

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19896

研究課題名（和文）耳に入れた広帯域ノイズ音による頭蓋内圧の非侵襲計測技術の開発

研究課題名（英文）Development of a non-invasive measurement technique of intracranial pressure using wideband noise in the ear canal

研究代表者

村越 道生（Murakoshi, Michio）

金沢大学・フロンティア工学系・准教授

研究者番号：70570901

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：脳内の出血や脳脊髄液の循環不良は頭蓋内圧（intracranial pressure: ICP）の亢進を引き起こすため、常時監視が推奨される。しかし、その計測は頭部にカテーテルを直接挿入するなど侵襲性の高い方法に限られている。本研究では、外耳道を介したICPの非侵襲計測法の開発を目標とした。原理検証のため、聴覚-脳脊髄系モデルを開発し、ICP亢進が計測特徴量であるRFを増加させ、SPLを減少させることを確認した。次に成人に適用し、いきみによる脳圧亢進下にRFの有意な増加を認めた。さらに、頭部腫瘍摘出患者1例における計測に成功し、本技術が患者ICP計測に適用可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在実施されているICP計測は、頭蓋骨に穿孔をあげ脳室にカテーテルを挿入する必要がある等侵襲性の高い方法で行われており、患者の1～11%に感染症発症のリスクがあるとされている。加えてカテーテル留置中は臥床が必要であることから、患者のストレスや廃用などの問題がある。本品（TAIM）は、外耳道内に音を入射しその反射音からICPに応じた音響インピーダンスを算出するという極めてシンプルな非侵襲計測法であり、計測は1秒程度で完了する。そのため感染症や患者ストレスといった問題を同時に解消できる可能性がある。したがって、この手法は臨床現場の要望を叶える可能性を有しており、その社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：Intracranial hemorrhage and poor circulation of cerebrospinal fluid may cause an increase in intracranial pressure (ICP). Continuous monitoring is therefore recommended. However, measurement is limited to highly invasive methods such as direct insertion of a catheter into the head. In the present study, therefore, a non-invasive ICP measurement method via the external auditory canal was developed. For verification of measurement principles, we developed an auditory-cerebrospinal model and confirmed that increase in ICP leads to an increase in the RF and decrease in SPL. The system was then applied to adults and observed a significant increase in RF under increase in ICP caused by straining. Furthermore, a patient after head tumor resection surgery was successfully measured by this system, indicating that this technique can be applied to the ICP measurement in patients.

研究分野：生体医工学

キーワード：頭蓋内圧 ICP 非侵襲計測

1. 研究開始当初の背景

脳脊髄液は、基本的に頭蓋および脊椎内に限定された閉じた系に存在しており、そのため頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP) の計測は侵襲を伴うというのが臨床の常識である。これをなんとか非侵襲的に計測したいという臨床的要求があり、超音波を利用した手法やMRIを応用した手法が提案されてきているが、いずれも研究段階である。脳脊髄液が視覚器官と一部交通があることを利用した方法も提案されているが計測自体が難しく臨床応用には敷居が高い。また我々と同様に、耳から ICP 情報を得る試みも世界で数件報告がある。今後の成果に期待ができるものの、ベッドサイドでの日常的な計測には課題も多いと推察される。

一方で申請者が提案する手法は、外耳道内に広帯域ノイズ音を入射しその反射音から ICP に応じた音響インピーダンスを算出するという極めてシンプルな原理であり、計測は1秒程度で完了する。したがって、この手法は臨床現場の切なる要望を叶える可能性を秘めていると期待しており、その意義は極めて大きい。

2. 研究の目的

脳室およびくも膜下腔 (図1) を満たす脳脊髄液の圧力である ICP は通常 10 mm Hg 前後となる。ICP は脳容積 (1,100~1,300 cm³)、脳脊髄液容積 (130~150 cm³) および脳内血液容積 (60~80 cm³) の平衡によって決まるため、各種要因による脳内の出血や癌、脳脊髄液の循環不良は、これら容積の増大を引き起こし、その結果 ICP の増大 (亢進) を引き起こす (図2)。ICP 亢進は、脳実質を圧迫し、虚血や変形など脳機能障害に直結するため、常時監視・管理することが推奨されている (米国脳神経外科協会)。しかし現在のところ、ICP 計測は侵襲性の高い方法に限られている。すなわち、頭蓋骨直下に圧力センサーを直接埋め込む方法もしくは頭蓋骨に開けた穿孔より大脳皮質および白質を経て脳室に挿入したカテーテルの他端に圧力ゲージ取り付ける方法等である。そのため、処置を受けた患者の1~11%に感染症発症のリスクがあるとされている。非侵襲的に ICP を計測する技術の確立は急務である。

本研究では、耳の穴 (外耳道) を介した ICP の非侵襲計測法を提案し、その原理と測定精度を検証するとともに、ベッドサイドで使用可能なラップトップ型プロトタイプシステムを開発することを目標とする。

3. 研究の方法

1. 経外耳道的音響インピーダンスメーター (TAIM) の開発

内耳の蝸牛は2種類のリンパ液で満たされ、このうち外リンパ液は、蝸牛水管を介して脳室およびくも膜下腔と接続されている。また、他端はアブミ骨および他の2つの中耳耳小骨を介して鼓膜につながっている。その他の部位はすべて骨で覆われているため、外耳道から見た鼓膜側の音響インピーダンスは、原理的に頭蓋内圧 (ICP) に依存する。したがって、外耳道を介して計測される鼓膜側音響インピーダンスと ICP の間の関係が明らかとなれば、経外耳道的に ICP を非侵襲計測ができる可能性が高い。提案する装置 (経外耳道的音響インピーダンスメーター: transcanal acoustic impedance meter. 以下 TAIM (タイム) と略す) は、外耳道に挿入するプローブ内部に高感度マイクとイヤホンを搭載しており、音響刺激 (詳細は下記図4参照) によって鼓膜およびそこに連結する聴覚末梢-脳脊椎系を加振し、外耳道を音響管に見立てて反射音を一次元音響管理論により解析することで、音響インピーダンスを計測する。すなわち、ICP が亢進すれば音響インピーダンスは増加し、逆に低下すれば音響インピーダンスも減少すると推察される。このように音響インピーダンス計測に基づく ICP 計測を試みた例は国内外ともに皆無であり極めて新規性・独創性が高い手法である。

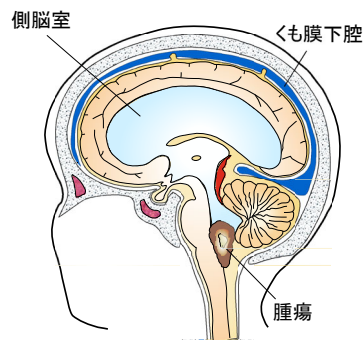


図1. 脊椎につながる脳室下部に腫瘍がある例。腫瘍により脳脊髄液の循環が妨げられ脳室が拡大している。

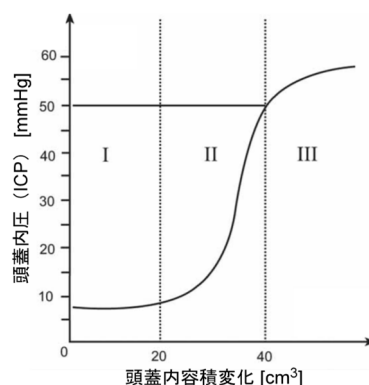


図2. 頭蓋内圧 (ICP) と頭蓋内容積変化の関係。頭蓋内の容積が 30 cm³ 以上増加すると (ステージ II) 急激に ICP が上昇する。

2. 聴覚-脳脊髄系シミュレータの開発と原理検証

非侵襲 ICP 計測技術の開発にあたり、その原理の検証には、人ではなく適切な「ICP 亢進モデル」が必要不可欠である。図 3 のように聴覚-脳脊髄系シミュレータ (物理モデル) を開発する。外耳・中耳モデルをベースに、これに耳小骨・内耳・脳室/くも膜下腔の 3 要素を追加する計画である。

3. プロトタイプ試作と精度検証

ラップトップ型プロトタイプ (図 4) を製作し、健康成人 10 名程度を対象に精度検証試験を実施する。ICP は、座った状態 (座位) から寝た状態 (仰臥位) に体勢を変えることおよび鼻をつまんで息む (バルサルバ法) ことにより変化させる

4. 研究成果

計測原理の検証にあたり、過去に我々が開発した外耳・中耳モデルをベースに、これに耳小骨・内耳・脳室/くも膜下腔の 3 要素を追加した聴覚-脳脊髄系シミュレータ (物理モデル) の開発を試みた。具体的には、各要素をプラスチックシリンジで作製し、鼓膜にはラップフィルムを用いた。さらに、内耳と脳室/くも膜下腔には、脳脊髄液および内・外リンパ液を模した生理食塩水を封入した。しかしながら、既成のシリンジや部品で作製したため、特に蝸牛水管などの細管の再現が困難であったこと、各部の接続が難しく液漏れ等を起こしたこと、および細管と大きなシリンジが複雑に接続された構造のために全体が不安定で壊れやすくなってしまったこと等が問題となった。そこで、外耳、中耳、耳小骨および内耳の各モデルを新たに 3D プリンタで造形する方法へ変更を試みた。なお、脳室/くも膜下腔は体積が大きいので、そのままプラスチック製シリンジを用いることとした。その結果、モデル各部を外形状が統一されたユニット構造とすることが可能となり、上記の問題を解決することに成功した。

完成させた聴覚-脳脊髄系シミュレータ (物理モデル) を用いて、計測原理の検証に取り組んだ。モデルを用いて ICP の亢進状態を模擬し、外耳道から見た鼓膜側の音響インピーダンスの変化を計測する。もし、ICP の変化に応じた音響インピーダンスの変化が計測されれば、想定していた「外耳道内音響インピーダンスが原理的に ICP の影響下にあるはずであり、もしそうであるならば、経外耳道的に ICP を非侵襲に計測できる可能性がある」という仮説の検証が達成される。ICP 変化時の振動振幅を測定したところ、1 kHz 付近において ICP 亢進により鼓膜の RF が増加し振幅が低下する様子が観察された。さらに、ICP 変化時の SPL カーブを測定したところ、ICP 亢進により RF が増加し Δ SPL が減少することが確認された。次に、成人 (18 耳) においていきみにより脳圧亢進状態を模擬した際の SPL カーブの測定を実施した。その結果 RF の有意な増加が確認された ($p < 0.05$)。これらの結果より、経外耳道的に ICP 変化を測定できる可能性が示唆された。

ここまでの実績を基に、当初計画を越えて、ICP 管理対象患者 (具体的には、くも膜下出血、重症頭部外傷、脳室内出血 (水頭症) など) での計測を試みた。さらに、音刺激および音解析の精度を高めるため、高精度オーディオインターフェースを用いたシステムの構築に取り組み、実際の臨床での使用に向けたユーザーインターフェースの設計にも取り組んだ。その結果、PC と USB ケーブル 1 本で接続するだけで使用可能な原理検証機を開発し、ベッドサイドでの使用が可能なものとなった。本学脳神経外科と連携し必要な倫理承認の下、頭部腫瘍摘出患者 1 例において、開発技術を適用したはじめての患者データ計測に成功した。このことは、本技術で患者 ICP 計測が可能であることを示唆するものである。今後は、この原理検証機を病院に常設し、継続して臨床データを積み上げ、その使用可能性の検証を進めていく計画である。

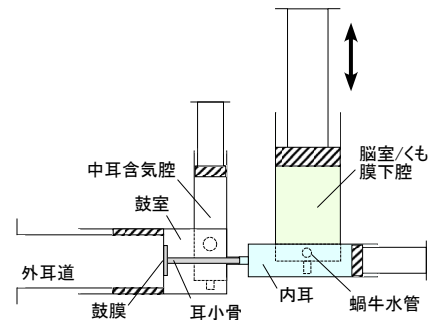


図 3. 聴覚-脳脊髄系シミュレータ (物理モデル). 外耳・中耳・耳小骨・内耳・脳室/くも膜下腔を模擬した物理モデル. 鼓膜は高分子ポリマー薄膜, その他の部分はプラスチック製シリンジ, 脳脊髄液および外リンパ液は生理食塩水で構成する. ICP はシリンジのピストンを上下させることで調整可能である.

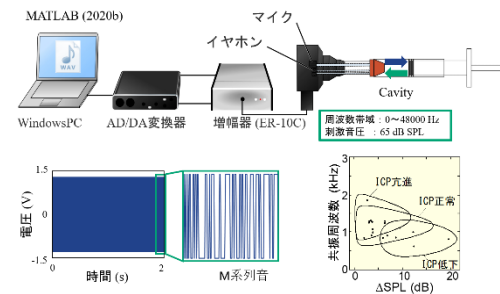


図 4. TAIM による ICP 計測. プロトタイプのイメージ (上). 刺激音には広帯域ノイズ音を使用 (左下). 音響インピーダンスデータをマップ化し診断基準とする (右下).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 戸辺昂佑, 村越道生
2. 発表標題 中耳動特性に基づく非侵襲的頭蓋内圧計測のための聴覚モデル開発
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオフィロンティア講演会, 宇部, 2023年12月16-17日
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 曲師綾香, 村越道生
2. 発表標題 中耳動特性に基づく頭蓋内圧 (ICP) 非侵襲測定法の開発
3. 学会等名 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会, 福岡, 2022年6月25-26日
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 頭蓋内圧計測装置、頭蓋内圧計測方法、頭蓋内圧計測のためのプログラム	発明者 村越道生, 曲師綾香	権利者 金沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-097259	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	杉本 寿史 (Sugimoto Hisashi) (20547179)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------