

視覚誘発電位の定量解析に関する研究

2014 年 3 月

佐賀大学大学院工学系研究科
システム創成科学専攻

後藤 和彦

目次

第1章	序論	1
1.1	視覚情報処理過程と視覚誘発電位	1
1.1.1	視覚情報処理過程	1
1.1.2	視覚情報処理過程の機能計測方法	4
1.1.3	視覚誘発電位の定義と歴史	5
1.2	視覚誘発電位の記録と特徴	6
1.2.1	脳波の記録	6
1.2.2	刺激同期加算平均法	6
1.2.3	視覚刺激と視覚誘発電位の特徴	7
1.3	視覚誘発電位の臨床応用と視覚情報処理過程の検討	10
1.3.1	臨床応用	10
1.3.2	輝度と色の知覚の検討	10
1.4	視覚誘発電位の解析における問題	12
1.4.1	質のよい脳波データの記録と検者への負担	12
1.4.2	VEP と背景脳波活動の同時解析	12
1.4.3	多種類の視覚刺激に対する VEP の比較	13
1.5	本論文の目的と概要	13
第2章	視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム	16
2.1	まえがき	16
2.2	VEP 記録の実時間評価システム	17
2.2.1	VEP の記録と実時間評価システムの構成	17
2.2.2	VEP 出現状況の評価	18
2.2.3	被検者状態の評価	19
2.3	結果	22
2.3.1	実時間評価システムの適用	22
2.3.2	VEP 出現状況の評価	23
2.3.3	被検者状態の評価	24
2.3.4	被検者状態の VEP 出現状況への影響	25
2.4	考察	26
2.4.1	実時間評価システムの有用性	26

2.4.2	被検者状態評価の方法構築	27
2.4.3	実時間評価システムの機器構成	27
2.4.4	実時間評価システムの応用	28
2.5	まとめ	28
第3章	脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定	31
3.1	まえがき	31
3.2	刺激同期加算平均法による VEP 振幅の推定	32
3.3	脳波モデルを用いた成分分離による振幅推定	33
3.3.1	振幅推定法の手順	33
3.3.2	モデルパラメータの決定法	34
3.4	シミュレーションによる評価	36
3.4.1	データの作成	36
3.4.2	評価方法	37
3.4.3	振幅推定結果	37
3.5	実データでの検証	38
3.5.1	記録条件	39
3.5.2	振幅推定結果	39
3.6	考察	40
3.6.1	本方法の有用性	40
3.6.2	実データへの適用	41
3.7	まとめ	41
第4章	脳波モデルによる視覚誘発電位の振幅推定と特徴解析	42
4.1	まえがき	42
4.2	方法	42
4.2.1	記録と対象	42
4.2.2	VEP と後頭部優位律動の振幅推定	43
4.2.3	評価方法	46
4.3	結果	46
4.4	考察	47
4.4.1	提案法の有効性	47
4.4.2	提案法の利用	48
4.5	まとめ	48
第5章	2種類 of 刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析	
	- 輝度変化の時間特性の検討 -	49
5.1	まえがき	49
5.2	方法	50

5.2.1	対象と記録	50
5.2.2	解析手順	50
5.2.3	振幅と成分比に関するパラメータ	50
5.2.4	反応の差異に関するパラメータ	51
5.2.5	規格化による標準偏差導出	51
5.3	結果	52
5.3.1	VEP 波形の特徴	52
5.3.2	振幅と成分比	52
5.3.3	反応の差異	53
5.4	考察	53
5.4.1	解析パラメータの妥当性	53
5.4.2	刺激頻度に対する正弦波パターンと矩形波パターンの差異	54
5.4.3	各刺激パターンにおける明滅の知覚	54
5.4.4	刺激頻度に対する 1F 成分と 2F 成分の変動	54
5.4.5	VEP と後頭部優位律動の関連	55
5.5	まとめ	55
第 6 章	2 種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析 - 色変化の時間特性の検討 -	59
6.1	まえがき	59
6.2	方法	60
6.2.1	対象と記録	60
6.2.2	解析パラメータ	60
6.2.3	2 条件間の差異の評価	60
6.3	結果	61
6.3.1	各刺激条件における振幅変化	61
6.3.2	刺激パターンに対する反応の差異	61
6.3.3	色の組み合わせに対する反応の差異	62
6.4	考察	62
6.4.1	各刺激パターンにおける色の入れ替わりの効果	62
6.4.2	色の組み合わせの効果	63
6.4.3	色の組み合わせと刺激パターンの相互作用	63
6.5	まとめ	64
第 7 章	結論	66
	謝辞	69

第1章 序論

1.1 視覚情報処理過程と視覚誘発電位

ヒトは視覚から、周囲の明るさ、物の色、形、位置、動きなど様々な情報を得ている。これらの視覚情報は眼から入ってくる光によって得られるが、光は電磁波の一種でありそれ自体に色や形が付いているわけではない。あくまで色や形などの視覚情報の知覚・認識はヒトの脳内での情報処理の結果として生じているに過ぎない。本節では、脳内での視覚情報処理に関して概説し、その機能計測方法と視覚誘発電位について述べる。

1.1.1 視覚情報処理過程

脳とは、中枢神経系のうち頭蓋骨の頭蓋腔内にある部分をさし、大脳、間脳、中脳、小脳、橋、延髄の総称である [1]。なかでも大脳はヒトの認知、学習、記憶、思考、判断、行動といった高次脳機能を営む中心であり、その約 25%は視覚情報処理に関与していると言われている [2]。脳は主に神経細胞 (Neuron) とグリア細胞 (Glial cell) により構成され、脳内の情報処理は約 1000 億個の神経細胞の作る神経回路網を流れる電気信号により行われている [3][4]。1つの神経細胞は細胞体と樹状突起、軸索から構成され、樹状突起から細胞体、そして軸索の根本から先端へと信号は伝わる。神経細胞間の情報伝達は、軸索先端と別の神経細胞の樹状突起とのつなぎ目であるシナプスにおいて、神経伝達物質を授受することにより行われる [3][4]。

視覚情報処理に関連する部位の構造を Fig. 1.1 に示す。主な部位として、網膜 (Retina)、外側膝状体 (Lateral geniculate nucleus: LGN)、視覚野 (Visual cortex) に分けられる。

視覚への入力である光から脳内で処理される電気信号への変換は、眼球の底に貼られた厚さ 200 - 250 μm の網膜で行われる [5]。古くから 3つの原色があれば任意の色を混色できる色の“3色性”という性質は経験的に知られており、これを Helmholtz は“眼には3つの分離した神経回路があり、それぞれ長波長、中波長、短波長の光に最も強く反応する”という 3原色説 (Young-Helmholtz 説) としてまとめた [5]。3原色説は実験データに基づかない概念であったが、網膜上にはこの説に対応する 3種類の錐体細胞 (Cone) と、桿体細胞 (Rod) という 4種類の光受容体細胞が存在している [5][6][7][8]。3種類の錐体細胞は波長が 560, 530, 430 nm 付近の光に最も感度がよく、それぞれ L 錐体, M 錐体, S 錐体と呼ばれ、明るい環境下で作動する [5][6][7][8]。一方、桿体細胞は暗い環境下で作動し、500 nm 付近の波長の光で最も感度がよくなる [6]。これら 4種類の光受容体細胞は網膜上の一つ

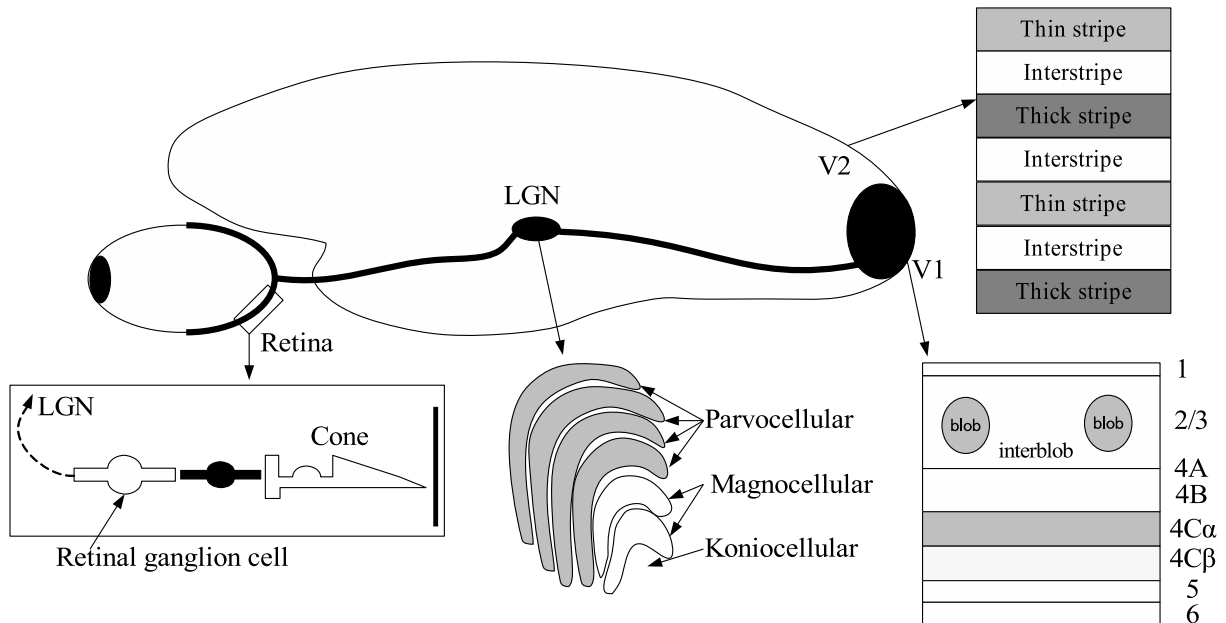


Fig. 1.1: Visual information process

の層にモザイク上に配列し、錐体細胞は視野の中心 5 度の範囲で最も密度が高く、それより周辺の領域にはほとんど存在しない [6]。また、中心の 0.35 度の範囲には S 錐体が存在しない [5][6][9]。錐体細胞の比率は、S 錐体が全体の 6% 程度で、L 錐体と M 錐体の比率は 1:1 - 17:1 と個体差が大きい [6]。一方、桿体細胞は中心の 1.25 度の範囲では存在せず、20 度付近で最も密度が高くなる [6]。光受容体細胞での光から電気信号への変換は、細胞内の Retinal 色素が光により変質し、細胞内の電位が変化することにより行われる [5]。

Fig. 1.2 に網膜錐体細胞から大脳皮質視覚野にかけての信号の伝達経路を示す。光受容体細胞は双極細胞 (Bipolar cell) と結合し、双極細胞は網膜神経節細胞 (Retinal ganglion cell) と結合している [5][6][7][8]。視野の中心部分では 1 つの光受容体細胞が一つの網膜神経節細胞と結合するのに対して、周辺部分では複数の光受容体細胞が 1 つの網膜神経節細胞と結合して情報の圧縮が行われる [8]。網膜神経節細胞以降の視覚情報は、これまでの研究から個別の情報ごとに並列的に処理されていることが明らかとなっている [2][5][10]。網膜神経節細胞の 80% は Midget 細胞からなり、残り 10% ずつを Parasol 細胞と Bistratified 細胞によって構成され、それぞれの細胞で異なる視覚情報を伝達している [2]。Parasol 細胞は、L 錐体と M 錐体からの入力を受け、色彩に感受性を持たず、明るさに対して応答する [5][10][11]。特徴としては、時間分解能が高く、空間分解能は低いいため、動きや奥行きに関する情報を伝えているとされている [5][10][11]。Midget 細胞も L 錐体と M 錐体からの入力を受けるが、色彩に感受性を持ち、L 錐体からの入力 (赤) に対しては興奮性の反応を、M 錐体からの入力 (緑) に対しては抑制性の反応をする [5][11]。Parasol 細胞とは逆に、空間分解能が高いが、時間分解能が低いいため、物体の色や形の知覚に関する情報を伝えているとされている [5][11]。Bistratified 細胞は、3 種類全ての錐体細胞からの入力を受け、S 錐

体からの入力 (青) には興奮性, L 錐体と M 錐体からの入力 (黄) には抑制性の反応をする [2][8][12]. 特徴については詳しくはわかっていないが, Midget 細胞と同様に色に関する情報を伝えていると考えられている [2][12].

網膜神経節細胞からの出力は, 網膜神経節細胞の軸索 (視神経: Optic nerve) を通って間脳の一領域である視床の外側膝状体 (LGN) に送られ, LGN から大脳皮質後頭葉にある一次視覚野 (Primary visual cortex: V1) に投射される [2][5][10][11]. この過程で, 左右の網膜とも網膜の内側部 (鼻側) の視神経は反対側の大脳半球に投射され, 外側部 (耳側) の視神経は同側の大脳半球に投射される. この視神経の交差する部位を視交叉と呼ぶ [5][7][8]. LGN の構造は6層構造となっており, 背側の4層が大細胞層 (Magnocellular layer) であり, 腹側2層が小細胞層 (Parvocellular layer), 各層の間に顆粒細胞層 (Koniocellular layer) がある (Fig. 1.1)[8]. Parasol 細胞からの出力は LGN 大細胞層を経由して V1 の $4C\alpha$ 層に, Midget 細胞からの出力は LGN 小細胞層を経由して V1 の $4C\beta$ 層に, Bistratified 細胞からの出力は LGN 顆粒細胞層を経由して V1 の 2/3 層 blob 領域にそれぞれ投射される [2][5]. これらの分類とは別に, V1 には色に対する処理を行う色チャンネル, 輝度に対する処理を行う輝度チャンネル, 両方の処理を行う輝度・色チャンネルという3つの細胞群が存在するという報告 [13] や, 特定の色に対して反応する細胞が存在するという報告 [14] もある.

V1 からの情報は2次視覚野 (V2) に投射される. V2 は広線条 (Thick stripe), 線条間 (Interstripe), 狭線条 (Thin stripe) の3種類の縞によって構成されるストライプ構造となっている (Fig.1.1) [5]. V1 の $4C\alpha$ 層, 4B 層を経由した動きに関する情報は V2 広線条から5次視覚野/MT 野に至る背側経路 (Dorsal pathway) へ伝達される. 一方, V1 の 2/3 層 blob 領域を経由した色に関する情報は V2 狭線条に, V1 の 2/3 層 interblob 領域を経由した形に関する情報は V2 線条間にそれぞれ伝達され4次視覚野 (V4) に至る腹側経路 (Ventral pathway) へと進む [5][10][11]. これらの高次視覚野において知覚された各視覚情報から認知, 判断といった高次の処理が行われる [5][10][11].

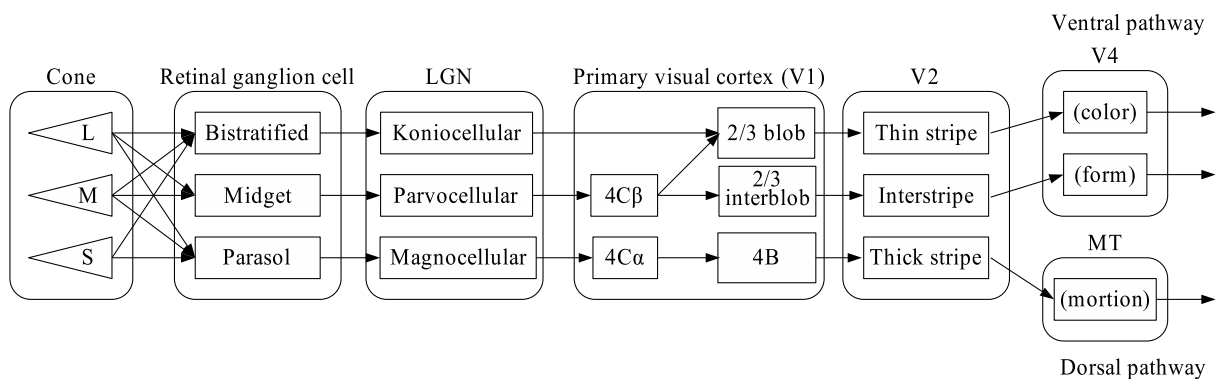


Fig. 1.2: Diagram of visual information processing

1.1.2 視覚情報処理過程の機能計測方法

視覚情報の処理は先に述べたように、網膜から視覚野へ至る経路を構成する神経細胞の活動により行われているため、視覚への特定の入力に対する各段階の神経細胞の活動を計測することで視覚情報処理過程の機能を評価することができる。神経細胞の活動により発生する電気信号は活動電位とシナプス後電位に大別され、神経伝達物質の授受により発生するシナプス後電位は、シナプスで受け取る神経伝達物質の種類により興奮性と抑制性に分けられる [3][4]。大脳皮質にある神経細胞は、Fig. 1.3 に示すように、近接した神経細胞が規則正しく配列している。そのため、これらの神経細胞が同時に興奮や抑制され、樹状突起にシナプス後電位が発生すると、各神経細胞の細胞外電位が同期的加重し、大きな電場を形成する。これを頭皮上に設置した電極から記録したものが脳波 (Electroencephalogram: EEG) である [3][4][15]。活動電位は、シナプス後電位よりも持続時間が短いため他の神経細胞との同期的加重が起こりにくく、脳波には関与していない [4]。Fig. 1.3 に示すように、脳は髄液 (Cerebrospinal fluid) に浸されており、軟膜、クモ膜、硬膜といった脳膜 (Meninges) で包まれ、その外側を頭蓋骨 (Skull) と頭皮 (Scalp) が覆っている [1]。髄液は脳の4倍程度の電流伝導率をもち、大脳皮質上における局所的な電気活動であっても髄液中で広範囲に広がってしまう (シャント効果) [16]。頭蓋骨の電流伝導率は脳の約80分の1と極端に低く、神経細胞で mV 単位の活動も頭皮上では数十 μV 程度にまで減衰してしまう。

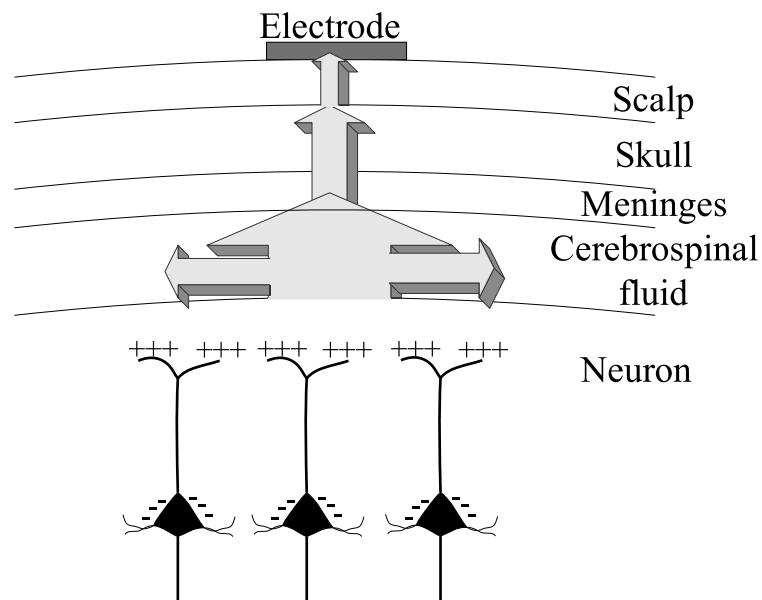


Fig. 1.3: Generation and conduction of electroencephalogram

視覚情報処理過程の機能計測方法は、大きく侵襲性と非侵襲性の記録に大別される [5]。先に述べた脳波は、非侵襲性の機能計測方法の一種である。これに対して、侵襲性の記録としては、脳内に電極を刺入して神経細胞の活動電位を直接記録する単一細胞記録 [5] が

ある。単一細胞記録は、ヒトの視覚情報処理過程に近いとされるマカクザルなどにおいて、網膜光受容体細胞や網膜神経節細胞、視覚野の各部位の活動の検討に多く利用されている [13][14][17][18][19][20][21]。非侵襲的な記録としては、電気的な活動を捉える方法と神経活動に伴う代謝を記録する方法がある [5][7][22]。電気的な活動を捉える方法としては、脳波の他にも、脳内の磁界の変化を記録した脳磁図 (Magnetoencephalogram: MEG) や、網膜光受容体細胞の活動を記録した網膜電図 (Electroretinogram: ERG) などもある。神経活動に伴う代謝による活動を記録する方法としては、陽電子放射断層撮影法 (PET)、核磁気共鳴映像法 (PET)、シングルフォトン断層法 (SPECT)、機能的 MRI (fMRI)、近赤外分光法 (NIRS) などがある。fMRI や PET, NIRS などは空間分解能が高く、視覚への刺激に対して脳のどの部位が活動しているかを見ることに適しているため多くの研究で利用されている [23][24][25][26][27] が、時間分解能が低く、瞬間的な脳活動の変化を捉えることは難しい。MEG は高い空間分解能に加えて、時間分解能も高いが、磁気ノイズへの対策など記録環境の整備が必要となり、装置も大がかりとなる [15][22]。脳波は、数十センチ程度の低い空間分解能しか得られないため、視覚情報処理に関する局在的な脳活動を捉えることは難しいが、高い時間分解能により、短時間の脳活動を簡便に記録できることから、視覚情報処理過程の機能評価の方法としての重要性は現在においても変わらない。

1.1.3 視覚誘発電位の定義と歴史

視覚誘発電位 (Visual evoked potential: VEP) は、視覚への刺激により大脳皮質視覚野に誘発される電気反応 [2] であり、脳波中に出現する誘発電位の一つである。誘発電位とは、“感覚受容器、神経系に対する生理的または非生理的刺激により誘発され、しかもその刺激と時間的 (time-locked) ないし事象関連的 (event related) のある電気反応または波形” のことである [28]。誘発電位には VEP の他にも、感覚刺激に対して誘発される体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potentials: SEP)、聴覚刺激に対して誘発される聴覚性誘発電位 (Auditory evoked potentials: AEP) などがある [28]。ヒトの脳波はドイツの Berger によって 1929 年に初めて記録され、誘発電位はその 18 年後の 1947 年にイギリスの Dawson によって初めて記録された [16]。このとき Dawson はミオクローヌスてんかん患者の末梢神経に電気刺激を与えると、脳波中に高振幅の反応が出現すると報告している [16]。VEP は 1964 年に Cigarek らや Gastaut らによる閃光刺激に対する反応の記録が最初で [11][16]、1970 年代に Halliday らがパターン反転刺激を用いて記録した VEP が脳髄性疾患や多発性硬化症の診断に有用であることを発表 [11][16] して以来、世界中で広く視覚疾患の診断や視覚情報処理過程の検討に利用されている。

1.2 視覚誘発電位の記録と特徴

VEP は被検者に対して視覚刺激を呈示し、そのときの脳波を記録することにより得られる。本節では、脳波の記録方法とその脳波中から VEP を取得する方法について説明し、呈示される視覚刺激と VEP の特徴について述べる。

1.2.1 脳波の記録

脳波の記録は、頭皮上に設置された電極より電極箱を介し、脳波計内の増幅器によって微弱な電位変化を増幅させ、適当なフィルタをかけることで行われる。記録にはペーストを頭皮に塗ってそこに皿電極を設置する方法か、銀/塩化銀電極をコロディオンで頭皮上に接着する方法が一般的に用いられる [16]。頭皮上への電極の配置は、Fig. 1.4 に示す国際 10-20 法 [30] と呼ばれる電極配置法に従って行われるのが一般的である。VEP の記録では、Halliday らが提唱した電極配置法 (Queen Square 方式) [4][11][16][31] も用いられているが、現在では国際 10-20 法が一般的に用いられている [32]。脳波は頭皮上に設置された 2 つの電極間の電位差によって記録される。この脳波の導出法は大きく分けて 2 つあり、1 つは基準導出法 (Reference derivation)、もう 1 つは双極導出法 (Bipolar derivation) である。基準導出法は、脳の電場内に探查電極を置き、基準となる電極を脳の電場外に設置して、両者の電位差で脳波を記録する。基準導出法では、一般的に耳朶 (Fig. 1.4 中 A1, A2) に基準電極を設置することが多いが、耳朶は脳に非常に近いため、しばしば基準電極である耳朶に脳電位が大きくなってしまい、実際には存在しない見かけ上の波が記録脳波上に出現する耳朶基準電極の活性化が起こる場合がある [16]。双極導出法は隣接した探查電極間の電位差をとることで脳波を記録する。誘発電位では、一般的に前頭部や鼻尖部、乳様突起に基準電極を設置するが、閃光刺激の場合には、前頭部は ERG や瞬目アーチファクトの影響を受けやすいため、両側耳朶連結電極を基準とする [4]。

記録された脳波の中で、全般的で持続的ですのですべての基礎となる脳波活動を背景脳波活動という。背景脳波活動は、その周波数帯域によって、遅い方から δ 波 (0.5 - 4 Hz)、 θ 波 (4 - 8 Hz)、 α 波 (8 - 13 Hz)、 β 波 (13 Hz -) と分類されている [4][16]。脳波学上では、25 - 65 才が成人の範囲であり、25 才未満は若年者、65 才以上は高齢者に分類される [16]。視覚刺激を呈示した際の脳波には、視覚刺激に対する VEP も出現するため、背景脳波活動と VEP が混在している。背景脳波活動は数十 μ V の振幅を持つが、誘発電位は数 μ V - 十数 μ V の振幅しかない [29]。記録した脳波中の VEP はそのままでは背景脳波活動に隠れて見ることができないため、以下に示す刺激同期加算平均法により成分の抽出が行われる。

1.2.2 刺激同期加算平均法

初期の誘発電位の記録では、刺激時刻をそろえた脳波波形を重ね書きする重畳法を用いて脳波中に含まれる誘発電位の検出を行っていた [4][16]。重畳法では、誘発電位の大まか

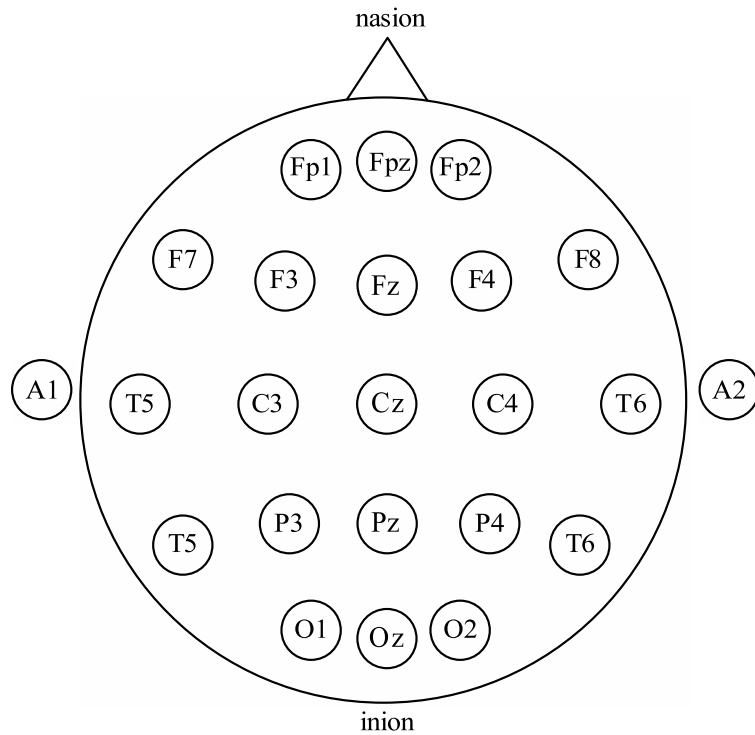


Fig. 1.4: International 10-20 system

な形状は確認できるが、波形の細部を検討することは困難であった。1954年にDawsonは電子計算機による加算平均装置を自ら作成し、刺激同期加算平均法による誘発電位の記録を初めて行った[4][16][33]。その後、コンピュータの発達に伴い、手法として簡便である刺激同期加算平均法は誘発電位の抽出の一般的な方法となった。

刺激同期加算平均法はFig. 1.5に示すように、記録データ中に埋もれている有効信号を検出するために反復刺激のデータ (Segment 1, Segment 2, ...) に対して刺激時刻 (Trigger) を同期させて加算平均する方法である[33][34]。刺激同期加算平均法は、同一の刺激によって誘発される反応は毎回一定であり、同時に記録される背景脳波活動などの雑音成分はその誘発電位とは無関係であるという仮定に基づく。この仮定が成り立つ場合は、加算する回数を増やすことで反応の推定精度は向上する。

1.2.3 視覚刺激と視覚誘発電位の特徴

1.1節で述べたように、視覚情報処理過程は色や輝度などの情報によって並列的に処理されるため、対象となる処理過程の特徴を考慮した視覚刺激を呈示することで、特定の処理過程のみを評価することができる。たとえば、網膜神経節細胞やLGNの神経細胞を効果的に活動させるためにはスポット光が適しており、一次視覚野の神経細胞に対しては傾

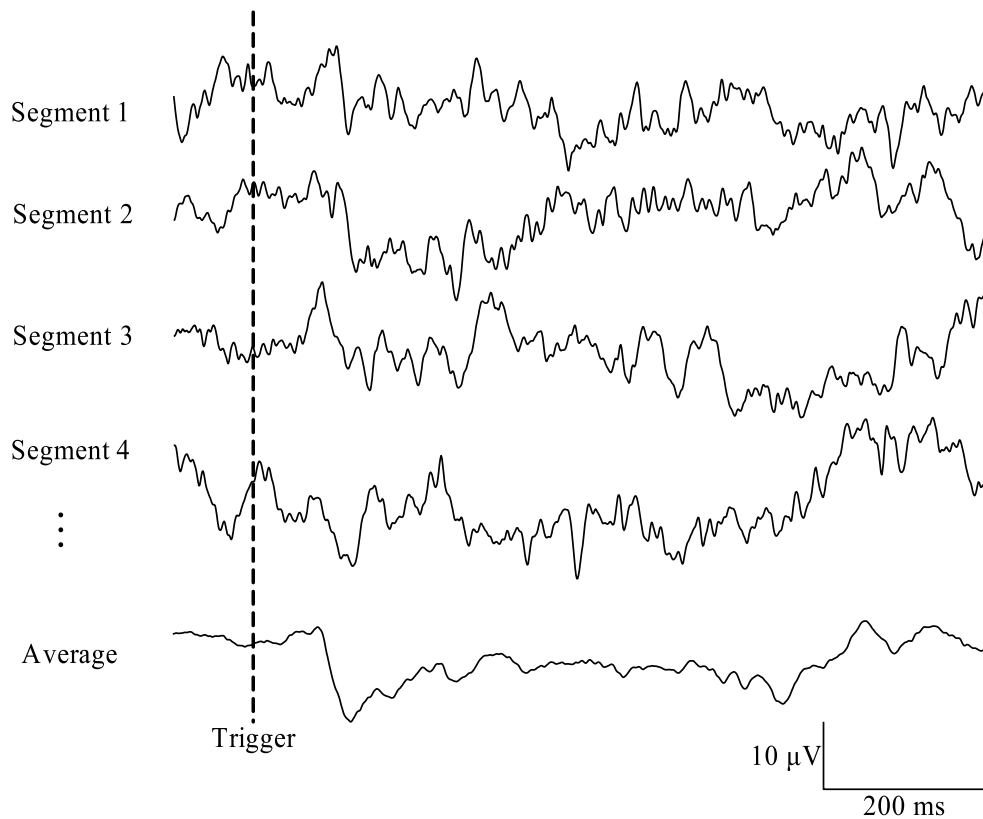


Fig. 1.5: Averaging method

きを持った線分やスリットパターンが適している [11]. 一般的な VEP の記録では, これらの特徴を踏まえた checkerboard パターンや grading パターンといった輝度や色が周期的に変化するパターン反転刺激をテレビなどに呈示する方法が用いられる. パターン反転刺激を利用することの利点としては, 格子の大きさや, 色, 輝度といった条件を設定し, 特定の神経細胞の活動を取り出せるほかに, 刺激の呈示から主な反応が出現するまでの時間が一定で比較を行いやすいことが挙げられる [11][29]. パターン反転刺激以外では, ストロボランプを用いた閃光刺激がある. 閃光刺激は, 意識障害のある被検者でも反応が見られるといった利点がある一方で, 同一被検者でも反応のばらつきが大きく検討が難しい [11].

これらの刺激によって記録される VEP には, 刺激が呈示される時間的な頻度 (刺激頻度) によって transient VEP と steady-state VEP という 2 つに大別される (Fig. 1.6)[2][11]. transient VEP は, 視覚が次の刺激に対して反応できる状態に回復するまでの十分な時間間隔を置いて刺激された場合に誘発される VEP で, 通常は刺激頻度 1 Hz 以下で記録できる (Fig. 1.6 (a)). パターン反転刺激に対する VEP では, 潜時 (刺激呈示からの時間) が 75 ms の陰性頂点 (N75), 潜時 100 ms の陽性頂点 (P100), 潜時 145 ms の陰性頂点 (N145) の三相波が出現する [2][11]. このため, transient VEP では主に出現する頂点の振幅と潜時が特徴パラメータとして計算される [2][11]. これまでのサルによる研究から, N75 は V1

の4C層に関連する反応で、P100はV1の2/3層に関連する反応、N145はV1 - V3にかけての視覚野の広い領域に関与した反応とされている [2][11]. 刺激頻度が3.5 Hz以上の速い反復刺激になると、1つの刺激に対する反応が落ち着く前に次の刺激が入力され、各刺激に対する反応が重畳して、一定の振幅と周波数を持つ正弦波様の波形となる. このような状態のVEPをsteady-state VEPという (Fig. 1.6 (b)). steady-state VEPは、フーリエ解析を行うと、刺激頻度に同期した周波数成分 (First harmonic: 1F) と刺激頻度の2倍周波数 (Second harmonic: 2F) といった刺激頻度の整数倍周波数に反応が見られ (Fig. 1.6 (c)), これらの周波数に見られる成分から振幅と位相が特徴パラメータとして求められる [2][11]. 他の特徴パラメータとして反応する脳の部位間の連関を検討するために、記録電極間でのコヒーレンスを検討している研究もある [35][36][37]. フーリエ解析以外にも Complex demodulation 法や Wavelet 解析を用いて振幅や位相を測定している研究もある [38][39][40]. これまでの研究から、steady-state VEPから求められる位相は、transient VEPで測定される頂点の潜時に相当するとされている [2][11]. 視覚システムが線形であれば、transient VEPの特徴はsteady-state VEPにも全て反映されるが、一般的に視覚システムは非線形性を持つことが示されている [2] ため、transient VEPとsteady-state VEPは視覚システムに対する相補的な情報を提供すると考えられている [2].

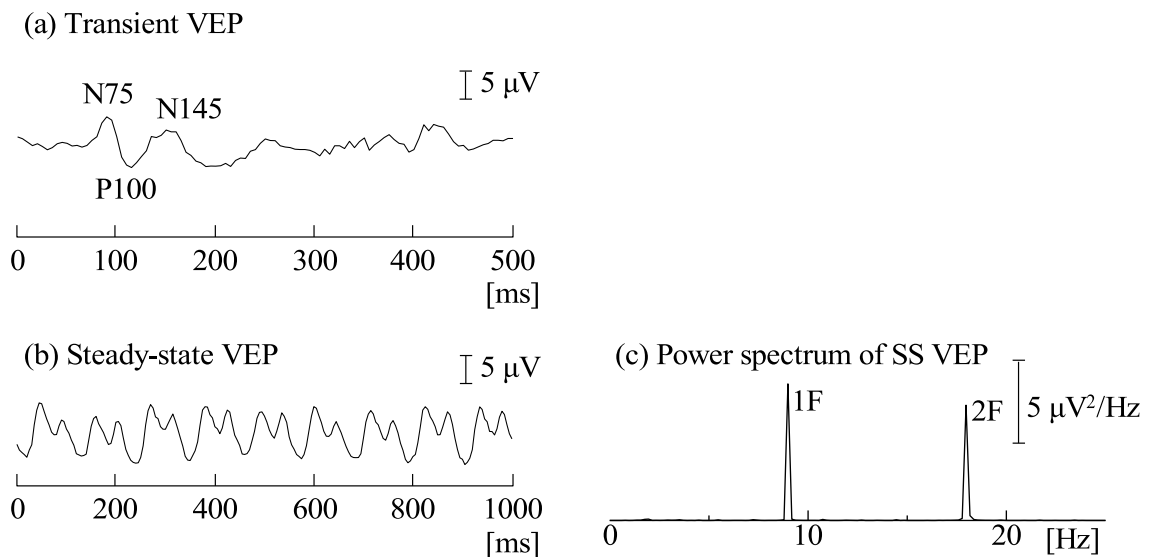


Fig. 1.6: transient VEP and steady-state VEP

1.3 視覚誘発電位の臨床応用と視覚情報処理過程の検討

VEPは視覚刺激に対する視覚野での反応を表している。そのため、視覚刺激によって様々な視覚機能を評価することができる。本節では、VEPを用いた視覚疾患の診断と、視覚情報の中でも基本的な要素である輝度と色の知覚に対するVEPの検討について述べる。

1.3.1 臨床応用

閃光刺激に対するVEPは、視覚路の機能検査をするとき、昏睡状態の患者をはじめとして意識障害のため視標を固視できなかつたり、協力できない患者、乳幼児に対して用いられる[16][29]。視覚路およびその近傍病変の手術中のような視機能評価が必要な状況において患者が刺激を固視できない場合には、高頻度の閃光刺激に対するVEPにより機能評価が行われる[41][42]。また、偏頭痛やてんかんの診断への利用も行われている[43]。

パターン反転刺激に対するVEPではP100が安定して記録されるため、P100の潜時により主に評価が行われる。臨床におけるVEPの異常とは、被検者の協力や視力矯正などに問題がないにもかかわらず、再現性のある反応が得られない場合[16][29]であり、潜時が正常者の平均値に標準偏差の3倍を加えた値以上の遅延が見られた場合には異常と判断[16][29]される。しかし、P100潜時は加齢とともに延長し、60歳以降それが顕著になる[29]。また、P100の振幅に関しては、個人差が大きく臨床には使用されない[29]。

Fig. 1.7にERGとVEPを用いた視覚機能の電気生理学的診断のアルゴリズムを示す[2]。閃光刺激によるERG(Flash ERG)では網膜の光受容体細胞の障害(Retinal dysfunction)の評価に有用であり、パターン反転刺激によるERG(Pattern ERG)では網膜神経節細胞の評価を行う(Optic Neuropathy or Maculopathy)。全視野のパターン反転刺激に対するVEP(Full-field VEP)では視神経の評価を行い、異常が見られた場合には視神経炎や多発性硬化症などの視交叉前病変(Prechiasmatic Lesion)と診断される。視神経炎や多発性硬化症はCTやMRIによる診断でも検出するのは困難であり、診断法としてのVEPの意義は大きい[2]。半側視野のパターン反転刺激に対するVEP(Hemi-field VEP)では、視交叉から一次視覚野の機能が評価(Retrochiasmatic Lesion)でき、視野欠損の有る半側視野を刺激した場合の誘発電位は顕著な振幅減少や反応の消失が見られる。より高次の機能評価や通常のパターン反転刺激に対するVEPでは検出できない潜時病変の検出には、多種類の視覚刺激に対するVEP(Multimodality VEP)が用いられる。

1.3.2 輝度と色の知覚の検討

視覚野の神経細胞は、輝度や色などの要素に対して選択的に反応し、それらの情報を並列的に処理するチャンネルが存在すると考えられている。そのため、ヒトの視覚機能を評価するには、単一の刺激条件下で記録されるVEPだけでは不十分であり、多種類の視覚刺激に対するVEPの特徴を比較することでこれらの機能評価を行うことが可能となる[44]。

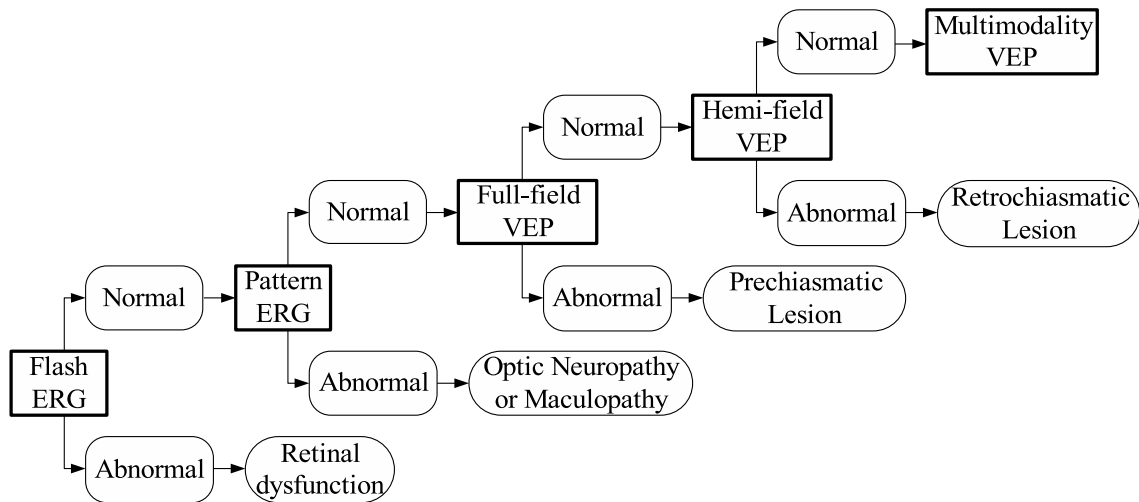


Fig. 1.7: Algorithm of sequential steps which process visual function[2]

一次視覚野の全般的な機能評価には、臨床で一般的に利用されている checkerboard パターンのパターン反転刺激による VEP が有用であるが、一次視覚野に存在するとされる輝度チャンネルや色チャンネルの評価には不十分である [42]。視覚情報の基本的な構成要素である明るさ (輝度) や色についての VEP を用いた研究では、フリッカー刺激がよく用いられる。主なものとして、Regan や Celesia らによる研究がある [39][46][48][45].[49][50]。Regan は、フリッカー刺激によって誘発される steady-state VEP には、刺激頻度が 10 Hz, 16 Hz, 40 - 50 Hz 付近で最大振幅となる 3 つのタイプが存在すると報告している [39][46][48]。3 つの steady-state VEP はそれぞれ異なった特性を有し、頭皮上分布や臨床的知見から、それぞれのタイプで発信源が異なると考えられている。色に関しては、色が変わるフリッカー刺激の刺激頻度特性として、1F 成分は刺激頻度 10 Hz, 2F 成分は刺激頻度 5 Hz で VEP の振幅が最大となり、色の組み合わせにより特性の異なることを報告している [45]。Celesia らは、steady-state VEP の反応が記録できる上限の刺激周波数である光駆動限界周波数 (critical frequency of photic driving: CFPD) を見出し、背景光の明るさ、光の強さ、瞳孔の大きさの影響を受け、加齢に伴って減少すると報告している [49][50]。

これらの他にも、呈示される色によって、VEP の振幅に影響するとの報告があり [48][51][52]、赤色刺激と緑色刺激、黄色刺激に対する VEP の特徴と ERG の特徴が異なり、VEP では赤や緑より黄色の方が VEP 振幅が小さくなると報告している [51]。また、白黒反転フリッカー刺激と等輝度色フリッカー刺激に対して、健常若年者、健常成人、光感受性てんかんやビデオゲームてんかん症例の患者では、刺激頻度特性が異なり、赤/青の色組み合わせに比べ赤/緑の色組み合わせ刺激の方が VEP の振幅が小さくなることが報告されている [53][54]。先行研究では、一次視覚野における色に対する処理の特性としては、色の組み合わせにより促進作用 (赤/青) や拮抗作用 (赤/緑, 青/黄) を持つとされ [55]、これらの結果は、それを表していると考えられている。

1.4 視覚誘発電位の解析における問題

前節では、VEPの臨床応用や視覚機能の評価への利用について述べた。先に述べたように、VEPは背景脳波活動と比べ反応が小さいため、刺激同期加算平均法により成分の抽出が行われる。そのため、質のよいVEPの解析を行うためには、得られたデータがVEPを反映し、他の成分の影響を受けていないことが保証される必要がある。また、得られたVEP成分から視覚情報処理過程の特性を評価するためには、得られたデータの定量的な評価が必要である。本節では、このようなVEPの記録、成分の抽出、解析の各段階における問題点について述べる。

1.4.1 質のよい脳波データの記録と検者への負担

VEPの記録時に、背景脳波活動や高振幅の雑音成分(アーチファクト)が多く混入する場合には、加算平均波形に影響を与え、得られる加算平均波形がVEP成分のみを確実に反映していることが保証できなくなる。さらに、これらの背景脳波活動やアーチファクトの混入の原因を考えると、被検者が閉眼状態であったり、疲労や覚醒度が低下すると後頭部に α 波が出現する。また、体動により筋肉の活動に伴う筋電図アーチファクト、瞬目により瞬目アーチファクトがそれぞれ脳波中に混入する。これらの成分の混入は、被検者が視覚刺激を注視できず、VEPが出現していない可能性も含んでいる。このように、質のよいVEPの解析を行うためには、質の良い脳波データを記録することが重要となる。

通常、このような記録脳波や被検者の状態は、検者である医師や検査技師が絶えず確認し、必要に応じて声かけや休憩を入れることで問題がないことを担保している。しかし、一般的なVEPの解析では、複数の刺激条件に対するVEPを比較するため、VEPの記録時間は1時間以上の長時間に及ぶ場合があり、常に被検者の状態を確認する検者の負担は小さくない。また、検者による状態の評価は、経験に基づいて判断がなされており、定量的な状態の評価は行われていない。

1.4.2 VEPと背景脳波活動の同時解析

健常成人の安静閉眼時の脳波では、後頭部に優位律動(Dominant rhythm)と呼ばれる10 Hz前後の α 波が出現し、ストロボ光などの視覚刺激を被検者に呈示したときに安静閉眼状態よりも抑制される[4]。臨床の脳機能検査では、このような視覚刺激に伴う背景脳波活動の変化もVEPと共に検討される[4]。また、後頭部優位律動は、視覚刺激により周波数が刺激の頻度と同じ周波数に近づく“引き込み現象”[61]も見られ、視覚刺激に対する優位律動の特徴[62][63][64]や、VEPとの関連性についても検討されている[65][66][67]。

優位律動はVEPと同じ後頭部に出現するため、このような状況で記録されたデータにはVEPと共に、背景脳波活動が多く混入している。VEPは刺激同期加算平均法により成分の抽出を行うが、実際の刺激に対する反応は、刺激ごとに多少の変動があるため、加算

平均波形は歪み, 実際の振幅よりも小さな値となる. また, VEP 以外の成分は加算平均で減衰し, 後頭部優位律動の特徴を見ることはできない. 一方, 区分化された原データからパワースペクトルを求め, これを加算平均するパワースペクトル加算平均法では, 原データの情報がパワースペクトル上に全て反映される. しかし, VEP と後頭部優位律動の周波数が近い場合, 両者の成分が重畳し, 単純に周波数帯域で成分の分離を行うと, VEP 成分は真値より大きく, 後頭部優位律動は真値よりも小さくなってしまふ. このように, VEP と背景脳波活動の特徴を同時に捉えることは重要であるが, 解析手段の選定には注意を要する.

1.4.3 多種類の視覚刺激に対する VEP の比較

一般的な VEP の解析では, 複数の刺激条件に対する VEP を記録し, 視覚刺激の持つ特徴の差異と, 得られた VEP 成分の特徴を比較することで, それぞれの刺激に対する視覚情報処理過程を評価している. この, 異なる刺激条件の視覚刺激に対する VEP の差異の評価は, 一般的には検定によって行われているが, どの刺激条件間でどの程度反応に違いがあるかの直接的かつ定量的な評価はほとんど行われていない.

1.5 本論文の目的と概要

本論文の目的は, 質のよい VEP の解析を行うために必要な, 記録環境, 成分の抽出方法を提案するとともに, 多種類刺激間の VEP の特徴を定量評価するパラメータを提案することにより, VEP の記録から評価に至る総合的な解析環境の構築を目指す.

本論文の構成は, Fig. 1.8 に示すように, 精度良い VEP の記録をサポートする実時間評価システムの開発, VEP と優位律動の分離と両者の振幅推定方法の提案, 輝度や色の時間変化の異なる視覚刺激に対する VEP の定量評価からヒトの輝度や色の知覚の検討, の3つより構成される.

VEP の記録をサポートする実時間評価システムとして, VEP 記録時の被検者の脳波の状態を解析し, 記録に適した状態であるかを評価する実時間システムを開発した. これまでにも, 脳波の記録, 解析, 診断をサポートする実時間システム [68][69][70][71][72][73][74][75] は多く開発されているが, 記録中に VEP の特徴解析と雑音成分混入の状態を同時に把握し, 検者に提示するシステムはない. 第2章では, 被検者の状態を実時間で評価システムの開発に関する研究について述べる [76].

VEP と後頭部優位律動の分離と両者の振幅推定方法として, VEP と背景脳波活動のそれぞれのパワースペクトルを脳波モデルにより推定することで両者の正確な振幅を推定した. 刺激同期加算平均による波形劣化の研究では, 振幅と潜時の変動による波形劣化とその波形復元法 [77] が提案され, 成分分離手法としては独立成分分析 [78][79] があるが, 波形劣化補正のために, 波形変動の統計的性質を事前に知る必要があったり, 分離された結

果が必ずしも生理学的解釈に一致すると限らない点に問題があった。第3章と第4章では、過去に提案された脳波モデル [80] を用いて、周波数領域で重畳した VEP と後頭部優位律動の成分分離をして、両者の振幅を推定する手法の開発に関する研究について述べる。この脳波モデルは、これまでも徐波律動や優位律動の定量解析に用いられてきた [81][82]。

第3章では、手法の提案を行い、シミュレーションデータに対する従来法との比較より、提案法の有効性について述べる [83]。第4章では、第3章で提案した手法を実データに適用し、提案法の有用性について述べる [84]。

輝度や色の異なる視覚刺激に対する VEP の定量評価として、刺激パターンの異なる視覚刺激に対する VEP の差異を評価するパラメータを提案し、輝度や色の時間的变化に対するヒトの視覚情報処理過程を検討した。

第5章、第6章では、輝度や色の時間的变化のパターンが正弦波状か矩形波状かでの VEP の差異を解析し、輝度や色の時間的变化に対するヒトの視覚情報処理過程の検討に関する研究について述べる。ここでは、医師による視察で問題がないと判断された記録データを使用し、一般的な刺激同期加算平均法で抽出された VEP 成分を用いて解析を行った。色や輝度の時間的な変化のパターンは古くから正弦波状 (sinusoidal modulated light) が多く用いられ [45][46][48][56][57]、矩形波状のものもいくつか用いられている [53][54]。刺激の特徴として正弦波パターンは輝度や色の連続的な変化であり、矩形波パターンは離散的な変化であるため、脳内での処理の影響は異なると考えられる。刺激パターンの違いに対する反応の違いは、網膜神経節細胞での反応 [19] や、ERG を用いた網膜錐体細胞の反応 [58] がすでに検討されている。VEP についても、刺激パターンの違いによる刺激頻度特性の違いはいくつか検討されている [59][60] が、反応が最大となる刺激頻度 10 Hz 付近において、パターンの違いが一次視覚野のチャンネルにどのような影響を及ぼすかについて詳細に検討した研究は無いようである。第5章では、輝度が変化する白黒反転フリッカー刺激について、輝度が連続的に変化する正弦波パターンと離散的に変化する矩形波パターンでの VEP の差異から輝度情報の処理過程の検討について述べる [85]。第6章では、色の変化する等輝度色フリッカー刺激において、正弦波パターンと矩形波パターンによる VEP の違いを比較するとともに、変化する色の組み合わせによる VEP の違いを合わせて比較して色情報の処理過程の検討について述べる [86]。

最後に7章において、VEP の記録、成分の抽出、解析の各段階に関して述べた本論文をまとめ、今後の発展に関して述べる。

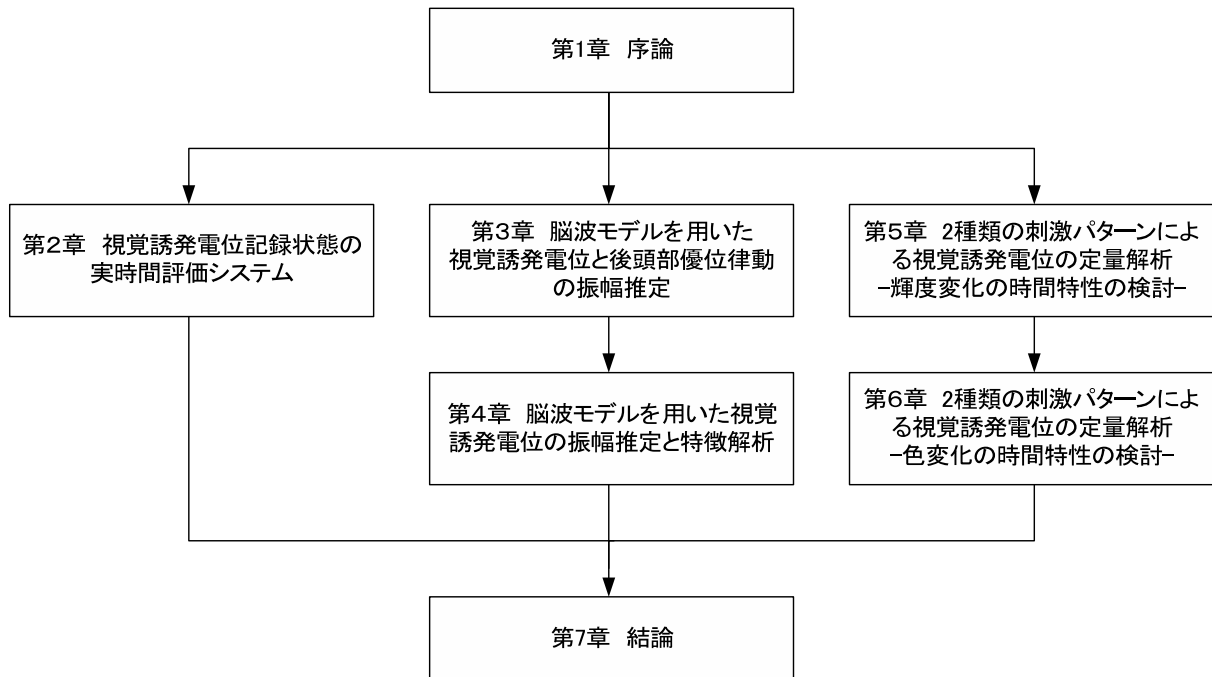


Fig. 1.8: Structure of thesis

第2章 視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム

2.1 まえがき

視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) は、ディスプレイ等より視覚へ刺激を与えたときに、大脳皮質視覚野に生じる電気反応である [2]。VEP は呈示する刺激の条件により網膜から視覚野に至る電気変化をとらえるため、視機能を非侵襲的に評価することが可能で、視覚情報処理の機能評価だけでなく、多発性硬化症や視神経炎の診断などにも利用されている [43]。VEP などの誘発電位は背景脳波活動に比べ振幅が小さいため、加算平均処理による成分抽出が行われるが、脳波以外の雑音成分 (アーチファクト) や、高振幅の背景脳波活動が多く混入した場合は、解析結果に影響を及ぼす。一般的な VEP の記録では、複数の刺激頻度を与えその反応を比較するため、記録は長時間に及ぶ。VEP は被検者が刺激を注視することで誘発される反応であるため、被検者の集中力が低下するなど刺激を十分に注視できていない状態では、誘発される VEP の振幅は低下する [11]。したがって、意味ある解析結果を得るためには、被検者の集中力が維持され、かつアーチファクト混入が極力少ない質の高い記録が必要である。そのため視覚誘発電位の記録では、検者は被検者の記録状態に多くの注意を払わねばならず、その負担は小さくない。VEP の記録中に、実時間で記録状態の評価に必要な情報を提示するシステムの構築は、検者の負担を軽減するとともに、質の高い VEP の記録と解析を実現する上で有用と考えられる。

脳波の記録、解析、診断をサポートするシステム開発に関する研究では、安静閉眼時背景脳波の自動判読 [87]、長時間記録脳波の自動解析 [68]、睡眠ステージの自動判定 [88][69][89]、てんかん発作波の自動検出 [70][71][72]、スパイク波の自動検出 [90][73][91][92] などが行われている。また、脳波記録中にアーチファクトや背景脳波活動を把握し、検者に提示するシステム [74] や、睡眠ポリグラフ記録における脳波中のアーチファクトを検出するシステム [75] などもあり、脳波記録中に実時間で実行可能なシステム [68][69][70][71][72][73][74][75] もみられる。

誘発電位の記録、解析においては、VEP の解析を記録中に実時間で行うシステム [93] や、記録中に混入するアーチファクトの検出、除去を行うシステム [94][95] は開発されている。しかし、記録中に VEP の特徴解析と雑音成分混入の状態を同時に把握し、検者に情報を提示するシステムは、これまでにないようである。

これまでに著者らは、VEP の記録中に、検者が記録状態を正確に把握するために必要な

情報を提示する, 実時間評価システムの開発を行ってきた [96]. 本システムは, VEP そのものの出現状況に加えて, 被検者の状態を把握する上で重要となるアーチファクトや背景脳波活動の出現状況を, VEP の記録中に実時間で計算することが可能である. VEP の出現状況評価においては, 加算平均波形とそのパワースペクトル, VEP 各成分の振幅値などの特徴パラメータが得られる. 被検者の状態を把握するための情報としては, 瞬目アーチファクトと筋電図アーチファクト, そして後頭部 α 波を検出対象とした. 本章では, これまで開発してきたシステムを基に, 実際の利用に耐えうるシステムを構築するため, 被検者の状態を把握するための情報の検出方法に改訂を加えた. 作成したシステムを, 実際の VEP 記録 10 名に適用し, 本システムの有用性を検討した.

2.2 VEP 記録の実時間評価システム

2.2.1 VEP の記録と実時間評価システムの構成

一般的な VEP の記録と, そこに実時間評価システムを加えた装置構成の概念図を, Fig. 2.1 に示す. 図中に破線で囲って示した一般的な VEP の記録 (conventional VEP recording) では, 記録装置 (measurement equipment) から被検者 (subject) に視覚刺激 (visual stimuli) を呈示し, 脳波 (EEG) を記録する. 記録装置は, 刺激発生装置 (stimulus generator), 生体アンプ (biological amplifier), 信号解析装置 (signal analyzer) から構成される. 刺激発生装置には, モニターやストロボランプ, LED などが使われ, 生体アンプは脳波計などが用いられる. 信号解析装置は, 記録した脳波, 刺激情報から VEP の特徴パラメータの計算などを行う. 最終的に得られた記録脳波と VEP 解析結果 (recorded EEG and VEP) は, 検者である医師や検査技師 (medical doctor or medical technologist) に提示される. 検者は, 得られた記録脳波と VEP 解析結果, 加えて被検者の状態から VEP の記録状態に問題がないかを判断し, 問題があると判断した場合には被検者に適切な指示 (instruction) を行う. 従って, VEP の記録状態を良好に保つためには, 検者は常に記録状態把握に注意を払う必要があり, 長時間の記録ではその負担は小さくない.

提案する実時間評価システム (real-time evaluation system) は, Fig. 2.1 の右側に示したような形式で用いる. 実時間評価システムは, 記録装置で得られた脳波データと刺激時刻や刺激条件などの記録情報 (EEG data and recording condition) に基づいて, VEP 出現状況と被検者状態を評価するためのパラメータを計算し, 検者に提示する. 検者は, それらの集約された評価情報から, VEP の記録状態に問題がないかを総合的に判断する. 検者は, 自身で常に VEP の記録状態に注意を払う必要がなくなり, その負担が軽減する. また, 記録状態が数値によって評価されるため, 客観的に把握できるといった利点も生じる.

検者へ提示される VEP 記録状態の評価項目は, VEP 出現状況 (state of VEP appearance) と被検者状態 (state of subjects) に大別される. VEP 出現状況の評価では, VEP の加算平均波形とそのパワースペクトル (averaged waveform and power spectrum) といった基本情報と, VEP 各成分の振幅や成分比といった特徴パラメータ (characteristic parameters)

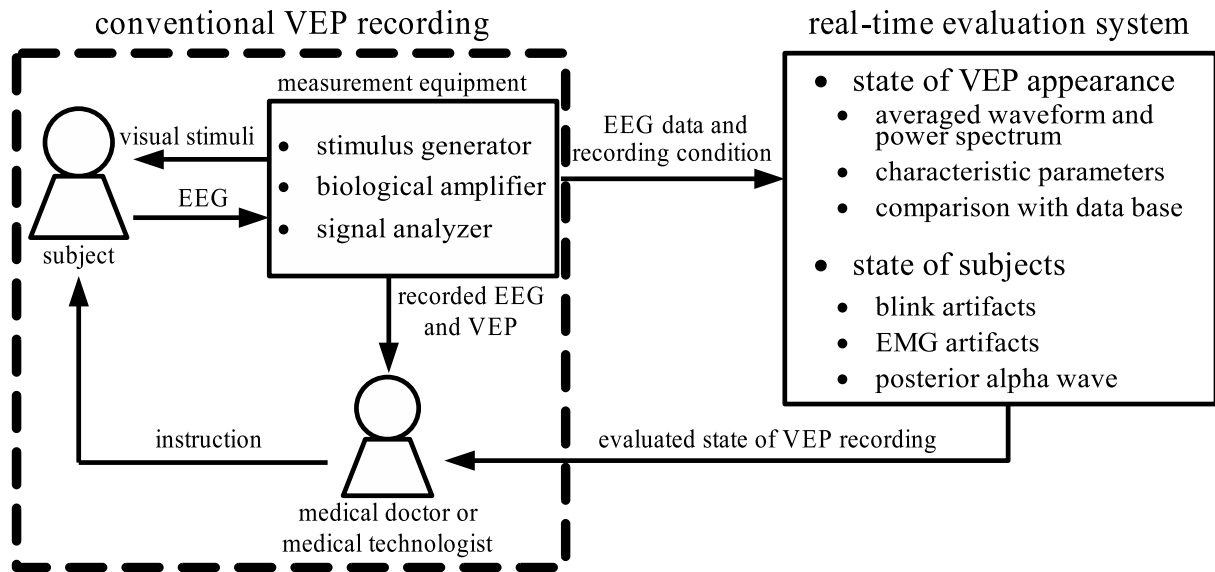


Fig. 2.1: The concept of conventional VEP recording (broken line) and proposed structure of VEP recording including real-time evaluation system.

が計算される。また、特徴パラメータに関しては、過去に同一条件で記録されたデータベースとの比較 (comparison with data base) も可能である。被検者状態の評価においては、VEPの記録解析に影響を与える要素として、瞬目アーチファクト (blink artifacts) と筋電図アーチファクト (EMG artifacts) の混入状況、ならびに後頭部に出現する α 波 (posterior alpha wave) の3つを検出し、その出現区間と出現頻度が求められる。

以下では、VEP記録状態を評価する各パラメータについて、具体的な計算方法を述べる。

2.2.2 VEP出現状況の評価

加算平均により得たVEP波形には、刺激頻度に一致した周波数成分と、刺激頻度の整数倍にあたる周波数成分が現れる。このようなVEP出現状況の評価するパラメータは、文献[85]で定義したものを採用し、その概略を述べる。まず刺激呈示区間のデータに対して、刺激同期加算平均によってVEP波形を得た。次に、VEP波形からFFTによってパワースペクトルを求めた。得られたパワースペクトルの、刺激頻度とその整数倍周波数に対応する成分から、特徴パラメータとしてVEPの振幅と成分比を計算した。パワースペクトルより、刺激頻度と一致した成分 (1F成分)、刺激頻度の2倍、3倍、4倍にあたる成分 (2F成分、3F成分、4F成分)、及びそれらの総和を求め、それぞれ $S(f, 1)$, $S(f, 2)$, $S(f, 3)$, $S(f, 4)$, $S(f, a)$, ($= S(f, 1) + S(f, 2) + S(f, 3) + S(f, 4)$)とした。ここで、 f は刺激頻度 [Hz] である。これらの値より、1F成分、2F成分、及び1F~4F成分の全てを足し合わせた全VEP成分に対応した振幅値を、 $A(f, 1) = 4\sqrt{S(f, 1)}$, $A(f, 2) = 4\sqrt{S(f, 2)}$, $A(f, a) = 4\sqrt{S(f, a)}$ で定義した[85]。VEPの成分比は、1F成分と2F成分それぞれの全VEP成分に占める割合の百分率 [%]

で定義し, 具体的には $R(f, 1) = S(f, 1)/S(f, a) \times 100$ [%], $R(f, 2) = S(f, 2)/S(f, a) \times 100$ [%] で計算した.

本システムでは, 過去に記録された VEP の情報をデータベースとして保存可能である. 同一条件での記録からは, 特徴パラメータに関する平均値と標準偏差が計算され, 実時間評価システムの画面に表示される. そのため, 現在行っている VEP 記録の特徴を過去のデータの平均と比較し, その場で傾向を把握できる.

2.2.3 被検者状態の評価

瞬目アーチファクト

瞬目アーチファクトは, 瞬きに起因した眼球の電位変化が脳波記録に混入したものである. 瞬目アーチファクトは脳波と比較して高振幅であり, 前頭から後頭にかけて減衰しながら伝播する. VEP の記録は開眼状態で行われるため瞬目アーチファクトの混入は避けることはできないが, 瞬目動作中は視覚情報が遮断された状態となり, 頻回に混入した場合には VEP の解析結果に影響する.

瞬目アーチファクトを実時間で検出する方法は文献 [95] で提案されたものを利用し, VEP 記録に適するように閾値を修正した. ここではその概略を説明する. まず, 瞬目アーチファクトの振幅が最大となる最も前頭部に近い位置に取り付けた電極 x から記録された波形を利用し, これに高周波遮断周波数 5 Hz の 2 次バターワースフィルタを適用した. Fig. 2.2 にフィルタ処理後の脳波時系列を示す. 次に処理脳波時系列から, 連続した頂点時刻, t^f , t^p , t^b を検出した. 連続した 3 頂点から, 隣り合う頂点間の振幅 $A_B^f(x, t^p)$, $A_B^b(x, t^p)$ [μV] と, 頂点間の持続 $D_B^f(x, t^p)$, $D_B^b(x, t^p)$ [s] を計算した. さらに, 瞬目波形の立ち上がりの鋭さを $(A_B^f(x, t^p))/(D_B^f(x, t^p))$ で定義した. これらのパラメータに対して

$$A_B^f(x, t^p) \geq 30 \quad [\mu\text{V}] \quad (2.1)$$

$$A_B^b(x, t^p) \geq 40 \quad [\mu\text{V}] \quad (2.2)$$

$$0.237 \leq D_B^f(x, t^p) + D_B^b(x, t^p) \leq 0.52 \quad [\text{s}] \quad (2.3)$$

$$(A_B^f(x, t^p))/(D_B^f(x, t^p)) \geq 200 \quad [\mu\text{V}/\text{s}] \quad (2.4)$$

の条件を課し, 式 (2.1) - (2.4) の条件を全て満たしたとき, 時刻 t^p を瞬目アーチファクト検出時刻とした.

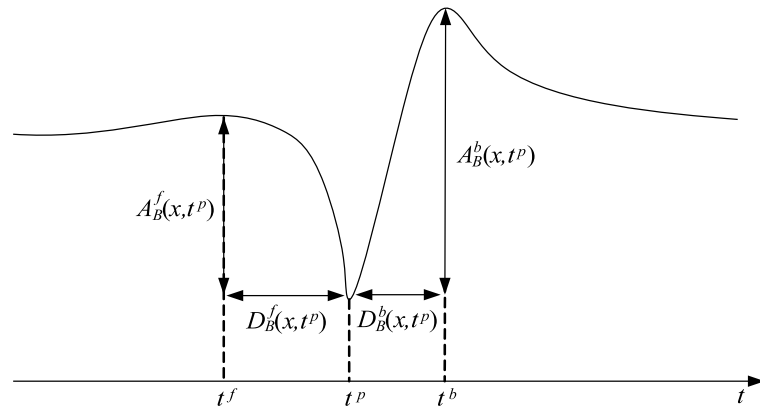


Fig. 2.2: Parameters on blink artifacts detection.

瞬目アーチファクト混入状況に関する評価は、単位時間当たりの瞬目アーチファクト検出個数によって行った。1つの刺激条件での呈示時間を T [s]、そこにおいて検出された瞬目アーチファクトの総数を N_B とし、これらのパラメータより

$$R_B = N_B/T \quad (2.5)$$

によって瞬目アーチファクト出現頻度を定義した。式 (2.5) で計算される瞬目アーチファクト出現頻度に対して、閾値 θ_B を設け

$$R_B \geq \theta_B \quad (2.6)$$

を満たした場合に、頻回な瞬目アーチファクトの出現が見られる状態と判定した。

後頭部 α 波

被検者が安静閉眼状態のときは、後頭部を中心に α 波（後頭部優位律動）の出現が見られる。VEP の記録において被検者は、開眼状態で視覚刺激に対する注意を維持した状態にあることが望まれるが、後頭部に α 波が見られる場合には、被検者が閉眼状態となることが疑われる。また、開眼状態であっても、覚醒度の低下により注意維持困難な状況であれば、後頭部中心の α 波が観測されることがある。従って、後頭部に出現する α 波を検出することで、被検者が開眼で十分に注意維持を行っているかを評価する指標として利用できると考えられる。

α 波出現の検出には、complex demodulation (CD) 法 [97] を用いた。CD 法は、指定した周波数帯域の瞬時振幅値を求める方法であり、計算アルゴリズムも簡便であるため、実時間処理の用途に適している。CD 法では、中心周波数を f_0 [Hz]、遮断周波数を f_c [Hz] としたとき、 $f_0 \pm f_c$ [Hz] 帯域内の成分に対する瞬時振幅値が得られる。 α 波は 8 - 13 [Hz] 帯域と定義されていることから、8 [Hz] と 13 [Hz] の中間値である 10.5 [Hz] を中心周波数 f_0 、 α

波帯域幅の半分である 2.5 [Hz] を遮断周波数 f_c と設定した。さらに, CD 法で得られる振幅値は基線からの距離であるが, 脳波の振幅は陰性頂点と陽性頂点の差で定義される [98] ことから, 得られた値を 2 倍に補正した。ここでは, CD 法で得られる部位 x の時刻 t における α 波の振幅値を, $A_\alpha(x, t)$ [μV] と表現した。 α 波は律動性の脳波現象であるため, ある程度連続して出現する。これまでに, 振幅 7 [μV] 以上で 3 周期以上の波を α 波とした先行研究 [4] があることから, 本研究もこれに準じ, $A_\alpha(x, t)$ の値が 0.3 [s] 以上連続して 10 [μV] を越えた区間を, α 波出現区間として検出した。 α 波出現区間の判定には, α 波振幅が最大となる後頭部に設置した電極より取得したデータを用いた。

1 つの刺激条件における呈示時間 T [s] 内において, α 波出現区間の総時間を T_α [s] とし, これらより, α 波出現頻度を

$$R_\alpha = T_\alpha / T \times 100 \quad [\%] \quad (2.7)$$

で定義した。瞬目アーチファクトと同様に, α 波出現頻度 R_α に対して閾値 θ_α を設け

$$R_\alpha \geq \theta_\alpha \quad (2.8)$$

を満たした場合に, α 波が多く出現している状態と判定した。

筋電図アーチファクト

被検者が緊張状態にあるなどして筋活動が起こっている場合, 脳波中に筋電図アーチファクトが混入する。筋電図アーチファクトは高周波成分であり, VEP の階調波成分 (2F, 3F, 4F 成分) に重畳するため, 検出対象に含めた。

筋電図アーチファクトの検出も CD 法を用い, 部位ごとに独立して検出を行った。ここでは筋電図アーチファクトの周波数帯域を, VEP の階調波成分との重なりを考慮して, 30 - 50 [Hz] とした。この数値に合わせて, CD 法のパラメータは中心周波数 40 [Hz], 遮断周波数 10 [Hz] とした。 α 波と同様に, 部位 x で時刻 t における筋電図の振幅値を $A_E(x, t)$ [μV] とした。筋電図アーチファクトは, 一過性に出現することもあるため, $A_E(x, t)$ の値が 0.05 [s] 以上連続して 10 [μV] を越えた場合に, これを筋電図アーチファクト出現区間として検出した。

α 波の検出と同様に, 部位 x における 1 つの刺激条件に対する呈示時間 T [s] 内での筋電図アーチファクト出現区間の総時間を $T_E(x)$ [s] としたとき, 筋電図アーチファクト出現頻度を

$$R_E(x) = T_E(x) / T \times 100 \quad [\%] \quad (2.9)$$

で定義した。この $R_E(x)$ に対して閾値 θ_E を設け

$$R_E(x) \geq \theta_E \quad (2.10)$$

を満たした場合に, 筋電図アーチファクトが多く出現している状態と判定した。

2.3 結果

2.3.1 実時間評価システムの適用

記録条件

実時間評価システムの有用性検証は、文献 [85] で用いた VEP の記録条件のもとで行った。呈示刺激は白黒反転フリッカー刺激、刺激パターンは正弦波パターンと矩形波パターンの2種類、刺激頻度は各刺激パターンで 6 - 18 [Hz] の 14 点、刺激呈示時間は 50 [s] とした。国際 10-20 法 [30] に基づく 10 電極 (Oz, Pz, Cz, Fz, O1, O2, P3, P4, T5, T6) より、鼻尖部を基準とした脳波導出にて、サンプリング周波数 200 [Hz]、低域遮断周波数 0.53 [Hz] で、高域遮断周波数が 60 [Hz] のバンドパスフィルタを用い、VEP を記録した。被検者数は健常成人 10 名 (被検者 A - J, 21 - 24 歳, 全員男性) で、1 人当たりの総記録時間は、平均 90 分程度であった。被検者には、事前に記録趣旨を説明し、口頭による同意を得た後、記録を行った。

今回作成した実時間評価システムでは、瞬目アーチファクト出現の判定は前頭中心部 Fz、後頭部 α 波出現区間の判定は後頭中心部 Oz のデータをそれぞれ用い、筋電図アーチファクトは全ての記録部位で個々に出現区間の判定を行った。各成分の出現頻度の閾値は、瞬目アーチファクトが $\theta_B = 0.2$ 、後頭部 α 波が $\theta_\alpha = 30$ [%]、筋電図アーチファクトは各記録部位それぞれで $\theta_E = 30$ [%] とした。なお、瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクト出現の検出式中の閾値は、過去に得られたデータの一部に対して視察判定を行い、これと極力一致するように決定した。

装置の構成

実時間評価システムは、パーソナルコンピュータ (dynabook satellite T31 186C/5W, 東芝) と AD 変換器 (CBI-3133B, Interface) で構成し、開発環境には C 言語 (Visual C++, Microsoft) を使用した。VEP の記録装置は、刺激発生装置 (VSGThree, Cambridge Research System), 刺激呈示用モニター (HM903D B1, iiyama), 脳波計 (Neurofax EEG-4524, 日本光電) であった。脳波計からアナログ出力された脳波データと、刺激発生装置から出力された刺激トリガを、AD 変換器を介してサンプリング周波数 200 [Hz] でシステムに取り込んだ。

実時間評価システムの実行画面

Fig. 2.3 に作成した実時間評価システムの実行画面の一例を示す。画面左上に各記録部位におけるパワースペクトルを表示し、パワースペクトル中の刺激頻度とその 2 倍にあたる周波数の部分には色を付けた。画面右上には VEP 特徴パラメータのグラフ (上: 振幅, 下: 成分比) が表示され、各刺激頻度での特徴パラメータと、データベースから得られた

平均値を重ねて表示した。画面左中央には、被検者状態評価に用いた瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトそれぞれの出現頻度が表示され、出現頻度が設定した閾値を超えた場合は色が付くようにした。画面左下には、記録した脳波時系列と検出された瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトの出現区間を重ねて表示した。また、画面右下には記録する刺激頻度の表があり、記録が終了した刺激頻度には色が付き、記録の進行状況を容易に把握可能とした。

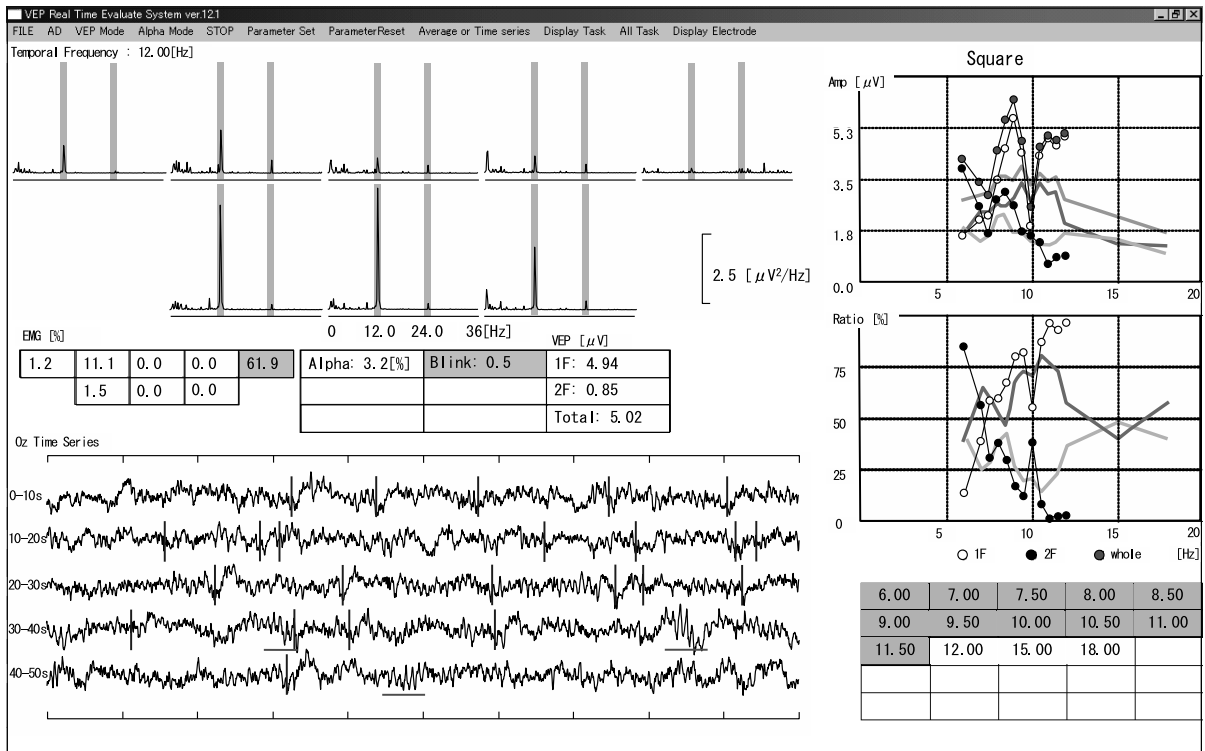


Fig. 2.3: An example of screenshot of real-time evaluation system

2.3.2 VEP 出現状況の評価

Fig. 2.4 には、1 名の被検者 (被検者 J, 21 歳男性) より実時間評価システムにて得られた VEP 特徴パラメータのうち、矩形波パターンの刺激に対する振幅のグラフを載せている。Fig. 2.4 (a) が全 VEP 成分, (b) は 1F 成分, (c) は 2F 成分である。グラフはいずれも横軸が刺激頻度、縦軸が振幅値で、白丸と実線で描かれたものが記録データから実時間で得られた値、破線で描かれているのは、データベースにある 9 名分のデータから得られた平均値と標準偏差である。これを見ると、現在行われている VEP 記録データの特徴が、平均値の特徴に近い傾向を取っていることが分かる。

Fig. 2.4 で示した情報は、全ての刺激頻度での計測が終了した時点のものであるが、記録中は、1 つの刺激頻度に対する計測が終了した時点で、そこまでの結果が逐次グラフ上

に追加される。また、振幅値に関する3つの特徴パラメータ(全 VEP 成分, 1F 成分, 2F 成分)を1つのグラフに重ねて比較することも可能である。ここでは示さなかったが, VEP の成分比に関する特徴パラメータも, 同様に提示可能である。

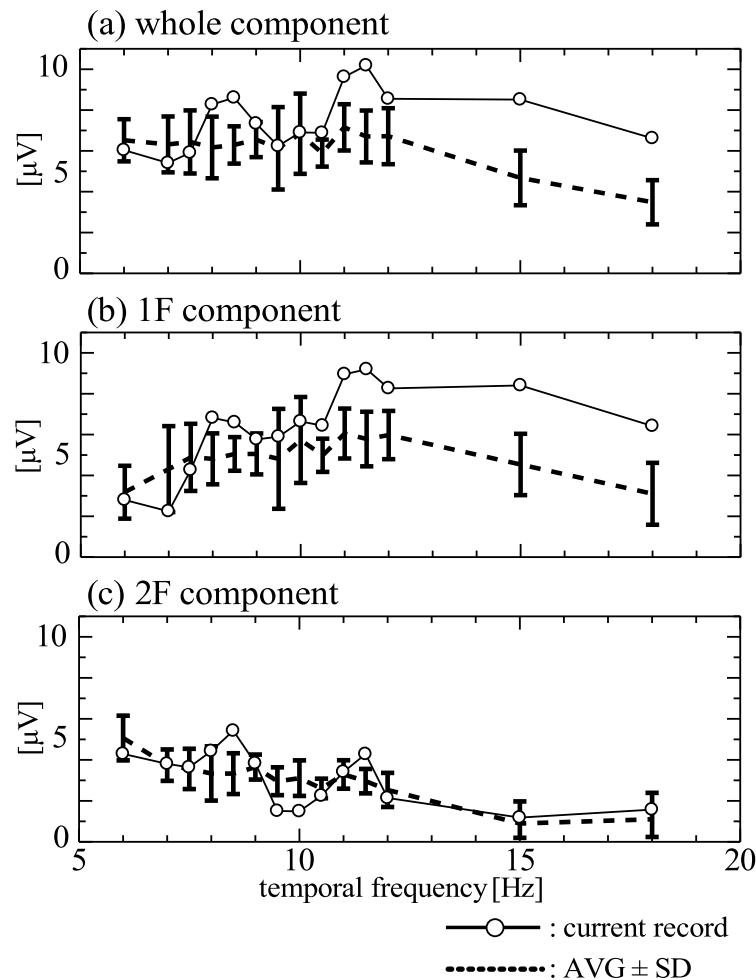


Fig. 2.4: Characteristic parameters of VEP vs. temporal frequency. Amplitudes of VEP for (a) whole component, (b) 1F component and (c) 2F component.

2.3.3 被検者状態の評価

実時間評価システムにて, 被検者状態を評価した1例を, Fig. 2.5に示す. Fig. 2.5は, 被検者I(24歳男性)に対して, 矩形波パターンの刺激を, 刺激頻度6-18 [Hz]で順番に記録したときのものである. Fig. 2.5 (a)は, 瞬目アーチファクト, 後頭部 α 波, 筋電図アーチファクトの3者に対して, それぞれ式(2.5), (2.7), (2.9)で得られた評価パラメータの推移を示している. ただし, 筋電図アーチファクトについては, 各計測で出現頻度が最大となっ

た部位の値を示している。横軸は何回目の計測かを表す番号であり、1回の計測が1つの視覚刺激条件（呈示時間 50 [s]）での計測に対応し、括弧内の数値はそのときの刺激頻度を表す。縦軸は各評価パラメータの値で、図中破線で示しているのは、設定した閾値である。Fig. 2.5 (a) を見ると、6回目の計測において、後頭部 α 波の評価パラメータが 33.1 [%]、となって閾値を越えた（図中矢印）。7回目の計測では、瞬目アーチファクトと筋電図アーチファクトに関する評価パラメータが閾値を越えた（図中矢印）。実際の記録では、この時点で検者が被検者に対して声かけを行い、休憩を取った後に8回目以降の計測を再開した。8回目以降では、評価パラメータが閾値を越える状況はおきなかった。

Fig. 2.5 (b), (c), (d) には、個々の計測における瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトそれぞれの検出状況の詳細を示している。Fig. 2.5 (b), (c) が評価パラメータの値が閾値を越えた6回目と7回目 の計測時のものであり、Fig. 2.5 (d) は比較のために被検者状態が良好と判断された4回目の計測時のものである。図の見方は同一で、横軸は計測時間で1回の刺激呈示時間 50 [s] に対応し、グラフ中の黒く塗られた箇所が、瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトが検出された区間を表している。但し、Fig. 2.5 (a) 同様、筋電図アーチファクトについては、評価パラメータの値が最大となった部位のみを載せている。これらと比較すると、Fig. 2.5 (b) では後頭部 α 波が多く出現していることがうかがえ、Fig. 2.5 (c) では瞬目アーチファクトと筋電図アーチファクトが頻回に出現していることが把握できる。Fig. 2.5 (d) においては、いずれの出現頻度も相対的に低く、(b), (c) のグラフとの印象が異なっていることが分かる。

2.3.4 被検者状態の VEP 出現状況への影響

被検者状態の変化が、VEP 出現状況に与える影響について、具体例に基づいて検討した。Fig. 2.6 (a) には、被検者 G (21 歳男性) に対して正弦波パターンで刺激頻度 12 [Hz] の条件で計測を行ったときの、実時間評価システムにて得られた結果を示している。Fig. 2.6 (a-1) には、評価パラメータを載せていて、上から順に VEP の振幅 (1F 成分, 2F 成分)、瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトの出現状況の数値である。Fig. 2.6 (a-2) は VEP の加算平均波形、(a-3) がそのパワースペクトルで、矢印で示した箇所が刺激頻度とその2倍の周波数に相当する。この計測において、後頭部 α 波の評価パラメータが 33 [%] となって、閾値を越えたため、被検者に対して休憩を取るよう指示した。十分な休憩の後、再び同じ刺激条件（正弦波パターン、刺激頻度 12 [Hz]）にて計測を行い、そこで得られた結果を Fig. 2.6 (b) に示す。Fig. の構成は Fig. 2.6 (a) と同様である。Fig. 2.6 (b-1) のパラメータを見ると、被検者状態が改善されていることがうかがえ、VEP の振幅値も 1F 成分が 4.9 [μ V] と、休憩前の 1.7 [μ V] に比べて増加した。2F 成分の振幅値は 0.45 [μ V] から 0.33 [μ V] へと減少したが、Fig. 2.6 (a-3) と (b-3) のパワースペクトル上には成分がほとんど見られないことから、2F 成分の違いについては無視してよいものとする。Fig. 2.6 (b-2) の加算平均波形には、VEP の律動的な反応が明瞭に出現しており、(b-3) のパワースペクトルにおいても、その成分量は顕著である。

本例からは、被検者状態が良好に保たれていない状況では、VEPの反応に大きく影響が出ることを示唆された。1例を通しての検証ではあるが、実時間評価システムの利用が、VEP記録データの質を高い水準で維持することに寄与できるものと考えられる。

2.4 考察

2.4.1 実時間評価システムの有用性

一般的なVEPの記録では、検者は脳波の性状や被検者の様子に常に注意を払い、記録状態が良好に保たれているかを判断する。これによって、記録データに基づいた解析結果の信頼が保証される。従来のVEP記録においては、検者は被検者の体動や瞬目の頻度、覚醒水準が維持されているかを目視や声かけにて確認し、それと並行して脳波時系列の観察を行っていた。これらの作業を記録中に維持し続けることは、検者にとって大きな負担であった。本システムを利用することで、記録状態に関する情報が検者に提供されるため、脳波時系列を直接観察する必要性は小さくなり、被検者の状態を目視にて確認する作業もその頻度は減少する。検者は記録状態が良好に保たれているかを判断すればよく、結果としてVEP記録の質が保たれ、加えて検者の負担軽減も実現される。さらに、本システムは現在の記録データとデータベースの比較もできる。これらを総合した情報はVEPの質を適切に判断するための一助となるため、例えば経験の少ない検者であっても安定した記録が可能となる、などの利点が生まれることも期待される。

本システムの操作は、記録開始前の記録条件入力と、各刺激条件の記録開始の確認のみである。1つの刺激条件での記録が終了すると結果が提示され、検者が問題ないと判断して次の刺激条件の記録開始の確認操作を行うと、VEPの情報は自動的にデータベースに追加される。もし何らかの問題があり、再度同じ刺激条件で記録を行う場合は、VEPの情報は追加されない。このように、検者は最小限の操作で本システムを利用することが可能である。

Fig. 2.5に示したように、本システムではVEPの解析に影響を及ぼす被検者状態の評価を、定量的かつ視覚的に情報提示可能である。これによって、記録全体を通して被検者状態がどのように変化しているのかを客観的に把握可能となり、休憩などの被検者への指示も、より適切に行えることが期待される。またFig. 2.6で示したように、同一の被検者で同一の刺激条件下であっても、被検者状態が不良と判断された状況下でのVEPの振幅は、被検者状態に問題がなかったときに比べて大きく低下した。本例は顕著な場合を示したものであったが、本論文にて用いたデータでは、被検者状態が不良と判断された状況でのVEPの振幅は、低下する傾向にあった。これらの事実からも、VEP記録において被検者状態を評価することの重要性が分かる。加えて、本システムでは現在のVEP出現状況を、データベースに基づいた過去の傾向と比較できる。この情報を利用すると、VEP出現状況が平均値から逸脱した傾向を示したときに、もう一度同一条件で記録を行って、その特徴

が被検者個人の特性によるものなのか、被検者状態に依存したものなのかを、記録中にある程度類推することもできると考えられる。

以上で述べたように、実時間評価システムを用いることで、VEP 記録データの質向上と記録時における検者の負担軽減を図ることができるため、本システムには十分な有用性があるものと判断される。

2.4.2 被検者状態評価の方法構築

過去に提案された誘発電位を記録解析するシステムにおいて、Bradnam ら [93] の開発したシステムでは、記録中に VEP の解析を行う一方、混入するアーチファクトは考慮していなかった。de Beer ら [94] は、聴覚誘発電位の記録において、記録脳波の振幅に大きな変動が見られた区間を加算平均処理に影響を与えるアーチファクトを含む箇所として検出していた。しかし、それがどのような種類のアーチファクトであるかの特定はなされていなかった。本研究では、VEP の解析に影響を与える被検者状態の評価項目として、瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトの3つを挙げ、個々にその検出法を開発した。2.2.3 節にて述べたように、3つの評価項目は、それぞれ発生要因が異なる。従って、これらの評価項目を個別に検出することで、検者は被検者がどういう状態にあるかを、より正確につかむことができる。そのため、記録状態が不良となった時に、被検者に対してどのような指示を与えた方がよいかを、適切に判断するための材料としても使用できる利点がある。

本論文では、VEP の解析に与える影響が大きい要素として、瞬目アーチファクト、後頭部 α 波、筋電図アーチファクトの3つを、被検者状態評価の対象としたが、これら以外にも、体動、電極接着不良、発汗、心電図などの様々なアーチファクトが存在する。これらの現象を検出する方法を開発し、システム内に取り入れることで、システムそのものの汎用性向上につながる。また、既に考慮している3つの評価項目に関しても、より詳細な判定ができるように発展させることも考えられる。

2.4.3 実時間評価システムの機器構成

本論文にて作成した実時間評価システムは、脳波計からアナログ出力されたデータを、AD変換器を介して実時間評価システムに取り込み、データを解析した。今回の実時間評価システムは、既存の記録装置との接続を考えてこのような構成としたが、記録装置がUSBなどを用いたシリアル通信のできる環境であれば、それらの環境に合わせてデータを受け取ることも可能である。Bradnam ら [93] は、刺激呈示、脳波記録、VEP 解析を1つのPCで処理する VEP の記録解析システムを開発している。本研究では、従来の記録環境に本システムを付加することを念頭に開発したが、現在の記録装置はコンピュータを利用したものがほとんどであるため、記録装置内で動作するソフトウェアとして本システムを構築することも可能である。

2.4.4 実時間評価システムの応用

本論文では、文献 [85] に記載した記録条件 (刺激頻度 4 [Hz] 以上の steady state VEP) の下で実時間評価システムの有用性に関する検討を行い、そのため VEP の特徴解析にはパワースペクトルから得られる情報を用いた。しかしながら臨床における VEP の利用では、1 - 2 [Hz] 程度の低頻度刺激での pattern reversal VEP や flash VEP が用いられることが標準的である。そこにおいて得られる VEP は transient 型の VEP であり、その評価には、N75, P100, N145 といった時系列上から得られる波形頂点の振幅や潜時の情報が重要となる。したがって、本システムを臨床応用も考慮した VEP 全般の記録と解析に応用するに当たっては、VEP の加算平均波形から直接パラメータを計算するアルゴリズムの組み込みが必須である。

本研究では、被検者状態評価のために瞬目アーチファクト、筋電図アーチファクト、後頭部 α 波の情報を利用し、これらの検出条件の閾値は過去に記録されたデータから決定した。後頭部 α 波は年齢に応じて周波数が変化し、振幅の個人差は大きい。また脳機能異常などに起因した頻回な瞬目アーチファクト混入、緊張や体動などによる筋電図アーチファクト混入なども考えられる。このように、被検者の年齢層や視覚疾患、個人差によって、評価パラメータの出現性状は大きく変化することが予想され、本研究で用いた検出閾値をそのまま用いることは難しい。実際の利用に際しては、VEP の記録に先立って上記のアーチファクトに関するデータを記録し、このデータを用いて閾値を調整するなど個々の被検者の特徴に合わせた条件設定をすることが、精度を維持するために必要である。

上記で述べた時系列解析のアルゴリズム追加と、個々の被検者特徴に合わせた閾値調整法を組み込むことにより、本システムの適用範囲が拡大し真に有用な VEP の記録・解析の支援システムになるものと期待される。

2.5 まとめ

VEP の記録中に、検者が記録状態を正確に把握するために必要な情報を提示する実時間評価システムの開発を行った。記録状態を評価する項目として、VEP 出現状況と被検者状態を提示した。被検者状態の評価においては、瞬目アーチファクト、筋電図アーチファクト、後頭部 α 波の 3 つを検出対象とした。開発した実時間評価システムを 10 名の被検者に対する VEP 記録に適用し、本システムが VEP 記録精度の維持に有用であることを確認した。本システムを利用することにより、記録状態の把握を容易にし、VEP 記録データの質向上と検者の負担軽減を図ることが期待される。

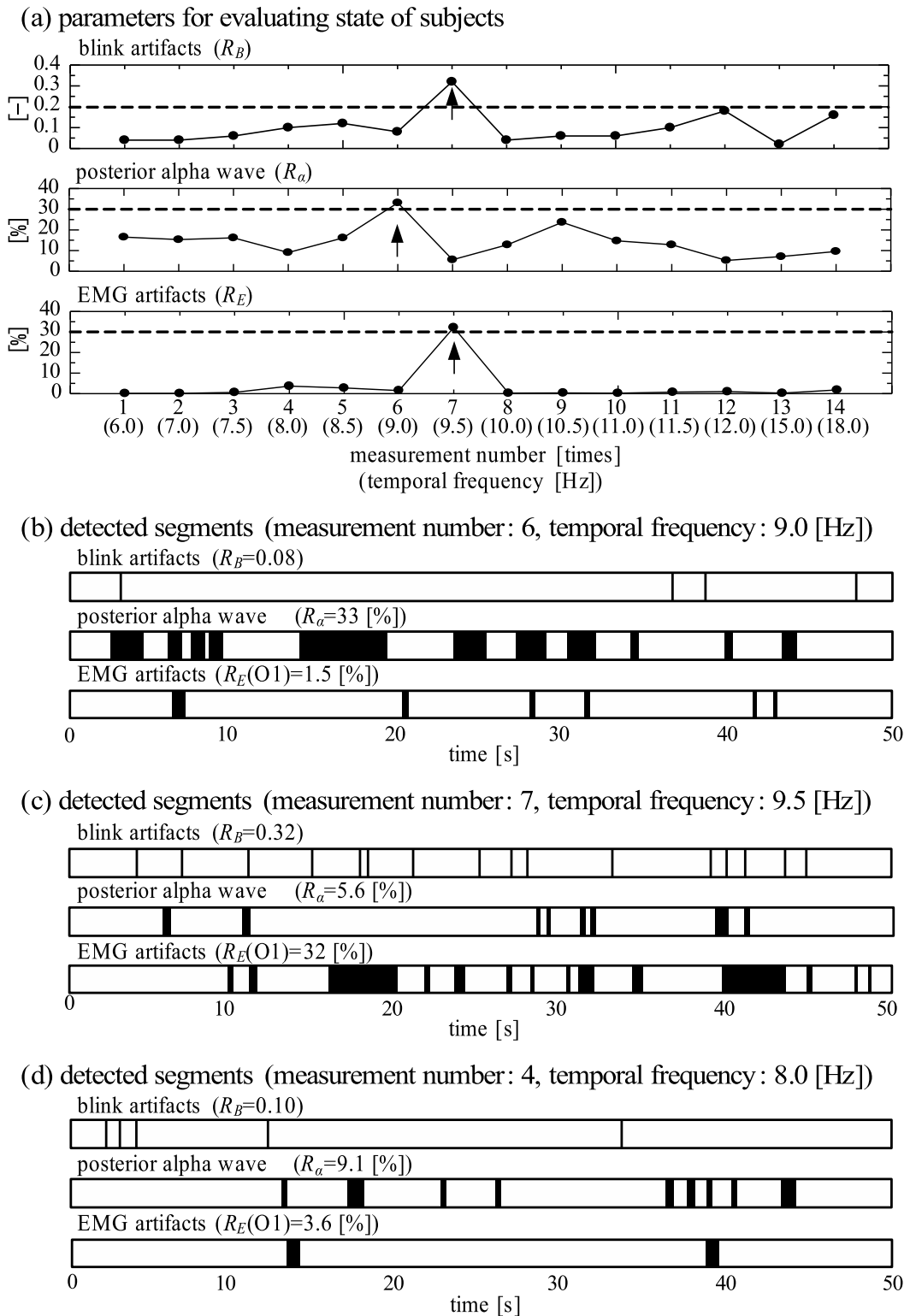


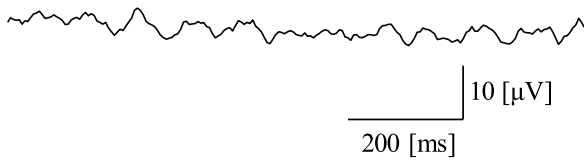
Fig. 2.5: Real-time evaluation of state of subject during VEP recording (Subject I, 24 y. o., Male). (a) shows parameters for evaluating the state of subject. (b), (c) and (d) correspond the detail results of detected segments for each evaluation item.

(a) VEP response before rest

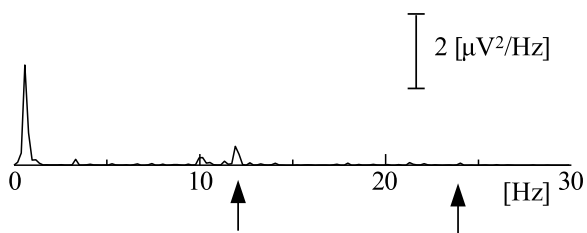
(a-1) parameters

state of VEP appearance	
amplitude of 1F component	1.7 [μV]
amplitude of 2F component	0.45 [μV]
state of subjects	
blink artifacts (R_B)	0.020
posterior alpha wave (R_α)	33 [%]
EMG artifacts (R_E)	0 [%]

(a-2) averaged waveform



(a-3) power spectrum

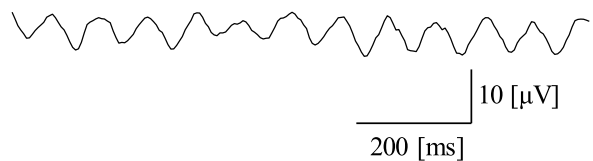


(b) VEP response after rest

(b-1) parameters

state of VEP appearance	
amplitude of 1F component	4.9 [μV]
amplitude of 2F component	0.33 [μV]
state of subjects	
blink artifacts (R_B)	0.10
posterior alpha wave (R_α)	5.8 [%]
EMG artifacts (R_E)	0 [%]

(b-2) averaged waveform



(b-3) power spectrum

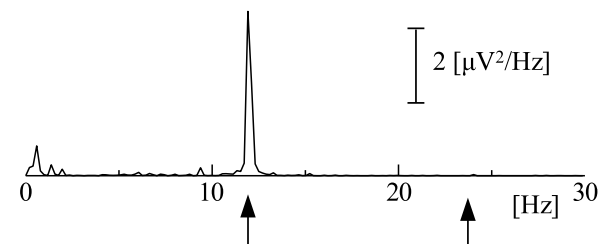


Fig. 2.6: Comparison of VEP responses between (a) before taking rest and (b) after taking rest. (a-1) parameters, (a-2) averaged waveform of VEP and (a-3) power spectrum for the data before taking rest. (b-1), (b-2) and (b-3) correspond same ones for the data after taking rest.

第3章 脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定

3.1 まえがき

視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) は、視覚刺激に対する脳の電氣的活動を頭皮上から記録 [2] したもので、背景脳波活動に比べ低振幅のため、通常は刺激同期加算平均法 [2][33] で成分を抽出する。しかし VEP の反応は一発一発の刺激に対して少なからず変動があるため、刺激同期加算平均による加算平均波形は歪み、振幅が低下する。また被検者への負担から、長時間の刺激はできず、加算平均による雑音成分減衰が十分でない場合も起こる。

視覚刺激を用いた脳機能解析に、視覚刺激時の背景脳波活動 (主に後頭部優位律動) 変化を捉えるものがある。視覚刺激により後頭部優位律動の周波数が変化する“引き込み現象” [61] では、刺激に対する後頭部優位律動の特徴 [62] や VEP との関連性 [65] などが検討される。また脳波検査では、ストロボ光により誘発される VEP の反応と後頭部優位律動の抑制を同時に見る [16]。上記では、VEP のみならず後頭部優位律動の振幅も見る必要がある。両者の周波数が近い場合、解析手段の選定には注意を要する。以上、加算平均における波形の歪みや雑音成分残存の影響を考慮して VEP の振幅を正確に測定し、背景脳波活動の特徴を同時に捉えることは重要である。

刺激同期加算平均による波形劣化の研究では、刺激頻度とサンプリング間隔の問題から生じる jitter の影響 [99]、振幅と潜時の変動による波形劣化とその波形復元法 [77] などがある。波形復元法 [77] では、波形劣化補正のために、波形変動の統計的性質を事前に知る必要があった。VEP と後頭部優位律動など重畳する成分の分離手段では、独立成分分析 [100] は有効で、脳波と瞬目アーチファクトの分離 [78]、聴覚誘発電位と背景脳波活動の分離 [79] などがある。独立成分分析を用いる場合は複数チャンネルのデータが必要で、また得られた結果が必ずしも生理学的解釈に一致すると限らない点に問題があった。

これまでに上記の問題点に対して、過去に提案されたマルコフ過程振幅正弦波脳波モデル [80] を用いて、周波数領域で重畳する VEP と後頭部優位律動の成分を分離できる可能性を検討してきた [101][102]。本章では、これまでの研究結果 [101][102] に基づいて方法を再構築し、方法の有効性をシミュレーションデータにより定量的に評価するとともに、その妥当性を実データへの適用を通して検討した。

3.2 刺激同期加算平均法による VEP 振幅の推定

刺激同期加算平均法 [33] で VEP の振幅を推定する一般的な手順を Fig. 3.1 に示す. まず, 一定の刺激頻度で視覚刺激が呈示された区間のデータ (Fig. 3.1(a)) を, 刺激呈示時刻を基準に複数の区分に分割し (Fig. 3.1(b) 左), 区分化された原データから刺激同期加算平均により加算平均波形を得る (Fig. 3.1(c) 上). 3.5 [Hz] 以上の steady-state VEP では, 刺激頻度 f_s [Hz] に 1F 成分が, その 2 倍周波数に 2F 成分が出現し, 加算平均波形のパワースペクトル (Fig. 3.1(c) 下) から VEP の振幅を計算する [2].

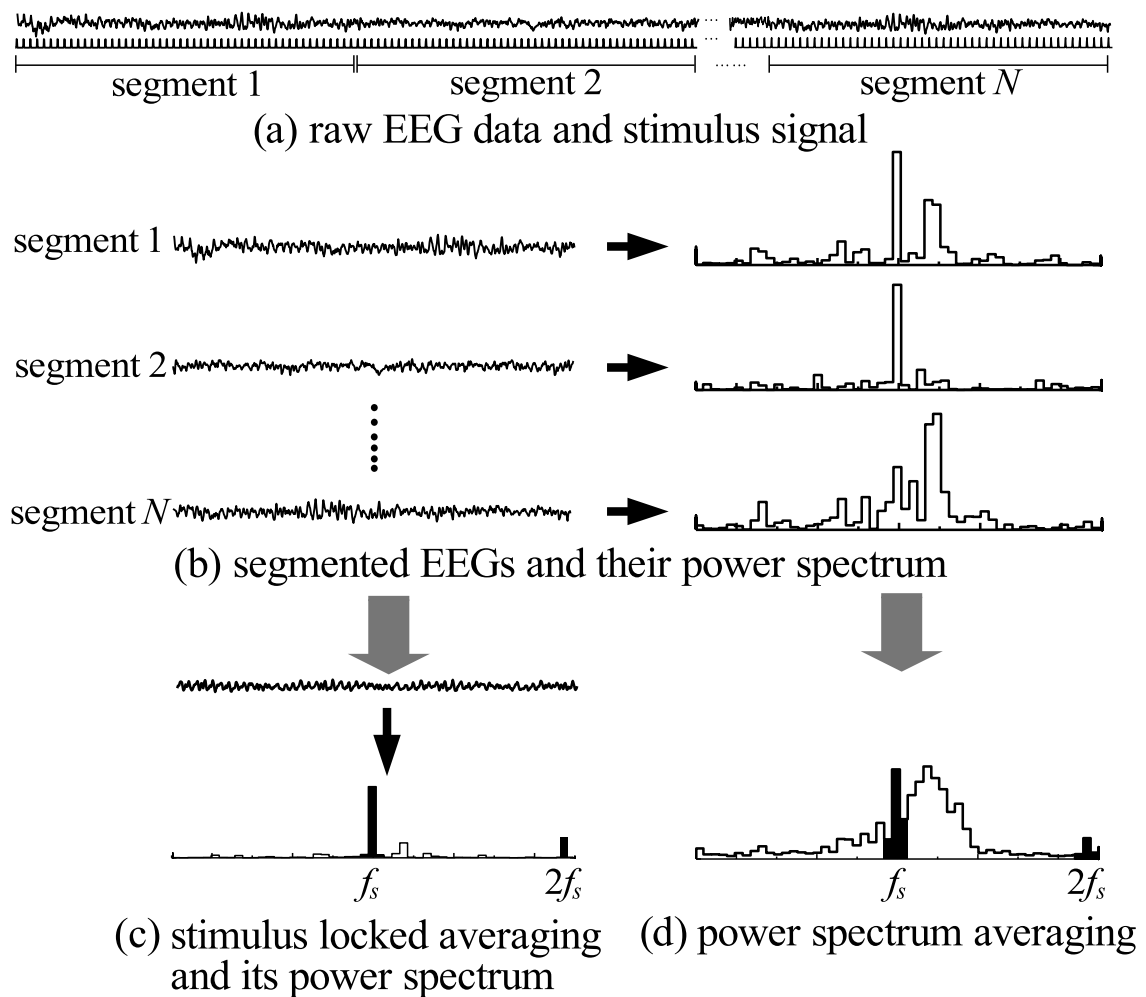


Fig. 3.1: Outline of conventional analysis method for estimating VEP amplitude.

刺激同期加算平均法 [33] は, 個々の刺激に対する有効信号は同一との仮定があり, VEP の反応に変動がなければ振幅推定精度は加算回数に依存する. しかし実際には振幅と潜時に少なからず変動があり, 特に flash VEP では顕著 [11] で, 加算平均波形は歪み, 実際の振幅 (刺激区間全体の平均振幅値) よりも小さな値をとる. また雑音成分が残る場合, その影

響で実際の VEP 振幅よりも大きな値をとる可能性も考えられる。また、VEP 以外の成分は加算平均で減衰し、後頭部優位律動の特徴を見ることはできない。

一方、区分化された原データからパワースペクトルを求め (Fig. 3.1(b) 右), これらを加算平均する方法 (Fig. 3.1(d)) が考えられる。このパワースペクトル加算平均法 [103] は、原データの情報がパワースペクトル上に全て反映されるが、VEP 以外の後頭部優位律動や他の雑音成分も含まれる。従って、刺激頻度周辺 (f_s [Hz] と $2f_s$ [Hz]) の成分を抽出しても、VEP 振幅値は真値より大きくなり、特に VEP と後頭部優位律動の周波数が近いと、その影響は大きい。しかし、パワースペクトル加算平均法で得られた情報には全ての成分が含まれるため、これら重畳する成分を適切に分離できれば、振幅劣化の影響を受けずに VEP と後頭部優位律動の振幅を同時に把握可能となる。

3.3 脳波モデルを用いた成分分離による振幅推定

3.3.1 振幅推定法の手順

提案法では、Fig. 3.1(d) のパワースペクトル加算平均法の情報から、マルコフ過程振幅正弦波脳波モデル (脳波モデル)[80] によって VEP, 背景脳波活動 (後頭部優位律動), 白色雑音の成分を分離し、各成分の振幅を推定した。この脳波モデルは、時系列上の特徴を直接捉えるものではなく、脳波出現の統計的性質をパワースペクトル情報に基づいて表現する。脳波を構成する個々の要素を個別にモデル化して捉えるため、周波数領域で各成分が重畳した場合も分離可能である。このため、パワースペクトル情報から VEP と後頭部優位律動の振幅を同時に推定する手段として適当と考えられる。

脳波モデルは、脳波を構成する 1 つの要素を、振幅が 1 次マルコフ過程に従って変動する正弦波によって捉え、この関数を組み合わせることで脳波全体の特徴を表現する。パワースペクトル領域での数式は

$$g(f) = \sum_{k=1}^K \left\{ \frac{0.25\Delta t (\sigma_k^\xi)^2}{1 + (\gamma_k)^2 - 2\gamma_k \cos 2\pi\Delta t(f - m_k)} + \frac{0.25\Delta t (\sigma_k^\xi)^2}{1 + (\gamma_k)^2 - 2\gamma_k \cos 2\pi\Delta t(f + m_k)} \right\} + \Delta t (\sigma^v)^2 \quad (3.1)$$

となる。 $g(f)$ は周波数 f [Hz] におけるパワースペクトルの値で、 m_k は平均周波数、 γ_k は 1 次マルコフ過程の係数、 σ_k^ξ , σ^v は互いに独立な正規性白色雑音の標準偏差、 Δt はサンプリング間隔である。

脳波モデルを構成する個々の要素は、パワースペクトル上では平均周波数 m_k でピークを持つ形状となり、これらを複数組み合わせることでパワースペクトル全体の特徴を Fig. 3.2 のように捉える。Fig. 3.2 (a) は刺激頻度 f_s [Hz] における VEP が後頭部優位律動に重畳し

た状態を模している。元のパワースペクトル形状に合うように、脳波モデルを構成する要素の個数 K と各要素に含まれるモデルパラメータ ($m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi$ および σ^v) を決定する。刺激頻度 f_s [Hz] に最も近い要素を VEP 成分 (Fig. 3.2 (b)) , その他の要素を後頭部優位律動成分 (Fig. 3.2 (c)) と白色雑音 (Fig. 3.2(d)) と見なせば、VEP と後頭部優位律動の振幅をそれぞれ推定可能となる。

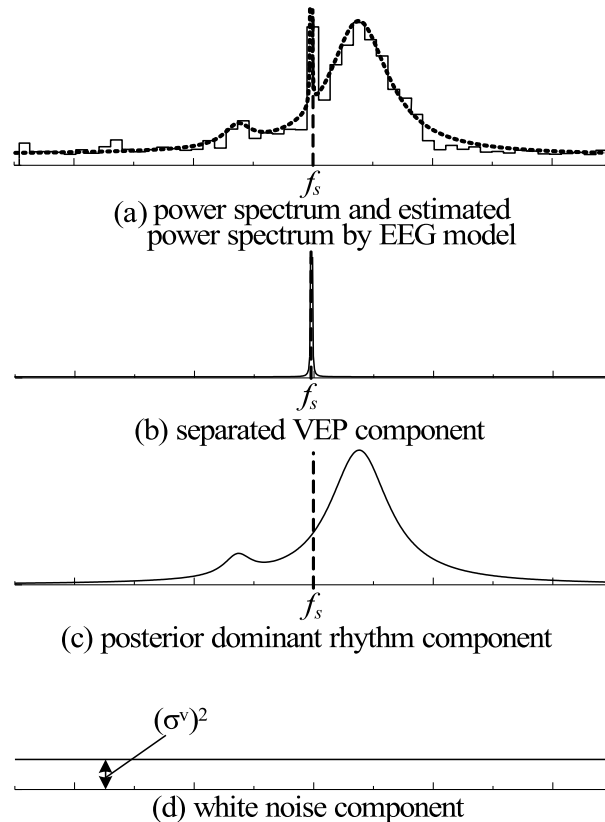


Fig. 3.2: Estimation of VEP and dominant rhythm component by EEG model.

3.3.2 モデルパラメータの決定法

パワースペクトルの特徴を脳波モデルで捉えるには、モデルパラメータ $m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi, \sigma^v$ とモデル次数 (モデル構成要素数) K を適切に決定する必要がある。これらモデルパラメータは、非線形最適化計算法の Fletcher-Powell 法 [104] を用い、元のパワースペクトルと脳波モデルのパワースペクトルの誤差が最少となるよう決定した [80]。脳波モデルの次数 K は AIC (Akaike information criterion) [105][106] を規範とし、これが最少となるものを採用した。

最適化計算には、脳波モデルの初期パラメータが必要で、これらは元のパワースペクトルから求めた。元のパワースペクトルから読み取る値は、 k 番目の要素に対してピーク周

波数 f_k^p とそこでのパワースペクトルの値 H_k , および指定範囲内におけるパワースペクトルの面積 S_k の3つである. まず VEP と後頭部優位律動をそれぞれ1つの要素で表し, VEP の要素を1個目 ($k = 1$), 後頭部優位律動の要素を2個目 ($k = 2$) とした. VEP の要素は, ピーク周波数 f_1^p に刺激頻度 f_s [Hz], H_1 はそこでのパワースペクトルの値とした. 面積 S_1 は, $f_s \pm 0.5$ [Hz] 帯域のパワースペクトル成分量の総和とした. 後頭部優位律動は waxing-and-wanning[4] による振幅変動が大きく, 周波数も 1 [Hz] 近く変動することがある. そのため, 短時間のデータから得たパワースペクトルに明瞭なピークが見られなかったり, 多峰性のピークとなることがしばしば起こる. そこで, 後頭部優位律動に対応したモデルでは, ピーク周波数 f_2^p はパワースペクトル上のピーク値ではなく, α 波帯域 (8 - 13 [Hz]) 全体のパワースペクトルの値を用いて

$$f_2^p = \frac{\sum_{j=f_2^l/\Delta f}^{f_2^h/\Delta f} P(j\Delta f)j\Delta f \cdot \Delta f}{\sum_{j=f_2^l/\Delta f}^{f_2^h/\Delta f} P(j\Delta f)\Delta f} \quad (3.2)$$

で表される重心周波数から求めた. ここで Δf は周波数分解能, $P(j\Delta f)$ はパワースペクトルの値, f^l, f^h は計算を行う帯域の下限と上限で, ここでは 8 - 13 [Hz] とした. ただし, 刺激頻度 $f_s \pm 0.5$ [Hz] 帯域は VEP 成分を多く含むため, その影響を考慮して計算から除外した. H_2 は式 (3.2) で決定された f_2^p [Hz] でのパワースペクトルの値, S_2 は 8 - 13 [Hz] 帯域のパワースペクトル成分量の総和から, S_1 を差し引いた値とした.

以上で求めたパラメータより, 脳波モデルの初期パラメータ ($m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi, \sigma^v$) は文献 [80] で導出されたものを利用して求めた. その関係式は

$$m_k = f_k^p \quad (3.3)$$

$$\gamma_k = \frac{H_k - S_k \Delta t}{H_k + S_k \Delta t} \quad (3.4)$$

$$\sigma_k^\xi = \frac{4S_k \sqrt{H_k \Delta t}}{H_k + S_k \Delta t} \quad (3.5)$$

$$\sigma^v = 1 \quad (3.6)$$

で, この初期パラメータから Fletcher-Powell 法で最終的なモデルパラメータを得た.

これで VEP と後頭部優位律動の成分に対応した脳波モデルが構成できたが, 後頭部優位律動のパワースペクトル形状は多峰性となることがあり, 脳波モデルの要素1つでは表現できない場合もある. そこで, 後頭部優位律動を捉える3個目の要素 ($k = 3$) を用意し, この要素決定に必要なパラメータ f_3^p, H_3, S_3 は以下の要領で得た. まず, 2個目の要素のピーク周波数 $f_2^p \pm 1.0$ [Hz] 以外で, 最大ピークを探す. その地点から, 低域および高域に対してパワースペクトル上に谷がある地点を探し, 谷から谷までの帯域を計算範囲とした. 但し α 波帯域である 8 - 13 [Hz] を越える場合は, そこで打ち切った. この周波数帯域内のパワースペクトルの面積を S_3 とした. 同様に重心周波数を式 (3.2) で求め, これより f_3^p

と H_3 を得た. これらの値を用いて初期パラメータを計算し, 全体の最適化を行った. ただし先に求めた S_2 は, S_3 の値を差し引いたものに修正した. 後頭部優位律動を2つの要素 ($k = 2, 3$) で表した時と, 1つの要素 ($k = 2$) で表した時の AIC を比較し, 前者の AIC が小さい場合は要素をさらに追加 ($k = 4$) し, 同様の手順でモデル化を繰り返した. そうでない場合はモデル化を終了した.

3.4 シミュレーションによる評価

3.4.1 データの作成

提案法の有効性を, シミュレーションデータを用いた解析により検証した. データは, VEP と背景脳波活動に対応する波形を作成し, それらの足し合わせで得た. VEP の変動と背景脳波活動の影響を検討するため, VEP は波形変動ありとなしで, 背景脳波活動は低振幅と高振幅の, 計 $2 \times 2 = 4$ 通りのデータを作成した. また, 刺激頻度は α 波帯域に存在し, 両者の成分が重畳する状況とした.

VEP の数式モデルは, 各刺激に対する反応を1周期の正弦波で表し, この振幅と周期を変動させて得た. 具体的には, i 番目の刺激に対する数式を

$$y_i^V(t) = \begin{cases} a_i^V \sin\{2\pi f_i^V(t - \frac{i-1}{f_s})\} & (\frac{i-1}{f_s} \leq t \leq \frac{i-1}{f_s} + \frac{1}{f_i^V}) \\ 0 & (t < \frac{i-1}{f_s}, \frac{i-1}{f_s} + \frac{1}{f_i^V} < t) \end{cases} \quad (3.7)$$

で表し, これを刺激ごとに発生させたものの総和で VEP 全体のデータを

$$E(t) = \sum_{i=1}^I y_i^V(t) \quad (3.8)$$

とした. ここで正弦波の振幅 a_i^V は平均 \bar{a}^V , 標準偏差 σ^a の正規分布, 周波数 f_i^V は, 平均が刺激頻度 f_s , 標準偏差 σ^f の正規分布に従って変動させた.

背景脳波活動 (後頭部優位律動) を表す数式は, 時間領域におけるマルコフ過程振幅正弦波脳波モデル [80] を利用した. 具体的数式は

$$x_\alpha(n\Delta t) = a_\alpha(n\Delta t) \sin(2\pi m_\alpha n\Delta t) + v(n\Delta t) \quad (3.9)$$

$$a_\alpha((n+1)\Delta t) = \gamma_\alpha a_\alpha(n\Delta t) + \xi_\alpha(n\Delta t) \quad (3.10)$$

であり, 式 (3.9) の振幅 $a_\alpha(n\Delta t)$ が, 式 (3.10) の1次マルコフ過程に従って決定される. n はデータ番号, m_α は平均周波数, Δt はサンプリング間隔, γ_α は1次マルコフ過程の係数, $v(n\Delta t)$ と $\xi_\alpha(n\Delta t)$ は白色雑音 (それぞれ平均0で標準偏差は σ_α^ξ と σ^v) である.

シミュレーションデータにおける各パラメータの値は, 以下のように設定した. VEP の刺激頻度 f_s は 8, 9, 10, 11, 12 [Hz] の5種類, 振幅は $\bar{a}^V = 4$ [μV] とした. 標準偏差 σ^a と σ^f

は、変動がない条件で $\sigma^a = \sigma^f = 0$ 、変動がある条件では $\sigma^a = 2.0$ [μV], $\sigma^f = 1.0$ [Hz] とした。背景脳波活動は、 $m_\alpha = 10.0$ [Hz], $\gamma_\alpha = 0.98$, $\sigma_\alpha^s = 22.9$, $\sigma^v = 10.0$ とした。これは、閉眼状態で後頭部優位律動が出現している状態に対応し、背景脳波活動が高振幅な場合とした。低振幅な場合は、開眼状態で後頭部優位律動が消失している状態を想定し、式 (3.9) の右辺第 1 項を消去し、白色雑音のみとした。サンプリング間隔は $\Delta t = 5$ [ms] とし、1 区分 5.12 [s] のデータを 10 区分作成した。このデータを用いて、Fig. 3.1(c) と (d) に示した刺激同期加算平均波形とそのパワースペクトル、パワースペクトル加算平均データを得た。

3.4.2 評価方法

シミュレーションデータに対して提案法と Fig. 3.1(c) の刺激同期加算平均法、Fig. 3.1(d) のパワースペクトル加算平均法の 3 者で VEP と後頭部優位律動の振幅推定を行い、真値と比較した。提案法では、VEP と後頭部優位律動のモデルからパワースペクトルの面積 S を計算し、振幅推定値を $4\sqrt{S}$ で求めた [80]。刺激同期加算平均法とパワースペクトル加算平均法では、VEP の振幅値は刺激頻度 $f_s \pm 0.5$ [Hz] のパワースペクトルの面積から、後頭部優位律動の振幅値は α 波帯域のパワースペクトルの面積から VEP の面積を除外した値で得た。さらに、式 (3.7) の VEP のシミュレーションデータのみを用いて、パワースペクトル加算平均データから振幅値を算出し、これを VEP 振幅の真値とした。後頭部優位律動の真値も式 (3.10), (3.9) で作成されたデータのみを用い、同様の手順で計算した。

評価パラメータとして、振幅の真値 A_τ と各方法で得られた振幅推定値 \hat{A} との差異から、誤差率を

$$\varepsilon = \frac{\hat{A} - A_\tau}{A_\tau} \times 100 \quad [\%] \quad (3.11)$$

と定義した。評価の統計的精度を高めるため、シミュレーションデータは 10 回分作成し、10 回分の平均値と標準偏差から結果を検討した。

3.4.3 振幅推定結果

Fig. 3.3 に振幅推定値を真値と比較した結果を示す。上段が VEP (estimated VEP amplitude)、下段が後頭部優位律動の振幅推定値 (estimated amplitude of posterior dominant rhythm) である。左 2 列は背景脳波活動が高振幅の条件 (high amplitude background activity) で、1 列目は (C1) VEP に変動が無い条件 (VEP without variability)、2 列目が (C2) VEP が変動している条件 (VEP with variability) である。右 2 列 (C3), (C4) は、背景脳波活動が低振幅の条件 (low amplitude background activity) で、VEP に関する条件は左 2 列と同様である。個々の図は、振幅推定値の分布 (上) と誤差率の値 (下) からなっている。上の図で横軸は刺激頻度、縦軸は振幅値を表し、 \square は真値 (true value)、 \circ が提案法 (proposed)、 \triangle が刺激同期加算平均法 (stimulus locked averaging)、 \diamond がパワースペクトル

加算平均法 (power spectrum averaging) での振幅推定値の平均値と標準偏差である。下の表は、提案法、刺激同期加算平均法、パワースペクトル加算平均法の順で、全ての刺激頻度での誤差率の平均値と標準偏差である。背景脳波活動が低振幅の場合、後頭部優位律動は全くないため、振幅推定値及び誤差率は表示していない。全データ中、脳波モデルの構成要素が2個となったのは100例、3個が100例で、4個以上はなく、モデル次数を可変としたことは有用であった。

上段の VEP 振幅推定値について、提案法はいずれも誤差率が他と比較して小さく、背景脳波活動が高振幅で VEP に変動がある最悪条件 (C2) においても -2.8 ± 4.7 [%] であった。特に (C2) の刺激頻度 10 [Hz] では、後頭部優位律動の平均周波数が同じで最も両者の成分が重なるが、この場合も真値に近い値となった。これらより、提案法の VEP 振幅推定精度は高いものと判断できる。刺激同期加算平均法では、背景脳波活動が低振幅で VEP の変動もない理想状況 (C3) では、誤差率が 1.2 ± 4.4 [%] と低くなったが、VEP に変動がある (C4) では誤差率が -12 ± 3.6 [%] と、変動の影響が結果に強く反映された。(C2) の刺激頻度 10 [Hz] では、(C1) の VEP に変動がない場合よりも真値に近い値となった。これは、VEP 変動による振幅低下の影響と、加算平均後も残存する後頭部優位律動の成分による振幅増加の影響が相殺されたものと判断され、VEP の振幅推定精度が高いわけではないと考えられる。パワースペクトル加算平均法では、背景脳波活動の影響が顕著に表れ、(C1)、(C2) での誤差率は極端に高く、特に刺激頻度 10 [Hz] の振幅推定値が最も高かった。(C4) において、誤差率が 2.8 ± 4.1 [%] と刺激同期加算平均法のそれよりも小さいことから、パワースペクトル加算平均法は VEP の変動にあまり影響されないことがうかがえる。

下段の後頭部優位律動の振幅推定値については、(C1)、(C2) のいずれも、提案法の誤差率が 3.9 ± 1.8 [%] と -4.1 ± 1.9 [%] と最小であった。パワースペクトル加算平均法では、VEP 出現区間に含まれる成分の影響で誤差率が大きかった。刺激同期加算平均法では、VEP 以外の成分は減衰するため、ここで得られた振幅値は後頭部優位律動の振幅ではなく、加算平均後も残る成分である。これは10回程度の加算平均では、背景脳波活動が高振幅な場合には加算回数が十分でないことを意味している。

以上より、提案法は全ての条件において精度の差が小さいと判断される。

3.5 実データでの検証

実データに対して本方法を適用し、シミュレーション結果と比較することで、実際の VEP 記録に対する有効性を検討した。変動の大きいフラッシュ刺激に対する VEP を対象とし、開眼時と閉眼時で VEP と後頭部優位律動の振幅を推定した。

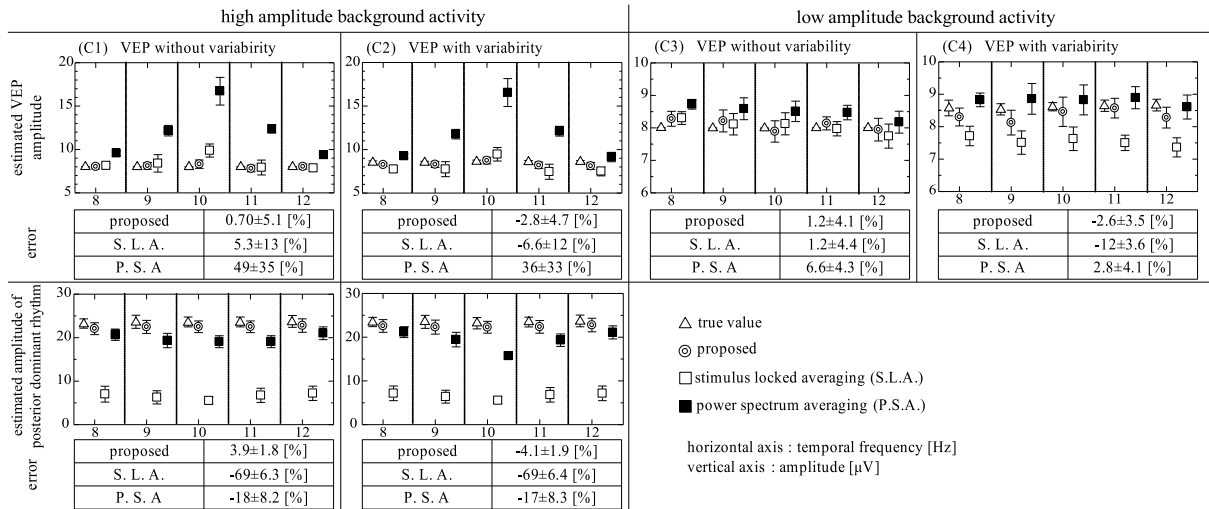


Fig. 3.3: Estimated amplitudes and error rate of VEP component (upper part) and posterior dominant rhythm (lower part) for simulation data

3.5.1 記録条件

健康被検者 (21 歳, 男性) 1 名に対して, 眼前 57 [cm] においたストロボランプより 30 秒間刺激を呈示した. 刺激頻度はシミュレーションと同じ 8, 9, 10, 11, 12 [Hz] の 5 種類で, 開眼時と閉眼時の記録を行った. 国際 10-20 法 [30] に従い, 部位 Oz から両耳朶連結基準導出で, サンプリング周波数 200 [Hz], 低域遮断周波数 0.53 [Hz], 高域遮断周波数 60 [Hz] の条件で脳波を記録した. 被検者には, 事前に記録趣旨を説明し, 文書による同意を得た. データの一部をオーバーラップさせ, シミュレーションと同様に 1 区分 5.12 秒で 10 区分の原データを作成した.

3.5.2 振幅推定結果

Fig. 3.4 に VEP と後頭部優位律動の振幅推定結果を示す. 真値ならびに真値との誤差率がない以外は Fig. 3.3 と同様で, 上段が VEP, 下段 が後頭部優位律動の振幅, 左が背景脳波活動の高振幅である閉眼時 (closed eye state), 右が低振幅である開眼時 (open eye state) である. モデルの構成要素は全てのデータで 3 個となり, これは実データの優位律動成分のパワースペクトルが多峰性であったことを示している.

VEP の振幅は, 開眼時の振幅推定値では常にパワースペクトル加算平均法が最大で, 提案法, 刺激同期加算平均法の順で低く, これは VEP の変動による影響と推察できる. 閉眼時では, 刺激頻度 10, 11, 12 [Hz] の 3 点でパワースペクトル加算平均法の振幅が最大となり, これは後頭部優位律動の影響と考えられる. この 3 点では, 刺激同期加算平均法の振幅推定値が提案法のそれよりも同等または大きく, これはシミュレーション結果から, VEP

変動による振幅低下と後頭部優位律動の残存成分による振幅増大の影響が相殺されたためと考えられる。

後頭部優位律動の振幅では、提案法の振幅値が最大で、次いでパワースペクトル加算平均法となった。これはシミュレーション結果と比較しても、VEPの帯域に含まれる後頭部優位律動の成分が影響している可能性が高い。刺激同期加算平均法による振幅推定値は、除去しきれなかった後頭部優位律動成分となるが、加算平均後も雑音が多く残っていることが分かる。

以上で述べた実データの結果と、シミュレーション結果を総合すると、提案法による振幅推定結果は、実データにおける真値に最も近い可能性が高いと判断される。

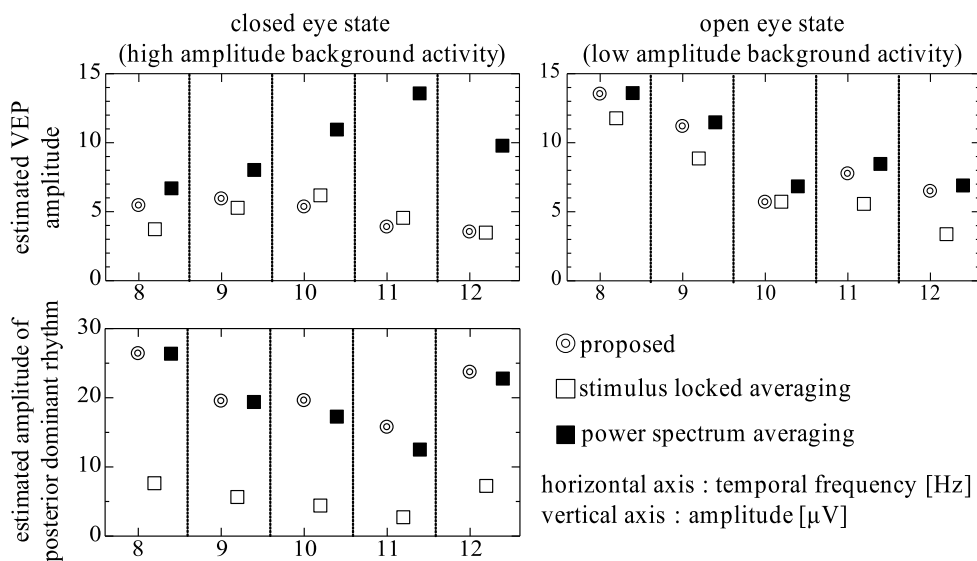


Fig. 3.4: Estimated amplitudes of VEP component (upper part) and posterior dominant rhythm (lower part) for actual data.

3.6 考察

3.6.1 本方法の有用性

提案法は全ての条件で真値に近い振幅推定値となり、他の手法より手順は複雑だが、steady-state VEPの振幅を正確に求める手段として有用と判断される。また、脳波モデルの初期パラメータ決定において、VEPと後頭部優位律動のピーク周波数の求め方が異なるため、両者のピークが完全に重なった場合でも2つの要素を分離できる。そのため、提案法は文献 [62], [65] であげられた事例に対する解析手段として有用と考えられる。臨床での閃光刺激による賦活検査 [16] においても、VEPの反応とともに後頭部優位律動の抑制を見るため、提案法の利用が有効となる。

3.6.2 実データへの適用

今回利用したシミュレーション条件では、背景脳波活動として α 波帯域のみを考慮した。これは健常成人を念頭においたため、実データにおいても後頭部優位律動が主で、 θ 波や β 波帯域の成分はほとんどなかった。臨床のデータにおいては、脳機能異常などにより後頭部優位律動の徐波化[4]や θ 波、 δ 波、 β 波の出現が考えられる。その場合は、全帯域をモデル化の対象にすることが必要である。

また、VEPの解析に影響を与える瞬目アーチファクトや筋電図アーチファクトなどは、本研究で取り扱ったデータにはほとんど含まれなかったため、考慮しなかった。瞬目アーチファクトに関しては、出現箇所のデータを解析から除外することで対処できる。持続的な筋電図アーチファクトに対しては、脳波モデルの白色雑音の要素にある程度吸収されると考えられる。

刺激同期加算平均では、刺激頻度とサンプリング間隔の関係による jitter[99]の影響が含まれる。しかし、この影響は全ての結果に均一に入っており、本研究で用いたデータでの jitter の変動は VEP の変動に比べて十分小さく、無視してよいものと判断する。

3.7 まとめ

脳波モデルを用いて VEP と後頭部優位律動の振幅を同時に推定する方法を提案した。シミュレーション結果より、提案法は刺激同期加算平均法と比べ真値に近い値をとり、実データにおいてもシミュレーションと整合性のある結果となった。提案法は、VEP と後頭部優位律動の振幅を精度よく同時推定する方法として有用と考えられる。

第4章 脳波モデルによる視覚誘発電位の 振幅推定と特徴解析

4.1 まえがき

視覚誘発電位 (Visual evoked potentials: VEPs) は、視覚刺激に対する脳の電氣的活動を頭皮上から記録したものであり、視覚機能の解析や視覚疾患の診断などに利用されている [2]。VEP の振幅は背景脳波活動に比べ低振幅であるため、通常は刺激同期加算平均法 [33] により成分の抽出を行う。刺激同期加算平均法では、振幅推定精度は加算回数に依存するため、正確な VEP 成分の推定のためには、十分な記録データが必要となる。しかしながら、実データでは、アーチファクト (雑音) の混入があるため加算平均波形に影響する場合がある。

一方、後頭部優位律動 (α 波) は、安静閉眼時に後頭部を中心として出現し、視覚刺激などにより抑制される。これまでに、視覚刺激時の後頭部優位律動の特徴 [63] や、VEP との関連性 [65] などが検討されている。上記では VEP のみならず後頭部優位律動の振幅も見る必要があり、両者の周波数が近い場合、解析手段の選定には注意を要する。

第3章では、過去に提案されたマルコフ過程振幅正弦波脳波モデル [80] を用いて、周波数領域で重畳する VEP と後頭部優位律動の成分を分離する手法を提案した [83]。本章では、提案法の有効性を実データへの適用により評価した。9名の被検者から記録した実データに対して提案法を適用し、推定された VEP と後頭部優位律動の振幅より提案法の有効性を検討した。

4.2 方法

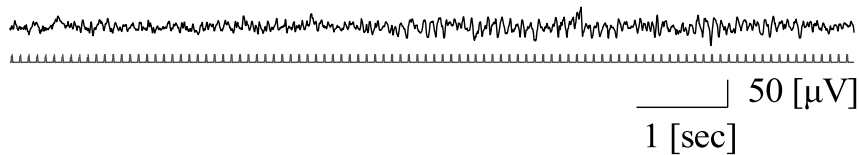
4.2.1 記録と対象

健常成人9名 (21 - 25 歳, 全員男性) に対して、閉眼状態で眼前 57 [cm] においたストロボランプより 30 秒間刺激を呈示した。刺激頻度は 8, 9, 10, 11, 12 [Hz] の5点とした。国際 10-20 法 [30] に従い、部位 Oz から両耳朶連結基準導出で、サンプリング周波数 200 [Hz]、低域遮断周波数 0.53 [Hz]、高域遮断周波数が 60 [Hz] の条件で脳波を記録した。被検者には、事前に記録趣旨を説明し、文書による同意を得た。データの一部をオーバーラップさせ、1 区分 5.12 [s] の原データを 10 区分作成した。この原データから、高速フーリエ変換

(FFT) によりパワースペクトルを求め、これを加算平均することで、パワースペクトル加算平均のデータを得た。

Fig.4.1 (a) に一例として、刺激頻度 10 [Hz] の視覚刺激を呈示している区間の脳波時系列を示す。刺激呈示時刻を表すトリガ信号を波形の下に示している。Fig.4.1 (a) では刺激に同期した律動が確認できる。この脳波時系列に対してパワースペクトル加算平均法により求めたパワースペクトルを Fig.4.1 (b) に示す。パワースペクトル中には刺激頻度に同期した周波数 (10 [Hz]) に 1F 成分が、その 2 倍周波数 (20 [Hz]) に 2F 成分が出現しているのが確認できる。

(a) Raw EEG data and stimulus signal



(b) Power spectrum of raw EEG data

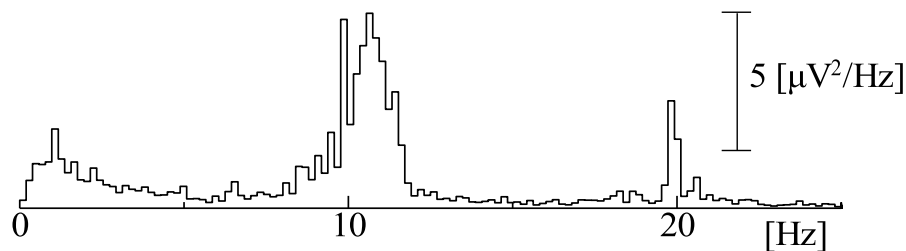


Fig. 4.1: Recorded raw VEP and its power spectrum.

4.2.2 VEP と後頭部優位律動の振幅推定

振幅推定法の手順

提案法 [83] では、Fig.4.1(b) のパワースペクトル加算平均法の情報から、マルコフ過程振幅正弦波脳波モデル (脳波モデル)[80] によって VEP, 後頭部優位律動, 白色雑音の成分を分離し、各成分の振幅を推定した。この脳波モデルは、時系列上の特徴を直接捉えるものではなく、脳波出現の統計的性質をパワースペクトル情報に基づいて表現する。脳波を構成する個々の要素を個別にモデル化して捉えるため、周波数領域で各成分が重畳した場合も分離可能である。

脳波モデルは、脳波を構成する 1 つの要素を、振幅が 1 次マルコフ過程に従って変動する正弦波によって捉え、この関数を組み合わせて脳波全体の特徴を表現する。パワースペ

クトル領域での数式は

$$g(f) = \sum_{k=1}^K \left\{ \frac{0.25\Delta t (\sigma_k^\xi)^2}{1 + (\gamma_k)^2 - 2\gamma_k \cos 2\pi\Delta t(f - m_k)} + \frac{0.25\Delta t (\sigma_k^\xi)^2}{1 + (\gamma_k)^2 - 2\gamma_k \cos 2\pi\Delta t(f + m_k)} \right\} + \Delta t(\sigma^v)^2 \quad (4.1)$$

となる. $g(f)$ は周波数 f [Hz] におけるパワースペクトルの値で, m_k は平均周波数, γ_k は1次マルコフ過程の係数, σ_k^ξ , σ^v は互いに独立な正規性白色雑音の標準偏差, Δt はサンプリング間隔である.

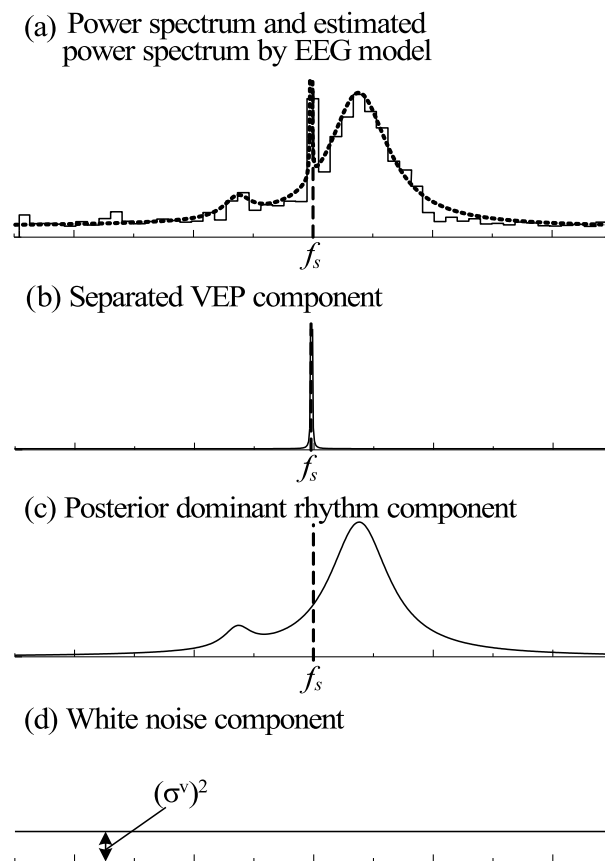


Fig. 4.2: Estimation of VEP and dominant rhythm component by EEG model.

脳波モデルを構成する個々の要素は, パワースペクトル上では平均周波数 m_k でピークを持つ形状となり, これらを複数組み合わせるとパワースペクトル全体の特徴を Fig.4.2 のように捉える. Fig.4.2 (a) は刺激頻度 f_s [Hz] における VEP が後頭部優位律動に重畳した状態を模している. 元のパワースペクトル形状に合うように, 脳波モデルを構成する要素

の個数 K と各要素に含まれるモデルパラメータ ($m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi$ および σ^v) を決定する．刺激頻度 f_s [Hz] に最も近い要素を VEP 成分 (Fig.4.2 (b)) , その他の要素を後頭部優位律動成分 (Fig.4.2 (c)) と白色雑音 (Fig. 4.2(d)) と見なせば, VEP と後頭部優位律動の振幅をそれぞれ推定可能となる．

モデルパラメータの決定方法

パワースペクトルの特徴を脳波モデルで捉えるには, モデルパラメータ ($m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi$ および σ^v) とモデル次数 K を適切に決定する必要がある．これらのモデルパラメータは, 非線形最適化計算法の Fletcher-Powell 法 [104] を用い, 元のパワースペクトルと脳波モデルのパワースペクトルの誤差が最小になるように決定した [80]. 脳波モデルの次数 K は AIC (Akaike Information Criterion)[106] を規範とし, これが最小となるものを採用した.

最適化計算には, 脳波モデルの初期パラメータが必要で, これらは元のパワースペクトルから求めた [83] . 元のパワースペクトルから読み取る値は, k 番目の要素に対してピーク周波数 f_k^p とそこでのパワースペクトルの値 H_k , および指定範囲内におけるパワースペクトルの面積 S_k の3つである．まず VEP と後頭部優位律動をそれぞれ1つの要素で表し, VEP の要素を1個目 ($k = 1$) , 後頭部優位律動の要素を2個目 ($k = 2$) とした．VEP の要素は, ピーク周波数 f_1^p に刺激頻度 f_s [Hz] , H_1 はそこでのパワースペクトルの値とした．面積 S_1 は, $f_s \pm 0.5$ [Hz] 帯域のパワースペクトル成分量の総和とした．後頭部優位律動に対応したモデルでは, ピーク周波数 f_2^p はパワースペクトル上のピーク値ではなく, α 波帯域 (8 - 13 [Hz]) 全体のパワースペクトルの値を用いて

$$f_2^p = \frac{\sum_{j=f_2^l/\Delta f}^{f_2^h/\Delta f} P(j\Delta f)j\Delta f \cdot \Delta f}{\sum_{j=f_2^l/\Delta f}^{f_2^h/\Delta f} P(j\Delta f)\Delta f} \quad (4.2)$$

で表される重心周波数から求めた．ここで Δf は周波数分解能, $P(j\Delta f)$ はパワースペクトルの値, f^l, f^h は計算を行う帯域の下限と上限で, ここでは 8 - 13 [Hz] とした．ただし, 刺激頻度 $f_s \pm 0.5$ [Hz] 帯域は VEP 成分を多く含むため, その影響を考慮して計算から除外した． H_2 は式 (4.2) で決定された f_2^p [Hz] でのパワースペクトルの値, S_2 は 8 - 13 [Hz] 帯域のパワースペクトル成分量の総和から, S_1 を差し引いた値とした．

以上で求めたパラメータより, 脳波モデルの初期パラメータ ($m_k, \gamma_k, \sigma_k^\xi, \sigma^v$) は文献 [80] で導出されたものを利用して求めた．その関係式は

$$m_k = f_k^p \quad (4.3)$$

$$\gamma_k = \frac{H_k - S_k \Delta t}{H_k + S_k \Delta t} \quad (4.4)$$

$$\sigma_k^\xi = \frac{4S_k \sqrt{H_k \Delta t}}{H_k + S_k \Delta t} \quad (4.5)$$

$$\sigma^v = 1 \quad (4.6)$$

で、この初期パラメータから Fletcher-Powell 法で最終的なモデルパラメータを得た。

モデルの次数を決定するために AIC を利用し、AIC の値が最小となるモデル次数を採用した [83]。このとき、 $k = 1$ を VEP 成分とし、その他を後頭部優位律動の成分とした。

4.2.3 評価方法

提案法と従来法であるパワースペクトル加算平均法により VEP と後頭部優位律動の振幅推定を行い、両者を比較して提案法の有用性を検討した。提案法では、VEP と後頭部優位律動のモデルからパワースペクトルの面積 S を計算し、振幅推定値を $4\sqrt{S}$ で求めた [80]。パワースペクトル加算平均法では、VEP の振幅値は刺激頻度 $f_s \pm 0.5$ [Hz] のパワースペクトルの面積から、後頭部優位律動の振幅値は α 波帯域のパワースペクトルの面積から VEP の面積を除外した値より得た。

4.3 結果

Fig.4.3 に 1 名の被検者 (被検者 D, 21 歳, 男性) より得られたパワースペクトルと提案法、従来法により分離した VEP 成分と後頭部優位律動成分を示す。(i) は実データから得られたパワースペクトルと、そこから得られた脳波モデルの理論パワースペクトル (power spectrum) であり、(ii) は提案法および従来法により分離された VEP 成分 (separated VEP component)、(iii) は分離された後頭部優位律動成分 (posterior dominant rhythm) である。Fig.4.3 (a) は刺激頻度 8 Hz における結果であり、各図とも実線が提案法 (proposed)、破線がパワースペクトル加算平均法 (power spectrum averaging) を表している。この結果では、VEP 成分は後頭部優位律動の成分と周波数帯域が重畳していないため、分離された VEP 成分と後頭部優位律動成分は、提案法と従来法でほとんど同じ形状となっていた。Fig.4.3 (b) には刺激頻度 9 Hz での結果を示している。(b-ii) の従来法によって得られた VEP 成分は、提案法よりも大きな面積となっている。一方で、(b-iii) の後頭部優位律動では、従来法は提案法よりも小さな面積となっていた。

Fig.4.4 に 9 名の被検者より得た、VEP と後頭部優位律動の振幅推定結果を示す。(a) が VEP の振幅推定値 (Amplitude of VEP component)、(b) が後頭部優位律動での振幅推定値 (Amplitude of posterior dominant rhythm) である。横軸は刺激頻度 (temporal frequency)、縦軸は振幅値 (amplitude) を表し、 が従来法 (power spectrum averaging)、 が提案法 (proposed) での振幅推定値の平均値と標準偏差である。Fig.4.4 (a) の VEP 成分においては、従来法と提案法はどちらも刺激頻度 9 Hz で最大となった。その上で、刺激頻度 9, 10 Hz では、 t 検定 ($p < 0.05$) により、従来法の推定振幅は提案法と比べて有意に高くなった。逆に、Fig.4.4 (b) の後頭部優位律動の振幅推定値では、刺激頻度 9 Hz のとき、提案法、従来法ともに振幅が最小となったが、このとき、従来法は提案法に比べて振幅が有意 ($p < 0.1$) に低くなった。

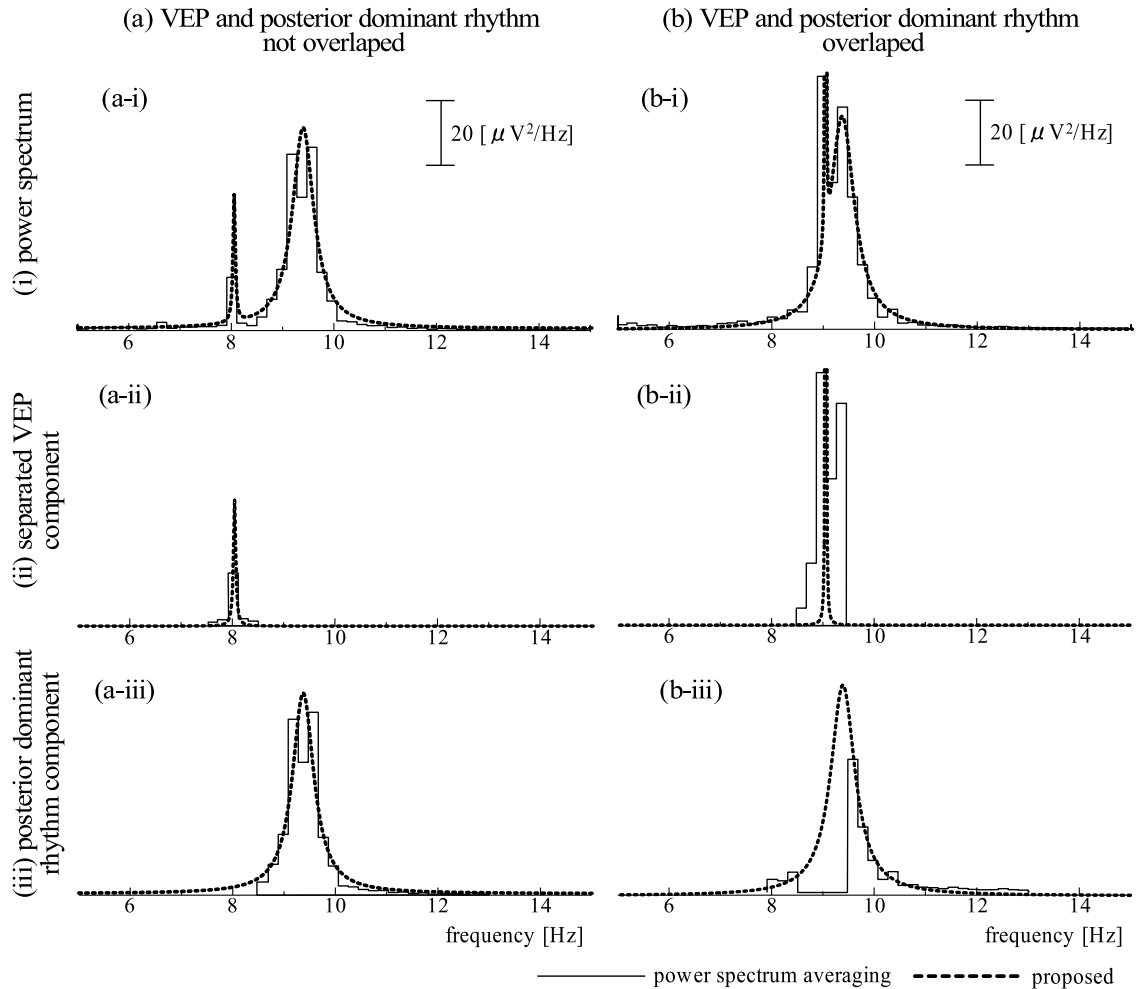


Fig. 4.3: Comparison between proposed method and conventional method.

4.4 考察

4.4.1 提案法の有効性

従来法であるパワースペクトル加算平均法では、パワースペクトルから各成分を単純な周波数領域の区分で分離を行っている。そのため、Fig.4.3 (b) のように VEP 成分と後頭部優位律動成分が周波数領域で重畳する場合には、VEP 成分には後頭部優位律動の成分が一部含まれ、その分後頭部優位律動成分が減少する。提案法で用いている脳波モデルは、脳波を構成する周波数領域上の各成分を分離することが可能であるため、両者の成分が重畳する場合であってもより正確な振幅を推定することが可能となる。Fig.4.4 に示すように、VEP 成分の振幅値は提案法よりパワースペクトル加算平均法の方が大きく、後頭部優位律動成分は、パワースペクトル加算平均法の方が小さくなったことから、どの被検者に

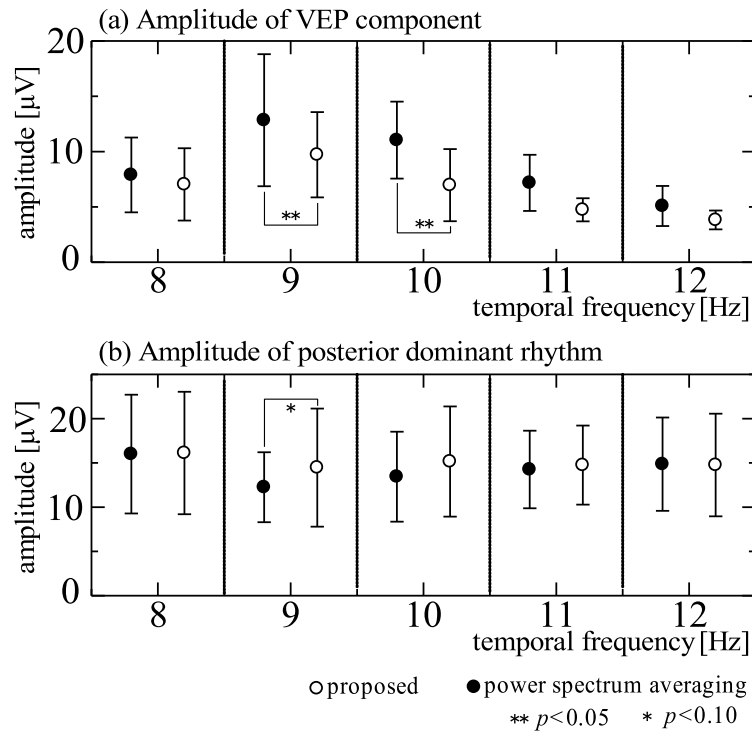


Fig. 4.4: Estimation of VEP and dominant rhythm component by EEG model.

においても提案法とパワースペクトル加算平均法の結果は同様の特徴を持っていたと判断できる。これらの結果は、シミュレーションデータにより提案法と従来法を比較した結果 [83] と整合性があり、提案法による振幅推定結果は、実データにおける真値に最も近い可能性が高いと考えられる。

以上より、提案法は、VEP 成分と後頭部優位律動成分の振幅を精度よく同時推定する方法として有効と考えられる。

4.4.2 提案法の利用

本研究では背景脳波活動として α 波成分のみを考慮した。これは今回用いたデータでは後頭部優位律動が主で、 θ 波や β 波はほとんど含まれていなかったため考慮しなかった。しかしながら、脳機能異常などによりこれらの成分が出現することも考えられる。その場合には、提案法では全帯域をモデル化の対象とすることで容易に対応することが可能である。

4.5 まとめ

実際の VEP 記録データには、VEP の他に背景脳波活動なども混入している。本研究では、実際の VEP 記録データに対して脳波モデルによる VEP 成分と後頭部優位律動の振幅推定法 [83] を適用した。提案法は、VEP と背景脳波活動の振幅を精度よく推定する方法として有効と考えられる。

第5章 2種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析 - 輝度変化の時間特性の検討 -

5.1 まえがき

視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) は, ディスプレイ等より視覚へ刺激を与えたときに, 大脳皮質視覚野に生じる電気反応である [2]. VEP は刺激頻度の変化において, 刺激頻度 1 Hz 付近での一過性視覚誘発電位 (transient VEP) と, 刺激頻度 3.5 Hz 以上の定常視覚誘発電位 (steady-state VEP) に分類することができる [47][49].

VEP は刺激頻度の他にも, 輝度, 色, 刺激パターンなどの条件により反応が異なる [2]. transient VEP では陰性成分 (N75), 陽性成分 (P100), 陰性成分 (N175) からなる波形がパターン反転刺激を用いた場合に記録され, 振幅と潜時についての検討が中心 [2] で, 刺激輝度と潜時の関連についての研究 [107] などがある. steady-state VEP では, フーリエ解析を行うと刺激頻度に同期した成分 (first harmonic: 1F), 刺激頻度の 2 倍周波数の成分 (second harmonic: 2F) といった, 刺激頻度の整数倍周波数に反応が見られ, 各成分の振幅や位相が検討されている [2].

これまでに, フリッカー刺激における 1F 成分と刺激頻度との関連に関する研究 [45][48][54] は多く, 2F 成分に着目した研究 [108] も行われている. さらに, 等輝度色フリッカー刺激を用いた同様の研究 [54] も検討されている. フリッカー刺激での刺激パターンにおいては, 輝度の時間変化がオン・オフ的な変化 (矩形波パターン) と, 滑らかで連続的な変化 (正弦波パターン) では違いがでると考えられるが, この刺激パターンの違いによる反応の差異を検討した研究は無いようである.

本章では, 白黒反転フリッカー刺激において, オン・オフ的な変化である矩形波パターンと滑らかで連続的な変化である正弦波パターンの, 2 つの刺激パターンを呈示し, 両者の VEP 反応に差異が見られるかについて, 定量解析を行った. 健常成人 9 名から記録した VEP 波形を周波数領域に変換し, 各成分からパラメータを抽出した. 得られたパラメータより, 両刺激パターンでの差異や各成分の差異, 刺激頻度との関連性を検討した.

5.2 方法

5.2.1 対象と記録

被検者は視覚異常や視力障害のない健常成人9名(男性, 21-25歳)で, 事前に記録趣旨を説明し, 口頭による同意を得た後, VEPの記録を行った. 記録は暗室にて行い, 刺激は白黒反転フリッカー刺激を用い, 刺激呈示はVSG Three (Cambridge Research System社製, U. K.) を使用し, 視角12度, 刺激の平均輝度 87.7 cd/m^2 , 背景の平均輝度 1.19 cd/m^2 とし, 被検者の眼前57 cmにおいたディスプレイより呈示した. 刺激パターンは矩形波パターンと正弦波パターンの2種類で, 1回の刺激における平均輝度は等価である. 刺激頻度は, 6, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 15, 18 Hzの14点とした. 刺激呈示時間は50 sとし, 鼻尖部を基準として頭部Ozよりサンプリング周波数200 Hz, 低域遮断フィルタの時定数0.3 s (0.53 Hz), 高域遮断周波数60 Hzの条件で脳波を記録した. 被検者には, 優位眼で刺激中央の固視点(視角0.2度)を固視するように指示した.

5.2.2 解析手順

記録データより, 刺激同期加算平均によってVEP波形を得た. 5.12 s (1024データポイント)を1区分として, 50 sの刺激呈示区間の開始時刻より, 約3分の1区分ずつ移動させてデータを切り出し, 計30区分の原データを作成した. これを刺激同期で加算平均することで, 1つの刺激条件に対するVEP波形を得た.

得られたVEP波形に対して高速フーリエ変換(FFT)を行い, ピリオドグラムを算出した. VEPのピリオドグラムでは, 刺激頻度と, 刺激頻度の整数倍周波数に成分が現れるが, ここではピリオドグラム上で確認できた1F成分から4F成分までをVEP成分として考慮した. しかしながら, 3F, 4F成分は1F, 2F成分に比べて小さく, 過去の研究でも検討されていないため, 解析対象とはしなかった. また, 刺激頻度の半分の周波数に現れる成分(sub harmonic)については, ほとんどのデータで見られず, 低周波ノイズの影響も考慮して計算には含めなかった.

1Fから4Fの各成分, 1F - 4Fのすべての成分を足し合わせた全VEP成分の振幅, および全VEP成分に対する各成分の比率である成分比に関するパラメータを, ピリオドグラム成分から導出した. 更に, 矩形波パターン, 正弦波パターンそれぞれから得られた同一パラメータより, 両者の差を導出した. 次節以降で詳述するこれらパラメータを用いて, 両刺激パターンにおける特徴の差異を定量解析した.

5.2.3 振幅と成分比に関するパラメータ

VEP波形のピリオドグラムより, 刺激頻度と刺激頻度の整数倍周波数 $\pm 0.5 \text{ Hz}$ における成分量の総和を計算し, 1Fから4Fの各成分量に対応するパラメータ $S(p, f, h) [\mu\text{V}]$ を定

義した. 引数の記号 p は刺激パターンで, それぞれ s (正弦波パターン), r (矩形波パターン) とした. f は刺激頻度, h は 1F - 4F までの各成分及び全 VEP 成分 (a で表記) である. 刺激頻度 f [Hz] での全 VEP 成分は, 1F 成分から 4F 成分の総和で定義し, 具体的には

$$S(p, f, a) = S(p, f, 1) + S(p, f, 2) + S(p, f, 3) + S(p, f, 4) \quad [\mu V^2] \quad (5.1)$$

とした. 成分量より, 刺激頻度 f Hz での 1F 成分, 2F 成分, 全 VEP 成分の振幅を

$$A(p, f, h) = 4\sqrt{S(p, f, h)} \quad (h = 1, 2, a) \quad [\mu V] \quad (5.2)$$

で計算した. さらに, 全 VEP 成分に対して 1F 成分と 2F 成分が占める割合を成分比として

$$R(p, f, h) = \frac{S(p, f, h)}{S(p, f, a)} \times 100 \quad (h = 1, 2) \quad [\%] \quad (5.3)$$

で求めた.

5.2.4 反応の差異に関するパラメータ

同じ刺激頻度における正弦波パターンと矩形波パターンの反応の差異を検討するために, 両パターンの振幅における反応の差を

$$D_A(f, h) = \frac{A(s, f, h) - A(r, f, h)}{\max A(s, f, h), A(r, f, h)} \times 100 \quad [\%] \quad (5.4)$$

より計算した. 同様に, 成分比における反応の差は

$$D_R(f, h) = \frac{R(s, f, h) - R(r, f, h)}{\max R(s, f, h), R(r, f, h)} \times 100 \quad [\%] \quad (5.5)$$

とした. $D_A(f, h)$, $D_R(f, h)$ は, とともに -100 - 100 % の範囲で値を取り, 正のときは正弦波パターン優位, 負のときは矩形波パターン優位となる.

5.2.5 規格化による標準偏差導出

刺激頻度に対するパラメータ変化の傾向が同一であっても, 被検者間の平均値が大きく異なれば, 標準偏差には平均値の差に起因した要素と, パラメータ変化の傾向の違いに起

因した要素の2つが含まれる。できるだけ後者の要素が標準偏差に反映されるように、事前に平均値の規格化を行った。

具体的には、被検者につき全部で n 個の刺激頻度のデータより振幅平均値を求め、これを用いて規格化した振幅値 $\tilde{A}(p, f, h)$ を

$$\tilde{A}(p, f, h) = A(p, f, h) - \frac{1}{n} \sum_f A(p, f, h) \quad (5.6)$$

と計算した。この規格化した振幅値を用いて、標準偏差を導出した。

5.3 結果

5.3.1 VEP 波形の特徴

各刺激パターンにおける加算平均波形とピリオドグラムの1例(被検者 E, 21歳)を Fig.5.1 に示す。上段から刺激頻度 6 Hz, 10 Hz, 12 Hz の順で、左が 1 s 分の加算平均波形、右が 0 ~ 30 Hz 間のピリオドグラムである。各刺激頻度とも上に正弦波パターン、下に矩形波パターンを示している。両時系列間の目盛は、刺激時刻である。ピリオドグラム中の矢印は 1F 成分と 2F 成分を表している。本例では、刺激頻度 6 Hz の場合、正弦波パターンでは 1F 成分が、矩形波パターンでは 2F 成分が優位であった。刺激頻度 10 Hz の場合、どちらの刺激パターンでも 1F 成分が優位で、2F 成分は矩形波パターンが大きくなった。刺激頻度 12 Hz では、1F 成分、2F 成分の傾向は両刺激パターンでほぼ同様であった。

5.3.2 振幅と成分比

Fig.5.2 に刺激頻度に対する振幅、成分比について、全被検者での平均値の傾向を示す。左に振幅、右に成分比を示し、上段が正弦波パターン、下段が矩形波パターンである。図中の記号は、丸が正弦波パターン (○: 1F 成分, □: 2F 成分, △: 全 VEP 成分)、四角が矩形波パターン (◇: 1F 成分, ◻: 2F 成分, 二重四角; 全 VEP 成分) を表している。振幅値については、上に 1F, 2F 成分、下に全 VEP 成分を示している。

Fig.5.2 (a-1') (a-2') の全 VEP 成分の振幅において、最大振幅となる刺激頻度はどちらの刺激パターンでも 11 Hz であった。同様に、Fig.5.2 (a-1) (a-2) の 1F 成分の振幅についても、両刺激パターンで 11 Hz が最大振幅となり、2F 成分の振幅においては、どちらのパターンでも 6 Hz で最大振幅となった。Fig.5.2 (a-1) (a-1') の正弦波パターンの振幅では、全 VEP 成分と 1F 成分において、刺激頻度 7 Hz から 11 Hz の範囲で明らかな上昇傾向が見受けられた。対して、Fig.5.2 (a-2) (a-2') の矩形波パターンでは、同じ範囲での明瞭な振幅上昇は見られなかった。Fig.5.2 (a-1) で、1F 成分と 2F 成分を比較すると、全てにおいて 1F 成分が優位であった。対して、Fig.5.2 (a-2) の矩形波パターンでは、刺激頻度 6 Hz で 2F 成分優位、刺激頻度 7 Hz ではほぼ同等で、それ以降では 1F 成分優位であった。振幅の標準偏差はどちらの刺激パターンでも 1F 成分の方が 2F 成分より大きくなった。

成分比に関してみると, Fig.5.2 (b-1) の正弦波パターンでは, 刺激頻度 9 Hz までは 1F 成分の割合が減少し, 9 - 11 Hz にかけて大きく上昇し, それ以降はゆるやかな変化であった. 2F 成分はその逆の傾向を取った. Fig.5.2 (b-2) の矩形波パターンでは, 6 - 15 Hz にかけて 1F 成分の割合は上昇, 2F 成分の割合は減少し, 9 Hz と 11 Hz において 2F 成分にピークが見られた.

5.3.3 反応の差異

Fig.5.3 に (5.4), (5.5) 式で定義した両パターンの反応の差異に関して示す. 上段から 1F 成分, 2F 成分, 全 VEP 成分の順で, 左が振幅に対する反応の差, 右が成分比に対する反応の差である. 各図とも縦軸が反応の差で, 正の場合が正弦波パターン優位, 負の場合が矩形波パターン優位となる.

振幅に関して, Fig.5.3 (a-i) の 1F 成分では, 6, 10.5, 11, 18 Hz で正弦波パターン優位, それ以外では矩形波パターン優位であった. Fig.5.3 (a-ii) の 2F 成分では, 刺激頻度が上昇するに従い矩形波パターン優位から正弦波パターン優位へと変化した. Fig.5.3 (a-iii) の全 VEP 成分では, 6 Hz で矩形波パターン優位となった以外は (a-i) の 1F 成分と似た傾向を示した.

成分比に関して, Fig.5.3 (b-i) の 1F 成分では, 6 - 8.5 Hz 付近までは正弦波パターン優位から矩形波パターン優位へと変化した, 以降 11 Hz までは逆の変化が見られた. Fig.5.3 (b-ii) の 2F 成分では, 12, 15 Hz 以外は矩形波パターン優位もしくはほぼ同値であった. 1F 成分と 2F 成分の傾向は, 11 Hz 付近でピークを取ることがうかがえた.

5.4 考察

5.4.1 解析パラメータの妥当性

本研究では, VEP 波形を周波数領域に変換し, 解析パラメータを導出した. 解析においては, 1F ~ 4F までの各成分を, 刺激頻度とその整数倍周波数 ± 0.5 Hz の範囲とした. これは, 加算平均波形のピリオドグラムにおいて, この範囲に各成分が集中していて, 他の領域では無視できる量の成分しかないことを確認した上で決定した.

また基本的なパラメータとして, 振幅 $A(p, f, h)$ と成分比 $R(p, f, h)$ の 2 つを導出した. 振幅は, フーリエ解析に基づいた過去の研究 [54][108] において一般的に用いられている. 一方の成分比は, 全 VEP 成分に対する各成分がどの程度優位であるか反映させるために導入した. 過去の研究では, VEP 成分の中でも主要である 1F 成分, または 2F 成分のどちらかに限定して解析を行い, 両成分の振幅を導出している研究 [108] においても, 両成分の比率などの検討は行われていない. 1F 成分比の刺激頻度に対する変化は, 両刺激パターンで明らかな差異が見られたことから, 成分比は VEP 解析において有効なパラメータと考えられる.

2種類の異なる刺激パターンの特徴を直接比較するために、5.4, 5.5 式で定義されるパラメータ $D_A(f, h)$, $D_R(f, h)$ を構築した。複数の刺激条件を比較した過去の研究 [54] では、条件の違いによる反応の差異は検定によって評価されており、直接的かつ定量的に評価するパラメータは見られなかった。Fig.5.3 で示したように、2つの刺激パターンの優位性を容易に把握できており、その有効性が示されたと考えられる。

5.4.2 刺激頻度に対する正弦波パターンと矩形波パターンの差異

刺激頻度に対する VEP の変化について Regan [45] は、輝度差のあるフリッカー刺激による 1F 成分の振幅が、刺激頻度 10 Hz 近傍にピークが常に出現すると報告した。同様に、矩形波パターンでの白黒フリッカー刺激において、1F 成分の振幅が、Yamasaki ら [54] は刺激頻度 9 Hz で最大となると報告し、Pieh ら [108] は刺激頻度 12.5 Hz で最大になると報告した。本研究における結果でも、Fig.5.2 (a-1) (a-2) で示したようにどちらの刺激パターンでも 1F 成分の振幅が刺激頻度 11 Hz で最大振幅となったことから、これらの結果を支持すると考えられる。

さらに、Fig.5.2 (b-1) で示したように、正弦波パターンでは刺激頻度 6 - 8 Hz (低頻度刺激) と刺激頻度 12 - 18 Hz (高頻度刺激) で各成分の比率に大きな変動は無く、刺激頻度 8 - 12 Hz (中頻度刺激) で 1F 成分の比率が上昇した。また Fig.5.3 (a) で示したように、1F 成分、2F 成分、全 VEP 成分の振幅における反応の差は低頻度刺激では矩形波パターン優位、中頻度刺激では矩形波パターンから正弦波パターン優位に変化し、高頻度刺激では正弦波パターン優位となった。これらのことから、両刺激パターンの VEP における傾向は低頻度刺激、中頻度刺激、高頻度刺激としたそれぞれの帯域において異なることが予想される。

5.4.3 各刺激パターンにおける明滅の知覚

Fig.5.2 (a-1'), (a-2') で示したように、正弦波パターンの方が刺激頻度ごとの振幅の変化が顕著であった。さらに Fig.5.3 (a) で示したように、刺激頻度の上昇に従い矩形波パターン優位から正弦波パターン優位となった。正弦波パターンでは、白黒の入れ替わりが滑らかであるため、矩形波パターンに対して明滅の違いを知覚しやすいと判断できる。そのため振幅が最大値に達し、さらに刺激頻度が高くなっても刺激の明滅は知覚できるため、振幅の低下が緩やかになったと考えられる。矩形波パターンでは、白黒の入れ替わりがオン・オフ的である。刺激頻度が低い段階から明滅がはっきりしているため、反応の振幅値はどの刺激頻度でもあまり差がつかず、ある程度刺激頻度が高くなると、刺激の明滅を知覚できなくなり、反応が急速に低下するのではないかと考えられる。

5.4.4 刺激頻度に対する 1F 成分と 2F 成分の変動

1F 成分と 2F 成分の関係について Pieh ら [108] は、矩形波パターンの白黒フリッカー刺激において、成人被検者では刺激頻度 7.5 Hz 以下で 2F 成分が優位になると報告した。そのうえで 2F 成分を刺激のオン・オフに対する反応であると仮定すると、矩形波パターン

ではオン・オフの変化が強いため 2F 成分が大きくなり、ゆるやかな変化の刺激パターンにおいては 2F 成分が減少するだろうと述べている。本研究では、Fig.5.2 (a-2) で示したように刺激頻度 6 Hz の矩形波パターンで 2F 成分が優位となった。これに対して、Fig.5.2 (a-1) で示した正弦波パターンでは常に 1F 成分が優位となったことから、この仮説を支持すると考えられる。

Fig.5.2 (b-2) で示したように、矩形波パターンにおける 2F 成分の比率は、刺激頻度が高くなるに従い低下した。刺激頻度が高くなるとオン・オフに対する反応が刺激についていけなくなり、そのため 2F 成分の比率が低下したと考えられる。

5.4.5 VEP と後頭部優位律動の関連

これまでに、 α 波と VEP の関連について Pigeau ら [65] は、正弦波パターンのフリッカー刺激による VEP の振幅は、安静中の α 波の成分が多い被検者において、刺激頻度が安静中の α 波帯域ピーク周波数に近づくにつれて増加すると報告した。また、flash 刺激による VEP において、Lazarev ら [66] は、VEP の反応が α 波帯域内で最大をとると報告し、Birca ら [67] は、VEP の反応が最大をとる刺激頻度と、安静閉眼時の α 波帯域のピーク周波数との間に有意な相関は見られないと報告している。本研究では、 α 波と VEP の関連については検討を行わなかったが、Fig.5.2 (a-1) (a-2) に示したように、1F 成分振幅の標準偏差は大きくばらついた。各被検者の結果を見ると、振幅最大となる刺激頻度は個人間で異なり、これが標準偏差を大きくした要因と考えられる。個々人の α 波周波数と VEP の反応との関連が報告されていることから、個人間の反応のばらつきは α 波周波数の違いと関連していることが推測される。

Fig.5.2 (a-1) (b-1) で示したように、正弦波パターンの 1F 成分比は刺激頻度 9 - 12 Hz の範囲で上昇した。また、Fig.5.3 (a-i) (a-iii) に示した振幅における反応の差では、 α 波帯域内で正弦波パターン優位となった。VEP の反応が強くなる 10 - 12 Hz 帯域では、正弦波パターンの方が後頭葉の細胞が同期を起こしやすく、より反応が強まったという仮説が考えられるが、 α 波混入の有無など、この点については十分な検討が必要である。

5.5 まとめ

白黒フリッカー刺激において、異なる刺激パターンでの反応の差異を刺激頻度との関連性について検討した。解析パラメータとして振幅と成分比、また両パターンの差異を定量的に評価するためのパラメータを定義した。正弦波パターンの方が刺激頻度に対して顕著に変化したことから、正弦波パターンは明滅の違いを知覚しやすいことが示唆された。また、矩形波パターンでは 2F 成分が低頻度刺激で優位となったことから、2F 成分がオン・オフの変化に対応した反応で、高い刺激頻度にはついていけなくなることが考えられた。

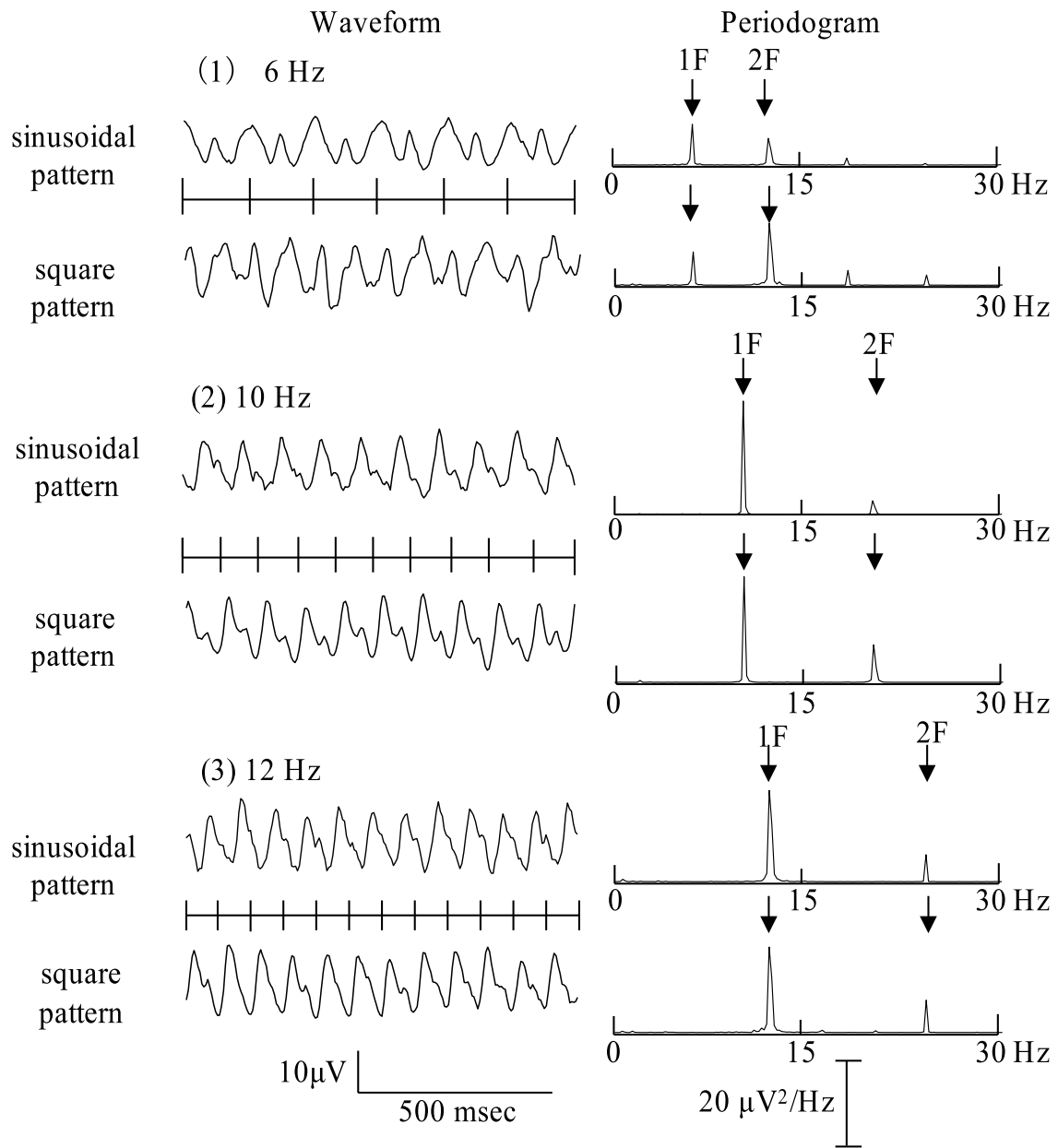


Fig. 5.1: VEP waveform (left hand side) and their periodograms (right hand side) for temporal frequency of 6 Hz (upper part), 10 Hz (middle part) and 12 Hz (lower part).

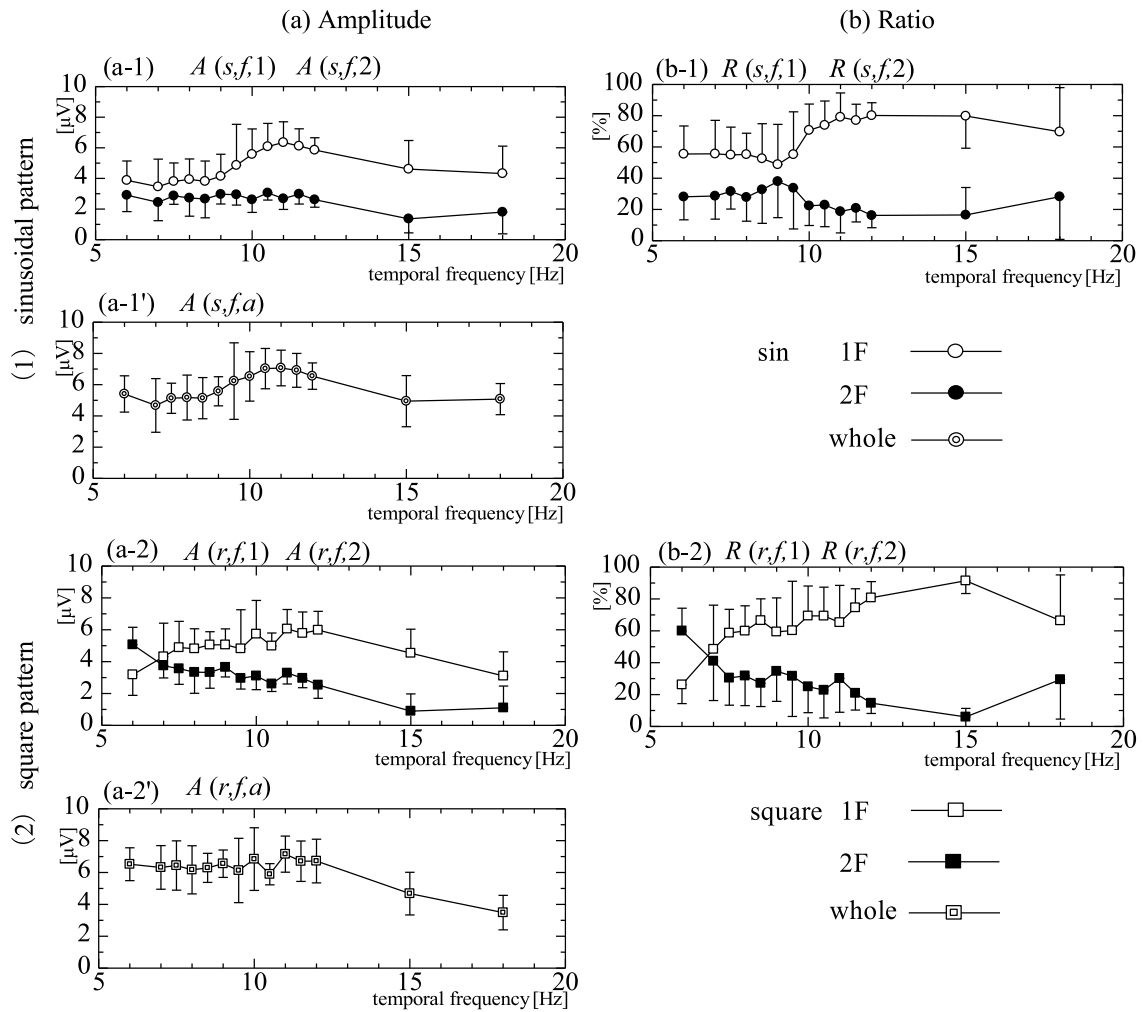


Fig. 5.2: Relationship between temporal frequency and the characteristics of (a) VEP amplitude (left hand side) and (b) ratio (right hand side) for sinusoidal pattern (upper part) and square pattern (lower part) stimuli.

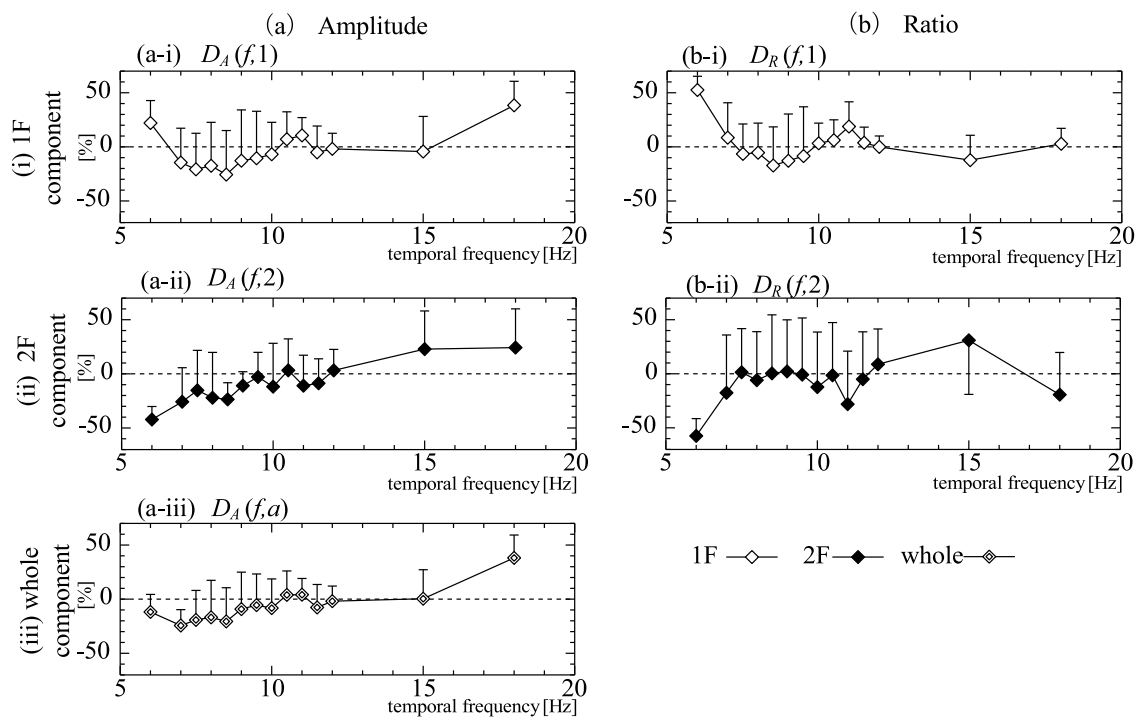


Fig. 5.3: Differences of response between sinusoidal pattern and square pattern.

第6章 2種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析 - 色変化の時間特性の検討 -

6.1 まえがき

視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) は, ディスプレイ等を用いて視覚系へ刺激を与えた際に, 大脳皮質視覚野 (主として低次視覚野) に生じる電気反応である [2]. 刺激頻度が 3.5 Hz 以上の steady-state VEP では, 刺激頻度に同期した成分 (1F) や 2 倍周波数の成分 (2F) といった, 刺激頻度の整数倍周波数に反応が見られる [2].

VEP は色, 刺激パターンなど, 呈示する刺激条件により反応が異なる [2]. 色の違いによる VEP の反応性については, 単色での呈示色が VEP の振幅に影響するとの報告があり [48][51][52], 異なる色の組み合わせ刺激が VEP 振幅に与える影響や刺激頻度との関係についての研究も多い [45][53][54][109][110]. 色の組み合わせについては, 赤/緑の組み合わせでは 2F 成分が刺激頻度 5 Hz で最大となり [109][110], 赤/青, 青/黄の組み合わせを用いた刺激でも 1F 成分は刺激頻度 10 Hz, 2F 成分は刺激頻度 5 Hz で最大値 [45] と報告されている. また, 様々な色の組み合わせ刺激の比較からは, 色の組み合わせが一次視覚野 (V1) に促通作用 (赤/青) や拮抗作用 (赤/緑, 青/黄) をもたらすことが推測される [53][54][55]. 前記研究 [45][53][54][109][110] での刺激パターンは, 輝度と色の時間変化に矩形波パターン [53][54] と正弦波パターン [45][109][110] が用いられている. 以前著者らは白黒反転フリッカー刺激を用いて, 矩形波パターンと正弦波パターンで出現する VEP に差異が認められることを報告した [85] が, 異なる刺激パターンが色の組み合わせ刺激で誘発される VEP に及ぼす影響について詳細に比較検討した報告はない.

V1 には, 輝度チャンネル, 輝度・色チャンネル, 色チャンネルの 3 つが存在する [13]. 輝度情報は輝度チャンネルと輝度・色チャンネルで, 色情報は輝度・色チャンネルと色チャンネルで処理されるといわれ [13], 輝度が増加する刺激と色が変化する刺激では, 刺激頻度に対する VEP の特徴が異なるとの報告がある [45][53][54][109][110].

本研究では, 促通性のある色の組み合わせ (赤/青) と, 拮抗性のある色の組み合わせ (赤/緑) を用いた等輝度色フリッカー刺激において, 正弦波パターンと矩形波パターンの 2 種類の刺激パターンを呈示し, 4 通りの刺激条件における VEP の反応を定量解析し, 反応特性の相違を検討した. 被検者 11 名から記録した VEP の振幅に関するパラメータに基づ

き, 特に, 刺激パターンの特徴, 色の組み合わせの特徴, 色の組み合わせと刺激パターンの特徴の3点から, 結果を検討した.

6.2 方法

6.2.1 対象と記録

被検者は視覚異常や視力障害のない若年健常成人11名(男性, 21-24歳)で, 事前に研究の趣旨を説明し, 口頭による同意を得た後, VEPの記録を行った. 記録は暗室にて行い, 刺激は等輝度色フリッカー刺激で, 刺激呈示はVSG Three (Cambridge Research System社製, U. K.) を使用し, 視角12度, 平均輝度は 87.7 cd/m^2 , 刺激色はCIE表色系で $x = 0.620$, $y = 0.353$ (赤), $x = 0.166$, $y = 0.162$ (青), $x = 0.290$, $y = 0.621$ (緑) とし, 被検者の眼前57 cmにおいたディスプレイより呈示した. 被検者には, 優位眼で刺激中央の固視点(視角0.2度)を固視するように指示した.

呈示刺激の色の組み合わせは, 心理的に等輝度とした赤/青(R/B), 赤/緑(R/G)の2種類で, 背景は各色の組み合わせの中間色とした. 色の時間変化を表す刺激パターンは, 正弦波パターン(Sin.)と矩形波パターン(Sq.)の2種類とした. 従って, 呈示刺激は赤/青の正弦波パターン(R/B-Sin.), 赤/青の矩形波パターン(R/B-Sq.), 赤/緑の正弦波パターン(R/G-Sin.), 赤/緑の矩形波パターン(R/G-Sq.)の計4種類である. 刺激頻度は4, 5, 6, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 15, 18 Hzの16刺激, 刺激呈示時間は50 s, 鼻尖部基準で部位Ozよりサンプリング周波数200 Hz, 低域遮断周波数0.53 Hz, 高域遮断周波数60 Hzの条件で脳波を記録した.

6.2.2 解析パラメータ

記録されたsteady-state VEPのデータには, 通常刺激頻度に対応した周波数成分(1F成分), 刺激頻度の整数倍に対応した成分(2F, 3F, 4F成分)が, VEP加算平均波形のパワースペクトル上に見られる. これらの特徴を表すパラメータとして, 1F成分の振幅, 2F成分の振幅, 1F-4F成分を足し合わせた全VEP成分の振幅の3つを採用した. これらのパラメータはVEP加算平均波形のパワースペクトルから計算され, 定義は文献[85]と同一とした.

6.2.3 2条件間の差異の評価

VEPの刺激条件は, 色の組み合わせが2種類, 刺激パターンが2種類で, 計 $2 \times 2 = 4$ 種類となる. 異なる刺激条件間(条件1, 条件2)の差異を定量評価するため, 以下のパラメータを定義した. 刺激頻度 f [Hz]での条件1におけるVEPの振幅を $A_1(f)$ [μV], 条件2に

おけるそれを $A_2(f)$ [μV] とする. 全ての刺激頻度 (4 - 18 Hz) での $A_1(f)$ と $A_2(f)$ の最大値を A_{max} とし, これらより 2 条件間における反応の優位性を

$$D(f) = \frac{A_1(f) - A_2(f)}{A_{max}} \times 100 \quad [\%] \quad (6.1)$$

で定義した. 式 (6.1) は, 条件 1 が優位であれば正の値, 条件 2 が優位であれば負の値を取り, 数値が大きいほど優位性が大きくなる. また A_{max} が分母にあるため, 振幅値が大きい程に値が大きく, 差異がより明瞭となる特徴がある.

6.3 結果

6.3.1 各刺激条件における振幅変化

被検者 11 名のデータから得た VEP 振幅の平均値と標準偏差を Fig. 6.1 (a) に示す. 標準偏差は片側のみ載せ, 左上が R/B-Sin., 右上が R/G-Sin., 左下が R/B-Sq., 右下が R/G-Sq. で, 各図は上から順に全 VEP 成分の振幅 (Whole), 1F 成分の振幅 (1F), 2F 成分の振幅 (2F) で, 横軸は刺激頻度 (Temporal frequency), 縦軸は振幅値 (μV) である.

全 VEP 成分で最大振幅となる刺激頻度は, R/B-Sin. で 9 Hz, R/G-Sin. で 9.5 Hz, R/B-Sq. と R/G-Sq. は共に 4 Hz であった. 1F 成分では, R/B-Sin. で 10 Hz, R/B-Sq. で 11.5 Hz, R/G-Sin. と R/G-Sq. では 9.5 Hz であり, 最大振幅をとる刺激頻度は大半の被検者で R/B が R/G より高かった. 2F 成分では, R/B-Sin. と R/G-Sin. で 5 Hz, R/B-Sq. と R/G-Sq. で 4 Hz であった.

色の組み合わせによらず, Sin. は Sq. に比べて全 VEP 成分と 1F 成分が刺激頻度 7 - 10 Hz で著しく上昇傾向であり, Sq. は全 VEP 成分と 2F 成分において刺激頻度 4 - 6 Hz で振幅の減少が見られた.

また, 刺激パターンによらず, R/G は R/B に比べ, 全 VEP 成分と 1F 成分の刺激頻度 12 - 18 Hz において振幅の低下が顕著であった.

6.3.2 刺激パターンに対する反応の差異

Fig. 6.1 (b) は, 同一の色の組み合わせにおいて, 式 (6.1) で定義した定量値によって刺激パターン間の差異をみたものである. 左が R/B での Sin. と Sq. の差異 (R/B-Sin. vs. R/B-Sq.), 右は R/G での差異 (R/G-Sin. vs. R/G-Sq.) である. 各図の見方は Fig. 6.1 (a) と同様で, 縦軸が式 (6.1) の値となる. 式 (6.1) の絶対値が大きいほど差異があることになるが, ここでは絶対値が 10 % 以上のとき優位であると評価した.

色の組み合わせによらず, 全 VEP 成分と 2F 成分では, 刺激頻度 4, 5 Hz で Sq. 優位となった. R/B の全 VEP 成分では, 刺激頻度 9, 9.5 Hz で, 1F 成分では, 8.5 - 9.5 Hz で Sin.

優位となった。以上の結果に対して、 t 検定 ($p < 0.1$) による有意差があったことを確認した。

6.3.3 色の組み合わせに対する反応の差異

Fig. 6.1 (c) は、同一の刺激パターンにおける、色の組み合わせの差異であり、上が Sin. での R/B と R/G の差異 (R/B-Sin. vs. R/G-Sin.)、下が Sq. での差異 (R/B-Sq. vs. R/G-Sq.) である。

Sin. の全 VEP 成分と 1F 成分において、刺激頻度 12–18 Hz で R/B 優位となった。同様に Sq. の全 VEP 成分では刺激頻度 11.5, 12 Hz で、1F 成分では 11.5–18 Hz で R/B 優位となった。また、Sq. の 1F 成分では、刺激頻度 7–9.5 Hz で R/G 優位となった。前節同様、 t 検定による有意差を確認した。

6.4 考察

6.4.1 各刺激パターンにおける色の入れ替わりの効果

Fig. 6.1 (a) より、1F 成分では、Sin. の方が Sq. よりも刺激頻度 7–10 Hz で振幅上昇が顕著であった。著者ら [85] は、白黒反転フリッカー刺激において、Sin. の方が Sq. よりも刺激頻度ごとの振幅変化が顕著であると報告した。Sin. は色の入れ替わりが連続的で、低い刺激頻度では色の入れ替わりを知覚しにくい、刺激頻度 7–10 Hz で色の入れ替わりを知覚しやすくなると考えられる。一方、色の入れ替わりが離散的な Sq. では、低い刺激頻度でも色の入れ替わりを知覚し、刺激頻度による振幅値の変化が小さかったと考えられる。

Fig. 6.1 (a) より、Sin. の 2F 成分で、最大振幅は刺激頻度 5 Hz であった。Regan [45] は青/黄フリッカー刺激において、Fiorentini ら [109] や Porciatti ら [110] も赤/緑の縦縞格子反転刺激において同様の報告をしており、本研究もこれら結果を支持している。

Fig. 6.1 (b) より、2F 成分は、刺激頻度 4, 5 Hz で Sq. 優位となった。著者ら [85] は白黒反転フリッカー刺激において、2F 成分は刺激頻度の上昇に伴い Sq. 優位から Sin. 優位になると報告した。Pieh ら [108] も、白黒反転フリッカー刺激において、成人被検者では刺激頻度 7.5 Hz 以下で 2F 成分が 1F 成分より優位になると報告し、2F 成分が輝度のオンとオフそれぞれに対する反応と仮定すると、Sq. では輝度が離散的に変化するためオン・オフに対する反応が強くなり 2F 成分が大きくなると述べている。また steady-state VEP は、ある刺激頻度以上では脳の神経細胞が刺激に同期できなくなり、反応が低下する [111]。本章でも高い刺激頻度では、2F 成分に対応した反応をする脳の神経細胞が刺激に同期できなくなったことが考えられる。さらに色の組み合わせによらず同様の特徴が見られたことから、色の組み合わせ刺激における 2F 成分は、色の変化に対応した反応で、5 Hz より高い刺激頻度では脳の神経細胞が色の変化に対応できなくなることが考えられる。

6.4.2 色の組み合わせの効果

1F成分は, Fig. 6.1 (c) より刺激頻度 12 Hz 以降で R/B 優位, Fig. 6.1 (a) より最大振幅となる刺激頻度は大半の被検者で R/B が R/G より高かった. Gouras[51] は, 赤と緑が同時に呈示された黄フリッカー刺激に対する VEP は, 赤や緑フリッカー刺激の VEP より反応が小さく, 網膜電図とは特徴が異なることから, V1 での赤と緑の拮抗作用が影響していると述べている. 同様に Crewther ら [52] は, 各色フリッカー刺激に対する P100 振幅は黄色で最小になると報告している. 本研究でも, 2つの色が同時に呈示された状態 (中間色) に近づく高い刺激頻度では, V1 の拮抗作用の影響により, R/G の反応が R/B より小さくなったと考えられる. そのため, R/B が最大振幅となる刺激頻度での R/G の反応は, V1 の拮抗作用により減少するため, R/G の方が低い刺激頻度で最大振幅になったと考えられる.

後藤ら [53] や Yamasaki ら [54] は, 平均輝度 24 cd/m^2 で Sq. の等輝度色フリッカー刺激において, 最大振幅をとる刺激頻度は, 12 - 15 歳の若年健常者では常に 9 Hz, 24 - 40 歳の健常成人では R/B で 9 Hz, R/G で 12 Hz と報告した. これらの研究では, 被検者の年齢層や呈示刺激の平均輝度が本研究とは異なった. 本研究での被検者の年齢層は, 若年健常者と健常成人の中間にあたり, 両群の過渡的な特徴を反映していると考えられる. また平均輝度に関しては, 白黒反転フリッカー刺激においても著者ら [85] の結果と違いが見られたことから, 平均輝度の違いが結果に影響している可能性も考えられる.

6.4.3 色の組み合わせと刺激パターンの相互作用

Fig. 6.1 (b) より, R/B の全 VEP 成分と 1F 成分は, 刺激頻度 9 Hz 付近で Sin. 優位となったが, R/G では Sin. と Sq. に差異はなかった. 色の組み合わせによる反応の違いは, 網膜錐体細胞の分布の違いによる可能性が考えられる. しかしながら, 網膜電図では Sq. の方が Sin. より反応が大きくなる [58] ことから, Sin. の反応が Sq. より大きくなるのは, V1 のチャンネルでの刺激パターンによる刺激頻度特性の違いが影響していると考えられる. 著者ら [85] の行った白黒反転フリッカー刺激では, 刺激頻度 10 Hz 付近で Sin. 優位となった. このことは, その刺激頻度で Sin. が後頭葉の神経細胞の同期を引き起こしやすくしたためではないか, と報告した. 今回の R/B での結果はこれを支持すると思われるが, 白黒反転フリッカー刺激と異なる刺激頻度で Sin. 優位となったことから, V1 の輝度チャンネルと色チャンネルで, 同期を引き起こしやすい刺激頻度が異なる可能性が考えられる. 一方 R/G では, Sin. と Sq. に差異はなかった. 色の組み合わせにより色チャンネルの興奮性は異なり [54], 拮抗作用をもつ R/G では, Sin. の反応が強くなる刺激頻度でも反応が抑えられ, Sq. の反応と違いが生じにくかったと考えられる.

Fig. 6.1 (c) より, Sq. の 1F 成分は, 刺激頻度 7 - 9.5 Hz で R/G 優位となったが, Sin. では R/B と R/G に差異はなかった. 中心視野の網膜錐体細胞では, 青に反応する S 錐体が, 赤や緑に反応する L, M 錐体よりも少ないとされ [9], 賦活される網膜錐体細胞の総数

はR/BよりもR/Gの方が多いと考えられる。VEPの振幅を予測したモデル[53]では、網膜錐体細胞の比率(青:赤:緑 = 1:4:5)とV1の各チャンネルに対応するニューロンの比率(輝度:輝度・色:色 = 6:3:1)、そして網膜内で錐体細胞と神経節細胞が1:1で結合していることから、賦活されるV1のチャンネルは網膜錐体細胞の割合で置き換えられる、としている。このモデルでは刺激パターンの影響は考慮されていないが、Sin.では低い刺激頻度における色の入れ替わりを知覚しにくいいため、賦活されるV1のチャンネルが少なくなったと考えられる。そのため、Sin.ではR/BとR/Gの反応の差異は小さくなり、Sq.でのみR/Gの方がR/Bより反応が大きくなったものと考えられる。

6.5 まとめ

2種類の色の組み合わせの等輝度色フリッカー刺激において、2種類の刺激パターンを呈示したときの反応の差異について検討した。結果から、正弦波パターンは特定の刺激頻度で色の入れ替わりを知覚しやすく、矩形波パターンは低い刺激頻度でも色の入れ替わりを知覚しやすい傾向が見られた。高い刺激頻度の赤/緑刺激では、一次視覚野の拮抗作用の影響が示唆された。

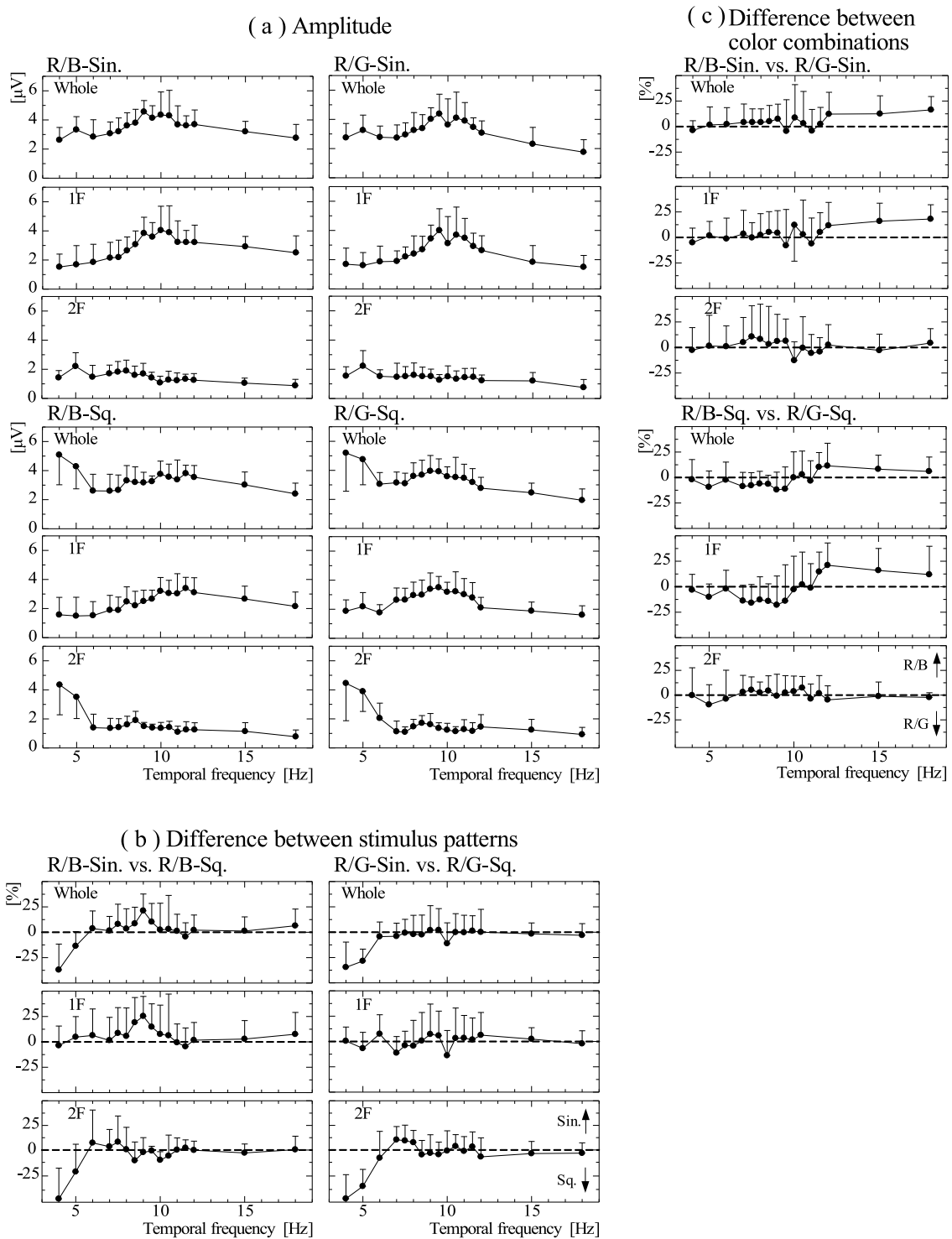


Fig. 6.1: Relationship between temporal frequency and characteristics of VEPs for (a) amplitude, (b) difference between stimulus patterns, and (c) difference between color combinations.

第7章 結論

視覚誘発電位は、ヒトの視覚情報処理過程を解明する上で多くの情報を与える。本研究では、質のよいVEPの解析を行うために必要な、記録環境、成分の抽出方法を提案するとともに、多種類刺激間のVEPの特徴を定量評価するパラメータを設定することにより、VEPの総合的な解析手法の構築に関する研究を行った。本論文の内容を以下にまとめる。

第1章においては、視覚情報処理過程と視覚誘発電位の記録方法、特徴、VEPを用いた研究、本研究で対象とする問題点と本研究の目的について述べた。

第2章においては、VEPの記録中に、検者が記録状態を正確に把握するために必要な情報を提示する実時間評価システムについて述べた[76]。記録状態を評価する項目として、VEP出現状況と被検者状態を提示した。本システムでは、被検者の状態の評価は瞬目アーチファクト、筋電図アーチファクト、後頭部 α 波の3つを検出し、それらの出現頻度を提示することで、定量的に被検者状態を把握することが可能となった。開発した実時間評価システムを10名の被検者でのVEP記録に適用し、被検者状態が良好でない判断された状況では、VEPの解析結果に影響を与えることが示唆され、本システムの有用性を確認した。

第3章においては、脳波モデルを用いて、VEPと後頭部優位律動の振幅を同時に推定する方法について述べた[83]。脳波モデルにより、視覚刺激呈示中の脳波のパワースペクトルをモデル化し、VEPと後頭部優位律動を分離し、それぞれの振幅を推定した。シミュレーション結果より、提案法は刺激同期加算平均法と比べ真値に近い値をとり、パワースペクトル加算平均法よりも正確に後頭部優位律動の振幅値を推定することができた。第4章においては、第3章で提案した、脳波モデルを用いたVEPと後頭部優位律動の振幅推定法を、9名の被検者のVEP記録データに適用した[84]。提案法はパワースペクトル加算平均法と比べ、後頭部優位律動の振幅は刺激頻度による変動が小さく、VEP成分の振幅はパワースペクトル加算平均法よりも小さな値となり、第3章のシミュレーションでの結果と整合性のある結果が得られた。これにより、提案法はVEPと後頭部優位律動の振幅の精度良い同時推定が可能となった。

第5章においては、白黒反転フリッカー刺激において、正弦波パターンと矩形波パターンの異なる刺激パターンでの反応の差異を刺激頻度との関連性について検討した[85]。解析パラメータとして振幅と成分比、また両パターンの差異を定量的に評価するためのパラメータを定義した。若年健常成人9名に対する結果より、正弦波パターンの方が刺激頻度に対して顕著に変化したことから、正弦波パターンは明滅の違いを知覚しやすいことが示唆された。第6章においては、2種類の色の組み合わせの等輝度色フリッカー刺激において、第5章と同じ2種類の刺激パターンを呈示したときの反応の差異について検討した

[86]. 若年健常成人 11 名での結果から、正弦波パターンは特定の刺激頻度で色の入れ替わりを知覚しやすく、矩形波パターンは低い刺激頻度でも色の入れ替わりを知覚しやすい傾向が見られた。このように、第 5 章および第 6 章から、輝度、色ともに時間的に連続的に入れ替わる正弦波パターンでは、特定の刺激頻度が知覚しやすく、時間的に離散的に入れ替わる矩形波パターンでは、低い刺激頻度でも知覚されるが、刺激頻度による知覚の違いはあまりないことが伺われた。

VEP は、背景脳波活動と比べて反応が小さく、記録した脳波データに背景脳波活動や高振幅のアーチファクトが多く混入する場合には、得られた VEP の解析結果の信頼性が保証されなくなる。通常これらの記録データの良否は、記録中の医師の視察により判断される。第 5 章や第 6 章の一部の用いたデータはこのような状況で記録を行った。第 2 章で開発したシステムでは、視覚刺激呈示中の背景脳波活動やアーチファクトの混入状況をリアルタイムで把握することが可能である。そして、これまでは検者の経験や勘に基づいた記録状態の評価を各成分の出現頻度として定量的に示すことができる。そのため、長時間の記録データを常時確認しなくても、1 つの刺激条件の記録が終わるたびに提示される各成分の出現頻度や脳波データ、VEP の出現状況を確認するだけで済むようになる。第 6 章で使用したデータのうち、11 名中 7 名は本システムを記録に使用した。本システムを使用しない記録では平均 2 時間かかったが、本システムを使用した記録では、1 時間 30 分程度に短縮したことから、検者の負担軽減に寄与できたと考えられる。

臨床の脳機能検査では、光刺激に対する背景脳波活動と VEP の出現状況が評価される。この時は、VEP と背景脳波活動の振幅を精度よく推定する必要がある。特に、視覚刺激の刺激頻度が後頭部優位律動と重なるときには、VEP と後頭部優位律動の成分が重畳してしまい、刺激同期加算平均法やパワースペクトル加算平均法では、推定される振幅は他の成分の影響を受けてしまう。第 3 章、第 4 章で提案した方法は、このような場合でもそれぞれの成分の振幅を正確に推定することが可能である。振幅推定の他にも、脳波モデルを作成する際に求められるモデルパラメータにより VEP や後頭部優位律動の特徴を表すことができるため、各被検者の VEP と後頭部優位律動のモデルパラメータを比較することで、VEP と後頭部優位律動の関係性の検討も可能と考えられる。

steady-state VEP は主に 1 次視覚野の神経細胞の反応を反映するとされる。そのため、steady-state VEP の刺激頻度特性を検討することにより、その刺激に対して反応する神経細胞群がどのような時間変化に対して感受性が高くなるかといった神経細胞群の基本的な特性を評価することができる。第 5 章、第 6 章で得られた刺激パターンに対する VEP の差異の評価から、1 次視覚野に存在するとされる輝度チャンネル、色チャンネルの特性を検討することができる。同様の視覚刺激を光過敏性てんかんなどの患者に対して適用し、健常者との特徴の差異を評価することで、これらの疾患の原因や診断方法を開発できると考える。さらに、白黒フリッカー刺激と等輝度色フリッカー刺激での反応をより詳しく比較することで、1 次視覚野の輝度チャンネル、色チャンネルの特性の違いを検討することができ、1 次視覚野における輝度や色の処理過程の解明に寄与すると考えられる。

本研究の今後の課題について述べる。実時間評価システムについては、より詳しい被検

者状態の把握が挙げられる。現在は VEP 記録中の脳波から、記録に影響を及ぼすと考えられる成分の検出を行っている。ここにカメラによる画像や眼電図などの他の生体信号の情報を加える事で、脳波からだけでは評価できなかった、被検者が視覚刺激を注視できているか否かといった具体的な被検者の状態を評価することが可能となる。これが実現すれば、検者の負担軽減とともに、より適切な指示を与えることに役立つと考えられる。また、本研究では、steady-state VEP を主に対象としていたが、現在臨床で利用されている VEP は transient 型が大半である。これらの VEP に対する評価機能を追加は、実時間評価システムの臨床での利用には不可欠である。

脳波モデルによる VEP と後頭部優位律動の振幅推定法について、現在は刺激呈示区間の平均振幅を推定している。しかし、臨床の脳機能検査では、VEP や後頭部優位律動の時間的な変化が検討されるため、短時間のデータから各成分の振幅推定を行い、振幅の時間的な変化を見ることができるようになることが必要と考えられる。

多種類刺激に対する VEP の定量解析については、頭皮上分布における評価が挙げられる。VEP の頭皮上分布の検討から、刺激に対して活動している部位を特定し、どのような処理過程を反映しているかをより詳しく評価することができる。しかしながら、VEP の頭皮上分布に関しては定性的な評価が多く、定量評価方法の確立が課題である。また、定量評価によって得られた VEP の特徴から、視覚情報処理過程の数理モデルを作成することも、視覚情報処理過程の解明の上で大いに興味ある課題である。

最後に、VEP は提示する視覚刺激を工夫することによって幅広い視覚情報処理過程の検討、視覚疾患の診断を行うことが可能である。本研究で述べた VEP の記録をサポートする環境、VEP 成分を抽出する手法、VEP の定量評価の手法を総合的に用いることで、より幅広い検討が可能になると考えている。それでも、新しい課題に対しては、これまでとはまったく異なる問題が出現する。そのような問題に取り組み続けることにより、VEP はより利便性の高い視覚情報処理過程の検討方法、視覚疾患の診断方法になることが期待される。

謝辞

本研究は、佐賀大学大学院工学系研究科システム創成科学専攻先端融合工学コースにおいて行われたものである。

本研究を遂行するにあたって、終始懇切丁寧な御指導と多大なる御助言を頂き、また、本論文をまとめるに際して懇切な御鞭撻を頂きました、佐賀大学 後藤 聡 教授に心より感謝致します。

本論文 をまとめる にあたって、多くの 御助言 を頂きました 佐賀大学 高橋英嗣 教授、村松和弘 教授ならびに杉 剛直 准教授に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたって、医学の立場から多大なる御助言を頂きました国際医療福祉大学 後藤純信 教授に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたって、多くの御協力と御助言を頂きました九州大学 飛松省三 教授ならびに九州大学特任助教 山崎貴男 先生に心よりお礼申し上げます。

本研究の全般にわたって多くの御助言をいただきました佐賀大学助教 松田吉隆 先生に深く感謝の意を表します。

本研究の推進にあたって、多くの御協力を頂きました八女リハビリ病院 福田裕樹 先生、柳川リハビリテーション学院 高嶋美和 先生、ならびに佐賀大学技術職員 永淵一成 氏に深く感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、御協力を頂きました佐賀大学理工学部電気電子工学科システム制御研究室の皆様には感謝致します。

最後に、研究を始めてから本論文の執筆に至るまで、長きに渡って支えて頂いた全ての方々に対して、この場を借りて心より感謝の意を表します。

参考文献

- [1] 坂井建雄, 橋本尚詞: *ぜんぶわかる人体解剖図*, 成美堂出版, 東京, 2013.
- [2] S. Tobimatsu, G. G. Celesia: Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 117, 1414/1433, 2006.
- [3] 加藤元博: 脳波の発生機序: 解剖と生理, *臨床神経生理学* 33(4), 221/230, 2005.
- [4] 大熊輝雄: *臨床脳波学* 第5版. 医学書院, 東京, 1999.
- [5] 篠森敬三: *感覚・知覚の科学 1 視覚I*, 朝倉書店, 東京, 2007.
- [6] 乾敏郎・監修: 現代電子情報通信選書『知識の森』 *感覚・知覚・認知の基礎*, オーム社, 東京, 2012.
- [7] 横澤一彦: *視覚科学*, 勁草書房, 東京, 2010.
- [8] 村上郁也: *イラストレクチャー 認知神経科学*, オーム社, 東京, 2010
- [9] C. A. Curcio, A. A. Kimberly, K. R. Sloan, L. L. Connie, J. B. Hurley, I. B. Klock, A. H. Milam: Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol* 312, 610/624, 1991.
- [10] M. S. Livingstone, D. Hubel: Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740/749, 1988
- [11] 後藤純信, 飛松省三: 視覚誘発電位 (VEPs):基礎, *臨床神経生理学* 36(4), 257/266, 2008
- [12] S. H. Hendry, R. C. Reid: The koniocellular pathway in primate vision. *Ann Rev Neurosci* 23, 127/153, 2000
- [13] E. N. Johnson, M. J. Hawken, R. Shapley: The spatial transformation of color in the primary visual cortex of the macaque monkey, *Nature Neurosci* 4(4), 409/416, 2001.
- [14] A. Hanazawa, H. Komatsu, I. Murakami: Neural selectivity for hue and saturation of colour in the primary visual cortex of the monkey. *European Journal of Neuroscience* 12, 1753/1763, 2000

- [15] 後藤純信, 萩原綱一, 池田拓郎, 飛松省三: 視覚誘発電位と視覚誘発脳磁場. 臨床神経生理学 40(1), 8/18, 2012.
- [16] 柳澤信夫, 柴崎浩: 臨床神経生理学. 医学書院, 東京, 2008
- [17] A. M. Derrington, J Krauskopf, P Lennie: Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J. Physiol* 357, 241/265, 1984.
- [18] P. Lennie, J. Krauskopf, G. Sclar: Chromatic mechanisms in striate cortex of macaque. *Journal of Neuroscience* 10(2), 649/669, 1990.
- [19] J. Kremers, B. B. Lee, J. Polorny, V. C. Smith: Responses of macaque ganglion cells and human observers to compound periodic waveforms. *Vision Res* 33(14), 1997/2011, 1993.
- [20] R. L. De Valois, R. T. Marrocco: Single cell analysis of saturation discrimination in the macaque. *Vision Res* 13, 701/711, 1973
- [21] H. Komatsu, Y. Ideura, S. Kaji, S. Yamane: Color selectivity of neurons in the inferior temporal cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci* 12, 408/424, 1992.
- [22] 柴崎浩: 非侵襲的脳機能計測法の現状と将来, 臨床神経生理学 36(3), 114/121, 2008
- [23] K. T. Mullen, B. Thompson, R. F. Hess: Responses of the human visual cortex and LGN to achromatic and chromatic temporal modulations: An fMRI Study, *J Vision* 10(13), 1/19, 2010.
- [24] J. Liu, B. A. Wandell: Specialization for chromatic and temporal signals in human visual cortex. *J Neurosci* 25(13), 2459/2468, 2005.
- [25] T. Yamasaki, Y. Goto, Y. Ohyagi, A. Monji, S. Munetsuna, M. Minohara, K. Minohara, J. Kira, S. Kanda and S. Tobimatsu: Selective impairment of optic flow perception in amnesic mild cognitive impairment: Evidence from event-related potentials, *Journal of Alzheimer's Disease* 28, 695/708, 2012.
- [26] M. A. Pastor, M. Valencia, J. Artieda, M. Alegre, J. C. Masdeu: Human cerebral activation during steady-state visual-evoked responses. *The Journal of Neuroscience* 23(37), 11621/11627, 2003.
- [27] S. P. Koch, J. Steinbrink, A. Villringer, H. Obrig: Synchronization between background activity and visually evoked potential is not mirrored by focal hyperoxygenation: Implications for the interpretation of vascular brain imaging. *The Journal of Neuroscience* 26(18), 4940/4948, 2006.

- [28] 飛松省三: 早わかり誘発電位 (1), 臨床脳波 47(9), 573/583, 2005.
- [29] 飛松省三: 早わかり誘発電位 (2), 臨床脳波 47(10), 638/648, 2005.
- [30] G. H. Klem, H. O. Luders, H. H. Jasper, C. Elger: The ten-twenty electrode system of the International Federation. *In: Deuschl G and Eisen A eds. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, Elsevier, Amsterdam, 3/6, 1999.
- [31] 高橋剛夫, 黒岩義之; 視覚と脳波の臨床. 新興医学出版社, 東京, 1995.
- [32] G. F. A. Harding, J. V. Odom, W. Spileers, H. Spekreijse: Standard for visual evoked potentials 1995. *Vision Res* 36(21), 3567/3572, 1996.
- [33] G. D. Dawson: A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6, 65/84, 1954
- [34] 中村政俊, 柴崎浩: Averaging (1) 加算平均法の利用上の注意, 脳と精神の科学 4(2), 233/237, 1993.
- [35] Y. Goto, T. Taniwaki, K. Yamashita, N. Kinukawa, S. Tobimatsu: Interhemispheric functional desynchronization in the human vibratory, *Brain Research* 980, 249/254, 2003
- [36] Y. Goto, T. Taniwaki, N. Kinukawa, S. Tobimatsu: Interhemispheric function synchronization at the first step of visual information processing in humans. *Clinical Neurophysiology* 115, 1409/1416, 2004.
- [37] 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: ヒトの早期感覚情報処理における半球間機能連関: コヒーレンス解析法の有効性, 臨床神経生理学 33(1), 13/20, 2005 .
- [38] M. M. Muller, S. Hillyard: Concurrent recording of steady-state and transient event-related potentials as indices of visual-spatial selective attention. *Clinical Neurophysiology* 111, 1544/1552, 2000.
- [39] D. Regan: Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine, New York, Elsevier, 1989.
- [40] M. deTommaso, S. Stramaglia, J. M. Schoffelen, G. Marco, G. Libro, L. Losito, V. Scirucchio, M. Sardarp, M. Pellicoro, F. M. Puca: Steady-state visual evoked potentials in the low frequency range in migraine: a study of habituation and variability phenomena. *International Journal of Psychophysiology* 49, 165/174, 2003.

- [41] 佐々木達也, 西島美知春, 板倉毅, 佐藤拓, 佐久間潤, 齋藤清: 視機能の術中評価, 臨床脳波 51(12), 737/746, 2009.
- [42] 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚刺激のイノベーション, 臨床脳波 51(12), 713/720, 2009.
- [43] 柴田興一: 視覚誘発電位 (VEP) : 応用. 臨床神経生理学 36(4), 267/277, 2008.
- [44] 飛松省三: 臨床神経生理学への誘い 2. 視覚モダリティーを究める. 臨床脳波 48(9), 572/583, 2006.
- [45] D. Regan: Chromatic adaptation and steady-state evoked potentials, *Vision Res* 8, 149/158, 1968.
- [46] D. Regan: A high frequency mechanism which underlies visual evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 25, 231/237, 1968.
- [47] D. Regan: Steady-state evoked potentials. *J. Opt. Soc. Am. (A)* 67, 1475/1489, 1977.
- [48] D. Regan: Human visual evoked potentials. In *Picton T. W. ed, Human event-related potentials. Hand-book of Electroencephalography and clinical neurophysiology, revised series, Vol. 3*, Elsevier, Amsterdam, 159/243, 1988.
- [49] G. G. Celesia: Visual evoked responses. In: *Owen JH, Davis H, editors, Evoked potential testing. Grune and Stratton*, Orlando, FL, 1/54, 1985.
- [50] G. G. Celesia: Steady-state and transient visual evoked potentials in clinical practice. *Ann N. Y. Acad Sci* 388, 290/305, 1982.
- [51] P. Gouras: Progress in Human Visual Evoked Responses, *J Clin Neurophysiol* 1(1), 77/82, 1984.
- [52] D. P. Crewther, S. G. Crewther: Different temporal structure for form versus surface cortical color systems - Evidence from chromatic non-linear VEP. *PLOS one*, vol. 5 no. 12, e15266, 2010.
- [53] 後藤純信, 山崎貴男, 谷脇考恭, 飛松省三: 一次視覚野のチャネルの賦活効果を数式で予想できるか? 視覚誘発電位に対する色の組み合わせと輝度差の影響, 信学技報, 2003-1, 41/44, 2003.
- [54] T. Yamasaki, Y. Goto, N. Kinukawa, S. Tibimatsu: Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence. *Epilepsia*, 49(9), 1611/1618, 2008.

- [55] M. S. Livingstone, D. H. Hubel: Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex, *J Neurosci* 4 309/356, 1984.
- [56] D. G. Green: Sinusoidal flicker characteristics of the color-sensitive mechanisms of the eye. *Vision Res* 9, 591/601, 1969.
- [57] C. E. Sternheim, C. R. Cavonius: Sensitivity of the human ERG and VECG to sinusoidally modulated light. *Vision Res* 12, 1685/1695, 1972.
- [58] M. Kondo, P. A. Sieving: Post-photoreceptor activity dominates primate photopic 32-Hz ERG for sine-, square- and pulsed stimuli. *IOVS* 43(7), 2500/2507, 2002.
- [59] F. Teng, Y. Chen, A. M. Choong, S. Gustafson, C. Reichley, P. Lawhead, D. Waddell: Square or sine: Finding a waveform with high success rate of eliciting SSVEP. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011, 364385, 2011.
- [60] D. S. Nicol, R. Hamilton, U. Shahani, D. L. McCulloch: Monocular and binocular steady-state flicker VEPs: frequency-response functions to sinusoidal and square-wave luminance modulation. *Doc Ophthalmol* 122, 63/70, 2011.
- [61] W. G. Walter: The convergence and interaction of visual, auditory, and tactile responses in human nonspecific cortex. *Ann N.Y. Acad Sci* 112, 320/361, 1964.
- [62] 西藤聖二, 大門弘典, 田中正吾: 閃光刺激の色の交替が α 波の応答に及ぼす影響について, 電子情報通信学会論文誌. J88-A(4), 480/489, 2005.
- [63] T. Kawaguchi, H. Jijiwa, S. Watanabe: The dynamics of phase relationship of alpha waves during photic driving, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 87, 88/96, 1993.
- [64] T. Fukami, K. Hayashi, T. Shimada, T. Akatsuka, Y. Saito: Influence of visual stimulus on amplitude and phase of alpha wave as measured by multi-channel EEG. *IEICE Trans Inf and Syst* E86-D(11), 2444/2451, 2003.
- [65] R. A. Pigeau, A. M. Frame: Steady-state visual evoked responses in high and low alpha subject. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 84(2), 101/109, 1992.
- [66] V. V. Lazarev, D. M. Simpson, B. M. Schubsky, L. C. deAzevedo: Photic driving in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state. *Braz J Med Biol Res* 34, 1573/1584, 2001
- [67] A. Birca, L. Carmant, A. Lortie, M. Lassonde: Interaction between the flash evoked SSVEPs and the spontaneous EEG activity in children and adults, *Clin Neurophysiol* 117, 279/288, 2006

- [68] R. Agarwal, J. Gotman, D. Flanagan, B. Rosenblatt: Automatic EEG analysis during long-term monitoring in the ICU. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107(1), 44/58, 1998.
- [69] H. Kuwahara, H. Higashi, Y. Mizuki, S. Matsunari, M. Tanaka, K. Inanaga: Automatic real-time analysis of human sleep stages by an interval histogram method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 70, 220/229, 1988
- [70] G. W. Harding: An automated seizure monitoring system for patients with indwelling recording electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 86, 428/437, 1993.
- [71] I. Osorio, M. G. Frei, S. B. Wilkinson: Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term predication of clinical onset. *Epilepsia* 39(6), 615/627, 1998.
- [72] M. E. Saab, J. Gotman: A system to detect the onset of epileptic seizures in scalp EEG. *Clin Neurophysiol*. 116, 427/442, 2005.
- [73] M. A. Black, R. D. Jones, G. J. Carroll, A. A. Dingle, I. M. Donaldson, P. J. Parkin: Real-time detection of epileptiform activity in the EEG: a blinded clinical trial. *Clin Electroencephalogr*. 31(3), 122/130, 2000.
- [74] M. Nakamura, Q. Chen, T. Sugi, A. Ikeda, H. Shibasaki: Technical quality evaluation of EEG recording based on electroencephalographers' knowledge. *Med Eng Phys* 27, 93/100, 2005.
- [75] P. J. Durka, H. Klekowicz, K. J. Blinowska, W. Szelenberger, S. Niemcewicz: A simple system for detection of EEG artifacts in polysomnographic recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 50(4), 526/528, 2003.
- [76] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム, 生体医工学 50(5), 433/442, 2012
- [77] 西田茂人, 中村政俊, 柴崎浩: 潜時変動を有する誘発脳電位の非同期加算平均による波形劣化特性と波形復元法 . 計測自動制御学会論文集 35(7), 130/137, 1999.
- [78] T. P. Jung, S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, T. J. Sejnowski: Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol*. 111, 1745/1758, 2000.
- [79] D. Iyer, G. Zouridakis: Single-trial evoked potential estimation; Comparison between independent component analysis and wavelet denoising. *Clin Neurophysiol*. 118, 495/504, 2007.

- [80] 西田茂人, 中村政俊, 柴崎浩: マルコフ過程振幅正弦波による脳波モデル. 医用電子と生体工学 24(1), 8/14, 1986.
- [81] 中村政俊, 高倉史郎, 杉 剛直, 西田茂人, 池田昭夫, 柴崎 浩: 脳波モデルを介した徐波律動特性の定量解析. 医用電子と生体工学 35(4), 392/399, 1997.
- [82] 西田茂人, 中村政俊, 池田昭夫, 長峯 隆, 柴崎 浩: 脳波モデルを用いた優位律動の特徴表現と背景脳波の自動判読, 生体医工学 43(3), 447/455, 2005.
- [83] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定, 生体医工学 50(6), 599/606, 2012.
- [84] K Goto, T Sugi, Y Matsuda, S Goto, H Fukuda, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Characteristic Analysis of Visual Evoked Potentials and Posterior Dominant Rhythm by Use of EEG Model. *2013 13th International Conference on Control, Automation and Systems*, MB-02, 233/236, (Gwangju) Oct 2013.
- [85] 後藤和彦, 杉剛直, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三, 中村政俊: 正弦波パターンと矩形波パターンの2種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析. 臨床神経生理学 39(1), 10/17, 2011.
- [86] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 等輝度色フリッカー刺激を用いた視覚誘発電位の定量解析 正弦波パターンと矩形波パターンによる反応性の相違 . 臨床神経生理学 41(1), 1/6, 2013
- [87] M. Nakamura, T. Sugi, A. Ikeda, R. Kakigi, H. Shibasaki: Clinical application of automatic integrative interpretation of awake background EEG: quantitative interpretation, report making, and detection of artifacts and reduced vigilance level. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98, 103/112, 1996.
- [88] J. R. Smith, I. Karacan, M. Yang: Automated analysis of the human sleep EEG. *Waking Sleeping* 2, 75/82, 1978.
- [89] S. Charbonnier, L. Zoubek, S. Lesecq, F. Chapotot: Self-evaluated automatic classifier as a decision-support tool for sleep/wake staging. *Comput Biol Med* 41, 380/389, 2011.
- [90] S. B. Wilson, C. A. Turner, R. G. Emerson, M. L. Scheuer: Spike detection II: automatic, perception-based detection and clustering. *Clin Neurophysiol* 110, 404/411, 1999.

- [91] T. Sugi, M. Nakamura, A. Ikeda, H. Shibasaki: Adaptive EEG spike detection: determination of threshold values based on conditional probability. *Front Med Biol Eng* 11(4), 261/277, 2002.
- [92] Z. Ji, T. Sugi, S. Goto, X. Wang, A. Ikeda, T. Nagamine, H. Shibasaki, M. Nakamura: An automatic spike detection system based on elimination of false positives using the large-area context in the scalp EEG. *IEEE Trans Biomed Eng.* 58(9), 2478/2488, 2011.
- [93] M. S. Bradnam, A. L. Evans, D. M. I. Montgomery, D. Keating, B. E. Damato, A. Cluckie, D. Allan: A personal computer-based visual evoked potential stimulus and recording system. *Doc Ophthalmol.* 86, 81/93, 1994.
- [94] N. A. de Beer, M. von de Velde, P. J. Cluitmans: Clinical evaluation of a method for automatic detection and removal of artifacts in auditory evoked potential monitoring. *J Clin Monit.* 11(6), 381/391, 1995.
- [95] 杉剛直, 中村政俊, 池田昭夫, 長峯隆, 柴崎浩: 正規化加算平均による脳波記録に混入する瞬目アーチファクト除去の実時間処理. *医用電子と生体工学.* 38(1), 33/41, 2000.
- [96] 後藤和彦, 杉剛直, 後藤聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: アーチファクト検出を伴う視覚誘発電位の実時間記録処理システム. 平成 23 年度電気関係学会九州支部連合大会講演論文集 (CD-ROM). 電気関係学会九州支部連合大会委員会, 佐賀, 2011.
- [97] P. Bloomfield: *Fourier Analysis of Time Series: An Introduction.* Wiley, New York, 118/150, 1976.
- [98] S. Noachtar, C. Binnie, J. Ebersole, F. Mauguiere, A. Sakamoto, B Westmoreland: A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. In: *Deuschl G and Eisen A eds. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology,* Elsevier, Amsterdam, 21/41, 1999.
- [99] O. Rompelman, H. H. Ros: Coherent averaging technique: a tutorial review part 2: trigger jitter, overlapping responses and non-periodic stimulation. *J Biomed Eng.* 8, 30/35, 1986.
- [100] P. Comon: Independent component analysis, - a new concept?. *Signal Proc.* 36, 287/314, 1994.
- [101] T. Sugi, S. Tsuchiya, S. Nishida, Y. Goto, S. Tobimatsu, N. Nakamura: Decomposition of VEP and dominant rhythm components during photic stimulation by

- use of EEG model, *2009 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering* (CD-ROM). ICME. Arizona, 2009.
- [102] 安田雄一郎, 杉剛直, 西田茂人, 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三, 中村政俊: 脳波モデルを用いた視覚刺激誘発反応の特徴解析. 平成 21 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集. 日本生体医工学会, 福岡, 21, 2010.
- [103] 森下巖, 小畑秀文: 信号処理. コロナ社, 東京, 106/121, 1982.
- [104] R. Fletcher, M. J. D. Powell: A rapidly convergent descent method for minimization, *The Computer Journal* 6, 163/168, 1963.
- [105] 坂本慶行, 石黒真木夫, 北川源四郎: 情報科学講座 A-5-4 情報量統計学, 共立出版, 東京, 127/142, 1983.
- [106] H. Akaike: A new look at the statistical model identification, *IEEE Trans Automat Contr* 19, 716/723, 1974.
- [107] S. Tobimatsu, G. G. Celesia, S. B. Cone: Effects of pupil diameter and luminance changes on pattern electroretinograms and visual evoked potentials, *Clin Vision Sci* 2, 293/302, 1988.
- [108] C. Pieh, D. L. McCulloch, U. Shahani, H. Mactier, M. Bach: Maturation of steady-state flicker VEPs in infants: fundamental and harmonic temporal response frequencies. *Doc Ophthalmol* 118(2), 109/119, 2009.
- [109] A. Fiorentini, V. Porciatti, M. C. Morrone: Temporal characteristics of colour vision: VEP and psychophysical measurements. In: *Valberg A, Lee BB eds, From pigments to perception: advances in understanding visual processes*, New York, Plenum Press, 139/149, 1991.
- [110] V. Porciatti, F. Sartucci: Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli, *Brain* 119, 723/740, 1996.
- [111] P. Turner: Critical flicker fusion frequency and its modification by a conditioning stimulus of flickering light. *J Physiol*, vol. 171, 6/8, 1964.

研究発表

A. 学術論文 (掲載済みまたは掲載決定)

- [1] 杉 剛直, 後藤和彦, 前川敏彦, 緒方勝也, 後藤純信, 飛松省三, 中村政俊: 統合失調症患者と健常者における視覚刺激での ERP の定量解析, 臨床神経生理学 37 巻 6 号, 432/440 2009
- [2] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三, 中村政俊: 正弦波パターンと矩形波パターンの 2 種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析, 臨床神経生理学 39 巻 1 号, 10/17, 2011
- [3] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム, 生体医工学 50 巻 5 号, 433/442, 2012
- [4] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定, 生体医工学 50 巻 6 号, 599/606, 2012
- [5] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 等輝度色フリッカー刺激を用いた視覚誘発電位の定量解析 正弦波パターンと矩形波パターンによる反応性の相違, 臨床神経生理学 41 巻 1 号, 1/6, 2013

B. 国際学会

- [1] K Goto, T Sugi, T Maekawa, K Ogata, Y Goto, S Tobimatsu and M Nakamura: Quantitative Analysis between Visual Mismatch Negativity and Psychopathology Scale for Schizophrenia, *ICROS-SICE International Joint Conference 2009*, 1B16-6, 119, (Fukuoka) August 2009
- [2] K Goto, T Sugi, Y Goto, T Yamasaki, S Tobimatsu and M Nakamura: Quantitative analysis of VEP on difference between sinusoidal pattern and rectangular pattern, *29th International Congress of Clinical Neurophysiology*, P1-4, S101, (Kobe) October 2010

- [3] K Goto, T Sugi, S Goto, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Topography Estimation of Visual Evoked Potential by Combinational Use of Mathematical Models, *the 2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, MP1-3(1), 205/210, (Harbin) May 2011
- [4] K Goto, T Sugi, Y Matsuda, S Goto, H Fukuda, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Real-time Evaluation System for Accurate VEP Recording and Analysis, *the 2012 ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, TP1-4, 429/434, (Kobe) June 2012
- [5] K Goto, T Sugi, Y Matsuda, S Goto, H Fukuda, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Analysis of Visual Evoked Potentials for Different Stimuli: Effects of Color Combination and Patterns. *35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medical and Biology Society*, Short Papers No. 3012, (Osaka) July 2013
- [6] Y Sueyoshi, K Goto, T Sugi, Y Matsuda, S Goto, H Fukuda, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Physiological State Evaluation of VEP Recording by Combination of Image and EEG. *35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medical and Biology Society*, Short Papers No. 3078, (Osaka) July 2013
- [7] K Goto, T Sugi, Y Matsuda, S Goto, H Fukuda, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Characteristic Analysis of Visual Evoked Potentials and Posterior Dominant Rhythm by Use of EEG Model. *2013 13th International Conference on Control, Automation and Systems*, MB-02, 233/236, (Gwangju) October 2013

C. 著書 (Book chapter)

- [1] T Sugi, K Goto, S Goto, Y Goto, T Yamasaki and S Tobimatsu: Topography estimation of visual evoked potentials using a combination of mathematical models. *In Jinglong Wu: Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications*. Medical Science, 129/141, 2013

D. 国内学会

- [1] 後藤和彦, 杉 剛直, 前川敏彦, 緒方勝也, 後藤純信, 飛松省三, 中村政俊: 統合失調症患者の視覚性ミスマッチ陰性電位と病理尺度との関連, 平成 20 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集, 2C4, 59, (福岡) 2009 年 3 月

- [2] 杉 剛直, 後藤和彦, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三, 中村政俊: 輝度変化の異なるフリッカー刺激における視覚誘発電位の特徴解析, 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, O1-D-04, 337, (福岡) 2009 年 11 月
- [3] 後藤和彦, 杉 剛直, 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三, 中村政俊: 2 種類の刺激パターンにおける視覚誘発電位差異の定量評価, 平成 21 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集 2A3, 11, (福岡), 2010 年 3 月
- [4] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚誘発電位頭皮上分布導出のための数式モデルを用いた成分分離, 第 29 回計測自動制御学会九州支部学術講演会予稿集, 103A5, 179, (宮崎), 2010 年 12 月
- [5] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 数式モデルを用いた成分分離による視覚誘発電位頭皮上分布推定, 平成 22 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集, 5, 27, (福岡) 2011 年 1 月
- [6] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム, 第 50 回日本生体医工学会大会, O2-5-1, (東京) 2011 年 5 月
- [7] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: アーチファクト検出を伴う視覚誘発電位の実時間記録処理システム, 平成 23 年度電気関係学会九州支部連合大会, 07-1A-06, 48, (佐賀) 2011 年 9 月
- [8] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 刺激パターンの異なる等輝度色フリッカー刺激に対する視覚誘発電位特徴解析, 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, P1-55, 423, (静岡) 2011 年 11 月
- [9] 後藤和彦, 杉 剛直, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 2 種類の刺激パターンの等輝度色フリッカー刺激における視覚誘発電位の定量評価, 平成 23 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集, 1B3, 22, (熊本) 2011 年 12 月
- [10] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 等輝度色フリッカー刺激に対する視覚誘発電位の特徴解析: 刺激パターンと色の組み合わせの影響, 第 51 回日本生体医工学会大会, O1-08-2, (福岡) 2012 年 4 月
- [11] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定, 生体医工学シンポジウム 2012, 2-3-04, (大阪) 2012 年 9 月
- [12] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 異なる刺激パターンに対する視覚誘発電位の特徴解析: 白黒反転フリッカー刺激と等輝度色フリッカー刺激での比較, 平成 24 年度日本臨床神経生理学会学術大会, P1-48, 477, (東京) 2012 年 11 月

- [13] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 異なる刺激パターンの輝度刺激と色刺激に対する視覚誘発電位の定量評価, 平成 24 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集, 1A1, 23, (鹿児島) 2012 年 12 月
- [14] 末吉佑太郎, 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 画像情報と脳波情報を複合した視覚誘発電位記録時の被検者状態評価, 成 24 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会論文集, 1A2, 24, (鹿児島) 2012 年 12 月
- [15] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚誘発電位頭皮上分布推定のための数式モデルを用いた成分分離, 信学技報, Vol. 112, No. 417, MBE2012-72, 1-6, (福岡) 2013 年 1 月
- [16] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 色組み合わせ刺激に対する視覚誘発電位の一次視覚野色チャンネルのモデル, 生体医工学シンポジウム 2013, 3-1-05, (福岡) 2013 年 9 月
- [17] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 単色刺激と色組み合わせ刺激を用いた視覚誘発電位の特徴解析: 一次視覚野の拮抗作用と促通作用の評価, 平成 25 年度日本臨床神経生理学会学術大会, P2-90, (高知), 2013 年 11 月
- [18] 池田拓郎, 浦川智和, 廣永成人, 緒方勝也, 萩原綱一, 後藤和彦, 後藤純信: 高頻度反復刺激による視覚誘発脳磁場反応の解析, 平成 25 年度日本臨床神経生理学会学術大会, P2-51, (高知), 2013 年 11 月
- [19] 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 脳波モデルを用いた視覚誘発電位の振幅推定と特徴解析, 信学技報, vol. 113, no. 409, MBE2013-105, pp. 57-60. (佐賀) 2014 年 1 月
- [20] 井手順子, 後藤和彦, 杉 剛直, 島 史雄: STN-DBS を受けたパーキンソン病患者の歩行動作と手の動作の定量解析, 第 53 回日本定位・機能神経外科学会, O5-1. (大阪) 2014 年 2 月
- [21] 飛永賢人, 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 先行刺激時における背景脳波活動の脳波モデルによる解析, 平成 26 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2C2. (福岡), 2014 年 3 月
- [22] 末吉佑太郎, 後藤和彦, 杉 剛直, 松田吉隆, 後藤 聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 赤外線カメラを用いた視覚誘発電位記録時における視線変化の抽出, 平成 26 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 2C3. (福岡), 2014 年 3 月