

## 非侵襲的ヒト脳機能検索

長峯 隆\*

要旨：ヒト脳の持つ機能は、脳の局所に細分化した形で担われているという概念の確立は19世紀である。それ以降、脳局所それぞれの機能をあきらかにしようという試みが続いている。術中の脳皮質の電気による刺激/抑制反応が局所の機能検索の確実な方法として扱われているが、その侵襲性ゆえ、実際の応用には制約がある。近年、計測の高感度化により、脳機能の変容にともなう物理現象を頭蓋外よりとらえる方法が急速に広まっている。反復して複数の検査をおこなえることから、健常人にも応用することができ、従来にはない知見を提供している。それぞれの検査法の特徴、限界をしり、複数の方法を組み合わせることで、より多くの情報をえることができる。

(臨床神経 2010;50:628-633)

Key words：差分法、逆問題解法、空間分解能、時間分解能

## 1. 脳機能とは？

ヒト脳の営む機能のうち、大脳皮質や基底核において処理されているものを特別に取り出して「高次脳機能」として区別することは多いが、その対極にあると思われる「低次脳機能」がとりあげられることはまれである。哺乳類が意識を持つとするわれわれの信念に基づいた進化体系をもとに階層化がおこなわれ、可塑性変化を強くもつものを暗に「高次」という言葉で示しているのかもしれない。ヒト脳機能検索というばあい、「高次」「低次」を明確に区別しているわけではないが、「ヒト」とついていることで、個人の特徴を抽出することまでをめざしたより分化した機能の探索をめざすことが多くなる。

外界よりの情報を脳の各領域が役割分担をしてうけとめ、適切な処理をした上で行動をおこすことで、ヒトの日常生活は保たれている。領域独自の機能、時間的な処理の関係は、動物の刺激実験、破壊実験ならびにヒトの局所病変による症候学に基づいて徐々に明らかにされてきた。1870年のFritsch & Hitzigによるイヌ脳の電気刺激実験、1861年のBrocaの失語症報告に始まる脳機能局在論の進展がこれらの機能分担の解明を進めてきたといえよう。Penfield & Japerによる局所麻酔下における種々の脳部位の機能探索は、現在の脳機能解明の基盤となっている<sup>1)</sup>。

しかし、意識に昇る知覚、弁別、判断、運動遂行の他に、思考、言語、意識下の反応などをふくめたヒト特有の機能までを個々のニューロンが別個に担うには限界がある。ニューロンプールとして、神経の集団としての挙動が重要となってくる。このうち、運動を初めとする出力系の結果は、その行動を観察することによって評価できるが、思考過程などの内的状態の

評価は、被験者からの報告などのフィードバックをえて、はじめて可能となる。また、直接の反応ではなく、その一部を反映しているのみであるため、観察時期をかえた多数回の標本抽出が必要となる。

これらを明らかにするのに非侵襲的検査法が導入されてきた。計測を加えることによって加えられる方法が、本来の活動に影響を与えてはならないのは、計測法の鉄則である。計測上のさまざまな制約があるものの、行動などのうらに潜む脳活動を、可能なかぎりあるがままの形でくりかえし計測することができるのが、その反面の利点と考えることができる。このような健常者にも応用できる臨床検査を確立するには、以下の項目について別個に考えていく必要がある。

- 1) 行動指標と脳機能との関係をあきらかにする。
- 2) 脳機能にともなう生理変化を頭蓋外からとらえる。
- 3) 生理変化と脳機能との関係をあきらかにする。

さまざまな脳機能処理の結果としてあらわれてくる反応は、筋肉の動きなどの出力系を介してのみ明らかになり、運動系のばあいには、直接的な指標となりうる。ところが、正解判断を確認するためのボタン押しにおいては、目的とする課題が忠実に遂行されたことの保証にしか使われず、行動指標の遂行過程に関しての意義付けがおこなわれることはない。しかしながら、個々の反応時間にあらわれてきた時間経過に、毎回の脳機能実行が反映されていることはまちがいない。この関係を検索していくことも重要である。

一定の課題の中で複数条件に応じて脳に由来する物理現象が変動していると、その物理現象は脳機能を示していると考えられる。運動に先行する脳電位変化が、運動部位によってことなる部位に出現することを検出するには、計測法が空間的・時間的に一定以上の分解能を有する必要がある。技

\*Corresponding author: 札幌医科大学医学部神経科学講座〔〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目〕  
札幌医科大学医学部神経科学講座  
(受付日：2010年7月12日)

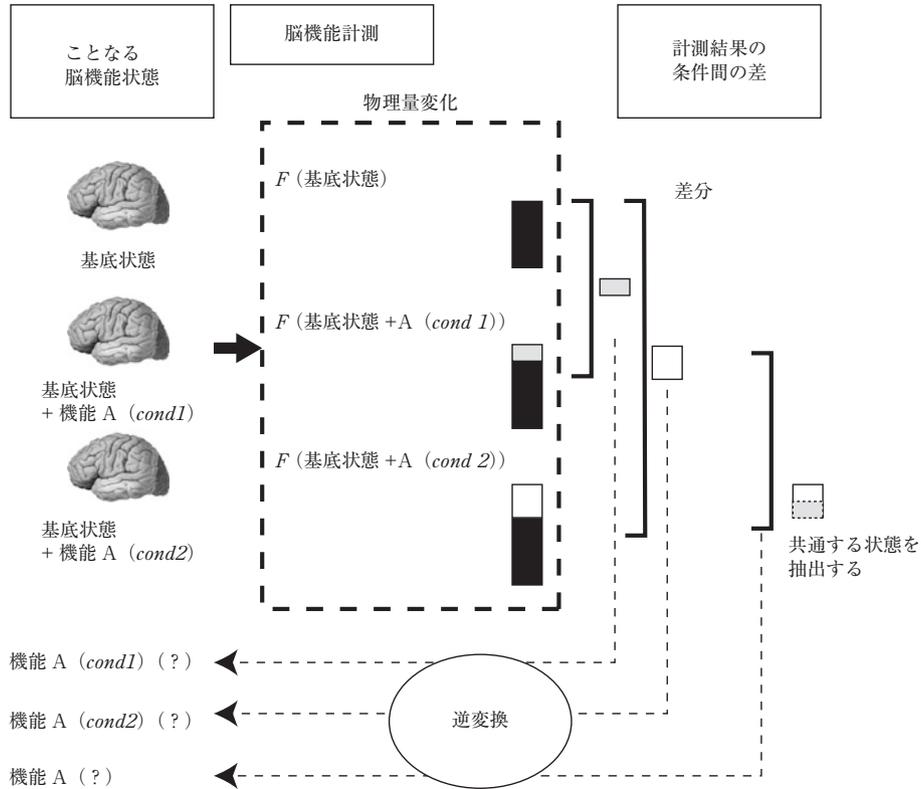


Fig. 1 差分法.

脳機能検査法による物理量の測定は、注目する機能以外に基底状態の活動を混在してくる。2つ以上の状態の計測をおこない、その差分をとると、求めようとする機能に由来する物理量をとらえることができる。機能と物理量の対応する変換の逆変換をこの差分に適応すると、求めようとする機能が出てくる。逆変換をおこなっても、必ずしも元にはもどらない。このため、最終的に求めた機能には、(?)をつけてある。

術進歩により検出感度は向上しているが、より簡便な計測をめざして、更なる改良が求められている。

ある課題を遂行するにあたって、複数の場所の生理現象が順次変動することが観察されたとしても、それらは、機能遂行についての直接的な関係ではない。興奮/抑制、主効果/補助などについても考察していくことが必要である。

## 2. どのように計測するか？

ヒトの脳機能計測法においては、前述の Fritsch & Hitzig や Broca による病変、刺激法、損傷法などが重要な役割を果たしてきた。種としてのヒトの脳機能全般をあきらかにするには、これらの非可逆的な病変などに由来する結果から推論することができる。ところが、個人を対象とするばあいは、これらは適用することができない。このために開発されてきた脳機能計測法においては、行動の生起と脳活動との生起との対応をみる「対応法」、脳活動にともなう物理量の変化を計測し、2つの活動の状態の差分をとる「差分法」、えられた結果から原因を推定する「逆問題解法」などの原則が重要である。認知神経科学、心理学などでもちいられる原則の応用も重要となる<sup>2)</sup>。

「対応法」：ある行動を対象としたばあい、関連する脳活動との対応関係に注目するものである。一定の時間関係もしくは一定の時間間隔をもって計測されたばあい、その両者間に相関関係が有ると考えられ、因果関係に近いものと想定することができる。Evarts は、サル的一次運動野の pyramidal tract neuron に微小電極を慢性的に挿入し、対側手関節の背屈の運行を何回もおこない、ほとんどの細胞において運動の前より発火がおこっていることを観察した<sup>3)</sup>。神経の伝導速度と発火パターンの違いなどから、運動制御の因果関係を推論したものである。閃光刺激に対して、一対一の関係で後頭部の脳波に反応がみられるのは、これらの対応をマクロレベルでみたものである。

「差分法」：われわれが計測の対象とする脳機能は、脳機能全体からみるとごく一部のものではない。ある機能を遂行している際も、その裏では他の脳機能が同時進行で働いている。局所脳の物理現象を計測したとしても、そこに現われるものは、さまざまな脳機能にともなう変化の総和となる。安静時などというものは存在しないと考えられるが、それに準じた基底状態を考えることとし、その上に、特定の機能 A が加わって変化しているものとする。これらの状態にともなう脳の物理量変化を function  $F$  で表わすとする (Fig. 1)。

基底状態の脳物理量変化 :

$F$  (基底状態)

基底状態に機能  $A$  が加わったばあいの状態 1 の脳物理量変化 :

$F$  (基底状態 +  $A$  (*cond 1*))

基底状態に機能  $A$  が加わったばあいの状態 2 の脳物理量変化 :

$F$  (基底状態 +  $A$  (*cond 2*))

これら物理量の差分をとったのち、物理量の逆変換をおこなうと、基底状態と機能  $A$  (*cond 1*) もしくは、機能  $A$  (*cond 2*) の差をみることができ、 $A$  (*cond 1*) と  $A$  (*cond 2*) の共通項をみると、機能  $A$  そのものをみる事が可能となる。

「逆問題解法」:

原因から結果を推定する問題を順問題と呼ぶのに対し、その逆に結果から原因を推定することを逆問題と称する。この問題を解くにあたって、順問題と違って逆問題においては、その適切性というのが問題とされる。逆問題一般については成書を参照<sup>4)</sup>。

a. 解の存在性

解が存在すること。解というものの存在

b. 解の一意性

結果を導き出す原因の可能性が、えられた解の他にないこと

c. 解の安定性

えられた解である原因に多少の変動が加わったときに、結果の変動も微小であること。

観測する事象  $x$  がすべて独立でその数  $N$  がパラメータの数より多ければ、最小自乗法をもちいて、原因となっている  $x$  の推定値を求めることが可能である。ところが、通常は、観測事象であるデータが不足している。頭皮上より記録をえることのできる脳波のばあい、ある一定の時点においてえられるデータは電極の数に依存し、その元となる脳のシナプスの数、脳領域の数に比べると遥かに少ない数しかえられない。このように、入力の数に比べて出力のデータ数が少ないばあいは、劣決定 (*underdetermined*) と呼ばれ、一般的な解はえられないことが知られている。Fig. 1 において、最終的に機能  $A$  などに (?) がついているのは、確定的でないことを示している。

しかしながら、実用のレベルにおいては、種々の拘束条件を加えることによって、近似解をえることが可能である。脳波でみられる局在てんかんの棘波などは、多チャンネル記録をおこなっても、その電流源の推定において、ミリメートル単位での精度を求めようとするのには無理がある。ところが、棘波が左右いずれの半球にあるか、どの脳葉にあるか、などの精度では、とくに問題なくその位置を推定することができる。逆問題解法においては、求めるべき解の精度、有効域などを最初に観察し、それに応じた解法を選ぶことが望まれる。

以上のような制限を頭の片隅に置いておいて、計測結果の解析、評価にあたることとなる。

### 3. 計測の種類

計測をおこなうことによって、本来の状態に変化を与えないようにすることは、計測一般に共通する基本であるが、脳計測のばあいは、一定時間、活動を拘束することはさけられず、どうしても特定の環境における計測という条件がつくのはやむをえない。

各計測法の原理は成書<sup>5)~9)</sup>に譲るとして、以下、計測法の概観をのべる。

a. 形態計測 vs 機能計測

系統発生の面からみると、機能の発達した部位の脳溝が発達すると考えられ、その代表として、上肢優位で溝の深くなった中心溝がある。

b. 侵襲計測 vs 非侵襲計測

計測にあたって、何らかの危害をヒトに加える可能性があるかという観点からの分類である。細胞、組織に対する障害性からヒトではまず利用されることのない微小電極計測、膜電位感受性色素計測の他に、難治性てんかん手術で切除を前提としておこなわれる硬膜外電極記録などは侵襲計測の最たるものであるが、その他の計測法でも、無害とはいえないものがある。X線CT、PET、高磁場MRI、経頭蓋磁気刺激などは、計測に際しての留意事項が多く、反復計測に関して、一定の制限が設けられることもある。侵襲、非侵襲という二分ではなく、その間に低侵襲とも呼ぶべき計測法があると考え、目的に即して効果的な結果をえられるように最低の計測回数を企画できるようにすべきであろう。

c. 能動計測 vs 受動計測

生体になんらかの計測エネルギーを加えて、生体によって透過、反乱、散乱してきたものを能動計測と呼ぶ。磁場を加えることによるMRI、経頭蓋磁気刺激などや、X線CTなどがその代表である。えられる信号強度は、加えられたエネルギーに比例するので、高感度の計測を求めて、より強いエネルギーをもちいた計測機器の開発が続いている。このことは、生体の安全性との兼ね合いとともに、計測すべき脳の状態を乱している可能性について考慮する必要がある。これに対し、受動計測は、脳活動にともなって変動する物理現象をとらえようとするものであり、えられる信号は総じて小さな変化となる。そもそも、自然環境下における種々の物理量の変動によって脳が影響をうけないように頭蓋骨その他によって防御されているので、内なる脳からの信号は外へ出にくい構造となっている。脳、頭皮などに比べて80倍もの電気抵抗を持つ頭蓋骨が電波などの影響から脳を守っていることは、逆に脳の電気信号が減弱した形でしか外で拾えないことを意味している。これらの計測には、外界の雑音の影響を極力へらすために、電気シールド、磁気シールドなどのもとの、超伝導コイルをもちいた高感度の磁気センサー、高入力インピーダンスをもちいた脳波計などがもちいられる。

d. 電磁気計測 vs 血流計測

神経情報として複数のニューロン間で情報が伝わっていく

Table 1 非侵襲的機能検査法の特徴.

		空間分解能	時間分解能	非侵襲性	費用	備考
脳波 (EEG)	大脳皮質のシナプス電位変化による細胞外電流	〇〇	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇	電流源推定に逆問題解法が重要
脳磁図 (MEG)	大脳皮質のシナプス電位変化による細胞内電流	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇	〇	深部の計測の感度が低い
シングルフォトンCT (SPECT)	局所脳血流変化	〇〇	〇	〇〇	〇〇	撮像とことなる時期の核種投与方法が柔軟に設定可
ポジトロンCT (PET)	ポジトロン標識物質をもちいた局所脳血流, 脳代謝変化	〇〇〇	〇	〇〇	〇〇	代謝をみる事が可能
機能MRI (fMRI)	デオキシヘモグロビン濃度を指標とした局所脳血流	〇〇〇	〇	〇〇	〇	統計解析手法が整備
近赤外線スペクトロスコープ (NIRS)	ヘモグロビン, デオキシヘモグロビンの光透過をもとにした局所脳血流	〇〇	〇	〇〇〇	〇〇	深部の計測は困難
経頭蓋磁気刺激 (TMS)	誘導電流による皮質刺激	〇〇〇	〇〇〇	〇	〇〇	状況に応じ興奮/抑制の両面をみる事が可能

ためには、活動電位、シナプス電位が直接的な役割を果たす。この活動を維持するためには、酸素、ブドウ糖の供給が必要であり、局所的にこれらの補給が続けられるが、この活動は神経活動にくらべ、その活動頂点が数秒ほど遅れることが知られている。活動部位を空間的に同定するにはこれらの方法が有用であるが、ミリ秒単位の神経活動をとらえるにはいたらない。これに対し、神経活動にともなう電気活動は、瞬時に空間的に離れた部位に影響をおよぼし、時間的な差のない信号を提供する。電磁場活動でも、電気計測は、実際の活動部位と、計測部位が物理的にことなつた場所にあるため、途中に介在する物質の物理特性によって信号のひずみがあるが、磁場計測のばあいは、途中に介在する物質の透磁率が真空とほぼ同一であることから、電流源の信号強度に直接比例した時間変動を示す。

頭蓋外の計測にかぎってみると、計測における侵襲度は、何らかのエネルギーを与えていることに由来することが多く、能動的な計測となり、それにとまなう物理量の変化をとらえることとなる。脳内に一旦蓄えられたエネルギーを別の形で放出するため、時間的な遅れが生じている、という一面もある。逆に、電気生理学的手法は、受動計測になり、信号が弱いために、脳の深層の信号はとらえにくい、ということとなる。

#### 4. 計測の特徴

実際の計測では、それぞれの特徴をいかした方法がとられる (Table 1)。

種々の側面があるが、どの程度細かくみることができるといふ観点から、時間分解能、空間分解能について論議されることが多い。ある事象が1つのみと決まっている時に、計測データから推定された事象の脳内の空間座標、発生した時間が、どの程度細かく同定できているかという問題である。電磁気現象を対象とすると時間分解能がミリ秒単位とすぐれ、血流現象から推定すると空間分解能がミリメートル程度とされている。

この解像度と同時に考えるべき問題として、分離度がある。

これらは、どの程度はなれていたら、2つ以上の活動を区別することができるかを示す概念である。逆問題をといている非侵襲的脳機能計測の性質上、事象の数が少なめに推定される事自体はやむをえないが、本来ない場所に推定してしまう false positive は極力さげなければならない。解像度の2倍以上に相当すると考えられ、空間分離能は数センチメートル弱、時間分離能は10ミリ秒強、と考えておくよ。

#### 5. ふたたび脳機能とは？

これまでの機能解明は、脳機能が局在しているという前提にたつての検索が主であった。それぞれの場所が、特定の機能を担っているという考えである。

このばあい、1) 機能そのものをどのように区別できるか、という問題とともに、2) どの程度細かい単位で脳の局所が組織されているか、さらに、3) 計測にあたってどの程度細かく区別できるか、という問題がある。このうち、機能そのものの区別は、脳局在論の本質に迫る問題であり、そう簡単に決着がつくものではなさそうである。手を延ばす運動一つをとってみても、いくつかの要素にわけることが考えられるとともに、それらが独立したものかどうかの検証はまだまだ続くものと思われる。これに対し、2)、3) は相互に関連しており、技術的な解決をはかることができる。現在の脳局在論において、gold standard は、Penfieldに始まる皮質の電気刺激であり、実際にもちいられる電極は1センチメートル間隔 (ときに5ミリメートル間隔) で配置され、その直下の脳皮質を選択的に刺激する。それぞれの部位の刺激によってえられる反応がことなることから、局所の単位は1センチメートル(5ミリメートル)以下であると考えられる。感覚器の刺激によってえられる皮質の誘発反応も、電極毎にことなる反応がえられており、同様に1センチメートル以下の単位で考えることができる。Mountcastleによって提唱されているcolumnar organization<sup>10)</sup>の概念による数百マイクロンに直接対比する状況ではないが、徐々に細かさは明らかになってくるものと思われる。一方、ひるがえって頭蓋外よりの記録においては、現

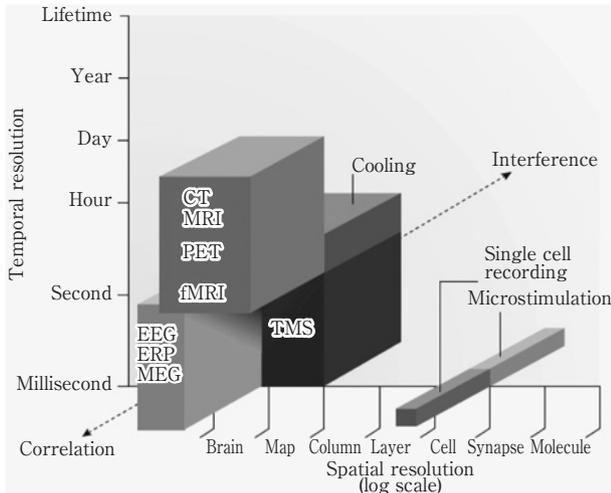


Fig. 2 脳機能検査法の特徴 (文献12)より引用).

経頭蓋磁気刺激法の特徴を、他の検査法の空間分解能、時間分解能と対比して提示。他の検査法が表すものは機能発現にともなった関連活動であるが、磁気刺激では、冷却などと同様、抑制効果をもつ。

在、数ミリメートル程度が最小の単位となる。

前述のごとく、脳機能検査法において、空間分解能、時間分解能という2軸をもとに検査法が考えられているが、これらは、「対応法」にしたがった現象を求めているものであり、直接の因果関係を明らかにすることができない。これに対し、経頭蓋磁気刺激法をもちいると、一時的な仮想病変をすることによって、損傷法に対応する検証をおこなうことができる (Fig. 2)。ただ単に反応をしているのか、その部位が決定的な役割を果たしているかを定めることができる。

脳機能局在論を中心に述べてきたが、binding theoryなどが扱う機能においては、種々の領野の協同作業が重要であることが示されている。運動の開始の準備状態において、coherenceという指標をもちいると、一次運動野と補足運動野の周期性活動の共同作業の増加が示される<sup>11)</sup>。領野間の機能的連

関を明らかにすることが、脳機能の一段の探究に重要となってくる。

複数の計測法をくみあわせることで、個々の計測法のみであきらかにできない機能検索が可能になっていくものと思われる。

## 文献

- 1) Finger S. Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function. Oxford Univ Pr; 1994.
- 2) 渡辺 茂. 認知神経科学の研究法. 渡辺 茂, 小嶋祥三, 編. 脳科学と心の進化 (心理学入門コース). 東京: 岩波書店; 2007.
- 3) Evarts EV. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol 1966;29:1011-1027.
- 4) 岡本良夫. 逆問題とその解き方. オーム社; 1992.
- 5) 柳沢信夫, 柴崎 浩. 臨床神経生理学. 医学書院; 2008.
- 6) 月本 洋, 菊池吉晃, 妹尾淳史ら. 脳機能画像解析入門. 医歯薬出版; 2007.
- 7) 高倉公朋, 大久保昭行, 編. MEG—脳磁図の基礎と臨床. 朝倉書店; 1994.
- 8) 原 宏, 栗城真也, 編. 脳磁気科学—SQUID計測と医学応用. オーム社; 1997.
- 9) 真野行生, 辻 貞俊. 磁気刺激法の基礎と応用. 医歯薬出版; 2005.
- 10) Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. Brain 1997;120:701-722.
- 11) Ohara S, Mima T, Baba K, et al. Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. J Neurosci 2001;21:9377-9386.
- 12) Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nat Rev Neurosci 2000;1:73-79. Review.

**Abstract****Non-invasive investigation of human brain function**

Takashi Nagamine, M.D.

Department of System Neuroscience, School of Medicine, Sapporo Medical University

The idea that each brain function is undertaken by a small part of focal brain was established in 19<sup>th</sup> century. Since then, trials to reveal an individual function in each area have been continued. Although intraoperative electric stimulation/suppression has been considered to be the most secure way of exploration of brain function, this method has several limitations due to its invasive nature. On the other hand, recent advancement of explorative measure with high sensitivity has enabled measurement of physical phenomenon accompanied with change of brain function from outside of the skull. These methods can be applied to normal subjects using their capability of repetitive and multiple measurements and have provided new findings. Combination of several techniques knowing characteristics and limitation of each method will provide new insight into the brain.

(Clin Neurol 2010;50:628-633)

**Key words:** difference method, inverse problem solution, spatial resolution, temporal resolution

---