

Fig.1 Block diagram of TMS-compatible EEG amplifier

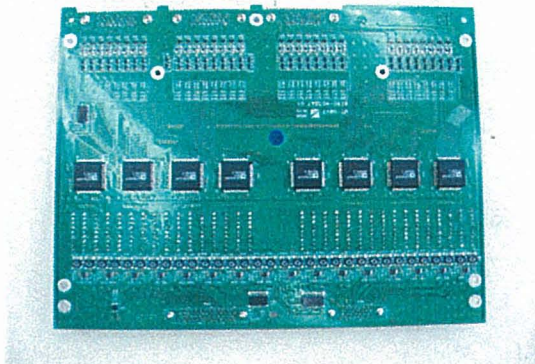


Fig.2 (a) モンタージュ回路基板

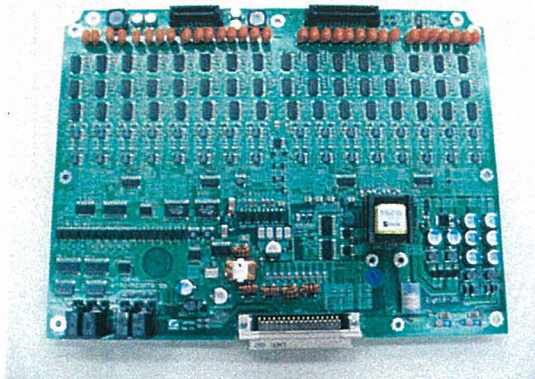


Fig.2 (b) 増幅回路基板



Fig.2 (c) 32チャンネル高性能増幅器外観

ジュ回路プリント基板。図 (b) は検出した誘発脳波信号を増幅する増幅回路プリント基板。図 (c) は増幅器の外観である。

来年度はこれらの量産設計及び生産を行なう。

2. 磁気刺激に対応可能な脳波測定電極

Fig.3 は平成17年度の研究成果であるが、実際の脳誘発反応の測定系である電極及び電極ペーストを含む測定系での磁気刺激時増幅器出力を示す。この結果から、脳波測定電極界面に発生する電荷を少なくするには、電極材質は Ag-AgCl が良いこと、また、電極面積は小さいほうが良いことが分かった。この知見を基に、電極面を $\phi 3\text{mm}$ (従来は $\phi 8$) の円形とした小型 Ag-AgCl 電極 (Fig.4 a) と、電極面の全体の径は従来と同じ $\phi 8\text{mm}$ であるが、電極面にスリットを入れ星型とした星型 Ag-AgCl 電極 (Fig.4 b) を試作した。

電極面積を小さくすると、磁気刺激の変動磁場によって電極面に誘導される渦電流が小さくなる。これにより、発生する電荷を小さくできることが期待できる。星型電極は、全体の径は従来と同じであるが、星型にスリ

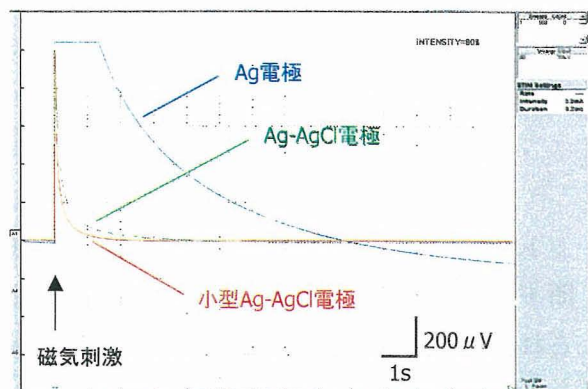


Fig.3 電極及び電極ペーストを含む測定系での磁気刺激時出力波形

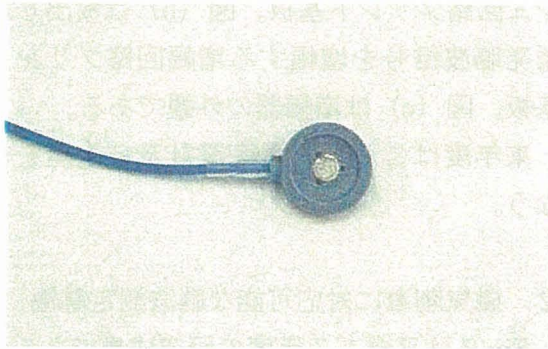


Fig.4 (a) 小型Ag-AgCl電極(φ3)

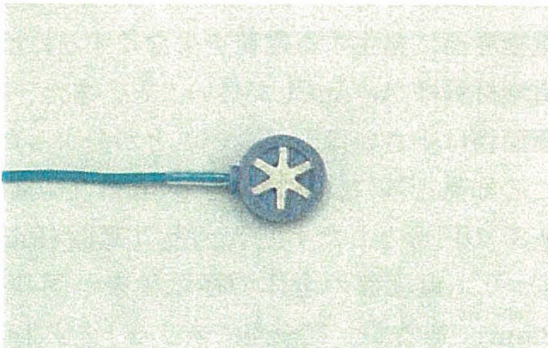


Fig.4 (b) 星型Ag-AgCl電極

(Ag 電極) と、試作した 2 種類の電極で測定した脳波を示す。φ3 の小型 Ag-AgCl 電極では、脳波の基線変動が大きく、実用に耐えないことが分かった。

現在、これらの電極の特性を詳細に検討中である。来年度は更に改良を加える。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

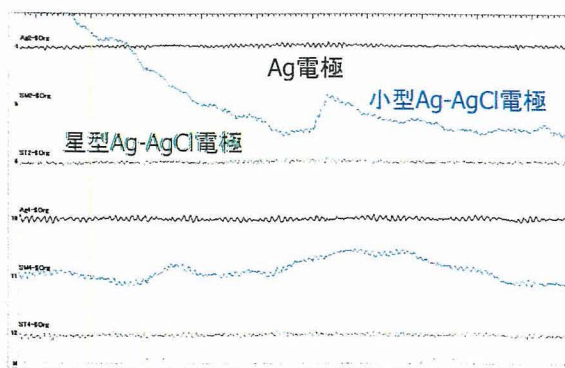


Fig.5 脳波測定時の基線変動

ットを入れることで、渦電流が流れる経路を遮断することができるため、渦電流の発生が抑制され、小型電極と同様の効果が得られると考えられる。

電極の面積を小さくすると、生体との接触界面が安定せず、脳波の導出が不安定になる問題がある。Fig.5 は従来の脳波測定電極

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中島八十一、寺島彰編	高次脳機能障害の現状と診断基準	中島八十一、寺島彰編	「高次脳機能障害ハンドブック」	医学書院	東京	2006	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河野 豊, 関口 浩文, 中島八十一	TMSによる短潜時誘発脳波と高次脳機能障害診断	臨床脳波	48(11)	671-684	2006
A. Matsuoka, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina	A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, Proc.	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006		2656-2658	2006
H. Sato, S. Ge, S. Ueno, K. Iramina	A TMS study of temporal aspect of the posterior parietal cortex involved in visual search, Proc.	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006		2669-2671	2006
Y. Matsumoto, S. Ge, K. Iramina	Evoked EEG mapping during transcranial magnetic stimulation, Proc.	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006		2659-2661	2006
S. Ge, M. Ichikawa, A. Osa, H. Miike, K. Iramina	The proposal of a neuron model in consideration of facilitation and fatigue, Proc.	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006		141-143	2006
S. Ge, A. Matsuoka, S. Ueno, K. Iramina	A TMS effect on visual search task, Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006		1118-1120	2006

S. Ge, T. Saito, J.L. Wu, K. Iramina	A study on some optical illusions based upon the theory of inducing field,	Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference		4205-4208	2006
M. Sekino, M. Hirata, K. Sakihara, S. Yorifuji, S. Ueno	Intensity and Localization of Eddy Currents in Transcranial magnetic Stimulation to the Cerebellum	IEEE Transaction on Magnetics	42	3575-3577	2006
Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H	Small artery dementia in Japan: radiological differences between CADASIL, leukoaraiosis and Binswanger's disease.	Dement Geriatr Cogn Disord	21	162-169	2006
Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa	Diffusion Tensor Fiber Tractography: Intraindividual Comparison of 3.0-T and 1.5-T MR Imaging	Radiology	238(2)	668-678	2006
Kikuta K, Okada T, Miki Y, Hashimoto N	Early Experience with 3-T Magnetic Resonance Tractography in the Surgery of Cerebral Arteriovenous Malformations in and around the Visual Pathway.	Neurosurgery	58(2)	331-337	2006
Yamamoto A, Miki Y, Adachi S, Kanagaki M	Whole brain magnetization transfer histogram analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving intrathecal methotrexate therapy.	European Journal of Radiology	57(3)	423-427	2006
Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA	MR imaging of Lilliequist's membrane.	Radiation Medicine	24(2)	85-90	2006
Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K	Comparison of 3.0- and 1.5-T Three-dimensional Time-of-Flight MR Angiography in Moyamoya Disease: Preliminary Experience.	Radiology	239	232-237	2006

Okada T, Mikuni N, Miki Y	Corticospinal Tract Localization: Integration of Diffusion-Tensor Tractography at 3-T MR Imaging with Intraoperative White Matter Stimulation Mapping—Preliminary Results.	Radiology	240	849-857	2006
Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Takada Y, Wada A, Watanabe Y, Miki Y	Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study.	Radiation Medicine	24(10)	659-68	2006
Kikuta K, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y	"Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal-Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomosis.	Neurosurgery	59	ONS320- ONS327	2006
Mikuni N, Okada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y	Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor evoked potential in a cortical dysplasia.	Neuroimage	34(1)	12-18	2007
Matsui M, Mizutani K, Ohtake H, Miki Y	Novel Mutation in EIF2B Gene in a Case of Adult-Onset Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter	Eur Neurol	57(1)	57-58	2007
Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miki Y	Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors.	J Neurosurg.	106	128-133	2007
Yamamoto A, Miki Y, Urayama S	Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: analysis with 6-, 12-, 40- and 81-directional motion probing gradients; a preliminary study.	AJNR Am J Neuroradiol	28	92-96	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

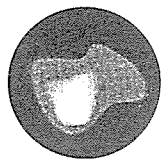
TMS による短潜時誘発脳波と高次脳機能 障害診断

TMS evoked brain potentials : the novel diagnostic tool for higher brain dysfunctions

河野 豊 関口 浩文* 中島 八十一**
KOHNO Yutaka SEKIGUCHI Hirofumi NAKAJIMA Yasochi

永 井 書 店

今月のテーマ 磁気刺激



TMSによる短潜時誘発脳波と高次脳機能障害診断

TMS evoked brain potentials: the novel diagnostic tool for higher brain dysfunctions

河野 豊 関口 浩文* 中島 八十一**

KOHNO Yutaka

SEKIGUCHI Hirofumi

NAKAJIMA Yasoichi

TMSによる誘発脳波は大脳皮質の反応性 (reactivity) と大脳皮質間の結合性 (connectivity) を反映するまったく新しい生理学的指標として注目されている。われわれは、びまん性軸索損傷をはじめとする外傷性脳損傷による高次脳機能障害患者の診断や評価方法として、TMSによる誘発脳波、とくに短潜時誘発脳波が有用であると考えている。本稿では、TMSによる誘発脳波の基本的事項や問題点について論じるとともに、高次脳機能障害患者のTMSによる短潜時誘発脳波を呈示した。高次脳機能障害者では、頂点潜時の遅延や電位分布異常などの所見がみられ、大脳皮質の反応性や皮質間の結合性の障害を反映する異常所見と推察された。TMSによる短潜時誘発脳波は、高次脳機能障害の神経生理学的な検査手法として臨床応用が期待される。

KEY WORDS

経頭蓋磁気刺激 (TMS), 誘発電位, 高次脳機能障害

TMS と誘発脳波

TMSによる誘発脳波の最初の報告は、1989年にCraccoらによってなされた¹⁾。彼らは、自身らを被検者としてF4とC4の中間地点を磁気刺激し、対側から脳梁を介して誘発された電位 transcallosal response を記録したと報告した。この電位は磁気刺激後8.8~12.2msから始まる持続時間7~15msの陽性電位で、振幅は20 μ Vに及ぶ誘発電位であった。しかし、この報告以降、TMSによる誘発脳波の報告はしばらくみられなかった。この理由は、後述するTMSによるノイズが脳波

計増幅器を飽和してしまうため、磁気刺激後の誘発脳波記録が困難で、Craccoらが記録した電位を再現することができなかったのではないかと思われる。

ところが、1999年、Ilmonemiらのグループにより磁気刺激のノイズの混入を低減させる回路が考案され²⁾、磁気刺激と同時に記録可能な多チャンネル脳波計が開発された³⁾のを契機にTMSと脳波を組み合わせた研究が、数多く研究が報告されるようになってきている。なかでもTMSによる誘発脳波は大脳皮質の反応性 (reactivity) と大脳皮質間の結合性 (connectivity) を反映するまったく新しい生理学的指標として注目されてい

茨城県立医療大学附属病院神経内科 講師 * (財) 医療機器センター流動研究員 ** 国立身体障害者リハビリテーションセンター 研究所学院 学院長

Address/KOHNO Y: Dept. of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital, 4733 Ami, Ami-cho, Inashiki-gun, IBARAKI 300-0331

る⁴⁾。しかしながら、誘発された電位の生理学的特性については十分に解明されているとは言えず、また、記録方法や解析方法も施設ごとに異なり統一されていないため、それぞれの施設で記録された電位の異同が問題となる。加えて、TMSによる誘発脳波には後述する特有の問題点もあり、誘発された電位の起源や生理学的意義については、慎重に検討していく必要がある。



■ ■ TMSによる誘発脳波の問題点

TMSによる誘発脳波が他の誘発脳波と異なる点は、巨大な電磁気ノイズを発生するTMS刺激コイルが記録部位と近接した頭皮上に置かれること、そして、TMSが標的である大脳皮質以外の組織も刺激してしまうことである。このことにより生じるノイズは発生機序から、①物理的ノイズ、②脳波以外の生体信号（主に筋電反応）、③聴覚刺激および体性感覚刺激による誘発脳波の3つに

大別できる（図1）。

物理的ノイズはTMSによって、電極やリード線に入力される電磁気現象に起因する。TMSはコンデンサに蓄電された電荷を頭皮上のコイルに瞬間的に放電し発生する誘導電流によって大脳皮質を刺激する刺激方法である。放電や蓄電に伴い刺激装置からノッチ状のノイズが発生することがある。また、TMSコイルから発生する誘導電流は、脳波電極内で渦電流を生じ、これが刺激直後に脳波計へ混入する。さらに、この刺激誘導電流は、脳波電極やリード線を介して、脳波計に入力され、増幅器を飽和してしまう。このため、TMS後、脳波の基線は大きく偏位してしまい、基線に回復するまでの間の脳波の観察が困難となる。この現象は、TMSの刺激強度と正の比例関係にあり、刺激強度が高くなればなるほど、脳波計の飽和が強くなり、基線への回復時間も長くなる（図2）。したがって、一般に広く普及している通常の誘発脳波計でTMS誘発脳波の記録を行った場合、刺

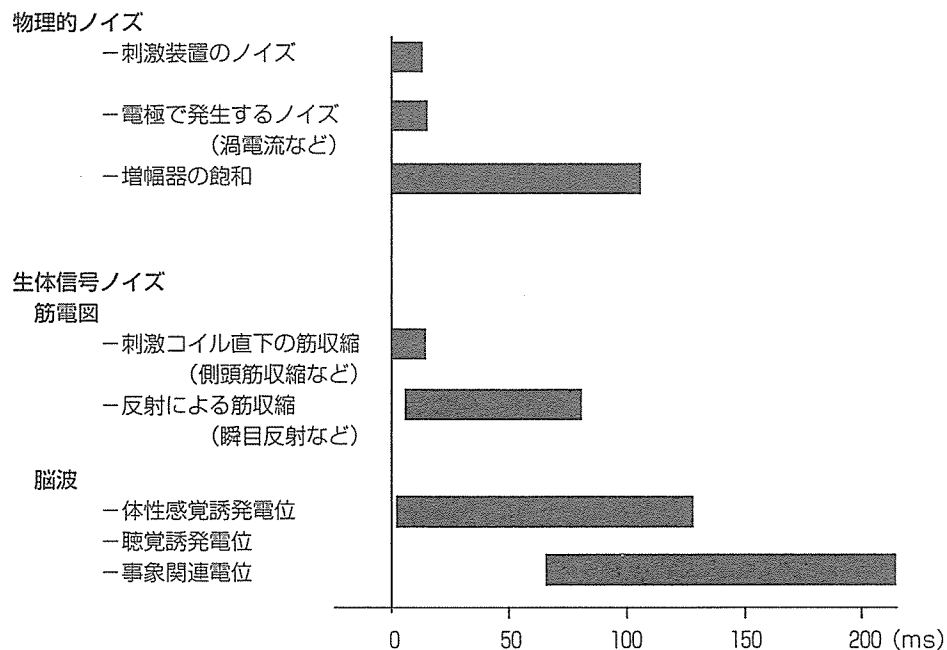


図1 TMSによる誘発脳波に混入するノイズ

発生機序をもとに分類したノイズの種類を縦軸に、それらが誘発脳波に影響を及ぼす潜時を横軸に示した。ノイズの種類によって、混入する潜時が異なる。たとえば、潜時50msの誘発電位では、増幅器の飽和、瞬目反射による眼輪筋の筋電図、TMSに伴う頭皮刺激による体性感覚誘発電位、TMSコイルから発せられるクリック音による聴覚誘発電位の重畳に注意する必要がある。

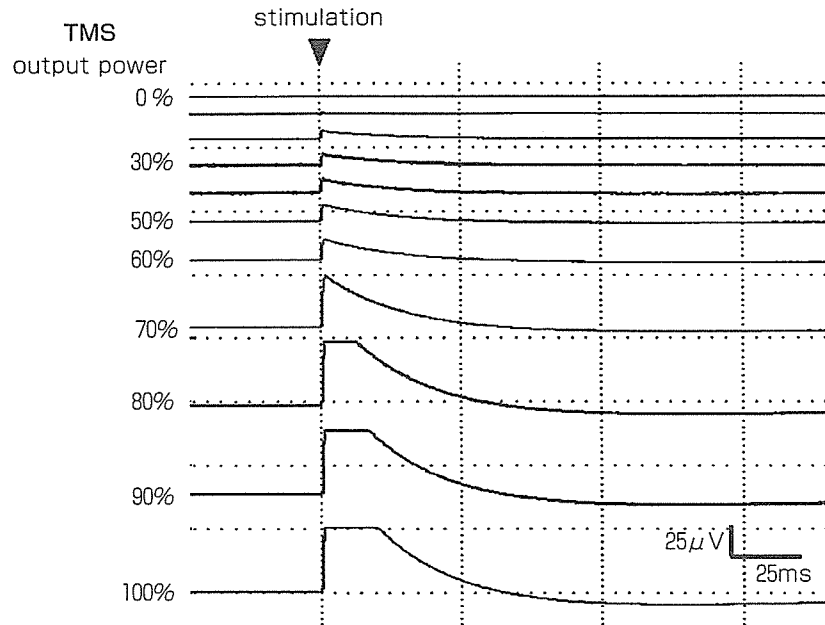


図2 刺激強度と脳波計の飽和

TMSの刺激強度と脳波計の飽和の関係を示した。基準電極と記録電極を脳波ペーストで短絡させ、その1 cm上にTMSコイルを固定して刺激した。縦軸は刺激強度（刺激装置の最大出力を100%）、横軸は時間。各刺激強度10回分の波形を加算平均した。脳波計は日本光電MEB2,000、時定数0.3秒を用いた。刺激強度の増加に伴い、脳波増幅器の飽和時間が長くなり、基線への回復が遅れている。

刺激部位や刺激強度を工夫することで、潜時100ms以降の誘発脳波はなんとか記録可能であるものの、それより短い潜時の電位の観察は困難である。この問題を解決したのが、先に述べた磁気刺激と同時に記録可能な多チャンネル脳波計である。この脳波計では、刺激直前の電位を保持した後、増幅器の入力を遮断し、TMSの直後に保持していた電位で入力を再開する回路（sample and hold circuit）を有しているため、TMSによって増幅器が飽和することなく、刺激直後から脳波を記録することができる（図3）。しかし、この脳波計を用いても刺激コイル近傍の電極からの記録した誘発脳波は、刺激後数msにわたり基線から偏位して歪みが生じてしまう。特にTMSによる短潜時誘発脳波を記録するうえでは、この歪みの影響を除去する工夫が必要となってくる。

次の問題はTMSに伴う頭頸部の筋電が誘発脳波に混入することである。コイル直下には側頭筋があり、TMSは側頭筋の局所的な筋収縮を惹起

し、この筋電が刺激直後から脳波に混入する。また、前頭部を刺激した場合には、TMSによりコイル直下の前頭筋や眼輪筋の筋電が混入する。これらの筋電は刺激後十数msにわたって脳波に影響を及ぼす。また、後述するようにTMSはコイル直下の組織を刺激することで、三叉神経を介した体性感覚入力を伴う。これにより瞬目反射が誘発され、眼輪筋の筋電が脳波に混入する恐れがある。これらのノイズの影響を取り除くために、刺激開始直後の数回を解析から除外し、眼輪筋の筋電を同時記録し、これらの影響がないことを確認する必要がある。

最後に、TMSに伴う聴覚刺激および体性感覚刺激による誘発脳波の混入の問題がある。TMSは大脳皮質を非侵襲的に刺激する方法であるが、その一方、刺激時に聴覚や体性感覚を刺激する。TMSは刺激時にコイルより生じる「カチッ」というクリック音が発生する。このクリック音が聴覚刺激となり、聴覚誘発電位が惹起され、誘発脳

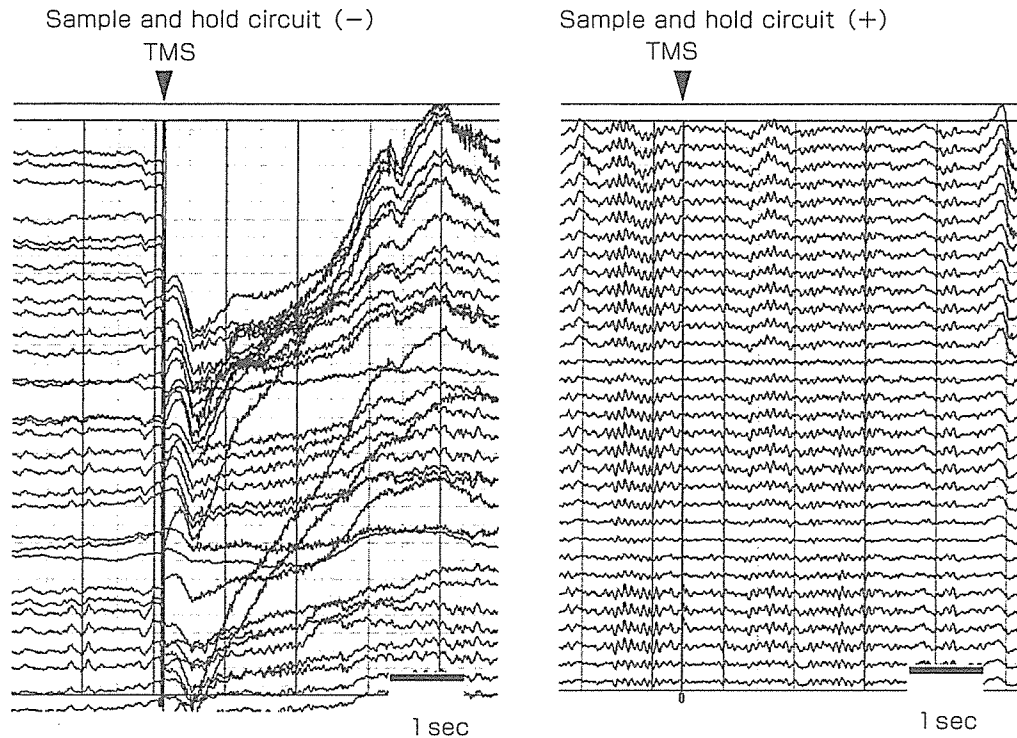


図3 Sample and hold circuit の効果

左運動野を1.2MT (MT:安静時運動域値)の強度でTMS刺激した際の脳波。Sample and hold circuitを介さない記録では、刺激後に脳波は基線から大きくずれてしまっている(左図)。一方、sample and hold circuitを介した記録では、TMS直後から脳波を記録することができる(右図)。

波に重畳する⁶⁾。また、TMSは刺激コイルと大脳皮質の間にある組織、すなわち頭皮、骨膜、硬膜といった三叉神経領域の感覚神経を刺激するため、三叉神経刺激による体性感覚誘発電位が惹起される⁷⁾。TMSによる誘発電位を解釈するうえで、大脳皮質がTMSによって誘発される電位のみでなく、TMSに付随するこれらの聴覚入力と体性感覚入力によって誘発される電位の重畳を考慮する必要がある。

■ ■ ■

■ ■ TMSによる誘発脳波の記録

■

TMSによる誘発脳波を記録する際、刺激方法、記録方法、解析方法といった条件を記録目的に応じて最適に設定する必要がある。TMSによる誘発脳波が臨床検査として一般化するためには、これらの条件を標準化する必要があるが、残念なが

ら現時点では、その段階まで至っていない。本稿では、われわれが行っている条件を紹介し、実際の記録方法について解説する。

われわれの施設では、単発の二相性磁気刺激を用いている。TMSによる誘発脳波を記録する場合、TMSによるノイズをできるだけ少なくする必要がある。TMSには単相性(mono-phasic)と二相性(bi-phasic)があるが、刺激の持続時間が短い二相性刺激が、刺激ノイズが脳波計に混入する時間が短時間となるため、有利である。刺激様式に関しては、TMSには単発刺激以外に二連発刺激や連続刺激(rTMS)などの刺激方法があり、これらの刺激方法と組み合わせた脳波を組み合わせた研究も行われている。たとえば、12msの刺激間隔の二連発TMSによる誘発電位では短潜時誘発脳波の成分の抑制がみられたと報告されている⁸⁾。TMSの二連発刺激では、刺激間隔によって、

標的筋の筋電反応の促通効果や抑制効果があることが知られており、誘発脳波においてもこのような促通効果や抑制効果があるか、興味深い。今後、さまざまな刺激様式によるTMSと脳波を組み合わせた研究が行われるようになるであろう。

TMSはさまざまな大脳皮質領域を刺激することが可能であるが、われわれは刺激部位を手指の運動野皮質、すなわち対側の第一背側骨間筋から最適な筋電反応（運動誘発電位）が得られる部位に設定している。この理由は、刺激効果を対側の第一背側骨間筋の筋電図で確認することができるからである。つまり、左運動野刺激の場合は右第一背側骨間筋からの筋電を同時記録することにより、磁気刺激が確実に大脳皮質に到達し、神経細胞を刺激していることを確認することができる。また、筋電が出現する域値を元に刺激強度を規定することができる。刺激部位に関しては、今後、それぞれ評価しようとする機能に応じた部位、たとえば、視覚障害であれば視覚野、高次脳機能障害であれば前頭前野といったように障害部位に近い標的を刺激した誘発脳波の記録へ発展していくものと考えられる。

記録方法には、チャンネル数、サンプリング周波数、記録帯域フィルター、基準電極の位置などの条件がある。われわれは主にNexstim社製の脳波計eXimiaEEGシステムを用いて記録を行っている。この脳波計には、前述のTMSのノイズを除去できる「sample and hold circuit」が内蔵され、TMSの直後から、1,450Hzのサンプリング周波数で全頭部をカバーする60chの電極において脳波が記録可能である。このほか、他社の脳波計を用いたTMSによる誘発脳波を記録する試みも行っている。これまでの経験で、TMSノイズ除去機能を有していない一般の脳波計であっても、刺激後100ms以降の誘発脳波成分であれば、TMSによる誘発脳波を記録することが可能であることを確認している（図9参照）。また、MRIと同時記録可能な脳波システム（Brain Product社製BrainAmp MR plus）を用いることでも、TMSによる誘発脳波の記録が可能であり、このシステム

を用いた研究も行われている⁹⁾。

TMSによって誘発される脳波成分の多くは10 μ V以下の微小な電位であり、これらを明瞭に記録するためには、脳波を加算平均する必要がある。加算する際、最初の数回はTMSによって被験者のstartle reactionが強く現れ、さらに瞬目反射などの筋電活動の混入していることが多く、これらは加算平均から除外すべきである。日本神経学会の推奨するTMSは一日あたり約300回までとする倫理規定に鑑みて、われわれは50回から100回の誘発脳波を加算平均している。得られた誘発脳波の処理については、研究者ごとにさまざまな統計処理が施され呈示されているが、本稿では、最も重要である全チャンネルの誘発波形を重ね書きした波形とそれをもとに作成した頭皮上電位分布図を示すこととした。

■ ■ TMSによる短潜時誘発脳波

上肢運動野を刺激したTMSによる誘発脳波を図4に、頭皮上電位分布の変化を図5に示した。再現性よく明瞭に分離可能な5つの成分があり、それぞれの電位の極性と潜時により、P25、N40、P55、N100、P180と呼んでいる。それぞれの成分の頂点潜時における頭皮上分布を図6に示した。このうち、刺激後100ms以内に見られる成分、すなわちP25、N40、P55、N100を短潜時成分、それ以降に出現する成分、すなわちP180より長い潜時の成分を中潜時あるいは長潜時成分と呼んでいる。

P25は最も短い潜時で明瞭に記録される成分であり、刺激部位から対側の運動野に広がる陽性電位である。この電位は刺激が脳梁を介して対側の運動野に伝播して生じた電位であると考えている。このP25は他施設においても報告がなされており、比較的安定した成分であると考えられる¹⁰⁾。それに引き続くN40は刺激部位直下から同側の前頭部から頭頂部、さらには両側の前頭前野に広がる陰性電位である。P55は潜時45msより刺激部位から対側の運動野に出現し、その後、両側の前頭部に

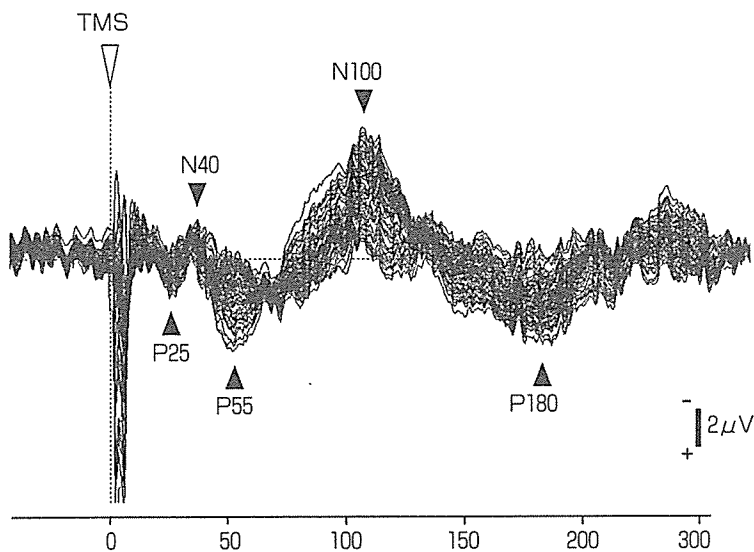


図4 TMSによる誘発脳波波形

健常男性10名のTMSによる誘発脳波の平均波形を示した。全60チャンネルの波形を重ね書きしてある。TMSは上肢運動野皮質を0.6MTの刺激強度で刺激し、各被験者60から100回分の誘発脳波を加算平均した。

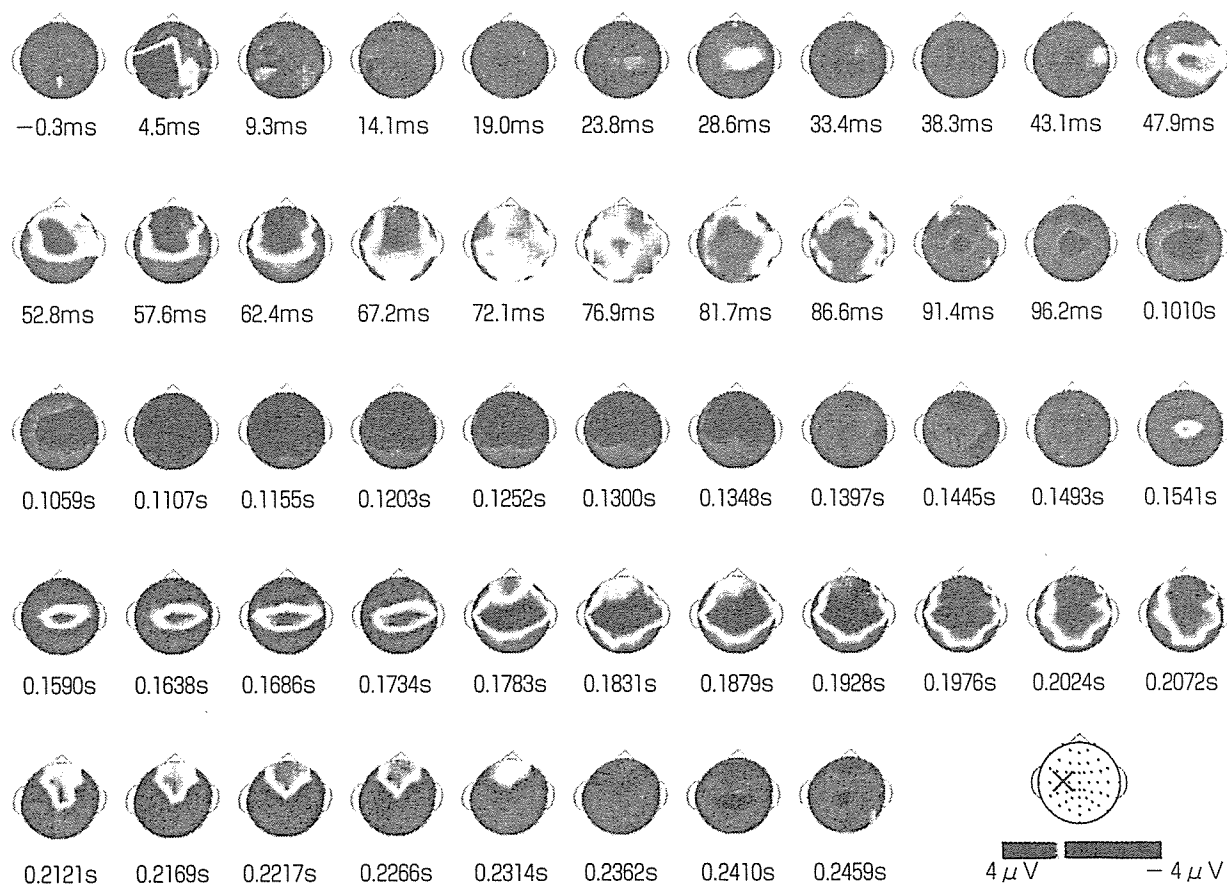


図5 TMS誘発脳波の頭皮上電位分布の経時的変化

広がり、潜時55msピークとなる陽性電位である。この潜時帯では、瞬目反射による眼輪筋の筋電や頭皮の体性感覚刺激や音刺激で誘発される電位が混入する恐れがある。われわれの記録においては、

これらの成分の混入はなく、TMSによって運動野の脳皮質が刺激されて誘発された成分であることを確認している(図7)。また、このP25-N40-P55成分は、TMSの刺激強度の増加に伴って、振

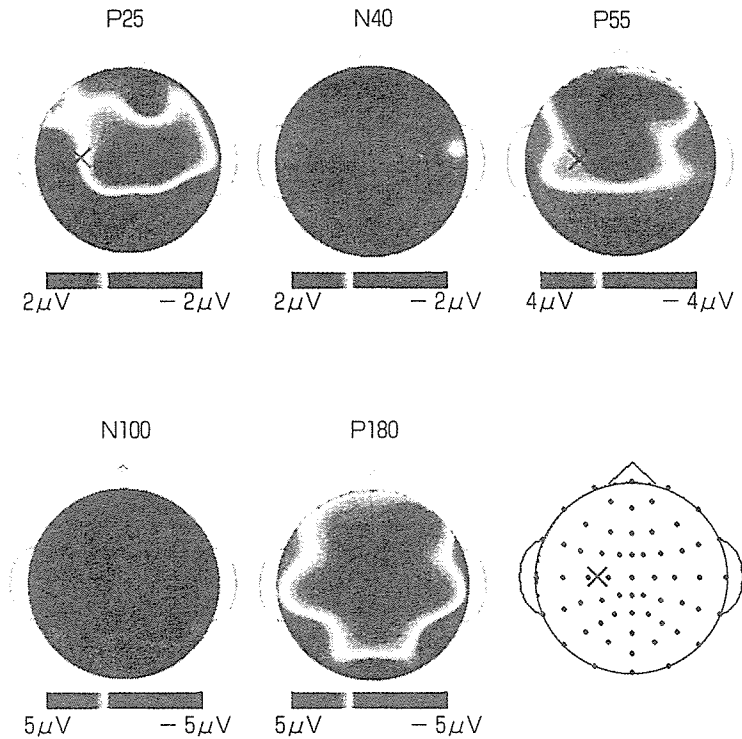


図6 TMSによる短潜時誘発脳波成分の頂点潜時における頭皮上分

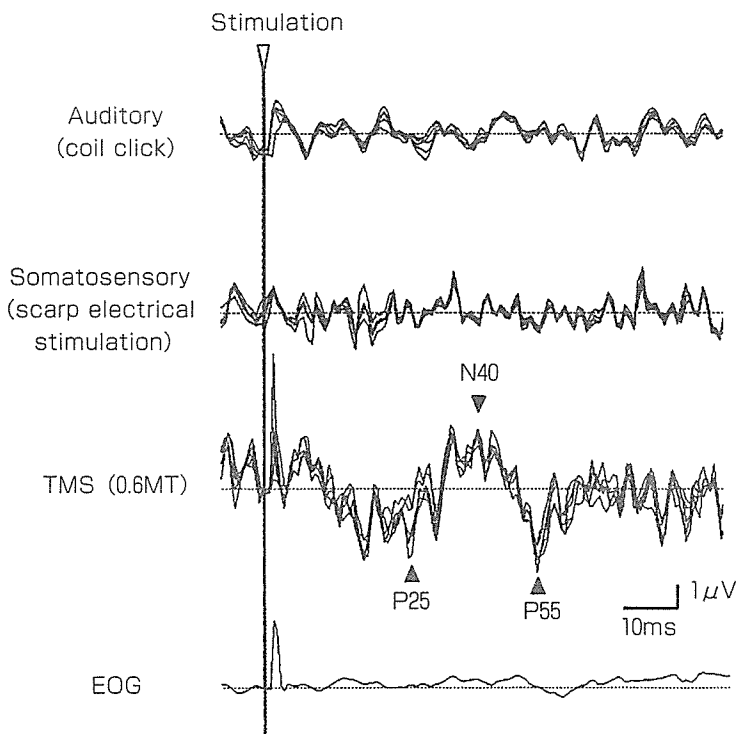


図7 TMSによる短潜時誘発脳波成分と他の誘発脳波

短潜時誘発脳波成分P25-N40-P55にTMSコイルから発生するクリック音による聴覚誘発電位および頭皮刺激による体性感覚誘発電位の重畳があるかどうか検討した。聴覚刺激はTMSコイルを頭皮より十分離れた状態で刺激し、体性感覚刺激は頭皮の表面電気刺激を用いた。代表的な健常被験者の60回分の加算平均波形で、中心部5チャンネルの重ね書き波形を示した。また、瞬目反射による眼輪筋の筋電図の混入の影響を調べるために、TMSと同時に記録した眼電図を下段に示した。聴覚刺激や体性感覚刺激で誘発される成分で、TMSによる短潜時誘発脳波成分P25-N40-P55に重畳している成分はなく、P25-N40-P55は脳皮質がTMSによって刺激されて誘発された脳波成分と考えられる。

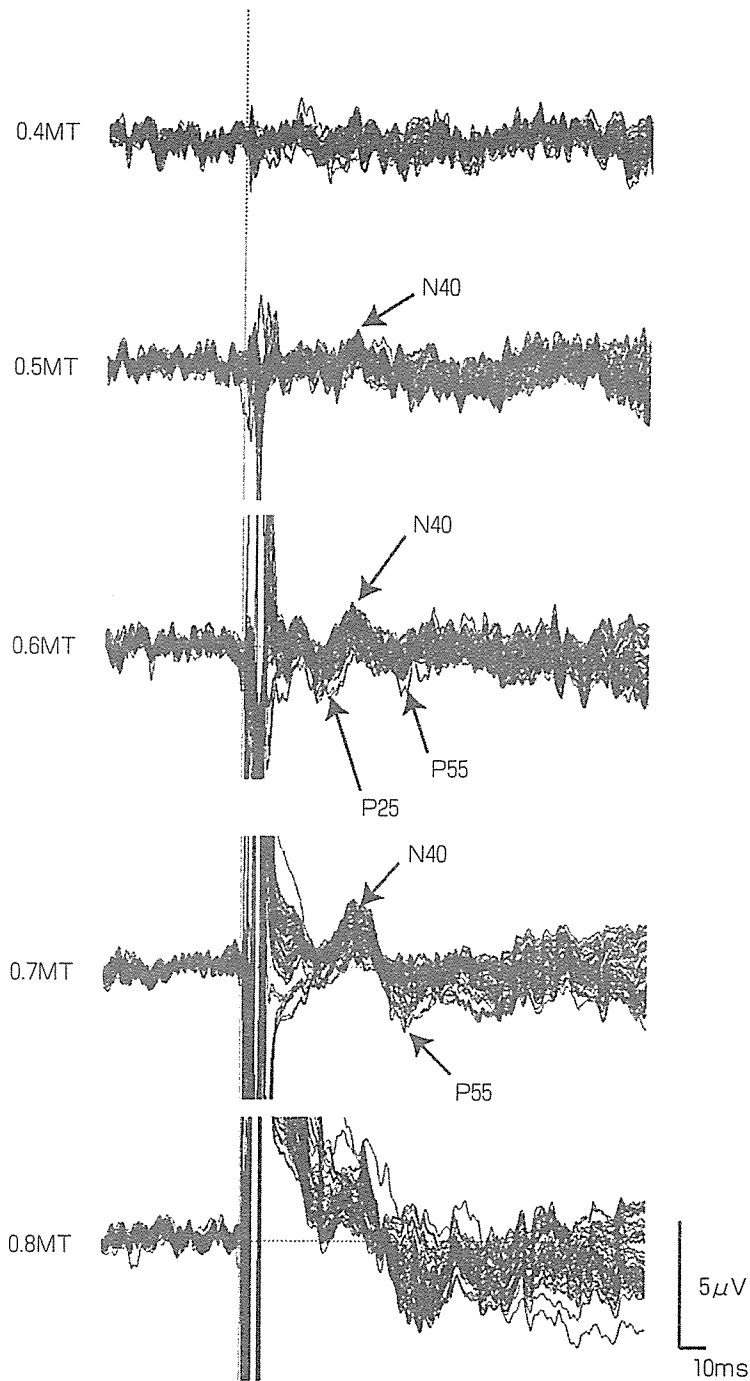


図8 刺激強度によるP25-N40-P55成分の変化

全60チャンネルの代表的な健常被験者の加算平均波形を示した。0.4MT, 0.5MTにおいてもN40成分が認められる。0.6MTに刺激強度を増加させると明瞭なP25-N40-P55が出現する。さらに0.7MTにおいては各成分の増大が認められる。しかし、その一方、刺激強度が増加するに従い、刺激後から認められている側頭筋の筋収縮による筋電アーチファクトによって脳波の基線が歪み、このため0.7MTではより短い潜時のP25が歪んでしまい、0.8MTにおいては、P25-N40-P55すべてにこれらの影響が及んでしまう。

幅が増加するという性質を有している(図8)。N40とP55電位の起源は不明であるが、両側の前頭部や前頭前野に広がることから、運動野とこれらの部位の結合性を反映した電位であると推察される。

N100は短潜時誘発脳波の中で最も大きな振幅を有する電位で、潜時90msからvertexを中心に

出現する陰性電位である。N100は刺激強度に応じてその振幅が増加する特徴を有する(図9)。その一方、刺激に対して注意を向ける課題遂行中の記録で振幅が増大する(図10)。このことから、N100は刺激の強さによって振幅が増減する外因性成分(exogenous)と刺激に注意を向けると振幅が増大するという内因性成分(endogenous)

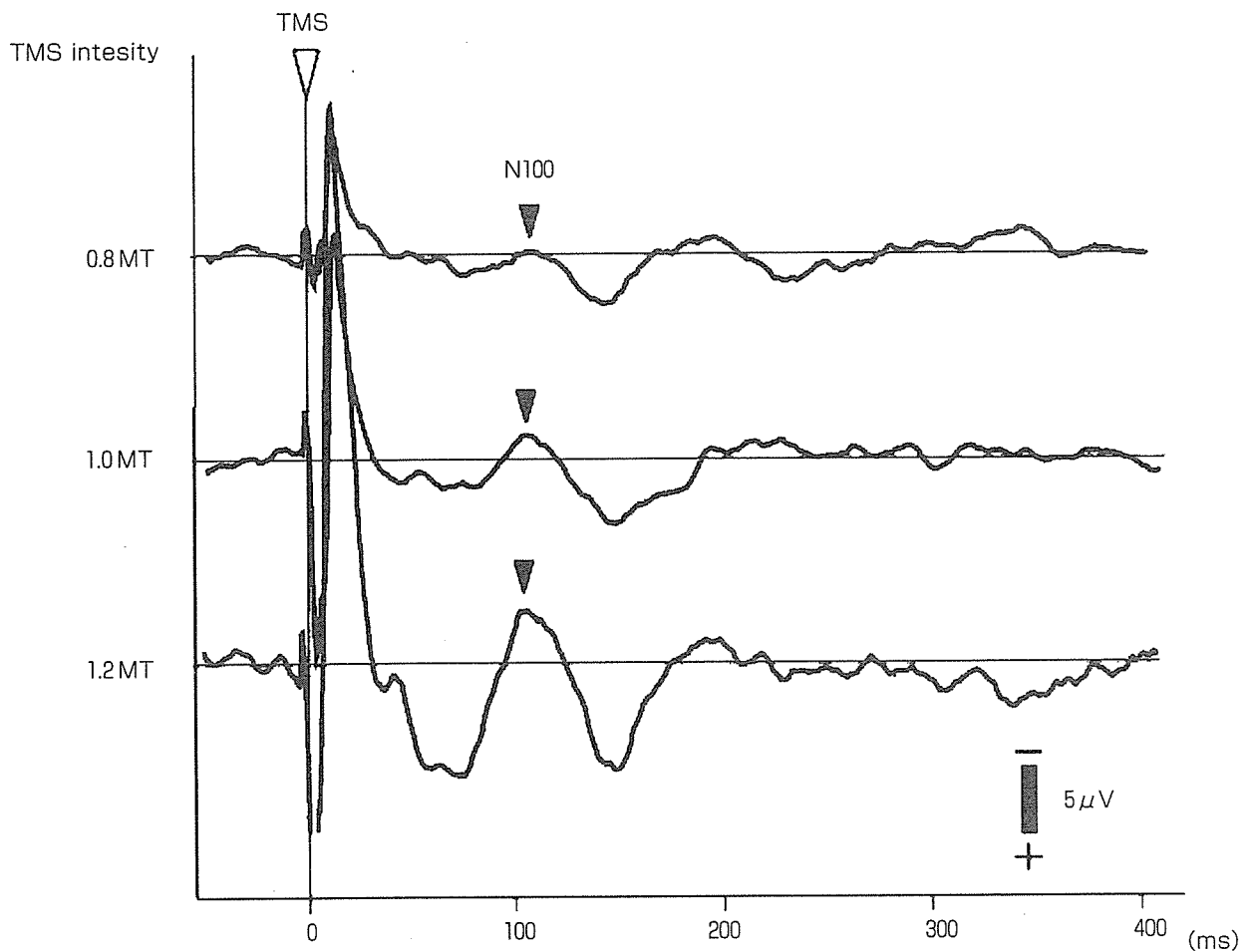


図9 刺激強度によるN100成分の変化

代表的な健常被験者のCzにおけるTMSによる誘発脳波の加算平均波形を示した。刺激強度の増加に伴い、N100成分の振幅が増加している。この記録はsample and hold circuitを有していない誘発脳波計（日本光電社製MEB-2000）による。このようにN100以降の成分であれば、一般的な誘発脳波計を用いて記録可能である。

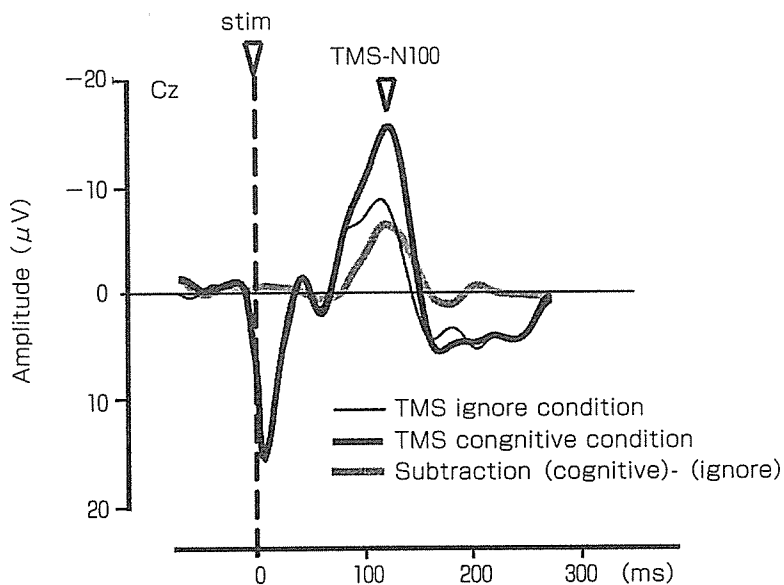


図10 注意課題遂行中のN100成分の変化

刺激に注意を向け、刺激回数を数える課題遂行中のTMSによる誘発脳波（TMS cognitive）、刺激を無視した誘発脳波（TMS ignore）、両者の差分波形（Subtraction）を示した。それぞれの波形はCzにおける健常被験者10名の平均波形で、TMSの刺激強度は1.2MT。課題遂行中、N100成分の振幅が増加している。

の両方の性質を持ち合わせている成分といえる¹¹⁾。

P180は中潜時成分で、vertexを中心とする陽性電位で、P180以降の成分は事象関連電位などの内因性成分と考えられる。

P25より短い潜時で誘発される成分を超短潜時成分と呼び、このなかには、Craccoらが報告したtranscallosal responseなどが含まれていると考えられる。しかしながら、超短潜時成分は、再現性も悪く、きわめて不安定なものであることに加え、この潜時帯には、TMSによる物理的ノイズや筋電が脳波へ混入している可能性がある。したがって、超短潜時成分については、今後、誘発された電位が脳波であるのかどうかを含めて、さらなる検討が必要であると筆者らは考えている。



■ ■ 高次脳機能障害とTMSによる誘発脳波

高次脳機能障害とは、脳損傷に起因する認知障害全般を指し、このなかには巣症状としての失

語・失行・失認のほかに、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などが含まれている。外傷性脳損傷のなかに、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などが認知障害の主たる要因として、日常生活や社会生活への適応に困難を有することがある。高次脳機能障害の行政的な診断基準(図11)が、高次脳機能障害モデル事業の中で発表され、広く利用されている¹²⁾。しかし、これらの症例のなかには、脳の器質的病変が明らかでない症例の存在が知られ、診断に苦慮することがあり、客観的な検査方法の確立が急がれている。われわれは脳内の神経ネットワーク機能を反映するTMSによる誘発脳波が、外傷性脳損傷による高次脳機能障害患者の診断や評価方法として有用であると考えている。

高次脳機能障害者を対象として誘発脳波を記録する場合、注意や課題遂行を必要とするタスクを課すのは困難である。高次脳機能障害者は、課題遂行能力そのものに障害を有していることが多く、

診断基準

I. 主要症状等

1. 脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症の事実が確認されている。
2. 現在、日常生活または社会生活に制約があり、その主たる原因が記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害である。

II. 検査所見

MRI、CT、脳波などにより認知障害の原因と考えられる脳の器質的病変の存在が確認されているか、あるいは診断書により脳の器質的病変が存在したと確認できる。

III. 除外項目

1. 脳の器質的病変に基づく認知障害のうち、身体障害として認定可能である症状を有するが上記主要症状(1-2)を欠く者は除外する。
2. 診断にあたり、受傷または発症以前から有する症状と検査所見は除外する。
3. 先天性疾患、周産期における脳損傷、発達障害、進行性疾患を原因とする者は除外する。

IV. 診断

1. I～IIIをすべて満たした場合に高次脳機能障害と診断する。
2. 高次脳機能障害の診断は脳の器質的病変の原因となった外傷や疾病の急性期症状を脱した後に行う。
3. 神経心理学的検査の所見を参考にすることができる。

図11 高次脳機能障害の行政的な診断基準

課題そのものが正確に遂行できていない可能性がある。このため、器質的な脳病変の有無を客観的に診断する指標としては、注意や課題の遂行などの認知活動に伴って変化する内因性の誘発脳波成分は不向きである。一般に、潜時の遅い成分ほど内因性成分の割合が増加し、逆に早い潜時の成分は、その割合が少なくなる。したがって、器質的な脳病変の有無を評価するには、認知活動の影響を受けにくい短潜時誘発脳波を用いる必要がある。

症例呈示

■ ■ 症例呈示

■

われわれは、高次脳機能障害者のTMSによる短潜時誘発脳波を記録し、本障害の指標となりうるいくつかの異常所見を見出した。以下に典型的な3症例を呈示する。

症例はいずれも外傷性脳損傷による記憶障害、注意障害、遂行機能障害を呈する20歳代の男性で、麻痺や感覚障害などの高次脳機能以外の神経障害はほとんどみられず、あってもきわめて軽微であり、日常生活上障害となっていない。頭部MRI所見は、症例3のみで前頭前野皮質下に限局した脳挫傷を認めるが、残りの症例ではごく軽度脳萎縮に伴う脳溝と脳室の拡大を認めるのみで、脳実

質内には異常は認められない(図12)。健常成人10名のコントロール群と3症例のTMSによる誘発脳波波形を図13に、P25、N40、P55の頭皮上電位分布を図14に示した。

症例1では、頭皮上の電位分布は、各成分ともコントロール群と同様なパターンを呈しているが、誘発波形の形成が不良で、潜時が遅くなるほど振幅が小さくなり、P25、N40、P55の各成分の頂点潜時の著明な遅延がみられる(伝導遅延型)。この症例では、誘発電位の潜時の遅延が目立っていることから、皮質間の伝導速度の遅延によって高次脳機能障害を呈している可能性が示唆される。

症例2では、P25からN100までの短潜時誘発脳波の波形形成は良好で、各成分の頂点潜時の遅延もみられない。しかし、頭皮上の電位分布を見るとコントロール群とは異なり、対側の前頭前野への広がりがみられない。特にN40やP55はコントロール群では対側の前頭部にまで電位分布が広がっているのに対して、この症例ではそのような電位の広がりがみられない(電位分布異常型)。したがって、この症例では、皮質間、特に前頭前野と他の大脳皮質との情報伝達の途絶によって高次脳機能障害を呈している可能が示唆される。

症例3では、誘発脳波の波形形成そのものが不

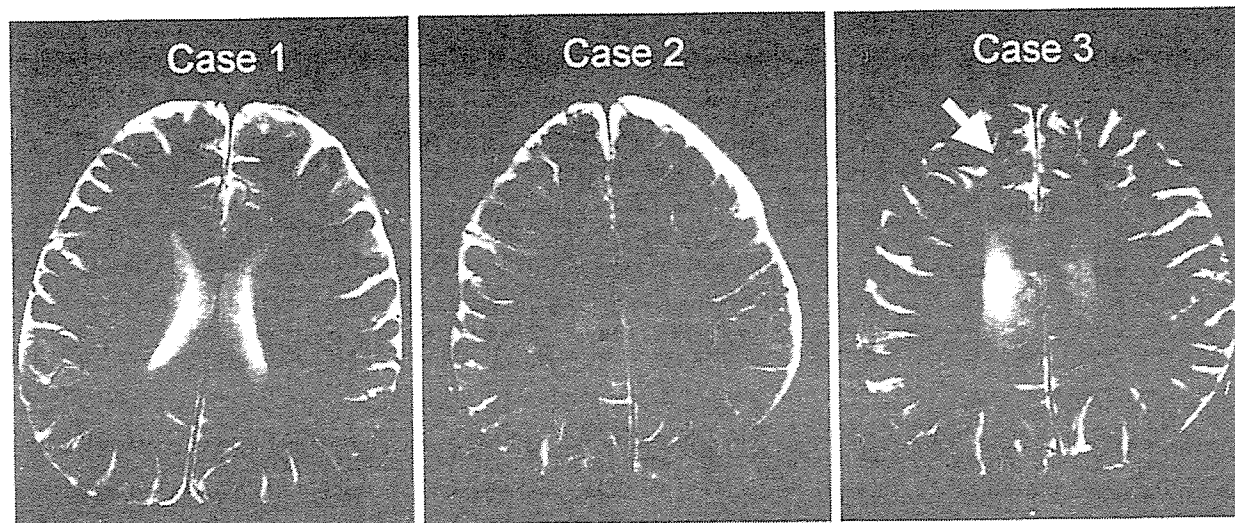


図12 頭部MRI (T2強調画像)

症例3では、前頭前野皮質下に限局した脳挫傷(矢印)を認めるが、残りの症例ではごく軽度脳萎縮に伴う脳溝と脳室の拡大を認めるのみで、脳実質内には異常信号は認められない

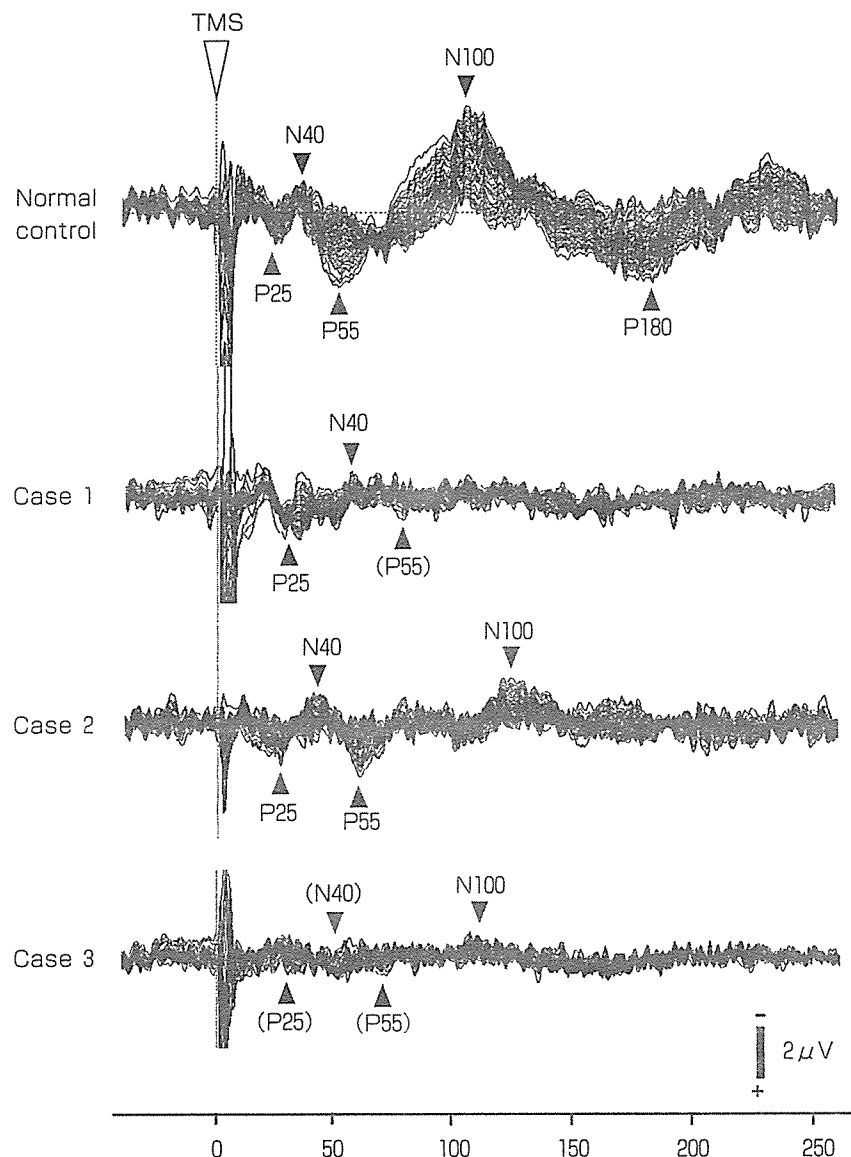


図13 高次脳機能障害者のTMSによる誘発脳波波形

良で、短潜時成分の分布もコントロール群と大きく異なる（誘発不良型）。この症例では、大脳皮質の反応性や皮質間の結合性に重大な障害がある可能性が推察される。

これらの異常所見については、今後、症例を蓄積し感度や特異度を検討していく必要があるが、皮質間の伝導遅延や対側への情報伝達の途絶など、高次脳機能障害に多くみられるびまん性軸索損傷に起因する異常と考えられ、高次脳機能障害の客観的な指標になる所見として注目している。今後、これらのTMSによる短潜時誘発脳波の異常所見

を高次脳機能障害の症状との対応や重症度判定などへ応用されることが期待される。

おわりに

■ ■ ■ ま と め

■

TMSによる誘発脳波は大脳皮質の反応性 (reactivity) と大脳皮質間の結合性 (connectivity) を反映する生理学的指標であり、特にTMSによる短潜時誘発脳波は、高次脳機能障害者の障害診断や評価の手段として有用である。しかし、TMSによる誘発脳波は、未だその起源や発生機序など