

脊髄誘発電位による硬膜外麻酔の作用部位の実験的検討

多 保 悦 夫

愛媛大学医学部麻酔・蘇生学

Site of action of epidural anesthesia verified by comparative studies of evoked spinal potentials and spinal nerve potential

Etsuo Tabo

Department of Anesthesiology & Resuscitology, School of Medicine, Ehime University

Summary

Detailed analysis of evoked spinal cord potentials (ESP) and spinal nerve potential (SNP) were made in dog during epidural and spinal anesthesia with lidocaine and morphine to clarify the site of action of epidural anesthesia.

Prolongation of the latency and decrease in the amplitudes of N1 and N2 of the conductive ESP (derived from the dorsolateral and dorsal tracts of spinal cord) and of N1 and P2 of the segmental ESP (derived from the dorsal horn) appeared 5 mins after injection of 1.5 ml of 1.5 % lidocaine into the epidural space. The changes in the latency and amplitudes of N1 and N2 of the conductive ESP reached maximum to 116 % and 38 %, and to 117 % and 36 % of the control value 30 min afterward, respectively. Those changes in N1 and P2 of the segmental ESP reached maximum to 111 % and 69 %, and to 118 % and 31 %, respectively. The P1 values of the segmental ESP (derived from the spinal roots) and SNP were not changed significantly by epidural lidocaine. Both ESPs and SNP were not changed by epidural morphine.

All changes of ESPs after injection of 0.5 ml of 1.5 % lidocaine into the subarachnoid space were almost identical to those changes after epidural injection, but occurred earlier with a greater suppression of the amplitudes.

The author concludes that the sites of action for epidural lidocaine are not at the spinal roots but in spinal cord. Furthermore, the mechanism of epidural lidocaine is evidently the same as intrathecal lidocaine. Finally, the author also shows that morphine does not affect the ESPs or SNP values.

Key Words

epidural anesthesia, site of action, evoked spinal cord potentials (ESP)

1993年5月17日受理

愛媛大学医学部麻酔・蘇生学

現 住友別子病院麻酔科

はじめに

脊椎の硬膜外腔へ局所麻酔薬（以下局麻薬と略す）を投与すると、一時的に末梢神経の伝導遮断がおり、その支配領域は無感覚となる。この硬膜外麻酔は手術時の麻酔法として、またペインクリニックでの痛みの治療法としてよく用いられている。しかし、その作用部位については未だ確定されていない。硬膜外腔へ投与された局麻薬の動き、およびその作用部位に関しては、①硬膜外腔内を脊柱管に沿って拡がり、硬膜—硬膜鞘移行部で硬膜、軟膜を通過し、後根神経節に作用する、さらに軟膜下腔を神経根に沿って中枢に向い、脊髄神経根や脊髄に作用する、②椎間孔を通り、傍脊髄腔で末梢神経幹に作用する、③硬膜、くも膜を通過し、脳脊髄液内を拡散した後に脊髄神経根や脊髄に作用する、などの諸説がある³⁾。①は硬膜外麻酔が脊髄神経根ブロックとして、②は末梢神経幹ブロックとして、③は脊椎麻酔として作用することを示している。このうち、末梢神経幹ブロックについては若年者では作用部位として考え得るが、高齢者では椎間孔が狭く局麻薬が傍脊髄腔まで到達しない事実が知られており³⁾、この部位に作用するという考え方は成り立たない。したがって、硬膜外麻酔は脊髄神経根ブロックか脊椎麻酔かということになる。最近では、硬膜外麻酔は主に脊髄神経根ブロックとして作用するという説が主流である^{3),4),16),21)}が、脊椎麻酔として作用するという考え方もある⁹⁾。

知覚は、皮膚や筋、関節などに存在する求心性神経線維終末（感覚受容器）の興奮として始まり、知覚神経、脊髄後根を経て脊髄に入り、脊髄内を上行した後に高位中枢に伝えられる²⁶⁾。硬膜外腔に投与された局麻薬はこの間のいずれかの部位で神経伝導を遮断することにより麻酔効果を発揮するが、この神経伝導遮断は神経の活動電位の変化として捉えることが可能である。神経活動電位は末梢神経あるいは脊髄を刺激することにより、脊髄で脊髄誘発電位 (evoked spinal potentials, 以下 ESP) として記録することができる。Cusick ら⁹⁾は、サルで ESP を利用して硬膜外麻酔の作用部位の解明にはじめて取り組み、局麻薬の種類により ESP の変化が異なること、したがって硬膜外麻酔の作用部位はひとつではないことを報告した。しかし彼らは、硬膜外麻酔の機序解明に最も重要な硬膜外麻酔と脊椎麻酔との違いを十分に検討しておらず、また対象数が少ないため、統計学上の有意性を証明していない。

本研究では、局麻薬および麻酔薬を用い、硬膜外腔およびくも膜下腔投与後の ESP の変化を対比させ、硬膜外麻酔の作用部位を検討した。

実験 I

ESP の基本波形を知り、さらにこれに対する各種局麻薬、麻酔の影響を検討するため行った。

体重 7~11kg の雑種成犬 8 頭を用いた。ケタミン (15mg/kg) の皮下注射後、ペントバルビタール (15mg/kg) を静注し、気管内挿管を行った。次いで人工呼吸器 (アコマ社製動物用) を装着し、PaCO₂ が 30~40mmHg, PaO₂ が 90~110mmHg になるように、吸入酸素濃度、換気条件を調節した。麻酔は空気・酸素・エンフルレン (0.5~1.5%) で行い、持続的にパンクロニウムを投与し不動化した。直腸温を連続的に測定し、37°C 前後になるように保温ブランケットの温度を調節した。犬を腹臥位とし、背中を剃毛、消毒した後皮膚切開を行い、第 7 頸椎および第 1 腰椎の椎弓を露出した。

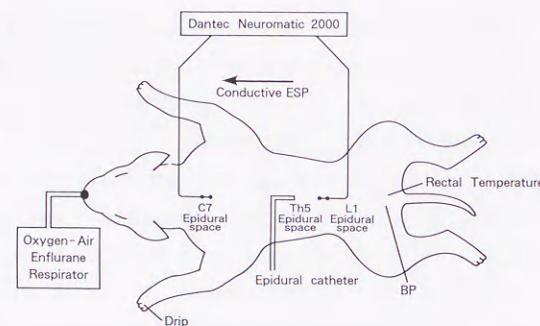


Fig. 1 Schematic diagram of study I

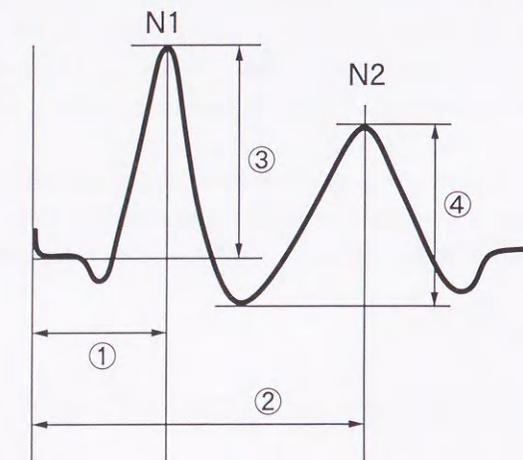


Fig. 2 Standard wave form of conductive ESP
① Latency of N1 ② Latency of N2
③ Amplitude of N1 ④ Amplitude of N2

各々の椎弓に骨孔 (直径 1.2mm) をあけ、硬膜外腔に ESP 測定用のワイヤー型双極電極 (ユニークメディカル社製, UKG-100-2P, 双極間の距離は 7mm) を挿入した。電極の挿入は、先端が互に向い合うように、頸部では尾側に向け、腰部では頭側に向けそれぞれ 2cm 挿入した。次いで第 5 胸椎の椎弓に骨孔をあけ、ポリエチレンカテーテル (八光製, 外径 0.8mm) を硬膜外腔内で尾側に向け 2cm 挿入した (Fig. 1)。すべての骨孔にはアロンアルファ® (東亜合成化学) を流し、電極およびカテーテルを椎弓に固定、密閉した。カテーテルから、生理食塩水、0.2% モルヒネ、1.5% リドカイン、1.5% エピネフリン加リドカイン、0.75% リドカイン、0.375% プレバカインをそれぞれ 1ml ずつ 5 時間間隔で投与し、それぞれの薬物投与後 1分、2分、3分、4分、5分、10分、20分、30分、45分、60分、90分、120分、180分、240分に伝導性 ESP を測定した。薬物投与の順番は乱数表を用いて無作為に行った。ESP の測定は、ニューロマチック 2000 (ダンテック社) で行った。第 1 腰椎から挿入した電極よりパルス幅 0.1msec、強さ 3.0mA、頻度 10Hz の矩形波を通電し、頸部の電極から伝導性 ESP (上行性) を導出した。伝導性 ESP の波形分析は第 1 陰性電位 (以下 N1) と第 2 陰性電位 (以下 N2) の潜時および振幅を計測し行った (Fig. 2)。

実験 II

リドカインおよびモルヒネを硬膜外腔、次いでくも膜下腔に投与し、伝導性 ESP、分節性 ESP および末梢神経電位の経時変化を対比させ検討した。また、脊髄および脊髄神経根の切断を行い、伝導性 ESP、分節性 ESP の発生源を確認した。

雑種成犬 18 頭を用いた。実験 I と同様の麻酔を施行し、第 5 胸椎と第 5 腰椎の椎弓から 2 本の電極を先端が向い合わせになるように硬膜外腔に 2cm ずつ挿入した。第

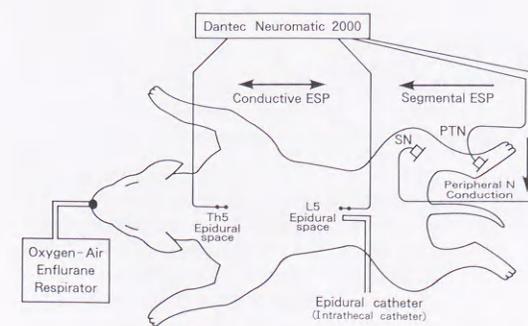


Fig. 3 Schematic diagram of study II

5 腰椎の椎弓にはさらにもう一つ骨孔をあけ硬膜外カテーテルを頭側に向け 2cm 挿入した。また、右側臀部と下腿内果部でそれぞれ坐骨神経と後脛骨神経を露出し、おのおの 2 本の白金針電極を刺入した (Fig. 3)。

硬膜外カテーテルより 1.5% リドカインおよび 0.2% モルヒネを、この順にそれぞれ 1.5ml ずつ 5 時間間隔で投与し、投与後 5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分、90分、120分、180分に伝導性 ESP、分節性 ESP および末梢神経電位の変化を記録した。なお、リドカインおよびモルヒネの濃度に関しては実験 I の結果および臨床での使用濃度を考慮して定めた。

次いで硬膜外腔のカテーテルをくも膜下腔に入れ替えた。第 5 腰椎にあけた骨孔から硬膜を切開し、髄液の流出を確認後、くも膜下腔にカテーテルを頭側に向け 2cm 挿入した。カテーテル挿入部はアロンアルファ® で固定した。カテーテルから 1.5% リドカインおよび 0.2% モルヒネをそれぞれ 0.5ml ずつ 5 時間間隔で投与し、経時的に伝導性 ESP、分節性 ESP および末梢神経電位の変化を記録した。伝導性 ESP は、上行性および下行性 ESP の両方を記録した。分節性 ESP は後脛骨神経を刺激し、腰部の硬膜外電極で導出した。また 5 頭ではより大きい電位を得るため、坐骨神経刺激による分節性 ESP も同時に記録した。末梢神経電位は後脛骨神経を刺激し坐骨神経で導出した。硬膜外電極および坐骨神経

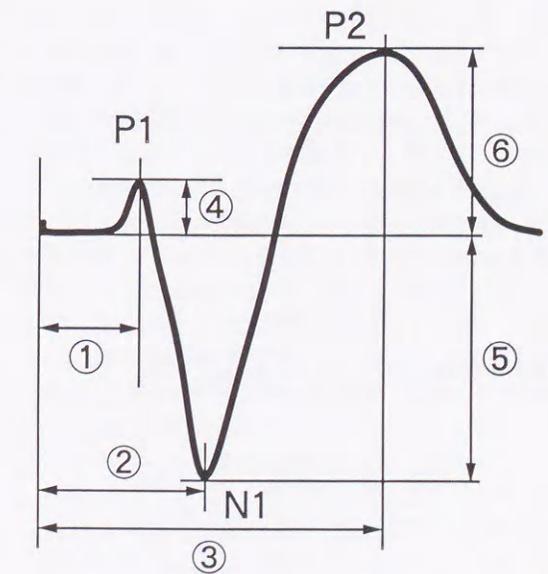


Fig. 4 Standard wave form of segmental ESP
① Latency of P1 ② Latency of N1
③ Latency of P2 ④ Amplitude of P1
⑤ Amplitude of N1 ⑥ Amplitude of P2

経の刺激はパルス幅0.1msec, 強さ3.0mA, 頻度10Hzの矩形波で行い, 後脛骨神経の刺激は10.0mAで行った。分節性 ESP の分析は, 第1陽性電位 (以下 P1), 第1陰性電位 (以下 N1) および第2陽性電位 (以下 P2) のそれぞれの潜時と振幅を測定して行った (Fig. 4)。なお, P1の振幅については後脛骨神経刺激による ESP では電位が小さく測定不可能なため, 坐骨神経刺激による ESP を用いた。末梢神経電位の変化は潜時と振幅を測定した。

すべての神経電位の測定終了後に, 4頭で第10胸椎から第1腰椎までの椎弓を切除し, 硬膜に切開を加え, 脊髄を露出した。2頭ではスピッツメスを用いてまず両側の後索を切断した後に側後索を切断し, 残りの2頭ではまず両側の側後索を切断した後に後索を切断した。各切断の前後で伝導性 ESP の測定を行った。また, 別の4頭では第3腰椎から第7腰椎までの椎弓を切除し, 硬膜に切開を加え, 脊髄および脊髄神経根を露出した。2頭では第3腰椎神経根から第7腰椎神経根を脊柱管の出口付近ですべて切断し, 切断前後の分節性 ESP (導出電極は脊髄の表面) を測定した。また, 脊髄神経の中核側の切断面に導出電極を移動させ, 分節性 ESP を測定した。残りの2頭では, 第3腰椎神経根から第7腰椎神経根の後根のみを切断し, 切断前後の分節性 ESP を測定した。

実験 III

硬膜外腔およびくも膜下腔に投与した局麻薬, 麻薬の硬膜外脊髄神経に及ぼす影響を検討した。また, 硬膜外腔に投与した局麻薬の拡がりを造影剤を用いて検討した。

雑種成犬5頭を用いた。実験IIと同様の麻酔を施行し, 第5腰椎の椎弓に骨孔をあけ, 硬膜外腔にカテーテルを頭側に向け2cm挿入した。カテーテルからイオトロラ

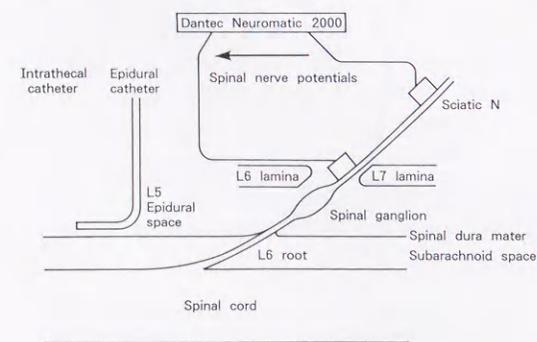


Fig. 5 Schematic diagram of study III

ン1.5mlを1分間で投与した後, 胸腰椎のレントゲン写真を撮影した。次に第6腰椎の椎弓を切除し, 硬膜外腔で第6腰椎 (以下 L6) 神経を露出し, 2本の白金針電極を装着した。また, 右臀部で坐骨神経を露出し, 2本の白金針電極を刺入した (Fig. 5)。カテーテルより1.5%リドカインおよび0.2%モルヒネを1.5mlずつ順に5時間間隔で投与し, 投与前と投与30分後の神経電位の変化を比較した。神経電位は, 坐骨神経を刺激しL6神経で導出した。坐骨神経の刺激はパルス幅0.1msec, 強さ3.0mA, 頻度10Hzの矩形波で行った。次に, カテーテルをくも膜下腔に入れ替えた後に, 1.5%リドカインおよび0.2%モルヒネを0.5mlずつ5時間間隔で投与し, 10分後同様の測定を行った。なお, 測定時間 (硬膜外腔投与: 30分後, くも膜下腔投与: 10分後) の決定は, 両者とも神経電位の変化の最も大きいと思われる時間を選んだ。

以上の実験I, II, IIIのすべての電位の記録は100回加算後に行った。統計学的処理は, paired Student's t-test および unpaired Student's t-test を用いて検討し, 危険率5%以下を有意差ありとした。

結果

実験 I

①生理食塩水および0.2%モルヒネ

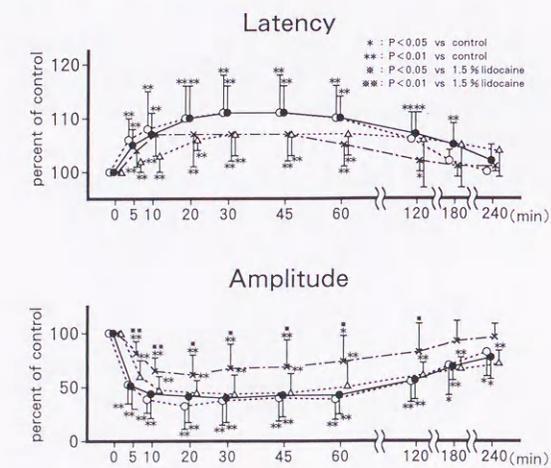


Fig. 6 Changes in latency and amplitude of N1 of conductive ESP after epidural administration of 1.5% lidocaine (○), 1.5% E lidocaine (●), 0.75% lidocaine (×), and 0.375% bupivacaine (△). Each point represents mean \pm SD (bar). The results of saline or 0.2% morphine were omitted because of no changes.

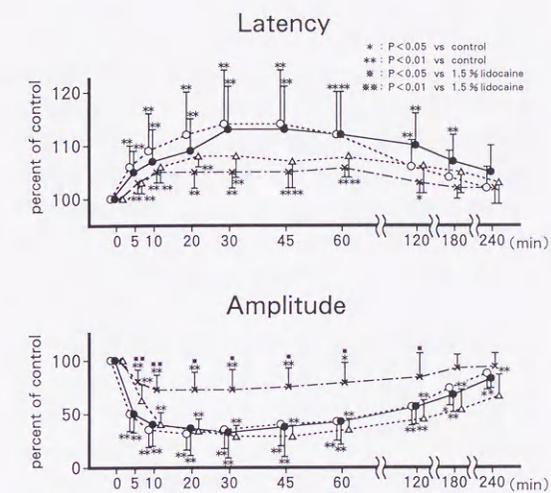


Fig. 7 Changes in latency and amplitude of N2 of conductive ESP after epidural administration of 1.5% lidocaine (○), 1.5% E lidocaine (●), 0.75% lidocaine (×), and 0.375% bupivacaine (△). Each point represents mean \pm SD (bar). The results of saline or 0.2% morphine were omitted because of no changes.

伝導性 ESP に何ら変化はみられなかった。

②1.5%リドカイン (Fig. 6, Fig. 7)

N1は投与1分後に潜時が延長し, 2分後に振幅が減少した。20~30分後にはこれらの変化は最大となり, 潜時は投与前の111%に延長し, 振幅は33%に減少した。45分後から, 徐々に元の波形に回復していったが, 120分後においても潜時, 振幅ともに投与前とは有意差がみられた。N2も投与5分後には潜時の延長と振幅の減少がみられ, 20分後にはそれぞれ投与前の114%, 31%となり, 45分後から徐々に回復していった。

③他の局所麻酔薬

1.5%リドカインの場合と同様の変化がみられた。しかし, 0.75%リドカイン投与後の ESP の変化は軽度であり, 潜時および振幅の最大変化率はそれぞれ投与前の107%, 61%であった。0.375%ブピバカインでは, 振幅の回復が遅く, 240分後においても N2の振幅は投与前の66%までしか回復しなかった。1.5%エピネフリン加リドカインでは, 1.5%リドカインと比較して有意差はみられなかった。

実験 II

①モルヒネ

硬膜外腔投与, くも膜下腔投与のいずれも, 伝導性

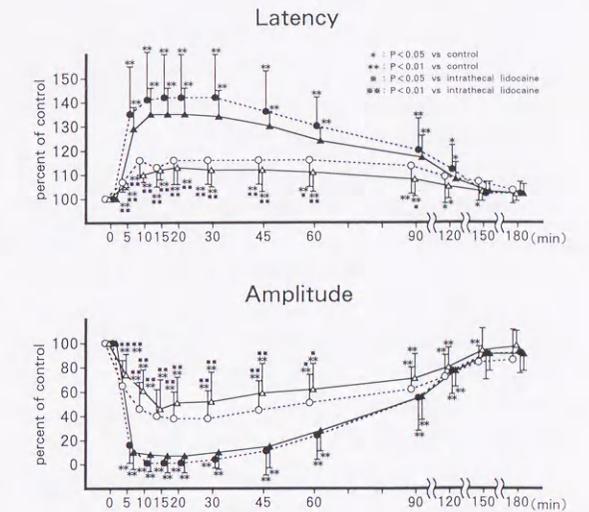


Fig. 8 Changes in latency and amplitude of N1 of ascending (○) and descending (△) conductive ESP after epidural lidocaine, and ascending (●) and descending (▲) conductive ESP after intrathecal lidocaine. Each point represents mean \pm SD (bar). The results of saline or morphine were omitted because of no changes.

ESP, 分節性 ESP および末梢神経電位に変化はみられなかった。

②リドカイン

伝導性 ESP (Fig. 8): 硬膜外腔投与では上行性 ESP, 下行性 ESP ともに実験Iの結果と同様の変化を示し, また上行性 ESP と下行性 ESP の間に有意差はみられなかった。くも膜下腔投与では, 上行性および下行性 ESP の N1, N2 のすべてが, 投与後5分から著明な潜時の延長と振幅の低下をきたし, その変化は10~20分後に最大となり, 波形は平坦化した。その後徐々に回復し, 180分後には投与前の波形になった。硬膜外腔投与後とくも膜下腔投与後の変化を比較してみると, くも膜下腔投与では潜時の延長, 振幅の減少がより早期でかつ著明であり, また波形の回復も早期であった。

分節性 ESP: 硬膜外腔投与では, P1, N1, P2 とも投与5分後より潜時の延長, 振幅の減少をきたし, それらの変化は15~30分後に最大となり, 潜時はそれぞれ投与前の105%, 111%, 118%となり, 振幅はそれぞれ89%, 69%, 31%となった。その後徐々に回復し150分後にはほぼ元の波形に復した (Fig. 9)。

くも膜下腔投与では, P1, N1, P2 とも投与5分後に

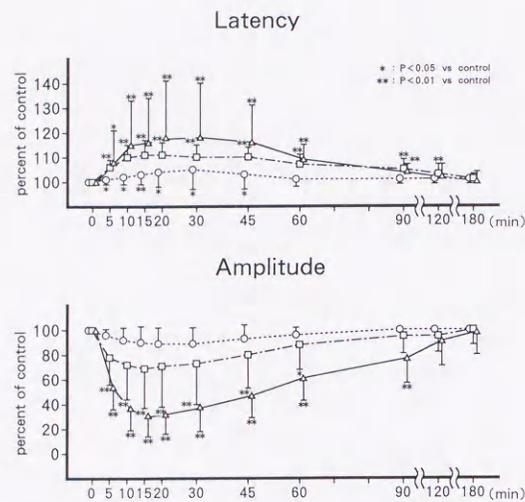


Fig. 9 Changes in latency and amplitude of segmental ESP (○: P1, □: N1, △: P2) after epidural lidocaine. Each point represents mean \pm SD (bar). The results of saline or morphine were omitted because of no changes.

潜時の延長, 振幅の減少をきたし, それらの変化は10~15分後に最大となり, 潜時はそれぞれ投与前の106%, 116%, 128% となり, 振幅はそれぞれ67%, 42%, 22% となった。その後徐々に回復し150分後にはほぼ元の波形に復した (Fig. 10)。硬膜外腔投与とも膜下腔投与を比較してみると, くも膜下腔投与では潜時の延長, 振幅の減少がより早期かつ著明であり, また波形の回復も早期であった。

末梢神経電位: 硬膜外腔投与, くも膜下腔投与のいずれも変化はみられなかった。

③切断実験

伝導性 ESP: いずれの順番でも, 側後索の切断で N1 が消失し, 後索の切断で N2 が消失した。

分節性 ESP: 脊髄神経根の切断あるいは後根の切断で P1, N1, P2 すべての電位は消失した。また, 脊髄神経根の切断後の脊髄神経中枢側断端の電位は P1 のみが測定された。

実験 III

硬膜外脊髄神経に対するモルヒネの影響については, 硬膜外腔, くも膜下腔のいずれの投与においても神経電位に変化はみられなかった。

硬膜外脊髄神経に対するリドカインの影響について

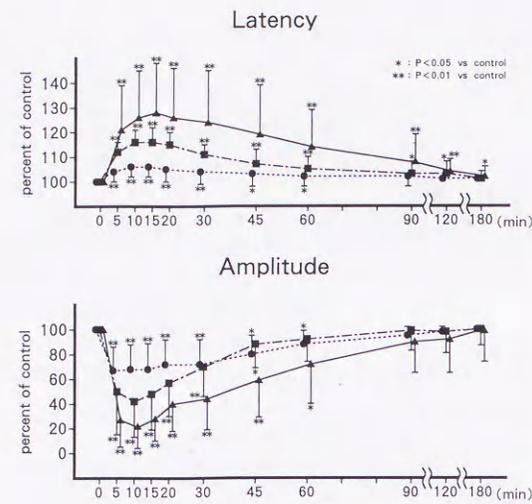


Fig. 10 Changes in latency and amplitude of segmental ESP (●: P1, ■: N1, ▲: P2) after intrathecal lidocaine. Each point represents mean \pm SD (bar). The results of saline or morphine were omitted because of no changes.

は, 硬膜外腔投与では潜時は104%に延長し, 振幅は88%に減少した。くも膜下腔投与では潜時は102%に延長し, 振幅は88%に減少した。しかし, いずれも有意な変化ではなく, 硬膜外腔投与とも膜下腔投与を比べても有意な差はみられなかった。

硬膜外腔造影では, 造影剤はいずれも頭側は第11~12胸椎まで, 尾側は仙骨まで硬膜外腔内に拡がった。外側への拡がりについては, カテーテル挿入部 (第3~第6腰椎) では椎間孔を流れ出し傍背椎腔に達したが, 他の部位では椎間孔より外には流れ出なかった。

考 察

脊髄誘発電位 (ESP) の歴史は, 1933年, Gasser ら⁷⁾ がネコの脊髄後根刺激電位を脊髄背面で記録したのに始まる。ヒトでは1951年, Magladery ら¹⁸⁾ が脛骨神経刺激により脊髄後面くも膜下腔で導出したのが最初である。このくも膜下腔導出法は脊髄の損傷や感染の危険性が高いため, 臨床ではあまり用いられなかったが, 1971年, Shimoji ら²⁷⁾ が硬膜外腔から安全に ESP を導出できることを報告して以来, 脊髄障害の診断^{20), 25)} や, 脊髄手術の術中モニタリング^{8), 24)} として, 広く応用されてきた。

ESP の波形の詳細や起源については不明な点もあるが, 脊髄の切断実験等により ESP が脊髄で発生する電

位であることは明らかとなり, さらに特定の波形については, その発生部位がほぼ明確にされている¹⁰⁾。ESPには脊髄を電気的に刺激し, 脊髄を上行あるいは下行する神経伝導を導出する伝導性 ESP と, 末梢神経を刺激し, その神経伝導を所属する脊髄分節で導出する分節性 ESP がある。伝導性 ESP は第1陰性電位 (N1) と第2陰性電位 (N2) からなる¹⁴⁾が, N1 は脊髄の側後索に, N2 は後索に由来することが明らかとなっている¹⁰⁾。筆者は本研究で脊髄切断実験を行い, これらの結果を追認した。分節性 ESP は陽性棘波 (P1) と, それに続く1~2相性の鋭いピークをもった陰性波 (N1) と緩徐な陽性電位 (P2) から構成されている。P1 は太い神経 (主に A α) を伝導してきた活動電位, N1 は太い神経の刺激により脊髄後角で駆動される介在ニューロンの電気的活動, P2 は介在ニューロンにより再び脱分極した第一次求心性線維末端の電気的活動であるといわれている^{19), 32)}。本研究の結果, 脊髄後根を切断すると分節性 ESP が消失したこと, 脊髄神経の中枢側断端では P1 だけが測定されたこと, P1 の伝導速度が58m/secであったことから, P1 が A α 繊維を伝導してきた神経電位であり, N1, P2 は P1 を介して発生した神経電位であることが推察される。

今回, 硬膜外麻酔の作用部位の解明に ESP を用いたが, ESP の変化が実際の麻酔と相関するかどうか問題となる。ESP の発生起源と解剖学上の伝導路を対比させてみると, 伝導性 ESP の N1 は脊髄の側後索, N2 は後索に由来し, 一方側後索には深部知覚を伝える脊髄小脳路 (二次ニューロンの軸索) があり, 後索には触覚の伝導路 (一次ニューロンの軸索) がある²⁹⁾。また分節性 ESP は, 深部知覚を伝える A α 線維を介して脊髄後角で発生する神経活動電位である。一方, 痛覚は A δ 線維や C 線維を介して脊髄の前側索を上行するため, 伝導性 ESP も分節性 ESP も麻酔の状態を直接的に示すものではない。しかし, 伝導性 ESP の N2 が触覚を反映していること, 臨床的に硬膜外麻酔や脊椎麻酔では深部知覚や触覚の遮断より先に痛覚の遮断がおこることより, ESP は麻酔の状態を反映することが推察される。著者ら²⁸⁾ は, 先に胸腹部大動脈瘤手術を受けた4症例に頭部 (C7-Th1) および胸部 (Th12-L1) 硬膜外電極と胸部 (Th8-9) 硬膜外カテーテルを挿入し, 1.5% リドカイン 8 ml 投与後の伝導性 ESP (上行性) の変化と知覚の関係を調べた。その結果, 投与5分後に ESP の電位の低下 (80~90%) とともに痛覚鈍感をきたし, 10分後には電位は70%に低下し, 無痛域が3分節現われた。15分後には電位は40~50%に低下し無感覚域が3分節現われ, 30分後には電位は30%となり無感覚域は5分

節に拡がった。以後30分間, 電位は50%に低下し痛覚は消失したままであったが, 90分後には電位は80%に回復し, 痛覚は出現した。これらのことは, ESP が麻酔状態を示す指標となり得ることを示している。

実験 I では, 硬膜外腔へのリドカイン投与1分後に伝導性 ESP に変化をきたし, 30分後にその変化が最大となること, 伝導性 ESP は局麻薬の種類, 濃度により影響をうけることが判明した。リドカインは硬膜外腔投与5分後に髄液中に見出されたという報告²³⁾はあるが, 今回の結果では, 硬膜通過性はもっとはやいと考えられた。プピバカインによる ESP の変化の遅れについては, プピバカインは硬膜外腔投与後に髄液中の濃度が最高に達する時間がリドカインの10~20分^{2), 17), 23)} に対し30分³⁰⁾と遅く, 硬膜通過性がやや悪いことが原因であると思われる。Cusick ら³⁾ はクロロプロカイン, プピバカイン, エチドカインの硬膜外腔投与後の ESP の変化を調べているが, 作用時間の短いクロロプロカインでは他の薬物に比べ ESP の反応が早いこと, 薬物の種類で ESP の抑制される部位が異なることを報告している。彼らはリドカインを使用していないが, 著者のプピバカインの結果と比較すると, ほとんど同様の結果であった。

実験 II および III では, リドカインの硬膜外腔投与により伝導性 ESP の N1 (脊髄の側後索), N2 (後索), 分節性 ESP の P2 (脊髄後角の一次求心性線維末端) が最も抑制され, P1 (脊髄後根) および硬膜外脊髄神経の電位はあまり影響をうけないことが判明した。このことより, 硬膜外麻酔の主な作用部位は脊髄側後索, 後索および脊髄後角であり, 脊髄神経根や脊髄神経ではないとの結論が導かれた。さらに, リドカインのくも膜下腔投与後の ESP の変化は, 硬膜外腔投与に比べ早期かつ著明であるが, 基本的にはほぼ同一の変化をしていることより, 硬膜外麻酔の作用部位は脊椎麻酔と同一であり, 両者の差は脊髄に取り込まれる局麻薬の濃度に依存していると思われた。

硬膜外麻酔と脊椎麻酔の作用部位が同一であると考えたとき, 問題となるのは脊椎麻酔では行えない分節麻酔が硬膜外麻酔では可能¹³⁾なことである。しかし, 著者はこれは両者の本質的な違いによるものではないと考える。分節麻酔は, 硬膜外腔に低濃度の局麻薬を投与した時にのみみられ, 一般に手術時に用いる濃度では分節麻酔とはならない。例えば, 腰部硬膜外麻酔を行うと時間経過とともに仙骨領域まで麻酔効果は拡がるが, このとき局麻薬は仙骨硬膜外腔には拡がっていない²²⁾。このことは, 仙骨領域の麻酔効果は硬膜外腔からくも膜下腔に到達した局麻薬の作用によるものと考えられる。Burns⁴⁾ は, これまでの多くの報告をまとめた結果, 硬膜外麻酔と比

較して脊椎麻酔で発現時間が短く麻酔効果が確実なのは、脊髄液中の局麻薬濃度がより高いことに起因すると推察しており、著者の考え方と合致する。

Bromage ら³⁾は¹⁴C-リドカインを硬膜外腔に投与し、30分後の脊髄への取り込みを調べた結果、脊髄軟膜や脊髄神経根、硬膜外脊髄神経によく取り込まれたが、脊髄内部の取り込みは少なかったと報告した。これは、硬膜外麻酔が主に脊髄神経根ブロックである可能性を示唆し、電気生理学的立場から行った本研究の結果と矛盾する。両者の矛盾に対し、著者は次のように推論した。①Bromage らの報告では、リドカインの脊髄内部(脊髄前角の付近)の濃度は脊髄神経根と比べると半分以下であったが、脊髄後角は前角に比べると表面に近いので、濃度は前角よりも高いと予想され、また、脊髄後角は第一次ニューロンと第二次ニューロンのシナプスを形成する部位であり、少量のリドカインでも電気的活動を著しく低下させることは可能である。②リドカイン濃度の高かった脊髄神経根は、多数の脊髄線維と脂肪組織で構成されているため、実際に脂溶性の高いリドカインが取り込まれたのは神経線維を取り巻くミエリンや神経線維間の脂肪であり、神経伝導を伝える軸索には十分到達していなかった可能性もある。

硬膜外モルヒネの作用機序については、硬膜外腔に投与したモルヒネは数分以内に髄液中に移行し¹²⁾、脊髄後角のオピオイドレセプター¹³⁾と結合することにより、痛みの伝達物質であるP物質の放出を抑制¹⁴⁾したり、髄液中を上行し脳幹部に達し疼痛に対する下行性抑制系を賦活することで、鎮痛効果をあらわす⁹⁾。したがって、硬膜外モルヒネの脊髄における作用部位は、脊髄後角および下行性抑制系と考えられる。しかし、今回の研究では、モルヒネは脊髄後角電位を反映する分節性ESP、および下行性抑制系(脊髄の背外側を通る⁹⁾)と同部位で発生する伝導性ESPに影響を及ぼさなかった。この理由としては、①モルヒネはC線維由来の疼痛伝導を主に抑制する¹¹⁾ので、A α 線維を介する分節性ESPには影響を及ぼさない、②モルヒネは末梢神経の軸索伝導をブロックしないと同様に脊髄のニューロンに対しても伝導をブロックしない、③下行性抑制系を担う神経線維は伝導性ESPに関与していない、などが考えられた。柳下³¹⁾もモルヒネのくも膜下腔注入後の分節性ESPの変化は有意ではなかったと報告している。したがって、分節性および伝導性ESPの結果から、硬膜外麻酔の作用部位は局麻薬と異なると考えられたが、部位の推定はできなかった。

結 論

硬膜外腔に投与したリドカインおよびモルヒネの作用部位を脊髄誘発電位を用いて電気生理学的に検討した。

- 1) 硬膜外腔に投与したリドカインは、投与1分後には脊髄に作用する。
- 2) リドカインの作用は、硬膜外腔投与後20~30分で最も著明となり、作用の持続期間は約120分である。
- 3) 硬膜外腔に投与したリドカインは、脊髄内の神経伝導路、特に後角における第一次求心性線維末端のシナプス、後索、側後索などの求心性伝導路に強く作用する。
- 4) リドカインの硬膜外腔投与における作用部位はくも膜下腔投与の場合と同一であり、麻酔作用の差は脊髄に取り込まれるリドカインの量の違いによって生じる。
- 5) モルヒネは、脊髄誘発電位になんら変化を及ぼさない。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を頂いた愛媛大学医学部麻酔・蘇生学教室、新井達潤教授に深く感謝いたします。また、本研究に御協力頂きました麻酔・蘇生学教室の皆様にも感謝いたします。なお、本論文の要旨は第12回日本麻酔・薬理学会総会、第2回日米麻酔会議で発表しました。

参 考 文 献

1. 有村敏明, 吉村 望, 鮫島照子, 他: 術後疼痛に対する硬膜外モルヒネの応用および鎮痛の作用機序について. 麻酔, **30**: 601-606, 1981.
2. Bromage, P.R., Burfoot, M.F., Crowell, D.E., et al.: Quality of epidural blockade. I. Influence of physical factors. Br. J. Anaesth., **36**: 342-352, 1964.
3. Bromage, P.R.: Mechanism of action of extradural analgesia. Br. J. Anaesth., **47**: 199-212, 1975.
4. Burm, A.G.L.: Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. Clinical Pharmacokinetics, **16**: 283-311, 1989.
5. Cusick, J.F., Myklebust, J.B. and Abram, S.E.: Differential neural effects of epidural anesthetics. Anesthesiology, **53**: 299-306, 1980.
6. Frumin, M.J., Schwartz, H., Burns, J.J., et al.: The appearance of procaine in the spinal fluid during peridural block in man. J. Pharmacol. Exp. Ther., **109**: 102-105, 1953.

7. Gasser, H.S. and Graham, H.T.: Potentials produced in the spinal cord by stimulation of dorsal roots. Am. J. Physiol., **103**: 303-320, 1933.
8. Grundy, B.L., Nash, C.L.Jr. and Brown, R.H.: Arterial pressure manipulation alters spinal cord function during correction of scoliosis. Anesthesiology, **54**: 249-253, 1981.
9. 花岡一雄: 脊髄後角部における電気生理学的特徴と薬物の作用—特に痛みと関連して—。ペインクリニック, **11**: 477-485, 1990.
10. 今井卓夫: 硬膜外腔脊髄刺激による誘発脊髄活動電位について—基本波形とその意義—。日整会誌, **50**: 1037-1056, 1976.
11. Jessell, T.M. and Iversen, L.L.: Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. Nature, **268**: 549-551, 1977.
12. Jorgensen, B.C., Andersen, H.B. and Engquist, A.: CSF and plasma morphine after epidural and intrathecal application. Anesthesiology, **55**: 714-715, 1981.
13. 小坂義弘: 硬膜外麻酔法の利点と欠点. 硬膜外麻酔の臨床, 80-81, 真興交易医書, 東京, 1985.
14. 黒川高秀: 硬膜外腔における脊髄刺激による誘発脊髄電位. 脳波と筋電図, **1**: 64-66, 1972.
15. Lamotte, C., Pert, C.B. and Snyder, S.H.: Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. Brain Research, **112**: 407-412, 1976.
16. Lund, P.C.: A correlation of venous blood concentrations and spinal fluid concentrations of Xylocaine® and Citanest® during peridural analgesia. Acta anaesth. scand. (Suppl.), **16**: 97-110, 1965.
17. Lund, P.C. and Covino, B.G.: Distribution of local anesthetics in man following peridural anesthesia. J. Clin. Pharmacol., **7**: 324-329, 1967.
18. Magladery, J.W., Porter, W.E., Park, A.M., et al.: Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. IV. The two-neurone reflex and identification of certain action potentials from spinal roots and cord. Bull. Johns Hopkins Hospital, **88**: 499-519, 1951.
19. 丸山洋一, 下地恒毅: 脊髄誘発電位—その起源について—。神経進歩, **23**: 397-408, 1979.
20. Matsukado, Y., Yoshida, M., Goya, T., et al.: Classification of cervical spondylosis or disc protrusion by preoperative evoked spinal electrogram. J. Neurosurg., **44**: 435-441, 1976.
21. 西邑信男, 山城幸子: 硬膜外麻酔の研究(その1硬膜外麻酔の作用起点). 麻酔, **9**: 311-316, 1960.
22. 西邑信男, 藤巻達男, 鴛淵雅夫, 他: 硬膜外腔における薬液の分布. 麻酔, **40**: 350-360, 1991.
23. Onchi, Y., Iwai, A., Mizutani, K., et al.: Preliminary report of studies on the permeability of xylocaine through the dura mater in man. Far. East. J. Anaesth., **56**: 11-14, 1956.
24. Ryan, T.P. and Britt, R.H.: Spinal and cortical somatosensory evoked potential monitoring during corrective spinal surgery with 108 patients. Spine, **11**: 352-360, 1986.
25. Saiki, K.: Spinal evoked potential (SEP) obtained by stimulation on the median nerve — Experimental and clinical studies —. J. Jap. Orthop. Ass., **53**: 1893-1913, 1979.
26. 佐藤昭男: 痛みについて. 高倉公朋, 森健次郎, 佐藤昭夫編, Pain—痛みの基礎と臨床, 3-14, 朝倉書店, 東京, 1988.
27. Shimoji, K., Higashi, H. and Kano, T.: Epidural recording of spinal electrogram in man. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., **30**: 236-239, 1971.
28. 多保悦夫, 大熊康裕, 清水一郎, 他: 胸部硬膜外麻酔による脊髄誘発電位の変化. 麻酔第42巻第10号掲載予定.
29. 内菌耕二, 入来正躬監訳: 第9部神経系. ガイトン人体生理学, 第2版, 507-672, 廣川書店, 東京, 1982.
30. Wilkinson, G.R. and Lund, P.C.: Bupivacaine levels in plasma and cerebrospinal fluid following peridural administration. Anesthesiology, **33**: 482-486, 1970.
31. 柳下芳寛, 加納竜彦, 井上克己, 他: くも膜下腔微量モルフィン注入法—III. 誘発筋電図, 脊髄誘発電位および眼輪筋反射に及ぼす影響—。麻酔, **29**: 690-696, 1980.
32. Yates, B.J., Thompson, F.J., and Mickle, J.P.: Origin and properties of spinal cord field potentials. Neurosurgery, **11**: 439-450, 1982.