

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：17104

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2011

課題番号：20001008

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・継続研究員

研究者番号：00005547

研究成果の概要（和文）：

抗てんかん薬が全く効かず、いつ発現するかわからない発作の恐怖におびえているてんかん患者が国内外に全人口の約0.2%いる。これらの患者を救う道は、外科手術である。現在の外科手術では、「てんかん原性域」と呼ばれる発作の震源地の位置を脳波から推定し、それを切除しているが、後遺障害のリスクが大きい。本研究では、その「てんかん原性域」を精度よく推定し、頭蓋骨にあけた小さな穴から凍結プローブやレーザー焼灼プローブを刺入し、「てんかん原性域」を限定して破壊する後遺障害リスクの少ない外科手術法を考案した。

研究成果の概要（英文）：

The patients comprising about 0.2% of the total population, in the country or overseas, are insensitive to antiepileptic drug and left to the surgical operation. The operation often causes a residual disability because of its accuracy of epileptogenic focus estimation and extirpation with some margin. Our project was dedicated to seeking for the accurate estimation method of the focus and the surgical procedure including the flash freeze-thaw technology and the laser ablation technology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	261,400,000	78,420,000	339,820,000
2009年度	52,800,000	15,840,000	68,640,000
2010年度	75,700,000	22,710,000	98,410,000
2011年度	49,200,000	14,760,000	63,960,000
年度	0	0	0
総計	439,100,000	131,730,000	570,830,000

研究分野：ソフトコンピューティング，集積回路

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：難治性てんかん，抗てんかん薬，後遺障害，低侵襲治療法，てんかん原性域，逆問題，瞬間凍結融解壊死，レーザー焼灼

## 1. 研究開始当初の背景

てんかんは、人種、国籍、男女に関係なく、国内外で、総人口の約1%が罹患し、そのおよそ5分の1は、抗てんかん薬の全く効かない難治性てんかん患者で

ある。この患者たちは、いつ発作が起きるかという不安に駆られながら毎日を過ごしている。彼らに残された道は唯一つ。「てんかん原性域」と呼ばれるてんかん発作の震源地を探し出して、そこを切除するという外科手術である。

現在普及している外科手術のプロセスは以下のとおりである。患者への問診および、無侵襲計測法である頭皮脳波（髪の毛の上に電極を配置して取得する脳波）あるいは近赤外線分光法（NIRS）の測定結果をもとに、医師は、知識と過去の豊富な経験から、てんかん原性域のおよその位置と深さを推定する。次に、そのおよその位置の近くに頭蓋内電極を埋め込み（電極留置手術）、病棟で患者の行動と脳波を、ビデオカメラと脳波計で同時記録を行いながら、てんかん発作が起きるのを待つ。てんかん発作が起きると、そのビデオ画像と数10チャンネルの脳波記録をもとに、医師は、cmオーダーの精度で、てんかん原性域を推定する。推定したてんかん原性域を、高周波電流により焼灼するもしくは切除するために、再度、外科手術を行う。完全に発作を止めるためには、てんかん原性域を残さないようにすることが肝心である。しかしながら、てんかん原性域の推定精度はcmオーダーであるので、余裕をもって広めに切除もしくは焼灼する必要がある。その結果、健常な部位までも損傷を受け、記憶障害、感覚障害、運動障害などの後遺障害を引き起こすこともあり得る。

このような問題を解決するために、頭蓋内脳波をもとに、てんかん原性域を精度よく推定し、健常部位を損なわないように、てんかん原性域に局限して、脳組織を破壊できる手術法を、しかも患者の肉体的経済的負担を軽減するために、できる限り低侵襲の手術法を、考案する必要がある。

## 2. 研究の目的

上記の問題点を解決するために、次の二つの事項を研究目的とする。

(1) 皮質脳波からてんかん原性域を精度よく推定するアルゴリズムを考案する。

(2) 健常な神経組織を極力侵食しないように、推定したてんかん原性域に局限して組織を破壊する方法を考える。具体的には、①冷媒の気化熱を利用して、てんかん原性域を急激に凍結し、その後、体温まで上昇させて凍結組織を融解させる「瞬間凍結融解壊死」の方法を提案する。また別の破壊方法として、②レーザー光により、てんかん原性域を破壊する「レーザー焼灼」の方法も提案する。

上記のほか、当初の計画には含まれていなかったが、本特別推進研究を推進していく過程で良好な予備実験結果が得られたので、下記の2項目も本研究の目的として包含することにした。

(3) できるだけ侵襲性を低くして、脳波を計測するために、広く開頭手術をすることなく、頭蓋骨に直径数ミリ以下の穴を開け、そこから脳波計測のための多点電極を挿入し、頭蓋内に留置する低侵襲の手術法を考案する。

(4) 脳組織を凍結するのではなく、冷却することがてんかん波抑制に及ぼす影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 皮質脳波からてんかん原性域を精度よく推定するアルゴリズム

てんかん原性域で生起するてんかん様放電は電流ダイポールとみなすことができる。この電流ダイポールの位置と方向によって頭蓋内の電位分布が定まる。この電位分布を20個のPeg電極（経頭蓋骨電極）で測定し、これをもとに、てんかん原性域の位置を推定するわけであるが、ここに2つの問題がある。第1は、患者ごとに頭蓋骨（脳）の形状が異なることであり、第2は、各患者から得られる電流ダイポールの位置と方向と電位分布に関するデータ数に制限があることである。この問題を克服するために、SORモジュラーネットワーク型SOMを提案した。これは、個々の患者から得られるデータは少ないが、複数の患者のデータを利用することにより、システムを構築しようとするものである。また、現実にはてんかん原性域一つとは限らない。そこで複数の電流ダイポールが存在することを想定し、解サブ母集団間の個体の移行を取り入れた学習システムである「複数解空間競合型分散GA（Multi-space Competitive Distributed GA : mcDGA）」を提案し、その機能を調べた。脳波生成には、OpenMEEGシミュレータを使用した。

(2) てんかん原性域に局限した組織の破壊

### ① 瞬間凍結融解壊死

ハイドロフロロカーボン（HFC）の気化熱を利用した凍結プローブを試作した（図1参照）。プローブは、SUS340, Kovar, フレキシブルチューブからなる同軸3重構造で、先端に銀のキャップを持ち、中心に薬物注

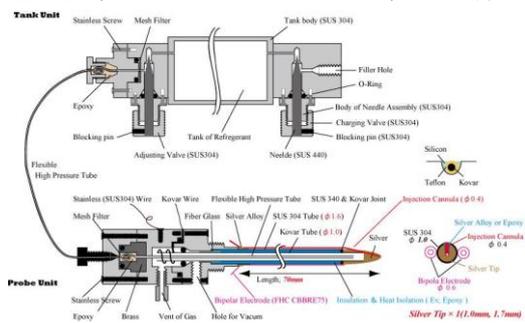


図1 試作した手のひらサイズの熱電対内蔵型頭蓋内瞬間凍結プローブ。

入用カニューレと両側に電気刺激・脳波誘導用双極電極を配置し、SUS/Kovar 熱電対内蔵の、5機能凍結プローブである。プローブは上下横方向、いずれの向きでも刺入して使用できるように、垂直に固定する冷媒タンクからはフレキシブル耐圧チューブで分離されている。この他にも、用途に応じて8種類の凍結プローブを試作した。ラットおよびアカゲザルの脳内に、ペニシリンG でてんかん原性域を形成し、これを試作した凍結プローブで壊死させ、その効果を確かめた。なお、冷媒は、R-410a (沸点-51.4°C)、HCFC-22 (沸点-40.8°C) の2種類を用いた。

## ② レーザー焼灼

(i) Ho-Yag レーザー (波長 2100nm, パルス幅 350  $\mu$ sec の単一パルス, パルスパワー 0.5~20w) によるウシガエル<sup>1</sup>の坐骨神経焼灼実験, (ii) 半導体パルスレーザー (波長 808nm, パルス幅 990  $\mu$ sec, パルス周波数 50Hz, パルスエネルギー 0.11~2.48mJ/pulse) によるラット海馬の電気刺激誘発てんかん波の伝搬阻害実験を行い、それらの有効性を確かめた。ファイバコアの直径は、いずれの場合も 1mm

## (3) 低侵襲頭蓋内多点電極留置法の開発

てんかん原性域推定を低侵襲かつ高精度に実現するためには、頭蓋内に多点電極を留置し、歪やノイズの少ない皮質脳波を記録する必要がある。頭蓋骨に開けた直径 1cm 未満の穿孔から、脳組織を傷つけることなく、硬膜下に挿入できる頭蓋内多点電極を開発した (図2参照)。直径 0.3mm の形状記憶合金ガイドに微小白金線 (直径 76  $\mu$ m) を用いて電極を実装し、PTFE 熱収縮チューブを用いて固定した。形状記憶合金ガイドは、常温では柔軟で、かつ 50°C を超えると図 2 (b)

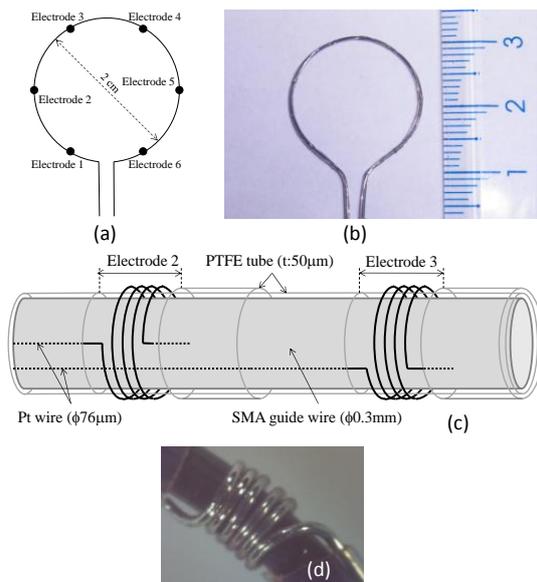


図2 試作電極のガイド形状と電極配置(a), 写真(b), 層構造(c), 電極部顕微鏡写真(d).

に示す形状に回復するよう記憶加工(熱処理)した。試作した電極の外径は 0.6mm で、硬膜下への挿入・留置においても問題無い程度に小型化できた。実際にアカゲザルの頭蓋内に低侵襲挿入した後、硬膜下で形状回復させ体性感覚誘発電位を計測し、電極の皮質脳波計測機能を検証した。

## (4) 脳局所冷却によるてんかん性放電の抑制

21世紀に入り、我々は、大脳の局所冷却の強力なてんかん性放電抑制効果を持つことを明らかにした。今回は、大脳皮質局所冷却法を応用した低侵襲なてんかん治療機器の開発を目指し、以下の基礎研究を行った。

### ① ラットにおける冷却のてんかん発作抑制効果および至適冷却温度

実験概略図を図3に示す。全身麻酔下で、SD ラット大脳皮質運動野にペニシリンG (2000 IU) を投与し、てんかん性放電を誘発した。投与後、局所脳冷却を行い、持続皮質脳波・脳表温度記録を実施した。また正常脳機能に影響を与えず、発作が抑制できる至適温度について検討した。脳表に冷却装置、温度計、脳波計を埋設した free-moving rat を用い、脳表にペニシリンG を注入することにより、部分てんかんモデルを作成した。脳表を 10-20°C に冷却し、発作頻度、てんかん性放電および運動感覚機能の変化を評価した。

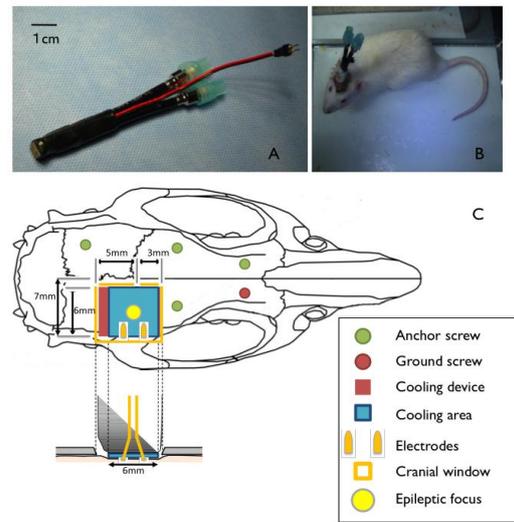


図3 実験概略図。A:冷却装置 B:free-moving rat C:冷却実験装置の概要。

### ② 霊長類を用いたてんかん発作に対する局所脳冷却療法の確立

雌ニホンザルに対し、左半球の運動野・体性感覚野を覆うチタン製冷却パッドを硬膜上に留置した。無麻酔覚醒状態のサルに、ペニシリンG を投与し、冷却パッド直下の運動野領域にててんかん原性域を形成した。局所脳冷却 (15°C) を実施し、てんかん性放電とけいれん発作に対する抑制効果を調べた。

#### 4. 研究成果

(1) 皮質脳波からてんかん原性域を精度よく推定するアルゴリズム

64チャンネルで得た脳波(電位分布), 60人分のデータを, SOR モジュラーネットワーク SOM の学習に利用した。学習の完了したシステムに頭部形状パラメータ, 64チャンネル脳波を与えると, 3mm以内の誤差でてんかん原性域を推定できた。また, てんかん原性域の数が3つある場合を例に挙げ, 解のサブ母集団 100 個の mcDGA で探索したところ, 通常の GA よりも少ない世代数で解の探索を可能にし, かつ, てんかん原性域の個数と位置を同時に求めることができ, その位置推定誤差は 0.3 mm 以下であった。

(2) てんかん原性域に局限した脳組織の破壊

##### ① 瞬間凍結融解破壊

試作した凍結プローブの先端で形成するアイスボールの大きさは, 冷媒の種類(それぞれの沸点)とプローブの直径で一義的に定まることが, 数値モデルおよび物理実験により明らかになった。ラットやアカゲザルの脳内にペニシリンGカリウムを注入して形成したてんかん原性域を, 試作プローブで凍結させた。凍結後しばらくは, てんかん様の脳波が観測されるが, やがて2週間もすれば, それも消失してしまった。その脳を灌流固定後, HE染色, トレイジブルー染色, KB染色を行い, 顕微鏡で組織観察を行った結果, 当該組織(てんかん原性域)が破壊され, てんかん波がおさまることが分かった。アカゲザルの凍結実験実施後最長5か月間の術後観察で, てんかん発作の再発は見られなかった。また, MRI装置内での使用を想定し, チタンで凍結プローブと冷媒タンクを試作し, それらがMRI画像に何ら悪影響を与えないことを確認した。

##### ② レーザー焼灼

(i) Ho-Yag レーザー(パルスレーザー)によるウシガエル坐骨神経の焼灼実験では, 図4のように, およそ5分間のレーザー照射で可逆的神経破壊が生じた。

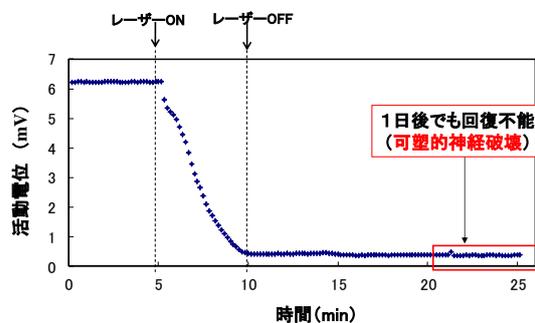


図4 ウシガエルの坐骨神経にHo-Yag レーザーを照射した場合の活動電位の変化

(ii) 半導体パルスレーザーによる, ラット海馬の電気刺激誘発てんかん波の伝搬阻害実験では,

0.18mJ/pulse 以上のパルスエネルギーで照射すると, 図5のようにレーザー照射領域で信号伝搬機能の破壊が生じるが, 照射領域以外では全く阻害されなかった。レーザー照射領域では, 外見上の変化は全く見られなかったが, HE染色と顕微鏡観察から, 細胞質の変性が認められた。このことから, レーザー照射部は破壊されたものとみてよい。

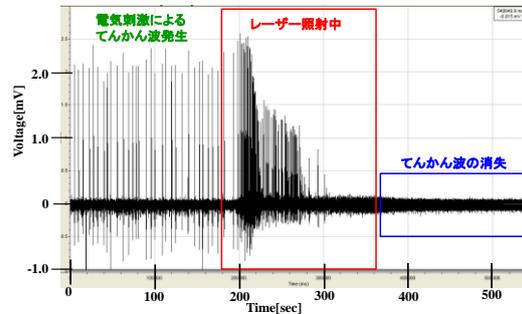


図5 ラット海馬スライスにおけるてんかん波の伝搬阻害実験

(3) 低侵襲頭蓋内多点電極留置法の開発

アカゲザルの頭蓋骨に穿孔した1cmの穴から電極を挿入し, 硬膜下で形状記憶合金ガイドを形状回復させることにより, 電極を展開し, 体性感覚誘発電位を計測し, 低侵襲な手法で皮質脳波が計測可能であることを実証した(図6参照)。

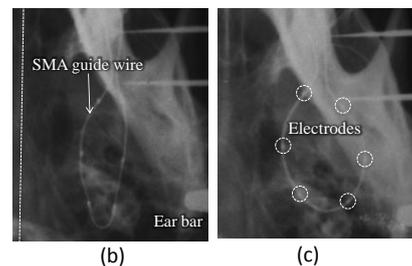
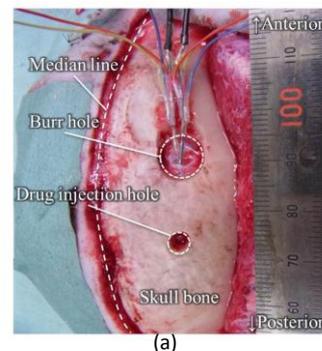


図6 電極挿入部位の写真(a), 挿入後(b)および形状回復後(c)のレントゲン写真

(4) 脳局所冷却によるてんかん性放電の抑制

ラットにおいて, てんかん性放電は $\alpha$ 波(9-14Hz)と $\beta_1$ 波(14-24 Hz)が主体であり, 20°Cの冷却により $\alpha$ 波,  $\beta_1$ 波の両方が有意に抑制された。15°Cの冷却ではてんかん発作頻度の抑制と運動機能の改善が

認められた。一方、10°Cの冷却により発作は顕著に抑制されたが、同時に神経機能の有意な悪化も認められた。雌ニホンザルにおいても、ペニシリンG (2000IU) を脳表に直接投与し、てんかん発作を誘発した。その後、脳表を15°Cで冷却したところ、てんかん波は有意に抑制され、それに伴い、けいれん発作も消失した(図7参照)。またこれらの冷却による効果は、装置の留置から3ヶ月経過後も維持された。以上の結果より、局所脳冷却は、難治性てんかんに対する画期的低侵襲治療法とつながる可能性のあることが示唆された。

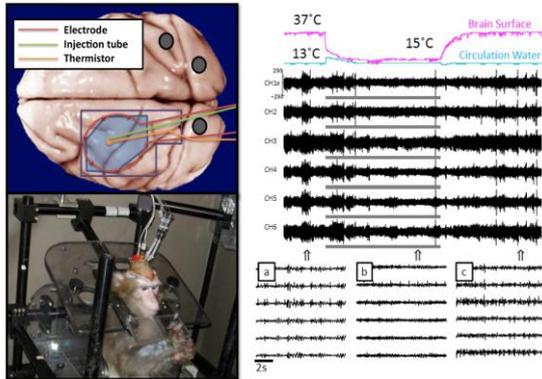


図7 薬物誘発てんかんモデル(雌ニホンザル): 15°Cの脳表冷却によりてんかん発作が抑制。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計44件)

- ① Hiroyuki Kida, Masami Fujii(2), Sadahiro Nomura(6), Takeshi Yamakawa(10), Michiyasu Suzuki(11) 他5名, "Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats," *Clinical Neurophysiology* (査読有) (in press).
- ② Satoru Ishizuka, Hiroaki Koga, Zimin Lev Grigorievich, Takeshi Yamakawa, "Cell Necrotization in Rat Brain by The Cryogenic Probe," *International Journal of Intelligent Computing in Medical Sciences and Image Processing* (査読有) Vol.18, 2012, pp.166-171.
- ③ Yuya Hirayama, Satoru Ishizuka, Zimin Lev Grigorievich, Takeshi Yamakawa, "Disappearance of Epileptic Bursts on Rat Hippocampal Slices by Using Laser Irradiation," *International Journal of Intelligent Computing in Medical Sciences and Image Processing* (査読有) Vol.18, 2012, pp.155-164.
- ④ M. Fujii, T. Inoue, S. Nomura, Y. Maruta,

Y. He, T. Yamakawa, M. Suzuki, "Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions," *Epilepsia* (査読有) Vol.53, 2012, pp.485-493.

- ⑤ Shudai Ishikawa, Tatsuji Tokiwa, Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, 他2名, "Multi-space Competitive DGA for Model Selection and its Application to Localization of Multiple Signal Sources," *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics* (査読有) Vol.15, No.6, 2011, pp. 1320-1328.
- ⑥ Toshitaka Yamakawa, Takeshi Yamakawa, S. Aou, S. Ishizuka, M. Suzuki, M. Fujii, T. Aoki, "Subdural Electrooculogram Measurement with a Minimally-Invasive Procedure using an SMA-Manipulated Microelectrode Array," *Advanced Materials Research* (査読有) Vol.222, 2011, pp. 313-317.
- ⑦ Yuya Hirayama, Satoru Ishizuka, Zimin Lev Grigorievich, Takeshi Yamakawa, Toshitaka Yamakawa, "Investigation of the mechanism of polar excitations on frog sciatic nerve by optical stimulation," *Advanced Materials Research* (査読有) Vol.222, 2010, pp. 281-285.

[学会発表] (計165件)

- ① Masami Fujii, "Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions," 2011 American Epilepsy Society Annual Meeting, 2011年12月1日, Baltimore Convention Center, USA.
- ② Toshitaka Yamakawa, "Cool the Brain: A novel strategy to control the abnormal brain activity," 12th International Young Scientists Conference Optics and High Technology Material Science, 2011年10月28日, Kyiv University, Ukraine.
- ③ Y. Maruta, "Identification of epileptic focus with multi-channel near-infrared spectroscopic topography(optic topography)," 29th International Epilepsy Congress, 2011年8月29日, Marriott Rome Park Hotel, Italy.
- ④ Takeshi Yamakawa, "Development of minimally invasive surgery for intractable epilepsy," SPIE Defense, Security Sensing 2009, 2009年4月16日, Orlando, USA.

[図書] (計15件)

- ① 藤井正美、鈴木倫保, 医歯薬出版, 『別冊・医学のあゆみ てんかん治療 Update 研究と

臨床の最前線 「てんかんの新しい治療：局所脳冷却療法」 2011, pp.116-122.

- ②藤井正美, 医学書院, 「今日の治療指針『てんかんの外科治療』」, 2010, pp.743-744.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計6件)

- ①名称: 脳信号計測システム、生体内計測装置及び脳信号計測位置制御方法  
発明者: 山川俊貴, 山川烈  
権利者: 国立大学法人九州工業大学  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2011/51237  
出願年月日: 2011年1月24日  
国内外の別: 国内および外国7ヶ国
- ②名称: 完全埋め込み型局部冷却装置  
発明者: 藤岡裕士, 藤井正美, 鈴木倫保, 斉藤俊  
権利者: 国立大学法人山口大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-236290  
出願年月日: 2009年10月13日  
国内外の別: 国内
- ③名称: 冷却操作用針状プローブおよび冷却操作システム  
発明者: 山川烈, ジミン レフ, ジミン ユ  
権利者: 国立大学法人九州工業大学  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2009/000639  
出願年月日: 2009年2月17日  
国内外の別: 国内および外国7ヶ国

〔その他〕

【受賞】(12件)

- ①山川烈, 功労賞, バイオメディカル・ファジィ・システム学会, 2011年10月29日.
- ②Yuya Hirayama, Inter-Academia2009 Young Researchers Award, 8th International Conference on Global Research and Education, 2009年9月16日.
- ③Takeshi Yamakawa, Biomedical Wellness Award, SPIE Conference, SPIE Conference, 2009年4月13日.

【報道関連】(21件)

- ①「てんかん治療に新しい手法」, NHK北九州「こんぼんは北九州」, 2011年12月20日放送
- ②「てんかん新治療法開発へ 九工大など開頭せず 針で患部破壊」, 読売新聞・山口版(夕刊), 2008年7月18日掲載

【公開行事】(5件)

- ①『「てんかん患者と家族のためのシンポジウム-てんかん治療の原点は新しい情報の収集と強い意志-」第2回CADETシンポジウム』, 2011年3月26日実施, 九州工業大学, 参加者数: 207名.
- ②“International Workshop on Advanced Epilepsy Treatment (CADET2009),” 2009年3月28-30日実施, 北九州学術研究都市会議場, 参加者数: 185名.

【ホームページ】

研究代表者のホームページ

<http://www.kyutech.ac.jp/professors/wakamatsu/w2/w2-2/entry-748.html>

6. 研究組織

(1) 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・  
継続研究員  
研究者番号: 00005547

(2) 研究分担者

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIIYASU)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 80196873  
山川 俊貴 (YAMAKAWA TOSHITAKA)  
静岡大学・工学部・助教  
研究者番号: 60510419

(3) 連携研究者

栗生 修司 (AOU SHUJI)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授  
研究者番号: 40150908  
石塚 智 (ISHIZUKA SATORU)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授  
研究者番号: 40124804  
堀尾 恵一 (HORIO KEIICHI)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授  
研究者番号: 70363413  
藤井 正美 (FUJII MASAMI)  
山口大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 90181320  
野村 貞宏 (NOMURA SADAHIRO)  
山口大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 20343296  
大和田 祐二 (OWADA YUJI)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 20292211

(4) 研究協力者

ジミン・レフ・グレゴリエビッチ (ZIMIN LEV GRIGORIEVICH)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・ポスドク  
研究者番号: 90380724  
常盤 達司 (TOKIWA TATSUJI)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・ポスドク  
研究者番号: 00636219  
井上 貴雄 (INOUE TAKAO)  
山口大学・大学院医学系研究科・学術研究員  
研究者番号: 80513225  
丸田 雄一 (MARUTA YUICHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 30543970  
藤岡 裕士 (FUJIOKA HIROSHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 20544737