連続磁気刺激による神経興奮特性モデル

A Model of Nerve Excitation Elicited by Repetitive Magnetic Stimulation

上野照剛^{*,**}・兵頭 亮^{**}・久良敦志^{**}

^{*}東京大学医学部医用電子研究施設, 東京都文京区本郷 (〒113)

^{**}九州大学工学部情報工学科, 福岡市東区箱崎 (〒812-81)

S. Ueno^{*,**}, A. Hyodo^{**}, and A. Kyura^{**}

^{*}Institute of Medical Electronics, Faculty of Medicine, Univ. of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113

^{**}Dept. of Computer Science and Communication Engng., Kyushu Univ., Higashi-ku, Fukuoka 812-81

Magnetic nerve stimulation has been widely used in neurophysiological research and clinical diagnosis. We have developed a technique for localized and vectorial magnetic stimulation using a figure-of-eight coil. Most previously reported magnetic stimulation techniques have been for single-pulse stimulation, using a magnetic coil driven by currents discharged from a capacitor bank. Our technique, in contrast, is for repetitive magnetic stimulation with train pulses. Using a figure-of-eight coil, we simulated the nerve excitation elicited by a train of pulsed magnetic stimulation. We used the parameters of the Frankenhaeuser-Huxley model. The results show that the threshold for nerve excitation is reduced by previous stimulation and that the refractory period is reduced by increasing the pulsed current flowing in a stimulating coil.

Key words: magnetic stimulation, figure-of-eight coil, repetitive stimulation, nerve excitation, refractory period

1. はじめに

近年磁気刺激法が神経生理学の研究や医療に導入されつつある。この刺激法は体表面上にコイルを設置し、このコイルにパルス電流を流すことによって生体貫く磁束を発生させ、磁束の時間的変化に伴って生体内に誘起される渦電流によって神経を刺激しようとするものである。磁気刺激は電気刺激に比べ比較的深部の刺激が可能である上、非接触・非侵襲の刺激が可能である。1985年、Barkerらは初めて、頭皮上に置いたコイルにより大脳皮質を経皮的に刺激し腕や足の筋を収縮させることを実現した¹⁾。我々は、先に8字コイルを用いて局所的かつベクトル的に神経を刺激する方法を開発し²⁾、脳の機能と構造の推定に有用であることを指摘した^{3)~6)}。

これまでの磁気刺激においては単発のパルス磁場によって刺激が行われており、各種神経疾病の機能検査、治療さらにリハビリテーションなどへの応用に限界があった。そこで我々は繰り返し周波数2~11 Hzの連続磁気刺激装置を試作し、連続刺激による体外からの痛みの抑制の可能性を示した⁷⁾。しかし連続パルスにより磁気刺激を行うことは安全性などの点を十分考慮に入れる必要がある。

本研究では、連続磁気刺激時の神経興奮の閾値の変化、不応期に着目し神経興奮過程について計算機シミュレーションを行

い、連続磁気刺激に対する神経興奮特性について解析を行った。

2. 磁気刺激に対する神経興奮過程のシミュレーション

本研究で用いた神経軸索モデルは、Frankenhaeuser-Huxleyの有髄神経の等価電気回路モデル (Fig. 1) を参考にし⁸⁾、回路における定数はFitzHugh⁹⁾ および McNeal¹⁰⁾ の定数を用いた。神経線維外の媒質は無限均一導体と仮定した。より現実的なモデルにするためには有限不均一媒質を考えた方がよいが計算がかなり複雑になるので、本研究では無限均一媒質を仮定し、計算を行った。刺激電流が神経線維に対して平行に流れる場合、神経は容易に刺激される⁵⁾ という理由から、誘導電界の神経線維に平行な成分 E_n のみが刺激に関与するというモデルを用いた。すなわち、Fig. 1において、ノード $n-1$ とノード n との間の電位差 E_n が細胞膜電位を変化させるとした。

V_n :	Membrane potential at node n
I_n :	Membrane current at node n
$V_{e,n}$:	External potential at node n
$V_{i,n}$:	Internal potential at node n
V_r :	Resting potential
G_a :	Axial internodal conductance
G_m :	Nodal membrane conductance
C_m :	Nodal capacitance
$I_{i,n}$:	Total ionic current at node n
$I_{a,n}$:	Axial internodal current between node $n-1$ and node n
L :	Internodal length
E_n :	Induced electric field between node $n-1$ and node n

Fig. 1 Electric circuit representation of a myelinated nerve fiber.

Fig. 2 Figure-of-eight coil and a nerve fiber. The coil is driven by a train of current pulses. A computer simulation of nerve excitation was carried out, assuming that the radius of the coil is $r=25$ mm and that the distance between the coil and the nerve fiber is $l=5$ mm.

Fig. 3 Waveform of the stimulating current.

8字コイルは、直径 50 mm・巻数 30 回とし、コイルと軸索の位置関係は Fig. 2 に示すように 8 字コイルの直下 5 mm の位置に x 軸と平行に神経線維が走行しているものとした。

Fig. 3 にコイルに流す電流波形および生体内に誘導される電界を示す。本研究では、立ち上がり時間 T_1 を $100 \mu\text{s}$ 、立ち下がり時間 T_2 を $100 \mu\text{s}$ 、パルス間隔 T_3 を 1.0 ms に固定し、コイルに流す電流 I_{coil} を変化させたときの神経興奮特性について検討した。

3. 結果および考察

コイルに流す電流 I_{coil} を変化させて神経の興奮特性を調べた

Current in a coil 206 A

Fig. 4 Membrane potential response of a nerve fiber to magnetic stimulation when I_{coil} is 206 A. (a) Three-dimensional plot of the membrane potential. (b) Contour map of the membrane potential.

結果、 I_{coil} が 205 A 以下では神経は興奮せず、206 A にすると初めて活動電位が発生した。 I_{coil} を 206 A にしたときの膜電位変化を Fig. 4 に示す。(a) が神経軸索の膜電位の時間変化の 3 次元表示、(b) が神経軸索の膜電位の時間変化の等高線表示である。ここで、 $(x, \text{Time}) = (1.8 \text{ cm}, 1.0 \text{ ms})$ のところで活動電位が発生していることがわかる。しかし、このときは最初の刺激パルス ($\text{Time} = 0.0 \text{ ms}$) では神経は興奮せず、2 発目のパルス ($\text{Time} = 1.0 \text{ ms}$) により興奮している。 I_{coil} を 213 A まで上昇させても同様に、最初の活動電位は 2 発目のパルスにより発生するという結果が得られた。すなわち単発の刺激に対する神経興奮の閾値は $I_{\text{coil}} = 214$ A、周波数 1 kHz で連続的に刺激した場合の閾値は $I_{\text{coil}} = 206$ A であった。これは神経を連続的に刺激した場合、単発の刺激では活動電位が発生しないような電流であっても神経は興奮しうることを示している。

次に、パルス間隔 1.0 ms で刺激したとき神経が 1 回興奮してから次に興奮するまで、どのくらいの時間を要するかに着目した。Fig. 4 ($I_{\text{coil}} = 206$ A) では 1 回興奮してから Time が 20.0 ms 以内の範囲においては 2 回目の興奮は起こっていない。そこで I_{coil} を徐々に上げていき、膜電位変化を調べた。Fig. 5 に

Current in a coil 214 A

Fig. 5 Membrane potential response of a nerve fiber to magnetic stimulation when I_{coil} is 214 A. (a) Three-dimensional plot of the membrane potential. (b) Contour map of the membrane potential.

I_{coil} が 214 A のときの膜電位変化, Fig. 6 に I_{coil} が 230 A のときの膜電位変化を示す. I_{coil} が 214 A のときは神経は 16 ms 間隔, I_{coil} が 230 A のときは 5 ms 間隔で興奮している. Fig. 7 にコイルに流す電流と興奮時間間隔の関係を示す. ここで, コイルに流す電流を上げていけば興奮時間間隔は短くなっていくことが分かる. すなわち, 相対不応期においても強い刺激を加えれば活動電位が発生するというを示している. 相対不応期というのは神経が 1 回興奮した後に膜の興奮性が低下している期間のことをいう.

さらに, Fig. 7 において I_{coil} が 312~350 A のとき興奮時間間隔は 2 ms であるが, さらに I_{coil} を 2000 A まで上昇させても興奮時間間隔は 2 ms より短くならなかった. これは, 活動電位発生中はいかに強い刺激に対しても神経は興奮しないという絶対不応期を表しており, ここでは 2 ms が絶対不応期に該当する.

4. ま と め

本研究では, 三角波磁場による連続磁気刺激時の神経興奮の閾値の変化, 不応期に着目し神経興奮過程について計算機シ

日本応用磁気学会誌 Vol. 19, No. 2, 1995

Current in a coil 230 A

Fig. 6 Membrane potential response of a nerve fiber to magnetic stimulation when I_{coil} is 230 A. (a) Three-dimensional plot of the membrane potential. (b) Contour map of the membrane potential.

Fig. 7 Relationship between the refractory period in nerve excitation and the pulse current flowing through a stimulating coil.

ミュレーションを行った. ここで用いた神経興奮モデルは, 1) 単一線維であり神経線維束でない, 2) 媒質の導電率の不均一性を考慮していない, などの問題点があり, 必ずしも厳密な神経興奮特性を模擬したものとはいえない. しかし, 本研究で 8

字コイルを用いた連続磁気刺激に対する神経興奮の本質的なメカニズムについては計算機シミュレーションによって解析を行うことができた。これにより生理学的に知られている前置刺激による神経興奮の閾値の変化、刺激強度に対する興奮時間間隔の変化、絶対不応期を確認することができた。

謝 辞 本研究の一部は文部省科学研究費補助金一般研究 B 04452210 および日産科学振興財団の研究助成金によった。

文 献

- 1) A. T. Barker, R. Jalinous, and I. L. Freeston: *Lancet*, **i**, 1106 (1985).
- 2) S. Ueno, T. Tashiro, and K. Harada: *J. Appl. Phys.*, **64**, 5862 (1988).

- 3) S. Ueno, T. Matsuda, M. Fujiki, and S. Hori: Dig Int. Conf., GD-10, Washington, D. C. (1989).
- 4) S. Ueno, T. Matsuda and M. Fujiki: *Advances in Biomagnetism*, p. 529, ed. by S. J. Williamson *et al.* (1990).
- 5) S. Ueno, T. Matsuda, and M. Fujiki: *IEEE Trans. Magn.*, **MAG-26**, 1539 (1990).
- 6) S. Ueno, T. Matsuda, and O. Hiwaki: *J. Appl. Phys.*, **66**, 5838 (1990).
- 7) 上野照剛, 久良敦志, 藤木 稔: 日本応用磁気学会誌, **18**, 667 (1994).
- 8) B. Frankenhaeuser and A. L. Huxley: *J. Physiol.*, **171**, 302 (1964).
- 9) FitzHugh: *Biophys. J.*, **2**, 11 (1962).
- 10) D. R. McNeal: *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **23**, 329 (1976).

1994 年 10 月 11 日受理, 1995 年 1 月 20 日採録