

下肢末梢神経への刺激周波数に対する体性感覚誘発磁界の位相特性

Phase Characteristic of Somatosensory Evoked Fields to Stimulus Frequency to Peripheral Nerve of Lower Extremities

渡辺喜則・小林宏一郎*・金鳳洙・内川義則

東京電機大学大学院理工学研究科, 埼玉県比企郡鳩山町石坂(〒350-0394)

*岩手大学工学部, 岩手県盛岡市上田 4-3-5(〒020-8551)

Y. Watanabe, K. Kobayashi*, B. S. Kim, and Y. Uchikawa

Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Denki University, *Ishizaka, Hatoyama, Hiki-gun, Saitama 350-0394*

*Faculty of Engineering, Iwate University, *4-3-5 Ueda, Morioka, Iwate 020-8551*

We measured somatosensory evoked fields (SEFs) by electric stimulus to the right posterior tibial nerve of three subjects, using a three-dimensional, second-order gradiometer connected to 39-channel SQUIDS, which can simultaneously detect the magnetic field components perpendicular to the scalp (B_r) and tangential to the scalp (B_θ , B_ϕ).

In order to examine the relation between phase lag and stimulus repetition frequency (SRF), we detected the delay time of a component synchronous with interstimulus interval (29 to 501 ms) by convolution of the reference signal and SEF wave. Phase lag was linear to SRF for at least three different SRFs in all components. It was tested for significance using the linear regression slope ($\beta \neq 0; p < 0.05$). The singular value decomposition (SVD) method was applied to each set of spatiotemporal SEF data. It was found that response latencies calculated by the slope of each component corresponded with the SEF latencies.

Key words: three-dimensional, second-order gradiometer, SQUID, SEFs, interstimulus interval, singular value decomposition

1. はじめに

SQUIDシステムによる生体磁気計測では、生体の活動にともない発生する磁界を多点同時に高い時間分解能で計測することが可能であり、外界からの刺激によって誘発される脳磁界の応答を計測し、ヒトの感覚、運動、認知などの情報伝達過程を捉える試みが行われている^{1,2}。中でも上肢末梢神経に電気刺激を与えることで刺激と反対側の体性感覚野で誘発される磁界(体性感覚誘発磁界, SEF: Somatosensory Evoked Field)については、刺激間隔(ISI: Inter Stimulus Interval)が十分に長い単一刺激による過渡応答において種々の報告がされている³。一方, S. J. Williamson⁴らは、ISIが短い連続的な刺激による応答(定常応答)を計測し、刺激周波数が高くなるに従い生じる位相遅れが、18 Hzより高い周波数で線形性が保たれているとの報告をしている。また, S. Kuriki⁵⁻⁷からは、同様な計測を行い、ロックインアンプを用いて参照信号を刺激に同期した余弦波とし、刺激周波数・位相特性を示した。その特性から、刺激周波数の増加に伴い、三つの直線(傾き)が表れることを示し、シミュレーションにより意味づけを行っている。更にB. S. Kim⁸らは、一つの部位で磁界の三成分(法線成分: B_r , 接線成分: B_θ , B_ϕ)が同時に計測できる三次元磁界検出コイルを用いて、右手親指への電気刺激によるSEFにおいてISIを変化させ脳磁界計

測を行い、刺激周波数・位相特性を求めたところ、 B_r 成分と B_θ 成分において共に傾きの異なる2つの直線を示し類似した特性結果を報告している。しかし、その殆どが上肢末梢神経についての報告であり、下肢末梢神経についての報告は少ないのが現状である。

以上の報告を踏まえ、著者らは、異なる体性感覚部位への電気刺激に基づくSEFの応答特性を検討するために、下肢末梢神経(右足後脛骨神経)への刺激に対するSEFにおいて、ISIを29~501 ms (1.99~34.48 Hz)の範囲で21種類変化させ脳磁界計測を行った。

計測には、三次元磁界検出コイルを内蔵した39ch-SQUID磁束計⁹を用い、得られたSEFの三成分(B_r , B_θ , B_ϕ)波形の過渡応答および定常応答について比較、検討を行った。位相(遅延時間)検出には、刺激に同期した余弦波を参照信号とし、SEF波形との相互相関関数により刺激周波数・位相特性を求め、上肢末梢神経による応答特性との比較、検討を行った。また、得られた各磁界成分のSEF波形より特徴的な信号波形の変化を検討するために、各時系列波形データに対し特異値分解¹⁰を適用し、再構成された時系列波形において主なピークを示す潜時と位相特性から得た傾きの関係について考察を行ったので報告する。

2. 解析方法

2.1 位相検出方法

ISIを変化させSEF波形の刺激に対する誘発反応の位相遅れを検出するために、相互相関関数(たたみ込み)¹¹を用いた。刺激時点基準(位相遅れが0 ms)として、誘発反応のピークの時間遅れ(位相差)を検出するために、刺激に同期した刺激繰り返し周波数(と同じ周波数をもつ余弦波を参照信号($s(t) = \cos(2\pi ft)$))とした。その参照信号とSEF波形のたたみ込みにより、刺激周波数成分を $A\cos(2\pi ft - \phi)$ として抽出し、相関値がピークを示す時点有位相差として検出した。また、位相差検出の際、 $2n\pi$ (n : 整数)分の誤差を防ぐため、各ISIにおけるSEFの時系列波形は複数回分(2~7回)の刺激を含んだデータ長でたたみ込みを行った。更にISIが最も長い1.99 Hzから時間遅れの検出を始め、その後は相関値のピークを示す時点が前のISIで検出した時間遅れと最も近いものを位相差として検出した⁸。位相差の検出のために用いた関係式を以下に示す。

$$R_{B,S}(\tau) = B(t) * S(t) \quad (1)$$

$$\tau_{peak\ B,S} = \arg\ peak\ R_{B,S}(\tau) \quad (2)$$

$B(t)$ は実測SEF波形、 $S(t)$ は参照信号、 $R_{B,S}(\tau)$ は相互相関関数、 $\tau_{peak\ B,S}$ は相関値がピークを示す時の位相差を示している。

2.2 特異値分解

測定点 k ($k=1, 2, 3, \dots, K$) におけるサンプリング時間 m ($m=1, 2, 3, \dots, M$) 中に得られる磁界は、各測定点における時間ベクトルの集合として以下の様に $K \times M$ の行列として表せる。

$$B = \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12} & \cdots & b_{1M} \\ b_{21} & b_{22} & \cdots & b_{2M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{K1} & b_{K2} & \cdots & b_{KM} \end{bmatrix} \quad (3)$$

式(3)の行列 B に対して特異値分解を行う。行列 B の特異値分解は次の形で表される。

$$B = U \Omega V^T \quad (4)$$

$$\Omega = \text{diag}(\sqrt{\lambda_1}, \sqrt{\lambda_2}, \dots, \sqrt{\lambda_n}) \quad (5)$$

ここで、 $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \dots \geq \lambda_n > 0$, $n = \min(k, m)$ であり、 λ は非零固有値を示し、その数 n は行列 B の行と列の大きさに依存している。 U の各列 u は BB^T の非零固有値に対応した固有ベクトルであり、また、 V の各列 v は B^TB の非零固有値に対応した固有ベクトルである(以後 U, V を特異ベクトルと記す)。磁界データ B の特異値である Ω は、 BB^T の非零固有値により式(5)のように表される。この特異値分解の第1特異値と特異ベクトル U, V を用いて、信号部分空間の再構成を行ったものを以下に示す。

$$B_1 = U_1 \Omega_1 V_1^T \quad (6)$$

3. 実験方法

被験者 3 名(男性: 23~32 歳)について、被験者の右足首に刺激用電極を装着し、後脛骨神経に電気刺激を与えた。刺激は、各被験者が刺激を感じた電流値の 1.5 倍の矩形波パルス(パルス幅: 0.4 ms, 強度: 5.0~6.5 mA)を用いて、ISI を 29~501 ms(1.99~34.48 Hz)の範囲で変化させた。計測には、一つの部位で磁界の三成分(法線成分: B_r , 接線成分: B_θ, B_ϕ)が同時に計測できる三次元磁界検出コイルを内蔵した 39ch-SQUID 磁束計(ノイズキャンセル用: 3ch)を用いた。Fig.1 に座標系および測定点(図中黒丸点)を示す。Fig.1 に示す C_2 は、脳波の国際標準電極配置法(ten-twenty electrode system)¹²⁾に対応している。測定間隔は 2 cm, 測定点は 8×6 の 48 点である。計測に際し、測定部位(4 箇所)にデューワを移動(4 回)させて、設定ごとに SEF を計測した。計測データは、通過帯域幅 0.1~300 Hz のアナログフィルタを通し、サンプリング間隔 1 ms で A/D コンバータ(16 bit)により計算機に取り込み、加算平均を 400~1300 回行い、デジタルフィルタ(40 Hz LPF)で処理を行った。

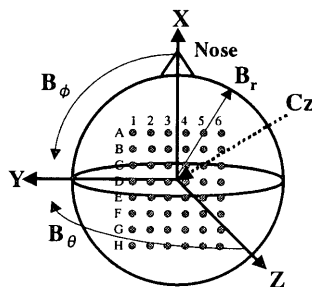
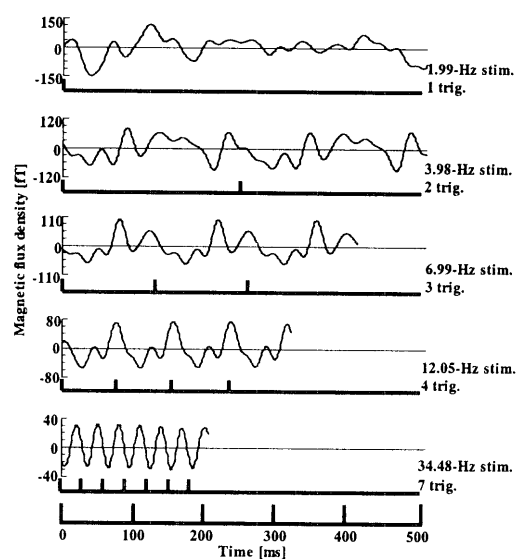
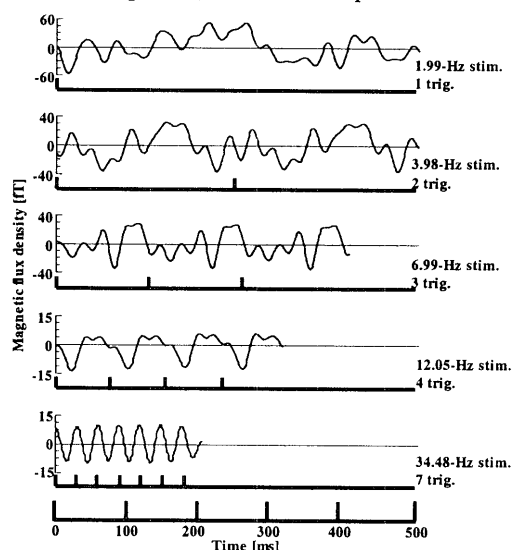


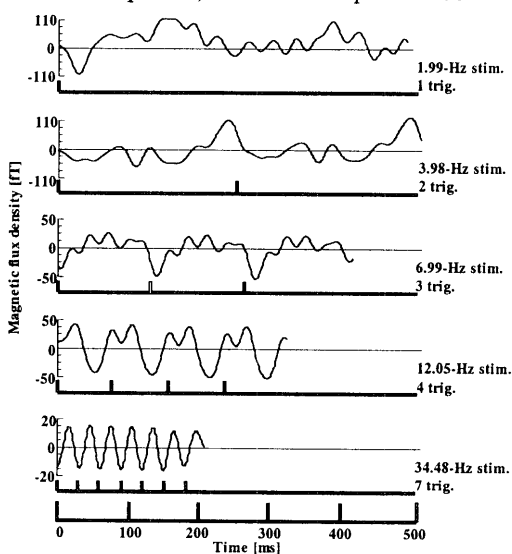
Fig. 1 Coordinate system and measurement positions.



(a) B_r component, measurement position B4



(b) B_θ component, measurement position C3



(c) B_ϕ component, measurement position C3

Fig. 2 Examples of waveforms of SEF to stimulation at different repetition frequencies (SUB. A).

4. 結果と考察

4.1 計測結果例

3名の被験者(SUB. A~C)に対し右足後脛骨神経に電気刺激を与え、Czより1 cm後方を中心とした頭頂部において誘発脳磁界計測を行った。その結果、各被験者のBr成分において潜時約 35~40 msでの誘発反応が確認できた。SUB. Aにおいて顕著な応答が見られた測定部位(Br成分: Fig.1のB4, B θ 成分: Fig.1のC3, B ϕ 成分: Fig.1のC3)の代表的なSEF波形例をFig.2に示す。Fig.2より、刺激間隔が十分に長い場合(刺激周波数 1.99 Hz)のSEF波形に着目すると、Br成分では、約 40 ms, 120 ms, 175 msの潜時において主なピークが見られる。また、接線成分では、Br成分と比べるとピークの所在が不明瞭であり、B θ 成分では約 140~200 ms

の間に緩やかなピークが見られるものの、B ϕ 成分でははっきりとしたピークは見られない。一方、ISIが短くなるに従い、Br成分において、後方の振幅の大きなピークが重なり合い見かけ上分離できなくなる(刺激周波数: 6.99 Hz, 12.05 Hz)。また、接線成分においては、ISIが短くなるにつれ、刺激に同期した誘発反応が見え始める。さらにISIが短くなると、法線、接線成分ともにSEF波形は律動的な定常応答を示している(刺激周波数: 34.48 Hz)。

4.2 刺激周波数-位相特性

刺激に同期した余弦波を参照信号とする相互相関関数を用いて、刺激周波数-位相特性を求めた。3名の被験者(SUB. A~C)に対して求めた刺激周波数-位相特性をFig.3に示す。図中のそれぞれの被験者におけるプロット点は、頭皮上で誘発反応が顕

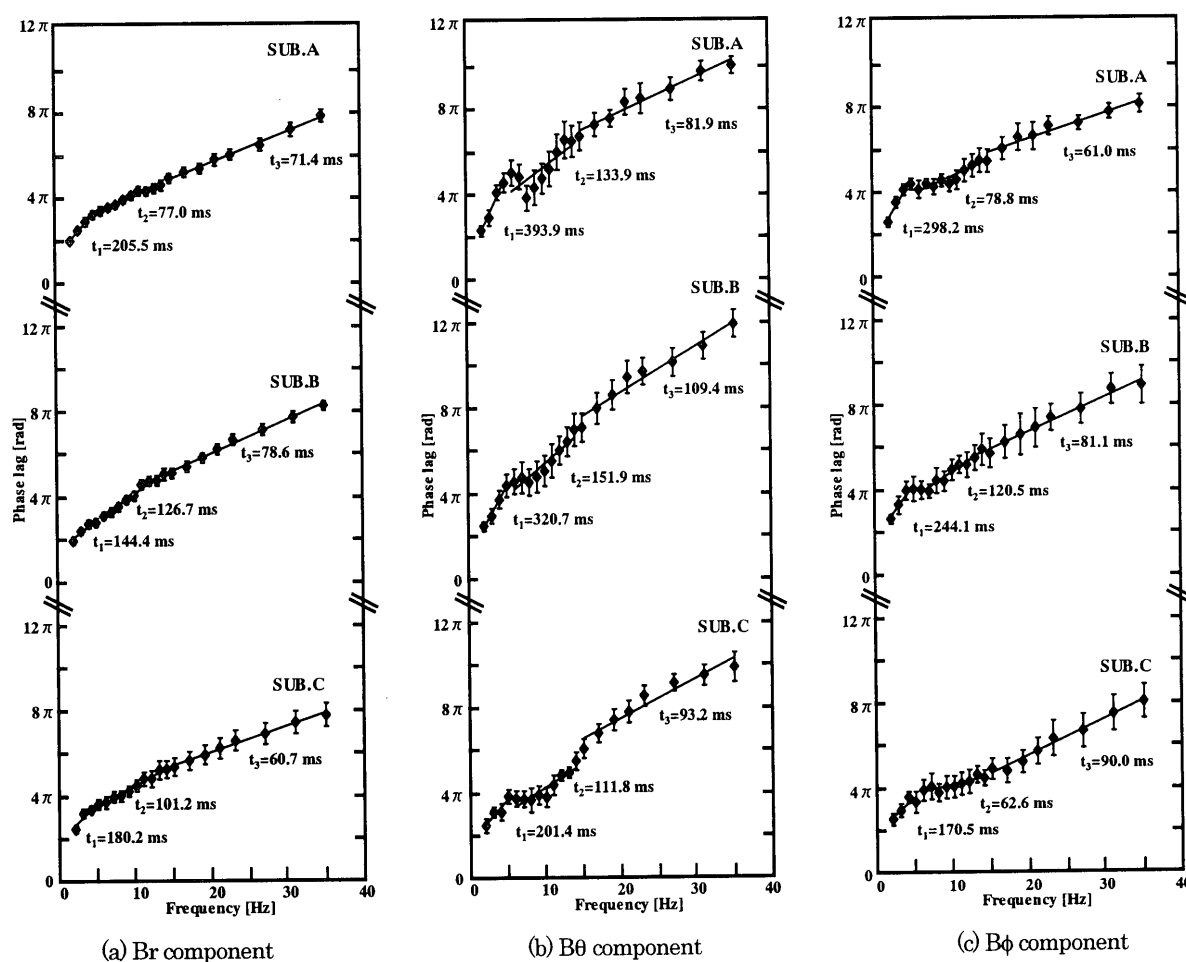


Fig. 3 Relation between phase lag and stimulation repetition frequency.

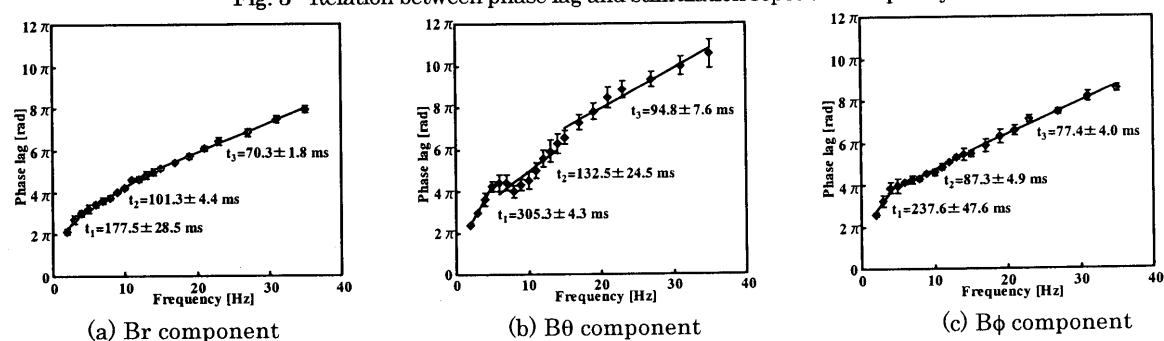


Fig. 4 Average phase lag characteristic for three subjects.

著に見られた測定点(Br: Fig.1のA3, A4, B3, B4, E3, E4, F3, F4の8点, B θ : Fig.1のC3, C4, D3, D4の4点, B ϕ : Fig.1のC3, C4, D3, D4の4点)による平均値(◆印)と標準偏差を示している. 更にFig.4に, 各被験者のプロット点(平均値)より求めた3名の被験者(SUB. A~C)による平均値の刺激周波数・位相特性を示す. Fig.3, 4より, 位相遅れの値が刺激周波数の7 Hz付近と15 Hz付近を境界にして三つの領域に分離して分布していることがわかる. これらの三つの領域に対し, 最小二乗法により求めた回帰直線を同時に示した. この直線は位相遅れを表しており, $\phi = \phi = 2\pi ft + \theta$ の関数で表され, 傾き($d\phi/df$)は 2π であり, この t は誘発反応の潜時を表していることになる^{5)~7)}. そこで, Fig.3, 4においては, その三つの領域の傾きとして, 6 Hzより低い周波数帯を t_1 , 7 Hzから14 Hzまでの周波数帯を t_2 , 15 Hzよ

り高い周波数帯を t_3 として示した. Fig.4より, Br成分では, $t_1=177.5 \pm 28.5$ ms, $t_2=101.3 \pm 4.4$ ms, $t_3=70.3 \pm 1.8$ ms, B θ 成分では, $t_1=305.3 \pm 4.3$ ms, $t_2=132.5 \pm 24.5$ ms, $t_3=94.8 \pm 7.6$ ms, B ϕ 成分では, $t_1=237.6 \pm 47.6$ ms, $t_2=87.3 \pm 4.9$ ms, $t_3=77.4 \pm 4.0$ msとなり, Br, B θ , B ϕ の各成分において異なる値が示された. また, 最小二乗法により求めた t_1 , t_2 , t_3 の回帰直線について有意性を判定するため, 回帰係数による検定¹³⁾を行った. その結果, Br成分については, 母係数 β における95 %信頼区間は, $t_1: 0.245 \leq \beta \leq 0.465$, $t_2: 0.200 \leq \beta \leq 0.205$, $t_3: 0.140 \leq \beta \leq 0.141$ であり, B θ 成分においては, $t_1: 0.594 \leq \beta \leq 0.627$, $t_2: 0.250 \leq \beta \leq 0.280$, $t_3: 0.188 \leq \beta \leq 0.192$, B ϕ 成分においては, $t_1: 0.292 \leq \beta \leq 0.658$, $t_2: 0.172 \leq \beta \leq 0.178$, $t_3: 0.154 \leq \beta \leq 0.156$ となり, すべての t_1 , t_2 , t_3 に対して $\beta=0$ は

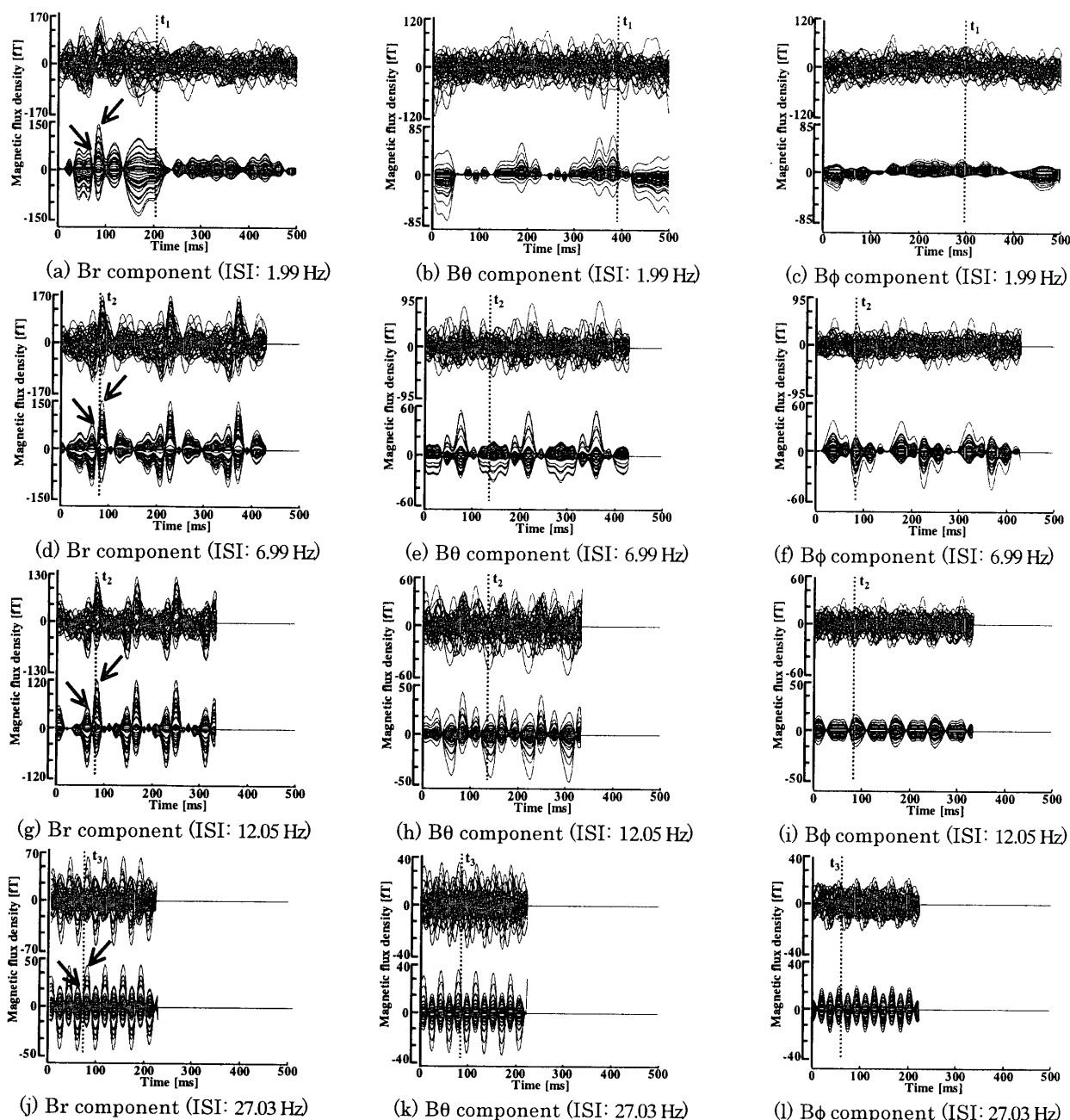


Fig. 5 Examples of results with SVD (upper parts: measured waveform, lower parts: calculated waveform with SVD (SUB. A)).

含んでいないため回帰直線は有意であることが確認できた。以上より、下肢末梢神経刺激に基づく刺激周波数-位相特性では、各磁界成分において3つの傾きの異なる直線を示し、法線成分と接線成分で異なる位相特性を得た。ここで、信号源のダイポールを $I(\mathbf{r}, \mathbf{I}_\theta, \mathbf{I}_\phi)$ とし、頭部を球と仮定すると $\mathbf{I}_r$ は外部に磁場を作らない。したがって、各計測磁界成分は $\mathbf{B}_r(\mathbf{I}_\theta, \mathbf{I}_\phi)$, $\mathbf{B}_\theta(\mathbf{I}_\theta, \mathbf{I}_\phi)$, $\mathbf{B}_\phi(\mathbf{I}_\theta, \mathbf{I}_\phi)$ となり、 $\mathbf{I}$ の関数で示される。よって、上肢抹消神経刺激のように $\mathbf{B}_r$ 成分と $\mathbf{B}_\theta$ 成分の位相特性が等しい場合⁸⁾、2つの磁界成分に共通なダイポール $\mathbf{I}_\phi$ が、どの刺激周波数でも優位であり、信号源の方向が一定であると考えられ、そのためISIが変化してもSEFは $\mathbf{B}_r$, $\mathbf{B}_\theta$ 成分のみにて検出されたと推察される。一方、下肢末梢神経刺激では法線磁界成分($\mathbf{B}_r$)と接線磁界成分($\mathbf{B}_\theta$, $\mathbf{B}_\phi$)で異なる位相特性を示すことから、信号源の方向が一定でないことが示唆される。また、下肢末梢神経である後脛骨神経では、脳内における体性感覚野の位置が頭頂付近の溝に入り組んで存在しており、脳内細胞の興奮の伝播によるダイポールのダイナミックな回転現象が報告^{14), 15)}されている。以上のことから各磁界成分において異なる位相特性を得た原因の一つとしてダイポールの向きの変化による影響が考えられるが、今後更なる検討が必要である。

4.3 特異値分解

得られた各磁界成分のSEF波形より特徴的な信号波形の変化を検討するために、各時系列波形データに対し特異値分解を適用した。Fig.5に、SUB. Aの各成分における刺激周波数が1.99 Hz (Fig.5 (a), (b), (c)), 6.99 Hz (Fig.5 (d), (e), (f)), 12.05 Hz (Fig.5 (g), (h), (i)), 27.03 Hz (Fig.5 (j), (k), (l))の時の全測定点(48点)の重ね書き波形を示す。更に、それぞれの重ね書き波形の下に、特異値分解を用いて求めた第1特異値による48点の重ね書き波形を示す。また、Fig.5 (a), (b), (c)(刺激周波数: 1.99 Hz)に、SUB. Aの刺激周波数-位相特性から得た t_1 の潜時を波形上に破線で示した。同様にFig.5 (d), (e), (f)(刺激周波数: 6.99 Hz)とFig.5 (g), (h), (i)(刺激周波数: 12.05 Hz)に t_2 の潜時、Fig.5 (j), (k), (l)(刺激周波数: 27.03 Hz)に t_3 の潜時をそれぞれ波形上に破線で示した。破線で示した各潜時は、それぞれの刺激周波数において求めた回帰直線の傾きであるため、若干、実際にピークを示す潜時と誤差はあるが、Fig.5 (a), (b), (c)より刺激周波数が1.99 Hzの時、位相特性より得られた潜時 t_1 は、 $\mathbf{B}_r$ 成分では約140~240 msの幅を持つピークを捉えており、 $\mathbf{B}_\theta$ 成分では約290~420 msの幅を持つピーク、 $\mathbf{B}_\phi$ 成分では約130~390 msの幅を持つピークを捉えていると考えられる。また、Fig.5 (d), (e), (f)では、潜時 t_2 を示すピークが $\mathbf{B}_r$ 成分では約70~100 ms, $\mathbf{B}_\theta$ 成分で約110~180 ms, $\mathbf{B}_\phi$ 成分で約70~100 msの幅を持つピークを捉えており、Fig.5 (g), (h), (i)では、潜時 t_2 を示すピークが $\mathbf{B}_r$ 成分では約70~100 ms, $\mathbf{B}_\theta$ 成分で約120~150 ms, $\mathbf{B}_\phi$ 成分で約70~110 msの幅を持つピークを捉えており、更に、Fig.5 (j), (k), (l)では、潜時 t_3 を示すピークが $\mathbf{B}_r$ 成分では約70~90 ms, $\mathbf{B}_\theta$ 成分で約70~90 ms, $\mathbf{B}_\phi$ 成分で約50~65 msの幅を持つピークを捉えている。

また、各被験者の特異値分解により再構成された $\mathbf{B}_r$ 成分において、早い潜時(60~85 ms)のピークは全ての刺激周波数で示された。特にSUB. Aについては、そのピークが明瞭で、約65 ms、及び約85 msの早い潜時におけるピーク(Fig.5の波形上の矢印↓)は、どの

刺激周波数でも確認できた。一方、約100 ms以降の遅い潜時におけるピークについては、刺激周波数が高くなるにつれ不明瞭になっていく。このことから、早い潜時のピークは刺激に対して機械的な応答を示すものであり、遅い潜時での緩やかなピークは、早い潜時のものとは異なる脳内の神経活動によって誘発される応答¹⁾と推測されるが、今後更に詳しい検討が必要である。

以上より、特異値分解によって再構成したSEF波形と、位相特性における直線の傾きの関係について示した。また、今回、計測波形より最も特徴的な波形変化を示すために第1特異値のみで再構成した波形で検討を行っているが、接線成分では刺激によるノイズも含まれた形で波形が再構成されている可能性もあるため、今後接線成分については、更に詳しく検討を行う。

5. まとめ

下肢末梢神経として右足後脛骨神経へ電気刺激を与え、三次元磁界計測に基づくISI変化にともなうSEFを計測し、体性感覚野における応答特性を取得した。その特性より、法線磁界成分および接線磁界成分において、傾きの異なる3つの直線を得ることができ、その信頼性について検定を行い、上肢抹消神経刺激に基づく過去の報告と比較した。今後、今回得られた特性をもとにシミュレーションを行い、更に、その特性から伝達特性を求め、脳内感覚野における誘発反応のモデル化を試みる。

本研究の一部は、東京電機大学総合研究所助成(QO15-06)の下で行った。

文 献

- 1) M. Kotani, Y. Uchikawa, Y. Nakaya, H. Mori, S. Kuriki : Measurements of Biomagnetism(CORONA PUBLISHING, Tokyo, 1995).
- 2) K. Hara, S. Kuriki : Neuromagnetism(Ohmsha, Tokyo, 1997).
- 3) K. Kobayashi, K. Sakawa, Y. Uchikawa : *Journal of Magnetics Society of Japan*, 20, 667(1996).
- 4) D. Brenner, J. Lipton, L. Kaufman, S. J. Williamson : *Science*, 199, 81(1978).
- 5) Y. Mizutani, S. Kuriki : *Tech. Rep. of IEE Japan*, MAG 88, 45, 11(1988).
- 6) Y. Mizutani, S. Kuriki : *Tech. Rep. of IEICE*, MBE 85, 39, 45(1985).
- 7) S. Kuriki, Y. Mizutani, Y. Isobe : *IEEE Trans. Magn.*, MAG-23, 1068(1987).
- 8) B. S. Kim, H. Ando, K. Kobayashi, Y. Uchikawa : *Journal of Magnetics Society of Japan*, 26, 602(2002).
- 9) K. Kobayashi, Y. Uchikawa, K. Yamazaki, Y. Yamada : *IEE Japan*, 118-E, 11, 524(1998).
- 10) K. Kobayashi, Y. Uchikawa : *IEE Japan*, 120-A, 8(2000).
- 11) Y. Ehara : Digital signal processing(TDU PRESS, Tokyo, 1991).
- 12) T. Okuma : Clinical Electroencephalography (IGAKU-SHOIN, Tokyo, 1990).
- 13) K. Ichihara : Statistics for Bioscience(Nankodo, Tokyo, 1991).
- 14) H. Saito, K. Kobayashi, Y. Uchikawa : *Japan Biomagnetism and Biomagnetics Society*, 12, 142(1999).
- 15) S. Fujita, N. Nakasato, A. Matani, T. Yoshimoto, I. Tamura : *Japan Biomagnetism and Biomagnetics Society*, 6, 144(1993).

2002年10月7日受理, 2003年1月17日採録