

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（S）
 研究期間：2004～2008
 課題番号：16100005
 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
 研究課題名（英文） Development of an injectable and implantable microstimulator for neuromodulation and neuromuscular control
 研究代表者
 半田 康延（HANDA YASUNOBU）
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号 00111790

研究成果の概要：

回路駆動と刺激エネルギー供給用の受電コイルと刺激波形制御用の受信コイルを一体化した超小型埋込み刺激素子および給電用、通信用のソレノイドコイルを同軸上に設置し広範囲励磁が可能な体外励磁装置の開発に成功した。刺激素子の寸法は外套を含めφ3.0 mm × 長さ 35 mm であり、家兔後肢に 1 ヶ月間留置システムの駆動を検証した所、安定した筋収縮を得られることが判明した。また、留置した刺激電極の組織反応を検索し、生体留置可能な電極であることを確認した。この超小型埋込み電気刺激素子による神経刺激に適した身体部位を確認し、病態改善の有効性を検証する目的で、表面電極による神経刺激効果を検証した。その結果、脳卒中や脊髄損傷その他の神経疾患では求心性神経線維の刺激効果としての neuromodulation により運動の随意性の改善が認められた。また、内臓機能障害でも neuromodulation 効果として、仙骨部刺激で難治性の過活動膀胱や前立腺肥大による尿失禁、頻尿、排尿困難の改善、生理痛の軽減、頸部刺激で嚥下障害の改善およびてんかんの軽減効果を得ることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	15,700,000	4,710,000	20,410,000
2005 年度	18,300,000	5,490,000	23,790,000
2006 年度	16,600,000	4,980,000	21,580,000
2007 年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2008 年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
総計	68,000,000	20,400,000	88,400,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：電気刺激素子、電磁誘導 機能的電気刺激 ニューロモジュレーション

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまで 30 年以上にわたり、経皮的埋込み電極や表面電極を用いて、障害された器官・臓器に分布する神経を電気刺激することにより、手足の運動機能の再建や運動器・内臓障害の改善を図る世界最先端の研究を行ってきた。

この電気刺激療法はこれまでにない治療効

果もたらす最先端の治療技術として注目を浴び、世界的に完全埋込み装置の実用化が図られている。しかし我が国では心臓ペースメーカを含め国産の電気刺激装置は皆無である。

2. 研究の目的

本研究では、各種疾患や障害の治療や失効

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」(以後本システムという)の開発することを目的とする。

3. 研究の方法

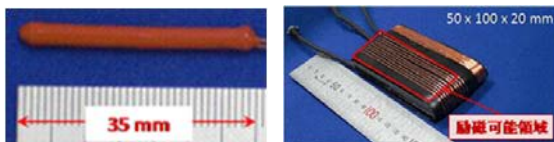
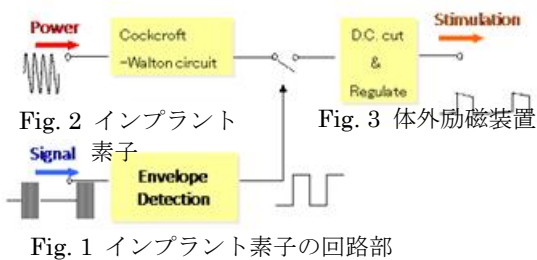
本システムの主要な構成要素である①インプラント刺激素子と②体外励磁装置を試作する。その電氣的特性、装置の信頼性および刺激の有効性、安全性を人工的環境下および動物実験で確認する。

また、電気刺激の適用の可能性を探るため、表面電極式電気刺激装置を用い、運動器・内臓の機能障害への効果を調べる。この際、電気生理学的検索をすると共に、MRI(購入設備品を含む)による画像医学的解析を行う。

4. 研究成果

(1) 本システムの試作

目的とする“体内埋込可能なパルス波発生装置の試作”を達成する事ができた。特に埋込素子において、神経刺激パルス電力と制御信号の両者を、体外からリアルタイムで非接触に同時供給するシステムを初めて構築し、実際に家兎の大腿四頭筋の筋収縮を確認する事ができた。また埋込み電極の生体親和性を調べた結果、人に十分応用できることが判明した。



(2) 埋め込み留置用電極材の検討

次世代の埋め込み電極材として、ステンレス合金 NAS106N を選び、その破断強度等の特性を調べた。その結果、NAS106N 製電極の回転性破断強度は、我々が開発しすでに厚生労働省許認可を受けの臨床適用している SUS316L 電極より高いことが判明した。ま

た、NAS106N 製電極に対する生体反応を家兎の大腿で調べた結果、埋め込み後 1 か月では、薄い線維性被膜が電極周囲に認め

られ、組織学的には線維芽細胞が電極周囲を取り囲み、マクロファージの浸潤も認められた。これらいずれの結果も、既に医療機器として製造認可がおりている SUS316 製ステンレス電極の性能を下回ることなくむしろ高い破断強度を示し、生体反応的にも同等のものであることが判明した。

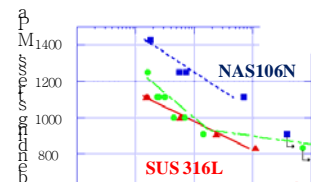
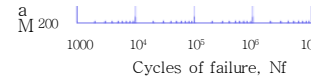


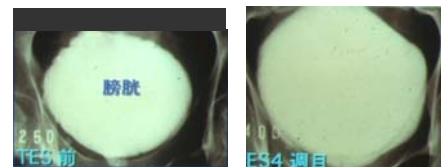
Fig.4 回転性折れ曲げ疲労試験



(3) 表面電極電気刺激による効果

体内留置式超小型電氣的神経機能調節・制御装置の適応及びその有用性を前もってヒトで検証するため、表面電極方式による電気刺激を行う。

運動障害では四肢・体幹筋への刺激を、内臓障害では仙骨部と頸部への刺激を行った。その結果、脳卒中では、筋刺激により手足の随意性の向上、歩行障害の改善などが認められた。仙骨部刺激では過活動膀胱や前立腺肥大による排尿障害、月経困難症の改善、頸部刺激では、脳梗塞による嚥下障害に対して有効であった。



仙骨部刺激前 仙骨部刺激 1 か月

月

Fig.5 20 年前発症の特発性切迫性尿失禁 48 歳、女性)への仙骨部表面刺激の効果。

膀胱の過活動消失、膀胱容量増大。刺激 3 日目で尿失禁消失。

体幹・下肢の機能が低下した症例に腹筋への刺激を行ったところ、長期刺激では筋トレ効果により腹筋の筋容量 (MRI で確認) と筋力の増大が生じた。一方比較的短期的に、起立時間の短縮、歩行速度の増加が認められ、neuromodulation 効果の関与の可能性もありうる事が判明した。

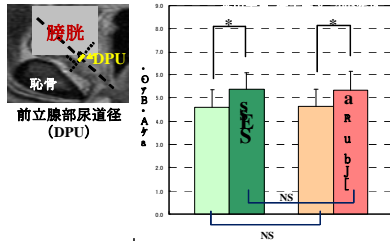


Fig. 6 前立腺尿道径に対する ssES と $\alpha 1A$ ブロッカーの効果比較

仙骨部電気刺激は $\alpha 1A$ ブロッカーと同様の前立腺部尿道拡張作用があり、前立腺肥大治療の一選択肢となりうることが示された。

電気刺激による効果は、ことに内臓障害で有効率が 50% 以上と高く、罹患期間が数年以上で薬物抵抗性の症例でも、1~数日中に劇的に改善する特徴を有し、末梢神経の感覚神経成分刺激によるニューロモジュレーション効果と考えられた。

また、機能的電気刺激で制御する足漕ぎ車椅子を開発し、脊髄損傷による完全対麻痺者でも高速・長距離移動ができることを確認した。

以上のことより、今回開発した体内留置式超小型電気刺激素子の的要請と有用性は極めて高いと推測された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- 1) 鈴木佳代子、関 和則、半田康延：治療的電気刺激による痙性麻痺者の歩容改善. 日本生体医工学会誌 2009 (印刷中) (査読有)
- 2) K. Kato, H. Matsuki, F. Sato, T. Satoh and Y. Handa: Duplex Communicatable Implanted Antenna for Magnetic Direct Feeding Method FES, Journal of Applied Physics, vol. 105, pp.07B316-1-07B316-3, Nov 2008 (査読有)
- 3) Takashi Watanabe, Tomoya Masuko, Achmad Arifin, and Makoto Yoshizawa: A Feasibility Study of Fuzzy FES Controller Based on Cycle-to-Cycle Control: An Experimental Test of Knee Extension Control: IEICE Transactions on Information and Systems, Vol.E91-D, No.3, pp. 865-868, March 2008 (査読有)
- 4) Gwang-Moon Eom, Kyeong-Seop Kim, Chul-Seung Kim, James Lee,

Soon-Cheol Chung, Bongsoo Lee, Hiroki Higa, Norio Furuse, Ryoko Futami, and Takashi Watanabe:

Gyro-Mouse for the Disabled: 'Click' and 'Position' Control of the Mouse Cursor. International Journal of Control, Automation, and Systems, Vol.5, No.2, pp.147-154 (April 2007) (査読有)

- 5) T. Fukumoto, G. Eom, S. Ohba, R. Futami and N. Hoshimiya : Temporal Resolution of the Skin Impedance Measurement in Frequency-domain Method. IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol.54, No.1, pp.170-173 (2007) (査読有)
- 6) 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 (査読有)
- 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 (査読有)
- 8) 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) (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

- 1) K. Kato, H. Matsuki, F. Sato, T. Satoh and Y. Handa, Duplex Communicatable Implanted Antenna for Magnetic Direct Feeding Method FES, 53rd Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, Austin. Nov 11. 2008
- 2) A. Yoshida, K. Seki, Y. Handa: Cervical electrical stimulation to the left neck with surface electrodes for treatment of intractable epilepsy (oral). 13th Annual Conference of IFESS, Freiburg, Sept. 22, 2008.
- 3) C. Hirayama, K. Seki, H. Nakagawa, T. Ogura, Y. Handa: Sacral Surface electrical stimulation can control the contraction of prostatic smooth muscle. 13th Annual Conference of IFESS, Freiburg, Sept. 22, 2008.
- 4) T. Watanabe, K. Kurosawa : A Preliminary Test of Modified Applying Methods of Feedback Error Learning

- for FES Control、Proc. of the 13th Annual Conference of the IFESS, Freiburg, Sept. 22 2008.
- 5) K. Suzuki, K. Seki, Y. Handa: Gait analysis before and after electrical stimulation for the spastic paraplegic patients and hemiparetic stroke patients. XVIIth Congress of ISEK, Niagara falls, July 21, 2008
- 6) K. Kato, M. Goto, K. Sugano, M. Miyasita, F. Sato, H. Matsuki, Y. Handa, and T. Satoh, Prototyping and Evaluation of Magnetic Communication Coils between Inside and Outside of Body for controlling FES, IEEE International Magnetic Conference, Madrid, May 7 2008
- 7) T. Watanabe: Functional Electrical Stimulation (FES) for Motor Disabled Patients . 3rd International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, Sendai, March 5, 2008
- 8) A. Arifin, T. Watanabe and T. Masuko : Application of Knowledge Engineering and Fuzzy System in Realizing Cycle-to-Cycle Control Method for Swing Phase of FES-induced Gait. 3rd International Symposium on Medical, Bio- and Nano-Electronics, Sendai, March 5, 2008.

[産業財産権]

○取得状況 (計 3件)

名称 : 足踏式車椅子
発明者 : 半田康延
権利者 : (株)東北テクノアーチ
種類 : 特許
番号 : 第 4195223 号
取得年月日 : 平成 20 年 10 月 3 日
国内外の別 : 国内

名称 : 前輪駆動式車椅子
発明者 : 高橋隆行、半田康延
権利者 : (株)東北テクノアーチ
種類 : 特許
番号 : 第 4195238 号
取得年月日 : 平成 20 年 10 月 3 日
国内外の別 : 国内

名称 : 皮膚状態帰還式褥瘡予防治療システム
発明者 : 半田康延、市江雅芳、星宮 望、
増本 健、佐々木祥弘
権利者 : (株)東北テクノアーチ

種類 : 特許
番号 : 第 4251471 号
取得年月日 : 平成 21 年 1 月 30 日
国内外の別 : 国内

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

半田 康延 (HANDA YASUNOBU)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 00111790

(2) 研究分担者

松木 英敏 (MATSUKI HIDETOSHI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号 : 70134020

佐藤 文博 (SATO HUMIHIRO)
東北大学・大学院医工学研究科・准教授
研究者番号 : 60323060

関 和則 (SEKI KAZUNORI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 20206616

小倉 隆英 (OGURA TAKAHIDE)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 10312688

(3) 連携研究者

渡邊 高志 (WATANABE TAKASHI)
東北大学・医工学研究科・准教授
研究者番号 : 90256938

高橋 隆行 (TAKAHASHI TAKAYUKI)
福島大学・共生システム理工学群・教授
研究者番号 : 70197151

二見 亮弘 (HUTRAMI RYOKO)
福島大学・共生システム理工学群・教授
研究者番号 : 20156938

加納 慎一郎 (KANOU SHINNICHIRO)
東北大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号 : 00282103