

Laboratory Practice 〈臨床生理〉

脳波検査のステップアップ・4

脳波の導出法：原理と局在決定

前川 敏彦 飛松 省三

検査と技術

第36巻 第3号 別刷

2008年3月1日発行

医学書院

脳波の導出法：
原理と局在決定

前川敏彦*1・飛松省三*2

はじめに

脳波は他の静的な画像検査(CT, MRI, SPECT)では得られない、患者の時々刻々と変わる機能変化をダイナミックに捉えることができ、意識障害やてんかんの診断に特に有力な検査である。しかし、横軸に時間、縦軸に信号変化を表記する方法は画像を見慣れている近年の臨床医には厄介な存在である。一般臨床医に脳波が役に立つと思わせるには、わかりやすさが必要である。わかりやすい脳波を示すためには、記録する臨床検査技師の知識と技量が問われる。言い換えると、アーチファクトの少ない記録をすると同時に、適切な刺激を被検者に与える(あるいは与えない)ことにより、脳波検査の得意とする「機能変化を捉える能力」を最大限に引き出すことが要求される(図1)。脳波導出法の原理を理解することは脳波判読の基礎につながるため、本稿ではその要点を概説する。

脳波導出法の原理

1. 脳波の極性

脳波を記録するためには少なくとも二つの電極が必要である。その一方を脳波計の入力端子1(グリッド1, G1)に、他方を入力端子2(グリッド2, G2)に入れ、差動増幅することにより、両電極の電位差として脳波が記録される。これは、差動増幅が同相信号(交流雑音)を相殺し、逆相信号(脳波)のみを取り出すからである。脳波計では上向きの振れが陰性で、下向きが陽性であるが、陰性か陽性かは相対的なものである。例えばG1の電位が $-80\mu\text{V}$ 、G2の電位が $-30\mu\text{V}$ なら脳波計には $-50\mu\text{V}$ 、すなわち陰性の上向きの振れ

として記録される。しかし、同じ $-50\mu\text{V}$ の振れは極端な話、G1の電位が $0\mu\text{V}$ 、G2の電位が $+50\mu\text{V}$ でも起こりうる。このように脳波の振幅や極性はG1とG2の相対的な関係で変わりうるので、電位分布を決定するときには十分注意する必要がある。

2. 電極の配置法

脳波の導出法には電極の設置(electrode placement)とモンタージュ(後述)が大事である。国際臨床神経生理学連合(International Federation Clinical Neurophysiology, IFCN)では、電極配置法として10-20電極法を推奨している³⁾。その電極部位は図2に示すとおりである。設置方法は、正中前後方向の計測のために鼻根部(nasion)、頭蓋頂(vertex)、外後頭隆起(inion)を通る線を考え、その上にFpz, Fz, Cz, Pz, Ozの5点を定める。側方向の計測は、中心部の冠状線を基準にして行う。まず左右の耳介前点(auricular point)を定める。両側の耳介前点とCzを結ぶ線上で、両側耳介前点間距離を測る。10%だけ耳介前点から上部にT3, T4を決める。次にT3, T4から20%上部にC3, C4を決める。Czは前後方向と交わることになる。側頭部の前後方向では、FpzからT3(あるいはT4)を通してOzに至る周線の距離を100%として、Fpzから左右に10%の点をFp1, Fp2とする。次の20%の点をF3, F4として、Ozから左右に10%をO1, O2とする。これから20%の点をT5, T6とする。F7とFz, F8とFz, T5とPz, T6とPzの midpoint がそれぞれF3, F4, P3, P4となる。これらのうちでFpzとOzには電極をつけないので、頭皮上には全部で19個の電極を装着することになる。これらの電極と大脳皮質との位置関係は、おおよそC3, C4が中心溝の上に、F7, F8がシルビウス溝に近くなる。

3. 電極導出法の種類⁴⁾

1) 基準電極導出法(referential recording)

頭皮上の記録電極と耳朶においた電極との間で脳波を記録する方法である(図3)。耳朶に脳波はなく、頭皮上の記録電極のみが活性しているという意味で単極(monopolar)導出とも呼ばれる。しかし、必ずしも耳朶の電位はゼロではないので、

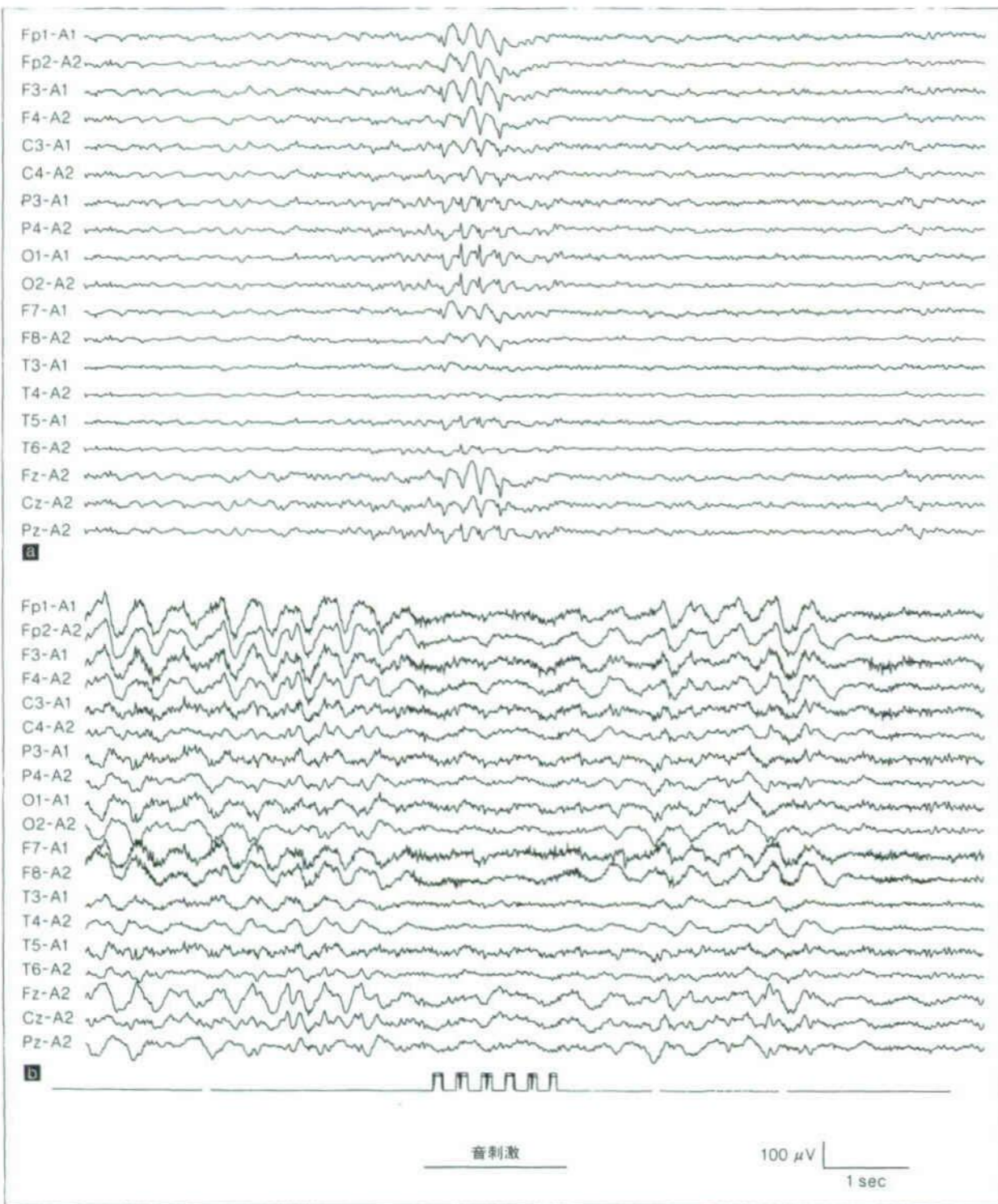


図1 脳波記録の実際
 a: てんかん患者の場合、刺激をせずに記録を続けていると睡眠ステージI~IIの時期に突発波が出現することがある。図では、睡眠ステージIの時期に一部棘波を伴った前方優位に両側同期した高振幅4~5 Hz 徐波の群発が出現している。
 b: 意識障害患者で前方優位に両側同期した高振幅3~4 Hz 徐波の群発が頻回に出現している最中にタイミングよく音刺激をすると(マーカ一部分)徐波が抑制される。刺激に対する脳波の反応性は意識障害の重症評価に重要な情報を与える。刺激に反応しないほど重篤な脳障害である。

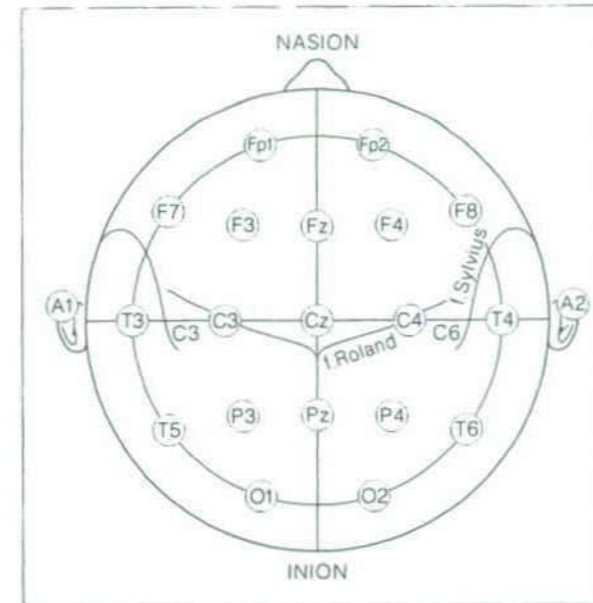


図2 国際10-20電極配置法(文献3より引用)

単極導出という言葉はできる限り避け、基準電極導出と呼ぶほうがよい。左右差、半球性の異常を見つけやすい特徴がある。仮に徐波や棘波が見られた場合には、最高電位の場所に局在しているとみなしてよいので^{4,5)}、脳波を見慣れない臨床医に提示するときもわかりやすい。しかし、α波や側頭葉てんかんの棘波が耳朶に波及することが多い(活性化)ので、基準電極導出のみで局在を推定するのは危険であり、必ず双極導出と対比しなければならない。

2) 双極導出法(bipolar recording)

頭皮上においた2個の記録電極を、それぞれ脳波計のG1, G2に入力して脳波を記録する方法である(図3)。例えば、側頭方向では、Fp1-F7→F7-T3→T3-T5→T5-O1 というように近接する電極を順次連結して記録することが一般的である。二つの電極間の電位差をみる(相対振幅)ので、位相逆転(phase reversal)により局在性の異常を見だしやすい利点がある^{4,5)}。注意しなければならないのは、二つの電極の電位差が小さいと、振幅が低下し、平坦に見えることである。平坦であるとは二つの電極が等電位であることを示唆するのみで、ともにゼロ電位であることを意味するわけではない。

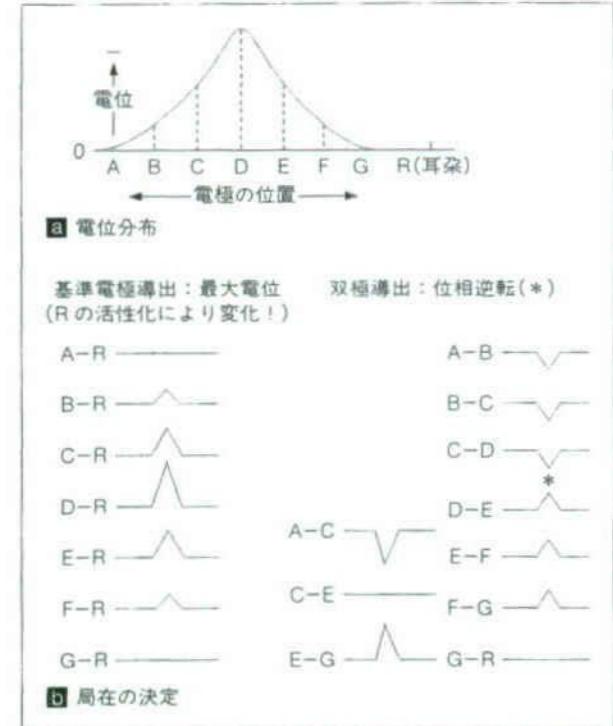


図3 導出法の原理と局在の決定
 aのように電極Dで最大となる陰性電位が頭皮上に分布しているときに、A~Gまで電極を一列に配置した場合の耳朶基準導出と双極導出でその波形の違いを比較する。耳朶基準導出では、実際の電位と同様の電位が得られる(b左)が、耳朶(R)の電位(活性化)に依存する。隣の電極同士を結んだ双極導出では、Dより左側ではG2のほうがG1よりも陰性電位が大きいため下向き(陽性)、右側ではG2のほうがG1よりも陰性電位が小さいので上向き(陰性)となる。結局、位相が逆転した電極Dに最大陰性電位があることがわかる(b右)。結ぶ電極間隔を広げると電位差は大きくなるので、位相の逆転はよりはっきりする。また、CとEは等電位なので平坦となる。

3) 平均電位基準法(average potential reference, AV法)

AV法は全電極から導出した脳波電位の平均値を基準とする⁴⁾。通常、開閉眼によって大きな電位が混入するFp1とFp2と耳朶を結合から除外する。活性化しやすい耳朶電極を使用しなくてすむので、脳波異常の局在を比較的明確に示しうる利点がある。しかし、どれか一つの電極に大きな入力(アーチファクト)が混入したり、ある程度広がりをもった高振幅の電位があったりすると全導出に影響するので注意を要する。

その他、平衡型頭部外基準電極(balanced non-cephalic reference electrode, BN)を使用する方法や発生源導出(source derivation, SD)法

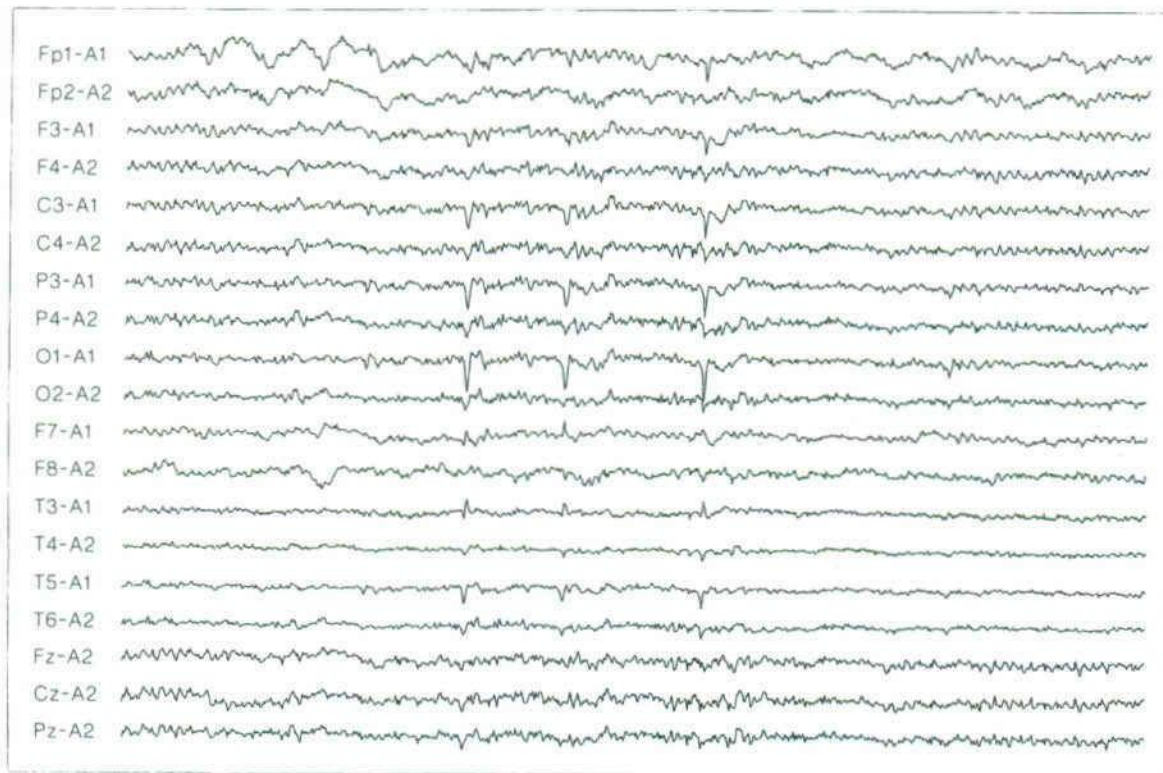


図4 耳朶基準電極導出記録
一見すると、O1を最大として左半球の電極に下向き(陽性)の鋭波が出現している。これが実際にO1に最大の陽性鋭波が局在しているのか、あるいは耳朶の活性化のためか、にわかには判別しがたい場合がある。

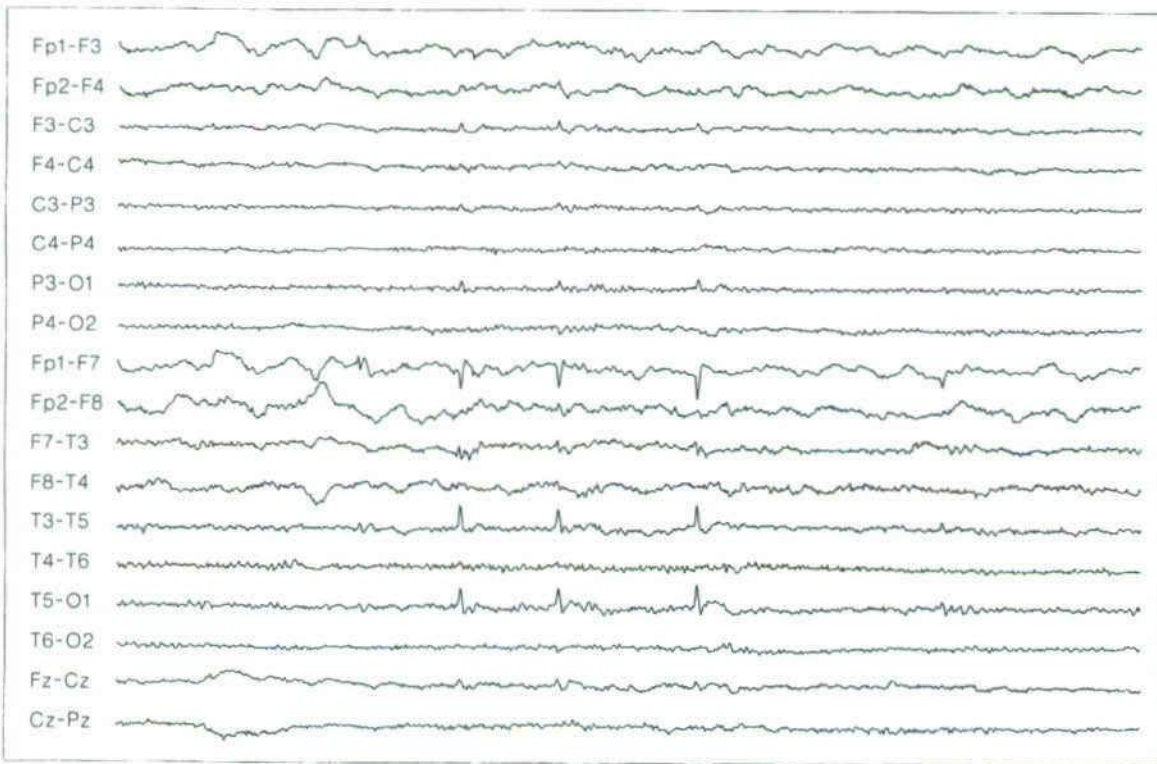


図5 縦方向の双極導出記録
Fp1-F3とF3-C3の間、あるいはFp1-F7とF7-T3の間で位相が逆転しているので、F3、F7付近に最大の陰性電位があることがわかる。

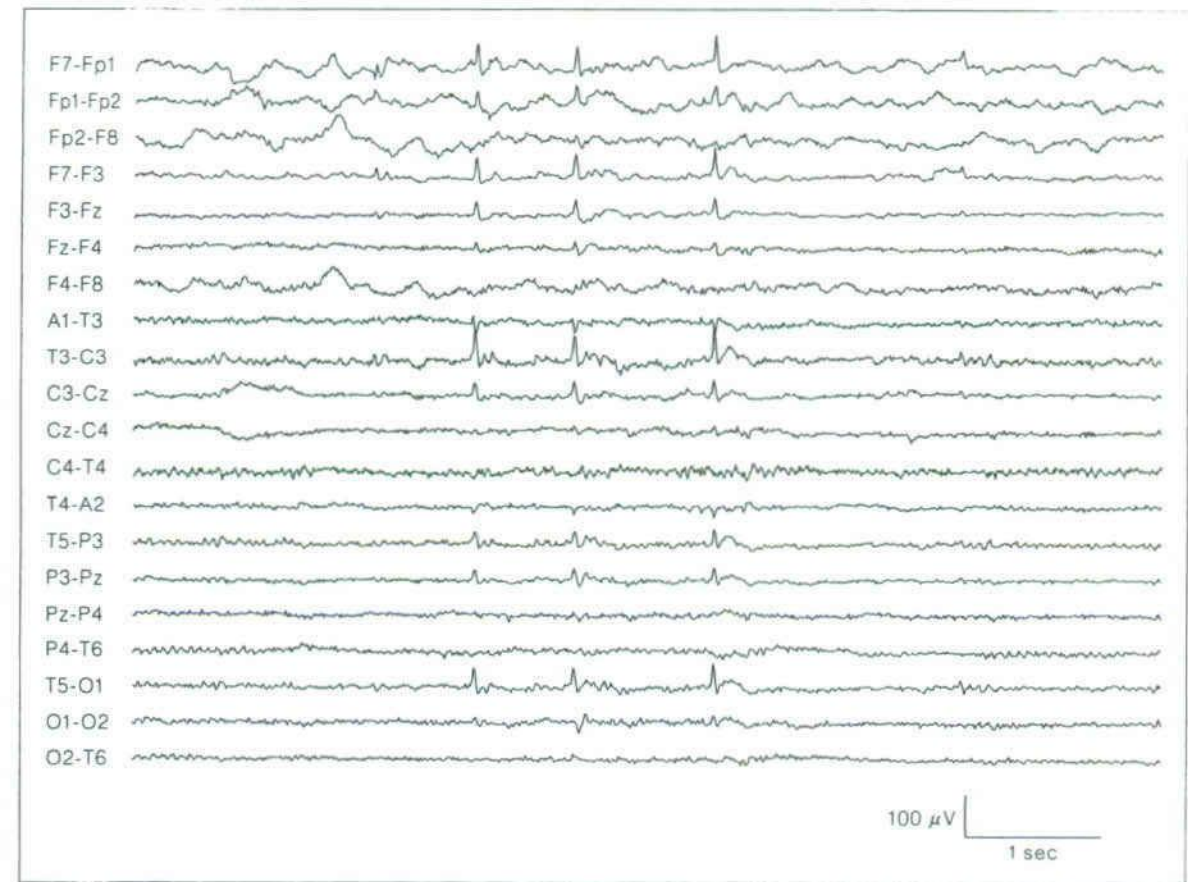


図6 横方向の双極導出記録
F7-F3とF3-Fzの間では位相の逆転がないのでF7に最大の陰性電位があることがわかる。結局図4で見られたO1の最大の下向きの波形は左耳朶の活性化のためであったと結論できる。

などがあるが、紙幅の都合上割愛する。

4. モンタージュの作成

電極の組み合わせ方と記録の順序を定めた方式をモンタージュ(montage)という。ルーチン検査においては、できるだけ標準化されたモンタージュを用いるべきである。日本臨床神経生理学(Japanese Society of Clinical Neurophysiology, JSCN)(旧・日本脳波・筋電図学会)やアメリカ脳波学会(American Electroencephalographic Society, AES)で提唱している臨床脳波検査用標準モンタージュ^{1,2)}は先人たちの経験と理論が集約したものである。これにより短時間のうちに最も有用な所見を得るように系統だった記録を行うことが可能である。モンタージュ作成の標準的な考え方は、①少なくとも8チャンネルの記録は必要である、②基準電極導出法と双極導出法の両方を用いるべきである、③双極導出法には縦方向(longitudinal)と横方向(transverse)を組み

合わせたほうがよい、などである。最近では、デジタル脳波計によって、同じ記録をモニター上でモンタージュを変更して見直すことが可能となり(リモンタージュ)、電位分布の判読が容易になった(図4~6)。この利点を生かすためにも各種モンタージュの特徴とその理論を理解しておくことが重要である。

電位の局在法

ある脳波現象が、どの電極に最も近い部位に発生しているかを決定することを局在づけ(localization)という。これは、棘波、徐波などの出現部位の決定や優位律動(α 波)の分布の決定などに使われる。

耳朶による基準電極導出法では、大脳皮質付近にてんかんの焦点がある場合には、てんかん焦点の最も近い電極から最大振幅の陰性棘波が記録されることが多い。しかし、側頭葉てんかんでは、

耳朶の活性化がよく起こるので、基準電極導出のみで局在を決定するのは危険である。基準電極導出記録で大まかな電位分布を観察し、それに関連する電極部位の双極導出記録で位相逆転の有無を見ながら、局所決定を行うべきである。

図4~6に局在づけの1例を示す。耳朶基準電極導出(図4)は、O1を最大として、左半球の電極に下向き(陽性)の鋭波が出現している。しかし、よく見るとF7、T3は上向き(陰性)の鋭波である。このような場合、O1に最大の陽性鋭波が実際に局在しているのか、あるいは耳朶の活性化のためか、にわかには判別しがたいことがある。つまり、耳朶に陰性鋭波が波及して結果的に陽性に見える可能性がある。そこで、縦方向の双極導出にモンタージュを変更する(図5)。Fp1-F3とF3-C3の間、あるいはFp1-F7とF7-T3の間で位相が逆転しているので、F3、F7付近に最大の陰性電位があることがわかる。しかし、このモンタージュだけでは横方向にはどの部位が最大であるかは不明のままである。さらにそこで横方向の双極導出に変更する(図6)。F7-F3とF3-Fzの間では位相の逆転がないのでF7に最大の陰性電位があることがわかる。

結局、図4で見られたO1の最大の下向きの波形は左耳朶の活性化のためであったと結論できる。

おわりに

脳波の導出法の原理と局在決定の手順を述べた。基準電極導出法と双極導出法を適宜組み合わせ、その長所と短所を知り、どうしてその導出法を用いるのかを理解したうえで脳波記録を行う必

要があることをもう一度強調しておきたい(図3~6)。また、本稿で述べた内容はあくまで基本原理であり、実際の記録においては、患者の身体・精神状態、疾患、脳波異常の特徴によって臨床検査技師の工夫が必要であることも付け加えておく。なお、紙幅の都合で詳細な記述は省いた。初学の検査技師、医師のために解説した総説⁸⁾を興味のある方は参照されたい。

文 献

- 1) 日本脳波・筋電図学会、脳波電極および導出法委員会：臨床脳波検査用標準モンタージュおよび臨床脳波検査用電極と基準導出法の使用指針。脳波と筋電図 13：92-97, 1985
- 2) American Electroencephalographic Society : Guideline seven : a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. J Clin Neurophysiol 11 : 30-36, 1994
- 3) Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, et al : The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 52 : 3-6, 1999
- 4) 大熊輝雄：臨床脳波学、第5版、医学書院、1999
- 5) Klass DW, Daly D (eds) : Current practice of clinical electroencephalography. Raven Press, New York, 1979
- 6) Stephenson WA, Gibbs FA : A balanced non-cephalic reference electrode. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 3 : 237-240, 1951
- 7) Wallin G, Stalberg E : Source derivation in clinical routine EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 50 : 282-292, 1980
- 8) 飛松省三：脳波の導出法。臨床神経生理学 34 : 44-53, 2006

^{*)}九州大学大学院医学研究院精神神経医学
☎812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
^{**)}同研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

患者安全のシステムを創る

米国JCAHO推奨のノウハウ
The Physician's Promise
Protecting Patients from Harm

監訳 相馬孝博

●B5 頁224 2006年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN4-260-00147-7]

「患者に害を与えてはならない」という医療行為における古からの大前提は、近年いっそう先鋭的に問われている。米国で蓄積された医療事故の膨大なデータベースからそれが起こる様々な状況を分析し、医療者が察知すべき指標を提唱した患者安全確保のための実践書の翻訳。訳出にあたり用語を慎重に吟味し、原著の内容を忠実に伝える。

症
例孤発性筋萎縮性側索硬化症は
SEP 異常を伴うのか?

Do patients of sporadic amyotrophic lateral sclerosis show SEPs abnormalities?

緒方 勝也 飛松 省三*
OGATA Katsuya TOBIMATSU Shozo

- ・孤発性筋萎縮性側索硬化症における SEP 異常についてまとめた。
- ・孤発性筋萎縮性側索硬化症での SEP 異常は上肢で13~34%下肢14~59%に認めた。
- ・中枢伝導時間の延長や皮質 SEP の消失といった中枢神経障害を示唆する所見が多く認められた。
- ・上位運動ニューロン障害を伴わない脊髄性進行性筋萎縮症では異常の頻度が低く、病態が異なる可能性が示唆される。

KEY WORDS ■ 孤発性筋萎縮性側索硬化症, 体性感覚誘発電位 (SEP), 中枢伝導時間, 脊髄性筋萎縮症, 頸椎症

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位および下位運動ニューロンが変性を起こし、慢性進行性に筋萎縮、脱力を生じる疾患である。臨床的に運動系に限局した症状をたどるのが特徴で、感覚障害や自律神経障害は ALS の除外基準にもなっている。家族性 ALS では剖検で70%に後索の病変を認めるのに対し、孤発性 ALS では後索障害の変性の頻度は10%に満たないとされている¹⁾。しかし、定量評価により第5腰椎レベルで後根神経節の大径神経細胞が54%減少しているなどの報告がなされ²⁾運動系以外の変化も指摘されるようになっている。一方、慢性進行性の四肢脱力が生じる疾患として頸椎症がしばしば鑑別にあげられる。し

ばしば、体性感覚誘発電位 (SEP) の異常を伴うが、ALS に合併することもあり鑑別を困難にしている。以下に ALS で SEP 異常を伴い問題となった症例を紹介し、文献的考察を加える。

症 例

57歳女性。55歳時に家族に構音障害を指摘され、徐々に進行。56歳時に起立時に右下肢に力が入りにくいことを自覚。その半年後に右上肢の脱力も自覚し徐々に進行し、さらに嚥下障害も加わり入院。入院時、構音障害、嚥下障害と、右上肢の軽度脱力を認めた。深部反射は右優位に両上肢で亢進。下肢は正常だが右バビンスキ反射は陽性だった。感覚は右下肢第5腰椎神経根領域の触覚、痛覚の軽度低下を認めた。錐体外路系、協調運動、

自律神経系には異常なかった。運動誘発電位 (MEP) は右上肢の経頭蓋刺激が誘発されず頸部刺激で正常に誘発されたため、錐体路障害が示唆された。同様に両下肢でも経頭蓋刺激のみ誘発されなかった。SEP で上肢は正常だったが、下肢で両側中枢感覚伝導時間が延長していた (図1)。視覚誘発電位 (VEP)、聴性脳幹反応 (ABR) は正常であった。神経伝導速度検査では、運動神経には明らかな異常はなく、左腓腹神経の振幅が低下したのみであった。瞬目反射も正常に誘発された。針筋電図では右第一背側骨間筋にのみ神経原性変化を認めた。画像上 MRI にて Th2-3 の椎間板の突出を認めるも明らかな圧迫はなかった (図2)。腰椎の単純写で第5腰椎/第1仙椎間の椎間孔の狭小化があった。以上より進行性の筋力低下と MEP の所見から仮性球麻痺症状の強い ALS が疑われた。右下肢の軽度感覚低下は神経根の圧迫であることが示唆されたが、SEP の中枢感覚伝

導時間の延長については明らかな原因は指摘できず ALS に随伴している可能性が考えられた。

考 察

過去に孤発性 ALS で SEP 異常を示した報告はいくつかあり、Cosi らは³⁾上肢 SEP で23%に中枢伝導時間の延長を、下肢 SEP で皮質 SEP の潜時延長を27%に認めたが71%で X 線単純写における頸椎症を認め、ミエログラフィを検査していなかったため頸椎症の関与が一部含まれている可能性がある。Radtke らは⁴⁾上肢 SEP の潜時が16人中2人 (13%)、下肢 SEP で16人中7人 (44%) に異常を認めた。上下肢とも中枢性の異常が示唆された。この報告では頸椎あるいは全脊椎のミエログラフィを評価し頸椎症などの関与は否定的としている。ただし異常を示したうちの1例は家族歴があり家族性 ALS だったと考えられる。臨床像

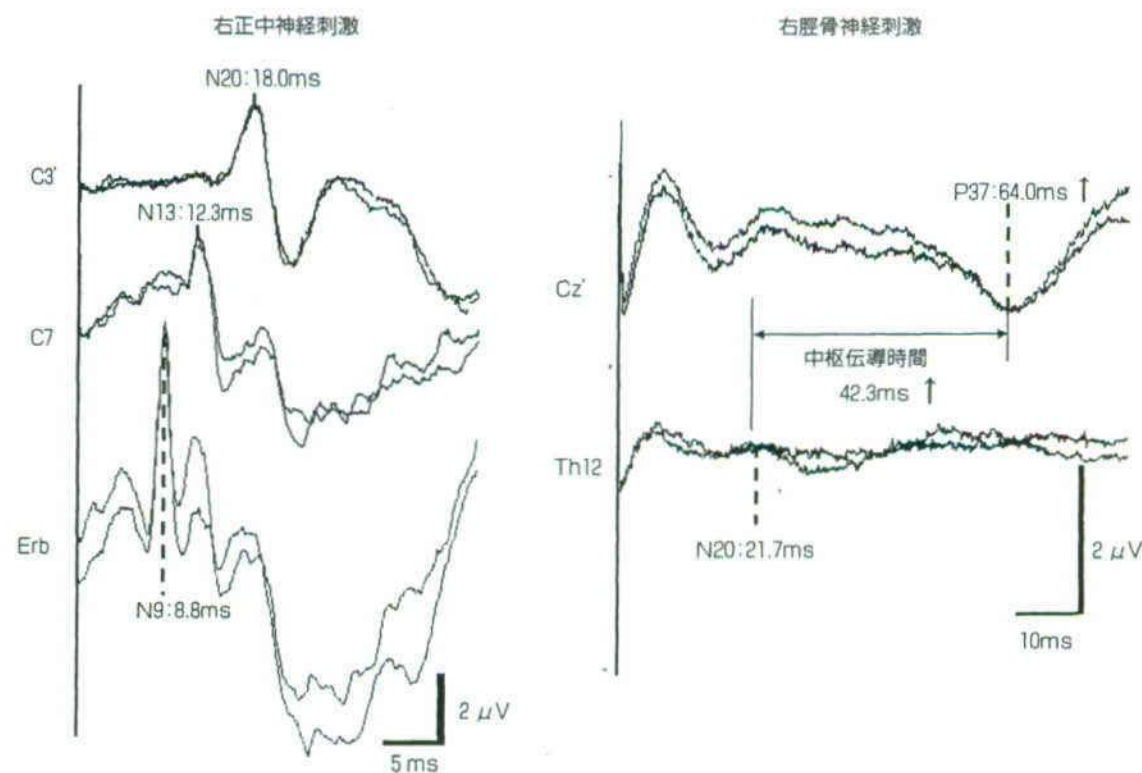


図1 体性感覚誘発電位 (SEP)
上肢 SEP は正常に誘発された (左)。しかし、下肢 SEP は12胸椎棘突起上 (Th12) の N20 は正常で皮質 SEP (P37) と中枢伝導時間が延長していた。

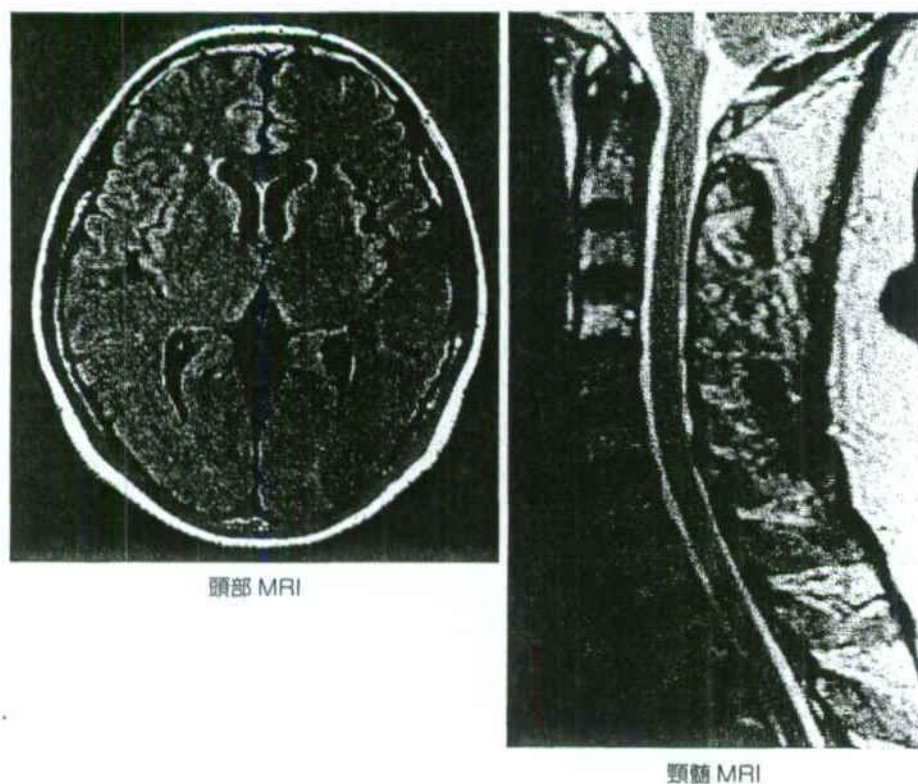


図2 頭部MRI (FLAIR像) および頸椎MRI (T2強調画像)
頭蓋内にラクナ梗塞と思われる高信号域が見られるものの、その他特記所見を認めなかった。
頸椎MRIにても頸椎の変形は認めるが明らかな圧迫所見を認めなかった。

については、上位運動ニューロンの所見があるALSのみ対象にしており脊髄性筋萎縮症 (PMA) は含まれていない。Mathesonらは32例のALS患者について検討を行い19人 (59%) に下肢SEPの異常を認め、13名では中枢性の異常が示唆された。上肢SEPについては11人 (34%) で異常が認められたが、いずれもN13の異常を認め、8名はN13は異常で皮質SEPが正常であった。臨床像とSEP異常の有無について検定を行ったが有意な項目はなかった。Subramaniamらは⁵⁾頸椎症をミエログラフィにより否定したALSで上肢SEPで30%、下肢SEPで14%の異常を認めた。多くは中枢伝導時間の延長だったが、1例ではN9の延長も認めた。この報告では偽性球麻痺が27例中2例含まれていたが、いずれもSEP異常を示さなかった。Yiannikasら⁶⁾は頸椎症でのSEPを報告し脊髄障害を臨床的に認めた症例10例中7例に

上肢SEPの中枢伝導時間の延長を認め、下肢SEPの中枢伝導時間は全例異常だったと報告している。また、これらの例では上肢N9-N13も延長もしくは誘発されなかったとしており、N9-N13の異常を伴うSEPの異常は頸椎症との鑑別あるいは合併について慎重に検討する必要があると考えられる。

以上の報告は頭皮上に基準電極を置き潜時を評価しているが、耳朶基準を用いて振幅の評価をしたり複数の神経を刺激することで検出率が上がったという報告がなされている。たとえばGeorgescoらは⁷⁾下肢SEPに注目し、下肢の複数の神経を刺激 (脛骨神経、腓腹神経、伏在神経、足底神経)、皮質SEP (耳朶基準) を記録し全例でいずれかのSEPに異常を認めたと報告した。Zanetteら⁸⁾は孤発性運動ニューロン疾患26例の上肢SEPを記録し、3例で潜時の異常を認め、また下肢SEP

では74%のALS患者に皮質SEPの振幅の低下あるいは分布の変化を認めた⁹⁾。さらに、これらの異常はALSには認められたがPMAでは見られず、運動ニューロン疾患でもSEP異常のある症例の病像が異なっている可能性を示唆している。Boschら¹⁰⁾は30名の運動ニューロン患者の上肢SEPを評価し17名 (57%) で異常を認めた。この異常は病像として進行性球麻痺と球麻痺の目立たないALSの患者で多くPMAでは少なかった。この報告では後期成分に着目しN19などの短潜時SEPでも6名異常だったが、後期成分で主に異常を認め、また両側同時刺激により異常の頻度が上昇したと報告している。特に皮質SEPはHuntington病やWilson病などでも異常が指摘され¹¹⁾、運動によりSEPの振幅が低下するなど運動感覚連関の影響もあるため皮質SEP、特に後期成分の変化は単純に感覚路の異常でないかも知れない。

文 献

- Hudson AJ: Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 104: 217-247, 1981.
- Kawamura Y, Dyck PJ, Shimono M et al: Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 40: 667-675, 1981.
- Cosi V, Poloni M, Mazzini L et al: Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 857-861, 1984.
- Radtke RA, Erwin A, Erwin CW: Abnormal sensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36: 796-801, 1986.
- Subramaniam JS, Yiannikas C: Multimodality evoked potentials in motor neuron disease. *Arch Neurol* 47: 989-994, 1990.
- Yiannikas C, Shahani BT, Young RR: Short-latency somatosensory-evoked potentials from radial, median, ulnar, and peroneal nerve stimulation in the assessment of cervical spondylosis. Comparison with conventional electromyography. *Arch Neurol* 43: 1264-1271, 1986.
- Georgesco M, Salerno A, Camu W: Somatosensory evoked potentials elicited by stimulation of lower-limb nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104: 333-342, 1997.
- Zanette G, Polo A, Gasperini M et al: Far-field and cortical somatosensory evoked potentials in motor neuron disease. *Muscle Nerve* 13: 47-55, 1990.
- Zanette G, Tinazzi M, Polo A et al: Motor neuron disease with pyramidal tract dysfunction involves the cortical generators of the early somatosensory evoked potential to tibial nerve stimulation. *Neurology* 47: 932-938, 1996.
- Bosch EP, Yamada T, Kimura J: Somatosensory evoked potentials in motor neuron disease. *Muscle Nerve* 8: 556-562, 1985.
- Anziska BJ, Cracco RQ: Short-latency somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in patients with diffuse neurologic disease. *Neurology* 33: 989-993, 1983.
- Ogata K, Tobimatsu S, Furuya H et al: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis showing abnormal somatosensory evoked potentials: a report of three cases. *Fukuoka Acta Medica* 92: 242-250, 2001.

おわりに

ALSでのSEP異常は一部の症例で認められると考えてよく、SEP異常により診断を否定することにはならない。多くの場合下肢のSEP異常の頻度が多く、中枢伝導時間の延長として認められており、脊髄後索やその上位中枢の変化を反映していると考えられる。

臨床像では現時点ではPMAにはSEP異常を認めることは少なく上位運動ニューロン障害を含むALSで主にSEP異常を認めるようである。われわれは偽性球麻痺症状が強い症例3例にSEP異常が認められた報告をしたが¹²⁾、他の報告でも偽性球麻痺を伴う症例は数が少ないことがあり解析が十分ではなく、なお検討の余地があると考えられる。

非侵襲的脳機能計測法の進歩と臨床神経生理学

九州大学大学院医学研究院 基礎医学部門 臨床神経生理学分野

飛 松 省 三

福 岡 医 学 雑 誌 第 99 卷 第 1 号 別 刷

(平成20年1月25日)

Reprinted from FUKUOKA ACTA MEDICA,
VOLUME 99, NUMBER 1, JANUARY 2008.

非侵襲的脳機能計測法の進歩と臨床神経生理学

九州大学大学院医学研究院 基礎医学部門 臨床神経生理学分野

飛 松 省 三

はじめに

当教室では「頭を開けずに脳を見る、測る、探る」ことを研究している¹⁻³⁾。つまり、ヒトの脳神経系の働きを心身に負担のない方法で検査し、それを目に見える形で表現し(可視化)、脳神経疾患(認知症、てんかん、パーキンソン病など)の診断・治療に役立てることが目標である。古くからある検査法としては、脳波、筋電図、神経伝導検査が挙げられる。最近のテクノロジーの進歩により、脳磁図(MEG)、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、近赤外線による光トポグラフィー(NIRS)が開発され、解析精度が一段と向上し、研究範囲も広がってきた(図1)。

臨床神経生理学は、1948年に北欧(スウェーデン)で初めて診療・教育・研究を行う独立した講座として誕生した。その後、欧米では独立科もしくは神経学講座の1セクションとして、基礎的神経生理学(動物実験)の知見を臨床面に応用し、脳疾患の病態診断に積極的に関わるようになった。日本では、1982年に九州大学医学部付属脳神経病研究施設(当時)の中に生理部門(現 臨床神経生理)が独立科として設置されたのが初めてである。以来、日本におけるこの分野での研究をリードしている。

なぜ、ヒトの脳研究が必要なのだろうか。それは、遺伝子を調べてもヒトの脳機能はよく分からないからである。例えば、ヒトとチンパンジーの遺伝子の違いは1.23%しかない。しかし、頭の良いチンパンジーでも幼稚園児程度の知能しかないし、言葉も文字ももたない。ヒトがヒトたる所以は、脳そのものと言える。脳の大脳皮質には発生学的に古い辺縁皮質(本能的、情動的行動)と新しい新皮質(学習、記憶、言語機能など)がある。辺縁皮質の領域の広さは哺乳類が進化してもさほど差はないが、新皮質は進化につれて大きくなり、ヒトでもっとも発達している。ヒトより大きな脳をもつのはイルカ、ゾウ、クジラであり、ヒトでは体重に対する脳の重さの割合がこの3種類の動物よりもはるかに大きい。

大脳皮質にはニューロンとよばれる神経細胞がある。大脳皮質には140億個もの神経細胞がネットワークを構成していて、考えたり感じたりする情報はすべて電気信号で脳の神経細胞から細胞へと次々に伝わる。しかし、どのようにネットワークが働いて時々刻々と変化する外界からの情報を適切に処理し、行動しているのかはまだ解決されていない。「21世紀は脳の世紀」と言われており、脳の理解はヒトそのものの理解へ通じる。この様な立場から非侵襲的脳機能計測法を用いてヒトの脳研究を進めている。

1. 非侵襲的脳機能検査法の進歩

脳機能計測法には大別すると電磁気生理学的方法と脳機能イメージングがある(図1)。前者には、脳波、誘発電位、事象関連電位、MEGがあり、後者にはポジトロンCT(PET)、fMRI、NIRSがある。これらの進歩により、「脳はいつ活動するのか」、「脳のどこが活動しているのか」を可視化できるようになってきた(図2)。ヒトの脳機能を「頭を開けずに見る、測る、探る」には脳の働く時間と場所(3次元的な空間位置)を正確に決めなければならない。例えばMRIにより脳腫瘍がどこにあるか、また脳が腫脹し形が変形していることはわかっていても機能の変化はわからない。MEG(後述)を使うと視覚、聴覚、体性感覚の中脳の場所の詳細な地図を作ることができる(脳機能マッピング)(図3)。手術前にそれらの場所がどこにあるかを知ることができ、より安全に手術が行える。

Shozo TOBIMATSU

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Advances in Non-invasive Measurement of Brain Function and Clinical Neurophysiology

頭を開けずに脳を見る、測る、探る！

電磁気生理学的方法

脳機能イメージング

128ch 脳波計



16ch 誘発脳波計



機能的MRI



306ch 脳磁計



磁気刺激



48ch 光トポグラフィ



図1 ブレインセンター内にある最新の非侵襲的脳機能計測装置

電磁気生理学的方法の概要を簡単に述べると、脳波は脳の神経細胞の微弱な電気活動を頭皮上の電極から記録する方法である。ほんの10年前までは、脳波の波形を紙に書かせるアナログ脳波計が主流であり、16チャンネル程度のものが市販されていた。近年はデジタル化されノイズにも強くなり、データはMOディスクに保存される。また、液晶画面に脳波を表示して判読するようになった。多チャンネル化が進み、128ないし256チャンネルの高密度脳波計も研究用として使われている。MEGは神経細胞の電気活動により生じるごくわずかな磁場（地球の磁気の1億分の1）を測定する。被検者は磁気遮断室内にあるヘルメット型の装置に頭を入れるだけである。中には306個の超伝導量子干渉素子（SQUIDセンサ）があり、脳波のように電極をつける必要はなく非接触性に脳の磁場を測定できる。磁場は骨の影響を受けないので、コンピュータ解析により正確な位置を推定できる。例えば母指や小指を電気刺激したときの脳の反応が、どの部位に起きたかを正確に計算できる。これを磁気共鳴画像（MRI）上に図示するのがMEGである。感覚誘発電位は視覚・聴覚・体性感覚の脳内伝導時間を測定する。それぞれパターン反転刺激、クリック音、末梢神経電気刺激が使われ、上行性感覚伝導路の機能を評価できる。運動誘発電位は磁気刺激により運動野を興奮させ上下肢の被検筋を収縮させる方法で、錐体路の伝導時間を検査できる。また、反復磁気刺激によりパーキンソン病やうつ病などに治療効果があることが注目されている。事象関連電位は2つの異なる刺激を併別させたとき、認知に関連した反応を計測できる。潜時300msの陽性波（P300）がアルツハイマー病などの認知症の客観的指標として使われている。どの電磁気生理学的方法も時間の精度はミリ秒単位で非常に優れているが、MEGを除いて空間の精度は1cm程度であり、場所の精度はfMRIに比べるとはるかに劣る。

脳機能イメージング、中でもfMRIは脳科学の分野で最もポピュラーな手段となっている。fMRIは神経細胞が活動するときに脳の局所的な血流が増えるが、組織の酸素消費量の上昇がこれに比較して低いために、相対的に酸化ヘモグロビンが増える現象（BOLD効果）を利用している。MRIのT2*というパラメータは血中の酸素飽和度が上昇すると延長するため、脳活動を画像化できる。空間の精度は1.2mmで非常に優れているが、時間の精度は0.5～1秒程度と電磁気生理学的方法に比べると劣る。NIRSは頭皮上から光ファイバを通して近赤外光を照射する。血液中のヘモグロビンによる近赤外光の散乱を利用して、酸化および還元ヘモグロビンの変化を求める。これによって、大脳皮質の血液量の変化を観察できる。時間の精度は0.1秒程度であるが、空間の精度は2cm程度でかなり劣る。fMRIより動きの雑音に強い

脳機能研究：場所と時間を決める

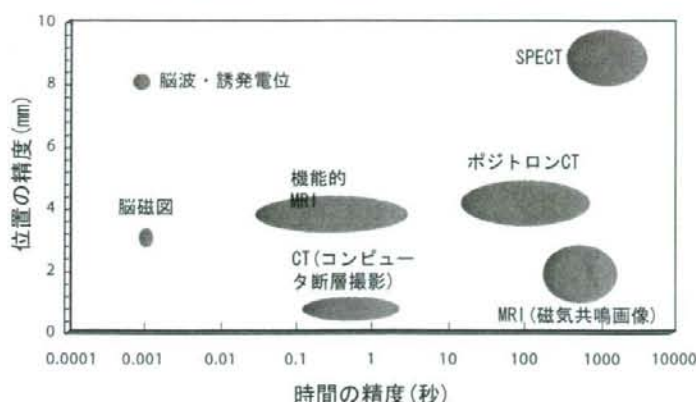
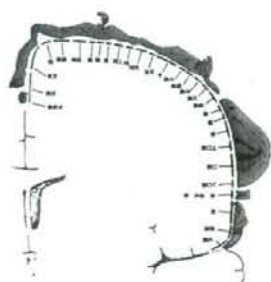


図2 電磁気生理学的方法と脳機能イメージングの場所(空間)と時間の精度の違い

脳の小人(ホムンクルス)



脳磁図による体部位局在

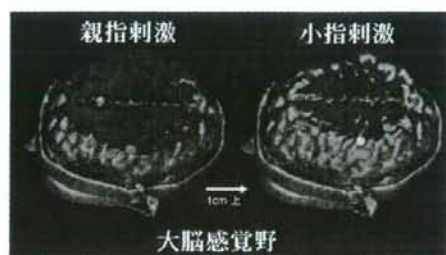


図3 脳磁図による脳機能マッピング。母指と小指を電気刺激するとペンフィールドの体部位局在(左)に一致する1次体性感覚野の領域に電流源が推定される(右)

で、赤ちゃんや子供の検査に向いている。PETは糖や水などに放射性物質をラベルして脳内に移行させ、脳血流や糖代謝に伴う脳機能を画像化する。時間の精度は1秒~45分、場所の精度は1cm程度である。

認知症や脳卒中など神経・精神疾患の異常の早期発見が適切な治療につながる。そこで、平成17年4月、九州大学病院にブレインセンターを開設した。このセンターでは脳の病気を専門にしている神経内科、脳外科、臨床神経生理だけでなく、脳に関係している耳鼻科、精神科、小児科、心療内科などが連携して脳の病気を総合的に診断している。128チャンネル脳波計、306チャンネルMEG、48チャンネルNIRS、16チャンネル誘発電位など最先端の検査機器をそろえている(図1)。また、「認知症情報プラザ」、「難病情報センター」も併設されている。九大病院ブレインセンターは脳の健康を守るために活動しているが、関西以西の脳研究拠点としてブレインセンターをオープンラボとして脳科学研究者のために広く開放している。興味のある方はご一報いただければ幸いです。

2. 最近の研究のトピックス

高次視覚機能

視覚情報は機能的、形態学的に独立したいくつかの神経細胞群が、視覚対象の色、形、動き、奥行きなどの情報を独立したチャンネルを介して網膜から1次視覚野を経て高次中枢に至るまで、並列的に処理している⁴⁾⁵⁾。運動視の中枢は頭頂葉にある5次視覚野であり、顔や文字の中枢は側頭葉内側にある4次視覚

野（紡錘状回）である。点と点の局所的な運動（local motion）は1次視覚野で処理されているが、全体的な動き（global motion）の認知（例えば雲の動き、車を運転中の景色の変化）は5次視覚野でなされている。そこで、400個のランダムドットを画面に呈示し、共同して動くドットの割合を変化させることで高次運動視の研究を行っている。水平方向と放射状方向の認知は、脳内で別々に処理されていることが分かった⁶⁾⁷⁾。一方、顔認知では写真の画像フィルタリング処理により、顔の輪郭をより強調あるいは表情をより強調させて、顔の同定や表情認知に関する脳内処理を研究している。新しい視覚刺激作成とその応用により顔の同定や表情認知に関する処理経路が異なることが示された⁶⁾⁸⁾。

大脳基底核運動回路の可視化

fMRIを用いて随意運動発現のメカニズムを研究している（図4）。随意運動の発現には、認知—行動企画—動作構成—運動の発現・制御という複雑な過程があり、脳内の個々の領域が単独で働くのではなく、いくつかの部位が連携してシステムとして活動する。従来のfMRIでは、脳のどの場所が活動しているのかといった点と点の解析が主体であった。私共は構造方程式モデリングの手法を使って、脳各部位間の経路係数を計算し、どの部位がより機能的に結びついているかを検討できるネットワーク解析を導入した³⁾⁹⁾¹⁰⁾。さらにパーキンソン病では自己ペースでの運動（歩行）は障害されているが、メトロノームなどを聞かせると歩行が改善するという点に注目した。そこで、若年健康人において自己ペースでの左手複雑運動と外的ペース（メトロノームによる歩調取り）による運動を行わせて、fMRIを計測した。自己ペースでは、補足運動野—被殻—視床—1次運動感覚野、外的ペースでは小脳前葉—歯状核—視床—運動前野—1次運動感覚野に強い連関を認めた。つまり、自己ペースと外的ペースでの運動の発現には大脳基底核運動回路のネットワークが異なることを示した⁹⁾。さらに加齢により運動回路の機能的連関、特に自己ペースでの運動回路のネットワークが変化することをみつけた¹⁰⁾。この手法をパーキンソン病に応用し、その病態生理を可視化する研究を進めている。

デジタルペイシェント（digital patient）プロジェクト

本プロジェクトでは、脳神経疾患患者特有の運動・歩行障害を持つデジタルペイシェントを作り、データベース化しそのデジタル診断を行うことである（図5）。具体的には、1）機能解剖学的に妥当な日本人の標準仮想身体モデルと運動科学に基礎付けられた標準運動モデルを作成する技術を開発する、2）1）で開発された技術に基づき、脳神経疾患患者特有の運動障害を持つデジタルペイシェントを作る、3）さらに、脳神経疾患患者の3次元（3D）脳構造とその上の時間変化する生理データを映像表示し、患者特有の運動動作と脳生理異常とを関係付ける研究の基盤を作る、4）医療・福祉介護へ応用するため、様々な脳神経疾患患者を対象としたデジタルペイシェントデータベースを構築する、ことである。3D デジタイ

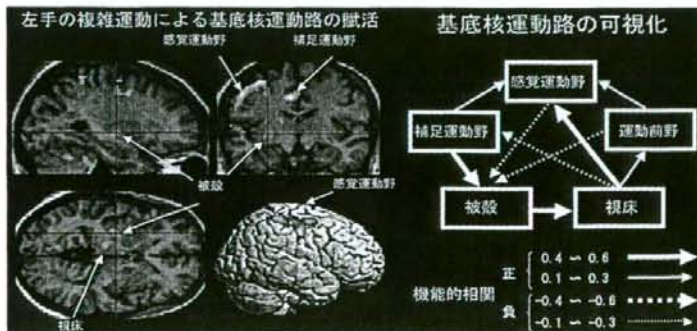


図4 機能的MRIによる大脳基底核運動回路の可視化。随意運動をさせたときに活性化する脳部位を計測し（左）、ネットワーク解析により部位間の機能的連関を計算する（右）

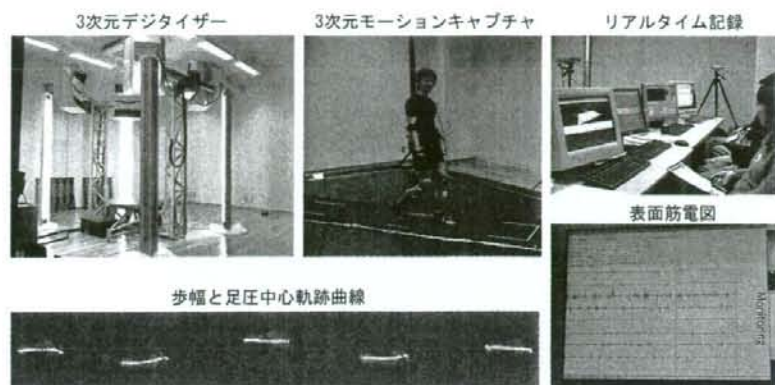


図5 デジタルバイシエント作成のための計測装置とその概要。3次元デジタイザーにより被検者の立体的形状をスキャンする。次にモーションキャプチャで歩行中の3次元の動きを捉え、それと同時に足圧計による足圧中心軌跡と歩幅、表面筋電図による大腿筋、下腿筋の筋放電パターンを計測し、歩行をデジタル化する。システム情報科学研究院・牧之内顯文教授（現 久留米工業大学）、芸術工学研究院・源田悦夫教授、デジタルメディスン・イニシアティブ・岡本剛准教授との共同研究

ザー、3D モーションキャプチャ、足圧計による足圧中心軌跡と歩幅、大腿筋、下腿筋の筋放電パターンを同時計測できるシステムを構築した（図5）。将来的には、高齢者など様々な行動障害を持つ人の運動動作を体現するデジタルヒューマンも格納し、脳疾患の診断支援、老人や運動障害を持つ人の福祉機器設計や介護を支援するシステム開発の基盤を作る予定である。

まとめ

非侵襲的脳機能計測法の進歩による臨床神経生理学の最近の動向について、当教室の研究活動のトピックスを交えながら解説した。最近の解析手法の目覚ましい進歩により、脳機能の可視化が容易となった。高次脳機能の仕組みを解明するには複数のアプローチ（医学、工学、システム科学、心理学など）が必要であり、多角的に研究して行かなければならない¹¹⁾。

参考文献

- 1) 飛松省三：臨床神経生理学への誘い 1. 症例を究める。臨床脳波 48：493-505, 2006。
- 2) 飛松省三：臨床神経生理学への誘い 2. 視覚モダリティーを究める。臨床脳波 48：572-583, 2006。
- 3) 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。
- 4) Tobimatsu S, Celesia GG: Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. Clin Neurophysiol. 117: 1414-1433, 2006.
- 5) Tobimatsu S: Visual evoked magnetic fields and magnetic stimulation of visual cortex. In: Celesia GG (ed), Disorders of Visual Processing, Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol 5, Elsevier, pp.143-166, 2005.
- 6) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Tsurusawa R, Taniwaki T: An integrated approach to face and motion perception in humans. Clin Neurophysiol, S59: 41-46, 2006.
- 7) 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三：運動視および顔認知関連誘発電位。臨床脳波 48：413-418, 2006。
- 8) 斎藤崇子, 中島大輔, 飛松省三：顔や表情認知の脳内情報処理。神経内科 66：506-510, 2007。
- 9) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J and Tobimatsu S: Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance imaging study. J. Neurosci. 23: 3432-3438, 2003.
- 10) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J-I and Tobimatsu S: Age-related alterations of the functional interaction within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo. Neuroimage 36: 1263-1276, 2007.
- 11) 岡本 剛, 飛松省三：認知神経科学と人工知能。人工知能学会誌 22: 195-200, 2007。

プロフィール

飛松 省三（とびまつ しょうぞう）

九州大学教授（大学院医学研究院基礎医学部門臨床神経生理学分野）、医博

◆**略歴**：1955年生まれ。1979年九州大学医学部卒業。九州大学医学部附属病院研修医を経て1983年九州大学医学部脳研神経内科助手。1985年医学博士（九州大学）。同年シカゴ・ロヨラ大学医学部神経内科客員研究員。1987年九州大学医学部脳研生理助手。1991年脳研臨床神経生理講師。1999年九州大学大学院医学系研究科脳研臨床神経生理教授。2000年より現職。

◆**研究テーマ**：非侵襲的脳機能計測法を用いたヒトの感覚・運動情報処理機構の解析および高次脳機能の脳内基盤の解明

誘発電位

緒方勝也 飛松省三

はじめに

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は、中枢神経の時間的空間的な多発性病変を特徴とし、病理学的には白質を中心とした脱髄を呈する疾患である。近年画像診断、特にMRIの進歩により多発性病変が検出され診断、評価に大きな役割を果たしている。それに伴い電気生理学的診断は以前のような役割は減ってきたものの臨床症状、MRI所見を補う補助診断として有用である。この項ではMSにおける電気生理学的検査の適応、役割について述べる。

日常の臨床の場で主に用いられる生理学的検査は感覚系として視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)、体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)、聴覚脳幹誘発電位(brainstem auditory evoked potential:

BAEP)、運動系として運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)がある(図1, 2)。VEP, SEP, BAEPはそれぞれ格子縞反転刺激、電気による体性感覚刺激、クリック音刺激をトリガーとして誘発された脳波の変化をみるものである。脳波に比し振幅が非常に小さいため加算平均して記録が可能となる。それぞれの誘発電位で複数の波形が記録され、その波形の消失、波形頂点の潜時、頂点間潜時の延長などにより経路のどの部位に異常があるかを判定することができる。一方MEPは頭皮上で磁気刺激を行い、手または足の表面筋電図で記録を行うもので主に錐体路の評価に用いられる。正常波形、その意義に関しては他の総説¹⁾も参照されたい。

生理学的検査を行う際にはいくつかの目的があると考えられる。MSにおいては診断のため、①臨床的に異常を認める所見、あるいは疑わしい異常所見を客観的に確認する、②臨床的には異常がない所見について検査での異常、

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

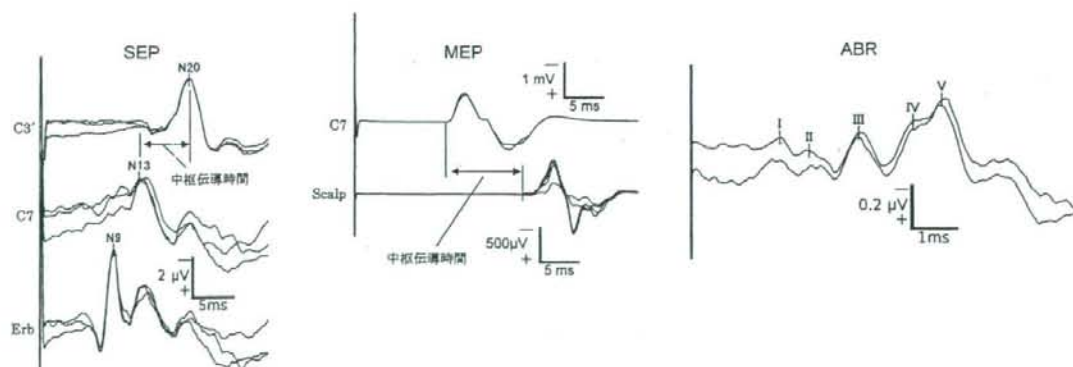


図1 誘発電位正常波形(上肢SEP, 上肢MEP, ABR)

上肢SEPでは一般に正中神経刺激を行い、N9(Erbの点)、N13(C7棘突起)、N20(C3'の点)のピークを得る。N13-N20は中枢伝導時間に相当する。上肢MEPはC7棘突起上、頭皮上(Scalp)より刺激を行い、短母指外転筋で記録したピークの立ち上がり潜時を評価する。同様に頭皮上刺激-C7刺激間潜時は中枢伝導時間にあたる。ABRでは片耳刺激でI-V波を得る。臨床的にはI、III、V波とその頂点間の潜時を評価する。

すなわち潜在性病変を検索する、③ 複数の検査を組み合わせることで空間的多発性を明らかにするといったことがあげられる。また診断後は、疾患の重症度評価、経過観察、治療効果の判定に利用することが考えられる。

診断の補助

臨床的な異常の確認のために検査を行う場合には、それぞれの検査の感度が適応を決める際の一つの指標となる。MEPは単独でも高い感度が報告されており、臨床的MS確定例(Poser²⁾あるいはMcAlpineの診断基準³⁾のdefinite MS、厚生省診断基準⁴⁾のprobable MS)で89~85%、臨床的MS疑い例(PoserあるいはMcAlpineの診断基準のprobableまたはpossible MS、厚生省診断基準のpossible MS)で71~68%程度である^{5~7)}。続いてVEPが比較的高い感度で報告されており臨床的MS確定例で81~76%、臨床的MS疑い例で59~22%の異常が示されている^{5,6,8~11)}。SEPは臨床的MS確定例で88~46%、臨床的MS疑い例で67~22%、BAEPは臨床的MS確定例で71~46%、臨床的MS疑い例で45~11%となっている。なおこの数字は症状の有無に関わらず合計した頻度であり、無症候性の症例に限れば異常の頻度は低下し、症候性の症例に限れば異常の頻度は上昇する。また臨床型でも異常の頻

度が異なり進行性MSの方が再発寛解型MSより異常の頻度が高いことがいわれている¹²⁾。

MSの空間的多発性から、複数の検査を組み合わせると感度を上げることができる。すなわち一つの電気生理検査で評価されるのは一つの経路に限られるので、複数の検査を行うことで異なるモダリティを評価できる。これは多モダリティ誘発電位(multimodality evoked potential)と呼ばれいくつか報告がある^{8,10,13)}。臨床的MS確定例では92~100%の十分な感度でVEP, SEP, BAEPのうち1つ以上の検査に異常を示している。ただ多く検査を行うと感度は上がるが特異度が低下するため有用性は変わらないとする報告もあり¹⁴⁾注意が必要である。

MSの初発は視神経炎、あるいは横断性脊髄炎などの局所症状で発症することがあり、しばしば鑑別に苦慮するが、潜在病変を検出するのに電気生理検査が有用である。球後視神経炎で発症した患者の予後をフォローしたところ、平均6.5年の経過で41%の患者がMSの診断に至った¹⁵⁾。この報告ではVEP以外のSEP, MEP, ABRで異常がなかった群74例中25例(33%)がMSに移行したのに対し、異常を認めた群では23例中14例(61%)がMSに移行しており有意にリスクが高かった。横断性脊髄炎では、脳MRIが正常だった12例中4年の経過で4例がMSに移行した¹⁶⁾。これらのグループではVEPは42%、ABRが28%の異常を示した。また27例の横断性脊髄炎をフォローした報告では¹⁷⁾、VEPの異常は7%、ABRの異常はなかった。これらの症例のうち6例が2年の経過でMSに移行したと報告している。一方Cordonnierら¹⁸⁾は横断性脊髄炎の25%がVEP異常を示したが、5年の経過でMSを発症したグループとしなかったグループで差がなかったと報告しており結論は得られていない。Gronsethら¹⁴⁾は過去の報告をまとめて、MS疑い例についてVEPの異常例はVEP正常例に比し2.5~9倍の臨床的MS確定例になるリスクがあることを示し、VEPについてSEPを推奨している。ただVEPについては海外の報告が主なため、日本のように視神経障害が多い状況では結果が異なるかもしれない。図2は58歳女性の例で、2003年に交通事故後より左顔面のしびれ感が出現。2004年に入り歩行障害、嚥下障害、四肢のしびれ感が出現した。眼科でも視力障害や視神経異常は指摘されなかったが、左眼で視角15分刺激のVEPにて

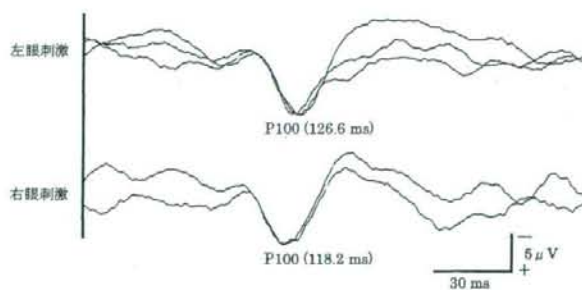


図2 潜在性VEP異常の例

58歳女性。視角15分の白黒の格子縞模様を1秒間に2回白黒反転させ、その反転時をトリガーにして脳波を加算平均し測定したVEP。正常では刺激後約100msで陽性の頂点(P100)がみられる(PはpositiveのP, 100は100ms付近の意味)。右眼は正常の潜時だが、左眼でP100潜時の異常な延長(>123ms)があり、左視神経に潜在性病変を示唆する所見を得た。眼科で異常が指摘されない場合でもVEPは潜在病変の検出に有用であることがわかる。

なお症例呈示についてはご本人に説明を行い同意を得た。

P100 延長を認めた。SEP, MEP でも異常が確認され、MRI で脊髄や大脳の複数の病変を認めたため総合的に視神経脊髄型 MS と診断された。

検査の実際の適応に関しては、臨床症状のない要素について検査で補うのが適当と考えられる。すなわち視神経炎のみのケースでは SEP, MEP, あるいは BAEP を、逆に横断性脊髄炎など運動、感覚の麻痺がある症例では VEP, BAEP を検査するといった具合である。電気生理学的検査は手間がかかるものが多く、検査を絞り効果的に行うことが必要である。

鑑別診断

慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (CIDP) は末梢神経疾患の代表であるが、脱髄を主体とする病態で、時に中枢の検査異常も見つかることから MS との異同が問題となることがある。CIDP での SEP, MEP を検討したところ中枢伝導時間の延長がそれぞれ 8%, 31% に認められた¹⁹⁾。中枢伝導時間延長のあった症例はない症例に比べ治療への反応がよいなど、通常の症例とやや異なった集団である可能性が示され、今後の検討が必要である。

診断後の検査

診断後の重症度評価、経過観察、治療の評価といった面での利用については実用上は否定的な報告が多い。重症度評価については O'Connor ら²⁰⁾が誘発電位の異常の程度をスコア化し臨床の重症度 (expanded disability status scale: EDSS) に相関することを報告した。その他 Koehler ら²¹⁾は SEP の重症度と EDSS の有意な相関を、Fuhr ら²²⁾は VEP, MEP の異常の程度が EDSS に相関することを報告した。しかし、いずれの場合でもグループでみた場合の結果であり各症例ではばらつきが大きい。

治療の効果判定や経過観察についてもグループである程度の相関を認める報告が散見されるが、ばらつきが大きく個々の症例について経過観察の指標としてあまり適当ではない^{23,24)}。Anlar ら²⁵⁾は Interferon β の投与後 1 年では有意差を認めなかったが、2 年後に P100 潜時の有意な短縮を報告した。その他、Fierro ら²⁶⁾はメチルプレドニゾン 2 g/日を 5 日間投与し 21 日後の MEP 中枢伝導時間で有意差を報告した (1 g/日では有意差なし)。ただし、い

れもグループでの比較であり個々の症例で評価するのは困難であると考えられる。一方、Fierro らは MEP の silent period は 1 g/日でも有意差があったことを報告しており、今後新たな方法が開発されれば個別の症例の評価に耐えられるようになるかもしれない。

その他の評価法

Triple stimulation technique (TST) は CMCT ほど一般的には使われていないが、錐体路機能をみる手技としてよく知られている。TST は① TMS, ② 手根部での電気刺激, ③ Erb 点での電気刺激、を続けて行うことで錐体路機能をみることができる手技である。通常の TMS による MEP では反応に時間的分散が多少あり、振幅や潜時に影響を受けるが、TST を使うことで反応の時間的分散がなくなるため、振幅の定量化がしやすくなる。

TST を使うと錐体路の伝導障害の評価が詳細にできるようになり、通常の上肢 MEP で異常の頻度が 27% であったものが TST を組み合わせることで 51% に上昇し、軽微な錐体路障害を検出できたと述べている²⁷⁾。有用な検査であるが、TST のデメリットとしては手技がやや煩雑であること、TST の正確な評価のため弱収縮や運動イメージが必要で、脱力の程度や精神症状によっては評価が難しくなること、近位筋の評価が難しいことなどがあげられる。その他、Fuhr and Kappos²³⁾は MEP による MS での新しい評価法についてまとめており、大後頭孔刺激 (病変部位の特定) や小脳刺激 (小脳機能の評価)、二連発刺激 (錐体路機能の評価や皮質内促進の障害の評価)、反復刺激 (中枢性の疲労の評価)、回復曲線 (中枢性の疲労の評価) などを紹介している。その他にもレーザーによる疼痛刺激を用いた SEP や多モダリティ VEP²⁸⁾、あるいは認知に関連した P300 などを使った新しい方法も報告されている。

むすび

誘発電位は画像では捉えられない、神経伝導という機能を通じて評価するもので、MS などの神経疾患の補助診断に有用である。最新の進歩を交えて解説したが、病態をよく把握して適切に応用・評価できるように習熟すべき手技である。

文 献

- 1) 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. 2003; 61: 1347-54.
- 2) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13: 227-31.
- 3) McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. *Multiple sclerosis: an appraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone Ltd; 1972.
- 4) Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology*. 1975; 25: 845-51.
- 5) Beer S, Rosler 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*. 1995; 59: 152-9.
- 6) Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, et al. The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1992; 42: 1296-301.
- 7) Mayr N, Baumgartner C, Zeithofer J, et al. The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology*. 1991; 41: 566-9.
- 8) 飛松省三, 福井律子, 黒岩義五郎. 多発性硬化症における multimodality evoked potentials の診断的有用性. 臨床脳波. 1985; 27: 425-8.
- 9) Bartel DR, Markand ON, Kolar OJ. The diagnosis and classification of multiple sclerosis: evoked responses and spinal fluid electrophoresis. *Neurology*. 1983; 33: 611-7.
- 10) Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology*. 1981; 31: 138-44.
- 11) Chiappa KH. Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1980; 30: 110-23.
- 12) 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*. 1993; 117: 179-85.
- 13) Green JB, Walcott MR. Evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1982; 39: 696-7.
- 14) 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*. 2000; 54: 1720-5.
- 15) Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, et al. The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Sci*. 2000; 21: S 865-9.
- 16) Bashir K, Whitaker JN. Importance of paraclinical and CSF studies in the diagnosis of MS in patients presenting with partial cervical transverse myelopathy and negative cranial MRI. *Mult Scler*. 2000; 6: 312-6.
- 17) Martinelli V, Comi G, Rovaris M, et al. Acute myelopathy of unknown aetiology: a clinical, neurophysiological and MRI study of short- and long-term prognostic factors. *J Neurol*. 1995; 242: 497-503.
- 18) Cordonnier C, de Seze J, Breteau G, et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol*. 2003; 250: 1447-52.
- 19) Pineda AA, Ogata K, Osogawa M, et al. A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy. *J Neurol Sci*. 2007; 255: 1-6.
- 20) 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*. 1998; 44: 404-7.
- 21) Koehler J, Faldum A, Hopf HC. EDSS correlated analysis of median nerve somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000; 21: 217-21.
- 22) Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, et al. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2001; 124: 2162-8.
- 23) Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112: 2185-9.
- 24) Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potential studies in patients with definite multiple sclerosis. Clinical relevance. *Arch Neurol*. 1984; 41: 1197-202.
- 25) Anlar O, Kislil M, Tombul T, et al. Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. *Int J Neurosci*. 2003; 113: 483-9.
- 26) Fierro B, Salemi G, Brighina F, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105: 152-7.
- 27) Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, et al. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*. 1999; 122: 265-79.
- 28) Tobimatsu S, Kato M. Multimodality visual evoked potentials in evaluating visual dysfunction in optic neuritis. *Neurology*. 1998; 50: 715-8.

視覚誘発電位 (VEPs) : 基礎*

後藤純信** 飛松省三***

要旨 網膜から大脳皮質一次視覚野 (V1) に至る視覚伝導路の代表的な機能検査法である網膜電図 (ERG) と視覚誘発電位 (VEP) について、視覚情報処理の生理学を述べた後、ERG と VEP の原理、ERG と VEP の刺激法や記録法、そして記録時の留意点について概説した。特に、臨床でよく用いられるパターン反転 VEP では、①パターン刺激を用いる利点、②刺激パラメータの重要性、③記録条件、④記録時のトラブルの原因と対処法、について詳しく説明した。さらに、網膜から V1 にかけての視機能を評価するための電気生理学的診断アルゴリズムについて解説した。

Key Words : 視覚生理、視覚誘発電位、パターン反転刺激、刺激パラメータ、臨床応用

はじめに

視覚刺激を与えると、網膜から大脳皮質視覚野にかけて興奮性の電気反応が生じる。このような視覚系の電気反応のうち、網膜に生じる反応を網膜電図 (electroretinograms : ERGs)、大脳皮質視覚野に生じる反応を視覚誘発電位 (visual evoked potentials : VEPs) と呼んでいる¹⁻³⁾。

フラッシュ刺激を用いた ERG (F-ERG) は、1940年代から盛んに研究され、網膜外層の光受容体細胞、双極細胞やミューラー細胞由来の電位であることが確立された。また、1980年代に入ると動物実験やヒトでの検討で、パターン反転刺激を用いて記録した ERG (P-ERG) が、網膜神経節細胞やその軸索である視神経の機能を反映することが明らかとなった⁴⁻⁶⁾。

一方 VEP は、当初フラッシュ刺激を用いて記録することが多かったが、波形、潜時、振幅に個人差が大きく再現性に乏しいため臨床応用に難があった。1970年代に入り Halliday らが、パターン反転刺激を用いて VEP (P-VEP) を記録した。健常者で主成分の P100

(刺激後約 100 ミリ秒 (msec) 後に出現する陽性成分) が安定して記録でき、視神経炎を有する多発性硬化症患者で潜時が延長することを報告した⁷⁾。この報告以後、P-VEP は、刺激条件による主成分の潜時や振幅の変化、発生源について盛んに研究され、刺激視野を変化させることによって、視交叉前および視交叉後の病変の鑑別も可能であることもわかった⁸⁾。

現在では、ERG や VEP は、視覚路の器質的障害の有無を非侵襲的に検出するルーチン検査として、眼科、神経内科および脳神経外科領域で幅広く臨床応用されている。本稿では、ERG や VEP を理解するうえで必要となる視覚の生理学について述べ、その後 ERG や VEP の基本的な刺激法、記録法や解析法、そして ERG や VEP を用いた視覚伝導路の臨床診断アルゴリズムについて解説する。

視覚の生理学：並列的視覚情報処理

網膜の中心部に密に存在する光受容体細胞に生じた電気信号は、双極細胞を経て網膜神経節細胞に伝達される。その際、神経伝達物質によって網膜内の水平細胞やアマクリン細胞が抑制性あるいは興奮性に働き、網膜神経節細胞の興奮を調節している⁹⁾。網膜神経節

* Visual evoked potentials (VEPs) : Basic

** 国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部作業療法学科

*** 九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学

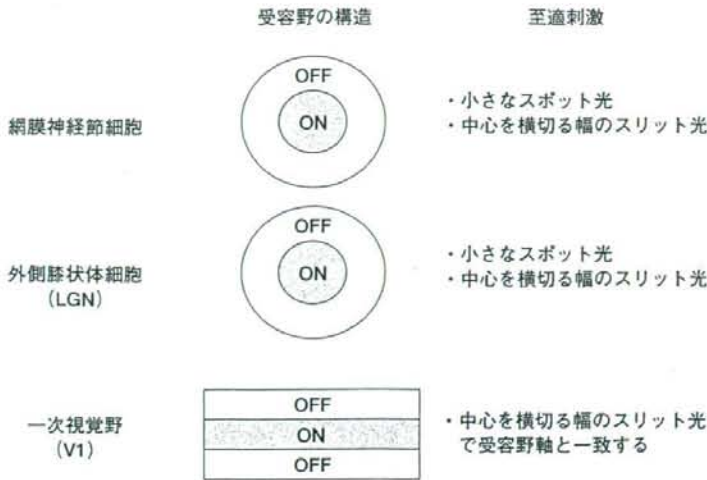


図1 視覚路ニューロンの受容野と至適刺激

網膜神経節細胞の受容野と外側膝状体 (LGN) の神経細胞の受容野は、中心部と周辺部からなる左右対称の同心円状構造をしている。中心部 (ON) は光がついたときに反応し、周辺部 (OFF) は光が消えたときに反応する。至適刺激は、中心部の受容野の直径より小さなスポット光か、あるいは中心を横切る幅のスリット光を用いる。一方、一次視覚野 (V1) の神経細胞の受容野は短冊型で、興奮性領域 (ON) の周辺に抑制性領域 (OFF) が存在する。したがって、ON を横切る幅のスリット光で受容野軸と一致する刺激に対しては大きな反応を示すが、方向がずれると OFF の影響を受け反応が小さくなる。このように、V1 の神経細胞の受容野は方向選択性をもつ。

細胞の受容野 (1 個の神経細胞が情報を認識できる視野内の範囲) は、中心部と周辺部からなる左右対称の同心円状構造で、刺激の方向に対する選択性がなく、中心部受容野と周辺部受容野が拮抗関係にある (図 1)。つまり、1 つのニューロンがスポット光で刺激されたときに、スポット光の大きさが神経細胞中心部の受容野の直径を超えるまでは反応が増大するが、超えると受容野周辺部の拮抗作用のため反応が減衰する。したがって、網膜神経節細胞の反応は、光の明るさでなく刺激のもつ空間的コントラストや大きさによって決定される¹⁰⁾。また、網膜神経節細胞の軸索である視神経がシナプスを変える外側膝状体 (LGN) の神経細胞の受容野も網膜同様左右対称の同心円状であるため、刺激の方向に対する選択性がほとんどない (図 1)。一方、一次視覚野 (V1) の神経細胞の受容野は短冊型であるため、興奮領域に平行な刺激には大きな反応を示すが、方向がずれると抑制領域に重なり反応が小さくなる¹⁰⁾。したがって、V1 の細胞を賦活するためには、スポット光ではなく、ある傾きをもつ線分やスリットパターンが最適な刺激となる (図 1)。このような神経細胞の特性に基づき、視覚情報伝達にかかわる神経細胞を効率よく刺激するためには、フラッシュ刺激よりも受容野に至適なパターン刺激を用いることが大切である。

ヒトやサルの研究によって、網膜から視覚連合野までの視覚情報の流れが並列的であることが明らかにさ

れている^{10,11)}。大型の網膜神経節細胞は、LGN の大細胞層 (magnocellular layer) を経由して V1 の 4C α 層に投射し、対象物の動きや立体視に関する情報を伝える (M 系)。一方、小型の網膜神経節細胞は、LGN の小細胞層 (parvocellular layer) を経由して V1 の 4C β 層に投射し、色覚や形態視に関する情報を伝える (P 系)。M 系と P 系は、V1 以降も脳内である程度並列性を保ちながら情報の統合を行い、MST 野から頭頂連合野に至る背側視覚路と四次視覚野 (V4) から下側頭連合野に至る腹側視覚路を構成する。そして、最終的にはこれらの情報が前頭前野に送られて、記憶情報との照合が行われて認知される。したがって、M 系と P 系の明らかな生理学的特性の違い (表 1) を、視覚刺激に応用することで、ヒトの並列的視覚チャンネルの機能を VEP や事象関連電位で評価することができる^{3,12~14)}。

視覚刺激の種類と ERG・VEP の正常波形

1. フラッシュ ERG

1) 刺激の種類と記録方法

フラッシュ刺激は、脳波用キセノンフラッシュを用いることもあった。しかし、現在では、散乱光の影響を除去できるキセノン放電管型ストロボスコープを内蔵した半球型 Ganzfeld 型刺激装置を用いて、全網膜を一樣に刺激して F-ERG を記録することが多い。この Ganzfeld 型刺激装置を用いると、網膜光受容体細胞を構成する杆体細胞と錐体細胞の生理学的特徴の違いを

利用して定量的 F-ERG を記録することができる¹⁵⁾。

F-ERG の記録は、検眼に散瞳剤を点眼して十分に散瞳させた後、角膜を点眼麻酔し、角膜上にコンタクトレンズ型電極 (Burian-Allen 電極など) を装着して記録する。最近では、発光ダイオード (LED) を組み込んだ刺激と一体型コンタクト電極も開発されている¹⁵⁾。

表 1 大細胞系と小細胞系の生理学的特性

	大細胞系 (M 系)	小細胞系 (P 系)
空間分解能	低い	高い
時間分解能	高い	低い
色の識別	なし	あり
コントラスト感度	高い	低い

2) 刺激条件と正常波形

杆体細胞は、暗順応下で低輝度の短波長光 (青色光) によく反応するが、中・長波長光 (緑色光や赤色光) に反応しにくく、また刺激頻度が増すと反応できない特徴をもつ。したがって、杆体細胞の機能を評価するには、被検眼を 30~45 分ほど暗順応した後に、低輝度 (0.01 cd/m^2) で持続時間が短い ($10\sim 40 \mu\text{sec}$ 程度) 短波長光フラッシュ刺激を行う。刺激間隔は 10 秒とし反応を 5 回程度加算平均すると、潜時約 $40\sim 50 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $250 \mu\text{V}$ 程度の陽性波が記録できる (図 2A)。刺激輝度をあげると、潜時約 $10\sim 20 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $150\sim 200 \mu\text{V}$ の陰性波 (a 波) と、それに続く潜時 $40\sim 60 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $450\sim 500 \mu\text{V}$ の陽性波 (b 波) が記録できる。a 波は杆体細胞と錐体細胞の反応で、b 波は双極細胞の反応とされ

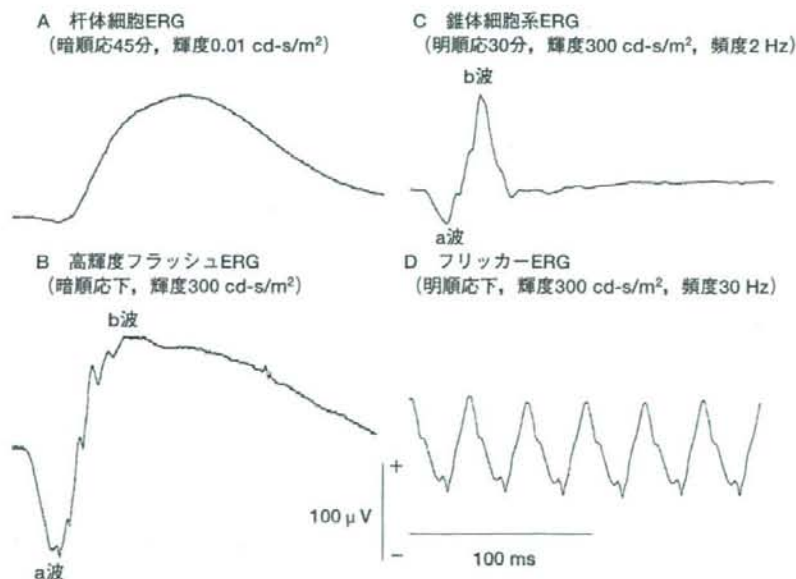


図 2 フラッシュ ERG の正常波形

十分な暗順応下で低輝度 (0.01 cd/m^2) の短波長光 (青色光) フラッシュ刺激を行うと杆体細胞の反応が記録できる。刺激間隔は 10 秒とし反応を 5 回程度加算平均すると、潜時約 $40\sim 50 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $250 \mu\text{V}$ 程度の陽性波が記録できる (A)。暗順応下で高輝度刺激 (300 cd/m^2) を行うと、潜時約 $10\sim 20 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $150\sim 200 \mu\text{V}$ の陰性波 (a 波) と、それに続く潜時 $40\sim 60 \text{ msec}$ に頂点をもつ振幅 $450\sim 500 \mu\text{V}$ の陽性波 (b 波) と、b 波に重畳する律動様小波 (oscillatory potentials) が記録できる (B)。一方、十分に明順応した後、刺激頻度 2 Hz で中波長光もしくは長波長光のフラッシュ刺激を行うと、潜時約 20 msec で振幅約 $50 \mu\text{V}$ の a 波と約 40 msec で振幅 $100 \mu\text{V}$ 程度の b 波を有する反応が記録できる (C)。また、30 Hz のフリッカー刺激を行うと、刺激頻度に一致した数の振幅約 $70\sim 100 \mu\text{V}$ のピークをもつ波形が認められる (D)。