

transfusion-associated acute lung injury.  
J Clin Invest 2006;116:1615-1623

5. Seeger W, Schneider U, Kreuzler B et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. Blood 1990;76:1438-1444
6. Sachs UJH, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. Transfusion 2011; 117: 669-677.
7. Sakagawa H, Miyazaki T, Fujihara M et al. Generation of inflammatory cytokines and chemokines from peripheral blood mononuclear cells by HLA Class II antibody-containing plasma unit that was associated with severe nonhemolytic transfusion reactions. Transfusion 2007;47:154-161.
8. Wakamoto S, Fujihara M, Takahashi D et al. Enhancement of endothelial permeability with peripheral blood mononuclear cells in the presence of HLA Class II antibody that was associated with transfusion-related acute lung injury. Transfusion 2011;51:993-1001.
9. 倉田義之, 清水勝, 岡崎 仁. 免疫学的機序による非溶血性副作用頻度実態調査報告. 日本輸血・細胞治療学会雑誌2007;53:43-46
10. Azuma H, Hirayama J, Akino M et al. Platelet additive solution-Electrolytes. Transfu Aphere Sci 2011;44: 277-281.
11. Hirayama J, Azuma H, Fujihara M et al. Storage of platelets in a novel additive solution (M-sol), which is prepared by mixing solutions approved for clinical use that are not especially for platelet storage. Transfusion 2007; 47:960-965.
12. Azuma H, Hirayama J, Akino M et al. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). Transfusion 2009;49:214-218
13. Azuma H, Yamaguchi M, Takahashi D et al. Elevated  $Ca^{2+}$  influx-inducing activity toward mast cells in pretransfusion sera from patients who developed transfusion-related adverse reactions. Transfusion 2009, 49: 1754-1761

## 覚醒下で行う 脳神経外科手術の意義

札幌医科大学医学部 脳神経外科学講座

教授 三國 信啓



三國教授

### はじめに

覚醒下脳神経外科手術は「脳の手術を安全に行う」ことが第一の目的である。筆者が脳神経外科医になったころには日本では行われていなかったが、2013年に日本脳神経外科学会・日本麻酔科学会・日本神経心理学会が承認するガイドラインが作成され保険収載の適応となり、最新の脳神経外科手術方法として確立された。また、メタアナリシスの結果、手術中の脳電気刺激はグリオーマ手術での安全性と効果に有用であることが報告された。覚醒下脳神経外科手術は脳神経外科医師以外に麻酔科・神経心理・脳波技師などの多くのスタッフが必要となり、現状では大きな施設でしか対応できない。著者は2003年から本手術を行ってきたので、現時点での意義と問題点について述べる。

### 覚醒下脳神経外科手術とは

覚醒下脳神経外科手術は、話す、手足を動かす、計算する、等の脳機能(図1)を手術中にモニタリングし、「安全」に脳神経外科の手術を行う方法である。摘出率が治療効果に相関する脳腫瘍の摘出において、日本では10年ほど前から徐々に普及してきた。多くの論文発表に基づいてガイドラインが作成され、保険収載が行われてその適応が確立したのは今年(2015年)である。

1886年Sir Victor Horsleyが焦点診断のために皮質電気刺激を用いて行ったてんかんの治療が近代脳神経外科手術での覚醒下手術の最初の記載である<sup>1)</sup>。その後てんかん治療での報告が散見されるの

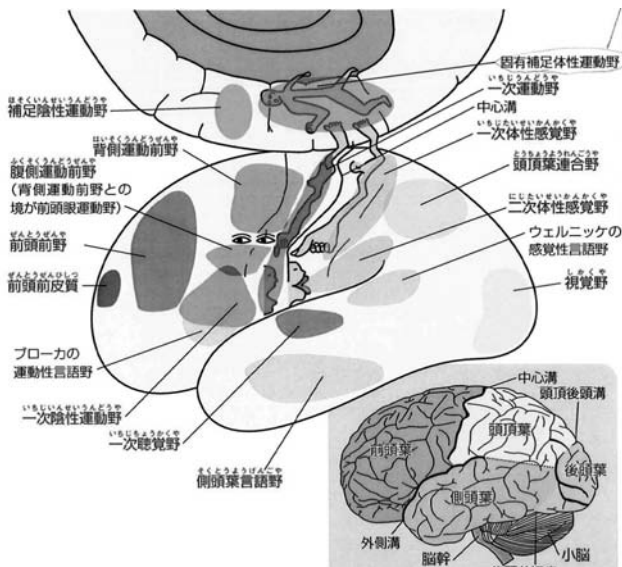


図1：脳皮質の機能局在

みであったが、1950年台になってコデインなどの鎮静剤を鎮痛剤に適宜組み合わせることにより全身麻酔から必要なときだけ覚醒状態に変更できるようになると、Penfieldらは電気刺激による部位別運動感覚支配領域をてんかん外科手術において詳細に報告した<sup>2)</sup>。その機能局在はBrodmannが報告した大脳皮質の細胞構築による47野の分類と綿密に関連しており、現在でも広く用いられている。1960年代には麻酔科領域でNLAが導入され気管挿管せずに覚醒下手術が可能になり脳腫瘍摘出にも導入されていく一方で、てんかん外科領域では硬膜下電極留置後に病棟で十分な検査時間をとって焦点診断および脳機能診断を行った後に全身麻酔で焦点切除を行なう手法が主流となっていく<sup>3)</sup>。

覚醒下開頭手術が全世界に普及してきたのは1990年プロポフォルによる静脈麻酔が可能になって麻酔科管理が安全に行えるようになってからである。脳機能イメージングやニューロナビゲーションをはじめとした手術支援器機の進歩も伴い、脳機能局在を提示したMRI上で術中脳電気刺激部位を確認しながら病変摘出する覚醒下手術手技の安全性と臨床的有用性がここ数十年の間に確立されつつある。

日本ではAwake Surgery 研究会（嘉山孝正会長）が2002年に設立されてから本格的に普及が始まった。本手術は脳神経外科医が単独で行う手術ではなく、麻酔科医、言語・高次脳機能研究者、リハビリ担当者が術前術後にも関わるチーム医療との位置付けで、2012年に著者が本研究会会長を務めた年に英文ガイドラインが出版された<sup>4)</sup>。その後研究会から学会となり、麻酔科および脳神経外科専門医が講習会に受講すること等を要件として2015年に保険診療として覚醒下手術加算が認められた。

## 現代覚醒下手術の実際（図2）

現在の覚醒下脳神経外科手術では言語、随意的運動・体性感覚、視覚や頭頂葉機能を検査対象とするのが一般的である。術前には皮質脳機能局在情報としてMRIの解剖情報、脳磁図（MEG）、そして高磁場MRIによる機能的MRI（functional MRI; fMRI）、さらに拡散テンソル画像による神経線維抽出（DTI tractography）の解剖情報を評価し、それらをニューロナビゲーションに取り込む（functional neuronavigation）。術中には手術操作部位をニューロナビゲーションによって脳機能位置情報を確認しながら脳電気刺激や脳電位測定を行い、かつ神経症状を診察しながら病変摘出を行う。このように、さまざまな生理学的情報と解剖学的情報を対応させることが可能である<sup>5)</sup>。

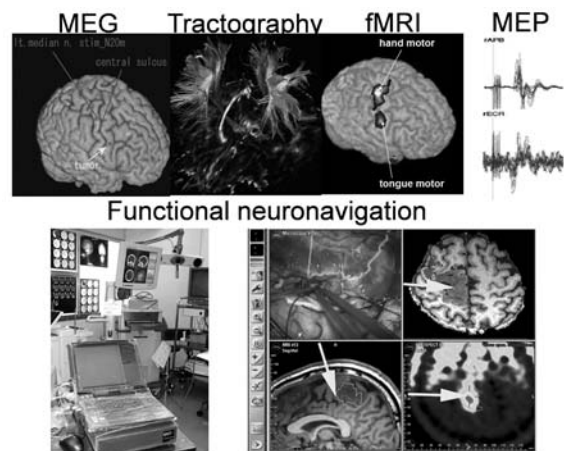


図2：覚醒下手術での神経腫瘍摘出における脳機能局在マッピング、モニタリング

## 我々の行っている覚醒下手術

著者は京都大学脳神経外科で2003年から覚醒下手術方法を取り入れた。神経内科、放射線科との共同研究において、例えば術中有用なDTI tractographyの確立<sup>6)</sup>、脳内ネットワーク診断<sup>7)</sup>、運動制御機構研究<sup>8)</sup>等、さまざまな知見を得ることができた。また、これらの知見に基づき、てんかん<sup>9)</sup>や脳腫瘍<sup>10)</sup>手術において有効かつ安全な手術方法として報告した。最近では運動誘発電位と覚醒下手術随意運動の乖離を報告し、脳動脈瘤クリッピング手術においても覚醒下手術の有用性を示唆している。

札幌医科大学脳神経外科に異動してからは神経内科、神経科学講座、放射線科、小児科、リハビリテーション科との合同カンファレンスを毎週開催して覚醒下手術の実際を術前検討している。2011年から117例の覚醒下手術を担当しており、主にはてんかんと脳腫瘍（グリオーマ）の手術である。リハビリ科が参加したことによる長所として以下2点を挙げる。第一に術前、術中、術後と一貫してSTまたはOTが同一患者のケアを行うことによって患者の安心感と信頼感が増し、外科的治療や脳腫瘍の後療法、

そしてリハビリに前向きに取り組むことができるようになった。患者が覚醒下で受ける手術中に不安感を軽減することは、手術の安全性と効率を上げることに大いに寄与する。もうひとつの長所は、覚醒下手術中に生じる神経症状を手術操作にどのように反映させるかについての考察が深くなることである。この点に関しては現在共同研究が進んでおり、結果については今後報告を予定している。脳外科手術操作に影響する重要な術中脳機能検査は脳電気刺激と覚醒下神経症状であり、それぞれにつき説明する。

覚醒下手術中の脳電気刺激では、1) けいれん発作を誘発して十分に刺激強度を上げられない偽陰性がある、2) 皮質興奮性に個体差があり15mAの刺激でも十分な陽性反応が得られない偽陰性がある、3) 条件の設定(頻度、強さ、時間)によって刺激が及ぶ範囲や促通効果が異なる、4) 脳表刺激効果は電極に直接接した皮質(脳冠)のみにしか及ばず、脳溝内の皮質の刺激によるマッピングは困難、といったことが挙げられる。脳腫瘍に対する覚醒下手術中の電気刺激による皮質白質局在は、一運動野および皮質脊髄路ではほぼ100%同定できるが、言語野およびその神経線維ではそれぞれ58、59%で同定可能と報告されている<sup>11)</sup>。脳腫瘍患者での手術成績によると、運動機能に関しては白質電気刺激を行い運動誘発電位が生じない範囲か、あるいは反応が出現すればそれ以上の摘出は中止する方法で術後運動機能障害を防ぐことができる<sup>5)</sup>。皮質電気刺激で言語障害が生じなければ脳腫瘍摘出はほぼ安全に行い得ると報告されている<sup>9)</sup>が、注意すべきは最大限の摘出が行えるかどうかである。250人のグリオーマ患者を対象として、電気刺激によって言語野が同定できればそこから1cmは腫瘍を残し、電気刺激により言語(カウンティング、呼称、音読課題)障害が生じなければその部の腫瘍は摘出する、という方針で摘出手術を行っている<sup>12)</sup>。言語野皮質が同定可能であったのは145例58%で、術後一時的言語障害は22%で出現したが永続的な言語障害の出現は1.6%にとどまった。ここで注意を要するのは、グリオーマでは摘出率が生命予後と相関し、5年生存率では特に95%か100%かの摘出率で10%以上の差が生じるため、摘出率と後遺障害の優先程度をどのように考えて摘出を行うかである。

次に覚醒下手術中の神経症状について述べる。皮質レベルでの摘出後にそのタイミングにはばらつきがあるものの機能代償は生じえるが、白質レベルでの損傷ではその代償は期待しにくい<sup>13)</sup>。覚醒下手術中の脳機能局在診断は病変を持つ患者という特殊な病態下での検査ではあるが、手術を通じてのみ観察される摘出に伴う局所症状やその機能代償について考察することが可能である。補足運動野の摘出で一過性運動障害が高率に生じることはよく知られてい

るが、摘出後数時間以降に症状が出現する<sup>14)</sup>。陰性運動野の摘出では摘出直後に一過性の巧緻運動障害を生じることが稀にある<sup>15)</sup>。

神経症状出現は病態による影響を受ける。報告によると309例の脳機能部位近傍のグリオーマ手術で、21%が手術中に神経症状の悪化を認めそのうち39%が1ヵ月後にも症状が続いている。また、手術中に神経症状の悪化がなかった場合には11%に1ヵ月後神経症状が出現している。全体で17%に術後1ヵ月後神経脱落症状の新たな出現あるいは悪化を認めているが術後3ヵ月後には全体の7%となっている<sup>16)</sup>。一方で一次運動感覚野近傍皮質てんかん焦点の摘出では、術後半数で永続的神経症状の出現が報告されている<sup>17)</sup>。

また、病変のために術前神経症状がある場合の機能局在診断はfMRI、MEG、DTI tractographyといった術前非侵襲方法では検査施行困難、あるいは病変による物理的影響のためにしばしば評価できないことがある。このような場合には術中電気刺激による機能局在診断の信頼性にも欠け、術中覚醒下での神経症状のみを評価することもある。病変と脳機能との関係によって術中神経症状は改善することも悪化することもあり、その所見から術前検査の有用性が評価できる。運動機能に関しては術前DTI tractography抽出の状態が電気刺激による局在診断と関係していた<sup>18)</sup>。

## 問題点と今後

脳神経外科の歴史の中で、覚醒下手術を通じてさまざまな病態や生理機構の解明が進み、ニューロサイエンスにおける知見も広がった。現在の覚醒下手術は、麻酔薬や医療支援機器の発達により安全かつ効果的に手術が行えるようになったと言える。一方で患者さん全員に良好な覚醒状態が得られるわけではなく、また手術中という特殊な状況下での検査は十分と言えない場合もある。このため、覚醒下状態でなくても言語のモニタリングが可能となる以下の新たな脳機能モニタリング方法を開発した。この方法では脳MRI解析および機能的電気生理学的検査(皮質皮質間誘発電位Cortico-cortical evoked potential)により解剖学的神経線維連絡の抽出を電気生理学的に検証し<sup>18)</sup>、誘発電位を術中モニタリングとして使用する<sup>19、20)</sup>。また、麻酔科や手術室スタッフが本手術方法に慣れることによって、さらに確実かつ安全に覚醒下手術を行うことが可能となる。運動誘発電位と覚醒下手術随意運動の乖離を報告し、脳動脈瘤クリッピング手術においても覚醒下手術の有用性を示唆している<sup>21)</sup>。一部の高次脳機能の評価も今後の課題と考える。

本手術を通じて多様な生理機能側面からダイナミックな脳機能システム研究が可能になり、ブレインマシンインターフェイスへの応用も始まっている

る。覚醒下手術は、脳神経外科学、麻酔科学、高次脳機能研究、リハビリテーションの融合によって運動感覚や言語だけではなく認知などの高次機能についても保護する手術方法としてさらに発展し、手術を通じてヒト脳機能診断やその機能代償機構の解明が進むと期待している。別のアプローチであるが、脊髄損傷後の運動機能回復に側坐核が重要な役割を果たしていることを報告した<sup>29)</sup>。多様な生理学的研究結果がさらに「安全かつ効果的」脳外科手術の発展につながる。脳神経外科手術ではしばしば大きな危険を伴う。その危険を少しでも少なくするために手術トレーニングを積み、個々の病態を理解し、最新の医療機器と検査を適切に使うことが求められる。

## 文 献

- Horsley V; Brain—surgery. Br. Med. J. 1886; 2: 670-5.
- Penfield W, Jasper H, Epilepsy and the functional anatomy of the human brain, Little Brown, BOSTON 1954.
- Luders H and Awad I. Conceptual considerations. In: Luder H, ed. Epilepsy surgery. New York: Raven Press, 1991, 51-62.
- Guidelines Committee of The Japan Awake Surgery Conference. The Guidelines for Awake Craniotomy. Neurologia medico-chirurgica. 2012, 52, 3
- Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al: Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during the resection of brain tumors. J Neurosurg 2007; 106: 593-8.
- Okada T, Miki Y, Kikuta K, Mikuni N, Urayama S, Fushimi Y, Yamamoto A, Mori N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K. Diffusion tensor fiber tractography for arteriovenous malformations: quantitative analyses to evaluate the corticospinal tract and optic radiation. Am J Neuroradiol 2007, 28:1107-1013.
- Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, Lapresto E, Mikuni N, Bingaman W, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Najm I, Shibasaki H, Lüders HO. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. Hum Brain Mapp. 2012, 33:2856-72.
- Takayuki Kikuchi, Riki Matsumoto, Nobuhiro Mikuni, Yohei Yokoyama, Atsuhito Matsumoto, Akio Ikeda, Hidenao Fukuyama, Susumu Miyamoto, Nobuo Hashimoto. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. Clinical Neurophysiology. 2011; 123:324-334.
- Mikuni N, Oakada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y, Urayama SI, Fukuyama H, Hashimoto N: Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor-evoked potential in a cortical dysplasia. Neuroimage 2007; 34:12-18.
- Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, Kikuta K, Takahashi JA, Nozaki K, Fukuyama H, Hashimoto N: Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during the resection of brain tumors. J Neurosurg 2007; 106:593-598.
- Mikuni N, Miyamoto S. Surgical treatment for glioma. Neurol Med Chir. Neurol Med Chir 2010; 50:720-6.
- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS: Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med 2008; 358: 18-27.
- Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. Brain. 2007; 130: 898-914.
- Duffau H, Lopes M, Denvil D, Capelle L: Delayed onset of the supplementary motor area syndrome after surgical resection of the mesial frontal lobe: a time course study using intraoperative mapping in an awake patient. Stereotact Funct Neurosurgery 2001; 76: 74-82.
- Mikuni N, Ohara S, Ikeda A, et al. Evidence for a wide distribution of negative motor areas in the perirolandic cortex. Clin Neurophysiol 2006; 117: 33-40.
- Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. Neurosurgery 2009; 64: 836-46.

17. Pondal-Sordo M, Diosy D, Téllez-Zenteno JF, et al. Epilepsy surgery involving the sensory-motor cortex. *Brain* 2006; 129: 3307-14.
18. Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al. Clinical significance of preoperative fiber-tracking to preserve the affected pyramidal tracts during the resection of brain tumors in patients with preoperative motor weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 716-21.
19. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 35:4345-61, 2014
20. Kannno A, Mikuni N. : Evaluation of Language Function under Awake Craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 55:367-73, 2015
21. Suzuki K, Mikami T, Sugino T, Masahiko W, Miyamoto S, Hashimoto N, Mikuni N. Discrepancy between voluntary movement and motor-evoked potentials in evaluation of motor function during clipping of anterior circulation aneurysms. *World Neurosurg.* 82:739-45, 2014
22. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y: Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science.* 350:98-101, 2015

## 生活習慣と健康 -人を対象とした研究から-

北海道大学大学院医学研究科  
公衆衛生学

教授 玉腰 暁子



玉腰教授

### はじめに

日本の高齢化は、世界でも類を見ないスピードで進んでいる(図1)。50年前(1965年)には6.3%であった高齢化率(65歳以上人口割合)は1985年には10.3%、2005年には20.2%と増加を続け、2014年10月1日現在では、高齢者(65歳以上)人口3,300万人、高齢化率26.0%と、4人に1人が高齢者という社会を迎えた。この増加傾向は今後も続き、2035年には33.4%、2055年には39.4%に達すると推計されている。そのため、現役世代(20-64歳人口)と高齢人口の比率は低下を続け、2010年で2.6:1、50年後の2060年には1.2:1となる<sup>1)</sup>。現在、日本人の死因は、悪性新生物、心疾患、肺炎、脳血管疾患の順である。生活環境の改善や治療法の開発などにより平均寿命は延びている(2001年から2010年に、男性1.57歳、女性1.46歳延長した)が、健康寿命(自立して生活できる期間)の延びは、それに比べやや鈍く(同男性1.02歳、女性0.97歳)、したがって介護を必要とする期間は徐々に長くなっている。そこで、介護が必要になった主な原因を見てみると、脳血管疾患、認知症、高齢による衰弱、関節疾患と続く。高齢社会のトップランナーである日本で、これらの疾患に対する有効な治療はもちろん、発生リスクの探索とそれらを減らすような取り組みを推し進めることが求められている。

疾病の発生に影響を与える生活習慣として、喫煙、飲酒、食事、睡眠・休養などが知られているが、これらの知見を得るためには、人を対象とした医学研究が必須である。疾病発生メカニズムの解明には分子・細胞・動物レベルでの実験がもちろん不可欠で