

第16回 臨床神経生理研究会

開催日：平成16年8月21日(土) 13:00 ~ 22日(日) 12:00

会場：湯布院温泉「ゆふいん 山水館」

〒879-5196 大分県湯布院町川南 108-1

Tel 0977-84-2101 Fax 0977-85-2155

<http://www.sansuikan.co.jp>

当番世話人： 大分大学医学部脳神経外科学

古林 秀則

第16回 臨床神経生理研究会プログラム

開催日：平成16年8月21日(土) 13:00 ~ 22日(日) 12:00

受付：8月21日(土) 12:00 ~

会場：湯布院温泉「ゆふいん 山水館」

〒879-5196 大分県湯布院町川南 108-1

Tel 0977-84-2101

Fax 0977-85-2155

http://www.sansuikan.co.jp

内容：

【8月21日(土)】

13:00~13:30

・一般演題(1)

座長：飛松 省三 先生

1. Variant型を含むギラン・バレー症候群患者血清中の
微小終板電位頻度上昇活性(MFI)及びグロブリンの効果

独立行政法人国立病院機構 宮崎東病院 岸 雅彦 先生

2. 肘部管症候群における手関節部刺激M波の波形変化

熊本機能病院 臨床神経生理センター 寺本 靖之 先生

13:30~14:30

・特別講演 1

座長：辻 貞俊 先生

フリーラジカルとてんかん —外傷性てんかんモデルを中心に—

大分大学医学部脳・神経機能統御講座 横井 功 先生

14:30~14:50

コーヒーブレイク

14:50~16:00

・実技セミナー

1. 筋電図 熊本機能病院 神経内科 中西 亮二 先生

2. 誘発電位 九州大学脳研臨床神経生理 後藤 純信 先生

3. 磁気刺激 大分大学医学部 脳神経外科 藤木 稔 先生

16:00~17:00

・特別講演 2

座長：古林 秀則 先生

生体磁気科学による臨床神経生理学の進歩

東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻医用生体工学講座

上野 照剛 先生

18:30~20:30 懇親会
21:00~ 二次会

【8月22日(日)】

9:00~10:00

・問題症例の提示

座長： 赤松 直樹 先生

1. 脳梁全離断術を行った症候性 West 症候群の 1 例
大分大学医学部 脳神経外科 丸山 崇 先生
2. 脊髄性ミオクローヌス様の体幹・下肢の異常運動を呈した 3 例
産業医科大学 神経内科 魚住 武則 先生
3. Seronegative MGD—小児例
長崎神経医療センター 福留 隆泰 先生

10:00~10:45

・一般演題(2)

座長： 鶴田 和仁 先生

3. 認知障害を伴う患者の事象関連電位の単一施行解析を用いた研究
産業医科大学 リハビリテーション医学 岩永 勝 先生
4. NIRS による自律訓練法中の脳血流の測定
産業医科大学 神経内科 兒玉 直樹 先生
5. 等尺性筋収縮時における脳・筋コヒーレンスへの外部刺激の影響
熊本大学大学院 自然科学研究科 村山 伸樹 先生

10:45~11:30

・一般演題(3)

座長： 中西 亮二 先生

6. 脳磁気刺激によるヒトの運動視機構の解析
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理 田代 研之 先生
7. ヒト運動感覚野への transcranial DC stimulation が SEP に及ぼす効果
熊本機能病院 神経内科 松永 薫 先生
8. 経頭蓋磁気刺激により誘発される運動誘発電位と筋音図との比較
産業医科大学 神経内科 玉川 聡 先生

11:30~

ビジネスミーティング
解散

事務局

フリーラジカルとてんかん - 外傷性てんかんモデルを中心に -

大分大学医学部脳・神経機能統御講座（生理）

横井 功

スーパーオキシドジスムターゼが 1969 年に発見されてからスーパーオキシドアニオン ($O_2^{\cdot-}$) やヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) などの活性酸素種 (reactive oxygen species: 活性酸素種) の研究が盛んとなった。この結果、上記の他にアルコキシルラジカル (Lipid- O^{\cdot}) などの脂質由来のフリーラジカルを含む種々のフリーラジカルが中枢神経系の障害や変性に関与していることが明らかとなった。また、不対電子を持つ真のフリーラジカルではないが、いわゆる活性酸素種として過酸化水素 (H_2O_2) や脂質ヒドロペルオキシド (Lipid-OOH) や、アラキドン酸カスケードより生じる酵素的過酸化物なども中枢神経障害の発生機序に重要な役割を演じていることも示唆されている。

Willmoreらは、鉄イオンをラットやネコの大脳皮質内に投与すると、約10分後より脳波にはスパイク活動や反復するてんかん様発作波が出現し、ついには反復性の発作放電の焦点が形成されることを見いだした。この鉄イオン投与によるてんかん源性焦点形成ラットは、神経生理学的にも組織病理学的にも外傷性てんかんの良い実験モデルと考えられている。一般に、鉄塩あるいはヘム化合物を組織遊離液あるいは多不飽和脂肪酸に加えると、Fenton型反応もしくはHaber-Weiss機構を介して、 $O_2^{\cdot-}$ や $\cdot OH$ が発生することが知られている。脳ホモジネイトに鉄イオンを加え³⁷ でインキュベートすると鉄イオン濃度に依存してチオバルビツール酸反応生成物 (TBARS) が増加する。また、ラット大脳皮質内に鉄イオンを注入するとTBARSが蓄積する。TBARSは脂質、蛋白質、核酸などの生体高分子の過酸化物とチオバルビツール酸が反応して生じるため、この変化は酸化傷害の一般的指標と考えられている。以上のことから、鉄イオンを注入された脳局部は酸化的環境になっていることが示唆された。一方、活性酸素種消去物質 (エピガロカテキン, EPC-K1, アデノシン, メラトニンなど) を投与すると鉄イオン誘発けいれんは起こらないことから、外傷性てんかんモデル動物の脳局部では活性酸素種が発生していることが示唆された。また、ESR - スピントラップ法を使用した検討からは、鉄イオン溶液を投与した大脳皮質焦点部では $\cdot OH$ や脂質ラジカルなどの活性酸素種が同定された。

これらの結果から、外傷性てんかん焦点の形成機序が次のように想定されている。すなわち、頭部外傷の際に脳内に出血した赤血球より遊離したヘモグロビン、あるいはヘモグ

ロビン中に含まれた鉄イオンを介し，脳内の高脂質環境において Fenton 型反応などを介して活性酸素種が発生する．発生した活性酸素種は神経細胞膜を構成する不飽和脂肪酸の二重結合部位を過酸化することにより神経細胞膜を傷害する．このため神経細胞の正常活動は妨げられて，神経伝達の異常などが起こるとともに，けいれん誘発物質も合成されて早発けいれん発作が発現し，数ヶ月後にはてんかん焦点が形成されて外傷性てんかんが発症するものと考えられている．外傷性てんかん焦点の形成機序を以上のような観点よりとらえると，発生した活性酸素種を消去することにより外傷性てんかんは予防され得ることが示唆され，活性酸素種消去物質を使用した外傷性てんかん発症予防の研究が行われている．

生体磁気科学による臨床神経生理学の進歩

東京大学大学院医学系研究科

生体物理医学専攻医用生体工学講座

上野 照剛

生体と磁気とのかかわり合いは不思議なものとして人々を引き付けてきたが、医学・生物学と工学・理学の境界領域の新しいサイエンスとして生体磁気科学 Biomagnetics が、急速に発展している。生体磁気科学の導入により、臨床神経生理学も新しい展開が開かれようとしている。

ここでは、ヒトの脳を非侵襲的に計測し、脳機能局在のイメージングを得るための磁気的手法と神経損傷の再建や治療のための磁気的手法についての研究の現状を紹介し、問題点と今後の展望について論じる。ここで論じる脳研究の磁気的手法とは、経頭蓋的磁気刺激 TMS(Transcranial Magnetic Stimulation)、脳磁図計測 MEG(Magnetoencephalography) および MRI(Magnetic Resonance Imaging)の新しい原理にもとづくインピーダンス MRI と電流分布 MRI である。強磁場を用いた細胞の磁場配向と成長制御と、その再生医療への応用についても論じる。

我々は、8字コイルを用いた局所的磁気刺激法を考案し、ヒト大脳皮質を経頭蓋的に5 mm の分解能で刺激することを可能にした。更に、刺激の方向により脳神経の興奮の閾値が顕著に変化する、いわゆる、磁気刺激のベクトル特性を明らかにした。二連発刺激や高頻度磁気刺激 rTMS(repetitive TMS)も含め、脳の経頭蓋的磁気刺激は脳機能を調べるのに有用であるのみならず、遺伝子発現の調節や神経疾患の治療への可能性を秘めている。

脳磁図計測は、全頭型の MEG システムが普及し、頭の周りの磁場分布から脳内電源の局在を推定することが出来るようになってきた。逆問題解法には種々の制約はあるが、臨床と脳研究に有用な幾つかの手法が提案されている。ここでは、短期記憶や認知、心的回転等に伴うヒトの脳内情報処理過程を調べ、電流双極子および広がりを持った電源モデルを用いて脳機能局在の推定を行った。その結果、例えば、脳賦活に伴って活動する脳内電源の集団が時間とともに脳内を移動する様子を脳機能局在のイメージングとして捉えることができた。

機能的磁気共鳴イメージング fMRI(functional MRI)は、BOLD(Blood Oxygenation Level Dependent)効果を利用して、脳の血液情報を介して脳機能局在のイメージングを得る画期

的な非侵襲脳機能可視化技術であり、脳研究の発展に大きく貢献している。しかし、現在の fMRI はニューロンの電気活動を直接反映したものではなく、電気的な情報を可視化する技術が望まれている。我々は、MRI の原理を応用して、頭の中の導電率や誘電率の分布を求めるインピーダンス MRI 及び、神経活動電流そのものの分布を求めるダイレクト神経活動 MRI を提案し、それらの有用性の検討を行っている。

磁場を用いた細胞の配向や成長の制御が T (テスラ) オーダーの強磁場の出現により可能になりつつある。我々は 8 T の強磁場で水が二分されるモーゼ効果を観測した。また骨芽細胞、平滑筋や血管内皮細胞、更には Schwann 細胞などの接着性の細胞が、それらの分裂、成長過程に 8 T オーダーの強磁場がかかると細胞が磁力線に沿って平行に並ぶ磁場配向現象 (Magnetic Orientation) を観測した。なお、Schwann 細胞をコラーゲンと混ぜて磁場をかけるとコラーゲンの磁場配向に従ってコラーゲンを足場として Schwann 細胞が成長するので、この場合は Schwann 細胞は磁力線と垂直に配列する。

このように、生体の外から磁場によって骨形成や血管形成さらには、神経再生などを制御できる可能性が検討されており、細胞組織工学や再生医学に磁気を用いた新しい展開が開かれようとしている。

一般演題 1

Vairant 型を含むギランバレー症候群患者血清中の微小終板電位頻度上昇活性(MFI)及びグロブリンの効果

独立行政法人国立病院機構 宮崎東病院 神経内科： 岸 雅彦
東邦大学大橋病院 第四内科：栗原照幸

Vairant 型を含む広義のギランバレー症候群の患者血清には latrotoxin 様効果として知られている MEPP (miniature endplate potential) frequency increase(MFI)が認められ、臨床症状の一端を担っている可能性がある。自験例 8 例の患者血清中の MFI を、患者血清に浸した B10 マウスの神経横隔膜標本を対象に簡便型ガラス管微小電極法を用いて測定した。眼球運動障害、MFI、抗 GQ1b 抗体価の間には相関を認めた。又、予め in vitro 的に追加したグロブリンは MFI を抑制した。

一般演題 2

肘部管症候群における手関節部刺激M波の波形変化

熊本機能病院 臨床神経センター 寺本 靖之

肘部管症候群が疑われた 36 名 48 肢を対象に、肘部での絞扼性障害が遠位側のM波波形におよぼす影響について検討した。

【結果】

- 1)対象群での手関節部における SCV ($57.6 \pm 5.2\text{m/s}$) は低下し、M波終末潜時 ($3.6 \pm 1.5\text{ms}$) は延長していた。
- 2)M波終末潜時は肘部 MCV より手関節部振幅と高い相関を認めた。

近位側における絞扼性障害では遠位側刺激の波形や潜時にも影響を与えることが確認された。M波終末潜時は近位部神経障害の評価の指標になることが示唆された。

一般演題 3

認知障害を伴う患者の事象関連電位の単一施行解析を用いた研究

産業医科大学リハビリテーション医学講座

岩永 勝 岡崎 哲也 和田 太 佐伯 覚 蜂須賀 研二

高次脳機能評価を目的に受診した患者を対象とし、事象関連電位を測定し、高次脳機能のどの過程に障害があるのかを検討した。対象は中枢神経障害の既往のある患者および健常者の各 10 名。対象に聴覚 Odd-ball 課題を実施し、標的刺激発生時にボタンを早く正確におす作業を行った。RT は両群間に有意差は認めなかったが、加算平均で得られた P3 の潜時で患者群が有意に延長していた。単一施行では、P3 成分を伴う施行に有意差を認めた。また、患者群において P3 潜時のばらつきが大きい傾向を認めた。

一般演題 4

NIRS による自律訓練法中の脳血流の測定

産業医科大学 神経内科 兒玉直樹、岡孝和、辻貞俊

自律訓練法は、リラクゼーション法として広く用いられているが、その中枢機序は明らかではない。今回我々は近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy NIRS を使い、自律訓練法中の前頭葉の血流を測定した。

8 人（男性 5 人、女性 3 人）の右利き成人を対象に NIRS(日立メディコ製 ETG-100)を用い前額部に 22 チャンネル配置して測定した。自律訓練法中では安静時と比較して、total-Hb 量の減少する傾向が観察された。

一般演題 5

等尺性筋収縮時における脳-筋コヒーレンスへの外部刺激の影響

熊本大学大学院自然科学研究科、熊本大学工学部電気システム工学科

村山伸樹、Norlaili Mat Safri、田中優臣、伊賀崎伴彦

等尺性筋収縮時に脳と筋の間には 波帯域の周波数でもって有意なコヒーレンスがあることが分かっている。本研究では、右手による等尺性筋収縮時に視覚や体性感覚等の外部刺激を与えて脳—筋コヒーレンスの変化を調べた。その結果、外部刺激時の脳—筋コヒーレンスは、刺激がない時と比較して増大傾向にあった。また外部刺激時に頭皮上の 波帯域のパワースペクトルが増大していた。このことは外部情報による攪乱を防止するために脳と筋が強く同期化することが示唆された。

一般演題 6

脳磁気刺激によるヒトの運動視機構の解析

九州大学脳研臨床神経生理 田代研之、山崎貴男、黒川智美、後藤純信、飛松省三

1次視覚野(V1)や5次視覚野(V5)などに磁気刺激を行うと、視機能の表出と考えられる phosphene が生じる。また、視覚野への低頻度反復磁気刺激(rTMS)が、視機能を一時的に抑制することが報告されている。今回、健常成人の V1、V5 に低頻度 rTMS を行い、その前後での optic flow 刺激に対する運動認知(正答率や反応時間)の変化を検討した。その結果、paired 刺激で約 50%の被検者に phosphene が誘発され、低頻度 rTMS により運動認知低下が疑われた。

一般演題 7

ヒト運動感覚野への transcranial DC stimulation が SEP に及ぼす効果

熊本機能病院 神経内科 松永 薫
産業医科大学 神経内科 辻 貞俊

(目的) ヒト運動感覚野への transcranial direct current stimulation (tDCS) が SEP に及ぼす効果を検討した。(方法) 対象は健康成人 8 例。tDCS (1mA、10 分間) を左運動感覚野に行い、その前後で、経時的に右および左正中神経 SEP を記録し、各成分の振幅の変化を検討した。tDCS は、陽極刺激 (anodal tDCS) および陰極刺激 (cathodal tDCS) の 2 種類の刺激を別々の日に行った。(結果) anodal tDCS では、右正中神経 SEP は、刺激後に P25/N33、N33/P40 (頭頂葉成分) P22/N30 (前頭葉成分) が有意に増大し、この変化は 60 分以上持続した。P14/N20、N20/P25 は変化しなかった。左正中神経 SEP は、すべての成分が変化しなかった。cathodal tDCS では、両側ともに SEP のすべての成分に変化は見られなかった。(考察) tDCS の極性の差異により SEP への影響は異なり、anodal tDCS は、同側の SEP の皮質成分を増強する。

一般演題 8

経頭蓋磁気刺激により誘発される運動誘発電位と筋音図との比較

玉川聡, 山野光彦, 橋本智代, 橋本朋子, 魚住武則, 辻貞俊
産業医科大学神経内科

【目的】一次運動野の磁気刺激後に誘発される運動誘発電位 (MEP) と筋音図 (MMG) とを比較する。【方法】健常被検者を対象に、刺激と対側の第一背側骨間筋より MEP と MMG を同時に記録し、刺激強度や随意収縮の程度による波形の変化を検討した。また、上下肢の全 6 筋から安静時に誘発される MEP と MMG を記録し、刺激部位から記録筋までの距離と潜時との関係を検討した。【結果】MMG の潜時は MEP 潜時より有意に遅延していた。しかし刺激強度や随意収縮の程度による潜時の変化はみられなかった。また、MEP と MMG との潜時の差は刺激部位からの距離に伴い延長する傾向が認められた。【結論】MMG が誘発される過程は、MEP とは異なる可能性がある。

問題症例の提示 1

脳梁全離断術を行った症候性 West 症候群の 1 例

Symptomatic West syndrome with total corpus callosotomy - case report -

丸山 崇¹、上田 徹¹、藤木 稔¹、古林秀則¹、泉 達郎²、馬場啓至³

大分大学脳神経外科¹、小児科²、国立長崎医療センター脳神経外科³

症例は 11 カ月女児。生後 2 カ月目より眼球上転発作が出現。3 カ月目には全身性の強直発作と体幹を激しく前屈させる発作がシリーズを形成。薬物加療に難治を示し、徐々に精神運動発達の退行を認めるようになった。頭部 MRI では両側大脳半球に広範囲に滑脳症を呈しており、発作間欠期脳波では、周期的にヒプスアリスミアを認め、発作時脳波ではびまん性に多棘波を認めた。生後 11 カ月目に一期的に脳梁全離断術を施行し、発作頻度の著減と発達退行の阻止がみられた。小児難治てんかんに対する脳梁離断術の施行タイミングについて考察する。

問題症例の提示 2

脊髄性ミオクローヌス様の体幹・下肢の異常運動を呈した 3 例

産業医科大学神経内科 魚住武則、玉川聡、山野光彦、大成圭子、辻貞俊

症例 1：52 歳男性。1994 年頃から左下肢が勝手に動くことを自覚した。頭部 CT で頭蓋内石灰化を指摘され、Fahr 病と診断され、ミオクローヌスに対してさまざまな内服薬が試みられたが、十分な効果得られず、当科を紹介された。表面筋電図では左大腿内転筋群主体に持続 100ms 以上の周期性筋活動を認めた。

症例 2：26 歳女性。腰痛に対する硬膜外ブロックを受けた後より左大腿部のぴくつきが生じ、歩行不能となった。表面筋電図では左大腿部の約 3Hz の律動性筋収縮を認めた。

症例 3：67 歳男性。数日前から右胸部がぴくつくことに気づいた。表面筋電図では右胸部筋 (T5-7) に約 1.2Hz の律動性筋収縮を認めた。

問題症例の提示 3

Seronegative MG の一小儿例

長崎神経医療センター 福留隆泰

症例は8歳男児。生後より上気道炎などに伴い呼吸状態が悪化し5歳までに28回の入院歴がある。以後呼吸状態は改善したが、歩行障害が出現し徐々に増悪。8歳初診時眼症状や日内変動はなかったが、テンシロンテスト陽性で低頻度反復刺激によるM波減衰を認めた。抗AChR抗体および抗MuSK抗体陰性、胸部CTで胸腺腫なし。出生直後からの呼吸障害の既往などから先天性筋無力症候群との鑑別が問題となった。患児血清から精製したIgGをマウスへ静注し微小電極記録を行ったところ、MEPP振幅低下を認めMG型の神経筋伝達障害を呈していた。プレドニン投与により歩行障害は改善した。