

- 月刊ミクス増刊, 184, 2001.
- 4) Saito, I., Kawabe, H., Tsujioka, M., Hirose, H., Shibata, H. : Trends in pharmacologic management of hypertension in Japan one year after the publication of the JSH 2000 guidelines. First Japanese Society of Hypertension, *Hypertens. Res.* 25, 175~178, 2002.
  - 5) 上島悦子, 藤本勝博, 黒川信夫ほか : 高血圧患者における降圧薬使用動向 最近の変化, *血圧* 5, 595~600, 1998.
  - 6) 大久保孝義, 小原 拓, 舟橋 仁, 菊谷昌浩, 橋本潤一郎, 今井 潤 : 家庭血圧コントロール状況に関する全国調査研究 (J-HOME研究) 中間報告 2003年4月末における対象患者1533人の家庭血圧状況, *Therapeutic Research* 24, 1849~1855, 2003.
  - 7) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), *JAMA.* 288, 2981~2997, 2002.
  - 8) Staessen, J. A., Wang, J. G., Thijs, L. : Cardiovascular prevention and blood pressure reduction, a quantitative overview updated until 1 March 2003, *J. Hypertens.* 21, 1055~1076, 2003.
  - 9) Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH Mild Hypertension Liaison Committee, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, *J. Hypertens.* 17, 151~183, 1999.
  - 10) Japanese Society of Hypertension Guidelines Subcommittee for the Management of Hypertension : Guidelines for the management of hypertension for general practitioners, *Hypertens. Res.* 24, 613~634, 2001.
  - 11) 厚生労働省長寿科学総合研究班 : 老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版, *日老医誌* 39, 322~351, 2002.
  - 12) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr., J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright Jr., J. T., Roccella, E. J. : Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension* 42, 1206~1252, 2003.
  - 13) Guidelines Committee : 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, *J. Hypertens.* 21, 1011~1053, 2003.
  - 14) de Leeuw, P. W., Notter, T., Zilles, P. : Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs, a double-blind, placebo-controlled parallel group study, *J. Hypertens.* 15, 87~91, 1997.
  - 15) Bakris, G. L., Weir, M. R., DeQuattro, V., McMahon, F. G. : Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy, *Kidney Int.* 54, 1283~1289, 1998.
  - 16) 南大阪循環器懇話会 : 塩酸ベニジピンとACE阻害薬併用による本態性高血圧症に対する長期投与の有用性の検討, *血圧* 5, 1205~1216, 1998.
  - 17) 佐野博志, 古田 豊, 松岡 彰, 河原 淳, 前橋 延光, 池田嘉弘, 金 鐘一 : ACE阻害薬効果不十分例に対する塩酸ベニジピン (コニール錠) の効果, *Therapeutic Research* 21, 943~

- 954, 2000.
- 18) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *Arch. Intern. Med.* 157, 2413~2446, 1997.
  - 19) Gong, L., Zhang, W., Zhu, Y., Zhu, J., Kong, D., Page, V., Ghadirian, P., LeLorier, J., Hamet, P. : Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE), *J. Hypertens.* 14, 1237~1245, 1996.
  - 20) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S., Menard, J., Rahn, K. H., Wedel, H., Westerling, S. : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial, *HOT Study Group, Lancet* 351, 1755~1762, 1998.
  - 21) Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhager, W. H., Thijs, L., Antikainen, R., Bulpitt, C.J., Fletcher, A. E., Forette, F., Goldhaber, A., Palatini, P., Sarti, C., Fagard, R. : Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators, *N. Engl. J. Med.* 340, 677~684, 1999.
  - 22) 吉永 馨, 荒川規矩男, 飯村 攻, 阿部圭志, 猿田享男, 矢崎義雄, 荒川正昭, 荻原俊男, 日和田邦男, 終山幸志郎 : 本態性高血圧症に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 CGP48933 (Valsartan) の臨床評価 Ca拮抗薬併用療法, *臨床医薬* 14, 1837~1857, 1998.
  - 23) Morgan, T., Anderson, A. : A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension, *Am. J. Hypertens.* 15, 544~549, 2002.
  - 24) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S., Menard, J., Rahn, K. H., Wedel, H., Westerling, S. : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group, Lancet* 351, 1755~1762, 1998.
  - 25) Dickstein, K., Kjeksus, J. : OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group : Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction, the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan, Lancet* 360, 752~760, 2002.
  - 26) Dahlof, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Beevers, G., de Faire, U., Fyhrquist, F., Ibsen, H., Kristiansson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Opas, S., Wedel, H. : LIFE Study Group : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE), a randomised trial against atenolol, *Lancet* 359, 995~1003, 2002.
  - 27) Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Yusuf, S. : for the CHARM Investigators and Committees : Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, the CHARM-Overall programme, *Lancet* 362, 759~766, 2003.
  - 28) Noll, G., Wenzel, R. R., de Marchi, S.,

- Shaw, S., Luscher, T. F. : Defferential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers, *Circulation* 95, 2286~2292, 1997.
- 29) Struck, J., Muck, P., Trubger, D., Handrock, R., Weidinger, G., Dendorfer, A., Dodt, C. S. : Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects, *J. Hypertens.* 20, 1143~1149, 2002.
- 30) 阿南 太, 鶴田芳男, 油布邦夫, 高橋尚彦, 重松作治, 原 政英, 吉松博信 : 本態性高血圧症患者における長時間作用型Ca拮抗薬の降圧目標値への到達度についての検討 塩酸ベニジピンとベシル酸アムロジピンの比較研究, *Therapeutic Research* 23, 2485~2492, 2002.
- 31) 大塚邦明 : 本態性高血圧症患者における塩酸ベニジピン 6mg 単独投与による有効性および安全性 家庭血圧による効果判定, *臨牀と研究* 77, 1788~1796, 2000.
- 32) 吉永 馨, 飯村 攻, 阿部圭志, 石井當夫, 猿田享男, 金子好宏, 伊藤敬一, 増山善明, 国府達郎, 荒川規矩男, 清水直容 : 本態性高血圧症に対する Benidipine Hydrochloride (KW-3049) の長期投与時の降圧効果と安全性の検討, *薬理と治療* 18 (Suppl. 4) S763~S784, 1990.
- 33) Singer, D. R., Markandu, N. D., Shore, A. C, MacGregor, G. A. : Captopril and nifedipine in combination for moderate to severe essential hypertension, *Hypertension* 9, 629~633, 1987.
- 34) Conlin, P. R., Spence, J. D., Williams, B., Ribeiro, A. B., Saito, I., Benedict, C., Bunt, A. M. : Angiotensin II antagonists for hypertension, are there differences in efficacy? *Am. J. Hypertens.* 13, 418~426, 2000.
- 35) Kim, S. : Tendency and prospect of the development of new ARBs, *Nippon Rinsho* 60, 1881~1886, 2002.

特集

# 神経インターフェイス技法を用いた 心不全治療と術中血圧制御

佐藤 隆 幸\*

はじめに

循環器疾患では、心不全や圧反射失調のように制御機構の機能破綻が病態の悪化や予後を規定する因子になることが多い。そこで、積極的に循環制御機構の機能再建や最適化を図るための新しい治療戦略として、神経インターフェイス技法を用いたバイオニック療法が提唱されている<sup>1)</sup>。

本研究では迷走神経の電気刺激による心不全治療<sup>2)</sup>および脊髄交感神経刺激による術中自動血圧制御に関する我々の研究成果について紹介する。

迷走神経刺激による慢性心不全治療

慢性心不全においては、呼吸性心拍変動の低下や心拍数増加が予後不良因子として知られている

が、これらはいずれも心臓迷走神経活動の低下を反映したものである<sup>3-7)</sup>。そこで、「迷走神経を電気刺激する (Vagal Nerve Electrical Stimulation, VES) 神経インターフェイス療法」が生命予後を改善するか否かを心不全モデル動物を用いて実験的に検証した。左冠状動脈起始部の結紮により、左室の40~50%が梗塞におちいった慢性心不全ラットの右迷走神経に刺激電極を固定し、植え込み型電気刺激装置と接続した。刺激強度は、心拍数が10~20%低下する程度にした。VES療法は6週間のうち切り、血行動態・心臓リモデリングに与える影響と140日間の長期生存率を観察した。

A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図1は、治療終了時の血行動態の比較を示している。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群

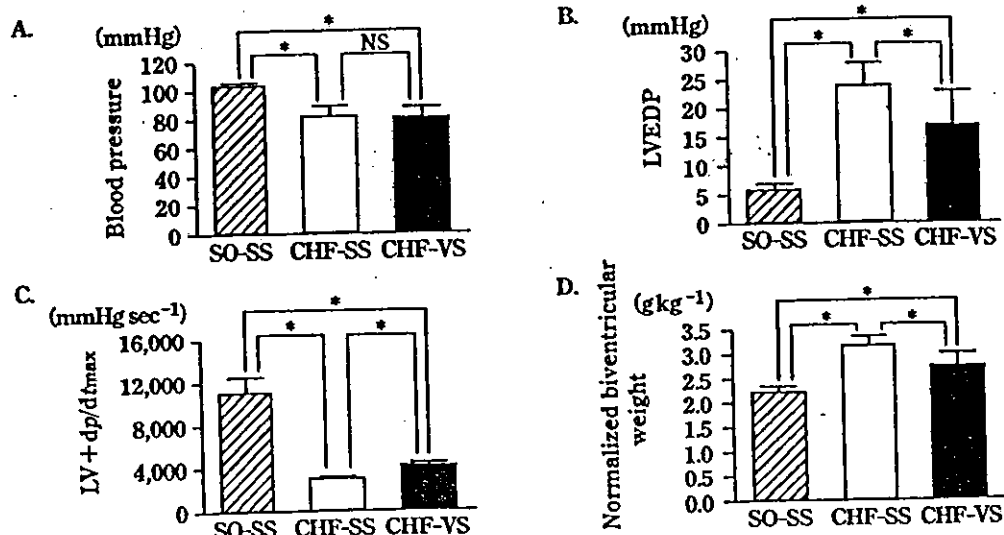


図1 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健常群 (SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群 (CHF-SS, n=13) および梗塞後心不全における刺激群 (CHF-VS, n=11). 値は、平均±標準偏差で示している。\*, 有意差あり (p<0.05).

\*高知大学医学部循環制御学教室

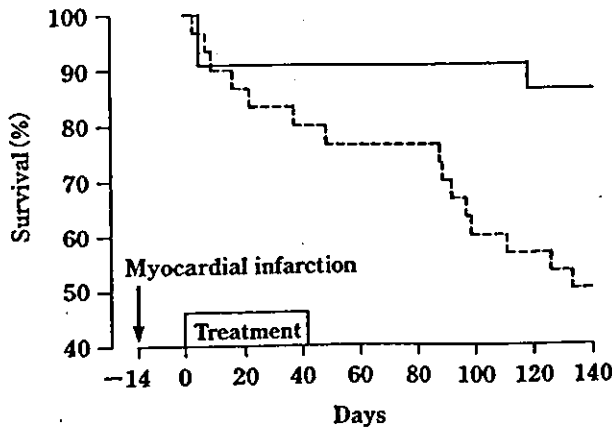


図2 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響  
 実線は刺激群 (n=22), 破線は非刺激群 (n=30) を示す。迷走神経刺激により, 生存率は有意に改善した (p=0.008)。

に比べ, 有意に低かった。梗塞後心不全群は, 健常群に比べ, 左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが, 迷走神経刺激療法により, 左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が, 梗塞後心不全群では有意な増加を示したが, 迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は, 6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお, 梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響をKaplan-Meier法により解析した。140日の観察期間における生存率曲線を図2に示す。刺激群22例のうち死亡は3例, 非刺激群30例のうち死亡は15例であった (p=0.008, Fisherの直接法)。このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを73%も減少させた。この効果は, アンジオテンシン変換酵素阻害薬によるものよりもさらに良好な成績であった<sup>9)</sup>。

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた。なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである。

以上より, VES療法が心機能の改善とリモデリ

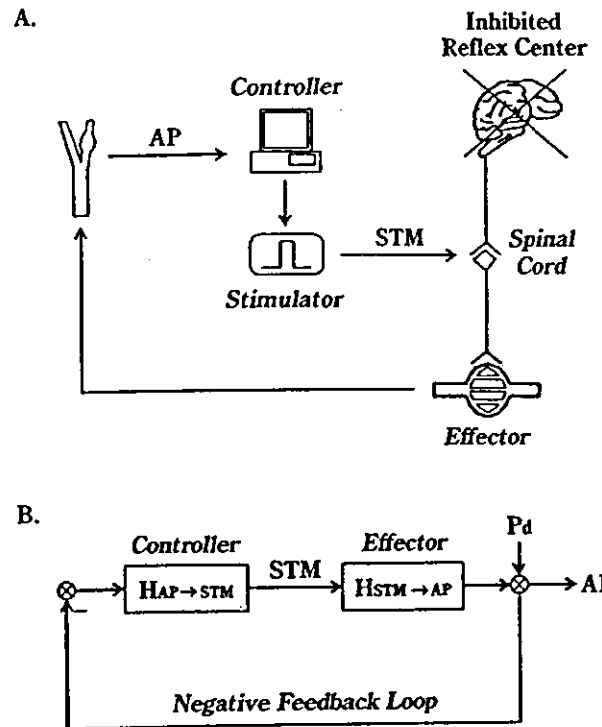


図3 バイオニック圧反射装置  
 バイオニック圧反射装置の概要(A)とブロック線図(B)。

ングを予防し, さらに, 長期予後を著明に改善することが明らかになった<sup>2)</sup>。今後は, 迷走神経電気刺激が予後改善効果を発揮するメカニズムの解明が待たれる。

脊髄交感神経刺激による術中血圧の自動制御

動脈圧受容器反射は短期血圧調節にきわめて重要な役割を果たしているが<sup>9)</sup>, 多くの麻酔薬がこの機能を抑制するため<sup>10,11)</sup>, 少量の出血などでも予期せぬ血圧低下を来すことがある<sup>12,13)</sup>。そこで, 図3のように, 圧センサー→コンピュータ→電気刺激装置→硬膜外カテーテル電極を用いたバイオニック圧反射装置(Bionic Baroreflex System, BBS)を用いて, 血圧の自動制御を試みた。

A. 動作原理の開発戦略

サーボコントロールの原理を応用してBBSを試作した。サーボコントローラの動作原理としては, いわゆる, 比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した<sup>14)</sup>。被制御変数である瞬時血圧AP(f)の標的値AP<sub>r</sub>(f)からの偏差, すなわち, 制御誤差E(f)は, E(f) = AP<sub>r</sub>(f) - AP(f)とあらわされる。E(f)から脊髄交感神経刺激STM(f)までの伝達関数H<sub>1</sub>(f)は, 比例補償係数K<sub>p</sub>と積分補償係数K<sub>i</sub>およびラプラス演算子s=2πfjを用いると

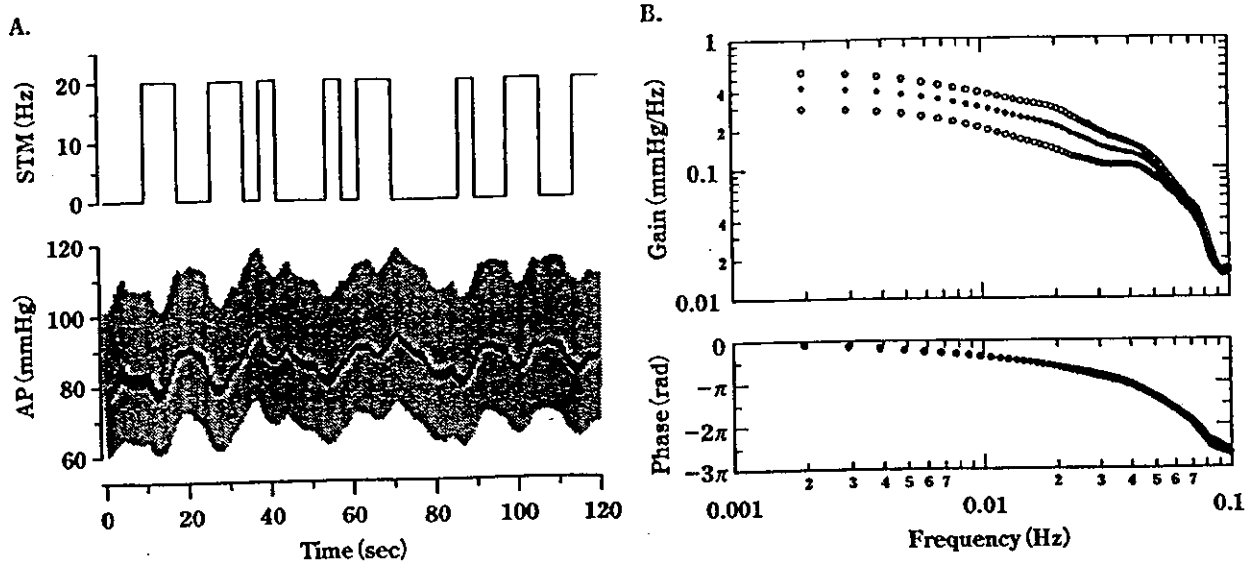


図4 脊髄交感神経の不規則刺激の例と伝達関数

不規則刺激 (STM) に対する動脈圧 (AP) の応答は緩徐である。伝達関数により刺激に対する動脈圧応答が定量的に推定可能になる。

次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s}$$

また、脊髄交感神経刺激に対する血圧の応答特性を示す伝達関数を  $H_2(f)$  とすると、被制御変数は次のようにあらわされる。

$$AP(f) = \frac{H_1(f)H_2(f)}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_i(f) + \frac{1}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_d(f)$$

ここで、 $AP_d(f)$  は、サーボコントロールシステムに加わる外乱である。上の式から明らかなように、外乱の影響は、 $1/(1+H_1(f)H_2(f))$  に抑制されることがわかる。

したがって、外乱に抗して血圧安定化を図るためには、 $H_1(f)$  の最適設計が必要である。そこで、まず、計測可能な  $H_2(f)$  を次項のような方法で求め、次いで、数値シミュレーションにより  $H_1(f)$  の係数  $K_p$  および  $K_i$  を設計した。

### B. サーボコントローラ的设计

頸椎手術症例で、術中に脊髄誘発電位検査を施行予定の患者を対象にした。吸入麻酔薬による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極を挿入し、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。次いで刺激パルズのパラメータをパルス幅 0.1 ミリ秒、刺激頻度 20Hz に設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね 10mmHg だけ上昇する電流値に調整した。筋弛

緩薬投与下で、電気刺激装置に白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら、動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は、0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。不規則刺激中の血圧応答の例を図 4A に、また推定された伝達関数  $H_2(f)$  を図 4B に示す。ついで、20 例で求めた平均的  $H_2(f)$  を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数  $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数  $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$  の組み合わせでシミュレーションした。 $K_p=1, K_i=0.1$  に決定した。

### C. BBS の有効性の検証

膝の人工関節置換術時の下肢止血帯解除に伴う血圧低下を外乱と見なし、BBS の有効性を検証した。その結果、図 5 に示すように、BBS を用いることにより、迅速で安全な自動血圧管理が可能であることが明らかになった。

### まとめ

神経インターフェイス技法に基づいたバイオニック療法が、慢性心不全に対する画期的な治療戦略となりうること、および、バイオニック圧反射装置により術中血圧を自動管理しうることを示唆する臨床研究結果を得ることができた。

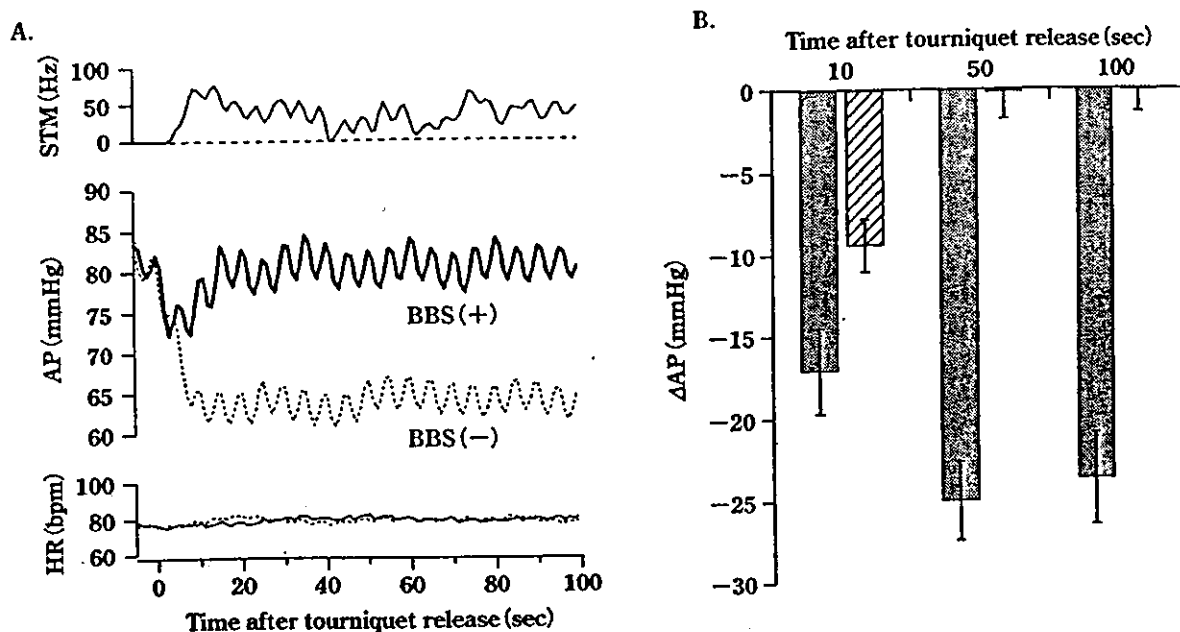


図5 バイオニック圧反射装置を用いた術中血圧制御  
タニケット解除によって生ずる低血圧がバイオニック装置により防止された。

## 文 献

- 1) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 2) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 3) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 4) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 5) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (suppl. I): I 77-91.
- 6) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 7) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 8) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 9) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 10) Tanaka M, Nishikawa T: Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 350-4.
- 11) Keyl C, Schneider A, Hobbhahn J, et al: Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1629-36.
- 12) Tarkkila PJ, Kaukinen S: Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth* 1991; 16: 101-6.
- 13) Kahn RL, Marino V, Urquhart B, et al: Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth* 1992; 17: 228-32.
- 14) Kawada T, Sunagawa K, Takaki H, et al: Development of a servo-controller of heart rate using a treadmill. *Jpn Circ J* 1999; 63: 945-50.

## 特集

# バイオニックラットからの提言 ：迷走神経の電気刺激療法

佐藤 隆 幸\*

## はじめに

心不全の病態の解明や治療薬の開発が精力的に行われ、生命予後や生活の質の改善が図られつつある。しかしながら、重症心不全の場合には、現在でも、心移植以外には劇的な効果を期待できる治療法は存在しない。

最新の病態に関する研究により、心不全の重要な予後規定因子として、循環調節機構の破綻が上げられている。当初は、心機能低下の代償機転として適応的にはたらいっていた交感神経系の活性化と副交感神経系の活動低下やレニン・アンジオテンシン系の活性化がしだいに心臓リモデリングを進展・悪化させ、一種の悪循環を形成し、最終的には調節破綻に陥ると考えられるようになってきた<sup>1-3)</sup>。さらに、ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)<sup>4)</sup> や CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)<sup>5)</sup> といった大規模臨床試験により、心臓迷走神経活動の低下や心拍数の増加が予後不良因子であることが確認されるにいたった。

以上のようないわば観察研究から得られた知見をより直接的に検証し、新しい治療法を開発する第一歩として、迷走神経の電気刺激療法が心不全の病態や予後にどのような影響を与えるかを動物実験で検討した。

## 遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システム

上記のような研究を行うためには、自由行動ラットの迷走神経を任意の刺激パターンで電気刺激するための埋込型装置が必要である。そこで、無

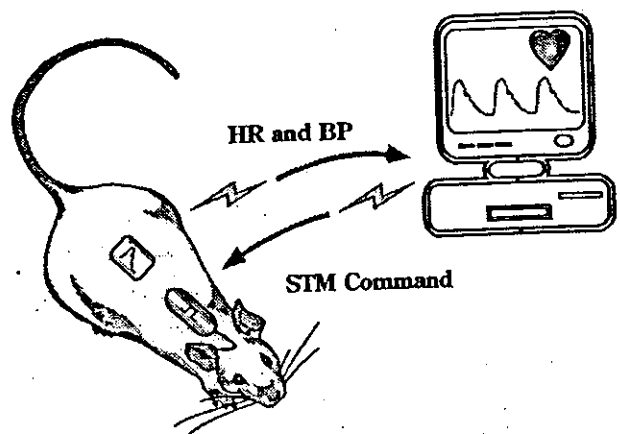


図1 遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システムの概要

体内に埋め込まれた電気刺激装置は、コンピュータからの指令信号(STM Command)によって遠隔操作される。また、埋め込まれた送信器からは心拍数(HR)と血圧(BP)の情報が送られ、刺激強度の決定に用いられる。

線遠隔操作が可能な小型電気刺激装置および制御システムを構築した。図1に示すように、体内に埋め込まれた送信器から血圧信号が送られ、受信器を介してコンピュータに入力される。コンピュータは血圧信号をストレージするとともに、血圧波形から瞬時心拍を計算し、目標となる心拍数になるように刺激強度を操作する指令信号を電気刺激装置に送るようになっている。

## 方 法

ハロセン麻酔下でラット左冠状動脈起始部を結紮し、左室の約50%を梗塞にし、実験的心不全モデルとした。心筋梗塞導入術24時間以内の死亡率は約60%であった。

術後7日目に再度麻酔下で刺激用ワイヤ電極を右頸部迷走神経に、刺激装置と送信器を腹部に埋

\*高知大学医学部循環制御学教室



め込んだ。7日間の回復期間をおいて、下記の実験プロトコルを開始した。

#### プロトコル1：血行動態およびリモデリングに与える影響

梗塞後心不全ラットを無作為に刺激群と非刺激群に割り付け、刺激群では電気刺激時に心拍数が20ないし30拍/分程度減少するような刺激強度を設定し、毎分10秒間の電気刺激を繰り返した。なお、予備実験により、この刺激強度では、摂食・飲水行動に異常が見られないこと、痛み刺激とならないことを確認している。6週間の治療終了時に、ハロセン麻酔下で血行動態の測定および組織学的検討を行った。

#### プロトコル2：長期生存率および液性因子に与える影響

プロトコル1と同様の治療を行った後、刺激を停止し、治療開始から140日間の生存率曲線を観察した。観察期間終了時まで生存していた例については採血し、血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを測定した。なお、小型電気刺激装置の駆動電源の電池寿命の限界から、その連続使用が制限されるため、治療期間を6週間に設定した。

## 結 果

### A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図2に電気刺激の心拍数に与える影響を示している。データは非刺激時の心拍数の24時間平均を一週毎に平均した値である。治療開始時には、梗塞後心不全群では、健常群に比べ心拍数の有意な増加がみられた。しかし、迷走神経刺激療法により、一週後から有意な心拍数の低下がみられ、6週後には、刺激群の心拍数は健常群のものと有意な差がみられなくなった。治療終了時の血行動態の測定結果は、図3に示されている。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群に比べ、有意に低かった。梗塞後心不全群は、健常群に比べ、左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが、迷走神経刺激療法により、左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が、梗塞後心不全群では有意な増加を示したが、迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は、6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお、梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

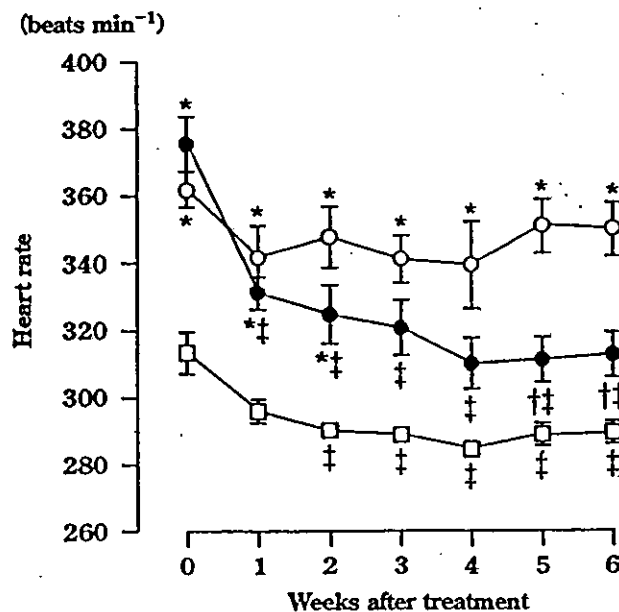


図2 迷走神経刺激の心拍数に与える影響

迷走神経刺激開始に伴う心拍数の変化を示している。健常群(□, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(○, n=13), 梗塞後心不全における刺激群(●, n=11)。値は、平均±標準誤差で示している。\*, 健常群との有意差あり(P<0.05); †, 非刺激群との有意差あり(P<0.05); ‡, 各群における刺激前の値からの有意差あり(P<0.05)。

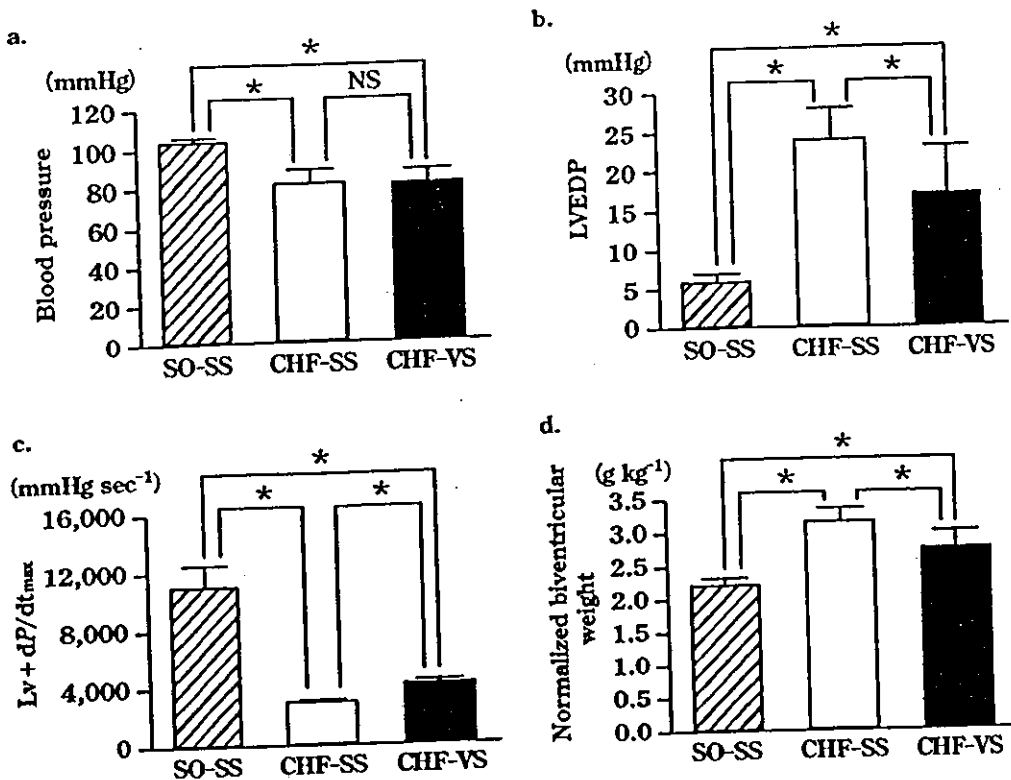


図3 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健全群(SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(CHF-SS, n=13)および梗塞後心不全における刺激群(CHF-VS, n=11). 値は, 平均±標準偏差で示している. \*, 有意差あり(P<0.05).

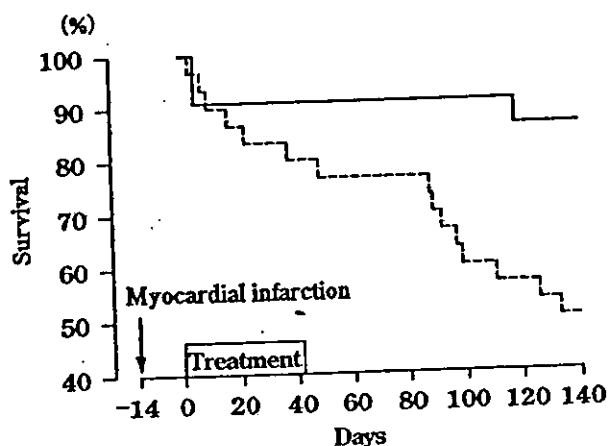


図4 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響  
実線は刺激群(n=22), 破線は非刺激群(n=30)を示す。

### B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響を Kaplan-Meier 法により解析した。140日の観察期間における生存率曲線を図4に示す。刺激群22例のうち死亡は3例, 非刺激群30例のうち死亡は15例であった(P=0.008, Fisherの直接法)。このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを73%も減少させた。

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた。なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである。

### 考 察

心筋梗塞後の重症慢性心不全の生命予後は極めて不良で, 2年生存率は約50%である。心臓移植以外には有効な治療法がなく, 新しい治療戦略の開発が待たれている。そこで, 本研究では, 近年の大規模臨床試験により示されている「循環調節系の悪循環に起因する心臓迷走神経活動の低下や心拍数の上昇が重要な予後不良因子である」という点に着目し<sup>3-5)</sup>, 迷走神経の電気刺激を用いて, 心拍数を減少させた場合にその長期予後が改善するかどうかを梗塞後心不全モデルを用いた動物実験により検証した。

今回得られた結果は, 迷走神経の電気刺激療法が, 梗塞後心臓リモデリングを予防し心機能の改善をもたらすこと, さらに, 長期生存率を劇的に改善させることを示唆している。迷走神経の電気

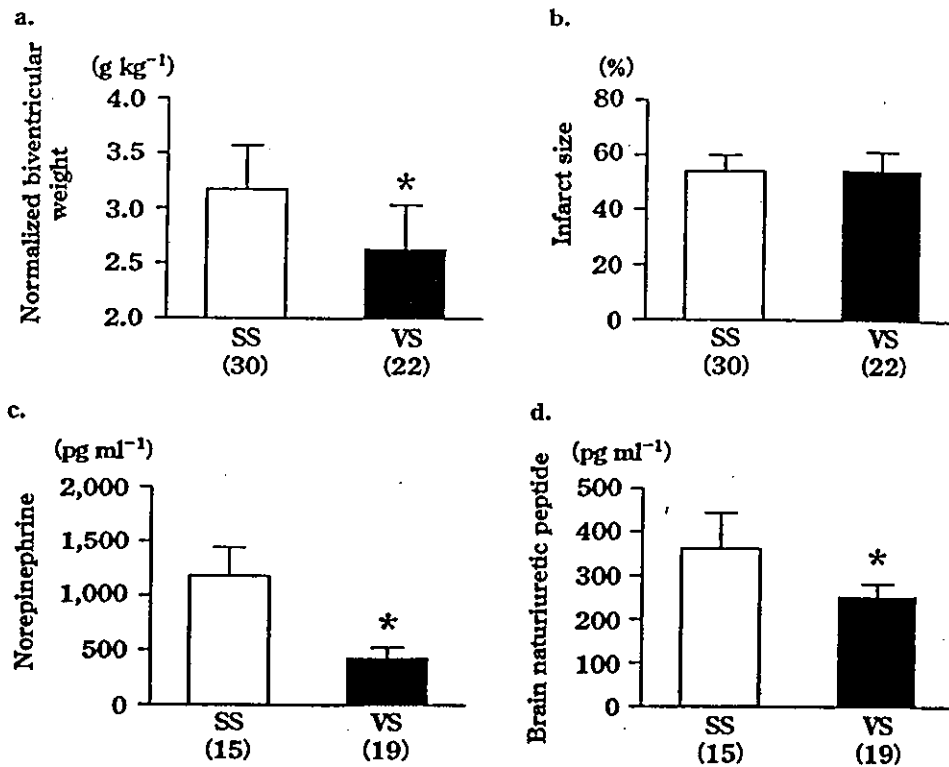


図5 迷走神経刺激の長期効果：両心室重量および液性因子に与える影響  
非刺激群(SS)と刺激群(VS)の比較。かつこ内は例数を示す。値は、平均±標準偏差で示している。  
\*, 有意差あり ( $P < 0.05$ )。

刺激がこのような治療効果を発揮する機序として、迷走神経電気刺激の遠心性効果と求心性効果が想定される。

遠心性効果としては、心臓に対する交感神経の作用を減弱させる accentuated antagonism<sup>6)</sup>、心拍数低下による心臓のエネルギー効率の改善<sup>7)</sup>、血管内皮からの一酸化窒素遊離を介する冠循環の改善などが考えられる<sup>8)</sup>。その他にも最近、迷走神経刺激により肝網内系における腫瘍壊死因子の産生が抑制されることが報告されているが<sup>9)</sup>、心不全におけるいわゆる悪液質(cardiac cachexia)がこのような作用によって予防された可能性もある<sup>10)</sup>。一方、求心性効果としては、心肺受容器反射のように中枢を介した交感神経の抑制によって減負荷がもたらされる可能性がある<sup>11)</sup>。

今回の研究成果で最も重要なのは、迷走神経刺激による予後改善効果が顕著である点である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルが梗塞後心不全の生命予後を改善することを示した Pfeffer ら<sup>12)</sup>の成績は、用いられたモデルや治療開始時期が全く同じであることから、良い比較となる。彼らの成績でも、非治療群の平均的生存期間

はほぼ140日で我々の結果と同じであった。カプトプリル投与群では、140日間の生存率が60%で非治療群に比べわずかの改善にとどまっているのに対し、今回の成績では治療群における生存率が86%であり、その効果はカプトプリルに比べ大きなものになっている。

これまでに我々は、生体制御系とインターフェイスしたり、生体制御系を機能的に置換して機能再建したり、あるいは治療する戦略をバイオニック医療と名付け、さまざまな具体的手法を示してきた<sup>13,14)</sup>。例えば、心不全における循環調節破綻を中枢神経系に介入して是正し、その結果、心臓リモデリングを予防し心機能を温存できる可能性を報告している<sup>15)</sup>。今回用いた手法も同じような治療戦略に則ったものであるが、治療に用いた個々の要素的技術や装置はすでに臨床的に用いられているものである。例えば、埋込型の迷走神経刺激電極は難治性癲癇の治療に用いられている<sup>16)</sup>。また埋込型電気刺激装置は、心臓ペースメーカをはじめ数多くの治療機器として使用されている。今後は、より大規模で長期の試験を動物実験で繰り返し、安全性および有効性を検証し、有用性が

確認された場合には、万全の体制を組み、臨床試験へと展開したいと考えている。

### ま と め

迷走神経の電気刺激は、梗塞後心臓リモデリングの予防と心機能の改善効果を有し、さらに、長期生存率を劇的に改善した。この新しい治療戦略「バイオニック医療」の今後の展開が期待される。

### 文 献

- 1) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 2) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 3) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (suppl 1): I 77-91.
- 4) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 5) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 6) Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al: Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-81.
- 7) Burkhoff D, Sagawa K: Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986; 250: R1021-7.
- 8) Zhao G, Shen W, Xu X, et al: Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide-dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2655-63.
- 9) Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al: Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- $\kappa$ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189-94.
- 10) Mann DL: Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002; 8 (suppl): S379-86.
- 11) Mark AL: Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: an overview. *Fed Proc* 1987; 46: 36-40.
- 12) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 13) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 14) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 15) Sato T, Yoshimura R, Kawada T, et al: The brain is a possible target for an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 139-44.
- 16) Reid SA: Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S38-9.

原 著

## 超高齢者 (80歳以上) の頸髄症手術の検討

高知大学医学部運動機能学

池 本 竜 則, 谷 口 慎一郎, 牛 田 享 宏  
谷 俊 一

### Result of Surgical Treatment for Cervical Spondylotic Myelopathy in Patients Aged 80 and Older

by

Tatsunori IKEMOTO, Shinichirou TANIGUCHI,  
Takahiro USHIDA, Toshikazu TANI

*Department of Orthopaedics  
Kochi Medical School  
Nankoku, Japan*

#### Abstract

Nineteen patients aged 80 and older (super-old group) underwent either an anterior microsurgical decompression and fusion (15) or laminoplasty (4) for cervical spondylotic myelopathy (CSM) during a 10 year period from September 1993 to April 2003. Of the 15 patients treated by anterior surgery, 12 had a single-level operation at level C3-4 or C4-5 based on the spinal cord evoked potential and MRI, and 3 patients had two-level operation. Although functional improvement was neutralized by other age-related condition, impairing ability to walk, such as osteoarthritis of the knee (7 patients), the hip (1 patient), or lumbar stenosis (2 patients), the average Japanese Orthopaedic Association (JOA) score significantly improved from 6.1 before operation to 10.6 at a mean follow-up of 22 months. A high incidence (42%) of delirium characterized postoperative transient complication in this age group. The improvement rate of JOA score in the super-old group was not significantly different (43% vs 52%) from that of a younger group of patients aged between 60 and 80 who had an operation for CSM in the same period of time. Despite frequent comorbidities impaired general health in CSM patients 80-years-old and over, functional recovery after surgical intervention was similar to the younger group.

Key words : Cervical Spodylotic Myelopathy (頸椎症性脊髄症), Super-old Age (超高齢者)

## はじめに

近年、高齢化社会の進行に伴い、超高齢者に対する脊椎脊髄手術が増加傾向にある<sup>1)</sup>。今回我々は、80歳以上の超高齢者に対する頸椎症性脊髄症 (以下 CSM) 手術症例を調査し手術療法の意義について検討した。

## 対 象

1993年4月から2003年4月までに当科で手術療法を行った80歳以上の超高齢者の CSM 19症例 (80—85歳)、男性8例、女性11例を対象とした。術後追跡期間は平均22.2ヵ月 (3—64ヵ月) であった。また80歳以上の超高齢者群と比較するために、同期間に手術を行った60—79歳の CSM 症例51例を高齢者群とした。

## 方 法

手術療法は除圧範囲が単椎間または2椎間の場合は前方法、3椎間以上の場合は後方法を選択した。前方法では除圧に加え、腸骨からの骨移植を併用し、骨癒合が得られるまで頸椎装具を装着した。後方法では棘突起縦割式脊柱管拡大術 (黒川法) を施行し、術後2—4週間、頸椎装具を装着した。検討項目は、罹病期間、手術方法、術前・術後合併症、術前と術後3ヵ月及び最終診察時の JOA スコアとした。また検討項目のうち罹病期間、JOA スコア及び改善率について高齢者群と比較、検討した。

## 結 果

症状出現から手術までの罹病期間は、平均4.5 (2—11) ヵ月であった。

手術方法は、前方法が15例 (79.0%)、後方法が4例 (21.0%) であり、前方法の割合が多かった。前方法の固定椎間は1椎間が12例、2椎間が3例であり、術中脊髄誘発電位記録で判明した責任高位はC 3/4が10例、C 4/5が5例であった。

術前合併症のうち内科疾患としては高血圧が最多で、19例中13例 (68.4%)、狭心症、不整脈などの心疾患が4例、糖尿病・脳梗塞後遺障害・

腎機能障害・慢性動脈閉塞症がそれぞれ2例、気管支喘息・パーキンソン病がそれぞれ1例づつにみられた (重複合併を含む)。また運動機能障害としては、変形性膝関節症が最多で、19例中7例 (36.8%) にみられ、腰部脊柱管狭窄症が2例、変形性股関節症が1例みられた。術後合併症は19例中9例 (47.4%) にみられたが、そのうち術後せん妄が8例でその大半を占める結果であった。前方法単椎間除圧固定の症例で術後血腫が1例みられたが、症状は改善した。

JOA スコア総点の平均は術前6.1 (2—10.5) 点から術後3ヵ月で、11.0 (5.5—16) 点と有意な改善が得られており ( $P < 0.001$ )、改善率は42.5%であった。また、術後最終調査 (術後平均22.2ヵ月) 時での JOA スコア総点の平均は10.6 (5.5—14.5) 点であり、術後3ヵ月と比較しても有意な低下はみられなかった ( $P < 0.70$ ) (図1)。上肢<運動+感覚>、下肢<運動+感覚>の JOA スコアの平均はそれぞれ術前、1.9 (0—4) 点、1.8 (0—2.5) 点から術後3ヵ月で、3.7 (1—6) 点、2.9 (2—5) 点と有意に上昇していた ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )。上肢、及び下肢の JOA スコア獲得点数を比較すると獲得点数が2点以上の症例は、上肢では11例 (58%)、下肢では7例 (37%) であり、上肢の方が術前の点数が高いにもかかわらず、獲得点数が多い傾向にあった ( $\chi^2$ 検定,  $P = 0.19$ )。

高齢者群51症例と比較すると、平均罹病期間は高齢者群が6.7 (1—36) ヵ月であるのに対し、超高齢者群では4.5ヵ月と有意に短かった ( $P < 0.05$ )。また、高齢者の JOA スコア総点の平均は術前7.8 (2.5—13.5) 点から術後3ヵ月で12.4 (5—17) 点と改善率51.5%であり、術前のスコアは高齢者群において有意に高かった ( $P < 0.05$ )。しかしながら、改善率は高齢者群で高い傾向ではあったが、超高齢者群と比較して統計学的有意差はみられなかった ( $P = 0.20$ ) (図2)。

## 考 察

症状出現から手術までの罹病期間は、超高齢者群では、高齢者群に比べ短い傾向にあり、発症が急速で亜急性に進行し重症化しやすいこと

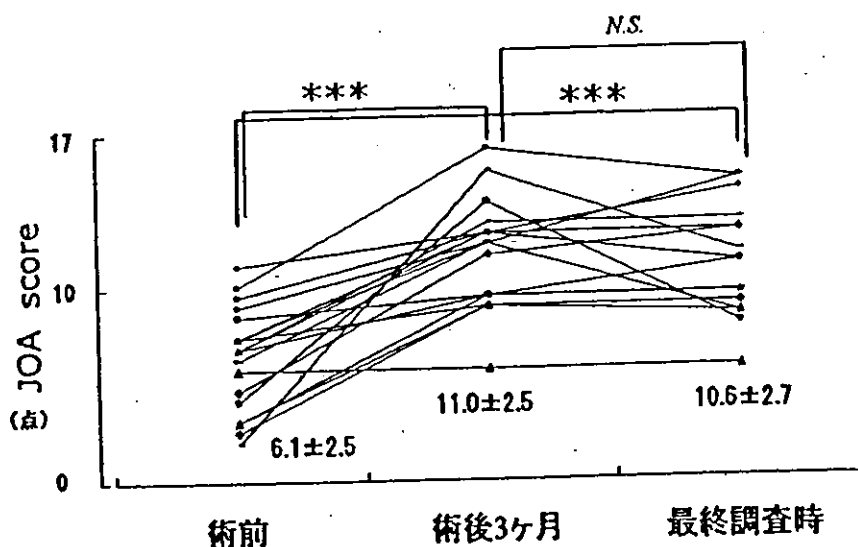


図1 術前・術後の各症例における JOA score の推移 (Welch 検定 \*\*\* $P < 0.001$ )

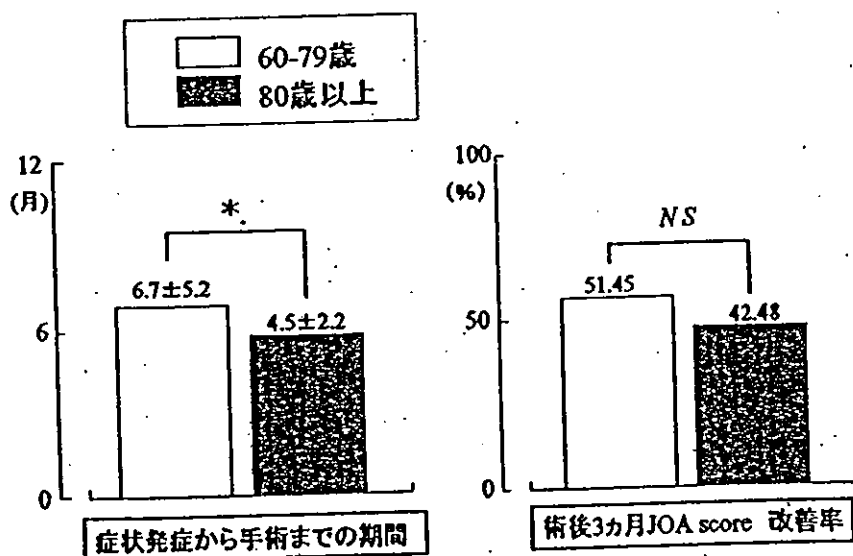


図2 超高齢者群 (80歳以上) と高齢者群 (60歳以上80歳未満群) の比較 (Mann-Whitney 検定 \* $P < 0.05$ )

が特徴と考えられた。また、このような亜急性の経過は脊髄症発症が複数椎間に起因するというよりは、単椎間病変に起因していると考えられるほうが自然であると考えられた。

事実、上行性脊髄誘発電位は下位椎間 (C<sub>6-6</sub> や C<sub>6-7</sub>) では異常を示さず、上位の単椎間 (C<sub>4-4</sub> や C<sub>4-5</sub>) で伝導ブロックを示していた。そして、責任高位が全症例で上位椎間レベルであったことも超高齢者の特徴と考えられた<sup>14)</sup>。

術前合併症は高血圧が最多であり諸家らの報告<sup>5)</sup>とも一致していた。これに対しては他科との

連携により心臓や、腎臓の機能状態を評価し、その対策を講じておくことが、術中・術後合併症を予防する上で重要であると考えられた。

また術後合併症では術後せん妄の頻度が高かったが、これは前方骨移植術後において移植骨脱転の危険因子ともなる。我々は電気診断を用いてできるだけ単椎間手術を行っているため、術後せん妄によって移植骨片が脱転した症例はなかったが、今後、術後せん妄の予防に関する研究が必要と考えられた。

従来<sup>5)</sup>の報告では超高齢者の改善率は壮年期一

初老期の症例の改善率に比べ劣っているとされている<sup>2)</sup>。しかし、今回の検討では改善率は超高齢者群で若干劣る傾向にあるものの、統計学的に有意差はみられなかった。その理由として、前方単椎間手術を多くの症例で採用することにより、責任椎間に対し除圧効果と固定効果の両方が発揮されたことや、早期に手術療法を選択した結果、罹病期間が短かったことなどが考えられた。

上肢と下肢の JOA スコアの獲得点数を比較すると、2点以上獲得できたものが、上肢11例、下肢7例と明らかな有意差は認められないものの、上肢の改善が良い傾向にあった。その理由として、術前合併症としての変形性関節症や腰椎病変などが下肢運動機能の改善を妨げているものと考えられた。

80歳以上の超高齢者の場合、患者本人やその家族が手術療法を望まない場合も多く、また全身合併症も多くなることから、手術療法に踏み切る時期を逸してしまいがちである。症状の進行を注意深く観察し、早期に手術療法を行うことにより、手術成績の向上が得られると考えられる。

#### ま と め

80歳以上の超高齢者に対する CSM 手術症例 19例を調査し手術療法の意義について検討した。従来の報告どおり、上位頸椎レベルに障害高位が存在する症例が多く、術前合併症では高血圧が、術後合併症では術後せん妄が多かった。

上肢と下肢の JOA スコアを獲得点数で比較すると、下肢機能の改善が劣っていたが、その理由として、変形性関節症や腰椎病変など運動器障害の合併に伴う歩行能力の低下が考えられた。

超高齢者群の成績を高齢者群と比較すると、術前症状は超高齢者群のほうが重症傾向であったが、改善率は両群間に有意差はなかった。80歳以上の超高齢者であっても、全身合併症の対策に努め、時期を逸することなく手術療法を行うことにより、良好な ADL の改善が得られると考えられた。

#### 参 考 文 献

- 1) 金子和生, 河合伸也, 田口敏彦, 他: 高齢者頸椎症性脊髄症の病態. 西日本脊髄, 27: 45-47, 2001.
- 2) 永島英樹, 山下英樹, 楠城蒼朗, 他: 高齢者頸髄症の臨床的特徴. 西日本脊椎, 27: 67-71, 2001.
- 3) 田中靖久, 石井祐信, 佐藤哲朗, 他: 超高齢者の整形外科: 治療適応とその限界. 整・災外, 42: 391-399, 1999.
- 4) Tani, T. Yamamoto, H. and Kimura, J.: Cervical spondylotic myelopathy in elderly people. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 66: 456-464, 1999.
- 5) 吉松弘喜, 永田見生, 後藤博史, 他: 超高齢者の(80歳以上)の頸椎手術例の検討. 西日本脊椎, 27: 76-79, 2001.



## 脊髄硬膜外電気刺激を応用した周術期自動血圧管理システムの開発

健常者においては血圧の低下や上昇が引き起される状態に陥った場合でも圧受容器から延髄、交感神経系あるいは血圧関連ホルモンなどの受容器反射系のフィードバック機能 (baroreflex) によっておおむね恒常的に維持されている。しかし、周術期においては麻酔薬や手術操作の影響で圧受容器反射系の正常な機能が破綻したり、出血などの影響により予期せぬ血圧低下を引き起すことがある。そこで今回われわれは手術中に硬膜外を電気刺激する手法を応用してコンピュータ制御により自動的に血圧制御するシステムを開発したので報告する。

**方法:** 本学で承認されたプロトコルに同意した整形外科手術患者 (20例) に対して、動脈より A-line を確保してオンタイムで動脈圧情報を取り出し、制御用コンピュータに入力する。周術期に血圧制御中枢が機能不全に陥った状態においては A-line からの圧情報をもとに、血圧低下時にはコンピュータからの指令であらかじめ Th 10~Th 12 硬膜外腔に挿入していたカテーテル電極で、胸髄を介して腹部交感神経を刺激することで自動的に血圧管理を行う (図 1)。

**検証項目:** ① 1 Hz の刺激がどれだけの速度でどれだけの血圧を上昇させる効果があるかを示すステップ応答関数の算出、② 脊髄刺激時のノルアドレナリンの血中濃度測定を行う、加えて③ 下肢止血帯を解除したときに起る血圧低下を本システムが自動的に血圧管理を行うことができるかの検証試験

を行う。

**実施結果:**

1) ステップ応答関数の算出: 本法により  $14 \pm 5$  秒で定常状態の 90%, ゲインは  $1.0 \pm 0.3$  mmHg/Hz と俊敏で十分な血圧上昇応答が得られた (図 2)。

2) 血中ノルアドレナリン濃度: 硬膜外刺激前後の血中ノルアドレナリンの濃度は刺激により有意な変化は認めなかった。このことは、本システムで引き起される血圧上昇がカテコラミン系を介していないことを示すものであり、交感神経系の賦活によるものと考えられた。このことはカテコラミン製剤薬剤感受性の低下を防ぐ手段にもなると考えられ、将来 ICU などにおける血圧管理法としても有効な手法になることが示唆された。

3) 自動血圧管理検証: 本システムを使用せず、大腿部の止血帯を解放すると  $25 \pm 7$  mmHg の血圧低下が引き起された。一方、本システム下では血圧は 30 秒以内に 1 例を除いて全例止血帯解除前の基準レベルに補正した。

まとめ: 本自動血圧コントロールシステムは、① 血圧の補正時間が早いこと低血圧状態に伴う合併症を防げる、② 薬剤を使用しないので薬剤による副作用が予防できる、③ 従来の麻酔法と併用することで麻酔管理が容易になる、④ 血中ノルアドレナリン濃度の上昇を認めないことが証明された。今後は脳などの重要臓器血流量の検証などの問題について検証を行う必要があると考えている。

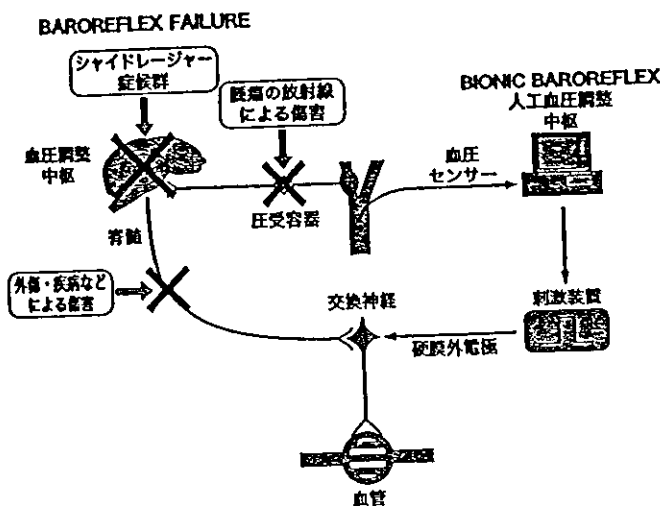


図 1. 概念図。周術期にはかならずしも本来備わっている baroreflex は機能しない (X) ため、体内に埋め込んだ血圧センサーから収縮期-拡張期血圧を感知し、自動血圧コントロールシステムを用いて脊髄硬膜外腔から交感神経を刺激して血圧をコントロールする。

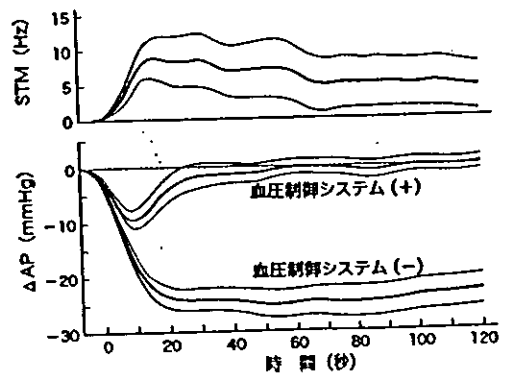


図 2. 血圧制御システムによる下肢止血帯解除時の血圧コントロール

(高知大学整形外科・牛田享宏, 同麻酔科・横山武志, 同検査部・山崎文靖, 同整形外科・池本竜則, 谷 俊一, 同循環制御学・佐藤隆幸)

が、今後注意深い観察が必要と思われる。

文 献

- 1) Moore TM, Klein JP, Patzakis MJ et al :  
Result of compression-plating of closed Galeazzi fractures. J Bone Joint Surg 67-A : 1015-1021, 1985
- 2) 鈴木雅博, 西川真史, 長沼慎二ほか : 当科における Galeazzi 骨折の 1 例. 東北整災外紀 43 : 283-285, 1999
- 3) Odena IC : Bipolar fracture-dislocation of the forearm. J Bone Joint Surg 34-A : 968-976,

1952

- 4) Mikic ZD : Galeazzi fracture-dislocations. J Bone Joint Surg 57-A : 1071-1080, 1975
- 5) 香月憲一, 田野確郎, 廣島和夫ほか : Galeazzi 骨折における遠位橈尺関節脱臼の治療. 骨折 23 : 298-301, 2001
- 6) 山下 寿, 後藤琢也, 賀茂和典ほか : Galeazzi 骨折の治療経験. 中部整災誌 37 : 779-780, 1994
- 7) 樋口晴久, 露口雄一, 濱田泰彦ほか : 当科における Galeazzi 骨折新鮮例の治療成績. 骨折 22 : 612-615, 2000

\*

\*

\*

## 腰仙部神経根障害の電気生理学的評価法

谷口慎一郎\*<sup>1</sup> 谷 俊一\*<sup>2</sup> 石田健司\*<sup>3</sup> 牛田享宏\*<sup>4</sup> 池本竜則\*<sup>5</sup>

**Key words**：腰部脊柱管狭窄症(lumbar canal stenosis)、電気生理学的検査(electrophysiological test)、馬尾神経活動電位(cauda equina action potential)、筋電図(electromyography)、腰仙部神経根障害(lumbosacral radiculopathy)

**Abstract** 近年における画像診断機器の発達により腰仙部神経根圧迫性病変はかなり正確に把握することが可能となっている。しかし、高齢者では無症候性の圧迫性病変が少なくなく症状に關与しているか否かを画像検査のみで判断することは困難である。電気生理学的検査は神経伝導路のどの部位に伝導ブロックがあるかを把握することが可能であり、神経生理学的機能を客観的に評価しうる方法である。腰仙部神経根障害において選択される電気生理学的検査は針筋電図、運動神経伝導速度、感覚神経伝導速度、F波、経頭蓋磁気刺激法による運動誘発電位、体性感覚誘発電位、馬尾神経活動電位など種々の方法があり、症例に応じてこれらの検査を組み合わせることで病態の把握に努めるべきである。

### 1. はじめに

腰部脊柱管狭窄症は、椎間板の膨隆、黄色靭帯の肥厚、椎間関節の変形・肥厚などの静的な因子が組み合わさり脊柱管を狭小化させ、腰椎の不安定性などの動的因子が加わり腰仙部脊髄神経が圧迫され発症する。近年における画像診断機器の発達によりこれらの病態は画像として容易に描出することができるが、高齢者では無症候性圧迫が描出される頻度が高くなるので機能的診断法の必要性が高い。また、腰部脊柱管狭窄症などの腰仙部神経根障害と腰椎部病変以外の脊髄疾患や脳神経疾患など、他科領域の疾患との鑑別に苦慮することも少なくない。電気生理学的検査は、画像診断

法では得ることのできない質的、機能的情報を提供できる補助診断法として有用である。

### 2. 針筋電図

針筋電図は古典的な検査法であるが、臨床的に有用な検査である。Positive sharp wave や fibrillation potential(図1)といわれる異常放電が安静時に記録される場合、最近あるいは現在も進行性に支配神経の軸索変性が起こっていると考えられる<sup>1)</sup>。これらは支配神経を失った筋線維の denervation hypersensitivity による自発放電で、神経障害の発生から2~3週間が経過した時点で出現する(denervation potential)。また、随意収縮時に高振幅性あるいは多相性の motor unit potential が記録される場合、過去に神経支配を失ったが神経の側芽形成により神経再支配を受けたことを意味しており、reinnervation potential とよばれている。比較的慢性経過をたどることが一般的な腰部脊柱管狭窄症では下腿の遠位筋でさえ神経再支配のための時間的余裕があり、重症例以外で

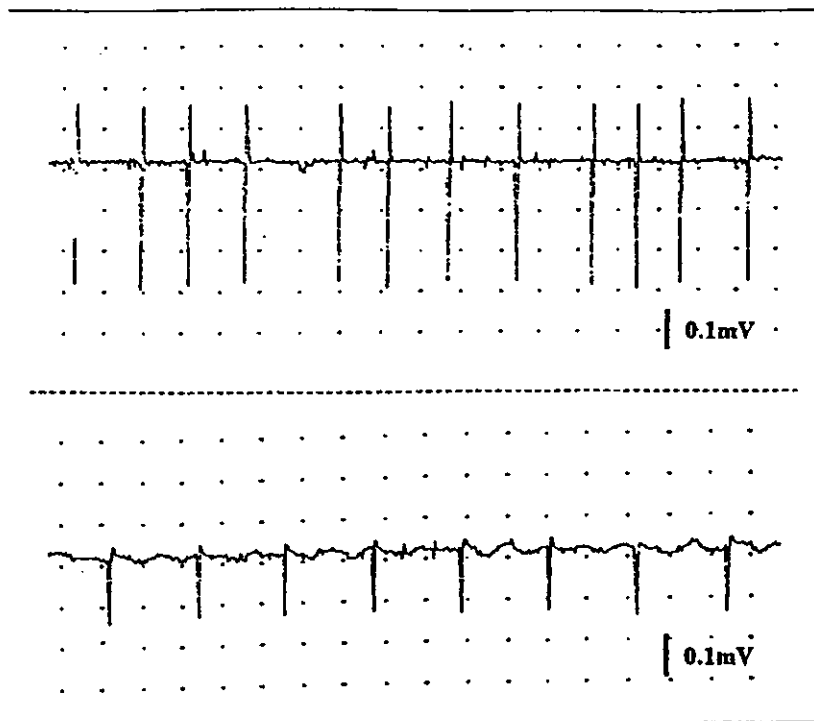
\*<sup>1</sup> Shinichirou TANIGUCHI, 〒783-8505 南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部生体機能・感染制御学講座運動機能学教室

\*<sup>2</sup> Toshikazu TANI, 同教室, 教授

\*<sup>3</sup> Kenji ISHIDA, 同教室

\*<sup>4</sup> Takahiro USHIDA, 同教室

\*<sup>5</sup> Tatsunori IKEMOTO, 同教室



a  
b

図 1.

第5 腰髄神経根障害例で記録された前脛骨筋の  
安静時針筋電図所見

67 歳, 男性.

a : fibrillation potential

b : positive sharp wave

は denervation potential を記録することが少ないが reinnervation potential を記録できることが多い。

臨床的には、下肢・針筋電図で脱神経電位が記録された場合、脊髄円錐部のある胸腰椎移行部や腰椎部の脊柱管内病変、あるいは脊柱管外病変(腰仙部神経叢障害、末梢神経障害)などを念頭において検査を進める必要がある。また、外肛門括約筋の針筋電図検査は排尿障害の原因を鑑別する手段となりうる。たとえば、排尿障害があり外肛門括約筋で脱神経電位が記録される場合、脊髄円錐レベルより末梢での神経障害が示唆される。腰仙部神経根障害の責任神経根を同定するには、1つの myotome で、しかも異なる末梢神経支配の2筋以上から脱神経電位が検出されることが原則である。筋の分節性支配に関する最近の研究では<sup>2)</sup>、長内転筋 L 2, ③, 4, 内側広筋 L 2, ③, 外側広筋 L 2, ③, 4, 前脛骨筋 L ④, ⑤, 長腓骨筋 L ⑤, S 1, 内側腓腹筋 S ①, 2, 外側腓腹筋 L 5, S ①が、それぞれの筋の主たる支配根で○印の根はその確率が最も高い。

### 3. 複合筋活動電位

(compound muscle action potential,  
CMAP : M 波)

末梢神経に電気刺激を加えるとその支配筋に設

置した表面電極から CMAP (M 波) が記録できる。腰仙部神経根障害では、主として内側広筋(大腿神経刺激, L 4 神経根障害), 前脛骨筋(腓骨神経, L 5 神経根障害), 腓腹筋内側頭(脛骨神経, S 1 神経根障害)から CMAP を記録する。

異なる2点で神経幹を刺激し記録された CMAP の潜時差と2点間距離から伝導速度を求めることができる。前根障害の場合には、たとえ CMAP の振幅が50%以下になっても下肢運動神経伝導速度は正常の70~80%に落ちるだけである<sup>3)</sup>。

神経根を含む末梢神経の圧迫性障害は伝導遮断と軸索変性の2つに分類でき、神経の障害部より末梢の神経幹を刺激し神経の伝導性と興奮性が正常に保たれている場合が伝導遮断であり、それらが失われている場合は軸索変性である。ただし、原因となる圧迫性神経障害が生じてから4~5日間は末梢の軸索の excitability が保たれるので、両者の鑑別はできない。CMAP (M 波) の大きさ(陰性波の振幅や面積)は、支配神経の運動線維の中で軸索変性に陥っておらず excitability が保たれている軸索の数におよそ比例する。伝導遮断は可逆性で予後が良い場合が多いが軸索変性は不可逆性で予後が悪いことが多いので、障害部(腰仙部神経根)より末梢の下肢で神経幹を刺激し誘発される CMAP の振幅や面積が大きいほど支配神経の中に軸索変性を免れた線維が多いことを意味し、麻痺の予後は良いといえる。Tani は肩挙上障害を主徴とするいわゆる Keegan type 頸椎症における検討でこの理論を用いて三角筋麻痺の予後予測が可能であることを報告しており<sup>4)</sup>、第5 腰髄神経障害における下垂足でも予測可能と考えられる。