

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字	HANDA YASUNOBU					
①研究代表者氏名	半田 康延		②所属研究機関・部局・職	東北大学・大学院医学系研究科・教授		
③研究課題名	和文	注入方式による体内留置式超小型電氣的神経機能調節・制御装置の開発				
	英文	Development of an injectable and implantable microstimulator for neuromodulation and neuromuscular control				
④研究経費 18年度以降は内約額 金額単位：千円	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
	15,700	18,300	16,600	8,800	8,600	68,000
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
半田 康延	東北大学・大学院医学系研究科・教授	リハビリテーション医学	研究の統括、超小型電氣的神経調節・制御装置の基本仕様に関する医学的検討			
松木 英敏	東北大学・大学院工学研究科・教授	生体電磁工学	刺激素子の基本設計と伝送方式に関する研究統括			
佐藤 文博	東北大学・大学院工学研究科・助手	生体電磁工学	電力、刺激波伝送に関する研究			
渡邊 高志	東北大学・情報センター・助教授	生体電子工学	筋収縮制御のシミュレーションの研究			
関 和則	東北大学・大学院医学系研究科・助教授	リハビリテーション医学	刺激電極および刺激装置の医学的検討			
高橋 隆行	福島大学・共生システム理工学群・教授	ロボット工学・制御工学	負帰還制御方式の検討			
二見 亮弘	福島大学・共生システム理工学群・教授	生体電子工学	送信回路の制御ソフトに関する研究			
小倉 隆英	東北大学・医学部・助手	医療画像学	刺激効果のMRI による動態解析			
加納 慎一郎	東北大学・大学院工学研究科・助手	生体電子工学	刺激パルス送信方式と信号伝達の研究			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
本研究では、各種疾患や障害の治療や失われた生体機能の制御を目的として、神経近傍に注射器で注入留置して電気刺激する「注入方式による体内留置式超小型電氣的神経機能調節・制御装置」の開発することを目的とする。今回は、長さ約6mm、直径約0.6mmのテレメーター伝送方式のパルス波発生装置を試作する。そして、その伝送効率、刺激装置間の協調的制御アルゴリズムの決定、装置の信頼性および刺激の有効性、安全性、装置の生体適合性、生体毒性、生体侵襲性を含む安全性などについて、短期的および長期的に、人工的環境下および動物実験で確認し、人体に応用しうるプロトタイプの「注入方式による体内留置式超小型電氣的神経機能調節・制御装置」を開発する。						

⑦これまでの研究経過 (研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

1) 小型刺激埋込素子

これまで、本刺激システムにおいては、電力と信号を異なる周波数を用いて同時に伝送する(電力:100 kHz, 信号 1 MHz 程度) 方法について検討を行ってきた。体内に埋め込まれる素子は高透磁率のフェライトコアを用いた電力受電用コイルと信号受信用コイルを用いて構築し、そのサイズは体内刺入を想定して、径 0.8 mm, 長さ 10 mm 程度の円柱と設定した。棒状の形状とすることで小型化の面では有利となるが、受電コイルと受信コイルの互いの干渉を解決する必要がある。また、体外からの励磁には体表面への装着性を考え、2つの平面スパイラルコイルで励磁し、それぞれ電力伝送用磁場と信号伝送用磁場を発生させる事とした。

埋込素子について具体的には、小型化や励磁条件の緩和を狙い、高出力化を図れる設計と受電・受信コイル間の干渉抑制について試みた。まず、受電用コイルの特性向上を図るため、より多くの電力を得られる負荷に並列にリアクタンス補償用コンデンサを接続する構成において、最適なコイル巻数を算出し、その計算の妥当性を確認した上で、必要な電力に応じた埋込素子のサイズを見積もり、小型化への目途をたてた。続いて、受電側に昇圧回路を接続し、角柱型のフェライトコア ($\mu_r:2250, 0.7 \times 0.7 \times 10 \text{ mm}$) を用いたときの励磁磁束密度と、その得られる負荷電圧の関係を測定した。その結果を図1に示す。必要とされる 10 V程度 の負荷電圧が想定される生体負荷数百 $\Omega \sim 1 \text{ k}\Omega$ において、0.2 mT程度の磁場で伝送が可能となる事がわかった。

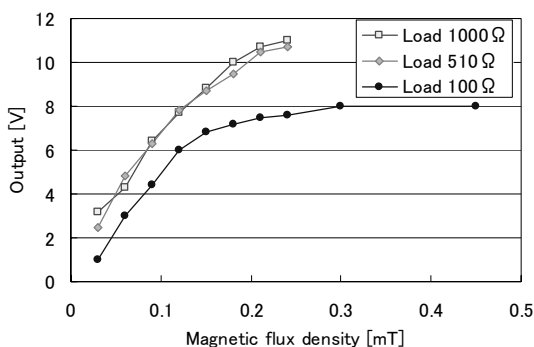


図1 受電特性

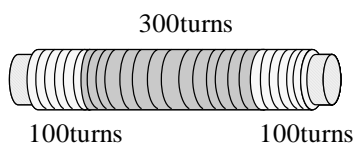


図2 埋込素子形状

一方で埋込素子は、受電用コイルと受信用コイルに単一のコアを用いており、両コイルは互いに結合し干渉する。そのため、受信側では共振ずれや、受信した信号電圧の減衰、受電コイルに流れる電流によるノイズの誘起などの問題が生じる。それらの干渉を防ぐため、コイル配置、回路構成、コイルのパラメータなどについて検討し、より信号受信特性の優れた素子設計として図2のようなコイルを試作した。中央に受電コイルを配置し、両側に受信コイルを配置する構成で、2つの受信コイルの共振点をずらし、逆極性で直列接続とすることにより、電力伝送用磁場をキャンセルするものである。これにより、当初設定した機能を持たせた、小型刺激埋込素子の構築を図ることができた。

ウサギを用いた動物実験

これらの試作を踏まえて、その有効性を確認するため、ウサギを用いた動物実験を行った。埋込素子は生体適合性の良い樹脂でモールドを行った後、ウサギの背部皮下に埋め込み、平面スパイラルコイルにより励磁を行った。体外側の励磁電流と体内側の各電圧、出力電圧の関係を図3に示す。また、生体モニタリングとして、実験におけるウサギの直腸温と励磁コイル表面の温度を図4に示す。結果として、励磁コイルによる発熱等の影響は無く、電気刺激に必要な十分な電力・信号を生体内へ伝送できたことを確認した。また、外部磁場によって得られた電力・信号をもとに刺激波形を生成し、ウサギの左大腿筋刺激を行い、筋の収縮による動作を確認し生体内での一連のシステム動作を確認する事ができた。

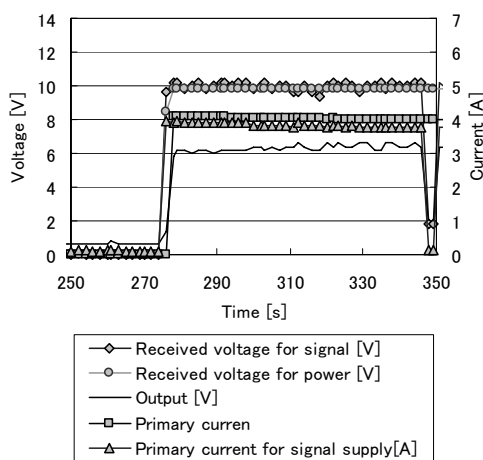


図3 動物実験における送受信特性

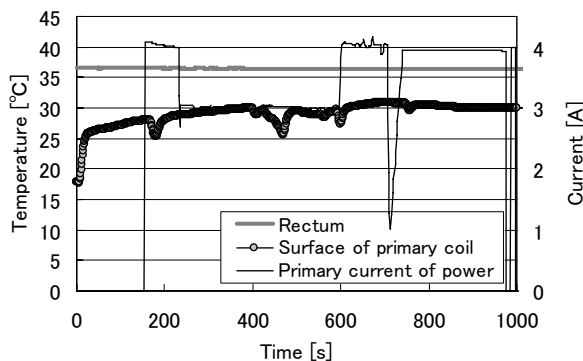


図4 動物実験における温度特性

2) 神経機能調節・制御のための電気刺激の臨床医学的検討

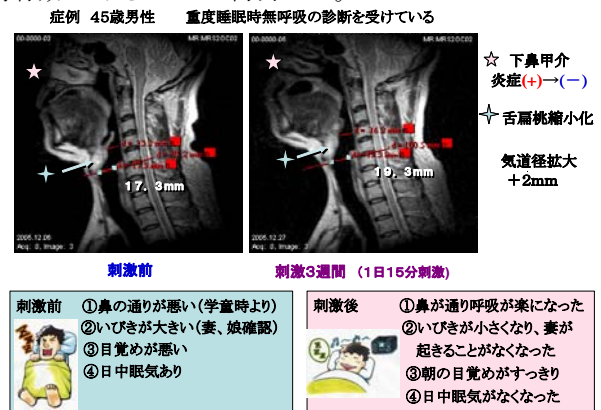
上記埋込み式刺激素子を臨床応用する前段階として、表面電気刺激法によって電気的神経機能調節 (Neuromodulation) および制御 (=機能的電気刺激 (FES)) に関する臨床研究を行った。

a) 嚥下障害に対する治療的電気刺激 (TES)

脳卒中によって嚥下障害を呈していた患者3名に対し舌骨上部へ表面電極を用いてTESを行った。刺激周波数は3 Hz、刺激強度痛覚域値以下とした。この刺激法で咽頭、舌骨上筋群、舌根部が刺激に同期して収縮することをビデオによる咽頭造影法によって確認している。その結果、TESを与える前は、喉頭蓋谷での食物の滞留が認められ、かつ気管への食物の誤嚥の存在と咳嗽反射の減弱もしくは消失が認められたものが、TESを15分与えたところ、食物滞留が改善し嚥下時間が短縮したのに加え、咳嗽反射が誘発され誤嚥が消失したことがビデオ嚥下造影 (VF) にて確認された。また、このTESは1回15分の刺激で2日程のcarry overがあり、一日1回15分の刺激時間で24時間有効であることが判明した。

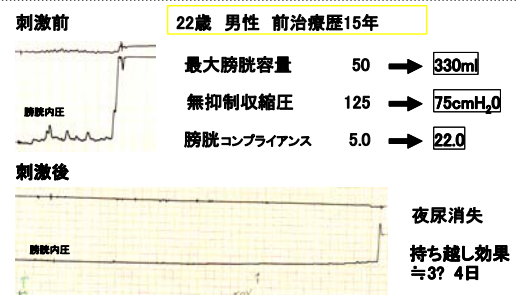
b) 睡眠時無呼吸症候群に対するTES

重度睡眠時無呼吸の男性 (45歳) に嚥下障害へのTESと同じ条件の電気刺激を1日15分行った。その結果、自覚的には、鼻閉の改善、目覚め感の改善、日中の眠気の改善が生じ、妻、子供が被験者のいびきで目が覚めることがなくなったことを認めている。またMRIによる解析では、下鼻甲介の炎症像 (浮腫) の消失、舌扁桃の縮小化が認められ、air wayが拡大しているのが確認された。



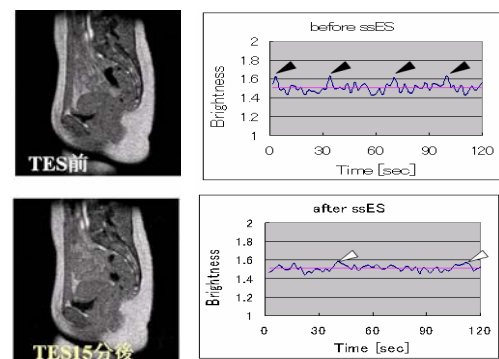
c) 過活動膀胱による尿失禁、頻尿、夜尿症患者30名に

に対し、両側第2-4後仙骨孔直上皮膚へのTES (ssTES) を行った。刺激周波数は30Hzとし、痛覚域値以下の刺激強度で1日1回15分行った。その結果、膀胱容量が増大し(右図参照)、夜尿症の消失が約80%の症例で、切迫性尿失禁の消失が約60%の症例で、夜間頻尿の改善が70%の症例で認められた。



d) 仙骨部刺激の子宮機能に関する研究

生理痛の強い未婚女性8名に対し、生理2日目にssTES前後でMRシネ撮影を行い子宮の蠕動運動について解析した。その結果、図に示すごとく生理中の強く周期の短い蠕動運動が、ssTES後弱くその周期も緩徐になることが判明した。それに伴って生理痛も8名中6名で軽減することが判明した。



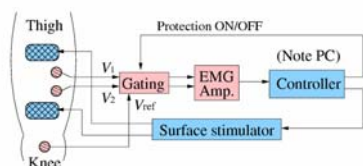
e) 歩行障害に対するTESの効果に関する歩行解析

脳卒中片麻痺者3名、脊髄性痙性対麻痺者3名にて、麻痺下肢への表面電極によるTESを1ヶ月以上にわたり、1回15分1日2回行い歩行パラメーターの変化を検討した。また痙性麻痺患者の痙縮抑制効果を、同様に歩行パラメーターの変化から検討した。筋緊張の低下した片麻痺患者では、歩行中に持続的な電気刺激を行うことが訓練効果を高めることが明らかとなった。逆に高度の痙縮を示す患者では、15分程度の電気刺激が痙縮を抑制し、歩容の改善をもたらすことが判明した。こうした点から、注入方式による電気刺激は、歩行障害の改善を目的に実施できるものと考えられた。

f) 脳卒中片麻痺歩行に対する FES

神経系の傷害や諸疾患による肢体不自由者において、移動能力の低下は精神的・身体的機能の劣化や社会的活動性の低下をもたらす。このような場合は一般に車椅子が用いられるが、下肢運動の頻度は極端に減少し、下肢・体幹の廃用性変化を助長させることが多い。このような患者に対する運動機能再建として、局所的筋電駆動型電気刺激方式の携帯型歩行支援システムを開発し臨床試験を行った。被験者は下図に示す如く 2 名で、歩行時の患側大腿四頭筋の筋電図で刺激が同筋に印加され、歩幅の増大と歩行速度の増加が認められた。

局所的筋電駆動型 FES 方式の概要

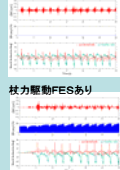


臨床試験結果の概要

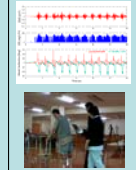
患者 1 (58歳, 男性, 脳出血による不全右片麻痺)

患者 2 (87歳, 女性, 脳出血による不全右片麻痺)

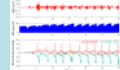
FESなし



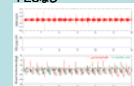
筋電制御FESあり



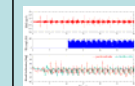
杖力駆動FESあり



FESなし



筋電制御FESあり



歩行速度の向上と歩幅の増大が認められる

FESなし 10m歩行: 51.38秒, 46歩
筋電制御FESあり 10m歩行: 45.47秒, 42歩
杖力制御FESあり 10m歩行: 49.13秒, 44歩

FESなし 10m歩行: 52.52秒, 66歩
筋電制御FESあり 10m歩行: 38.17秒, 46歩

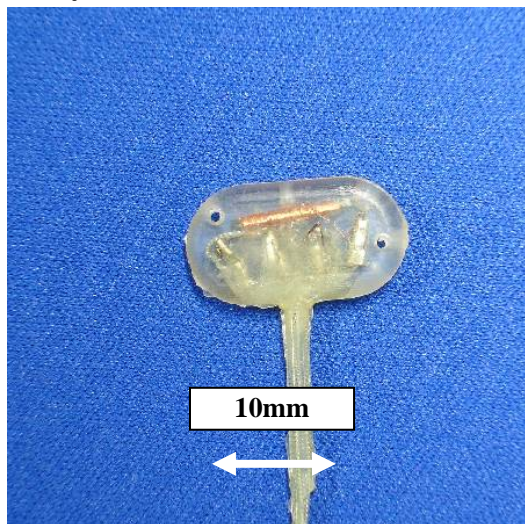
g) 頸髄損傷四肢麻痺者における足漕ぎ車椅子走行のための FES

頸髄損傷四肢麻痺者に対し、両側の大腿四頭筋、大殿筋、ハムストリングス筋に FES を与えて足漕ぎ車椅子走行実現させるため、健常者の足漕ぎ車椅子走行時の各筋の筋電図とペダルに掛かる圧、駆動輪の回転角を同時測定し分析した。これに基づき、駆動輪の回転角をフィードバックさせて各筋を時系列的に刺激する FES システムを開発し、頸髄損傷四肢麻痺者に適用したところ、一側上肢でステアリングを操作し、他方でジョイスティックを前後に傾斜させて前方走行、後方走行を自分の意思で行うことに成功した。



⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

現在までの検討において、当初研究予定より先行した進捗を図る事ができた。下記に示す小型埋込素子の試作が完了し、動物実験においても実際の刺激に成功しており、本研究の独創性と新規性を実際に示す事ができた。



樹脂モールド後の小型刺激埋込素子



家兎による刺激実験

また、神経調節のための電気刺激では、仙骨部での第2-4仙骨神経を刺激することによる骨盤内臓機能の改善効果として、生理痛の強い未婚女性に対するssTESで子宮の蠕動運動が低振幅化、緩徐化することがシネMRIで世界で初めて確認された。また、この結果を踏まえて、着床時の子宮蠕動運動を抑制することにより、受精卵の着床を容易化することが推測されたため、体外受精で妊娠にさえ移行しなかった症例1例でssTESを行ったところ、妊娠に成功した。このことを踏まえ不妊症治療へのssTESの臨床応用のため、東北大学医学部倫理委員会の上承のもと臨床応用を展開しているところである。

また、睡眠時無呼吸症候群に対しても1日1回15分の電気刺激で効果があることが示唆されており、今後の研究により確実な効果が証明されれば、世界で初めての臨床結果となる。

そのほか、多方面に神経機能調節・制御のための電気刺激法が有効であることが判明してきており、これが注入式超小型埋込み装置の完成により、より安全で選択性の高い刺激効果が得られる点で今後期待できるところである。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

論文(英語)

- ① T. Ogura, T. Murakami, Y. Ozawa, K. Seki and Y. Handa: Magnetic resonance imaging of morphological and functional changes of the uterus induced by sacral surface electrical stimulation. *Tohoku J. exp. Med.*, 208, 65-73, 2006
- 2) K.Kurosawa, R.Futami, T.Watanabe, and N.Hoshimiya: Joint Angle Control by FES using a Feedback Error Learning Controller. *IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering*, Vol.13, No.3, pp.359-371 (2005)
- 3) Imre Cikajlo, Zlatko Matjacic, Tadej Bajd, and Ryoko Futami :Sensory Supported FES Control in Gait Training of Incomplete Spinal Cord Injury Persons.*Artificial Organs* (2005), Vol.29, No.6, pp.459-461 (2005)
- ④ Sato, F., Nomoto, T., Kano, G., Matsuki, H., Sato, T. :A new contactless power-signal transmission device for implanted functional electrical stimulation (FES) . *IEEE Transactions on Magnetics*, 40 (4 II), 2964-2966 (2004)
- 5) T.Karcnik, T.Watanabe, R.Futami and N.Hoshimiya :Wearable Data Collection System for Online Gait Stability Analysis. *Neuromodulation*, Vol.7, No.3, pp.223-229 (2004)
- 6)Gwang-Moon Eom, Jae-Kwan Lee, Kyeong-Seop Kim, Takashi Watanabe, and Ryoko Futami: Nonlinear FES Control of the Knee Joint by Inversely Compensated Feedback System. *International Journal of Control, Automation, and Systems*. (Accepted, 2006-04)
- 7) M. Yokozuka, T. Namima, H. Nakagawa, M. Ichie. Y. Handa :Effects and indications of sacral surface therapeutic electrical stimulation in refractory urinary incontinence.. *J. Rehabil. Med.*,899-907、2004

論文(日本語)

- 1) 関 和則、小倉隆英、半田康延 : 生理痛-電気刺激による子宮動態の変化、理学療法、23、333-337,2006
- 2) 中川晴夫、浪間孝重、横塚美恵子、半田康延、荒井陽一 : 仙骨部表面電気刺激による排尿障害治療。泌尿器外科 18、17-22、2005
- ③ 鹿野元樹、野元崇、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦 : 完全埋め込み型 FES 埋め込み刺激素子の高出力化に関する実験的検討。日本応用磁気学会誌、28(3)、445-448 (2004)
- 4) 大石幹雄、洞口正之、市江雅芳、北原良夫、半田康延 : 長時間の電気刺激によるウサギ下腿三頭筋の疲労特性 -MR 画像による評価法-。東北大学医学部保健学科紀要、13、116-123、2004

国際会議発表

- 1) K. Seki, T. Fujii, Y. Handa: Change of H wave and MEP during pedaling by one leg. !0th Ann. Conf. IFESS. 259-360,2005
- 2) T. Ogura, T. Murakami, K. Seki, Y. Handa: Acute effects of sacral surface electrical stimulation to the uterus during menstruation. !0th Ann. Conf. IFESS. 133-135, 2005
- 3) M. Maedako, F. Sato, H. Matsuki, T. Sato, Y. Handa :Examination of implantable device for electrical stimulation for the sacrum part. Digest of the 29th annual Conference on Magnetics, 20aC-6(2005)

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- 4) R.Futami, K.Seki, T.Kawanishi, T.Sugiyama, I.Cikajlo and Y.Handa: Application of Local EMG-Driven FES to Incompletely Paralyzed Lower Extremities. Proc. 10th Annual Conf. of the International FES Society, July 2005, pp.204-206
- 5) Cikajlo, R.Futami and N.Hoshimiya:FES control based treadmill rehabilitation after incomplete spinal cord injury, Proc. Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine 2004
- 6) Cikajlo, Z.Matjacic, T.Bajd, R.Futami, N.Hoshimiya :Sensory Supported FES Control in Gait Training of Incomplete SCI Persons. Proc. 8th Vienna International Workshop on Functional Electrical Stimulation. 10.Sept. - 13.Sept. 2004
- 7) T.Takahashi, M.Takazawa, Y.Nishiyama, E.Nakano, and Y.Handa : FES Cycling Chair for the Lower Limbs Disabled People with Electric Motor Power Assist. 9th Annual Conference of the International FES Society, 2004

国内会議発表（報告、抄録、論文集など）

- 1) 鈴木佳代子、関和則、藤居徹、半田康延：痙性対麻痺患者の電気刺激治療前後の歩行解析。第17回日本リハビリテーション医学会東北地方会（仙台市）、2005
- 2) 鈴木佳代子、関和則、山村裕明、半田康延：痙性対麻痺と脳卒中後片麻痺患者の電気刺激前後の歩行解析。第8回日本電気生理運動学会大会（倉敷市）、2005
- 3) 吉澤大輔、前田河稔、菅野圭介、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦、半田康延：完全埋込型FESにおける体外装着励磁コイル設計に関する検討。2005年日本生体医工学会大会講演論文集、(2005)
- 4) 杉山、二見、関、渡邊、吉澤：局所的筋電駆動型 FES 制御における被験者の学習について 第12回日本FES研究会学術講演会論文集、pp.10-12 (2005-12)
- 5) 吉澤大輔、前田河稔、菅野圭介、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦、半田康延：完全埋込型FESにおける体外装着励磁コイルの形状・配置に関する検討。2005年電気学会学会全国大会講演概要集、(2005)
- 6) 三橋 幸聖*, 関 和則*, 佐藤 尚志*, 小倉 隆英*, 山村 裕明*, 半田 康延：舌骨上表面電気刺激による摂食・嚥下障害治療の試み。第12回日本FES研究会学術講演会（仙台市）,2005
- 7) 前田河稔、吉澤大輔、菅野圭介、佐藤文博、松木英敏、半田康延、佐藤忠邦：インプラントTES用埋込型素子形状に関する基礎的検討。2005年電気学会学会全国大会講演概要集、(2005)
- 8) 前田河稔、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦、半田康延：仙骨部電気刺激用完全埋込小型素子に関する基礎的検討。平成16年度電気関係学会東北支部連合大会講演論文集、87(2004)
- 9) 鹿野元樹、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦。完全埋込型 FES システムの体内埋込素子構成に関する実験的検討。平成16年度電気関係学会東北支部連合大会講演論文集、81(2004)
- 10) 吉澤大輔、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦、半田康延：完全埋込型FES用体外装着励磁コイルに関する基礎的検討。平成16年度電気関係学会東北支部連合大会講演論文集、82(2004)

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- 11) 鹿野元樹, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦: 完全埋込型 FES の体内埋込素子と信号伝送系のシステム化に関する検討. 第 28 回日本応用磁気学会学術講演概要集, 358(2004)
- 12) 谷田, 星宮, 二見; 下肢 F E S 制御における最適な目標軌道の選択. 電子情報通信学会技術研究報告 MBE2003-148 (2004-3)
- 13) 川西, 加納, ツカエロ, 二見: 筋電駆動型下肢 F E S 制御システムの開発. 電子情報通信学会技術研究報告 MBE2004-66 (2004-11)
- 14) 川西, 加納, ツカエロ, 二見: 筋電駆動型下肢 F E S 制御システムの開発. 第 11 回日本 F E S 研究会学術講演会講演論文集, pp.49-52 (2004-12)
- 15) 谷田, 星宮, 二見: 下肢 F E S 制御における最適な目標軌道の選択. 電子情報通信学会技術研究報告 MBE2003-148 (2004-3)
- 16) 川西, 加納, ツカエロ, 二見: 筋電駆動型下肢 F E S 制御システムの開発. 電子情報通信学会技術研究報告 MBE2004-66 (2004-11)
- 17) 川西, 加納, ツカエロ, 二見: 筋電駆動型下肢 F E S 制御システムの開発. 第 11 回日本 F E S 研究会学術講演会講演論文集, pp.49-52 (2004-12)
- 18) 西山裕己, 高橋隆行, 小野幸彦, 半田康延, 中野栄二: 下肢障害者用 FES サイクリングチェアの仕事量推定型 FES 刺激強度コントローラ. 第 22 回日本ロボット学会学術講演会予稿集, 3K24, 2004