

特集

脳循環からみた脳外科手術の麻酔

安部 和夫*

脳動脈瘤, 脳動静脈奇形 (以下 AVM) をはじめとして頭蓋内手術の麻酔を行う場合脳循環について配慮する必要がある。麻酔の目標としては健忘, 無痛, 不動, 頭蓋内圧, 脳血流の適切なコントロール, および relax brain である。脳には全体で1分間750 mlの血流がみられ, 体重の2-3%の重量の臓器に総心拍出量の15%の血流供給があることになる。代謝面でも脳は安静時の全身酸素消費量の20%を消費している。このような大きなエネルギー需要にみあう血液灌流が脳循環の特徴のひとつである。これに加えて脳循環系には機能的にいくつかの特徴がある。脳外科手術の麻酔を考える場合まずこれらのことについて概観したい。

脳血流調節機構の特異性

(1) 自動調節能

脳血流量は脳灌流圧を脳血管抵抗で割った値と等しい。脳血流量は報告者により多少の差はあるが正常脳で平均50 ml/100 g 脳組織/分で, 動脈血二酸化炭素分圧, 酸素分圧, 血圧によって影響される。脳の自動調節能とは灌流圧の変化にもかかわらず血流を一定に保つ機構のことで, ヒト脳では脳灌流圧 (平均血圧) が50-150 mmHg の範囲内で自動調節がみられる (図1)¹⁾。脳血流量はこの範囲を逸脱すると平均血圧と正比例して変動する。慢性高血圧症では自動調節能曲線が右に移動する結果健康人では正常と考えられる血圧で脳虚血を引き起こすことがある。この自己調節機構は脳虚血, 頭部外傷, 低酸素血症, 高二酸化炭素血症, 脳腫瘍, 揮発性麻酔薬, 血管拡張薬等で減弱ないしは消失することがある。

(2) 二酸化炭素反応性

図1からも明らかなように脳血流量は動脈血二酸化炭素分圧に鋭敏に反応する。この反応は二酸化炭素そのものよりも $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ により血管平滑筋細胞内に生じる水素イオンにより調節を受けていると考えられる。脳血流量は動脈血二酸化炭素分圧20-80 mmHg の範囲では1 mmHg あたり1-2 ml・100 g 脳組織・分の割合で直線的に増加する。しかし脳血流量への動脈血二酸化炭素の影響は, 脳の細胞外液 HCO_3^- 濃度が徐々に調節されていくので12-24時間以上で消失していく。この二酸化炭素反応性も脳組織の損傷等により減弱, 消失することがある。Voldby²⁾ はクモ膜下出血の患者の重症度を Hunt-Hess 分類によって3群にわけて二酸化炭素反応性を検討したが重症群ほど二酸化炭素反応性は減弱した (表1)。脳動脈瘤手術時の人為的低血圧麻酔中における局所脳血流量と二酸化炭素反応性に関する我々の研

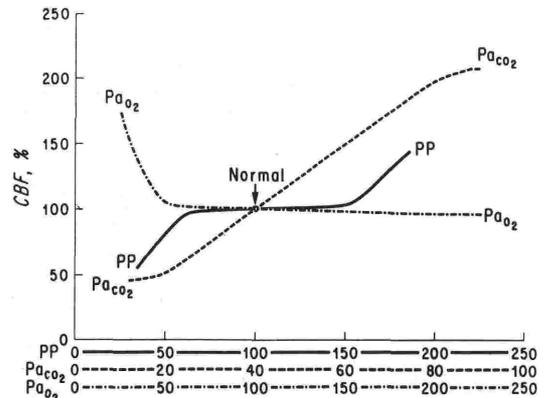
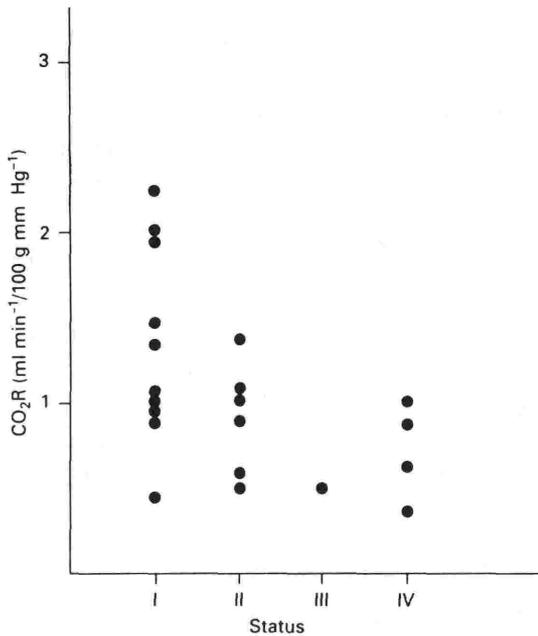


図1 The relationship of CBF to perfusion pressure (PP), PaCO_2 , and PaO_2 . Units on the abscissa are in mmHg¹⁾.

*マサチューセッツ総合病院麻酔科

Mean (SD) carbon dioxide reactivity (CO_2R). PGE_1 = Prostaglandin E_1 . * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$ compared with group A (ANOVA and Bonferrom)

	CO_2R (ml $min^{-1}/100$ g $mmHg^{-1}$)		
	Just before PGE_1	60 min after PGE_1 start	60 min after PGE_1 end
Group A	1.39 (0.69)	1.35 (0.57)	1.46 (0.64)
Group B	0.84 (0.37) *	0.81 (0.29) *	0.69 (0.28) **



Individual values for carbon dioxide reactivity (CO_2R) and presurgical neurological status (Status) (Hunt and Kosnik scale) during hypotension induced by prostaglandin E_1 . $n = 24$; $r_s = -0.549$; $P < 0.01$.

図 2 3)

究でも二酸化炭素反応性とクモ膜下出血の重症度の間に相関を認めた。(図2)3)

麻酔薬の影響 (図3)

(1) 吸入麻酔薬のうちで笑気の効果については報告者により異なるが、笑気単独では強い脳血管拡張作用があるが、バルビツレートとか吸入麻酔薬の存在下ではその効果は相殺されるようである。脳代謝率は少し増加するようである。ハロタン、イソフルランは直接脳血管を拡張させ脳血流量を増加させるがイソフルランの脳血管拡張作用はハロタンと比べると弱い。しかし、一方脳代謝率抑制作用は強い。自己調節能は濃度を増やすと低下することがあるが、二酸化炭素反応性は保存され

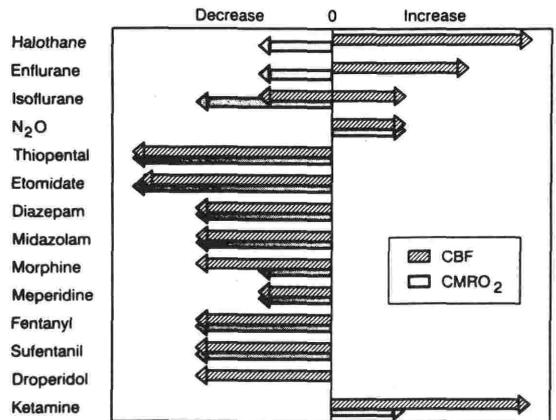


図 3 Effects of anesthetic drugs on cerebral blood flow (CBF) and cerebral metabolic requirements for oxygen ($CMRO_2$). (from Barash PG, Handbook of clinical anesthesia, JB Lippincott, 1991)

表 1 ICP and vascular responsiveness after subarachnoid haemorrhage

Grade	ICP (mmHg)	CO_2 response $\Delta CBF/\Delta PCO_2$	Autoregulation $\Delta CBF/\Delta \% MABP$
II	10 ± 3	1.61 ± 0.67	-0.042 ± 0.194
III	29 ± 6	1.02 ± 0.5	-0.230 ± 0.514
IV-V	29 ± 6	0.61 ± 0.42	-0.344 ± 0.219

Data are mean ± SD. Units for CO_2 response are $ml \cdot 100g^{-1} \cdot min^{-1}$ change in $CBF \cdot mmHg^{-1}$ change in CO_2 . Autoregulation is expressed as $ml \cdot 100g^{-1} \cdot min^{-1}$ change in $CBF \cdot \%$ change in MAP (a value of 0.000 would be perfect autoregulation, and a more negative number indicates progressive autoregulatory impairment. From Voldby B, Enevoldsen EM, Jensen FT. Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysm. J Neurosurg 1985; 62: 59, and Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part I: clinical and angiographic correlations, J Neurosurg 1982; 56: 186.

And from Todd MM, Warner DS. Neuroanesthesia: a critical review. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE (Eds.). Principles and Practice of Anesthesiology. Mosby Year Book 1992; 1633.

るようである。これらの麻酔ガスを投与する前に過換気により動脈血分圧を25 mmHg ぐらいに低下させておくと頭蓋内圧上昇を弱めることができる。エンフルランも直接脳血管を拡張させ脳血流量を増加させる。しかし低二酸化炭素血症のもとで1.5 MAC 以上のエンフルランをあたえると脳波上痙攣波が見られることがある。デスフルランはイソフルランよりも導入覚醒が早く、分解産物も少ないことから脳外科麻酔の臨床に用いられるようになってきたが脳血流量はイソフルランと同程度に増加するようである⁴⁾。近年日本で临床上よくもちいられるようになったセボフルランについてはまだ報告は少ない⁵⁾がイソフルランと同程度に脳血流量を増加させるようである。バルビツレート、ベンゾジアゼパン系薬剤、麻薬、エトミデイト、プロポフォル等の静脈麻酔薬は用量依存的に脳血流量と脳代謝率を同時に減弱させる。これは脳神経細胞の基礎代謝に影響すること無く神経の電気活動を抑制する結果と考えられる。バルビツレートとエトミデイトは脳血流量と脳代謝率を同時に減少させる。一方脳血流量にたいする麻薬の作用についてはいろいろ報告されているが、脳血管拡張作用のある薬物を併用しなければとくに低下しないようである。脳代謝率についても同じ関係が見られる。すなわち、笑気の下では麻薬は脳代謝率を低下させるが無麻酔では変化しないといわれている¹⁾。ケタミンは脳血流量を増加させ、脳圧も増加させるため脳外科手術の麻酔では用いられない⁶⁾。

血管拡張薬

吸入麻酔薬も含めて血管拡張薬の脳血管にたいする作用機構についてNOの関与が注目されている⁷⁻⁹⁾。1980年Furchgottら¹⁰⁾により内膜由来弛緩因子(EDRF)の存在が報告されさらにこのEDRFはNOそのものであることが分かり以来多くの研究がなされてきている。NOはL-Arginineが酸化されN-Hydroxy-L-Arginineという中間体をへてL-Citrullineに変換されるさいに生成される。この反応はNO synthase (NOS)によりNADPHの存在下で触媒される。現在NOSには脳や血管内皮細胞に構成的存在し、その活性のためにCa/calmodulin依存的なconstitutive NOS (cNOS)とエンドトキシンやサイトカインによ

ってマクロファージや平滑筋、内皮、心筋、肝臓、腎臓細胞において誘導され、その活性のためにCa/calmodulin非依存的なinducible NOS (iNOS)の2種類がある。cNOSはさらに中枢神経系に存在する脳型と血管内皮に存在する内皮型にわけられる¹¹⁻¹³⁾。NOは脳血流のコントロール、炭酸ガス反応性、自動調節能への関与が示唆されてきている。Pelligrinoら¹⁴⁾はラットをもちいてhypercapnia, hypoxia状態での脳の反応にNOがどのように関与するかを実験した。NOSの阻害剤すなわちL-Arginineのグアニジド基をメチル基、アミノ基に置換した誘導体はNOS阻害薬としてもちいられる。この実験ではNOS阻害薬であるnitro-L-arginine-methyl-ester投与群、非投与群を比較したがNOS阻害薬投与群ではhypercapnia時に脳血流量が変化しない事を報告した。またWangら¹⁵⁾はN-nitro-L-arginine (NOLAG)単独、NOLAG + D-arginine, NOLAG + L-arginine, saline群でhypercapnia時の脳血流量の変化を検討しNOLAGおよびL-arginineの光学異性体であるD-arginine + NOLAG投与群では脳血流量は変化しないと報告した。このように脳循環へのNOの関与については多くの研究が行われている。ニトロプルシッドは脳血管格調薬で脳血流量、脳圧が増加する。この薬剤による人為的低血圧導入により自動調節能の低下、二酸化炭素反応性の低下が報告されている。ニトログリセリンは動静脈血管を直接拡張させるが本来はvenodilatorであり、大量になると動脈血管を拡張させて、脳血流量、脳圧を増やす事が知られている。以前我々もニトログリセリンによる人為的低血圧麻酔の導入により局所脳血流量が増えることを報告した¹⁶⁾。トリメタファンはsympathetic ganglion blockerで、ほかの血管拡張薬のように脳血流量や脳圧を増加させないといわれている。我々もトリメタファンでの人為的低血圧の導入によって局所脳血流量が低下したが二酸化炭素反応性はとくに変化しないことを報告した(図4)¹⁷⁾。しかしこの薬剤は耐性ができやすいことと散瞳をおこすため用いられなくなってきている。

筋弛緩薬

筋弛緩薬は脳血液関門を通過しないため脳血流量、脳代謝には直接的には影響を与えない。ただ

それぞれの筋弛緩薬の血圧、心拍動数への影響を介して間接的に脳循環に影響を与える事がある。サクニルコリンによって起こる脳血流量と脳代謝の増加はこの薬物によっておこる線維性攣縮によって刺激された筋紡錘から脳への求心性入力が増加する結果であると考えられる。

脳腫瘍手術の麻酔

テント上腫瘍病変、テント下腫瘍、下垂体腫瘍にたいする麻酔を考える必要がある。脳腫瘍手術の麻酔の目標も前述したように脳灌流圧のコントロール、および relaxed brain である。麻酔の導入は脳圧を上げることなく、脳血流量を障害する事なくスムーズに行う。また手術終了時に適確に神経学検査を行えるように早期覚醒抜管が望ましい。開頭後、脳実質は感覚が欠如しているため麻酔は浅くする必要があり。長時間作用性の麻薬等は手術終了後の神経検査を容易にするため、また覚醒遅延をふせぐためにとくに終了前には使用しない。吸入麻酔薬のイソフルレンは導入覚醒が早く、術中覚醒の頻度も少ないため、また人為的低血圧の目的で用いられている。テント下腫瘍ではときに水頭症の合併、舌咽、迷走神経周囲の腫瘍や手術による催吐反射の減弱による誤嚥、第4脳室床近くの腫瘍切除のさいにまれに見られる呼吸障害の危険性を常に考慮しておく必要がある。また舌咽、迷走神経刺激による徐脈、低血圧の発生もよくみられる。ほかに坐位で手術が行われることがある。静脈血のドレナージがよくきき出血が少なくてすむ、良好な手術野がえられるといった利点もあるが静脈血栓が起りやすい¹⁸⁾。

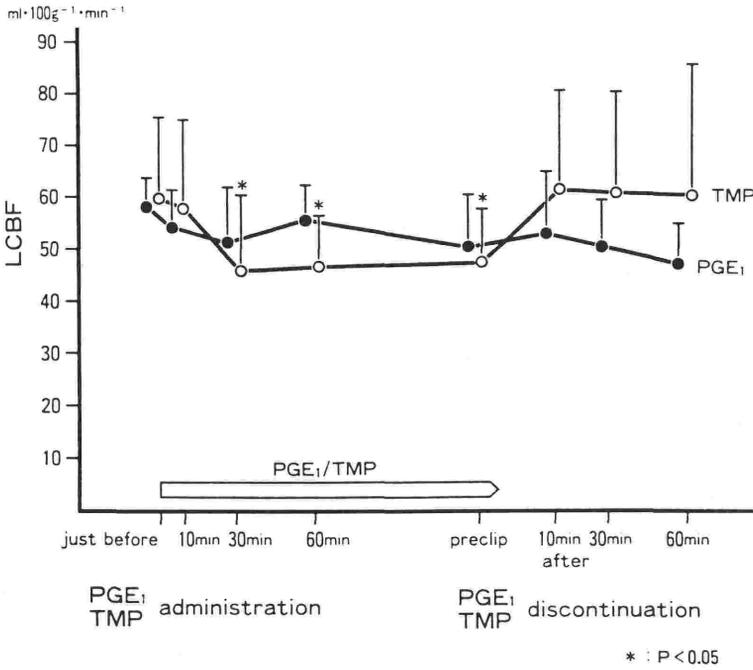
脳動脈瘤手術の麻酔¹⁹⁾

クモ膜下出血発生後緊急あるいは待機的に手術される。しかしどの時期に手術するのが一番適当であるかについては一致を見ていない。クモ膜下出血の麻酔管理ではまず術前評価が重要である。Hunt-Hess 分類と脳血管攣縮の程度によって評価する。心電図変化はクモ膜下出血の患者ではよくみられ所見としてクモ膜下出血によって引き起こされた自律神経系活動亢進による ST-T 波の変化があげられる。クモ膜下出血の予後に影響する最も大きな要因として血管攣縮があげられたが、動脈瘤手術の大きな目的はクリッピングにより再出

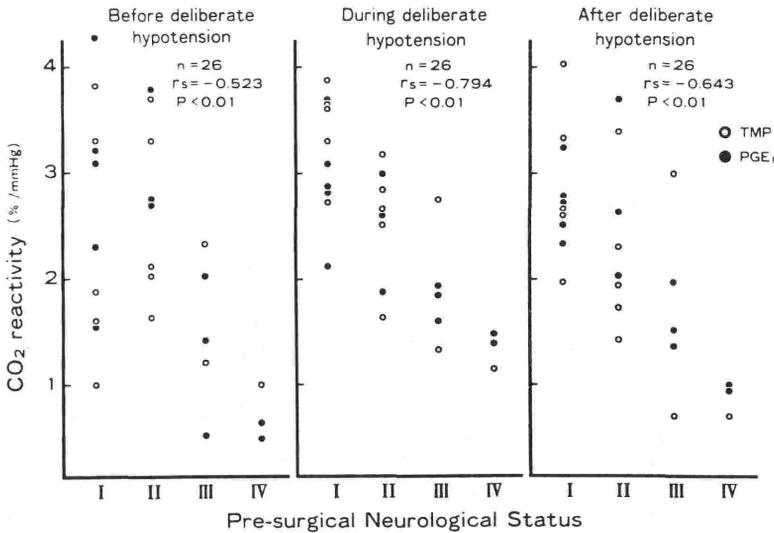
血の危険を取り除くとともに血管攣縮の原因とされている basal cisterns の血液を取り除くことによって脳血管攣縮の危険性を少なくする事である。そのため出血後48時間以内に行われる早期手術は出血後1週間以内におくとされている脳血管攣縮や再出血のような重大な合併症の頻度をさげるという利点がある。しかし早期手術により血管攣縮が誘発されるという危険もある。待機手術では tight brain は治まるが水頭症、再出血、血管攣縮の危険は増加する。麻酔の目標としては出血すなわち脳動脈瘤の再破裂を避けるためにも高血圧の予防は絶対に必要である。人為的低血圧は術中の動脈瘤破裂の予防、クリップ操作を容易にするため、あるいは輸血量を少なくするため等の目的で行われてきたが最近では人為的低血圧、とくに profound hypotension は脳虚血の問題により行われなくなってきた。しかし術中脳動脈瘤破裂のさいには大量出血をおさえるため頸動脈の一時的圧迫と同時に低血圧が導入されることがある。しかしクリッピングが終了した後は術後脳血管攣縮の予防のためにも血圧を中等度上昇させ輸液を増やす事が必要である。

AVM の麻酔

AVM の場合毛細血管床の介在なしに動脈血は直接静脈系に移行する。すなわち物質の交換場所を通過しないので効率が悪い。さらに血管抵抗の強い毛細血管が存在しないので動静脈系間で圧調節ができず静脈系に過大な圧がくわわり、AVM が徐々に大きくなる事がある。AVM の麻酔管理は脳動脈瘤のさいとほとんど同じで、嚴重な血圧管理が最も重要である。AVM 周辺領域の血管は最大限に拡張しており自動調節能も低下しているため低血圧は避ける必要がある。AVM 切除後に自動調節能の低下した AVM 周辺領域への再灌流により脳浮腫、頭蓋内圧上昇、さらに大出血がおこることがある。その成因として normal perfusion pressure breakthrough という考えがある²⁰⁾。すなわち AVM の low resistance vessel により大部分の脳血流が AVM にシャントしており、周囲の脳血管はこれに対抗するため常に最大限に拡張する必要がある。このため AVM 周辺の正常脳は慢性の血管拡張、自動調節能の低下を起こしている。しかし、feeding vessel を手術により閉鎖す



The time course of changes in local cerebral blood flow during and after prostaglandin E₁- or trimethaphan-induced hypotension. Trimethaphan significantly reduced local cerebral blood flow by 30 min after the start of drug infusion, but prostaglandin E₁ did not change local cerebral blood flow.



Relationships between CO₂ reactivity and presurgical neurological status before, during, and after hypotension induced by prostaglandin E₁ or trimethaphan. Correlation coefficients are as follows: before, $r_s = -0.523$, $p < 0.01$; during, $r_s = -0.794$, $p < 0.01$; after, $r_s = -0.643$, $p < 0.01$.

図 4 20)

ることにより脳血流量は急激に増えるが拡張した周辺脳血管は適切に対応できず前述したように脳浮腫、脳圧上昇をきたし、ついには大出血をきたすというものである。しかし、術中出血の多くはAVMが残存している結果起こる事が多いためまずこの可能性に対して対処するべきである。

結 語

脳外科手術の麻酔を考える場合脳循環は脳の解剖学的また機能的特殊性から最も大事な要因である。とくに脳動脈瘤、AVMの手術に際しては脳虚血、再出血のてんからも脳灌流圧の維持すなわち血圧のコントロールは最も重要である。さらに脳外科医と麻酔医との間で親密にコミュニケーションを保つ事の重要性はいうまでもない。

文 献

- 1) Michenfelder JD : Anesthesia and the Brain. Churchill Livingstone, New York 1988
- 2) Todd MM, Warner DS : Neuroanesthesia : a critical review. Principles and Practice of Anesthesiology. Mosby Year Book 1633, 1992
- 3) Abe K, Demizu A, Yoshiya I : Effect of prostaglandin E_1 on local cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity during cerebral aneurysm surgery. Br J Anaesth 68 : 268-271, 1992
- 4) Ornstein E, Young W, Fleischer LH, et al : Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. Anesthesiology 79 : 498-502, 1993
- 5) Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, et al : Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. Anesthesiology 79 : 704-709, 1993
- 6) Takeshita H, Okuda Y, Sari A : Effect of ketamine on the cerebral blood flow in humans and animals. Anesthesiology 36 : 69-75, 1972
- 7) Ignarro LJ : Biological actions and properties of

- endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 65 : 1-21, 1989
- 8) Todd MM, Wu B, Warner D, et al : The dose-related effects of nitric oxide synthase inhibition on cerebral blood flow during isoflurane and pentobarbital anesthesia. Anesthesiology 80 : 1128-1136, 1994
- 9) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Nat Acad Sci USA 84 : 9265-9268, 1987
- 10) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288 : 373-376, 1980
- 11) Nathan C, Xie QW : Regulation of biosynthesis of nitric oxide. J Biol Chem 269 : 13725-13728, 1994
- 12) Lowenstein CL, Snyder SH : Nitric oxide, A novel biologic messenger. Cell 70 : 705-707, 1992
- 13) Xie QW, Cho HJ, Calaycay J, et al : Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. Science 256 : 225-228, 1992
- 14) Pelligrino DA, Koenig HM, Albrecht RF : Nitric oxide synthesis and regional cerebral blood flow responses to hypercapnia and hypoxia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 13 : 80-87, 1993
- 15) Wang Q, Paulson OB, Lassen NA : Effects of nitric oxide blockade by N-nitro-L-arginine on cerebral blood flow responses to changes in carbon dioxide tension. J Cereb Blood Flow Metab 12 : 947-953, 1992
- 16) Abe K, Iwanaga H, Yoshiya I : Carbon dioxide reactivity and local cerebral blood flow during prostaglandin E_1 or nitroglycerine induced hypotension Can J Anaesth 39 : 799-804, 1992
- 17) Abe K, Yoshiya I : Effects of prostaglandin E_1 or trimethaphan on local cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity during cerebral aneurysm surgery. J Neurosurg Anesth 5 : 143-150, 1993
- 18) Goto T, Kliever DN : Neuroanesthesia. In Davidson JK, et al : Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital. Little Brown and Company 1993
- 19) Abe K : Vasodilators during cerebral aneurysm surgery. Can J Anaesth 40 : 775-790, 1993
- 20) Hassler H, Steinmetz H : Cerebral hemodynamics in angioma patients: an intraoperative study. J Neurosurg 67 : 822-831, 1987