

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25年 5月27日現在

機関番号： 15501
 研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2010～2012
 課題番号： 22591613
 研究課題名（和文） 大脳局所冷却装置を用いた術中脳機能マッピング法の確立
 研究課題名（英文） Development of intraoperative functional mapping
 using focal brain-cooling device
 研究代表者
 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

研究成果の概要（和文）：

覚醒下手術において従来行われている電気刺激に代わり、より安全な脳局所冷却法を用い、脳機能マッピングを行う手法を開発した。開頭終了後、言語野を電気刺激にて特定した。続いてペルチエ素子からなる脳冷却装置を用い言語野を冷却した。その結果、7℃の冷却により言語機能の抑制が観察され、復温後には回復した。また運動感覚野を7℃にて冷却するとSEPの有意な振幅低下が確認された。冷却に伴う有害事象は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

An electrical cortical stimulation (ECS) is commonly used for functional mapping in awake craniotomy. However, ECS with a high intensity has a chance to induce epileptic seizures. On the other hand, focal brain cooling (FBC) has a strong suppressive effect for seizures and is able to suppress normal brain function. The aim of this study is to develop a new functional-mapping method with a FBC device. We confirmed 7℃-FBC could suppress speech and sensory functions in awake craniotomy. This phenomenon was reversible and permanent neurological deficit was not happened.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

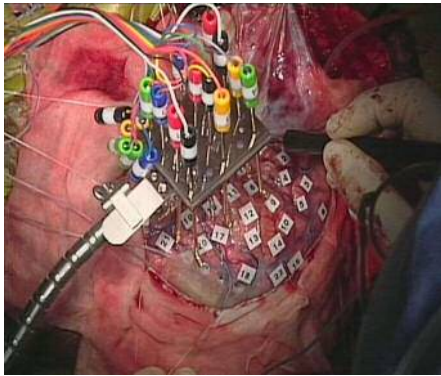
研究分野： 脳神経外科

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード： 脳冷却、脳機能マッピング、ペルチエ素子、言語機能、運動機能

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍、難治性てんかんなどの疾患に対して脳外科的治療（脳切除）を行う際、個々の患者において脳機能局在を詳細に評価（脳機能マッピング）することは、手術合併症を回避する上で非常に重要である。実際には、四肢運動機能障害を早期に検出するため運動誘発電位（motor evoked potential: MEP）や覚醒下手術による脳機能（言語野）マッピングなどを行ったうえで切除範囲を決定する手法が用いられている（下図）。



しかしいずれの方法も電氣的刺激を用いて局所脳機能の評価・モニターするものであるため、電氣刺激による痙攣発作の誘発、電氣刺激強度の設定に起因する測定結果解析のばらつきといった問題点があり、新たな技術の開発が望まれている。

2. 研究の目的

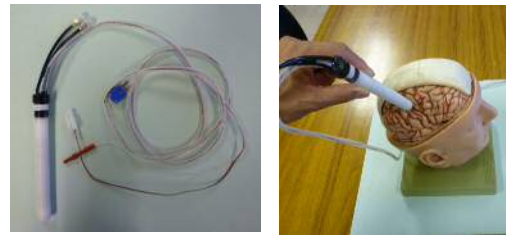
近年我々は、25℃以下の大脳局所冷却がてんかん発作抑制効果を示すことを報告、さらに脳表を 10℃以下に冷却することにより神経生理機能（運動）が抑制されることを確認している。以上の経緯から、我々は覚醒下手術において従来行われている電氣刺激に代わり、より安全な脳局所冷却法を用い、脳機能マッピングを行う手法の開発を目的に研究を行った。

具体的には、該当患者の覚醒下手術時に、脳冷却装置を用いて患者脳の運動野、言語野を冷却し、言語機能および運動機能の機能抑制に伴う一過性神経症状（運動野においては片麻痺、言語野においては失語）の出現、および冷却中止後の神経症状改善を評価する。

3. 研究の方法

本研究は学内倫理委員会の承認を受けて実施された。全身麻酔下にて病変摘出および脳機能モニタリングに必要な範囲での開頭を行う。開頭終了後、麻酔を中止し患者の覚醒状態を得る。解剖学的に予想される言語野あるいは運動野を中心に従来の方法である電氣刺激による脳機能マッピングおよびモ

ニタリングを行った。引き続き、ペルチエ素子からなる脳冷却装置を用いて、先に同定された言語野あるいは運動野を順次冷却した。冷却は脳表温を 15℃、10℃、5℃とし、冷却前、冷却中、冷却終了後の患者の神経症状（言語機能、四肢運動機能）の変化を観察、至適温度および冷却時間を検討した。言語機能は物品呼称および数唱で評価した。また運動機能および感覚機能は運動誘発電位 (MEP) および体制感覚誘発電位 (SEP) により評価した。さらに冷却部位および周辺の脳波を測定し、電氣的活性の変化についても観察した。これら全測定を 60 分以内に終了した。



検査実装図

4. 研究成果

冷却面の温度において 15℃、10℃では言語機能に変化は見られなかったが、7.5℃の冷却により冷却から 15 秒後に言語停止を認め、反復冷却により再現性を確認した（図 4-1）。

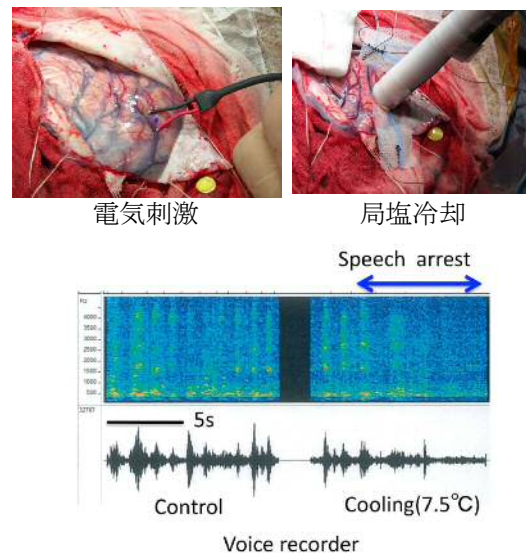


図 4-1

言語野皮質を電氣刺激し、言語機能を確認した後に、冷却を行い、言語機能抑制効果を確認した（図 4-1）。

運動誘発電位に関しては有意な振幅の変化を認めなかった。しかし SEP において、7℃の冷却により、振幅の低下を認めた（図 4-2）。

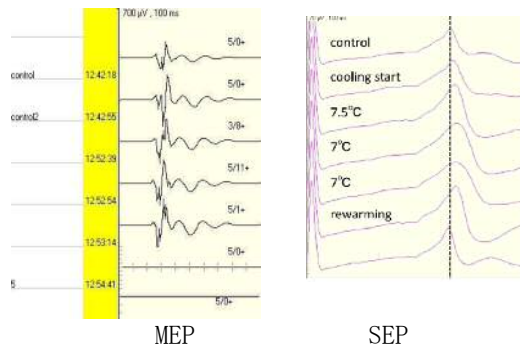


図 4-2

術後冷却による有害事象は認めなかった。温度制御面では冷却開始時に数秒間の一過性温度上昇(2.5℃)が認められたが、その後は安定した温度制御が可能であった。

以上より我々の開発したハンドヘルド型冷却装置は覚醒下手術における脳機能マッピングとして応用可能であることが確認された。

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 7 件)

- ① Kida H, Fujii M, Inoue T, He Y, Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M. Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats. *Clin Neurophysiol*. 123: 1708-13, 2012. 査読有
- ② Fujii M, Inoue T, Sadahiro Nomura S, Maruta Y, He Y, Koizumi H, Suzuki M: Cooling of the epileptic focus suppresses seizures with minimal influence on neurologic functions, *Epilepsia*. 53(3):485-493, 2012. 査読有
- ③ 藤井正美 : 難治性てんかん「大脳局所冷却療法」 *Medical Tribune*. 44: 24, 2011. 査読無
- ④ 藤井正美, 鈴木倫保 : てんかんの新しい治療 : 局所脳冷却療法, てんかん治療 Update 研究と臨床の最前線 : 116-122, 2011. 査読無
- ⑤ Fujioka H, Fujii M, Koizumi H, Imoto H, Nomura S, Suzuki M: An implantable, Focal brain cooling device suppresses nociceptive pain in rats, *Neuroscience Research*; 66 : 402-405,

2010. 査読有

- ⑥ Fujii M, Fujioka H, Oku T, Tanaka N, Imoto H, Maruta Y, Nomura S, Suzuki M : Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy, *Neurologia Med Chir*; 50(9) : 749-755, 2010. 査読有
- ⑦ Sano Y, Shimizu F, Abe M, Maeda T, Kashiwamura Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Obinata M, Kajiwara K, Fujii M, Suzuki M, Kanda T: Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. *J Cell Physiol*; 225:519-28. 2010. 査読有

[学会発表] (計 22 件)

- ① Y. He, M. Fujii, T. Inoue, S. Nomura, Y. Maruta, Y. Owada, H. Kida, T. Yamakawa, T. Tokiwa, T. Yamakawa, M. Suzuki. Local Brain Hypothermia Suppresses Perifocal Epileptiform Discharges Induced By Focal Cerebral Ischemia In Rats. 66th Annual Meeting and 4th Biennial North American Epilepsy Congresss. 2012. 11. 30-12. 4. San Diego USA
- ② 藤井正美, 井上貴雄, 賀業霆, 丸田雄二, 井本浩哉, 田中信宏, 奥高行, 藤岡裕士, 米田浩, 小泉博靖, 野村貞宏, 鈴木倫保, 山川烈 機能神経外科の新たなアプローチ : Thermal neuromodulation 日本脳神経外科学会第71回学術総会 2012. 10. 17-19 大阪国際会議場 (大阪)
- ③ 藤井正美 温度制御を用いた神経疾患治療法の開発-Thermal neuromodulationの提唱- 第20回九州・山口機能神経外科セミナー 2012. 8. 18-19 レイクサイドホテル久山 (福岡)
- ④ 野村貞宏, 藤井正美, 井上貴雄, 丸田雄二, 賀業霆, 木田裕之, 常盤達司, 山川烈, 山川俊貴, 鈴木倫保 局所脳冷却によるてんかん発作抑制のための至適冷却温度についての検討 第15回日本脳低温療法学会 2012. 7. 6-7 横浜シンポジウム (横浜)
- ⑤ 井上貴雄, 藤井正美, 常盤達司, 山川俊貴, 丸田雄二, 木田裕之, 賀業霆, 野村貞宏, 山川烈, 鈴木倫保 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 第21回脳神経外科手術

- と機器学会 2012. 3. 30-31 ホテル阪急 (大阪)
- ⑥ 藤井正美、井上貴雄、山川俊貴、常盤達司、野村貞宏、齊藤 俊、大和田祐二、山川 烈、鈴木倫保 局所脳冷却を用いた難治性てんかん治療装置の開発と臨床応用の実現 医に向けた医工連携 第 35 回日本てんかん外科学会 2012. 1. 19-20 東京ステーションカンファランス (東京)
- ⑦ M. Fujii, T. Inoue, S. Nomura, Y. Maruta, Y. He, T. Tokiwa, T. Yamakawa, Y. Owada, M. Suzuki. Cooling of the epileptic focus suppresses seizures with minimal influence on neurological functions. AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 65th Annual Meeting. 2011. 12. 2-6. Baltimore USA
- ⑧ 藤井正美、井上貴雄、貞廣浩和、井本浩哉、吉川功一、出口 誠、野村貞宏、梶原浩司、鈴木倫保、山川 烈 局所脳冷却を用いた術中脳機能マッピング法の確立 第 41 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2011. 11. 10-12 グランシップ (静岡)
- ⑨ 藤井正美、井本浩哉、井上貴雄、賀 業霆、丸田雄一、野村貞宏、鈴木倫保、山川 烈 てんかん外科のこれまでの歩みと新たな展開-低浸襲治療法の開発-日本脳神経外科学会 第 70 回学術総会 2011. 10. 12-14 パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑩ 藤井正美、井上貴雄、賀 業霆、井本浩哉、丸田雄一、小泉博靖、野村貞宏、常盤達司、山川俊貴、山川 烈、鈴木倫保 大脳局所冷却法 第 45 回日本てんかん学会 2011. 10. 6-7 朱鷺メッセ (新潟)
- ⑪ 藤井正美、井上貴雄、賀 業霆、貞廣浩和、丸田雄一、吉川功一、出口 誠、野村貞宏、梶原浩司、鈴木倫保、山川 烈 局所脳冷却プローブを用いた術中脳機能マッピング法の確率 第 9 回日本 Awake Surgery 研究会 2011. 9. 8 日石横浜ホール (横浜)
- ⑫ Inoue T, He Y, Fujii M, Fujioka H, Tokiwa T, Kida H, Imoto H, Maruta Y, Nomura S, Yamakawa T, Suzuki M. Inhibitory effects of focal brain cooling for motor cortical seizures in cats and nonhuman primates. 29th International Epilepsy Congress. 2011. 8. 28-9. 1, Rome Italy
- ⑬ Fujii M, Inoue T, Imoto H, Tanaka N, Oku T, Maruta Y, Koizumi H, Nomura S, Owada Y, Saito T, Yamakawa T, Tokiwa T, Yamakawa T, Suzuki M, Aliterative treatment of intractable epilepsy with focal brain cooling. 29th International Epilepsy Congress. 2011. 8. 28-9. 1, Rome Italy
- ⑭ 藤井正美 局所脳冷却法を用いた体内埋込み型てんかん治療装置の開発 新技術説明会 2011. 7. 28 キャンパス・イノベーションセンター東京 (東京)
- ⑮ 藤井正美、藤岡裕士、井上貴雄、貞廣浩和、吉川功一、出口 誠、野村貞宏、梶原浩司、鈴木倫保 術中脳機能マッピング用局所脳冷却プローブの開発 第 20 回脳神経外科手術と機器学会 (CNTT) 2011. 4. 8-9 あわぎんホール (徳島)
- ⑯ 井上貴雄、藤岡裕士、藤井正美、賀 業霆、常盤達司、井本浩哉、丸田雄一、小泉博靖、野村貞宏、山川 烈、鈴木倫保 プローブ型冷却デバイスの開発による術中ヒト海馬冷却 第 18 回九州山口てんかん外科研究会 2011. 2. 26 タカクラホテル福岡 (福岡)
- ⑰ 井上貴雄、藤井正美、藤岡裕士、小泉博靖、野村貞宏、井本浩哉、末廣栄一、大和田祐二、山川 烈、鈴木倫保 てんかん焦点の脳局所冷却における脳循環代謝について 第 34 回日本てんかん外科学会 2011. 1. 20-21 ANA クラウンプラザホテル広島 (広島)
- ⑱ Fujii M, Imoto H, Fujioka H, Maruta Y, Nomura S, Suzuki M: Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy: An overview of past studies. 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. 2010. 12. 3-7. San Antonio USA
- ⑲ 藤岡裕士、藤井正美、野村貞宏、大和田祐二、山川 烈、鈴木倫保 Thermal Neuromodulation: 温度による中枢神経疾患の治療法 社団法人日本脳神経外科学会 第 69 回学術総会 2010. 10. 27-29 福岡コンベンションセンター (福岡)
- ⑳ 藤井正美、藤岡裕士、田中信宏、奥 高行、野村貞宏、井上貴雄、鈴木倫保 脳冷却によるてんかんネットワークの制御 第 44 回日本てんかん学会 2010. 10. 14-15 岡山コンベンションセンター (岡山)
- ㉑ Fujii M, Fujioka H, Oku T, Tanaka N, Imoto H, Maruta Y, Nomura S, Suzuki M: Effect of Focal Brain Cooling On

Epileptiform Discharges in Rat. World Automation Congress, 2010. 9. 19-22, Kobe International Conference Center, Kobe

- ② 藤井正美 機能的神経疾患に対する温度制御システムを用いた治療法の開発
第 31 回関東機能的脳外科カンファレンス 2010. 9. 4 研究社英語センター (東京)

[図書] (計 5 件)

- ① 藤井正美、鈴木倫保、南江堂、機能外科療法 神経疾患-最新の治療-, 2012, 86-90
- ② 山下哲男、柏木史郎、藤井正美、にゅーろん社、脳神経外科診療のためのポケット分類集, 2010, 73
- ③ 藤井正美、医学書院、視床痛 (中枢性疼痛) 今日の治療指針, 2010, 710
- ④ 藤井正美、鈴木倫保、医歯薬出版、てんかんの新しい治療 局所脳冷却療法, 2010, 1062-1068
- ⑤ 藤井正美、医学書院、てんかんの外科治療 今日の治療指針, 2010, 743-744

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：大脳局所冷却プローブ及び脳機能マッピング装置

発明者：鈴木倫保 藤井正美 齊藤 俊
梶原浩司 吉川功一 野村貞宏

権利者：山口大学

種類：特許

番号：特願 2010-071321

出願年月日：2010 年 10 月 7 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIASU)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80196873

梶原 浩司 (KAJIWARA KOJI)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90253161
(H23→H24：連携研究者)

出口 誠 (IDEGUCHI MAKOTO)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：10452640

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

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