

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10656

研究課題名(和文) 臨床応用可能な経食道運動誘発電位の確立

研究課題名(英文) Establishing clinically relevant method of trans-esophageal motor evoked potential

研究代表者

椎谷 紀彦 (Shiia, Norihiko)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：00250449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈外科手術に伴う脊髄虚血障害を防止するため、経頭蓋運動誘発電位(TC-MEP)が用いられているが、特異性が低い。これを改善する方法として開発してきた経食道運動誘発電位(TE-MEP)を臨床応用可能とするため、食道双極刺激による胸髄刺激の実現可能性、有用性を動物実験において確認した。さらに臨床研究を実施し、刺激電極形状の工夫、刺激条件の変更により、安定したモニタリングが可能であり、TC-MEPより特異性に優れることを確認した。本研究成果は、2019年秋の欧州心臓胸部外科学会(リスボン)で発表し、EJCTS誌に発表した(doi:10.1093/ejcts/ezaa002)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈外科手術に伴う虚血性脊髄障害は、生活の質のみならず生命予後をも不良とし、国家医療費の増大と患者・家族の負担を強いる重篤な合併症である。TC-MEPは不安定性や特異性の低さから、十分に普及していないが、TE-MEPにより、これらTC-MEPの問題点が解決されれば、大動脈外科手術中モニタリングの普及を通じ、虚血性脊髄障害発生率低下に貢献することが出来る。

研究成果の概要(英文)：Although trans-cranial motor evoked potential (TC-MEP) has been used to prevent ischemic spinal cord injury during aortic surgery, low specificity has been a problem. We have developed trans-esophageal motor evoked potential (TE-MEP) and have shown that it has a better specificity. As a clinically relevant method of TE-MEP, a novel method of bipolar trans-esophageal thoracic cord stimulation was developed, and its feasibility and utility were confirmed in an animal study. In a clinical study, TE-MEP can consistently be monitored after modification of a stimulation electrode and stimulation condition. Its specificity was better than that of TC-MEP. This result was presented at EACTS meeting in Lisbon (October 2019), and was published in EJCTS (doi:10.1093/ejcts/ezaa002).

研究分野：心臓血管外科

キーワード：脊髄虚血 運動誘発電位

## 1. 研究開始当初の背景

大動脈外科手術に伴う脊髄虚血障害を防止するため、経頭蓋脳刺激による筋電図である運動誘発電位 (trans-cranial motor evoked potential: TC-MEP) のモニタリングが広く用いられているが、安定性が低いこと偽陽性率が高く、予後との相関も乏しい。この弱点を解決出来る方法として、経食道脊髄刺激による運動誘発電位 (trans-esophageal motor evoked potential: TE-MEP) を考案し、イヌを用いた動物実験において実現可能性と安全性、ならびに TC-MEP と比較しての安定性・脊髄虚血に対する反応の速さ・予後との相関における優位性を報告してきた (doi: 10.1093/ejcts/ezu496、doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.120)。しかし従来の単極食道電極と皮下電極の組み合わせによる頸髄刺激では、上肢前角運動細胞を synapse を介さずに直接刺激してしまうため、上肢運動が過大となること、上肢筋電図を下肢筋電図の real time control として使用できないこと、が弱点となった。これらの弱点を解決し、臨床応用可能な方法として、双極食道電極による胸髄電気刺激を着想した。

## 2. 研究の目的

食道双極電極を用いた胸髄電気刺激による TE-MEP が実現可能であるか、上肢前角運動細胞直接刺激を回避できるかを明らかにすること。下行大動脈バルーン閉塞による脊髄虚血モデル動物において、TC-MEP や単極食道電極による頸髄刺激 TE-MEP との比較により、食道双極電極を用いた胸髄電気刺激による TE-MEP の有用性を検討すること。特に上位胸髄虚血が、胸髄逆行性伝導を介する上肢筋電図に及ぼす影響を明らかにすること。動物実験における有用性確認後、食道双極電極を用いた胸髄電気刺激による TE-MEP を臨床応用し、実現可能性と安全性を確認すること。

## 3. 研究の方法

### 動物実験

計 20 頭のイヌに、プロポフォルとレミフェンタニルによる完全静脈麻酔をかけ、調節呼吸下に実験を行った。刺激条件は TC-MEP、両 TE-MEP 共通で、2msec 間隔の 5 連刺激とし、筋電図は四肢より導出した。

(1) 3 通りの電極間距離を有する双極食道電極を自作し、胸髄電気刺激による TE-MEP の実現可能性、至適電極間距離、ならびに TC-MEP・単極頸髄刺激との上肢波形の比較を行った。5 頭のイヌを用いた。

(2) TE-MEP の安定性は、supramaximal intensity stimulation により得られると考えられるため、最大電位が得られる刺激電圧を検討した。刺激電圧を 100V から 600V へと 100V 単位で変更し、600V で得られた電位の 90% 以上の電位が得られる最小刺激電圧を、TC-MEP・単極頸髄刺激と比較検討した。上記と同じ 5 頭のイヌを用いた。

(3) 脊髄虚血再灌流に対する双極胸髄刺激 TE-MEP の反応性を、Th8-10 レベルの 10 分間大動脈バルーン閉塞による可逆性脊髄虚血モデルを用い、TC-MEP、単極頸髄刺激 TE-MEP と比較した。5 頭のイヌを用いた。

(4) 上位脊髄不可逆虚血モデルとして T3-5 レベルの 25 分間大動脈バルーン閉塞を用い、誘発電位変化と予後との相関、ならびに上位脊髄虚血の影響を、TC-MEP・単極頸髄刺激と比較検討した。10 頭のイヌを用いた。

### 臨床研究

双極刺激 TE-MEP と TC-MEP の比較試験を、IRB 承認を得 (16-016)、UMIN-CTR 登録の上 (UMIN000022320) 開始した。文書による同意を得た下行・胸腹部大動脈手術患者 23 名中 22 名に実施した。

## 4. 研究成果

### 動物実験

(1) 双極食道刺激が可能であり、至適電極間距離は 4cm であることを確認した。また双極胸髄刺激では上肢の過大な運動は見られず、波形もシナプスを介したものであることを確認した。

(2) 最大電位が得られる刺激電圧は、TC-MEP で  $540 \pm 55$  V、単極頸髄刺激 TE-MEP で  $380 \pm 45$  V、双極胸髄刺激で  $340 \pm 55$  V であり、TE-MEP の利点である supramaximal intensity 刺激は双極刺激でも可能であることを確認した。

(3) 双極刺激による TE-MEP も単極刺激によるもの同様、TC-MEP より虚血・再灌流への反応が速いことを確認した。

(4) TC-MEP、単極頸髄刺激 TE-MEP、双極胸髄刺激 TE-MEP のいずれも、予後との相関は良好で、

差を認めなかった。すなわち、5頭の麻痺のないイヌでは、いずれの電位も75%以上に回復し、不全対麻痺(Tarlov 2または3)を呈した3頭のイヌでは、いずれの電位も遅延不完全回復(25-75%)を呈し、1頭の完全対麻痺を呈したイヌでは、いずれの電位も消失したまま回復しなかった。残る1頭は、実験中に大動脈閉塞の影響で死亡した。

以上から、双極胸髄刺激によるTE-MEPは実現可能であり、上肢前角運動細胞直接刺激を回避でき、上位胸髄虚血の影響を受けずreal time controlとして用い得、単極頸髄刺激によるTE-MEPと同等の安定性と虚血・再灌流への迅速な反応性を持ち、予後との相関も良好であると結論した。これらの研究成果は、2017年5月の米国胸部外科学会にて発表した。現在論文審査中である。

#### 臨床研究

初期2例において双極刺激TE-MEPが導出できなかったため、刺激電極形状(企業特注品)と刺激条件の変更(定電流2相性刺激への変更)を行った。この結果、3例目からは安定したモニタリングが可能となったが、6例目と7例目の患者では、刺激電極挿入中の断線のため導出できなかった。このため、刺激電極はさらなる改良を要した。一方、TC-MEPは3例でモニターできなかった(理由不明)。このため、TC-MEP、双極刺激TE-MEP両者をモニターできた患者は14例であった。

刺激強度はTE-MEPがTC-MEPより有意に低値であった。手術開始前の下肢電位は、双極刺激TE-MEPとTC-MEPに差を認めなかった。一方で、上肢電位は双極刺激TE-MEPが有意に高値であった。対象患者に虚血性脊髄障害は発生しなかったが、手術終了時のTC-MEPは6例で虚血性変化を示した(偽陽性)。一方で、双極刺激TE-MEPで手術終了時に虚血性変化を示したのは1例のみであった。術中の一過性を含むMEP変化はTC-MEPで7例、双極刺激TE-MEPで5例に観察されたが、両者には有意な一致が見られた( $\kappa = 0.714$ 、 $p = 0.005$ )。双極刺激TE-MEPによる合併症は認めなかった。

以上から、双極刺激TE-MEPは臨床でも安全に実施可能であり、偽陽性率が低く、TC-MEPより有用な可能性がある結論した。本研究成果は、2019年10月の欧州心臓胸部外科学会で口演発表し、EJCTS誌に公開した([doi: 10.1093/ejcts/ezaa002](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa002))。

これらの研究成果は独創的な新しい医療技術の創案であり、今後臨床POC取得を目指した多施設臨床研究を開始すべく、準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiia Norihiko, Tsuda Kazumasa, Yamanaka Ken, Takahashi Daisuke, Washiyama Naoki, Yamashita Katsushi, Kando Yumi, Ohashi Yuko | 4. 巻<br>57                |
| 2. 論文標題<br>Clinical feasibility and safety of transoesophageal motor-evoked potential monitoring  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Cardio-Thoracic Surgery   | 6. 最初と最後の頁<br>1076 ~ 1082 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/ejcts/ezaa002  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ken Yamanaka   |
| 2. 発表標題<br>Bipolar Transesophageal Thoracic Spinal Cord Stimulation: A Novel Clinically Relevant Method for Motor-Evoked Potentials |
| 3. 学会等名<br>AATS Centennial（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山中 憲                       |
| 2. 発表標題<br>経食道双極刺激によるMEPの有用性と臨床応用に向けて |
| 3. 学会等名<br>第69回日本胸部外科学会定期学術集会         |
| 4. 発表年<br>2016年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Norihiko Shiia   |
| 2. 発表標題<br>Initial clinical experience withtrans-esophageal motor evoked potentials |
| 3. 学会等名<br>33rd EACTS Annual Meeting（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|