

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2009～2011

課題番号：21591885

研究課題名（和文） 術中運動機能モニタリング法の適切な選択基準の検討

研究課題名（英文） Decision making for appropriate intraoperative neurophysiology

研究代表者

深谷 親 (FUKAYA CHIKASHI)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：50287637

研究成果の概要（和文）：

脳神経外科手術中に用いられる運動領野温存のための様々な術中神経生理学的手法の長所と短所を比較し、適切な使用方法をまとめた。また皮質下線維の刺激によるマッピングの方法について検討し、単極刺激－脊髄硬膜外記録の利点を報告した。

研究成果の概要（英文）：

We compared various intraoperative neurophysiological methods, particularly motor evoked potentials, and uncovered the appropriate measure for decision making to use them. In addition, we reported the new method for subcortical mapping with monopolar stimulation and D-wave recording.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：外科、脳神経外科

キーワード：術中神経生理、脳外科手術、マッピング、モニタリング

1. 研究開始当初の背景

(1) 運動機能温存のためのモニタリング・マッピング法は、刺激法として経頭蓋刺激と直接大脳皮質刺激に、記録法としては誘発筋電図記録と脊髄硬膜外記録に大別できる。各々の刺激法に2通りの記録法を選択しうるので、全体としては4つのパターンに運動誘発電位は大別できる。このように様々な方法の運動誘発電位が用いられているが、いずれの方法が信頼性が高いのか、あるいはどういった状況で各々の方法を用いるのが適切なかは明らかではなかった。

(2) 実際の脳神経外科手術では皮質損傷よりも皮質下の損傷により術後の神経脱落症状が出現することが多い。しかし皮質マッピングに比べ皮質下マッピングには確立したものはない。

(3) 高次運動野では一次運動野と異なり、損傷後にもしばしば旺盛な機能回復が認められる。この点を考慮した術中神経生理学的方法に基づく切除限界の決定は十分に議論されていなかった。

2. 研究の目的

(1) 様々な運動誘発電位の伝導速度、潜時を比較し脳内の刺激点を推測した。さらに電位変化が生じた症例では予後との比較を行った。各々の侵襲性や簡便性などについても検討した。

(2) 皮質下マッピングでは単極と双極刺激の比較をまず行った。さらに刺激点と予測される皮質脊髄路の距離と D-wave の距離を検討し、遠隔部位から皮質脊髄路の存在が推定できないかを検討した。

(3) D-wave のマッピングにより一次運動野と高次運動野とを区分した上で高次運動野の損傷後の機能回復を観察する。もちろん切除を施行した症例は、高次運動野に腫瘍が浸潤してる症例に限った。

3. 研究の方法

(1) 様々な方法による運動誘発電位の結果をまとめその信頼性を比較検討した。対象は経頭蓋刺激-筋電図記録 (46 症例)、皮質直接刺激-筋電図記録 (23 症例)、皮質直接刺激-脊髄硬膜外記録 (42 症例) である。それぞれの運動誘発電位における False positive と False negative の割合を検討した。

(2) 皮質下マッピングについては、単極刺激と D-wave 記録を用いた新たな方法の確立を試みた。一次運動野を刺激し、脊髄硬膜外に留置したカテーテル型の電極から記録される D-wave はシナプスを介さない電位であり、一次運動野が刺激された時のみ誘発され全身麻酔の影響を受けないため、術中の運動機能のモニタリングには非常に適している。さらに本研究では皮質下白質線維刺激による D-wave の誘発を試み、その性質を明らかにすることに重点をおいた。一次運動野を同定後、腫瘍摘出中に摘出腔内にて皮質脊髄路の刺激を行い、伝導速度、振幅と距離の関係を検討した。

(3) 機能回復については、一次運動野、補足運動野、運動前野を摘出した症例の予後を長期にわたり観察した。一次運動野の同定は cortico-spinal D wave を用いた。一次運動野の摘出を施行する症例は非常に稀なので、主に高次運動野の摘出後の状態を観察する方法がとられた。

4. 研究成果

(1) 経頭蓋刺激-筋電図記録は 16.3% と False positive の症例が多く、また False negative の症例も 1 例 (2.0%) に認めた。検討した三つの方法では D-wave の信頼性が高かった。筋電図記録では False positive が多く、これは麻酔や体温変化による影響と考えられた。さらに経頭蓋刺激-筋電図記録では False

negative の症例も認められ、これは経頭蓋刺激時の刺激点が不明確であることと関連していると考えられた。

そこで、この点を明確にするため、経頭蓋刺激時に脊髄硬膜外より誘発される誘発電位を 3 症例において皮質直接刺激と同時記録し D-wave と比較した。結果として、潜時は D-wave と比較すると経頭蓋刺激で短く、とくに刺激強度を上げていくと短縮する傾向がみられた。また、経頭蓋刺激では D-wave よりも約 5 倍の振幅を持つ電位が記録された。さらに異なる 2 点で記録した電位の潜時から求めた Regression line を比較すると、皮質刺激の刺激点が C2 下端よりも約 130mm 上方であるのに対し経頭蓋刺激では約 60mm 上方であり、経頭蓋刺激時の刺激点は脳幹近傍 (大孔周辺) であると考えられた。

以上より、経頭蓋刺激-筋電図記録は脊髄手術時の運動機能モニタリングとして用いるには適しているものの、頭蓋内の手術を行う際の運動機能モニタリングとして用いるには不適切であると考えられた。

(2) 皮質下マッピングの研究では、まず刺激はバイポーラ、モノポーラ両方を用いたが、バイポーラでの刺激ではモノポーラに比べ D-wave を導出するのは非常に困難であった。

記録された皮質脊髄路刺激による D-wave の波形と伝導速度は、皮質刺激のものとはほぼ同一であった。潜時はわずかに短い傾向があったが、皮質と皮質下の刺激点の距離の差から算出された潜時短縮として矛盾のないものであった。モノポーラを用いた刺激は刺激強度に依存して刺激範囲が拡大し、バイポーラでは刺激をアップしても電極間での電荷密度のみが上がる傾向があった。このため、モノポーラを用いて刺激を徐々にアップしていくと刺激部位から遠隔に存在する皮質脊髄路の存在を推測することが可能であった。

また、刺激強度を 25mA と一定にして様々な部位を刺激すると、皮質脊髄路までの距離に依存して D-wave の振幅が変化することがわかった。この結果から皮質下刺激の D-wave の振幅の変化を観察することにより、刺激点から皮質脊髄路までの距離が類推できるものと考えられた。以上の研究内容は、J Clin Neurophysiol 28: 297-301, 2011 にすでに発表した

(3) 高次運動野の同定と損傷後の機能回復について：補足運動野や運動前野といった高次運動野摘出後の神経脱落症状は、一次運動野の場合と大きく異なり、旺盛な機能回復が期待でき、巧緻運動以外は十分な回復が期待できることが明らかになった。

さらにもう一点重要なこととして、筋電図記録を指標としたマッピング法の信頼性について：誘発筋電図出現の有無を指標として

マッピングを行い一次運動野と高次運動野を区別する場合には最も閾値の低い部位を求め一次運動野と同定する必要があるということも明らかとなった。

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 11 件)

- ① Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T, Katayama Y: Nexframe frameless stereotaxy with multitract microrecording: accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray. *Stereotact Funct Neurosurg*, 査読有, 88, 2010, 163-168, DOI: 10.1159/000313868
- ② Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *European J Neuroscience* 査読有 32, 2010, 1145-1151, DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07412.x
- ③ Otaka T, Oshima H, Obuchi T, Katayama Y, Kano T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T: Impact of subthalamic nucleus stimulation on young-onset parkinson's disease. *Neuromodulation* 査読有 13, 2010, 10-16, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2009.00248.x
- ④ Kobayashi K, Katayama Y, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Atsumi H: Effects of electrode implantation angle on thalamic stimulation for treatment of tremor. *Neuromodulation* 査読有 13, 2010, 31-36, DOI: 10.1111/j.1525-1403.2009.00235.x
- ⑤ Nishikawa Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y, Ogawa A Ogasawara K: Direct relief of levodopa-induced dyskinesia by stimulation in the area above the subthalamic nucleus in a patient with Parkinson's disease--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 査読有 50, 2010, 257-259, DOI: 10.2176/nmc.50.257
- ⑥ Kobayashi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Nagaoka T, Kasai M, Oshima H, Fukaya C Yamamoto T: Thalamic deep brain stimulation for the treatment of action myoclonus caused by perinatal anoxia. *Stereotact Funct Neurosurg* 査読有 88, 2010, 259-263, DOI: 10.1159/000315464
- ⑦ Fukaya C, Sumi K, Otaka T, Shijo K, Nagaoka T, Kobayashi K, Oshima H, Watanabe T, Yamamoto T, Katayama Y: Corticospinal descending direct wave elicited by subcortical stimulation. *J Clin Neurophysiol* 査読有 28, 2011, 297-301, DOI: 10.1097/WNP.0b013e31821c2fc3
- ⑧ Morishita T, Yamashita A, Katayama Y, Oshima H, Nishizaki Y, Shijo K, Fukaya C, Yamamoto T: Chronological changes in astrocytes induced by chronic electrical sensorimotor cortex stimulation in rats. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 査読有 51, 2011, 496-502, DOI: 10.2176/nmc.51.496
- ⑨ Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C: Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 査読有 89, 2011, 381-389, DOI: 10.1159/000332060
- ⑩ Oshima H, Katayama Y, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Kobayashi K, Fukaya C, Yamamoto T: Subthalamic nucleus stimulation for attenuation of pain related to

Parkinson disease. J Neurosurg 査読有 116, 2012, 99-106, DOI: 10.3171/2011.7.JNS11158

- ⑪ Kobayashi K, Aoyama N, Sasaki J, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: MRI appearance of a cerebral cavernous malformation in the caudate nucleus before and after chorea onset. J Clin Neurosci 査読有18, 2011, 719-721, DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.034

[学会発表] (計 25 件)

1. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (特別講演) パーキンソン病に対する視床下核刺激療法—その実際とこれからの課題—、第 10 回パーキンソン病勉強会、東京、2009.3
2. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (教育講演) 脳深部刺激療法とは—とくにパーキンソン病に対する視床下核刺激療法について—、BI Basic Neurology Seminar、東京、2009.4
3. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (特別講演) 脳深部刺激療法の実際—パーキンソン病を中心に—、第 14 回新潟機能性脳神経疾患研究会、新潟、2009.4
4. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (特別講演) 日本大学における機能的な外科治療—パーキンソン病に対する STN-DBS を中心に—、麻生脳神経外科病院講演会、札幌、2009.5
5. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (プレナリーセッション) 脳深部刺激療法のデバイス: 使用にあたっての留意点, 第 29 回日本脳神経外科コンgres, 大阪, 2009.5
6. 深谷 親: (教育講演) 脳深部刺激療法 (構造と機能, 外科的手技, 術語患者管理). 第 2 回ニューロモデュレーション学会指定講習会, 東京, 2009.6
7. 深谷 親 (教育講演) 生理機能術中モニタリング. 第 5 回臨床神経生理技術講習会, 東京, 2009.8
8. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (教育セミナー) 視床下核刺激療法 (STN-DBS) -手術手技の実際—, 第 39 回日本定位・機能神経外科学会、大阪, 2010.1
9. 深谷 親: (ランチョンセミナー) 脊髄刺激療法の適応とシステム. 第 39 回日本慢性疼痛学会, 東京, 2010.2
10. 深谷 親: (座談会) パーキンソン病治療の変遷—内科治療と外科治療の融合—. グラクソ パーキンソン病座談会, 東京, 2010.3
11. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (ハンズオンセミナー) 脳深部刺激療法. 第 30 回脳神経外科コンgres, 横浜, 2010.5
12. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (プレナリーセッション) 不随意運動症に対する脳深部刺激療法. 第 30 回脳神経外科コンgres, 横浜, 2010.5
13. 深谷 親: (教育講演) 脳深部刺激療法の臨床と応用. ニューロモデュレーション学会立会業者向け講演会, 東京, 2010.5
14. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: (教育講演) 脳神経外科術中マッピング・モニタリングの基本. 第 13 回日本病院脳神経外科学会, 釧路, 2010.7
15. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (研究会講師) 意識障害の評価と治療: 特にNeuromodulation療法について. 玉川大学脳科学研究所「脳科学リテラシー」部門 第 8 回研究会, 東京, 2010.10

16. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (招待演者) DBS後の薬物療法と刺激調整について 日本大学の実際ー. 第一回脳神経外科医のためのPD薬物療法フォーラム, 東京, 2010.11
17. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (招待演者) パーキンソン病 20 年治療 DBS: adaptation and post therapyー. パーキンソン病 20 年を見据えた治療研究会, 東京, 2010.11
18. 深谷 親, 小林一太, 大島秀規, 山本隆充, 片山容一: (特別講演) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の実実際ーとくにSTN-DBSを中心にー. 第 11 回北海道機能神経外科研究会, 札幌, 2010.12
19. 深谷 親: (ランチョンセミナー) 脳深部刺激療法 痛み、不随意運動、それから・・・. 第 31 回日本脳神経外科コンGRESS総会, 横浜, 2011.5.8
20. 深谷 親: (医療従事者講演会) 脳深部刺激療法の応用. 第 25 回日本ニューロモデュレーション学会, 東京, 2011.5.2
21. 深谷 親, 杉山健嗣, 梅村 享, 山本隆充: (Pharma Medica 座談会) 「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」における手術療法の位置づけとDBSを受けた患者さんのアンケート調査結果について. 東京, 2011.9.24
22. 深谷 親: (イブニングセミナー) パーキンソン病に対する脳深部刺激療法. 第 70 回日本脳神経外科学会総会, 横浜, 2011.10.13
23. 深谷 親: (教育講演) DBS周術期管理薬物療法を中心に. 第 3 回脳神経外科医のためのPD薬物治療フォーラム, 東京, 2011.11.26
24. 深谷 親: (トレーニングコース講師) パーキンソン病。Leksell StereotacticWorkshop第一回DBSのための定位脳手術トレーニング, 東京, 2011.11.30
25. 深谷 親: (ハンズ・オン講師)。刺激調整・術後管理。Leksell StereotacticWorkshop第一回DBSのための定位脳手術トレーニング, 東京, 2011.12.1
- 〔図書〕(計9件)
1. 深谷 親, 片山容一: 第 6 章 機能的脳神経外科疾患 頑痛. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 (田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編)、pp313-316、Medical View、東京、2010
2. 深谷 親, 片山容一: 第 6 章 機能的脳神経外科疾患 痙性斜頸. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 (田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編)、pp321-323、Medical View、東京、2010
3. 深谷 親, 片山容一: 第 6 章 機能的脳神経外科疾患 Parkinson病・振戦・不随意運動. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 (田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編)、pp317-320、Medical View、東京、2010
4. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: □-1. パーキンソン病: 脳深部刺激法にエビデンスはあるか? EBM 脳神経外科疾患の治療 (宮本享, 新井 一, 鈴木倫保, 渋井壮一郎, 中瀬裕之 編)、pp268-273、中外医学社、東京、2010
5. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: 術中神経生理ー言語・運動機能を中心にー. ビジュアル脳神経外科 前頭葉・頭頂葉 (片山容一, 富永悌二, 斎藤延人 編)、pp106-115、メジカルビュー社、東京、2011
6. 深谷 親, 山本隆充, 片山容一: 脳血

管障害による不随意運動. 脳卒中症候学 (田川皓一 編)、pp641-644、西村書店、東京、2011

7. 深谷 親、山本隆充、片山容一：脳血管障害による不随意運動. 脳卒中症候学 (田川皓一 編)、pp647-650、西村書店、東京、2011

8. 深谷 親、山本隆充、片山容一：術中脳幹機能マッピング・モニタリング. ビジュアル脳神経外科 脳幹・基底核・小脳 (片山容一、富永悌二、斎藤延人 編)、pp48-59、メジカルビュー社、東京、2011

9. 深谷 親、山本隆充、片山容一：パーキンソン病に対する視床下核 DBS . Neurosurgery NOW 機能的脳神経外科手術の基本 (寺本 明、新井 一、塩川芳昭、大畑建治 編)、pp12-23、メジカルビュー社、東京、2011

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深谷 親 (FUKAYA CHIKASHI)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号：50287637

(2) 研究分担者

大島 秀規 (OSHIMA HIDEKI)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号：20328735

山本 隆充 (YAMAMOTO TAKAMITSU)
日本大学・医学部・教授
研究者番号：50158284

片山 容一 (KATAYAMA YOICHI)
日本大学・医学部・教授
研究者番号：00125048