

早稲田大学大学院理工学研究科

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

生体磁気計測の医療応用を目的とした
信号処理に関する研究

Study on signal processing methods for medical
application of biomagnetic measurement

申 請 者

小野 弓絵

Yumie Ono

電気工学専攻 ・ 超電導応用研究

2003 年 11 月

わが国は、65歳人口が平成13年度現在で総人口の18%を超え、急速な高齢化が進んでいる。物質的にも精神的にも満足度の高い長寿社会を実現するために、医療・福祉分野における「生命の質：Quality of life (QOL)」の向上が提唱されており、疾患の早期発見のための予防医学や、肉体的精神的負担の少ない検査治療技術の発展がますます期待されている。生体磁気計測手法として知られる脳磁図や心磁図は、脳内のニューロンや心筋細胞の電気生理学的な興奮が作る微弱な磁場を体表面において測定する、人体に完全非侵襲な計測手法である。さらに、一般的な脳波や心電図といった生体電位計測法と同等の優れた時間分解能を持ちながら、電極装着や基準電位設定等の作業が不要であり簡便な計測が可能である。このような利点から生体磁気計測は広く認知されてきている。特に脳磁図に関しては既に脳機能研究・臨床応用を目的として日本全国に60台以上の装置が導入され、保険適用も認可予定であり、ハードウェアの面では成熟の域に達している。

しかし現在、生体磁気計測の医療分野における利用範囲は、脳内のニューロンや心筋興奮の活動を頭部や胸部に存在する単一の等価電流ダイポールに置き換えて解析の可能な一次感覚応答やてんかん焦点の推定、P波やQ波初期などの心筋興奮起点の推定に限定されている。侵襲的な従来手法に換えて、脳の複数部位での同時活動や心筋の広がりをもった活動源を定量的に評価できれば、高次脳機能障害や心筋興奮過程の診断など、応用範囲がさらに広がるものと期待される。しかし、ハードウェアの完成度に比べ、適切な解析ソフトウェアが不足しているために生体磁気計測は現在の狭い用途にとどまっている。高次機能を反映する脳磁図は信号強度が弱いためにノイズの影響を受けやすく、さらに複数脳内部位の同時活動が予想されているため従来の単一ダイポールモデルでは解くことができない。心磁図も最大信号強度は脳磁図の100倍程度と良好であるが、信号強度の弱い時間帯も含めた殆どの時間帯で心筋に広がった活動源を解析しなければならない。以上のような背景のもと、本研究では、医療分野における生体磁気計測の適用範囲をいっそう広げるために求められる、生体磁気信号に対するノイズ除去、複数信号源推定、広がりのある信号源解析の手法を開発し、実際の脳磁図・心磁図データを用いてその有効性を検討した。さらに、生体磁気計測の医療応用への一例として、心磁図によるマススクリーニングを目的とした、異常心筋興奮の自動判別法を開発した。本論文はこれらの成果をまとめたものである。

本論文は6章から構成され、各章についてその概要を以下にまとめる。

第1章「序論」

本章では、研究の背景として生体磁気計測手法の役割とその内外の動向について述べ、医療応用、特に脳神経・循環器分野において脳磁図と心磁図の果たす役割を概説している。本研究で開発した信号処理手法の従来手法に対する優位性を示し、本研究の意義と目的を明らかにして、最後に本論文の概要を述べている。

第 2 章「信号成分抽出のためのノイズ除去法の開発」

本章では，脳磁図の信号成分抽出を目的として開発したノイズ除去手法と，本手法を聴覚・嗅覚誘発脳磁図データに適用した成果について述べている．従来脳磁図のノイズ除去に使われてきたデジタルフィルタによるノイズ除去では，信号成分と同周波数帯に存在するノイズを削減することは不可能であった．本研究では，ウェーブレット変換による時間・周波数解析を用い，信号成分の存在する周波数帯のみを抽出してスレッシュホールド処理を行うノイズ除去法を開発し，信号成分に近い周波数帯域のノイズ除去をも可能にした．加算平均回数を変えてノイズレベルを変化させた聴覚脳磁図データを用いて，必要なパラメータの決定と本手法の妥当性の検討を行った．その結果，5 回加算平均を行ったデータに本ノイズ除去法を適用したノイズ除去後のデータは，脳内活動部位の逆問題推定において 50 回加算平均を行ったデータと同等の推定精度が得られることがわかった．本手法のノイズ除去における有効性が確認されたため，これを嗅覚誘発脳磁図データのノイズ除去に適用した．嗅覚誘発脳磁図は，感覚器の刺激に対する慣れが比較的大きいため十分な加算平均処理を行うことができず，ノイズを多く含む．ノイズ除去後の嗅覚脳磁図データについて脳内活動部位の逆問題推定を行い，嗅覚認知に関する脳内の活動部位として上側頭溝，島皮質，中心前溝等が推定され，与えたニオイ刺激がイソアミルアセテートまたはイソ吉草酸の場合と，ゲラニオールの場合とで，脳内活動の時系列パターンが変化していることがわかった．以上の解析結果より，ノイズ除去を行わなかった以前の解析では得られなかった，ヒトの嗅覚認知過程におけるニオイの選択的処理についての知見が得られた．

第 3 章「複数信号源モデルに対する脳磁図逆問題解析法の開発」

本章では，脳内の異なる場所で同時に複数の活動が生じている場合における活動部位の逆問題推定手法の開発と，本手法を視覚・聴覚同時刺激脳磁図に適用した成果について述べている．複数信号源逆問題推定の難しさは，推定パラメータ数が増加することで生じやすくなる局所解の取り扱いと，計算時間の増加にある．短時間で大域解を得る手法として，大域的探索に優れる遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA) により解の大まかな位置を決定した後，確率的探索法により局所解への収束を防ぐシミュレーテッド・アニーリング (Simulated Annealing: SA) によって詳細な探索を行う，GA・SA 組み合わせ法を開発した．ノイズレベルと信号源数を変化させたシミュレーションデータへ本手法を適用し，本手法の妥当性を確認した．さらに，本手法を用いて視覚・聴覚同時刺激脳磁図データを解析し，両半球の視覚野・聴覚野の 4 つの領域に同時に現れる脳活動部位の推定を行った．推定解を磁気共鳴映像法によって得られた脳の断層画像上に表示して各視覚野・聴覚野に位置していることを確認し，実環境ノイズ下においても本手法を用いて脳内における複数の活動部位を推定できることを示した．

第 4 章「分布する信号源モデルに対する逆問題によらない心磁図解析法の開発」

本章では，分布する信号源モデルが想定される心磁図を用いた心筋興奮評価法の開発と，本手法を実際の心磁図データへ適用した成果について述べている．分布信号源モデルの解析には，複数信号源モデルやノルム推定法などが提案されているが，臨床においてはより短い計算時間で実用的な解釈の得られる解析手法が求められている．心磁図は心筋細胞上を伝播する興奮波面におけるイオン電流が磁場源であり，興奮波面の情報のみが可視化される．この興奮波面の情報を用いて心筋興奮の異常性を短時間で検出するために，心磁図マップの示す空間パターンの時系列変化から逆問題を解かずに興奮波面の推移を定量化する解析手法を試みた．本研究では，2次元フーリエ変換と2次元ウェーブレット近似の2つの手法を検討した．フーリエ変換による手法は，隣り合う時刻における位相スペクトルの差分から，振幅スペクトルに依る重み付けのもとで興奮波面の作る磁場パターンの重心移動量を推定するものである．心臓を伝播する興奮波面モデルを用いたシミュレーションにより本手法の妥当性を確認し，健常心磁図データへ本手法を適用した．興奮波面が単独で現れる時間帯では興奮波面の重心移動量を良好に推定できたが，Q波からR波など，複数の波面が移り変わって磁場の湧出し・吸込みの数が変化する時間帯では推定誤差が大きかった．一方，ウェーブレット近似による手法では，心磁図マップ中の信号成分に対応する空間周波数帯の振幅スペクトルのみを抜き出し，その空間分布から各時刻における興奮波面の数と位置，向きを決定する．シミュレーションと予備的な心磁図データを用いて必要なパラメータを決定したのち，本手法を健常・異常興奮の心磁図データに適用し，心筋興奮の全時間帯に渡って興奮波面の重心推移追跡が可能であることが確認された．

第 5 章「心磁図によるマス・スクリーニング手法の開発」

本章では，生体磁気計測のより実用的な臨床応用への一提案として，心磁図を用いた心筋異常興奮の自動判別法を GUI アプリケーションとして開発した．第 4 章に示したウェーブレット近似による手法で心磁図データから心筋興奮波面の情報を抽出し，クラスター分析とベイズ則を用いて自動的に疾患群と健常群に区分する．陳旧性心筋梗塞患者と健常被験者の心磁図データに対して本手法を適用した結果，sensitivity (感度) 83%，specificity (特異度) 100%で被験者を分類可能であった．逆問題推定を用いないため，所要解析時間も 1 被験者につき 5 秒以下と短く，本手法のマススクリーニング法としての有効性が示された．

第 6 章「結論」

本章では本研究で得られた知見を総括し，開発した各信号処理手法が生体磁気計測の医療応用へ向けた有効なツールとなりうることを示している．臨床医療分野における生体磁気計測手法の開発に対する今後の課題を示し結論とした．