

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592198

研究課題名(和文) 脳磁図を用いた運動，感覚障害の客観的評価法の開発

研究課題名(英文) The development of methods to evaluate a sensory or motor dysfunction objectively, using magnetoencephalography.

研究代表者

中西 一義 (NAKANISHI, KAZUYOSHI)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：60403557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳磁計や機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた脳高次機能解析などの電気生理学的手法を応用し、神経障害による運動・感覚機能障害を客観的に評価できる非侵襲的検査法を開発することを目的とした。新たに手指運動モニタリングシステムや触圧覚機械的刺激器などの感覚刺激器、ならびに被験者が自覚する疼痛の程度をリアルタイムに判定しながら検査できるシステムなどを作製した。これらを用いて運動課題を定常化し、また感覚刺激法を至適化した上で脳磁計やfMRI、経頭蓋磁気刺激運動誘発電位検査を行うことにより、脊髄・末梢神経障害による運動・感覚機能障害の程度や、治療による改善を評価できる新たな客観的評価法の可能性を提示した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop methods which can evaluate a sensory or motor dysfunction objectively, using magnetoencephalography (MEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), and other electrophysiological techniques. A new sensor device to monitor the acceleration and angular degree of finger motion, a tactile and pressure stimulator, and a system which can evaluate the subjective degree of pain following electrical pain stimulation to skin in real time during MEG or fMRI measurements were developed and/or improved through this study. With the help of these appliances, we studied the MEG, fMRI, and motor-evoked potentials in patients with cervical spinal cord or peripheral nerve disorder. The availability and efficacy of the treatment methods which accompany these devices is clarified, by demonstrating how they objectively and non-invasively detect the extent of sensory or motor dysfunction.

研究分野：脊椎脊髄病学

キーワード：体性感覚誘発磁界 fMRI 痛み 感覚障害 運動障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 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、長期間にわたり運動障害や、疼痛、異常感覚、感覚鈍麻などの感覚障害が残存する症例が存在する。しかし、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、従来の運動、感覚障害の評価は主観的評価に頼る部分が多く、精神的・社会的背景に影響を受けた場合に正確な評価ができない可能性があり、大きな問題点と考える。これらの障害を客観的・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、社会的見地からも期待される。

(2) 脳磁計 (図 1) や機能的磁気共鳴画像 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) などを用いた

脳高次機能解析など、電気生理学的手法を用いた神経障害の客観的評価法に関する研究が世界中で盛んに行われている。しかし脊髄障害による運動、感覚障害の臨床的データは、いまだ十分でなく、未解な点が多く存在する。



図 1 脳磁計

(3) これまで我々は、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 et al., Clin Neurophysiol 2006; Nakanishi K et al., 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試みてきた。しかし個々の症例における機能障害の程度の評価ができるまでには至っていなかった。また、感覚障害の客観的評価を目指し、我々はこれまでに正中・尺骨神経の感覚神経活動磁界の活動磁界の伝播の可視化や (Nakanishi K et al, Neurosci Lett 2004)、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の可視化に成功した (Nakanishi K et al., Neuroimage 2005)。近年では脳磁計を用いて、四肢の機械受容器刺激による体性感覚誘発磁界を検出した (Hadoush H et al., Neuroreport 2010)。しかしこれらの研究では感覚刺激を行う機器の定常性に問題があり、またいずれも長時間の測定時間を要したため臨床応用には至っていない。

2. 研究の目的

本研究では fMRI および脳磁計などの電気生理学的手法を用いて、脊髄・末梢神経障害による運動・感覚機能障害を客観的に評価できる非侵襲的検査法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) 運動機能評価に関する研究

手指運動課題による fMRI を用いた運動機能評価：本研究に先駆けて、運動のタスクを定常化できる測定器を開発した。測定器は加速度、角度センサーとコンピュータからなり、リアルタイムに手指運動による加速度や角度の変化を計測することにより手指運動の正確なモニタリングが可能となり、これによる脳活動を検出することができた (図 2)。

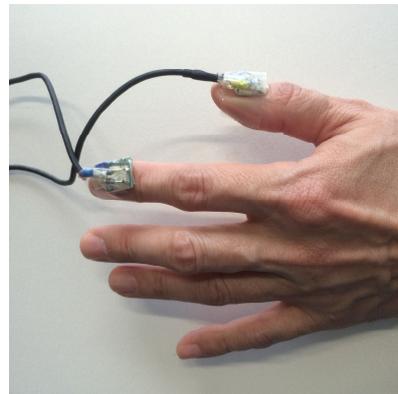


図 2 手指運動モニター用センサー

頸椎部圧迫性脊髄症 10 例 (CCM 群、日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準 (JOA スコア) : 10 ± 2.5 点、10 秒テスト : 右 18.6 ± 6.1 回/左 17.9 ± 7.0 回) とコントロールとして健常人 6 例に対し、手指運動課題として、右手の finger tapping task (FTT) および hand opening and closing task (OCT) を行い fMRI による脳活動の計測を行った。FTT は母指で示指、中指、環指、小指、環指、中指、示指の順でタッピングを繰り返した。タッピングの頻度は 1 秒間に 1 回とした。OCT は手指の開閉を 1 秒間に 1 回の頻度で繰り返した。それぞれ 7 区画 (4 区画が安静、3 区画が課題) 各区画 30 秒間のブロックデザインとして、トータル 210 秒間の収集を行った。またコントロールとして健常人 6 例に対して同様に計測を行った。

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位を用いた運道路評価-糖尿病合併例の検討：糖尿病を合併した CCM の 22 例 (CCM-DM、平均 JOA スコア 11.1 点) 糖尿病のない CCM の 92 例 (CCM、平均 JOA スコア 12.2 点) 健常コントロール 25 例を対象とした。CCM-DM 群の症例は II 型糖尿病と診断され 1 年以上の治療歴がある症例で、3 例がインスリン製剤、19 例が経口血糖降下薬で加療されていた。平均治療期間は 7.4 年 (1-19 年) であった。3 群間に年齢、身長、体重の差を認めなかった。臨床症状を

JOA スコアを用いて評価した。経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位 (MEP) を小指外転筋 (ADM)・短母趾外転筋 (AH) より導出し潜時を計測した (MEP-ADM, MEP-AH)。次に手関節部尺骨神経・足関節部後脛骨神経電気刺激により M 波、F 波を ADM、AH より導出して潜時を計測した。(F 波潜時+M 波潜時-1)/2 より末梢潜時 (PCT-ADM, PCT-AH) を算出し、MEP 潜時と PCT との差より ADM および AH における CMCT-ADM, CMCT-AH を算出した。統計学的検討として、CCM 群、CCM-DM 群、コントロール群で MEP、PCT、CMCT を比較した。またこれら各パラメータと JOA スコアとの相関を調べた。

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位を用いた運道路の除圧手術後の変化：頸椎椎弓形成術を行った CCM の 30 例 (男性 25 例, 女性 5 例, 平均年齢 64 歳) を対象とした。術前および術後 1 年時に経頭蓋磁気刺激筋誘発電位 (MEP-ADM/AH)、尺骨・後脛骨神経刺激による F 波、M 波を小指外転筋 (ADM)・短母趾外転筋 (AH) より計測した。末梢潜時 (PCT) を (M 波潜時 + F 波潜時 - 1) / 2 より算出し、MEP 潜時との差より CMCT (CMCT-ADM/AH) を算出した。術前後の CMCT を Wilcoxon test を用いて比較した。左右の CMCT のうち長い方を LCMCT、短い方を SCMCT とし、術前 CMCT に対する術後 CMCT の比より CMCT 比を算出した。また術前および術後 1 年時の日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA スコア) を調査し、年齢、CMCT の各パラメータとの相関について検討した。

(2) 感覚機能評価に関する研究

fMRI を用いた疼痛刺激による感覚評価の臨床的研究：研究に先立ち、疼痛刺激の違いによる被験者の自覚する疼痛強度をリアルタイムに検出できる測定システムを構築した。変形性膝関節症患者 12 人、健常人 11 人を対象とし、3.0T-MRI を用い fMRI を撮像した。実験デザインはブロックデザインで、疼痛誘発は表皮内電極を用いて右膝内側を刺激し、被験者は測定中に自覚した痛覚刺激の強度を numerical rating scale 10 段階で評価し、numerical rating scale 4 と中等度の刺激を加えた際の計測を定量的に行った。解析は MatLab 上で SPM8 を用い両群間の比較と、変形性膝関節症患者で有意に活動した領域と pain matrix との関連を Psycho-Physiologic Interaction analysis を用いて解析を行った。また、主観的評価法の McGill Pain Questionnaire (MPQ)、Pain Catastrophizing Scale (PCS)、SF-36 と変形性膝関節症患者で有意に活動した領域との相関について検討した。

触圧覚器械的刺激による体性感覚誘発磁界 (SEF) の解析：研究に先立ち、触圧覚器械的刺激器を改良、作製した。圧縮空気を刺

激機に送気することにより、設定した圧で設定した時間だけ皮膚を圧迫した後に圧迫を解除できるように作成した。母指、示指、小指触圧覚機械的刺激を行い、ニューロマグ社製 306 チャンネル脳磁計を用いて SEF の解析を行った。

示指足趾移植術後感覚の改善と触圧覚器械的刺激による SEF の関連：示指欠損に対して足趾移植術を行った症例に対し、移植を行った示指と健常の小指に対して手指触圧覚の機械的刺激を行い、SEF の計測を行った。計測は術後 4 週、12 週、24 週で行い、脳の三次元 MRI 画像に電流推定を行った。SEF の計測と平行して Semmes-Weinstein モノフィラメントを用いた感覚障害評価を行った。

脛骨神経電気刺激による SEF の解析：脛骨神経や腓腹神経など、下肢の末梢神経電気刺激により誘発される一次体性感覚野の局在についてはいまだ議論がある。そこで 12 人の健常人に対して左後脛骨神経電気刺激により得られた SEF より推定された電流源を、脳の三次元 MRI 画像上で、矢状方向、冠状方向の成分で解析した。

4. 研究成果

(1) CCM 群、コントロール群ともに左側大脳半球の中心溝を中心に Brodmann の 3b、1、2、4、6 野での反応がみられ、CCM 群では FTTの方が OCT に比べて有意に cluster level が大きかった (図 3)。

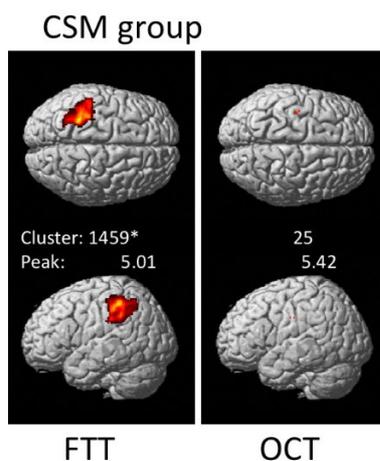


図 3

また、CCM 群では FTT による cluster level と JOA スコアの上肢運動点数との間に有意な相関を認め (r=-0.669, p=0.049)。しかし一方で、OCT との関連を認めなかった (r=-0.476, p=0.233)。また、FTT、OCT のいずれも 10 秒テストの回数との相関を認めなかった (FTT: r=-0.361, p=0.339, OCT: r=-0.084, p=0.843)。本法は CCM における手指感覚運動野の brain reorganization を高精度に評価することができたが、個人差が大きいため、今後症例数を増やしさらに検

討することにより、CCM における運動障害を評価できる1つのツールとなる可能性がある。

MEP、CMCT は CCM-DM 群、CCM 群でコントロールと比べて高値であり ($p=0.000$)、PCT は CCM-DM 群で CCM 群に比べて遅延していた (図 4、 $p=0.001-0.003$)。CMCT は CCM-DM 群、CCM 群で差を認めなかったが、JOA スコアは CCM-DM 群で低値であり ($p=0.015$)、糖尿病による影響が示唆された。CCM 群では MEP、CMCT は JOA スコアと負の相関を認めたが ($r=-0.360-0.446$, $p=0.002-0.003$)、CCM-DM 群では CMCT に相関を認めず、MEP-AH ($r=-0.610$ $p=0.012$) と PCT-AH ($r=-0.676$ $p=0.004$) が JOA スコアと相関していた。本研究により、MEP や PCT、CMCT の計測は糖尿病を合併した CCM においても皮質脊髄路機能を客観的に評価できる有用な非侵襲的検査法であることが示された。

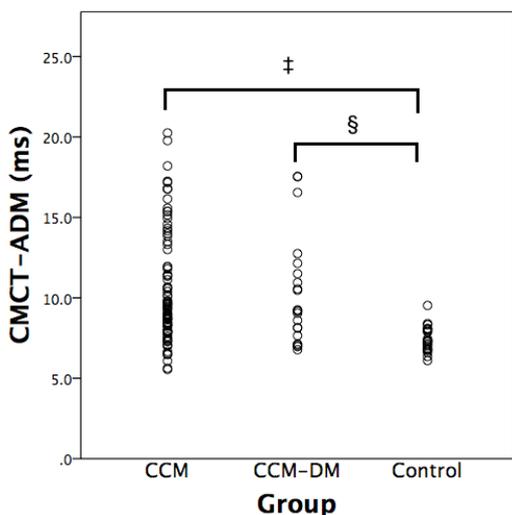


図 4

MEP 潜時、CMCT は術後 1 年に有意な短縮がみられ ($p=0.000-0.012$)、皮質脊髄路の伝導ブロックの改善が示唆された (図 5)。

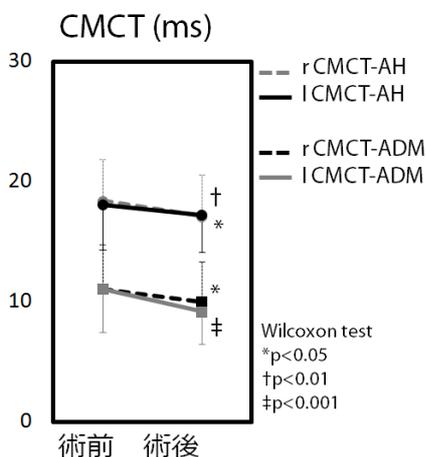


図 5

CMCT の値は術前、術後ともに JOA スコアと負の相関を認めた。術前、術後の CMCT なら

びに CMCT の改善の程度は年齢と相関を認めなかった。本方法により皮質脊髄路機能の改善を非侵襲的に評価できることが示された。

(2) 変形性膝関節症患者では両側の前頭前野背外側部 (DLPFC) に有意 ($uncorrected p < 0.001$) な活動の増加を認めた (図 6)。また変形性膝関節症患者では、健常者と比較して DLPFC の活動と pain matrix との活動の関連が低下していた。DLPFC の活動と MPQ に正の相関を認めた ($r=0.56$, $P=0.005$)。DLPFC の活動は疼痛の抑制に関与していることが知られている。変形性膝関節症患者においては、前頭前野における脳の正常な疼痛認知機構の破綻が生じ、前頭前野背外側部の過活動が、疼痛認知もしくは疼痛の抑制に関与している可能性がある。

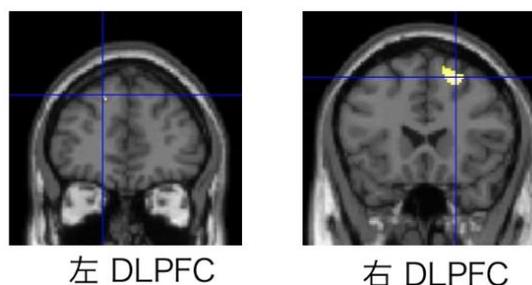


図 6

圧迫、圧迫解除それぞれ刺激による SEF を検出することに成功し、母指、示指、小指それぞれの刺激による信号の局在を脳の MRI 上で推定することができた (図 7)。さらに示指では他の指よりも圧迫解除による感覚野の反応が有意に強いことがわかった ($P=0.035$)。

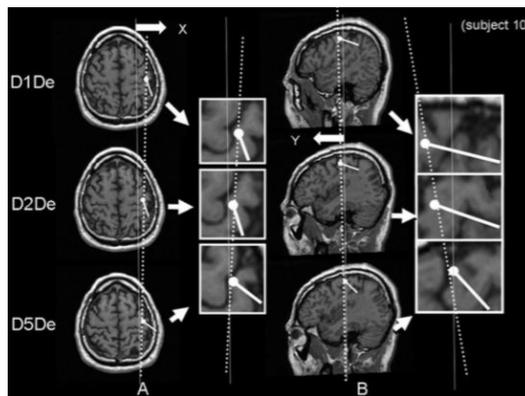


図 7

示指の感覚障害の改善に先行して、4 週より推定電流の改善がみられ、以降、感覚障害の改善と平行して推定電流の増加を認めた。また、示指刺激と小指刺激により得られた推定電流間のユークリッド距離は 12 週、24 週と増加した (図 8)。本研究により本方法は触圧覚障害の変化を客観的に評価できる非侵襲的な検査法となる可能性がある。

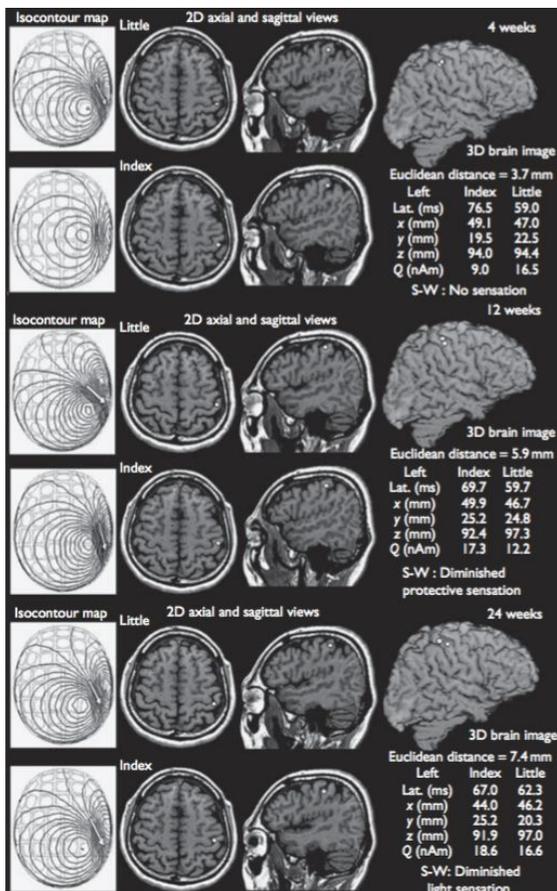
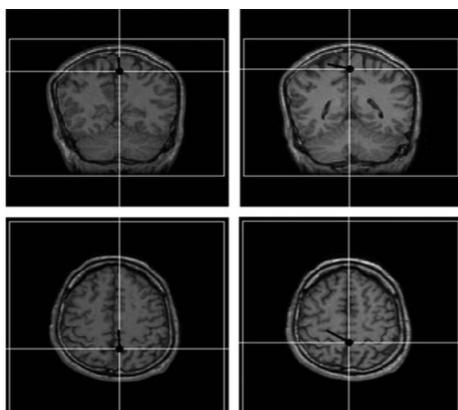


図 8

刺激から 60ms までの間に、体性感覚野の反応を表す成分として、矢状断方向に 2 つ (y1 と y2)、冠状断方向に 2 つの成分 (x1 と x2) が、9 人で検出された。y1 は前方、y2 は後方へ向いた成分で、x1 は左方、x2 は右方に向いた成分であり、y1、x1、y2、x2 の順で観察された。y1 は中心溝の前壁を起源とし、3b 野の反応を反映する信号と推測され、正中神経電気刺激後にみられる N20m にあたる成分と考えられた (図 9)。

図 9 y1 (32ms) x1 (34ms)



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 10 件)

1. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 平松 武, 宇治郷 諭, 住吉 範彦, 力田 高德, 越智 光夫: 糖尿病を合併した頸椎圧迫性脊髄症術における運動路の電気生生理学的評価. 脊髄機能診断学, 査読無, 36 巻 1 号 Page54-58(2016.01)
2. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hiramatsu T, Ujigo S, Sumiyoshi N, Rikita T, Takazawa A, Ochi M. Electrophysiological assessments of the motor pathway in diabetic patients with compressive cervical myelopathy. J Neurosurg Spine. 査読有, 2015 Dec;23(6):707-14.
3. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 平松 武, 宇治郷 諭, 住吉 範彦, 力田 高德, 越智 光夫: 頸椎圧迫性脊髄症術後の中枢運動伝導時間の変化. 脊髄機能診断学 査読無, 35 巻 1 号 Page162-166(2015.01)
4. Hiramatsu T, Nakanishi K, Yoshimura S, Yoshino A, Adachi N, Okamoto Y, Yamawaki S, Ochi M. The dorsolateral prefrontal network is involved in pain perception in knee osteoarthritis patients. Neurosci Lett. 査読有, 2014 Oct 3;581:109-14.
5. Nakanishi K, Inoue K, Hadoush H, Sunagawa T, Ochi M. Dipole orientation of receptive fields in the somatosensory cortex following stimulation of the posterior tibial nerve in humans. J Clin Neurophysiol. J Clin Neurophysiol. 査読有, 2014 Jun;31(3):236-40.
6. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Ohta R, Fujioka Y, Hiramatsu T, Ujigo S, Ochi M. Electrophysiological evidence of functional improvement in the corticospinal tract after laminoplasty in the patients with cervical compressive myelopathy. J Neurosurg Spine. J Neurosurg Spine. 査読有, 2014 May 23:1-7.
7. Inoue K, Nakanishi K, Hadoush H, Kurumadani H, Hashizume A, Sunagawa T, Ochi M. Somatosensory mechanical response and digit somatotopy within cortical areas of the postcentral gyrus in humans: an MEG study. Hum Brain Mapp. 査読有, 2013 Jul;34(7):1559-67.
8. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 中前 稔生, 泉 文一郎, 大田 亮, 藤岡 悠樹, 越智 光夫: 機能的 MRI を用いた頸部脊髄症における手指運動に関する感覚運動野評価の試み. 脊髄機能診断学 査読無, 34 巻 1 号 Page118-122(2013.02)
9. Hadoush H, Sunagawa T, Nakanishi K,

- Ochi M: Sensory neural plasticity after toe-to-thumb transfer. *Clinical Neurophysiology*. 査読有, Vol. 123, Issue 9, e88-e89, 2012.
10. Hadoush H, Sunagawa T, Nakanishi K, Ochi M. Somatosensory cortical plasticity after toe-to-index transfer. *Neuroreport*. 査読有, 2012 Dec 5;23(17):1000-5.

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 住吉 範彦, 力田 高德, 高澤 篤之, 古高 慎司, 越智 光夫: 脊髄・神経根機能診断の最近の進歩 MEP による脊髄機能評価(胸髄), 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会(シンポジウム), 大阪国際会議場(大阪市), 2015.11.5-7
2. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 住吉 範彦, 力田 高德, 高澤 篤之, 越智 光夫: 頸椎圧迫性脊髄症術後における皮質脊髄路機能の経時的変化: 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会, 富山国際会議場他(富山市), 2015.10.22-23
3. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hiramatsu T, Ujigo S, Sumiyoshi N, Rikita T, Takazawa A, Ochi M. Electrophysiological assessments of the motor pathway in diabetic patients with compressive cervical myelopathy. CSRS-ES 2015, London, UK, May 26-28, 2015
4. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 平松 武, 宇治郷 諭, 住吉 範彦, 力田 高德, 高澤 篤之, 越智 光夫: 糖尿病を合併した頸椎圧迫性脊髄症における運動路の電気生理学的評価: 第 88 回日本整形外科学会学術総会, 神戸ポートピアホテル他(神戸市), 2015.5.21-24
5. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hiramatsu T, Ujigo S, Sumiyoshi N, Rikita T, Takazawa A, Ochi M. Electrophysiological assessments of the motor passway in diabetic patients with compressive cervical myelopathy. CSRS-AP 2015, Yokohama, Japan, March 27-28, 2015.
6. 平松 武, 中西 一義, 安達 伸生, 越智 光夫: 機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた変形性膝関節症患者の疼痛認知評価. 第 87 回日本整形外科学会学術総会, 神戸ポートピアホテル(神戸市), 2014.5.22-25
7. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hiramatsu T, Ujigo S, Sumiyoshi N, Rikita T, Ochi M: Electrophysiological evidence of functional improvement in the corticospinal tract after laminoplasty in the patients with cervical compressive myelopathy.

CSRS-AP 2014, Ho Chi Minh City, Viet Nam, April 4-5, 2014.

8. 中西 一義, 田中 信弘, 亀井 直輔, 平松 武, 宇治郷 諭, 越智 光夫: 頸椎圧迫性脊髄症術後の中枢運動伝導時間の変化. 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会, 高知県立県民文化ホール他(高知市) 2013.11.7-9
 9. 平松 武, 中西 一義, 安達 伸生, 越智 光夫: 機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いた変形性膝関節症患者の疼痛認知評価. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013.10.18-19
 10. 中西 一義: 中枢運動伝導時間による頸髄症・胸髄症の診断. 第 86 回日本整形外科学会学術総会(教育研修講演), 広島グリーンアリーナ他(広島市), 2013.5.23-26
 11. 砂川 融, Hikmat Hadoush, 四宮 陸雄, 中西 一義, 越智 光夫: 大脳皮質体性感覚野の可塑性がみられた Wrap around flap 再建母指の 1 例. 第 56 回日本手外科学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市) 2013.4.18-19
 12. Nakamae T, Tanaka N, Nakanishi K, Kamei N, Izumi B, Ohta R, Fujioka Y, Yasunaga Y, Ochi M. Motor evoked potentials produced by transcranial magnetic stimulation is useful tool to assess cervical myelopathy patients. EuroSpine, Spineweek 2012, Amsterdam, Netherlands, 28 May-1 June, 2012
- 他 9 件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中西 一義 (NAKANISHI KAZUYOSHI)
 広島大学・病院・講師
 研究者番号: 60403557

(2) 研究分担者

越智 光夫 (OCHI MITSUO)
 広島大学・その他部局等・学長
 研究者番号: 70177244

砂川 融 (SUNAGAWA TORU)
 広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
 研究者番号: 40335675

田中 信弘 (TANAKA NOBUHIRO)
 広島大学・病院・講師
 研究者番号: 20363062

(3) 連携研究者

()

研究者番号: