

痛覚認知機能の電気生理学的検討

— MUSIC (multiple signal classification) 法による解析 —

二 宮 庸 太 郎

キーワード：multiple signal classification (MUSIC) algorithm,
pain-related somatosensory evoked magnetic fields,
whole-head-type magnetoencephalography

緒 言

感覚入力による高次脳機能の電気生理学的解析は、近年の脳磁図などの発達により大きな進歩をみせているが、その解析の根幹をなす方法の一つとして電流源推定がある。これまで、単一等価電流双極子 (single equivalent current dipole: single ECD) が電流源推定のモデルとして広く用いられている¹⁻⁵⁾。しかし、single ECD は電流源の個数制限や電流源を点と仮定する必要があるなど制限があり、高次脳機能のような複数の脳部位での複雑な処理過程を有するものを解析する際の障害となっている。そのため中枢神経系における複雑な現象の解析には、複数の電流源を効果的にかつ正確に処理する方法の発展が望まれている。これまでも複数の電流源の解析に multiple ECD や Brain Electric Source Analysis (BESA) などのアルゴリズムを用いての複数電流源の解析が試みられてきたが、いずれも事前に電流源の個数がわかっている必要があるなどの問題点が提起されてきた。そこで我々はこれらの問題点を解決出来る方法として MULTIPLE SIGNAL CLASSIFICATION

(MUSIC) アルゴリズム⁶⁾を脳磁図に応用した。MUSIC も複数の電流源の推定を行う方法である⁷⁻⁸⁾が、この推定法では、事前に dipole の個数が分かっている必要はないためにどのような信号源に対しても局在推定が行える利点がある⁹⁾。脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) の解析に MUSIC アルゴリズムを用いた報告は散見される⁸⁻¹²⁾がこの有用性について検討した報告はない。

我々は MUSIC アルゴリズムを用い、痛覚関連脳磁界を解析し、電流源の推定法としての MUSIC アルゴリズムの有用性を評価した。痛覚関連脳磁界はこれまでの PET¹³⁾、fMRI¹⁴⁾等の検討により両側性の複数の電流源の存在がほぼ同定されており、複数電流源の解析対象として選択した。疼痛に関連する脳高次活動は、疼痛性障害などの精神疾患における病態との関連が示唆されるものである。本研究により MUSIC アルゴリズムを用いた脳磁図の解析の有用性が示されれば、高次脳機能や疼痛に関連した精神疾患の病態などにおける臨床応用への手がかりになることも考えられる。

対象と方法

20-50歳までの7人の健常成人(女性3人、男性4人、平均年齢37歳)を対象とした。すべての対象者に対して研究目的、研究方法を事前に説明をし、

(平成13年3月21日受理)
指導：黒田重利教授(岡山大学医学部神経精神医学教室)
論文請求先：二宮庸太郎(岡山市鹿田町2-5-1)
電話：086-235-7242

同意を得た。疼痛刺激の条件は Kitamura ら¹⁾の方法に従い、左手示指に3段階の強度で電気刺激を与えた。3段階の強度は各被験者の申告によって決定し、実際の刺激強度は個人差はあるもののそれぞれ、疼痛閾値未満(1.4–2.0mA)、疼痛閾値(3.0–7.0mA)、疼痛閾値以上(6.0–14.0mA)とした。刺激条件は持続時間1秒の単相性矩形波を刺激間隔3秒±50%(1.5–4.5sec)で100回刺激し、導出された脳磁場を記録し、加算平均波形を作成した。3段階の刺激は各2施行以上実施して再現性も確認した。

疼痛刺激による痛覚関連脳磁界の測定は、148チャンネル全頭型脳磁計(Magnes 2500 WH, Biomagnetic Technologies Inc., San Diego, CA, USA)を用いて行った。記録は磁気シールドルームの中で安静閉眼臥位にて行った。データ収集条件は、サンプリング周波数は678.17Hzで、0.1Hzから200Hzの周波数帯域のものを収集した後加算平均を行った。この平均波形に対し1Hzから50Hzのバンドパスフィルターによる処理を行った。刺激後0–400msを解析した。

MRI画像はGE signa 1.5T systemを用いて、3D(three-dimensional)spoiled gradient echo pulse sequence(SPGR)により画像を得た。

MUSICアルゴリズムによる電流源の解析は、Advanced Source Analysis(A. N. T. Software)を用いて行った。MUSICアルゴリズムの原理の詳細は、既に報告されたとおりである^{6–10)}が、簡潔に言えば脳を1mm単位の小さな格子の集合体と仮定し、個々の交点にECDがあると想定するものである。そのECDのサイズを全ての格子について計算した上で等高線を作成し、等高線上のピークの個数を決定する方法である。

また一部の対象者に対し、BESAプログラムを用いて電流源解析を行った。BESAプログラムは、時空間マルチダイポールを使うもので、主成分分析法を用いた電流源解析方法であり、元の波形と任意に仮定した電流源が形成すると考えられる波形との差を想定した時間の幅の中で最小に出来る位置を探索していく解析方法である。

結 果

1. 3段階の強度(疼痛閾値未満, 疼痛閾値, 疼痛閾値以上)の電気刺激による体性感覚誘発脳磁界(SEFs)

刺激後0–100msのSEFsを解析した。中潜時成分(20–80ms)は全ての対象者、刺激強度ではっきりと認められた(図1)。MUSICアルゴリズムにより得られた等高線図をMRI(axial, coronal, sagittal)上に重ね書きした。中潜時成分は刺激反対側の一次体性感覚野(primary somatosensory cortex: S I)周辺に電流源が推定された(図2)。MUSICアルゴリズムにより推定された電流源の位置において、それぞれの成分のsingle ECDの局在解析を行い、MRI(axial, coronal, sagittal)上に重ね書きした。いずれの刺激強度でも、中潜時成分は刺激反対側のSIに全ての施行で確認された(図3)。BESAプログラムを用いた電流源推定でもsingle ECDと同様の結果であった(図4)。

2. 3段階の強度(疼痛閾値未満, 疼痛閾値, 疼痛閾値以上)の電気刺激による痛覚関連脳磁界

刺激後100–400msの痛覚関連脳磁界を解析した。長潜時成分は疼痛閾値未満の刺激でも一部の被験者では確認されたが、全例で刺激強度が増すにつれて振幅が増大した(図1)。MUSICアルゴリズムにより得られた等高線図をMRI(axial, coronal,

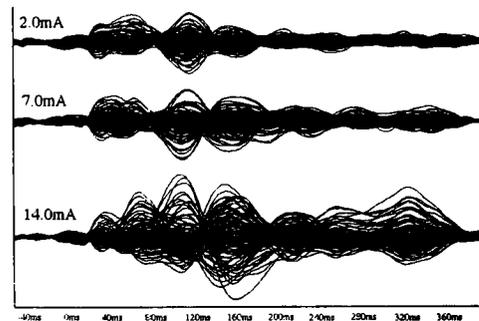


図1 3段階の強度(疼痛閾値未満, 疼痛閾値, 疼痛閾値以上)の電気刺激に伴う脳磁図原波形
中潜時成分, 長潜時成分の脳磁図反応はともに全てのセッション, 対照者で明瞭に認められた。また長潜時成分は刺激強度の増大に伴い振幅が増大した。

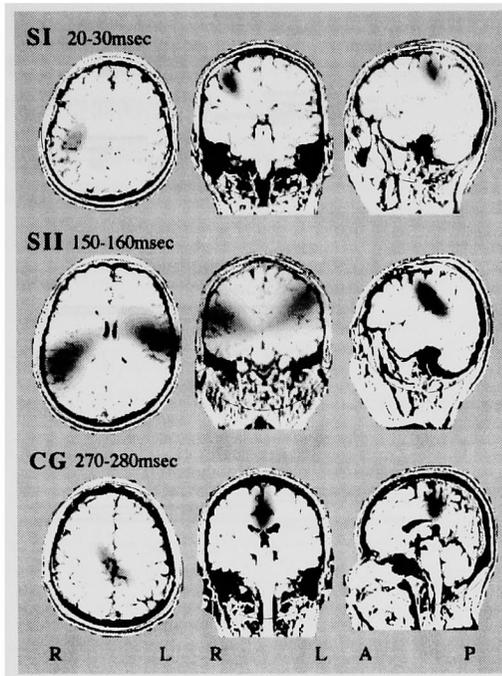


図2 3段階の強度（疼痛閾値未満，疼痛閾値，疼痛閾値以上）の電気刺激による MUSIC の局在を MRI に重ね書きしたもの
中潜時成分の MUSIC ピークは刺激反対側の SI 周辺に認められた。長潜時成分の MUSIC ピークは両側 SII 周辺と帯状回 (cingulate gyrus : CG) 周辺とに認められた。

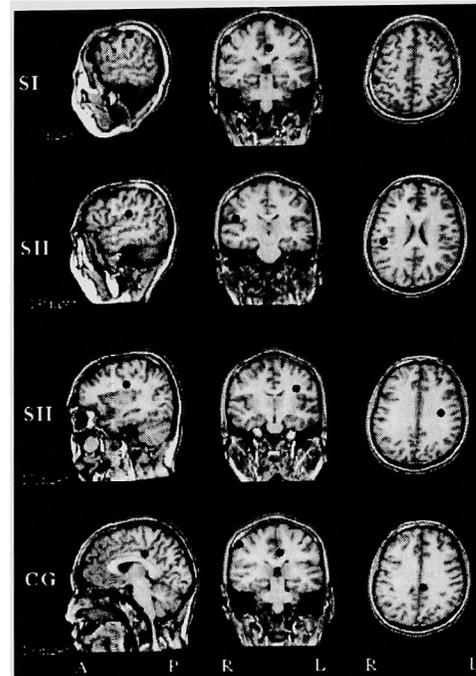


図3 3段階の強度（疼痛閾値未満，疼痛閾値，疼痛閾値以上）の電気刺激による ECD の局在を MRI に重ね書きしたもの
中潜時成分の ECD は刺激反対側の SI に認められた。長潜時成分の ECD は両側 SII と帯状回 (cingulate gyrus : CG) に認められた（それぞれの黒点は，推定されたダイポールを示す）。

sagittal) 上に重ね書きした。長潜時成分は両側二次体性感覚野 (secondary somatosensory cortex : S II) 周辺と帯状回周辺に電流源が推定された(図2)。それぞれの成分の局在は single ECD の局在に一致していた(図3)。S II のように複数の dipole のピークを有するものは同時に認められたものもあった。MUSIC アルゴリズムにより推定された電流源の位置において、それぞれの成分の single ECD の局在解析を行い、MRI (axial, coronal, sagittal) 上に重ね書きした。長潜時成分は両側 SII と帯状回に局在推定された(図3)。BESA プログラムを用いた電流源推定でも single ECD と同様の結果であった(図4)。

3. MUSIC アルゴリズムにより得られたピークの時間経過

S I のピークは、疼痛閾値未満の電気刺激では刺

激後23—127 ms に、疼痛閾値の刺激では刺激後23—119 ms に、疼痛閾値以上の刺激では刺激後20—94 ms に認められた。S II のピークは、それぞれ刺激後130—222, 106—250, 114—246 ms に認められ、帯状回のピークはそれぞれ刺激後293—355, 158—315, 124—327 ms に認められた。MUSIC アルゴリズムの結果は図5にまとめた。S I のピークは、すべての刺激強度で出現頻度がほぼ同じであった。しかし、S II と帯状回のピークは刺激強度の増大に伴い出現頻度が増加した(図5)。

考 察

MUSIC アルゴリズムの脳磁図解析の初期の応用として Mosher ら⁷⁾による報告がある。彼らは MUSIC アルゴリズムと同様にサブスペース法を応用した主成分分析法による dipole 推定と、MUSIC アルゴリ

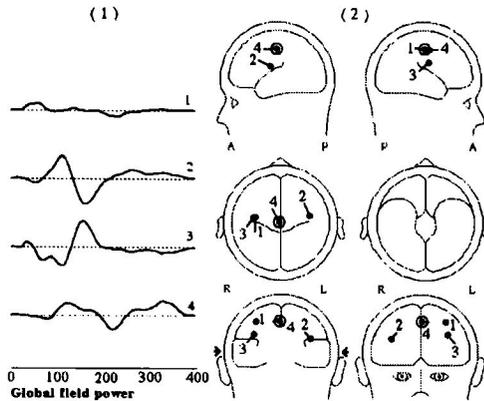


図4 BESAによるGlobal field power (GFP)を表したものの(1), BESAによる局在を表したものの(2)
 (1) GFPは、まずSource 1が出現し、次にSource 2とSource 3がほぼ同時に出現し、最後にSource 4が出現した。(2) Source 1は刺激反対側のSIに、Source 2は刺激側のSIIに、Source 3は刺激反対側のSIIに、Source 4は帯状回に認められた。

ズムとの比較検討を行い、MUSIC アルゴリズムを用いた推定の方が成功率が高いことを報告した。Single ECD モデルを用いた電気刺激あるいはその他の刺激に伴う痛覚関連脳磁界については多数報告されている¹⁻⁵⁾。しかし、MUSIC アルゴリズムを用いた SEFs の解析の有用性を示した報告は少ない。Sakuma ら¹⁴⁾は、MUSIC アルゴリズムの変形である time-frequency MUSIC (TF-MUSIC) アルゴリズムを用いて SEFs に重畳する高周波振動の信号源推定を行い、従来の単一双極子法に対しての TF-MUSIC の有用性を示した。

Kitamura ら¹⁾は、手指の電気刺激による ECD は、中潜時成分では刺激反対側の S I に、続いて長潜時成分は両側 S II と帯状回に認められることを報告した。この S I、S II と帯状回の結果は、従来の single ECD モデルを用いたものであり、個々の電流源の活動が重なり合っている時間帯での推定精度はかなり低下したものとなり、そのため活動時間の推移については言及できていない。

我々の研究において、MUSIC アルゴリズムによる推定の結果は、中潜時成分は刺激反対側の S I 周辺に、長潜時成分は両側 S II と帯状回の周辺に認め

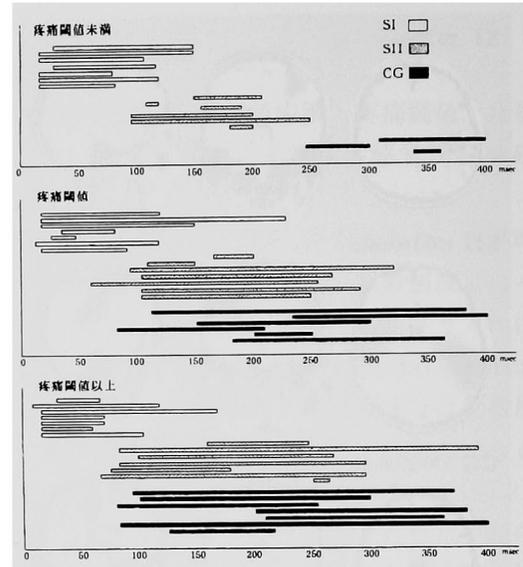


図5 MUSICのピークの時間経過
 SIのピークは刺激強度に関係なくほぼ同様であった。しかし、SIIと帯状回のピークは刺激強度の増大に伴い出現頻度が増加した。それぞれの成分は持続時間が長い。3つの成分の連続性がはっきりと認められた。

られた。この結果は従来の上肢の刺激に伴う痛覚関連脳磁界の single ECD モデルの結果と非常に良く一致していた¹⁾。本研究でも MUSIC アルゴリズムを用いて推定した電流源の位置を single ECD でも確認したが、ほぼ同じ位置での電流源の存在が示唆された。

我々はまた、一部の被験者ではこれまでに報告があった複数電流源の解析方法の一つである Brain Electric Source Analysis (BESA)¹⁵⁾を用い、中潜時成分と長潜時成分の解析を行った。BESA プログラムは既知の複数の電流源がその場所でそれぞれが時間的にどのような活動状態をとるか解析するプログラムであり、高次脳機能の時間的な推移を知るには非常に有用な方法となっているが、一方で、MUSIC アルゴリズムとは異なり、事前に電流源の個数を想定する必要がある、また電流源が一カ所に常時とどまっているという仮定が必要である。今回の結果では MUSIC アルゴリズムにより推定された4カ所に電流源(対側 S I, 両側 S II, 帯状回)を推定したところほぼ同様の時間的推移が確認され

た。これらの結果から痛覚関連脳磁界を解析する際に MUSIC アルゴリズムを利用することにより、ECD と同等の空間的分解能、BESA と同等の時間的分解能の両方を同時に解析可能であることが示された。

Single ECD は電流源解析の方法として広く一般的に用いられており、この方法の利点としては msec 単位での時間的分解能と MRI に重ね合わせることで mm 単位での空間的な分解能をもって電流源の同定が出来る点にある。一方で容積のあるはずの電流源を重心の形でしか描出することが出来ないこと、近接する複数の電流源を一つの点として近似させてしまうこと、電流源の個数制限があることなどの問題点が知られているにも関わらず、これに変わる方法がいずれも一長一短であるために、single ECD は現在も代表的な解析法として利用され続けている。今回我々が着目した MUSIC 法の場合、時間分解能は 10 msec 単位とやや劣るものの、空間分解能は、single ECD と同様であり、また複数の電流源が予想される場合にも電流源の個数や位置を知ることが出来る点は中枢神経系における高次脳機能の解析において重要な利点である。

この研究において、MUSIC アルゴリズムは一つの MR 画像において同時に存在する二つの異なった電流源を推定した。また、複数の電流源を一つのシリーズとして得られるので、このことも MUSIC アルゴリズムの利点である。

時間的分解能の低下は今回の例のような長潜時成分の場合には問題にする必要は乏しいと考えられ、むしろ我々が示したように、若干の工夫を加えることによって、個々の電流源の時間的な活動性の推移を観察することもできる。これによって、単独刺激による複数の電流源の連続性あるいは時間経過に伴う変化についての情報が示されたといえる。以上より、MUSIC アルゴリズムは痛覚関連脳磁界の結果で示したように複数の電流源の解析の際にきわめて有用な方法となりえると考えられる。臨床医学において疼痛に関連する問題として疼痛性障害、解離性障害などの精神医学的障害が存在するが、これらの本態は有効な研究手段も乏しいため明らかにならな

くない。このような病態には二次感覚中枢以降の高次脳機能との関連が推定されるが、本研究で示したような MUSIC アルゴリズムによる脳磁図の解析を利用することにより、その病態の理解の一助となることも期待される。

結 論

痛覚関連脳磁界の MUSIC におけるピークは、中潜時成分は刺激反対側の S I 周辺に、長潜時成分は両側 S II 周辺と帯状回周辺とに認められた。これらの結果は、single ECD モデルによる報告と同じであり、本研究でも確認された。このように同時に複数の dipole が認められる時、MUSIC アルゴリズムは非常に有用であり、またそれぞれの dipole の時間プロフィールもまた認められた。脳磁図において、未知の複数の電流源が予測される場合に、MUSIC アルゴリズムはきわめて有用な解析法であると考えられ、臨床応用の可能性が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご懇切な指導とご校閲を賜った恩師岡山大学医学部神経精神医学教室黒田重利教授に深謀の謝意を表わします。また、常日頃よりご指導頂いている岡山大学医学部神経精神医学教室山田了士講師、岡山療護センター北村吉宏先生に深謀の謝意を表すとともに、本研究の実施・検討にご援助いただいた岡山療護センター、慈圭病院及び岡山大学医学部神経精神医学教室の教室員の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Kitamura Y, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S, Shimojo M and Watanabe S: Pain-related somatosensory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) **95**, 463-474.
- 2) Kitamura Y, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S and Nakamura A: Effects of sleep on somatosensory evoked responses in human: a magnetoencephalographic study. *Brain Res Cogn Brain Res* (1996) **4**, 275-279.
- 3) Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Shimojo M, Kitamura Y and Watanabe S: Topography of

- somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) **95**, 127–134.
- 4) Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Kitamura Y, Shimojo M and Watanabe S : Pain-related magnetic fields following painful CO₂ laser stimulation in man. *Neurosci Lett* (1995) **192**, 45–48.
 - 5) Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K and Nakamura A : The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* (2000) **61**, 495–523.
 - 6) Schmidt RO : Multiple emitter location and signal parameter estimation. *IEEE Trans Antennas Propagat* (1986) **34**, 276–280.
 - 7) Mosher JC, Lewis PS and Leahy RM : Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* (1992) **39**, 541–557.
 - 8) Mosher JC, Baillet S and Leahy RM : EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J Clin Neurophysiol* (1999) **16**, 225–238.
 - 9) Sekihara K, Poeppel D, Marantz A, Koizumi H and Miyashita Y : Noise covariance incorporated MEG-MUSIC algorithm : a method for multiple-dipole estimation tolerant of the influence of background brain activity. *IEEE Trans Biomed Eng* (1997) **44**, 839–847.
 - 10) Mosher JC and Leahy RM : Recursive MUSIC : A framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Trans Biomed Eng* (1998) **45**, 1342–1354.
 - 11) Sakuma K, Sekihara K and Hashimoto I : Neural source estimation from a time-frequency component of somatic evoked high-frequency magnetic oscillations to posterior tibial nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* (1999) **110**, 1585–1588.
 - 12) Sekihara K, Nagarajan S, Poeppel D and Miyashita Y : Time-Frequency MEG-MUSIC algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* (1999) **18**, 92–97.
 - 13) Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S and Ingvar M : pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* (2000) **85**, 19–30.
 - 14) Creach C, Henry P, Caille JM and Allard M : Functional MR imaging analysis of pain-related brain activation after acute mechanical stimulation. *AJNR* (2000) **21**, 1402–1406.
 - 15) Hoshiyama M, Kakigi R, Koyama S, Watanabe S and Shimojo M : Activity in posterior parietal cortex following somatosensory stimulation in man : magnetoencephalographic study using spatio-temporal source analysis. *Brain Topogr* (1997) **10**, 23–30.

**Analysis of pain-related somatosensory evoked magnetic fields
using the MUSIC (multiple signal classification)
algorithm for magnetoencephalography**

Youtaro NINOMIYA

**Department of Neuropsychiatry,
Okayama University Medical School
Okayama 700-8558, Japan
(Director: Prof. S. Kuroda)**

To compute an electrical current source from electrophysiological data, the single equivalent current dipole has been widely used. However, the method is not suitable for analyzing multiple dipoles. We used Multiple Signal Classification (MUSIC) algorithm for analyzing multiple dipole sources in pain-related somatosensory evoked magnetic fields (SEFs) that had been obtained by 148-channel whole head type magnetoencephalography. Both middle latency (contralateral S I) and long latency (bilateral S II and cingulate gyri) components were clearly identified in the maps superimposed on MR images. Not only the MUSIC results were in very good agreement with the single dipole estimation results, but also gave the temporal profiles of each current dipole source in stacks of consecutive maps. These results suggested that MUSIC algorithm is an effective tool for the analysis of multiple dipole sources of pain-related SEFs.