

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790995

研究課題名（和文） 脳磁図による脳虚血性疾患の神経機能評価

研究課題名（英文） Evaluation of brain function in patients with cerebral ischemia using magnetoencephalography

研究代表者

押野 悟（OSHINO SATORU）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40403050

研究成果の概要：脳への血液が不足する“虚血”と呼ばれる状態によって、脳の活動がどのように影響されるかについて研究した。脳磁図を用いて、虚血性脳血管障害患者の手の運動時の脳の活動を解析した結果、動脈硬化による閉塞性血管病変の患者では運動麻痺や脳梗塞の病変がないにも関わらず、運動時の脳の活動パターンに異常が生じていることが発見された。また、脳梗塞後で運動麻痺がある場合やその回復過程でみられる脳の活動の変化についても解析することができた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	0	2,200,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	300,000	3,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳神経疾患、臨床、生理学

1. 研究開始当初の背景

虚血性脳血管障害には、脳梗塞などの急性発症する病態の他に、血管性痴呆や脳萎縮から機能低下に至るといった慢性進行性の病態がある。特に後者は、高齢化社会を迎えるにあたり、ますます問題となる病態であるが、これら虚血に起因する脳の機能異常を早期にかつ客観的に検出することは、その予防や治療法開発にも繋がる重要な課題である。

また、脳梗塞発症後に後遺する様々な障害

に対し、如何に機能を再生させるかも今後の虚血性脳血管障害に対する医療の大きな課題である。機能再生を検討する上で、まず障害された状態で生じている機能変化を把握し、更にそれがどのように変化して機能回復に繋がるかを解析することが重要と考えられる。

虚血性脳血管障害に伴う脳血流や代謝、脳の形態学的な変化に対しては、これまで種々の検査機器を用いて詳細な評価が可能であったが、脳機能そのものについては手法も限

られ知見に乏しかった。近年“神経機能画像”と呼ばれる手法で、脳の活動を画像化し、解析することが可能となったが、それらの多くは、局所の脳血流や代謝の変化を反映したもので、虚血病態下での応用には問題が指摘されてきた。そこで、血流や代謝とは異なる原理からの脳機能の測定が必要と考えられ、脳磁図を虚血性脳血管障害時の脳機能評価に応用する発想に至った。

脳が賦活された際、脳波上局所の脳律動が変化すること、特に運動時にはβ帯域(13-30Hz)の脱同期現象(β ERD)が観察されることが知られている。脳磁図は、脳の電気活動によって生じる磁場変化を測定、解析する臨床機器で、これらの局所律動変化を脳波より詳細に測定でき、その解析法の一つである開口合成法を用いると、その律動変化の強度や局在の推定も可能となる。

本研究では、脳磁図を応用して、虚血性脳血管障害による脳機能の変化を、局所律動変化に注目して解析した。

2. 研究の目的

本研究では、以下の3つ虚血性の病態下で病変側に関連した手の運動時のβ ERDを測定し、その強度や空間分布に生じる変化について解析した

(A) 明らかな運動障害や脳梗塞病変のない主幹動脈閉塞性疾患例

(B) 脳梗塞後慢性期で運動障害を有する例

(C) 脳梗塞後急性期から亜急性期で運動機能が回復した例

(A) では、虚血性血管病変に伴う潜在的な脳機能異常の検出を、(B) と (C) では、虚血に伴う運動機能障害の状態とその回復過程の検討を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脳磁図の測定と解析

10秒間ずつの離握手課題と第2指によるself-paced tapping課題を用いて、脳磁図を測定した。測定は左右片側ずつ行い、離握手は全例、tapping課題は遂行可能な例で施行した。解析には空間フィルターの一種である開口合成法を用いた。まず頭蓋内を5mmのvoxelに区分し、離握手課題では運動中の8秒間をtapping課題ではtapによるキー入力前の300msを抽出して、各voxelでのβ帯域のパワーの低下、つまりβ ERDの強度(t値)を算出した。そのt値を個々のMRIにカラースケール表示し、β ERDのt値、局在や拡がりなどについて検討した。

(2) 対象患者と解析方法

(A) 明らかな運動麻痺や画像上脳梗塞像の

ない内頸もしくは中大脳動脈の閉塞性疾患患者38例(動脈硬化性群, 28例; 非動脈硬化性群, 10例)と健常群8例を対象とした。上記手法で個々のMRIに表示されたβ ERDから運動肢の対側、同側半球での最大(peak)t値(T_c, T_i)からlaterality index [$L. I. = (T_c - T_i) / (T_c + T_i)$]を算出し、β ERDの分布様式を対側($L. I. \geq 0$)、両側($-1 < L. I. < 0$)、同側優位($L. I. \leq -0.1$)の③パターンに分類した。また、年齢やMRIでの虚血性変化(皮質萎縮、脳室拡大、傍側脳室白質変化: PVH)の程度、脳血流SPECTでの血流予備能の低下の有無などを個々に検討し、β ERDの分布パターンとの関連を検討した。

(B) 脳梗塞罹患後6ヶ月以上経過し、運動障害を有する9例を対象として、上記と同様の手法で解析した。脳梗塞の局在や麻痺の程度と、β ERDの分布パターンや拡がり、t値について、特に同一患者の健側手との比較を中心に検討した。

(C) 脳梗塞後、急性期から亜急性期にかけて運動機能が回復し、経時的な脳磁図の測定ができた6例を対象とした。初期の運動障害時と機能回復後でのβ ERDの局在やt値、分布パターンを比較し、回復を反映する所見について検討した。

4. 研究成果

(A) 健常群では、いずれの運動課題でもβ ERDは対側優位もしくは両側性のパターンを示し、同側分布のパターンは認めなかった。一方、患者群では20例でその同側分布のパターンが検出された(図1)。同現象は動脈硬化性疾患群の血管病変と対側の離握手課題で有意に高率に観察され、非動脈硬化性群では検出されなかった。また、動脈硬化性群のtapping課題でも検出されなかった。

更に、動脈硬化性群(28例)内で比較すると、同現象を呈した群(16例)は呈さなかった群と比して、有意に高齢で($p < 0.05$)、白質変化や脳室拡大などの虚血変化のスコアも高かった($p < 0.05$)。また、同現象を呈した例では T_c の低下はなく、 T_i が有意に上昇しており($P < 0.01$)、本現象は同側半球に生じた過剰な律動変化を反映していると推測された。一方、運動遂行直前の活動を抽出したtapping課題では検出されなかったことから、運動後の脳律動変化が大きく関与していると考えられ、運動遂行後に生じる血管病変側から反対側への半球間抑制機能の障害が原因と考察した。更に、白質変化との関連から、虚血による白質の障害も同現象の要因と推測された。

以上より本研究で観察された β ERD 同側分布現象は、動脈硬化性の主幹動脈閉塞性疾患例で生じている潜在的な脳機能異常を反映していると考えられた。これまで欧州の大規模研究で、無症候性の内頸動脈狭窄例での高次機能低下が報告されているが、本現象は、より客観的かつ病変側との関連も明瞭であり、虚血以外の病態にも広く臨床応用が可能と考えられる。

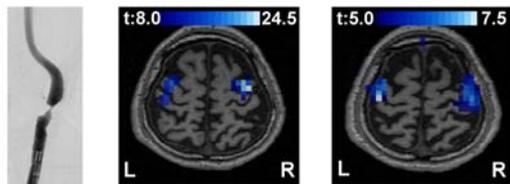


図 1. 左内頸動脈高度狭窄例(左)での β ERD の分布を示す。右手の離握手(中央)で右半球の $T_i=24.5$ と左の $T_c=18.1$ より高く ($L. I. < -0.1$)、同側分布現象を示した。一方右手の tapping 課題(右)では、左側の T_c が高い対側優位の分布パターンを示した。

(B) 脳梗塞後の 6 ヶ月以上経過した 9 例で、上記と同様の手法で β ERD の空間分布を検討した。健側の運動時と比較した結果、病変側の t 値が低い例や、より広範囲に分布した例、同側半球に高い t 値が検出された例など幾つかの異常パターンが観察された。それらの中で、同側分布のパターンは 3 例に認められ、そのうち 2 例は麻痺が高度であった。更に(A)の場合とは異なり、病変側の β ERD の t 値はいずれも低下しており、重度の機能障害を反映する所見と推測された。

他 7 例では、病変側の β ERD が一次運動野の他に頭頂葉や前運動野など広範囲に分布しており、最も頻度高く観察される所見と考えられた。

病変の局在との β ERD の分布パターンの関連については、まだ症例数が少なく一定の傾向が見出せなかった。本項目については、今後より多数例での解析を蓄積することが必要と考えられた。

(C) 比較的軽微な脳梗塞 6 例で、急性期の麻痺症状のあった時期と、亜急性期で機能回復した時期の 2 回測定を行った。測定時期は、患者の臨床状態により異なり、急性期は 0-2 週間、回復時は 2-10 週後であった。回復に伴い観察された現象のうち最も多かったものは、tapping 課題での病変側の β ERD 分布の変化で、急性期には広範化していたものが回復期にはより限局したというものであった。同現象は 6 例中 5 例で認められた(図 2)。

次いで多かったものは T_i の上昇、つまり回復に伴い急性期は低値だった同側(非病変

側)の β ERD が強くなる現象で、3 例の離握手課題で観察された。他に、同側半球での β ERD の限局化や、同側分布から対側分布へのパターン変化などが観察された。

病変側での β ERD の広範化と回復による限局化は、運動直前を解析した tapping 課題で観察されており、機能回復に伴い、同一の運動でも、より選択された小さな領域のみが動員されるようになったと考えられる。

非病変側(運動肢と同側)の活動は患者間での差異が大きかったが、半数で機能回復に伴い同側半球の β ERD が明瞭化した。(A) の検討から、特に離握手課題での同側半球の活動は半球間抑制を反映していることが推測されるが、機能回復により抑制機能の適正化のような現象が生じている可能性も推測される。

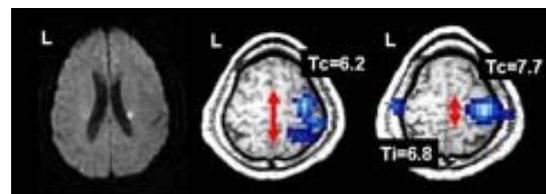


図 2: 右放線冠の脳梗塞例(左)で左巧緻運動障害があった。発症後 3 日目で行った tapping 課題で右頭頂葉まで広く分布していた β ERD が(中央)、14 日目にはより限局化し、 t 値も上昇した(右)。また左半球の β ERD も明瞭に観察されるようになった。(図は $t > 4.0$ を表示)

本研究では、脳磁図を用いて、虚血性脳血管障害での主に運動時の脳機能を評価した。脳磁図は機能的 MRI や SPECT を用いた機能画像と異なり、脳血流低下の影響を受けず脳機能そのものを測定できる点の他、それらの手法では不可能な数十ミリ秒単位の脳活動をも解析できる。

本研究で用いた局所脳律動変化を脳機能の指標とする手法は、無侵襲であり、虚血以外の様々な病態にも応用可能である。今後、より多数例での検討、及び他の検査手法との併用で、神経機能や病態の解明に繋がると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Fujinaka T, Yoshimine T. Ipsilateral motor-related Hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. Stroke, 39(10): 2769-2775, 2008 (査読有)
- ② Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Naoki Tani, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; Correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. Pain 140:509-518, 2008 (査読有)
- ③ 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 (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

- ① 押野 悟, 脳卒中後の運動機能回復に伴う運動関連磁界の変化, 第34回日本脳卒中学会総会, 2009年3月20日, 島根
- ② 押野 悟, 脳主幹動脈閉塞性疾患における運動時の皮質律動変化, 第20回日本脳循環代謝学会総会, 2008年11月7日, 東京
- ③ Oshino S, Ipsilateral motor-related hyperactivity in patients with cerebral occlusive vascular disease. Biomag 2008, 2008年8月28日, 札幌
- ④ 押野 悟, 脳卒中後の運動関連磁界の変化とその回復過程, 第23回日本生体磁気学会大会, 2008年6月12日, 早稲田大学国際会議場
- ⑤ 押野 悟, 脳卒中後の運動関連磁界の変化とその回復過程, 第33回日本脳卒中学会, 2008年3月21日, 京都
- ⑥ 押野 悟, 発作間欠期の脳磁図によるてんかん性異常波の伝播様式推定, 第31回日本てんかん外科学会, 2008年1月24日, 浜松
- ⑦ Oshino S, Subclinical alteration of motor related magnetic field in patients with cerebral vascular occlusive disease. 第30回日本神経科学会, 2007年9月10日, 横浜
- ⑧ Oshino S, Alteration in motor magnetic field in patients with cerebral vascular occlusive disease. ISCAM (First Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magne

toencephalograph, 2007年8月29日, 松島(仙台)

- ⑨ 押野 悟, 脳磁図を用いた脳虚血性疾患における潜在的機能異常の検出, 第22回日本生体磁気学会大会, 2007年6月22日, 岡崎

6. 研究組織

(1) 研究代表者

押野 悟 (OSHINO SATORU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 40403050

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

