

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591488

研究課題名(和文) 脳磁場計測を用いた乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後評価

研究課題名(英文) Recovering process from language dysfunction caused by brain damage in children using magnetoencephalography

研究代表者

白石 秀明 (Shiraishi, Hideaki)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80374411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：急性脳症などに由来する脳機能障害に伴う、言語機能障害児に関して、脳磁図を用いて、言語機能回復・獲得を客観的に評価した。小児に言語刺激を有効に提供できる刺激作成装置、プロジェクターを開発し、言語発達遅滞児に対して経年的評価を施行した。5例に対して検討を行い、経年的変化を3例で確認した。対象症例においては、言語優位半球前頭部において、 α 帯域の律動性基礎波活動が減弱し、事象関連脱同期反応が見出され、この範囲は、経年的に拡大していた。言語機能発達を客観的に表現する事が可能であった。本研究の成果により、これまで困難とされていた、年少小児における言語機能獲得過程の客観的評価が可能となった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the process of recovering from language dysfunction in child patients with acute encephalitis or congenital language disability using magnetoencephalography (MEG). We invented a language stimulator for children and studied sequential progress of language function. Five patients enrolled our study and 3 patients have been studied more than once. We found α band oscillation depression in term of event related desynchronization at the language dominant hemisphere and the area has enlarged year by year. Our study demonstrated the mechanism of language development in children directly.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：言語機能 脳磁図 急性脳症 言語発達遅滞 非侵襲的評価

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザ脳炎などを始めとする急性脳炎は、乳幼児において急激に発症し、数日の内に急激に広汎な大脳機能障害を来し、また後遺症を遺す。周りで見守る両親始め家族の悲嘆は大きく、また、医療者にとっても、決定的な治療法がない現在においては、対症療法に終始するしかない。特に、言語機能障害は親、家族との意思伝達手段を奪い、また、患児の社会参加において障壁となる。後遺障害としての言語機能障害がどの程度であり、今後回復の見込みを持てるのか否かの評価は、社会参加に向けたリハビリテーションにおいて非常に有益な情報と言える。

本研究では、非侵襲的脳機能計測装置である脳磁図(Magnetoencephalography: MEG)を用い、年少小児における言語機能評価を定量的に行ない、言語発達段階の可視化を行うことを試みた。

2. 研究の目的

発達脳は可塑性があり、小児期における脳障害に関しては、成人脳における障害と比し、著しい回復を見せることがある。小児期における大脳障害の後遺症評価は、成人症例の経験が必ずしも当てはまらない。出生児の低酸素脳症、急性脳炎による言語障害において、言語機能の定量的評価が可能であれば、言語訓練などにおいて、到達目標を策定することが出来る。また、患児の脳機能評価が客観的に行われ、回復の指標が得られることは、家族への大きな力づけとなる。

本研究では、非侵襲的脳機能検査法である脳磁図 (Magnetoencephalography: MEG) を用いて、障害脳の言語機能を評価し、適切なリハビリテーションへの橋渡しを行うことを目標とした。

3. 研究の方法

【対象】5例の対象患児に対して研究を施行した。疾患の内訳は、先天性筋症1例、急性脳症後2例、Angelman 症候群1例、West 症候群後1例であった。

【脳磁計】306ch 脳磁計 (VectorView System, Elekta Co. Ltd, Stockholm, Sweden)を用いて検討を行った。

【文字刺激の合成】文字提示刺激は、被験児の好む DVD 画像の背景に、文字情報を重ね合わせた。出力 PC の画像を、刺激コントローラー・マルチフォーマットミキサー (V-440HD, Roland) を使用し、任意のひらがな単語と、ランダムドットを、刺激画像として合成し、これを約 10 分間の時間を単位として、約 40 分間視聴することによって、文字刺激を行った (図1)。刺激回数は 10 分間で、各約 50 回であった。

【文字刺激の呈示】刺激情報は、高解像度プロジェクター (NP-PA550WJL, NEC) に、中焦点のズームレンズ (NP13ZL, NEC) を用いて、眼前に置いたスクリーンに直接投影し、

この画像を患児に見せることによって行った (図2)。



図1: DVD画像に文字情報を重ねる。ひらがなとランダムドットを重ね、双方で記録した。



図2: 刺激情報は、ズームレンズで、眼前のスクリーンに直接投影する。

【信号解析】解析は、誘発時の自発記録を、Matlab (Math Works Co. Ltd., USA) に取り込み、刺激トリガーを基準として加算平均を施行し、-50~0ms を基準線として、誘発反応を検討した。また、刺激トリガーより 1000ms までの範囲で、周波数成分を 5~9Hz、9~12Hz、13~15Hz に分割し、刺激による変化 (事象関連脱同期: Event related desynchronization: ERD) を検討した。

4. 研究成果

先天性筋症による、言語表出障害を来している患児に関しての検討を例示する。

患児は現在 6 歳で優位発語がみられないが、喃語のような発声が乳児期より出現し、言語理解は年齢相応に認められ、上記の喃語を使い、意志を表出していた。iPad などのコミュニケーションツールは上手に使用していた。

この患児に関し、3 年間経時的に検討を行った。6 歳時において刺激に対する誘発反応は、約 680ms 付近で、有意語では左側頭・頭頂部に認められた (図3、4)。

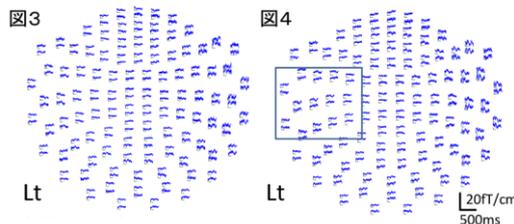
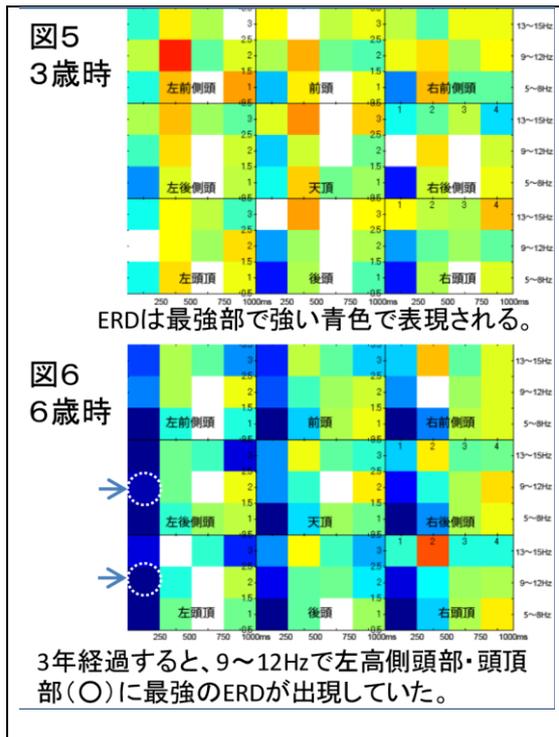


図3・4: 6歳時の記録で、有意語で約680msで左側頭・頭頂部周辺で出現していた(図4)。ランダムドットでは認められない(図3)。

3 歳時に施行した検討では、基礎波活動である 9~12Hz 帯域において、有意な ERD は見出されなかった (図5)。

6 歳時に施行した検討では、9~12Hz 帯域で、左後側頭部、頭頂部において強い ERD

(濃い青色)が見出された(図6)。



本研究の成果により、これまで困難とされていた、年少小児における言語機能獲得過程の客観的評価が可能となった。また、この発達過程において、言語誘発によって得られる脳機能変化は、言語優位半球の前頭葉、側頭葉、頭頂葉に大きく広がる形式が見出された。今後、これらの反応が、経年的にどのように変化していくのか、今後の検討が必要であると考えられた。また、正常対照症例の言語機能獲得過程との比較を行うことにより、正常対照に比した客観的言語機能獲得過程の標準化が可能となるのではないかと考えられた。

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 17 件)

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev.* 2014; 36: 21-27, doi: 10.1016/j.braindev.2012.12.011. (査読有)
2. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyū K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Res.* 2013; 104: 68-77. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.09.001. (査読有)
3. 石井良平、渡辺裕貴、青木保典、平田雅之、白石秀明、尾崎勇、井口義信、露口尚弘、鎌田恭輔、亀山茂樹、中里信和、橋本勲、武田雅俊：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. (査読有)
4. 鎌田恭輔、露口尚弘、中里信和、尾崎勇、池田英敏、井口義信、平田雅之、亀山茂樹、石井良平、白石秀明、渡辺裕貴、橋本勲：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. (査読有)
5. 尾崎 勇、井口義信、白石秀明、石井良平、平田雅之、露口尚弘、鎌田恭輔、渡辺裕貴、亀山茂樹、橋本 勲：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 臨床神経生理学 41: 57-70, 2013. (査読有)
6. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I: Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. *Clin neurophysiol.* 2012; 123: 2116-21. doi: 10.1016/j.clinph.2012.06.008. (査読有)
7. Takahashi Y, Sugiyama M, Ueda Y, Itoh T, Yagyū K, Shiraishi H, Ukeba-Terashita Y, Nakanishi M, Nagashima T, Imai T, Motomura M, Saitoh S. Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical course. *Brain Dev.* 2012; 34: 784-6. doi: 10.1016/j.braindev.2011.12.014. (査読有)
8. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012; 99: 28-37. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.10.014. (査読有)
9. 白石秀明、尾崎勇、井口義信、石井良平、鎌田恭輔、亀山茂樹、露口尚弘、中里信和、長峯 隆、平田雅之、湯本真人、渡辺裕貴、橋本 勲：本邦における脳磁図検査施行の実態とその問題点、臨床神経生理学 40: 119-130, 2012. (査読有)
10. 白石秀明、中島 翠、大塚耕右、植田佑樹、朝比奈直子、香坂 忍：脳磁図検査は乳幼児破局てんかんの手術予後判定に有用である てんかんをめぐって 31: 102-109, 2012. (査読有)

11. 平田雅之、亀山茂樹、後藤哲、柳澤琢史、貴島晴彦、押野悟、吉峰俊樹、井口義信、石井良平、尾崎勇、鎌田恭輔、白石秀明、露口尚弘、渡辺裕貴、橋本勲：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 40: 140-146, 2012. (査読有)
 12. 露口尚弘、鎌田恭輔、中里信和、宇田武弘、池田英敏、坂本真一、尾崎勇、井口義信、平田雅之、亀山茂樹、石井良平、白石秀明、渡辺裕貴、橋本勲：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. (査読有)
 13. 白石秀明、尾崎勇、井口義信、石井良平、鎌田恭輔、亀山茂樹、露口尚弘、中里信和、長峯 隆、平田雅之、湯本真人、渡辺裕貴、橋本 勲：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 40: 203-208, 2012. (査読有)
 14. 白石秀明：てんかん学の新知見—小児科領域— てんかんをめぐって 31: 36-43, 2012. (査読有)
 15. Yagy K, Sueda K, Shiraishi H, Asahina N, Sakurai K, Kohsaka S, Sawamura Y, Saitoh S. Direct correlation between the facial nerve nucleus and hemifacial seizures associated with a gangliocytoma of the floor of the fourth ventricle: A case report. *Epilepsia*. 2011; 52: e204-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03299.x. (査読有)
 16. Shiraishi H, Ahlfors SP, Stufflebeam SM, Knake S, Larsson PG, Hämäläinen MS, Takano K, Okajima M, Hatanaka K, Saitoh S, Dale AM, Halgren E. Comparison of Three Methods for Localizing Interictal Epileptiform Discharges with Magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2011; 28: 431-40. doi: 10.1097/WNP.0b013e318231c86f. (査読有)
 17. Shiraishi H. Source localization in magnetoencephalography to identify epileptogenic foci. *Brain Dev*. 2011; 33: 276-81. doi: 10.1016/j.braindev.2010.10.019. (査読有)
- [学会発表] (計 34 件)
1. 白石秀明：北海道てんかんネットワークの取り組みについて *Epilepsy Network in 北見* 2014年1月24日 北見ピアソンホテル(北見市)(招待講演)
 2. 白石秀明：てんかん治療の最新動向 北海道重症心身障害医療講演会 2014年1月18日 アートホテルズ札幌(札幌市)(招待講演)
 3. 白石秀明、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子：機能画像を組み合わせた症候性局在関連てんかん術前検討 第22回北海道PET・SPECT研究会 2013年10月26日 ホテルニューオータニ札幌(札幌市)
 4. 白石秀明：てんかんと地域医療・北海道におけるてんかん診療連携 第47回日本てんかん学会・シンポジウム4 2013年10月11日 北九州国際会議場(北九州市)(シンポジスト)
 5. 白石秀明：包括的てんかん治療の実際 第47回日本てんかん学会学術集会ランチオンセミナー 2013年10月11日 北九州国際会議場(北九州市)(招待講演)
 6. 白石秀明、竹内文也、大塚耕右、柳生一自、朝比奈直子、香坂 忍、高橋香代子、中根進児：脳磁場計測を用いた乳児・小児障害脳における言語機能獲得の予後評価 第43回日本臨床神経生理学会 2013年10月7日 ザクラウンパレス新阪急高知(高知市)
 7. 白石秀明：自動車運転をめぐる臨床的課題 日本てんかん協会全国大会 2013年10月6日 大雪クリスタルホール(旭川市)(招待講演)
 8. 白石秀明：小児てんかん治療の最新動向 釧路てんかん治療懇話会 2013年9月13日 釧路プリンスホテル(釧路市)(特別講演)
 9. 白石秀明：てんかん治療の新時代 第3回滋賀県のとんかんを考える会 2013年8月3日 クサツエストピアホテル(草津市)(特別講演)
 10. 白石秀明：小児てんかん薬物治療の最新動向 北総てんかん懇話会 2013年7月27日 日本医科大学千葉北総病院(印西市)(招待講演)
 11. 白石秀明：てんかん治療の連携を目指して—診療連携・地域連携における問題点— 第7回東北てんかんフォーラム 2013年7月20日 向陽グランドホテル(仙台市)(特別講演)
 12. 白石秀明：てんかん治療・診断の新知見 第38回鹿児島てんかん研究会 2013年7月12日 城山観光ホテル(鹿児島市)(特別講演)
 13. Shiraishi H. Korean Epilepsy Preceptorship Program I : Magnetoencephalography basics and application for epilepsy Korean Epilepsy Congress, 2013.6.13 Grand Hilton Hotel Seoul, (Soul, South Korea)(招待講演)
 14. 白石秀明：脳磁図ガイドでてんかん外科の展望 第28回日本生体磁気学会 2013年6月7日 朱鷺メッセ(新潟市)(招待講演)
 15. 白石秀明：小児科領域における新規抗てんかん薬

- んかん薬の位置づけ 第 55 回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2013 年 5 月 30 日 iichiko 総合文化センター (大分市) (招待講演)
16. 白石秀明: 小児てんかん診断・治療の新知見 第 116 回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2013 年 4 月 20 日 広島国際会議場 (広島市) (招待講演)
 17. 白石秀明: てんかん診療における脳磁図検査の役割 第 4 回八王子てんかんカンファレンス 2013 年 4 月 17 日 八王子ホテルニューグランド (八王子市) (招待講演)
 18. 白石秀明: 中心前回皮質下白質に限局性皮質病変を持つ小児例 第 37 回日本てんかん外科学会イブニングセミナー (症例検討会) 2013 年 2 月 6 日 大阪国際会議場 (大阪市) (招待講演)
 19. 白石秀明: てんかんの外科治療 ～小児科医の役割は?～ てんかん治療を考える会 2012 年 12 月 14 日 堂島ホテル (大阪市)
 20. 白石秀明: 第 2 回日本臨床神経生理学会奨励賞記念講演「脳磁場解析を用いたてんかん病態の解明」 第 42 回日本臨床神経生理学会 2012 年 11 月 9 日 京王プラザホテル (東京)
 21. 白石秀明: 脳磁図臨床応用における計測解析技術の進歩 ～最新の臨床研究から将来展望～ 小児てんかんの診断 第 1 回日本臨床脳磁図コンソーシアム 2012 年 11 月 8 日 京王プラザホテル (東京)
 22. 白石秀明: 症例から学ぶてんかん患者が抱える問題点 ～クレーン事故の事例から～ 日医生涯教育協力講座 てんかん診断から最新の治療まで - てんかんを学ぶ 診断・治療・問題点 - 2012 年 10 月 20 日 札幌共済ホール (札幌市)
 23. Shiraishi H, Ito T, Ueda Y, Otsuka K, Nakajima M, Asahina N, Kohsaka S: Magnetoencephalography is Useful for Postsurgical Evaluation in Patients with Catastrophic Epilepsy, 第 46 回日本てんかん学会 2012 年 10 月 11 日 都市センターホテル (東京)
 24. 白石秀明: てんかんガイドラインを用いた小児てんかん治療の実際 第 46 回日本てんかん学会プレングレスセミナー 2012 年 10 月 10 日 都市センターホテル (東京)
 25. 白石秀明: てんかんをあきらめない 日本てんかん協会北海道支部市民公開講座「てんかんのいま」 2012 年 9 月 30 日 かでる 2・7 (札幌市)
 26. 白石秀明: てんかん学の新知見—小児科領域— 日本てんかん学会北海道地方会 2012 年 9 月 8 日 札幌グランドホテル (札幌市)
 27. Shiraishi H, Ueda Y, Otsuka K, Nakajima M, Asahina N, Kohsaka S: Magnetoencephalography is Useful for Postsurgical Evaluation in Patients with Catastrophic Epilepsy, 18th International Conference on Biomagnetism (Biomag 2012), August 27, 2012 Maison de la chimie (Paris, France)
 28. 白石秀明: 札幌での医療連携への取り組み —全国・道内のキャリーオーバー患者の現状と連携— てんかん診療連携を考える会 2012 年 7 月 21 日 アートホテルズ札幌 (札幌市)
 29. 白石秀明: 北海道でのてんかん治療・地域医療における問題点 第 2 回てんかん治療を考える会 2012 年 7 月 19 日 福井県商工会議所 (福井市)
 30. 白石秀明: てんかんの診断と治療に関する最新の話題 Epilepsy Symposium for Clinical Neuroscience 2012 年 6 月 30 日 ニューオータニイン札幌 (札幌市)
 31. Shiraishi H, Ueda Y, Otsuka K, Nakajima M, Asahina N, Kohsaka S: Magnetoencephalography is useful for postsurgical evaluation in patients with catastrophic epilepsy: The 14th Annual Meeting of ISS International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants, 2/18-19, 2012, Tetsumon Memorial Hall (Tokyo)
 32. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kohsaka S, Kaneko Y, Sugai K, Uematsu M, Kakisaka Y, Nakasato N, Chan D, Hanaya R, Akiyama T, Otsubo H: Magnetoencephalography and Ethosuximide to identify atypical benign partial epilepsy: Rolandic-sylvian and thalamo-cortical epilepsy network, the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 12/2 - 6, 2011, Baltimore Convention Center (Baltimore, USA)
 33. 白石秀明, 萩野谷和裕, 中川栄二, 大坪宏: 非定型良性小児部分てんかん診断における脳磁図検査の有用性 第 45 回日本てんかん学会 2011 年 10 月 7 日 朱鷺メッセ (新潟市)
 34. 白石秀明: 脳波を治療するか? : 可能なかぎり治療すべきでない 第 45 回日本てんかん学会 2011 年 10 月 7 日 朱鷺メッセ (新潟市)
- [図書] (計 8 件)
1. 白石秀明: 徐波睡眠時持続性棘・徐波 (をもつ) てんかん (ECSWS) 日本てんかん学会編集「てんかん専門医ガイドブック」 診断と治療社 東京 1-295 (231-233), 2014

2. 白石秀明：救急外来で遭遇するけいれん性疾患(小児) 加藤正哉編集 「救急・集中治療」総合医学社 東京 vol25, 1249-1451 (1255-1261), 2013
3. 白石秀明：中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん 久保田雅也編集 「小児科学レクチャー・小児のてんかん」総合医学社 東京 1289-1535 (1347-1352), 2013
4. 白石秀明：睡眠中にみられるてんかん発作：発達期 千葉 茂編集 「睡眠医療」ライフサイエンス 東京 153-276 (195-202), 2013
5. 白石秀明：MRI 診断マニュアル 大槻泰介編集「希少難治性てんかん診療の手引き」 診断と治療社 東京 1-166 (103-107), 2013
6. 白石秀明：てんかんの機序と症状 ブレインナーシング メディカ出版 vol29, 1-94 (45-48), 2013
7. 白石秀明：熱性けいれんはてんかんなのでしょうか？ 治療 vol94, 南山堂, 1663-1794 (1737-1738), 2012
8. 白石秀明：急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症 遠藤文夫編集 「小児科 診断・治療指針」 中山書店 東京 1-1150 (741-744), 2012

[その他]

ホームページ等

http://www.pediatrics-hokudai.jp/medicalexpert/group_detail/4.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

白石 秀明 (SHIRAISHI HIDEAKI)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：80374411

(2)研究分担者

竹内 文也 (TAKEUCHI FUMIYA)

北海道大学・大学院保健科学研究院・准教授

研究者番号：30281835

齋藤 伸治 (SAITOH SHINJI)

名古屋市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：00281824

(3)連携研究者

なし