

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12907

研究課題名(和文) 神経跳躍伝導を磁気刺激による電磁界変化で検出する食道がん術中反回神経探索法の開発

研究課題名(英文) Devropment of the recurrent laryngeal nerve search method in esophageal cancer surgery which detects nerve saltatory conduction by magnetic stimulation.

研究代表者

清水 一夫 (SHIMIZU, KAZUO)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：00564296

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)：神経上で刺激パルスを印可した際の伝達特性を解析した結果、神経周囲に10mmから20mmの距離で減衰しながら伝達しており、跳躍伝導は神経上を約50mm毎に発生していることが判った。また、跳躍伝導の絶対不応期は1.2ms以下、相対不応期は3ms以下という値を得た。跳躍伝導の磁気センシングは、現状の磁気インピーダンス方式のセンサーではセンサー感度が不足しており、120pTの磁束密度を検出するには至らなかった。神経の磁気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。

研究成果の概要(英文)：As a result of analyzing the transfer characteristics when applying the stimulation pulse on the nerve, it is transmitted while attenuating around the nerve at a distance of 10 mm to 20 mm, and jump conduction occurs on the nerve about every 50 mm understood. The absolute refractory period of saltatory conduction was 1.2 ms or less, and the relative refractory period was 3 ms or less. In the magnetic sensing of saltatory conduction, the sensor sensitivity is insufficient in the current magnetoresistance type sensor, and the magnetic flux density of 120 pT can not be detected. It was suggested that a magnetic flux density of 0.4 T or more is required to induce magnetic stimulation of the nerve and a response speed of 10 ms or less is required as a magnetic response characteristic.

研究分野：神経探索

キーワード：神経科学 跳躍伝導 磁気センシング 磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

食道がんは2011年23,119人(国立がん研究センターがん統計2015年)が罹患しており、その死亡率は約51%と非常に高い。最近では、胸腔鏡下食道癌手術が普及して患者負担は少なくなってきたが、手術中における反回神経周囲リンパ節の郭清には反回神経麻痺という重大な合併症のリスクが依然残っており、声帯機能障害のみならず誤嚥、肺炎の原因となるため手術治療の大きな課題となっている。甲状腺手術では反回神経を確認するために、反回神経に電氣的刺激を与え、声帯の振動を検出する神経モニター装置が用いられている。この手法においては反回神経を電気刺激するために神経を露出する必要があり、この露出操作により、神経及びその周囲組織を損傷せざるを得ないので、真の意味での神経温存、反回神経麻痺のリスク低減は実現していない。

神経活動については、過去、心臓の不整脈に関する研究を行い、検討を行ってきた経緯があり、不整脈は神経活動と密接に関係している。

分担研究者である中野らは、H27年度挑戦的萌芽研究により、神経の検出を圧センサーにより行うことを研究している。本研究では、神経の特有な跳躍伝導に伴って発生する電磁界を直接、検出しようとするものである。発生する電磁界強度は 0.12×10^{-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. Wikswo et al., Science, Vol1208(4439), pp53-55, 1980)されているので、これを用い、磁気による神経活動励起とその結果発生する神経活動による電磁界を超高感度磁気センサーによって探索するシステムを開発する。

2. 研究の目的

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。本研究では、探索する神経に非接触電磁界パルスを与えて励起する跳躍伝導により生じる超微弱電磁界を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実用化する。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。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、食道癌のほか、前立腺などの種々の手術に幅広

く応用できる。

3. 研究の方法

本研究計画では、神経の持つ特性や筋肉等の他の組織との特性の違いを明らかにしつつ、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ながら、研究を確実に段階的に展開する。

研究計画の進め方として、

(1) 神経を電気刺激することにより、特定神経が支配する筋肉等の応答特性を測定する。

(2) 磁気センサーを用い、神経からの距離と電磁界強度、神経の太さと伝導速度等を測定する。

(3) 磁気センサーを2次元配置したセンサーモジュールを試作し、神経の探索可否を検証する。

(4) 神経励起条件に合わせ、神経励起用コイルを試作し、電気刺激と同様、刺激条件を検証する。

4. 研究成果

(1) 神経の電氣的特性の測定

神経を電気刺激した際、神経を含めた周囲組織を伝搬する電気緊張性伝搬と有髄神経特有な跳躍伝導がある。まず、その伝搬特性がどのようになっているかを検証した。

神経を電気刺激した際の組織周囲への電気緊張性伝搬特性の測定

電気緊張性伝搬は神経上のランビエ絞輪にあるNa⁺チャンネルが反応する前に発生する組織上の伝達特性である。神経を刺激するポイントから神経に沿った方向と神経から離れる方向で測定を行った。その結果を下図に示す。

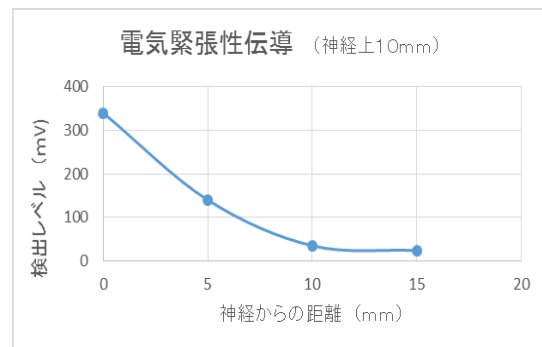


図1. 刺激位置に対する電気緊張性伝導特性

刺激ポイントを中心として、周囲に10~20mmの距離で刺激レベルが距離に応じて減衰する。

神経の跳躍伝導の解析のための特性測定
神経を刺激した際、神経上の跳躍伝導がどのように神経周囲で伝搬するかを測定した。

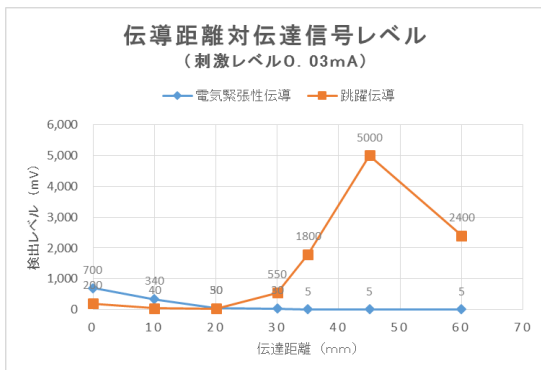


図2．刺激位置に対する跳躍伝導の伝搬特性

神経を刺激したポイントから神経上 50mm 離れたところで跳躍伝導が発生し、電位伝搬が発生している。跳躍伝導の発生ポイントを中心として、周囲に 10~20mm の距離で跳躍伝導のレベルが距離に応じて減衰する特性を示している。この特性自体は電気緊張性伝導とほぼ同じである。

検出した刺激パルスに対する電気緊張性伝導波形や跳躍伝導波形を示すと図3のようになる。

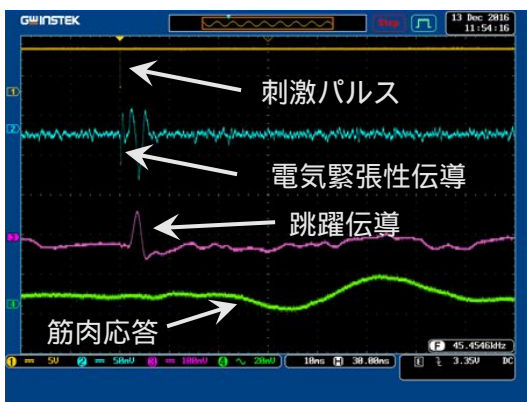


図3．刺激に対する応答波形例

刺激パルスに対して、電気緊張性伝導の遅れはなく、跳躍伝導は 2 m s のディレイが生じるのが特徴である。これは Na⁺ チャンネルの応答により跳躍伝導が生じることから説明される。筋肉の応答は加速度センサーを使って筋肉の動きを測定した。刺激パルスから 10 m s のディレイが生じたが、刺激ポイントからの伝送距離により、応答時間は変わることが推測される。

神経の跳躍伝導における絶対不応期、相対不応期の測定。

跳躍伝導における絶対不応期は最初の刺激パルスに対して、2 回目の刺激パルスに対して、まったく神経が応答できない刺激周期時間であるから、刺激パルスの周期を変えて測定することができる。また、相対不応期は刺激パルスのレベルを上げることで神経上の跳躍伝導が再び発生するレベルであるから、強い刺激パルスを加えて、再び跳躍伝導が発生する周期を測定することで測ること

ができる。

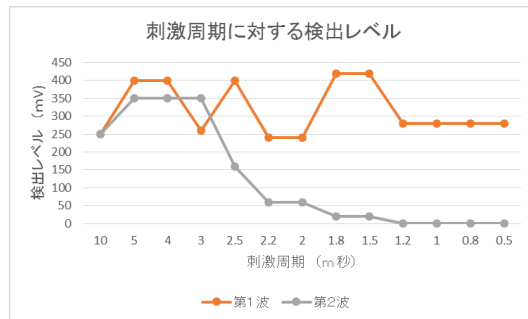


図4．刺激周期に対する跳躍伝導検出レベル

複数の刺激パルスの周期を可変して、第一回目の刺激パルスに反応しても、第二回目の刺激に反応しなくなった周期は 1.2 m s であった。従って、絶対不応期は 1.2 m s 以下である。強い刺激パルスに対しても、応答可能な周期は 1.2 m s から 3 m s の間となった。この周期であれば、刺激の強さに対する応答が可能であり、相対不応期と考えられる。

(2) 磁気センサーを用いた伝導特性の測定
磁気センサーを用いて、刺激パルスに対する神経上の磁気センサーの出力を測定した波形を図5に示す。



図5．刺激パルスに対する磁気センサー出力

刺激パルスに対して、磁気センサーが応答していることは図5から明らかであるが、神経上の跳躍伝導による磁気変化を検出することはできなかった。跳躍伝導による磁束密度変化は 120 pT レベルということ的前提とすれば、センサー感度が不足していると考えられる。

(3) 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

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て、検出感度を検証した。その結果、800 pT の磁束密度まで検出することができたが、それ以下はノイズとの見分けがつけられなかった。

(4) 磁気刺激条件の検証

神経を磁気刺激するため、磁気刺激コイルを試作した。図6はその試作コイルの例である。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出るようにした。

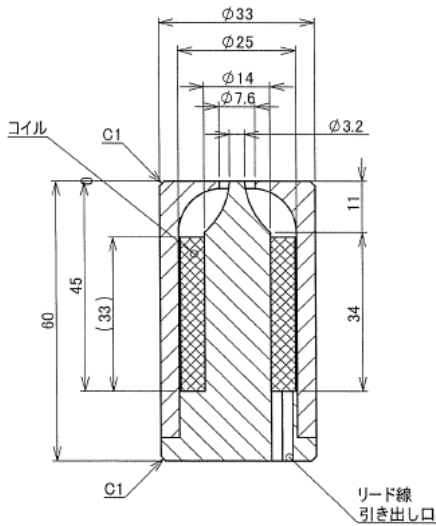


図6 . コイル構造図

磁束密度の発生特性を測定した。先端を外装の前に2.5 mm出したタイプ (No.1) と外装と同じ位置にしたタイプ (No.2) についてその発生磁束密度を測定した。

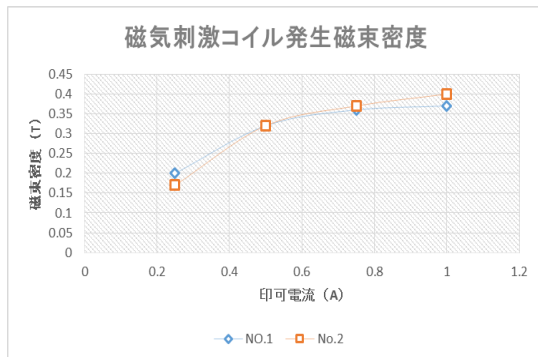


図7 . 発生磁束密度測定結果

その結果を図7に示す。0.4 T程度ではほぼ飽和していることが判る。電流値を増やしてみたが、それでも、磁気飽和が生じていて、これ以上の大きな磁束密度を発生することはできなかった。先端を外装より前に出した方が強い磁束密度が出ると考えていたが、磁気飽和は低い電流で生じており、外装と同じ位置にした方がわずかではあるが強い磁束密度を発生させることができた。そこで、No.2のコイルを使って、神経へ磁束を照射してみたが、跳躍伝導は発生させることはできなかった。電流値を増やしても、磁気飽和しているため、0.5 T以上には磁束密度は強く出ていない。しかし、神経の跳躍伝導は誘発できないので、磁気コイルの特性をさらに検討した。電気による刺激との違いとして、コイルの応答特性がある。図8はコイルの電

流に対する応答特性である。磁束密度を強くするため、コイルの巻き数を1500ターンまで上げたため、応答特性は悪くなってしまった。応答時間は10 msあり、パルス幅を10 ms以上にしないと強い磁束は出ないことは明らかであり、電気刺激パルスによるパルス幅とは大きく異なる。

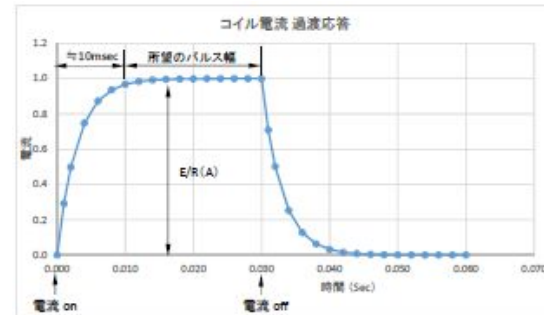


図8 . コイル電流の過渡応答特性

電流パルス幅を広げて、神経を刺激してみたが、それでも、神経の跳躍伝導を誘発することはできなかった。しかし、刺激コイルの外装の円筒が神経近くの組織に触れると跳躍伝導が誘発されることが判った。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発生するようにすれば、跳躍伝導を誘発可能なが判った。

(5) まとめ

神経上で刺激パルス印可した際、電気緊張性伝導と跳躍伝導の伝達特性を測定し、その伝達特性は周囲に10から20 mmの距離で減衰しながら伝達しており、跳躍伝導は神経上、約50 mm毎にとびとびに発生していることが判った。従って、この跳躍伝導を磁気的に検出するには、50 mm毎の発生ポイントで磁気センシングする必要がある。しかし、跳躍伝導が50 mmほど離れたところで発生するというのは今まで、有髄神経においては、隣り合うランビエ絞輪で順次、跳躍伝導が誘発されるというように考えられていたことに対して、異なる見解であるが、有髄神経における伝導速度から考えて、正しい見解と考えている。そして、このような現象を引き起こすのは、シュワン細胞が渦巻き状に軸索を取り囲むという有髄神経特有の構造に起因すると考えている。このシュワン細胞の性質については、電気的特性や働きについて研究が進んでいない。シュワン細胞の渦巻き構造により、神経束内で隣り合う神経同士が干渉せずに跳躍伝導が行われ、神経上のシュワン細胞間は1 μm程度の間隔しかないことから、静電結合させているのではないかと考えている。

また、跳躍伝導の絶対不応期は1.2 ms以下、相対不応期は3 ms以下という値を得た。跳躍伝導の磁気センシングに対しては、現状の磁気インピーダンス方式のセンサーでは

センサー感度が不足しており、検出には至らなかった。さらに高感度のセンサーの出現に期待したい。

神経の磁気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。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1件)

1. Naoto UJIE, Toru NAKANO, Kazuo SHIMIZU, 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

〔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

清水 一夫 (SHIMIZU KAZUO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00564296

(2) 研究分担者

中野 徹 (NAKANO TOURU)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：50451571

(3) 研究協力者

氏家 直人 (UJIE NAOTO)

東北大学・大学院医学系研究科消化器外科学分野