

# 科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料 〔研究進捗評価用〕

平成20年度採択分

平成22年4月 1日現在

研究課題名（和文）ソフトコンピューティング技術による「てんかん」原性域の  
特定と低侵襲治療法の確立

研究課題名（英文）Identification of Epileptogenic Focus by Employing  
Softcomputing and Establishment of Minimally Invasive  
and Definitive Surgery

研究代表者

山川 烈（YAMAKAWA TAKESHI）

九州工業大学大学院・生命体工学研究科・特任教授



研究の概要：[てんかん]は、反復性の発作を主徴とする疾患で、その発作は意識障害を伴い、突然に起こるので、致命的な外傷を引き起こすことがある。薬を服用しても発作が起こる場合は、頭蓋骨を開いて、脳の病巣を切除するのが一般的な治療である。これは、時折後遺障害を引き起こす。本研究では、脳を切除することなしに壊死させる方法で後遺障害を避ける。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：てんかん、低侵襲根治療法、瞬間凍結融解壊死、レーザー焼灼

## 1. 研究開始当初の背景

薬を服用してもなおかつ発作を止められない、いわゆる「難治てんかん患者」の数は、世界中に約1,360万人、国内に約25万人いるといわれている。この人たちに残された唯一の手段は、全身麻酔の下で頭蓋骨を開いて、「てんかん」の病巣である「てんかん原性域」を切除することである。しかし、この手術は時として、てんかん原性域の推定精度が悪いために、少し広めに切除せざるを得ない。これにより健全な脳も切除されるので、記憶障害、運動機能障害などの後遺障害を引き起こす。

## 2. 研究の目的

ソフトコンピューティング技術によって精度よく病巣を推定し、患者の負担とリスクの大きい開頭手術を避け、局部麻酔で頭蓋骨に開けた小さな穴から、マイクロ冷凍プローブを挿入し、瞬間凍結融解壊死によって病巣を破壊するか、あるいはその小さな穴からレーザーガイドを挿入し、レーザー光の集光加熱によって病巣を破壊する低侵襲治療法を開発する。病巣が播種状に広がっていたら、その全体を破壊することは大きな後遺障害を引き起こすことを意味するので、この場合は、破壊するのをやめて、てんかん波の発生と同時に10℃程度脳を冷却して、てんかん波を抑えるだけにする。これによって発作に至ることなく、日常生活が送れる。

## 3. 研究の方法

頭蓋骨に開けた小さな穴から挿入した電極で頭蓋内脳波を観測し、これをもとにソフトコンピューティング技術により、てんかん

原性域を精度よく推定する。推定したてんかん原性域を瞬間に凍結しかつ融解するためのマイクロ冷凍プローブを開発する。これは液化窒素やハイドロフロロカーボン等の冷媒の気化熱を利用する。プローブには、①脳内のてんかん原性域近くまで刺入した後、そこがてんかん原性域であるか否かを確認するための電気刺激を与える機能と、②誘発された脳波を誘導する機能と、③冷媒を注入気化させ、脳組織を凍結させる機能と、④その温度を計測する機能等を具備させる。一方、頭蓋骨に1mm以下の穴を開け、そこからグラスファイバーを挿入し、推定したてんかん原性域に狙いを定めてレーザー光を照射し、焼灼する。脳組織を焼灼するための最適な波長、パワー、時間等を調べる。さらに、このグラスファイバーを通して神経系刺激用の光を導入し、てんかん原性域であるか否かの確認も行えるようなシステムを考える。

## 4. これまでの成果

[1]8cm×12cm×2cm（深さ）の平板状均一寒天（単純な脳の平面モデル）内の任意の点で電位刺激を与え、この平板をカバーする最少数の誘導電極（四隅に設置した4つの白金電極）で電位分布を記録し、SORネットワークでその刺激電極の位置を推定した場合に、どの程度の推定精度が得られるかを調べた。また人間の頭蓋骨ファントムに埋め込んだ8個の誘導電極から得られた電位分布をもとに、SORネットワークで刺激電極の電流ダイポールの深さおよび方向（角度）を推定し、SORネットワークの有用性を示した。

#### [4. これまでの成果 (続き)]

[2]HFC (ハイドロフロロカーボン) を冷媒とする冷凍プローブを4種類(プローブ外径: 350  $\mu$ m~2.5mm, 二重同心軸および3重同心軸)試作した。



[3]ウシガエルの坐骨神経(有髄神経の神経束で外径は約1mm)を電流源パルスで刺激し、活動電位を発生させ、その直後と約10cm離れた場所で電位変化を記録すると、いずれの場合も活動電位が観測できた。そこでハイパワー半導体パルスレーザーを用いて、パルス幅1msec デューティレシオ0.05, ピークパワー0.73Wのレーザー光を5分間照射したところ完全に神経が破棄され、レーザー焼灼の有効性が示された。

[4]ペルチェ素子からなる脳内埋め込み型冷却装置を試作し、ラット大脳皮質のてんかん性異常脳波が20°Cの冷却で有意に抑制されることを示した。さらに、てんかん患者の焦点切除中に、てんかん原性域を冷却することにより、異常波の抑制と同時に脳内 glutamate, lactate の減少を確認

[5]硬膜下に低侵襲な手術で留置可能な形状記憶合金ガイドを用いた微小電極アレイを作成した。アカゲザルを使用した動物実験の結果、頭蓋骨に穿孔した直径7mmの穴から硬膜下に電極アレイを挿入することができ、硬膜下において体性感覚誘発電位を測定することができた。

#### 5. 今後の計画

SOR ネットワークを学習するのに必要な学習用データを臨床実験で得るには、頭蓋骨および脳の寸法・形態の個人的なバラツキを解消し、あらゆるヒトのデータを共通のデータベースとして扱えるような標準脳と、標準化した電極の位置が必要になる。これをベースに臨床データを蓄積し、SOR ネットワークの学習に利用する。測温、冷凍(冷却)、電気刺激、脳波誘導の4機能を持つマイクロ冷凍プローブの信頼性と制御性のさらなる向上と、冷たいレーザー光による病巣の破壊法の開発、さらにはそれらの臨床への応用を試みる。

#### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

<論文雑誌>

(1)Yuya Hirayama, Takeshi Yamakawa, Satoru Ishizuka, Zimin Lev

Grigorievich, Toshitaka Yamakawa, "Irreversible Blocking of Polar Excitations on Frog Sciatic Nerve Using Semiconductor Pulse Laser irradiation," Journal of Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems, Vol.3, No.4, pp.210-212, 2009.

(2)Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, Masami Fujii et al, "Epileptic Burst Measurement Using Microelectrodes Equipped On A Cryogenic Microprobe for Minimally Invasive Brain Surgery of Intractable Epilepsy," Journal of Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems, Vol.3, No.4, pp.76-79, 2009.

(3) Oku T, Fujii M, Nomura S, Kajiwara K, Suzuki M, "The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application," J Neurosurg, Vol.110, NO.6, pp.1209-1217, 2009.

(4)Saito K, Fujii M, Kajiwara K, Suzuki M, "Introducing Site Track: Continuous patient motion monitoring during stereotactic radiotherapy for the head," Vol.64, No.2, pp.110-122, 2009.

(5)Tanaka N, Fujii M, Nomura S, Suzuki M et al, "Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip," J Neurosurg, Vol.108, pp.791-797, 2008.

<受賞>

(1)古賀崇了, 堀尾恵一, 升井一朗, 山川 烈, 日本知能情報ファジィ学会 論文賞, 日本知能情報ファジィ学会, 2009年7月15日.

(2)Takeshi Yamakawa, Biomedical Wellness Award, SPIE Conference, SPIE Conference, April 13, 2009.

(3)Takeshi Yamakawa, IEEE Fellowship Award, IEEE(米国電気電子学会), January 1, 2009.

(4)Hiroshi Fujioka, Stereotactic and Functional Neurosurgery Resident Award, 米国脳神経外科コンgres, September 20, 2008.

(5)Takeshi Yamakawa, IEEE 2008 Fuzzy Systems Pioneer Award, IEEE, June 2, 2008.

<特許>

(1)山川烈, ジミン レフ, ジミン ヌラ, 国際特許, PCT/JP2009/000639, 2009年2月17日.

(2)山川俊貴, 山川烈, 国内特許, 特願2010-13482, 2010年1月25日.

(3)藤岡裕士, 藤井正美, 鈴木倫保, 斉藤俊, 国内特許, 特願2009-236290, 2009年10月13日.

(4)藤岡裕士, 藤井正美, 鈴木倫保, 斉藤俊, 国内特許, 特願2009-236291, 2009年10月13日.

ホームページ等

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~cadet/index.html>

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~yamakawa/>