

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791492

研究課題名(和文)安全で効果的な術中運動誘発電位刺激電極および刺激方法の開発

研究課題名(英文)Development of a safe and efficient stimulation electrode and stimulation method of intraoperative MEP monitoring

研究代表者

児玉 邦彦(KODAMA, Kunihiko)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：50432183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳神経外科手術における術中運動誘発電位(MEP)測定の安全で効率的な刺激電極および刺激方法の確立を目的とする。本研究ではラット脳の経皮質MEP刺激による脳障害モデルを確立し、刺激の強度、時間、回数、頻度を変化させ、刺激後の脳の障害との関連を検討した。脳障害は与えた総電力量($Q=I^2Rt \times$ 刺激回数)に比例するものの、総電力量が同じ場合は、刺激強度と刺激回数は刺激時間に比べて障害をより強く起こすことを発見した。さらに、皮質刺激の種類を変えて単相刺激と二相性刺激でMEPの誘発閾値を比較した。単相刺激よりも二相性刺激でMEP閾値が高い傾向であることを発見し、臨床応用の端緒が得られた。

研究成果の概要(英文)：This study was intended to establish a safe and efficient stimulation electrodes and stimulation method of intraoperative motor evoked potential (MEP) monitoring in neurosurgery. In this study, the rat brain injury model was established for in vivo assessment by brain cortical MEP stimulation. The four parameters of MEP stimulation, intensity of the stimulus, stimulation time, number and frequency were changed and examined. It was clarified that the damage of the brain was proportional to the total electric power amount applied on the brain. If the total amount of electric power is the same, the larger number of stimulus and stimulus intensity causes more damage on the brain compared to the stimulation time. It was also discovered that the MEP threshold tends larger in biphasic stimulation than monophasic stimulation. These findings will support a safer and more efficient intraoperative MEP monitoring in neurosurgery.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：術中運動誘発電位 電気生理学的モニタリング 脳神経外科手術

1. 研究開始当初の背景

術中運動誘発電位(MEP)モニタリングの利用により、手術操作による運動麻痺を予測し手術方法を変更することで、術後の運動麻痺の回避が可能で、多くの施設で使用され始めている。^{1,2,3} 現在、脳表刺激においては脳表脳波記録用プラチナ電極による刺激が多用されているが、医療機器として保険認定された電極はない。また、刺激方法についての注意点や基準がなく、時にけいれんなどの合併症報告が散見される。これは誤った条件でのMEP電気刺激が、脳へダメージを与えることが正しく認識されていないことによる。MEP刺激による脳への影響を詳細に検討し、安全なMEP測定法を担保することはより安全な脳神経外科手術に極めて重要である。これまでの脳への電気刺激による組織学的検討は、脳深部刺激のための低電圧慢性刺激、脳表機能局在確認のための二相性刺激、止血凝固のための双極凝固鑷子による凝固しか行われていない。MEP刺激について検討されたのは、Oinumaらの報告が唯一であるが、どのような刺激が安全であるのかについては検討されていない。⁴

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの研究を更に進め、術中MEP刺激が引き起こす脳障害の**1. 性質の検討**と**2. 原因の追究**をおこない、さらに**3. 脳障害を回避するための刺激方法の確立**を行うことで、安全な術中MEP刺激の基準を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1)脳障害の性質の検討: 経皮質MEP刺激プラチナ電極直下の脳組織は刺激直後には組織の空泡化と変性が確認される。刺激後のラットを一定期間飼育し、この変化が永久的なものかどうかを検討する。つぎにこの障害がapoptosisを介するものかを検討する。さらに一過性、永久的な障害が観察される閾値を各々のパラメータを変更しながら見つける。

(2)脳障害の原因の追究: 組織に電気を流した場合、電気分解に伴うpHの変化やガスの発生が知られている。またジュール熱発生に伴う熱損傷の可能性、通電に伴う電流直接の障害がある。経皮質刺激でのラット脳、局所の発熱やpHの変化を測定し、脳障害へ寄与する要因を明らかにする。

(3)刺激方法の確立: **(A)** これまでの刺激方法は陰極を対側皮膚上に設置してきた(単極刺激)。これまでの動物実験から、同側に陽極と陰極を設置する方法(双極刺激)でもMEPの記録が可能であることを明らかにした。そこで単極刺激と双極刺激でのMEP誘発の効率および脳障害の程度を観察し、もっとも少ない刺激量で有効にかつ安全にMEPを記録する方法を明らかにする。

(B) 経皮質刺激では通常、单相陽極刺激で

MEPを誘発している。刺激を二相性にし、より安全にMEPを誘発できるか検討する。

上記(A)(B)の方法をそれぞれ総合的に解析し最も効率的で、かつ、脳障害の少ないMEP測定法を確立する。

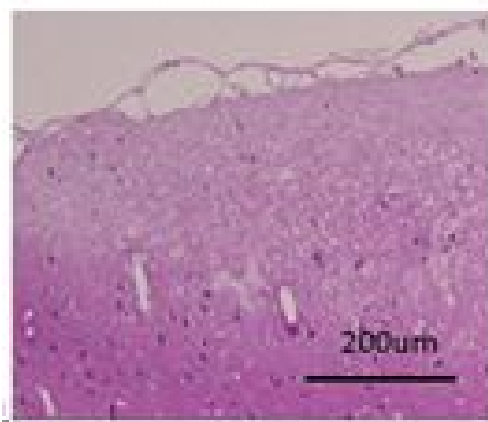
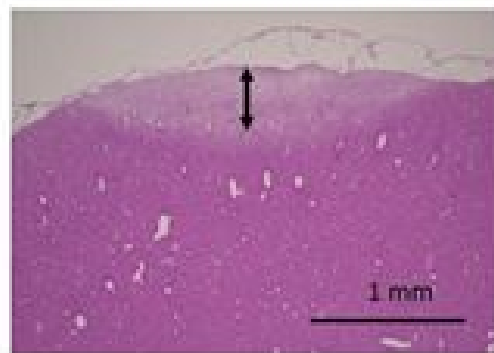
4. 研究成果

(1)ラット脳の経皮質MEP刺激による脳障害モデルを完成させた。

図1 オス8週齢ラット。脳表を露出し、プラチナ電極にて電気刺激を行った。



図2 図1での刺激後の脳表顕微鏡写真。9%ホルマリンにて全身灌流固定後、刺激電極直下の脳表を冠状に切り出しHE染色を行った。変性部分を矢印にて示す。強拡大では組織の空胞化が観察された。



(2) 刺激の強度、時間、回数、頻度の4つのパラメータを変化させ、刺激後の脳のダメージとの関連を検討した。この結果、脳のダメージは与えた総電力量($Q=I^2Rt \times$ 刺激回数)に比例するものの、総電力量が同じ場合は、刺激強度と刺激回数は刺激時間に比べて障害をより強く起こすことを発見した(図3-6)。

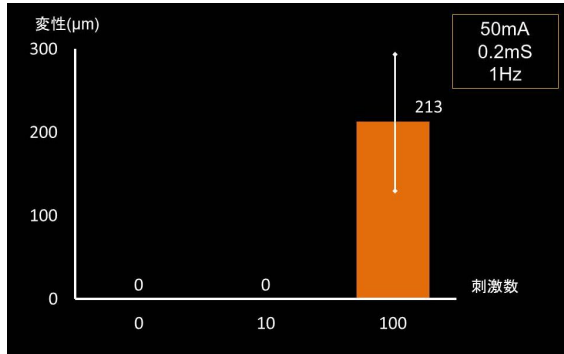


図3 刺激電流50mA、刺激時間0.2mS、刺激頻度1Hzの条件下での刺激数と変性の長さとの関係。刺激数の増加に伴い変性が生じている。

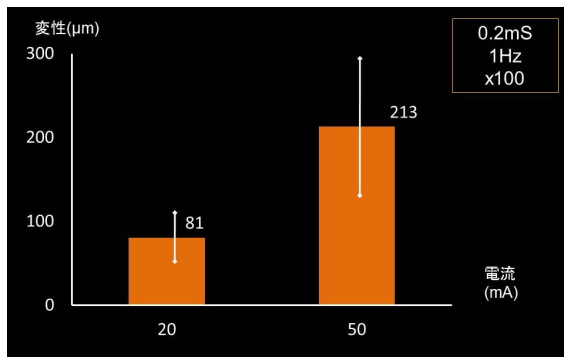


図4 刺激時間0.2mS、刺激頻度1Hz、刺激数100回の条件下での刺激電流と変性の長さとの関係。刺激電流の増加に伴い変性が生じている。

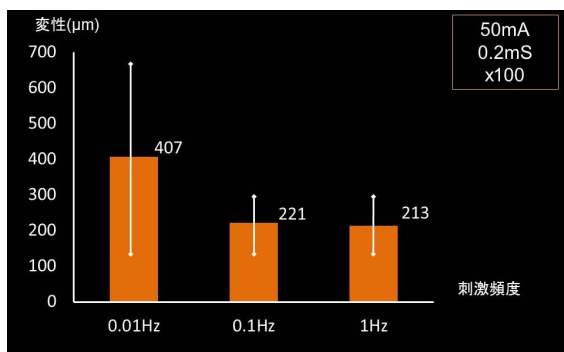


図5 刺激電流50mA、刺激時間0.2mS、刺激数100回の条件下での刺激頻度と変性の長さとの関係。変性の長さは刺激頻度には影響されない。

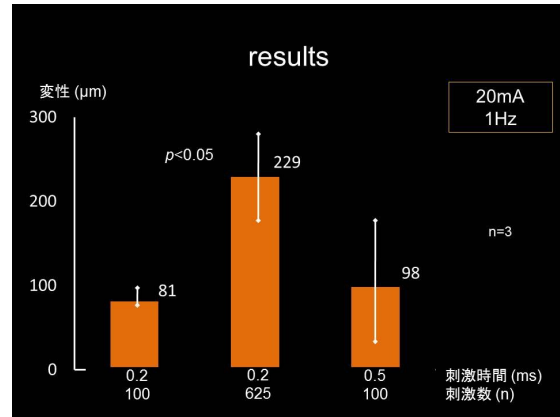


図6 刺激電流量、刺激頻度を一定とし、電力量を一定とした場合の刺激時間、刺激数と変性の長さとの関係。刺激回数は刺激時間に比べより強く変性を起こす。

(3) この障害はフィブリン糊を利用することで減少することを実証した。

(4) このラットを用いた電気刺激による脳障害モデルを用いて、皮質刺激の種類を変えて単相刺激と二相刺激でMEPの誘発閾値を比較した。単相刺激よりも二相性刺激でMEP閾値が高い傾向であることを発見した。

<引用文献>

1. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data Kai-Micheal Scheufler et al., **J Neurosurg** **96**:571-9, 2002
2. Threshold-level repetitive transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of central motor conduction. Calancie B et al., **J Neurosurg** **95**:161-8, 2001
3. Facial nerve motor evoked potential monitoring during skull base surgery predicts facial nerve outcome. Fukuda M et al. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. **79**: 1066-70, 2008
4. High-frequency monopolar electrical stimulation of the rat cerebral cortex. Oinuma M et al. **Neurosurgery** **60**: 189-196, 2007

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 1件)

Kodama, K, Javadi, M, Seifert V, Szelényi, A: Conjunct SEP and MEP monitoring in resection of infratentorial lesions: lessons learned in a cohort of 210 patients, **J Neurosurg**, 査読有, vol. 121, 2014, pp. 1453-1461

[学会発表](計 6件)

Kodama K, Goto T, Muraoka H, Ito K, Hongo K: Monitoring of bulbocavernosus reflex, International Society of Intraoperative Neurophysiology Educational course, 2014年10月25日, Istanbul, Turkey(招待講演)

Kodama K, Javadi M, Seifert V, Azelenyi A: Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of infratentorial lesions with particular emphasis on long tract functions, 4th congress of International Society of Intraoperative Neurophysiology, 2013年11月16日, Cape Town, South Africa

Kodama K, Goto T, Hongo K: Intraoperative electrophysiological monitoring for brainstem lesions, International Society of Intraoperative Neurophysiology Educational course, 2013年11月12日, Cape Town, South Africa (招待講演)

後藤哲哉、櫻井公典、岡田麻希、児玉邦彦、本郷一博: 術中運動誘発電位モニタリングにおける経頭蓋閾値刺激法 日本神経モニタリング学会、2012年7月14日、島津製作所東京支社イベントホール(東京)

Kodama K, Goto T, Hongo K: Quantitative analysis of threshold-method transcranial facial MEP monitoring. 63rd annual meeting of the German Society of Neurosurgery, 7th joint meeting of the German and Japanese Neurosurgical Societies 2012年06月14日 Leipzig, Germany

後藤哲哉、児玉邦彦、岡田麻希、本郷一博: 経皮質刺激筋電図記録運動誘発電位モニタリングにおける腰部背筋筋電図測定の意義 第17回日本脳腫瘍の外科学会、2012年6月7日、パシフィコ横浜(横浜)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

児玉 邦彦 (KODAMA, Kunihiro)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号: 50432183