

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670645

研究課題名(和文)脳血流と脳波の簡易同時記録機器の開発

研究課題名(英文)Clinical significance of simultaneous recording of cerebral blood flow and electroencephalography

研究代表者

三國 信啓 (Mikuni, Nobuhiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：60314217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳機能の評価は様々な生理学的手法がある。本研究では脳神経外科領域において脳血流と脳波という観点から脳機能の評価することを目的とする。もやもや病には脳梗塞や脳出血の予防にバイパス手術が行われる。また未破裂脳動脈瘤に対して出血予防のために動脈瘤クリッピング術が行われる。これらの症例において手術中に皮質脳波と血流を同時に評価した。結果、もやもや病ではバイパスによる血流改善が脳波の高周波成分の変化と関係があることがわかった。脳動脈瘤クリッピング手術では虚血状態で随意運動と運動誘発電位に乖離があった。本研究の成果は脳機能に対する脳血流と脳波の関係を明らかにし、手術を安全効果的に行うことに寄与する。

研究成果の概要(英文)：To clarify clinical significance of simultaneous recording of cerebral blood flow and electroencephalography for evaluate brain, neurosurgical approach was assessed. In Moyamoya disease, bypass surgery is effective to prevent ischemia and hemorrhage. In unruptured aneurysm, clipping is established to prevent subarachnoid hemorrhage. We have evaluated cerebral blood flow and electroencephalography during surgery. Improvement of cerebral blood flow due to bypass was related with change of high frequent activity in electroencephalography in Moyamoya disease. Discrepancy between voluntary movement and motor evoked potential was confirmed during clipping of cerebral aneurysm. These data could contribute understanding the mechanisms of relationship between cerebral blood flow and electroencephalography, as well as safe and effective neurosurgery.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳神経外科 脳機能

1. 研究開始当初の背景

脳機能の評価は様々な生理学的手法がある。研究代表者は、脳神経外科学手術に重要な、脳機能マッピング・モニタリングの研究を長期間にわたり行い、論文・学会発表を行ってきた。脳外科手術では虚血、神経細胞の異常という両面を検討して手術適応、術中判断が行われる。現在標準的に行われている血流評価である PET、SPECT は撮影のために核種を準備し、設備も大がかりなものが必要である。近年注目されている MRI を用いた ASL 法や DSC 法は核種は必要なく、緊急的な検査は行えるものの、3T の MRI が必要であるなど制約も多く、高磁場検査の特性上、脳波との簡便な同時測定は困難である。ベッドサイドで行える脳血流評価として、INVOS(Edwards Lifesciences)などの近赤外線を用いた血流評価方法があるが、脳波との同時計測のためには、異なった機器を用いるなど、煩雑な手段が必要になる。脳波は頭皮や頭蓋骨の影響を受けて小さくなる。空間的分解能と定量性の信頼性を増すために皮質脳波と血流との比較を行う研究はこれまでできていない。

2. 研究の目的

本研究では脳神経外科領域において脳血流と脳波という観点から脳機能を評価することを目的とする。システムニューロサイエンスの観点からは、神経細胞活動に続く血流変化、脳機能ネットワークを時間的かつ空間的に研究することは価値が高い。さらにてんかん、もやもや病、脳梗塞の病態解明につながる。てんかんについては脳波による異常興奮と脳表での非発作時血流低下の測定を同時に行えるため、てんかんにおける焦点診断の一助となり、新たな検査・手術方法の提案となる。また、慢性脳虚血病態であるもやもや病や脳梗塞などの脳血管障害においても、虚血時や過還流の際の脳波変化との同時記録は、術前、術中、術後において、血流脳波変化を同時測定することにより、手術の適応・術式・効果判定、術後管理に応用できる可能性があると考えられる。大脳半球の広い範囲で観察し、さらに術後の高次脳機能や精神活動の変化を観察することは臨床的に重要な意味があり、慢性脳虚血病変に対する血行再建の意義が脳梗塞の再発予防のみならず、脳機能の改善をもたらすことの証明が可能になると考えられる。

3. 研究の方法

てんかん、もやもや病や脳動脈瘤を対象として、MRI、PET、SPECT による脳機能評価を行い術前病態解明を行う。てんかん焦点では非発作時にはてんかん性放電(異常興奮)と脳血流低下を認め、発作時に持続性伝播性放電と血流増加を通常認める。脳波測定は頭皮上の他に術中皮質脳波測定、そして慢性硬膜下電極留置によって最大2週間で発作間欠期お

よび発作時の脳波測定を行う。血流検査は SPECT で行い発作間欠期および発作時両方を記録する。これらの結果を手術中のニューロナビゲーションを使用して位置の比較を行い、またその変化程度についても検討する。もやもや病には脳梗塞や脳出血の予防にバイパス手術が行われる。手術中にバイパスを行う部位近傍に 20 極の電極による皮質脳波測定を行い、バイパス前と後での脳波について周波数解析を行う。血流変化は SPECT で行う。

未破裂脳動脈瘤に対して出血予防のために動脈瘤クリッピング術が行われる。クリッピング前後に皮質脳波と運動誘発電位測定、ドップラーによる血流評価を行い、麻酔から覚醒させ自発運動を行いながらクリッピングを行いそれぞれの変化について検討する。

4. 研究成果

てんかんにおいては脳血流が落ちている範囲と脳波周波数解析の結果は一致しておらず、てんかん原性焦点の特異的な病態を示唆した。一般的にはてんかん焦点よりも広範囲に脳血流が落ちており、発作が生じると血流が上昇する。脳波ではてんかん焦点には異常興奮を示すてんかん原性放電が発作間欠期にも生じて易興奮性を示している。発作時には広範囲で同期したてんかん性放電が生じるがその契機は未だ不明である。ニューロンの同時多発的発火を生じる周囲環境の変化を解明することが今後の課題と考える。

もやもや病ではバイパスによる血行再建術前後の脳波の power spectrum が変化しているのが局所で観察され、血流改善が脳波の高周波成分の変化と関係があることがわかった。すなわち、慢性虚血病変における脳血流の増加が神経細胞の活動性に変化を及ぼしている可能性を示唆している。広範な脳虚血部位の中で優位に脳機能が障害されている部位へのバイパス位置決定や、過灌流予測に役立つ研究成果が得られたと考えている。

脳動脈瘤クリッピング手術では虚血状態で随意運動と運動誘発電位に乖離があった。前脈絡叢動脈という内頸動脈からの分枝部に発生する脳動脈瘤クリッピングの際にはクリップの機械的狭窄によって見かけの狭窄は生じていなくても術後に脳梗塞や運動麻痺が生じることが知られている。このため、従来は血流ドップラーや血流画像評価および運動誘発電位を参考にしてクリップを行う位置を決定している。未破裂脳動脈瘤の治療は自然率での破裂が年間 1%であることから合併症をゼロにする術中脳機能モニタリングが望まれている。我々はクリッピングの直前に麻酔から覚醒状態にして随意運動を観察し、運動誘発電位と比較した。なお、覚醒下手術経験は国内有数で手術室のスタッフ、麻酔科医、脳神経外科医が安全に覚醒下手術を実施できる体制である。結果、動脈瘤クリッピング直後から運動麻痺が徐々に

進行したにもかかわらず、従来の検査方法ではその合併症をとらえることができたのは運動誘発電位だけで、かつ麻痺が生じてから数分後に電位低下が記録された。運動という脳機能のモニタリングには随意運動、電気刺激による誘発電位、そして運動に伴う活動電位が挙げられるが、それぞれの生理学的検査は活動する脳細胞が異なっており運動の種類や血流に対する可塑性も異なる可能性がある。本研究結果は随意運動時に活動する脳細胞と電気刺激によって活動する細胞が異なることを示唆する。神経生理学において size principale という観点から運動の粗大・繊細といった種類と錐体細胞の大きさや神経線維の太さが異なっていることが知られており、脳神経外科手術で今回観察された電気刺激による粗大な運動と随意運動による繊細な運動の時間的乖離はこの知見を人で臨床的に証明するものである。本研究の成果は脳機能に対する脳血流と脳波の関係を明らかにし、手術を安全効果的に行うことに寄与する。英文論文はすでに受理されており、今後さらに学会発表を行う予定である。

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2件)

Noshiro S, Mikami T, Komatsu K, Kanno A, Enatsu R, Yazawa S, Nagamine T, Matsuhashi M, Mikuni N.

Neuromodulatory role of revascularization surgery in moyamoya disease.

World Neurosurg. 2016 May 2. pii: S1878-8750(16)30216-9.

doi:10.1016/j.wneu.2016.04.087. [Epub ahead of print] 査読有

Discrepancy between voluntary movement and motor-evoked potentials in evaluation of motor function during clipping of anterior circulation aneurysms.

Suzuki K, Mikami T, Sugino T, Wanibuchi M, Miyamoto S, Hashimoto N, Mikuni N.

World Neurosurg. 2014 Dec;82(6):e739-45.

doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.034. Epub 2013 Sep 11. 査読有

[学会発表](計0件)

三國信啓. 覚醒下手術の意義. 第12回日本Awake Surgery学会教育講演. 2014年9月11日: 砂防会館(東京都)

三國信啓. てんかんと脳腫瘍に対する覚醒下手術. 日本医師会生涯教育講座 Neurosurgical Conference in Hakodate. 2014年10月22日: 函館国際ホテル(函館市)

三國信啓. てんかんと脳腫瘍に対する覚醒下手術. 第34回岳南脳疾患研究会特別講演会. 2015年1月28日: ふじさんめっせ(富士市)

三國信啓. 覚醒下手術の意義. 第1回Neurosurgery Seminar in 道東. 2015年2月21日: ANAクラウンプラザホテル釧路(釧路市)

三國信啓. 覚醒下手術の意義と課題. 第68回鹿児島脳神経外科学会. 2015年7月25日: 城山観光ホテル(鹿児島市)

Mikuni N. Japanese CNS Presidential Address. In: CNS 2015 Annual meeting: 2015 Sep 30: New Orleans, USA

三國信啓. 覚醒下で行う脳神経外科手術の意義. 第95回北海道医学大会. 2015年10月3日: 札幌グランドホテル(札幌市)

三國信啓. てんかん手術の治療成績と課題. 一般社団法人日本脳神経外科学会第74回総会. 2015年10月15日: ロイトン札幌、さっぽろ芸術文化の館、札幌市教育文化会館(札幌市)

三國信啓. 脳腫瘍外科手術における最近の進歩(基調講演). 第53回日本癌治療学会学術集会. 2015年10月30日: 国立京都国際会館(京都市)

[図書](計1件)

三國信啓. 神経科学と新たな治療の接点. 14. 脳神経外科術中脳機能マッピング・モニタリングの変換. 脳神経外科診療プラクティス6 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識. 東京: 文光堂; 2015. 10: pp214-216.

[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

無

6. 研究組織

(1)研究代表者 三國 信啓

(Mikuni Nobuhiro)

札幌医科大学(医学部)教授

研究者番号： 60314217

(2)研究分担者 山海 嘉之

(Sankai Yoshiyuki)

筑波大学(システム情報工学研究科)教授

研究者番号： 30183833

(3)連携研究者

()

研究者番号：