

厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)

平成 17 年度

総括・分担研究報告書

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する
バイオニック血圧制御装置の要素技術の開発
及びその臨床応用 (H16-ナノ-005)

主任研究者：谷 俊一(高知大学医学部)

平成 18 年(2006 年) 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック 血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用 高知大学医学部 谷 俊一	1
II. 分担研究報告	
1. 脊髄刺激および大脳刺激による脊髄索路の興奮性と 脊髄圧迫の影響に関する電気生理学的研究 高知大学医学部 谷 俊一	10
2. バイオニック動脈圧反射装置の動作原理の開発 高知大学医学部附属病院 山崎 文靖	22
3. 長期血管内留置が可能な圧バイオセンサーの開発 国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	38
4. 非侵襲的連続血圧測定装置の開発 コーリンメディカルテクノロジー株式会社 小椋 敏彦	46
5. 臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発 岡山大学教育学部 安藤 元紀	57
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック血圧制御装置の要素技術の開発及びその臨床応用

主任研究者 谷 俊一（高知大学医学部 教授）

研究要旨：重度の起立性低血圧による寝たきりを防止する医療技術の開発が求められている。本研究では機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極→交感神経節後線維→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。平成16年度は、人工的血管運動中枢の動作原理の設計に成功した。今年度は、本装置を腹部大動脈瘤の術中血圧の自動管理に適用し、良好な結果を得ることができた。

分担研究者	所属	職名
山崎文靖	高知大学医学部附属病院	助手
宍戸稔聡	国立循環器病センター研究所	室長
小椋敏彦	ユ・リン・テック・イノベーションズ	部長
安藤元紀	岡山大学教育学部	助教授

機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる。そして最期には、寝たきり状態となり（全面介助率 45%、厚生労働省の平成9年度療養生活実態調査による）、生活の質が著しく障害される。さらに、嚥下性肺炎や尿路感染症を繰り返し（入院率 60%）、死にいたることが多い。残念なことに、現在のところ治療の手だては全くない。

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢にともなう動脈圧反射障害が起立性低血圧を引き起こし、多くの寝たきり老人の一義的な原因であることが報告されるようになってきた。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射

A-2.起立性低血圧の従来の治療法

起立性低血圧に対する治療法としてこれまで薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあつ

た。また頻拍ペーシングは、動脈圧調節の前負荷（中心静脈圧）依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

A-3.目的

本研究では、最近飛躍的な進歩を見せている「MEMS（微小電気機械システム）技術」を用いて、血管運動中枢機能を代替するデバイス、圧受容器を代替する圧バイオセンサー、交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極の3要素の開発を行い、その評価を実験的臨床研究にて行う。

生体においては、時々刻々と変化する動脈圧が頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。これらの信号の中枢での処理の後、交感神経活動が変化し、血管の収縮・弛緩が生じ、血圧は外乱の影響をほとんど受けない。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。そこで、このような患者を救うため、機能廃絶した血管運動中枢の代替装置として、血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定し、交感神経を電気刺激するため、圧バイオセンサーによる血圧計測→血管運動中枢を代替する人工的血管運動中枢代替デバイス→交感神経遠心路を代替する神経刺激用マイクロ電極→交感神経節後線維→血管床からなるフィードバック血圧制御装置を開発する。

A-4.これまでの動物実験における実績

A-4-1.動脈圧反射における動作点決定機構の解明（ラット）

バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこでわれわれは圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。

圧反射は受容器圧を神経活動に変換する動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部（血管運動中枢）と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部（効果器）に分けられる。原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。

ついで、頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した。多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。

さらに、出血下で、二つの特性曲線を求め、解析的に求めた平衡点から推定される動作点の実測値とよく一致することが確認された。

以上のような結果から、動脈圧反射における

設定値は、交感神経活動がゼロとなる圧と考えられた。

これらの方法を応用して、ヒトバイオニック動脈圧反射システムにおける設定値を設計することが可能となると結論付けられた。

A-4-2. 動脈圧反射にみられる動特性の同定 (ラット)

動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。本研究代表者は、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した。その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理論理を反映していること、またその特徴が比較的単純であることから人工的に同様な性質をマイクロコンピュータで再現できることを確信するに至った。

A-4-3. バイオニック動脈圧反射装置の開発戦略の確立と動物実験による検証

バイオニック動脈圧反射装置の臨床応用にあたっては、(1)本装置のソフトウェアともいふべき動作原理の開発、および、(2)本装置のハードウェア（圧センサー、電気刺激装置、交感神経刺激電極）の開発が必要になる。そこで、

まず、動作原理推定の枠組みを動物（ラット）実験により開発し、その妥当性を圧反射失調モデルを用いて検証した。

① native な圧反射の開ループ伝達関数(H_{native})の推定

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数を求めるため、動脈圧反射を開ループにし、動脈圧受容器に任意の圧刺激が行えるよう、ラット頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞は圧制御のためのサーボポンプシステムに接続した。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンドを入力し、頸動脈洞圧を入力、体循環動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数($H_{\text{STM-SAP}}$)の推定

動脈圧反射における血管床として腹部血管床がもっとも重要であることから、バイオニック圧反射装置の血管運動神経として胸髄下部を選び、これが刺激されるよう硬膜外カテーテル電極を埋込み、コンピュータ制御の電気刺激装置とつないだ。ホワイトノイズ様の刺激頻度変化にもとづいた電気刺激を与え、電気刺激を入力、動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

③ 人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数($H_{\text{SAP-STM}}$)の決定およびバイオニック動脈圧反射装置への移植

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数(H_{native})と交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数($H_{\text{STM-SAP}}$)の比、 $H_{\text{native}}/H_{\text{STM-SAP}}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数($H_{\text{SAP-STM}}$)を決定し、それ

の逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、動脈圧変化に対して血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム（人工的血管運動中枢）を開発した。

④シャイ・ドレーガー症候群モデル動物を用いたバイオニック圧反射装置の有効性の評価

動脈圧をアナログ・デジタル変換器を介して人工的血管運動中枢に入力し、バイオニック動脈圧反射装置を閉ループ実時間動作の状態にした。シャイ・ドレーガー症候群様の動脈圧反射失調を呈するラットでは、head-up tiltにより、数秒以内に動脈圧が60mmHgまで低下したが、本装置を埋め込んだラットでは、head-up tiltによる動脈圧低下を検知した人工的血管運動中枢から、自動的に電気刺激の頻度が増加し、動脈圧の低下が防止された。さらに、その機能的ダイナミクスは、生体固有の動脈圧反射と酷似していた。以上の結果から、われわれが提案している開発戦略は妥当であると結論づけられた（Circulation 106: 730、2002、Circulation 100: 299、1999）。

A-5.研究体制と分担研究課題

高知大学医学部および附属病院、国立循環器病センター研究所、コーリンメディカルテクノロジーからなる産学連携体制を築き、以下のよう小課題を分担することとした。

①交感神経刺激法の開発（高知大学医学部 谷）：動脈圧調節に重要な役割をはたす自律神経遠心路は交感神経であることから、交感神経刺激方法として、脊髄や交感神経節を標的とした電気刺激方法を開発する。当該年度は、これ

までに開発した硬膜外カテーテル電極を用いて、脊髄の電気生理学的特性を解明し、疼痛などの副作用のない刺激方法を開発した。

②圧バイオセンサーの開発（国立循環器病センター研究所 宍戸）：MEMS技術を応用して、長期連続測定可能な血管内留置型圧センサーを開発する。当該年度は、ヘパリン様の抗血栓作用を有するアルガトロバンと光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術による生体適合性や抗血栓性について検討した。

③非侵襲的連続血圧測定装置の開発（コーリンメディカルテクノロジー 小椋）：トノメトリ法を応用し、経皮的に動脈圧を測定する技術を開発する。当該年度は、圧校正時に使用するカフとして機能性繊維を応用したものの設計の参考となる上腕部動脈のカフによる圧迫状態を高速CT撮影法により把握した。

④血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証（高知大学医学部 山崎）：昨年度設計試作した体外式の血圧サーボコントローラ装置の有効性および有用性を術中の一過性低血圧モデル症例を対象にしておこなった。

⑤臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発（岡山大学 安藤）：バイオニック技術を応用して生理的な機能再建を行うためには、健全な機能を定量的に同定することが重要である。しかし、現行の臨床検査法には動脈圧反射を定量的に評価する方法がない。当該年度は、軽度の運動負荷に対する血流再分布反応にもとづ

く体温分布の変化から、圧反射機能を推定する方法を開発した。

B.研究方法

B-1.交感神経刺激法の開発

高知大学医学部附属病院では、変形性頸椎症・頸椎椎間板ヘルニア・後縦靭帯骨化症などの手術時に術中脊髄機能モニタリングとして、脊髄誘発電位記録を行っている。同病院では、年間50例以上の症例があり、これまでに700例以上の検査実績があるが、検査中に脊髄傷害などの重篤な合併症を引き起こしたことはなく、臨床経験はきわめて豊富である。

これらの症例を対象に、術中脊髄機能モニタリング時の脊髄電気刺激に対する動脈圧の応答を記録した。

B-2.圧バイオセンサーの開発

現在設計中の圧センサー本体が $170\mu\text{m}$ のサイズであるところから、内径 $180\mu\text{m}$ 外径 0.41mm のポリウレタンチューブを用いた。カテーテルに抗血栓性を持たせるためにアルガトロバンを使用した。アルガトロバンはトロンビンの活性部位に結合することにより、トロンビン阻害活性を有し、フィブリン生成やフィブリンの安定化作用を阻害する。また、非水溶性であるため血流中においても基材に長時間にわたり残存することが期待されている。

光照射によるラジカル再結合反応による共有結合形成法を用いて、ポリウレタンチューブ表面にマトリックスを形成した。このマトリックス上にアルガトロバンの1%メタノール溶液を含浸させ乾燥した。

B-3.非侵襲的連続血圧測定装置の開発

オシロメトリック式血圧測定値の精度を向上するための上腕圧迫用カフの圧迫具合の検討を上腕部の高速CT撮影により行なった。

B-4.血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証

血圧制御サーボコントローラの有効性を検証するためには、起立性低血圧と同様あるいは、類似の血行動態変化による急激で且つ再現性のある低血圧モデルが理想的である。そこで、下肢人工関節置換術の際に止血目的で大腿部に圧迫帯用いる症例に着目した。このような症例では、圧迫帯の解除時に急激な低血圧を生ずることが知られている。

また、術中血圧管理に難渋することの多い、腹部大動脈瘤の手術中にサーボコントローラを用いて、自動血圧管理についての有用性を評価した。

B-5.臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

圧反射は軽労作時に血流の再分布を支配する重要な調節系である。そこで、この血流の再分布機能をみることにより圧反射機能が推定可能か否かを検討した。血流の再分布は、体温分布の変化として捕らえることを試みた。

運動負荷はリカンベントエルゴメーター(CatEye社製、岡山)を用い、負荷強度を調節することにより50W、3分間の負荷を行い、同時に血行動態、中心(鼓膜)温、(前腕部)皮膚温、および、血漿ノルエピネフリンを測定した。

B-6.対象および倫理面への配慮

本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成14年10月23日に高知医科大学倫理委員会に承認されている。

C.研究結果

C-1.交感神経刺激法の開発

下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を20例の患者から得ることができた。電気刺激に反応して、動脈圧は迅速に上昇した。刺激頻度の変化を入力、動脈圧の変動を出力とした伝達関数を求めた。平均的な伝達関数を二次の低域通過フィルターへの曲線近似法を用いて解析したところ定常ゲイン0.4、減衰係数2.6、固有周波数0.06 Hz、ラグ時間9秒という結果が得られた。

C-2.圧バイオセンサーの開発

アルガトロバン包埋コーティングカテーテルについては、約2ヶ月の観察期間においてほとんどの例において肉眼的にはフィブリンの析出が認められず、抗血栓性カテーテルとしての期待が持てた。一方で、血管内に挿入する際に鑷子で挟み込む部位と考えられる場所にフィブリン塊が認められた例が存在した。おそらく、鑷子による機械的刺激によりコーティングが剥離した可能性が高いものと考えられる。従って、安定したコーティング技術のために、今後コーティングの物理的強度について検討

を加える必要があるものと思われる。

C-3.非侵襲的連続血圧測定装置の開発

健常者32名(男性15名、女性17名、年齢 50.6 ± 10.4 歳、体重 58.4 ± 10.2 kg)で上腕部カフの圧迫時のCT像が得られた。カフ圧の上昇とともに、脂肪層の厚い軟部組織に入り込み不均一に膨らんで上腕を圧迫した。また、カフ加圧によるカフ内部の空気の偏り方にも大きく影響を受けた。

カフの不均一な膨らみ、軟部組織の変形は、男女、BMIにより異なるものではないことが断面画像より理解された。

C-4.血圧制御サーボコントローラの有効性および有用性の検証

膝の人工関節置換術の際に見られる圧迫止血帯の解除にともなって見られる急激な血圧低下は、サーボコントロールシステムを動作させていると、数秒以内に食い止められ、標的レベルに血圧値は回復した。

腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術においても血流遮断鉗子の解除にともなってきわめて急激な血圧低下がみられるが、血圧サーボコントロールシステムを閉ループで動作させている場合には、40秒程度でほぼ完全に血圧が回復した。したがって、血圧制御サーボシステムは、血圧管理の困難な手術における自動血圧制御に有用であると考えられた。

C-5.臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

正常群では、下肢の運動によって、(前腕部)皮膚温は一過性に下降した後に上昇した。一方圧反射不全群では、皮膚温が徐々に低下した。

中心温は正常群では運動後徐々に上昇するのに対し、心不全群では徐々に低下した。

以上のような結果から、圧反射機能を運動にともなう血流再分布にもとづく体温分布の変化から推定可能であると考えられた。

D.考察

臨床応用可能なバイオニック動脈圧反射装置を開発するためには、その要素技術として、
①連続的に動脈圧を測定するためのセンサー
②人工的血管運動中枢
③交感神経刺激法
が必要である。

このうち、特に技術的に困難と考えられるのが、①である。光反応性水溶性高分子を用いた表面加工技術を用いて、抗血栓性カテーテルの開発を行った。合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバンを高親水性ハイドロゲル内に包埋することにより、抗血栓性が高まることが明らかとなった。しかしながら、基材表面への固定がまだ安定したものではなく、今後、薬剤濃度等をさらに検討する必要がある。

②に関しては、大きな進歩があった。ヒト動脈圧反射機能を評価する方法が必須であるが、本研究により、軽度の運動負荷中の中心(鼓膜)温と皮膚温の変化から、圧反射機能が評価できる可能性が示された。

③に関しては、既存の要素技術から試作した

バイオニック装置により、自在にヒトの血圧をサーボコントロール可能であることがあきらかになった。この成果は、研究の継続により目標に到達する可能性が大きいことを予想させる。

E.結論

①ヒトの動脈圧反射の機能ダイナミクスを開ループ伝達関数として表現することに成功した。これにより、バイオニック動脈圧反射が再建すべき機能を定量的に把握することができた。

②ヒトの交感神経の電気刺激法として硬膜外カテーテル電極を用いた手法が有用であることが判明した。

③ヒトの血圧をサーボ制御するためのシステムの設計に成功した。

④設計された血圧サーボコントロールシステムの有効性が術中の急速低血圧モデルにおいて確認された。

⑤血圧サーボコントロールシステムを術中の自動血圧管理装置として実用可能であることが示された。

⑥連続的に動脈圧を測定するためのセンサーの抗血栓性獲得には、合成抗トロンビン製剤であるアルガトロバンを高親水性ハイドロゲル内に包埋して被覆する方法が有効である可能性が示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation* 2005;112: 164-170
2. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens* 2005;19: 527-533
3. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α . *FEBS Lett* 2005;579: 2111-2118
4. Kudo Y, Yamasaki F, Kataoka H, Doi Y, Sugiura T. Effect of serum albumin on QRS wave amplitude in patients free of heart disease. *Am J Cardiol* 2005;95:789-791
5. Traub M, Aochi T, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Knuepfer MM. Contribution of baroreflex sensitivity and vascular reactivity to variable haemodynamic responses to cocaine in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:911-918
6. Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of carotid sinus pressure-nerve activity transduction in rabbits. *Jpn J Physiol* 2005;55:157-163
7. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand* 2005;184:187-193
8. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006;113:634-639
9. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006;100:1278-1286
10. 杉本健樹, 小林道也, 岡林雄大, 甫喜本兼弘, 西森秀明, 山崎文靖, 森本利明, 高橋保, 笹栗志朗, 荒木京二郎. Cisplatinの心嚢内注入が奏効した乳癌心嚢転移の1例. *癌と化学療法* 2005;32:1311-1313
11. 谷 俊一, 坪屋英志, 池本竜則. 末梢神経における Rapidly reversible block. *末梢神経* 2005;16:21-27
12. 谷 俊一. 整形外科医のための電気生理学的検査入門. *臨床雑誌 整形外科* 2005;56:201-208
13. 谷 俊一. 立体角近似による近接電場電位の解析: 伝導ブロックの波形変化. *臨床神経生理学* 2005;33:253-257
14. 牛田享宏, 谷 俊一. 整形外科慢性疼痛疾患に対する当院集学的治療の試み. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌*

2005;48:861-862

15. 川崎元敬, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷俊一. 術中脊髄誘発電位検査で上位頸髄部において伝導ブロックを示した3例. 西日本脊椎研究会誌 2005;31:73-76
16. 川田倫子, 谷口慎一郎, 石田健司, 牛田享宏, 岸本裕樹, 池本竜則, 谷俊一. 腰仙部神経根障害に対する後方手術時に記録した馬尾神経活動電位の検討. 脊髄機能診断学 2005;26:109-112
17. 池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷俊一. 多椎間圧迫性頸髄症に対する前方除圧固定術と椎弓形成術の術後成績. 中国・四国整形外科学会雑誌 2005;17:265-269

研究要旨：

脊髄刺激による誘発電位（SCEP）についてComputer simulationの結果や実際に計測された波形変化と神経線維遮断率に基づいて考察した。それぞれ上行路（脊髄硬膜外電気刺激）及び下行路（経頭蓋電気刺激）によって引き起こされる脊髄誘発電位と考えられるA-SCEPとD-SCEPの波形解析結果から、神経線維の遮断率の大きいComplete blockの方が、Partial blockよりもJOAスコアでは有意に重症度が高くなる傾向にあった。また、波形に反映される線維起源から圧迫による神経線維の易損性について考察すると、皮質脊髄路や錐体外路由来の線維の方が、後側索や後索の線維に比べ易損性が大きい可能性が推察された。さらに2方向からの波形解析の結果から、圧迫性頸髄症の大部分において複数椎間の脊髄圧迫の有無に関わらず症状の責任高位は殆どが単一椎間であると考えられた。

A.研究目的

脊髄の活動を誘発する場合、刺激方法によってどの部分の脊髄索路が刺激されるかということは大きく異なってくる。近年、これまで脊髄刺激法として主流であった硬膜外腔刺激法や末梢からの腓骨神経もしくは脛骨神経刺激法によるものの他に磁気や電気によって脳を刺激することで間接的に脊髄を刺激する方法が開発されてきた。そこで今回は頸部脊髄症手術中に記録することが可能な上行性脊髄誘発電位測定法と近年手技的な工夫により記録が可能となった経頭蓋電気刺激による方法の被刺激脊髄索路の相違について検討したので報告する。

B.研究方法

B-1. 脊髄刺激と経頭蓋電気刺激の電気生理学

的役割の相違に関する研究

我々はこれまでに、上行性脊髄誘発電位（Ascending spinal cord evoked potential 以下A-SCEP）を単極誘導で記録することにより脊髄症の障害高位診断を行ってきたが、これだけでは仮に伝導ブロックが複数椎間に存在しても最尾側のブロックしか診断できなかった。これを補う診断方法として経頭蓋電気刺激による下行性脊髄誘発電位（Descending spinal cord evoked potential 以下D-SCEP）があるが、これを単極誘導で導出することは、経頭蓋高電圧刺激によるアーチファクトのため困難であった。今回我々は、いくつかの工夫により、D-SCEPを安定して単極導出できるようになったので、我々のD-SCEP記録方法とその結果、及びA-SCEPとの結果を合わせて報告する。

対象

脳梗塞など明らかな中枢神経病変を認めない頸髄症症例に対して術前に誘発電位検査の内容と趣旨を説明し同意の得られた 23 症例を対象とし、平均年齢 68 (40-87) 歳であった。初回手術例が 18 例、再手術例が 5 例であった。

方法

SCEP の記録は、全例、全身麻酔下での手術中に筋弛緩剤 (臭化ベクロニウム: マスキュラックス) を併用して施行した。

刺激: D-SCEP では刺激装置は高電圧刺激装置 (D-185, Digitimer 社製) の刺激を用い、刺激部位は、松田らの方法に準じ、Cz (国際脳波標準電極配置 10-20 法) から 2cm 前方、5cm 側方を刺激点とし Cork Screw 電極 (Need to be specified) を使用して電気刺激を行った。刺激条件は、 $50 \mu s$ の矩形波、強度 200-400V、頻度 1 Hz で、左右の刺激の極性を変え 20 回ずつ行った。また A-SCEP では、カテーテル型双極電極を腰椎部または下位胸椎部の背側硬膜外腔に挿入し、 $100 \mu s$ の矩形波で、40mA、20Hz で、200 回刺激した。

記録: Neuropack MEB2200 (日本光電社製) を用いて行った。記録の関電極は、D-SCEP、A-SCEP とともに前方手術の場合は椎間板から、後方手術の場合は黄色靭帯に挿入した単極針電極を用いた。また、基準電極は単極針電極を用い、D-SCEP では術野のできるだけ尾側皮下に置き (後述)、A-SCEP では関電極と同レベルの筋肉内または術野の頭側端の皮下に置いた。

伝導ブロックの判定は、D-SCEP の場合も、A-SCEP の場合も、ブロックレベルにおける陽性電位の増大を伴う陰性電位の低下によって行った。またその 1 椎間刺激側で記録された陰

性電位の増大も参考に判定した。さらに、ブロック部位を通過したのち、陰性電位が消失しているものを Complete block とし、陰性電位が残存しているものを Partial block とし、Complete block をより重症度の高いブロックとして判定した。

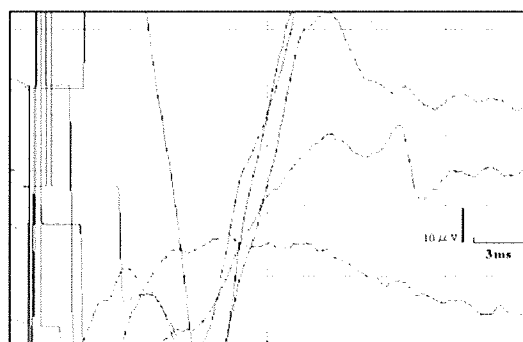
検討項目

- ① D-SCEP の単極導出法の検討
- ② C2/3 における D-SCEP の陰性波頂点潜時と年齢の関係
- ③ D-SCEP と A-SCEP における伝導ブロック程度の比較 Ds-SCEPs と As-SCEPs における伝導ブロック高位の比較

結果

結果①

D-SCEP を A-SCEP と同様に通常の感度 ($10 \mu V$ 程度) で単極導出を試みると、刺激による基線の変動が大きく出て誘発電位の導出が困難であった (Fig. B-1-1)。



Recording condition
Monopolar recording
Bandpass: 20Hz - 5KHz
Sensitivity: $10 \mu V/div$

Fig. B-1-1

そこでまず、増幅器の感度を低く設定（100 μV 程度）した状態で加算平均して記録した（Fig. B-1-2）。

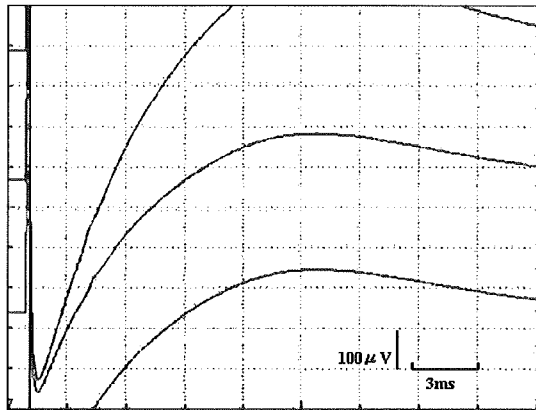


Fig. B-1-2

次に、刺激の極性を変えて同じ回数だけ刺激することにより、基線の変位を最小限にすることができた（Fig. B-1-3）。

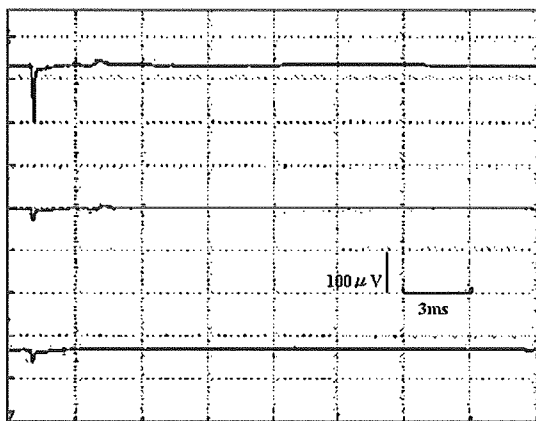


Fig. B-1-3

そして加算平均終了後、増幅器の感度を 100 μV から 10-20 μV へ高めることにより、下行性の波を読み取ることが可能となった（Fig. B-1-4）。

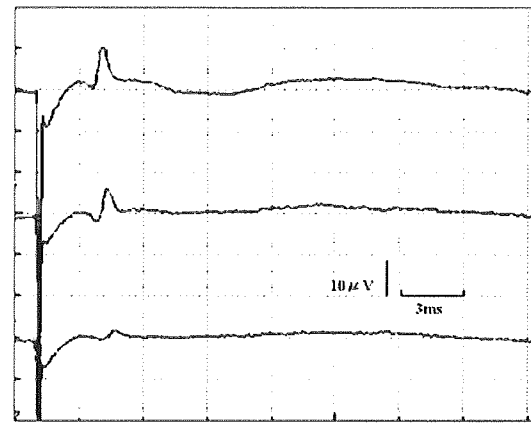
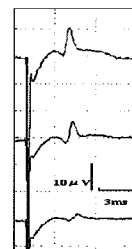
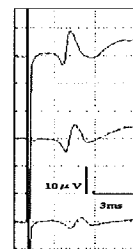


Fig. B-1-4

さらに基準電極（単極針）の位置を変えて、記録波形を比較した。基準電極を関電極と同レベルの筋肉内に置いて記録したもの（Fig. B-1-5 左）と、全ての基準電極を術野のできるだけ尾側の皮下に、共通に設置したもの（Fig. B-1-5 右）とを比較すると、後者の方が初期の基線が安定し、初期陽性波の波形解析に有利であると考えられた。



Muscle at the same level of recording electrode



The skin caudal to the operative site

Fig. B-1-5

結果②

D-SCEP の、C2/3 における陰性電位の頂点潜時と年齢との関係を調査すると、潜時は年齢と有意な正の相関を呈し（ $r=0.44$, $P<0.05$ スピアマン順位相関係数検定）、運動路の中樞伝導速度は加齢により低下する傾向が見られた（Fig. B-1-6）。

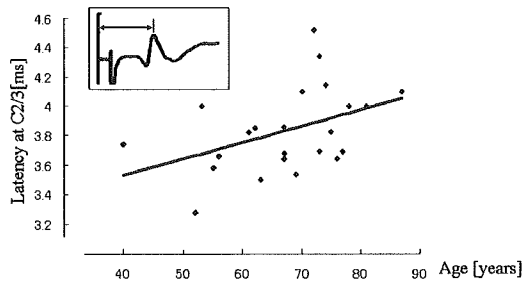


Fig. B-1-6

結果③

D-SCEPとA-SCEPで伝導ブロック程度に差がなかった症例は15例であり、ともにComplete blockと診断されたものが4例、両方でPartial blockと診断されたものが10例、両方で明らかなblock(-)と診断されたものが1例であった。一方、両者で伝導ブロック程度に差がみられた症例は8例で、A-SCEPではPartial blockであったがD-SCEPではComplete blockと診断されたものが6例、A-SCEPではblock(-)であったがD-SCEPではPartial blockと診断されたものが2例であり、D-SCEPの方がより重度の伝導ブロックを示す傾向にあった(McNemar χ^2 検定、 $P < 0.05$) (Table B-1)。

		D-SCEPs		
		Complete block	Partial block	block (-)
A-SCEPs	Complete block	4	-	-
	Partial block	6	10	-
	Block (-)	-	2	1

MacNemar χ^2 Analysis $P < 0.05$

Table B-1

結果④

D-SCEPとA-SCEP、いずれかの電位により伝導ブロックが認められた22例中21例におい

て、伝導ブロック高位について検討した。D-SCEPとA-SCEPは1症例においてのみ異なる高位で伝導ブロックを呈したが、その他の症例では伝導ブロックは単一高位のみに認められた。(Fig. B-1-7)。

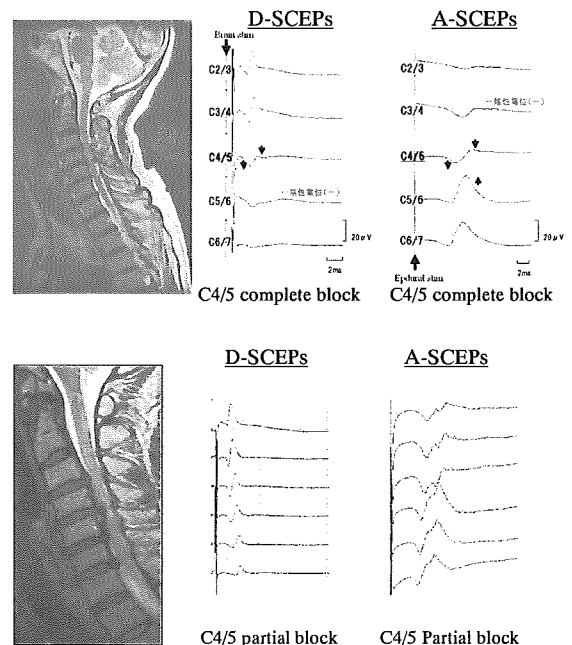


Fig. B-1-7

B-2. 脊髄誘発電位の起源に関する研究

圧迫性頸髄症は、感覚・運動系の様々な症状をもとに、画像上における脊髄の圧迫を根拠として診断されているが、その症状の重症度は必ずしも個々の脊髄圧迫の強さに比例しないことが知られている。このような頸髄症の背景には単なる脊髄の圧迫ではなく、脊髄内の神経細胞体や索路に障害が生じており、そのニューロンの機能障害が症状の重症度に関与しているためであると考えられる。電気生理学的検査の1つである脊髄誘発電位 (spinal cord evoked potential 以下: SCEP) は、脊髄神経線維の伝導ブロックを同定することができる検査法で

あり、この伝導ブロックの病態の解明が頸髄症の病態の推察につながるものと考えられる。本稿では、脊髄誘発電位の解釈をComputer simulationの結果をもとに概説したうえで、実際の頸髄症手術症例に対し、それぞれ感覚路及び運動路のモニターと考えられる上行性及び下行性脊髄誘発電位を術中に記録し、その伝導ブロックの有無やその程度と臨床症状の関係を調査し、それらの電位の起源と脊髄横断面から頸髄症の病態について検証を行った。

B-2.1. 脊髄誘発電位の種類と伝導ブロック

1) 上行性脊髄誘発電位 (Ascending spinal cord evoked potential 以下A-SCEP)

A-SCEPには末梢神経刺激-脊髄記録と、脊髄刺激-脊髄記録があり、我々の施設では主に後者の方法に近く、脊髄円錐部または馬尾刺激を行い、頸椎椎間レベルで上行性の波形を記録することによりその伝導ブロックを同定している。基本波形は通常2つの陰性棘波として記録され、潜時の早い第一電位は脊髄後側索浅部、遅い方の第二電位は主に後索を伝導する電位であると考えられている。ただし、刺激強度を非常に強めた場合は、これらの索路以外の線維に由来する波形が含まれることも知られている。

2) 下行性脊髄誘発電位 (Descending spinal cord evoked potential 以下D-SCEP)

D-SCEPには大脳刺激-脊髄記録によるものと、脊髄刺激-脊髄記録があるが、我々の施設では、経頭蓋的に高電圧電気刺激を行い、頸椎椎間レベルでの記録によりD-SCEPを施行している。刺激部位は大脳皮質運動野付近の頭蓋から行っているが、記録される電位起源についてはその伝導速度から皮質脊髄路以外にも錐体外路系が含まれることが示唆されている。

3) Computer simulationによる伝導ブロックの波形解析

Solid angle approximation theoryに基づき、単一の神経インパルスによって生じる電位をComputer simulationし、さらにその電位を背側脊髄小脳路の線維径の分布に従ってsummationすることで、脊髄刺激-脊髄記録によるSCEPの第一電位をComputer simulationした (Fig. B-2-1, Fig. B-2-2)。

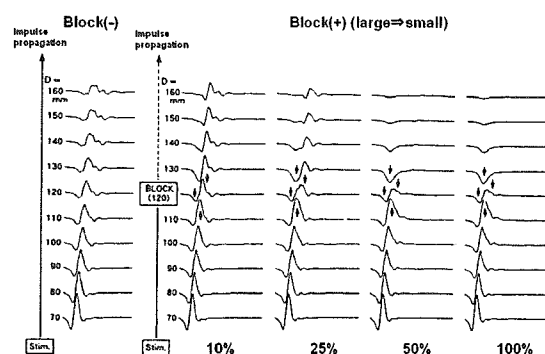


Fig. B-2-1

大径線維から順次、伝導遮断を行っていくと (図1)、10%程度の伝導遮断では、遮断直前の波形において初期陰性電位の振幅増大 (augmentation) がみられ、遮断部位においては遮断直前のものと比較して初期陽性電位が大きくなり、陰性電位の低下がみられる (図中矢印参照)。さらに大径線維を50%伝導遮断すると、波形変化はより顕著となり、遮断直前の波形で初期陰性電位の振幅増大と、遮断部位における初期陽性電位の増大、陰性電位の低下がみられ、遮断部位より遠位ではKilled-end potential (陰性電位の消失) を認めるようになる。このComputer simulationからは、陰性電位の消失が伝導遮断部位を特定するのではなく、伝播していく波形の初期陽性電位と初期陰性電位に注目すると、遮断部位においては遮断部位直前の波形と比較して、初期陽性電位の増大

と、初期陰性電位の低下が生じており、この波形変化部位が伝導遮断部位であると理解される。

また、小径線維から伝導遮断を行っていくと (Fig. B-2-2)、0%から約60%の伝導遮断では明らかな波形変化はないが、75%になると伝導遮断部位より遠位での陰性電位及び、終末期陽性相の振幅増大がみられている。さらに伝導遮断される線維の数が85%を超えると陰性電位は急速に減少し、Killed-end potentialのような波形となってくるものの、98%遮断でも伝導遮断部位から少し遠位の地点で再び陰性電位が認められている。さらに100%遮断ではそれらの陰性電位は消失し、Killed-end potentialが認められている。

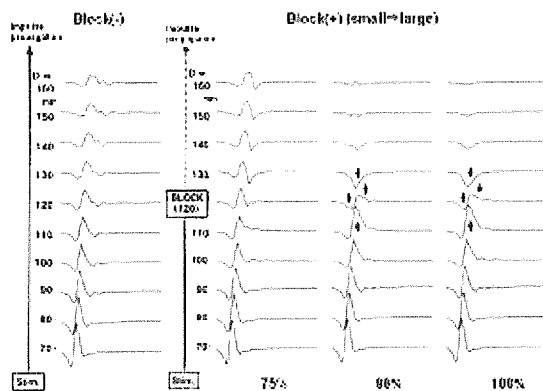


Fig. B-2-2

4) 頸髄症における伝導ブロックの波形解析

Computer simulationの波形解析の結果から、伝導ブロックの判定は、A-SCEPの場合もD-SCEPの場合も、伝導ブロック部位における陽性電位の増大を伴う陰性電位の低下を基準とした。またその1椎間刺激側で記録された陰性電位の増大も参考に判定した。さらに誘発電位の波形の種類について、ブロック部位を通過した後、陰性電位が残存しているものをPartial block、陰性電位が消失しているものをComplete blockと

判定した。これは、電位に反映される脊髄神経線維が部分的に遮断されたという意味や、完全に遮断されているという意味ではなく、神経線維の遮断率が異なることにより、遮断部位より遠位の陰性電位がどう変化しているかについて便宜的に用語を定義したものである (Fig. B-2-3)。

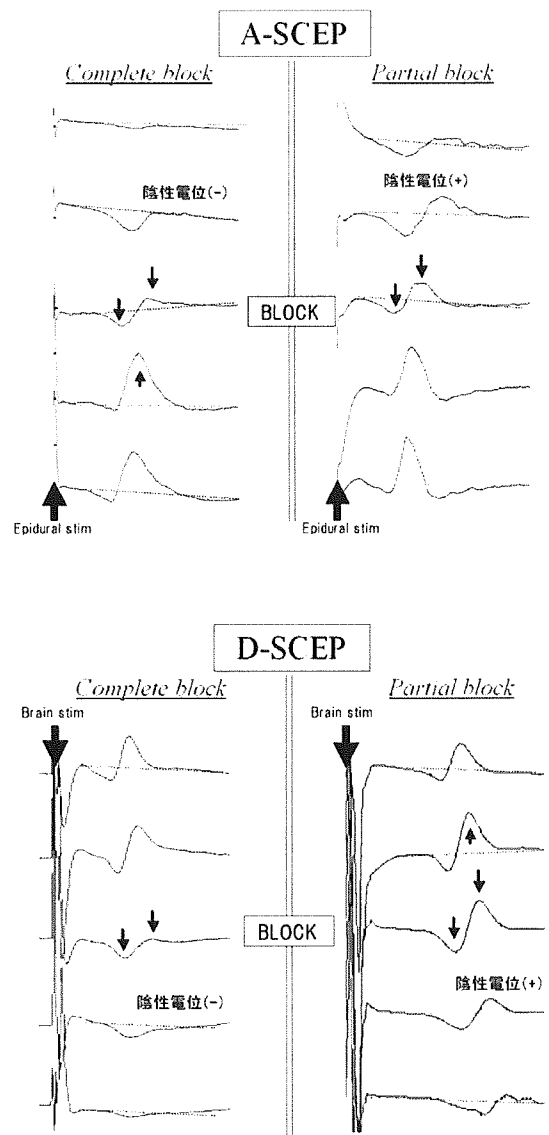


Fig. B-2-3

B-2.2. 頸髄症症例における脊髄誘発電位と伝導ブロックの関係

2002年から2005年までに施行された頸髄症手術症例のうち、術中SCEP検査にて伝導ブロックと判定された63例を対象とした。これら

の症例のうち、2003年まではA-SCEPのみを記録していたが、2004年からはA-SCEP及びD-SCEPを併せて記録し、それらの波形解析を行った。その波形解析と臨床所見から伝導ブロック意義や臨床症状の関係を検討したうえで、頸髄症の病態を考察した。

1. 方法

SCEPの記録は、全例、全身麻酔下での手術中に筋弛緩剤（臭化ベクロニウム：マスキュラックス®）を併用して施行した。

1. 刺激：D-SCEPでは刺激装置は高電圧刺激装置（D-185, Digitimer社製）の刺激を用い、刺激部位は、Cz（国際脳波標準電極配置10-20法）から2cm前方、5cm側方を刺激点としCork Screw電極を使用して電気刺激を行った。刺激条件は、50 μ sの矩形波、強度200-400V、頻度1Hzで、左右の刺激の極性を変え20回ずつ行った。またA-SCEPでは、カテーテル型双極電極を腰椎部または下位胸椎部の背側硬膜外腔に挿入し、100 μ sの矩形波で、40mA、20Hzで、200回刺激した。

2. 記録：Neuropack MEB2200（日本光電社製）を用いて行った。記録の関電極は、D-SCEP、A-SCEPともに前方手術の場合は椎間板から、後方手術の場合は黄色靭帯に挿入した単極針電極を用いた。また、基準電極は単極針電極を用い、D-SCEPでは術野のできるだけ尾側皮下に置き、A-SCEPでは、関電極と同レベルの筋肉内または術野の頭側端の皮下に置いた。

2. 検討項目

1. 伝導ブロック程度（Partial block vs Complete block）と臨床症状の関係
全症例のA-SCEP及びD-SCEPの波形からPartial blockまたはComplete blockと判定されたものの術前JOAスコアをそれぞれ総点

（17点満点）で比較検討した。

2. 各症例におけるA-SCEPとD-SCEPの伝導ブロック程度（Partial block vs Complete block）

A-SCEP及びD-SCEP、両方の波形を記録した35例において、それぞれPartial blockまたはComplete blockと判定したものの数を比較検討した。

3. A-SCEPとD-SCEPにおける伝導ブロック高位

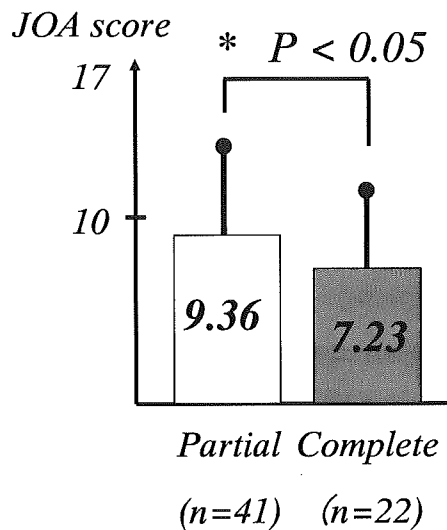
A-SCEP及びD-SCEP、両方の波形を記録した35症例において、多椎間の脊髄圧迫の有無に関わらず、伝導ブロックが単一レベルに特定されるのか否かを検討した。

3. 結果

1) 伝導ブロック程度（Partial block vs Complete block）と臨床症状の関係

A-SCEPでは、伝導ブロックと判定された63例のうち、Partial blockが41例、Complete blockが22例であった。これらの伝導ブロック程度から臨床症状の重症度について頸髄症JOAスコア（17点満点）で比較すると、Partial block群では9.36 \pm 3.69点、Complete block群では7.23 \pm 3.47点であり、Complete blockと判定された症例群はPartial blockと判定された症例群に比べて有意に点数が低く（ $P<0.05$ 、Mann-Whitney U 検定）、重症度が高い傾向が見られた。またD-SCEPでは、伝導ブロックと判定された38例のうち、Partial blockが22例、Complete blockが18例であった。同様にこれらを頸髄症JOAスコアで比較すると、Partial block群では9.52 \pm 3.51点、Complete block群では6.86 \pm 3.26点であり、Complete blockと判定された症例群において有意に点数が低く（ $P<0.05$ ）、重症度が高い傾向が見られた（Fig. B-2-4）。

A-SCEP



D-SCEP

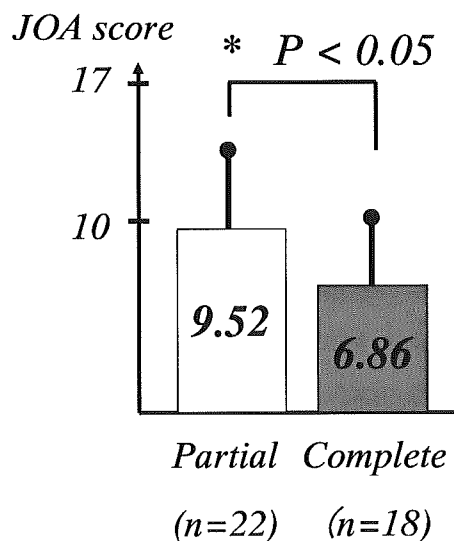


Fig. B-2-4

2) A-SCEPとD-SCEPにおける伝導ブロック程度 (Partial block vs Complete block) の比較

2004年以降に記録したA-SCEP及びD-SCEPのいずれかで伝導ブロックと判定された38例において、硬膜外刺激電極の挿入困難によりA-SCEP記録不能が3例あり、残りの35例についてA-SCEP及びD-SCEPの伝導ブロック程度を比較した。A-SCEPでは、Partial blockが23例、Complete blockが9例であり、伝導ブロック(-)が3例であった。一方、D-SCEPではPartial blockが18例、Complete blockが17例であった。A-SCEPとD-SCEPで伝導ブロック程度に差がなかった症例は22例であり、ともにComplete blockと判定されたものが8例、両方でPartial blockと診断されたものが14例であった。一方、両方で伝導ブロック程度に差がみられた症例は13例あった。伝導ブロック程度の大きさを線維遮断率からComplete block > Partial block > 伝導ブロック(-)と考えると、線維遮断率がA-SCEP > D-SCEPは1例(A-SCEP: Complete block、D-SCEP: Partial blockが1例)であったのに対して、A-SCEP < D-SCEPは12例(A-SCEP: Partial block、D-SCEP: Complete blockが9例、A-SCEP: 伝導ブロック(-)、D-SCEP: Partial blockが3例)であり、D-SCEPの方がより遮断率の大きい伝導ブロックを示す傾向にあった。

3) A-SCEPとD-SCEPにおける伝導ブロック高位の比較

A-SCEP及びD-SCEP、両方の波形を記録した35症例において伝導ブロック高位について検討した。D-SCEPとA-SCEPは1症例においてのみ異なる高位で伝導ブロックを呈したが、その他の症例では、MRI画像上に見られた多椎間

の脊髄圧迫の有無に関わらず、伝導ブロックは単一高位のみに認められた。

D. 考察

脊髄誘発電位は、画像検査では知り得ない様々な脊髄機能を調べることができる有用な検査法であるが、経頭蓋電気刺激によるD-SCEPを頸椎部において単極誘導で記録することは刺激のアーチファクトに妨げられこれまで困難であった。これが可能となったポイントは、①電位記録時には低感度で加算平均し、その後に感度を上げることのできる記録装置を用いること。②基線の変位を小さくするために、経頭蓋電気刺激の極性を変えて刺激すること。③基準電極を術野のできるだけ尾側に設置することなどである。

結果②では、D-SCEPのC2/3レベルまでの伝導時間が年齢と正の相関を示すことを明らかにした。加齢による末梢神経伝導速度の低下はよく知られており、その要因となっている形態学的変化も明らかにされている。脊髄に関しても加齢による退行変性が形態学的に示されており、今回の我々の結果は、中枢神経系においても末梢神経と同様に、加齢による退行変性が神経伝導速度の低下を伴うことを明らかにしたものと考えられる。

結果③ではD-SCEPの方がA-SCEPよりも重度の伝導障害を呈する傾向がみられた。A-SCEPの起源は主に後索、後側索の感覚路が、またD-SCEPの起源は主に側索の運動路と考えられている。従って、圧迫性頸髄症では後索や後側索よりも側索の方が障害されやすい可能性を示唆していると考えられた。

結果④では、1例を除き、主たる伝導ブロック

は1椎間のみに認められたことから、圧迫性頸髄症の大部分において責任高位は単一椎間であると考えられた。従って、例えば高齢者の圧迫性頸髄症において、MRI上、多椎間に圧迫所見が認められてもその多くは無症候性である可能性が高く、そのために以前の我々の報告で、単椎間前方手術の成績が広範囲椎弓形成術と同等であったと考えられる。言い換えると、多椎間脊髄圧迫の症例における脊髄症は、個々の圧迫椎間での脊髄障害の総和として発症するものではないものと考えられる。しかし、厳密には上肢由来の後索線維（楔状束）や、温痛覚線維を含む脊髄視床路、さらには灰白質障害もD-SCEPやA-SCEPによる診断の範囲外であることを認識しておかなければならない。

D-2. SCEPからみた頸髄症の病態の考察

SCEPは、画像検査では知り得ない脊髄機能を探ることができる有用な検査法であると考えられる。まずSCEPの波形解析に関しては、初期の陽性電位・陰性電位を対象としているため、主に脊髄索路の中でも伝導速度の速い大径線維の状態を反映しているものと考えられる。このことは脊髄誘発電位のComputer simulationを用いた波形解析の結果からみても、脊髄索路の中でも小径線維よりも大径線維の障害により、波形変化が生じやすいことで裏づけられているものと考えられる。またこれらの基礎的データに基づき、SCEPに反映されている線維障害数が実際に臨床症状に影響するかについて検討したところ、A-SCEP及びD-SCEP両方の波形において、神経線維の遮断率の大きいComplete blockの方が、Partial blockよりもJOAスコアでは有意に重症度が高くなることが示唆された。従って、SCEPは主に脊髄内大径線維の遮断率を反映するものであり、全ての伝導