ヒト中枢神経系磁気刺激により誘発される筋電図応答について

正員 松田鶴夫 (久留米工業大学 知能工学研究所)

正員 上野照剛 (東京大学 医用電子研究施設)

Motor Evoked Potentials to Magnetic Stimulation
of the Human Central Nervous System

T. Matsuda, Member (Kurume Institute of Technology)

S. Ueno, Member (Tokyo University)

Magnetic nerve stimulation has been widely used in neurophysiological research and clinical diagnosis. We have developed localized magnetic stimulation of the brain and peripheral nerve by means of a figure-of-eight coil.

In this paper, we have developed repetitive magnetic stimulation with pulse trains. We have obtained the long latency motor evoked responses in human subjects by means of a single pulsed magnetic stimulation. We have also obtained the effects of repetitive magnetic stimulation in long latency motor evoked responses. Effects of repetitive stimulation of median nerves on long latency motor evoked responses are also discussed. The time duration between a nerve signal's initiation and motor activity varies with the "Functional Path" chosen by the nerve signals.

キーワード：磁気刺激、8字コイル、大脳皮質運動野、筋電図

1. はじめに

ヒトの脳を経頭蓋的に刺激する方法として、近年パルス磁場を用いて非接触的に刺激する磁気刺激法が盛んに研究されている。この刺激法は体表面上に刺激用のコイルを設置し、このコイルにパルス電流を流すことで生体を貫く変動磁場を発生させ、磁場の時間的変化に伴い生体内に誘起される渦電流により神経を刺激しようとするものである。磁気刺激法は電気刺激による直接的な刺激に対して、刺激時に痛みを伴わず、かつ、生体を傷つけることのない非侵襲的な手法である。

ヒトの脳の磁気刺激は1985年 Barker等により初めて報告された¹⁾。すなわち、頭の外に配置した単一のコイルにパルス電流を流し、変動磁場により生じる渦電流により脳を刺激するものである。しかし、この方法で用いられた単一コイルでは、脳の広範囲の部位が同時に刺激を受けることになり、特定の部位を刺激することはできないため、脳機能の研究にはいろいろと不都合であった。

これに対して、Ueno等はこの問題を改善する磁気刺激法を提案した²⁾。すなわち、一対の逆直コイルを構成することにより標的の皮質部分の渦電流密度を上昇させ、局所的に脳を刺激しようとするものである。この方法は高周波磁場の熱作用を応用した電磁誘導ハイパーサーミアにおける渦電流制御の一つの方法として、Barker等の報告より以前に提案されたものである³⁾。逆直変動磁場により標的の渦電流密度が上昇することは3次元導体モデルによる渦電流分布の算出、および、カエル神経筋標本を用いた実験により確認した。

これらの知見を基に、図1に示すようなヒト大脳皮質を刺激可能とする8字形コイルを製作し、著者等を被験者として大脳皮質運動野の局所的磁気刺激を行なった。その結果、5mm以内の空間分解能で皮質運動野を頭の外から刺激できることを明らかにした⁴⁾。

8字形コイルによる磁気刺激のもう一つの利点は標的部分の渦電流の方向を指定できることである。すなわち、収束された渦電流は8字の交点において、2つの円に互いに接する接線方向に流れるので、電流の方向を制御して刺激を行なうことができる。このベクトル刺激の性質を用いて、ヒト大脳皮質運動野の母指、小指、および前腕を支配する皮質運動野の機能分布図を作成し、各々の機能部位において、脳神経の刺激に適した電流の方向が存在することも明

図1 8字形コイルを用いたヒト大脳皮質運動野への磁気刺激

Fig. 1 Magnetic stimulation of the human brain with figure-of-eight coil.

らかにした。この際、末梢筋の随意収縮の有無による皮質運動野の機能分布パターンの変化についても、実験的に明らかにした^{8)・10)}。

また、足の母指、ならびに小指外転筋を支配する運動野の磁気刺激を行い、左右の足の小指外転筋の磁気刺激による介別を試みた。その結果、左右の足の小指外転筋を5 mmの分解能で選択的に刺激可能であることを明らかにした。さらに、足の領野について詳細な磁気刺激実験による検討を行ない、刺激電流の流れる方向により足を支配する皮質運動野の機能分布図が大きく変化することを明らかにした¹¹⁾。

これらの知見をもとに、神経刺激における方向性の存在を示すモデルを提案した。すなわち、本磁気刺激法における刺激電流の方向変化による神経興奮の変化は、神経興奮に作用する電流密度勾配の変化によるものである。このモデルの有効性はカエル神経筋標本、ならびに、ヒト正中神経の電気、磁気刺激実験により確認した^{12)・13)}。

本研究では、磁気刺激を用いた高次脳機能の研究の一例として、ヒト頸部に対して磁気刺激を行い、末梢筋より導出される筋電図の潜時が約300ms前後の比較的遅い応答について検討を行った。この様な潜時が比較的遅い応答は、刺激信号が脊髄を経由して脳内へ上向き、末梢筋へ伝達されるまでの過程において、大脳内の高次機能によりなんらかの処理を経て末梢筋へ伝達されるものと考えた。この様な仮定に基づき、ヒト右大脳皮質運動野に対して磁気刺激を行い、従来まで得られている、末梢筋より導出される筋電図の潜時が約20ms前後の比較的早い応答の他に、末梢筋より導出される筋電図の潜時が約100ms前後の中程度の潜時を持つ応答を確認した。

以上のような実験結果は8字形コイルの特長の一つであるベクトル磁気刺激の性質を用いて得られるものである。すなわち、磁気刺激を行う際にコイルの交点を刺激の中心と見做して座標決定を行っているが、実際の刺激点はコイル直下ではないことに注意が必要であることについて合わせて考察した。

これらの結果に基づき、刺激部位の違いによる潜時の変化を説明するために、神経興奮の経路に関するモデルを提案した。すなわち、刺激電流ベクトルを8字形コイルを回転させることにより変化させて刺激を行った際には、刺激点がそれぞれのベクトルの方向により異なってくる。その結果、刺激により興奮する神経部位が異なるため、同じ末梢筋支配の神経線維群でありながら、末梢筋に至る経路が“ある神経群”では直接的(Short Path)に、また、“ある神経群”では高次脳機能(例えば小脳等)を経由(Functional Path)して末梢筋まで神経興奮が伝達するものとした。

2. 局所刺激の原理

まず、大脳皮質運動野の特定部位を刺激する方法について述べる。標的を挟んで互いに逆方向の変動磁場を印加すると、誘起される渦電流は二つのコイルに挟まれた間の部

図2 磁気刺激の原理

Fig. 2 Principle of localized magnetic stimulation.

図3 連続磁気刺激装置のブロックダイアグラム

Fig. 3 Block diagram of repetitive magnetic stimulation system.

分で合流し、互いに強めあうことになる。実際には、図2に示すように1組の8字コイルを構成し、これにより逆方向磁場対を発生させ、大脳皮質内に電流を誘導させ刺激を行う。この際、二つのコイルの交点の真下において誘起される渦電流は二つのコイルの接線方向に流れることになり、これによりベクトル的な磁気刺激が可能となる。

さらに、我々は大脳皮質運動野の特定部位を連続的に刺激する装置を作成した。図3に、連続刺激装置のブロックダイアグラムを示す。本装置ではControl Circuit部により作成されたGate PulseによりCapacitor Bank部の出力をスイッチングさせる手法を取った。ゲートパルスの周波数は2-11Hzの範囲で可変できる。また、パルス幅は約150msとした。

3. ヒト頸部脊髄根に関する磁気刺激

健康な男性被験者5名に対して十分なインフォームドコンセントを行ったうえで実験を行った。まず、我々は図4(a)に示すようにヒト頸部(右側頸部脊髄根)に対して単一パルスを用いた磁気刺激を行った。この時の、単一刺激に用いたコイルの中心の磁束密度は0.91T(コイルへの印加電圧700V)であった。また、刺激電流の方向は上向方向とした。

まず、被験者(被験者A)に、単一磁気刺激のみを被験者の右頸部に印加した場合の左手の母指球筋(APB: abductor pollicis brevis)より誘発される筋電図(MEPs: motor evoked potentials)の一例を図5(a)に示す。頸部に対して磁気刺激を行うことにより、潜時約15-18msの比較的早い潜時の他

に、潜時が比較的遅い約 300-340ms、振幅約 200 μ V の明瞭な二相性の筋電図波形が確認された。潜時が比較的短い応答は、頸部刺激部位より筋電図導出部位までの距離を考えると妥当な信号伝達時間であると考えられる。しかしながら、約 300-340ms 前後に得られた筋電図波形については、頸部刺激部位より筋電図導出部位までの距離のみでは説明が困難である。

さらに、図 4 (b) に示すように、右前腕の正中神経（右手第 3 指の単収縮が観察できる部位）に対して連続磁気刺激を行いながら、任意に単一刺激を与える実験を行った。連続刺激の刺激周波数は 2Hz、コイル中心における磁束密度は 0.25T である。また、単一刺激に用いたコイルの中心の磁束密度は 0.91T（コイルへの印加電圧 700V）であった。図 5 (b) に、この時の右母指球筋より誘発される筋電図を示す。このように、連続刺激を常時印加した状態で単一刺激を任意に印加した場合、被験者 A においては右頸部単一刺激のみでえられた潜時約 300-340ms の応答よりも潜時がさらに遅れて（約 400-440ms 前後）出現することを確認した。

続いて、単一パルスを用いた磁気刺激のみを印加する実験を別な被験者（被験者 B）に対して行った結果を図 6 (a) に示す。刺激条件は被験者 A と同一とした。被験者 B の場合、右頸部に対して磁気刺激を行うことにより、潜時約 270-310ms の比較的遅い明瞭な二相性の筋電図波形が確認された。

さらに、被験者 B に対して図 4 (b) に示す実験を行った。刺激条件は被験者 A と同一とした。図 6 (b) に示すように、被験者 B の場合、被験者 A とは対照的に、右頸部単一刺激のみでえられた潜時約 270-310ms の応答が、潜時がより早く（約 230-270ms 前後）出現することを確認した。

また、連続刺激の周波数を 6Hz とした場合に得られた筋電図波形を図 6 (c) に示す。この時の被験者 B より得られる筋電図波形は連続刺激の周波数が 2Hz の場合より若干遅れて（約 270-290ms 前後）観測されることを確認した。このような潜時変化については、末梢神経に連続刺激を加えることにより脳内情報処理過程でなんらかの影響を受け、その結果、周波数に依存して潜時が変化するものと考えられる。また、これらの変化は個体差に強く依存するものであることも伺えた。

続いて、図 7 に示すように被験者 B の右頸部に対して単一磁気刺激を行い、両手の母指球筋より同時に誘発される筋電図を記録した。これは、右脊髄を刺激する際に左側への影響があるかどうかについて検討するためのものである。図 8 に両手の母指球筋より同時に誘発された筋電図を示す。これらの結果より、刺激用コイルを配置した側と対側の末梢筋からはなんらの応答を導出することはなかった（図 8 (a)）。これに対して、刺激用コイルを配置した側と同側の末梢筋からは潜時約 15-25ms の比較的早い潜時のほかに、潜時が比較的遅い約 280-320ms 前後の明瞭な二相性の筋電図波形が確認された（図 8 (b)）。これらの結果より、この観測時間

図 4 ヒト頸部（右側頸部脊髄根）に対する磁気刺激
Fig. 4 Schematic representation of experiments of magnetic nerve stimulation.

図 5 被験者 A の頸部磁気刺激により右母指球筋より導出される筋電図 (a): 単一刺激のみを印加した場合 (700V, 0.91T) (b): 連続刺激 (2Hz, 100V, 0.25T) を与えながら単一刺激を加えた場合
Fig. 5 MEPs recorded from the APB muscles in Subject B.

範囲内においては、頸部に対して磁気刺激を行うことで、母指球筋より導出される筋電図応答については対側支配が見られないことを確認した。

4. ヒト大脳皮質運動野の磁気刺激

ヒト頸部脊髄根刺激により潜時が約 300ms 前後の筋電図波形が末梢筋より導出された。これに対して、我々は既にヒト右大脳皮質運動野を 8 字形コイルを用いて刺激することにより左母指球筋より潜時約 20ms 前後の応答を得ている。ここでは、ヒト頸部に対して磁気刺激を行うことによりえられたような比較的潜時の長い応答が皮質運動野の刺激により得られるか否かについての検討を行った。被験者は頸部脊髄根刺激の際の被験者と同じとした。まず、図 9 に示すように、左手の母指球筋の刺激に最適な部位の特定を行った (TH-Point)。座標としては、Cz より 20mm 後方の点より頬骨の中心に対して線を引き、これを Y 軸とした。さらに、この Y 軸の頭頂側から T4 までの距離を 100% として、頭頂側より 70% の位置に垂線を引き、これを X 軸とした。また、刺激電流の方向は X 軸に平行に刺激電流が流れる場合を 0 度として、90 度ステップで半時計周りに刺激を行った。また、座標上で TH-Point を中心として 10mm 間隔でコイルの中心を基準として磁気刺激を行った。

図 10 にコイルの中心が座標 (25,5) 上にあるときの結果を示す。この場合、(a: 0deg.)、(b: 90deg.) の方向に刺激電流が流れる場合には潜時約 20ms 前後の筋電図波形が左手の母指球筋より導出された。さらに、刺激電流が (d: 270deg.) 方向に流れた場合、潜時約 100ms 前後の比較的遅い潜時の波形が導出された。さらに、TH-Point より座標を T4 側へ 10mm だけコイルの中心点を移動させて刺激を行った (25, -5) 場合の結果を図 11 に示す。この場合、(a) - (d) の全ての方向において潜時約 100ms 前後の筋電図波形が導出され、潜時約 20ms 前後の波形は全く導出されていない。このように、従来までに母指球筋支配領域に対する磁気刺激により得られた約 20ms 前後の比較的短い筋電図のほか、約 100ms 前後の比較的潜時の長い応答が皮質運動野の刺激により得られることを確認した。

5. 8 字形コイルを用いたベクトル磁気刺激について

本報告においては 8 字コイルを TH-Point を中心にして回転させることにより、刺激に必要な渦電流のベクトルを変化させて刺激を行っている。この際、刺激電流として体内に誘起される渦電流は、8 字コイルの交点を中心に二つのコイルに対して接線方向に流れることが既に知られている。例として図 12 に、半径 30mm、巻数 10 回、コイルの交点より 15mm だけ下方の点において 4A/μs の電流を流したときの 8 字コイルにより生じる電界分布を示す。神経等の刺激に対して有効な成分は、 dE/dX であることも知られている

図 6 被験者 B の頸部磁気刺激により右母指球筋より導出される筋電図 (a): 単一刺激のみを印加した場合 (700V, 0.91T) (b): 連続刺激 (2Hz, 100V, 0.25T) を与えながら単一刺激を加えた場合 (c): 連続刺激 (6Hz, 100V, 0.25T) を与えながら単一刺激を加えた場合

Fig. 6 MEPs recorded from the APB muscles in Subject B.

図 7 右頸部磁気刺激による両手の母指球筋からの筋電図導出

Fig. 7 Schematic representation of experiments of magnetic nerve stimulation.

図 8 右頸部磁気刺激による両手の母指球筋からの筋電図導出

Fig. 8 MEPs recorded from APBs muscles. (a): Opposite hand of the stimulation. (b): Same hand of the stimulation

図9 右大脳皮質運動野刺激における刺激座標と刺激電流の方向

Fig. 9 Co-ordinate system of magnetic stimulation of the human motor cortex.

(図13)。図13からわかるように、 $-dE/dX$ が最大の点で神経線維は興奮を受けることになるが、この点が8字コイルの交点直下より約20mmだけ離れていることがこのシミュレーションの結果より確認することができる。すなわち、磁気刺激を行う際には座標確定のためにコイルの交点直下を中心として刺激を行っているが、実際に神経が興奮する部位はこのコイルの交点直下より約20mm程度離れている点に注意しなければならない。このために、磁気刺激により得られる機能分布図は電流の流れる方向に対して刺激点が移動していることを考慮して見る必要があると考えることができる。

特に、本報告のような8字形コイルのもう一つの特長である刺激電流の方向の可制御性を用いて皮質運動野に対して刺激を行う際には、刺激電流の方向の変化により事実上の刺激ポイントが変化する点についても考慮する必要がある。

さて、我々のこれまでの実験結果より、大脳皮質運動野において例えば母指球筋支配部位と小指球筋支配部位はそれぞれ独立に分布しているのではなく、それぞれが混在して比較的広範囲に分布していることが確認されている。そこで、大脳皮質上の神経を個別に考えるのではなく、群として考える上でのモデルを図14に仮定する。すなわち、大脳皮質上に例えば母指球筋を支配する神経群が存在し、ある神経群は末梢筋へ最短の潜時で信号を伝達する(Short Pass)と仮定する。さらに、同じ末梢筋支配の群に属しながら、他の高次神経機構(例えば小脳等)を経由して末梢筋へ信号を伝達する(Functional Pass)神経線維群が存在すると仮定する。これにより、同じ末梢筋支配領域においてもそれぞれ異なった働きを持つ神経線維群の存在が仮定できる。

図10 TH-Pointへの磁気刺激により導出される左母指球筋からの筋電図

Fig. 10 MEPs from the APB muscles at the stimulation of "TH-Point".

図11 TH-Pointより10mm下方の部位への磁気刺激により導出される左母指球筋からの筋電図

Fig. 11 MEPs from the APB muscles at the stimulation of 10 mm below the "TH-Point".

図12 8字コイルにより生じる電界分布

Fig. 12 Distributions of E induced by figure-of-eight coil.

図 13 8 字コイルにより生じる電界の勾配

Fig. 13 Distributions of dE/dX induced by figure-of-eight coil.

さらに、Short Pass と Functional Pass の線維群が非常に近接して存在する場合、比較的早い潜時の応答と中程度の応答が混在するような応答も導出される可能性がある。このような、高次の神経回路網については今後の検討課題である。(平成 7 年 5 月 24 日受付、同 7 年 8 月 23 日再受付)

参考文献

- 1) A.T.Barker R. Jalinous and I. L. Freeston, "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex" The Lancet Vol. i, May 1985 pp.1106-1107
- 2) S.Ueno et al. "A paired-coil configuration for localized hyperthermia of deep tissues" Digests of the Intermag Conf. BD-3 St.Paul MN April 1985
- 3) S.Ueno et al. "Localized hyperthermia by means of a paired-coil configuration: calculation of current distributions in cubical model" IEEE Trans. Magnetics MAG-23 No.5 Sept. 1987 2437-2439
- 4) S.Ueno et al. MMM-Intermag Conf. GR-13 Vancouver 1988
- 5) S.Ueno T. Tashiro and K. Harada, "Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of paired configuration of time-varying magnetic fields" J.Appl.Phys Vol.64 Nov.1988 pp.5862-5864
- 6) S.Ueno, T. Matsuda, M. Fujiki and S. Hori, "Localized stimulation of the human motor cortex by means of a pair of opposing magnetic fields". Digests of Intermag Conf. GD-10 Washington DC March 1989
- 7) S.Ueno, T. Matsuda and M. Fujiki, "Localized stimulation of the human cortex by opposing magnetic fields" Advances in Biomagnetism (S.J.Williamson et al. Ed) PLENUM press New York and London. pp.529-532 1990.
- 8) S.Ueno T.Matsuda and M.Fujiki "Functional Mapping of the human cortex obtained by focal and vectorial magnetic stimulation of the brain" IEEE Trans. on Mag. Vol. MAG-26 No. 5 pp.1539-1544, Sept. 1990
- 9) S.Ueno et al. "Localized stimulation of opposing pulsed magnetic fields" Journal of Applied Physics Vol.66 1990
- 10) S.Ueno T.Matsuda and M.Fujiki "Functional Mapping of the

図 14 末梢筋支配において異なった信号伝達経路を持つ中枢支配のモデル

Fig. 14 The neural population model, which has a different propagation path for neural activation.

human cortex obtained by focal and vectorial magnetic stimulation of the brain" IEEE Trans. on Mag. Vol. MAG-26 No. 5 September 1990

11) 上野照剛、松田鶴夫 脳神経の局所刺激による脳機能推定、電気学会論文誌 A, Trans. IEE of Japan Vol. 111-A, No. 9, pp.789-794, Sept. 1991

12) S. Ueno, T. Matsuda, O. Hiwaki, Vectorial Properties in Functional Mapping of the Human Brain Obtained by Vectorial Magnetic Stimulation. Proceedings of the 13th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol. 13, No. 2, pp. 855-856, 10, 1991

13) S. Ueno, T. Matsuda, VECTORIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE HUMAN BRAIN, Electricity and Magnetism in Biology and Medicine (Martin Blank, Ed.), pp.733-735, 1993

松田 鶴夫

(正員) 1963 年 11 月 19 日生まれ。1992 年 3 月九州大学電子工学科博士後期過程修了、1993 年 4 月久留米工業大学助教授、現在に至る。工学博士。神経磁気刺激、神経活動計測、生体への磁場影響などの研究に従事。日本 ME 学会、IEEE、The New York Academy of Science 学会会員

上野 照剛

(正員) 1943 年 10 月 1 日生まれ。1966 年 3 月九州大学電子工学科卒業、九州大学工学部助手、助教授を経て、1985 年九州大学工学部教授。1994 年 4 月東京大学医学部教授、現在に至る。工学博士。バイオマグネティクス、生体磁気影響、生体磁気計測、神経磁気刺激などの研究に従事。電気学会磁気の生体作用と磁気計測技術調査専門委員会委員長、応用磁気学会、日本 ME 学会、IEEE、Bioelectromagnetics 学会会員