

氏名	やしま けんじ 八 島 建 樹		
授与学位	博士 (工学)		
学位授与年月日	平成28年9月26日		
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項		
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 機械システムデザイン工学専攻		
学位論文題目	脳卒中片麻痺患者の運動機能回復を目的とした 長時間パルス発振型末梢神経磁気刺激装置の開発		
指導教員	東北大学教授 高木 敏行		
論文審査委員	主査	東北大学教授 高木 敏行	東北大学教授 羽根 一博
		東北大学教授 早瀬 敏幸	東北大学教授 出江 紳一
		東北大学助教 小助川 博之	

論文内容要旨

脳卒中は、大きく脳の血管がつまる「脳梗塞」と、脳の血管が破れて出血する「脳出血」や「くも膜下出血」に分けられる。脳卒中は、死に至らないまでも、多くの場合、身体の麻痺や言語、嚥下障害といった後遺症が残る。脳卒中では、損傷を受けた領域とその関連する箇所のネットワークに障害が残るため、つまった箇所や出血した箇所によって、その症状が全く異なる。脳卒中リハビリテーションは急性期リハビリテーション、回復期リハビリテーション、維持期リハビリテーションの3つに分けられ、患者の機能回復のために実施される。

従来、脳卒中後のリハビリテーションの臨床場面では骨格筋の収縮を促すために電気刺激が適用されている。しかし、電気刺激では疼痛や不快感など患者の負担が大きいため、電気刺激の代替として磁気刺激の適用が期待されている。従来の磁気刺激装置として、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) 装置がある。TMS 装置は、電圧 1400 V 程度、電流が 2000 A 程度、パルス幅 0.2 ms 程度のパルス電流を瞬時にコイルに流して強い磁場を発生し、そのパルス磁場によって生体に発生する誘導電流で神経を刺激する。パルス電流はコンデンサに蓄えた電荷を瞬時的に放電して発生させる。この時、電圧が低いパルス、あるいはパルスの幅が狭い場合は、エネルギーが低いので、コンデンサは小容量であり、充電時間も短い。しかし、TMS 装置のように、高エネルギーのパルス磁場を連続で発生させる装置では、大容量コンデンサへの充放電を連続で高速で繰り返す必要がある。一般的に放電時間は充電時間よりもはるかに短いため、コンデンサへの充電時間をパルス磁場の放電時間間隔よりも短くもしくは同等程度の時間としなければならない。充電時間を短縮させるためには、充電電流を大幅に増大させる必要があり、装置サイズ、重量、消費電力の大幅な増大につながる。そのため、パルス磁場を連続的に発生可能な磁気刺激装置は大きく重く消費電力が大きいものとなっており、小型軽量の磁気刺

激装置は実現していない。従来の磁気刺激装置は大きく重く消費電力が大きいため、持ち運びやベッドサイドでの利用は困難であり、また、商用の 100 V 電源では容量が不足しているため、使用できる場所が限定されている。もし 100 V 電源で動作する可搬型の小型軽量の磁気刺激装置が可能になれば、電極を使わずに、筋収縮の誘発を病室で容易に実施できるようになる。磁気刺激は電気刺激と比較して疼痛、不快感も少なく、四肢の大きな筋収縮を起こすことができる利点があり、リハビリテーション分野での適用が望まれている。

本研究では、脳卒中後の急性期リハビリテーションの臨床現場で使える末梢神経磁気刺激装置の開発を目的とした。

第 2 章では、末梢神経磁気刺激装置の電源とコイルを開発した。電源の開発では従来の TMS 装置と比較して小型軽量を実現するために、インダクタを用いて電流を制御することで、充電回路部からの充放電用コンデンサに流れ込むエネルギーを大幅に低減することができた。コイルの設計では、鉄心付きコイルを設計するため、有限要素法に基づく静磁場解析を行った。実際に挿入する鉄心は積層鉄心であり、コイルは薄い平角線のため、渦電流の影響は小さいと仮定し、過渡応答解析ではなく、パルス電流が最大になった瞬間の磁場分布を求めるため静磁場解析とした。その結果、円柱形状鉄心の上部 10 mm を刺激面と平行に 35 mm 伸ばした高さ 30 mm の T 字形鉄心により冷却ファンの誤作動を防ぐことができるコイルを提案した。これらの研究結果より、末梢神経磁気刺激装置を磁気刺激装置 Pathleader™ として製品化した。磁気刺激装置 Pathleader™ は商用 100 V 電源で運転することができ、ベッドサイドでの利用が可能である。本体とコイルを合わせても重量は約 16.5 kg であり、従来の TMS 装置と比較して小型軽量を実現した。

第 3 章では、パルス磁場のサイクル数を変化させることで磁気刺激による誘発運動の大きさを切り替えることができる多サイクルパルス磁場型磁気刺激装置を開発した。

回路は、直流高圧電源、コンデンサ、対象部位にパルス磁場を与えるための磁気刺激コイル、放電回路上の直流抵抗、ゲート信号によってコンデンサの電荷を放電するためのスイッチング素子、バイフェーズ波形を得るためのダイオード、任意の幅あるいはタイミングでゲート信号を発生することができるゲート信号発生器から構成される。直流高圧電源により、コンデンサは充電され、ゲート信号発生器からゲート信号がスイッチング素子に送られるとスイッチング素子は導通し、コンデンサに蓄えられた電荷は、磁気刺激コイルに流れこみ、パルス磁場を発生する。その際、電流波形は LCR によって決まる減衰振動波形となる。一般に、スイッチング素子にはサイリスタが使用される。磁気刺激に使われるパルス磁場の幅は一般に 100~500 μs であり、ゲート信号の幅は数十 μs である。従来の磁気刺激装置で用いられてきたパルス磁場波形はモノフェーズ波形かバイフェーズ波形である。パルス磁場のサイクル数を増やすためには、サイリスタの点弧状態を必要な時間だけ維持する方法がある。そのためには、必要なパルス磁場のサイクル数に応じた幅のゲート信号をサイリスタのゲート端子に与えら

ばよく、その信号幅 tg はバイフェーズ波形の周期を T 、必要なサイクル数を N とした時、 $T \times (N-1) < tg < T \times N$ となる。また、パルス幅のタイミングだけずらしたゲート信号を送り、サイリスタを点弧する方法もある。

開発した多サイクルパルス磁場型磁気刺激装置では、サイリスタを点弧するゲート信号の幅を制御することによって、パルス磁場のサイクル数を1サイクルから8サイクルまで8段階で制御することができる。本実験では、鉄心付きコイルにて1サイクル目の磁束密度は1.1 Tであり、減衰比が1.36であった。磁束密度が末梢神経を刺激して筋収縮を起こすことができる磁束密度の0.2 T（パルス幅0.1~0.4 ms）であり、6サイクル目が0.24 T、7サイクル目が0.17 Tとなる。多サイクルパルス磁場の場合、1サイクル目に不応であったとしても、2サイクル目、3サイクル目と重ねることで、運動を誘発できることが考えられる。この場合、0.2 Tより小さい磁束密度のパルス磁場でも多サイクルパルス磁場にするすることで、運動を誘発できる可能性がある。

多サイクルパルス磁場により、弱い磁気刺激から、四肢の大きな筋収縮が起きる強い磁気刺激まで、短時間で精度よく誘発される運動の大きさを変化させることができる。臨床場面で使われている電気刺激装置と同じように、運動に応じて刺激強度を変えることができる磁気刺激装置として、脳卒中片麻痺患者のためのリハビリテーションへの応用が期待できる。

第4章では、第2章で開発した末梢神経磁気刺激装置（磁気刺激装置 Pathleader™）を用いて、脳卒中片麻痺患者に臨床応用する事前段階として、健常者の橈側手根伸筋を刺激し、刺激強度、刺激周波数、刺激時間などの刺激条件と、誘発される手関節の背屈運動の変位量を評価した。

被験者は、健常成人5名（男性4名、女性1名、平均年齢32.6歳±5.3歳）とした。被験者は安楽な椅子座位をとり、右前腕を回内位でテーブルに載せ、手関節より先はテーブル外で安楽な下垂位をとった。磁気刺激の場合、服を着たままでも刺激を与えることができるが、実験条件を同じにするために、被験者には上着を脱いでもらい、肌の上にコイルを直接置き、磁気刺激を与えた。コイルは橈側手根伸筋の直上に肌に触れるように置いた。磁気刺激を加えた際に、手関節の背屈が最も大きく誘発される位置に調整してコイルを置いた。この時、回内運動や回外運動が極力起こらない位置にコイルを調整して置いた。手関節の背屈運動角度は電子角度計 SG65 型（Biometrics 社）を橈骨の遠位から第二中手骨に沿って貼付して計測した。評価項目は、手関節の誘発運動角度とし、手関節の誘発運動角度は開始肢位からの最大角度変化量とした。刺激周波数は10 Hz、20 Hz、30 Hz、40 Hz、50 Hzの5段階とした。刺激時間は0.5 s、1.0 s、1.5 s、2.0 sの4段階とした。パルス磁場の発生回数は最も少ないもので、刺激時間0.5 s、刺激周波数10 Hzの5発のパルス磁場である。パルス磁場の発生回数は最も多いもので、刺激時間2.0 s、刺激周波数50 Hzの100発のパルス磁場となる。これら60通りの刺激条件をランダムに被験者に与えた。なお、次の刺激は開始肢位に戻ることを確認した後に刺激を与えた。被験者には口頭および文書によるインフォームドコンセントの手続きを踏み、実験の方法を具体的に説明した。なお、先入観の影響をできるだけ避ける目的で、刺激条件の順序は説明できないことも含め、署名による承諾を得たうえで実験を

行った。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得た。

刺激強度は橈側手根伸筋を 50 Hz で 2 秒間刺激した際に、手関節の背屈運動が 1 度以上（電子角度計 SG65 のオンライン計測値）誘発される最小刺激強度を基準値とした（MT1）。刺激強度が MT1 の場合では刺激時間および刺激周波数によらず、手関節の背屈運動は非常に小さかったが、刺激強度および刺激周波数を変えることで、ごくわずかな動きから 100 度を超える手関節の大きな背屈運動を誘発することができた。近年、脳卒中片麻痺患者に対する治療として随意筋電量に比例し刺激強度をコントロールする電気刺激法がある。今後、この電気刺激を磁気刺激に置き換えることで、患者の負担の少ない高い治療効果の得られる磁気刺激による治療が期待できる。

本研究で、従来の TMS 装置と比較して小型軽量を実現した磁気刺激装置 Pathleader™ を開発した。磁気刺激装置 Pathleader™ は商用 100 V 電源で運転することができ、ベッドサイドでの利用が可能である。開発した磁気刺激装置 Pathleader™ は 2015 年 3 月に医療機器として認証を取得した（医療機器認証番 227AFBZX00021000 号，クラス II，特定保守管理医療機器）。本装置の使用案としては、患者に標的筋の筋収縮を努力させ、施術者はその筋収縮に合わせて、随意収縮の促進を狙う一連の部位を刺激するといった使用法が考えられる。

今後、開発した末梢神経磁気刺激装置（磁気刺激装置 Pathleader™）を用いて、東北大学病院およびその他の医療機関と共同で脳卒中片麻痺患者の運動機能回復を目的とした臨床研究を行う。

論文審査結果の要旨

脳卒中後のリハビリテーションの臨床場面では骨格筋の収縮を促すために電気刺激が適用されている。電気刺激では疼痛や不快感など患者の負担が大きいため、電気刺激の代替として磁気刺激の適用が期待されている。磁気刺激装置として経頭蓋磁気刺激（TMS）装置がある。TMS装置は大腦皮質の表面近傍から深部を刺激対象とするので、強いパルス磁場を発生できるように設計されている。そのため、TMS装置は1400 V以上の高電圧パルスが使用されており、装置のサイズが大きく、重量は約200 kg程度にもなる。さらに、コイルには大電流が流れるため、そのジュール熱による発熱により長時間の連続運転ができない。本研究の目的は、リハビリテーションの臨床現場で利用することを目的とした末梢神経磁気刺激装置を開発し、その有効性を検証することである。

研究内容と成果は以下の三点である。(1)末梢神経磁気刺激装置の電源とコイルを開発する。(2)多サイクルパルス磁場型の磁気刺激装置を開発する。(3)末梢神経磁気刺激装置を用いて健常成人の手関節背屈運動と刺激条件について評価する。本論文は、これらの研究成果をまとめたものであり、全編5章からなる。

第1章は緒論であり、本研究の背景、課題、目的及び構成を述べている。

第2章では、末梢神経磁気刺激装置の電源とコイルの小型軽量化を検討している。電源の開発では、従来のTMS装置と比較して、小型軽量を実現するために、インダクタを用いて充電電流を制御することで、充電に要する消費電力を大幅に低減することに成功している。コイルの設計では、鉄心付きのコイルを提案するため、コイルと鉄心の形状について有限要素法を用いた静磁場解析を行い、冷却機構を備えたコイルの開発にも成功している。開発した磁気刺激装置は、電源とコイルの重量を合わせても約16.5 kgであり、従来のTMS装置と比較して小型軽量を実現している。さらに、開発した装置は商用100 V電源で運転することができ、リハビリテーションの臨床現場で利用が可能である。本装置は磁気刺激装置として医療機器の認証を取得している。

第3章では、充放電電圧の大きさではなく、パルス磁場のサイクル数を変化させることで誘発される運動の大きさを変えることができる多サイクルパルス磁場型磁気刺激装置の開発について述べている。一般に磁気刺激装置はコンデンサに蓄えた電荷をコイルに放電することでパルス磁場を発生させている。電荷の放電はサイリスタを点弧させることで実現する。そこで、多サイクルパルス磁場を実現するために、サイリスタを点弧するゲート信号の幅を制御することで、パルス磁場のサイクル数を1サイクルから8サイクルまで8段階で制御できる装置を開発している。この装置ではサイクル数を増やすことで、小さい磁束密度による磁気刺激でも運動を誘発できる可能性があり、工業的に有用である。

第4章では、本研究で開発している磁気刺激装置を用いて健常者の橈側手根伸筋を刺激し、刺激強度、刺激周波数、刺激時間などの条件と、誘発される手関節の背屈運動の変位量について述べている。磁気刺激の刺激強度、刺激周波数、刺激時間を変更することで、安楽な下垂位の状態から100度を超える大きな手関節の背屈運動を誘発できることを明らかにしている。これは、電気刺激の代替として、脳卒中片麻痺患者の運動機能回復を目的としたリハビリテーションに磁気刺激が利用できる可能性を示しており、重要な成果である。

第5章は結論であり、本論文を総括している。

以上要するに本論文は、リハビリテーションのための末梢神経磁気刺激について電源とコイルを提案し、磁気刺激装置を開発している。さらに、本装置を用いて生体への臨床試験を実施しており、多くの重要な成果を示していることから、医療機器の高度化に大きく貢献するものであり、機械システムデザイン工学及び医工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。