テーマ解説

SQUID を用いた脊髄・末梢神経磁界計測システムの医療応用

川端 茂徳^{*1,†}, 足立 善昭^{*2}Clinical Application of SQUID Magnetometers
for the Spinal Cord and the Peripheral NerveShigenori KAWABATA^{*1,†} and Yoshiaki ADACHI^{*2}

Synopsis: We have applied neuromagnetic field measurement, which has already been used in the medical field for the brain, to the spinal cord and peripheral nerves. By optimizing the equipment and analysis method to the axonal activity, it is now possible to evaluate the neural functions in patients with spinal cord and peripheral nerve diseases. Since there are many patients with spinal cord and peripheral nerve diseases, SQUID technology will make a significant contribution to medicine.

Keywords: magnetospinography, magnetoneurography, neural function

(Some figures in this article may appear in colour only in the electronic version)

1. はじめに

医療分野では、MRI などの画像診断装置の進歩により、腫瘍や神経の圧迫などの形態（形）の診断は容易になった。しかし、形態的な異常がなくても神経機能に異常がある例や、逆に神経が圧迫されていても神経機能が正常な例も多く、形態診断だけでは神経疾患の診断はできず、神経機能も加味して診断することが必要である。神経は電気信号により情報を伝達するため、神経電気活動による電位を測定する電気生理学的検査が神経機能診断法として用いられている。神経の電位検査は、神経が体表から浅い部位では、神経機能の悪い（障害）部位を詳細に診断できるが、体表から深く骨組織に囲まれている背骨の中などは、周囲の組織の導電率の影響を受けるため障害部位の診断は難しい¹⁾。

神経磁界計測は、神経の活動による電流から発生する磁界を計測することで、導電率に影響されことなく、体内深部の神経活動を高い空間分解能で可視化・評価することができる次世代の神経機能評価法である。脳の分野では脳磁計として既に臨床応用されていたが、脊髄・末梢神経分

野での応用は困難だった。近年、ハードウェア、測定方法、信号解析法が進歩し、医療応用が可能となってきた。

2. 脊髄・末梢神経磁界計測システム

2.1 脳磁界と脊髄・末梢神経磁界の違い

脳磁図は主に脳の神経細胞の本体（樹状突起から細胞体）部分のシナプス活動を対象にするが、脊髄や末梢神経では神経細胞の電線部分の軸索活動を対象とする。シナプス活動は、持続時間が長く静止しているが、軸索活動は電流パターンがより複雑（四重極）で秒速 60 m/s の高速で伝搬する（Fig. 1）。また、脊髄は体表から 7 cm 程度と深くに

Fig. 1 Synapses and axons.

Received December 18, 2020

^{*1} 東京医科歯科大学 先端技術医療応用学講座
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519 Japan

^{*2} 金沢工業大学 先端電子 技術応用研究所
〒920-1331 石川県金沢市天池町 3 番地

Applied Electronics Laboratory, Kanazawa Institute of Technology,
Kanazawa, Ishikawa 920-1331, Japan

[†] E-mail: kawabata.orth@tmd.ac.jp

DOI: 10.2221/jcsj.56.82

存在するために、脳磁界の 1/10 程度と微弱である。このため、脊髄磁界測定のためにハードウェア、解析方法などにいろいろと改良を行った。

2.2 磁気シールドルーム

測定には脳磁計と同様に磁気シールドルームが必要である。脊髄磁界信号は微弱であるが、測定する周波数帯域が 10 Hz 以上と、脳磁に比べて高いため脳磁計と同程度の性能のシールドルームで測定が可能である。

2.3 磁気センサ、センサアレイ

磁気センサは SQUID を用いるが、複雑な形状な軸索活動を高い空間精度で検出するために、ピックアップコイルを X 方向、Y 方向、Z 方向に設置し、すべての方向の磁界を検出できるベクトル型センサにした。このベクトルセンサを図のように配置してアレイにしてあるが、センサアレイ面は首と腰の背骨の湾曲に合わせている²⁾。この湾曲によりセンサと脊髄の距離が近づき、より大きな磁界信号の検出が可能になった (Fig. 2)。湾曲は軽度であるので、腕や脚の末梢神経などでも支障なく測定することができる。

高速で伝搬する軸索活動を捉えるために、データのサンプリングレートは 40 kHz と脳磁計と比べて高く設定している。

また、また脳と違い脊椎や四肢の関節は動くため、磁界測定時の姿勢で単純 X 線撮影をすることで、骨格の位置情報と神経電気活動とを高精度でマッチングさせている。

2.4 ヘリウム循環システム

これまで、SQUID センサを駆動するための液体ヘリウムに、年間 1000 万円以上のコストが必要で、医療応用へ

Fig. 2 Magnetoneurograph system (magnetospinograph system). Vector sensors (upper left) consisting of a pickup coil in three directions and SQUID were arranged in an array (lower left). The sensor surface is slightly curved to match the curvature of the spinal canal. A simple X-ray is taken in the posture at the time of measurement, and the biomagnetic information and the position of the skeleton are matched.

の妨げになっていた。われわれはヘリウムを再冷却・循環させ、再利用するシステムを開発し、これにより電気代のみでの稼働が可能となり、普及への課題をひとつ解決した。

2.5 信号処理法の進歩

脊髄・末梢神経磁界計測法の開発において、もっとも重要なブレークスルーは、空間フィルタ法による信号源推定³⁾と、アーチファクト除去法の導入であった。

脳磁図では、脳のシナプス活動の評価が目的であったこと、脳が球に近い形状をしていることから、ダイポール推定法が用いられてきた。ダイポール推定法はシナプス活動を 1 点の点電流として代表できる点で有用であるが、脊髄や末梢神経の軸索活動は、軸索内電流が 5 cm 以上の長さを持つこと、脱分極部に流入する体積電流も神経機能評価に重要であることから、神経電気活動を点電流で代表させるダイポール推定法は適していなかった。空間フィルタ法は、神経活動電流が流れるであろう部位をいくつかの領域 (ボクセル) に分割し、各ボクセルを流れる電流を推定する方法で、体積電流を含む電流の分布とその時間経過を把握することができるため、軸索活動全体を可視化することができる。さらに、神経走行に沿って仮想的に電極を設定することで、軸索内電流や、神経に垂直に流入する脱分極電流の波形を表示する方法を考案した⁵⁾。これにより、脱分極電流や軸索内電流の時間経過が従来の電位検査と同様に波形として明示できるようになり、従来法に慣れた検者にも神経機能の評価が非常に容易になった。

磁界計測の有利な点として、電気刺激によるアーチファクトの除去が可能である点がある。神経活動の誘発のために神経を電気刺激するが、刺激後数 ms は電気刺激による大きなアーチファクトノイズが混入するため、従来は潜時の早い電気活動の評価は困難であった。磁界計測では、離れた場所で発生した電気刺激による磁気ノイズと、センサ近傍の神経活動の信号を分別することができるので、電気刺激によるアーチファクトを除去し、潜時の早い神経活動も評価することができる⁴⁾ (Fig. 3)。このアーチファクト除去

Fig. 3 Artifact removal using the Dual Signal Subspace Projection (DSSP) method. The artifact removal process removed stimulus artifacts that were up to 8ms after stimulation and made the magnetic field signal of neural activity clear in early latency.

法の開発により神経電気生理診断の適応範囲が飛躍的に広がった。現在ではほぼすべての測定で、アーチファクト除去処理をしてから電流源の計算を行っている。

3. 脊磁図

3.1 頸椎の脊磁図^{5, 6)}

頸椎の脊磁図では腕の末梢神経を皮膚の上から刺激する。

磁界が小さいこと、筋肉や心臓からの磁気ノイズを低減するために、2000～4000 回程度の加算平均を行うが、測定時間は 10 分程度である。健常者では、刺激側の腕から頸椎内に侵入して、脳に向けて上行する神経電気活動を可視化することができる (Fig. 4)。

一方、頸髄疾患の患者では、脊髄の活動が脊髄圧迫部位でブロックされ (Fig. 5)、脊髄の伝導障害が評価できる。

Fig. 4 Cervical magnetospinography after right median nerve stimuli in a healthy volunteer.

In the center figure, the current distribution calculated using the spatial filter method is on a simple X-ray image. Black arrows indicate the direction of the current, red and yellow coloring indicate areas with strong current intensity, and blue coloring indicates areas where the current is weak.

The green waveforms on the left are the current waveforms at virtual electrodes (green circles) set at the intervertebral foramina through which peripheral nerves enter the spine. Above the base line indicates the currents, in the direction of the green arrow, flowing into the spinal canal. It is considered to reflect the intraaxonal currents of the nerve roots.

The red waveforms to the right of the center are current waveforms at the virtual electrodes (red circles) set in the spinal canal. The waveforms above the baseline show the currents moving in the direction towards the cranium (red arrows). These currents represent mainly intraaxonal currents in the spinal cord.

The purple waveforms on the right show the waveform of the current flowing perpendicular to the spinal cord. Above the baseline are currents in the direction of flow into the spinal cord (purple arrows). These show the inward currents in the depolarization sites that flow into the spinal axons. These waveforms are useful for assessing spinal cord conduction.

Fig. 5 Magnetospinography of a patient with cervical spinal cord compression at the fifth and sixth cervical spine (dashed line).

The activities of the inward currents in the depolarization sites were superimposed on MRI images. The ascending activity from the caudal region is blocked in the dashed area. On the right are the waveforms at the virtual electrodes. The waveform disappeared between the fifth and sixth cervical spine.

Fig. 6 Lumbar magnetospinography after tibial nerve stimulation in a patient with left-sided neuralgia due to a fifth lumbar/sacral disc herniation. Waveforms of the neural currents of the healthy and affected sides are shown. The waveform of the affected side was attenuated at the site of the disc herniation.

3.2 腰椎の脊磁図^{7, 8)}

脚の末梢神経を刺激後に腰椎での脊磁図を測定すると、腰椎部での神経伝導障害を評価することができる（**Fig. 6**）。腰椎の神経磁界信号は頸椎に比べて小さいため、当初は測定が困難であったが、神経刺激法の改良などにより、医療応用が可能となってきた。腰椎疾患の患者数は頸椎疾患の3倍あり、MRIのみでの診断が難しい症例も多く、神経磁界計測の貢献が期待される。

4. 末梢神経磁図

脊髄機能診断のために開発してきた神経磁界計測装置だが、末梢神経にも医療応用できることが分かってきた。

4.1 腕神経叢⁹⁾

腕神経叢とは腕の付け根、鎖骨から頸椎までの間で、神経が網目状になっている部位である。骨組織である鎖骨と空気の肺に挟まれ、神経の深さも急激に変わることから、従来の電位測定では、障害部位診断ができなかったが、末梢神経磁図では周囲組織の影響を受けないため、伝導障害部位を診断することができる（**Fig. 7**）。脊椎同様にこれまで腕神経叢の詳細な伝導障害部位を評価できる手法はなく、腕神経叢から神経根の神経障害をきたす、幅広い疾患への応用が期待される。

4.2 その他の末梢神経

末梢神経磁図は、手根管（手首）¹⁰⁾・肘部管（肘）などの神経圧迫による神経機能障害の診断にも有用である。従来の電位計測では捉えることができなかった局所的な伝導障害を、簡便に短時間の検査で検出することができ、今後、一般検査としての普及も期待できる。

5. おわりに

神経磁界計測は、生体の電気生理学的情報を高い空間精度で形態画像と融合できる新しい検査法である。臨床応用

Fig. 7 Magnetoneurography in a patient with a right brachial plexus lesion due to compression by a tumor. At the site of the tumor, the amplitude of the neural currents was reduced and the neural conduction was blocked.

への技術的な課題はほぼ克服し、コストについても徐々に軽減していく見込みである。無侵襲な磁界計測による神経機能情報は、神経障害の診断のみならず、病態の解明、治療法の効果判定など、脊髄・末梢神経疾患診療の発展に大いに寄与すると期待している。

参考文献

- 1) A.A. Eisen: "Noninvasive measurement of spinal cord conduction: review of presently available methods", *Muscle Nerve* **9** (1986) 95-103
- 2) Y. Adachi, S. Kawabata, J. Fujihira and G. Uehara: "Multi-channel SQUID magnetospinogram system with closed-cycle helium recondensing", *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **27**(4) (2017) 1600604
- 3) T. Sato, Y. Adachi, M. Tomori, S. Ishii, S. Kawabata and K. Sekihara: "Functional imaging of spinal cord electrical activity from its evoked magnetic field", *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **56** (2009) 2452-2460
- 4) K. Sekihara, Y. Kawabata, S. Ushio, S. Sumiya, S. Kawabata, Y. Adachi and S.S. Nagarajan: "Dual signal subspace projection (DSSP): a novel algorithm for removing large interference in biomagnetic measurements", *J. Neural Eng.* **13**(3) (2016) 036007
- 5) S. Sumiya, S. Kawabata, Y. Hoshino, Y. Adachi, K. Sekihara, S. Tomizawa, M. Tomori, S. Ishii, K. Sakaki, D. Ukegawa, S. Ushio, T. Watanabe and A. Okawa: "Magnetospinography visualizes electrophysiological activity in the cervical spinal cord", *Sci. Rep.* **7**(1) (2017) 2192
- 6) Y. Miyano, S. Kawabata, M. Akaza, K. Sekihara, Y. Hoshino, T. Sasaki, T. Watanabe, S. Kim, S. Sato, Y. Mitani, Y. Adachi and A. Okawa: "Visualization of electrical activity in the cervical spinal cord and nerve roots after ulnar nerve stimulation using magnetospinography", *Clin. Neurophysiol.* **131**(10) (2020) 2460-2468

- 7) S. Ishii, S. Kawabata, S. Tomizawa, M. Tomori, K. Sakaki, K. Shinomiya, K. Sekihara, T. Sato, Y. Adachi and A. Okawa: "Conductive neuromagnetic fields in the lumbar spinal canal", Clin. Neurophysiol. **123**(8) (2012) 1656-1661
- 8) S. Ushio, Y. Hoshino, S. Kawabata, Y. Adachi, Sekihara, K. S. Sumiya, D. Ukegawa, K. Sakaki, T. Watanabe, Y. Hasegawa and A. Okawa: "Visualization of the electrical activity of the cauda equina using a magnetospinography system in healthy subjects", Clin. Neurophysiol. **130**(1) (2019) 1-11
- 9) T. Watanabe, S. Kawabata, Y. Hoshino, S. Ushio, T. Sasaki, Y. Miyano, I. Ozaki, Y. Adachi, K. Sekihara and A. Okawa: "Novel functional imaging technique for the brachial plexus based on magnetoneurography", Clin. Neurophysiol. **130**(11) (2019) 2114-2123
- 10) T. Sasaki, S. Kawabata, Y. Hoshino, K. Sekihara, Y. Adachi, M. Akaza, I. Ozaki, K. Fujita, A. Nimura, T. Yoshii, Y. Miyano, Y. Mitani, T. Watanabe, S. Sato, S. Kim and A. Okawa: "Visualization of electrophysiological activity at the carpal tunnel area using magnetoneurography", Clin. Neurophysiol. **131**(4) (2020) 951-957

川 端 茂 徳

1968 年生。1993 年東京医科歯科大学医学部卒業。2002 年同大学院博士課程修了。2015 年東京医科歯科大学先端技術医療応用学講座特任教授。整形外科医。脊椎外科、磁界計測による脊髄機能診断の研究を行う。医学博士。

足 立 善 昭

1970 年生。1994 年大阪大学大学院基礎工学研究科博士前期課程修了。同年 4 月通商産業省電子技術総合研究所（現産業技術総合研究所）に任官。金沢工業大学助手を経て 2014 年から同大学教授。生体磁気計測をはじめとする微小磁気測定に関する研究開発に従事。工学博士。電気学会，IEEE，日本磁気学会，日本生体磁気学会会員。