

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目： 若手研究 (B)

研究期間： 2007～2008

課題番号： 19790987

研究課題名 (和文) 脳磁図を用いた頸椎症性脊髄症の客観的治療効果判定法の確立

研究課題名 (英文) Establishing an objective quantitation of curative effects for cervical spondylotic myelopathy using magnetoencephalography

研究代表者

東山 巨樹 (HIGASHIYAMA NAOKI)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号： 50422150

研究成果の概要：頸椎症性脊髄症での感覚障害の客観的な定量法が未だ確立されていない。そこで、我々は、感覚障害の客観的評価法として、脳磁図に着目し、術前後で体性感覚誘発磁界 (SEF) の計測を行った。症例における潜時は健常成人例と比較し有意に延長し、信号強度は有意に低下しており、症例が感覚障害を有することが SEF 計測により示された。術前後の比較で、潜時は有意に延長し、信号強度は有意に低下しており、潜時、信号強度の双方が治療効果判定の指標となり得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
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	330,000	3,330,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳磁図、頸椎症性脊髄症、運動誘発電位、体性感覚誘発電位

1. 研究開始当初の背景

(1) 頸椎症性脊髄症では、重症化すると障害髄節レベル以下の脊髄症状を来したり、圧迫の程度によっては髄内に不可逆性変化を来すことがある。頸椎 MRI による形態評価では、病変が可逆的か否かを評価することは困難であり、手術治療の効果を客観的に予測することも必ずしも容易ではない。また、術後に感覚障害が遷延することが多いが、精神的な影響を受けやすく、感覚障害の客観的な定量法が未だ確立されていないことから、主観的症狀と種々の検査所見が必ずしも一致しないことがしばしば経験される。

(2) 従来、感覚障害を客観的に評価する試みとして、体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potential:SEP) の潜時および振幅を用いた研究が多数報告されている。Ishida らは、頸椎症の手術症例に対して術前後に SEP を計測し、N20 の経時的変化を観察し、感覚障害の回復と N20 の波形変化は相関すると報告している。一方、術前後の経時的 SEP 計測の比較に有意差はなく、予後規定因子としてはむしろ術中 SEP および運動誘発電位 (Motor evoked potential:MEP) モニタリングが有効であるとの報告もあり、SEP の有用性について

ては賛否両論であり、未だ一定の評価は得られていない。

(3)そこで、我々は感覚障害の客観的評価法として、脳磁図 (MagnetoEncephaloGraphy ; MEG) に着目した。MEG は時間および空間分解能に優れ、非侵襲的に脳機能の評価できる脳機能画像診断法である。脳内に生じた電気信号の周囲に右ねじの法則に従って生じる磁界を頭皮上で捕捉することで、電気信号源とそのベクトルおよび大きさ (信号強度) を逆推定して MRI 上に投影することができる。特に、体性感覚誘発脳磁界 (Somatosensory evoked magnetic field:SEF) は SEP を MEG に応用したもので、体性感覚刺激を加えた際に大脳の体性感覚野に誘発される反応を加算平均して評価することができる。特に正中神経、後脛骨神経刺激による SEF は安定した測定が可能で精度も高く、多数の臨床応用がなされている。SEP と同様に潜時の延長による反応異常の評価ができるほか、誘発反応の信号源を推定し、その局在を MRI 上に投影できる利点がある。正中神経刺激 SEF は信号・雑音比 (S/N 比) および空間分解能の高さから、刺激後 20ms、30ms、45ms、60ms、90ms 付近に計 5 つの波形成分がみられ、その信号源を MRI 上に推定することができる。一方、SEP では信号源推定は不可能であり、通常 N20 以降の波形成分を推定することは困難である。正中神経刺激 SEF の第 1 波である 1M は、Brodmann area 3b の錐体細胞の活動に由来するとされており、SEP の N20 と相同である。2M の等価電流双極子 (ECD) 信号源は area3a ないし area4 に由来し、1M の ECD 信号源と約 180° 逆向きのベクトルを示す。5 つのピークのうち、1M、2M はその出現頻度に個体差が少なく、刺激強度、刺激間隔などの条件による影響を受け難いとされている。

(4)後藤らは頸椎症性脊髄症 12 例に対して治療前後に経時的正中神経刺激 SEF を記録し、その 1M 潜時および信号強度について検討している。1M の信号強度が健常対照群と比べ小さく、術後に症状が改善した 8 例では、1M の潜時は不変だが信号強度は有意に増大していた。症状が不変の 4 例では、信号強度に変化はなかったという。我々は以前、頸椎症性脊髄症の 8 例を対象とし、術前後に SEF を計測・解析し、健常対照群と比較検討した。対象症例の潜時は有意に延長し、信号強度は有意に低下していた。以上より、SEF の経時的記録が治療効果の客観的判定に有用と考えられた。

2. 研究の目的

本研究で、SEF の経時的記録を行い、感覚障害の客観的評価法を確立するために、術前・

術後に正中および後脛骨神経刺激 SEF による 1M・2M の潜時および信号強度の経時的記録を行い、潜時、信号強度と症状の相関を明確にし、不可逆的変化の閾値を求める。

3. 研究の方法

(1) 対象

頸椎 MRI で頸髄内に T2 高信号域を有し、外科的な治療を行った頸椎症性脊髄症例を対象とし、総観察期間を術前から術後 6 ヶ月までとし、術前、術後 1 週、術後 1 ヶ月、術後 6 ヶ月に計測を行う。両側正中神経刺激および後脛骨神経刺激による SEF を計測する。手術に際しては、術中経頭蓋 MEP モニタリング、SEP モニタリングを行う。症例数は 30 例、対照群として、健常成人 20 例で正中神経刺激および後脛骨神経刺激による SEF 計測を行い比較する。また、治療効果の臨床的判定スケールには Neurosurgical cervical spine scale (NCSS) を用いる。

(2) 脳磁図計測

脳磁図計測は全て当院の磁気シールド室内で行う。計測に先立ち、鼻根部および両側耳介前部をマーキングし、頭部に貼付した 4 つのコイルと併せてポルヘムス社製 3 次元デジタルタイザを用いて位置決めを行い、頭部 3 次元座標を決定する。被検者は消灯した室内でニューロマグ社製全頭型 204 チャンネル脳磁計に頭部を入れ、臥位で体性感覚刺激を受ける (図 1)。



図 1

(3) 体性感覚刺激

両側正中および後脛骨神経刺激は、日本光電社製 SEF 用神経刺激装置を用いて刺激頻度 3Hz、持続時間 0.3ms の矩形波を、運動閾値の 2 割増の強度で行う (図 2)。



図 2

(4) 記録方法および解析

全頭型脳磁計内に置かれた 204 チャンネルのグラジオメーター型検出コイルにより、頭皮に垂直方向の磁界を記録する。SEF 信号は 330Hz のローパスフィルターと 3kHz のハイパスフィルターで処理後、サンプリング周波数 1000Hz で刺激前 50ms から刺激後 300ms まで記録し、300 回の加算平均を行う。得られた波形成分のピークを先頭から 1M、2M と命名し、正中神経刺激 SEF および後脛骨神経刺激のそれぞれについて、1M・2M の ECD を推定し、潜時、信号強度を求める。計測時にマーキングした鼻根部および両側耳介前部に計 3 個のマーカース球を貼付し、MRI 装置（横河製 Signa 1.5T）を用いて 124 スライス of 頭部 MRI 画像を撮像し、画像は DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine) フォーマットで MEG 室のヒューレット・パッカード社製グラフィックワークステーションに転送し、画像上のマーカース球と計測時のマーキング点を一致させ、ECD を MRI 上に 3 次元的に投影する。次いで、MCE ソフトウェアを用いて行い、解析に用いる格子点は 1 cm 間隔で信号源を脳表に 1ms おきに投影させる (color display)。経時の変化を 3D アニメーションで表示し、mpeg 形式の動画ファイルに保存する。4 次元解析を行ない、賦活化される領域と時間的推移を検討する。

(5) 統計処理

計測結果の統計処理は、統計ソフト Graph Pad prism 5.01 for windows を用いて行い、Wilcoxon signed rank test、Wilcoxon rank sum test で検定する。

4. 研究成果

(1) 症例の潜時は正常例と比較して、有意に延長し、信号強度も有意に低下しており、症例が感覚障害を有することが SEF 計測により示された (図 3)。

正常例と対象症例術前の計測データの比較

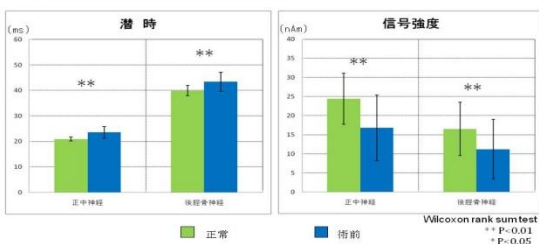


図 3

(2) 術前後の比較では、NCSS は有意に改善しており、症状が軽快していた。SEF 計測では、潜時は有意に延長し、信号強度は有意に低下しており、潜時、信号強度の双方が治療効果判定の指標となり得る可能性が示唆された (図 4)。

症例の術前・術後の計測データの比較

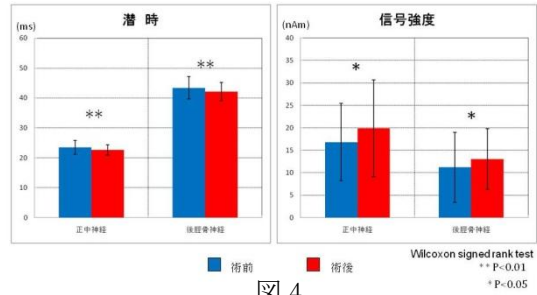


図 4

(3) 正常例と対象症例の術後の比較では、潜時、信号強度に有意差がみられ、正常まで回復するかどうか、今後長期の follow up が必要と思われた (図 5)。

正常例と対象症例術後の計測データの比較

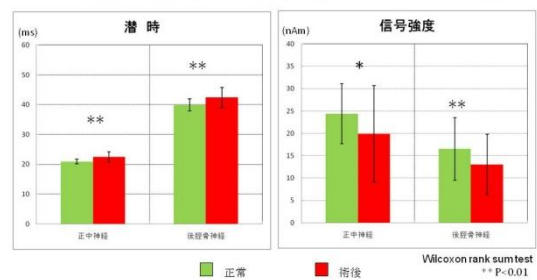


図 5

(4) 術中 MEP モニタリング、SEP モニタリングでは、波形の変化はみられず、客観的治療効果判定に有用性は確認できなかった。

(5) MCE ソフトウェアを用いて、賦活化される領域の経時の変化を解析したが、有意な結果はみられず、今後、さらに症例を積み重ねる必要がある。

(6) 今回の検討で、正中および後脛骨神経刺激 SEF による潜時および信号強度の記録・解析が、頸椎症の客観的治療効果判定の簡便で鋭敏な指標となり得る可能性が示唆された。しかし、観察期間で MRI での頸髄内 T2 高信号域の変化、SEF 計測、NCSS の比較で明らかな相関が得られず、不可逆的变化の閾値を求めるには至らなかった。今後、さらに、症例数を増やして不可逆的变化の閾値を求めたい。

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)

①東山巨樹、体性感覚誘発磁界による頸椎症の治療効果判定、第 67 回日本脳神経外科学会総会、2008 年 10 月 1 日、盛岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東山巨樹 (HIGASHIYAMA NAOKI)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：50422150

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：