経頭蓋的磁気刺激における渦電流の有限要素解析および精神疾患治療のための至適刺激条件の検討

Numerical Calculation of Eddy Currents in Transcranial Magnetic Stimulation and Optimization of Stimulus Parameters for Psychiatric Treatment

関野正樹・上野照剛

東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座，東京都文京区本郷 7 - 3 - 1 (〒113-0033)

M. Sekino and S. Ueno

Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

Current distributions in transcranial magnetic stimulation (TMS) were calculated under various conditions and compared with the current distribution in electroconvulsive therapy (ECT) in order to find an optimum condition of TMS as an alternative to ECT. Current distributions in TMS were obtained for the following coil shapes and coil diameters: circular coils of 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm, and 150 mm, and figure-eight coils of 50 mm, 75 mm, 100 mm, and 125 mm. Stimulus parameters in TMS were evaluated using a performance function F which increases with the difference in the current distributions between ECT and TMS. The minimum value of F decreased with an increase in the coil diameter. In the case of a 150-mm circular coil, the performance function had a minimum value of $6.3 \text{ A}^2/\text{m}^4$ at a coil current of 29 kA, which corresponded to a magnetic flux density of 0.24 T. A coil position on the forehead and the use of a large circular coil gave better results.

Key words: transcranial magnetic stimulation, electroconvulsive therapy, finite element method

1. はじめに

電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)は，電流印加により脳を刺激することで，重篤な精神疾患を改善する治療法である^{1),2)}．経頭蓋的磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)は，脳にパルス磁場を印加して発生する渦電流によりニューロンを刺激する手法である^{3),4)}．ECTに代わり TMS を用いることで，同等の治療効果をより低侵襲に得られる可能性がある．TMS で精神疾患を治療する試みは多くなされているにも関わらず^{5),6)}，有効な結果が得られたという報告はわずかである．我々は有限要素法により ECT と TMS の電流分布を比較し，TMS を用いて ECT と同等の強さの電流を得られることを示した⁷⁾．Nadeem らはインピーダンス法により同様の計算を行い，TMS では ECT に比べて電流がより表面付近に局在することを示した⁸⁾．

ECT の治療効果には不明な点が多いため，精神疾患を治療するという目的に対して，どのような電流分布が望ましいのかについては明らかにされていない．しかし，一つの典型的な電圧(100 V)および電極位置(両こめかみ)で，これまで多くの治療が成功している．そこで，TMS を ECT の代わりに用いる初期段階の試みとしては，ECT に近い電流

分布を与える条件で TMS を行えば，少なくとも確実な治療効果を得られると予測できる．この仮説に基づいて，我々は 8 字コイルを用いた TMS の様々な条件について，ECT との間で脳内電流分布の比較を行い，ECT に近い電流分布を与えるための，TMS の最適な条件を求めた⁹⁾．

本研究では，8 字コイルに加えて，新たに円形コイルを検討の対象とした．TMS において現在広く使用されているコイル形状は，円形コイル，8 字コイル，またはこれらに多少の変更を加えたコイルである．したがって，8 字コイルと円形コイルとの間で電流分布の比較を行うことを主な目的とした．TMS の様々なコイル半径やコイル位置，コイル電流にて得られる脳内電流分布について，ECT における脳内電流分布との比較を行い，ECT に近い電流分布を与えるための，TMS の最適な条件を求めた．

2. 方法

計算モデルは Brooks Air Force Laboratory が製作したヒト頭部の 3 次元モデルを用いた¹⁰⁾．このモデルは，Visible

Fig. 1 (a) Numerical model of electroconvulsive therapy (ECT). A voltage of 100 V was applied between a pair of electrodes located at the tempora. (b) Numerical model of transcranial magnetic stimulation (TMS). Pulsed electric currents were applied to a coil placed on the scalp. (c) Waveform of the coil current in TMS.

Human Project¹¹⁾により得られたスライスデータを、24 種類の組織に分類したものである。Gabriel による組織の電気的特性から^{12),13)}、Cole-Cole モデル¹⁴⁾に基づいて、50 Hz と 4.2 kHz における導電率を計算し、それぞれ ECT の計算モデルと TMS の計算モデルの各組織に割り当てた。組織の比透磁率は、全て 1.0 とした。元のデータはボクセルサイズ 1 mm で作成されたが、計算量を低減するため、ボクセルサイズ 3 mm に再構成した。モデルの節点数および要素数は、それぞれ 189975 および 177649 である。計算は、株式会社フォトンのソフトウェア Photo Series を用いて行った。

ECT の典型的な条件として、Fig. 1(a)に示すように、両こめかみに電極を配置し、電極間に 100 V の電圧を印加した。電位は片側 137 個の節点に設定し、これは電極の表面積約 13 cm²に相当する。ECT は 50 Hz 程度の低周波数で行われるため、電位 ϕ の静解析のための次の方程式を用いて、脳内の電位分布を求めた。

$$\nabla^2 \phi = 0. \quad (1)$$

電極以外の表面に対して、次の境界条件を適用した。

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = 0. \quad (2)$$

ただし $\partial/\partial n$ は境界に垂直な方向の偏微分を表す。ECT における電流密度 $\mathbf{j}_E$ を、電位 ϕ および導電率 σ から、次のように計算した。

$$\mathbf{j}_E = -\sigma \nabla \phi. \quad (3)$$

TMS モデルの刺激コイルとして、円形コイルと 8 字コイルをモデルした。円形コイルは直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm, 150 mm の 5 種類、8 字コイルは直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm の 4 種類について計算を実施した。Fig. 1(b)に、TMS モデルを 75 mm の 8 字コイルとともに示す。電流のコイル位置への依存性を求めるため、コイルを頭頂から前頭に向けて、頭部の中心点 O を中心に角度 θ 移動させた(Fig. 1(b)は $\theta = 30^\circ$)。コイルに流れるパルス電流 $I(t)$ の波形を Fig. 1(c)に示す。パルス幅を T、電流のピーク値を I_0 として、 $t = 0$ から $t = T$ の間では $I(t) = I_0 \sin(2\pi t/T)$ と表される。この論文では、T を一定値 240 μ s とした。コイルがモデル上の位置 $\mathbf{r}$ に発生する磁場 $\mathbf{B}(\mathbf{r}, t)$ を、Biot-Savart の法則から計算した。

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \frac{\mu_0 I(t)}{4\pi} \int \frac{\boldsymbol{\tau}(\mathbf{r}') \times (\mathbf{r} - \mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} ds. \quad (4)$$

ただし μ_0 は真空の透磁率、 $I(t)$ はコイルに流れる電流、 $\boldsymbol{\tau}(\mathbf{r}')$ はコイル上の位置 $\mathbf{r}'$ における接線方向の単位ベクトルである。式(4)は、コイルの導線を積分経路とする線積分であり、 ds はコイル上の位置 $\mathbf{r}'$ における積分の微小区間を表す。コイルの円周を 72 個の要素に分割し、積分を和に置き換えて実行した。TMS における渦電流密度 $\mathbf{j}_T$ のベクトルポテンシャル $\boldsymbol{\psi}$ を、次のように定義した。

$$\mathbf{j}_T = \nabla \times \boldsymbol{\psi}. \quad (5)$$

脳内渦電流分布を、次の式から計算した。

$$\nabla^2 \boldsymbol{\psi} = \sigma \frac{\partial \mathbf{B}(\mathbf{r}, t)}{\partial t}. \quad (6)$$

モデルの表面に対しては、次の境界条件を適用した。

$$\boldsymbol{\psi} = \mathbf{0}. \quad (7)$$

ECT および TMS における電流分布の差を評価するため、次の関数を定義した。

$$F = \frac{1}{V_0} \int_{\text{cerebrum}} (|\mathbf{j}_E| - |\mathbf{j}_T|)^2 dV. \quad (8)$$

ただし V_0 は脳の体積である。積分は脳全体に対して行った。この関数は、ECT による電流 $\mathbf{j}_E$ と TMS による電流 $\mathbf{j}_T$ の差とともに増加する。したがって、F を最小にするような TMS の条件を、最適な刺激条件と考えることができる。

3. 結果と考察

Fig. 2(a)(b)(c)に、ECT における電流分布を coronal, sagittal, transversal の各断面について示す。モデルの両こめかみに置いた電極の縁にあたる表面で、電流密度が大きな値を示した。電流密度の最大値は 543 A/m²であった。頭蓋は他の組織に比べて導電率が小さいため、印加された電流のうち、大部分が頭皮を伝わって電極間を流れた。両電極が離れているため、電流は脳全体に分布し、脳の深部にもある程度到達した。脳中心部の白質組織において 5 A/m²程度の電流密度を示した。Fig. 2(d)に脳(灰白質、白質、小脳)表面上の電流分布を示す。電極に近い前頭葉で、電流が大きな値を示した。脳内における電流密度の最大値は 22 A/m²であった。

Fig. 3(a)(b)(c)に、TMS における電流分布を coronal, sagittal, transversal の各断面について示す。コイルは 100 mm の円形コイルを使用し、コイルの頭頂からの角度は $\theta = 60^\circ$ 、コイルへの印加電流は 45 kA である。Fig. 3(d)に、脳

Fig. 2 Current distributions in ECT represented in (a) coronal, (b) sagittal, and (c) transversal slices, and (d) the brain surface.

Fig. 3 Current distributions in TMS by a 100-mm circular coil represented in (a) coronal, (b) sagittal, and (c) transversal slices, and (d) the brain surface.

Fig. 4 Current distributions in TMS by a 75-mm figure-eight coil represented in (a) coronal, (b) sagittal, and (c) transversal slices, and (d) the brain surface.

表面の電流分布を示す．Fig. 4(a)(b)(c)に、75 mm の 8 字コイルを用いた TMS における電流分布を coronal sagittal, transversal の各断面について示す．コイルの頭頂からの角度は $\theta = 60^\circ$ 、印加電流は 45 kA である．Fig. 4(d)に、脳表面の電流分布を示す．8 字コイルの交差部直下の表面では、2 つのコイル要素が同じ方向に渦電流を誘導するため、渦電流は交差部直下に集中した．したがって、コイル直下の脳表面で、大きな電流密度を示した．円形コイルでは、8 字コイルに比べてより広い範囲に電流が分布した．脳内の最大電流密度は円形コイルの場合に 26 A/m^2 、8 字コイルの場合に 27 A/m^2 であり、ECT と同程度の値が得られた．組織の比透磁率が一樣であるため、コイルから発生した磁場は妨げられることなく脳へ達し、脳内に渦電流を誘導する．したがって、頭皮に大きな電流が流れることはない．頭部モデル全体に対する電流密度の最大値は、円形コイルの場合に 53 A/m^2 、8 字コイルの場合に 64 A/m^2 であった．コイルが発生する磁場は、コイルからの距離とともに減衰する．したがって、渦電流はコイルに近いモデル表面で大きく、表面からの深さとともに減少する．脳の中心部における電流密度は 2 A/m^2 以下であり、これは ECT の場合にくらべて小さい．コイルの半径が小さい場合には、渦電流がより小さな領域に局在し、脳深部における渦電流の減衰効果もより顕著にあらわれる．Fig. 1(b)に示したように、2 つのコイル要素を水平に配置したため、側頭に近い領域にもある程度の渦電流が流れた．

Fig. 5 に、評価関数 F のコイル電流およびコイル位置への依存性を示す．図の(a)と(b)ではそれぞれ直径 100 mm の円形コイルと直径 75 mm の 8 字コイルを使用し、頭頂からのコイルの角度 θ を 0° から 60° まで変化させた．TMS により誘導される渦電流 j_T はコイル電流に比例する．したがって評価関数 F を式(8)のように定義した場合、 F は放物線

Fig. 5 Dependence of the performance function F (equation (8)) on the coil current and the coil position for (a) circular coils and (b) figure-eight coils. The coil position is represented by angle θ from the vertex.

となる． F の最小値は、角度 θ の増加とともに減少した．これは ECT の電極をこめかみに置いたため、コイルが θ の増加とともに電極位置へ接近し、前頭に大きな電流が流れたためである．我々が以前に行った計算では TMS のコイルを頭頂に置いたが、今回の計算から、コイルを前頭に置いた方が ECT に近い電流分布を得られることが分かる．今回の計算では、コイルと鼻との干渉を避けるために、 θ の範

Fig. 6 Dependence of the performance function F on the coil current and the coil diameter for (a) circular coils and (b) figure-eight coils.

図を 60° までに制限した。円形コイルの場合、 $\theta = 60^\circ$ 、コイル電流 41 kA に対して F の最小値 $6.9 \text{ A}^2/\text{m}^4$ が得られた。このとき、コイル要素の中心における磁場は 0.52 T となる。8 字コイルの場合、 $\theta = 60^\circ$ 、コイル電流 53 kA に対して F の最小値 $9.5 \text{ A}^2/\text{m}^4$ が得られた。 F の最小値を与えるコイル電流は、角度 θ の増加とともに減少した。これは、角度 θ が小さい場合、頭頂に流れる電流が F の増加を招くことによる。

Fig. 6 に、評価関数 F のコイル電流およびコイルの直径への依存性を示す。頭頂からの角度は 60° に固定し、図(a)では直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm, 150 mm の円形コイルについて、図(b)では直径 50 mm, 75 mm, 100 mm, 125 mm の 8 字コイルについて計算を行った。 F の最小値は、コイルの直径の増加とともに減少した。これは、コイルが大きいほど渦電流が広範囲に分布し、また電流がより深部まで達するためである。したがって、ECT に近い電流分布を得るためには、大きなコイルを用いることが望ましい。今回計算したコイルの中では、直径 150 mm の円形コイルが最も良い結果を与えた。直径 150 mm の円形コイルの場合、コイル電流 29 kA に対して F の最小値 $6.3 \text{ A}^2/\text{m}^4$ が得られた。このとき、コイル要素の中心における磁場は 0.24 T となる。異なる直径のコイルに対して、 F の値はあまり大きく変化しなかったのに対して、 F の最小値を与えるコイル電流は大きく変化した。したがって、大きさの異なるコイルを用いる場合には、コイル電流を慎重に選択する必要がある。 F の最小値を与えるコイル電流は、コイルの直径の増加とともに減少した。これは、等しいコ

イル電流に対して、直径の大きなコイルの方が側頭により大きな電流が流れるためである。

ECT では 50 Hz の電流が加えられるのに対して、TMS では実効的な周波数 4.2 kHz の電流が加えられる。電流密度が等しくても、このように周波数が異なれば、ニューロンに与える刺激の効果が必ずしも等しいとは限らない。例えばニューロンが興奮するための刺激電流の強さ (strength) と電流パルスの幅 (duration) との関係、すなわち strength-duration curve が、多くの先行研究から明らかにされている。ヒトの脳において、興奮閾値に対応する電流の強さは、duration が約 2 ms より長い範囲ではほぼ一定であり、興奮閾値がその一定値の 2 倍となる duration、すなわち chronaxie は、約 0.1 ms である¹⁵⁾。この値は矩形パルス電流に対して得られたものであり、TMS や ECT とは波形の点で異なるが、ここでは粗い近似として、この値をそのまま用いて考察する。ECT の実効的なパルス幅は 20 ms であり、TMS のパルス幅は 0.24 ms である。これらのパルス幅に対して、strength-duration curve から興奮閾値を求めると、TMS のパルス幅における興奮閾値は、ECT の実効的なパルス幅における興奮閾値に比べて 30 % 程度大きいことが示される。したがって、周波数の相違を考慮した場合には、コイル電流 38 kA、磁場の強さ 0.31 T にて TMS を行うことが望ましい。

本論文では、現在広く使われている TMS の装置を用いて実現可能な範囲内で、ECT に最も近い電流分布を得るための刺激条件を求めた。コイルの形状を円形と 8 字に限定したため、最適化された TMS の刺激条件においても、なお ECT との間に電流分布の相違が認められる。コイルの形状をより一般化して、例えば 8 字コイルを構成する 2 つの円形コイル要素の間にある程度の距離を設けることや、2 つ以上の円形コイルを同時に使用することを許容してシミュレーションを行えば、ECT にさらに近い電流分布を得られる可能性がある。それでも、非接触の TMS を用いて ECT とほとんど変わらない電流分布を得ることは、電磁気学的な観点からも困難である。本論文の結果を臨床に応用するにあたっては、本論文において求められた最適な刺激条件は、それを用いて ECT と等しい治療効果が得られることを保証するものではなく、現行の磁気刺激装置を用いて可能な範囲で最も ECT に近い電流分布を与えるものであるという点に、留意する必要がある。

本論文では式(8)を評価関数として定義した。別の評価関数を定義すれば、導かれる結論も変わり得るため、どのような評価関数を選ぶべきかという問題は、本質的に重要である。現状では、ECT が治療効果を発揮するメカニズムがほとんど明らかにされていないため、脳のどの領域に電流を与えることが必要なのか、ECT の研究者の間でも統一した見解が得られていない。将来的に ECT のメカニズムや作用点が明らかになれば、治療すべき局在点において十分な電流を与え、それ以外の領域では電流密度がほとんどゼロになるような電流分布が理想であり、そのような電流分布

を基準にして評価関数を設定したときに，真に最適な刺激条件を求めることができる．

4. まとめ

本研究では，有限要素法を用いた数値解析にもとづいて，ECT に近い電流分布を与えるような TMS の刺激条件を求めた．結論として，刺激コイルの位置は頭頂より前頭部に置く方が望ましく，また直径 150 mm 程度の大きな円形コイルを用いる場合に望ましい結果が得られることが分かった．

謝辞 本研究は財団法人磁気健康科学研究振興財団ならびに文部科学省科学研究費補助金特別推進研究(No. 12002002)，日本学術振興会特別研究員奨励費の援助によった．

References

- 1) American Psychiatric Association: Task Force on Electroconvulsive Therapy: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, 2nd ed. (American Psychiatric Association, Washington, DC, 2001).

- 2) R. Abrams, *Electroconvulsive Therapy*, 3rd ed. (Oxford University Press, New York, 1997).
- 3) A. T. Barker, R. Jalinous, and I. L. Freeston: *Lancet*, **2**, 1106 (1985).
- 4) S. Ueno, T. Matsuda, and M. Fujiki: *IEEE Trans. Magn.*, **26**, 1539 (1990).
- 5) M. S. George, E. M. Wassermann, W. A. Williams, A. Callahan, T. A. Ketter, P. Basser, M. Hallett, and R. M. Post: *Neuroreport*, **6**, 1853 (1995).
- 6) T. A. Kimbrell, J. T. Little, R. T. Dunn, M. A. Frye, B. D. Greenberg, E. M. Wassermann, J. D. Repella, A. L. Danielson, M. W. Willis, B. E. Benson, A. M. Speer, E. Osuch, M. S. George, and R. M. Post: *Biol. Psychiat.*, **46**, 1603 (1999).
- 7) M. Sekino and S. Ueno: *J. Appl. Phys.*, **91**, 8730 (2002).
- 8) M. Nadeem, T. Thorlin, O. P. Gandhi, and M. Persson: *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **50**, 900 (2003).
- 9) M. Sekino and S. Ueno: *IEEE Trans. Magn.*, **40**, 2167 (2004).
- 10) www.brooks.af.mil/AFRL/HED/hedr/dosimetry.html
- 11) www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html
- 12) C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout: *Phys. Med. Biol.*, **41**, 2231 (1996).
- 13) S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel: *Phys. Med. Biol.*, **41**, 2251 (1996).
- 14) K. S. Cole and R. H. Cole: *J. Chem. Phys.*, **9**, 341 (1941).
- 15) J. Holsheimer, E. A. Dijkstra, H. Demeulemeester, and B. Nuttin: *J. Neurosci. Methods*, **97**, 45 (2000).

2004 年 10 月 7 日受理，2005 年 3 月 15 日採録