

休止時間を含んだ刺激方法における 3-D SEF の刺激周波数-位相特性の検討

Discussion of SEFs Responses to Thumb Stimulation of Different Stimulus Repetition Frequencies with Recovery Periods

大輪正弘*、金鳳洙**、小林宏一郎***、宮永裕樹*、綾部孝宏*、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)

**東京電機大学理工学部, 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)

M. Owa*, B. S. Kim**, K. Kobayashi***, H. Miyanaga*, T. Ayabe*, and Y. Uchikawa*

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

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

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

A three-dimensional magnetic measurement of somatosensory evoked fields (SEFs) by electric stimulus to the right thumb for five normal subjects was carried out, using a three-dimensional second-order gradiometer connected to 39-channel SQUIDS, which can detect magnetic field components perpendicular to the scalp (Br) and tangential to the scalp (Bθ, Bφ) simultaneously. To discuss the relationship between the phase lag of SEFs and stimulus repetition frequency (SRF), the delay time of a component synchronous with the SRFs (stimulation was 2 to 7 train variety with 3.0 to 30.3 Hz, having a recovery period of 500 ms) was calculated by the convolution of the reference signal and the SEF wave (BPF: 1-40 Hz). The phase lag characteristic to the SRF differed in three ranges. Dominant slope appeared for two ranges (below 8 Hz, 8 to 20 Hz) in all magnetic components. Dominant slope did not obtained in the range of more than 20 Hz SRF to the transient SEF waveforms. However, the dominant slope was obtained in the steady-state waveforms. We tested results for significance of the linear regression slope ($\beta \neq 0$, $P < 0.05$).

Key words: three-dimensional second-order gradiometer, SQUID, SEFs, interstimulus interval, contralateral hemisphere, Singular Value Decomposition

1. はじめに

高感度磁気センサであるSQUID磁束計を用いた生体磁気計測では、生体から発生する磁場を高分解能で同時に多点計測することが可能であり、外界から与えられる刺激により誘発される脳磁界(体性感覚誘発脳磁界, SEF: Somatosensory Evoked Field)の応答を計測し、ヒトの感覚や認知といった脳内の情報がどのように伝達されているかを捉える試みが行われている^{1,2}。その中でもヒトのある部位に電気刺激を与えることで刺激と反対側の体性感覚野のSEF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³⁻⁵。

一方、上肢末梢神経について、ISIが短い連続的な刺激による応答(定常応答)を計測した報告がいくつかなされており、S. J. Williamson⁶らは、刺激の繰り返し周波数(以後、刺激周波数と呼ぶ)による位相遅れが、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た。S. Kuriki⁷らは、ロックインアンプによ

って刺激と同期した余弦波の参照信号から刺激周波数-位相特性として、三つの直線(傾き)が表れることを示した。B. S. Kim⁸らは、一つの部位で磁界の三成分(法線成分: Br, 接線成分: Bθ, Bφ)が同時に計測できる三次元磁界検出コイルを用いて、同様の刺激周波数-位相特性を求めたところ、Br成分とBθ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。さらに右手親指刺激と同側、および対側における刺激周波数-位相特性を求めたところ、対側では異なる2つの傾きが得られ、同側では1つのみ傾きが得られたことを報告している⁹。また、Kakigi¹⁰らは、刺激の間に一定の休止時間を含む刺激パターンを用いたSEF計測から、刺激周波数とSEFの振幅応答変化について検討した。しかし、これらの刺激周波数-位相特性に関する報告はほとんどないのが現状である。

著者らは体性感覚野の応答特性を検討するために、ISIを変化させた電気刺激を右手親指に与え、三次元SEF計測を行った。誘発応答の回復を考慮するため、500 msの休止時間を設定した刺激方法を用いた。得られた三次元SEF波形に対して相互相関関数を用いて刺激周波数-位相特性を求め、検討したので報告する。

2. 解析方法

2.1 特異値分解

測定点 i ($i=1,2,3,\dots,I$)におけるサンプリング時間 j ($j=1,2,3,\dots,J$)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 $I \times J$ の行列 B として表せる。この行列 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¹¹。

$$B = U \Omega V^T \quad (1)$$

$$\Omega = \text{diag}(\sqrt{\lambda_1}, \sqrt{\lambda_2}, \dots, \sqrt{\lambda_n}) \quad (2)$$

ここで $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \dots \geq \lambda_n > 0$, $R = \text{rank}(B)$ であり、各 λ は BB^T の非零固有値を示し、その数 R 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、 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 の特異値の対角成分をもつ対角行列 Ω は BB^T の非零固有値 λ により式(2)のように表される。

2.2 位相検出方法

ISIを変化させSEF波形の刺激に対する誘発応答の位相遅れを

検出するために、相互相関関数(たたみ込み)¹²⁾を用いた。休止時間終了後の最初の刺激開始点を基準(位相遅れが 0 ms)として、誘発応答のピークの時間遅れ(位相差)を検出した。刺激に同期した刺激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、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を位相差として検出した。ISI が最も長い 3.00 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。

$$R_{B,S}(\tau) = B(t) * S(t) \quad (3)$$

$$\tau_{peak\ B,S} = \arg\ peak\ R_{B,S}(\tau) \quad (4)$$

$B(t)$ 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。

3. 実験方法

被験者 5 名(男性: 21~33 歳)について、被験者の右手親指に刺激用電極(リング電極)を装着し、電気刺激を与えた対側において三次元 SEF 計測を行った。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。計測部位(図中黒丸点)と座標系を Fig.1 に示す。Fig.1 における C_3 , C_z は、脳波の国際標準電極配置法(ten-twenty electrode system)¹³⁾に対応している。計測間隔は 2 cm, 計測点は 8×6 の 48 点である。計測に際し、計測部位 4 箇所(1 箇所)にデューワーを移動(4 回)させて、三次元 SEF を計測した。

刺激は、各被験者が刺激を感じた電流値を閾値とし、その 1.5 倍の矩形波パルス(パルス幅: 0.2 ms, 強度: 3.0~6.5 mA)を用いた。ISI は 31~333 ms (3.00~30.30 Hz) の範囲で設定し、2 回から 7 回まで連続して刺激を与えた後、500 ms の休止時間を設けた。Fig.2 に刺激条件例を示す。

計測データは、通過帯域幅 0.5~300 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)により量子化し、加算平均を 300 回行い、デジタルフィルタ(1~40 Hz BPF)で処理を行った。ベースラインは刺激開始前の 10 ms 間の平均値を用いた。

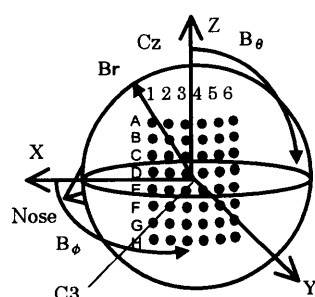


Fig. 1 Measurement points and coordinate system.

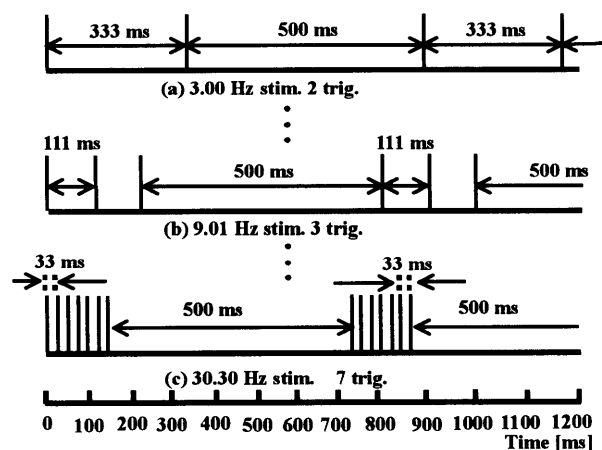


Fig. 2 Examples of stimulus task for ISI.

4. 結果と考察

4.1 計測結果例

5 名の被験者に対し、右手親指に電気刺激を与え、 C_3 を中心に三次元 SEF 計測を行った。Fig.3 に 48 点の測定点から得られた SEF 波形の重ね書き波形例(被験者 C)を示す。Fig.3 は刺激開始後から休止時間にはいるまでの波形であり、各波形の下に表す黒い棒は刺激を印加したタイミングを示す。

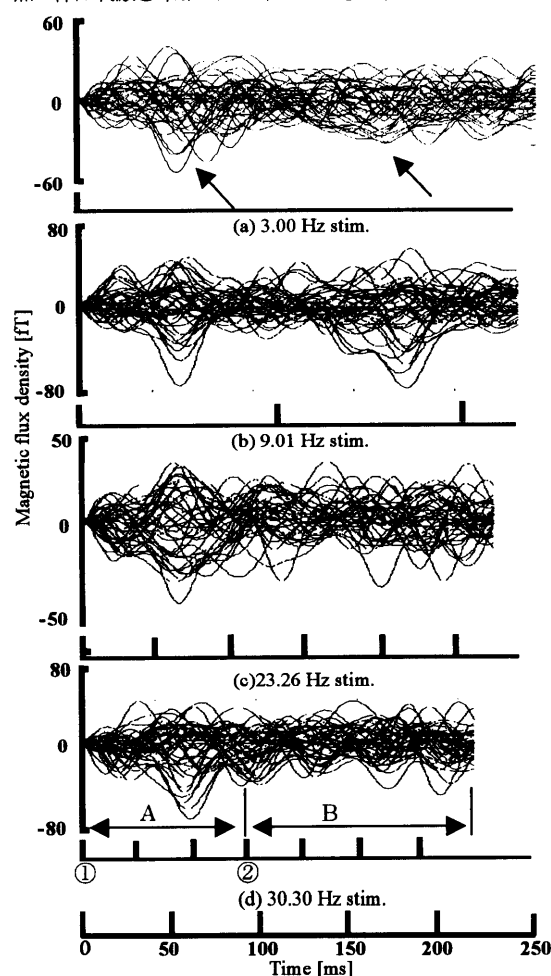


Fig. 3 Superimposed waveforms of SEF data (Br component).

ISI が十分に長い過渡応答(Fig.3(a))の SEF 波形では約 50~80 ms のピークと不明瞭であるが約 150~200 ms において緩やかなピークが見られる。一方、ISI が短くなるに従い、後方の振幅のピークが次の刺激による誘発応答と重なり合い見かけ上分離できなくなる(Fig.3(b))。さらに ISI が短くなると、約 50~80 ms の潜時のピーク後までは ISI が長い時と類似した応答となっているが、その後、少しずつ定常応答に移行していることがわかる(Fig.3(d))。

各磁界成分の SEF 波形より特徴的な信号波形を検討するために、SEF データに対し SVD(特異値分解)を適用した。占有率 5%以下をノイズとして考え、SVD によって得られた第 1 番目から第 3 番目までの特異値と特異ベクトルを用いて SEF 波形の再構成を行った。

4.2 刺激周波数・位相特性

SVD によって再構成した SEF 波形に刺激と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。刺激周波数・位相特性を求める際に、SEF の顕著なピークを示す潜時に極値を示した 4 つの測定点(D2, D3, F4, F5)の磁界データを用いた。それぞれ第 1 特異値のみ、第 1 特異値と第 2 特異値、第 1 特異値から第 3 特異値まで用いて再構成した SEF 波形に対する刺激周波数・位相特性を求め、検討を行ったが、第 1 特異値のみの特性、第 1 特異値と第 2 特異値の特性では Fig.3 の波形との相関が低かったため、第 3 特異成分までの再構成したデータを用いて、刺激周波数・位相特性を求めた。

Fig.4 に各被験者の 4 つの測定点から得られた刺激周波数・位相特性の平均値(■)と標準偏差を、Fig.5 に全被験者 5 人の刺激周波数・位相特性の平均値(■)と標準偏差を示した。また、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、 $\phi = \phi_0 + 2\pi f t + \theta$ の関数で表され、傾き($d\phi/dt$)は $2\pi t$ であり、この t は誘発応答の潜時を表していることになる^{9)~11)}。Fig.4, Fig.5 の結果では、約 8 Hz、20 Hz 付近を境界にして 3 つの領域に分離して分布していることがわかる。Fig.4, Fig.5 において、各領域の傾きを t_1 (ISI:3~8 Hz)、 t_2 (ISI:9~17 Hz)、 t_3 (ISI:23 Hz~)として示した。Fig.4 の各磁界成分から約 140~200 ms までの傾きを持つ t_1 と約 40~90 ms までの傾きを持つ t_2 、傾きが顕著でない t_3 が得られた。Fig.5 の平均値は Br 成分(Fig.5(a))で $t_1=187.8 \pm 26.4$ ms, $t_2=59.0 \pm 15.5$ ms, B ϕ 成分(Fig.5(b))で $t_1=172.1 \pm 30.8$ ms, $t_2=75.1 \pm 17.8$ ms, B θ 成分(Fig.5(c))で $t_1=143.1 \pm 20.8$ ms, $t_2=70.1 \pm 11.7$ ms であり、 t_1 , t_2 に対して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¹⁴⁾を行った。その結果、棄却率を 5%とした際に各成分の t_1 と t_2 に関して有意性が認められた($\beta \neq 0$, $P < 0.05$) ため、 t_1 は約 140~200 ms, t_2 は約 40~90 ms の誘発応答の潜時を表していると考えられる。しかし、 t_3 に関しては傾きにばらつきがみられ、顕著でない結果となり、検定においても各成分で有意性が認められなかったことから誘発応答の潜時を示していないと考えられる。

ISI 変化による刺激周波数・位相特性を検討した以前の報告^{4)~9)}において、ISI が十分に長い場合は Fig.3(a)と同様に過渡応答が得

られた。さらに ISI が短くなると SEF 波形が変化し、Fig.3(d)の B 区間と同様に律動的な定常応答波形が得られた。これらの報告では刺激周波数の増加に伴い 2 つ以上の直線(傾き)が表れることを示している。一方、本研究では 2 つの傾き t_1 , t_2 と傾きが顕著でない t_3 が得られた。このことは連続した刺激を常に与えていた以前の報告とは異なり、Fig.2 のように連続した刺激を与えた後、体性感覚野の誘発応答の回復を考慮して、500 ms の休止時間を設定したためであると考えられる。その結果、刺激と同期した定常応答による刺激周波数・位相特性の報告^{4)~9)}とは違い、Fig.3(d)のように過渡応答(同図 A 区間)と定常応答(同図 B 区間)が混在する波形が得られた。そのため、休止時間直後の刺激点(Fig.3(d) ①)を基準として求めた刺激周波数・位相特性(Fig.4, Fig.5)においては、傾きのない t_3 が得られたと考えられる。一方、定常応答が表れた刺激点(Fig.3(d) ②)を基準として求めた刺激周波数・位相特性(Fig.6)では、以前の報告と同様に顕著な傾き(Br 成分: $t_3=49.5 \pm 8.7$ ms, B ϕ 成分: $t_3=48.3 \pm 22.2$ ms, B θ 成分: $t_3=33.2 \pm 14.3$ ms)が得られた。以上の結果から、休止時間を含む刺激による三次元 SEF の刺激周波数・位相特性の変化を捉えることができたと考えられる。しかし、過渡応答と定常応答が混在する今回の三次元 SEF 波形における位相検出方法に関してはさらなる検討が必要であると考えられる。

4.3 シミュレーションによる傾きの検討

以上の刺激周波数・位相特性を踏まえ、Br 成分のシミュレーションを行い、 t_1 , t_2 , t_3 の傾きに関する検討を行った。シミュレーションに用いた模擬波形例を Fig.7 に示す。Fig.7(a)は ISI が最も長い 333 ms (3.00 Hz) の波形であり、0 ms (同図下段の 0 ms 上の黒い棒■)で刺激パルスが与えられることとした。刺激に対する誘発応答としては 50 ms の幅を持つ正規化した半周期の正弦波を用いた。3~8 Hz の ISI に対する誘発応答では 150 ms にピークが表れるようにした (150 ± 25 ms)。刺激周波数が短くなり 8 Hz を越えると 150 ms の擬似応答は次の刺激による応答と重なり見かけ上分からなくなるので 60 ms に誘発応答のピークが表れることとした(Fig.7(b))。

さらに ISI が短くなり、20 Hz を超える(Fig.7(c), 30.30 Hz) と休止時間終了後の第 1 刺激による誘発応答のピークは 60 ms に表れるように固定し、その後の刺激によるピークは応答が重なり合うためランダムな時間で表れることとした。シミュレーションから得られた刺激周波数・位相特性の結果を Fig.8 に示す。同図をみると 3 Hz から 8 Hz までの刺激周波数では一つの傾き($t_1=147.2$ ms)が得られ、8 Hz~17 Hz では t_1 とは異なった傾き($t_2=57.6$ ms)が得られ、20 Hz 以上では特性にばらつきが生じ、傾きが顕著でない($t_3=-10.9$ ms)ものとなった。

以上のシミュレーション結果は Fig.5 に示した第 3 特異値まで再構成した SEF 波形の刺激周波数・位相特性とほぼ一致しており、刺激周波数・位相特性が約 8 Hz と約 20 Hz を中心に刺激と同期して一定時間後に応答が表れる 2 つの

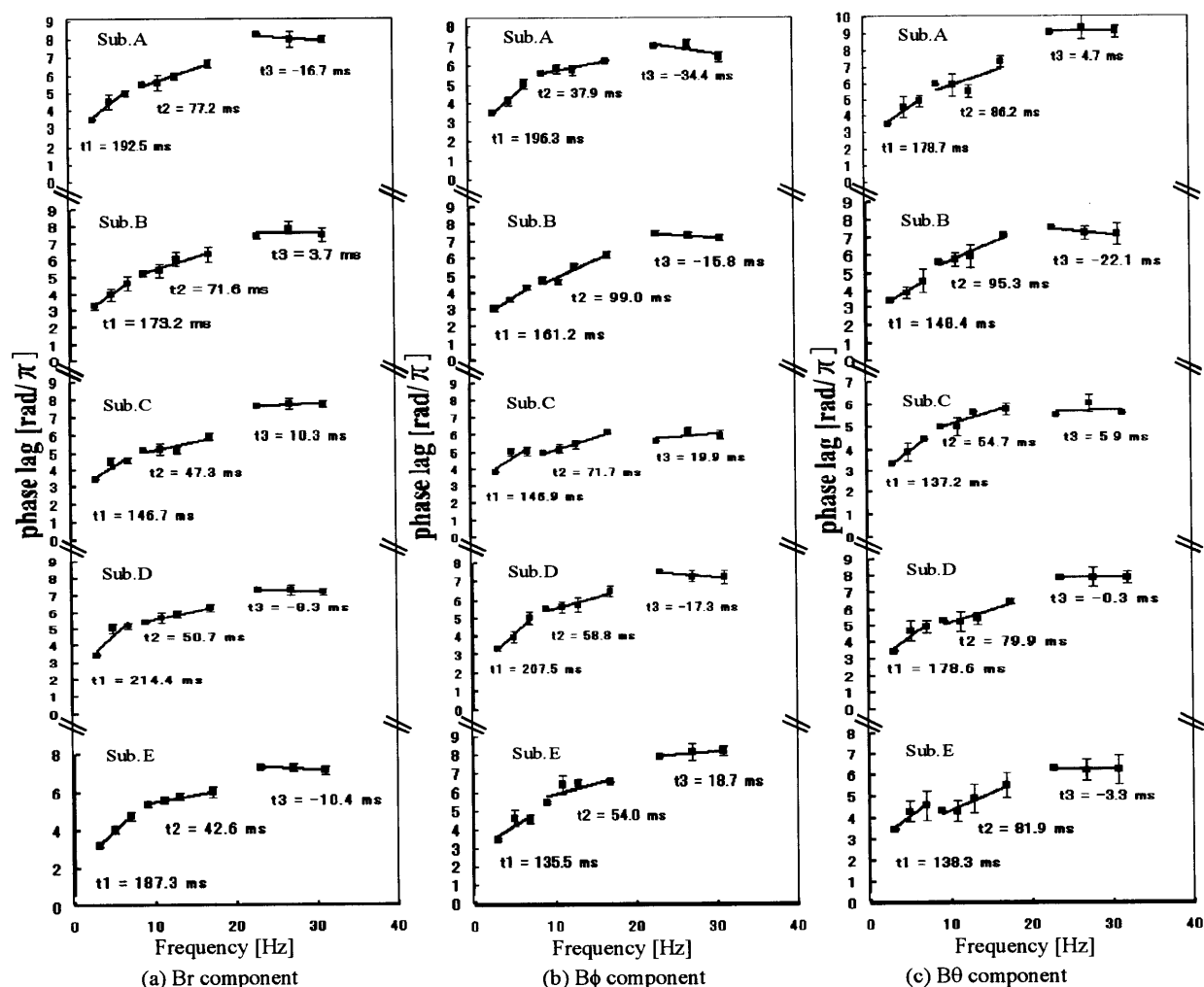


Fig. 4 Frequency phase-lag characteristics of five subjects.

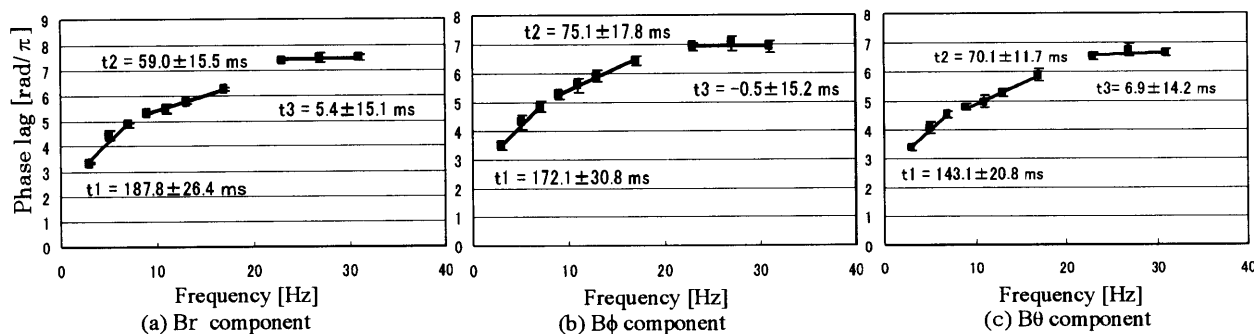


Fig. 5 Averaged frequency phase-lag characteristic.

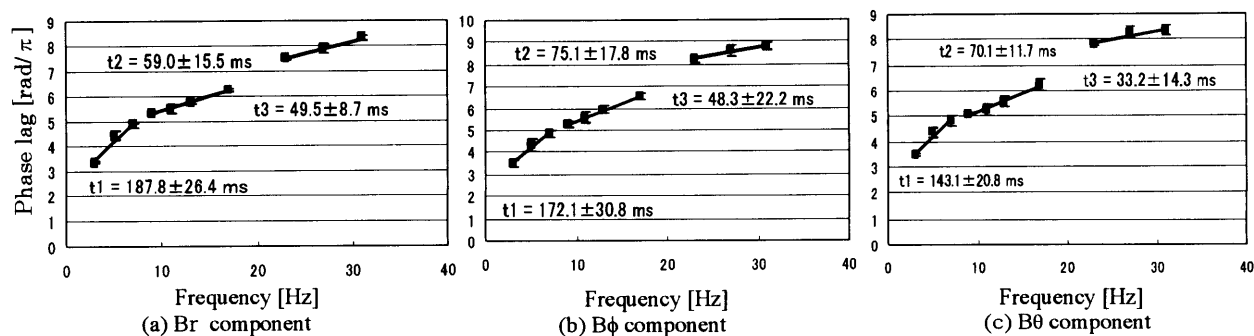


Fig. 6 Averaged frequency phase-lag characteristic with part B in Fig. 4(d).

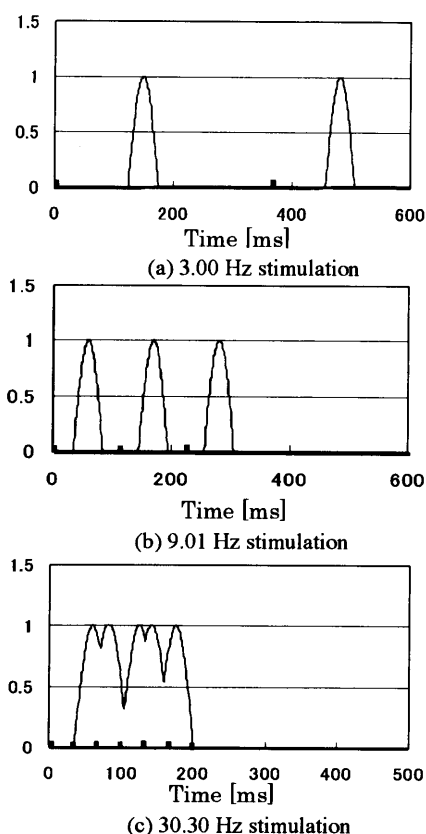


Fig. 7 Examples of waveforms for simulation.

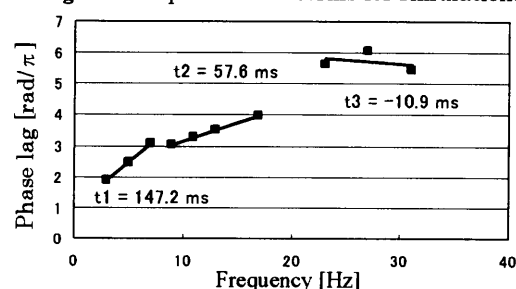


Fig.8 Frequency phase-lag characteristic of simulation results.

区間(t_1 , t_2)と、刺激との同期がなくなりランダムに反応が表れる区間(t_3)が存在することが示唆された。このシミュレーション結果より、脳内感覚野の外部刺激に対する応答が、ある刺激周波数を境に傾きがある部分(Fig.8, t_1 , t_2)と傾きが顕著でない部分(Fig.8, t_3)が表れることから、Fig.8に示した刺激周波数・位相特性が得られたと考えられる。しかし、その詳細については更なる検討が必要である。

5. まとめ

右手親指へ電気刺激を与え、休止時間を含む ISI の変化に伴う三次元 SEF 計測を行い、体性感覚野における刺激

周波数・位相特性を取得した。SVD を用いて再構成した三次元 SEF 波形における刺激周波数・位相特性より、法線磁界成分と接線磁界成分において、約 20Hz までの低い刺激周波数の場合には過去の報告^{8), 9)}と同様に 8Hz 付近を境界に傾きの異なる 2 つの直線が得られた。また、20Hz 以上の高い刺激周波数においては過渡応答の部分では傾きが顕著でない結果となったが、定常応答では従来と同様に顕著な傾きが得られた。傾きの信頼性の検定とシミュレーションによる検討を行い、過去の報告との比較を行った。今後は本研究のような刺激方法における高い刺激周波数での三次元 SEF の過渡応答および定常応答について詳細な検討を行う予定である。

謝辞 本研究の一部は、東京電機大学総合研究所(Q035-04)、東京電機大学フロンティア共同研究センター、文部科学省「21 世紀 COE プログラム：操作能力熟達に適應するメカトロニクス」、(財)磁気健康科学研究振興財団の助成の下行った。

References

- 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) A. Takahashi, K. Kobayashi, B. S. Kim, and Y. Uchikawa : *Journal of Magnetics Society of Japan*, 28, 640 (2004).
- 10) M. Hoshiyama, R. Kakigi : *Clinical Neurophysiology* 114, 178 (2003)
- 11) K. Kobayashi, Y. Uchikawa, K. Yamazaki, Y. Yamada : *IEE Japan*, 120-A, 8, 120(2000).
- 12) Y. Ehara : Digital signal processing (TDU PRESS, Tokyo, 1991).
- 13) T. Okuma : Clinical Electroencephalography (IGAKU · SHOIN, Tokyo, 1990).
- 14) K. Ichihara : Statistics for Bioscience (Nankodo, Tokyo, 1991).

2004 年 10 月 6 日受理, 2005 年 2 月 8 日採録