

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2022
課題番号：19K09493
研究課題名（和文）新たな嗅粘膜刺激電極を用いた嗅覚モニタリングおよび高次脳機能障害への治療応用

研究課題名（英文）Development of new devise of continuous olfactory mucosa stimulation for intraoperative monitoring and treatment of cognitive dysfunction

研究代表者
坂田 清彦（Sakata, Kiyohiko）
久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：90368936
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：嗅覚温存を企図する手術のための術中モニタリングシステムを確立する目的で、鼻腔内から電極による電気刺激を行いOlfactory evoked potentials (OEP)を測定するため、鼻腔内に留置可能な刺激プローベの開発を行った。鼻腔内で留置し、かつ刺激を適切に嗅粘膜に与えることができるプローベの形態として、バネ型、マグネットタイプ、バルーンタイプと徐々に改良し、最終型は比較的容易で確実に嗅粘膜領域に設置することが可能なものとなった。しかしながら、嗅粘膜を適切に電気刺激しても再現性のあるOEP波形が検出されないことが問題で、研究期間中に術中モニタリングとして確立するまでには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
この研究の成果として、術中モニタリングとして嗅粘膜を刺激する新たなデバイスを用いたOEPを測定するシステムが構築された。しかし実際の手術において、嗅覚の問題ない症例においても、同様の電極設置、刺激条件で刺激を与え、同じ部位に設置した記録電極から安定したOEPが確実に検出可能ではないことが明らかとなっている。このことは、この研究の基盤となっているヒトにおけるOEPの実用性や意義を見直す必要があることを意味している。

研究成果の概要（英文）：For the purpose of establishing an intraoperative monitoring system for surgeries intended to preserve the olfaction, we developed a stimulation probe that can be placed in the nasal cavity to stimulate the olfactory mucosa and to measure the olfactory evoked potentials (OEP) by electrical stimulation. The illustrative embodiment of the probe, which can be placed in the nasal cavity and can provide appropriate stimulation to the olfactory mucosa, was gradually improved to the spring type, magnet type, and balloon type. The final type became possible to install at the olfactory mucosa area easy and reliably. However, it seemed to be difficult to be established as intraoperative monitoring during the study period, because there is a problem that a reproducible OEP waveforms were not detected even if the olfactory mucosa was adequately stimulated.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：嗅粘膜刺激 鼻腔内刺激電極 嗅神経刺激電位 高次脳機能障害

1. 研究開始当初の背景

脳神経外科手術では前頭葉を持ち上げる操作において容易に嗅神経を断裂・損傷する可能性があるため、術中モニタリングを行うことが望ましい。しかしながら嗅神経に関しては1996年の佐藤らの報告以降旧粘膜刺激による olfactory evoked potentials (OEP)を用いたモニタリング以降ほとんど報告がない。その原因として当時使用されていた嗅粘膜を刺激するための電極プローブが比較的太く、嗅粘膜上に留置する技術なども必要であったからと考えられる。佐藤らの行った動物実験によってOEPはイヌでは latency 40msec の negative peak として検出され、ヒトでは latency 27msec の negative peak として観察され、嗅神経切断により波形の消失が確認されている。

実際のところ術中神経モニタリングは、設置が簡便でかつ確実にその機能が判断できる手法が好まれるため、今回の研究ではまず刺激電極の小型化、改良を行い術中モニタリングとして実用性を検証することを目的とした。

一方で嗅神経は再生医療の材料などとして注目されており、解剖学的に海馬などの大脳辺縁系と密接に関係しているため、記憶障害や意識障害の治療に有用なポテンシャルを秘めていることに着目した。嗅粘膜上に留置した電極で簡易に嗅神経の持続的・電氣的刺激が可能ならば、モニタリングとしてだけでなく、意識障害や認知症患者さんに対する新たな治療デバイスとしての意義もあるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の2点を明らかにすることとした。

- (1) 嗅覚の機能的評価として olfactory evoked potentials (OEP) 検出方法の確立
- (2) 嗅粘膜持続刺激による高次脳機能障害に対する治療効果の検証

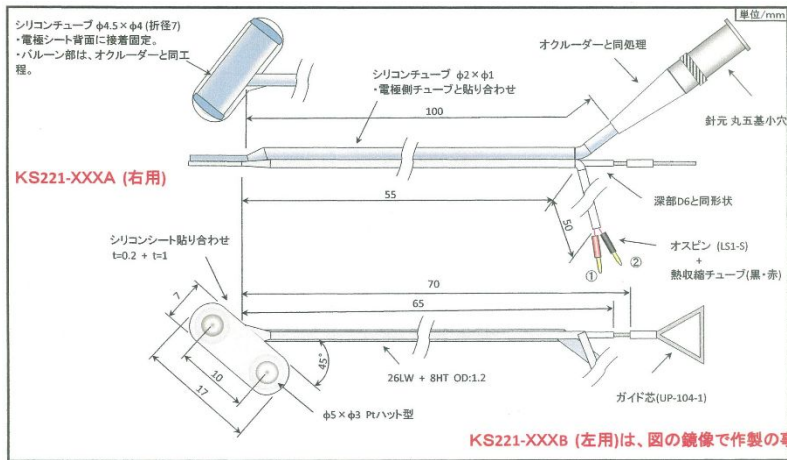
これらの達成のためには嗅粘膜を安全かつ確実に刺激できる刺激電極の作成が必要と考えた。当初の計画では覚醒下、日常生活下でも長期留置可能である刺激電極の作成を目標とした。

3. 研究の方法

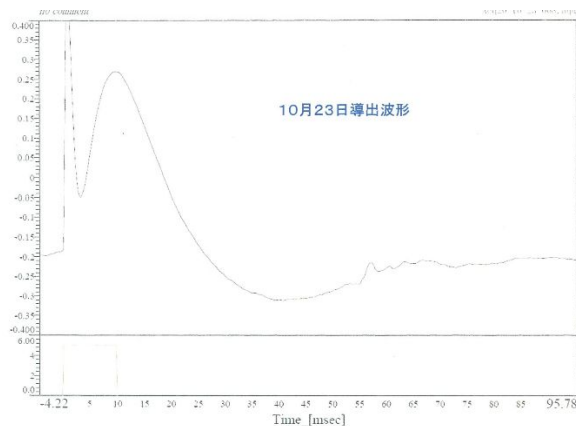
鼻腔内の解剖学的構造を基に、上記のような嗅粘膜刺激電極の作成に着手した。

当初予定していたデバイスはバネ留置型のものであった。鼻腔底を土台にした逆バネ型の構造とし、土台はシリコンラバーで覆われたやや幅広な構造で安全性と安定性を確保、対側の先端は尖っていない球型の電極で構成され、嗅裂にはまるように固定されるものとし、穿孔外傷の恐れがないように留意し、かつ外観からは留置がわからないようにした。実際この試作品を作成し、被験者として我々の鼻腔内に留置してみたが、痛みなどの点から現実的には困難と判断した。続いてマグネット型の留置電極の作成を行った。これは刺激電極とマグネットが包埋されたシリコンプレートで左右の鼻腔内に挿入して固定するものである。このタイプは痛みを伴わず鼻腔内に留置することを可能としたが、プレートが鼻中隔に沿って下方に降りてしまい、電極が上方の嗅粘膜領域の適切な部位に当たりにくいという問題点が生じた。

そのため最終的なデザインとして、嗅裂部分にはまり込むような小型のバルーンを付けた電極を作成した。このデバイスは比較的容易に嗅粘膜部分にしっかりと電極を当てることができ、現実的な刺激デバイスとなった。(添付図参照)



開頭手術症例で嗅神経を剥離する必要性のある症例、前頭葉を過度に持ち上げるために嗅神経損傷のリスクがある症例に限定して術中モニタリングを開始した。OEP が良好に検出できる部位に関する規定されたデータもなく、前頭葉もしくは側頭葉それぞれに電極を置いて嗅粘膜を電気刺激し、一部の症例で前頭葉から OEP と考えられる波形を得ることもできた（波形参照）が、症例毎の再現性が低いものであった。



また術中モニタリングの対象となる症例は非常に少なく、データを収集することが困難であった。そのためこのデバイスを用いて頭皮上から安定した OEP を検出可能かどうか、経鼻手術症例患者に対象を広げデータ収集した。

4. 研究成果

この研究の成果として、術中モニタリングとして嗅粘膜を刺激する新たなデバイスを用いた OEP を測定するシステムが構築された。

しかし実際の手術において、嗅覚の問題ない症例においても、同様の電極設置、刺激条件で刺激を与え、同じ部位に設置した記録電極から安定した OEP が確実に検出可能ではないことが明らかとなってきている。これは術中モニタリングを確立する上では大きな問題点であり、OEP が術中モニタリングの対象としては不適切であることを示す結果となってしまった。

すなわち、我々の研究結果はこの研究の基盤となっているヒトにおける OEP の実用性や意義を見直す必要があることを意味している。嗅神経は無髄線維であるため本来ならば神経電位として記録することが困難であること、また嗅神経は発生学的に古い知覚性脳神経の一つであり、多くの動物では高度に発達しており神経機能として重要度が高いが、動物と比べヒトではあまり発達していないことなどが原因と考えられる。実際のところ最近の報告は直接匂い刺激に対する脳波活動を観察する研究に偏っているようであり、方向性を見直す必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森岡 基浩 (Morioka Motohiro) (20295140)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	小牧 哲 (Komaki Satoru) (20597413)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	
研究分担者	折戸 公彦 (Orito Kimihiko) (50597408)	久留米大学・医学部・講師 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関