

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10789

研究課題名(和文) 治療抵抗性高血圧症に対する頭側延髄腹外側野の微小血管減圧術 - 確実な診断技術の開発

研究課題名(英文) Microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla for drug-resistant neurogenic hypertension

研究代表者

浜崎 禎 (Hamasaki, Tadashi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：60433033

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)：脳神経外科手術videoと自律神経活動の指標となる心拍変動(heart rate variability, HRV)を同時記録するvideo-HRVモニタリングシステムを構築した。合計41の手術よりデータ収集を行い、手術操作、HRV解析による自律神経活動の変化、及び体循環の変動の関連性を解析した。その結果、腫瘍摘出術中脳神経機能モニタリングの目的で外側橋-延髄移行部の電気刺激を行った区間において、交感神経過活動があり、同時に統計学的有意の血圧上昇及び頻脈の出現が明らかとなった。現在、この成果を論文投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

片側顔面けいれんに対する微小血管減圧術後に、高血圧の改善がみられる症例がある。手術によって動脈性圧迫から解放される下位脳幹に重要な自律神経中枢が存在することが示唆されるが、ヒトにおける確実な生理学的証拠はこれまで報告されていなかった。本研究で得られた上記の成果は、ヒトの下位脳幹に重要な自律神経中枢が存在する重要な生理学的証拠であり、薬剤抵抗性神経原性高血圧症など、自律神経活動異常が関与する疾患に対する外科的治療開発の基盤となる重要な知見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Advances in our understanding of human brain physiology have expanded application of neuromodulation therapy to treat disease symptoms. We constructed an in-house system to investigate whether there is a specific area in the human brain where neurosurgical manipulation may exert an effect on autonomic activities and thereby cause changes in systemic circulation. Forty-one surgeries were recorded and analyzed. Statistical analysis demonstrated sympathetic hyperactivity, hypertension, and tachycardia when the area of the lateral aspect of the ponto-medullary junction in the human brain stem was continuously electrically stimulated for the purpose of monitoring a cranial nerve function during tumor removal. These findings provided physiological evidence showing that there is an autonomic center in the lower brain stem of the human brain. We suggest that the area is a possible target of neuromodulation for disorders with autonomic imbalance including drug-resistant hypertension.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：Autonomic nervous system Brain stem Heart rate variability Hypertension

## 1. 研究開始当初の背景

高血圧は、脳卒中や心筋梗塞の原因となる生活習慣病であり、わが国では4,000万人以上の患者数が推定されている。近年の降圧剤の進歩によりその大部分が経口薬剤で治療可能である一方、数%程度に治療抵抗性の患者群が存在する。この原因の一つに、交感神経系の持続的な過剰興奮が引き起こす神経原性高血圧症が近年注目されている。治療抵抗性神経原性高血圧に対する新たな治療法として、交感神経機能を抑制する目的で行われる、頸動脈洞圧受容器刺激術<sup>1</sup>や腎除神経術<sup>2</sup>の臨床研究が進行中である。

動物実験においては、血圧、循環血液量、酸素飽和度など末梢からの循環情報を受容し、これに上位中枢からの情報を統合して、交感神経活動を制御する rostral ventrolateral medulla (RVLM) と呼ばれる脳幹の神経核の存在が知られている<sup>3</sup>。神経原性高血圧と RVLM の関連は以前より注目されており、片側顔面けいれんや三叉神経痛に代表される神経血管圧迫症候群と同様な手法による外科的治療の可能性が報告されてきた。すなわち、脳幹を栄養する脳動脈に加齢に伴う動脈硬化やそれに伴う蛇行が起こり、RVLM を圧迫することでその機能亢進に至り、神経原性高血圧症の原因になるという説に基づき、RVLM に対する微小血管減圧術の有効性を検証する臨床研究がある。その結果はしかしながら、現時点で最大の臨床研究においても、術後高血圧改善率は60%程度であり<sup>4</sup>、満足できる結果とはいえない。

ヒトにおいて、RVLM を含め下位脳幹に存在するとされる自律神経中枢の正確な解剖学的位置や生理学的性質を明らかにすることが、治療法開発の決め手となる。

## 2. 研究の目的

この研究は、ヒトの脳幹に存在する自律神経中枢の位置と機能を調査することを目的として計画された。下記の2点を明らかにする。

- (1) 脳神経外科手術において、脳幹のどの部位を操作した時に、自律神経活動の変化を介した体循環の変動が起こるか。
- (2) 脳神経外科手術中に、機能モニタリングの目的で行われる脳幹に対する電気刺激は、自律神経活動の変化を介して体循環に影響を及ぼし得るか。

## 3. 研究の方法

- (1) 自律神経活動の評価には、heart rate variability (HRV)解析を用いる<sup>5</sup>。HRV解析では、心電図のR波-R波間隔を周波数解析して算出される表1のような指標を用いることで、交感神経及び副交感神経の活動性を数値化することが可能である。

HRV 指標	周波数	反映される自律神経活動
LF	低周波帯域, 0.04 - 0.15 Hz	自律神経全体の活動性
HF	高周波帯域, 0.15 - 0.4 Hz	副交感神経の活動性
LF/HF	低周波/高周波帯域比	副交感神経に対する交感神経活動のバランス

表 1. HRV 周波数領域指標が反映する自律神経活動.

- (2) 脳神経外科手術中に、手術操作の video 及び心電図よりリアルタイムに計算される上記の HRV 指標を同時記録する video-HRV モニタリングシステム(図 1)を構築し、脳神経外科の手術を記録する(図 2)。手術 video は AV.ioSDI® (Epiphan system, 米国)を介して、心電図は cDAQ -9171 と NI -9215 (National Instruments Japan Co., 東京)を介して USB 端子でラップトップコンピュータに入力される。記録開始の時点で、モニタリングシステムの時計は、常に麻酔チャートの時計と同期がなされ、体循環の記録と同一時間上に記録される。

- (3) 循環作動薬の投与なく静脈麻酔薬投与量も変更がない条件下で収縮期血圧が5分間で20mmHg 上昇した場合、その5分間を”高血圧区間”と定義する。高血圧区間での自律神経活

動性と手術操作を対照区間と比較する。

(4) より限局した手術操作を解析の対象とするために、聴神経腫瘍摘出術の術中機能モニタリングにおいて、外側橋延髄移行部に存在する顔面神経 root exit zone (VII-REZ) の持続電気刺激が行われた区間における自律神経活動性、血圧、及び脈拍を対照区間と比較する。

#### 4. 研究成果

##### (1) Video-HRV モニタリングシステムの構築

Video-HRV モニタリングシステムを構築した(図 1)。これを用いて、研究期間内に合計 41 例の脳神経手術を記録した。

##### (2) 手術操作 - 自律神経活動の変化 - 循環変動の関連性の解析

全 41 例の記録のうち、脳幹周辺を術野とする後頭蓋窩手術の麻酔表を review し、19 の高血圧区間を同定した。同区間における HRV 解析の結果は、LF の有意な上昇( $p < 0.01$ , Kolmogorov-Smirnov test)、HF の低下( $p < 0.01$ )、LF/HF の上昇( $p < 0.01$ )であり、高血圧区間における交感神経活動の上昇を示した。すなわち、我々が構築した video-HRV モニタリングシステムによる自律神経活動性の解析結果は、体循環の変化と矛盾がなかった。

高血圧区間の 5 分間における主な手術操作部位を、tentorium, midbrain, Meckel's cave, pons, internal auditory canal, jugular foramen, medulla oblongata, 及び null (手術操作なし) の 8 つに分類し、それぞれの区間の直前 5 分間を control として比較したところ、どの手術操作部位にも統計学的有意差はみられなかった (Chi-squared test)。手術操作部位を、upper, middle, 及び lower brain stem の 3 つに分類しても同様に有意差はなく、この解析から、自律神経活動の変化を介した循環変動を引き起こし得る特定の手術操作部位を明らかにすることはできなかった。

##### (3) 脳幹表面の持続電気刺激が自律神経活動にもたらす影響の解析

聴神経腫瘍摘出術 4 例における VII-REZ の持続電気刺激区間を抽出した。VII-REZ はヒトにおいて存在を示唆される RVLM の位置に近く(図 3)、どちらも外側橋延髄移行部に位置している。HRV 解析の結果は、高血圧区間と同じく、LF の上昇、HF の低下、LF/HF

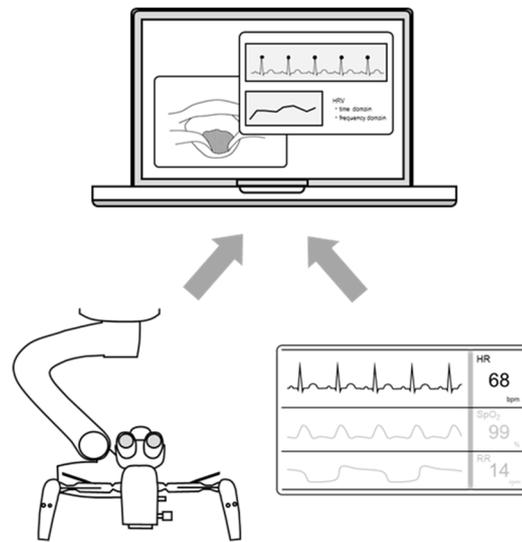


図 1. Video-HRV モニタリングシステム。手術顕微鏡から出力された video, 麻酔器から出力された心電図, 及び心電図の心拍間隔より計算された HRV 指標をラップトップコンピュータに同時記録する。

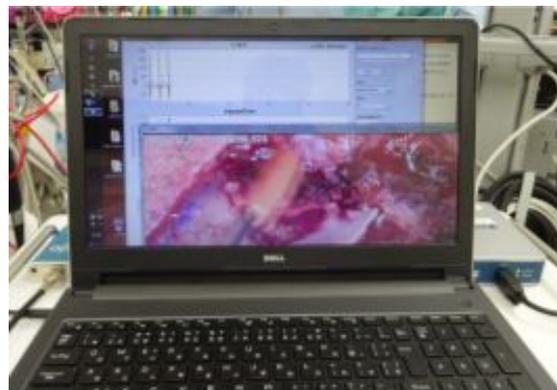


図 2. 実際の記録画面。モニター中、上段が心電図, 下段が手術 video。

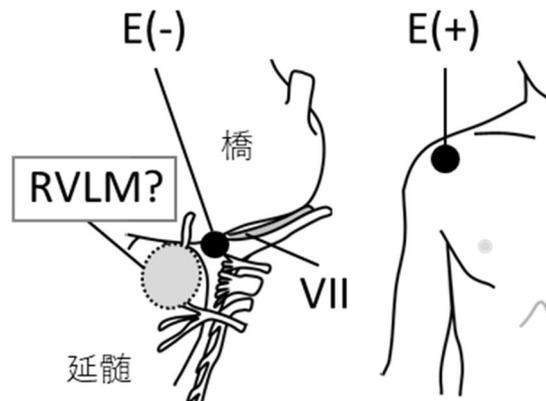


図 3. 外側橋延髄移行部近傍の電気刺激。(左) 脳幹左腹側面。術中機能モニタリングの目的で橋延髄移行部にある顔面神経 (VII) 根部の電気刺激 (E(-)) を行った。(右) 肩に設置した陽極電極 (E(+)) を示す。RVLM, rostral ventrolateral medulla。

の上昇であり(図4, 表2)、交感神経の活動上昇を示した。また、この電気刺激区間では、統計学的有意の標準化血圧の上昇と頻脈(図5)が認められた。この結果は、ヒトの外側橋延髄移行部近傍に、電気刺激で活動上昇し、体循環に影響を及ぼし得る自律神経中枢が存在することを示す、これまでに報告されていない生理学的証拠である。

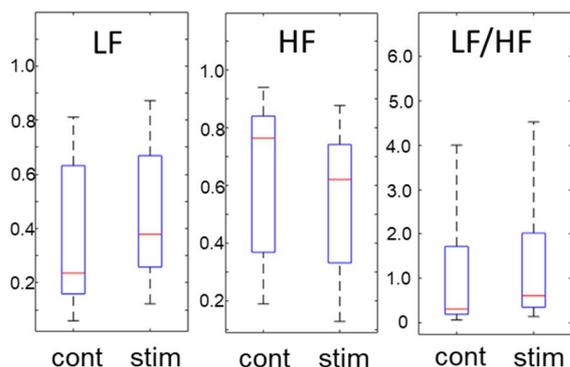


図4. 外側延髄橋移行部近傍電気刺激中のHRV 周波数領域指標。

刺激中(stim)は control (cont)と比較して、LFの上昇、HFの低下、LF/HFの上昇が認められ、交感神経活動の上昇が示された。

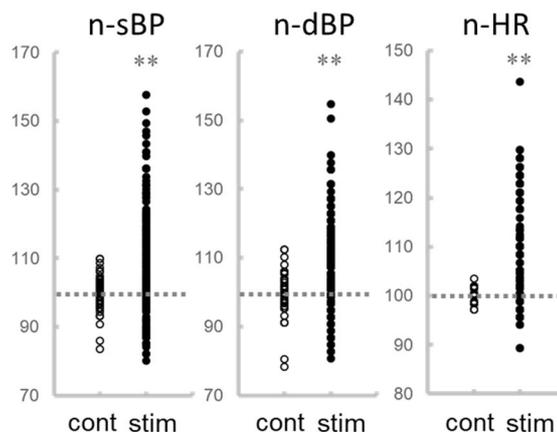


図5. 外側延髄橋移行部近傍電気刺激中の循環変動。刺激中(stim)は control (cont)と比較して、標準化収縮期血圧(n-sBP), 標準化拡張期血圧(n-dBP), 標準化心拍のいずれにおいても

HRV 指標	2 標本 K-S test	M-W U test
LF	1.0	0.833
HF	1.0	1.0
LF/HF	1.0	1.0

表2. 外側橋延髄移行部近傍電気刺激中のHRV 周波数領域指標の統計学的解析。刺激区間とそれに対応する対照区間の間に有意差があった割合を示す。K-S test, Kolmogorov-Smirnov test; M-W U test, Mann-Whitney U test.

#### 【引用文献】

1. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension*. 2004;43(2):306-311.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-934.
3. Barman SM. 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(2):R191-R205.
4. Sindou M, Mahmoudi M, Brinzeu A. Hypertension of neurogenic origin: effect of microvascular decompression of the CN IX-X root entry/exit zone and ventrolateral medulla on blood pressure in a prospective series of 48 patients with hemifacial spasm associated with essential hypertension. *J Neurosurg*. 2015;123(6):1405-1413.
5. Malik M, Bigger JH, Camm AJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Takemoto Y, Hasegawa Y, Hayashi K, Cao C, Hamasaki T, Kawano T, Mukasa A, Kim-Mitsuyama S.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 The Stabilization of Central Sympathetic Nerve Activation by Renal Denervation Prevents Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage in Rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Stroke Res	6. 最初と最後の頁 528-540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12975-019-00740-9	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hamasaki T, Morioka M, Fujiwara K, Nakayama C, Harada M, Sakata K, Hasegawa Y, Yamakawa T, Yamada K, Mukasa A.	4. 巻 129(10)
2. 論文標題 Is hemifacial spasm affected by changes in the heart rate? A study using heart rate variability analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol	6. 最初と最後の頁 2205-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hamasaki T, Yano S, Nakamura K, Yamada K.	4. 巻 47
2. 論文標題 Pregabalin as a salvage preoperative treatment for refractory trigeminal neuralgia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 240-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jocn.2017.10.039	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Hamasaki T, Yamada K, Kitajima M, Kuratsu J.	4. 巻 158(7)
2. 論文標題 Flatness of the infratentorial space associated with hemifacial spasm.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Neurochir (Wien)	6. 最初と最後の頁 1405-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00701-016-2831-3	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kumai Y, Hamasaki T, Yumoto E.	4. 巻 273(10)
2. 論文標題 Surgical management of Eagle's syndrome: an approach to shooting craniofacial pain.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur Arch Otorhinolaryngol	6. 最初と最後の頁 3421-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-016-4057-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上田隆太, 浜崎禎, 竹崎達也, 武笠晃丈.
2. 発表標題 Retrosigmoid approachにおける "non-burr hole craniotomy" の有用性
3. 学会等名 第22回日本脳神経減圧術学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浜崎禎, 藤原幸一, 森岡基浩, 坂田清彦, 長谷川雄, 山川俊貴, 仲山千佳夫, 竹崎達也, 山田和慶, 武笠晃丈.
2. 発表標題 片側顔面けいれんの出現には心拍変動が関与している
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹崎達也, 浜崎禎, 高田明, 武笠晃丈.
2. 発表標題 微小神経血管減圧術におけるリング状先端マイクロスパーテルの有用性
3. 学会等名 第21回日本脳神経減圧術学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜崎禎, 原田美保, 森岡基浩, 藤原幸一, 山川俊貴, 山田和慶, 武笠晃丈.
2. 発表標題 片側顔面けいれんと自律神経活動 - 睡眠ステージ、heart rate variability、けいれん頻度の関連性
3. 学会等名 第26回九州・山口機能神経外科セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浜崎禎, 森岡基浩, 坂田清彦, 藤原幸一, 山川俊貴, 山田和慶, 武笠晃丈.
2. 発表標題 片側顔面けいれんは心拍の影響を受けるか?
3. 学会等名 第34回白馬セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田隆太, 浜崎禎, 倉津純一, 山田和慶, 武笠晃丈.
2. 発表標題 若年者片側顔面けいれんに対する外科的治療の報告
3. 学会等名 第20回日本脳神経減圧術学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浜崎禎, 藤原幸一, 山川俊貴, 生田義浩, 山本達郎, 吉富晃子, 宮原美奈, 岳元裕臣, 長谷川雄, 山田和慶, 矢野茂敏.
2. 発表標題 後頭蓋窩手術におけるheart rate variabilityの周波数領域指標を用いた自律神経活動解析の試み
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浜崎禎, 森岡基浩, 藤原幸一, 山川俊貴, 山田和慶.
2. 発表標題 片側顔面けいれんは心拍の影響を受けるか? - 第2報 -
3. 学会等名 第25回九州・山口機能神経外科セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浜崎禎, 山田和慶, 矢野茂敏.
2. 発表標題 Pregabalinが有効な三叉神経痛患者の特徴
3. 学会等名 第19回日本脳神経減圧術学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浜崎禎, 山田和慶, 矢野茂敏, 倉津純一.
2. 発表標題 三叉神経痛に対するプレガバリンの有効性
3. 学会等名 第75回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浜崎禎, 山田和慶, 北島美香, 倉津純一.
2. 発表標題 片側顔面けいれん患者における扁平な後頭蓋窩形態
3. 学会等名 第24回九州・山口機能神経外科セミナー
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山田 和慶 (Yamada Kazumichi) (00398215)	熊本大学・医学部附属病院・特任教授  (17401)	
研究分担者	藤原 幸一 (Fujiwara Koichi) (10642514)	京都大学・情報学研究科・助教  (14301)	
研究分担者	長谷川 雄 (Hasegawa Yu) (40599114)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師  (17401)	
研究分担者	山川 俊貴 (Yamakawa Toshitaka) (60510419)	熊本大学・大学院先導機構・助教  (17401)	
研究分担者	中川 隆志 (Nakagawa Takashi) (80773358)	熊本大学・医学部附属病院・特任助教  (17401)	