

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592056

研究課題名(和文)簡便で信頼性が高い脊髄機能モニター法の開発

研究課題名(英文)Development of an easy and reliable method to monitor spinal cord function

研究代表者

椎谷 紀彦(Shiiba, Norihiko)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：00250449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈外科手術に伴う脊髄虚血障害を防止するため、経頭蓋脳刺激による運動誘発電位のモニタリングが広く用いられているが、安定性が低いため偽陽性率が高く、予後との相関も乏しい。本研究は、食道電極を用いて脊髄を電気刺激することにより、感受性・特異性共に高いモニタリング法を確立することを目的として実施した。

まず、自作した刺激電極を用いて実現可能性と安全性を確認し、経頭蓋刺激に比して電位の安定性が優れることを発見した。

次いで、下行大動脈バルーン閉塞モデルを用いて脊髄虚血に対する反応性を検討し、経食道刺激は経頭蓋刺激に比して、脊髄虚血に対する応答が早いこと、予後との相関が良好であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：To prevent ischemic spinal cord injury during aortic surgery, trans-cranial motor evoked potentials monitoring has been widely used, which has high false positive rate due to low stability and is poorly correlated with neurological outcomes. The present study was undertaken to establish a monitoring method with high sensitivity and specificity by spinal cord electrical stimulation through a esophageal surface electrodes.

Using a home-made stimulation electrode, we first confirmed its feasibility and safety, and found that trans-esophageal motor evoked potentials are superior to trans-cranial motor evoked potentials in amplitude stability.

Using a model of descending aortic balloon occlusion, we then evaluated its response to spinal cord ischemia, and found that trans-esophageal stimulation is superior to trans-cranial stimulation in terms of quicker response to spinal cord ischemia and better correlation with neurological outcomes.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：運動誘発電位

1. 研究開始当初の背景

大動脈外科手術に伴う脊髄虚血障害は、現在も未解決の重篤な合併症である。これを防止するために、術中に脊髄機能を監視する試みは古くから行われ、体性感覚誘発電位 (SSEP)、脊髄誘発電位 (ESCP)、経頭蓋電気刺激による (TC-) 運動誘発電位 (MEP) が用いられてきた。しかし SSEP は感受性・特異性ともに低く、現在は余り用いられない。TC-MEP は感受性が高く簡便なため広く普及したが、電位の自然変動や刺激電極のずれに過敏であることなど、安定性に難があるため特異性が低く、有用性は SSEP と変わらないとの報告もある。ESCP は特異性が高いが、硬膜外電極を要するためヘパリン使用環境での応用には難点がある上、電極の位置不良によりモニター出来ない場合がある。さらに、脊髄虚血から電位変化まで時間を要するため、虚血許容時間が短い脊髄を保護する目的では臨床的有用性は低い。本研究では、これら各モニタリング法の欠点を解決しうる方法として、Cacciaらが報告した経食道脊髄電気刺激法¹⁾を MEP に用いる (TE-MEP) ことを着想した。

2. 研究の目的

食道表面電極を用いて脊髄を電気刺激することにより、従来法の問題点を解決できる術中脊髄機能モニタリング法を確立する。

1) TE-MEP の実現可能性を検証する

2) TE-MEP の安定性を TC-MEP と比較検討し、安全性を確認する

3) TE-MEP の脊髄虚血に対する反応と予後との相関を TC-MEP と比較検討する

3. 研究の方法

研究には 13-21kg のビーグル成犬を用い、麻酔はプロポフォルとレミフェンタニルによる筋弛緩薬を用いない完全静脈麻酔、気管内挿管による調節呼吸を用いた。運動誘発電位測定には、日本光電社製 Neuropak MEB-2200 と SEN-4100 刺激装置を用いた。経頭蓋脳電気刺激には、国際 10-20 システムの C4・C3 に針電極を設置した。導出は四肢並びに外肛門括約筋の複合筋活動電位を用いた。

1) 実現可能性: 2 頭のイヌを用いた。自作した刺激電極 (シリコン製の筒状構造物表面に電極を貼付したものを) を経口的に口角から食道内へ 20cm 挿入し、頂部皮下に 2.5cm 間隔で刺入した皮下電極を対極として脊髄を電気刺激した。刺激条件は単回刺激と 2~9 回の train 刺激とし、強度は 100~600V、刺激間隔は 1.0~3.0msec を用いた。

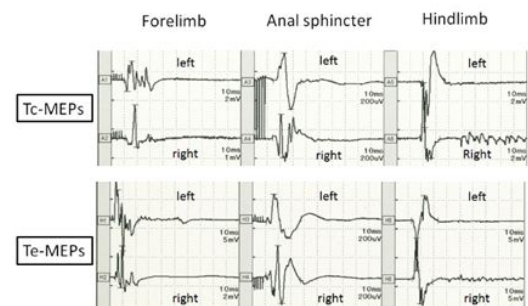
2) 安定性: (基礎電位) 実現可能性の検討で用いた 2 頭を含む 5 頭のイヌを用いた。2 頭の結果をもとに決定した 5 連刺激、2msec 間隔を用い、刺激強度を 100~600V に変化させて誘発電位の変化を検討した。(麻酔薬への安定性) 8 頭のイヌに 14 回の実験を行った。プロポフォル (n=5)、レミフェンタニル (n=5)

の投与量をベースラインから 2、3、4 倍に増加、セボフルレン (n=4) を 2、3、5% で追加吸入し、500V の固定刺激強度で電位の変化を検討した。(安全性) これらのイヌにおいて、刺激中の不整脈誘発の有無を検討した。また実現可能性の検討を行った 2 頭において、犠牲死後に食道を摘出し病理学的検討を行った。

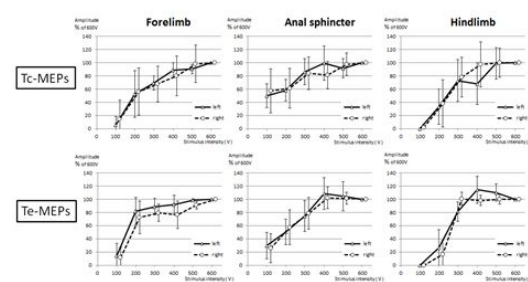
3) 13 頭のイヌを用いた。脊髄虚血は第 8~10 胸椎レベルの下行大動脈バルーン閉塞により誘発した。12 匹の MEP 消失個体において、消失後 10 分 (n=6) と 40 分 (n=6) で虚血を解除し、MEP 変化と 24、48 時間後の神経学的予後の相関を検討した。

4. 研究成果

1) TE-MEP は 500V、2msec 間隔で、3 連刺激以上で簡単に導出可能であった。皮下電極の位置、刺激間隔は、300V 以上の強度では電位に影響しなかった。一方で TC-MEP は刺激電極の位置決めが容易ではなく、4 連刺激以上を必要とし、300V、1msec では電位が低下した。この結果は、簡便性における TC-MEP に対する TE-MEP の優位性を示す。



2) (基礎電位) TE-MEP では TC-MEP より低い刺激強度で最大振幅が得られ、かつ電位の個体差も小さかった。結果として TE-MEP は 500V 刺激で全個体に最大上刺激が達成できたのに対し、TC-MEP では全個体が閾値上刺激にとどまった。この結果は、TE-MEP が術中の電位自然変動による安定性の問題を解決し、特異性を向上することを示唆する。



(麻酔薬への安定性) TE-MEP と TC-MEP 間に麻酔薬への安定性に差を認めなかった。ただし TE-MEP における上肢活動電位には麻酔薬の影響がなく、波形、潜時、必要刺激条件等を勘案すると、これは頸髄前角運動細胞の直接刺激によるものであると考えられた。

(安全性) 刺激中の不整脈誘発は認めなかった。犠牲死させ食道を摘出した 2 頭では、食道に病的所見を認めなかった。回復させた残

りのイヌでは、上部消化管症状を認めなかった。

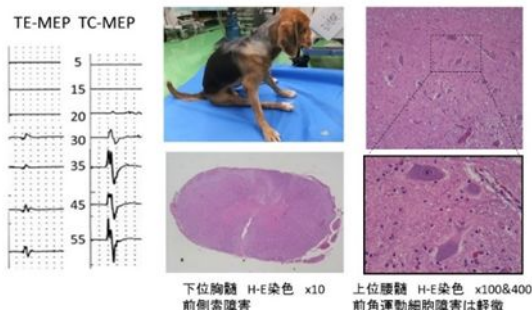


3) TE-MEP は TC-MEP に比して、脊髄虚血に対する応答が迅速であった。MEP 消失後 10 分で再灌流した群では、全個体脊髄障害を認めなかったが、TE-MEP は TC-MEP に比して、電位の回復も迅速であった。

減衰までの時間(分)n=12					
MEP 振幅	TE-MEP		TC-MEP		TE vs TC P
	L	R	L	R	
75%	4.2±2.0	3.4±1.1	4.4±1.2	4.8±1.9	0.03
50%	4.4±1.9	3.9±0.9	6.0±2.0	5.8±2.2	0.01
25%	5.2±2.2	5.5±1.9	7.0±2.8	6.8±2.4	0.003
0%	5.7±1.9	5.7±1.9	7.3±2.8	6.9±2.5	0.008

回復までの時間(分)n=6					
MEP 振幅	TE-MEP		TC-MEP		TE vs TC P
	L	R	L	R	
25%	9.5±4.3	8.5±3.4	15.2± 8.8	16.7± 10.4	0.002
50%	10.8± 4.6	11.0± 4.0	18.3± 8.6	18.0± 9.7	0.001
75%	15.2± 6.9	14.3± 6.5	24.2± 7.0	25.3± 9.6	0.001

MEP 消失後 40 分で再灌流した群中 4 頭が対麻痺となったが、TE-, TC-MEP とともに消失したまま回復は認めなかった。残る 2 頭では、不全対麻痺となった 1 個体は両 MEP とともに電位の回復遅延を認め、胸髄レベルに局限する障害のため痙性対麻痺をきたした 1 個体では、TE-MEP のみが電位の変化を示した。



すなわち、TE-MEP は虚血再灌流に対する反応が TC-MEP より迅速で、予後との相関も良好であった。この結果は、虚血許容時間が短い脊髄を保護する目的で、TE-MEP が TC-MEP よりも有用であることを示唆する。

これらの成果は国内外の学会で発表した。1) 2) の成果を発表した欧州心臓胸部外科学会では award を取得し、発表論文は当該年度の editor' choice に選ばれるなど高い評価を得た。3) の成果を発表した米国胸部外科学会では、発表論文に “ TE-MEP は TC-MEP にとって代わるであろう、現在 TC-MEP を用いていない外科医にも用いられるであろう ” という editorial comment をいただくなど高い評価を得た。今後は、頸髄前角運動細胞直接刺激の問題点である、上肢の過大な運動、上肢電位を下肢電位のコントロールとして使用できない点、を解決すべく、刺激電極と刺激位置に改良を加えた上で、臨床応用を開始することが展望される。

<引用文献>

1) Caccia MR, et al. Muscle compound motor action potentials from esophago-vertebral electrical stimulation of the spinal cord in the normal awake man. Electromyogr Clin Neurophysiol 39: 493-501, 1999

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1) Tsuda K, Shiiya N, Takahashi D, et al. Transoesophageal spinal cord stimulation for motor-evoked potentials monitoring: feasibility, safety and stability. Eur J Cardiothorac Surg 48, 2015, 245-51. doi: 10.1093/ejcts/ezu496

2) Tsuda K, Shiiya N, Takahashi D, et al. Transesophageal versus transcranial motor evoked potentials to monitor spinal cord ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 151, 2016, 509-17. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.120

〔学会発表〕(計 4 件)

1) Tsuda K, Shiiya N, Takahashi D, et al. Transoesophageal spinal cord stimulation for motor-evoked potentials monitoring: feasibility, safety and stability. 28th European association for cardio-thoracic surgery annual meeting. 2014.10.13, Milan, Italy

2) Tsuda K, Shiiya N, Takahashi D, et al. Transesophageal versus transcranial motor evoked potentials to monitor spinal cord ischemia. The 95th annual meeting of the American association for thoracic surgery, 2015.4.28, Seattle, USA

3) 津田和政, 椎谷紀彦, 山下克司, ほか. MEP 計測の新しい方法 - 経食道脊髄刺激 - .

第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会，
2014.10.03，福岡
4) 津田和政，椎谷紀彦，山中 憲，ほか。
経食道 MEP の有用性と今後の展望。第 46 回
日本心臓血管外科学会学術総会，2016.2.17，
名古屋

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：脊髄機能監視用電極装置
発明者：椎谷紀彦
権利者：浜松医科大学
種類：特願
番号：2015-114606
出願年月日：2015年6月5日
国内外の別：国内

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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎谷 紀彦 (SHIYA, Norihiko)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：00250449

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

津田 和政 (TSUDA, Kazumasa)