

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592070

研究課題名(和文) 術中発症脳梗塞の迅速診断法の開発

研究課題名(英文) Intra-operative diagnosis of cerebral infarction by MEP (motor evoked potential)

研究代表者

國吉 幸男 (KUNIYOSHI, Yukio)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50153317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：MEP(motor evoked potential)を用いた、術中脳梗塞発症を迅速に診断する方法を開発する目的で成犬を用いて実験的研究を行った。結果1)成犬のMEPの刺激部位を、陰極を乳様突起弓部皮下、陽極を下顎部軟部組織に置くことで直腸温37度近傍から直腸温20度近傍までの体温間でMEP電位を得ることが出来た。そのMEP電位は体温によらず減衰することがないことが示された。2)刺激からMEP波形発生まで、体温によらず平均2.8 msecであった。この実験モデルは脳脊髄-筋肉の神経伝達に対する実験系として実用出来ることが示され、上記迅速診断法確立に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The experimental study was carried out for rapid detection of newly developed cerebral infarction by MEP (motor evoked potential). It has been generally accepted that the early diagnosis and treatment of cerebral infarction makes better prognosis. To establish rapid diagnostic method for cerebral infarction during aortic arch surgery, MEP was evaluated for methodology of the purpose above. Result-1) MEP is definitely detected by setting cathode at mastoid process, and anode at submandibular soft tissue at the temperature range from 38 degrees C. to 20 degrees C.. Results-2) The latent time of MEP was measured 2.8 msec. on average, and was constant among whole range of body temperature. The experimental protocol above could be useful for studying the conduction system of cerebral-spinal nervous system, and also establishment of rapid diagnosis of intraoperative cerebral infarction in hypothermia.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：MEP Hypothermia cerebral infarction

1. 研究開始当初の背景

弓部大動脈瘤手術などの脳循環を一時停止する際の脳保護に関しては多くの基礎的・臨床的研究の結果、現時点では低体温下の選択的脳灌流 (Hypothermic selective antegrade cerebral perfusion) 法が最も優れた補助手段であることが示されている。しかしながら、その手術中に発生する粥腫 (Atheroma) の飛散による脳梗塞の発生は、術後合併症として患者予後を不良にする。その発症予防に関する研究が多くの研究者によりなされてきているが、まだ一定の頻度で発生している (3 - 10%程度)。その脳梗塞の診断が、術後数時間～半日経過後の「覚醒遅延」の症状をもって行われるため、治療開始が遅れ、更に病態を悪化させ、患者予後を益々不良にさせている。一方、これら脳傷害に対する現在の治療法は大きく進歩しており、その根本は早期診断および低体温治療が有効であることが明らかになってきている。そこで、弓部大動脈瘤等の低体温下での手術に際して、「脳梗塞発症を可及的に診断し、
引き続いて低体温下での治療が直ちに開始」できればこれら患者予後の改善に大きく貢献出来るものと考えられる。

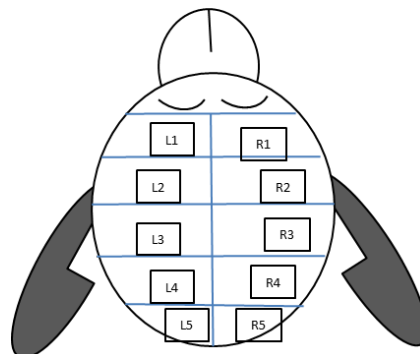
2. 研究の目的

本研究では、低体温下手術中の脳梗塞を発症早期に診断することを目的として人間に極めて近い大型動物 (ビーグル成犬) を用いた実験的研究を行った。達成すべき課題を示す。(1) 成犬における確実なる運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) 測定法の確立、(2) 体外循環下に体温 (直腸温) を常温 (38.0 度近傍) から 20 度 (弓部大動脈瘤手術時における循環停止時の体温) 間での確実なる MEP 電位測定法の確立、

(3) (2) の結果を踏まえて、頸動脈結紮による脳虚血状態を作製し、その際の MEP 早期変化から脳虚血状態を早期に診断する方法を確立する

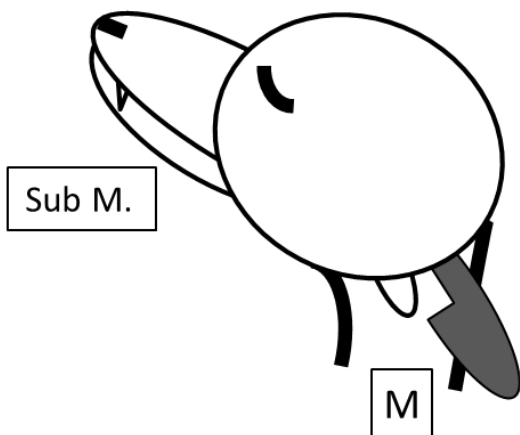
3. 研究の方法

課題 1) MEP 測定法の確立: ビーグル犬をケタラール、アトロピン、ミタゾラムを用いて気管内挿管を行い、人工呼吸器を装着してプロコフォル (18 - 36 mg/kg/hr.)、ケタラール (3-6 mg/kg/hr.) の持続静脈内投与で全身麻酔とした。MEP 刺激部位である頭蓋骨部を剃毛したのち、眉間から後頭突起までの頭蓋骨部を図の如く、左右それぞれ前方から後方にかけて 5 分割し、それぞれ R1...5、L1...5 と 10 分割した。これら 10 区画について、大脳皮質運動野を通電刺激するようにほぼ全ての 2 つの区画の組み合わせについて MEP 刺激を行った (図 - 1)。また、乳様突起 - 下顎部軟部組織間でも同様な MEP 刺激を行い (図 - 2)、その発生 (率) について検討を行った。MEP 刺激装置は、誘発反応測定装置 (Nihon Koden SEN-3301 Electric Stimulator) にて、200 ボルト 0.5 msec. の間隔を空けて 5 連の連続刺激を行った (図 - 3)。

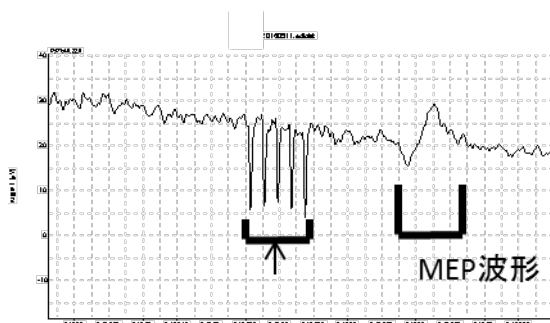


(図 - 1) 頭蓋骨部を左右それぞれ前方から後方にかけて 5 分割し、これら 10 区画に刺激電極を配置した。これらから 2 区画を選択して、陽極 (Anode)、陰極 (Cathode) として MEP 刺激を行い MEP 波の発生を確認して

当該組み合わせによる MEP 発生頻度を算出した。))

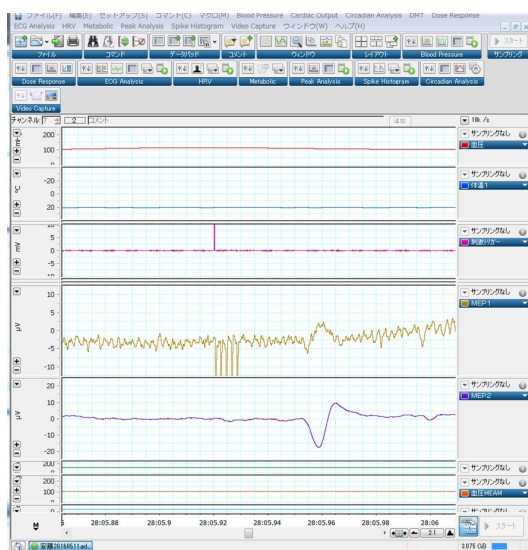


(図 - 2 乳様突起と下顎軟部組織間で通電し、MEP 波形を計測した。)



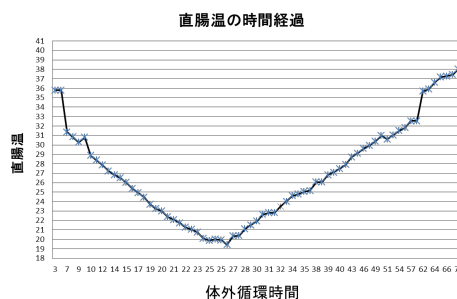
(図 - 3 矢印 () で示す、200 ボルト、0.5 m sec. 間隔、5 連続刺激にて選択組み合わせた頭蓋電極間を通電した。)

課題 2) 上記の課題による確実なる MEP 刺激法が確立した後、弓部大動脈瘤手術時の低体温時における MEP の変化を探る目的で、体外循環にて体温を常温から低体温の 20 度まで低下させ、その温度毎に MEP を測定し観察した。記録モニターとして、体血圧 (左大腿動脈)、心電図、直腸温、舌酸素飽和度を用い、MEP 刺激、MEP 波形を記録した。記録は PC へ取り込み、LabChart pro (ADInstruments 社製)ソフトにて解析を行った (図 - 4)。



(図 - 4 MEP 波形は LabChart pro (ADInstruments 社製)にて MEP 電位、潜時を計測した。)

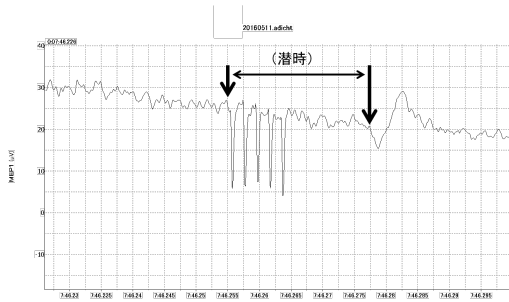
ビーグル成犬を用いた。全身麻酔下に、胸骨を縦切開した。ヘパリン投与下に上行 - 弓部大動脈に送血用カニューレ (Edwards FEN II 18 Fr.) を挿入し、また右心耳より脱血用カニューレ (Flex mate larger flow 型 : INKN-L-20Fr.) を挿入した。人工心肺装置は、人工肺を QUADROX 新生児、小児用を用い、プライミングは 400 ml にて回路充填を行った。体外循環を開始し、収縮期血圧を体外循環開始前の血圧を目標として、40 ml/kg/min. の流量で循環を維持した。また、およそ 30 分ほどにて直腸温が 20 度までに到達するように熱交換効率を調整した (図 - 5)。



(図 - 5 臨床における超低体温体外循環施行時の体温変化を模して実験を行った。体外循環開始よりほぼ 30 分にて、目標の 20 度

まで達している。また加温によりほぼ 30 分ほどで常温に復している。)

直腸温の低下による MEP 電位の変化を観察した。また、MEP 刺激から MEP 発生までの潜時を測定し MEP 発生における体温の影響を検討した(図 - 6)。



(図 - 6 MEP 刺激波形から、MEP 波形(筋電図)までの潜時を計測した。)

4. 研究成果

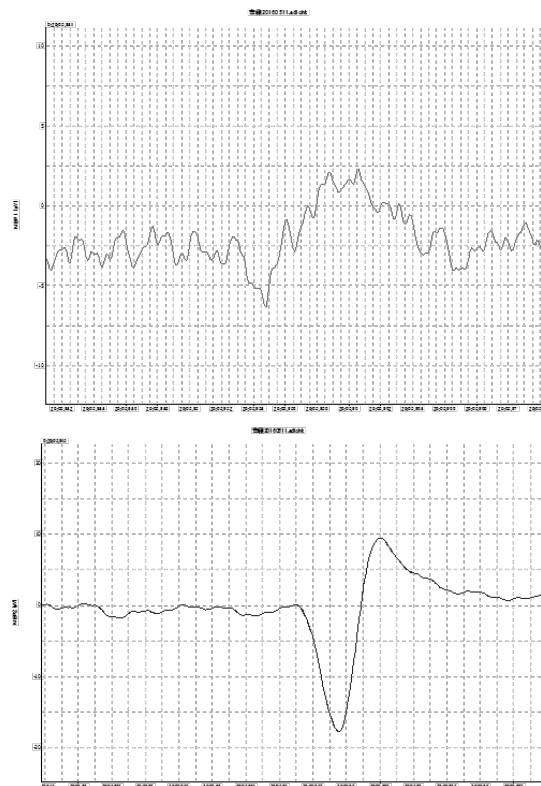
(1) 頭蓋骨部での刺激結果を表 - 1 に示す。その結果、いずれの組み合わせにおいてもその MEP 発現率は 100% に至らなかった。その発生頻度における傾向として、右側同士の組み合わせでの刺激が、左側同士の組み合わせより発生頻度が高い傾向があったが、全体の MEP 発生頻度が 17.1% と低率であった。

(表 - 1 各刺激部位の組み合わせと MEP 発生頻度)

組み合わせ	左腕刺激部				右腕刺激部				組み合わせ	左腕刺激部				右腕刺激部			
	試	(%)	試	(%)	試	(%)	試	(%)		試	(%)	試	(%)	試	(%)	試	(%)
L1→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R1→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L1→L2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R1→R2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L1→L4	18	31.3	10	31.3	18	56.3	18	56.3	R2→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L1→L5	12	37.5	13	40.6	16	50.0	10	31.3	R5→R5	4	12.5	5	15.6	7	21.9	7	21.9
L2→L1	5	9.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R5→L1	5	15.6	5	15.6	0	0.0	0	0.0
L2→L2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R3→L2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L2→L4	14	25.0	8	25.0	7	21.9	11	34.4	R3→L4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L2→L5	9	28.1	12	37.5	8	25.0	9	28.1	R5→L4	1	3.1	4	12.5	13	40.6	15	46.9
L3→L1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R3→L5	8	25.0	11	34.4	15	46.9	28	87.5
L3→L2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R2→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L3→L4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R5→R2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L3→L5	44	42.8	7	21.9	9	28.1	0	0.0	R3→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L4→L1	4	12.5	0	0.0	10	31.3	12	37.5	R3→R5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L4→L2	2	6.3	6	18.8	10	31.3	11	34.4	R4→L1	6	18.8	9	28.1	11	34.4	16	50.0
L4→L3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R4→L2	1	3.1	3	9.4	4	12.5	7	21.9
L4→L4	4	12.5	1	3.1	3	9.4	1	3.1	R4→L3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L4→L5	9	28.1	8	25.0	14	43.8	11	34.4	R4→L4	0	0.0	2	6.3	2	6.3	8	25.0
L5→L1	13	40.6	13	40.6	15	46.9	12	37.5	R4→L5	0	0.0	1	3.1	15	46.9	20	62.5
L5→L2	14	42.9	14	43.8	14	43.8	15	46.9	R4→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L5→L3	13	40.6	14	43.8	15	46.9	14	43.8	R4→R2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L5→L4	7	21.9	10	31.3	11	34.4	8	25.0	R4→R3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
L5→L5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R4→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R1→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R5→R5	2	6.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R1→R2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R4→R5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R1→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	R5→R1	9	28.1	16	50.0	20	62.5	24	75.0
R1→R5	2	6.3	4	12.5	12	37.5	0	0.0	R5→R2	1	3.1	3	9.4	6	18.8	7	21.9
R2→R1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R5→R3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R2→R2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	R5→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R2→R3	1	3.1	3	9.4	28	87.5	20	62.5	R5→R5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R2→R4	2	6.3	3	9.4	15	46.9	10	31.3	R5→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
R2→R5	1	3.1	3	9.4	15	46.9	15	46.9	R5→R4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

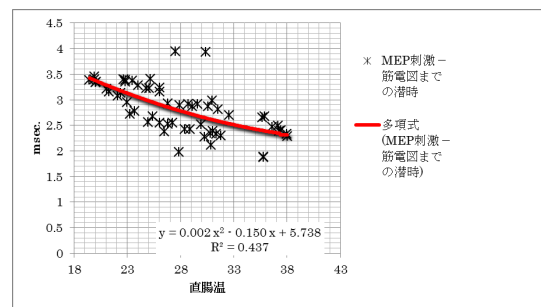
(2) 乳様突起 - 下顎軟部組織間の刺激では 100% の確立で MEP の発生が得られた。

(3) MEP 波形は直腸温が 20 度の低温下においても発生させることが出来た(図 - 7)。



(図 - 7 直腸温 20 度時の MEP 波形)

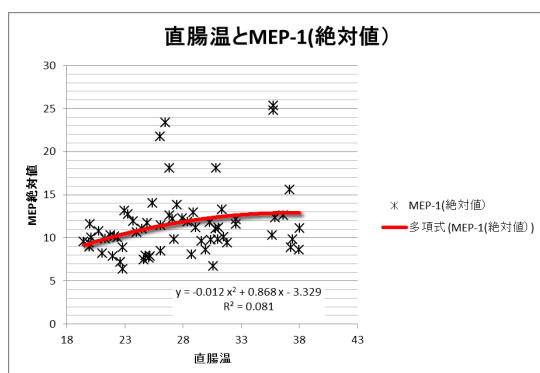
(4) 刺激から MEP 波形発生までの潜時は常温から 20 度の超低温時においても極端な延長する変化は認められず、平均 2.8 msec であった。このことは、大脳運動神経細胞から上下肢の筋肉までの伝導、伝達時間がおおよそ 3 msec. であることを示している(図 - 8)。



(図 8 MEP 刺激から MEP 波形までの潜時が、体温の低下とともに、延長する傾向は認めるものの、 $y = 0.002 x^2 - 0.150 x + 5.738$ $R^2 = 0.437$ の関係式があるものの潜時はほぼ 3.0 msec であった。)

(5) MEP 電位は常温から直腸温 20 度の超低温時においても、その電位を換えることな

くほぼ同様に発生することが明らかとなった(図-9)。



(図-9 常温～直腸温 20 度までの間に、MEP 電位は有意差なくほぼ同様な電位を示した。)

(結論)

上記、研究成果の項目より、常温～直腸温 20 度の超低体温において MEP を使用した大型動物実験が成立することが明らかとなった。一方、臨床においては、患者個人により MEP 波形が消失することが経験される。その消失温度も 25 度から 20 度までと様々であり、一方の消失しない患者では 20 度以下でも波形が存続する患者も経験している。本実験との違いについては、(1) MEP 刺激法が異なること、(2) 種の違い、(3) 他に起因するものと考えられる。

本実験モデルを用いて、脳虚血(脳傷害)発症時の MEP 波形の変化に関する研究を行い、低体温下での手術時の迅速診断法の確立に向けて更なる研究を推し進める。

[文献]

Shinzawa M, Yoshitani K, Minatoya K, Irie T, Ogino H, Ohnishi Y Changes of motor evoked potentials during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery with deep hypothermic circulatory arrest. J Anesth. 2012 ;26 :160-7.

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]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

國吉 幸男 (KUNIYOSHI, Yukio)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 50153317

(2) 研究分担者

喜瀬 勇也 (KISE, Yuya)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 00468076

(3) 研究分担者

永野 貴昭 (NAGANO, Takaaki)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 50363669

(4) 研究分担者

山城 聡 (YAMASHIRO, Satoshi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号: 80315465

(5) 研究分担者

稲福 斉 (INAFUKU, Hitoshi)

琉球大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 30404578