

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462248

研究課題名(和文) 脊椎脊髄手術時の神経機能モニタリングにおける新しい大脳刺激法の開発

研究課題名(英文) Development of transcranial electrical stimulation for intraoperative neuromonitoring

研究代表者

中川 幸洋 (Nakagawa, Yukihiro)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20372865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脊椎脊髄手術時の運動機能モニタリングに用いる経頭蓋電気刺激複合筋活動電位は小さく、記録ごとに変動し、電位変化の判定に困難を要してきたが、5Hzでの多連発刺激(MTS)による振幅増大効果を報告してきた。今回、より高頻度MTSの有用性が示唆され、その安全性についても行動学的、組織学的に問題は認めなかった。術中モニタリングにおける高頻度MTSの導入による更なる振幅増大効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the safety of high frequency MTS, behaviorally and histologically. TcMEPs were recorded from the triceps surae muscle in 38 rats. A multipulse stimulus was delivered repeatedly at different rates (2, 5, 10, 20, and 50 Hz), and was defined as MTS. A conditioned taste aversion method was used to investigate the effect of high-frequency MTS on learning and memory function. Subsequently, animals were sacrificed, and the brains were removed and examined using the standard hematoxylin-eosin method. Compared with conventional single train stimulation, TcMEP amplitudes increased 1.3, 2.1, 1.9, and 2.0 times on average with 5, 10, 20, and 50 Hz stimulation, respectively. The aversion index was 0.8 in all animals after they received 100 high-frequency MTSS. Histologically, no pathological changes were evident in the rat brains. High-frequency MTS shows potential to effectively enhance TcMEP responses, and to be used safely in transcranial brain stimulation.

研究分野：整形外科

キーワード：spinal cord monitoring transcranial stimulation motor evoked potential multi train stimulation spine surgery

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔下の脊椎脊髄手術時に発生しうる神経合併症の予防を目的として、頭蓋骨外板上に設置した電極で大脳を電気刺激して四肢末梢の筋より記録する電気信号を指標に行なう神経機能モニタリングが広く普及している。しかしながら、現在用いられている刺激方法では記録筋に至る運動路の一部のみが動員されるだけで、その電気信号は小さく不安定で危険信号と考える信号の変化の判定に困難を要している。最近の電気刺激装置の改良に伴って記録筋に至るより多くの運動路の動員と信号の増幅およびそれに伴うモニタリングの信頼性の向上が期待される。近年、脊椎脊髄外科の手術手技はめまぐるしく発展し、重度の脊柱変形に対する矯正手術なども積極的に行われるようになってきたが、それに伴って脊髄麻痺のような重篤な神経合併症が危惧される。術中に生じた重篤な神経麻痺は不可逆性のことも少なくなく、とくに運動機能障害は患者の QOL を著しく障害して医療上の問題となることもある。したがって、全身麻酔下に的確に患者の運動機能を監視してその結果を即座に術者に還元することが可能であれば術者はより自信を持って手術操作を遂行することができるようになって困難な手術手技の開発につながり、より一層の治療成績の向上が期待される。われわれの教室では 1986 年より玉置哲也教授（現名誉教授）の指導のもと、術中神経機能モニタリングを臨床応用するとともに、動物実験における新しい知見を加えつつ、その発展に寄与してきた。術中に患者の運動機能を監視する方法として、頭蓋骨外板上に設置した電極を通して大脳運動野を電気刺激して四肢の種々の筋から電気信号（複合筋活動電位）を記録する方法は脊髄灰白質や脊髄神経を含めた大脳から筋に至る全運動路の機能を反映することができるモニタリ

ング法として開発された (Zentner et al., 1989)。臨床応用された当初のパルス刺激では、全身麻酔、特に吸入麻酔薬の使用下での大脳や脊髄の運動神経細胞の活動の抑制のために安定した電位の記録が困難であった (Calancie et al., 1991) が、神経細胞の活動抑制の少

ないプロポフォールなどの静脈麻酔薬の導入



(Jellinek et al., 1991) やパルス刺激を一定の間隔で高頻度に連発するマルチパルス (トレイン) 刺激の導入 (Jones et al., 1996) により四肢の種々の筋から電位の記録は可能となった。しかしながら、術中を通して安定した再現性のある電位の記録は困難 (梶山ら, 2001) で、神経組織の圧迫や虚血といった神経組織に対するストレスには鋭敏に反応して信号強度を減じるもののその変化が神経組織の不可逆的損傷を示唆するものではなく (Nakagawa et al., 2002) 、さらに脊髄の限局された障害や単一の脊髄神経の障害など記録筋に至る運動路が部分的に損傷された場合にはその障害が反映されない場合もある (Tsutsui et al., 2003) 。また、本法単独でのモニタリングの信頼性には限界があり (Iwasaki, Tsutsui et al., 2003) 、偽陽性や偽陰性の報告も散見される (Lee et al., 2006; Kim et al., 2007) 。にもかかわらず、手技の改善を含めた測定精度の向上に関する研究は遅々として進んでおらず、現在記録されている電気信号は小さく、記録筋に至る運動路の約 20% が反映されるのみで (Tsutsui et al., 2013) 如何なる信号の変化を危険信号と判断するか (危険閾値) に統一された見解はない。

2. 研究の目的

新しい電気刺激法の安全性を評価した上でより大きく安定した信号が記録できる最適な刺激条件を調査し、神経障害をよりの確に反映することができるかを検討するために本研究を計画した。

3. 研究の方法

最適なマルチトレイン刺激条件の検討

全身麻酔下では大脳や脊髄での神経細胞間の伝達および運動神経細胞の活動性は抑制されているため、単一のパルス刺激では脊髄に存在する運動神経細胞に有効な電気活動（活動電位）が生じず、筋電位は誘発されなかった。そこでトレイン刺激が導入されて筋電位の記録が可能となったが、これは一定の間隔でパルス刺激を繰り返す中で順次神経細胞の活動性を高めていくこと（促通効果）によって脊髄の運動神経細胞に活動電位を生じさせるものである。われわれも、トレイン刺激により誘発される筋電位を用いて長らく運動機能モニタリングを行ってきたが、その中でトレイン刺激を反復することにより信号強度がさらに増幅されることを経験してきた（図4）。すなわち、トレイン刺激を繰り返す中でも更なる促通効果が期待できると考えるが、最近導入された電気刺激装置ではトレイン刺激を様々な頻度で反復すること（マルチトレイン）ができるようになったため、より大きく安定した電位が記録できる最適な刺激条件（トレイン数、頻度）を検討する。

マルチトレイン刺激の安全性の評価

脊椎脊髄手術時に運動機能モニタリングとして用いられている、頭蓋骨外板上に設置した電極を通して経頭蓋的に大脳を電気刺激することによって誘発される筋活動電位の記録の安全性について、導入当初は大脳刺激による脳実質の損傷や血流障害とそれに伴う脳機能障害、てんかん発作の誘発、不整脈等の循環器系への影響、頭皮火傷等が危惧されていたが、詳細な研究は皆無であるものの、われわれの1000例を超えるモニタリングの症例においてこれらの重篤な合併症は経験しておらず、他に報告も認めない。しかしながら、開頭して大脳を直接高頻度（50～60Hz）に電気刺激することによりてんかんを誘発したという報告（Penfield et al., 1960）や磁気刺激によるラットの脳実質の変性を示唆する報告（Matsumiya et al., 1992）が存在するため、これまで用いてきたトレイン刺激に比してより高頻度な刺激となるマルチトレイン刺激を臨床応用する前に、その安全性を評価する必要があると考える。そこで、刺激強

度・頻度・回数を変化させつつ脳波・脳血流・心電図・心拍数、血圧への影響を評価するだけでなく、刺激後の運動機能や学習・記憶への影響も調査し、最終的に組織学的に脳実質への影響も検討する。

マルチトレイン刺激により誘発される筋電位の神経障害に対する反応性の評価と神経機能モニタリングとしての危険閾値の設定

マルチトレイン刺激の導入によってより大きな筋電位の記録が可能となり、記録筋に至るより多くの運動路の機能評価が可能となることを期待している。そこで、脊髄や脊髄神経の障害モデルを作成して、マルチトレイン刺激による筋電位の神経障害に対する反応性をトレイン刺激の反応性と比較検討する。さらに、マルチトレイン刺激による筋電位が、記録筋に至る運動路の部分的な損傷に対してどのような変化（如何なる程度の信号強度の減弱）を示すのかを評価して、如何なる程度の信号の変化を術中に加わりうる神経障害の危険信号として判断すべきかを調査する（危険閾値の設定）。

4. 研究成果

いずれの刺激頻度においても刺激回数の増加とともに振幅は増大し、STS に比して 5、10、20、50Hz ではそれぞれ 1.3 倍、2.1 倍、1.9 倍、2.0 倍、であった。50Hz で 7 回の MTS を 100 回適用した後の行動学的評価においては全例で Aversion index > 0.8 で、記憶・学習障害を認めなかった。組織学的に大脳には変性、壊死、出血、脱髄を認めなかった。これまで、術中モニタリングにおいては 5Hz での刺激が有用と報告してきたが、今回、50Hz の高頻度刺激の有用性も示唆された。一方、高頻度大脳電気刺激の安全性が危惧されたが、行動学的、組織学的に問題は認めなかった。したがって、術中モニタリングにおける高頻度 MTS の導入による更なる振幅増大効果が期待できる。

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 1 件）

Deguchi T, Tsutsui S, Iwashashi H, Nakagawa Y, Yoshida M. Efficacy and safety of novel high-frequency multi-train stimulation for recording transcranial motor evoked potentials in a rat model. J Clin Monit Comput. 2016 Aug 26.

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 幸洋 (Nakagawa, Yukihiro)
和歌山県立医科大学 医学部 講師
研究者番号：20372865

(2) 研究分担者

筒井 俊二 (Thuthui Shunji)
和歌山県立医科大学 医学部 講師
研究者番号：70423960

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()