

KEY WORD

精神 第4版

編集

樋口輝彦
神庭重信
染矢俊幸
宮岡 等



先端医学社

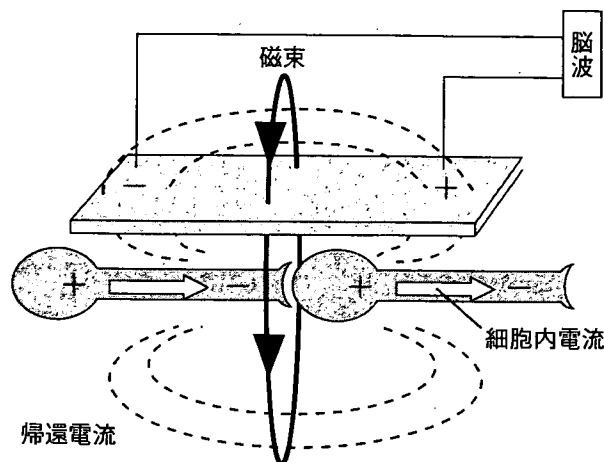
MEG (脳磁図)

● Magnetoencephalography

ヒトの神経細胞活動により発生する磁界は、地磁気や周囲の磁気の1万~1億分の1程度であり、脳磁気を記録するためには周囲の磁界を遮断するシールドルーム、超伝導を利用したSQUID磁束計 (superconducting quantum interference device)が必要である。近年では、技術の進歩に伴い全頭型の脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) がスタンダードとなってきた。

脳磁界の発生原理・電流源推定

ヒトの脳内で電流源として同じ方向を示す大量の神経活動が生じると、脳磁計でその活動をとらえることができる。興奮性シナプス後電位により大脳皮質錐体細胞樹状突起のある部分が興奮して脱分極が生じると、細胞内は陽性、細胞外は陰性となり、樹状突起内に電流が発生する。この電流の周囲に右ねじの法則にしたがって磁場が形成される。個々の電流がつくる磁場は小さいが、大脳皮質には錐体細胞が皮質表面に対して垂直にらんでいるので、多数が同期すると大きな磁場を発生することになる。MEGは、この神経活動により生じる磁場を記録したものであり、脳磁気計を用いて計測される。一方、神経活動による電流を計測したものが脳波 (electroencephalogram : EEG) である (図①)。MEGは髄液、頭蓋骨、皮膚の影響を受けないため、電流源の推定において記録条件が良好ならばmm単位の空間分解能を得ることができる。また、MEGはEEG同様、msec単位の高い時間分解能を有する。MEGにはいくつかの短所があるものの、MEGはEEGにくらべ空間分解能が、機能的MRIにくらべて時間分解能がすぐれており、これらの点を考慮すると誘発脳反応の電流源推定に有用であると思われ



図① 神経活動と磁界の関係

電流により右ねじの法則に従い、その向きと垂直な面上に右回りの磁界が発生する。白矢印は細胞内電流、点線は帰還電流、黒矢印は磁束を示している。脳波は記録電極間の電位差を計測している。

(重藤寛史, 2005¹⁾より改変引用)

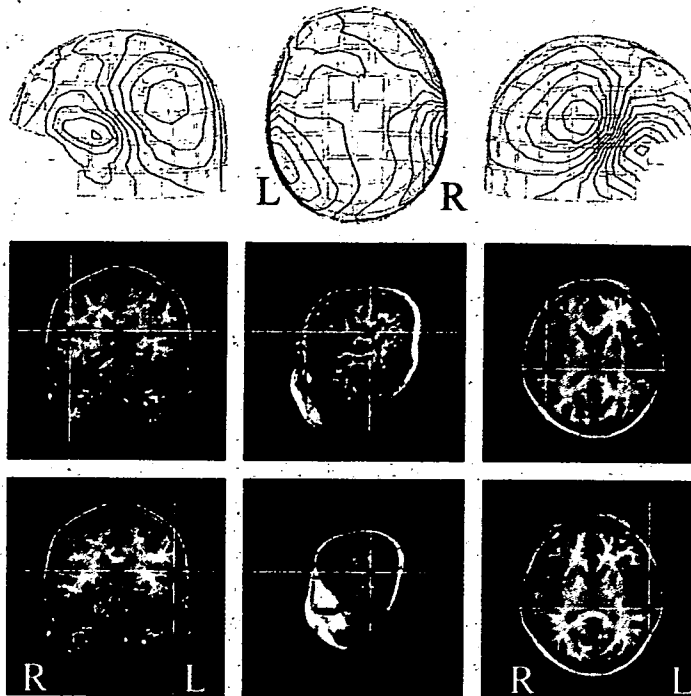
る¹⁾。

MEGの磁場波形からその発生源を推定するために、以前より等価電流双極子法が使用されている。神経細胞に電流が発生すると微小な電流双極子ができるが、ある領域で数十万個の神経群が同期して活動すると、微小な電流双極子の和として大きな電流双極子が形成される。これは等価電流双極子 (equivalent current dipole : ECD) とよばれ、実際の計測データをもとにECDの位置と電流の強さを数学的に推定する。単一のECD推定は、比較的狭い領域が同期して単一あるいは少数部位で活動している場合にはよくあてはまるが、脳のいくつかの領域が同時期に活動している高次脳活動源の推定には限界がある。このような短所を補うため、複数の双極子を推定するbrain electrical source analysis (BESA) や、電流源を点ではなく容積体として推定するsynthetic aperture magnetometry (SAM) などの解析方法がある²⁾。

MEGの臨床応用

1) 自発脳磁界

てんかん患者の自発脳磁界を測定し、発作間欠



図② 聴覚誘発磁界と推定電流源 (N 100 m)

両側半球に磁界の吹き出しと吸い込みが存在している (上図)。

N 100 m の電流源は左右の上側頭回に推定されている (下図)。

(重藤寛史, 2005¹⁾より改変引用)

期のてんかん焦点を推定することが可能である。とくに手術適応のある部分てんかんでは非侵襲的に正確にてんかん焦点を同定することが可能となることが期待されている。また統合失調症者の自発 MEG を記録し、正常者との側頭部脳活動の違い、幻聴の有無での脳活動の違いを検出する試みもなされている²⁾。

2) 誘発脳磁界

視覚・聴覚・体性感覚誘発脳磁界の短～中潜時成分は発生電流源が脳溝内にあり脳表に平行であるため、脳磁界測定が可能である。図②に聴覚誘発磁界 N 100 m の推定電流源を示す。このように MRI 画像と重ねることにより、電流源の解剖学的位置が推定可能となり、その推定精度は 4 mm 以

内といわれている¹⁾。MEG の特性を利用して、統合失調症をはじめとしてさまざまな精神疾患における正常者との脳活動部位の差異、さまざまな認知処理過程の障害などが明らかになってきている²⁾。

(鬼塚俊明)

参考文献

- 1) 重藤寛史：脳磁図の基礎と臨床応用。第 42 回日本臨床神経生理学会技術講習会テキスト，2005，pp. 65-71
- 2) 平野昭吾，鬼塚俊明，神庭重信：統合失調症の MEG 研究。精神科 9：200-204，2006

〔同義語〕

SQUID 磁束計
脳磁気計

〔関連語〕

自発脳磁界
誘発脳磁界
等価電流双極子
brain electrical source analysis (BESA)
synthetic aperture magnetometry (SAM)

Bipolar Disorder

Bipolar Disorder 研究会編

5

アルタ出版

左側頭極灰白質は統合失調症、 Bipolar Disorderともに減少

—脳画像学の側面から

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野

鬼塚 俊明

はじめに

統合失調症と Bipolar Disorder の共通性と異種性を検討する手段のひとつとして構造的核磁気共鳴法 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) がある。MRI を用いた画像解析により、統合失調症と Bipolar Disorder における脳構造変化を検討したハーバード大学の臨床研究 (First-Episode Study) の所見を紹介する。

1 MRI による脳の構造学的解析

統合失調症や Bipolar Disorder において、脳にどのような変化が生じているのか、どの領域に異常が存在するかの解明は、近年、大きな注目を集めている話題である。さらに発症後、進行性に変化がみられるのか、脳の異常と臨床症状とはどのように関連するのか、また統合失調症と Bipolar Disorder にはどのような違いがあるのかなどについて大きな関心もたれており、その解明に向けたアプローチのひとつと考えられるのが MRI を用いた研究である。

CT スキャンは、骨および脳脊髄液 (CSF) の測定には適しているが、大脳皮質 (灰白質) や大脳髄質 (白質) の測定は難しい。このため MRI が登場する以前は、CT スキャンでも膜下腔 (CSF space) を測定する研究が主流であった。その結果、統合失調症に脳室拡大がみられることが報告されたが、脳室拡大は統合失調症に特異的にみられる所見ではない。一方、MRI は、灰白質と白質を比

較的正確に識別できるため、統合失調症と Bipolar Disorder における灰白質体積の違いを比較することが可能である。MRI を用いた構造学的研究により、統合失調症と Bipolar Disorder の相違性、共通性をある程度検出できるのではないかと考えられる。

2 VBM 法による構造分析

MRI による構造分析には、3次元の脳形態測定法である Voxel Based Morphometry (VBM) 法と手書き法がある。最近の主流は VBM 法であるが、2005 年の『Schizophrenia Research』の論文のなかで Giuliani¹⁾らは、VBM 法はどちらかという仮説の設定に有用と指摘している。一方、解剖学的な定義に基づき手書きで灰白質の体積を計測する手書き法は、時間がかかり非常に面倒ではあるが、いまだに VBM と同様にゴールドスタンダードといえる。

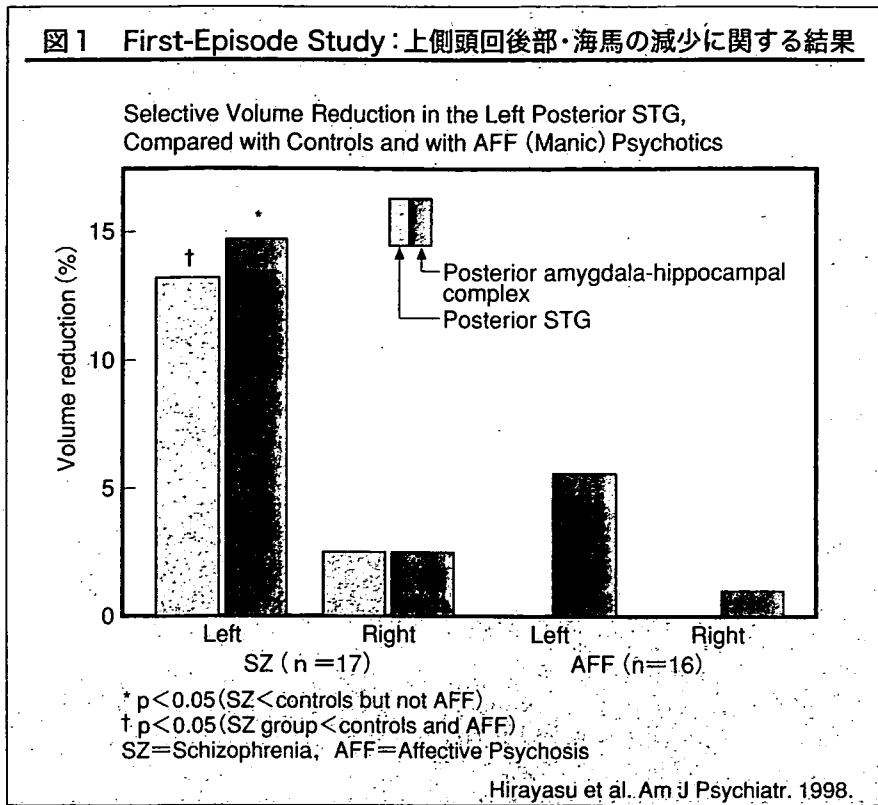
VBM 法では、灰白質と白質が分離され、それぞれの体積が自動的に解析される。2003 年の『NeuroImage』に報告された VBM 法を用いた画像解析研究では、統合失調症患者における左側頭葉の上側頭回 (Superior temporal gyrus) の体積が、正常者より縮小していることが認められている²⁾。

脳は領域ごとに機能が分かれており、例えば側頭葉の上側頭回には、一次聴覚野と、そのうしろに聴覚連合野と言語野を含んだ部分があることから、聴覚や言語の処理に関係していると考えられる。さらに海馬は記憶、扁桃核は感情処理、海馬傍回皮質は海馬と大脳皮質のあいだの情報交換に関係していると考えられている。したがって MRI により各領域の体積を評価することは重要である。

3 First-Episode Study が示す脳の形態学的所見

ハーバード大学が行った First-Episode Study は、First-Episode (初回入院) の統合失調症患者 (統合失調症群) と精神病症状を呈する感情障害患者 (主に Mania 群だが、以降 Bipolar Disorder 群と呼ぶ) の脳構造を正常対照群と比較した研究である³⁾。同研究では、上側頭回、海馬、扁桃核の灰白質体積の変化を検討した結果、統合失調症群では、左後上側頭回の灰白質が正常対照群にくらべ減少していることが明らかにされた。左後上側頭回の有意な減少がみられるのは統合失調症群のみで、Bipolar Disorder 群では、正常対照に比べ海馬の有意な減少はみられるものの、左後上側頭回の有意な減少は認められなかった (図 1)。また右上側頭回の体積は、統合失調症群でも Bipolar Disorder 群でも有意な減少はみられなかった。上側頭回をさらに、聴覚一次野のある Heschl の脳回 (Heschl's Gyrus) と左側に言語野のある側頭平面 (Planum Temporale) に細

図1 First-Episode Study : 上側頭回後部・海馬の減少に関する結果



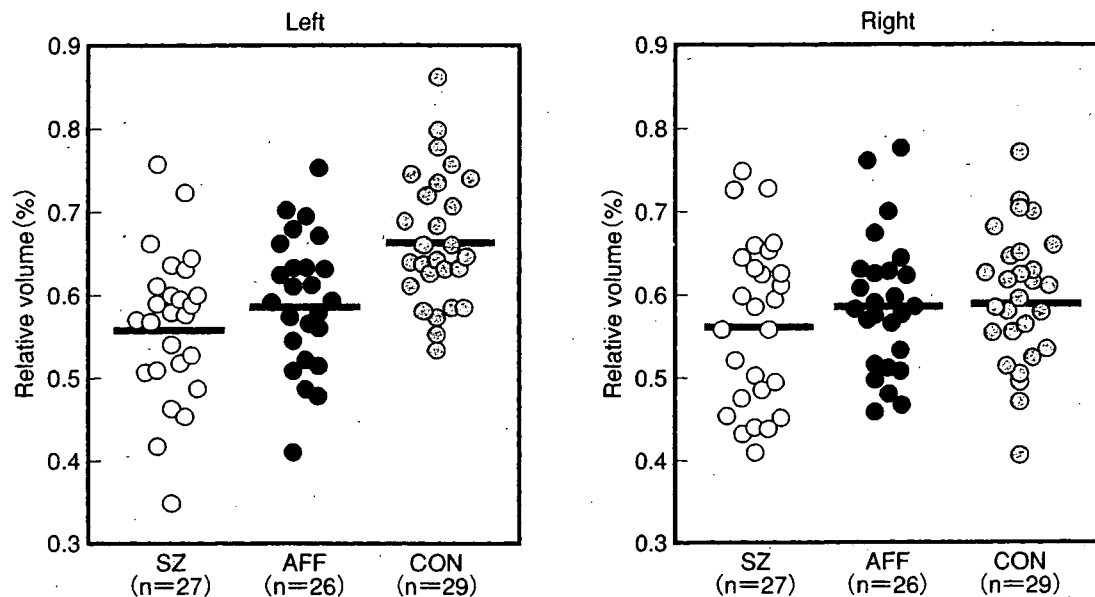
分化して解析した結果、統合失調症群のみで左側の Heschl's Gyrus、側頭平面に減少がみられた⁴⁾。

MRI や PET を用いた脳機能研究では、しばしば統合失調症における前頭前野の異常が報告されている。MRI による脳構造研究で、前頭前野の異常を指摘しているのは全体の 55% 程度である。この First-Episode Study においても、前頭前野の灰白質と白質の測定を行ったところ、やはり統合失調症群で特異的に、左側の前頭前野の灰白質（皮質）減少が認められた⁵⁾。

さらに皮質のなかでも比較的古い島皮質 (insular cortex) と側頭極 (temporal pole) についての検討も行った⁶⁾。島皮質は、体性感覚や自律神経の調節に関係し、側頭極は、例えば感情表現を含んだ顔を見ると側頭極が活性化されると報告されており、感情的な処理に関与すると考えられている。First-Episode Study では、島皮質を前方と後方に分けて解析した結果、前方、後方ともに両側性の島皮質減少が、統合失調症群に特異的に認められた。一方、側頭極に関しては、左側の側頭極が統合失調症群、Bipolar Disorder 群でともに減少していた (図2)。右側ではいずれの群にも側頭極の灰白質と白質の有意な減少はみられなかった。

この他、側頭部の底面付近に存在し、ヒトの顔の認知に深く関わるといわれる紡錘状回 (fusiform gyrus) も、統合失調症で特異的に両側性の灰白質減少が確

図2 統合失調症と感情障害における側頭極灰白質



ANOVA : $p < 0.01$, Post hoc : $SZ = AFF < CON$, $p < 0.05$ (Left Temporal Pole)
 SZ=Schizophrenia, AFF=Affective Psychosis, CON=Normal Control

Kasai et al. Arch Gen Psychiatr. 2003.

認められている⁷⁾。また、統合失調症ではないが近似の障害である失調型人格障害 (schizotypal personality disorder) においても、左の上側頭回の灰白質減少が認められている⁸⁾。

4 統合失調症のみに認められる進行性変化

さらに、継続的な追跡研究により、統合失調症における構造的変化と機能的変化が進行性のものかどうかを検討した結果からは、統合失調症における脳の構造・機能異常が進行性のものである可能性が示唆されている。例えば統合失調症群では、加齢に伴い、誘導電位成分 P300 の頂点潜時が、正常者群に比べ急速に遅延することが報告されている⁹⁾。

Heschl の脳回については、平均 1.5 年間隔で 2 回の MRI 撮像をして比較した結果、統合失調症群において特異的に左側の Heschl の脳回が減少していた。Bipolar Disorder 群、正常対照群では、このような減少はみられておらず、右側の Heschl の脳回の減少は、統合失調症群を含むすべての群で認められなかった。また左側の側頭平面も、統合失調症群でのみ平均 1.5 年に約 7% の減少が認められた。このことから、統合失調症のみで、左側の Heschl の脳回と側頭平面の減少が経時的に進行している様子がうかがえる¹⁰⁾。

表1 脳画像研究のまとめ

SUMMARY TALLEY : MRI FEATURES OF FE PSYCHOSIS AT ONSET & THE SCHIZ. SPECTRUM	Schizotypal Personality Disorder	Schizo- phrenia	Manic Psychosis
Psychosis	NO	Yes	Yes
Schizophrenia Spectrum	Yes	Yes	NO
Sulcal CSF Increase	Yes	Yes	NO
Neocortical Gray Matter Smaller	Trend	Left	NO
Left STG Gray Smaller	Yes	Yes	NO
Heschl's Gyrus Gray Smaller	Yes	Yes	NO
Planum Temporale Gray Smaller	NO	Yes	NO
Fusiform Gyrus Smaller	NO	Yes	NO
Prefrontal Gray Volume Smaller	NO	Yes	NO
Insula Smaller	?	Yes	NO
L.Temporal Pole Gray Smaller	?	Yes	Yes
Medial Temporal Lobe Volume Smaller (amygdala, hipp. PHG)	NO	Yes	Yes

5 統合失調症と Bipolar Disorder に共通する形態的变化

以上をまとめたのが表1である。First-Episode Study においては精神病症状を呈する Mania を対象にして行われたが、統合失調症と Bipolar Disorder の双方で共通しているのは、左側の側頭極と内側の側頭葉の減少であり、その他の部位に関しては、灰白質体積だけを指標にするかぎり共通の変化はないようである。さらに統合失調症においては、左側 Heschl の脳回、左側頭平面が、平均 1.5 年間の追跡期間中に 7% 減少することがわかった。

おわりに

「統合失調症と Bipolar Disorder の共通性と相違性」とは非常に大きな課題であり、画像研究によってすべてが明らかになるものではない。しかし、MRI を中心とした脳画像解析というアプローチは、この課題の解明に有用なひとつの手段であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, et al : Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray

- matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74 : 135-147, 2005.
- 2) Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, et al : Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage* 17 : 1711-1719, 2002.
 - 3) Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, et al : Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155 : 1384-1391, 1998.
 - 4) Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, et al : Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 57 : 692-699, 2000.
 - 5) Hirayasu Y, Tanaka S, Shenton ME, et al : Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 11 : 374-381, 2001.
 - 6) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al : Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1069-1077, 2003.
 - 7) Lee CU, Shenton ME, Salisbury DF, et al : Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 775-781, 2002.
 - 8) Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, et al : Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biol Psychiatry* 45 : 1393-1402, 1999.
 - 9) O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, et al : Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 544-549, 1995.
 - 10) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 766-775, 2003.

Multichannel Surface EMGs to Assess Function of Spinal Anterior Horn Cells

Katsuya Ogata¹, Tomomi Kurokawa-Kuroda¹, Yoshinobu Goto², and Shozo Tobimatsu¹

¹Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²Department of Occupational Therapy, Faculty of Rehabilitation, International University of Health and Welfare.

Chapter Overview. Peristimulus time histograms (PSTHs) have been constructed from needle electromyographic (nEMG) recordings, and used to evaluate the function of spinal anterior horn cells to inputs from the corticospinal tract or Ia afferents. However, nEMG is a painful and uncomfortable technique, and to overcome these difficulties, we have recorded surface EMGs (sEMGs) from an 8 electrode array with interelectrode distances of 5 mm. With this array, we were able to record motor unit potentials (MUPs) from which the PSTHs can be constructed. The electrode array was aligned with the long axis of the right abductor pollicis brevis while transcranial magnetic stimulation (TMS) was directed to the motor area of the right hand. With a careful control of voluntary muscular contraction, a single MUP could be isolated, and PSTHs could be constructed. Our results show that the properties of these PSTHs were very similar to those constructed from nEMGs. We conclude that multichannel sEMGs can be used to construct PSTHs non-invasively, which then enables us to explore dysfunctions of the pyramidal tract such as in cases of amyotrophic lateral sclerosis.

Key Words. Motor Unit Potential (MUP), Multichannel surface EMG, Needle EMG, and Peristimulus Time Histogram (PSTH).

1. Introduction

Motor evoked potentials (MEPs) elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS) are widely used to evaluate the function of the corticospinal tract (CST) because abnormal MEPs indicate functional alterations of the CST and/or anterior horn cells. Peristimulus time histograms (PSTHs) are used to analyze the timing of motor unit potentials (MUPs) elicited by external stimuli. The stimuli can be given to either the peripheral nerve from Ia afferents [1], or to the central pathway through the CST [2] by TMS by electrical stimulation. PSTHs represent the excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) of the anterior horn cells, and abnormal findings have been reported in disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), [3, 4], multiple sclerosis, and cerebral infarcts [5, 6].

Needle electromyography (nEMG) is conventionally used to record single MUPs. However, nEMG is painful and uncomfortable, which is a stress for the subjects. Recording surface EMGs (sEMGs), on the other hand, is painless and can be used to assess involuntary movements compound muscle action potentials (CMAPs) while measuring MEPs. sEMGs are the summated potential changes from the entire muscle, and are thus difficult to use to examine single MUP because it is influenced by volume conduction.

We have developed a multiple electrode array with small inter-electrode distances to increase the spatial resolution. This then allowed the examiner to select an optimum recording pair that included a single MUP from 1 to seven channels.

We have constructed PSTHs of the small hand muscle with this 8 electrode array from the MUPs elicited by TMS. The results indicated that this non-invasive technique can be used to assess the function of anterior horn cells in patients.

2. Subjects and Methods

Eleven normal volunteers (men:women = 4:7; ages: range 21-35 years; mean \pm SD 27.8 \pm 5.0 years) were studied. All subjects were right-hand dominant. They were fully informed about the nature of the experiment and a written informed consent was obtained. The experimental procedures were approved by Ethics Committee of Kyushu University and conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Subjects were comfortably seated on an armchair, and the multichannel electrode array was positioned on their right abductor pollicis brevis.

(APB) along the long axis of the muscle fiber. The electrode array was a custom-made array of 8 surface electrodes with inter-electrode distances of 5 mm (Fig. 1). Each electrode was 1.5 mm in diameter and was made of silver. Bipolar recordings were made between each pair of adjacent electrodes. The signals were amplified with a bandpass of 50 to 3000 Hz and displayed on a CRT monitor (Neuropack 8, Nihonkoden, Japan).

The subjects were asked to observe the 7 MUP signals displayed on the monitor screen, and to flex the APB muscle weakly. The subjects learned to maintain a constant contraction by watching the monitor screen and listening to an audio feedback system. Under these conditions, a single MUP could be discriminated on at least one channel.

The TMS was delivered by a magnetic stimulator, Magstim 200 (Magstim, UK), using a circular coil of 9 cm in diameter. The center of the coil was placed over the Cz, and the current direction in the coil was selected to flow counterclockwise so that the edge of the coil would stimulate the left motor cortex effectively. The stimulus intensity was selected to be the lowest intensity (threshold) which would evoke CMAPs of more than 100 μ V in at least 5 of 10 trials with a mild voluntary contraction of the target muscle. TMS was delivered at about 0.2 Hz and 150 stimuli were given to each subject.

Epochs of -250 to +250 msec from the beginning of the TMS were recorded and digitized at 10 kHz. The data were stored on a personal computer and analyzed off-line by a signal processing program (Multiscope PSTH, Medical try-system, Japan). The slice level to detect a single MUP peak was determined arbitrarily after playing back each recording. We rejected sweeps in which CMAPs were evoked. We also excluded records

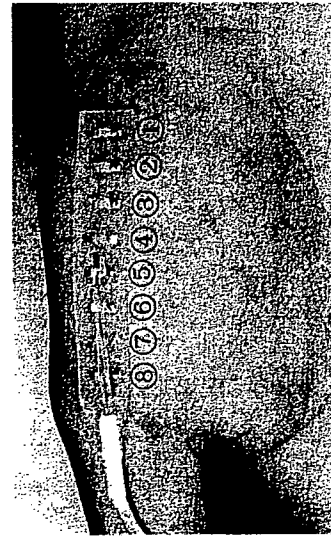


Fig. 1. Photograph of the multichannel surface electrodes placed on the right abductor pollicis brevis. The numbers indicate the position of each electrode from proximal to distal site.

containing artifacts or polyphasic MUPs.

The histogram was constructed from the MUP counts in 1 msec bins relative to the onset of the stimulus. The range of consecutive bins with counts exceeding 2 standard deviations (SDs) above the mean of background firing rate was determined around 20 ms after the stimulus, was defined as the primary peak, and its onset latency and duration were measured. The means and SDs of the background counts were also calculated from those between -220 and -20 ms. The MUPs in the primary peak were counted, and the background-firing rate was subtracted from the count to give the extra counts. The extra counts were normalized for the stimulus number of 100 and for the mean interspike interval of 100 msec. nEMGs and multi-electrode sEMGs were recorded simultaneously in a subject. The PSTHs constructed from the nEMGs and from the sEMG were compared.

3. Results

One or more motor units were detected in the multichannel sEMGs (Fig. 2). The identification of an individual MUP depended greatly on the degree of voluntary contraction. After a short practice time, a single M

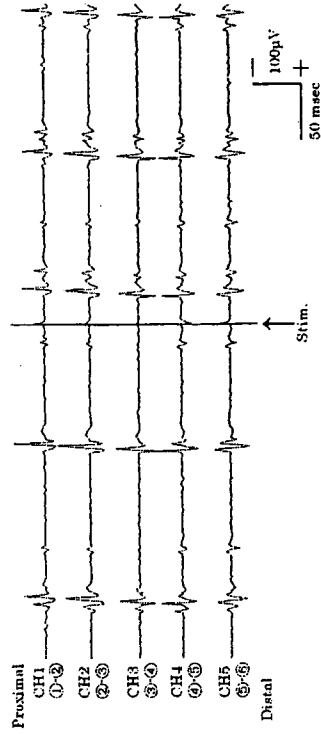


Fig. 2. Multichannel surface EMGs recorded from the abductor pollicis brevis. Five of the 7 channels are shown. Upper channels are proximal and lower are distal electrodes. The numbers indicate the pair of electrodes as in Figure 1 for each channel. An arrow indicates the onset of stimulation. Note the difference of amplitudes in the different channels but the relatively stable firing pattern. A phase reversal is noted between channels 3 and 4, which indicates that the motor point is located there.

could be evoked by all of the subjects with a contraction intensity of about 5% or less. The amplitudes of the MUPs were different in the different channels; however, their shapes were relatively constant in each channel with constant contraction. Thus, we were able to choose the best channel from which to construct the PSTHs.

A primary peak and silent period were always observed in the PSTHs, and secondary peaks were also seen in several subjects (Fig. 3). Because multichannel sEMGs are bipolar recordings, the site of phase reversal was identified, which was supposed to indicate the point of origin of the MUP. Thus, we corrected the onset latency by the difference of onset latency between the motor point and the one used for the MUP detection. After the correction, the onset latency was calculated to be 20.5 ± 1.1 msec (mean \pm

SD) while the duration of the primary peak was 3.4 ± 0.7 msec. The extended count of the primary peak was 27.7 ± 15.3 . The duration of silent period was determined by subtracting the end of the primary peak to the onset of the second peak, which was 60.2 ± 28.6 ms.

The simultaneous recordings of the sEMG and nEMG in one of the subjects showed that the same motor units were recorded in both recordings (Fig. 4) although the duration of motor unit potentials in the sEMG was longer than that in the nEMGs. The parameters of the PSTH constructed from both recordings were approximately the same. The onset latency was 19.0 ms for nEMG and 18.7 for sEMG. The duration of primary peak was 3 ms for both methods. The silent period was 46 ms for the two methods.

4. Discussion

With our 8 surface electrode array, we were able to record sEMGs of or MUP non-invasively from which a PSTHs could be constructed. Because the waveforms of the MUPs were not dependent on the method, the use of

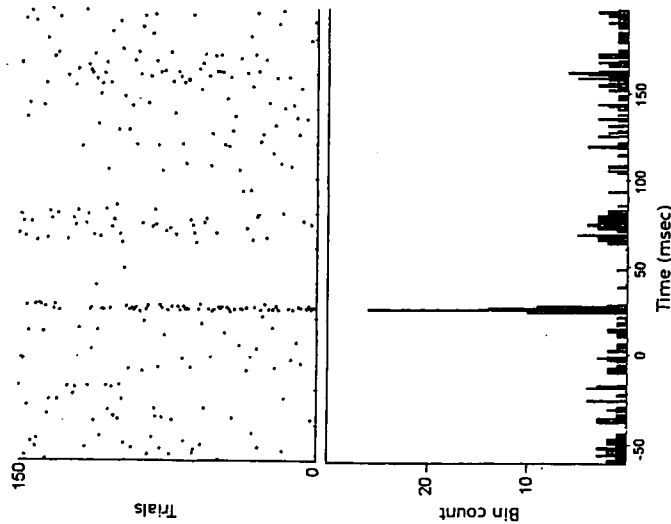


Fig. 3. PSTH constructed by surface EMG.

The upper panel shows the raster view of MUP firings while the lower represents the PSTH. A primary peak (arrow) and silent period (SP) can be seen.

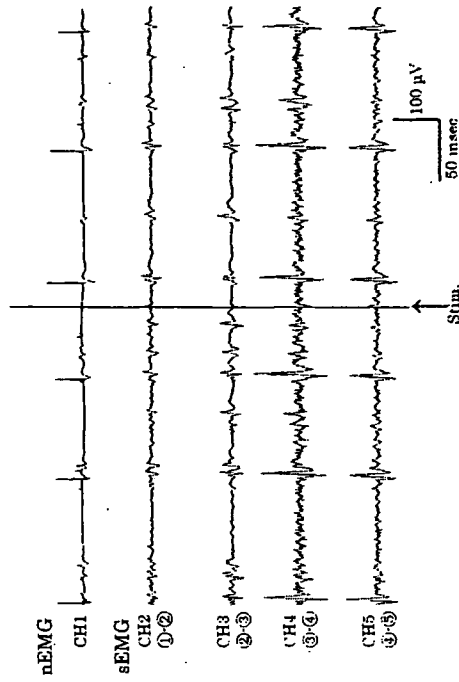


Fig. 4. Simultaneous recording of needle EMG (nEMG) and surface EMG (sEMG)

The top trace corresponds to a MUP of nEMG while the remaining traces are derived from sEMG. With appropriate muscle contraction level, sEMG can detect the same MUPs as observed in nEMG.

nEMGs need not be used as long as the MUP firing was recorded. Multichannel electrodes have been used to estimate muscle fiber conduction velocity (for review, see Zwarts and Stegeman [7]). We were able to obtain better signals not only by the small interelectrode distances that minimized the effect of volume conduction but we could also select the optimum recording channel from the different channels.

The waveform of the sEMG was stable and reproducible for long periods under constant contraction with its fixed position on the targeted muscle. Thus, sEMG has the advantage that it does not require careful stabilization of a needle electrode where slight movements can result in large changes in the waveform. However, the MUPs recorded with sEMG are small and greatly influenced by the intensity of contraction. If the subject changes the intensity of voluntary contraction, the MUPs are easily contaminated by other MUPs because the effect of volume conduction cannot be reduced as much as with nEMG. Therefore, it was important for us to ask the subjects to maintain a fine control of voluntary contraction. Once the subjects learned how to maintain the muscle contraction, they performed very well and kept the contraction level of 5% or less during the recording.

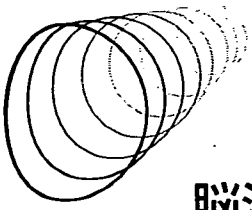
We were able to obtain the primary peak, silent period, and secondary peak in the PSTH. Each component had properties similar to those previously reported for nEMG [3, 8-12]. In addition, when we compared the PSTHs of nEMG with that of sEMGs, the parameters of PSTH were not significantly different. Therefore, our PSTH technique can be used to estimate the dysfunction of anterior horn cell in such disorders as ALS.

Klein et al [13] reported the usefulness of a 126-channel high-density sEMG (10 columns, 13 rows) to detect MUPs and to construct PSTHs. With his 2 dimensional electrode array, several different MUPs were detected simultaneously representing the two-dimensional distribution of each MUP. However, his electrode was too large and difficult to apply to small hand muscles. In contrast, our electrode is narrow and small so that it is possible to record single MUPs of the APB muscle. Moreover, this method does not require complex computations although we need to be certain that the subjects maintain a constant degree of voluntary contraction.

In conclusion, our results indicate that our 8 surface multi-electrode array can isolate individual MUPs from which PSTHs can be constructed to assess the functional state of CST. Additional studies are needed to determine the value of this new method to test its use in neurological disorders.

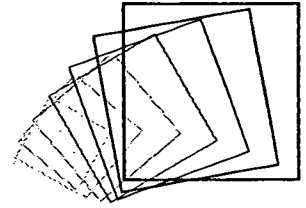
References

1. Ashby P, Labelle K (1977) Effects of extensor and flexor group I afferent volleys on the excitability of individual soleus motoneurons in man. *J Neurosurg Psychiatry* 40:910-919.
2. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD et al (1987) Motor cortex stimulation intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110 (Pt 5): 1191-1209.
3. Kohara N, Kaji R, Kojima Y et al (1996) Abnormal excitability of the corticospinal pathway in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a single motoneuron study using transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101:32-41.
4. Nakajima M, Eisen A, McCarthy R et al (1996) Reduced corticomotoneuron excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) with normal Ia afferent EPSPs in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 47:1555-1561.
5. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M (1991) Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 114 (Pt 1B):643-662.
6. Boniface SJ, Schubert M, Mills KR (1994) Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in healthy, multiple sclerosis, and stroke. *Muscle Nerve* 17:642-646.
7. Zwarts MJ, Stegeman DF (2003) Multichannel surface EMG: basic aspects and clinical utility. *Muscle Nerve* 28:1-17.
8. Mills KR (1995) Motor neuron disease. Studies of the corticospinal excitability of single motor neurons by magnetic brain stimulation. *Brain* 118 (Pt 4):97-982.
9. Eisen A, Entezari-TaHER M, Stewart H (1996) Cortical projections to spin motoneurons: changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 46:1396-1404.
10. Nakajima M, Eisen A, Stewart H (1997) Diverse abnormalities of corticomotoneuronal projections in individual patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:451-457.
11. Eisen A, Nakajima M, Weber M (1998) Corticomotoneuronal hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 160 Suppl 1:S6-S68.
12. Weber M, Eisen A, Nakajima M (2000) Corticomotoneuronal activity in ALS changes in the peristimulus time histogram over time. *Clin Neurophysiol* 111:169-177.
13. Kleine BU, Blok JH, Oostenveld R et al (2000) Magnetic stimulation-induced modulations of motor unit firings extracted from multi-channel surface EMG. *Muscle Nerve* 23:1005-1015.



第2節

脳波 (EEG) で何が分かるか



1. はじめに

Hans Berger が初めてヒトの頭皮上から脳波を記録して、80年近く経った。脳波は一般社会にも十分認知され、臨床的にも安価で簡便な脳機能計測法として広く普及している。近年、コンピュータ断層撮影法や磁気共鳴画像の発達により、脳の形態異常を画像としてとらえるのが容易になってきた。しかし、脳波は画像としてとらえられることの少ない機能的神経疾患群(とくにてんかん)、代謝性脳症、意識障害の診断に有用な検査法である。脳波の生理学的機序、測定法、臨床応用について概説する。

2. 脳電位の発生機序

2.1 上行性網様体賦活系

脳波は、意識の変化に伴って敏感に変動する。意識の維持には、とくに中脳にある上部脳幹網様体、視床非特殊核、広汎視床投射系からなる上行性網様体賦活系(ascending reticular activation system; ARAS)が重要である¹⁾²⁾。音、光などの外界や身体内部からのインパルスが脳幹網様体に達し、ARASを刺激すると、大脳皮質の活動性を高め、覚醒レベルを上昇させる。実験的に中脳の部分で脳幹を切断したネコは意識を失い、脳波は高振幅の徐波となる¹⁾。逆に中脳網様体に反復電気刺激を加えると睡眠中または浅い麻酔中の動物は、その行動面からも覚醒し、脳波も低振幅の速波となる。正常な脳波が記録されるには、上部脳幹網様体、視床、大脳皮質が正常に働いていなければならない。

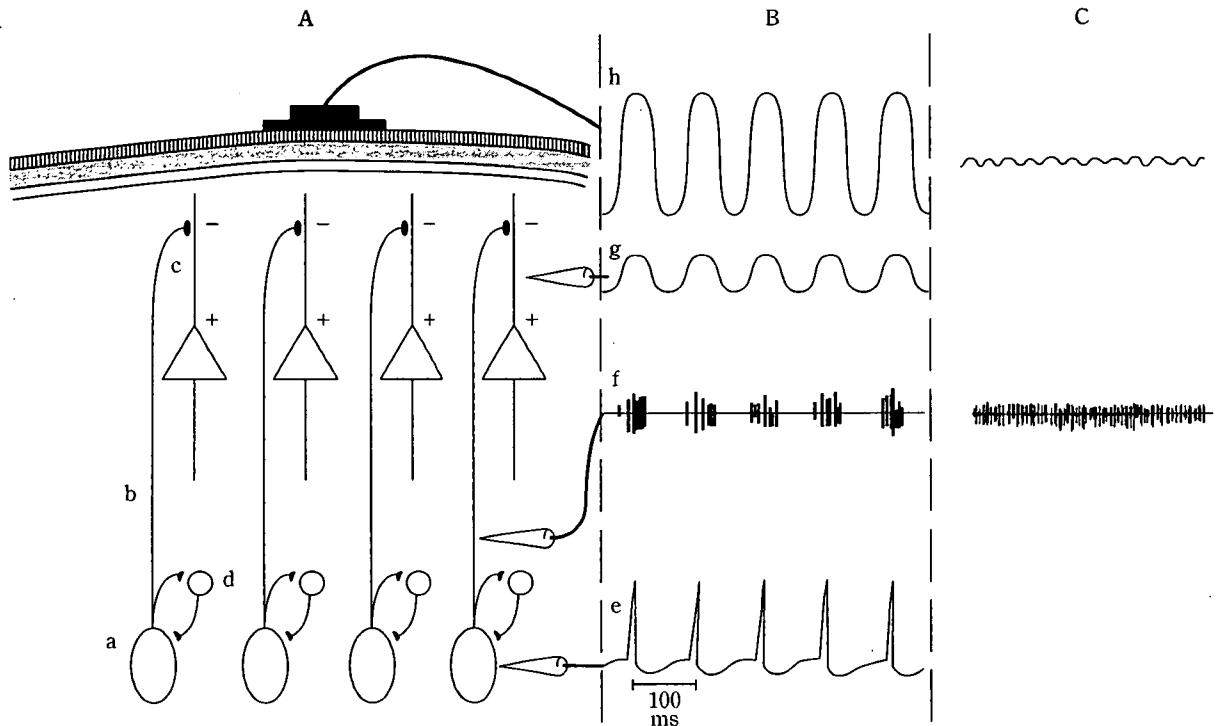
2.2 電流双極子

脳波は脳の電位変動(交流成分)を表しており、こ

の電位変動に大きな役割を果たしているのはニューロン活動である。なかでも大脳皮質にある大錐体細胞のシナプス後電位(postsynaptic potential; PSP)が重要であり¹⁾²⁾、興奮性シナプス後電位(excitatory postsynaptic potential; EPSP)と抑制性シナプス後電位(inhibitory postsynaptic potential; IPSP)の2種類がある。興奮性視床ニューロンから錐体細胞の尖樹状突起に興奮性入力を送られると、局所的に脱分極が生じてEPSPが発生し、細胞内が陽性、細胞外が陰性となり、細胞内に電流が生じる(図1A参照)³⁾。仮にこの電流が細胞外に深部陽性、表層陰性の電場を生じたとすると、この状態は1個の錐体細胞の表層部に陰性、深部に陽性の2極が発生したものであるとしてモデル化できる。近接した錐体細胞は垂直に、規則正しく配列しているので、同時に興奮したりあるいは抑制されたりすると、各ニューロンの細胞外電場が空間的に加重されて大きな電場が発生する。この状態を1個の大きな双極子(ダイポール)とみなすことができるので、等価電流双極子(equivalent current dipole; ECD)と呼ばれている⁴⁾。脳波はこのECDの時間的変動を記録したものであるといえる。ニューロンが発生する活動電位は、PSPと比べると持続時間が著しく短いので同期的加重が起こりにくく、脳波の電位発生には関与しない。

2.3 律動性振動の発生機序

脳波は10 Hz前後の α 波を始めとして律動性を呈するのが特徴である。脳波リズムの原型は視床において作られ、その本質は視床ニューロン群に発生する脱分極・過分極からなるPSPの律動性振動(rhythmic oscillation)である⁴⁾⁵⁾。その律動性振動の脱分極成分に発生する活動電位が皮質錐体細胞に興奮性入力として伝えられ、尖樹状突起にPSPの律動性振動を生じ、その細胞外電場が同期的に加重さ



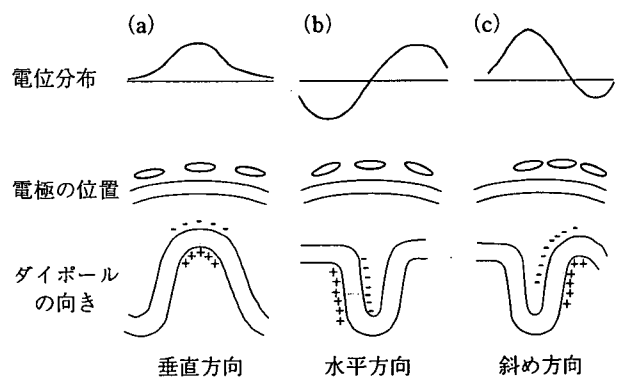
(A) 視床の神経細胞(a)とその側枝に接続する介在ニューロン(d)によって生じた律動性発射(f)は大脳皮質の錐体細胞(c)に同期性のEPSPを産生する(g)。この結果、細胞内が陽性、細胞外が陰性となり、細胞内に電流が生じる。この電流は、表層陰性、深部陽性の電場を細胞外に形成する。これを1個の双極子とみなすことができる。(B)これが集合電位として脳波を形成する(h)。その周波数は視床の神経細胞のEPSP-IPSPの持続で決定され、たとえば100 msの間隔(e)であれば脳波上10 Hzとなる。(C)もし、視床ニューロンが脱同期を生じたら、脳波は律動性を形成せず低電位速波となる(文献³⁾を一部改変して引用)

図1 皮質脳波のリズム形成に関する仮説の模式図

れて脳波リズムが発生する(図1B参照)。脳波律動の周波数は視床ニューロンの膜電位水準に依存しており、脱分極状態では速波帯域(図1C)、中等度の過分極状態では睡眠紡錘波、深い過分極では δ 波帯域の周波数を示す⁵⁾。この視床ニューロンの膜電位水準は、覚醒レベルを調節する脳幹網様体ニューロンの活動性によって制御されている⁵⁾⁶⁾。

2.4 容積導体

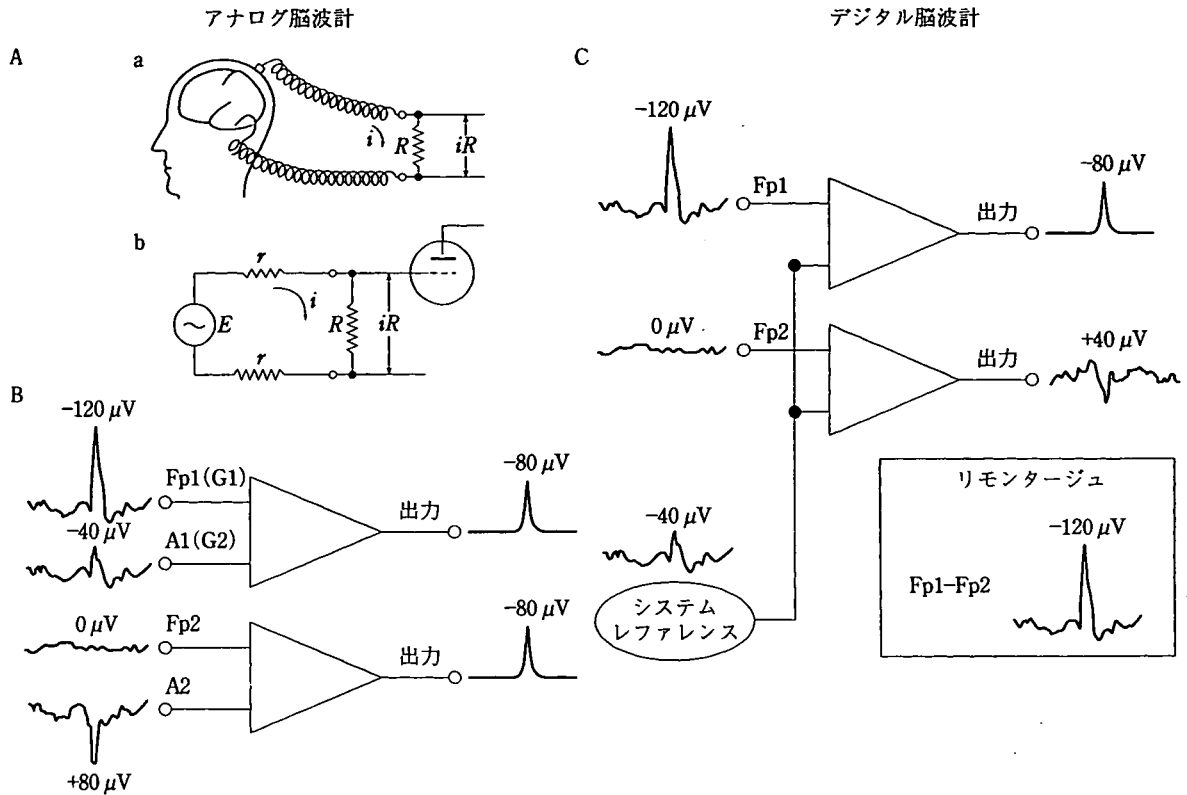
脳波は、発生源を取り囲む伝導性生体組織(脳、脊髄液、筋肉、頭皮、皮膚など)の外から間接的な反応として記録される。電極と発生源の間にある生体組織は生体電気現象の媒体となるので、容積導体と呼ばれる⁷⁾。容積導体の特性として、内部に電位発生源があるとそれを中心にして、周囲に電場が形成される。生体は不均質な容積導体なので、その内部の電場は時として複雑になる。そのため、電位の頭皮上分布から、脳内の電流源を推定するのは、誤りを犯すことが多い⁸⁾。また、脳波の波形は電極の位置と興奮するニューロン群によって形成された



頭表に対して垂直なダイポールの電場は頭皮上では、最大電位が1カ所である(a)。しかし、頭表に対して水平方向(b)あるいは斜め方向(c)のダイポールの電場は、頭皮上では陽性と陰性の最大点が2カ所に形成されるが、直下の電極では記録されにくい(文献⁹⁾より引用)

図2 双極子(ダイポール)の方向による頭皮上の電位分布

ECDの方向によって影響を受ける(図2参照)⁹⁾。これも、脳波から局在を推定するとき、注意しなければならない点である。いずれにせよ、頭皮上に置いた脳波電極から脳の活動部位を正確に推測することは困難である。



(A)aは生体の起電力の取り出し方の原理を示し、bはその等価回路である。 E を脳の起電力、 r を皮膚抵抗とすると $i = E / (R + 2r)$ となる。ここで $R \gg 2r$ とすれば $i \approx E / R$ となり、 $iR \approx E$ となる。つまり、生体の電気現象を iR として取り出し、増幅するのである。(B)アナログ脳波計での差動増幅の仕組みで、グリッド1(Fp1, Fp2)とグリッド2(A1, A2)の差分波形が出力される。(C)デジタル脳波計ではグリッド1(Fp1, Fp2)の電位を、システムレファレンスを基準にして取り出す。そのため、リモータージュによりFp1-Fp2の波形が簡単に再現できる

図3 アナログ脳波計とデジタル脳波計の違い

3. 脳波計の原理

3.1 脳波測定法

脳に発生した起電力の取り出し方の原理を示す(図3A参照)¹⁾。等価回路で示されるように、皮膚抵抗(r)が無視できるほど大きな1 MΩ以上の抵抗(R)を用いて、脳波(iR)を取り出している。皮膚には数10 kΩの抵抗があり、しかも発汗によって変動するので、皮膚抵抗をできれば10 kΩ以下に下げることが、交流アーチファクトの混入を防ぐうえでも望ましい。

脳波を記録するためには、少なくとも二つの電極が必要である。その一方を脳波計の入力端子1(グリッド1, G1)に、他方を入力端子2(グリッド2, G2)に入れることにより、両電極の電位差として脳波が記録される(図3B参照)⁹⁾。これを差動増幅という。アナログ脳波計では記録チャンネルごとにアナログ増幅器があり、各電極の信号は導出するモン

タージュに従いスイッチで選択される。ところが、1990年代に入り普及したデジタル脳波計では、電極入力ごとに差動増幅器が用意されており、耳朶を含む頭皮上のすべての電極からの信号が、ある共通の電位(システムレファレンス)を基準として差動増幅が行われる(図3C参照)。

3.2 脳波の極性

脳波はG1の電極とG2の電極の電位差(差分)を測定するので、同相信号(交流雑音)は相殺され、逆相信号(脳波)が検出される¹⁰⁾。脳波計では上向きの振れが陰性で、下向きが陽性である。しかし、脳波の振幅や極性はG1とG2の相対的な関係で変わるので、十分注意する必要がある。たとえば、G1の電位が $-120 \mu\text{V}$ 、G2の電位が $-40 \mu\text{V}$ なら脳波計には $-80 \mu\text{V}$ 、すなわち陰性の上向きの振れとして記録される(図3B参照)。しかし、同じ $-80 \mu\text{V}$ の振れは、極端な場合、G1の電位が $0 \mu\text{V}$ 、G2の電位が $+80 \mu\text{V}$ でも起こりうる。

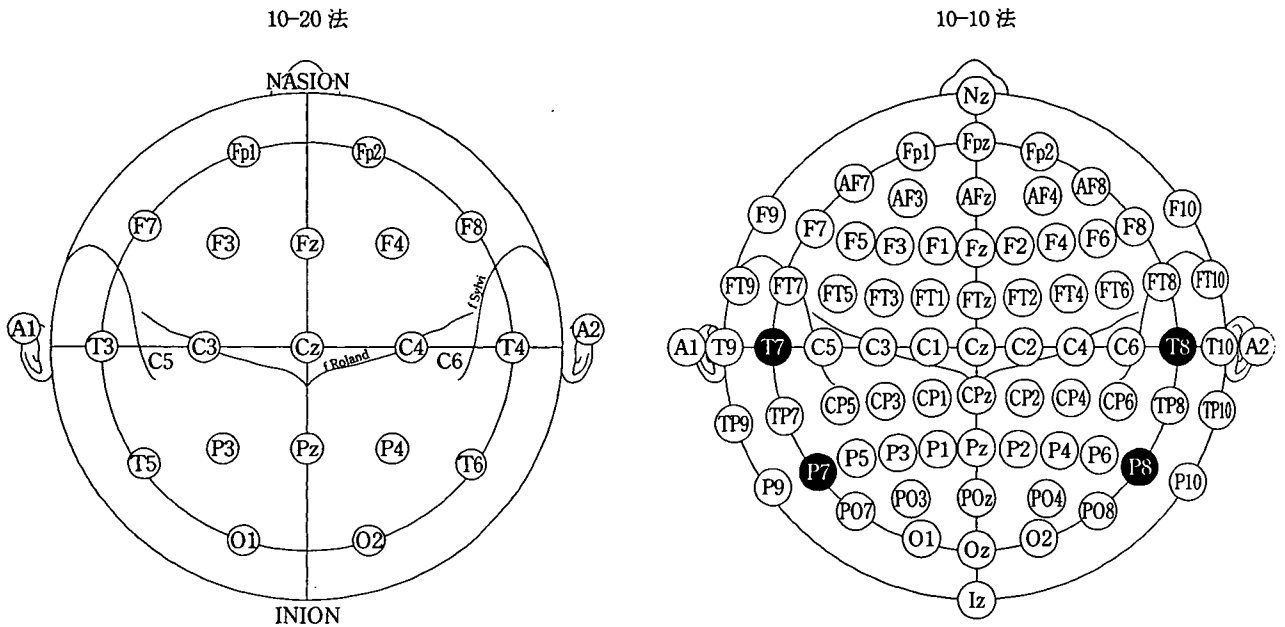


図4 国際10-20電極配置法および10-10電極配置法(文献¹²⁾より引用)

3.3 電極の配置法

国際臨床神経生理連合では、電極の装着に国際10-20電極配置法を推奨している(図4左参照)¹¹⁾¹²⁾。10-20法は計測によるので再現性がよく、頭皮上に左右対称に均等に分布するのが特徴である。正中前後方向の計測のために鼻根部(nasion)、頭蓋頂(vertex)、外後頭隆起(inion)を通る線を考え、その距離を10-20-20-20-20-10%に分けて、前頭極正中部(Fpz)、Fz、Cz、Pz、Ozの位置が決まる。次に両側の耳介前点(auricular point)とCzを通る距離を10-20-20-20-20-10%に分けてT3、C3、Cz、C4、T4が決まる。さらにFpzとOzの水平円周を10-20-20-20-20-10%に分けて左側はFp1、F7、T3、T5、O1が、また右側ではFp2、F8、T4、T6、O2が決まる。最後にF7とFz、F8とFz、T5とPz、T6とPzの midpoint がそれぞれF3、F4、P3、P4となる。FpzとOzには電極をつけないので、頭皮上には全部で19個の電極を装着することになる。これらの電極と大脳皮質との位置関係は、おおよそC3、C4が中心溝の上にF7、F8がシルビウス溝に近くなる。ちなみに数字のうち奇数は左、偶数は右を指し、zはゼロの意味である。Cはcentral、Fはfrontal、Pはparietal、Tはtemporal、Oはoccipitalを指し、耳介につける電極はA1、A2と呼ばれる。最近では、多チャンネル

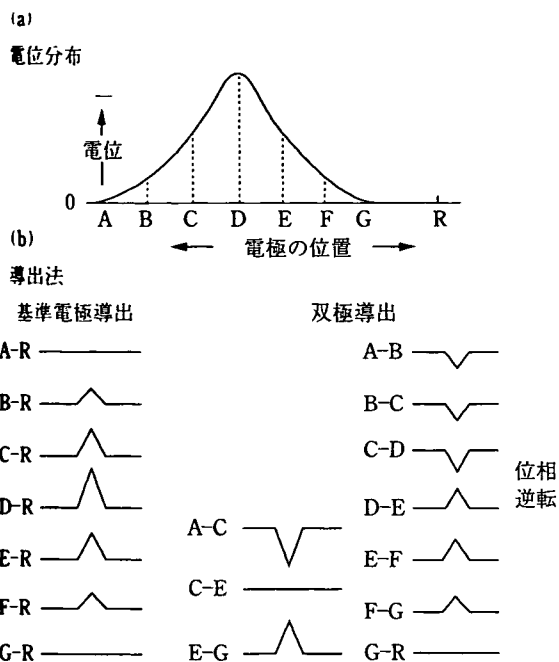
脳波計の実用化が進み、10-10法による電極配置と電極名も提唱されている(図4右参照)¹²⁾。

3.4 電極導出法の種類

電極の組み合わせ方と記録の順序を定めた方式をモンタージュ(montage)という。これにより、脳波計のチャンネル数により短時間のうちに最も有用な所見を得るように系統だった記録を行うことが可能である。脳波記録には、種々のモンタージュが用いられ、基準電極導出記録と双極導出記録を組み合わせ、電位分布を判読している。最近では、デジタル脳波計により同じ記録のモンタージュを変えて見直すことが可能となり(図3C)、電位分布の判読が容易になった。基準電極導出法と双極導出法以外に平均電位基準法(average potential reference)、平衡型頭部外基準法(balanced non-cephalic reference)、発生源導出法(source derivation)が用いられることがある⁸⁾¹³⁾。

3.4.1 基準電極導出法(referential recording)

頭皮上の記録電極と耳介においた電極との間で脳波を記録する方法である。耳介に脳波はなく、頭皮上の記録電極のみが活性しているという意味で単極(monopolar)導出とよばれることが多い。左右差、半球性の異常を見つけやすい特徴がある。仮に徐波



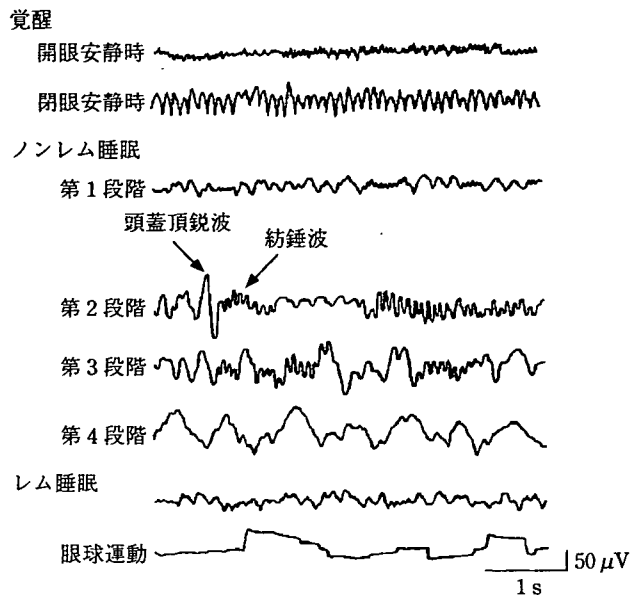
鋭波の仮想的2次元電位分布(a)とそれをもとに計算した脳波(b)。Rは基準電極であり、A、G点と等電位である。基準電極導出ではB～Fの脳波は同位相であり、D点で最大振幅を示すが、これは2次元電位分布のピークと一致する。仮に、RがB点やC点と同じ電位になると(活性化)、波形は同位相でなくなり、どこに最大振幅があるか判定できなくなる。双極導出では2次元電位分布のピークであるD点を含む導出で位相逆転がみられる。双極導出では、位相逆転が認められた部位が最大振幅であることが分かる

図5 基準電極導出法と双極導出法の原理

や棘波がみられた場合には、最高電位の場所に局在しているとみなしてよい(図5参照)⁸⁾¹⁰⁾。しかし、必ずしも耳朶の電位はゼロではないので、単極導出という言葉はできる限り避け、基準電極導出と呼ぶ方がよい⁸⁾¹⁰⁾。すなわち、 α 波や側頭葉てんかんの棘波が耳朶に波及することが多い(活性化)ので(図8参照)、基準電極導出のみで局在を推定するのは危険であり、必ず双極導出と対比しなければならない。

3.4.2 双極導出法(bipolar recording)

頭皮上においた2個の記録電極を、それぞれ脳波計のG1、G2に入力して、脳波を記録する方法である。たとえば、側頭方向では、Fp1-F7→F7-T3→T3-T5→T5-O1というように近接する電極を順次連結して記録することが一般的である。二つの電極間の電位差をみる(相対振幅)ので、位相逆転(phase reversal)により局在性の異常を見だしやすい利点がある(図5参照)⁸⁾¹⁰⁾。注意しなければな



安静閉眼時は速波(β 波)、安静閉眼時は α 波が主体となる。睡眠の第1段階では α 波の振幅が低下し、比較的低振幅で種々の周波数(2～7 Hz)の波が混じる。第2段階に移行する時期には頭蓋頂鋭波が出現する。第2段階では紡錘波、第3段階では2 Hz以下で振幅が75 μ V以上の徐波が記録の20～50%を占める。第4段階では2 Hz以下で振幅が75 μ V以上の徐波が記録の50%以上を占める(文献¹³⁾より引用)

図6 脳波による睡眠段階の分類

らないのは、二つの電極の電位差が小さいと、振幅が低下し、平坦に見えることである。平坦なら二つの電極が等電位であるということを常に頭に入れておかなければならない。つまり、平坦であることは二つの電極がゼロ電位であるということを意味しない。

4. 脳波判読時の注意点

脳波は背景活動を構成する律動波の周波数と突発波に代表される異常波の波形分析である。 α 波は8～13 Hz、 β 波は14～30 Hz、 θ 波は4～7 Hz、 δ 波は0.5～3 Hzの帯域の波と定義されている。

4.1 覚醒度(vigilance)

脳波は覚醒度が常に変化するため、それを考慮しながら、判読しなければならない¹⁴⁾¹⁵⁾。覚醒度が低下すると後頭部の α 波の連続性が乏しくなり、その周波数も遅くなり、振幅が低下する(図6参照)。入眠期に徐波が出現しても覚醒度が高い時に出現する徐波に比べて病的意義は少ない。

4.2 背景活動 (background activity)

脳波の背景活動として注目しなければならないのは、優位律動(dominant rhythm)と、混入する徐波と速波である¹⁴⁾¹⁵⁾。優位律動とは脳波のすべての背景活動を構成する各種の周波数成分のうち、いちばん時間的に多く出現している周波数成分のことである。人によっては基礎律動とも言う。健常成人の安静覚醒閉眼時では、通常後頭部優位に出現する α 波が優位律動となる(図6参照)。その周波数(Hz)、振幅(μ V)、左右差の有無、出現量、分布、刺激(開閉眼)や各種賦活法による変動性を注意深く観察する。正常成人(25~65歳)では、9~11 Hzの α 波が後頭部優位に出現し、開眼、光、音刺激などで抑制される。周波数の変動は1 Hz以内で、それを超すと不規則で非律動的に見える。この時、組織化(organization)が不良という。優位律動は脳機能、とくに皮質の機能を表すので、きちんと記録・評価しなければならない。しかし、優位律動は数%の人で α 波に乏しい低振幅速波パターンを呈することがある¹³⁾。 α 波の周波数が遅いことは、脳機能低下を示唆する。正常人でも右後頭部の α 波が左よりも振幅が大きい傾向にある。しかし、振幅の左右差が50%以上あれば、病的である。周波数の左右差や優位律動の分布も分析しなければならない。基準電極導出では、耳朶の活性化がしばしば起こるので⁸⁾¹³⁾、双極導出で分布を評価しなければならない。

4.3 脳波の反応性と賦活法^{13)~15)}

4.3.1 開閉眼

開眼により優位律動(α 波)は抑制される(α -blocking)。これは、視床-皮質反響回路間の脱同期によるものである(図1参照)。一側で開眼による α 波の抑制が欠如する場合(Bancaud現象)は、その半球の機能異常が示唆される。入眠期に、開眼させると覚醒度が上がり、逆に α 波が出現する(奇異性 α)。徐波がある場合、その反応性が低いとそれだけ病的意義が高い。

4.3.2 光刺激

光駆動(photoc driving)が起こる。視覚誘発反応であり、刺激頻度と同じか倍の反応がよく認められる。正常人でも抑制のみで光駆動が出現しないことはよくみられる。一側で光駆動が欠如する場合は、

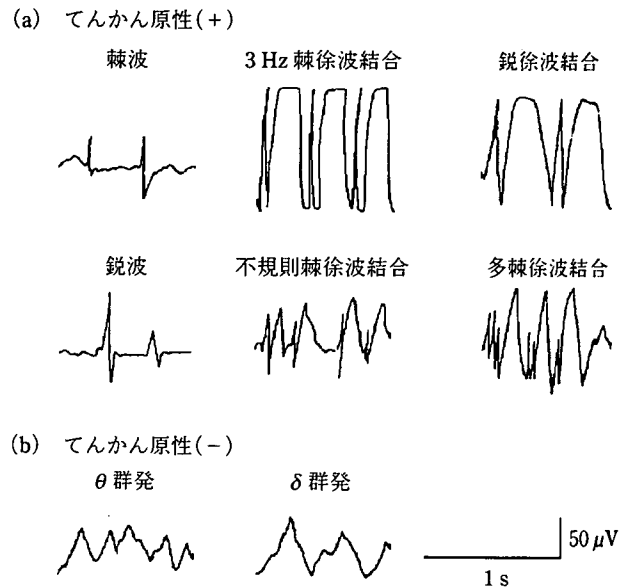


図7 主な異常波の種類

その半球の機能異常が示唆される。光過敏性がある場合は、光突発反応(photoparoxysmal response)が出現する。

4.3.3 過呼吸

1分間に20回の過呼吸を3分間させる。呼吸性アルカロシースにより脳血管が収縮し、徐波化(build up)が起こる。成人では小児ほどビルドアップは目立たない。一般に発作波(欠神発作での3 Hz棘徐波結合)や徐波の賦活などがよく起こる(図7参照)。

4.3.4 睡眠賦活

突発波が賦活されやすくなる。てんかん性異常が疑われる例で、覚醒脳波で突発波が記録できない時は、睡眠脳波を取らなければならない。

4.4 睡眠脳波

睡眠にはノンレム睡眠(徐波睡眠)とレム睡眠(REM睡眠)がある。REMは急速眼球運動(rapid eye movement)の略で、このとき、筋緊張の消失と夢をみている。国際分類ではノンレム睡眠を4つの段階に分けている(図6参照)¹³⁾。

第1段階(入眠期)はウトウトした状態で、軽い刺激で覚醒状態に戻る。 α 波の周波数が遅くなって消失し、 θ 波が出現する。第2段階に移行する時期には頭蓋頂鋭波(vertex sharp transient)が出現する。