

脊髄の慢性漸増性圧迫圧による血流量
の変化に関する実験的研究

町田秀人

脊椎の慢性漸増性圧迫による血流量の変化に関する実験的研究

町田 秀 人

脊髄の慢性漸増性圧迫による血流量の変化に関する実験的研究

緒言

成人の脊髄障害は、慢性進行性圧迫によるものが最大多数を占める。その原因は脊椎症、後縦靭帯骨化症、良性腫瘍などである。これら慢性圧迫による脊髄障害には、急性圧迫による脊髄障害にはみられない著明な特徴がある。まず高度の圧迫によって、脊髄が著明に変形していても神経学的には障害のない場合がある。ところが逆に、圧迫が比較的軽度であるにもかかわらず、重度の麻痺を来すことがしばしばある。圧迫による障害であるにもかかわらず、かならずしも除圧しなくても症状が改善する。

しかし、障害に対する治療としてたとえば除圧すべきかどうかの判断の拠るべき確たる根拠が未だにない。

臨床的観点からみると、なぜ圧迫の程度と機能障害との間に著明な乖離があるか、換言すれば、圧迫が軽度であるにもかかわらず著明な障害を来す理由と、圧迫が高度であるにもかかわらず機能障害が軽微である理由とが、それぞれ何であるかという病態生理の最も重要な点が未知である。この対極的な二現象を一元的に説明する仮説が血流障害説である。すなわち、脊髄麻痺の直接の原因を神経組織の量的、質的变化ではなく、神経組織を灌流する血液循環の変化に求めようとするものである。

この仮説を支持するかにみえる臨床的事実もある。頸髄症においては圧迫因子の増大または減少がないにもかかわらず、症状が増悪ないし軽快する。また実験研究においても、圧迫によって容易に脊髄に血流障害が生ずることが証明されている。これらの事実を支えられて、この仮説はこんにち最も有力な学説である。

しかしながら、この仮説は未だに臨床的にも、実験的にも、直接には証明されていない。その理由は、人体において脊髄の血流を直接に測定する検査法が存在しないこと、実験において、脊髄に急性圧迫障害を来さないような十分に遅い速度で定量的に脊髄を圧迫する実験モデルがなかったこと、および脊髄圧迫下の血流量を脊髄に直接の侵襲を加えることなく測定する実用的な実験方法を欠いていたことにある。

慢性圧迫下の脊髄の血流が不明である結果、この仮説は、脊髄障害と血流変化との因果関係を吟味するに足る具体的細部が空白のまま残っている。たとえば脊髄圧迫の程度と血流との関係、血流変化の時間経過、血流変化の可逆性、血流変化と組織学的変化との関係など、この仮説の真实性を保証するはずの事項がいずれも未知のままである。

なかでも、脊髄の慢性圧迫と血流障害との間に不可分の関係、あるいは量的関係があるかどうか、すなわち脊髄の慢性圧迫がある限度を超えれば血流障害を必ずもたらすかどうかの問題の核心である。これを実験的に明らかにするには、二つの条件が必要である。第一は、急性圧迫障害を誘発することなく脊髄を前述した疾患に相当する程度まで定量的に圧迫する方法、第二には、脊髄の血流量を非侵襲的に測定する方法である。

以上のような観点から、本研究は、徐々に増大する慢性圧迫が脊髄に実質的な血流障害をもたらすか否かを、実験的に明らかにすることを目的として、ネコの頸髄を金属ラ子により慢性漸増性に圧迫し、脊髄灰白質および白質の血流量をmicrosphere法により測定したものである。

方法

本研究の目的を達するためには、脊髓を定量的に圧迫する方法と、脊髓に直接的侵襲を加えることなく血流量を測定する方法とが必要である。

前者は、脊髓腫瘍や骨棘の増大速度を考慮すると、少なくとも数カ月間によく目標の圧迫に到達するような、進行の極めて遅い圧迫が必要である。理想的には連続的に圧迫が増大し続ける方法が好ましいが、圧迫進行の遅さと連続性とを同時に満足する定量的な圧迫方法がないので、本研究では圧迫の遅さと圧迫の時間的、量的定量性とを優先することとし、体内に取り付けた金属螺子を間欠的に少しずつ進める方法をとった。

後者は、脊髓組織の血流量が出血などの組織破壊により著明な影響を受けることや、脊髓表面の血管が軽度の圧迫によって容易に変形することからみて、脊髓組織内に物体を刺入したり、脊髓表面に物体を接触させたりすることのない、いわゆる非侵襲的な血流量測定法が必要である。また急性圧迫による脊髓の血管変化が脊髓の横断面の特定の部位に発現するという実験的観察からみて、慢性圧迫の場合も同様のことがありうると考えられるので、脊髓の灰白質と前、側、後索とを必要に応じて分割して血流を測定できる方法が望ましい。以上のような観点から、本研究に必用な非侵襲性と空間分割能とをそなえている方法として、放射性同位元素細粒標識散布法（microsphere法）を用いた。

つぎに以上の実験操作を確実にこなうには動物の体型にあるていどの大きさが必要である。また、長期の経過観察中に運動麻痺の発現を発見しやすい動物である必要である。これらを考慮し、実験には体重2,6kg-4,0kgの成熟ネコを用いた。

1 脊椎の慢性漸増圧迫

圧迫という侵襲が生体に及ぼす作用は、圧迫の条件により異なる。なかでも圧迫子の形態（鋭利か鈍か）、圧迫子の硬さ、圧迫の部位、圧迫の方向、圧迫の速さ、圧迫の時間間隔、圧迫の持続時間および圧迫解除後の経過時間は、生体の反応に直接の影響をおよぼす要素である。本研究が、脊椎に血流障害をもたらすか否かを明らかにしようとする病態のうち、もっとも頻度の高い圧迫因子である骨棘や靭帯骨化は、形態が鈍であり、硬く、脊柱管の前方より圧迫する場合が大多数である。このことを考慮して、本研究では脊椎の前方から、硬質の鈍な形状の物体、すなわち先端に円味をもたせた金属螺子で脊椎を圧迫することとした。この金属螺子で脊柱管前後径の40%に至るまで脊椎を急性に圧迫すると脊椎損傷によりネコは非可逆性の四肢麻痺になる(22)。このため圧迫速度は、急性圧迫の因子を取り除くために、これを可及的に遅くすることとし、次のような方法を用いた。

Ketamin 40mg/kg筋注による全身麻酔下にネコの第5頸椎を前方より展開し、椎体の前面より歯科用ドリルを用いて、直径約5mmの後縦靭帯に達する孔を穿ち、直径6mmピッチ1mmの金属螺子をとつけた(図1)(図2)。

術後2～4週毎にKetamin麻酔下に創を開いて、螺子の先端がX線写真上で脊柱管前後径の40%に達するまでは0.5mmずつ、それ以後は0.25mmずつ螺子を進め、脊髄を前方より圧迫した。

螺子を進める手術のたびに、術後X線撮影を行い、螺子の脊柱管への進入の度合いを計測した(図3)。

この方法により、もし1回の急性圧迫を行なった場合には、脊髄損傷で明らかに四肢麻痺となる狭窄率である、脊柱管前後径の50%～70%の狭窄率に達したネコを作製した。

2 経過観察

ヒトの場合には脊髄障害の有無を運動麻痺、反射異常、知覚障害などの神経学的所見から判断できるが、ネコの場合には、脊髄障害が存在するか否かの判断は、ヒトと同一の基準では困難である。本研究では、ネコの脊髄障害を歩行障害の有無で判断した。すなわち螺子を脊柱管内へ進入させる手術のたびごとに、麻酔覚醒時に歩行を観察し、この時点で歩行障害のあるネコは手術操作により急性脊髄障害を生じたと考えて、実験の対象から除外した。その後も次回の手術までの間、定期的に歩行障害の有無を観察した。

麻酔覚醒直後に麻痺がなく、次回の手術までの期間に遅発性の麻痺が発現したネコはいなかった。金属螺子を装着する手術を行なったネコは20匹であり、4匹は麻酔覚醒時に麻痺を認めたため除外し、16匹を測定対象とした。

麻酔覚醒直後に麻痺を認めたため、実験の対照から除外したネコの屠殺標本では螺子により圧迫された脊髄は、肉眼的にも明らかに

変形していた(図4)。

脊髓血流量の測定は、ネコが手術侵襲より回復したと考えられる最終手術より約1カ月後に行った。

金属螺子装着の初回手術より血流量測定までの期間は個体により異なったが、5カ月から11カ月であった。

3 脊髓の血流量測定

Microsphere法は、indicatorとなる物質を血流中に注入した時、これが血液と充分混和して全身に循環した後、末梢組織に完全に捕獲されたと仮定すると、このindicatorの数はその末梢組織の血流量に比例するという原理による。このindicatorにradioisotopeをlabelした標識粒子(labeled indicator)を用い、単位時間あたりに末梢動脈より流出する動脈血reference sample中の放射線量を知り、血流を測定すべき組織の単位重量または単位体積あたりの放射線量を測定すれば、その組織の血流量を算出できる(14)。

標識粒子の直径は、1回の循環で末梢毛細血管に完全に捕獲され、しかも血液の組織循環を阻害しない大きさでなくてはならない。この条件を満たす直径 $15 \pm 3 \mu$ の ^{85}Sr 標識粒子を用いた。標識同位元素は市販されている3M社製のmicrosphere懸濁液を用いた。同製品は直径 $15 \pm 3 \mu$ 、被放射能 10mci/g のmicrosphere粒子を表面活性剤を加えた生理的食塩水に浮遊させたものであり、 $1\text{mci}/10\text{ml}$ の被放射能を有する。

(2) 血流量測定中の血圧及び動脈血液ガス管理

正常の脊髓血流量に影響を与える生理的因子として動脈血圧、動

脈血酸素分圧（以下 P_{aO_2} ）、動脈血炭酸ガス分圧（以下 P_{aCO_2} ）がある。 P_{aO_2} が正常範囲であれば、生理的範囲の血圧の変動では脊髄血流量は変化しないとされており、また P_{aO_2} が正常の場合には、 P_{aCO_2} が増大するにつれ脊髄血流量も増加することが知られている（21）。

そこで本研究では、炭酸ガス分圧と脊髄血流量との相関関係が慢性漸増圧迫部位において、維持されているかどうか、脊髄血流の維持機構が急性圧迫時のように破綻していないのかも検討するために、動脈血圧を持続的に測定し、microsphere注入直前にこれらの測定および採血のために P_{aO_2} と P_{aCO_2} の測定を行った。

（3）reference sampleの採取

両大腿動脈を展開して、テフロンカテーテル（23G）を挿入した。

左側のカテーテルには水銀血圧計を接続して動脈血圧を持続的に測定した。右側のカテーテルは動脈血液ガスの採取と動脈血reference sampleを採取するためとした。動脈血reference sampleの流出速度は脊髄血流量値の測定誤差の重要な因子になり得るため、安定した血液流出速度である13~20g/minに調節した。

左大腿動脈のカテーテルに接続した水銀血圧計にて動脈血圧が90 mmhg以上であることを確かめた後、右大腿動脈より血液ガス測定のための採血を行なった。左大腿動脈のカテーテルを開放し、ピーカー中に写血を開始した直後に、十分に攪拌した ^{85}Sr 標識粒子懸濁液2mlを、注射器にて経胸膜的に左心室より注入し、10秒-15秒の間、動脈血reference sampleを採取した後、カテーテルを閉鎖し

た。採取した動脈血reference sampleは重量と流出時間を測定した。

(4) 色素の注入

ついで、後に脊髄を灰白質と白質とに分割するため、毛細血管の分布密度の違いにより、灰白質と白質に色調の差がつくように、墨汁30mlを左心室より注入し、左大腿動脈のカテーテルを開放し写血した。ネコは写血中に心停止し、死亡した。

(5) 脊髄の採取および血流量の測定

脊髄は全長を摘出し、10%中性ホルマリン液中に吊して24時間固定した後、神経根および根糸を指標として各髄節に分割した。分割した各髄節は、硬膜、クモ膜を除去した後重量を測定し、Autowell Gamma system(JDC 761 R)を用いて動脈血reference sampleとともに γ 線量を測定した(図5)。

全く手術操作を加えなかったネコを対照群とした。対照群11匹慢性漸増圧迫群16匹について各髄節の測定を行なった。このうち対照群7匹、慢性漸増圧迫群14匹については、頸髄部の各髄節を、横断面に現れる墨汁の濃度の違いにより灰白質と白質とを識別して、微小手術用の器具を用いて、灰白質、前索、側索、後索の四部分に分割した。このとき灰白質と白質との境界部分は除外した(図6)(図7)。

各資料は重量に影響を与える含水率を一定に保つため、重量測定を行うまでのあいだ、湿ったろ紙を敷いたシャーレのなかに置き、重量測定後に γ 線量を測定した。

前述のごとく、組織標本の単位重量あたりの血流量はそのカウント数に比例する。動脈血 reference sample の重量と流出時間から単位時間あたりの reference sample の血流量は算出でき、この reference sample のカウント数と各標本のカウント数より単位重量当りの血流量が算出できる。

単位重量あたりの血流量 v は次の式より求めた。

a = reference sample の流速 ml/min

b = 標本の単位重量当りのカウント / min

c = reference sample のカウント / min

$$a \times b$$

$$v = \frac{\quad}{c}$$

c

これを組織 100g、1 分当たりの血流量に換算した。

各資料内の標識粒子数が 400 個以上の場合 precision 10% confidence level 95% で實際上十分な精度を有するとされている (3)。そこで対照群の一個体で、単位粒子あたりの cpm により各髄節内の標識粒子数を推定した。各髄節内の標識粒子数は髄節部位により異なっていたが、頸髄部では 236 - 919 個平均 612 個、胸髄部では 203 - 430 個平均 286 個、腰髄部では 407 - 1261 個平均 755 個であった。

また頸髄部を灰白質、前索、側索、後索に細分化したが、C3 - C8 までの各部分の推定標識粒子数は灰白質 362 ± 151 個、前索 27 ± 8 個、側索 124 ± 23 個、後索 73 ± 15 個であった。細分化した資料での測定

値は特に白質で分散が大きくなり精度が低くなるため、対照群と慢性漸増性圧迫群との比較は各々の平均血流量値の比較にとどめた。

対照群と慢性漸増性圧迫群とについても検定にて統計学的に有意差の有無を検定した。

<結果>

1 血流量測定時の血圧及び動脈血液ガス分圧

microsphere注入直前の収縮時動脈血圧、PaO₂、同PaCO₂は、それぞれ対照群123±18mmHg, 102±18mmHg, 30±6mmHg、漸増圧迫群は122±22mmHg, 108±19mmHg, 30±6mmHgであった(表1)。

脊髄血流量に最も影響を与えるPaCO₂は両群とも30±6mmHgと平均値も分散も同値であり、PaO₂と収縮時動脈圧も両群とも各々生理的範囲内であった。

各髄節の血流量を測定したのちに脊髄を分割して灰白質、前索、側索、後索の血流量を測定した対照群7匹の収縮期動脈血圧、PaO₂、同PaCO₂はそれぞれ122±19mmHg, 102±22mmHg, 28±4mmHg、漸増圧迫群は111±23mmHg, 108±20mmHg, 29±6mmHgであった(表2)。

2 各髄節別の脊髄血流量

対照群における第2頸髄より第3腰髄までの各髄節の組織血流量は最大42.8ml/min/100g、最小6.1ml/min/100gであり、各髄節ごとの平均血流量は図8のごとくであった。各髄節の血流量は髄節高位により異なっていたが、どの個体においても頸部膨大部および腰部膨大部で多かった(図8)。慢性漸増圧迫群における第2頸髄より第3腰髄までの各髄節の組織血流量は最大37.8ml/min/100g、最小5.5ml/min/100gであり、対照群と同様に頸部膨大部と腰部膨大部で多く、胸髄部で少なかった。対照群、慢性漸増圧迫群ともに血流量の最も多い髄節は第8頸髄部であり、前者は21.3±6.3ml/min/100g、後者は25.5±6.3ml/min/100gであった。一方最も少ない髄節は第1

2胸髄部であり前者は $8.8 \pm 2.7 \text{ ml/min/100g}$ 、後者は $10.4 \pm 2.6 \text{ ml/min/100g}$ であった。各々の髄節において対照群と慢性漸増圧迫群との間に有意差はなかった。(図9)

3 圧迫部位の脊髄血流量

慢性漸増圧迫群において螺子による圧迫が加わるのは第6頸髄部であったが、対照群の第6頸髄部の血流量は $16.1 \pm 5.0 \text{ ml/min/100g}$ であった。これに対して慢性漸増圧迫群の第6頸髄部は、肉眼的にも変形し扁平化していたが、この髄節の血流量は $17.1 \pm 5.8 \text{ ml/min/100g}$ であり、対照群の第6頸髄部の血流量値との間に有意差はなかった(図9)

4 各髄節を分割して測定した脊髄血流量

頸髄部の血流量は図8のように各髄節ごとに異なっていたが、灰白質、前索、側索および後索に分割して測定した各々の血流量は、各髄節間に差がなくほぼ一定であった(図10)。慢性漸増圧迫群で螺子が脊髄を圧迫する第6頸髄部の血流量は、対照群では灰白質 $74.3 \pm 21.9 \text{ ml/min/100g}$ 、前索、 $2.6 \pm 1.4 \text{ ml/min/100g}$ 、側索、 $3.7 \pm 1.5 \text{ ml/min/100g}$ 、後索、 $5.5 \pm 2.0 \text{ ml/min/100g}$ であった。これに対して慢性漸増圧迫群では灰白質 $49.9 \pm 26.9 \text{ ml/min/100g}$ 、前索 $3.3 \pm 2.8 \text{ ml/min/100g}$ 、側索 $4.2 \pm 2.7 \text{ ml/min/100g}$ 、後索 $5.5 \pm 2.8 \text{ ml/min/100g}$ であり、対照群の測定値との間に有意差はなかった。(図11)

慢性漸増圧迫群においても第6頸髄部の灰白質、前索、側索、後索の血流量は他の圧迫されていない部分と差がなくほぼ一定であった(図11)。

5 動脈血炭酸ガス分圧と脊髄血流量

血流測定時の PaCO_2 と第 6 頸髄の脊髄血流量との関係を見ると、 PaCO_2 と脊髄血流量とは対照群では相関係数 $r=0.76$ の正の相関を示し (図 12)、慢性漸増圧迫群でも相関係数 $r=0.64$ で、対照群と同様に相関した (13 図)。

考察

1 脊髄血流量測定の方法

脊髄血流量を定量的に測定する方法としては、autoradiography法、クリアランス法、放射性同位元素細粒標識散布法が行なわれてきた。

Autoradiography法は、Fickの原理に基づいて、 ^{131}I や ^{14}C でラベルしたガスを経静脈的に注入し、取り出した組織片のautoradiographから血流量を算出する。クリアランス法は、脊髄組織中に注入した ^{133}Xe nonや水素の組織クリアランスから血流量を算出する。放射性同位元素細粒標識散布法は、血流中に注入され組織に到達した標識粒子の放射能を測定することにより、血流量を算出する。

Autoradiography法は、脊髄組織を損傷することなく白質、灰白質の部位別の血流量の測定が可能であるが、脊髄の一部の小切片を測定するため、髄節全体や脊髄全体としての血流量は測定できない。

クリアランス法は、測定部位に針型のプローブを刺入しなければならないので、測定部位の組織が変形して血流量が変わる可能性があるのみならず、脊髄内血管が破壊され、脊髄の外傷性出血壊死にみるような急速な血管収縮がおこる可能性がある(4)。しかもこれらの影響がどの程度であるかを知る方法がない(21)。またプローブの接触面の血流のみが測定され、組織全体の平均血流量は正確には測定できない。

放射性同位元素細粒標識散布法は、時間経過をおった頻回の血流量の測定は出来ないが、測定部位へ物体を刺入する必要がないために大きな誤差がなく、また視覚的に確認することができるので、組織血流量を各髄節ごとに、しかも灰白質と白質とを区分して測定することが可能であるという利点がある。

(1) Microsphere法による脊髄血流量測定

放射性同位元素標識粒子散布法による脊髄血流量の最初の報告として、Flohrtは I^{125} -macroaggregated albuminを用いて、ネコにおいて頸髄20.3ml/min/100g、胸髄16.5ml/min/100g、腰髄23.7ml/min/100gと報告した(5)。しかしmacroaggregated albuminは標識粒子の大きさを均一にできないため血流量値の測定が不正確である(14)。

大きさを均一化したプラスチックの粒子によるmicrosphere法での脊髄血流量の最初の測定値はTschellerらによる、 $25 \pm 5 \mu\text{m}$ のmicrosphereを用いたもので、イヌの頸髄25.7ml/min/100g、胸髄23.3ml/min/100g、腰髄33.7ml/min/100gであり、このとき脊髄血流量が血中炭酸ガス分圧と正の相関があることが示された(25)。

ネコでは、Andersonらが $15 \pm 5 \mu\text{m}$ のmicrosphereを用いたもので、 PaO_2 $141.3 \pm 12.5\text{mmHg}$ 、同 PaCO_2 $30.2 \pm 0.2\text{mmHg}$ のもとで、頸髄膨大部で $28.4 \pm 1.8\text{ml/min/100g}$ 、中部胸髄部で $21.3 \pm 1.4\text{ml/min/100g}$ 、腰髄膨大部では $41.7 \pm 3.8\text{ml/min/100g}$ と記載した(1)。岩原らも PaO_2 $150\text{--}250\text{mmHg}$ 、同 PaCO_2 $30\text{--}35\text{mmHg}$ のもとで第11胸髄節で $19.4 \pm 4.7\text{ml/min/100g}$ 、腰髄膨大部で $41.1 \pm 7.6\text{ml/min/100g}$ と記載している(13)。

本研究では、 PaO_2 $102 \pm 18\text{mmHg}$ 、同 PaCO_2 $30 \pm 6\text{mmHg}$ のもとで、第2頸髄より第3腰髄までの各髄節の血流量を測定したが、頸髄膨大部である第8頸髄部で $21.3 \pm 6.3\text{ml/min/100g}$ という値は、Andersonらの $28.4 \pm 1.8\text{ml/min/100g}$ と近かったが、中部胸髄の第7胸髄部で $12.1 \pm 4.3\text{ml/min/100g}$ 、第3腰髄部で $16.8 \pm 5.9\text{ml/min/100g}$ という値は彼らの胸髄部の最低値である $18.9 \pm 1.4\text{ml/min/100g}$ 、腰部膨大部の $41.7 \pm 3.8\text{ml/min/100g}$ 、岩原の第11胸髄部での $19.4 \pm 4.7\text{ml/min/100g}$ 、

腰 髓膨大部 $41.1 \pm 7.6 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると低値であった。腰髓部においては第3腰髄部までの測定しか行なっておらず彼らの値との比較はできないが、胸髓部の血流量値は彼らより低値を示した。この違いは正確には分らないが、ひとつの可能性として脊髄組織の分割のしかた、及び分割後の取り扱い方に起因する可能性がある。脊髄胸髄部は一髄節当たりの重量は約 1 g であり、正確な重量を得るには組織が乾燥しないように、充分な注意が必要である。これを怠ると組織重量が軽減しその結果単位重量当たりの血流量は高くでる。この傾向は組織表面積の大きい頸髄部より胸髄部が強くなるのが推察され、乾燥に充分注意した我々の胸髄部の値がやや低めにでた可能性がある。

〔1〕高位別にみた髄節血流量

頸髄から第3腰髄までの各髄節全体の血流量は、頸髄膨大部で多く、胸髄部では少なく、腰髄部にかけて多くなるパターンだった。このパターンは脊髄を頭側から尾側に13個に分割して測定したAnderson(1)ら、羊にて各髄節に分割して測定したHales(7)らのパターンの一部とも一致した。この髄節血流量が頸髄膨大部及び腰髄膨大部で多くなる理由として、1) 灰白質及び白質の血流量が各髄節により各々異なっており、頸髄膨大部及び腰髄膨大部で特異的に多い場合、2) 灰白質及び白質の血流量は各髄節で同じであるが灰白質と白質の単位重量あたりの割合が髄節により異なる場合が考えられる。そのいずれの場合かは灰白質の血流量と白質の血流量を区別して測定することにより、その鑑別が可能と考えられる。

〔2〕灰白質の血流量と白質の血流量

ネコでは灰白質と白質とを分けて血流量を測定した報告はない。

Halesらは牝羊の脊髄を各髄節を測定した後、各髄節を組織パンチを用いて中心部と周辺部とに分け、 PaO_2 225-245mmHg $PaCO_2$ 35-45mmHgのもとで、前者の血流量は 40.6 ± 35 ml/min/100g、後者は 9.7 ± 1.9 ml/min/100gであったとし、血流量は髄節によって異なり、中心部はC1-C3で30ml/min/100g、C6-T3では50ml/min/100gと上位頸髄部が少なく、周辺部はC3よりC8の血流量が有意に多いとした(7)。

本研究の結果では、Halesらとは異なり、白質、灰白質とも血流量は高位によらずほぼ一定であった。これは、Halesらの中心部と周辺部との分割の方法が組織パンチを用いた大まかな方法であったためではないかと考えられる。すなわちHalesらは灰白質と白質とを区別したかどうかについて記載していないので詳細は不明であるが、仮に円形の刃をもつ穿孔器のようなもので脊髄の中心部をくり抜いたとすれば、中心部は主に灰白質ではあるが白質の混入も避け得ず、周辺部にも灰白質が混入する可能性があることが考えられる。本研究は、墨汁注入法により灰白質の密な血管網を明確にしたうえで、灰白質だけを取り出し、白質と灰白質との境界部分を捨てて白質のみを残したので、灰白質との白質とが混入しなかったと考えられる。本研究の灰白質血流量値がHalesらの測定値より高値となった原因もここにあると考えられる。

頸髄膨大部の白質及び灰白質の血流量が特異的に増加しているのではなく、同部分では単位重量あたりの灰白質の占める割合が大きいため、髄節あたりの血流量が大きくなったと考えられる。

(3) 白質血流量の横断部位別の違い

白質部において前索、側索、後索の血流量は後索は前索、側索に比較してやや高値であった。これは白質内では辺縁部と灰白質に近い部分とでは血管密度に差があり、前索と側索では灰白質の混入を避けるために血管密度の低い辺縁部のみ採取したのに対し、後索は中心管に向かって楔状に分割した。このため、後索には血管密度の比較的高い深部の白質組織をより多く含むことになり、血流の測定値が高値になったものと考えられる。(図7)

2 圧迫による脊髄障害の発生機序

慢性進行性圧迫による脊髄障害の発生機序を説明する学説としては、血流障害を重視する説とこれを重視しない説とがある。

血流障害説は、臨床例においてしばしば経験する二つの事実、すなわち脊髄の圧迫の程度が高度なほど神経学的障害も高度であるとはかぎらないという事実、および圧迫の程度が変わっていないにもかかわらず神経学的障害の程度が変わるという事実をよく説明すると考えられる。

血流障害説が根拠を置く観察事実は、1) 動物の脊髄を急性に圧迫した時にみられる微小血管造影所見と病理組織学的所見(9)(10)(17)(20)、2) 頸椎症のある剖検材料に脊髄血管造影を行ないつつ、頸椎を屈曲した時あらわれる血管走行の変化(2)、3) 頸椎症剖検症例の脊髄病理組織所見(15)(19)である。

1) 血流障害の根拠とされる過去の動物実験

これらの実験では、歯科用レジン、メタルプラグ、ラミナリア(17)金属螺子(20)、骨片(10)などの物体を脊柱管内に急速に挿入し脊髄を圧迫した。微小血管造影では、圧迫部位には造影剤の充盈欠損や漏出像が認められ(10)(17)(20)、病理組織学的には壊死と空胞形成があった(10)。このことから、慢性圧迫障害である頸椎症においても同様に血流障害があると推定された。

脊髄が急速に圧迫されると、脊髄組織の挫滅につづいて血流変化が誘発される。このとき挫滅部の灰白質、白質ともに造影されるはずの毛細血管が著明に減少することが微小血管造影法により知られている。脊髄内の出血果をともなうことから、出血壊死(hemorrhagic necrosis)と呼ばれるこの現象は、損傷された血管の灌流域をはるかに超えた広範囲なものであり、組織の挫滅にともなって放出された物質に

よる血管學縮の結果と考えられている(16)。これが、急性圧迫実験でみられた脊髄阻血の本態である。

このような現象が慢性圧迫の場合も生ずるか否かについては、彼ら(9)(10)(17)(20)は言及していない。すなわち、急性圧迫と慢性圧迫との病態の違いが、認識されていなかったと考えられる。

2) 血流障害説に対立する実験的観察

椎体にとりつけた金属螺子で脊髄を徐々に圧迫した Seki (22) 黒川 (18) の慢性漸増性圧迫実験では、脊柱管前後径がもとの径の30%に減少するまで圧迫をすすめても動物の行動に異常がなく、その後最長13ヶ月経過観察しても、歩行に異常は生じなかった(16)。このモデルの組織学的所見では、圧迫部位に出血巣も空胞形成もなかった。また、微小血管造影でも、脊髄内の毛細血管網が比較的良好に充盈され、前述の急性圧迫実験でみられたような血管の造影されない部分はなかった。このことから、脊髄内の血管の態度は、圧迫の進行速度により異なると考えられ、外傷のような急激な圧迫機転が加わらない限り、急性圧迫実験にみられたような血流障害は生じないのではないかと考えられた。

しかし、この慢性漸増性圧迫実験においても、圧迫部位の脊髄内微小血管造影所見は正常ではなかった。すなわち灰白質、白質ともに毛細血管が細少化し、蛇行していた(18)。したがって、脊髄内の血流の量が維持されているかどうかは不明であった。頸髄症の病態により近いと考えられる実験モデルでも毛細血管にこのような変化があるので、血流障害が頸髄症の成因である可能性を否定できなかった。

2) 脊椎症のある剖検材料を用いた圧迫下の脊髄血管造影所見

Breigらは、頸椎椎体の後方に骨棘のある新鮮遺体の血管に造影剤を注入し、頸髄を脊髄とともに取り出して、前屈位で固定したのち横断標本面を作成した。骨棘に一致して脊髄は圧迫されて扁平化するとともに、X線所見では中心部から側索へ

向かう血管貫通枝が細くなっていた(2)。この所見からBreigらは脊髄症の初期に側索症状が現われるのは、側索の血流が圧迫によって阻害されるためであると推定した。しかし、これは頸椎を徒手的に前屈したときの所見であり、急速な運動によって生じた変化である。また、粒子の大きな造影剤を使用したために、毛細血管は造影できておらず、比較的径の大きな脊髄内血管が観察されたにすぎない。前述した慢性漸増性圧迫実験で証明されたような毛細血管レベルの血流の観察は、Breigらの方法では不可能であった。

またBreigらと同じ造影剤を用いた脊髄症の剖検例の頸髄の微小血管造影では、慢性関節リウマチまたは頸椎後縦靭帯骨化によるものをふくめて、圧迫部位に血管網の造影欠損はなかった(23)。この所見もBreigらが頸椎を前屈させた時にみられた血管造影の変化が、慢性圧迫下では生じない可能性を示唆している。

これらの実験結果からみると、ヒトにおいても脊髄が慢性圧迫された場合には、急性圧迫の場合とは異なり、脊髄内の微小血管網は血流を維持している可能性が高いと考えられる。

3) 剖検例の病理組織学的所見

頸髄症のある剖検例で、軟化巣や小空胞が脊髄内に観察されることがある。この所見を、根動脈や前脊髄動脈が圧迫された結果生じた阻血壊死であるとする意見がある(15)(19)。しかし、剖検でこれらの動脈の閉塞を実際に観察したわけではない。ネコでは、複数の根動脈や前脊髄動脈を閉塞させても、そのみでは麻痺は生じない(8)。実験的脊柱管狭窄症によって選発性に脊髄麻痺を生じたネコの脊髄には、空胞や軟化巣はなかった(24)。したがって、剖検例に時としてみられる軟化巣や小空胞が阻血壊死によるものかどうか、また脊髄麻痺と関係があるかどうかは不明である。

4) 圧迫の程度と並行しない臨床経過

頸髄症は骨棘などの圧迫要因の大きさが変化しないにもかかわらず、神経症状が変化する。この事実は、圧迫の比較的軽微な頸椎性脊髄症にしばしば認められ、麻痺の増悪時に一時的に脊髄に血流障害がおこっている可能性がある。しかしこの可能性は、実験的証明が難しくないと思われるにもかかわらず、いまだにその報告がない。具体的には、頸椎症における骨棘のような軽い圧迫であっても、それがあつた時間存続すれば、脊髄に血流障害が発現するという実験結果がなくてはならない。ところが軽度の圧迫を長期間持続して、遅発性に脊髄麻痺をきたした田中のモデルでは、微小血管造影では造影欠損はなかつた(24)。

田中は、軽度の圧迫を持続することにより脊髄の遅発性麻痺を初めて実験的に再現した。このモデルでは脊髄内血管に異常がないことから、血流障害が麻痺の原因であるのではなく、脊髄周囲の物理的環境に麻痺の原因があるのではないかと考えた。すなわち、硬膜外腔やクモ膜下腔のような脊髄をとりまく緩衝機構が消失した結果、脊髄の前後方向への自由な運動が妨げられ、椎骨の運動にともなつて、脊髄が反復して直接に外力にさらされるため、機能障害をきたすのではではないかと推定した。田中のモデルは、圧迫の程度と臨床経過が一致しない事実をあえて血流障害を想定しなくとも説明できることを示している。

後縦韧带骨化症や脊髄腫瘍のように脊髄圧迫の程度が高度の場合、血流障害をきたすことは容易に想像できる。これらの症例のなかには、圧迫が高度であるにもかかわらず神経学的障害が軽い場合は稀ではない。圧迫により必然的に血流障害が起こり、それが麻痺を発現させると仮定すると、このような症例の説明が困難である。少なくとも脊髄に高度の圧迫が加わっているにもかかわらず、脊髄の機能を温存するに足る血流が保たれていると仮定しなければならない。

以上のように、動物実験、ヒト遺体の微小血管造影、剖検患者の病理所見、臨床所見などから、圧迫性脊髄症が脊髄内の血流障害によって発現するという説の根拠は、必ずしも有力ではない。

しかし、慢性的な圧迫に起因する脊髄症の発生機序の解明という点では、筆者の行なった実験には次のような限界がある。まず、脊髄の圧迫の方法が完全な漸増圧迫ではなく段階的であり、この意味で完全な頸椎症のモデルではない。また麻酔覚醒時に歩行障害があるかどうかによって、各回の手術による急性脊髄障害の有無を判断したため、ネジを締めた時点から麻酔が覚醒するまでの間に回復する急性脊髄障害が起こっていた可能性も完全には否定できない。さらに慢性圧迫状態が1ヵ月以上継続した場合に、脊髄内血流量に変化がおこるかどうか不明である。

このような不完全なモデルではあったが、脊髄への圧迫がこの程度の慢性漸増性であっても、圧迫部位の脊髄血流量は減少せず、急性圧迫実験とは明らかに異なっていた。すなわち、脊髄内の毛細血管網は、慢性漸増性の圧迫に対しては抵抗性を示しており、脊髄が扁平化するほどの圧迫下であっても、灰白質、前索、側索、後索の血流量はよく保たれていた。したがって、脊椎症の骨棘のように漸増性に増大する圧迫により、脊髄の側索に急性圧迫時と同様な阻血がおこるのであろうというTurnbullらの推測は生体では実験的に証明できなかった。動脈炭酸ガス分圧の変化に対する脊髄血流量の調節機構も破綻していなかった。

本研究で測定した脊髄血流量は、ある時点での麻酔下での脊髄血流量であって、圧迫下にある脊髄組織の血流量の経時的变化を観察したものではない。また測定した動物はすべて脊髄は高度に圧迫されていたにもかかわらず、少なくとも肉眼的には運動機能障害を生じていない動物であった。もし脊髄麻痺をきたした動物があれば、その場合は圧迫部位に一時的であれ血流障害が生じていた可能性もあったと考えられる。

本研究によって実験的に証明できたことは、高度の脊髄圧迫にもかかわらず脊髄が機能と血流を保っていたことである。脊髄を急激に圧迫した場合に生じる阻血壊死は、慢性漸増圧迫では生じないことが証明された。すなわち、圧迫による脊髄変形がただちに血流障害を意味するものではないことを証明したことである。この結果は、慢性漸増圧迫下で脊髄が機能を維持する理由の一端を示したものであり、慢性圧迫下の脊髄障害の発現機序を説明するものではない。ただし、慢性圧迫下の脊髄に血流障害が生じるとすれば、過去の実験では観察されていない未知の機序によると考えざるをえない。

圧迫部位において、血流が維持されることと、圧迫が極めて穏除に進行するという二つの条件がそろふことによつて、単位時間に脊髄内に生ずる組織破壊が少なく、これを代償する脊髄組織再生(11)(12)が組織消失に均衡している可能性もある。

漸増圧迫下の脊髄障害の発現機序として、何等かの機序、例えば軽微な衝撃などによつて脊髄組織の破壊量が、組織再生による代償を越えた結果である可能性もあると考えられる。

結語

- 1 ネコの第6頸髄を慢性漸増性に圧迫し、脊髄に直接侵襲を加えることのないmicrosphere法にて脊髄血流量を測定した。
- 2 脊柱管狭窄率50% - 70%の状態において、脊髄は肉眼的にも明らかな変形が認められたが、急性圧迫時とは異なり、圧迫髄節の血流量の低下は認められなかった。
- 3 圧迫髄節の脊髄を灰白質、後索、側索、前索に分割して測定した血流量の平均値においても、選択的に血流量が低下する部位はなかった。
- 4 動脈血炭酸ガス分圧の変化に対する血流量の調節機構も、急性圧迫時とは異なり破綻してはいなかった。
- 5 圧迫性脊髄症の成因解明を目的としてこれまで行なわれた急性脊髄圧迫実験の結果と異なり、慢性漸増性圧迫実験では圧迫部位に阻血は認められなかった。
- 6 慢性圧迫による脊髄障害の成因として、脊髄血流量の変化が関与するにしても、慢性圧迫そのものが直接的に大きな血流量の低下をきたすことはない。

引用文献

- 1) Anderson DK, Nicolosi DR, Means ED, et al. Effects of laminectomy on spinal cord blood flow. *J Neurosurg.* 1978;48:232-238.
- 2) Breig A, Turnbull I, Hassler O. Effects of Mechanical stresses on the spinal cord in cervical spondylosis. *J Neurosurg.* 1966;25:45-56.
- 3) Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, et al. Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. *J Applied Physiology.* 1971;31:598-604.
- 4) Charles, HT, Fehling, MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991;75:15-26.
- 5) Flohr HW. Arterial Pco₂ and Blood flow in Different Parts of the Central Nervous System of the Anesthetized Cat. In *Cerebral Blood Flow*, edited by Brock, M., Berlin: Springer Verlag. 1969:86-88.
- 6) Fried LC. Microangiographic obserbation of the experimentally traumatized spinal cord. *J Neurosug.* 1971;35:709-714.
- 7) Hales JRS, Yeo JD, Stabback S, et al. Effects of anesthesia and laminectomy on regional spinal cord blood flow in conscious sheep. *J Neurosurg.* 1981;54:620-626.
- 8) 福田 貞輔. 頸髄の虚血性 myelopathy に関する実験的研究. *日整会誌* 1967;41:215-235.
- 9) Hukuda S, Wilson CB. Experimental cervical myelopathy: effects of compression and ischemia on the canine cervical cord. *J Neurosurg.* 1972;37:631-652.

- 10) 藤野 豊樹. Microangiographyによる実験的頸髄腹側限局性圧迫症の病態に関する研究. 日整会誌 1975;49:403-420.
- 11) Hoshino Y. Abnormally large evoked potential arising from dorsal column fibers in the region of chronically compressed spinal cord. Electroencephalography and Neurophysiology. in press
- 12) 伊藤 拓 稔, 小柳 清光, 高橋 均他. 頸椎症性脊髄症の神経病理学的検討. 日獨医報 1994;39:43-52.
- 13) 岩原 敏人. 脊髄牽引下における脊髄誘発活動電位と脊髄血流量の関係. 日整会誌 1991;65:44-55.
- 14) 開原 成充, 杉下 靖郎, 右田 徹他. 標識粒子による局所血流研究の進歩. 最新医学 1969;24:2277-2282.
- 15) 亀山 正邦. cervical myelopathyの臨床病理. 神経内科 1974;1:181-190.
- 16) Kobrin AI. Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. J Neurosurg. 1975;42:144-149.
- 17) Kamiya T. Experimental study on anterior spinal cord compression with special emphasis on vascular disturbance. Nagoya. J med. Sci. 1967;31:171-190.
- 18) 黒川 高秀, 田中 弘美, 関 寛之他. 頸部脊椎症性脊髄症の成因に関する研究(第1報) 慢性漸増圧迫実験-日整会誌 1975; 49:769-771.
- 19) Mair, W. G. P., Druckman, R.: The pathology of spinal cord lesions and their relations to the clinical features in protrusion of cervical intervertebral discs. Brain. 1953;76:70-90.
- 20) Michael, R. G., et al. Experimental cervical myelopathy. J Neurosurg. 1973;43:9-17.
- 21) Sandler, A. N., Tater, C. H. Review of the measurement of normal spinal cord blood flow. Brain research. 1976;118:181-198.

- 22) Seki H. Kurokawa T. Tanaka H. et al. Experimental study on the effect of slowly progressive chronic compression on the spinal cord. *International orthopaedics*. 1978; 2: 25-29.
- 23) 新宮 彦助. 木村 功. 那須 吉郎 他. 頸髓の急性損傷と慢性圧迫. *臨整外* 1983; 18: 909-916.
- 24) 田中 弘美. 頸部脊椎症性脊髄症の成因に関する実験的研究 - 頸部脊柱管狭窄動物実験 -. *日整会誌* 1980; 54: 161-176.
- 25) Tschetter TH. Klassen AC. Resch JA. et al. Blood Flow in the Central and Peripheral Nervous System of Dog using a Particle Distribution Method. *Stroke*. 1970; 1: 370-374.

表1 脊髄血流量を測定したネコの生理的条件

	対照群(N=11)	慢性漸増圧迫群(N=16)
体重	3,1±0,5kg	3,2±0,5kg
脈拍	142±11/min.	138±14/min.
呼吸数	14,4±1,8/min.	14,2±1,3/min.
収縮時動脈圧	123±18mmHg	122±22mmHg
動脈血酸素分圧	102±18mmHg	108±19mmHg
動脈血炭酸ガス分圧	30±6mmHg	30±6mmHg

表2 脊髄を分割して血流量を測定したネコの生理的条件

	対照群(N=7)	慢性漸増圧迫群(N=14)
体重	3,1±0,5kg	3,2±0,4kg
脈拍	142±13/min.	141±13/min.
呼吸数	13,7±1,7/min.	14,7±2,0/min
収縮時動脈圧	122±19mmHg	121±23mmHg
動脈血酸素分圧	102±22mmHg	108±20mmHg
動脈血炭酸ガス分圧	28±4mmHg	29±6mmHg

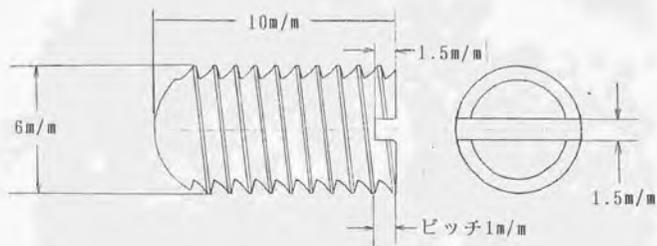


図 1

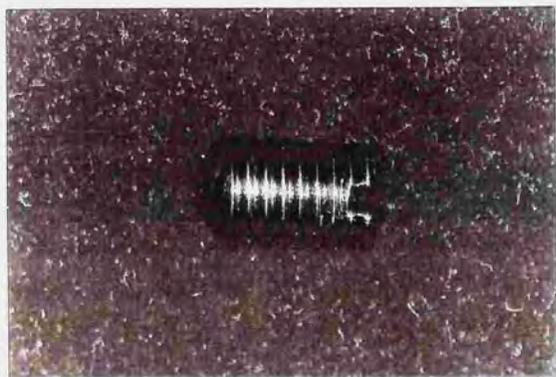


図 2



图 3

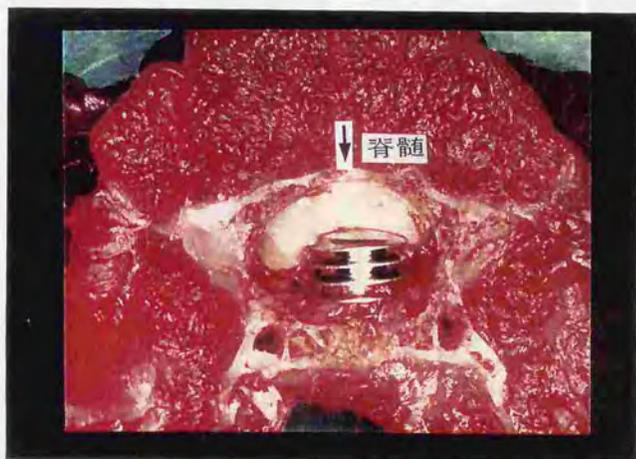
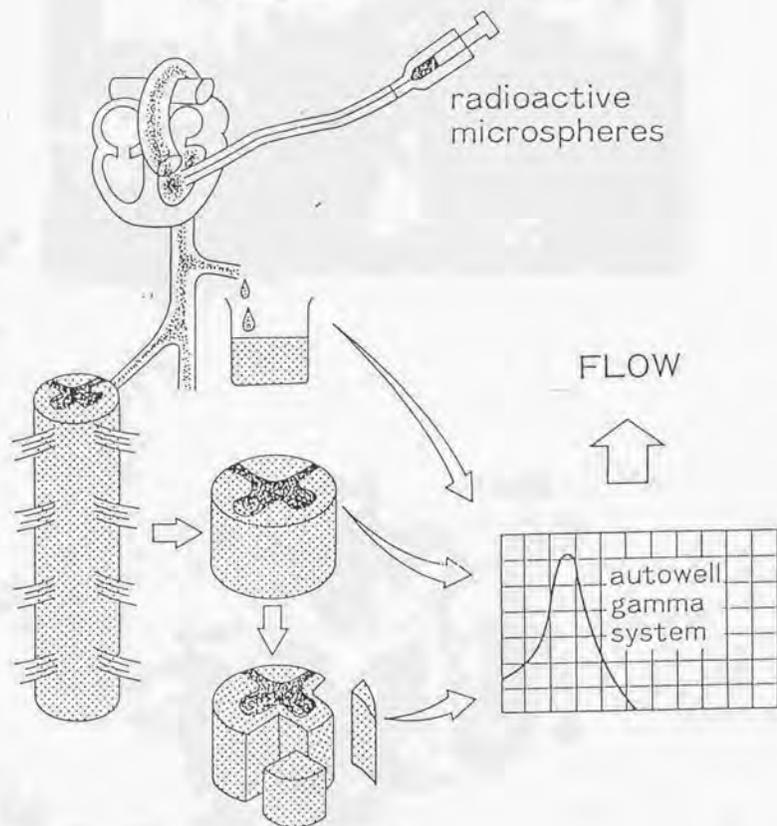


图 4

脊髓血流量測定方法



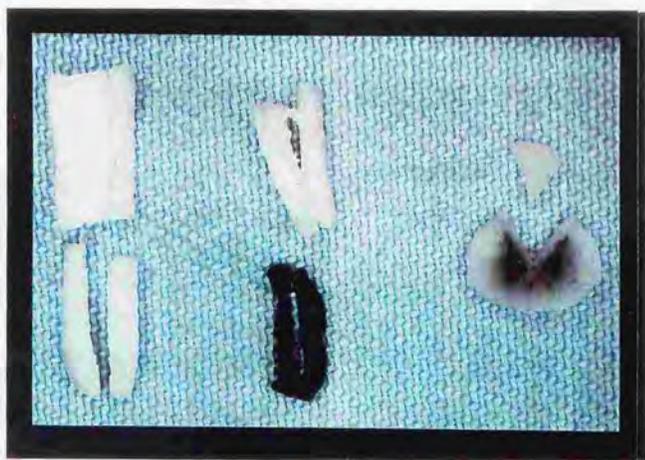


図 6

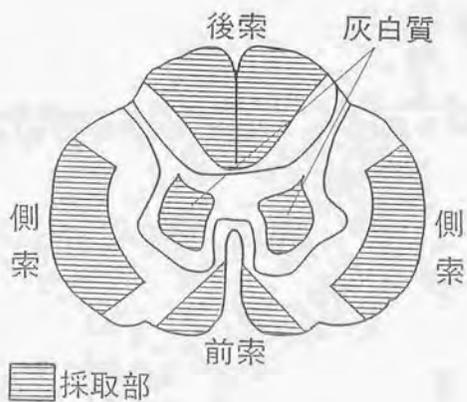
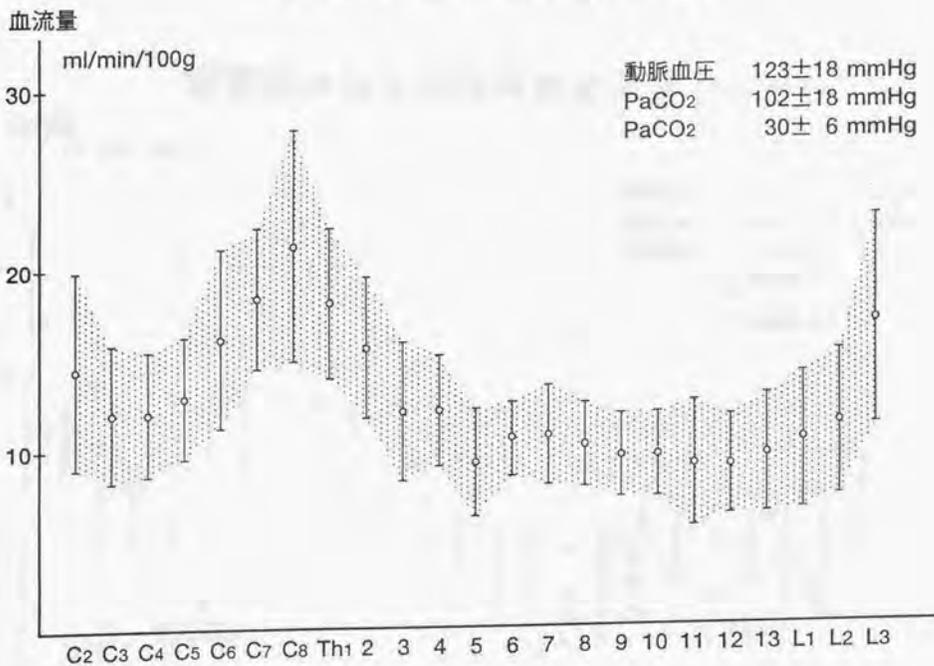


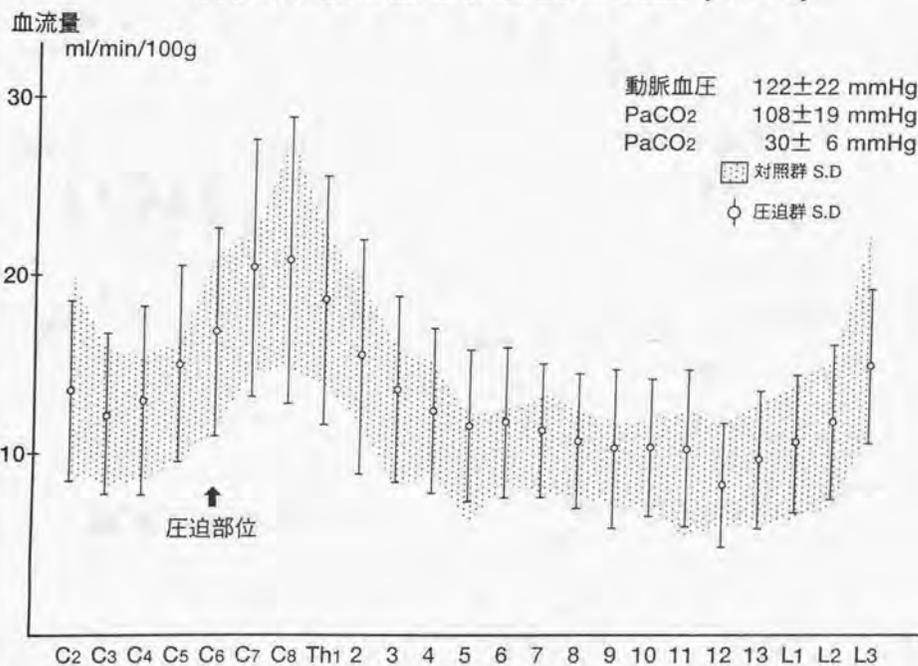
図 7

对照群背髓血流量 (n=11)



☒ 8

慢性漸増性压迫群背髓血流量 (n=16)



☒ 9

分割した各部分の血流量 対照群 n=7

動脈血圧 122±19 mmHg
 PaCO₂ 102±22 mmHg
 PaCO₂ 28± 4 mmHg

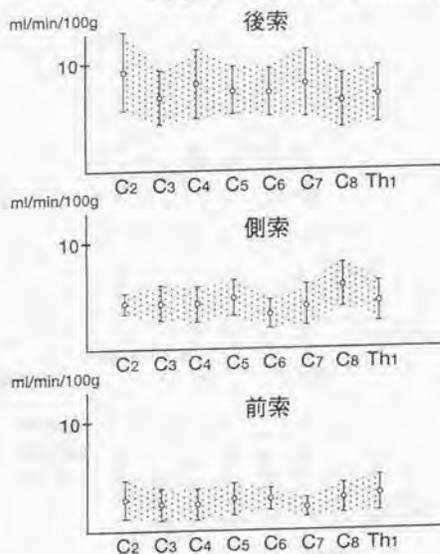
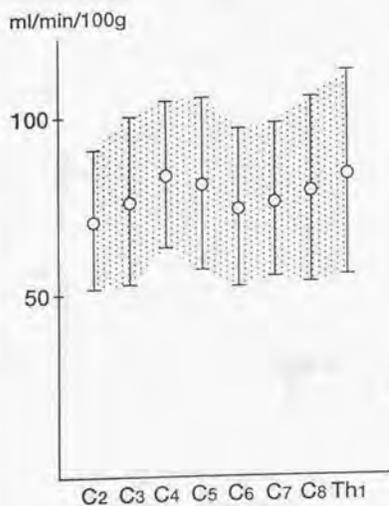


図 1 ○

分割した各部分の血流量 慢性漸増圧迫群 (n=14)

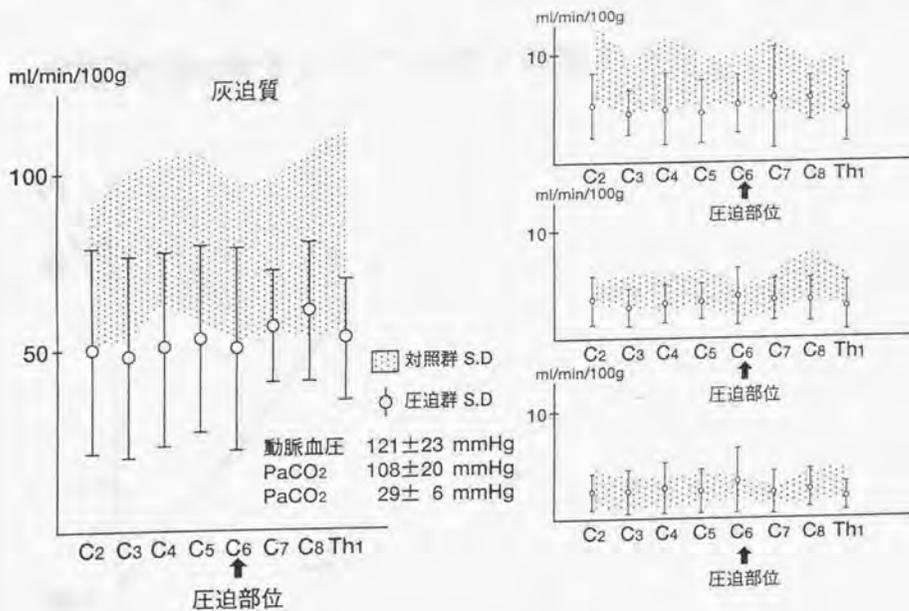


図 1 1

血中CO₂濃度と对照群群C6背髄血流量

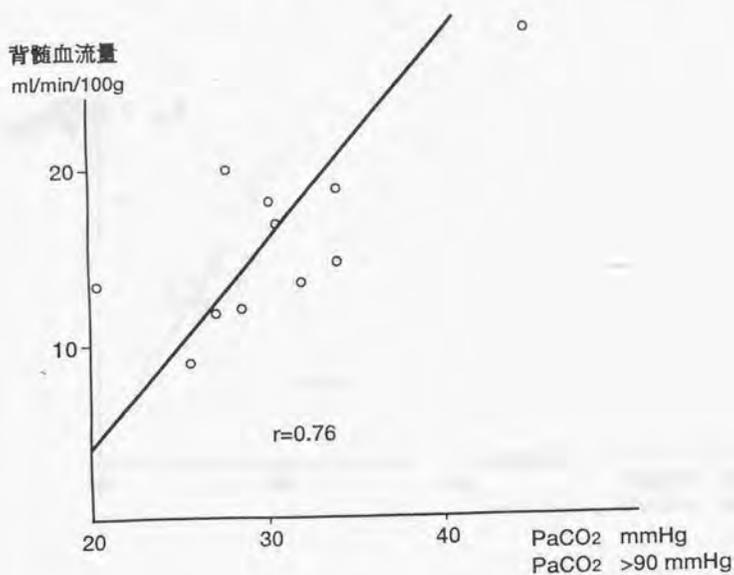


図 1 2

血中CO₂濃度と慢漸増圧迫群C6背髄血流量

背髄血流量
ml/min/100g

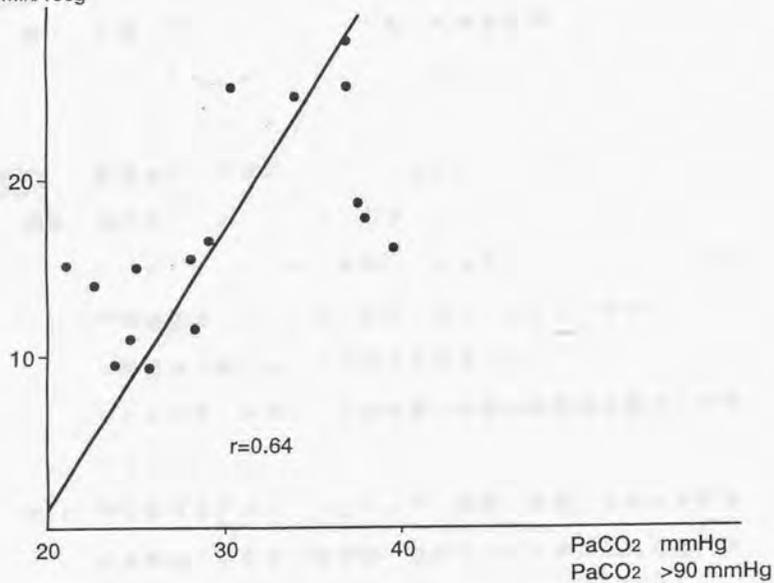
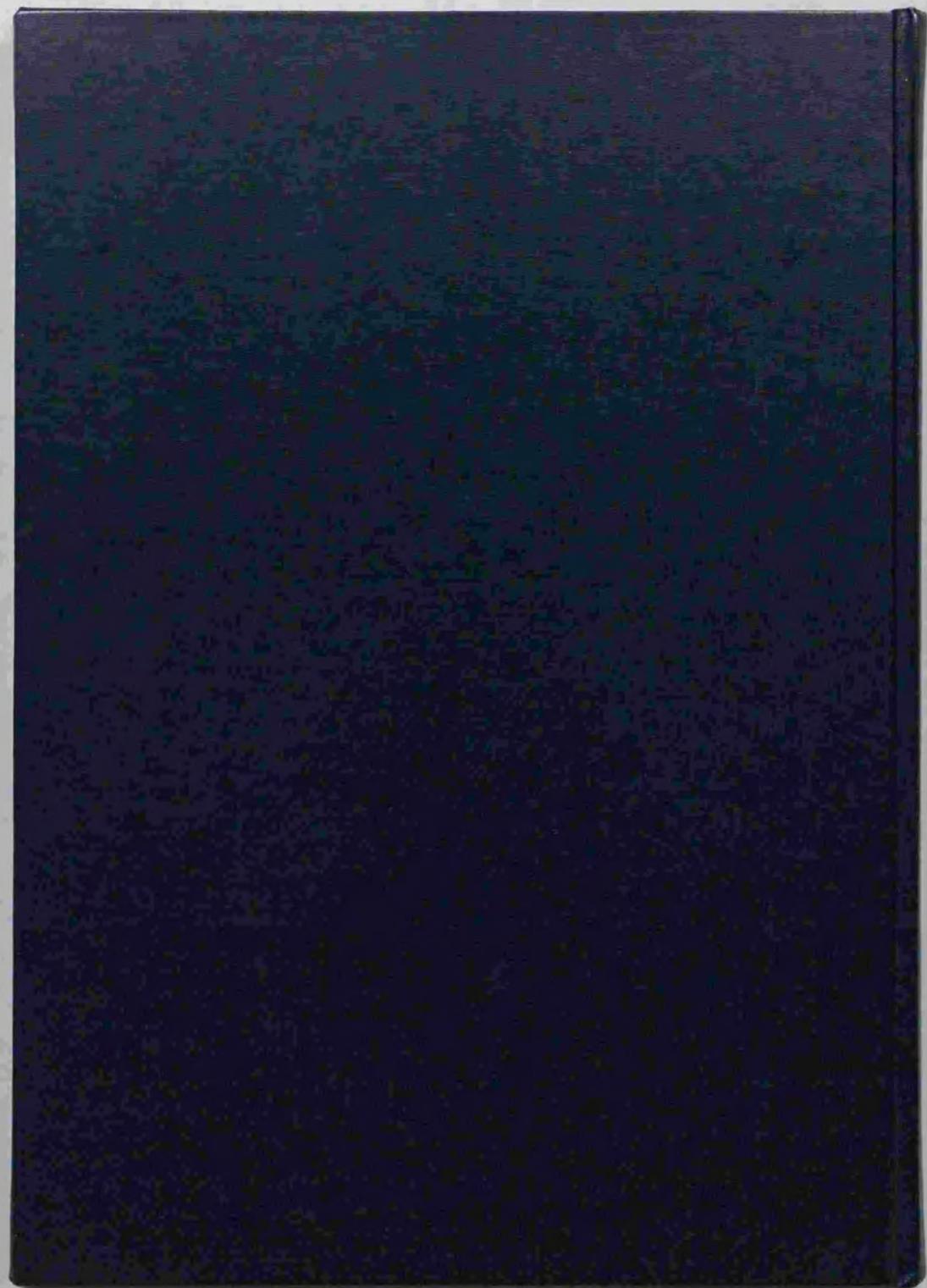
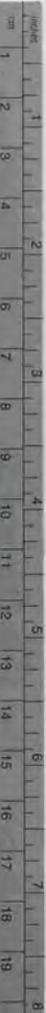


図 13

図の説明

- 図1 ネコの椎体に装着した金属螺子の設計図
- 図2 金属螺子の単純写真
- 図3 ネコの第5頸椎椎体に装着した金属螺子の単純x線写真
脊柱管前後径の60%以上の狭窄をしめす。
- 図4 圧迫部位の頸椎横断面の普通写真
脊髄は圧迫部位で高度に圧迫され、扁平化している。
- 図5 Microsphere法による血流量測定経過を示す。
- 図6 灰白質、前索、側索、後索に分割した脊髄
- 図7 脊髄分割のやりかた。灰白質と白質の境界部分は除外した。
後索は中心に向かって楔状に分割した。
- 図8 対照群における脊髄血流量
各個体とも頸部膨大部および腰部膨大部が多い。
- 図9 慢性漸増圧迫群の脊髄血流量
圧迫部位にあたる第6頸髄には血流量の低下は認められない。
- 図10 対照群における灰白質、前索、側索、後索の血流量
血管密度の高い灰白質が最も血流量が多い。
各々に分割した部分での血流量は頸髄の各髄節ではほぼ一定である。
- 図11 慢性漸増圧迫群における灰白質、前索、側索、後索の血流量
圧迫部位である第6頸髄部においていずれの部位にも選択的に血流量の低下はない。
- 図12 対照群における第6頸髄部の脊髄血流量と動脈血炭酸ガスとの関係。正の相関を示す。
- 図13 慢性漸増圧迫群の第6頸髄血流量と動脈血炭酸ガス分圧との関係 対照群と同様に正の相関を示し、動脈血炭酸ガス分圧の変化に対する調節機構に破綻は認められない。





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

