

平成 30 年 6 月 17 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10370

研究課題名(和文) 顔面けいれんの分析による脳神経の脆弱性予測および脳神経機能障害の治療法の開発

研究課題名(英文) Prediction and treatment of cranial nerve dysfunction through analysis of facial nerve function in facial spasm patients

研究代表者

小林 正人 (Kobayashi, Masahito)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60245511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：顔面けいれん患者を対象とし、顔面神経と聴神経を脳神経の運動および感覚神経のモデルとし研究を行った。

手術中に人工髄液を聴神経の周囲に注入すると聴神経の機能の回復が速くなった。人工髄液のpHが生体内と同様に保たれ、神経保護作用があるとされるマグネシウムイオンが調整されているためと考えられた。術前の顔面神経のMRIの拡散強調画像での評価および術中の顔面神経核の異常興奮の測定は困難であった。顔面痙攣患者では、高血圧や糖尿病の罹患率が健常人と同等かむしろやや少ない。椎骨動脈で脳幹部が強く圧迫されている場合や手術中の止血剤(酸化セルロース)を多く使用した場合に術後の一過性の顔面神経麻痺が生じやすい。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to evaluate risk factors of cranial nerve dysfunction during surgery and develop methods of neuro-protection. During surgery of the facial spasm, functions of facial and auditory nerves were monitored. Both preoperative measurement of apparent diffusion coefficient of MRI and averaged evoked potential of facial nerve nucleus during surgery was difficult to measure constantly. The prevalence rates of hypertension and diabetes mellitus in the HFS patients were not higher than those in the general Japanese population. The severe compression of brain stem by vertebral arteries and the large amount of hemostatic agents such as oxidized cellulose could be risk factors of postoperative transient facial nerve palsy ( $p < 0.10$ ). Artificial cerebrospinal fluid (CSF) with a conditioned pH and electrolyte composition similar with that of human CSF has promoted and could be useful for recovery of delayed auditory brainstem response during surgery.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：cranial nerve function facial nerve facial spasm neuroprotection

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年のMRIなど診断技術の普及に伴い、脳神経疾患に対する治療は予防的な治療の比重が増している。こうした予防的治療には副作用を生じぬよう細心の注意が必要とされる。左右12対の脳神経は、視覚や聴覚、顔面表情筋の支配などを司り、これらの機能障害は患者の生活や社会活動に大きな悪影響を及ぼす。一方、脳神経の機能障害や脆弱性を示す因子は明らかになっていない。

(2) 顔面けいれん患者では血管圧迫による顔面神経の過剰興奮を認めるが、神経の機能は、ほぼ正常であり、隣接する聴神経の機能も正常である。術後には過剰興奮の改善と共に、術中操作による一過性の神経機能障害が改善する。すなわち顔面けいれんの術前後に神経機能を詳細に検討することにより、脳神経の機能障害の経過およびその原因が分析可能である。

(3) 我々の施設では、顔面けいれんの手術を年間60-80件施行している(日本の医療機関で常に3-5位)。顔面けいれんの手術では、顔面神経、聴神経を健全な状態で直視下に観察し、機能を評価・モニタリングしている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、障害を生じやすい脳神経の解剖学的・機能的特徴、脳神経機能に影響を与える因子および手術手技、人工髄液など神経機能を保護・改善する方法を明らかにする。

(2) 顔面けいれん発症の誘因となる因子について、解剖学的特徴、高血圧や糖尿病など脳動脈の動脈硬化症の危険因子の有無を検討する。さらに、周術期に発生する一過性の神経障害の発症に影響する要因を明らかにする。顔面けいれん手術中の手技、顔面神経刺激による筋電図、誘発電位や聴性脳幹誘発電位の変化を検討し、顔面および聴神経が影響を受ける手技および特徴を明らかにする。

(3) 顔面神経および聴神経の機能低下を予防・回復するための効果的な方法を明らかにし脳神経の障害の予防および回復を促進する手法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 3年間の研究期間中に、155名の顔面痙攣患者の手術中モニターを検討した。全例で術中に聴性脳幹誘発反応を記録した。また、顔面神経の異常興奮の指標となる異常電位の測定、および頭部MRIを1mmのスライス厚で撮影し、顔面神経と圧迫血管の立体的な解剖学的関係の検討を行った。また、顔面神経および聴神経の機能に影響を及ぼす因子として、動脈硬化の原因となる患者の基礎疾患(高血圧や高脂血症など)の有病率の検討、MRIの拡散協調画像による顔面神経のtensor imageでの評価を試みた。

(2) 手術中の聴神経および顔面神経の機能

保護および機能改善のために人工髄液の効果について検討した。対照には、生理的食塩水を使用した。人工髄液はヒトの脳脊髄液の同様のpHに保たれ、マグネシウムイオンなど神経保護に有用とされる電解質が含まれている。術中にこれらを使用した際の顔面神経や聴神経の機能の変化を電気生理学的に検討した。

4. 研究成果

(1) 手術中に聴神経など聴覚の伝導路が一時的に障害された際には聴性脳幹誘発反応(BAER)のV波の潜時が延長し、振幅が低下する。こうした延長や振幅の低下を認めた際には、人工髄液(aCSF)の神経周囲への注入、還流がその回復に有効であった。すなわち、BAERの回復は対照(生理的食塩水 saline)に比較して有意に速く手術再開までの時間を短縮した(図1および2)。

図1. 顔面痙攣手術中の術野還流時のBEAR潜時の延長の改善の経過を示す。

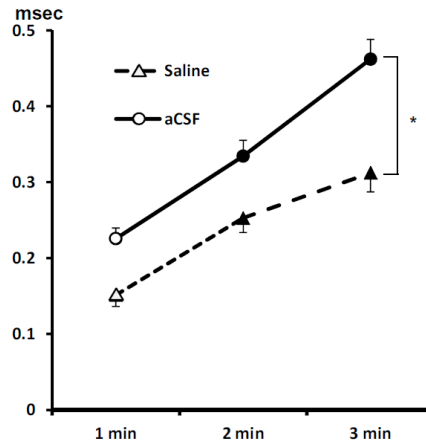
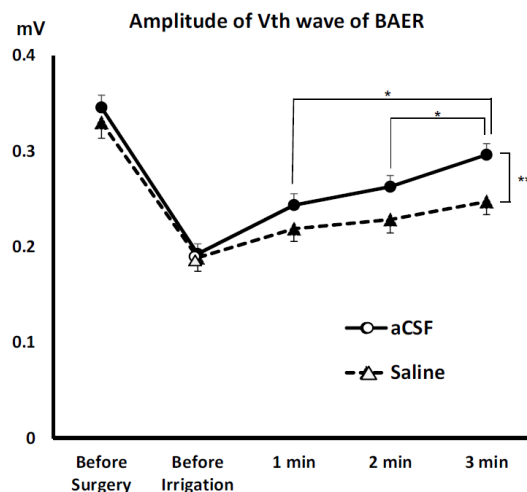


図2. 顔面痙攣手術中の術野還流時のBEAR振幅低下の改善の経過を示す。



人工髄液はpHが生体内と同様に保たれ、マグネシウムイオンなど神経保護に有用とされる電解質が含まれている。こうした生体内同様に調整された還流液を用い、神経保護作用のある電解質を投与することが聴神経機能の回復を促進したと考えられた。

(2) 顔面神経核の異常興奮を加算平均による手法で手術中に測定する手法については、周囲の電気的なノイズに比較し、神経核の活動は微細なものであること、また、恐らく血管圧迫による神経障害のため伝達速度が一定していないことから、安定した測定結果が得られなかった。また MRI の tensor image での顔面神経の描出は、血管圧迫により神経の走行が正常や対側とは異なり全例では困難であった。このため、顔面神経核の活動を電気生理学的に測定する手法や、血管で圧迫された顔面神経の拡散係数での形態学的な評価は本研究期間内では困難であった。

(3) 顔面の表情筋の異常活動は手術中にほぼ全例で記録され、血管による圧迫の介助と共に多くの症例で異常活動は縮小した。この表情筋の異常活動と、術後の顔面神経麻痺の出現やその程度には相関を認めなかった。すなわち、顔面神経核の異常興奮の程度と術後の神経障害の程度は相関しなかった。

(4) 顔面けいれん患者の基礎疾患について、高血圧や高脂血症の有病率は健常人と同等か、むしろ少ないことが明らかとなった(図3-6)。高血圧や高脂血症など、動脈硬化の危険因子は顔面けいれんの発症すなわち脳動脈の顔面神経圧迫には関連していないこと、および脳神経障害の出現や改善に大きな影響を与えないことが明らかとなった。

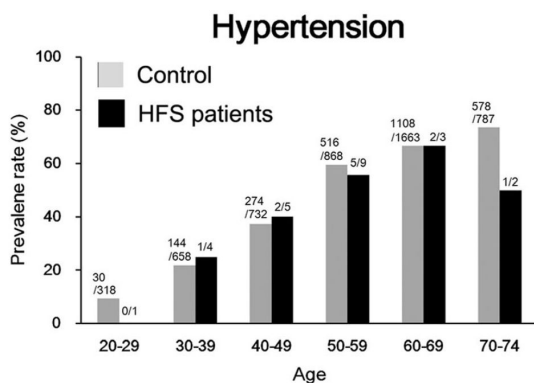


図3 男性顔面痙攣患者の高血圧の有病率

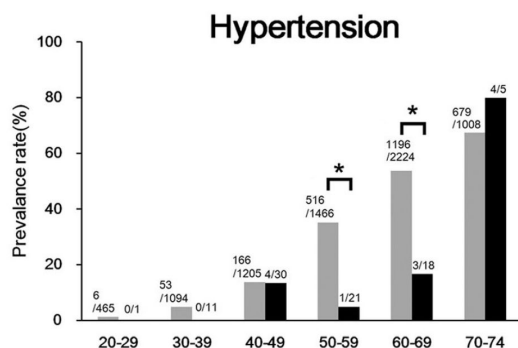


図4 女性顔面痙攣患者の高血圧の有病率

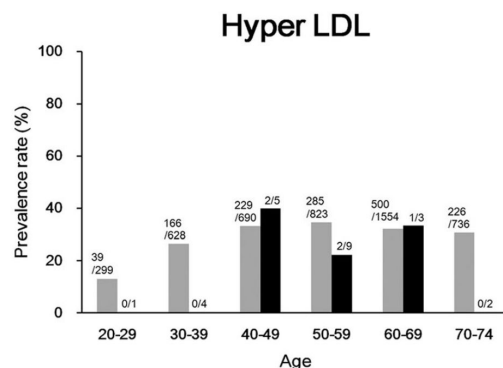


図5 男性顔面痙攣患者の高脂血症の有病率

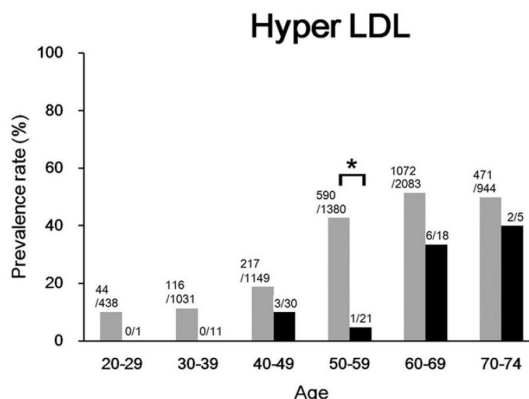


図6 女性顔面痙攣患者の高脂血症の有病率

(5) 椎骨動脈により、大きく脳幹部が圧迫されている患者では術後に一過性の顔面神経麻痺が生じやすく、手術中に止血剤の酸化セルロースの投与が多いと顔面神経麻痺が生じやすかった。酸化セルロースは膨張による圧迫による刺激機序も提唱されていることから、術前後の圧迫が一過性の神経障害に寄与していると思われる。また、酸化セルロースによる神経周囲の脳脊髄液の pH の低下も悪影響も及ぼしている可能性がある。

## 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 3件)

Kawashima M, Kobayashi M, Ishizawa K, Fujimaki T. Ectopic cerebellar tissue in the occipital bone: a case report. 査読あり J Med Case Rep. 2017;11:231. doi: 10.1186/s13256-017-1394-0.

Takeda R, Ookawara M, Fushihara G, Kobayashi M, Fujimaki T. Successful Treatment of Hemifacial Spasm Caused by an Ectatic Vertebral Artery Accompanying Agenesis of the Carotid Artery. 査読あり Surg J 2016;2:e105-e107.

Kobayashi M, Fujimaki T, Mihara B, Ohira T. Changes in intracortical inhibition and clinical symptoms after STN-DBS in Parkinson's disease. 査読あり **Clin Neurophysiol** 2016; 127: 2031-2037

[学会発表](計8件)

Kobayashi M. Changes in intracortical inhibition and clinical symptoms after STN-DBS in Parkinson's disease. -Transcranial magnetic stimulation (TMS) study-. World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2017年

Kobayashi M. Does arteriosclerosis contribute to hemifacial spasm? Keio-National Taipei University Joint Neurosurgical Conference. 2017年

小林正人. 機能的神経外科にできること. Southern TOHOKU Research medical conferanse, 2017年

Kobayashi M. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. 7th Association of South-East Asian Pain Societies Congress. 2017年

Kobayashi M. Gamma- and cyber-knife for skull base benign tumors: tumor control, adverse effects and comparison between these modalities. 第76回日本脳神経外科学会総会, 2017年

小林正人. 頭蓋底髄膜腫に対するサイバーナイフとガンマナイフの治療成績. 第22回日本脳腫瘍の外科学会, 2017年

小林正人. 病態に応じた不随意運動症の刺激部位の選択と手術成績. 第56回日本定位・機能神経外科学会, 2017年

小林正人 大平貴之 美原盤 藤巻高光. STN-DBS後のParkinson病患者的運動野皮質内抑制の変化と症状の改善の相関(TMS study). 第55回日本定位・機能神経外科学会, 2016年

[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

小林 正人 (KOBAYASHI, Masahito)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 60245511

(2) 研究分担者

藤巻 高光 (FUJIMAKI, Takamitsu)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 80251255

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし