

What & Why?

Mini-Lecture for Trainees

竹浪民江 [Tamie Takenami]
北里大学医学部麻酔科学 講師

脊髄くも膜下麻酔と神経障害 —局所麻酔薬に起因する神経障害—

はじめに

“脊髄くも膜下麻酔後の神経障害”と聞くと、針外傷が原因と思われる方が多いのではないのでしょうか。針外傷の場合、穿刺時に神経を傷つけ、患者さんが思わず「ギャッ」と叫ぶような非常に強い痛みを訴えるはずですが、しかし、そういったエピソードがないにも関わらず、術後に神経障害が起こることがあり、その頻度は使用した局所麻酔薬(以下、局麻薬)により異なるため、原因は局麻薬であり、局麻薬には神経毒性があると考えられるようになりました。

局麻薬神経毒性が認知されるまで

1891年、Bierが脊髄くも膜下麻酔を臨床応用して以降、約100年の間に様々な局麻薬が開発された。当時は適切な動物モデルがなく、基礎研究での十分な安全性は確認されないまま臨床使用された。そのため、1950～70年代には多施設で大規模な臨床研究が行われた¹⁾。その結果、脊髄くも膜下麻酔後の神経障害の発症率は0.01%以下と非常に低く、重篤な合併症は更に稀であると報告された。これにより、脊髄くも膜下麻酔の安全性はほぼ確立したかに見えた。しかし、1991年、Riglerら²⁾は持続脊髄くも膜下麻酔後に発症した馬尾症候群(cauda equina syndrome: CES) 4症例を報告した。全例とも細いカテーテルから大量の局麻薬が投与されたため(3症例; 5%リドカイン170～300mg、1症例; 1%テトラカイン29mg)、局麻薬が全体に分布せず、仙骨領域に蓄積したことが原因とされた。その後、単回投与後の発症も報告され、CESの原因はカテーテルではなく、局麻薬であると考えられた。また、CES以外にも、局麻薬毒性徴候として後根刺

激症状に類似するTRI(transient radicular irritation)が報告されたが、後根(radicle)を病因とする証拠はないため、後に一過性神経症状(transient neurologic symptoms: TNS)と改名された。1993年、Schneiderら³⁾により初めて次のように報告された。5%リドカイン50～75mgの通常量単回投与後、24時間以内に発症し、2～7日で回復した。全例が碎石位であったため、神経根が引っ張られ、局麻薬に対して傷みやすくなったと考察された。しかしその後、仰臥位でも発症することが判り、原因は体位ではなく、局麻薬であることが疑われた。その後の調査により、CESの発症率は低いが、TNSは比較的高く、特にリドカインで高く(10～40%)、プピバカインで低い(0～3%)ことが示された。このように、局麻薬毒性の症状としてCESやTNSが認知されるようになった。

局麻薬毒性に起因する症状: CESとTNS

CESは膀胱直腸障害が主な症状であり、TNSは一時的に起こる臀部や下肢の痛みや痺れなどの知覚異常と定義されている。CESとTNSはどちらも感覚障害を主体としているが、その症状の程度は大きく異なる(Table 1)。CESは重度で不可逆性のことが多く、他覚検査で神経学的異常が捉えられ、神経障害に基づく徴候であることが証明されている。予後は悪く、改善しない事もある。これに対し、TNSは知覚障害のみで、運動障害はなく、多くは3日以内に改善する軽度で一過性の症状である。

局麻薬毒性の機序を探る基礎研究の結果

*In vitro*の実験結果: 局麻薬を末梢神経や培養細胞

Table 1. CESとTNSの特徴

	CES	TNS
診断的症狀	膀胱直腸障害 機能障害、知覚異常、運動麻痺、 対麻痺	片足または両足の全面、側面、 背面の知覚異常（痺れ、痛み） 爪先への放散痛を伴うこともある
他覚検査	神経筋反射の異常、筋電図で 脱神経所見	神経異常所見を認めない
onset	脊髄くも膜下麻酔直後	脊髄くも膜下麻酔後、6～36時間
予後	回復に数ヵ月または数年を要する場 合や、不可逆性となることもある	軽度で可逆性 多くは3日以内に症状消失
治療	奏功しない	NSAIDs、オピオイド、トリガーポイント療法

に暴露すると濃度と時間依存性に活動電位が抑制される。テトラカインとリドカインは低い濃度で不可逆性となり、ブピバカインはより高い濃度まで活動電位が保持されることから、神経毒性の程度はテトラカインとリドカインで高く、ブピバカインで低いことが示された⁴⁾。また、局麻薬毒性の機序として、局麻薬は濃度依存性に神経細胞内カルシウム濃度を上昇させ、細胞死を招くという報告⁵⁾や、局麻薬はミセルを形成し、脂質膜の一部である細胞膜を融解して神経障害を起こすという報告⁶⁾がある。これら *in vitro* の手法は局麻薬が神経の細胞や膜に与える純粋な効果を示すが、どの神経組織に主に作用するのは特定できない。

***In vivo*の実験結果：**局麻薬毒性がどの神経組織を障害するのかによって、出現する症状は異なるため、局麻薬毒性による神経症状を知るためには主病変部位を明らかにする必要がある。しかし、2000年以前は局麻薬毒性を組織と機能で評価した研究はほとんどなかった⁴⁾。1985年、Readyら⁷⁾はテトラカイン、リドカイン、

ブピバカイン等をウサギのくも膜下腔に投与し、下肢の機能障害と、馬尾神経障害、脊髄中心性壊死、軟膜空胞化の3病変の出現頻度を調べた。その結果、リドカインとテトラカインは高濃度で著しい機能障害を呈し、ブピバカインは比較的保たれていた。しかし、組織と機能の障害程度は必ずしも一致せず、出現した機能障害を組織学的に説明できなかった。

TNSやCESの症状を動物実験で説明できるか？

我々は局麻薬毒性徴候としてTNSやCESを組織学的に説明しうるのかを調べるために、ラットのくも膜下腔に局麻薬を投与し、下肢の運動機能と痛覚閾値を測定した。その後、脊髄を摘出し、組織学的検討を行った^{8,9)}。その結果、どの局麻薬も病変は脊髄に入る直前の中枢側後根神経にあるentry zone (EZ) (Fig.1) から初発し、後索方向へ軸索変性が波及することが

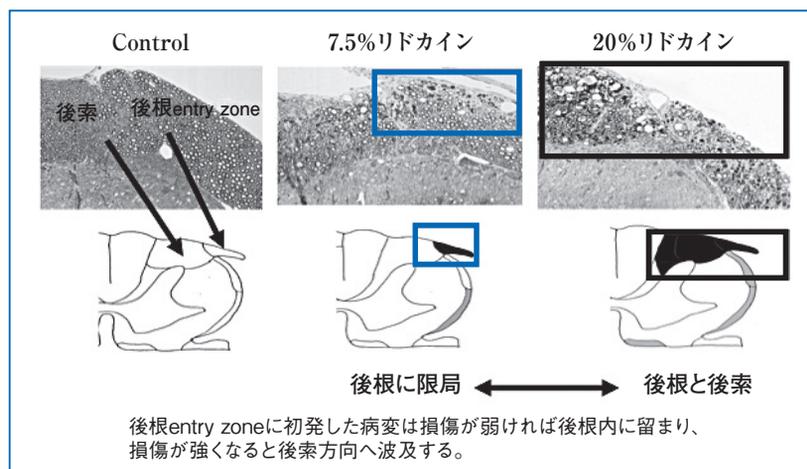


Fig.1. 局麻薬毒性の組織病変

判った。EZには軸索周囲に髄鞘がないため、髄液中の薬液で容易に軸索障害が起こると考えた。病変は常に後根と後索の感覚系組織に出現し、前根や前角細胞などの運動系組織には認められなかったため、局麻薬毒性に基づく神経徴候は感覚障害が主体であると推測された。実際、高濃度の局麻薬はラットに有意な痛覚閾値の異常を誘発した。この病変部位はTNSのみならず、CESの神経徴候も一元的に説明できる。S2-4領域は膀胱直腸障害の責任病巣であるため、この付近の神経根が障害されるとCESが発症し、この領域の損傷を免れ、L4-S1付近の神経根が障害されるとTNSが発症する。つまり、TNSとCESの症状の差は障害される脊髄レベルの差であり、症状の程度は障害されたレベルでの重症度の差である。従って、障害が強ければ、TNSも不可逆性となりうる。各局麻薬の毒性の高さはジブカイン>リドカイン≒テトラカイン>メピバカイン≒プピバカイン>レボプピバカイン>ロピバカインであった。この順位はTNSの発症率で規定した毒性順位ともほぼ一致する。これらはラットでの結果であり、ウサギでも同様に後根EZを主な病変部位とする報告¹⁰⁾はあるが、ヒトでの組織学的検証は基本的には不可能である。

■ おわりに

術後に下肢の痺れが続く場合、患者さんは一生治らないかもしれないという不安を抱え、医師に訴えてきます。その時、最初に疑われるのは麻酔科医です。画像上明らかな異常や穿刺時の放散痛もなく、感覚障害のみで運動障害はなく、TNSと合致する症状であれば、数日で回復する可能性があります。脊髄くも膜下麻酔は年間数十万件以上の施行数が見込まれる広く汎用される麻酔法です。術後神経障害の最も多い原因は体位ですが、術後神経障害の鑑別診断の一つとして局麻薬神経障害は認知しておく必要があると思われます。

■ 引用文献

- 1) Kane RE : Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 60 : 150-161,1981.
- 2) Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al. : Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 72 : 275-281, 1991.
- 3) Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, et al. : Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 76 : 1154-1157, 1993.
- 4) Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. : The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 88 : 797-809,1999.
- 5) Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD, et al. : Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 97 : 1466-1476, 2002.
- 6) 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* 100 : 962-967, 2004.
- 7) Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, et al. : Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 63 : 364-370, 1985.
- 8) Takenami T, Yagishita S, Asato F, et al. : Intrathecal lidocaine causes posterior root axonal degeneration near entry into the spinal cord in rats. *Reg Anesth Pain Med* 27 : 58-67, 2002.
- 9) Tamie Takenami : Neurotoxicity syndromes research focus. Webster LR, ed. *Neurotoxicity syndromes*. Nova Biomedical, New York, 2007, 69-81.
- 10) Kaneko S, Matsumoto M, Tsuruta S, et al. : The nerve root entry zone is highly vulnerable to intrathecal tetracaine in rabbits. *Anesth Analg* 101 : 107-114, 2005.

PROFILE

竹浪 民江

1992年：北里大学医学部卒業
 同年：北里大学医学部麻酔科入局
 1997年：北里大学医療系大学院入学
 2001年：北里大学医療系大学院卒業
 同年：北里大学医学部 助手
 2005年：北里大学医学部 講師
 2006年：アイオワ大学留学
 2007年：北里大学医学部講師に復職
 現在に至る

趣味：映画鑑賞、旅行