
脊髄誘発磁場計測システムの開発

Development of Spinal Cord Evoked Magnetic Field Measurement System

渡部 泰士*	出口 浩司*	安井 隆**	白川 義巳**	山形 秀明*
Taishi WATANABE	Hiroshi DEGUCHI	Takashi YASUI	Yoshimi SHIRAKAWA	Hideaki YAMAGATA
山賀 匠**	松本 俊一**	芝田 潔***	内城 友輝***	加藤 博敏***
Takumi YAMAGA	Shunichi MATSUMOTO	Kiyoshi SHIBATA	Yuuki NAJJOH	Hirotohi KATOH
長田 光司***				
Kohji OSADA				

要 旨

脊椎変性疾患を持つ患者では、MRI画像やX線画像などの形態的画像情報から推測される神経の異常部位と、神経の機能異常部位が一致しないことが多い。そのため、的確な診断を行うために神経機能の評価を行う必要があるが、無侵襲かつ高精度な機能評価を行うことのできる手法は確立していない。我々は、体表面より無侵襲に脊髄の電気生理学的活動に伴って発生する磁場を計測することにより、脊髄周辺の神経電気活動を可視化する装置を開発している。これにより、形態的画像情報と神経機能情報を組み合わせた情報を目視で確認することが可能となり、無侵襲的な神経機能診断の実現が期待されている。

本稿では開発中の装置、脊髄誘発磁場計測システムを用いて神経機能の評価が可能であることを示す。

ABSTRACT

It has been necessary to evaluate nervous function accurately in electrophysiology because there are a number of discrepancies between the position of the conduction block estimated from an image (e.g. X-ray image or MRI image) and the true position of the conduction block. However, a method that can accurately evaluate nervous function non-invasively has not been established.

Therefore, we have been developing apparatus to visualize nervous electrical activity around the spine non-invasively by measuring the magnetic field generated by nervous electrical activity. The apparatus enables us to see the form and functional information at the same time. We develop a non-invasive method to evaluate nervous function visually using the apparatus.

In this paper, we prove that we can evaluate nervous function using the apparatus: spinal cord evoked magnetic field measurement system.

* リコー未来技術研究所 バイオメディカル研究室
Biomedical Research Department, Ricoh Institute of Future Technology

** 新規事業開発本部 新規事業推進センター
New Business Development Division, New Business Incubation Center

*** リコー生産本部 生産技術開発センター
Production Division, Industrial Technology Development Center

1. 背景

脊椎変性疾患を持つ患者では、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像やレントゲン画像などの形態的画像情報から得られる神経の異常部位と、実際の機能障害部位が一致しないことが多い。そのため、的確な診断を行うために神経機能を電気生理学的に評価する必要がある。現在の神経機能評価手法としては脊髄誘発電位計測法¹⁾が存在し、高精度の診断が可能であるが、この手法は侵襲度が高く、高度な手技が必要となるため普及していない。無侵襲な手法として体性感覚誘発電位 (SEP: Somatosensory Evoked Potentials) を脊髄周辺の体表面に電極を貼付し測定する手法²⁾による脊髄機能評価を試みた報告も存在するが^{3,4)}詳細な障害部位診断手法確立には至っていない。SEPの測定は電極直下の体表面の電位を波形として測定するものであるため、骨など導電率の異なる体内の組成によって大きく波形が歪められてしまうことが原因である。以上より、1) 無侵襲であり、2) 体内の組成などによって歪められていない神経電気活動の情報が得られる手法・装置の開発が望まれた。

そこで我々は、上記2つの課題を解決する装置として、生体磁気計測システムに注目した。生体磁気計測システムとは、1) 体表面より体内の電気生理学的活動に伴って発生する磁場を無侵襲に検出し、かつ2) 体内の透磁率と空気中の透磁率はほぼ同じであることから、歪みなしに神経電気活動の情報を得ることが可能なシステムである。既存の生体磁気計測システムとして脳からの磁場を計測する脳磁計、心臓からの磁場を計測する心磁計が存在している。既存の生体磁場計測システムの技術を脊髄からの磁場を計測することに特化した新規システム：脊髄誘発磁場計測システムの開発が東京医科歯科大学と金沢工業大学、リコーの協働で進められている。

2. 脊髄誘発磁場

脊髄誘発磁場の発生源は、神経を電気刺激することによって神経と神経周辺に誘発される神経電気活動である。神経電気活動は、活動電位の伝播に伴って神経軸索の内外に発生する電流分布として表される。これらの電流は神経軸索内部を流れる細胞内電流、神経軸索外の体積電流に分けられ、細胞内電流は神経活動電位の起源である脱分極部を中心として伝播方向に対して順方向と逆方向に発生し、体積電流は脱分極点に向かって神経軸索外部を流れる⁵⁾。Fig. 1 (a)に神経軸索周囲に発生する神経電気活動分布の模式図を示す。図中青で示した領域が神経軸索を表しており、神経軸索に重畳して描画されている赤い矢印が細胞内電流を示している。また、神経軸索外を取り巻くよう描画されている矢印は体積電流を示している。これらの神経電気活動は、その位置関係を保ちながら刺激を印加した部位より伝播する。その速度はおおよそ50 m/s~70 m/s²⁾である。

以上のような神経電気活動より発生した磁場を体表面で計測した場合に得られる等磁場線図をFig. 1 (b)に示す。赤が磁場の湧き出しを表現し、青が磁場の吸い込みを表現している。黒矢印は表示点における磁場の向きを表している。また、神経電気活動分布の模式図を重畳して表示している。神経電気活動分布が右ねじの法則によって発生する磁場パターンは四重極子パターンと呼ばれ、典型的な脊髄誘発磁場パターンである。なお、本稿では体の左右方向をX、頭尾側方向をY、前後方向をZとして扱う。

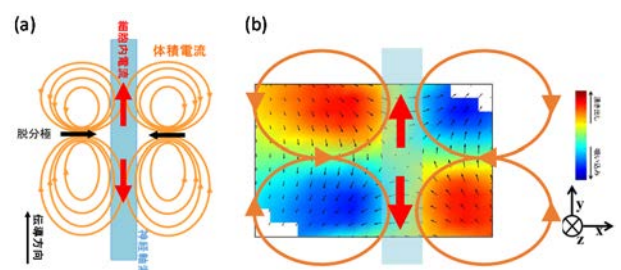


Fig. 1 (a) Mechanism of generating magnetic field. (b) Ideal pattern of measured spinal cord evoked magnetic field.

3. 本稿の目的

本装置が計測対象とする脊髄誘発磁場は地磁気のおよそ10億分の1程度と、非常に小さい磁場である。これは既製品である脳磁計と心磁計が計測対象としている脳磁場と心磁場のさらに数10分の1程度である。本装置はこの微小な磁場を測定し、測定された磁場データから体内の電流を推定し、形態的画像情報と神経機能情報を組み合わせた情報を可視化する。本稿においては健常者例にて神経機能情報を可視化し、評価できていることを示す。

4. 装置概要

4-1 全体構成

脊髄誘発磁場は超微小な磁場である。これを検出し収録・解析する脊髄誘発磁場計測システムを開発している。その全体図をFig. 2に示す。

磁場を検出するセンサは、超高感度を持つ超伝導量子干渉素子：SQUID (Superconducting QUantum Interference Device) ⁶⁾ センサを使用する。SQUIDセンサは超伝導状態で駆動するので、液体ヘリウムに満たされたクライオスタット内に設置し、4Kの温度が保たれている。外部の大きな磁場ノイズの影響を抑制するため、SQUIDセンサが内部に設置されたクライオスタットは磁気シールドルーム内に設置

されている。SQUIDセンサによって検出された磁場は回路によってデジタルデータに変換され、収録システムによって格納される。格納されたデータから各種信号処理により神経活動が可視化される。

次項より、各要素について詳細に説明する。

4-2 SQUIDセンサ

SQUIDは、弱い結合を持たせた超伝導ループから成り、このループに磁束が入ると遮蔽電流が流れる。超伝導状態では、磁束と遮蔽電流の和が微小な磁束 Φ_0 ($\Phi_0 = 2.07 \times 10^{-15}[\text{Wb}]$) によって量子化されるため、ループに流れる超伝導電流が周期 Φ_0 で周期的に変化する。このとき、超伝導電流からあふれた電流分が電圧降下として現れる。すなわち、SQUIDは微小な磁場を電圧として取り出すことができる。本システムで使用しているSQUIDセンサは、複雑な脊髄誘発磁場を考慮して磁場の直行する3成分を同時に計測する3軸センサを採用している。Fig. 3にセンサの概略構造を示す⁷⁾。X方向、Y方向、Z方向のピックアップコイルとSQUIDセンサを接続し、それらを一体化したセンサとなる。ピックアップコイルは各センサにおいて上下に2つ並んでおり、下部のコイル出力からもう一方のコイル出力を差し引くことで、ノイズ成分を除外している。このセンサをマトリクス状に配置し、クライオスタット内に設置する。

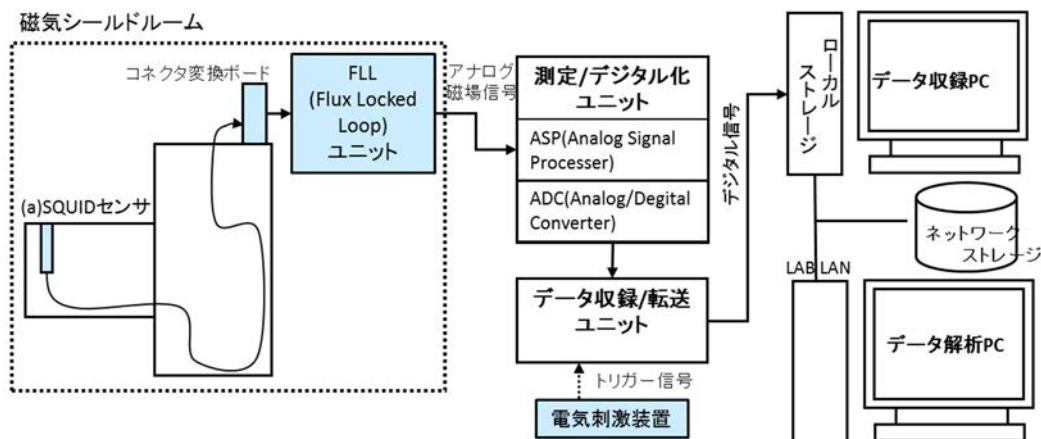


Fig. 2 Overview of Spinal cord evoked magnetic field measurement system.

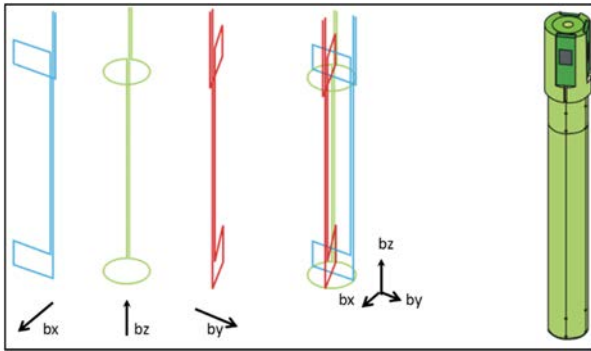


Fig. 3 Structure of SQUID sensor.

4-3 クライオスタット

SQUIDセンサを機能させるためには、センサを液体ヘリウムにより極低温状態に維持する必要がある。そのため、真空断熱層を有するクライオスタットを用いる。本システムで用いているクライオスタットをFig. 4 (a)に示し、本システムを用いた頸髄の機能検査の様子をFig. 4 (b)に示す。Fig. 4 (a)破線枠部のクライオスタット内部にSQUIDセンサアレイが配置されており、センサアレイ直上に検査対象部を当てるよう仰臥位をとり、検査を行う。本システム用のクライオスタットの設計は様々なパラメータ（機械強度、断熱性能、センサ感度、患部へのフィッティングなど）が複雑に関係しており、最適設計を検討中である。

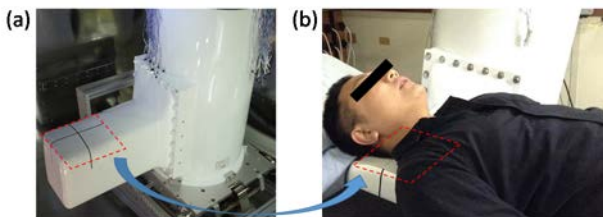


Fig. 4 (a) Appearance of cryostat. (b) Cryostat with supine position of research patient.

4-4 測定回路

4-4-1 測定／デジタル化ユニット

信号の流れと処理回路は以下のとおりである。

ピックアップコイルで捉えた磁場をSQUIDセンサで検出し、そこからの信号をFLL回路⁸⁾で線形化

と増幅を行う。さらにASP回路で周波数帯域の調整と、デジタル化できる信号強度まで増幅を行う。次に集積化されたAD変換器を用いて、信号をデジタル化し、最後にCHごと、時間ごとに分かれた生体磁気信号をデータ収録／転送ユニットにて処理し、収録・表示ソフトを処理するPCに標準インターフェースを使って転送する構成を取っている。

本装置の測定ユニットは、内部設計の変更により、高分解能、低ノイズでデータをデジタル化できる構成となっている。

4-4-2 データ収録／転送ユニット

磁場データ収録／転送ユニットは、刺激装置からの同期信号をトリガーに、AD変換器によりデジタル化された磁場信号をCHごと、時間ごとに分けメモリー内に保存する。一定量磁場データが保存されると収録・表示ソフトを処理するPCへ割り込みを発生させ、磁場データの取り込みを促す。収録・表示ソフトを処理するPCのソフトウェアは、標準インターフェースを使い磁場データをPC上のメモリーに格納する。

格納された磁場データは、ローカルストレージに一時保存されると同時に収録状況を表示するソフトウェアにも渡される。これらのソフトウェアは、磁場データの取りこぼしが無いよう別スレッドで処理され、常に保存処理が優先されるよう考慮されている。また、一時保存された磁場データは、さらに優先度の低い別プロセスが、磁場データ解析処理ソフトが処理できるように、患者データ、検査条件などを統合しネットワークストレージに転送する。

4-5 信号処理

4-5-1 ノイズ低減

測定され、解析ユニットに転送された磁場データには多量のノイズが重畳しており、これを低減するため、加算平均処理のほか、周波数フィルタリング処理を行っている。脊髄周辺の神経電気活動により発せられる磁場信号の周波数帯域は100 Hz～3 kHz

に存在するため、それ以外の帯域の信号はすべて除去する。

4-5-2 神経電気活動推定

脊髄誘発磁場から神経電気活動を推定する手法として、空間フィルターアルゴリズム⁹⁾を使用している。空間フィルターアルゴリズムはセンサアレイの感度を特定の領域の信号源にのみ感度を持つように変換し、この感度領域を信号源の存在する可能性のある領域においてスキャンすることにより、信号源の分布を推定する手法である。概念図をFig. 5に示す。なお、信号源とは磁場信号の源となるものを指し、本システムにおいては体内の神経電気活動を指す。

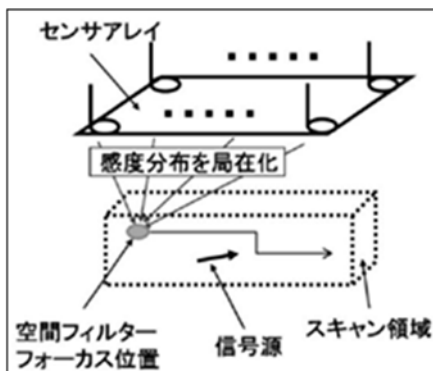


Fig. 5 Conceptual model of spatial filter algorithm.

この手法は以下式(1)で表され、重み行列 $\mathbf{W}(\mathbf{r})$ を種々に変更することで様々な特性を持つフィルターを構成し、対象を推定するものである。現在はRENS (REcursive Null Steering)¹⁰⁾ フィルターを使用している。

$$\hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{W}(\mathbf{r})^T \mathbf{b}(t) \quad (1)$$

$\hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t)$: 位置 \mathbf{r} 時間 t における推定信号源
 $\mathbf{W}(\mathbf{r})$: 位置 \mathbf{r} における重み行列
 $\mathbf{b}(t)$: 時間 t における計測データ

4-5-3 RENSフィルター

RENSフィルターの前段として、ミニмумバリアンスフィルター⁹⁾の説明を行う。ミニмумバリアンスフィルターは、他のフィルターに対して比較的高性能であることが従来から知られている¹¹⁾。

ミニмумバリアンスフィルターの重み行列 $\mathbf{w}(\mathbf{r})$ は以下式(2)を解くことで与えられる。

$$\mathbf{w}(\mathbf{r}) = \underset{\mathbf{w}(\mathbf{r})}{\operatorname{argmin}} \mathbf{w}(\mathbf{r}) \mathbf{R} \mathbf{w}^T(\mathbf{r}) \quad (2)$$

subject to $\mathbf{w}^T(\mathbf{r}) \mathbf{l}(\mathbf{r}) = 1$

ただし、 $\mathbf{l}(\mathbf{r})$ はリードフィールド行列と呼ばれるもので、位置 \mathbf{r} における単位信号源が発する磁場ベクトルである。すなわち式(2)における制約条件は、信号源を正しく推定できることを保証するものである。式(2)における $\mathbf{w}(\mathbf{r}) \mathbf{R} \mathbf{w}^T(\mathbf{r})$ は信号源強度のパワーである。これは式(1)を用いて、以下式(3)より導かれる。

$$\begin{aligned} \langle \hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t)^2 \rangle &= \mathbf{w}^T(\mathbf{r}) \langle \mathbf{b}(t) \mathbf{b}^T(t) \rangle \mathbf{w}(\mathbf{r}) \quad (3) \\ &= \mathbf{w}(\mathbf{r}) \mathbf{R} \mathbf{w}^T(\mathbf{r}) \\ \therefore \mathbf{R} &= \langle \mathbf{b}(t) \mathbf{b}^T(t) \rangle \end{aligned}$$

ここで、 $\langle \cdot \rangle$ はアンサンブル平均を意味するが、実際の計算ではある時間間隔での時間平均を計算する。すなわち式(2)の最適化により、位置 \mathbf{r} に対する感度を保証したまま信号源強度のパワーを求めることになる。これは、信号源強度にはノイズの影響や位置 \mathbf{r} 以外からの影響など不要な成分を含んでいるので、式(2)は位置 \mathbf{r} に対する感度を保証したまま不要な成分を最小化する重み行列を求めることと等価である。式(2)をラグランジュ乗数法を用いて解くと、ミニмумバリアンスフィルターの重み行列が得られる。

$$\mathbf{w}(\mathbf{r}) = \frac{\mathbf{R}^{-1} \mathbf{l}(\mathbf{r})}{[\mathbf{l}^T(\mathbf{r}) \mathbf{R}^{-1} \mathbf{l}(\mathbf{r})]} \quad (4)$$

ただし、ミニмумバリアンスフィルターは有効な解を得るために、 \mathbf{R} を算出する際ある程度の時間幅を必要とする。脊髄誘発磁場においては、その信号源である神経活動の伝導速度は50 m/s~70 m/sと高速であるため、有効な時間幅を持たせることが難しい。そこで、測定磁場は以下式(5)によって表現できることを利用する。

$$\mathbf{b}(t) = \int \mathbf{l}(\mathbf{r}) \mathbf{s}(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} \quad (5)$$

$\mathbf{s}(\mathbf{r}, t)$ は位置 \mathbf{r} 時間 t における信号源強度であり、すべての位置におけるリードフィールド行列と信号

源強度を掛け合わせたものを加算することにより、計測磁場データを表現できることを示している。 $\mathbf{s}(\mathbf{r}, t)$ を $\hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t)$ と置き換えることにより、式(4)は以下式(6)のように変形できる。これがRENSフィルターの重み行列を表す。

$$\mathbf{w}(\mathbf{r}) = \frac{\bar{\mathbf{G}}^{-1}\mathbf{l}(\mathbf{r})}{[\mathbf{l}^T(\mathbf{r})\bar{\mathbf{G}}^{-1}\mathbf{l}(\mathbf{r})]} \quad (6)$$

$$\therefore \bar{\mathbf{G}} = \int \mathbf{l}(\mathbf{r}) \left(\hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t) \right)^2 \mathbf{l}^T(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

実用上、事前推定解 $\hat{\mathbf{s}}(\mathbf{r}, t)$ には時間幅を必要としない簡便なフィルターによって導かれた解を使用し、推定解を更新しながら式(5)を複数回実行する (recursive) ことで感度分布を局在化させ、推定精度を向上させるものである。その操作は推定解が存在しない領域 (感度Nullな領域) を操る (steering) ことになるので、RENSフィルターと名付けられている。

4-6 周辺機器

4-6-1 磁気シールドルーム(Magnetic Shield Room)

生体磁気の中で比較的大きな心磁場でも地磁気の10万分の1と小さいため、一般的に生体磁気の計測に磁気シールドルームMSR (Magnetic Shield Room) は必須である。MSRの磁気シールド性能は層の数と材質の透磁率に依存するため、今回用いているMSRは鉄とニッケルの合金から成る高透磁性を持つパーマロイを複層化した構造となっている。Fig. 6に本システムで使用しているMSRの外観を示す。



Fig. 6 Appearance of magnetic shield room.

4-6-2 電気刺激装置

脊髄磁場の誘発には、パルス電流による電気刺激を用いる。頸部脊髄誘発磁場の計測の際には肘から正中神経に、腰部脊髄誘発磁場の計測の際には膝から腓骨神経をそれぞれ電気刺激する。また、刺激装置からは刺激に同期したトリガ信号が収録ユニットに送信され、収録ユニットはトリガ信号の前後数十msを収録する。

5. 計測例

前節で述べた装置を使用して得られた磁場データ例の全チャンネル出力値を横軸に時間をとり、重畳して表示したものをFig. 7に示す。被験者は健常な男性であり、刺激頻度5 Hz、刺激持続時間0.3 msで運動閾値の1.5倍以上の強度で電気刺激を肘部より正中神経に印加した。潜時0 ms~1 msや潜時4 ms~8 msに比較的大きなピークが確認できる。赤枠部は電気刺激の印加に伴い発生するアーチファクトノイズである。緑枠部のピークが測定された脊髄誘発磁場の波形である。また、得られたデータより潜時5.5 ms, 7.0 ms, 7.9 msにおける体内の神経電気活動を空間フィルター法にて推定し、神経電気活動をX線画像に重畳した結果をFig. 8に示す。等高線で各位置における電流の強度を示しており、赤が比較的高い電流を、青が比較的低い電流を示している。電流の方向は白矢印によって示されている。潜時5.5 msにて円Aに示した神経電気活動が脊柱管に流入する。潜時7.0 msにて後ろ向きの神経電気活動が円Bにて確認され、潜時7.9 msでは円Cに示した成分が脊柱管内を上行する様子が捉えられていることが確認できる。

潜時5.5 ms, 7.0 ms, 7.9 msにおける可視化された神経電気活動をレントゲン画像に重畳した画像をFig. 8に示す。神経電気活動が活発に起きている箇所は赤く表示されており、白矢印は各点における電流の向きを示している。潜時5.5 msにて円Aに示した神経電気活動が脊柱管に流入する。潜時7.0 msに

て後ろ向きの神経電気活動が円Bにて確認され、潜時7.9 msでは円Cに示した成分が脊柱管内を上行する様子が捉えられていることが確認できる。

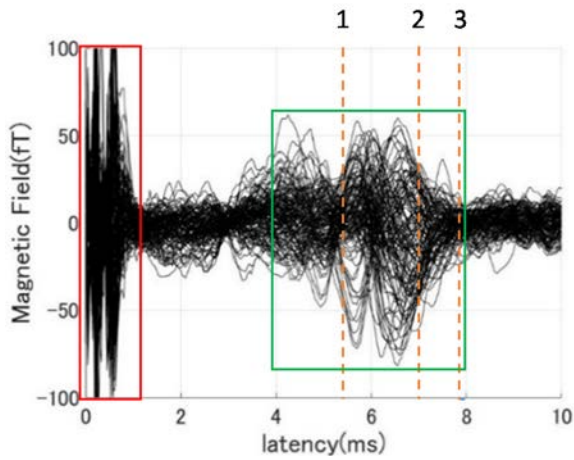


Fig. 7 The waveform of measured magnetic field.

6. 考察

腕神経叢部（肩部から頸椎周辺を指す）の神経の走行は、例えば参考文献11に示されている。以下Cxという表記は第x頸椎を表し、Thxという表記は第x胸椎を表す。正中神経はC7とTh1の間からC4とC5間までの5箇所の間孔を経由し、脊髄に接続さ

れている¹²⁾。潜時5.5 msにて円Aに示した神経電気活動が脊柱管に流入する箇所はおよそC6とC7の間であるので、解剖学的に妥当である。

また、Fig. 9に示すとおり、C3からC7における電流波形を抽出したところ、伝導が確認できた。さらに、波形のピーク位置から信号の伝導速度を計算したところ、57.96 m/sであった。これは神経生理学的に妥当な速度である。

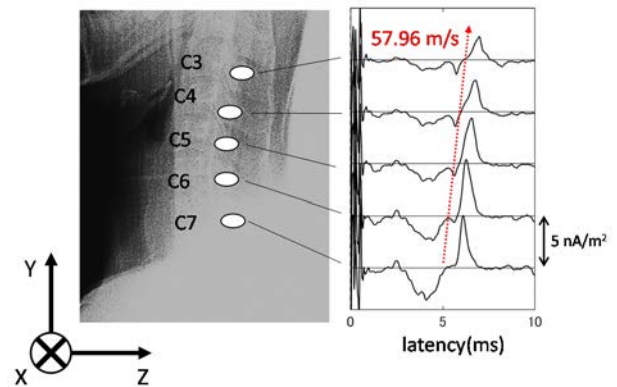


Fig. 9 Estimated current waveform at C3 to C7.

以上より、解剖学的、神経生理学的に正常な結果が得られていることから、神経電気活動を可視化・評価できていると考えられる。

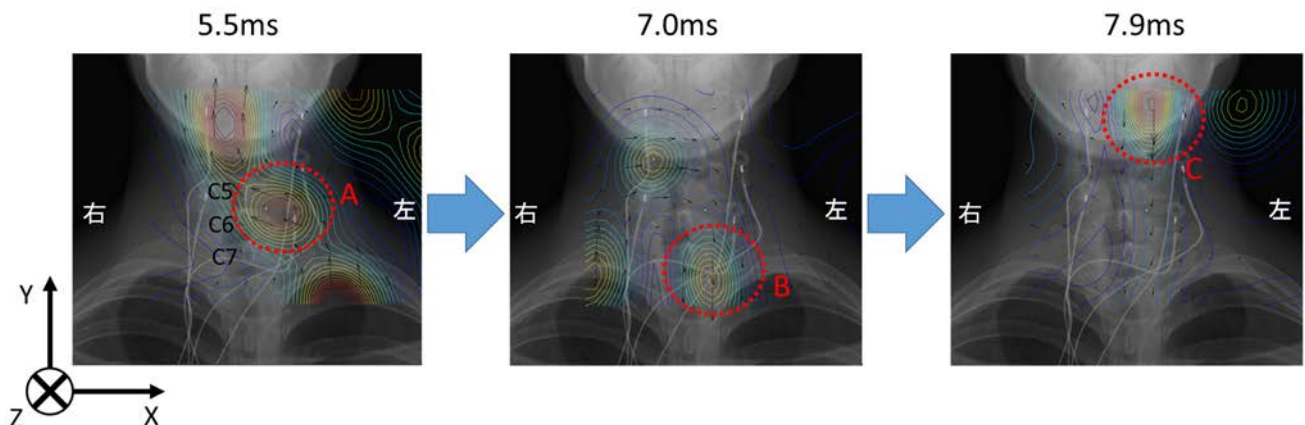


Fig. 8 Estimated nervous activity combined X-ray image at latency 5.5 ms, 7.0 ms and 7.9 ms.

7. 結論

現在開発中の脊髄誘発磁場計測システムを用いて健常者の脊髄誘発磁場を測定し、神経電気活動を確認したところ、解剖学的・神経生理学的に妥当な結果が得られていることを示し、本システムによって健常者例にて神経電気活動の可視化と評価ができることを示した。

8. 今後の展開

今後は脊髄誘発磁場計測システムによる障害部位診断手法の開発を進めるとともに、頚椎のみならず腰椎周辺の障害部位診断手法の開発を進める。

謝辞

本装置の開発は東京医科歯科大学 川端茂徳教授、関原謙介特任教授、白井康大助教、長谷川由貴様、金沢工業大学 上原弦教授、足立善昭教授に多大なる協力をいただきながら進められており、深く謝意を表します。

参考文献

- 1) K. Shinomiya et al.: Electrophysiologic diagnosis of cervical OPLL myelopathy using evoked spinal cord potentials, *Spine*, Vol. 13, pp. 1225-1233 (1998).
- 2) 大久保善朗ほか: 生理機能検査学, 医歯薬出版株式会社 (2002).
- 3) 友利正樹ほか: 脊髄誘発磁界測定を用いた脊髄不完全損傷の診断, *臨床脳波*, Vol. 50 (12), pp. 736-744 (2008).
- 4) T. Miura, T. Sonoo, T. Shimizu: Establishment of standard values for the latency, interval and amplitude parameters of tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs), *Clin Neurophysiol*, Vol. 114 (7), pp. 1367-1378 (2003).
- 5) S. J. Williamson et al.: *Advances in Biomagnetism*, pp. 1-18, Springer (1989).
- 6) Y. Adachi et al.: A SQUID system for measurement of spinal cord evoked field of supine subject, *IEEE Trans Appl Superconductivity*, Vol. 19 (3), pp. 861-866 (2009).
- 7) Y. Adachi et al.: Calibration for a Multichannel Magnetic Sensor Array of a Magnetospinography System, *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol. 50, Issue. 11 (2014).
- 8) J. Kawai et al.: A 9-channel relaxation oscillation SQUID magnetometer system integrated in a 16mm x 16mm area, *Superconductor Science and Technology*, Vol. 14, pp. 1081-1085 (2001).
- 9) K. Sekihara, S. S. Nagarajan: Adaptive spatial filters for electromagnetic brain imaging, Springer (2008).
- 10) I. Kumihashi, K. Sekihara: Array-gain constraint minimum-norm spatial filter with recursively updated gram matrix for biomagnetic source imaging. *IEEE Trans Biomed*, Vol. 57, pp. 1358-1365 (2010).
- 11) K. Sekihara, M. Sahani, S. S. Nagarajan: Location bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction, *NeuroImage*, Vol. 25, pp. 1056-1067 (2005).
- 12) F. H. Netter: ネットアトラス解剖学アトラス 原書第4版, p. 430, 南江堂 (2007).