

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10354

研究課題名(和文) 神経機能を”見える化”する術中モニタリングによる手術成績改善

研究課題名(英文) Improving functional preservation by visualizing neural function in neurosurgery

研究代表者

中富 浩文(Nakatomi, Hirofumi)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10420209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：2006-2017年に施行した聴神経腫瘍210例並びに小脳橋角部髄膜腫40例で、蝸牛神経背側核活動電位(AEDNAP)並びに顔面神経根誘発筋電図(FREMAP)持続モニタリングの有効性を検討した。聴神経腫瘍では、AEDNAP温存率最終値が35.5%以上、FREMAP温存率最終値が58.5%以上で、髄膜腫では、AEDNAP温存率最終値が28.5%以上、FREMAP温存率最終値52.5%以上で、同クラス、同グレード機能温存率が有意に優れていた。術後神経機能温存の為の域値が明らかとなり、手術成績改善が望める。

研究成果の概要(英文)：Intraoperative cochlear nerve (CN) and facial nerve (FN) functions were evaluated using continuous auditory-evoked dorsal cochlear nucleus action potential (AEDNAP) and FN root exit zone-elicited compound muscle action potential (FREMAP) monitoring during acoustic neuroma (AN) surgery in 210 patients and CPA meningioma (MGM) surgery in 40 patients. Logistic regression revealed that final AEDNAP amplitude preservation ratio (APR) more than 36.5% and & more than 28.5% predicted same grade CN preservation in ANs and in MGMs respectively. It also showed that final oris muscle FREMAP APR more than 58.5% and more than 52.5% predicted same grade FN preservation in ANs and in MGMs respectively. Our thresholds for AEDNAP APR and FREMAP APR provided indicators of when the neurosurgeon should pause the surgical procedure. Extended recuperation treatment seemed effective after ultrasonic injury of the FN and could help to restore nerve damage, especially after traction injury of the CN.

研究分野：頭蓋底外科、神経機能温存

キーワード：聴神経腫瘍 小脳橋角部髄膜腫 顔面神経機能温存 蝸牛神経機能温存 持続モニタリング 振幅温存率 術中待機治療

1. 研究開始当初の背景

小脳橋角部の疾患は、聴神経鞘腫、頸静脈孔神経鞘腫、三叉神経鞘腫、小脳橋角部髄膜腫、椎骨動脈流を代表として、様々な脳神経損傷を来す。特に蝸牛神経は脆弱であり、外科的治療後の聴力の温存率は概ね 50-60%前後であり、顔面神経麻痺も手術直後には、20%前後で出現する。すなわち外科的治療における神経機能温存率向上が大きな課題である。

2. 研究の目的

こうした背景のもと、申請者らは、聴覚並びに顔面神経機能を“見える化”する新たな術中持続神経核、神経根モニタリング電極、装置の開発、臨床応用を行ってきた。聴覚では、脳幹の神経核より直接、蝸牛神経背側核活動電位(AEDNAP)を安全に記録する方法を見出した。顔面神経についても、神経根に直接、持続刺激電極を留置し、顔面神経根誘発筋活動電位(FREMAP)を安定記録することし成功した。小脳橋角部の疾患手術における、これらの二つの持続モニタリングの神経機能温存における有用性について検証した。

3. 研究の方法

この2つの新たな術中持続神経核、神経根モニタリングは、国内、欧州連合、米国で計6つの特許を取得した。申請者はこれまで272症例において使用し、手術中の測定可能なすべての電気生理学的データを蓄積してきた。この電気生理学的データに加え、患者の臨床所見、神経所見、腫瘍の画像所見の全てを包括するデータベースを作成してきた。このデータベースの解析から、神経機能予後を規定する因子を解析した。

4. 研究成果

このデータベースの多変量解析から、術前後の同一グレードの神経機能温存に有意に相関する因子は、AEDNAP 反応温存率ならびに FREMAP 反応温存率であることが明らかとなった。さらに同一グレードの神経機能温存の為の閾値は 2006 年から 2011 年度の 89 症例の研究では、聴覚において AEDNAP 反

応の 36.5%が、顔面神経において FREMAP 反応の 61.5%以上を維持する必要があることが明らかとなった (Nakatomi et al.2015, Journal of Neurosurgery)。

その後さらに症例を積み重ね 2006-2017 年に施行した聴神経腫瘍は連続 272 例である。この中で 210 例で、蝸牛神経背側核活動電位 (AEDNAP) と顔面神経根誘発筋電図 (FREMAP) を持続モニタリングした。術前後で同クラスの聴力温存、同グレードの顔面神経機能温存と有意に相関する因子は、ロジスティック解析ではそれぞれ AEDNAP、FREMAP 温存率が有意であった。ROC 解析では、AEDNAP 温存率最終値が 35.5%以上、FREMAP 温存率最終値が 58.5%以上で、同クラス、同グレードの機能温存率が有意に優れていた。症例の蓄積とともに神経機能温存の為の閾値の再現性を確認できた。

2010-2017 年に手術を施行した小脳橋角部髄膜腫は 46 例である。40 例で、蝸牛神経背側核活動電位 (AEDNAP) または顔面神経根誘発筋電図 (FREMAP) を持続モニタリングした。AEDNAP 温存率最終値が 28.5%以上、FREMAP 温存率最終値 52.5%以上で、同クラス、同グレード機能温存率が有意に優れていた。小脳橋角部髄膜腫での有効性を確認できた。また経頭蓋運動誘発電位に関して、MEP 温存率最終値 47.75%以上で同一 M.M.T 機能温存率が有意に優れていることもわかった。本研究結果は現在、Journal of neurosurgery 誌に論文投稿準備中である。

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 15 件)

1. Nakatomi H, Miyazaki H, Tanaka M, Kin T, Yoshino M, Oyama H, Usui M, Moriyama H, Kojima H, Kaga K, Saito N. Improved preservation of function during acoustic neuroma surgery. J

- Neurosurg. 122(1): 24-33, 2015. doi: 10.3171/2014.8.JNS132525. (1/11)
2. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 10(4): 383-92, 2015. doi: 10.1007/s11548-014-1129-2. (9/11)
 3. Okubo T, Harada K, Fujii M, Tanaka S, Ishimaru T, Iwanaka T, Nakatomi H, Sora S, Morita A, Sugita N, Mitsuishi M. Hand-held multi-DOF robotic forceps for neurosurgery designed for dexterous manipulation in deep and narrow space. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014. 2014: 6868-71. doi: 10.1109/EMBC.2014.6945206. (7/11)
 4. Tanaka S, Min Baek Y, Harada K, Sugita N, Morita A, Sora S, Nakatomi H, Saito N, Mitsuishi M. Robust forceps tracking using online calibration of hand-eye coordination for microsurgical robotic system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014. 2014: 3529-3535. doi: 10.1109/IROS.2014.6943055. (7/9)
 5. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Feasibility of diffusion tensor tractography for preoperative prediction of the location of the facial and vestibulocochlear nerves in relation to vestibular schwannoma. *Acta Neurochir (Wien).* 157(6): 939-46, 2015. doi: 10.1007/s00701-015-2411-y. (10/12)
 6. Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Ino K, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 123(6): 1480-8, 2015. doi: 10.3171/2014.11.JNS14988. (10/12)
 7. Yoshino M, Saito T, Kin T, Nakagawa D, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. A microscopic optically tracking navigation system that uses high resolution 3D computer graphics. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 55(8): 674-9, 2015. doi: 10.2176/nmc.tn.2014-0278. (5/7)
 8. Nakazawa A, Nanri K, Harada K, Tanaka S, Nukariya H, Kurose Y, Shono N, Nakatomi H, Morita A, Watanabe E, Sugita N, and Mitsuishi M, "Feedback Methods for Collision Avoidance Using Virtual Fixtures for Robotic Neurosurgery in Deep and Narrow Spaces. *Conf Proc IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics,* 2016, 2016: 247-252. (8/12)
 9. Yoshino M, Nakatomi H, Kin T, Saito T, Shono N, Nomura S, Nakagawa D, Takayanagi S, Imai H, Oyama H, Saito N. Usefulness of high-resolution three-dimensional multi-fusion medical imaging for preoperative

- planning in patients with posterior fossa hemangioblastoma. Technical note. *J Neurosurg.* 2017 Jul;127(1):139-147. doi: 10.3171/2016.5.JNS152646.
10. Ko S, Nakazawa A, Kurose Y, Harada K, Mitsuishi M, Sora S, Shono N, Nakatomi H, Saito N, Morita A. Intelligent control of neurosurgical robot MM-3 using dynamic motion scaling. *Neurosurg Focus.* 2017 May;42(5):E5. doi: 10.3171/2017.2.FOCUS16568.
11. Nakatomi H, Jacob JT, Carlson ML, Tanaka S, Tanaka M, Saito N, Lohse CM, Driscoll CLW, Link MJ. Long-term risk of recurrence and regrowth after gross-total and subtotal resection of sporadic vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2017 May 19:1-7. doi: 10.3171/2016.11.JNS16498. [Epub ahead of print]
12. Kin T, Nakatomi H, Shono N, Nomura S, Saito T, Oyama H, Saito N. Neurosurgical Virtual Reality Simulation for Brain Tumor Using High-definition Computer Graphics: A Review of the Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Oct 15;57(10):513-520. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0320. Epub 2017 Jun 22.
13. Shono N, Kin T, Nomura S, Miyawaki S, Saito T, Imai H, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Microsurgery Simulator of Cerebral Aneurysm Clipping with Interactive Cerebral Deformation Featuring a Virtual Arachnoid. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018 May 1;14(5):579-589. doi: 10.1093/ons/oxp155.
14. Nakatomi H, Miyawaki S, Kin T, Saito N. Hearing Restoration with Auditory Brainstem Implant. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016 Jul 26. [Epub ahead of print] doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0080. (1/4)
15. Morita A, Sora S, Nakatomi H, Haarada K, Sugita N, Saito N, Mitsuishi M. Medical Engineering and Microneurosurgery: Application and Future. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016 Jul 26. [Epub ahead of print] doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0107. (3/7)
- [学会発表](計18件)
1. H Nakatomi, H Miyazaki. How to use the new cochlear monitoring: DNAP and revised facial nerve monitoring: FREMAP. **International Meeting of Acoustic Neuroma Surgery.** 2015/4/13-15. Shanghai. (ワークショップ)
2. H Nakatomi. Intraoperative electrophysiological monitoring. Facial nerve root elicited muscle action potentials. **International Meeting of Acoustic Neuroma Surgery.** 2015/4/13-15. Shanghai. (教育講演)
3. H Nakatomi. Facial nerve management in acoustic neuroma surgery. Intraoperative decision-making regarding facial nerve preservation, focusing on the different monitoring modalities and their importance. **International Meeting of Acoustic Neuroma Surgery.** 2015/4/13-15. Shanghai. (シ

- ンポジウム)
4. H Nakatomi, M Yoshino, T Kin, T Saito, N Shono, S Nomura, D Nakagawa, S Takayanagi, H Imai, H Oyama, N Saito. The usefulness of high-resolution three-dimensional multi-fusion medical imaging for preoperative planning in patients with Arteriovenous malformations and Arteriovenous fistulas. **The 7th International Mt. Bandai Symposium for Neuroscience and The 8th Pan-Pacific Neurosurgery Congress**. 2016/4/9, Phnom Pehn. (一般口頭発表)
 5. H Nakatomi, H Ono., M Tanaka, N Saito, K.D. Flemming, M.J. Link. Giant / large fusiform and dolichoectatic aneurysms of the basilar trunk and vertebrobasilar junction; so called mega dolicho basilar anomaly: Clinicopathological and long term follow-up study. **The 7th International Mt. Bandai Symposium for Neuroscience and The 8th Pan-Pacific Neurosurgery Congress**. 2016/4/9, Phnom Pehn. (一般口頭発表)
 6. H Nakatomi, H Miyazaki, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Improving functional preservation during acoustic neuroma surgery. **World Skull Base Congress**. 2016/6/13-16, Osaka. (教育講演)
 7. H Nakatomi, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Balancing functional preservation and durability of CPA meningioma surgery. **World Skull Base Congress**. 2016/6/13-16, Osaka. (教育講演)
 8. H Nakatomi, T Kin, S Nomura, N Shono, N Saito. Simulation of surgical approaches to brainstem lesions with 3D-fusion images. **World Skull Base Congress**. 2016/6/13-16, Osaka. (教育講演)
 9. H Nakatomi, H Ono, M Tanaka, T Kin, S Nomura, N Shono, N Saito. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. **China Japan Cerebrovascular forum 2016**. 2016/7/30-31, Shanghai. (教育講演)
 10. H Nakatomi, T Kin, S Nomura, N Shono, N Saito. Simulation of surgical approaches to brainstem lesions with 3D-fusion images. **China Japan Cerebrovascular forum 2016**. 2016/7/30-31, Shanghai. (教育講演)
 11. H Nakatomi, H Ono, M Tanaka, T Kin, S Nomura, N Shono, N Saito. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. Keiji Sano Lectureship 2016. 2016/11/3, Tokyo. (教育講演)
 12. H Nakatomi, H Ono, M Tanaka, T Kin, S Nomura, N Shono, N Saito. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. The 3rd FEN Sapporo live microneurosurgery course in cerebrovascular and skull base surgery. 2017/7/23-28, Sapporo. (教育講演)
 13. H Nakatomi, H Miyazaki, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Improving functional preservation during acoustic neuroma surgery. **World Federation of Neurosurgical**

- Society.** 2017/8/21-25, Istanbul. (教育講演)
14. H Nakatomi, H Miyazaki, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Hearing preservation for large acoustic neuroma with DNAP monitoring. **World Federation of Neurosurgical Society.** 2017/8/21-25, Istanbul. (教育講演)
15. H Nakatomi, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Current management strategy for cerebral AVM in the decade of ARUBA study. **World Federation of Neurosurgical Society.** 2017/8/21-25, Istanbul. (教育講演)
16. H Nakatomi, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Functional preservation surgery for high grade AVM and brainstem cavernomas. **International congress of cerebrovascular surgery.** 2017/10/27-29, Nagoya. (main topic lecture)
17. H Nakatomi, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Functional preservation surgery for high grade AVM and brainstem cavernomas. **Neuro Cuba.** 2017/11/14-17, Habana. (main topic lecture)
18. H Nakatomi, T Kin, M Yoshino, S Nomura, N Shono, N Saito. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. **Neuro Cuba.** 2017/11/14-17, Habana. (main topic lecture)

{図書}(計 件)

{産業財産権}

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中富 浩文 (Nakatomi Hirofumi)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 10420209

(2)研究分担者

齊藤 延人 (Saito Nobuhito)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号 : 60262002