

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592281

研究課題名(和文)ニューロメーターを用いた周術期の末梢神経障害の評価

研究課題名(英文)Evaluation of perioperative peripheral nerve injuries using the Neurometer

研究代表者

池野 重雄 (IKENO, Shigeo)

信州大学・医学部・委嘱講師

研究者番号：60265270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：硬膜外麻酔および神経ブロックを用いた術後疼痛管理や、周術期の静脈血栓塞栓症の予防処置は、末梢神経障害の一因となりうる。この神経障害発生の危険因子を、ニューロメーターを用いて調査を行うこととした。しかし、術後神経障害の発生は稀であり、危険因子の発見のために膨大なデータ収集を行わなければならない。一方で、ニューロメーターは、測定に時間を要し、被験者の負担は軽くない。測定時間の短縮によるデータ収集の効率化のため、ペインビジョンを活用することができないか検討し、A およびA 線維の機能測定をこれで行うことが可能となった。即ち、神経機能測定を簡便化することができる大変有用な方法を発見することができた。

研究成果の概要(英文)：Not only epidural analgesia and peripheral nerve block for perioperative pain control but also foot pumps in prevention of venous thromboembolism can lead to peripheral nerve injuries. In order to reveal the risk factors that can lead to the peripheral nerve injuries, I decided to investigate these peripheral nerve injuries using the Neurometer. However, perioperative peripheral nerve injuries seem to be not common, enormous data collection was needed for the study. On the other hand, the Neurometer needs about ten minutes for a series of measurements. For the collection of enormous data, I need to reduce the measurement time. I hypothesized that the Painvision can be used to reduce the measurement time. In this study, the results suggest that the functions of the A-beta and the A-delta nerve fibers can be measured using the Painvision instead of the Neurometer. In other words, I discovered a very useful method for the measurements of the neurological function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学麻醉科学

キーワード：術後神経障害 ニューロメーター ペインビジョン 神経機能評価

1. 研究開始当初の背景

レミフェンタニルやプロポフォルおよび揮発性麻酔薬であるセボフルラン・デスフルランなどの調節性の良い麻酔薬の登場により、麻酔からの覚醒が迅速になった。その一方で、術後早期から創部痛が発生するようになった。そのため、術後の疼痛の管理が以前よりも重視されるようになってきた。また、それまでは、一部の限られた熟練した医師以外には行いえなかった神経ブロックの手法が、医療機器の発展により超音波診断装置が小型化され、性能が向上し、さらには低価格化したことにより、超音波ガイド下神経ブロックとして安全に広く行われるようになってきた。

研究開始当時から、局所麻酔薬による周術期の疼痛管理は、予後を改善することが示唆されており (American Society of anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management, *Anesthesiology*, 2004) 術後疼痛管理に硬膜外鎮痛法と神経ブロックが用いられる頻度がますます高まるものと予想されていた。

その反面、神経ブロックや硬膜外鎮痛法は、リスクが低いながらも神経障害の原因となる可能性がある (Fredrickson MJ et al., *Anaesthesia*, 2009) ことが指摘されていた。

術後疼痛管理とは別に、周術期の静脈血栓塞栓症による死亡・高度神経障害が問題となり、その予防処置として抗凝固療法や弾性ストッキングの着用、間歇的空気圧迫法が一般的になった。このような予防処置は、一定の効果があり、静脈血栓塞栓症の予防に役立っているものと考えられるが、その反面、この予防処置によっても末梢神経障害が発生してしまう事例があった。

このような術後疼痛管理法や静脈血栓塞栓症予防処置がもたらす患者への利益は重要であるものの、このような処置に関連した神経障害の発生に注目が集まり始めていた。

2. 研究の目的

上記のような周術期の末梢神経障害について調査し、そのリスクファクターを発見し、神経障害の予防法の開発に寄与することを目的として、研究を開始した。

また、周術期に自覚的、あるいは他覚的に神経障害と気付くことができないものの、神経機能の測定によりかろうじて検出できる程度のごく軽度の神経機能の低下が発生している可能性は未知であり、その頻度や程度についての検討はなされていない。このような神経障害と言えない程度の軽度の神経機能低下に何らかのリスクファクターが作用して自覚的あるいは他覚的な神経障害が発生する可能性が考えられ、このようなサブクリニカルな神経障害の研究から周術期の神経機能変化の程度と頻度が明らかになることにより、術後の末梢神経障害の予防に寄与す

ることができると考えられる。

3. 研究の方法

周術期の患者を対象としてデータを収集するために、できるだけ短時間で非侵襲的に測定を行う必要があった。

ニューロメーター™は、一般的に低侵襲な神経機能測定装置として認知されていた。しかしながら、研究開始時において、手術後の急性期の神経機能評価には用いられてはいなかった。

(1) ニューロメーター™による神経機能障害の評価

この研究では、硬膜外鎮痛法および神経ブロックあるいは静脈血栓塞栓症予防のための器具により術後の神経機能に障害が発生している頻度と程度を調査する。神経機能の評価にはニューロメーター™を用いる。ニューロメーター™による測定では、神経線維の太さごとに最適な周波数を用いた刺激電流により、電流を知覚できる最小の電流閾値を測定し、閾値の高さから、知覚過敏、知覚鈍麻あるいは正常な状態であるかを鑑別することができる。機能を測定できる神経線維は、A、A および C 線維で、それぞれ、2000 Hz、250 Hz および 5 Hz の正弦波を用いて測定することでそれぞれの神経線維の感受性を評価できる。この測定方法は、慢性疼痛に伴う知覚過敏の際の神経機能評価や糖尿病における神経機能の変化の評価等広く臨床に用いられて、高い評価をうけている。

神経機能の他覚的な評価方法としては、一般的な理学的検査や神経伝達速度の測定などの方法があるが、比較的検査に時間を要することから、手術後の急性期の、痛みや消耗による様々なストレスにさらされている患者にとって大きな負担となることが予想される。それに比較し、ニューロメーター™による神経機能の評価は、評価方法としての信頼性に優れているのみならず、一回の測定に要する時間が 5-10 分余りと短く、患者に対する負担が比較的少ない神経機能測定法であることから、術後急性期の神経機能の評価に適した測定器といえる。

A. 硬膜外鎮痛法による術後の神経機能障害の評価

手術前日に、ニューロメーター™を用いて、神経線維ごとの機能を測定する。術後に関しては、硬膜外麻酔そのものによる神経ブロック効果が消失してから 12 時間後、24 時間後および 48 時間後に調査を行う。手術侵襲による影響を除外するために、手術側の反対側で測定を行う。

B. 超音波ガイド下神経ブロックによる術後の神経機能障害の評価

手術前日に、ニューロメーター™を用いて、神経線維ごとの機能を測定する。神経ブロック後の神経機能の評価を行う。神経ブロックは、手術側に行われるため、手術侵襲による影響の少ない、神経ブロックの有効な範囲で、

なおかつ手術創から離れた部位の神経機能を測定する。

C. 静脈血栓塞栓予防装置による神経機能障害の評価

手術前日に、ニューロメーター™を用いて、神経線維ごとの機能を測定する。測定部位は、腓骨神経領域とする。血栓予防装置ごとの神経機能に与える影響を調査する。疼痛管理による影響を除外するために、腰部および下部胸椎の硬膜外鎮痛症例を除外する。

(2) ペインビジョン™による A、A および C 線維の神経機能の評価

神経機能の測定時間をさらに短くする可能性として、ペインビジョン™で計測できるパラメーターとニューロメーター™による A、A および C 線維の神経機能の機能測定を比較する。

最近痛みの評価方法としてペインビジョン™が用いられている。ペインビジョン™は、50 Hz の矩形波を用いた電流刺激と患者の痛みを比べることにより痛みの大きさを測定する装置である。この装置で用いる電流は主として A 線維を刺激するとされ、この電流の知覚閾値の測定は、ニューロメーター™による A 線維などの神経線維の機能測定を代替できる可能性がある。知覚閾値の測定は、1 分程度で可能であり、患者への負担は少ない。

ニューロメーター™による A、A および C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流について測定を行い、それぞれの相関について検討した。

さらに、C 線維についてはニューロメーター™による電流刺激閾値と、ペインビジョン™を用いて測定した弱い痛みに対する痛み指数を測定し、相関について検討した。弱い痛みは、被験者の前腕に 100 g および 200 g の重りを負荷することで発生させた。

(3) ラットを用いた神経ブロック後の神経機能障害の評価

ニューロメーター™は、本来、被験者がスイッチを押すことにより測定する神経機能測定器械であるが、EPF 法 (Electrical stimulation-induced Paw Flexion) EPW 法 (Electrical stimulation-induced Paw Withdrawal) を用いて動物実験による神経機能の測定にも用いることができる。

動物実験においては、神経機能に与える影響が大きいと思われる、局所麻酔薬の神経幹内注入や高濃度局所麻酔薬を用いた侵襲的な神経ブロックを行い、神経機能に与える影響と神経に与える組織学的変化を検証する。

4. 研究成果

(1) 上記の術後鎮痛法や、静脈血栓塞栓症の予防措置について神経機能測定を継続している。神経障害の発生は一般的に少なく、現在までに神経障害患者が、結果として被験者であったことは無い。しかし、下記(2)の成果を受けて、測定を継続中である。

(2) 次ページの図1は、ニューロメーター™による A 線維および A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との相関を示したものである。相関の検討は、被験者に男女を含んだ場合(A)と女性のみ限定した場合(B)について行った。A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流および A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流には、それぞれ高い相関が認められた。女性のみ限定した場合では、ニューロメーター™による A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流の間には、より高い相関が得られた。この理由は現時点では不明である。

次ページの図2A および2B は、ニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との相関を示したものである。相関の検討は、被験者に男女を含んだ場合(A)と女性のみ限定した場合(B)について行った。C 線維に対応する電流刺激閾値と最小感知電流にはいずれの場合も相関がなかった。

次ページの図3A および3B はニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の測定値の間の相関を発見するために、前腕部に 100 g (図3A) または 200 g (図3B) の重りを負荷して痛み指数を測定してニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値との相関を示したものである。両者には相関がなかった。

ニューロメーター™による A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流およびニューロメーター™による A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流には、それぞれ高い相関が認められた。このことから、ニューロメーター™による A 線維および A 線維に対応する電流刺激閾値は、ペインビジョン™の最小感知電流により代替できることが示唆される。即ち、神経線維の機能測定に要する時間を大幅に短縮できる可能性が示唆されている。この手法は、術後神経障害のみならず、様々な神経障害に際しての神経機能測定について応用できる可能性があり、有意義な発見である。

この発見により、当研究の(1):ニューロメーター™による神経機能障害の評価を行う際の大幅な測定時間短縮が見込まれることから、被験者の負担を軽減することができる。このことは、被験者を集める上で大変有利に働くことが予想される。したがって、研究を加速度的に進めることが可能になったと思われる、当研究全体にとって、(2):ペインビジョン™による A、A および C 線維の神経機能の評価の成功は非常に大きな意味を持つ。

(3) ラットに対する神経ブロックは、相対的に大きな侵襲となるため、純粋に神経ブロックのみの影響を抽出するのは簡単ではな

い。現在も継続的に様々なブロックの方法を試みている。

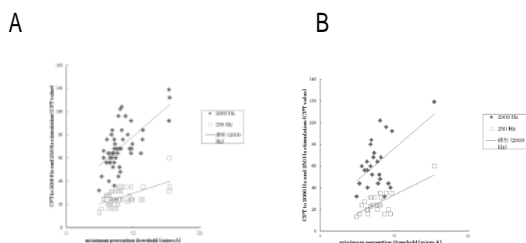


図 1

被験者に男女ともを含んだ場合(A)のニューロメーター™による A 線維および A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との関係を示した。両者には、それぞれ高い相関が認められた。

被験者が女性の場合(B)のニューロメーター™による A 線維および A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との関係を示した。両者には、それぞれ高い相関が認められた。ニューロメーター™による A 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流相関係数は、被験者に男女ともを含む場合よりも、女性のみを被験者にした場合の方が高かった。

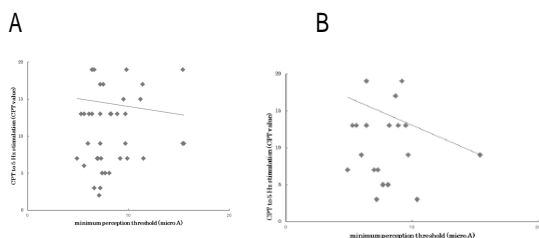


図 2

被験者に男女ともを含んだ場合(A)のニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との関係を示したである。両者には、相関がなかった。

被験者が女性の場合(B)のニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の最小感知電流との関係を示したである。両者には、相関がなかった。

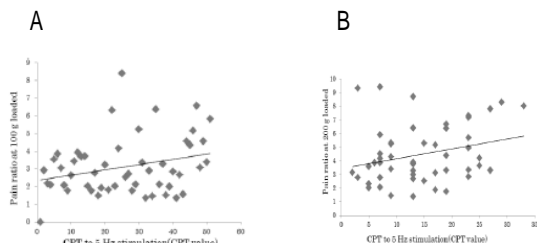


図 3

ニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値とペインビジョン™の測定値

の間の相関を発見するために、前腕部に 100 g (A)または 200 g (B)の重りを負荷して痛み指数を測定してニューロメーター™による C 線維に対応する電流刺激閾値との相関を示した図である。いずれの場合も両者に相関は認められなかった。

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)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Nishimura C, Ikeno S, Imai N, Kawamata M: Cost-effective prevention of contamination of an anesthesia breathing circuit by use of a heat and moisture exchanger filter. JAOM 2012; 33: 141-148. (査読有)

平林 高暢, 川股 知之, 坂本 明之, 池野 重雄, 峰村 仁志, 井出 進, 蔵當 辰彦, 川真田 樹人: 硬膜外麻酔指導時の Epidrum™ の有用性. 麻酔 2011; 60: 1078-1081. (査読有)

〔学会発表〕(計 7 件)

木下 あい, 日向 俊輔, 藤田 昌寿, 矢部 茂美, 池野 重雄, 酒井 龍一: ICU 看護師がファシリテーターとなって行う ICU 多職種カンファレンスの有用性. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会 (京都) 2014.2.27

日向 俊輔, 平林 高暢, 田中 秀典, 土橋 哲也, 河野 哲也, 池野 重雄: 硬膜外血腫との鑑別に苦慮した前脊髄動脈梗塞による下肢運動麻痺をきたした 1 症例. 第 41 回日本集中治療医学会学術集会 (京都) 2014.2.27

酒井 勇輝, 池野 重雄, 杉山 大介, 土橋 哲也, 横田 茂, 伊奈 廣明: 気管挿管時に MacGrath®により良好な視野を得られた喉頭蓋嚢胞の一例. 第 45 回甲信麻酔談話会 (甲府)2012.11.17

池野 重雄, 柴 瑛介, 杉山 大介, 伊奈 廣明: 手術部改築工事中の手術室内の塵埃数測定. 日本臨床麻酔科学会第 32 回学術大会 (郡山) 2012.11.1-3

日向 俊輔, 池野 重雄, 塚原 嘉子, 石田 高志, 伊奈 廣明, 川真田 樹人: 硬膜外麻酔下の帝王切開術中に多弁から過換気となったもやもや病合併妊婦の一例. 日本臨床麻酔科学会第 32 回学術大会 (郡山) 2012.11.1-3

Sugiyama D, Ikeno S, Ina H, Yokota S, Tsuchihashi T, Shiba E, Kawamata M:

Usefulness of capnograms for confirming successful intratracheal intubations by gum elastic bougies: Comparison to conventional click and hold-up signs. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Washington D.C., USA, 2012.10.13-17

安彦 一也, 池野 重雄, 杉山 大介, 矢部 茂美, 小山 泰仙, 神澤 ひさ美: マスク換気・挿管困難に対する DAM カート緊急使用からわかった問題点と教育・訓練の必要性. 第 7 回日本医学シミュレーション学会 (田辺) 2012.1.7-9

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池野 重雄 (IKENO, Shigeo)
信州大学・医学部・委嘱講師
研究者番号: 60265270

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし