

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Visual ERPs and cortical function

Shozo Tobimatsu¹, Yoshinobu Goto², Takao Yamasaki¹,
Taisuke Nakashima¹, Yasuko Tomoda³, Akihisa Mitsudome⁴

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

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

³ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

⁴ International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan

■ Parallel visual pathways

Anatomy and physiology of the visual pathways

The human visual system is made up of multiple, parallel channels which process different information, and each channel is made up of a set of the sequential processing centers [1, 2]. Light increments (ON) and decrements (OFF), motion, stereoscopic depth, color, shape, and other parameters of visual stimuli are processed separately and simultaneously (Figure 1). There are two major parallel pathways in humans; the parvocellular (P) and magnocellular (M) pathways. The former is responsible for carrying information on the form and color of an object because of its ability to detect stimuli with high spatial frequencies and color while the latter plays an important role in detecting motion due to its ability to respond to high temporal stimuli [1, 2].

The elementary components of visual stimuli such as luminance, contrast, color, spatial frequency, and temporal frequency are important for parallel processing (Figure 2). Surprisingly, even a picture of a face can be decomposed into its spatial frequency components. We have been studying the functions of the P- and M-pathways with evoked potentials and event-related potentials (ERPs) elicited by visual stimuli whose characteristics have been altered [2-5]. This approach has enabled us to explore the functions of the retina and primary visual cortex (V1). Thus, information on the characteristics of a face is first processed in the fusiform gyrus (V4), and the information is carried by the P-pathway [6]. Information on the motion of an object is processed in MT/V5 and the information is carried by the M-pathway [7].

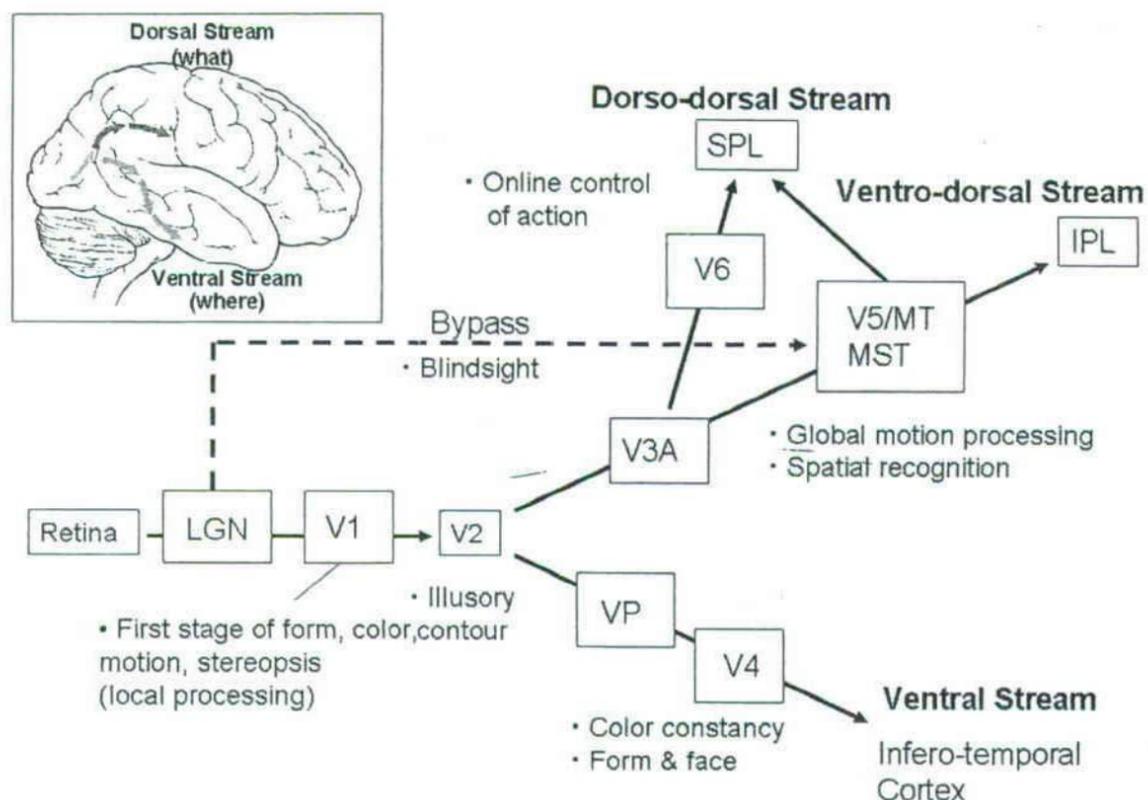


Figure 1. Recent concepts of parallel visual pathways.

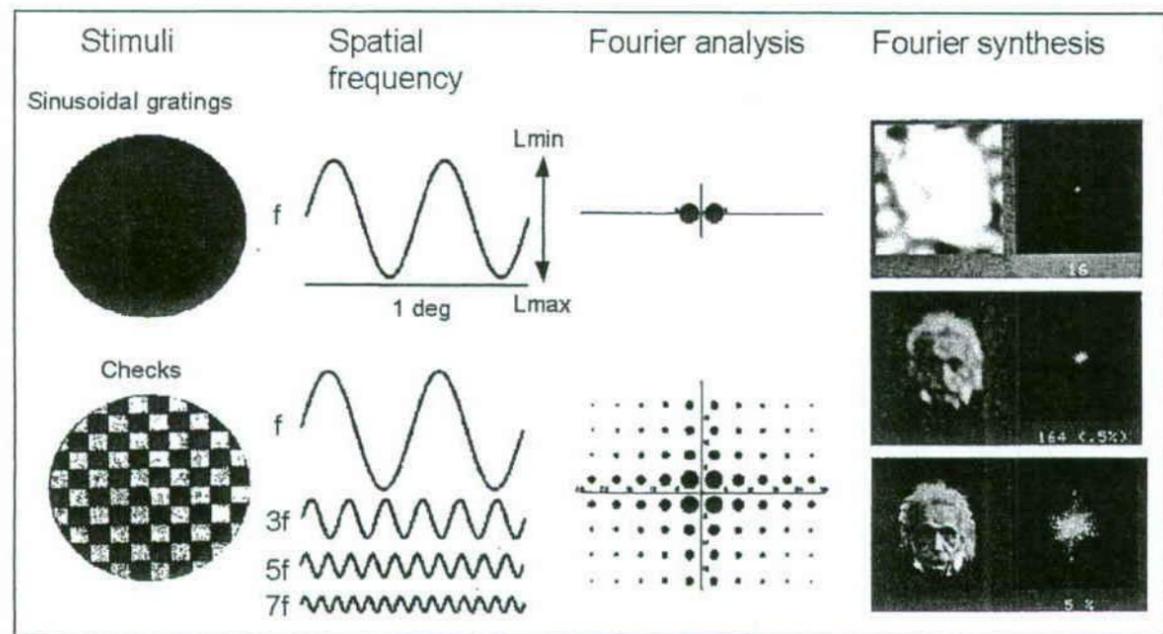


Figure 2. Importance of the elementary components (luminance, contrast, color, spatial frequency and temporal frequency) of the visual images. Regarding spatial frequency, a checkerboard pattern is rather complex compared with sinusoidal gratings (left). A photograph of a face is decomposed into several spatial frequencies (right).

Face perception

ERPs elicited by facial and motion stimuli were recorded at multiple scalp sites in normal subjects. A photograph of a face was filtered in the spatial domain to alter its spatial frequency components, and the resulting images were used to investigate how the low-spatial-frequency (LSF) and high-spatial-frequency (HSF) components of the face contributed to the identification and facial expressions of the face. Faces and houses for the LSF and HSF stimuli were created by image engineering techniques with two-dimensional fast Fourier transformation [8]. Broad-band spatial frequency (BSF) stimuli were original photographs and unfiltered. The cut-off frequencies (< 2.5 to 4.0 cycles/face for LSF; and > 30.0 to 50.0 cycles/face for HSF) were determined by measuring the psychophysical threshold for the recognition of facial expressions prior to the ERP recordings. The mean luminance and contrast were controlled by normalizing the mean and standard deviation (SD) of the gray values of the entire stimulus [8]. Representative examples of the stimuli (fearful expression) are shown in Figure 3.

The ERPs evoked by faces, objects, and facial expressions under the three conditions of spatial frequency are shown in Figures 4 and 5. The grand-averaged P100 waveforms at Oz for each stimulus are shown in Figure 4 (upper panel). The P100 amplitudes were significantly enhanced by the LSF information of faces, but not by that of objects, regardless of the facial expressions.

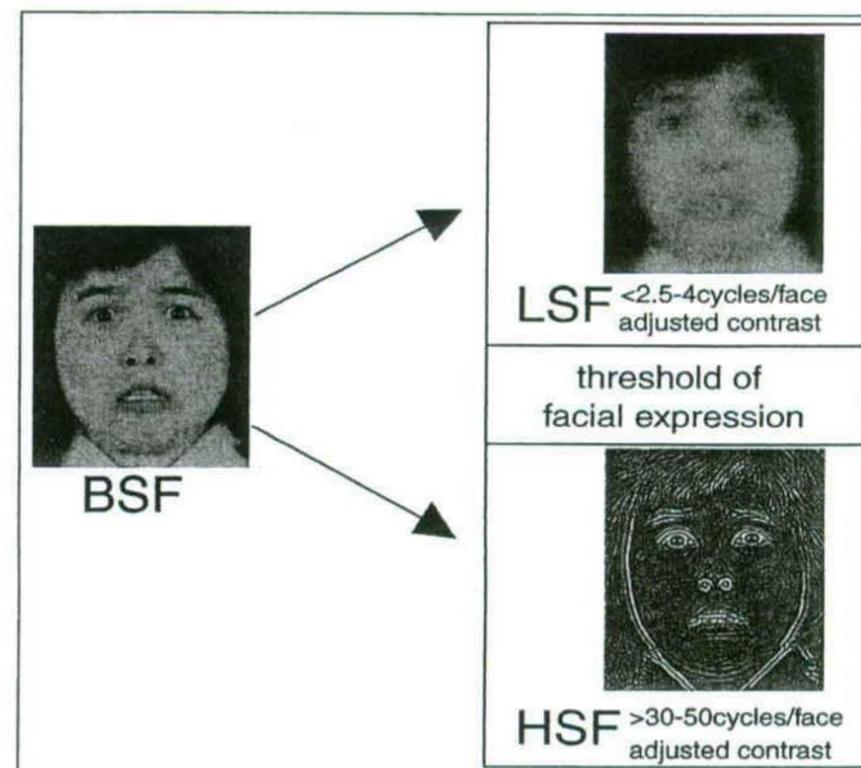


Figure 3. Representative examples of the face stimuli used in this study. BSF is an original non-filtered image (left), which contains broad spatial frequency components. LSF and HSF faces are filtered by fast Fourier transformation. The LSF face consists of information with low spatial frequencies (< 2.5-4 cycles/face width) and preserves the holistic facial image (right). The HSF face extracts information with high spatial frequencies (> 30-50 cycles/face width) and emphasizes the detailed features of the facial components.

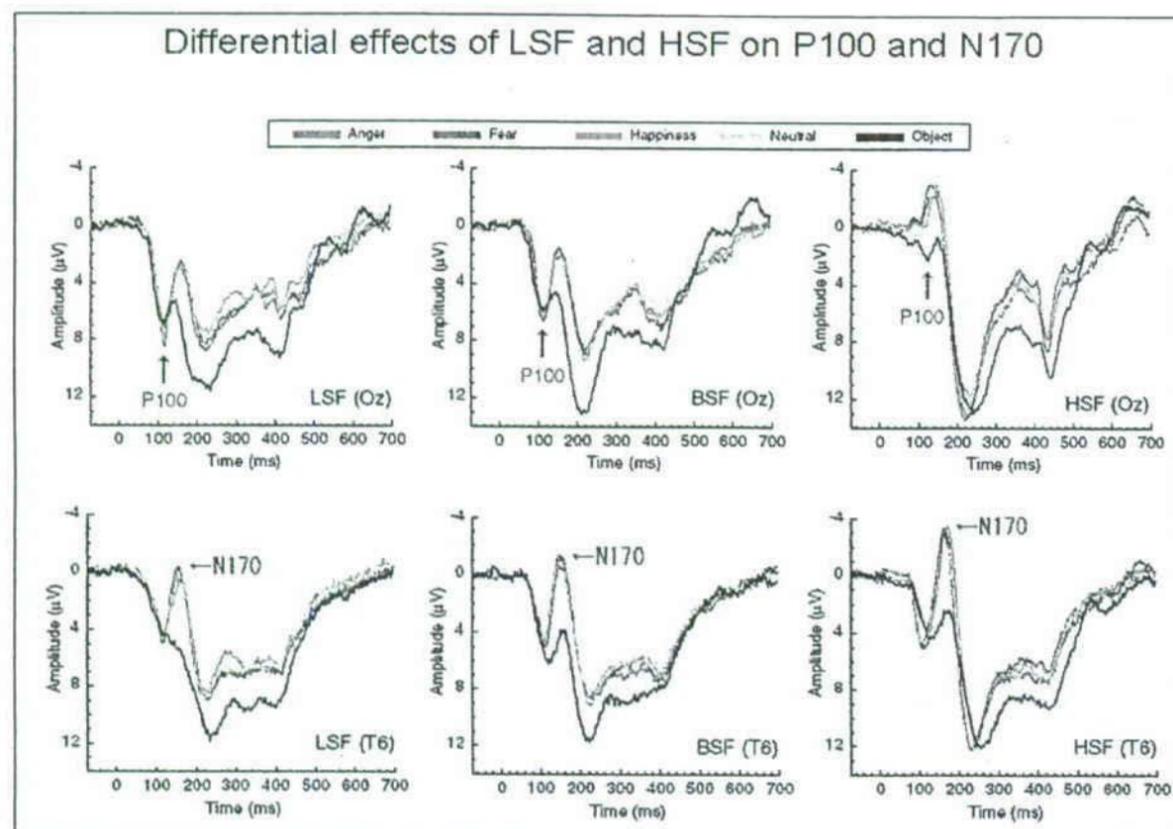


Figure 4. P100 responses to each stimulus recorded at the mid-occipital region (Oz). The grand-averaged P100 is specifically larger for LSF faces (left) than for BSF (middle) and HSF (right) faces. The N170 responses to each stimulus at the temporo-occipital electrodes (T5 and T6). The grand-averaged N170 for HSF faces is clearly larger than those for BSF and LSF faces with right hemisphere predominance.

The grand-averaged N170 waveforms at the T5 and T6 electrodes are shown in *Figure 4* (lower panel). The N170 amplitudes in the right hemisphere were significantly augmented by HSF information of faces, but not by that of objects, irrespective of the facial expressions. Enlarged waveforms of the late components for LSF, BSF and HSF faces at the T5 and T6 electrodes for the time window of 200–450 ms are shown in *Figure 5*. The LSF images elicit different responses for “positive and negative” expressions in the relatively early phase of the late components, while HSF images induced different responses for “negative and negative” expressions in the late phase of the late components.

Information of different components of the face is transmitted mainly by the P-pathway and processed in the fusiform gyrus (V4) [6]. Direct recordings from human V4 demonstrated that a surface-negative potential (N200) was evoked by faces but not by the other types of stimuli [9]. Scalp-recorded ERPs showed that the N170 component was a face-specific potential, and that it was predominant in the posterior temporal cortex [10]. More specifically, it was most likely generated in the occipitotemporal sulcus lateral to V4 [10]. Our results suggested that P100 reflects holistic processing of faces, whereas N170 analyzes their features. Consequently, N270–310 is involved in the discrimination between positive and negative expressions, whereas N330–390 separates detailed information among the negative expressions. Therefore, faces and facial expressions are sequentially processed in parallel based on the LSF and HSF information.

Differential effects of LSF and HSF on late negative potentials (250–400 ms)

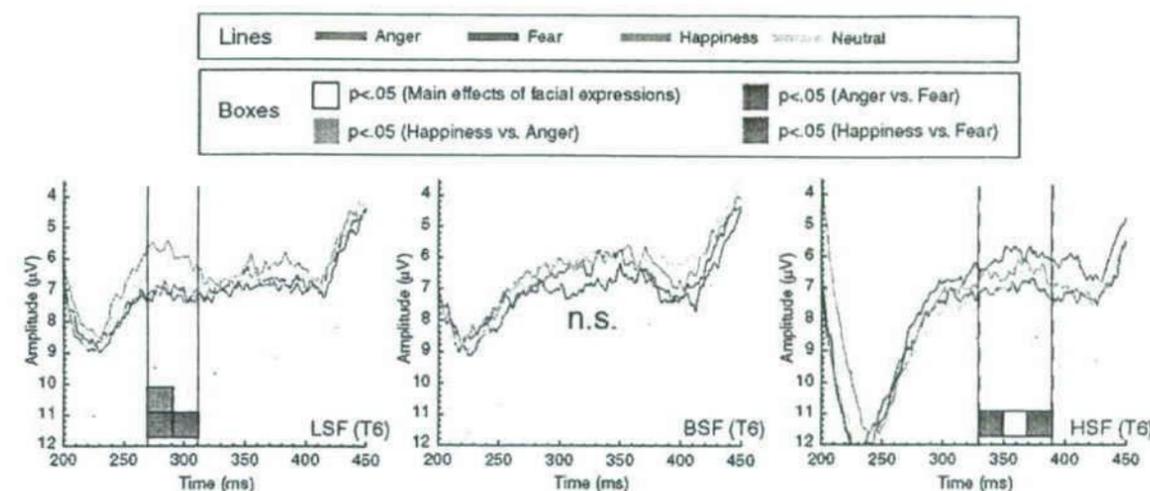


Figure 5. Waveform of the late components for each facial expression. The original waveforms in *Figure 4* in the time window of 200–450 ms are enlarged for comparison. The white square boxes on the abscissa indicate the main effects of facial expressions, while the colored boxes show statistically significant differences revealed by paired comparisons (Bonferroni correction). Under the LSF condition, there are significant differences in amplitudes between positive (happiness) and negative (anger and fear) expressions during the time window of 270–310 ms, regardless of the hemisphere. In contrast, a significant difference is found only for negative expressions (anger vs. fear) during the time window of 330–390 ms under the HSF condition.

Motion perception

To study motion perception, stimuli with coherent horizontal (HO) movements and stimuli with radial optic flow (OF) motion were used (*Figure 6*, left). First, the thresholds for detecting HO and OF movements were determined psychophysically in young and elderly healthy subjects. Second, the motion coherence thresholds for HO and radial OF motions were determined using a left/right two-alternative forced-choice discrimination technique [11]. The perceptual threshold was defined by the percentage of coherent motion in the stimuli ($[\text{coherently moving dots}]/[\text{coherently moving dots} + \text{random dots}] \times 100$) yielding 82.5% correct responses. The thresholds were related to the Weibull fit to psychophysical responses [11]. From these results, the coherence level eliciting 90% correct responses was used to elicit ERPs in normal subjects.

In the ERP study, there were two major components elicited by motion stimuli; an N170 component and a P200 component (*Figure 6*, right). In the parietal area, the N170 component was evoked by HO motion and N170 was less marked by OF motion and showed an adaptational effect for random motion [12]. The P200 component, on the other hand, was elicited by only the OF motion and did not show an adaptational effect.

Functional magnetic resonance images (fMRI) were recorded measured while normal subjects viewed the motion stimuli. A box-car design was employed and statistical analysis was performed with SPM99. The HO and OF motion stimuli activated the dorsal pathway differentially (*Figure 7*) [12]. Interestingly, the inferior parietal lobule (IPL) was activated by OF motion while the superior parietal lobule (SPL) was activated by HO motion.

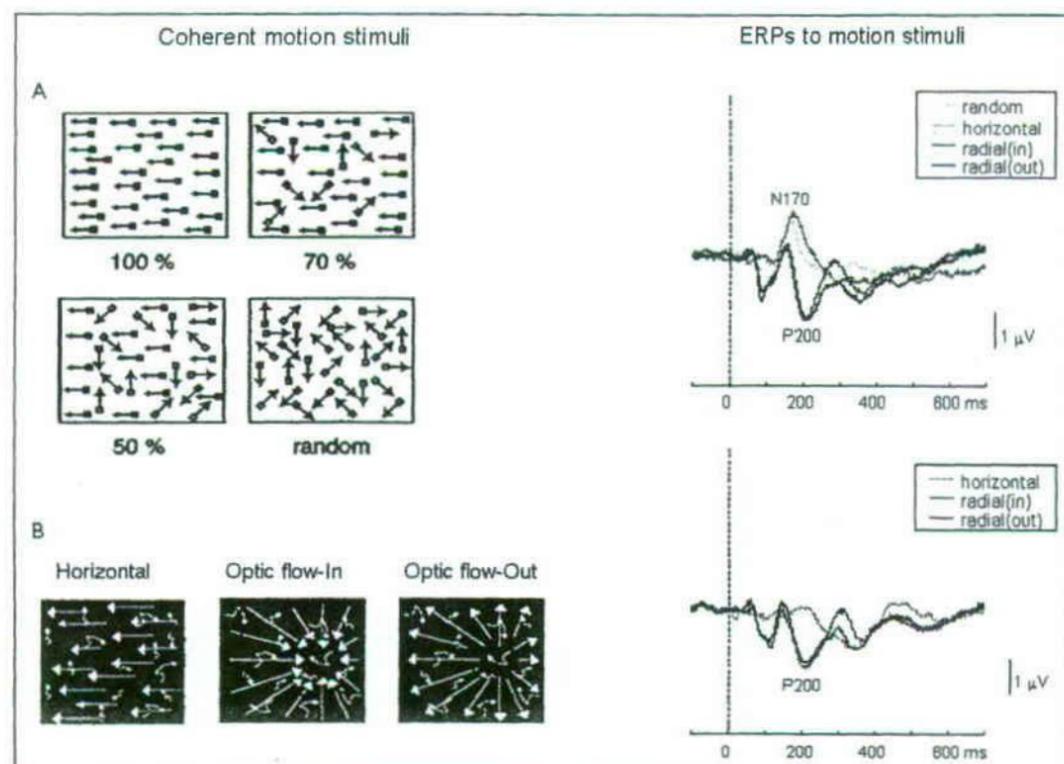


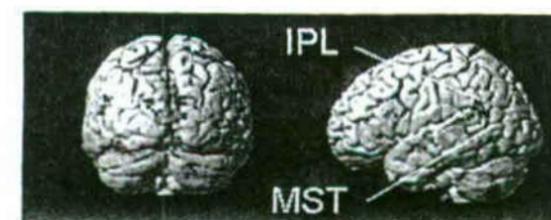
Figure 6. Horizontal and radial optic flow stimuli were used to evoke motion perception (left A, B). Four hundred white dots on a dark background were animated at a 60 Hz frame rate. The horizontal motion stimuli consisted of leftward or rightward movement of the dots. Radial motion consisted of dots moving in a radial pattern out from a focus of expansion on the horizontal meridian, 5 deg to the left or right of center. Motion stimuli also evoke N170 but this component is maximal over the parietal region (P3 or P4) (right). The N170 component is much larger to horizontal motion than to radial optic flow. In contrast, the later component, P200, is only recorded by radial optic flow.

Information about a moving stimulus is carried by the M-pathway and is processed in MT/V5 [7]. A recent magnetoencephalographic study has shown that the human V5 is activated by HO motion made up of random dot kinematograms [13]. Our results showed that HO motion elicited an N170 component in the parietal area and had an adaptational effect for random motion while a P200 component was elicited by OF without an adaptational effect. Our observations suggest that the perception of HO and OF are segregated and sequentially processed. In agreement with this suggestion, fMRI studies showed that both HO and OF motion stimuli activated MT/V5 with the superior parietal lobule was activated by only HO motion. These findings are in accord with the recent view on the importance of the parietal lobe for OF motion perception [14]. The differential effects of adaptation on OF and HO are evident, which suggest that OF perception, especially OF (out), is related to the ventro-dorsal pathway while HO perception is related to the dorso-dorsal pathway.

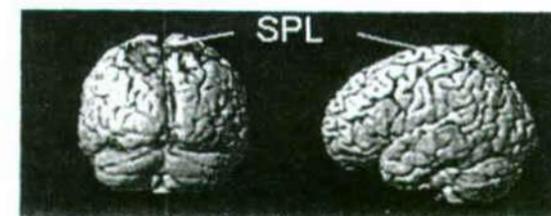
■ Mechanism of photosensitive epilepsy

Photosensitive epilepsy (PSE) occurs in approximately one out of 4000 individuals from the general population and tends to be most prevalent in adolescence [15]. PSE can be caused by flickering light and/or high contrast patterned stimuli. Patients with PSE usually show a photoparoxysmal response (PPR) to intermittent photic stimulation (IPS) in their EEGs. Apparently, the ON-OFF pathway [2] is responsible for PSE.

OF minus HO



HO minus OF



RM minus OF

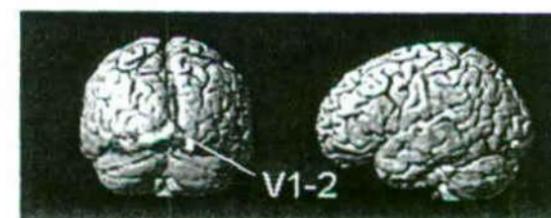


Figure 7. fMRI results under different conditions of motion. Subtracting the response to HO from that to OF (out) shows activation of IPL, MST, STS, cerebellum for OF (out; upper) while subtracting OF (out) from HO shows activation of SPL (middle). Random motion only activated V1/V2 (lower).

"Pocket monsters" seizures

On December 16, 1997 at around 18:50 hours, 685 Japanese children and some adults suffered generalized convulsions and a loss of consciousness suggesting epileptic seizures, while watching a popular animated TV program called Pocket Monsters [16, 17]. The probable cause was PSE because an unusually large number of children developed similar symptoms at exactly the same time in a similar situation when watching a scene consisting of flashing lights and rapid color changes in the cartoon. However, it was not clear why so many children without any previous seizures were affected or exactly which components of the cartoon were the provocative stimuli. We reported that rapid changes of blue and red (B/R) color frames were the provoking factor for these seizures.

Clinical findings

Twenty children (11 boys and 9 girls, aged 5-17 years) with seizures provoked by a cartoon which was broadcast on December 16, 1997 were referred to the Department of Pediatrics of Fukuoka University (Table I). All patients underwent a comprehensive EEG investigation including hyperventilation. Intermittent photic stimulation (IPS) was performed using a photostimulator (NEC San-ei or Nihon Kohden) placed at a distance of 30 cm from the patient's eyes. In addition, EEG recordings were made from four male children (aged 8-13 years) who were recruited from the 20 cases and were watching the critical sequences of the cartoon that had induced the seizures. The patient sat 1.3 m from the

Table I. Summary of clinical findings

Case	Age	Gender	Seizure type	Febrile convulsion	CT or MRI	Time
1.	11	M	GTC	-	N	6:51
2.	9	M	GTC	-	N	6:51
3.	14	M	GTC	-	N	6:50
4.	8	M	GTC	+	N	?
5.	13	M	GTC	-	ND	6:51
6.	10	M	GTC	-	N	6:51
7.	11	M	GTC	+	N	6:51
8.	15	F	GTC	+	N	6:40
9.	15	F	GTC	-	N	6:45
10.	16	F	GTC	-	N	6:50
11.	17	F	GTC	-	N	6:51
12.	11	F	GTC	-	N	6:51
13.	12	M	GTC	-	N	6:51
14.	5	F	UNCONCIOUSNESS	+	N	6:51
15.	6	F	VISUAL	+	N	6:51
16.	8	F	GTC	-	ND	6:51
17.	8	M	GTC	-	N	6:51
18.	12	M	GTC	-	N	6:51
19.	14	M	GTC	-	N	6:51
20.	12	F	GTC	-	ND	6:50

Abbreviations: GTC = generalized tonic convulsions, + = present, - = absent, N = normal, ND = not done.

video monitor which subtended a visual angle of 23.1 degree horizontally and 17.4 degree vertically. Rapidly changing blue and red (B/R) color frames and monochromatic gray and black (G/B) frames were presented at different stimulus frequencies of 3, 6, 8.57, 10, 12, and 15 Hz in 2 patients, because the committee had determined that the background of the colored cartoon frames consisted of rapid changes of red and blue frames at 12 Hz. The mean luminances of the red, blue, gray, and black were 120 cd/m², 160 cd/m², 160 cd/m² and 20 cd/m², respectively.

EEG findings

All four boys had photoparoxysmal responses (PPRs), *i.e.*, bursts of 3 Hz spike and wave complex, when exposed to the colored cartoon frames, and the PPRs were less frequent while watching a monochromatic version of the same cartoon (Figures 8, 9). The effect of the stimulus frequency on the EEG is shown in Figure 9 for one subject. This subject had a PPR to B/R color stimulus at 6 Hz and at 12 Hz and did not show the PPR to G/B stimuli up to 12 Hz (Figure 9) [17]. The other patient showed a PPR to B/R color stimulus at 10 Hz and did not show a PPR up to 12 Hz with G/B stimuli (data not shown).

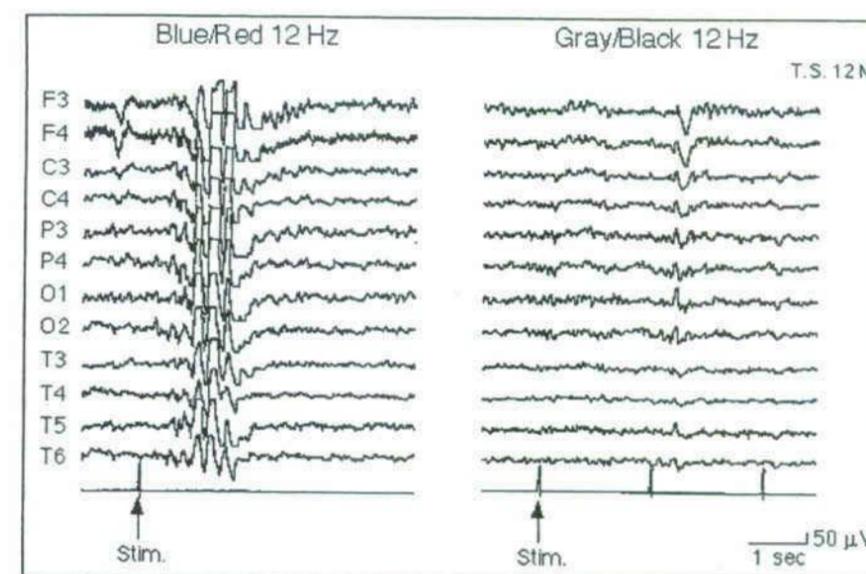


Figure 8. Photoparoxysmal response induced by the cartoon frames (blue/red) and monochromatic version (gray/black) of the same cartoon in a representative case. This patient was more sensitive to chromatic changes than monochromatic changes. Adopted from Tobimatsu *et al.* (1999) [17].

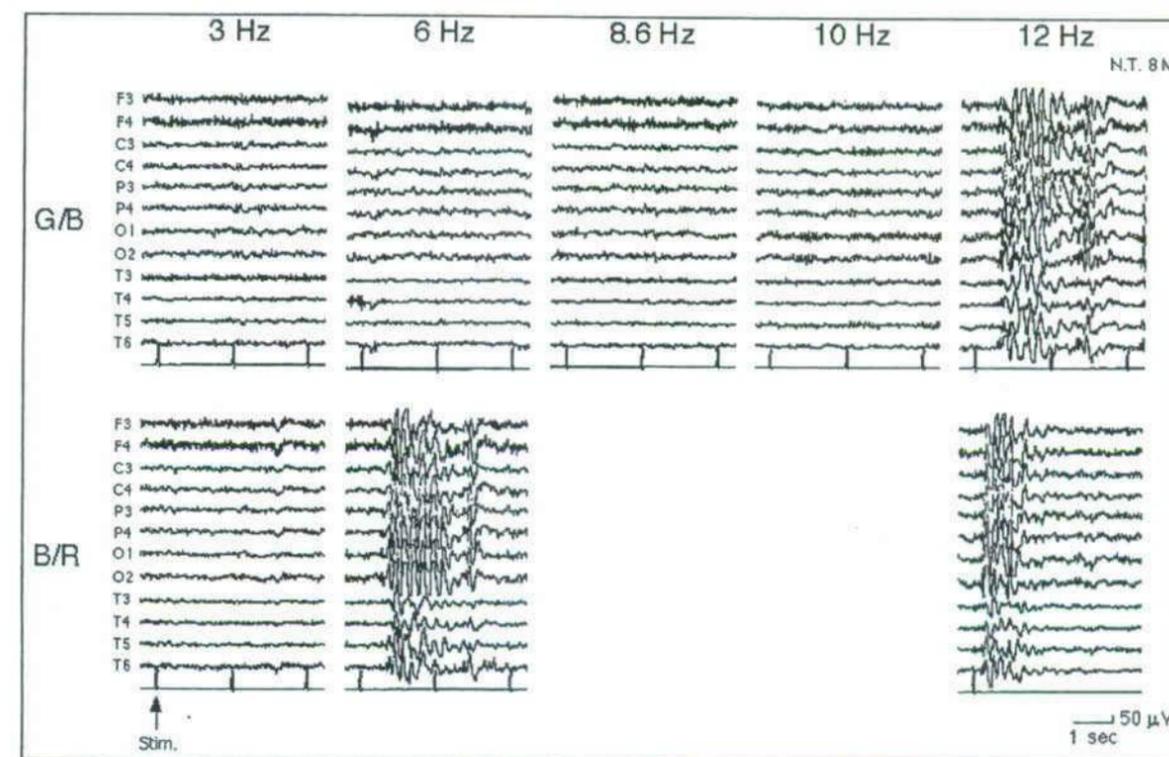


Figure 9. Effect of stimulus frequency on photoparoxysmal response (PPR) in another patient. Note that not only blue/red (B/R) chromatic changes at a rate of 12 Hz but also that of 6 Hz provoked a PPR. In contrast, a gray/black (G/B) flicker induced a PPR only at 12 Hz. Adopted from Tobimatsu *et al.* (1999) [17].

Chromatic sensitivity

Four patients without history of seizures were more sensitive to rapid color changes than to monochromatic ones. Similarly, five of six British PSE patients had a PPR after viewing colored (B/R) cartoon frames but not after watching monochromatic (G/B) ones [16]. We also found that B/R stimuli provoked a PPR at even lower stimulus frequencies than that with achromatic stimuli. These findings suggest that the rapid color changes in the cartoon provoked the seizures. The long wavelength red light from the red frame stimulates red cones while short wavelength blue light stimulates blue cones [2]. It was thus postulated that no antagonistic relationship existed between the red and blue cone impulses in the visual cortical neurons [18]. No matching inhibitory signals were elicited by stimulating with these two colors, which thus resulted in a maximal stimulation of the visual cortex, and seizures in photosensitive individuals. It remains controversial, however, as to whether red light is more provocative than white light [16, 19-22]. Takahashi and Tsukahara [19, 20] claimed that red flickering light was more epileptogenic than white or other colors while other studies found no consistent difference between red and green stimuli. These findings suggest that a combination of colors without any antagonistic relationship in the visual cortex such as red and blue is apparently more provocative than red alone.

Revised concept of photosensitive epilepsy

From all of these observations, we would like to revise the overall concept of photosensitive epilepsy. We propose that four factors play important roles in the generation of a PSE: 1) photosensitivity, 2) pattern sensitivity, 3) chromatic sensitivity and 4) stimulus frequency [17]. Photosensitivity to IPS is well-known to be essential for diagnosing PSE [22-24]. Pattern sensitivity is already known to play an important role in TV game epilepsy [15, 25, 26]. High contrast black and white square-wave grating patterns at spatial frequencies between 0.5 and 6 cycles/degree are recommended for laboratory tests of pattern sensitivity [15]. Chromatic sensitivity is also important as observed in this study, especially a combination of colors without any antagonistic relation in the visual cortex such as red and blue. Finally, stimulus frequency is another important factor. PSE patients are most sensitive to a frequency range of 10 to 30 Hz of the IPS [15]. Similarly, the induction of PPRs was highly dependent on the stimulus frequency for B/R or G/B as shown in the present study. Taken together, investigators should thus recognize that each PSE patient has a different susceptibility to these four factors. These findings suggest that testing for chromatic sensitivity as well as IPS sensitivity during routine EEG tests is required when physicians suspect chromatic sensitivity in patients. In sum, our patients were all considered to have PSE. However, chromatic sensitivity also played an important role in the generation of seizures. Therefore, we propose that chromatic sensitive epilepsy should be considered a variant of PSE, and a substantial population of children are affected by it.

■ Conclusions

We have outlined the functions of the major parallel pathways of the visual system to understand the mechanism of visual reflex epilepsy such as PSE. The results of our study clearly suggest that visual stimuli should be tailored to answer specific clinical and/or research questions.

Acknowledgments

This study was supported in part by Grant-in-Aid for the 21st Century COE Program.

References

- Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988; 240: 740-9.
- Tobimatsu S, Celesia GG. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1414-33.
- Tobimatsu S, Tomoda H, Kato M. Parvocellular and magnocellular contributions to visual evoked potentials in humans: Stimulation with chromatic and achromatic gratings and apparent motion. *J Neurol Sci* 1995; 134: 73-82.
- Arakawa K, Tobimatsu S, Kato M, Kira J. Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1048-57.
- Tobimatsu S, Celesia GG, Haug BA, Onofrij M, Sartucci F, Porciatti V. Recent advances in clinical neurophysiology of vision. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 2000; S53: 312-22.
- Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolna RJ. Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 2003; 6: 624-31.
- Rizzolatti G, Matelli M. Two different streams from the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 2003; 153: 146-57.
- Nakashima T, Goto Y, Abe T, Kaneko K, Saito T, Makinouchi A *et al.* Dual route model for recognition of faces and facial expressions: An event-related potential study with spatially filtered images. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: S302.
- Allison T, Ginter H, McCarthy G, Nobre AC, Puce A, Luby M, Spencer DD. Face-recognition in human extrastriate cortex. *J Neurophysiol* 1994; 71: 821-5.
- Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci* 1996; 8: 551-65.
- Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment. Getting lost between aging and AD. *Neurology* 2003; 60: 802-8.
- Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Tsurusawa R, Taniwaki T. An integrated approach to face and motion perception in humans. *Clin Neurophysiol* 2006; S59: 41-6.
- Nakamura H, Kashii S, Nagamine T, Matsui Y, Hashimoto T, Honda Y *et al.* Human V5 demonstrated by magnetoencephalography using random dot kinematograms of different coherence levels. *Neurosci Res* 2003; 46: 423-33.
- Prito M, Kupers R, Faubert J, Gjedde A. Cortical representation of inward and outward radial motion in man. *Neuroimage* 2001; 14: 1409-15.
- Harding GFA, Jeavons PM, Edson AS. Video material and epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 1208-16.
- Harding GFA. TV can be bad for your health. *Nature Med* 1998; 4: 265-7.
- Tobimatsu S, Zhang Y-M, Tomoda Y, Mitsudome A, Kato M. Chromatic sensitive epilepsy – A variant of photosensitive epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 790-3.
- Livingstone MS, Hubel DH. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci* 1984; 4: 309-56.
- Takahashi T, Tsukahara Y. Influence of color on the photoconvulsive response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 124-36.
- Takahashi T, Tsukahara Y. Usefulness of blue sunglasses in photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 517-21.
- Binnie CD, Estevez O, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Peters A. Colour and photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58: 387-91.
- Harding GFA, Pearce K, Dimitrakoudi M, Jeavons PM. The effect of coloured intermittent photic stimulation (IPS) on the photoconvulsive response (PCR). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 39: 428.

23. Panayiotopoulos CP, Jeavons PM, Harding GFA. Occipital spikes and their relation to visual evoked responses in epilepsy, with particular reference to photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 179-90.
24. Jeavons PM, Harding GFA, Panayiotopoulos CP, Drasdo N. The effect of geometric patterns combined with intermittent photic stimulation in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 33: 221-4.
25. Wilkins AJ, Darby CE, Binnie CD, Stefansson SB, Jeavons PM, Harding GF. Television epilepsy-The role of pattern. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47: 163-71.
26. Fylan F, Harding GFA. The effect of television frame rate on EEG abnormalities in photosensitive and pattern-sensitive epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1124-31.

E. 多発性硬化症の電気生理診断学

萩原 綱一 (九州大学神経内科)
重藤 寛史 (九州大学臨床神経生理)
飛松 省三 (九州大学臨床神経生理)

多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS) は時間的・空間的多発性病変を特徴とした炎症性脱髄疾患である。診断においては MRI による画像診断が重要視されており, McDonald ら^{1,2)} による診断基準では, MRI による多発病変の証明が診断に必要な項目の多くを占めている。しかしながら, 臨床症状や神経学的所見から病変部位を推定しながらも, MRI では明らかな病変が描出されないことは日常の診療でしばしば経験されることである。こうした MRI では描出できない潜在性病変の客観的な証明において, 電気生理学的検査は不可欠な存在である。MS の電気生理学的診断によく用いられているのは誘発電位検査であり, 視覚誘発電位 (Visual evoked potentials: VEP), 運動誘発電位 (Motor evoked potentials: MEP), 体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potentials: SEP), 聴性脳幹反応 (Auditory brainstem response: ABR) がルーチン化されている。それぞれの検査手技, 正常誘発波形, 主成分の発生源などについての説明は成書を参照されたい³⁾。この項では, これら誘発電位検査の診断および臨床経過予測への有用性について述べる。

誘発電位検査の診断的有用性

一般的なコンセンサスとして, MS の多発性病変の証明において最も感度が高いのは MRI であるというのは周知の事実である。しかしながら, MRI のみでは診断特異性が十分ではない。中には他の鑑別疾患 (血管炎, 脳血管障害など) との区別が難しい病変であったり, 先に述べたように臨床症状や神経学的所見から予想される病変が描出されなかったりすることもしばしばである。それは, MRI 所見が炎症性脱髄の病態そのものを表現しているわけではなく, 組織内の水分組成の変化による T2 延長効果や血液脳関門の破綻による造影効果を表現していることに起因している。

一方, 誘発電位検査は脱髄の病態をより反映した検査であるといえる。誘発電位検査では脱髄による神経伝導速度の低下を誘発波形潜時の延長として表すことが可能であり, VEP であれば P100 潜時の延長, SEP であれば中枢感覚伝導時間 (上肢の場合は N13-N20, 下肢の場合は N20-P37 の頂点潜時差)

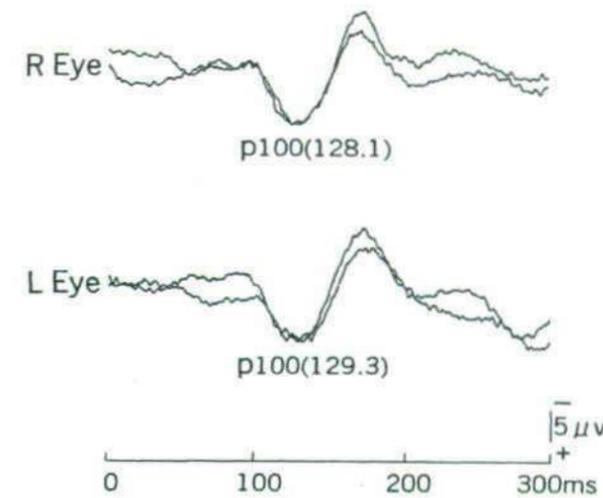


図1 68歳女性, 頸髄炎 (MS 疑い) の患者の VEP 所見

両眼視力は正常であったが, 両側 P100 潜時の延長を認め, 潜在的な視神経病変が示唆された。(刺激視野 8 度, チェックサイズ 30 分, 刺激頻度 1 Hz, 100 回加算平均, 周波数帯域 0.5-200 Hz にて測定)

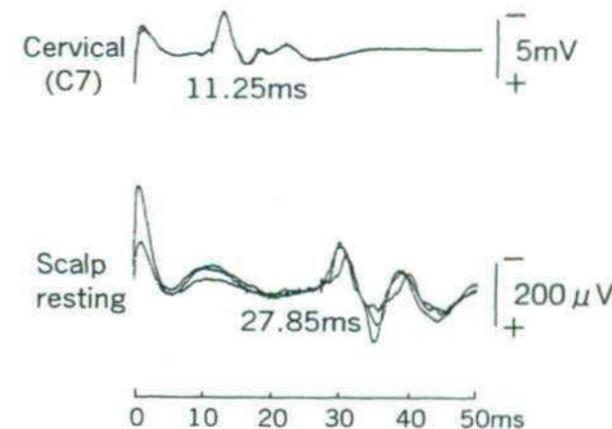


図3 29歳女性, MS 疑い患者の MEP 所見
中枢運動伝導時間 (安静時の左経頭蓋磁気刺激による MEP 潜時と第 7 頸椎の磁気刺激による MEP 潜時の差) が 15.60 ms (正常値: 8.61~10.67) と著明に延長し, 客観的に右側錐体路障害が証明された。(刺激強度 850 V, 周波数帯域 50-3000 Hz にて測定)

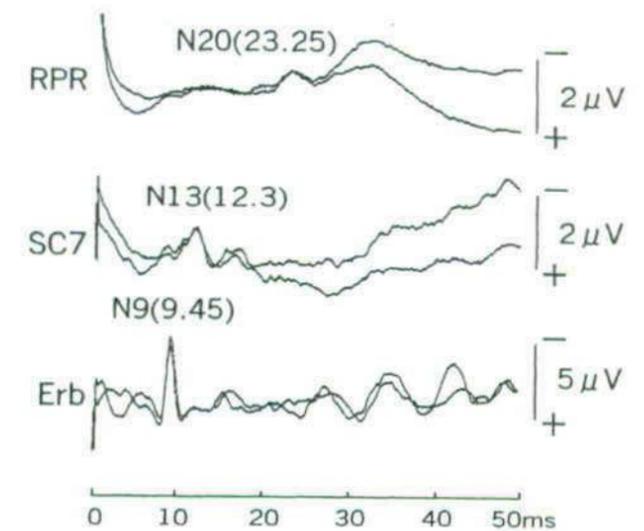


図2 31歳女性, MS 患者の SEP 所見

中枢感覚伝導時間 (N13-N20) は 10.95 ms (正常値: 5.89~7.33) と明らかに延長し, 脊髄後索から中枢側の病変が示唆された。(左正中神経刺激, 刺激頻度 5 Hz, 500 回加算平均, 周波数帯域 5-2000 Hz で測定)

の延長, MEP であれば中枢運動伝導時間 (経頭蓋・運動野刺激 MEP から頸部刺激 MEP の立ち上がり潜時の差) の延長, ABR であれば I-III または III-V 波の延長が一般的な MS 患者の評価に用いられている (代表的な症例の VEP 所見を図 1, 上肢 SEP 所見を図 2, 上肢 MEP 所見を図 3 に提示する)。このような脱髄の病態をよく反映するという特徴により, 誘発電位検査は MRI で検出できない潜在性病変の証明を可能とし, 多発性病変の証明を必要とする MS の診断に大きく貢献している。

それぞれの誘発電位検査の異常検出率 (感度) と診断的特異性についてはさまざまな報告がなされている。その中でも, 2000 年に American Academy of Neurology が過去の文献を検証した報告が重視されており, 誘発

電位検査の中では VEP が最も有用であり、次に SEP が有用であると結論している⁴⁾。実際、McDonald の診断基準では、誘発電位検査の中で唯一 VEP のみが補助診断項目として挙げられている^{1,2)}。MS の診断に VEP が最も有用であると結論する根拠には、これまで多くの文献上で MS の確定診断と VEP の異常との間に有意な相関が証明されていることが挙げられている。VEP の異常検出率は 25~83% と文献によりばらつきがみられるものの、VEP の異常があることで臨床的に MS の確定診断が得られる可能性は 2.5~9 倍にまで高まるとされている⁵⁻⁷⁾。SEP についても MS の診断と有意な相関が認められたとする報告があり、SEP の異常があることで臨床的に MS の確定診断が得られる可能性は 2.4~3.9 倍にまで高まるといふ報告がみられる^{6,7)}。また、SEP の MS における異常検出の感度は 36~63% と報告されている。一方、SEP の異常と MS の確定診断の間に明らかな相関はないとする報告もあり⁸⁾、SEP 単独の異常については注意して解釈する必要があると考えられる。さらに ABR の異常については、MS の確定診断との相関は乏しい。Hume ら⁹⁾ の報告によると、ABR の異常があることで MS 疑い群が確定診断に至る可能性は 5% 程度しか変わらなかったとしており、異常検出率も 14.6% と低いことが示された。

しかしながら、上述の American Academy of Neurology の報告では MEP に関する検討はされておらず、その他の文献上では VEP よりも MEP の異常検出率の方が高いとする報告がみられる。Mayr ら⁸⁾ の報告では VEP の異常検出率は 74.4% であつたの

に対し、MEP では 88.6% と、より高い異常検出率を示した。また、Ravnborg ら⁹⁾ の報告では、MEP は MRI に次いで 83% と誘発電位検査の中では最も高い異常検出率を示し、VEP については 67%、SEP が 63%、ABR が 42% であつた。さらに本邦における黒川ら¹⁰⁾ の報告では、73 人の MS 患者で誘発電位検査の結果を検証し、MEP では 45.8%、SEP では 24.1%、VEP では 39.3%、ABR では 34.3% の異常検出率であつたと報告している。無症候性病変の検出率に限った場合では、VEP で 27.3% であつたのに対し、上肢 MEP は 57.4% であり、潜在性病変の検出には上肢 MEP が最も有用であることが示唆されている。

MS の病型は、臨床経過の違いにより、再発寛解型 (relapsing-remitting multiple sclerosis: RRMS)、二次進行型 (secondary progressive multiple sclerosis: SPMS)、一次進行型 (primary progressive multiple sclerosis: PPMS) に分類されている。それぞれの病型によって誘発電位検査での異常検出率が異なることは想像に難くないが、この中でも特に PPMS における異常検出率が高いことが知られている¹¹⁾。Dujmović ら¹²⁾ の報告によると、PPMS における異常検出率は、VEP で 82.8%、SEP は 91%、ABR は 87.7% と非常に高率であつたという結果が示されている。また、本邦における RRMS 患者と PPMS 患者の比較でも、後者で有意に誘発電位検査の異常検出率が高いことが報告されている (SEP 41% vs 69%、VEP 48 vs 75%、ABR 32% vs 80%)¹³⁾。PPMS では慢性進行性のミエロパチーを前景として他の疾患との鑑別が難

しい症例もしばしばであり、また、画像的に特徴的な所見が乏しいことも多い。以上の理由により、誘発電位検査は PPMS 疑い場合の潜在性かつ空間的多発性病変の証明に有用であると考えられる。

実際の診療においては、すでに臨床症状・神経学的所見・MRI・髄液所見より診断が確定している場合と、そうでない場合とで、誘発電位検査の位置付けは異なる。前者の場合は、診断自体への影響は少ないが、臨床症状と神経学的所見の相関を客観的・視覚的に説明することが可能である。後者の場合は、上述の如く、潜在性病変の証明により空間的多発性の特徴をより鮮明にすることが可能である。後者の場合のよい適応としては、亜急性あるいは慢性進行性のミエロパチーを認める患者に VEP を施行して潜在的な視神経病変を証明したり、あるいは逆に、視神経炎の患者に SEP や MEP を施行して潜在的な脊髄病変を証明したりする場合である。MS を疑う患者に複数の誘発電位検査を行う場合は、以上のことをよく理解した上で、優先順位を考えて施行すべきであると考えられる。

診断後の臨床経過予測

治療法の選択などの観点から、患者の機能的予後を予測する信頼度の高い指標が必要であると考えられる。しかしながら、MRI の所見は患者の総合障害度 (Expanded Disability Status Scale: EDSS) との相関が乏しいことが言われており、実際 MRI 単独で患者の機能的予後の予測を行うことが困難である場合が多い¹⁴⁾。それは、MRI 上で認め

る病変が必ずしも症状を呈するわけではなく、無症候性病変を多く含むことに起因している。一方、誘発電位検査については、運動・感覚・視覚・聴覚系について潜在性病変の時期から患者の機能的障害を表すことができ、したがって将来的な患者の EDSS とよく相関するという報告は多い。MEP や VEP などの単一の誘発電位検査でも将来的な EDSS の値との相関がみられたという報告もあるが^{15,16)}、さらに複数の誘発電位検査に異常を認めた場合は、より機能的障害が進行するリスクが高いと考えられている¹⁷⁾。Kallmann ら¹⁸⁾ の報告では、発症後早期 (2 年以内) の患者について行われた MEP と SEP の所見を組み合わせた評価は、5 年後のフォローアップ時の EDSS の値とよく相関していることを示した。一方、Fuhr ら¹⁹⁾ は RRMS と SPMS の患者群において、機能的障害の進行 (EDSS の上昇) の予測には VEP と MEP の組み合わせがよいことを述べている。さらに、Leocani ら¹¹⁾ による最近の報告では、SEP・MEP・VEP を含む多モダリティの誘発電位検査で異常を検出し、かつ、その異常の程度が強い程、機能的障害の進行 (EDSS の上昇) がみられる可能性が高くなることを示唆している。

ただ、MS の各病型に分けて EDSS の推移と誘発電位所見との相関を検討した報告はまだ少なく¹⁵⁾、病型による臨床経過の違いを反映した結果はまだ得られていない。Kalkers ら¹⁵⁾ の報告では、通常の検査で測る中枢運動伝導時間のデータを比較するだけでは、MEP の異常と EDSS の推移との相関に各病型による差はみられなかったとしている。また、誘発電位検査は患者グループを対象とし

てみた場合には EDSS の推移との間に有意な相関が示されても、個々の症例をみた場合は、誘発電位所見と実際の機能的障害の程度が必ずしも相関しないことがしばしばである¹⁷⁾。したがって、誘発電位検査の結果をもとに個々の症例の長期的な機能的障害を論じることについては、できるだけ慎重でなければならぬと考えられる。

誘発電位検査がステロイドパルスを含む免疫療法後の改善の指標になるかどうかについては、文献上の報告は乏しい。唯一、MEP における中枢運動伝導時間についてはステロイド治療前後の評価の指標となるという報告がみられるが²⁰⁾、一定した見解は得られていない。一般的に、神経学的所見の変化に対して、誘発電位所見の変化は緩慢であると考えられる。経験的に、ステロイドパルス治療後数日以内であれば、神経学的に速やかな改善があったとしても、誘発電位検査上は治療前と比較し著明な変化がないことが予想される。一般的に、治療後の改善を評価する目的で誘発電位検査を行おうとする場合には、少なくとも3週間から1ヵ月の期間をあけて再検査すべきであると考えられる。

最近の動向と今後の課題

最近では、複数の誘発電位検査を組み合わせた多モダリティ誘発電位検査 (Multimodality evoked potentials: M-EPs) により、できるだけ多角的に神経機能の評価を行うことが望ましいと考えられている^{11,21)}。単一のモダリティよりも異常検出率が高くなり、したがって、潜在性病変の検

出に有用である為、筆者らも MS 患者については VEP・SEP・MEP を合わせて評価している。ただし、M-EPs は潜在性病変を捉える感度については優れるものの、患者背景を踏まえて結果を解釈しなければ、かえって特異性が失われてしまう可能性もあることに注意が必要である。とくに SEP と MEP の結果の解釈については、末梢神経障害や整形外科的疾患 (変形性脊椎症など) の合併について留意する必要があると思われる。なお、VEP 単独でもさらに多モダリティを行うことが可能であり、当施設では通常用いられる白黒の格子縞反転刺激 (1Hz) に加えて等輝度赤緑正弦波格子や、白黒の輝度正弦波格子、仮運動刺激、高頻度刺激 (4Hz、白黒の輝度正弦波格子) を併用した multimodality VEP を考案し、MS や視神経炎の患者群における異常検出率を高めることができた²²⁾。

現在臨床で用いられている通常の評価法では、症状および神経学的所見の変化や治療効果を鋭敏に表すことがしばしば困難であり、新たな検査手法も検討されてきているが、とくに MEP に関する報告が多い。通常 MEP で測定する中枢運動伝導時間や MEP 振幅の変化ではステロイド治療前後の比較が困難なことが多いが、Humm ら²³⁾ は Triple stimulation technique (TST) を用いることで治療前後の評価がより精確に可能であったと報告した。詳細な手技は文献を参照されたいが、この方法では通常経頭蓋磁気刺激の後に、後脛骨神経 (足関節部)、坐骨神経 (殿部) の順で時間差をおいて電気刺激を追加することを行っている。これにより、運動野皮質から伝わってきた電位が脊髄レベルで

脱同期する影響を打ち消し、より定量的に MEP 振幅の評価が可能としている。TST は Uhthoff phenomenon を捉えることもできたとする報告もあり、通常 MEP より鋭敏な評価尺度であることが示唆されている。その他にも、2 連発刺激 (錐体路機能の評価や皮質内促進の障害の評価)、大後頭孔刺激 (病変部位の特定)、反復刺激 (中枢性の疲労の評価) や小脳刺激 (小脳機能の評価) などの報告があるが、今後さらに検証が進み、広く臨床応用がなされることに期待する。

MS に関連する最近の話題としては、Neuromyelitis optica に関する報告が多くみられる。これは視神経炎と横断性脊髄炎を主な臨床的特徴とし、MRI 上で3椎体以上の長さの脊髄病変を認めること、MS としては非典型的な大脳病巣を呈すること、あるいは血清中で NMO-IgG 抗体が検出されること、の3つの項目の内2つを満たすことが診断基準とされている^{24,25)}。以前から Devic 病としても知られ、MS の亜型とされていたが、現在では MS とは別個の病態として区別されている。アジアにおける視神経脊髄型の MS との異同が今なお議論されているが、典型的な Neuromyelitis optica の症例では、しばしば5年以内に失明に近い高度の視力障害がみられ、運動系・感覚系にも重篤な機能的障害を認め独歩不能に陥ることが多い。このような高度の機能的障害を認める病型の誘発電位検査においては、診断当初から誘発不能に陥る程に障害されていることも多いと考えられる。また、いったん誘発不能となった後に病状を鋭敏に反映して変化するとは考えにくい。やはり上述のような新たな検査手法および評価尺度の検討が今後の課題であると

考えられる。

最後に、MRI などの画像診断の進歩、免疫学的な進歩、電気生理学的な進歩のすべてが揃ってこそ、個々の症例における正確な臨床経過予測や治療法の選択が可能になるであろうと考える。

文 献

- 1) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 58: 840-846, 2005.
- 2) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50: 121-127, 2001.
- 3) Chiappa KH: *Evoked potentials in clinical medicine.* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997.
- 4) Gronseth GS, Ashman EJ: Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 54: 1720-1725, 2000.
- 5) Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al.: Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology.* 41: 657-660, 1991.
- 6) Hume AL, Waxman SG: Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci.* 83: 191-210, 1988.
- 7) Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountney E: Evoked potentials in the diagnosis of

- multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 45: 303-307, 1982.
- 8) Mayr N, Baumgartner C, Zeitlhofer J, et al.: The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology*. 41: 566-569, 1991.
- 9) Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, et al.: The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 42: 1296-1301, 1992.
- 10) 黒川智美, 吉良潤一, 飛松省三: 臨床研究の進歩 検査・診断法の進歩 電気生理学的診断法. *日本臨牀*. 61: 1347-1354, 2003.
- 11) Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al.: Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77: 1030-1035, 2006.
- 12) Dujmović I, Mesáros S, Pekmezović T, et al.: Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 11: 439-444, 2004.
- 13) Kira J, Tobimatsu S, Goto I, et al.: Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients: a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*. 117: 179-185, 1993.
- 14) O'Connor P, Marchetti P, Lee L, et al.: Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 44: 404-407, 1998.
- 15) Kalkers NF, Strijers RL, Jasperse MM, et al.: Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI. *Clin Neurophysiol*. 118: 1332-1340, 2007.
- 16) Weinstock-Guttman B, Baier M, et al.: Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 9: 529-534, 2003.
- 17) Fuhr P, Kappos L: Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 112: 2185-2189, 2001.
- 18) Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, et al.: Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 12: 58-65, 2006.
- 19) Fuhr P, Borggrefe-Chappuis A, Schindler C, et al.: Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 124: 2162-2168, 2001.
- 20) Fierro B, Salemi G, Brighina F, et al.: A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 105: 152-157, 2002.
- 21) Beer S, Rösler KM, Hess CW: Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 59: 152-159, 1995.
- 22) Tobimatsu S, Kato M: Multimodality visual evoked potentials in evaluating visual dysfunction in optic neuritis. *Neurology*. 50: 715-718, 1998.
- 23) Humm AM, Z'Graggen WJ, Bühler R, et al.: Quantification of central motor conduction deficits in multiple sclerosis patients before and after treatment of acute exacerbation by methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77: 345-350, 2006.
- 24) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al.: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 6: 805-815, 2007.
- 25) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al.: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 66: 1485-1489, 2006.

lumière

専門医のための
精神科臨床
リュミエール
6

双極性障害

【責任編集】大森哲郎

中山書店

IV. 生物学的病態研究

3. 脳画像

脳画像研究の意義

双極性障害は、旧約聖書や、紀元前古代ギリシャの Hippocrates によっても記述され、歴史的に古くから認知されている疾患である。1899年に Kraepelin によって、躁とうつの気分の周期的変動をきたすが人格の変化が認められない精神疾患として躁うつ病の概念が確立され、精神医学の主要な疾患単位として位置づけられた。その後、症候学的な違いにより単極うつ病と双極性障害と区別されたが、時代の変遷につれ、診断はさらに徐々に細分化された。現在は、気分障害のサブカテゴリーの一つとして双極性障害は規定され、DSM-IV の診断基準の主要な部分となっている。

双極性障害の生涯有病率は1~2%、あるいは3.7%とも報告されており、従来考えられていた以上に頻度の高い疾患として認知されている。また精神障害のなかでは自殺率も高く、多幸的、時には易怒的な躁状態と、抑うつ感や気力の減退にさいなまれるうつ状態という両極端な病相を繰り返すため、それぞれの病相に対する治療のアプローチも異なったものとなる。また、初回のうつ病エピソードで診断を確定することは困難であるため、うつ病相の治療に用いられる抗うつ薬が躁転やラビッド・サイクラー化をもたらすなど、難治の経過をたどることも多い。さらに、非定型的な病像を呈することも多く、統合失調症、神経症性障害、境界性パーソナリティ障害との鑑別も問題となる。

双極性障害の根治的な治療法は今のところ見つかっていない。しかし、現在では気分の波をおさえ、患者の心理社会機能を改善し、維持するために主として薬物が使用され、それらによる治療が中心となっている。

双極性障害の診断を正確にそして迅速に下すことは、患者の治療およびその予後を改善するうえできわめて重要である。しかしながら、双極性障害の原因あるいは生物学的な病態が明らかにされていない現状では、症状学に基づく状態像診断にとどまらざるをえず、診断の安定性、治療予測性に欠ける。

一方で、電気活動を測定する脳波をはじめとして、放射線を用いたCT、磁気を用いたMRIなど種々の脳の画像検査・研究の技術、解析手法が発達してきており、双極性障害についても、病態の解明の目的で使用されて

表1 脳構造画像および脳機能画像の手法と略称

	和名	英名	略称
●脳構造画像	X線コンピュータ断層撮影	computed tomography	CT
	核磁気共鳴画像法	magnetic resonance imaging	MRI
	拡散テンソル画像法	diffusion tensor imaging	DTI
●脳機能画像	機能的MRI	functional MRI	fMRI
	脳波	electroencephalography	EEG
	脳磁図	magnetoencephalography	MEG
	近赤外線分光法	near-infrared spectroscopy	NIRS
	ポジトロンCT	positron emission computed tomography	PET
	単光子放出コンピュータ断層画像法	single photon emission computed tomography	SPECT
	MRスペクトロスコピー	magnetic resonance spectroscopy	MRS

いる。

臨床症状と生物学的基盤を結びつける概念として、中間表現型*1 (endophenotype) があるが、画像所見を中間表現型として利用して、治療状況 (未治療, 治療中, 治療中断), 治療薬 (薬剤の種類), 病期 (寛解期, 急性期など), 発症時期, 性別, 遺伝的要因 (家族例かどうか) などの患者の臨床情報を統合して解析することが重要であると考えられる。臨床での診断技術の進歩に結びつくことが期待されながら脳画像研究が進行している。本項においては、現時点での双極性障害における脳画像研究の知見を総説し、展望についてまとめる。

精神障害における脳画像研究の手法

脳画像研究の手法は、主として①脳構造画像研究と②脳機能画像研究に分けられる。それぞれの手法と略称を表1に示した。

●MRI, CT

脳構造画像研究については、MRIおよびCTは、非侵襲性、簡便性に優れた検査法であるが、MRIはCTに比べて、時間・空間分解能が高く、現在最も頻用されている検査法である。双極性障害についてのMRIおよびCTのデータはこれまでに多数報告されているが、現在はMRIによる研究報告が主体となっている。

●DTI

DTIは、MRIの技術の応用によるものであり、水分子のブラウン運動による拡散を測定することで、白質 (white matter) の神経軸索の走行を解析することが可能である。脳の細胞内微細構造における水分子の拡散の違いを利用し、それらを画像化し、解析する技術である。定量値として、拡散の大きさとその不等方性の度合いを示す fractional anisotropy (FA) が用いられ、白質や線維走行などの微小構造 (microstructure) を評価することが

*1 中間表現型 (intermediate phenotype)
エンドフェノタイプ (endophenotype) ともいう。遺伝的に規定される要因の大きい生物学的特徴。遺伝子と表現型とのあいだに位置づけられる。この概念により、遺伝子の変化 (変異, 多型) と表現型としての臨床での身体および精神症状の関連性の理解や病態解明に有用だと考えられる。脳画像検査以外に、薬理学的所見、生化学的検査所見、生理学的検査所見、神経心理学的検査所見などが候補になる。理想的な精神障害の中間表現型の条件としては、①遺伝性がある、②量的に測定可能である、③精神障害の孤発例において精神障害や症状と関連する、④長期にわたって安定である、⑤精神障害の家系内で精神障害をもたないものにおいても発現が認められる、⑥精神障害の家系内では精神障害をもつものではもたないものより関連が強い、などがあげられている (鈴木竜世ほか, 分子精神医学 2005; 7 (3): 109-112; 橋本亮太ほか, 分子精神医学 2007; 7 (3): 214-221 より)。

できる。また、それらの応用として神経線維追跡画像 (tractography) により神経線維の走行を描くことも可能である。しかし、時間・空間分解能および汎用性に劣り、解析技術がより複雑である。研究報告数はいまだ少ないが、今後新規の研究データが蓄積され、精神障害一般に関する新しい知見が得られることが予想される。

● fMRI

脳機能画像研究に関しては、種々の手法があるが、侵襲性および時間・空間分解能に違いがあり、それぞれの特徴を活かして使い分けられている。最も頻用されているものとして、fMRI がある。ハードウェアは MRI と同一のものが使用可能であるが、BOLD (blood oxygen level dependent) 法とよばれる特殊な解析法によって、ヘモグロビンの酸素飽和度の変化を測定し、間接的に脳血流の変化を可視化する手法である。脳血流の増加を神経活動の亢進とみなして、脳機能を測定している。オキシヘモグロビン (oxyhaemoglobin) 分子とデオキシヘモグロビン (de-oxyhaemoglobin) 分子の磁場特性の違いがあり、この2種類の分子の濃度の相対的な変化が信号強度の変化として検出される。安静時と課題実行時の画像を比較することによって、課題実行に関連する脳の活動部位を特定するものである。fMRI は PET や SPECT に比べてより非侵襲的であり、放射線照射を受けずに済むため、同一の対象者に関して、病期ごとに繰り返しの検査が可能となる。検査中の頭部の動きには弱いいため、頭部の運動を伴う課題 (発語など) を避けて課題を設定しなければならない。

● MRS

MRS は、MRI の応用手法であり、 ^1H 、 ^{31}P 、 ^7Li 、 ^{13}C 、 ^{19}F 、 ^{23}Na などの核種を用い、生化学的な代謝産物を測定する手法である。 γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid: GABA)、グルタミン酸 (glutamic acid: Glu) などを測定する。プロトンを用いた MRS (^1H -MRS) では、N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetyl-L-aspartate: NAA)、クレアチン (creatine: Cr)、コリン (choline: Cho)、ミオイノシトール (myoinositol: ml)、グルタミン酸、グルタミン (glutamine: Gln) を測定することができる。これらの代謝産物の測定量は神経細胞の量および活動性を反映しているとみなされる。このように、非侵襲的に脳内の化学的な活性代謝産物の相対的な量が解析可能であるが、現在では脳内の代謝産物の測定に関して唯一の方法である (*in vivo* brain biochemical analysis)。これら以外にも、特殊な核種を選択することによって、細胞内の種々の代謝産物の測定を行うことが可能であるが、すべての代謝産物が測定可能なわけではない。

● NIRS

NIRS は、生体に高い透過性をもつ近赤外線 (700 ~ 2,500 nm) を頭部へ照射して、大脳皮質の表層レベルでのヘモグロビンの反射光を測定する。近赤外線はヘモグロビンで吸収されるが、その酸素化の状態により吸収の

程度が変化する。脳組織局所のオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンの濃度を計測することによって、間接的に脳活動の変化を測定する。高い時間分解能をもち、非侵襲的で装置が簡便であり、被検者が運動していても測定が可能である。空間分解能は低い。双極性障害を対象にした NIRS の研究報告は4報と比べて少ない。

● PET/SPECT

PET は、陽電子 (ポジトロン: β^+) 崩壊を起こす核種で標識した放射性薬剤を投与し、放出される陽電子が近傍の陰電子と結合して消滅する際に放射される γ 線を検出する。中枢神経系領域における臨床応用ではすでに、脳腫瘍とてんかんの術前検査の適応が認められている。研究領域では、神経伝達物質や化合物を標識して、血流量、代謝、受容体結合能などの測定が可能であり、研究データも数多く蓄積している。

SPECT は、投与した放射性医薬品から放出される γ 線を検出して、その位置を決定する。PET、SPECT とともに、放射性物質を用いる検査のため、侵襲性が他の測定法に比較して高い。また、使用される核種の安定性や作成可能かどうかには依存する。

双極性障害における脳構造画像研究 (表2)

CT, MRI

双極性障害における CT による脳体積の比較研究によると、脳質拡大、脳室-全脳比の増加、小脳体積の縮小、が指摘されている。より詳細な最近の MRI による比較研究によると、皮質下領域の体積の差異が報告されている。双極性障害においては、線条体 (striatum) の体積が増加しているとする報告があるが、大うつ病性障害においては、減少しているとされている。前頭前野 (prefrontal cortex) の体積は、双極性障害および大うつ病性障害において減少していると報告されている。海馬 (hippocampus) に関しては、大うつ病性障害においては減少しているとする報告が多いが、双極性障害においては減少しているとする報告は少ない。大うつ病性障害においては海馬の体積減少が、エピソードの回数、罹病期間に相関するというメタ解析が報告されている。精神病症状を伴う双極性障害患者において左側海馬の体積減少の報告もなされている。逆に高齢の双極性障害患者では、左側海馬体積の増加の報告があり、リチウム (炭酸リチウム) の治療効果の可能性も提案されている¹⁾。

一方、双極性障害においては、辺縁系 (limbic cortex)-皮質 (cortex)-線条体-淡蒼球 (globus pallidus)-視床回路 (thalamic circuit) における機能異常が注目されており、その一部の視床 (thalamus) の体積に関する研究報告がなされている。しかし結果は、減少、増加、変化なしと一定した

表2 双極性障害の脳構造画像研究

著者	サンプル	結果
●全脳体積		
Aylward ら (1994)	30 BD/30 NC	差はない
Dupont ら (1995)	36 BD/26 NC	差はない
Brambilla ら (2001a)	22 BD/22 NC	差はない
Strakowski ら (2002)	35 BD/32 NC	初発エピソードの双極性障害患者を除き、多発エピソードの患者において全脳の体積が増加していた
Atmaca ら (2007b)	12 BD/12 NC	双極性障害患者において脳梁の萎縮がみられた
●灰白質		
Schlaepfer ら (1994)	27 BD/60 NC	差はない
Zipursky ら (1997)	13 BD/17 NC	差はない
Brambilla ら (2001a)	22 BD/22 NC	両群の比較において差はない。患者群内では年齢と相関して体積が減少
Nugent ら (2006)	36 BD/65 NC	治療中の双極性障害患者と比較して未治療群では後部帯状脳梁、大皮質と上側頭回の灰白質が減少していた。健常群と比較して治療中の双極性障害患者の外側眼窩皮質の灰白質が減少していた
Bearden ら (2007)	28 BD/28 NC	双極性障害患者において両側性の帯状回・旁辺縁系皮質の灰白質密度が増加していた
●白質		
Strakowski ら (1993)	17 BD/16 NC	双極性障害患者において減少の傾向がみられた
Zipursky ら (1997)	13 BD/17 NC	差はない
Brambilla ら (2001a)	22 BD/22 NC	差はない
Nugent ら (2006)	36 BD/65 NC	眼窩帯状皮質と後部帯状皮質において白質が増加した
●脳室系		
Johnstone ら (1989)	20 BD/21 NC	側脳室において差はない
Swayze ら (1990)	48 BD/47 NC	男性の脳室において増加の傾向がみられた
McDonald ら (1991)	12 BD/12 NC	側脳室において差はない
Harvey ら (1994)	26 BD/34 NC	側脳室において差はない
Brambilla ら (2001b)	22 BD/22 NC	両群の比較で側脳室において差はない。患者群内ではエピソードの数と相関がみられた
Strakowski ら (2002)	35 BD/32 NC	躁病エピソードの数との相関において、多発エピソードの患者の脳室の体積が増大
●前頭葉		
Drevets ら (1997)	21 BD/21 NC	左側膝下前部帯状回において減少
Hirayasu ら (1999)	21 BD/20 NC	家族性双極性障害患者のみ、左側膝下前部帯状回において減少
Brambilla ら (2002)	27 BD/38 NC	左側膝下前部帯状回において差はない
Frangou ら (2002)	44 BD/44 NC	左側の BA9 の減少、および両側の BA11、47 の減少
Lopez-Larson ら (2002)	17 BD/12 NC	双極性障害患者において、左側の中部/上部の前頭前皮質の縮小、および右側の中部/下部の前頭前皮質の縮小
Atmaca ら (2007a)	unmedicated BP 10/valproate BP 10/valproate+quetiapin 10/NC 10	未治療患者群では左前部帯状回と左後部帯状回の有意な縮小
Zimmerman ら (2006)	27 BD/22 NC	吻側および膝下部の前部帯状回の体積と WCST の成績の予測とのあいだには有意な相関がみられた
Javadapour ら (2007)	24 BD/24 NC	双極性障害患者において右側前部帯状回が有意に増加 (26%)
●側頭葉、海馬、扁桃体		
Johnstone ら (1989)	20 BD/21 NC	側頭葉において差はない
Swayze ら (1992)	48 BD/47 NC	側頭葉と扁桃体、海馬において差はない
Harvey ら (1994)	26 BD/34 NC	左側頭葉において増加

表2 双極性障害の脳構造画像研究 (つづき)

著者	サンプル	結果
Pearlson ら (1997)	27 BD/60 NC	側頭葉/海馬において差はない。左側扁桃体において縮小
Sax ら (1999)	17 BD/12 NC	海馬において差はない
Strakowski ら (1999)	24 BD/22 NC	両側扁桃体の増大
Altshuler ら (2000)	24 BD/18 NC	両側扁桃体の増大。側頭葉/海馬において差はない
Hauser ら (2000)	25 BDI/22 BDII/19 NC	側頭葉/海馬において差はない
Noga ら (2001)	6 BD twins/11 healthy twins	扁桃体・海馬において差はない
Frangou ら (2002)	44 BD/44 NC	両側扁桃体の増大
Brambilla ら (2003)	24 BD/36 NC	左側扁桃体において増大。側頭葉/海馬において差はない
Foland ら (2008)	49 BD	リチウム投与患者群において扁桃体と海馬の体積増加
●大脳基底核		
Swayze ら (1992)	48 BD/47 NC	尾状核被殻において差はない
Aylward ら (1994)	30 BD/30 NC	男性において両側性の増加
Strakowski ら (1999)	24 BD/22 NC	淡蒼球と線条体において増加の傾向
Brambilla ら (2001c)	22 BD/22 NC	淡蒼球または尾状核被殻において差はない
Strakowski ら (2002)	35 BD/32 NC	初発エピソード群において被殻の増加
Ahn ら (2007)	46 BD/22 NC	若年性双極性障害患者において右側側坐核の体積増加
●視床		
Strakowski ら (1993)	17 BD/16 NC	視床の体積に差はない
Dupont ら (1995)	36 BD/26 NC	視床の体積が増加の傾向
Dasari ら (1999)	15 BD/16 NC	視床の体積の減少
Sax ら (1999)	17 BD/12 NC	視床の体積に差はない
Strakowski ら (1999)	24 BD/22 NC	視床の体積が増加の傾向
Caetano ら (2001)	25 BD/39 NC	視床の体積に差はない
●小脳		
DelBello ら (1999)	30 BD/15 NC	両群で比較して小脳の体積に差はない。患者群内の比較で多発エピソード患者では V3 領域の縮小
Brambilla ら (2001b)	22 BD/22 NC	女性患者のみにおいて小脳と小脳虫部の体積の減少

BD: 双極性障害患者群, NC: 健常対照群, BDI: 双極 I 型障害患者群, BDII: 双極 II 型障害患者群, BA: Brodmann 野, WCST: ウィスコンシンカード分類テスト。

見解は得られていない¹⁾。

脳全体の体積は MRI 研究においては、変化なしという報告が多い。多発エピソードの症例では脳全体の体積が減少しているが、初発エピソードでは低下はみられないという報告もある¹⁾。

Hajek らは、30 報の MRI 研究の文献をレビューして、双極性障害患者の未発症の家族において、線条体、左半球の白質、視床、前部帯状回 (anterior cingulate gyrus) において高信号がみられたと報告した。病初期の患者では脳室、白質、尾状核 (caudate nucleus)、扁桃体 (amygdala)、海馬、および前頭葉 (frontal cortex) の脳梁膝部 (genu of corpus callosum) の体積の増加がみられたとしている²⁾。同研究において、Hajek らは、青年期と成人の双極性障害患者の扁桃体体積を比較し、青年期において減少傾向がみられることから、青年期までは健常者に比べ双極性障害患者では扁桃

桃体体積が減少しており、その後体積が増加していくという仮説を提唱している²⁾。また、双極性障害患者の左扁桃体の体積と年齢に有意な正の相関があるという報告、躁病エピソードの回数と扁桃体の体積に有意な正の相関があるという報告もある。帯状回前部膝下野 (subgenual anterior cingulate cortex) の体積が減少するという報告もあるが、差がないという報告もある。

最近の新しい論文においては、未服薬双極性障害患者のみでの左帯状回の体積の減少、また、若年性双極性障害患者の両側後帯状回の体積の減少が報告されている。

しかし、Javadapour らによれば、双極性障害では、気分障害エピソードが少ないほど、前部帯状回の体積が増加しており、精神病症状やリチウム治療とは関連がなかったと報告し、双極性障害の初期に前部帯状回の体積が変化すると提案している。

Bearden らは、灰白質 (gray matter) の密度について、双極性障害の患者では有意に増加しており、特に両側の帯状回と辺縁系で差が著しかったと報告している。脳室系では体積に変化はないという報告が多いが、多発エピソードで脳室が拡大するという報告もある。

Zimmerman らは、双極性障害 27 人、健常対照群 22 人を用いた研究により、前部帯状回 (脳梁膝下野) の体積と実行機能 (WCST^{*2}, Trail Making Test (TMT)) に関連性はなかったと報告している。また、吻側および膝下野帯状回 (rostral and subgenual cingulate cortex) の灰白質は WCST の成績の予測と有意に相関しており、同様に、吻側膝下野の灰白質と白質と TMT の成績の予測とのあいだにも有意な相関があったとしている。

成人の双極性障害においては、大脳基底核 (basal ganglia; 尾状核, 被殻 (putamen), 淡蒼球, 側坐核 (nucleus accumbens)) の体積の増加が報告されているが、Ahn らは、若年の双極性障害においては、右側の側坐核の体積の増大の傾向が認められたと報告している。

脳梁 (corpus callosum) に関しては、Atmaca らが、双極性障害では有意に体積が減少していたと報告している。

薬剤との関連に関する研究については、Atmaca らは、バルプロ酸 (バルプロ酸ナトリウム) 投与患者群、バルプロ酸+クエチアピン投与患者群、健常対照群と比較して、未治療の双極性障害患者では、左側前部帯状回と左側後部帯状回の体積が減少していたことから、バルプロ酸とクエチアピンに神経細胞保護作用があることを示唆している。

Nugent らは、未治療の双極性障害は、治療群と比較して、灰白質については後部帯状回、脳梁膨大後皮質 (retrosplenial cortex), 上側頭回 (superior temporal gyrus) における体積の減少が認められ、治療群の双極性障害は外側眼窩前頭皮質 (lateral orbital cortex) の体積が健常非罹患群に比して減少していたと報告している。Foland らは、リチウム治療についての

報告を行っている。リチウム投与された双極性障害患者では、リチウム未投与の双極性障害患者と比較して扁桃体と海馬の体積の有意な増加が示されたと報告している。

上述のように、MRI による脳構造に関する研究結果においては、発症前、発症後、病期、治療の有無、年齢層により、所見は統一されておらず種々の報告が認められる。MRI による測定法の限界 (たとえば、分解能や体内に金属片がある個人の除外等)、研究対象群としての双極性障害自体の疾患不均一性、選択バイアスも結果の不一致における要因と考えられる。

DTI

双極性障害における、DTI による解析結果の報告はいまだ少ないのが現状である。Yurgelun-Todd ら (2007) は、11 人の双極性障害患者と、10 人の健常対照者において、脳梁の脳梁膝 (genu) と脳梁膨大 (splenium) を測定して比較した。双極性障害患者では、脳梁膝の FA が増加していたと報告し、双極性障害における、白質の微小構造の異常を示し、大脳前部の構造異常が双極性障害と関連するという仮説を支持している。DTI においては、種々の部位の線維走行などの解析を行うことが可能なため、むしろ明確な仮説の設定が必要不可欠であると思われる。

今後の測定装置の磁場の強度およびパルスシーケンス等解析手法の進歩により、今後も DTI による双極性障害における神経回路の解析が進んでいくものと思われる。

双極性障害における脳機能画像研究

最近の Phan らによる健常者の感情処理についての 55 の論文のメタ解析の報告によると、気分を誘発するパラダイムを用いて異なった視覚刺激を与えると、後頭葉 (occipital cortex) と扁桃体が活性化され、また感情的な記憶の想起により前部帯状回と島 (insula) が活性化されるという結果が得られている。本論文においては、内側前頭前野は感情処理の一般的な役割を果たし、恐れに関しては扁桃体を活性化し、悲嘆反応は梁下野帯状回 (subcallosal cingulate) の活性化に関連していると結論づけている³⁾。

腹側と背側システムの 2 種類の神経システムによって感情処理が調節され、それらの機能異常が気分障害を誘発するという仮説も提唱されている⁴⁾。腹側システムとは、扁桃体、島、腹側線条体、帯状回前部腹側部、腹側前頭前野を含む神経系が、環境刺激における情緒反応の意味を認識し、その後の感情反応を準備し、適切な自律神経反応を調節するとされている。背側システムは、海馬、帯状回前部背側部および背側前頭前野を含み、意思や努力を要する働きかけや意識された感情状態の調節に関連するとされて

* 2
ウィスコンシンカード分類
テスト (Wisconsin Card
Sorting Test)。

いる。感情処理過程は、実行機能や、選択的注意、未来的計画遂行機能に関するその他の脳の領域における神経システムによっても影響を受けると考えられている⁴⁾。

双極性障害においては、扁桃核、膝下野帯状回、腹側線条体、腹側前頭前野の過剰活動が、情緒的意味の認識および感情状態の生成についての感受性の増大あるいは機能異常を引き起こすのではないかと考えられている。また、背側システムの機能異常が情緒的行動の意思的制御を障害すると考えられている^{4,5)}。

PET/SPECT (表3)

双極性障害のPETによる脳血流研究では、辺縁系と皮質の活性の低下が一貫して報告されている。PETにおけるリガンド研究においては、5-HT_{1A}受容体の機能は、双極性障害でも大うつ病性障害でも、辺縁系、前頭葉、側頭葉において減少していると報告されている⁶⁾。Cannonらの研究によると、双極性障害患者では、セロトニン・トランスポーター(5-HTT)の結合能が変化していると報告されている。視床、背側帯状回、内側前頭前野および島においては、5-HTTの結合能が増加しており、逆に、橋の縫線核のレベルでは減少しているとされている。

FDG^{*3}取り込みに関しては、異常ありとする報告が多いが、双極性障害では所見が一貫しない。うつ病相の患者においては、前頭前野および側頭葉でのFDG取り込みの低下と後頭葉での取り込みの増加が報告されているが、躁病患者では、逆のパターンの存在ははっきりしていない。BrooksらによるFDG-PETを用いた心理検査との相関を調べた研究によると、双極性障害患者では健常対照者に比べて、Continuous Performance Test (CPT)^{*4}により評価される注意力と、前頭前野での代謝低下に相関性が認められている。

SPECT研究では、双極性障害患者での前頭葉と側頭葉の血流の低下が示唆されている。寛解期の患者において、リチウム中止が脳血流の再分布(後頭葉の血流増加と前頭葉の血流減少)と相関していることが示されている。リチウム中止後に躁病相の再発進行と上前部帯状回の血流増加とのあいだに相関が示されている。結局のところ、PET、SPECTの研究では大うつ病性障害でも双極性障害でも、前頭葉の活動性の低下が示唆されている。

fMRI (表4)

双極性障害におけるfMRIを用いた研究については、遂行機能や感情に関する種々のパラダイムを用いた刺激課題についての報告がなされている⁶⁾。

左側吻側腹側前頭前野、すなわち Brodmann の 10 野および 47 野 (BA10

表3 双極性障害の脳機能画像 (PET/SPECT) 研究

著者	サンプル	方法	結果
●Resting state studies			
Baxter ら (1985)	13 BD/9 NC	PET	うつ病・混合性エピソードの患者で全脳におけるグルコースの脳代謝率が低下
Baxter ら (1989)	16 BD/12 NC	PET	左前背外側前頭前皮質での局所的なグルコースの脳代謝率の減少。治療による回復により改善された
Migliorelli ら (1993)	5 BD/7 NC	SPECT	躁病エピソードでの右腹側側頭葉における局所脳血流の減少
O'Connell ら (1995)	11 BD/15 NC	SPECT	躁病エピソードでの側頭葉における局所脳血流の増加
Ito ら (1996)	6 BD/9 NC	SPECT	うつ病での両側・中部/上部前頭部と前部帯状回において局所脳血流の減少
Goodwin ら (1997)	14 BD	SPECT	躁病エピソードにおいて前部帯状回の灌流が減少。前部帯状回と左眼窩前頭皮質においては上昇
Tutus ら (1998)	7 BD/9 NC	SPECT	双極性障害のうつ病相では前頭部局所脳血流において差はない
Blumberg ら (2000)	11 BDI	PET	躁病エピソードにおいて左背側前頭前皮質、前部帯状回、左尾状核頭での局所脳血流の上昇
Drevets ら (2002)	15 BD/12 NC	PET	うつ病性双極性障害患者での左扁桃核の局所的なグルコースの脳代謝率の上昇
Dunn ら (2002)	27 BD	PET	精神運動性アンヘドニアのスコアの上昇と前部帯状回の局所的なグルコースの脳代謝率の上昇が相関した
●Receptor binding studies			
Ichimiya ら (2002)	6 BD/7 MD/21 NC	PET, 5-HTT	視床でのセロトニン・トランスポーター結合の増大、ただし中脳を除く
Yatham ら (2002a)	13 BD/14 NC	PET, D2R	線条体において差はない。躁病エピソードでのバルプロ酸による治療はドーパミン D ₂ 受容体結合に影響を及ぼさなかった
Yatham ら (2002b)	13 BD/13 NC	PET, DA uptake	線条体において差はない。躁病エピソードでのバルプロ酸による治療後ドーパミン取り込みが減少した
Cannon ら (2006)	18 BD/37 NC	PET, 5-HTT	視床、背側帯状皮質、内側前頭前皮質、島でのセロトニン・トランスポーター結合の上昇、脳幹では減少
●Brain activation studies			
Blumberg ら (1999)	11 BDI/5 NC	PET, word generation task	左前部前頭回と眼窩前頭皮質において寛解期に比べ躁病期において減少
Dye ら (1999)	6 BD/10 NC	PET, word generation task	寛解期では脳血流に差はない
Rubinsztein ら (2001)	6 BDI/10 NC	PET, decision making task	躁病エピソードにおける尾側前部帯状回での上昇と前頭極での減少
Berns ら (2002)	13 BDII/14 NC	PET, reaction time task	寛解期での右側運動前野、右側島、中部前頭前皮質における局所脳血流の上昇
Deckersbach ら (2005)	8 BDI/8 NC	PET, verbal learning task	寛解期での左側背外側前頭前皮質における減少
Brooks ら (2006)	8 BD/NC 27	PET, continuous performance test	前頭での代謝の減少と注意に相関がみられた

BD: 双極性障害患者群, NC: 健常対照群, MD: 大うつ病性障害群, BDI: 双極 I 型障害患者群, BDII: 双極 II 型障害患者群。

* 3

¹⁸F-fluorodeoxyglucose. グルコース代謝量を測定するときのトレーサーとして用いられる。

* 4 Continuous Performance Test (CPT)

持続処理課題。神経心理学的前頭葉検査の一つで、注意集中の程度(持続性注意、選択性注意)や衝動性を測る。通常は視覚刺激を用いる。画面にいくつかの文字(あるいは数字、図形)が順に表示され、被験者はある特定の標的の文字「X」のみに反応するように指示される。難易度をあげて、文字「A」に続いて「X」が表示されたときのみ反応させる課題もある。検査結果は、reaction times (標的の表示から被験者が反応する時間)、correct detection (標的に正しく反応した割合)、omission errors (無回答、標的が表示されているのに被験者が反応しなかった回数・割合)、commission errors (誤回答、標的が表示されていないのに被験者が反応した回数・割合)で評価される。

表4 双極性障害の脳機能画像 (fMRI) 研究

著者	サンプル	タスク	結果
Yurgelun-Todd ら (2000)	14 BD/10 NC	facial discrimination semantic decision	寛解期での背外側前頭前皮質における活性の減少と、扁桃体における上昇 semantic task での差はない
Curtis ら (2001)	5 BD/5 NC	word generation	寛解期での word generation における、上部内側頭頂葉皮質、内側前頭前皮質、小脳、右舌状回、左前頭前皮質下部での増大
Caligiuri ら (2003)	24 BD/13 NC	simple reaction time	躁病・うつ病エピソードでの左淡蒼球での増大、うつ病エピソードでの右淡蒼球での減少
Blumberg ら (2003)	36 BD/20 NC	color-word Stroop	すべての病相を通しての吻腹側前頭前皮質における活性の減少。尾腹側前頭前皮質においてはうつ病エピソードで活性の減少、躁病エピソードにおいて活性の増大がみられた
Adler ら (2004)	15 BD/15 NC	N-back	寛解期での、前極前頭前皮質、側頭皮質、基底核、視床、後部頭頂葉皮質における増大
Strakowski ら (2004)	10 BD/10 NC	continuous performance	寛解期での、辺縁系、旁辺縁系、腹外側前頭前皮質における増大
Malhi ら (2004)	10 BD/10 NC	Cognitive activation	軽躁状態での、尾状核、視床、上部前頭前皮質における増大
Malhi ら (2004)	10 BD/10 NC	Cognitive activation	うつ病エピソードでの扁桃体、視床、海馬、淡蒼球における増大
Elliott ら (2004)	8 BD/11 NC	Affective Go/NoGo	semantic condition のあいだの眼窩前頭皮質の減少、躁病エピソードの emotional target に対する腹側両面の前頭前皮質での上昇
Monks ら (2004)	12 BD/12 NC	N-back	寛解期での、両側前頭・側頭・頭頂葉皮質での減少と、左中心前側、右内側前頭前皮質での増大
Lawrence ら (2004)	12 BD/11 NC	face discrimination	寛解期の腹側線条体、視床海馬、腹側前頭葉皮質における上昇
Gruber ら (2004)	11 BD/10 NC	counting stroop	寛解期の背外側前頭前皮質での増大と前帯状皮質での減少
Malhi ら (2005)	12 BD/12 NC	emotional stroop	寛解期における左腹側前頭前皮質での減少
Strakowski ら (2005)	16 BD/16 NC	counting stroop	寛解期における側頭、中前頭回、被殻、小脳での減少
Altshuler ら (2005)	9 BD/9 NC	facial discrimination	躁病エピソードにおける、左扁桃体での増加と、両側眼窩前頭皮質の減少
Blumberg ら (2005)	17 BD/17 NC	facial discrimination	治療後、扁桃体の活性の上昇が鈍り、吻側前帯状皮質の活性の減少が弱まる
Chen ら (2005)	8 BD/8 NC	facial discrimination	躁・うつ両状態での恐怖を呈する顔に対する過活性、うつ状態での楽しい顔に対する前頭-線条体-視床経路の上昇、躁状態での悲しい顔に対する紡錘状回における過活性
Curtis ら (2007)	12 BD/12 NC	language processing	双極性障害において有意に遅い反応時間を示した
Lagopoulos ら (2007)		processing negative affect	双極性障害では皮質下回路のみ活性化
Nahas ら (2007)	9 BD	vagus nerve stimulation therapy	VNS 治療は腹側内側前頭葉皮質の不活化と関連する
Nelson ら (2007)	25 BD/25 NC	change task	双極性障害患者では一次運動野と背外側前頭前皮質においてより有意な活性を起こす

BD: 双極性障害患者群, NC: 健常対照群, VNS: 迷走神経刺激法.

and 47) の活性低下を報告する研究結果が得られている。海馬および扁桃体の活性化は単極うつ病および双極性障害ともに認められており、その結果、単極うつ病においては前頭前野の活性化の減少、双極性障害においては、病相に関連して皮質下の活性化が認められている⁶⁾。

最近の研究においても、上述の結果を支持する研究結果が得られている。

これまでの研究を俯瞰すると、双極性障害においては、fMRI によって同定される脳の機能異常は明らかに認められる。しかし、これらの研究結果の解釈については、投薬および刺激課題の不均一性を考慮すべきであり、また、感情処理過程の神経ネットワークおよびそれらのネットワークとより複雑な高次認知機能の関係性についての理解が不完全なため、解釈が困難となっている。気分障害における、機能画像研究の本質的な問題は、それらの研究結果が状態なのか特性なのかということである。特性に伴う変化であれば、生物学的なマーカーとして用いることが可能であると考えられ、状態依存的な変化は、治療反応性をモニターする手段として用いられることも考えられる⁶⁾。

MRS

双極性障害における MRS を用いた研究においては、前頭側頭皮質、大脳基底核および視床の異常が指摘されている。MRS の特性として、脳内の向精神薬の薬物動態を評価することが可能である。たとえば、リチウムの脳内濃度が測定され、末梢血漿中の濃度の約半分であることが報告されており、リチウムの薬効は脳内濃度とより相関が高いことが示されている。

双極性障害における 22 の MRS 研究をまとめた報告^{*5)}があり、それによると前頭葉と海馬において寛解期に NAA 量が低下しており、リチウム治療によってそれらの部位の NAA 量は増加する効果が認められたという報告がなされている。また、児童期の寛解期では背外側前頭前野と小脳虫部 (cerebellar vermis) で NAA の量が低下しているとされている。25 以上の MRS 研究をまとめた報告^{*5)}によると、双極性障害の寛解期では、大脳基底核において Cho/Cr 比が高いことが示唆されているが、研究結果の一致をみていない。グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) の量については、成人の双極性障害において病相に関係なく健常群に比して上昇していたという報告がある。

Capizzano らが ¹H-MRS 法を用いて、左側前頭葉において Glu の減少および海馬における NAA の減少を報告している。Malhi らは、同様に ¹H-MRS を用い、軽躁状態の患者では、前部帯状回、前頭葉において NAA, ml, Cho の平均量が減少していたと報告している。Molina らは、慢性統合失調症と双極性障害を対象とし、¹H-MRS を用いて前頭前野の NAA を測定し、灰白質の体積と背外側前頭前野の脳脊髄液の量を比較した。その結果、統合失調症と双極性障害は対照と比較して NAA が減少していたが、

* 5
Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 969-995.

統合失調症のみにおいて背外側前頭前野の脳脊髄液量の増加を認めたと報告している。これらの結果は、精神病性障害としての双極性障害および統合失調症の共通点と相違点を指摘するものであり、興味深い。

双極性障害における脳画像研究の今後の課題

脳構造研究においては、前頭葉、辺縁系、帯状回、脳梁、海馬や大脳基底核の体積の減少という報告が多いが、すべて一致しているわけではない。脳機能研究においては、前頭葉と側頭葉の機能低下やセロトニン機能の低下を示唆する所見が集積してきているが、脳構造研究における結果と同様、一致する見解は得られていないのが実情である。上述のように、発症前、発症後、病期、治療の有無、年齢層、各測定法による限界、研究対象群としての双極性障害自体の疾患不均質性、選択バイアス等が、結果の不一致における要因として考えられると推察される。基本的には脳構造、脳機能ともに、双極性障害においては、異常なしとする所見はなく、なんらかの脳内異常は認められていると考えるのが、妥当であろう。

今後も、多数のスタディのメタ解析が行われ、一致する見解が報告されることを期待したい。双極性障害の画像研究における上記の問題点をふまえながら、今後、本分野において現在の手法とともに新手法が開発され、有用な所見が蓄積されていくことが望まれる。

(川崎弘詔, 光安博志, 後藤玲央, 神庭重信)

引用文献

- 1) Konarski JZ, et al. Neuroimaging approaches in mood disorders: Technique and clinical implications. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19 (4): 265-277.
- 2) Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 (5): 393-403.
- 3) Phan KL, et al. Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16 (2): 331-348.
- 4) Phillips ML, et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (5): 504-514.
- 5) Phillips ML, et al. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (5): 515-528.
- 6) Malhi GS, Lagopoulos J. Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117 (2): 100-117.