

Study of the Usefulness of Cerebellar Evoked Potentials as a Monitor for Spinal Cord Ischemia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7643

脊髄虚血モニターとしての 小脳誘発電位の有用性に関する検討

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学
(旧講座名：麻酔・蘇生学)
(主任：山本 健教授)

松 本 禎 久

脊髄虚血による対麻痺は、胸腹部大動脈瘤手術の重篤な合併症である。従来、脊髄虚血のモニターとして体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials, SEPs) と運動野誘発電位 (motor evoked potentials, MEPs) が用いられてきた。しかし、SEPsは後脊髄動脈領域を上行するため前脊髄動脈領域の虚血が反映されず、偽陰性率が高いという欠点があり、MEPsは麻酔薬や筋弛緩薬の影響を強く受けるという欠点がある。小脳誘発電位 (cerebellar evoked potentials, CEPs) は、末梢神経刺激により同側の小脳皮質に生じる誘発電位であり、前脊髄動脈領域を上行することから、脊髄虚血のモニタリングとして有望である。本研究は、ラットを用いて、吸入麻酔薬、筋弛緩薬、ならびに脊髄虚血がCEPsに及ぼす影響を検討したものである。実験1では吸入麻酔薬と筋弛緩薬の影響について調べた。1%のセボフルランの吸入によりMEPsは消失し、SEPsは3.5%まで波形が確認可能であった。一方、CEPsの振幅はセボフルラン吸入により次第に減少したが、2%までは波形が確認できた。バンクロニウム投与によりSEPsとCEPsは不変であったが、MEPsは波形が消失した。次に、実験2ではラットに5分間あるいは10分間の脊髄虚血を行ない、その影響を調べた。MEPsおよびCEPsは虚血後速やかに減少したが、SEPsは反応が遅かった。また、SEPsとCEPsは再灌流後20分以内に回復したのに対し、MEPsは5分間の虚血では最も遅く回復し、10分間の虚血ではほとんど回復しなかった。5分間の虚血では全てのラットで対麻痺は生じなかったが、10分間の虚血では全てのラットに対麻痺を生じた。以上より、CEPsはMEPsよりも吸入麻酔薬と筋弛緩薬の影響を受けにくく、かつSEPsよりも鋭敏に脊髄虚血に反応するが、対麻痺の発生は予測できないことが示された。CEPsは、脊髄虚血のモニターとして臨床的に応用できる可能性が示唆された。

Key words spinal cord ischemia, paraplegia, cerebellar evoked potentials, motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials

脊髄虚血による対麻痺は、胸腹部大動脈瘤手術の重篤な合併症の1つである。Svenssonら¹⁾は、胸部大動脈瘤手術1,509例中、下肢の神経麻痺が16%に発生し、その約半数は完全対麻痺であったと報告している。最近の報告では対麻痺の頻度は2.4~11.9%^{2)~5)}とSvenssonら¹⁾の成績より改善しているが、依然その発生率が高い。対麻痺は重篤な合併症であり、予防および治療法の確立が急がれている。

対麻痺を予防するためには、術中の持続的な脊髄機能モニタリングが重要である。従来、このような目的には、末梢神経刺激によって誘発される感覚伝導路や大脳体性感覚野の電位である体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials, SEPs) と、大脳運動野刺激によって誘発される四肢の複合筋活動電位である運動野誘発電位 (motor evoked potentials, MEPs) が臨床的に用いられてきた⁶⁾。しかしながら、SEPsは信頼性および鋭敏性でMEPsに比べて劣るといわれる^{6)~8)}。これは、SEPsが後脊髄動脈領域を上行する⁹⁾ため、前脊髄動脈領域の虚血が反映されないことによると考えられる。また、MEPsは麻酔薬の影

響を強く受け、特に筋弛緩薬投与により容易に消失してしまうため、手術に使用できる麻酔法が制限される¹⁰⁾。このように、脊髄虚血のモニタリングとして臨床的に使用されているSEPsやMEPsには欠点があり、より優れた脊髄機能モニターの確立が求められている。

小脳誘発電位 (cerebellar evoked potentials, CEPs) は、末梢神経刺激により同側の小脳皮質に生じる誘発電位である。1975年VanGilder¹¹⁾は、位置覚、振動覚を含むAβ繊維のみでなく、C繊維の刺激によってもCEPsが誘発されることを明らかにした。CEPsの生理学的な意味付けに関しては不明な点も多いが、CEPsは脊髄の前脊髄動脈領域を上行することから、脊髄虚血のモニタリングとしての可能性が示唆されている⁹⁾。しかし、これまでに脊髄虚血とCEPsの関係について調べた報告はない。

本研究の目的は、吸入麻酔薬および筋弛緩薬がCEPsに及ぼす影響について調べ、またラット脊髄虚血モデルを用いて脊髄虚血がCEPsに及ぼす影響を調べることにより、脊髄虚血時のモニタリングとしてのCEPsの有用性をSEPsおよびMEPsと比

平成17年11月1日受付, 平成17年12月5日受理

Abbreviations : CEPs, cerebellar evoked potentials; Fr, french size; MAC, minimum alveolar concentration; MDI, motor deficit index; MEPs, motor evoked potentials; SEPs, sensory evoked potentials

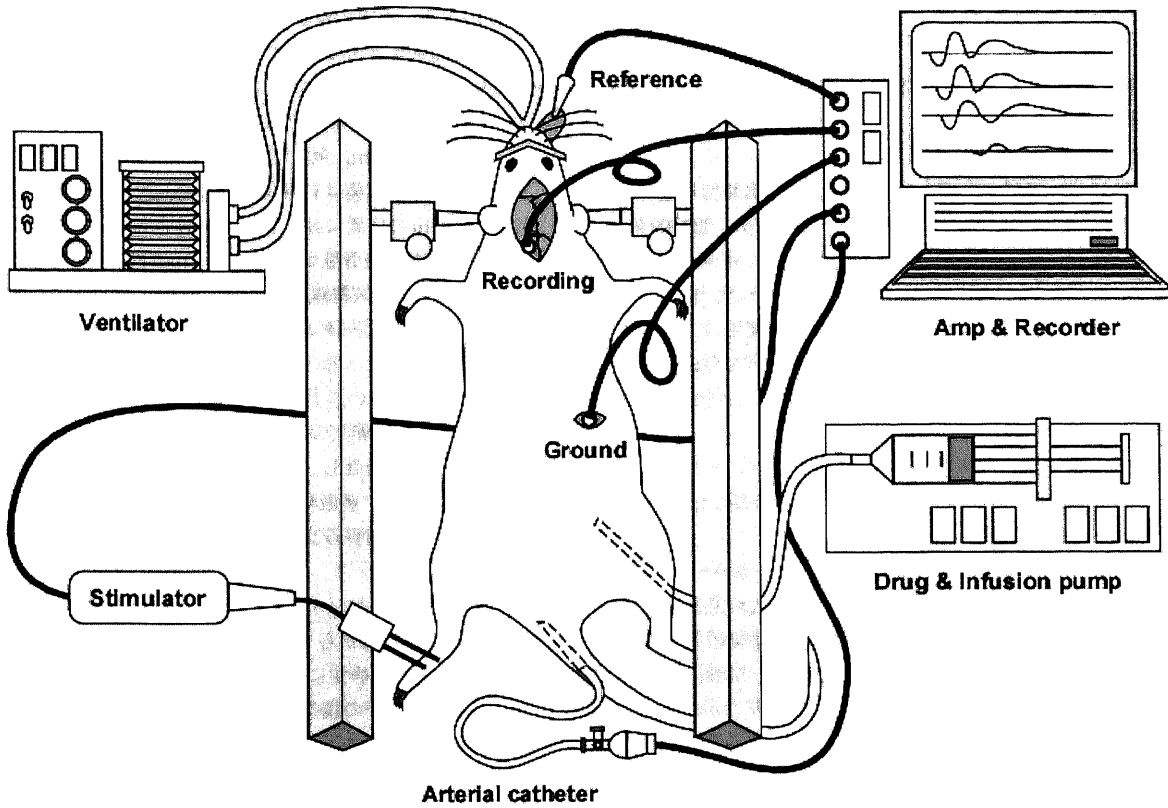


Fig. 1 . Experimental system in experiment 1. Animals were fixed on a stereotaxic apparatus under mechanical ventilation with oxygen. Settings for the stimulating and recording electrodes varied according to the SEPs, MEPs, and CEPs groups (Fig.1 shows the setting for the CEP group). Recording, recording electrode; Reference, reference electrode; Ground, ground electrode; Stimulator, stimulator and stimulating electrode.

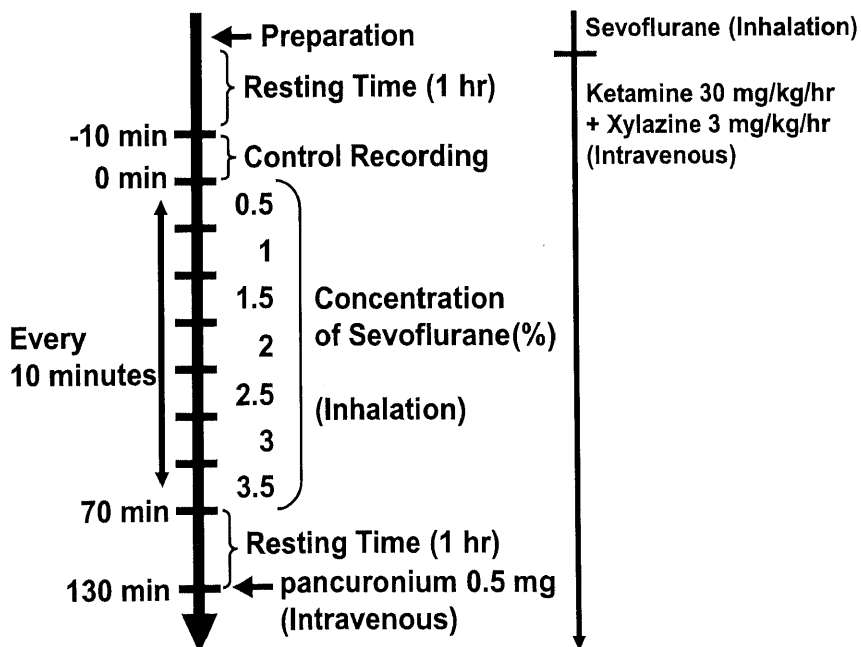


Fig. 2 . Experimental schedule of experiment 1

較検討することである。

対象および方法

I. 実験1—吸入麻酔薬および筋弛緩薬がCEPsに及ぼす影響—

1. 実験動物

動物実験については、金沢大学宝町地区動物実験委員会の承認を受けた(承認日:平成15年7月1日,承認番号:031609号,課題名:麻酔薬の脳誘発電位・小脳誘発電位に対する影響)。実験動物として、14-16週齢のWistar系雄性ラット、体重400-450 g(日本SLC,浜松)を用いた。実験動物の使用は、金沢大学宝町地区実験指針に従った。動物は水および餌を自由に摂取できるようにした。

2. 群分け

15匹のラットを無作為に5匹ずつの3群に分け、それぞれ計測する誘発電位に従いSEPs群,MEPs群,CEPs群とした。

3. 使用薬物

静脈麻酔薬として塩酸ケタミン筋注用(三共,東京),およびキシラジン(和光製薬,大阪)を使用した。吸入麻酔薬としてセボフルラン(丸石製薬,大阪)を使用した。筋弛緩薬として臭化バンクロニウム(三共,東京)を使用した。抗凝固薬としてヘパリンナトリウム(特田製薬,東京)を使用した。

4. 測定装置および使用電極

電気刺激装置にはNS-101(ユニークメディカル,東京)を用い,生体アンプにはUA-102(ユニークメディカル,東京)を使用した。データの収集および解析には,データ収集システムUAS-108S Ver.2.09(ユニークメディカル,東京)を使用した。測定電極は直径0.5 mmのボール状銀電極(ユニークメディカル,東京),基準電極は直径1 mmの針状銀電極(ユニークメディカル,東京),刺激およびアース電極は直径0.2 mmのスチール電極(ユニークメディカル,東京)を用いた。

5. 人工呼吸法

人工呼吸器にはSAR-830AP(バイオリサーチセンター,名古屋)を用いた。吸気中の酸素濃度は100%とし,呼吸回数は27回/分で固定した。測定前に動脈血ガス分析を行い,動脈血二酸化炭素分圧が35-45 mmHgの範囲に含まれるように酸素流量および吸気時間を調節した。

6. 体温管理

体温は直腸温にて計測し,電気保温装置ATB1110(日本光電,東京)を用いて36℃に維持した。

7. 前処置(図1)

ラットを3%のセボフルラン吸入により麻酔した後,5 cmの長さで切断した外径8Fr(french size,1Fr=1/3 mm)の静脈カテーテル(八光,千曲)を経口的に気管挿管した。挿管後直ちに人工呼吸器に接続した。次に背臥位に保定し,尾動脈と大腿静脈にそれぞれカテーテル(内径0.5 mm×長さ25 mm;トップ,東京)を挿入し,ヘパリンナトリウム溶液(20単位/ml)で満たした。ラットを腹臥位とした後,脳定位固定装置SR-6R(成茂科学,東京)で頭部を固定し,頭頂骨および後頭骨を露出させた。SEPs群では,刺激と反対側の体性一次感覚野上の頭蓋骨をドリルと鉗子を用いて除去した。この際に,静脈洞を損傷しないように注意した。同様にしてMEPs群では測定足と反対側の刺激する運動野上の頭蓋骨を,またCEPs群では刺激と同側の後頭突起より尾側の骨をそれぞれ除去した。

8. 電極の設置

SEPsおよびCEPs誘発のための刺激部位は足底とし,2本のスチール電極を5 mm間隔で足底に設置した。SEPs群では,記録電極の位置はプレグマから尾側に3 mm,刺激反対側に2 mmの位置とした。CEPs群では,記録電極は後頭突起直下を起点として尾側に2 mm,刺激同側に2 mmの位置とした。MEPs群では,陰極刺激電極は右側運動野でプレグマから尾側に5 mm,外側に4 mmの位置に設置し,陽極は舌に刺入した。測定電極としては,左後脛骨筋に銀電極を5 mm間隔で2本刺入し測定電極とした。アース電極は背部中央の表皮を切開して設置した。測定電極のインピーダンスが10 KΩ以下となるように電極を調節した。

9. 刺激設定

SEPs群とCEPs群では刺激強度を5 mA,刺激頻度を2 Hz,刺激時間を0.2 msecとし,加算回数は50回とした。MEPs群では刺激強度を5 mA,刺激時間を0.1 msec,インターバルを2 msecとした5連刺激で行った。

10. 測定

図2に測定のスケジュールを示す。前処置終了後,麻酔をセボフルランの吸入からケタミン30 mg/kg/hrとキシラジン3 mg/kg/hrの持続静注に変更した。なお,今回用いたケタミンおよびキシラジンの投与量は,SEPs,MEPs,CEPsの各波形に影響を及ぼさないことを予備実験で確認してある。持続静注開始から1時間後より各波形の測定を開始した。コントロールとして10分間波形を記録した後,セボフルランの吸入濃度を

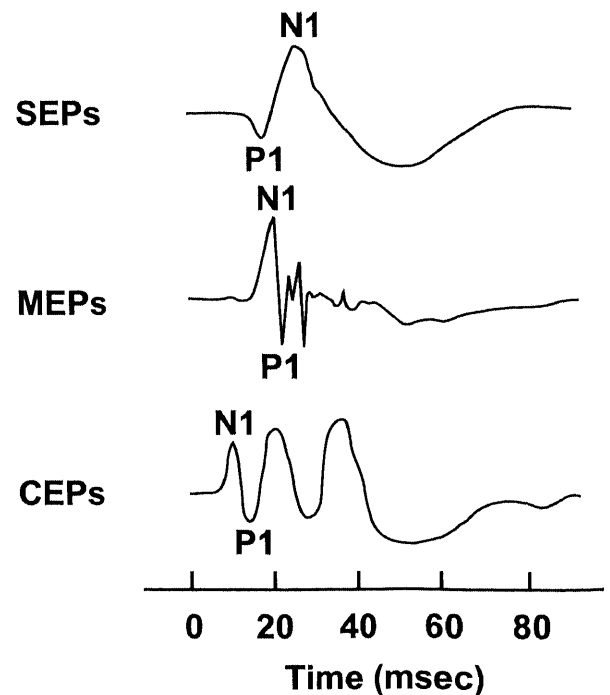


Fig. 3. Typical waveforms of SEPs, MEPs and CEPs. SEPs consist of an initial positive peak (P1) followed by a large negative peak (N1). MEPs consist of an initial sharp negative peak (N1) followed by a sharp positive peak (P1). CEPs consist of an initial negative peak (N1) followed by a series of three positive and two negative peaks. The potential difference between N1 and P1 is defined as amplitude, and the time from the stimulation to peak of N1 is defined as latency.

10分間隔で0.5%ずつ上昇させた。各濃度で最後に記録された波形を、その吸入麻酔濃度での値として記録した。セボフルランを3.5%まで上昇させたのち、セボフルランの投与を中止した。中止1時間後に波形がセボフルラン投与前の状態に戻ったのを確認した後、さらに各波形に筋弛緩薬が与える影響を調べるために、バンクロニウム0.5 mgを静脈内投与して1分後に波形の変化を観察した。

11. 各波形の評価

代表的な波形を図3に示す。SEPsは陽極の波 (P1) にひきつづいて陰性の大きな波 (N1) が現れるのが特徴である。MEPsは鋭い陰極の波 (N1) にひきつづいて鋭い陽極の波 (P1) が現れるのが特徴である。CEPsは3つの陰極の波と2つの陽極の波が現れるのが特徴であり、最初に現れる陰極の波をN1、ついで現れる陽極の波をP1とした。最初に現れる陰極の波と各波形において、N1とP1の電位差を振幅とし、刺激からN1のピークまでの時間を潜時として測定した。

II. 実験2—大動脈内バルーンによる脊髄虚血がSEPs, MEPs, CEPsに及ぼす影響—

1. 実験動物

I-1と同様である。

2. 群分け

21匹のラットを無作為に7匹ずつの3群に分け、それぞれ計測する誘発電位に従いSEPs群, MEPs群, CEPs群とした。

3. 使用薬物

I-3に準ずるが、臭化バンクロニウム (三共, 東京) は使用しなかった。

4. 測定装置および使用電極

I-4と同様である。

5. 人工呼吸法

I-5と同様である。

6. 体温管理

I-6と同様である。

7. 前処置 (図4)

ラットを3%のセボフルラン吸入により麻酔した後、5 cmの長さで切断した外径8Frの静脈カテーテル (八光, 千曲) を経口的に気管挿管した。挿管後直ちに人工呼吸器につないだ。次に背臥位に保定し、尾動脈と大腿静脈にそれぞれカテーテル (内径0.5 mm×長さ25 mm; トップ, 東京) を挿入し、ヘパリンナトリウム溶液 (20単位/ml) で満たした。右の大腿動脈を露出し、そこより2Frのフォガティカテーテル (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) を12 cmの深さまで挿入した。バルーンを膨らませることにより大動脈が閉塞 (大動脈遮断) することを尾動脈の動脈圧で確認した。さらに、脱血用のカテーテル (0.5 mm×25 mm; トップ, 東京) を左鎖骨下動脈に留置し、回路内を生理食塩水で満たした脱血装置に接続した。脱血装置の液面はラットより54 cmの高さとした。大動脈遮断の際

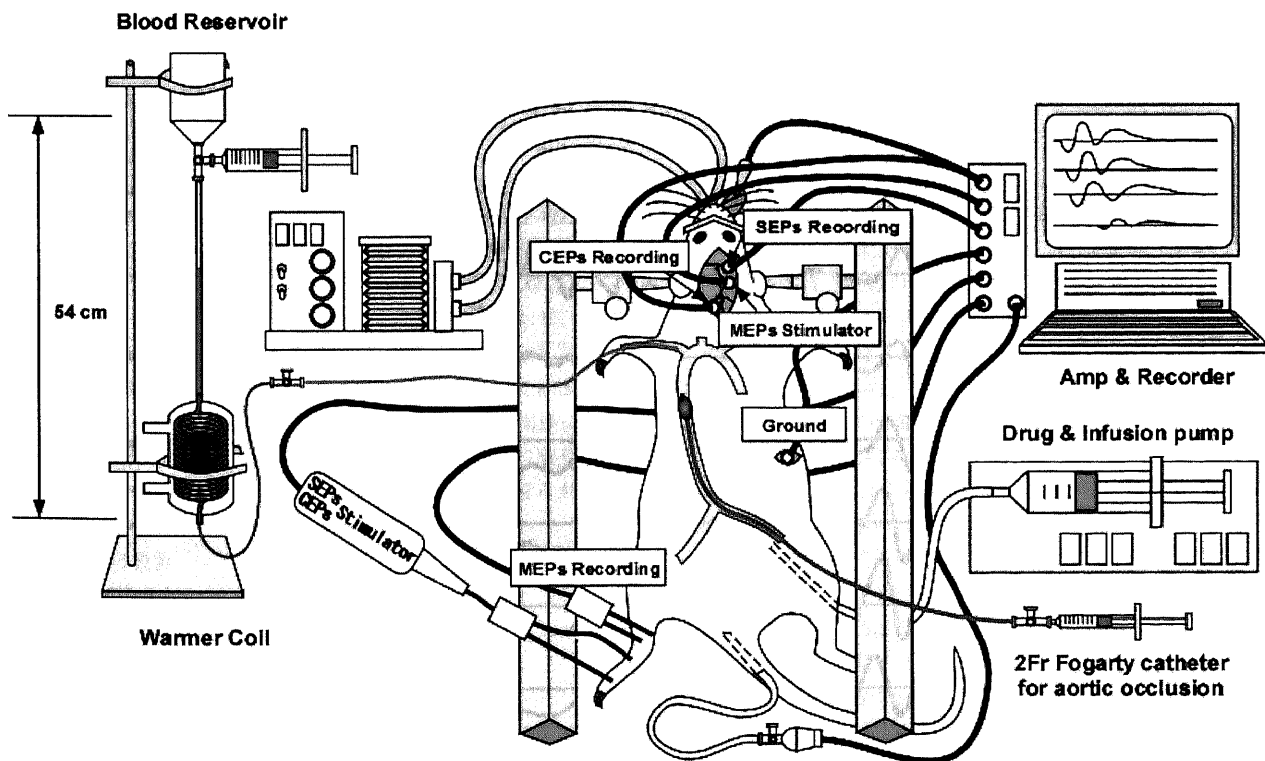


Fig. 4. Experimental system in experiment 2. Animals were fixed on a stereotaxic apparatus under mechanical ventilation with oxygen. Settings for the stimulating and recording electrodes varied according to the SEPs, MEPs, and CEPs groups. A 2Fr Fogarty catheter was inserted into the femoral artery to induce spinal ischemia. To control the proximal arterial blood pressure at 40 mm Hg during aortic occlusion, a catheter connected to an external blood reservoir was inserted into the left subclavian artery, and the blood reservoir was positioned at a height of 54 cm measured from the level of the animal's body. To induce spinal ischemia, the balloon catheter was inflated with 0.05 ml saline, and the blood was allowed to flow into the external reservoir. Recording, recording electrode; Ground, ground electrode; Stimulator, stimulator and stimulating electrode; Fr, french size.

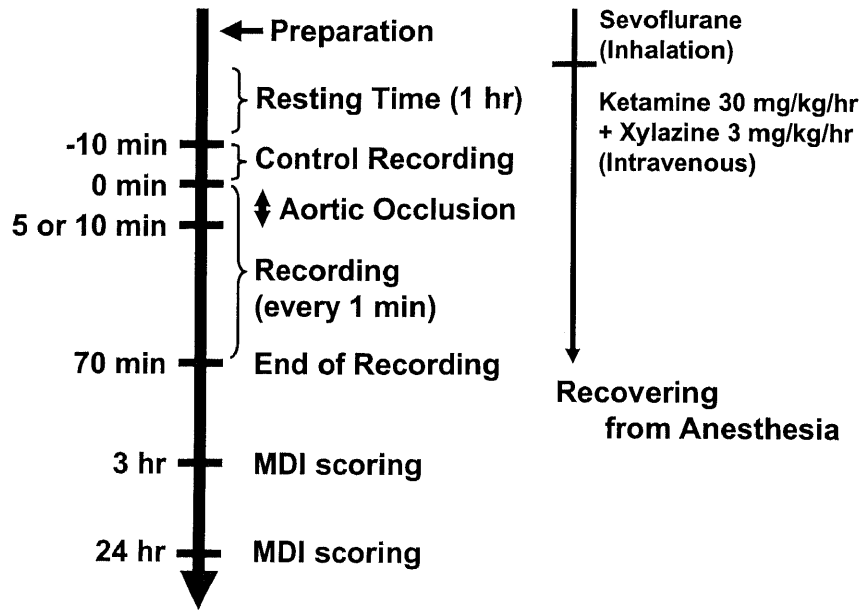


Fig. 5. Experimental schedule of experiment 2. MDI, motor deficit index.

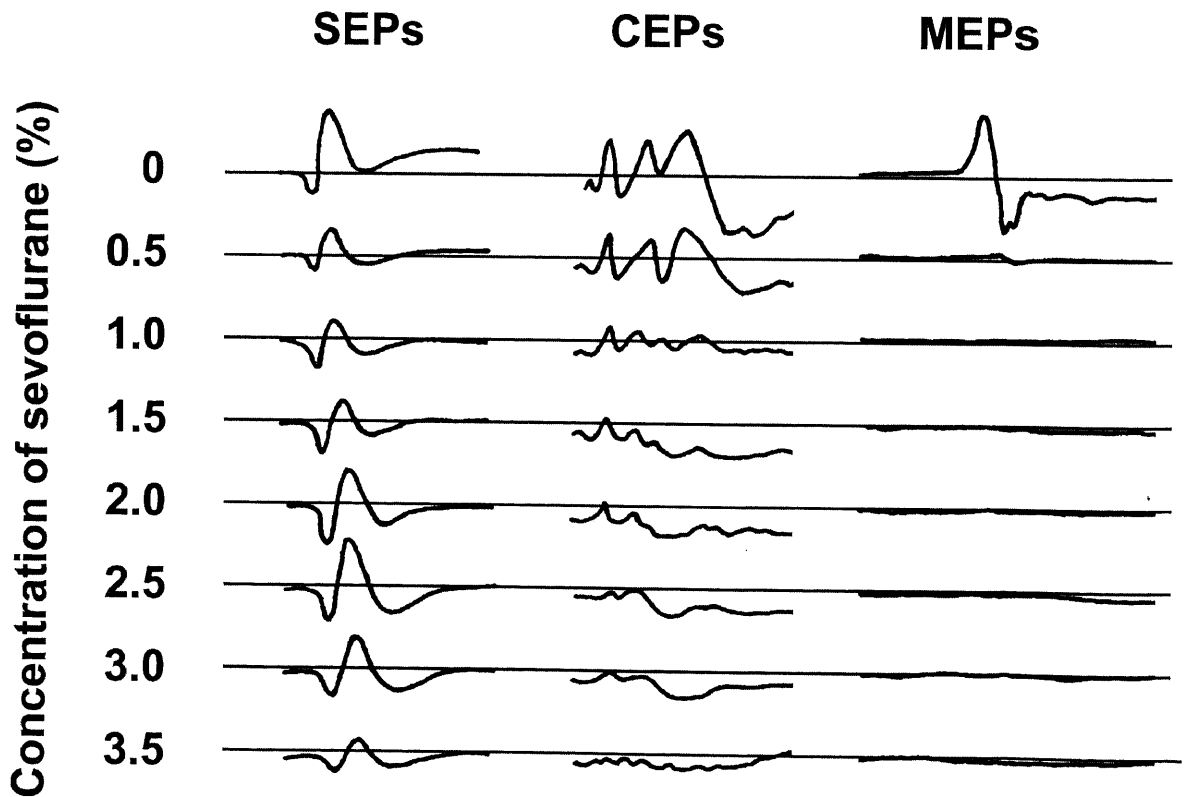


Fig. 6. Typical changes in the waveforms of SEPs, MEPs, and CEPs with an increase in the sevoflurane concentration. MEPs almost disappear at a low concentration of sevoflurane (0.5%). CEPs almost disappear at a concentration of 2.5% sevoflurane. SEPs persist at a concentration of 3.5% sevoflurane.

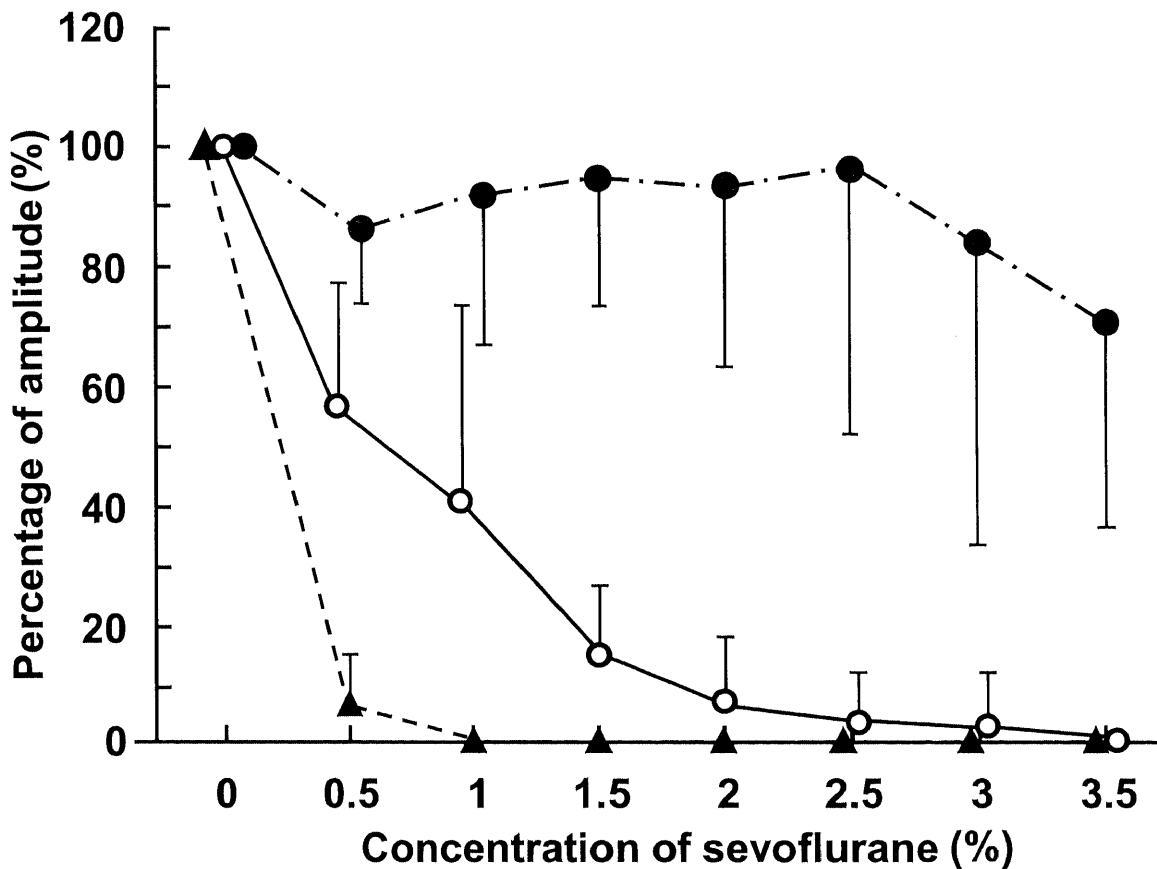


Fig. 7. Successive changes in the amplitude of SEPs, MEPs, and CEPs at different concentrations of sevoflurane. The data are shown as a percentage of the control amplitude. Significant difference is present between SEPs group and MEPs group; between SEPs group and CEPs group ($P < 0.01$). Values are $\bar{X} \pm SD$. ●, SEPs; ▲, MEPs; ○, CEPs.

にカテーテルを脱血装置に開放することで、上半身の平均血圧は40 mmHgに自動的に調節され、脊髄への側副血行路による灌流を防止することができる¹²⁾。その後ラットを腹臥位とし、脳定位固定装置SR-6R (成茂科学, 東京) で頭部を固定して、頭頂骨および後頭骨を露出させた。SEPs群では、刺激と反対側の体性一次感覚野上の頭蓋骨をドリルと鉗子を用いて除去した。この際に、静脈洞を損傷しないように注意した。同様にしてMEPs群では測定足と反対側の刺激する運動野上の頭蓋骨を、CEPs群では刺激と同側の後頭突起より尾側の骨をそれぞれ除去した。

8. 電極の設置

I-8と同様である。

9. 刺激設定

I-9と同様である。

10. 測定

図5に測定のスケジュールを示す。前処置終了後、麻酔をセボフルランの吸入からケタミン30 mg/kg/hrとキシラジン3 mg/kg/hrの持続静注に変更した。持続静注開始から1時間後より各波形の測定を開始し、以後1分ごとに記録した。コントロールとして5分間波形を記録した後、フォガティーカテーテルに生理食塩水0.05 mlを注入して、バルーンを拡張し大動脈遮断を実施した。同時に鎖骨下動脈に留置したカテーテルを脱血装置に開放した。5または10分間の大動脈遮断後に、フォガ

ティーカテーテルから生理食塩水を吸引して大動脈遮断を解除し、脱血装置側に流出した血液を1分以内に返血した。遮断解除後60分間は各波形の記録を継続した。その後、麻酔薬の投与を中止し、各カテーテルを抜去して動物を覚醒させた。

11. 各波形の評価

I-11と同様である。

12. 麻酔覚醒後の運動機能評価

大動脈遮断解除後3時間と24時間の時点で、下肢の運動機能の評価を行なった。下肢の運動機能の評価にはMotor Deficit Index (MDI)¹³⁾を用いた。すなわち、運動機能スコアとして、0, 正常; 1, 歩行可能だが足底を接地して歩けない; 2, 足首を接地して歩く; 3, 下肢に運動はみられるものの歩けない; 4, 全く動かない, の5段階で判定し、さらに、後肢の背側を床につけた場合に足を持ち上げ元に戻そうとする足ふみ反射のスコアとして、0, 正常; 1, 弱い; 2, みられない, の3段階で判定し、その合計点をMDIとした。合計点が0点は正常、6点ならば完全麻痺と判定した。

III. 統計解析

MDIは中央値(範囲)で示した。振幅および潜時のデータは平均±標準偏差($\bar{X} \pm SD$)で表した。多群間の比較は反復測定分散分析法を、群内の比較は一元配置分散分析法を用いて行なった後、Scheffé法を用いて多重比較検定を行った。危険率5%未満($P < 0.05$)をもって統計学的に有意差ありと判定した。

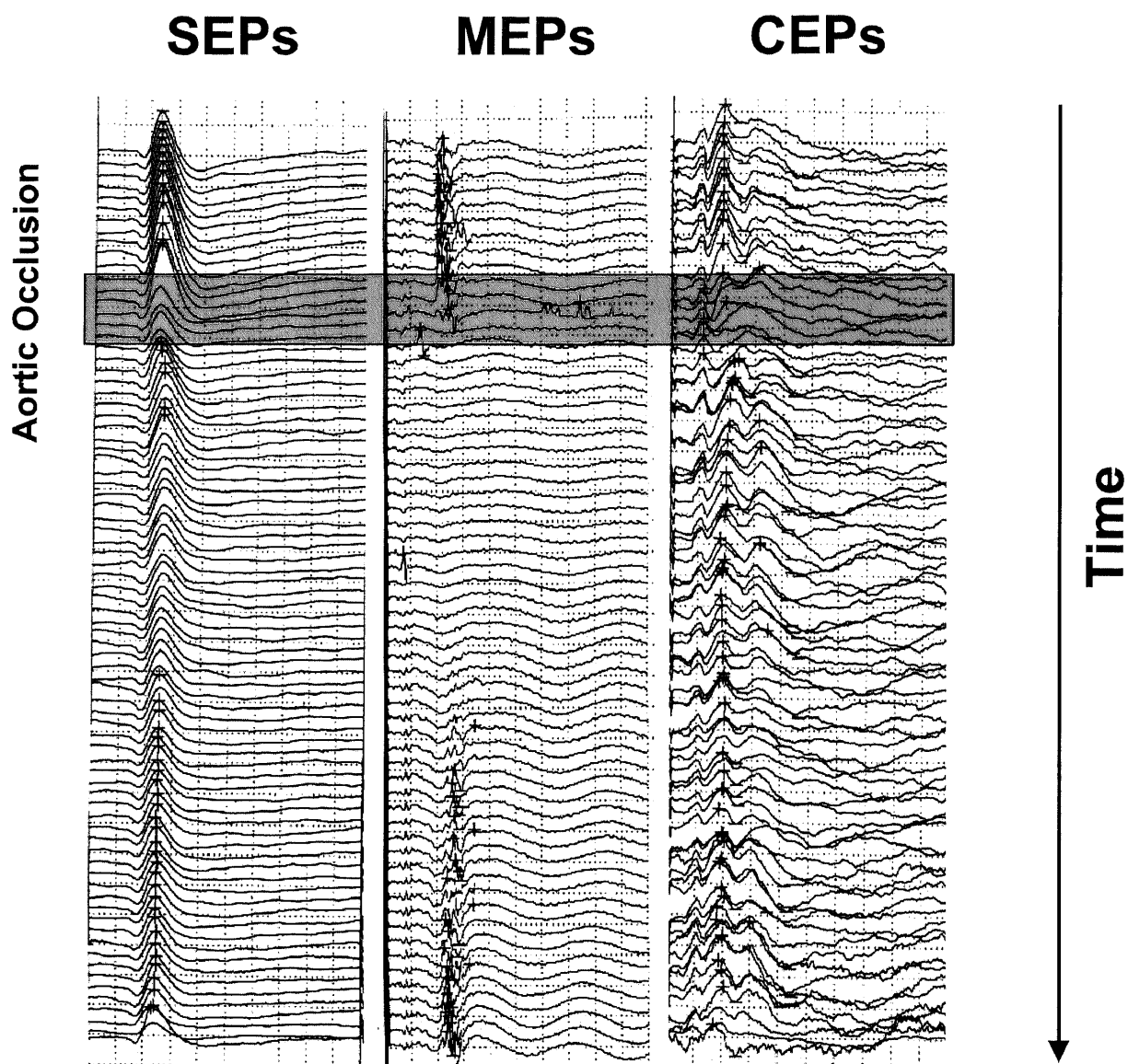


Fig. 8. Typical changes in the waveforms of SEPs, MEPs, and CEPs under aortic occlusion for 5 min. The shaded zone represents a period of aortic occlusion. MEPs disappear immediately after aortic occlusion. CEPs and SEPs are attenuated gradually, but do not disappear. CEPs are attenuated to a greater extent than SEPs. All waves recover after reperfusion. CEPs recover following the recovery of SEPs. The MEPs are the last waves to recover. Each wave interval is 1 min.

Table 1. Motor Deficit Index (MDI)

Aortic occlusion time (min)	Group	Time from reperfusion (hr)	
		3	24
5	SEPs (n=7)	0 (0-0)	0 (0-0)
	MEPs (n=7)	0 (0-0)	0 (0-0)
	CEPs (n=7)	0 (0-0)	0 (0-0)
10	SEPs (n=7)	6 (5-6)	6 (5-6)
	MEPs (n=7)	6 (5-6)	6 (5-6)
	CEPs (n=7)	6 (5-6)	6 (5-6)

Data are presented as median (range). SEPs, somatosensory evoked potentials; MEPs, motor evoked potentials; CEPs, cerebellar evoked potentials.

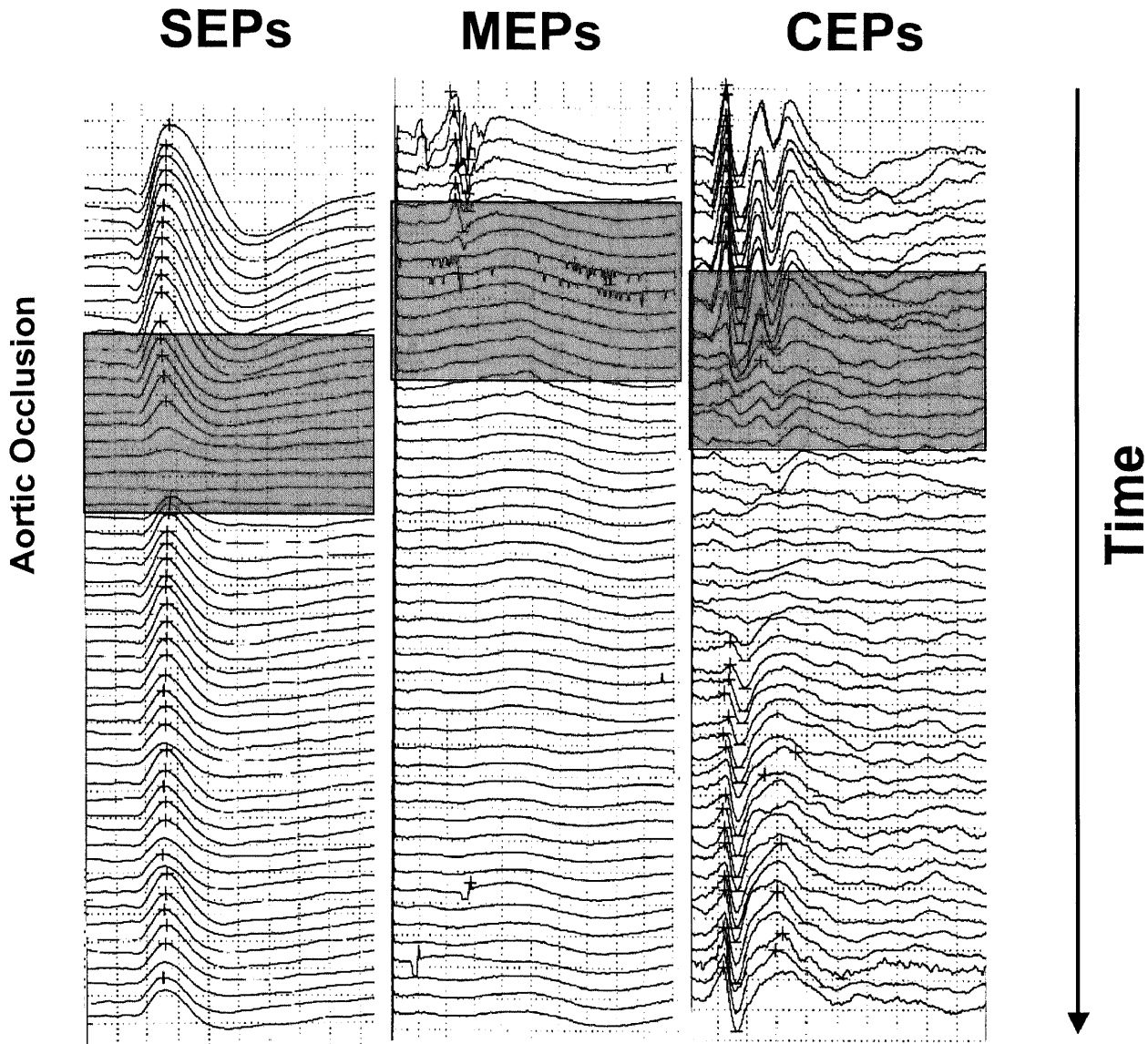


Fig.10. Typical changes in the waveforms of SEPs, MEPs, and CEPs with aortic occlusion for 10 min. The shaded zone represents a period of aortic occlusion. MEPs disappear within 2 min after aortic occlusion. CEPs and SEPs are attenuated gradually and CEPs disappear after the disappearance of MEPs. The SEPs are the last waves to disappear. SEPs recover immediately after reperfusion. CEPs recover after the recovery of SEPs. MEPs do not appear after reperfusion. Each wave interval is 1 min.

成 績

I. 実験 1 —吸入麻酔薬が SEPs, MEPs, CEPs に及ぼす影響—

図6に代表的な波形の変化を示す。また、図7にセボフルランを吸入する前の各波形の振幅を100%として、各波形の振幅をパーセントで示す。SEPs群、MEPs群、CEPs群はともにセボフルランの吸入濃度依存性に振幅が小さくなったが、MEPs群およびCEPs群が有意な低下 ($P < 0.01$) であったのに対し、SEPs群は有意な低下を示さなかった。SEPs群はセボフルラン吸入濃度が3.5%まで上昇しても波形を確認できた。CEPs群の波形は、2.5%のセボフルラン吸入で波形はほとんど消失した。MEPs群の波形は、0.5%のセボフルラン吸入でほとんど消失した。SEPs群とCEPs群、およびSEPs群とMEPs群の間には有

意な差が認められた ($P < 0.01$) が、MEPs群とCEPs群の間には有意な差はみられなかった。セボフルランの投与中止後は、すべての波形が100%まで回復した。潜時については、MEPs群とCEPs群では有意な潜時の延長はみられなかった。SEPs群の潜時は濃度依存性に延長したが、有意な変化ではなかった。

II. 実験 1 —筋弛緩薬が SEPs, MEPs, CEPs に及ぼす影響—

臭化パンクロニウムを投与するとMEPs群は直ちに波形が消失した。一方、SEPs群とCEPs群では振幅および潜時に変化がみられなかった。

III. 実験 2 —5分間の脊髄虚血が SEPs, MEPs, CEPs に及ぼす影響—

図8に代表的な波形の変化を示す。また、図9に大動脈遮断前の振幅をコントロール値 (100%) として、各波形の振幅をパ

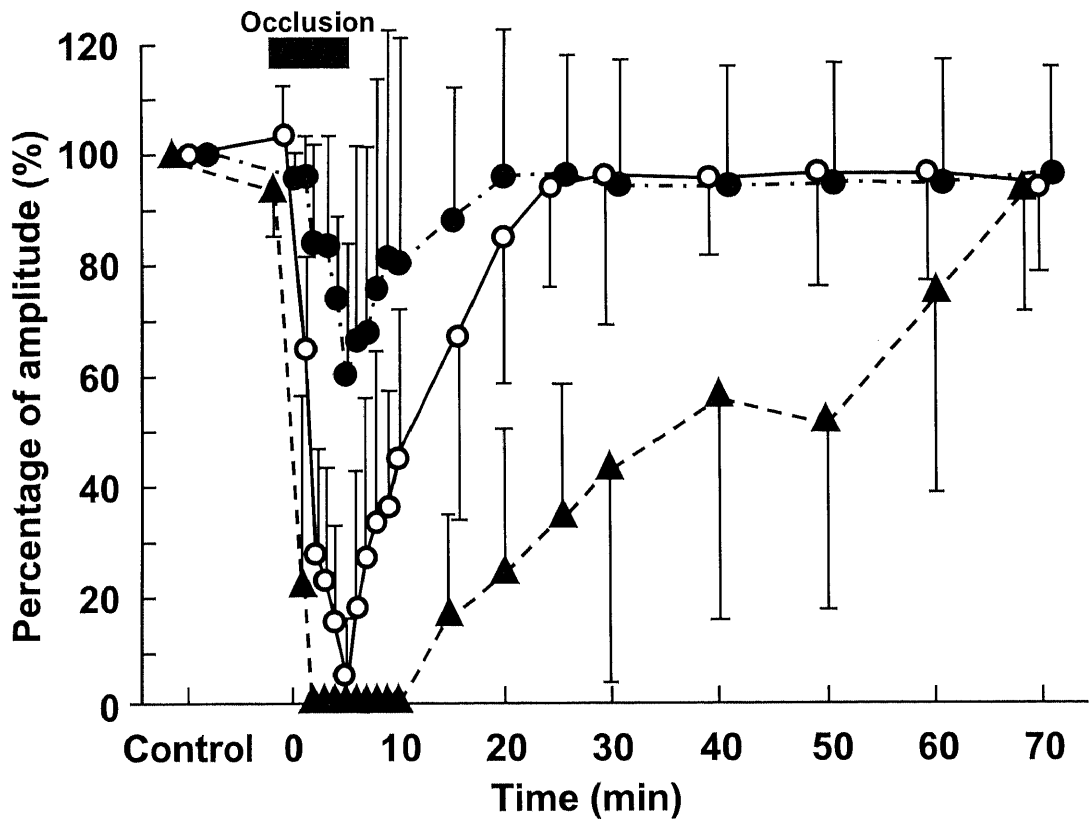


Fig. 9. Successive changes in the amplitude of SEPs, MEPs, and CEPs with aortic occlusion for 5 min. The black bar at the top indicates a period of aortic occlusion. The data are shown as the percentage of the control amplitude. Significant differences are present between each group ($P < 0.01$). Values are $\bar{X} \pm SD$. ●, SEPs; ▲, MEPs; ○, CEPs.

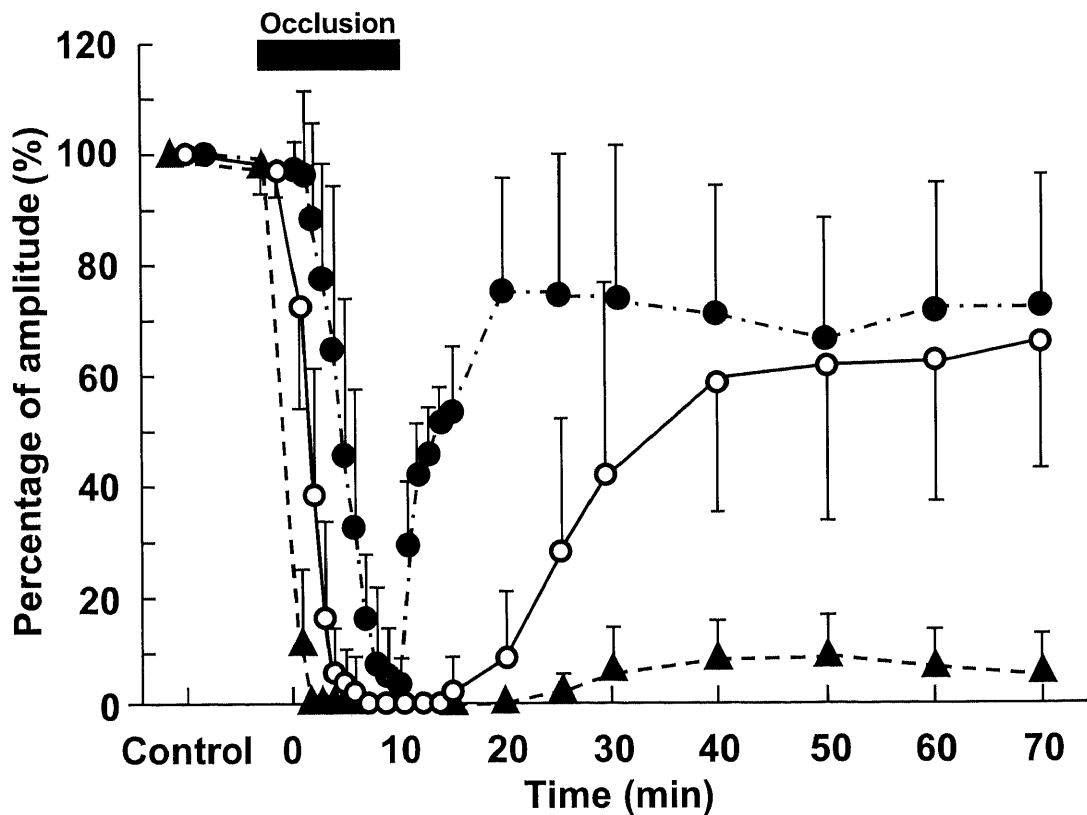


Fig. 11. Successive changes in the amplitude of SEPs, MEPs, and CEPs with aortic occlusion for 10 min. The black bar at the top indicates a period of aortic occlusion. The data are shown as a percentage of the control amplitude. Significant differences are present between each group ($P < 0.01$). Values are $\bar{X} \pm SD$. ●, SEPs; ▲, MEPs; ○, CEPs.

ーセントで示す。SEPs群の振幅は大動脈遮断により5分後に最大60.0±23.7%まで減少したが、遮断解除後は速やかに回復し、解除10分後には88.8±22.7%にまで回復し、測定終了時には95.5±21.3%まで回復した。MEPs群は大動脈遮断により2分以内に波形が消失した(0%)。遮断解除10分後には17.0±19.5%までしか振幅は回復しなかったが、測定終了時には90.7±20.3%まで回復した。CEPs群は大動脈遮断により速やかに振幅が減少したが消失せず、大動脈遮断5分後にコントロール値の6.7±13.8%まで振幅が減少した。遮断解除10分後には67.5±35%にまで回復し、測定終了時には93±13.7%まで回復した。各群間に有意差を認めた(全群間においてP<0.01)。すべてのラットで下肢の運動機能は良好(MDI:0点)で、麻痺は認められなかった(表1)。また、どの波形においても潜時に有意な変化はみられなかった。

Ⅳ. 実験2—10分間の脊髄虚血がSEPs, MEPs, CEPsに及ぼす影響—

図10に代表的な波形の変化を示す。また、図11に大動脈遮断前の振幅をコントロール値(100%)として、各波形の振幅をパーセントで示す。SEPs群は大動脈遮断により次第に振幅が減少し、10分後にはほぼ消失した(3.5±6.0%)。大動脈遮断解除後は速やかに波形が回復し、遮断解除10分後には74.6±20.3%まで回復した。MEPs群は大動脈遮断により2分以内に速やかに波形が消失した。遮断解除15分後に波形は再出現し始めた(2.1±2.9%)が、測定終了時にも5.8±7.7%までしか回復しなかった。CEPsは大動脈遮断により速やかに振幅が減少し、7分後には消失(0%)した。遮断解除2分後から波形は回復し、解除10分後には9.0±12.2%、測定終了時には65.8±23.8%まで回復した。各群間に有意差を認めた(全群間においてP<0.01)。遮断解除後3時間および24時間の時点で、MDIは6点(5-6)であり対麻痺を生じていた(表1)。また、5分間の虚血実験の結果と同様、どの波形においても潜時に有意な変化はみられなかった。

考 察

本研究の結果、CEPsがMEPsと比較して麻酔薬および筋弛緩薬の影響を受けにくく、SEPsと比較して脊髄虚血に対し鋭敏に反応することが明らかになった。

脊髄の栄養血管は、肋間動脈から分枝した前根動脈および後根動脈である。左右の前根動脈は、脊髄の前面を走行する1本の前脊髄動脈に合流する。後根動脈は、脊髄の後面を走行する左右それぞれ1本の後脊髄動脈に合流している。最も太い前根動脈はAdamkiewicz動脈と呼ばれており、この動脈が脊髄への血液供給において重要な役割を果たしている。Adamkiewicz動脈はヒトにおいて約85%がT8-L1の間にあるため¹⁴⁾、胸腹部大動脈瘤手術中には血流が遮断され脊髄虚血による対麻痺の原因となる。対麻痺を予防するためには術中の持続的な脊髄機能モニタリングが重要であるが、従来より用いられているSEPsおよびMEPsにはそれぞれ欠点があり、本研究ではCEPsの新しい脊髄機能モニターとしての有用性を調べた。

本研究の結果、MEPsは低濃度のセボフルラン(0.5~1%)で消失した。Sloanら¹⁵⁾は、吸入麻酔薬によりMEPsが容易に消失すると報告しており、本研究の結果と一致する。またSEPsは3.5%のセボフルラン吸入下においても残存していた。ラットの1MAC(minimum alveolar concentration)は純酸素下

で2.4%であり¹⁶⁾、SEPsが計測できた3.5%の濃度は約1.5MACにあたる。これは1.5MACのセボフルラン吸入下でSEPsが測定可能であったとした西山ら¹⁷⁾のヒトにおける報告と一致する。このことより、SEPsは十分な鎮痛を図ることができる濃度のセボフルランでも測定可能であることが示された。また、CEPsの振幅は濃度依存性に減少するものの、2%のセボフルラン吸入下でも観察可能であった。以上より、MEPsはセボフルランの影響を強く受け、低濃度のセボフルランにより計測が不能となるが、CEPsはMEPsよりもセボフルランの影響を受けにくく、SEPsは最もセボフルランの影響を受けにくいことが分かった。

Kalkmanら¹⁸⁾は、MEPsが筋弛緩薬の影響を強く受けることを報告している。術中にMEPsを測定する際には、筋弛緩モニターを利用し、単収縮反応の振幅を筋弛緩薬使用前の45-55%程度に調節する必要があるとされ¹⁹⁾、筋弛緩効果の厳密なコントロールが必要となる。そのため、実際に安定したMEPsを測定するのは難しい。本研究でも臭化バンクロニウムを投与することによって、MEPsはすみやかに完全に消失した。一方、SEPsおよびCEPsは変化を示さなかった。このことから、筋弛緩薬の使用下ではMEPsの測定は困難であるが、SEPsとCEPsは筋弛緩薬の影響を全く受けずに測定できると考えられる。

脊髄が虚血となる時間と対麻痺の発生率や麻痺の程度の関係について、Kakinohanaら¹³⁾はラットを用いた脊髄虚血モデルによる実験をもとに、6分間の虚血では脊髄機能は完全に回復し、10分間の虚血では対麻痺を生じると報告している。本研究でも5分間の虚血では下肢の運動機能が完全に回復したのに対して、10分間の虚血では対麻痺を生じた。

虚血に対する鋭敏性に関して、本研究においてMEPsは大動脈遮断後2分以内に消失したのに対して、SEPsは5分間の虚血時にコントロール値の60±23.7%までしか低下せず、10分間の虚血においても完全に消失しなかった。また、遮断解除後の回復も早い。これまでの報告でも、脊髄虚血の発生からSEPsに変化が現れるまでには7~30分かかり²¹⁾、MEPsが消失してからSEPsは3~12分遅れて減衰するといわれており⁶⁾、MEPsと比べて鋭敏性に劣る点は本研究と一致する。

また、対麻痺の予測という点で、SEPsは偽陰性率および偽陽性率が高く⁷⁾、信頼性に劣るといわれる。本研究でも、10分間の虚血においてSEPsが回復したラットにおいてもMDIは高く、対麻痺が生じた。一方、MEPsは脊髄虚血の際の対麻痺をよく反映するといわれている⁷⁾。本研究でも、10分間の虚血により対麻痺が生じたラットでは、MEPsは5.8±7.7%までしか回復しなかった。de Haanら²²⁾は術中にMEPsが変化した症例でのみ術後に運動機能障害が発生し、手術終了までMEPsが記録できた症例では、全症例で術後に運動機能障害が発生しなかったと報告している。しかし一方で、Kakinohanaら²³⁾はMEPsが回復した場合でも麻痺が生じることを報告している。これらより、MEPsの所見はSEPsと比較して運動機能障害の発生をよく反映するが、その解釈には十分に注意を払う必要があることが示唆される。

SEPsがMEPsと比較して脊髄虚血を反映しにくい理由として、SEPsの主な刺激伝導が脊髄の背側領域であり、後脊髄動脈の血流支配を受けるため⁹⁾、前脊髄動脈の虚血が鋭敏に反映されにくいことが考えられる。また、運動神経の起始核が存在する脊髄前角は虚血に対して脆弱であり²⁴⁾、一方で、脊髄後角

は前角よりも代謝率が低く²⁵⁾、虚血への耐性が強いことも原因と考えられる。

Hurlbertら⁹⁾はCEPsの脊髄経路が主に腹側外側部であることを明らかにし、その経路が前脊髄動脈領域であることから、CEPsの計測が脊髄虚血のモニタリングとして有用である可能性を示唆した。本研究において、CEPsは虚血後MEPsについて速やかに低下し、虚血解除後はSEPsよりもゆるやかな回復をみせた。このことより、CEPsはSEPsと比較して脊髄虚血を鋭敏に反映する可能性が示唆された。また、対麻痺を生じたラットにおいても、CEPsは回復までの時間はSEPsより遅いものの最終的にSEPsと同等の回復を示したことから、CEPsによる対麻痺の発生の予測は難しいことが示唆された。CEPsを伝える感覚神経細胞核は脊髄後根に位置するため、前脊髄動脈の虚血による影響は、運動神経細胞核および神経線維の虚血の影響を受けるMEPsと比較して少ないと考えられる。中枢神経細胞の神経線維は末梢神経細胞の神経線維と比較し、虚血に対して非常に脆弱であるといわれており²⁶⁾、本研究で観察された虚血に対するCEPsの反応は、脊髄小脳路での神経線維の虚血が原因であることが示唆される。SEPsとCEPsを形成する刺激はそれぞれ脊髄の背側および脊髄の腹側を上行することから、SEPsとCEPsを同時に観察することにより脊髄全体の機能を観察できる可能性がある。

以上より、CEPsはMEPsと比較して吸入麻酔薬や筋弛緩薬の影響を受けにくく、全身麻酔下でもSEPsと同様に安定したモニターとなる可能性が示唆された。またCEPsはSEPsと比較し、脊髄虚血に対して鋭敏に反応することから、脊髄虚血のモニタリングとして有用である可能性が示唆された。今後は、CEPsの測定をヒトにおいて行い、臨床的に使用しうるかについて検討する必要がある。

結 論

吸入麻酔薬、筋弛緩薬ならびに脊髄虚血がCEPsに及ぼす影響を、SEPsおよびMEPsと比較し以下の結論を得た。

1. セボフルランによる影響は、MEPsが最も抑制が強く、CEPsは影響が少なかった。
2. 臭化パンクロニウムを投与することによってMEPsは著明に抑制されるが、SEPsおよびCEPsは影響を受けなかった。
3. 虚血の感度はMEPsが最も高く、CEPsがそれにつき、SEPsが最も低かった。
4. 対麻痺発生の予測にはMEPsが最も適し、SEPsとCEPsは同等の感度を示した。

以上の所見から、CEPsは全身麻酔中の脊髄虚血のモニターとして有用である可能性が示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導御高聞を賜りました金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学山本健教授に深甚なる謝意を表します。本研究を直接御指導頂きました同講座の坪川恒久講師に心から感謝いたします。また、本研究の遂行に際し多大な御支援、御協力をいただきました同講座の皆様にも感謝いたします。

なお本論文の一部は第52回日本麻酔科学会年次総会(2005年、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.

Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 17: 357-370, 1993

- 2) Safi HJ, Miller CC 3rd, Huynh TT, Estrera AL, Porat EE, Winnerkvist AN, Allen BS, Hassoun HT, Moore FA. 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

- 3) Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF. Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 74: S1885-1887, 2002

- 4) Coselli JS, LeMaire SA, Miller CC3rd, Schmittling ZC, Koksoy C, Pagan J, Curling PE. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 69: 409-414, 2000

- 5) Rectenwald JE, Huber TS, Martin TD, Ozaki CK, Devidas M, Welborn MB, Seeger JM. Functional outcome after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 35: 640-647, 2002

- 6) Dong CC, MacDonald DB, Janusz MT. Intraoperative spinal cord monitoring during descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm surgery. *Ann Thorac Surg* 74: S1873-1876, 2002

- 7) Meylaerts SA, Jacobs MJ, van Iterson V, De Haan P, Kalkman CJ. Comparison of transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 230: 742-749, 1999

- 8) Crawford ES, Mizrahi EM, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ, Patel VM. The impact of distal aortic perfusion and somatosensory evoked potential monitoring on prevention of paraplegia after aortic aneurysm operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 357-367, 1988

- 9) Hurlbert RJ, Koyanagi I, Tator CH. Sensory evoked potentials for selective monitoring of the rat spinal cord: a cerebellar evoked potential to assess ventral cord integrity. *J Neurotrauma* 10: 181-200, 1993

- 10) Lotto ML, Banoub M, Schubert A. Effects of anesthetic agents and physiologic changes on intraoperative motor evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol* 16: 32-42, 2004

- 11) VanGilder JC. Cerebellar evoked potentials from 'C' fibers. *Brain Res* 90: 302-306, 1975

- 12) Taira Y, Marsala M. Effect of proximal arterial perfusion pressure on function, spinal cord blood flow, and histopathologic changes after increasing intervals of aortic occlusion in the rat. *Stroke* 27: 1850-1858, 1996

- 13) Kakinohana M, Taira Y, Marsala M. The effect of graded postischemic spinal cord hypothermia on neurological outcome and histopathology after transient spinal ischemia in rat. *Anesthesiology* 90: 789-798, 1999

- 14) Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Bahnini A, Cormier E. Spinal cord arteriography: a safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 35: 262-268, 2002

- 15) Sloan TB, Heyer EJ. Anesthesia for intraoperative neurophysiologic monitoring of the spinal cord. *J Clin Neurophysiol* 19: 430-443, 2002
- 16) Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74: 79-88, 1992
- 17) 西山芳憲, 伊藤雅治. 体性感覚誘発電位に対する各種揮発性吸入麻酔薬の影響. *麻酔* 42: 339-343, 1993
- 18) Kalkman CJ, Drummond JC, Kennelly NA, Patel PM, Partridge BL. Intraoperative monitoring of tibialis anterior muscle motor evoked responses to transcranial electrical stimulation during partial neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 75: 584-589, 1992
- 19) Van Dongen EP, ter Beek HT, Schepens MA, Morshuis WJ, Langemeijer HJ, de Boer A, Boezeman EH. Within-patient variability of myogenic motor-evoked potentials to multipulse transcranial electrical stimulation during two levels of partial neuromuscular blockade in aortic surgery. *Anesth Analg* 88: 22-27, 1999
- 20) Kakinohana M, Fuchigami T, Nakamura S, Sasara T, Kawabata T, Sugahara K. Intrathecal administration of morphine, but not small dose, induced spastic paraparesis after a noninjurious interval of aortic occlusion in rats. *Anesth Analg* 96: 769-775, 2003
- 21) de Haan P, Kalkman CJ, Jacobs MJ. Spinal cord monitoring with myogenic motor evoked potentials: early detection of spinal cord ischemia as an integral part of spinal cord protective strategies during thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 10: 19-24, 1998
- 22) de Haan P, Kalkman CJ, de Mol BA, Ubags LH, Veldman DJ, Jacobs MJ. Efficacy of transcranial motor-evoked myogenic potentials to detect spinal cord ischemia during operations for thoracoabdominal aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 87-100, 1997
- 23) Kakinohana M, Kawabata T, Miyata Y, Sugahara K. Myogenic transcranial motor evoked potentials monitoring cannot always predict neurologic outcome after spinal cord ischemia in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 46-52, 2005
- 24) Mawad ME, Rivera V, Crawford S, Ramirez A, Breitbart W. Spinal cord ischemia after resection of thoracoabdominal aortic aneurysms: MR findings in 24 patients. *Am J Roentgenol* 155: 1303-1307, 1990
- 25) Marcus ML, Heistad DD, Ehrhardt JC, Abboud FM. Regulation of total and regional spinal cord blood flow. *Circ Res* 41: 128-134, 1977
- 26) Stys PK. Anoxic and ischemic injury of myelinated axons in CNS white matter: from mechanistic concepts to therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 2-25, 1998

Study of the Usefulness of Cerebellar Evoked Potentials as a Monitor for Spinal Cord Ischemia Yoshihisa Matsumoto, Department of Organ Function Restoratology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640— *J. Juzen Med Soc.*, **114**, 112 — 124 (2005)

Key words spinal cord ischemia, paraplegia, cerebellar evoked potentials, motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials

Abstract

Paraplegia due to spinal cord ischemia is a serious complication of thoracoabdominal aneurysm repair. In order to prevent this complication, somatosensory evoked potentials (SEPs) or motor evoked potentials (MEPs) have been clinically used to detect spinal cord ischemia. However, SEPs are sometimes false-negative or positive, while MEPs require strictly controlled anesthetic management. Therefore, a novel monitor with high sensitivity and few limitations is desired. Cerebellar evoked potentials (CEPs) are electrophysiological activities that are recorded on the cerebellar cortex by peripheral nerve stimulation, and the signals ascend through the ventral spinocerebellar tract that is perfused by the anterior spinal artery. These characteristics make CEPs suitable as a monitor for spinal cord ischemia. This study was designed to clarify the usefulness of CEPs as a monitor for spinal cord ischemia. In experiment 1, the effects of inhalational anesthetics and muscle relaxants were examined. It was found that 2% sevoflurane did not have any effect on SEPs, while MEPs disappeared even at a concentration of 1% sevoflurane. At 2% sevoflurane, the amplitude of the CEPs was reduced by 90%, but was still recordable. Pancuronium did not have any effect on SEPs and CEPs, but strongly inhibited MEPs. In experiment 2, the effect of spinal cord ischemia was investigated. Animals received a 5- or 10-min aortic occlusion. Consequently, MEPs and CEPs promptly responded to spinal cord ischemia, while SEPs showed a late reaction. On the other hand, SEPs and CEPs recovered within 20 min of reperfusion, while MEPs recovered later (5-min occlusion), or did not recover at all (10-min occlusion). The animals that received a 5-min occlusion recovered completely, while all animals that received a 10-min occlusion showed severe motor dysfunction. In summary, SEPs were resistant to sevoflurane and pancuronium, but were less sensitive to spinal cord ischemia and failed to predict paraplegia. MEPs were easily inhibited by a low concentration of sevoflurane and pancuronium; however, they were very sensitive to spinal cord ischemia and were able to predict paraplegia. CEPs were relatively resistant to sevoflurane, and were unaffected by pancuronium. Similar to MEPs, they were very sensitive to spinal cord ischemia, but could not predict paraplegia. In conclusion, CEPs might be a useful monitor for spinal cord ischemia, but not of motor function.