

講座 中枢神経の可塑性

非侵襲的脳機能評価法

米 倉 義 晴 定 藤 規 弘

総合リハビリテーション

第30巻 第7号 別刷

2002年 7 月10日 発行

医学書院

非侵襲的脳機能評価法*

米倉義晴¹⁾ 定藤規弘²⁾

Key Words : 脳機能画像, 脳賦活検査, ポジトロン断層画像 (PET), 磁気共鳴画像 (MRI)

はじめに

脳機能には、分化と統合という二つの重要な特徴がある。脳機能の可塑的变化を考えるうえで両者の関連がきわめて重要であり、神経活動の空間的な分布をヒトの脳で非侵襲的に観測する脳機能画像の役割が注目される。ポジトロン断層画像 (positron emission tomography ; PET) や磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging ; MRI) などの非侵襲的脳機能画像法が登場し、高次脳機能の研究における重要な手法となっている。これらの手法を用いた最近の研究では、感覚脱失や損傷を受けた脳における機能の再構築に関する詳細な情報が得られるようになってきた。

本稿では、非侵襲的脳機能画像法の概要と脳機能の可塑的变化に関する最近の知見を紹介する。

非侵襲的脳機能検査法 (表)

非侵襲的に脳機能を評価する方法としては、古くから脳波あるいは脳電図 (electroencephalogram ; EEG) と呼ばれる電気生理学的手法が主に用いられてきた。外界からの刺激に対する反応や認知機能を探る誘発脳電位 (evoked potential), 随意運動の準備に関連した機能を探る運動関連脳電位 (movement-related cortical potential) などは、脳機能をミリ秒単位の時間変化としてとらえるこ

連載一覧

- 1) 中枢神経の可塑性—総論
- 2) 非侵襲的脳機能評価法
- 3) 神経肝細胞
- 4) 聴覚
- 5) 高次脳機能
- 6) 運動療法

表 非侵襲的脳機能測定法

電気生理学的測定法

脳電図 (EEG)

脳磁図 (MEG)

核医学的測定法

ポジトロン断層撮影 (PET)

シングルフォトン断層撮影 (SPECT)

その他

機能的磁気共鳴画像 (MRI)

近赤外光画像 (NIRO)

とができる。しかし、その反応が大脳皮質のどこで生じているかを検出する空間的な情報には限界がある。脳電位を頭皮上の分布としてマッピングする方法も開発されているが、基準となる電位をどこにとるかに大きく左右される。大脳皮質の限局した部位に発生した電位であっても、電気抵抗の高い頭蓋骨に阻まれ、また、その内側にある電気抵抗の少ない髄液によって大脳表面に大きく広がってしまうので、その発生源を正確に同定するのはきわめて困難である。

* Noninvasive evaluation of brain function.

¹⁾ 福井医科大学高エネルギー医学研究センター：〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月 23

Yoshiharu Yonekura, MD : Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University

²⁾ 岡崎国立共同研究機構生理学研究所

Norihiro Sadato, MD : National Institute of Physiological Sciences

このような欠点を補う方法として注目されているのが、神経細胞に流れる電流を磁場の変化としてとらえる脳磁図 (magnetoencephalogram; MEG) である。電流の伝播は頭蓋内の複雑な構造によって生じる電気抵抗によって阻まれるが、磁場の変化はこのような影響を受けることなく外部から検出できるので、この情報からもとの電気的变化の局在を明らかにできる。EEG の持っていた時間情報に加えて、その空間的な位置を推定できる点でメリットは大きく、従来から EEG を利用して行われてきた手法が MEG に応用されている。

一方、PET や機能的 MRI などの断層画像は、脳機能の三次元的な局在を同定できるという空間情報の点で優れている。また、PET による測定では、血流や代謝などの情報に加えて、神経伝達機能、酵素活性など、さまざまな機能測定を行えるという特徴もある。しかし、時間分解能の点では EEG や MEG などの電気生理学的手法には劣るなど、測定法によって一長一短がある。実際の応用にあたっては、それぞれの手法の特徴を理解しておくことも重要である。

PET と MRI による脳賦活検査

局所の神経活動とブドウ糖代謝や脳血流が平行して変化することが知られており、刻々と変化する局所の脳血流を測定することによって、神経活動の変化を検出することができる。PET や機能的 MRI などの脳血流を指標とする脳賦活検査では、課題遂行中の脳血流を対照となる状態（多くは課題を遂行していない安静状態）における脳血流と比較して、脳血流の増加した領域を描出するという方法を用いる。血流の有意な増加が認められた領域が、その課題の遂行に何らかの役割を担っていると推論することにより、神経活動の部位を同定する方法である。

脳賦活検査の手法としては、酸素 ^{15}O で標識した水 (H_2^{15}O) を用いる PET が、繰り返し測定が可能なことと良好な空間的分解能からヒトの脳機能をマッピングする標準的な方法として利用されてきた。最近になって、高磁場 MRI 装置の導入と超高速撮像法の開発が進められ、MRI を用いる脳賦活検査が登場した。この方法は機能的 MRI として

注目されている。PET と機能的 MRI は、いずれも脳機能の賦活に伴う脳血流の増加を全脳にわたって観察できるという共通の特徴があるが、測定環境や得られる信号の性質は異なっており、脳科学の研究においても両者の使い分けが必要な時代になっている⁷⁾。

1. PET

PET とは、陽電子 (positron) が消滅するときに放射する消滅ガンマ線を同時計測することにより、生体内の陽電子放射トレーサの局所濃度分布を算出し、断層画像にする技術である。適切なトレーサを用いることにより、脳血流以外にもさまざまな生理的・生化学的な計測が可能な方法である。

PET による脳血流代謝測定の手法としては、1970 年代後半にブドウ糖の類似化合物である ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose; FDG) によるブドウ糖代謝の測定に始まり、 ^{15}O で標識した酸素ガスによる酸素代謝の測定などが試みられてきた。1980 年代には、 H_2^{15}O の繰り返し投与による脳血流の反復測定法が導入され、現在の脳賦活検査の基盤が構築された¹⁾。

PET による脳賦活検査では、研究施設内に設置された超小型のサイクロトロンで合成される H_2^{15}O を静脈内に投与し、直後の脳内分布を PET スキャナーで測定する。最近導入された PET 装置は高感度の三次元データ収集が可能となり、 H_2^{15}O の 1 回投与量を 370 MBq (10 mCi) 程度に減少できるので、10 分間隔で測定を繰り返して最大 10 回程度の測定が可能である。このような反復測定で得られたデータを平均加算することによって、わずかな脳血流の増加を検出することができる。データ解析の方法については後述するが、これにより単一の被験者でも有意な変化を検出できるようになった。

2. 機能的 MRI

機能的 MRI は、神経活動の亢進時に生じる血管内の血液が酸素化された状態の局所的変化によるわずかな信号増強をとらえるもので、blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果と呼ばれている。酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られている

が、還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一の存在により、MR 信号はそれが存在しない場合より小さくなる。神経活動の亢進時には、脳血流の増加により脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、局所の還元型ヘモグロビンが減少して MR 信号が増加する。

現在、脳賦活検査には、1.5 テスラの臨床用 MR 装置や、3 テスラの研究用高磁場 MR 装置を用いるエコープラナー（Echo-planar Imaging；EPI）法が普及している。課題遂行と安静状態における測定を 15～30 秒ごとに繰り返し、全脳をカバーする画像を収集する。得られた一連のデータから、課題遂行時とコントロール時の差を検出することになるが、課題によって増加した脳血流が MRI 信号の変化として捉えられるまでに数秒間の遅れが存在する点に注意が必要である。

3. データ解析方法

PET や MRI による脳賦活検査の特徴は、全脳の神経活動を一挙に観察することができることと、その部位の同定が容易な点にある。一方で注意しなければならないのは、脳血流の増加がどの程度（統計的に）有意であるかの確認が必要であることである。脳血流画像はさまざまな要因による雑音を含んでおり、これらから真の変化を取り出すことが必要である。

脳局所の脳血流が増加しているかを統計的に検定するためには、複数回の測定をもとに、局所（各画素）毎に統計値（例えば t 値あるいは正規化した z 値）を計算する必要があるが、その際の帰無仮説はその画素に特異的なものである。これを観察している脳全体にわたって検定する場合には、その画素の数だけの帰無仮説があることになる。これは、多重比較問題と呼ばれる重要な問題点である。

実際には近接する画素の脳血流値は似ているので、それぞれの画素における統計学上の t 値あるいは z 値が正規分布をすると仮定して、観察している領域における多重比較における偽陽性率をコントロールすることが試みられている。このようなデータ解析法として、PET および MRI のいずれのデータにも対応できる Statistical Parametric

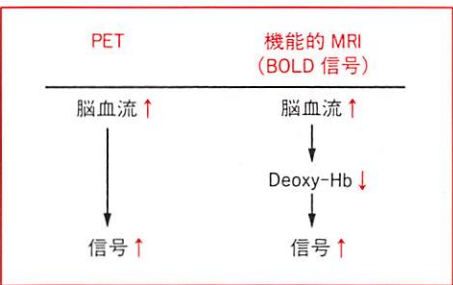


図 1 PET と機能的 MRI における脳血流と信号の関係

Mapping 法（SPM）が普及しつつある^{2,3)}。

4. PET と MRI の比較

PET と MRI による脳賦活検査は、いずれも神経活動の亢進に伴う脳血流の増加を指標として測定する点ではよく似ているが、得られる信号情報は異なっている（図 1）。

PET による測定では、脳血流の増加によって脳内に取り込まれる $H_2^{15}O$ もほぼ比例して増加するので、得られる信号は脳血流の変化そのものを直接示している。ところが、EPI 撮像法を用いる MRI では、血流の増加にもかかわらず組織の酸素消費が余り変化しないことによって、信号の増加が生じる現象が利用されている。

還元ヘモグロビンの常磁性効果により磁場が乱されて信号が低下するが、神経活動が亢進した領域では血流の増加に対して酸素消費量が変化しないために血管内で酸素が過剰な状態になり、還元ヘモグロビンが減少し、相対的な信号上昇が生じる。このような血液の酸素レベルに依存した信号変化（BOLD）の効果に加えて、拡張した血管への血液の流入による影響もあり、血流増加に対する MRI 信号の変化は間接的なものである。

すなわち、血流の増加に対して MRI の信号変化が全脳のどの部位でも同じかどうか、虚血領域など酸素代謝が変化する疾患でも同様の信号変化が見られるか、乳幼児の発達期など代謝活動が急激に変化する時期にはどのような変化を示すのか、などの疑問が出てくる。そこで、MRI による脳賦活検査でも PET と同じような結果が得られるかどうかについての確認はきわめて重要である。

PET と MRI による脳賦活検査を直接比較するために、同一の被験者に単語生成課題による脳賦

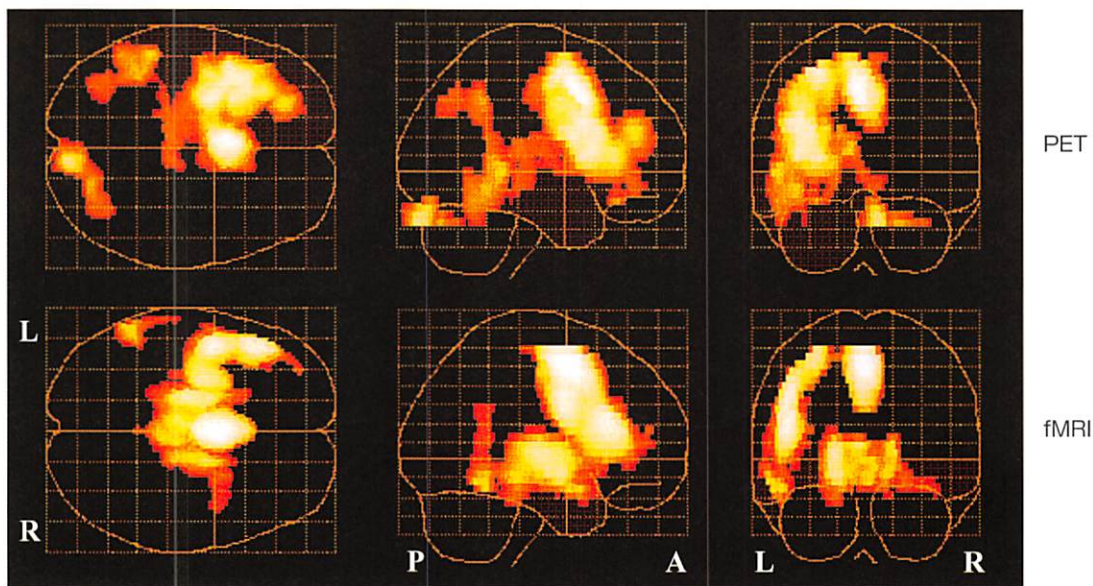


図 2 PET と機能的 MRI による単語想起課題時の脳賦活部位

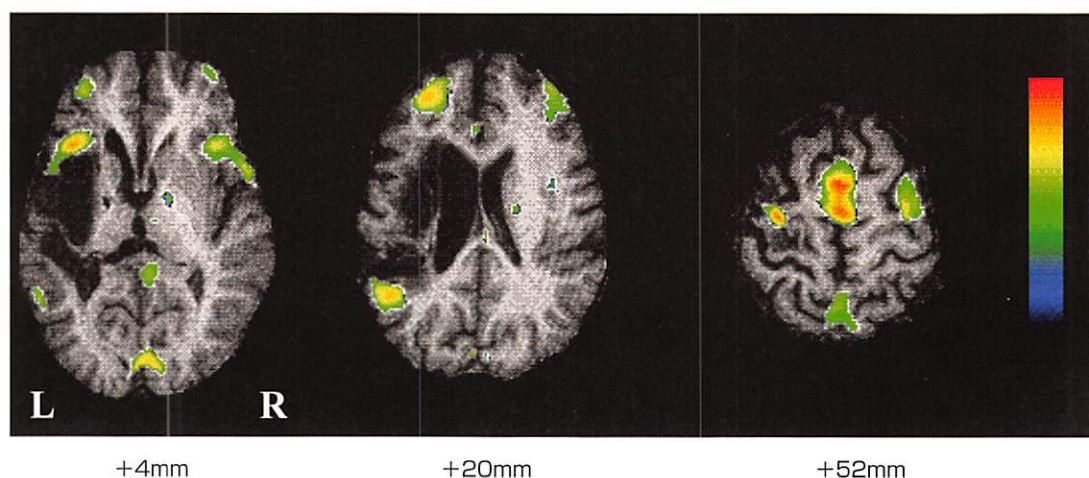


図 3 失語症回復期における単語想起課題による脳賦活部位（機能的 MRI）

活検査を PET と MRI により実施した結果では、ほぼ同じ部位に賦活が見られている（図 2）⁵⁾。音声で提示される単語に対して関連する動詞または名詞を発語しないで想起させる課題を用いて、同一の健常男性志願者に対して PET と MRI の計測を行って比較した結果、いずれの方法でも、単語の想起に関連すると思われる大脳皮質の複数の領域が賦活された。各個体における解析では、MRI が PET よりも統計学的に有意差が高く、大脳皮質

領域における高次脳機能の評価には MRI が優れていると考えられる。

しかし、MRI の問題点として、EPI 撮像法は頭蓋底の近傍や頭部の動きに起因するアーチファクトが強く、また撮像に伴う大きな音や閉鎖空間などが課題設計に当たって障害となる。脳賦活検査の今後の重要なテーマである感性や情動などをターゲットとするような機能測定には、PET の果たす役割が大きいと考えられる。

脳機能の可塑的变化

脳が損傷を受けて失った機能の回復は臨床的にきわめて重要な課題である。脳卒中の発症後の機能回復にはきわめて大きな個体差がある。損傷を受けた脳の機能回復には、失った機能の再編成 (reorganization) が重要な役割を果たしていると考えられるが、その変化を機能画像としてとらえることが可能である。左中大脳動脈領域の脳梗塞により重篤な運動性失語を呈した例で、その回復期に単語想起課題を与えて機能的 MRI 検査を行うと、Broca 野の周辺や対側の右半球で反応が観察される (図 3)。これは、脳機能の可塑的变化による機能再編を示すものと考えられる。

脳機能が驚くべき可塑性を有している例として、視覚障害者における視覚野の機能再編が報告されている。盲人の視覚野は、視覚入力を失っているためにその本来の目的のためには用いられていないと考えられる。PET による測定で、出生後早期に失明した盲人の後頭葉のブドウ糖代謝が晴眼者に比較して亢進し、後頭葉が視覚処理以外の機能を果たしている可能性が示唆されていた⁶⁾。盲人において点字読を遂行する時の神経回路網を同定するために、PET を用いた脳賦活検査を行った結果では、点字読により一次運動感覚野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活に加えて一次視覚野を含む後頭葉が賦活された⁴⁾。機能的 MRI を用いて触覚弁別課題に対する反応を調べたところ、一次感覚運動野から視覚連合野へと情報が送

られることが示唆された。但し、この情報が一次視覚野に及ぶのは 15 歳以前の早期失明者のみであり、年齢依存性が存在することが確認されている。

このような脳機能の可塑的变化は、ヒトの高次脳機能の基盤をなすものと考えられる。今後、発達、学習に伴う変化や機能損傷を受けた脳の回復過程の研究などに、PET や MRI による高次脳機能の評価が貢献するものと期待される。

文 献

- 1) Fox PT, et al : A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with $H_2^{15}O$ and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4 : 329-333, 1984
- 2) Friston KJ, et al : Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2 : 189-210, 1995
- 3) Friston KJ, et al : Detecting activations in PET and fMRI : levels of inference and power. *Neuroimage* 4 : 223-235, 1996
- 4) Sadato N, et al : Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380 : 526-528, 1996
- 5) Sadato N, et al : Activation patterns of covert word generation detected by fMRI : comparison with 3D PET. *J Comput Assist Tomogr* 22 : 945-952, 1998
- 6) Wanet-Defalque M-C, et al : High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 446 : 369-373, 1988
- 7) 米倉義晴・他 : 脳機能画像でみる高次脳機能, 山嶋哲盛 (編) : 脳のイメージング, pp20-27, サイエンス・パブリケーションズ, 1999

ニュース

運転免許制度の欠格条項を廃止

警察庁は 5 月 10 日、改正道路交通法が今年 6 月に施行されるのに合わせ、日本医師会に対し、①患者への周知、②臨時適性検査への協力を要請した。これを受けて日医は 5 月 17 日、通知を都道府県医に出し、その周知、協力を求めた。

道交法ではこれまで、心身障害者やてんかんなど

の病気にかかっている者について、欠格事由に該当するとして一律に運転免許を取得できないとしてきた。今回の道交法改正では、個別具体的な病状を踏まえて判断することとなった。

(日本医事新報 No. 4074 2002 年 5 月 25 日)