

## ブレイン・マシン・インターフェースによる運動・意思疎通機能再建のためのワイヤレス完全体内埋込装置の開発

平田 雅之<sup>1</sup> / 松下 光次郎<sup>1</sup> / 後藤 哲<sup>1</sup> / モリス シェイン<sup>1</sup> / 柳澤 琢史<sup>1</sup> / 鈴木 隆文<sup>2</sup> / 吉田 毅<sup>3</sup>  
佐藤 文博<sup>4</sup> / 齋藤 洋一<sup>1</sup> / 貴島 晴彦<sup>1</sup> / 原田 悠<sup>1</sup> / 川人 光男<sup>5</sup> / 吉峰 俊樹<sup>1</sup>

Development of a fully-implantable wireless device for motor and communication control  
by electrocorticographic brain-machine interface

Masayuki Hirata<sup>1</sup> / Kojiro Matsushita<sup>1</sup> / Testu Goto<sup>1</sup> / Morris Shayne<sup>1</sup> / Takufumi Yanagisawa<sup>1</sup>  
Takafumi Suzuki<sup>2</sup> / Tsuyoshi Yoshida<sup>3</sup> / Fumihiko Sato<sup>4</sup> / Youichi Saitoh<sup>1</sup>  
Haruhiko Kishima<sup>1</sup> / Yu Harada<sup>1</sup> / Mitsuo Kawato<sup>5</sup> / Toshiki Yoshimine<sup>1</sup>

Abstract: To restore motor and communication control in severely-disabled patients, we are now developing a fully-implantable wireless device for electrocorticographic brain-machine interface.

This development includes the following elements;

- A dense, 3-dimensional conformable, and double-sided brain surface grid electrode
- A 64-channel integrated analog amplifier
- An artificial skull bone which contains electronic devices
- A wireless data transfer device using Bluetooth protocol
- A transcutaneous rechargeable battery system
- An abdominal casing fluorine polymer

Next, we aim a clinical trial of the fully-implantable wireless device after animal experiments.

Keywords: Brain machine interface; Implant; Functional restoration

- <sup>1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 [Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School]  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 / Tel: 06-6879-3652 / Fax: 06-6879-3659
- <sup>2</sup> 東京大学大学院 情報理工学系研究科  
[Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo]
- <sup>3</sup> 広島大学大学院 先端物質科学研究科 [The Graduate School of Advanced Sciences of Matter, Hiroshima University]
- <sup>4</sup> 東北大学大学院 医工学研究科 [Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University]
- <sup>5</sup> ATR 脳情報研究所 [ATR Computational Neuroscience Laboratories]

機能的脳神経外科 50(2011)16-17

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめとする重症身体障害者に対する運動・意思疎通機能再建を目的として、我々は現在、皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの研究を行っている。これまでに中心溝内運動野の皮質脳波が運動内容を早期かつ正確に推定できることを明らかにし<sup>1)</sup>、この推定技術を応用してロボットアームのリアルタイム制御を実現した<sup>2,3)</sup>。

臨床応用に際しては感染リスク低減のためにワイヤレス完全埋込化が必須であり、現在平成 23 年度末の完成を目指してプロトタイプの開発を行っている。プロトタイプ開発には以下に挙げる要素技術の開発とその統合が必要となり、今回、その進捗状況を報告する。

- 3次元高密度両面電極
- マルチチャンネル集積化アンプ
- 人工頭蓋骨兼用頭部ケーシング
- ワイヤレスデータ通信
- 非接触充電電源

### 3次元高密度両面電極

皮質脳波計測用のグリッド電極はテーラーメイドにより個人個人の脳形状にフィットするものを考案した<sup>4)</sup>。脳表面形状抽出は、Thin slice MRI 画像を用いて行い、特に脳溝形状データについては自動脳溝抽出ソフトを用いた抽出を行う。これらの脳形状データから3次元CAD上で電極配置を最適化してシート型の設計を行い、3Dプリンタで型をrapid producingする。個人個人の脳形状に密着するため、全ての電極から精度の高い皮質脳波が計測でき、脳への圧迫も少ない。電極間距離は2.5mmまで高密度化し、脳溝内に挿入する場合には両面に電極を配置できる (Fig.1)。

### マルチチャンネル集積化アンプ

計測した皮質脳波はノイズ混入を防ぐため、すぐに増幅・デジタル化する必要がある。そこで頭部の狭小なスペースに留置できるような皮質脳波を増幅するアナログアンプを集積化した。1チップあたり64chを有し、各ch

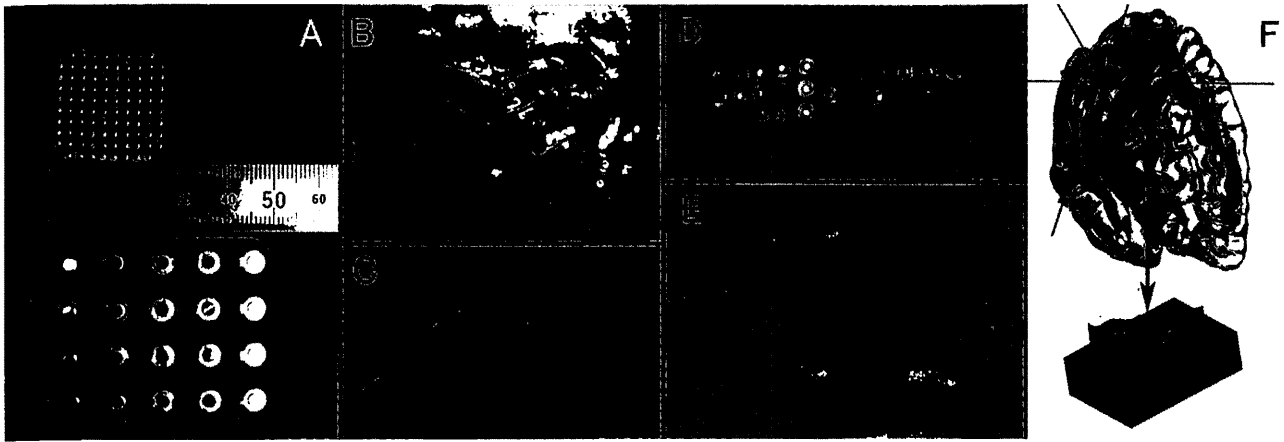


Fig.1 Three dimensional high density grid electrodes.

A: high density electrodes (upper) and standard electrodes (lower), B, C: brain surface electrodes conformable to individual brain surface, D, E: intrasulcal electrodes, F: automatic sulcal detection and mold design on 3D CAD.

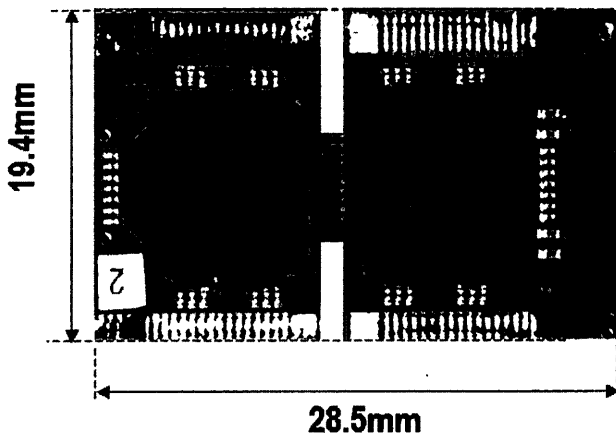


Fig.2 A multichannel amplifier board with 2 sets of a 64 channel amplifier (3×2 cm).

は 1 kHz でのサンプリングが可能であり、これを 2 チップ計 128 ch として 3×2 cm 大の小型基板上に実装する (Fig.2)。

### 人工頭蓋骨兼用頭部ケーシング

頭部ケーシングは、集積化アンプを収容し、開頭部の人工頭蓋骨を兼ねるものを考案した<sup>5)</sup>。Thin slice bone window CT 画像から 3 次元 CAD 上で、開頭範囲、人工頭蓋骨の形状、電子回路のレイアウト設計を行い、3 次元 CAM で切削パスを作成し、rapid producing する。人工頭蓋骨を兼ねるため埋込による皮膚膨隆がなく、整容学的に優れ、瘻孔形成等のリスクも低い。

### ワイヤレスデータ通信と非接触充電電源

体外への皮質脳波の伝送には、Bluetooth プロトコルを用いたワイヤレスデジタル通信を採用し、信頼性を確保している。非接触給電機能を持たせ、コイル誘導起電方式により、皮下 4 cm で 4 W と大きな給電能力を持つ。これらはフッ素ポリマー樹脂を用いてパッケージングし、腹部皮下に留置する。耐腐食性、生体適合性が高いだけでなく、コスト低減も期待できる。

### 今後の展望

平成 23 年度からは本装置の動物実験を開始するとともに、3~4 年後を目処に ALS 患者等の重症身体障害者に対する臨床試験を目指す。

### 謝辞

本研究は文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラムにより行われている。

### 文献

- 1) Yanagisawa T, et al: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms. J Neurosurg (in press)
- 2) Yanagisawa T, et al: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. Neuroimage 45: 1099-1106, 2009.
- 3) Hirata M, et al: MACHINE CONTROL DEVICE, MACHINE SYSTEM, MACHINE CONTROL METHOD, AND RECORDING MEDIUM STORING MACHINE CONTROL PROGRAM. US patent application No.12/799,840 Date 2010/5/3.
- 4) 平田雅之, 他: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法. 国内特許出願, 特願 2007-216461 出願日 2007/8/22.
- 5) 平田雅之, 他: 体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置, および体内埋込装置のケーシングの製造方法. 国内特許出願, 特願 2010-250464 出願日 2010/11/9.

## O-21

塩酸サルボグレラートとパロキセチンによる  
中枢性脳卒中後疼痛の抑制効果

齋藤 洋一

大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学

Treatment with Paroxetine and Sarpogrelate  
for the central post-stroke pain

Youichi Saitoh

Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University

目的：セロトニン受容体拮抗薬で、抗血小板薬である塩酸サルボグレラート (Sargo) と SSRI のパロキセチン (Parox) は文献上、難治性疼痛に対して有効性の報告がある。今回、中枢性脳卒中後疼痛に対する有効性について検討した。

方法：難治性の中枢性脳卒中後疼痛に対して、現状の投薬の上に、Sargo 群は 13 例に 300mg 分 3、Parox 群は 14 例に 20mg 分 2 で 3 カ月投与し、VAS、SF-MPQ、改変 MPQ の 3 種類の評価系で、除痛効果を判定した。大阪大学倫理委員会の承認を得た。

結果：両群とも重大な有害事象は認めなかった。Sargo 群は 13 例中 9 例で 3 カ月継続。研究終了後も 3 例継続投与を希望し、内 2 例は VAS のみ 10% 低下したが、有意な除痛効果は得られなかった。Parox 群は 11 例で 3 カ月継続投与できた。3 例で 2 種類の評価系で 30% 近い疼痛軽減を認めた。1 例研究終了後、投与量を 50mg に増量したところ、除痛効果が出現した。

考察：複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、帯状疱疹後疼痛などに Sargo の有効性の報告ある。動物実験では髄注することで除痛効果が認められている。血液脳関門の通過性がないとされており、今回有効性は高くなかった。一方、Parox は約 3 割の患者で、30% 近い疼痛軽減が得られた。投与量を増量することで、より除痛効果を上げることができるのではないかと推測された。Parox は SSRI であるが増量すると SNRI 効果があり、ノルアドレナリン系にも作用することで除痛効果が得られる可能性が示唆された。

## O-22

難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気  
刺激療法に対する医師の期待、理解に関する  
アンケート調査細見 晃一<sup>1</sup>、下川 敏雄<sup>2</sup>、齋藤 洋一<sup>1</sup><sup>1</sup> 大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学<sup>2</sup> 山梨大学大学院医学工学総合研究部工学学域Survey of physician realization for repetitive transcranial  
magnetic stimulation on intractable neuropathic painKoichi Hosomi<sup>1</sup>, Toshio Shimokawa<sup>2</sup>, Youichi Saitoh<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Center for  
Advanced Science and Innovation, Osaka University<sup>2</sup> Graduate School of Medicine and Engineering,  
University of Yamanashi

はじめに：難治性神経障害性疼痛 (InNP) に対し反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の除痛効果があり、治療法としての確立が期待されている。本研究では、InNP に対する rTMS に関する医師の認識や期待について調査を行った。

対象と方法：InNP の治療経験と rTMS に対する認識や期待についての調査票を作成した。日本ペインクリニック学会、神経学会、リハビリテーション医学会、脳神経外科学会の協力を得て、各専門医 (脳神経外科学会は代議員) に調査票を送付し、記入を依頼した。

結果：1113 の調査票が回収され解析を行った。回答者の内訳は、麻酔科 521 名、リハビリテーション科 240 名、神経内科 130 名、脳神経外科 102 名、その他 119 名であった。回答者の 93% が InNP に興味があり、91% が治療経験があるが、約半数は年間 10 例以下であった。一方、100 例以上の InNP を診察している医師が 7% いて、患者が集中していることが示された。回答者の 54% が rTMS について既に知っており、10% が rTMS を施行または依頼したことがあった。rTMS に期待していると答えた回答者は 51% であり、勧めたいと考えているのは 22% であり、その理由は「現在の治療が不十分」「新しい治療法であるから」「副作用がない」という答えが多かった。

結論：多人数の調査対象で、InNP に対する rTMS の認知度、期待度ともに半数程度であった。今後、rTMS の正しい知識の流布と簡便な治療機器の必要性が示唆された。詳細を報告する。

# 経頭蓋磁気刺激の治療への応用

齋藤洋一<sup>1)</sup>

Youichi SAITOH

1) 大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1 D 棟

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、頭皮の表面に置いたコイルから強力な磁場を瞬間的に発生させ、脳や神経、筋肉を刺激する手法である。脳機能の解明、中枢神経系の障害の評価に使われる単発または2連発刺激装置と、治療に応用されている反復経頭蓋磁気刺激装置に大別することができる。TMS および rTMS デバイスの概要を説明し、治療への応用について解説する。

**Key Words:** 反復経頭蓋磁気刺激, 難治性疼痛, パーキンソン病, 一次運動野

## I. はじめに

脳機能の解明、中枢神経系の障害の評価のみならず、神経難病の治療において非侵襲法である経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) が注目を集めている。TMS は頭皮の表面に置いたコイルから強力な磁場を瞬間的に発生させ、脳や神経、筋肉を刺激する手法である。コイルから発生した磁場は、電磁誘導により生体内に渦電流を誘導し、神経や筋肉の細胞膜に脱分極を生じさせる。1985年 Barker らによって TMS デバイスが製作され、運動野から脊髄への神経インパルスの伝導が示された<sup>1)</sup> (図1)。その後、研究と機器の開発が続けられ、現在、世界で数千台の TMS が使われている。大きく分けると脳機能の解明、中枢神経系の障害の評価に使われる単発または2連発刺激装置と、治療に応用されている反復経頭蓋磁気刺激装置 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) に分けられる。

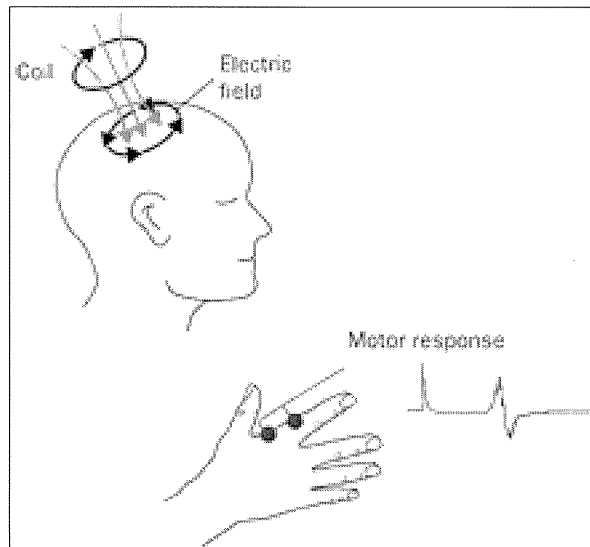


図1 経頭蓋磁気刺激の原理

コイルに短時間に電流を流すと磁場が変化して、脳内に誘起電流が発生し、末梢では筋電図で筋肉の動きを捉えることができる。

本稿では TMS および rTMS デバイスの概要を説明し、治療への応用について解説する。

## II. TMS および rTMS 装置

現在、Magstim 社（英国）のシェアが最大であるが（図2）、他にも MagVenture 社（デンマーク）などの製品もある。われわれは両者の使用経験があるが、コンデンサ部分の構造におもな違いがある。両者ともに信頼できる装置であると考えている。日本製として日本光電の製品が存在したが、今は製造を中止している。磁気刺激装置は内部に大型コンデンサを有していて、そこから放電を繰り返す。よって、高電流を高頻度に放電すると、すぐに電荷の蓄えがなくなるため、そこに自ずと刺激強度と頻度に限界があり、コンデンサが特殊であり、どうしても機器全体が大型化してしまう傾向がある。

一方、刺激コイルには一般に円形コイル、8の字コイル、山型コイルの3種類がある（図3）。円形コイルは大脳局所を刺激するのには不向きで、8の字コイルを用いると、大脳の局所を刺激することが可能となる。おおよそ直径1cm くらいの範囲の大脳皮質が刺激されると考えられる。8の字コイルを山型にすると脳内に発生する誘起

電流はより深部に発生させることができる。大脳一次運動野の足の領域は大脳半球間裂の深部に位置するので、この山型コイルが威力を発揮する。

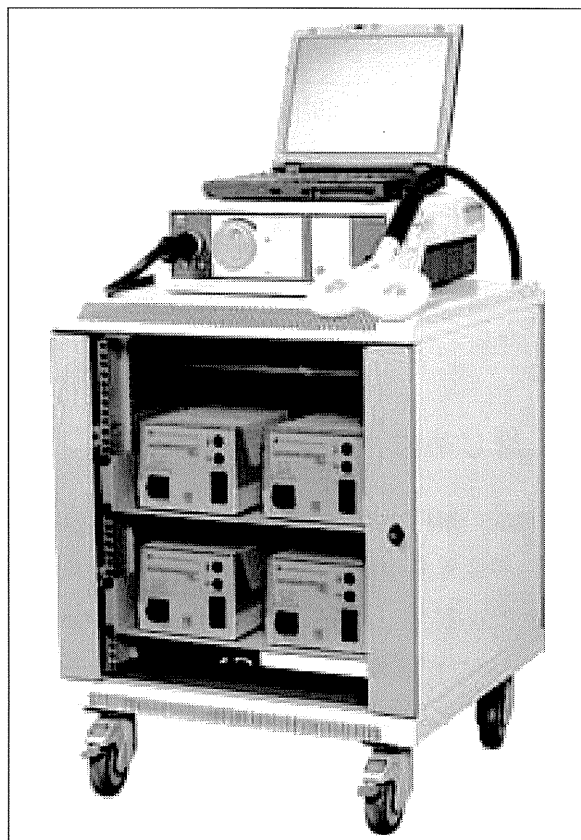


図2 rTMS 用機器（Magstim 社）

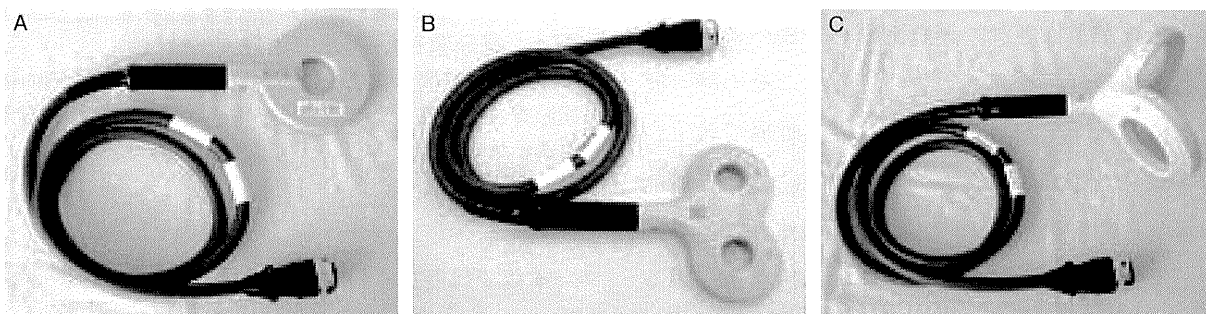


図3 刺激コイル

円形コイル (A)、8の字コイル (B)、山型コイル (C)。

他にも脊髄前根を刺激する大型円形コイル（直径20 cm）<sup>2)</sup>、脳深部を刺激するHコイル<sup>3)</sup>も考案されている。今後も工夫されたコイルが発明される可能性がある。

現在、最も汎用されているのが8の字コイルで、8の字コイルでは2つの円の交点で円の接線方向に誘起電流が発生する。単相性刺激と、2相性刺激があって、後者は誘起電流の向きが、1回ごとに180°向きが変わる。一般にrTMSの時には2相性刺激が用いられる。またコイルが発熱するため、頭皮との接触部は熱くなる。たいていは温度センサーがついていて、一定の温度になると安全装置が作動して、刺激がストップするようになっている。

### Ⅲ. 刺激のターゲット部位

最も頻回に刺激のターゲットになるのは一次運動野である。それは筋肉のtwitchを観察するか、筋電図を測定することで、脳の刺激を確認できて、刺激の強度も決定できるからである。脳の他の部位を刺激するときにも、一次運動野刺激を行って刺激強度を決定してから、刺激を行うことが多い。

研究目的の刺激部位は無数に想定される。一方、治療目的のrTMSのターゲット部位は、前頭前野、一次運動野が多い。一次運動野といっても細長い不整な形状をしており、8の字コイルの刺激で一次運動野全体をカバーすることは困難である。

ところで、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳のさまざまな部位を開頭して刺激して、効果を比較検討することは困難である。一方、rTMSによる刺激においては非侵襲な方法であるため、

大脳の想定される有効部位を刺激して、効果を比較することが可能である。

そこで、われわれはリアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステムBrainsight Frameless Navigation system<sup>®</sup>（Rogue Research Inc, Montreal, Canada）を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激してみることを考えた。われわれは患者をベッドに仰臥位とし、頭部顔面は熱可塑性樹脂製のメッシュ状シェルで固定している。刺激部位をナビゲーション上の各個人のMRI上で確認し刺激する（図4）。麻痺が強く運動誘発電位（motor evoked potential: MEP）の誘発が困難である患者などでは、ナビゲーションを使用することで、MEP誘発が困難な領域であっても正確に同定できる。ナビゲーションはTMSの際には必要不可欠なツールであると考えている。

われわれは、上記のナビゲーション装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者で、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野をrTMSで刺激を行うと一次運動野のみが除痛可能であった（図5）<sup>4)</sup>。つまり、一次感覚野と一次運動野もナビゲーションと8の字コイルで刺激を使い分けることが可能となる。

### Ⅳ. rTMSの刺激条件

刺激の強度は手掌拇指外転筋に電極を付けて、反対側大脳一次運動野をTMSしたときに、50%以上の確率で50  $\mu$ VのMEPが発生するとき運動閾値（motor threshold）と定義され、被検者が

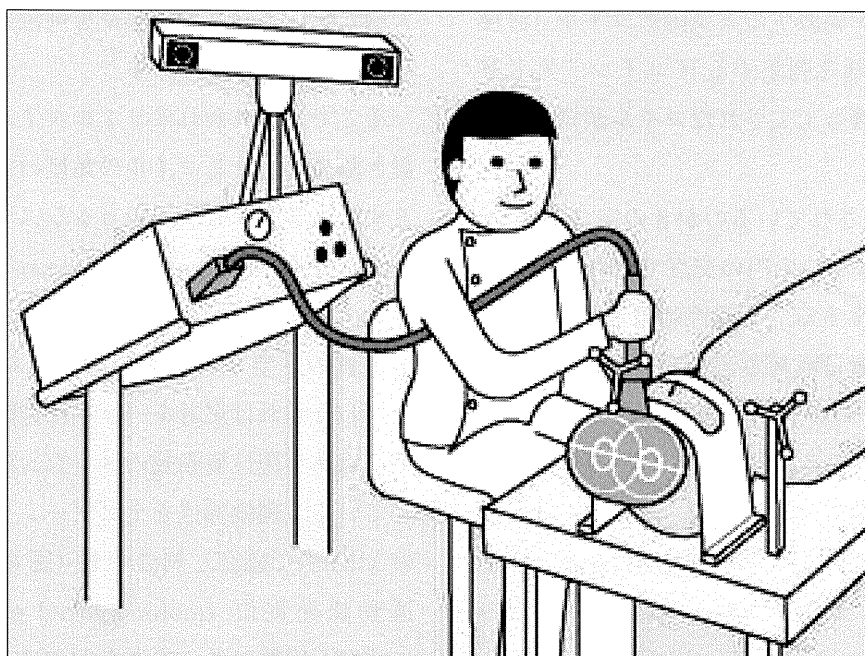


図4 ナビゲーションガイドによる経頭蓋磁気刺激

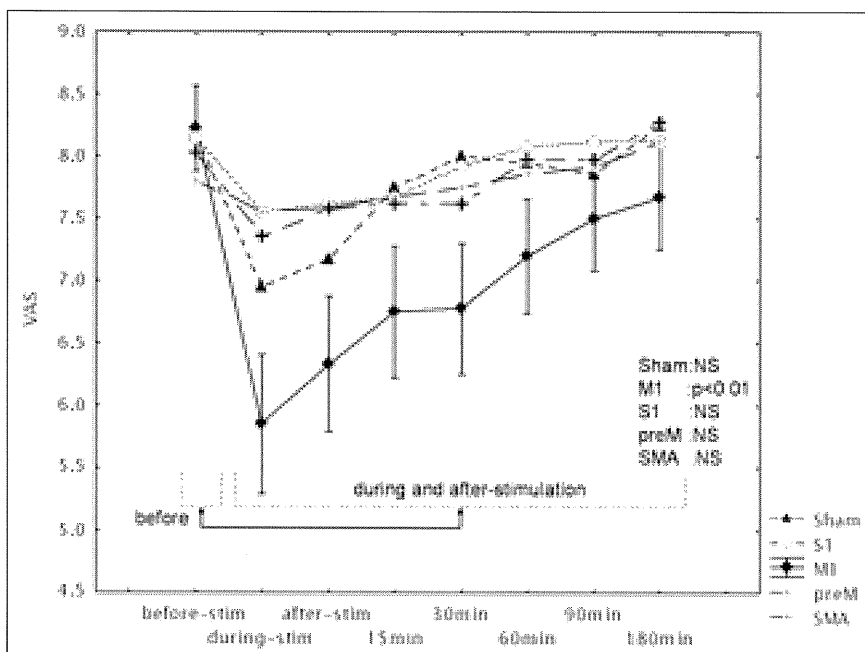


図5 ナビゲーションガイドによる刺激結果

ナビゲーションガイドにて、5Hz 500回、90% RMTの刺激条件で、一次運動野(M1)、一次感覚野(S1)、前運動野(preM)、補足運動野(SMA)、シャム刺激(Sham)を行ったところ、一次運動野刺激のみが有意な除痛効果を刺激後3時間にわたって示した。

力を抜いた状態での運動閾値を安静時運動閾値 (resting motor threshold) と言い、力を入れた状態の運動閾値を随意収縮時運動閾値 (active motor threshold) と呼び、この強度を 100% と規定して、刺激強度を設定している。随意収縮時運動閾値のほうが MEP は低い。rTMS する場合には、あまり強い強度での刺激は、痙攣誘発の危険性があるため、通常は 100% 前後までの強度 (subthreshold) が利用される。

刺激頻度に関しては、種々のパラメータが試されており、まだ統一された刺激条件というものは存在しない。機器のコンデンサの性能限界から、高頻度刺激する際には、個々の刺激の強度を抑えることになる。一般に、高頻度 (1 Hz<) と低頻度刺激 (1 Hz>) では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激では神経細胞の発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示すと一般に考えられている。rTMS による治療効果も高頻度、低頻度で効果が異なる報告も多い。

最近、シータバースト刺激が報告され、刺激のパラメータを変えることで、神経の興奮、抑制を比較的 low 出力で変えることができると報告されている<sup>5)</sup>。しかし、シータバースト刺激前に、筋肉にタスクをかけたかどうかで、MEP が変わることも示された。今後も新しい刺激パラメータが呈示される可能性もある。

## V. rTMS を行う際の留意点

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部 MRI 画

像検査による評価を行い、痙攣誘発の可能性がある被検者を除外する。しかし、実際に rTMS によって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い<sup>6)</sup>。刺激条件にもよるが、てんかんの患者に rTMS 施行しても痙攣発作を起こすことはまれである<sup>6)</sup>。また MRI 検査と同様、体に金属が入っている患者、心臓ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては禁忌または注意が必要である。2001 年に Wassermann らが安全性のガイドライン<sup>7)</sup> を出版し、2009 年に Rossi らが改定を行ったが、世界的にも rTMS の安全性の高さ、重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる<sup>8)</sup>。この安全性に関するガイドラインに沿った使用が望ましい。

## VI. rTMS の各種神経疾患に対する治療法としての可能性

うつ病の治療が最も広く rTMS の臨床応用可能な疾患として研究されている。2008 年 10 月 8 日、米国 FDA はうつ病に対する rTMS 治療を認可した。3～5 週間の左前頭前野背側の高頻度刺激 (10 Hz) により、本刺激で 15% の改善、シャム刺激で 5% の改善があり、有意差が得られた。非盲験で延長された治験では 30% の患者で改善が得られ、治療抵抗性うつ病に対する薬物治療と同等またはそれ以上の効果と考えられた<sup>9)</sup>。右の低頻度刺激もうつ病治療として有効との報告もある。

パーキンソン病に対する治療も報告は多い<sup>10)</sup>。Pascual-Leone らは運動野に 5 Hz submotor-threshold 刺激を行うことで、対側の手の運動改



善が得られた<sup>11)</sup>。メカニズムとしては視床皮質路に対する興奮性の増強、皮質の刺激で、皮質下のカテコラミン代謝が制御されるの2つのメカニズムが考えられている。Strafellaらは前頭前野のrTMSで尾側核のドーパミンが増加するとの報告もしている。日本では、Ugawaらは5Hz submotor-thresholdの両側補足運動野刺激の有効性を報告している。

一方、rTMSが無効であるとの報告もあり、日本ではOkabeらは1Hz刺激の症状改善がないことを報告している。世界的な報告をまとめると、高頻度刺激であれば一次運動野、前頭前野、補足運動野、どこの刺激でも有意な運動改善が見られ、唯一、後頭葉刺激は効果がなかった。一方、低頻度刺激では刺激部位にかかわらず有効性が認められない。Tani, Saitohらはパーキンソン病類縁疾患の純粋無動症に5Hz submotor-thresholdで両側運動野刺激の有効性を報告している<sup>12)</sup>。

難治性疼痛に対する一次運動野刺激の有効性が世界中から報告されている<sup>13)</sup>。電極留置による一次運動野刺激の結果と同様で、三叉神経障害性疼痛に対する有効性が最も高い。1セッションの刺激効果は一時的で、数時間から1日程度と考えられている。よって、継続的な治療が必要になると考えられている。

脳卒中後のリハビリ促進のために、健側の脳を1Hzで刺激する治療が試みられている。これは脳卒中後のリハビリに健側の脳の活動性が高

いことが、患側リハビリの妨げになるという理論に基づいている。たいていは健側の一次運動野を刺激して、麻痺の改善を目的とすることが多いが、患側の一次運動野を高頻度刺激して麻痺の改善を図る報告もある<sup>14)</sup>。運動性失語症の患者で、右ブローカ45野を1Hzで刺激すると運動性失語が改善するとの報告もある<sup>15)</sup>。

他にもジストニアでも、さまざまな刺激条件、部位の刺激の有効性が報告されている。低頻度刺激で難治性てんかん、ミオクローヌスを加療して、発作頻度を減らした報告がある。

## VII. おわりに

rTMSの現状について概括した。現在、患者が求めているのは低侵襲、非侵襲治療である。その点ではrTMSはぴったりである。その患者のニーズに応えるには、小型で簡便にrTMSができる機器が必要である。

われわれは家庭用電源でも作動する機器全体を軽量化して、磁気刺激も専門医でなくとも簡便に刺激位置を決めることを可能にするナビゲーションをパッケージしたrTMS機器を企業とともに開発している。この機器が完成し、医療機器として認可されれば、患者が在宅でrTMSをすることも夢ではないと考えている(図6)。今後も技術進歩により、一段と効果の高い非侵襲なrTMS治療が可能になると考えられる。

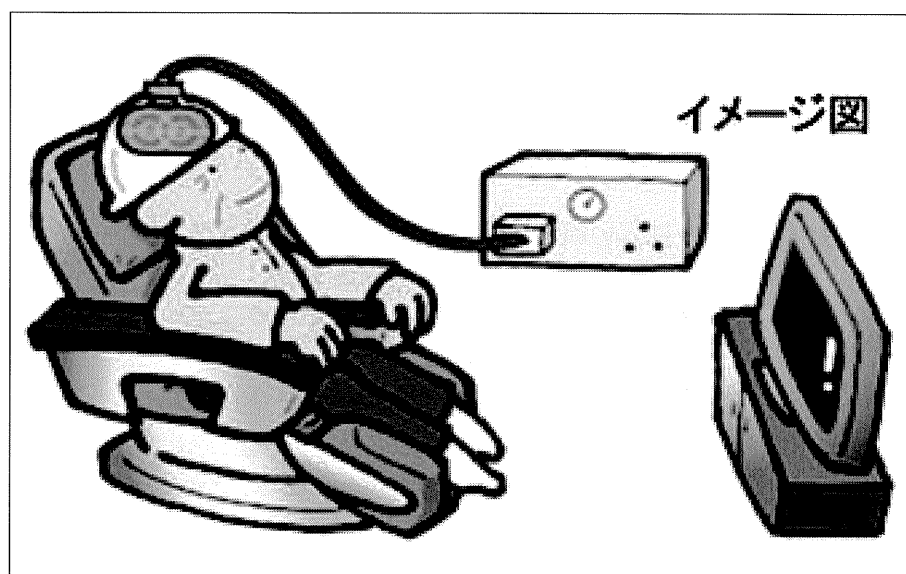


図6 経頭蓋磁気刺激治療の未来

在宅において、症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに腰掛けて、テレビを見ながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになる。

## 文献

- 1) Barker AT, Jalinous R, Rreeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-7, 1985
- 2) Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, et al: Magnetic limbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol* 120: 770-5, 2009
- 3) Zangen A, Roth Y, Voller B, et al: Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 116: 775-9, 2005
- 4) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122: 22-7, 2006
- 5) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45: 201-6, 2005
- 6) Loo CK, McFarqhar TF, Mitchell PB: A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 131-47, 2008
- 7) Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112: 1367-77, 2001
- 8) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008-39, 2009
- 9) George MS, Post RM: Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 168: 356-64, 2011
- 10) 齋藤洋一：パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 治療. *総合臨床* 59: 2441-7, 2010
- 11) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, et al: Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 17: 800-7, 1994
- 12) Tani N, Saitoh Y, Kishima H, et al: Motor cortex stimulation for levodopa-resistant akinesia: case report. *Mov Disord* 22: 1645-9, 2007
- 13) Leung A, Donohue M, Xu R, et al: rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 10: 1205-16, 2009
- 14) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al: Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65: 466-8, 2005
- 15) Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke* 42: 409-15, 2011

最新知識を速攻チェック!

## 脳速トレーニングシート

出題：大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学 齋藤洋一  
(この問題はP1005～P1011の論文に基づいて作成されています)

**Q.103** 経頭蓋磁気刺激について正しいものは次のうちどれか。  
1つ選べ。

- a. 8の字コイルは広い範囲を刺激するのに向いている。
- b. 山形コイルは比較的深部まで刺激が到達する。
- c. 大型コイルを使用すれば脊髄後索を刺激できる。
- d. 反復刺激をしても痙攣を起こすことはない。
- e. 反復刺激によって刺激を受けたニューロン群は興奮する。

**Q.104** 反復経頭蓋磁気刺激について正しいものは次のうちどれか。1つ選べ。

- a. うつ病に対して米国ではFDAの認可が得られている。
- b. 脳卒中後リハビリ患者では、健常側を高頻度刺激して有効との報告がある。
- c. 難治性疼痛に対して日本で保険適応になった。
- d. パーキンソン病に対して米国ではFDAの認可が得られている。
- e. ジストニアに対しては有効性が期待できない。

答え 103 : b, 104 : a

## 経頭蓋磁気刺激による大脳運動野刺激療法

細見 晃一／貴島 晴彦／平田 雅之／押野 悟／谷 直樹／後藤 哲  
圓尾 知之／Shayne Morris／影山 悠／松崎 大河  
Khoo Hui Ming／吉峰 俊樹／齋藤 洋一

抄 録：【はじめに】我々は反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を 200 例以上の難治性疼痛と不随意運動症に対して行い、その有効性を報告してきたが、現時点では確立した治療とはいえない。本研究では、難治性疼痛に対して施行された rTMS の有効性と安全性、効果予測因子について検討した。  
【対象と方法】一次運動野に対する 5 Hz-rTMS を行った難治性疼痛患者 104 例を解析対象とし、疼痛尺度が 30 % 以上低下したものを有効と判定した。また、中枢性脳卒中後疼痛において、二連発磁気刺激法で皮質興奮性を、Fiber tracking (FT) で皮質下神経線維を評価した。  
【結果】本刺激はシャム刺激に比べ有意に効果が高く ( $p < 0.001$ )、全体の有効率は約 40 % であった。疼痛の種類別では、感覚的な表現の疼痛より情動的な表現の疼痛の方がより改善していた ( $p < 0.05$ )。除痛効果は一過性であったが、けいれんを含む重篤な有害事象は見られなかった。rTMS 有効例で FT による皮質下神経線維の描出が多く、皮質内促進機能の改善が見られた ( $p < 0.05$ )。  
【結論】rTMS は難治性疼痛に対する非侵襲的で副作用の少ない治療法になる可能性がある。rTMS の有効性には、疼痛の種類や皮質内興奮性、皮質下神経線維が関与しており、患者選択や有効性の機序解明の参考となりえる。

索引用語：反復経頭蓋磁気刺激；大脳運動野刺激療法；神経障害性疼痛；中枢性脳卒中後疼痛

大阪大学 産学連携本部 脳神経制御外科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1 / Tel.・Fax.06-6879-4138

機能的脳神経外科 50(2011)185-191

### はじめに

神経障害性疼痛に対する中枢神経刺激療法として、大脳運動野電気刺激療法 (electrical motor cortex stimulation; EMCS) や<sup>6,16,17)</sup>、脊髄硬膜外電気刺激療法が行われているが<sup>1,10)</sup>、その侵襲性から適応は限定的であり、特定の施設で施行されている。一方、この EMCS の臨床経験より、非侵襲的に苦痛を与えることなく脳を刺激できる反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) が、2000 年ごろより神経障害性疼痛を含め様々な神経疾患に応用されるようになってきた<sup>4,11,12,13)</sup>。難治性の大うつ病に対する rTMS は、すでに米国では

FDA に認可されているが<sup>14)</sup>、神経障害性疼痛を対象とした一次運動野 (M1) に対する rTMS は、現時点では認可されておらず、確立した治療法とは言えない。本研究では、当院で施行された神経障害性疼痛に対する rTMS の有効性と安全性、効果予測因子について検討し、治療法として確立する際の課題について考察した。

### 対象と方法

#### (1) 対象患者

大阪大学医学部附属病院脳神経外科では、2002 年

Table 1 Summary of patients' features

Age (y)	56.7 (28 ~ 78)
Sex (Male / Female)	66 / 38
Duration of illness (m)	62.4 (6 ~ 292)
Pain laterality (Right / Left / Bilateral)	51 / 43 / 10
Pain site	
Face	5
Upper limb	52
Trunk	2
Lower limb	45
Pain origin	
Stroke	61
Spinal	14
Cervical root avulsion	9
Peripheral	8
Phantom limb	8
Trigeminal	4

y, year; m, month.

より 2009 年までに 104 症例の神経障害性疼痛 (男性 66 例, 女性 38 例, 平均年齢 56.7 ± 11.6 歳) に対して rTMS (刺激部位: M1) を施行してきた (Table 1)。本刺激とシャム刺激の両者を施行した 60 例を対象として, rTMS の除痛効果について検討した。また, 手の痛みを訴える連続 20 症例の中枢性脳卒中後疼痛患者 (男性 11 例, 女性 9 例, 平均年齢 57.4 ± 9.2 歳) に

において, 単発または二連発磁気刺激法で運動野の皮質興奮性の検討を行い, 健常者 13 例 (男性 12 例, 女性 1 例, 平均年齢 38.2 ± 8.1 歳) と比較した。更に神経線維の描出が可能であった連続 13 症例の脳卒中後疼痛患者 (男性 8 例, 女性 5 例, 平均年齢 61.7 ± 8.8 歳) を対象に, 拡散テンソル画像による fiber tracking (FT) で, 皮質下神経線維と rTMS の除痛効果の関係について検討した (Table 2)。対象患者は, 疼痛発症後 6 ヶ月以上経過し, 抗てんかん薬や抗うつ薬, 抗不整脈薬, 非ステロイド性抗炎症薬, オピオイドなど薬物治療に抵抗性であった。

(2) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と疼痛評価

以前に報告している通り, TMS 用ナビゲーションシステム (Brainsight™, Rogue Research Inc., Montreal, Quebec, Canada) を用いて, 疼痛部位に相当する M1 (疼痛側と対側の中心前回) 上に刺激コイルを固定して反復刺激を行った。刺激コイルは 8 の字コイルを使用し, 磁気刺激装置には MagPro (Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde, Denmark) または Magstim super rapid (Magstim Company, Carmarthen, UK) を用いた。刺激条件は, Wassermann のガイドラインの範囲内で<sup>18)</sup>, 安静時運動閾値 (Resting motor threshold; RMT) の 90% の強度, 5 Hz の頻度で 10 秒間刺激を 1 分毎に 10 回 (計 500 発) とした<sup>4,15)</sup>。シャム刺激は, 刺激コイルを傾けることで脳が刺激されないよう

Table 2 Summary of participants' features

	Cortical excitability	Fiber tracking
Central post-stroke pain	n=20	n=13
Age (y)	57.4 (35 ~ 76)	61.7 (44 ~ 73)
Sex (Male / Female)	11 / 9	8 / 5
Duration of illness (m)	48.1 (6 ~ 216)	56.4 (12 ~ 91)
Pain laterality (Right / Left)	7 / 13	9 / 4
Site of lesion		
Thalamus	8	6
Putamen	6	6
Brain stem	4	0
Subcortex	2	1
Healthy volunteer	n=13	
Age (y)	38.2 (28 ~ 53)	
Male / Female ratio	12 / 1	

y, year; m, month.

にして、本刺激と同様の刺激条件を用いて施行した。

rTMS 前後で、疼痛の程度を Visual analogue scale (VAS) で、疼痛の質と程度をマギル疼痛質問表短縮版 (Short form of McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ) で評価した。rTMS により VAS が 30% 以上低下したものを有効と判定し、VAS 低下率 30% で除痛良好例と除痛不良例に分けた。本刺激とシャム刺激の除痛効果について比較検討した。

### (3) 単発または二連発磁気刺激法を用いた

#### 皮質興奮性の評価

患者、健常者共に、rTMS 前後に単発または二連発磁気刺激法で、rTMS の刺激部位である M1 の皮質興奮性を測定し比較した。皮質興奮性の測定には、Bistim module および 2 台の Magstim200 単発磁気刺激装置 (Magstim Company) と 70 mm の 8 の字コイルを用いた。上記の TMS 用ナビゲーションシステムを用いて M1 を刺激し、対側の短母指外転筋より誘発筋電図の記録を行い、以下の 5 項目を評価した<sup>5,8)</sup>。rTMS の除痛効果と皮質興奮性の各項目の関係について解析した。

- 1) 安静時運動閾値 (RMT) : 50  $\mu$ V 以上の MEP が 10 回中半分以上誘発される最低刺激強度。
- 2) 運動誘発電位の振幅 : 120% RMT の強度で刺激した際の運動誘発電位 (MEP) の平均振幅。
- 3) 皮質静止時間 : 短母指外転筋を軽度随意収縮させた状態で 130% RMT の強度で刺激して測定した。
- 4, 5) 短潜時皮質内抑制 (short interval intracortical inhibition; SICI), 皮質内促通 (intracortical facilitation; ICF)<sup>9,19)</sup> : 二連発磁気刺激法で測定した (条件刺激 : 80% RMT, 試験刺激 : 120% RMT または 1 mV 前後の MEP が誘発される強度)。SICI は刺激間隔 2, 4 msec を、ICF は刺激間隔 10, 15 msec を用いた。試験刺激のみのコントロールを含め各条件 10 回ずつ (計 50 回) 無作為に施行し、条件ごとに波形を平均して MEP の振幅を測定した。刺激間隔 2, 4 msec での MEP の振幅を MEP<sub>2,4ms</sub>, 刺激間隔 10, 15 msec を MEP<sub>10,15ms</sub>, 試験刺激のみを MEP<sub>control</sub> とした場合、 $SICI = 1 - MEP_{2,4ms} / MEP_{control}$ ,  $ICF = MEP_{10,15ms} / MEP_{control}$  と定義した。

### (4) Fiber tracking による皮質下神経線維の評価

rTMS 試行前に 3T の MRI (Signa VH/i GE, Medical systems) で拡散テンソル画像を撮影した (Single-shot EPI, b 値 = 1000 s/mm<sup>2</sup>, 印加軸数 = 6 軸, TE = 80 msec, TR = 10,000 msec, Matrix = 256 × 256, FOV = 26 cm, スライス厚 = 3.0 mm)。次に Volume-one と dTV (フリーソフトウェア, <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) を用いて、fiber tracking により、二つの関心領域間の皮質脊髄路と視床皮質路を描出した。関心領域の一つは大腦脚に、他方はそれぞれ中心前回と中心後回に手動で設定した。それぞれの描出された神経線維の内包後脚レベルでの voxel 数を測定し、健側に対する患側の描出率を計算した<sup>3)</sup>。rTMS の除痛効果と各神経路の描出率の関係について解析した。

## 結 果

### (1) rTMS の除痛効果

神経障害性疼痛患者 104 症例に対する rTMS では、痙攣発作など重大な副作用は見られなかった。本刺激とシャム刺激の両者が行われた 60 症例では、除痛率 (平均 VAS 低下率) は、本刺激 28.5%, シャム刺激 13.7% であり、有効率は本刺激 45.0%, シャム刺激 13.3% であった。除痛率と有効率共に本刺激の方が有意に高かったが ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0003$ ) (Fig. 1-A, B), 効果の持続は一時的であった。SF-MPQ を評価した 75 症例では、「刃物で刺すような」「スパッと切るような」「嘔みつかれるような」「割れるような」「おののくような」という項目以外の 10 項目で、rTMS により有意なスコアの改善がみられた ( $p < 0.05$ )。感覚的表現 (1~11 項目め) と情動的表現 (12~15 項目め) のスコアでは、情動的表現のスコアの方がより改善していた (平均改善スコア ;  $0.25 \pm 0.44$  vs.  $0.37 \pm 0.52$ ,  $p = 0.039$ )。

### (2) 皮質興奮性の評価

皮質興奮性の評価を行った 20 症例中、rTMS により VAS で 30% 以上の除痛効果が得られたのは、8 症例であった (除痛良好例)。安静時運動閾値、運動誘発電位の振幅、皮質静止時間、短潜時皮質内抑制の 4 項目については、rTMS 前の各群における違いや、

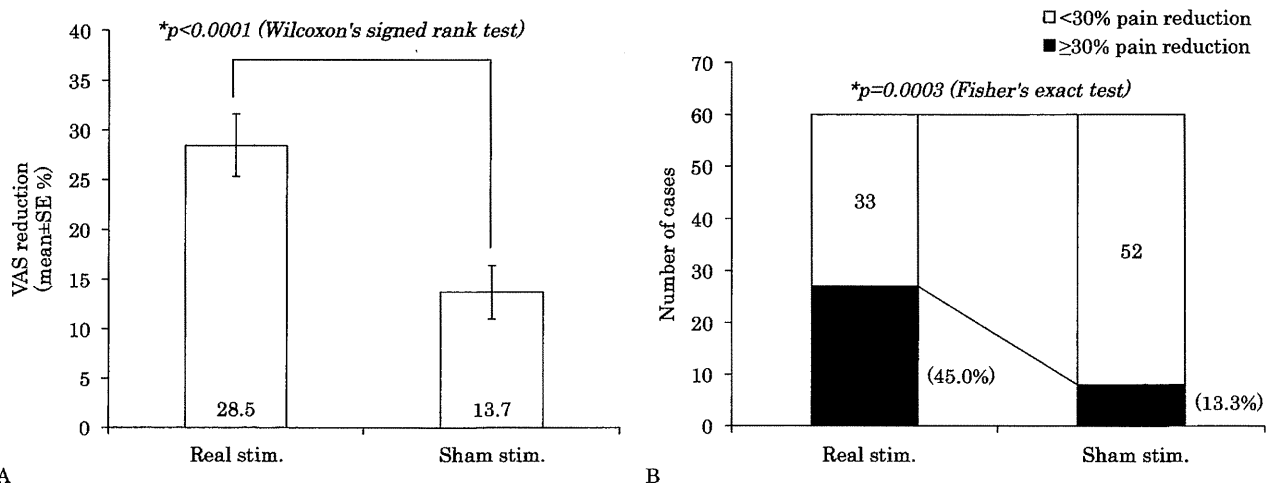


Fig.1 Among the 60 cases who underwent both real and sham rTMS, the pain reduction of real rTMS was greater than that of sham (mean reduction rates of VAS; 28.5%, 13.7%,  $p < 0.0001$ ) (A), and 27 patients (45.0%) showed  $\geq 30\%$  pain reduction in VAS after real rTMS, while 8 patients (13.3%) after sham ( $p = 0.0003$ ) (B).

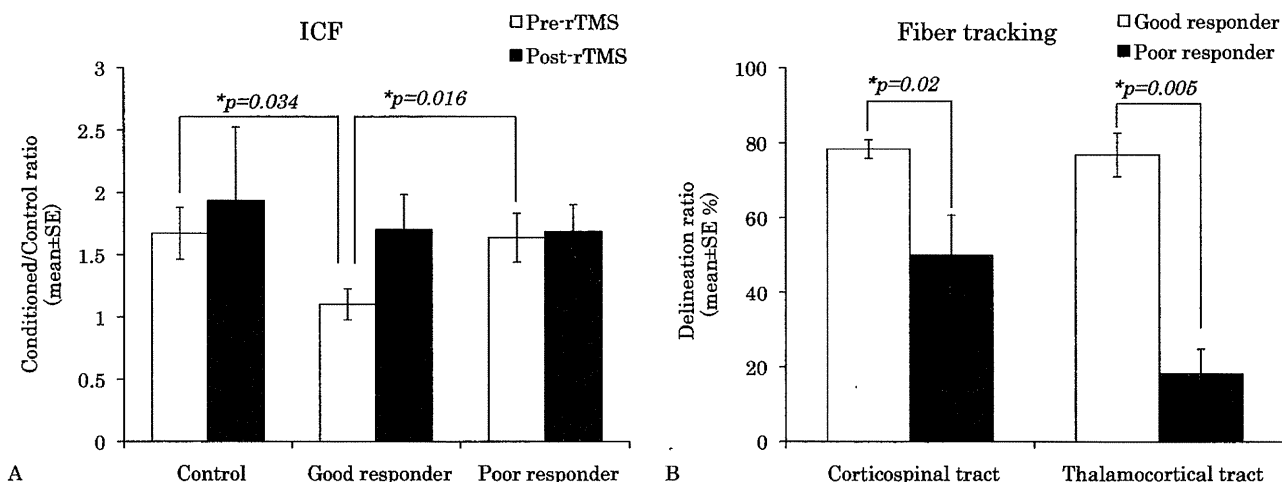


Fig.2

A: The bar graphs show the mean values of intracortical facilitation (ICF) in each group before and after rTMS (mean ± SE). Significant reduction of ICF in the good responders was observed compared with the controls and the poor responders at baseline ( $p = 0.034$ ,  $p = 0.016$ , respectively).

B: The bar graphs show delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract (affected side / non-affected side, mean ± SE). The good responders had higher delineation ratios of the both tracts than the poor responders ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.005$ , respectively).

rTMSによる変化は見られなかった。rTMS前のICFは健常者や除痛不良例に比べ除痛良好例で減少していた ( $p = 0.034$ ,  $p = 0.016$ ) (Fig.2-A)。rTMSによるICFの増加率は、除痛不良例より除痛良好例の方が有意に大きかった ( $3.9 \pm 12.4\%$  vs.  $59.7 \pm 23.5\%$ ,  $p = 0.042$ )。

### (3) 皮質下神経線維の評価

Fiber trackingで皮質下神経線維を評価した13症例中5症例で、rTMSによりVASが30%以上低下した(除痛良好例)。Fiber trackingで描出した皮質脊

髄路と視床皮質路の描出率が、除痛良好例で有意に高かった ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.005$ ) (Fig.2-B)。

## 考 察

神経障害性疼痛を対象としたrTMSの臨床研究は、十数編報告されており、最近ではmeta-analysisも報告されている。100症例(4つのクロスオーバー試験)のmeta-analysisでは、正味の平均VAS低下率は13.7%(本刺激よりシャム刺激の除痛率を引いた値)

と報告されており<sup>12)</sup>、別の meta-analysis では、36.8%の症例が rTMS に反応した(反応の定義は文献ごとになされたものを採用)とされている<sup>13)</sup>。我々の結果は、正味の平均 VAS 低下率は 14.8%であり、45%の症例で rTMS は有効であった。刺激条件や患者背景、評価方法の若干の違いがあるが、本研究と meta-analysis は、ほぼ同等の有効性であった。また安全性については、本研究を含め神経障害性疼痛に対する rTMS で、Wassermann のガイドライン<sup>18)</sup>で規定されている刺激条件の範囲内において、痙攣発作など重大な副作用は報告されておらず、おおむね安全であると考えられた。

rTMS の効果予測因子については、除痛良好因子として顔面痛、若年、脊髓性または末梢性疼痛などが報告されており、除痛不良因子として脳幹梗塞が挙げられている<sup>20)</sup>。本研究では、SF-MPQ 中の「刃物で刺すような」「スパッと切るような」「噛みつかれるような」「割れるような」「おののくような」という項目で改善が乏しく、疼痛の性状により改善の程度が異なっており、疼痛の性状により除痛効果を予測できる可能性が示唆された。また、ICF が低下している症例や、皮質脊髓路や視床皮質路が比較的保たれている症例で、良好な除痛効果が得られる傾向がみられ、ICF や運動野近傍の投射線維の状態も効果予測因子になる可能性があると思われた。

一次運動野に対する rTMS の除痛機序については、不明な点も多いが、EMCS における過去の PET 研究からは、M1 の電気刺激により刺激部位より離れた視床や前部帯状回、前頭眼窩野、島皮質、脳幹上部などの血流増加が報告されている<sup>2,7)</sup>。これらの領域は、疼痛の弁別、認知、情動に関わっている pain matrix や下行性抑制系に相当する。厳密には rTMS と EMCS はニューロンの賦活様式が異なり、刺激条件も異なるが、M1 のニューロンを最終的に電氣的に刺激するという点では同じである。また、rTMS の除痛効果と EMCS の短期効果が相関すると報告されており<sup>6)</sup>、除痛効果も似通っていることから、両者の除痛機序も類似しているものと思われる。一方、本研究では、rTMS によって皮質興奮性の指標の一つである ICF の増加がみられ、除痛効果と関連していた。また、皮質下神経線維の評価では、皮質脊髓路と視床皮質路が残存している患者で rTMS の除痛効果が高かった。これらの研究結果より、運動野刺

Table 3

	EMCS	Present rTMS	rTMS for home use
Invasiveness	Invasive	non-invasive	non-invasive
Applicability	Limited	Good	Good
On-demand use	Possible	Impossible	Possible
Long-term (repetitive) use	Possible	Difficult	Possible

EMCS, electrical motor cortex stimulation; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

激による除痛には、刺激部位である M1 と様々な遠隔領域、それらをつなぐ神経回路が関与しているものと思われる。M1 を刺激することで、M1 自体を修飾するとともに、そこからの神経連絡を通じて、直接または間接的に様々な遠隔領域に作用し、包括的に除痛効果が得られると推察される。

EMCS と rTMS は共に刺激部位が M1 であり、除痛効果も類似しているが、その効果は一時的であり、実際の治療としては繰り返し刺激を行う必要がある。両刺激法とも除痛効果の得られない症例が存在するため、長期施行前 (EMCS では永久刺激装置の埋込み前) に治療反応性をテストすることが重要である。EMCS は、在宅で患者自身が on-demand に繰り返し刺激を行えるが、侵襲的であり、適応患者や希望する患者も限定的である。一方、rTMS は非侵襲的であり、適応も広く、長期使用前の治療反応性テストも容易である。しかし、現時点では熟練した施術者が操作する必要があり、現実的には患者が on-demand に長期にわたり rTMS を受けることはできず、施行は限定されている。患者自身が自宅で容易に操作できる rTMS 装置が利用可能となれば、これらの問題が解決し、現実的な治療法として確立できるものと思われる (Table 3)。

## 結 語

rTMS は難治性疼痛に対する非侵襲的で副作用の少ない治療法になる可能性がある。しかし、治療法として確立するためには、自宅で簡便に繰り返し使用できる刺激システムが必要と思われる。rTMS の有効性には、疼痛の種類や皮質内興奮性、皮質下神



経線維の障害程度が関与しており，患者選択や有効性の機序解明の参考となりえる。

## 文献

- 1) Aly MM et al: Spinal cord stimulation for central poststroke pain. *Neurosurgery* 67: 206-212, 2010.
- 2) Garcia-Larrea L et al: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83: 259-273, 1999.
- 3) Goto T et al: Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140: 509-518, 2008.
- 4) Hirayama A et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122: 22-27, 2006.
- 5) Hosomi K et al: The mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain. *Pain Research* 25: 1-8, 2010.
- 6) Hosomi K et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119: 993-1001, 2008.
- 7) Kishima H et al: Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 107: 43-48, 2007.
- 8) Kobayashi M et al: Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2: 145-156, 2003.
- 9) Kujirai T et al: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-519, 1993.
- 10) Kumar K et al: Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58: 481-496, 2006.
- 11) Lefaucheur JP et al: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12: 2963-2965, 2001.
- 12) Leung A et al: rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J Pain*, 2009.
- 13) Lima MC et al: Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70: 2329-2337, 2008.
- 14) O'Reardon JP et al: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62: 1208-1216, 2007.
- 15) Saitoh Y et al: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg* 107: 555-559, 2007.
- 16) Saitoh Y et al: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. *J Neurosurg* 92: 150-155, 2000.
- 17) Tsubokawa T et al: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 137-139, 1991.
- 18) Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16, 1998.
- 19) Ziemann U et al: Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496: 873-881, 1996.
- 20) 細見晃一, 他: 特集 神経刺激療法の最近の展開: 反復経頭蓋磁気刺激療法. *ペインクリニック* 30: 1676-1685, 2009.

---

## Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex

Koichi Hosomi / Haruhiko Kishima / Masayuki Hirata / Satoru Oshino / Naoki Tani  
Tetsu Goto / Tomoyuki Maruo / Shayne Morris / Yu Kageyama / Taiga Matsuzaki  
Khoo Hui Ming / Toshiki Yoshimine / Youichi Saitoh

Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Office for University-Industry Collaboration, Osaka University

**Abstract:** *Objective:* We have previously reported the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex (M1) in relief of intractable neuropathic pain and improvement of movement disorders. However rTMS of M1 for these neurological diseases has not yet been established. The objective of this study was to assess the efficacy, the safety, and predictive factors of rTMS in patients with intractable neuropathic pain.

*Methods:* Subject was comprised of 104 patients with neuropathic pain underwent 5 Hz-rTMS of M1 corresponding to the painful region. The patients with 30% or more than 30% pain reduction were defined as responders. In patients with central post-stroke pain, the cortical excitability was evaluated before and after rTMS, and fiber tracking of the subcortical tracts was investigated.

*Results:* The efficacy of real stimulation was significantly higher than that of sham stimulation ( $p < 0.001$ ) and the responder rate of real stimulation was around 40%. As for the pain characteristics, the affective descriptor was more improved than the sensory descriptor ( $p < 0.05$ ). There were no serious adverse events including seizures. The intracortical facilitation was restored in the good responders after rTMS and the good responders had higher delineation ratios of subcortical tracts ( $p < 0.05$ ).

*Conclusions:* rTMS is expected to be a promising additional therapy, because of its non-invasiveness and absence of serious complications. To establish as a practical therapy, a new rTMS devices, which are easy to use repetitively, might be needed. Our findings suggested that the pain characteristics, the degree of subcortical tract injury, and the parameter of intracortical facilitation could be the predictive factors.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Motor cortex stimulation; Neuropathic pain; Central post-stroke pain

---

受付：2011年11月7日



# ブレイン・マシン・インターフェースによる 運動・意思疎通機能再建のための ワイヤレス完全体内埋込装置の開発

平田 雅之<sup>1</sup> / 松下 光次郎<sup>1</sup> / モリス シェイン<sup>1</sup> / 後藤 哲<sup>1</sup> / 柳澤 琢史<sup>1</sup>  
鈴木 隆文<sup>2</sup> / 吉田 毅<sup>3</sup> / 佐藤 文博<sup>4</sup> / 齋藤 洋一<sup>1</sup> / 貴島 晴彦<sup>1</sup>  
影山 悠<sup>1</sup> / 川人 光男<sup>5</sup> / 吉峰 俊樹<sup>1</sup>

**抄 録：**重症身体障害者に対する機能再建を目指して、皮質脳波 (ECoG) を用いたブレイン・マシン・インターフェースの研究を行っており、これまでにロボットアームのリアルタイム制御を実現した。臨床応用には電極の高密度化による性能向上の他、感染リスク低減のためにワイヤレス完全埋込化が必須であり、現在開発を行っている。

ECoG 計測用電極は、MRI 画像から脳表・脳溝を自動抽出し、3次元 CAD 上で電極位置を最適化してシート型の設計を行い、3D プリンタで型を作成する。個々人の脳表面に密着するため、計測収率が高く脳への圧迫も少ない。電極間距離は 2.5 mm まで高密度化し、脳溝内挿入用は両面に電極を配置できる。

ノイズ混入を防ぐため ECoG をすぐに増幅・デジタル化する必要があり、頭部の狭小なスペースに留置できるようアンプを多チャンネル集積化した。2 チップ計 128 ch を小型基板上に実装する。

集積化アンプを収容する頭部ケーシングは、開頭部の人工頭蓋骨を兼ねる。CT 画像を用いて 3次元 CAD 上で人工頭蓋骨の形状・電子回路のレイアウト設計を行い、3次元 CAM で迅速製造する。隆起部がないため整容学的に優れ、瘻孔形成等のリスクも低い。

体外とのワイヤレス通信には Bluetooth を採用し、皮下 4 cm で 4W の非接触給電機能を有する。これらはフッ素ポリマー樹脂にて包埋し、腹部皮下に留置する。

今後は、動物実験の後、臨床試験を目指す。

索引用語：ブレイン・マシン・インターフェース；埋込医療機器；機能再建

- <sup>1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学  
〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 / Tel.06-6879-3652 / Fax.06-6879-3659〕
- <sup>2</sup> 東京大学大学院 情報理工学系研究科
- <sup>3</sup> 広島大学大学院 先端物質科学研究科
- <sup>4</sup> 東北大学大学院 医工学研究科
- <sup>5</sup> ATR 脳情報研究所

機能的脳神経外科 50(2011)155-159

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめとする重症身体障害者に対する運動・意思疎通機能再建を目的とし

て、我々は現在、皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースの研究を行っている<sup>3)</sup>。これまでに中心溝内運動野の皮質脳波が運動内容を早期かつ正確に推定できることを明らかにし<sup>9)</sup>、この推

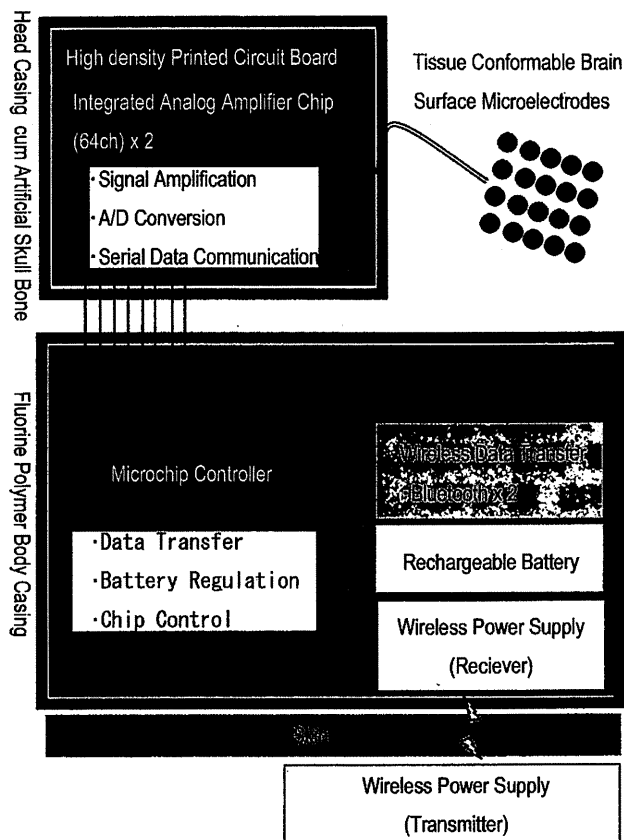


Fig.1 Schematic diagram of the fully-implantable wireless system.

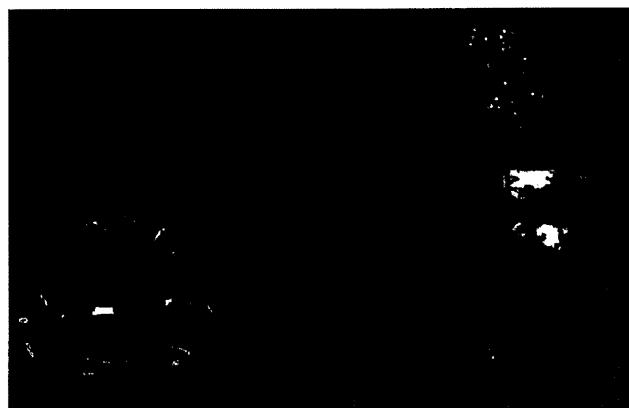


Fig.2 The first prototype of the fully-implantable wireless system.

A: Brain surface microelectrodes conformable to the outer surface of the individual brain. B: Brain surface microelectrodes conformable to the brain groove. C: A titanium head casing / artificial skull bone. D: Fluorine polymer body casing. E: A wireless rechargeable unit. F: A wireless data transfer unit.

定技術を応用してロボットアームのリアルタイム制御を実現した<sup>4,8,10)</sup>。

臨床応用に際しては感染リスク低減のためにワイヤレス完全埋込化が必須であるが、刺激型の体内埋込装置と異なり、BMIの臨床用ワイヤレス埋込装置

はこれまでほとんど報告がない。唯一 Kennedy らのグループが電極数わずか 2 ch の装置を報告しているのみである<sup>2)</sup>。

そこで現在我々は電極数 100 ch 以上の臨床用ワイヤレス埋込 BMI 装置の実用化を目指して開発を行っている。開発には以下に挙げる要素技術の開発とその統合が必要となる。

- 3次元高密度両面電極
- マルチチャンネル集積化アンプ
- ワイヤレスデータ通信
- 非接触充電電源

今回そのプロトタイプの開発を行ったので報告する。

### プロトタイプ装置の概要

Fig.1 に今回開発したワイヤレス完全埋込装置のシステム構成を示す。Fig.2 に今回開発したプロトタイプを示す。本装置は頭部装置と腹部装置からなる。頭部装置は、3次元高密度両面電極、マルチチャンネル集積化アンプとアンプを収納する人工頭蓋骨兼用頭部ケーシングからなる。腹部装置は、ワイヤレスデータ通信回路、非接触充電電源とそれらを収納するフッ素ポリマー樹脂からなる。

### 3次元高密度両面電極

皮質脳波計測用のグリッド電極はテーラーメイドにより個々人の脳形状にフィットするものを考案した<sup>6,15)</sup>。脳表面形状抽出は、Thin slice MRI 画像を用いて行い、特に脳溝形状データについては自動脳溝抽出ソフト (Brain VISA, <http://brainvisa.info/>) を用いた形状抽出を行う。これらの脳形状データから 3次元 CAD (3 matic, Materialize Japan, Tokyo) 上で電極配置を最適化してシート型の設計を行い、3次元プリンタで型を迅速製造する。個々人の脳形状に密着するため、全ての電極から精度の高い皮質脳波が計測でき、脳への圧迫も少ない。電極間距離は最高 2.5 mm で従来の電極間隔 10 mm に比較して 16 倍高密度化した。電極は電極径 1 mm の白金電極を用いている。極端に小型化すると計測安定性が低下する懸念があるが、同一の電極を用いたサルの実験で 1