今日の医学

脊髄くも膜下麻酔の問題点と最近の動向

山口大学医学部システム統御医学系・麻酔・蘇生学講座

松本美志也, 山下敦生, 川井康嗣, 坂部武史

Key words: 脊髄くも膜下麻酔, 局所麻酔薬, 神経毒性

1 はじめに

下肢の手術や虫垂切除術等の際に行われる脊髄くも膜下麻酔（脊椎麻酔）には、100年以上の歴史がある。1989年にBierによりコカインによるはじめての脊髄くも膜下麻酔が行われ、その2年後には日本でも行われている。脊髄くも膜下麻酔の優れている点は、わずか2～3 mLの局所麻酔薬を腰部脊髄くも膜下に投与するだけで、2～3時間の麻酔効果が得られる点である。シンプルかつ低コストなので、現在でも広く行われている。しかし、脊髄くも膜下麻酔にも問題点がないわけではない。最近注目されているのは、脊髄くも膜下麻酔後の馬尾症候群とtransient neurologic symptoms (TNS)である。両者ともその原因は局所麻酔薬による神経毒性の可能性が高いと考えられている。局所麻酔薬は可逆的にNaチャンネルをブロックし、麻酔効果を得るものであるが、薬物によっては神経を傷害する可能性があり、より安全な局所麻酔薬の開発および使用法が検討されている。

脊髄くも膜下麻酔は麻酔専門医以外でも使用されている麻酔法であり、本稿では問題点を含め最近の動向についてまとめる。

2 馬尾症候群

馬尾症候群の症状は、膀胱直腸障害、会陰部の知覚障害、下肢の運動・知覚障害である。脊髄くも膜下麻酔による馬尾症候群が注目を浴びたのは、1991

年の持続脊髄くも膜下麻酔後の馬尾症候群の4例の報告からである¹⁾。その後、単回投与による馬尾症候群の症例報告やその発生頻度に関する報告が続いた。その中でテトラカインによる馬尾症候群の報告は注目に値する²⁾。本来なら20mg/2 mLであるテトラカインのアンプル製剤が、製造段階のミスで24 mg/2 mLとなり、その結果、テトラカイン24mg (1.2%)を単回投与された9人中6人に馬尾症候群が生じ、その症状は20年間不変である。テトラカインは日本では粉末のアンプル製剤として市販されており、1アンプル20mgである。テトラカインに関しては、margin of safetyは必ずしも大きくないことと、いったん馬尾症候群が発症すると回復は非常に困難であることがわかる。

3 Transient neurologic symptoms (TNS)

1993年には、脊髄くも膜下麻酔下に砕石位で手術を受けた患者4名に、一過性神経障害が生じたことが報告された³⁾。臀部、大腿、ふくらはぎの外側に放散する痛みまたは異常感覚で、脊髄くも膜下麻酔の回復から24時間以内に発症し、数日から1週間で消失する特徴がある。その発生頻度に関しては、ある前向き研究によると、リドカインで11.9%、プリバカインで1.3%、テトラカインで1.6%である⁴⁾。TNSの危険因子としては、砕石位、外来手術患者、肥満患者、フェニレフリンの添加があげられる。しかし、TNSに関して不思議なことは、リドカイン（欧米では5%溶液、わが国では3%溶液）による脊髄くも膜下麻酔は欧米で長年行われていたにもかかわらず、最近まで問題にされていないことである。また、薬剤の濃度や投与量と発生頻度には関連が認められないこと、リドカインより神経毒性が強いジブカインが日本でつい最近まで広く使用されていたにもかかわらずTNSの報告がほとんどないこと、さらに、妊婦では生じにくいなど不明な点も多い。

4 局所麻酔薬による神経毒性の機序

高濃度（臨床使用濃度の2～4倍以上）の局所麻酔薬には神経毒性があることは明らかである。その機序として、局所麻酔薬の界面活性作用により膜融解が生じるという説⁵⁾や、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇が生じ、それにより酵素の活性化が生じてネクロシスあるいはアポトーシスが生じるとい

う説⁶⁻⁸⁾ などがある。最近の研究では、神経毒性に関与する酵素として、p38 mitogen-activated protein kinaseが注目されている⁹⁾。

われわれは、家兎で、1%テトラカイン（臨床使用濃度は0.5%以下）のくも膜下投与により、脳脊髄液中のグルタミン酸濃度が用量依存性に上昇する現象を偶然見出した。高濃度グルタミン酸には神経毒性があるので、局所麻酔薬投与により何らかの機序でグルタミン酸が放出され、それにより神経傷害が生じるのではないかという仮説を立て、検討を行った¹⁰⁻¹²⁾。その結果、脳脊髄液中のグルタミン酸濃度上昇は各種局所麻酔薬に共通した現象であり、神経毒性が強い局所麻酔薬ほどグルタミン酸濃度の上昇が大きい傾向にあること（図1）、エピネフリンの添加によりグルタミン酸濃度の上昇が持続し神経傷害も増強すること、傷害の主体は細胞体ではなく神経線維であることなどが判明した。さらに、グルタミン酸受容体の一つである α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 受容体を介して、oligodendrocyteによる髄鞘が傷害を受けやすいという報告をもとに、root entry zone

(REZ) に注目して検討を行った。神経線維の髄鞘はREZを境に、その末梢側はSchwann細胞により、中枢側はoligodendrocyteにより形成されている。したがって、グルタミン酸による毒性が生じているとすれば、REZの中枢側のoligodendrocyteによる髄鞘が最も脆弱である可能性が考えられた。REZを含んだ組織切片を作ることは至難の業であったが、極薄切片を作成することでREZの評価が可能となった¹³⁾。その結果、予想通りREZのoligodendrocyteによる髄鞘が最も脆弱であることを突き止めた（図2）¹³⁾。

5. 神経毒性の少ない局所麻酔薬の開発と安全な使用法

現在、日本で脊髄くも膜下麻酔時に使用されている局所麻酔薬は、ブピバカイン（0.5%）、テトラカイン（粉末であるため調整できる。一般的には0.1~0.5%）、リドカイン（3%）、ジブカイン（0.3%）である。神経毒性の強さを、臨床使用濃度を基準に比較すると、ジブカイン>リドカイン=テトラカイン>ブピバカインである。局所麻酔薬のうちアミド型局所麻酔薬の中には光学異性体を持つものがあ

図1

2%テトラカイン、10%リドカイン、2%ブピバカイン、2%ロピバカイン（各0.3mL）を家兎腰部脊髄くも膜下に投与したときの脳脊髄液透析液中のグルタミン酸濃度変化

いずれの局所麻酔薬でも、前値に比較しグルタミン酸濃度の有意な上昇が認められた。テトラカイン>リドカイン>ブピバカイン>ロピバカインの順にグルタミン酸濃度が高くなる傾向が認められたが、各局所麻酔薬間で差は認められなかった。この研究で用いた局所麻酔薬の濃度は臨床使用濃度の約4倍とした。*：前値と比較しP<0.05

図 2

生理食塩水 (Control), 1%あるいは2%テトラカイン (T) (各0.3 mL) を家兎腰部脊髄くも膜下に投与し, 7日後に灌流固定した腰部脊髄膨大部の前根と後根のroot entry zone

1%テトラカイン投与により中枢側の髄鞘が選択的に傷害されている。2%テトラカイン投与では, その傷害の程度が強くなり軸索の傷害も認められる。また, 後根では末梢側の髄鞘にも傷害が認められる。

矢印: root entry zone, P: 末梢側, C: 中枢側

る。神経毒性や心毒性はR (+) 体の方がS (-) 体より強い。そのため, 最近では, S (-) 体のみの局所麻酔薬が開発されている。現在, S (-) 体のみの局所麻酔薬にはブピバカインの光学異性体であるレボブピバカインとブピバカインとほぼ構造が同じであるロピバカインがある。今のところ, わが国ではロピバカインの硬膜外投与が認められているのみである。ただし, ロピバカインのくも膜下投与では, 神経毒性は弱いものの脊髄血流を減少せる可能性が指摘されており, その安全性に関しては慎重な検討が必要である。

6. 毒性を利用した治療法

局所麻酔薬は脊髄くも膜下麻酔のほか, 神経ブロックにも広く用いられる。通常は局所麻酔作用の可

逆性に基づいて行うものであるが, 局所麻酔薬の神経毒性を痛みの治療に応用することがある。痛みの治療では, しばしば神経破壊術を行い, それに用いる神経破壊薬としてアルコール (99%<), フェノールグリセリン (10%), フェノール水 (6%) などが従来から使用されてきたが, 近年, 高濃度局所麻酔薬が使用されはじめている。対象疾患は主に, 三叉神経痛, 帯状疱疹後神経痛, 癌性疼痛で, 局所麻酔薬としてはジブカイン (1%), テトラカイン (4~20%), リドカイン (5%) などが用いられている。従来用いていた神経破壊薬, 特にアルコールでは, 治療後の合併症として神経炎や新たな疼痛の出現が危惧されるため, 安全性の高い神経破壊薬として高濃度局所麻酔薬の活用が期待されている。ただし, 高濃度局所麻酔薬それぞれの痛み治療における

効果ならびに合併症については、まだ確立された評価は得られていない。

われわれは、現在1%ジブカインを三叉神経痛の神経ブロック治療（眼窩上神経ブロック，眼窩下神経ブロック，頤（おとがい）神経ブロック，下顎神経ブロック）に用いている。アルコールの有効期間（2～3年）に比べて有効期間が6ヶ月～1年と短い，治療後の知覚脱失の程度はアルコールより軽度であり，神経炎様の症状や新たな痛みの出現などの合併症は経験していない。

7. まとめ

馬尾症候群はREZより末梢側の馬尾神経の変性が原因と考えられやすいが，脊髄くも膜下麻酔後の馬尾症候群の病変の主体は馬尾神経のREZ部分の可能性があると思われる。また，砕石位では神経根が牽引され，REZは機械的進展に脆弱である。したがって，砕石位の手術でTNSが多い理由の一つも，REZのoligodendrocyteによる髄鞘の選択的脆弱性が関与しているのではないかとわれわれは考えている。

脊髄くも膜下麻酔では，局所麻酔薬による神経毒性により神経障害が生じる可能性があることを忘れてはならない。局所麻酔薬に血管収縮薬を添加しないこと，効果不十分でやむを得ず繰り返し脊髄くも膜下麻酔を行う場合でも，局所麻酔薬の総投与量は1アンプル（ブピバカイン，テトラカインとも20mg）を超えないことが望ましい。

参考文献

- 1) Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, Bohner D. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991 ; **72** : 275-281.
- 2) Vianna PT, Resende LA, Ganem EM, Gabarra RC, Yamashita S, Barreira AA. Cauda equina syndrome after spinal tetracaine : electromyographic evaluation-20 years follow-up. *Anesthesiology* 2001 ; **95** : 1290-1291.
- 3) Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, Schumacher P, Urwyler A, Hampl K, Hochstetter A. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 1993 ; **76** : 1154-1157.
- 4) Freedman JM, Li DK, Drasner K, Jaskela MC, Larsen B, Wi S. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: an epidemiologic study of 1,863 patients. *Anesthesiology* 1998 ; **89** : 633-641.
- 5) Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology* 2004 ; **100** : 962-967.
- 6) Gold MS, Reichling DB, Hampl KF, Drasner K, Levine JD. Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 ; **285** : 413-421.
- 7) Tan Z, Dohi S, Chen J, Banno Y, Nozawa Y. Involvement of the mitogen-activated protein kinase family in tetracaine-induced PC12 cell death. *Anesthesiology* 2002 ; **96** : 1191-1201.
- 8) Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD, Uhl CB, Gores GJ. Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 2002 ; **97** : 1466-1476.
- 9) Haller I, Hausott B, Tomaselli B, Keller C, Klimaschewski L, Gerner P, Lirk P. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006 ; **105** : 1024-1033.
- 10) Ohtake K, Matsumoto M, Wakamatsu H, Kawai K, Nakakimura K, Sakabe T. Glutamate release and neuronal injury after intrathecal injection of local anesthetics. *NeuroReport* 2000 ; **11** : 1105-1109.
- 11) Oka S, Matsumoto M, Ohtake K, Kiyoshima T, Nakakimura K, Sakabe T. The addition of epinephrine to tetracaine injected intrathecally

- sustains an increase in glutamate concentrations in the cerebrospinal fluid and worsens neuronal injury. *Anesth Analg* 2001 ; **93** : 1050-1057.
- 12) Yamashita A, Matsumoto M, Matsumoto S, Itoh M, Kawai K, Sakabe T. A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg* 2003 ; **97** : 512-519.
- 13) Kaneko S, Matsumoto M, Tsuruta S, Hirata T, Gondo T, Sakabe T. The nerve root entry zone is highly vulnerable to intrathecal tetracaine in rabbits. *Anesth Analg* 2005 ; **101** : 107-114.