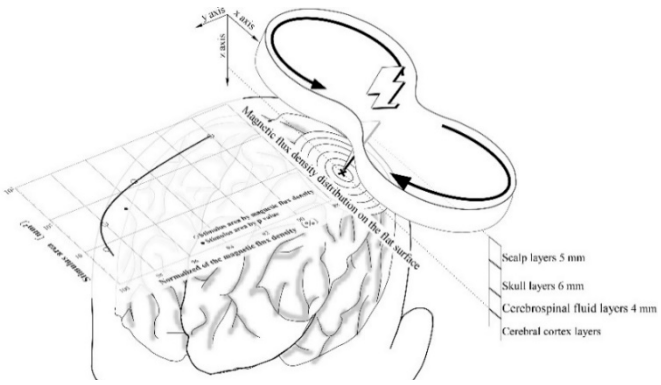
67　経頭蓋磁気刺激の刺激強度と分解能推定に関する研究	鳥居　徹也

【目的】大脳皮質へ非侵襲的かつ直接的に刺激する方法として電気刺激や磁気刺激がある。電気刺激法は広範囲な刺激に優れ、磁気刺激法は刺激コイルの種類によって広範囲な刺激だけでなく深部または局所への刺激も可能である。そのため経頭蓋磁気刺激（Transcranial magnetic stimulation：TMS）は脳機能研究や脳・神経系をはじめとした臨床で広く利用されるようになった。経頭蓋磁気刺激の局所性は上野らによって開発された 8 の字型コイルで実現しているが、磁気刺激分解能を評価した報告は著しく少ない。刺激分解能の評価は、ヒトに対する磁気刺激の安全性と有効性の向上を図り、有害事象の低減につながる重要な基礎研究である。刺激分解能の評価法には、コンピュータシミュレーションの計算法と頭部モデルを活用した計測法がある。主流はコンピュータシミュレーションであるが、精度評価のために頭部モデルを利用した計測解析も必須となる。しかしながら計測には、ノイズ対策を含め高度な技術が要求されることから研究の発展を難しくしている。そこで本研究は、簡易的な計測装置を利用して経頭蓋磁気刺激の刺激分解能評価を実現し、経頭蓋磁気刺激装置の磁気エネルギー動態を明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究は簡易型磁束密度計測装置を構築し、「磁束密度計測時に問題となるバックグランドノイズ（以下、ノイズ）の特性を明らかにする」、「刺激コイル上の磁束密度分布を評価する」の 2 テーマを掲げて実験を実施した。簡易型磁束密度計測装置は、センサ部（センサコイル）、導出部（ツイスト・導出ケーブル）、計測部（積分回路・バッファアンプ）で構成した。計測で問題となるノイズは、おもに導出部で発生すると予測されるため、導出部と計測部のみで構成したノイズ検出用の簡易型磁束密度計測装置を準備した。なお、経頭蓋磁気刺激装置は大脳皮質を刺激対象としているため、刺激コイル上 15 mm（頭皮－皮質間距離相当）の位置（標的部位）上の磁束密度を計測・評価した。

【結果】刺激コイル中心から長軸方向に±40 mm の位置（構造上、磁束密度 0 mT）で測定したところ、約 60 mT（TMS 出力値 75%）の磁束密度を検出し、本実験ではこの値をノイズと推定した。また、計測されたノイズの値は、同一平面上において一様である可能性を示唆した。これらノイズの特徴を考慮して、経頭蓋磁気刺激装置は、標的部位に対して約 170 mT（TMS 出力値 63%時）を与えると推定した。さらに、標的部位の磁束密度と比較して有意差が確認できない範囲を刺激分解能とすると、刺激分解能は標的部位から約±2～5 mm の範囲（刺激面積約 40 mm^2）、磁束密度値では最高値より約 3～4%減少した部分に相当していた。磁束密度分布の広がりは、標的部位の磁束密度と比較して 1%減少する範囲を含めると約 7 mm^2、5%減少する範囲を含めると 130 mm^2、10%まで減少した範囲を含めると約 280 mm^2であった。本実験の結果から得られた磁束密度分布の面積算出モデルを利用すると標的部位の磁束密度から 20%減少する範囲は約 600 mm^2と推定された。これらの結果は、本研究で構築した簡易型磁束密度計測装置が経頭蓋磁気刺激装置の刺激分解能の評価に活用できることを示唆した。ただし、この研究で得られた磁束密度分布は、刺激コイル上 15 mm の中心点における接平面であり、曲面を有する大脳皮質に対してそのまま適応することはできない。そこで、今後は頭部・脳モデル上での計測を実施する。

解析された刺激分解能より推定される磁束密度分布変化のイメージ図



67. 経頭蓋磁気刺激の刺激強度と分解能推定に関する研究

鳥居　徹也

東海大学 文理融合学部 人間情報工学科 生体計測研究室

Key words：経頭蓋磁気刺激，磁束密度，バックグランドノイズ，刺激分解能，刺激範囲

緒　言

大脳皮質に対して非侵襲的かつ直接的に刺激を可能にする装置として経頭蓋磁気刺激装置（Transcranial magnetic stimulation：TMS）がある。同様な技術に経頭蓋電気刺激装置がある。電気刺激は頭皮や頭蓋骨など高インピーダンスの影響により刺激時に不快感を生じる。一方、磁気刺激は、インピーダンスの影響を受けないため電気刺激と比較して不快感は低減する。また広範囲の刺激が可能な電気刺激に対して、磁気刺激は広範囲、局所、深部と刺激部位の選択が可能である。そのため脳・精神疾患の治療や症状軽減だけでなく、高次脳機能解明のツールとしても広く活用されている［1，2］。磁気刺激の効果を決定づけるパラメータとして刺激頻度が知られている［1］。しかしこの効果は、刺激強度に依存することが報告されているため［1，2］、刺激強度は重要なパラメータの一つと捉えることができる。一般に刺激強度は運動閾値を基準に定められる。運動閾値は頭皮から第一運動野までの距離に依存すると考えられている［3］。しかし運動野以外への磁気刺激に対しても運動閾値を基準に刺激強度が設定される。仮に、脳神経発火に必要なエネルギーが一様とすると、頭皮から運動野までの距離と比較して遠位皮質に対しては過少な刺激、近位皮質に対しては過剰な刺激となる可能性がある。そのため標的皮質に対する刺激強度の設定には、磁気エネルギーを使用した強度設定が有用と考える。しかしながら磁気刺激に関する研究のうち、刺激分解能や刺激範囲などの磁気エネルギー動態に関する研究報告は著しく少ない。これらの研究ではコンピュータシミュレーションを使用した計算法や頭部モデルを使用した計測法が利用されているが、計測法についてはバックグランドノイズによる影響もあり正確性に欠ける。コンピュータシミュレーションではバックグランドノイズの影響を回避できるが、精度を確認するために計測法に基づいた検討が必要になると考える。そこで本研究は、磁束密度計測装置を構築し、磁気刺激分解能や刺激面積を評価した［4，5］。

方　法

1. 磁気刺激装置と計測装置の概要

磁気刺激装置は Rapid2 stimulator、刺激コイルは Figure eight flat coil P/N 4102-00（Magstim Co. Ltd., Whitland, UK）を使用した。磁気刺激は、刺激幅P_w 320 μ s のバイフェージックを 5 秒以上の間隔をあけて連続 10 回発生させた。磁気刺激装置と計測装置の実験システムを図 1 に示す。刺激コイル上には頭皮 5 mm、頭蓋骨 6 mm、脳脊髄液領域 4 mm とする頭皮 - 大脳皮質間 15 mm［3］を想定して、厚さ 11 mm のアクリルプレートを用意した。計測位置は、刺激コイルから primary probe のセンサ中心までの位置を 15 mm（z 軸）とした。バックグランドノイズを計測するための secondary probe は先端が刺激コイルから約 20 mm（z 軸）の位置になるように配置した。導出部にはツイストペアケーブルとリードアウトケーブル（各々45 mm、4,800 mm）があり、磁気発生源から十分に距離を設けた位置に計測装置を配置した。計測装置は積分回路とバッファアンプから構成、センサ部で生じた誘導起電力 e は入力端子に接続された終端抵抗 R_t 約 75 Ω を介して積分回路へ入力した。積分回路の抵抗器 R とキャパシタ C の値は実験毎に計測し、時定数τと磁気刺激幅P_wを$P_w > \tau$となる R、Cを採用した。平均磁束密度$\bar{B}$は、バッファアンプの出力電圧$\overline{V_{out}}$、時定数τ、センサ部面積 S を利用して式（1）より算出し

た［6］。磁束密度は、刺激コイル上 15 mm の中心点（0.0 mm）から±50 mm の範囲内（0～±10 mm の範囲は 1 mm 間隔、10～50 mm の範囲は 10 mm 間隔）を計測、バックグランドノイズは刺激コイル上 15 mm の中心点（0.0 mm）から±50 mm の範囲内を 10 mm 間隔で計測した。

$$\bar{B} = \frac{1}{nS}\int e\,dt \fallingdotseq \frac{RC\overline{V_{out}}}{ns} \quad (1)$$

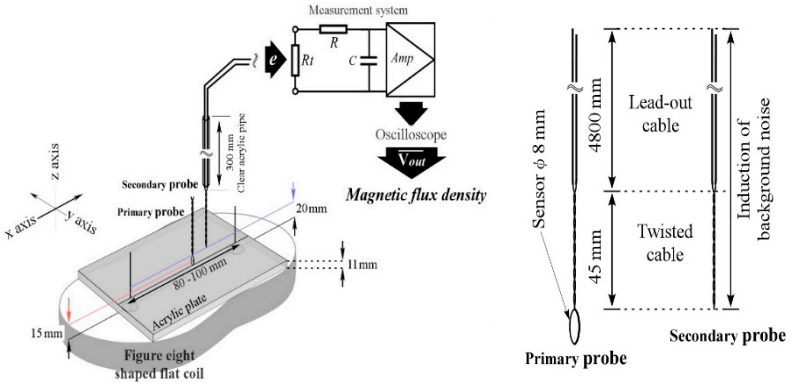


図 1. 磁気刺激コイルと計測装置
刺激コイル上にアクリルプレートを配置、センサコイル（ワンターンコイル n=1、内径 8 mm（$S \fallingdotseq$ 50 mm^2）：外径 0.6 mm のポリウレタン銅線を利用）の中心までの距離が 15 mm となるようにした。Primary probe は磁束密度測定用、Secondary probe はバックグランドノイズ測定用である。

2. バックグランドノイズと磁束密度計測

（1）バックグランドノイズ分布と磁束密度分布

【実験 1】図 1 に基づいて磁束密度およびバックグランドノイズの計測を実施した。磁気刺激強度は運動閾値（62～63%）の 120%を想定した。刺激回数は 10 秒間隔で連続 10 回発生させた。図 1 の計測装置の積分回路の抵抗器およびキャパシタはそれぞれ 4.00 kΩ、0.10 μF であり、LCR-1983（Mothertool Co. Ltd., Nagano, Japan）を用いて 1 kHz で計測した。出力電圧$\overline{V_{out}}$は DS1054Z（Rigol Technologies Co. Ltd., Suzhou, Chaina）で計測した。磁束密度とバックグランドノイズの計測は刺激コイルの長軸（x 軸）とし、刺激コイル上 15 mm および 20 mm の中心点（0.0 mm）から±40 mm の範囲とした［4］。

【実験 2】Secondary probe により計測されるバックグランドノイズ（磁束密度）と計測箇所依存性の有無を明らかにするための実験を行った。磁気刺激強度は、経頭蓋磁気刺激装置の出力値 35%から 10%刻みで 85%までとした。計測箇所は刺激コイルの長軸方向の x 軸、短軸方向の y 軸とした。計測は刺激コイル上 19 mm の中心点（0.0 mm）から±50 mm の範囲を 10 mm 間隔で行った。図 1 の計測装置の積分回路の抵抗器とキャパシタはそれぞれ 4.217 kΩ、0.09967 μF であり、LCR-1983 を用いて 1 kHz で計測した。出力電圧$\overline{V_{out}}$は DS1054Z で計測した［5］。

（2）2 方向および 4 方向磁束密度計測による刺激分解能の解析

【実験 3】刺激コイル上の磁束密度分布の詳細を調査するため、primary probe を利用して刺激コイルの長軸（x 軸）、短軸（y 軸）上の 2 方向の磁束密度を計測した。磁気刺激強度は経頭蓋磁気刺激装置の出力値 75%とした。計測は刺激コイル上 15 mm の中心点（0.0 mm）から±50 mm の範囲とした。図 1 の計測装置の積分回路の抵抗器およびキャパシタはそれぞれ 4.21 kΩ、0.10 μF であり、LCR-1983 を用いて 1 kHz で計測した。出力電圧$\overline{V_{out}}$は DS1054Z で計測した。

【実験 4】オシロスコープならびに LCR メータを変更して磁束密度分解能の解析を行った。計測は、長軸（x 軸）、短軸（y 軸）の 2 方向に加えて斜め 2 方向を追加して磁束密度分解能と刺激範囲を調査した。磁気刺激強度は経頭蓋磁気刺激装置の出力値 63%とした。計測は、刺激コイル上 15 mm の中心点（0.0 mm）から±40 mm の範囲とした。図 1 の計測装置の積分回路の抵抗器およびキャパシタはそれぞれ 4.62 kΩ、100.09 nF であり、LCR Meter IM3536（HIOKI E. E. Co. Ltd., Nagano, Japan）を用いて 1 kHz で計測した。出力電圧$\overline{V_{out}}$は DLM5054（YOKOGAWA E. Co. Ltd., Tokyo, Japan）で計測した。また、センサコイルの移動には XY ステージ 300AJ（S.F.C Co. Ltd., Tokyo, Japan）ならびに XYZ ステージ LT-907-R1（Chuo Precision Industrial Co. Ltd., Tokyo, Japan）を使用した。

結　果

1. バックグランドノイズの特性と磁束密度分布

【実験 1】図 2A、B は、primary probe と secondary probe で計測された x 軸上の磁束密度と刺激範囲の推定を示す。刺激コイル中心点から±40 mm の位置における磁束密度値を primary probe と secondary probe で比較したところ有意差は観察されなかった（−40 mm において primary probe で 60.9±3.1 mT，secondary probe で 59.5 ± 4.8 mT，p = 0.4538 ; 40 mm において primary probe で 63.1 ± 4.3 mT，secondary probe で 60.3±5.3 mT，p=0.2071）。また、secondary probe の測定値について、中心点と各測定点を比較したところ有意差は観察されなかった（−40 mm : p=0.3427、−30 mm : p=0.1959、−20 mm : p=0.4384、−10 mm : p=0.6546、10 mm : p=0.8605、20 mm : p=0.1151、30 mm : p=0.1095、40 mm : p=0.6053）。そこで secondary probe による計測値の総平均（60.9±4.8 mT）をバックグランドノイズとした。その結果、最大値を示す磁束密度は刺激コイル上 15 mm の中心点で 182.6±3.0 mT と推定され、中心点と比較して−3〜2.5 mm（−3 mm : p=0.075、2.5 mm : p=0.054）の範囲で有意差は観察されなかった。したがって、本実験での刺激分解能は刺激コイルの中心点を通る直径 5.5 mm（約 24 mm^2）と推察した［4］。

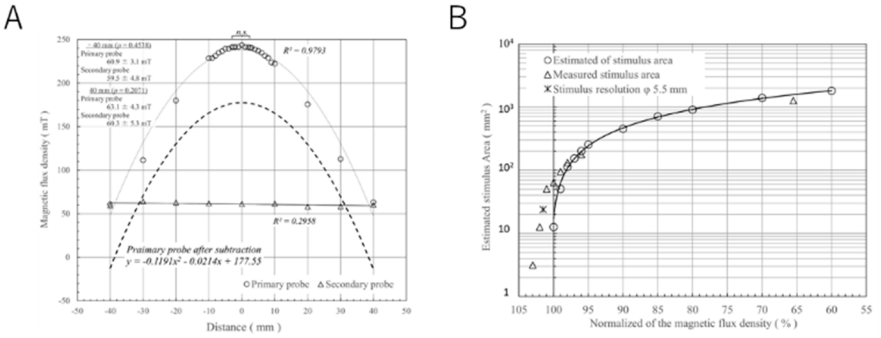


図 2. 刺激コイル上の磁束密度分布と刺激領域

A） Primary probe と Secondary probe で計測された x 軸上の磁束密度分布を示す。

B） 磁束密度と刺激範囲の変化を示す。○は近似値、△は実測値、＊は刺激分解能から推定した刺激範囲を示す。

【実験 2】Secondary probe で測定された x 軸および y 軸における磁束密度を図 3A、B に示した。刺激コイル上 19 mm の中心点における磁束密度の平均は、出力値 35%で 62.655±1.651 mT、45%で 63.968±3.785 mT、55%で 66.777 ±3.011 mT、65%で 70.715±2.989 mT、75%で 71.811±3.282 mT、85%で 74.646±3.611 mT であった。また各刺激強度において、中心点で計測された磁束密度と各計測箇所を比較した結果、刺激強度 65%を除いて x 軸、y 軸上の値に有意差は観察されなかった。中心点と 10 mm の計測値の比較を例に挙げると、x 軸で 35% : p=0.442、45% : p=0.602、55% : p=0.876、65% : p=0.686、75% : p=0.579、85% : p=0.900

であり、y 軸で 35%：p=0.321，45%：p=0.985，55%：p=0.141，65%：p=0.238，75%：p=0.877，85%：p=0.533 であった［5］。

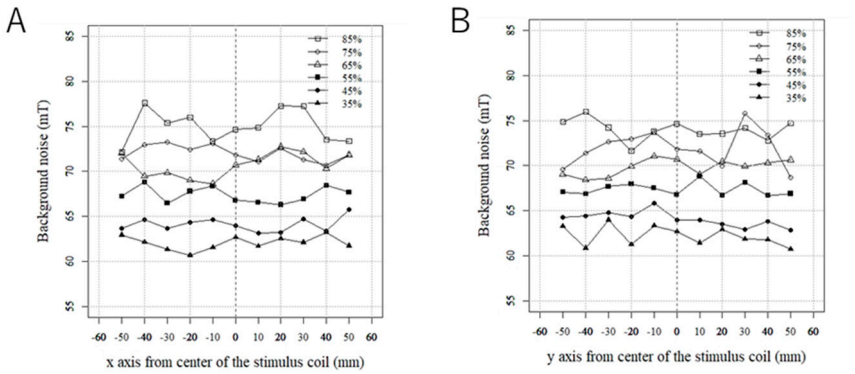


図 3. 刺激コイル上のバックグランドノイズの分布

A） x 軸の各測定点で計測されたバックグランドノイズの分布を示す。

B） y 軸の各測定点で計測されたバックグランドノイズの分布を示す。

2. 2 方向および 4 方向の磁束密度計測による刺激分解能の解析

【実験 3】表 1 は、x 軸と y 軸上の磁束密度を刺激コイル上 15 mm の中心点から±50 mm の範囲で計測した結果の内、±5 mm の範囲における磁束密度を示した。中心点の磁束密度（191.21±1.53 mT）と比較して有意差が観察できない範囲は x 軸で−3～1 mm、y 軸で−2～2 mm であった。この範囲を刺激分解能と仮定すると刺激面積は 12.57 mm^2であった。さらに刺激コイル上 15 mm の中心点の磁束密度と比較して 1%低下した範囲を含む刺激面積は 27.49 mm^2、5%低下した範囲を含めると 173.57 mm^2、10%低下した範囲では 270.04 mm^2であり劇的な刺激面積の増加を確認した。

表 1. 刺激コイル中心部の磁束密度分布

distance (mm)	*x*-axis Magnetic flux density (Mean±SD) (mT)		*y*-axis Magnetic flux density (Mean±SD) (mT)	
-5.0	186.9±2.2	***	186.9±1.7	***
-4.0	188.1±1.7	***	189.0±1.4	**
-3.0	190.5±1.8		189.4±1.4	*
-2.0	190.7±1.5		190.0±2.1	
-1.0	190.4±1.2		190.0±1.3	
0.0	191.2±1.5		191.2±1.5	
1.0	190.9±1.2		191.0±1.5	
2.0	190.0±0.7	*	190.5±0.7	
3.0	186.5±2.1	***	188.4±0.9	***
4.0	183.8±1.6	***	188.2±2.2	**
5.0	182.5±1.4	***	185.7±0.8	***

(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

表中の磁束密度分布は、ノイズ処理後の磁束密度の平均と標準偏差である。刺激コイル上 15 mm の中心点から−40 mm の位置にある磁束密度（最低値：−79.2±3.1 mT）をバックグランドノイズと推定した。x 軸の左右差はコイル構造または僅かな刺激コイルの傾きが原因と思われる。

【実験 4】図 4 は 4 方向の磁束密度計測から得られた刺激範囲を示す。刺激コイル上 15 mm の中心点の磁束密度（168.10±5.29 mT）と比較して有意差が観察されていない範囲は最高磁束密度から 2～3%程度低下した領域であり、刺激範囲を約 39 mm^2 と推定した。さらに、刺激コイル上 15 mm の中心点の磁束密度と比較して 1%程度低下した範囲は 7.42 mm^2、5%程度低下した範囲は 129.05 mm^2、10%程度低下した範囲は 275.77 mm^2 であった。これら結果より、中心点の磁束密度から 20%程度低下した範囲まで含めた刺激面積は 616.64 mm^2 と推定された。ただし、刺激面積はスプライン処理前の面積である。

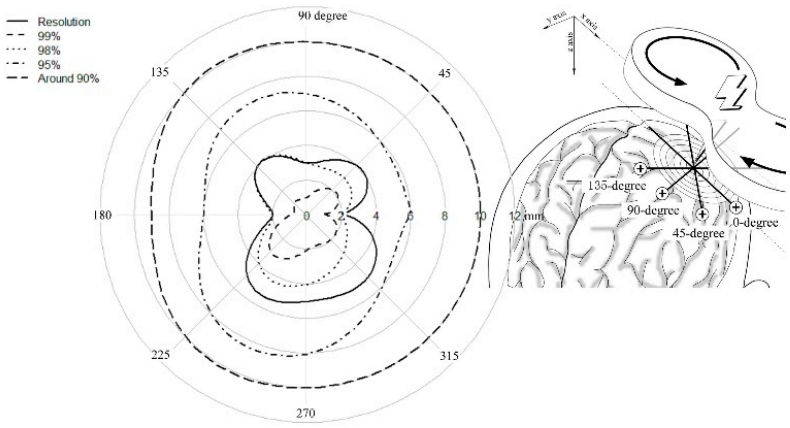


図 4. 刺激コイル上 15 mm の中心点の磁束密度で正規化された磁束密度分布
磁束密度値を正規化し、スプライン補間処理した。皮質に適用したイメージを図中の右側に示した。中心部と比較して僅か数%の磁束密度の低下でも刺激範囲が広がる結果はこれまの実験と同様であるが、【実験 1】と比較して、計測軸を増加していたため精度向上が図られ、刺激面積もやや小さくなっていると考えられる。

考　察

本研究の結果から、簡易型磁束密度計測装置を利用して経頭蓋磁気刺激の刺激分解能を評価することは可能であることが示された。また計測法の問題点であるバックグランドノイズの特徴を明らかにすることができた。本研究では、計測された磁束密度からオフライン計測で推定されたバックグランドノイズを利用してノイズ処理を行った。しかし接平面上におけるバックグランドノイズは一様である可能性が実験より示されたため、Primary probe と secondary probe を干渉しない距離に配置することで、オンライン計測であってもバックグランドノイズが計測可能であると考える。各 probe が互いに干渉しない距離の設定を含めた計測システムの改良については、今後の研究テーマとなる。次に、本研究で得られた経頭蓋磁気刺激装置の刺激コイルが有する刺激分解能は、これまで報告されている刺激分解能と同様な結果が得られた［7，8］。ただし、本研究はアクリルプレートを頭皮・頭蓋骨と仮定しているため、今後は材料・形状についても考慮する必要がある。一方、刺激範囲は、磁束密度の低下に伴う劇的な範囲拡大が観察された。磁気刺激の効果に関する先行研究において運動閾値のエネルギーより 20%程度低い印加であっても磁気刺激効果があると報告［2］されているため、本研究で得られた刺激範囲の拡大は標的皮質以外に対しても影響が及ぶことを示唆した。最後に本研究の結果は、刺激コイル中心から上方 15 mm における接平面上の磁束密度分布である。従って、本研究で得られた刺激範囲は、中心点から狭小領域では大脳皮質の曲面にも適用できる可能性はあるが、完全に等価とは言えない。そのため今後は、大脳皮質表層における磁束密度の計測を課題としてさらに研究を発展させる。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東海大学文理融合学部人間情報工学科医用工学研究室の佐藤綾准教授である。最後に本研究は、公益財団法人上原記念生命科学財団より多大なるご支援を賜りました。財団の皆様に衷心より拝謝申し上げます。

文　献

1） Hallett M, Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron. 2007 Jul 19;55(2):187-99. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.

2） Torii T, Sato A, Nakahara Y, Iwahashi M, Itoh Y, Iramina K, Frequency-dependent effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the human brain. Neuroreport. 2012 Dec 19;23(18):1065-70. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32835afaf0.

3） Kathleen A. M, Ziad N, Ananda S, Jeffrey P. L, F. Andrew K, Daryl E. B, Mark S. G, The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. Biol Psychiatry. 2001 Mar 1;49(5):454-9. DOI: 10.1016/s0006-3223(00)01039-8.

4） Torii T, Sakamoto H, Sato A. Simplified Magnetic Flux Density Measurement for Local Resolution Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation. 2023 IEEE International Magnetic Conference - Digests of the Intermag Conference - Proceedings, DOI:10.1109/INTERMAGShortPapers58606.2023.10228362.

5） Torii T, Akiyoshi S, Yukari O, Kenta S, Aya S. Measurement of Background Noise on Magnetic Stimulation Coil. Bull. of The School of Humanities and Science of Tokai Univ. 2024 Mar 27; 2: 59-64.

6） 鎗田勝, 生体磁気刺激のためのパルス磁束密度センサ. 医用電子と生体工学 31(3), pp. 275-281, 1993

7） Ueno S, Matsuda T, Hiwaki O, Localized stimulation of the human brain and spinal cord by a pair of opposing pulsed magnetic fields. J. Appl. Phys. 1990 May 1; 67(9): 5838–5840. DOI:10.1063/1.345982.

8） Aonuma S, Gomez-Tames J, Laakso I, Hirata A, Takamura T, Tamura M, Muragaki Y. A high-resolution computational localization method for transcranial magnetic stimulation mapping. Neuroimage. 2018 May 15:172:85-93. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.01.039. Epub 2018 Jan 28.