

令和元年6月4日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05356

研究課題名(和文)皮質脳波・血液動態・脳表温の同時計測による高精度な脳外科疾患診断技術の開発

研究課題名(英文) Multimodal Assessment for Neurosurgical Diseases Employing Simultaneous Measurement of ECoG, Hemodynamics, and Temperature Distribution

研究代表者

山川 俊貴 (Yamakawa, Toshitaka)

熊本大学・大学院先導機構・助教

研究者番号：60510419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、硬膜下に留置できるほど薄く柔軟で、ECoG、NIRS、温度を多チャンネル同時計測可能なセンサを開発した。ポリイミド製フレキシブル回路基板の上に6極のECoG電極、6チャンネルのNIRSを構成する光電子素子群、6個の小型サーミスタを実装した。電子素子は生体適合性シリコン樹脂で封止した上で、センサ全体をパリレンコーティングすることで2週間に及ぶ頭蓋内への慢性留置に耐える生体適合性を実現している。外形は硬膜下ストリップ電極と同様のため、従来の硬膜下電極留置術と同様の手術手技で留置、計測が可能である。臨床研究において、てんかん性病態性脳活動の計測と、皮質拡張性抑制の計測に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

临床上の有用性が証明されている脳活動に関わる3種の情報を、一つのデバイスで同時に得る点に特徴があり、より多面的で信頼性の高い脳活動評価法の基盤的技術となり得る。提案手法は、難治性てんかんの術前・術中診断や、動脈瘤手術後の脳虚血・過還流に伴う脳血管攣縮の診断などには直接応用可能で、現行手法(硬膜下電極の慢性留置)と同等以下の侵襲でより信頼性の高い臨床診断材料が得られる。また、脳外科領域で近年注目されている病態である皮質拡張性抑制を継続的・多面的・定量的に観測する現状唯一の手立てとなることを示した。これらの成果は電子工学だけでなく臨床医学や基礎医学などの他分野の発展にも連鎖反応的に寄与し得る。

研究成果の概要(英文)：The development of a flexible multi-modal multi-channel probe for the simultaneous measurement of the NIRS, ECoG, and surficial temperature obtained from the cerebral cortex was carried out. Photoelectric bare chips for NIRS channels, miniature temperature-coefficient thermistors for measuring localized temperature variation, and 3-mm-diameter platinum plates for ECoG recording were assembled on a polyimide-based flexible printed circuit to create six channels for each modality. A conformal coating of Parylene-C was applied on all the channels except the ECoG to make the probe surface biocompatible. Results: As a first-in-human study, the simultaneous measurement capability of the multi-modality probe, with sufficient signal-to-noise (S/N) ratio and accuracy, to observe pathological neural activities in subjects during surgery and post-operative monitoring, with no complications two weeks since the implantation, was confirmed.

研究分野：医用工学、生体計測、回路とシステム

キーワード：マルチモダリティセンサ 生体埋込型デバイス フレキシブル回路

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

皮質脳波(EEG)はてんかんや脳腫瘍切除の術前・術中計測など脳外科疾患の診断に広く用いられており、動脈瘤手術の予後管理への応用も進んでいる。半導体微細加工技術を用いて電極の微細化、電極と計測回路の一体化による高精度化が進み、麻痺患者による技手操作が実現されるなど(Hochberg et al., Nature, 2012 他)大きな臨床的価値を生んでいるが、計測には開頭手術が必要で侵襲性が高いにも関わらず、直接的に得られる情報は脳の電氣的活動に限られる。一方、脳活動の指標は脳波の他にも脳温、血液動態、代謝などがある。脳温は、核磁気共鳴画像法(MRI)を用いて機能的疾患の病変部や病側の温度変化を計測する試みがなされており、時間分解能の限界により臨床診断には至っていないものの、有効性が見出されつつある。また血液動態については、近赤外分光法(NIRS)を用いて非侵襲で観測する研究(Watanabe et al., Neurosci. Lett., 1996 他)が行われてはいるものの、この手法も空間分解能と信号強度の低さが臨床診断としての確立の障壁となっている。開頭術中のレーザドップラー脳血流量プローブを用いた血流量変化と EEG の同時計測により、皮質拡張性抑制(CSD)という新たな病態に関する知見も得られているが(Dreier et al., Brain, 2009)、センサ形状が留置に適していないため慢性的な計測はできず、未だその詳細は解明されていない。脳表の温度や血液動態と電氣的活動(EEG)を、熱・光・電氣的に低ノイズな慢性埋め込み環境下で計測できれば、より高精度かつ多面的に脳活動を評価できる上、高い時間精度で同期した情報から、それらの相互相関性を明らかにすることができるので、複数の指標が複雑に絡み合って変化する CSD のような病態の解明にもつながる。

2. 研究の目的

脳外科疾患の術前・術中・術後診断において、多面的で信頼性の高い脳活動計測を実現するために、これまでに確立したフレキシブルデバイス製造技術をもとに、慢性留置下で皮質脳波・温度分布・血液動態を同時計測する、マルチモダリティ脳活動計測の基盤技術確立を目指し下記(1)~(4)の研究を実施する。

- (1) 高精度測温のための熱伝導シミュレーション技術開発とデバイスの最適設計
- (2) NIRS 計測部の光学設計とマルチモダリティ計測デバイスの基礎検証
- (3) ストリップ型マルチモダリティ計測デバイスの試作・検証と生体適合性・耐久性試験
- (4) グリッド型デバイスによる平面的計測への拡張と非侵襲 NIRS との比較
- (5) 各モダリティ間の相互相関性解析と診断プロトコルの確立(研究期間終了後)
- (6) 適応症例の検討と臨床研究(研究期間終了後)

以上により、測温精度 0.1℃、時間分解能 0.5 秒(それぞれ MRI の 5 倍、10 倍程度)で温度変化を計測し、酸化・脱酸化ヘモグロビン濃度計測精度 0.1μM、時間分解能 0.1 秒(それぞれ非侵襲 NIRS の 100 倍、同等程度)で血液動態の変化を可視化し、これらと皮質脳波を空間分解能 5mm 程度で同時計測する機能をもった、硬膜下に留置可能(厚み 1mm 未満)なマルチモダリティ計測デバイスを実現する。研究期間内に生体適合性や耐久性に関する試験を完了させ、研究期間終了後、連携機関と協力して診断プロトコルを確立し、早期に臨床研究に移行することを目指す。

3. 研究の方法

本研究の目標はフレキシブル基板上に光学素子、測温素子、電極を実装した埋め込み型デバイスによる NIRS・脳表温・皮質脳波の同時計測の実現である。まず、高精度測温を実現する解析手法と測温デバイスを研究期間当初に開発する。その後、各機能を 1 チャンネルずつ持つ基礎デバイスを試作し、疑似環境での評価および動物実験を通じて機能検証を行う。その結果をデバイス設計や解析手法にフィードバックして改良と検証を繰り返すことで、必要な計測精度での多チャンネル・マルチモダリティ計測を実現する。期間後半では、大型動物を用いた機能検証に加え、慢性留置を想定した安全性検証と耐久性試験に重点を置くことで、臨床応用に耐える性能と安全性を実証し、研究期間終了後速やかな臨床研究への移行を目指す。さらに、臨床用 NIRS 装置との比較により、提案技術の応用による NIRS を用いた非侵襲診断の精度向上について検討した。

4. 研究成果

上記の方法をもとに、下図のフレキシブルプローブを開発した。

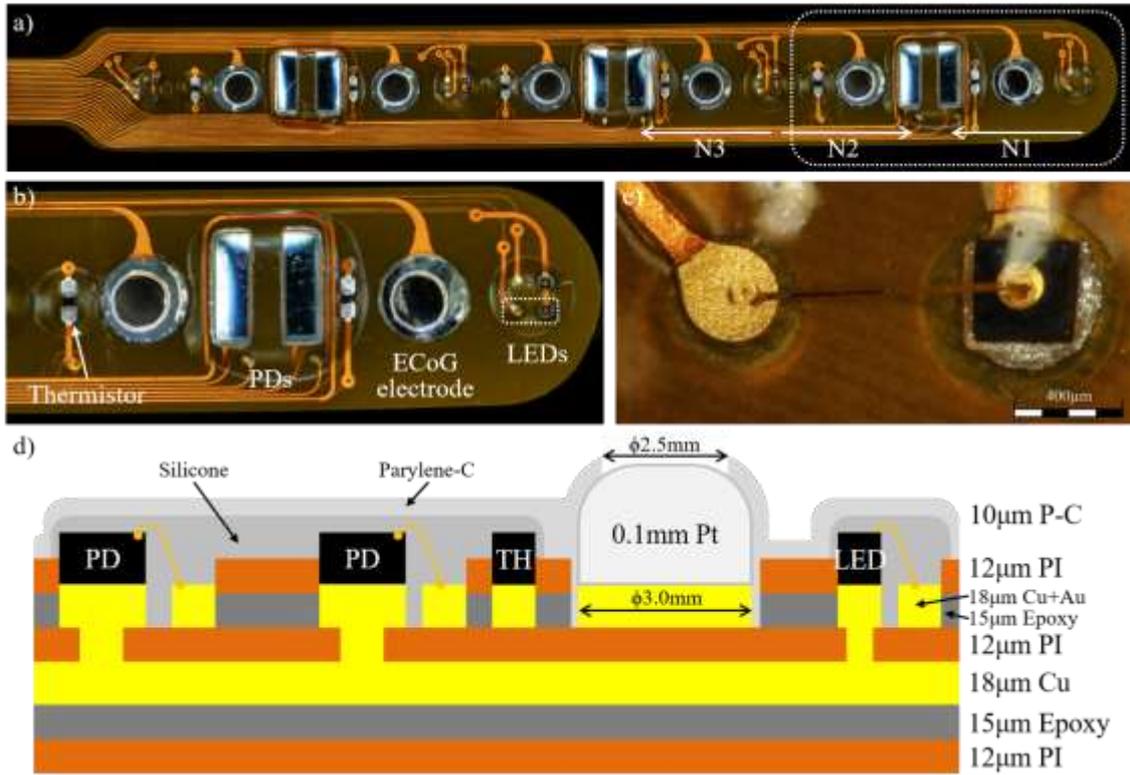


図 1 : 試作したフレキシブルプローブの顕微鏡写真(a-c)と断面模式図(d)

上記デバイスについて、ネコおよびサルにおける動物実験において機能性・安全性を確認した後、山口大学 IRB 承認のもと臨床研究を実施し、病態性活動の計測に成功した。

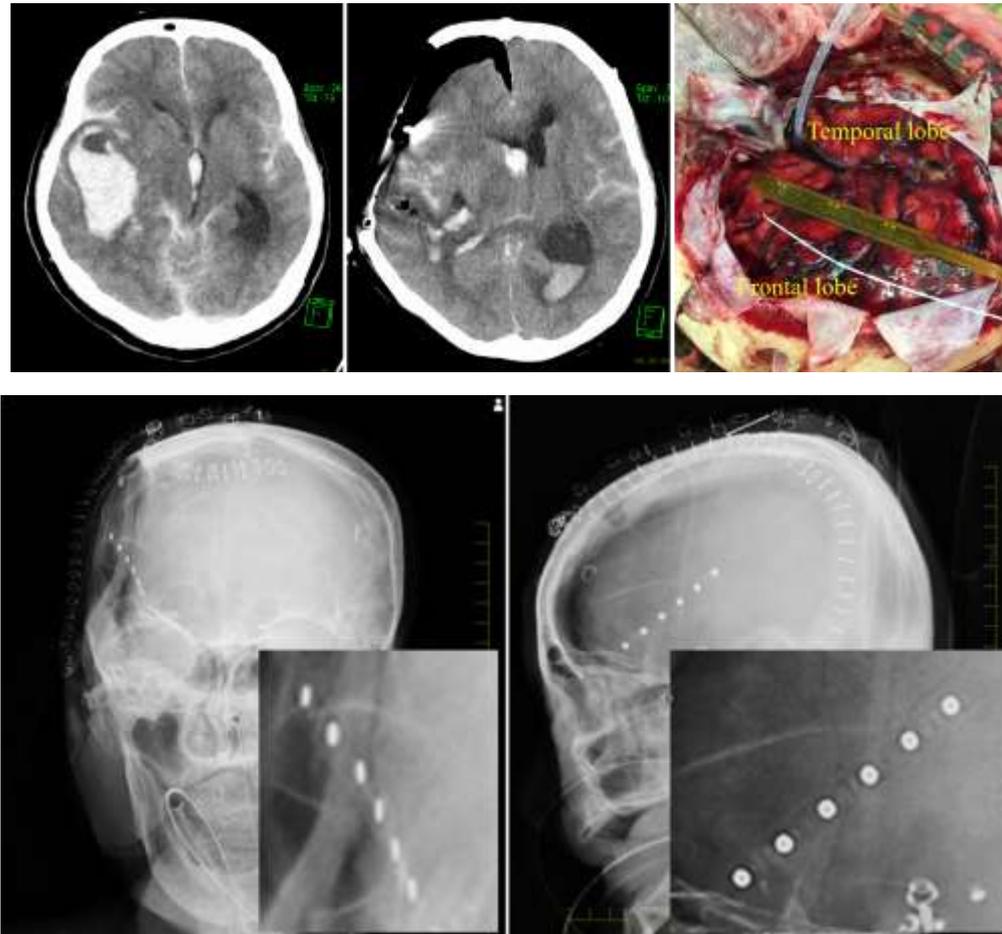


図 2 : くも膜下出血クリッピング術後の慢性留置下での計測

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- [1] Toshitaka Yamakawa, Takao Inoue, Masatsugu Niwayama, Fumiaki Oka, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki, "Implantable Multi-modality Probe for Subdural Simultaneous Measurement of Electrophysiology, Hemodynamics, and Temperature Distribution," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2019年2月(Early Access 版)
- [2] Kei Hata, Koichi Fujiwara, Takao Inoue, Takuto Abe, Takatomi Kubo, Toshitaka Yamakawa, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki, Manabu Kano, "Epileptic Seizure Suppression by Focal Brain Cooling With Recirculating Coolant Cooling System: Modeling and Simulation," IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Vol. 27, No. 2, 2019年2月
- [3] Koichi Fujiwara, Erika Abe, Keisuke Kamata, Chikao Nakayama, Toshitaka Yamakawa, Toshihiro Hiraoka, Manabu Kano, Yukiyoshi Sumi, Fumi Masuda, Masahiro Matsuo, Hiroshi Kadotani, "Heart Rate Variability-based Driver Drowsiness Detection and its Validation with EEG," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2018年11月(Early Access 版)
- [4] Tadashi Hamasaki, Motohiro Morioka, Koichi Fujiwara, Chikao Nakayama, Miho Harada, Kiyohiko Sakata, Yu Hasegawa, Toshitaka Yamakawa, Kazumichi Yamada, Akitake Mukasa, "Is hemifacial spasm affected by changes in the heart rate? A study using heart rate variability analysis," Clinical Neurophysiology, Vol. 129, No. 10, pp. 2205-2214, 2018年10月
- [5] Tomonobu Kodama, Keisuke Kamata, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Toshitaka Yamakawa, Ichiro Yuki, Yuichi Murayama, "Ischemic Stroke Detection by Analyzing Heart Rate Variability in Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model," IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering, Vol. 26, No. 6, pp. 1152-1160, 2018年6月
- [6] 藤原 幸一, 宮島 美穂, 山川 俊貴, "ウェアラブルデバイスとスマートフォンを用いたてんかん発作予知技術," Epilepsy, Vol. 11, No. 2, pp. 7-13, 2017年11月
- [7] Jaymar Soriano, Takatomi Kubo, Takao Inoue, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Michiyasu Suzuki, Kazushi Ikeda, "Differential Temperature Sensitivity of Synaptic and Firing Processes in a Neural Mass Model of Epileptic Discharges Explains Heterogeneous Response of Experimental Epilepsy to Focal Brain Cooling," PLoS Computational Biology, Vol. 13, No. 10, 26 pages, 2017年10月
- [8] Takao Inoue, Masami Fujii, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Yuichi Maruta, Tatsuji Tokiwa, Yeting He, Sadahiro Nomura, Yuji Owada, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Epidural Focal Brain Cooling Abolishes Neocortical Seizures in Cats and Non-Human Primates," Neuroscience Research, Vol. 122, pp. 35-44, 2017年9月
- [9] 藤原 幸一, 宮島 美穂, 鈴木 陽子, 山川 俊貴, 加納 学, "多変量統計的プロセス管理と心拍変動解析を用いたてんかん発作予知技術の開発," 計測と制御, Vol. 56, No. 7, pp. 526-529, 2017年7月
- [10] 伊部達朗, 平岡敏洋, 阿部恵里花, 藤原幸一, 山川俊貴, "運転中の能動的行為によるドライバの覚醒維持効果と運転安全性," 自動車技術会論文集, Vol. 48, No. 2, pp. 463-469, 2017年3月
- [11] Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Toshitaka Yamakawa, Erika Abe, Yoko Suzuki, Yuriko Sawada, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, Katsuya Ohta, Taeko Sasai-Sakuma, Tetsuo Sasano, Masato Matsuura, Eisuke Matsushima, "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 63, No. 6, pp. 1321-1332, 2016年6月
- [12] Erika Abe, Koichi Fujiwara, Toshihiro Hiraoka, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Development of Drowsiness Detection Method by Integrating Heart Rate Variability Analysis and Multivariate Statistical Process Control," SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration, Vol. 9, No. 1, pp. 10-17, 2016年1月

〔学会発表〕(計 29 件)

- [1] Toshitaka Yamakawa, "Wearable and Implantable Electronics for Health and Clinical Care," 5th International Conference on Nanoscience and Nanotechnology, 2019年3月, ※招待講演※
- [2] Shun Sakai, Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Optimal Lead Selection Method to Improve Detection Rate of R-R Interval in Multiple-Lead Electrocardiogram," 2018 IEEE Life Sciences Conference, pp. 171-174, 2018年10月

- [3] Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Robust R-Wave Detection Under Long-Term Measurement Using HRV Sensor System with Automatic Gain Readjustment," 2018 IEEE Life Sciences Conference, pp. 5-8, 2018年10月
- [4] Yuma Chihara*, Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, "Improving the Reliability of R-Wave Detection by a Microcontroller-Operated Wearable RRI Telemeter," IEEE EMBC 2018, 2018年7月
- [5] Yuya Ishihara, Toshitaka Yamakawa, "Evaluation of Implantable Cortical Multimodality Probe in a Feline," IEEE EMBC 2018, 2018年7月
- [6] Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, "Evaluation Gain Readjustment Function to Reduce Measurement Errors in Long-Term Measurement," IEEE EMBC 2018, 2018年7月
- [7] Miho Miyajima, Toshitaka Yamakawa, Koichi Fujiwara, Fumiya Sakane, Yoko Suzuki, Hiromichi Osoegawa, Michiyoshi Buniu, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, "Wearable ECG Monitoring System with Garment-type Sensor for Real-time Epileptic Seizure Prediction," IEEE EMBC 2018, 2018年7月
- [8] Fumiya Sakane, Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Yoko Suzuki, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, Taketoshi Maehara "Seizure Prediction Algorithms for Realizing Closed-Loop Treatment of Refractory Epilepsy," IEEE EMBC 2018, 2018年7月
- [9] Fumiya Sakane, Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Yoko Suzuki, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, "Generalized Epileptic Seizure Prediction and Mechanism Analysis by Using Heart Rate Variability," IEEE BHI 2018, 2018年3月
- [10] Shun Sakai, Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Optimal Lead Selection Method for Improving Detection Rate of RRI from Multiple Leads Electrocardiogram," IEEE BHI 2018, 2018年3月
- [11] Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Miho Miyajima, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Evaluating the Improvement Factor of R-Wave Detection Rate after Gain Readjustment," IEEE BHI 2018, 2018年3月
- [12] Sayaka Ogawa, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, Erika Abe, Manabu Kano, "Design of False Heart Rate Feedback System for Improving Game Experience," IEEE ICCE 2018, 2018年1月
- [13] Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Miho Miyajima, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Gain Readjustment Function to Reduce Measurement Errors in Long-Term HRV Monitoring with a Wearable Telemeter," IEEE LSC 2017, 2017年12月
- [14] Shun Sakai, Kento Shoji, Toshitaka Yamakawa, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Automatic Selection Method of Optimal Lead for R-R Interval Measurement from Multiple Leads Electrocardiogram," IEEE LSC 2017, 2017年12月
- [15] T. Yamakawa, K. Fujiwara, T. Hiraoka, M. Kano, Y. Sumi, F. Masuda, M. Matsuo, H. Kadotani, "Validation of HRV-Based Drowsy-Driving Detection Method with EEG Sleep Stage Classification," World Sleep Congress 2017, 2017年10月
- [16] Koichi Fujiwara, T. Kinoshita, Keisuke Kamata, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Missing RRI Interpolation Algorithm Using Just-In-Time Modeling Framework and Its Application to HRV-Based Drowsy Driving Detection," World Sleep Congress 2017, 2017年10月
- [17] Sayaka Ogawa, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, Hiroshi Kadotani, Masahiro Matsuo, Manabu Kano, "Estimation of Skin Blood Flow Change in Recumbent Position using Surface-Type Photoplethysmography Sensor," IEEE EMBC 2017, 2017年7月
- [18] Tomonobu Kodama, Keisuke Kamata, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Toshitaka Yamakawa, Ichiro Yuki, Yuichi Murayama, "A New Infarction Detection Method based on Heart Rate Variability in Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model," IEEE EMBC 2017, 2017年7月
- [19] Fumiya Sakane, Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Yoko Suzuki, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, "Seizure Prediction and Mechanism Analysis of Generalized Epilepsy based on Heart Rate Variability," IEEE EMBC 2017, 2017年7月
- [20] Toshihiro Hiraoka, Ibe Tatsuro, Erika Abe, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, "Wakefulness Keeping Support System for Drivers Based on Game Using Body Movement and Voice Input Command," IEEE EMBC 2016, 2016年8月
- [21] Keisuke Kamata, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Missing RRI Interpolation for HRV Analysis Using Locally-Weighted Partial Least Squares Regression," IEEE EMBC 2016, 2016年8月
- [22] Koichi Fujiwara, Erika Abe, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Individuality Reduction in Heart Rate Variability for Drowsy Driving Detection," IEEE EMBC 2016, 2016年8月

- [23] Miho Miyajima, Toshitaka Yamakawa, Koichi Fujiwara, Yuriko Sawada, Yoko Suzuki, Erika Abe, Manabu Kano, Satsuki Watanabe, Yoshiko Murata, Yutaka Watanabe, Taketoshi Maehara, Eisuke Matsushima, "Real-Time Epileptic Seizure Prediction System Employing a Wearable HRV Telemeter and a Smartphone," IEEE EMBC 2016, 2016年8月
- [24] Erika Abe, Hiroshi Chigira, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Development of Photoplethysmogram Sensor-embedded Video Game Controller," IEEE ICCE 2016, 2016年1月 ※ICCE Young Scientist Award受賞※
- [25] Toshitaka Yamakawa, Ryunosuke Kinoshita, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Miho Miyajima, Tadashi Sakata, Yuichi Ueda, "Accuracy Comparison of Two Microcontroller-embedded R-wave Detection Methods for Heart-rate Variability Analysis," APSIPA ASC 2015, 2015年12月
- [26] Erika Abe, Hiroshi Chigira, Koichi Fujiwara, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, "Heart Rate Monitoring by Pulse Sensor Embedded Game Controller," APSIPA ASC 2015, 2015年12月
- [27] Keisuke Kamata, Koichi Fujiwara, Tomonobu Kodama, Manabu Kano, Toshitaka Yamakawa, Noritaka Kobayashi, Fuminori Shimizu, "Development of Stroke Detection Method by Heart Rate Variability Analysis and Support Vector Machine," APSIPA ASC 2015, 2015年12月
- [28] Shun Esaki, Toshitaka Yamakawa, Masatsugu Niwayama, "Development of NIRS Probe based on LED Sensing That Enables Multimodal Integration," IEEE EMBC 2015, 2015年8月
- [29] Miho Miyajima, Koichi Fujiwara, Erika Abe, Yoko Suzuki, Yuriko Sawada, Toshitaka Yamakawa, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, Katsuya Ohta, Taeko Sasai-Sakuma, Tetsuo Sasano, Masato Matsuura, Eisuke Matsushima, "Epileptic Seizure Prediction based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability," IEEE EMBC 2015, 2015年8月

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

名称：硬膜下センサ

発明者：丸田雄一，井上貴雄，山川俊貴，庭山雅嗣，野村貞宏，鈴木倫保

権利者：国立大学法人山口大学，国立大学法人静岡大学

種類：特許

番号：6296606

取得年：2018年

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ：<http://www.cs.kumamoto-u.ac.jp/~yamakawa/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：鈴木 倫保

ローマ字氏名：Suzuki Michiyasu

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。