

でとし、3剤以上の投与は例外的とすべきである²⁾といわれており多剤治療は副作用や薬剤相互作用等の問題もあり、単剤化への努力は必要である。また、てんかん治療終結についてのガイドライン³⁾⁷⁾¹⁰⁾では、2～3年のてんかん発作抑制期間と脳波の正常化の2点が主な指標とされている。山磨¹⁵⁾は治療終結のガイドラインを満たす患者に対して、治療終結の障害になるのはてんかん発作の再発に関する不安であり、患者自身への心理・社会的影響を十分に考慮するべきであると述べている。当再来では、99%が成人患者で50歳代の患者が最多であり、患者の多くは仕事や家庭を持っている。そのため発作の再発に対する不安は大きく、治療終結への障害となっていると考えられる。

他大学のてんかん診療を考慮すると、当再来では2年以上発作の抑制されていた患者に対する抗てんかん薬の単剤化を進めるべきであり、更に再発のリスクを十分考慮しつつ、いたずらに長期通院とならぬよう患者・家族と相談しながら治療終結への努力をするべきであると考えられる。また、本調査からは今後精神科でのてんかん診療においては、患者の高齢化、それに伴う合併症への対応に直面するとともに、精神遅滞・精神症状の合併者が増えることで、ソーシャルサポートが必要になっていくと思われる。

(なお、本論分の一部は平成17年11月開催の第58回九州精神神経学会にて発表したものである。)

(平成19年2月21日 受理)

文 献

- 1) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes, *Epilepsia*, 30 : 389-399, 1989.
- 2) 服部春生：てんかん治療の原則とポイント, *小児内科*, 34 : 737-742, 2002.
- 3) 井上有史：日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン, *てんかん研究*, 23 : 249-253, 2005.
- 4) 久保田英幹, 八木和一, 福島裕, 佐藤光源, 宮坂松衛, 山内俊雄, 大熊輝雄, 河合逸雄, 山口成良：新国際分類による成人難治てんかんの実態—共同調査研究—, *厚生省精神・神経疾患委託研究, 難治てんかんの病態と治療に関する研究. 平成3年度研究報告書*, 252-257, 1992.
- 5) 松浦雅人：てんかんにおける精神障害の合併とその対策, *小児内科*, 34 : 807-810, 2002.
- 6) Matsuura, M., Oana, Y., Kato, M., Kawana, A., Kan, R., Kubota, H., Nakano, T., Hara, T., and Horikawa, N., : A Multicenter Study on the Prevalence of Psychiatric Disorders among New Referrals for Epilepsy in Japan, *Epilepsia*, 44 : 107-114, 2003.
- 7) 満留昭久：日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 小児てんかんの包括的治療ガイドライン, *てんかん研究*, 23 : 244-248, 2005.
- 8) 中野隆史：成年期, 老年期のてんかん, *臨床精神医学講座*, 9 てんかん, 265-272, 中山書店, 東京, 1998.
- 9) 大田原俊輔, 山磨康子：てんかんの疫学, *臨症精神医学講座*, 9 てんかん, 273-285, 中山書店, 東京, 1998.
- 10) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice Parameter: A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients (summary statement), *Neurology*, 47 : 600-602, 1996.
- 11) 佐伯祐一, 古賀寛, 平田健太郎, 田中三省, 山下法文, 荒木薫季子：てんかん患者の社会生活の現状—九州大学附属病院精神科外来通院患者について—, *臨床精神医学*, 22 : 1039-1045, 1993.
- 12) 融道男, 中根允文, 小宮山実監訳：ICD-10精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン—, *医学書院*, 東京, 1999.
- 13) 和田一丸, 小山内隆生, 加藤拓彦, 田中真, 平川裕一, 兼子直：長期通院てんかん患者における臨床的特性—30年以上通院継続例について—, *精神科治療学*, 20 : 835-839, 2005.
- 14) 八木和一：てんかん, *精神医学講座担当者会議山内俊雄編：専門医をめざす人の精神医学*, 第2版, 313-323, *医学書院*, 東京, 2004.
- 15) 山磨康子：てんかんにおける薬物療法の継続・中止の指針, *臨床精神薬理*, 7 : 775-785, 2004.

1) Commission on Classification and Terminology of the

The Current Status of the Outpatient Psychiatric Clinic for Patients with Epilepsy at Kyushu University Hospital

Choji Obayashi, M. D., Shogo Hirano, M. D., Toshihiko Maekawa, Ph. D. M. D.,
Yoji Hirano, M. D., Akira Monji, Ph. D. M. D.,
Toshiaki Onitsuka, Ph. D. M. D., Shigenobu Kanba, Ph. D. M. D.

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka,
812-8582 Japan

In the present study, we retrospectively investigated the demographic data and the current status of the illness among 374 outpatients with epilepsy from January to December 2004, based on their medical records. All were outpatients at a psychiatric clinic for patients with epilepsy at Kyushu University hospital (here in after referred to as "this clinic"). Some of the main characteristics of this clinic are: (1) most of the patients (77%) have symptomatic localization-related epilepsy; (2) the duration of illness is long (35.6 ± 14.6 years); (3) 77 of the patients have mental retardation. In addition, current outpatients at this clinic tend to be significantly older than the outpatients of our previous survey which was made in 1991. Regarding the patients with no seizure episodes for the past two years, the average number of the anticonvulsant drugs is 1.97 ± 0.96 (mean \pm SD) at this clinic, and this number is one more higher that reported by another recent university hospital survey published by Wada et al. (2005). According to the results of our survey, at our clinic, we should either treat patients by monotherapy or try to reduce the number of anticonvulsant drugs administered. In addition, we should seriously consider stopping the administration of anticonvulsant therapy for the patients with no seizure episodes for several years. Finally, regarding the treatment of patients with epilepsy in the future psychiatric field, many patients in Japan are expected to rapidly age and psychiatrists will therefore have to take care of new problems related to aging, and new types of social support will also be necessary for epileptic patients with comorbid psychiatric disorders.

(Authors' abstract)

Kyushu Neuropsychiatry, 53 : 41-46, 2007

小脳の機能

谷脇考恭* 飛松省三†

KEY WORDS

- ・小脳
- ・内部モデル
- ・認知機能
- ・視覚系
- ・大脳基底核

SUMMARY

小脳は、運動機能がその主たる機能であると考えられていた。しかし近年、小脳の機能が見直されつつあり、運動学習における内部モデル理論の確立、および運動以外の高次認知活動への小脳の関与が、最近の進歩である。本稿では、①小脳の機能解剖と運動生理、②小脳の運動機能と③その障害、④運動学習と内部モデル、⑤小脳と認知機能、⑥認知機能の内部モデル、さらに⑦われわれが最近明らかにした小脳と視覚系、⑧基底核との機能連関について論じる。

はじめに

小脳の損傷動物および小脳障害患者の観察などより、小脳は運動機能の中に組み込まれ、運動の円滑化、運動学習、平衡機能などがその主たる機能であると考えられていた。しかし近年、神経心理学、解剖学、電気生理学、さらに脳機能画像などの分野から小脳の機能が見直されつつあり、運動学習における内部モデル理論の確立、および運動以外の高次認知活動にも小脳の関与が示唆されている。さらにわれわれは小脳と視覚系、基底核との機能連関を明らかにしてきた。本稿ではこれらの最近の知見も含めて小脳の機能について論じる。

1. 小脳の機能解剖と運動生理

小脳への入力線維はほとんどが中小脳脚、下小脳脚を通る¹⁾⁻⁵⁾。オリブ小脳路は赤核、中脳被蓋束、脊髄オリブ路より入力を受ける下オリブ核から下小脳脚を経て、対側の小脳皮質に登上線維としてプルキンエ細胞に情報を送っている。この系は、末梢および中枢神経系

の運動に関する情報を伝達する。脊髄小脳路は四肢、体幹の情報を小脳に伝え、橋小脳路は大脳皮質より橋核を経て、中小脳脚を通り対側の小脳皮質全域に投射している。前庭小脳路は前庭神経核より虫部垂、虫部小脳、片葉に投射する。

小脳からの出力はすべて小脳核から起こる¹⁾⁻⁶⁾。小脳半球外側部の皮質からは、歯状核に投射され、上小脳脚を介して下行性の出力と上行性の出力に分かれる。下行性として橋網様体と赤核を経てそれぞれ橋網様体脊髄路、赤核オリブ路として下行する³⁾⁻⁶⁾ (図1)。前者は四肢伸筋、体幹筋の運動ニューロン活動に関与し、筋緊張や反射を調節している。後者は下オリブ核に投射され、小脳皮質外側部にフィードバックしている。上行性には視床外側腹側核で中継され前頭連合野、運動前野、運動野に達する⁴⁾⁻⁶⁾ (図1)。小脳半球外側部-歯状核の系は筋の緊張を保ち、運動開始の情報を運動野に送り、運動の速度、時間、間隔、強さを制御する役割がある。この系の障害により筋緊張の低下、運動の開始、停止の遅延、測定過大、変換運動障害が起こる。小脳半球中間

TANIWAKI Takayuki, TOBIMATSU Shouzo/* 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科, †九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学教室

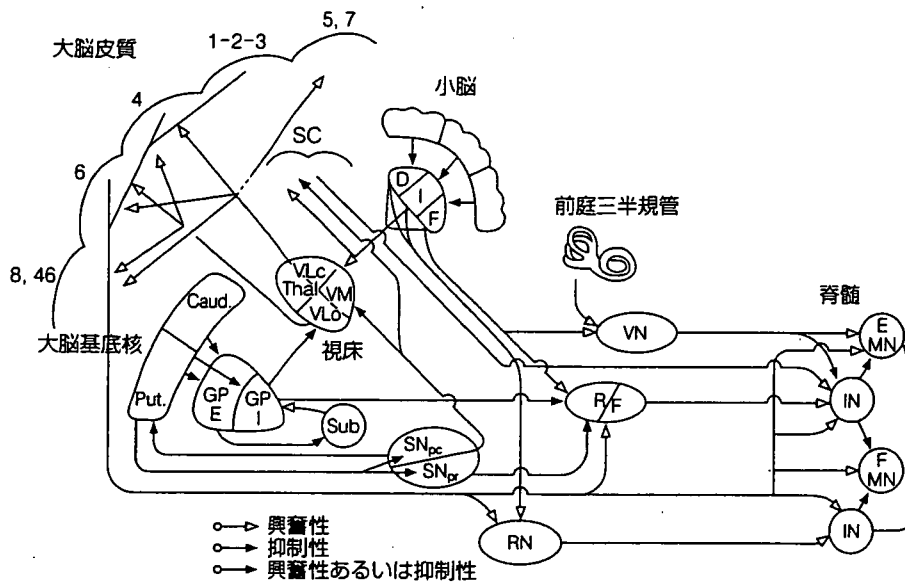


図 1. 運動発現に関連する神経ネットワーク

SC: 上丘, Caud.: 尾状核, Put.: 被殻, GPE: 淡蒼球外節, GPI: 淡蒼球内節, Thal: 視床, VLc: 外側腹側核尾側, VL0: 外側腹側核吻側, VM: 内側腹側核, Sub: 視床下核, D: 歯状核, I: 中位核, F: 室頂核, SNpc: 黒質緻密部, SNpr: 黒質網様部, RN: 赤核, RF: 橋被蓋の網様体, VN: 前庭核, IN: 介在ニューロン, EMN: 伸筋運動ニューロン, FMN: 屈筋運動ニューロン
(文献4) 6) より引用)

部のプルキンエ細胞は、小脳の中位核に投射し、さらに対側の赤核大細胞を経て、赤核脊髄路として交差して下行する。四肢の屈筋運動ニューロンに接続し、同側の屈曲反射に関与する。また、赤核より上方では、視床外側腹側核を経て、運動野に投射している。この系の障害では四肢の位置異常が起こる。小脳虫部のプルキンエ細胞は室頂核と前庭神経核に投射し、室頂核は視床と延髄に投射する。延髄では前庭神経核、延髄網様体脊髄路を下行する。上行性には対側の視床外側腹側核を経て、運動野に投射する。この系の障害では、体幹の姿勢保持障害をみる。片葉は前庭神経核を介し、前庭動眼反射、視運動性反射を調節し、この障害により眼球運動の調節障害が生じ、眼振が起こる。

2. 小脳の運動機能

小脳は体性運動活動の統合、筋緊張の調節および平衡の保持、調整の機能に関与する。小脳求心路は特殊感覚器を含め、いろいろな受容器から種々のインパルスを送ってくる。これらの中では伸展受容器（筋紡錘と腱器

官）からの入力特に大きい。これのおもな作用は筋緊張の無意識的調節であるが、伸展受容器からの求心性入力を受けた小脳は、① 平衡および姿勢を保持するために筋緊張を緩やかに変える、② 熟練を要する随意運動に特有な、円滑な筋収縮を順序よく起こさせる神経機序に関連する。各運動には筋肉群の協調運動が必要である。協働筋は実際に運動を起こす筋であり、拮抗筋は運動を行うために弛緩しなければならない筋である。また希望する運動を起こすため、ある関節を固定または安定させる筋もある。このように調和のとれた運動活動には複雑な相反性支配のほか、筋緊張および運動の調節が必要であり、小脳はこのような調節を無意識のうち有効かつ自動的に行っている。

3. 小脳の運動障害

小脳の損傷による運動障害は、運動失調、測定異常 (dysmetria)、反復拮抗運動不能 (adiadochokinesis)、構音障害、眼振などにまとめられる。小脳失調症状は、筋収縮開始および筋収縮終了の時間的な遅れ、拮抗筋作用および協働筋作用の障害により認められる¹⁾。肘関節

と肩関節の屈曲が平行して行われないうちに、つまり協働筋の収縮がスムーズに行われないうちに、時間的なずれが生じ、運動の円滑さが失われて運動の解体 (decomposition) が起こる。また、指が目標に向けて動く場合、協働筋の収縮終了の遅れと同時にこれを制御する拮抗筋の収縮開始の遅れが加わって測定障害を認める。前腕の回内、回外を素早くくり返させると速度は遅くなり、運動の振幅が不規則になり、さらに肩関節の回旋運動など不必要な運動が加わり反復拮抗運動不能をきたす。これは運動方向の転換に関する、協働筋と拮抗筋の各々の収縮開始および終了が遅れるために起こる。起立歩行障害、言語障害、眼球測定障害でも、四肢の測定障害と同様の機序で、時間的・空間的筋収縮の制御異常により動作が障害される¹²⁾。

4. 運動学習と内部モデル

哺乳類では感覚運動野が発達する。これと平行して小脳の虫部の外側に、小脳半球の中間部とよばれる領域が広がる。中間部は大脳皮質の運動野に視床を介して投射し、一方では、運動野の出力を受け取り、大小脳関連ループを形成する。この場合には反射と違い、小脳には運動野の指令信号で動かす運動器の動特性を表す内部モデルが形成されると考えられている。運動野は運動の結果を視覚系などを通していちいちフィードバックしていたのでは、素早い運動などはできないので、小脳の中の運動器の内部モデルを動かしてその結果を予測し、予測に従って運動をフィードバックなしで正確に遂行すると考えるのである⁹⁾。練習を重ねると精妙な運動が無意識のうちに自動的に行えるようになるのは、小脳の内部モデルを使っているためと考える。

随意運動における内部モデルとは、「ある運動指令がどのような動作を引き起こすか」(順モデル)、あるいは「ある動作を行いたいときに、どのような運動指令を出せばよいか」(逆モデル)という対応関係の内部表現であると考えられている。このような対応関係が運動開始前からわかっているならば、感覚フィードバックに頼らなくても、速く正確な運動制御が行える。

内部モデルがどのような仕組みで学習されるかということに関して、「フィードバック誤差学習スキーマ」と

いうモデルが考えられている^{9)~11)} (図2A)。運動に慣れないうちは感覚フィードバックに頼ってぎこちない運動をしているが、フィードバック制御システムの出力を「誤差信号」として、内部モデルをトレーニングする。くり返し練習することで、内部モデルは意図した動作からそれを実現するための運動指令への変換ができるようになり、感覚フィードバックに依存しなくても、速くて正確な制御ができるようになる。内部モデルでは、小脳皮質のプルキンエ細胞が重要な役割を果たしている (図2B)。プルキンエ細胞には、おもに平行線維入力と登上線維入力という2種類の入力がある。たとえば、随意運動の逆モデルを学習する場合、平行線維入力は「意図した軌道(動作)」を表現し、登上線維入力は「意図した軌道」と「実現した軌道」のずれ(誤差信号)を表現していると考えられる。プルキンエ細胞からの出力は運動指令である。学習のはじめ、誤差が大きい時には、登上線維を伝って誤差信号が盛んに入力される。誤差信号はプルキンエ細胞のシナプスの伝達効率を変化させ、最終的には小脳皮質において、「意図した軌道」からそれを実現させる「適切な運動指令」への変換ができるようになる。

以上のような内部モデル理論は、学習中の小脳において2つのタイプの活動が計測できると予測される。第一の活動は誤差信号を反映し、第二の活動は学習によって獲得される内部モデルの活動を反映する。誤差を反映する活動は、学習の初期に誤差が大きいとき、広い範囲で信号値 [PET や機能的 MRI (functional magnetic resonance imaging : fMRI) の測定値] の上昇として確認できるはずである。一方、内部モデルの活動は、学習が進むにつれて上昇すると考えられる。fMRI を用いた研究で、ヒトでの内部モデル理論の妥当性が証明された¹²⁾。

5. 小脳と認知機能

大脳皮質からの投射は運動皮質だけでなく、前頭前野、頭頂葉、側頭葉などからも存在する。また遠心線維は視床を介して運動領野以外に前頭前野にも達している。この前頭前野との線維連絡の発見が、小脳と認知機能、とくに前頭葉機能との関連が指摘される解剖学的基盤とされている¹³⁾。

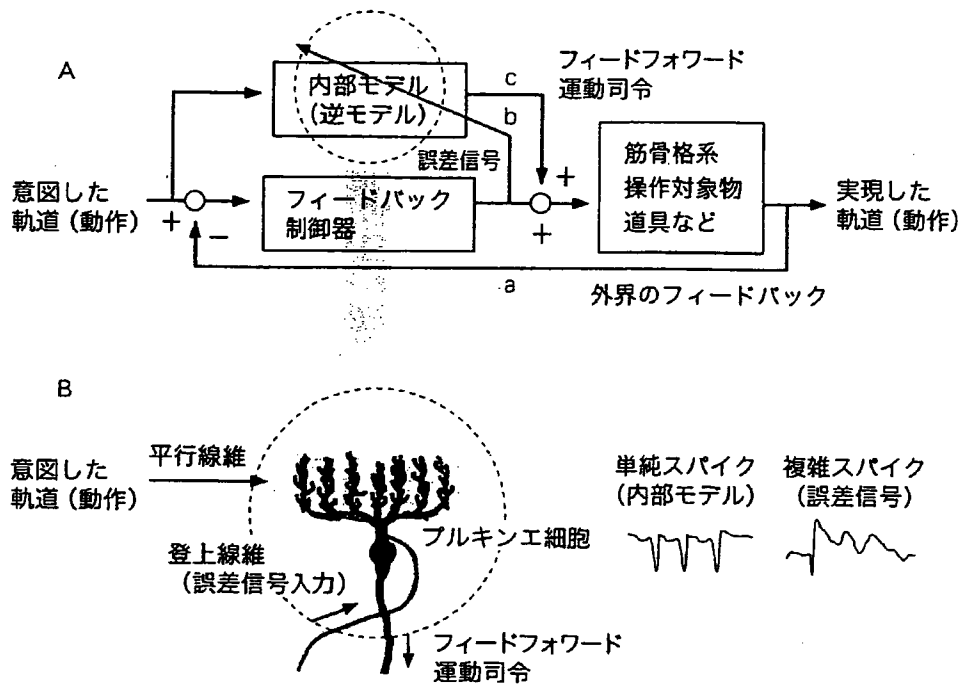


図 2. 内部モデル理論と神経生理学的対応

A : 内部モデルを学習する仕組み (フィードバック誤差学習のスキーマ),

B : 内部モデルの神経生理学的実体 (小脳皮質のプルキンエ細胞の神経回路)

(今水寛, 2004¹¹⁾より引用)

小脳が認知機能に果たす役割をみるうえで、小脳に器質的障害をもつ患者での認知機能障害の検討は有用である。小脳のみに限局した病変 (たとえば出血や梗塞) では、運動機能と関連して筋トーンの低下や運動失調症が前面に現れ、明らかな認知障害は気づかれにくい。少なくとも、日常行動に現れるような形での内言語の障害や、記憶・注意などの障害は明らかではない¹⁴⁾。

一方、小脳は知覚課題に関与していることが示された。Ivry と Keele¹⁵⁾は小脳病変患者を対象に時間の長短の弁別課題を実施し、障害が生じることを明らかにした。Gao ら¹⁶⁾は被験者に受動的に紙ヤスリを接触させる課題と、紙ヤスリの目の細かさを能動的に弁別する課題を実施し、その最中の脳活動を fMRI によって検討したところ、後者の課題で小脳の活動が活発であることが明らかになった。

運動を含まない言語学習にも小脳が関与していることが示されている。Fiez ら¹⁷⁾は小脳病変患者に名詞を提示し、それに関与する動詞を産生させる課題を実施した。その結果、健常者と比較して誤りが多く認められただけでなく、試行を重ねても成績の上昇が認められな

かった。このような非運動性の学習の障害は一般的な記憶検査でも確認されている。

小脳病変が前頭葉機能課題で低下を示すことが多くの研究で示されている^{18)~21)}。Grafman ら¹⁹⁾は、オリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy : OPCA) の患者に遂行機能課題の一つとして知られているハノイの塔課題を実施し、課題の達成率の減少や誤反応の増加を示した。Kish ら¹⁸⁾は Wisconsin Card Sorting Test の達成数の低下や保続数の上昇を、Botez-Marquard と Botez²⁰⁾は、レーブン色彩マトリックス検査での概念形成の障害を明らかにした。しかし疾患のタイプや病巣によっては、一般的な前頭葉機能課題では障害が検出されないこともある¹⁷⁾。また Ray 複雑図形検査の模写や Wechsler 知能検査の下位検査の積み木課題²⁰⁾、言語や注意に関する課題においても低下が確認されており¹⁸⁾、小脳病変が前頭葉機能以外にもさまざまな機能の障害に関与することが示唆される。

さらに、小脳損傷は知覚や学習、前頭葉・頭頂葉機能だけではなく、情動 (性格変化) にも関与すると考えられている。多数例の検討から、小脳病変によって生じる

障害は4要素(遂行機能障害, 空間認知障害, 性格変化, 言語障害)に要約され, 小脳病変によって生じる臨床症候として“小脳性認知・情動症候群 (cerebellar cognitive affective syndrome: CCAS)”という疾患概念が提唱された²¹⁾²²⁾。また発達障害や精神障害も, このCCASの概念で包括できる可能性をも示した。

(高機能)自閉症や学習障害 (learning disability: LD), 注意欠陥・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD)などに共通する病変としても小脳が注目されている。自閉症では比較的古くから小脳の異常が指摘され, 神経病理所見²³⁾や脳の形態画像所見²⁴⁾などから, 発達初期からの小脳の低形成が確認されている。LDにおいても小脳の発達障害が報告されている²⁵⁾。ADHDにおいては, 脳全体の体積が健常者に比較して減少しているなかで, 特に小脳での減少が著しいことが報告されている²⁶⁾。

精神障害に関しては統合失調症と気分障害で小脳の異常が指摘されている。統合失調症の患者では, 解剖学的には小脳が健常者に比較して小さいことが報告され²⁷⁾, 機能的にも学習課題で統合失調症患者の小脳の賦活が認められないことが報告されている²⁸⁾。一方, 小脳変性症の患者において高い割合で気分障害が生じることが示されている¹⁸⁾²⁹⁾。

6. 認知機能の内部モデル

内部モデルは, もともと生体の運動制御に関する理論的研究から生じた概念である。運動制御の場合, 内部モデルが模倣・シミュレートする対象は, 手や足, 眼球などの身体運動器官である。しかし, 対象はそれだけに限らず, 外界世界に存在するさまざまなもの入出力特性や, 言語など抽象的な規則をも表現できる可能性をもっている。

小脳皮質の神経回路構造は一様であるから, 計算理論はどの部分でも共通であると考えられる。小脳外側部と前頭部, 頭頂部は小脳歯状核を介して結合していることから¹³⁾, 小脳は内部モデルを獲得することで, 運動制御に限らず, 言語や思考をはじめとする高次認知脳機能においても, 速く正確な情報処理を可能にしていると考えられる。

7. 小脳と視覚系との機能連関

前庭・小脳機能と空間識に密接な関係があることはよく知られている。また放射状の運動刺激 (optic flow: OF) では, 誘発自己運動感覚が生じる。われわれ³⁰⁾は, その脳内機能を調べるために, 水平方向の運動刺激とOF刺激を被験者に与え, fMRIを記録した。すなわち, ランダムに配置された400個のドットを画面上に提示し, 5°/秒で動かした。コヒーレンスに共同して動くドット数を90%として, 静止したドットの画面を見た時と共同運動させた時の視覚関連領域の活性の差を計測した。水平方向刺激では5次視覚野が, OFではV5に加えて上頭頂小葉, 下頭頂小葉, 小脳虫部が賦活され, 高次視覚調節系と小脳の機能連関が示唆された。

8. 小脳と大脳基底核との機能連関

小脳と大脳基底核には明らかな機能連関があり, われわれはfMRIを用いて両者の機能連関の可視化を行っている。左手指の複雑連続運動を自己ペースと外的ペースで各々5段階の速度で運動させ, ブロックデザインでfMRIを記録した。若年健常人では, 自己ペースでは右被殻, 視床, 補足運動野, 感覚運動野に, 外的ペースでは右視床, 運動前野, 感覚運動野, 左小脳前葉に有意な変化を認めた。さらにstructural equation modeling (SEM)法を用いてネットワーク解析を行ったところ, 自己ペース運動にて右補足運動野-右被殻後部-右淡蒼球-右視床 (VL核)-右1次感覚運動野に, 外的ペース運動では左小脳前葉-左歯状核-右視床 (VPL核)-右運動前野-右1次感覚運動野-左小脳前葉に機能連関を認めた (図3)³¹⁾。以上より若年健常人において, 自己ペース運動では大脳基底核運動回路が, 外的ペース運動では小脳-大脳運動回路が重要な役割を果たしていることが示唆された^{31)~33)}。小脳は運動のモニターや制御³⁴⁾³⁵⁾, 運動前野は外的運動の準備・プランに関連していることから³⁶⁾³⁷⁾, 外的ペース運動での左小脳前葉-左歯状核-右視床 (VPL核)-右運動前野-右1次感覚運動野-左小脳前葉の機能連関は, 外的ペース運動の準備・プラン-運動遂行-運動のモニター・制御という情報の流れを現すことが示唆された。

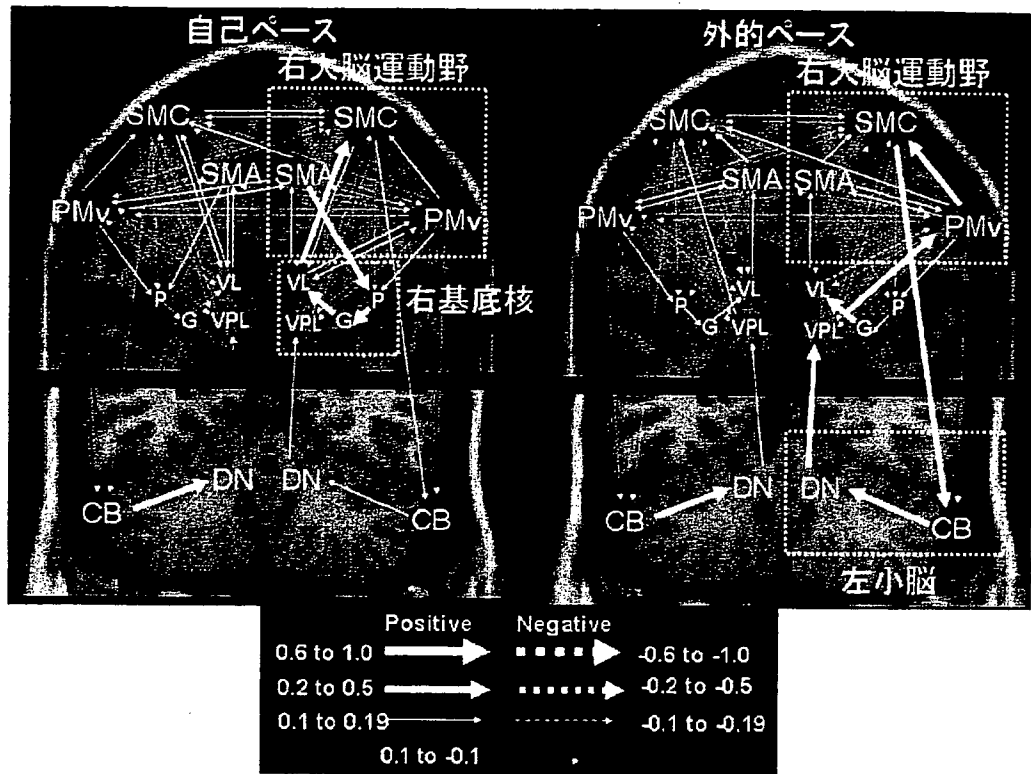


図 3. 若年健常人における大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路の情報伝達
 矢印の太さは径路係数を示す (Taniwaki T *et al.*, 2006³¹⁾より改変引用)

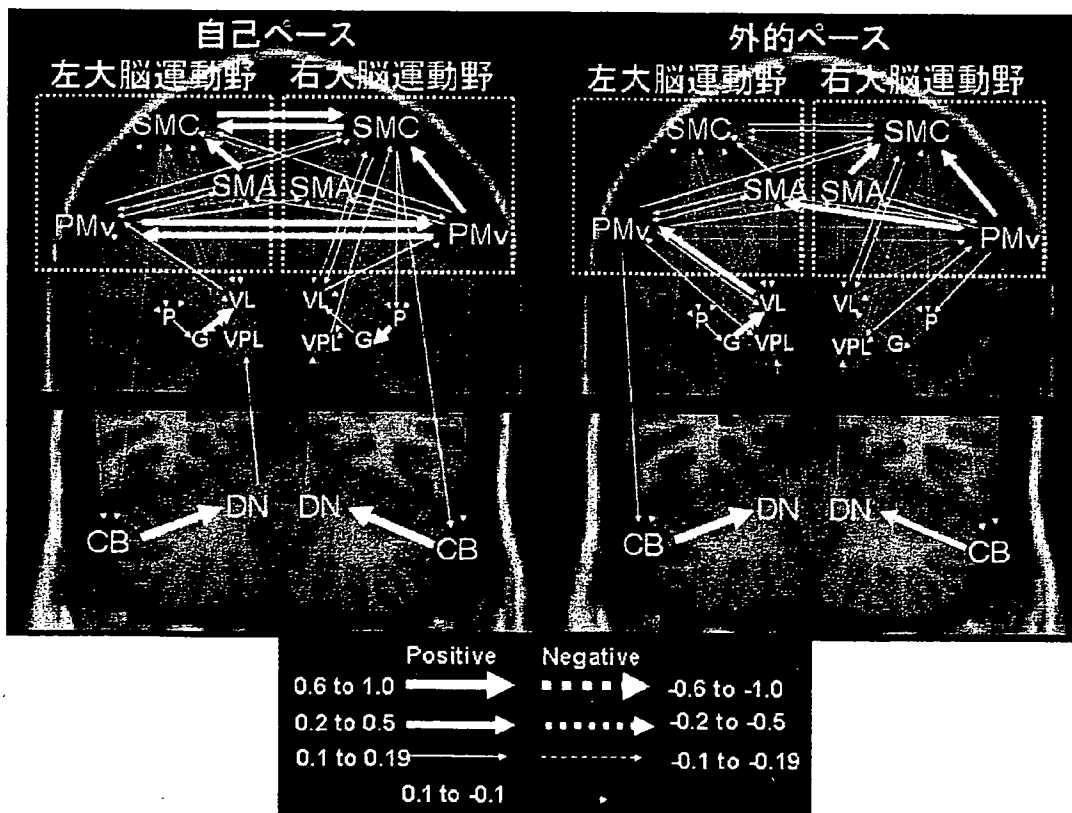


図 4. 老年健常人における大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路の情報伝達
 矢印の太さは径路係数を示す (Taniwaki ら投稿中)

若年者にくらべ老年者では、大脳基底核運動回路や小脳-大脳運動回路での機能連関が低下していたが、補足運動野、運動前野、感覚運動野間の連関亢進を認めた(図4)。老年健常人では皮質-皮質下間の機能連関の低下および代償的な皮質間の連関亢進が示唆された。

おわりに

小脳は運動だけではなく、認知・情動に広くかかわっていることが明らかになったが、そのメカニズムについては不明な点が多い。今後の小脳研究の重要性を強調したい。



文 献

- 1) 中馬孝容, 眞野行生: 小脳性運動失調のメカニズム (Cerebellar ataxia). *Kinesis* 1: 4-6, 1996
- 2) 伊藤正男: 第5章 システムの構造と機能2. 運動の神経機構 [10] 小脳. 脳神経科学, 金澤一郎, 篠田義一, 廣川信隆ほか編, 三輪書店, 東京, 2003, pp. 511-523
- 3) Thach WT: What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition? *Trends Cogn Sci* 2: 331-337, 1998
- 4) Middleton FA, Strick PL: Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends Cogn Sci* 2: 348-354, 1998
- 5) Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 31: 236-250, 2000
- 6) 飛松省三, 谷脇考恭: 協調運動障害—病態と生理. *リハビリテーション医学* 42: 750-757, 2005
- 7) カーペンター: 第8章 小脳. CORE TEXT 神経解剖学, 嶋井和世監訳, 廣川書店, 東京, 1987, pp. 217-239
- 8) Ito M: Bases and implications of learning in the cerebellum—adaptive control and internal model mechanism. In: *Creating coordination in the cerebellum (Progress in Brain Research)*, ed. by DeZeeuw C, Amsterdam, Elsevier, 2004, pp. 95-109
- 9) Kawato M, Furukawa K, Suzuki R: A hierarchical neural-network model for control and learning of voluntary movement. *Biol Cybern* 57: 169-185, 1987
- 10) Kawato M, Gomi H: A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biol Cybern* 68: 95-103, 1992
- 11) 今水寛: 運動学習における小脳の役割. *総合リハビリテーション* 32: 859-865, 2004
- 12) Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T *et al*: Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403: 192-195, 2000
- 13) Middleton FA, Strick PL: Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266: 458-461, 1994
- 14) Daum I, Ackermann H, Schugnes MM *et al*: The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 107: 411-419, 1993
- 15) Ivry RB, Keele SW: Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1: 136-152, 1989
- 16) Gao JH, Parsons LM, Bower JM *et al*: Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272: 545-547, 1996
- 17) Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK *et al*: Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain* 115: 155-178, 1992
- 18) Kish SJ, el-Awar M, Schut L *et al*: Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 24: 200-206, 1988
- 19) Grafman J, Litvan I, Massaquoi S *et al*: Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 42: 1493-1496, 1992
- 20) Botez-Marquard T, Botez MI: Cognitive behavior in heredo-degenerative ataxia. *Eur J Neurol* 33: 351-357, 1993
- 21) Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121: 561-579, 1998
- 22) Schmahmann JD: Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 367-378, 2004
- 23) Bauman M, Kemper TL: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 35: 866-874, 1985
- 24) Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA *et al*: Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 318: 1349-1354, 1988
- 25) Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P: Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 24: 508-511, 2001
- 26) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W *et al*: Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288: 1740-1748, 2002

- 27) Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ *et al* : Cerebellar pathology in schizophrenia : a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 137 : 359-361, 1980
- 28) Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC *et al* : Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia : a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 156 : 386-392, 1999
- 29) Leroi I, O'Hearn E, Marsh L *et al* : Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases : a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 159 : 1306-1314, 2002
- 30) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T *et al* : An integrated approach to face and motion perception in humans. *Clin Neurophysiol* 59 (suppl) : S 41-S 46, 2006
- 31) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T *et al* : Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops *in vivo* : different activation patterns between self-initiated and externally-triggered movements. *Neuroimage* 31 : 745-753, 2006
- 32) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T *et al* : Reappraisal of the motor role of basal ganglia : a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23 : 3432-3438, 2003
- 33) 谷脇考恭, 飛松省三 : 臨床神経生理学への誘い 3. システムを究める. *臨床脳波* 48 : 638-645, 2006
- 34) Mayville JM, Jantzen KJ, Fuchs A *et al* : Cortical and subcortical networks underlying syncopated and synchronized coordination revealed using fMRI. *Hum Brain Mapp* 17 : 214-229, 2002
- 35) Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JA : Brain networks underlying human timing behavior are influenced by prior context. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 6815-6820, 2004
- 36) Rao SM, Binder JR, Bandettini PA *et al* : Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 43 : 2311-2318, 1993
- 37) Samuel M, Williams S, Leigh P *et al* : Exploring the temporal nature of hemodynamic responses of cortical motor areas using functional MRI. *Neurology* 51 : 3171-3176, 1998

2007 Vol.25

3

Clinical 月刊 臨床神経科学
Neuroscience

ふるえの臨床

中外医学社

その他のミオクローヌスを呈する疾患

緒方 勝也 飛松 省三

はじめに

ミオクローヌスは皮質性、皮質下性、脊髄性などの発生起源による分類や、てんかん性、他の疾患に伴う二次性のミオクローヌスといった基礎疾患による分類などがある。本稿では、てんかん性や羽ばたき振戦といった代謝性疾患に伴うもの以外でしばしばみかける二次性のミオクローヌスについて概説する。

炎症性疾患に伴うもの

ミオクローヌスは、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)や、Creutzfeldt-Jacob病(CJD)、脳炎や多発性硬化症(MS)といった疾患に合併することが知られている。

CJDは成人期、50~70歳代に亜急性に進行する致死性疾患で、認知症を中心として精神症状、錐体路症状、錐体外路症状、小脳症状など多彩な症状を示すプリオン病の代表的疾患である。CJDに伴うミオクローヌスはよく知られており、40歳代以降で亜急性に進行する認知症を基礎としてミオクローヌスが出現すれば非常に強く疑われる疾患である。ミオクローヌスは身体の一部に限局していたり、四肢・体幹・顔面といった広範なものもみられる。持続は間欠的で、進行に伴い目立たなくなってくる。またミオクローヌスを認めた患者の79%に脳波上周期性同期性放電(PSD)を認め、PSDを認めた際のCJDの診断は90%以上確実となる¹⁾。CJDのPSDは一般的には両側同期性であるが(図1)、左右差を認めることもあり、この場合周期性一側性てんかん型発射(PLEDs)との鑑別が問題となることもある。PSDは睡眠やベンゾジアセピン系薬剤で減少するのに対して、PLEDsはあまり変化がない。またPLEDsはてんかん、けいれんに関連することが多いがCJDでけいれんは15%と頻度が少ないことが鑑別に役立つとされている¹⁾。

PSDとミオクローヌスは同期しないことも多いが、CJDのミオクローヌスについて筋収縮に同期した脳波を逆行性に加算するjerk-locked back averaging(JLA)を行うと、PSDはミオクローヌス筋放電より50~80ms先行する。これは多くの皮質性ミオクローヌスが10~25ms先行するのに比べ長い点で異なり、発生機序の違いが想定される²⁾。PSDは進行に伴い徐々に消失し全般性の徐波、そして平坦化につながる。いわゆる新変異型CJDではミオクローヌスは認めるが脳波上PSDはない。

SSPEはワクチンによる麻疹の減少とともに減少している。7~8歳ごろに性格変化、知能低下などで発症し、経過中ミオクローヌスも観察される。CJDと同様に自発性全身

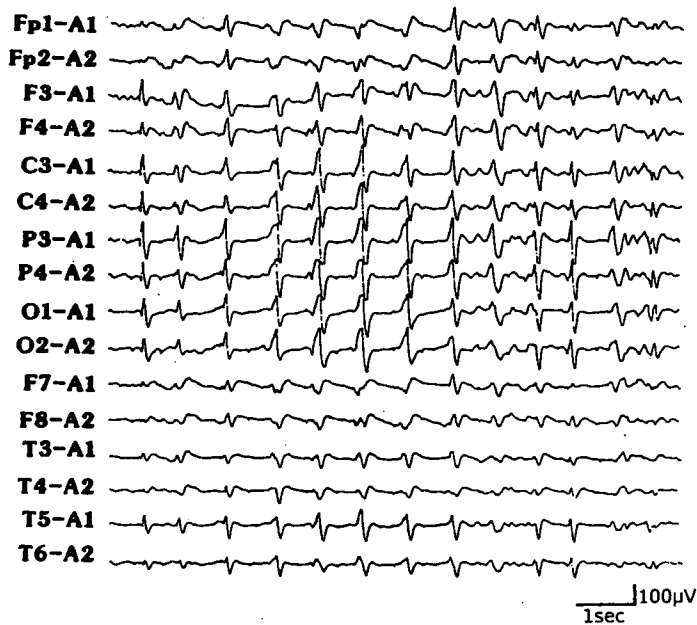


図1 CJDの周期性同期性放電(PSD)(Brennerら³⁾より)
65歳男性。両側同期性に二相性または三相性の鋭波が周期的に持続している。

おがた かつや 九州大学/大学院医学研究院附属脳神経病研究施設臨床神経生理
とびまつ しょうぞう 同 教授

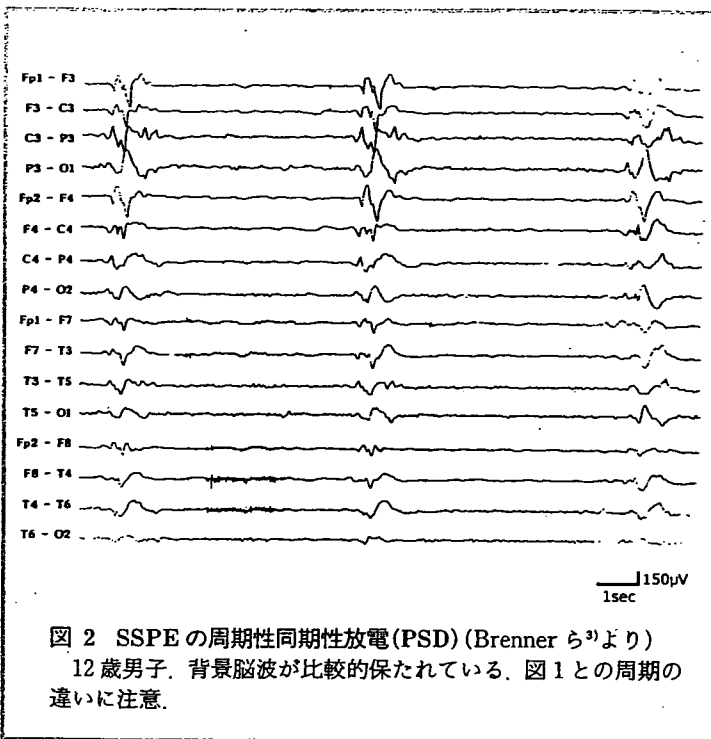


図2 SSPEの周期性同期性放電(PSD) (Brennerら³⁾より
12歳男子。背景脳波が比較的保たれている。図1との周期の
違いに注意。

性的ミオクローヌスでPSDが観察されること、睡眠や、diazepamなどでミオクローヌスが抑制されることなどが共通するが、いくつかの相違点も存在する³⁾。CJDが1, 2秒に1回の頻度であることが多いのに対しSSPEでは5~20秒に1回と遅いものが多く、PSDはミオクローヌスとの対応がCJDよりも強い。PSDの波形はCJDでは2, 3相の波形であることが多いのに対し、SSPEでは徐波を含む持続の長い(0.5~3秒)複合波になることが多い(図2)。CJDではPSDも睡眠やdiazepamで抑制されるのに対し、SSPEではあまり変化がなく、病期の進行とともに周期が短くなる傾向がある。SSPEではPSDの間に背景脳波が比較的残ることも特徴で、早い段階でPSD周期の長い時期には背景活動が観察されやすい。

単純ヘルペス脳炎(HSE)は、発熱、髄膜刺激症状、意識障害などを生じる、比較的頻度の多い脳炎であるが、アシクロビルなどの抗ウイルス剤で治療可能な点で重要な疾患である。けいれんを生じることが多く、時にミオクローヌスも観察される。塩田ら⁴⁾は自験例24例中5例(約20%)でミオクローヌスを認めたと報告している。HSEのミオクローヌスは左右差を認めることが多く、1~2 Hzで、自発性ミオクローヌスであるが動作や感覚刺激で増強される、PLEDs(図3)あるいはPSDを時に伴うといった特徴が認

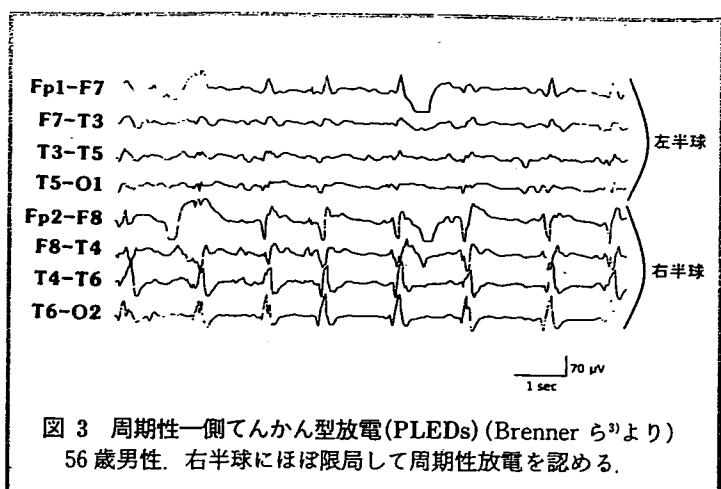


図3 周期性一側てんかん型放電(PLEDs) (Brennerら³⁾より
56歳男性。右半球にはほぼ限局して周期性放電を認める。

められる⁴⁾。まれにミオクローヌスが先行する例も報告されている⁵⁾。

MSは、脳脊髄や視神経といった中枢神経系に多発性に限局する非化膿性炎症性脱髄病変を繰り返す疾患である。経過中その障害部位に関連して動作時振戦や有痛性強直性攣縮などが比較的良好に観察されるが、ミオクローヌスはまれであるが知られている。口蓋ミオクローヌスが多いとされ、Guillain-Mollaretの三角の病変が想定されるが、MSにおける局所の画像所見は未だ報告されていない。Tranchantら⁶⁾の報告ではその他のミオクローヌスも散見され、四肢の一部あるいは顔面を含む四肢のミオクローヌスの報告もあり、脊髄性ミオクローヌスや皮質性、皮質下性ミオクローヌスと考えられる。

変性疾患に伴うもの

アルツハイマー病(AD)は初老期から老年期に認知症を発症する代表的疾患で、記憶力障害、失見当識を中心に進行性の認知症を呈する。経過中ミオクローヌスが時にみられることが知られている。当初末期に生じるとされてきたが、病初期にもみられることが報告されている。出現頻度は10~55%と幅があるが⁷⁻⁹⁾、病期の進行に伴い増加する⁷⁾。幸原ら⁸⁾はAD 79例を検討し、8例(10.1%)にミオクローヌスを認めた。これらのミオクローヌスの特徴として、① 安静時に自発性に、持続的に出現し1分に数回から数十回だが刺激によって増強する、② 律動性、周期性に乏しく不規則、③ 分布は顔面を含む四肢に広がるものが多いが、経過を通じて上肢のみに限局する例もある、④ 末期まで続くことが多い。このようなミオクローヌスを伴う認知症の

場合、特に経過が速いときはCJDとの鑑別が問題となるが、ADのミオクローヌスは筋収縮が不規則で、同一の関節が屈曲したり進展したりすることが特徴で鑑別できると報告している⁸⁾。ミオクローヌスはADの経過中、精神症状や錐体外路症状と異なる増悪を示すため、進行の一つの指標ともいえる⁷⁾。しかし、ミオクローヌスを伴うADは精神症状やその他の神経症状を伴いやすいことも報告され⁹⁾、一つのサブタイプを示唆するものかも知れない。またADのミオクローヌスは電気生理学的には均一でなく、7人の検討で皮質性、皮質下性のミオクローヌスに分けられること、時にPSDを伴うことなどが指摘されている¹⁰⁾。

パーキンソン病を代表とする錐体外路系疾患のうち、多系統萎縮症(MSA)などは錐体外路系に加え小脳や錐体路系、大脳皮質の機能障害をさまざまな程度に伴う。このうち大脳皮質基底核変性症(CBD)は錐体外路症状に加えて認知症、失行、不随意運動などの多彩な症候を示し、MRIで左右差のある大脳皮質の萎縮が捉えられるのが特徴である。ミオクローヌスも比較的高頻度に認められ、50%の症例にみられるとされる¹¹⁾。CBDのミオクローヌスの特徴としては動作に伴い反復性に生じ、体性感覚刺激で増強する。CBDは病理学的にタウ蛋白が蓄積するのが特徴で、前頭頭頂葉領域に強くみられ、これによる皮質機能障害がミオクローヌスにも関連すると推測される。CBDと病理学的に共通しているが症候学的に皮質障害が目立たない進行性核上性麻痺(PSP)では、皮質障害の少なさを反映してかミオクローヌスの報告もまれである。

MSAはパーキンソニズムをきたす疾患の一つで、小脳系、錐体路錐体外路系、自律神経系などの症候が目立つかでオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)、線条体黒質変性症(SND)、Shy-Drager症候群(SDS)の3つに分けられるが、病理学的な特徴としてオリゴドンドロサイト内封入体が共通一つの疾患単位と考えられている。MSAでは上肢の小さな姿勢時振戦が20~55%にみられるが^{12,13)}、この一部はミオクローヌスであり、SNDに多かったという報告と、OPCAに多かったという報告がそれぞれみられる^{12,14)}。

代謝性・中毒性疾患

後天性代謝性疾患のうち肝性脳症や尿毒症などの代謝性脳症でしばしば陰性ミオクローヌス(羽ばたき振戦)を認め

るが、その他にも低酸素脳症でみられるミオクローヌス(Lance-Adams症候群)はしばしば遭遇する疾患である。Werhahnら¹⁵⁾の14名の検討では、心肺停止などで低酸素状態から蘇生した患者で数日から3ヵ月後にミオクローヌスが出現し、しばしば意識障害のある時期に気づかれることが多い。自発性ミオクローヌスもみられるが動作時ミオクローヌスが特徴であり、触覚、聴覚などの刺激で増強する。半数では動作する部位に局限してミオクローヌスがみられたが、残りでは全身に広がりを見せた。てんかんは14名中8名で、特に低酸素後初期にみられているが、平均6年の経過観察で2名のみ発作が残存していた。神経学的にその他の局所徴候はほぼ正常に戻ってもミオクローヌスが残ることもある。画像上4名は梗塞巣がみられ、4名は軽度の大脳萎縮、4名はほぼ正常であった。脳波では半数が異常を示し、両側性のスパイク、鋭波がみられたが、ミオクローヌスとの同期はあまりみられなかった。JLAでは14名中13名で動作時ミオクローヌスに先行する脳波活動を認め、2名ではgiant SEPとC反応を認めた。すなわち多くは皮質下性ミオクローヌスと考えられるが、一部皮質性ミオクローヌスの例もあることがわかる。

橋本脳症は橋本甲状腺炎に伴う自己免疫性脳症である。甲状腺機能は正常の場合もあるが、抗マイクロゾーム抗体が陽性となるのが特徴である。10歳代と50~60歳代に頻度が多く、経過中急性、あるいは亜急性に意識障害、すなわち傾眠や嗜眠、錯乱などをおこし、しばしば動揺する。けいれんや不随意運動が生じることがある。ミオクローヌスは65%と高頻度に生じるため¹⁶⁾、しばしばCJDとの鑑別が問題となる。Schaubleらは¹⁷⁾脳波上徐波化や鋭波などでてんかん関連の異常を認めたが、ミオクローヌスに関連した棘波などは認めなかったと報告している。橋本脳症に伴うミオクローヌスについてJLAを検討した報告は検索しえた範囲ではみられなかった。

スギヒラタケの摂食による脳症(スギヒラタケ脳症)は下肢のふらつきや脱力感、見当識障害などで発症する急性脳症で^{18,19)}、初発症状の数日から1週間後に上肢に目立つミオクローヌスや振戦様の不随意運動が出現する。典型例ではその後全身けいれんを発症する。脳波上びまん性高振幅徐波、鋭波を認め重症例を中心にPSDを認めることがある。髄液蛋白は上昇し、MRI上皮質下白質に点状のT2高

精神科薬剤

三環系抗うつ薬

SSRI

MAO 阻害薬

リチウム

抗パーキンソン病薬(レボドパなど)

抗生物質(ペニシリン, キノロン系など)

麻薬(モルヒネ, フェンタニールなど)

抗けいれん剤

麻酔薬

造影剤

心血管系薬剤

Ca ブロッカー

抗不整脈薬

その他

信号域を認める。死亡率は30%に達するが、約半数は数週間で症状、脳波所見、髄液所見が改善する。原因は現在のところ不明である。

薬剤性(表)

さまざまな薬剤でミオクローヌスが生じることがあり、主に GABA やセロトニンなどに関連した薬剤により生じると考えられるが、phenytoin²⁰⁾や最近国内で使用できるようになった gabapentin²¹⁾といった抗けいれん剤でもミオクローヌスが生じた報告があり、注意が必要である。

文 献

- 1) Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117: 935-51.
- 2) Shibasaki H, Motomura S, Yamashita Y, et al. Periodic synchronous discharge and myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic application of jerk-locked averaging method. *Ann Neurol.* 1981; 9: 150-6.
- 3) Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *J Clin Neurophysiol.* 1990; 7: 249-67.
- 4) 塩田宏嗣, 亀井 聡, 高須俊明. 単純ヘルペスウイルス脳炎成人例の臨床解析(第1報). I) 臨床像と治療実態の解析; II) 非単純ヘルペスウイルス性脳炎との比較. *日大医学雑誌.* 1998; 57: 484-97.
- 5) 漆谷 真, 脇田英明, 池田昭夫. 遷延性ミオクローヌスで発症した慢性単純ヘルペス脳炎の1例. *臨床神経学.* 1993; 33: 880-5.
- 6) Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord.* 1995; 10: 418-23.
- 7) Chen JY, Stern Y, Sano M, et al. Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1991; 48: 1141-3.
- 8) 幸原伸夫, 宇川義一, 高尾恵子. アルツハイマー型痴呆におけるミオクローヌス—臨床的検討. *臨床神経学.* 1986; 26: 920-7.
- 9) Risse SC, Lampe TH, Bird TD, et al. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1990; 4: 217-25.
- 10) Ugawa Y, Kohara N, Hirasawa H, et al. Myoclonus in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 1987; 235: 90-4.
- 11) Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 598-607.
- 12) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994; 117: 835-45.
- 13) Gouider-Khouja N, Vidailhet M, Bonnet AM, et al. "Pure" striatonigral degeneration and Parkinson's disease: a comparative clinical study. *Mov Disord.* 1995; 10: 288-94.
- 14) Salazar G, Valls-Sole J, Marti MJ, et al. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2000; 15: 77-83.
- 15) Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, et al. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord.* 1997; 12: 216-20.
- 16) Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006; 63: 197-202.
- 17) Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114: 32-7.
- 18) 桑原武夫, 新井亜希, 本間則行, 他. 腎機能障害患者がスギヒラタケ摂食後に発症した急性脳症—新潟県・県北地域における発端症例の検討. *臨床神経学.* 2005; 45: 239-45.
- 19) 加藤丈夫, 川並 透, 清水 博, 他. スギヒラタケ摂食後に腎不全患者に多発した脳症—10症例の臨床的検討. *脳と神経.* 2004; 56: 999-1007.
- 20) Duarte J, Sempere AP, Cabezas MC, et al. Postural myoclonus induced by phenytoin. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19: 536-8.
- 21) Asconape J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia.* 2000; 41: 479-81.
- 22) Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2004; 18: 93-104.

特集 「複合医工学」

認知神経科学と人工知能

Cognitive Neuroscience and Artificial Intelligence

岡本 剛
Tsuyoshi Okamoto

九州大学デジタルメディスン・イニシアティブデジタルオーガン部門
Division of Digital Organ, Digital Medicine Initiative, Kyushu University.
okamoto@digital.med.kyushu-u.ac.jp, <http://www.dimi.kyushu-u.ac.jp/okamoto/>

飛松 省三
Shozo Tobimatsu

九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.
tobi@neurophy.med.kyushu-u.ac.jp, <http://www.med.kyushu-u.ac.jp/neurophy/>

Keywords: EEG, evoked potential, ERP, computational model.

1. はじめに

認知神経科学とは、脳波などの電気生理的手法や機能的MRIなどの脳機能画像技術を用いて、人間の認知機能と脳活動との関連を研究する学問領域である。その根底にある目的は、人間の認知メカニズムの解明である。現在は多種多様な計測機器が開発されているが、脳波および誘発電位は時間分解能がミリ秒と非常に高く、多チャンネル化とノイズ低減技術の進歩により認知神経科学においてますます有効な計測技術となってきた。人間の認知機能を理解するには、正常人の計測データに加え患者の病例データを調べることが不可欠であるため、脳波や誘発電位を用いた臨床研究は認知神経科学にとって重要な役割を担っている。

一方、人工知能はコンピュータに人間の認知機能を実現することを目的としている。人間の認知に関係する点で認知神経科学と人工知能は関連があるが、人工知能では脳の情報処理機能の実現が最優先課題であり、脳の情報処理メカニズムそのものを理解することに重点を置いているわけではない。約140億個の低レベル素子からなる脳とたかだか数個の高レベル素子からなるコンピュータでは、ハードウェアに基づく情報処理基盤に決定的な違いがある。そのため人工知能研究がその発展とともに現実の脳から離れ、パフォーマンスの向上を追求していったのは自然な流れなのかもしれない。脳をつくるためにコンピュータを用いる人工知能に対し、コンピュータを用いて脳を知るための研究は、純粋な人工知能から距離をおき計算論的神経科学として発展してきた。

本特集論文では、まず脳波および誘発電位について解説し、臨床研究の現状と認知神経科学の基礎研究について説明する。次に、視覚系のモデルについて解説し、計算論的神経科学の方法論や現状を説明する。最後に、認知神経科学と計算論的神経科学および人工知能との関係を述べ、将来を展望する。

2. 脳波

脳波は、頭皮上に布置した電極を介して、神経細胞（ニューロン）群が出す微弱な電気信号を時系列波形として記録したものである [Berger 29]。脳波の波形、振幅、時間周波数は覚醒レベルや精神活動レベルなどの大脳の活動に伴って変化し、ある条件下で特定のリズムを形成する。リズムの周波数帯域により脳波は区分され、8～13 Hzを α 波、14～30 Hzを β 波、4～7 Hzを θ 波、0.5～3 Hzを δ 波と呼ぶ（図1）。 δ 波と θ 波をまとめて徐波、 β 波を速波と呼ぶこともある。この区分は脳機能を理解するための生理的指標として用いられている。

脳波を記録するためには、少なくとも二つの電極が必要となる。これらの電極間における電位差を記録すると、同相信号（交流雑音）は相殺され逆相信号が検出される。脳波の振幅や極性は二つの電極の相対的な関係によって変わり得るため、電位分布を決定する際には十分注意する必要がある。電極の設置は、国際臨床神経生理学連合が推奨する国際10-20電極配置法に従って、頭皮上に19個、両耳朶にそれぞれ1個の電極をつけること

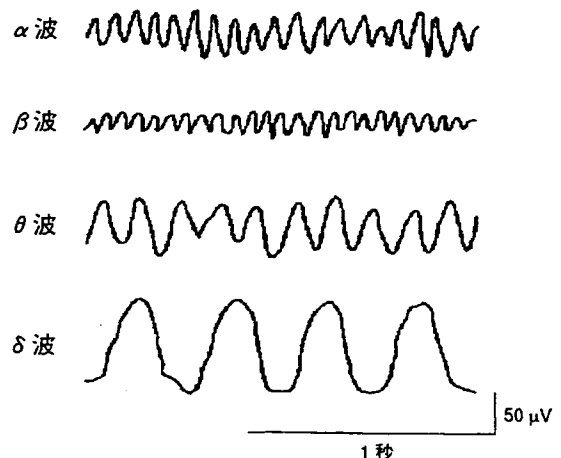


図1 周波数帯域で区分した脳波の種類

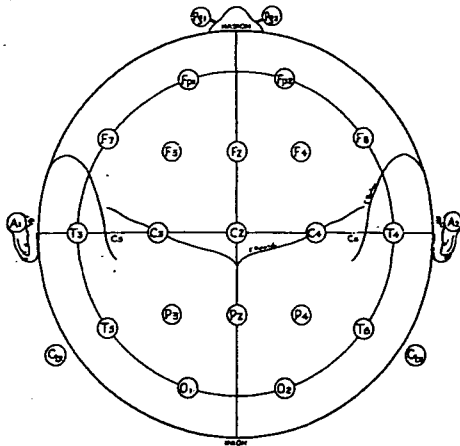


図2 国際10-20電極配置法. [Jasper 58]より引用

が多い(図2)。より多くのチャンネルで記録する場合は、10-20法を拡張した10-10電極配置法が用いられる。また、研究目的に応じて独自の方法が用いられることもある。

電極の導出法でよく用いられるのは、基準電極導出法と双極導出法である[飛松 06]。基準電極導出法は、頭皮上の電極をすべて記録電極とし、耳に置いた基準電極からの電位差を求める方法である。この方法は脳活性の左右差や半球性の異常を検出しやすいという利点がある反面、 α 波や側頭葉てんかんの棘波が耳に波及する場合があります、必ずしも正しい局在推定ができるわけではないという欠点がある。一方、双極導出法は、頭皮上の任意の2個の電極間で電位差を求める方法である。一般的に、近接する2個の電極を順次連結してそれぞれの電位差を記録する(例えば、側頭方向ではFp1-F7→F7-T3→T3-T5→T5-O1)。この方法は位相逆転により局在性の異常を検出しやすいという利点がある反面、振幅の大きさから活性度を推定することが難しいという欠点がある。いずれにせよ、電位の局在を推定するためにはこれら二つの導出法を対比させることが必要である。上記のほかには、全電極から導出した脳波電位の平均値を基準とする平均電位基準法や、記録電極の周囲の電極から導出した脳波電位の平均値を基準とする発生源導出法などがある。

脳波の波形は年齢や病的状態などによって大きく異なる。正常な脳波が記録されるためには、上行性脳幹毛様体賦活系、視床、大脳皮質の機能が正常であることが必要である。健康成人では安静覚醒閉眼時に後頭部優位に出現する α 波が脳波所見の判定の基本であり、ほかの帯域の出現に応じて病変を鑑別することができる。例えば、アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)では、病初期には脳波異常を認めないが、 θ 波や δ 波が病気の進行とともに出現する(図3)。しかし、 θ 波や δ 波が持続的に出現したり、間欠的な δ 波が高頻度で出現する場合は、薬物中毒やほかの代謝性脳症が疑われる。

このように脳波は臨床研究に用いられるだけでなく、ほかの研究分野でも積極的に利用されてきている。

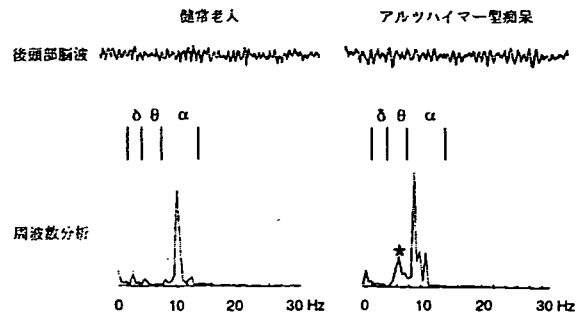


図3 健康老人と軽度アルツハイマー型痴呆患者の後頭部脳波およびその周波数成分. [飛松 02]より引用

例えば心理学分野では、さまざまな心理状態における脳波を記録し、意識状態の変化や生体リズム、学習などとの関連が研究されている。精神作業中の注意持続との関連があると考えられているFm θ 波(frontal midline theta rhythm)を解析することで、立体視における視覚疲労を評価する試みもある[岡本 07]。医工学分野では、安静覚醒閉眼時の α 波の振幅が開眼後すぐに減衰する α ブロッキングなど、脳波の周波数が変化する現象を利用してコンピュータを操作する研究(Brain Computer Interface: BCI)が近年さかに行われている。コンピュータと人間をつなぐインタフェースを対象とする研究分野にヒューマンインタフェースがあり、BCIはその一部と考えることもできる。ヒューマンインタフェースは、人間の特性を考慮して作業効率の向上を目指す英国型人間工学と、航空機やプラント運転などの事故防止と機器システムの使いやすさを目指す米国型ヒューマンファクタの2大潮流のもとで発展してきた経緯があり、人工知能技術を応用した研究分野の一つでもある。現状では、認知神経科学と人工知能が直接関係する研究領域はあまり見当たらないが、BCI研究などを通して交流が深まれば、双方にとってもさらなる発展が期待できる。

3. 誘発電位

誘発電位は、各種の感覚刺激に対する大脳の電気的反応を記録するものである。脳波と同様、頭皮上電極を用いて計測を行うが、覚醒レベルや精神活動レベルに応じて変化する大脳の持続的な電気活動を調べる脳波とは異なり、人間の認知メカニズムを詳しく調べることができる。そのため、認知神経科学の基礎研究では誘発電位が特によく利用されている。ただし、脳波に比べて電位が非常に小さいことから、刺激を与えた時刻をトリガーとして全試行で加算平均を行い、背景脳波を相殺して刺激応答に関する信号成分を抽出する加算平均法が用いられる(図4)。末梢感覚神経を刺激することで一次感覚受容野までの感覚情報処理機能をミリ秒単位で計測することが可能であるが、SN比の良い波形を得るには数十〜数百回の試行数が必要となる。最終的に記録のSN比は加算回数 N の平方根倍(\sqrt{N})になる。

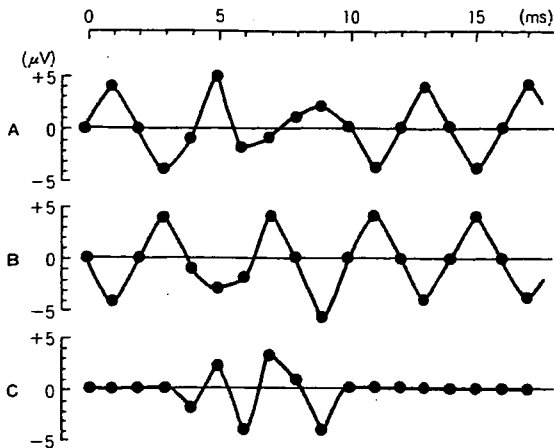


図4 加算平均法の原理を示す模式図。
A, B: 脳波に隠された誘発電位。C: 加算平均された誘発電位 (A+B)。[加藤 74] より引用

誘発電位は、感覚刺激という外因性要素を反映して比較的短い潜時で生じる刺激関連電位 (stimulus-related potential) と、感覚刺激の性状に関する認知という内因性要素を反映して比較的長い潜時で生じる事象関連電位 (Event-Related Potential: ERP) に大別される。刺激関連電位は刺激のモダリティーに応じてさらに分類され、チェッカーボードや格子縞を反転させて呈示するパターン反転刺激による視覚誘発電位 (Visual Evoked Potential: VEP)、クリック音による聴覚脳幹誘発電位 (Brainstem Auditory Evoked Potential: BASP)、末梢神経の電気刺激による体性感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential: SEP) が臨床応用されている。中でも、パターン反転刺激を用いた VEP が痴呆性疾患の病態解析によく使われている。例えば、格子縞刺激を 1 Hz で反転させ、左右の単眼全視野を刺激すると、潜時約 100 ms の陽性波 (P100) が後頭部から記録される。P100 は大脳で最初に視覚情報処理を行う 1 次視覚野 (V1) 由来の反応であり、中枢の視覚路障害の検出に鋭敏である。また、特殊感覚路の機能を検査できるという特性を活かし、VEP は特定の視覚認知に関する認知神経科学研究にも応用されている。大脳頭頂葉の MST 野では、視野の一点を中心にドットが拡散あるいは収束していく放射状の動きに反応するため、自己運動に伴うオプティカルフローを表現していると考えられている。最近の報告では、この放射状オプティカルフローに対する VEP として潜時約 200 ms の陽性波 (P200) が誘発され、頭皮上に広範に分布していることが示されている (図 5, [山崎 06])。V1 から MST 野へ至る運動視や立体視などの視覚経路 (背側経路) とは別に、V1 から大脳側頭葉の IT 野に至る形態視に関わる視覚経路 (腹側経路) がある。顔や表情などの非常に高度な視覚認知は腹側経路の終端である IT 野で行われていると考えられているが、既知顔と未知顔に対する VEP 波形が V1 ですでに有意に異なることが報告されている [Tobimatsu 04]。

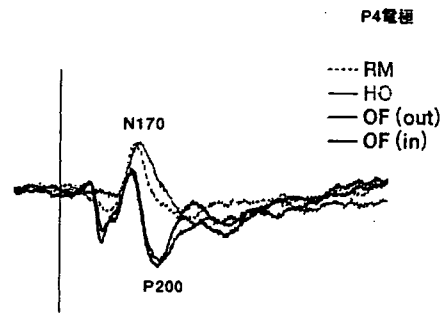


図5 運動視刺激に対する VEP 波形 (N=13)。
RM: ランダム運動, HO: 水平方向運動,
OF (out): 放射状オプティカルフロー (湧出し), OF (in): 放射状オプティカルフロー (吸込み)。[山崎 06] より引用

もう一つの誘発電位である ERP は、刺激の呈示や反応の遂行など何らかの事象に関連して生じる一過性の脳電位変動である。感覚刺激を用い、加算平均法で信号成分を抽出する点では刺激関連電位と同様である。しかし、ERP では刺激の弁別などによって生じる脳電位を対象にしているため、被験者に与えられた課題に対する判断など高次の認知機能を客観的に評価する指標として利用することができる。ERP 計測で用いられる代表的な課題に、頻度の異なる 2 種類の刺激をランダムに呈示して、低頻度刺激呈示時に答えさせるオドボール課題がある。視覚オドボール課題では羽根の枚数が異なる 2 種類の風車模様を用い、聴覚オドボール課題では 1000 Hz と 2000 Hz の純音を用いるのが標準的である。低頻度刺激の呈示確率を 10 ~ 20% として、平均 1.5 秒の呈示間隔で呈示することが推奨されている。2 種類の刺激を弁別する標的選択課題に対し、1 種類の刺激のみを呈示して単純に知覚する単純反応課題をコントロールとして行い、前者と後者の反応波形の差分をとる減算法も用いられる。減算法では、刺激に対する外因性成分を相殺してより純粋な内因性成分を抽出することができる。オドボール課題により潜時約 300 ms の陽性波 (P300) が出現するが、P300 の潜時は課題が難しくなるに従って延長するため、刺激の評価時間を反映していると考えられる。痴呆疾患では P300 の潜時が延長し、振幅が低下することから、臨床診断にも用いられている。なお、P300 は側頭葉内側部や海馬、側頭・頭頂葉移行部、前頭前野、下側頭葉など脳の複数領域を発生源とする複合波であると考えられているため、P300 から刺激の評価に関する情報処理メカニズムを詳細に調べることはできない。

以上のように、誘発電位は認知神経科学の基礎研究や臨床研究で積極的に利用されているのみならず、ほかの応用分野でも利用されてきている。先に述べた BCI を例にとると、脳波を用いる場合は特定の周波数帯域を消失させたり出現させたりする必要があるため、多少の訓練が必要となり使用者に負担を与える。誘発電位を用いると、使用者は基本的に視覚刺激を見たり聴覚刺激を聞

表1 情報処理課題を実行する機械を理解するのに必要な三つの水準. [Marr 82] より引用

計算理論(computational theory)	計算の目的は何か, なぜそれが適切なものか, そしてその実行可能な方略の論理は何か.
表現とアルゴリズム(representation and algorithm)	この計算理論はどのようにして実行することができるか. 特に入力と出力の表現は何か, そして変換のためのアルゴリズムは何か.
ハードウェアによる実現(hardware implementation)	表現とアルゴリズムがどのようにして物理的に実現されるか.

いたりすればよいだけなので, 少ない負担でコントロールしやすいという利点がある. 誘発電位を用いた応用研究を一層発展させるには, 加算回数を可能な限り減らして信号成分を高精度に抽出する解析技術の進歩が必要不可欠である.

4. 視覚系のモデル

ここまでは, 人間の認知メカニズムに関する実験的アプローチとして, 脳波や誘発電位という方法論の側面から認知神経科学を概説した. ここでは, 人間の認知メカニズムに関する計算論的アプローチとしての計算論的神経科学を概説し, その具体例として視覚系のモデルについて述べる.

冒頭でも述べたように, 計算論的神経科学とはコンピュータを用いて脳を理解するための研究領域である. 何をもって脳を理解したといえるかについては, Marrが三つの水準(表1)を提唱し, 今日の計算論的神経科学の方法論とゴールを初めて明確にした. つまり, 抽象的な計算理論に関する水準, その計算理論を具体的に実現するための表現とアルゴリズムに関する水準, さらにその表現とアルゴリズムを物理的に実装するためのハードウェアに関する水準の三つである. これを受けて, [川人 96]では計算論的神経科学について次のように定義している.

脳の機能を, その機能を脳と同じ方法で実現できる計算機のプログラムあるいは人工的な機械をつくれる程度に, 深く本質的に理解することを目指すアプローチを計算論的神経科学と呼ぶ.

しかしながら, Marrの三つの水準を包括し, 川人が定義した脳の本質的な理解を目指すための計算理論を構築するのは容易ではない. なぜなら, 脳のハードウェアに関する解剖学的知見も, 表現・アルゴリズムに関する生理学的知見も, 現状では圧倒的に不足しているからである. ただし, 視覚野は脳研究において最も歴史が古い領野の一つで, 三つの水準に関する知見が比較的豊富に蓄積されている. 特にV1は, 計算論的神経科学の理想的なアプローチがとれる状況にある. そのため, V1におけるモデル研究は盛んに行われている.

さて, ここから視覚系のモデルについて説明する. 視覚系のニューロンは, 視野空間において限局した受容野と呼ばれる領域をもち, 受容野内の視覚刺激に応じ

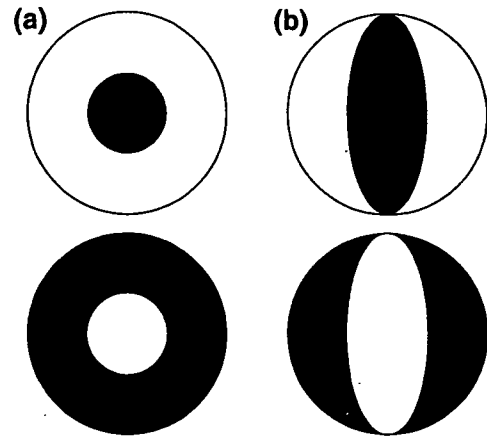


図6 受容野の模式図.

黒い部分は光が当たったときに反応(ON反応)する領域. 白い部分は光が消えたときに反応(OFF反応)する領域. 全面に光が当たると反応しない. それぞれ上段がON中心型受容野, 下段がOFF中心型受容野の例. (a) LGNニューロンの受容野. (b) V1ニューロンの受容野

て活動を变化させる. 網膜とV1を中継する外側膝状体(Lateral Geniculate Nucleus: LGN)では, ニューロンは受容野の中心あるいは周辺に光があるかないかを検出する比較的単純な局所コントラスト検出器である(図6a). 一方, V1のニューロンは方位選択性を示し, 受容野内の線分や格子縞の特定の傾きに選択的に応答する(図6b). これらのニューロン応答は線形フィルタ $g(x)$ を用いて次のように表すことができる.

$$a = f\left(\int g(x)I(x)dx\right) \quad (1)$$

$$g(x) = \begin{cases} \alpha \left[\exp\left(-\frac{x^2}{\sigma_c^2}\right) - \beta \exp\left(-\frac{x^2}{\sigma_s^2}\right) \right], & \text{LGN} \\ \cos(k \cdot x - \phi) \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right), & \text{V1} \end{cases} \quad (2)$$

ここで $x = (x, y)$ は視野空間における二次元空間座標であり, $I(x)$ は視覚刺激に対応する求心性入力, $f(\cdot)$ は半波整流型の出力関数である. このように, ニューロンの基本的な刺激応答特性を定式化することは簡単だが, 情報処理の実態は非常に複雑怪奇である. なぜなら, これらのニューロンが上位層, 下位層, そして同層内の数千個のニューロンと相互に結合し, 入出力を繰り返しながら情報処理をしているからである. 現実には, V1ニューロンは受容野内刺激に対する単純な方位選択性だけでなく, 受容野内外で傾きが異なる線形刺激の組合せによっても反応を变化させる. 例えば, 受容野内を最適

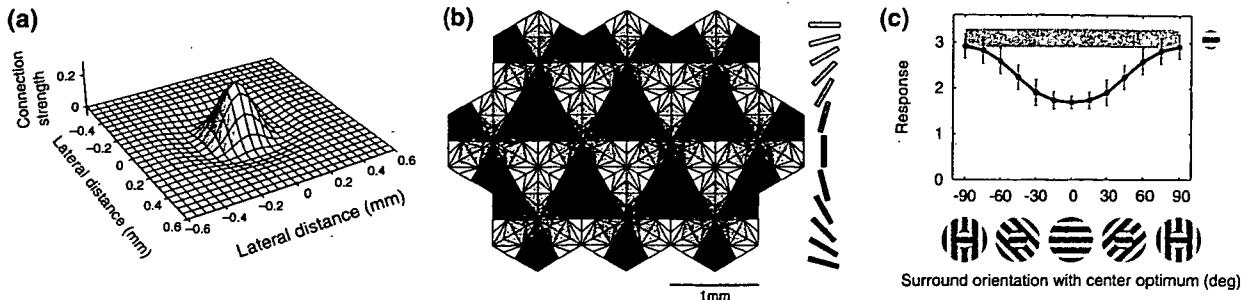


図7 V1のモデル.

(a) V1内部結合の強度分布モデル. (b) V1方位選択性地図のハニカム構造モデル. 図中の白から黒までのグレースケールは図右に付した傾きに対応する. つまり, 白は水平の傾きに選択性をもつニューロン集団を, 50%のグレーは垂直の傾きに選択性をもつニューロン集団を表す. (c) シミュレーションによるV1刺激文脈依存性の再現結果. 受容野内を最適な傾きの縞で刺激したときの反応(グレーの帯)に対し, 受容野外に受容野内刺激と同じ傾きの縞を組み合わせたときは反応が抑制され, 受容野外に受容野内刺激と直交する縞を組み合わせたときは反応が抑制されない. [Okamoto 04]より改変

な傾きの縞で刺激したときの反応に対し, 受容野外に受容野内刺激と同じ傾きの縞を組み合わせたときは反応が抑制され, 受容野外に受容野内刺激と直交する縞を組み合わせたときは反応が抑制されない. これは視覚刺激の“文脈”に応じた活動ということでV1の刺激文脈依存性と呼ばれており, 図と地の分化の知覚に関するニューロン活動として注目されている. 刺激文脈依存性に関する情報処理をコンピュータでシミュレーションするためには, それぞれのニューロンがどうつながっているか(ミクロな構造), それぞれの方位選択性をもつニューロンがどのように空間分布しているか(マクロな構造)の両方を知る必要がある.

ミクロな構造は比較的わかっており, V1における同層内のニューロン間結合は, 近隣が興奮性結合でその周囲が抑制性結合であるメキシカンハット型結合強度分布関数がよく用いられている(図7a). 一方, マクロな構造については近年の光学計測技術によって調べられているが, 複雑な構造のためモデル化は困難であった. そこで, 著者らはV1の方位選択性ニューロンの空間分布に関する幾何学的特徴を解析し, 方位選択性地図のハニカム構造モデルを提案した(図7b). そして, これらのモデルを用いてコンピュータシミュレーションを行い, 刺激文脈依存性を説明した(図7c) [Okamoto 04]. この研究は, 脳の構造というハードウェアの拘束条件によってアルゴリズムが決定し, 刺激文脈依存性の計算理論を構築した例である.

V1より高次の視覚野についてもさまざまなモデル研究が行われている. 中でも, パターン認識に関係があるといわれている側頭葉のモデルとして, Fukushimaの提案したネオコグニトロンは有名である [Fukushima 82]. ネオコグニトロンは, V1の情報処理システムを側頭葉にまで拡張し, フィルタリングを行うS細胞素子と位置ずれを許容するC細胞素子を導入することで頑健なパターン認識能力を実現した. 当時は視覚野の構造的知見が乏しい状況であったが, 既知の知見を用いて未知の視覚高次機能のアルゴリズムを予測し, 実用的なパターン認識システムを開発したということで高く評価されて

いる. ネオコグニトロンは計算論的神経科学にも人工知能にも有用な方法論を提案しており, 両者にまたがる研究を進展させるヒントとしてもう一度見直すべきであろう.

5. おわりに

認知神経科学と計算論的神経科学は, 人間の認知や知覚のメカニズムを解明するという同じ目的に異なるアプローチで取り組んでいる. それぞれが完全に独立した分野ということではなく, 前者が後者を内包するともいえるし, 両者が対等に広義の脳科学の一員であるということもできる. ただし, 脳機能の観点からいえば, 認知神経科学にとって計算論的神経科学が扱う神経回路モデルは低次すぎるし, 計算論的神経科学にとって認知神経科学が扱う脳の認知メカニズムは高次すぎる. ネオコグニトロン的な発想で両者の溝を埋めることができれば, 両者が交流を深め, さらなる発展を遂げることが可能になるであろう.

一方, 本文中にも述べたように, 人工知能は人間の高次脳機能の実現が目的であり, 機能を実現するためには特に手段を選ぶ必要はない. 脳のハードウェアによる拘束条件から解放することで, 原理的には脳機能をしのぐ情報処理機能を実現することが可能である. ただし, その拘束条件こそが脳機能実現の最大の手がかりであると見ることできる. 認知神経科学や計算論的神経科学においては, 脳のハードウェアによる拘束条件が情報処理のパフォーマンスに及ぼす影響を, ほかのさまざまなアルゴリズムと比較し客観的に評価するという視点が欠けていると思われる. 相互に補完しあい人工知“脳”として融合できれば, 大きなブレイクスルーを生み出すことができるのではないだろうか.

◇ 参考文献 ◇

[Berger 29] Berger, H.: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen, *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Vol.