

新規脊髄誘発電位測定法の開発

－微小電極を用いた複数点同時測定法－

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

脊髄誘発電位の測定は客観的かつリアルタイムに機能評価が可能な方法として様々な技術が開発され広く用いられている。誘発電位測定の中で、硬膜外腔あるいはクモ膜下腔での脊髄誘発電位 spinal cord evoked potential (SCEP) の測定は他の体性感覚誘発電位や運動誘発電位の測定に比べ大きな振幅が安定して得られ、麻酔や血圧、局所血流の変化の影響が少なく、そのため CSEP や CMEP 測定で十分な信号が得られない時にも、脊髄機能に関するより多くの細かな情報を得ることが出来る重要な方法である。

しかし、その SCEP 測定において解決すべき問題点として、電極設置位置のわずかな違いにより得られる振幅が大きく異なる点や、測定中の電極と脊髄間の動きにより波型の変化が生じたり、電極が外れたりすることにより安定した測定が出来ない点が指摘されている。これらの問題点を解決するためには、脊髄同一高位で広範囲から複数点同時測定を可能とする微小サイズの電極を複数有し、脊髄との安定した接触を保てる柔軟性と脊髄・硬膜に全く損傷を及ぼさない軽量さと生体安全性を持つ新規の電極の開発が必要であると考えた。本研究の目的は、1) 上記の特徴を有する新規微小電極の開発、2) ラットを用いてその電極の基本性能の確認、3) 従来型電極との比較による有用性を証明することである。

【材料と方法】

1) 新規微小電極（シート電極）の作成

微細電極ラインを持つ新しい電極作成には、精密電子機器の配線に用いられている、ポリイミドを基板にした flexible printed circuits (FPC) 作成技術を用いた。この基板と配線はごく薄いフィルム状の絶縁体上に薄い導体を形成した構造であり、柔軟性に優れ、変形した場合でも電気的特性が維持されるという特長を持つ。

2) 正常脊髄での SCEP 測定

5 匹の雌 Wistar ラット (200~250g) を用い実験を行った。マスクを通し 3% イソフルレン吸入麻酔をかけ、温度制御加温パッド上で体温をおよそ 37 度に維持した。顕微鏡下にて第 7 - 9 胸椎の椎弓切除によって硬膜を露出し、大腿骨に沿った皮膚切開により両側坐骨神経を露出させた。坐骨神経をステンレスフック状双極電極を用い刺激した。刺激条件は 0.1ms 矩形波、頻度は 5Hz、強度は第一陽性波に対する最大上刺激とした。SCEP 記録のための探查電極として開発した新規微小電極（シート電極）を第 8 胸椎レベル脊髄背側の硬膜外に置いた。

電極の先端は脊髄背側表面に沿うようにカーブさせてカットし、露出した金属ライン部の先端のみを硬膜表面に接触させた。基準電極として 2 本のステンレス針電極を第 8 胸椎の両側横突起に置いた。SCEP の測定条件は周波数帯域 20 - 3000Hz、100 回の加算平均とした。同一脊髄高位から計 8 点の SCEP を記録したが、まず 4 点を同時に測定し、その後簡易な配線変換により次の 4 点を測定した。接地電極には Ag/AgCl 円板電極を刺激電極と探查電極の間の皮下に設置した。

3) 従来型電極との比較

シート電極と従来型電極との比較を、測定値の変動と電位検出能について行った。従来型電極として銀球電極を使用し、T8 脊髄背側面から測定した。

測定値の変動の検討では、シート電極で得られた振幅と銀球電極で得られた振幅の Coefficient of Variation (C.V.; %, 標準偏差/平均値×100) を比較した。シート電極では 8 つあるライン電極の中で最大の振幅が得られたラインの値を採用した。同一個体の左右坐骨神経刺激各 5 回から得られる C.V. の平均値を算出した。

振幅の大きさの比較では、シート電極で最大の振幅が得られた電極ラインの値と銀球電極での値を比較した。同一個体での左右各 5 回計 10 回の計測値の平均値を比較した。

【結果】

1. 新規電極の作成

ポリイミド基板上に Au コートされた Cu ラインを作成した。先端部は幅 3mm 厚さ 15 μm の柔軟なポリイミドフィルムにライン幅 80 μm , ラインピッチ 160 μm の Cu 電極ライン (Au コーティング) 16 本を作成した。

2. SCEP 複数同時測定

新規シート電極 16 本の電極ラインのうち、1 本おきに 8 本のラインから測定を行った。得られた SCEP 波のうち最初に現れる陽性波 (P1) の振幅を測定した。8 点から得られた波形の P1 は、全ての動物で正中の刺激側寄りで最大の振幅をもち、両端に行くほど徐々に振幅は小さくなった。

坐骨神経刺激で最大の電位が得られた電極ラインでの平均値は 53.5 μV で、両端ほど小さくなり、最小の電位が得られたラインの平均値は 22.8 μV であり約 2.4 倍の違いがあった。

3. 従来型電極との比較

シート電極と銀球電極から得られた SCEP の P1 の振幅についての C.V.×100 (%) はシート電極が 9.4%, 銀球電極が 17.5%, とシート電極の方が小さく、シート電極の測定誤差が銀球電極と比較して半分近くも小さいことがわかった。振幅の平均はシート電極が 53.5 μV , 銀球電極が 45.3 μV でシート電極の方が有意に大きく ($p<0.05$), シート電極の方がより鋭敏に SCEP を測定可能であった。

【考察】

今回、精密電子機器に頻繁に使用されている FPC の技術を利用することによって、微小・軽量、高密度配線で、柔軟な新しいシート電極の作成に成功した。このシート電極を用いてラット正常脊髄 T8 レベルでの、坐骨神経刺激による脊髄背側硬膜上での SCEP 測定を行った。本シート電極は、高密度に複数の電極を有しているのも関わらず、各電極から独立した電位を安定して測定することが可能であり、同時に同一高位複数点の簡便な SCEP 測定が実現可能となった。また、同一高位でも電極位置により明らかに振幅の異なる波形が得られた。P1 の振幅が最大となるのは正中の刺激側寄り、つまり同側の脊髄後索上であり、外側が最も小さかった。この結果は、坐骨神経の上行性直接線維は主に同側の脊髄後索を上行するという過去の報告からも妥当な結果である。本結果は、正確な SCEP 測定には、電位の局在を考慮することが重要であることを示している。

また従来型の銀玉電極との比較においては、シート電極の方が測定値誤差が小さく、有意に大きな振幅が得られ、電位検出能に優れていた。

臨床において術中脊髄モニタリングは必須であり SCEP 測定は頻用されている。正確な SCEP 測定のためには、電位の解剖学的起源を考慮して適切な部位で測定するべきであり、電位の局在を考慮することが重要である。この新しい電極を臨床応用することで、より正確な測定が可能となり、安全な脊髄手術に寄与できる可能性が高い。

【結論】

- ・ 精密電子機器に用いられている技術を応用し、ラット SCEP を複数点同時測定可能で、軽量・柔軟な新規微小シート電極を開発することに成功した。
- ・ 正確な SCEP 測定には電極の設置位置を考慮することが重要であり、複数点同時測定可

能なこの電極は SCEP 測定に有用であった。

- ・ この電極は従来型の銀球電極よりも SCEP 測定に際し，測定誤差が小さく，電位検出能も優れていた。
- ・ 新規シート電極は，基礎実験だけでなく，臨床応用にも有用である可能性がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 三 浪 明 男

副 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

新規脊髄誘発電位測定法の開発

－微小電極を用いた複数点同時測定法－

本研究において、現在の脊髄誘発電位（以下 SCEP）測定方法が抱えている問題点を克服するために精密電子機器に用いられている技術を応用し、軽量・柔軟な新規微小シート電極を開発した。その電極はラット脊髄において SCEP を同一高位から複数点同時測定可能であり、さらに同一高位でも電極の位置により明らかに振幅の異なる波型が得られた。この結果は正確な SCEP 測定には電極の設置位置を考慮することが重要であることを示しており、この電極が SCEP 測定に有用であった。続いて従来型の銀球電極と測定誤差と電位検出能を比較した。その結果、本研究のシート電極の方が、測定誤差が小さくかつ有意に大きな振幅が得られ電位検出能が優れていた。本シート電極は正確な SCEP 測定やあるいは刺激電極として、基礎実験や臨床応用にも有用な可能性があることが示された。

審査にあたり、副査の藤堂省教授は今回の電極作成の発想理由と、この電極を用いた他の実験モデルについての質問をした。申請者は①臨床の場合において、術中脊髄モニタリングは必須の方法であるが現在の方法ではまだ十分な評価が出来ていない場合があるため、より感度の高い方法の開発が望まれている。②基礎実験では現在多くの脊髄再生実験が行われているが、その評価法が重要でありその一つとして正確な SCEP が必要とされている。これまでの方法より正確な測定を行うために本電極を作成した、と発想理由を回答した。他の実験モデルとしては頭蓋上から刺激を行う方法を試したがデータとしてまとめるまでには至らなかったことと、他にも大動脈クランプなどの虚血モデルなども考えられると回答した。

次に副査の安田和則教授は、今回のシート電極の重さと電極と脊髄の接触性について、さらに電極の至適数は実験モデルや臨床応用の場合はどの程度と考えるかと質問した。申請者は重さは 0.085mg/mm^2 であり、これまでのシリコンベースの電極と比較すると約 1/10 の重さであり、軽量で安全であると回答した。接触性については本電極は脊髄に接触させると例えば呼吸性の変動があっても変形する柔軟性があり常に安定した接触を保つことができ、かつ先端幅全体が脊髄に適合して接触するために、最初から脊髄の丸みに合わせて電極の先端を湾曲させて cut したものをを使用することにより全体がなるべく均等に接触するようになっていると回答した。至適電極数については今回の実験でも実際には電極自体には 16 本の電極ラインがあり、それを用いて測定したが、現段階では十分なデータ分析が

進んでおらず 8 点でのデータを採用したという経緯を説明し、現状では至適数がどの位であるかは不明であると回答した。臨床応用でヒトに用いる場合には、単純に数の問題ではなく、なるべく広い範囲から測定することが重要であり、後面だけではなく側面にも設置することも可能なのではないかと考えると回答した。

最後に主査の三浪明男教授が、まず整形外科分野では側彎症の手術時などのモニタリングに誘発電位測定技術は不可欠なものであること、また基礎実験の分野でも脊髄再生後の機能評価をとして重要であることを述べた。次いで電極が接触しやすい正中部位が単に大きく測定できたという可能性はないかということと、この電極を刺激電極として用いて四肢末梢で信号を拾うことなどは可能かと質問した。申請者は今回のデータを取るまでにはいくつかの方法で刺激を行い、条件によると全ての大きさがほとんどかわらないこともあった。しかし坐骨神経を刺激することにより今回の結果が得られたので、解剖学的に考えても妥当な結果であると考えていると回答した。刺激電極として用いることは充分可能だと考えるが、現段階ではまだ刺激電極として使用したデータはないと回答した。

この論文は、より正確で鋭敏な新しい脊髄誘発電位の測定法として評価され、今後の臨床応用や基礎実験での応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。