

図1 健常者および患者の群間比較

図1は、健常者26名、患者4名のそれぞれ加算平均波形を比較したものである。P30、N40、P50に該当する潜時帯で健常者とDAI患者の頭皮分布は類似しているものの、DAI

患者では健常者で認められた40ms、50ms付近の各電位が明瞭に見られなかった。各短潜時成分に着目することで、健常者と障害者の群間比較が可能であると考えられた。

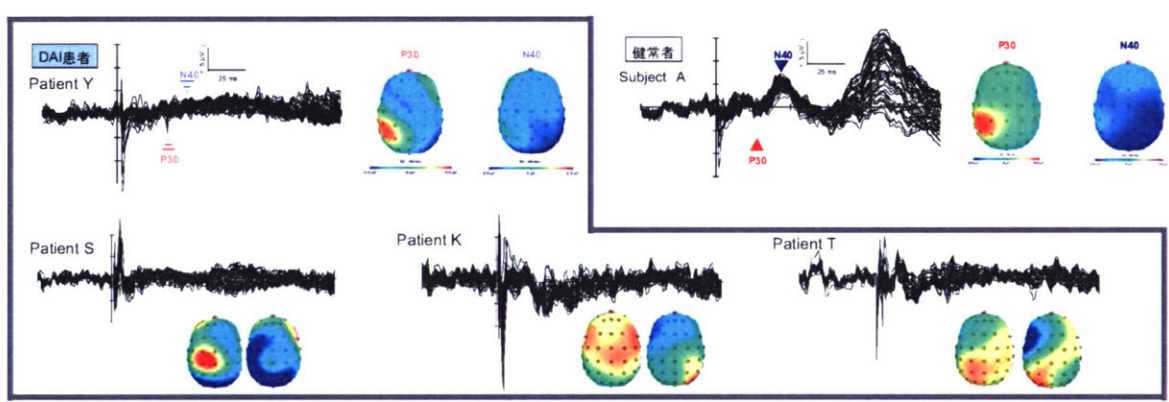


図2 健常者とDAI患者の個人間比較

図2は、健常被験者の典型例と患者4例のそれぞれ個人内での加算平均波形を示している。DAI患者個人比較では、各短潜時誘発脳波成分の出現様相が異なるものの、いずれかの成分の減衰・消失が認められ、健常者とは異なる波形変動が見られた。

健常者とDAI患者において、アーチファクトの混入の強い刺激後0-20msを除いた20-120msの区間を対象に、関心領域間における神経活動の協調性をコヒーレンスから検討した(図3)。

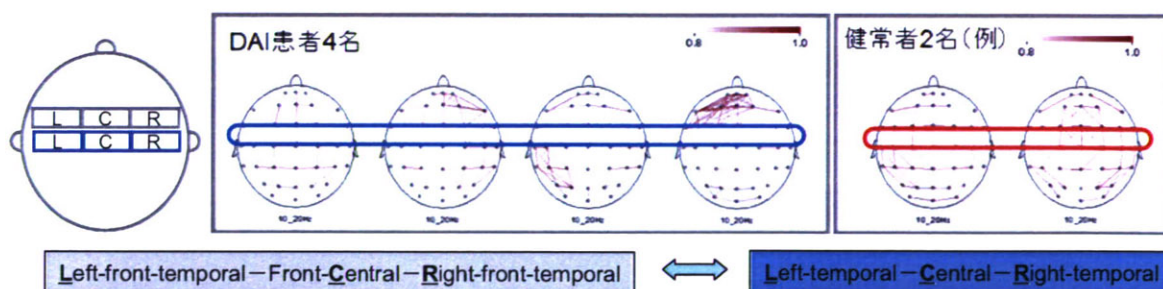


図3 コヒーレンスを用いた健常者とDAI患者の比較

10-20Hz 帯域において、健常者では Front-Central から Central の前後関心領域間において、コヒーレンス値 0.75 以上を示す頑強

な協調性が多数認められるのに対し、DAI 患者 4 名では、0.75 以上の高いコヒーレンス値を示す関心領域が少ない。

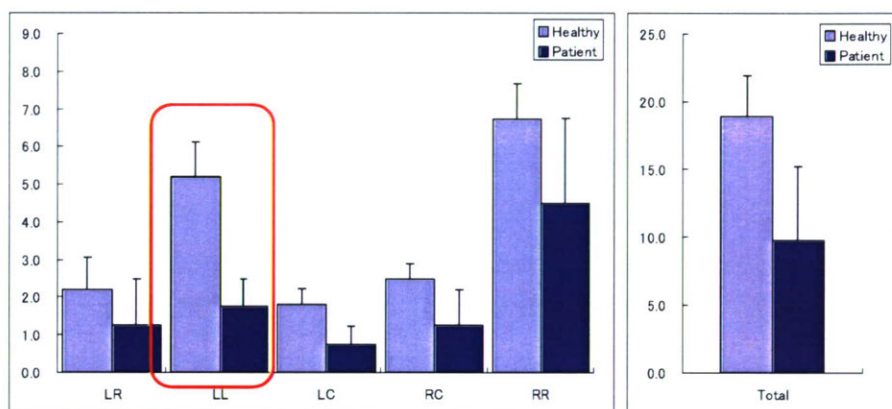


図4 Front Central と Central の前後関係における刺激同側(L)、中心(C)、対側(R)の強制的関係性

図4左は、Front Central と Central のそれぞれの関心領域(L;6、C;1、R;6個の電極を含む)間の協調的關係性を示しており、Front Central と Central の刺激同側間(LL)で 0.75 以上のコヒーレンス値を示す組数(縦軸)が DAI 患者では健常者に比べ非常に少ないことが分かる。LL に関しては、健常者平均 5.2 組、DAI 患者 1.8 組であった。図4右は、図4左の各個人内で 0.75 以上のコヒーレンス値を示す全組数の総和を個人間で平均したものである。

いて、健常者、DAI 患者の群間比較では 40、50ms 付近をピークとする成分で、健常者程明瞭なピークを DAI 患者で見ることができなかった。個人データの比較においても、DAI 患者では成分の減衰や消失が認められ、健常者とは異なることが分かった。これらのことから、特に潜時と振幅に着目することは健常者との判別に有用であると考えられる。また、コヒーレンスにおいても 10Hz-20Hz における Front Central と Central 間の協調的關係に着目することは、健常者と DAI 患者との判別に有用であると考えられた。

D. 考察

一時運動野を刺激し広がる電位分布にお

3. Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激および前頭前野背外側部(DLPFC)刺激の頭皮上マップの相違

A. 研究目的

一次運動野を刺激すると、筋から運動誘発電位(MEP)が記録され、刺激位置の再現性や、刺激強度の相対的強度について言及することが可能になる。しかしながら、その他の脳領域を刺激したとしても、例えば皮質脊髄路のような入力路と出力路が明確ではなく、出力あるいは応答が定量的に記録できないため、特に刺激強度に関して被験者間で相対的に比較することは困難である。Kähkönenら(2004, 2005a,b)は、一次運動野と前頭前野刺激に対する反応性を Global mean field amplitude から比較し、前頭前野の刺激強度は一次運動野刺激時の閾値の相対値として表せることを示した。しかしながら、短潜時成分の頭皮上マップにおいて比較検討していない。そこで、右第一背側骨間筋(FDI)を支配する左一次運動野および左右の前頭前野背外側部(DLPFC)を刺激したときの頭皮上マップを検討した。

B. 研究方法

神経疾患等の既往歴の無い7名の健康な成人(男性6名、女性1名)が本実験に参加した。被験者には実験前日と当日に飲酒や服薬をしないように指示し、前日に良く睡眠をとる

ようにさせた。記録は安静開眼状態で行った。被験者には、実験の前に実験の目的、方法、安全性等、十分な説明をし、文書にて同意書を得た上で実験を施行した。また、本研究の実験は国立身体障害者リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を受けている。

経頭蓋磁気刺激

第一章に準じて行われた。前頭前野背外側部刺激に関しては、刺激強度を決定した後、脳波キャップに装着されている電極から、F3、F4に相当する部位上に刺激コイルの中心を置き、外側から内側に誘導電流が流れるようにコイル向きを配置した。第一章に準じて、off-lineでICAによりアーチファクトを除去した。

筋電図記録

第二章の方法に準じて行われた。

脳波記録

第二章の方法に準じて行われ、これに加えて平成18年度に報告した独立成分分析(ICA)を用いて刺激アーチファクトの除去処理を施した。

C. 研究結果

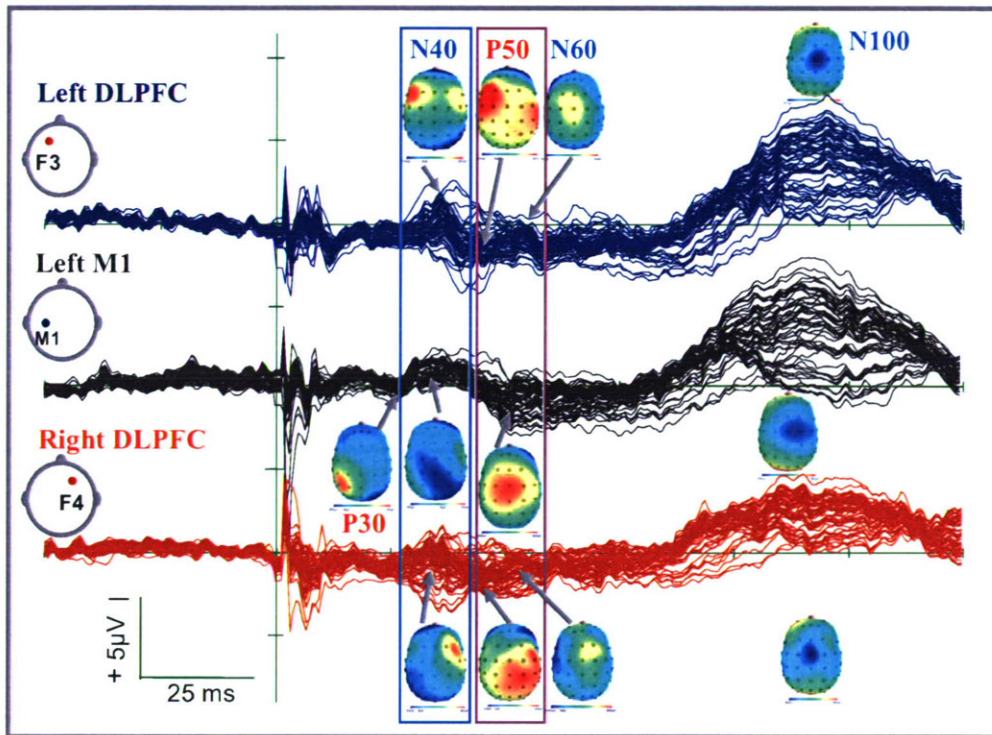


図1 一次運動野および前頭前野背外側部刺激による誘発脳波

本実験では、前頭前野背外側部刺激で明確な P25 が見られなかったが、一次運動野刺激では見られない N60 成分が観察された。また、比較的潜時の早い成分に関しては、同じ潜時間帯にみられる成分でも刺激部位によって頭皮上分布は異なっていたが、N100 ではほぼ同じ頭皮上分布を示した。

D. 考察

本実験の結果から、刺激場所によって、誘発される脳波成分の潜時間帯には大きな違いは見られないものの、頭皮上分布は異なっていること、N100 成分のような長潜時間帯の成分では頭皮上分布も同じであることが分かった。これは短潜時では刺激直下の脳活動、およびそれと繋がる領域の活動をよく反映するが、長潜時では認知的な成分を強く反映することが指摘されており、共通の経路を辿って誘発された成分であると考えられる。前頭前野背外側部刺激による各誘発脳波成分は、一次運動野刺激時とは異なる分布を示し、

TMS-EEG による高次脳機能障害(DAI 患者)の評価指標として有用であると考えられた。

引用文献

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans.

Neuroimage. 2005a, 24(4):955-60.

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression.

Psychopharmacology (Berl). 2005b, 181(1):16-20.

4. Bi-phasic パルス経頭蓋磁気刺激を用いた前頭前野背外側部(DLPFC)刺激における健常者と患者の比較

A. 研究の概要と目的

Kähkönen ら(2004, 2005a,b)は、一次運動野と前頭前野刺激に対する反応性を Global mean field amplitude から比較し・検討している。我々は、右第一背側骨間筋(FDI)を支配する左一次運動野および左右の前頭前野背外側部(DLPFC)を刺激したときの頭皮上マップを前章で検討した。本研究の目的は、健常者と DAI 患者で前頭前野背外側部への刺激応答が異なるのか否か検討した。

B. 研究方法

神経疾患等の既往歴の無い7名の健康な成人(男性6名、女性1名)および、DAI患者1名(女性)が本実験に参加した。被験者には実験前日と当日に飲酒や服薬をしないように指示し、前日に良く睡眠をとるようにさせた。記録は安静開眼状態で行った。被験者には、実験の前に実験の目的、方法、安全性等、十分な説明をし、文書にて同意書を得た上で実

験を施行した。また、本研究の実験は国立身体障害者リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を受けている。

経頭蓋磁気刺激

第一章に準じて行われた。前頭前野背外側部刺激に関しては、刺激強度を決定した後、脳波キャップに装着されている電極から、F3、F4 に相当する部位上に刺激コイルの中心を置き、外側から内側に誘導電流が流れるようにコイル向きを配置した。第一章に準じて、off-line で ICA によりアーチファクトを除去した。

筋電図記録

第二章の方法に準じて行われた。

脳波記録

第二章の方法に準じて行われ、これに加えて平成18年度に報告した独立成分分析(ICA)を用いて刺激アーチファクトの除去処理を施した。

C. 研究結果

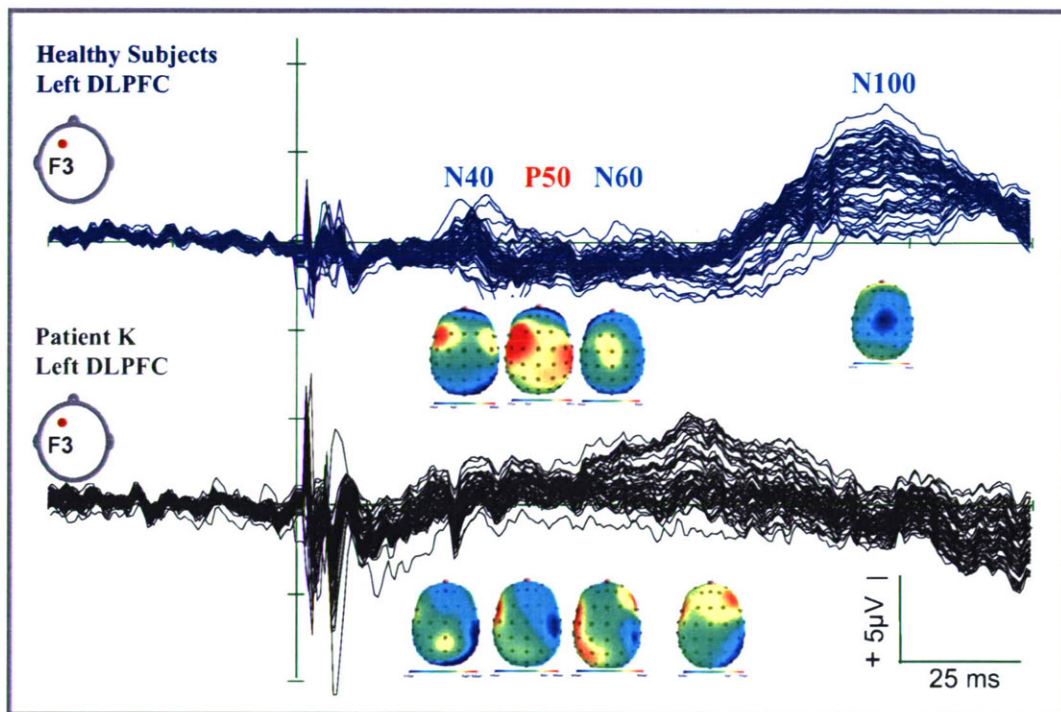


図1 左前頭前野背外側部刺激による誘発脳波(健常者およびDAI患者)

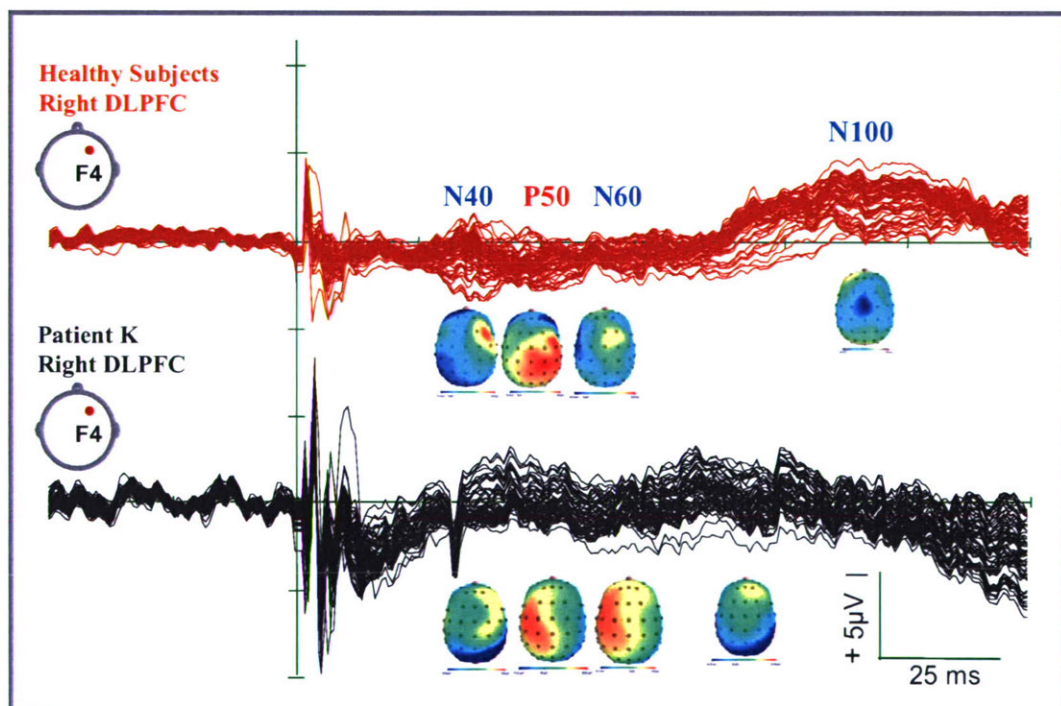


図2 右前頭前野背外側部刺激による誘発脳波(健常者およびDAI患者)

図1、2、はそれぞれ左右の前頭前野背外側部刺激における健常者6名の加算平均波形とDAI患者1名の比較である。DAI患者では、

健常者で見られる成分が見られず、健常者の各成分の潜時帯における頭皮上分布では、健常者と異なる様相を呈した。また、このDAI

患者の場合、認知的な影響を良く受ける N100 成分は見られなかった。

D. 考察

健常者では、N40 成分が左右ともに後頭部および前頭部にピークが見られ、P50 成分は、磁気刺激と同側の前頭および対側の側頭にピークが見られた。しかしながら、DAI 患者では似た分布を示すものの、健常者 6 名の加算平均波形より不明瞭であった。したがって、N40、P50 の誘発脳波成分は TMS-EEG による高次脳機能障害(DAI 患者)の評価指標として有用であると考えられる。

引用文献

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans.

Neuroimage. 2005a, 24(4):955-60.

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression.

Psychopharmacology (Berl). 2005b, 181(1):16-20.

5. 自在に回転する電極を配した脳波キャップによるリード線引き直しによる刺激アーチファクト減弱法の確立

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激による誘発脳波成分からび

慢性軸索損傷と健常者との比較を行う上で最も重要なことは、可能な限り短潜時成分に着目することである。なぜなら長潜時成分は認知・その他の神経活動の修飾を受け易いため、単純な解剖学的神経ネットワークの指標として不向きだからである。そのために、刺激直後からアーチファクトの混入無く記録できることが最重要課題となる。従来、このアーチファクトは脳波計アンプの刺激パルスによる飽和(saturation)によると考えられ、Ilmoniemi(1997)らは、脳波計アンプの飽和を避けるために刺激パルス中、アンプ出力を一定レベルに保持する機構であるサンプルアンドホールド回路を導入した。他の方法としては、Bonato(2006)らが、アンプが飽和しないように感度のダイナミックレンジが大きな脳波計アンプを用いた。しかしながら先行研究でも見られるように、すべてのチャンネルにおいてこのアーチファクトが混入しないように記録することは非常に難しかった(Komssi et al. 2004, Kähkönen et al. 2005 a, b)。彼らは、この問題の対処法として、大きなアーチファクトの混入したチャンネルは分析から除外するという方法を用いてきた。経頭蓋磁気刺激によるこの大きな電氣的ショックによるアーチファクトは、少なくとも原理的にはサンプルアンドホールド回路や高ダイナミックレンジの脳波計により除去もしくは減弱され得る。しかしながら、上記の脳波計アンプを用いたとしても、一般に刺激直後から時定数の長い大きな陽性シフトが見られるチャンネルが見られる。

いくつかの先行研究で、この問題の解決を試みている(Thut et al. 2005, Morbidi et al. 2007, Litvak et al. 2007, Julkunen et al. 2008)。Julkunen(2008)らは、頭皮に小さな刺し傷をつける

ことで上皮と電極の間の電氣的短絡によってこのアーチファクトが減弱できることを報告している。Thut(2005)らは、課題中の誘発電位から課題を行っていないときの誘発電位を差し引くことでこのアーチファクトの除去を試みている。しかしながら、課題を用いず、解剖学的神経ネットワークを検討するために、単に刺激による誘発脳波を記録したい場合、この方法は使用できない。他の方法としては、カルマンフィルタや主成分分析(PCA)などが用いられている(Morbidi et al. 2007, Litvak et al. 2007)。これらの方法は、このアーチファクト除去に有用な方法であるかもしれない。しかしながら、非侵襲的な方法が倫理的な側面からは好ましく、またフィルタや減算による情報の欠如を避けるためにも、on-lineによる記録時のアーチファクト除去法の確立が最も重要である。我々は、昨年度までに報告した内容から、誘発脳波記録における刺激アーチファクト混入の主要な原因は誘導起電力であると考えた。誘導起電力は、関(記録)電極と基準電極からなる閉回路の中を貫く磁束の時間微分によって表される(Faraday's law)。磁束は、磁束密度と回路面積の積

で表され、磁束密度が一定でも回路面積が大きければ誘導起電力も大きく、これが大きな刺激アーチファクトとなって混入すると考えられる。その他のアーチファクト混入の要素として考えられるものに以下の2点が考えられる。

1) 関(記録)電極と基準電極の差動増幅

脳波は、差動増幅により記録されるため、コイルの発生する電場が両電極(図1参照)に等しく作用すれば差分0(ゼロ)となり、片方に作用すれば差が大きくなって、大きなアーチファクト混入となる。

2) 回路に対する8の字コイルの関与の仕方

8の字コイルの2つのコイルには、逆向きに電流が流れる(図2参照)。したがって、コイルにより発生する磁束は右ねじの法則で知られるように相対する方向に発生する。回路に対し2つのコイルが等しく作用すれば、発生する磁束は相殺され、誘導起電力は生じないため、アーチファクトは混入しないと考えられる。

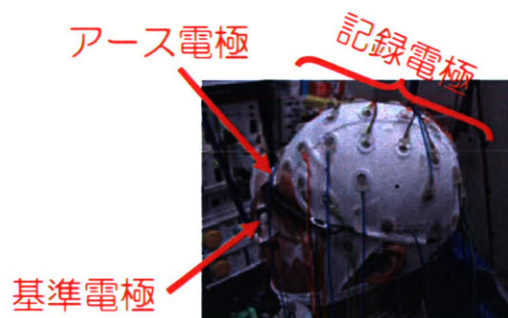


図1 脳波電極名称

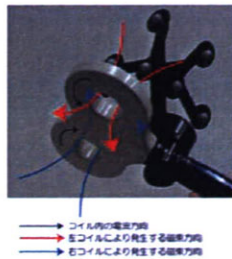


図2 コイルに流れる電流と発生する磁束方向

以上から、誘発脳波記録時の刺激アーチファクト混入を防ぐための方法として以下の3点が挙げられる。

① 閉回路の面積を小さくする。

発生する誘導起電力が小さくなり、混入するアーチファクトが小さくなる。

② 関電極と基準電極に等しく電場が作用するようにする。

誘発脳波とは別に付加的に作用する誘導起電力が差動増幅により、相殺されてアーチファクトの混入が防げる。

③ 8の字コイルの左右のコイルが発生する磁束が閉回路に対し等しく作用するようにする。

左右のコイルでそれぞれ発生する逆

向きの磁束が相殺され、誘導起電力が発生しないため、刺激アーチファクトは混入しない。

しかしながら、60チャンネルというような多チャンネル記録時には上記□によって、すべての電極リード線を束ね回路面積0にすることは不可能なことから、完全にアーチファクトを防ぐことは困難であり、また上記□においても基準電極とすべての関電極に等しく電場が作用するようにすることは物理的に不可能なことから、完全にアーチファクトを防ぐことは困難である。したがって、□が最も現実的で多チャンネル記録時に適した手法であると言える。

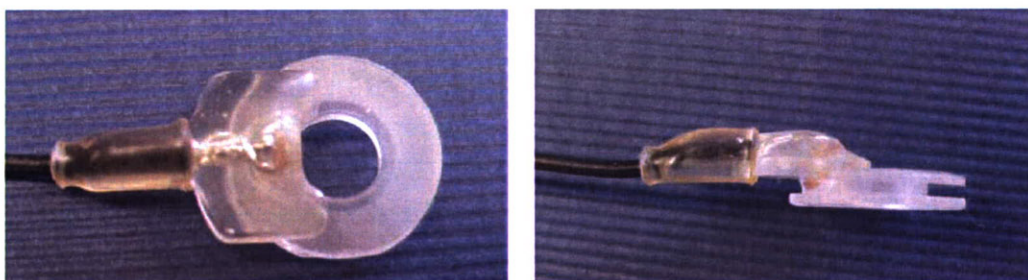


図3 脳波キャップに設置されたまま、容易に回転することが可能な電極 (FE電極 EasyCap Inc.(独), 株式会社フィジオテック)

上図の電極は、脳波キャップの布地の穴に設置し、図3右で見られる水平面の溝で上下から布を挟み込む構造から、360度容易に電極を回転させることができる。これを用いて刺激アーチファクトの混入具合を見ながら、電極を回転させ、リード線を引き直すことで、その電極リード線と基準電極のリード線から成る閉回路に左右の刺激コイルが等しく作用するように再配置することにより、刺激アーチファクトを

減弱させることを試みた。

B.研究方法

図4に見られるように、無造作に電極リード線を配したNon-Modified(A)と5~10発の刺激毎に加算平均波形をモニタすることで、刺激直後の沈み込みアーチファクトがなくなるようにリード線を引き直したModified(B)とを比較した。



図4 (A)リード線引き直し無し、(B)リード線引き直し有り

経頭蓋磁気刺激

経頭蓋磁気刺激装置は、biphasic magnetic pulse(二相性磁気パルス)を発生するマグスティムラピッドシステムMRS1000/50(MagStim Co., Whitland, Dyfed, UK)を用いた。刺激コイルは8の字型コイル(Double 70 mm coil)を用いた。

まず刺激コイルは、右手第一背側骨間筋(FDI)から運動誘発電位(MEP: Motor Evoked Potential)を記録するのに最適な位置を探すため、初期位置としてCzから左外側約7cmに置かれ、前後・左右に5-10 mmずつ移動させて、被験者が安静時に最も低い刺激強度でFDIからMEPが明確に記録できる場所

(Hot spot)を同定した(図5参照)。安静時閾値刺激強度(RMT: Resting Motor Threshold)は、被験者が安静な状態で少なくとも50 μ Vの振幅のMEPが5回の刺激により3回得られる強度とした。

ナビゲーションシステム(Nexstim Ltd., Helsinki, Finland)により、刺激コイルの位置はPC画面上でモニタされ、Hot spotでは0-2 mmの誤差内で同一刺激位置が保持された。刺激強度は、0.6RMTであった。これらの刺激は少なくとも50-60回行った。

C.研究結果

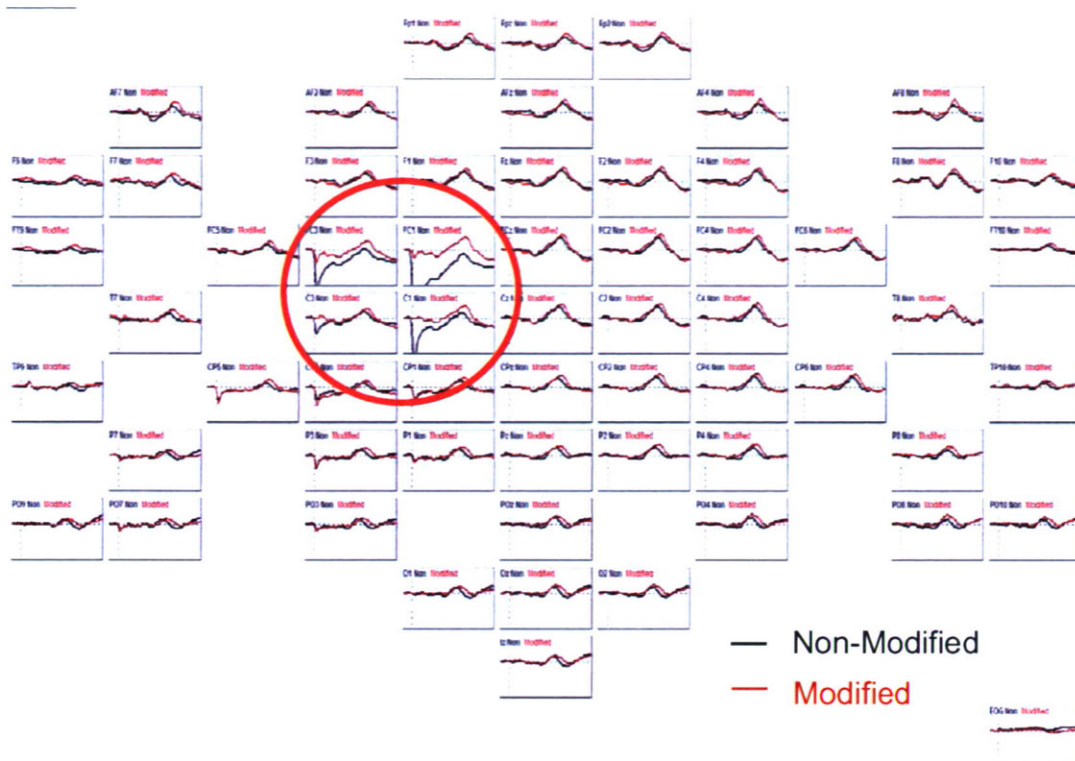


図6 リード線引き直し前後の比較(上方：吻側、下方：尾側)

図6の赤丸で囲われたチャンネルを見るとNon-Modifiedでは、刺激直後に大きな沈み込みのアーチファクトが観察されるが、Modifiedでは、これが改善されていることが分かる。

D. 考察

電極リード線の引き直しにより、刺激アーチファクトを減弱することが可能であった。すなわち、この刺激アーチファクトの主要因は誘導起電力である可能性が高く、各関電極と基準電極からなる閉回路に、左右のコイルから発生する磁束が等しく作用するように回路の形を修正することで、刺激アーチファクトは著しく減弱することが分かった。

この方法の利点は、第一に生データを精度良く記録することができるという点であり、第二にその後のフィルタやPCA等の事後処理においても本来重要な情報の欠如を防ぐことが挙げられる。また、この手法は非侵襲的な方法であり、被験者の負担も小さくできる。

一方、この手法の欠点としては、刺激アーチファクトの混入が小さくなる電極リード線の方角を探すのに時間のかかるチャンネルがあるということである。被験者は安静に座っているだけとはいえ、60チャンネルの脳波電極を装着し、記録が可能になるまでにはかなりの時間を要することから、電極リード線の引き直しに

はあまり時間をかけられない。したがって、ある程度アーチファクトが減弱したら、S/Nが良くなっているので、独立成分分析等を用いてアーチファクト成分を差し引くなどの事後処理を補足的に行うことが、現実的な方法であるかもしれない。

引用文献

Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Näätänen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*. 1997, 8(16):3537-40.

Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol*. 2006, 117(8):1699-707.

Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic

stimulation.

Hum Brain Mapp. 2004, 21(3):154-64.

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans.

Neuroimage. 2005a, 24(4):955-60.

Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, Ilmoniemi RJ.

Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression.

Psychopharmacology (Berl). 2005b, 181(1):16-20.

Thut G, Ives JR, Kampmann F, Pastor MA, Pascual-Leone A.

A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials.

J Neurosci Methods. 2005, 141(2):207-17.

Morbidi F, Garulli A, Prattichizzo D, Rizzo C, Manganotti P, Rossi S.

Off-line removal of TMS-induced artifacts on human electroencephalography by Kalman filter.

J Neurosci Methods. 2007, 162(1-2):293-302.

Litvak V, Komssi S, Scherg M, Hoechstetter K, Classen J, Zaaroor M, Pratt H, Kahkonen S.

Artifact correction and source analysis of early electroencephalographic responses evoked by transcranial magnetic stimulation

over primary motor cortex.

Neuroimage. 2007, 37(1):56-70.

Julkunen P, Pääkkönen A, Hukkanen T, Könönen M, Tiihonen P, Vanhatalo S, Karhu J.

Efficient reduction of stimulus artefact in TMS-EEG by epithelial short-circuiting by mini-punctures.

Clin Neurophysiol. 2008, 119(2):475-81.

6. Bi-phasicパルス経頭蓋磁気刺激を用いた前頭前野背外側部(DLPFC)刺激における左右半球間差

A. 研究目的

脳波キャップを装着し、電極の入力抵抗を落とすだけで、かなりの時間を要するため、とりわけDAI患者を対象にTMS-EEGの測定を行う場合、測定自体にそれほど時間を割くわけには行かないという現実がある。したがって、大脳半球間で刺激し分けた場合、健常者で左右差がなければ、どちらか一方を刺激し、検査すれば良い事になる。そこで、前頭前野背外側部(DLPFC)は、ワーキングメモリなどに関わっているとされており、前頭前野においては注目に値する関心領域であることから、左右のDLPFCを刺激し、その電位の広がりと比較することで、その指針を得ることが本研究の目的であった。

B. 研究方法

被験者は、健常成人男性6名(右利き、 31 ± 6.2 歳)で、実験の前に実験の目的、方法、安全性等、十分な説明をし、文書にて同意書を得た上で実験を施行した。また、本研究の

実験は国立身体障害者リハビリテーションセンターの倫理委員会の承認を受けている。

経頭蓋磁気刺激

第一章の方法に準じて行われた。刺激強度を決定した後、脳波キャップに装着されている電極(F3、F4)上に刺激コイルの中心を置き(図1参照)、外側から内側に誘導電流が流れるようにコイル向きを配置した。第一章に準じて、電極リード線の引き直しを行い、off-line で ICA によりアーチファクトを除去

した。

筋電図記録

第一章に準じて行われた。

脳波記録

第一章に準じて行われた。

解析

Loreta により、左右差比較を行った。

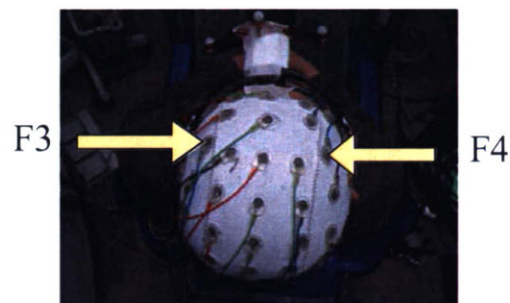


図1 前頭前野背外側部の刺激部位

C.研究結果

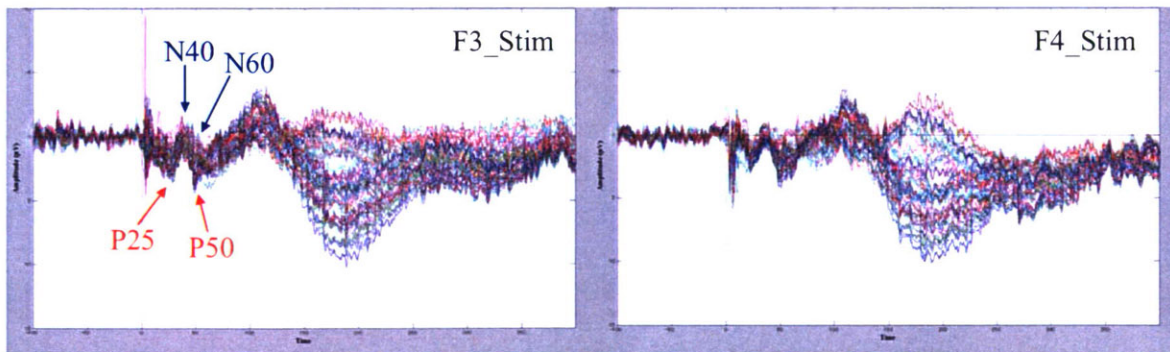


図2 左右 DLPFC 刺激時の 6 名の加算平均波形

図2は、刺激前 100ms から刺激後 400ms までのチャンネル毎に加算平均した波形を 60 チャンネル重ね書きしたものである。い

ずれの刺激側でも P25、N40、P50、N60 の成分が見られた。

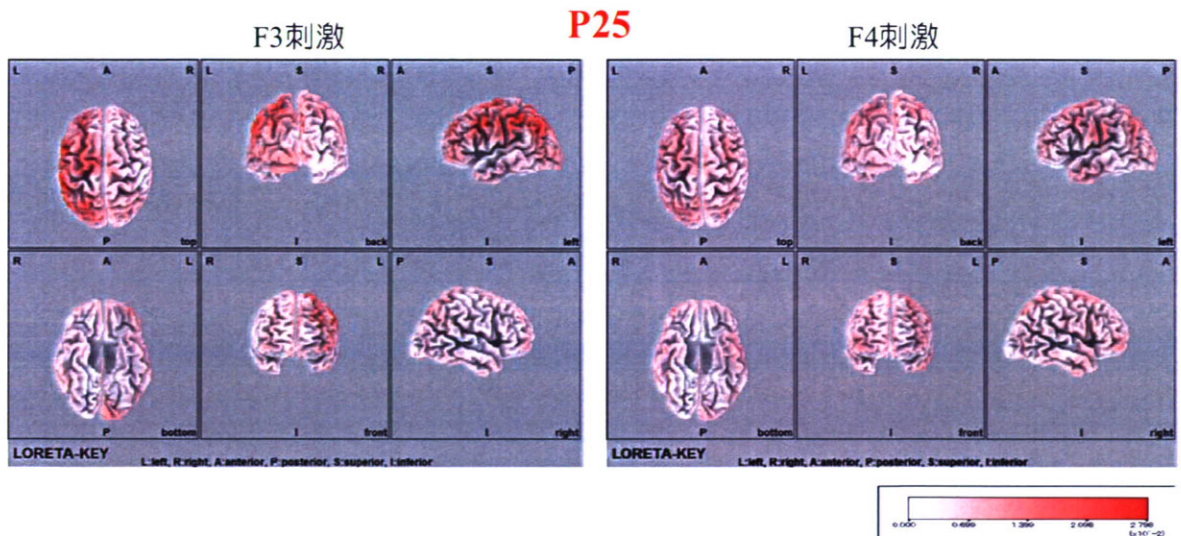


図3 Loretaによる左右それぞれの刺激時の脳活動部位(P25に関する例、n=6)

図3は、6名の被験者の加算平均波形からLoretaにより求められたP25に関する脳活動の程度を示したもので、F3刺激(左DLPFC)の方が対側刺激時より脳活動が高い傾向に

あることがわかる。その他の成分についても同様な傾向が見られた。被験者6名に関して、左右刺激の平均値の差の検定を行った結果を図4、5、6、7に示す。

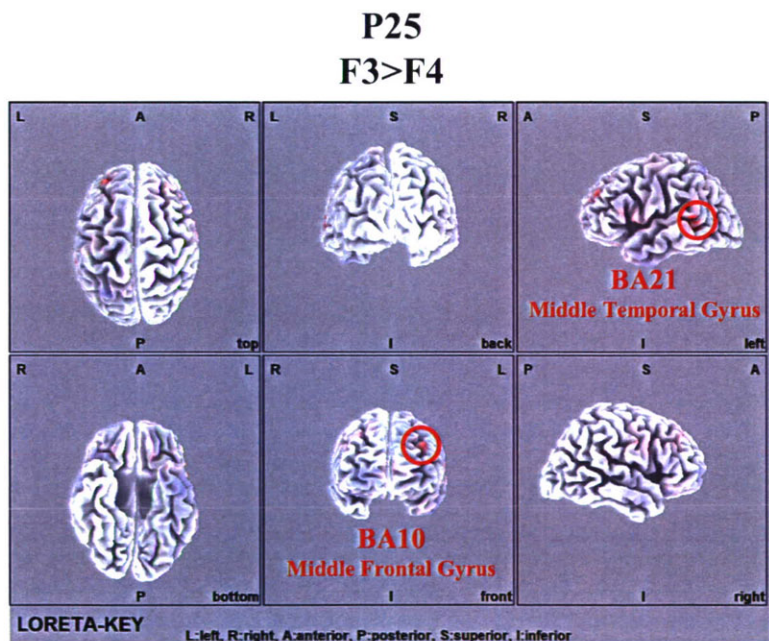


図4 P25に関するF3刺激とF4刺激の差の検定

図4は、F3刺激時にF4刺激時より有意に大きな活動を示した場所を表示している。N40に関しては、統計的に有意な差は見られなかった。P50では、F3刺激時にF4刺激時

より有意に大きな活動を示す部位に加え、逆にF4刺激時に有意に大きな活動を示す部位も確認された。N60では、統計的に有意な差は見られなかった。

N40

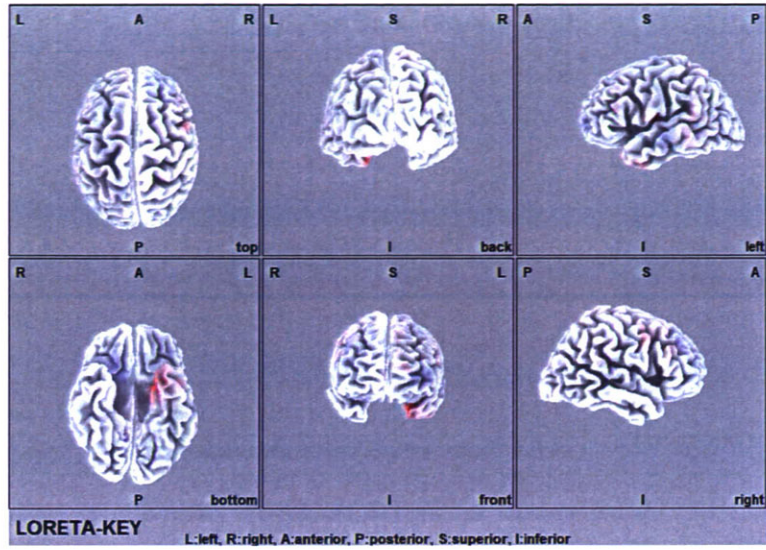


図5 N40 に関する F3 刺激と F4 刺激の差の検定

P50

F3>F4(赤)

F3<F4(青)

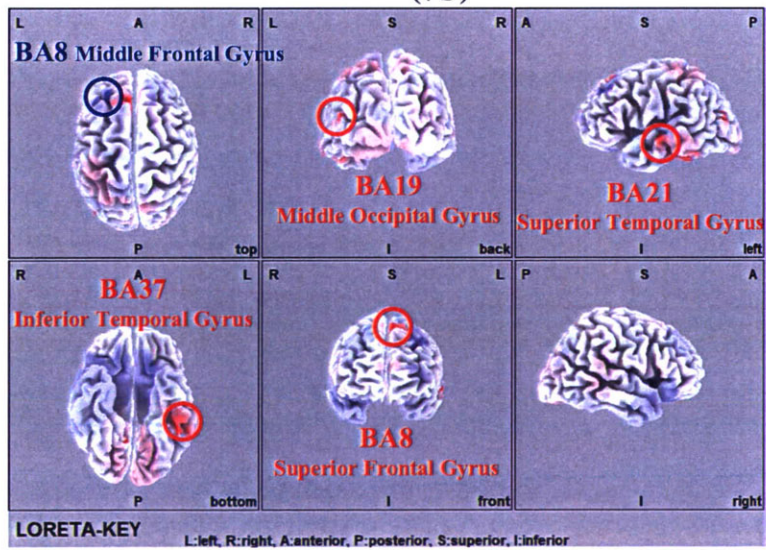


図6 P50 に関する F3 刺激と F4 刺激の差の検定

N60

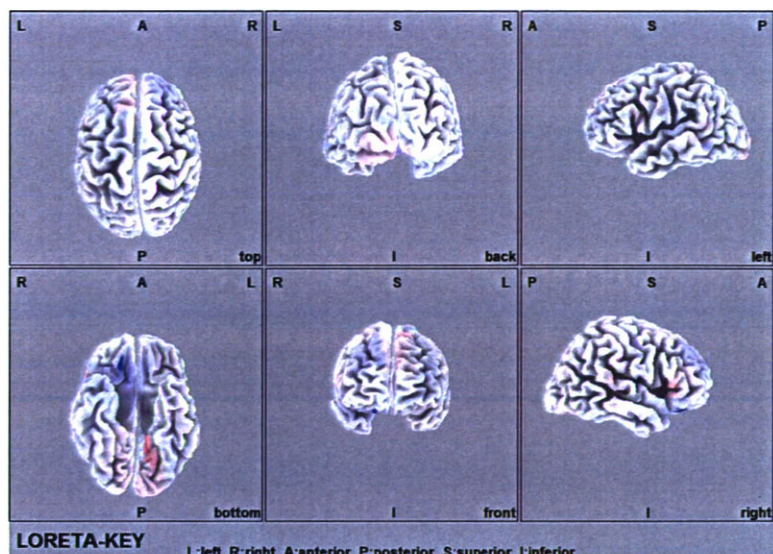


図7 N60に関するF3刺激とF4刺激の差の検定

D.考察

前頭前野背外側部(DLPFC)の刺激では、P25、P50といった誘発脳波成分において半球間差が見られた。それはとりわけF3(左)刺激時に有意に大きな活動を示す部位が多く見られた。これらのことから、左右とも検討するか、あるいは左を優先させる方が、健常者との差が明確になる可能性が高いことが分かった。健常者において左右差が見られた部位に注目することで、障害者における神経ネットワークの健常性を検討できる可能性が考えられる。

E.結論

高次脳機能障害の中でもとりわけDAI患者に着目し、その診断法の確立のためにこれまで研究を行ってきた。診断法確立に最も重要と考えられるのは、短潜時成分の精度良い記録法の開発であると考えられる。これまでTMS-EEGに関する先行研究では、この問題を解決するためにいくつかの手法が考案されてきたが、侵襲的方法やoffline処理によるフィルタリング、差分など、痛みを伴った

り、重要な情報の欠如を招いたり、方法論的に制限(課題を課さなくてはならない等)が生じたりするなど十分な方法とは言えないものであった。しかしながら、本法は、online記録により、非侵襲的に方法論的制限なく使用可能な方法であり、刺激アーチファクトを非常に小さくすることが可能であることから、本法は、本研究目的に留まらず、TMS-EEGに関わる基礎的研究の礎になるものと考えられる。

本法確立に時間を要したため、平成19年度実施の測定のすべてで本法を用いることはできなかったが、一次運動野および前頭前野背外側部の刺激により、刺激場所依存的な電位分布が明らかになり、また一次運動野では刺激コイルの方向依存的な電位分布が明らかになり、脳の特定位点を標的に刺激し、その応答を比較することが可能であることが分かった。さらに、誘発脳波には左右半球間差も見られ、より刺激場所決定に関する重要な知見が得られた。

DAI患者では、健常者と同様な電位分布を示していてもその振幅値が低いことや明確なピークが観察されないなど健常者との相

違が検出可能であると考えられた。

今後、本法によるアーチファクト減弱法が電極数制限などにより、時間短縮等を図ることで、より洗練され、分散の少ないデータの取得が可能になり、より精度良く評価することを可能にするだろう。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

1. “Evoked brain potentials were changed by coil orientation of transcranial magnetic stimulation” Sekiguchi H., Takeuchi S., Kadota H., Kohno Y., Nakajima Y. *Clinical Neurophysiology* (Web abstract; accepted)

学会発表

1. “Independent component analysis applied to the removal of artifacts in combined TMS/EEG recordings” Takeuchi S., Nakajima Y., Kadota H., Sekiguchi H., and Kansaku K. 第30回日本神経科学大会 Neuro2007 (神奈川) *Neuroscience Research Supplement*, 2007、9月、58、S243.
2. “Prefrontal cortex activities in the successful inhibition of habitual response: An fMRI study” Kadota H., Nakajima Y., Sekiguchi H., Kohno Y., Miyazaki M., and Kansaku K. 第30回日本神経科学大会 Neuro2007 (神奈川) *Neuroscience Research Supplement*, 2007、9月、58、S244.
3. 「経頭蓋磁気刺激のコイル方向によって変化する誘発脳波成分」関口浩文、竹内成生、門田宏、河野豊、中島八十一 第37回日本臨床神経生理学会学術大会 (栃木) 2007、11月、p.386.
この内容は、座長推薦により *Clinical Neurophysiology* にて英文抄録掲載が決定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

刺激装置と記録装置の開発と生体への応用

分担研究者 伊良皆啓治 九州大学大学院システム情報科学研究院

研究協力者 上野 照剛 九州大学大学院工学研究院

研究協力者 関野 正樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

研究要旨

磁気刺激時の誘発脳波の計測において問題となる磁気アーチファクトの電極への混入は、前置増幅器の改良によってある程度抑えられるが、刺激コイル直下の電極では依然としてノイズが混入する。また、刺激強度を上げても、ノイズの影響は大きい。ノイズ成分のみを独立成分分析を用いて信号と分離する方法を開発し、刺激後 10ms 位から安定した信号が取れるようになった。この方法を用いて、事象関連電位 P300 測定時に、経頭蓋磁気刺激を与えても、P300 を測定することが可能となった。左縁上回を P300 課題提示後 100ms, 150ms, 200ms に刺激すると、得られる P300 の波形に変化が見られた。

また、経頭蓋磁気刺激が視覚注意機能の一種である視覚探索に与える影響を調べた結果、右後頭頂葉に視覚課題提示後 150ms に経頭蓋磁気刺激を与えると、視覚探索の反応時間に遅れが見られることがわかった。

A. 研究目的

経頭蓋の磁気刺激(TMS)は、頭表上に置いたコイルからパルス磁場を発生させ、脳内ニューロンを刺激する手法である。パルス磁場は脳内に渦電流を誘導し、その強さが神経の興奮閾値を超えたとき、ニューロンに活動電位が発生する。TMS 用いることにより、脳に侵襲を与えることなく、脳の特定の部位を強制的に活動させたり、脳の活動を妨害したりすることが可能である。

TMS を使った脳機能計測は、脳機能ダイナミクスの研究において極めて重要なものとなってきた。脳内神経系の解析において、短潜時の記録が必要となってくるが、fMRI, PET

では 100 ms 以内の計測は難しく、そのため、高時間分解能を持つ EEG を使った TMS 反応の計測が脳内神経系の解析において期待される。1997 年、Ilmoniemi らが磁気刺激時の脳波計測に成功して以来、TMS 時の大きな磁気ノイズが脳波計測に影響を及ぼさずに短潜時の計測が可能となった。

本研究では、大脳皮質を TMS で刺激しその誘発脳波を全頭で測定し、そこから脳内の電流密度分布を求める手法を確立することを目的とする。

これまでの研究では、Ilmoniemi らが一次運動野を刺激したときに 20 ms 付近で脳の左右での伝播を示し、脳梁を通じての伝播が行われ

たとしている。今年度は、他の部位と一次運動野の部位での刺激部位の違いによる誘発反応の伝播の違いが見られるかに注目した。それにより、脳部位による左右間の信号の伝播について調べた。まず、独立成分分析により大きなアーチファクトを取り除き、そこから電流密度分布を求めることで脳内の神経ネットワークについて検討した。

B. 研究方法

1) 脳波計測

被験者には、全頭 60 チャンネルの Ag-AgCl 電極キャップをかぶってもらい、前額に ground 電極と reference 電極を貼付した後、暗室で 3000 ± 500 ms 間隔で 100 回の TMS 刺激を行った。TMS 刺激には、Magstim 社製の TMS 刺激装置で 8 の字コイル(Double 70 mm coil)を使用した。各電極インピーダンスは、5 k Ω 以下に保った。今回使用した Eximia 脳波計(Nexstim Ltd., Helsinki, Finland)は、TMS 装置のトリガー信号により制御され、刺激時のアーチファクトを除去する回路(sample and hold circuit)が組み込まれているため、アーチファクトの混入を大きく減らすことができ全頭での脳波計測が可能となった。脳波は、1450 Hz でサンプリングし、フィルタは High Pass 0.1 Hz, Low Pass 350 Hz とした。

2) データ処理

記録した波形は、脳波解析ソフト EMSE (Source Signal Imaging Inc, San Diego, CA) を用いて解析した。刺激の瞬間を 0 ms とし刺激前 50 ms から刺激後 200 ms までの誘発脳波 100 回を加算平均した。脳波は、被験者 4 人分のデータのグランドアベレージ (400 回分の刺激の平均) を計算した。

TMS を使った脳波は、Sample-and-Hold 回路によりアーチファクトを大きく減らすことができるが、それでもまだ、十数 ms の間アー

チファクトが残るため独立成分分析によりアーチファクトの除去を行った。TMS によるアーチファクトは、他の信号とは独立していて大きいいため、独立成分分析(ICA: Independent Component Analysis)を使うことで取り除くことができると考えられる。

ICA に関するノイズ除去に関して簡単に説明する。まず、信号源の信号と観測信号との間には以下のような関係が成り立つ。

$$X = AS \quad (1)$$

ここで、 A は未知の混合行列である。また、観測信号から信号源信号を求めるには以下のような式で表される。

$$Y = WX \quad (2)$$

ここで、 Y は推定される信号源信号、 W は観測信号から信号源を求める係数である。信号源信号 Y がそれぞれ独立であるという条件と観測信号 X により信号源を Y を推定する。

今回使用した InfomaxICA は、この X と Y の相互情報量を最大化するような信号を求める。また、最適化法には自然勾配法を用いて計算している。

$$W \leftarrow W + \Delta W$$

$$\Delta W = [I + (I - 2\&X^T W^T)]W$$

$$\omega_0 \leftarrow \omega_0 + \Delta \omega_0$$

$$\Delta \omega_0 = I - 2\&$$

$$\& = g(WX + \omega_0)$$

$$g(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}} \quad (3)$$

これにより、脳波から複数の成分に分離した。その中から、各々の成分の波形を確認し刺激直後に大きなピークが見られた成分をアーチファクト成分とみなし取り除いた。

脳モデルは 3 層球体モデル(Scalp: $\sigma = 0.33$ m/ Ω ; skull: $\sigma = 0.0042$ m/ Ω ; brain: $\sigma = 0.33$ m/ Ω) を使用し、双極子を 5mm 間に脳表面上に分布させ Minimum-norm 法により電流密度を計算した。

C. 結果

1) ICA を用いたノイズ成分の除去

図 1 に TMS 時の 60 チャンネル重ね合わせた脳波と全チャンネル波形を示す. 図 2 に独立成分分析により抽出したアーチファクト成分の重ね合わせ波形と各チャンネルの波形を示す. 図 3 に TMS による誘発脳波の脳波波形からアーチファクト成分を取り除いた重ね合わせ波形と各チャンネルの波形を示す.

図 1 と図 3 の波形を比べるとアーチファクトの部分だけ取り除かれ, 刺激後 10 ms からの脳波波形が観測できる. 10ms 以内に見られるピークは Sample-and-Hold 回路によって一時的にカットした電位がフィルタを通すことで得られた波形であると考えられるため刺激による誘発成分ではないと考えられる. しかし, 約 10~14ms に見られるピークはアーチファクトに埋もれて観測できなかつた波形で図 3 では観測することができた. ICA を用いることにより 10ms からの早い潜時での誘発成分と考えられる波形を観測することができる.

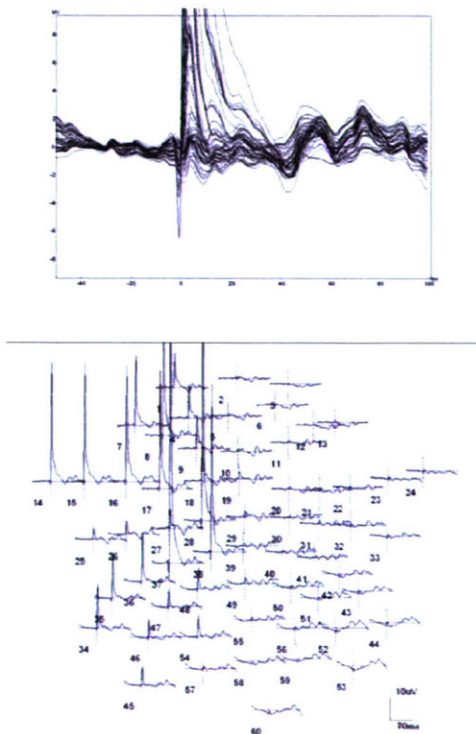


図 1 TMS 刺激時の誘発脳波 60 チャンネルの重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)

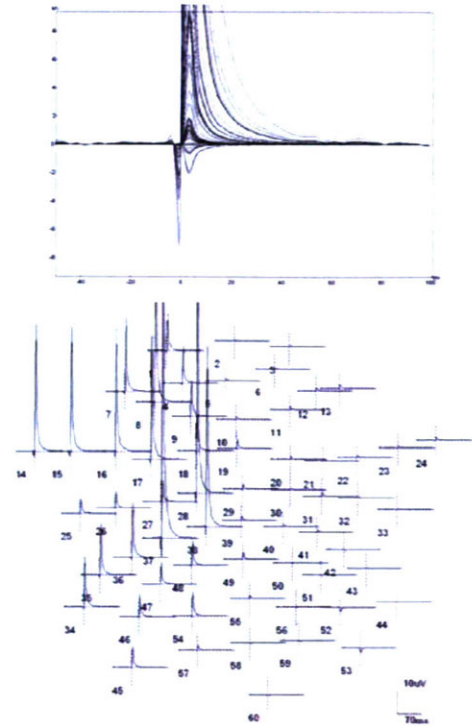


図 2 ICA を使ったアーチファクト成分の重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)

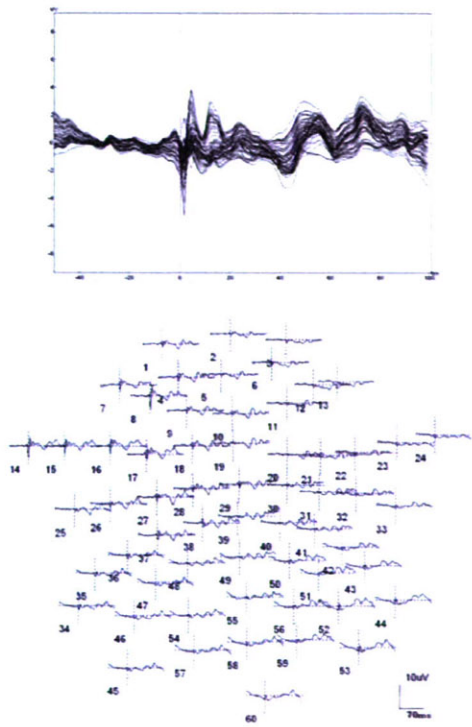


図 3 ICA によりアーチファクト成分を取り除いた誘発脳波の重ね合わせ波形(上)と各チャンネルの波形(下)