

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4746675号
(P4746675)

(45) 発行日 平成23年8月10日(2011.8.10)

(24) 登録日 平成23年5月20日(2011.5.20)

(51) Int. Cl.		F I			
A 6 1 N	2/00	(2006.01)	A 6 1 N	1/42	Z
A 6 1 N	2/08	(2006.01)	A 6 1 N	1/42	B

請求項の数 8 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2008-516110 (P2008-516110)	(73) 特許権者	507408165
(86) (22) 出願日	平成18年6月12日 (2006.6.12)		▲ツェン▼ 云峰
(65) 公表番号	特表2008-543388 (P2008-543388A)		中華人民共和国 北京市 昌平区▲本▼小
(43) 公表日	平成20年12月4日 (2008.12.4)		口▲鎮▼▲本▼辰小区5-1-506
(86) 国際出願番号	PCT/CN2006/001289	(74) 代理人	100116872
(87) 国際公開番号	W02006/133636		弁理士 藤田 和子
(87) 国際公開日	平成18年12月21日 (2006.12.21)	(74) 代理人	100131705
審査請求日	平成20年1月31日 (2008.1.31)		弁理士 新山 雄一
(31) 優先権主張番号	200510077042.6	(72) 発明者	▲ツェン▼ 云峰
(32) 優先日	平成17年6月15日 (2005.6.15)		中華人民共和国 北京市 昌平区▲本▼小
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	王 江
			中華人民共和国 天津市 ▲工▼津路92
			号天津大学

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系のための磁気刺激装置、そのための回路、装置の使用、および装置を用いる方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

連続して接続される制御回路と、駆動電源回路と、コイルとを備えた、中枢神経系を刺激するための磁気刺激回路であって、

前記駆動電源回路は、駆動回路と、検出回路と、主回路とを有し、

前記駆動回路と前記検出回路との両方は、前記制御回路と前記主回路とにそれぞれ接続され、

前記検出回路は、前記主回路内の電圧および電流値を検出するために用いられ、

前記コイルは、前記主回路に接続され、

前記主回路は、少なくとも1つの絶縁ゲートバイポーラトランジスタを有し、

前記制御回路は、前記駆動回路によって用いられるPWM信号を発生し、前記主回路の中で前記絶縁ゲートバイポーラトランジスタを駆動して時変電流を前記コイルに対して出力させ、前記コイルに目標範囲内の所望の時変磁界を発生させ、

前記目標範囲は、全脳であり、

前記時変磁界の磁気誘導は、0.1 Tより小さいピーク値を有し、

前記時変磁界の前記磁気誘導は、100 Gs/cmより小さい勾配を有し、

前記時変磁界は、イントラトレイン周波数およびインタートレイン周波数を有する、ことを特徴とする磁気刺激回路。

【請求項2】

前記主回路は、同一または反対方向に流れる前記コイル内の電流を制御する変換回路を

10

20

備える、ことを特徴とする請求項 1 記載の中枢神経系を刺激するための磁気刺激回路。

【請求項 3】

前記絶縁ゲートバイポーラトランジスタは、他の完全に制御されたパワー半導体素子と置換され、

前記駆動回路は、前記完全に制御されたパワー半導体素子を駆動するために然るべく変更される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の中枢神経系を刺激するための磁気刺激回路。

【請求項 4】

前記制御回路は、主制御集積回路として DSP 集積回路機能を有し、

前記駆動回路は、前記制御回路から前記主回路までコントロール信号を転送するのに適した光カプラを有し、

前記制御回路は、前記コイルが所望された磁界を発生するように前記駆動回路と前記主回路とを制御し、

前記変換回路は、少なくとも 1 つまたは複数のリレーを有する、ことを特徴とする請求項 2 記載の中枢神経系を刺激するための磁気刺激回路。

【請求項 5】

連続して接続される制御回路と、駆動電源回路と、コイルとを有する磁気刺激回路を備える、中枢神経系を刺激するための磁気刺激装置であって、

前記駆動電源回路は、駆動回路と、検出回路と、主回路とを有し、

前記駆動回路と前記検出回路との両方は、前記制御回路と前記主回路とにそれぞれ接続され、

前記検出回路は、前記主回路内の電圧および電流値を検出するために用いられ、

前記コイルは、前記主回路に接続され、

前記主回路は、少なくとも 1 つの絶縁ゲートバイポーラトランジスタを有し、

前記制御回路は、前記駆動回路によって用いられる PWM 信号を発生し、前記主回路の中で前記絶縁ゲートバイポーラトランジスタを駆動して時変電流を前記コイルに対して出力させ、前記コイルに目標範囲内の所望の時変磁界を発生させ、

前記目標範囲は、全脳であり、

前記時変磁界の磁気誘導は、0.1 T より小さいピーク値を有し、

前記時変磁界の前記磁気誘導は、100 Gs / cm より小さい勾配を有し、

前記時変磁界は、イントラトレイン周波数およびインタートレイン周波数を有する、ことを特徴とする磁気刺激装置。

【請求項 6】

前記コイルは、時間内で同期して強度において同一の前記コイル対内の電流と共に、少なくとも共軸、並列で、対称的に配列された同一のコイル対を有し、

前記主回路は、前記同一または反対方向に流れるコイル対の前記電流を制御する変換回路を有する、ことを特徴とする請求項 5 記載の中枢神経系を刺激するための磁気刺激装置。

【請求項 7】

前記絶縁ゲートバイポーラトランジスタは、他の完全に制御されたパワー半導体素子と置換され、

前記駆動回路は、前記完全に制御されたパワー半導体素子を駆動するために然るべく変更される、ことを特徴とする請求項 5 又は 6 記載の中枢神経系を刺激するための磁気刺激装置。

【請求項 8】

前記制御回路は、主制御集積回路として DSP 集積回路機能を有し、

前記駆動回路は、前記制御回路から前記主回路までコントロール信号を転送するのに適した光カプラを有し、

前記制御回路は、前記コイルが所望された磁界を発生するように前記駆動回路と前記主回路とを制御し、

10

20

30

40

50

前記変換回路は、少なくとも1つのリレーを有する、ことを特徴とする請求項6記載の中樞神経系を刺激するための磁気刺激装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、中樞神経系のための磁気刺激装置、そのための回路、装置の使用、および装置を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ますます多くの人々が、彼らの増大する生活ペースおよびストレスによる抑うつのような精神病に苦しんでいるため、中樞神経系疾患または精神病は、21世紀における主要な死因と見なされる。

10

【0003】

疫学の調査において、統合失調症とうつ病の罹患率（特に寿命罹患率）が非常に高いため、最も極度に影響を受けた患者が時々自殺さえすることが分かった。

【0004】

特別の抑うつに妨害されたグループでの調査は、通常1000人当たり10～20人の罹患率を示し、その一方で、我が国の精神病が病気とハンディキャップによって徴収された総負担の20%（それは世界の頂点に達し、なお上昇している割合である）の原因であることを、2001年のWHOによって公表された統計は示唆し、それが、最も大きな障害のある疾病（それは患者から、彼らの人生を通して彼ら自身で働きかつ生活する能力を奪う）と題されるくらいの重い社会および経済的負担を生じている。

20

【0005】

精神病（それは統合失調症、うつ病、強迫障害（OCD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、外傷後ストレス障害（PTSD）などを含んでいる）は、慢性の脳障害の一群に属する。

【0006】

最近、科学者は、薬物耽溺、サイバーネットワークおよび賭博も、精神病に含めている。上述された精神病の中において、最も荒廃させるもの、また、最も重い社会・経済的負担を徴収するものは、我が国の総人口の7～8%、および60歳より年配の老齢人口の20～50%に蔓延しているうつ病である。

30

【0007】

臨床治療中にかつて発見されたその他の治療効果と同様な電氣的刺激の苦痛、痙攣、記憶障害など（MD）のような副作用と比較すると、磁気刺激の技術は、その主な現象電界として経頭蓋磁気刺激（TMS）あるいは反復TMS（rTMS）により、その適用範囲を、鎮痛性、非侵入性、および非接触性のその特性のおかげで発展している。

【0008】

しかしながら、脳内に深い有効な刺激を引き起こす現在の装置、または距離に関して磁気誘導の指数関数的減衰により脳内の深い有効な刺激に変換される極端な集中的刺激を受ける大脳皮質にとっては、困難である。

40

【0009】

特許文献1などで開示されるような技術が、脳内の深い部位において磁気刺激の焦点を合わせる必要条件を満たすものと予想される。しかし、高いエネルギーで磁場を発生するには、現在のところ最も多くのrTMSが25Hzの周波数で作用するので、同時に高周波を達成するのは難しい。

【0010】

さらに、バイオ医学の分野で頻繁に利用された現在の磁気刺激装置は、平坦に配置して用いる場合に、通常、刺激位置に配置して一面的に用いる1つ以上の円形コイルを採用し、この方法によって導入された磁気刺激およびその電気生理学的感覚に焦点を合わせて研究の方向づけを制限する。

50

【特許文献1】中国特許出願第96180330.4号(出願日1996年4月26日)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、自律神経および精神病の治療で使用する他に、脳全体に磁気刺激を引き起こす中枢神経系の磁気刺激装置を提供し、および脳の機能および磁気刺激装置を制御する方法を改善することにより、焦点を合わせて磁気刺激の不足を解決することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

上述の目的を達成するために、本発明は、順次に(連続)接続される制御回路と、駆動電源回路と、コイルとを含む中枢神経系のための磁気刺激回路であって、駆動電源回路は、駆動回路と、検出回路と、主回路を備え、駆動回路と検出回路の両方は、制御回路と主回路とにそれぞれ接続され、コイルは主回路に接続される、ことで技術的解決法を提供する。

10

【0013】

主回路は、同一または反対方向に流れるコイル内の電流を制御するための変換回路を備えてもよい。主回路は、少なくとも1つの絶縁ゲートバイポーラトランジスタ(IGBT)を備えてもよく、制御回路は、その後所望された時変磁界を発生するコイルに時変電流を出力するために主回路内で絶縁ゲートバイポーラトランジスタを駆動し、駆動回路によって用いられるPWM信号を生成する。

20

【0014】

絶縁ゲートバイポーラトランジスタは、他の完全に制御されたパワー半導体素子と置換してもよく、駆動回路は、置換される半導体素子の技術的特徴による変形態様の対象である。

【0015】

制御回路は、メイン制御チップとしてデジタル信号処理(DSP)集積回路機能を有してもよく、駆動回路は、制御回路から主回路まで出力コントロール信号を転送するのに適した光カプラを有し、制御回路は、コイルが所望された磁界を発生するように駆動回路と主回路を制御し、変換回路は、少なくとも1つのリレーを有してもよい。

【0016】

さらに、本発明は、磁気刺激回路を有し、中枢神経系のための磁気刺激装置を提供する。磁気刺激回路は、連続して接続される制御回路と、駆動電源回路と、コイルとを有し、駆動電源回路は、駆動回路と、検出回路と、主回路とを有し、駆動回路と検出回路の両方は、制御回路と主回路とにそれぞれ接続され、コイルは、主回路に接続される。

30

【0017】

コイルは、時間内で同期(同時)して強度において同一のコイル対内の電流と共に、少なくとも共軸、並列で、対称的に配列された同一のコイル対を有し、主回路は、同一または反対方向に流れるコイル対の電流を制御する変換回路を有する。

【0018】

主回路は、少なくとも1つの絶縁ゲートバイポーラトランジスタ(IGBT)を有してもよく、制御回路は、主回路の絶縁ゲートバイポーラトランジスタを駆動するために駆動回路で用いられるPWM信号を生成して、コイルに時変電流を出力させ、所望の時変磁界を発生させる。

40

【0019】

絶縁ゲートバイポーラトランジスタは、他の完全に制御されたパワー半導体素子と置換してもよく、駆動回路は、置換される半導体素子の技術的特徴による変形態様の対象である。

【0020】

制御回路は、メイン制御集積回路として機能DSP集積回路を含んでもよく、駆動回路は、制御回路から主回路まで出力コントロール信号を転送するのに適した光カプラを含み

50

、制御回路は、コイルが所望された磁界を発生するように駆動回路と主回路を制御し、変換回路は、少なくとも1つのリレーを含んでもよい。

【0021】

さらになお、本発明は、動物または人間の全脳を刺激する適切なパラメータを有する時変磁界の選択によって、中枢神経系疾病または精神医学の疾病の治療あるいは脳機能の改善を含む、中枢神経系のための磁気刺激装置の使用を提供する。

【0022】

適切なパラメータは、少なくとも、装置内のコイルに関連する電流の波形、周波数およびピーク強度のパラメータ、および波形、対応する誘起磁場の周波数およびピーク強度を含む。適切なパラメータは、さらに、パルス列磁気刺激の場合のイントラトレイン周波数およびインタートレイン周波数を含んでいる。

10

【0023】

中枢神経系疾病あるいは精神医学の疾病の治療の治療効果は、態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスの導入により、磁気刺激に先立ってもしくはその途中でもしくはその後で改善され、その特定の手続きは以下の工程を含んでいる。適切なパラメータを有する磁気刺激は、適正時期の全脳に印加され、磁気刺激の途中またはその後において、態度ガイダンスまたは思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスは、磁気刺激を受けている人々または受けた人々に実行される。

【0024】

任意に、磁気刺激を受ける予定である人々は、磁気刺激に先立って態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスの対象であり、適切なパラメータを有する磁気刺激は、適正時期の全脳に次に印加され、磁気刺激の後、磁気刺激を受けた人々は態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスの対象である。

20

【0025】

その病気は、うつ病、不安障害、不眠症、慢性的疼痛、外傷後ストレス障害 (PTSD)、薬物あるいはアルコール依存症および麻薬中毒、異常行動の精神依存症、注意力欠陥、感情あるいは気分障害、精神分裂症、パーキンソン病、神経変性疾患、痴呆、および神経損傷などを含んでいる。脳機能は、学習および記憶能力、認識能力および抗精神的ストレス能力を含んでいる。

【0026】

さらに、本発明は、中枢神経系疾病あるいは精神医学の疾病を治療するもしくは脳機能を改善するのに適応している装置で中枢神経系のための磁気刺激装置を制御する方法を提供する。その方法は、目標範囲に時変磁界を印加するために磁気刺激回路を制御してコイルに電流を流すことを含み、磁界の磁気誘導は 100Gs/cm より小さい勾配を有しており、目標範囲には動物または人間の頭部サイズと一致する範囲がある。

30

【0027】

磁界の磁気誘導には、 0.1T より小さいピーク値があってもよい。磁気刺激のプロセス中に、磁界は、1つの波形または少なくとも2つの波形の組み合わせであり、時変磁界は、 $0.5\text{Hz} \sim 2000\text{Hz}$ の周波数範囲内にある。

【0028】

上述の技術的解決法に示すように、本発明は、回路デザインを制御し駆動電源回路に波形信号を出力することによって、コイルに対応する波形の電流を出力するために駆動電源回路を可能にし、形状のデザイン、巻数、サイズ、コイルの間隔によって、コイルの内部のある範囲内に、中枢神経系が正確な波形、高周波または複数の周波数成分の組み合わせで広面積相乗作用磁気刺激を受けられることができるように、その後動物または人間の脳に印加される所望された時変磁界を生成し、それにより、自律神経・精神医学の疾病の治療または脳機能の改善を、態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスと組み合わせで達成する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

50

本発明の技術的内容について、よりよい理解のために以下に関連技術の簡潔な導入を行う。

【 0 0 3 0 】

分子生物学、神経生物学および精神医学の観点から見ると、正確な波形、調整された周波数（高周波を含む）および複数の波形／周波数成分の組み合わせを有する広域相乗磁気刺激は、神経伝達物質、神経修飾物質の放出を調整し、不活性状態にあったシナプスを活性化し、受容体数および活動を調整し、シナプス伝達の長期電位（LTP）を促進し、神経内分泌を調整するシナプス可塑性を強めて、新たな知覚を持つことができる。

【 0 0 3 1 】

さらに、上述の効果の中の相乗効果または因果関係は、磁気刺激の後の態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスと組み合わせて、認識能力および学習および記憶能力の進行、精神状態の改良、自律神経および精神病の治療につながる。

10

【 0 0 3 2 】

その理由は以下のとおりである。統合失調症状の病徴を引き起こすかもしれない物質PCPは、興奮性アミノ酸受容体（NMDA受容体）アンタゴニストであることが分かる。統合失調症とのNMDARの関係は、ますます多くの注目を引きつけている。

【 0 0 3 3 】

キム（1980年）は、統合失調症のドーパミン（DA）放出増加が主要ではないが、グルタミン酸系の機能障害に次ぐ症候群の可能性あることを示唆する最初の人物であった。

20

【 0 0 3 4 】

過去10年において、統合失調症の病原論により関連したNMDA受容体および伝達物質についての研究（特に統合失調症に関するNMDA受容体機能障害仮説に結びつく陰性症状（認知的症状）のような欠損症状との関係についての研究）において大きな進歩がなされた。

【 0 0 3 5 】

NMDA受容体（それはマグネシウムイオン閉鎖膜電位依存性興奮性アミノ酸伝達物質ゲート管理状態カルシウムイオンチャンネル受容体である）は、カルシウム流入内に生じるグルタメートおよびグリシン（抑制性神経伝達物質として通常機能する）の共同的効果によるニューロン膜の部分的な減極条件の下でアクティブにされ、その結果として、ニューロンの減極の全過程を完了し、逐次的の連続反応を発生させる。

30

【 0 0 3 6 】

NMDAは、分子のメカニズムと関連した学習と記憶細胞の研究に重要な病巣（シート）を保有する。特に、LTPおよび長期抑圧（LTD）は、その前提条件としてのNMDA受容体の関与を有するシナプス修飾の固有のメカニズムと見なされる。

【 0 0 3 7 】

シューリンらによる研究（シューリンらを参照、行動ストレスは、海馬の長期的な低下誘導を助長する。ネイチャ誌（1997年）387：497-500）は、ストレスが海馬のLTDを促進することを示している。

マイケルT・ローガンらによる研究（マイケルT・ローガン、その他を参照、恐怖状態は扁桃に関連した長期活性化を誘発する。ネイチャ誌（1997年）390：604-607）が、ストレスが扁桃のLTPの促進に結びつくことを示している。

40

【 0 0 3 8 】

情緒的露呈をコントロールする主通路である、視床下部の脳下垂体副腎皮質（HPA）の中枢において、海馬と扁桃はネガティブフィードバックを形成する。

【 0 0 3 9 】

LI シュウアンデらによる研究（LIシュウアンデらを参照、ネズミ脳のモノアミン伝達物質上の扁桃病変中の作用。中国西北国防医学誌（2004年）（25（4））：257-259）は、神経伝達物質の変化方向が扁桃除去後の精神病の変化と反対であることを示しており、それは扁桃のLTP、海馬のLTDは、神経伝達物質の放出についての

50

精神病の変化に結び付くヒントを我々に与える。

【0040】

多くの精神医学の疾病が、特に、幼年期中、または若い年齢でのストレスの多い体験と同様の、ストレスとしての生活上の出来事と多かれ少なかれ関連しており、その結果、クオリティ・ストレス仮説が発表された。

【0041】

しかし、なぜストレスの多い体験が、若い年齢期や幼年期にあるのか。若い年齢期のストレスの多い体験が環境により広く関連づけられる連想記憶（条件付きの）を形成するという仮説がここに示唆され、疾病の発症は嫌悪記憶の再生および増大にある。

【0042】

NR2Aは、青年期の初め（単に偶然ではない、精神医学の疾病の一般的な発病年齢に関連づけた期間）以後のNR2Bに徐々に置き換（置換）わる。NR2Bは、NR2Aより強いLTPを生ずることができ、NR2AによるNR2Bの置換は海馬のLTDを弱める。

【0043】

海馬内の置換が、扁桃内を予期するように、海馬と扁桃内のこの置換プロセスが同時発生またはバランスを失えば、ネガティブフィードバック抑制システムもまた平衡を失い、精神医学の疾病の発症に結び付く。

【0044】

ジョー Z シェンらによる研究（タン, Y. P. らを参照、マウスの学習および記憶の遺伝的強化。ネイチャ誌（1999年）401: 63-69）は、彼らの研究においてNR2B過剰発現のマウスが優れた学習能力および記憶能力を持つだけでなく、変化適合がより速いという点において、NR2Bが「賢い遺伝子」と呼ばれ、嫌悪記憶（再学習能力とも呼ばれる）のより優れた消費を示す。

【0045】

最近、ジョバンニ マルシカノら（マルシカノ G. らを参照、逆境記憶の内因性のカンナビノイドシステム制御消滅。ネイチャ誌（2002年）418（530-534））は、不十分な受容体CBの遺伝子突然変異体マウスにCB過剰発現のものより嫌悪記憶のはるかに遅い消費がある一方、内在性カンナビノイドシステムが嫌悪記憶の消費の加速化現象についての重要なキーであり、加えられたCB作動筋を有する不十分な受容体CBの遺伝子突然変異体マウスは、扁桃の促進されたLTP、弱められあるいは生成されなかったLTDを有することを発見した。

【0046】

CB1受容体（その自然な配位子はなお未知である）は、脳の中のG蛋白質結合受容体中の最も大きな量である。

【0047】

ニューロペプチド（特に内部成長的なオピオイドペプチド（EOP））には感情との親密な関係がある。

ジシェン ハンらは、異なる周波数を有する電気刺激作用とニューロペプチドの放出の関係を研究し（ハンJSを参照、針治療およびエンドルフィン。神経科学雑誌（2004年）361（1-3）: 258-61）、電氣的なはり治療が内因性オピオイドペプチドの放出を増加させ、異なる周波数は、増加とは異なる種類のオピオイドペプチドの放出をもたらすことを発見し、オピオイドペプチドはニューロペプチドの放出が周波数依存であることを意味する。

【0048】

また、彼ら（ジD、スイらを参照、側坐核のNMDA受容体は、ネズミのモルヒネ禁断症状に関係する。神経化学研究誌（2004年）29（11）: 2113-20）は、もし側坐核内に注入されれば、NMDAR作動筋ケタミンがモルヒネ禁断症状を薬で治療することを発見した。

【0049】

10

20

30

40

50

ジシェン ハン (ハン ジ - シェン . を参照、周辺電気刺激による中央ニューロペプチドの放出中の誘導。J 北京大学 [健康科学] (2002年) 34 : 408 413) は、ニューロペプチドの放出への電気刺激作用の影響に関する系統的な記述を提供した。

【0050】

神経再生への磁気刺激の影響についての多くの人々によって行なわれた初期の研究は、高い誘導にも係わらず、静的な磁気刺激は効果がないが (コルディオ PG . らを参照、ネズミの坐骨神経再生上の高輝度静磁場中の効果。形成外科医誌 (1989年) 83の(2) : 301 8)、神経再生に対する磁気刺激の影響が周波数依存であり (ルソファン Aらを参照、刺激性の再生磁界中のネズミの坐骨神経が依存する周波数。神経学実験誌 (1992年) 117 : 81 4)、カルシウムイオンキック抗物質 (MD600) が磁界によって神経再生の刺激を防ぐのを支援する (ルソファン A、カンジェ M . D600、Ca²⁺拮抗剤を参照、磁界による神経再生の刺激を防止する。ニューロレポート誌 (1992年) 9月3日 (9) : 813 4) のに対して、神経についての磁界刺激は、神経成長因子 (NGF) の活動およびレベルを改善し (ロンゴ FM、その他を参照、坐骨神経離断後の電磁場影響 NGF 活性およびレベル。J 神経科学研究誌 (1999年) 55の(2) : 230 7)、また、電気的な神経刺激が脳の放出するのを助長することは、刺激周波数 / 波形の組み合わせおよび NMDA 受容体に関連する神経栄養因子 (BDNF) を導き出し、それは連続的なより低い周波数 (1 Hz、480 のパルス) またはより高い周波数ではなく、高周波および小さい間隔 (0.5 ミリ秒のプラットホームおよび 100 Hz の周波数、および 75 のトレインまたは 300 のパルスまでを加えて、200 ミリ秒の間隔によって各々分離されたトレイン内の 4 つの波を有する矩形波) を有するパルス波形式であり、より広い間隔 (100 Hz、そして 3 または 6 までのトレインを加える 10 秒間隔によって各々分離されたトレイン内の 100 の波により) を有するより少数のトレイン (それは BDNF の放出を支援するが、NMDA 作動筋 D - AP - 5 によって抑制される) である (イソベル J . レバーらを参照、脳から引き出された神経栄養因子は、求心性神経線維刺激の特徴パターンによって、後角内に放出される。ニューロサイエンス誌 (2001年) 21の(12) : 4469 4477) ことを示している。

【0051】

これらはすべて、ある結合がカルシウムイオン、NGF、BDNF、LTP (LTD)、NMDA 受容体、電界と磁界の周波数などのような要因中にあることを示唆する。

【0052】

また、ローハン Mら (ローハン Mらを参照、MRI 型の刺激装置を使用している双極性鬱病のローフィールド磁気刺激。Am J 精神医学 (2004年) 161 (1) : 93 8) は、この磁気刺激によるように動物実験が抗うつ薬として効果を確認したことに基づいて、相当な統計的な感覚で、MRSI の中のあるシーケンスが双極性鬱病患者の気分を強化するというのを、精神医学の疾病の臨床調査で折に触れ発見した (カリョ W Aらを参照、ネズミにおける低エネルギー磁界中での頭蓋刺激の抗抑うつ剤に似た効果。生物学的精神医誌 (2005年) 57 : 571 - 6)。

【0053】

我々は、強制的な水泳 (抗うつ薬の影響を検査するあるいは確認するために通常用いられる学習能力がない動物モデル) の実験において、態度ガイダンスあるいは純粋な磁気刺激だけが知覚可能な効果を示さない一方、その後態度ガイダンスと組み合わせて (オープンフィールドのための 15 分)、磁気刺激が著しくモデル動物の抑圧的な類似動作を改善することを発見した。

【0054】

また、我々は、恐怖に条件付ける記憶消衰実験 (音響光学 (AO) の入力要求で足衝撃の後、単純な音響光学 (AO) の刺激に応じた条件反射が記録される) において、異なるパラメータが、確立している恐怖条件反射を強くするまたは弱めるように異なる結果に結びつくことができることを発見した。ある刺激が、否定的な出来事の記憶に干渉するのを支援することに注目されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

上述の概要および解析は、以下の2つの教示要点を与える。

【 0 0 5 6 】

第1に、正確な波形および高周波または複数の周波数成分の組み合わせを有する磁気刺激は、NMDA受容体のための安全な刺激手段として機能し、高周波を有する磁気刺激は、LTPを関連づけられたNMDARによって、重大な変化を複数の態様の中枢神経系にもたらし、ある条件（磁気刺激の後の態度ガイダンスなどのような）下のある自律神経・精神医学の疾病を治療するために、獲得、抽出、変形、再学習能力を高める記憶の補強のようなプロセスに影響を与えてもよい。

【 0 0 5 7 】

これは、正確な波形、高周波または複数の周波数 / 波形成分の組み合わせを生成することができ、rTMSと電気刺激作用の不足を克服できる臨床応用にふさわしい広面積相乗作用磁気刺激装置を開発するように促し、これにより、自律神経・精神医学の疾病の治療および予防のための新方式を提供する。

【 0 0 5 8 】

第2に、高周波を有する磁気刺激の影響、およびLTP、学習および記憶、神経伝達物質、記憶の消衰、ニューロペプチド放出、シナプス可塑性などのような多くの態様への複数の波形 / 周波数成分の組み合わせ上で行なわれるすべての研究は、知力を上げて、精神医学の病気を予防し、薬物依存でさえ放棄する、基本のインパクトを人類にもたらす可能性がある。

【 0 0 5 9 】

本発明の詳細な説明を、以下の具体的な実施例を参照して説明する。

【 0 0 6 0 】

図1に示すように、本発明の装置は、駆動回路、検出回路および主回路を含む駆動電源回路と共に、制御回路、駆動電源回路およびコイルを含んでいる。制御回路は、上位コンピュータと下位コンピュータを含む。上位コンピュータは実用化の中で作動するように一般的なPCまたは産業用PCであり、コマンドとパラメータを送信するRS232インタフェースを介して、下位コンピュータと接続して通信する。

【 0 0 6 1 】

ここで、上位コンピュータからコマンドとパラメータを受信するために、下位コンピュータはメイン制御集積回路としてデジタル信号処理(DSP)集積回路を採用し、その後、駆動回路に転送される対応するPWM信号を生成する。さらに、駆動回路と検出回路が下位コンピュータと主回路にそれぞれ接続され、コイルが主回路に接続され、その結果、制御回路はPWM信号を生成する。また、駆動回路は、コイル対を刺激し、かつ時変磁界を誘起して発生させるために絶縁ゲートバイポーラトランジスタ(IGBT)が時変電流を出力する主回路を駆動する。

【 0 0 6 2 】

その間に、検出回路は、主回路内の電圧および電流値をサンプリングし、主回路の動作状況をリアルタイムにモニタし、必要があれば出力PWM信号を調節し、あるいはコイルの損傷を防ぐために過電流の場合にはコイル回路を直ちに切り離す。

【 0 0 6 3 】

光カプラを含む駆動回路は、下位コンピュータと主回路との間で接続され、干渉信号を保護し、かつ主回路を駆動するために主として機能する。(回路の上述の記述された部分は、図示しない。)

【 0 0 6 4 】

主回路は、図3に示すように、整流器ブリッジBR1、5つのIGBT Q1 - Q5、および2つの電解コンデンサC2およびC3を含んでいる。電解コンデンサC2およびC3は、整流器ブリッジBR1の出力端子と平行して接続している。

【 0 0 6 5 】

IGBT Q1は、駆動回路の1つのパルス幅変調(PWM)端子PWM1に接続され

10

20

30

40

50

ているそのトリガー端子により、電解コンデンサ C 2 の陰端子と整流器ブリッジ B R 1 との間に接続される。

【 0 0 6 6 】

I G B T Q 4 および Q 5 は、駆動回路 (3 つの P W M 1 端子は独立している) の他の 2 つの P W M 1 端子に接続された、それらの 2 つのトリガー端末により、電解コンデンサ C 3 の陰端子と整流器ブリッジ B R 1 との間の連続的に接続される。

【 0 0 6 7 】

また、コンデンサ C 2 および C 3 は、他の 2 つの I G B T Q 2 および Q 3 の端子と平行しており、駆動回路の他の 2 つの P W M 端子 P W M 2 および P W M 3 にそれぞれトリガー端子を接続する I G B T Q 2 および Q 3 と接続する。

10

【 0 0 6 8 】

コイル L 2 は、I G B T Q 2 のエミッタと I G B T Q 3 のコレクタとの間で接続される。

【 0 0 6 9 】

変換回路は、コイル L 2 の両端子と平行に 2 つの共通 (入力) 端を接続しているリレー K 1 とともにリレー D P D T K 1、および別のパス上のノーマルクローズ端子に接続された 1 つのパス上のノーマルオープン端子、および 1 つの前のパス上のノーマルクローズ端子に接続された別のパス上のノーマルオープン端子を含んでいる。このように、4 つの出力端子は、2 つの出力端子からなる。

【 0 0 7 0 】

20

コイル L 3 は、2 つの接続 (出力) 端子に接続され、リレー K 1 のコイルは下位コンピュータの 2 つの制御端子に接続される。

【 0 0 7 1 】

I G B T は、離散的な I G B T 素子または統合 I G B T モジュールであってもよい。

【 0 0 7 2 】

また、駆動回路内の光プラの機能は、駆動機能に統合された I G B T モジュールによって達成されてもよい。

【 0 0 7 3 】

検出回路は、コンデンサ C 2 および C 3 の両端子と 2 つのコイル L 2 および L 3 を通して流れる電流との間の電圧を検出するために L E M 低電圧センサおよび電流センサを採用し、検出された信号にフィルタリング、増幅およびアナログ・デジタル変換を適用し、その後、検出された信号は下位コンピュータに転送される。(回路の上記部分は、図中に示されない。)

30

【 0 0 7 4 】

コイルは、共軸、並列で、対称的に配列された同一のコイル対であり、その構造は、R として推測される半径と、マクスウェル・コイル対を構成し、電流が反対方向内の流れを供給した時、2 つのコイル間の目標範囲内の直線濃度勾配磁界 (但し、電流が同じ方向内の流れを供給した時、目標範囲内のほとんど均一磁界) を生成する、

【 数 1 】

$$2a = \sqrt{3} R$$

40

となる距離とを、図 2 に示す。目標範囲には、人間の頭部サイズと一致する範囲がある。

【 0 0 7 5 】

上記コイルに反対方向に流れる電流が供給される場合に、ポイント O にある起点、および人間の頭部が可能な限り配置される $0.5 a$ となる半径により、線濃度勾配磁界は球面領域内に発生される。

【 0 0 7 6 】

さらに、半径およびコイルの巻数はできるだけ最小限にするべきである。その結果、駆動電源回路のハードウェアは、より少ない複雑さでより少ないパワー消費になりえる。それは実施するのがより簡単で、コイルに高周波磁場を生成する高い周波数電流に適応させ

50

るべき、より少ない熱を生成させる。

【0077】

ほぼ均一磁界を得ることができ、 $R = 180 \text{ mm}$ に設定する場合に、傾斜磁場の小さな線形性を断念することにより上記エルゴノミクス必要条件を満たすことができ、従って、好ましい実施例に適用できる。この場合、コイルが40回巻線を有し、各巻線の電流のピーク値が5 Aにセットされる場合、 0.5 G s / cm の傾斜磁場を中央部内で得ることができる。

【0078】

実際の応用例では、コイルを40回巻線にしておき、各巻線の電流ピーク値を40 Aに調整して、十分な治療効果を達成するために傾斜磁場を 4 G s / cm まで上げればよい。

10

【0079】

この他、下位コンピュータは、コイル電流の方向を変更し、かつコイル電流を同方向の流れに切り替えるために、本来の接続方向からコイルL3を逆方向に変換するようにリレーK1をコントロールしてもよい。これにより、中央部内の大きな磁気誘導さえ発生してもよく、その勾配を引き下げる間に磁界の均一性を改善してもよい。実用化においては、反対方向に流れる電流とは異なる効果に結びつく場合がある。

【0080】

操作の間、ユーザは、上位コンピュータによって作動するシステムに対して各パラメータを設定し、シリアルポートを介して下位コンピュータに上記各パラメータを送信する。

【0081】

20

下位コンピュータは、操作コマンドを受信する場合、コンデンサC2およびC3上の電圧を計算された理想値に到達させるために、まず第1にPWM信号を送信して、主回路Q1およびQ4をコントロールする。コンデンサC2およびC3上の電圧は、検出回路を介して下位コンピュータのA/Dコンバーターによって取得される。

【0082】

コンデンサC2およびC3上の電圧が理想値に到達する場合、下位コンピュータは、様々な電流波形式を生成するために異なるPWM信号を送信して、Q2、Q3のオン/オフをコントロールし、その結果、様々な対応する時変磁界を発生させる。

【0083】

30

主回路の制御は、電流の立ち上りフェーズ、維持フェーズ、および立ち下がりフェーズの、3つのフェーズに分割される。

【0084】

最初に生じる電流の立ち上りフェーズでは、Q2、Q3の両方が作動し、L2、L3が定電圧（それはC2の上の電圧と等しい）になる間、それらの電流がC2上の電圧変化により変化してもよい傾斜で直線的に上昇し、コイル内の最大電流がこのフェーズ内の時間変化により変化してもよい。

【0085】

次に生じる維持フェーズでは、Q3がオンのままである一方、Q2のスイッチをオン/オフに断続的に切り替える間、L2、L3の電流をほぼ安定レベル内に維持する。

40

【0086】

最終フェーズの立ち下がりフェーズでは、Q2、Q3が両方ともオフされる間、L2、L3の電流は選択されないが、D2およびD3を介してコンデンサC3を充電する。ここで、コイルL2、L3はC3上の電圧と等しい逆電圧が印加される端子を両方とも有し、コイルL2、L3の電流値が、C3上の電圧変化により変化する勾配を伴って、ゼロに減少するまで直線的に立ち下がることを意味する。

【0087】

この立ち下がりフェーズの後に、ゼロの電流期間が続き、新規の立ち上りフェーズが再びスタートすることにより、指定期間および正確な波形の周期的な時変電流を生成し、正確な波形で周期的な時変磁界を発生する。

50

【 0 0 8 8 】

動作に連動している場合、図 4 に示すように、制御回路は二等辺の台形波を生成するように構成され制御され、その後、二等辺の台形波の立ち上がりエッジおよび立ち下がりエッジに沿って、対応する時変磁界を発生かつ引き起こすために、コイル対に印加され、正・負の矩形パルスで電界は、このように医療必要条件を満たして、目標範囲で揺れる。

【 0 0 8 9 】

一実施例において、768 μ s のプラットホーム、128 μ s の立ち下がりエッジ、および期間（高周波）として1792 μ s を加える768 μ s のゼロ電流のプラットホームが128 μ s の立ち上がりエッジに続く。電流はコイル対の反対方向に流れ、1巻線当たりの電流ピーク値は、20 A（2Gs/cmの傾斜磁場に対応する）である。

10

【 0 0 9 0 】

また、複数の波形および周波数成分の組み合わせを実施し、そして、波形を出力し終了するための周期数の設計により、イントラトレイン周波数およびインタラトレイン周波数のようなパラメータを含む磁気刺激のトレインを構成することを可能にする。

【 0 0 9 1 】

例えば、上述の波形は、引き起こされた電界パルスが約558 Hz（すなわち、電界方向を無視する場合は約1116 Hz）のイントラトレイン周波数および約15 Hzのインタラトレイン周波数（リズム）を有するように、10期間の間出力され、その後27期間（それらはトレイン期間を構成する）の間は解除する。あるいは、同じ波形は、連続20期間の間刺激された後に90期間の間解除し、5 Hz（リズム）のインタラトレイン周波数を有していてもよい。上位コンピュータによって、ユーザは医療要求に従って異なる磁気刺激パラメータを設定してもよい。

20

【 0 0 9 2 】

自律神経の疾病または精神医学の疾病を治療するための、または脳機能を改善するための適用として、上述の磁気刺激は、それを必要とするあらゆる人（うつ病の患者などのような）の全体の脳に印加され、適切な期間の間連続的に維持されてもよい。

【 0 0 9 3 】

連続的な磁気刺激に関して、磁気刺激のトレインは20分より長く続けてもよいが、中断されない刺激は、NMDA受容体およびこのように導入された起こり得る副作用の活性化を超えるのを回避するために毎時間あまり長く続けるべきではない。

30

【 0 0 9 4 】

磁気刺激の連続は、例えば10秒ごとに2秒のように断続的に出力され、他の8秒では解除することにより、周期的に印加してもよい。

【 0 0 9 5 】

磁気刺激を受けているまたは受けた人々のために、態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスが、治療あるいは脳の機能改善の全過程を完了するために行なわれる。

【 0 0 9 6 】

例えば、磁気刺激を受けた人々は、新しい環境を体験してもよいし参加してもよい。あるいは、彼らは知力ゲームまたは問題解決を通して考えるための影響を与えてもよい。その問題は標準ライブラリとして具体的に表現され、社会科学または自然科学のカテゴリーまたは日常生活についての知識に属してもよい。その問題の組み合わせは、患者の学歴および知能指数に従って選ばれ、磁気刺激を受けた人によって解決してもよい。

40

【 0 0 9 7 】

あるいは、彼らは、特定の音楽あるいは映像による良性の刺激を経験してもよいし、または心理学の補助による良性の興奮で脳を維持してもよい。

【 0 0 9 8 】

態度ガイダンス、思考ガイダンスおよび心理的ガイダンスは、成功裡の解決を可能にする一方、患者に多少の発見を与えるような重要な機能がある。

【 0 0 9 9 】

50

図5は、反対方向に流れる電流をコイルに流すことで発生する磁界（半分だけを示す）の磁力線分布を示す図である。この図に示すように、目標範囲内の磁力線は、コイル501、磁力線502および人間の頭部が治療プロセスの間に入れられる目標範囲503を有する、線状の濃度勾配分布を有している。

【0100】

図6は、同一方向に流れる電流をコイルに流すことで発生する磁界の磁力線分布を示す図である。この図に示すように、目標範囲内の磁力線は、コイル601、磁力線602および人間の頭部が治療プロセスの間に入れられる目標範囲603を有する、ほぼ一様の分布を有している。

【0101】

実施例1と同一の構成を備える本発明の別の実施例2において、別の2つの波形の組み合わせは、制御回路の設定および制御によって生成される。その結果、図7に示すように、波形Bが2Hzの周波数を有し、3分続く間欠性の三角波である一方、波形Aが1000Hzの周波数を有し、3分続く連続的な鋸波となるように、上記コイル対は対応する磁界を発生する。

【0102】

これらの2つの波が、磁気刺激セッションを全体的に構成するために3つのサイクルおよび18分の交互配列によって発生した後に、上述の態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスが、自律神経・精神医学の疾病または脳機能改善の治療を完了するために行なわれる。

【0103】

磁気刺激後のガイダンスは「成功したストレス抵抗」によって修正し、否定的な記憶および視床下部の脳下垂体副腎皮質（HPA）の中樞のネガティブフィードバックパスを復元するか、反ストレス能力を高めることであるが、自律神経の疾病または精神医学の疾病を治療または脳機能を改善するための使用として、装置を用いる方法は、また磁気刺激前に態度ガイダンス、思考ガイダンスまたは心理的ガイダンスを行なうことを含んでもよい。磁気刺激前の上記ガイダンス（磁気刺激後のガイダンスと異なってもよい）は、ガイダンスによって脳内に格納され、同じことを示す否定的な記憶を抽出することを目的とする。

【0104】

上述の2つの好ましい実施例とは別に、本発明はまた、楕円形、矩形形状、立方形を含む他の適切な形状によるコイルを採用してもよい。あるいは、本発明は、間隔、巻数などのようなコイルパラメータを変更してもよいし、2つ以上のコイル対の組み合わせや、より大きなサイズのコイル、またはソレノイドを採用してもよい。

【0105】

また、本発明は、制御回路と駆動回路との制御によって、磁気刺激セッションを完了するために、より多くの波形、周波数および振幅の組み合わせを提供してもよい。

【0106】

例えば、二等辺の台形を含む電流のより多くの波形は、不等辺の台形、二等辺三角形、不等辺三角形などを含む磁界波形を引き起こす可能性がある。上記の出力電流は、1000Hz未満の周波数を有していてもよい。

【0107】

磁気刺激セッションは、複数の波形および複数の周波数成分の組み合わせによって完了してもよい。また、高周波（高い周波数）の場合には、反対方向に流れる電流、および低周波（低い周波数）の場合には、同じ方向に流れる電流を印加することも可能である。

【0108】

更に、主回路内のIGBTは、GRTなどのような他の完全に制御されたパワー半導体素子、またはパワーMOSFETもしくはGTOなどと置換してもよい。また、主回路はこれらの半導体素子の技術的特徴に適合するように変更すれば、主回路の機能を達成する。

10

20

30

40

50

【0109】

また、コイル内の電流が両方向に流れることを可能にするために、対応する駆動回路および制御回路と同様に、主回路にさらに2つのIGBTまたは他のパワー半導体素子を加えることも可能である。

【0110】

詳細な説明は、中枢神経系のための磁気刺激方法、および本明細書の本発明によって提供される装置に対して、具体例を用いて本発明の原理および実施例を説明している。

【0111】

当業者が本発明の原理による実施例および適用範囲の変形をなし得るが、上述の実施例に示す記述は、単に、本発明の方法および核心の精神を理解するのを助長するのが目的である。

10

【0112】

従って、この記述で開示された内容は、本発明を限定すると解釈するべきでない。

【図面の簡単な説明】

【0113】

【図1】本発明の実施例1による装置の回路のブロック図である。

【図2】本発明の実施例1によるコイルの構成の図である。

【図3】本発明の実施例1による主回路の図である。

【図4】本発明の実施例1によって採用される波形図である。

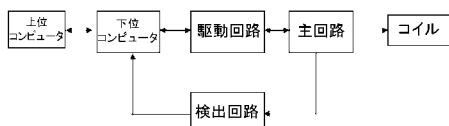
【図5】反対方向に流れている電流を有するコイルに電力を供給することによって発生する磁場の磁力線の分布の図である。

20

【図6】同一方向に、流れる電流を有するコイルに電力を供給することで発生する磁場の磁力線の分布図である。

【図7】本発明の実施例2に採用される波形図である。

【図1】



【図2】

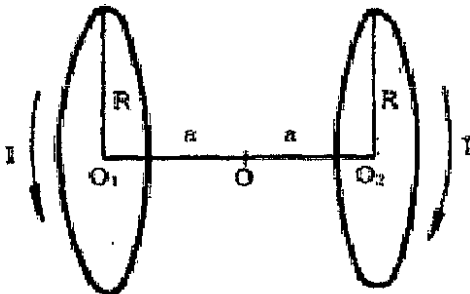


图 2

【図3】

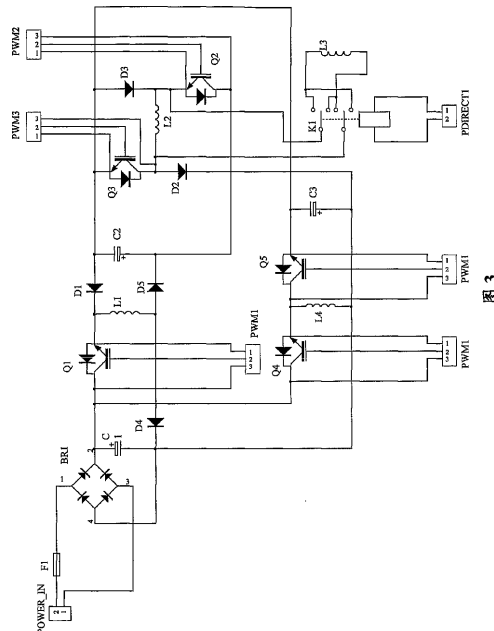


图 3

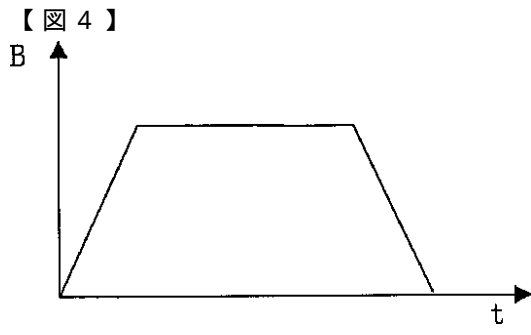


图 4

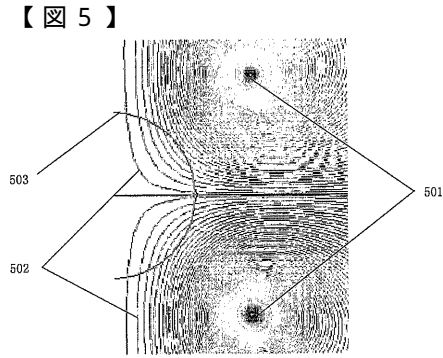


图 5

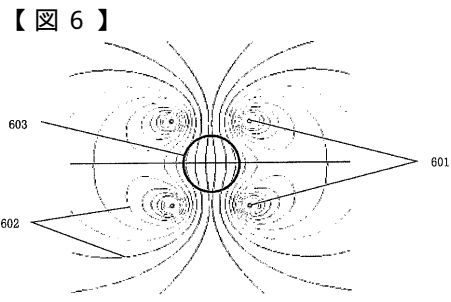
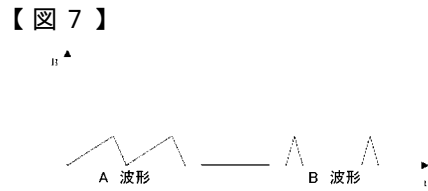


图 6



フロントページの続き

(72)発明者 徐 林

中華人民共和国 云南省昆明市教 場 本 路32号中国科学院昆明 劫 物研究所

審査官 大和田 秀明

(56)参考文献 特表2004-511314(JP,A)
特開2005-095591(JP,A)
特表2002-524161(JP,A)
特表2001-526947(JP,A)
特表2000-510747(JP,A)
特開昭53-053192(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 2/00

A61N 2/08