

綜 説

脳腫瘍摘出術の成績を支える術中神経機能評価 ～電気生理学的検査と覚醒下手術～

後 藤 哲 哉

信州大学医学部脳神経外科学教室

Neurological Evaluation during Brain Tumor Resection : Electrophysiological Examination and Awake Craniotomy

Tetsuya Goto

Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

Key words : intraoperative electrophysiological monitoring, awake craniotomy, neurosurgery, brain tumor, evoked potential

術中電気生理モニタリング, 覚醒下手術, 脳神経外科, 脳腫瘍, 誘発電位

I はじめに

一般的な脳腫瘍摘出術は、全身麻酔下で開頭を行い、手術顕微鏡を用いて術野を拡大して摘出を行っている。現在のスタイルでの術式は1980年から1990年頃にほぼ確立された。良性脳腫瘍摘出においては、全摘出が得られれば完治が達成でき、後療法が不要となる。全摘出が得られなくても腫瘍摘出率が向上すれば、腫瘍による周囲健常組織の圧迫が解除されることでの機能改善と、術後の腫瘍再増大による再発までの期間が延長できるため、少しでも高い割合で摘出できるのが望ましい。しかしながら全摘出が達成できず、多少残存腫瘍が残った場合においても、最近の化学療法や放射線治療の発達により、長期にわたる腫瘍制御状態を維持できることが可能となってきている。このため、脳腫瘍摘出の条件は術後後遺症が許容範囲内であるかどうか重要になってきた。つまり術後に問題となる神経症状を出してまで摘出率を上げるよりは、術後困るような症状が出ない範囲での摘出が求められている。このため摘出に伴って合併症が出ないかどうか、術後の神経機能を正確に術中に予測する技術が必要となっている。

手術の目的はもちろん脳腫瘍の摘出であるが、上述

のように摘出とともに神経機能の温存がされていることが必要となる。術者が顕微鏡で術野に見ているものは、脳や腫瘍や血管であり、神経機能ではない。解剖学的な構造の温存なしに機能温存は達成されないが、解剖学的な構造の温存が達成されていても、機能温存が達成されているかどうかは不明である。血管を術野で観察した場合、それは血管の外側を見ているにすぎず、血流やその支配領域の機能を見ているわけではない。脳表が一見正常にみえても、深部では脳挫傷や脳内出血を起こしていることもあるし、脳神経を切断せずに剥離したとしても、神経の挫滅により神経麻痺が重度に発生することもよく経験する。大脳皮質は一般的に機能局在をもっており、おおむね場所は決まっているが、個々の症例ごとに位置は異なる。大丈夫な範囲で摘出を行ったと術者が判断しても、術後思わぬ機能障害が発生している可能性がある。脳腫瘍の代表ともいえる神経膠腫では正常脳の境界は手術顕微鏡では区別はつかない。

我々が神経機能評価を行う場合、診たい神経機能について患者自身に施行してもらうことであったり、返答してもらうことであったりする。たとえば手足が動くかどうか評価したい場合には、患者に手足を動かしてほしいと指示して行ってもらうことであるし、目が見えるかどうか評価したい場合には、具体的なものを見せてなんであるか答えてもらうことである。このような評価は神経機能の直接的な検査であり、最も信頼

別刷請求先：後藤哲哉 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科学教室
E-mail: tegotou@shinshu-u.ac.jp

性が高いとされる。しかし、患者の状態によってはそれができない場合がある。患者が指示に応じてくれない場合であり、意識障害であったり、全身麻酔下であったりする。その際には間接的な機能評価方法である電気生理検査により判断することになる。電気生理検査は、たとえば心電図は最も代表的な電気生理検査の一つであるが、脳神経外科領域では脳波や筋電図検査などが行われる。電気生理検査のひとつに誘発電位検査がある。誘発電位検査とは神経回路の一部を刺激して、その回路の上流や下流から電気信号を得ることによってその神経回路を評価する検査である。たとえば運動機能であれば、大脳一次運動野の神経細胞の電気信号は皮質脊髄路を下降し、脊髄の前角細胞でシナプスを変え、末梢神経から筋接合部に伝わることで筋肉を収縮させる。この神経回路を誘発電位で観察しようとした場合、この神経回路の一部を外側から電気刺激する。神経細胞が脱分極してその回路に電気を流せられれば、あとはその電気信号は通常の神経活動と同じように伝達される。その伝達された電気信号を活動電位として記録したり、最終的な筋活動を筋電図で観察してやればよい。

II 誘発電位測定について

誘発電位測定は、1970年代に体性感覚誘発電位が、次いで聴性脳幹反応が記録され、その数年後には、術中に応用されその有効性が報告されている。日本でもほぼ同時期に誘発電位の術中応用が始まった。脳波や神経の電気活動は活動電位が小さいため、記録には加算が必要であるが、当時は感度の良い記録装置がなかったこと、手術は種々の電気装置の作動下でなければ成り立たないが、それらのノイズが記録に入ってしまうこと、麻酔薬を使用するとシナプス活動が制限されることで誘発電位がとりにくい環境になることなど、全身麻酔下、手術室での誘発電位測定は、検査室に比べてより難しかった。このため誘発電位検査における波形変化の判断は、術後機能を予測する方法として、術者の経験を越えることができず、広く一般的に使用されるには至らなかった。2000年頃になると、上記問題が測定装置の進歩や、麻酔薬の進歩より解決されるようになった。つまり、波形の判断のほうが、術者の経験を越えられるようになったのである。高頻度電気刺激筋電図記録による運動誘発電位測定の方法が確立されたのもこの頃である。現在、脳神経外科領域、整形外科領域、大血管領域を中心に、幅広く脳脊髄神経

を観察しながらの手術が行われている。以下に誘発電位検査でよく用いられるものを提示する。

A 運動誘発電位

(motor evoked potential : MEP) : 現在最も頻用されている術中誘発電位である。随意運動は大脳中心前回に存在する一次運動野の神経細胞が調節をしている。繊維は皮質脊髄路を下降し、脊髄前角細胞に至り、シナプスを変え対象の筋にいたる。運動障害は不自由さに直結するため、本神経回路のモニタリングは最も重要といわれている (Fig. 1)¹⁾²⁾。

B 体性感覚誘発電位

(somatosensory evoked potential : SEP) : 筋肉の緊張や関節の位置の情報はスムーズな運動を支えるために重要である。これらの情報は末梢神経を上行し脊髄後索から内側毛帯、視床を超え中心後回の一次感覚野に至る。末梢神経を電気刺激すると、主にこの神経回路を通ることが確認されている³⁾。

C 聴性脳幹反応

(auditory brainstem response : ABR) : 蝸牛神経誘発電位とも呼ばれる。音は鼓膜で振動に変換され、蝸牛の特定の神経を興奮させ、蝸牛神経を通して脳幹の蝸牛神経核に至る。その後いくつかのシナプスを介して、中脳下丘に至る。音刺激を加えながら脳波を記録すれば、この神経回路を評価することが可能である⁴⁾。

D 視覚誘発電位

(visual evoked potential : VEP) : 光刺激は網膜で電気信号に変換され、網膜内でいくつかのシナプスを介したのちに、視神経、視交叉を経て視床の外側膝状体に至る。そこから脳内に入り、視放線を経て後頭葉の視覚野に至る。検査室では四角形の白黒模様を反転させるパターンリバーサル刺激が主に誘発電位測定として用いられるが、全身麻酔下では固視が不可能なため、フラッシュ刺激 (光のオン、オフ) が刺激として用いられる⁵⁾⁶⁾。

III 覚醒下手術

手術中に神経機能を評価するためには、誘発電位を利用する方法と、それとは別に覚醒下手術と呼ばれる方法がある。全身麻酔下で神経機能評価ができないなら、覚醒させ直接神経機能を観察すればよいという発想である。誘発電位検査は手足の動きや、感覚、視覚、聴覚といった機能評価は可能であるものの、高次機能といわれる言語や、計算、記憶などには対応できない。このため、これら高次機能を評価したい場合には、手

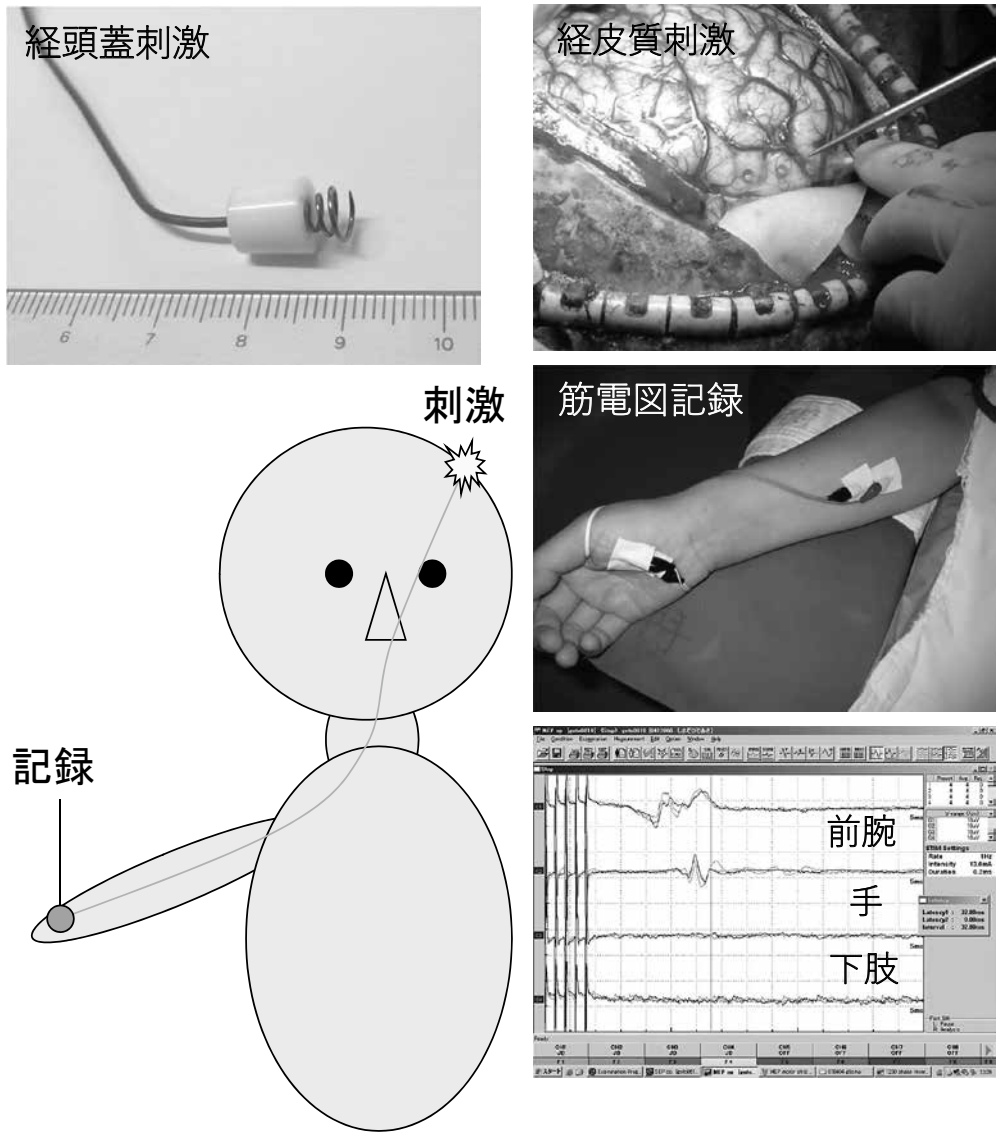


Fig. 1 運動誘発電位測定について

上：刺激電極は一次運動野が露出される場合は脳表に直接白金電極を設置する（経皮質刺激）。開頭されない場合は頭蓋計測を行って相当する位置にコークスクリュー電極を設置する（経頭蓋刺激）。左下：一側大脳一次運動野を電気刺激すると対側上肢から筋電図反応を得ることが可能である。実線は皮質脊髄路を示す。右中央：左前腕及び手掌に表面筋電図を設置したところ。右下：運動誘発電位測定で実際に得られる筋電図波形。前腕及び手掌に設置した筋電図から20から30 msの潜時で再現性良好な波形が計測された。

術中に患者に覚醒してもらって、実際にその機能に対する検査を行ってもらう必要がある。現在のような、脳腫瘍摘出術に対して覚醒下手術が行われるようになったのは1980年頃からである⁷⁾。術中に覚醒させる方法は大きく2つあり、最初から最後まで局所麻酔主体で行う方法と、麻酔導入から開頭までは全身麻酔で管理し、必要な時間のみ覚醒してもらい、再度閉創後まで全身麻酔とする方法である。世界的には前者が、日本では後者が主に行われている様である。いずれにしろ、問題となりそうな手術操作中に覚醒状態を維持

させることとしては変わらない。2000年になると麻酔薬の進歩や挿管技術の進歩により覚醒下手術は比較的安安全な手技となった。痛みを感じずに開頭が行われるためには、長時間局所麻酔が十分に効いている必要がある。麻酔から覚醒に至るのに時間がかかりすぎたり、途中で不穏になったりすると危険である。超短時間型の麻酔薬が必要である。おう吐や痙攣は避けがたい有害事象だが、抗けいれん剤などを点滴で急速飽和する方法などが使えるようになった。ラリングアルマスクが開発されたことにより、声帯に負荷をかけず

に挿管管理ができるようになった。

脳組織を60Hz程度で連続電気刺激すると、刺激電極を設置した直下の脳機能は刺激している間は機能が停止する。問題なく会話できている患者さんが、ある局所の脳を電気刺激した時のみしゃべられなくなる場合、そこには言語機能があると判断できる。電気刺激が相対的に強すぎると刺激範囲が広がってしまい、どこを刺激してもしゃべられなくなるため、いろいろな場所に同じ刺激量での電気刺激を行い、一部以外の部分では発語可能であることを確認することが重要である。しゃべられなくなった場所は摘出操作をせずに、しゃべられる場所のみを摘出すれば、摘出後も会話は可能なはずである。

IV 症例提示

実際の症例を提示する。

A 髄膜腫 MEP モニタリング：女性。28歳時第2子妊娠中に急速に増悪する眼痛と視力障害にて発症。左視神経から内頸動脈近傍に付着部を持つ髄膜腫を指摘され紹介となった。髄膜腫は硬膜から発生する良性腫瘍である。一部に性ホルモンレセプターを持っており、妊娠を契機に急速に増大することがある。本患者は妊娠経過中に急速な腫瘍増大を確認し、頭痛やおう吐などの頭蓋内圧亢進症状が出現した。頭蓋内圧を低下させるための摘出術が必要と判断したが、その時点でいまだ妊娠25週であったため、胎児モニター下でできるだけ短時間での部分摘出術をまず施行した。摘出後、頭蓋内圧亢進症状と眼痛は消失した。出産後は腫瘍増大スピードは緩徐になったが、残存腫瘍は大きく年齢も若いため、残存部分の摘出を目的に産後3カ月に再摘出術を計画した。腫瘍は内頸動脈を全周性に取り囲んでいた。内頸動脈の分枝である前脈絡叢動脈は運動を調節する皮質脊髄路を灌流している。本血管を腫瘍から剥離する際に血流不全が起これば半身麻痺を来すため、MEP モニタリング下に施行することとした。実際に本血管を腫瘍から剥離する際、何度かのMEP モニタリング上での悪化を認めた。悪化の確認ごとに手術操作を中断し回復を待って操作を再開した。結果血管の周囲にわずかに腫瘍を残すことで手術を終了した。術後半身麻痺は起きなかった。定期的に画像検査を行い、残存腫瘍の増大はなかったが、34歳時第3子妊娠出産に伴い、腫瘍の急速な増大を確認した。出産後腫瘍増大は緩徐になったが増大は止まらず、36歳時に再摘出術を計画した。手術は放射線治療の一つ

であるガンマナイフ治療サイズまでの腫瘍減量を目的とした。脳神経との癒着部は摘出を避けて50%程度の摘出とし、術後はガンマナイフによる放射線治療を行った。現在放射線治療後2年経過したが、腫瘍は一回り縮小した状態で良好にコントロールされている(Fig. 2)。

B 聴神経腫瘍顔面神経モニタリング：56歳男性。数年前から聴力障害に気づく。ふらつきが出現したため受診し、検査にて腫瘍が指摘された。聴神経腫瘍は良性腫瘍であり、放射線治療の効果が高いため(ガンマナイフ治療の10年間の腫瘍制御率は90%程度)高齢で小型の腫瘍は外科的摘出治療が第一選択にはならない。しかし直径30mmを超える大型の腫瘍はガンマナイフ治療が適応とならないため、絶対的な手術適応である。本症例は術前聴力障害の強い直径25mmの腫瘍であった。この大きさの腫瘍に摘出手術を行う場合、近接して走行する顔面神経の機能温存とともに放射線治療より再発率の少なくなるまでの量まで摘出を達成することが手術を行う条件となる。もちろん安全を確保するために腫瘍残存量が多くなったとしても、後療法で放射線治療を選択すれば術後は十分な治療成績が得られるが、それでは現時点で外科的摘出を選択する理由がなくなってしまうからである。患者は十分な説明の後、摘出手術を希望された。

顔面神経機能確認のための術中電気生理検査は、顔面神経 MEP、顔面神経誘発筋電図、顔面神経自発筋電図、持続顔面神経誘発筋電図をモニタリングとして行っている。いずれも顔面筋に筋電図を設置して記録する方法である(Fig. 3)。顔面神経 MEP は、大脳一時運動野を刺激して筋活動を得る MEP を顔面神経をターゲットとして行う。顔面神経誘発筋電図は、術野局所で電気刺激を行い筋活動の有無を確認することで、顔面神経の走行を同定するためのマッピングに用いる。顔面神経自発筋電図は、顔面神経に何らかの刺激が加わった場合に発生する自発放電による筋収縮を検知するモニタリング方法である。通常顔面神経は腫瘍の裏面を走行するため、摘出の開始時には確認できない。顔面神経が操作部位にないことを顔面神経誘発筋電図で確認した後に、腫瘍の摘出を顔面神経自発筋電図を観察しながら行う。自発筋電図が観察された場合には、顔面神経 MEP を測定して MEP 波形がベースラインから悪化していないか確認する⁸⁾。摘出が進み顔面神経の脳幹側が得られれば、その部分に電極を設置して刺激することで、顔面神経 MEP より安定したモニタ

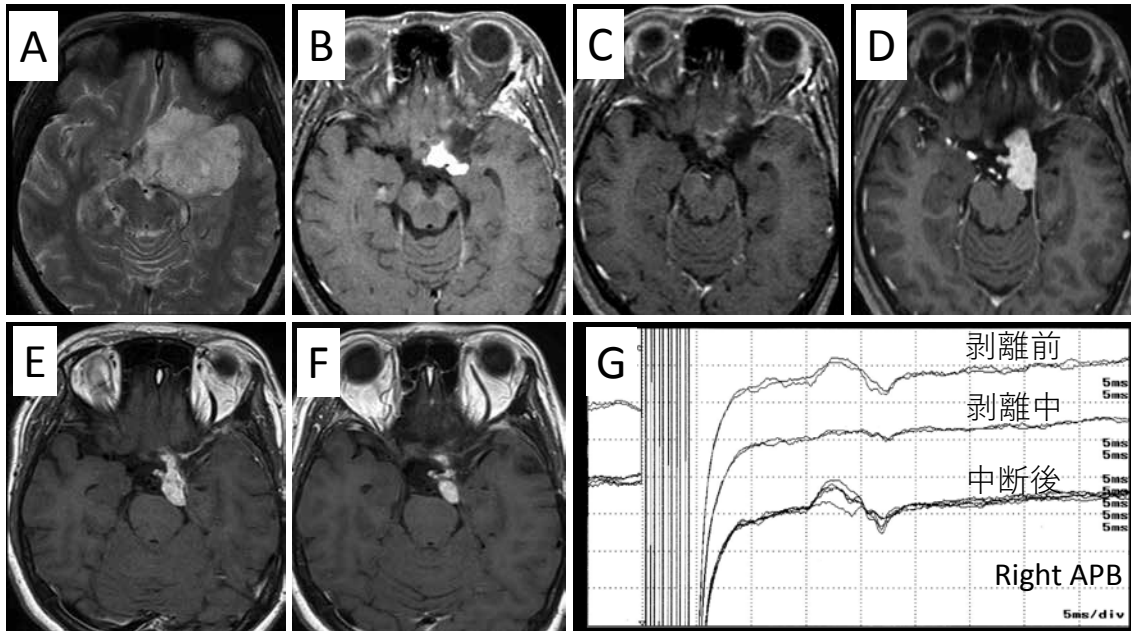


Fig. 2 症例A。AからF：頭部MRI（Aのみ T2強調画像， BからF：ガドリニウム造影 T1強調画像）

A：28歳時妊娠23週。最大径5 cmの腫瘍を認める。B：第一回摘出後分娩後。左内頸動脈周囲に残存腫瘍あり。C：第2回摘出後。ほぼ全摘出術を達成し，MRIにて残存腫瘍は確認されない。D：34歳時第3子出産後。再発した腫瘍が確認される。E：第3回目摘出後。機能温存のため意図的に残存させた。F：38歳時ガンマナイフ後2年経過：ガンマナイフ治療により腫瘍は軽度縮小した状態で増大していない。G：第2回目術中運動誘発電位測定記録画像。経頭蓋刺激，右手掌筋電図記録。内頸動脈から腫瘍を剥離最中に振幅の低下を確認したため，一時手術手技を中断していると，振幅が回復を示した。測定で実際に得られる筋電図波形。前腕及び手掌に設置した筋電図から20から30 msの潜時で再現性良好な波形が計測された。

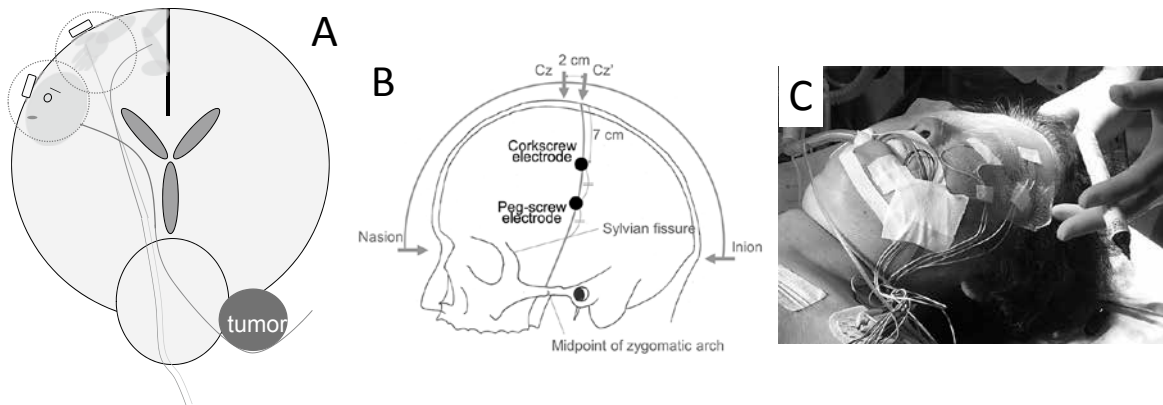


Fig. 3 顔面神経機能温存モニタリング

A：顔面神経 MEP 刺激位置。大脳一次運動野の顔面の領域は手の領域の尾外側に局在していることを示すシェーマ。B：通常上肢の MEP 波形を得るためには，コークスクリュー電極の位置に電極を設置するが，そのさらに尾外側の顔面の領域に電極を設置し，刺激を行うことをしめすシェーマ。C：顔面筋電図測定のための記録電極を設置したところ。前頭筋，眼輪筋，口輪筋にそれぞれ針電極を設置している。

リングが可能となる。これを持続顔面神経誘発筋電図検査と呼んでいる。本症例では，最終局面の顔面神経と腫瘍の剥離中に，持続顔面神経誘発筋電図振幅の突然の低下を確認した。その時点で剥離操作を終了とし摘出率は99%となった。この状態まで摘出が行い得

ればほぼ後療法は必要ない。術直後顔面神経麻痺はごく軽度で，退院時には顔面麻痺は消失した (Fig. 4)。

C 覚醒下グリオーマ摘出術：58歳女性。構音障害にて発症。画像検査にて左前頭葉に神経膠腫を疑う腫瘍性病変あり。治療目的で当科紹介となった。術前

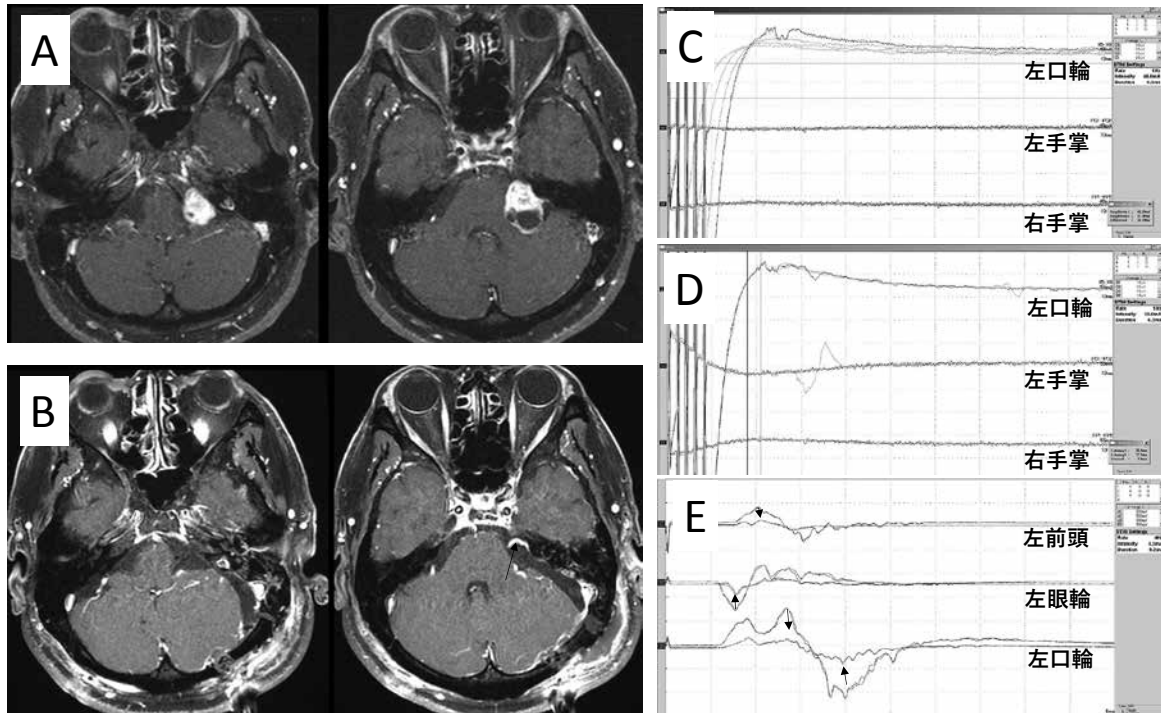


Fig. 4 症例B

A：術前MRIガドリニウム造影T1強調画像。左小脳橋角部に腫瘍を認める。B：術後画像。腫瘍はほぼ全摘出されている。わずかな造影領域は顔面神経を操作した反応性変化による（矢印）。C：開始時顔面神経運動誘発電位波形。上段の波形が口輪筋波形。D：摘出操作終了時顔面神経運動誘発電位波形。開始時と変化ない波形が観察されるが、顔面神経持続筋電図の悪化後、数mAの閾値上昇が観察された。E：顔面神経持続筋電図波形の変化。腫瘍から顔面神経を剥離中突然の振幅低下を確認。矢印。徐々に回復したが、この時点で更なる剥離を中止した。

語評価では、わずかな保続を認めた。術前画像検査では運動性言語中枢は腫瘍の前額頭頂側にあると予想された。覚醒下手術による言語機能温存手術を計画した。

麻酔は一般的なAsleep-Awake-Asleep法としている。プロポフォール、レミフェンタニルによる静脈麻酔を基本とする全身麻酔で導入した。ラリングアルマスクによる挿管後、頭皮には持続性の局所麻酔薬ロピバカインを使用して神経ブロックを行った。頭部固定ピン刺入部、皮膚切開部、皮膚翻転部にもアナペインで浸潤麻酔を行った。通常の方法で体位、頭位を固定し、開頭を行い、硬膜切開した。脳表を露出、摘出予定部位の血管の剥離を行った後に、麻酔覚醒を図った。覚醒は良好で、抜管後数分で会話可能となった。術中の言語評価は通常の会話、絵を見せて名前を答えてもらう、上の句を提示してそれに続く正しい下の句を答えてもらう。数字を順番に読み上げるなどを行っている。脳機能マッピングは上述したように60 Hzの電気刺激を用いる。刺激時間を長くすれば、機能評価は容易になるが、けいれん発作を誘発する可能性が高くなるため、2、3秒ほどの刺激時間が用いられることが

多い。その間に機能停止があるかどうかを確認する。本患者では腫瘍の頭頂側に運動言語中枢が存在していた。深部白質の摘出操作では言語障害は発生せず、目的の部位すべてを摘出し手術を終えた。術後は新たな言語障害は発生せず。放射線、化学療法を行い、現在術後2年経過し、完解状態を維持している（Fig. 5, 6）。

もちろん、神経機能温存下で腫瘍全摘出が達成できればそれに越したことはない。今回提示した3例はいずれも神経機能温存下で、全摘出もしくはほぼ予定通りの摘出が行われ、術後に良い予後を得ている。しかしながら、機能温存のために目標とする摘出率が達成できなかったり、思ったより機能低下が強くなり、それ以上の摘出操作が行えず摘出率が下がってしまったり、摘出率が足りないとして再手術が必要になったりと、機能温存のために目的とする摘出が達成できなくなることはしばしばある。今後はこれら機能温存に伴う問題点をいかに減らしていくかが課題となっている。

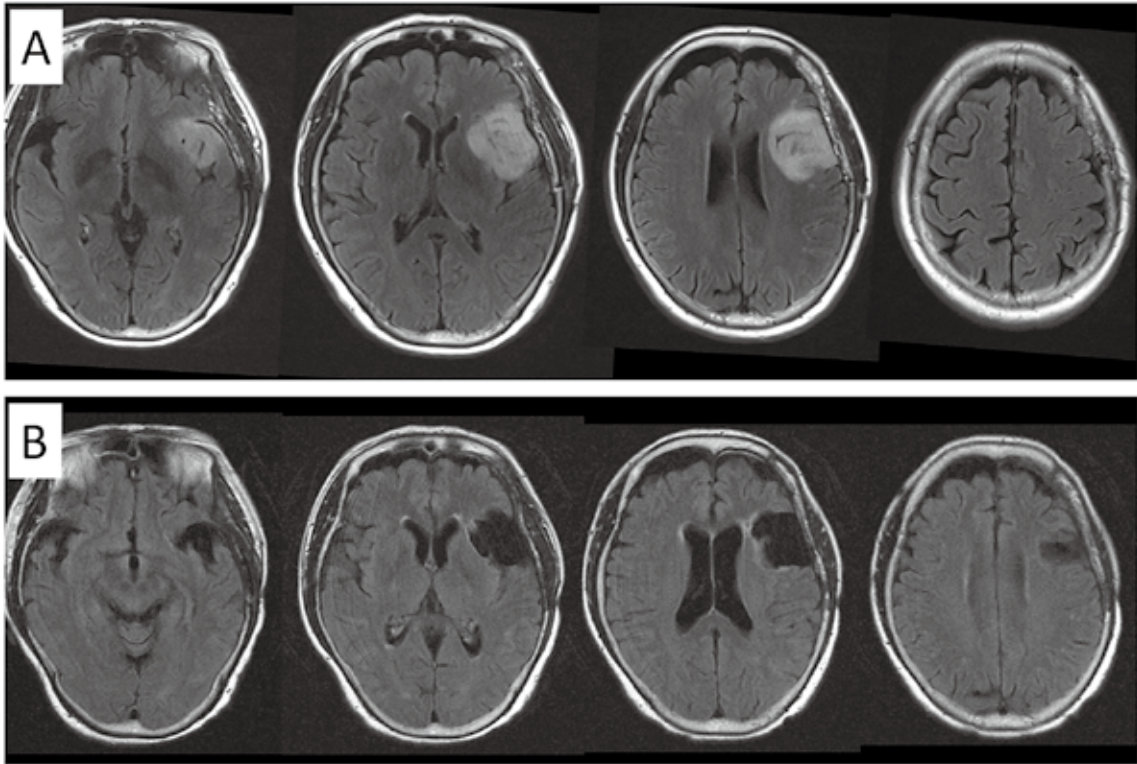


Fig. 5 症例 C

A : 術前 MRI FLAIR 画像。左前頭葉の一部が高吸収を示し、腫脹している。B : 術後 MRI FLAIR 画像。摘出終了から 2 カ月、放射線治療終了直後の画像。術前認められた高吸収は摘出されほぼ消失している。

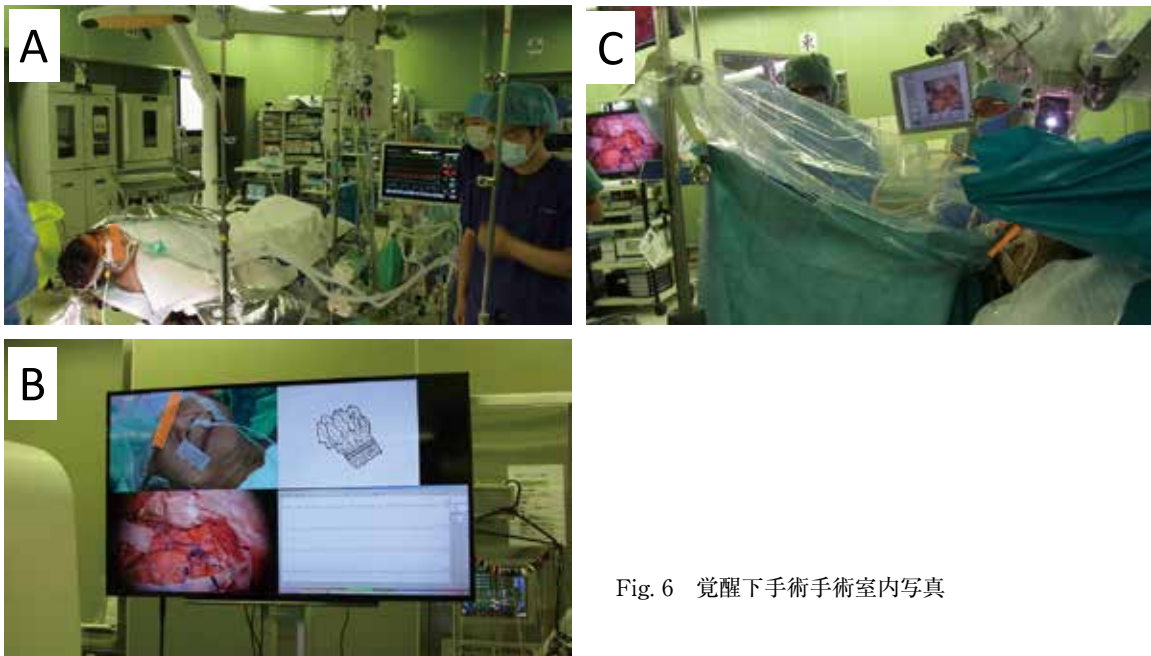


Fig. 6 覚醒下手術手術室内写真

A : 全身麻酔導入後、頭部固定後、消毒後。ラリングアルマスクで挿管されている。B : 覚醒下手術記録装置の画面を拡大したところ。画面は 4 分割されている。左上、患者の顔面。質問に正確に答えられているか、覚醒状態にあるかを判断する。左下、顕微鏡術野。行っている手術手技を記録する。右上、患者に与えているタスク。この場合は「これはほうれん草です」と答えてもらう。右下、術中脳波。痙攣が起きないかどうか観察をしている。C : 顕微鏡手術中の一画面。透明ドレープ越しに覚醒した患者と会話することが可能。

V 今後の研究

信州大学医学部脳神経外科はAMEDの受託研究である「未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発／安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発」という研究（略称SCOT：smart cyber operation theater）に参画している。本研究は2014年からの5年計画で、2016年現在研究3年目である。

SCOTとは概念である。手術室の現在つながっていない医療機器（手術台、電気メス、ナビゲーション装置、無影灯など）や術野や術中病理所見とともに神経モニタリング所見をミドルウェア（OpeLiNKと呼称している）に接続して、それら情報を時間を同期させて管理する手術室をSCOTと呼んでいる。Ope-

LiNKから得られる情報は術者とは別の場所で整理統合し、その情報を手術室に戻すことで、術者が自身の思考で遂行するより、洗練された正確な手術を行うことが目標である。本研究ではSCOTで手術することで、手術結果がよりよくなることを証明することを目標としている。本研究は主任研究機関を東京女子医科大学先端生命医科学研究所が務め、広島大学、信州大学など5大学と国内主要14企業が参画している。

信州大学医学部附属病院は2017年度に包括先進医療棟を新設する。そこには手術室が増設されるが、その一つの手術室がSCOT手術室となる。神経モニタリング結果をそのほかの膨大なデータと関連させることで現時点よりより良い手術を提供できるようになることが期待されている⁹⁾。

文 献

- 1) Neuloh G, Schramm J: Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg* 100: 389-399, 2004
- 2) Scheufler KM, Zentner J: Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 96: 571-579, 2002
- 3) Grundy BL: Intraoperative monitoring of sensory-evoked potentials during neurosurgical operations: methods and applications. *Neurosurgery* 11: 56-74, 1982
- 4) Raudzens PA, Shetter AG: Intraoperative monitoring of brain stem auditory evoked potentials. *J Neurosurg* 57: 341-348, 1982
- 5) Goto T, Tanaka Y, Kodama K, Kusano Y, Sakai K, Hongo K: Loss of visual evoked potential following temporary occlusion of the superior hypophyseal artery during aneurysm clipping surgery Case report. *J Neurosurg* 107: 860-864, 2007
- 6) Goto T, Kodama K, Hongo K: Monitoring of visual evoked potentials during para- and suprasellar procedures. In: Lofts CM, Biller J, Baron EM (eds), *Intraoperative Neuromonitoring*, pp 243-254, McGraw-Hill Education, New York, 2014
- 7) Manninen P, Contreras J: Anesthetic considerations for craniotomy in awake patients. *Int Anesthesiol Clin* 24: 157-174, 1986
- 8) Goto T, Muraoka H, Kodama K, Hara Y, Yako T, Hongo K: Intraoperative Monitoring of Motor Evoked Potential for the Facial Nerve Using a Cranial Peg-Screw Electrode and a "Threshold-level" Stimulation Method. *Skull Base* 20: 429-434, 2010
- 9) http://www.amed.go.jp/news/release_20160616.html

(H 28. 10. 19 受稿)