

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

精神疾患に対する臨床神経生理学的研究

- I. 脳波・fMRI の同時測定法の開発
- II. 聴覚誘発磁場成分の回復曲線による分裂病の感覚関門機能障害の評価

| | | |
|-------|------|-----------------|
| 分担研究者 | 斎藤 治 | 国立精神・神経センター武蔵病院 |
| 研究協力者 | 穴見公隆 | 国立精神・神経センター武蔵病院 |
| | 湯本真人 | 東京大学医学部附属病院検査部 |

研究要旨: 脳波・fMRIを同時測定することによって、脳の電気活動と血流動態の情報を秒単位の時間解像度で測定することが可能になる。これによって、これまでの数々の脳波に反映された大脳生理学的現象をMRIの断層画像上にマッピングすることが可能になり、有用な知見が得られるものと期待される。本年度は完全連続測定 (continuous recording) を可能にする基礎技術を開発することを目標とした。聴覚誘発磁場成分の回復曲線による分裂病の感覚関門機能障害の評価においては、同一ペア音刺激を用い、健常者群と分裂病患者群との間の誘発磁場成分の抑制の回復曲線を比較した。持続10 msec のトーンバーストのペア (S1, S2) を両耳にS1 間隔1.4 - 1.6 sec で提示した。S1-S2 間隔は50, 70, 100, 150, 200, 300, 500, 700 msec とし、ランダムに提示した。全頭型204 チャンネル脳磁計により誘発磁場を記録し、最大のP50m-N100m 振幅を記録したチャンネルを解析対象とした。P50m 回復曲線は、鋭敏に分裂病群を健常者群から分離することが示され、ペア間隔は従来報告されている0.5 秒の他、0.15 秒により有意な乖離を示すポイントが存在することが新たに示された。

I. 脳波・fMRI の同時測定法の開発

A. 研究目的

脳波と functional MRI を同時測定することで、脳内の電気活動と血流動態の情報を 1 秒以下の時間解像度で測定することが可能になる。われわれは前年度に、以下の検討開発をおこなった。

- 1) Ballistocardiogram の除去法の開発
- 2) 交互測定法の開発
- 3) 交互測定による視覚誘発電位測定
- 4) 交互測定による事象関連電位測定
- 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
 - ii) RF パルスと傾斜磁場によるアーチファクトの検討

今年度は、この脳波・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) を可能にする基礎技術を開発することが目標であった。さて同時測定を施行すると、脳波上に ballistocardiogram や 1000mV から 2500 μ V にものぼる imaging artifact などのアーチファクトのために脳波信号を得ることができない。そこでわれわれは、この imaging artifact の周波数が生体信号の周波数帯よりもかなり高いところにあることから、サンプリング周波数 20 kHz、ローパスフィルタ cut-off 周波数 3 kHz で imaging artifact を測定、観察し

た。そこで明らかになったことは、アーチファクトの波形が Faraday の法則に則り、もとの傾斜磁場波形の微分波形になっていることである。したがってこの事実に基づけば、傾斜磁場の形をかえてやることで imaging artifact の波形をコントロールすることが可能となる。そこでわれわれは、激しいアーチファクト波形中の上下動の中で、つねにアーチファクトが 1ms の一定周期で基線付近にもどってくるような fMRI シーケンスを開発し、さらに脳波のデジタル・サンプリングが常にその基線付近で行われるようなハードウェア システムを開発した。この方法を stepping stone sampling 法 (飛び石サンプリング法) と呼ぶ。

B. 研究方法

脳波計と MR スキャナを完全に同期させるために、MR スキャナ内のクロックをもって脳波計を駆動した (one clock driving)。開始時の位相を保持するために fMRI シーケンスにトリガーを設定し、脳波計側が fMRI 撮像開始時にそのトリガーを受け取った瞬間にサンプリングを開始するように設定した (start alignment)。脳波計として Neuroscan SynAmps (32 channel) を、MR スキャナとして Siemens Vision Plus (1.5Tesla) をそれぞれ用いた。Cz 基準として国際 10-20 システムに基づいて F3、F4、C3、C4、Pz、O1、O2、A1、A2 のそ

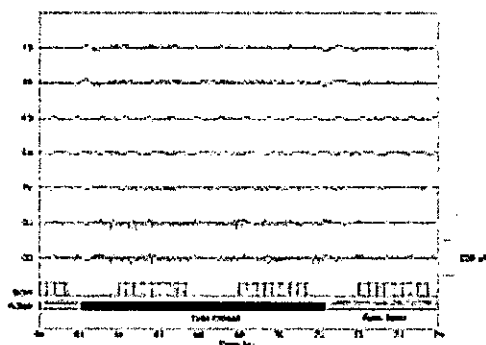
それぞれの電極から同時脳波測定をおこなった。飛び石サンプリング法によっても残存する imaging artifact については、加算平均したアーチファクトを減算し、脳波を得た。また後処理によって Cz 基準から linked mastoid 基準に変更した。

C, D. 研究結果および考察

1) 自発脳波実験

この飛び石サンプリング法は stepping stone sequence、one clock driving、start alignment の3つの基本概念から成る。この方法によって従来の imaging artifact を 1/10 から 1/20 に低減することに成功した。ヒト被験者での実験では脳波・fMRI 同時測定において、視察上は問題のない品質の脳波を測定することに成功した。開閉眼時に伴うアルファ波の増減を観察することも可能であった。

<自発脳波>

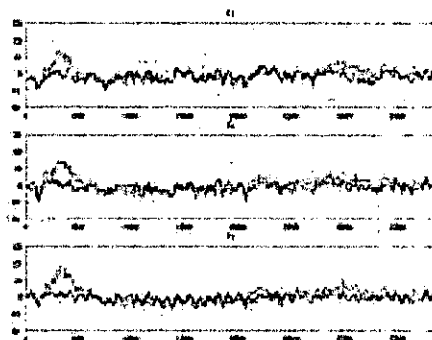


2) 事象関連電位実験

視覚・聴覚 odd-ball 課題を脳波・fMRI 同時測定実験中に行い、fMRI 撮像中の事象関

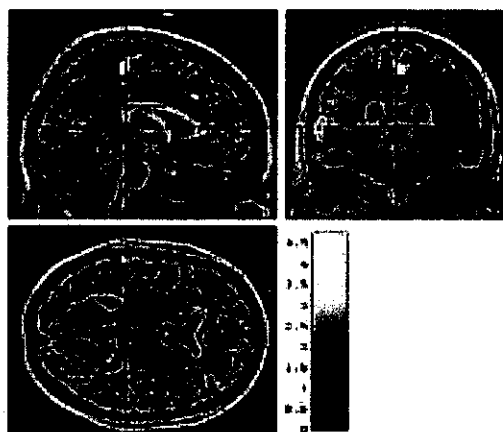
連電位測定を試みた。その結果、55回の加算平均によって、視覚課題では P300 成分を、聴覚課題では N100 および P300 成分を観察することに成功した (下図)。

<N100, P300 波形>



また、target 刺激に相関する脳賦活は、上側頭回、頭頂葉内側部などに認められた。

<target 刺激に相関する脳賦活部位>



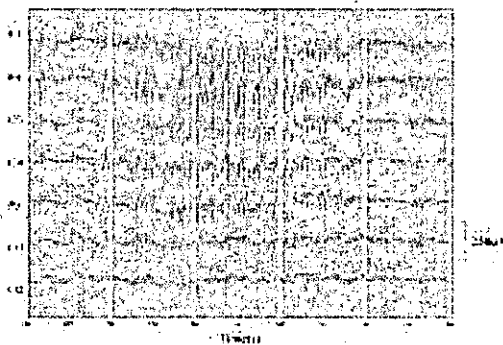
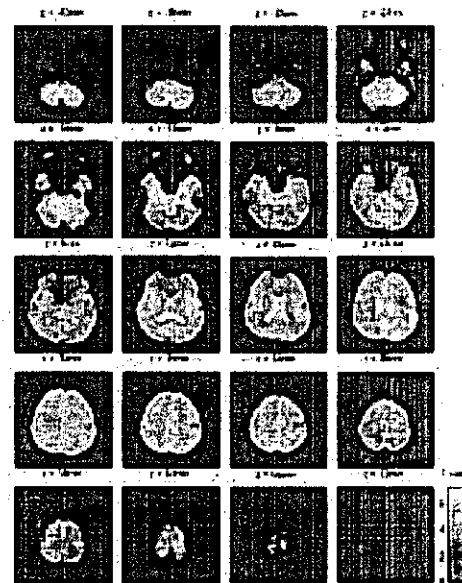
3) てんかんの spike mapping

6 人の部分てんかん患者において、てんかんの発作間欠時における異常波に関連する脳局在のマッピングを試みた。その結果、4 人のてんかん患者において、脳波、あるいは他の検査から推定される発作焦点位置と一致する結果を得ることができた。さらに 3 人の患者においては、推定焦点部位のほかにそれ以外の部位でも BOLD 信号の有意な変動を観察することができた。また 1 人の患者では両側前頭部からの spike&wave complex に対して、両側性で広範囲の BOLD 信号の変動を観察することができた。下記に前頭葉てんかんの一例を示す。

<脳波・fMRI 同時測定によって測定されたてんかん異常波>

bilateral frontal and central areas を中心に diffuse な spike & wave complex を認める。

<diffuse spike & wave complex に関連して BOLD 信号の変化が認められた脳領域>
両側一次運動野、補足運動野、側頭極、後頭葉などの広い領域に BOLD 信号変化を認めた。



II. 聴覚誘発磁場成分の回復曲線による分裂病の感覚関門機能障害の評価

A. 研究目的

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P50成分に比べ、第二音によるP50の方が振幅が顕著に低いことが知られている。分裂病患者では、この第二音のP50振幅抑制が生じにくく、分裂病における感覚関門(sensory gating)障害仮説を支持する所見とされている[1-12]。しかし我々の知る限りにおいては、0.5秒が最適な刺激間隔であるかどうかに関して必ずしも詳細に検討されているとは言えず、また本現象を回復曲線として二次元的に詳細に捕らえた報告はない。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、分裂病の患者と健常者との間の回復曲線の相違を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

事前に書面による同意を得た分裂病圏の精神神経疾患患者16名(男性6名、女性10名、 28.3 ± 7.8 歳)、健常者12名(男性5名、女性7名、 33.5 ± 8.7 歳)を対象とした。周波数2kHz、持続時間10msec (rise/fall 1msec)、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, 700msec)を第一音間

隔 1.5 ± 0.1 sec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変換しデータ収集を行った。加算平均は、各ペア刺激の加算回数が全て100回に達するまで行い、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。

C. 研究結果

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。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700msec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チャンネルが解析対象となった。

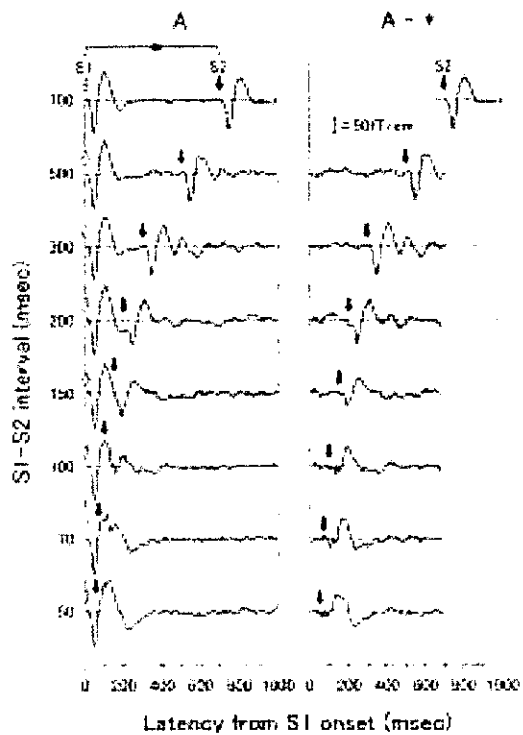


図1. 誘発磁場波形

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。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 の回復率の間に乖離が認められ、統計学的な有意差を認めた ($p < 0.05$)。

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。健常者群と同様に求めたP50m の回復率を健常者群と比較した (図3)。

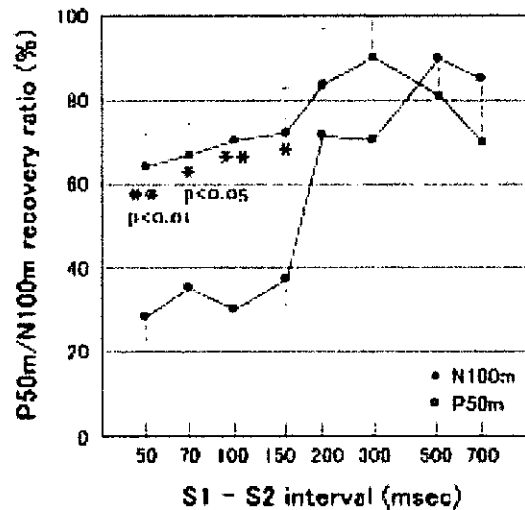


図2. 健常者のP50m、N100m 回復曲線
(9 controls, Average \pm SEM)

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。

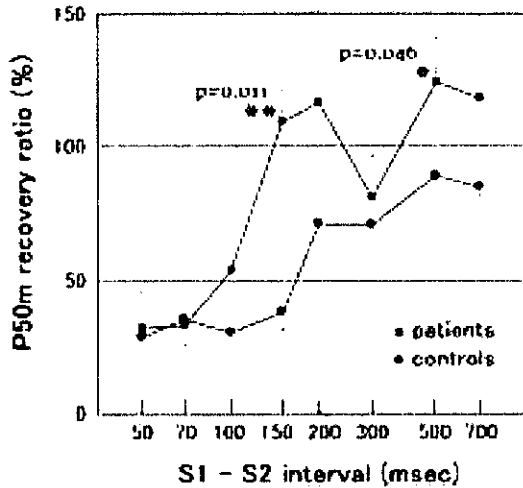


図3. P50m の回復曲線
(10 patients, Average±SEM)

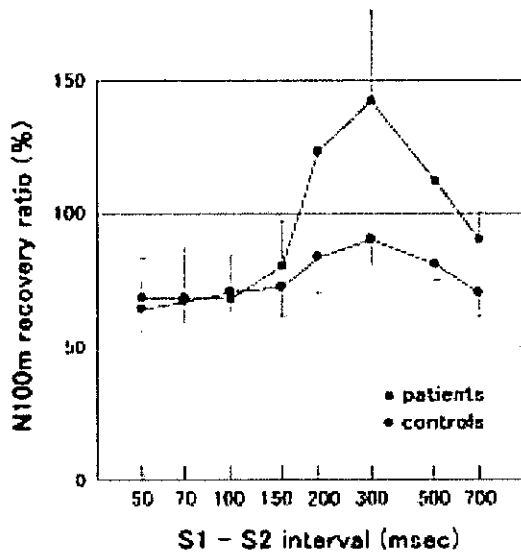


図4. N100m の回復曲線
(10 patients, Average±SEM)

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。

D. 考察

聴覚ペア刺激の先行刺激による抑制は、聴覚伝導路（外側毛帯、下丘、内側膝状体、聴皮質）の各段階で多用な時間特性の抑制を受けることが、ネコを用いた動物実験により報告されている[13, 14]。我々は今回、計測モダリティとして脳磁場を用いているため、各段階の抑制が重畳した最終的な結果を、聴皮質の活動という形で総合的に捕らえていることになる。健常者群におけるP50m、N100mの回復曲線にはS1-S2 間隔150 msec 以下で顕著な乖離が認められた。P50あるいはN100はいくつかの成分が重畳して出来ていると考えられているが[15-17]、本結果からこれらsubcomponentの抑制様式の時間特性が異なっている可能性が示唆される。N100mに比較しP50mにおいては、S1-S2 間隔150~200 msec で回復率が急激に変化するなど、回復曲線に多様な変化が認められる。言語や音楽の知覚・認知にとって、この100 msec 前後の時間の知覚は極めて重要である。このオーダの時間間隔の主観的長さが、先行する間隔により変化する現象が報告されているが[18, 19]、本研究にて明らかになった回復曲線の時間的推移は、このような心理学的現象の生理学的側面を捉えている可能性もあるものと考えられる。一部の被験者において、N100mでは

S1-S2 間隔300msec 付近、P50m ではS1-S2 間隔500 msec 付近で、S1による反応よりもS2による反応の方が振幅が上回facilitation を認めた。Loveless ら[20, 21]はペア音刺激によるこのfacilitation を最初に報告しているが、彼らの報告と今回得られた回復曲線とは、facilitation の起こるS1-S2 間隔や曲線の形状などが異なっている。これはペア刺激の提示頻度などが本実験の方が短いなど、実験条件の差異に起因するものと考えられる。分裂病群においては健常者群に比較し、総じて回復率が高い傾向を示したが、ペア刺激課題を用いた分裂病における感覚関門障害に関する現在までの報告に矛盾しない。特に、S1-S2 間隔500 msec において、従来の報告通りP50m の回復率に有意な乖離が認められた。今回の結果では更に、S1-S2 間隔150 msec においても有意な乖離が認められるなど、回復曲線による2次元的な比較法の優位性が示された。一方N100m では統計学的に有意な差を認め得なかった。これまでの報告では、P50 を感覚関門の評価の指標に用いる理由としてN100 よりも覚醒レベルの影響を受け難く再現性が高いというのが主要なものであったが、今回の結果で示されたとおり、これら2成分の回復曲線には明らかな相違が認められ、(恐らく)皮質における抑制の様式が異なることが大きくこのことに関与している可能性があると考えられる。最近、N100m の電源は上側頭平面上で前後方向に約1 cm 離

れて二つ存在し、後方の電源は指数関数的な単純な回復曲線を示すのに対し、前方の電源の回復は複雑な時間依存性を示すことが報告されている[22]。これらの知見に照らして、本研究で示された2群間の回復曲線の相違の生理学的本体に迫るため、引き続き電流源解析を行うなど、研究の推進が必要と考える。

E. 結語

本研究により、聴覚誘発P50m 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と健常者群とを分離する可能性が示された。特に、従来から言われているS1-S2 間隔0.5 sec の他に、0.15 sec 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今回新たに示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

臺 弘, 齋藤 治: 統合失調症患者診療の目標—自由と病気と生活. 新世紀の精神科治療 第1巻 統合失調症の診療学. 岡崎祐士編, 中山書店, 東京, 2002 ; pp 3-14

Anami K, et al. Reduction of ballistocardiogram with a vacuum head-fixating system during simultaneous fMRI and multi-channel monopolar EEG recording. International Congress Series 1232 (2002) 427-431

- Anami K, et al. Stepping Stone Sampling for Retrieving Artifact free-EEG during Functional Magnetic Resonance Imaging. 2003 NeuroImage (in press)
- Tanaka F, et al. Localization of Epileptiform Discharges detected by Continuous EEG/fMRI Recording. 2003 Epilepsia (in press)
- The 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001, San Diego
- Kasai K. Yamada H. Kamio S. Nakagome K. Iwanami A. Fukuda M. Yumoto M. Itoh K. Koshida I. Abe O. Kato N
Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 59(2-3):159-72, 2003.
- Hirose H. Kubota M. Kimura I. Ohsawa M. Yumoto M. Sakakihara Y.
People with absolute pitch process tones with producing P300. *Neuroscience Letters*. 330(3):247-50, 2002.
- Kawasaki Y. Nozawa K. Tanba S. Yumoto M. Hiramatsu K. Matsuda H. Yokota. Shinomiya M.
Imaging of brain lesions in mutism. *Psychiatria et Neurologia Japonica*. 104(6):472-9; discussion 480-5, 2002.
- Yokota H. Hashimoto Y. Okubo S. Yumoto M. Mashige F. Kawamura M. Kotani K. Usuki Y. Shimada S. Kitamura K. Nakahara K.
Apolipoprotein A-I deficiency with accumulated risk for CHD but no symptoms of CHD. *Atherosclerosis*. 162(2):399-407, 2002.
- Kasai K. Yamada H. Kamio S. Nakagome K. Iwanami A. Fukuda M. Yumoto M. Itoh K. Koshida I. Abe O. Kato N.
Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clinical Neurophysiology*. 113(1):141-50, 2002.
- 湯本真人、齋藤 治、金子 裕、穴見公隆、宇川義一、中原一彦
AEF 回復曲線による分裂病の感覚関門機能障害の評価。日本生体磁気学会特別号 Vol.15 No.1 pp75-76 2002
- 広瀬宏之、久保田雅也、木村育美、榊原洋一、湯本真人
絶対音感保持者では音高判断時に右側 N100m が増大する。日本生体磁気学会特別号 Vol.15 No.1 pp175-176 2002
- 木村育美、久保田雅也、広瀬宏之、榊原洋一、湯本真人
小児における顔および視線方向の認知について。日本生体磁気学会特別号 Vol.15 No.1 pp203-204 2002
- 黄 獻鋒、伊良皆啓治、湯本真人、上野

- 照剛
形態および音韻弁別課題に関連する視覚性誘発脳磁図の計測。日本生体磁気学会特別号 Vol.15 No.1 P17 2002
- 金子 裕、岡崎光俊、久保田有一、白根聖子、湯本真人、大槻泰介、有馬邦正
後頭葉てんかんにおける視覚誘発磁界の左右差。日本生体磁気学会特別号 Vol.15 No.1 pp65-66 2002
- 湯本真人、松田眞樹、伊藤憲治、宇野 彰、加我君孝、越田一郎、金子 裕、齋藤 治
音楽課題による γ 帯域脳磁場反応 (シンポジウム 2 : 高次脳機能と γ 波)
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.109 2002
- 山末英典、笠井清登、山田晴耕、神尾 聡、阿部 修、加藤正人、工藤紀子、湯本真人、伊藤憲治、越田一郎、岩波 明、加藤進昌
精神分裂病患者における Mismatch 誘発磁場強度と側頭平面・ヘシュル回体積の関連～脳磁図と MRI を用いた解析～
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.286 2002
- 木村育美、久保田雅也、広瀬宏之、榊原洋一、湯本真人
Asperger 症候群小児における顔認知ー脳磁場計測を用いた解析
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.232 2002
- 広瀬宏之、久保田雅也、木村育美、榊原洋一、湯本真人
絶対音感保持者の N100m
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.234 2002
- 松田眞樹、湯本真人、伊藤憲治、宇野彰、加我君孝
楽譜と楽音の照合課題施行時の誘発脳磁場反応
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.235 2002
- 金子 裕、岡崎光俊、白根聖子、久保田有一、大槻泰介、有馬邦正、湯本真人
Go/NoGo 課題遂行時における色認知の MEG
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.239 2002
- 森 健之、穴見公隆、田中富美子、湯本真人、大西 隆、松田博史、齋藤 治
functional MRI 撮像下における事象関連電位測定
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.320 2002

神尾 聡、加藤正人、笠井清登、工藤紀子、岩波 明、加藤進昌、湯本真人、山田晴耕、阿部 修、伊藤憲治、越田一郎、中込和幸、福田正人、山末英典
聴覚性 N1m に対する binaural interaction の効果：全頭型 204 チャンネル脳磁図を用いた検討
第 32 回日本臨床神経生理学会予稿集 pp.365 2002

湯本真人、松田眞樹、宇野 彰、伊藤憲治、加我君孝、金子 裕、中原一彦
楽譜・楽音照合課題施行時の音楽家の脳磁場活動（オーガナイズドセッション：MEG による脳機能研究：基礎と臨床）
題 5 回日本ヒト脳機能マッピング学会大会 プログラム・講演抄録集 pp.39, 2003

湯本真人、齋藤 治、伊藤憲治、宇野彰、金子 裕、松田眞樹、加我君孝
聴覚誘発磁場成分の回復曲線による分裂病の感覚関門機能障害の評価
p27-30, TECHNICAL REPORT OF LEICE. TL2002-29 (2002-10)

松田眞樹、湯本真人、伊藤憲治、宇野彰、加我君孝
楽譜と楽音の照合課題施行時の誘発脳磁場

p31-35, TECHNICAL REPORT OF LEICE. TL2002-30 (2002-10)

2. 学会発表

森健之、穴見公隆、田中富美子他
脳波・functional MRI (fMRI) 同時測定法の開発 第 24 回日本生物学的精神医学会、2002 年、さいたま

田中富美子

シンポジウム：fMRI による焦点推定
第 17 回日本生体磁気学会大会、2002 年、静岡

Fumiko Tanaka, et. al

Localization of Interictal Epileptic Activity using Spike-triggered Functional MRI: Comparison with MEG source localization, the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2 - 6, 2002, Sendai, JAPAN

田中富美子 他

EEG/fMRI 同時連続測定法を用いたてんかん異常波関連領域の描出 Localization of Epileptiform Discharges detected by Continuous EEG/fMRI Recording、第 36 回日本てんかん学会 the Fourth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), September 11-14, 2002, Karuizawa, JAPAN.

森健之 他

脳波・functional MRI (fMRI) 同時測定法の

開発 第 30 回日本磁気共鳴医学会 2002
年、東京

穴見公隆

教育講演：脳波・functional MRI 同時測定
法の開発とその応用 第 3 2 回日本臨床神
経生理学会・学術大会 2002 年、福島

穴見公隆

ミニシンポジウム：脳波・functional MRI
同時測定法 第 3 2 回日本臨床神経生理学
会・学術大会 2002 年、福島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 申請中
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

PET/SPECT による経頭蓋磁気刺激療法の脳内作用機序と 他の治療法との比較検討

分担研究者 本橋伸高 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

研究協力者 高野晴成 慶応大学医学部精神医学教室

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を昨年度の研究で検討したが、今年度は、その対照的な療法としての修正電気けいれん療法 (ECT) についての研究をうつ病患者において行った。今回 ECT による局所的な脳血流の分布の変化を PET を用いて検討したところ、ECT により発作が全般化する時は側頭葉内側部、淡蒼球、視床、橋被蓋、中脳、小脳虫部などの血流増加が目立つことが示された。この結果は、間脳や脳幹部に対する影響が ECT の作用機序として重要であるという仮説と一致している。

A. 研究目的

電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT)は1938年以來多くの精神疾患の治療に用いられており、最近の各国の治療ガイドラインでも重症あるいは治療抵抗性うつ病の治療で中心的な位置を占めている(1,2)。しかしながら、その作用機序については不明と言わざるを得ない。ECTの急性効果については、これまで脳血流や脳グルコース代謝に対する影響が検討されており、ECTにより脳血流と脳グルコース代謝は全体的に増加し、その後低下することが示されている(3-9)。しかし、急性のECTによる脳機能の局所的な変化を経時的に検討した報告はこれまでない。今回うつ病患者に対するECTの急性効果を propofol 麻酔下で $H_2^{15}O$ による positron emission tomography (PET)を用いて検討した。

B. 研究方法

対象はDSM-IVで大うつ病性障害(反復性5名、単一エピソード1名)の患者6名(男4名、女2名)であり、平均年齢 54.8 ± 15.9 (35~70)歳であった。検査施行時のハミルトンうつ病評価尺度の得点は 27.3 ± 9.3 (20~46)点であった。検査時の服薬については、不安と睡眠障害に対して lorazepam (1.5~3 mg)、flunitrazepam (0~4 mg) および trazodone (50~150 mg) を使用していたが、PET検査は最終服薬16時間以後に行った。本研究は国立精神・神

経センター倫理委員会の承認を受け、研究内容を文書で説明し研究参加者本人から書面による同意を得て行っている。

PETによる脳血流の測定は各患者の最初のECTの際に行った。検査当日は食事と服薬を中止し、PET検査は14時より施行した。発作確認用の脳波をF3、F4、P3、P4、Fz、Cz、Pzで測定し、基準電極はA1とA2にした。血圧、心拍数と動脈血酸素濃度は実験中モニターした。脳血流の測定は閉眼安静時(3回)、propofol麻酔下でECT前(3回)、ECT中(1~3回)、ECT後(2~3回)に行った。麻酔の条件は、propofol (5 mg/kg/h)を用い、vecuronium bromideを最初は0.15 mg/kgを投与し、その後は0.04 mg/kgを随時追加することにより、laryngeal maskによる調節呼吸(一回換気量10 ml/kg、毎分8回)とした。ECTは定電流短パルス矩形波の治療器Thymatron DGxと刺激用使い捨て電極Thymapad(いずれもSomatrics Inc, Lake Bluff, IL, US)を用いて両側性に行い、発作の全般化は脳波により確認した。刺激用量は年齢の半分の%(100% = 504 mC)を目安に開始し、発作が全般化しない場合(不発時)は10%増しで再刺激した。3度目の刺激までにはすべての患者が全般化発作を示した。

PET測定は既報(10)に従って7 mCiの $H_2^{15}O$ を投与して行い、投与間隔は約10分とした。得られた画像の解析はStatistical Parametric Mapping 99 (SPM-99)によつ

た。まず、各被験者のスキャン間の頭位のズレを補正するために位置合わせ realignment を行い、次に、予め Talairach の標準脳に合わせて作成した PET template へ空間正規化 spatial normalization を行った。さらに、Gaussian kernel に従って full width at half-maxim = 10 X 10 X 6 mm の smoothing を施行した。Design matrix を特定後 (multi-subject conditions & covariates)、regional cerebral blood flow (rCBF) の変化については、proportional scaling により global normalization を行い、 $p < 0.001$ を有意とした。Global cerebral blood flow (gCBF) は、SPM-99 で spatial normalization した後の画像を灰白質のみに region of interest (ROI) を設定し、脳血流量を求めた総和の平均とした。

C. 研究結果

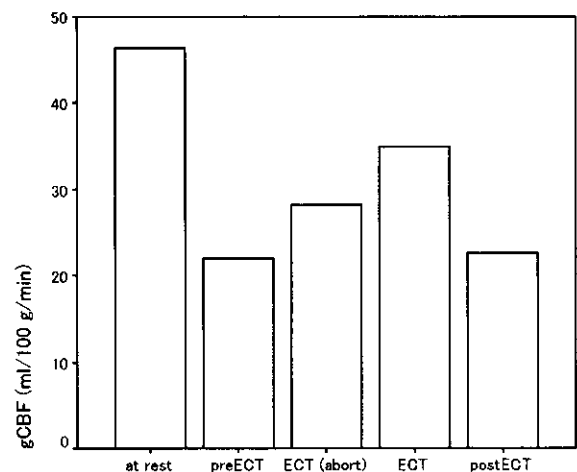
けいれん発作誘発時の刺激用量は 50.4 ~ 201.6 mC であり、脳波上の発作時間は 50 ~ 120 秒であった。得られた画像は、麻酔前閉瞼安静時 16 (1 名の患者では不安による過呼吸のため 1 画像しか得られなかった)、ECT 前 18、ECT 不発時 (脳波上発作波の全般化を認めなかったもの) 5、ECT 成功時 (発作波の全般化を認めたもの) 6、ECT 後 15 であった。

1. gCBF の変化 (図 1)

gCBF は、安静閉瞼時 (45.1 ± 5.5 ml/100

g/min) と比較し、麻酔下では低下した (20.5 ± 4.8 ml/100 g/min)。ECT により gCBF は増加し (不発時: 28.1 ± 7.5 ml/100 g/min、成功時: 37.5 ± 8.9 ml/100 g/min)、ECT 後は麻酔下の水準に戻った (21.2 ± 4.7 ml/100 g/min)。

図 1



2. rCBF の変化

ECT 前と ECT 成功時の比較では、多重比較の補正は行わず、300 voxel 以上の部位を有意としたところ、主な相対的な血流増加部位は小脳虫部、橋被蓋、中脳、両側側頭葉内側部、両側視床、両側淡蒼球、左被殻、右下前頭回、両側下部頭頂葉、右中心後回、右中心前回であった (図 2)。主な相対的減少部位は両側後頭葉皮質、右上・中前頭回であった (図 3)。

図 2

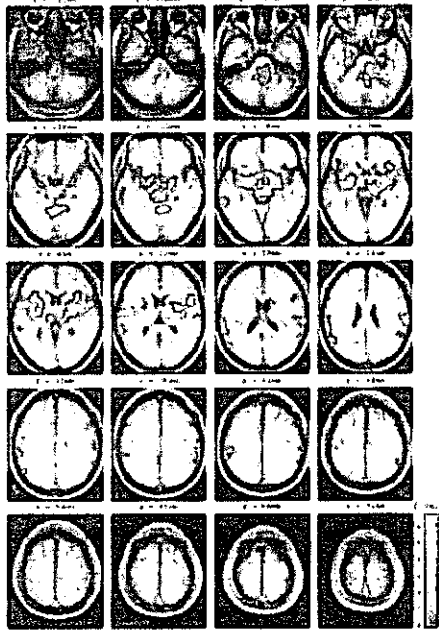
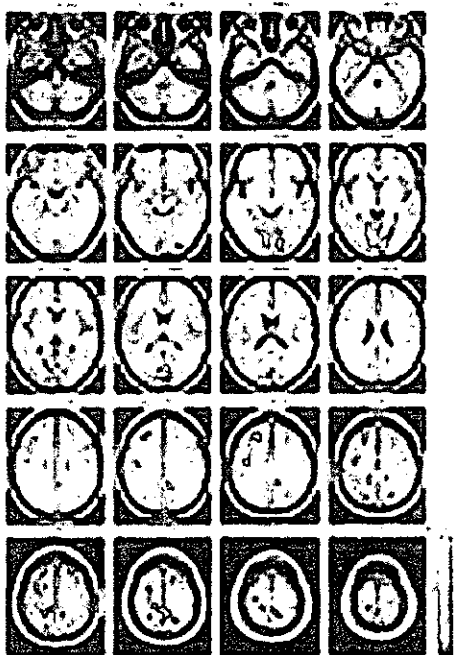


図 3



D. 考察

今回 ECT の脳血流に与える急性効果を propofol 麻酔下で経時的に検討した。麻酔により低下した脳血流は ECT により増加し、ECT 終了後 10 分以降では再び低下し、ECT 前の水準に戻っていた。ECT により脳血流や脳グルコース代謝が増加するとの報告があり(3, 4, 6, 8, 9)、今回の結果はこれらの結果を支持している。増加した脳血流が元の水準に戻るのにどの程度かかるかについての報告はこれまでなかったが、本研究の示すところでは、発作終了後約 10 分で ECT 前の水準に戻っており、変化は比較的速やかである。ECT 後 45 ないし 50 分については、脳血流が前頭部を中心に低下することが報告されている(5, 7)。

ECT による局所的な脳血流の分布の変化を検討したところ、ECT により発作が全般化する時は側頭葉内側部、淡蒼球、視床、橋被蓋、中脳、小脳虫部などの血流増加が目立つことが示された。この結果は、動物実験の結果と同様であり(11-13)、また、てんかんの発作全般化についての中心脳仮説を支持すると考えられる(14)。さらには、ECT の有効性はけいれん発作の全般化と関連していることから(15)、間脳や脳幹部に対する影響が ECT の作用機序として重要であるという仮説とも一致している(16-18)。最近、脳幹部の刺激によりうつ状態が惹起されたという報告(19)や、迷走神経刺激がうつ病

の治療に有効との報告(20)が発表されており、うつ病と脳幹部との関連についての研究がさらに必要と考えられる。

E. 結論

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)の対照的な療法としての修正電気けいれん療法(ECT)についての研究をうつ病患者において行った。ECTによる局所的な脳血流の分布の変化を検討したところ、ECTにより発作が全般化する時は側頭葉内側部、淡蒼球、視床、橋被蓋、中脳、小脳虫部などの血流増加が目立つことが示された。

文献

1. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 3rd ed. Oxford Univ Press, New York, 1997.
2. 本橋伸高. ECT マニュアル—科学的的精神医学をめざして. 医学書院, 東京, 2000.
3. Brodersen P, Paulson OB, Bolwig TG, Rogon ZE, Rafaelsen OJ, Lassen NA. Cerebral hyperemia in electrically induced epileptic seizures. *Arch Neurol* 28: 334-338, 1973.
4. Silfverskiöld P, Rosén I, Risberg J. Effects of electroconvulsive therapy on EEG and cerebral blood flow in depression. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 236: 202-208, 1987.
5. Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 51: 884-897, 1994.
6. Bajic M, Medved V, Basic M, Topuzovic N, Babic D, Ivancevic D. Acute effect of electroconvulsive therapy on brain perfusion assessed by Tc99m-hexamethylpropyleneamineoxim and single photon emission computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 80: 421-426, 1989.
7. Scott AIF, Dougall N, Ross M, O'Carroll RE, Riddle W, Ebmeier KP, Goodwin GM. Short-term effects of electroconvulsive treatment on the uptake of ^{99m}Tc-Exametazime into brain in major depression shown with single photon emission tomography. *J Affect Disord* 30: 27-34, 1994.
8. Engel JJr, Kuhl DE, Phelps ME. Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures. *Science* 218: 64-66, 1982.
9. Vollmer-Haase J, Folkerts HW, Haase CG, Deppe M, Ringelstein EB. Cerebral hemodynamics during electrically induced seizures. *NeuroReport* 9: 407-410, 1998.
10. Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y, Uchida S, Uema T, Kato M, Sekimoto M, Watanabe T, Nakajima T, Horikoshi S, Ogawa K, Nishikawa M, Hiroki M, Kudo Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K.

- Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 19: 10065-10073, 1999.
11. Daval J-L, Nakajima T, Gleiter CH, Post RM, Marangos PJ. Mouse brain c-fos mRNA distribution following a single electroconvulsive shock. *J Neurochem* 52: 1954-1957, 1989.
 12. Cole AJ, Abu-Shakra S, Saffen DW, Baraban JM, Worley PF. Rapid rise in transcriptional factor mRNAs in rat brain after electroshock-induced seizures. *J Neurochem* 55: 1920-1927, 1990.
 13. Shehab S, Coffey P, Dean P, Redgrave P. Regional expression of fos-like immunoreactivity following seizures induced by pentylentetrazole and maximal electroshock. *Exp Neurol* 118: 261-274, 1992.
 14. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown, Boston, 1954.
 15. Sackeim H A. Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: Directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 30 :281-312, 1994.
 16. Roth M. Changes in the EEG under barbiturate anaesthesia produced by electro-convulsive treatment and their significance for the theory of ECT action. *EEG Clin Neurophysiol* 3: 261-280, 1951.
 17. Carney MWP, Sheffield BF. Electroconvulsive therapy and diencephalon. *Lancet* I: 1505-1506, 1973.
 18. Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 129: 482-485, 1976.
 19. Bejjani B-P, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet A-M, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y. Transient acute depression induced by high-frequency deep brain stimulation. *N Engl J Med* 340: 1476-1480, 1999.
 20. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RKJr, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47: 276-286, 2000.
- F. 健康危険情報
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 本橋伸高：治療ガイドラインと薬物療法「気分障害」。日本社会精神医学会雑誌 11:74-76, 2002
- 本橋伸高：電気けいれん療法。精神科治療学 17 (増刊): 191-196, 2002
- 本橋伸高：電気けいれん療法。カレントセラピー 20: 298-299, 2002
- 本橋伸高：内科医が知っておくべき他科の

知識：躁うつ病. Medical Practice 19: 705-709, 2002

本橋伸高：パルス波治療器による電気けいれん療法. 日本医事新報 4083: 141-142, 2002

本橋伸高：双極性障害の急性期における治療アルゴリズムと炭酸リチウム. Lithium update 1: 3-11, 2002

本橋伸高：電気けいれん療法の安全性を高めるために. 救急精神医学, 印刷中

Ogawa K, Uema T, Motohashi N, Nishikawa M, Takano H, Hiroki M, Imabayashi E, Ohnishi T, Inoue T, Takayama Y, Takeda M, Matsuda H, Andoh T, Yamada Y : Neural mechanism of propofol anesthesia in severe depression: a positron emission tomographic study. Anesthesiology, in press

竹内崇, 本橋伸高：ECT の実際と施行上の留意点. 臨床精神医学, 印刷中

日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳：米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド. 医学書院, 東京, 2002

岡本長久, 本橋伸高：電気けいれん療法. 樋口輝彦, 神庭重信編, 双極性障害の治療スタンダード, 星和書店, 東京, pp. 128-136, 2002

新垣浩, 本橋伸高：電気けいれん療法. 上島国利編, 最新医学別冊, 新しい診断と治療の ABC9, 躁うつ病, 最新医学社, 東京, pp. 148-154, 2003

Motohashi N, Takano H, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H : Mechanisms of action of electroconvulsive therapy. In: Okuma T, Kanba S, Inoue Y eds. Recent Advances in the Research of Affective Disorders in Japan. Elsevier Science, Amsterdam, in press

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

幻覚の責任部位に関する研究

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
研究協力者 中野正剛 国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨

幻覚・妄想の原因部位を検出するため、アルツハイマー型痴呆における周辺症状として、脳血流 SPECT を用いて検討した。症例は 64 例のアルツハイマー型痴呆患者であり、NPI によって幻覚・妄想あり群 25 例、なし群 39 例に分けられた。二群間で年齢、痴呆重症度に有意差は無かった。SPM99 を用いて、両群の局所脳血流を解析した所、右側大脳半球の血流が幻覚・妄想あり群で有意に低下していた。アルツハイマー型痴呆において、同じ重症度でありながら幻覚・妄想が存在する原因としては、右側大脳半球の機能低下が関与しているものと考えられた。