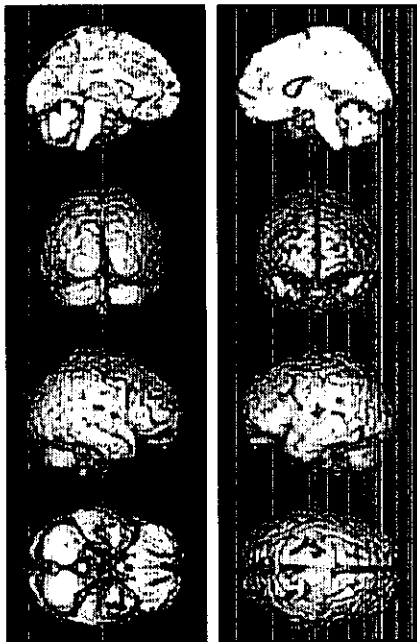


b. Target 刺激 30% 呈示時の賦活部位



5. 完全連続測定法へ向けての予備的検討

i) 単極誘導法に最適化した電極の開発

A. 研究目的

ヘッドコイル内での Radio Frequency (RF) パルスや傾斜磁場の変動から脳波上への影響を最小限に抑えること、また撮像対象である頭部における金属量を減らすために fMRI 環境下での脳波測定に最適化した単極誘導法の開発を目的とした。

B. 研究方法

1) 特殊な Ag/AgCl 電極を作成した。つまり、全ての電極は、電極皿を二重としケーブルはシールド線を用いた。Cz 電極として活性電極の数と同じ数のケーブルを有する、特殊電極を開発した (図 10.)。活性電極のケーブルを全て、Cz 位置にもっていき、Cz 電極のケーブルとそれぞれツイスト・ペアのケーブルを作成した。両耳朶にも活性電極を設けた。実際の測定では、Cz 電極を基準電極として測定した。測定後、後処理をおこなった。つまり、活性電極電位 P-Cz、左耳朶電位 A1-Cz、右耳朶電位 A2-Cz とすると、

$$(P-Cz) - 1/2 * \{(A1 - Cz) + (A2 - Cz)\}$$

$$= P - 1/2 * (A1 + A2)$$

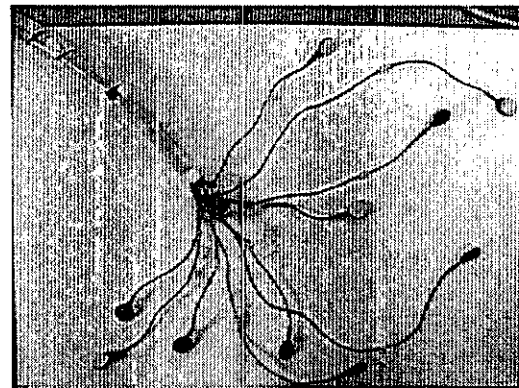
を、matlab 上で計算することで、両耳朶電位

平均を基準にした電位を求めた。

C. 研究結果

特殊電極を新たに製作し、両耳朶電位平均を基準とした monopolar montage による脳波測定に成功した。

図 10. 特殊電極



ii) Radio Frequency パルスと傾斜磁場によるアーチファクトの検討

A. 研究目的

脳波・fMRI 同時測定において、これまでの交互測定 (interleaved recording) から完全連続測定 (continuous recording) をめざすために、まず最大の困難である、RF パルスと傾斜磁場によるアーチファクトの解析を目的とした。

B. 研究方法

脳波測定のために、Neuroscan 社製 32 チャンネル生体アンプ SynAmps、および SCAN4.2 ソフトウェアを用いた。fMRI 測定は、Siemens 社製 Vision Plus(1.5T)を用いておこなった。アーチファクト測定のために、サンプリング周波数を 20kHz、Low pass filter (LPF) の cut-off 周波数を 3kHz としてアーチファクトを測定した。

B. 研究結果

a) 上記の方法で測定した脳波記録上のアーチファクト波形は、通常の脳波記録に出現する波形とは大きく異なっていた。

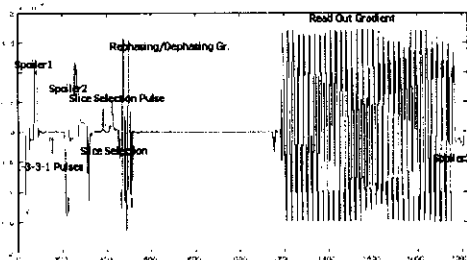
b) その振幅は実は 40,000 μ V を超えること

があり、われわれの脳波用アンプの測定レンジを超えることさえあった。

c) one slice scan におけるアーチファクト波形と fMRI シーケンスとを比較検討すると、アーチファクトは、RF と傾斜磁場変化を忠実に反映していた。(図 1 1.)

d) RF によるアーチファクトよりも傾斜磁場に伴うアーチファクトのほうがはるかに巨大であった。

図 1 1. アーチファクト波形



D. 結論

脳波と fMRI の同時測定の開発を行い、現在までに交互測定の開発を終了した。この方法を用いて、視察脳波のみならず、事象関連電位などの測定にも成功した。また全同時測定に向けて予備的検討を行った。今後この結果を元に、同時測定に向けてさらに研究を推し進めていく予定である。

II. ペア刺激による聴覚誘発磁場反応の回復曲線の計測とその臨床応用(湯本 他)

はじめに

同一音刺激を2つペアにして間隔 0.5 秒で提示したとき、第一音により誘発される誘発 P50 電位成分に比べ、第二音により誘発される P50 の方が振幅が著明に低いことが知られている (sensory gating)。分裂病患者では、この第二音の P50 振幅抑制が生じにくく、分裂病における sensory gating 障害仮説を支持する所見として注目されている。

本研究は、ペア刺激課題における聴覚誘発反応成分の振幅抑制の回復曲線を、MEG を計測することにより明らかにし、分裂病圏の精神神経疾患患者と健常者との間で回復曲線の違いの有無を精査することを目的とした。

対象および方法

本研究は健常者 12 名、分裂病圏の精神神経疾患患者 16 名 (表 1) を対象とし、国立精神神経センター研究倫理審査委員会の承認の下、書面による同意を得た上で行われた。

Patients	Sex	Age	Diagnosis	CPZ	BPRS	GAF
1	F	27	Schizophrenia	450	20	40
2	F	42	Schizophrenia	261	37	35
3	F	26	Schizophrenia	1100	13	50
4	F	30	Schizophrenia	67	5	80
5	M	22	Schizophrenia	325	15	40
6	F	26	Schizophrenia	-	0	90
7	M	43	Schizophrenia	100	15	40
8	F	21	Schizophrenia	714	26	35
9	M	19	Schizophrenia	300	22	35
10	F	38	Schizophrenia	305	35	35
11	F	33	Schizophrenia	50	25	60
12	F	32	Schizoaffective	152	17	50
13	M	19	Schizotypal	75	10	80
14	M	21	Brief psychotic	200	14	40
15	F	32	B.P.D	17.5	18	60
16	M	22	ADHD, MR	100	10	40

表 1. 対象患者

刺激音は周波数 2kHz、持続時間 10 msec (内 rise/fall 1 msec)、音圧 100dB SPL のトーンバーストを用い、ペア刺激 (ペア間隔 50, 70, 100, 150, 200, 300, 500, 700 msec) を第一音間隔 1.5±0.1sec で両耳に等確率ランダムに提示した。磁場記録には Neuromag 社製 204ch 全頭型脳磁計を用い、1.0~165Hz のバンドパスフィルタ処理の後、サンプリング周波数 500Hz で A/D 変換したデータに

対し、50Hz でオフラインローパスフィルタ処理した波形を解析対象とした。刺激提示前の 50msec の区間の時間平均を各チャンネルの基線とし、誘発成分の振幅は基線から計測した。

結果 1

健常者 9 名より明瞭な P50m および N100m 聴覚誘発磁場成分が記録された。健常者群の代表的な誘発反応波形を図 1 に示す。

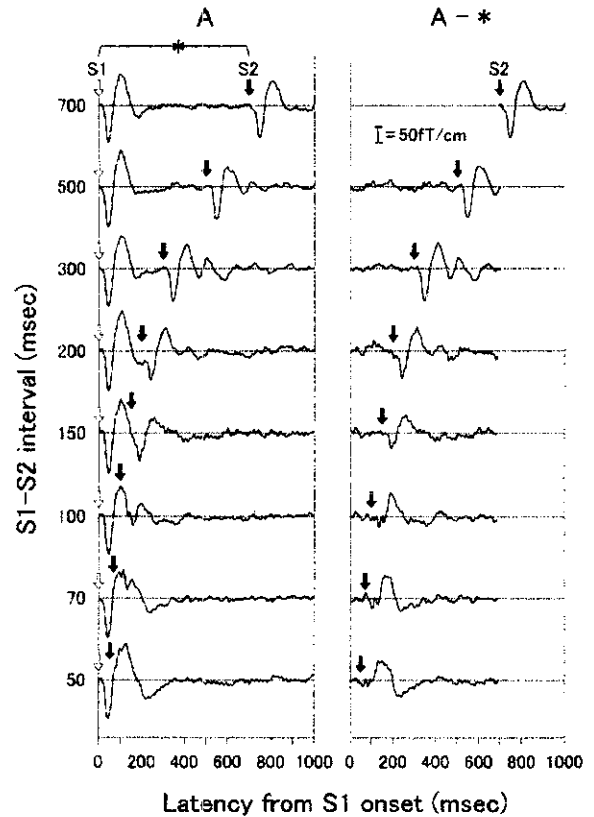


図 1. 誘発磁場波形

第一刺激(S1)、第二刺激(S2)が近接した条件では、図 1 の左列のとおり S1、S2 の反応波形が融合してしまうので、S1-S2 間隔が 700 msec のときの S2 提示直前までの反応波形(*)を各誘発波形から引き算することで、図 1 右列のとおり、S2 のみによる誘発成分を抽出した。以降は、204 チャンネルのうち最大の |P50m-N100m| を示したチャンネルを選択し、解析対象とした。その結果、被験者全例で右側頭部の聴覚野直上に対応すると思われるチャンネルが解析対象となった。

S1-S2 間隔=700 msec 時の S1 による誘発反応 P50m、N100m の振幅に対する、図 1 右列の各誘発成分の振幅を各誘発成分の抑制の回復率とし、健常者 9 名の結果をまとめたものを図 2 に示す。

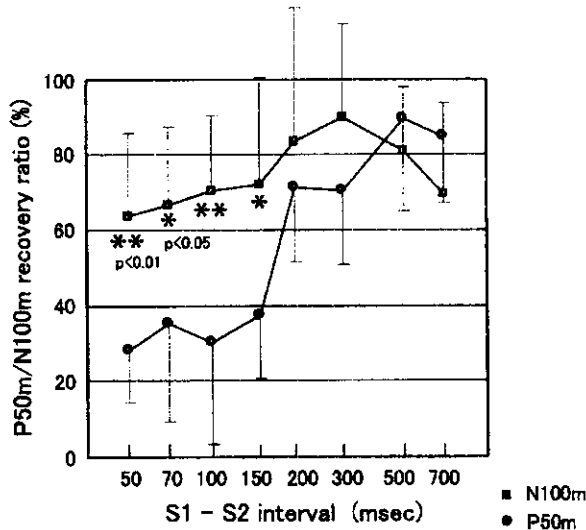


図 2. P50m、N100m の回復曲線 (n=9, average ± SD)

ペア間隔 200msec 以上では P50m、N100m とも比較的高い回復率を示していた。ペア間隔 200msec 未満で P50m と N100m の回復率の間に解離が認められ、統計学的に有意差を認めた (p<0.05)。

考察 1

ペア間隔 500 msec で先行研究で述べられている程著明な gating が認められなかった理由としては、今回の ISI が 1.5sec と比較短かったこと、また本研究は誘発電位でなく誘発磁場を用いたため、P50 と P50m との特性の違いが影響している可能性が考えられる。P50m がペア間隔 200 msec 未満で顕著な振幅抑制を示した機序としては、数 100 msec という時間のオーダーから、GABA 系抑制性介在ニューロンの関与の可能性が示唆される。P50m と N100m の回復曲線の解離は、これらの成分が大脑皮質の同一の神経細胞群の活動によるものではないことを示唆している。

結果 2

患者群 16 名では内 10 名から明瞭な P50m、

N100m を記録することができた。6 名 (patient 2, 3, 5, 10, 15, 16) で反応が明瞭に記録できなかった原因としては、健常者群と共通の原因である環境磁場ノイズの混入例以外に、誘発反応が極めて低振幅な例、脳磁波の速波成分 (β~γ 帯) の混入により P50m、N100m のピーク同定が不可能なケースが含まれる。

健常者群と同様の方法で求めた P50m の回復率を健常者群と比較した (図 3)。S1-S2 間隔 100 msec 以上で患者群の方が健常者群より総じて回復率が高かったが、中でも 150 msec (p=0.011) と 500 msec (p=0.046) の 2 点で統計学的に有意 (p<0.05) に高かった。

N100m に対しても同様に解析した結果を図 4 に示す。S1-S2 間隔 200 msec 以上で患者群の方が健常者群より高い回復率を示したが、統計学的に有意 (p<0.05) な差ではなかった。

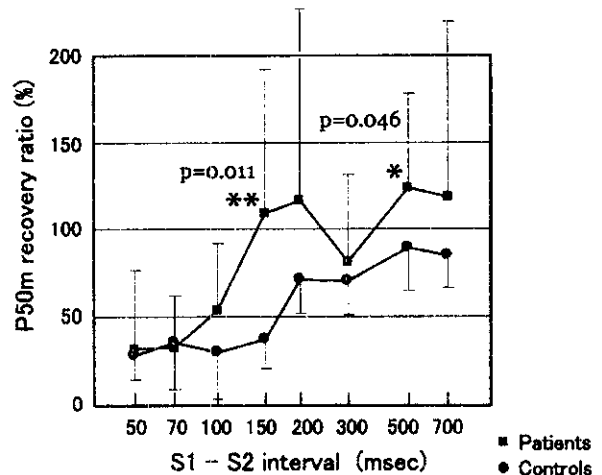


図 3. P50m の回復曲線 (10 patients, average ± SD)

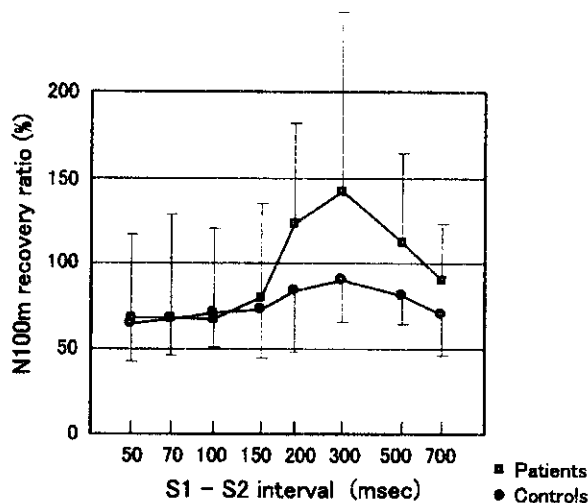


図4. N100mの回復曲線
(10 patients, average \pm SD)

患者群と健常者群との間で回復率に有意差が認められたのは P50m であり、N100m には統計学的な有意差は認められなかった。従来の報告では、P50 を用いる理由として、N100 よりも安定していてより再現性が高いことが挙げられている。本研究においても N100 に対する P50 の有用性が示されたが、結果 1 と総合すると、P50 と N100 とでは抑制過程の回復の時間的推移に差が認められることから、皮質におけるこれらの成分の抑制メカニズムの違いも P50 の有用性に寄与している可能性が考えられる。

結語

本研究により、聴覚誘発 P50m、N100m の回復曲線は、従来の S1-S2 間隔一定の評価法よりも鋭敏に分裂病群を患者群から分離する可能性が示された。また、S1-S2 間隔としては 0.5 sec 以外に 150 msec も分裂病群と健常者群を鋭敏に分ける可能性があることが新たに示された。

【研究業績】

<齋藤 治 他>

齋藤 治. 精神疾患と脳科学：機能的・生理学的仮説と時間認識. こころの科学 100号 2001; pp 108-113.

齋藤 治. 「心の理論」と前頭葉. BRAIN MEDICAL. 2001; 13:55-62.

臺 弘, 齋藤 治, 三宅由子. 日常臨床のための簡易精神機能テスト(第3報): 分裂病者のパウム・テスト. 精神医学 2001; 43:737-744.

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

齋藤 治. 精神分裂病：病前性格と前駆状態. 臨床精神医学講座 第2巻 精神分裂病I, 松下正明編, 中山書店, 東京, 1999; pp 293-312.

齋藤 治. 自閉症にみる脳と心. 「脳・心・進化」生物の科学 遺伝 別冊11号 1999; pp 60-66.

Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. Brain 2001; 124:1317-1324

Nohara S, Suzuki M, Kurachi M, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Saitoh O. Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia. A single photon emission computed tomography study with 99mTc-ethylcysteinate dimer during a verbal learning task. Schizophr Res 2000; 42:209-222

Courchesne E, Muller RA, Saitoh O. Brain weight in autism: normal in the majority of cases,

megalencephalic in rare cases. Neurology 1999; 52:1057-1059

Sumiyoshi T, Saitoh O, Yotsutsuji T, Itoh H, Kurokawa K, Kurachi M. Differential effects of mental stress on plasma homovanillic acid in schizophrenia and normal controls. Neuropsychopharmacology 1999; 20:365-369

<穴見公隆 他>

Anami K, Saitoh O, Yumoto M et al. Reduction of ballistocardiogram with a vacuum head fixating system during simultaneous fMRI and multi-channel monopolar EEG recording International Congress Series (in print)

穴見 公隆, 森 健之, 田中 富美子.
総論：脳波・functional MRI の同時測定技術とその応用

Kimitaka Anami, Osamu Saitoh, Masato Yumoto, Yusuke Kawagoe, Shigenori Someya, Takashi Ohnishi, Hiroshi Matsuda: Development of simultaneous measurement of EEG/fMRI The 12th World Congress, International Society for Brain Electromagnetic Topography, Tokyo, 2001

Kimitaka Anami, Osamu Saitoh, Fumiko Tanaka, Takeyuki Mori, Takashi Ohnishi, Hiroshi Matsuda. Development of interleaved recording of functional MRI and electroencephalogram. A study of neural correlates of P300 during a visual oddball task The 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001, San Diego

田中 富美子, 穴見 公隆, 金子 裕, 大西 隆, 湯本 真人, 森 健之, 川越 勇介, 松田 博史, 齋藤 治. 脳波とfunctional MRI の同時記録法および脳磁図を用いたてんかん異常波関連領域同定の検討 第35回日本てんかん学会, 2001年, 東京

<湯本真人 他>

神尾聡, 笠井清登, 村上忠, 畑哲信, 橋本

大彦、岩波明、加藤進昌、湯本真人、山田晴耕、伊藤憲治、越田一郎、渡辺明、中込和幸、福田正人。高解像度脳磁図による純音性・言語性 MMN の半球優位性の検討 第 29 回日本脳波・筋電図学会学術大会予稿集, 252, 1999

越田一郎、伊藤憲治、笠井清登、畑 哲信、岩波 明、湯本真人、中込和幸、福田正人、平松謙一、丹羽真一。脳機能情報グループ化のための相関情報マッピング法 臨床神経生理学、Vol.28, No.2, 116, 2000

湯浅 薫、湯本真人、中原一彦、望月仁志、花島律子、宇川義一、金澤一郎。感覚野内調節機構の障害：二連発 SEP による分析 臨床神経生理学、Vol.28, No.2, 130, 2000

湯本真人。画像診断の原理と測定法 (MEG) 臨床精神医学講座、第 10 巻 精神科臨床における画像診断、中山書店 114-125, 2000

湯本真人。ヒトの聴皮質と MEG 医学のあゆみ 200(2) 190-191, 2002

Kasai K, Asada T, Yumoto M, Takeya J, Matsuda H. Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinations The Lancet, Research letters, Vol. 354, No.9191, 1703-1704, 1999

Itoh. K, Yumoto M, Uno A, Kurauchi T, Kaga K Temporal stream of cortical representation for auditory spatial localization in human hemispheres. Neurosci Lett. 2000 Oct 13;292(3):215-9.

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

湯本真人、辛 正廣、山田晴耕、小野木雄三、中原一彦 アクティブシールド下全頭型脳磁計を用いた自発脳磁場の計測 第 14

回日本生体磁気学会大会論文集, Vol 12, No.1, May, 210-211, 1999

越田一郎、伊藤憲治、笠井清登、畑哲信、福田正人、湯本真人、中込和幸、平松謙一、丹羽真一 多成分相関情報解析表示システム 脳波と筋電図, 134, 1999

【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

経頭蓋磁気刺激法 (TMS) を用いた抗うつ機序の基礎的検討

—前頭前野 TMS の正常者の脳血流に与える影響

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:うつ病患者に対する新しい治療法として注目されている経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation; TMS)の抗うつ作用の機序についての基礎的研究を健常志願者において行った。今回のPETを用いた検討では刺激部の血流変化の他に辺縁系, 特に前帯状回の血流変化がみられ、この部位が TMS による治療効果に関係するものと考えられた。

A.研究目的

現在, うつ病の身体療法は薬物療法が主体であるが, 薬物抵抗性, 薬物不耐性の症例には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy; ECT) もしばしば行われている。ECT の開発は1938年に遡るが, 今なお命脈を保ち, むしろその有効性・安全性から世界的にも再評価されている¹⁾⁷⁾。さらにごく最近, ECT と比較してより非侵襲的である経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation; TMS) が新たなうつ病の治療法として注目されている⁷⁾。TMS は非侵襲的に皮質ニューロンを刺激することが可能な手法で, Barkerら²⁾が脳機能局在を研究する目的で人に使用してから普及した技術である。Bickfordら³⁾は健常者に対して TMS を施行後に被験者に気分の高揚がみられたことを報告し, その後多くの TMS を用いた研究で感情の変化が認められることが報告された。そして1993年 Hoflichら⁹⁾が初めてうつ状態の患者に反復磁気刺激(repetitive TMS; rTMS)を行い, 抗うつ作用を報告した。

一方, 近年の神経画像技術の急速な発展はうつ病を含めた内因性と呼ばれる精神疾患においても脳の機能的・構造的変化を検出

しつつある¹¹⁾。TMS の発展はこれらの技術と密接に関係している。すなわち, TMS の刺激部位については, うつ病では前頭前野などで血流や代謝が低下するという多くの報告に基づ

いている。そして最近ではその作用機序に関して画像技術と組み合わせて検討する研究が散見される⁸⁾¹⁴⁾。今回は健常志願者を対象として, うつ病の治療として有効性が報告されている前頭前野の低頻度の刺激を行い, その前後で反復脳血流測定を施行して, 抗うつ作用の機序についての基礎的研究を行った。

B.対象と方法

精神神経疾患の既往がなく, ペースメーカー, 脳動脈瘤クリップを持たない成人男子の志願者6名を対象とした。本研究は当センターの倫理委員会の承認を受け, 被験者より同意を得た上で行った。

$H_2^{15}O$ -PET:PET 検査は安静覚醒状態での6回の反復脳血流測定を2回施行した。一回目の検査では TMS 前のコントロール状態として3回の測定を行い, その後, 片側の前頭前野に TMS を施行し, その後に同様に3回の脳

	Before TMS	After TMS (lt)	After TMS (rt)
Sadness	0	0	0
Anxiety	0.35(0.766)	0.25(0.707)	0.23(0.438)
Happiness	1.06(1.211)	0.92(0.89)	0.85(1.12)
Tiredness	0.26(0.56)	1(1.41)	0.833(0.937)
Discomfort	0.33(0.59)	0.89(1.16)	1(1.05)

血流測定を行った。2回目の検査では同様のプロトコールで反対側の前頭前野の刺激を行った。各スキャン間に Pascual-Leoneら⁹⁾の方法に基づいて被験者の主観的な感情状態をスコア化した (sadness, anxiety, happiness, tiredness, discomfort)。

磁気刺激については 1Hz の単発刺激を motor threshold (active condition)110%の強度で 60 秒間行った。海外ではうつ病の治療をはじめ、健常者を対象とした研究においても 5Hz-10Hz の高頻度磁気刺激(rTMS)が広く行われているが、日本では安全性に懐疑的な研究者もみられるため 1Hz の刺激とした。

C.結果

TMS の感情に対する影響: VAS による評価では TMS 後に tiredness, discomfort が有意な上昇を示した (図 1)。これは TMS による影響よりも、PET 検査による長時間の拘束の影響が関与したと考えられた。これらの経時的影響による局所脳血流の変化を取り除くため、PET データの解析は各スキャンでの VAS のスコアを共変量として扱った。

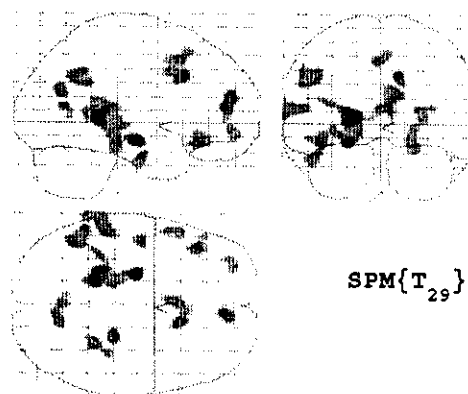
脳血流に対する影響: 背外側前頭前野の刺激は、刺激部、及び辺縁系の血流増加、対側皮質での血流低下を引き起こした。辺縁系の血流増加部位は、左側刺激では 海馬、右側刺激では前帯状回が主であった。

図 2 左側刺激にての賦活部位

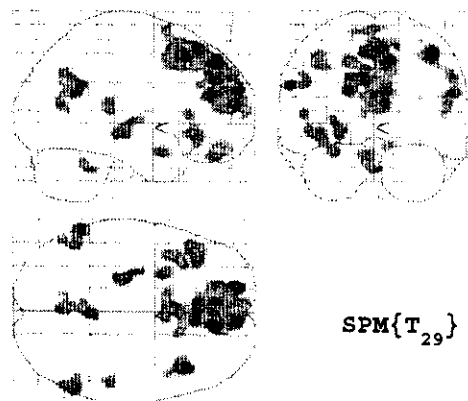
図 3 右側刺激にての賦活部位

D.考察とまとめ

TMS の抗うつ作用機序として刺激直下の long term potentiation, long term depression な



どもあげられているが、脳内のどの部位でどの



ような変化が起きているか、感情にどのような影響を与えているか等は不明である。今回の検討では刺激部の血流変化の他に辺縁系、特に前帯状回の血流変化が関与していると考えられた。Mayberg⁹⁾による PET を用いたうつ病の病態モデルでは海馬、扁桃体の相対的機能亢進が気分障害の症状に、前頭前野、頭頂

葉の機能低下が注意を含む認知機能障害に関与するとされ、これらのモジュレーターとして、前帯状回が治療効果に関与すると考えられている。今回は健常者を対象に研究を行ったが、うつ病患者では異なった血流変化を示す可能性がある。また、TMSによる血流変化のパターンが健常者と患者で異なれば、うつ病患者での前頭前野と遠隔部位の機能連結の障害も考えられる。今回は正常者が対象であるが、今後は患者を対象に、様々なパラメーターで検討していく必要がある。

これまで我々は主に薬物療法や ECT の脳血流に与える影響に関して報告してきた¹²⁾¹³⁾。今回の TMS はけいれんを伴わないため麻酔も不要で、投与エネルギーもはるかに少なくすむという利点がある。しかし、より重症の精神病性のうつ病に対しては ECT に劣るとされている⁴⁾。最近 Postら¹⁰⁾は ECT はけいれんに伴う代償機構が、TMS は局所の刺激を通した直接的な影響により抗うつ作用を発現するのではとの仮説を提唱している。今後も神経画像技術の手法と合わせて両者の異同を詳細に検討していくことは、これらの作用機序や疾患の病態生理の理解へ寄与するものと期待される。

文献

- 1) American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy, second edition. American Psychiatric Association, Washington DC, 2001.
- 2) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 2: 1106-1107, 1985.
- 3) Bickford RG, Guidie N, Fortesque P et al: Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain. *Neurosurgery*, 20: 110-116, 1987.
- 4) Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 47: 314-324, 2000.
- 5) Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A et al: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol*, 8: 361-365, 1993.
- 6) Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK et al.: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood. *Am J Psychiatry*, 156: 675-682, 1999.
- 7) 本橋伸高: ECT マニュアル. 医学書院, 東京, 2000.
- 8) Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z et al.: Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*, 12:144-156, 2000.
- 9) Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone PA: Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, 46: 499-502, 1996.
- 10) Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, et al.: Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT*, 15: 39-59, 1999.
- 11) Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiat*

Res, 31: 393-432, 1997

- 12) 高野晴成, 本橋伸高, 村松玲美ほか: うつ病における電気けいれん療法の作用機序に関する臨床的研究(第2報). 精神薬療基金研究年報, 33: 232-237, 2000.
- 13) 高野晴成, 本橋伸高, 寺田倫ほか: 老年期うつ病の局所脳血流と治療反応性についての研究(第2報). 精神薬療基金研究年報, 29: 54-69, 1998.
- 14) Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, et al.: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 11: 426-435, 1999.

F.研究発表

4.論文発表

本橋伸高 (2001) 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, pp. 100-112.

本橋伸高 (2001) 電気けいれん療法. こころの科学 97 (5): 79-81.

一瀬邦弘, 本橋伸高, 土井永史 (2001) 一般的なうつ病患者の ECT : ECT と向精神薬の相互作用を中心に. LiSA 8: 154-156.

高野晴成, 本橋伸高 (2001) パルス波電気けいれん療法によるうつ病の治療—臨床的有用性と作用機序の検討—. 脳と精神の医学 12:183-189.

高野晴成, 本橋伸高, 村松玲美, 西川将巳, 大西隆, 松田博史 (2001) うつ病における電気けいれん療法の作用機序に関する臨床的研究(第2報). 精神薬療基金研究年報 33: 232-237.

本橋伸高 (2002) 電気けいれん療法. カレントセラピー 20: 298-299.

G.知的所有権の取得状況

7.特許取得 なし

8.実用新案登録 なし

9.その他 なし

多重画像モダリティによる幻覚・妄想を中心とする認知機能障害の検討
分担研究者 朝田 隆 筑波大学医学専門学群 臨床医学系精神医学教授

研究要旨

85歳の右利き男性で2年前より言語性幻聴が出現した患者において、 $H_2^{15}O$ PET を12スキャン撮像し、幻聴の強さと局所脳血流量が相関する部位を Statistical Parametric Mapping により解析した。幻聴強度に応じて上側頭回を中心とする左側頭葉、Wernicke 野および Broca 野が賦活された。言語性幻聴出現の基盤には左側頭葉の脆弱性があり、脱調律的な活動が関与しているのではないかと推測した。

A.研究目的

分裂病の画像研究においては左側頭葉が言語性幻聴出現に関与するという報告が多い。しかし、分裂病では幻聴以外の精神症状も関与しているなど問題も多い。一方、音楽性幻聴のみの症例において、われわれは右側頭葉が関与していることを報告してきた。今回の報告では言語性幻聴以外に精神症状・認知機能障害のない高齢男性例を経験したので、脳機能画像により幻聴の出現機構を検討した。

B.研究方法

症例は85歳右利きの男性。元来、凝り性で仕事熱心な性格。優秀な成績で大学を卒業し、研究職に従事。55歳で研究所部長を退職した。65歳頃より徐々に左難聴が出現し、83歳頃より右難聴も出現。最近右側で補聴器を使用している。右難聴出現から約5ヵ月後、ある日突然、幻聴が出現。幻聴の精査目的で国立精神・神経センター武蔵病院を受診した。

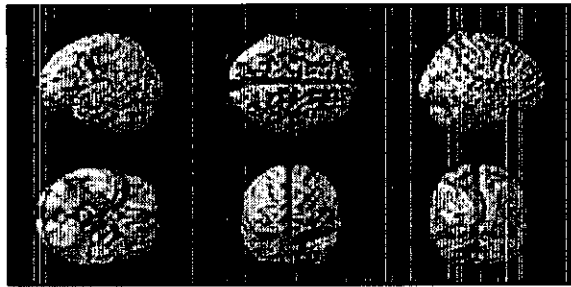
幻聴の内容は以下のごとくであった。

- ・3人男性で、声色と性格が異なる。
- ? 患者を「ご主人様」と呼び、本人のことを話題にする。
- ? 患者の行動に口をはさむ。
- ? 3人中1人に新造語があり、意味がある。
(例)「トチチータ」は「栃乃花」、「トチチーノ」は「栃錦」
- ? 声量の強弱はあるが、終日持続。
- ? 批判的内容は目立たない。
- ? 幻聴に対してむしろ親近感がある。
- ? 幻聴であると認識し、病識がある。

神経心理学的検査では、記銘力正常、一般知能検査も正常であった。神経学的所見では両側の中等度感音性難聴(50-60dB)がみられるのみであった。

C.研究結果

脳血流 SPECT では、左側有意に両側側頭葉で脳血流低下がみられた。PET では図のごとく、幻聴強度に応じて、Wernicke 野、左側頭葉および Broca 野の脳血流が増加した。



H₂¹⁵O PET -幻聴の強さと局所脳血流量
に正の相関を示す部位-

D.結論

Dierks ら²⁾は3例の分裂病患者に対してfMRIを施行し、幻聴出現時には、ヘシエル回を含む優位半球側頭葉が賦活したと報告している。また、Barta ら³⁾は分裂病患者では、幻聴の強さと左上側頭回の体積は逆相関するとしている。

今回の研究では、会話形式の幻声と注射幻声が持続的に出現し、病識があり、言語性幻聴以外に精神症状・認知機能障害のない高齢男性例を報告した。PET/SPECTでは左側頭葉の脆弱性が幻聴出現の基盤にあると推測された。

Kasai K, Asada T, Yumoto M, Takeya J, Matsuda H. Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinations. *Lancet* 1999 Nov 13;354:1703-4

2)Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations *Neuron* 1999 Mar;22:615-21

3)Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and

smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990 Nov;147:1457-62

F.研究発表

2.学会発表

中林 哲夫, 朝田 隆, 大西 隆, 松田博史
言語性幻聴以外に精神症状・認知機能障害のない高齢男性例

一脳機能画像による解析— 第62回東京都
東京都精神医学会学術集会

平成13年7月14日

G.知的所有権の取得状況

10. 特許取得 なし
11. 実用新案登録 なし
12. その他 なし

機能的MRIを用いた脳機能連結測定法の開発

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: 目的: fMRI 等の脳賦活試験では、脳機能局在研究を目的としている。一方、脳は局在機能のある多数の領域が機能連結を持ち統合的に働くことが知られている。今回、我々は安静時に観察される BOLD 信号の変化を用いた機能連結測定を行った。また、脳循環の変化を直接測定可能な近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)の同時測定を行い、測定法の妥当性を検討した。

方法: 対象は健常男性4名である。MRIは single shot EPIで2 sec/scanで全脳をカバーするように210scanを覚醒安静状態で撮像し、同時に磁気刺激にて位置を決めた左一次運動野(M1)の NIRS 測定を施行した。各被験者の M1 の経時的 BOLD 信号変化と NIRS 信号変化に周波数解析を行ない適切な周波数フィルターを設定後、BOLD 信号、NIRS 信号を参照カーブとして MRI データを SPM99 上で解析した。

結果: 周波数解析の結果、BOLD 信号変化、NIRS 信号変化より、0.1Hz 以下の低周波数成分(slow fluctuation)が検出された。この成分は従来、動物実験で示された神経細胞の自然発火に伴う脳血流変動の周波数成分と同様である。この slow fluctuation を参照カーブとして MR データを解析すると、両側 PSM, SMA, drPMA, 小脳等、M1 と機能連結があるとされている領域に相関を認めた。

結論: 安静時の脳血流の slow fluctuation を用いることにより、遠隔領域間の機能連結解析の可能性が示された。本法は神経活動同期性をもとに機能連結を測定する EEG coherence と同様の手法であるが、正確な位置情報を持っている点で優れている。

神経活動の同期性を測定することにより異なる領域間の機能連結を測定する方法を開発する。電気生理学的な手法としては EEG コヒーレンスがよく用いられているが、本研究では安静時の自然発火現象に伴う脳循環の変動の同期性を測定することにより機能連結の評価を試みた。運動関連領域については、解剖生理学的のその機能連結がよく知られているため、左の一次運動野の血流変動と相関する部位を検索することにより運動関連領域の機能連結の画像化を目的とした。さらに時間分解能に優れ、直接的に脳循環代謝測定が可能な近赤外線ス

号の変動を用いた機能連絡評価法を確立することを目的とした。

B.研究方法

対象は、同意の得られた健常被験者男性4名で、全例利き手は右であった。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 = 2000 msec, TE = 60 msec, Flip angle = 90 degree, in-plane resolution 3.44 x 3.44 mm, FOV = 22 cm, contiguous 7-mm slices to cover the entire brain) 安静時のみ各205 scanを収集した。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200スキャンを解析に用いた。近赤外線スペクトロスコピー

(NIRS)は23チャンネル装置OMM-2000(島津製作所)を用いてサンプリングレートは200msecにて行った。MRIとNIRSは同時に計測を行っている。基準となる左M1の血流変動は、MRIでは事前に行った右指運動時fMRIにて観察された各自のM1領域での安静時MR信号の変化、NIRSでは磁気刺激にて決定した右示指運動領域に装着した検出器より得られた酸化型および還元型ヘモグロビンの濃度変化より得た(図1 a, b)。さらに得られた各信号を時間フーリエ変換し周波数スペクトルを解析し、適切な周波数フィルターにて雑音除去を行った後にMRの参照カーブとして左M1と相関する信号変化を示す部

のsignal processing tool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

図1に示すように、安静時の左M1の信号変動はMR信号、NIRSの信号とも0.1Hz以下の低周波数帯に大きなスペクトルを認めた。この所見は全例に認められ、他の生理学的ノイズの原因となる心拍、呼吸、脳脊髄液の流れなどと比較すると低い周波数成分である。また動物実験で報告された神経細胞の自然発火に伴う脳血流変動の周期と一致していた。これらよりMR,NIRS信号

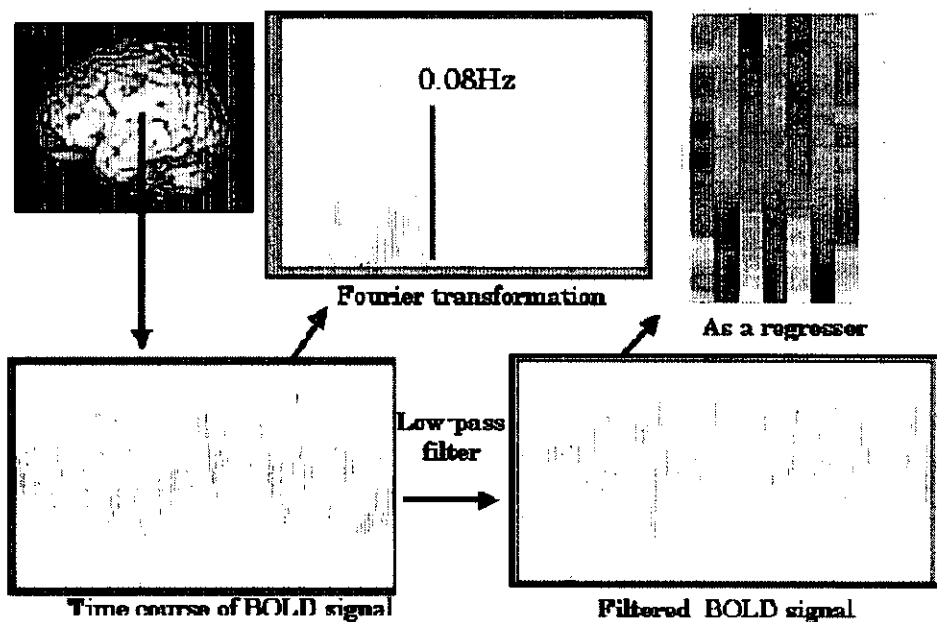


Fig1a

位を検出した(図1 a, b)。画像解析にはSPM99(p=0.001)を、周波数解析にはMatlab

の低周波数成分は安静時の自然発火減少により起こる脳循環の変動と考えた。

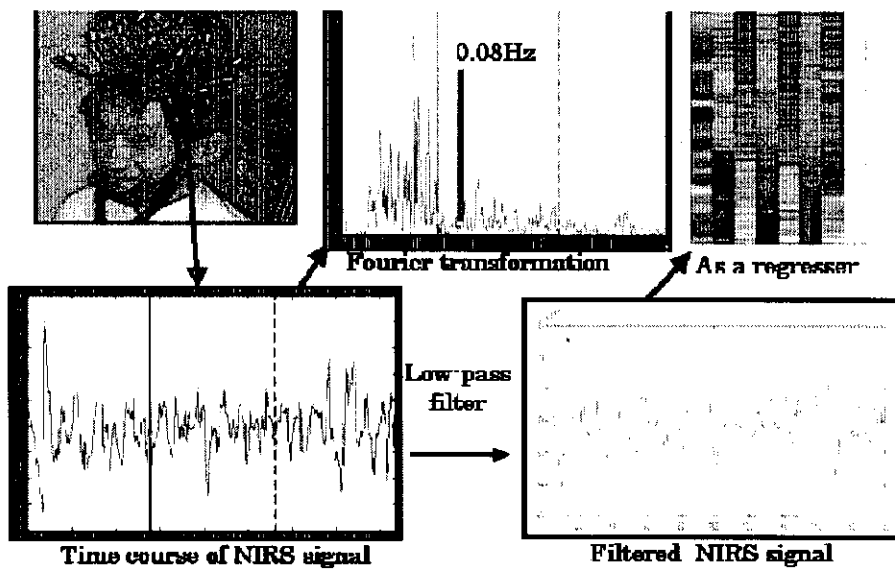


Fig1b

図2に、左M1領域のBOLD信号変動と高い相関を示した部位を示す。

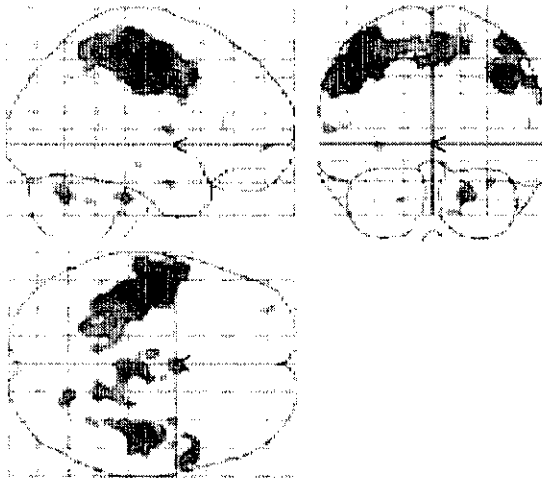
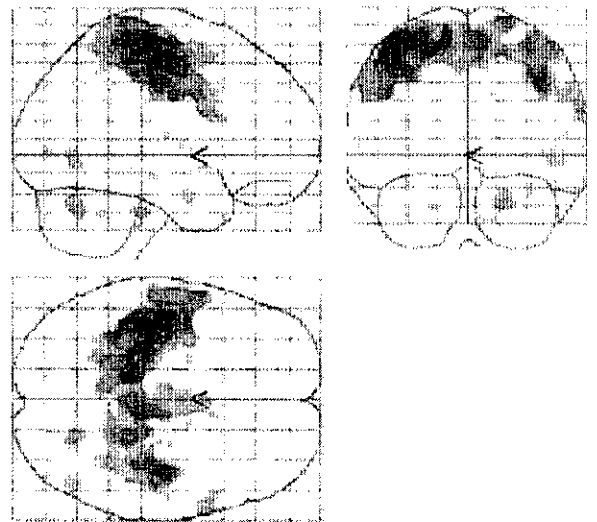


図2

両側一次運動感覚野、運動前野、補足運動野、帯状回運動領域、小脳などの運動関連領域及び、頭頂葉感覚連合野などの一次運動野と機能連結があるとされている領域に高い相関を認めた。

図3にNIRSで得られた左M1領域の酸化型ヘモグロビン濃度変化と高い相関を示した部位を示す。

図3



MR信号で得られた機能連結マップと同様、運動野と機能連結のある領域に高い相関を認めた。一方、理論的にはBOLD信号と一致する還元型ヘモグロビンの変化を参照カーブにした場合は有意な相関を示した部位は認めなかった。

D. 結論

今回、NIRSとMRの同時測定を用いて安静時の血流変動を利用した機能連結測定を行い、以下の結果を得た。

1) NIRS で得られた酸化型ヘモグロビンを参照カーブにした、機能連結マップと BOLD 信号の変動を参照カーブに用いた機能連結マップは、ほぼ同一の結果を示した。

2) 機能連結マップで示された左一次運動野と高い相関を示した部位は従来報告されている一次運動野と解剖学的連絡のある領域と一致した。

これらの結果は、本研究の方法論の妥当性を示唆するものと考えられる。神経活動の同期性を用いて機能連結を測定する方法としては脳波コヒーレンス、神経画像では、課題遂行時の時系列データに対して主成分分析を行う eigenimage analysis などの方法がすでに報告されている。脳波コヒーレンスでは、空間情報が不正確であるという欠点があるが、主成分分析法では課題依存性が強く、解剖学的連絡と矛盾する結果がえられる場合もあるという欠点があるが本法では、これらの問題点を回避可能である点が優れている。

BOLD 信号は脳血流量増加と酸素代謝亢進のギャップによりおこる還元型ヘモグロビンの低下により引き起こされる。当初、NIRS の信号として還元型ヘモグロビンが適切であると予想したが、酸化型ヘモグロビンの方が有意な相関を示した。

この原因として NIRS で観測される還元型ヘモグロビンの信号雑音比の低さが原因として考えられた。NIRS では脳血流の

変化を反映するパラメータは酸化型ヘモグロビンであるとの報告もある。今回の我々の結果は、血流変動という生理学的現象をより反映するパラメータが各測定法で異なることによるものと考えられる。

従来、PET、fMRI 等の機能画像による脳賦活検査は、局所脳機能のマッピングを主な目的としてきた。しかし、ヒトの脳活動は局在機能をもつ多くの領域が共同して遂行され、機能連結、各領域間の相互作用を観察することは高次脳機能を理解するうえで重要である。特に局在機能障害として説明困難な精神疾患の病態解明には重要であると思われる。

F.研究発表

5.論文発表

1) Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Aruga M, Hirakata M, Nishikawa M, Katoh A, Imabayashi E. Functional Anatomy of Musical Perception in Musicians. *Cereb Cortex* 11:754-760,2001

2) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1680-1685,2001

3)河内 崇、大西 隆、松田博史.脳画像診断の最近の進歩 *Functional MRI 映像情報 Medical* 33:39-43,2001

4)大西 隆、松田博史.言語機能の functional MRI 脳の科学、23:753-759,2001

5)大西 隆、今林悦子、松田博史. O Plus E 24(2):146-151,2002

2.学会発表

Ohnishi T, Matsuda H, Takano H, Imabayashi E, Nishikawa M, Okabe S, Ugawa K. The lasting effects of rTMS on prefrontal cortex; A O-15 H2OPET study

New Trends in Brain Function Imaging by PET. 12th World Congress of the International Society for Brain Electromagnetic Topography. Mar.10,2001, Utsunomiya

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Hirakata M, Aruga M, Imabayashi E, Nishikawa M.

Functional anatomy of musical perception in musicians. 7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 12th, 2001, Brighton, UK

Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Hirakata M, Aruga M, Imabayashi E, Nishikawa M. Activation in the auditory association cortex during mental music rehearsal in highly trained musicians.

7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 12th, 2001, Brighton, UK

Hirakata M, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T, Aruga M.

Changes in cerebral activity during mental

training in skilled musicians measured by functional magnetic resonance imaging.

7th annual meeting of the organization for Human Brain Mapping, June 13th, 2001, Brighton, UK

Ohnishi T, Imabayashi E, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Wada Y, Oda I, Konishi I

Functional Connectivity revealed by simultaneous measurements of magnetic resonance imaging and optical topography using resting-state fluctuations

Joint France-Japan Symposium on Cognitive Neurosciences,2001,Sept 20,2001

大西 隆、松田博史、今林悦子、坂本茂貴、加藤麻子。Functional anatomy of musical perception in musicians

第 60 回日本医学放射線学会学術発表会、2001 年 4 月 5 日、神戸

大西 隆、今林悦子、松田博史、河内 崇、加藤麻子、岡部慎吾、穴見公隆、和田幸久、小田一郎、小西郁夫。安静時 BOLD 信号変化を用いた機能連結測定：fMRI、NIRS 同時測定を用いて

第 14 回臨床MR脳機能研究会、8/25, 2001, 東京

G.知的所有権の取得状況

13. 特許取得 なし

14. 実用新案登録 なし

15. その他 なし

Major Paper

Functional connectivity revealed by simultaneous measurement of magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy using resting-state fluctuations

Takashi Ohnishi, Etsuko Imabayashi, Hiroshi Matsuda,

Takashi Kawachi, Shingo Okabe *, Yoshikazu Ugawa*,

Yukihisa Wada ***, Ichiro Oda **, Ikuo Konishi **

Department of Radiology and Psychiatry, National Center Hospital of Mental,
Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry.

*Department of Neurology, University of Tokyo

** Technology Research Laboratory, Shimadzu Corporation

4-1-1 Ogawa higashi, Kodaira City, Tokyo, Japan 187-8551

Telephone: 81-42-341-2711 Fax: 81-42-346-1790

E-mail: tohnishi@hotmail.com

Corresponding author: Takashi Ohnishi

Abstract

Background and Purpose: Functional connectivity magnetic resonance mapping (fcMR mapping) using hemodynamic fluctuation during resting state has been applied to the evaluation of interregional functional connectivity of human brain. In the brain, there are spontaneous firings of neurons even in the resting state and such firings could cause hemodynamic changes leading to BOLD signal fluctuations as shown in EEGs, and affect distant neurons through the efferent output. While a few studies have demonstrated the possibility of functional connectivity MRI, methods are still under investigation and their reliability remains to be clarified. To evaluate the physiological validity, we applied simultaneous measurements of BOLD MRI and near-infrared spectroscopy (NIRS) during the resting state in four normal male subjects and assessed functional connectivity to left primary motor cortex.

Results: We found that fcMR mapping during resting state can reveal functionally connected areas from the primary motor area such as contralateral sensorimotor area, dorsal premotor area, supplementary motor area, dorsal cingulate motor area, and the cerebellum. Furthermore, such fcMR maps were similar to the connectivity established by non-neuroimaging methods. The data of simultaneous measurement of BOLD MRI and NIRS indicated that as well as NIRS signal which can measure intrinsic hemodynamic time course with high temporal resolution, fcMR mapping using MR signal fluctuation could detect functionally connected distant areas.

Conclusion: The fcMR mapping is potentially a useful tool for in vivo measurements of interregional connectivity of human brain and understanding brain functions.