

博 士 論 文

運動誘発電位変動抑制のための脳波コヒーレンス解析を用いた
経頭蓋磁気刺激システムに関する基礎的検討

前橋工科大学大学院 環境・生命工学専攻

氏名 佐々木圭輔

指導教員 小田垣雅人

目次

第1章	序論	1
第1節	はじめに	1
第2節	先行研究と本研究の目的	4
第1項	先行研究	4
第2項	本研究の目的	20
第3節	術中 MEP の原理	22
第1項	術中 MEP の概要	22
第2項	術中 MEP の機序	23
第3項	術中 MEP の実際	25
第4節	MEP に関わる運動機能の原理	32
第1項	脳の構造	32
第2項	大脳新皮質におけるブロードマンの領野	34
第3項	運動機能に関与する大脳皮質領域	36
第4項	運動性ホムンクルスと錐体路	38
第5項	運動野の層構造	40
第6項	皮質脊髄路と皮質核路	42
第7項	運動制御のメカニズム	44
第5節	経頭蓋磁気刺激と脳電位の原理	46
第1項	経頭蓋磁気刺激	46
第2項	TMS 装置	48
第3項	TMS による MEP	50
第4項	脳電位の発生機構	51
第5項	上行性網様体賦活系	54
第6項	脳電位の構成成分	55
第7項	国際 10-20 法	56
第2章	脳波コヒーレンス解析を用いた TMS システムの開発	59

第1節	目的.....	59
第2節	TMS システムの概要	60
第1項	TMS システムの構成.....	60
第2項	コントロールパネル	62
第3項	MEP の計測および TMS の設定	63
第4項	トリガ出力.....	65
第5項	脳波計測.....	67
第3節	脳波データの処理.....	69
第4節	システムの検証実験	71
第5節	システム使用の有無の比較	73
第3章	開眼時・閉眼時における MEP 変動の比較	75
第1節	目的.....	75
第2節	実験方法.....	76
第1項	被験者	76
第2項	実験システム	78
第3項	TMS の設定	79
第4項	実験手順.....	81
第5項	データ解析.....	83
第3節	実験結果.....	84
第4節	考察.....	86
第1項	実験結果の解釈.....	86
第2項	臨床への有用性.....	88
第5節	結語.....	90
第4章	TMS システムによる MEP 振幅の変動係数分布	91
第1節	目的.....	91
第2節	実験方法.....	92
第1項	被験者	92

第2項	実験システム	94
第3項	TMS の設定	96
第4項	コヒーレンス解析	97
第5項	実験手順.....	99
第6項	データ解析	100
第3節	実験結果および考察	101
第1項	1変数の閾値条件による MEP 振幅の変動係数の変化.....	101
第2項	2変数の閾値条件による MEP データ数の分布.....	104
第3項	2変数の閾値条件による MEP 振幅の変動係数の分布.....	107
第4項	2変数の閾値条件の有無による MEP 振幅の変動係数の比較.....	112
第4節	結語.....	114
第5章	TMS システムによる安静開眼時の MEP 変動抑制.....	115
第1節	目的.....	115
第2節	実験方法.....	116
第1項	被験者	116
第2項	実験システム	118
第3項	TMS の設定	120
第4項	コヒーレンス解析	121
第5項	トリガ閾値の設定方法.....	123
第6項	実験手順.....	125
第7項	データ解析	127
第3節	実験結果.....	128
第4節	考察.....	130
第1項	脳波コヒーレンス解析の意義.....	130
第2項	臨床応用への課題.....	132
第5節	結語.....	133
第6章	フィードバック型 TMS システムによる安静開眼時の MEP 変動抑制	134
第1節	目的.....	134

第2節	実験方法.....	135
第1項	被験者.....	135
第2項	実験システム.....	137
第3項	TMSの設定.....	139
第4項	コヒーレンス解析.....	140
第5項	初期トリガ閾値の設定方法.....	142
第6項	トリガ出力のフロー.....	143
第7項	実験手順.....	145
第8項	データ解析.....	147
第3節	実験結果.....	148
第1項	被験者の初期トリガ閾値.....	148
第2項	MEP 振幅の平均値.....	149
第3項	MEP 振幅の変動係数.....	150
第4項	実験時間の比較.....	151
第5項	各刺激に要する実験時間の変動係数.....	152
第6項	刺激時のトリガ閾値と Coh(β)の遷移.....	153
第4節	考察.....	155
第5節	結語.....	157
第7章	本研究の利点と限界.....	158
第8章	本研究の課題と展望.....	160
第9章	まとめ.....	163
	謝辞.....	165
	参考文献.....	166
	研究業績.....	174

第1章 序論

第1節 はじめに

臨床工学技士は、1987年に制定された臨床工学技士法に基づく国家資格であり、医師の指示の下に、生命維持管理装置の操作及び保守点検を行う事を業とする医療機器の専門医療職種である。医療機器の安全確保と有効性維持の担い手としてチーム医療に貢献している[1]。手術領域における臨床工学技士の役割は、医師の指示の下に、麻酔器をはじめとする「生命維持管理装置ならびに手術関連機器」の操作および保守点検について、医用工学を背景とした専門技術者として業務を遂行することとされている[2]。

脳神経外科手術や整形外科手術においては術中神経モニタリングと呼ばれる業務を担当し、手術が安全かつ円滑に実施されるような役割を担っている。この業務は、手術の影響によって障害される可能性がある脳や脳神経機能（視覚，聴覚，体性感覚など）をモニタすることによって周術期の神経損傷を回避する目的や，運動野や言語中枢などの局在や脳神経を同定する目的で遂行される。術中神経モニタリングの種類として主に，運動誘発電位（Motor Evoked Potential：MEP），体性感覚誘発電位（Somatosensory Evoked Potential：SEP），聴性脳幹反応（Auditory Brainstem Response：ABR）などが挙げられる[3]。

術中で測定される MEP (以下, 術中 MEP) によって得られる波形は, 手術操作以外の患者の周囲で起こる外的要因と患者の体内で起こる内的要因によって変動する [4]. 内的要因には体温・血圧・心電図など, 外的要因には手術時間・体位・刺激電極の接触インピーダンス・麻酔薬・術式など数多く存在する. 表 1-1 に MEP の変動に関与する要因を示す.

表 1-1 MEP の変動に関与する要因

外的要因	刺激装置	電極設置位置	刺激強度	
	測定環境・条件	照度	室温	開眼・閉眼
	生理的変化	食事	飲水	投与薬剤
	物理的変化	衣服の締め付け	体位	
内的要因	呼吸	酸素飽和度	呼吸状態	
	循環	血圧	心拍数	心電図
	代謝	発汗量	尿量	体液電解質濃度
	意識	眠気	脳内イメージ	疲労度
	神経・筋	自発筋電	脳波	関節角度
	固有情報	年齢	身長	体重

術中 MEP の変動が手術操作によるものか、それ以外の要因かの判別が難しい場合がしばしば見受けられる[5]。術者に心当たりがなければ、手術操作による変化と見なさないこともある。また、手術操作前後に MEP を比較した際は異常が見られなかった場合でも、術後に神経症状が見られるケースもあり、同一条件下で導出した MEP であっても振幅が不安定で変動することが報告されている[6,7]。このような MEP 振幅の変動から偽陽性が生じやすいため、神経機能評価がばらつくという現状がある。しかし、この問題を解決する有効なガイドラインや規定などは未だ策定されておらず、各施設の判断に委ねられている。

第2節 先行研究と本研究の目的

第1項 先行研究

Kiers らは 1993 年に発表した論文において、MEP の変動要因を調べるために TMS の刺激強度、短母指外転筋(Abductor Pollicis Brevis muscle : APB)の H 反射と MEP の比較、刺激間隔の検討を行った[8].

TMS の刺激強度の実験は 5 名の被験者で行われた。TMS は右手の第一背側骨間筋 (First dorsal interosseous : FDI)の安静時の運動閾値に対して 110~140%を 10%刻みの強度で 30 回ずつ、計 120 回の刺激を行った。刺激間隔は 15~30 [s]のランダム間隔で行った。結果を図 1-1 に示す。縦軸が MEP の変動係数、横軸が刺激強度を表し、各プロットが被験者を示す。結果は全被験者で刺激強度が増加するにつれて MEP の変動が徐々に減少することが報告された。

APB の H 反射と MEP の比較を目的とした実験は 1 名の被験者で行われた。APB の H 反射は手首の正中神経の電気刺激によって誘発し、電気刺激の 50 [ms]後に皮質磁気刺激が行われた。また電気刺激と皮質磁気刺激のペア刺激が 49 回、刺激間隔 20 [s]で行われた。図 1-2 に結果を示す。横軸は刺激回数、縦軸は各振幅値を示す。結果は皮質磁気刺激による APB の MEP の変動係数が 0.82、正中電気刺激による APB の H 反射の変動係数が 0.24 であった。また、MEP と H 反射の相関係数は 0.28 であり弱い正の相関があった。この結果より、MEP の変動が H 反射の変動に比べ大きいことから MEP

の変動要因が皮質に存在することを示唆している。

刺激間隔の実験は5名の被験者で行われた。TMSの強度はFDIの安静時運動閾値の120%、300回の刺激を行った。刺激間隔は5[s]、15[s]の2パターンであり、1~50回、81~130回、161~210回、241~260回の刺激は15[s]間隔でそれ以外は5[s]間隔で行われた。結果は時間経過によるMEPの平均振幅値に差はなく2つの刺激間隔の間の変動係数にも差がないことが報告された。

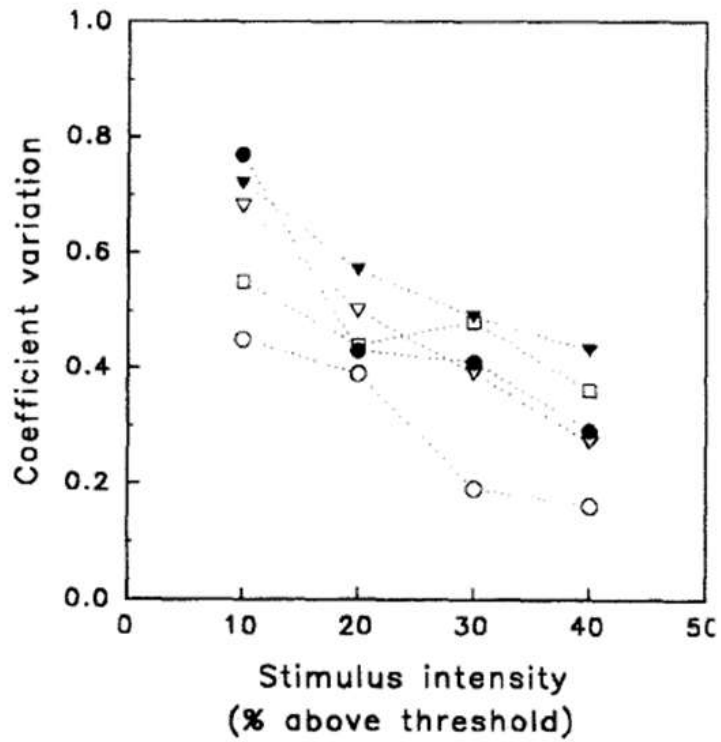


図 1-1 TMS 強度と MEP の変動 (参考文献[8], p 418 より引用)

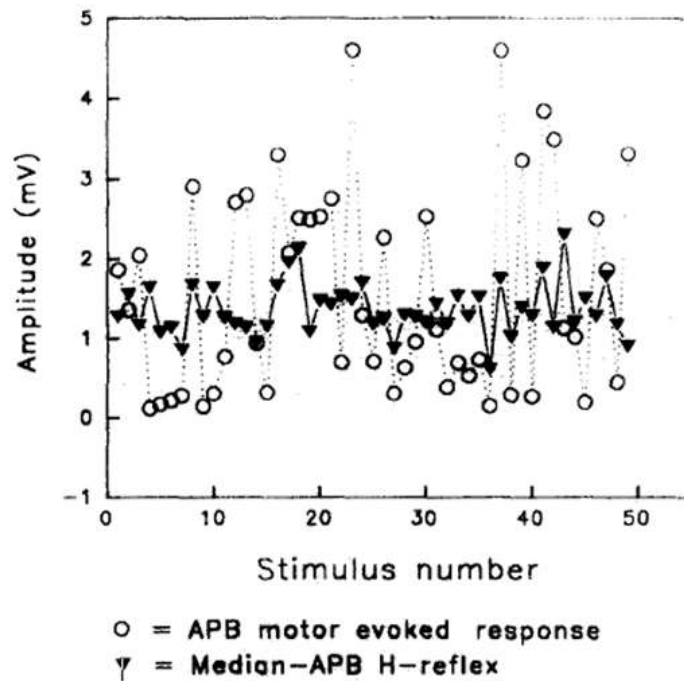


図 1-2 APB の MEP と H 反射の振幅変動 (参考文献[8], p 420 より引用)

Ellaway らが 1998 年に発表した論文では、心拍による大脳皮質の刺激コイルとの変位が MEP 振幅の変動に寄与しないこと、MEP 振幅の変動は皮質脊髄路の興奮性を反映する大脳皮質が影響を及ぼしており、それは広範囲の両側成分を含んでいると結論付けている[9].

この研究には 5 人の健常者が参加し、2 台の TMS 装置を用いて同時に両側運動野を 50 回刺激し、両側の末梢筋から誘発された MEP の解析を行った。図 1-3 に、ある被験者の 50 回の刺激により誘発された、連続する 4 つの試行の MEP を示す。MEP は左右 2 つずつの末梢筋から測定された。図 1-4 に同じ被験者の異なる末梢筋から誘発された MEP 振幅を相互にプロットしたグラフを示す。この結果から、異なる末梢筋における MEP 振幅の間には正の相関が見られ、この関係は同側の異なる末梢筋だけでなく、対側の同じ末梢筋や異なる末梢筋にも適用されると述べられている。

次に、4 人の被験者で、心電図の QRS 波を基準に TMS をトリガさせた場合とランダムに TMS をトリガさせた場合の、左右の下肢筋から誘発された MEP 振幅の平均変動係数を図 1-5 に示す。この結果から、TMS が心電図を基準にトリガされた場合とランダムにトリガされた場合での変動に統計的な差がなかったと述べられている。

また、考察において、各末梢筋の MEP がただ一つの筋肉から引き起こされたものではないことを挙げ、TMS による MEP 振幅の変動は多くの末梢筋に対する左右の皮質脊髄路の興奮性が同時に変動した結果だと推察している。こうした大きな興奮性の変化

は、神経興奮が皮質脊髄路を下降する発生源の脳皮質か脊髄の運動ニューロンプール、あるいはその両方の場所で起こる可能性があるとして述べられている。そして考察の最後で、被験者の覚醒度の変化が両側脳皮質に影響を与えることで、異なる末梢筋間での MEP 振幅の相関性を生じさせている可能性と、刺激側と同側の皮質脊髄路の興奮性は同側末梢筋の MEP を誘発させないまでも、対側で誘発される MEP に関与している可能性を説明し、締めくくっている。

この先行研究から、両側の脳皮質興奮性の相関を定量化することのできる指標を用いて TMS をトリガさせ、MEP を誘発させることにより MEP 振幅の変動抑制に寄与できるのではないかと考えた。この指標の詳細については、本論文の第2章で説明する。

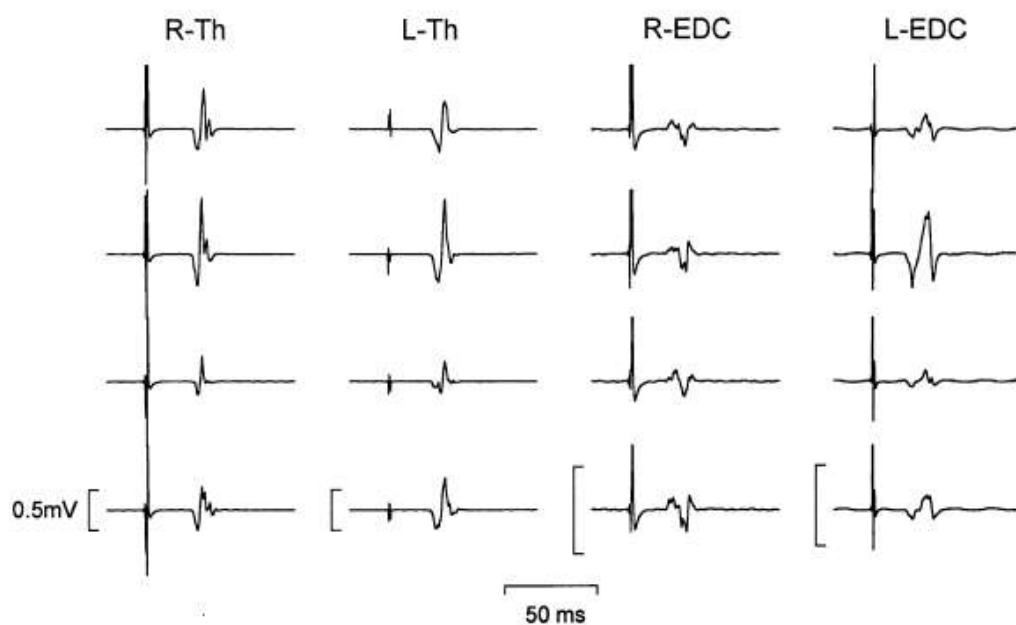


Fig. 4. Responses evoked in each of 4 muscles to 4 successive (top to bottom) bilateral magnetic stimuli (subject 1). The stimulus intensity of both stimulators was 45% MSO. Note that the amplitude of the cMEP varies between successive responses. Visual inspection suggests a positive correlation between the cMEP amplitudes across the 4 muscles.

図 1-3 連続する 4 つの試行の MEP (参考文献[9], p.108 より引用)

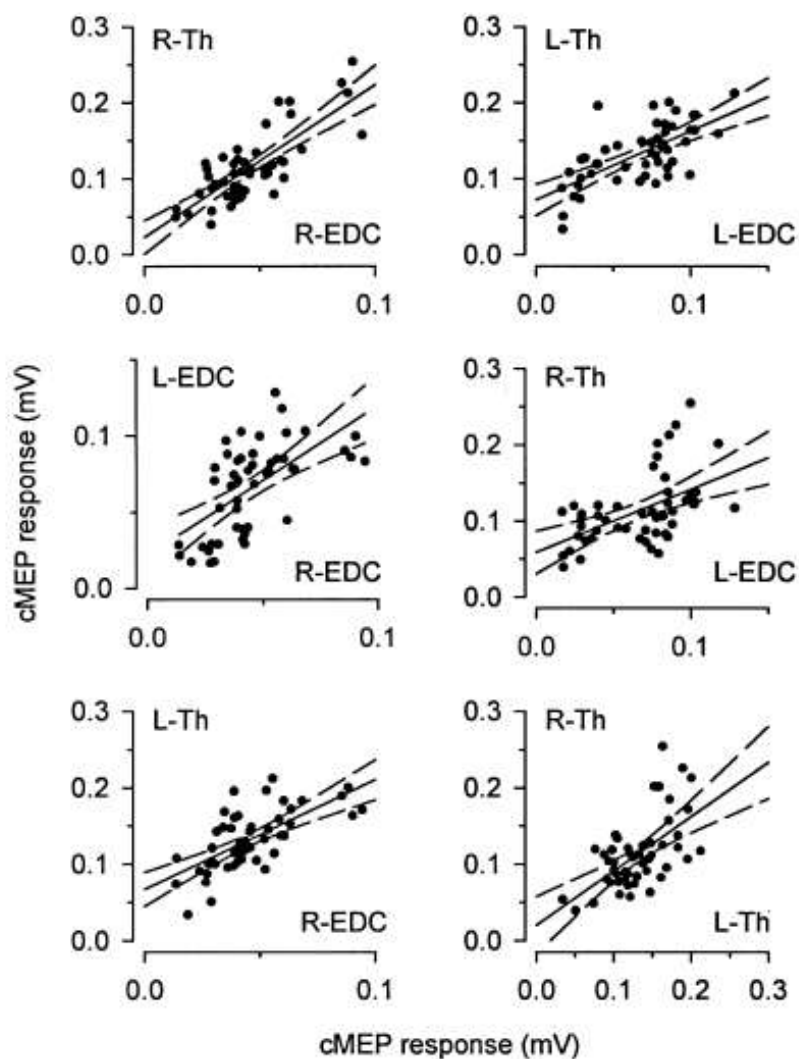


Fig. 5. Relation between the amplitudes of cMEPs in different muscles to bilateral magnetic stimulation. All the data derive from a single trial (same trial as in Fig. 4) of 50 bilateral magnetic stimuli. Linear regression lines (solid) and 95% confidence limits (dotted lines) are shown on each plot. The correlation coefficients were statistically significant ($P < 0.05$) for all 6 plots.

図 1-4 異なる末梢筋の MEP 振幅を相互にプロットしたグラフ

(参考文献[9], p.109 より引用)

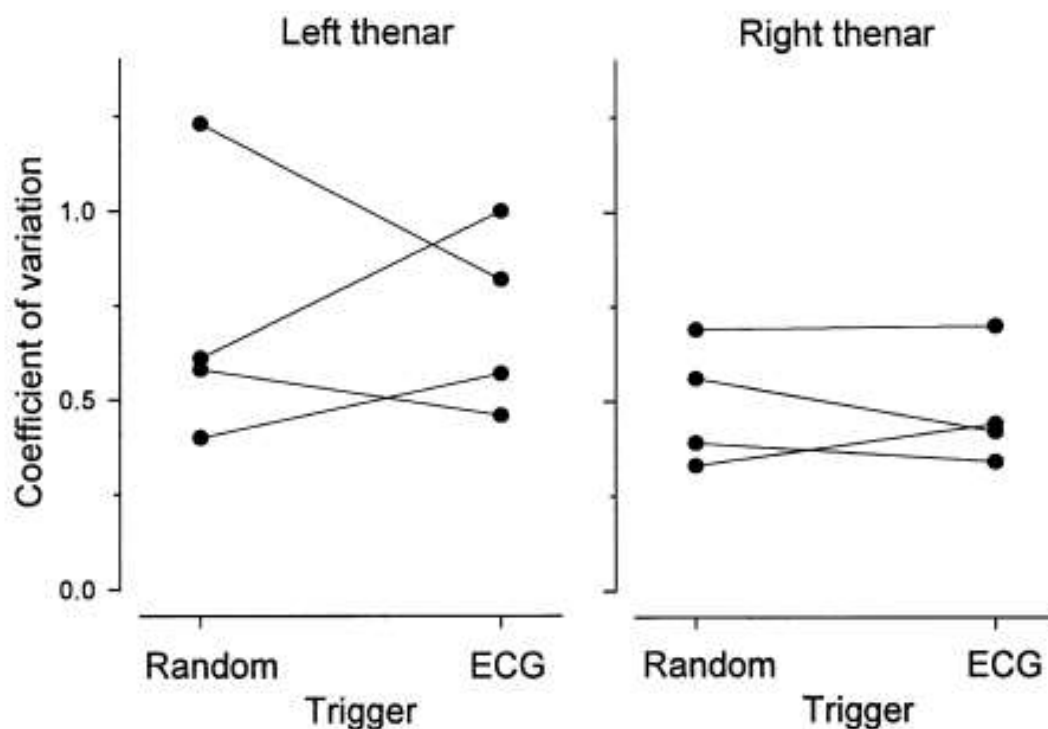


Fig. 7. Lack of a relationship between variability in amplitude of the cMEP and the cardiac cycle. Variability (coefficient of variation) was assessed in trials of 50 bilateral magnetic stimuli in 4 subjects (subjects 1–4) for left and right thenar muscles. Variability was assessed both in trials when the magnetic stimulator was triggered at random intervals and in trials when the stimulator was triggered from the ECG. There was no statistical difference in the variability of the amplitude of cMEPs when triggered at random or by the ECG (Student's paired t test, $P > 0.05$).

図 1-5 心電図トリガの有無による MEP 振幅の平均変動係数

(参考文献[9], p.110 より引用)

Warren らが 2006 年に発表した論文では、被験者が末梢筋の活性度を低レベルで維持した場合に、TMS を用いて大脳皮質の興奮性の変動が抑制されるかどうかを検証した。また、重回帰分析を用いて、MEP 振幅の変動について刺激強度および刺激前の筋電位への依存性について検討した[10]。

8 名の被験者を対象に、指を伸ばそうとした時に生じる等尺性力と伸展力を視覚的に表示し、伸展力を最大レベルの 0%、5%、10% で随意運動を制御させながら、大脳皮質に様々な刺激強度 (0.9~1.6MRT) の TMS を与えて、その制御された末梢筋の刺激前の筋電位と MEP 振幅の変動について評価を行った。その結果、0% の時よりも 5% および 10% に伸展力を制御した時の方が、刺激強度が高くなるにつれ MEP 振幅は大きくなったが (図 1-6)、変動係数は概ね小さくなった (図 1-7 左列 A)。一方、変動量は 0% の時よりも 5% および 10% の時で増加したが、刺激強度の増加による一貫した変化はみられなかった (図 1-7 左列 B)。このことから、安定した低レベルの筋活性度を維持することが、大脳皮質と脊髄の興奮性を安定させることに寄与すると述べている。

重回帰分析では、刺激強度と刺激前 95 [ms] の平均筋電位に対する MEP 振幅への依存性を評価した。ほとんどの被験者で、刺激強度と一定の筋活性度における平均 MEP 振幅の間に非線形関係があるにも関わらず (図 1-7 右列 A, B, C)、刺激強度および刺激前の平均筋電位を独立変数とする重回帰分析から予測される MEP 振幅と、実際の

MEP 振幅の間に強い正の相関が確認された (図 1-8)。また、決定係数は直線的なりクルートメント曲線を生じる 0.9~1.4RMT の刺激強度のみでは 0.44 から 0.79 の範囲であった (表 1-2)。そのため、刺激強度だけでは重回帰の適合性が改善されなかった。また、刺激強度と刺激前の筋電位レベルの回帰係数の間に逆相関があったことに注目し、刺激強度が MEP 振幅に強く影響する被験者では、刺激前の筋活性度が MEP 振幅を減少させる傾向があるとし、TMS により得られた MEP 振幅は刺激強度と刺激前の筋電位レベルに線形的に依存すると報告されている。

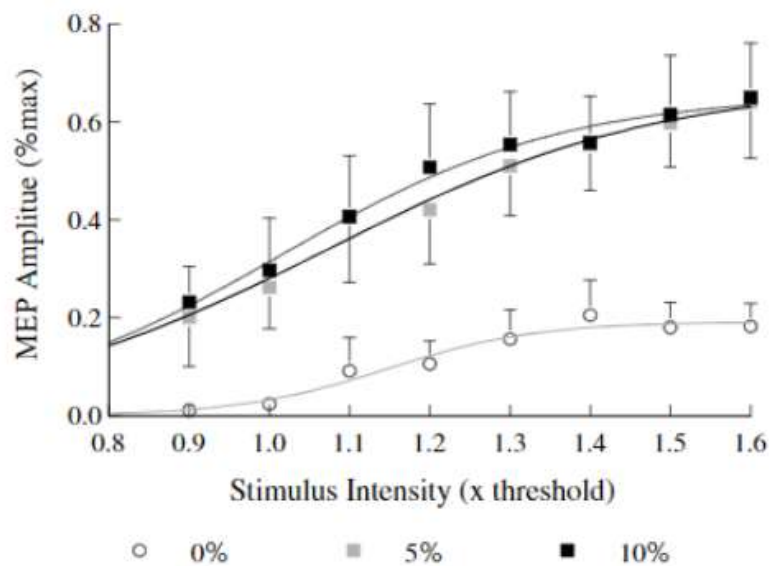


Fig. 2 Peak-to-peak MEP amplitude versus stimulus intensity (relative to resting motor threshold) for three different levels of finger extensor force (0, 5, 10% of voluntary maximum). Each point is the average MEP amplitude for eight subjects at one stimulus intensity. The three plotted lines are best-fit non-linear (Boltzmann equation) regression lines for 0, 5 and 10% contraction levels. The error bars represent the mean of the standard deviations of MEP amplitude for eight subjects

図 1-6 刺激強度の違いによる MEP 振幅 (参考文献[10], p.380 より引用)

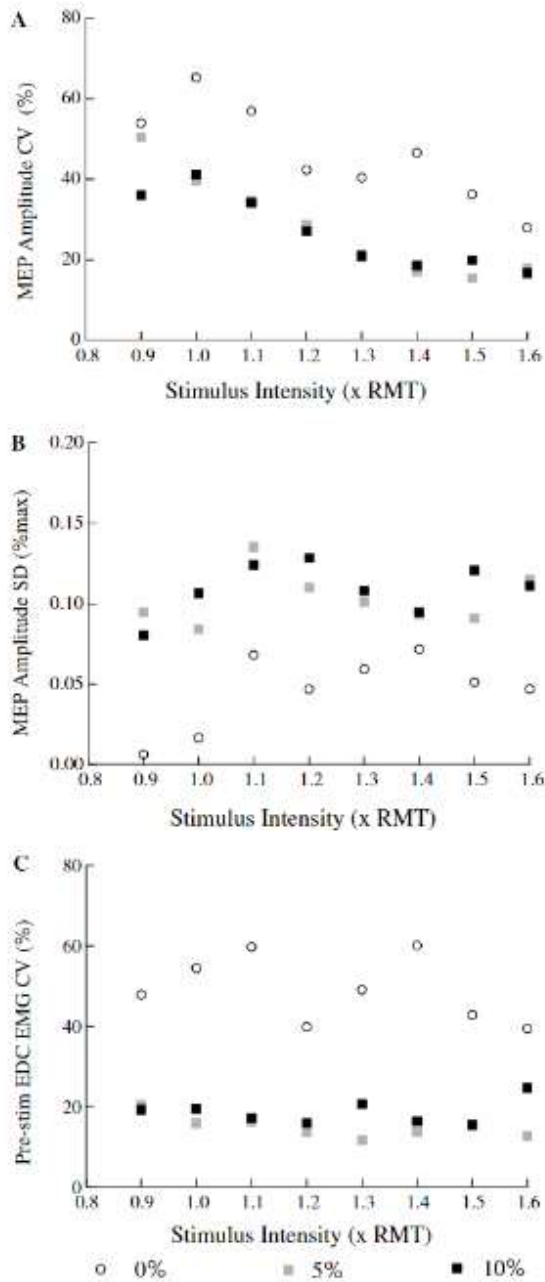


Fig. 3 a Mean coefficient of variation (CV) of peak-to-peak MEP amplitude versus stimulation intensity at different muscle contraction levels. b Mean absolute variability (SD) of peak-to-peak MEP amplitudes (% of max MEP) versus stimulus intensity at different activation levels. c Mean coefficient of variation of pre-stimulus EMG levels versus stimulus intensity at three different finger extensor contraction levels (0, 5 and 10% of maximum voluntary force). Each plotted point is the mean of within-subject coefficients of variation or standard deviations from eight subjects at a single stimulus intensity and activation level

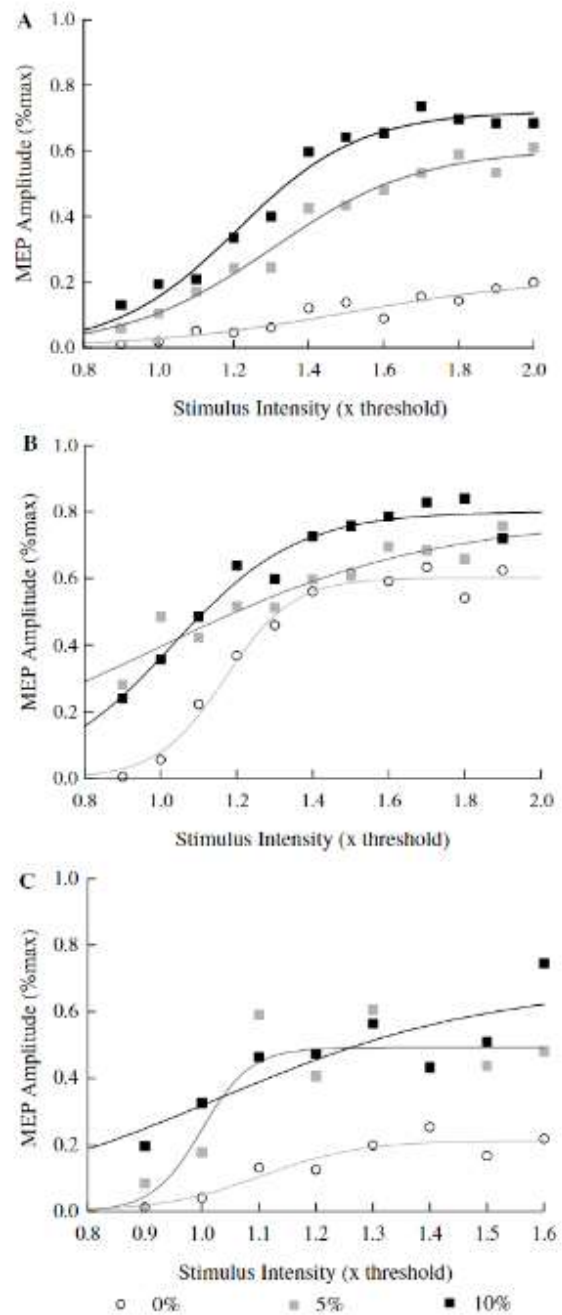


Fig. 4 Motor cortex recruitment curves (peak-to-peak MEP amplitude versus stimulus intensity) at different pre-stimulus activation levels for three subjects (a, b, c). Each plotted point is the mean MEP amplitude for five consecutive stimuli at one stimulus intensity and contraction level (0, 5, 10% of maximum voluntary finger extensor force) in a single subject. The three plotted lines are best-fit non-linear (Boltzmann equation) regression lines for 0, 5 and 10% contraction levels

図 1-7 刺激強度の違いによる実験結果 (参考文献[10], p.381 より引用)

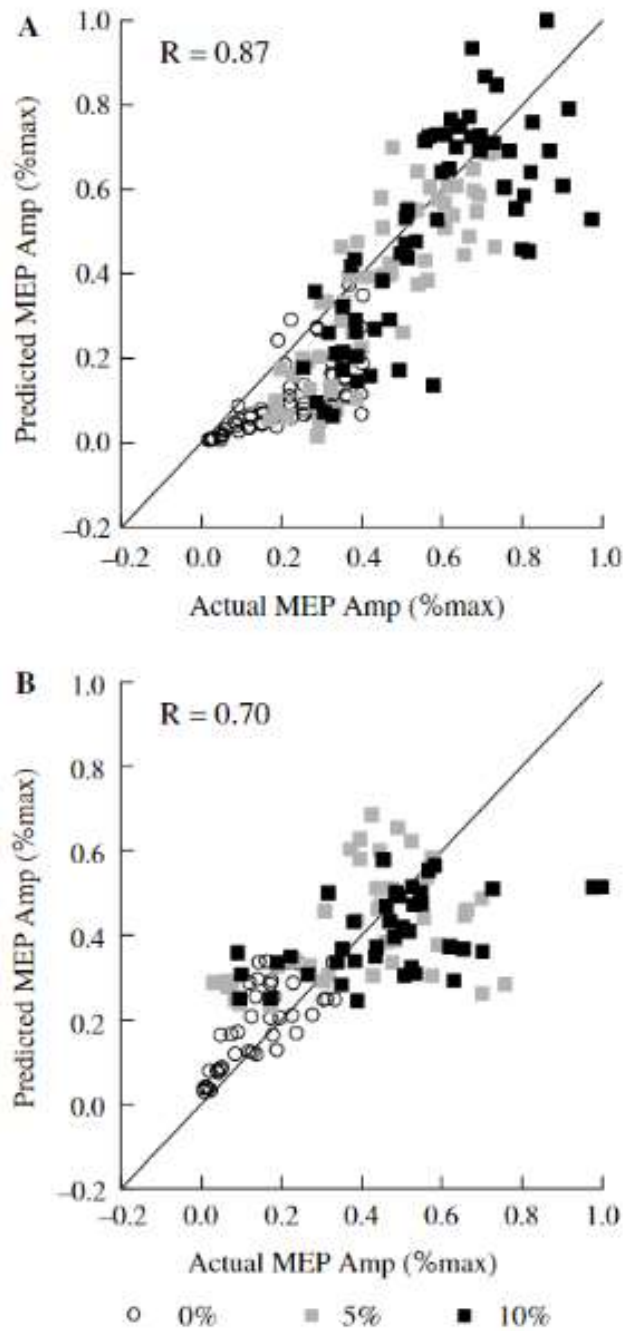


Fig. 5 Scattergraphs showing actual MEP amplitude versus MEP amplitude predicted from linear multiple regression with stimulus intensity and average pre-stimulus EMG amplitude as independent variables in two subjects. Each *plotted point* represents the peak-to-peak amplitude of a single MEP in one subject

図 1-8 実際と予測の MEP 振幅を示す散布図 (参考文献[10], p.382 より引用)

表 1-2 各被験者の決定係数と回帰係数（参考文献[10], p.383 より引用）

Table 1 Coefficients of determination and regression coefficients for each subject

Subject	Coefficient of determination			Regression coefficients		
	Linear All SI ^a	Linear 0.9-1.4RMT ^b	Non-linear All SI	PreEMG ^c	0,5,10% ^d	0% ^e
1	0.8	0.79	0.78	39.39	0.12*	0.09
2	0.56	0.67	0.61	7.05	0.83	0.56
3	0.64	0.72	0.60	18.85	0.53	0.26
4	0.64	0.71	0.68	8.62	0.95	1.11
5	0.76	0.74	0.76	15.18	0.60	0.26
6	0.44	0.44	0.44	27.31	0.52	0.15
7	0.49	0.53	0.44	24.37	0.62	0.48
8	0.64	0.66	0.67	32.25	0.84	0.24

^aStimulus intensity^bResting motor threshold^cPre-stimulus activation level^d0, 5, 10% contraction levels^e0% contraction level only* $P > 0.05$ (*ns* not significant)

Ogata らが 2019 年に発表した論文では、MEP と脳電位の相関に関する検討を行い、大脳皮質一次運動野の興奮性は刺激直前の脳波律動性で予測できることを示唆している[11].

その中で、EEG をサンプリング周波数 1 [kHz] で計測し、1 秒ごとに切り分けられたデータを 0.1 秒ごとに FFT することで EEG のパワースペクトルに基づき TMS が行われるオンライン刺激システムを開発した (図 1-9).

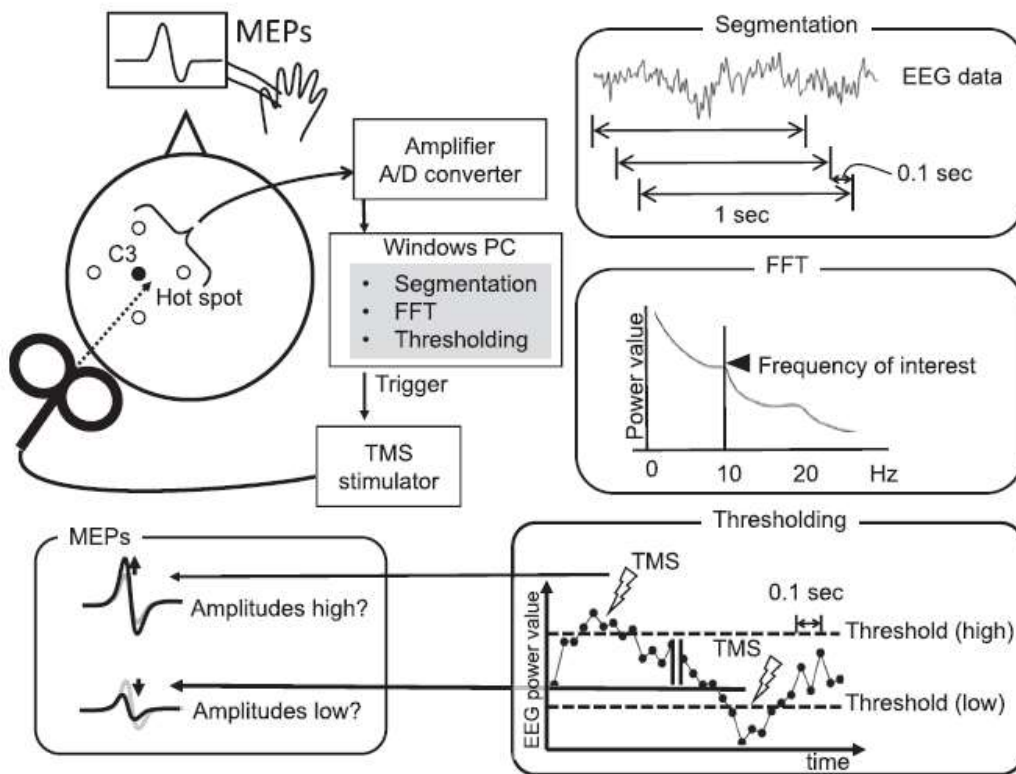


図 1-9 システムの概要 (参考文献[11], p.1511 より引用)

システムを用いた TMS は実験前の EEG の α 帯域および β 帯域の最小値の 10% を low 条件, 最大値の 90% を high 条件としてそれぞれ行われた。また, 1 セッションを 2 分とし合計 5 セッションを被験者 18 名それぞれに実施した。実験結果を図 1-10 に示す。左のグラフが α 帯域のパワースペクトル密度による刺激, 右のグラフが β 帯域のパワースペクトル密度による刺激によって得られた結果である。「C. MEP amplitudes」で有意差が確認できるが, 横軸は脳電位のパワースペクトル密度の条件, 縦軸は MEP 振幅を表す。この結果より, α 波のパワースペクトル密度が大きい場合に TMS を与えると MEP 振幅が高くなり, β 波のパワースペクトル密度の大きさは MEP 振幅に影響しないと報告している。また, この関係は開眼条件と 1 [mV] 程度の振幅を得る刺激強度に依存するとしている。

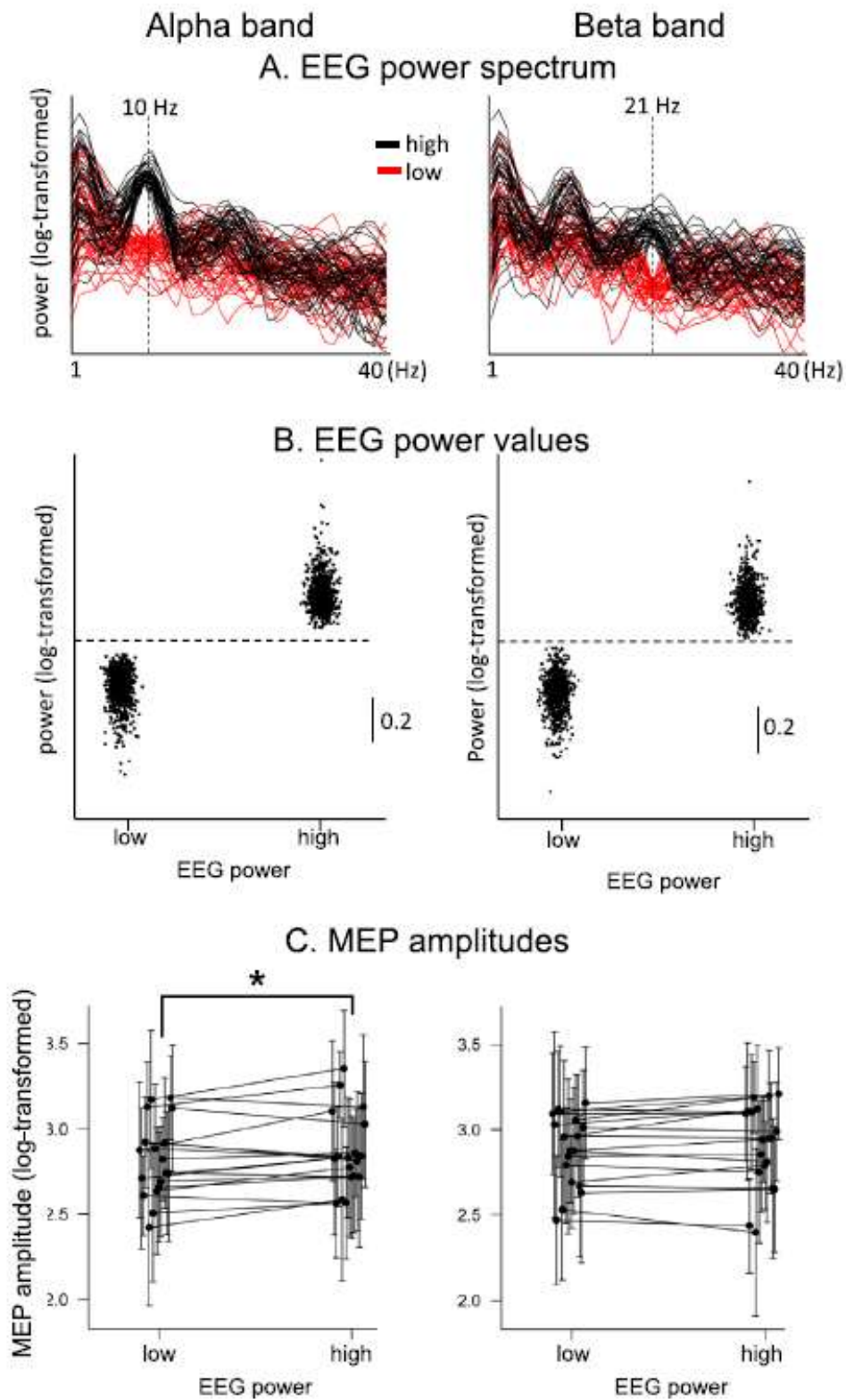


図 1-10 実験結果 (参考文献[11], p.1514 より引用)

第2項 本研究の目的

術中 MEP の神経機能評価において、評価がばらつく原因となる MEP 振幅の変動を抑制できれば、術中合併症の回避に寄与し、手術成績の向上に貢献できると考えた。

術中 MEP では電気刺激が用いられるが、全身麻酔下で実施されるため[12]、患者は苦痛をほとんど感じない。よって、覚醒下の患者に電気刺激を用いて MEP を誘発させた場合、衝撃とともに苦痛を感じる。一方、脳卒中後のリハビリテーションやうつ病治療などに適用がある経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation : TMS) は、コイルを用いた磁気刺激のため低侵襲であり比較的安全性が高く、覚醒下の患者に使用できる[13, 14]。大脳皮質一次運動野 (M1) へ TMS を与えると、M1 から皮質脊髄路を経て運動ニューロンに至る遠心性信号が TMS により末梢筋に伝えられ、MEP を誘発することができる[15, 16]。一般的に I-wave , D-wave を誘発する術中 MEP の電気刺激よりも、主に I-wave だけを誘発する TMS の方が 1.5~2.0 [ms]遅れて筋電図反応が出現するという違いはあるが、I-wave , D-wave ともに錐体路を下降し脊髄前角細胞を発火させるという部分で、MEP 誘発の機序は両者とも同様といえる[17]。したがって、覚醒下の被験者に対し TMS を用いて誘発された MEP を検証することにより、術中の MEP 振幅の変動がある程度予測できると考えられる。

本研究では、MEP 導出時の刺激部位が大脳皮質一次運動野であることから[18]、刺激直前の脳電位の状態に着目し、健常成人を対象に TMS を用いて MEP を誘発する実

験を行った。第2章では、本研究において MEP の変動を検証するシステムの開発を行った。第3章では、開発したシステムを使用するにあたり被験者の開眼・閉眼の違いによる MEP の変動の比較を行い、実験時の被験者の状態を決定した。第4章では、第3章で決定した被験者の状態で、開発したシステムを用いたランダム間隔の TMS を与えて MEP を誘発させ、得られたデータより MEP の変動抑制に寄与する刺激時の条件を調査した。その結果を踏まえ、第5章では開発したシステムをオンラインで用いて、MEP の変動抑制に有用であるか否かを検証した。第6章では、開発したシステムに第5章での結果に基づいたある機能を追加し、実験時間の制御と MEP の変動抑制が両立可能であるか否かを検証した。本研究では、術中 MEP 測定への応用につながる MEP 変動抑制システムの開発を目的とし、以上の検証をおこった。なお、第3章は参考文献[19]、第4章は参考文献[20]、第5章は参考文献[21]、第6章は参考文献[22]となる Sasaki らが報告した論文に基づき記載した。

第3節 術中 MEP の原理

第1項 術中 MEP の概要

脊椎・脊髄手術，脳外科手術，大血管手術では，術中において運動機能をモニタリングすることで，患者の術後の生活の質（quality of life：QOL）と直結する運動機能を温存することが重要となる．MEP は運動野を刺激することで下行性運動経路の機能を術中に評価できる術中神経モニタリングの一つとして臨床使用されている．1980 年，Merton と Morton が覚醒下のヒトに電気刺激（単発刺激）を用いて運動野を刺激し，末梢筋から誘発筋電図を記録したのが始まりである．しかし，全身麻酔下では興奮性シナプス後電位（excitatory postsynaptic potential：EPSP）が抑制されるため，単発刺激では誘発筋電図を記録できなかった．1993 年，Taniguchi らが 3-5 連のトレインパルスによる電気刺激を用いることにより，全身麻酔下での MEP の安定した記録に成功した [23]．これにより，術中 MEP モニタリングが普及する契機となった．全身麻酔下での MEP に用いられる電気刺激は，経頭蓋刺激または皮質刺激で行われ，硬膜外腔または硬膜下腔から直接的に D-wave，あるいは末梢筋から muscle MEP として複合筋活動電位（compound muscle action potentials：CMAP）が記録される [24, 25, 26]．

第2項 術中 MEP の機序

術中 MEP の記録部位は錐体路の最終地点である末梢筋と脊髄であり、前者は myogenic MEP、後者は spinal MEP と呼ばれる。運動野を電気刺激すると、錐体ニューロンの軸索が直接刺激されることにより発生する D wave と、錐体ニューロンの軸索にシナプス結合している介在ニューロンが刺激されることにより発生する数発の I wave が錐体路を 1.5~2.0 [ms]間隔で下降する。これは multiple descending volleys といわれ、これが脊髄前角細胞に到達すると時間的加重を生じさせ、細胞膜電位が上がり、何発目かの I wave により閾値を超えると前角細胞が発火し筋電図反応が出現する。これが myogenic MEP であり、脊髄に設置した硬膜外電極から導出される D wave と I wave を spinal MEP と呼ぶ。しかし、全身麻酔中は D wave よりも I wave が抑制されやすいため、EPSP は蓄積せず myogenic MEP を得るのが難しくなる。そこで、I wave の代わりに脊髄前角細胞の EPSP よりも短い速さで連続する刺激(3~5 連のトレインパルス刺激)を与えた場合、麻酔薬によって抑制された EPSP が蓄積して運動神経の発火閾値に達することができるため、myogenic MEP を導出することが可能となる。図 1-11 にその概要を示す。これが通常、術中で施行される MEP である[5]。

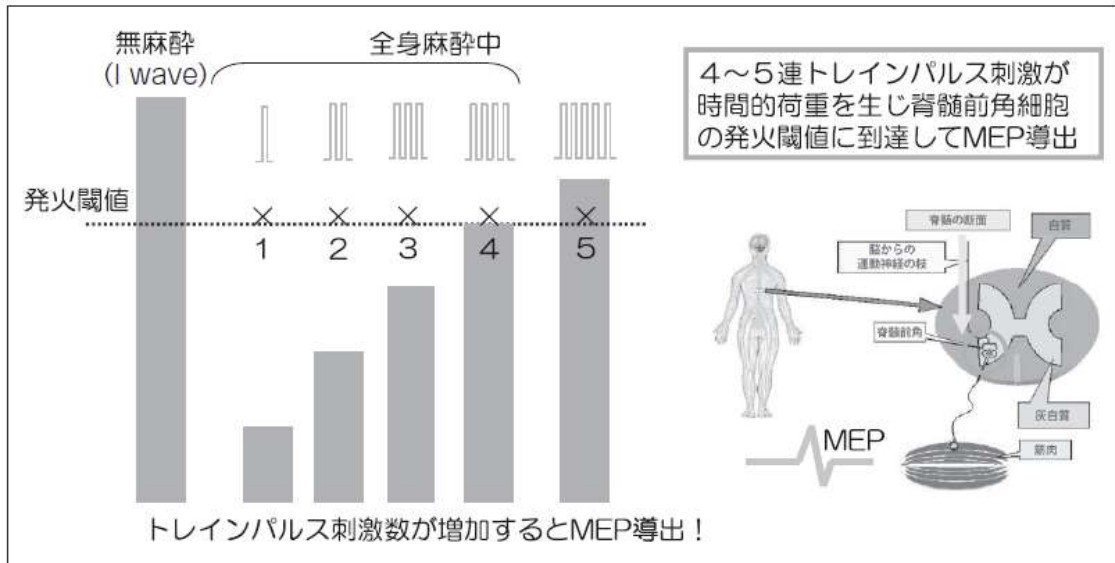


図 1-11 脊髄前角細胞の発火イメージ (参考文献[5], p.876 より引用)

第3項 術中 MEP の実際

I. 刺激方法

運動野の電気刺激は，経頭蓋刺激または皮質刺激によって行われる。

経頭蓋刺激では頭皮や頭蓋骨を介し運動野を刺激するため高電圧または高電流を用いる。刺激電極には一対（陽極と陰極）の皿電極，コークスクリュー電極，皮下針電極が用いられる。刺激電極の設置位置は国際 10-20 法に従って，C3/C4 とするのが一般的であるが，C3/C4 の 2 [cm] 前方なども使用されている (図 1-12)。より内側の C1/C2 の使用も可能である。刺激を与えたい半球上の電極を陽極とする。電極間距離が広い C3/C4 での刺激は，より深部（尾側）まで刺激電流が到達する [27]。

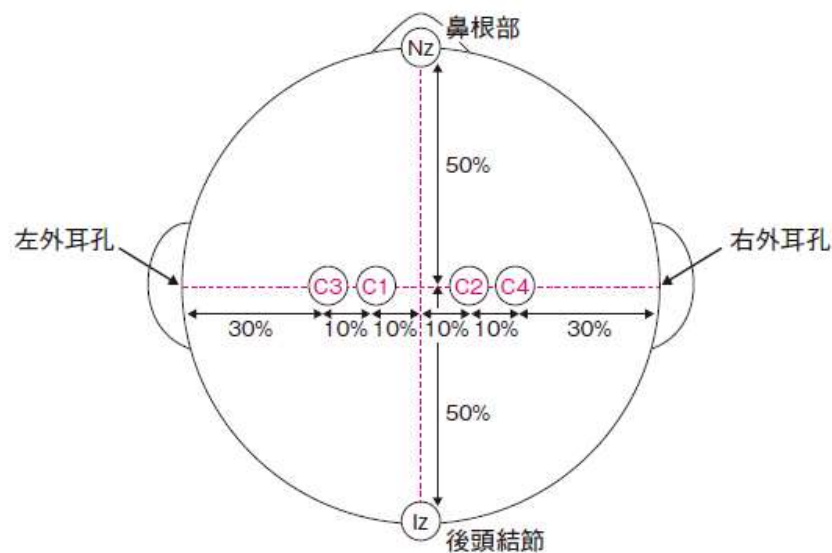


図 1-12 経頭蓋刺激の刺激電極の位置（参考文献[26]，p.7 より引用）

全身麻酔下では脊髄前角細胞における EPSP が抑制されるため、単発刺激では MEP を記録できない。EPSP が持続する 7~10 [ms] の間に次の刺激を与えることで EPSP が一時的に蓄積される。通常、全身麻酔下では 2~5 [ms] の刺激間隔 (interstimulus interval : ISI) で 4~6 連のトレインパルスを行うことで、運動ニューロンが発火閾値に達し myogenic MEP が記録できる (図 1-13)。刺激強度は定電圧刺激で 500 [V]、または定電流刺激で 200 [mA] を上限である。パルス幅は通常、定電圧刺激で 0.05 [ms]、定電流刺激で 0.2~0.5 [ms] に設定する [27]。

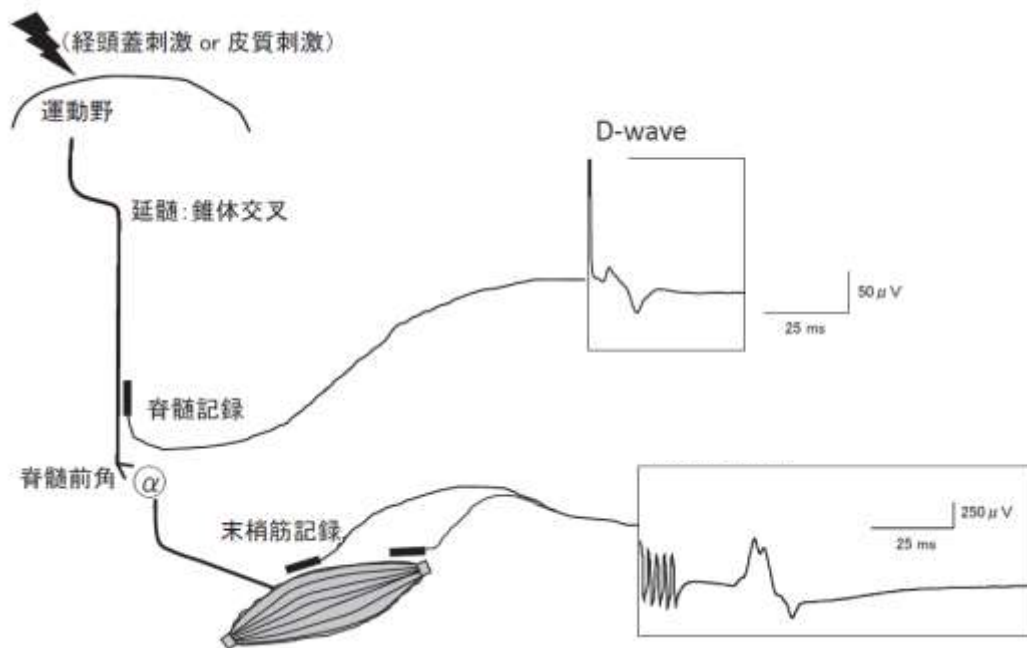


図 1-13 術中 MEP の刺激経路 (参考文献[27], p.701 より引用し一部改変)

皮質刺激は経頭蓋刺激に比べ弱い強度で刺激できるため、局所的な範囲で運動野を同定可能なことから経頭蓋刺激時よりも術中での評価の精度が高く、また刺激時の体動が小さくなるという利点がある。刺激電極には、グリッド状または帯状に電極が配置されたシート状の硬膜下電極を使用する。刺激電極は直接、運動野の上に設置する。通常、硬膜下電極設置前に SEP を施行し、中心溝を同定することで運動野の位置を推定する。設置後は電極が動かないように固定する。刺激条件は経頭蓋刺激と同様、2~5 [ms]の ISI で4~6連のトレインパルスを用いて刺激する。通常、定電流刺激を用い、パルス幅は0.2~0.5 [ms]に設定する。刺激強度は15~25 [mA]程度の閾値上刺激で設定する[27]。閾値上刺激は、20~50 [μ V]以上の振幅が得られる最小の刺激強度から10~20%程度強い強度で刺激する方法である。術中 MEP では通常、閾値上刺激を用いて局所的に刺激し術野より末梢側が刺激されないようにする。刺激が強すぎると手術操作に関わらず MEP が誘発されやすく、適正な評価が難しいからである

(図 1-14).

ちなみに、国際臨床神経生理学会では50%以上の確率で50 [μ V]以上の MEP 振幅が得られる強度を刺激閾値としているが、全身麻酔下での規定は定められていない[5, 27].

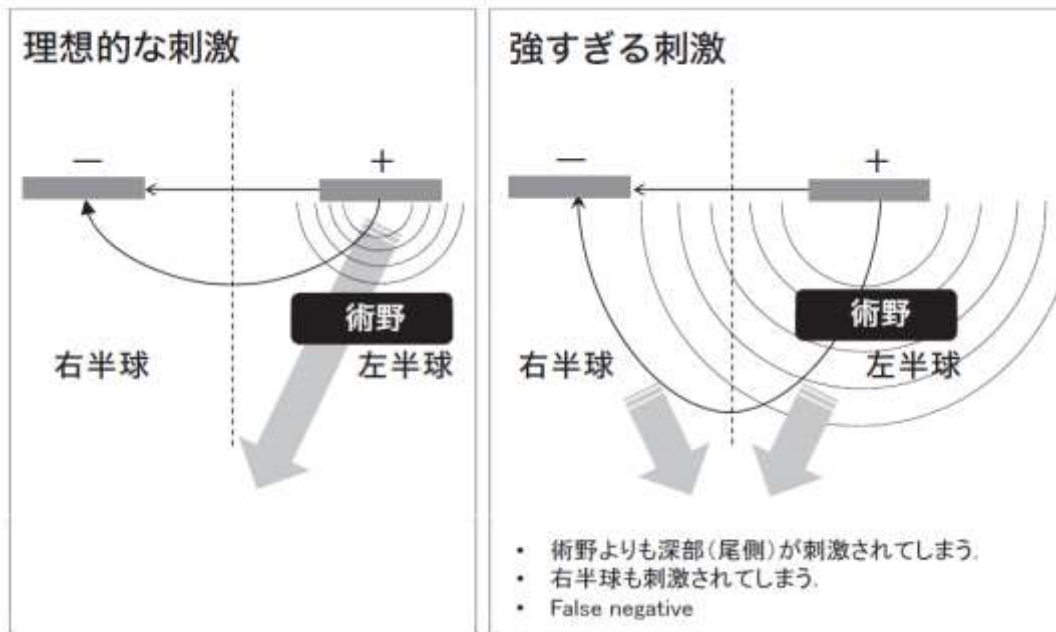


図 1-14 術中 MEP での適正な刺激 (参考文献[27], p.703 より引用)

II. 記録方法

myogenic MEP は、四肢の末梢筋から導出される。ただし、麻酔薬や筋弛緩薬の影響を受けやすいため、術中 MEP 記録時は使用する薬剤が限定される。記録電極には一対（探査電極（-）と基準電極（+））の表面電極（皿電極、貼付型ディスプレイ電極）または皮下針電極が用いられる。電極は探査電極（陰極）を筋腹（belly）、基準電極（陽極）を比較的の不活性な近接部である腱（tendon）に設置する（belly-tendon 法）。導出する末梢筋は、上肢では短母指外転筋、前腕、上腕二頭筋、三角筋などが用いられる。下肢では、母趾外転筋、前脛骨筋、腓腹筋などが用いられる。

D-wave（spinal MEP）は脊髄硬膜外または硬膜下で記録される。刺激部位と記録部位の間にはシナプスがないため、麻酔薬の影響を受けない。記録電極には硬膜外カテーターの先端から 1.5 [cm] 間隔で 2~3 個の電極が付いたものが用いられる。電極は脊髄が露出する手術でも、目視下で記録電極を硬膜外腔または硬膜下腔に設置するが、脊髄露出のない手術でも経皮的に記録電極を挿入可能である [27]。

III. MEP 振幅の測定

末梢筋で記録された MEP 波形の最大ピークと最小ピークの差 (peak to peak) を測定する。侵襲的な手術操作前に、基準となる MEP 振幅を記録しておく (ベースライン MEP)、手術操作中は持続的に MEP を測定し、その振幅値とベースライン MEP を比較し評価を行う。振幅低下が確認できる場合は執刀医に警告を促す。近年の myogenic MEP では、脳外科手術では 50%以上の低下、脊椎・脊髄外科や大血管手術では 80%以上の低下を警告基準としている。

手術開始後は刺激電極の移動が難しくなるので、麻酔導入後かつ手術開始前に MEP を記録する。これをベースライン MEP と呼ぶ。ここで、麻酔導入時に使用した筋弛緩薬の効果が切れていない場合は MEP が得られないため、麻酔科医に筋弛緩薬に対する拮抗薬の依頼をしたり、筋弛緩薬の血中濃度の状況を確認したりする必要がある。また、MEP は生理学的な要因と麻酔薬の影響を受けるため、基準となる MEP と比較時の MEP の背景因子を揃えておく必要がある。そのため、基準となる MEP (ベースライン MEP) を侵襲的手術操作の直前に記録し直すことが望ましい。ベースライン MEP と手術操作後の MEP を比較する際は、同じ末梢筋での振幅値の変化を確認し評価する。

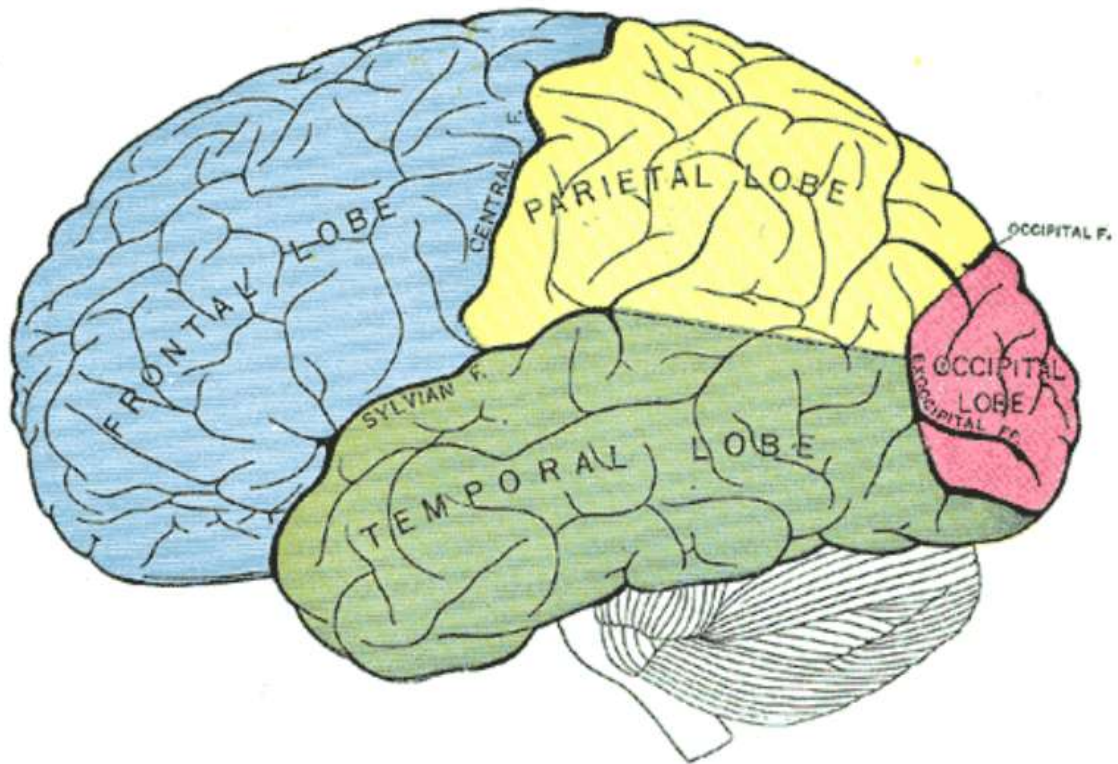
術野の対側、つまり健側から得られる myogenic MEP は手術操作の影響を受けない。これをコントロール MEP と呼ぶ。コントロール MEP は生理学的要因や麻酔薬の

影響を受けるため、術側 MEP の低下が見られた場合はコントロール MEP を確認し、その低下が手術操作によるものか生理学的要因または麻酔薬によるものか判断することができる。脊椎・脊髄外科では術野より近位側の神経が支配する上肢筋で、脳外科手術では術野と同側の上下肢筋でコントロール MEP が得られる [27].

第4節 MEPに関わる運動機能の原理

第1項 脳の構造

図1-15に脳の左外側面を示す。脳は、前頭葉・頭頂葉・側頭葉・後頭葉の4つの部位に区分される。脳の表面は、脳溝と呼ばれる溝と、それらの間で曲がりくねった形で盛り上がっている脳回で形成される。脳溝の代表的なものに中心前回と中心後回を隔てる中心溝がある。機能的には中心前回は無意識運動を、中心後回は体性感覚の認知の役割を担っている。外側溝の深部には島葉（島とも呼ばれる）が存在する。脳に浮腫が起きている場合、脳溝は圧迫されて狭くなる。一方、脳がアルツハイマー病などで萎縮すると、脳回の体積が減るため脳溝が拡大する。



Principal fissures and lobes of the cerebrum viewed laterally.

図 1-15 脳の左外側面 (参考文献[28], FIG.728 より引用)

第2項 大脳新皮質におけるブロードマンの領野

大脳新皮質とは、大脳の表面を占める皮質構造のうち進化的に新しい部分である。合理的で分析的な思考や、言語機能をつかさどる、大脳皮質の部位によって微細なニューロンの分布様式の違いが認められる。基本的に同じようなニューロンの分布様式を持つ大脳皮質の小領域を、「領野」あるいは「野」と呼ぶ。各領野の区分は、皮質の各層におけるニューロンの分布様式に基づいている。図 1-16 に示した脳地図では、各領野の大きさには個人差があるものの、今日でも標準的な図として使用されている。この図は、20世紀初頭の解剖学者ブロードマン（Korbinian Brodmann, 1866-1918）が、1個の脳のすべての皮質の細胞構築を詳細に調べた末に作成されたものである。重要な領野として次のものが挙げられる。

- ・ 1, 2, 3 野：一次体性感覚野
- ・ 4 野：一次運動野
- ・ 17 野：一次視覚野
- ・ 41, 42 野：聴覚野

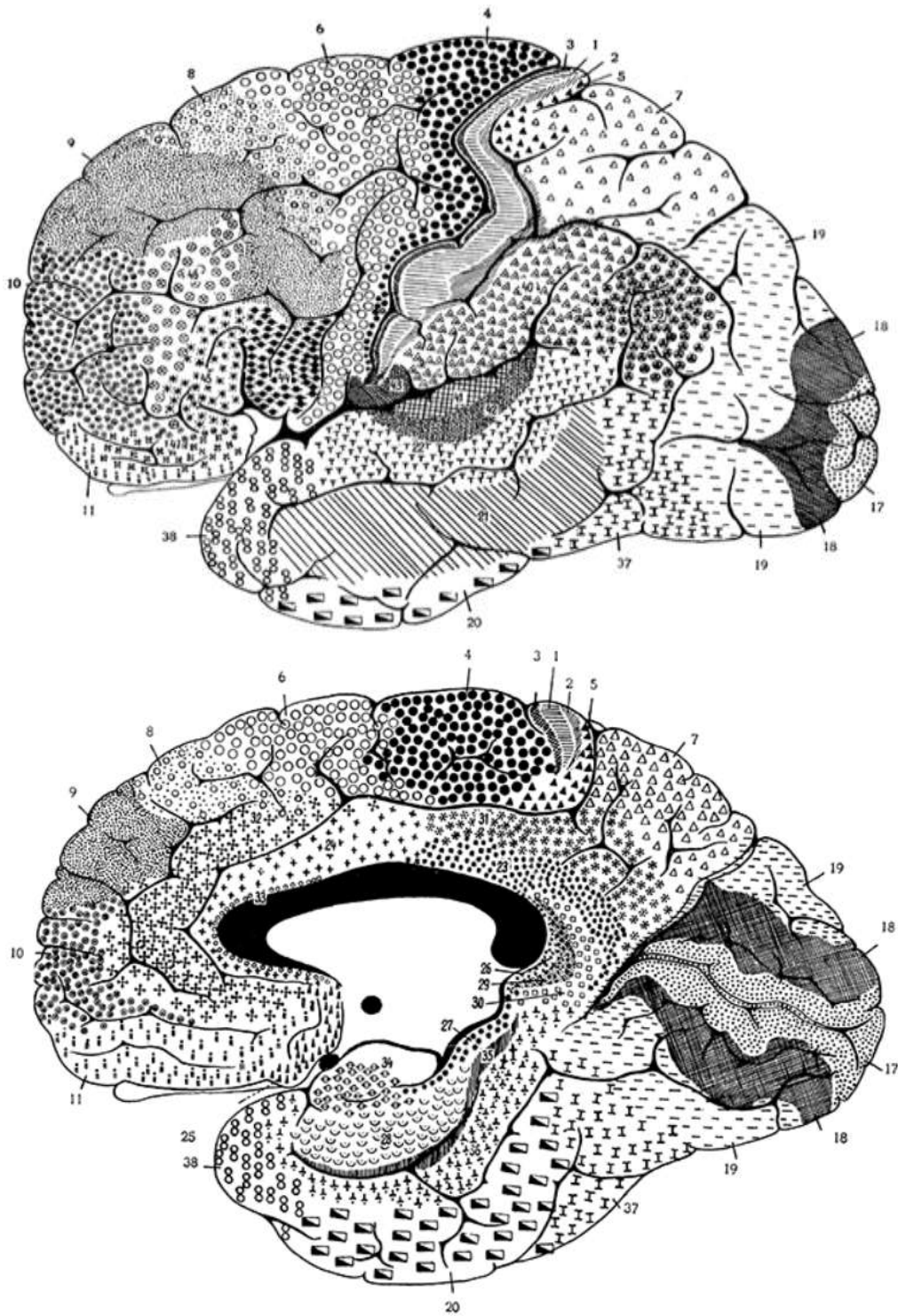
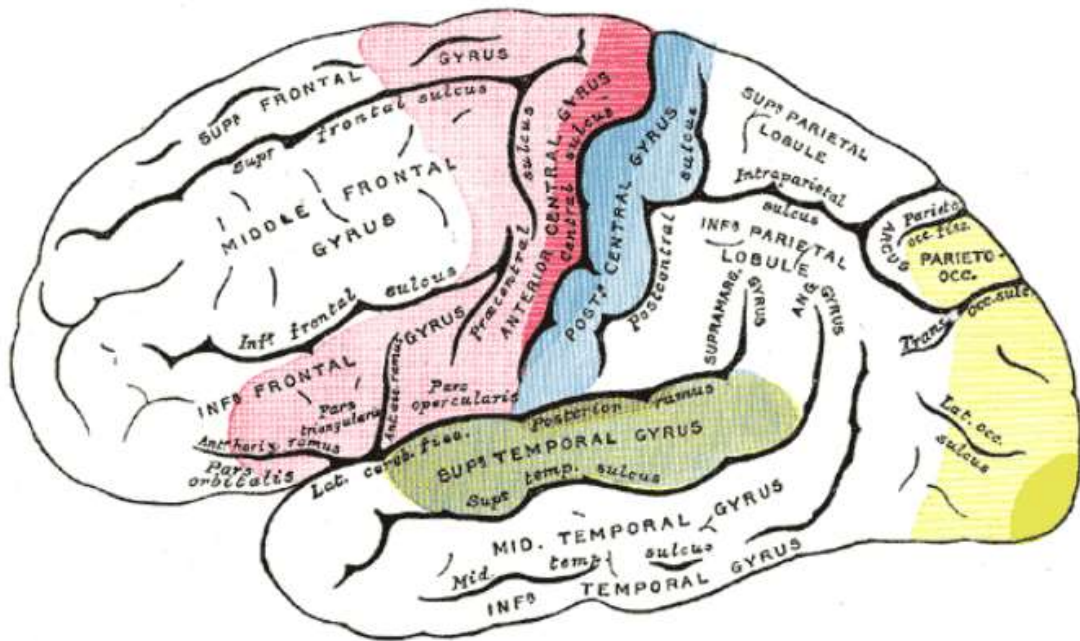


図 1-16 ブロードマンの領野 (上：左半球外側面, 下：右半球内側面)

(参考文献[29]より引用)

第3項 運動機能に關与する大脳皮質領域

図 1-17 に大脳の大脳左半球を示す。随意運動の開始（コーヒーカップを掴もうとする行為）は、多くの大脳皮質の相互作用の結果である。一次運動野（M1, ブロードマン 4 野）は中心前回に位置する（運動の実行）。すぐ吻側の 6 野は外側の運動前野と内側の補助運動野（運動の開始）から構成される。連合線維は 1, 2, 3 野の感覚野（中心後回に位置する一次体性感覚野, S1）と、運動機能連合野である 5, 7 野（後頭頂野）を機能的に連結する。これらの領域は物を掴む動作を正確に実行したり、眼球の運動を制御したりするために重要である。



Areas of localization on lateral surface of hemisphere. Motor area in red. Area of general sensations in blue. Auditory area in green. Visula area in yellow. The psychic portions are in lighter tints.

図 1-17 運動機能に關与する大脳皮質領域 (参考文献[28], FIG.756 より引用)

第4項 運動性ホムンクルスと錐体路

筋が濃密に支配されている部位（例えば手）は中心前回において多くのニューロンによって制御されている。その結果、少数のニューロンによって制御されている部位（例えば体幹）に比べ、皮質に大きな領域を占めている。図 1-18 に運動性ホムンクルスと錐体路の概要を示す。皮質の一部の領域は体幹と四肢を制御し、一部の領域は頭部を制御する。頭部を支配する線維は皮質核路を構成し、体幹と四肢を支配する線維は皮質脊髓路である。

皮質脊髓路の線維は、下位延髄の錐体交叉を下行し、ここで約 80%の線維は反対側へ交叉する。これらの線維は脊髓内で外側皮質脊髓路を形成する。外側皮質脊髓路には運動性ホムンクルスによる体部位局在が存在する。仙髄への線維が最も外側を通り、頸髄への線維は最も内側を通る。皮質脊髓路の残り 20%の線維は、交叉することなく下行し、前皮質脊髓路を形成する。前皮質脊髓路は脊髓の前正中裂の端を走行する。前皮質脊髓路は主に頸髄で発達し、下位胸髄、腰髄、仙髄には存在しない。前皮質脊髓路の多くの線維は、外側皮質脊髓路が終末する同じ運動ニューロンが存在する脊髓分節の高さで交叉し、このニューロンに終末する。

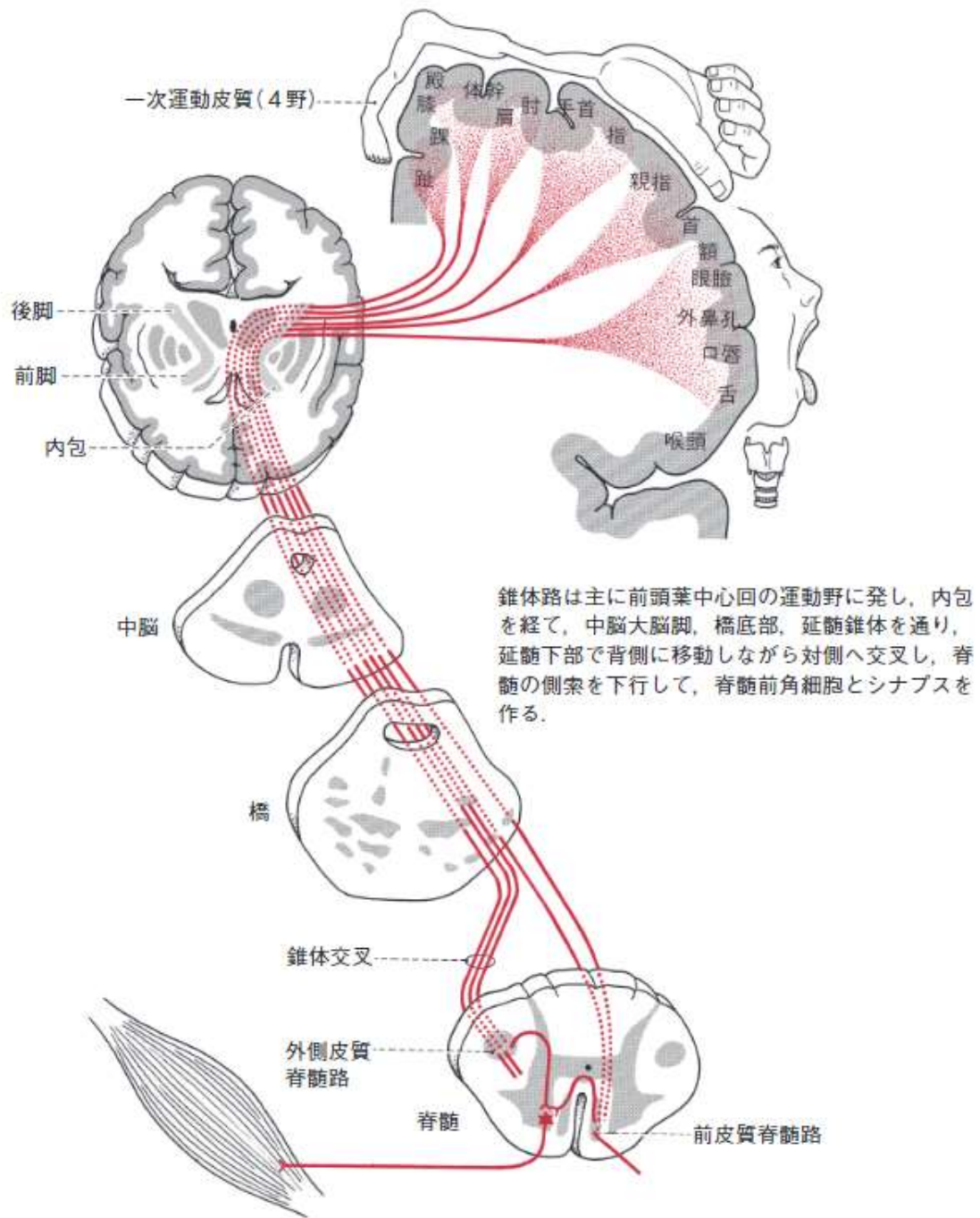
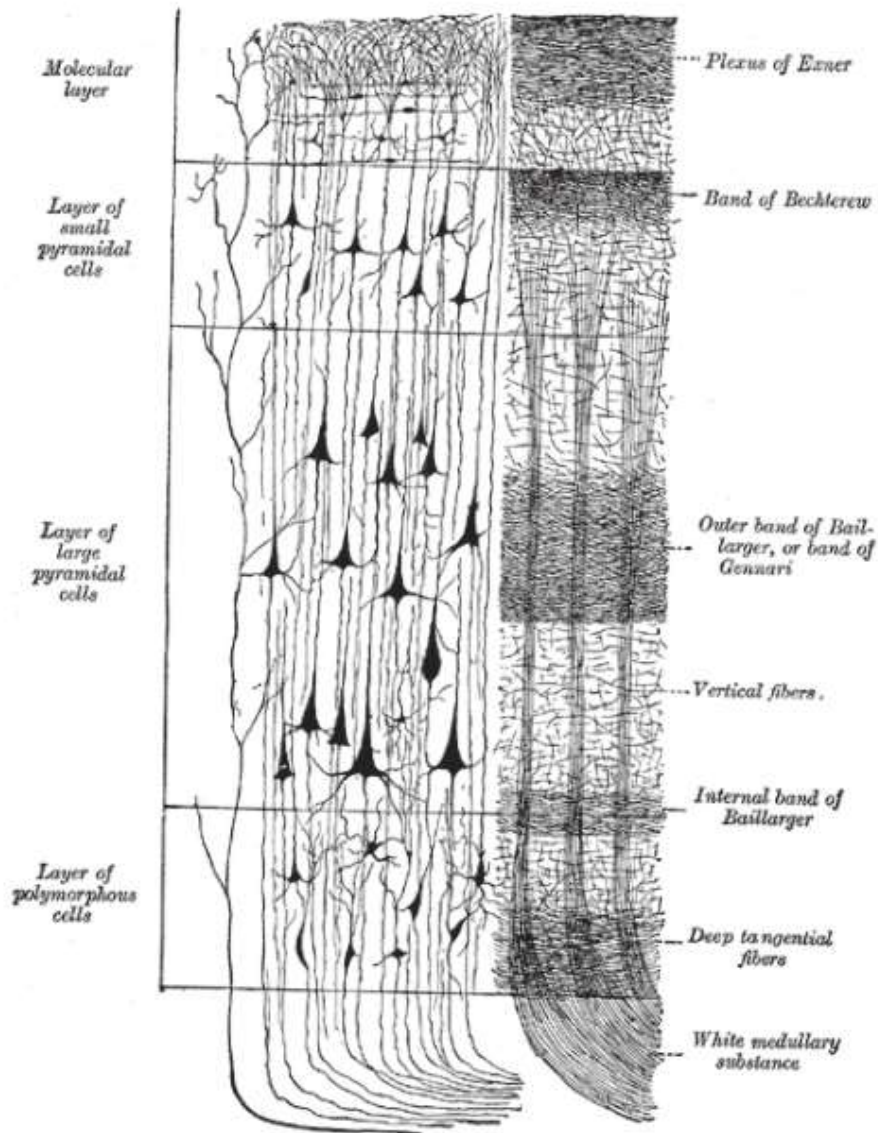


図 1-18 運動性ホムンクルスと錐体路 (参考文献[30], p.3 より改変)

第5項 運動野の層構造

皮質脊髄路の線維の一部分は中心前回の第V層にある大型の錐体細胞（ベッツ細胞）から起こる。図1-19に運動野の層構造を示す。神経細胞は規則正しい6層構造をなして整然と並んでいる。この6層は外側から順に、I.分子層、II.外顆粒層、III.外錐体細胞層、IV.内顆粒層、V.内錐体細胞層（神経細胞層）、VI.多形細胞層と呼ばれる。第V層の大型の錐体細胞（ベッツ細胞）の軸索は皮質脊髄路を構成する線維のわずか4%以下しか占めない。V、VI層の小さな錐体細胞や他の細胞がその残りの大部分を占める。錐体路を構成する線維の40%がブロードマン4野に由来し、残りの60%は補助運動野のニューロンから由来する。これらの線維はすべて内包を通り、80%の線維は延髄（錐体交叉）の高さで反対側に出て、外側皮質脊髄路として脊髄を下行する。非交叉の線維は前皮質脊髄路として下行し、各脊髄分節の高さで反対側に向かう。多くの線維は運動ニューロンにシナプス結合をする介在ニューロンに終末する。



Cerebral cortex. (Poirier.) To the left, the groups of cells; to the right, the systems of fibers. Quite to the left of the figure a sensory nerve fiber is shown.

図 1-19 運動野の層構造 (参考文献[28], FIG.754 より引用)

左が細胞染色, 右が繊維構造. 上から順に分子層(molecular layer, I層)から多形細胞層(layer of polymorphous cells, VI層)まで描かれている.

第6項 皮質脊髄路と皮質核路

運動指令を伝えるために大脳皮質から脊髄前角細胞や脳幹の脳神経核まで軸索を伸ばし、シナプスを形成する中枢神経を上位運動ニューロン (UMN: Upper Motor Neuron) という。また、シナプスで上位運動ニューロンから運動指令を受け、その信号を四肢、顔面、舌などに伝える末梢神経を下位運動ニューロン (LMN: Lower Motor Neuron) という。

上位運動ニューロンが通る伝導路のうち、大脳皮質から脊髄前角細胞までの経路を皮質脊髄路という。主に頸部から下の運動(四肢など)を実行する指令はこの経路を通る。一方、大脳皮質から脳幹(中脳、橋、延髄)の脳神経核までの経路を皮質核路(皮質延髄路)という。頸部から上の運動(顔面、咽頭、舌など)を行う指令はこの経路を通る(図 1-20)。

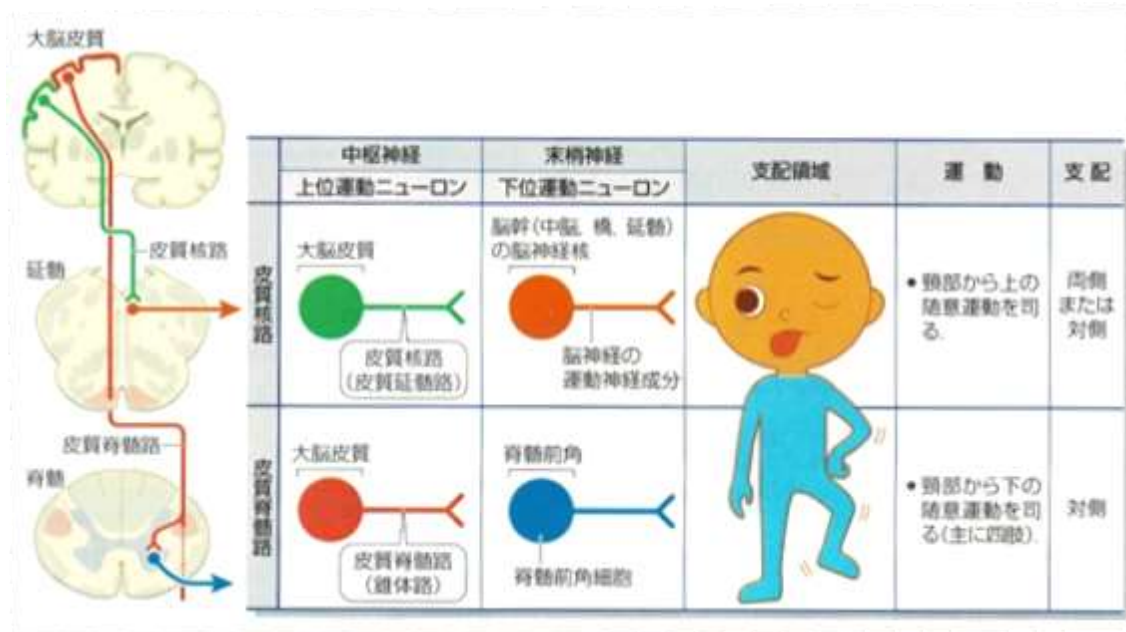


図 1-20 皮質脊髄路と皮質核路 (参考文献[31], p.165 より引用)

第7項 運動制御のメカニズム

自分の意志で行う運動を総称して随意運動という。随意運動が正確かつ滑らかに実行されるためには、一次運動野からの指令だけでなく、大脳基底核や小脳からの調節が不可欠である。図 1-21 に運動制御のメカニズムを示す。随意運動（例えば、自分のコーヒーカップを持ち上げること）を行うための第一段階は、大脳連合野で運動を企画することである。小脳半球と大脳基底核は共働して運動をプログラム化し、この企画の結果を運動前野に伝達する。運動前野はこの情報を一次運動野（M1）に伝達し、錐体路を經由して脊髄の下位運動ニューロンに送る。下位運動ニューロンは骨格筋がこのプログラムを特異的な随意運動に変換させるような過程を開始する。体性感覚情報はこの過程において重要なフィードバックを行う（例えば、どれくらいコーヒーカップが持ち上がったか、どれくらいの強さで持ち手を掴んだら良いかなど）。随意運動を正確に行うには、末梢筋からのフィードバックが常に必要とされる。運動と感覚は機能的に密接な関係にあるため、しばしば感覚運動系として一括りにされる。末梢筋、小脳、大脳基底核からのすべての情報は視床を經由し大脳皮質に入る。大脳基底核が障害されると不随意運動など様々な障害が、小脳が障害されると運動失調が出現する。

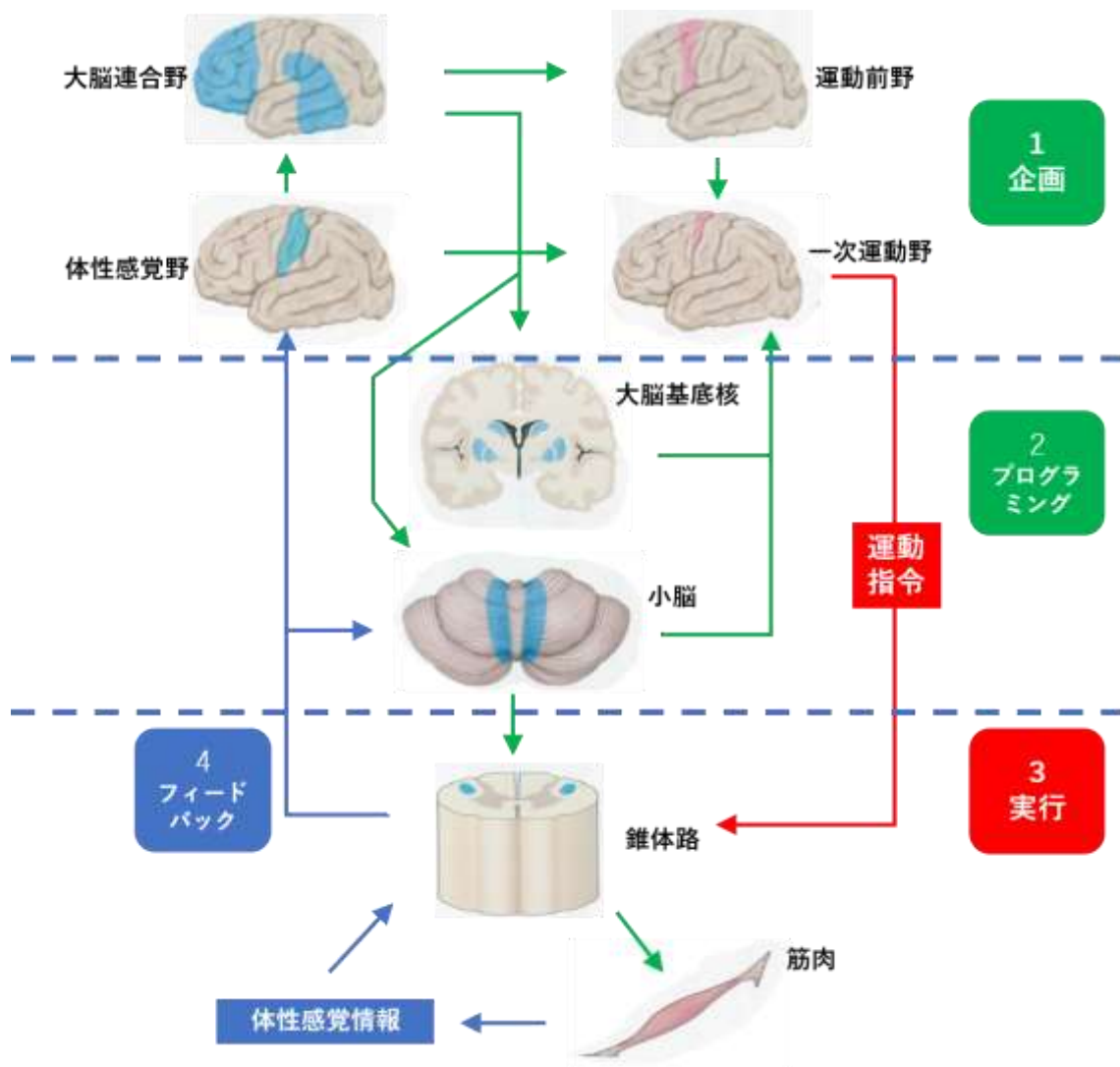


図 1-21 運動制御のメカニズム

第5節 経頭蓋磁気刺激と脳電位の原理

第1項 経頭蓋磁気刺激

図 1-22 に経頭蓋磁気刺激の原理図を示す。経頭蓋磁気刺激法はファラデーの電磁誘導の法則にもとづいている。磁気刺激装置によって発生した高電流高電圧パルスは頭蓋上に置いた刺激コイルを流れて放電し、このコイルに流れた電流によって磁場が発生し、この磁場は生体の電気的特性の影響を受けることなく、骨や軟部組織、衣類や空気を通過して、生体組織に電場が誘導される。この誘導電場がコイルに流れる電流とは逆方向に生体組織にイオン電流（渦電流）を流させ、神経膜に脱分極が生じ、活動電位が発生する。磁気刺激に使われるコイルの形状として、円形コイルや8字コイルがある。8字コイルは巻線を8字形に巻いて作られる。8字コイルに8字の筆順に沿って電流を流すと、8字の交点の真下の標的をはさんで、変動的なパルス磁場が互いに逆方向に発生する。この逆直パルス磁場により、頭の中にはその磁場を減少させようとして渦電流が誘起される。この渦電流はコイルに流れる電流の方向とは逆方向に頭の中を流れ、したがって、2つの渦上のループ電流が流れることになる。標的部分では2つの渦が強め合っていて、標的以外の部分に比べて3倍程度高い電流密度の電流が流れる[32]。

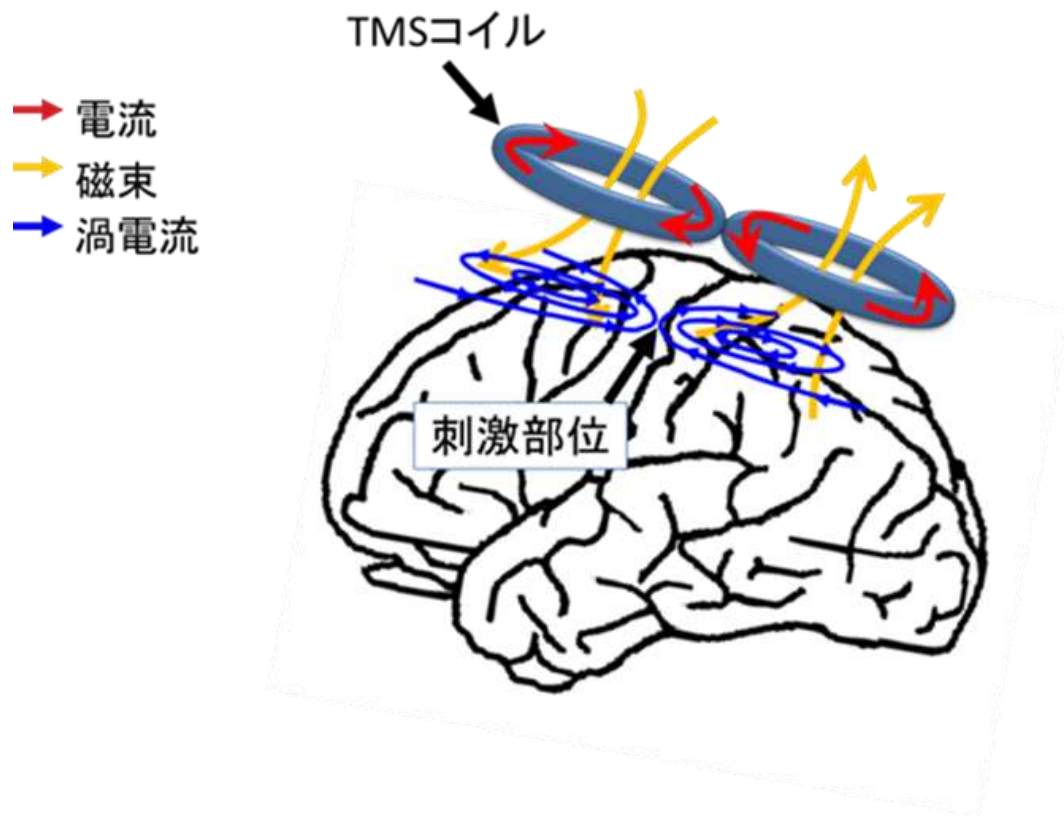


図 1-22 経頭蓋磁気刺激の原理

第2項 TMS 装置

図 1-23 に本研究で使用した TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd. UK) を示す。本装置により発生する最大磁束密度は 2.2 [T]である。TMS 装置に TMS コイルを接続し、電源ボタンを入れた後、ランボタンを押すことで充電が行われる。その後、トリガボタンを押すことで刺激を行うことができる。アウトプットコントロールを回すことで刺激強度の調節ができ、ストップボタンで充電を切ることができる。

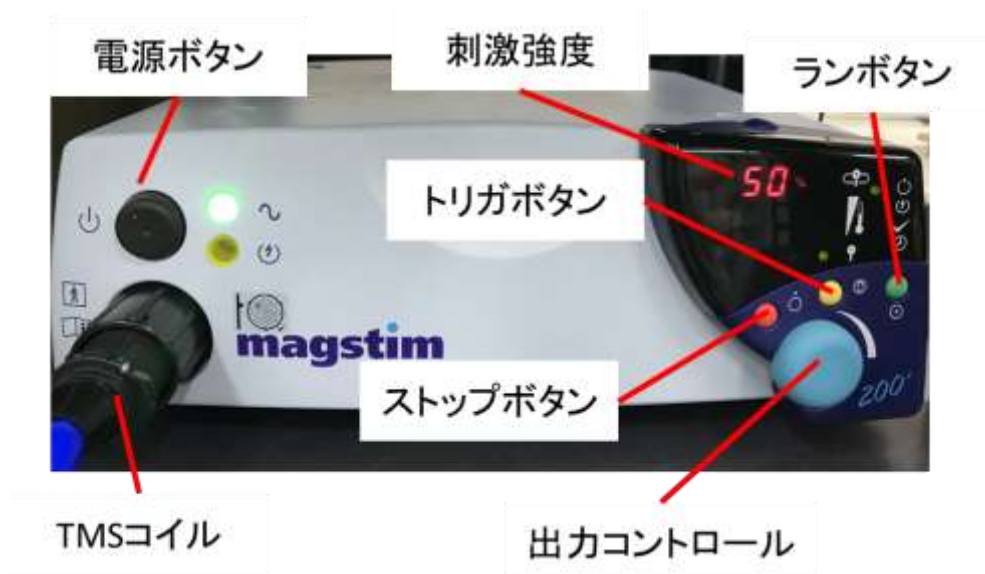


図 1-23 TMS 装置の正面図

図 1-24 に TMS 装置の裏面図を示す。BNC ケーブルをトリガ入力に接続しマイコン等からトリガを出力することで TMS のタイミングを制御できる。トリガ出力からは TMS 時にトリガが出力され、刺激したタイミングを記録することができる。



図 1-24 TMS 装置の裏面図

第3項 TMSによるMEP

図 1-25 に TMS によって誘発される MEP の模式図を示す。TMS により大脳皮質運動野または神経根を刺激した際に末梢筋より誘発される表面筋電図を記録することで MEP が得られる。MEP 振幅値により皮質脊髓路の興奮特性を評価することが可能である。上肢の潜時は約 20~30 [ms], 下肢の潜時は約 40~50 [ms] である[33]。

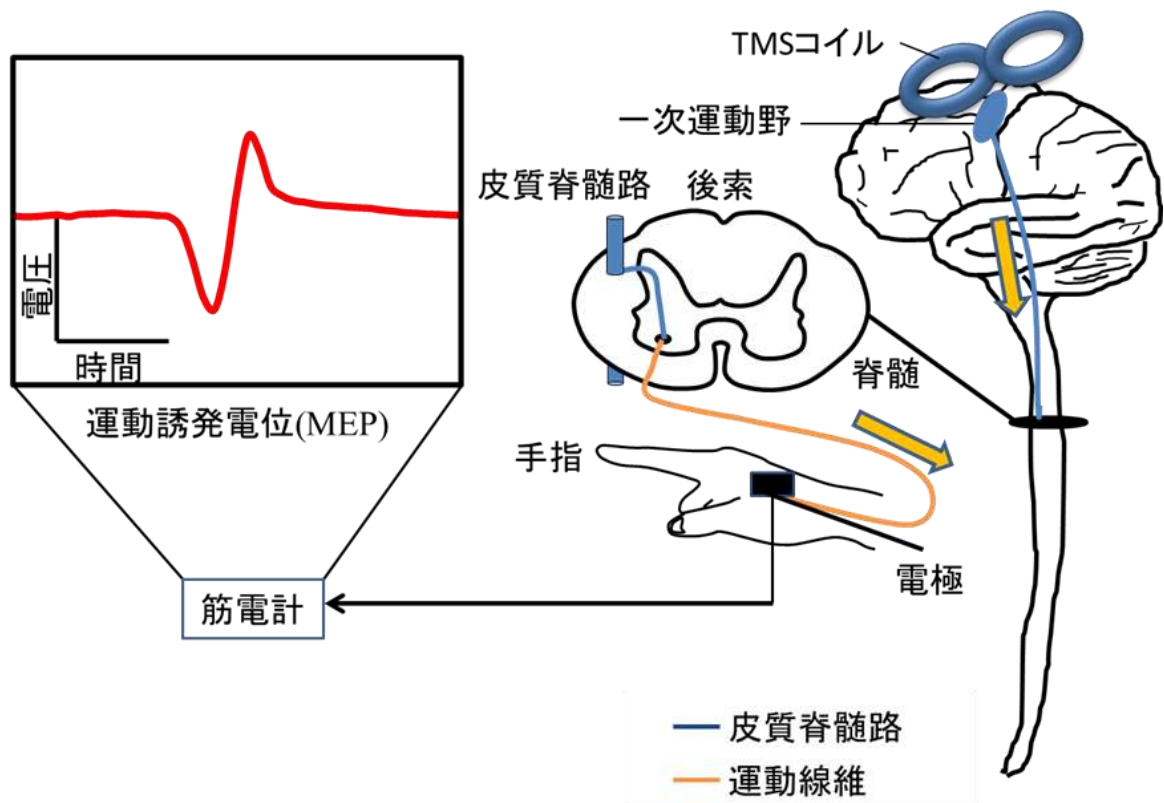


図 1-25 TMS による運動誘発電位

第4項 脳電位の発生機構

脳電位の発現機構を考える際には、脳電位の電位発生源とリズム発生源に分けて考える必要がある。

脳電位は脳の電位活動（交流成分）を表しており、この電位変動に大きな役割を果たしているのはニューロン活動である。なかでも大脳皮質にある大錐体細胞のシナプス後電位(postsynaptic potential : PSP)が重要であり、興奮性シナプス後電位(excitatory postsynaptic potential : EPSP)と抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potential : IPSP)の2種類がある。脳電位の主成分は EPSP と IPSP の総和であるが EPSP の関与が大きいと言われている。興奮性視床ニューロンから大錐体細胞の尖樹状突起深部に興奮性入力を送られると、局所的に脱分極が生じて EPSP が発生し、細胞内に電流が生じる。

図 1-26 に脳電位律動の発生機序を示す。脳電位リズムの原型は視床において作られ、その本質は視床ニューロン群に発生する脱分極・過分極から成る PSP の律動性振動である。その律動性振動の脱分極成分に発生する活動電位が皮質大錐体細胞に興奮性入力として伝えられ、尖樹状突起に PSP の律動性振動を生じ、その細胞外電場が同期的に加重されて脳電位リズムが発生する。脳電位律動の周波数は視床ニューロンの膜電位水準に依存しており、脱分極状態では速波(β)帯域、中等度の過分極状態では睡眠紡錘波、深い過分極ではデルタ波帯域の周波数を示す。大脳皮質大錐体細胞と視床ニューロン間

には相互の線維連絡がある。視床にはその本体の各群と外・吻側部を取り囲む線状の細かい視床網様核がある。本体の核群には皮質大錐体細胞に投射する視床皮質ニューロンが存在し、このニューロンには視床網様核ニューロンから GABA を伝達物質とする抑制性入力を送られる。皮質大錐体細胞からは軸索側枝が視床皮質ニューロンおよび視床網様核ニューロンへ伸びてグルタミン酸を伝達物質とする興奮性投射がある。また、視床皮質ニューロンは視床網様核ニューロンへ軸索側枝を出して興奮性入力を送っている。この回路には脳幹毛様体によってアセチルコリンを伝達物質とする活動性制御が行われている[34].

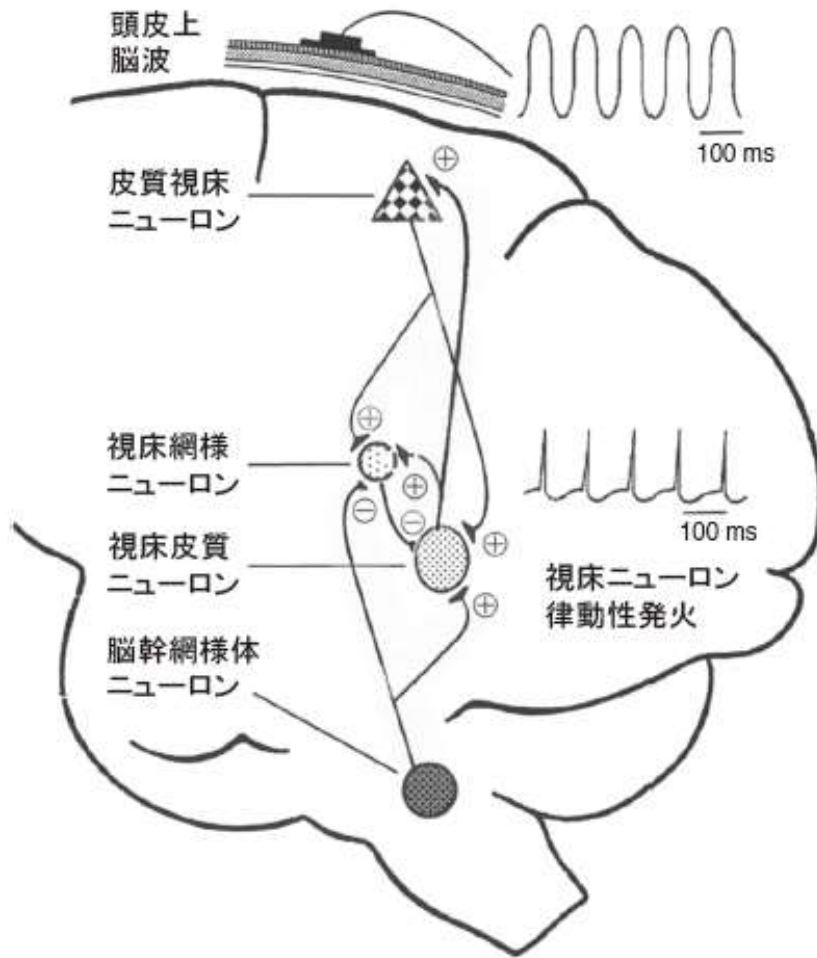


図 1-26 脳電位律動の発生機序 (参考文献[34], p 359 より引用)

第5項 上行性網様体賦活系

脳電位は脳の活動状態を表すが、意識の変化に伴って敏感に変動する。意識の維持には脳幹網様体、視床下部、視床、大脳皮質などが関連しているがとくに中脳にある上部脳幹網様体、視床非特殊核、広汎視床投射系からなる上行性網様体賦活系(ascending reticular activation system : ARAS)が重要である。音、光、痛みなどの外界からのインパルスが脳幹網様体に達し、ARASを刺激すると、それは次に大脳皮質の活動性を高め覚醒レベルを上昇させる。実験的に中脳の部分で脳幹を切断したネコは意識を失い、脳電位は高振幅の徐波となる。逆に中脳網様体に反復電気刺激を加えると睡眠中または浅い麻酔中の動物は、覚醒し脳電位も低振幅の速波となる。これらのことから脳幹網様体、視床、大脳皮質の正常な働きが求められる[35].

第6項 脳電位の構成成分

脳電位は各種の周波成分から構成されている。通常の脳電位測定で観察される波形は、構成要素のうち特に目立つ優勢な成分が記録されたものである。α波は8~13 [Hz]の周波数で安静、覚醒、閉眼状態で健常人の後頭部優位に出現する。振幅は個人差もあるがおよそ 50 [μV]前後である。徐波はα波より周波数が低いという意味で、δ波 (0.5~3 [Hz])とθ波 (4~7 [Hz])に分けられる。両者とも覚醒状態にある正常成人の安静閉眼時には、ほとんど出現しない。徐波は生理的には、幼少時の脳電位、睡眠時の脳電位にみられ、病的状態としては、てんかん、脳腫瘍、脳血管障害などの器質脳疾患、意識障害、低酸素状態、低血糖状態など種々の脳機能障害の際に出現する。速波はα波よりも周波数が速い波を総括したもので、β波 (14~30 [Hz])とγ波 (30 [Hz]以上)がある。β波の振幅はおよそ 20 [μV]位であり、振幅が 50 [μV]以上大きい場合には異常とみなされている。速波は正常成人の覚醒時にみられるほか入眠時、薬物使用時にもみられ、病的な場合としては、精神遅滞、頭部外傷、脳手術後などにみられる[34]。

第7項 国際10-20法

図1-27に国際10-20法による電極配置を示す。鼻根と後頭結節、および左右耳介前点をそれぞれ計測し、それぞれの中点からCzを求める。鼻根と後頭結節の間、および左右耳介前点の間を10, 20, 20, 20, 20, 10%に分割し電極を配置する(図1-28)。またそれぞれの電極位置と解剖学的部位に対応があり、代表的な解剖学的部位として運動野がF3, F4, 感覚野がP3, P4, 運動野と感覚野を隔てる中心溝がC3, C4, 視覚野がO1, O2である[36]。

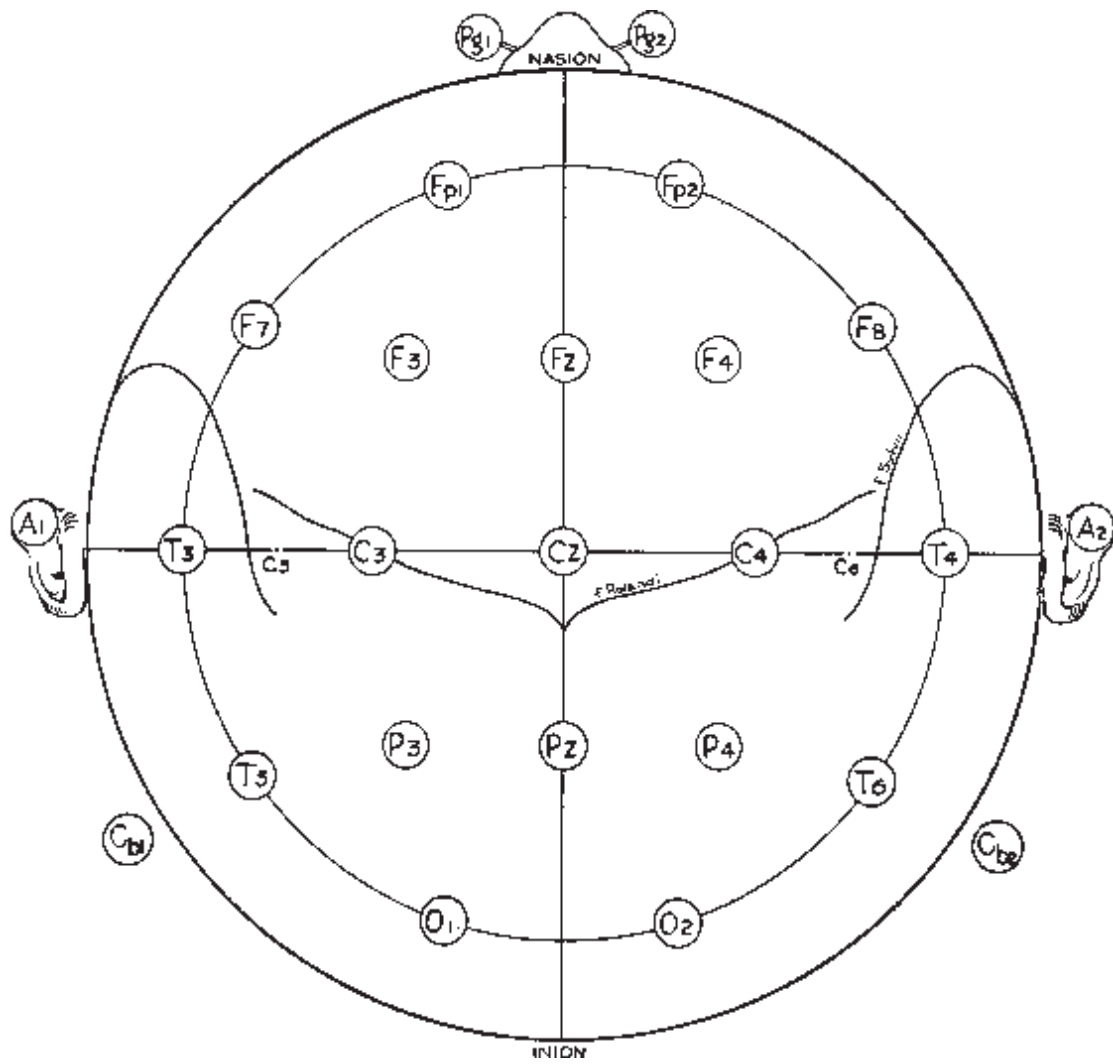


図 1-27 国際 10-20 法の電極配置

(参考文献[36]より引用)

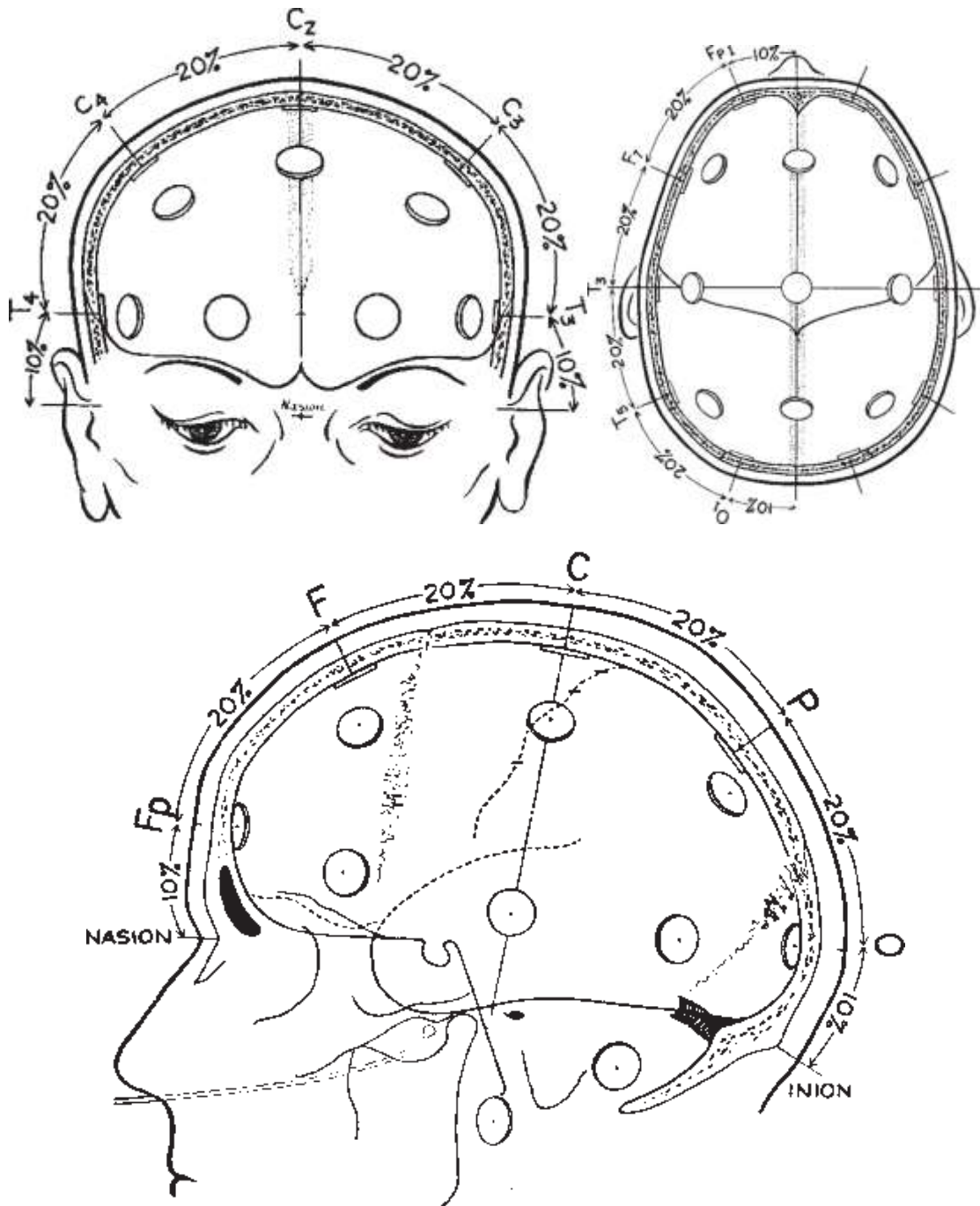


図 1-28 国際 10-20 法の電極配置の詳細

(参考文献[36]より引用)

第2章 脳波コヒーレンス解析を用いた TMS システムの開発

第1節 目的

第2章では，脳電位と MEP の変動の関係を検証するため，脳電位が特定の状態の時に TMS を与えて MEP を誘発するシステムを開発する．このシステムにより，TMS を与える際の脳電位の変化による MEP への影響を取り除き，脳電位が特定の状態における MEP の変動を評価できるようにする[37]．

第2節 TMS システムの概要

第1項 TMS システムの構成

図 2-1 に TMS システムの構成を示す。本システムは手指の筋活動を計測するための筋電計 (IW2PAD, Oisaka Electronic Equipment. Ltd., Japan), 脳電位を計測するための脳波計 (Polymate Mini AP108, ミユキ技研), A/D ボード (USB-6210, National Instruments Co. Ltd., USA), TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., UK), PC により構成された。測定された脳電位データは, Bluetooth を用いて PC に継続的に送信された。数値解析ソフトウェア (MATLAB, Mathworks Inc., USA) で解析された脳電位データを用いて, 脳電位が特定の状態になったタイミングで TMS 装置へトリガを出力し, 直ちに M1 を刺激した。TMS により右示指から誘発された MEP を筋電計で計測し, DAQ デバイスを用いて PC に記録した。脳電位はサンプリング周波数 500 [Hz] で記録され, カットオフ周波数 1 [Hz]~30 [Hz] の 4 次バターワースフィルタを使用して処理された。MEP は筋電計によりサンプリング周波数 5 [kHz] で記録された。

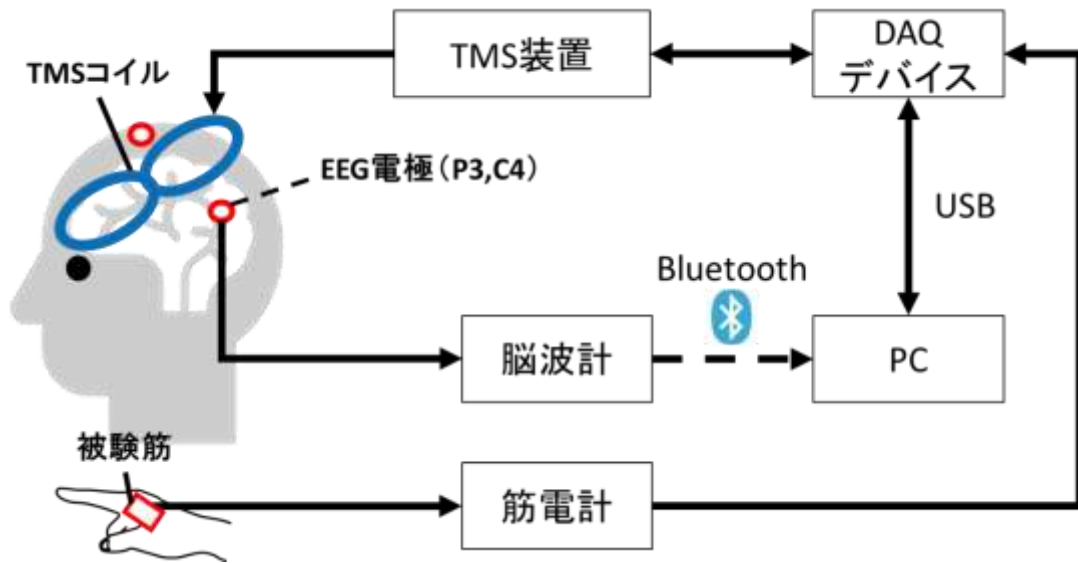


図 2-1 TMS システムの構成

第2項 コントロールパネル

本システムのコントロールパネルは図 2-2 に示すように脳波の計測および解析を行う機能, 解析された脳波に基づき TMS を与えるようにトリガを出力する機能, TMS により誘発された MEP を計測する機能の主に 3 つの機能により構成される。

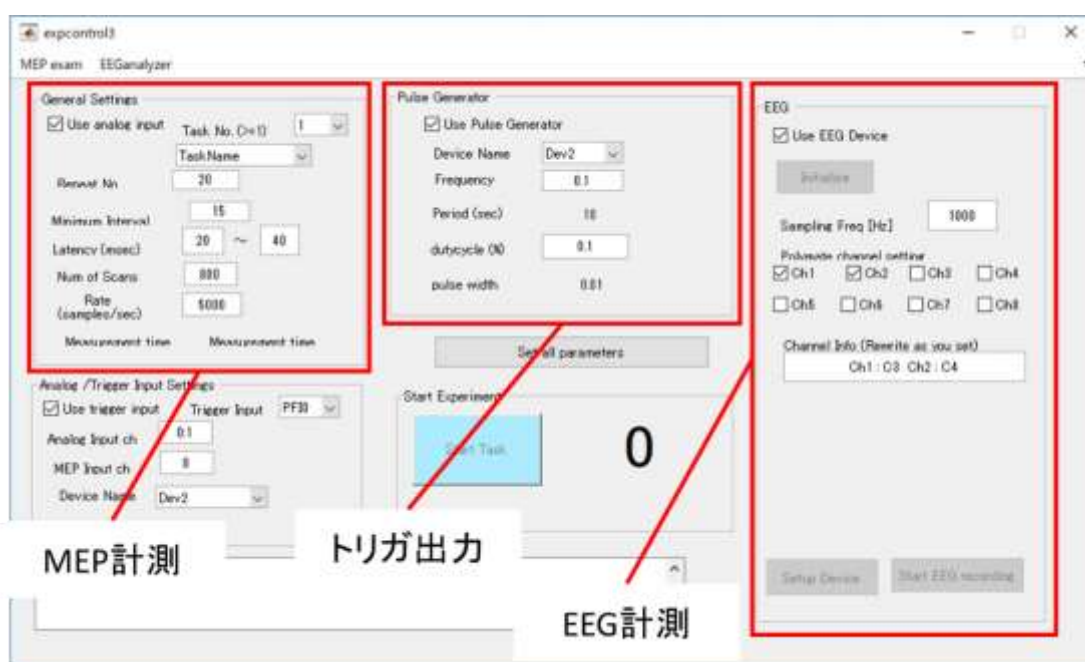


図 2-2 開発したシステムの GUI

第3項 MEP の計測および TMS の設定

図 2-3 に MEP の計測および TMS の設定を行う GUI を示す。Use analog input のチェックボックスにチェックすることでアナログデータの出力の有無を選択する。Task No および Task Name のプルダウンによりデータを出力するファイル名の選択を行う。Repeat No は TMS の刺激を行う回数であり、選択した回数が行われるとファイルの書き出しが行われる。書き出されるファイルには筋電データおよび脳電位データが格納される。Minimum Interval は TMS が行われる最低の刺激頻度を表しており、図 2-2 を例にすると 1 回目の刺激から 2 回目の刺激までの間隔が最低でも 15 秒以上空ける設定を示す。Latency (msec) は筋電図から MEP を抽出する時間幅を表す。Num of Scans は 1 つの描画に使用する筋電図のデータの数を選択する。Rate (samples/sec) は筋電図のサンプリングレートを選択する。

General Settings

Use analog input

Task No. (>=1) 1

TaskName

Repeat Nn 20

Minimum Interval 15

Latency (msec) 20 ~ 40

Num of Scans 800

Rate (samples/sec) 5000

Measurement time Measurement time

図 2-3 MEP の計測と TMS の設定のための GUI

第4項 トリガ出力

図 2-4 に TMS 動作のためのトリガ生成の設定を行う GUI を示す。Use Pulse Generator のチェックボックスにチェックすることでトリガ出力の有無を選択する。Device Name のプルダウンにより、接続されているどの A/D ボードからトリガ出力を行うかを選択する。Frequency は出力するトリガパルスの周波数を選択する。Period(sec)は設定した Frequency から導出されるトリガパルスの周期が表示される。dutycycle(%)は 1 周期における立ち上がり時間の比率を表すデューティ比を選択する。pulse width は設定した dutycycle(%)と導出された Period(sec)から決定される 1 周期における立ち上がり時間幅を示す。

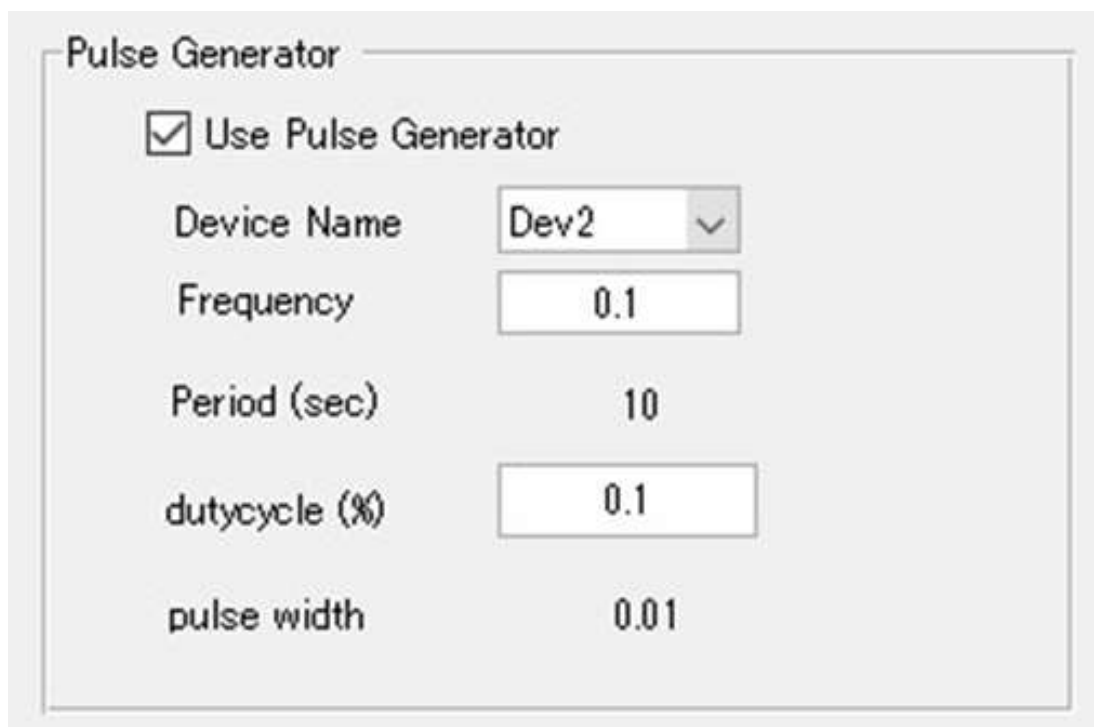


図 2-4 TMS を動作させるトリガ生成のための GUI

第5項 脳波計測

図 2-5 に脳波計測の設定を行う GUI を示す。Use EEG Device のチェックボックスにチェックすることで脳波デバイスを使用するか選択を行う。Sampling Freq [Hz]は脳波のサンプリング周波数の設定であり、500 [Hz]もしくは 1000 [Hz]を選択する。Polymate channel setting は使用する脳波計のチャンネルを選択する。Initialize を押すことで脳波デバイスと PC が Bluetooth により接続される。Setup Device を押すことで脳波電極と接する頭皮のインピーダンスを計測する。Start EEG recording を押すことでシステムが作動し計測が開始される。

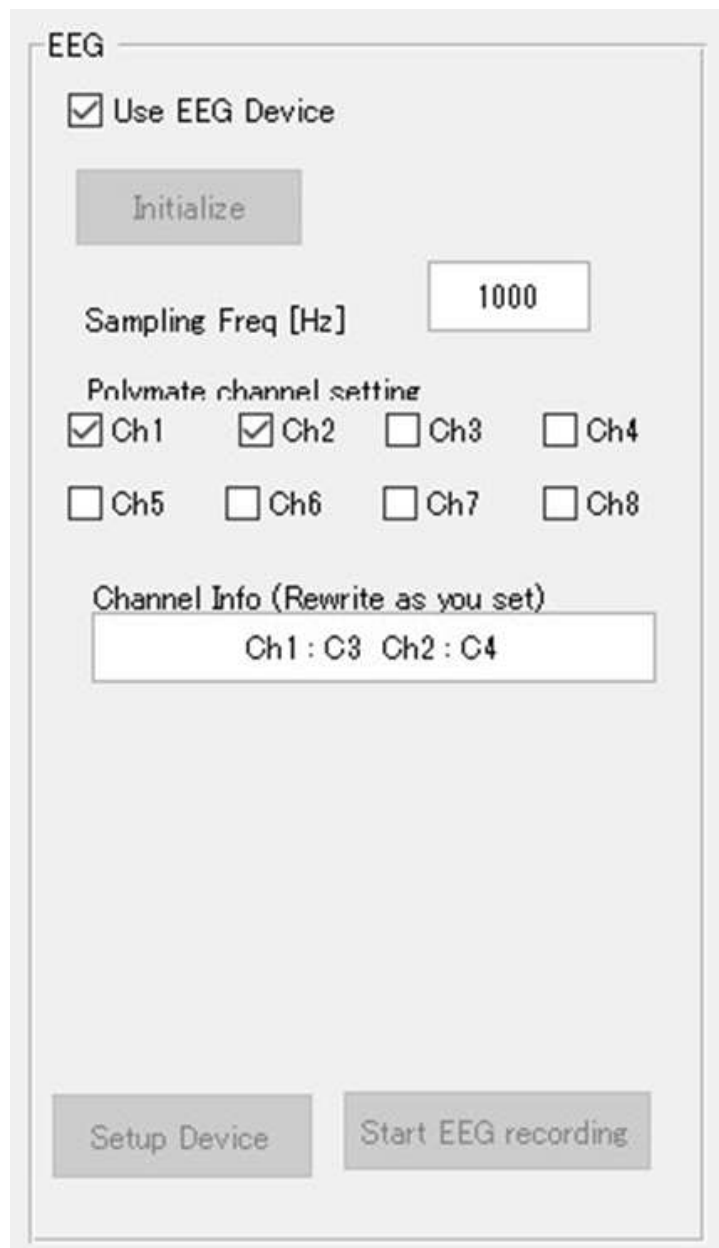


図 2-5 脳波計測設定のための GUI

第3節 脳波データの処理

図 2-6 に脳波データの処理方法を示す。データ処理はすべて MATLAB を用いて自動的に処理した。Polymate channel setting により選択された 2 チャンネルから計測した脳波データの処理をリアルタイムで行った。サンプリング周波数 500 [Hz] で計測した 1 秒間の脳波データに対してハミング窓を用いてコヒーレンス解析を行い、使用した 2 チャンネルの振幅二乗コヒーレンス $Coherence(f)$ を式(2-1)より算出した。 $P_{xx} \cdot P_{yy}$ は Ch1, Ch2 のそれぞれのパワースペクトル密度、 P_{xy} は 2 つのチャンネルのクロスパワースペクトル密度を表す。 $Coherence(f)$ は 0~1 で算出される振幅の相関を表す指標である。本研究では α 帯域を 8 [Hz] 以上, 14 [Hz] 未満 (図 2-6 中の赤い四角の範囲), β 帯域を 14 [Hz] 以上, 30 [Hz] 未満 (図 2-6 中の黒い四角の範囲) と定義し各周波数帯のコヒーレンスを算出し刺激する際の条件に用いた。

$$Coherence(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)} \quad (2-1)$$

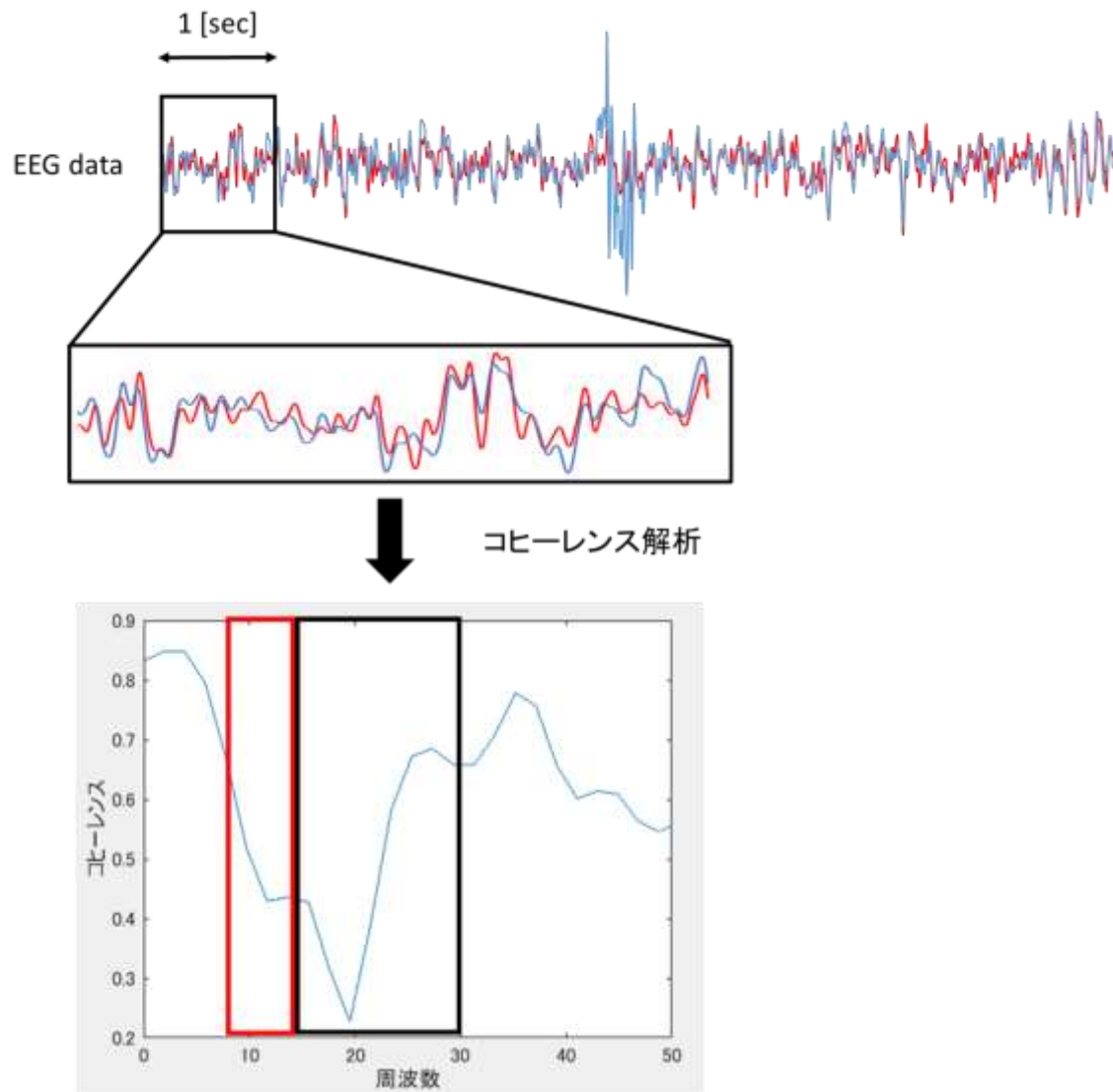


図 2-6 脳波データの処理

第4節 システムの検証実験

開発したシステムが脳波のコヒーレンスを条件として TMS が出力されるか確認するため、その検証実験の概要を図 2-7 に示す。国際 10-20 法に基づき頭部の P3, C4 の位置に脳波電極を設置し、安静開眼状態で実験を試行した。システムの検証を行うために、最初の計測では脳波コヒーレンスを条件とせず、15 秒間隔で 20 回の TMS を与えた。次の計測ではシステムを用い、 α 帯域の脳波コヒーレンスが 0.3 以下かつ β 帯域の脳波コヒーレンスが 0.7 以上の条件を満たした時に TMS を与えるようにした。また、TMS は 15 秒以上の刺激間隔を設けるよう設定し 20 回試行した。

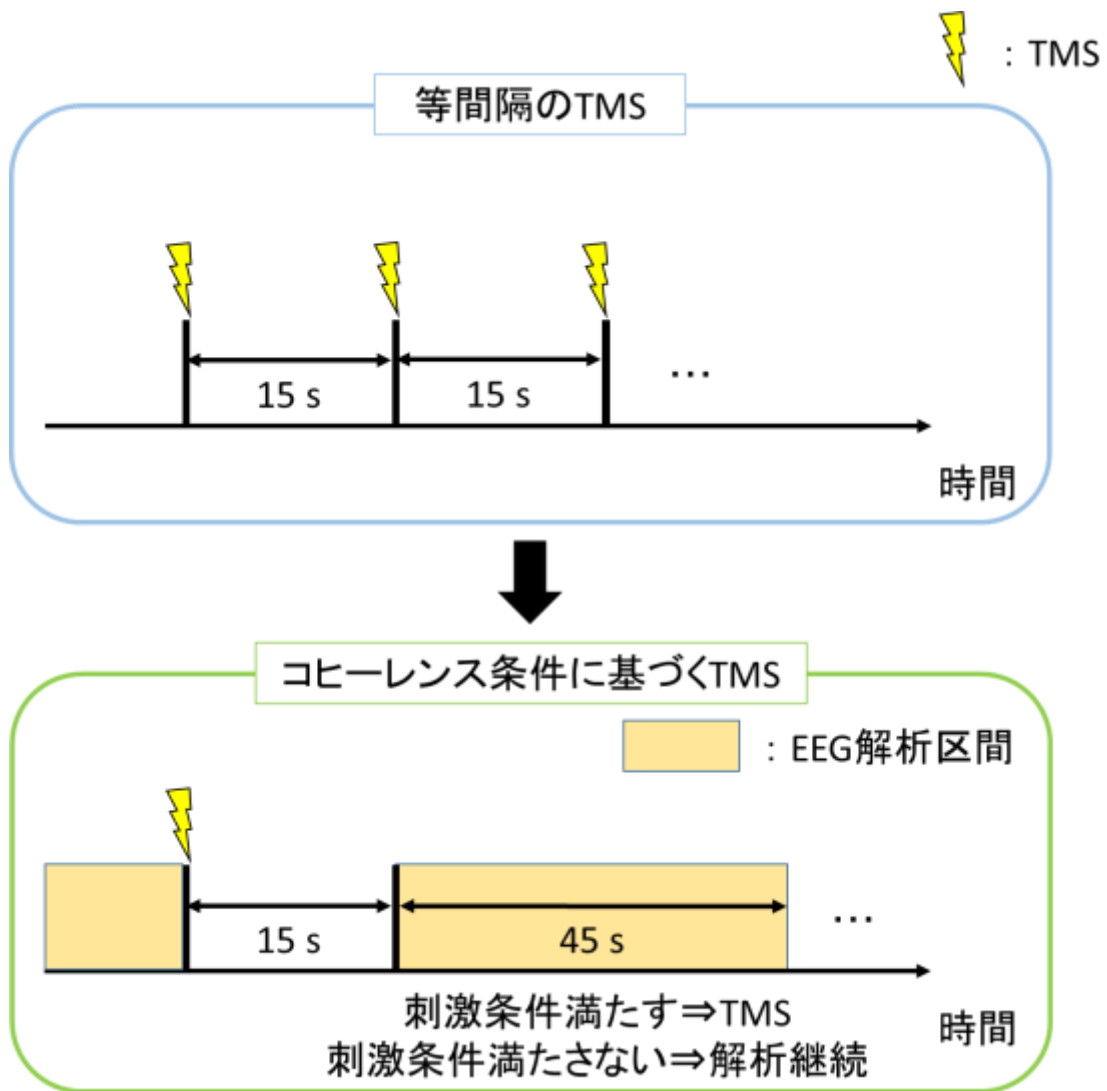


図 2-7 検証実験の概要

第5節 システム使用の有無の比較

図 2-8 に等間隔で TMS を与えた場合と、本システムを用いて脳波コヒーレンスを条件に TMS を与えた場合の、脳波コヒーレンスのカラーマップを示す。横軸は TMS の回数、縦軸は周波数、カラーマップはコヒーレンスの度合いを示す。黄になるにつれ左右の脳波の相似性が高く、青になるにつれ相似性は低くなる。図中に赤で囲んだ部分は α 帯域、黒で囲んだ部分は β 帯域を表す。システムを使用せず等間隔で TMS を与えた場合は、20 回の TMS を通して α 、 β 帯域の脳波コヒーレンスの大小が無秩序に現れている。それに対してシステムを用いた場合は、20 回の TMS を通して α 、 β 帯域の脳波コヒーレンスの大小が揃って現れており、 α 帯域と β 帯域の間に境界らしきものが確認できる。これらよりコヒーレンスを指標とした特定の脳の状態が TMS が出力可能であり、本システムが正常に動作することを確認した。

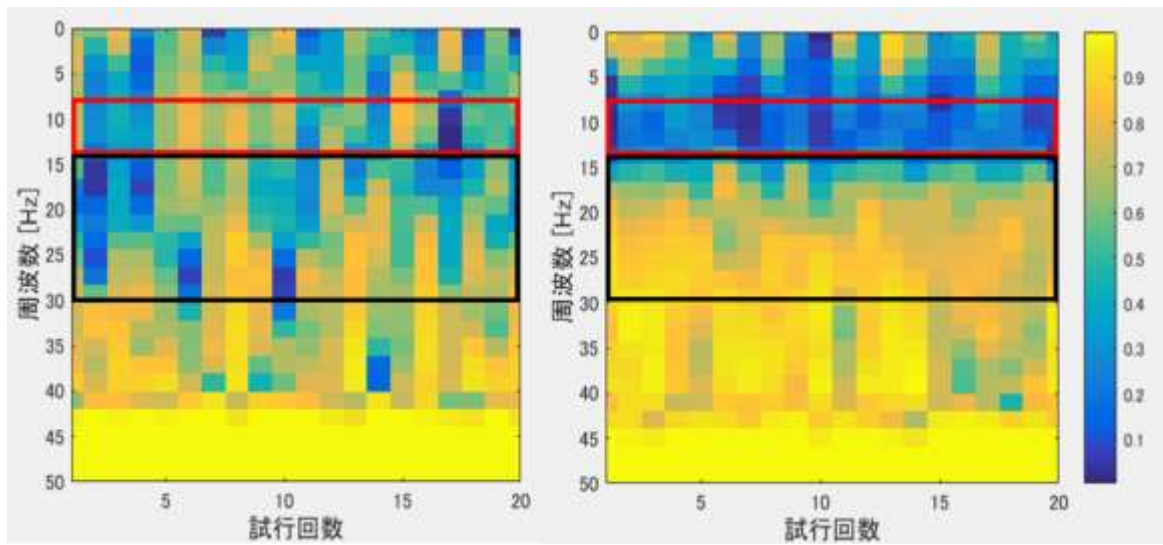


図 2-8 等間隔の TMS (左図) と脳波コヒーレンスの条件を設定した TMS (右図)

のカラーマップ

第3章 開眼時・閉眼時における MEP 変動の比較

第1節 目的

第1章-第2節で、TMSはコイルを用いた磁気刺激のため低侵襲であり、比較的安全性が高いため覚醒下の患者に使用可能であること、そして全身麻酔下と覚醒下でのMEP誘発の際に神経発火に要する時間の差はわずかにあるものの、皮質脊髄路を下行する機序は同様であることを確認した。したがって、覚醒下の被験者に対しTMSを用いて誘発されたMEPを検証することにより、術中におけるMEP振幅の変動がある程度予測できると考えた。術中MEP測定時は全身麻酔下であり、当然ながら閉眼状態で行われるため脳電位の周波数帯域は低いと考えられる。本研究において術中MEPを見据えた検証をするにあたり、脳電位の周波数帯域の高低とMEP変動の基本的な関係を把握する必要があると考えた。脳電位は基本的に、閉眼時は α 波優位になり、開眼時は β 波が多く出現する傾向がある。そこで健常成人を対象にTMSを用い、まず開眼・閉眼の違いによるMEP振幅の変動を検証した。本章の内容は、佐々木らの報告した論文に基づき記載した[19]

第2節 実験方法

第1項 被験者

本実験の被験者は右利きの健常成人7名（男性7名，平均年齢23歳，標準偏差1.4歳）とした。全被験者には実験前に実験について十分説明したうえで，インフォームドコンセントを得た。

図3-1に本実験の様子を示す。被験者は椅子に腰掛けた状態で安静状態を保持した。また，被験者の手には手指の筋活動を計測するための筋電計の電極を装着した。

なお，本章の被験者1～7は後述する第5章の被験者1～7に該当する。

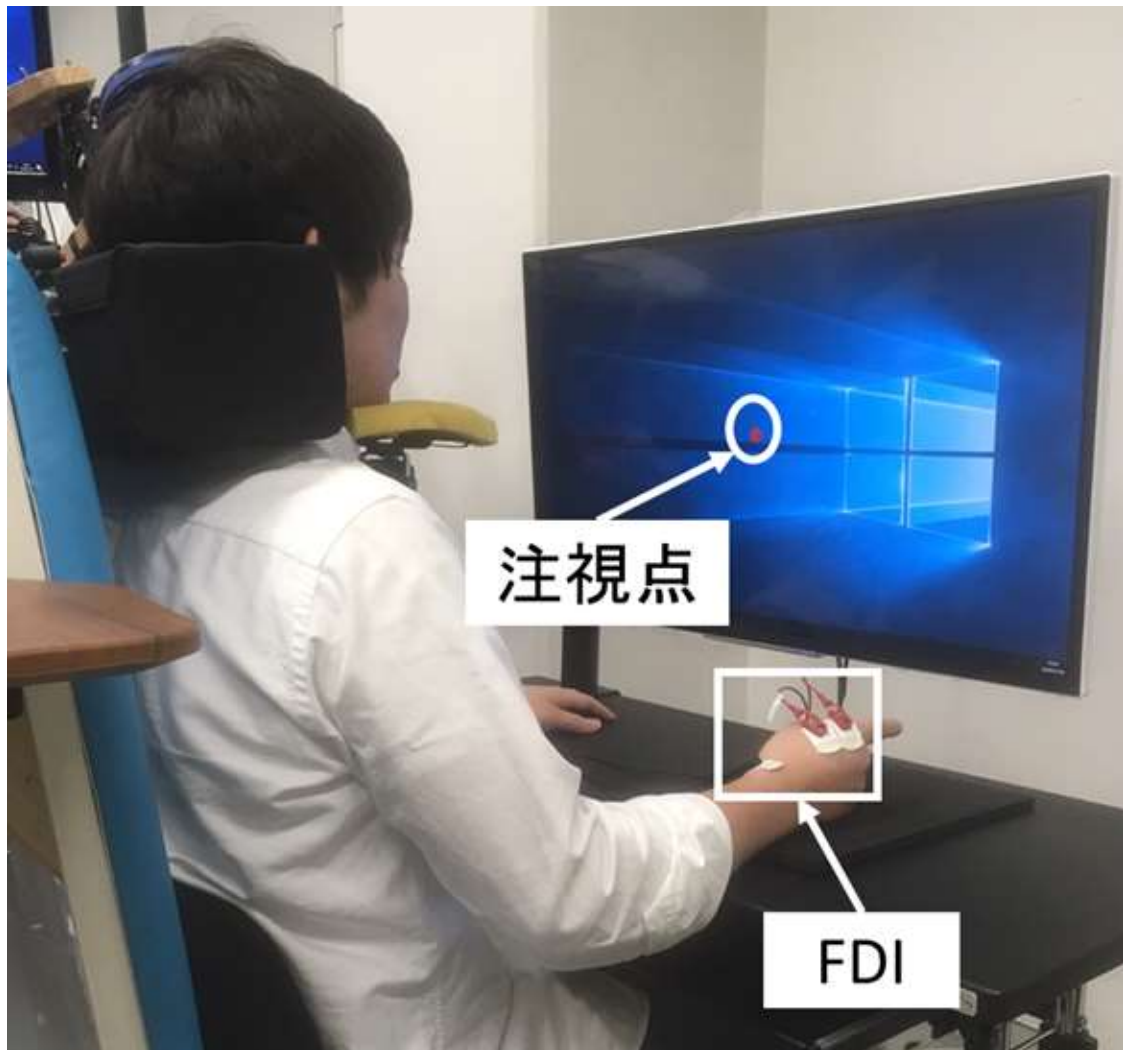


図 3-1 実験風景

第2項 実験システム

図 3-2 に本実験システムの概要を示す。実験システムは手指の筋活動を計測するための筋電計 (IW2PAD, Oisaka Electronic Equipment Ltd., Japan), A/D ボード (USB-6210, National Instruments Co. Ltd., USA), TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., UK), PC により構成された。TMS 装置により誘発された MEP は筋電計によりサンプリング周波数 5 [kHz] で記録された。

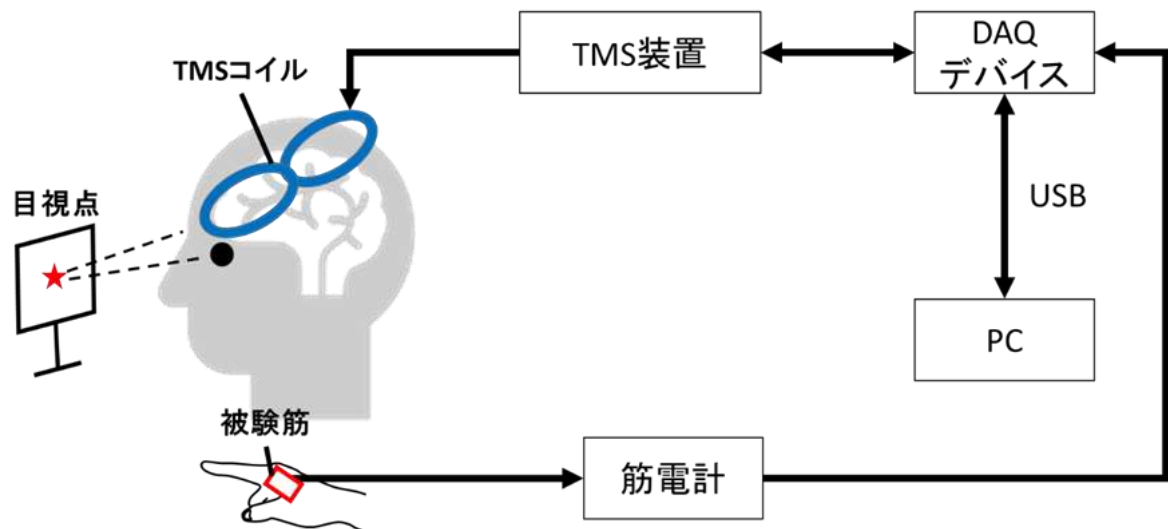


図 3-2 実験システムの概要

第3項 TMS の設定

図 3-3 に TMS コイル固定の様子を示す。被験者の左大脳半球一次運動野に 8 の字型コイルを設置し、被験筋を右手第一背側骨間筋 (First Dorsal Interosseous : FDI) とし、刺激により誘発される MEP 振幅値を計測した。実験中、被験者の頭部が動かないように、顎、後頭部を固定した。10 回刺激を行った際に 50 [μ V]以上の MEP 振幅値が 5 回観測された刺激強度を閾値とし、その 150 %で刺激した。



図 3-3 TMS コイルの固定

第4項 実験手順

本章で行った実験の概要を図 3-4 に示す。はじめに安静閉眼状態で MEP を計測した。TMS は 15 秒間隔で 20 回行った。続いて安静開眼状態で MEP を計測した。TMS は 15 秒間隔で 20 回試行した。実験中、被験者にはモニタ上のマーカを注視してもらい、視覚から受容する刺激を同一の条件とした。

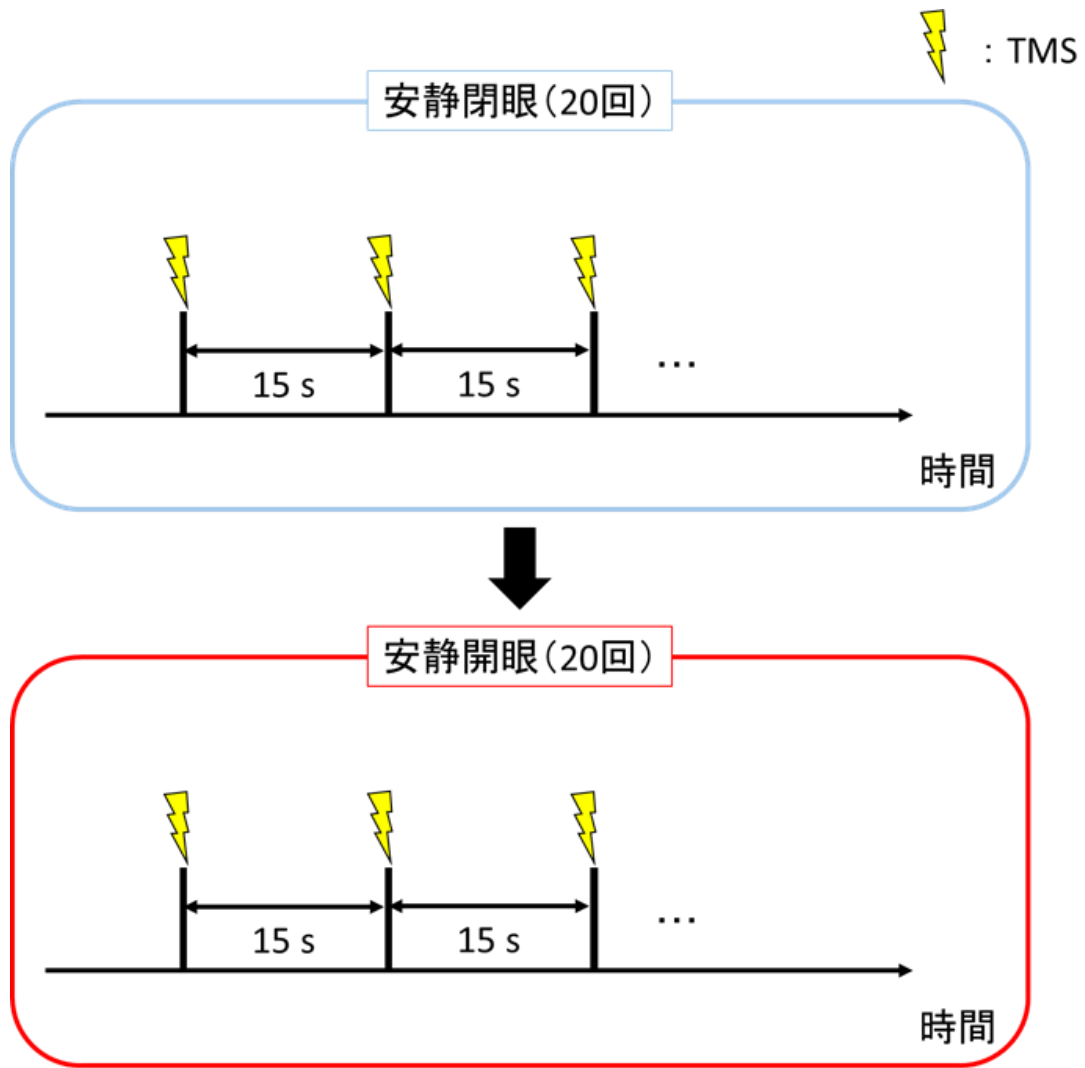


図 3-4 実験概要

第5項 データ解析

TMSにより誘発された MEP は20回の刺激の後に自動的に書き出される。本実験では MEP 振幅の変動を評価することを目的にしている。MEP 振幅は被験者およびタスクによって得られる電位に差があるため、標準偏差は MEP 振幅が大きい場合の方が大きくなり、MEP 振幅が小さい場合の方が小さくなる。そこで評価指標として変動係数を採用した。変動係数 CV は式(3-1)により導出され、標準偏差 σ を平均値 \bar{x} で割った評価指標である。この変動係数を用いることで、被験者間の MEP の大きさに左右されずに MEP の変動のみを比較することができる。

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad \text{変動係数} \quad (3-1)$$

第3節 実験結果

図 3-5 に安静閉眼時と安静開眼時の MEP 振幅の変動係数を比較した結果を示す。縦軸は MEP 振幅の変動係数、横軸は各被験者の条件別結果を表す。図中に N 数が記されているものは計測ミスが含まれ 20 回に満たなかったことを表す。全被験者で安静閉眼時に比べて安静開眼時に MEP 振幅の変動係数が減少することが確認され、減少率は被験者全体で平均 32%、最大 55%であった。被験者 2 の安静閉眼時と被験者 3 の安静開眼時では外れ値と判定したデータが 1 つずつ存在したため、試行回数を 19 回とした。

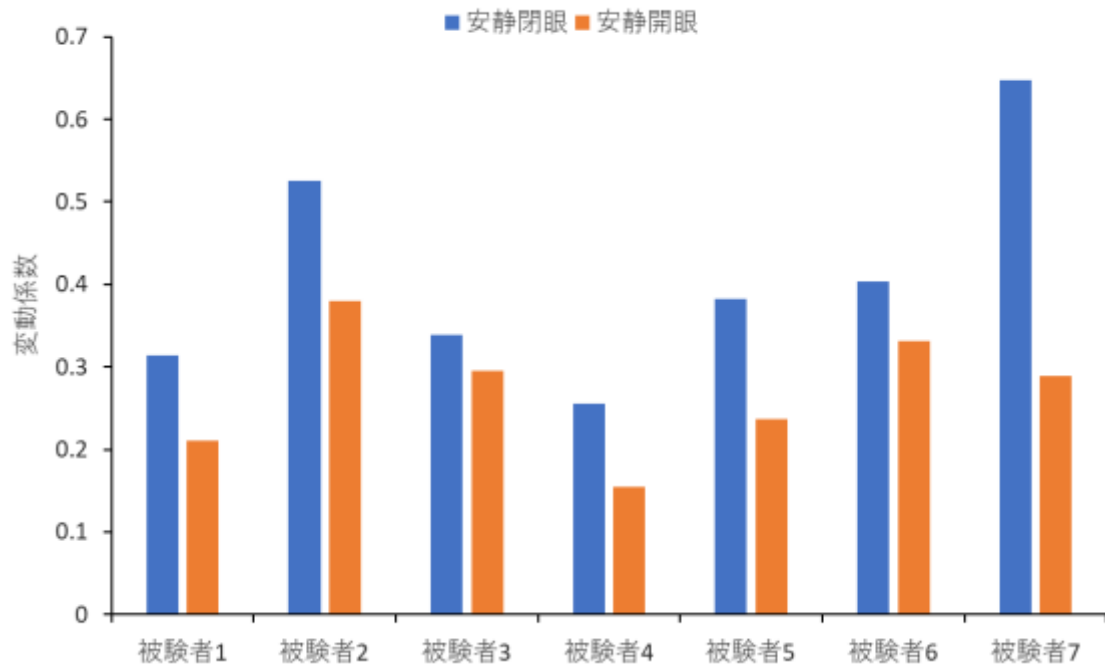


図 3-5 安静閉眼時と安静開眼時の MEP の変動係数

第4節 考察

第1項 実験結果の解釈

安静開眼時は、実験条件としてモニタ上の一点を凝視するよう指示したため、視覚から受容する刺激が統一された状態であり、脳電位の状態も比較的定常化されていると思われる。一方、安静閉眼時は同じ閉眼状態でも傾眠傾向なのか、あるいは高い覚醒状態なのかの違いによって脳電位の状態にばらつきがあったため、MEP 振幅に影響を及ぼし変動が大きくなったと考える。

Ogata らは α 波から低 β 波帯域 (10-15 [Hz]) のパワー値が高い時に TMS により運動野を刺激すると、高い MEP 振幅が得られること、この関係は開眼条件および 1 [mV] 程度の振幅を得る刺激強度に依存することを明らかにした [22]。本実験でも開眼条件を設定した上で、結果的には 1 [mV] 以上の MEP 振幅が得られた。Ogata らの「1 [mV] 程度の振幅を得る刺激強度」という条件は、MEP の振幅として十分な大きさを得るための高強度な TMS の設定であり、本実験でも各被験者の閾値の 150% という高強度の TMS を用いて MEP を誘発している。十分な MEP 振幅を得るために高強度の TMS 条件を設定したという意味合いでは、両者は同趣旨の条件下で検証を行っていることから、本実験においても Ogata らの示唆を適用できると考える。また開眼条件に依存するということは、 β 波優位の状況で α 波から低 β 波帯域 (10-15 [Hz]) のパワー値が高い時に高強度の TMS を与えると、高い MEP 振幅が得られると解釈できる。一方、

β 波のパワー値が高い時に TMS を与えても高い MEP 振幅は得られないと述べられているが、高い MEP 振幅の全体的な変動や安定性に関しては触れられていない。そこで我々は、Ogata らの述べた「高い MEP 振幅」が安定した振幅値を得られるかどうかは別の議論を要する点に主眼を置いた。本実験では安静開眼時、安静閉眼時とも等間隔で TMS を与えているため、得られた MEP が「 α 波から低 β 波帯域 (10-15 [Hz]) のパワー値が高い時」に刺激されたかどうかは不明である。だが、安静開眼時は基本的に β 波優位となることから、「 α 波から低 β 波帯域 (10-15 [Hz]) のパワー値が高い時」という状況が出現する頻度は低いと考えられる。ここで Ogata らの示唆を考慮すると、安静開眼時における等間隔の TMS では高い MEP 振幅を得られる頻度が低いため、MEP 振幅に影響を及ぼす試行が少なくなり、本実験で得られた MEP 振幅の変動が小さくなったと推察される。つまり、本実験において安静閉眼時よりも安静開眼時の方が MEP 振幅の変動が小さいという結果となったのは、安静開眼時の方が β 波のパワー値が高い時に TMS を与える機会が多くなることから、MEP 振幅の増大に関与する頻度が少なかったためと考えられる。以上より、安静開眼時に MEP を誘発した場合、MEP 振幅に影響を及ぼす要因が減り測定条件が定常化されることにより、変動が抑制される可能性が考えられる。しかし、特定の周波数帯域の脳電位のパワー値が MEP 振幅の変動抑制に関与するのかどうか本実験からは明らかではない。

第2項 臨床への有用性

術中 MEP を測定する主なタイミングとして、脳動脈瘤手術のクリッピング操作の前後で測定することが一般的である。その際、 α 波優位の状態より β 波優位の状態で運動野に刺激を与えれば、手術操作以外の要因による MEP 振幅の変動はより抑制できると考える。術中の麻酔深度を測定する方法として、前額部のセンサーから得られた脳電位を用いた Bispectral index (BIS) モニタを用いることが多い。BIS 値は4つの脳電位パラメータを基に算出され[38]、0 から 100 までの範囲内で麻酔深度の推定値を示す。100 に近いほど浅い麻酔深度を意味し、脳電位の周波数帯域も高くなると考えられる。よって、BIS 値がより高い値の時に MEP を誘発させることが変動抑制につながると推測する。

本実験の測定条件は、開眼・閉眼の違いと経時的な要因以外は統一されている。術中の患者の血圧や心拍数などのバイタルサインを決定する要因は、数多く存在する。 β 波優位の状態で MEP を誘発しても、他の要因の影響により MEP 振幅が変動する可能性がある。脳神経外科では手術時間が長いことから、体位や重力により大脳の位置が変位したり脳脊髄液が抜けたりすることがある。そのため刺激電極と運動野の相対的位置が変化することにより、同じ強度で刺激しても生体側のインピーダンスが異なるため、MEP 振幅に影響を及ぼすことが確認されている[39]。したがって、術中で MEP を比較する場合は可能な限り経時的な要因を除去する必要があり、測定時刻が近いもの同士

の比較が望ましいと考えられる。

第5節 結語

被験者が安静閉眼状態より安静開眼状態で MEP を誘発した場合に測定条件が定常化されることから，MEP 振幅の変動が抑制されることを確認した。

第4章 TMS システムによる MEP 振幅の変動係数分布

第1節 目的

第3章では、安静閉眼時より安静開眼時に MEP を導出する方が、測定条件の定常化により MEP 振幅の変動抑制につながりやすいことを確認した。第4章では、第2章で開発した TMS システムを安静開眼時に用いて、トリガ閾値を設定せずランダム間隔で TMS を与え MEP を誘発させた。得られた MEP 振幅の変動係数とコヒーレンス値の分布から、変動抑制されやすいトリガ閾値の条件（以下、閾値条件）を調査した。本章の内容は、Sasaki らの報告した論文に基づき記載した[20]。

第2節 実験方法

第1項 被験者

本実験の被験者は右利きの健常成人7名（男性6名，女性1名，平均年齢26歳，標準偏差8.0歳）とした。被験者には実験前に実験について十分説明したうえで，インフォームドコンセントを得た。図4-1に本実験の様子を示す。実験中，全ての過程において被験者は安静開眼とし，目前に置いたモニタの一点を注視してもらった。脳電位電極の位置は国際10-20法に基づき，P3，C4とした。

なお，本章の被験者1～7は後述する第6章の被験者1～7に該当する。

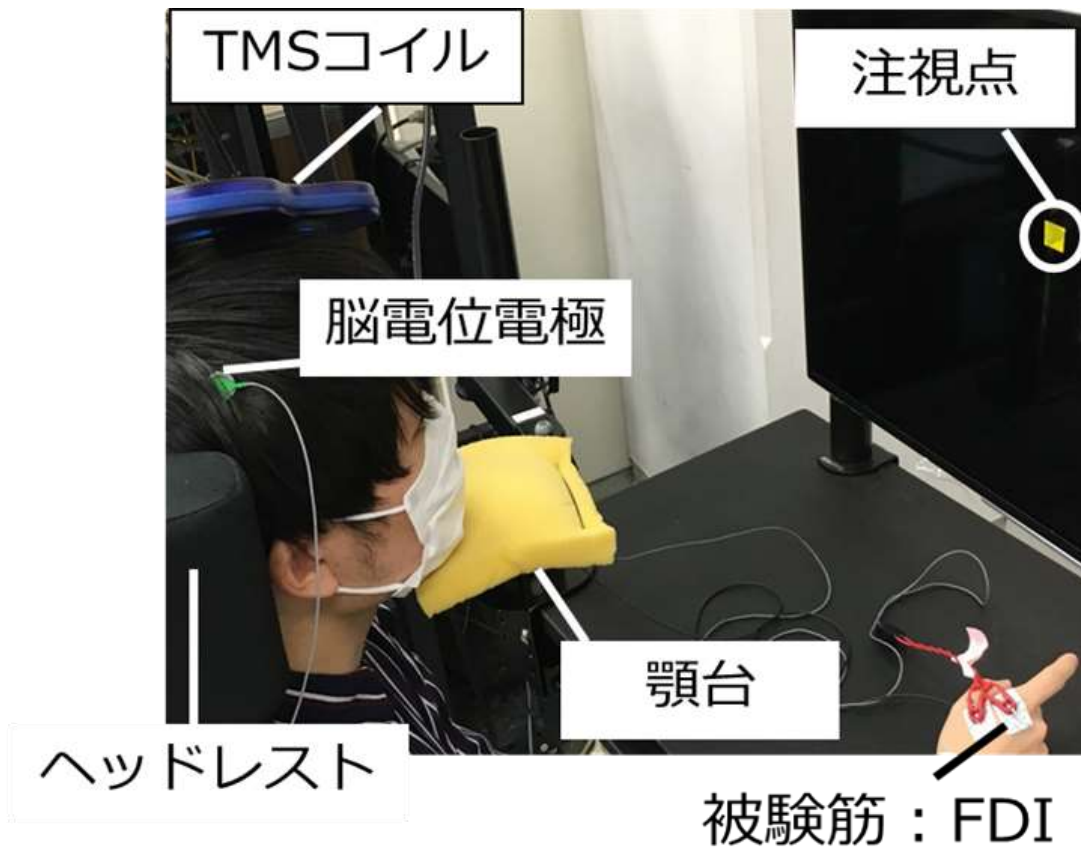


図 4-1 実験風景

第2項 実験システム

図 4-2 に本実験システムの概要を示す。実験計測システムは手指の筋活動を計測するための筋電計 (IW2PAD, Oisaka Electronic Equipment Ltd., Japan), 脳電位を計測するための脳波計 (Polymate Mini AP108, ミユキ技研), A/D ボード (USB-6210, National Instruments Co. Ltd., USA), TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., UK), 計測用 PC により構成した。脳波計と PC の接続は Bluetooth により行った。計測には MATLAB を用いた。筋電計のサンプリング周波数を 5 [kHz], 脳波計のサンプリング周波数を 500 [Hz] とし, 各計測値を記録した。P3, C4 から計測された 1 秒間の脳電位データから $\text{Coh}(\alpha)$, $\text{Coh}(\beta)$ が算出された。1 秒間の脳電位計測後に TMS 装置へトリガが出力され, M1 に刺激が与えられた。刺激後は TMS から DAQ デバイスにトリガが出力され, DAQ デバイスは筋電計による計測を開始し, TMS による刺激後 25 [ms] から 35 [ms] に誘発される MEP を計測した。

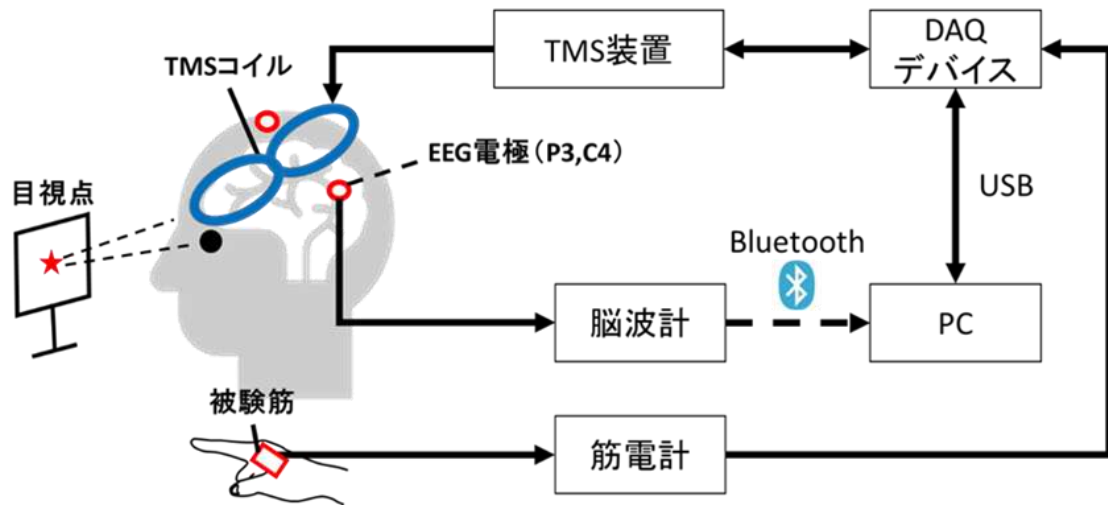


図 4-2 実験システム

第3項 TMS の設定

図 4-3 に TMS コイル固定の様子を示す。被験者の左大脳半球一次運動野に 8 の字型コイルを設置し、被験筋を右手 FDI とし、刺激により誘発される MEP 振幅値を計測した。実験中、被験者の頭部が動かないように、顎、後頭部を固定した。10 回刺激を行った際に 50 [μ V]以上の MEP 振幅値が 5 回観測された刺激強度を閾値とし、その 150 %で刺激した。

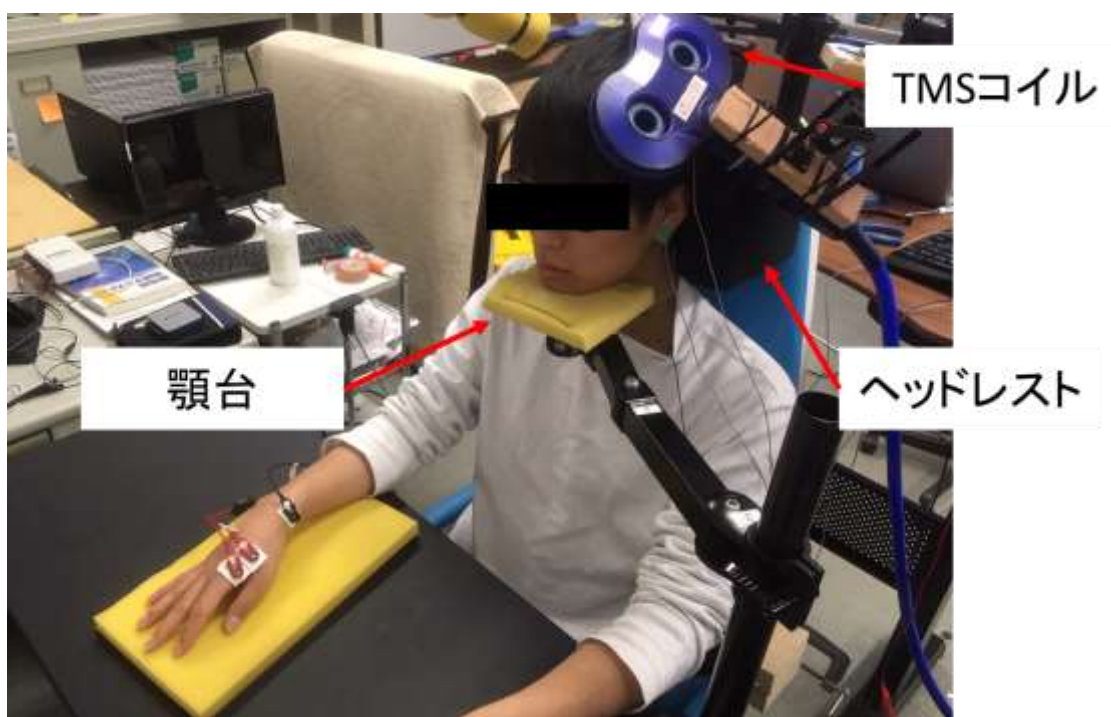


図 4-3 TMS コイルの固定

第4項 コヒーレンス解析

コヒーレンス解析は、2つの脳電位信号間の周波数領域における類似性を検出する目的で行われ、コヒーレンス値は次の式を用いて算出される。

$$Coherence(f) = \frac{|P_{P3-C4}(f)|^2}{P_{P3}(f)P_{C4}(f)} \quad (4-1)$$

ここで、 f は周波数、 P_{P3} と P_{C4} は、それぞれA1-P3とA1-P4のパワースペクトル密度、 P_{P3-C4} はA1-P3とA1-P4間のクロスパワースペクトル密度を表す。図4-4にコヒーレンスを用いたデータ処理を示す。P3、C4から得られた脳電位データを1秒単位で切り出し、各周波数帯のコヒーレンス値を算出した。8 [Hz]から14 [Hz]未満、14 [Hz]以上30 [Hz]未満で定義される α 波帯域、 β 波帯域での平均コヒーレンス値を、それぞれ以下の式に示すように $Coh(\alpha)$ 、 $Coh(\beta)$ と示した。

$$Coh(\alpha) = Average(Coherence(\alpha)) \quad (4-2)$$

$$Coh(\beta) = Average(Coherence(\beta)) \quad (4-3)$$

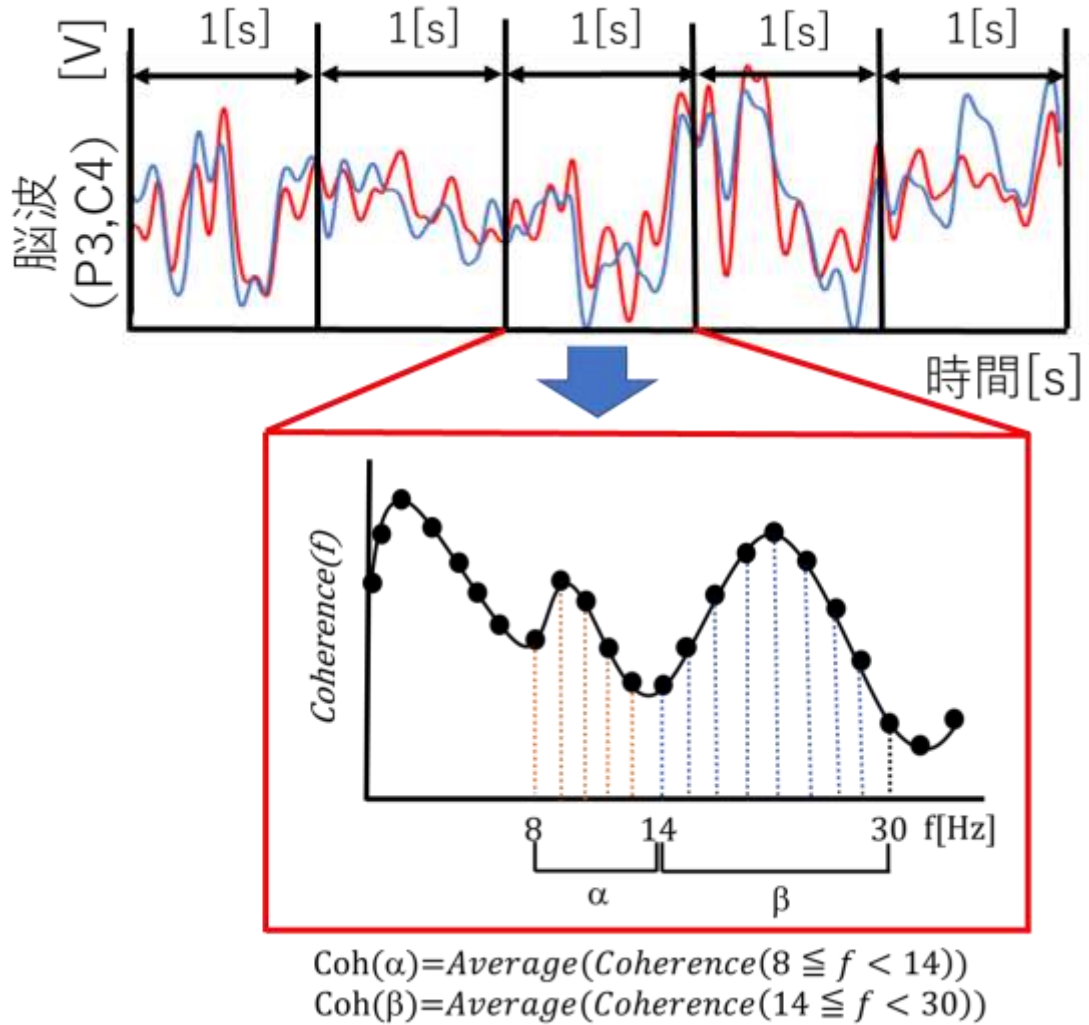


図 4-4 コヒーレンス解析によるデータ処理

第5項 実験手順

図4-5に実験手順を示す。16±3秒のランダム間隔で合計100回（20回×5セット）のTMSによる刺激を与え、MEPを計測した。刺激を与える1秒前からP3, C4に設置した電極により脳電位計測を開始しCoh(α), Coh(β)を算出した。以上より、1回の刺激ごとにCoh(α), Coh(β), MEPのデータセットを得た。

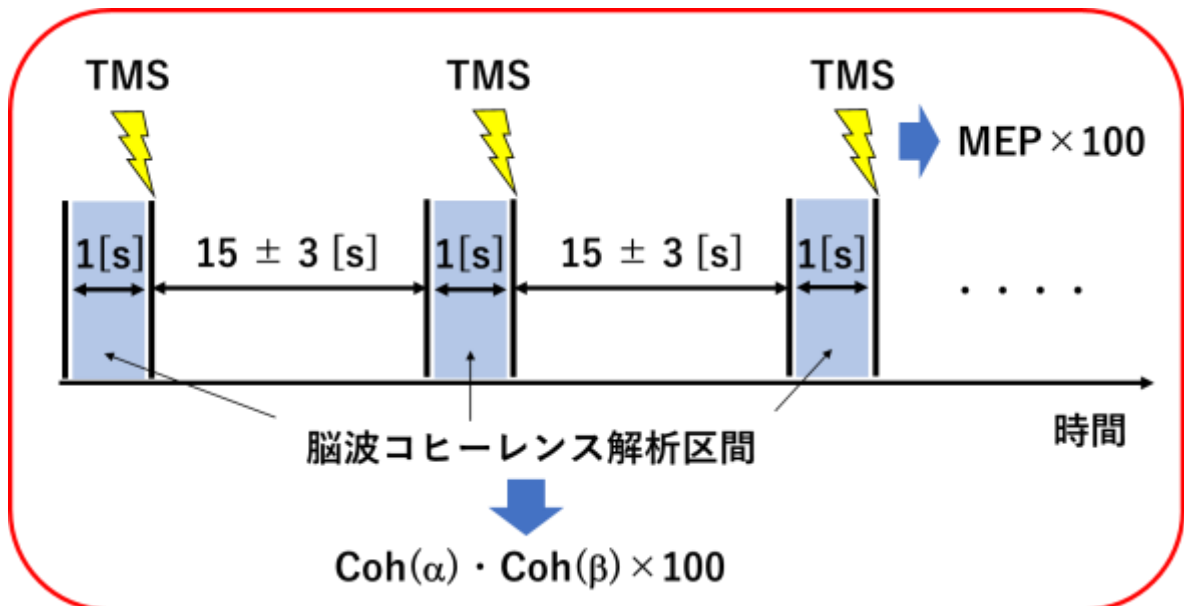


図4-5 実験手順

第6項 データ解析

TMS により誘発された MEP は 20 回の刺激の後に自動的に書き出される。本実験では MEP の変動を評価することを目的にしている。MEP は被験者およびタスクによって得られる電位に差があるため、標準偏差は MEP が大きい場合の方が大きくなり、MEP が小さい場合の方が小さくなる。そこで評価指標として変動係数を採用した。変動係数 CV は式(4-4)により導出され、標準偏差 σ を平均値 \bar{x} で割った評価指標である。この変動係数を用いることで、被験者間の MEP の大きさに左右されずに MEP の変動のみを比較することができる。

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad \text{変動係数} \quad (4-4)$$

第3節 実験結果および考察

第1項 1変数の閾値条件による MEP 振幅の変動係数の変化

MEP データを1変数の閾値条件で分類し、4つの条件を次のように設定した。

- | | |
|---|---|
| (1) $\text{Coh}(\alpha) \geq \alpha \text{ th}$ | (2) $\text{Coh}(\alpha) \leq \alpha \text{ th}$ |
| (3) $\text{Coh}(\beta) \geq \beta \text{ th}$ | (4) $\text{Coh}(\beta) \leq \beta \text{ th}$ |

図4-6 から図4-9 に1変数の閾値条件による MEP 振幅の変動係数の変化を示す。

縦軸は正規化変動係数、横軸は $\text{Coh}(\alpha) \cdot \text{Coh}(\beta)$ の閾値条件となる $\alpha \text{ th} \cdot \beta \text{ th}$ を表す。

閾値条件を全く統制しない場合の MEP のデータ数は100であったが、閾値条件を統制するに従い MEP データの数は少なくなった。データ数が10未満の閾値条件における変動係数は除外した。

4つのグラフ結果より、 $\text{Coh}(\alpha) \cdot \text{Coh}(\beta)$ の閾値条件を統制していくに従って被験者全体で特定の傾向を示す条件を確認することはできなかった。

第4章 TMSシステムによるMEP振幅の変動係数分布

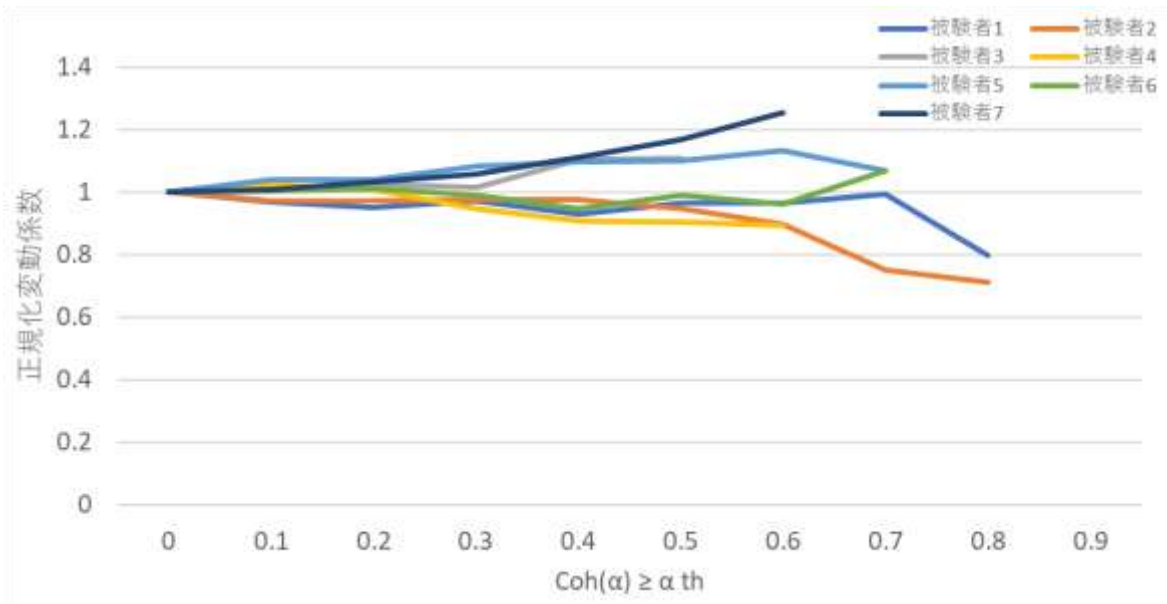


図 4-6 1 変数の閾値条件による変動係数の変化 ($\text{Coh}(\alpha) \geq \alpha \text{ th}$)

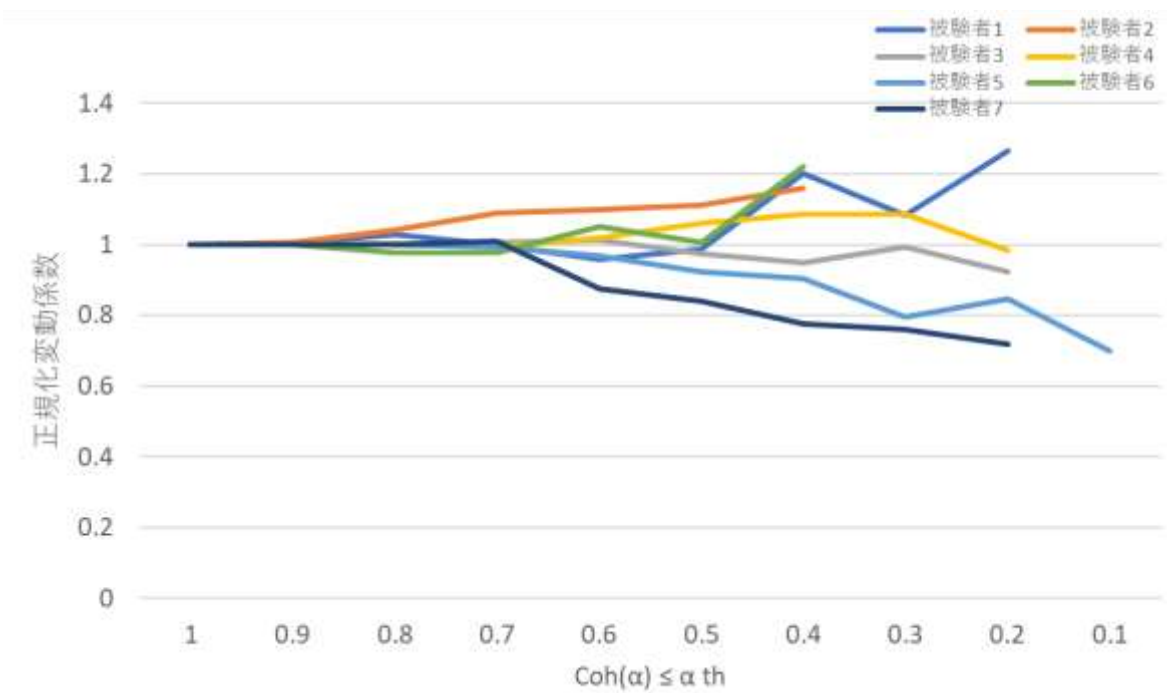


図 4-7 1 変数の閾値条件による変動係数の変化 ($\text{Coh}(\alpha) \leq \alpha \text{ th}$)

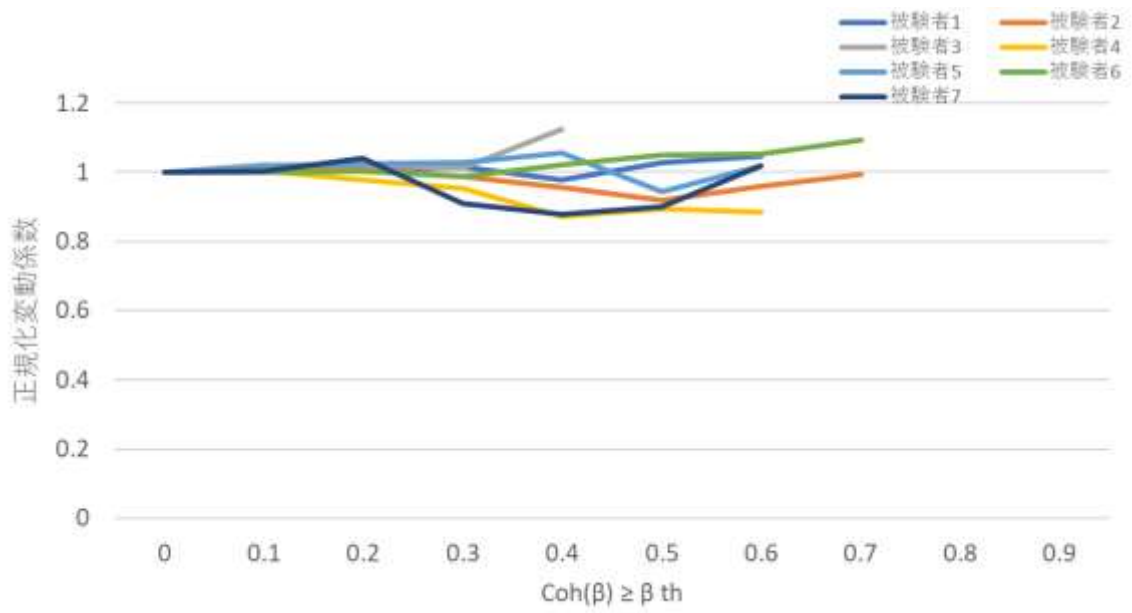


図 4-8 1変数の閾値条件による変動係数の変化 ($\text{Coh}(\beta) \geq \beta_{th}$)

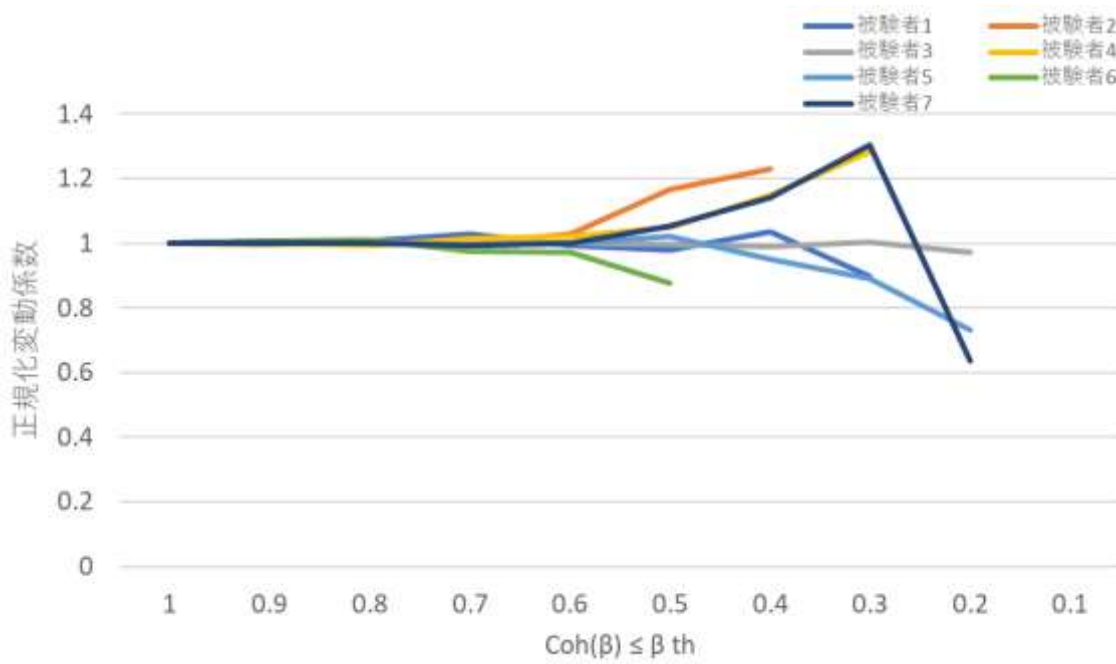


図 4-9 1変数の閾値条件による変動係数の変化 ($\text{Coh}(\beta) \leq \beta_{th}$)

第2項 2変数の閾値条件による MEP データ数の分布

図 4-10 に被験者 5 の 2 変数の閾値条件による MEP のデータ数のカラーマップを示す。縦軸は $\text{Coh}(\alpha)$ の閾値条件となる α_{th} ，横軸は $\text{Coh}(\beta)$ の閾値条件となる β_{th} ，カラーバーは MEP のデータ数を表す。4 つのカラーマップは MEP のデータ数が図の中央付近で増加するように配置した。MEP データを閾値条件で分類し、4 つの条件を次のように設定した

$$(1) \text{Coh}(\alpha) \geq \alpha_{th}, \text{Coh}(\beta) \leq \beta_{th}$$

$$(2) \text{Coh}(\alpha) \geq \alpha_{th}, \text{Coh}(\beta) \geq \beta_{th}$$

$$(3) \text{Coh}(\alpha) \leq \alpha_{th}, \text{Coh}(\beta) \leq \beta_{th}$$

$$(4) \text{Coh}(\alpha) \leq \alpha_{th}, \text{Coh}(\beta) \geq \beta_{th}$$

$\text{Coh}(\alpha)$, $\text{Coh}(\beta)$ の値は0から1の範囲でなければならないため、各図の100組全てのデータセットが含まれる閾値条件は次のように決定される。

$$(1) \text{Coh}(\alpha) \geq 0, \text{Coh}(\beta) \leq 1$$

$$(2) \text{Coh}(\alpha) \geq 0, \text{Coh}(\beta) \geq 0$$

$$(3) \text{Coh}(\alpha) \leq 1, \text{Coh}(\beta) \leq 1$$

$$(4) \text{Coh}(\alpha) \leq 1, \text{Coh}(\beta) \geq 0$$

これらの閾値条件下で記録された MEP のデータ数は100であったが、閾値条件が統制されるに従いデータ数は少なくなった。

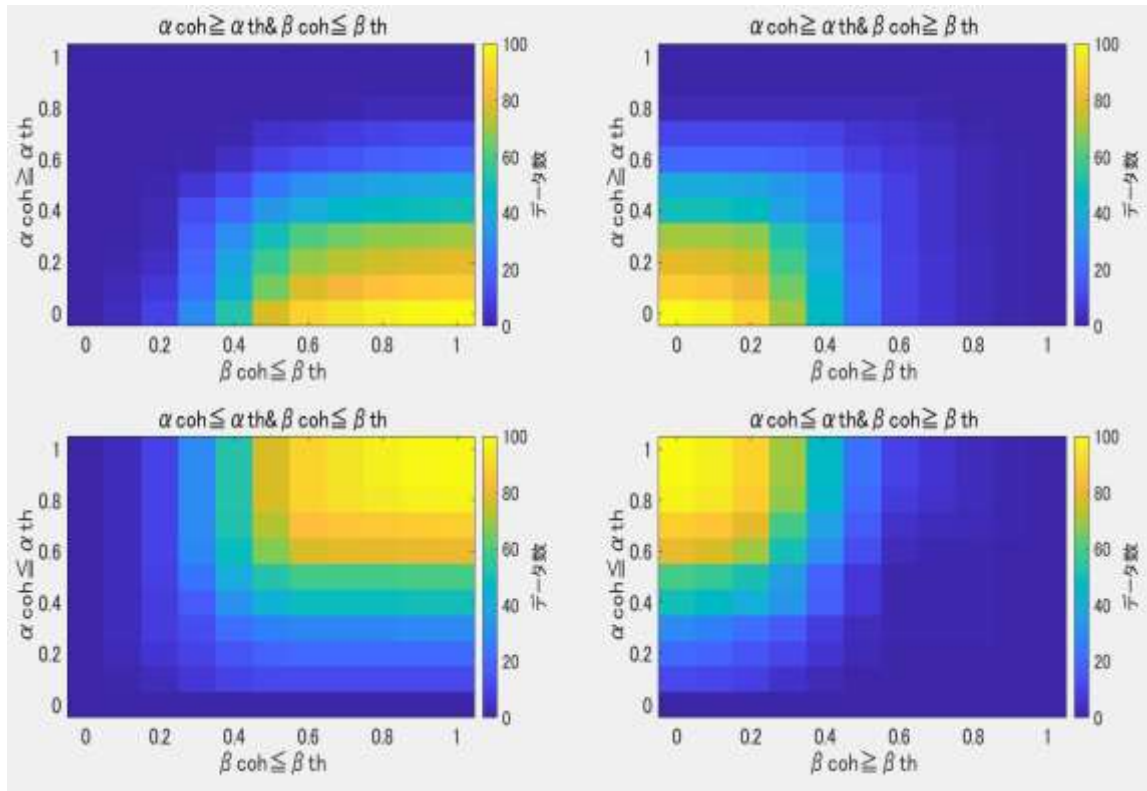


図 4-10 2変数の閾値条件によるMEPデータ数の分布(被験者5)

第3項 2変数の閾値条件による MEP 振幅の変動係数の分布

図 4-11 に MEP データから算出された 2 変数の閾値条件による変動係数の分布を示す。各軸は図 4-10 と同様に決定され、カラーバーは MEP 振幅の正規化変動係数を表す。閾値条件を満たした MEP のデータ数が 10 未満である場合は除外し、その領域を空白で示した。カラーマップ中央の閾値条件が全く統制されていない、100 組全てのデータセットが含まれる閾値条件では、MEP 振幅の変動はほとんど抑制されていない。一方、全く統制されていない閾値条件よりも統制された閾値条件では MEP 振幅の変動は抑制されている。なお、 $\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \leq 0.3$ (図 4-11 の黒枠部) を満たすデータの変動係数が最小値を示した。この結果より、MEP 振幅の変動を抑制可能な特定の閾値条件が存在することを示している。

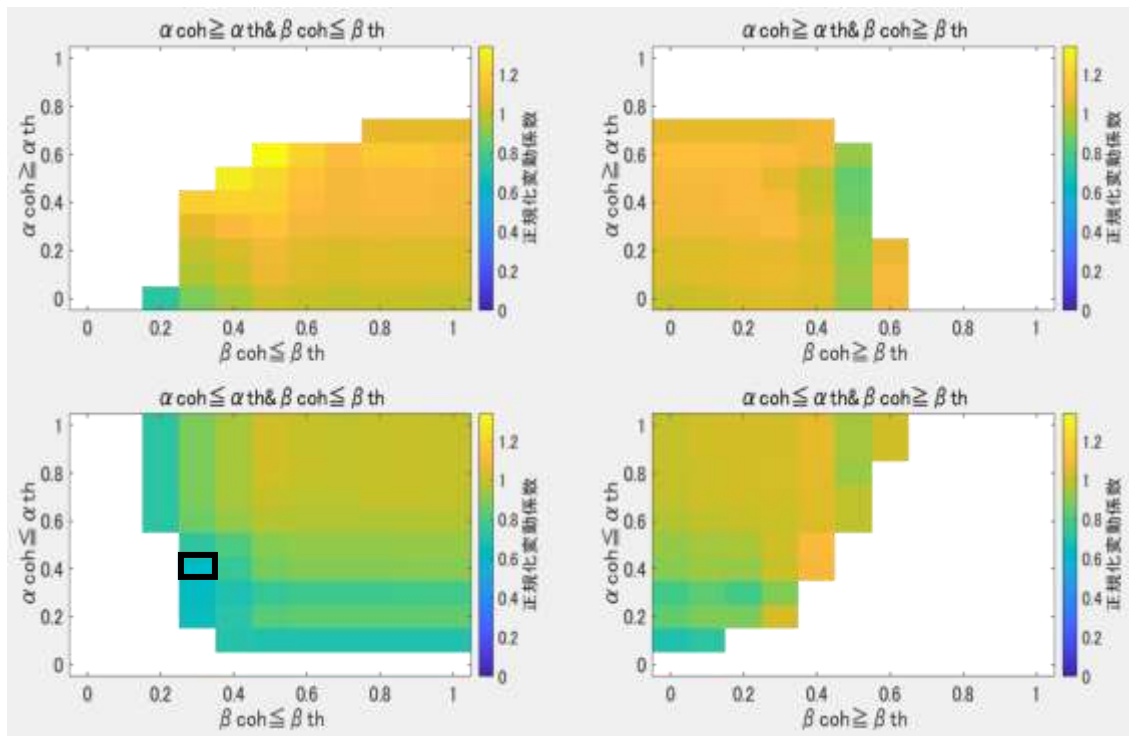


図 4-11 2 変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 5)

同様に、図 4-12 から図 4-17 に被験者 5 を除く各被験者の 2 変数の閾値条件による変動係数の分布を示す。最小値も同様に黒枠で囲んだ。これらの図より、変動係数はカラーマップの外側付近で減少傾向であることが確認できる。

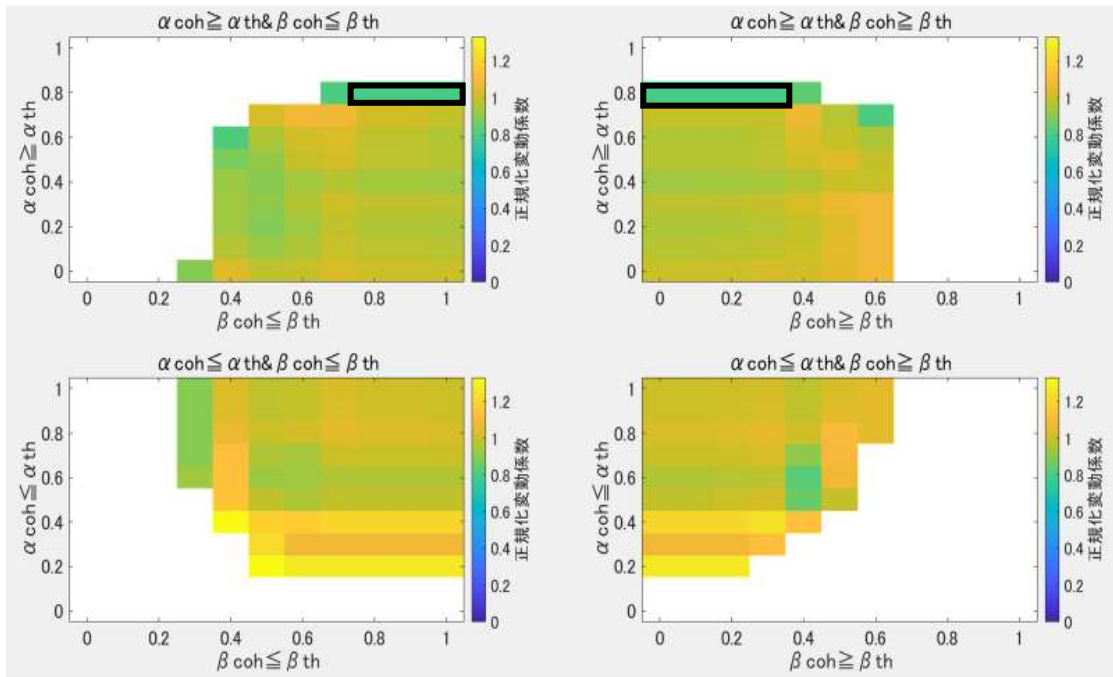


図 4-12 2変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 1)

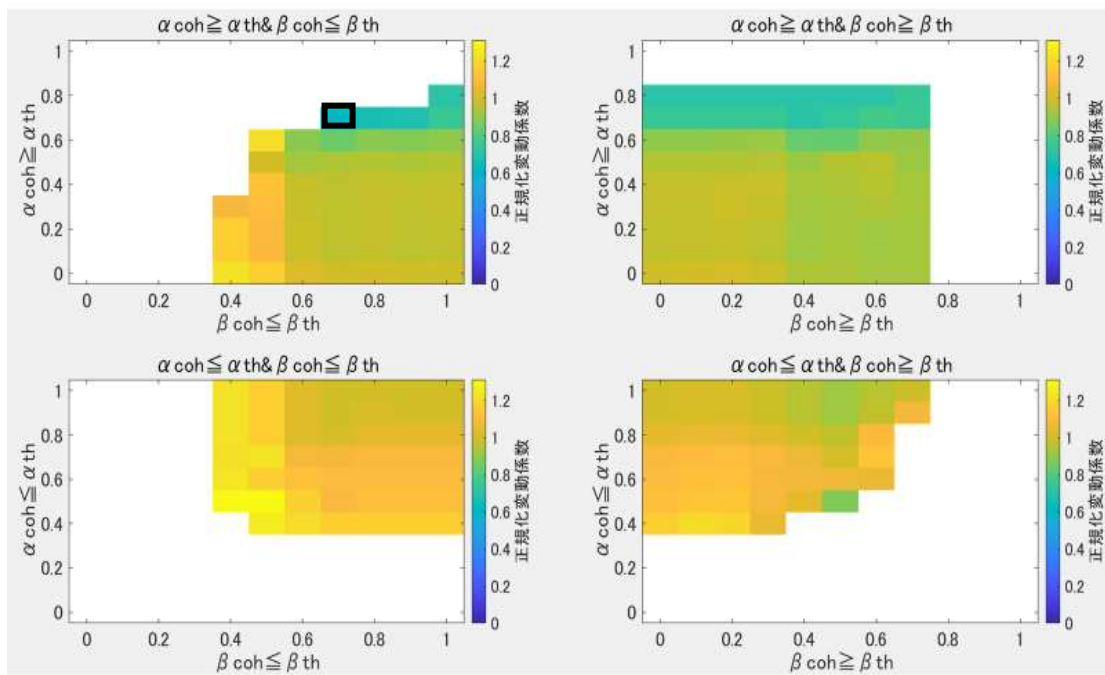


図 4-13 2変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 2)

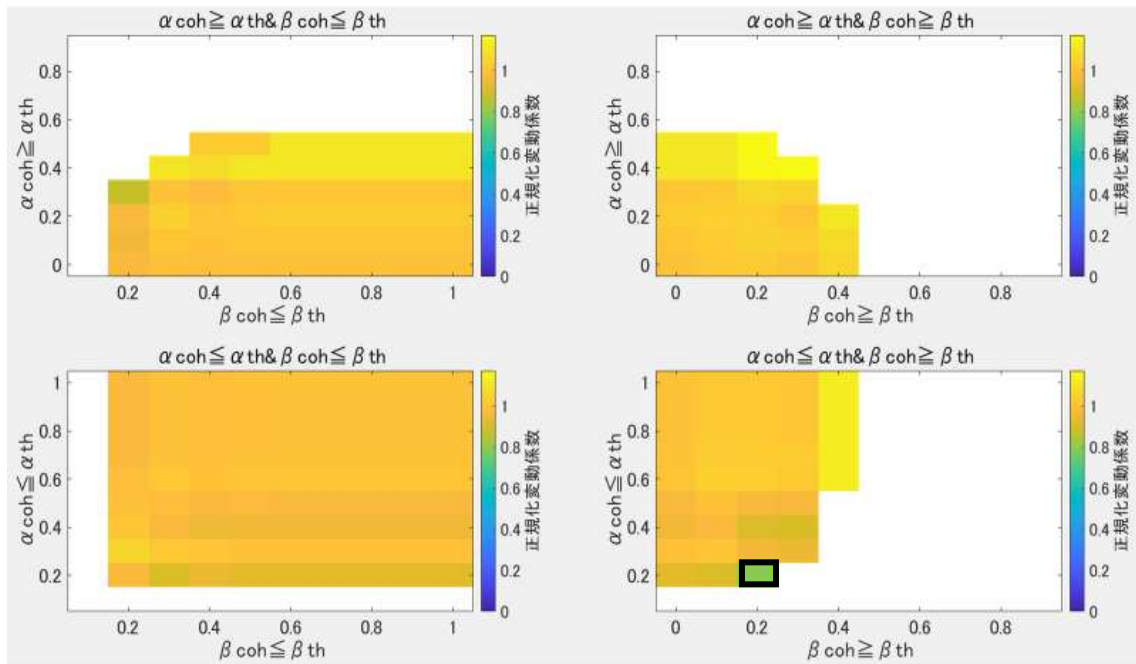


図 4-14 2 変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 3)

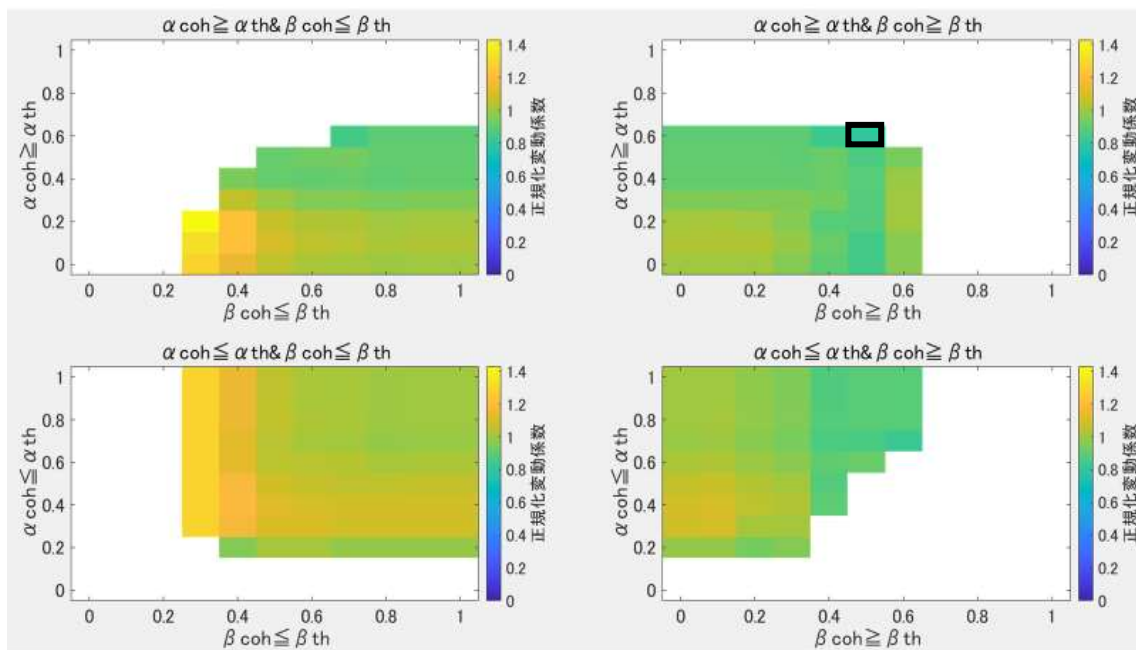


図 4-15 2 変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 4)

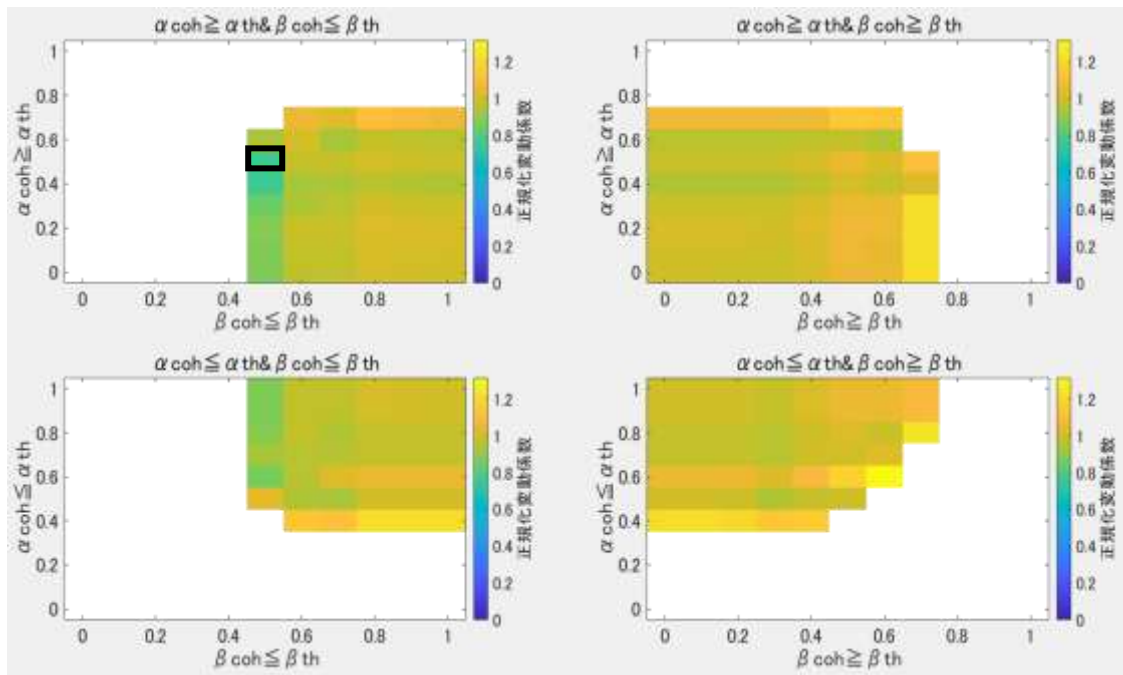


図 4-16 2変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 6)

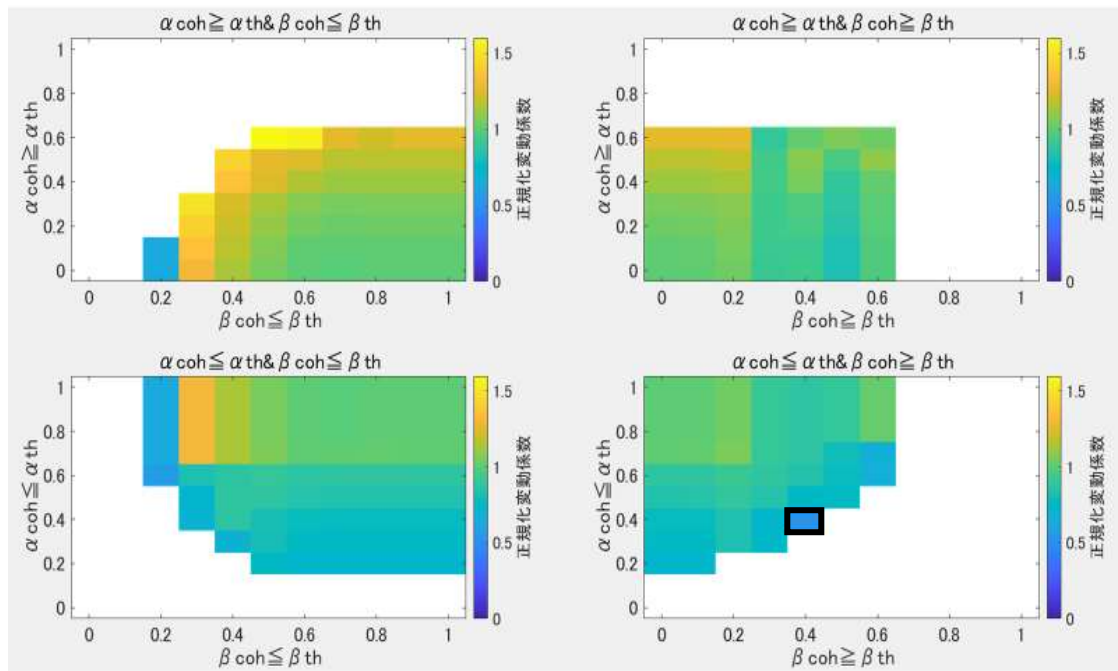


図 4-17 2変数の閾値条件による変動係数の分布 (被験者 7)

第4項 2変数の閾値条件の有無による MEP 振幅の変動係数の比較

前項より、2変数の閾値条件の値と MEP 振幅の変動抑制には関連性があることが確認できた。本項では、MEP 振幅の変動係数が最小値を示した条件刺激時と、閾値条件を全く統制しない非条件刺激時に条件を絞り、それぞれ全被験者の条件別変動係数の結果を表 4-1 に示した。併せて、変動係数が最小値を示した時の閾値条件も記載した。図 4-18 は、条件刺激時と非条件刺激時の変動係数を比較したものである。縦軸は変動係数、横軸は各被験者の閾値条件の有無別の結果を表す。全被験者において非条件刺激時より条件刺激時に変動係数が小さくなり、減少率は被験者全体で平均 29%、最大 48% であった。

被験者間で変動係数が最小となる閾値条件は一定ではないが、脳波コヒーレンス解析を用いた特定の閾値条件では、各被験者の MEP 振幅の変動係数は小さくなった。よって、脳電位データから算出されたコヒーレンス値は、MEP 振幅の変動に関与し、大脳皮質の興奮性を反映していると推測できる。また、表 4-1 での変動係数が最小値を示した時の閾値条件には、被験者 5 を除く全ての被験者において赤色で示す≧の符号が含まれていた。このことから、MEP 振幅の変動を抑制するには左右脳電位の相似性が高いことが重要だと考えられる。

表 4-1 全被験者の条件別変動係数と閾値条件の結果

被験者	CV最小時の閾値条件	条件刺激時	非条件刺激時
被験者1	$\text{Coh}(\alpha) \geq 0.8$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.0$	0.447	0.560
被験者2	$\text{Coh}(\alpha) \geq 0.7$ & $\text{Coh}(\beta) \leq 0.7$	0.263	0.416
被験者3	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.2$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.2$	0.250	0.316
被験者4	$\text{Coh}(\alpha) \geq 0.6$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.5$	0.441	0.555
被験者5	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \leq 0.3$	0.209	0.326
被験者6	$\text{Coh}(\alpha) \geq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \leq 0.5$	0.272	0.354
被験者7	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.4$	0.327	0.629

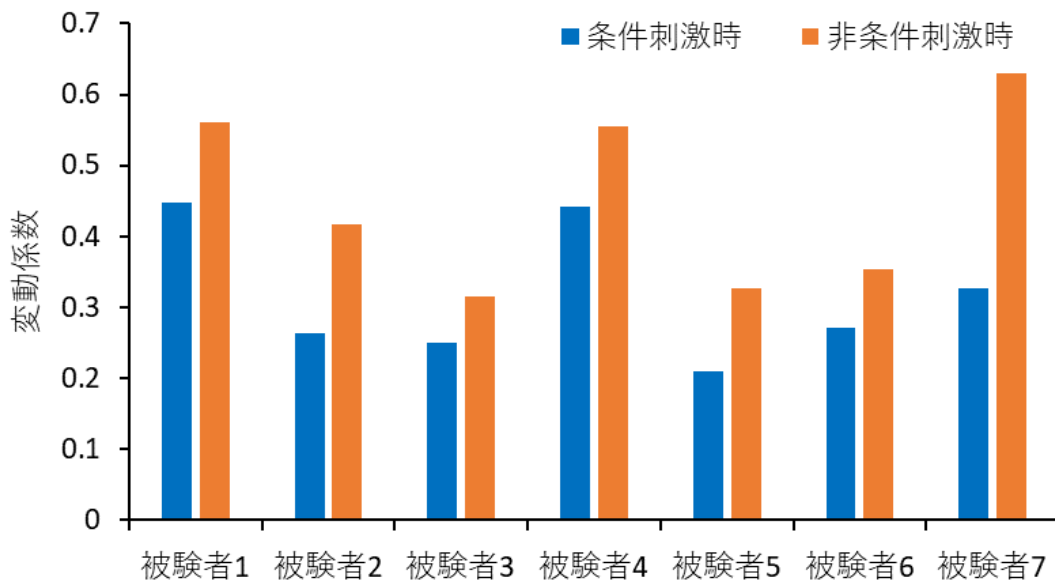


図 4-18 条件刺激時と非条件刺激時の変動係数の比較

第4節 結語

TMS システムを用いて MEP 振幅の変動係数とコヒーレンス値の分布を示した。結果より、条件刺激時の MEP 振幅の変動は、非条件刺激時に比べて抑制された。MEP 振幅の変動は閾値条件が統制されると抑制されやすく、コヒーレンス値の高さが関与する可能性がある。

第5章 TMSシステムによる安静開眼時の MEP 変動抑制

第1節 目的

第4章から、安静開眼状態でトリガ閾値を高値に設定することが MEP 振幅の変動抑制につながるという予測をたてた。第5章では、安静開眼時と安静開眼時にコヒーレンスに基づいた TMS を与える2つの実験を比較し、実際に TMS システムをオンラインで用いた場合に MEP 振幅の変動抑制に有用であるか否かを検証する。本章の内容は、佐々木らの報告した論文に基づき記載した[21]。

第2節 実験方法

第1項 被験者

本実験の被験者は右利きの健常成人7名（男性7名，平均年齢23歳，標準偏差1.4歳）とした。全被験者には実験前に実験について十分説明したうえで，インフォームドコンセントを得た。

図5-1に本実験の様子を示す。被験者は椅子に腰掛けた状態で安静開眼状態を保持し，実験中，全ての過程において，目前に置いたモニタの一点を注視してもらった。国際10-20法に基づき，被験者の頭部にはP3，C4の位置に脳電位電極を設置した。また，被験者の手には手指の筋活動を計測するための筋電計の電極を装着した。

なお，本章の被験者1～7は前述した第3章の被験者1～7に該当する。

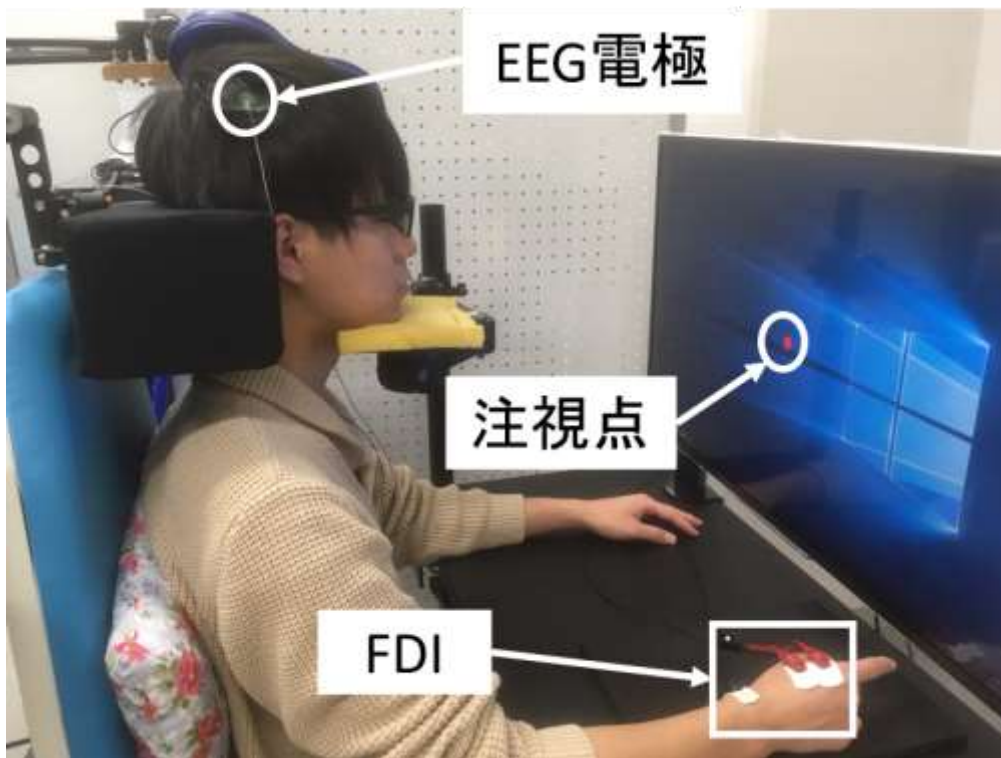


図 5-1 実験風景

第2項 実験システム

図 5-2 に本実験システムの概要を示す。実験システムは手指の筋活動を計測するための筋電計 (IW2PAD, Oisaka Electronic Equipment. Ltd., Japan), 脳電位を計測するための脳波計 (Polymate Mini AP108, ミユキ技研), A/D ボード (USB-6210, National Instruments Co. Ltd., USA), TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., UK), PC により構成された。P3, C4 から測定された脳電位データは, Bluetooth を用いて PC に継続的に送信された。MATLAB で解析された脳電位データを用いて, 脳電位が特定の状態になったタイミングで TMS 装置へトリガを出力し, 直ちに M1 を刺激した。TMS により右手 FDI から誘発された MEP を筋電計で計測し, DAQ デバイスを用いて PC に記録した。脳電位はサンプリング周波数 500 [Hz] で記録され, カットオフ周波数 1 [Hz] ~ 30 [Hz] の 4 次バターワースフィルタを使用して処理された。MEP は筋電計によりサンプリング周波数 5 [kHz] で記録された。

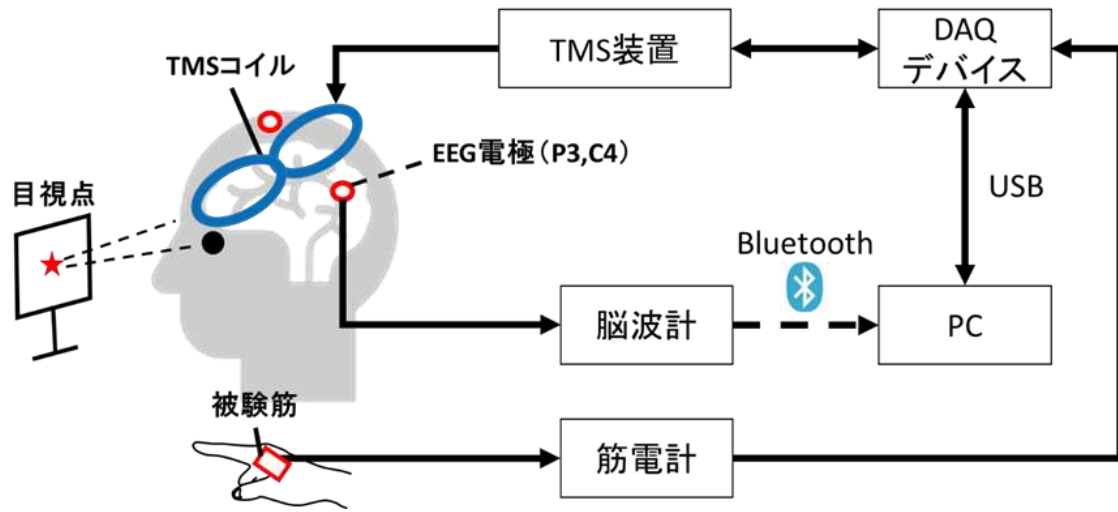


図 5-2 実験システムの概要

第3項 TMS の設定

図 5-3 に TMS コイル固定の様子を示す。被験者の左大脳半球一次運動野に 8 の字型コイルを設置し、被験筋を右手 FDI とし、刺激により誘発される MEP 振幅値を計測した。実験中、被験者の頭部が動かないように、顎、後頭部を固定した。10 回刺激を行った際に 50 [μ V]以上の MEP 振幅値が 5 回観測された刺激強度を閾値とし、その 150% で刺激した。

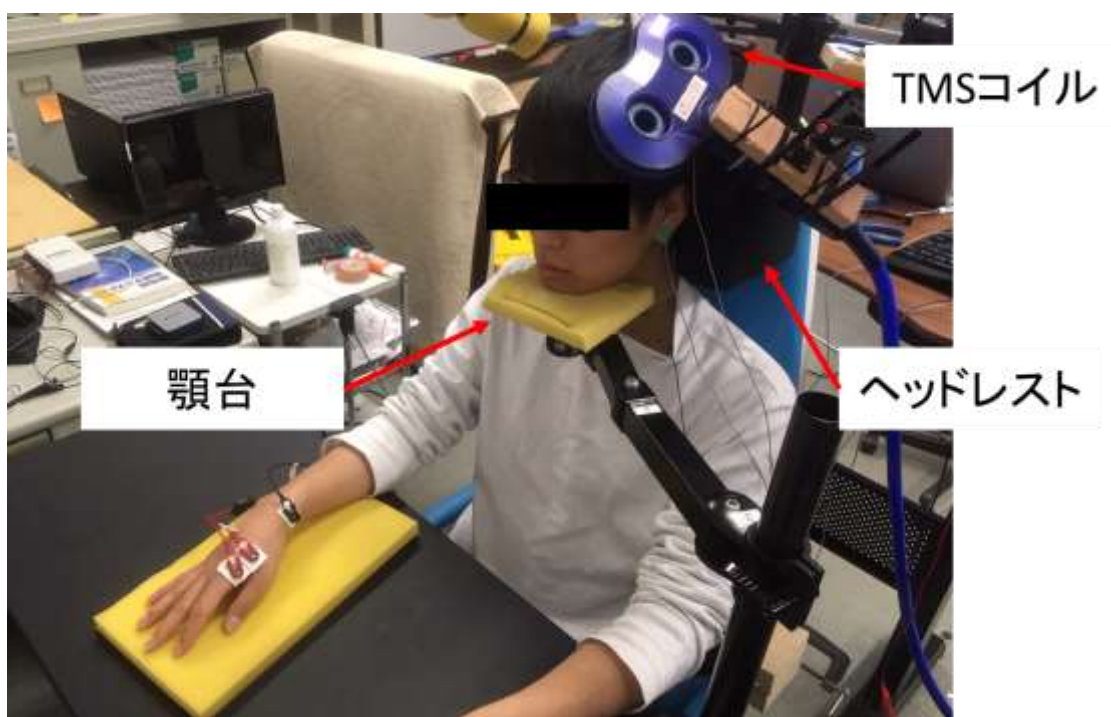


図 5-3 TMS コイルの固定

第4項 コヒーレンス解析

コヒーレンス解析は、2つの脳電位信号間の周波数領域における類似性を検出する目的で行われ、コヒーレンス値は次の式を用いて算出される。

$$Coherence(f) = \frac{|P_{P3-C4}(f)|^2}{P_{P3}(f)P_{C4}(f)} \quad (5-1)$$

ここで f は周波数、 P_{P3} と P_{C4} は、それぞれA1-P3とA1-P4のパワースペクトル密度、 P_{P3-C4} はA1-P3とA1-P4間のクロスパワースペクトル密度を表す。図5-4にコヒーレンスを用いたデータ処理を示す。P3、C4から得られた脳電位データを1秒単位で切り出し、各周波数帯のコヒーレンス値を算出した。8 [Hz]から14 [Hz]未満、14 [Hz]以上30 [Hz]未満で定義される α 帯域、 β 帯域での平均コヒーレンス値を、それぞれ以下の式に示すように $Coh(\alpha)$ 、 $Coh(\beta)$ と示した。

$$Coh(\alpha) = Average(Coherence(\alpha)) \quad (5-2)$$

$$Coh(\beta) = Average(Coherence(\beta)) \quad (5-3)$$

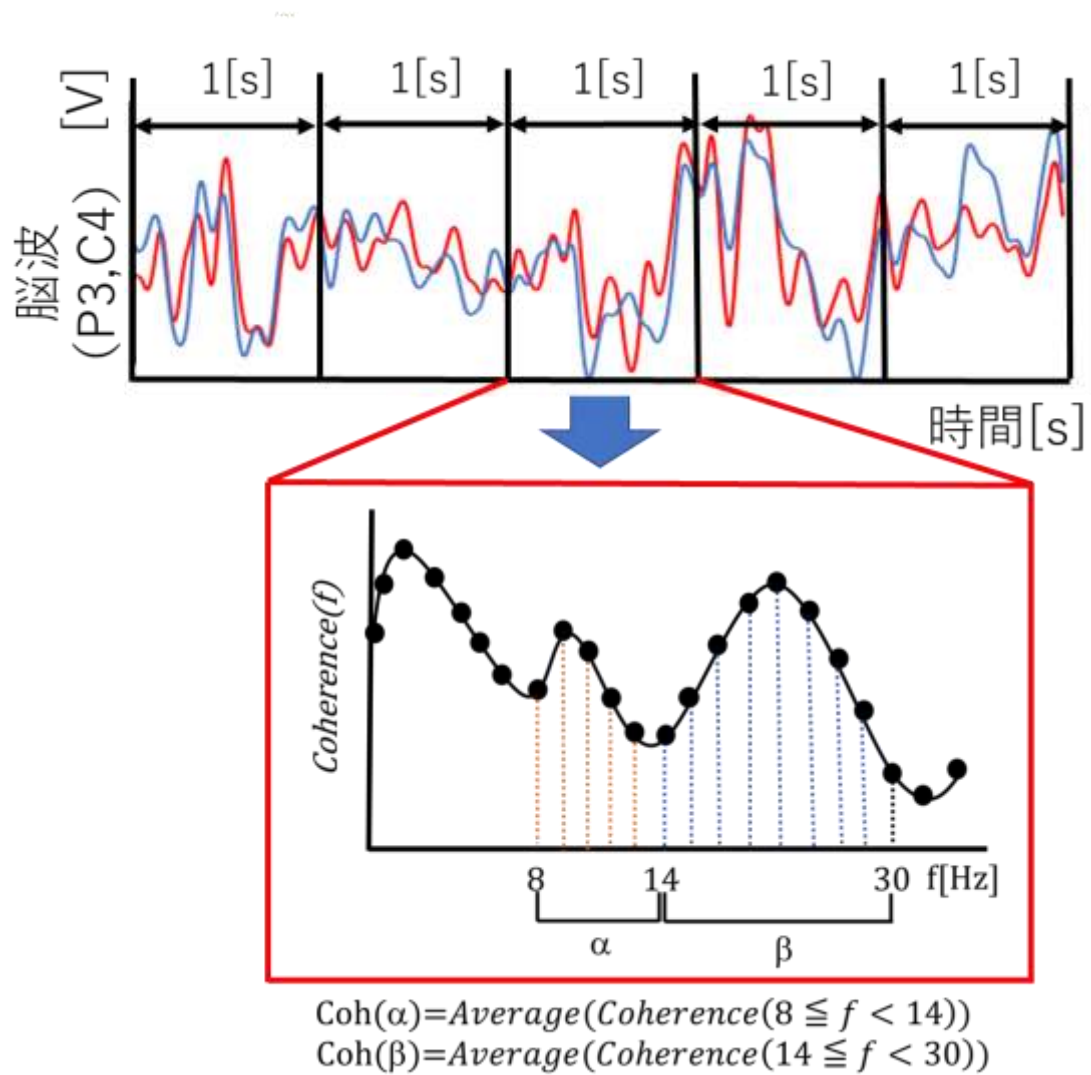


図 5-4 コヒーレンス解析によるデータ処理

第5項 トリガ閾値の設定方法

図5-5にTMSのトリガ閾値として採用するコヒーレンス値の決定方法を示す。縦軸は $Coherence(f)$ 、横軸は計測時間を表す。被験者からTMSを行う前に1分間の脳電位のみを計測を行った。1秒間の脳電位データから算出されたコヒーレンスのなかで $Coh(\alpha)$ が最大で0.4以下、 $Coh(\beta)$ が最小で0.5以上となる条件を満たし最も $Coh(\alpha)$ と $Coh(\beta)$ の差が大きいときを条件とした。安静開眼状態では一般的に β 波が多く現れ、 α 波が減少する。また、第4章での検証結果を踏まえると、 $Coh(\beta)$ を高値に $Coh(\alpha)$ を低値に設定した場合にMEP振幅の変動が抑制されやすいと考え、以上の条件を選択した。図5-5を例とすると、 $Coh(\beta)$ が0.73、 $Coh(\alpha)$ が0.08の 때가最も差が大きく、トリガ閾値は0.1刻みで設定したため $Coh(\alpha)$ が0.1以下、 $Coh(\beta)$ が0.7以上の両方を満たした時にTMSが与えられる。

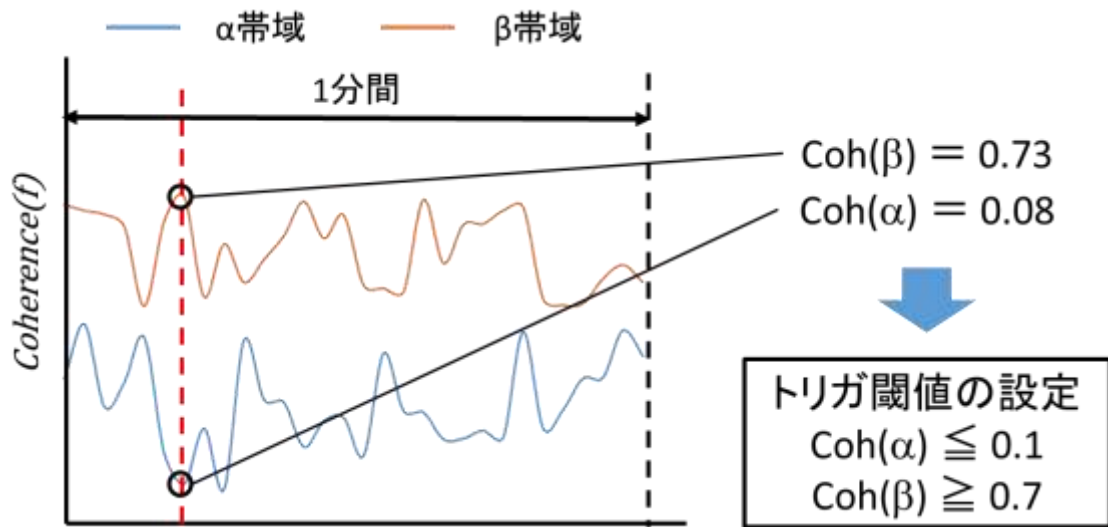


図 5-5 トリガ閾値となるコヒーレンス値の設定方法

第6項 実験手順

本章で行った実験の概要を図 5-6 に示す. はじめに安静開眼状態で MEP を計測した. TMS は 15 秒間隔で 20 回試行した. コヒーレンスに基づいた TMS を与える実験では, 事前に被験者の 1 分間のコヒーレンス値の算出を行った. 算出したコヒーレンス値から $\text{Coh}(\alpha)$ が最大で 0.4 以下, $\text{Coh}(\beta)$ が最小で 0.5 以上を満たす最も $\text{Coh}(\alpha)$ と $\text{Coh}(\beta)$ の差が大きいときをトリガ閾値とした. TMS は最低 15 秒の刺激間隔を設け 20 回行った. 実験中, 被験者にはモニタ上のマーカを注視してもらい, 視覚から受容する刺激を同一の条件とした. この際, TMS のチャージ持続時間が 1 分間であるため, 1 分以内に TMS が行われなかった場合はそこまでのデータを使用した. また, 刺激回数が 10 回未満で TMS のチャージが切れた場合は再度実験を行った.

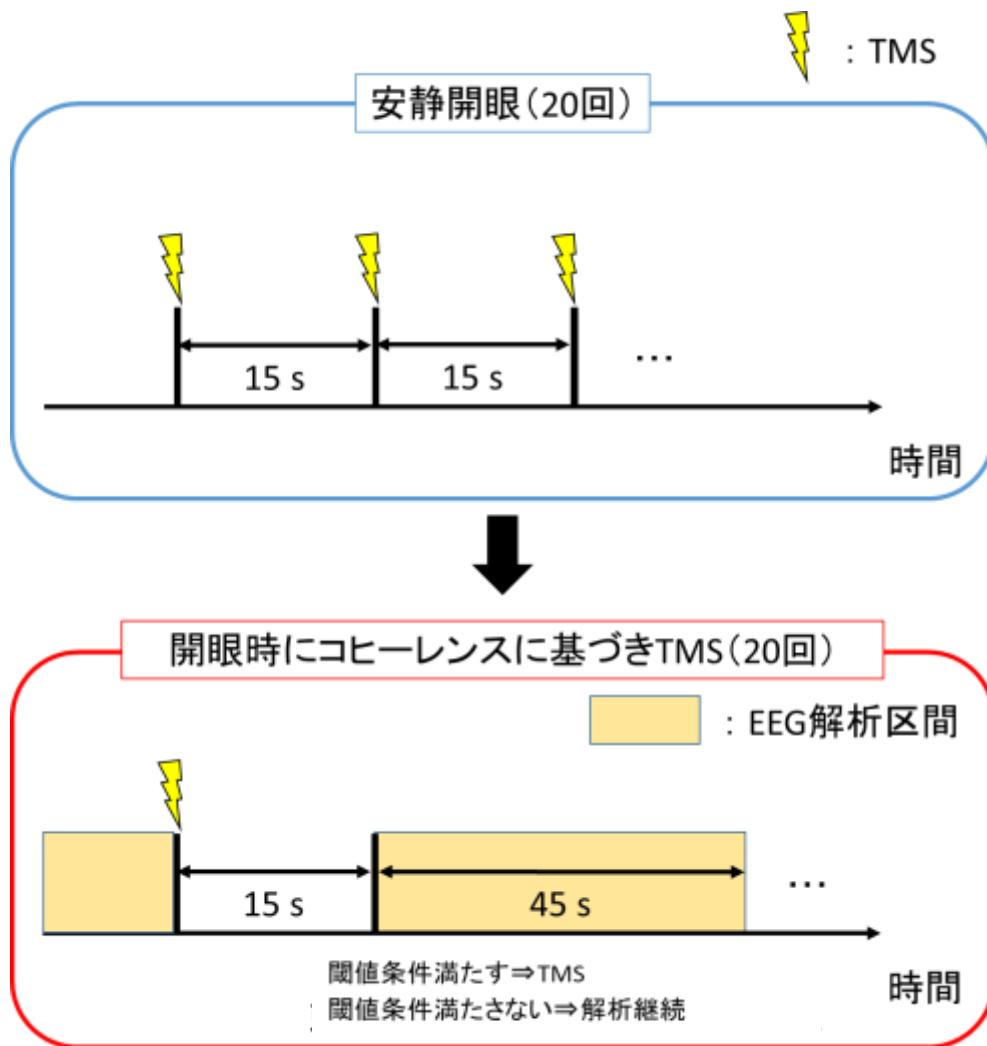


図 5-6 実験概要

第7項 データ解析

TMSにより誘発された MEP は 20 回の刺激の後に自動的に書き出される。本実験では MEP の変動を評価することを目的にしている。MEP は被験者およびタスクによって得られる電位に差があるため、標準偏差は MEP が大きい場合の方が大きくなり、MEP が小さい場合の方が小さくなる。そこで評価指標として変動係数を採用した。変動係数 CV は式(4-1)により導出され、標準偏差 σ を平均値 \bar{x} で割った評価指標である。この変動係数を用いることで、被験者間の MEP の大きさに左右されずに MEP の変動のみを比較することができる。

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad \text{変動係数} \quad (5-4)$$

第3節 実験結果

表5-1に被験者のトリガ閾値, 平均MEP振幅値 [mV], 性別, 年齢を示した. 図5-7に安静開眼時と安静開眼時にコヒーレンスに基づいた(システム使用時)TMSを与えた場合の, MEP振幅の変動係数を比較した結果を示す. 縦軸はMEP振幅の変動係数, 横軸は各被験者の条件別結果を表す. また, 安静開眼時は計測ミス, システム使用時はシステムの仕様によりそれぞれ回数が20回に満たなかった場合があったためN数を記した. 7名中5名の被検者で安静開眼時に比べてシステム使用時にMEP振幅の変動係数が減少することが確認され, 減少率は被験者全体で平均11%, 最大45%であった.

表 5-1 被験者の各種データ

被験者	トリガ閾値	平均MEP振幅値[mV]		性別	年齢
		安静開眼時	システム使用時		
被験者1	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.6$	3.17(N=20)	3.25(N=13)	男性	24
被験者2	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.6$	2.43(N=20)	3.73(N=19)	男性	21
被験者3	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.3$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.5$	2.46(N=19)	2.87(N=13)	男性	23
被験者4	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.5$	4.02(N=20)	4.15(N=20)	男性	23
被験者5	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.5$	2.07(N=20)	2.18(N=18)	男性	24
被験者6	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.6$	2.95(N=20)	3.90(N=20)	男性	21
被験者7	$\text{Coh}(\alpha) \leq 0.4$ & $\text{Coh}(\beta) \geq 0.6$	5.31(N=20)	4.29(N=13)	男性	25

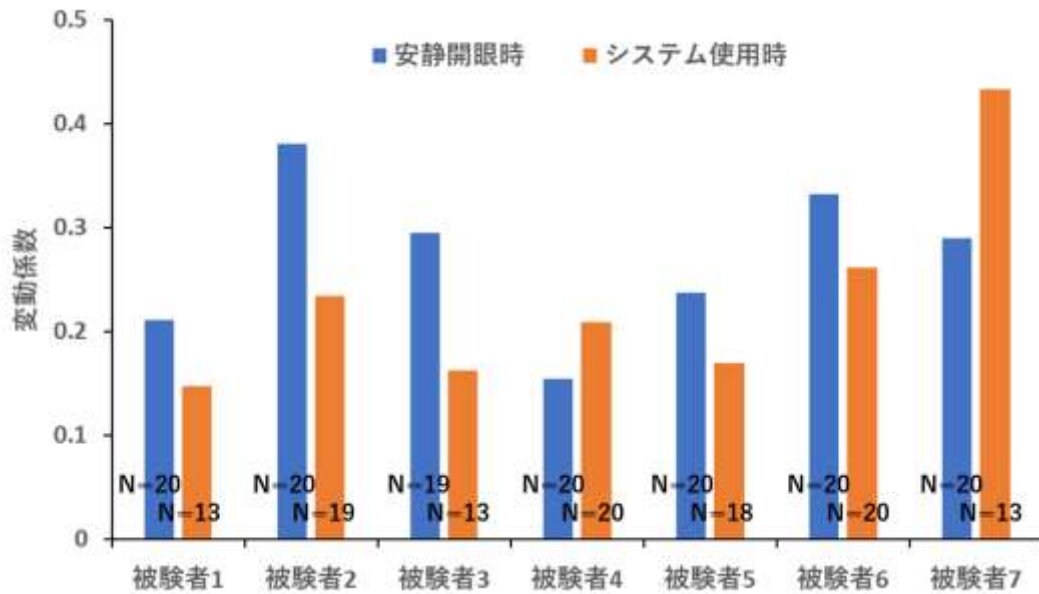


図 5-7 安静開眼時・システム使用時の MEP 振幅の変動係数

第4節 考察

第1項 脳波コヒーレンス解析の意義

脳電位の電位は大脳皮質大錐体細胞の尖樹状突起に発生するシナプス後電位 (postsynaptic potential:PSP)が, 細胞外に形成する電場の同期的加重によって発生する. 脳波リズムは視床ニューロン群の脱分極・過分極から成る PSP の律動性振動によって形成され, その律動が大脳皮質大錐体細胞の尖樹状突起に伝えられて, PSP が発生することにより発現する. 脳波リズムの周期は視床ニューロンの膜電位水準によって決定され, 脱分極状態では β 帯域, 中等度の過分極状態では睡眠紡錘波, 強い過分極状態では δ 帯域のリズムが発生する [34, 35].

次に, 視床ニューロンの膜電位水準がどのように制御されているのかを考えてみる. 音・光・気温などの外界刺激, また血圧・心拍数・体温・酸素飽和度・呼吸状態などの生理的な刺激が脳幹網様体に達し, 上行性網様体賦活系を刺激すると大脳皮質の活動性を高め, 覚醒レベルを上昇させる. この覚醒レベルを調節する脳幹網様体ニューロンの活動性によって制御されているのが, 視床ニューロンの膜電位水準である [34, 35].

以上より, 視床ニューロンの分極状態を反映したものが脳波リズムであることを踏まえると, 脳波リズムは外界刺激や生理的な刺激に対する生体反応を包括的に反映したものと見える. よって, 本実験の脳電位の相似性を定量化することにより左右の脳の状態を統一させる試行は, 視床ニューロンに影響を及ぼす外的・内的な刺激要因を包括的に

定常化させる試行ともいえる。臨床応用を見据えると、TMSシステムによる脳波コヒーレンス解析は、術中随時変化する測定環境の中から特定の条件を選択することにより、生体に対する刺激要因を定常化させた条件でMEP導出を可能にするシステムだといえる。

本実験では $\text{Coh}(\alpha)$ が低く、 $\text{Coh}(\beta)$ が高い場合にMEPを導出した結果、被験者7名中5名に変動係数の減少傾向が見られた。先行研究では α 波のパワースペクトル密度が大きい場合にTMSを与えるとMEP振幅が高く、 β 波のパワースペクトル密度の大きさはMEP振幅に影響しないと述べられている[11]。ここで、一般的に開眼条件では α 波が減少し β 波が増加することを踏まえると、開眼により元々減少していた α 波が左右どちらかの脳では $\text{Coh}(\alpha)$ の条件によりさらに減少し、脳全体としての α 波のパワースペクトル密度がより小さくなったためMEP振幅にはほとんど影響を与えなかったと推測する。またMEP振幅に影響しない β 波の場合は、 $\text{Coh}(\beta)$ の条件によりパワースペクトル密度が左右ともある程度以上出現した条件で刺激したためMEP振幅に影響しないタイミングが多くなり、変動係数が小さくなったと考えられる。被験者7名中2名に関しては閾値条件無しの場合より閾値条件有りの場合に変動係数が増大した。その理由として、閾値条件有りの場合は条件を満たしてトリガするまでの時間が被験者によって大きく異なった可能性があり、場合によっては実験が長時間に及ぶことによる疲労から開眼の程度や傾眠により脳電位の測定条件が変化したことが原因と推測する。

第2項 臨床応用への課題

一般的に脳内麻酔薬濃度が上昇すると低振幅速波から高振幅徐波への変化を示し、麻酔維持中は 10 [Hz]前後の睡眠紡錘波が優位となる [40, 41]. 本実験では $\text{Coh}(\alpha)$ と $\text{Coh}(\beta)$ を閾値条件としたが、麻酔維持中の周波数帯域を考慮すると、術中では解析する脳電位データの範囲を睡眠紡錘波付近に絞ってサンプリングの解像度を上げ、高振幅徐波に重畳する睡眠紡錘波を弁別するシステムの構築が必要と思われる。その上で、高振幅徐波の影響を取り除くためにコヒーレンス解析を用いて低周波数帯域の閾値条件を低値に設定し、MEP 振幅の変動を検証するのが妥当だと考える。

第5節 結語

TMS システムによる脳波コヒーレンス解析が、実際に MEP 振幅の変動抑制に寄与しているか否かを検証した。結果より、神経生理学的な仮説に基づいたトリガ閾値を設定した場合、TMS システムを用いることで MEP 振幅の変動が減少傾向を示した。

第6章 フィードバック型 TMS システムによる安静開眼時の MEP 変動抑制

第1節 目的

第5章の検証から、トリガ閾値次第では測定時間が長くなるため、被験者の状態の変化などにより得られる MEP データの精度が低下している可能性が考えられた。第6章では、第5章で用いた TMS システムにトリガ閾値を自動変更できる機能を追加し、実験時間を制御しながら MEP 振幅の変動抑制ができるか否かを検証する。安静開眼状態では α 波より β 波が出現しやすいため、 $\text{Coh}(\alpha)$ よりも $\text{Coh}(\beta)$ の方が高値をとると考えられる。第4章での検証結果よりコヒーレンスが高値の場合に変動抑制に寄与すると考えられることから、本章では閾値条件を $\text{Coh}(\beta)$ に絞り、フィードバック型 TMS システムによる MEP 変動抑制を検証する。本章の内容は、佐々木らの報告した論文に基づき記載した[22].

第2節 実験方法

第1項 被験者

本実験の被験者は右利きの健常成人7名（男性6名，女性1名，平均年齢26歳，標準偏差8.2歳）とした。実験前に全ての被験者に実験についての十分な説明をした上で，書面によるインフォームドコンセントを得た。

図 6-1 に本実験の様子を示す。被験者は椅子に腰掛けた状態で安静開眼状態を保持し，実験中，全ての過程において，目前に置いたモニタの一点を注視してもらった。国際 10-20 法に基づき，被験者の頭部には P3，C4 の位置に脳電位電極を設置した。また，被験者の手には手指の筋活動を計測するための筋電計の電極を装着した。

なお，本章の被験者 1～7 は前述した第4章の被験者 1～7 に該当する。

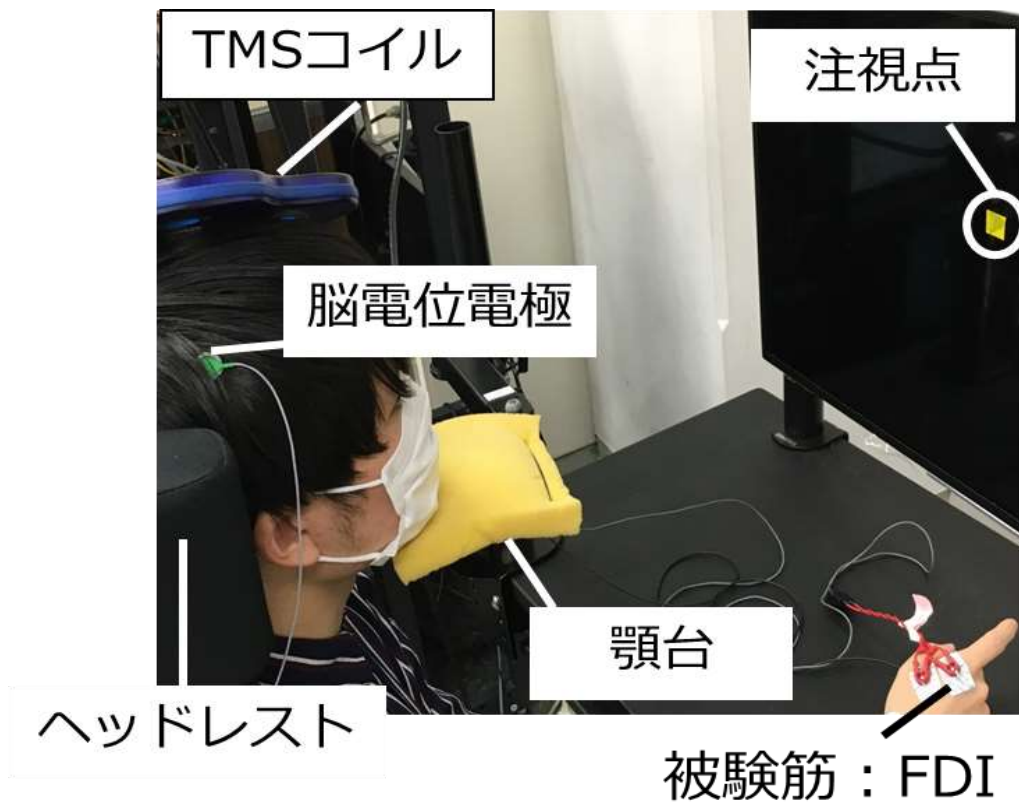


図 6-1 実験風景

第2項 実験システム

図 6-2 に本実験システムの概要を示す。実験システムは手指の筋活動を計測するための筋電計 (IW2PAD, Oisaka Electronic Equipment. Ltd., Japan), 脳電位を計測するための脳波計 (Polymate Mini AP108, ミユキ技研), A/D ボード (USB-6210, National Instruments Co. Ltd., USA), TMS 装置 (Magstim 200, Magstim Co. Ltd., UK), PC により構成された。P3, C4 から測定された脳電位データは, Bluetooth を用いて PC に継続的に送信された。MATLAB で解析された脳電位データを用いて, 脳電位が特定の状態になったタイミングで TMS 装置へトリガを出力し, 直ちに M1 を刺激した。TMS により右手 FDI から誘発された MEP を筋電計で計測し, DAQ デバイスを用いて PC に記録した。脳電位はサンプリング周波数 500 [Hz] で記録され, カットオフ周波数 1 [Hz] ~ 30 [Hz] の 4 次バターワースフィルタを使用して処理された。MEP は筋電計によりサンプリング周波数 5 [kHz] で記録された。

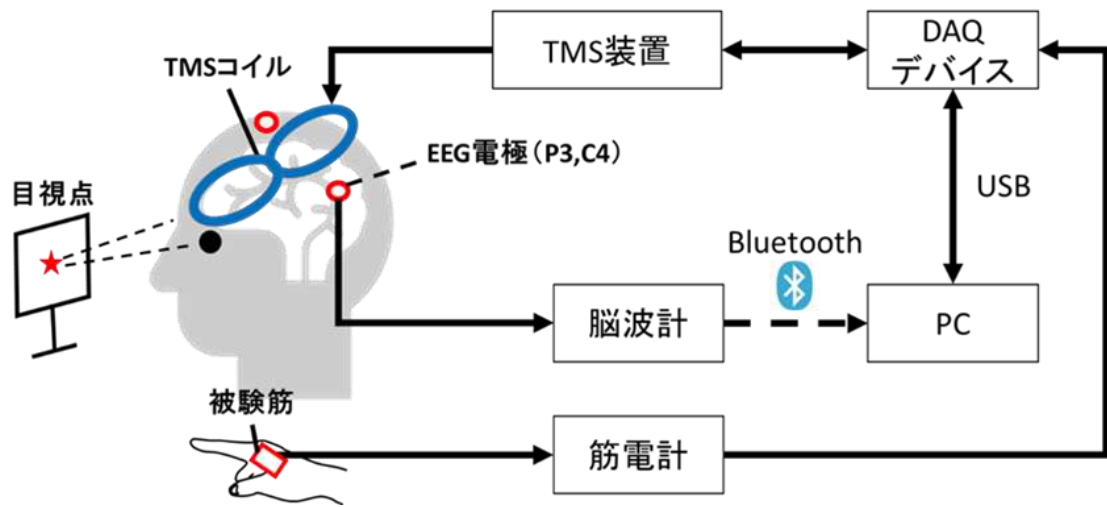


図 6-2 実験システムの概要

第3項 TMS の設定

被験者の左大脳半球一次運動野に 8 の字型コイルを設置し、被験筋を右手 FDI とし、刺激により誘発される MEP 振幅値を計測した。実験中、被験者の頭部が動かないように、顎、後頭部を固定した（図 6-1）。10 回刺激を行った際に 50 [μ V]以上の MEP 振幅値が 5 回観測された刺激強度を閾値とし、その 150 %で刺激した。

第4項 コヒーレンス解析

コヒーレンス解析は、2つの脳電位信号間の周波数領域における類似性を検出する目的で行われ、コヒーレンス値は次の式を用いて算出される。

$$\begin{aligned} & \text{Coherence}(f) \\ = & \frac{|P_{P3-C4}(f)|^2}{P_{P3}(f)P_{C4}(f)} \end{aligned} \quad (6-1)$$

ここで f は周波数、 P_{P3} と P_{C4} は、それぞれ A1-P3 と A1-P4 のパワースペクトル密度、 P_{P3-C4} は A1-P3 と A1-P4 間のクロスパワースペクトル密度を表す。図 6-2 にコヒーレンスを用いたデータ処理を示す。P3、C4 から得られた脳電位データを 1 秒単位で切り出し、各周波数帯のコヒーレンス値を算出した。14 [Hz]以上 30 [Hz]未満で定義される β 帯域での平均コヒーレンス値を以下の式に示すように $\text{Coh}(\beta)$ と示した。

$$\text{Coh}(\beta) = \text{Average}(\text{Coherence}(\beta)) \quad (6-2)$$

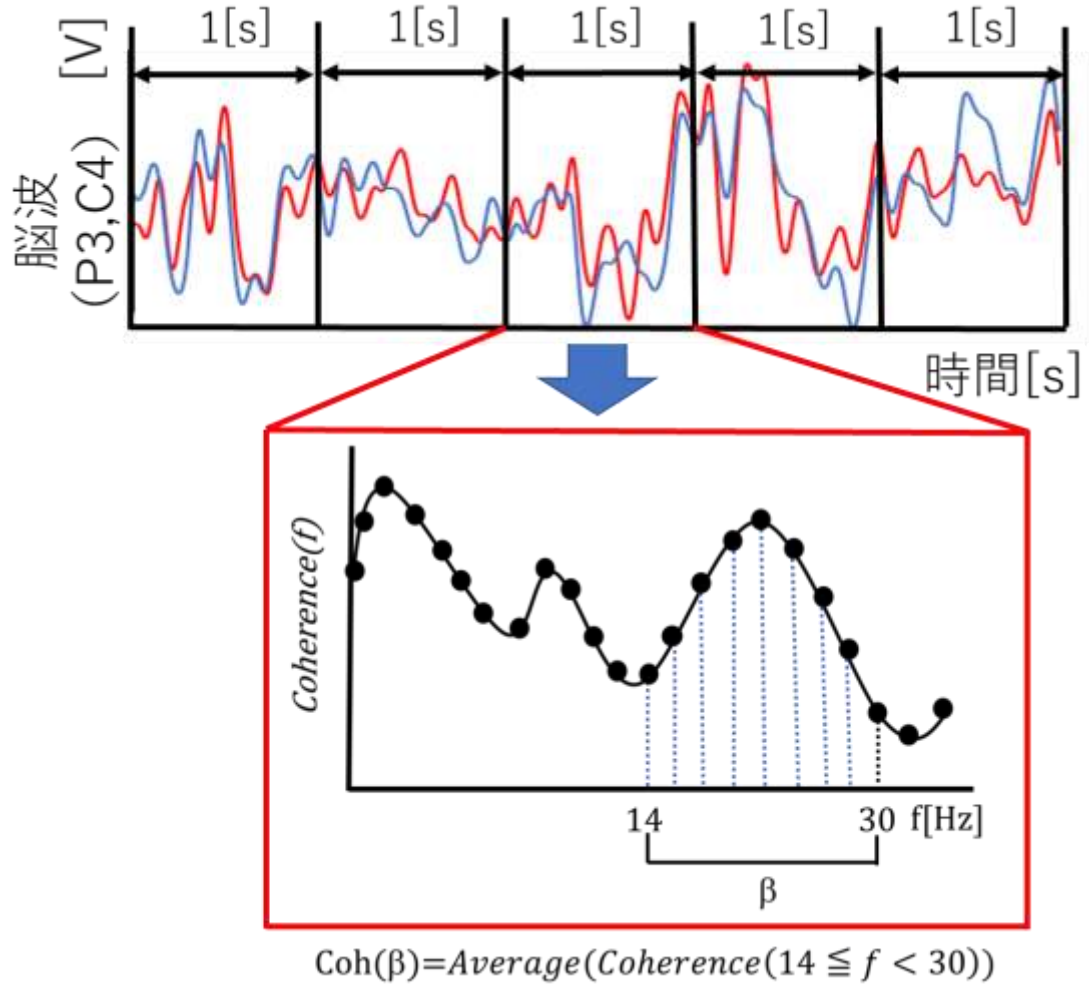


図 6-3 コヒーレンス解析によるデータ処理

第5項 初期トリガ閾値の設定方法

実験前に記録した各被験者の 180 秒間の脳電位データを基に、1 秒間ごとの $\text{Coh}(\beta)$ を算出した。図 6-4 に初期トリガ閾値の設定例を示す。縦軸は $\text{Coh}(\beta)$ 、横軸は測定時間を表す。180 秒間に 6 回、すなわち平均 30 秒に 1 回の TMS トリガが可能と予測される $\text{Coh}(\beta)$ を実験開始時のトリガ閾値とした。TMS 装置の最大待機時間が 60 秒であることを考慮し、その中間値の約 30 秒でトリガ出力されることが妥当であるとした。

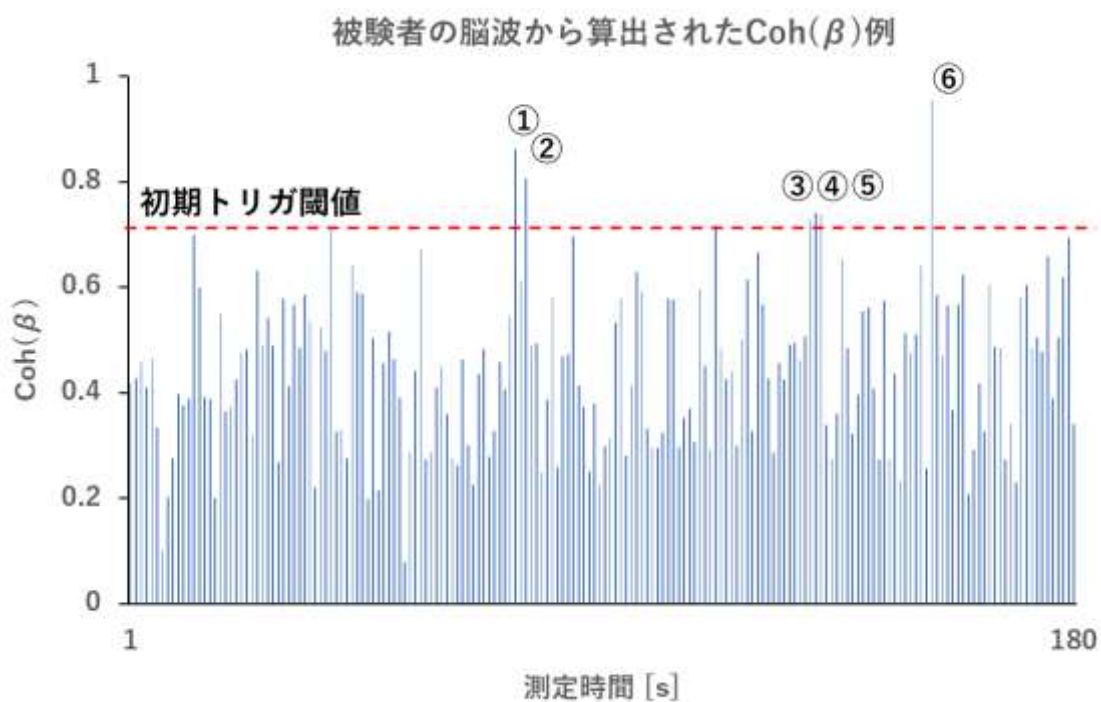


図 6-4 初期トリガ閾値の設定例

第6項 トリガ出力のフロー

図 6-5 にトリガ出力のフローチャートを示す。開発したシステムにおいて 30 秒以内にトリガ出力されなかった場合、トリガ閾値は自動的に弱い条件へ変更された。実験中、コヒーレンス解析は 1 秒ごとにオンラインの脳電位データを用いて行われ、 $\text{Coh}(\beta)$ がトリガ閾値を上回ったタイミングで DAQ デバイスから TMS 装置へトリガ信号が出力された、直ちに大脳皮質一次運動野が刺激され MEP が誘発された。TMS による刺激後、脳波コヒーレンス解析は一旦停止し、10 秒後に再開された。TMS 装置の最大待機時間である 60 秒以内に TMS が出力されなかった場合は、即座に手動で再充電した。実験開始後 30 秒経過したら、TMS が出力されるまで $\text{Coh}(\beta)$ のトリガ閾値を毎秒 0.05 ずつ小さくした。一旦 TMS が出力されたら、トリガ閾値は初期値に戻された。

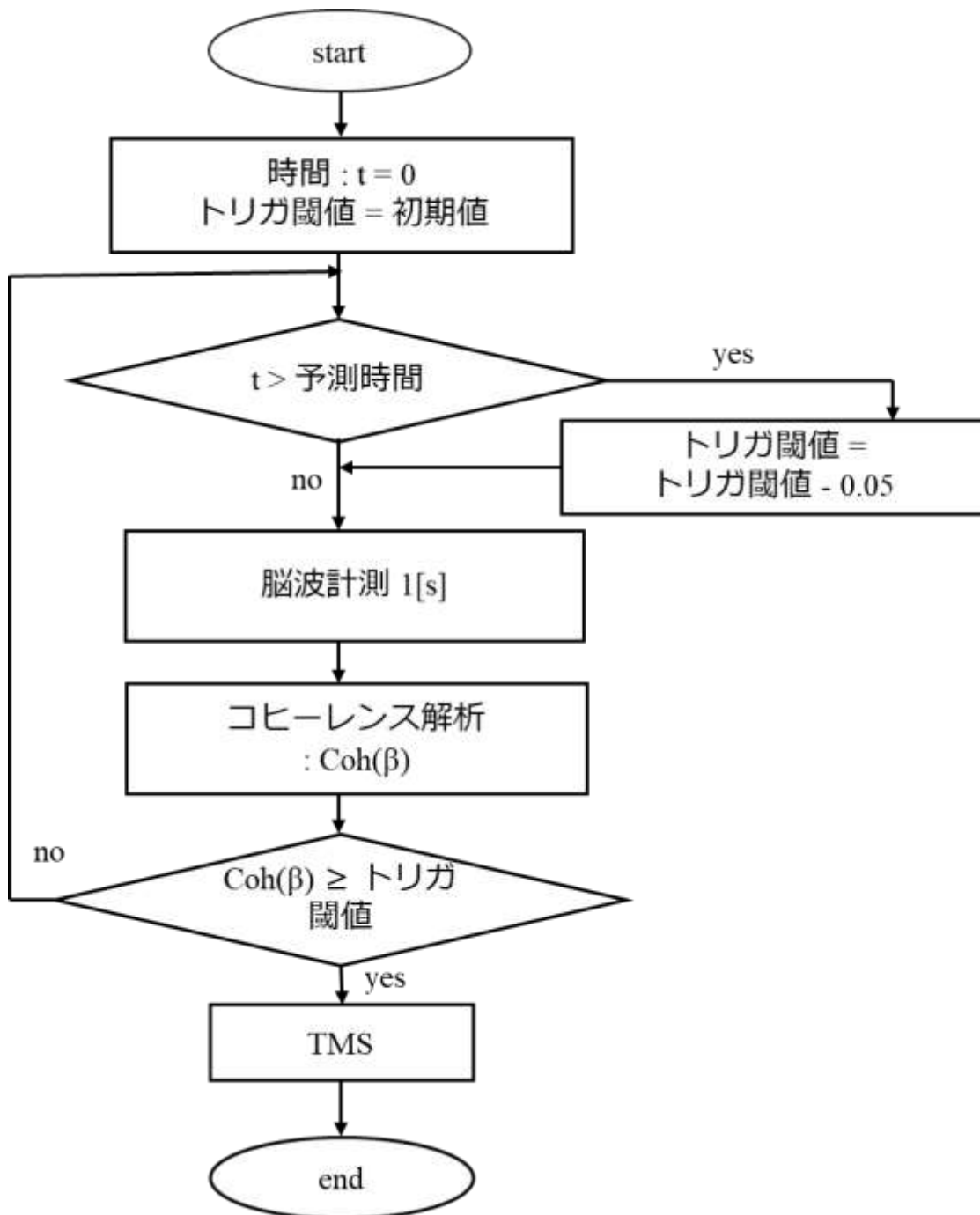


図 6-5 トリガ出力のフローチャート

第7項 実験手順

本章で行った実験の概要を図 6-6 に示す。実験開始前に 180 秒間の脳電位計測を行い、その脳電位データを基に、初期トリガ閾値を決定した。実験の最初は、トリガ閾値の修正が無い設定（以下、閾値修正無し）で 10 回刺激を行い MEP を導出した。次に、トリガ閾値の修正が有る設定（以下、閾値修正有り）で 10 回刺激を行い MEP を導出した。最後に、コントロール群として 30 ± 5 秒のランダム間隔で 10 回刺激を行い MEP を導出した。実験中、被験者にはモニタ上のマーカを注視してもらい、視覚から受容する刺激を同一の条件とした。

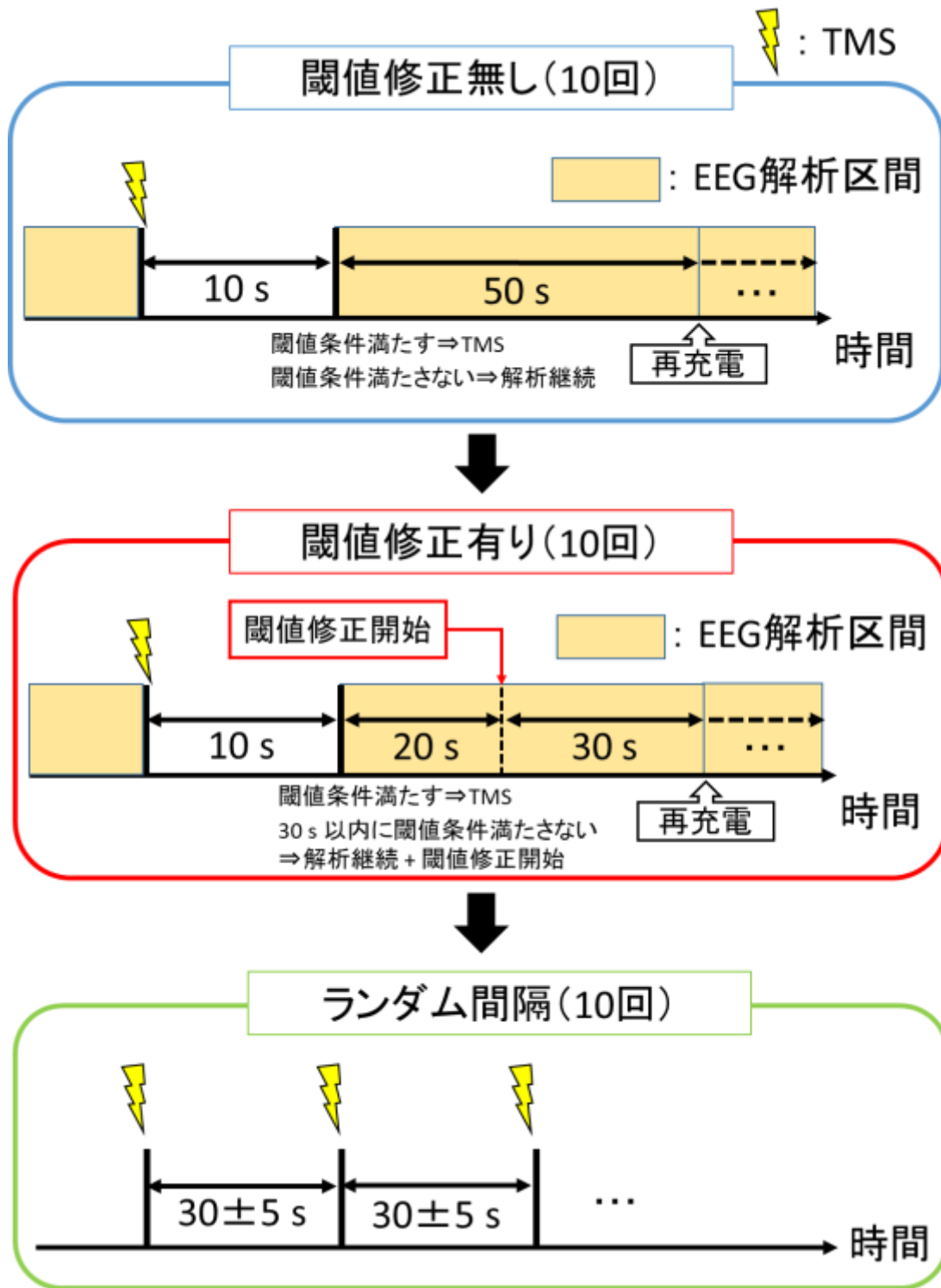


図 6-6 実験概要

第8項 データ解析

TMS により誘発された MEP は 20 回の刺激の後に自動的に書き出される。本実験では MEP の変動を評価することを目的にしている。MEP は被験者およびタスクによって得られる電位に差があるため、標準偏差は MEP が大きい場合の方が大きくなり、MEP が小さい場合の方が小さくなる。そこで評価指標として変動係数を採用した。変動係数 CV は式(6-1)により導出され、標準偏差 σ を平均値 \bar{x} で割った評価指標である。この変動係数を用いることで、被験者間の MEP の大きさに左右されずに MEP の変動のみを比較することができる。

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad \text{変動係数} \quad (6-1)$$

フィードバック型 TMS システムが適切に機能するか否かを検証するため、MEP の平均振幅値と変動係数を記録し、コントロール群と比較した。また、各条件下での実験時間を計測し、予測時間内であるか否かを検証した。

第3節 実験結果

第1項 被験者の初期トリガ閾値

表 6-1 に全被験者 7 人の性別, 年齢, Coh(β)の初期トリガ閾値を示す. これらの閾値は実験前に記録した 180 秒間の脳電位データから求められ, 実験において 30 秒を目安に TMS を出力させるように決定された.

表 6-1 全被験者の初期トリガ閾値

被験者 (性別, 年齢)	Coh(β)
被験者 1 (男性, 24)	0.660
被験者 2 (男性, 25)	0.770
被験者 3 (男性, 46)	0.530
被験者 4 (女性, 22)	0.570
被験者 5 (男性, 22)	0.695
被験者 6 (男性, 22)	0.671
被験者 7 (男性, 22)	0.670

第2項 MEP 振幅の平均値

図 6-7 に、閾値修正有りの場合とコントロール群の各被験者の MEP 振幅の平均値を示す。縦軸は 10 回の試行で測定された MEP の平均振幅値、横軸は各被験者の条件別結果、エラーバーは標準偏差を表す。閾値修正有りの場合とコントロール群で測定された MEP 振幅値の間に、有意な差は確認できなかった。

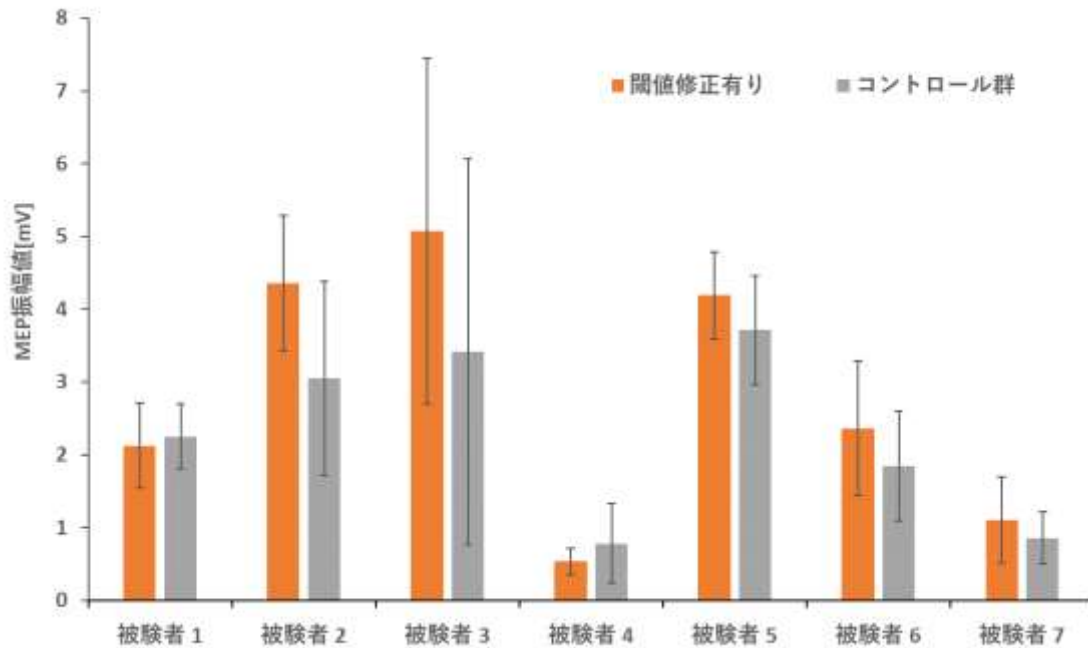


図 6-7 閾値修正有りとコントロール群の MEP 振幅の平均値

第3項 MEP 振幅の変動係数

図 6-8 に、閾値修正有りの場合とコントロール群の MEP 振幅の変動係数 (CV) を示す。縦軸は 10 回の試行で測定された MEP 振幅の変動係数、横軸は各被験者の条件別結果を表す。コントロール群と比較し、閾値修正有りの場合では 7 名中 5 名の被験者で CV が減少し、減少率は被験者全体で平均 15%、最大 51%であった。

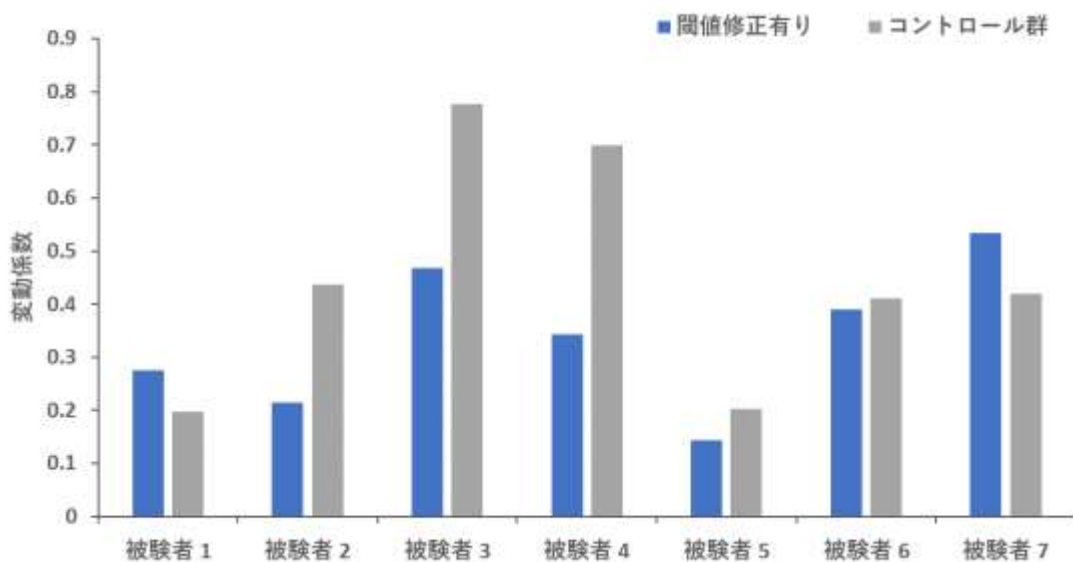


図 6-8 閾値修正有りとコントロール群の MEP 振幅の変動係数

第4項 実験時間の比較

図 6-9 に予測時間と測定時間の比較を示す。測定時間は閾値修正の有無別に表示した。縦軸は時間、横軸は各被験者の条件別結果を表す。灰色のバーは、実験前の 180 秒間の脳電位データセットから推定された 10 回の試行に要する予測時間、橙色と青色のバーは閾値修正の有無別の測定時間を表す。閾値修正無しの場合の測定時間は、被験者 7 名中 4 名で予測時間よりも長いことが確認されたが、閾値修正有りの場合は、測定時間が予測時間よりも長かった被験者は 7 名中 1 名であった。

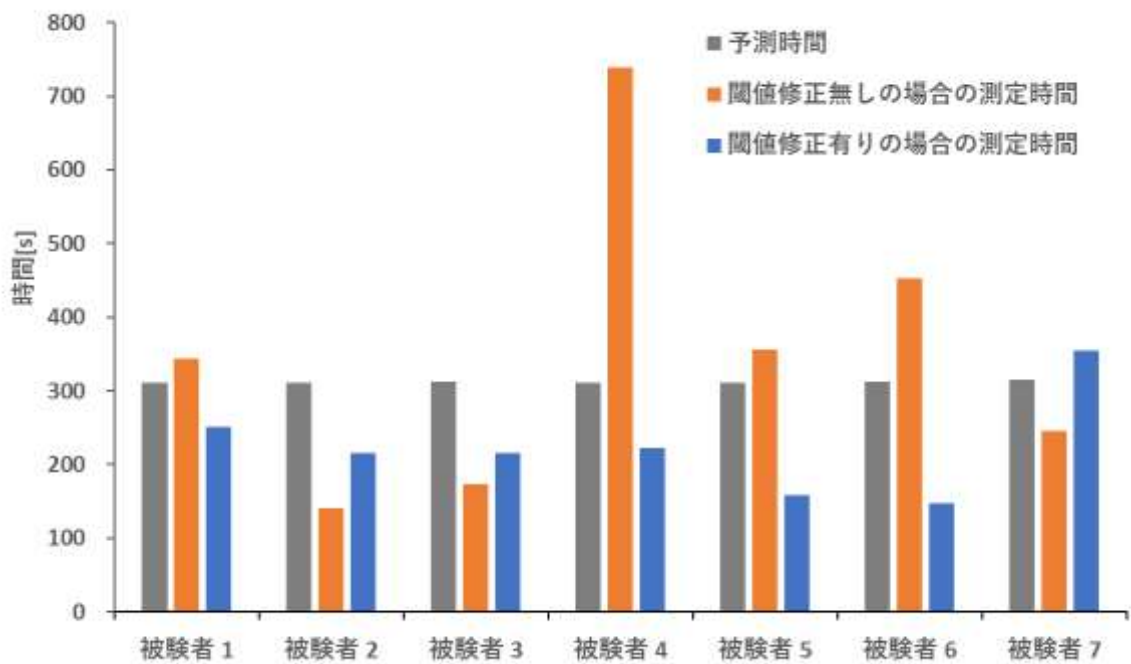


図 6-9 予測時間と測定時間の比較

第5項 各刺激に要する実験時間の変動係数

図 6-10 に全被験者の各刺激に必要な実験時間の CV を示す。縦軸は変動係数、横軸は閾値修正有無別の結果を表す。橙色のバーは閾値修正が無しの場合、青色のバーは閾値修正が有りの場合を表す。各刺激に必要な実験時間の CV は、閾値修正無しの場合より閾値修正有りの場合で減少し、減少率は 48%であった。

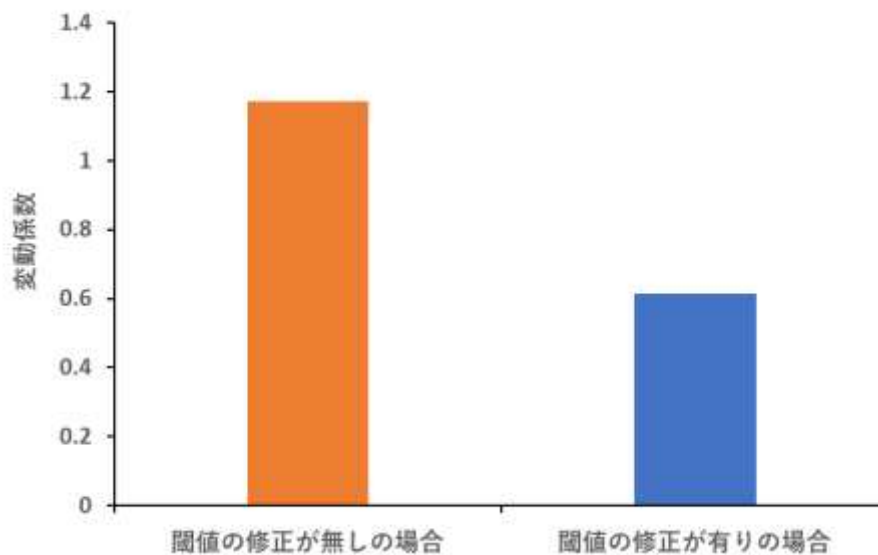


図 6-10 全被験者による各刺激に要する時間の変動係数

第6項 刺激時のトリガ閾値と Coh(β)の遷移

表 6-2 に全被験者の刺激時のトリガ閾値の遷移を示す。青色のセルは初期トリガ閾値が低く修正された試行を表す。

表 6-2 各試行における刺激時のトリガ閾値の遷移

	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6	被験者 7
初期トリガ閾値	≥ 0.660	≥ 0.770	≥ 0.530	≥ 0.570	≥ 0.695	≥ 0.671	≥ 0.670
1回目	0.660	0.770	0.530	0.570	0.695	0.671	0.670
2回目	0.410	0.770	0.530	0.320	0.695	0.671	0.220
3回目	0.310	0.770	0.530	0.570	0.545	0.471	0.470
4回目	0.660	0.770	0.380	0.570	0.695	0.571	0.220
5回目	0.660	0.720	0.530	0.570	0.695	0.671	0.520
6回目	0.660	0.770	0.530	0.320	0.445	0.671	0.370
7回目	0.660	0.770	0.530	0.420	0.695	0.671	0.320
8回目	0.660	0.670	0.230	0.570	0.695	0.671	0.570
9回目	0.360	0.770	0.530	0.570	0.695	0.671	0.370
10回目	0.510	0.570	0.380	0.570	0.395	0.671	0.270

表 6-3 に全被験者の刺激時の Coh(β)の遷移を示す。表 6-2 における初期トリガ閾値が低く修正された試行を、同様に青色のセルで表す。右肩にダガー(†)の記号を付けたセルは、トリガ閾値が低く修正されたが、刺激時の Coh(β)が初期トリガ閾値を上回った試行を表している。また、10回の刺激時における Coh(β)の平均値を各試行の最下段に示す。

表 6-3 各試行における刺激時の Coh(β)の遷移

	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6	被験者 7
初期トリガ閾値	≥ 0.660	≥ 0.770	≥ 0.530	≥ 0.570	≥ 0.695	≥ 0.671	≥ 0.670
1回目	0.698	0.856	0.624	0.635	0.720	0.672	0.672
2回目	0.557	0.777	0.632	0.388	0.937	0.676	0.341
3回目	0.363	0.792	0.569	0.580	0.612	0.748 [†]	0.557
4回目	0.718	0.786	0.627 [†]	0.950	0.754	0.724 [†]	0.271
5回目	0.700	0.828 [†]	0.551	0.600	0.962	0.762	0.606
6回目	0.661	0.781	0.571	0.416	0.657	0.696	0.403
7回目	0.664	0.826	0.545	0.445	0.719	0.702	0.359
8回目	0.684	0.744	0.620 [†]	0.669	0.746	0.671	0.633
9回目	0.435	0.817	0.559	0.648	0.955	0.685	0.475
10回目	0.607	0.579	0.430	0.684	0.442	0.672	0.322
平均	0.609	0.773	0.560	0.601	0.750	0.692	0.464

第4節 考察

表 6-2 では被験者 1 と被験者 7 を除く全ての被験者において、青色のセルの数が 10 回の刺激のうち 3 回以下であることが確認できる。図 6-8 では被験者 1 と被験者 7 を除く全ての被験者において CV が減少した。これらの結果は、TMS の初期トリガ閾値の変更が頻繁に生じなかった場合、MEP 振幅の変動が減少したことを示している。また、表 6-3 の被験者 1 と被験者 7 を除く全ての被験者の $\text{Coh}(\beta)$ の平均値は、初期トリガ閾値を上回っている。これはフィードバック型 TMS システムが効果的に機能し、初期トリガ閾値が適切であったことを意味する。被験者 2, 被験者 3, 被験者 6 のダガーの記号で表示されたセルでは初期トリガ閾値が修正されたが、刺激時の $\text{Coh}(\beta)$ は初期トリガ閾値を上回っていることから、このケースでは脳電位の変化は一時的なものであった可能性が高い。

表 6-2 の被験者 1 と被験者 7 では 10 回の試行において、それぞれ 4 回と 9 回、トリガ閾値が変更されている。被験者 1 と被験者 7 では、他の被験者よりトリガ閾値が修正された試行が多かったため、閾値修正有りの場合の測定時間が他の被験者よりも長くなっている。特に被験者 7 では予測時間より長くなっており、この要因として、実験時の被験者が定常的な状態とは大きく異なっていた可能性が考えられる。ここで表 6-3 より $\text{Coh}(\beta)$ の平均値を確認すると、被験者 1 と被験者 7 では他の被験者と異なり、初期トリガ閾値よりも低い値となっている。この結果から、この 2 名の被験者で変動抑制され

なかったのは、実験中の $\text{Coh}(\beta)$ が被験者の定常時よりおおむね低くなっていたことが原因だと考えられる。逆説的に捉えると、 $\text{Coh}(\beta)$ が高い時ほど MEP 振幅の変動が抑制されることを示唆している。いずれにしても、図 6-10 より各刺激に要する実験時間の変動を抑制している事実は改良点として評価できる。

以上より、脳が定常的な状態においては MEP 振幅の変動を抑制し、各刺激に要する実験時間の変動を低減できることがわかった。

第5節 結語

第5章で用いた TMS システムに、トリガ閾値を自動変更できる機能を追加したフィードバック型 TMS システムを検証した。本システムは、各刺激に要する実験時間を制御し、かつ MEP 振幅の変動を抑制できることが確認された。

第7章 本研究の利点と限界

利点

脳波コヒーレンス解析を用いて MEP 振幅の変動を抑制した研究は、本研究以外には存在しない。本システムは、M1 に TMS を与えた時の左右の脳電位相似性をトリガの指標とすることで、測定時の脳の状態を定常化させるという利点がある。また、MEP 振幅の変動を抑制するだけでなく、臨床での測定時間を制御することも可能である。測定時間の延長を避けることで、被験者の状態を安定させ、神経機能評価の精度向上に寄与しうる。この点は、臨床での実用化に不可欠な要素と考える。

また、手術操作による神経損傷は、大脳皮質の神経興奮の遠心性伝達が不十分になり、血管閉塞・損傷などによる血流不全は、大脳皮質の神経興奮自体が生じにくいと考えられる。脳波コヒーレンス解析は特定の脳の状態を検出し、測定条件を定常化するために導入された手法であり、神経機能を能動的に修正させることはできない。そのため、神経損傷や血流不全に比べるとコヒーレンスによる MEP への影響はかなり小さいと考えられる。一方、いかなるイベント発生時も、脳波コヒーレンス解析による測定条件の定常化を適用しながら MEP を測定できるため、手術操作による MEP の変化を監視しながら、測定条件のほとんど変わらない短いインターバルでの評価時における手術操作に関係のない自発的な変動を抑制できることが利点と考える。

限界

本研究で開発したシステムには限界がある。被験者の定常状態を検出し、MEP 振幅を効率的に抑制可能なタイミングを見極めることが難しい。本研究では TMS 装置の仕様により 30 秒に 1 回程度出現するタイミングを初期トリガ閾値としたが、この初期値が被験者の定常状態で決定されたものであるかどうかの確証はない。もし非定常状態で初期値を決定した場合、MEP 振幅の変動をうまく抑制できない可能性がある。その場合、トリガ閾値を高値に設定すれば MEP 振幅の変動を抑制可能であるが、被験者の負担や測定データの精度を考慮すると測定時間を制御する必要があると考え、フィードバック型 TMS システムを開発した。本システムでは、初期トリガ閾値で TMS が出力されない場合にトリガ閾値が徐々に低値に修正されていくが、被験者の非定常状態が継続するとトリガ閾値は自ずと低値のままとなり、最終的に MEP 振幅の変動が抑制されないことがある。以上より、初期トリガ閾値の適正な基準を設けることは難しく、さらなる検証が必要である。

第8章 本研究の課題と展望

課題

臨床応用への課題として、以下のものが挙げられる。

- ① 脳電位には反映されない MEP 振幅の変動要因の影響を考慮し、評価する必要性。
- ② 現状の TMS コイルはある程度大きいいため、手術操作や清潔操作に差し支えない大きさの刺激装置を検討する。TMS コイルを使用する場合は、脳神経外科ではなく脊椎脊髄外科や整形外科などの症例に限定する。
- ③ 脳電位測定時、他の医療機器や手術操作によるアーチファクト除去のシステム。
- ④ 手術操作に合わせて、必要なタイミングで MEP を導出できる反応性
- ⑤ 脳電位の変化に対してトリガ閾値を修正するフィードバック機構の精度向上。

展望

一般的に脳内麻酔薬濃度が上昇すると低振幅速波から高振幅徐波への変化を示し、麻酔維持中は10 [Hz]前後の睡眠紡錘波が優位となる[40, 41]. 本研究では $\text{Coh}(\alpha)$ と $\text{Coh}(\beta)$ を閾値条件としたが、麻酔維持中の周波数帯域を考慮すると、術中では解析する脳電位データの範囲を睡眠紡錘波付近に絞ってサンプリングの解像度を上げ、高振幅徐波に重畳する睡眠紡錘波を弁別するシステムの構築が必要と思われる。その上で、高振幅徐波の影響を取り除くために脳波コヒーレンス解析を用いて低周波数帯域の閾値条件を低値に設定し、MEP 振幅の変動を検証するのが妥当だと考える。

脳電位の状態を監視することにより、可能な限り経時的な要因を除去した上で MEP を比較しても、術中の患者を取り巻く環境要因は絶えず変動する。よって、脳電位以外の複合的な要因による影響を考慮する必要がある。血圧、心拍数、呼吸パターンなどの常時変化する内的要因や室温、環境音、照度、体位、手術時間などの外的要因による MEP への影響を、複合的・包括的に検証可能な手法を用いて検証することが必要になると推測する。

本システムでは測定時間が予測時間よりも長い場合に限り、トリガ閾値を修正可能であるが、被験者の状態の変化に応じてトリガ閾値を高低自在に修正できれば、実際の測定時間が予測時間に近づき、MEP 振幅の変動を効率的に抑制することができる。また、MEP 測定中の被験者の状態がどの程度定常的かを即座に検出することがで

きれば、トリガ閾値を修正する応答性が向上し、より一層 MEP の正規化につながると予想される。

第9章 まとめ

第2章では、脳波コヒーレンス解析を用いた TMS システムを開発し、データから得られた脳波コヒーレンスのカラーマップを確認することにより、TMS 直前の脳の状態と MEP の関係について検証可能なことを確認した。

第3章では、安静閉眼状態より安静開眼状態で MEP を誘発した場合に、測定条件が定常化されることで変動が抑制されることを確認した。

第4章では、安静開眼状態で誘発された MEP 振幅の変動は閾値条件を厳しくすると抑制されやすく、コヒーレンス値の高さが関与する可能性を示した。

第5章では、実際に TMS システムをオンラインで使用し、第4章までの検証結果を踏まえて安静開眼状態で $\text{Coh}(\alpha)$ を低値かつ $\text{Coh}(\beta)$ を高値に設定した場合に、MEP 振幅の変動が減少傾向を示した。

第6章では、TMS システムにトリガ閾値を自動変更できる機能を追加した、フィードバック型 TMS システムを検証した。TMS システムをオンラインで使用し、安静開眼状態で $\text{Coh}(\beta)$ を高値に設定した場合に、各刺激に要する実験時間を制御し、かつ

MEP 振幅の変動を抑制するシステムとしての有用性が示された。

以上の検証から、左右脳電位の相似性を定量化する脳波コヒーレンス解析をトリガの指標とした TMS によるトリガシステムは、MEP 振幅の変動抑制に有用であることがわかった。本研究により、術中 MEP 測定時の偽陽性の原因となる振幅変動を抑制させる手法として実用的な道筋を示すことができた。

謝辞

本研究を進めるにあたり，終始適切な助言を賜り，丁寧に指導して下さった小田垣雅人准教授に感謝申し上げます。また，本論文をご精読いただき，学位審査において主査を務めていただきました野村保友教授，副査を務めていただきました田中恒夫教授，石川保幸准教授，そして外部審査委員を務めていただきました東京大学の関野正樹教授に感謝申し上げます。最後に，実験を行うにあたり小田垣研究室の院生，学部生を始め，多くの方々のご協力を頂きました。本当にありがとうございました。

参考文献

- [1] 公益社団法人 日本臨床工学技士会. “臨床工学技士について”. https://jaces.or.jp/for-ce-medical-staff/clinical-engineer/about_ce/ (最終アクセス 2021. 9. 18)
- [2] 公益社団法人 日本臨床工学技士会. “臨床工学技士業務指針”. <https://jaces.or.jp/for-ce-medical-staff/clinical-engineer/business-guidelines/> (最終アクセス 2021. 9. 18)
- [3] 公益社団法人 日本臨床工学技士会 手術室業務検討委員会編. 手術領域医療機器の操作・管理術. メジカルビュー社, 2015, p.39-58.
- [4] Kobayashi S, Matsuyama Y, Shinomiya K, Kawabata S, Ando M, Kanchiku T, Saito T, Takahashi M, Ito Z, Muramoto A, Fujiwara Y, Kida K, Yamada K, Wada K, Yamamoto N, Satomi K, Tani T. A new alarm point of transcranial electrical stimulation motor evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring: a prospective multicenter study from the Spinal Cord Monitoring Working Group of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. *J Neurosurg Spine*. 2014, 20(1), 102-107.
- [5] 福岡尚和, 上田恭平, 堤久美子, 飯田宏樹. 基礎から始める運動誘発電位モニタリングー脳外科, 脊髄・脊椎外科ー. *日本臨床麻酔学会誌*. 2014, 34(7), 875-884.

- [6] 山下敦生, 石田和慶, 松本美志也. 胸部下行・胸腹部大動脈瘤人工血管置換術における運動誘発電位の現状と問題点. 日本臨床麻酔学会誌. 2014, 34(7), 868-874.
- [7] Pellegrini M, Zoghi M, Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res.* 2018, 1700, 190-198.
- [8] Kiers L, Cros D, Chiappa K, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993, 89(6), 415-423.
- [9] Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Rawlinson SR, Lewis HS, Anissimova NP. Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998, 109(2), 104-113.
- [10] Darling WG, Wolf SL, Butler AJ. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation depends on muscle activation. *Exp Brain Res.* 2006, 174(2), 376-385.
- [11] Katsuya Ogata, Hisato Nakazono, Taira Uehara, Shozo Tobimatsu. Prestimulus cortical EEG oscillations can predict the excitability of the primary motor cortex. *Brain Stimul.* 2019, 12(6), 1508-1516.

- [12] Nakagawa M, Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Saito K, Inukai Y, Onishi H. Effects of passive finger movement on cortical excitability. *Front Hum Neurosci.* 2017, 11, 216.
- [13] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009, 120(12), 2008-2039.
- [14] Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65, 175-182.
- [15] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985, 1, 1106-1107.
- [16] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Shechtman O, Khandekar G, Gonzalez Rothi LJ. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol.* 2006, 117, 1037-1046.

- [17] Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol (Lond)*. 1989, 412, 473
- [18] Anthony C. Wang, Khoi D. Than, Arnold B. Etame, Frank La Marca, Paul Park. Impact of anesthesia on transcranial electric motor evoked potential monitoring during spine surgery: a review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2009, 27(4), E7.
- [19] 佐々木圭輔, 藤重佑樹, 小田垣雅人. TMS を用いた開眼・閉眼の違いによる MEP の変動について. *日本臨床工学技士会誌*. 2022, 74, 96-100.
- [20] Sasaki K, Fujishige Y, Odagaki M. EEG Coherence Analysis for Suppression of MEP Amplitude Variability in TMS. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*. 2021, 17(6), 87-97.
- [21] 佐々木圭輔, 横山悠人, 菊地豊, 藤重佑樹, 小田垣雅人. 脳波コヒーレンス解析による TMS トリガを用いた MEP 変動抑制システムの開発. *日本臨床工学技士会誌*. 2021, 71, 121-128.

- [22] Sasaki K, Fujishige Y, Kikuchi Y, Odagaki M. A Transcranial Magnetic Stimulation Trigger System for Suppressing Motor-Evoked Potential Fluctuation Using Electroencephalogram Coherence Analysis: Algorithm Development and Validation Study. *JMIR Biomed Eng.* 2021, 6(2), e28902.
- [23] Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery.* 1993, 32, 219-226.
- [24] Taniguchi M, Schramm J. Motor evoked potentials facilitated by an additional peripheral nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991, 43, 202-211.
- [25] Katsushige Watanabe, Takashi Watanabe, Akio Takahashi, Nobuhito Saito, Masafumi Hirato, Tomio Sasaki. Transcranial electrical stimulation through screw electrodes for intraoperative monitoring of motor evoked potentials. *J Neurosurg.* 2004, 100, 155-160.
- [26] 公益社団法人 日本麻酔科学会安全委員会 MEP モニタリングガイドライン作成 WG. MEP モニタリング時の麻酔管理のためのプラクティカルガイド. 日本麻酔科学会, 2018, p.6-10.

- [27] 林浩伸. 術中運動誘発電位モニタリングのための刺激・記録方法の基礎. 日本臨床麻酔学会誌. 2019, 39(7), 699-706.
- [28] Henry Gray, Warren Harmon Lewis. Anatomy of the Human Body: 20th ed./thoroughly rev. and re-edited by Warren H. Lewis. Philadelphia, Lea & Febiger, 1918.
- [29] Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Leipzig: Barth, JA, 1909, p.131.
- [30] 篠原幸人, 水野美邦編. 脳神経疾患のみかた ABC (日本医師会生涯教育シリーズ). 日本医師会, 1993, 408p.
- [31] 医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.7 脳・神経. 第1版, メディックメディア, 2011, 501p.
- [32] S. Ueno, T. Tashiro and K. Harada. Localized stimulation of neural tissues in the brain by a paired configuration of timevarying magnetic fields. J Appl Phys. 1988, 64-10, 5862/5864.
- [33] Y. Terao, Y. Ugawa. Basic Mechanisms of TMS. J Clin Neurophysiol. 2002, 19(4), 322-343.
- [34] 飛松省三. 脳波リズムの発現機序. 臨床神経生理学. 2014, 42(6), 358-364.

- [35] Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*. 2000, 101(2), 243-276.
- [36] Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999, 52, 3-6.
- [37] 横山悠人. TMS における EEG コヒーレンス解析に基づく MEP 変動抑制システムの開発. 前橋工科大学, 2019, 修士論文.
- [38] Morimoto Y, Hagihira S, Koizumi Y, Ishida K, Matsumoto M, Sakabe T. The relationship between bispectral index and electroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2004, 98(5), 1336-1340.
- [39] Kanaya K, Goto T, Horiuchi T, Hongo K. Threshold variation of transcranial motor evoked potential with threshold criterion in frontotemporal craniotomy. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019, 4, 184-189.
- [40] Hagihira S. Brain Mechanisms during Course of Anesthesia: What We Know from EEG Changes during Induction and Recovery. *Front Syst Neurosci*. 2017, 11, 39.

- [41] Patrick LP, Eric TP, Eran AM, Michael JP, John LW, Kin Foon KW, Andres FS, Priscilla GH, Aaron LS, Aylin C, ShiNung C, Nancy JK, Casie T, Kathleen H, Rebecca M, Emery NB. EEG signatures of propofol anesthesia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013, 110(12), E1142-E1151.

研究業績

学術論文

- 佐々木圭輔, 藤重佑樹, 小田垣雅人. TMS を用いた開眼・閉眼の違いによる MEP の変動について. 日本臨床工学技士会誌. 2022, 74, 96-100.
- Sasaki K, Fujishige Y, Odagaki M. EEG Coherence Analysis for Suppression of MEP Amplitude Variability in TMS. International Journal of Online and Biomedical Engineering. 2021, 17(6), 87-97.
- Sasaki K, Fujishige Y, Kikuchi Y, Odagaki M. A Transcranial Magnetic Stimulation Trigger System for Suppressing Motor-Evoked Potential Fluctuation Using Electroencephalogram Coherence Analysis: Algorithm Development and Validation Study. JMIR Biomed Eng. 2021, 6(2), e28902.
- 佐々木圭輔, 横山悠人, 菊地豊, 藤重佑樹, 小田垣雅人. 脳波コヒーレンス解析による TMS トリガを用いた MEP 変動抑制システムの開発. 日本臨床工学技士会誌. 2021, 71, 121-128.

Misc

- ・ 小田垣雅人, 佐々木圭輔, 横山悠人. 経頭蓋磁気刺激のための至適刺激システムにおける運動誘発電位の変動要因に関する検討. 前橋工科大学研究紀要. 2019, 22, 43-44.
- ・ 佐々木圭輔, 谷口真. 側索刺激による筋原性運動誘発電位に関する報告(第一報). 脊髄機能診断学. 2017, 38(1), 137-140.
- ・ 横山悠人, 佐々木圭輔, 菊地豊, 小田垣雅人. TMS における磁場分布を特徴量とした深層学習による刺激コイルおよび被験者頭部の位置推定法の検討. 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム論文集(CD-ROM). 2018.
- ・ 佐々木 圭輔, 西沢 美里, 又吉 宏昭, 中山 英人. 臨床工学技士による周術期神経学的モニタ業務参入に伴う現状と課題 (第 38 回総会特集 CE の手術部業務への関わり : どこまで?ここまで!). 日本手術医学会誌. 2017, 38(3), 160-164.
- ・ 佐々木 圭輔, 西沢 美里, 久保田 奈央子, 皆川 慧太, 三宅 奈苗, 福田 志朗, 又吉 宏昭, 中山 英人. 臨床工学技士による術中神経学的モニタ. 日本臨床工学技士会会誌. 2016, 57, 242.
- ・ 久保田 奈央子, 西沢 美里, 皆川 慧太, 佐々木 圭輔, 山邊 博子, 三宅 奈苗, 福田 志朗, 又吉 宏昭. 輸液ポンプの動作履歴における衝撃検出記録の分析. 日本臨床工学技士会会誌. 2016, 57, 198.

- 皆川 慧太, 西沢 美里, 久保田 奈央子, 佐々木 圭輔, 三宅 奈苗, 福田 志朗, 又吉 宏昭, 中山 英人. 脳神経外科領域における臨床工学技士の有用性. 日本臨床工学技士会会誌. 2016, 57, 291.

学会発表

- ・ 佐々木圭輔. 脳神経外科病院手術室における臨床工学技士の参入と術中神経機能モニタリング. 第24回日本臨床脳神経外科学会 2021.
- ・ 佐々木圭輔. てんかん治療への臨床応用につながる非侵襲BCI型ニューロモデュレーションシステムの開発(前橋工科大学大学院). 分野横断型工学研究シンポジウム 2020.
- ・ 佐々木圭輔, 横山悠人, 菊地豊, 小田垣雅人. 脳波コヒーレンス値を用いたTMSトリガによるMEP変動抑制システムの構築. 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2019.
- ・ 河合俊也, 横山悠人, 根岸拓哉, 菊地豊, 佐々木圭輔, 小田垣雅人. TMSを用いたリズム学習における学習度と皮質興奮性の相関性に関する検討. 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2018.
- ・ 根岸拓哉, 横山悠人, 河合俊也, 佐々木圭輔, 小田垣雅人, 菊地豊. GVSによる傾斜知覚が手指の二点間到達課題運動における大脳皮質運動野の興奮性に及ぼす作用. 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2018.
- ・ 横山悠人, 佐々木圭輔, 菊地豊, 小田垣雅人. TMSにおける磁場分布を特徴量として深層学習による刺激コイルおよび被験者頭部の位置推定法の検討. 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門 2018.

- 佐々木圭輔, 谷口真. 側索刺激による筋原性運動誘発電位に関する報告 (第一報). 第 38 回脊髄機能診断研究会 2017.
- 佐々木圭輔, 西沢美里, 又吉宏昭, 中山英人. 臨床工学技士による周術期神経学的モニタ業務参入に伴う現状と課題. 第 38 回日本手術医学会 2016.
- 佐々木圭輔, 西沢美里, 久保田奈央子, 皆川慧太, 三宅奈苗, 福田志朗, 又吉宏昭, 中山英人. 臨床工学技士による術中神経学的モニタ. 第 26 回日本臨床工学会 2016.