

平成21年5月1日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19791033

研究課題名（和文）体性感覚活動磁界計測による異常感覚の可視化

研究課題名（英文）Visualization of sensation abnormality by examinations of somatosensory evoked magnetic fields

研究代表者

中西 一義（NAKANISHI KAZUYOSHI）

広島大学・病院・病院助教

研究者番号：60403557

研究成果の概要：

我々は手指の機械受容器刺激装置を独自に開発し、機械受容器刺激後の体性感覚野の信号処理のプロセスを可視化することに成功した。また、動物実験モデルを用い、神経障害と修復における電気生理学的な機能評価を行った。また、臨床研究として、四肢の異常感覚を有する脊髄障害に関連する電気生理学的研究を行った。今後さらに感覚障害の程度あるいは障害の特性の違いにおける体性感覚野の反応についての研究をすすめる予定である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：体性感覚，脳磁図，異常感覚，痛み，感覚障害

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 社会的ニーズ：

脊髄・末梢神経疾患や、外傷による神経損傷がきっかけとなり、長期間にわたり異常感覚や慢性疼痛が残存する症例がある。時に、強い自覚症状に反して画像所見など客観的所見が乏しい場合があり、その後の治療方針や、あるいは後遺障害の程度を決定する局面において、病状の判定に難渋することが少なくない。すなわち、従来の感覚障害の評価は主観的評価に頼る部分が大きく、精神的・社会的背景に影響を受けやすいことが予測され、

大きな問題点と考える。これらの苦痛を客観的・定量的に評価できる検査法を開発することは、治療や予後の判定など臨床的見地のみならず、社会的見地からも、必要かつ急務と考える。

## (2) 国内外での研究報告：

超伝導量子干渉素子の開発により脳から発する超微弱な磁界の計測が可能となり、近年では脳磁計として商品化され、脳高次機能解析に応用されている。近年、この磁束計を用いて、体性感覚や痛みに関連する脳活動の基礎研究が盛んに行われるようになったが、臨

床的データに乏しく、いまだ未解な点も多く存在する。

(3) 我々のこれまでの研究経過：

従来より我々は経頭蓋磁気刺激運動誘発電位測定を用いて、頸部圧迫性脊髄症などの疾患 (Nakanishi K Clin Neurophysiol 2006, Nakanishi K Spine 2005) や外傷性頸部症候群 (大石ら 日本脊椎脊髄病学会誌 2004) に対する電気生理学的な運動機能評価を行ってきた。これらの研究により、四肢の運動に関連する脊髄機能評価のメカニズムについて、少しずつ解明されつつある。しかし痛み、しびれなどの感覚障害の客観的評価においては、従来の電気生理学的手法では軽度の異常を判定できないことや、再現性が必ずしも高くないなどの問題点があり、いまだ十分とはいえない。

そこで我々は高次脳機能解析による新たな検査法に着目し、体性感覚活動磁界の研究を行うにいたった。我々はこれまで主に、神経活動磁界の可視化についての研究を行ってきた。正中・尺骨神経活動磁界の伝播を前腕から腕神経叢までの広範囲にわたって可視化し、報告した (Nakanishi K Neurosci Lett 2004)。次いで、上腕駆血による手の異常感覚を反映すると考えられる正中神経活動磁界を可視化し、報告した (Nakanishi K Neuroimage 2005)。近年では脳磁計を用いて、上肢の異常感覚に関連すると考えられる体性感覚誘発磁界の計測を試みている。磁界は発生源周囲の導体としての不均一性の影響を受けにくく、その計測は従来の神経伝導検査に比べて別次元に高い時間空間分解能を持つ。また、この磁束計により検出された磁界より逆問題を解いて MRI 画像に充填することにより脳活動を三次元的に視覚化することが可能である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳磁計を用いて痛みや異常感覚など、感覚障害に関連する体性感覚誘発磁界の解析を行い、感覚障害の客観的評価法を開発することである。

## 3. 研究の方法

(1) さまざまな感覚に関連する体性感覚誘発磁界の計測

① 刺激法の確立：機械受容器刺激器を開発する。時期シールドルーム内で使用するため、材質にはプラスチック、チタンなどの非磁性体を用いる。被検者に対し、機械受容器刺激器および従来の電気刺激器を用いて感覚刺激を行う。その際に、刺激間隔をランダム化するプログラ



ムを作成して行う。また、刺激時の自覚的な感覚を調査する。

② 体性感覚誘発磁界計測：各刺激においてニューロマグ社製 306 チャンネル脳磁計を用いて体性感覚誘発磁界の計測を行う。

③ 逆問題の計算、電流推定：被検者の頭部 MRI 撮影を行い、脳を三次元構成する。得られた磁界データより、逆問題を解くことより、三次元構成した MRI 画像に電流源推定を行う。各刺激法での 1 次・2 次体性感覚の特性について検証する。

(2) 動物実験モデルに対する電気生理学的検査

① モデル作製：生後 7 週齢のマウスに第 7 胸椎椎弓切除を行い、マウス脊髄損傷モデル作製装置 (IH-400) を用いて脊髄に衝撃を加え、脊髄損傷モデルを作製する (脊髄損傷モデル)。

② 行動学的評価：術翌日、細胞注入翌日、その後 1 週間ごとにビデオ撮影を併用して術者以外の第 3 者により BBB スコア (Basso DM, J Neurotrauma 1995) を評価する。

③ 電気生理学的検査：術前および BBB スコア計測と同時期に Viking Quest (Nicolet) を用いて坐骨神経刺激における脊髄誘発電位を計測し、振幅・潜時について評価を行う。

④ 感覚機能評価：術前および BBB スコア計測と同時期に Touch Test Sensory Evaluator Kit を用いて後肢の感覚評価を行う。

⑤ 電気生理学的検査と感覚機能評価の関連：電気生理学的検査と四肢・脊髄機能と検査結果との関連を評価し、基礎データを蓄積する。

(3) 臨床への応用：

① 脊髄・末梢神経疾患の検査：基礎実験で得られた知見をもとに、絞扼性末梢神経障害、腕神経損傷、胸郭出口症候群、頸部圧迫性脊髄症、腰椎椎間板ヘルニアなどの疾患について、体性感覚誘発磁界計測を行う。

② 感覚機能評価：JOA スコアなど、従来より使用されている評価法で感覚障害を評価する。

③ 電流源推定：得られた磁界データより逆問題を解いて電流発生源を推定し、脳 MRI 画像に充填して脳活動を視覚化する。

④ 電気生理学的検査：従来より行ってきた、中枢運動伝導時間計測や、末梢潜時計測、体性感覚誘発電位計測などの、電気生理学的検査を行い、磁界データと比較する。

⑤ 電気生理学的検査と感覚機能評価の関連：電気生理学的検査と四肢・脊髄機能と検査結果との関連を解析する。

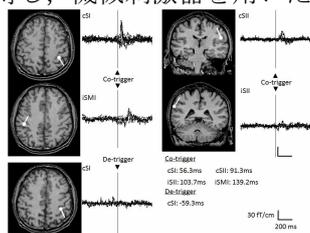
## 4. 研究成果

(1) さまざまな感覚に関連する体性感覚誘発磁界の計測

刺激法の確立：非磁性体を用いて機械受容器

刺激器を作成し、被検者に対し、機械受容器刺激を行い、ニューロマグ社製 306 チャンネル脳磁計を用いて体性感覚誘発磁界 (SEF) の計測を行った。また、被検者の頭部 MRI より脳を三次元構成した。得られた磁界データより、逆問題を解くことより、三次元構成した MRI 画像に電流源推定を行ったところ、電気刺激後の SEF 計測においては刺激の反対側の 1 次体性感覚野に信号が見られたのに対し、機械受容器刺激では全被検者で同側の 1 次体性感覚野での反応を検出することができた。また、機械受容器刺激において、2 次体性感覚野の反応もみられた。

電気刺激が様々な感覚神経に由来する反応を含んでいるのに対し、機械刺激器を用いた計測では、触圧覚、温痛覚など、個々の感覚神経に由来する反応をとらえることができた。



### (2) 動物実験

モデルに対する電気生理学的検査

マウス脊髄損傷モデルを作製し、細胞移植を行った後の脊髄機能評価の目的に電気生理学的検査を行った。経頭蓋電気刺激筋誘発電位を計測し、評価は良好に行えた。マウス脊髄損傷モデルを作製し、細胞移植を行った後の脊髄機能評価の目的に経頭蓋電気刺激筋誘発電位を計測し、機能障害の程度を評価した。ヒトと違い極めて小さな脊髄に対しても、行動学的評価よりも鋭敏に、脊髄機能の評価することが可能であった。

### (3) 臨床応用

#### ① 圧迫性頸髄症手術における術中脊髄機能モニタリング

頸髄症手術において経頭蓋電気刺激筋誘発電位による術中脊髄機能モニタリングを行い、術後 C5 麻痺に関する前向き研究を行った。

#### ② 頸髄症における運動誘発電位と術中脊髄誘発電位との関連

頸髄症における術前の運動誘発電位と経頭蓋電気刺激脊髄誘発電位との関連を調べ、運動誘発電位異常の起こる機序について証明した。

#### ③ 圧迫性頸髄症、胸髄症における脊髄機能障害の評価

圧迫性頸髄、および胸髄症における術前の運動誘発電位計測を行い、日常診療で問題となる、これらの疾患の鑑別が可能であることを証明した。

#### ④ 上肢異常感覚のある頸椎症性脊髄症あるいは神経根症における痛みに関連する SEF の検討

上肢異常感覚のある頸椎症性脊髄症あるいは

神経根症に対し、正中・尺骨神経電気刺激による SEF の計測を行い、痛みに関連する成分の解析を行った。

#### ⑤ 外傷後の感覚障害の評価

外傷により手指感覚障害を来した症例に対して、術前、術後に機械受容器刺激および電気刺激による SEF の計測を行い、治療効果の判定を行った。

### 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 7 件)

① Hikmat H, Inoue K, Nakanishi K, Kurumadani H, Sunagawa T, Ochi M Human cerebral somatosensory cortex response to mechanical stimulation using a new non-magnetic device. Clinical Neurophysiology, 査読有り, In press

② Yamada K, Tanaka N, Nakanishi K, Sasaki H, Ochi M, Preoperative electrophysiological assessments by motor evoked potentials in elderly patients with compressive cervical myelopathy. The Journal of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research, 査読有り, In press

③ Inoue K, Nakanishi K, Hashizume A, Ochi M, Matsumoto M., The response of the human cerebral somatosensory cortex to mechanical stimulation, Clinical Neurophysiology, 査読有り, 119 巻, 2008, e82-e83

④ Yamada K, Tanaka N, Nakanishi K, Kamei N, Ishikawa M, Toshiyuki M, Igarashi K, Ochi M, Modulation of the secondary injury process after spinal cord injury in Bach1-deficient mice by heme oxygenase-1. Journal of Neurosurgery: Spine, 査読有り, 9 巻, 2008, 611-620

⑤ 山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 佐々木浩文, 西田幸司, 亀井直輔, 當天賢子, 濱崎貴彦, 越智光夫, マウス脊髄損傷モデルにおける酸化ストレスの影響 -運動誘発電位測定による検討-, 脊髄機能診断学, 査読有り, 28 巻, 2007, 47-52

⑥ Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hamasaki T, Nishida K, Touten Y, Ochi M, Significant correlation between corticospinal tract conduction block and prolongation of central motor conduction time in

compressive cervical myelopathy. J Neurol Sci., 査読有り, 256(1-2), 2007, 71-4

⑦井上健, 中西一義, 橋詰頭, 機械的刺激による人間の脳皮質体性感覚野の反応, 臨床神経生理学, 査読なし, 35 巻, 2007, 412-413

〔学会発表〕(計 18 件)

①Yamada K, Tanaka N, Nakanishi K, Sasaki H, Kamei N, Hamasaki T, Ishikawa M, Yamamoto R, Nakamae T, Izumi B, Ochi M, Heme Oxygenase-1 Modulates the Secondary Injury Process after Spinal Cord Injury in Bach1 Deficient Mice. 55th. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 2009 年 2 月 22 日~25 日, Las Vegas, NV.

②中西一義, 田中信弘, 佐々木浩文, 山田清貴, 山本りさこ, 中前稔生, 泉文一郎, 藤本吉範, 越智光夫, 頸部圧迫性脊髄症における中枢運動伝導時間が延長する機序, 第 31 回脊髄機能診断研究会, 2009 年 2 月 7 日, 東京都

③井上健, 中西一義, Hikmat Hadoush, 車谷洋, 橋詰頭, 砂川融, 越智光夫, 機械的刺激による人間の脳皮質体性感覚野の反応, 第 38 回日本臨床神経生理学会・学術大会, 2008 年 11 月 12 日~14 日, 神戸市

④ Hikmat H, Inoue K, Nakanishi K, Kurumadani H, Sunagawa T, Ochi M Human cerebral somatosensory cortex response to mechanical stimulation using a new non-magnetic device. 第 38 回日本臨床神経生理学会・学術大会, 2008 年 11 月 12 日~14 日, 神戸市

⑤山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 佐々木浩文, 亀井直輔, 濱崎貴彦, 石川正和, 山本りさこ, 中前稔生, 越智光夫, Heme oxygenase-1 による脊髄損傷後の二次損傷の軽減-Bach1 ノックアウトマウスを用いた電気生理学的検討-, 第 23 回 日本整形外科学会基礎学術集会, 2008 年 10 月 23 日~24 日 京都市

⑥Yamada K, Tanaka N, Nakanishi K, Sasaki H, Kamei N, Hamasaki T, Ochi M. Spinal Function is Preserved after Spinal Cord Injury in Bach1 Deficient Mice. 24th. Annual meeting of the European Section of the Cervical Spine Research Society, 2008 年 5 月 26 日~31 日, Geneva, Switzerland.

⑦ Nakanishi K, Tanaka N, Fujimoto Y, Sasaki H, Yamada K, Yamamoto R, Nakamae T,

Ochi M FUNCTIONAL EVALUATION WITH MOTOR EVOKED POTENTIALS FOLLOWING TRANSCRANIAL STIMULATION FOR COMPRESSIVE THORACIC MYELOPATHY, SPINE WEEK 2008 EURO SPINE, 2008 年 5 月 26 日~31 日, Geneva, Switzerland.

⑧中西一義, 田中信弘, 佐々木浩文, 山田清貴, 山本りさこ, 中前稔生, 越智光夫 胸椎部脊髄症診断における経頭蓋磁気刺激を用いた運動誘発電位計測の有用性, 第 81 回日本整形外科学会学術総会, 2008 年 5 月 22 日~25 日, 札幌市

⑨山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 佐々木浩文, 山本りさこ, 中前稔生, 越智光夫, 高齢者頸髄症に対する運動誘発電位を用いた術前脊髄機能評価, 第 37 回日本脊椎脊髄病学会, 2008 年 4 月 24 日~26 日, 東京都

⑩Yamada K, Tanaka N, Nakanishi K, Sasaki H, Kamei N, Hamasaki T, Yamamoto R, Nakamae T, Ochi M, SPINAL FUNCTION IS PRESERVED AFTER SPINAL CORD INJURY IN BACH1 DEFICIENT MICE, 54<sup>th</sup>. Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 2008 年 3 月 2 日, San Francisco, USA.

⑪井上健、中西一義、橋詰頭、越智光夫、松本昌泰, 機械的刺激によるヒト脳皮質体性感覚野の反応, 第 37 回日本臨床神経生理学会・学術大会, 2007 年 11 月 19 日~23 日, 宇都宮市

⑫山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 亀井直輔, 石川正和, 越智光夫, Heme Oxygenase-1 の抗酸化作用による脊髄機能保護 -Bach1 ノックアウトマウスを用いた検討・第 2 報-, 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2007 年 10 月 25 日, 浜松市

⑬山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 亀井直輔, 石川正和, 越智光夫, Heme Oxygenase-1 の抗酸化作用による脊髄機能保護 Bach1 ノックアウトマウスを用いた検討(第 2 報), 第 22 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2007 年 10 月 25 日, 浜松市

⑭中西一義, 田中信弘, 藤本吉範, 西川公一郎, 山田清貴, 越智光夫, 頸胸椎後縦靭帯骨化症に対する脊髄機能モニタリング下後方手術, 第 109 回中部日本整形外科災害外科学会, 2007 年 10 月 4 日, 奈良市

⑮田中信弘, 中西一義, 佐々木浩文, 西田幸司, 亀井直輔, 當天賢子, 濱崎貴彦, 山田清貴, 伊藤洋平, 越智光夫, 頸椎椎弓形成術後の上肢

麻痺に関する前向き研究 術中運動誘発電位モニタリングの試み, 第 80 回日本整形外科学会学術総会, 2007 年 5 月 24 日~27 日, 神戸市

⑩中西一義, 田中信弘, 藤本吉範, 西川公一郎, 奥田晃章, 佐々木浩文, 西田幸司, 亀井直輔, 當天賢子, 濱崎貴彦, 越智光夫, 脊髄硬膜動静脈瘻に対する運動誘発電位, F 波測定による機能評価, 第 80 回日本整形外科学会学術総会, 2007 年 5 月 24 日~27 日, 神戸市

⑪中西一義, 田中信弘, 亀井直輔, 山田清貴, 越智光夫, 頸部圧迫性脊髄症における中枢運動伝導時間延長と脊髄誘発電位所見との関連, 第 37 回日本脊椎脊髄病学会, 2007 年 4 月 24 日~26 日, 東京都

⑫山田清貴, 田中信弘, 中西一義, 西田幸司, 亀井直輔, 越智光夫, 高齢者頸髄症に関する電気生理学的検討, 第 108 回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会, 2007 年 4 月 13 日, 広島市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中西 一義 (NAKANISHI KAZUYOSHI)

広島大学・病院・病院助教

研究者番号: 60403557

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者