

平成21年 4月14日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006～2008
課題番号：18591695
研究課題名（和文） 運動誘発電位に含まれる高周波振動の脊髄虚血モニタリングへの応用に関する研究
研究課題名（英文） Is high frequency components of motor evoked potentials useful as a monitor for paralysis induced by spinal cord ischemia?
研究代表者 山本 健（Yamamoto Ken） 金沢大学・医学系・教授 研究者番号：60135085

研究成果の概要：

ラットに12分間の脊髄虚血を負荷して対麻痺モデルを作成した。血流再開後の運動誘発電位および運動誘発硬膜外電位を記録して、周波数解析により400Hz以上の高周波成分を分離した。運動誘発硬膜外電位に含まれる高周波成分は、抑制系介在ニューロン機能を反映している可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	0	1,000,000
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	720,000	4,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：脊髄虚血，対麻痺，再灌流障害，運動誘発電位，高周波成分

1. 研究開始当初の背景

胸腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術など、胸部で大動脈遮断が必要な手術における重篤な合併症の一つに脊髄虚血による対麻痺があり、その発生率は6.6～8.3%とされている。その対策として脊髄冷却、脳脊髄液ドレナージ、選択的灌流など様々な対策がとられているが、有効な予防・治療方法は確立

されていない。そこでモニタリングが重要となる。

現在、手術中の脊髄機能モニターとしては運動誘発電位がある。これは、経頭蓋的に電気または磁気により運動野を直接刺激し、下肢の運動を誘発し、その筋電図を測定する方法である。筋弛緩薬や吸入麻酔薬による影響

を受けるため麻酔法にいくつかの制限ができるが、この問題は解決されており、脊髄虚血を来す恐れのある手術では広く用いられており、有用性を示唆する報告も多い。しかし、近年、運動誘発電位は変化を認めなかった、あるいは虚血により消失したものの虚血解除によりすみやかに元の波形に復帰したにもかかわらず痙性麻痺が発生したとする報告がみられるようになった。痙性麻痺では、運動神経細胞は *intact* であり、運動神経細胞の機能調節をおこなう抑制性介在ニューロンの障害が原因であると考えられている。

大脳皮質においては、抑制性介在ニューロンは、非常に周波数の早い 400~1000Hz の電氣的活動をしていることが知られていて、高周波振動と呼ばれている。このような抑制性介在ニューロンの活動が抑制されるような状況下では、高周波振動は減高または消失し、興奮性伝導を反映する低周波領域の波形は振幅が増大する現象が観察される。そこで、脊髄レベルでもこのような介在ニューロンは存在していることから、脊髄レベルで電気生理学的に高周波振動成分を観察することが可能となれば、抑制性介在ニューロンの機能評価をおこなうこととなり、運動神経障害に対する新しいモニターとなると考えられる。

2. 研究の目的

運動誘発電位をフーリエ変換することにより高周波成分と低周波成分を分離する。この時、低周波成分は興奮性伝導つまり運動神経細胞機能を反映していると考えられる。一方、高周波成分は、抑制性介在ニューロン機能を表していると考えられる。運動神経麻痺には、完全に筋緊張を失う弛緩性麻痺、筋緊張が強く自動運動が不能となる痙性麻痺がある。虚血・再灌流傷害が強く運動神経細胞、抑制性

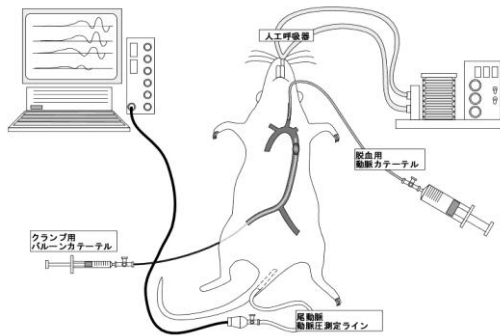
介在ニューロンともに障害された場合は弛緩性麻痺、運動神経細胞は温存されたが抑制性介在ニューロンは障害された場合には痙性麻痺、両細胞ともに温存された場合には、麻痺は現れないと考えられる。そこで、本研究の第1の目的は、高周波成分が減少して逆に低周波成分が増加した状態では、痙性麻痺が発生するという仮説を検証することにある。

単純に運動誘発電位だけを観察する場合は、低周波成分だけを観察することになり、高周波成分に関する観察にはならない。しかし、フーリエ解析に相当するバンドパスフィルタを適用すれば、リアルタイムでの高周波成分の観察も可能であり、この方法が確立されるなら、抑制性介在ニューロン障害による痙性麻痺の発生のモニタリングとして有用であると考えられる。

3. 研究の方法

体重 340~410g の Wistar 系雄性ラットを、イソフルランの吸入により麻酔し、気管挿管後、人工呼吸管理とした。左の大腿動脈より 2Fr のフォガティーカーテールを 11cm の深さまで挿入した。この位置は左鎖骨下動脈分岐の直下であることを予備実験により確認してある。また尾動脈にカテーテルを留置した。このカテーテルによりバルーンの拡張が大動脈を閉塞（大動脈遮断）することを確認した。右の大腿動脈は温存し、運動機能は右下肢で評価した。更に、左総頸動脈に 20G の脱血用のカテーテルを留置し、回路内を生理食塩水で満たした脱血装置に接続した。大動脈遮断の際にカテーテルを脱血装置に開放することで、上半身の平均血圧は 40mmHg に自動的に調節される。血圧を低下させることにより、上半身の異常高血圧を予防し、脊髄への側副血行路による灌流を遮断することができる。ここまでの手技は、ラットの脊

髓虚血実験で確立された方法を踏襲した。



運動誘発電位の刺激電極を設置するために左側運動野上（ブレグマから左外側に3mm，尾側に5mm）にドリルにて小孔を開け刺激電極を設置した。対極は舌に刺入した。また，記録電極として，実験(1)では右下腿筋肉内に，実験(2)では坐骨神経に，実験(3)では腰部硬膜外に電極を設置した。接地電極は背部皮下に刺入した。

全ての外科的処置が終了した後，イソフルランの吸入を止め，麻酔方法をケタミン19mg/kg/hour とキシラジン 1.9mg/kg/hour に変更した。この方法は，十分な鎮痛作用があり，かつ運動誘発電位に最小限の影響しか与えないことを確認してある。持続静注を1時間継続することにより定常状態に達するので，まず基準波形を記録した。刺激は，5連刺激法を用い，刺激時間は1msであり刺激間隔は10msであり，この矩形波刺激5回で1刺激とした。刺激強度は下腿筋肉がわずかに収縮する閾値を測定し，その3倍とした。2Hzで100回の刺激を行い，刺激の最初をトリガーとして記録波形を加算処理した。

記録した刺激をフーリエ解析し，400Hz以上の周波数帯域にあるピークを高周波成分であると判断して，バンドパスフィルターにより抽出し，再構築した。低周波成分については，0～200Hzの領域のバンドパスフィルターにより，分離し記録した。

静置期間後，循環動態が安定していることを確認し，虚血負荷を開始した。Fogarty カテーテルに生理食塩水 0.05 ml を注入してバルーンを拡張し，大動脈遮断を実施した。同時に左総頸動脈に留置したカテーテルを脱血装置に開放した。12 分間の大動脈遮断後に，Fogarty カテーテルから生理食塩水を吸引して大動脈遮断を解除した。コントロール群では，脱血装置側に流出した血液を1分以内に返血し，観察を開始した。1 時間の観察後に各カテーテルおよび電極を抜去し，創を縫合により閉鎖した。ゲンタマイシン 10mg を筋注した。自発呼吸の回復を待ち，気管チューブを抜去し，12 時間は 30%酸素ケージに收容し，その後，通常のケージに移して運動機能の観察をおこなった。

大動脈遮断解除後，0.5，1，2，3，4，5 日の時点で，下肢の運動機能の評価を行った。評価は，弛緩性麻痺，痙性麻痺，不完全麻痺，正常の4段階とした。

また，虚血開始 10 分前から虚血解除後 1 時間の観察時間の間，各運動誘発電位を測定した。記録はパーソナルコンピュータに保存し，後にオフラインで解析した。解析には，EPllyzer II を使用した。

統計解析には SPSS ver14.0 を用いた。Motor Deficit Index の群内比較には，Kruskal-Wallis test を用いた。群間の比較には Many-Whitney U test を用い，適宜 Bonferroni 法により補正した。P 値が 0.05 未満をもって統計学的有意差があると判断した。

4. 研究成果および考察

実験①では，運動誘発ヒラメ筋筋電図を，実験②では，運動誘発坐骨神経電位を，実験③では，運動誘発硬膜外電位を記録した。各群とも 6 匹ずつ実験を行った。その結果を表に示す。

表 1 : 運動麻痺の評価 (匹数)

	弛緩性 麻痺	痙性 麻痺	不完全 麻痺	正常
実験①	3	2	1	0
実験②	1	3	0	2
実験③	1	2	3	0

表 2 : 計測の結果 (最大振幅のみ記載)

	低周波成分	高周波成分
実験①	117±89 mV	2.3±1.6 mV
実験②	15±11 mV	—
実験③	9.7±6.6 mV	0.056±0.044 mV

いずれの群においても、弛緩性麻痺または痙性麻痺を示した固体からは原波形そのものが観察できなかった。このことから原波形は運動性下行性電位であり、筋電図はその反映であると考えられ、従来の研究と一致した結果であった。実験①では、筋電図からは高周波成分を分離することが可能であったが、刺激電位そのものがアーティファクトとして混入するため、その意義を検討するにはいたらなかった。

実験②の坐骨神経電位では、測定が困難であり 6 匹のうち、3 匹でしか記録することができなかった。また、記録された電位に対してバンドパスフィルターを適応しても、高周波成分を分離することはできなかった。このことは坐骨神経電位は、単純な刺激伝導であり脊髄後角での抑制系介在ニューロンによる修飾を受けた後のものであり、介在ニューロンが作る電位そのものは、末梢側には伝播しないことを示していると考えられた。

実験③では、硬膜外電位を測定した。あらかじめ電極設置時に運動誘発をおこない、最大振幅の得られる脊髄レベルに電極を固定した。Th9 または 10 の高さに位置していた。このレベルでは運動ニューロン細胞が存在するため、その活動と運動ニューロンに対し

て抑制的制御をおこなう抑制系介在ニューロンが存在することが知られている。

硬膜外電位は 6 匹すべてから記録することが可能であった。低周波成分としては 5 連刺激に応じて次第に振幅の増大する電位が記録された。また、バンドパスフィルターにより 5 連刺激の 4, 5 発目に応じて生じた低周波成分に重畳する潜時を持った 5,6 峰性の棘波記録された。後に不完全麻痺を示した 2 例ではこれらの電位は記録されなかった。このことは、不完全麻痺には、脊髄運動ニューロンは活動するものの、抑制性介在ニューロンの機能が低下して制御ができなくなっている固体が含まれていることを示していると考えられた。

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)

[学会発表] (計 1 件)

山田清恵, 坪川恒久, 山本 健, 脊髄虚血による対麻痺に対するポストコンディショニングの効果, 日本麻酔科学会第 55 回学術集会, 2008.6.14, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 健 (Yamamoto Ken)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号 : 60135085

(2) 研究分担者

坪川 恒久 (Tsubokawa Tsunehisa)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号 : 80283109

(3) 連携研究者

なし