

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：31305

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15487

研究課題名(和文) 胸腔鏡下磁気刺激による神経探索温存手術の研究

研究課題名(英文) Fundamental research of intraoperative nerve monitoring and sensing using magnetic utilization for thoracoscopic surgery

研究代表者

中野 徹 (Nakano, Toru)

東北医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：50451571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：胸腔鏡下食道癌手術において術中神経モニタリング法を機能温存や術中神経探索に応用するために磁気神経刺激用コイル、磁気センサーを試作し、電気および磁気励起条件と電気及び磁気測定条件を検討した。有髄神経特有の跳躍伝導の電気信号と周囲組織を伝導する電気信号を別々に測定する事が必要となり特徴的電気信号刺激を用いて非シールド下に非接触下に測定することが可能であった。磁束照射による神経刺激を誘発するには0.4T以上の磁束密度が必要であり、磁気応答特性として10ms以下の応答速度が必要であることが示唆された。跳躍伝導はコイルから発生する磁束によって短時間に発生する渦電流によって誘発されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to apply intraoperative nerve monitoring method to thoracoscopic surgery for esophageal cancer, coils and magnetic sensors for magnetic nerve stimulation were fabricated for preservation of function and intraoperative nerve search. Electric and magnetic excitation conditions and electric and magnetic measurement conditions were examined using these instruments. It was necessary and possible to separately measure the electric signal of the saltatory conduction peculiar to the myelinated nerve and the electric signal conducting the surrounding tissue under non-shielding environment. It was suggested that a magnetic flux density of 0.4 T or more is required to induce nerve stimulation by magnetic flux irradiation and a response speed of 10 ms or less is required. It was also suggested that the saltatory conduction would be induced by the eddy current generated by the magnetic flux generated from the coil in a short time.

研究分野：食道外科

キーワード：外科 機能温存 反回神経 食道

### 1. 研究開始当初の背景

胸腔鏡下食道切除術は近年普及する一方、操作に高い技量を要し、特に反回神経麻痺の発現頻度は標準的開胸手術に比較して多いといわれている(井上、他 手術、1998)。腹臥位の食道切除術も導入され、中下縦隔の術野展開がきわめて良好となり、呼吸器合併症が少ないことが報告されているが、反回神経麻痺の頻度は減少しておらず(Lin J, et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013, Kaburagi, et al. World J Surg. 2014)むしろ左反回神経周囲のリンパ節郭清手技の難易度は高くなっている。反回神経麻痺は嘔吐あるいは呼吸困難のみならず、誤嚥や肺炎の原因となるため食道癌手術の大きな課題である。術中の非侵襲的神経探索と神経機能モニタリングにより声帯機能温存を可能とする新しいデバイスの登場が本手術の課題を解決しようとする。

脳外科領域や甲状腺外科領域では従来より神経電気刺激による術中声帯機能モニタリングが行われているが(JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014. Pisanu, et al. J Surg Res. 2014) 神経を電気刺激する際には神経周囲を剥離し露出する操作が必須である。そのため電気パルスによる神経刺激は声帯機能温存には寄与しておらず、術後声帯麻痺の予測にとどまっている。

1985年にBarkerらにより、世界で初めて経頭蓋大脳磁気刺激(体外刺激)が行われ、神経磁気刺激装置は、痛みを伴わない非侵襲的な刺激法として広く普及し、中枢運動神経系の診断及び神経伝達の基礎研究として使用されている。東北大学の出水らは脳血管障害による麻痺肢の機能回復を促進するため体外から磁気刺激リハビリテーションを開発している(J Rehabil Med. 40: 49-54, 2008)。コイルに流れた電流により磁場が発生するが、この磁場は生体の電気的特性の影響を受けず、また骨や軟部組織、衣服や空気さえも通過する。これらの知見より、神経を露出せずに神経の刺激と神経の活動電位を計測する方法を確立することが期待できる。非侵襲的に神経走行を探索し、安全に反回神経機能を担保した郭清操作をサポートする有力な手術器を研究開発するための基礎的研究が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、抹消神経に非接触的に電磁界パルスを与える方法を試みることで非侵襲的に神経の活動電位を生じさせることを試みる。この方法によって励起する跳躍伝導は神経繊維に沿って超微弱電磁界を発生させることがわかっている。しかし発生する電磁界強度は $0.12 \times 10^{-9}$  T (テスラ)程度であることが報告(Magnetic Field of a Nerve Impulse: First Measurements, John P. Wikswold et al., Science, Vol208(4439), pp53-55, 1980)されているの

で、跳躍伝導由来の電磁界を計測するためには地磁気や手術室のバックグラウンドの磁気がノイズとして影響してくる。本研究では超高感度磁気センサーと新しいパターン検出技術を駆使して検出する装置を研究開発する。この装置では、組織を損傷するなどの副次的障害を防止するため、末梢神経に特有の跳躍伝導の特性の解析結果に基づき、他の組織を伝導する電磁界との特性の相違を識別し、目的とする反回神経の探索時に神経が基幹か末梢かを選別する機能を統合する。

反回神経麻痺は胸腔鏡下食道癌手術の極めて重大な合併症であり、声帯機能障害のみならず、誤嚥、肺炎等の重篤な病態をもたらすので、確実な無侵襲の術中神経探索が必要である。麻痺の原因は神経走行の誤認、非認識下での神経近傍でのエネルギーデバイスの使用による熱損傷などが原因と言われている。この装置は、集積技術により超小型化して、手術器具の先端に装着し、対象とする神経の損傷、誤切断を防ぐ安全装置として開発するための基礎を形成する。さらに食道癌のほか、前立腺手術や神経機能温存や走行を探索する必要のある種々の手術に幅広く応用できる。

### 3. 研究の方法

本研究計画では、抹消神経が刺激された時の跳躍伝導の特徴と伝導特性を明らかにする。神経を励起するための電源装置や励起コイル、神経の跳躍伝導を検出するための磁気センサーと検出装置を試作し神経探索に必要な刺激と計測の確立を動物実験で行っていく。

#### 1)

内視鏡外科用コイルの開発を行う。

装置の小型化と細径化。経1mm程度の抹消神経に対応できる磁場作成を可能とする為、磁気シミュレーションを行い作成する。先行研究を参考にし、パルス頻度20Hz前後、0.1テスラ前後で出力調節可能なコイルを作成する。

磁気刺激装置の磁性工学的検討。コイルのサイズを含む形状とそれに通電するパルス電流、パルス頻度による磁束密度を計測し、内視鏡外科用コイルの磁性工学的特性を明らかにする。

胸腔鏡下で操作可能な神経磁気刺激装置の作成。内視鏡外科用コイルを長さ30cm、径10mmの筒状構造物(対壁通過用トラカールに対応可能)に装着する先端のカバーを含めて材料工学的に検討する。カバーはポリスチレン、ポリプロピレン等を考慮する。筒状構造については当初ステンレスを使用する場合によってはエルゴノミクスを検討しフレキシブルな素材も考慮する。

#### 1)

磁気刺激用条件探索と神経から生じる微小磁界を計測するためにはノイズとなる地磁気や実験室内で発生する微小磁界と区別し

計測する必要がある。特定刺激パターンを特定パターンとしてまず非侵襲的（非接触的に）計測するために実験効率と実験条件の確立のため、ラット坐骨神経を特定電気刺激し、その跳躍伝導由来の電位変化をこの目的のために特化した活動電位測定装置（増幅器）を用いて非接触的に計測した。

III)

全身麻酔下豚頸部にて反回神経を露出し、電気刺激装置で刺激。今回の実験では実験効率をあげるために磁気刺激を同様の電気刺激に置き換えて行い神経活動電位由来の磁界測定を動物実験で試みた。

豚の気管内にEMGチューブ（メドトロクス社製）を挿管し声帯の動きを活動電位として導出しオシロスコープでモニターする。生理学的実験後に犠牲死させ、誘導電場に暴露された神経、食道、気管を組織学的に解析する。

#### 4. 研究成果

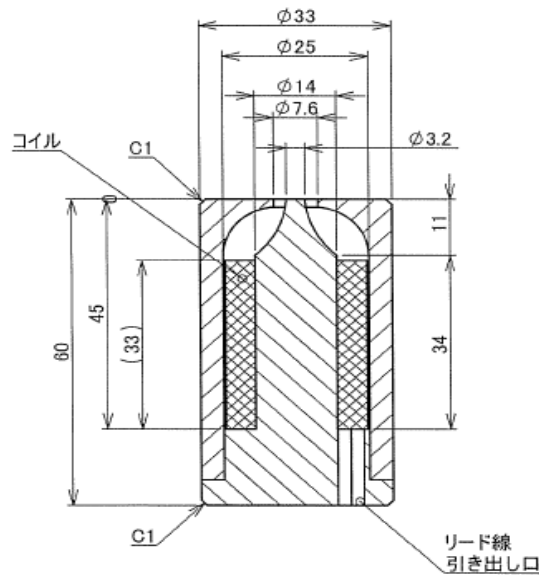
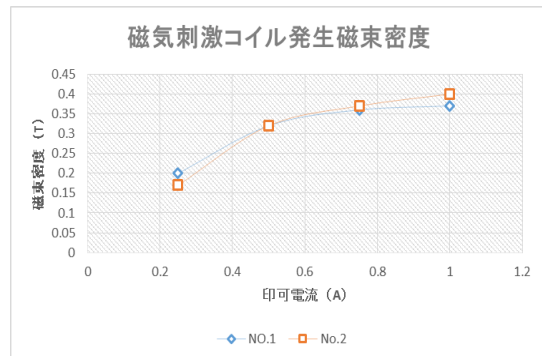


図1：コイル設計図

胸腔鏡下に神経を磁気刺激するため、磁気刺激コイルを試作した。図1はその試作コイルの模式図である。直径1mmほどの抹消神経をピンポイントで刺激するためには円筒形の外装内に円筒コイルを巻き、先端から強い磁界が発生することが必要である。図2にコイルの磁界特性をグラフに示す。図3にその試作品を示す。コイルを体液から隔離するために絶縁体のカバーが必要である。さらに胸腔鏡下に使用するためには小型化が必要であり胸壁を貫くトラカールを通過する形状が必要である。胸腔鏡下に操作可能な延長棒の試作品をSUSとテフロンを組み合わせで作成した。胸腔鏡下食道癌手術の電気刺激に用いて良好なエルゴノミクスが得られている。試作したコイルは導体径0.32mm、95ターンx16層巻き、計1520ターン、コイル内径14mm、外形24.4mm、コイル長33mm、直流抵抗21

、インダクタンス58.8mH、を用いて印加電流を最大1Aまで増幅したが磁束密度は0.4T程度で飽和することがわかった。磁気飽和が生じていると考え、本試作コイルでは0.4T程度が最大発生磁束密度と考えられた。電流値を増やしても、磁気飽和するため、0.5T以上には磁束密度は強く出ていないと考えられた。磁気コイルの特性をさらに検討し電気による刺激との違いとして、コイルの応答特性が考えられた。磁束密度を強くするため、コイルの巻き数を1500ターンまで上げたが、応答特性は逆に低下することが明らかになった。応答時間は10msあり、パルス幅



が10ms以上で強い磁束が発生するため、電気刺激パルスによるパルス幅とは大きく異なることが明らかとなった。

図2：印加電圧と発生磁束密度

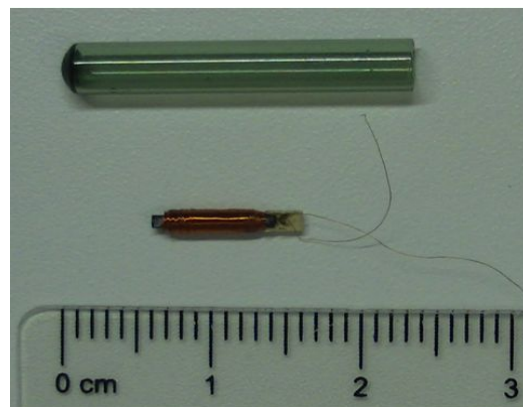


図3：胸腔鏡用コイル試作品その1

神経刺激用コイルを用いた磁束照射に際し神経の磁気刺激を誘発するには0.4テスラまでの照射では活動電位の発生を認めなかった。従って0.4テスラ以上の磁束密度が必要であり、磁気応答特性として10ms以下の応答速度が必要であることが示唆された。電流パルス幅を広げて神経を刺激実験を行ったが、神経への磁束照射で刺激コイルの外装の円筒が神経近くに触れると跳躍伝導が誘発されることが示された。これはコイルから発生する磁束による渦電流が外装に流れたためと考えられる。従って、神経周辺にコイルから発生する磁界による渦電流が短

時間で発生することで、跳躍伝導が誘発可能なことが示唆された。

II)

特徴的パルス信号を持った磁界を発生させ、その特徴的活動電位と発生する特徴的パルス磁界が矛盾なく相同性を持つことを示すことが必要である。まず特徴的活動電位の電気的特性を非接触的に神経から離れた位置で測定することを試みた。その電位と磁界の整合性を今後検証する必要がある。本実験では、うさぎ坐骨神経を双極電極で刺激し、生じた活動電位を神経上と同様に神経から離れた組織上で計測した(図4)。

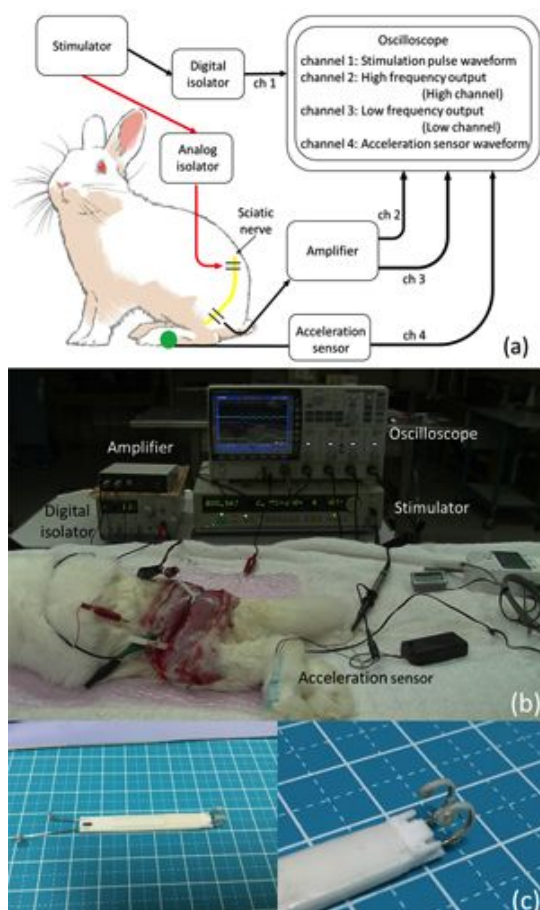


図4：うさぎ坐骨神経を用いた実験

坐骨神経の活動電位はシールドされていない動物実験室の環境においても明瞭に計測された(図5)。同様に神経から離れた組織上で距離に応じて計測できる電位が減弱、すなわち神経に近くなるほど強いシグナルとして計測可能であった。神経からの距離約15mmの範囲で神経の探索に有用と考えられた。

III)

全身麻酔下頰頸部にて、迷走神経と反回神経を露出し、電気刺激装置で特殊な特徴的パルス波形で刺激し、特殊パルス刺激を磁界強度として計測した(図7)。特殊な刺激波

形をロックインシステムによって特殊な磁界波形として計測が可能であった。磁気センサーを2次元配置したセンサーモジュールによる神経の探索を行ったが地磁気や周辺ノイズを削減するため、検出用の磁気センサーとノイズ検出用センサーを配置して、検出用磁気センサーからノイズ検出用センサー出力を差し引くことで、検出感度を上げることができると考えられた。検出感度を検証した結果、800 pTの磁束密度までノイズを区別して検出可能であることが明らかとなった。しかし、現時点での限界である神経を電気刺激する方法では体表面から磁界が発生してしまうので、今後神経由来の跳躍伝導から生じる磁界と明瞭に判別する技術の開発と従来の電気刺激による電気伝導誘発とその測定値の整合性を検討する必要が明らかとなった。

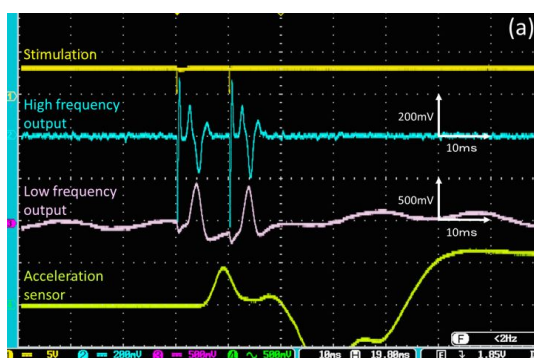


図5：非接触神経神経電位測定実験

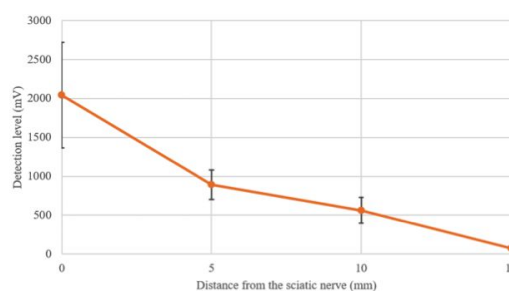


図6：非接触的活動電位測定と神経からの距離の関係

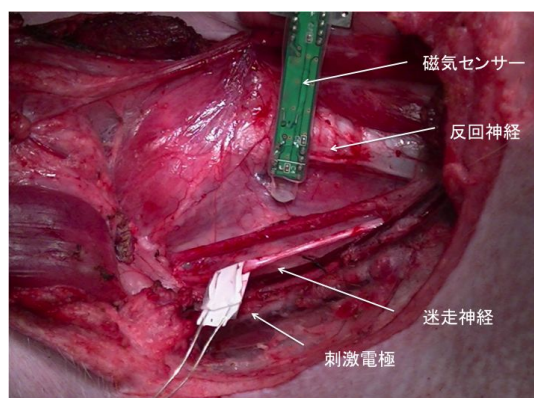


図7：全身麻酔下豚神経刺激磁気計測実験

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 6 件)

Nakano T, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Taniyama Y, Sakurai T, Miyata G. Thoracoscopic primary repair with mediastinal drainage is a viable option for patients with Boerhaave's syndrome. Journal of Thoracic Disease.(10)2018p784-789 (査読あり)

Onodera Y, Nakano T, Takeyama D, Maruyama, Taniyama Y, Sakurai, Heishi T, Sato C, Kumagai T, and Kamei T. Combined thoracoscopic and endoscopic surgery for a large esophageal schwannoma World Journal of Gastroenterology23(46)2017, p8256-826 (査読あり)

Hidaka H, Ozawa D, Kuriyama S, Obara T, Nakano T, Kakuta R, Nomura, K, Watanabe K, Katori Y. Risk factors for delayed oral dietary intake in patients with deep neck infections including descending necrotizing mediastinitis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. (6)2017.p3951-2958 (査読あり)

Nakano T, Kamei T, Onodera Y, Ujiie N, Ohuchi N. Thoracoscopic surgery in the prone position for esophageal cancer in patients with situs inversus totalis: A report of two cases. International Journal of Surgical Case Report. (31)2017,p43-46 (査読あり)

Kumagai T, Nakano T, Matsushita H, Jingu K, Ohuchi N, Kamei T. Successful corticosteroid treatment for pleural effusion due to radiation-induced pleuritis after chemoradiotherapy in a patient with esophageal cancer. International Cancer Conference Journal.2017, p138-143 (査読あり)

Onodera Y, Nakano T, Heishi T, Sakurai T, Taniyama Y, Sato C, Ohuchi N, Kamei T. Bilateral approach for thoracoscopic esophagectomy with lymph node dissection in the dorsal area of the thoracic aorta in patients with esophageal cancer: A report of two cases. International Journal of Surgical Case Report. (31)2017.p154-158 (査読あり)

〔学会発表〕(計 6 件)

Ujiie N, NAKANO T, Shimizu K, Measurement of the action potential of the nerve for the isolation of the nerve in the operative field: An experimental study in rabbit, 第56回日本生体医工学会大会、2017年5月3日・宮城県仙台市

中野 徹, 谷山 裕亮, 櫻井 直, 瓶子 隆弘, 佐藤 千晃, 岡本 宏史, 小野寺 優, 武山 大輔, 亀井 尚. 食道癌サルベージ手術のリンパ節郭清と安全性に施行するための工夫. 日本消化管学会総会, 2018年2月9日・東京

櫻井 直, 中野 徹, 谷山 裕亮, 瓶子 隆弘, 武山 大輔, 佐藤 千晃, 丸山 祥太, 今野 卓朗, 小関 健, 亀井 尚. 当科における胸腔鏡下食道切除術の手術手技と治療成績. 72回 日本消化器外科学会総会. 2017年7月20日, 石川県金沢市

中野 徹, 櫻井 直, 谷山 裕亮, 瓶子 隆弘, 武山 大輔, 丸山 祥太, 今野 卓朗, 小関 健, 亀井 尚. 食道癌に対する縦隔リンパ節郭清の手術手技 腹臥位胸腔鏡下食道切除術における縦隔リンパ節郭清手技 助手の役割と合併症予防対策. 72回 日本消化器外科学会総会, 2017年7月20日, 石川県金沢市

氏家 直人, 谷山 裕亮, 中野 徹, 櫻井 直, 瓶子 隆弘, 武山 大輔, 佐藤 千晃, 丸山 祥太, 亀井 尚. 高齢cStageII/III 胸部食道癌患者に対する治療の現況と展望. 日本食道学会学術集会プログラム. 第71回日本食道学会 2017年6月15日・長野県軽井沢市

中野 徹, 谷山 裕亮, 櫻井 直, 瓶子 隆弘, 武山 大輔, 丸山 祥太, 今野 卓朗, 小野寺 優, 亀井 尚. 食道癌に対する根治的化学放射線治療後の胸腔鏡下サルベージ手術における局所制御と周術期の工夫. 第71回日本食道学会, 2017年6月15日・長野県軽井沢市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：神経検出装置、及び神経検出方法

発明者：中野 徹、清水 一夫

権利者：国立大学法人東北大学、日本SRi株式会社

種類：特許

番号：特開2017-18197

出願年月日：平成27年7月8日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

中野 徹 (NAKANO, Toru)  
東北医科薬科大学・医学部・准教授  
研究者番号： 5 0 4 5 1 5 7 1

(2)研究分担者

亀井 尚 (KAMEI, Takashi)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号： 1 0 4 3 6 1 1 5

大内 憲明 (Ohuchi, Noriaki)  
東北大学・医学系研究科・名誉教授  
研究者番号： 9 0 2 0 3 7 1 0

(3)研究協力者

清水 一夫 (Shimizu, Kazuo)

氏家 直人 (Ujiiie, Naoto)