

精神分裂病における左右大脳半球間の連絡異常についての
電気生理学的研究

課題番号 10670887

平成10年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）
研究成果報告書

平成12年 3月

研究代表者 新山喜嗣
(秋田大学医療技術短期大学部・教授)

はしがき

今回、精神分裂病患者に対して経頭蓋的磁気刺激を大脳半球に与え、反対側の大脳半球より交連線維を伝わったパルス（脳梁反応）を記録することにより、精神分裂病における左右大脳半球間の連絡異常の有無に関して検討した。磁気刺激法は現在まで中枢神経系や末梢神経系を刺激して、その結果として発生する誘発筋電図を記録する目的で開発されてきたものである。この磁気刺激法を頭蓋に用いてその近傍より脳波上での反応を記録しようとした場合、磁気刺激と同時に出現するアーチファクトが発生して脳波記録が困難となりやすいため、その解決方法を検討しておく必要がある。また、脳梁反応を安定して記録するためには、刺激側の大脳半球のうちの何れの部位を何れのベクトル方向に渦電流が発生するように刺激するのが適当であるのかについても検討の必要がある。したがって、これらの点についての知見をあらかじめ得ておくことが必要であり、このための検討を本研究の第1部と第2部として行った。そこで得られた知見を基礎において、第3部にて本研究の最終的な目的である健常者と精神分裂病患者の間での脳梁反応の差異を検討した。

今回の一連の経頭蓋的磁気刺激法を用いた研究の第1部と第2部の研究で、脳梁反応をより安定して記録するための方法に関する知見が蓄積できた。また、一連の研究の最終目的である第3部の研究では、精神分裂病患者における左右大脳半球間の情報伝達の異常の存在が示唆された。すなわち、精神分裂病患者では健康者に存在する左半球から右半球への情報伝達の数値に関する優位性が必ずしも保持されていないことが示唆された。このことが、精神分裂病に特有な精神症状の生起に関係している可能性があると思われた。

ただし、第3部の研究において精神分裂病群の被験者数は、当初の計画よりも大幅に少ない人数となった。これは、本研究機関の倫理委員会の承認を得る過程において、患者の実験参加への同意能力を十分に吟味することの重要性が確認され、その結果、実験への参加が適当である患者を厳選したことによるものである。今後、今回の研究結果をふまえて、対象となる患者数を増やして検討を進めてゆくことが必要と考える。また、第2部の研究である脳梁反応を得るための刺激の至適部位と至適方向に関する検索も、限られた部位と方向のみの検討に終わっている。したがって、この点に関してもより詳細な検索が今後の課題であると考えられる。

研究組織

研究代表者： 新山喜嗣（秋田大学医療技術短期大学部・教授）

研究分担者： なし

研究発表

- | | |
|----------|----|
| (1) 学会誌等 | なし |
| (2) 口頭発表 | なし |
| (3) 出版物 | なし |

「精神分裂病における左右大脳半球間の連絡異常についての電気生理学的研究」

緒 言

精神分裂病の成因に関しては、生物学、心理学、社会学といった多次元からの接近が行われてきて久しい。とりわけ、生物学的次元における成因に関しては、精神分裂病の治療の中で薬物療法が中心的な座を占めている現在にあつて、この方面からの画期的な成因理解への寄与が期待されるところである。しかし、ドーパミン仮説に代表される神経化学的成因モデルをはじめとして、神経解剖学的成因モデルや神経生理学的成因モデルのいずれもが、本疾患群と健常者群との間でのそれぞれの水準での差異を示唆するにとどまっておろ、本疾患で特異的に出現する症状の成立過程を直接的に説明するには至っていないと云える。たとえば、シュナイダーの1級症状¹⁾に代表される本疾患に特異的な症状とされる被影響体験、思考吹入、妄想知覚、考想化声、言語性幻聴などの症状の発想メカニズムに関して、生物学的次元からの直接的な理解への試みはこれまでにほとんどなされていず、これら症状の理解に対してはもっぱら精神病理学が人文・社会的側面からの解明としてその任にあたってきた。

ところで、Sperry²⁾³⁾らにはじまる分離脳 split brain (離断症候群)の研究は、ヒトの左右の大脳半球はそれぞれが独立した固有の意識領野をもつことを明らかにしてきた。これらの研究は、統括された意識生活にとって左右半球間で思考、意図、感情、知覚に関する情報交換が十全に行われることの重要性を示唆するものであり、逆に、ある種の精神変調(とくに精神分裂病)がこの情報交換の何らかの障害によるものであることを疑わせる契機となった。Jaynes⁴⁾は右脳にも自律性をもつ言語機能が存在し、これが左脳の言語機能と統合されない場合に精神分裂病の言語性幻聴が生じるとし、Randall⁵⁾は、多数の機能領域よりなる大脳半球にあつて、左右半球の対応する領域同志が適切に統合されないことが、言語性幻覚、思考吹入、思考奪取といった分裂病症状を引き起こすと主張した。また、Nasrallah⁶⁾は、右半球から左半球への情報の到達を、「語る自己」を保有する左半球が気付くことが通常は抑制されているものの、精神分裂病では半球間の部分的離断によって気付きの抑制が解除されるために、左半球では右半球からの情報を異質なものの侵入と解することとなり、これが、思考吹入や作為体験などの症状となるとしている。さらに、Cutting⁷⁾⁸⁾は、精神分裂病では、左半球に起因する言語的思考が、右半球から本人にとって馴染んだ韻律を付与されないために、自己所属性が付帯されずに思考化声などに変質して体験されてしまうとしている。また、本邦においても、臺⁹⁾¹⁰⁾は精神分裂病を機能的離断症候群 functional disconnection syndrome とみなす立場をとり、中安¹¹⁾は、右半球から左半球への情報流入の過剰により、意識化された左半球において、自生体験や注意の転動性亢進といった分裂病の初期症状が発生するとしている。これら論者の諸説が、分裂病に関して同じく生物学的成因を主張する従来よりの仮説と異なる点は、Schneiderの1級症状に代表さ

れるような分裂病に特異的な症状そのものの成立過程を直接的に説明することが可能な点にある。さらに、これらの諸説を実証的に支持する所見として、半球間の情報連絡の解剖学的基礎となる交連線維を内部にもつ脳梁の厚さの異常が精神分裂病に認められるとの報告があいついで提出されている。これらの報告では、本疾患では健常者よりも脳梁の厚さが増加している⁴⁾⁵⁾¹²⁾とするものと、逆に減少している⁶⁾¹³⁾とするものとの両方の成績がある。また、MRIを使用した研究では、本疾患の陽性症状と脳梁肥厚が関係をもつとする報告がある¹⁴⁾。

以上のことから、精神分裂病における特異な精神症状が、大脳半球間の情報連絡の異常に起因する可能性を疑うことは十分に根拠のあることであると云える。しかし、このことに関して神経生理学的なレベルで明確に実証した報告はこれまでにない。神経解剖学的手法による証明が間接的であるのに対して、神経生理学的手法による証明はより直接的に生体での情報連絡の異常を確認したこととなる。ここで、大脳半球の特定の部位を電気刺激した際に、交連線維を経由したパルスが対側半球の刺激部位と対応する部位に達したときに発生する脳梁反応¹⁵⁾を分裂病患者において調べることができれば、神経生理学的手法による証明として確実な方法であると言える。しかし、この方法を行なうにあたっては刺激側を穿頭もしくは開頭をして直接脳表を電気刺激する必要があり、加えて、反対側の記録部位でも脳表からの記録が必要であり、やはり穿頭もしくは開頭が必要となる。したがって、本法を分裂病患者に用いることは事実上不可能である。ところで、最近になり経頭蓋的磁気刺激法を健常者に用いることにより、脳梁反応に相当する電位変化を記録することができたとする Cracco ら¹⁶⁾と Ilmoniemi ら¹⁷⁾の2件の報告がある。経頭蓋的磁気刺激法は Baker ら¹⁸⁾により開発され、その後多くの研究の進展が見られた¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾新たな非侵襲的な大脳皮質に対する電気的な刺激方法であり、それは、刺激コイルにパルス電流を流すことにより、周囲に変動磁場を発生させ、その変動磁場による渦電流により神経組織を興奮させる方法である。われわれは、今回、精神分裂病患者に対して経頭蓋的磁気刺激を大脳半球に与え、反対側の大脳半球より交連線維を伝わったパルスを記録することにより、精神分裂病における大脳半球間の連絡異常の有無に関して検討することとした。

しかるに、磁気刺激法は現在まで中枢神経系や末梢神経系を刺激して、その結果として発生する誘発筋電図を記録する目的で開発されてきたものである。われわれのこれまでの予備的研究では、この磁気刺激法を頭蓋に用いてその近傍より脳波上での反応を記録しようとした場合に、磁気刺激と同時に出現するアーチファクトが脳波の **saturation** を発生させて脳波記録が不可能となることを経験してきた。よって、そのアーチファクトの原因を解明し、できる限りそれを除去するための方策をとる必要がある。この方策としてすぐれていると思われる Ilmoniemi ら¹⁷⁾が行ったインスタントストップを使用する方法を、われわれも追従して試みてみたが後に示すようにこの方策だけではアーチファクトを軽減させるには充分でないことが判明した。したがって、脳波に混入するアーチファクトを一層に軽減させるためにいくつかの新たな方策を加えた検討を、本研究の第1部として行なった。

また、脳梁反応（今回のわれわれの経頭蓋的磁気刺激法を用いた刺激法を用いた刺激の反対側半球での電位の記録も、基本的には脳梁を経由する交連線維を介したインパルスの記録であり、脳表を直接に電気刺激をした場合と同様と考えられることから、本稿ではこれも脳梁反応の名で呼ぶこととした）を安定して記録するためには、刺激側の大脳半球のうちの何れの部位を何れのベクトル方向に渦電流が発生するように刺激するのが適当であるのかについて検討した先行的な研究はない。したがって、この点について凡その知見を得ておくことが必要であり、このための検討を本研究の第2部として行った。第1部と第2部で得られた知見を基礎において、第3部にて本研究の主目的である健常者と分裂病患者の間での脳梁反応の差違を検討した。したがって、本研究は次の3部より成る。

第1部 磁気刺激を用いた脳梁反応の記録系の構築

第2部 脳梁反応を得るための磁気刺激の至適部位

第3部 精神分裂病患者と健常者の間での脳梁反応の差異

第1部 磁気刺激を用いた脳梁反応の記録系の構築

1-1 はじめに

磁気刺激法を経頭蓋的に用いる場合のこれまでの一般的な目的は、運動野を刺激して末梢より誘発筋電図を記録することにより、中枢運動神経系の客観的機能評価を行なおうとすることにある。この磁気刺激法はそれまでの経皮的電気刺激法による誘発筋電図記録と比べて痛みを伴わず、非侵襲的な検査方法であると考えられてきた。しかし、国外においては経頭蓋的磁気刺激をてんかんや脳梗塞の患者に対して施行をしている際中にてんかんのけいれん発作が誘発されたとする報告がなされている²²⁾²³⁾²⁴⁾。このような磁気刺激による重篤な副作用の問題は、高頻度磁気刺激を行なった場合に発生すると考えられているが²⁴⁾²⁵⁾、単発磁気刺激を用いた場合にも、てんかんや多発性硬化症の患者ではやはりけいれん発作が誘発されたとの報告がある²⁶⁾²⁷⁾。したがって、今回のわれわれの一連の研究では、磁気刺激としては5秒に1回以下の単発刺激を用い、かつ、被験者は、過去において熱性けいれんも含めてけいれん発作の既往をもたず、何らの脳器質性疾患をも有しないことを条件とした。このように対象を限定し、かつ単発刺激を用い、かつ、被験者は、過去において熱性けいれんも含めてけいれん発作の既往をもたず、何らの脳器質性疾患をも有しないことを条件とした。このように対象を限定し、かつ、単発刺激を用いるかぎりにおいては、けいれん発作の誘発に関しての安全性はほぼ確立されていると考えられている。しかし、磁気刺激のキンドリングを含めた大脳皮質障害に関する安全性の検討は国内外でいまだ進行中の事項でもあるため、われわれの研究では安全性の万全を期すために脳内の同一部位への刺激は200回を限度とした。また、本稿の第1部、第2部に記載した健康被験者は、それぞれの部の各実験の間では重複しない別人とした。また、第3部での精神分

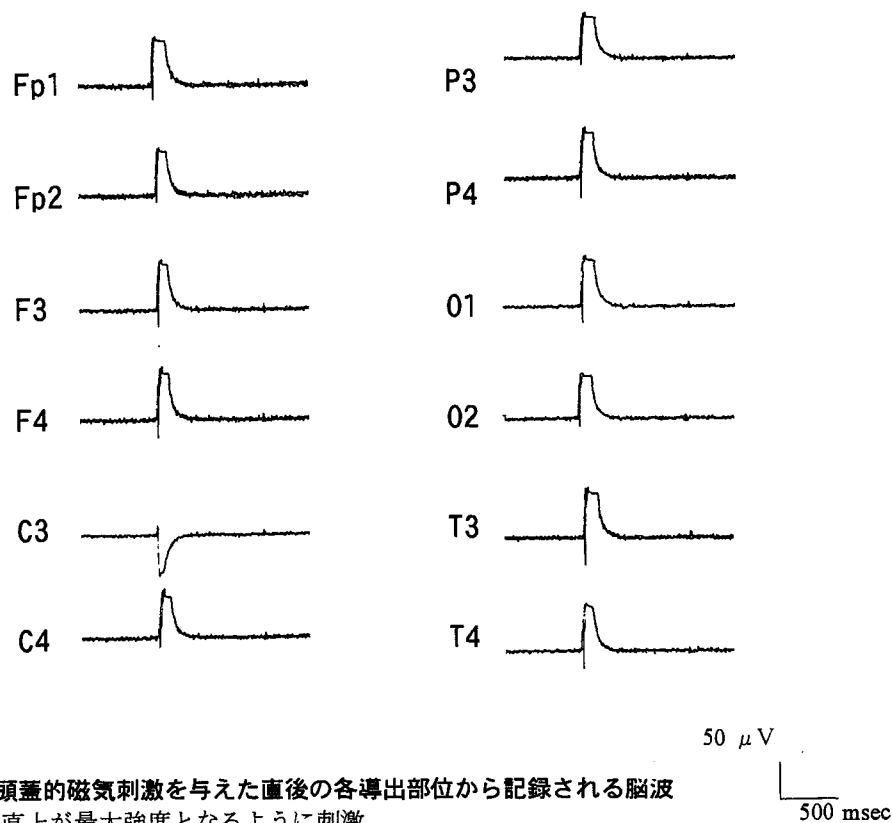


図1 経頭蓋的磁気刺激を与えた直後の各導出部位から記録される脳波
C₃直上が最大強度となるように刺激

裂病患者と健康被験者との差を検討する研究の場合には、後述するような倫理上の配慮をするための手続きを経て行なった。

今回の研究では、経頭蓋的磁気刺激法を、誘発筋電図を記録するためではなく、刺激側の反対の半球より脳梁反応を得るために用いた。国際10-20法により頭皮上の19箇所を電極を装着して、運動閾値50%の強度の磁気刺激を片側運動野付近の頭蓋に与えた際の脳波記録を図1に示す。図に示したように運動閾値の50%の刺激強度であっても、刺激と同時に全般性に出現するアーチファクトのために刺激後約200 msecまでは頭皮上の電位変化を記録し得ないことがわかる。脳梁反応は対側での刺激後に約数十 msec以内の潜時をもって出現するとされており、このアーチファクトを除去もしくは軽減することが磁気刺激を用いた脳梁反応を得ることの条件となる。第1部の研究はこのアーチファクト対策を主眼においた脳梁反応の記録系の構築が目的である。

1-2 対象

20歳～41歳の13名の健康な成人男性（医師および医学生）を対象とした。対象者は実験1から実験5までのアーチファクトを除去するために4段階にわたって改良を加えた実験のいずれかに、被験者として参加した。実験1から実験4まではそれぞれに2名が、

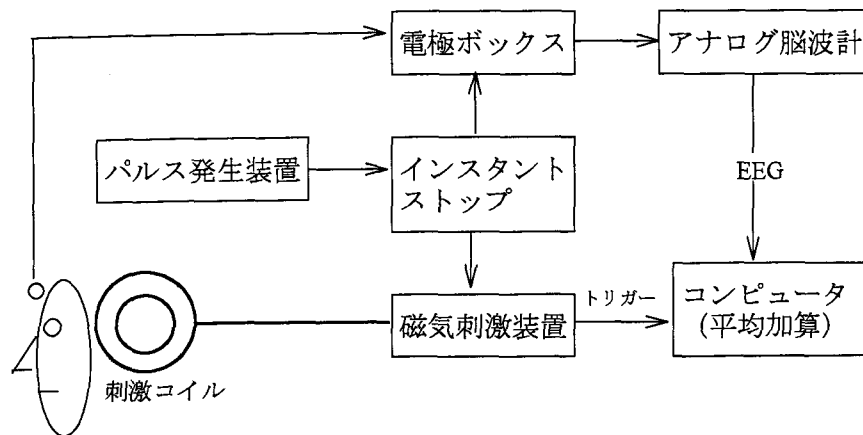


図2 アナログ脳波計を使用した脳梁反応を記録するための記録系
パルス発生装置と電極ボックス、また、パルス発生装置と磁気刺激装置の間に
インスタントストップ装置を介らせている。

実験4では5名が、被験者として参加した。被験者には事前に本研究の目的と内容を書面と口頭で説明し、その後に書面で同意を得た。尚、この際には、磁気刺激法に関してこれまで報告されている副作用の問題についても同時に説明した。

1-3-1 実験1 アナログ脳波計ーデジタル脳波計

本実験の目的は、磁気刺激により導出電極やリード線に発生した渦電流による脳波の
をとり除くことにある。

(1) 目的

先の図1に示した磁気刺激と同時に出現する持続が200 msecを越えるアーチファクトの一因は、磁気刺激により発生した変動磁界が生体のみならずコイルの近傍にある頭皮上の電極やそのリード線をもまきこむため、電極やそのリード線に瞬間的に高電圧の電流が流れる結果、アナログ脳波計の増幅器の特性から一度 saturation が生起した後に通常の動作に回復するまでに100 msecを越える時間がかかるものと考えられる。本実験の目的は、磁気刺激により導出電極やそのリード線に発生した渦電流による脳波の saturation をとり除くことにある。

(2) 方法

増幅器の saturation を起こさないための記録系について、次の2種類の記録系を考案した。1番目の記録系は図2に示したように可変インスタントストップ装置をパルス発生装置と従来型アナログ脳波形の電極ボックス（内部にプリアンプが設置）の間にと、同じくパルス発生装置と磁気刺激装置の間に介在させたものである。この可変インスタントストップ装置は、saturation の生起を防止するために磁気刺激の発生のおよそ5 msec 以前か

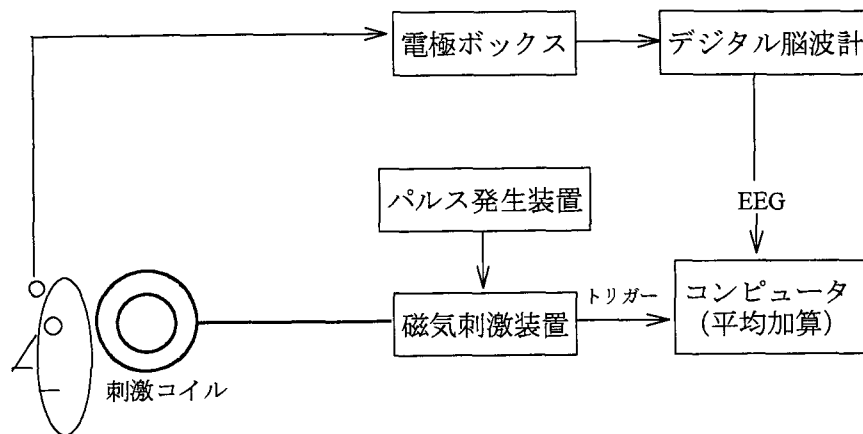


図3 デジタル脳波計を使用した脳梁反応を記録するための記録系

ら 10 msec 以後までの 15 msec の期間にわたり、電極ボックスへの電極側からの電氣的入力が中断されるようにするものである。2 番目の記録系は図 3 に示したように、従来型アナログ脳波計にかえてデジタル脳波計を使用したものである。この場合は増幅器の特性から

saturation がいったん生起して通常の動作にただちに回復するために、インスタントストップ装置を必要としない。尚、両方の記録系において使用した磁気刺激装置は Magstim 社製 Magstim Model 200 であり、刺激コイルとして径 90 mm の円形コイルを用いた。刺激波形は立ち上がり時間が 0.1 msec、パルス幅が 1.0 msec の単一位相であり、刺激強度を運動閾値の 40%～50% とした。脳波の平均加算は三栄社製 7T-18 を使い、加算を 100 回行った。平均加算のためのトリガーは磁気刺激の開始時点とし、分析時間を 204.8 msec とした。

脳波記録のための電極は銀・塩化銀電極を用い、国際 10-20 法の 19 箇所頭皮上に装置し、基準電極は左右両耳朶結合とし脳波の時定数は 0.3 秒とした。刺激にあたっては、刺激コイルを頭蓋面に 45 度の角度をつけて、刺激の最強点となるコイル外縁直下の生体に発生する渦電が後方から前方へ流れるように（したがって、コイル内電流は前方から後方へ流れるように）して行った。刺激コイルはミユキ技研製コイル用スタンドにて位置と方向を固定し、被験者には NEC メディカル社製チェアベットに横臥させて頭部の静止を保つように指示した。アナログ脳波計を用いた記録系の場合とデジタル脳波計を用いた記録系の場合のそれぞれについて、刺激の最強点となるコイル外縁直下が C₃ となる位置と C₄ になる位置での刺激を行った。

(3) 結果

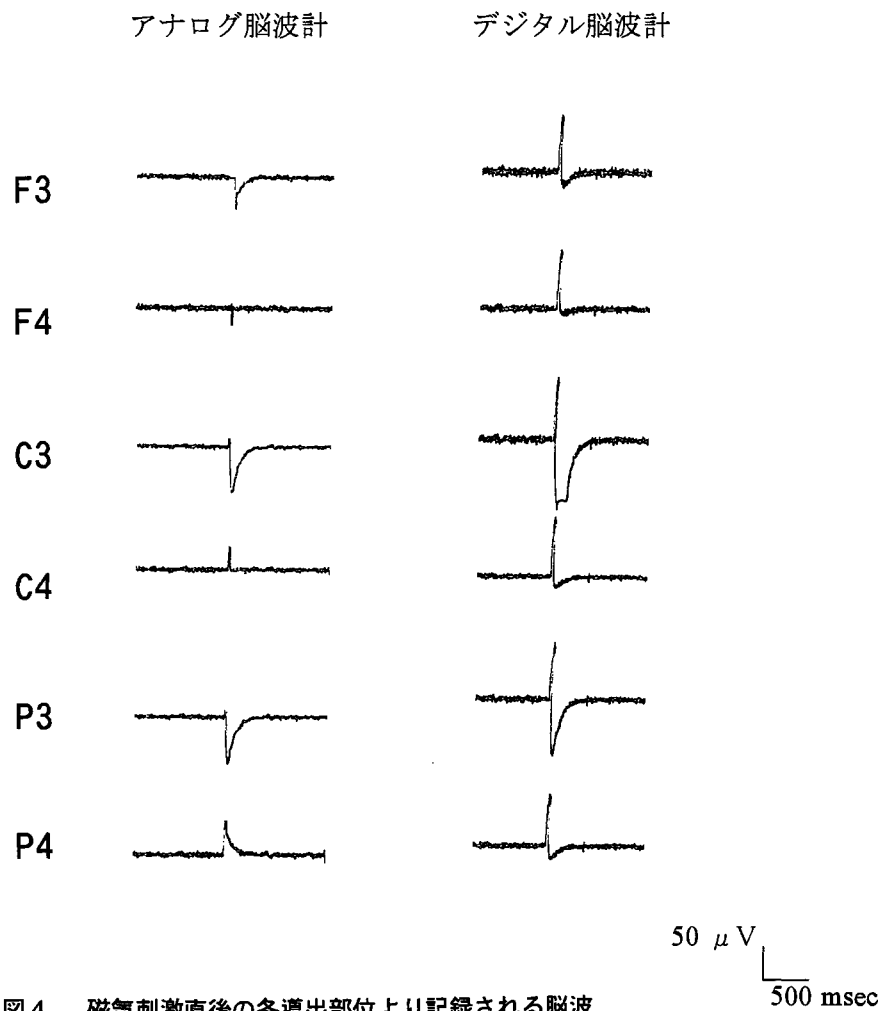


図4 磁気刺激直後の各導出部位より記録される脳波
C₃直上を刺激した場合を示す。
代表的な1名の被験者の成績を示すが、これは
図5～図7でも同様である。

本実験で磁気刺激を与えた際の代表的な脳波記録を図4に示す。本図に示す用に、刺激コイルの直下もしくは近傍からの記録では **saturation** の持続時間が長く、より遠方からの記録では **saturation** の持続時間が短かった。また、インスタントストップ装置を介在させたアナログ脳波計を用いた場合の方が、デジタル脳波計を用いた場合よりも一般に **saturation** の持続時間は短い傾向を示したが持続時間にはバラツキがあり、ときにはデジタル脳波形の場合よりも長い持続時間を示すことがあった。磁気刺激直後の脳波を平均加算をした成績を図5に示す。本図に示したように平均加算をした場合には、**saturation** の持続時間はアナログ脳波形を用いた場合は約 120 msec であり、デジタル脳波計を用いた場合は約 90 msec であり、後者の方が前者よりも短かった。(尚、平均加算波形のうえで正常な脳波の評価を困難にしているものは、**saturation** に加えて **saturation** 直後の **after discharge** 様の陰陽の急峻な電位変動とそれに引き続く基線に復帰するまでの緩徐な電位変動があるが、これらをも一括して本稿では **saturation** と表記した。)

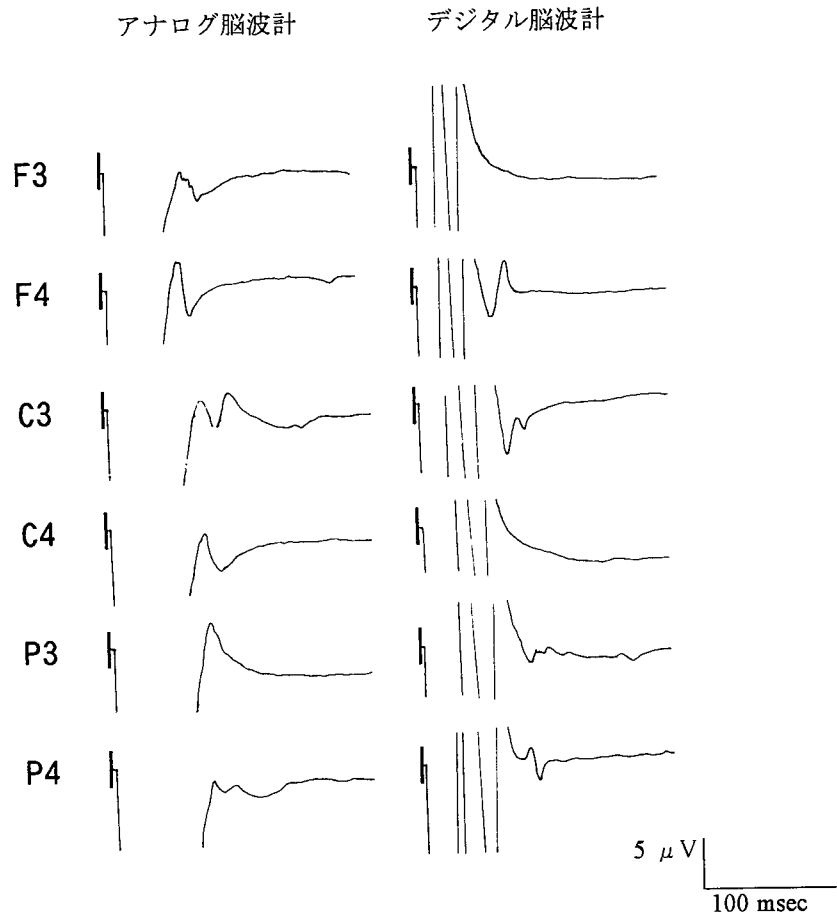


図5 磁気刺激直後の各導出部位より記録される脳波の平均加算波形
C₃直上を刺激した場合を示す。図中の縦の実線は刺激時点を示すが、これは図6～8および図10～11においても同様である。

(4) 考察

磁気刺激と同時に発生する脳波の *saturation* の持続時間は、個々の場合の多くがインスタントストップを介在させたアナログ脳波計を用いた記録系の方が短かった。しかし、本記録系では *saturation* の持続時間にばらつきが多いため、脳波を平均加算した際には、少数の *saturation* の持続時間が異例に長い場合の脳波も加算波形の中に混入するため、結果として加算波形上ではデジタル脳波計を用いた記録系よりも *saturation* の持続時間は長いものとなった。ところで、刺激側とは反対側の頭皮上から記録される脳梁反応の電位変化は小さいため、脳波記録の上では優勢な背景波に隠れて同定することは困難である。したがって、脳梁反応を得る目的のためには平均加算処理をして S/N 比を高めることが不可欠であると考えられる。上記したようにデジタル脳波計の方が加算波形上の *saturation* の持続時間が短いことから、今回の一連の研究にあたっては、デジタル脳波計を用いた記録系を採用する方が有利であると判断された。尚、デジタル脳波計を用いる場合には、平均加算処理は先の S/N 比の改善以外にもう一つの効果をもつ。すなわち、デジタル脳波計

では A-D 変換を行なう際の **sampling time** には限界があり、われわれが使用する脳波計では 1.0 msec ある。一般に **sampling time** が長いほど、実際の電位変化の頂点潜時や振幅を正確に反映しない確率は高まる。しかし、平均加算処理をした場合には、平均加算の開始の時点（今回の場合は磁気刺激の開始時点）と A-D 変換を受ける一連の時点との関係はランダムであるため、頂点潜時の誤差は縮少すると考えられる。

ところで、デジタル脳波計を用いた記録系でも平均加算波形上の **saturation** の持続時間である 90 msec は、脳梁反応が出現すると考えられる刺激後数十 msec の時点を上まわる。電極やそのリード線に発生する渦電流の持続時間は、刺激のパルス幅の 1.0 msec にほぼ相当するものと考えられる。このことから、90 msec の持続時間をもつ **saturation** の原因は発生した渦電流そのものではなく、電極が導電率の低い頭蓋骨をはさんで脳組織との間で、もしくは、隣接する電極同志やリード線同志の間で帯電をし、コンデンサとしての機能を付帯されたことによる可能性がある。したがって、コンデンサの放電に要する時間が **saturation** の時間に相当する可能性があると考えられた。

1-3-2 実験 2：脳波の導出部の改良

(1) 目的

実験 1 の成績から、デジタル脳波計を用いた記録系でもなお加算波形上に残存する、90 msec にわたって持続する **saturation** は、導出電極やそのリード線の帯電によるものであることが疑われた。したがって実験 2 の目的は、この帯電をより減少させる工夫をすることにある。

(2) 方法

今回、左右の半球において刺激側の頭皮上にある電極は、そのつど撤去して刺激を行った。また、電極には、電極の背面とそのリード線の周囲を電導体で覆ってアースに連結させたシールド電極を用いた。さらに、電極のリード線は束ねて各々の間に空間ができにくいようにし、束ねたものをできる限り刺激コイルより遠ざかるように走行させて電極ボックスに導いた。これら 3 点の変更を加えた場合と変更を加えない場合の平均加算波形を比較した。

記録系には、実験 1 の結果をふまえてデジタル脳波計を含む系を用いた。その他の刺激装置、刺激部位、刺激方向、平均加算処理に関わる各条件は実験 1 と同様にした。

(3) 結果

方法で述べた脳波導出部に関する 3 点の改良を加えた場合と改良を加えない場合について、それぞれの平均加算波形を図 6 に示す。本図に示したように、改良前には 90 msec 程度続く **saturation** が、改良後には 20~30 msec 程度の **saturation** の持続となった。また、刺激と反対側の側頭部のようなよりコイルとの距離が長い導出部では、一層に **saturation** の持続時間が短かった。

(4) 考察

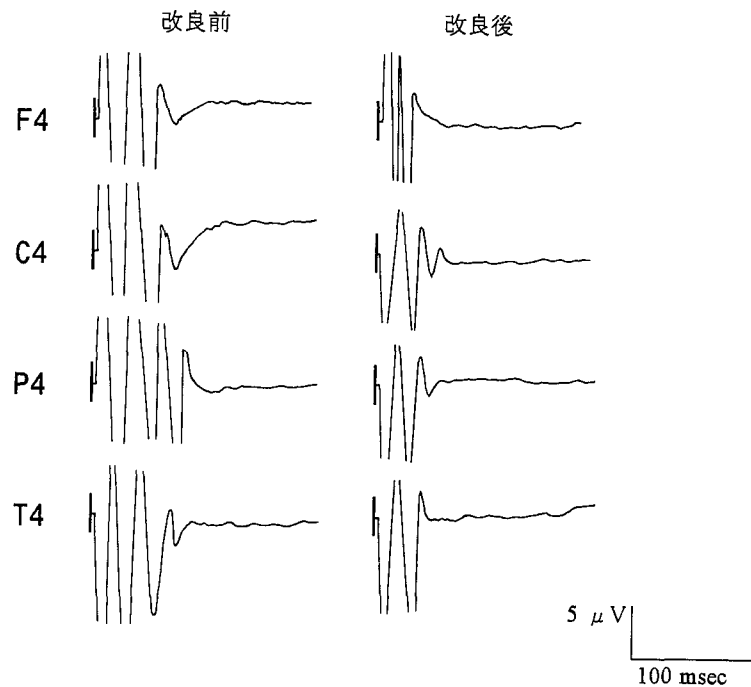


図6 脳波の導出部の改良前後の脳波の平均加算波形
刺激側電極の撤去、シールド電極の使用、リード線の走行の調整を行う。C3直上を刺激した場合を示す。

脳波導出部に関する改良により、平均加算波形上の **saturation** の持続時間は大幅に短縮した。しかし、脳梁反応が出現する潜時が数十 msec であることが予想され、これは **saturation** の終了の時点に時間的に近接している。したがって、本実験の段階では脳梁反応の同定は困難であり、一層の導出部の帯電の減少を計る必要があると判断された。

1-3-3 実験3：刺激コイル

(1) 目的

実験1および実験2の結果から、刺激時の導出電極とそのリード線の帯電をより減少させることが必要と判断されたため、異なる2種類の刺激コイルを使用して加算波形に混入する **saturation** の長さを比較検討することを目的とした。

(2) 方法

今回、刺激コイルとして従来型の径 90 mm の円形コイルと径 70 mm の8の字コイルの両方を使用した。尚、刺激の最強点となる生体の部位は、円形コイルの場合には傾斜をつけたコイルの外縁直下であり、また、8の字コイルの場合は8の字の交叉点直下であり、これらの部位が刺激の目標点となるように刺激を行なった。

脳波の導出部は実験2における3点の改良を経たものを用い、記録系、刺激装置、刺激部位、刺激方向、平均加算処理に関わる各条件は実験2と同様にした。

(3) 結果

異なる刺激コイルを使用した時の、脳波の加算波形を図7に示す。円形コイルを使用し

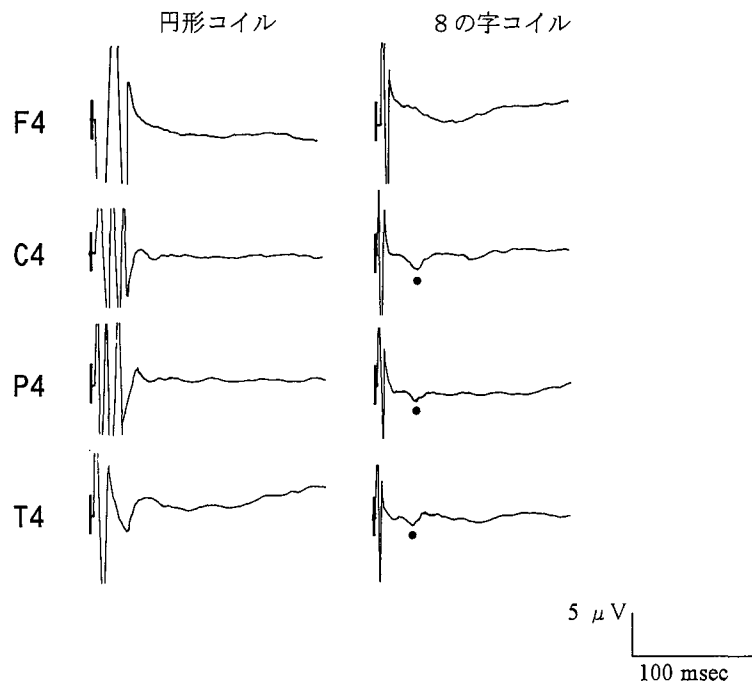


図7 2つの異なる刺激コイルを使用した場合の平均加算波形
 C₃直上を刺激した場合を示す。潜時 20.2 msec
 の陽性成分を黒い点で示す。

た場合には *saturation* の持続時間は 20~30 msec であり、一方、8の字コイルを使用した場合にはその持続時間は 5~20 msec であった。今回も、刺激部位からの距離の遠い側頭部での導出でもっとも *saturation* の持続時間が短い傾向を示した。ただし、刺激部位と対応する反対側の中心部 (C₃ もしくは C₄) では、8の字コイルを使用した場合にもその持続時間は2名の被験者のうちの1名では約 10 msec であり、残りの1名では約 20 msec であった。また、図7に示すように、本実験に参加した被験者のうちの *saturation* の持続時間が短かった1名では、C₃の直上で刺激をした場合において対側半球にて磁気刺激後よりの潜時が 12.8 msec で開始して 20.2 msec に頂点をもつ陽性成分が認められた。頭皮上の各導出部分での頂点振幅は、F₄ で 0.9 μV, C₄ で 1.8 μV, P₄ で 1.1 μV, T₄ で 1.2 μV であり、C₄よりの導出にてもっとも振幅が高かった。

(4) 考察

8の字コイルは円形コイルよりも限局した部位に変動磁場を作ることができるため、導出部位への磁界の影響がより少ない。したがって、8の字コイルを用いた時に脳波の加算波形上の *saturation* がさらに短縮したものと考えられる。しかし、脳梁反応を検出する導出部位である刺激部位と対応する半対側では8の字コイルを使用した本実験の段階でも *saturation* の持続時間は被験者によるばらつきがあり、したがって、*saturation* の持続時間の短縮化は充分でないと考えられた。

ところで、本実験においては2名のうちの *saturation* の持続時間が短かった片方の被験者では、*saturation* の終了後に刺激から 12.8 msec で開始して頂点潜時が 20.2 msec の陽性

成分が出現した。脳梁反応は Curtis¹⁵⁾によってはじめて報告されたが、彼は脳表を直接に電気刺激をして対側半球の脳表より潜時が約 10 msec ではじまり、約 10~30 msec の持続時間をもつ電位変化を記録している。今回の研究と同様に経頭蓋的磁気刺激法を用いて対側半球の頭皮上より脳梁反応を記録したとする Cracco ら¹⁶⁾の報告でも、本反応は潜時が約 10 msec ではじまり持続が 7~15 msec であるとしている。また同様に経頭蓋的磁気刺激法を用いた Ilonniemi ら¹⁷⁾も、脳梁反応と考えられる電位変化は対側の半球より刺激後 20 msec 以内の開始で記録されると報告している。したがって、これまでの報告との潜時の類似性を第 1 点とし、さらに、刺激部位の反対側における対応点である C₄ にてもっと高い振幅を示したことを第 2 点として、これら 2 つの点を根拠として今回の実験で記録された陽性成分が脳梁反応に相当する可能性が高いと判断された。

1-3-4 実験 4 : 加算波形上の saturation の変動性

(1) 目的

脳梁反応を記録したい導出部位では、実験 3 までの改良を加えた時点でも 20 msec 程度の saturation が平均加算波形の上で認められるため、平均加算の途中での saturation の変動性（もしくは安定性）をみることを目的とする。

(2) 方法

刺激部位 (C₃ もしくは C₄) に対応した反対側 (C₄ もしくは C₃) で記録した脳波について、200 回の刺激に対して 40 回ずつの加算波形の 5 つに関して、それぞれの saturation の持続時間の異同について検討した。

刺激コイルは実験 3 での成績から、8 の字コイルを用いた他、記録系、刺激装置、刺激方向は実験 3 と同様にして行成った。ただし、脳波の平均加算の回数は、C₃ への刺激と C₄ への刺激のそれぞれについて 200 回とした。

(3) 結果

40 回ずつの加算波形を図 8 に示す。本図に示すように、saturation の持続時間は個々の場合で変動に富み、3 msec 程度の場合から 40 msec 程度の場合があった。これら変動に富む加算波形を総合した波形（加算回数が 200 回の総平均加算波形）では、もともと saturation の持続時間が長かった場合の saturation が反映されていることがわかった。また、2 名の被験者のうちの saturation の持続時間が短い方の被験者 (Case 2) では、C₄ 直上で刺激をした場合に総加算平均加算波形において刺激後の約 15.0 msec から立ち上がり 19.5 msec に頂点をもつ頂点振幅が 3.6 μ V の陽性成分が認められた。図 8 に示すように、この成分を 40 回ずつの加算波形において観察すると、振幅は 0.5 μ V から 4.6 μ V まで個々の場合で大きく変動し、また、場合によっては全く本成分を認めない場合もあった。一方で、頂点潜時については 19.3 msec から 19.5 msec までの変動幅であった。

(4) 考察

本実験からは、磁気刺激後の脳波の saturation の持続時間が必ずしも一定でないことが

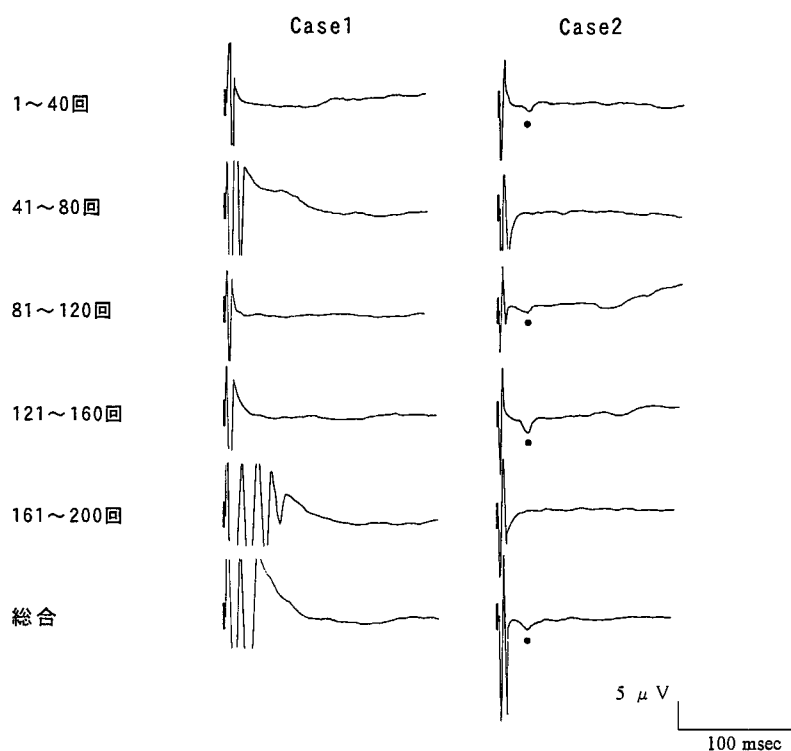


図8 脳波の40回ずつの加算波形と、それら5つを総合した(200回加算)波形
C4直上を刺激し、C3より脳波を導出した場合を示す。2名の被験者の成績を示す。Case 2において観察された脳梁反応と思われる成分を黒い点で示す。

わかった。磁気コイルは専用の固定器にて位置や方向が一定に保たれており、頭部も基本的には静止が維持されている。したがって、saturationの持続時間の大きな変動は、電極やそのリード線の帯電の度合いの変動によるものだけではない可能性が残される。ところで、本実験で1名の被験者で観察された総加算平均波形の上で19.5 msecに頂点潜時をもつ陽性成分は、実験3で観察された陽性成分と同一の成分と考えられ、脳梁反応に相当する可能性が高いと考えられる。本成分は、実験3においては左半球を刺激して右半球より記録されたのに対し、本実験4では右半球を刺激して左半球より記録されている。このことから、平均加算波形上のsaturationを十分に短縮することができた場合には、左右の両方向への伝導を反映する脳梁反応が経頭蓋的磁気刺激法を用いて記録される可能性が示唆された。ところで、今回の実験からはこの陽性成分は振幅においては大きく変動をし、一定の傾向を示さない可能性が示唆された。一方、本成分の頂点潜時については2 msec程度の変動幅であり安定性に富む可能性が示唆された。このことから、頂点振幅の計測よりも頂点潜時の計測の方が、本成分の性質を評価する変数としてはより適当である可能性があると思われた。

1-3-5 実験5：眼瞼の運動と基準電極

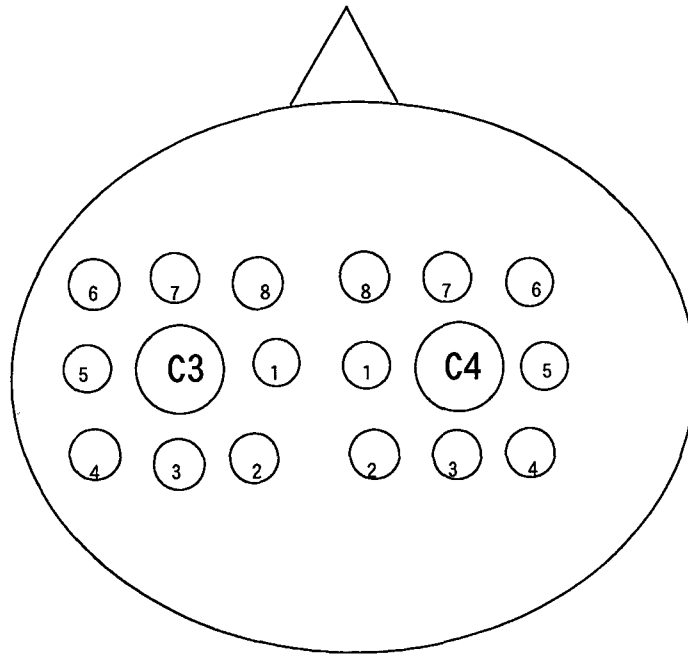


図9 導出電極（C₃, C₄）の周囲8箇所を設置した基準電極の位置

(1) 目的

これまでの実験の中で脳梁反応に相当すると考えられる成分が脳波の加算波形上で認められる場合があったが、それは加算波形の **saturation** の持続時間が短い場合に限られていた。一方で、加算波形の **saturation** の持続時間は、実験4の成績からは刺激条件を統制しても同一被験者内でも変動し易いと考えられ、この原因としては電極やそのリード線の帯電以外のものが存在すると考えられた。一般に、脳波に混入するアーチファクトの中で大きな影響を脳波に及ぼすものに眼球運動がある。これは、眼球内では角膜側と網膜側で陰陽の電位層をもつために、微細な眼球運動でも脳波にはしばしば甚大な影響を与えるからである。そこで、本実験では磁気刺激時の **electrooculogram (EOG)** を記録して、その脳波への影響について検討した。また、脳波の基準電極を、それまでの両側耳朶結合に変えて刺激部位に対応した反対側の導出、電極の周囲に配置して、これによる加算波形上の **saturation** の減少の効果を検討した。この基準電極の配置は、いずれかの基準電極に入る **saturation** の原因となる電位変化が、導出電極に入る **saturation** の原因となる電位変化と偶然的に類似していた場合には、双極導出の場合にはこれら電位変化が相殺されて消失もしくは大幅に減少することをねらったものである。

(2) 方法

刺激部位（C₃もしくはC₄）に対応した反対側の部位（C₄もしくはC₃）の導出電極の周囲に、図9に示すように前後左右の4箇所とこれらから45度回転させた位置の4箇所とを加えた計8箇所に基準電極を配置した。導出電極と基準電極との距離は3~5 cmとした。また、両側の眼球のそれぞれについて、上眼瞼と下眼瞼の中央部と、内眼角と外眼角の近傍に電極を配置して、双極誘導にて前者より垂直方向の眼球運動を後者より水平運動

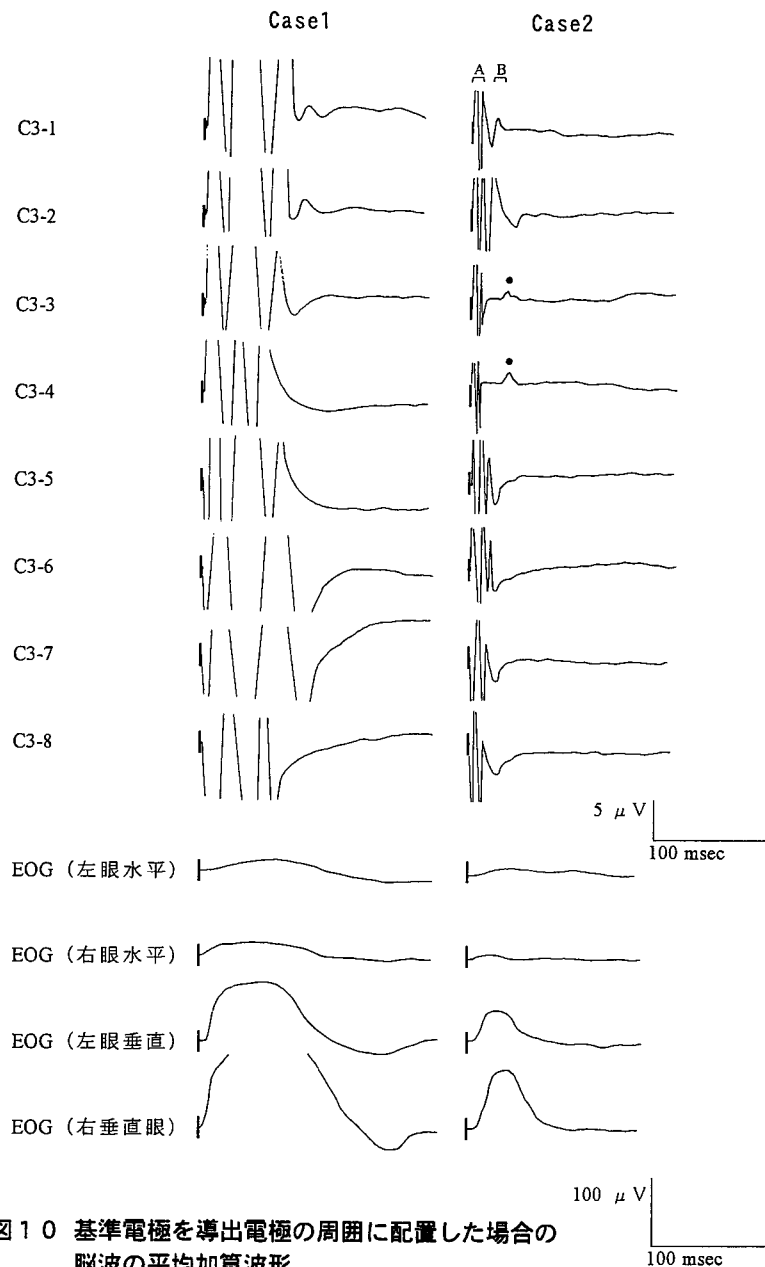


図10 基準電極を導出電極の周囲に配置した場合の脳波の平均加算波形

C₄直上を刺激してC₃より脳波を導出したものを示す。Case1は平均加算波形上のsaturationの持続時間が長い例であり、Case2はsaturationの持続時間が短い例である。Case2では脳梁反応と考えられる成分を黒点で示してある。(脳波とEOGの振幅スケールが異なることに注意)

の眼球運動をEOGとして記録した。EOGの時定数は1.0秒とした。記録系、刺激コイル、刺激方向は実験4と同様にして同様に行なった。脳波の平均加算の回数は、C₃への刺激とC₄への刺激のそれぞれについて200回とした。また、この時にEOGも同時に平均加算した。

(3) 結果

基準電極を8通りにして記録した脳波の平均加算波形を図10に示す。本図はC₄直上を刺激してC₃より脳波を導出した場合の成績であり、加算波形上のsaturationの持続時間

が長い代表的な 1 例 (Case 1) と saturation の持続時間が短い代表的な 1 例 (Case 2) の成績を示している。Case 1 では垂直方向の眼球運動をみる EOG に大きな電位偏位が出現しており、かつ、刺激側である右の眼球においてそれが顕著であった。また、この Case 1 の平均加算波形上の saturation の持続時間は、EOG 上に認められる電位偏位の持続時間に近似していた。また、被験者を閉眼させた場合にも、同様な saturation の持続が認められた。

図 10 の Case 2 では、基準電極を導出電極の後方に置いた場合 (C₃-3) と外側後方に置いた場合 (C₃-4) ではとくに saturation の持続時間が短く、これらでは脳梁反応と考えられる頂点潜時が 19.2 msec で頂点振幅が 0.9 ~ 1.2 μ V の陽性成分が認められた。本実験に参加した 5 名の被験者のうちの Case 2 を含めた 3 名では、8 箇所基準電極のうち 1 箇所において、加算波形上に現われる saturation の時間 (図 10 中の A が示す区間) と saturation から基線まで復帰する時間 (図 10 中の B が示す区間) との合計が 10 msec 以内となり、この場合には脳梁反応と考えられる頂点潜時が 17.0 ~ 20.2 msec の陽性成分が認められた。ただし、短い saturation の持続時間が得られる基準電極の位置は被験者によって一定でなく、また、同一被験者内でも左右のそれぞれの刺激についてそのつどその位置は一定しなかった。(ところで、今回の一連の実験では、刺激部位と対応する反対側半球の部位に置いた電極からの導出を脳波計の G2 に、その電極の周囲に置いた電極よりの導出を脳波計の G1 に連絡している。したがって、刺激部位に対応する部位における電位のその周囲の部位からの電位差を考慮する場合には、図 10 では上方への電位の偏位は陽性の電位変化を意味することとなる。このように、周囲 8 箇所の電極を基準電極と呼ぶ本稿の表現方法が厳密な意味では適当でないが、本研究の主意からすると理解し易いのでこのように呼ぶこととした。以後の本研究の第 2 部と第 3 部においても、基準電極と導出電極を呼ぶ方法は同様にすることとした。)

(4) 考察

一般に EOG を時定数 1.0 秒で記録した場合、外眼筋の収縮により発生する通常の眼球運動では電位偏位の出現の後にはただちに基線に復帰することがなく、一定の時間にわたって電位偏位はそのまま持続する。しかし、Case 1 にみられる EOG の電位偏位は最大偏位の直後からただちに基線に復帰している。このような EOG の偏位は、瞬目によって眼球に垂直方向の動きが発生した時に特徴的に観察されるものである。したがって、磁気刺激の直後に瞬目が出現したものと考えられるが、この瞬目が磁気刺激時に刺激コイルから発生する音による反射性瞬目であることは考えにくい。なぜなら、音による反射性瞬目は音の出現後に潜時が約 40 msec にて出現するとされている²⁸⁾。しかし、図 10 の EOG に示されるように Case 1 の EOG 上の偏位は、磁気刺激の付与とほぼ同時に開始している。このことから、Case 1 における瞬目は、変動磁場が頭蓋表筋の諸筋とともに眼輪筋にも影響を与え、直接に眼輪筋の収縮を招来することにより引き起こされたものと考えられる。瞬目による EOG 上の偏位が刺激側の眼球により著明であることも、このことを支持するものであると考えられる。

ところで、脳波の平均加算上に認められる **saturation** の持続時間は、EOG 上に認められる電位偏位の持続時間に近似していた。一方、加算波形上の **saturation** の持続時間が短い場合には EOG 上の電位偏位の出現が認められないか出現してもごくわずかであった。このことから、脳波の加算波形上に出現する **saturation** は、電極やそのリード線の帯電によるばかりではなく、瞬目によるアーチファクトからも影響を受け、とくに **saturation** の持続時間が長い場合にはその持続時間は瞬目の出現によって規定されるものと考えられた。

今回、EOG 上の電位偏位が小さい被験者において、基準電極の位置を導出電極の周囲のいずれかの位置にした場合には **saturation** の持続時間は短く、そのときには脳梁反応と考えられる成分が記録できることがわかった。しかし、その基準電極の位置は被験者や左右の違いによって異なるなど現段階では偶然的といえる要因によって左右されることから、検査に先がけて至適な基準電極の位置を定めることは困難であると考えられた。したがって、導出電極の周囲に配置する基準電極は 8 方向について全て必要であると判断された。

最後に、今回の実験では瞬目の出現による脳波へのアーチファクトの混入が大きい被験者では脳梁反応の記録が困難であり、このアーチファクトの混入は閉眼によっても容易に解決できないことが判明した。したがって、今後、今回の一連の研究を行なっていくうえで、脳梁反応を実験に参加した全ての被験者で得ることは困難である可能性も同時に示唆されることとなった。

1-4 第1部の研究の総括

経頭蓋的磁気刺激法を用いて脳梁反応を記録するにあたり、記録方法と刺激方法における重要な点として以下のような知見が蓄積された。アナログ脳波計とデジタル脳波計では、前者にインスタントストップを介在させ場合でも、なお後者を使用した場合の方が脳波の平均加算波形上に出現する **saturation** の持続時間は短縮される。頭皮上に配置した電極やそのリード線が磁気刺激によって帯電することを防ぐ措置をとることで、加算波形上の **saturation** をさらに減少させることができる。刺激コイルを円形コイルより 8 の字コイルを使用した場合の方が、より限局した部位を刺激できるために **saturation** の持続時間を短縮することができる。基準電極を導出電極の周囲全方向に多数個を配置した方が、**saturation** の持続時間が短い加算波形をその中に得ることができる。これらの措置によって加算波形上の **saturation** の持続時間を短くすることができた場合には、脳梁反応と考えられる頂点潜時が約 20 msec の陽性の電位変化が、刺激部位と対応する反対側半球の部位より記録される。ただし、磁気刺激と同時に出現する瞬目に起因するアーチファクトのために加算波形上の **saturation** の持続時間を十分に短縮することができない被験者が存在するため、全ての被験者から脳梁反応を得ることは困難である可能性も残る。

第2部 脳梁反応を得るための磁気刺激の至適部位

2-1 はじめに

経頭蓋的磁気刺激を使用して脳梁反応を記録することに成功したとする報告は、本筆者がしりうる限りではこれまでに2編あり¹⁶⁾¹⁷⁾、これらの報告では前頭葉の運動野や後頭葉の視覚野付近の頭蓋が刺激部位として選択されている。しかし、それらの報告では頭蓋のいくつかの部位を刺激して、いずれの部位への刺激が脳梁反応を確実に記録できるかについては検討されていない。ところで、今回の一連の研究の第1部で記録された脳梁反応と考えられる電位変化の頂点振幅は、約1~2 μ Vと比較的に低振幅であり、この電位変化は一定の条件がそろわないと加算波形上に同定しがたいものであると考えられる。そこで今回の一連の研究の第2部として、脳梁反応を得るための磁気刺激を与えるにあたり、頭蓋のいずれの部位に刺激を与えた場合に脳梁反応を同定できやすいかについて検討した。加えて、刺激によって脳組織に発生する渦電流の方向に関して、いずれのベクトル方向に発生するように刺激をすれば脳梁反応が得られやすいかについても検討した。

2-2 対象

20~42歳の10名の健康な成人男性（医師もしくは医学生）を対象とした。10名のうちの5名が本第2部の研究の実験1に被験者として参加をし、残りの5名が実験2に被験者として参加をした。被験者には事前に本研究の目的と内容を書面と口頭で説明し、その後書面で同意を得た。尚、1名の被験者が複数の実験に重複して参加しないようにしたのは、第1部の研究と同様に磁気刺激に関する安全性を慎重に配慮しつつ研究を遂行しようとした意図によるものである。

2-3-1 実験1：磁気刺激の部位に関する検討

(1) 方法

今回、磁気刺激の頭皮上の目標点を左半球については国際10-20法のF₃, C₃, T₃, O₁、右半球についてはF₄, C₄, T₄, O₂の計8箇所とした。脳波の導出電極を、刺激の目標点に対応する反対側の部位であるF₄, C₄, T₄, O₂, F₃, C₃, T₃, O₁の各部位に置いた。第1部の実験1から実験5までの成績をふまえて、その他の記録系と刺激系の条件は以下のようにした。脳波の基準電極を、導出電極の近傍の周囲8箇所に置いた。導出電極と基準電極を合わせた9個の電極を、刺激部位に対応した反対側の部位に8箇所の刺激のつど移動した。電極はシールド電極を用い、電極のリード線はできるだけ束ねて個々のリード線の間に空間ができないようにした。脳波計はサンプリングタイムが1 msecのデジタル脳波計を用い、時定数は0.3秒とした。磁気刺激装置はMagstim社製Magstim Model 200を使用し、刺激コイルは径70 mmの8の字コイルを使用した。刺激波形は立ち上がり時間が0.1 msec、パルス幅が1.0 msecの単一位相であり、刺激強度をC₃とC₄を刺激する場合には運動閾値

表1 刺激部位ごとの脳梁反応の出現の有無

Case	刺 激 部 位							
	F ₃	C ₃	T ₃	O ₁	F ₄	C ₄	T ₄	O ₂
1	+	+	+	+	+	+	+	+
2	-	+	+	+	-	+	+	+
3	-	+	+	-	-	+	+	-
4	-	-	-	-	-	+	+	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-

脳梁反応が同定された場合をプラスにて、同定されない場合をマイナスにて示している。

の40～50%とした。刺激方向としては、刺激の最強点となる8の字の交叉点直下の部位（刺激の目標点）に発生する渦電流が、被験者の後方から前方（すなわち背側から腹側）に発生するように刺激をした。刺激コイルはミュキ技研製コイル用スタンドにて位置と方向を固定し、被験者にはNECメデイカル社製チェアベッドに横臥させて頭部の静止を保つように指示した。脳波の平均加算は三栄社製7T-18を用いて、それぞれの部位について50回の加算をした。平均加算のためのトリガーは磁気刺激の開始時点とし、分析時間は102.4 msecとした。

(2) 結果

5名の被験者における、刺激部位ごとの脳梁反応の出現の有無を表1に示した。もっとも多くの被験者で共通して脳梁反応が出現する刺激部位はC₄とT₄あり、C₃とT₃がこれらの部位に次いだ。一方、もっとも脳梁反応が出現しない刺激部位はF₃とF₄であり、1名を除いてこれらの部位の刺激では脳梁反応は認められなかった。いずれの被験者でも、前頭部（F₃, F₄）を刺激した場合には瞬目によると考えられるアーチファクトが記録中の脳波用紙からも視察的に認められ、アーチファクトを減弱させるために磁気刺激の刺激強度を弱めざるをえなかった。全体に実際に加えられた磁気刺激の強度に関しては、刺激装置での強度の調節ばかりでなく、刺激コイルと頭皮面との距離が刺激強度に関与する。したがって、前頭部での刺激強度の正確な測定は困難であるものの、前頭部では、おおよそ中心部（C₃, C₄）での刺激強度の半分程度の強度にて磁気刺激を行なった。また、5名のうちの2名の被験者では側頭部（T₃, T₄）を刺激した時に、刺激部位の周辺に不快な疼痛が出現したために、この場合にも、おおよそ中心部での刺激強度の半分程度の強度にて磁気刺激を行なった。

(3) 考察

本実験からは脳梁反応を再現性が高いものとして得るための頭皮上の部位は、中心部と側頭部であることが示唆された。ところで、予定されている第3部の研究は、精神分裂病

において脳梁反応を指標として左右大脳半球間の情報伝達を検討していることを主眼としている。精神分裂病の陽性症状としては、幻聴がもっとも代表的なものである。そこで、第3部の研究を視野に入れた場合、聴覚野の付傍を磁気刺激をして、左右の半球間の情報伝達を検討することは何らかの特異的な所見を得ることにつながる可能性をもつと考えられる。しかし、側頭部の T₃ と T₄ の刺激では三叉神経知覚枝が刺激されるためと考えられる疼痛を自覚する被験者が認められた。したがって、われわれは聴覚野が存在する横側頭回にも近接している C₃ と T₃ の中間点と C₄ と T₄ の中間点を今後の磁気刺激による脳梁反応を検討する場合の刺激部位として選ぶこととした。

尚、今回の実験では前頭部の刺激でもっとも脳梁反応が得られにくかった。これは、同部の刺激で瞬目による加算波形へのアーチファクトが入りやすいことと、このアーチファクトを軽減するために磁気刺激の刺激強度を減弱させざるをえず、脳梁反応を得るために十分な強度の刺激を与えられなかったことが原因であると考えられた。

2-3-2 実験2：磁気刺激の方向に関する検討

(1) 方法

本第2部の実験1の成績をふまえ、今回の磁気刺激の目標点として左半球では C₃ と T₃ の中点を、右半球では C₄ と T₄ の中点と選んだ。これら2つの目標点について、それぞれ磁気刺激の方向を4通りに刺激コイルの方向を定めて刺激を加えた。すなわち、磁気刺激によって発生する渦電流の方向が、前方、後方、左方、右方になるようにそれぞれの方向について50回の刺激をした。記録系、刺激コイル、刺激装置、脳波の解析法は実験1と同一の条件にして行なった。脳波の加算回数はそれぞれの刺激方向について50回とした。

(2) 結果

5名の被験者における刺激方向ごとの脳梁反応の出現の有無を表2に示す。C₃ と T₃ の中点が最大の強度となるように刺激をした場合には、発生する渦電流が後方になるように刺激コイルの位置を定めて刺激をしたときにもっとも多く多くの被験者で脳梁反応が認められた。C₄ と T₄ の中点が最大の強度となるように刺激をした場合には、発生する渦電流が前方になるように刺激コイルの位置を定めて刺激をしたときにもっとも多く多くの被験者で脳梁反応が認められた。また、C₃ と T₃ の中点が最大の強度となるように刺激をした場合よりも C₄ と T₄ の中点が最大の強度となるように刺激をした場合の方が、より多数の方向への刺激について脳梁反応が認められた。

(3) 考察

これまで、経頭蓋的磁気刺激法の中では運動野に対する刺激法が、臨床面での応用的活用が可能であることからもっとも多く試みられてきており、それに関する知見の集積も多い。運動野への刺激の場合には、刺激によって発生する渦電流の向きにより末梢より筋電図として記録される反応の有無が異なることから、大脳皮質における運動野の神経細胞の興奮には発生する渦電流の向きが重要な意味をもつと考えられている。今回の実験にて刺

表2 刺激方向ごとの脳梁反応の出現の有無

Case	C3 と T3 の中点への刺激				C4 と T4 の中点への刺激			
	前方	後方	左方	右方	前方	後方	左方	右方
1	+	+	-	+	+	+	+	+
2	+	+	+	-	+	+	+	+
3	-	+	-	-	+	+	-	+
4	-	+	-	-	+	-	+	-
5	-	-	-	-	+	-	-	-

脳梁反応が同定された場合をプラスにて、同定されない場合をマイナスにて示している。刺激の方向は、変動磁場によって生体に発生する渦電流の方向を意味している。

激の対象となる部位としては、聴覚野を念頭に置いているが、最大強度となる刺激部位の周囲にも渦電流は生起しており、かつ、いずれの大脳皮質の領野についても半対側半球との交連線維での連結が存在することから、聴覚野以外の感覚野や場合によっては運動野の神経細胞の興奮の関与を全て否定することはできない。しかし、いずれにしろ、今回の実験で刺激の目標部位とした大脳皮質においても、渦電流の向きによる神経細胞の興奮の差違が存在し、このことが脳梁反応の出現の有無に関連しているものとが考えられる。今回の一連の研究の最終的目標である第3部の精神分裂病患者における脳梁反応を検討する研究においては、できるだけ脳梁反応が再現性をもって記録できることが望ましい。したがって、今回の実験の成績から、今後の実験において、C₃とT₃の中点が最大強度となるように刺激をする場合には渦電流の向きが後方となるように、C₄とT₄の中点が最大強度となるように刺激をする場合には渦電流の向きが前方となるように刺激コイルの方向を定めて刺激をすることとした。

2-4 第2部の研究の総括

脳梁反応を得るための磁気刺激の至適部位と至適方向について本第2部で検討した。その結果、脳梁反応をより安定して記録ができる刺激部位としては、検討した頭皮上の部の中では左半球ではC₃とT₃が、右半球ではC₄とT₄が該当することが示唆された。これらの成績と第3部での研究目的を念頭に入れて、左半球ではC₃とT₃の中点を、右半球ではC₄とT₄の中点を刺激の目標部位とすべきであると考えられた。また、前者の刺激部位においては発生する渦電流の向きが後方になるように、後者の刺激部位においては発生する渦電流の向きが前者になるように刺激コイルの方向を定めて刺激した場合に脳梁反応がより安定して記録されることが示唆された。

ところで、本第2部で検討した磁気刺激の頭皮上の部位と発生する渦電流の方向は、多

様にありえる幾多の部位と方向の中で限られた対象を検討したにすぎない。したがって、脳梁反応をもっとも安定して記録しえる刺激部位と刺激方向は、今述べた部位や方向以外に存在する可能性は残ると云える。しかし、これら磁気刺激の至適部位と至適方向に関するより詳細な検討は今後の課題とし、好ましい刺激の部位と方向を暫定的に定めて今回の一連の研究の目標点である次の第3部の研究に移ることとした。

第3部 精神分裂病と健常者の間での脳梁反応の差異

3-1 はじめに

これまでの第1部と第2部の経頭蓋的磁気刺激法を用いた研究にて、できるだけ安定した脳梁反応が記録できる方法についての知見の蓄積を行なった。第3部の研究ではこれらの知見を基盤にして、一連の研究の最終的な目的である精神分裂病における脳梁反応の異常の有無を検討した。ところで、左右の大脳皮質の正確に対応する部位同志が脳梁もしくは前交連を経由する交連線維で連結されているが、このような解剖学的構造は感覚野、運動野、連合野を含めた皮質の広汎な領域において存在する。しかし、今回の研究では精神分裂病の諸症状の中でもとくに幻覚や妄想をはじめとする陽性症状に関して、神経生理学的な手法による成因解明への寄与を目ざしている。したがって、精神分裂病の急性期の陽性症状としては聴覚性幻覚が代表的な症状であることから、聴覚野がある横側頭回の近傍を磁気刺激をして左右の聴覚野同志の情報伝達を脳梁反応を指標として調べることにした。また、脳梁反応の性状を検討するにあたっては、第1部での成績から脳梁反応としての電位変化の頂点振幅は個人内でも安定性が低かったことからこれを評価の対象とすることはせず、安定性が高いと考えられる頂点潜時のみを評価の対象とすることとした。

3-2 方法

(1) 対象

健康対照群として、神経・精神疾患の既往のない15名の医学生(20~27歳;男性8名、女性7名)を被験者に選んだ。精神分裂病群としてDSM-IVの精神分裂病の診断基準を満たす6名の患者(23~58歳;男性3名、女性3名)を被験者に選んだ。精神分裂病群の被験者は全員が初発時に幻覚妄想状態を呈し、2名では本研究が行なわれた時期においても幻聴や思考化声が断片的に残存していた。健康対照群も精神分裂病群も全員が右利きであった。被験者には事前に本研究の目的と内容を書面と口頭で説明をし、その後書面で同意を得た。本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承諾を経て行なったものであるが、精神分裂病群の被験者の選択にあたっては、感情や意志の疎通の障害は軽微であって実験の目的や内容をよく理解し、実験への参加の同意が確実に確認できることを条件とした。

(2) 実験手続き

①記録

磁気刺激の頭皮上の目標点を、左半球については国際10-20法のC₃とT₃の midpoint に、右半球についてはC₄とT₄の midpoint にした。刺激コイルは径70 mmの8の字コイルを使用した。刺激方向としては、刺激の最強点となる8の字の交叉点直下の部位に発生する渦電流の方向が、目標点をC₃とT₃の midpoint にした場合には後方に、目標点をC₄とT₄の midpoint にした場合には前方になるようにして刺激を行った。磁気刺激装置にはMagstim社製Magstim Model 200を使用した。刺激波形は立ち上がり時間が0.1 msecパルス幅が1 msecの単一位相である。脳波記録のための電極にはシールド電極を用い、刺激の目標点に対応した反対側半球の頭皮上の部位に導出電極を置き、その近傍にある周囲8箇所基準電極を置いた。脳波計はサンプリングタイムが1 msecのデジタルの脳波計を用い、時定数を0.03秒とした。刺激コイルはミユキ技研製コイル用スタンドにて位置と方向を固定し、被験者にはNECメディカル社製チェアベッドに横臥させて頭部の静止を保つように指示をした。刺激の回数は1箇所の目標部位につき200回とした。

また、磁気刺激による脳梁反応の記録に加えて、健康対照群15名のうちの10名と精神分裂病群のうちの1名では頭皮上の電極の配置を脳梁反応を記録する場合と同一にして、音刺激をヘッドホンより呈示して中潜時反応を記録することを試みた。このときの音刺激は強度が60 dBnHL、周波数が1000 Hz、持続時間が100 msecのトーンバーストとした。これは、平均加算上の脳梁反応と考えられる電位変化が、磁気刺激の時に刺激コイルより発生する音により誘発される中潜時反応に相当するものか否かを確認する目的のものである。

②解析

脳波の平均加算処理は三栄社製7T-18を用いて、200回の加算をした。平均加算のためのトリガーは磁気刺激の開始時点とし、分析時間は102.4 msecとした。基準電極を8通りに設置して得られた脳波の平均加算波形のうちで、脳梁反応と考えられる電位変化がもっとも明瞭に同定可能な加算波形にて、刺激開始時点基準にして脳梁反応の頂点潜時を計測した。頂点潜時の両群間での差に関する統計学的的検討は、一元配置分散分析を用いた。また、中潜時反応の記録を目的にした場合にも、平均加算のためのトリガーを音刺激の開始時点とした以外は、磁気刺激の場合と同一の条件にして平均加算処理を行なった。

3-3 結果

健康対照群と精神分裂病群における代表的な被験者の成績を図12に示す。脳梁反応は平均加算波形上にて一連のアーチファクトの終了後に頂点潜時が15.2～25.3 msecの陽性の電位変化として認められたが、音刺激に関する加算波形上では同様な電位変化は認められなかった。健康対照群と精神分裂病群のいずれにおいても、左半球から右半球への伝達を反映する脳梁反応では基準電極が導出電極の外側に設置してあった場合に、右半球から

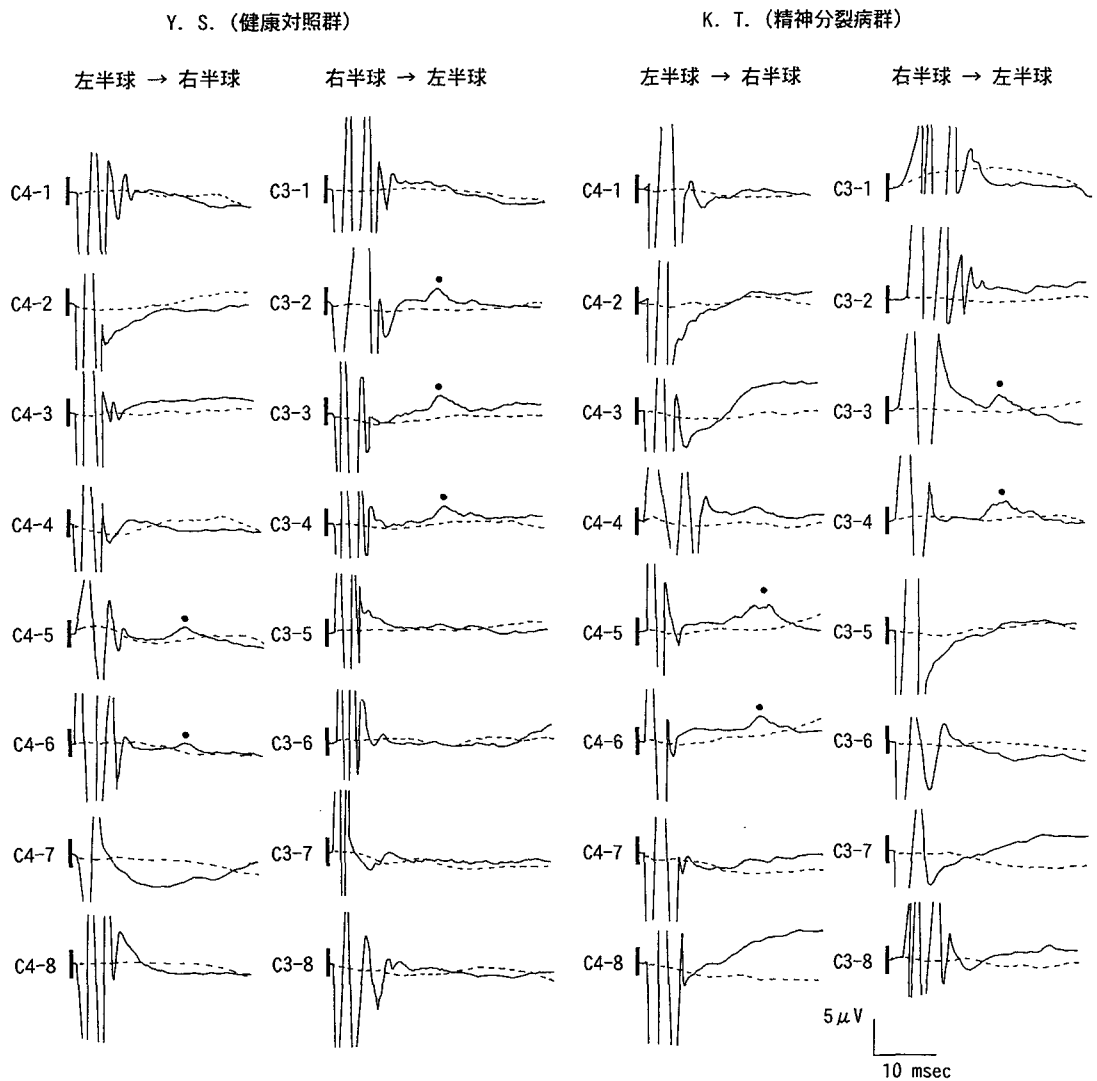


図 11 健康対照群と精神分裂病群における代表的な被験者の脳梁反応

基準電極を 8 通りにした C3 と C4 より導出した脳波の平均加算波形を示してある。脳梁反応と考えられる電位変化を黒点にて示す。尚、破線は音刺激を加えた場合の脳波の加算波形を示す。

左半球への伝達を反映する脳梁反応では基準電極が導出電極の後側に設置してあった場合に加算波形上の脳梁反応が同定される傾向にあった。健康対照群 15 名の中の 10 名にて、左半球から右半球の伝達を反映する脳梁反応が 1 箇所以上の基準電極にて同定された。また、健康対象群の 12 名にて、右半球から左半球の伝達を反映する脳梁反応が 1 箇所以上の基準電極にて同定された。健康対照群の中で、同一被験者内で左右両方向の伝達を反映する脳梁反応が同定されたのは 10 名であった。一方、精神分裂病群 6 名中では、1 名が半球の両方向からの伝達を反映する脳梁反応がともに同定されなかったが、残りの 5 名では左右両方向からの伝達を反映する脳梁反応が同定された。表 3 には、全被験者の脳梁反応の頂点潜時と、頂点潜時の左右の間での長短を示す。左半球から右半球への伝達を反映

表3 健康対象群と精神分裂病群における個々の被験者の脳梁反応の頂点潜時とその左右差

Case	左 → 右	右 → 左	Case	左 → 右	右 → 左
N1	18.7(msec) <	23.1(msec)	N12	—	19.4
N2	17.1 <	17.5	N13	—	—
N3	21.5 <	22.7	N14	—	—
N4	20.9 <	23.9	N15	—	—
N5	21.1 <	22.6			
N6	21.7 <	22.5	S1	17.8 <	21.0
N7	18.4 <	19.7	S2	23.7 >	19.9
N8	18.0 <	21.7	S3	21.8 >	15.2
N9	16.9 <	22.0	S4	25.3 >	19.9
N10	24.8 <	25.1	S5	24.8 >	21.6
N11	—	22.9	S6	—	—

N1～N15は健康対象群を、S1～S6は精神分裂病群を示す。頂点潜時の左右の長短を表中に不等号記号で示す。マイナス記号は当該方向の脳梁反応が観察されなかった場合を示す。

する脳梁反応の頂点潜時とその逆方向の伝達を反映する脳梁反応の頂点潜時のいずれについても、健康対照群と精神分裂病群の間で統計学的な有意差は認められなかった。しかし、健康対照群で脳梁反応を左右両方向の連絡について記録ができた10名に関して、その中の全例において左半球から右半球への連絡に関する脳梁反応の頂点潜時が、その反対方向の脳梁反応の頂点潜時よりも短いとの成績が得られた。これに対し、精神分裂病群で脳梁反応を左右両方向の連絡について記録ができた5名に関して、その中の4名において右半球から左半球への連絡に関する脳梁反応の頂点潜時が、その反対方向の脳梁反応の頂点潜時よりも短いとの成績が得られた。

3-4 考察

経頭蓋的磁気刺激を施行した場合には、刺激コイルから磁気刺激と同時に音が発生するために、その音による聴覚誘発反応が脳内に生起しているものと考えられる。しかし、音刺激のみを被験者に与えた場合には、注目する分析区間の刺激後10～30 msecの付近には、中潜時反応と考えられる成分は出現しなかった。これは、今回の実験のように基準電極の配置をした場合には、導出電極と基準電極が近隣しているために両者からはほぼ同一の中潜時反応としての電位変化が導出されるため、結果として、中潜時反応が相殺されて記録されなかったものと考えられる。したがって、磁気刺激を被験者に与えた場合に刺激コイルより発生する音による中潜時反応も、今回のような基準電極の配置をしたときには同様にして記録されえないものと考えられることができる。このことから、磁気刺激によって

反対側半球から記録される潜時が約 15 ～ 25 msec の電位変化は、音刺激によって誘発された中潜時反応ではなく、交連線維を介して刺激が伝達された結果としての脳梁反応であることが示唆される。また、刺激部位に対応する反対側の部位に設置した導出電極から記録したこの電位変化は、基準電極の方向の如何を問わず常に陽性方向の偏位を示し、このこともこの電位偏位が脳梁反応であることを支持するものであると考えられる。

今回の研究の成績の中でとくに重要な点として、次の2点のことが示唆された。第1点は、健康者では左右の大脳半球間での情報連絡の速度の非対称性が保持されているのではないかということである。今回の実験における脳梁反応の頂点潜時の左右差からは、健康者においては左半球から右半球への情報伝達の方が、右半球から左半球への情報伝達よりも速いことが示された。換言すれば、健康者では左半球から右半球への情報伝達の速度に関する優位性が存在することが示唆された。第2点は、精神分裂病患者ではこういった健康者にみられる左右の大脳半球間の情報連絡の速度の非対称性が保持されていないのではないかということである。今回の脳梁反応の頂点潜時の左右差からは、精神分裂病患者においては健康者とは逆に右半球から左半球への情報伝達の方が、左半球から右半球への情報伝達よりも速いか、あるいは、少なくとも健康者に存在する情報伝達の速度の左右差の均一性が保持されていないことが示唆された。今回の研究では聴覚野のある横側頭回付近を刺激することを試みた。ただし、8の字コイルを使用した場合にも刺激を受けた部位は、標的部位以外の神経組織が含まれる可能性は残る。しかし、本研究で示唆された精神分裂病における大脳半球間の情報連絡の異常が、聴覚野や聴覚に関連の深い連合野における異常である可能性は高いと考えられる。

Sperry²³⁾らにはじまった分離脳の研究成果は幾人かの研究者をして、精神分裂病の陽性症状の出現を左右大脳半球間の情報伝達の異常によって説明することに向かわせたことは、すでに「諸言」の項に期した。しかし、大脳半球間の連絡異常を実証的に説明しようとした試みは、これまでのところ精神分裂病患者の死後脳やMRIで脳梁の厚さを検討した解剖学的研究に限られていた⁴⁾⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾。したがって、神経生理学的な手段で精神分裂病患者における左右の大脳半球間の情報伝達について直接的に検討した研究は筆者の知りうる限りではこれまで存在せず、今回の研究はその初めての試みであると考えられる。ところで、Sperryは自らの研究成果を念頭において、分離脳患者では左右の半球はそれぞれ別個に別々の体験をしていると主張する。そうして、それでも、これら患者において外見上は意識の単一性を有してみえるのは、脳梁を介さない皮質下構造の左右連絡が保たれていることがあるにすぎないと述べている。これに対し、Eccles²⁹⁾は1個の人間にあって人格が2つに分かれることはありえず、少なくとも通常の意味における自我意識は左半球のみに存在するとする。彼によれば、右半球における活動は、脳梁を経由して左半球にその活動が伝達されてはじめて意識化されるのだという。Sperryの説にしてもEcclesの説にしても共通することとして、少なくとも左右の大脳半球は機能的に独立した活動をもちうることを示唆しており、これは分離脳患者に限らず健康者や他の神経・精神疾患の患者にも本来

は妥当することであり、健康者では左右半球間の適切な情報交換によって個々の半球の独立な活動が何ら問題が生じないように調和されていると考えられる。ここで筆者は、Ecclesの論旨とは異なる意味で、すなわち意識化される半球はいずれの半球であるかとの問題とは無関係に、左半球における体験をいったんは重要視するべきであると考え。なぜなら、精神分裂病における Schneider の 1 級症状¹⁾に代表される陽性症状は、全て患者によって語られた言葉を診察者が記した内容にもとづくものであるからである。換言すれば、これら陽性症状は言葉を語れる左半球の体験を表現する症状だからである。(このことは同時に精神分裂病患者において急性期の陽性症状が産出している時期には、右半球において体験される決して言語化されることのない症状が存在することを示唆するが、このことについての検討は別稿に譲りたい。) 今回の研究から示唆された精神分裂病患者における左右半球間の情報伝達の速度の異常から、精神分裂病の陽性症状の発現過程に関して本筆者は次のような仮説をだてる。健康者にあつては、海馬や側頭葉深部から発せられる記憶情報は、皮質下の経路を介して均等に左右の大脳半球の連合野に伝達されると考えられる。この中で情動的な体験と関連した記憶情報は右半球の海馬や側頭葉深部から発せられ、これもやはり皮質下の経路を介して均等に左右の大脳半球の連合野に伝達されると考えられる。この場合、左半球の連合野に対しては、右半球の海馬や側頭葉深部からの情報が、右側の連合野に達し、さらにそこから脳梁を通る交連線維を介して達する経路も存在すると考えられる。しかし、この経路を介した情報を介した情報は、直接に皮質下の経路を経由して入る情報よりも遅れて達するために、この場合には先行した情報が優先されて体験される。皮質下の経路を介してもたらされた情報は左大脳半球にとっては、Jaspers¹³⁾の云う表象空間に生起する「想起」などとして体験される。しかし、精神分裂病患者にあつては、右半球の海馬や側頭葉深部白質から発した情報に関連した記憶情報に関し、左半球の連合野に対しては皮質下の経路からの情報よりも右半球の連合野からの交連線維を介した経路からの情報が先行して到達する。この場合には、左大脳半球にとってこの記憶情報が外部からもたらされたものとして理解され、すなわち Jaspers の云う実在空間に生起する「幻覚」などとして体験される。仮にこの場合の左右の連合野が聴覚系連合野であった際には、記憶情報は「幻聴」として体験されることになるであろう。精神分裂病患者のもつ幻聴が、単に物理的な音ではなく本人にとっての情動的な体験と関連した幻聴であることは、これらの説明を支持するものである。

おわりに

今回の一連の研究の中核をなす第 3 部の研究では、精神分裂病患者における左右大脳半球間の情報伝達の異常の存在が示唆された。すなわち、精神分裂病患者では健康者に存在する左半球から右半球への情報伝達の速度に関する優位性が必ずしも保持されていないことが示唆された。ただしこのことから直ちに、例えば「幻聴は右半球から語りかけられる

声を左半球が聞くために体験される」といった解釈をすることは厳にひかえるべきである。これは神経学的実体としての脳を擬人化する誤りを犯すからである。つまり、「脳は声を聞かない」のである。また、今回のような精神疾患の症状の成立過程を神経科学的方法で解明しようとする研究が、かつての唯物論的一元論を復帰させるものでもないことも確かである。なぜなら、われわれの体験としての現実と神経科学的現実はいずれも独立した別個の因果性の原理をもち、もし、後者の現実で前者の現実を説明しようとするならば、後者の因果性で前者の因果性を巻き込む誤りを犯すこととなるからである。しかしながら、そうした体験そのものでなく体験の特殊なあり方（例えば、「外部よりの声として聞こえる」）については、神経生理学的事実との間で因果関係と問うことは可能であると考えられる。神経科学は射程範囲を誤まらなければ、今後も精神症状の成立過程を理解する有効な方法でありえると思われる。

文 献

- 1) Schneider, K. [平井静也, 鹿子木敏範 (訳)]: 臨床精神病理学. 文光堂, 東京, 1957.
- 2) Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE : Interhemispheric relationships : the neocortical commissures ; syndromes of hemisphere disconnection. "Handbook of Clinical Neurology" ed by Vinken PJ, Bruyn GW, vol 4, 1969, p273~290, North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
- 3) Sperry RW : Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. "The Neuroscience Third Study Program" ed by Schmitt FO, Worden FG, 1974, p5~19, MIT Press.
- 4) Jaynes, J. (1979). The origins of consciousness in the breakdown of the bicameral mind. Boston : Houghton-Mifflin Co.
- 5) Randall, P.L. (1983). Schizophrenia, abnormal connection and brain evolution. Medical Hypotheses, 10, 247-280.
- 6) Nasrallah, H.A. (1985). The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder. Comprehensive Psychiatry, 26, 273-282.

- 7) Cutting, J. (1989). Body image disorder : Comparison between unilateral hemisphere damage and schizophrenia. *Behavioural Neurology*, 2, 201-210.
- 8) Cutting, J. (1990). *The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders*. Oxford: Oxford
- 9) 臺弘 : 分裂病症候論の統一的理解をめざして. *臨床精神医学*, 6 ; 1069 – 1077, 1977.
- 1 0) 臺弘 : 履歴現象と機能的切断症候群—精神分裂病の生物学的理解. *精神医学*, 21 ; 453 – 463, 1979.
- 1 1) 中安信夫 : 状況意味失認—半球間過剰連絡症状群—分裂病症状の神経心理学的理解. (「自我意識の異常」は自我の障害か—ダブルメッセージ性に着目して. 補遺. 土居健郎編『分裂病の精神病理 16』, 東京大学出版会, p.63 – 76, 1987)
- 1 2) Raine, A., Harrison, G.N., Reynolds, G.P., et al. (1990). Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1060-1064.
- 1 3) David, A.S. (1987). Tachistoscopic tests of colour naming and matching in schizophrenia: Evidence for posterior callosum dysfunction? *Psychological Medicine*, 17, 621-630.
- 1 4) Günther, W., Petsch, R., Steinberg, R., Moser, E., Streck, P., Heller, H., Kurtz, G., & Hippus, H. (1991). Brain dysfunction during motor activation and corpus callosum alterations in schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 29, 535-555.
- 1 5) Curtis, H.J. : Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. *J. Neurophysiol.*, 3 : 407-413, 1940.
- 1 6) Roger Q. Cracco, Vahe E. Amassian, Paul J. Maccabee and Joan B. Cracco Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiology*, 74 : 417-424, 1989
- 1 7) Risto J. Ilmoniemi, Juha Virtanen, Jarmo Ruohonen, Jari Karhu, Hannu J. Aronen, Risto

Näätänen and Toivo Katila : Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport* 8, 3537-3540 (1997)

1 8) Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L. : Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, i : 1106-1107, 1985.

1 9) Hess, C. W., Mills, K. R., Murray, N. M. F., Schriefer, T. N. : Magnetic brain stimulation : Central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 22 : 744-752, 1987.

2 0) Hufnagel, A., Elger, C. E., Marx, W., Ising, A. : Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy : Effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann. Neurol.*, 28 : 680-686, 1990.

2 1) Xing, J., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Tsubokawa, T. : Quantitative evaluation of hemiparesis with corticomycographic motor evoked potential recorded by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurotrauma*, 7 : 57-64, 1990.

2 2) Homberg V, Netz J : Generalized seizure induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex [Letter]. *Lancet* II : 1223, 1989.

2 3) Hufnagel A, Elger CE, Marx W et al : Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy : effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann Neurol* 28 : 680-686, 1990.

2 4) Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A : Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 41 : 1067-1071, 1991.

2 5) Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K et al : Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroenceph clin Neurophysiol* 89 : 120-130, 1993.

2 6) Kandler R : Safety of transcranial magnetic stimulation [Letter]. *Lancet* I : 469-470, 1990.

2 7) Tassinari CA, Michelucci R, Forti A et al : Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients : usefulness and safety. *Neurology* 40 : 1132-1133, 1990.

2 8) 宮田洋, 山田富美雄 : 瞬目反射とは, 宮田洋. 藤澤清. 柿木昇治編, 生理心理学

朝倉書店（1985） p 56 - 61.

2 9) Popper KR, Eccles JC : "The Self and Its Brain" 1981, Springer International, New York

3 0) Jaspers, K. [内村祐之, 西丸四方, 島崎敏樹, 岡田敬蔵 (訳)] : 精神病理学総論.
岩波書店, 東京, 1953 - 1956.