

令和元年6月15日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20088

研究課題名(和文)脳磁気刺激の在宅利用を目指した磁場発生コイルの開発

研究課題名(英文)Development of coils for transcranial magnetic stimulation at patients' home

研究代表者

関野 正樹 (Sekino, Masaki)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授

研究者番号：20401036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：従来よりも広い範囲を刺激可能な新規形状のコイル(ダブルDコイル)を提案し、コイルに位置ずれが生じても標的部を捉えて刺激できることを示した。現在臨床で使用されている8字コイルは、最適位置から5mmずれると治療効果が失われるのに対して、ダブルDコイルは8字コイルと同等のインダクタンスをもちながら10mm程度の許容度が見込まれ、在宅に適した安価な装置でも位置決めできる点が優れている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後遺症や精神疾患などにおいて、薬物治療が奏功しない患者に対して、経頭蓋磁気刺激が効果を発揮する場合があります。薬物治療を補完する治療として期待されている。しかし従来の磁気刺激用コイルでは、コイルを脳内のスイートスポットに精密に位置決めする必要があった。本研究では、新しいコイル(ダブルDコイル)を提案して試作し、数値解析と健常者を対象とした試験によって性能評価を行った。従来のコイルに比べて、位置ずれに強いことが示され、よりコンパクトな機構でコイル位置決めができる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed at proposing a double-D coil which expands the area of stimulation in the brain. The results showed that the coil delivered sufficiently strong electric fields to the target region even when coil had small displacement. While an existing coil loses stimulation effects by a displacement of 5 mm, the double-D coil maintains stimulating effects at 10 mm. In addition, the double-D coil has an inductance comparable to the figure-eight coil. The double-D coil can be positioned using compact and simple equipments.

研究分野：生体医工学

キーワード：磁気刺激 医療機器 生体磁気 電気電子

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳卒中の後遺症の一つとして神経障害性疼痛があるが、反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation)を行うことで症状が1日程度緩和されることが知られている¹⁾。磁気刺激装置は専門の医師の操作を前提に設計されており、大きな病院への導入に留まっているため、日常的に治療を受けられる患者は多くない。従って本研究では磁気刺激装置を家庭へ導入した在宅治療の実現を目標とする。その課題として刺激コイルの位置合わせの簡易化がある。病院で用いる光学式ナビゲーションシステムは誤差1 mmの精度で位置特定が可能であるが、大型かつ高コストであるため家庭での設置は現実的ではない。福島らは磁石を用いたゴーグル型の簡易ナビゲーションシステムを提案し、誤差5 mmの精度で小型化を実現した²⁾。しかし、TMSで広く用いられている8字コイル(図1(a))の空間分解能が5 mm程度³⁾であることから、上述のシステムでは標的を十分に刺激できない可能性がある。本研究では、在宅TMSにおけるコイルの位置合わせ問題に対し、位置ずれに強い新形状のコイルを提案することで解決する。TMS時に脳内に誘導される電場はコイル電流を投影した形で、コイル電流に対し逆向きとなる。我々はこの性質に着目し、コイルの作用導線(図1(b))をドーム状に頭部の広い範囲に配置し、刺激焦点を広範囲にとったコイル(Double-D コイル)を提案した。帰還導線を側部に短い経路で配置しループさせることで、インダクタンスの上昇を抑え、商用の駆動回路に接続可能な設計となっている⁴⁾。

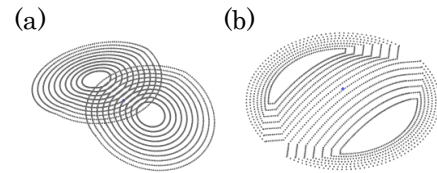


図 1: コイル形状. (a) 8字コイル (b) Double-D コイル

2. 研究の目的

本研究では健常者を対象に試作した Double-D コイルの性能を評価した。また、評価試験によりコイル接触面と頭蓋の形状不整合が確認されたため、頭蓋形状を考慮したコイル形状を提案し、新たに設計パラメータを定めた。その上で脳モデルを用いた数値計算により、位置ずれに強い性能を維持できているか確認し、試作、及び磁場特性の測定を行なった。

3. 研究の方法

20~30代の健常者5名(男性4名、女性1名)の協力の下、Double-D コイルの性能を商用8字コイル(MagVenture, MC-B70)と比較した。被験者の右手の第一背側骨間筋の運動誘発電位(MEP : motor evoked potential)を記録しながら、8字コイルで一次運動野周辺を30点刺激した。30点のうち最も高いMEPを誘発した点をホットスポットとし、各コイルでホットスポットを刺激した際に5/10回以上50 μ V以上のMEPを記録した最小のコイル印加電流値を安静時運動閾値(RMT : resting motor threshold)とした。その後、MEPを測定しながらRMTの120%の出力で一次運動野周辺をランダムに200点刺激した。

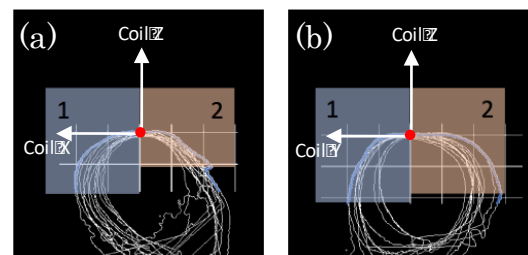
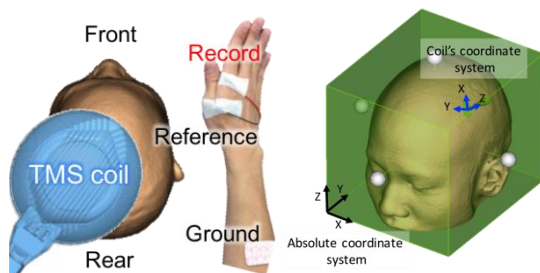


図 2: 評価試験系, 図 3: コイル座標軸, 図 4: 11名分の頭部輪郭の重ね合わせ(a) コイルXY平面 (b) コイルYZ平面

11名のMRIとホットスポットのデータから、ホットスポットでのコイルXZ平面、YZ平面における頭蓋の輪郭を取得した(図3)。輪郭をコイルZ軸が一致するよう11名分重ね合わせ、最外輪郭を抽出した(図4)。最外輪郭をコイルZ軸で二つの領域に分け、よりカーブの大きい領域の輪郭に対し、最小二乗法で近似曲線を求めた。

前節で求めた二曲線による平面上にコイル導線を配置し、頭蓋形状を考慮した Double-D コイル(CD コイル)を設計する。誘導電場の広がりには作用導線接触面積に依存するため、同様のカバー範囲を持つ状況であれば、刺激範囲は変わらないと考えられる。従って、接触部のコイル投影面積を変えずに帰還導線の半径と巻数を変化させ、誘導電場への影響を調査する。基礎設計として、作用導線部の幅を78 mmとし、コイル巻き数は12回巻きから20回巻きまで、帰還導線半径 r_x を正円の80 mmから92mm(r_x のみ変化するため楕円となる)まで変化させた(図5(a))。数値計算は半径75 mmの導体半球の10 mm直上にコイルを設置し、5.3kA、4kHzの二相パルスを通電した際の誘導電場を求めた(図5(b))。電場強度は刺激中央から半径10 mmの球内平均とした。計算には本研究室で独自開発したソフトウェアを用い、手法は有限差分法とした。また、

コイルのインダクタンスを電流路を微小電流ベクトルの集合として、ノイマンの公式より近似計算した⁵⁾。

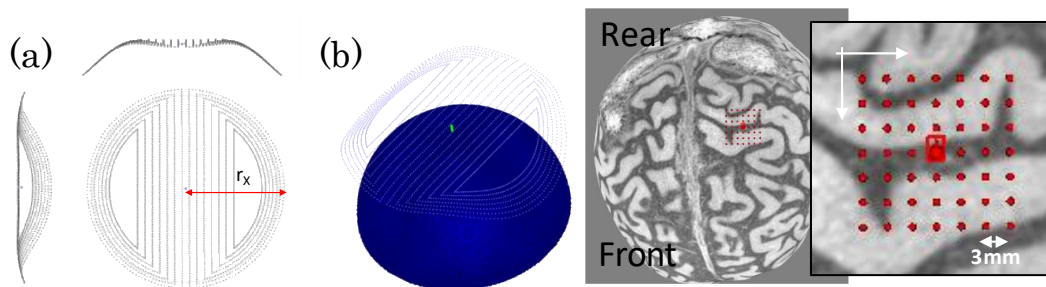


図 5: CD コイルの設計値検討, 図 6: ホットスポット及び位置ずれ刺激点

CD コイルの焦点を評価すべく、11 名分の脳モデルを用いて数値計算を行なった。灰白質、白質、脳髄液の導電率はそれぞれ 0.10 S/m, 0.07 S/m, 1.80 S/m した。標的はホットスポットから 20 mm 深部とし、その他の条件は 2-3 と同様とした。また、ホットスポットの周辺に 3 mm 間隔で位置ずれ刺激点を準備し(図 6)、ホットスポットから脳内標的に誘導される電場強度を 100% として、位置ずれ刺激点から標的に誘導する電場強度を比較した。

試作 CD コイル(図 7)を本研究室で開発した駆動回路に接続し通電実験を行った。また、発生する変動磁場を半径 3 mm の 15 回巻きサーチコイルで測定し、変動磁場の T/4 までの積分値から最大磁場を求めた。比較には 8 字コイルを用いた。

4. 研究成果

ホットスポットを原点とし、脳溝の平行方向に ML 軸、垂直方向に AP 軸をとった座標を用意し、座標上に MEP とコイル位置を対応させた MEP マップを作成した(図 8)。また、MEP マップを二変量ガウス関数に最小二乗法でフィッティングしたところ、MEP の半値幅は短軸方向へ平均で 1.6 倍(P<0.02)、長軸方向では 1.5 倍拡大した(P<0.07)。Double-D コイルは数値計算では高効率であり、刺激強度の基準となる RMT は 8 の字コイルに比べて低くなると推測したが、高い値となった(表 1)。これは Double-D コイルの接触面が半径 100mm の球面状であり、実際の頭蓋と整合せずコイル中心が標的直上で頭部から浮いてしまい刺激効率が低下したため考えられる。接触部の帰還導線から高さは 17 mm 程度有り、コイル中心は頭部から最大で 17mm 浮く可能性がある。2-4 と同条件で被験者 MRI を用いて Double-D コイルが浮いた場合の標的における誘導電場を求めるとコイル中心部が頭部から 6mm 程度離れた際に 80% まで効率が低下した。この問題は術者のコイル支持に負担があるだけでなく、コイル加熱の要因となる刺激効率低下にも関わるため、頭蓋との整合に、より汎用性を持った新たな形状を考える必要がある。

近似はプロットとの残差平方和を参考にし、6 次関数を用いた。図 9 に近似曲線を、表 3 に式(2)に対応した係数を示す。コイル YZ 平面は頭蓋形状が平坦であるため、コイルの Y 軸は X 軸に比べて平らになる。

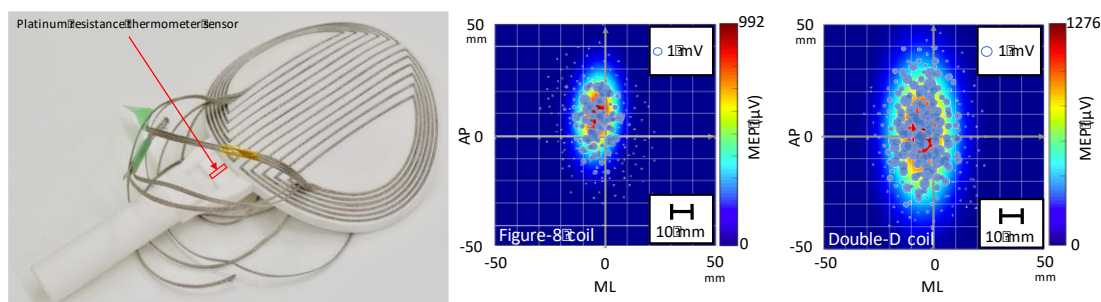


図 7: 試作 CD コイル, 図 8: MEP マップ(被験者 5)

表 1: RMT 及びコイル出力, 表 2: ガウスフィッティング後の半値幅

		Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Figure-8 coil	RMT [kA]	2.80	4.08	3.12	2.96	2.24
	Stimulation output [kA]	3.36	4.96	3.76	3.60	2.72
Double-D coil	RMT [kA]	2.80	4.40	4.08	3.20	2.72
	Stimulation output [kA]	3.36	5.28	4.96	3.84	3.28

		Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Figure-8 coil	half-value width (mm)	47.4×22.3	30.5×14.4	28.6×21.0	40.2×21.2	29.0×14.6
	half-value width (mm)	42.5×26.6	66.6×32.9	49.1×28.4	52.4×29.9	47.2×23.1

図 10(a)にコイル巻き数と誘導電場強度およびインダクタンスの関係を示す。コイル巻き数を

増やすことで誘導電場強度を上昇できる。部品調達の利便性から商用の駆動回路と同じキャパシタの使用を前提とすると、神経刺激に有効とされるパルス幅 250~300 μs を発生させるにはコイルのインダクタンスは 10 μH 以下が望ましい。従って、余裕を持って巻数は 12 回巻きとした。コイル半径 r_x は先述通りインダクタンスを考慮し 91 mm を採用した(図 10(b))。

図 11 に結果を示す。コイル出力は 1 % 単位で決定されるため、標的において 99 % 以上の電場を誘導した刺激点を赤色で示し、刺激可能点とした。CD コイルは 8 の字コイルに比べて全ての脳モデルにおいて刺激可能点が拡大し、脳モデル 1 から 5 でそれぞれ、8 から 31 点、22 から 31 点、11 から 33 点、15 から 28 点、22 から 27 点となった。また、Double-D コイルの中心が頭部から 6mm 以上離れた場合、全ての被験者で CD コイルが Double-D コイルの効率を上回った。より汎用性を有した形状にすることで効率の著しい低下を防ぎ、広範囲の電場誘導を実現できた。

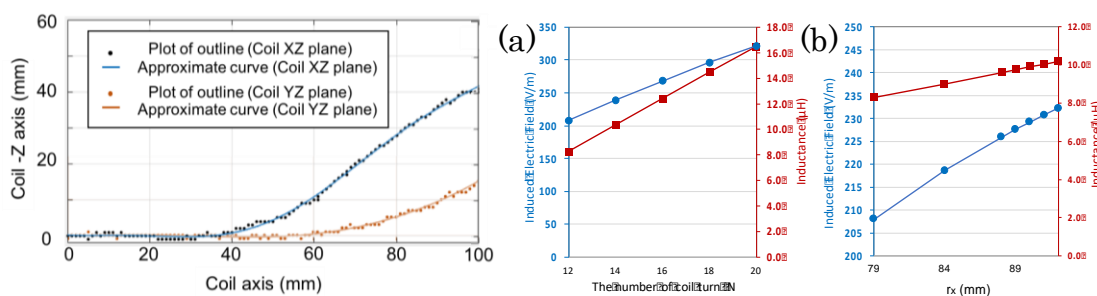


図 9：近似曲線，図 10：誘導電場強度およびインダクタンス

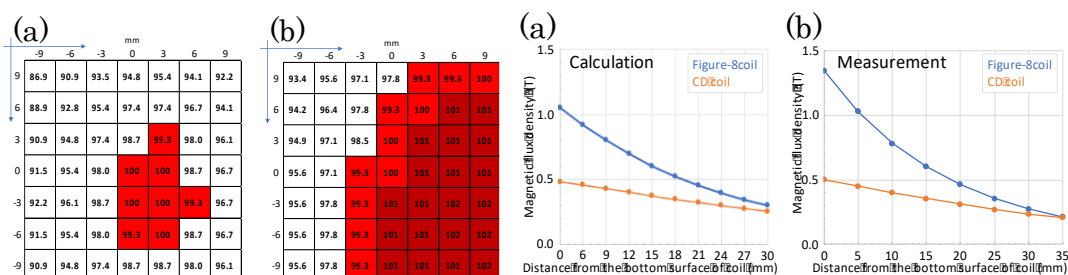


図 11：脳モデル 1 の刺激可能点 (a) 8 の字コイル (b) Double-D コイル，図 12：5.3kA 通電時相当のコイル表面距離と最大磁束密度の関係 (a) 計算結果 (b) 測定結果

CD コイル，8 の字コイルの電流波長はそれぞれ 284 μs ，306 μs であった。最大磁束密度の測定結果は電流路を微小電流ベクトルとしビオ・サヴァールの法則から計算した値(図 12(a))と同等であり，正確な製作を確認でき数値計算の結果を反映した特徴が期待できる。

- 1) Hirayama, Y. Saitoh, et al. :Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain 122 : 22, 2006
- 2) Okada, A. Nishikawa, T. Fukushima, K. Taniguchi, F. Miyazaki, et al : Magnetic navigation system for home use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Proceedings of the ICME International Conference on Complex Medical Engineering : 112, 2012
- 3) S. Ueno, T. Tashiro, et al. : Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. Journal of Applied Physics 64 : 5862-5864, 1988
- 4) T. Fukunaga, T. Shibata, M. Tomizawa, H. Ban, "Fast Calculate Method of the Inductance of Coils by Using Filamentous Approximation," Technical report of IEICE, 99(282), pp.1-8, 1999
- 5) V. Peterchev, S. M. Goetz, A. A. Westin, B. Luber, and S. H. Lisanby : Pulse width dependence of motor threshold and input-output curve characterized with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology 124 1364-1372, 2013

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- [1] Mengfei Liu, Pauli H. Tuovinen, Yuta Kawasaki, Mohamed Amine Yedeas, Youichi Saitoh, and Masaki Sekino, Electromagnetic and mechanical characterization of a flexible coil for transcranial magnetic stimulation. AIP Advances, 9, 35335, 2019.

[学会発表] (計 5 件)

- [1] P. Tuovinen, Y. Kawasaki, and M. Sekino, Flexible coil for transcranial magnetic stimulation, 62nd

Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, 2017 年

- [2] 小林拓人, 熊田亜紀子, 日高邦彦, 関野 正樹, TMS コイル周辺の電界分布測定, 放電学会年次大会, 2017 年
- [3] 川崎雄太, 細見晃一, 山本啓太, 原伸太郎, 阿部裕輔, 齋藤洋一, 関野正樹, 在宅経頭蓋磁気刺激治療のための頭部表面形状を考慮した焦点拡大コイルの開発, 電気学会マグネティックス研究会, 2018 年
- [4] 劉夢斐, Tuovinen Pauli, 川崎雄太, Yedeas Amine, 関野正樹, 頭部形状の個人差の影響を吸収するためのフレキシブルな経頭蓋磁気刺激用コイルの開発, 電気学会マグネティックス研究会, 2018 年
- [5] Mengfei Liu, Shuang Liu, Mohamed Amine Yedeas, Yuta Kawasaki, Masaki Sekino, A geometry-variable Tcoil for the medical application of transcranial magnetic stimulation, URSI Asia Pacific Radio Science Conference, 2019 年

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：齋藤 洋一

ローマ字氏名：(SAITOH, youichi)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：特任教授

研究者番号（8桁）：20252661

研究分担者氏名：熊田 亜紀子

ローマ字氏名：(KUMADA, akiko)

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院工学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：20313009

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。