

解 説

双極子追跡法による脳活動の推定

武 者 利 光

(株)脳機能研究所 〒213 川崎市高津区坂戸 3-2-1 KSP 東棟 211

(1994年10月26日受理)

Estimation of Brain Activity with Dipole Tracing Method

Toshimitsu MUSHA

Brain Functions Laboratory, Inc., KSP Bldg. E 211, Sakado, Takatsu-ku, Kawasaki 213

1. 脳波の電源は何か

生きている神経細胞の内部の電位は外部に比べて 60~80 mV ほどマイナスに保たれているので、「分極している」といわれている。もちろん細胞が死んでしまえばこの電位差はなくなってしまう。脳内の神経細胞同士は軸索によって結合しており、一つの神経細胞は数千個の他の神経細胞と結合している。結合しているということは、それだけの神経細胞と信号のやりとりをしているということである。軸索の内部もマイナスの電位に保たれているが、電気的、化学的な刺激により細胞膜の性質が一時的に変化し、その結果としてイオン電流が細胞内部に流れ込んで電位がパルス的に上昇して再び元の状態に戻る。これを活動電位パルスと呼んでおり、このパルスの頻度に生体信号が符号化されており、細胞間の通信を行われている。

軸索は他の細胞とシナプスによって結合しているが、シナプスに信号が達したときに相手の細胞の電位が上昇（脱分極）する場合にはこのシナプス結合を「興奮性」のシナプス結合といい、これとは逆に過分極する場合には「抑制性」のシナプス結合という。興奮性シナプス結合を経由して電気信号が神経細胞に加えられると、イオン電流が細胞の内部に急激に流れ込み細胞内の電位は急激に上昇して再び元の電位に戻る。このとき、流れ込んだ電流は細胞の外部をループ状に流れても元の細胞に戻るので、このときの細胞は電流双極子と同じ振る舞いをすることになる。大脳皮質の灰白質の内部には神経細胞があるが、神経細胞を包む部分は円柱構造をしており、円柱内の神経細胞がほぼ同時に脱分極すると神経細胞が作

る小さな電流双極子の電流はほぼ同じ方向に向かって重なり合い強めあって、比較的大きな電流になる。この電流が頭蓋骨を通って頭皮に達し、頭皮上に電位分布を発生する。これが通常「脳波」と呼ばれているものである。電位の大きさは耳朶を基準にすると数 μV 程度である。脳波を測定するときに両耳朶をつないで基準電位とする方法が広く行われているが、両耳朶の電位は同じではないので、両耳朶をつなぐと、その間に電流が流れ、両耳朶は同じ電位になる。もちろんこの場合には頭皮上電位分布にもひずみが現れるので、少なくとも等価双極子を推定するときにはこのようなことはしてはいけない。基準電位は鼻の頭でもどこでもよい。相対的な電位分布さえわかればよいのである。要は頭部付近の安定した一点の電位を基準にすることである。

アルファ波は覚醒状態で目を閉じると現れるが、人によつては現れないこともある。眠ってしまうと現れないし、また目を開いて外からいろいろな刺激が来ているときにも現れないことが多い。周波数は 8~13 Hz といわれているが、ピークの周波数は年齢によつても個人によつても違う。比較的にはっきりとしたサイン型の波形で、その振幅は 100 μV に達することもある。体表面上の心電位は数 mV であるから、これにくらべると脳内の神経細胞の活動による頭皮上電位ははるかに小さいことがわかる。

脱分極をしている時の神経細胞はいわば小さな電池の役割を果たしているが、この起電力は「向き」と「大きさ」をもつベクトルの性格をもつてゐる。この小さな電池の起電力の方向がばらばらであると、互いに打ち消しあつてしまい、頭皮上の電位分布に寄与する度合いは少

なくなる。

頭皮上の電位分布から脳内で活動をしている神経細胞の位置と概数が推定できれば、脳内部での情報処理の様子を非観血的に知ることができる。頭皮上電位という「結果」からその「原因」である神経細胞の活動を推定するような、因果関係を逆に辿る問題の解き方を「逆問題」を解くという。たとえ数値的にであっても、原因から結果を求めるのは比較的簡単であるが、これを逆方向に辿るのは簡単ではない。もちろんすべてが数値計算に頼ることになるが、異なった原因が似た結果を生じることは多い。このような場合には測定結果に少しでもノイズがあると、真の原因がどれであるかがわからなくなってしまう。また異なる原因が全く同じ結果を作ることも希ではない。このような場合には、逆問題は原理的に解けないということになる。たとえば球殻のような閉じた面の内外面にそれぞれ一様に正と負の電荷が分布し、その全量が正負打ち消しあっている場合には、外部には何も電界を発生しないので、逆問題でこのような電荷分布を見いだすことは原理的に不可能である。

2. 電流双極子モデル

大脳の表面は灰白質と呼ばれておりその中には神経細胞がつまっている。その下の白質には主として軸索がある。そこで神経細胞が活動（脱分極）すると、灰白質に添って近似的に電気二重層が現れるものと考えられる。電気二重層というのは面に添ってそれに垂直に電流双極子が並んだもので、その層の裏表が電池の正負の極になっているものである。われわれの目的の一つは頭皮上の電位分布から、脳内のどの部分の神経細胞が活動しているのかを推定しようということであるが、灰白質の形は複雑であるし、活動している部分を指定するためには多数の変数が必要になり、解ききれないという難点もある。したがって、素直に逆問題を解くのは不可能といってよい。

脳の逆問題を解くときのコツは、原因となっている活動神経細胞の集合状態をモデルで置き換えることにある。こうすれば決定すべき変数の数をかなり少なくすることができます。そして、そのモデルの中に含まれている変数の値を目的にあうように決定する。活動する神経細胞の一つ一つが小さな電流双極子と見なせるのであれば、集団として活動している神経細胞の電気的な活動を一つの等価的な電流双極子で置き換えることができよう。これを「双極子近似」というが、双極子近似がそれなりの意味を持つためには、活動神経細胞は比較的狭い

範囲に集まっているなければならない。

頭皮上に観測される実際の電位分布をもっともよく近似する電流双極子を「等価電流双極子」という。「もっともよく近似する」というのをもっと数式的に表現すると、「双極子が電極位置に発生する電位と測定電位との差の二乗平均が最小になる」ということである。実際に活動している神経細胞が局在していればこの近似は非常によいが、神経細胞の活動が広がっていると二乗誤差の最小値は小さくならない。等価双極子によって最小になった二乗誤差を「残差」という。そして残差の大きさから双極子近似の良さを評価することができる。神経細胞の活動が空間的に広がっていても、等価双極子を求ることはできるが、そのようにして求めた等価電流双極子は一点に存在することになるので、あまり意味があるとはいえない。2個の等価双極子を用いれば、2箇所に分離している神経細胞の活動を近似的に表すことができる。しかし、3個の等価電流双極子を用いることはむずかしい。むずかしいというのは、つぎに述べる等価電流双極子の求め方を考えればわかる。

3. 等価電流双極子の求め方

頭の中には頭皮だの頭蓋骨だの脳脊髄液などがありそれらの導電率は違っている。たとえば、頭蓋骨の導電率は頭皮の1%程度である。これらの情報がすべて得られているものと仮定しよう。頭皮上に配置した多数の電極によって、ある瞬間の電位分布を測定する。つぎに脳内のどこかに電流双極子を仮定して、それから流れ出る電流が頭蓋骨を抜けて頭皮に達し、そこで頭皮にそって流れ再び仮定した電流双極子に戻るが、その電流によって頭皮上の電極位置に作られる電位をすべて数値的に計算し、測定値との間の二乗誤差を計算する。仮定した双極子を包むような4面体をとり、その四つの頂点に双極子を移動して、電位の二乗誤差をそれぞれについて計算し、その中で二乗誤差が最小になる頂点に双極子を移動する。この手続きを繰り返し、もうこれ以上に二乗誤差が小さくならない位置と双極子の強さを求めて、これを等価電流双極子とするのである。双極子の強さというのは、電流の大きさとその向きで、双極子モーメントという。

電流双極子は三つの位置座標と三つの双極子モーメントの成分できる。つまり6変数をいろいろに変えて二乗誤差を最小にする。残差が小さいほど双極子による近似度がよい。一つの双極子では残差を小さくできないときには、二つの双極子を導入し、12個の変数の値をいろ

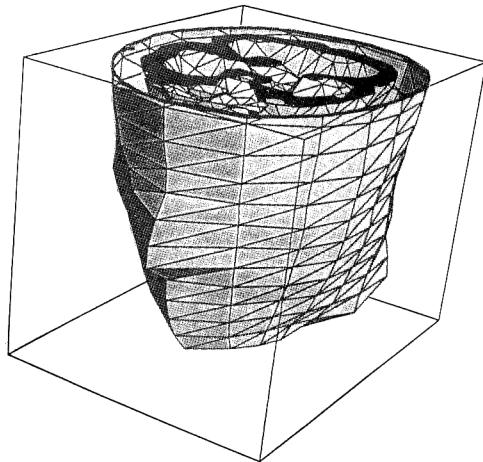


図 1 SSB モデル（実形状 3 層モデル）を用いる場合の頭蓋モデル（岡本良夫提供）

いろと変化させて二乗誤差が最小になるようにする。さらに 3 個の双極子を導入すると、二乗誤差を最小にするために 18 個の変数の値を調整しなければならない。もし雑音がなければ、電極の数と同数の変数をもつモデルを導入できるが、このようにすると、わずかな雑音電圧によって等価双極子の位置がふらふらと変化するので、実際問題としてこのような状況で問題を解くのは不適切である。安定な解を得るためにには「むだ」が必要で、実用的には二つの等価双極子を用いるのが限度であろう。

頭蓋内部の導電率の分布をありのままに計算に取り入れるのは賢明ではない。計算が複雑になる割には報いが少ないので、これもまたモデルを導入する。われわれが試みたモデルでは、頭皮 (scalp) と頭蓋骨 (skull) と脳組織 (brain tissue) をそれぞれ一様な導電率を持った導体とみなし、SSB モデル（図 1）という名をつけた。そして時々刻々の電位分布から等価双極子の位置を求めて追跡する手法に「等価双極子追跡法」または「Dipole Tracing (DT) 法」という名を与えた。

SSB モデルを構築するには頭蓋骨の形を正確に知る必要があるので、X 線断層像からこれを計算機の中に構築する。あとは仮定した双極子が頭皮上に作る電位分布を SSB モデルで起算しながら逆問題を解くことになる。計算機としては大きなメモリをもった高性能のパソコンで十分である。このようなモデルを用いて、等価双極子の位置の精度がどの程度であるかを調べてみる必要がある。筆者および本間三郎千葉大学名誉教授らの日本グループとウバサラ大学病院の Hagbarth 教授らのスエーデン・グループとの 4 年間にわたる共同研究で、実際にヒトの頭部内にある電源の位置を SSB モデルによる等

価双極子で近似したときの位置の誤差が数 mm にまで改善された。

SSB モデルを用いるには被験者頭部の X 線断層像を撮る必要があるので、そのような設備のない研究室でもできるようなもっと簡便な方法を開発した。しかし少なくとも頭部の幾何学的な形状は測定する必要があるので、ISOTRAK という 3 次元ディジタイザーを用いて約 5 分程度で頭部の外形が正確に測定できるシステムを脳機能研究所で作った。このシステムを用いると頭皮上につけた電極の位置をも計測することができる。そのため頭部の形状を記述する直角座標系を定めるための 3 つの計測点を定義した。ISOTRAK を用いた形状測定装置は測定の基準点がいつも被験者の頭といっしょに動くようにしてあるので、測定中に頭を動かしてもよいし、また別の日に測定を繰り返しても同じ座標系を再現することができる。

導電率の低い頭蓋骨を無視し、頭部を一様な導体であると仮定して双極子の位置を DT 法で推定すると、真の双極子の位置よりも約 34~36% だけ頭の中心よりに推定されることがスエーデン・グループとの共同研究でわかった。これは 3 層球殻モデルによる Scherg および北角らの計算結果とも一致する。したがって、推定された双極子の位置を頭部の中心から約 50% だけ外側に移動すると、真の位置にはほぼ等しくなる。頭部は球ではないので、頭の中心をどのようにして求めるかが問題になった。しかし頭部形状をもっともよく近似する半球の中心を頭部の中心とすればよいことがわかった。このような「実形状一様導体モデル」を用いて頭蓋骨の影響を補正し、得られた等価双極子を被験者の MRI 断層像の上に描くと、多くの場合に納得のできる結果が得られている。また、1.5 mm おきに MRI の水平断層像を撮りデジタルデータとして計算機の中に蓄えておくと、推定された等価双極子を含む任意方向の断面と一緒にその中に等価双極子の位置を描き、モニター面上に表示することができる。

4. 体性誘発電位の双極子追跡

文字を読んだり、音楽を聴いたりしたときには、それに反応した神経細胞の活動が発生するので、わずかではあるがその活動による電位が頭皮上に現れる。これを「誘発電位」という。しかし、常時発生している電位の中に埋もれてしまって一回の刺激で誘発電位を得ることは困難である。しかし誘発電位の波形は刺激ごとに多少の変化はあるにしても、毎回ほぼ同じ波形をしているの

で、自発電位の中から誘発電位を取り出すことは可能である。最も普通に行われている方法は加算平均である。つまり刺激を加えるタイミングに同期して電位波形を平均するのである。平均すると誘発電位波形はそのままの形を保つが、自発脳波はプラスとマイナスが相殺して次第に小さくなってしまう。一体何回加算平均をしたらどのくらい S/N が向上するであろうか。

もし自発脳波と刺激とが全く無関係で、各電極で測定した自発電位が、刺激ごとに無相関であれば、自発脳波の振幅は平均回数の平方根に逆比例して小さくなってしまう。これは脳波に限らず一般の計測にも成り立つので、その理由を次に示そう。刺激ごとの電位が

$$\nu_1, \nu_2, \nu_3, \dots, \nu_n$$

であるとしよう。この平均の二乗を計算すると

$$\begin{aligned} \left(\frac{\nu_1 + \nu_2 + \nu_3 + \dots + \nu_n}{n} \right)^2 &= \frac{1}{n^2} (\nu_1^2 + \nu_2^2 + \dots + \nu_n^2) \\ &\quad + \frac{1}{n^2} (\nu_1 \nu_2 + \dots + \nu_j \nu_k \dots) \\ &= \frac{\langle \nu^2 \rangle}{n} \end{aligned}$$

ここで $\nu_j \nu_k$ のような形の項は平均するとゼロになると考えてよい。すると電圧の平均値は結局自発的に発生している電位の平均値の $1/\sqrt{n}$ 倍に減少することになる。例えば誘発電位と自発電位とが同じ程度の大きさであるとすると、100回の加算で、誘発電位の振幅は自発電位

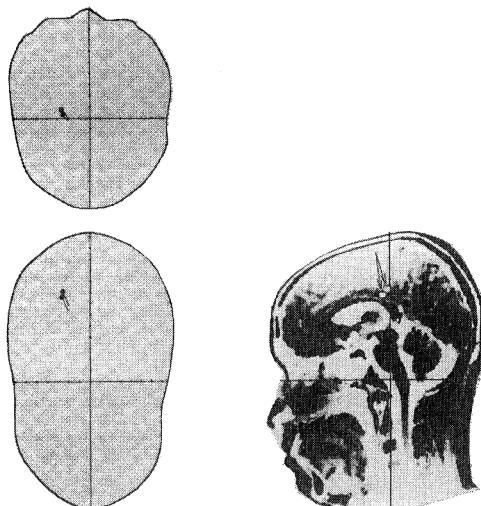


図 2 右手首の正中神経を皮膚を通して電気刺激したときに現れる等価双極子の一例。横断面に MRI 断層図を重ねたところ。予め MRI の水平断面を 1.5 mm に探ったデジタルデータが得られていると、双極子を含む三つの断面図を自動的に表示することができる。

の 10 倍にできる。また 1000 回の加算平均では誘発電位は自発電位の 30 倍になる。ただしこのような議論は背景ノイズが無相関であること、別の言い方をすれば白色スペクトルを持つ場合のみに成り立つことを忘れてはいけない。背景雑音が $1/f$ とか $1/f^2$ 型のスペクトルをもっていると、この常識は成り立たない。

手首の正中神経を皮膚の上から電気刺激したときに、大脳の体性感覺野に現れた等価双極子を図 2 に示した。この場合には加算回数は 500 回程度である。

双極子追跡法では被験者の頭の輪郭を正確に測るので、等価双極子を含む面に関する MRI の断面図を重ねると、等価双極子の位置が MRI 断層写真の断面図の中に示される。

5. 脳磁場による DT との比較

等価双極子を求めるために開発されたもう一つの方法は脳磁場を利用するものである。神経細胞の活動で電流双極子が発生すると、頭皮上に電位分布が現れるのと同時に微弱ながら磁場が発生する。この脳磁場を頭皮上で測定すれば電流双極子の位置を推定することができる。ただ磁場はベクトル量であるから、1 個のセンサーを用いるとある方向への磁場成分だけしか測定できない。これまで述べてきた頭皮上電位から等価双極子を推定する方法を EEG (electroencephalography) による双極子推定、簡略に EEG/DT と呼び、脳磁場 (magnetoencephalography) によるものを MEG/DT と呼ぶことにしよう。

通信総合研究所の宮内哲氏と共同で、体性誘発電位に関する等価双極子の位置を MEG/DT および EEG/DT によって比較した。この測定に用いたシステムは BTI 製の 37 チャンネルのセンサーをもった MEG システムと、(株)脳機能研究所製の 21 チャンネル EEG システムである。右手の人差指に電気刺激を加えたときの誘発電

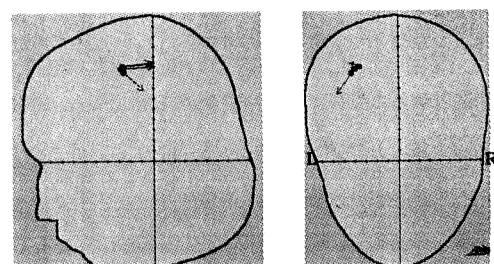


図 3 人差指に電気刺激を与えたときに体性感覺野に現れる (潜時 47~50 ms) EEG 双極子 (実線) と MEG 双極子 (破線)

位に対する等価双極子の位置を MEG/DT と EEG/DT 法で推定した結果を図3に示す。この場合に EEG/DT では等価双極子推定に頭蓋骨のX線断層像を用いない簡便型の補正を用いている。潜時 50~60 ms では両者はほとんど同じ場所に示されている。また電流が頭皮に直角に流れている場合には EEG/DT では双極子が求められるが、MEG/DT では求められていない。それは脳磁場のセンサーが頭皮に平行な磁束に対して感度がないからである。また環境磁場を打ち消すために差分コイルを用いるのでセンサーから離れた電源に対する感度が低下するなどの問題点がある。EEG によるシステムと MEG によるシステムでは価格が1桁以上違うし、維持費用も桁が違う。また EEG システムはベッドサイドでも測定できるし、テレメータを使うこともできる。しかし EEG システムにも問題点はあって、双極子の推定

精度を出すためにはX線断層像によって頭蓋骨の形状を頭部の中にはめ込む必要がある点であろう。とくに頭蓋底部では骨の構造が複雑になるので精度に関してはさらに検討が必要である。

以上に EEG/DT の概略を述べた。この方法が意味を持つのは活動している神経細胞が空間的に集中しているときに限られる。体性誘発反応の活動部位の追跡とか「てんかん」の焦点位置推定には双極子法は十分信頼できる結果を与えてくれる。しかし視覚刺激や聴覚刺激に対する脳内の信号処理過程の追跡とか、いろいろな認識過程などで、脳の活動が皮質内に広がっている状態を探るのには双極子追跡法は無力である。この点は EEG/DT も MEG/DT にも共通な問題点で、双極子法を越える新しい技術の確立を急がなければならない。