

最終講義

内在性抗疼痛機構と内在性抗脳虚血機構

新潟大学医学部麻醉学講座

下 地 恒 毅

Activation of Endogenous Anti-Pain and
Anti-Brain Ischemia Mechanisms

Koki SHIMOJI, MD, FRCA

*Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine*

Abstract

It is well known that there are descending pain inhibitory systems since Reynold's pioneering work in 1969, and even segmental pain inhibitory mechanisms since the hypothesis advocated by Melzack and Wall in 1965. Thus, it might be ideal to activate these pain inhibitory mechanisms in clinical practice without or minimally using the analgesic or narcotic drugs. Although several measures were found to be effective for activation of these mechanisms in experimental studies, there have been no definite way in clinical practice of alleviating chronic pain by provoking these mechanisms. Sheally et al. reported spinal cord dorsal column stimulation with surgically implanted electrodes to be effective for treating chronic pain patients in 1970. On the other hand, we found that percutaneous epidural stimulation of spinal dorsal column ameliorated chronic pain in 1971. Since these studies, numbers of patients with chronic pain have been treated successfully by electrical stimulation of the dorsal column of spinal cord with implanted epidural electrodes at our clinic as well as other institutes. However, the detailed mechanism by which this stimulation produced analgesic effect is still unknown. We presumed that there might be an endogenous anti-ischemic mechanism in analogy with anti-pain system, and tested it in the ischemic model of mice. We found in 1986 that prior micro-injury in the brain significantly protected the death caused by following brain ischemia. The other group also found in the same year that prior short period of myocardial ischemia protected the following ischemic heart

Reprint requests to: Koki SHIMOJI
Department of Anesthesiology
Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学医学部麻醉学講座 下地恒毅

failure. Since these two studies, several investigators confirmed this phenomenon in brain, heart and other organs, which is now called preconditioning. This ischemic preconditioning phenomenon is already applied clinically during heart surgery. The background mechanism producing this phenomenon is left to be answered. Activation of this endogenous mechanism by a substance or some measure if found might be beneficial for the treatment or prevention of brain ischemia.

Key words: pre-emptive analgesia, epidural stimulation, NMDA, pain, brain ischemia, preconditioning

はじめに

今日、私がお話しするのは、大変わかりにくい表題ではありますが、一言で説明させていただきますと、まず身体の中に備わっている痛みに対する抑制機構を活性化すること、これは内在性抗疼痛という標題にしました。もう一つは身体の中に備わっているもので、これははっきりいたしません私たちの実験によって多分あるだろうということになっていますが、乏血・酸素不足に対する抵抗力を前もって活性化することのお話です。

内在性抗疼痛機構

最初に疼痛についてのお話ですが、疼痛の病態を極めて大雑把に模式にしますと図1のようになります。急性痛から慢性痛に対していろんな治療がなされているわけですが、大きくみまして急性痛すなわち外傷による痛みあるいは急性炎症による痛みがあり、例えば心筋梗塞の急性期などもそうですが、主として A δ 線維という比較的細い有髄線維がその活動を伝えるということになっております。それから慢性痛については、例えば慢性炎症・慢性の不定の痛みあるいは血管の拡張（頭痛に多いのですが）、末梢の血行障害、それから機械的圧迫による腰痛といったものが C 線維によるものであります。ただ図1の最後を書いてあります2つ、すなわち神経原性の痛みと外傷後の疼痛症候群となりますのと非常に難治性でありまして、これがペインクリニックでの大きな対象となる疾患です。これは主に C 線維によって中枢神経にまで伝えられます。痛みの特徴として他の感覚

と違いますところはなんといっても情緒変化・自律神経障害、時には精神障害、そして最近わかってきましたのが痛みが記憶されるということ、しかもそれも脊髄レベルや脳幹部でそして大脳皮質辺縁系で記憶されるということが次第に神経の可塑性といわれる研究から示唆されています。

そこで私どもが考えていますのは、痛みに対抗する内在性の抑制系というものです。まず大脳皮質から始まりまして、大脳の中心部・延髄そして脊髄にわたってそれぞれのレベルで強い痛みに対する抵抗力を示す機構です。大脳皮質の場合、例えば念ずれば痛みは止まるという機構です。探検旅行家リビングストンが過去の経験を旅行記にまとめておりますが、その中でライオンに襲われた経験があり、その時に肩を噛まれたそうですが、全く痛みを感じなかったという記載があります。幸い同僚の銃によって一命はとりとめたそうですが、その時にはまったく痛みを自覚しなかったということです。この様に脳内に痛みに対する抑制機構があるのではないかということが、20世紀の初頭からいわれてきたわけですが、最終的にその痛みの抑制機構があることが証明されたのは1969年に Reynolds という方が大脳の中心灰白質を微量電流で刺激しますと、ラットが全く痛みには反応しなくなり、行動が変わらないが、その他の疼痛反応がなくなるという報告からです。このことをきっかけに1975年に Kosterlitz 一派が脳内にモルフィン様物質、ロイシンエンケファリン、メチオニンエンケファリンを同定したわけでありまして、その1975年頃からこの模式図にあります様な疼痛の抑制機構がわかってきております（図2）。

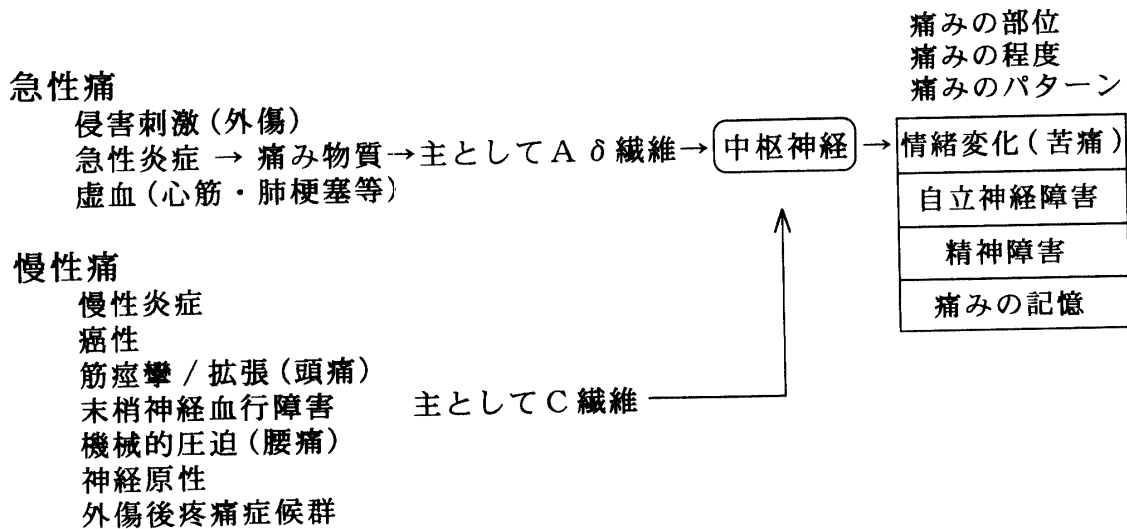


図1 疼痛の病態

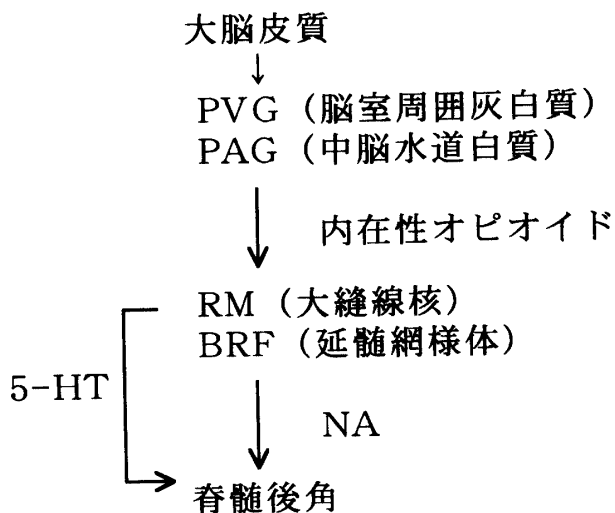
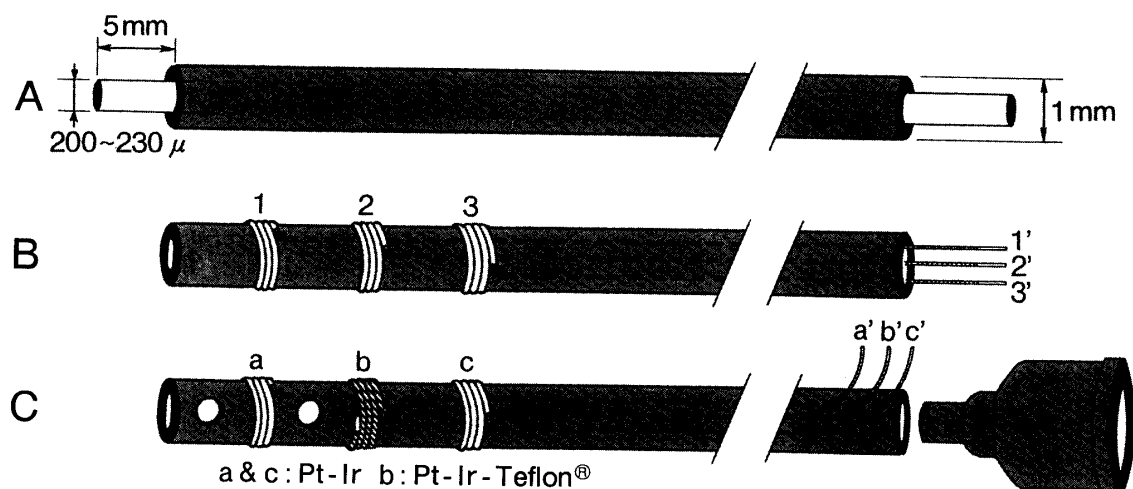


図2 内在性疼痛抑制系

そこでこのこういった内在性に存在する抗疼痛機構をどうやって賦活させるかということであり、1つ目は抑制機構に直接働くような物質、例えば薬物です。末梢でもそうですが、薬物を投与しないでやっていくということになりますと、いろんな物質的な刺激機構があります。私は脊髄後索を刺激することで痛みがかなり抑制されるということを過去に見出し、次第に臨床応用を持ってきてまいりました。そしてこの脊髄後索刺激を慢性疼痛患者でずっと持続的にやっていると、上位の痛み記憶も次第に取れて行くという研

究もなされています。つまり、痛みの記憶というものは（可塑性変化という機構によりますが）、それに対抗する可塑性変化も生ずるということでしょうか。それについては現在、いろんな研究がなされていて、これからの研究が活発化される事と思います。つまり、薬物を使わなくてもかなりの程度、生体内に備わっている疼痛抑制機構を賦活化させる事によって痛みをとることができます。ちょっと余談ですが、痛みは起こってしまう前に前もって痛みを止めておくということが有効であると最近いわれるようになりました。例えば術前からすでに鎮痛剤を使う、あるいは神経ブロックしておくということが術後の疼痛除去に大きな効果があることがわかってまいりました。私がまだ学生のころ、内科の教授に習いましたのは、あまりその痛みをとってしまうと診断が容易でなくなるからある程度残しておいた方が良くないといわれました。それから麻酔科の大学院の頃、私は産科麻酔の手伝いをしていましたが、先輩に言われたのが、“下地君、あまり痛みを最初からとってはいけないよ、そうしないと鎮痛の効果が患者さんに有難がられないよ”という話をいただきました。この両者の考えは間違いであるということが最近の研究でわかっております。つまり、痛みは一度生ずると記憶され、痛みの原因が取り除かれても後々まで痛みの感覚が残り得るというこ



A: The epidural catheter with stainless steel wire
 B: Three coiled stainless steel electrodes attached to the epidural catheter
 C: Multipurpose epidural catheter electrodes

図3 THREE TYPES OF EPIDURAL CATHETER ELECTRODES (Shimoji et al, 1993)

とが解ってきました。

1969年に電気麻酔の臨床応用に成功し、このときの臨床観察から、1つには患者さんの観察から電気麻酔は意識に対する作用よりは鎮痛作用が強いということがわかりました。それから不思議なことに頭部の通電電極の周囲を神経ブロックしたり、三叉神経及び大後頭神経を完全にブロックしますと、電気麻酔効果が減少します。もう1つは電気麻酔後の患者さんの回復が早い、離床期間が早いということです。特に食道癌あるいは開胸手術の患者でみてみますと、非常に離床期間が短縮するという事実を臨床観察から解かりました。そしてそれがなぜなのかは私は知らないまま観察を続けてきたわけです。

電気麻酔につきましてはどうも患者さんが良しとしない、やはり患者さんに御願いしてやるわけで、電気と聞いたただけでやめてくださいとおっしゃる方がいますのでその場合はできません。そんないろいろな欠点がありますが、その麻酔効果を脊髄通電に下ろしてみたらどうだろうということで、現在の研究が始まりました。幸いなことに硬膜という硬い膜が脊髄周囲を覆っていて、私どもの臨

床で持続硬膜外麻酔というのはよくやるわけで、それをちょっと応用しますと硬膜外カテーテルに電極を通して脊髄の背面を刺激することができます。ボランティアでみてみますと、痛みの閾値が高くなるということが解かりました。通電しますと、疼痛患者では次第に痛みがなくなるという現象が生ずることが解かりました。

いろんな硬膜外カテーテル電極を並べてみますと、直径1mm程ですが、通電と同時に硬膜外腔から電位をとる、脊髄の電位をとる、あるいは酸素分圧や血流量を測るといった多目的な電極としてでも使えます。ただ製作にかなりコストがかかりますので臨床例でルーチンには使用が難しいかと思われます(図3)。

それ以後、1978年から10年にかけてアメリカの会社で、刺激装置(電気誘導で外から刺激する装置)が開発されました。現在、硬膜外通電法という技術は保険適応もされてまして、いろんな疾患に試みられています。

表1は大雑把な私どもの数年前までの成績ですが、経皮的電極による通電を含めて506例の内大体50%以上の効果が得られたものをVASスコア

表1 硬膜外脊髄通電症例の疾患別効果
(除痛50%以上) (Shimoji et al, 1996)

疾 患	男	女	年令
癌/肉腫	29/ 35	18/ 21	62± 2
ヘルペス後神経痛	23/ 84	22/ 59	65± 5
カウザルギー/RSD	68/103	71/ 89	59± 7
脊髄損傷	4/ 11	1/ 2	58± 8
スモン	1/ 3	3/ 6	63± 2
幻肢痛	3/ 7	1/ 1	57± 5
TAO/ASO	3/ 18	1/ 2	66± 5
視床症候群	3/ 9	0/ 1	64± 5
脊髄癆	3/ 3	0	70± 2
其他	10/ 26	8/ 26	53± 5
計	147/299	125/207 ^S	62± 2

で判定して頂いて、これをみますと、男性と女性の場合で多少違いがありますが、いずれにしても大体60%程度に効果が得られているということが解かります。疾患によっても効果は違いますが、将来はもっと臨床応用されていかなければならないと思います。

ただ問題点もありまして、身体のすべての部位に一樣に効くのではなくて、この下肢と会陰部に関しては他の部位と比べて効果が少ないのであります。なぜか理由はわかりませんが、ラットで上肢と下肢はかなり疼痛抑制機構が違い、上肢はオピオイド系で下肢は非オピオイド系が関与するという研究があります。そうしますと人でも下肢では非オピオイド系のために効果がないのか、逆にいいますとオピオイド系が電気通電に関連することであることを示唆することになります。

2, 3の症例についてみてみますと、79歳男性の方は脳梗塞をおこしまして、左の肩関節から左右上肢にかけて痛みが強いということで電極を埋め込み刺激をしましたところ、他動的ですがリハビリテーション効果がありました。

54歳男性の方は学校の先生でございまして、原因はわからない右上腹部痛のために遊走腎という診断が下され、手術をしましたが、痛みそのものは変わらない。いろんな検査をしてみしても何もわからなく、異常もないということで私どもの

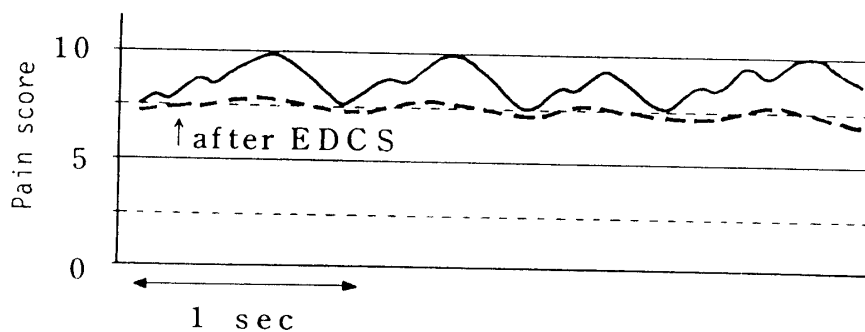
外来に來られましてこの治療をしました。それから学校の講義もできるようになったということで大変喜ばれております。

42歳の女性患者は、多発性硬化症ということで神経内科から紹介を頂きました。右の足が痙攣を起こしておりましたので、写真上ピントが合っていない様に見えます。これは痙攣を起こしている証拠であります。それに対して硬膜外脊髄通電をいたしますと、痙攣が止まりました。その後はこの方は通電しなくても痙攣が止まる様になったので電極は抜去されています。

こういった痙攣に対しての効果以外に、末梢血行障害に対し末梢血管拡張作用があるということがいわれています。28歳女性の方は皮膚科から紹介されてきた患者で、進行性全身性皮膚硬化症で、上肢の指先が全部ネクロシスになっています。本来なら感染を恐れて切断するんですけど、頸部で硬膜外通電して3週間したところ、ネクロゼ自体はそもそも直るわけではありませんが、次第に境界部位に肉芽ができて、痛みも感染も防がれております。

49歳男性の方はクアラルンプールの医師からの紹介を受けました弁護士さんですが、引きぬき損傷にて右の上肢全ての運動麻痺と激しい痛みがきていました。これに対して硬膜外脊髄通電の治療のために來られました。ただこの方はデメロール[®] (内服用メペリジン) が500 mg/day 投与されていまして麻薬に対する抵抗性が強いということが問題でした。

この方にも脊髄通電をしました。そうしますとこれはこの患者さんが書いた図ですけども、まず最初に persistent burning pain (持続する焼けるような痛み) と wave-like agonizing pain (波のように襲って来るどうしようもない痛い・えぐる様な痛み) というように表現しました。通電によってこのえぐる様な痛みはどれたのですが、持続する焼けるような痛みはとれないということでした(図4)。一応満足して国に帰られると思っていましたところに、その1年前に Nashold という人が報告した脊髄の後根流入部(脊髄後角二相)を破壊するという手術があるということをおの方に



Pain complaints:
persistent burning pain" and
"wave-like agonizing pain"

図4 右腕神経叢引き抜き損傷による幻肢痛に対し、頸部硬膜外脊髄通電 (EDCS) 後の痛みのスコア変化. "persistent burning pain" はあまり変わらないが波のように襲ってくる激しい痛み (wave-like agonizing pain) は消失した (本文参照).

1981年1月ペインクリニック外来治療内訳 (のべ患者208人) 2001年1月ペインクリニック外来治療内訳 (のべ患者数312人)

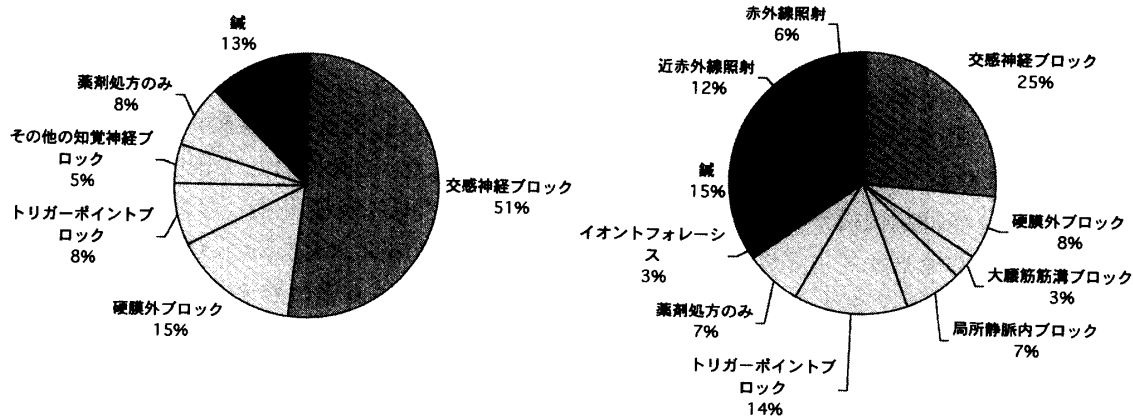


図5 1981年1月ペインクリニック外来治療内訳 (A) と 2001年1月ペインクリニック外来治療内訳 (B) (富田ほか, 未発表データ)

お知らせしました. するとぜひやってくださいというものですから, 当時そういったことは日本で始めてなんです, 都立神経病院の石島先生に相談して二人でやってみました. 術中の写真では, 左側の後根はありましたが, 右側の後根は受傷でなくなっていて, その部分に血管の怒張がみられました. そして最終的に念の為硬膜外電極を

植え込みました. この方はすでに20年近くなりますが, 幻肢痛はなくなったけど, 現在しびれ感はなかなかとれないということです.

図5は私どもの外来の患者の治療の内訳ですが, 1981年の資料では電氣的・物質的治療法が全体の13%程のものが現在では40%ぐらいに増えているということがあります. これはやはり先ほど申

上げました内在性の抗疼痛系（あるいは内在性の疼痛抑制系）というものを賦活化するというコンセプトを医局員の皆さんが忠実に守ってくれているからだろうと思います。なんと言っても薬物というのは副作用というものがあります。特に長期連用というようになりますとなかなか難しい問題が起こり得ます。まあそういう意味もありまして、このような内在性疼痛抑制機構を賦活化させるということは、特に高齢社会におきましては必要なものではないでしょうか。

この項目の結論になりますが、急性痛に対してはできるだけ早期につまり脳内の記憶装置に入る前に、あるいは術前より鎮痛処置をはかることで、また慢性痛に対しては、できるだけ早期に内在性抗疼痛機構を賦活化させることを治療の第一選択とすべきではないかということが私の主張したいことです。

内在性抗脳虚血機構

次に内在性の虚血についてのお話ですが、先ほどは内在性の疼痛抑制機構のお話をしましたが、同じコンセプトとして脳には虚血に対して内在性に抗脳虚血機構があるのではないかと私は考えまして、実際に実験してみますと実際に存在するらしいということがわかってまいりました。それについての内容話をしたいと思います。

歌舞伎の役者、先代坂東三津五郎が昭和50年代にフグ中毒による呼吸障害で亡くなりました。わたしはもしその近くにちょっとした呼吸管理の医師あるいは呼吸管理になれた人がいれば簡単に蘇生できたのになあ、と思っておりました。それから同じく、やはり俳優の松本幸四郎の義父が、検査中の麻酔事故で死亡したということですが、それについてもやはり、呼吸管理をやってあげればこの様な事は起こらなかったと思います。

表2はアメリカでの統計ですが、術後の脳障害は麻酔事故の17%に相当し、そして更に冠動脈再建術後脳障害が6%になってます。それから60歳以上の患者の術後については記憶力・認識力低下が起こるという事は多施設の分析でわかっており

表2 全身麻酔後の中枢神経障害

1. 術後脳障害	麻酔事故の17%
	(Caplan RA, 1998)
	冠動脈再建術後脳障害 6%
	(Roach GW et al, 1996)
2. 術後記憶力・認識力低下	
	60才以上の患者の26%
	(Moller JT et al, 1998)

ます。これは重症例も軽症例もすべて含めた統計ですので、全ての方に影響するわけではありませんが、統計上はそうなっております。

術中あるいはICUにおけるいろんな脳蘇生薬というものが1997年から2000年にかけて約38報告されています。表3には16しか載せてませんが、このように脳虚血・低酸素症に対する蘇生についてはまだ確立された方法がないということをこの様な多くの報告が物語っています。

脳研の三宅教授（故人）から頂いた病理標本の写真がありますが、ある病院のある事故で植物状態になり、ついに亡くなされました。病理では広範に大脳皮質の細胞・ニューロンの壊死が起こっており、全体に萎縮して第三脳室の拡大が起こっています。つまり大脳皮質全体の壊死が起こって、そのために大変大きな萎縮が起こっている病理所見でした。

脳の海馬に相当するところ、人間において情動や記憶をつかさどる所ですが10分ほど虚血を両側頸動脈を結紮して付加しますと、その後しばらくはなんともないですけれども一週間ほど後、動物が奇妙な行動をします。そのときに脳をスライスしてみますと、この海馬のCA1領域に脳の細胞の脱落が起こっていることがわかります。すなわち、脳細胞死のタイプには、二つのパターンがありまして、1つは虚血後まもなく起こる壊死、もう1つはプログラムされた脳の自殺・アポトーシスに分けられます。

そこで私の仮説を図示しますと（図6）、こういった神経細胞の虚血や、挫滅によって急性虚血や外傷が起こります。①その刺激が強ければ細胞死・

表 3 実験的脳蘇生 (薬) (1997-2000)

1. NMDA レセプターのグリシンサイト拮抗薬	(Sun A & Cheng J, 1999)
2. NonNMDA receptor antagonist (GYKI52466)	(Chi OZ et al, 1999)
3. AMPA receptor antagonist (YM872)	(Takahashi M et al, 1998)
4. アデノシン A1 レセプターアゴニスト (ADAC)	(Von Labitz DK et al, 1999)
5. インシュリン様成長因子-1	(Guan J et al, 1999)
6. シナプス伝達抑制薬 (Riluzole)	(Siniscalchi A et al, 1999)
7. 血栓溶解薬 (alteplase, Cataclot®, 組織プラミノゲン活性薬)	(Hacke W et al, 1998; Marks MP et al, 1999)
8. チャネルブロッカー Ca チャネル Mg Na チャネル lamotrigine	(Heath DL & Vink R, 1999) (Lee YS et al, 1999)
9. 低体温療法 (脳/脊髄)	(Lanier WI, 1999; Kakinohana M et al, 1999; Wakamatsu H et al, 1999)
10. VIP (vasoactive intestinal peptide)	(Gressens P et al, 1999)
11. 吸入麻酔薬 (イソフルレンなど)	(Ross S & Foëx P, 1999; Miura et al, 1999)
12. 抗アポトーシス薬 (bcl-2, IAP; NAIP, ZVAD, cyclosporin A)	(Piotrowski P et al, 1998)
13. 細胞内呼吸伝達系作用薬 CoQ10	(Chen DF et al, 1997; Friberg H et al, 1998; Hara H, 1999)
14. マイクログリア抑制薬 propentofylline	(Wu YP et al, 1999)
15. カルモジュリン拮抗薬	(Sato T et al, 1999)
16. オピオイド morphine	(Endoh H et al, 1999)

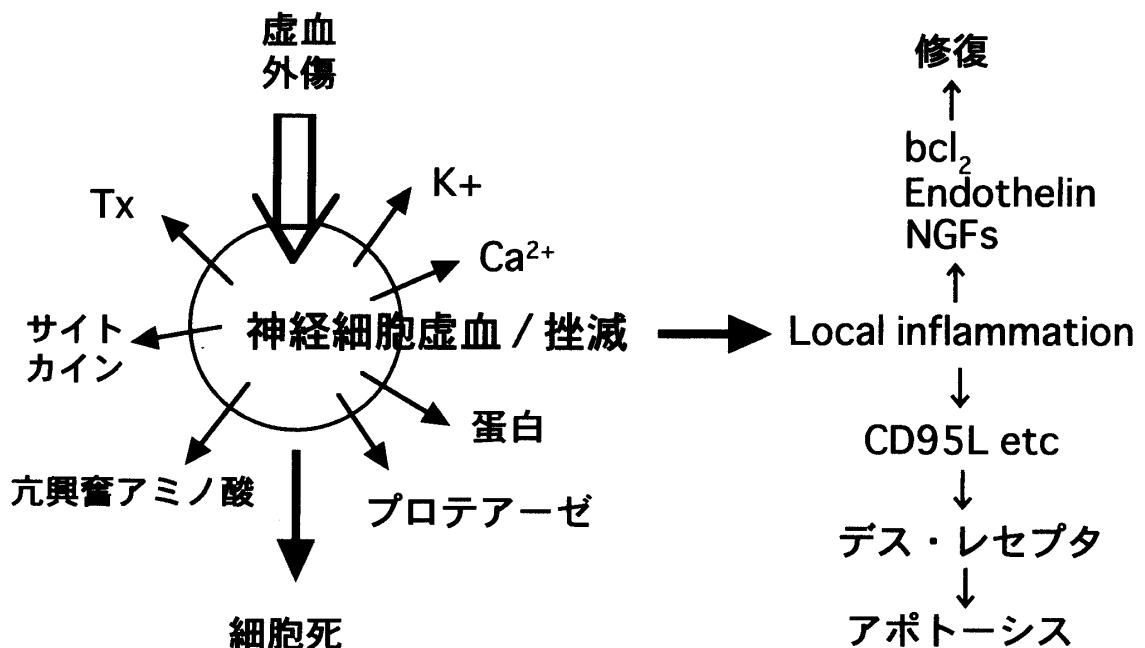


図 6 虚血や外傷による神経細胞の運命

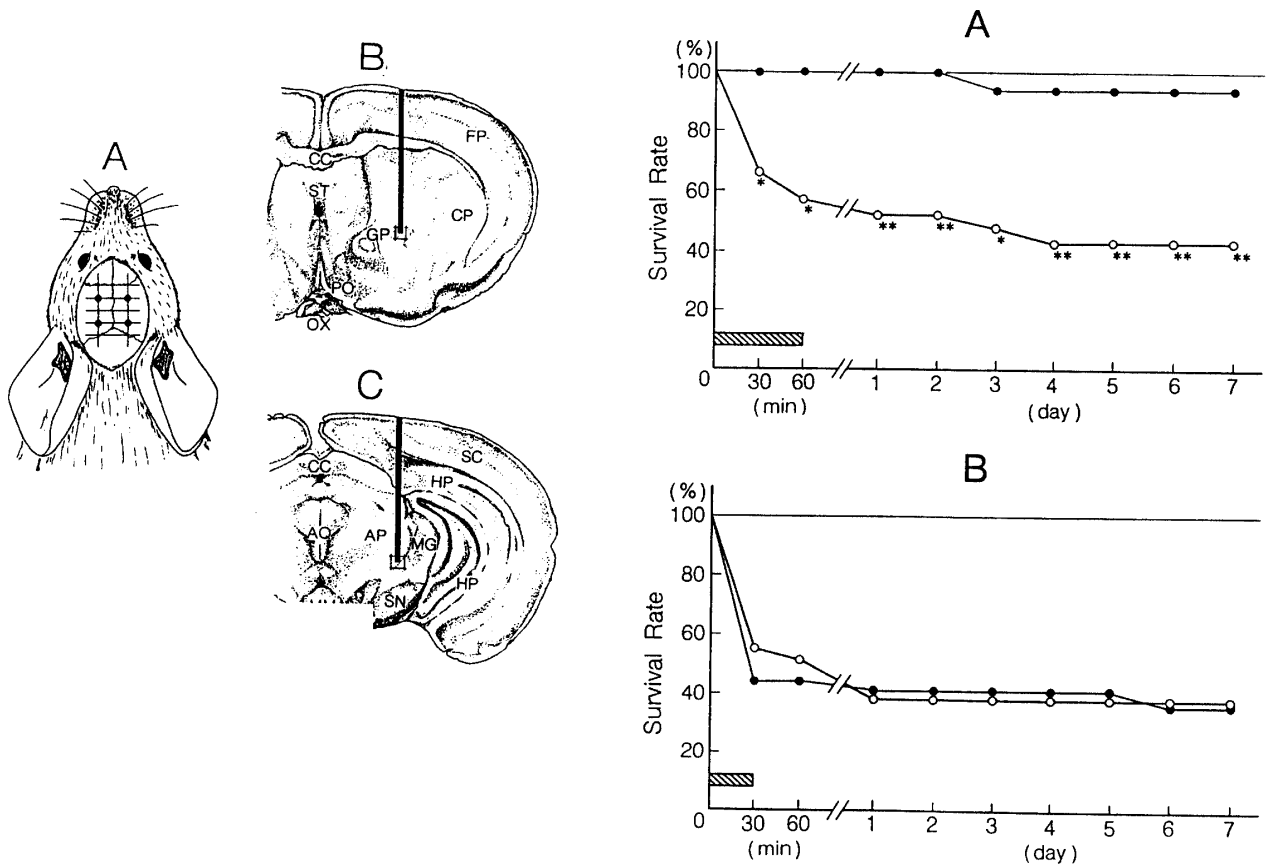


図7 ネンブタール麻酔下でマウスの頭蓋骨の上から海馬に向かって小さな針 (25G) を刺入しても (左図 A, B, C) (4ヶ所) 動物には行動変化も生じないが, 1週間後, 脳虚血を負荷すると (両側頸動脈クランプ), 針を刺した損傷群 (●) では偽損傷群 (○) に対し有意に生存率が高く (右図 A), ケタミン麻酔下ではその有意差がなくなる (右図 B). (Takahata & Shimoji, 1986; Shimoji et al, 1987)

壊死となり, ②それほど強くなければ部分的な局所の炎症が起こり, 最終的にはアポトーシスになります. ③うまく具合に修復の方に行きますと, なにも後遺症を残さずに修復されるでしょう. この部分 (修復への方向付け) をなんとか賦活化することができないかと考えたわけです.

そこで非常に小さな25Gの針でマウスの海馬に到達する小さな傷を負荷します. それによって動物は局所の神経症状も行動も変わりませんし, 一匹も死亡しません. そこで一週間後に今度は一時間ほどの虚血を負荷します. そうしますと, 対照群 (小さな傷を前もって負荷しなかった群) ではその後次第に動物の死亡数が増えて行きます. しかしながら小さな傷を前もって負荷した群ではあまり死なないわけです. もう1つ面白いことに,

このこういった小さな傷の抗虚血効果は, ケタミン麻酔下で負荷するとなくなります (図7). これは何を意味しているのでしょうか.

ケタミン麻酔薬は, NMDA レセプターというグルタメイドレセプター・ブロッカーの1つです. 興奮性の情報を押さえるというレセプターの1つをケタミンは, その貫通領域の第2番目のN2領域に作用するというのを教室の山倉がみつめています. ケタミンはそこに作用してカルシウムの細胞内流入をブロックするということが解っております. カルシウムは細胞内に入っていきますと, いろんな障害の一連のカスケードを起こし, それが大きくなれば細胞障害を起こします. そうしますとむしろ小さな外傷を起こしたときに NMDA レセプターをブロックしてはまずいということに

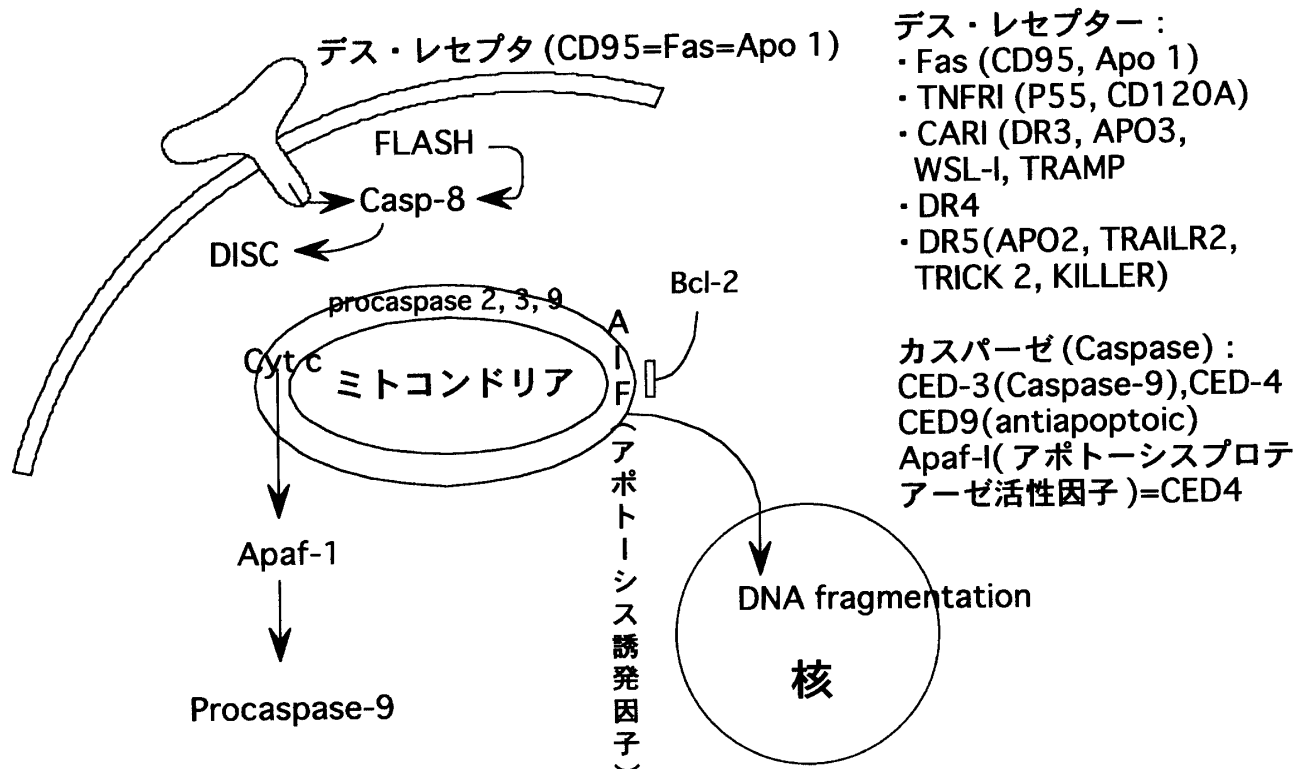


図 8 アポトーシス刺激 (CD95L, 低酸素 etc) による細胞の運命

なります。となりますとややこしくなりましたが、NMDA レセプターがアクティブであることがアポトーシスを予防するということになります。それからもう一方では NMDA は虚血の病態にネガティブな影響があることがいわれています。このネガティブとポジティブの影響が拮抗し合うということになると、よりどちらの影響が出るかということがすなわち病態がどちらかの方向に流れるかということによって予後が決まるという仮説をうち立てることができます。

ミトコンドリアの役割が、アポトーシスの主役らしいということが最近いわれています。一方、ミトコンドリアを介さないで、デスレセプターを介して核の DNA 破壊をもたらす病態も考えられます。それからミトコンドリアのチトクローム C を遊離してそれに最終的にはカスパーゼを介して核を破壊してしまう。このようなことがアポトーシスの過程に考えられています。もともとミトコンドリアというこの細胞器官は20億年前に酸素から大変なエネルギーを作り出すオーガニズムの一

つでした。そして別々に個々に存在していた細胞が共生する事によってどんどんこれが変化してきたといわれています。ミトコンドリアは特に酸素消費量の多い脳に多いわけです。ですからミトコンドリアはその機能という意味で脳では大変重大な働きをしています。一方アポトーシスによる細胞障害という意味ではあまり有難くない存在であると言えるかもしれません (図 8)。

そのアポトーシスによる細胞自殺にはミトコンドリアからのチトクローム C 遊離が重要な働きをしています。チトクローム C というのは TCA サイクルの呼吸器系において電子伝達を担う重要な機能を持っています。

このチトクローム C が細胞内に放出されることがアポトーシスの原因の1つと考えられます。教室のセンらの研究によると、それが虚血の前に小さな傷を負荷した群では抑制される。つまり傷を負荷した方がよりチトクローム C の遊離が減っているわけです。つまりこれが小さな傷の前負荷の抗虚血機構の少なくとも一部であると

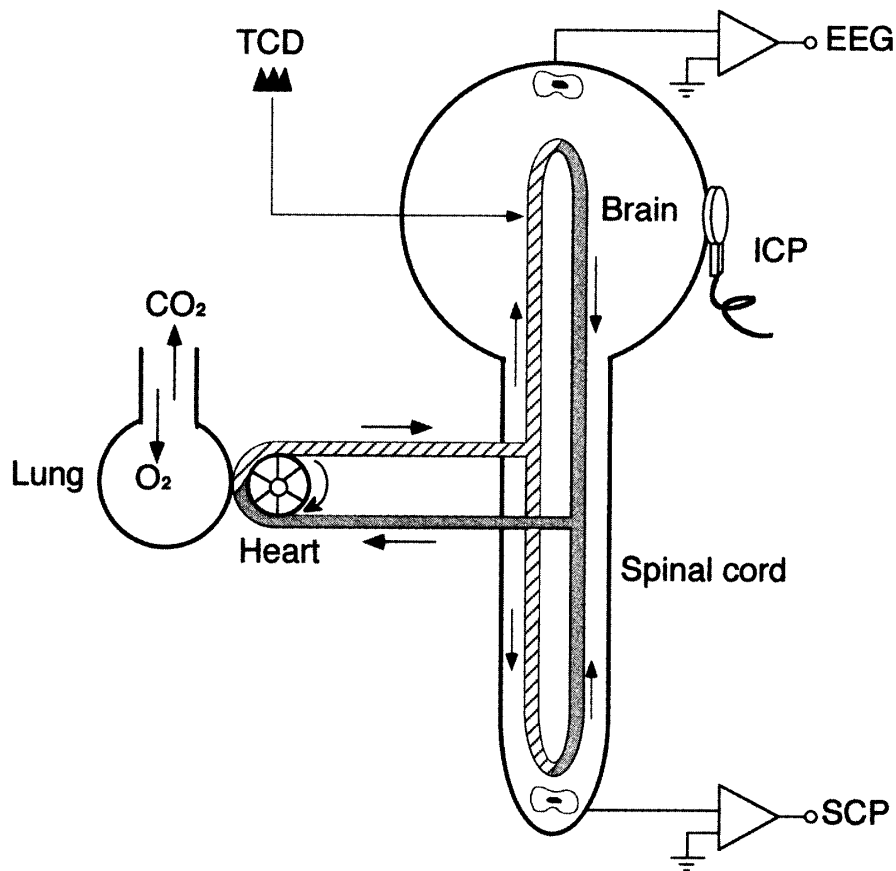


図9 Monitoring Methods of Brain and Spinal Cord During Surgery
TCD, Transcranial Doppler; EEG, Electroencephalogram;
ICP, Intracranial pressure; SCP, Spinal cord potential

ということがいえると思います。

DNA の破壊・断片化をみてみますと、対側の無傷の部位に比べ、傷を負荷した部位は DNA の破壊が最小限に食い止められています。

以上の研究結果をどうやって臨床応用していくかですが、1つはそういった前負荷によって生成された脳虚血に抗する物質を何らかの形で抽出して、そのリスクの悪い患者に前もって投与するといったことが考えられます。それから人の脳に小さな損傷を前もって負荷するようなことはできませんので、それに相当する何らかの方法を考えて、それによって生じてくるいろんな物質の中からその物質を取り出して、こういったリスクの悪い患者に投与することが臨床応用として考えられます。図9は我々が手術場または ICU で行っておりま

す臨床をひとまとめにマンガで表しました。つまり呼吸管理とは酸素と炭酸ガスの流量を調節することですし、心臓機能を調節し動脈と静脈をまづスムーズに回転するようにしていきます。そして脳神経細胞というものは非常に酸素あるいは虚血に弱いですからインテンシブにモニターの必要がどうしてもあります。例えば患者さんは術中、麻酔薬で寝ておりますので何の訴えもしません。したがって、こちら側から何らかのサインを引き出していくということが今後大切なことだと思います。

解離性大動脈瘤の患者等では、脊髓や脳に虚血が及ぶ恐れがありますので、脳波と末梢神経、脊髓、大脳と、末梢から大脳にかけましてずっと連続的に一つ一つの波が記録できますので、小さな

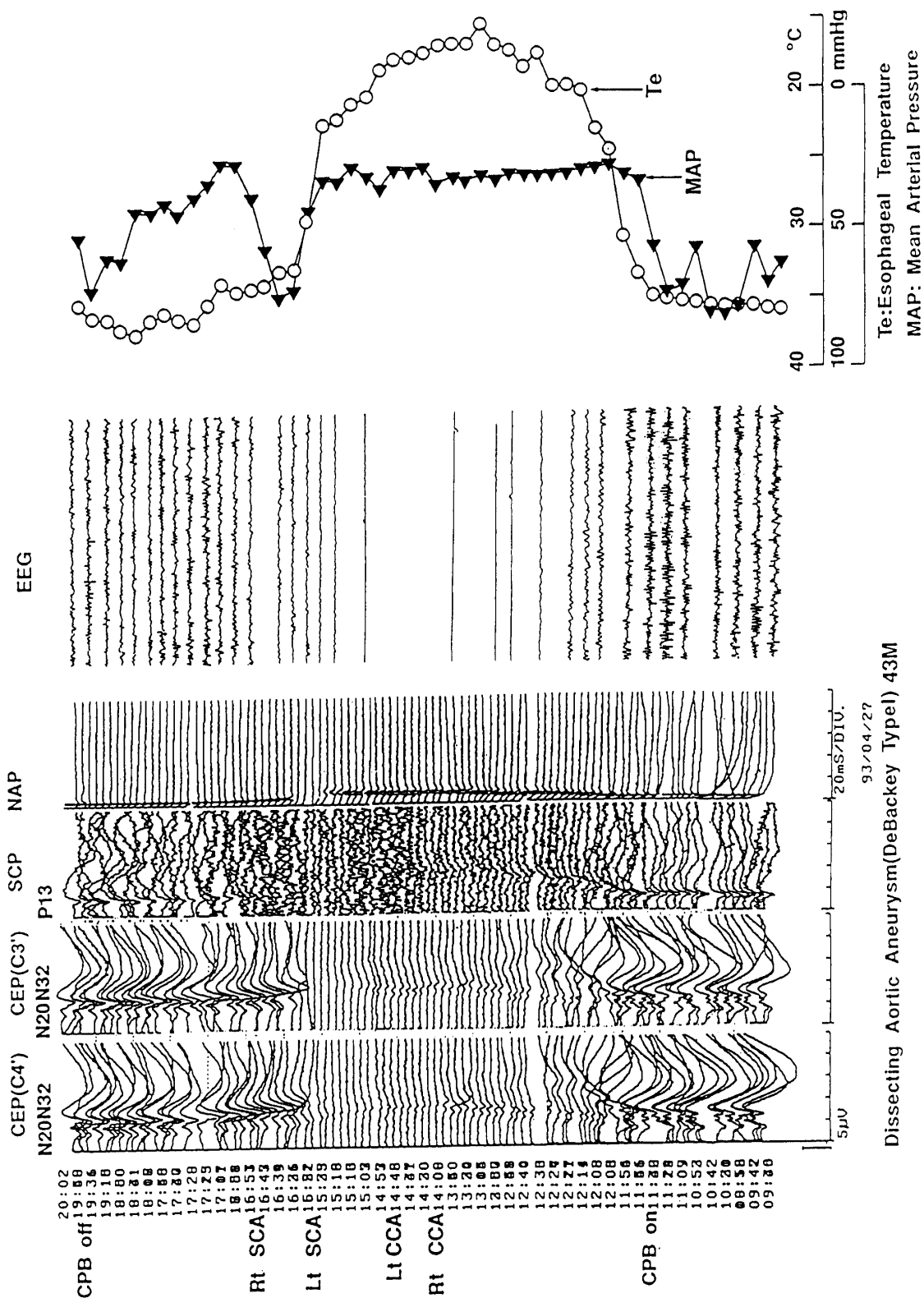


図10 MULTISPATIAL EVOKED POTENTIAL MONITORING IN A PATIENT WITH DISSECTING AORTIC ANEURYSM WHO UNDERWENT AORTIC ARCH REPLACEMENT (高田ら, 未発表データ)
 CEP, Cerebral evoked potential; SCP, Spinal cord potential; NAP, Nerve action potential;
 EEG, Electroencephalogram; CPB, Cardiopulmonary bypass; CCA, Common carotid artery clamp;
 SCA, Subclavian artery clamp; Rt, right; Lt, left

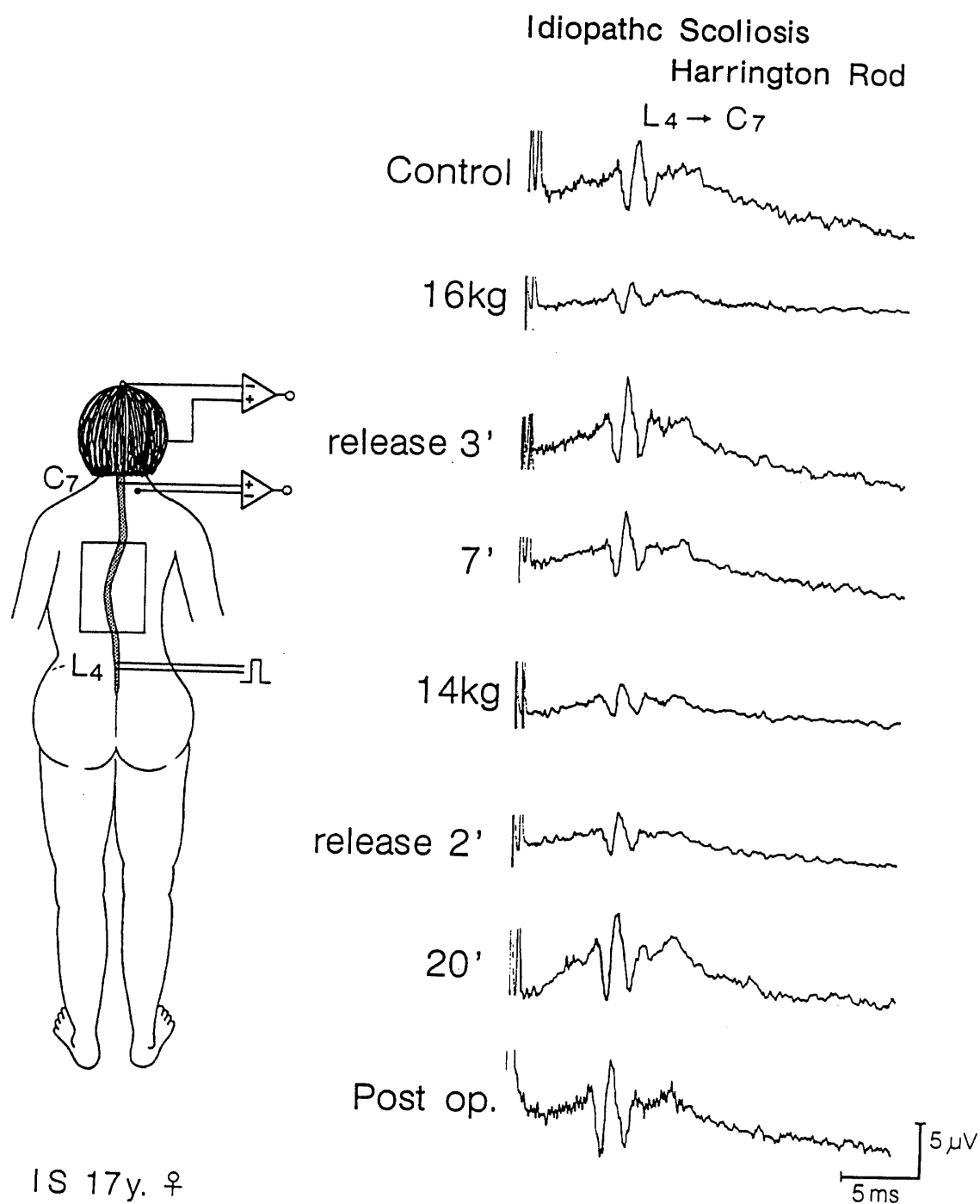


図11 側弯症矯正術中、脊髓機能モニタリングにて脊髓誘発電位を導出。説明は本文参照（未発表データ）。

電位ですが、それを連続的に経時的にみていきます。例えば低体温では20度くらいになりますと神経の活動がほとんどなくなりますが、温度によっ

てなくなるわけですから心配はいりません。温度ではなくてこれがなくなると心配になります。いずれにしてもこのように連続的にいろんな場所か

表 4 研究協力者

新大麻醉科スタッフ, 新大手術部スタッフ, 新大 ICU スタッフ, 新大救急部スタッフ, 新大外科系教室, 脳研各講座, 新大基礎医学講座, 新大医療技, 長岡技大, 九大生理, 熊大麻・中手, 久大麻, 京大麻, 医歯大麻, 元三栄測器 (株), 日本光電 (株), 元メディカルサイエンス (株), オリンパス (株), 三菱電線, メイヨークリニック麻・生理, カルフォルニア大 SD 分校麻, ミネソタ大麻, ロンドン大麻 (ガイズ・セントトーマス病院)

ら, 末梢から脳にかけてインテンシブにケアするということが我々が今できることではないでしょうか。そうすることによって何が脳虚血に本当に関与するのか臨床的に詳細に観察していくことが大切だと思います (図10)。

図11は更に一步進み, 整形外科の側弯症の患者さんで, 脊髄が曲がっておりますのを手術で矯正するわけですが, 16kg の張力を与えますと脊髄の電位の活動が3分の1程に減少しています。これは恐らく脊髄が圧迫されて虚血になったものだと思います。ちょっとこれは張力が強すぎるのではないかということで, 少しリリースしたらもとに戻っています。そして14kg の重さを与えましても元の40%の電位になりました。しかしなが

らさらに2kg 程リリースして様子を見てみますと, 次第に回復してまいりましてここで手術を終えております。ですからこの様にインテンシブにモニターしながら手術の方針を決めていくということも可能になっています。

結論を申しますと, 脳の微小損傷あるいは軽度虚血・低酸素等の前処置は虚血や低酸素に対して脳保護作用があることがわかります。その機序は不明ですが, ミトコンドリアや NMDA 受容体が重要な働きをしていると考えられます。それでは予想される脳虚血に対しては内在性の抗脳虚血機構の賦活化や軽度の脳損傷の処置ができるかどうか問題になりまして, 抗虚血因子のようなものが取り出されればこれが有効であるかもしれません。これは将来的な問題かもしれません。ただ現時点でできますことは予想される脳・脊髄虚血に対してはインテンシブに脳・脊髄モニターを行い, そして何か起こる前にそれに対処するというようなケアが同時に必要であると考えます。

研究協力者の名前を挙げ (表4) 感謝の気持ちをお伝えしまして私の話を終わらせたいと思います。どうも御静聴有難うございました。(本文は最終講義のビデオから教室の富士原秀善君, 佐藤剛君が聞き取り, 文章化したものである。御両人の協力に感謝する。)