



Title	小児期脊柱側弯症手術の術中管理に関する研究
Author(s)	土岐, 崇幸
Description	配架番号 : 2815
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15686号
Issue Date	2023-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15686
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91352
Type	doctoral thesis
File Information	TOKI_Takayuki.pdf



学 位 論 文

小児期脊柱側弯症手術の術中管理に関する研究
(Studies on perioperative management for pediatric scoliosis surgery)

2023年 12月

北 海 道 大 学

土 岐 崇 幸

学 位 論 文

小児期脊柱側弯症手術の術中管理に関する研究
(Studies on perioperative management for pediatric scoliosis surgery)

2023年 12月

北 海 道 大 学

土 岐 崇 幸

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
緒言	6
第一章 小児期脊柱側弯症手術における経頭蓋運動誘発電位振幅へ影響を与える 因子の検討	8
1. 緒言	8
2. 方法	9
3. 結果	12
4. 考察	17
第二章 小児期脊柱側弯症手術における出血量へ影響を与える因子の検討	20
1. 緒言	20
2. 方法	21
3. 結果	24
4. 考察	29
総括	32
謝辞	34
利益相反	35
引用文献	36

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

1. Takayuki Toki, Noriaki Fujita, Tomohiro Ichikawa, Noriki Ochi, Hideki Sudo, Isao Yokota, Yuji Morimoto
Factors Affecting Transcranial Motor-Evoked Potential Measurements Using Single-Train Stimulation with an Increased Number of Pulses during Adolescent Scoliosis Surgery: A Prospective Observational Study
Journal of Clinical Medicine, 12, 4433 (2023)
2. Takayuki Toki, Noriaki Fujita, Hideki Sudo, Isao Yokota, Yuji Morimoto
Perioperative factors affecting estimated blood loss in pediatric scoliosis surgery: A prospective observational study.
Anesthesia and Analgesia 投稿中(投稿日:2023 年 8 月 2 日)

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. 土岐崇幸、藤田憲明、須藤英毅、森本裕二
思春期脊柱側弯症手術における高頻度刺激を用いた経頭蓋的運動誘発電位振幅へ影響を与える因子に関する前向き観察研究
日本麻酔科学会第 69 回学術集会, 2022 年 6 月 17 日, 神戸

要旨

第一章 思春期脊柱側弯症手術における経頭蓋運動誘発電位振幅へ影響を与える因子の検討

【背景と目的】側弯症矯正手術の際に経頭蓋運動誘発電位 (transcranial-motor evoked potential, TcMEP) の測定は術後神経損傷の早期検出に有効な検査である。しかし、TcMEP の振幅は術中の生理学的、薬理的因子および刺激条件に大きく影響を受けることが知られており、その判断を難しくしている。この研究では当院で採用している single train stimulation with an increased number of pulses (STS-INP) という刺激法で測定された TcMEP 振幅に上記交絡因子がどのような影響を与えるかを検討した。

【対象と方法】本研究は単施設前向き観察研究である。2019 年 7 月から 2021 年 8 月までの間に後方アプローチによる脊柱側弯症の初回矯正手術を受けた 10–19 歳の患者を対象とした。研究期間内に 50 名が選定され、706 回の TcMEP 測定と対象筋それぞれ 1412 波形が解析対象となった。TcMEP 振幅のランダム切片を用いた混合効果モデルに基づいて、平均差 (95% 信頼区間 (CI)) を推定し、各因子の四分位範囲を用いて予測平均差 (95% CI) を評価した。

【結果】連続刺激数は中央値で 13 回、刺激出力は 150mA であり、過去の報告よりも刺激波形数は多く、刺激強度は同程度であった。各因子の予測平均差は実測 TcMEP 振幅と比較すると臨床的に小さい値であり、これらが TcMEP 振幅に与える影響は限定的であると思われた。

【考察】本研究では、STS-INP を用いて思春期側弯症の初回矯正手術中の TcMEP を評価した。周術期の各因子の予測変化は、TcMEP 振幅実測値に対して臨床的に小さかったことから、これらの変化は TcMEP 振幅に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。一般的に脊椎手術で行われる TcMEP は連続刺激数 4–6 回程度で固定されることが多いが、連続刺激数を症例ごとに最大振幅が得られるように設定することで、神経系の発達が未熟な小児期においても術中交絡因子の影響を少なくでき、より正確な TcMEP 波形を得られる可能性がある。

【結論】思春期の脊柱側弯症の手術中に STS-INP を使用することで、様々な術中因子の影響を受けずに TcMEP 振幅を正確に測定できる可能性がある。今後は STS-INP による TcMEP 測定が神経障害検出に有効であるか否かの検討が必要である。

第二章 思春期脊柱側弯症手術における多量出血に影響を与える因子の検討

【背景と目的】側弯症は小児に最もよくみられる筋骨格系の障害であり、矯正手術はしばしば大量の術中出血を伴う。小児側弯症手術における大量の術中出血に関連する因子に関する研究は限られており、多変量解析を用いた前向き試験は行われていない。また、出血量抑制を目的として術中低血圧管理が広く行われているが、その有効性を前向きに検討した研究は少数で、さらに最近では執刀時の平均血圧のみが関与するとする報告もある。本研究では、多変量解析を用いて、小児側弯症手術における大量の術中出血に関連する因子を前向きに検討した。

【対象と方法】本研究は単施設前向き観察研究である。2019年7月から2022年8月までの間に後方アプローチによる脊柱側弯症の初回矯正手術を受けた10–19歳の患者を対象とした。体格と矯正椎体数(number of fused vertebrae, nfv)を考慮した標準化推定出血量(normalized estimated blood loss, NBL)(mL/kg/nfv)を、推定出血量(mL)を患者体重(kg)と矯正椎体数(nfv)で割ったものと定義した。目的変数はNBLを用いた。多量出血は、NBLが全症例の70パーセンタイル値を超えた場合と定義した。3つのモデルを作成し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて多量出血のオッズ比を推定した。過去に報告のあるBody mass index(BMI)、術前貧血、術前画像所見(Cobb角50度以上、後弯角度、Risser sing)、手術時間、nfvをすべてのモデル共通の説明変数として選定した。また、モデル1は術中平均血圧、モデル2は執刀時の平均血圧、モデル3は術中平均血圧と執刀時の平均血圧をそれぞれ説明変数として加えた。

【結果】72人の患者が登録された。NBLの70パーセンタイル値は27.36 mL/kg/nfv、術中平均動脈圧の中央値は60mmHg[四分位範囲(IQR): 55–64mmHg]であった。多変量ロジスティック解析の結果、すべてのモデルにおいて、低BMI、術前貧血、手術時間の長さが多量出血の危険因子であった。本研究の対象症例における術中血圧の範囲では、高い平均血圧が多量出血となるリスクは少ない結果となった。また、執刀時の平均血圧は出血量に明らかな影響を与えなかった。

【考察】本研究は小児脊柱側弯症矯正手術中の多量出血に関連する因子を検討した初めての多変量前向き研究である。小児側弯症手術中の多量出血に関連する周術期因子として術前貧血、低BMI、および長い手術時間であった。術前貧血と同種血輸血実施の関係性を示した報告は複数あるが、脊柱側弯症手術において出血量が多くなるという報告は見当たらない。赤血球は止血機能において重要な役割を果たしているとする研究もあり、術前評価段階での貧血是正は術中出血を減少させる可能性がある。また、平均血圧が中央値60 mmHg(IQR: 55–64 mmHg)で管理された場合は、高い平均血圧が多量出血と関連しないという結果であった。術中低血圧による

臓器障害の懸念についても過去に報告されており、術中目標血圧を 60 mmHg より低くする必要はないのかもしれない。

【結論】小児期脊柱側弯症手術における多量出血のリスク因子として術前貧血、低 BMI、長時間手術が挙げられた。術前からのより積極的な貧血の是正が出血の減少につながるかどうかについては、さらなる調査が必要である。

略語表

本文中および図表で使用した略語は以下の通りである。

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists physical status、米国麻酔科学会術前状態

BIS: bispectral index、BIS 値(全身麻酔中の鎮静の指標)

BMI: body mass index

CI: confidence interval, 信頼区間

IQR: interquartile range, 四分位範囲

MEP: motor-evoked potential、運動誘発電位

NBL: normalized estimated blood loss, 標準化推定出血量(本文で定義)

nfv: number of fused vertebrae, 矯正椎体数

NND: new neurological defect、新規神経障害

SEP: somatosensory-evoked potential、体性感覚誘発電位

SpO₂: saturation of percutaneous oxygen、経皮的動脈血酸素飽和度

SQI: signal quality index, BIS 値計測における良好な脳波シグナルの割合

STS-INP: single train stimulation with an increased number of pulses、多連続刺激を用いた単刺激(本文で定義)

TCI: target controlled infusion、目標濃度調節静脈注射

TcMEP: transcranial motor-evoked potential、経頭蓋運動誘発電位

緒言

脊柱側弯症(図 1)は椎体の横方向への偏位や回転を認める疾患で成長期に認めることが多く、その有病率は 0.3 – 15.3%と言われる疾患である(Koumbourlis, 2006)。脊柱変形が進行し外見上の変形を呈することで、心理社会的な問題が発生することや、胸郭変形に伴う呼吸器合併症が主に問題となる(Goldberg et al, 2008)。一般的に Cobb 角(図 2)が 40–45 度を超えると上記問題の懸念が高まることから、外科的矯正手術が推奨される(Weiss and Goodall, 2008)。脊柱側弯症手術は、青少年期の手術としては皮膚切開の範囲も広く、また操作範囲も広く、硬膜外静脈叢も手術範囲となることから出血量が多い手術である。また、脊椎矯正や固定器具の脊柱管侵入などに伴う機械的合併症による術後神経障害などの合併症のリスクもある(Weiss and Goodall, 2008)。本邦における近年の脊柱側弯症手術に伴う合併症の報告では多量出血や術後神経障害の発生率はここ数年で低下してきていることが示されているものの、神経障害は 0.7–2.0%、3L 以上の出血は 0.8–3.3%で認めると報告されている(Sugawara et al, 2021)。神経障害は術後の日常生活動作に直結し、術中多量出血は同種血輸血の可能性を増加させるため、可能な限り予防に努める必要がある。



図 1. 脊柱側弯症のレントゲン写真
(<https://www.huhp.hokudai.ac.jp/specialization/sokuwansho/>)より引用(2022/05/19 参照)
左図が術前、右図が後方矯正固定術術後。

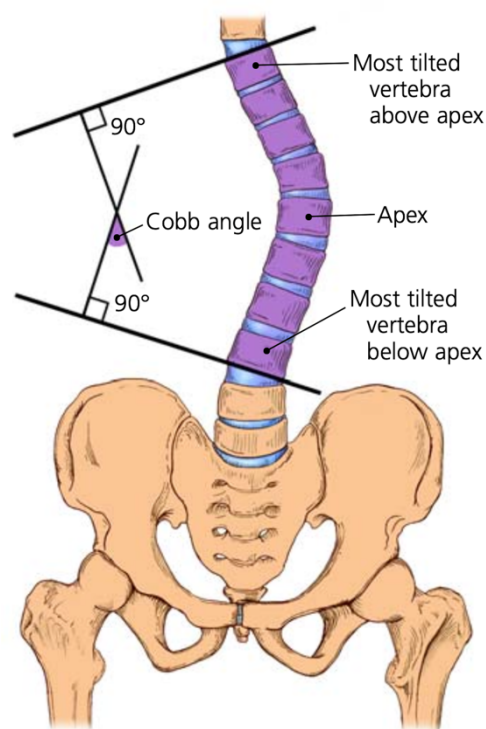


図 2. Cobb 角((Greiner, 2002)より引用)
カーブの頂点の上下にある最も傾いた椎骨を選び、一番上の椎骨の上端と一番下の椎骨の下端から垂直に引いた線の交点の角度が Cobb 角である。

これまで合併症を予防もしくは予測する試みがなされてきた。術後神経障害の早期検知のための経頭蓋運動誘発電位(transcranial motor-evoked potential, TcMEP)(図 3)計測や体性感覚誘発電位(Somatosensory-evoked potential, SEP)などはその代表である。術中 TcMEP 計測は脊椎手術において術後神経障害発生を少なくするという報告(Nassef et al, 2021)もあり広く臨床で使用されている。一方、TcMEP は術中使用する麻酔薬や生理学的変化の影響を受けて容易に振幅が低下することが知られている(Macdonald et al, 2013)。また、出血量や輸血率に影響を与える因子に関する報告は度々報告されており(Guay et al, 1994; Ialenti et al, 2013; Jia et al, 2017; Li et al, 2015; Meert et al, 2002; Verma et al, 2013; Vitale et al, 2002; Yu et al, 2013)、特に臨床では術中血圧を低めに保つ低血圧麻酔を執刀科医師より依頼されることが多い。

以上のように、小児期脊柱側弯症手術は全身麻酔薬の選択や術中血圧管理に関して麻酔科が主体的に行う術中管理の影響が多いとされる手術である。術後神経障害の早期検知や多量出血・輸血の回避は患者の今後の人生を左右する大きな分岐点となりうるため、慎重な麻酔管理が求められる。しかしながら、これらの合併症に関与すると思われる術中因子に関して多変量を用いて前向きにその影響を検討した報告はこれまでなく、さまざまな因子の影響は不明のままである。

そこで我々は小児期脊柱側弯症手術における2つの重大合併症に着目した。第一に術後神経障害に関して、早期検知のための術中 TcMEP に対する術中因子の影響を検討することとした。第二に術中出血量に影響を与える術中因子を検討することとした。

第一章 小児期脊柱側弯症手術における経頭蓋運動誘発電位振幅へ影響を与える因子の検討

1. 緒言

側弯症手術の約 1.0%で新規神経障害(new neurological defect, NND)が発生するとされている(Divecha et al, 2014; Reames et al, 2011)。側弯症手術における経頭蓋運動誘発電位(transcranial motor-evoked potential, TcMEP)の測定は、NNDを検出するための感度および特異性の高い方法であることが報告されており(Thirumala et al, 2017)、術中の TcMEP を含む神経モニタリングは NND 発生を減少させるという報告がある(Nassef et al, 2021)。しかし、小児では中枢神経系が未熟なため TcMEP のモニタリングや解釈が複雑となるとされていること(Kawaguchi et al, 2020; Lieberman et al, 2006)、加えて麻酔薬、筋弛緩薬、血圧、体温、酸素化、手術経過時間などの術中因子の影響も報告されており(Macdonald et al, 2013)、小児症例が多い脊柱側弯症手術において TcMEP の解釈を困難にしている。当院では TcMEP 波形の安定化を目的として、最大振幅が得られる刺激条件を検索し、より連続刺激数を増やした刺激法(single train stimulation with an increased number of pulses, STS-INP)を採用している。

これまでの報告では各因子の TcMEP に対する影響を個別に検討しているものが多く、多因子を同時に検討した報告は見当たらない。以上から、今回我々は当院での小児期脊柱側弯症手術において STS-INP を用いた術中 TcMEP 振幅へ影響を与える術中因子について、多変量解析を用いて総合的に検討することとした。

2. 方法

本研究は前向き観察研究である。北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会の承認を取得し(No. 018-0437)、患者登録前に UMIN 臨床研究レジストリに登録した(UMIN000036968)。書面を用いて患者本人と患者保護者に説明と同意取得を行った。本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、令和 3 年 6 月 30 日廃止)に準拠した。

1) 対象患者

2019 年 6 月から 2021 年 8 月までの期間で北海道大学病院手術室において脊柱側弯症に対する後方アプローチによる初回矯正手術を受ける 10 歳から 19 歳の患者を対象とした。

2) 除外基準

- ① 初回手術ではない患者
- ② 全身麻酔の維持に吸入麻酔を用いた患者
- ③ 米国麻酔科学会術前状態(American Society of Anesthesiologists physical status, ASA-PS)分類で 3 以上の患者
- ④ 神経筋疾患を有する患者

3) 麻酔方法

前投薬は投与しなかった。手術室へ入室後、心電図、2.5 分から 5 分ごとのカフによる血圧、経皮的動脈血酸素飽和度の測定を開始した。

全身麻酔の導入はプロポフォール急速静脈注射による急速導入またはセボフルランによる緩徐導入で行なった。フェンタニル、レミフェンタニル、ロクロニウムを投与後に自発呼吸消失と呼名応答の消失を確認して気管挿管し人工呼吸管理を開始した。人工呼吸は一回換気量を 6–8 mL/kg、呼気終末陽圧を 4–6 mmHg とし、呼気終末二酸化炭素分圧が 35–40 mmHg となるように呼吸回数を調節した。

就眠後に橈骨動脈へカテーテルを留置し、動脈圧を測定した。全身麻酔の維持はプロポフォール、フェンタニル、レミフェンタニルを用いた全静脈麻酔を行なった。プロポフォール投与量は鎮静度の指標である bispectral index (BIS 値)が 40–60 となるように適宜調節した。筋弛緩薬は気管挿管実施以後、一切使用しなかった。術中の中枢温は膀胱温を測定し、36 – 37 °C を目標に患者体表を加温した。加えて TcMEP 測定時の咬傷予防のためにガーゼを口腔内に留置した(図 4) (Yata et al, 2018)。



図 4. 口腔内咬傷予防のためのガーゼ

((Yata et al, 2018)より引用)

プロポフォールとレミフェンタニルは手術終了後に持続投与を終了した。挿管チューブは患者の覚醒と自発呼吸再開を確認したのちに抜去した。全ての手術は単一手術チームが担当した。

4) 経頭蓋運動誘発電位測定

計測には MEE-1216 (日本光電、東京、日本)、刺激には MS-120B (日本光電、東京、日本) を用いた。刺激電極は国際脳波標準電極配置法 C3 および C4 の腹側 2cm に皿電極を設置し、記録電極は両側短母指外転筋、両側前脛骨筋、両側母趾外転筋の 6 箇所針電極を刺入した。電気刺激は双極刺激を用いて、刺激強度を 100 – 200 mA、連続刺激数を 6 – 18 回、刺激間隔を 2 ミリ秒、刺激時間を 0.5 ミリ秒として行なった (図 5)。複数回の同条件での刺激を繰り返し、振幅の増加を認めなくなった時点筋弛緩薬効果の消失と考えた。手術開始までに最大上振幅を得られる連続刺激数を確認した後、最大上振幅を得られる刺激強度を確認した (図 6)。

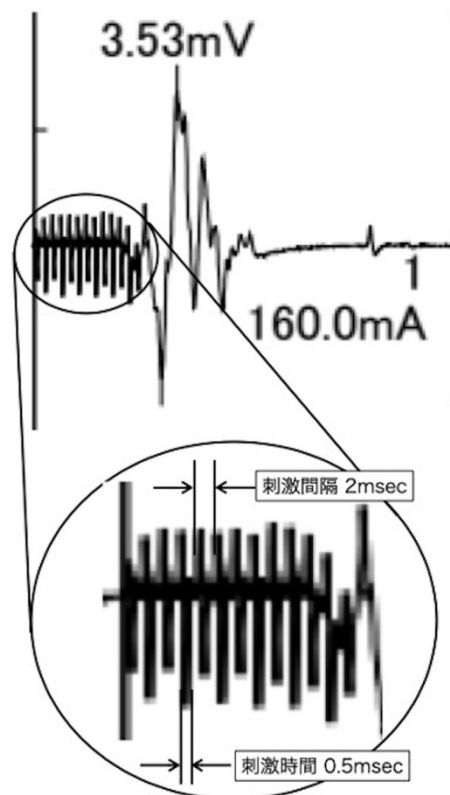


図 5. 刺激条件および波形の例 (13 連刺激の例)

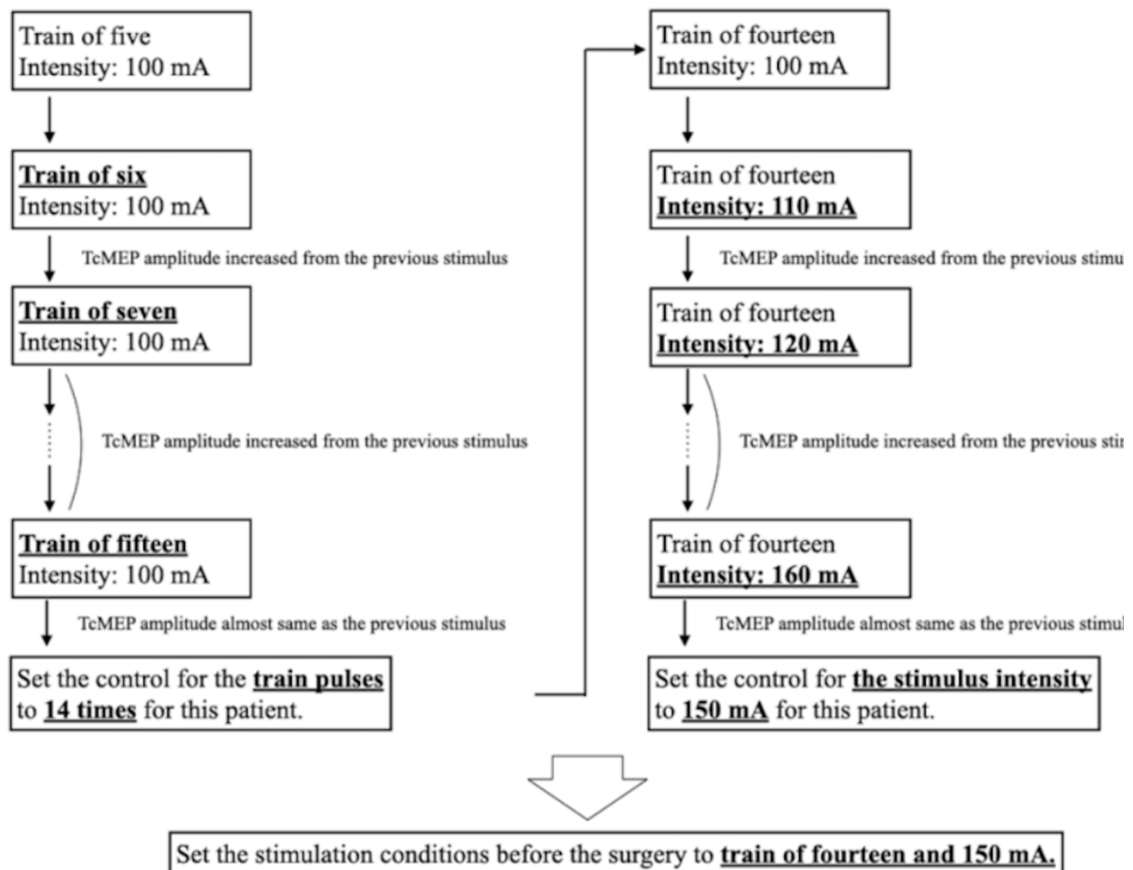


図 6. 刺激条件の設定例

筋弛緩効果の消失を確認したのち、最初に最大振幅を得られる最少刺激数を確認した。最大振幅を得られる最少連続刺激数を設定したのち、徐々に刺激強度を上げて最大振幅を得られる最低刺激強度を設定した。

5) データ収集方法

自動麻酔記録により 1 分毎に記録された BIS、平均血圧、中枢温をそれぞれ抽出した。BIS は信頼性の担保のため signal quality index (SQI) が 90 以上かつ筋電図混入が 50 dB 未満であった値のみを解析対象とした。推定血中プロポフォール濃度は既報の薬物動態モデルから自動計算されたものを採用した (Gepts et al, 1987)。また TcMEP 波形は繰り返し刺激による増幅効果を除外するため、1 分以内の再刺激で得られた波形は解析から除外した。

6) 統計

① 症例数設定

2018 年における当施設の思春期側弯症矯正手術は 30 例であったことから、25 か月の研究期間内で達成可能な症例数として 50 例を設定した。

② 統計解析

連続変数は中央値と四分位範囲、カテゴリー変数は実数とパーセントで表記した。同一参加者における複数の測定を考慮し、過去の報告から BIS 値 (Ohtaki et al, 2017)、平均動脈圧 (Fehlings et al, 1989; Macdonald et al, 2013; Sahinovic et al, 2021)、経皮的動脈血酸素飽和度 (Haghighi et al, 1993)、体温 (Kanemaru et al, 2018; Shinzawa et al, 2012)、推定プロポフォル血中濃度 (Kalkman et al, 1992; Nathan et al, 2003; Scheufler and Zentner, 2002)、手術経過時間 (Macdonald et al, 2013; Ushirozako et al, 2019) および連続刺激数と刺激強度を含む TcMEP 振幅のランダム切片を用いた混合効果モデルに基づいて、平均差と 95% 信頼区間を示した。また、各要因の影響を受ける TcMEP 振幅の範囲を示すために、各要因の四分位範囲を用いて予測平均差とその信頼区間を推定した。p 値による評価は行わなかった。推定プロポフォル効果部位濃度は、推定プロポフォル血中濃度と強い相関があるため、多重共線性を考慮して説明変数から除外した。術中のオピオイド使用および推定血中濃度は、術中の神経モニタリングに影響を与えないため説明変数から除外した (Sahinovic et al, 2021)。さらに、術中の咬傷、けいれん発作、術後の下肢 NND の発生率を検討した。作図やデータ要約には R (The R version 4.2.2: Language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria at <https://www.R-project.org/>)) を用いた。

3. 結果

① 対象患者

研究期間内に 53 例の患者に手術が施行された。1 名がプロポフォルアレルギー、1 名が BIS 測定せず、1 名が研究者不在のため同意書の取得ができず 50 例のデータが解析対象となった。

② 患者背景

患者背景および術前情報、手術情報を表 1 に示す。年齢の中央値は 14 歳 [四分位範囲 (interquartile range, IQR): 13, 17 歳]、女性 (82%) が多く、特発性側弯症 (82%) が最も多かった。

表 1. 患者背景および術前情報、手術情報 (n=50)

患者背景	
年齢 (歳)	14 [13, 17]
性別 女性/男性	41 (82%) / 9 (18%)
身長 (m)	1.59 [1.55, 1.63]
体重 (kg)	48 [44, 54]
Body mass index (kg/m ²)	18.92 [17.37, 21.30]
体表面積 (m ²)	1.44 [1.36, 1.52]
ASA-PS 分類 I / II	39 (78%) / 11 (22%)
併存症	
なし	35 (70%)
キアリ奇形	3 (20%)
マルファン症候群	3 (20%)
注意欠陥多動性障害	1 (6.7%)
自閉症	1 (6.7%)
気管支喘息	1 (6.7%)
気分障害	1 (6.7%)
発達障害	1 (6.7%)
川崎病	1 (6.7%)
片頭痛	1 (6.7%)
多発性骨軟骨腫	1 (6.7%)
腎障害	1 (6.7%)
入院時バイタルサイン	
脈拍数 (waves/min)	84 [74, 93]
平均血圧 (mmHg)	107 [99, 113]
画像および血液データ	
診断	
特発性	41 (82%)
症候性	7 (14%)
先天性	2 (4%)
レントゲン診断	
Cobb 角 (degree)	54 [50, 62]
ベンディング角* (degree)	16 [11, 26]
ベンディング矯正率** (%)	70 [56, 80]
後弯 (degree)	14 [9, 23]
血液データ	
ヘモグロビン (mg/dL)	12.2 [11.6, 13.1]
ヘマトクリット (%)	37.0 [35.8, 39.8]
術中データ	
手術時間(min)	252 [212, 283]
麻酔時間 (min)	358 [305, 400]
矯正椎体数	10 [8, 11]
椎間関節切除数	9 [7, 10]

総輸液量 (mL)	3,000 [2,278, 4,068]
総輸血量 (mL)	295 [0, 648]
尿量 (mL)	532 [340, 1,008]
体液バランス (mL)	1,765 [1,178, 2,304]

表中データは、連続変数は中央値 [四分位範囲]、カテゴリー変数は人数 (%)で表記した。

*ベンディング角は、左右屈した際に Cobb 角が最も小さくなった角度を示す。

**ベンディング矯正率は、(ベンディング角-Cobb 角)/Cobb 角で計算した。

③ TcMEP 波形

50 例の患者で 1758 回の TcMEP 測定が行われた。そのうち、1 分以内の再刺激が 564 回、記録の判読が困難なもの 9 回、BIS 値計測時の SQI および筋電図混入が基準外だったもの 476 回、バイタルデータの欠損が 3 回の計 1052 回が除外され、706 回の刺激から得られた短母指外転筋、前脛骨筋、母趾外転筋それぞれ 1412 波形 (計 4236 波形) が解析対象となった。各刺激のパラメータ要約を表 2 に示す。平均動脈圧の中央値は 55 mmHg [IQR: 51, 61 mmHg]であり、BIS index の中央値は 44 [IQR: 39, 49]と低値であった。

表 2. TcMEP 刺激時の各パラメータ

生理学的因子	
平均動脈圧 (mmHg)	55 [51, 61]
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	100 [100, 100]
体温 (°C)	36.7 [36.4, 37.0]
脈拍数 (waves/min)	78 [69, 85]
麻酔深度関連因子	
Bispectral index	44 [39, 49]
Signal quality index (%) [*]	95.5 [94.2, 98.7]
Electromyogram (dB) ^{**}	28.3 [27.5, 29.4]
Suppression ratio (%) ^{***}	0 [0, 0]
薬物因子	
推定プロポフォル血中濃度 (μg/mL)	3.4 [3.0, 3.9]
手術因子	
手術経過時間 (min)	144 [98, 199]

表中データは中央値 [四分位範囲]で示した。

*Signal quality index: Bispectral index 計測における良好な脳波シグナルの割合。

**Electromyogram: Bispectral モニターが計測した 70–110Hz の信号パワーを示す。筋電図が混入すると Bispectral index は高値を示す。

***Suppression ratio: 直前 1 分間の脳波中に占める平坦脳波区間の割合。

④ TcMEP 刺激条件

TcMEP 刺激条件の要約を表 3 に示す。連続刺激数の中央値は 13 回で、刺激強度の中央値は 150mA、得られた振幅の中央値は 3.25mV であった。連続刺激数は過去の報告よりも多かった(表 4)。刺激強度は過去の報告と比べて強い傾向はなかった。振幅は過去の報告に具体的な記載がなく比較できなかった。

表 3. TcMEP 刺激条件と結果の要約 (n=706)

連続刺激数	13 [11, 14]
刺激強度 (mA)	150 [140, 160]
振幅 (mV)*	
短母指外転筋	3.25 [2.50, 4.18]
前脛骨筋	1.36 [2.50, 4.18]
母趾外転筋	1.96[1.39, 2.70]

表中データは中央値 [四分位範囲]で示した。*n=1412。

表 4. 過去の側弯症手術に対する TcMEP 刺激法の報告

著者および発表年	対照患者 (症例数)	刺激強度	連続刺激数
(Ushirozako et al, 2019)	成人脊椎変形 (282)	200 mA	5
	思春期特発性側弯症 (100)		
	その他側弯症 (11)		
(Ando et al, 2018)	症候性側弯症 (23)	300 – 600 V	4 – 5
(Neira et al, 2016)	小児側弯症 (296)	記載なし	5
(Pastorelli et al, 2011)	先天性側弯症 (15)	最大 200 mA	5 – 7
	思春期特発性側弯症 (76)		
	成人特発性側弯症 (52)		
	その他脊柱変形 (29)		
(Kundnani et al, 2010)	思春期特発性側弯症: 354	250 – 500 V	2 – 7

⑤ TcMEP 振幅に影響を与える因子の検索

TcMEP 振幅のランダム切片を用いた混合効果モデルに基づき、各因子の平均差とその 95%信頼区間、四分位範囲による予測平均差とその信頼区間を表 5 に示す。TcMEP 振幅の中央値 3.25mV と比較すると予測平均差は小さかった。

表 5. TcMEP 振幅 (mV) のランダム切片を用いた混合効果モデルに基づく各因子の平均差と 95%信頼区間および四分位範囲による予測平均差とその信頼区間

	平均差[95%信頼区間]	予測平均差[95%信頼区間*]
短母指外転筋 (n=1412)		
平均動脈圧 (mmHg)	0.004[-0.005, 0.012]	0.036[-0.049, 0.121]
Bispectral index	0.003[-0.007, 0.014]	0.033[-0.070, 0.136]
推定プロポフォル血中濃度 (μg/mL)	-0.217[-0.501, 0.068]	-0.198[-0.456, 0.062]
中枢温 (°C)	-0.140[-0.432, 0.150]	-0.084[-0.259, 0.090]
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	0.122[-0.027, 0.269]	**
連続刺激数 (times)	0.035[-0.039, 0.108]	0.105[-0.117, 0.325]
刺激強度 (×10 mA)	-0.076[-0.171, 0.019]	-0.153[-0.343, 0.039]
手術経過時間 (min)	0.000[-0.001, 0.002]	0.050[-0.095, 0.197]
前脛骨筋 (n=1412)		
平均動脈圧 (mmHg)	-0.005[-0.012, 0.002]	-0.054[-0.124, 0.016]
Bispectral index	0.003[-0.006, 0.012]	0.030[-0.055, 0.115]
推定プロポフォル血中濃度 (μg/mL)	-0.031[-0.258, 0.217]	-0.028[-0.259, 0.198]
中枢温 (°C)	0.185[-0.057, 0.431]	0.111[-0.034, 0.258]
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	0.080[-0.042, 0.204]	**
連続刺激数 (times)	-0.074[-0.138, -0.012]	-0.223[-0.413, -0.036]
刺激強度 (×10 mA)	-0.044[-0.128, 0.038]	-0.088[-0.256, 0.077]
手術経過時間 (min)	-0.001[-0.002, 0.001]	-0.055[-0.176, 0.066]
母趾外転筋 (n=1412)		
平均動脈圧 (mmHg)	-0.003[-0.011, 0.004]	-0.035[-0.107, 0.037]
Bispectral index	0.005[-0.004, 0.013]	0.045[-0.043, 0.133]
推定プロポフォル血中濃度 (μg/mL)	-0.036[-0.289, 0.216]	-0.033[-0.263, 0.196]
中枢温 (°C)	0.118[-0.132, 0.370]	0.071[-0.079, 0.222]
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	-0.082[-0.208, 0.044]	**
連続刺激数 (times)	-0.034[-0.099, 0.031]	-0.103[-0.297, 0.092]
刺激強度 (×10 mA)	0.126[0.040, 0.210]	0.251[0.080, 0.420]
手術経過時間 (min)	-0.001[-0.003, -0.000]	-0.137[-0.262, -0.013]

*各因子の四分位範囲による予測平均差の信頼区間

**データは解析に適さなかった

⑥ 術中および術後合併症

術中に下肢 TcMEP 振幅の危機的低下を示した患者はいなかった。術後下肢運動麻痺や術中術後の痙攣様発作や口内咬傷を認めた患者もいなかった。

4. 考察

本研究は STS-INP による TcMEP 計測を用いた思春期脊柱側弯症の初回矯正手術で各周術期因子の TcMEP 振幅に与える影響を評価した。TcMEP 振幅の中央値 3.25mV に対して、予測された各周術期因子の与える変化は軽微であり、これらの変化が TcMEP 振幅に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。この結果は先行研究とは異なるものであり、STS-INP を用いたことで波形が安定化し、周術期因子の影響を減じたと考えた。さらに、STS-INP を使用して TcMEP を評価する際に、発作や咬傷などの有害事象は観察されなかった。

特発性側弯症患者における術中 TcMEP の変化は、平均感度 91% (95%CI 34 – 100%)、特異度 96% (95%CI 92 – 98%) で新しい神経障害を検出できるとされる (Thirumala et al, 2017)。多くの研究では約 50%以上の TcMEP 振幅低下を危機的低下と定義し神経損傷を疑っている (Liu et al, 2017; Schwartz et al, 2007)。TcMEP 振幅は、手術操作に伴う神経損傷以外に、血圧、体温、鎮静度の深さ、酸素化、全身麻酔薬の種類や投与量、手術開始からの経過時間など様々な要因に影響を受けることが知られている (Macdonald et al, 2013)。TcMEP 測定のための術中平均動脈圧、脳血流の自動調節が起こるとされる 50 – 150mmHg が望ましいとされている (Sahinovic et al, 2021)。しかし、脊髄血流が十分に確保される mABP は未だ不明である (Sahinovic et al, 2021)。小児脊椎手術において術中に TcMEP 波形が消失した患者において、mABP を平均 68mmHg から 86mmHg に上昇させると TcMEP 振幅がベースラインまで回復したという報告があり、TcMEP 振幅の重大な低下に対する初期対応として平均血圧を 85mmHg 以上に維持することを勧めている (Yang et al, 2018)。本研究においては mABP の中央値は 55mmHg と低いが、四分位範囲内の TcMEP 振幅変化量は臨床的に有意な低下とは言えないようであった。

深い麻酔深度は TcMEP 振幅を減少させる (Macdonald et al, 2013)。プロポフォール投与下で意識下開頭手術を受けた患者 28 名を対象に、865 回の大脳皮質直接刺激による MEP 刺激を用いて BIS 値と MEP 振幅の関係を調査した報告では、BIS 値と MEP 振幅の相関係数は 0.541 であり、MEP 振幅は麻酔深度と有意な相関があったと報告されている (Ohtaki et al, 2017)。しかし、この研究では我々の研究とは異なる刺激方法 (皮質直接刺激) を用いているため、単純な比較は困難である。これまで、脊髄手術において BIS と TcMEP 振幅の関連は評価されていない。本研究では、BIS の変化は TcMEP 振幅の臨床的に有意な変化をもたらさなかった。プロポフォールは、血中濃度依存的に TcMEP 振幅を減少させることが報告されている (Kalkman et al, 1992; Nathan et al, 2003)。我々の研究では、プロポフォール予測血中濃度の四分位範囲では 263–456 μ V の TcMEP 振幅低下が予測された。これまでの報告 (Acharya et al, 2017; Lo et al, 2018; Neira et al, 2016; Ushio et al, 2018) では連続刺激数は全患

者一定で、目標 TcMEP 振幅を 0.02～0.20 mV に設定していた。本研究では最も低い振幅を記録した母趾外転筋でも 1.96 mV[IQR: 1.39, 2.70 mV]であり、過去の研究で測定された TcMEP 振幅より大きかった。このように、STS-INP を用いて測定した TcMEP は従来法と比べて高振幅であったため、血中プロポフォール濃度は従来法と比較して臨床的に神経損傷が疑われるような TcMEP 振幅低下をもたらさなかったと思われる。

高度低体温は TcMEP の消失を引き起こすことが知られている (Kawaguchi et al, 2020; Sahinovic et al, 2021)。低体温や循環停止を伴う心臓血管外科手術における体温と TcMEP 振幅の関係を調べた報告は複数あり、34–35°C で TcMEP が回復することが報告されている (Kanemaru et al, 2018; Shinzawa et al, 2012)。また、動物実験で連続刺激を用いた場合、中枢温 28°C まで TcMEP 振幅は変化しなかったという報告がある (Sakamoto et al, 2003)。TcMEP 振幅は、高度低体温でない限り変化しないと思われ、本研究で測定した体温の範囲ではその影響は軽微であったと考えられる。また、TcMEP の測定開始からの時間経過とともに TcMEP 振幅が減少する anesthetic fade 現象 (Macdonald et al, 2013) が TcMEP 振幅減少の偽陽性を引き起こす可能性も指摘されている (Ushirozako et al, 2019)。Anesthetic fade 現象の原因は明らかではないが、本研究の結果は STS-INP を用いた TcMEP に対する影響は小さいことを示唆している。以上の結果から、TcMEP 振幅には術中の交絡因子が多数存在するものの、上記のように STS-INP は TcEP 振幅を正確に評価できる可能性があると思われる。

一般に、成人では 4 – 6 回の連続刺激で TcMEP の測定が行われる (Kawaguchi et al, 2020)。米国神経生理学モニタリング学会によるポジションステートメントでは、MEP を誘発するためには少なくとも 3 回の連続刺激が必要であるとしている (Macdonald et al, 2013)。しかし、小児では中枢神経系が未熟なため、安定した TcMEP 振幅を得るにはより多くの連続刺激が必要であると考えられている (Kawaguchi et al, 2020; Lieberman et al, 2006; Macdonald et al, 2013)。側弯症手術に関連する先行研究 (Ando et al, 2019; Kundnani et al, 2010; Neira et al, 2016; Pastorelli et al, 2011; Ushirozako et al, 2019) では、連続刺激数を 5–7 回の一定値として測定しており、本研究での連続刺激数中央値 13 回よりも少なかった。前述の通り本研究で計測された TcMEP 振幅は過去の報告よりも高く、各症例で最大 TcMEP 振幅が得られるように連続刺激数を設定することは、特に神経学的発達途上にある小児症例において、全身麻酔時の生理的・薬理的・時間的要因の影響を排除でき、安定かつ正確な TcMEP 振幅が得られ臨床的に有用であると考えられる。

TcMEP 測定に伴う痙攣発作の発生率は 0.03–0.8%と報告されている (Kawaguchi et al, 2020; MacDonald, 2002; Macdonald et al, 2013)。18,862 名の脊椎手術を受け

た患者を対象とした後方視的研究では術中 TcMEP 測定による痙攣発作は認めなかったと報告されている (Schwartz et al, 2011)。本研究でも痙攣発作は認めなかった。STS-INP を用いた TcMEP 測定が周術期の痙攣発作発症リスクを高める可能性は低いものとする。TcMEP の合併症として咬傷がよく知られている。17,273 例の後ろ向き研究では、患者の 0.63% に咬傷が発生したことが報告されている (Tamkus and Rice, 2012)。また別の 186 人の患者の後ろ向き研究では、患者の 6.5% に咬傷が発生し、TcMEP 刺激中の激しい体動を咬傷の危険因子として挙げている (Yata et al, 2018)。また、同調査では、刺激強度やテタニック刺激などの刺激方法による咬傷リスクの差はないと報告されている (Yata et al, 2018)。本研究では、50 名の患者において咬傷は発生しておらず、STS-INP を用いた TcMEP 測定の咬傷発生率は従来法に比べて高くはないようである。

本研究は小児側弯症手術中の TcMEP 測定に関する貴重な知見を提供するものであり、STS-INP を用いた TcMEP 測定を報告した初の前向き多変量解析研究である。STS-INP 法を用いる限り、周術期因子が TcMEP 振幅に影響を与えないと思われる。しかしながら、この研究にはいくつかの限界点がある。まず、本研究では、術後 NND を有する患者がいなかったため、STS-INP を用いて測定した TcMEP が神経損傷を早期に検出できるかどうかを確認することができなかった。したがって、今後 STS-INP を用いた TcMEPs の臨床的有用性を評価する必要がある。第二に、本研究では低頻度刺激について検討していないため、高頻度刺激の低頻度刺激に対する優劣は不明である。第三にプロポフォール血中濃度は計算式を用いて予測されたものであり、実際の濃度とは異なっていた可能性がある。第四に、下肢の TcMEP 振幅が手術操作の影響を受けた可能性を完全に排除することはできない。しかし、術後に NND を呈した患者がいなかったことから、本研究では手術操作に伴う TcMEP 振幅の低下はなく、下肢から得られたパラメータは信頼できるものであったと考えられる。最後に、筋弛緩作用の残存を筋弛緩モニターを用いて確認していなかった点が挙げられる。しかし、最後の筋弛緩剤投与から十分な時間 (少なくとも 78 分) が経過しており、同じ条件下で異なる時間間隔で複数回の TcMEP 刺激を行っても TcMEP 振幅が有意に変化しなかったことから、筋弛緩効果の残存の可能性は十分低いと考えている。

第一章の結語として、小児患者において安定した TcMEP 振幅を得るには、より多くの連続刺激数が必要になる可能性があるため、脊柱側弯症の初回手術中に STS-INP を使用して TcMEP を評価した。各周術期因子の与える予測変化は、実際の TcMEP 振幅に対して十分小さかったことから、これらの変化は TcMEP 振幅に臨床的な影響を与えないことが示唆された。思春期脊柱側弯症手術中に STS-INP を使用することで周術期因子の影響を受けることなく、安全に正確な TcMEP 振幅を測定できる可能性がある。

第二章 小児期脊柱側弯症手術における出血量へ影響を与える因子の検討

1. 緒言

小児脊柱側弯症の手術は、しばしば術中の多量の出血を伴う。過剰な出血は、術野を不明瞭にするだけでなく、患者の輸血負担を増加させる。

小児期脊柱側弯症の術中出血に影響を及ぼす可能性のある因子として、術中平均血圧や矯正椎体数などの周術期因子が報告されている (Ialenti et al, 2013; Verma et al, 2013)。しかし、術中出血に影響を与える危険要因に関して多変量解析を用いて総合的に分析した前向き研究はこれまで報告されておらず、危険要因に関しての前向き研究は、我々の知る限り、30 年程前の単変量解析を用いたもの (Guay et al, 1994) のみであり、その他は後ろ向き研究ばかりである (Jia et al, 2017; Verma et al, 2013; Yu et al, 2013)。

一方、これまで整形外科手術において術中の低血圧麻酔によって出血量を制御する試みは以前から数多く報告されており (Malcolm-Smith and McMaster, 1983; Paul et al, 2007)、現在でも側弯症手術において日常的に用いられている方法である。しかし、近年の側弯症の出血量と術中血圧との研究においては、執刀開始時の血圧との関連を指摘しているのみであり (Ialenti et al, 2013; Verma et al, 2013)、術中の血圧と出血量の関係に言及した論文は見当たらない。さらに、側弯症を含めた脊椎手術における術中低血圧に伴う合併症を懸念する報告も散見される (Dutton, 2004; Jiang et al, 2017; Nuttall et al, 2000)。

このように、側弯症手術における術中多量出血の危険因子は現在でも不明のままであり、脊柱側弯症手術を受ける患者において出血に影響を与える要因を特定する更なる研究の必要性は大きいと思われる (Jia et al, 2017)。そこで、この研究の目的は、小児期脊柱側弯症に対して脊椎固定術を受ける患者における術中出血に影響を与える危険因子を、術中の血圧変化などを含めた前向き観察研究で多変量解析を用いて検討することである。

2. 方法

本研究は前向き観察研究である。北海道大学病院自主生命・医学系研究倫理審査委員会の承認を取得し(No. 018-0416)、患者登録前に UMIN 臨床研究レジストリに登録した(UMIN000036789)。書面を用いて患者本人と患者保護者に説明と同意取得を行った。本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号、令和 3 年 6 月 30 日廃止)に準拠した。

患者選定

研究対象者は北海道大学病院手術室で初回の脊柱側弯症後方固定手術を受ける 10 歳以上 20 歳未満の患者とし、脊柱側弯症に対する手術歴のある患者、米国麻酔科学会による ASA-PS(American society of anesthesiologists - physical status)3 度以上の患者は除外とした。

サンプルサイズ設定

研究期間は 2019 年 7 月から 2022 年 8 月までの 38 ヶ月とし、2018 年の脊柱側弯症初回手術症例が 30 例であったことを根拠として、38 ヶ月間の研究期間内に実現可能な症例数として 100 例を設定した。

全身麻酔と術中モニタリング

前投薬は行わなかった。手術室入室後に心電図、非観血的血圧測定、経皮的動脈血酸素飽和度モニターを装着した。全身麻酔導入はプロポフォール急速静注もしくはセボフルランによる緩徐導入とし、フェンタニルとレミフェンタニルを併用し、ロクロニウムによる筋弛緩を得た後に気管挿管を実施した。人工呼吸は一回換気量を 6-8 mL/kg とし、呼吸回数は呼気終末二酸化炭素分圧が 35-40 mmHg となるように調節した。橈骨動脈に動脈圧ラインを確保し、観血的動脈圧測定を開始した。全身麻酔の維持は全症例で持続プロポフォール、レミフェンタニル 0.05-0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 、及びフェンタニル簡欠投与を用いた全静脈麻酔をおこなった。プロポフォール投与速度は BIS 値が 40-60 となるように適宜調節した。術中血圧のコントロールは各担当麻酔科医師の裁量で行なった。また、ニトログリセリンやニカルジピンの使用も、各担当麻酔科医師の裁量で行なった。挿管時以後は、筋弛緩薬は使用しなかった。術中の中枢温として、膀胱温を連続測定して 36.0-37.0 $^{\circ}\text{C}$ を目標に適宜患者体表を加温した。全症例で神経学的合併症の早期発見を目的に、運動誘発電位および体性感覚誘発電位の測定を行った。手術終了後、プロポフォールとレミフェンタニルの投与を終了し、患者の覚醒と自発呼吸再開を確認して抜管した。手術は同一チームの医師が担当した。

術中出血量の計測

術中の推定出血量は看護師によるガーゼカウントによる報告とサクシヨンボトルの目視による血液量を合計して推定した。術前に計測した身長および体重から推定血液量を算出した。さらに体格と1椎体あたりの出血量を加味する目的で、体重と矯正椎体数で標準化した出血量を標準化推定出血量(normalized estimated blood loss, NBL)として予想出血量(mL)/患者体重(kg)/矯正椎体数(number of fused vertebrae, nfv)(mL/kg/nfv)と計算し求めた(Jain et al, 2012)。

データ収集

術中計測した平均動脈血圧、脈拍数、中枢温は自動麻酔記録装置により1分間隔で記録された値を抽出し、執刀開始から手術終了までの平均値を検討に用いた。また、手術時間や麻酔時間、術中バランスは術後麻酔記録から抽出した。推定血液量の算出は nadlar の式に基づいた(Nadler et al, 1962)。

貧血の定義

先行研究に従い、男性は10歳以上12歳未満でヘマトクリット値<36%、12歳以上でヘマトクリット値<38%、女性はヘマトクリット値<36%を貧血と定義した(Elsamadicy et al, 2021)。

統計解析

連続変数の評価には中央値と四分位範囲、カテゴリ変数は実数と割合(%)で表記した。NBLが全体の70%タイル以上であったものを多量出血、それ未満であったものを標準出血と定義した。3つのモデルを作成し多変量ロジスティック解析を行った。先行研究からBody mass index(BMI)(Jia et al, 2017; Meert et al, 2002)、貧血の有無(Fontanals et al, 2019; Koerner et al, 2014)、術前Cobb角(Yu et al, 2013)、術前後弯(Ialenti et al, 2013)、Risser sign(Li et al, 2015)、手術時間(Gozubuyuk et al, 2022; Ialenti et al, 2013; Kaushal et al, 2020)、矯正椎体数(Cristante et al, 2014; Meert et al, 2002; Yoshihara and Yoneoka, 2014; Yu et al, 2013)を3つのモデル共通の説明変数として選定した。加えて、モデル#1には術中平均血圧の平均値(Ialenti et al, 2013; Lin et al, 2017; Yang et al, 2018)、モデル#2には執刀時の平均血圧(Ialenti et al, 2013; Verma et al, 2013)、モデル#3には術中平均血圧および執刀時平均血圧を説明変数として加え、各説明変数の多量出血の調整済みオッズ比を検討した。データの要約および統計解析はR(The R version 4.2.2: Language and environment for

statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria at <https://www.R-project.org/>))を用いて行った。

3. 結果

患者選定

研究期間内に小児期脊柱側弯症の初回後方矯正手術は 75 例実施された。そのうち、麻酔プロトコル逸脱の 2 例（プロポフォールアレルギー、BIS 計測不備）および研究者不在のため同意書を取得できなかった 1 例を除く 72 例が解析対象となった。

患者背景

患者背景を表6に示す。年齢の中央値は 14 歳 [IQR: 13, 16 歳] で女性が多かった (86%)。側弯症の病型は特発性が 81% と最も多く、次いで症候性 (11%)、先天性 (8.3%) の順に多かった。術前の主 Cobb 角の中央値は 55 ° [IQR: 48, 63 °]、ベンディング Cobb 角の中央値は 18 ° [IQR: 11, 30 °] であり、ベンディング矯正率の中央値は 68% [IQR: 51, 79%]、後弯の角度の中央値は 14 ° [IQR: 9, 21 °] であった。ヘマトクリット値の中央値は 36.9% [IQR: 35.6, 39.1%] で、貧血を合併していた患者は 30 名 (42%) であった。

多量出血群では BMI が低く、症候性側弯症が多い傾向があった。術中輸液輸血総投与量や水分出納は多量出血群で多い傾向があり、同種血輸血を行ったのは多量出血群の 2 症例のみであった。

表 6. 患者背景

	全患者 (n=72)	標準出血 (n = 50)	多量出血 (n = 22)
術前因子			
年齢 (歳)	14(13, 16)	14(13, 17)	14(12, 16)
性別 女性 / 男性	62(86%)/10(14%)	44(88%)/ 6(12%)	18(82%)/4(18%)
身長 (m)	1.56(1.53, 1.62)	1.56(1.53, 1.60)	1.58(1.52, 1.66)
体重 (kg)	47(42, 52)	48(42, 52)	46(40, 48)
Body mass index (kg/m ²)	18.83(17.29, 21.30)	19.30(17.56, 21.41)	17.60(16.46, 19.95)
体表面積 (m ²)	1.40(1.30, 1.48)	1.40(1.31, 1.47)	1.39(1.28, 1.48)
ASA-PS 1 / 2	57(79%)/15(21%)	41(82%)/9(18%)	16(73%)/ 6(27%)
合併症			
なし	53(74%)	38(76%)	15(68%)
キアリ奇形	3(4.2%)	2(4.0%)	1(4.5%)
マルファン症候群	3(4.2%)	0(0%)	3(14%)
気管支喘息	2(2.8%)	2(4.0%)	0(0%)
うつ病	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
Apert 症候群	1(1.4%)	0(0%)	1(4.5%)
Brachio-oto-renal 症候群	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
自閉症	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
腎障害	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
川崎病	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
多発性骨軟骨腫	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)

注意欠陥多動性障害	1(1.4%)	0(0%)	1(4.5%)
発達障害	1(1.4%)	0(0%)	1(4.5%)
片頭痛	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
大動脈縮窄症術後	1(1.4%)	1(2.0%)	0(0%)
推定血液量* (mL)	3,102(2,835, 3,517)	3,102(2,860, 3,508)	3,088(2,835, 3,572)
入院時バイタルサイン			
脈拍 (pulse/minutes)	84(75, 93)	82(74, 90)	87(78, 98)
収縮期血圧 (mmHg)	108(99, 114)	107(99, 115)	108(99, 113)
拡張期血圧 (mmHg)	63(58, 69)	62(57, 68)	66(59, 70)
平均血圧 (mmHg)	78(72, 83)	77(72, 83)	79(75, 83)
診断			
特発性側弯症	58(81%)	44(88%)	14(64%)
先天性側弯症	6(8.3%)	4(8.0%)	2(9.1%)
症候性側弯症	8(11%)	2(4.0%)	6(27%)
術前レントゲン診断			
Cobb 角 (°)	55(48, 63)	54(47, 61)	57(51, 64)
Bending Cobb 角 (°)	18(11, 30)	18(8, 28)	18(12, 34)
Flexibility (%)	68(51, 79)	67(51, 84)	70(45, 76)
後弯角 (°)	14(9, 21)	16(9, 21)	14(6, 19)
Risser sign			
0	8(11%)	2(4.0%)	6(27%)
1	2(2.8%)	1(2.0%)	1(4.5%)
2	5(6.9%)	5(10%)	0(0%)
3	6(8.3%)	3(6.0%)	3(14%)
4	36(50%)	29(58%)	7(32%)
5	15(21%)	10(20%)	5(23%)
術前血液検査			
ヘモグロビン (g/dL)	12.10(11.57, 12.83)	12.15(11.60, 12.97)	11.95(11.53, 12.57)
ヘマトクリット (%)	36.9(35.6, 39.1)	37.3(35.7, 39.8)	36.6(35.5, 37.0)
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	269(246, 306)	269(240, 305)	274(248, 326)
PT-INR	1.04(0.99, 1.08)	1.03(0.99, 1.08)	1.04(0.98, 1.07)
APTT (秒)	32.8(31.1, 34.6)	32.8(31.2, 34.5)	33.0(31.1, 34.9)
貧血	30(42%)	19(38%)	11(50%)

表中データは連続変数を中央値[四分位範囲]、カテゴリー変数を人数(%)で表記した。

ASA-PS, American Society of Anesthesiologists - Performance Status;

PT-INR, Prothrombin time-international normalized ratio; APTT, Activated partial thromboplastin time;

NBL, normalized blood loss

*推定血液量は Nadlar の式(Nadler et al, 1962)を用いて算出した。

術中・術後データ

術中および術後データを表7に示す。手術時間の中央値は 252 分 [IQR: 204, 290 分]で、矯正椎体数の中央値は 10 [IQR: 8, 11]で全ての椎間で関節切除を行い、全ての症例で骨切り術を併用した。手術時間や固定椎体数は多量出血群で多い傾向があった。推定出血量の中央値は 572 mL [IQR: 340, 884 mL]であり、NBL の中央値は 22 mL/kg/nfv [IQR: 16, 31 mL/kg/nfv]であった。また、NBL の 70% tile は 27.36 mL/kg/nfv であった(図 7)。

術中に降圧薬を用いた症例は 58 症例(80.6%)であった。術中平均血圧平均値の中央値は 60 mmHg [IQR: 55, 64 mmHg]、執刀時の平均血圧の中央値は 60 mmHg [IQR: 56, 70 mmHg]であった。同種血輸血および貯血自己血、術中回収式自己血を含む輸血投与がなされたのは 50 例(69%)であったが、同種血輸血を行なったのは 2 例 (2.8%)のみであった。全ての症例で術中運動誘発電位および感覚誘発電位の低下はなかった。

表 7. 術中・術後データ

術中情報	全患者 (n=72)	標準出血 (n = 50)	多量出血 (n = 22)
手術時間 (分)	252 (204, 290)	228 (183, 279)	295 (248, 375)
麻酔時間 (分)	352 (302, 404)	330 (282, 378)	412 (350, 497)
Outputs			
推定出血量* (mL)	572 (340, 884)	408 (278, 601)	1,185 (897, 1,650)
NBL (mL/kg/nfv)	22 (16, 31)	18 (13, 23)	39 (32, 46)
NBL per hour (mL/kg/nfv/hour)	5.47 (4.12, 7.19)	4.72 (3.97, 5.70)	7.69 (7.10, 8.15)
尿量 (mL)	565 (348, 962)	550 (328, 1,000)	660 (375, 852)
Inputs			
総輸液・輸血量 (mL)	2,895 (2,125, 3,855)	2,360 (1,905, 3,160)	4,165 (3,017, 4,912)
晶質液 (mL)	2,275 (1,790, 2,900)	2,150 (1,525, 2,775)	2,725 (2,288, 3,250)
膠質液 (mL)	0 (0, 500)	0 (0, 275)	0 (0, 925)
総輸血量 (mL)	300 (0, 622)	190 (0, 322)	838 (600, 998)
同種血輸血量 (mL)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
貯血式自己血輸血量 (mL)	295 (0, 600)	125 (0, 322)	695 (460, 888)
回収式自己血輸血量 (mL)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 345)
輸血実施	50 (69%)	30 (60%)	20 (91%)
同種血輸血実施	2 (2.8%)	0 (0%)	2 (9.1%)
水分出納 (mL)	1,464 (1,048, 2,120)	1,290 (935, 1,908)	2,200 (1,362, 2,704)
使用降圧薬			
ニトログリセリン	45 (62%)	35 (70%)	10 (45%)
ニカルジピン	4 (5.6%)	2 (4.0%)	2 (9.1%)
ニトログリセリン・ニカルジピン併用	9 (12%)	6 (12%)	3 (14%)
使用なし	14 (19%)	7 (14%)	7 (32%)

手術内容

矯正椎体数	10 (8, 11)	9 (7, 10)	12 (11, 13)
椎間関節切除数	9 (7, 10)	8 (6, 9)	11 (10, 12)
バイタルサイン			
収縮期血圧 (mmHg)	92 (86, 97)	94 (86, 101)	88 (83, 92)
拡張期血圧 (mmHg)	49 (45, 54)	50 (47, 54)	45 (43, 52)
平均血圧 (mmHg)	60 (55, 64)	61 (58, 65)	57 (53, 63)
執刀時の平均血圧 (mmHg)	60 (56, 70)	60 (54, 74)	63 (58, 68)
脈拍数 (pulse/minutes)	73 (67, 83)	71 (65, 80)	80 (72, 88)
膀胱温 (°C)	36.57 (36.36, 36.79)	36.57 (36.28, 36.74)	36.60 (36.46, 36.85)

術後情報

術後レントゲン診断

Cobb 角 (°)	12 (8, 17)	12 (6, 17)	12 (9, 18)
矯正率* (%)	75 (69, 86)	76 (69, 88)	75 (68, 84)
後弯角 (°)	28 (26, 31)	28 (26, 31)	28 (24, 29)

表中データは連続変数を中央値[四分位範囲]、カテゴリー変数を人数(%)で表記した。

NBL, normalized blood loss; nfv, number of fused vertebrae

*矯正率は $\frac{\text{術前Cobb角} - \text{術後Cobb角}}{\text{術前Cobb角}} \times 100$ の式を用いて算出した。

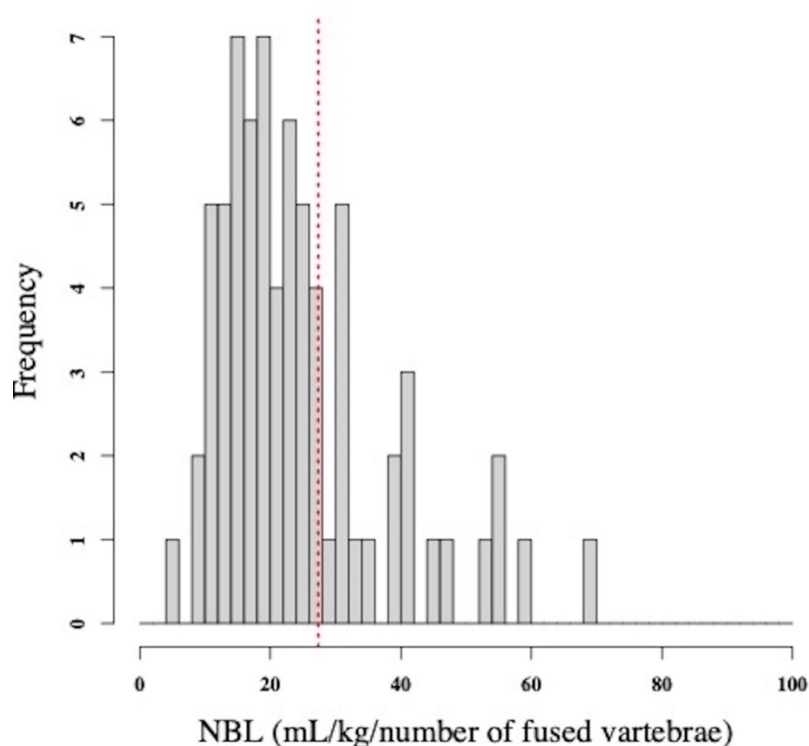


図 7. 標準化出血量分布のヒストグラム

全体における NBL の 70% tile 値は 27.36 mL/kg/number of fused vertebrae であった(点線)。

NBL, normalized blood loss

術中出血に関連する因子について

各周術期因子の多量出血オッズ比を検討するため、ロジスティック回帰分析を行った(表8)。3つのモデルにおいて共通して多量出血と関連があると推定されたのは低BMI、術前貧血、長時間手術であった。執刀時の血圧は出血には影響を与えないようであった。また、点推定値および信頼区間から平均血圧 55–64mmHg の間においては高い術中血圧は少ない出血量と関連がある可能性が示された。

表 8. 多量出血に対する周術期因子の多変量ロジスティック解析

	Model #1 OR [95% CI]	Model #2 OR [95% CI]	Model #3 OR [95% CI]
術中血圧			
平均血圧 (10 mmHg 毎)	0.24 [0.05, 1.08]	-	0.08[0.01, 0.69]
執刀時平均血圧 (10 mmHg 毎)	-	1.26 [0.65, 2.45]	2.43[0.88, 6.72]
個人因子			
Body mass index (5 kg/m ² 毎)	0.16[0.03, 0.92]	0.11[0.02, 0.73]	0.12[0.02, 0.83]
術前検査			
貧血なし	0.15[0.03, 0.84]	0.13[0.02, 0.83]	0.13[0.02, 0.85]
術前画像所見			
主 Cobb 角>60 degrees	0.31[0.05, 1.92]	0.34[0.06, 1.96]	0.22[0.03, 1.70]
後弯角度>20 degrees	0.46[0.07, 2.92]	0.44[0.08, 2.44]	0.42[0.06, 2.93]
Risser sign≥ 4	0.33[0.02, 4.51]	0.55[0.06, 4.81]	0.14[0.01, 3.22]
術中因子			
手術時間 (30 分 毎)	2.21[1.06, 4.64]	2.48[1.21, 5.12]	2.38[1.04, 5.42]
矯正椎体数	1.72[0.99, 2.99]	1.62[0.97, 2.71]	1.69[0.96, 2.97]

多量出血は標準化推定出血量が全体の 70%tile を超えたものと定義した。

OR, odds ratio; CI, confidence interval

4. 考察

今回の検討は小児期脊柱側弯症手術時の出血に関連する因子を検討した初めての多変量解析を用いた前向き試験である。本研究では、小児期脊柱側弯症手術中の多量出血に関連する周術期因子として、貧血、低 BMI、長時間手術が挙げられた。今回の多変量解析の結果、執刀時の平均血圧が出血量に与える影響は軽微であると思われた。

これまで術前の貧血と同種血輸血の関連性に関しては、後ろ向き研究でも度々報告されている (Elsamadicy et al, 2021; Fontanals et al, 2019; Koerner et al, 2014; Switzer et al, 2020)。思春期特発性側弯症 111 名を対象とした後方視的観察研究では、術前の貧血は同種血輸血の可能性に大きく関与するという報告がなされている (Koerner et al, 2014)。思春期特発性側弯症 4929 症例を対象とした後ろ向きコホート研究では、術前貧血は周術期における輸血量の増加の危険因子である可能性を指摘している (Elsamadicy et al, 2021)。脊椎手術を受けた小児患者 9,095 名を対象とした後向き研究では、術前貧血が赤血球輸血のリスクと関連があると報告されている (Fontanals et al, 2019)。術前貧血のある症例においては術中出血や術中細胞外液投与による希釈に伴う貧血の進行によって、ヘモグロビン値やヘマトクリット値が麻酔科医の輸血閾値を上回りやすいと予想され、同種血輸血の可能性が上昇するという結果は受け入れやすい。しかしながら、本研究においては血小板数、APTT や PT という凝固機能がほぼ正常の患者群にも関わらず、貧血が輸血リスクではなく術中多量出血のリスク因子として抽出されたことは非常に興味深い。近年、乳房再建術 257 例での前向き観察研究で、ヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の術前貧血と術後ドレーン排液量増加の関連性が指摘されている (Flores et al, 2022)。一方、古くから重症貧血と出血時間の延長を指摘する報告はなされてきた (Fernandez et al, 1985; Hellem et al, 1961)。近年、赤血球が止血機能で担う重要な役割に関してさまざまな報告がなされてきており (Litvinov and Weisel, 2017; Weisel and Litvinov, 2019)、再度注目が集まっている。多量出血が予想される手術症例において、術前貧血のコントロールが術中出血量抑制や周術期輸血制限に寄与する可能性について検討が望まれる。

過去のデータベースを用いた研究で、思春期特発性側弯症手術を受けた患者において、低体重と多量出血とが有意な関連性があったと報告されている (Jain et al, 2015)。また、既出の後ろ向きの報告でも、低 BMI が多量出血のリスクとなる可能性について言及している (Jia et al, 2017)。また、症候性側弯症で術中出血量や同種血輸血量が多くなるという報告は散見されている (Cristante et al, 2014; Jia et al, 2017; Meert et al, 2002)。症候性側弯症患者をはじめとする低体重児は、栄養状態が悪く骨組織が脆弱なため直接的または間接的に出血量が多くなる可能性が指摘されてい

る (Jain et al, 2015)。しかしながら、思春期の鉄欠乏性貧血は肥満と関連があるという報告 (Bagni et al, 2013; Eftekhari et al, 2009) があることから、貧血および低 BMI、そして多量出血の因果関係は依然として不明であり、議論が続けられるべきであろう。

出血量と手術時間の関連性は過去にも報告されている (Guay et al, 1994)。多量出血のコントロールに時間を要すれば手術時間も長くなると思われる。本研究は体重 1 kg あたり矯正椎体数あたりの出血量として NBL を用いた。このことから、今回の結果は手術時間が長くなると一椎体あたりの出血量が増加することを示唆しているものと思われる。加えて1時間あたりの NBL は多量出血群で多いことから、手術時間が長くなれば単位時間あたりの出血量も多くなることが予想される。これらは出血量が多くなると血小板や凝固因子が消費され、術中細胞外液輸液による血液希釈も加わって更に出血量が多くなるという悪循環がもたらした結果であると考察した。

古くから脊柱側弯症後方固定術の出血量制御に関して低血圧管理の有効性は報告されてきた (Dutton, 2004; Kuklo et al, 2003; Malcolm-Smith and McMaster, 1983; Nuttall et al, 2000; Paul et al, 2007)。現在も多くの脊椎手術において出血量制限を目的とした術中低血圧管理が用いられており (Gibson, 2004)、平均血圧を 70 mmHg 以下とする低血圧管理が有用であるとの報告がある (Gibson, 2004; Mooney et al, 2002)。さらに、最近では執刀時の平均血圧が術中出血量に関連するという報告もある (Ialenti et al, 2013; Verma et al, 2013)。しかし、同時に脊椎手術に対する低血圧管理に否定的な報告も散見されており、多くの手術で術中血圧の低下が臓器虚血のリスクと関連することが報告されている (Gregory et al, 2021; Salmasi et al, 2017; Wesselink et al, 2018)。また、心筋虚血や腎障害、失明などへの懸念も示されている (Kuklo et al, 2003)。小児脊柱側弯症矯正手術に対する麻酔に関する総説で、術中低血圧管理は脊髄灌流が減少するため神経障害のリスクが増加する可能性を指摘している (Gibson, 2004)。また、452 例の小児脊椎手術を前向きに検討した研究では、術中神経モニタリング波形が消失した場合は平均血圧を 85mmHg 以上に上げることだけで 20% の症例で波形が回復したと報告している (Yang et al, 2018)。本研究においては、多くの症例において過去の低血圧麻酔を有用とする報告 (Gibson, 2004; Mooney et al, 2002; Verma et al, 2013) での目標値を満たす平均血圧 60mmHg 前後の低血圧管理がなされていたが、術中神経モニタリングの波形消失は認めなかった。本研究における平均血圧の値の範囲 (中央値 60mmHg (IQR: 55–64 mmHg)) では、執刀時平均血圧も含めて、明らかな多量出血のリスク因子とはならなかったことも鑑みると、平均血圧の目標とすべき値は 60 mmHg より低値にする必要性はないのかも

しない。明確な血圧目標値の設定にあたっては、さらなる無作為化比較試験が望まれる。

本研究は思春期脊柱側弯症手術における多量出血のリスク因子を初めての多変量解析を用いて検討した前向き研究ではある。しかし、この研究の限界点として以下の点が挙げられる。1) 単施設の観察研究であり、出血量が過去の報告 (Shapiro and Sethna, 2004) と比較すると少なかった。しかし、過去の研究と比較すると症例の年齢や Cobb 角、固定椎体数など患者背景、術式には大きな差異はないように思われた (Jia et al, 2017; Li et al, 2015)。2) 研究計画段階では 100 症例のサンプルサイズを想定していたが、世界的な新型コロナウイルス感染症蔓延に伴って定期手術件数が激減したため、研究期間内に目標症例数に届かなかった。サンプルサイズが少なくすべてのリスク因子を検討できなかった可能性がある。

第二章の結語として、前向き観察研究での多変量解析において、小児期脊柱側弯症に対する初回後方矯正手術において、術前貧血、術前低 BMI、長時間手術が多量出血のリスク因子として挙げられた。術前評価の段階で介入可能な点としては術前貧血の有無に注視し、是正可能ならば是正することで術中出血量が減少する可能性があると思われた。今後、貧血の是正が出血量抑制につながるか否か介入試験の実施が望まれる。また、平均動脈圧が 55–64 mmHg の範囲では、明らかに血圧因子が出血量に与える影響はないことが示された。

総括

1. 本研究は以下の点を明らかにした

- 1) 小児期脊柱側弯症手術における STS-INP を用いた TcMEP 測定において、術中の生理学的および薬理学的交絡因子は TcMEP 振幅に明らかな影響を与えなかった。また、検査に伴う術中および術後合併症を認めなかった。
- 2) 小児期脊柱側弯症手術において、術中多量出血のリスク因子として術前貧血、低 BMI、および長時間手術が挙げられた。術中平均血圧は 55–64 mmHg の範囲内では術中多量出血のリスクとはならない可能性も示された。

2. 本研究で得られた知見の意義について

第一章では、小児期脊柱側弯症手術において当院で採用している STS-INP が TcMEP 振幅を安定化させ、術中交絡因子の影響を受けることなく安全に正確な検査を可能にする可能性が示された。この結果から、STS-INP を用いた TcMEP 計測を行うことで、TcMEP 振幅の低下から正確に手術操作に伴う神経障害を検出することができる可能性があり、ひいては術後神経障害の発生率を抑制することが可能になることが期待される。

第二章では、小児期脊柱側弯症手術において術中多量出血のリスク因子を示した。特に脊柱側弯症手術において、術前貧血が術中多量出血のリスクとなる報告はこれまでなされていない。術前貧血へのより積極的な介入が術中出血量を減少させうる可能性を示したと考える。また、現在日常的に行われている出血量抑制を目的とした術中低血圧麻酔の目標血圧値として平均血圧 55–64 mmHg の範囲では神経障害などの合併症を起こすことなく安全に施行できた。これまで多くは担当麻酔科医の裁量に任されていた術中血圧管理において、目標血圧となり得る可能性がある。

3. 今後の展望と課題

脊柱側弯症手術は小児期に受ける手術の中では手術時間も長く、侵襲度の大きい手術である。神経障害を術中早期に検知するための TcMEP 測定は麻酔薬などの影響を強く受けることが知られており、正確な検査のためには術中麻酔管理の果たす役割は大きい。より安全な手術のためには術中の体動などは避けねばならないが、より高容量の麻酔薬を投与すれば TcMEP 振幅が抑制されてしまうというジレンマが生じていた。第一章の結果から、STS-INP を用いた TcMEP 測定が麻酔薬の影響を軽減でき、より安全な麻酔管理へとつながる可能性がある

考える。しかし、今回は STS-INP と通常刺激との比較は行なっていないため、真に STS-INP が有用であるかは追加の検討が必要である。

さらに、輸血を回避することは小児期の患者においてはとても重要なことである。術前貧血が術中多量出血に関連している可能性が示されたことから、術前に介入できる因子として貧血を是正することで出血リスクが低下できるか否かについて、新たな検討が望まれる。また、術中管理において出血量を抑制するための低血圧管理は、低血圧に伴う臓器障害の可能性についても報告が出てきているが、明らかな目標値などはこれまで示されていない。本研究の結果から平均血圧 55–64 mmHg の範囲であれば術中合併症を伴うことなく出血量が抑制できる可能性が示された。しかし、術中合併症発生予防を目的としたより高い血圧で管理した際に出血量が増加するか否かは本研究では不明であるため、目標血圧に関しても追加の検討が必要である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に関してご指導とご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 麻酔・周術期医学教室の森本裕二 教授に深く御礼申し上げます。北海道大学病院整形外科教室の須藤英毅 特任教授には多大なるご助言をいただき心より感謝申し上げます。北海道大学病院臨床検査部の市川智大 臨床検査技師、越智典樹 臨床検査技師には TcMEP 測定に関して様々のご助言をいただき心より感謝申し上げます。また、研究にご協力いただきました整形外科の先生方、全ての研究にご協力いただきました麻酔科の先生方には心より感謝いたします。さらに、研究に関わる統計相談に関しまして多大なる御助言を賜りました、北海道大学大学院医学研究院 社会医学分野 医学統計学教室の横田勲 准教授に厚く御礼申し上げます。

利益相反

横田勲は、科研費、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、厚生労働科学研究費補助金、日本メジフィジックスからの研究費、ならびに中外製薬株式会社およびアストラゼネカからの講演料を得ているが、本研究との関係はない。その他の著者に利益相反はない。

引用文献

Acharya S, Palukuri N, Gupta P and Kohli M(2017) Transcranial Motor Evoked Potentials during Spinal Deformity Corrections-Safety, Efficacy, Limitations, and the Role of a Checklist. *Front Surg*, 4, 8.

Ando K, Kobayashi K, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nishida Y, Ishiguro N and Imagama S(2019) Wave Change of Intraoperative Transcranial Motor-Evoked Potentials During Corrective Fusion for Syndromic and Neuromuscular Scoliosis. *Oper Neurosurg(Hagerstown)*, 16, 53-58.

Bagni UV, Luiz RR and da Veiga GV(2013) Overweight is associated with low hemoglobin levels in adolescent girls. *Obesity Research and Clinical Practice*, 7, E218-E229.

Cristante AF, Borges PA, Barbosa AR, Letaif OB, Marcon RM and Barros Filho TE (2014) Predictive factors for perioperative blood transfusion in surgeries for correction of idiopathic, neuromuscular or congenital scoliosis. *Clinics (Sao Paulo)*, 69, 672-676.

Divecha HM, Siddique I, Breakwell LM and Millner PA(2014) Complications in spinal deformity surgery in the United Kingdom: 5-year results of the annual British Scoliosis Society National Audit of Morbidity and Mortality. *Eur Spine J*, 23, S55-60.

Dutton RP(2004) Controlled hypotension for spinal surgery. *Eur Spine J*, 13 Suppl 1, S66-71.

Eftekhari MH, Mozaffari-Khosravi H and Shidfar F(2009) The relationship between BMI and iron status in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Public Health Nutrition*, 12, 2377-2381.

Elsamadicy AA, Freedman IG, Koo AB, David WB, Havlik J, Kundishora AJ, Hong C, Sciubba DM, Kahle KT and DiLuna M(2021) Impact of Preoperative Anemia on Outcomes After Posterior Spinal Fusion for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *World Neurosurg*, 146, e214-e224.

Fehlings MG, Tator CH and Linden RD(1989) The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74, 241-259.

Fernandez F, Goudable C, Sie P, Ton-That H, Durand D, Suc JM and Boneu B(1985) Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol*, 59, 139-148.

Flores T, Jaklin FJ, Rohrbacher A, Schrogendorfer KF and Bergmeister KD(2022) Perioperative Risk Factors for Prolonged Blood Loss and Drainage Fluid Secretion after Breast Reconstruction. *J Clin Med*, 11, 808.

Fontanals M, O'Leary JD, Zaarour C, Skelton T and Faraoni D(2019) Preoperative anemia increases the risk of red blood cell transfusion and prolonged hospital length of stay in children undergoing spine arthrodesis surgery. *Transfusion*, 59, 492-499.

Gepts E, Camu F, Cockshott, ID and Douglas EJ(1987) Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 66, 1256-63.

Gibson PR(2004) Anaesthesia for correction of scoliosis in children. *Anaesth Intensive Care*, 32, 548-59.

Goldberg CJ, Moore DP, Fogarty EE and Dowling FE(2008) Scoliosis: a review. *Pediatr Surg Int*, 24, 129-144.

Gozubuyuk E, Aygun E, Basaran I, Canbolat N, Cavdaroglu B, Akgul T and Buget MI(2022) Effects of Changes in Body Temperature on Perioperative Bleeding in Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 12, 146-154.

Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, Smischney NJ, Boero IJ, Chen Q, Stevens M and Shaw AD(2021) Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 132, 1654-1665.

Greiner KA(2002) Adolescent idiopathic scoliosis: radiologic decision-making. *Am Fam Physician*, 65, 1817-1822.

Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC and Poitras B(1994) Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth*, 41, 775-781.

Haghighi SS, Keller BP, Oro JJ and Gibbs SR(1993) Motor-evoked potential changes during hypoxic hypoxia. *Surg Neurol*, 39, 399-402.

Hellem AJ, Borchgrevink CF and Ames SB(1961) The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol*, 7, 42-50.

Ialenti MN, Lonner BS, Verma K, Dean L, Valdevit A and Errico T(2013) Predicting operative blood loss during spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*, 33, 372-376.

Jain A, Njoku DB and Sponseller PD(2012) Does patient diagnosis predict blood loss during posterior spinal fusion in children? *Spine (Phila Pa 1976)*, 37, 1683-1687.

Jain A, Sponseller PD, Newton PO, Shah SA, Cahill PJ, Njoku DB, Betz RR, Samdani AF, Bastrom TP, Marks MC and Harms Study G(2015) Smaller body size increases the percentage of blood volume lost during posterior spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*, 97, 507-511.

Jia R, Li N, Xu BY, Zhang W, Gu XP and Ma ZL(2017) Incidence, influencing factors, and prognostic impact of intraoperative massive blood loss in adolescents with neuromuscular scoliosis: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6292.

Jiang X, Chen D, Lou Y and Li Z(2017) Risk factors for postoperative delirium after spine surgery in middle- and old-aged patients. *Aging Clin Exp Res*, 29, 1039-1044.

Kalkman CJ, Drummond JC, Ribberink AA, Patel PM, Sano T and Bickford RG (1992) Effects of propofol, etomidate, midazolam, and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. *Anesthesiology*, 76, 502-509.

Kanemaru E, Yoshitani K, Kato S, Tanaka Y and Ohnishi Y (2018) Reappearance of Motor-Evoked Potentials During the Rewarming Phase After Deep Hypothermic Circulatory Arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32, 709-714.

Kaushal N, Orland KJ, Schwartz AM, Wilson JM, Fletcher ND, Patel A, Menapace B, Ramirez M, Wetzel M, Devito D and Murphy J (2020) Effects of race on blood loss in spinal fusions for adolescent idiopathic scoliosis. *J Neurosurg Pediatr*, 27, 213-217.

Kawaguchi M, Iida H, Tanaka S, Fukuoka N, Hayashi H, Izumi S, Yoshitani K, and Kakinohana (2020) A practical guide for anesthetic management during intraoperative motor evoked potential monitoring. *J Anesth*, 34, 5-28.

Koerner JD, Patel A, Zhao C, Schoenberg C, Mishra A, Vives MJ and Sabharwal S (2014) Blood loss during posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39, 1479-1487.

Koumbourlis AC (2006) Scoliosis and the respiratory system. *Paediatr Respir Rev*, 7, 152-160.

Kuklo TR, Owens BD and Polly DW (2003) Perioperative blood and blood product management for spinal deformity surgery. *Spine J*, 3, 388-393.

Kundnani VK, Zhu L, Tak H and Wong H (2010) Multimodal intraoperative neuromonitoring in corrective surgery for adolescent idiopathic scoliosis: Evaluation of 354 consecutive cases. *Indian J Orthop*, 44, 64-72.

Li C, Yang M, Wang C, Wang C, Fan J, Chen Z, Wei X, Zhang G, Bai Y, Zhu X, Xie Y and Li M (2015) Preoperative factors predicting intraoperative blood loss in

female patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Medicine (Baltimore)*, 94, e359.

Lieberman JA, Lyon R, Feiner J, Diab M and Gregory GA (2006) The effect of age on motor evoked potentials in children under propofol/isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 103, 316-321.

Lin S, McKenna SJ, Yao CF, Chen YR and Chen C (2017) Effects of Hypotensive Anesthesia on Reducing Intraoperative Blood Loss, Duration of Operation, and Quality of Surgical Field During Orthognathic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oral Maxillofac Surg*, 75, 73-86.

Litvinov RI and Weisel JW (2017) Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci Ser*, 12, 176-183.

Liu Q, Wang Q, Liu H, Wu KKW and Chan TVM (2017) Warning criteria for intraoperative neurophysiologic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*, 30, 557-562.

Lo YL, Tan YE, Raman S, Teo A, Dan YF and Guo CM (2018) Systematic re-evaluation of intraoperative motor-evoked potential suppression in scoliosis surgery. *Scoliosis Spinal Disord*, 13, 12.

MacDonald DB (2002) Safety of intraoperative transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol*, 19, 416-429.

MacDonald DB, Skinner S, Shils J and Yingling C (2013) Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol*, 124, 2291-2316.

Malcolm-Smith NA and McMaster MJ (1983) The use of induced hypotension to control bleeding during posterior fusion for scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*, 65, 255-258.

Meert KL, Kannan S and Mooney JF (2002) Predictors of red cell transfusion in children and adolescents undergoing spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 27, 2137-2142.

Mooney JF, Bernstein R, Hennrikus WL and MacEwen GD(2002) Neurologic risk management in scoliosis surgery. *J Pediatr Orthop*, 22, 683-689.

Nadler SB, Hidalgo JH and Bloch T(1962) Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*, 51, 224-232.

Nassef M, Splinter W, Lidster N, Al-Kalbani A, Nashed A, Ilton S, Vanniyasingam T and Paul J(2021) Intraoperative neurophysiologic monitoring in idiopathic scoliosis surgery: a retrospective observational study of new neurologic deficits. *Can J Anaesth*, 68, 477-484.

Nathan N, Tabaraud F, Lacroix F, Moulies D, Viviani X, Lansade A, Terrier G and Feiss P(2003) Influence of propofol concentrations on multipulse transcranial motor evoked potentials. *Br J Anaesth*, 91, 493-497.

Neira VM, Ghaffari K, Bulusu S, Moroz PJ, Jarvis JG, Barrowman N and Splinter W (2016) Diagnostic Accuracy of Neuromonitoring for Identification of New Neurologic Deficits in Pediatric Spinal Fusion Surgery. *Anesth Analg*, 123, 1556-1566.

Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC, Dekutoski MB and Bryant S (2000) Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25, 596-601.

Ohtaki S, Akiyama Y, Kanno A, Noshiro S, Hayase T, Yamakage M and Mikuni N (2017) The influence of depth of anesthesia on motor evoked potential response during awake craniotomy. *J Neurosurg*, 126, 260-265.

Pastorelli F, Di Silvestre M, Plasmati R, Michelucci R, Greggi T, Morigi A, Bacchin MR, Bonarelli S, Cioni A, Vommaro F, et al (2011) The prevention of neural complications in the surgical treatment of scoliosis: the role of the neurophysiological intraoperative monitoring. *Eur Spine J*, 20, S105-14.

Paul JE, Ling E, Lalonde C and Thabane L(2007) Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 54, 799-810.

Reames DL, Smith JS, Fu KM, Polly DW, Ames CP, Berven SH, Perra JH, Glassman SD, McCarthy RE, Knapp RD, Heary R and Shaffrey CI(2011) Complications in the surgical treatment of 19,360 cases of pediatric scoliosis: a review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality database. *Spine (Phila Pa 1976)*, 36, 1484-1491.

Sahinovic MM, Gadella MC, Shils J, Dulfer SE and Drost G(2021) Anesthesia and intraoperative neurophysiological spinal cord monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*, 34, 590-596.

Sakamoto T, Kawaguchi M, Kakimoto M, Inoue S, Takahashi M and Furuya H (2003) The effect of hypothermia on myogenic motor-evoked potentials to electrical stimulation with a single pulse and a train of pulses under propofol/ketamine/fentanyl anesthesia in rabbits. *Anesth Analg*, 96, 1692-1697.

Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI and Kurz A (2017) Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*, 126, 47-65.

Scheufler KM and Zentner J(2002) Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg*, 96, 571-579.

Schwartz DM, Auerbach JD, Dormans JP, Flynn J, Drummond DS, Bowe JA, Laufer S, Shah SA, Bowen JR, Pizzutillo PD, Jones KJ and Drummond DS(2007) Neurophysiological detection of impending spinal cord injury during scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 89, 2440-2449.

Schwartz DM, Sestokas AK, Dormans JP, Vaccaro AR, Hilibrand AS, Flynn JM, Li PM, Shah SA, Welch W, Drummond DS and Albert TJ(2011) Transcranial electric motor evoked potential monitoring during spine surgery: is it safe? *Spine* (Phila Pa 1976), 36, 1046-1049.

Shapiro F and Sethna N(2004) Blood loss in pediatric spine surgery. *Eur Spine J*, 13, S6-17.

Shinzawa M, Yoshitani K, Minatoya K, Irie T, Ogino H and Ohnishi Y(2012) Changes of motor evoked potentials during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery with deep hypothermic circulatory arrest. *J Anesth*, 26, 160-167.

Sugawara R, Takeshita K, Takahashi J, Arai Y, Watanabe K, Yamato Y, Oba H and Matsumoto M(2021) The complication trends of pediatric spinal deformity surgery in Japan - The Japanese Scoliosis Society Morbidity and Mortality survey from 2012 to 2017. *J Orthop Sci*, 26, 744-749.

Switzer T, Naraine N, Chamlati R, Lau W, McVey MJ, Zaarour C and Faraoni D (2020) Association between preoperative hemoglobin levels after iron supplementation and perioperative blood transfusion requirements in children undergoing scoliosis surgery. *Paediatr Anaesth*, 30, 1077-1082.

Tamkus A and Rice K(2012) The incidence of bite injuries associated with transcranial motor-evoked potential monitoring. *Anesth Analg*, 115, 663-667.

Thirumala PD, Crammond DJ, Loke YK, Cheng HL, Huang J and Balzer JR(2017) Diagnostic accuracy of motor evoked potentials to detect neurological deficit during idiopathic scoliosis correction: a systematic review. *J Neurosurg Spine*, 26, 374-383.

Ushio S, Kawabata S, Sumiya S, Kato T, Yoshii T, Yamada T, Enomoto M and Okawa A(2018) A multi-train electrical stimulation protocol facilitates transcranial electrical motor evoked potentials and increases induction rate and reproducibility

even in patients with preoperative neurological deficits. J Clin Monit Comput, 32, 549-558.

Ushirozako H, Yoshida G, Hasegawa T, Yamato Y, Yasuda T, Banno T, Arima H, Oe S, Yamada T, Ide K, et al(2019) Characteristics of false-positive alerts on transcranial motor evoked potential monitoring during pediatric scoliosis and adult spinal deformity surgery: an "anesthetic fade" phenomenon. J Neurosurg Spine, 32, 1-9.

Verma K, Lonner B, Dean L, Vecchione D and Lafage V(2013) Reduction of Mean Arterial Pressure at Incision Reduces Operative Blood Loss in Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine Deform, 1, 115-122.

Vitale MG, Levy DE, Park MC, Choi H, Choe JC and Roye DP(2002) Quantifying risk of transfusion in children undergoing spine surgery. Spine J, 2, 166-72.

Weisel JW and Litvinov RI(2019) Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost, 17, 271-282.

Weiss HR and Goodall D(2008) Rate of complications in scoliosis surgery - a systematic review of the Pub Med literature. Scoliosis, 3, 9.

Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC and van Klei WA(2018) Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. Br J Anaesth, 121, 706-721.

Yang J, Skaggs DL, Chan P, Shah SA, Vitale MG, Neiss G, Feinberg N and Andras LM(2018) Raising Mean Arterial Pressure Alone Restores 20% of Intraoperative Neuromonitoring Losses. Spine (Phila Pa 1976), 43, 890-894.

Yata S, Ida M, Shimotsuji H, Nakagawa Y, Ueda N, Takatani T, Shigematsu H, Motoyama Y, Nakase H, Kirita T and Kawaguchi M(2018) Bite injuries caused by transcranial electrical stimulation motor-evoked potentials' monitoring: incidence, associated factors, and clinical course. J Anesth, 32, 844-849.

Yoshihara H and Yoneoka D(2014) Predictors of allogeneic blood transfusion in spinal fusion for pediatric patients with idiopathic scoliosis in the United States, 2004-2009. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39, 1860-1867.

Yu X, Xiao H, Wang R and Huang Y(2013) Prediction of massive blood loss in scoliosis surgery from preoperative variables. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38, 350-355.