

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870471

研究課題名(和文) 局所脳冷却の各種脳外科疾患に対する至適冷却温度と冷却時間の統合的検討

研究課題名(英文) Relationship between optimal cooling temperature and cooling time required for the treatment of neurosurgical disease on the focal brain cooling

研究代表者

井上 貴雄 (INOUE, Takao)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80513225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：長期にわたる脳の局所的な冷却が脳外科領域における難治性神経疾患に対していかなる影響を及ぼすか調べた。適冷却温度と冷却時間の関係については、脳血流の長期にわたる低灌流状態が、冷却部位の脳実質に最も影響を及ぼした。したがって、冷却中の神経細胞群が虚血に陥りそうな場合は、冷却温度を積極的に上昇させることで灌流状態を回復させ、一方で、冷却温度上昇により脳が異常活動を呈し始めた場合は、再び脳温度を低下させるような、巧みな温度制御によって脳血流を良好に維持することが長期局所脳冷却には重要と考えられた。今後は、脳活動の正確なモニタリングと状況に応じた柔軟な温度制御技術の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：I have examined the effects of long-term focal brain cooling (LFBC) for intractable neurological disease. The relationship between the optimum cooling temperature and cooling time, LFBC has induced a serious impact on brain parenchyma by hypoperfusion. Therefore, when cooled neurons is likely to fall into ischemia, it was necessary to recover from the ischemic condition by raising the temperature of the brain surface. On the other hand, by increasing the cooling temperature, the brain has started to show again abnormal activity. LFBC requires new modulation techniques for maintaining the cerebral blood flow by changing the cooling temperature. Further research is needed to develop a feedback brain temperature control technology using multimodal brain signals.

研究分野：脳情報工学

キーワード：局所脳冷却 てんかん 脳波 脳温 ニューロモデュレーション

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞、脳・脊髄損傷、脳腫瘍、精神疾患、脳発達異常等の難治性神経疾患は、(1) 神経組織の破壊、(2) 異常な細胞増殖、(3) 神経ネットワークの構築異常といった病態により形成される慢性病変がひきおこす疾患である。これらの難治性神経疾患すべてに適応可能な治療法は未だ確立していない。1950年代から行われている低体温療法による脳保護手法は、特に慢性の難治性神経疾患へと移行する可能性のある、脳梗塞、脳・脊髄損傷に対しては一定の効果が有ることが分かっている。しかしながら、「合併症の誘発や体温コントロール不良といった問題点」があった。

山口大学医学部脳神経外科は局所脳冷却が有効なてんかん治療法になりうることを2000年代初頭より報告してきた(図1; Imoto et al. J Neurosurg 2006, Oku et al. J Neurosurg 2008, Fujii et al. Epilepsia 2012, kida et al., Clin Neurophysiol 2012).

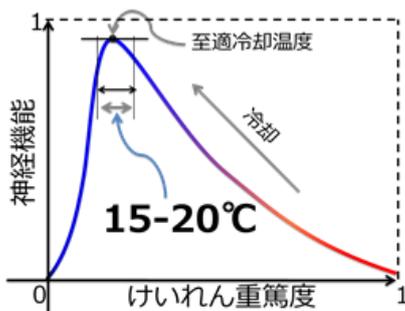


図 1

一方で、てんかんとどまらない効果として、脳梗塞急性期から亜急性期にかけては、ペナンプラと呼ばれる脳梗塞領域周囲の神経活動の Toxic な亢進によって起こる脳機能異常活動が、局所脳冷却によって抑制され、機能予後に効果的であることも分かってきた (He et al. Brain Research, 2012)。また、ラットにおける侵害受容性疼痛モデルに対し、体性感覚運動野冷却することで疼痛の閾値が下がることを見出した (Fujioka et al Neurosc Res, 2010)。

しかしながら、上記の慢性神経疾患において、短期的冷却を実施したとしても、その治療効果は冷却中のみであり、冷却をとめると、脳循環代謝によって急速に復温がおき、病態脳が再び姿を現す。てんかん発作であれば、発作が消失するまで冷却を実施することで比較的短い時間の冷却で対応可能であるが、その他の疾患においては長期に渡る冷却が必要となってくる。

脳の長期的な冷却に関する知見に関しては、一般的に低体温療法により検討が行われている。低体温療法は、1987年に Busto らが Rat を用いて脳温を 3~4℃低下させるの

みで虚血性神経細胞死が著名に抑制されることを報告してから (Busto J cereb boold Flow Metab, 1987), 重症脳損傷や脳卒中患者に対する脳保護療法として臨床応用された経緯がある。臨床で適用されている低体温療法では、24~72 時間の冷却が行われる。これによって、合併症を除けば、良好な機能予後が期待できる症例は存在するが、十分ではない。全身状態の維持のために、体温を 30℃以下に低下することは難しいことが理由の一つである。

一方、我々の局所脳冷却技術では、病巣とその周辺領域のみを 15℃まで局所的に冷却することで全身麻酔による集中管理をすること無く治療効果を引き出すことが可能であり、かつ短期的冷却では脳実質の冷却による損傷は起こらない。故に、局所脳冷却による長期冷却は低体温療法よりも安全な長期的持続的冷却を可能とし、かつ高い治療効果を引き出せるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、長期にわたる脳の局所的な冷却が脳外科領域における難治性神経疾患に対していかなる影響をおよぼすかを、行動学的・神経生理学的手法により調べることである。更に、冷却が脳実質に及ぼす影響とその安全性に関して評価する。局所脳冷却の至適温度域や短期的安全性に関しては多くの知見を得てきたが、数日間~1 週間にわたる冷却に対する治療効果・安全性に関しては不明であった。そこで、長期冷却の影響を検討するべく、正常脳から、てんかん、脳梗塞、神経因性疼痛といった難治性神経疾患への治療可能性について、ラットとネコを用いた動物実験により検討した。

3. 研究の方法

(1) ラットを用いた覚醒下慢性実験

局所脳冷却プローブの慢性留置を実施する。冷却プローブ以外に脳波電極、温度センサを併せて留置することで、冷却中の局所脳活動を計測し、覚醒下での慢性冷却が及ぼす影響を経時的に調べた。実験期間は冷却前期(1日)・慢性冷却期(5日)・緩徐復温期(1日)の合計7日間とし、実験期間終了後はすみやかに脳を摘出し、組織化学的評価を実施した。局所脳冷却デバイスには通常温度コントロールのしやすいペルチェ素子を用いるが、本研究では、冷却水の環流のみによる局所脳冷却を実施した。

(2) ネコを用いた麻酔下実験

ネコ実験において覚醒下での長期冷却実験はネコの運動性能、活動性、上肢下肢の可動範囲を考えると、実験途中で問題が生じる可能性が高い。よって、麻酔下での長期冷却実験を実施した。麻酔下実験では、十分なバイタル管理が必要であり、特に、呼吸管理は

脳循環代謝に大きな影響を及ぼすため、呼吸終末二酸化炭素飽和度、血中酸素飽和度、並びに、血ガス測定を実施することで、冷却以外の要因が実験結果に含まれることを可能な限り排除した。実験期間は手術・脳摘出までを含め3~5日間とし、うち最低1日間は冷却期間とした。冷却の前後には非冷却期と緩徐復温期を設けた。

4. 研究成果

(1) ラットを用いた覚醒下慢性実験

繰り返し実験を実施することで15℃での長期冷却は低灌流によって、てんかん様の異常脳波と右上肢における痙攣を伴う部分発作を確認した。実験終了後に、灌流固定した尿を評価したところ、完全に虚血を引き起こしていた(図2)。一方、30℃での長期冷却を実施したところ、5日間では、脳虚血や異常脳波は観察されなかった。長期に渡る局所脳冷却が引き起こす脳血流の低下は温度依存的であるため、長期冷却においては脳血流モニタリングを実施し、温度を制御することで冷却部位の血流量を調節し、虚血細胞死に至らないような方法を実施することが必要と考えられた。



図 2

(2) ネコを用いた麻酔下実験

麻酔下において、各種バイタルを計測することで、24時間の長時間の冷却に対する影響を調べた。24時間の冷却では、虚血巣の形成はなく、復温後も異常な脳活動は確認されなかった。また、バイタルに関しても制御下に置くことが出来た。脳機能の評価として体性感覚誘発電位(SEP)の記録を実施したが、長期冷却による影響として虚血性の応答である、SEP振幅の増大が確認されたが、最終的に消失することはなかった。また、麻酔から回復後、四肢の運動機能を確認するため、歩行を観察したが、異常は確認されなかった。最終的に灌流固定を実施したが、冷却部位における神経細胞への傷害は認められなかった。

(3) 考察

至適冷却温度と冷却時間の関係について、

脳血流の長期に渡る低下が、冷却部位の脳実質に及ぼす影響が最も大きく、冷却温度を調整することで、如何に脳血流を維持するかが重要である。一方で、1時間以内短時間の冷却では、脳血流の低下よりも、冷却による神経細胞の保護効果が強く現れることで、細胞死に至らないと考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1件)

Tatsuji Tokiwa, Takao Inoue, Masami Fujii, Satoru Ishizuka, Shuji Aou, Hiroyuki Kida, Yuichi Maruta, Toshitaka Yamakawa, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki, and Takeshi Yamakawa. "Penicillin-induced epileptiform activities elevates focal brain temperature in anesthetized rats", *Neuroscience Research*, 査読有, 76, 2013, 257-260

DOI: 10.1016/j.neures.2013.05.001

[学会発表] (計 3件)

- ① 井上貴雄他, 局所脳冷却を用いた霊長類けいれん誘発モデルに対する発作抑制と運動機能への影響, 第38回日本てんかん外科学会, 2015年1月15日, 都市センターホテル(東京都・千代田区)
- ② 井上貴雄他, ペニシリン誘発けいれん発作焦点領域における局所脳温度を上昇させる, 第47回日本てんかん学会, 2013年10月11日, 北九州国際会議場(福岡県・北九州市)
- ③ 井上貴雄他, けいれん誘発てんかんモデルに対する局所脳冷却の発作抑制効果と至適冷却温度, *Neuro2013*, 2013年6月22日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1件)

名称: 硬膜下センサ

発明者: 鈴木倫保、野村貞宏、丸田雄一、井上貴雄、山川俊貴、庭山雅嗣

権利者: 山口大学、静岡大学

種類: 特許

番号: 特願2014-107467

出願年月日: 2014年5月23日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：

[その他]
無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 貴雄 (INOUE, Takao)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80513225