

大脳皮質運動野の TMS マッピングを精度高く実現する リアルタイムコイルナビゲーションシステムの開発

Real-time coil navigation system for high precision TMS mapping in motor cortex

○ 清水悠功（芝浦工業大） 山本紳一郎（芝浦工業大） 河島則天（国立リハ研）

Yuko SHIMIZU, Shibaura Institute of Technology
Shin-ichiro YAMAMOTO, Shibaura Institute of Technology
Noritaka KAWASHIMA, National Rehab Center for Persons with Disabilities, Japan

Abstract: In order to establish an effective method to characterize primary motor cortex (M1) representation, we here aimed to develop a real-time coil navigation system for transcranial magnetic stimulation (TMS). Our system consists of real-time detection of the TMS coil position and estimation algorithm of the center of gravity (CoG) and the motor map area of TMS-evoked potentials. While the experimenter applied TMS around the area with the guide of navigation system, the algorithm automatically estimates the position of the CoG. Concordance correlation coefficient(CCC) of the area, an indicator of the reproducibility, showed higher value with using navigation system (with Navi: CCC>0.6, without Navi: CCC=0.308), suggesting that our developed system enable us to accomplish TMS mapping with better reproducibility.

Key Words: TMS mapping, MEP, motor cortex

1. 背景・目的

経頭蓋的磁気刺激法（TMS）は、大脳皮質運動野から脊髄を介して骨格筋に指令を送る皮質脊髄路の興奮性を非侵襲的に調べるための有用なツールとして用いられている。この皮質脊髄路は随意運動発現に関わる重要な経路として知られていることから、身体運動制御のメカニズムの解明、障害後の残存神経機能の把握の際には、TMSによる計測・評価が極めて有用となる。TMSを用いた方法のうち、一次運動野の空間的拡がりやを定量化するマッピング手法は、リハビリテーション効果の定量的把握や機能回復のメカニズム理解を実現する上での期待が大きい。しかしながら、先行研究で用いられている TMS マッピングの一般的手法は正確な計測に多くの時間と労力を要するため、臨床現場に介入して使用するために短時間で正確な計測を行う手法の開発が必要である。

最近、van de Ruit たちは、刺激コイルの位置を計測した上で、様々な脳部位をランダムに刺激することで計測時間を短縮できる手法（ランダムマッピング法）を開発し、その有用性を報告している。本研究では、さらに計測精度を高めるための工夫を施したナビゲーションシステムを開発し、その有効性を検証することを目的とした。具体的にはコイルと脳部位の相対的位置関係をリアルタイムに検者にフィードバックし、刺激位置とターゲットとした筋から誘発される運動誘発電位（Motor evoked potential : MEP）の3次元データを基に応答曲面法を用いて作成したマップの重心位置（Center of gravity : CoG）および応答範囲（Area）を逐次更新して表示することで、少ない刺激回数で高精度のマッピングを実現するシステムを構築した。CoGはマップの所在の変化を、Areaは応答領域の範囲の変化を調査するために用いられており、これらのパラメータを正確に計測することはマップの高い精度を生み出すと考えられる。

2. 実験

2.1 被検者情報と計測条件

被検者は健康成人 13 名（24±4.5 歳）とした。計測は座位姿勢で、右腕前腕を完全にリラックスさせた状態で行っ

た。筋活動電位（Electromyography : EMG）は右前腕の橈側手根屈筋（FCR）、橈側手根伸筋（ECR）より取得した（帯域周波数: 15-3000Hz, サンプリング周波数: 5000Hz）。また、TMSはFCRをターゲットとして行い、MEPはTMSが行われてから15ms~25ms後に現れる誘発電位のpeak-to-peakより算出した。また、背景筋活動（Background EMG : BGEMG）をTMSが行われる5ms~50ms前の筋活動の2乗平均平方根（Root mean square : RMT）より算出した。

2.2 実験システム

システム構成図を図1、ナビゲーションシステムのGUIを図2に示す。GUI及びシステム内部のプログラムはLabView（National instrument社）により作成した。コイル位置のフィードバックはカスタムメイドの磁気刺激コイル定位装置を使用した。そのシステム内部に、MEPと対応する刺激座標の3次元データを応答曲面法によりフィッティングすることでマッピングを作成し、CoGとAreaを算出しフィードバックする機能を組み込んだ。また、MEPはBGEMGの影響を受けることから、BGEMGが50μVより大きいデータは除外し、再度刺激を行うことができる機能を実装した。

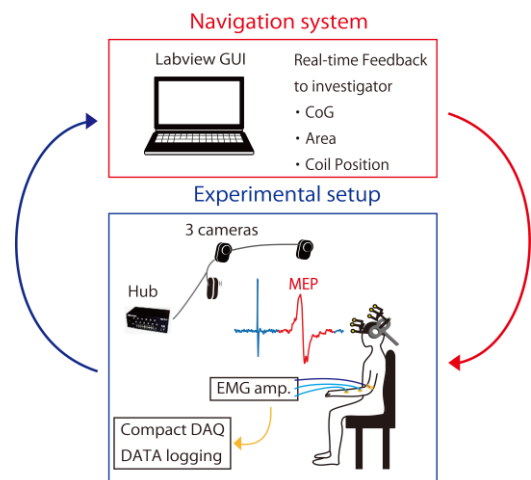


Fig. 1 Experimental configuration

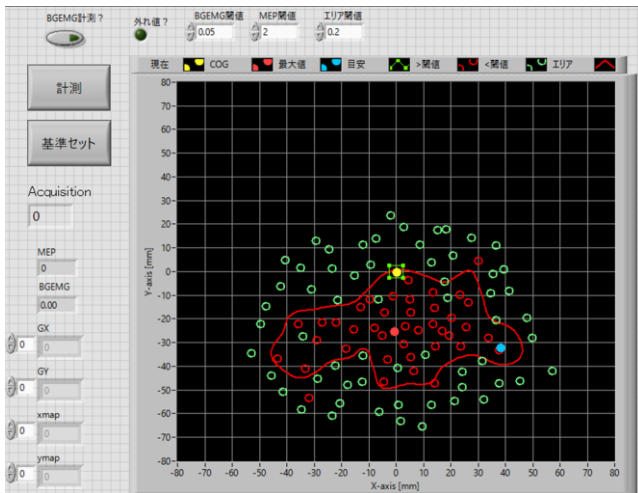


Fig. 2 GUI of navigation system

2.3 計測方法

始めに，脳波電極配置の国際10-20法におけるC3に位置を正確に同定し，座標中心としてシステムに登録した．その後，MEPが最も大きく誘発される位置(Hotspot)を同定し，画面上に印をつけた．刺激強度はC3における安静時閾値(Resting motor threshold : RMT)の1.2倍とした．RMTはMaximum likelihood threshold-hunting algorithmを使用し決定した．

実験条件として，CoGとAreaを用いたナビゲーションシステムを使用した場合(With NAVI)と使用しない場合(Without NAVI)の2手法をそれぞれ2試行ずつ，同日内に行った．手法間，および試行間では十分な休息を行い，皮質脊髄路興奮性の変動の影響を受けないよう考慮した．With NAVIでは，CoGがArea外に位置しないよう注意しながら，Areaの境界部分及びArea内部に重点的に刺激を行った．Without NAVIにおいては，Hotspotを中心に同心円状に刺激を行った．両条件において，各試行での刺激回数には100回とし，計測に費やした時間を記録した．

計測後，橈骨神経への電気刺激によりFCRからMmaxを取得した．また，FCRとECRにおける最大筋随意収縮(Maximum voluntary contraction : MVC)を取得した．

2.4 解析・統計方法

BGEMG，及びMEPをそれぞれMVC，Mmaxにより一般化した．全刺激におけるMEP平均値の $\pm 3.5SD$ ，BGEMG平均値の $\pm 2SD$ から外れたデータは外れ値としてデータセットから除外した．

計測時間，RMTにおいて手法間の差をt検定を用いて行った．実験システムと同様に，応答曲面法を用いてマッピングを作成し，CoG，Areaをそれぞれ算出した．それぞれの手法において，刺激回数80回目におけるCoGのx，y座標，Areaの再現性をConcordance correlation coefficient (CCC)を用いて比較した．また，RMTに対しても同様にCCCを用いて手法内の再現性を確認した．先行研究より，CCCが0.6以上となった場合，再現性が高いと定義した．条件ごとのマッピングが安定する刺激回数を検証するため，刺激ごとにマップを再構成していき，各刺激回数のマップにおけるCoGと外れ値除去後のデータセットから得られるマップにおけるCoG間のユークリッド距離を算出し，プロットした．その後，各刺激回数においてt検定を用いて手法間の最終刺激までのCoG距離の変化を比較した．また，TMSによる刺激の解像度が5[mm]であることを考慮し，CoG距離が最初

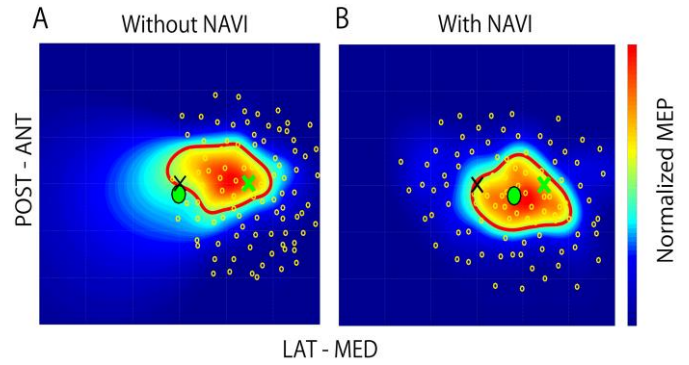


Fig. 3 Typical TMS mapping of each method

に5[mm]を下回る刺激回数をそれぞれの被検者で求め，t検定により手法間で比較した．

3. 実験結果

計測時間はWithout NAVIで $338 \pm 14.4[s]$ ，With NAVIで $345 \pm 22.5[s]$ であり，有意差は見られなかった($p=0.10$)．RMTはWithout NAVIで $52 \pm 7.7[%]$ ，With NAVIで $52 \pm 7.2[%]$ となり，有意差は見られなかった($p=0.52$)．また，CCCはWithout NAVIで0.968，With NAVIで0.954となりいずれの手法においても高い再現性を示した．

図3に2次元TMSマッピングの典型例を示す(Fig.2A: Without NAVI, Fig.2B: With NAVI)．それぞれ，緑円がCoG，赤線で囲まれた部分がArea，黒バツ印が座標中心であるC3，緑バツ印が計測前に定めたHotspot，複数個存在する黄丸が刺激位置座標を表す．Without NAVIにおいては，刺激位置に対してArea，CoGが偏っている様子が確認された．一方，With NAVIではArea，CoGともに刺激位置の中心付近に位置している様子が確認された．

図4にCoGのx，y座標，及びAreaの再現性をCCCにより比較したグラフ，表1にそれぞれの変数の試行間の差分の平均値，標準偏差及びt検定の結果を示す．CCCにおいてWithout NAVIにおけるAreaを除いて(Fig.4A CCC=0.308)すべての変数で高い再現性を示した(CCC>0.6)．また，CCCの値はすべての変数でWith NAVIにおいてWithout NAVIと比較して高い値を示した．試行間の差分においては，xCoGでのみ有意差がみられた(Table 1)．

図5に全データセットと各刺激回数のCoG間の距離を求め，並べたグラフを示す．刺激回数40~60回付近において特にWith NAVIがWithout NAVIと比較してCoG距離が有意に小さい値を示した．また，5[mm]以内に達する刺激回数を比較した結果，Without NAVIで 61 ± 23.7 回，With NAVIにおいて 46 ± 23.9 回となり，t検定の結果With NAVIにおいて有意に少ない回数であった($p=0.02$)．

Table 1 The result of t-test between methods

| | Without NAVI | | With NAVI | | p-value |
|------|--------------|------|-----------|------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Area | 800 | 813 | 484 | 422 | 0.277 |
| xCoG | 10.3 | 4.59 | 5.71 | 4.11 | 0.004 |
| yCoG | 8.63 | 7.28 | 4.45 | 3.81 | 0.074 |

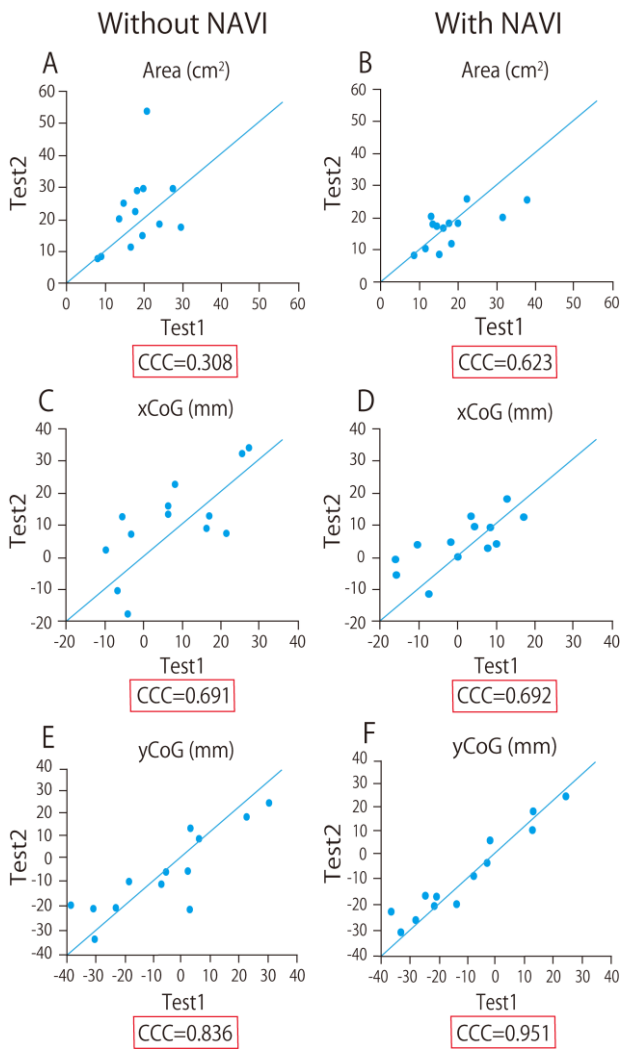


Fig. 4 The CCC result of each parameter

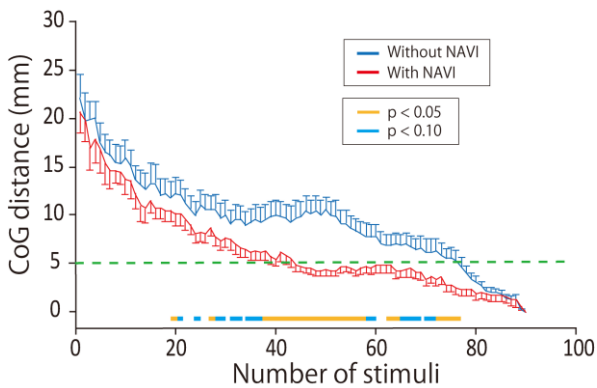


Fig. 5 The relationship between number of stimuli and CoG distance (Average±SE)

4. 考察

計測時間において、ナビゲーションシステムの使用により若干遅くなることが予想されたが、本実験においては大きな計測時間の差は見られなかった。これはナビゲーションシステムが検者の手技に大きく影響するものではないことを意味していると考えられる。また、RMTの手法内での再現性が高く、手法間で差が見られなかったことから、本実験においてCoGとAreaにより比較した手法間の違いは計測手法に依存すると考えられる。

本研究の結果から、With NAVIにおいて、CoGのx座標、y座標及びAreaのいずれも高い再現性が得られたが、Without NAVIのAreaにおいては見られなかったことが確認された(Fig. 4)。また、CoGのx座標においてはWith NAVIにおいて有意に試行間の差が小さいという結果となった

(Table 1)。これは、CoGとAreaのフィードバックにより個人に依存したTMSマッピングの違いをリアルタイムで捉え、構成に必要な刺激位置を的確に刺激することができたからだと考えられ、このことはすべての変数でWith NAVIの標準偏差が小さいことから示唆することができる。ゆえに、本研究で開発したナビゲーションシステムによりマッピングの精度を高めることができたと考えられる。

全データセットから算出したCoGと各刺激ごとに算出したCoG間の距離を求めたグラフにおいて、40回～60回でWith NAVIが有意に小さい差となった(Fig. 5)。収束地点が両手法とも0であることを考えると、With NAVIにおいてより早くCoGが安定したと考えられる。このことから、With NAVIにおいてより少ない刺激回数でもマッピングが構成できる可能性があると考え、5[mm]を下回る回数において手法間での比較を行った。結果、With NAVIにおいて有意に少ない刺激回数でCoG距離が5[mm]を下回ったことから本研究で開発した手法は計測に要する刺激回数を削減できることが示唆された。また、With NAVIにおいて5[mm]を下回るのに要した刺激回数の平均が46±23.9回であったことから70回が最適な刺激回数であると考えた。しかし依然として被検者間のばらつきが大きいいため、個人によって刺激回数を変更するための終了条件を設ける必要があると考えられる。

5. 結論

本研究では、ランダムマッピング法を使用した効率よくマップを取得するためのナビゲーションシステムを開発し、特にCoGとAreaのリアルタイムフィードバックに関してその有効性を検証することを目的とした。結果として、本研究で開発したナビゲーションシステムは従来よりもさらに少ない刺激回数かつ高い再現性を示した。この手法を用いることで患者実験に対する負担を少なくできる可能性があり、TMSマッピングの臨床現場への介入の敷居を下げることができると考えられる。

参考文献

- (1) C. Mercier, et al., Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees, *Brain*, Vol.129, pp. 2202-2210, 2006.
- (2) T. Platz, et al., Impairment-oriented training and adaptive motor cortex reorganisation after stroke: a fTMS study, *J Neurol*, Vol. 252, pp. 1363-1371, 2005.
- (3) M. van de Ruit, et al., TMS brain mapping in less than two minutes, *Brain Stimul*, Vol. 8, pp. 231-239, 2015.
- (4) T. Kitamura, et al., The precise adjustment of coil location for transcranial magnetic stimulation during dynamic motion, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 3578-3581, 2013.
- (5) Awiszus F., TMS and threshold hunting, *Suppl Clin Neurophysiol*, Vol. 56, pp. 13-23, 2003.
- (6) V. Sankarasubramanian, et al., Reproducibility of transcranial magnetic stimulation metrics in the study of proximal upper limb muscles, *J Electromyogr Kinesiol*, Vol. 25, pp.754-764, 2015.