

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09244

研究課題名(和文) 傍脊椎神経ブロックによる側副血行増強に着目した新たな脊髄虚血保護戦略の検討

研究課題名(英文) Research of the protective strategy against spinal cord ischemia focus on an increase in spinal cord blood flow due to sympathetic blockade upon paravertebral block.

研究代表者

山下 敦生 (YAMASHITA, Atsuo)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50379971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：家兔においてエコー上、胸膜や腹膜の背側でかつ脊椎横突起の腹側である傍脊椎腔にメチレンブルー溶液を注入し、傍脊椎神経ブロック法を確立した。腰部硬膜外腔に脊髄血流測定プローベを留置し、2%リドカインによる傍脊椎神経ブロックを行ったが、脊髄血流増加は認めなかった。家兔一過性脊髄虚血モデルを用いて、生理食塩水投与による傍脊椎神経ブロックを対照群とし、0.25%レボブピバカイン投与による傍脊椎神経ブロックの脊髄虚血保護効果を検討した。脊髄虚血中の脊髄血流に群間差を認めず、虚血再灌流7日目の後肢運動機能スコアと第5腰椎腹側正常神経細胞数にも差が無く、傍脊椎神経ブロックによる脊髄虚血保護効果は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

家兔における超音波ガイド下神経ブロックの方法や脊髄血流量測定方法が確立でき、今後の研究の発展に寄与すると思われる。傍脊椎神経ブロックに脊髄虚血保護効果は認められず、臨床での集学的脊髄虚血予防法を強化出来なかったが、胸腹部大動脈瘤手術時の鎮痛目的での傍脊椎神経ブロックは既に実施されている手技であり、少なくとも脊髄虚血を増悪することは無いので、今後も安心して施行できる。

研究成果の概要(英文)：In rabbits, paravertebral block was established by ultrasound-guided injection of a methylene blue solution into the paravertebral space, which is located dorsal to the pleura and peritoneum and ventral to the lateral process of the spine. In rabbits, a probe was placed in the lumbar epidural space to measure blood flow in the spinal cord, and unilateral paravertebral block was performed using 2% lidocaine. However, increased blood flow in the spinal cord was not observed. Using a rabbit model of transient spinal cord ischemia, paravertebral block with 0.25% levobupivacaine was compared with saline in terms of the protective effect against spinal cord ischemia. No significant difference was found in spinal cord blood flow during spinal cord ischemia or in hindlimb motor function score and number of normal neurons on the ventral side of the cord at L5 on day 7 of reperfusion after ischemia. No protective effect of paravertebral block against spinal cord ischemia was observed.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：脊髄虚血保護 胸腹部大動脈瘤 脳・神経 再灌流障害 側副血行 神経ブロック 傍脊椎神経ブロック 交感神経遮断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

胸腹部大動脈瘤手術に伴う脊髄虚血(対麻痺)対策の研究が行われ、20年前と比較すると対麻痺の発生率は減少傾向だが、依然として5~10%の患者に発生し、更なる脊髄虚血予防法の開発が望まれる。基礎研究では虚血に伴う神経細胞死のメカニズムの解明から、その病態進行を抑制する薬剤投与による脊髄虚血予防効果の可能性が示されているが、安全面から臨床応用は簡単ではなく、現在臨床では脊髄虚血予防のために脊髄血流維持・増加を重視した周術期管理が行われている。ただし血圧を高めに維持するために投与した血管収縮薬が原因と思われる消化管虚血症例を経験し、脊髄血流のみを増加させる方法の必要性を痛感している。

近年胸腹部大動脈瘤手術の術後鎮痛法として、超音波ガイド下傍脊椎神経ブロックの有効性が報告されている<sup>(1)</sup>。傍脊椎神経ブロックは感覚神経だけでなく交感神経も遮断され、交感神経遮断に伴う血管拡張作用で、その領域の血流増加が期待される。胸腹部大動脈瘤手術による切開創に合わせて傍脊椎神経ブロックを行うと、交感神経遮断作用により Adamkiewicz 動脈の灌流領域近傍の血管が拡張し、脊髄血流ならびに椎体周囲組織、傍脊柱筋群の血流が増加する可能性が考えられた。

## 2. 研究の目的

家兔の交感神経幹はヒトと同様に傍椎体部を頭尾側方向に走行するとされる<sup>(2)</sup>。家兔を用いて超音波ガイド下傍脊椎神経ブロックを施行し、脊髄血流の変化について測定する。その後、家兔脊髄虚血モデルを用いて、傍脊椎神経ブロックが脊髄虚血保護に働くかどうかを調べることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)家兔における超音波ガイド下傍脊椎神経ブロック施行方法の確立

家兔(New Zealand White Rabbit, 3.0kg, 雄)において超音波画像診断装置(本体: SonoSite M-Turbo V、プローベ: HFL50x/15-6、富士フィルム株式会社)で、脊椎やその他の臓器がどのように描出されるか確認、評価する。

家兔における超音波ガイド下傍脊椎神経ブロック方法は定められていないため、メチレンブルー溶液(95%エタノール30mlにメチレンブルー0.3gを溶解し、水を加えて100mlにしたもの)を傍脊椎腔に注入し、灌流固定後に神経ブロック針を目標に解剖し、メチレンブルー溶液の拡がりを確認する。肋間神経や交感神経幹が染色されていることを確認し、注入部位の適切性と適正な注入量の評価する。超音波ガイド下傍脊椎神経ブロックの穿刺部位は、家兔の脊髄虚血モデルでの側腹部切開部位(Th8~L2領域)を考慮する。

### (2)家兔における超音波ガイド下傍脊椎神経ブロックによる脊髄血流量変化の測定

全身麻酔下の家兔を腹臥位とし、第5~7腰椎棘突起間を皮膚切開し、第6腰椎棘突起を切除する。第5/6腰椎間の黄色靭帯を切除することで開窓し脊髄硬膜を露出させる。そこから硬膜外腔にレーザー血流計(FLO-C1、オメガウェーブ株式会社)のグラスファイバープローベを硬膜を損傷ないように頭側に挿入し、脊髄血流量を測定する。

家兔の背部を剃毛し、超音波ガイド下に局所麻酔薬にて片側の傍脊椎神経ブロックを行い、血圧を一定に保ちながら脊髄血流量を測定し続け、その変化を30分間記録する。グラスファイバープローベを抜去し、閉創した後に麻酔から覚醒させ、傍脊椎神経ブロックや脊髄血流測定プローベ挿入による神経損傷が無いか観察する。

### (3)家兔一過性脊髄虚血モデルによる傍脊椎神経ブロックの脊髄虚血保護効果の検討

家兔を局所麻酔薬群と対照群（生理食塩水注入）に分け（各 n=5）、薬液投与による脊髄血流量変化や大動脈遮断による一過性脊髄虚血時の脊髄血流量変化を記録し、その後7日間後肢運動機能を観察したのちに腰部脊髄を取り出し、病理組織学的評価を行う。すなわち全身麻酔下の家兔を腹臥位とし、第5-7腰椎棘突起間を切開し、第6腰椎棘突起を切除する。第5/6腰椎間の黄色靭帯を切除することで開窓し脊髄硬膜を露出させる。そこから硬膜外腔にレーザー血流量計のグラスファイバースローベを硬膜を損傷しないように頭側に挿入し、脊髄血流量の測定を開始する。次に超音波ガイド下に局所麻酔薬または生理食塩水にて片側（皮膚切開側）の傍脊椎神経ブロックを行い、脊髄血流量を経時的に記録する。その後家兔を側臥位とし、側腹部を切開して後腹膜経由で大動脈を露出させ、腎動脈下大動脈にクリップをかけて血流を遮断し、15分後に遮断を解除する。その間も脊髄血流量測定は継続する。実験中脊髄血流量以外のモニタリングとして、平均動脈圧（中枢圧：耳動脈、末梢圧：大腿動脈）、脈拍数、体温（食道温、傍脊柱温）、血液ガス分析（pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, 血糖値、ヘモグロビン値）を測定する。測定終了後グラスファイバースローベを抜去し、側腹部ならびに腰部を閉創した後に麻酔から覚醒させ、その後7日間後肢運動機能（5段階評価 4：正常、3：跳躍できるが正常ではない、2：後肢はよく動くが跳躍できない、1：後肢がわずかに動く、0：後肢の完全麻痺）を観察する。虚血再灌流後7日目に灌流固定を行い、腰部脊髄を取り出し、HE染色標本による病理組織学的評価（脊髄腹側の正常神経細胞数）を行う。

統計に関しては、生理学的諸量値はt検定を行い、運動機能、細胞数はKruskal-Wallis検定を行った。P < 0.05 で有意とした。

## 4. 研究成果

### (1)家兔における超音波ガイド下傍脊椎神経ブロック施行方法の検討

3羽の家兔を対象に検討を行った。4%イソフルランによる緩徐導入で家兔を就眠させたのちに耳静脈に点滴ルートを確保し、チオペンタール 10mg/kg、ベクロニウム 0.2mg/kg を投与して気管挿管を行い人工呼吸管理とした。全身麻酔の維持は3%イソフルランを吸入させ、フェンタニルとベクロニウムを適宜単回投与した。家兔の片側背部を剃毛し、超音波画像が描出しやすい状態にした。注入色素溶液はメチレンブルー溶液を用いた。超音波画像診断装置で脊椎やその近傍組織を描出し、胸膜や腹膜の背側で脊椎横突起の腹側である傍脊椎腔を同定した（図1）。1羽目は第10胸椎、第1腰椎、第4腰椎の傍脊椎腔にメチレンブルー溶液を1mlずつ、2羽目は第10胸椎、第1腰椎、第4腰椎の傍脊椎腔にメチレンブルー溶液を2mlずつ、3羽目は第8胸椎、第1腰椎の傍脊椎腔にメチレンブルー溶液を2mlずつ注入した。その後灌流固定を行い、神経ブロック針の穿刺部位を目標に解剖し、メチレンブルー溶液の拡がりを確認した。メチレンブルー溶液1mlでは2椎体分の拡がり、2mlでは3椎体分以上拡がること確認できた（図2）。メチレンブルー溶液の内側方向の拡がりには椎体前面に到達し、また外側方向は胸椎部分では肋骨に沿って拡がり、腰椎部分では後腹膜面に沿って拡がりを認め、傍脊椎神経ブロックとして適切な薬液の拡がりを

図1 超音波ガイド下傍脊椎神経ブロック

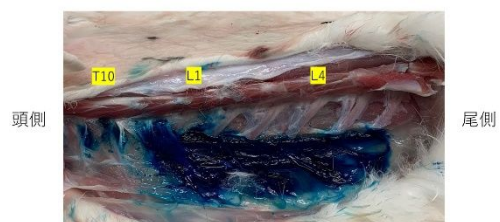
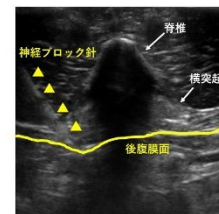


図2：第10胸椎、第1腰椎、第4腰椎の傍脊椎腔にメチレンブルー溶液を2mlずつ注入



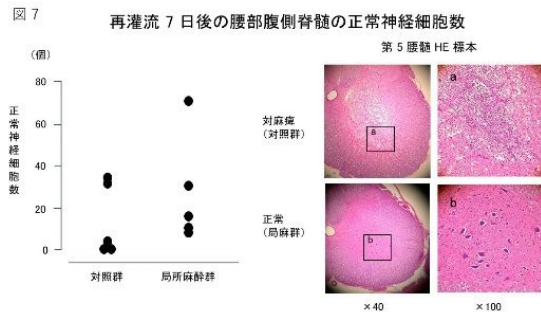
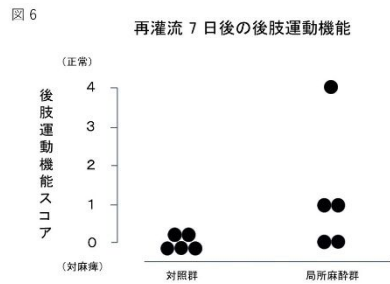
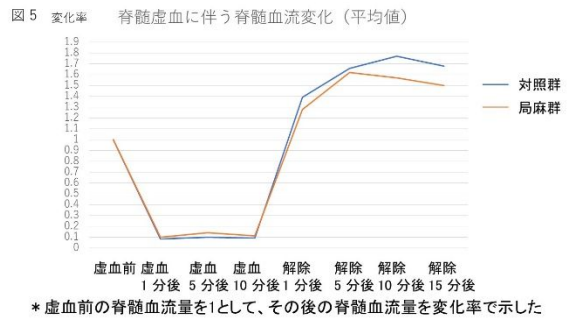


させた。大動脈遮断、再灌流前後の血圧、脈拍数、体温、血液ガス分析値、血糖値、ヘモグロビン値に群間の差を認めなかった（表1）。大動脈遮断、再灌流前後の脊髄血流量の変化率において大動脈遮断期間で局所麻酔薬群の方が血流量減少が少ない傾向を認めしたが、統計学的有意差を認めなかった（図5）。再灌流7日後の後肢運動機能、第5腰髄腹側正常神経細胞数も、局所麻酔薬群で保たれている傾向があったが統計学的有意差を認めなかった（図6,7）。

傍脊椎神経ブロックは基本的に片側に施行するため、交感神経遮断効果は小さく、脊髄血流を増加または維持させる効果は少ないと思われた。傍脊椎神経ブロックに脊髄虚血保護効果は見いだせず、臨床での集学的脊髄虚血予防法を強化することは出来なかったが、胸腹部大動脈瘤手術時の鎮痛目的での傍脊椎神経ブロックは既に実施されている手技であり、少なくとも脊髄虚血を増悪させることは無いので、今後も問題なく施行できると考えられる。

#### 参考文献

- (1) Scarfe AJ et.al. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2016; 50: 1010-18.
- (2) Craigie EH, Practical Anatomy of The Rabbit. 8<sup>th</sup> 74-6; 1948: The Blakiston Company, Philadelphia.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山下 理  (YAMASHITA Satoshi)  (20610885)	山口大学・医学部附属病院・講師   (15501)	
研究分担者	松本 美志也  (MATSUMOTO Mishiya)  (60243664)	山口大学・大学院医学系研究科・教授   (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関