神経膠腫における皮質脊髄路の温存 (Fig. 5)

皮質脊髄路のモニタリングには皮質刺激 MEP が

有用であるが, これだけでは皮質脊髄路が温存されていることの確認にとどまってしまう。脳実質内腫瘍のように脳そのものに切除を加える場合には, 皮質刺激 MEP の消失はすでに皮質脊髄路を損傷してしまったことを示しているため, これを未然に防がなくてはならない。白質刺激 MEP は皮質脊髄路を側面からその線維を刺激し最小閾値を測定することにより, 皮質脊髄路までの距離を予測することができる¹⁾ (Fig. 6)。本例では最小閾値が 18 mA であり約 15 mm と十分な距離がある

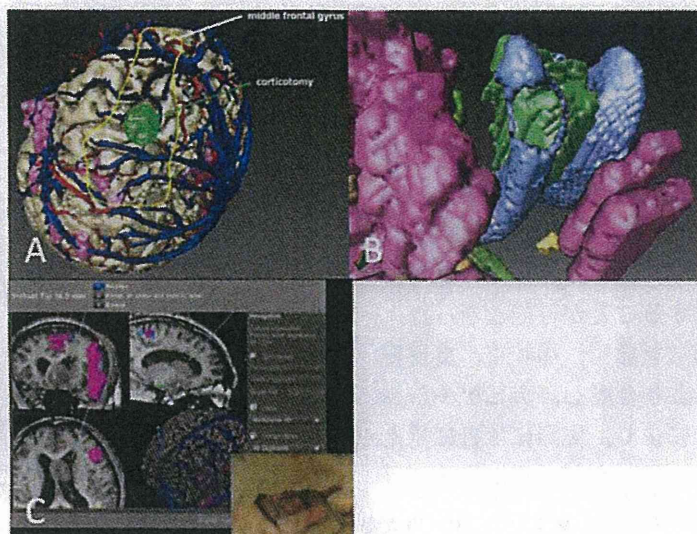


Fig. 7

A) 脳表に血管，言語野を3次元画像処理にて合成し皮質切開部をシミュレーションしている。B) 側脳室，モンロー孔，腫瘍への到達経路をシミュレーションしている。C) ナビゲーションに同期させ術前検討どおりに手術をすすめている。

ことが予想され，術後も麻痺を認めなかった。

症例 6 機能領域，線維を回避した脳深部へのアプローチ (Fig. 7)

脳深部の病変へ到達するには，脳の一部を切除しなくてはならない。とりわけ優位半球の場合は皮質脊髄路だけではなく言語野，弓状束にも注意を払う必要がある。もちろん先人より安全経路は示されているが，術前，術中に把握できれば，より安全に到達および危険を回避しながらの切除が可能となる。本例は第三脳室から左のモンロー孔を経て側脳室に及ぶ神経膠芽腫である。脳表の言語野を避けての皮質切開，脳弓や皮質脊髄路を損傷せずにモンロー孔からどの程度腫瘍を切除できるかを術前術中にシミュレーションが可能であった。結果的に視床下部に付着した皮膜はあえて残したがほぼ全摘出でき，神経脱落症状なく後療法を行っている。

手術支援としてのニューロイメージングの意義

ニューロイメージングの目的とは，ただ単に美しい画像などを作るのではなく，臨床に有意義に応用することである。それゆえ，出来上がった個々のニューロイメージングに対する明確な目的をもったうえで，それを応用することが必要であ

る。そこで「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」に大別し目的を明確にすることにより，より有意義な役割を得るものと考えられる。

「解剖学的イメージング」では，脳血管や脳神経，深部の腫瘍など剝離・到達しなければ確認できない構造物を前もって把握することができる。症例1や症例2のように目標とする動脈瘤や流入血管などを，あらかじめその位置を把握しておくことにより迷うことが少なくなり，より無駄のない効率的なアプローチを行うことが可能となる。また，たとえば壁の厚い動脈瘤や内膜の肥厚した頸動脈などは，目標構造物に到達したとしても，外表が視覚に入るのみである。もちろん熟練した術者であればその場で内部構造の予測をたて処置するに至るところだが，症例3，症例4のように，動脈瘤壁や血管内腔を把握することにより，さらにスムーズかつ安全な処置が可能となる。

手術前，病変処置前に隠れた構造を把握することにより，より効率的な無駄のない手術を行えるところに「解剖学的イメージング」の意義が存在すると思われる。

「機能的マッピング」は，手術中には顕微鏡を用いても肉眼的に把握できない構造物を，前もって把握することができる。運動機能では皮質脊髄路，

言語機能では Broca 領域, Wernicke 領域そして弓状束などが重要な機能を担っているにもかかわらず、術中に肉眼的にこれらを確認することはできない。見えていないがゆえに、神経脱落症状を出さないための「引き際」の判断が難しくなる。症例 5 では、脳切除面より深部白質刺激(白質 MEP)を行うことにより、実際には目に見えない皮質脊髓路までの距離を予測することが可能となった。また症例 6 では、術前に言語野, 弓状束, 皮質脊髓路を 3D 画像処理により合成し、ナビゲーション上に同期させることにより、実際には目に見えない機能領域, 線維を回避しながら損傷することなく病変部を摘出できている。

手術中には実際には目に見えない機能領域, 線維を把握することにより機能を温存した手術を行えるところに「機能的マッピング」の意義が存在すると考えられる (Fig. 8)。

ま と め

「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」の 2 つの面より、手術支援としてのニューロイメージングの意義について検討した。

しかし、手術には想定外のこともありうるため、

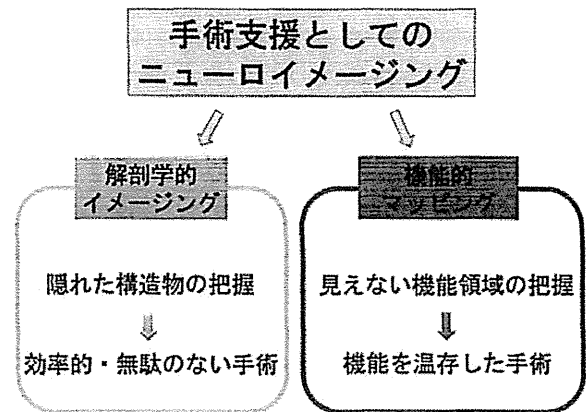


Fig. 8

手術支援としてのニューロイメージングを「解剖学的イメージング」と「機能的マッピング」に大別し目的をより明確にする。

単にニューロイメージングに頼るのではなく、先人先輩の経験に学ぶ姿勢を継続しなければならないと考えられる。

文 献

- 1) Kamada K, Todo T, Ota T, *et al*: The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg* 111 (4): 785-795, 2009

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第3報):小児疾患

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

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

目的

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

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

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

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

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

方法

文献検索にはPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いた。キーワード検索条件として、child AND (MEG OR magnetoencephalography) を用いて、1994年3月から2010年6月までの間に発表さ

- 1) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
 - 2) 青森県立保健大学健康科学部
 - 3) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
 - 4) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学
 - 5) 旭川医科大学脳神経外科
 - 6) 国立病院機構西新潟中央病院
 - 7) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
 - 8) 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野
 - 9) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
 - 10) 国立精神・神経医療研究センター
 - 11) 金沢工業大学
- 受付日: 2012年6月8日
 採択日: 2012年6月9日

れた文献を検索した。

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

エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (現 AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) のエビデンスレベル分類を改変したものをを用いた (表1)。

さらにエビデンスレベルに臨床的価値も加味して、各文献の推奨グレードを設定した。文献の推奨グレード分類は脳卒中治療ガイドライン (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>) に準じた (表2)。

表1 エビデンスレベル分類

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

結果

検索された93論文の中から、てんかん、単一のみの症例報告、および総論などを除外すると検索された論文は14論文となった (表3)。この中で、ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (エビデンスレベル 2a) は10論文で、ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究以上の論文 (エビデンスレベル 2b) が4論文であり、エビデンスレベル 1b以上の論文はなかった。また、推奨グレードは全てがBであった。

1. Dioxin 暴露

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

2. 脳室周囲白質軟化症

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

表2 推奨グレード分類

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

表3 文献の概要

対象疾患	患者数, 年齢 (平均, 年齢帯)	コントロール数	システム (MEG 機器)	誘発/自発
1 Dioxin 暴露	38 (7-12)	44	151 : CTF	誘発
2 脳室周囲白質軟化症	12 (11-16)	9	151 : CTF	誘発
	12 (13-17)	10	151 : CTF	誘発
3 多少脳回症	5 (5-15)	0	122-204 : Neuromag	誘発
4 Albinism	3 (12-19)	2	160 : Yokogawa	誘発
5 もやもや病	4 (8-16)	0	204 : Neuromag	自発
6 Angelman 症候群	13 (5-28)	17	204 : Neuromag	誘発
7 Dyslexia	64 (9)	22	148 : 4D Neuroimaging	誘発
	11 (8-13)	9	37 : Biomagnetic Technologies	誘発
8 注意欠陥多動性障害	17 (8-13)	6	148 : 4D Neuroimaging	誘発
	35 (11.7)	0	148 : 4D Neuroimaging	自発
9 広汎性発達障害	36 (2-16)	0	148 : 4D Neuroimaging	自発
	10 (7-17)	10	37 : Biomagnetic Technologies	誘発
	6 (8-17)	6	151 : CTF	誘発

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

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

3. 多小脳回症

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

4. 白皮症

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

5. もやもや病

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

6. Angelman 症候群

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

7. 書字障害

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

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

8. 注意欠陥多動障害

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

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

9. 広汎性発達障害

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

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

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

考案

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

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

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

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

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

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

結語

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

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

謝辞

本研究は、文部科学省「ほくり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) 平田雅之, 亀山茂樹, 後藤 哲ら: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第1報): てんかん. 臨床神経生理学 40 (3): 140-146, 2012.
- 2) Schellart NA, Reits D: Influences of perinatal dioxin load to visual motion and oddball stimuli examined with an EEG and MEG analysis. *Clin Neurophysiol* 119(7): 1486-1495, 2008.
- 3) Pavlova M, Lutzenberger W, Sokolov AN, et al: Oscillatory MEG response to human locomotion is modulated by periventricular lesions. *Neuroimage* 35(3): 1256-1263, 2007.
- 4) Pavlova M, Marconato F, Sokolov A, et al: Periventricular leukomalacia specifically affects cortical MEG response to biological motion. *Ann Neurol* 59(2): 415-419, 2006.
- 5) Ishitobi M, Nakasato N, Yoshimoto T, et al: Abnormal primary somatosensory function in unilateral polymicrogyria: an MEG study. *Brain* 128(1): 22-29, 2005.
- 6) Ohde H, Shinoda K, Nishiyama T, et al: New method for detecting misrouted retinofugal fibers in humans with

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

脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報): 虚血性脳血管障害

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

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

はじめに

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

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

- 1) 大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
 - 2) 旭川医科大学脳神経外科学
 - 3) 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野
 - 4) 大阪市立大学大学院医学研究科放射線科学
 - 5) 齊藤県立保健大学健康科学部
 - 6) 東京都医学総合研究所ヒト統合脳機能プロジェクト
 - 7) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
 - 8) 国立病院機構西新潟中央病院
 - 9) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野
 - 10) 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
 - 11) 国立精神・神経医療研究センター
 - 12) 金沢工業大学
- 受付日: 2012年5月31日
採択日: 2012年5月31日

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

脳磁図は、全頭をカバーできる装置が出現し、空間分解の向上とともに、臨床研究に応用され始め、2004年には脳神経外科手術術前でのてんかん焦点源検索と脳機能検査で保険適応検査となった。現在は、てんかん以外の疾患においても脳機能評価法として有用であることが多く報告されているが、臨床検査法としての歴史はいまだ浅く、その科学的エビデンスがどの程度あるのかは必ずしも明らかでない面も残っている。そこで今回我々は文部科学省ほくりく健康創造クラスター広域化プログラム:MEG標準化制定研究プログラムによる補助を得て、文献検索に基づいて虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べ、その科学的エビデンスを評価し、臨床検査としての位置づけを試みた。

方法

文献検索にはPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を用いた。キーワード検索条件として、(stroke OR cerebral ischemia) AND (MEG OR magnetoencephalography) を用いて、1990年1月から2010年7月までの間に発表された文献を検索した。検索された文献の中からMEG検査に関するものをタイトルに基づいて58編を抽出し、アブストラクトの内容に基づいて25編についてレビューし、さらにエビデンスレベルを中心に、脳血流を測定されているもしくはは

表1 エビデンスレベル分類

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

コントロールとの比較がなされている12編に絞りこんで、論文内容を調べることにした。エビデンスレベル分類には、米国医療政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (現 AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) のエビデンスレベル分類を改変したものを用いた (表1)。ついでエビデンスレベルに臨床的価値も加味して、各文献の推奨グレードを設定した。文献の推奨グレード分類は脳卒中治療ガイドライン (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>) に準じた (表2)。

結果 1

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

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

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

①脳虚血の診断指標

1 自発脳磁場 (徐波)

患側

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

表2 推奨グレード分類

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

of Health Stroke Scale) と相関する⁶⁾。

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

健側

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

2 誘発脳磁場

SEF: somatosensory evoked field

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

MEF: motor evoked field

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

AEF: auditory evoked field

- 病側の側頭葉の反応が低下する²⁰⁾。

②機能回復, 可塑性, reorganization 評価指標

1 自発脳磁場 (徐波)

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

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

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

2 誘発脳磁場

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

結果 2

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

1. 対象疾患と比較方法

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

2. 解析手法

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

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

3. 脳循環測定法

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

表3 文献の概要

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

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

考察

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

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

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

Analysis	Result	Evidence level	推奨グレード	著者	発表年
ischemia に対しては NIHSS ECD 法 power spectral density	NIHSS と病側の delta 波の強度は正の相関, N20m ECD の強度とは負の相関を示した 血中トランスフェリンと NIHSS, 病側デルタ強度は負の相関, N20m ECD の強度とは正の相関を示した	2a	C1	Assenza G et al ¹⁹⁾	2009
ECD 法 刺激後 20 ms, 30 ms, 40 ms のピークにおける ダイポールモーメントの大きさと潜時を脳血流と比較	病側において, N20m の強さが低下, N30m の強さが上昇しており血流の低下と相関した P30m の上昇は, 代償性変化が抑制系の低下に起因する	2a	C1	Bundo M et al ¹⁸⁾	2002
ischemia に対しては神経学的評価 ECD 法	病側の SI の異常反応を示し SII の反応が低下する 健側の SII の反応は保たれる	2b	C1	Forss N et al ¹⁴⁾	1999
フーリエ解析 ECD 法	14 人に Temporo-parietal theta activity (6-8 Hz) が出現 TPTA の出現と CBF, CVR の低下に関連性がある 血行再建をした 10 例のうち 7 例で TPTA が消失 leptomeningeal collateral の部位と TPTA が相関していた	2a	C1	Ohtomo S et al ¹³⁾	2009
13-30 Hz の beta 帯域の事象関連遅同期を SAM で解析し, t 値で左右を比較	動脈硬化性病変の 16 例において, 難握手課題で運動同側 (健側) の感覚運動野に beta ERD がみられた 大脳半球間の抑制系に関連している可能性がある	2b	C1	Oshino S et al ²³⁾	2008
1-6 Hz filter EEG で徐波を認めた各部位で 50 ms のデータを抽出し, 2 ms の間隔でダイポールを計算	acetazolamide の反応性が悪い循環障害部位では, HV での rebuild-up に対する slow wave を認め特に脳溝深部に活動源がみられた 全例で血管吻合し, rebuild-up が消失した	2a	C1	Qiao F et al ⁹⁾	2003
sLORETA 45 秒のデータを抽出し徐波を 0.3-2, 2-4, 4-6, 6-8 Hz にわけその活動部位と信号強度について術前術後を比較	すべての例で病側に徐波活動を認めた 術後病側の後頭頭頂葉の theta が軽快	2a	C1	Sakamoto S et al ²¹⁾	2010
wave form	6-8 Hz temporoparietal theta wave (14 人みられた)	2b	C1	Seki S et al ¹¹⁾	2005
dipole analysis	2-6 Hz の徐波が下記の部位に出現 TIA (6): ipsilateral sensorymotor TGA (2): bilateral temporal これが発症より 11 日以内で消失 beta band は有用ではなかった	2b	C1	Stippich C et al ²²⁾	2000
power spectral density (PSD) spectral entropy	rolandic area 病側において 2-3.5 Hz 4-7.5 Hz で上昇しているが, 健側でも上昇を認めた これは半球間の diaschisis を示しているかもしれない 障害の周辺領域での徐波活動の増加とエントロピーの減少がみられた。皮質間でのネットワークの抑制と興奮性の増大のためと考えられる	2b	C1	Tecchio F et al ²⁰⁾	2005
P50m, N100m の反応を検討	反応がみられなかった 8 例では強度の内頸動脈もしくは中大脳動脈の狭窄があった P50m における ECD の位置の変異がみられた側頭葉領域では循環状態の低下がみられた	2a	C1	Toyoda K et al ²⁰⁾	1998
ECD 法	血流に左右差がある例で ECD モーメントに左右差を認めた	2a	C1	Tsutada T et al ¹⁵⁾	2002

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

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

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

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

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

まとめ

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

結語

文献検索に基づいて虚血性脳疾患の脳磁図臨床研究の動向を調べ、その科学的エビデンスを評価した。診断・治療方針の決定に関してはエビデンスレベルの比較的高い論文もあるが報告数は少ない。MEGは虚血に伴う神経機能の変化に関して頭皮脳波より優れていると言える。その意味では、現在、脳磁図の保険適応は手術適応例に対しててんかん焦点診断や脳腫瘍疾患の機能検査という位置づけであるが、虚血性脳疾患に対する脳循環代謝検査とは別の観点から客観的神経機能評価法としての位置づけが適切と考えられる。

謝辞

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

文献

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