

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：33302

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282149

研究課題名(和文) 脊髄疾患・心臓疾患発症リスク予測のための脊心磁計の研究

研究課題名(英文) Development of magnetospino/cardiography system towards risk evaluation of spinal or heart diseases

研究代表者

足立 善昭 (Yoshiaki, Adachi)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所・教授

研究者番号：80308585

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経や心筋の活動にともなって発生する微弱な磁場を体表面で検出できる脊心磁計は、非侵襲的検査のため、脊髄疾患や心臓疾患の発症のリスク評価に適用できる可能性があるが、発症リスク評価の確立のためには、脊心磁計を普及させ、大量の健常被験者のデータを蓄積し、長期にわたって経過を観察する必要がある。本研究では、1.ロバスト性の向上(低周波雑音を抑制するDOLPHIN法の開発・実装)、2.ランニングコストの改善(クローズドサイクルヘリウム再凝縮系の実装)、3.ユーザビリティの向上(データ収録系、ソフトウェアの改良開発)の3つ観点から脊心磁計を普及させる技術開発と、並行して脊心磁計の臨床応用開拓を行った。

研究成果の概要(英文)：Magnetospino/cardiography (MSCG) detects weak magnetic fields accompanied with neural or muscular activity on the body surface. The MSCG is a noninvasive electrophysiological testing. Therefore, it can be applied to healthy subjects for risk evaluation of the spinal or heart diseases. To establish the risk evaluation criteria, huge amount of the MSCG data from healthy subjects must be corrected and long term follow-up is necessary. In this study, we advanced the development of the MSCG system from three aspects, improvements of robustness by the low-frequency-band noise reduction named DOLPHIN and DSSP, running cost reduction by introducing of closed-cycle helium recondensing, and modification of the software user interface and the data acquisition system to improve usabilityes. We also investigated new clinical applications of the MSCG. One of the results was the noninvasive detection of rotor activity during atrial fibrillation focusing on the tangential components of the MCG signals.

研究分野：微小磁場計測

キーワード：検査・診断システム SQUID 脊髄疾患 心房細動 脊磁計

1. 研究開始当初の背景

脊髄変性疾患により膨隆した椎間板などに脊髄が圧迫されると、神経信号の伝達が阻害され、四肢の麻痺やしびれなどの神経症状が現れる。従来、脊髄変性疾患の診断は神経学的所見とMRIなどの形態的な医療画像に頼っていた。しかし、神経学的所見を得るには医師の熟練が必要であり、また、MRIなどによる形態的な異常が直接障害部位と結びつかない場合も多くあり、正確な診断が困難であった。診断精度の向上のためには、これらの診断情報と合わせて、脊髄の機能情報を電気生理学的な検査で得ることが重要である。ところが、従来、脊髄の機能情報を非侵襲的に得る手法はなく、硬膜外カテーテル電極を脊柱管に挿入し、脊髄近傍の電位を測定するほかなかった。

超伝導量子干渉素子(SQUID)を応用した高感度磁場センサで、脊髄の神経活動に伴う微小な磁場を体表面から検出し、脊髄疾患の診断に役立つ情報を提供する脊磁計の開発に成功した。空間フィルタ法による電流源再構成アルゴリズムを適用することにより、脊髄周囲の再構成電流分布の時間的変化を可視化できる。

一方、開発した脊磁計を心臓磁場信号の検出に適用したところ、心内カテーテル電極で検出される肺静脈の異常興奮に起因するとみられる成分が非侵襲で検出できた。肺静脈の異常興奮は心房細動のトリガとなることで知られている。脊磁計は高密度にセンサが配置された心磁計としても適用しうることが示され、以降、脊心磁計と呼ばれることとなった。

2. 研究の目的

脊心磁計には、従来、カテーテル電極を適用するしかなかった脊髄神経の活動電位の伝播や肺静脈の異常興奮などの体表面から比較的深い場所にある電気的活動を得るための工夫が施されている。カテーテル電極の検査は健常者に適用することができないため、脊椎疾患や心房細動の予兆として、脊髄の神経信号伝搬の異常や肺静脈の異常興奮が発症前に現れていたとしても検知することができなかった。一方、脊心磁計の検査は非侵襲的なので、健常者にも適用可能である。したがって、脊髄神経信号伝搬の異常や肺静脈の異常興奮と、脊椎疾患、心房細動との関連が実証されれば、人間ドックなどの健康診断で脊心磁計を用いてそれらの疾患の予兆を検知できる。

これまで脊心磁計の研究開発は金沢工業大学と東京医科歯科大学の共同で進められ、脊心磁計の試作機も東京医科歯科大学医学部病院に設置されている1台のみであった。しかし、脊髄信号伝搬異常や肺静脈の異常興奮と各疾患を関連づけ、将来の発症リスクを評価するためには、一箇所だけではなく、複数の大学病院や研究機関に脊心磁計を設置

し、同時期に大量の健常者のデータを蓄積し、長期にわたって被験者の経過を観察する必要がある。

そこで、本研究では、複数の大学病院や研究機関に脊心磁計を設置、運用して健常者データの蓄積ができるように、まず脊心磁計自身のロバスト性、ランニングコストの低減、ユーザビリティの向上を目的とした。

3. 研究の方法

脊椎疾患や心房細動の発症予測に向けて、脊心磁計を複数の医療機関に設置するために、ロバスト性、ランニングコスト低減、ユーザビリティ向上の3つの観点から脊心磁計の改良開発を行う。

まず、劣悪な磁場雑音環境のもとでも脊心磁計の検査ができるように、信号処理による雑音除去アルゴリズムの開発・実装を行った。

さらに、ランニングコストの大半を占める液体ヘリウム消費量を低減するために、クロードサイクルのヘリウム再凝縮システムを導入し、低温系の最適化研究を行った。また、検査準備時間の短縮や、測定・解析を支援し、検査を円滑にするためのソフトウェアの開発、実装を行った。

また、改良開発した脊心磁計を東京医科歯科大学大学病院に設置、運用して、脊心磁計による臨床応用についても並行して行った。

4. 研究成果

(1) DOLPHINによる低周波雑音除去

脊髄や心臓からの誘発磁場はきわめて小さいため、測定は磁気シールドルームの中で行われるが、環境磁場雑音が大いサイトでは、磁気シールドルームで遮蔽しきれない磁気雑音が発生し、測定に影響を与える。とくに近隣の鉄道の往来に起因する1 Hz以下の低周波磁場雑音は1 μ Tを超える場合もあり、とくに信号帯域が低周波雑音と重畳する心臓磁場計測にとって大きな悪影響となる。従来はこのような低周波磁場雑音は測定終了後に信号処理を適用して低減していたが、SQUIDを駆動する電子回路を改良して、センサレベルで雑音除去する手法(DOLPHIN: Direct Open-Loop in-Phase component Input)を開発、適用した。

図1にDOLPHINのブロック図を示す。環境磁場雑音をモニタする参照SQUIDセンサからの信号に適切な重みをつけて、各センサが感じる疑似環境磁場雑音を合成し、個々のフィードバックコイルへ直接印加することによって、雑音をキャンセルするという仕組みである。参照SQUIDセンサを駆動する多段型Flux-locked loopの低周波帯域の信号のみをフィードバックすることにより、白色雑音を増加させることなく、低周波環境磁場雑音をキャンセルできた。JR中央線が200m以内の距離にある東京医科歯科大学における実証試験では87%の低周波雑音が発見された(図2)。

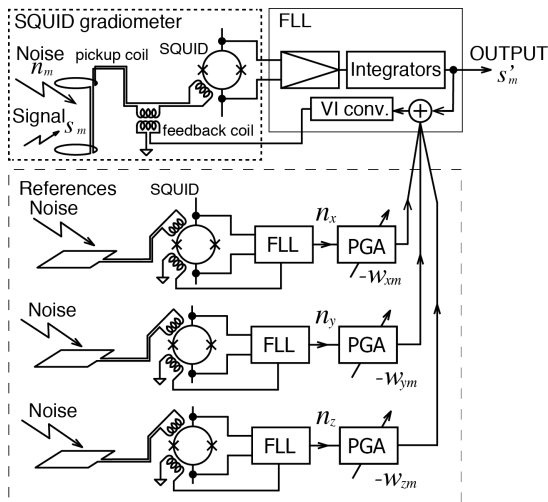


図 1 DOLPHIN ブロック図

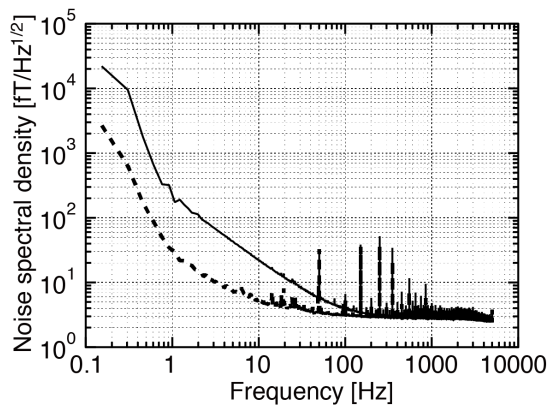


図 2 DOLPHIN による低周波雑音除去効果（実線が DOLPHIN 適用前、点線が DOLPHIN 適用後）

(2) クローズドサイクルヘリウム再凝縮系

脊心磁計は脳磁計などのほかの生体磁気検査装置と同様に、SQUID の超伝導状態を維持するために、液体ヘリウムを必要とする。そのため、高いランニングコストの負担が普及への妨げとなっていた。

近年、開発が進んだパルスチューブ冷凍機によるヘリウムの再凝縮装置を脊心磁計の低温容器と組み合わせ、クローズドサイクルのヘリウム再凝縮系を実現し、液体ヘリウムのリサイクルを試みた。

図 3 に再凝縮系を組み合わせた場合のヘリウムリサイクルのブロック図を示す。脊心磁計の低温容器で蒸発したガスヘリウムは循環ポンプにより、再凝縮チャンバーに導入され、パルスチューブ冷凍機により冷却されて再凝縮する。再凝縮された液体ヘリウムは高効率のトランスファチューブを介して再び脊心磁計の低温容器へと戻される。

一般に SQUID 生体磁気計測は、冷凍機からの雑音や振動に影響を受けるが、パルスチューブ冷凍機はピストンのような機械的に可動するパーツがないため、磁気雑音や振動が比較的小さい。電気的な絶縁の処理と制振を行ったところ、磁気シールドルームの直近で

冷凍機が動作していても雑音の影響をほとんど受けることなく、脊髄磁場、心臓磁場の測定が可能となった。

クローズドサイクルヘリウム再凝縮系を安定して動作させるためには、系の圧力と流量の適切な制御が必要である。本研究期間中、約 2 年にわたって連続運転試験を繰り返し行なったところ、制御パラメータの最適化が進み、最長で 9 ヶ月以上にわたって液体ヘリウムの再注液を行うことなく安定的に連続運用が可能となった。これにより、液体ヘリウムによるランニングコストを大幅に低減することができた。

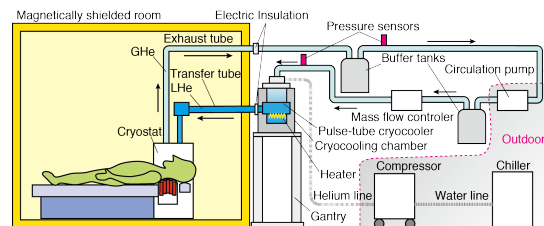


図 3 クローズドサイクルヘリウム再凝縮系ブロック図

(3) DSSP による刺激アーチファクト除去法の開発

脊髄磁場の信号に混入する刺激アーチファクトを除去する目的で、DSSP (Dual Signal Sub-space Projection) 法と呼ばれる雑音除去法を開発した。

DSSP 法はその前身となる CSP (Common-mode Sub-space Projection) 法を発展させたアルゴリズムで、CSP 法が生体信号が含まれないアーチファクトデータをあらかじめ取得し、それをもとに雑音の信号部分空間の正規直交基底を求めるのに対して、多チャンネルで測定した磁場データを信号空間に展開し、空間領域と時間領域の両方の信号部分空間を利用して、雑音の信号部分空間を推定し、雑音除去を行うアルゴリズムである。

図 4 に DSSP 法の適用によって刺激アーチファクトを低減した例を示す。肘部正中神経刺激で誘発した頸部脊髄磁場の測定例で、潜伏時 0 ms ~ 6 ms に存在する電気刺激に伴うアーチファクトが DSSP によって低減され、脊髄に沿った伝搬を示唆する安定した信号波形が得られていることがわかる。

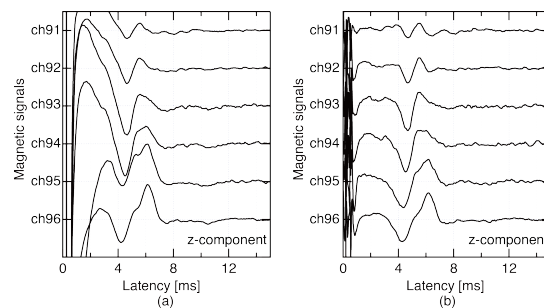


図 4 DSSP 法による刺激アーチファクト除去 (a) DSSP 適用前、(b) DSSP 適用後

(4) 心房細動発症時のローターの非侵襲的検出

脊心磁計は従来の心磁計と異なり、体表面の法線方向成分に加えて、接線方向成分も同時に検出するベクトル型の SQUID 磁束計アレイを装備している。このベクトル型であることを活かして、肺静脈の異常興奮の非侵襲的検出のほかにも新しい臨床応用を開拓する研究を進めた。その一つが心房細動発症時のローターの非侵襲的検出である。

脊心磁計による背側からの心臓磁場計測では、その体表面の接線方向成分を検出するセンサにより、心房細動発症時のローター信号の非侵襲的検出に成功した。通常は心内カテテル検査でのみ検出できる信号で、従来の心磁計で報告されているものとも異なるパターンで新しい知見である。

測定は東京医科歯科大学で受診した心房細動患者 12 名に対して行われた。センサアレイを背側より左心房直下に配置し、心房細動発症時の 15 秒間の心臓磁場信号を記録した。時間的に変化する接線方向の 2 成分 (B_x, B_y) から、接線方向成分の偏角 θ を求め、横軸を時間として、左心房直下のセンサに注目してプロットした例が図 5 である。

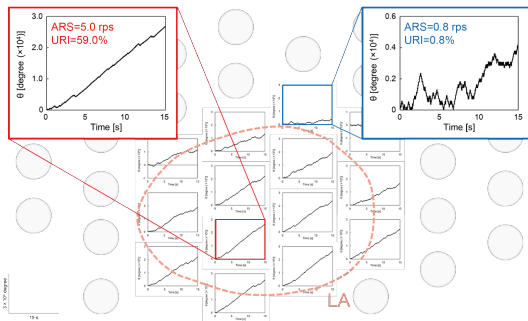


図 5 接線方向成分の分析による心房細動中のローターの検出

図 5 の赤の点線で囲まれた左心房直下のセンサに注目すると、接線方向成分が時間とともに単一方向に回転していることがわかる。回転速度は約 5.0 rps である。12 名中、5 名の患者から同様の安定した回転成分が検出された。これにより、脊心磁計がローターの非侵襲的検出に利用できる可能性があることが示された。

(5) 末梢神経刺激による脊髄誘発磁場測定

末梢神経刺激による脊髄誘発磁場測定の場合、刺激部位が観測領域に近い場合、信号は大きくなるが、潜時が短縮されるため、反応波形が刺激のアーチファクトに重畳する。本研究で開発した DSSP により刺激アーチファクトに埋もれた目的信号を抽出し、電流源再構成の解析ができるようになった。これにより、末梢神経刺激の刺激部位をより観測領域に近い肘部とすることができ、測定信号の雑音比が大きく改善した。

図 6 は、健常被験者を対象に右肘部正中神経刺激による頸部脊髄誘発磁場のデータに RENS 空間フィルタ法を適用して得た再構成電流分布の例である。

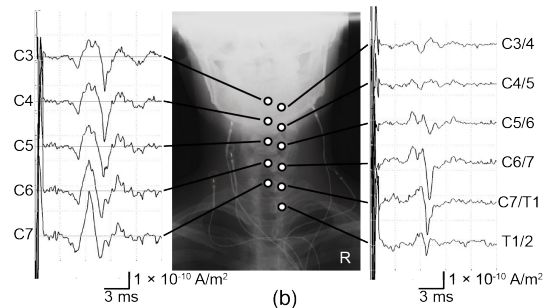
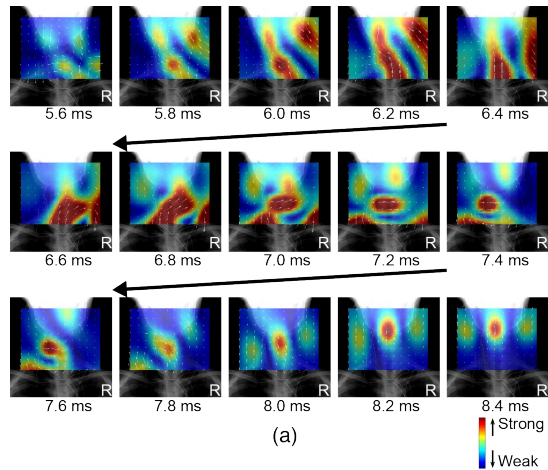


図 6 肘部正中神経刺激によって誘発された頸部脊髄周囲の電流分布の再構成の例

図 6(a) は再構成した電流分布を X 線像に重畳してマッピングしたものである。右側方から観測領域に信号が入り、その後、脊髄に沿って頭側へ向かって伝搬する様子が見取れる。また、図 6(b) は脊髄に沿って複数の仮想電流センサを配置した場合のそれぞれのセンサで検出される再構成電流の時間波形である。正中線上に配置された仮想センサの波形 (左側プロット) に着目すると、第 2 のピークの潜時のずれにより、神経信号が頭側に伝搬していく様子が観察できる。一方、正中から右へずれた椎間孔近傍に配置された仮想電流センサの波形 (右側プロット) に着目すると、C5/C6 ~ C7/T1 の椎間孔へ流れ込む電流が大きくなることがわかる。

解剖学的には正中神経は通常 C6 から T1 の椎間孔を通じて脊髄に合流するが、どの椎間孔からの流入が支配的になるかは個人差がある。この個人差を明らかにした図が図 7 である。24 歳から 45 歳までの 10 人の健常被験者に対して、左右の正中神経刺激で誘発する脊髄磁場を個別に測定・電流源解析を行い、各椎間孔に配置した仮想電流センサで得られる信号強度をプロットした。形態画像で同じように椎間孔が傷害されているように見えても、現れる症状に違いがあるのは、この神経支配の個人差によるものと考えられる。

このように、脊心磁計は脊髄疾患の新しい障害部位診断法を提供するだけでなく、末梢神経から脊髄に至る神経活動についての新しい知見を得るためのツールとしても有用である。

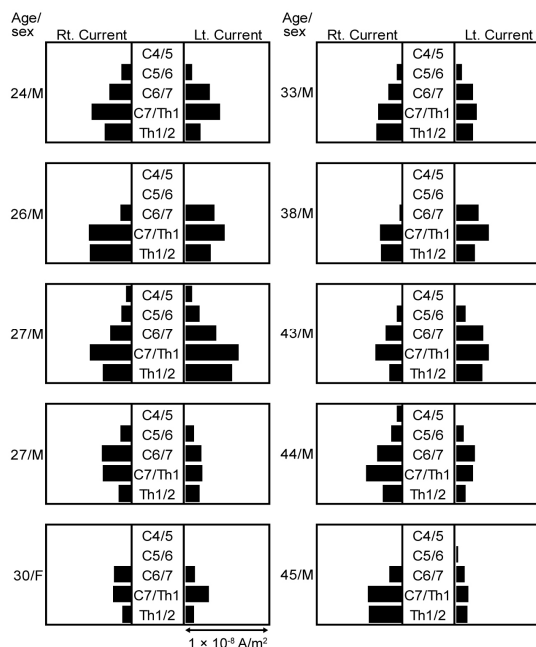


図 7 正中神経から椎間孔を介して脊髄へ至る神経支配の個人差

(6) データ収録系およびソフトウェア改良によるユーザビリティの改善

脊心磁計は、SQUID センサアレイにより体表面で検出した微弱な磁場をデジタルデータ収録し、適切な信号処理により雑音を除去した後に、電流源再構成アルゴリズムを適用して体内の電気的活動を解析する。そして測定で得られた磁場分布や、再構成された電流分布は X 線像などで得られる形態情報に重畳して表示する。これら一連の作業をできるだけ簡便に行えるように、制御や解析のソフトウェアの改良を行い、検査に不慣れなユーザーでも脊心磁計の操作ができるようにした。

また、データの表示方法についても改良を行い、測定データの解釈をしやすいようにした。これらの改良は研究終了後も継続的に続ける予定である。

以上のように、本研究は雑音低減によるロバスト性の向上、ヘリウム再凝縮によるランニングコストの低減、ソフトウェアの改良によるユーザビリティの改善に取り組んだ。さらに、これらの新しい技術開発により、脊心磁計の臨床応用の可能性が広がり、疾患の診断に役立つ新たな知見の獲得や、診断手法の確立に結びつけた。

とくに、脊心磁計の普及の妨げとなっていた液体ヘリウム消費によるランニングコストの問題が、クローズドサイクルによるヘリウム再凝縮で解決できることが本研究で実証できたため、民間企業が脊心磁計の製品化

に興味を示すようになった。脊心磁計を多くの医療機関に導入し、疾患の発症リスクの研究を進めるには医療機器としての承認を得ることが必須である。今後は、脊心磁計の技術開発や臨床応用研究を引き続き行うが、それと並行して、民間企業の協力を得ながら、医療機器承認のための取り組みも進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 1 件)

(1) S. Sumiya, S. Kawabata, Y. Hoshino, Y. Adachi, K. Sekihara, S. Tomizawa, M. Tomori, S. Ishii, K. Sakaki, D. Ukegawa, S. Ushio, T. Watanabe, A. Okawa, Magnetospinography visualizes electrophysiological activity in the cervical spinal cord, Sci Rep., vol. 7, 2192, DOI:10.1038/s41598-017-02406-8, 2017.

(2) Y. Adachi, J. Kawai, Y. Haruta, M. Miyamoto, S. Kawabata, K. Sekihara, G. Uehara, Recent advancements in the SQUID magnetospinogram system, Supercond Sci Tech, vol. 30, 063001 (16p), DOI: 10.1088/1361-6668/aa66b3, 2017.

(3) Y. Adachi, D. Oyama, J. Kawai, G. Uehara, J. Fujihira, H. Fujihira, Low noise closed-cycle helium re-condensing for SQUID biomagnetic measurement system, IEEE Appl Supercond, vol 26, 1600704, DOI: 10.1109/TASC.2016.2532805, 2016.

(4) K. Sekihara, Y. Kawabata, S. Ushio, S. Sumiya, S. Kawabata, Y. Adachi, S.S. Nagarajan, Dual signal subspace projection (DSSP): a novel algorithm for removing large interference in biomagnetic measurements, J. Neural Eng, vol. 13, 36007, DOI: 10.1088/1741-2560/13/3/036007, 2016.

(5) Y. Adachi, M. Higuchi, D. Oyama, Y. Haruta, S. Kawabata, G. Uehara, Calibration for a multichannel magnetic sensor array of a magnetospinogram system, IEEE Trans Mag, vol. 50, 5001304, DOI: 10.1109/TMAG.2014.2326869, 2014.

〔学会発表〕(計 8 3 件)

(1) Y. Adachi, S. Kawabata, J. Fujihira, G. Uehara, Multi-channel SQUID magnetospinogram system with closed-cycle helium recondensing, Applied Superconductivity Conference (ASC2016),

2016年9月5日, 米国・デンバー.

(2) Y. Natsume, Y. Hasegawa, T. Nishimura, T. Sasaki, Y. Shirai, M. Kawabata, S. Kawabata, Y. Adachi, T. Sumi, M. Goya, K. Hirao, T. Sasano, Selective assessment of left atrial activation and conduction disturbance using a high-sensitive vector magnetocardiography, Heart Rhythm Society Meeting, 2016年5月5日, 米国・サンフランシスコ.

(3) S. Sumiya, S. Kawabata, S. Ushio, T. Yoshii, T. Kato, A. Okawa, Noninvasive evaluation by magnetospinography of electrophysiological activity in the cervical spine after peripheral nerve stimulation in human, Cervical spine research society 2015 annual meeting, 2015年12月3日, 米国・サンディエゴ.

(4) Y. Adachi, S. Kawabata, T. Sasano, Y. Haruta, D. Oyama, G. Uehara, K. Sekihara, Biomagnetic measurement system for supine subjects with expanded sensor array and real-time noise reduction, 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2015), 2015年8月25日~2015年8月29日, イタリア・ミラノ.

(5) Y. Adachi, Y. Haruta, G. Uehara, S. Kawabata, K. Sekihara, Improvement of SQUID magnetospinography system toward the practical use in hospitals, 19th international conference on biomagnetism (Biomag2014), 2014年8月26日, カナダ・ハリファクス.

〔図書〕(計2件)

(1) S. Kawabata, Visualization of electrophysiological activities of spinal cord using magnetospinography, *in* Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord, 377-385, Springer, 2014.

(2) 関原謙介, ベイズ信号処理 信号・ノイズ・推定をベイズ的に考える, 共立出版, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計9件)

(1) 名称: クライオスタット
発明者: 足立善昭、尾形久直
権利者: 金沢工業大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-033654
出願年月日: 2017年2月24日
国内外の別: 国内

(2) 名称: 生体情報計測装置
発明者: 川端茂徳
権利者: 東京医科歯科大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2016/061734
出願年月日: 2016年4月11日
国内外の別: 外国

(3) 名称: 生体磁気計測装置
発明者: 足立善昭
権利者: 金沢工業大学
種類: 特許
番号: 特願 2015-113682
出願年月日: 2015年6月4日
国内外の別: 国内

〔その他〕

「脊髄機能を見える化するセンサー、MRI と併用へ」EE Times Japan, <http://eetimes.jp/ee/articles/1602/01/news086.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

足立善昭 (ADACHI, YOSHIKI)
金沢工業大学・
先端電子技術応用研究所・教授・
研究者番号: 80308585

(2) 研究分担者

笹野哲郎 (SASANO, TETSUO)
東京医科歯科大学・
その他の研究科・准教授
研究者番号: 00466898

関原謙介 (SEKIHARA, KENSUKE)
東京医科歯科大学・
医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 40326020

川端茂徳 (KAWABATA, SHIGENORI)
東京医科歯科大学・
医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 50396975

(3) 連携研究者

小山大介 (OYAMA, DAISUKE)
金沢工業大学・
先端電子技術応用研究所・准教授・
研究者番号: 60569888

春田康博 (HARUTA, YASUHIRO)
金沢工業大学・
先端電子技術応用研究所・教授・
研究者番号: 60538198