

## 磁気を用いた神経生理検査の開発研究

依藤 史郎\*

〔Key Words〕 神経生理検査、磁気神経生理学、磁気刺激、脳磁図

### はじめに

編集委員会より我々が行っている研究について紹介するよう依頼をうけました。臨床検査学教育学会の会員の皆様にとっては、あまり専門的な内容を記載しても関心は薄いと思われるので最小限にして、普段研究指導する際に私が感じていることを述べてその責を果たしたいと思います。

なぜ大学で研究するのかというと、学生・院生に問題解決能力を身につけさせるという大きな目的があると思います。一方、教員にとっては、臨床検査学として学生に教える内容はすべて過去の研究者が血のにじむような努力の末に得た果実であり、常に自ら進歩発展させなければならず現状に満足しては存在意義を問われることになるからです。

### I. 臨床検査学の教育機関では どのような研究をするべきか？

研究というのは、それ自体が独創性に満ちた喜びを感じる作業ですが、問題点の把握から始まり、それを解決する方法論を検討し、最適の方法論を選択した上で立案し、必要な研究費を確保し、計測を行ってデータを取り、結果を評価し、学会発表で批評を受け論文にまとめて世界に公表する、

という一連の緻密な作業の積み重ねです。

私の所属する大阪大学医学部保健学科は平成6年に第1期生を受入れ、今年で20周年を迎えましたが、検査技術科学専攻は設立当時、殆どの教員の出身部門は医学科でしたので保健学科としての独自性をいかに出すかに腐心しました。しかしそうは言っても急にテーマを変えるのは容易なことではなく、どの研究者もそうですが研究費を獲得できる方法を考えながら進めざるをえないのが実際のところでは。

保健学科では、将来臨床検査技師としてどのように研究を進めていくかを考えて学生や院生のテーマを決めるのが理想ですが、常にふさわしいテーマがあるとは限りません。まずはその研究室で進めているテーマの研究を行うことで、問題点の抽出と絞り込み、問題解決能力、プレゼンテーション能力、文章作成能力、など他では身につけることが難しいことを、研究を実践する場で獲得できます。なおこのような一生役に立つ能力をしっかりと身につけるためには、学部の卒業研究だけでは不十分で大学院に進むのが一番と考えます。

### II. 臨床生理の分野の研究

私は保健学科で臨床神経生理検査の教育を担当することになっていましたので、研究についても

\*大阪大学保健学科検査技術科学 yorifuji@sahs.med.osaka-u.ac.jp

その分野の研究を行うと最も整合性がとれます。実はそれまで行っていた研究とは方法論を大きく変えることになりましたが、当時は21世紀を前に色々な分野で古い殻を破るパラダイムシフトが起こっていて、神経生理学の分野でも電気から磁気へと新しい方法論が始まっていました。そこで微弱な磁場変化を高感度に測定できる脳磁計、さらには脳を頭蓋外から非侵襲的に刺激できる磁気刺激法を用いた臨床検査法の開発につながる研究を始めることにしました。

### III. 磁気刺激を用いた小脳機能検査

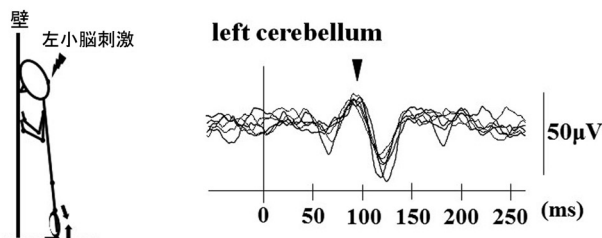
磁気刺激装置は1980年代に英国で開発され研究に用いられていました<sup>1)</sup>。それまで頭皮上から大脳運動野を電気刺激していましたが、臨床応用は不可能でその問題点を解決するために磁気刺激装置が開発されました。電線を何重にも巻いた円

形コイルや八の字コイルを頭に置き、コンデンサーに溜めた電気を一気に流すことでコイル下の脳内に磁気を介して渦電流を発生させる装置です。

磁気刺激は主に神経内科領域で臨床的有用性と安全性が検討され、大脳運動野を刺激して骨格筋の収縮をとらえる運動機能を丸ごと検査できる機器として、脳の出力系を頭蓋外から検査するのに優れた方法です。脳の出力系は他にも小脳系や錐体外路系が重要な働きをしていますが、適切な定量的検査法がなく未だ臨床医の診察しか判定方法がありません。そこで小脳の機能検査法を開発するため、小脳を磁気刺激し末梢に誘発される反応を記録することを始めました。

磁気刺激により小脳が刺激されることはすでに報告されており<sup>2)</sup>、それに従って立位で後頭部から小脳半球を刺激したところ、下腿のヒラメ筋に筋収縮が認められました<sup>3)</sup>。1回の刺激で得られ

#### 【下肢(ヒラメ筋)で導出】



#### 【上肢(橈骨 手根伸筋)で導出】

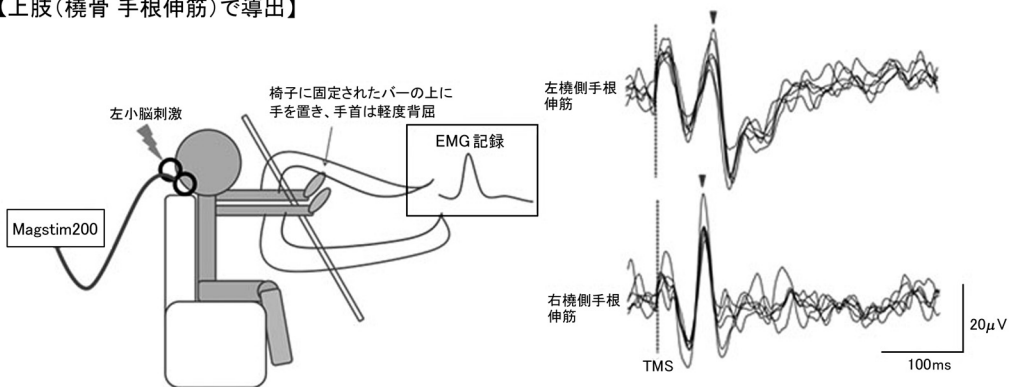


図1 小脳磁気刺激による下肢と上肢に認められた長潜時筋電位

片側の小脳を後頭部で磁気刺激すると下肢ヒラメ筋と上肢橈側手根伸筋に再現性のよい筋電位が記録できた。

る反応は極めて微弱な筋電位だったため、30回加算平均を行い頂点潜時が約100ミリ秒の筋電位が記録できました。脳幹レベルで錐体路を刺激すると下腿筋まではせいぜい30ミリ秒程度でインパルスが到達します<sup>4)</sup>ので、見出したヒラメ筋の収縮は明らかに遅く小脳から別の経路を通ってきたと考えました。

どのような神経経路を通るのか解剖の知見をもとに検討したところ、前庭系を介している可能性が考えられたため、前庭系を電気あるいは視覚刺激しながら小脳を磁気刺激したところ潜時が有意に変化し<sup>5)</sup>、この電位は前庭神経系を介していると考えられました。

以上、小脳から下肢筋に至る経路の機能検査法が開発できたと考えましたが、上肢についても検討しました。磁気刺激部位は同じく片側小脳半球の後頭部で、上肢の五つの筋で30回加算平均し筋電位を記録したところ、橈側手根伸筋に頂点潜時が約70ミリ秒の明瞭な筋電位が得られました。この電位は被験者が眠気を催すとその程度に応じ

て潜時が遅れることを見出し、覚醒度の影響を受けることから小脳から脳幹を経て網様体脊髄路を通り上肢筋までインパルスが伝わってきていると考えました<sup>6)</sup>(図1)。

以上のように、今回開発した小脳磁気刺激検査法は、小脳だけでなく錐体外路系の前庭脊髄路及び網様体脊髄路の機能も測定することができると考えています。

#### IV. 脳磁図の臨床検査への利用

脳活動の際に神経細胞内外に微弱な電流が流れ、一定方向に並んだ錐体細胞が集団で活動すると細胞内を流れる各電流が合体して大きな電流が流れたと見なすことができ、その周囲に右ネジの法則で生じた磁力線は脳の周囲の組織に影響を受けることなく頭蓋外に湧き出し吸い込まれます。湧き出した磁場を、頭皮直上にある超電導状態コイル内蔵の高感度磁場センサーで測定すると、脳のどの部位に電流が流れたかを時間的空間的に同定することができます。解析方法の詳細は紙面の関係

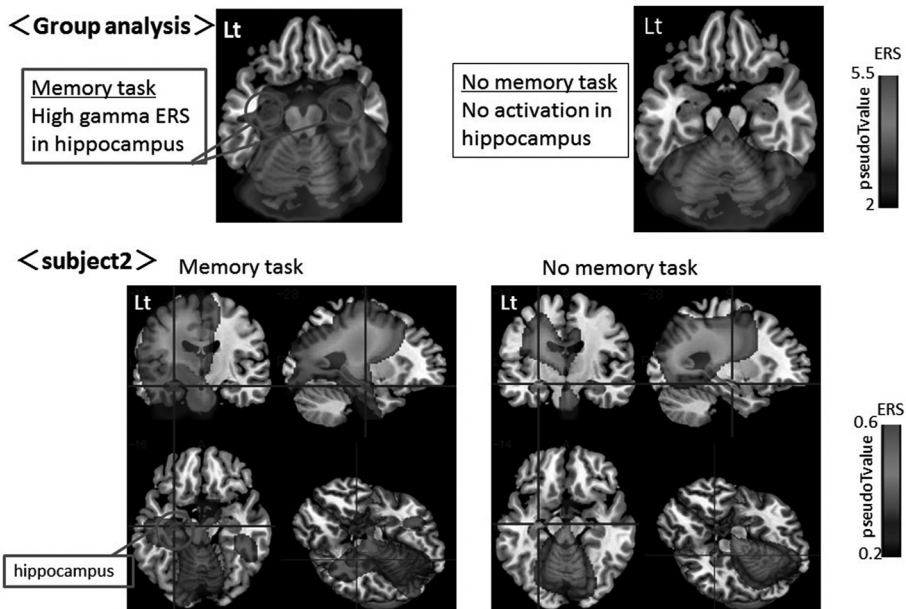


図2 言語記憶時の海馬の脳磁図計測

被験者全員のデータを用いたグループ解析で、記憶している時のみに海馬の反応が認められた。言語課題時に左海馬の活動がsubject 2で明瞭に認められる。

で省略しますが、空間フィルター法というデータ解析法で周波数の変動をもとに求めたパワー値で脳活動を評価します。

脳磁図は脳機能の臨床検査法として、脳波をこえる方法論として期待され、様々な脳機能の客観的測定法としての有用性が検討されています。当研究室でもこれまで体性感覚情報<sup>7)</sup>、言語入力<sup>8-10)</sup>、運動感覚<sup>11)</sup>、等の高次情報処理について検討し論文にまとめてきましたので詳細はそちらをご覧くださいと思います。

ところで最近記憶機能の計測について検討しましたので、少し紹介したいと思います。高齢化社会を背景に認知症が急増しており、臨床検査として記憶などの高次脳機能を客観的に検査する方法論の開発が待たれています。脳磁図は、脳が記憶活動をしている際の時空間的な経緯を詳細に記録できるため検討してみました。被験者にあらかじめ人の顔、模様、言語、の3種類の画像を各50枚ずつしっかり見てもらったあと、5分後に既出画像と新出画像とを混ぜて呈示し既出か否かを答え、課題施行中の脳活動を計測しました。顔課題では、左下前頭回と右下頭頂小葉、模様課題では左下前頭回、言語課題でも同様に左下前頭回の活動をそれぞれ認めました。次に海馬では、低周波帯域では人の顔課題時に右側海馬、模様課題では両側海馬、word課題では右側海馬に強い活動が認められました。高周波帯域に関しても人の顔課題、模様課題で両側海馬、言語課題では左側海馬に反応が認められ、課題毎に機能に応じた左右の偏りがみられました(図2)。今回の結果は早期の認知症のスクリーニングにも応用できる可能性を示したものと考えています。

### おわりに

研究活動はたとえグループで行う場合でも、中心となって遂行する責任研究者にその成否のすべてがゆだねられています。一旦始めた研究は、最後まで成し遂げるという強い意志を持ち続けるこ

とが重要で、厳しい査読を経て論文が採択された時の喜びは何物にも代えがたいものです。臨床検査学を力強く牽引する研究が、当学会の会員校から続々と発信されることを祈念したいと思います。

### 文 献

- 1) Rothwell JC. Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991; 43: 29-35.
- 2) Ugawa Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995; 37: 703-13.
- 3) Sakihara K, et al. Transcranial magnetic stimulation over the cerebellum evokes late potential in the soleus muscle. *Neurosci Res* 2003; 46: 257-62.
- 4) Sakihara K, et al. Long latency response in soleus muscle evoked by magnetic stimulation at the foramen magnum. *NeuroReport* 2004; 15: 2779-82.
- 5) Sakihara S, et al. Late response evoked by cerebellar stimuli: effect of optokinetic stimulation. *NeuroReport* 2007; 18: 891-4.
- 6) Hosokawa S, et al. Cerebellar-related long latency motor response in upper limb musculature by transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *NeuroReport* 2014; 25: 353-7.
- 7) Ihara A, et al. Neuromagnetic gamma-band activity in the primary and secondary somatosensory areas. *NeuroReport* 2003; 14: 273-7.
- 8) Ihara A, et al. Gamma-band desynchronization in language areas reflects syntactic process of words. *Neurosci Lett* 2003; 339: 135-8.
- 9) Hirata M, et al. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *NeuroImage* 2004; 23: 46-53.
- 10) Hirata M, et al. Effects of the emotional connotations in words on the frontal areas. - a spatially filtered MEG study. *NeuroImage* 2007; 35: 420-9.
- 11) Sugata H, et al. Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Res* 2012; 1468: 29-37.