

図3 33歳男性、MS疑い例の右正中神経刺激によるSEP

N9, N13は正常に誘発されるが、N20は誘発されない。LPR:左体性感覚野、SC7:第7頸椎棘突起、Erb:エルブ点。

2. 運動系遠心路の病巣とMEP所見

運動系遠心路における病巣と上肢MEP所見について簡単に述べる。この考え方は下肢MEPでも同じである。末梢神経病巣では、頭部および頸部刺激のMEP潜時が遅延する。障害が強い時

は低振幅化または消失する。脊髄病巣では、頭部刺激MEPの潜時は遅延するが頸部刺激のMEP潜時は正常であり、CMCTが延長する。障害が強い時は頭部刺激によるMEPは消失する。脳幹部病巣では、頭部刺激MEPの潜時間が遅延するが頸部刺激のMEPは正常で、結果的にCMCTは延長する。障害が強い時は頭部刺激のMEPは消失する。大脳半球皮質、内包付近の病巣では、病巣側半球の頭部刺激MEPが消失するが頸部刺激のMEPは正常である。非病巣側(健側刺激)の頭部刺激MEPは正常である。

脳血管障害ではMEP所見は画像所見や臨床所見(麻痺の程度)とよく相關する¹⁵⁾。完全麻痺例ではMEPは消失し、軽度の不全麻痺例でも約1/3に異常がみられる。しかし、深部反射の亢進や病的反射の出現とMEP異常との間には相関がみられない。発症後早期に麻痺側からMEPが記録できれば運動機能の良好な改善が期待できることが示されている¹⁶⁾。

3. 具体的所見例

筋萎縮性側索硬化症疑いの69歳女性の上肢MEP所見を示す(図4)。病的反射はないが四肢深部反

表7 SEP所見報告用紙

SEP(UPPER EXTREMITIES)

NAME	AGE	33	SEX	M
DATE 03/5/12	EV#	03-026	NM#	
DIAGNOSIS MS susp				

MEDIAN NERVE STIMULATION

COMPONENTS	NORMAL VALUES		PATIENT'S VALUES	
	MEAN	LIMIT	RIGHT	LEFT
ERB(N9)	9.29	11.03	8.90	9.10
SC7(N13)	12.67	15.04	12.80	12.70
SCALP(N20)	18.63	21.45	Not evoked	18.60
N9-N13	3.38	4.58	3.90	3.60
N9-N20	9.25	10.90	/	9.50
N13-N20	5.89	7.33	/	5.90

COMMENT:

右側でN20が誘発されません。左側は正常です。下部頸髄より上の後索-内側毛帯系の障害が示唆されます。

IMPRESSION: Abnormal

飛松

(INTERPRETED BY)

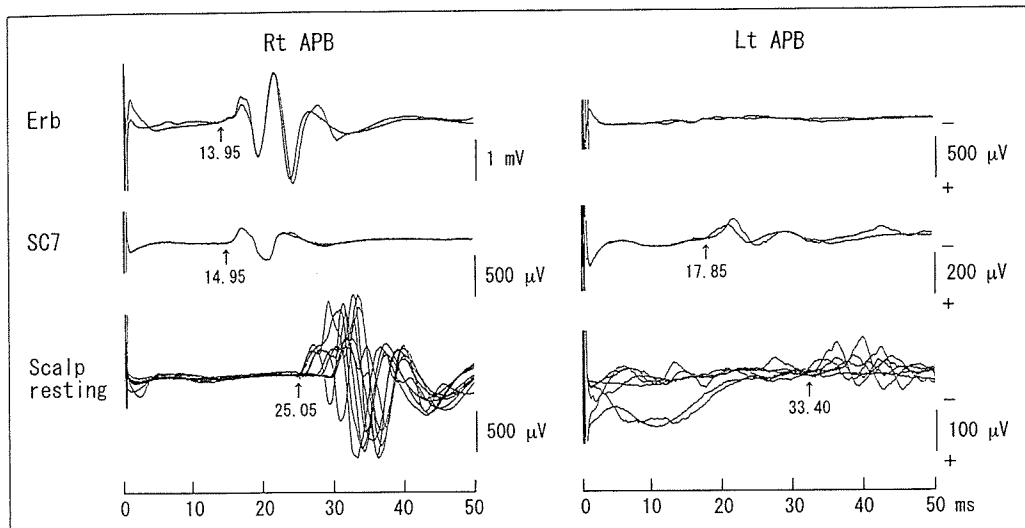


図 4 69歳女性、筋萎縮性側索硬化症疑い例のMEP

右短母指外転筋(APB)ではErb, 頸部神經根(SC7)刺激のMEP潜時は正常であるが, 頭部(Scalp)刺激MEPの時間的分散が著明である。左APBでは筋萎縮のため振幅が低く, Erb刺激では誘発されず, 頸部刺激MEPの潜時とCMCTが著明に延長している。

射亢進と四肢筋萎縮を認めた(表4)。右側で頭部刺激によるMEPの時間的分散(temporal dispersion)が著明であった。左側では筋萎縮のため振幅が低く, Erb刺激でも誘発されずCMCTが延長していた(図4, 表8)。頭部刺激MEP潜時の時間的分散も著明であった。下肢MEPでは両側とも頭部刺激によるMEP潜時が延長し, 腰部刺激のMEPが誘発されなかった。以上より下位運動ニューロンおよび上位運動ニューロン障害が示唆された。

おわりに

VEP, BAEP, SEP, MEPの誘発電位所見の書き方の一例を示した。誘発電位は非侵襲的検査であり, しかも各成分の発生源が同定されているので, どの成分に異常があるかで, 求心路あるいは遠心路のおおよその病変部位を推定できる特徴がある。さらに, 臨床的に明らかな病変の確認だけでなく, 臨床的に無症状かつMRI検査で描出されない潜在性病変も鋭敏に検出できる。異常の判定基準あるいは解析の対象となる波形パラメータにより報告書の書き方は変わってくるが, 読者の参考になれば幸いである。

文 献

1) 誘発電位の正常値に関する小委員会(委員長 下河

内稔). 誘発電位測定指針(1997年改訂). 脳波と筋電図 1997; 25: 1-16.

- 2) AEEGS guidelines on evoked potentials. Guideline Nine : Guidelines on Evoked Potentials. J Clin Neurophysiol 1994; 11: 40-73.
- 3) Deuschl G, Eisen A. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology : Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl) 1999; 52: 53-103.
- 4) Tobimatsu S. Visual evoked magnetic fields and magnetic stimulation of visual cortex. In : Celesia GG, editor. *Handbook of clinical neurophysiology*. New York : Elsevier ; 2005. Vol 5. p. 143-66.
- 5) 飛松省三. 視覚誘発電位の最近の進歩 2. VEPの正常波形と臨床応用. 臨床脳波 1996; 38: 784-90.
- 6) 加藤元博. 電気生理検査. 平山恵三・編. 臨床神経内科学. 東京：南山堂；1986. p. 209-30.
- 7) Stockard JJ, Stockard JE, Sharbrough FW. Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. Mayo Clin Proc 1977; 52: 761-9.
- 8) 和田伸一. 大脳誘発電位. 3. AEP. 柴崎 浩, 島村宗夫・編. 臨床神經生理学. 最近の検査法と臨床応用. 東京：真興交易医書出版部；1991. p. 186-98.

表 8 MEP所見報告用紙
MEP

NAME	AGE	69	SEX	F
DATE 03/2/24	EV#	03-013	NM#	
DIAGNOSIS ALS susp				

THENAR MUSCLE

	NORMAL VALUES		PATIENT'S VALUES	
	MEAN	LIMIT	RIGHT	LEFT
SCALP STIM.	21.84	24.71	25.05 ↑	33.4 ↑
CERVICAL STIM.	13.23	15.48	14.95	17.85 ↑
ERB STIM.	11.45	13.60	13.95	Not evoked
CENTRAL CONDUCTION	8.61	10.67	10.1	15.55 ↑

PLANTAR MUSCLE

	NORMAL VALUES		PATIENT'S VALUES	
	MEAN	LIMIT	RIGHT	LEFT
SCALP STIM.	39.15	44.07	46.4 ↑	50.4 ↑
LUMBAR STIM.	22.21	26.27	Not evoked	Not evoked
CENTRAL CONDUCTION	16.94	21.04	/	/

COMMENT:

上肢では右側で頭部刺激によるMEPのtemporal dispersionが著明です。左側では筋萎縮のため振幅が低く、Erb刺激でも誘発されません。CMCTも延長しています。下肢では両側とも頭部刺激によるMEP潜時が延長し、腰部刺激のMEPが誘発されません。Lower+upper motor neuronの障害が示唆されます。

IMPRESSION: Abnormal

飛松
(INTERPRETED BY)

- 9) Starr A. Auditory brainstem responses in brain death. Brain 1976 ; 99 : 543-54.
- 10) 柿木隆介. 大脳誘発電位. 2. SEP. 柴崎 浩, 島村宗夫・編. 臨床神經生理学. 最近の検査法と臨床応用. 東京：真興交易医書出版部；1991. p. 176-86.
- 11) Mauguière F, Allison T, Babiloni C, et al. Somatosensory evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl) 1999 ; 52 : 79-95.
- 12) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985 ; 1 : 1106-7.
- 13) Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, et al. Magnetic stimulation : motor evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl) 1999 ; 52 : 97-103.
- 14) Tobimatsu S, Sun S-J, Fukui R, et al. Effects of sex, height and age on motor evoked potentials with magnetic stimulation. J Neurol 1998 ; 245 : 256-61.
- 15) Tsai S-Y, Tchen PH, Chen JD. The relation between motor evoked potential and clinical motor status in stroke patients. Electromyogr Clin Neurophysiol 1992 ; 32 : 615-20.
- 16) Heald A, Bates D, Cartlidge NE, et al. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. Brain 1993 ; 116 : 1371-85.

脳波・筋電図の臨床



運動視および顔認知関連誘発電位

Evoked potentials related to motion perception and face recognition

山崎 貴男 後藤 純信 ** 飛松 省三 *
YAMASAKI Takao GOTO Yoshinobu TOBIMATSU Shozo

- ・ 視覚情報は大細胞（M）系（粗い形態視、運動視）と小細胞（P）系（細かい形態視、色認知）により並列処理される。
- ・ 運動視刺激を用いた視覚誘発電位（VEP）により、ランダム、水平方向と放射状方向運動ではM系内での情報処理機構が異なることを明らかにした。
- ・ 顔画像にモザイク処理を行い、高・低空間周波数情報を変化させることで、顔認知におけるM系とP系の関与を明らかにした。
- ・ M系やP系に選択性のある刺激を用いたVEPにより、並列処理の機能を詳細に検討できる。

KEY WORDS

並列的視覚情報処理 (parallel visual processing), 視覚誘発電位 (visual evoked potential), 運動視 (motion perception), 顔認知 (face recognition)

はじめに

非侵襲的脳機能計測法として電磁気生理学的手法（脳波、大脳誘発電位、脳磁図）や脳機能画像（機能的MRI、ポジトロンCT）がある。電磁気生理学的手法は脳機能画像に比べ空間分解能が劣るもの、時間分解能に優れ、ミリ秒単位の脳機能変化を時系列的に捉えることができるという利点がある¹⁾。

視覚情報は大細胞系 (magnocellular system, M系) と小細胞系 (parvocellular system, P系) により並列的に処理されており²⁾³⁾、われわれはこれまで両系を選択的に刺激することで、電磁気生理学的に「並列処理」の機能評価を行ってきた⁴⁾。本稿では運動視刺激や顔刺激を用いた視覚

誘発電位 (visual evoked potential: VEP) による「並列処理」の機能評価^{5)~9)}について概説する。

並列的視覚情報処理

機能的、形態学的に独立したいくつかの神経細胞群が、視覚対象の色、形、動き、奥行きなどの情報を独立したチャンネルを介して高次中枢に至るまで並列的により高次の中枢へと伝達し処理する「並列処理」²⁾³⁾¹⁰⁾が視覚情報処理の根幹である。サルの網膜神経節細胞は大型のA細胞と小型のB細胞に大別されるが、A細胞は中心窩および周辺部に分布し、その数は全網膜神経節細胞の約10%である。一方、B細胞は中心窩に多く分布し、80%を占める。A細胞は外側膝状体 (lateral geniculate nucleus: LGN) の大細胞層を経由して1

次視覚野 (V1) の4C α 層に投射し、その後、2次視覚野 (V2) → 背側3次視覚野 (V3d) → 5次視覚野 (V5/MT) → 内側上側頭皮質 (MST) → 頭頂皮質へと投射する (M系)。B細胞はLGNの小細胞層を経由してV1の4C β 層に投射し、その後、V2 → 腹側3次視覚野 (V3v) → 4次視覚野 (V4) → 下側頭皮質へと投射する (P系)。

M系は時間分解能が高い、コントラスト感度が高い、色感度がない、空間分解能が低いという特性があり、運動視、立体視や粗い形態視（低空間周波数 (low spatial frequency; LSF) 情報処理）に関与する。一方、P系は空間分解能が高い、色感度が高い、コントラスト感度が低い、時間分解能が低いという特性があり、色認知や細かい形態視（高空間周波数 (high spatial frequency; HSF) 情報処理）に関与する²⁾。

運動視

前述のごとくM系が運動視に重要であるが、その中でV5/MTには動きの方向や速度に選択性を示す細胞が高密度に集まり¹¹⁾、運動視の中枢と考えられている。このV5/MTはランダム (incoherent) に動くドットの中から、コヒーレント (coherent) 運動するランダムドットを検出する能力を持つ¹²⁾。これは受容野の小さい低次視覚野で処理 (local motion processing) された各ドットの動きの情報を、受容野の大きいV5/MTが空間的に統合 (global motion processing) すること

により可能となる。また、V5/MTが主に一方向性の動きを処理するのに対して、V5/MTよりもさらに受容野が大きいMSTや頭頂皮質はoptic flow (OF) (放射状、回転、奥行き運動、自己運動知覚に関与) の処理に重要であることが分かっている¹³⁾。

一般に運動視刺激を呈示しVEPを記録すると、後頭・側頭部で最大電位を示すP100 (P1) (潜時100～130msの陽性成分) とN170 (N2) (潜時150～200msの陰性成分) が誘発される¹⁴⁾。速度依存性、コントラスト依存性、運動刺激による順応 (adaptation) 効果の存在から、N170が運動視に特異的な成分と考えられており、脳磁図によりV5/MTあるいはその近傍に電流源が推定されている¹⁵⁾。

われわれはランダムドット刺激を用いたVEPにより、ランダム運動 (RM)、水平方向運動 (HO)、放射状OF運動における脳内処理機構の違いを検討した⁵⁾⁶⁾。黒色の背景画面に白色ドット400個を呈示しRMとコヒーレントレベル90%のHO、OF (湧き出し:out)、OF (吸い込み:in) 刺激を作成した(図1)。Baseline (1500～3000ms) を静止ドットとランダム運動の2条件として各運動刺激を750ms呈示し、頭頂・後頭部を中心にVEPを記録した。その結果、Baselineが静止ドットの場合、すべての刺激でP100とN170が誘発された。P100は後頭部優位に分布していた。N170成分については頭頂・後頭部に分布していたが、RM、HOでは後頭部により強く分布していた。一方、OF

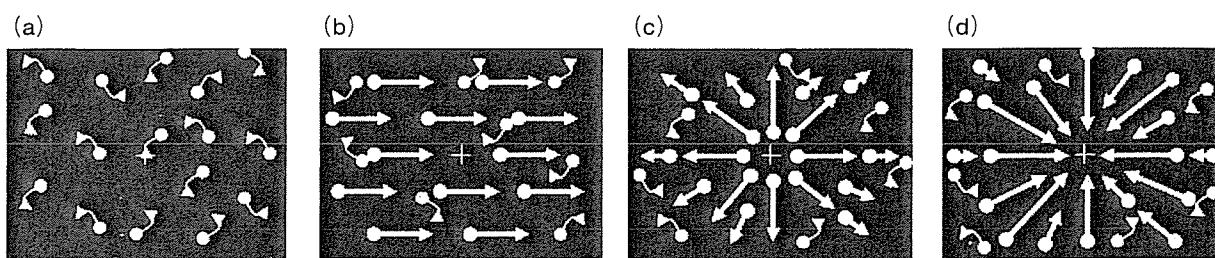


図1 運動視刺激

黒色の背景画面に白色ドット400個を呈示し、(a) ランダム運動刺激、コヒーレントレベル90%の (b) 水平方向運動刺激、(c) 放射状optic flow刺激 (湧き出し)、(d) 放射状optic flow刺激 (吸い込み)を作成した。Baseline (1500～3000ms) を静止ドットとランダム運動の2条件として各運動刺激を750ms呈示しVEPを記録した。

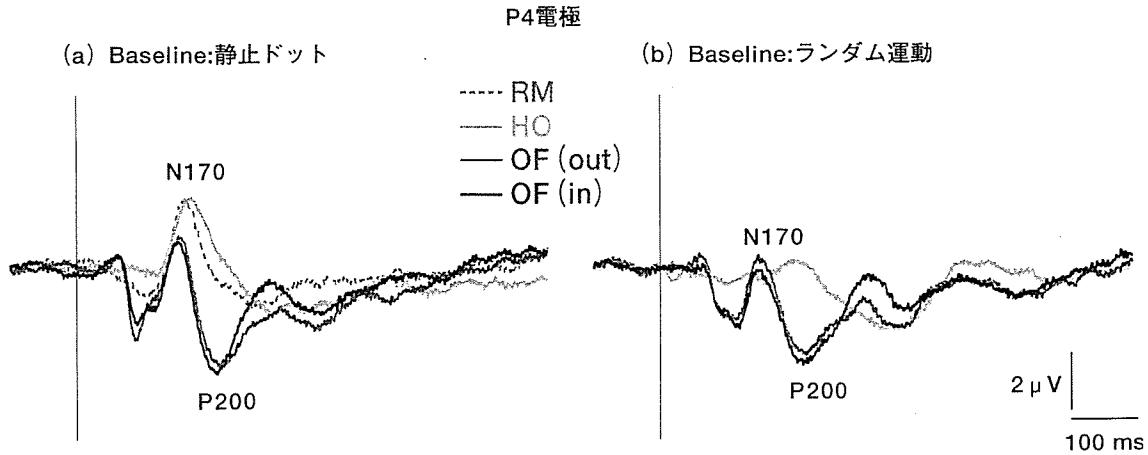


図2 運動視刺激に対するVEP波形 (n=13)

(a) baselineが静止ドットの場合、すべての刺激でN170が認められる。一方、optic flow刺激のみでP200が認められる。(b) baselineがランダム運動の場合、水平方向におけるN170の振幅が順応効果により著明に低下している。一方、OFにおけるP200は順応効果が認められない。

RM: ランダム運動, HO: 水平方向運動, OF (out): 放射状 optic low (湧き出し), OF (in): 放射状 optic low (吸い込み)

でのみP200が誘発され(図2),頭皮上に広汎に分布していた点が特徴的であった。Baselineをランダム運動にして順応させると, HOに対するN170振幅が著明に低下したが, OFに対するP200では順応効果が認められなかった(図2)。以上のように, OFとHO, RM間では電位分布や順応効果が大きく異なり,M系内での情報処理機構が明らかに異なる事が示唆された。またP200成分はOFに特異的な電位であると考えられた。このP200の起源については脳磁図による今後の検討が必要である。

HOとOF刺激についてコヒーレントレベルを変化させ、心理物理学的に運動認知閾値を調べると、健常若年成人ではHOに比べOFに対する閾値が有意に高く、加齢により閾値が上昇した。さらに後頭・頭頂葉(M系)の障害により視空間認知障害を生じるアルツハイマー型認知症や軽度認知機能障害患者では健常老年者に比べOFでの認知閾値が著明に上昇した。これらの所見はHOに比べOFの認知には複雑な脳内処理が必要であることを示し、刺激間でのVEP反応の違いに関連している可能性がある。今後、疾患群におけるVEP反応について検討していく予定である。

顔 認 知

顔や表情の認知には輪郭などのHSF情報が重要で主にV4近傍(P系)で処理されると考えられてきたが¹⁶⁾、フィルタリング処理した輪郭が不明瞭なLSF情報のみの「恐怖顔」画像でも視覚野や情動の中核である扁桃体が活性化すると報告があり¹⁷⁾、近年ではM系の関与も重要視されている。

一般に顔刺激を呈示しVEPを記録すると、刺激呈示後約100msに出現する成分(刺激の呈示方法や種類により陰性(N100)の場合と陽性(P100)の場合がある)が認められる。後頭部で最大電位を示し、V1由来と考えられている。さらに後側頭部で最大電位を示す潜時約170msの陰性成分(N170)が記録される。このN170が顔認知に特異的な成分とされており、紡錘状回近傍の後頭側頭溝由来と考えられている¹⁸⁾。硬膜下電極を用いると紡錘状回から潜時約200msの陰性波(N200)が記録される¹⁹⁾。

顔画像にモザイク処理を行うと、モザイクレベルの増加に伴いHSF情報が減少しLSF情報が残るため、顔認知におけるLSFとHSF成分の関与

(すなわち M 系と P 系の関与) を検討できる⁷⁾⁹⁾。われわれは未知および既知の顔写真と物体写真に 24段階のモザイクをかけ(図 3), 初めて顔や物体と知覚する写真(知覚閾値)と, 未知顔か, 既知顔か, あるいは物体の種類が初めてわかった写真(認知閾値)を心理物理学的に調べたところ, 知覚閾値, 認知閾値とともに写真の種類による差はなかった。次に, 知覚閾値, 閾上および閾下写真をランダムに呈示(呈示時間250ms, 刺激間隔3s)

して VEP を記録した。その結果, すべての刺激で後頭部優位の N100 と後側頭部優位の N170 が誘発された。顔刺激ではモザイクレベルの減少に伴い, N100, N170 の潜時および皮質一皮質伝導時間を示す N100-N170 頂点間潜時が短縮した。一方, 物体写真ではモザイクレベルの変化に伴う有意な変化はなかった(図 4)。これらの所見は顔認知に HSF 情報が重要であることを示唆する。さらに最も興味深かったのは, 知覚閾値写真において,

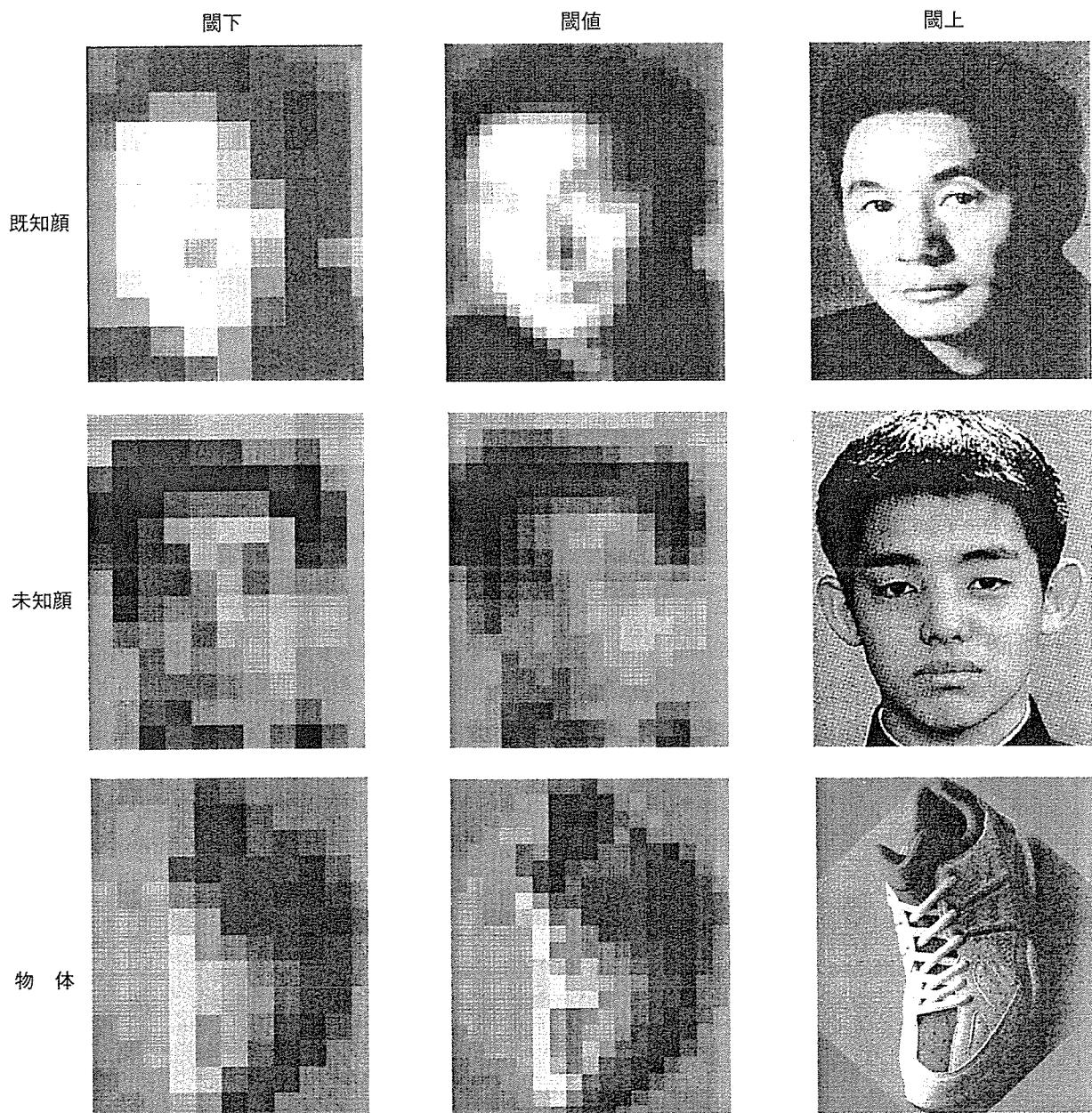


図 3 既知顔, 未知顔および物体刺激

モザイク写真的空間周波数は, 閾下写真: 0.3pixel/width, 知覚閾値写真: 16.5pixel/width, 閾上写真: 660pixel/width である。既知顔, 未知顔および物体刺激間で, 閾下, 閾値, 閾上写真的モザイクレベルは, それぞれ同一である。(文献 5 を改変)

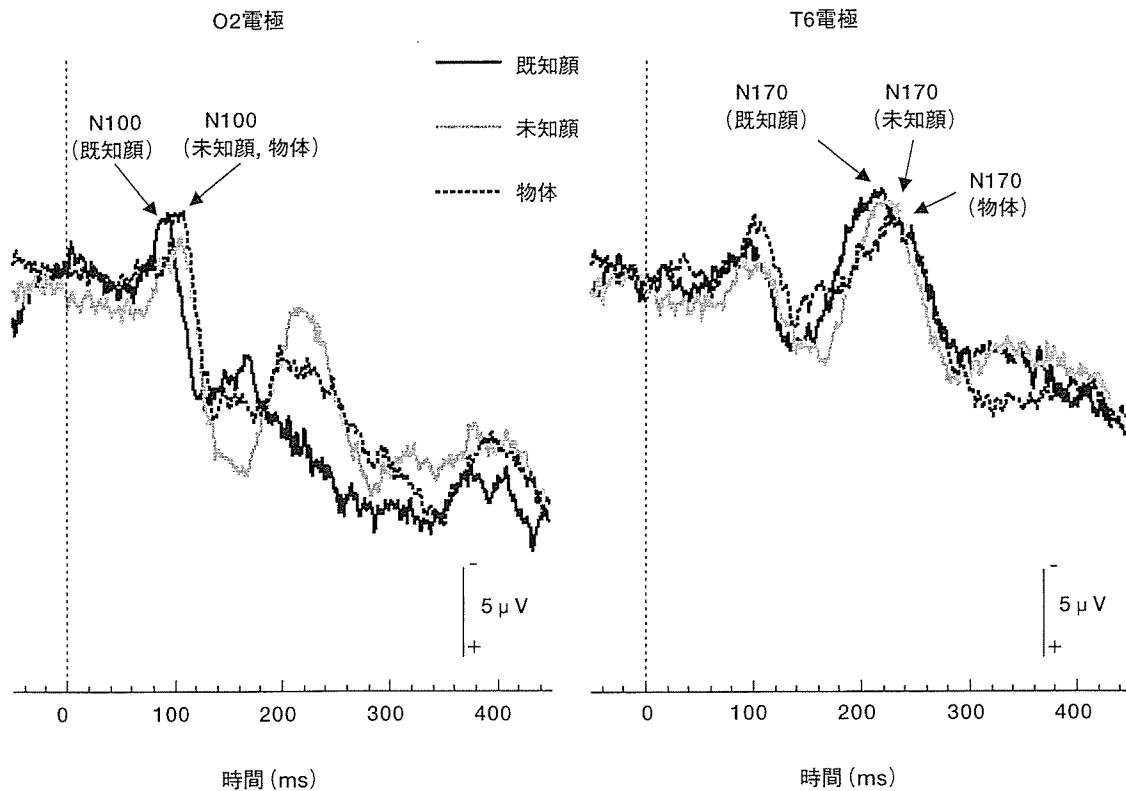


図4 既知顔、未知顔および物体刺激（知覚閾値写真）に対するVEP波形（n=10）
O2電極におけるN100の潜時は、未知顔と物体が既知顔に比べて有意に遅延している。T6電極
におけるN170の潜時は、物体が顔（既知顔、未知顔）に比べて有意に遅延し、振幅は有意に低
い。さらにN170潜時は、既知顔が未知顔に比べて有意に短い。（文献5を改変）

すでに未知顔に比べ既知顔でN170潜時とN100-N170頂点間潜時が有意に短かった点である（図4）。これは顔に対する親密度が皮質一皮質間の顔情報処理を促進すること、LSF成分も顔認知（既知顔か未知顔かの認知）に重要であることを示唆している。

また、線画の顔刺激はHSF情報から構成されるので、顔認知におけるP系の機能評価を行うことができる⁸⁾。両側の紡錘状回と舌状回（P系）の病変を持つ相貌失認、物体失認の患者に顔、物体、文字の線画を呈示しVEPを記録すると、顔と物体刺激に対するN170の反応が低下していた。一方、文字に対するN170は正常に誘発され、臨床所見に一致する結果であった²⁰⁾。

おわりに

以上のように、運動視刺激や顔刺激などM系やP系に選択性のある刺激を用いたVEPを行うことで、健常者の並列的視覚情報処理機構を詳細に検討することができる。また疾患群における機能障害の有無の評価についても有用である。

本稿で述べた内容の一部は、第34回日本臨床神経生理学会学術大会のシンポジウム（視覚誘発電位）において発表した。

謝 辞

本研究の一部は21世紀COEプログラムと科学技術振興機構、RISTEXの補助を受けた。

文 献

- 1) 飛松省三, 山崎貴男: 電気生理学的手法 (EEG, MEG)による高次脳機能障害の診断. *BIO Clinica* 17: 509—513, 2002.
- 2) Livingstone M, Hubel D: Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240: 740—749, 1988.
- 3) Tobimatsu S, Celesia GG: Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, in press.
- 4) 山崎貴男, 飛松省三: 視覚系高次脳機能の脳波と脳磁図. *臨床脳波* 45: 345—350, 2003.
- 5) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T et al: Non-invasive evaluation of face and motion perception in humans. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23: 273—276, 2004.
- 6) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T et al: An integrated approach to face and motion perception in humans. *Electroenceph clin Neurophysiol* S59: 41—46, 2006.
- 7) Goto Y, Kinno H, Nakashima T et al: Familiarity facilitates the cortico-cortical processing of face perception. *Neuroreport* 16: 1329—1334, 2005.
- 8) Tsurusawa R, Goto Y, Mitsudome A et al: An important role for high spatial frequencies in recognition of facial expressions. Unveiling the mystery of the brain, International Congress Series 1278: 53—56, 2005.
- 9) 後藤純信, 鶴澤礼実, 中島大輔, ほか: 顔や表情認知の脳内情報処理. *臨床脳波* 47: 701—708, 2005.
- 10) 飛松省三: 視覚受容・認知機構の非侵襲的解析. *臨床脳波* 41: 273—278, 1999.
- 11) Maunsell JH, Van Essen DC: Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol* 49: 1127—1147, 1983.
- 12) Newsome WT, Pare EB: A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci* 8: 2201—2211, 1988.
- 13) Lagae L, Maes H, Raiguel S et al: Responses of Macaque STS neurons to optic flow components: a comparison of areas MT and MST. *J Neurophysiol* 71: 1597—626, 1994.
- 14) Hoffmann MB, Unsold AS, Bach M: Directional tuning of human motion adaptation as reflected by the motion VEP. *Vision Res* 41: 2187—2194, 2001.
- 15) Probst T, Plendel H, Paulus W et al: Identification of the visual motion area (area V5) in the human brain by dipole source analysis. *Exp Brain Res* 93: 345—351, 1993.
- 16) Fiorentini A, Maffei L, Sandini G: The role of high spatial frequencies in face perception. *Perception* 12: 195—201, 1983.
- 17) Vuilleumier P, Armony JL, Driver J et al: Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 6: 624—631, 2003.
- 18) Bentin S, Allison T, Puce A et al: Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cog Neurosci* 8: 551—565, 1996.
- 19) Allison T, Puce A, Spencer DD et al: Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex* 9: 415—430, 1999.
- 20) Yamasaki T, Taniwaki T, Tobimatsu S et al: Electrophysiological correlates of associative visual agnosia lesioned in the ventral pathway. *J Neurol Sci* 221: 53—60, 2004.



臨床神経生理学への誘い

1. 症例を究める

*Invitation to clinical neurophysiology (1)
Exploring the pathophysiology of neurological disorders*

飛松 省三
TOBIMATSU Shozo

種々の神経生理学的検査（多モダリティー誘発電位、脳波と表面筋電図のポリグラフ検査、脳波の jerk-locked back averaging、長経路反射、脳磁図）を組み合わせて、ミオクローヌス（myoclonus）、副腎白質ジストロフィー症（adrenoleukodystrophy）、持続部分てんかん（epilepsia partialis continua）、皮質異形性（cortical dysplasia）の病態生理を探求する面白さについて解説しました。

KEY WORDS

神経生理学的検査（neurophysiological examinations）、ミオクローヌス（myoclonus）、副腎白質ジストロフィー症（adrenoleukodystrophy）、持続部分てんかん（epilepsia partialis continua）、皮質異形性（cortical dysplasia）

はじめに

今まで7回にわたって、本誌に脳波判読¹⁾⁻³⁾、誘発電位の実際⁴⁾⁻⁷⁾を解説してきました。今回の連載は、臨床神経生理学の魅力を読者の皆さんに少しでもお伝えできればと考えたのが、執筆の動機です。第1回目は興味ある臨床症状を呈した症例に対して種々の臨床神経生理学的検査法を用いることにより、その病態生理を解き明かす面白さを述べます。なお、個々の検査法に関して詳細に述べることはできませんので、成書をご参照ください⁸⁾⁻¹⁰⁾。

臨床神経生理学とは

私が考える臨床神経生理学とは、①臨床神経生

理学的検査による疾患の病態や診断・治療法確立への貢献、②正常人の感覚系、運動系、高次脳機能の機序解明、③動物疾患モデルにおける脳神経疾患の病態、病因、診断・治療法の実験的研究、などです。その中でも、ヒトの神経系の働きを非侵襲的（non-invasive）に目でみえる形で表現し、神経疾患の診断・治療に役立てようとすることが最も重要だと考えています。古くは Berger によって記録された脳波、また筋電図・神経伝導検査などは、現在もなお重要な検査法です。最近のコンピュータの目覚ましい進歩により、臨床神経生理学的検査法の解析精度の向上、解析時間の大�な短縮、あるいは新しい検査法の開発により、臨床検査の範囲も広がってきてています。

臨床神経生理学的検査

ここで扱う神経生理学的検査法に関する、原理、測定法、意義について簡単に述べます。

1. 多モダリティー誘発電位 (multimodality evoked potentials)^{5) 6) 11)}

各種誘発電位を適宜組み合わせて行えば、神経系の機能評価が向上します。つまり、短潜時体性感覚誘発電位 (short latency somatosensory evoked potential, SSEP), 運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP), パターン反転視覚誘発電位 (pattern reversal visual evoked po-

tential, PR-VEP), 聴覚脳幹誘発電位 (brain-stem auditory evoked potential, BAEP) を同一患者で記録し、障害部位やその程度を判定しようとするのが多モダリティー誘発電位です (図 1)。これにより詳細かつ多角的な脳機能の評価が可能で、中枢の脱髓性疾患の代表である多発性硬化症の補助診断、経過観察、治療効果判定によく使われています¹¹⁾。

2. 脳波と表面筋電図のポリグラフ検査 (polygraphic recording of EEG and surface EMG)^{8) 9)}

表面筋電図を用いて、不随意運動がみられる部位と運動の広がり方（ある筋の部分運動か、関節

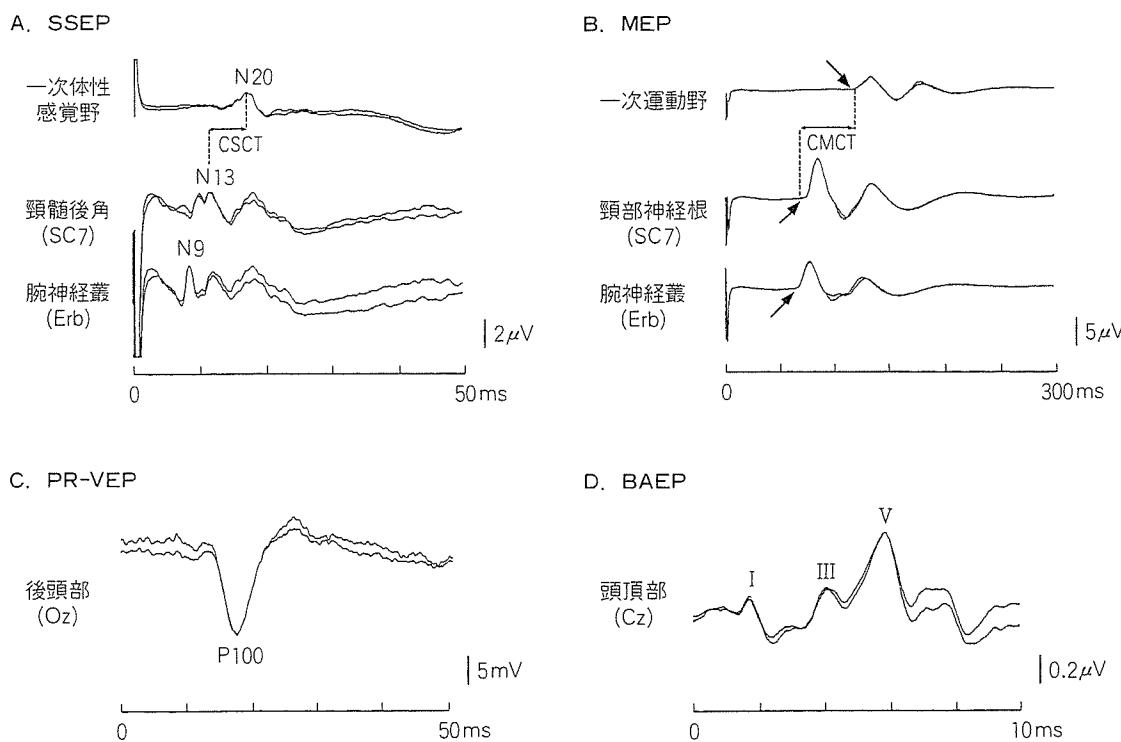


図 1 多モダリティー誘発電位

正中神経電気刺激による体性感覚誘発電位 (A) では潜時が約 9 ms の陰性波 (N9) が腕神経叢、潜時が約 13 ms の陰性波 (N13) が脊髄後角、潜時が約 20 ms の陰性波 (N20) が一次体性感覚野から記録されます。N13-N20 の頂点間潜時は中枢感覚伝導時間 (central somatosensory conduction time, CSCT) とみなすことができます。磁気刺激による運動誘発電位 (B) では、一次運動野、頸部神経根、腕神経叢を磁気刺激して被検筋の短母指外転筋から筋電図を記録し、筋電図の立ち上がり潜時を測定 (矢印) します。一次運動野と頸部神経根の潜時差は中枢運動伝導時間 (central motor conduction time, CMCT) とみなすことができます。パターン反転刺激による視覚誘発電位 (C) では潜時が約 100 ms の陽性波 (P100) が後頭部から記録されます。P100 の発生源は一次視覚野とされています。クリック音による聴覚脳幹誘発電位 (D) では頭頂部において電極から I, III, V 波が記録されます。それぞれ、聴神経、上オリーブ核 (橋), 下丘 (中脳) 由来とされています。これら 4 つの誘発電位を適宜組み合わせて、神経疾患に応用し、その病態生理を検討するのが多モダリティー誘発電位です。

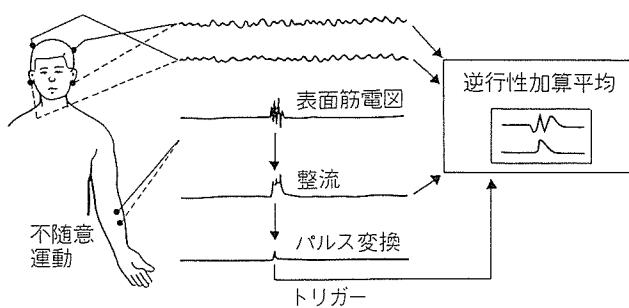
運動か、いくつかの運動の連合を示すか) や不随意運動のパターン、リズム、出現の規則性と振幅を記録します。ミオクローヌスが疑われるときは、同時に脳波を記録すると、脳波上の棘波とミオクローヌス放電との時間的関係を分析できます(図2 A)。

3. Jerk-locked back averaging (JLA)⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾

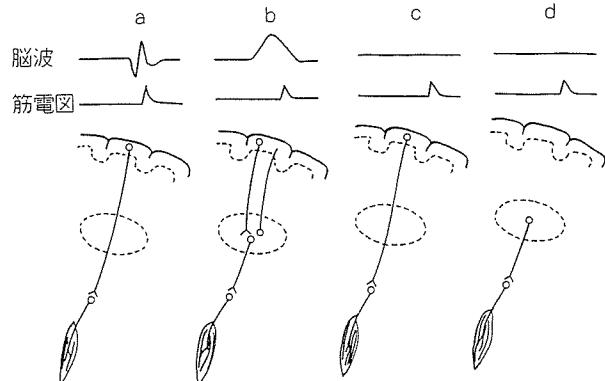
皮質性ミオクローヌスでは、筋放電に先行する脳波棘波があるため、筋放電をトリガーパルスに

変換して、それをゼロ点として筋放電前の脳波を逆行性に加算平均します(図2 A)。ポリグラフ検査で脳波棘波と筋放電の時間的対応が不明なときや脳波上棘波が明らかでないときでも、筋放電に先行する棘波を見つけることができます(図2 B)。この方法と同じ原理を使ったものが、運動関連脳電位(movement-related cortical potentials)です。随意運動の開始点を基準にして脳波を逆行性に加算平均すると運動準備電位(Bereitschaftspotential)などが記録できます。

A. Jerk-locked back averaging



B. 脳波と筋電図の関係からみたミオクローヌスの起源



C. 長経路反射とH反射

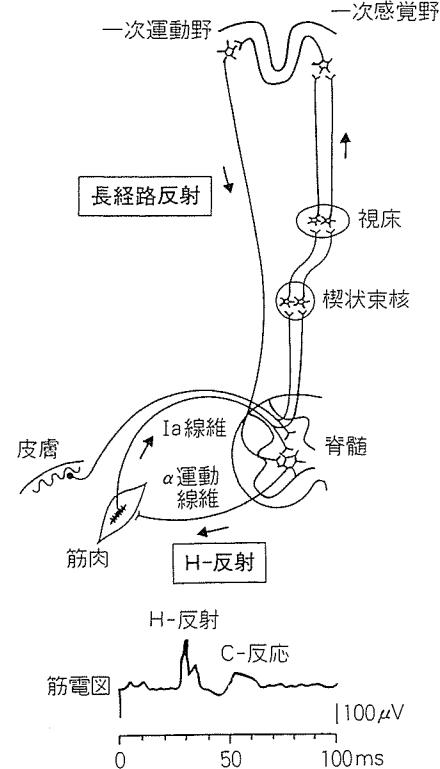


図2 ミオクローヌスに対する電気生理学的アプローチ

Jerk-locked back averaging (JLA) 法の原理を示します(A)。JLAは不随意に起こる筋放電の表面筋電図と脳波をポリグラフ記録しながら、その筋放電の開始時点をトリガーとして時間的にそれより前の脳波を加算平均することにより、その放電に直接関連して先行する脳電位を検出する方法です。ミオクローヌスの起源と JLA の結果との関係を示す模式図(B)。皮質ミオクローヌスの例(a)、深部に起源があってそれが末梢にも皮質にも反映されている場合(b)、皮質性であっても棘波が非常に小さいため頭皮上電極からは記録されない場合(c)、dは深部起源で頭皮上には全く反映されない場合を示します。正中神経電気刺激による手の筋肉における長経路反射と H 反射の模式図(C)。H 反射は Ia 線維と α運動線維の単シナプス性の反射であり、その潜時は上肢の場合 25~34ms です。長経路反射は Ia 線維のインパルスが後索を上行して一次体性感覚野に到達します。体性感覚野からの入力が一次運動野を興奮させ、そのインパルスが皮質脊髄路を経由して脊髄前角細胞を興奮させ、被験筋から C-反応が記録されます。C-反応の潜時は 45~58ms です。(A, B は文献 8 より引用、C は文献 14 を一部改変して引用)

運動準備電位は、随意運動時に特異的にみられるので、随意運動と不随意運動との鑑別のための客観的指標として用いられます⁸⁾¹⁰⁾。

4. Long-loop reflex (LLR)⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾

長経路反射 (LLR) は、一般に体性感覚刺激や光刺激によって反射性に誘発される筋放電のうち、大脳皮質を経由する反射をさします (図 2 C)。上肢の場合、正中神経を電気刺激して、皮質 SEP と被験筋から C 反応 (C-response) を記録します。巨大 SEP (giant SEP) と C-response (潜時約 50ms 前後) が記録されると、皮質性ミオクローヌスの電気生理学的証明になります¹²⁾。巨大 SEP の場合、皮質 SEP の N20 成分は正常ですが、それに続く P25、N33 成分が高振幅となります。

5. Magnetoencephalography (MEG)¹⁵⁾

脳磁界の主な発生源は、興奮性シナプス入力によって大脳皮質錐体細胞の尖樹状突起 (apical dendrite) 内に引き起こされる細胞内電流です (図 3 A)。この興奮に伴う脳内の等価電流双極子 (equivalent current dipole, ダイポール) により右ネジの法則に従って誘起される磁界を頭表面で計測したものが脳磁図 (MEG) です。MEG は、頭蓋に垂直な磁界を形成する脳表に対して接線方向のダイポールを測定しています。磁場は電場と異なり、電気伝導性の低い頭蓋骨や頭皮の影響を受けません。距離の 2 乗で減衰するので、空間的な局在性が高く、ダイポールが 1 個の場合には、その位置や深さを正確 (数 mm 以内の誤差) に推定することができます。脳から発生する磁界は、地磁気の 1 億分の 1 から 10 億分の 1 程度と微弱であるため、脳磁界を計測するには超伝導量子干渉素子 (superconducting quantum interference device, SQUID) を用いた超高感度磁束計が必要です (図 3 B, C)。近年は多チャンネルの SQUID 磁束計が開発され、ほぼ頭部全体を覆う全頭部型の脳磁計が実用化されています。電流源の推定には個々の磁界計測値と個々のチャンネルのセンサーの座標とから、観測された磁界分布を理論的に

に最もよく再現するダイポールの位置を、コンピュータの収束演算によって求めます (図 3 D)。MEG による脳機能局在情報は、脳 MRI で得られる解剖画像上に重ね合わせることが必須で、頭部の位置決めマーカーにより MEG 情報を脳 MRI 上に重畠させることができます。

症例の病態生理

1. Sialidosis (dysmorphic type)¹⁶⁾

症 例 1 27 歳、男。

臨 床 症 状 シアリドーシス (sialidosis) の dysmorphic type は、 β -galactosidase と sialidase の活性低下により顔貌と体形の異常、知能低下、眼底の cherry-red spots、企図性ミオクローヌス (intention myoclonus) などを示す疾患です。

臨 床 的 疑 問 点 本症例の主訴は、「上肢が不随意にピクッと動く」であり、臨床所見から企図性ミオクローヌスと考えられました。ミオクローヌスは、①脊髄性、②皮質下 (脳幹網様体性)、③大脳皮質性に大きく分類されます¹²⁾。その当時 (1982年)，dysmorphic type のミオクローヌスの電気生理学的検討の報告はなく、その病態生理を明らかにするために、脳波、脳波と表面筋電図のポリグラフ検査、ミオクローヌスの JLA、LLR を行いました。

検 査 結 果 脳波では、左前側頭部優位に棘徐波結合を認めました。ポリグラフ検査では、脳波上の棘波とミオクローヌス筋放電との間に、1 対 1 の時間的対応は明らかではありませんでした (図 4 A)。しかしながら、ミオクローヌス筋放電をトリガーとして脳波を逆行性に加算平均すると、ミオクローヌス筋放電に先行する脳波上の棘波を認めました (図 4 B)。LLR では、giant SEP と 3 個の C 反応を認めました (図 4 C)。クロナゼパム (1.5mg/日) の投与により、企図性ミオクローヌスが改善し、SEP の振幅の減少と C-response の消失を認めました。

解 説

ミオクローヌスは速いピクッとする動きです。

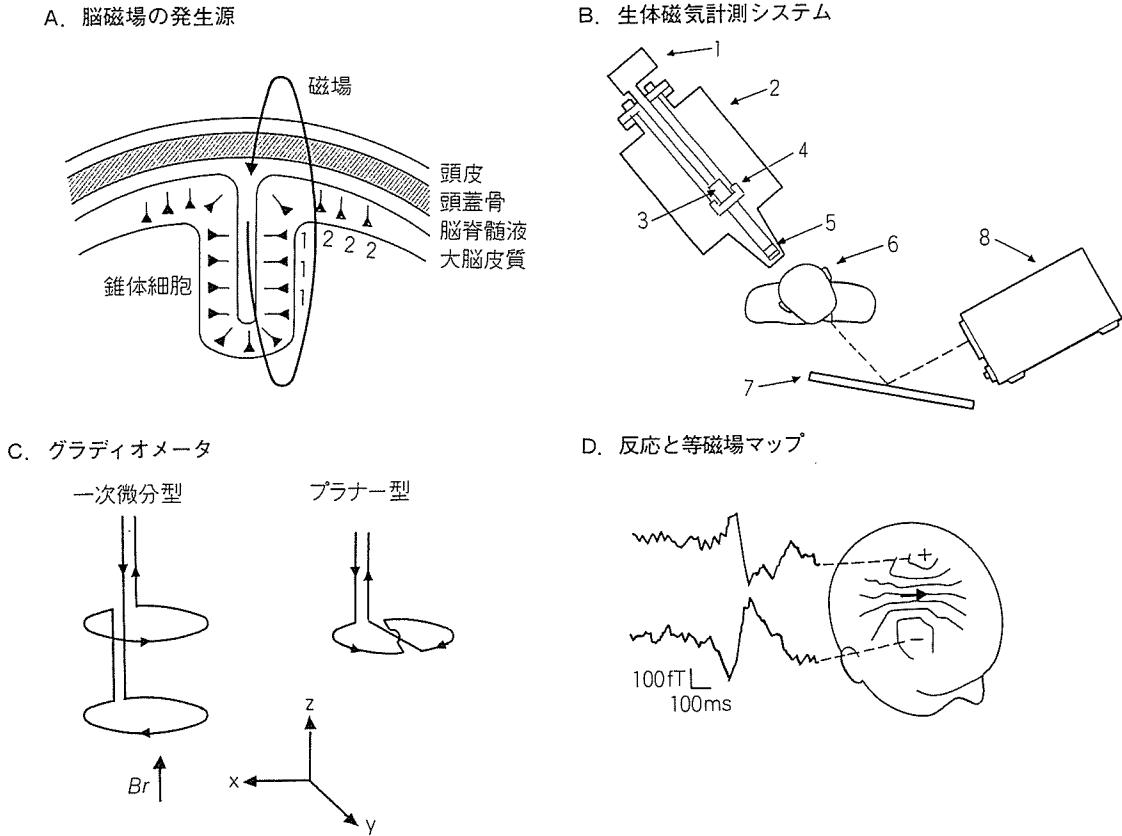


図3 脳磁図計測の原理と測定法

大脳皮質錐体細胞の方向と頭表における磁場の関係の模式図 (A)。頭表に対して接線方向にある細胞 (1) から生じる磁場のみ頭蓋外から記録されますが、垂直方向に向く細胞 (2) の磁場は記録されません。つまり、脳回ではなく脳溝に存在する錐体細胞の活動のみ計測していることになります。脳磁場計測の模式図 (B)。超伝導量子干渉素子 (superconducting quantum interference device, SQUID) システム (1), デュワー (dewar) (2), SQUID (3), トリムコイル (4), SQUID 先端にある一次微分型グラディオメータ (5), 被験者 (6), 視覚刺激を示すスクリーン (7) と液晶プロジェクター (8) および視覚刺激をコントロールするパソコンから構成されます。磁束検出コイルと SQUID 部はデュワーと呼ばれる容器に入れられ、液体ヘリウムで約-270°C に冷やされて磁気遮断室の中に設置されています。底部の外側は凹みになっており、この部分をヒトの頭部に密着させることにより、脳磁場を測定します。生体から発生した磁界を磁束検出コイルで検出し、その磁界を SQUID 部に導き、ここで微弱な磁界を電圧に変換してデュワーの外に置かれている装置で增幅します。検出コイル (グラディオメータ) には 2 種類あり (C), 一次微分型は法線方向にある成分 (B_r) を測定しますが、プラナー型は接線方向の成分 (dBr/dx あるいは dBr/dy) を計測します。刺激に対する誘発磁場のある時間における等磁場マップを作成し (D), その磁場分布からダイポールの位置を推定します。矢印は推定されたダイポールの電流の向きを示します。(文献15より引用)

の中には大脳皮質の興奮性増大による皮質性ミオクローヌスがあります。本例は電気生理学的所見から皮質性ミオクローヌスと診断しました。その後、もう 2 例追加 (21歳、女性と25歳、女性) し、dysmorphic type のミオクローヌスの病態生理ということで、*Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*誌に発表しました¹⁷⁾。また、Shibasaki らはここで紹介した 3 例を含むミオク

ローヌス 57 例の詳細な電気生理学的検討を行い、giant SEP と C 反応の亢進が皮質性ミオクローヌスの病態に深く関与していることを *Brain* 誌に発表しました¹⁸⁾。

2. Adrenoleukodystrophy (ALD) と Adrenomyleoneuropathy (AMN)¹⁹⁾²⁰⁾
症例 小児大脳型 ALD 1 例 (症例 1: 9

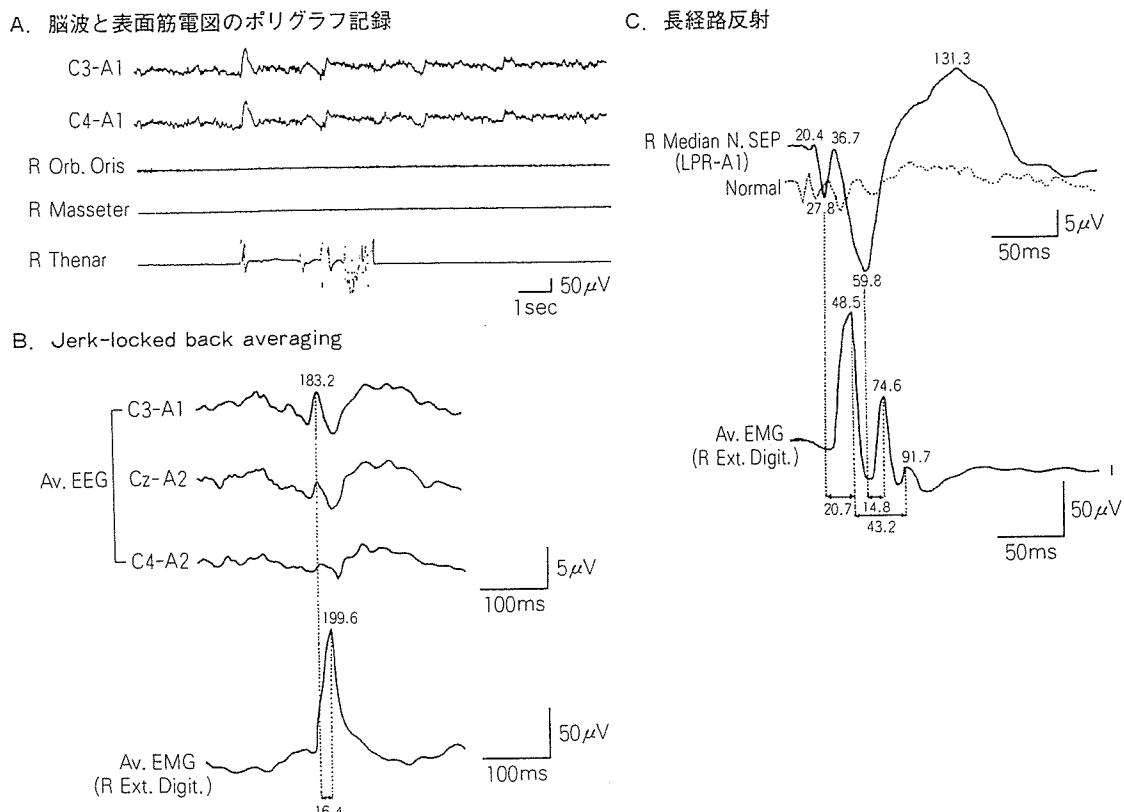


図4 シアリドーシスにおけるミオクローヌスの電気生理学的検討

ミオクローヌスの表面筋電図と脳波の同時記録では、母指球筋にミオクローヌスを認めますが、他の筋への広がりはありません（A）。脳波に小棘波を認めますが、ミオクローヌスとの時間的対応は明らかではありません。指伸筋のミオクローヌス放電の開始時点をトリガーとしてJLAを行うとミオクローヌスに先行する脳波棘波を認めます（B）。右正中神経電気刺激による長経路反射では、巨大SEPとC-反応の著明な亢進を認めました（C）。（B, Cは文献16より引用）

歳、男），成人口腔脳幹型ALD 1例（症例2：28歳、男），AMN 1例（症例3：21歳、男），ALD保因者1例（症例4：35歳、女、症例1の母），AMN保因者1例（症例5：51歳、女、症例3の母）の計5例。

臨床症状 副腎白質ジストロフィー(ALD)は副腎不全と中枢神経系の脱髓を主体とするX連鎖性劣性形式の遺伝性疾患です。病型は小児大脳型ALD、思春期大脳型ALD、AMN、成人口腔型ALD、成人口腔脳幹型、Addison単独型などの臨床型が存在し、各々、臨床経過、予後が異なります。生化学的特徴として極長鎖脂肪酸（very long chain fatty acid, VLCFA）の増加が、中枢神経系だけでなく、血漿、赤血球膜、白血球などに見ら

れます。病因遺伝子はABC輸送体蛋白ATP-binding cassette (ABC) transportersの一員で、ABCD1と名づけられ、その発現産物はadrenoleukodystrophy protein (ALDP)と命名されています。典型的な小児大脳型発症例は5～10歳に好発し視力・聴力障害、学業成績低下、痙攣歩行などで発症し、70～80%の症例で症状は進行性で予後不良です。小児大脳型ALDは脳幹、小脳にはじまる脱髓所見を特徴とします。AMNは思春期から成人以降で発症することが多く、痙攣歩行を主症状とし、知覚障害、インポテンツ、尿失禁、軽度の末梢神経障害などを伴います。女性保因者は無症候であっても、血清VLCFAレベルは上昇することが知られています。

臨床的疑問点 ALD, AMN は中枢・末梢神経の脱髓性疾患ですので、多モダリティー誘発電位が病態評価の検討に有用ではないかと、その当時（1984年）考え、聴覚脳幹誘発電位（BAEP）、短潜時体性感覚誘発電位（SSEP）、パターン反転視覚誘発電位（PR-VEP）を全例に施行しました。

検査結果 保因者も含めて、3つのモダリティーのうち少なくとも1つの誘発電位に異常を認めました。PR-VEPの異常は症例1のみで（図5A），最もよくみられた異常は、SSEPのN13-

N20の延長（図5B）とBAEPのI-V頂点間潜時の延長（図5C）でした。これらの所見は、中枢神経系の脱髓所見を示唆します。また、AMNではSSEPのN9潜時の延長があり（図5B），患者のみならず保因者にもこの所見を認めました。N9の延長はAMNとALDを鑑別する所見として重要だと結論しました。

解 説

多モダリティー誘発電位はALD, AMNの中枢神経および末梢神経の脱髓病変の評価のみならず、

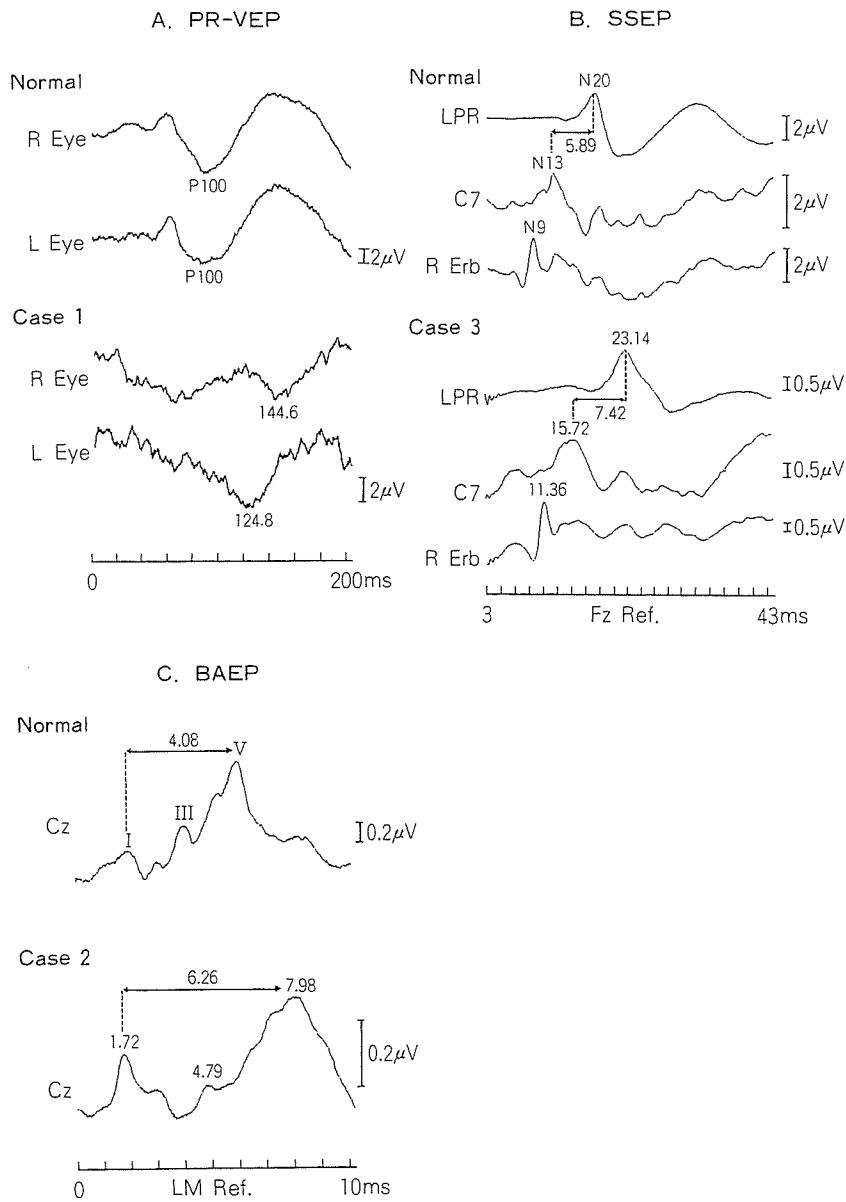


図5 ALDとAMNにおける多モダリティー誘発電位所見

症例1（ALD）のPR-VEPでは、両眼とも有意なP100潜時の延長を認めました（A）。症例3（AMN）のSSEPでは、N9の延長とCSCTの延長を認め、末梢神経および中枢神経の脱髓所見が示唆されました（B）。BAEPでは、III波、V波の潜時延長とI-Vの延長を認め、脳幹内の異常が示唆されました（C）。（文献19より引用）

その鑑別にも有用であることが分かりました。VLCFAは保因者で増加しますが、無症候の保因者にも誘発電位異常があり、多モダリティー誘発電位が補助診断検査として有用であることを証明できました。

3. Epilepsia partialis continua

症例 1 69歳、男²¹⁾.

臨床症状 主訴は20年以上続く右手のけいれんで、持続部分てんかん(epilepsia partialis continua, EPC)を疑いました。EPCは、部分運動てんかんであり、間代性のけいれんが顔面、手、足などに限局して起こります。2、3秒で反復し、数時間、数日、数カ月続くこともあります。他の身体部分には広がりません。その起源は大脳皮質とされていますが、皮質下とも考えられています。

臨床的疑問点 本症例の右手のけいれんが皮質性なのか皮質下性なのか空間分解能と時間分解能に優れたMEGを用いて検討しました。また、脳波、脳波と表面筋電図のポリグラフ検査、右手筋放電をトリガーにした脳波とMEGのJLAを行いました。さらに術中皮質脳波(ECOG)によりてんかん原性部位を確認しました。

検査結果 脳波では、左中心部に棘徐波結合を認めました。ポリグラフ検査では、脳波上の棘波と筋放電との間に、1対1の時間的対応は明らかではありませんでした。しかしながら、筋放電をトリガーとしてJLAを行うと、筋放電に先行する脳波上の棘波を認めました。同様にMEGで脳波棘波の発生源とJLAによるMEG棘波を同定しました(図6A)。脳MRIでは、左前頭部に皮質異形成(cortical dysplasia)を認めました(図6B)。さらに、術中ECOGでのてんかん原性領域とJLAによるMEG棘波の位置はほぼ一致しました(図6B, C)。

解 説

本症例のEPCは、皮質異形性の周辺に起源をもつ皮質由来であることが分かりました。MEGのJLAと術中ECOG所見はほぼ一致し、脳波のみでなくMEGへのJLA応用が有用であることが初

めて確認されました。治療はてんかん原性部位を中心とするmultiple subpial transectionを行いました。

症 例 2 32歳、女²²⁾²³⁾.

臨床症状 主訴は、1ヵ月間終日持続する右足首の律動的筋収縮で、それが徐々に右大腿にも波及しました。入院4日前に右足のけいれんから始まる全身けいれんと意識消失を伴う発作が起きました。

臨床的疑問点 MRIで右下肢の運動野近傍にT2およびFLAIRで高信号域を認めましたので(図7C)、右下肢の律動的収縮はEPCと診断しました。しかし、2回施行した脳波では棘波は認められませんでした。そのため、EPCの発生機序を電気生理学的に検討しました。症例1と同様の手順で、脳波、脳波と表面筋電図のポリグラフ検査、右ヒラメ筋の筋放電をトリガーにした脳波とMEGのJLAを行いました。

検査結果 脳波のJLAでは、筋放電に先行する棘波があり(図7A)，その頭皮上分布から接線方向のダイポールの存在を推定しました(図7B)。MEGのJLAにより、その棘波のダイポールの位置を推定したところ、右足運動野に限局していました。また、細胞内電流は右から左へ向かっており(図7C)，脳波のJLAで推定した細胞外電位の向きと反対の方向でした(図7B)。

解 説

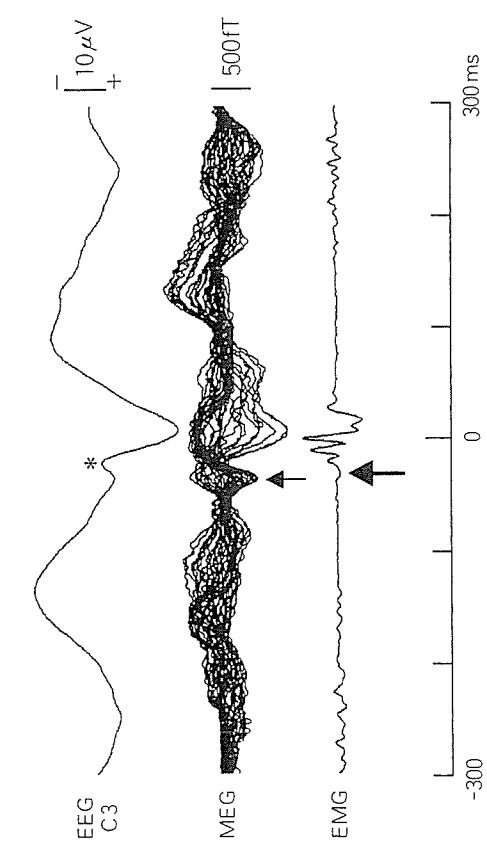
本症例のEPCは、何らかの脳炎による下肢運動野に起源をもつ皮質由来であることが示されました。JLAにより、脳波では確認されなかった棘波を認め、その電位分布から接線方向のダイポールを推定しました。この双極子の正確な位置はMEGで確認されました。

4. 皮質異形成(cortical dysplasia)²⁴⁾

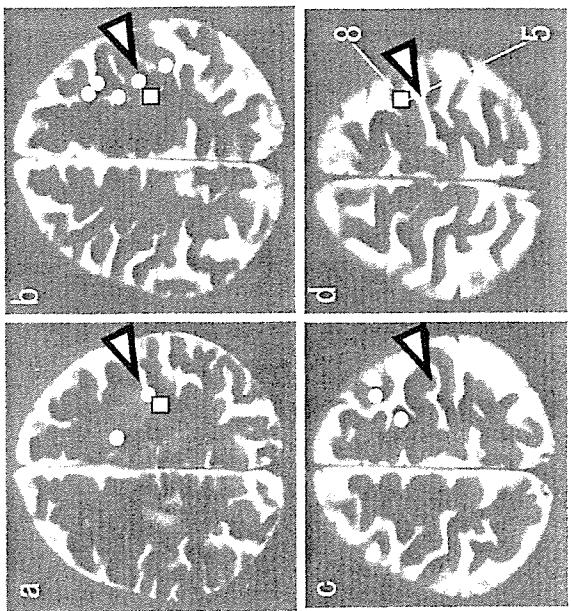
症 例 5歳、男。

臨床症状 主訴は頻発する複雑部分発作です。MRIで右半球に広汎な皮質異形成を認めました(図8C)。皮質異形成は症候性てんかんの原因の一つで、小児科領域で注目されています。神経学

A. 脳波、脳磁図の jerk-locked back averaging

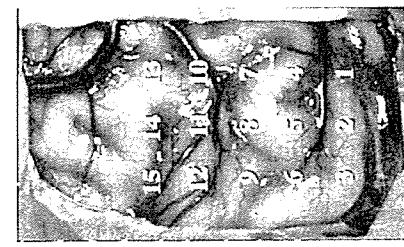


B. 自発棘波(○)とJLA棘波(□)の電流双極子



C. 術中皮質脳波と記録電極の位置

1-2	
2-3	
4-5	
5-6	
7-8	
8-9	
10-11	
11-12	
13-14	
14-15	

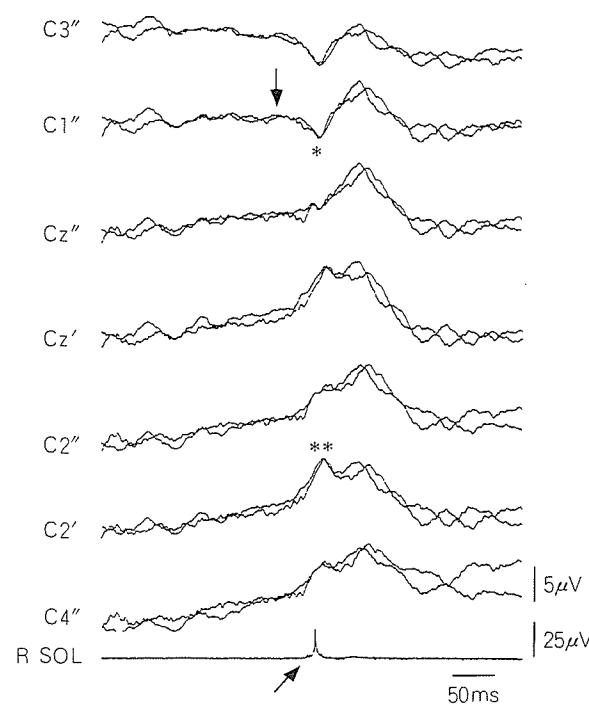


1 sec
500 μV

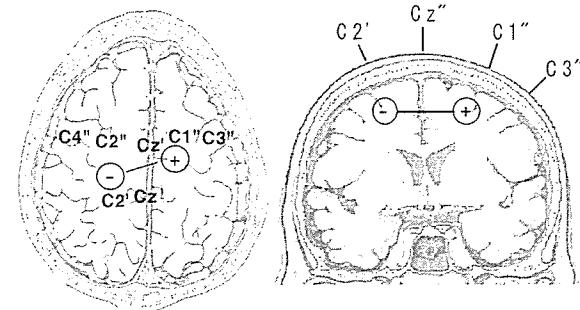
図 6 持続部分てんかんの電気生理学的検討

右母指球筋の筋放電をトリガーにして脳波(C3)と脳磁図(37チャンネル分の反応の重ね書き)のJLAを行いました(A)。筋放電(太矢印)に先行する脳波(*)と脳磁図(細矢印)の棘波を認めました。1個1個の自発棘波から推定されるダイポール(○)とJLAで加算平均したMEG棘波(□)のダイポールの位置をMRIに重複する(B)と、皮質異形性周辺に推定されました。△は中心溝を示します。5, 8の電極で位相逆転があり、その部はB図のdにあるMEG棘波に対応していました。つまり、JLAによるMEG棘波の方が、自発棘波よりも推定精度が高いことがわかります。これは、自発棘波は必ずしも筋放電と1対1の対応関係にはありませんが、JLA法により時間的対応のある棘波を加算平均することにより、精度が増すため。(文献21より引用)

A. 脳波の Jerk-locked back averaging



B. 脳波で推定された電流双極子



C. MEG で推定された電流双極子

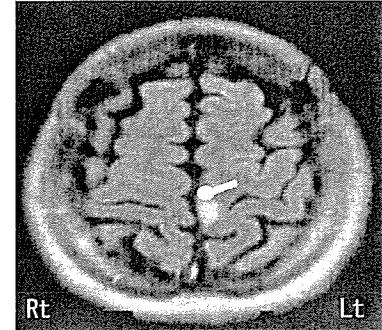


図7 持続部分てんかん（症例2）の電気生理学的検討

右ヒラメ筋（SOL）の筋放電をトリガーにして頭皮上7カ所から脳波のJLAを行いました（A）。筋放電（矢印）に先行する棘波（*, **）があり、小さな陰性波に続いて陽性波（*）がC1''（C1の2cm前方）に認められます。C1''の対極であるC2'（Czの2cm後方）には陰性波（**）が認められ、C1''に対して位相が逆転しています。陽性波の開始点（太矢印）は右ヒラメ筋のミオクローススの開始点（細矢印）より56ms先行しました。この頭皮上分布から接線方向のダイポールの存在が考えられました（B）。脳磁団のJLAによる棘波のダイポールは一次運動野を含む左前頭葉の皮質下のFLAIR高信号域の周辺に推定されました。細胞内電流の向きは内側から外側で、脳波で推定された細胞外電場の方向と逆でした。（文献22より引用）

的診察で、左手の軽い脱力を認めましたが、感覚障害や発達障害などはありませんでした。

臨床的疑問点 複雑部分発作の発生源と、MRI所見に比し軽度の脱力しかないという臨床症状の軽症化の代償機転を調べる目的で脳波、MEGを行いました。

検査結果 脳波ではF4, C4を中心とした棘波を認めました（図8A）。MEGによりてんかん棘波の発生源は皮質異形性辺縁の右前頭葉に推定されました（図8B, C）。左母指をair-puff刺激して体性感覚誘発脳磁場(SEF)を記録すると、N20の発生源は棘波とほぼ同様の部位に推定されました（図8B, C）。しかし、棘波とSEFのダイポールの電流の向きは逆でした（図8B）。健側

の右母指刺激によるN20のダイポールは、正常な位置（中心後回付近）に推定されました（図8C）。

解説

本症例では、大きな皮質異形性を認め、棘波の発生源もその周囲の右前頭部に認められました。複雑部分発作はこれにより引き起こされたものと考えられます。運動症候が軽症で感覚異常が無い理由として、左前頭葉の可塑性により何らかの代償機転が働いたことが示唆されました。

おわりに

種々の臨床神経生理学的検査の原理、測定法、意義について簡単に述べたあと、それらを応用し

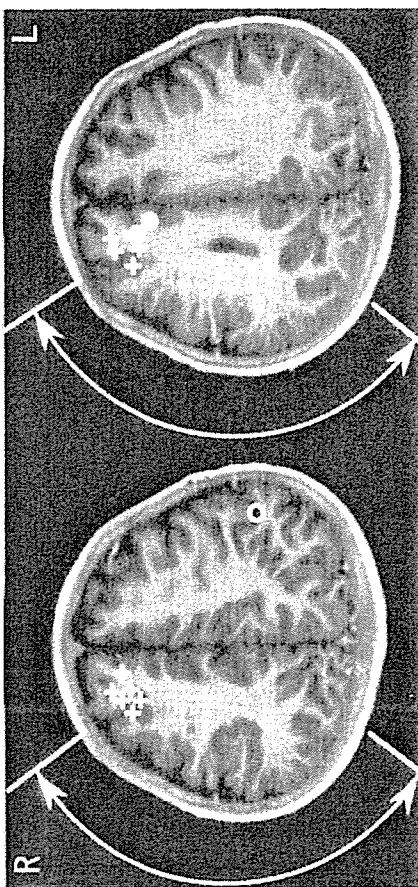
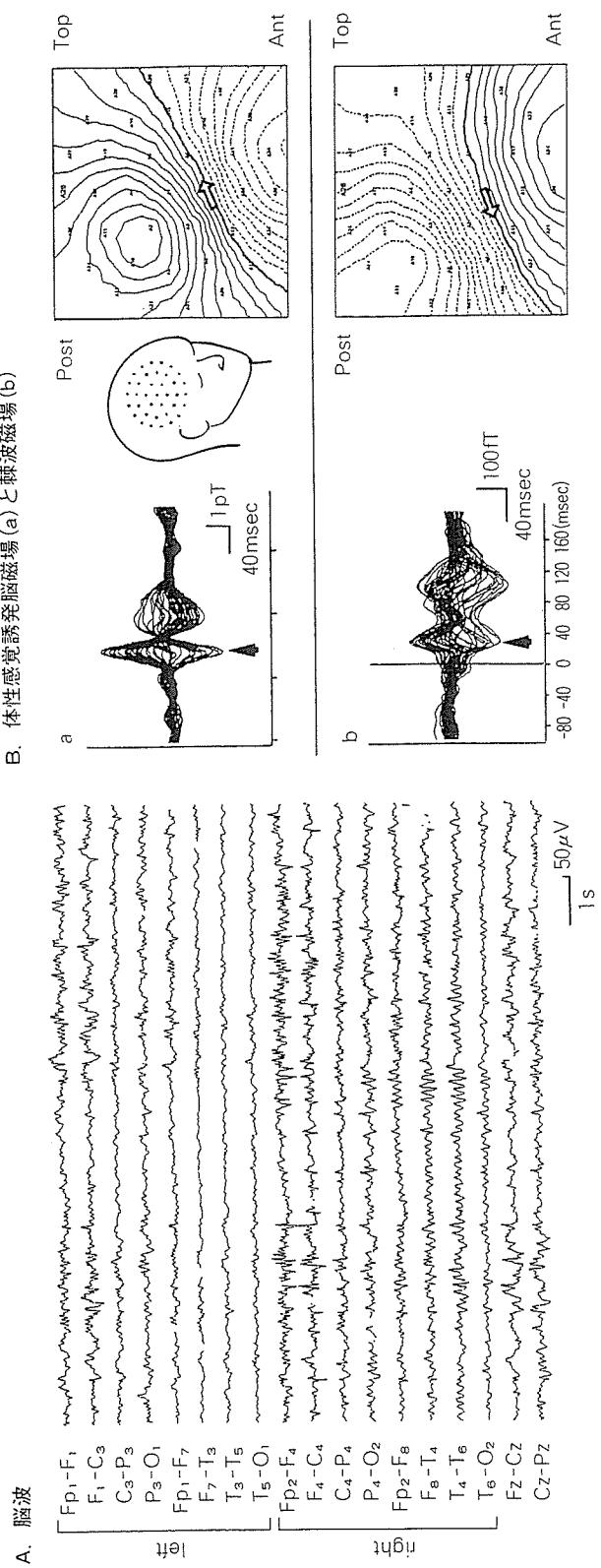


図 8 皮質異形性症の電気生理学的検討
睡眠脳波では、F4、C4に棘波が頻発していました (A)。体性感覚誘発脳磁場と棘波の脳磁場 (B) では、左にその波形、右に磁場マップ (矢頭の時間) を示します。ダイポールの電流の向きは逆になっています。C に MEG で推定された体性感覚野の位置と棘波の位置を示します。矢印が皮質異形性の範囲であり、棘波も体性感覚野も左前頭葉に推定されました。健側の体性感覚野 (白抜き丸) は正常な位置の右前頭葉に推定されました。(文献24より引用)