

平成 12 年度厚生科学研究費補助金

(脳科学 研究事業)

機能的 MRI、脳磁図、および PET/SPECT を用いた
精神疾患の病態解明とそれに基づく治療法の開発

(12080201)

総括研究報告書
分担研究報告書

主任研究者：松田博史

国立精神・神経センター武蔵病院

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
総括研究報告書

機能的MRI、脳磁図、およびPET/SPECTを用いた精神疾患の病態解明とそれに基づく治療法の開発

主任研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

研究要旨: 多重画像モダリティを用いて精神分裂病および感情障害を主体に神経画像および神経生理学的検索法により機能性精神疾患の治療に関連した局所の脳機能異常が捉えられた。これらの画像所見は、至適な治療法の確立および新たな治療法の開発に貢献しうる。

斎藤 治 (国立精神・神経センター武蔵病院、第一病棟部長)
本橋伸高 (国立精神・神経センター武蔵病院外来部長)
朝田 隆 (国立精神・神経センター武蔵病院リハビリテーション部長)
大西 隆 (国立精神・神経センター武蔵病院放射線科医長)

A. 研究目的

近年の脳機能解析の進歩は、機能性精神疾患において病態解明に必須の検査法となりつつある。これらの脳機能解析法はそれぞれ、長所、短所を有するため、一つの検査法のみではなく、お互いの欠点を補うために、組み合わせることで解析することが望ましい。本研究では、PET/SPECT、fMRI およびMEG装置などを、相補的に駆使することにより、精神分裂病や感情障害を中心とする機能性精神疾患における神経認知機能障害を神経回路網モデルに基づき評価し、脳のどの部位の障害かを検索することにより、機能性精神疾患の病態解明ならびに精神症状の客観的定量化を行う。さらに、その解明結果に基づいた治療法の開発を行うことを目的とする。

B. 研究方法

精神分裂病における認知機能を神経回路網モデルに基づき評価し、病態解明への一

緒とするために、Braille cell 刺激による基礎的MEG研究、fMRI・脳波同時記録、およびfMRI・眼球運動同時記録を行った。Braille cell 刺激による基礎的MEG研究において、対象は健常者6名とし、刺激は8点Braille cellを用いて右示指末節に提示した。fMRI・脳波同時記録においては、脳波上のノイズ(ballistocardiogram)の解決のため、フィルタリング、双極導出を用いることが一般的であるが、数学的処理の限界や、双極導出における多チャンネル化の困難など多くの問題があった。我々はノイズの原因である頭部の微細な動きを抑制することに着目し、簡便・確実な頭部固定のために放射線治療用vacuum cushionシステムを使用した。脳波測定にNeuroscanを、MRIスキャナにSiemens Vision Plus(1.5T)を用いた。測定は単極導出、チャンネル数は32で行った。fMRI・眼球運動同時記録においては眼球運動を支える神経回路網の解明を目的として、NAC社との共同開発により、アイマークレコーダEMR-NM-ST-578(NAC製)を、fMRI測定環境により適したシステムに改造した。赤外線照明部のために、刺激スクリーンの実効面積が6割に減少したため、光ファイバーによる直接照明で実効面積を九割まで回復した。また、照明部の100個のLEDが、刺激スクリーンの中に赤く輝くことが問題であったので、LEDの個数は4個とし、赤外線を光ファイバーを用いて刺激呈示鏡と位置的に分離することで、照明光量を減ら

すと共に赤外線照明を被験者の視界の外に置いた。被験者は健常者、男6名、女1名であった。刺激呈示は、周波数0.4Hzで水平方向に単振動する円点とした。このtask条件とhair line crossを固視するcontrol条件にて、fMRI・眼球運動同時記録を行なった。うつ病においては対象患者は年齢 57.4 ± 16.3 (平均±標準偏差; 範囲35-70)歳の男性3名、女性2名の計5名である。診断は反復性うつ病性障害4名、単一うつ病エピソード1名であった。うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton rating scale for depression: HRSD)で評価した。ECTは短パルス波の治療器として米国Somatics社製Thymatron DGxを使用し、両側前側頭部に電極を当てて行った。この治療器は脳波計と連動しており、発作の成否や持続時間を自動的に判定することが可能である。また、電気量(milliCoulombs: mC)を少量から滴定することにより、全般性けいれんを誘発するのに必要な電気量、すなわちけいれん閾値を推定できる。今回は海外での報告を参考に投与電気量を100.8mCより開始し、全般性けいれんを誘発できなかった場合には順次増量していった。ECTの1コースは概ね週に2回の頻度で合計5-12回行った。また、ECT前後の臨床評価にはハミルトンうつ病評価尺度(HRSD)を用い、MMSE(mini-mental state examination)を初めとした認知記憶機能検査も施行した。ECT後の評価は最終ECTの1週間後に行った。心象形成時の脳研究においては、対象は、東京芸術大学音楽学部の学生及び卒業生14名(絶対音感10名、相対音感4名)である。安静時と課題時を交互に各5scanからなる14ブロック、1つの課題につき75scanづつ収集した。課題としては音楽知覚にはpassive music listeningを用い、musical imageryとして、mental musical rehearsalを用いた。

(倫理面への配慮)

研究はすべて国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、被験者本人の文書による同意のもとに行った。

C. 研究結果

MEGの基礎研究、機能的MRIと脳波の同時測定、機能的MRIと眼球運動の同時測定法を開発し改良を加えた結果、fMRI、脳波、眼球運動の3者について、同時記録システムの実用化に現実的な道を開くことができた。fMRI・脳波同時記録では同時測定によって、視察的に良質な脳波が得られた他、時間フーリエ解析、トポグラフィなどの定量的解析にも十分に耐え得る脳波を測定した。また視覚刺激賦活fMRIと、視覚誘発電位を測定したところ、後頭葉賦活とその際の視覚誘発電位の同時測定に成功した。うつ病患者を対象にパルス波ECTをわが国で初めて施行したところ、有効性・安全性が示唆された。さらにECTの反復施行前後でPETを用いて脳血流を測定し、その変化を検討した。全般性けいれん出現時の投与電気量は 136.1 ± 42.2 (平均±標準偏差; 範囲100.8-201.6) mCであり、個人差が認められた。脳血流は麻酔下では全般的な低下を認めた。発作時の脳血流はびまん性に増加し、特に側頭葉内側部、大脳基底核、視床、中脳被蓋で顕著であった。発作後の脳血流は速やかに低下し、全脳平均血流量はECT前のレベルに戻った。ECT後の脳血流の分布パターンはECT前と比較し、視床や海馬付近で増加し、前頭葉を中心とする大脳皮質で減少していた。ECT1コース後に前頭葉下部や、うつ病の病態や治療との関連で注目されている前部帯状回において血流低下が示された。心象の形成は、幻聴と同じ神経機構が関与していると考えられている。音楽の知覚時と心象形成時の脳活動を比較し聴覚心象形成の神経機構を検討したところ、音楽知覚時、心象形成時とも左側優位の上側頭回後方の賦活を認め、個人レベルでも心象形成と知覚は同じ部位の賦活を認めた。さらに、幼少時よりの長期トレーニングが脳機能に及ぼす影響をfMRIで計測したところ、コントロール群では右側優位の聴覚連合野の賦活を認めたのに対し、音楽家では、左側、後方優位の聴覚野の賦活を認めた。またこれらの領域の賦活程度はトレーニング開始年齢、絶対音

感能力と関連していた。

D. 考察

Braille cell 刺激による MEG 研究において On、Off 間の差異は、サルで報告されている受容体毎の投射部位の違いがヒトでも存在する可能性を示唆していると考えられた。今回、体性感覚 On、Off 反応が初めて明瞭に記録できたことは、本装置により神経認知機能の時間的特性を評価し得る新たな体性感覚刺激を我々が手にしたことを意味する。眼球運動の観測も加えて、fMRI、脳波、眼球運動の 3 者について、同時記録システムの実用化に現実的な道を開くことができたものといえる。うつ病の治療として電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) は不可欠なものであるが、その作用機序は不明である。今回の検討で、ECT 中の脳血流はびまん性に増加し、その後急激に低下し、さらに局所脳血流の分布にも変化がみられることが示された。また、けいれん閾値の個人差のために ECT 成功時、不成功時の脳血流が得られたが、それらの比較は発作の全般化の機序に示唆を与えるものであると思われる。脳機能画像を用いて ECT 治療前後での脳機能の変化と臨床評価との関連を検討することは、ECT の奏効機序のみならず、感情障害の病態の解明にも寄与するものと期待される。ECT 1 コース後では前部帯状回において血流低下が示された。最近、抗うつ薬療法やうつ病の新たな治療法として近年注目されている経頭蓋磁気刺激法によっても、前部帯状回や下部前頭葉が治療反応と関連していたとの報告がある。心象の形成は、幻聴と同じ神経機構が関与していると考えられている。音楽の知覚時と心象形成時の脳活動を比較した結果は、聴覚情報の知覚と心象形成は同じ神経機構を用いていることを示すと共に、感覚野は内部起源情報により、賦活されることを示唆している。さらに音楽家とコントロール群の音楽に対する認知の比較では、幼少時より長期間に及ぶトレーニングにより、2 次聴覚領域の機能再構築がおこることと、絶対音感能力は、機能再構築

による聴覚領域での特殊な情報処理によるものである可能性を示している。

E. 結論

多重画像モダリティにより機能性精神疾患における神経回路網の機能異常が発見され、治療効果との関連が見出された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Sakai N, Nagasawa T, Koshino Y, Sumiya H, Tonami N, Tsuji S, Matsuda H: Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task. *Schizophr Res* 42(1):29-39,2000

松田博史、大西 隆、西川将巳、高野晴成: 21 世紀における PET 画像の役割 *臨床放射線* 45(9):1041-1053,2000

高野晴成、大西 隆、松田博史: うつ病の核医学診断の進歩 *映像情報* 32(20):1124-1126(28-30),2000

高野晴成、大西 隆、松田博史: 21 世紀—期待される医学と医療 I、診断技術、画像診断、1.21 世紀への Neuroimaging *Pharma Medica* 19(1):43-48,2001

斎藤 治、穴見公隆、湯本真人: 神経・精神生理学的指標と遺伝 (岡崎祐士・米田 博編) *臨床精神医学講座 special issue 第 11 卷 精神疾患と遺伝* 中山書店 東京 2000 pp 357-375

湯本真人: MEG (倉知正佳・松田博史編) *臨床精神医学講座 special issue 第 11 卷 精神科臨床における画像診断* 中山書店 東京 2000 pp 114-125

湯本真人、斎藤 治、金子 裕、中原一彦: 体性感覚誘発オン・オフ磁場反応 *生理学研究所研究会「脳磁場ニューロイメージング」抄録集*, 2000.

本橋伸高、高野晴成、寺田倫、小川賢一、
村松玲美：パルス波 ECT によるうつ病の治
療。日本神経精神薬理学雑誌 20:77-79,2000

本橋伸高：気分安定薬の分類・適応・作用
機序。臨床精神薬理 3:839-845,2000

高野晴成、本橋伸高：気分障害の画像。臨
床精神医学 29:885-890,2000

本橋伸高：抗うつ薬と GABA 受容体。医学
のあゆみ 195:556,2000

本橋伸高：電気けいれん療法。今日の精神
科治療。臨床精神医学 29 (増刊)：335-
338,2000

本橋伸高：感情障害。SPECT。松田博史、
倉知正佳編、臨床精神医学講座、S10 卷、
精神科臨床における画像診断、中山書店、
東京、pp489-497,2000

本橋伸高：電気けいれん療法と TMS。樋口
輝彦編、うつ病の薬理—脳科学研究の成果
—。新興医学出版、東京、pp100-112,2001

Takashi Ohnishi et al. Activation in the
auditory association cortex during mental
music rehearsal in highly trained musicians.
Cereb cortex (submitting)

Takashi Ohnishi et al. Functional anatomy of
musical perception in musicians. Cereb cortex
(in press)

2. 学会発表

Takano H, Mothohashi N, Uema T, Ogawa K,
Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H :
Acute effects of electroconvulsive therapy on
cerebral blood flow.
The 47th annual meeting of Society of Nuclear
Medicine. June 6, 2000. Saint Louis

M. Yumoto, O. Saitoh, Y. Kaneko, K.
Anami, H. Matsuda, Y. Ugawa, and K.
Nakahara : "Somatosensory evoked
magnetic fields to on- and offsets of
rectangular pressure stimuli". 87b.
Proceedings of 12th International

Conference on Biomagnetism, 2000.

K. Anami, et al :
"Development of Simultaneous
Measurement of EEG/fMRI"
International Society for Brain
Electromagnetic Topography 12th World
Congress
Symposium6: Simultaneous Recording of
fMRI/PET and EEG, 2001.

穴見公隆、齋藤 治、湯本真人、金子 裕、
大西 隆、松田博史、川越勇介、染谷成則、
Giorgio Bonmassar, John W. Belliveau :
functional MRI(fMRI)と脳波の同時測定技
術の開発とその実際
第 30 回日本臨床神経生理学会, 2000.

湯本真人、齋藤 治、金子 裕、宇川義一、
中原一彦 :
手指への台形圧刺激による体性感覚オン・
オフ磁場反応
第 30 回日本臨床神経生理学会, 2000

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
分担研究報告書

PET/SPECT による精神疾患の解明の基礎的検討

分担研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

研究要旨: うつ病の治療として電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy; ECT) は不可欠なものであるが、その作用機序は不明である。脳機能画像を用いて電気けいれん療法中の脳血流の変化の局在を捉えることによって、その作用機序を推察し、病態との関連を考察することは病態解明につながるものと考えられる。

A. 研究目的

近年、神経画像技術の進歩により ECT 時の脳血流についての報告が散見されるものの、十分に検討されているとは言い難い。また、わが国では治療器としては未だ旧式のサイン波のものしか認可されておらず、科学的な臨床研究はほとんど行われていない。一方、海外で主流となっているパルス波の治療器ではより効率的な刺激を与えることができ、有害作用も少ないことが知られている。今回われわれはパルス波治療器を用い、1 コースの初回 ECT 時の脳血流に対する急性効果について、 $H_2^{15}O$ -PET により検討した。臨床的有用性について検討するとともに、ECT の反復施行前後での脳血流に対する影響について $H_2^{15}O$ -PET (positron emission tomography) を用いて検討した。

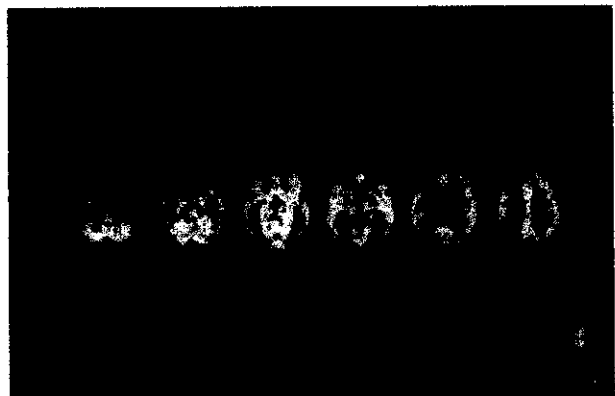
B. 研究方法

本研究は国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、患者本人の文書による同意のもとに行った。対象患者は年齢 57.4 ± 16.3 (平均 \pm 標準偏差; 範囲 35-70) 歳の男性 3 名、女性 2 名の計 5 名である。診断は反復性うつ病性障害 4 名、単一うつ病エピソード 1 名であった。うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton rating scale for depression; HRSD) で評価し、ECT 施行前の HRSD の総点は平均 28.4 ± 10.6 点であった。ECT は短パルス波の治療器として米国 Somatics 社製 Thymatron DGx を使用し、両側前側頭部に電極を当てて行った。この治療器は脳波計と連動しており、発作の成否や持続時間を自動的に判定することが可能である。また、電気量 (milliCoulombs; mC) を少量から滴定することにより、全般性けいれんを誘発するのに必要な電気量、すなわちけいれん閾値を推定できる。今回は海外での報

告^りを参考に投与電気量を 100.8mC より開始し、全般性けいれんを誘発できなかった場合には順次増量していった。麻酔には propofol を、筋弛緩剤としては vecuronium bromide を用いた。呼吸管理は laryngeal mask を用いた調節呼吸とした。PET 機器は Siemens 社 ECAT EXACT であり、約 7mCi の $H_2^{15}O$ を静注後、安静時、ECT 前、ECT 中、ECT 後の脳血流を測定した。局所脳血流の解析には statistical parametric mapping (SPM) を用いた。

C. 研究結果

全般性けいれん出現時の投与電気量は 136.1 ± 42.2 (平均 \pm 標準偏差 ; 範囲 100.8-201.6) mC であり、個人差が認められた。脳血流は麻酔下では全般的な低下を認めた(図 1)。発作時の脳血流はびまん性に増加し、特に側頭葉内側部、大脳基底核、視床、中脳被蓋で顕著であった(図 2)。発作後の脳血流は速やかに低下し、全脳平均血流量は ECT 前のレベルに戻った。ECT 後の脳血流の分布パターンは ECT 前と比較し、視床や海馬付近で増加し、前頭葉を中心とする大脳皮質で減少していた。



(図 1)



(図 2). Threshold: $P=0.001$, Extent: corrected $P=0.05$
proportional scaling

D. 結論

ECT の脳血流に対する急性の影響について、ECT 発作時の脳血流は前頭部を中心に相対的に増加し、後頭葉や視床では相対的に減少するという報告や ECT45 分後に帯状回前部の血流が低下するとの報告などがみられるが、これらは主に SPECT を用いたものであり脳血流の絶対値は測定できていない。 $H_2^{15}O$ -PET では高解像度でかつ脳血流の絶対値をほぼ 10 分ごとに経時的に測定することが可能である。今回 ECT 中の脳血流はびまん性に増加し、その後急激に低下し、さらに局所脳血流の分布にも変化がみ

られることが示された。また、けいれん閾値の個人差のために ECT 成功時、不成功時（全般化に至らなかったもの）の脳血流が得られたが、それらの比較は発作の全般化の機序に示唆を与えるものであると思われる。今後は ECT の反復施行前後での脳血流や脳糖代謝の変化を含めて、治療反応や副作用の観点からも検討していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Sakai N, Nagasawa T, Koshino Y, Sumiya H, Tonami N, Tsuji S, Matsuda H: Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task.
Schizophr Res 42(1):29-39,2000

松田博史、大西 隆、西川将巳、高野晴成:
21 世紀における PET 画像の役割
臨床放射線 45(9):1041-1053,2000

高野晴成、大西 隆、松田博史:
うつ病の核医学診断の進歩
映像情報 32(20):1124-1126(28-30),2000

高野晴成、大西 隆、松田博史:
21 世紀一期待される医学と医療 I、診断技術、画像診断、1.21 世紀への Neuroimaging
Pharma Medica 19(1):43-48,2001

2. 学会発表

Takano H, Mothohashi N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H:
Acute effects of electroconvulsive therapy on cerebral blood flow.

The 47th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 6, 2000, Saint Louis

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
分担研究報告書

MEG/fMRI による分裂病の病態解明と治療法の開発

分担研究者 齋藤 治 国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部長

研究要旨:精神分裂病における神経認知機能を神経回路網モデルに基づき評価し、病態解明への一
緒とする。そのために臨床的実用性の高い脳機能評価法の確立と、脳機能病理を解明するための
先進的な検査法の開発を基本理念とした。新しい臨床神経画像検査法を実現するべく、MEG の基
礎研究、機能的 MRI と脳波の同時測定、機能的 MRI と眼球運動の同時測定法を開発し改良を加え
た。今年度は実際に健常者での測定を行い、検査法を評価した。

A. 研究目的

精神分裂病における神経認知機能を、電
気生理学的変化を確認しながら機能局在を
同定することを目的として以下の 3 つの研
究を行った。

- 1) Braille cell 刺激による基礎的 MEG 研
究
- 2) fMRI・脳波同時記録
- 3) fMRI・眼球運動同時記録

B. 研究方法

- 1) Braille cell 刺激による基礎的 MEG
研究

対象は健常者 6 名とし、刺激は 8 点 Braille
cell を用いて右示指末節に提示した。8 点
が全て突出している状態を On、全て陥入し
ている状態を Off と呼ぶ。刺激は、On (持
続時間 τ_{on}) と Off (持続時間 τ_{off}) を交
互に繰り返す、周期 ($\tau_{on} + \tau_{off} =$)
500msec の反復刺激を用いた。(実験 1) 刺
激を $\tau_{on} = \tau_{off} = 250\text{msec}$ として 3000 回

提示し、誘発磁場反応を加算平均した。(実
験 2) τ_{on} (または τ_{off}) = 10, 20, 40, 60,
80, 100, 150, 200msec と変化させて各 300
回提示し、誘発磁場反応を加算平均した。
磁場記録には Neuromag 社製全頭型 204 チャ
ネル脳磁計を用いた。

- 2) fMRI・脳波同時記録

脳波上のノイズ (ballistocardiogram) の
解決のため、フィルタリング、双極導出を
用いることが一般的であるが、数学的処理
の限界や、双極導出における多チャンネル
化の困難など多くの問題があった。我々は
ノイズの原因である頭部の微細な動きを抑
制することに着目し、簡便・確実な頭部部
固定のために放射線治療用 vacuum cushion
システムを使用した。脳波測定に Neuroscan
を、MRI スキャナに Siemens Vision
Plus (1.5T) を用いた。測定は単極導出、チ
ャンネル数は 32 で行った。

3) fMRI・眼球運動同時記録

眼球運動を支える神経回路網の解明を目的として、NAC社との共同開発により、アイマークレコーダ EMR - NM, ST-578 (NAC製) を、fMRI 測定環境により適したシステムに改造した。赤外線照明部のために、刺激スクリーンの実効面積が6割に減少したため、光ファイバーによる直接照明で実効面積を九割まで回復した。また、照明部の100個のLEDが、刺激スクリーンの中に赤く輝くことが問題であったので、LEDの個数は4個とし、赤外線を光ファイバーを用いて刺激呈示鏡と位置的に分離することで、照明光量を減らすと共に赤外線照明を被験者の視界の外に置いた。被験者は健常者、男6名、女1名であった。刺激呈示は、周波数0.4Hzで水平方向に単振動する円点とした。このtask条件とhair line crossを固視するcontrol条件にて、fMRI・眼球運動同時記録を行なった。

C. 研究結果

1) Braille cell 刺激による基礎的 MEG 研究

(実験1) Off→On 遷移より N1on、P1on、N2on、P2on、On→Off 遷移より形状が類似し振幅がより小さい N1off、P1off、N2off、P2off の各誘発磁場成分を記録した。N1、P1の振幅およびN1の推定電流源の向きに、On、Off間の有意差を認めた。(実験2) N1-P1 振幅の On、Off 持続時間による変動

曲線に、On、Off間の解離が認められた。

2) fMRI・脳波同時記録

同時測定によって、視察的に良質な脳波が得られた他、時間フーリエ解析、トポグラフィなどの定量的解析にも十分に耐え得る脳波を測定した。また視覚刺激賦活 fMRI と、視覚誘発電位を測定したところ、後頭葉賦活とその際の視覚誘発電位の同時測定に成功した。

3) fMRI・眼球運動同時記録

追跡眼球運動時を中央固視時とを比較すると、後頭、側頭、頭頂、前頭の各部に賦活を認めた。そのうち、Broadmann (BA) area17、18、19がすべての被験者に共通し、他方中側頭 (middle temporal, MT)、頭頂 (BA - area7a)、及び前頭 (BA-area6) では被験者間で賦活の度合いに差を認めた。

D. 結論

Braille cell 刺激による MEG 研究において On、Off 間の差異は、サルで報告されている受容体毎の投射部位の違いがヒトでも存在する可能性を示唆していると考えられた。今回、体性感覚 On、Off 反応が初めて明瞭に記録できたことは、本装置により神経認知機能の時間的特性を評価し得る新たな体性感覚刺激を我々が手にしたことを意味する。

fMRI・脳波同時記録では同時測定によって、視察的に良質な脳波が得られた他、時

間フーリエ解析、トポグラフィなどの定量的解析にも十分に耐え得る脳波を測定した。また視覚刺激賦活 fMRI と、視覚誘発電位を測定したところ、後頭葉賦活とその際の視覚誘発電位の同時測定に成功した。

さらに眼球運動の観測も加えて、fMRI、脳波、眼球運動の3者について、同時記録システムの実用化に現実的な道を開くことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤 治、穴見公隆、湯本真人：
神経・精神生理学的指標と遺伝（岡崎祐士・米田 博編）臨床精神医学講座 special issue 第11巻 精神疾患と遺伝 中山書店 東京 2000 pp 357-375

湯本真人：
MEG（倉知正佳・松田博史編）臨床精神医学講座 special issue 第11巻 精神科臨床における画像診断 中山書店 東京 2000 pp 114-125

湯本真人、齋藤 治、金子 裕、中原一彦：
体性感覚誘発オン・オフ磁場反応
生理学研究所研究会「脳磁場ニューロイメージング」抄録集. 2000.

2. 学会発表

M. Yumoto, O. Saitoh, Y. Kaneko, K. Anami, H. Matsuda, Y. Ugawa, and K. Nakahara : "Somatosensory evoked magnetic fields to on- and offsets of rectangular pressure stimuli", 87b, Proceedings of 12th International Conference on Biomagnetism, 2000.

K. Anami, et al :
"Development of Simultaneous Measurement of EEG/fMRI"
International Society for Brain Electromagnetic Topography 12th World Congress
Symposium6: Simultaneous Recording of fMRI/PET and EEG. 2001.

穴見公隆、齋藤 治、湯本真人、金子 裕、大西 隆、松田博史、川越勇介、染谷成則、Giorgio Bonmassar, John W. Belliveau :
functional MRI(fMRI)と脳波の同時測定技術の開発とその実際
第30回日本臨床神経生理学会, 2000.

湯本真人、齋藤 治、金子 裕、宇川義一、中原一彦：
手指への台形圧刺激による体性感覚オン・オフ磁場反応
第30回日本臨床神経生理学会, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
分担研究報告書

PET/SPECT による感情障害の病態解明と治療法の開発

分担研究者 本橋伸高 国立精神・神経センター武蔵病院外来部長

研究要旨: うつ病患者を対象にパルス波 ECT をわが国で初めて施行し、有効性・安全性が示唆された。さらに ECT の反復施行前後で PET を用いて脳血流を測定し、その変化を検討した。脳機能画像を用いて ECT 治療前後での脳機能の変化と臨床評価との関連を検討することは、ECT の奏効機序のみならず、感情障害の病態の解明にも寄与するものと期待される。

A. 研究目的

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy; ECT) は 1938 年に開発されて以来、今日でもなお世界中で多くの精神疾患患者に対して行われている。特にうつ病の治療法としては確立されており、アメリカ精神医学会の報告では難治性うつ病に対しても 50% に有効であるとされている。しかし、その作用機序についてはほとんど明らかになっていない。

近年わが国においても総合病院を中心に無けいれん性 (修正型: modified) ECT が行われるようになり、安全性は高まりつつある。しかし、治療器としては未だ旧式のサイン波のものしか認可されておらず、科学的な臨床研究はほとんど行われていない。一方、英米の ECT に関するガイドラインで標準とされているパルス波治療器では、より効率的な刺激を与えることができるため、認知記憶障害などの副作用が比較的少ない

ことが知られている。

今回われわれはパルス波治療器を用いて ECT を施行し、その臨床的有用性について検討するとともに、ECT の反復施行前後での脳血流に対する影響について H2150-PET (positron emission tomography) を用いて検討した。

B. 研究方法

本研究は国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、患者本人の文書による同意のもとに行った。対象患者は年齢 49.8 ± 16.0 (範囲 35-70) 歳のうつ病患者 6 名である。ECT はパルス波の治療器として米国 Somatics 社製 Thymatron DGx を使用し、両側前側頭部に電極を当てて行った。この治療器は 2 チャンネルの脳波計と連動しており発作の性状を自動的に判定することが可能である。また、投与電

気量 (mC) を少量から滴定することにより、全般性けいれんを誘発するのに必要な電気量、すなわちけいれん閾値を推定することができる。すべての患者には少量の向精神薬を投与中であつたが、治療期間中は処方の変更をせずに一定とした。今回は海外での報告を参考に投与電気量を 50.4mC より開始し、全般性けいれんを誘発できなかった場合には順次増量していった。ECT の 1 コースは概ね週に 2 回の頻度で合計 5-12 回行った。また、ECT 前後の臨床評価にはハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) を用い、MMSE (mini-mental state examination) を初めとした認知記憶機能検査も施行した。ECT 後の評価は最終 ECT の 1 週間後に行った。さらに、同時期に H2150 -PET を用いて安静時の脳血流を測定した。

C. 研究結果

1 コースの ECT 前後で HRSD は平均 27.8 ± 9.5 (範囲 21-46) 点から 13.8 ± 9.4 (8-32) 点に有意に減少しうつ症状は改善を示した。他方、MMSE ($28.0 \pm 1.3 \rightarrow 29.0 \pm 0.9$) を初めとした各種認知記憶機能には有意な変化を認めなかった。また、けいれん閾値には個人差がみられ、かつ、1 例を除いては ECT の施行回数が増えるに従って投与電気量の増量を要した (図 1)。ECT 反復施行前後での局所脳血流の変化については、治療後には治療前に比較して相対的に下部前頭葉、

前部帯状回、両側小脳半球等で減少し (図 2)、左頭頂葉、後頭葉等で増加していた。

図 1

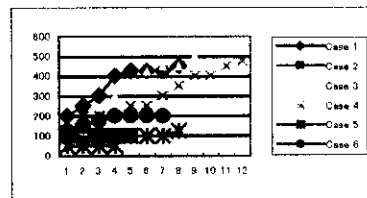


図 2



D. 考察と結論

ECT の 1 コース後にうつ症状は改善され、認知機能に変化を認めなかったことから、パルス波 ECT の有効性および安全性が示唆された。また最近では臨床効果を得るためには発作後の脳波上の抑制やけいれん閾値の上昇が重要であると考えられているため ECT の 1 コース後にうつ症状は改善され、認知機能に変化を認めなかったことから、パルス波 ECT の有効性および安全性が示唆された。また最近では臨床効果を得るためには発作後の脳波上の抑制やけいれん閾値の上昇が重要であると考えられているため ECT 中に脳波を観察し、けいれん閾値を測定することは、臨床効果との関連から ECT の作用を合理的に考える上でも重要なことであると思われる。さらに ECT の反復施行後の脳血流に対する影響について、これまでの報告では ECT 後に前頭葉を中心に低下するとの報告が多い。今回の結果では前頭葉下部や前部帯状回において血流低下が示されたが、特に前部帯状回がうつ病の病態

や治療との関連で注目されている脳部位である。さらにごく最近、抗うつ薬療法やうつ病の新たな治療法として近年注目されている経頭蓋磁気刺激法 (TMS) によっても、前部帯状回や下部前頭葉が治療反応と関連していたとの報告がある。ただし、報告により変化の仕方が異なっており、これは治療法の違いのみならず、測定・解析方法や測定時期が異なるためとも考えられるが、いずれにしてもより精緻な方法でさらに縦断的な検討が必要であろう。このように ECT や TMS, および抗うつ薬治療による脳機能画像研究はこれら各種治療法の作用機序のみならず、うつ病の病態生理の理解にも寄与するものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

本橋伸高、高野晴成、寺田倫、小川賢一、村松玲美：パルス波 ECT によるうつ病の治療。日本神経精神薬理学雑誌 20:77-79,2000

本橋伸高：気分安定薬の分類・適応・作用機序。臨床精神薬理 3:839-845,2000

高野晴成、本橋伸高：気分障害の画像。臨床精神医学 29:885-890,2000

本橋伸高：抗うつ薬と GABA 受容体。医学のあゆみ 195:556,2000

本橋伸高：電気けいれん療法。今日の精神科治療。臨床精神医学 29 (増刊) : 335-338,2000

本橋伸高：感情障害。SPECT。松田博史、倉知正佳編、臨床精神医学講座、S10 巻、精神科臨床における画像診断、中山書店、東京、pp489-497,2000

本橋伸高：電気けいれん療法と TMS。樋口輝彦編、うつ病の薬理—脳科学研究の成果—。新興医学出版、東京、pp100-112,2001

2. 学会発表

Acute effects of electroconvulsive therapy on cerebral blood flow.
Takano H, Mothohashi N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H
The 47th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 6, 2000, Saint Louis

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
分担研究報告書

fMRI/MEGによる幻覚・妄想の病態解明と治療法の開発

分担研究者 朝田 隆 国立精神・神経センター武蔵病院リハビリテーション部部長

研究要旨: 心象の形成(imagery)は、幻聴と同じ神経機構が関与していると考えられている。本研究では、音楽の知覚時と心象形成時の脳活動を比較し聴覚心象形成の神経機構を検討した。音楽知覚時、心象形成時とも左側優位の上側頭回後方の賦活を認め、個人レベルでも心象形成と知覚は同じ部位の賦活を認めた。本研究の結果は、聴覚情報の知覚と心象形成は同じ神経機構を用いていることを示すと共に、感覚野は内部起源情報により、賦活されることを示唆している。

A. 研究目的

Musical imagery と musical perception を行っている時の脳活動を fMRI にて測定することにより、音楽の心象形成(musical imagery)に関わる機能解剖を明らかにする。

B. 研究方法

対象は、東京芸術大学音楽学部の学生及び卒業生14名(絶対音感10名, 相対音感4名)で、全例利き手は右である。fMRIは1.5T装置 (MAGNETOM Vision plus ,Siemens, Erlangen, Germany) を用いsingle shot EPIにて全脳を撮影した(TR = 3000 msec, TE = 60 msec, Flip angle = 90 degree, in-plane resolution 3.44 x 3.44 mm, FOV = 22 cm, contiguous 4-mm slices to cover the entire brain)。安静時と課題時を交互に各5 scanからなる14ブロック, 1つの課題につき75 scanずつ収集した。収集直後の5スキャンはMR信号が不安定なため、ダミースキャンとし、残りの70スキャンを解析に用いた。課題としては音楽知覚にはpassive music

listeningを用い、musical imageryとして、mental musical rehearsalを用いた。

(倫理面への配慮) 対象とした正常例に関しては当センターの倫理委員会で承認を受けた上で検査を行った。

C. 研究結果

1. 受動的音楽知覚時と心象形成時の脳活動

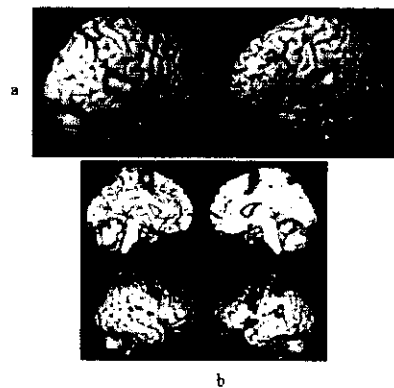


図 1-a は音楽知覚時の賦活パターン、1-b は心象形成時の脳賦活パターンを示す。知覚時は左側優位の両側聴覚連合野および左後背外側前頭前野の賦活を認める。心象形成時には運動領域、頭頂葉に加え、左側に強

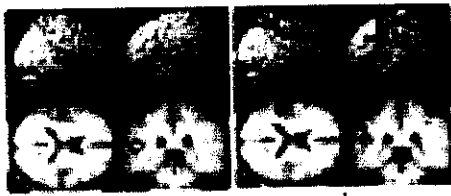
い上側頭回後部の賦活を認める。

2. 知覚時と心象形成時のパターンの比較

聴覚連合野の左右差を知覚時、心象形成時で比較した。全例で知覚時と心象形成時の賦活パターンは一致していた。



上図 a は右側優位の聴覚領域の賦活を音楽知覚時に認めた例である。心象形成時も右側優位の聴覚領域の賦活を認めた。



上図 a は左側優位の聴覚領域の賦活を音楽知覚時に認めた例である。心象形成時も左側優位の聴覚領域の賦活を認めた。絶対音感保持者は全例このパターンを示した。

D. 結論

音楽知覚については、従来右半球優位性が報告されており、特に右上側頭回は音楽

の知覚に重要であるとされている。我々は、音楽家においては長期のトレーニングにより、左側優位の機能再構築が起こることを示した。今回の研究では、左上側頭回後方部一側頭平面が音楽家（特に絶対音感保有者）において、音楽知覚、心象形成時に賦活され、そのパターンは同一であることを示した。この結果は、音楽の知覚と心象形成が同一の神経機構を用いていること、内部起源情報により感覚野の賦活が起こることを示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takashi Ohnishi et al. Activation in the auditory association cortex during mental music rehearsal in highly trained musicians. Cereb cortex (submitting)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)
分担研究報告書

fMRI/MEGによる精神疾患の解明の基礎的検討

分担研究者 大西 隆 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部医長

研究要旨: 幼少時よりの長期トレーニングが脳機能に及ぼす影響をfMRIで計測した。対象は音楽家とコントロール群で、受動的音楽知覚時の脳活動を測定した。コントロール群では右側優位の聴覚連合野の賦活を認めたのに対し、音楽家では、左側、後方優位の聴覚野の賦活を認めた。またこれらの領域の賦活程度はトレーニング開始年齢、絶対音感能力と関連していた。本研究の結果は、幼少時より長期間に及ぶトレーニングにより、2次聴覚領域の機能再構築がおこることと、絶対音感能力は、機能再構築による聴覚領域での特殊な情報処理によるものである可能性をしめしている。

A. 研究目的

長期間にわたるトレーニングが脳機能に及ぼす影響 (functional reorganization) をfMRIを用いて検討した。

B. 研究方法

対象は、東京芸術大学音楽学部の学生及び卒業生14名(絶対音感10名, 相対音感4名)と年齢、性を一致させたコントロール群14例(正規の音楽教育を受けていない)で、全例利き手は右である。fMRIは1.5T装置 (MAGNETOM Vision plus, Siemens, Erlangen, Germany) を用いsingle shot EPIにて全脳を撮影した (TR = 3000 msec, TE = 60 msec, Flip angle = 90 degree, in-plane resolution 3.44 x 3.44 mm, FOV = 22 cm, contiguous 4-mm slices to cover the

entire brain)。安静時と課題時を交互に各5 scanからなる14ブロック, 1つの課題につき75 scanずつ収集した。収集直後の5スキャンはMR信号が不安定なため、ダミースキャンとし、残りの70スキャンを解析に用いた。課題としてはpassive music listeningを用い、受動的なmusical perception時の脳活動を計測した。倫理面への配慮) 対象とした正常例に関しては当センターの倫理委員会で承認を受けた上で検査を行った。

C. 研究結果

1. 受動的音楽知覚時の脳賦活パターン（下図）

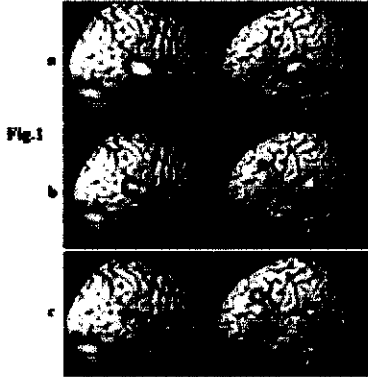


図 1-a はコントロール群における賦活パターン、1-b(中段)は音楽家における賦活パターン、1-c は両群間での差（すなわち音楽家でコントロールに対してより賦活された部位）を示す。コントロール群では、右側優位の両側聴覚領域の賦活を認めるのに対し、音楽家では左側優位かつ後方に賦活領域が広がっている。さらに左後背外側前頭前野(DLPFC)の賦活をともなっている。両群間の差では、音楽家において、両側側頭平面(PT)と左 DLPFC にてより強い賦活を認めた。

2. トレーニング開始年齢、絶対音感能力と脳賦活の関係

トレーニング開始時の年齢と相関する脳賦活部位を検索したところ、下図のごとく左側頭平面の賦活と年齢に有意な負の相関を認めた。すなわち、幼少時に音楽教育を行うほど、受動的音楽知覚時に左 PT の賦活

が強いことを示している。

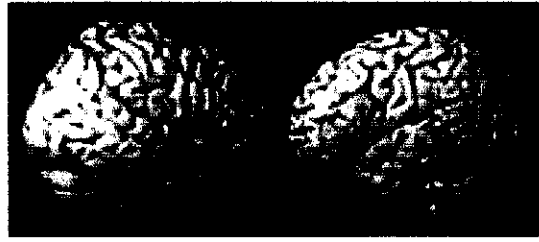


Fig. 2a

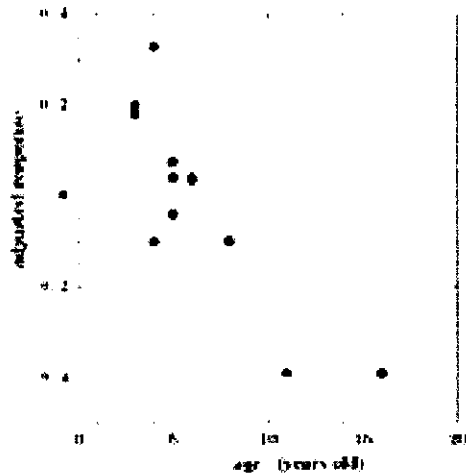
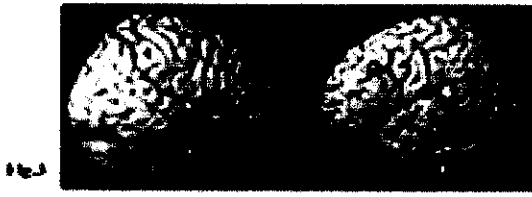


Fig. 2b

また、無調のソルフェージュで測定した絶対音感能と脳賦活の相関部位は、左側 PT 及び左 DLPFC において正の相関を認めた。すなわち絶対音感能力が高い程、同部位での脳活動が高いという結果が得られた。



D. 結論

音楽知覚については、従来右半球優位性が報告されており、特に右上側頭回は音楽の知覚に重要であるとされている。我々の結果においてもコントロール群では右側優位の2次聴覚連合野に強い賦活を認めた。一方、音楽家においてはコントロール群とは異なる脳賦活パターンを認めた。すなわち 1) 左側優位の聴覚連合野の賦活 2) 後方優位の聴覚連合野の賦活 3) 左 DLPFC の賦活 である。これらの結果は、長期の音楽教育により、受動的な音楽の知覚においても、音楽家においては異なった神経機構を用いていることを示唆している。さらに、トレーニング開始時の年齢、絶対音感能力と脳活動の相関では、幼少時のトレーニン

グが左側頭平面の機能再構築の重要な要素であること、さらに PT と DLPFC の活動は絶対音感能力に関連することを示している。我々の結果は、幼少時より長期間に及ぶトレーニングにより、2次聴覚領域の機能再構築がおこることと、絶対音感能力は、機能再構築による聴覚領域での特殊な情報処理によるものである可能性をしめしている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takashi Ohnishi et al. Functional anatomy of musical perception in musicians, Cereb cortex (in press)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

20000438

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
下記をご参照ください。

Functional anatomy of musical perception in musicians.

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Aruga M, Hirakata M,
Nishikawa M, Katoh A, Imabayashi E.
Cereb Cortex 2001 Aug;11(8):754-60