

脳（脊髄）虚血の治療と麻酔 — 麻酔薬および麻酔関連薬と脳脊髄血管 —

飯田 宏 樹

岐阜大学大学院医学系研究科麻酔・疼痛制御学分野

要 旨

麻酔薬や麻酔関連薬が種々の病的状態（虚血再灌流後・血液脳（脊髄）関門（BBB）破綻後等）の患者で使用されるなら、正常脳脊髄血管に与える影響とは異なる。例えば、エピネフリンやフェニレフリンは直接作用としての脳血管収縮性は弱い、脊髄血管は明らかに収縮させる。通常はBBBを通らず大きな影響がないが、BBBの破綻がおけると通常とは異なった影響を脳脊髄血管に与える可能性がある。また、臓器保護を目的とした低体温下での全身管理中では、脳血管の反応性が通常の体温下での反応とは異なり、血管作動性が変化することはよく知られている。これらの置かれた状況による脳脊髄血管への影響の変化の可能性の情報を十分に理解し麻酔薬・麻酔関連薬を使用することが、重症患者での脳・脊髄障害を軽減させることにつながる。

キーワード：脳脊髄血管，麻酔薬，血管作動薬，脳脊髄液圧，神経障害

薬が血管や血流への影響を介して神経障害作用や保護作用を示すことは、局所投与による血流障害に伴うものが考えられるが、それ以外に明らかな影響をもたらすことは少ないかもしれない。しかし、虚血再灌流後等の病的状態では、その作用が変化することによって神経障害を悪化させる可能性がある。これらの影響をみるためにわれわれはcranial window法およびspinal window法を用いて検討した（図1）。この方法は頭蓋骨および脊椎椎弓に穴をあけて、硬膜およびクモ膜を切開し、骨に固定した人工髄液を満たしたリングの上にスライドガラスを固定し、生体顕微鏡で脳および脊髄の軟膜細動脈・細静脈を直视下に観察記録できるようにしたモデルである。特徴としては全身投与された薬物の影響だけでなく、リングに装着したカテーテルから薬物をwindow内に投与して、薬物の血管に対する直接作用を観察できること、また、脊髄血管と脳血管の反応性の違いを検討できることである。

2. 正常状態での血管作動薬の影響

揮発性麻酔薬が直接脳脊髄血管拡張作用をもつことはよく知られているが、局所麻酔薬も明らかな血管作動性を有している。ペントバルビタール麻酔下のイヌに対してロピバカインとラセミ型のブピバカインをspinal window内に投与して脊髄血管に与える影響を検討すると、ラセミ型のブピバカインは濃度依存性に脊髄血管を拡張させ、ロピバカインは濃度依存性に脊髄血管を収縮させる（図2）¹⁾。脊髄血流に関する過去の報告では、灰白質が45–60ml/100g/min、白質は10–15ml/100g/minとされており²⁾、脳血管は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が、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。

1. はじめに

手術麻酔中や重傷患者の全身管理中に使用される麻酔薬や麻酔関連薬は、脳血流・頭蓋内圧（ICP）に影響を与えるが、薬物が種々の病的状態の患者で使用された場合には、正常脳脊髄血管に与える影響とは異なる可能性がある。そこで、今回は周術期での脳脊髄血管（血流）に与えるそれらの薬物の正常状態と病的状態（特に虚血関連状態）での影響の違いを明確にすることを目的とする。

薬理学的プレコンディショニング効果のような一般的に知られている神経保護作用以外に、麻酔薬や麻酔関連

感受性は報告者によって異なり，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 $0.2-1.2/100\text{g}/\text{min}/\text{mmHg}$ の範囲内にあり，脳血流のそれは $1.5-2.0/100\text{g}/\text{min}/\text{mmHg}$ であるので脊髄血流の方が感受性は低いとされてきた²⁾。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3）³⁾。そこで，脊髄血管収縮作用をもつロピバカインが脊髄に投与されている時に同時に脊髄血管を収縮させるような動脈血二酸化炭素分圧の低下がおこった場合の安全性に関して検討したところ，ロピバカイン投与下での過換気は更なる脊髄血管収縮をきたさないことから，

脊髄虚血のリスクの増加はみられないと考えられる（図4）⁴⁾。また，手術中に使用される血管拡張薬が神経障害を来す可能性に関しては次のような報告がある。大動脈遮断を必要とする手術に際して，大動脈遮断近位部の高血圧の制御が必要となるが，Simpson らはイヌで45分の大動脈遮断において検討し，薬物の種類によっては近位部の高血圧を制御すると大動脈遮断遠位部の血圧低下また脳脊髄液圧上昇を来とし，脊髄灌流圧の低下そして脊髄虚血による脊髄障害の増悪を引き起こすと報告している⁵⁻⁷⁾。このような作用は静脈血管の拡張作用が強く脳脊髄液圧の上昇作用が強いニトロプルシッドやニトログリセリンで著明であり，イソフルレン，トリメタファンでは比較的少ないとされている⁵⁻⁷⁾。一般に大動脈遮

Cranial & Spinal Window (Intravital Microscope)

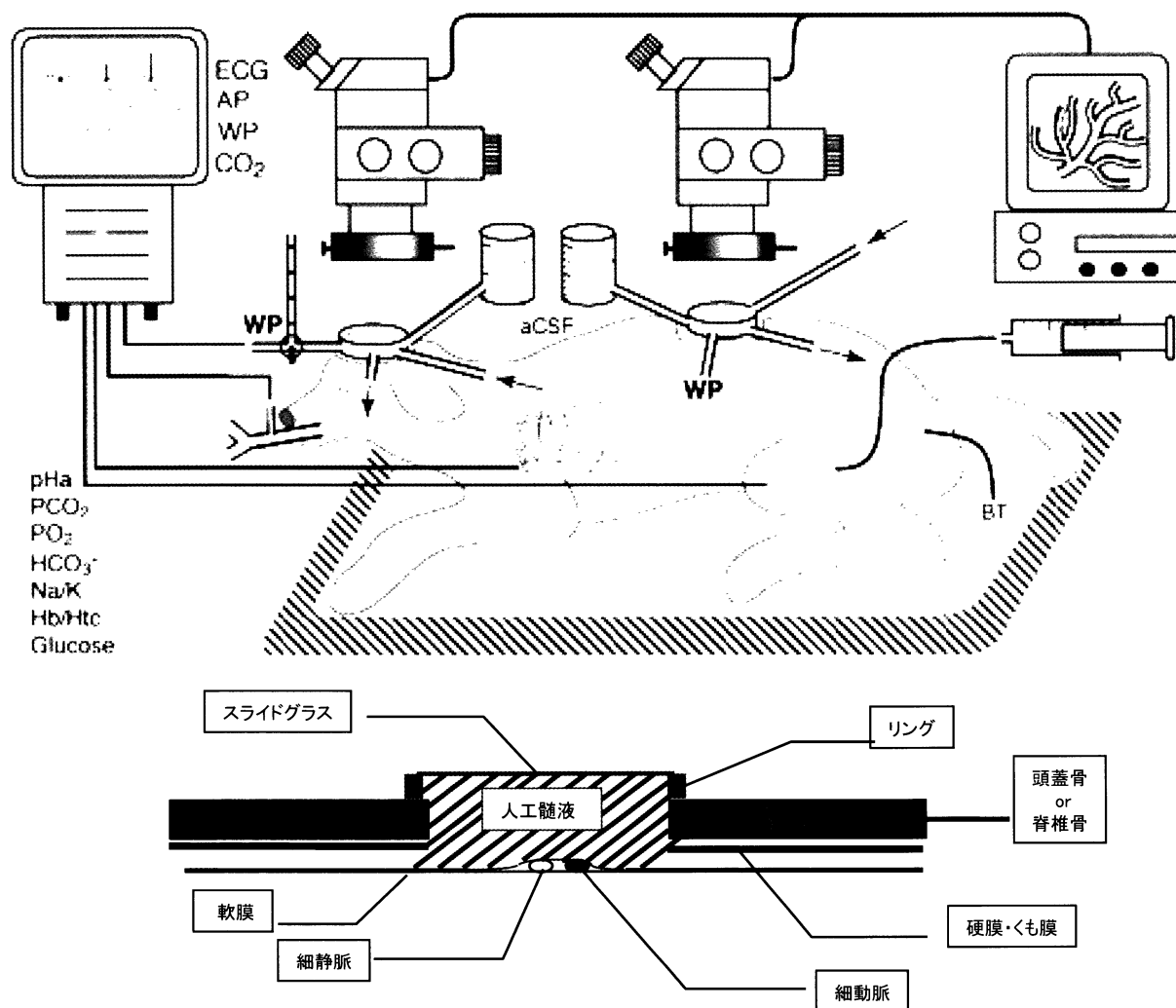


図1 脳脊髄血管の観察の方法 (cranial window および spinal window)
(AP：動脈圧，WP：window 内圧，aCSF：人工髄液，BT：体温)

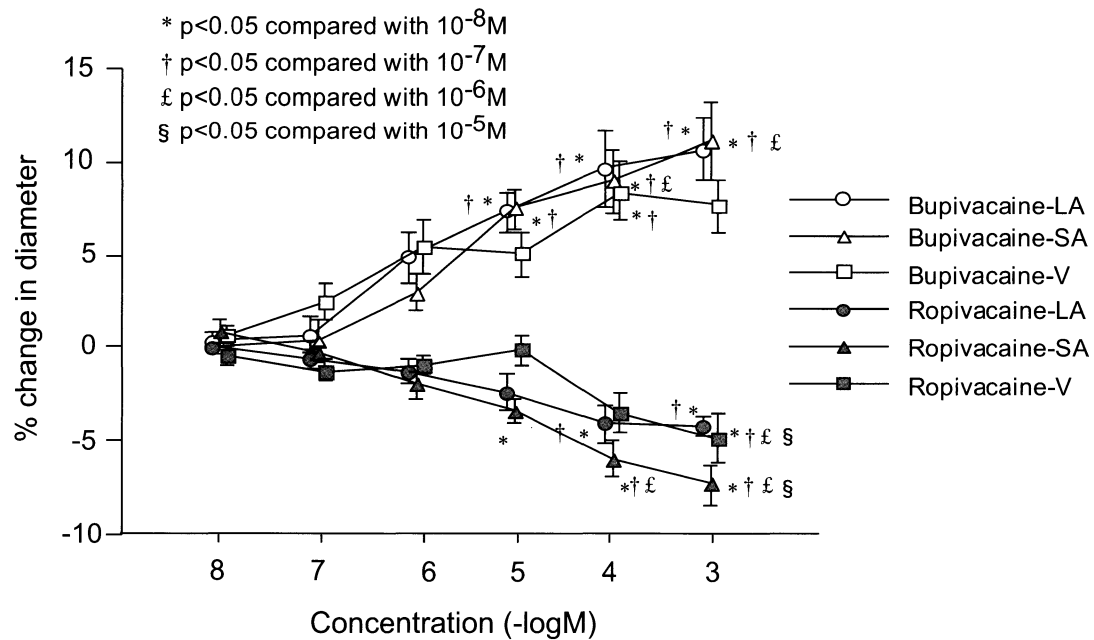


図2 Ropivacaine は脊髄血管を収縮させ、bupivacaine は拡張させる
LA; large arterioles ($\geq 100 \mu m$), SA; small arterioles ($< 100 \mu m$), V; venules

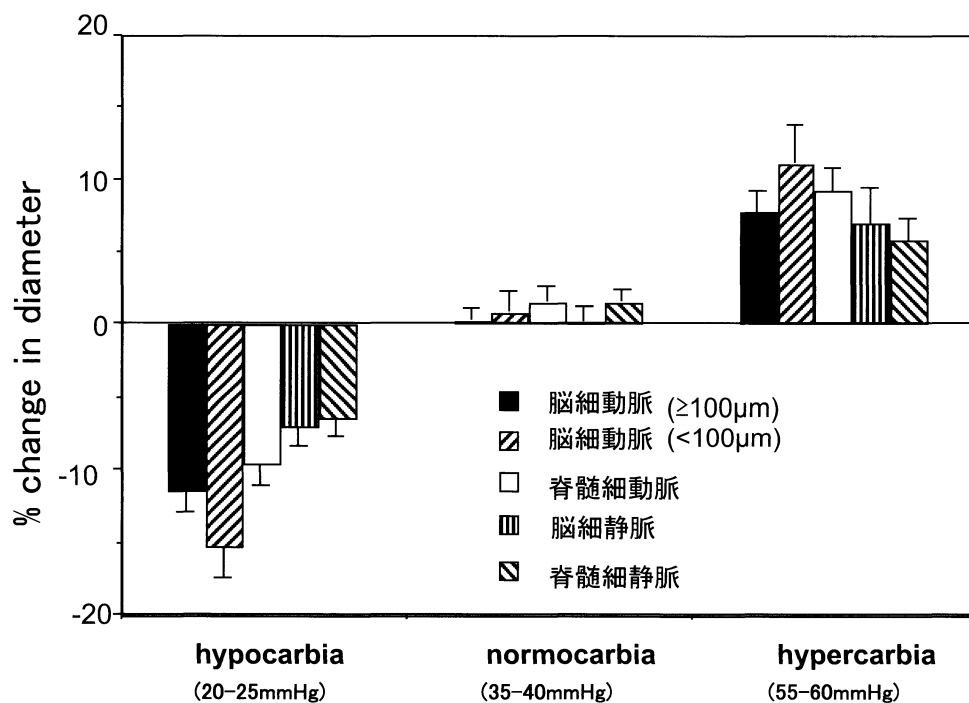


図3 脳・脊髄血管の CO_2 response の感受性はほぼ同様である

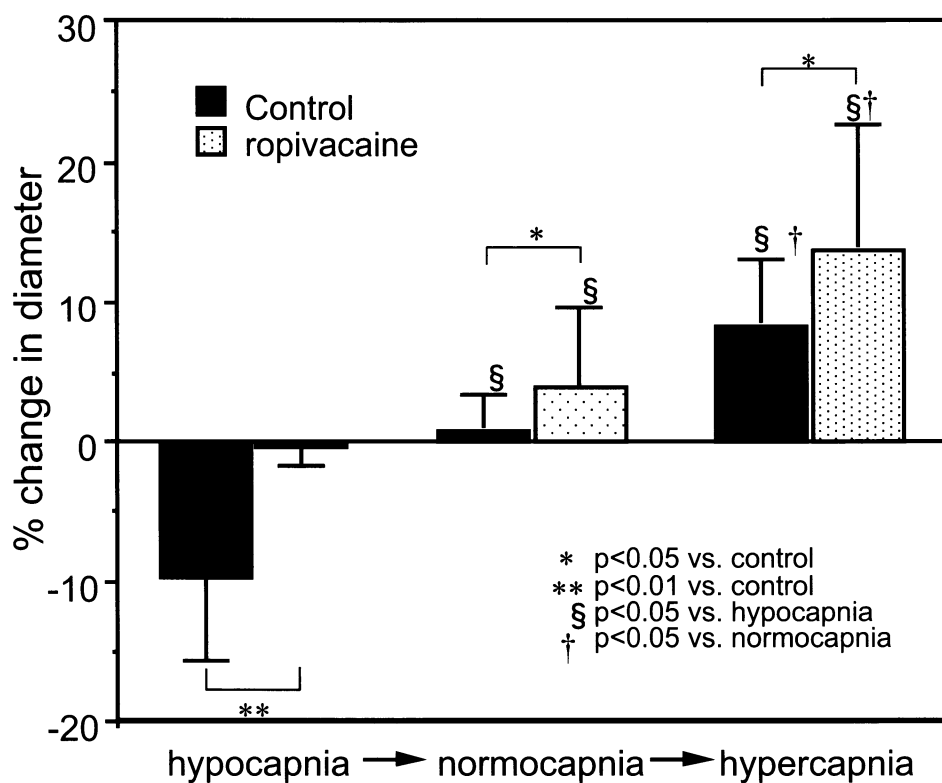


図4 Ropivacaine 投与下での過換気は更なる脊髓血管収縮をきたさない

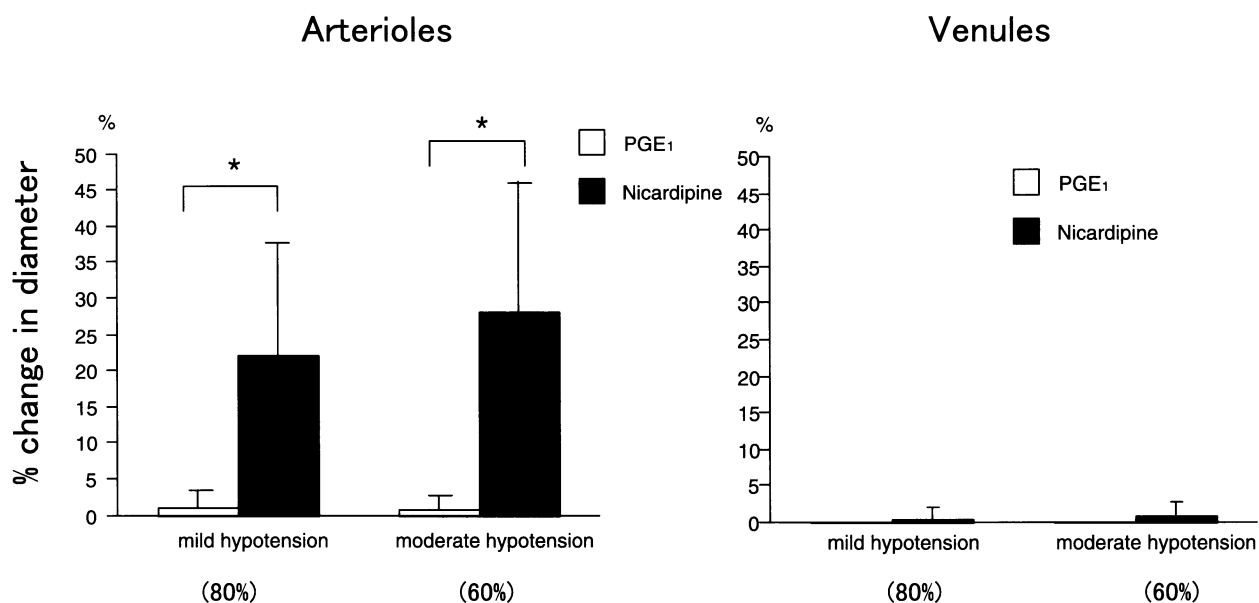


図5 プロスタグランジン E₁ およびニカルジピンの脳軟膜血管に与える影響

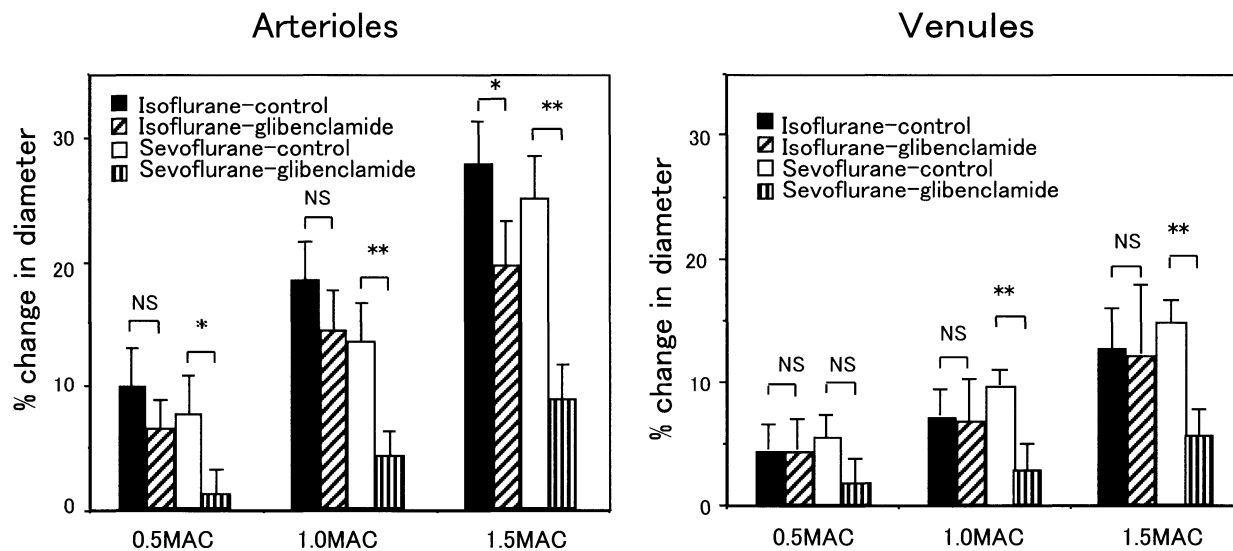


図6 脳軟膜血管に与えるイソフルラン・セボフルランの影響
(glibenclamide; ATP-sensitive K^+ channel blocker)

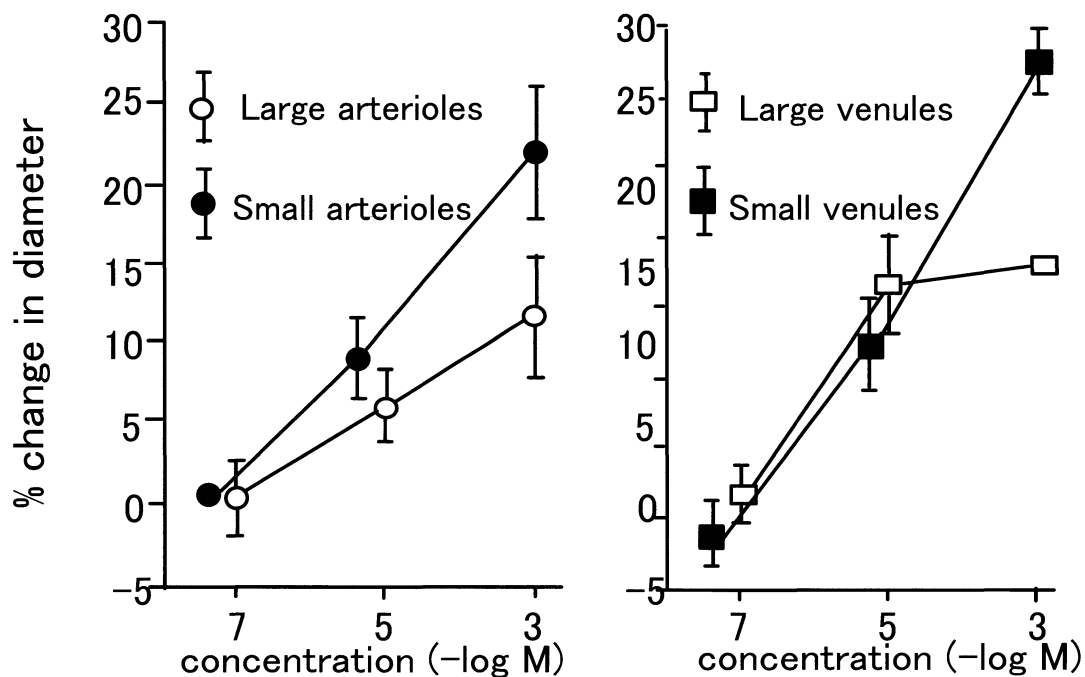


図7 脳軟膜血管に与えるニトログリセリンの影響; ニトログリセリンは静脈への影響が大きい

断によって約 5mmHg の脳脊髄圧が上昇するが、低酸素血症や高二酸化炭素血症の存在、またニトロプルシッドやニトログリセリンの使用で脳脊髄液圧が更に上昇し、脊髄灌流圧の低下、脊髄血流の障害を招く。そのような場合に脳脊髄液のドレナージを行い脊髄灌流圧を上げて、脊髄血流を改善させ脊髄保護がはかられる。われわれも、高血圧のコントロールに関する他の薬物の影響に関してプロスタグランディン E₁ およびニカルジピンの脳血管に与える影響を検討した。プロスタグランディン E₁ は脳血管に与える影響は非常に少なくまたニカルジピンも動脈の拡張はみられるが、静脈への影響は少ないことから脳脊髄液圧への影響は少ないことが示唆され、比較的安全に大動脈遮断時の血圧コントロールに使用できると考えられる (図 5)⁸⁾。イソフルランはニトロプルシッドやニトログリセリンに比べて脳脊髄液圧に対して影響が少ないとされるが、イソフルランとセボフルランの脳動静脈に与える影響を検討した結果、イソフルラン・セボフルランとも動脈に比べて静脈への影響は小さく、セボフルランも同様に脳脊髄液圧に与える影響は少ないことが示唆される (図 6, 7)^{9, 10)}。

3. 病的状態での血管作動薬の影響

①虚血・再灌流に伴う影響

脳血管では、脳虚血・再灌流に伴って、脳血管の低二酸化炭素性脳血管収縮は維持され、高二酸化炭素性脳血管拡張は消失する。また脳虚血・再灌流に伴って、脳血管の薬物による血管収縮反応は維持され、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^{11, 12)}。心肺蘇生時に使われるバゾプレッシン (AVP) に関しては、一般的には脳灌流圧を保って脳循環が維持されると示唆されている。そこでわれわれは脳虚血再灌流後の血管での AVP の影響を検討した。AVP の正常脳血管に与える影響は低濃度で拡張、高濃度で収縮と 2 相性であるが (図 8)、虚血・再灌流後には AVP の脳血管収縮性が減弱し、脳循環の維持に関して有利に働く (図 9)¹³⁾。

②血液・脳関門 (BBB) の破綻の影響

脳血管はエピネフリンやフェニレフリンに対して殆ど反応しないが、脊髄血管は収縮する。このように脳血管と脊髄血管は α アドレナリン作動薬に対する感受性が異

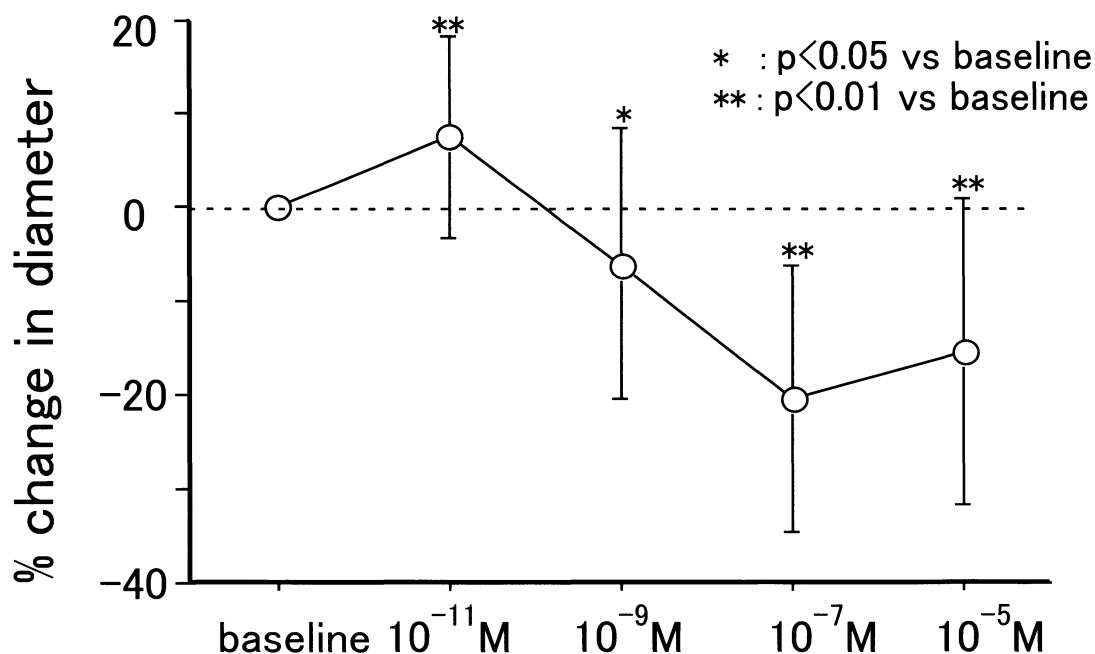


図8 AVP の脳軟膜血管に与える影響

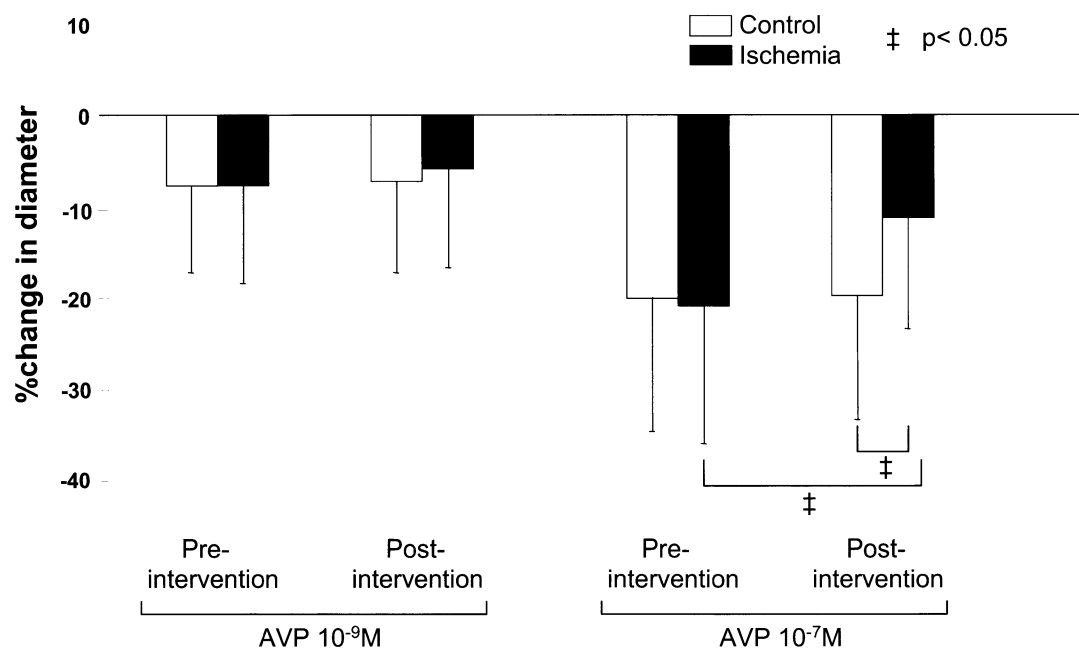


図9 虚血・再灌流後には AVP の脳血管収縮性が減弱する

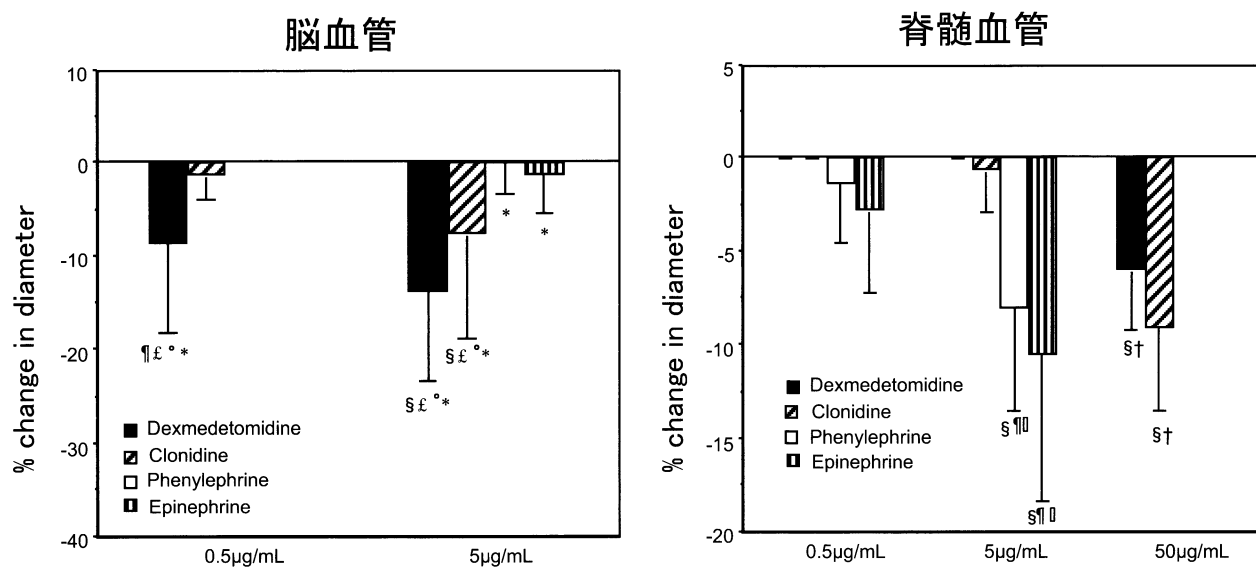


図10 アドレナリン作動薬に対する脳・脊髄血管の反応性；
脳血管と脊髄血管は α アドレナリン作動薬に対する感受性が異なる
(脊髄血管における phenylephrine, epinephrine は 5 μ g/mL 投与後に baseline への回復がみられないために 50 μ g/mL の投与は施行していない)

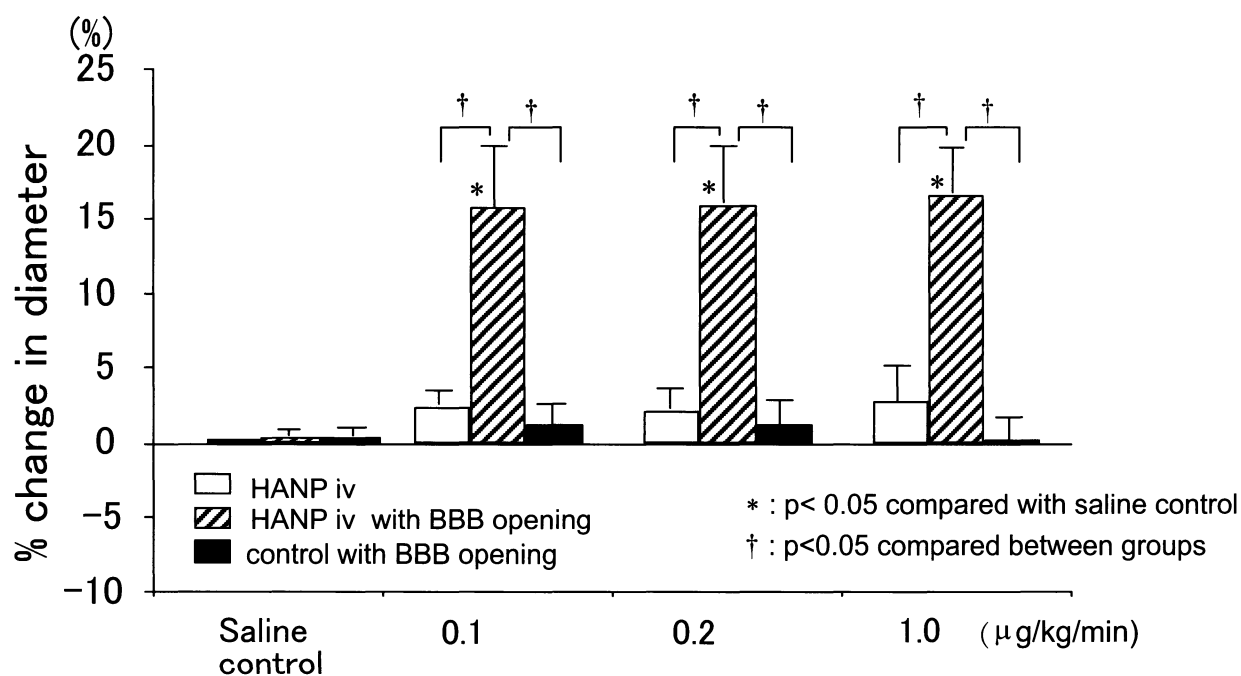


図11 HANP の静脈内投与による脳血管の反応 - BBB 開放の影響 -
通常の静脈内投与ではみられない脳血管拡張作用が BBB の開放後にはみられる

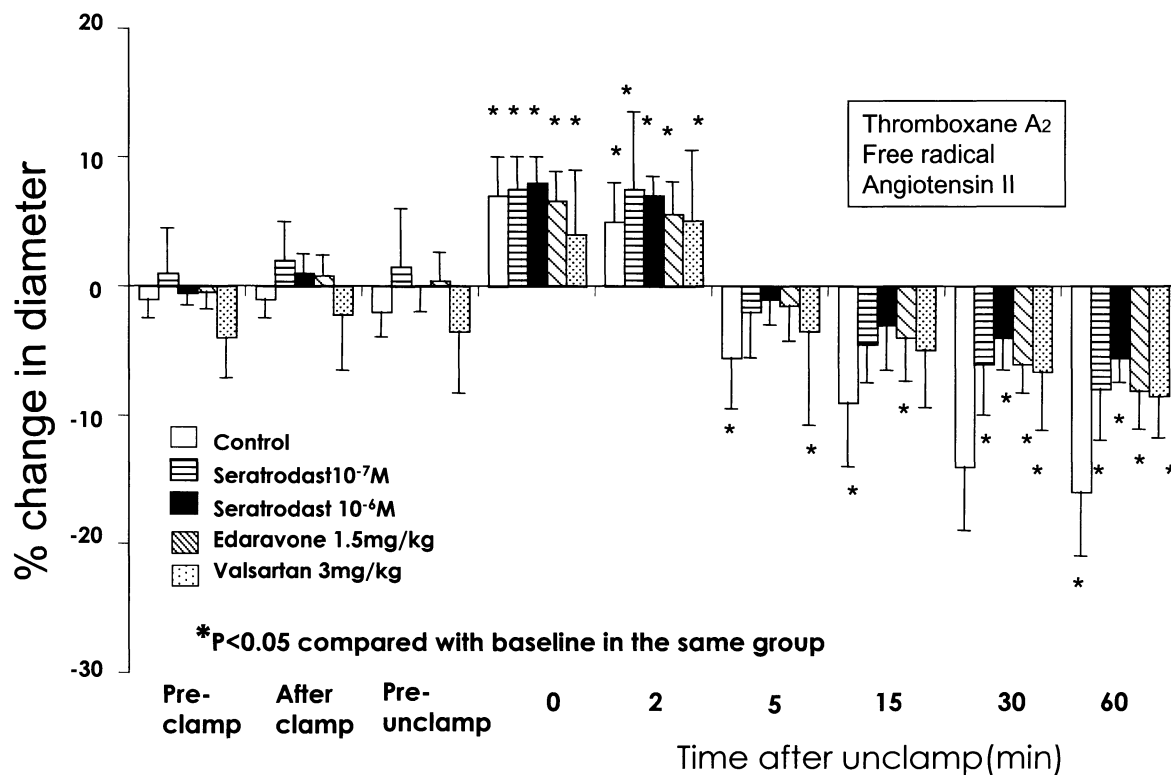


図12 大動脈遮断・解除と humoral factor;
再灌流後の脳血管収縮に種々の humoral factor が関与している
(seratrodast; thromboxane A₂ receptor antagonist, edaravone; free radical scavenger, valsartan; angiotensin II type 1-receptor blocker)

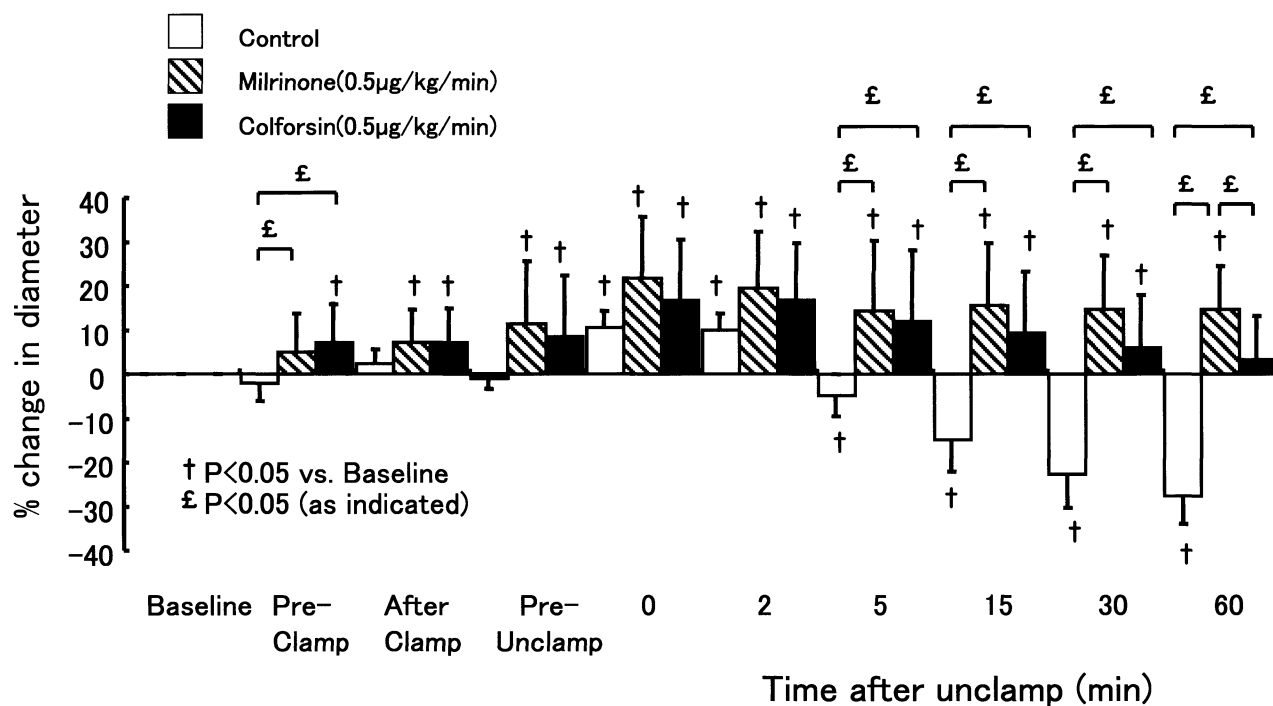


図13 脳血管収縮に対するミルリノン・コルホルシンの影響；
Humoral factor と周術期に使用される薬物が相互作用を示す
(milrinone; phosphodiesterase III inhibitor, colforsin; adenylate cyclase stimulant)

表1 報告されている低体温での血管作動薬の脳血管への影響の変化

	通常	低体温
イソフルラン	拡張	増強
セボフルラン	拡張	増強
ニトロプルシッド	拡張	増強
ニトログリセリン	拡張	減弱
ニコランジル	拡張	不変
クロマカリム	拡張	増強
イソプロテレノール	拡張	不変
コルフォルシン	拡張	不変
アムリノン	拡張	不変
ノルアドレナリン	拡張	不変
デクスメドミジン	拡張	減弱（収縮）

なる。通常はこれらの薬物は BBB を通らず大きな影響はないが、虚血等による BBB の破綻がおこると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（エピネフリンやフェニレフリン）が、重大な血管作動性（血管収縮作用）を示し脊髄血流を減少させる可能性がある（図 10）¹⁴⁾。最近、重症患者の心不全の治療によく用いられる HANP は通常の状態では分子量が大きいため BBB を通過せず脳細動脈には作用しないが、BBB をマニトールで一過性に開放した後に投与すると、脳動脈の拡張作用がみられることから人工心肺後のような BBB 破綻の可能性がある状況では、通常の静脈内投与ではみられない脳血管作動性がみられる可能性がある（図 11）¹⁵⁾。

③低体温による影響

脳血流の二酸化炭素反応性は低体温では維持され、自己調節能に関しては alpha-stat management では温存、ph-stat management では消失する^{16, 17)}。表 1 に示すように多くの血管作動性の変化が低体温でみられることが知られている。影響を受けるこれらの薬物が低体温下で使用されると、通常と異なる脳血管への作用を示す可能性がある¹⁸⁾。

④虚血・再灌流（大動脈遮断・解除）に伴う遠隔部位（脳）での影響

大動脈遮断・解除を伴う手術後には高次機能障害の発生率が高いとされるが^{19, 20)}、その要因の一つに周術期の脳微小循環障害に関連する可能性がある。われわれは虚血・再灌流後に脳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。大動脈遮断・解除に伴いアンジオテンシンⅡ・トロンボキサン A₂・フリーラジカル等が産生され液性因子として脳血管に影響を与え（図 12）、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 13）ことを示した²¹⁻²³⁾。

4. まとめ

麻酔薬や麻酔関連薬は脳血管拡張作用を示す薬物では脳脊髄液圧の上昇を介して、また血管収縮作用を示す薬物では直接脳脊髄循環障害を起こす可能性がある。しかし、最も大きな問題はどれだけの程度・どれだけの時間脳脊髄血流が減少、あるいは脳脊髄血管が収縮すれば、虚血性神経障害、あるいは正常神経機能を傷害するかに関して情報がほとんどないことである。ある種の神経保護作用を有するとされている薬物が脳脊髄血流を減少させることは周知の事実である。過去の報告では 50%の

脳血流減少が人において神経生理学的機能を低下させるのに必要であるとしている²⁴⁾。また、脳脊髄障害は血流以外の因子の関与もありもっと複雑である。単純に中枢神経系の血流減少（血管収縮）が神経障害に繋がると断定できない。さらに、正常状態と病的状態で血流障害が生体に与える影響が異なることも明白である。したがって、虚血・再灌流、BBB 破綻、低体温等の状態が血管作動薬の効果に影響を与えることが知られているので、現状においてはこれらの情報を十分に知った上で使用することが安全な脳脊髄循環の維持ひいては神経障害を防ぐために必要である。

文 献

- 1) Iida H, Watanabe Y, Dohi S, et al : Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology* 87 : 75-81, 1997
- 2) 土肥修司, 武島玲子 : 脊髄循環と麻酔. 2. 脊髄血流量の調節と麻酔薬の影響. *麻酔* 33 : 580-588, 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) Iida H, Ohata H, Iida M, et al : Attenuated additional hypocapnic constriction, but not hypercapnic dilation, of spinal pial arterioles during spinal ropivacaine. *Anesth Analg* 89 : 1510-1513, 1999
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) Iida H, Ohata H, Iida M, et al : Isoflurane and sevoflurane induce vasodilation of cerebral vessels via ATP-sensitive K⁺ channel activation. *Anesthesiology* 89 : 954-960, 1998
- 10) Ishiyama T, Dohi S, Iida H, et al : Mechanisms of vasodilation of cerebral vessels induced by the potassium channel opener nicorandil in canine in vivo experiments. *Stroke* 25 : 1644-1655, 1994
- 11) Mirro R, Lowery-Smith L, Armstead WM, et al : Cerebral vasoconstriction in response to hypocapnia is maintained after ischemia/reperfusion injury in newborn pigs. *Stroke* 23 : 1613-1616, 1992
- 12) Mayhan WG, Amundsen SM, Faraci FM, et al : Responses of cerebral arteries after ischemia and reperfusion in cats. *Am J Physiol* 255, H879-884, 1988
- 13) Kumazawa M, Iida H, Uchida M, et al : Effects of transient cerebral ischemia on vasopressin-induced vasoconstriction in rabbit cerebral vessels. *Anesth Analg* 106 : 910-915, 2008
- 14) Iida H, Ohata H, Iida M, et al : Direct effects of alpha1- and alpha2-adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. *Anesthesiology* 91 : 479-485, 1999
- 15) Iida H, Iida M, Takenaka M, et al : The effects of alpha-human atrial natriuretic peptide and milrinone on pial vessels during blood-brain barrier disruption in rabbits. *Anesth Analg* 93 : 177-182, 2001
- 16) Kern FH, Ungerleider RM, Quill TJ, et al : Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 618-622, 1991
- 17) Verhaegen MJ, Todd MM, Hindman BJ, et al : Cerebral autoregulation during moderate hypothermia in rats. *Stroke* 24 : 407-414, 1993
- 18) Iida H, Iida M, Ohata H, et al : Hypothermia attenuates the vasodilator effects of dexmedetomidine on pial vessels in rabbits in vivo. *Anesth Analg* 98 : 477-482, 2004
- 19) Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al : A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 271 : 134-139, 1994
- 20) Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, et al : Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg* 42 : 884-890, 2005
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Kumazawa M, Iida H, Uchida M, et al : The comparative effects of intravenous nicardipine and prostaglandin E₁ on the cerebral pial arteriolar constriction seen after unclamping of an aortic cross-clamp in rabbits. *Anesth Analg* 104 : 659-665, 2007
- 24) Sharbrough FW, Messick JM, Jr., Sundt TM, Jr. : Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 4 : 674-683, 1973.

ABSTRACT

Anesthesia and cerebrospinal ischemia — Effects of drugs administered during anesthesia on cerebrospinal vessels —

Hiroki Iida

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

1-1 Yanagido, Gifu-City, Gifu 501-1194, Japan

To understand the characteristics of reactivity of the cerebrospinal vessels is helpful in maintaining appropriate circulation in the central nervous system. In addition, it is useful to know that ischemia-reperfusion, disruption of blood-brain (spinal cord)-barrier, or hypothermia could potentially modify the influences on cerebrospinal circulation and reactivity induced by vasoactive drugs administered during anesthesia. For anesthesiologists it is perceived to be important to use the anesthetic and anesthesia-related agents under full

understanding their effects on cerebrospinal vessels for preventing exacerbation of the damage in the central nervous system.

Key Words : Anesthesia, Cerebrospinal circulation, ischemia, Blood-Brain-Barrier