

周辺視野刺激に惹起される視覚誘発磁場の潜時,電流モーメントにおける加齢,利き目の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4486

周辺視野刺激に惹起される視覚誘発磁場の 潜時, 電流モーメントにおける加齢, 利き目の影響

金沢大学大学院医学系研究科脳医学専攻脳病態医学講座脳機能制御学
(旧講座名: 脳神経外科学)
(主任: 山下純宏教授)

島 浩 史

大脳半球の優位性は従来, 利き手, 言語などのパラメータにより決定されてきたが, 失明, 失認が劣位半球の障害で生じるように, 半球の優位性は機能によっては必ずしも一定ではない. 本研究では眼優位性に注目し, 視覚刺激に対する後頭葉の反応に影響を及ぼす因子について調べるため, 14名の健常男性被験者を対象としてパターンリバーサル刺激に対する一次視覚誘発磁界反応 (V1反応) を脳磁図 (MEG) で測定し, 利き目ならびに加齢と, 潜時, 電流モーメントとの関連性を検討した. 被験者14名を20歳代 (n=4), 30~40歳代 (n=5), 50~60歳代 (n=5) に分けて検討したところ, V1反応の潜時は20歳代で 89.0 ± 3.8 msec, 30~40歳代で 92.6 ± 4.2 msec, 50~60歳代で 100.0 ± 5.8 msecであり, 20歳代に比し50~60歳代で ($p < 0.01$), また30~40歳代に比し50~60歳代で潜時が有意に延長したが ($p < 0.05$), 加齢は電流モーメントには有意な影響を及ぼさなかった. また, 被験者を右手利き11名に限定し, 左目利き群 (n=6), 右目利き群 (n=5) に2分して左右眼の下方1/4視野刺激におけるV1反応の潜時と電流モーメントを検討したところ, 左目利き被験者, 右目利き被験者のいずれも, 耳側下方1/4視野刺激, 鼻側下方1/4視野刺激によるV1反応潜時で, 利き目と非利き目との間に有意差を認めなかった. 一方, 左目利き被験者の鼻側下方1/4視野刺激による電流モーメントは, 左眼 21.5 ± 6.1 nAm, 右眼 16.1 ± 3.6 nAmと, 左眼刺激の反応が有意に強く ($p < 0.05$), 右目利き被験者では, 左眼 18.0 ± 5.2 nAm, 右眼 21.5 ± 2.7 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があった. また, 左目利き被験者の耳側下方1/4視野刺激による電流モーメントは, 左眼 12.6 ± 3.4 nAm, 右眼 17.7 ± 8.7 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があり, 右目利き被験者の場合は左眼 18.3 ± 8.7 nAm, 右眼 23.3 ± 8.1 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があった. すなわち, 左目利きの被験者は左後頭葉におけるV1反応の電流モーメントが右後頭葉よりも有意に強く, 右目利きの被験者は右目刺激によるV1反応の電流モーメントの方が強い傾向があった. 以上より, VEFを用いて視覚刺激に対するV1反応の潜時は, 加齢により延長することが示された. また, 健常人の眼優位性は後頭葉のV1反応の左右差を生ずる因子であり, 潜時や電流モーメントの詳細な解析により, 視覚刺激入力初期時相の機構を解明できる可能性があると考えられた.

Key words ocular dominance, visual evoked magnetic field (VEF), dipole moment, age, latency

優位大脳半球とは一般的に, 言語中枢を含み, 熟練した運動において優先的に用いる腕や脚 (利き腕, 利き脚) を支配する側の脳半球, と定義される. しかし, いわゆる劣位半球の障害でも失明, 失認が生じるように, 機能によって大脳の優位側は異なると理解しなければならない.

利き手, 言語以外に大脳半球機能に左右差が存在する脳機能の一つとして, 眼優位性 (ocular dominance) が挙げられる. 眼優位性とは一方の目から入力された視覚情報が, 中枢神経系において他方の目より優位に処理されている現象を指す¹⁾. 眼優位性は, 典型的には抑制弱視などの病的な状況でみられる. 抑制弱視とは両眼からの像の左右差が著明で融像できない場合, 片眼の視覚に中枢性に抑制が加わった状態で, 具体的には不鮮

明な像が形成された場合 (感覚性弱視), 両眼に大きな屈折異常の差がある場合 (不同視性弱視), 両眼位が異常な場合 (斜視性弱視) などがある. 機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) を用いた研究では, 抑制弱視を有する患者において眼優位性を示す目 (dominant eye, 利き目) に比し, 眼優位性を示さない目 (non-dominant eye, 非利き目) への視覚入力に対する後頭葉の応答が低下していることが示されている^{2)~4)}. また健常者でも眼優位性の存在は指摘されており, fMRI上で, 非利き目に比し利き目への視覚入力に応答する後頭葉の面積は広範であるとされている⁵⁾. しかし, 時間分解能が秒単位であるfMRIによる測定結果は必ずしも約100 msec前後の潜時でおこる一次視覚誘発磁界反応 (V1反応)

平成16年11月20日受付, 平成16年12月21日受理

Abbreviations : EEG, electroencephalography; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MEG, magnetoencephalography; PET, positron emission tomography; SEF, somatosensory evoked magnetic field; SQUID, superconducting quantum interference device; VEF, visual evoked magnetic field; VEP, visual evoked potential

を捉えているとは限らず、fMRI単独では眼優位性の詳細な検討は困難である。

非侵襲的な脳機能画像診断法のうち、神経細胞の興奮を1次的に測定する脳磁図 (magnetoencephalography, MEG) や脳波 (electroencephalography, EEG) は時間分解能が優れているが、fMRI、近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy)、陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography, PET)、単一光子放射コンピューター断層撮影法 (single photon emission computed tomography) はいずれも神経細胞の興奮に伴って2次的に増加した脳血流や脳代謝を測定するため、時間分解能が劣る。一方、大脳皮質、脳脊髄液、頭蓋骨、皮膚はそれぞれ導電性が異なるが磁気の透過性は等しいため、MEGはEEGに比べ空間分解能の点でも優れており、MEGは短潜時の脳機能の評価に適していると考えられる。

近年MEGを用いて言語優位大脳半球の判定を目指す試みが詳細に行われている^{6)~13)}。脳神経外科領域では、脳腫瘍摘出術やてんかん手術の際に、術後の機能温存の点から優位半球を同定することが重要であり、言語性優位半球判定のために従来Wada testが用いられてきた¹⁴⁾。Wada testは優れた検査法であるが、アモバルビタールの動脈注射が侵襲的であること¹⁵⁾、局在同定が不可能な点などから、本法に取って代わる非侵襲的な新しい検査法の確立が待たれている。Hirataら¹²⁾は視覚による言語刺激を用いてMEGでの言語優位大脳半球の同定を試みた結果、Wada testの結果とよく相関し、術前精査として信頼できると報告している。しかし、視覚的に入力された情報がいかに処理され、高次機能に反映されるかについては、依然不明な点が多い。例えば、視覚的に呈示された単語と非単語を識別する、いわゆる語彙処理の潜時は、研究者の間でも100-250 msecと大きな隔りがある^{16)~19)}。この較差の原因の一つとしてPammerら¹⁶⁾は、示された単語の日常会話における使用頻度が潜時に影響している可能性を指摘している。また、語彙処理よりも短潜時に存在するV1反応が出現するまでの過程で、大脳皮質の興奮の強度、潜時に対して影響を及ぼす因子が想定される。短潜時の大脳皮質機能についてMEGで定量可能なパラメータの一つとして電流モーメントがあるが、従来、電流モーメントはてんかん患者において等価電流及極子の信頼性を判定するための定性的な指標にすぎず²⁰⁾、未知の点が多かった。

今回、視覚刺激に対する後頭葉の反応に影響を及ぼす因子の詳細を検討するため、年齢、利き目(眼優位性)をパラメータとして、視覚誘発磁界 (visual evoked magnetic field, VEF) の潜時、電流モーメントの差異につき比較検討を行った。

対象および方法

I. 被験者

被験者は研究期間中にMEGを施行した34名のうち、女性、小児、頭蓋内疾患や眼科的疾患を有する者、検査中に集中力が持続しなかった者、VEFからノイズの影響を除去できなかった者を除いた健常成人男性14名(22~65歳)とした。女性被験者は化粧品に含まれる金属に起因する磁場の為に測定が困難な場合が多く、今回の研究では対象外とした。実験は全て被験者本人にインフォームドコンセントを得た上で、金沢大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った。

利き手はエジンバラ利き手質問紙表 (Edinburgh handedness inventory)²¹⁾を用いて決定した。また、利き目の決定にはNear-far alignment検査¹⁾を用いた。すなわち、被験者に1本の鉛筆を自身の眼前に片手で持たせて、両眼視で鉛筆の先端と遠方にある一点とを重ね合わせるよう指示する。次に被験者に片目ずつ閉じるように指示し、そのとき遠方の点と鉛筆の先端が一直線上に並んで見える側を利き目と定義した。Near-far alignment検査で利き目の決定が困難な場合はMiles検査²²⁾を用いた。Miles検査では被験者に片手の第1指、第2指を対向させて円を作らせて、この円を通して遠方の壁にある一点を見るように指示する。次に壁の上の点を見た状態を保ちながら手を顔に近づけてゆき、手が被験者自身の眼前に到達したとき、その目が利き目と判断するものである。

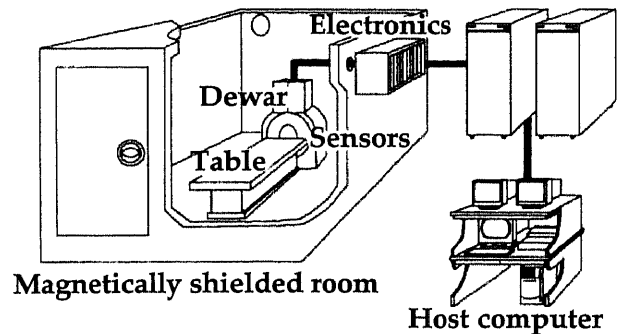


Fig. 1. The scheme of MEGvision system.

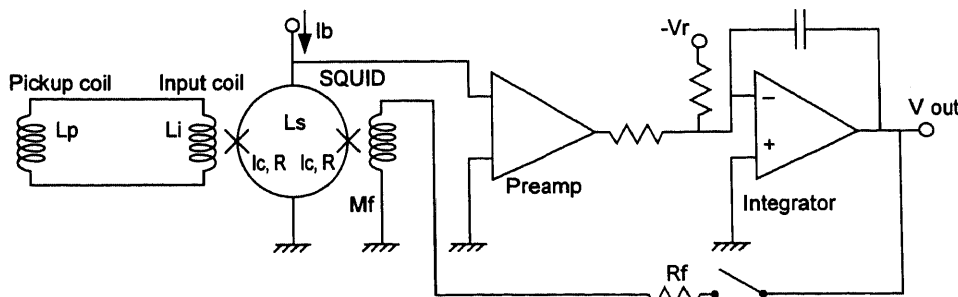


Fig. 2. Electronic circuit of sensors (SQUID) of MEGvision. The SQUID enables us to measure fine change of magnetic field with superconductivity and Josephson effect.

なお、加齢とV1反応潜時および電流モーメント強度の相関については、被験者の年齢層を20歳代4名、30～40歳代5名、50～60歳代5名の3層に分類し検討した。また、利き目によるV1反応潜時および電流モーメント強度の差異の検討は、利き手の条件を統一するため、右手利き被験者11名のみを対象とした。

II. 脳磁場計測システム

脳磁場計測にはグラジオメーター方式160チャンネル全頭型脳磁計測システム (MEGvision EQ-1160R, イーグル・テクノロジー社, 金沢) を用いた。MEGvisionは、被験者を乗せるテーブル、脳から発生する磁場を検出する超伝導量子干渉素子 (superconducting quantum interference device, SQUID) を含むセンサ部、センサ部を極低温に保つデュワ部、センサの駆動と信号処理を行うエレクトロニクス部、測定された脳磁信号を収録して解析・表示する計算機部、環境磁気雑音を遮断する磁気シールドルーム等により構成される(図1)²³⁾。

III. SQUID

センサ部分であるSQUID磁束計のブロック構成図を示す(図2)²³⁾。ブロックは2つのジョセフソン接合を持つ超伝導ループからなるSQUIDと電子回路から構成される。Icはジョセフソン接合の臨界電流、LsはSQUIDのインダクタンス、Rは接合のシャント抵抗である。

液体ヘリウムによってSQUIDを超伝導状態に保ち、超伝導ループに2Icを超えるバイアス電流Ibを流して両端に発生する電圧を観測すると、外部磁束の変化に従って磁束量子 $\Phi_0 = 2.07 \times 10^{-15} \text{Wb}$ (Wb: ウェーバー) を周期とした磁束—電圧曲線が得られる。この関係は非線形であるが、出力電圧をプリアンプと積分器で増幅し、コイルMfを経由してSQUIDに負帰還をかけると、磁束—電圧曲線の出力電圧と基準電圧との差が零になる点に安定する。この状態で積分器の出力を読むことにより、磁束計はSQUIDに入力する磁束に対して線形動作することができる。

SQUIDに磁場を導く検出コイルとしては、外来ノイズの除去に優れ、目的信号の減衰が少ない同軸型グラジオメータを用いた²⁴⁾。検出コイルはベースライン50mmとし、脳深部からの信号の検出に対応可能とした。また高い空間分解能を得るため、センサは頭部全体を覆う形で25mm間隔で160箇所配置した。

IV. 磁気シールドルーム

脳磁場は地磁気の約 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ 程度(約 $10^{-12} \sim 10^{-13} \text{T}$)と非常に微弱であるため、測定する上で磁気シールドルームによる環境磁気雑音の遮断が必須である。磁気シールドルームは格子状の鉄ニッケル合金を用いており、デュワおよび被験者を乗せるテーブルを包囲することで磁気雑音を約1/1,000に遮断した。これによりVEF信号の実測値と、VEFを測定するときと同条件下で測定したノイズの標準偏差の比として得られた信号/雑音比 (signal to noise ratio) は、約13.2倍であった。

V. 視覚刺激

視覚刺激はPCにインストールされた視覚刺激ソフト Presentation version 0.76 (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) で作成し、液晶プロジェクター EMP-9300NL (セイコーエプソン社, 東京) で眼前60cmに設置したポリプロピレン製半透明60インチ型スクリーン (自家製) 上に投影した (図3)。視覚刺激は網膜中心窩を避けて周辺視野のみを刺激する目的で、中心5°を除いた1/4視野のチェッカーボードパターンにより刺

激した (図4)。なお、当教室で行ったパイロット研究で上方1/4視野刺激によるVEFは安定して得られない場合があることが確かめられたため、今回の研究ではVEFが安定して得られる下方1/4視野刺激のみを用いた。チェッカーボードパターンはスクリーン上で約3cm、近似的に視野角の約3°を占める白色の正方形および灰色の正方形の集合体で、全体として縦25°、横35°の視野角を占めた。パターンの照度を暗くすると測定されるV1反応の信号が弱くなり、また明るくすると磁気シールドルーム内壁からの反射光が刺激を意図していない視野をも照射して信号/雑音比が低下することがパイロット研究で確認されたため、チェッカーボードパターンは信号/雑音比が最大となるよう白色が約 1.5 cd/m^2 、灰色が約 120 cd/m^2 、コントラストは約70～80倍とし、このパターンを550msec間隔で反転させて表示した。照度はデジタル照度計51005 (横河

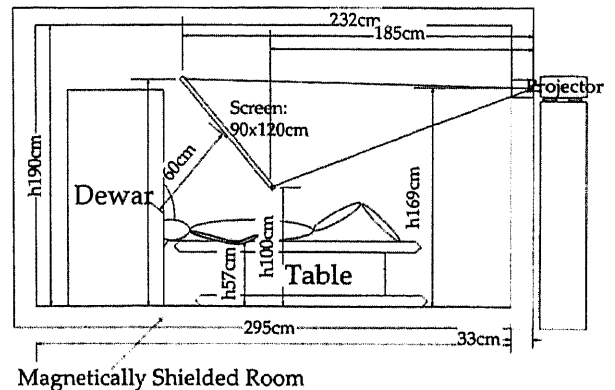


Fig. 3. Experimental system for MEG recording in this study. The figure illustrates the layout of the dewar, the screen, the table, the projector, the magnetically shielded room, and a subject. Visual stimuli are shown on the translucent screen from rear by the projector attached at outside of the magnetically shielded room.

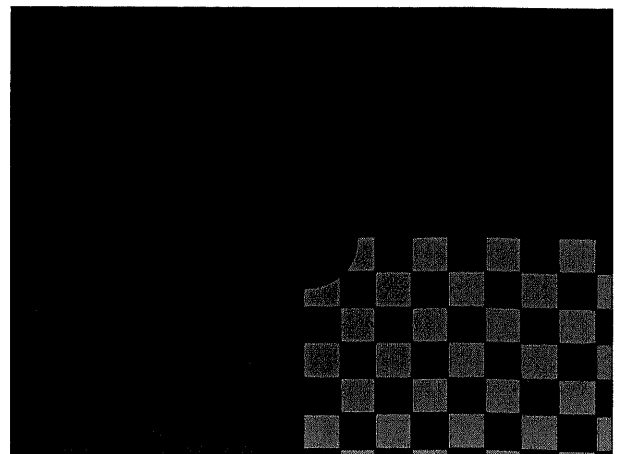


Fig. 4. A visual stimulus used in this study. A checkerboard-pattern is presented on the screen in front of the subjects with intervals of 550 msec. Note that central 5 degree of visual field is not painted to avoid stimulating the fovea.

M&C社、東京) を用いて計測した。パターンを100回反転させた後20秒間の休息時間を設けて閉眼を許可し、引き続いて更にパターンを100回反転させて視覚刺激を行った。磁場測定中

は、正中に設けた一点を固視するよう指示した。被験者の固視および覚醒状態は、磁気シールドルーム内に設置されたビデオカメラにて監視した。

Table 1. Summary of data of all participants enrolled in this study

No.	Age	Sex	Dominance		Left eye stimulation				Right eye stimulation			
					Infero-temporal VF		Infero-nasal VF		Infero-nasal VF		Infero-temporal VF	
					Latency (msec)	Moment (nAm)	Latency (msec)	Moment (nAm)	Latency (msec)	Moment (nAm)	Latency (msec)	Moment (nAm)
1	65	M	R	L	94	11.6	98	21.8	101	16.8	100	16.9
2	62	M	R	L	85	8.7	98	14.4	103	14.7	94	15.4
3	64	M	R	R	100	30.3	101	21.0	111	24.0	103	36.9
4	60	M	R	R	98	10.5	108	14.4	103	19.7	95	21.1
5	58	M	R	L	96	9.9	93	23.4	101	20.0	108	11.1
6	46	M	R	R	95	11.4	98	17.3	98	23.6	95	17.0
7	42	M	R	L	98	15.6	97	13.1	97	9.1	98	5.2
8	39	M	L	L	87	19.7	85	29.3	95	20.8	88	15.9
9	32	M	R	R	90	27.5	92	26.3	92	23.2	89	27.4
10	30	M	R	L	93	11.1	93	30.4	91	16.7	93	29.4
11	27	M	R	L	91	18.4	92	25.6	98	19.1	92	28.1
12	23	M	L	L	95	7.3	92	13.1	100	14.8	92	14.7
13	23	M	L	L	83	18.7	91	10.7	86	11.1	84	18.4
14	22	M	R	R	86	12.0	95	11.2	96	17.1	88	14.2

L, left; M, male; R, right; VF, visual field

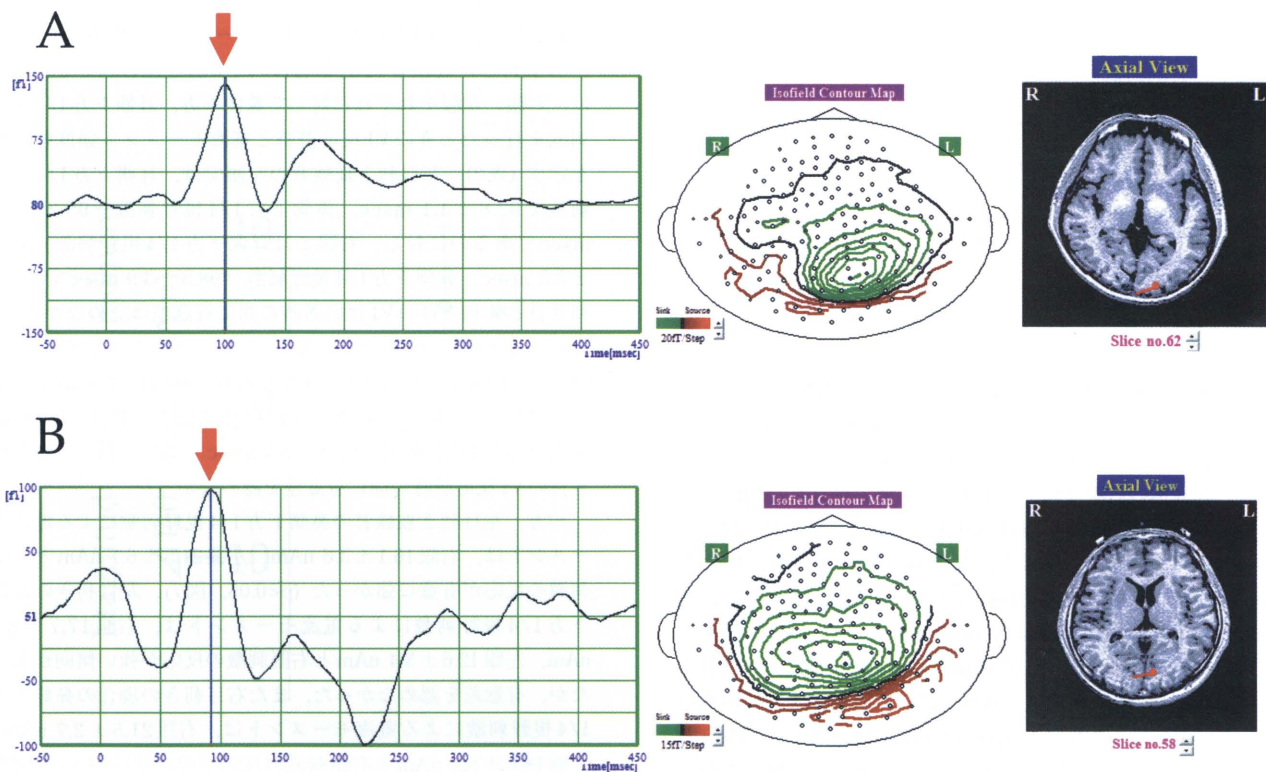


Fig. 5. Representative MEGs in the old (subject No.1) and young (subject No.11) groups. Left: VEF response, center: isofield contour map, right: magnetic source imaging, respectively. (A) 65 year-old male, and (B) 27 year-old male. Both dipoles were estimated on the occipital lobe. Note that the younger subject shows shorter V1 latency (red arrows).

VI. MRI

MEGの測定結果は、脳の解剖学的構造と対照させるためにMRI画像上に投影した。まずSQUIDで位置を同定できる5個のマーカークォイルを頭皮に貼付して頭位の測定を行い、次いでMRIで同定できる5個のマーカークォイル (fiducial markers; Medtronic, Minneapolis, USA) を同一箇所貼付してMRIを測定した。これら双方の位置情報を計算機上で照合することにより、MEGの測定結果データとMRI画像データを重ね合わせた。頭部MRI画像は0.2T永久磁石型のGE SIGNA Profile (GE横河社、東京) を用いて繰り返し時間 (repetition time) 200 msec, エコー時間 (echo time) 40 msec, スライス厚1.5 mmの条件で測定し、DICOM3形式にした画像データを計算機に取り込んだ。

VII. 電流双極子の解析

磁場測定はトリガー前50 msec, トリガー後450 msecの間に行い、データ処理はハイパスフィルタ0.1 Hz, ローパスフィルタ100 Hzとし、バンド除去フィルタは用いず、サンプリング周波数2000 Hz, 200回の加算平均により行った。脳磁場源の推定は単一等価電流双極子モデル解析を用い、後頭葉付近に存在するセンサを選択して行った。等価電流双極子の誘発脳磁場が30fT以下の場合、Goodness of Fitが90%未満の場合はデータの信頼性が低いと判断し、除外した²⁵⁾。V1反応の等価電流双極子は、後頭葉に内後方向き電流双極子が推定されること、反応潜時として約100 msec前後に存在すること、等磁場図上10 msec以上同一座標に存在することを条件とした^{26)・28)}。

VIII. 統計学的検討

測定値は全て平均±標準偏差で示した。年齢とV1反応潜時、電流モーメントの評価では一元配置分散分析法 (one-way ANOVA) を行った後、Bonferroni/Dunn法を用いて2群間の比較を行った。また、利き目とV1反応潜時、電流モーメントの評価では対応のあるt検定を用いて、右目利き被験者、左目利き被験者それぞれについて左右眼の比較を行った。

成 績

I. 利き目、利き手

被験者14名のうち、右手利きは11名、左手利きは3名であり、また利き目は右目利き5名、左目利き9名であった。右手利き被験者11名のうち、右目利きは5名、左目利きは6名であった。

II. 年齢とV1反応潜時、電流モーメントの相関

全被験者のV1反応測定結果を年齢順に並べて示す (表1)。全ての被験者において電流双極子は後頭葉の鳥距溝付近に推定された。代表例の右眼耳側下方1/4視野刺激で得られたVEFの結果を図5に示す。被験者No.1は65歳 (図5A), No.11は27歳 (図5B), いずれも右手利き、左目利き男性である。被験者No.1のV1反応潜時が100 msecであるのに対し (図5A左), 被験者No.11のV1反応潜時は92 msecと短かった (図5B左)。いずれの被験者も、等磁界線図 (isofield contour map, 図5A, Bともに中央) より得られた電流双極子は、MRI画像上で後頭葉の鳥距溝付近に投影された (magnetic source imaging, 図5A, Bともに右)。左眼刺激、右眼刺激、鼻側下方刺激、耳側下方刺激のいずれも高齢になるに従いV1反応の潜時は延長する傾向が見られたが、右眼耳側下方1/4視野刺激以外では有意差は見出せなかった。特に右眼耳側下方1/4視野刺激でのV1反応潜時は20歳代で89.0±3.8 msec, 30~40歳代で92.6±4.2 msec,

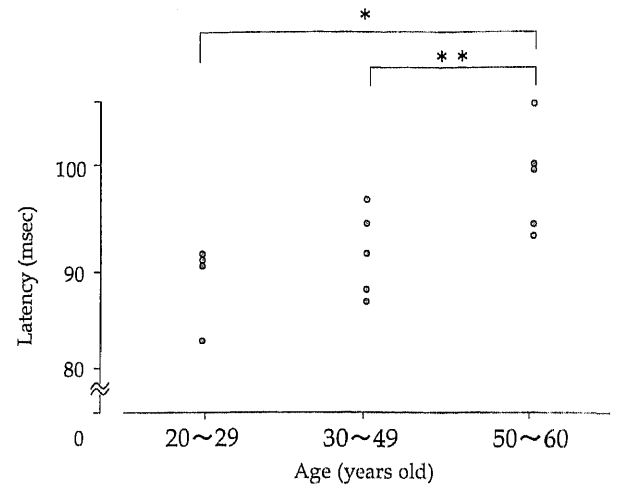


Fig. 6. Relationship between age and latency of primary visual response. The latency is prolonged after age of 50 years old. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ (Bonferroni/Dunn).

50~60歳代で100.0±5.8 msecであり、20歳代群は50~60歳代群よりもV1反応潜時が有意に短く ($p < 0.01$), また30~40歳代群は50~60歳代群よりもV1反応潜時が有意に短かった ($p < 0.05$, 図6)。なお、年齢と電流モーメントとの間には有意な相関は認めなかった。

III. 利き目とV1反応潜時、電流モーメントの相関

右手利きの被験者11名を右目利き5名と左目利き6名に分け、右眼、左眼それぞれに対して鼻側下方、耳側下方1/4視野刺激を行ったときのV1反応潜時と電流モーメント強度の結果を示す (表2)。左目利き被験者の左眼では、耳側下方1/4視野刺激で92.8±4.1 msec, 鼻側下方1/4視野刺激で95.2±2.5 msecであるのに対し、右眼では耳側下方1/4視野刺激で97.5±5.5 msec, 鼻側下方1/4視野刺激で98.5±3.9 msecであり、利き目と非利き目のV1反応潜時の間に有意差は認めなかった。また、右目利き被験者の右眼では耳側下方1/4視野刺激で94.0±5.4 msec, 鼻側下方1/4視野刺激で100.0±6.5 msecであるのに対し、左眼では耳側下方1/4視野刺激で93.8±5.2 msec, 鼻側下方1/4視野刺激で98.8±5.5 msecであり、利き目と非利き目のV1反応潜時の間に有意差を認めなかった。

一方、左目利き被験者の鼻側下方1/4視野刺激による電流モーメントは、右眼16.1±3.6 nAm, 左眼21.5±6.1 nAmと左眼刺激の反応が有意に強かった ($p < 0.05$, 図7)。左目利きの耳側下方1/4視野刺激による電流モーメントは、右眼17.7±8.7 nAm, 左眼12.6±3.4 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があったが、有意差を認めなかった。また右目利きの場合の鼻側下方1/4視野刺激による電流モーメントは、右眼21.5±2.7 nAm, 左眼18.0±5.2 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があったが、有意差を認めなかった。右目利きで耳側下方1/4視野刺激による電流モーメントは、右眼23.3±8.1 nAm, 左眼18.3±8.7 nAmと右眼刺激の反応が強い傾向があったが有意差を認めなかった。

Table 2. Summary of data of right handed subjects classified according to eye dominance.

No.	Age	Sex	Dominance		Left eye stimulation				Right eye stimulation			
					Infero-lateral VF		Infero-medial VF		Infero-medial VF		Infero-lateral VF	
					Hand	Eye	Latency (msec)	Moment (nAm)	Latency (msec)	Moment (nAm)	Latency (msec)	Moment (nAm)
1	65	M	R	L	94	11.6	98	21.8	101	16.8	100	16.9
2	62	M	R	L	85	8.7	98	14.4	103	14.7	94	15.4
5	58	M	R	L	96	9.9	93	23.4	101	20.0	108	11.1
7	42	M	R	L	98	15.6	97	13.1	97	9.1	98	5.2
10	30	M	R	L	93	11.1	93	30.4	91	16.7	93	29.4
11	27	M	R	L	91	18.4	92	25.6	98	19.1	92	28.1
\bar{x}	47.3				92.8	12.6	95.2	21.5	98.5	16.1	97.5	17.7
SD	16.6				4.1	3.4	2.5	6.1	3.9	3.6	5.5	8.7
3	64	M	R	R	100	30.3	101	21.0	111	24.0	103	36.9
4	60	M	R	R	98	10.5	108	14.4	103	19.7	95	21.1
6	46	M	R	R	95	11.4	98	17.3	98	23.6	95	17.0
9	32	M	R	R	90	27.5	92	26.3	92	23.2	89	27.4
14	22	M	R	R	86	12.0	95	11.2	96	17.1	88	14.2
\bar{x}	44.8				93.8	18.3	98.8	18.0	100.0	21.5	94.0	23.3
SD	17.9				5.2	8.7	5.5	5.2	6.5	2.7	5.4	8.1

L, left; M, male; R, right; VF, visual field

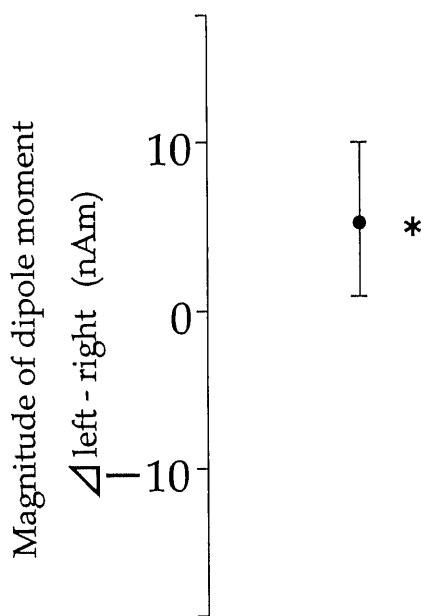


Fig. 7. The difference of the magnitude of dipole moment, between left and right eye stimulation to the subjects with left eye dominance. The quadrant of infero-medial visual field is stimulated. Note that the dipole moment is greater when the dominant eye is stimulated. The value is 5.4 ± 4.7 ($\bar{x} \pm SD$). * $P < 0.05$ (Two group t-test: Paired).

考 察

I. 加齢によるV1反応潜時の延長

視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP) を用いた報告では、視覚刺激後潜時75 msec (N75) の成分は加齢による潜時の延長はみられないが、潜時100 msec (P100) の反応潜時は加齢により延長するとされ、N75は一次視覚野由来であるがP100は一次視覚野由来ではない可能性が示唆されている²⁹⁾。しかしながらHatanakaら³⁰⁾およびHashimotoら²⁹⁾はMEGおよびEEGによる検討で、VEPのN75、P100はいずれも一次視覚野の活動であるとしている。今回のVEFによる検討で、P100に相当するV1反応の等価電流双極子が視覚皮質上に推定されたことは、P100が視覚皮質由来であることを支持し、また加齢によるV1反応潜時の延長は、加齢に伴う一次視覚野の処理速度の遅延を反映している可能性がある。加齢による潜時の延長が頭蓋内の視覚伝導路のどの部位の遅延を反映しているかに関しては、我々が渉猟しえた限りにおいて報告はない。

Gerthら³¹⁾、およびSeipleら³²⁾は、多局所網膜電位図 (multifocal electroretinography) を用いて網膜電位の加齢による潜時の変化について検討を行っているが、その報告の中で、加齢による網膜電位の遅延は直線的であり、年間でわずかに約0.02 msec程度遅延するのみと報告している。従って網膜電位の加齢による潜時延長は、EEG、MEGで得られる潜時延長に比較すると極僅かであり、本研究において認められたV1反応潜時の延長を網膜電位の潜時の延長のみでは説明出来ない。MEGを用いてN75に相当する成分の等価電流双極子の位置と潜時に関してさらに詳細な検討を加えることで、加齢によるV1反応の潜時延長の機構が解明できると考えられる。

II. 眼優位性とV1反応の電流モーメントの相関

Marziら³³⁾は視覚運動制御に関し、脳梁を介した左右大脳半

球間連絡には伝導方向による左右差があると報告した。これは利き手や脳梁を介した左右大脳半球間神経伝導速度とは別に、視覚に対する後頭葉の反応に左右差を来す因子の存在を示唆しているもので、眼優位性はこの因子の1つである可能性がある。

これまでのfMRIを用いた健常人における眼優位性の検討から、利き目の刺激によって後頭葉のより広範な領域が活動することや⁷⁾、利き目の鼻側視野が投射するとされる同側の後頭葉楔部は、解剖学的に非利き目の投射する対側よりMRI上面積が広いことが示されており¹⁾、さらに今回の結果から、利き目の耳側視野よりも鼻側視野が機能的に重要であると考えられる。病的な眼優位性の検討として、Goodyearら²⁾、Liuら³⁾、およびBarnesら⁴⁾はfMRIを用いて、抑制弱視患者の弱視眼では、視覚刺激によって賦活化される後頭葉の面積が抑制されると報告した。MEG上でも斜視性弱視眼ではV1反応の潜時が遅延し、磁場強度が弱いとされているが³⁴⁾、これまで健常人の眼優位性がV1反応の左右差に及ぼす影響についてMEGを用いて検討した報告は見当たらない。

今回の右手利き被験者の検討では、右目利き、左目利きともに鼻側下方視野刺激に対するV1反応の電流モーメントが非利き目よりも利き目で強かった。眼優位性に言及していないPET、EEG、MEGの検討で、右手利きの被験者は右眼の鼻側視野が投射する右大脳半球が視機能に関して優位であること^{33)35)~38)}、右手利き被験者には右目利きが多いこと³⁹⁾⁴⁰⁾、利き目と同側の後頭葉が生理的に重要であることは¹⁾、いずれも我々の知見と合致すると考えられる。視覚刺激を用いて優位大脳半球を評価する上で、特に鼻側下方視野における眼優位性は、皮質反応の左右差を生ずる重要な因子の1つであり、視覚的に呈示された言語刺激に対する皮質反応の潜時や電流モーメントを検討することにより、語彙処理の機構を解明できる可能性があると考えられる。

Ⅲ. 定量的指標としての電流モーメントの妥当性

MEGで測定可能な脳機能の定量的なパラメータの一つとして電流モーメントがある。電流モーメントはSQUIDにより測定された誘発磁場から逆問題解法により求められ⁴¹⁾、理論上は電流双極子における電流強度そのものである。しかし、臨床脳磁図検査解析指針試案(2004)⁴²⁾によれば、従来、電流モーメントはてんかん患者において強度が500 nAm以上の場合に生理的な信号としては大きすぎるため、等価電流双極子はノイズであると判定する程度の定性的な指標にすぎなかった²⁰⁾。電流双極子の電流モーメントが機能障害の定量的評価のために有用であるか否かについて、Gotoら⁴³⁾は頸椎症性脊髄症患者12名に対して体性感覚誘発磁界(somatosensory evoked magnetic field, SEF)を検討した中で、術後自覚的な感覚障害がNeurosurgical Cervical Spine Scaleスコア上で改善するのに相関して、電流モーメントも術前平均約22.3 nAmであったものが術後平均約33.6 nAmへ改善し、電流モーメントの変化が頸椎症性脊髄症の症状の評価に有用であると報告している。Tsutadaら⁴⁴⁾は病状の安定している中枢神経変性疾患患者に対し正中神経刺激によるSEFとSPECTを施行し、電流モーメントと脳血流量は相関しており、電流モーメントがSEFの定量的指標として有用であるとしている。

今回の我々の検討では鼻側下方1/4視野刺激を行った場合、左目利き、右目利き被験者いずれも、利き目の刺激による後頭

葉の電流モーメントが強く、眼優位性と電流モーメントが相関していることが明らかになった。現時点では眼瞼下垂、瞳孔径、視力などVEFに影響しうる因子を検討する余地が残されているが、VEFの電流モーメントは視覚刺激によるV1反応強度の指標となりうると考えられる。

Ⅳ. VEFによる言語機能研究の展望

MEGは大脳皮質錐体細胞の興奮性シナプス後電位に伴って発生する磁場を直接測定したものであり⁴⁵⁾、脳内におけるニューロン活動の時間的変化をmsec単位で捉えることができ、また逆問題解法により磁場源解析を行って等価電流双極子を推定する際⁴¹⁾、生体は磁氣的に透明であるため、数mm以下の高い精度で大脳皮質の活動部位をMRI上に表示することができる。

大脳皮質の中でも左右の視覚野は近接しているため、空間分解能の低いEEGを用いた研究では解剖学的考察に限界があり⁴⁶⁾、視機能はMEGの能力を存分に発揮できる分野と考えられる。VEFは刺激電極の装着が不要のため、SEFで問題となる神経刺激電極と神経の間の抵抗や、測定毎の電極の位置の変動がないという利点がある一方、単調な刺激を与えた場合、体性感覚刺激に比較すると眠気を生じやすく、また眼瞼下垂、瞳孔径、視力、網膜疾患などが影響する可能性があるといった欠点がある。しかし、少なくとも眼科的疾患がなく視力に左右差のない被験者の場合は、今回の研究で示したように視覚刺激を安定して与えることが可能で、SEFと同様に少ない誤差でVEFの電流モーメントの測定が出来るものと考えられる。

近年高次機能の評価ではHirataら¹²⁾の報告にも示されているように、開口合成(synthetic aperture magnetometry)法などの周波数解析法を用いて、単一等価電流双極子で表すことが困難な脳機能に関する検討がなされている。これらは若干時間分解能が低下するものの、加算平均をしないため、長潜時においても高周波成分が失われず、機能発現に伴う周波数律動の変化を長潜時、高周波にいたるまで局在を明らかにすることができる。また、近年開発されたMR-FOCUSS(multiresolution focal underdetermined system solution)法は、同時に複数箇所で開催している脳磁界に関する情報をもたらす可能性があるとして報告されている⁴⁷⁾。これらの新規に開発された解析法を併用しつつ、短潜時に関して電流モーメントを用いて等価電流双極子モデルを検討することにより、従来解明されていなかった視覚入力に始まる文字認識および語彙処理の過程について解明することが期待される。

結 論

健常成人男性被験者に対し、パターンリバーサル刺激による視覚誘発磁界反応と年齢、利き目の関連を検討し、以下の知見を得た。

1. 加齢に伴い、50歳以降でV1反応潜時の延長を認めた。この延長は、一次視覚野の視覚刺激の処理速度の遅延を反映していることが示唆された。
2. 鼻側下方1/4視野刺激において、利き目では非利き目に比較すると、電流モーメントが強かった。
3. 以上より、眼優位性は健常人の後頭葉のV1反応の大脳皮質神経細胞活動に影響を及ぼす因子であり、視覚刺激に対する皮質反応の潜時や電流モーメントの詳細な解析により、視覚刺激入力からの初期時相における1次視覚野の機構を解明できる可能性があると考えられる。

謝 辞

本研究の一部は，文部科学省科学研究費（萌芽）No.16659383の補助を受けた。

稿を終えるに臨み，御指導・御校閲を賜りました金沢大学大学院脳機能制御学山下純宏教授に深甚なる謝意を捧げます。また終始ご指導を戴きました長谷川光広助教授および金沢工業大学先端電子技術応用研究所樋口正法助教授，河合淳客員研究員，尾崎雄三研究員に厚く御礼申し上げます。また，御校閲を賜りました藤沢弘範講師，トロント小児病院 Hiroshi Otsubo 博士に深謝致します。また，統計処理に関しご助言を賜りました環境生体分子応答学谷井秀治助教授に厚く御礼申し上げます。最後に多大なるご援助を賜りました教職員，金沢工業大学先端電子技術応用研究所各位，被験者としてご協力戴きました皆様に深甚なる謝意を表します。

なお，本論文の要旨の一部は第19回日本生体磁気学会大会（2004，徳島），第63回日本脳神経外科学会総会（2004，名古屋）において発表した。

文 献

- 1) Erdogan AR, Ozdikici M, Aydin MD, Aktas O, Dane S. Right and left visual cortex areas in healthy subjects with right- and left-eye dominance. *Int J Neurosci* 112: 517-523, 2002
- 2) Goodyear BG, Nicolle DA, Humphrey GK, Menon RS. BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J Neurophysiol* 84: 1907-1913, 2000
- 3) Liu GT, Milki A, Francis E, Quinn GE, Modestino EJ, Bonhomme GR, Haselgrove JC. Eye dominance in visual cortex in amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 8: 184-186, 2004
- 4) Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike CB. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol* 533: 281-297, 2001
- 5) Rombouts SA, Barkhof F, Sprenger M, Valk J, Scheltens P. The functional basis of ocular dominance: functional MRI (fMRI) findings. *Neurosci Lett* 221: 1-4, 1996
- 6) Breier JI, Simos PG, Zouridakis G, Wheless JW, Willmore LJ, Constantinou JE, Maggio WW, Papanicolaou AC: Language dominance determined by magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology* 53: 938-945, 1999
- 7) Kober H, Moller M, Nimsky C, Vieth J, Fahlbusch R, Ganslandt O: New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Human Brain Mapping* 14: 236-250, 2001
- 8) Naatanen R, Lehtokoski A, Lennes M, Cheour M, Huotilainen M, Iivonen A, Vainio M, Alku P, Ilmoniemi RJ, Luuk A, Allik J, Sinkkonen J, Alho K: Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 385: 432-434, 1997
- 9) Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, Breier JI, Sarkari S, Patariaia E, Billingsley RL, Buchanan S, Wheless J, Maggio V, Maggio WW. Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 100: 867-876, 2004
- 10) Salmelin R, Hari R, Lounasmaa OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature* 368: 463-465, 1994
- 11) Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, Wheless JW, Constantinou JE, Gormley WB, Maggio WW: Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg* 91: 787-796, 1999
- 12) Hirata M, Kato A, Taniguchi M, Saitoh Y, Ninomiya H, Ihara A, Kishima H, Oshino S, Baba T, Yorifuji S, Yoshimine T. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test. *Neuroimage* 23: 46-53, 2004
- 13) Braeutigam S, Bailey AJ, Swithenby SJ. Phase-locked gamma band response to semantic violation stimuli. *Cogn Brain Res* 10: 365-377, 2001
- 14) Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg* 17: 266-282, 1960
- 15) Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. In J Engel Jr (ed), *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed, p341-357, Raven Press, New York, 1993
- 16) Pammer K, Hansen PC, Kringelbach ML, Holliday I, Barnes G, Hillebrand A, Singh KD, Cornelissen PL. Visual word recognition: the first half second. *Neuroimage* 22: 1819-1825, 2004
- 17) Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA, Micel F. The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain* 123: 291-307, 2000
- 18) Sereno SC, Rayner K, Posner MI. Establishing a time-line of word recognition: evidence from eye movements and event-related potentials. *Neuroreport* 9: 2195-2200, 1998
- 19) Pulvermuller F, Assadollahi R, Elbert T. Neuromagnetic evidence for early semantic access in word recognition. *Eur J Neurosci* 13: 201-205, 2001
- 20) 渡辺裕貴，白石秀明，山田康一郎，八木和一：てんかん棘波の電流モーメント，棘波幅，焦点内分布の数値。臨床脳波 42 (10): 643-648, 1999
- 21) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113, 1971
- 22) Miles WR. Ocular dominance in human adults. *J Gen Psychol* 3: 412-420, 1930
- 23) 春田康博，上原 弦，河合 淳，下河原正博：脳磁計測システム MEGvision. 横河技報 44, 31-34, 2000
- 24) Kado H, Higuchi M, Shimogawara M, Haruta Y, Adachi Y, Kawai J, Ogata H, Uehara G. Magnetoencephalogram Systems developed at KIT. *IEEE Transactions on Applied Superconductivity* 9: 4057-4062, 1999
- 25) Hari R, Joutsiniemi SL, Sarvas J. Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71: 64-72, 1988
- 26) Hashimoto T, Kashii S, Kikuchi M, Honda Y, Nagamine T, Shibasaki H. Temporal profile of visual evoked responses to pattern-reversal stimulation analyzed with a whole-head magnetometer. *Exp Brain Res* 125: 375-382, 1999

- 27) Hashimoto I, Kimura T, Iguchi Y, Takino R, Sekihara K. Dynamic activation of distinct cytoarchitectonic areas of the human SI cortex after median nerve stimulation. *Neuroreport* 12: 1891-1897, 2001
- 28) Kubota T, Kaneoke Y, Maruyama K, Watanabe K, Kakigi R. Temporal structure of the apparent motion perception: a magnetoencephalographic study. *Neurosci Res* 48: 111-118, 2004
- 29) Allison T, Hume AL, Wood CC, Goff WR. Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 58: 14-24, 1984
- 30) Hatanaka K, Nakasato N, Seki K, Kanno A, Mizoi K, Yoshimoto T. Striate cortical generators of the N75, P100 and N145 components localized by pattern reversal visual evoked magnetic fields. *Tohoku J Exp Med* 182: 9-14, 1997
- 31) Gerth C, Garcia SM, Ma L, Keltner JL, Werner JS. Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 202-208, 2002
- 32) Seiple W, Vajaranant TS, Szlyk JP, Clemens C, Holopigian K, Paliga J, Badawi D, Carr RE. Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1783-1792, 2003
- 33) Marzi CA, Bisiacchi P, Nicoletti R. Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis. *Neuropsychologia* 29: 1163-1177, 1991
- 34) Anderson SJ, Holliday IE, Harding GF. Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res* 39: 1723-1738, 1999
- 35) Kaneoke Y, Bundou M, Koyama S, Suzuki H, Kakigi R. Human cortical area responding to stimuli in apparent motion. *Neuroreport* 8: 677-682, 1997
- 36) Cheng K, Fujita H, Kanno I, Miura S, Tanaka K. Human cortical regions activated by wide-field motion: an H2150 PET study. *J Neurophysiol* 74: 413-427, 1995
- 37) Dupont P, Orban GA, Bruyn DE, Verbruggen A, Morelmans L. Many areas in the human brain respond to visual motion. *J Neurophysiol* 72: 1420-1424, 1994
- 38) Manning ML, Finlay DC, Felon B. Visual evoked potentials to stimuli in apparent motion. *Vision Res* 28: 965-974, 1988
- 39) Annett M, Turner A. Laterality and the growth of intellectual abilities. *Br J Educ Psychol* 44: 37-46, 1974
- 40) Merrell DJ. Dominance of eye and hand. *Hum Biol* 29: 314-328, 1957
- 41) Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol* 32: 11-22, 1987
- 42) 橋本 勲, 柿木隆介, 白石秀明, 中里信和, 長峯 隆, 渡辺裕貴. 脳磁図ガイドライン作成委員会報告—臨床脳磁図検査解析指針試案(2004)について—. *臨床神経生理学* 32: 追補1-19, 2004
- 43) Goto T, Tsuyuguchi N, Ohata K, Tsutada T, Hattori H, Shimogawara M, Matusaka Y, Sakamoto S, Hara M. Usefulness of somatosensory evoked magnetic field dipole measurements by magnetoencephalography for assessing spinal cord function. *J Neurosurg Spine* 96: 62-67, 2002
- 44) Tsutada T, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Hattori H, Shimogawara M, Shimada H, Miki T. Detecting functional asymmetries through the dipole moment of magnetoencephalography. *J Neurol Sci* 198: 51-61, 2002
- 45) Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 175: 664-666, 1972
- 46) Allison T, Matsumiya Y, Goff GD, Goff WR. The scalp topography of human visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 158-197, 1977
- 47) Bowyer SM, Moran JE, Mason KM, Constantinou JE, Smith BJ, Barkley GL, Templey N. MEG localization of language-specific cortex utilizing MR-FOCUSS. *Neurology* 62: 2247-2255, 2004

Effect of ocular dominance and age on latency and magnitude of dipole moment: a magnetoencephalography (MEG) study Hiroshi Shima, Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 – J. Jusen Med Soc., **113**, 134 – 143 (2004)

Key words ocular dominance, visual evoked magnetic field (VEF), dipole moment, age, latency

Abstract

Although numerous studies have indicated that functional imaging can provide information regarding the side in which language function exists, the precise processing mechanism of visually presented verbal stimulation is still unclear. As the processing time of primary visual response differs among studies, a precise study of visual processing using functional imaging with precise time resolution, such as magnetoencephalography (MEG), is necessary. Although the role of ocular dominance has been reported in functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, it has not been studied precisely because of the limitation of time resolution. To determine the factors that affect the visual evoked magnetic field (VEF) on MEG, we investigated the relationship of age and ocular dominance with latency and dipole moment in 11 right-handed and three left-handed healthy male volunteers. VEF was measured by means of checkerboard-pattern reversal at a quadrant visual field without stimulation of the fovea, presented on a screen set in front of the subjects. The latency of the primary visual response was 89.0 ± 3.8 msec in subjects in their 20s, 92.6 ± 4.2 msec in those in their 30s and 40s, and 100.0 ± 5.8 msec in those in their 50s and 60s, indicating that the latency of the VEF was prolonged particularly in subjects who were more than 50 years old. On the other hand, no significant difference was observed between age and the magnitude of dipole moment. In the study of ocular dominance in the 11 right-handed subjects by means of stimulation of the infero-medial quadrant visual field, those with left eye dominance showed a dipole moment of 21.5 ± 6.1 nAm with left eye stimulation and 16.1 ± 3.6 nAm with right eye stimulation, whereas those with right eye dominance showed a dipole moment of 18.0 ± 5.2 nAm with left eye stimulation and 21.5 ± 2.7 nAm with right eye stimulation. The results illustrate that the dipole moment obtained by stimulation of the infero-medial quadrant visual field of the dominant eye was significantly higher than that obtained by stimulation of the other eye in the subjects with left eye dominance. These findings indicate that ocular dominance may influence the laterality of the dipole moment of the VEF regardless of handedness. Although the usefulness of the dipole moment of the VEF for quantitative evaluation has not been reported so far, it is worth studying in detail to clarify the processing mechanism of visually presented stimulation.