

麻酔科医はどこまで臓器保護に関与できるか？

脊髄保護に関して

飯田宏樹*

〔要旨〕 麻酔科医は脊髄保護のために、脳脊髄液圧のコントロールを含めた適正な脊髄灌流圧の維持という重要な役割を担う。脊髄血管の反応性の特徴を知ることが、脊髄循環を適正に維持するための助けとなる。また、循環作動薬の投与、虚血再灌流、血液・脳脊髄関門の破綻、低体温等が脊髄循環を修飾するため配慮が必要である。薬理的脊髄保護に加えて低体温も併用されるが、いまだ完全には解決されない臨床的な課題である。一方、短時間の先行する非致死的な虚血に引き続いて起こる、より長時間の虚血に対する抵抗性を示すプレコンディショニングと呼ばれる現象は、脊髄でも認められる。この臓器保護効果は非常に強いものであり、従来の脊髄保護法に加えて臨床への導入が期待される。

キーワード：脊髄保護、脊髄血管、脊髄血流

(日臨麻会誌 Vol.27 No.7, 599 ~ 607, 2007)

はじめに

脊髄が術中に機能障害に陥る病態には虚血・機械的損傷等さまざまな要因がある。脊髄虚血・損傷を適切なモニタリングによって早期に診断することは臨床上重要なポイントであり、モニタリングで障害がとらえられた場合には、外科医による血行再建や術式変更等の対策がなされる。麻酔科医としては、麻酔方法を含む適切なモニタリング環境を維持することに加えて、脳脊髄液圧のコントロールを含めた脊髄灌流圧の適正な維持によって脊髄局所の循環をできるかぎり良好にコントロールし、脊髄障害の発生・増悪を防ぐことが重要な役割となる。今回、主として脊髄血管(血流)とよく知られている脳血管

(血流)との類似点・相違点を含め、脊髄微小循環の維持という観点から麻酔科医が関与できる脊髄保護について整理する。また、現在行われている他の脊髄保護の現況についても言及する。

I 脊髄虚血障害の発生

大血管手術時の脊髄虚血の発生の頻度は、表1に示すように、予定手術の腹部大動脈瘤の0.2%から胸部下行大動脈や胸腹部大動脈の急性解離や破裂の手術の際の40%まで幅がある¹⁾。胸腹部の解離の存在、周術期の低血圧、長時間の大動脈遮断、脳脊髄液圧の上昇、重要な肋間動脈や腰動脈の損傷、高度な動脈硬化や糖尿病をはじめとする血管内皮障害の存在が脊髄虚血のリスクを増加させる。

*岐阜大学大学院医学研究科麻酔・疼痛制御学

著者連絡先 飯田宏樹
〒501-1194 岐阜市柳戸1-1
岐阜大学大学院医学研究科麻酔・疼痛制御学

表1 大血管手術に伴う対麻痺の発生頻度

腹部大動脈瘤	0.2%
破裂腹部大動脈瘤	2%
大動脈縮窄症	0.4%
慢性外傷性動脈瘤	<5%
急性外傷性動脈瘤	0～24%
胸部下行大動脈瘤	<10%
胸腹部大動脈瘤	10～20%
急性解離・破裂大動脈瘤	40%

〔文献1)より引用・改変〕

II 脊髄循環の特殊性²⁾

胎生期には62本の根動脈が脊髄を灌流しているが、これらの多くの動脈が胎生期に退化し、出生時には10～23本の根動脈が対の後根動脈を形成し、脊髄全域に連続して脊髄の背側1/3を灌流する。他方、出生時までには6～8本の根動脈から1本の前脊髄動脈が形成され、脊髄の腹側2/3を灌流している。前脊髄動脈と後脊髄動脈をつなぐ分枝は存在しない。

後脊髄動脈が脊髄全長にわたって連続的につながっているのに対して、前脊髄動脈は上下の連続性に乏しく、分節性に血液が供給される。前脊髄動脈における分節性の配置は個体差が大きい。前脊髄動脈は分節性に左椎骨動脈、甲状腺動脈、肋間動脈、外側仙骨動脈から供給を受けている。T2の高さより上の脊髄は3～5本の前根動脈から供給を受けており、胸髄中央は1本の、下部胸髄および腰部脊髄は大前根動脈(Adamkiewicz動脈)を含む3～5本の前根動脈から供給を受けている。大前根動脈は多くの場合、T9～T12のレベルの下行大動脈から分枝し、80%の人で左側から分枝している。動物実験モデルでは、この動脈の結紮によって70%に対麻痺が発生する。前脊髄動脈の分節性、上下の連続性がないこと、重要な脊髄栄養血管の分枝の個体差によって大動脈手術後の脊髄虚血の発生頻度の予測を困難にしている。

一方、静脈系も複雑であり、多くの静脈は神経根

に沿って脊髄外に出て、硬膜外の内椎骨静脈叢に入る。この静脈系は弁がなく硬膜外の前側方にある。この静脈叢は上部では脳の後頭・S状・脳底静脈洞に、おのおのの椎骨付近では椎骨・後肋間静脈に連結し、下部では腰静脈や仙骨静脈と梯子状に連絡網を形成しながら下大静脈や奇静脈に注ぐ。脊髄では例えば脳の矢状静脈洞のような、そのみから環流する太い静脈がなく、静脈血の採取は困難である。

III 脊髄循環の調節

脊髄は複雑な循環特性を有するため、血流は主に水素クリアランス法やマイクロスフェア法によって測定されており、灰白質が45～60ml/100g/min、白質は10～15ml/100g/minと報告されている。脳血管が血液中の二酸化炭素の濃度の変化に対して著明に反応することはよく知られている。一方、脊髄血流も脳血流と同様に二酸化炭素に対して反応するが、その感受性は報告者によって異なる。脊髄血流の動脈血二酸化炭素分圧の変化に対する感受性は0.2～1.2ml/100g/min/mmHgの範囲内にあり、脳血流のそれは1.5～2.0ml/100g/min/mmHgであるので脊髄血流の方が感受性は低いとされてきた。しかしわれわれはcranialおよびspinal window法を用いた研究で、軟膜血管の反応性は脳血管・脊髄血管とも血中二酸化炭素濃度に応じて収縮・拡張をきたし、ほぼ同様の反応性であることを報告している(図1)³⁾。また、動脈血酸素分圧に対して60mmHgまでは脊髄血流は一定であり、30～40mmHgになると脊髄血流は約2倍になることからその反応性は脳血流と同様であり⁴⁾、またautoregulationに関しても、ある限度内の動脈圧の変化では脳血流と同様である(表2)。

脳血管においては、虚血・再灌流に伴って、低二酸化炭素性血管収縮は維持されるが、高二酸化炭素性血管拡張は消失する。また、薬物による血管収縮反応は維持されるが、血管拡張反応は短時間の虚血であれば内皮依存性の血管拡張だけが、長時間の虚

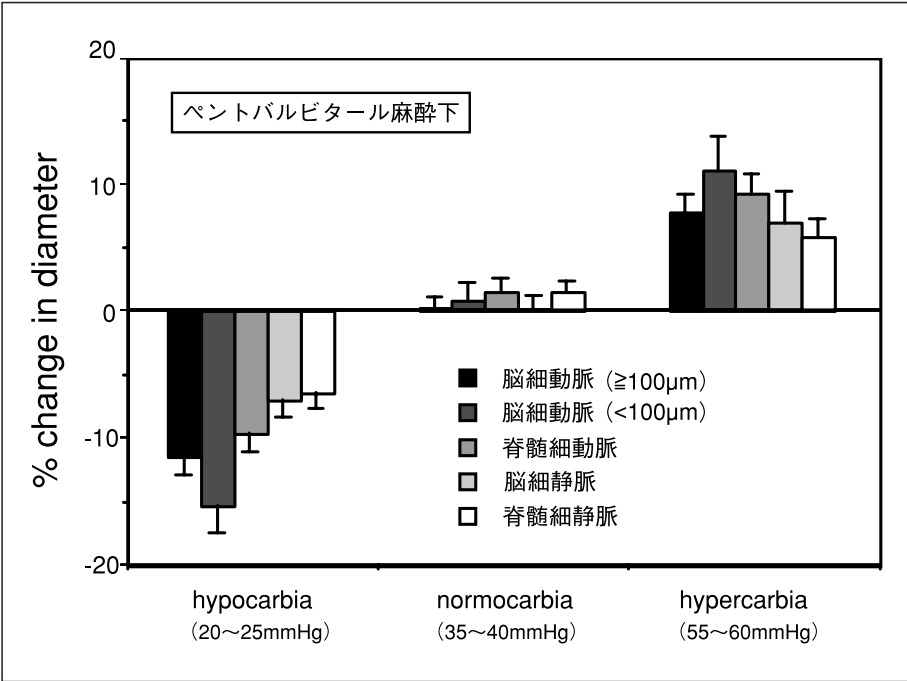


図1 脳・脊髄軟膜血管の動脈血二酸化炭素分圧に対する反応性
脳血管と脊髄血管の反応性には明らかな差異は認められない。
〔文献3)より引用・改変〕

表2 脊髄血流 (SCBF) の自己調節

報告者	対象	範囲 (MAP)	雑誌
Griffiths IR (1973)	イヌ	160-60mmHg	J Neurol Neurosurg Psychiatry
Kobrine AI (1976)	サル	135-50mmHg	Clin Neurosurg
Senter HJ (1979)	ネコ	90-40mmHg	J Neurosurg
Young W (1982)	ネコ	160-80mmHg	J Neurosurg
Hickey R (1986)	ラット	120-60mmHg	Stroke
Guha A (1989)	ラット	180-81mmHg	Stroke
Werner C (1993)	ラット	140-50mmHg	Anesth Analg

血であれば内皮依存性を問わず内皮非依存性の血管拡張も抑制あるいは消失するとされる。脊髄血管に関して明確な報告はないが、脳血管とほぼ同様の影響を示すと考えられている。また血液・脳脊髄関門の破綻が起きると、血管作動薬の脳・脊髄血管に与える影響が変化する可能性がある。このことによって体血圧を維持するために投与されたアドレナリン受容体刺激薬であるアドレナリンやフェニレフリンが、通常では血液・脳脊髄関門の存在によって、脊

髄血管に対して大きな影響を与えていないが、血管収縮のために血流障害を引き起こす可能性がある(図2)⁵⁾。

IV 脊髄虚血のモニタリング

脊髄の本質的機能は感覚と運動の情報を中継することであるので、術中モニタリングとしては2通りある。

1. 感覚路のモニタリング

使用される誘発電位としては、下肢刺激による頭

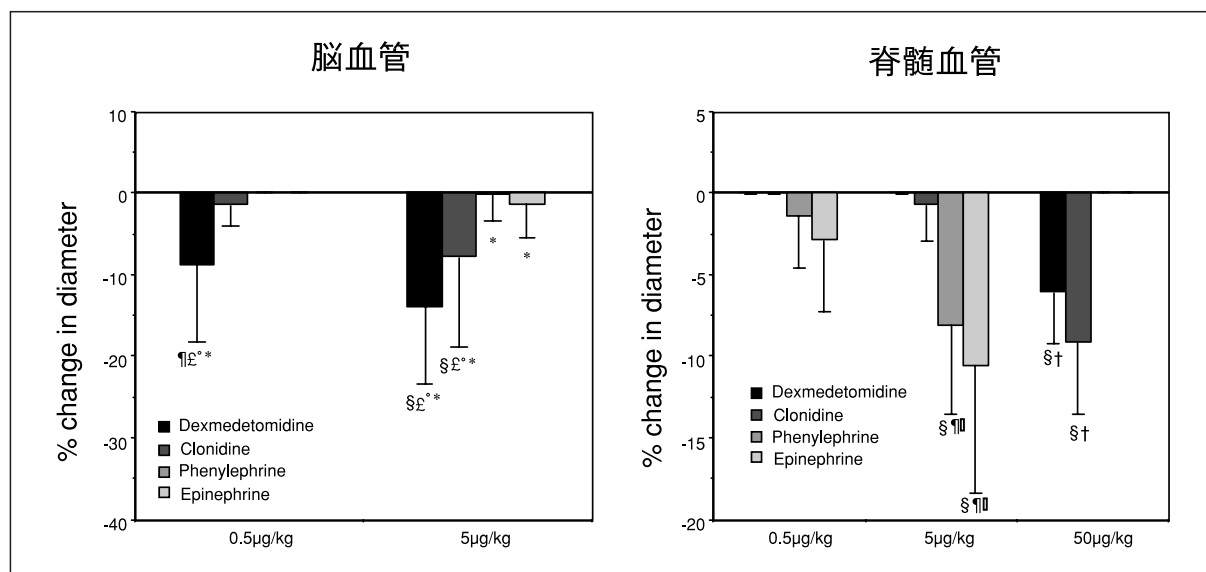


図2 各種アドレナリン作動薬の脳・脊髄血管に対する直接作用

脳血管にほとんど影響を与えない α_1 アドレナリン作動薬(フェニレフリン, アドレナリン)だが, 脊髄血管に対しては明らかに収縮作用を示す。これらの薬物の全身投与は正常では血液・脳脊髄関門を通過しないので影響はほとんどない。
〔文献5)より引用・改変〕

皮上導出体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)の比較的再現性の高い早期成分をみるもの,あるいは末梢神経や馬尾の電気刺激によって硬膜外電極から電位を記録する上行性あるいは伝導性脊髄誘発電位(spinal cord evoked potential: SCEP)を利用するものなどがある。最大の問題点はこれらの電位は脊髄の後索と側索の機能の評価ができるのみで,灰白質の電位を含まないことである。後索と側索は対の後根動脈が栄養し,大動脈遮断の際には多くの側副血行路が血液を供給する。対麻痺は前脊髄動脈が灌流する脊髄腹側の運動路の虚血に基づく症状であるので,SEPやSCEPは直接的には前脊髄の機能のモニタリングとしては役に立たない。

2. 運動路のモニタリング

運動路のモニタリングとして運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)が使用される。経頭蓋的電気刺激もtrain刺激法など刺激条件の工夫によって評価がより可能となっている。MEPの使用は適切な脊髄灌流の指標となり,術中の脊髄虚血および

対麻痺に關与する因子の実験的・臨床的評価や脊髄虚血を防止するためにとられた手段・方法の評価を可能にすると考えられる。

V 脊髄保護法

大動脈遮断を伴う大動脈手術の際の,脊髄保護に關する種々の試みを中心に,他の原因(脊髄外傷,脊髄動静脈奇形等)による傷害に対する脊髄保護を含めて記述する。

1. 虚血時の管理

1) 大動脈遮断近位側の高血圧の管理

大動脈遮断によって,左室の後負荷の増加,脳脊髄液圧の増加をきたす近位側の高血圧と脊髄虚血を引き起こす可能性のある遠位側の低血圧という2つの問題が生じる。近位と遠位の血圧,脳脊髄液圧には直接的な関係があり,大動脈遮断中の近位の平均血圧は90~95mmHg以下に下げられるべきではない。薬物による高血圧の制御がなされると,大動脈遮断遠位部の血圧低下や脊髄静脈血管の拡張に伴う

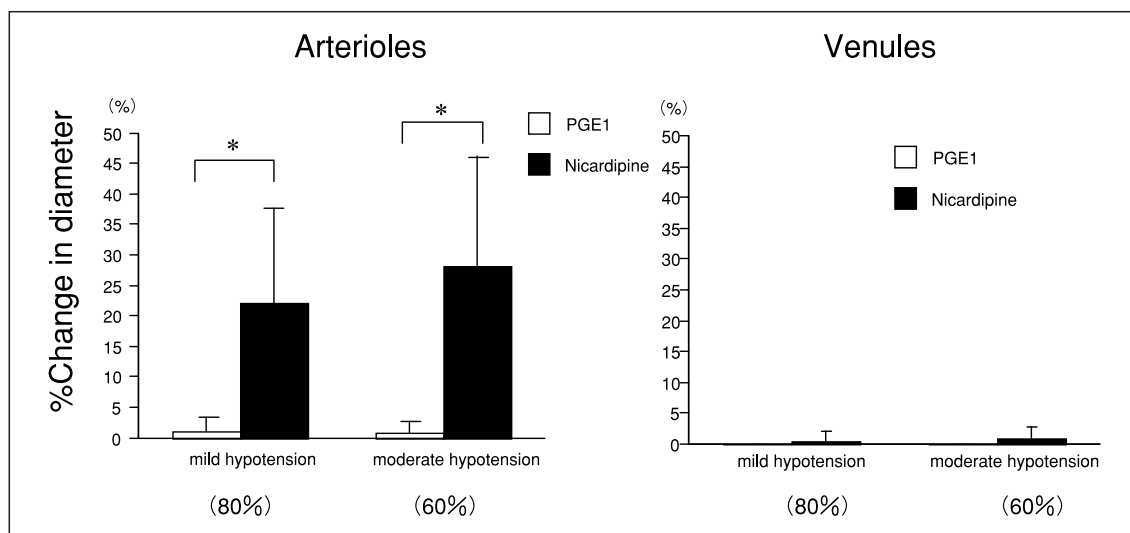


図3 プロスタグランジンE₁およびニカルジピンの脳軟膜血管に与える影響

プロスタグランジンE₁は脳血管にほとんど影響を与えず、一方ニカルジピンも静脈血管をほとんど拡張させないため、脳脊髄液圧に与える影響は少ないと考えられる。
〔文献9〕より引用・改変〕

脳脊髄液圧の上昇から脊髄灌流圧が低下し、脊髄虚血による脊髄障害が増悪する可能性がある。この作用はニトロプルシドやニトログリセリンでイソフルランやトリメタファンより著明である^{6)~8)}。われわれは、日常臨床で比較的良好に用いられるプロスタグランジンE₁ (PGE₁)やニカルジピンで血圧を前値の80%あるいは60%まで下げたときの脳細動脈・静脈の変化を検討したところ、PGE₁は脳血管に与える影響が非常に少なく、またニカルジピンも動脈サイドの拡張はみられるが、静脈へはほとんど影響しなかった(図3)。このことからこれらが脳脊髄液圧に与える影響は小さいと考えられ、大動脈近位部の高血圧の管理には適切な薬物の一つであることが示唆された⁹⁾。

2) 大動脈遮断遠位の灌流の管理

単純な大動脈遮断による手術においては、遮断時間が30分を超える場合には他の保護的な手段が必要となる。Katzらは大動脈遮断が30分を超えた胸部下行大動脈の手術では71%に脊髄虚血が生じると報告している¹⁰⁾。Jexらは胸部下行解離性大動脈瘤

の手術において、遠位の大動脈を灌流した場合、44%~8%に脊髄虚血の危険度が低下すると報告している¹¹⁾。また、重要な肋間動脈の確認と再建が必要に応じて行われる。

3) 脳脊髄液圧のモニタリングと管理

脳脊髄液圧の上昇は脊髄血流を障害する可能性がある。逆に、脳脊髄液圧の低下は脊髄灌流圧の相対的な上昇を起こし、脊髄血流を増加させる可能性がある。脳脊髄液圧の脊髄循環に与える影響を図4に示す。

4) 低体温

不十分な血流に対して脊髄の代謝を抑制することによって対処することは理屈に合っている。低体温もそれを目的とする方法の一つである。脊髄冷却には全身の冷却あるいは脊髄局所の直接の冷却による硬膜外冷却¹²⁾がある。Massachusetts General Hospital (MGH)のプロトコールでは、大動脈遮断前に局所脊髄冷却を開始し、グラフト再灌流まで持続する。15~20mlの脳脊髄液をくも膜下カテーテルから大動脈遮断前に除去する。4~6℃の生理食塩水を硬

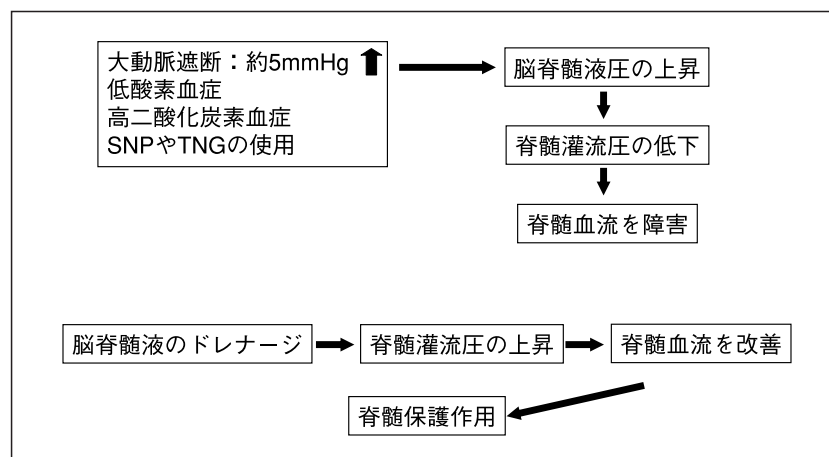


図4 脳脊髄液圧と脳脊髄液ドレナージの脊髄循環への影響
SNP：ニトロプルシド，TNG：ニトログリセリン

表3 薬理学的脊髄保護

- ・バルビツレート
- ・ステロイドホルモン
(アミノステロイド；tirilizadを含む)
- ・グルタミン酸受容体拮抗薬
NMDA受容体拮抗薬，AMPA受容体拮抗薬
- ・ナトリウムチャンネルブロッカー
- ・カルシウムチャンネルブロッカー
- ・ナロキソン
- ・マグネシウム
- ・パパペリン

膜外カテーテルから注入し，大動脈遮断前から遮断中に脳脊髄液の温度が25℃になるように注入する。注入によって脳脊髄液圧が上昇するが，脳脊髄液をさらに抜くか，あるいは硬膜外に注入した生理食塩水を5～10ml吸引することによって脳脊髄液圧のコントロールは可能となる。これによって以前23.9%であった対麻痺の発生率が2.9%に低下したと報告している¹²⁾。

2. 悪化因子の制御

1) 高血糖

高血糖が虚血時の神経障害を増悪させることは実験的に証明されており，過度のブドウ糖を含む溶液を避けることによって血糖を十分にコントロールす

る必要がある。

2) 周術期のオピオイドの投与

Kakinohanaらが周術期のモルヒネの使用に関して(特に脊髄鎮痛薬としてのモルヒネに対して)，本来単独では脊髄障害が起こらない程度の虚血で痙性麻痺が生じる危険性を報告している¹³⁾。このことは術後痛の管理においてどのように麻薬の使用を行っていくのがよいのかという問題を提起している。

3. Preconditioning(プレコンディショニング)

Ischemic preconditioning (IPC)は，1986年にMurryらが短時間の致命的でない虚血を繰り返すことでより長時間の虚血に対する抵抗性が生じると報告したことに始まる¹⁴⁾。虚血以外のストレス(高体温，高気圧酸素，電気刺激等)による虚血耐性(cross tolerance)や麻酔薬を含めた薬物の投与によって生じるIPCと同様の臓器保護効果(pharmacological preconditioning)による脊髄保護効果が動物実験等で報告されている。動物実験では大動脈遮断を繰り返すことによってIPCを誘導することが行われるが¹⁵⁾，実際の臨床では冠動脈と異なり血管病変のある大動脈を何度も遮断・解除することは現実的ではなく，pharmacologicalなもの¹⁶⁾やremote preconditioning (preconditioning刺激を受けた臓器以外にみられる臓器保護効果；四肢虚血等)¹⁷⁾が，今後の

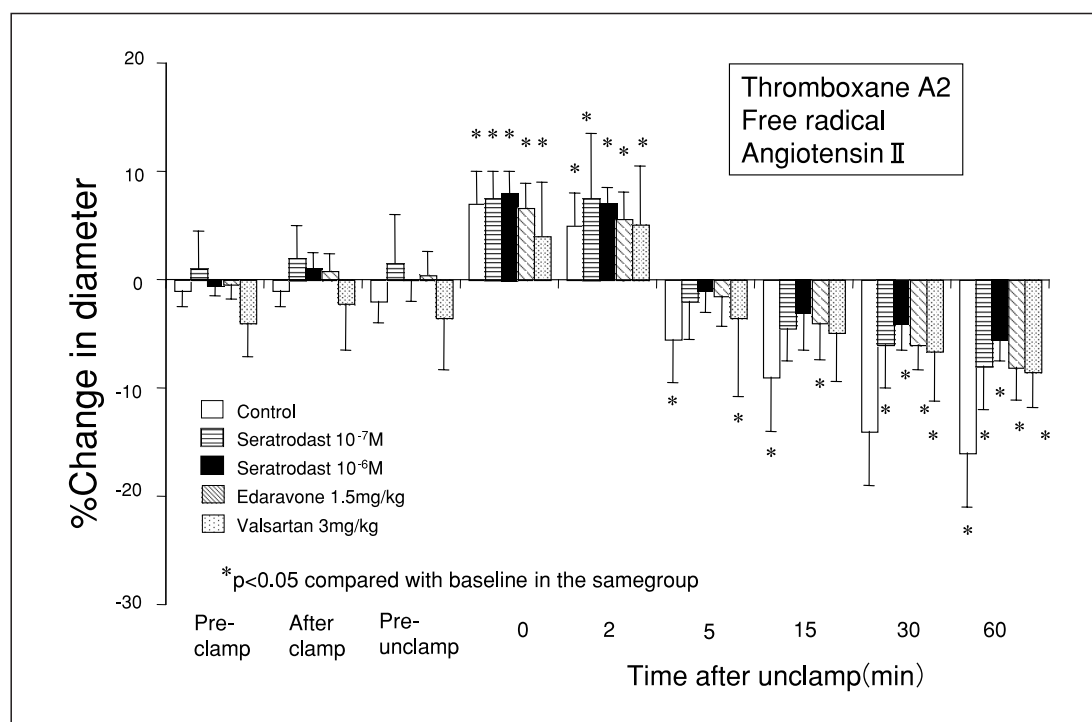


図5 再灌流後の血管収縮に關する液性因子

腹部大動脈遮断・解除後の脳血管の変化。解除後一過性の拡張の後、持続的な収縮反応がみられるが、セラトロダスト(トロンボキサンA2受容体拮抗薬)、エダラボン(free radical scavenger)、バルサルタン(アンギオテンシンII受容体拮抗薬)の投与結果から、その収縮反応にはそれらの物質が関与していることが示唆される。
〔文献19)より引用・改変〕

臨床では考慮される中心になるものと思われる。

4. 薬理学的な脊髄保護

数多くの薬物が実験的に、あるいは臨床において、脊髄の虚血障害を減少させる目的で試みられている。しかし、いずれも対麻痺の発生頻度を低下させる有効性は実証されておらず、確実な方法はない(表3)。

5. 遅発性脊髄障害の防止

大動脈遮断時のみならず、その後も循環動態の管理を十分に行わなければ遅発性脊髄障害が発生することが知られている。脊髄灌流圧の維持(平均血圧の維持：60mmHg以上、脳脊髄液ドレナージ)や酸素運搬能の維持(Hb 10g/dl以上)が重要とされるが¹⁸⁾、われわれはそれに加えて虚血・再灌流後に脊髄循環に影響を与える可能性のある液性因子の検討

を目的として、大動脈遮断・解除時の脳血管(虚血に曝されず再灌流時の液性因子の影響だけを受ける)に与える影響を検討した。図5にみられるように再灌流後の血管反応には多数の因子(トロンボキサンA2, free radicals, アンギオテンシンII等)が関係している¹⁹⁾。またそれらの液性因子と周術期に使用される薬物が相互作用を示す(図6)²⁰⁾ことから、これらの要因を考慮したうえで循環動態を管理することが、より良い脊髄循環の維持に必要である。

まとめ

虚血再灌流、血液・脳脊髄関門の破綻、低体温、周術期に投与される循環作動薬等が脊髄循環を修飾する。したがって、これらのことを十分に考慮したうえで、遮断時間の短縮、重要な根動脈の再建、遮

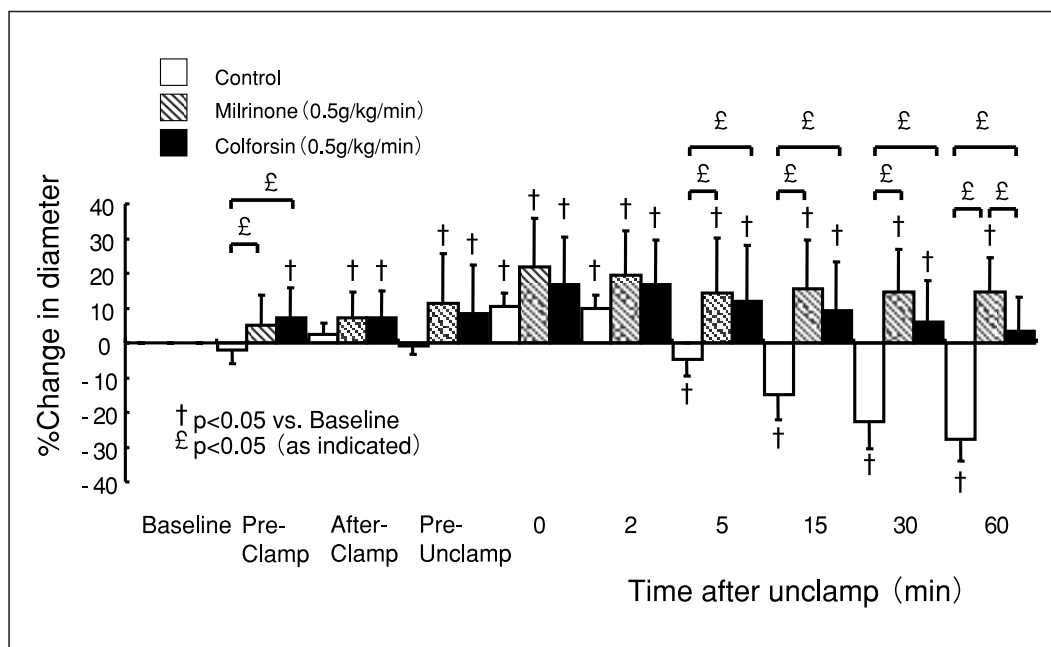


図6 図5でみられた持続性の血管収縮と術中に使用される薬物との相互作用

大血管手術の際に用いられる血管作動薬(ミルリノン, コルホルシン)が再灌流の際にみられる液性因子と相互作用を示す。 [文献20)より引用・改変]

断遠位の灌流, 脳脊髄液圧の管理(脳脊髄液ドレナージ), 体循環の安定を図って脊髄循環を適正に保つことが脊髄保護につながる。局所低体温, 薬理的脊髄保護(薬理的preconditioningを含む), 悪化因子を避けた管理(高血糖を避ける, 脊髄鎮痛薬としての麻薬の使用を制限する等)を適切に組み合わせて対処していく必要がある。

参考文献

- 1) Gharagozloo F, Neville RF Jr, Cox JL : Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta : a critical overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 10 : 73-86, 1998
- 2) 土肥修司 : 脊髄循環と麻酔—1. 脊髄循環の特殊性と脊髄血流量—. *麻酔* 33 : 460-468, 1984
- 3) 飯田宏樹, 渡辺章久, 石山忠彦ほか : 脳・脊髄微小血管の炭酸ガスおよび血管収縮薬に対する反応性の違い. *麻酔* 46 : 2-9, 1997
- 4) Griffiths IR : Spinal cord blood flow in dogs. 2. The effect of the blood gases. *J Neurol Neurosurg Psychia-*

try 36 : 42-49, 1973

- 5) Iida H, Ohata H, Iida M, et al. : Direct effects of $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. *Anesthesiology* 91 : 479-485, 1999
- 6) Simpson JI, Eide TR, Schiff GA, et al. : Isoflurane versus sodium nitroprusside for the control of proximal hypertension during thoracic aortic cross-clamping : effects on spinal cord ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 : 491-496, 1995
- 7) Simpson JI, Eide TR, Newman SB, et al. : Trimethaphan versus sodium nitroprusside for the control of proximal hypertension during thoracic aortic cross-clamping : the effects on spinal cord ischemia. *Anesth Analg* 82 : 68-74, 1996
- 8) Simpson JI, Eide TR, Schiff GA, et al. : Effect of nitroglycerin on spinal cord ischemia after thoracic aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg* 61 : 113-117, 1996
- 9) Takenaka M, Iida H, Iida M, et al. : The comparative effects of prostaglandin E1 and nicardipine on cerebral microcirculation in rabbits. *Anesth Analg* 96 : 1139-1144, 2003
- 10) Katz NM, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. : Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81 : 669-674, 1981

- 11) Jex RK, Schaff HV, Piehler JM, et al. : Early and late results following repair of dissections of the descending thoracic aorta. *J Vasc Surg* 3 : 226–237, 1986
- 12) Davison JK, Cambria RP, Vierra DJ, et al. : Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 20 : 304–310, 1994
- 13) Kakinohana M, Marsala M, Carter C, et al. : Neuraxial morphine may trigger transient motor dysfunction after a noninjurious interval of spinal cord ischemia : a clinical and experimental study. *Anesthesiology* 98 : 862–870, 2003
- 14) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA : Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74 : 1124–1136, 1986
- 15) Kakimoto M, Kawaguchi M, Sakamoto T, et al. : Evaluation of rapid ischemic preconditioning in a rabbit model of spinal cord ischemia. *Anesthesiology* 99 : 1112–1117, 2003
- 16) Park HP, Jeon YT, Hwang JW, et al. : Isoflurane preconditioning protects motor neurons from spinal cord ischemia : its dose–response effects and activation of mitochondrial adenosine triphosphate–dependent potassium channel. *Neurosci Lett* 387 : 90–94, 2005
- 17) Gurcun U, Discigil B, Boga M, et al. : Is remote preconditioning as effective as direct ischemic preconditioning in preventing spinal cord ischemic injury? *J Surg Res* 135 : 385–393, 2006
- 18) Safi HJ, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al. : Distal aortic perfusion and cerebrospinal fluid drainage for thoracoabdominal and descending thoracic aortic repair : ten years of organ protection. *Ann Surg* 238 : 372–380, 2003
- 19) Uchida M, Iida H, Iida M, et al. : Changes in cerebral microcirculation during and after abdominal aortic cross-clamping in rabbits : the role of thromboxane A2 receptor. *Anesth Analg* 96 : 651–656, 2003
- 20) Uchida M, Iida H, Iida M, et al. : Both milrinone and colforsin daropate attenuate the sustained pial arteriolar constriction seen after unclamping of an abdominal aortic cross-clamp in rabbits. *Anesth Analg* 101 : 9–16, 2005

Spinal Cord Protection for Anesthesiologists

Hiroki IIDA

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine

For anesthesiologists it is perceived to be important to control spinal cord perfusion pressure to maintain microcirculation of the spinal cord, preventing exacerbation of spinal cord damage. Understanding the characteristics of reactivity of the spinal cord's blood vessels is helpful in maintaining appropriate spinal cord circulation. In addition, it is useful to know that vasoactive drugs administered for maintaining systemic circulation, ischemia–reperfusion, disruption of blood–spinal cord–barrier, or hypothermia could potentially modify spinal cord circulation. Conversely, hypothermia as well as pharmacological spinal cord protection could not adequately overcome the clinical problems with regard to spinal protection. Meanwhile, pre-conditioning is also known to show resistance (ischemia tolerance) to fatal ischemia even in the spinal cord. It is thought that the effect of such internal organ protection is very strong, and the usefulness of introducing it clinically is also expected in conventional spinal cord protection strategies.

Key Words : Spinal cord protection, Spinal vessel, Spinal cord blood flow