

## フィブリングルー電極：経皮質刺激運動誘発電位測定における 新しい刺激電極の提案

後藤 哲哉\* 児玉 邦彦 原 洋助 本郷 一博

信州大学医学部脳神経外科学教室

### Fibrin Glue Electrode : An Innovative Alternative for Subdural Electrode for Motor Evoked Potential Monitoring

Tetsuya GOTO, Kunihiko KODAMA, Yosuke HARA and Kazuhiro HONGO

Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

To conduct intraoperative motor evoked potential (MEP) monitoring, it is necessary to apply on adequate amount of electrical intensity to the motor cortex. Direct cortical electrical stimulation by silicon electrode has two problems : 1) intraoperative displacement of the silicon electrode induces misjudgement of MEP monitoring, and 2) brain damage by electrical stimulation remains unclear. Fibrin glue, which is a biological tissue sealant, is investigated for the feasibility of utilizing it as a stimulation electrode.

The fibrin glue electrode consists of the fibrin glue and silicon strip electrode. The fibrin glue electrode is made as follows : 1. determining the placement of the electrode and putting the fibrin glue on the brain cortex. 2. placing the silicon electrode on the fibrin glue. 3. putting additional fibrin glue on the electrode for fixation. Two preclinical tests were conducted : a mechanical strength test and a stimulation test. The maximum strength force of the fibrin glue electrode was  $43.3 \pm 7.6$  gf (n=4) in the strength test, which was sufficient to keep the position of the electrode stable intraoperatively. Rat brain tissue was stimulated by anodal high frequency stimulation for MEP monitoring in the stimulation test. The maximum depth of the lesion under the anodal electrode was measured and compared between the direct stimulation group and the fibrin glue electrode group. The maximum depth in the direct stimulation group was significantly deeper than that in the fibrin glue electrode.

The fibrin glue electrode decreases displacement of the stimulation electrode and electrical brain damage. *Shinshu Med J 66 : 333—339, 2018*

(Received for publication May 23, 2018 ; accepted in revised form June 15, 2018)

**Key words** : fibrin glue, motor evoked potential, intraoperative electrophysiological monitoring, subdural electrode, neurosurgery  
フィブリングルー, 運動誘発電位, 術中電気生理学的モニタリング, 硬膜下電極, 脳神経外科

### I はじめに

全身麻酔下脳神経外科手術においては、術後の神経症状を正確に予測するため、また予期しない症状の出現を予防するために、電気生理モニタリングが幅広く

使用されている。運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) は現在最も広く利用されている電気生理モニタリングである。MEP は運動回路の中で最も重要な錐体路を直接モニタリングする検査である。錐体路の障害は日常生活動作の低下に直結するからである<sup>1)-4)</sup>。術中 MEP の計測のためには電気刺激を一次運動野に与える必要がある。脳神経外科手術では二つの方法がある<sup>1)2)</sup>。頭皮にコークスクリュー電極を設置し頭蓋

\* 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

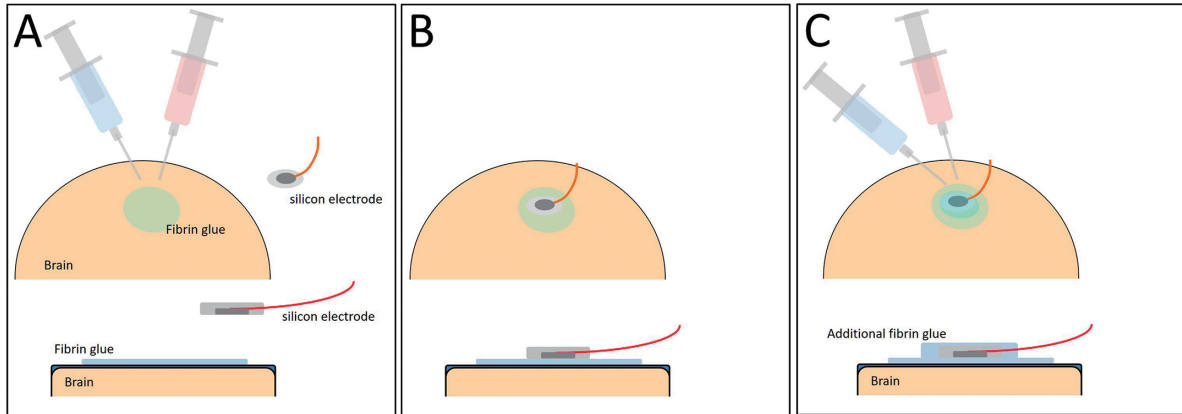


Fig. 1 フィブリングルー作製のシェーマ

- A: 脳表に電極を設置する位置を決定した後、少量 (0.2 ml) のフィブリングルーをシリンジで塗布。  
 B: フィブリングルーの上にシリコン脳表電極を設置。  
 C: シリコン電極の上にさらに少量 (0.2 ml) のフィブリングルーを塗布。

骨を介して運動野を刺激する経頭蓋刺激と、シリコン電極を脳表に設置し脳組織を直接刺激する経皮質刺激である。開頭で中心前回が露出される手術においては頭皮に電極を設置できないため、経皮質刺激が必須の刺激方法となる。

シリコン電極で脳組織を刺激する場合二つの問題が挙げられる。一つは電極の設置に関する問題である。電極が脳表に固定されていないため、術中に脳の自重による落ち込みや術者の不用意な電極への接触により、電極の設置部位が移動する可能性がある。電極の移動は同一の刺激を与えられなくなることを意味し、術中を通じた定量的なモニタリングを不能にする。もう一つは脳表に直接定電流刺激を与えることによる脳への影響がまだまだ十分に検討されていないことである<sup>5)</sup>。脳表に電極が固定されることと、脳組織への電気的な影響を減らせるようにすることが、定量的で安全な経皮質刺激 MEP 測定のために必要となる。我々はこの目的を達成するため、脳神経外科のみならず多くの領域の手術で使用されている組織接着剤であるフィブリングルーを利用する方法を考案した。本論文では我々が提案するフィブリングルー電極の有効性と安全性について基礎的な実験を行ったので報告する。

## II 対象と方法

### A フィブリングルー電極

フィブリングルー電極はフィブリングルーとシリコン脳表電極で構成される。いずれも実際の手術において一般的に使用される医療材料である。フィブリングルーはフィブリノーゲンとトロンビンからなり、二種

類の液体を混ぜ合わせることで速やかにゲル化する。止血や組織接着のため脳神経外科領域、循環器領域などで幅広く利用されている<sup>6)-9)</sup>。本研究では、フィブリングルーは CSL ベーリング社のペリプラスト®を使用した。シリコン脳表電極はユニークメディカル社製で、外径 4 mm、厚さ 0.8 mm のシリコンに、直径 3 mm の円形プラチナ平板を挟み込み、脳表接触部を直径 2 mm の円窓とした単極電極を使用した。フィブリングルー電極の作成方法は、脳表に電極を設置する位置を決定した後、少量 (0.2 ml) のフィブリングルーを塗布、その上にシリコン脳表電極を設置、シリコン電極の上にさらに少量 (0.2 ml) のフィブリングルーを塗布した (Fig. 1)。一連の作業にかかる時間は 1 分ほどで、作成後数十秒でフィブリングルーはゲル化しシリコン電極が脳表に固定された。電極を外すときは、表面のゲル化したフィブリングルーをはさみで切離しシリコン電極を取り外した。

フィブリングルー電極の性能を評価するために二つの基礎実験を行った。一つは物理的なフィブリングルー電極の固定力を評価するための引張試験で、もう一つは電流による組織変化の程度を評価するための刺激試験である。

### B 引張試験

一般的な実験用シャーレ (ポリメチルペンテン製) 平坦部分に合計 0.4 ml のフィブリングルーを用いてフィブリングルー電極を製作した。製作 30 分後に、電極のリード部分をデジタルフォースゲージ (ZTA 株式会社イナダ, 日本) を介して水平に引っ張り、電極が外れる直前の最大の引張力を計測した (Fig. 2)。

### C 刺激試験

雄 Sprague-Dawley ラット (体重350-450 g) を使用した。ペントバルビタール60 mg/kg 腹腔内投与による全身麻酔後、頭部をラット定位脳固定装置に固定し、両側前頭頭頂開頭を行い硬膜を露出した。硬膜を切開し、くも膜を温存した状態で脳表を径10 mm の範囲で露出した。0.2 ml のフィブリングルーを塗布した上に直径 2 mm の動物実験用プラチナ電極 (ユニークメディカル製) を脳表に設置した (Fig. 3)。電気刺激は、一般的な MEP 刺激方法である単極高頻度 monophasic 刺激を適応した<sup>1)-5)</sup>。500 Hz トレイン 5 回刺激で、1 回の刺激時間は0.2 mS とし、50 mA の定電流で刺激した。刺激は 1 秒間に 1 回とし計100 回の刺激を行った。刺激装置は誘発電位測定装置である Neuropack  $\Sigma$ <sup>®</sup> (日本光電社、東京) を使用した。開頭操作で損傷なく脳表を露出した側を陽極側として刺激した。刺激後すみやかにプラチナ電極を外し、9%ホルムアルデヒドによる全身環流固定を行った後、摘出した脳をホルマリン固定した。固定後の脳はパラフィン固定し、冠状断で刺激脳表に垂直になるように 3.0  $\mu$ m の厚さでプレパラートを作成、ヘマトキシリンエオジン染色を行った。光学顕微鏡にて、陽極刺激を行った側の電極直下で脳組織に変化が観察された領

域の、脳表からの距離の最大を最大深達距離として計測した。フィブリングルーを塗布した群 (フィブリングルー群) と、コントロールとしてフィブリングルーを塗布せず脳表にプラチナ電極のみを設置して電気刺激した群 (直接刺激群) でそれぞれ 4 例ずつ行った。結果は Wilcoxon signed-rank test を用いて統計解析した。

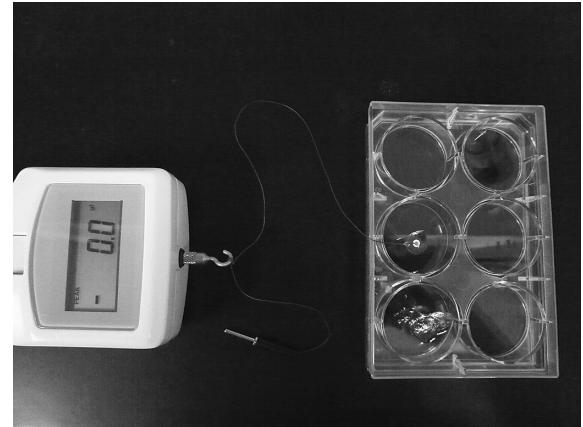


Fig. 2 引張試験の実際

左：デジタルフォースゲージ。右：実験用シャーレ上にフィブリングルー電極を設置しフォースゲージにリード部分を固定。



Fig. 3 刺激試験の実際

ラット両大脳半球くも膜を露出し、プラチナ電極を設置したところ。



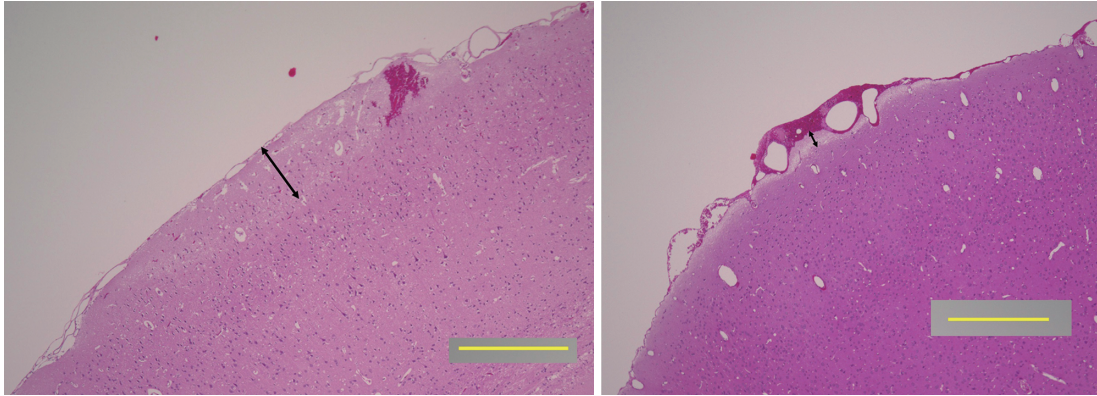


Fig. 4 刺激試験陽極電極直下脳冠状断 HE 染色

左：フィブリングルーを塗布せずプラチナ電極を設置した例。右：フィブリングルー塗布上にプラチナ電極を設置した例。変性脳組織の浅層エオジン好染組織は塗布したフィブリングルー。両端矢印：変性脳組織の最大到達深度。右下黄色線長：500 μm

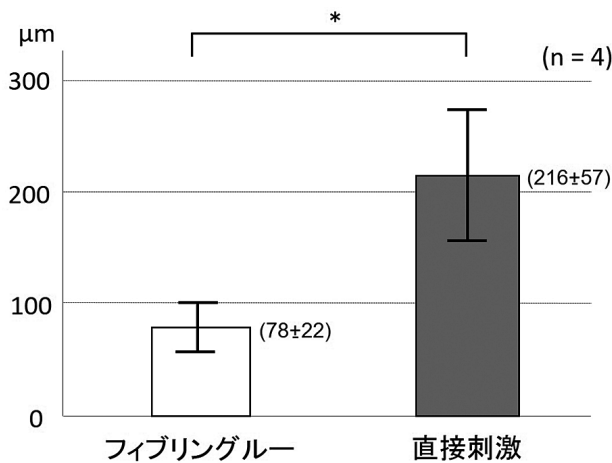


Fig. 5 刺激試験結果

脳組織の変性到達深度はフィブリングルーを塗布することで優位に減少した。\*p<0.05

### Ⅲ 結 果

#### A 引張試験

4回の計測における最大引張力は最小40.3最大72.3平均43.3±7.6 gfであった。4回の試験すべてにおいて、フィブリングルーはシリコン電極を挟んだ層の間で裂け、シリコン電極はその裂け目から外れた。

#### B 刺激試験

電極のインピーダンスはフィブリングルー電極、直接刺激電極ともにほぼ1 kΩであった。光学顕微鏡下に陽極電極直下の脳組織を観察した。電極の円盤平面に接触している部分に一致して、脳表から深部にかけて下に凸の半球状の変化が観察された。変化は組織の空胞化と腫張であり、変化の内部では微小な出血が確認された。変化を生じた領域の脳表からの最大深達距離を計測した (Fig. 4 矢印)。最大深達距離はフィ

ブリングルー群では最小55, 最大106 平均78±22 μmであり、直接刺激群では最小145, 最大281 平均216±57 μmであった。電気刺激による組織変化の到達深度はフィブリングルーを電極と脳表の間に塗布することで有意に減少した (Fig. 5 p<0.05 Wilcoxon signed rank test)。

### Ⅳ 考 察

本研究によりフィブリングルー電極はこれまでのシリコン脳表電極による MEP 刺激に伴う二つの問題を解決できる可能性が示唆された。①電極の脳表への十分な固定力により、術中を通じた安定した設置による電極刺激は、MEPの定量的モニタリングを可能にする。②プラチナ電極と脳表の間にフィブリングルーを塗布することにより、フィブリングルーが緩衝物として作用することで、電気刺激による脳組織の影響範



囲が縮小するため、脳に対してより安全な刺激が可能となる。

1. 電極固定に関する議論：今回我々は、0.4 ml のフィブリングルーで平均40 gf の固定を得ることを確認した。この固定力は脳の自重に伴う移動や術者の不用意な電極への接触による電極の移動を十分に抑制できると判断した。刺激電極の移動は誘発電位波形の変化を起こす。最良の位置に設置した刺激電極が他の部位に移動すれば、同じ刺激量でも誘発される信号は低下する。この低下をモニタリングが悪化したと判断した場合、アラームを出してモニタリング悪化の原因追求をしなければならない。通常、刺激電極は顕微鏡術野から外れているため手術操作を止めて確認することになる。刺激電極の移動が起きるごとに手術を中断すれば手術時間の延長につながる。また移動した電極を同じ位置に戻したとしても、微妙な位置のずれが生じる。

定電流刺激は、電極の接地抵抗に依らず組織を流れる電流量を一定にできるため、神経細胞を安定して刺激でき、電気生理学的モニタリングでは積極的に利用されている。定電流刺激において、刺激電極と脳表が完全に外れてしまえば接触抵抗は無限度となり電流は流れないが、中途半端な電極外れは接触抵抗の増大により高電圧の刺激となる。電流値をいかに小さく保とうとしても高電圧電流は組織損傷の危険性を持つ。このため脳表を直接定電流刺激する場合、電極の接触の安定性は安全な刺激の必要条件であり、フィブリングルーによる固定は有効と判断できる。

電極リードに不用意な力が加わる場合、フィブリングルーで固定している脳表部分が引っ張られるため、くも膜や脳表の血管が引張力により損傷をきたす恐れがある。今回の平均40 gf は固定力がやや強すぎる印象も否めない。シリコン電極上に塗布して固定するフィブリングルーをより少なくして電極の固定力をより下げることや、脳表に塗布するフィブリングルーをより多くすることで、電極引張に対しての脳表にかかる力を分散させることを検討する必要がある。

2. 電流による組織損傷に関する議論：脳への電気刺激により、脳組織は影響を受ける。組織の電気分解に伴うガス（陽極は塩素ガス、陰極では水素ガス）の発生と、組織 pH の変化、電流による直接の損傷、組織の電気抵抗による熱の発生によるとされている<sup>10)</sup>。これら影響による組織変化は、フィブリングルーを電極と脳表の間に塗布して同じ電流量を流した場合、明ら

かに少なくなった。これは電極と脳表の間に塗布したフィブリングルーが緩衝物として作用したことを示唆し、フィブリングルー電極は脳組織に安全な刺激が可能になる可能性がある。

電極から生体組織に放射状に発散する電気の影響は冪乗則に準じていると考えるべきであり、電極からの距離が離れるに従い対数的に低下する。このため電極と脳組織の間にフィブリングルーを塗布することで脳組織の変化は小さくなるものの、それと共に強い電流量が誘発電位測定に必要な可能性は否定できない。しかしながら MEP が陽極刺激で行われる事実は、錐体細胞の細胞体より浅部の先端樹状突起ではなく細胞体より深部の初節下部の軸索への刺激により行われることを意味している<sup>11)-13)</sup>。ヒトにおける中心前回における灰白質の厚さは約4 mm で<sup>14)</sup>、その皮質表面から内錐体細胞層下部までの深さは3 mm 程度と推定すると、MEP における中心前回への電気刺激は、少なくとも数ミリの深度の一定範囲の脳組織に及んでいることを意味する。今回提案するフィブリングルー電極のフィブリングルー緩衝部分の厚さは約0.2 mm であり、この距離の増大は MEP で電気刺激の及ぶ深さに比較してとても小さいと判断できる。今後 MEP 運動閾値を実際に測定し、フィブリングルーが運動閾値の上昇を起こすかどうか検証していく必要がある。

今回はフィブリングルー電極の安全性の検討のため、あえて脳組織の変化が観察される程度の電気刺激を与えた。実際の脳神経外科手術における経皮質 MEP では、直径5 mm の電極で20 mA を上限に定電流刺激を行うことが一般的であるが、今回の実験では直径2 mm のプラチナ電極で50 mA 刺激を用いた。1回の刺激ごとでは、直径5 mm 電極20 mA 刺激と直径2 mm 電極50 mA 刺激では、電極直下の脳の電流密度は  $(20/(5 \times 5) \text{ (A/m}^2) / (50/(2 \times 2) \text{ (A/m}^2) = 0.064)$  15分の1程度と計算され、脳の直下の影響もその程度であることが予想される。もし組織変化がエネルギー量に比例するものならば  $(20 \times 20 / (5 \times 5) \text{ (A}^2/\text{m}^2) / (50 \times 50 / (2 \times 2) \text{ (A}^2/\text{m}^2) = 0.0256)$  40分の1程度と計算され、実際の組織変化は今回の実験よりかなり小さいことが推測される。さらに実際の手術では刺激回数は数分に1回程度となる。今回の実験での1秒ごとの刺激に比較して、組織に蓄積する損傷のエネルギーはエントロピーの増大により減少し、組織変化はさらに小さくなる。しかしいくら小さい影響といっても MEP 経皮質刺激電極は中心前回の一次運動野直上に

設置される<sup>1)2)</sup>。電極直下の組織変化は一次運動野の損傷を意味し、運動障害やけいれん発作に直結するため、わずかでも発生させるべきではない。フィブリングルー電極は推奨されるべきであると判断できる。

電気刺激を頻回に行うと、電気分解によりガスが電極の周囲に発生する。フィブリングルー電極はその接地安定性のゆえに電極とフィブリングルーの間に気泡がたまり、接触抵抗を増大させる状況を除外できない。しかしこの議論は直接脳表設置で電極が移動しなかった場合も同じ状況になることを考えると、フィブリングルー電極がより不適切と判断することは難しい。この問題を解決するためには与える電気量の総量を減少させる以外に、検査における刺激回数や刺激電流量を減らすことを心がけることに尽きる<sup>5)</sup>。

3. その他：フィブリングルーは脳神経外科手術において幅広く使用されているが、フィブリングルーはヒト血液由来の高額医薬品であり、最小限の使用が求められる。今回検討したフィブリングルー電極は設置において0.4 mlを要するのみであるが、フィブリングルー利用による未知の感染症のリスクや倫理的観点からは、できるだけ使用を差し控えるべき材料であることは間違いない。今回我々は電極固定に頭蓋内残留も

認められるフィブリングルーを用いたが、電極固定のためにはフィブリンなどの血漿成分を使わない人工的な成分からなるグルーの開発が待たれる。

## V 結 論

脳神経外科手術における MEP モニタリングの精度を上げるための刺激電極としてフィブリングルー電極を提案した。今回施行した基礎実験からは、フィブリングルー電極は十分な脳表への固定力を持つとともに電気刺激による電極直下の脳への影響を抑える効果があることが分かった。

謝辞：刺激実験における組織学的検討は信州大学医学部人体構造学教室に依頼した。

研究費：本研究は文部科学省科学研究費補助金研究課題名「術中神経モニタリングの定量測定を可能にする脳表電極の開発」課題番号 No.18791016により行われた。

動物実験：信州大学動物実験等実施規程に基づき動物実験計画の承認を得た（研究課題名「運動誘発電位測定のための高頻度刺激が脳組織に与えるダメージについての検討」承認番号200024）。

## 文 献

- 1) Motoyama Y, Kawaguchi M, Yamada S, Nakagawa I, Nishimura F, Hironaka Y, Park YS, Hayashi H, Abe R, Nakase H: Evaluation of combined use of transcranial and direct cortical motor evoked potential monitoring during unruptured aneurysm surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51:15-22, 2011
- 2) Guo L, Gelb AW: The use of motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery to predict pure motor deficits due to subcortical ischemia. *Clin Neurophysiol* 122:648-655, 2011
- 3) Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J: Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* 61(1 Suppl):337-346, 2007
- 4) Pechstein U, Cedzich C, Nadstawek J, Schramm J: Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia. *Neurosurgery* 39:335-343, 1996
- 5) Oinuma M, Suzuki K, Honda T, Matsumoto M, Sasaki T, Kodama N: High-frequency monopolar electrical stimulation of the rat cerebral cortex. *Neurosurgery* 60:189-196, 2007
- 6) Mankad PS, Codispoti M: The role of fibrin glue in hemostasis. *Am J Surg* 182:21S-28S, 2001
- 7) Jackson MR: Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg* 182:1S-7S, 2001
- 8) Shaffrey CI, Spotnitz WD, Shaffrey ME, Jane JA: Neurosurgical applications of fibrin glue: augmentation of dural closure in 134 patients. *Neurosurgery* 26:207-210, 1990
- 9) Yoshimoto T, Sawamura Y, Houkin K, Abe H: Effectiveness of fibrin glue for preventing postoperative extradural fluid leakage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37:886-890, 1997
- 10) Berendson J, Simonsson D: Electrochemical Aspects of Treatment of Tissue with Direct Current. *Eur J Surg Suppl* 574:111-115, 1994

- 11) Hern JEC, Landgren S, Phillips CG, Porter R : Selective excitation of corticofugal neurons by surface-anodal stimulation of the baboon's motor cortex. J Physiol 161 : 73-90, 1962
- 12) Landau WM, Bishop GH, Clare MH : Site of excitation in stimulation of the motor cortex. J Neurophysiol 28 : 1206-1222, 1965
- 13) Gorman AL : Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. J Neurophysiol 29 : 547-564, 1966
- 14) 齋藤基一郎, 馬場則男, 門間正彦, 熊谷英夫, 塚本信宏, 八重口直樹 : ヒト大脳皮質の厚さの3次元定量的研究—MRI画像に対するボクセル処理—形態・機能 2 : 47-54, 2004

(H 30. 5. 23 受稿 ; H 30. 6. 15 受理)

---