

イヌにおける15分間全脳虚血後の聴性脳幹反応および脳波回復におよぼすケタミンの作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9115

イヌにおける15分間全脳虚血後の聴性脳幹反応および 脳波回復におよぼすケタミンの作用

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)
櫛 田 康 彦

雑種の成熟イヌ33頭を用いて15分間の全脳虚血モデルを作製し、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) と脳波の回復に及ぼすケタミンの影響を検討した。酸素と0.2%ハロタンの吸入で麻酔し、動物を虚血前投与群 (n=11)、再灌流後投与群 (n=11)、および対照群 (n=11) の3群に無作為に分けた。3群ともに基準時を虚血操作開始5分前とした。虚血前投与群には、10mlの生理食塩水に溶解した5mg/kgの塩酸ケタミンを基準時の10分前に静注した。また、再灌流後投与群には、同量のケタミン溶液を再循環開始直後に静注した。なお、対照群には、基準時の10分前に偽薬 (生理食塩水, 10ml) を静注した。上行大動脈および上・下大静脈を同時に遮断して全脳虚血を施行し、15分後に遮断を解除して循環を再開させ、その後12時間の経過を観察した。ABRの各波形は、3群ともに上行大動脈遮断後ただちに消失した。循環再開10分目よりI波およびII波の出現率は55%以上であり、3群間に差がなかった。しかし、循環再開後20, 30および50分目のIII波の出現率は、虚血前投与群 (100%) が対照群 (55%) より有意 ($p < 0.05$) に高く、40分目のIV波および40分目と90分目のV波の出現率も対照群より有意に高い値を示した。再灌流後投与群では、循環再開後30分目のIV波の出現率 (82%) が、対照群 (36%) より有意に高く、40分目のIV波の出現率 (100%) も対照群 (55%) より有意に高かった。また40分目のV波の出現率も対照群より有意に高い値を示した。再循環後におけるI-III, III-VおよびI-V頂点間潜時は、3群間で差がなかった。大動脈遮断後、脳波が消失するまでの時間は20秒前後であり、3群間に有意差を認めなかった。一方、循環再開後90分以内に脳波が再出現した割合は、虚血前投与群が91%を示したのに対し、対照群では46%にすぎなかった ($p < 0.05$)。以上より、ケタミンは、完全全脳虚血後の脳幹機能と大脳機能の回復を促進すると結論された。また虚血前にケタミンを投与したほうが、循環再開後に投与するより、強い回復結果を示すと判定された。

Key words complete cerebral ischemia, ketamine, auditory brainstem response, electroencephalogram

心肺停止状態に陥っても、心肺蘇生法の進歩¹⁾に伴い、心拍や呼吸が再開する症例は多くなってきた。しかし、全脳虚血に基づく中枢神経機能障害を残す症例が増加しており、脳障害軽減を念頭においた蘇生法²⁻⁴⁾や虚血性脳障害に対する有効な治療法の検討が急務になっている。脳が虚血状態にさらされると、グルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性アミノ酸 (excitatory amino acid, EAA) が前シナプス、後シナプスより大量に細胞外液中に放出される⁵⁾。これらのEAAが、その受容体を刺激する結果、イオンチャンネルが解放されてナトリウムやカルシウムイオンが細胞内に流入し、細胞障害をさらに増強する可能性がある。

近年、静脈麻酔薬の一つであるケタミンにはEAAと拮抗する作用があり⁷⁻⁹⁾、低酸素にさらした培養脳細胞や局所脳虚血後の細胞に対し保護作用を示すと報告されている^{10,11)}。しかし、全脳虚血後の脳組織にどのような影響を与えるかは、現在でも十分に解明されていない。脳波は、全脳虚血後の中枢神経系の

予後判定に、最も多く使用されている検査である¹²⁾。また、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) も、脳幹の機能や生命の予後が推測できることから^{13,14)}、脳死判定の重要な補助診断法として用いられている¹⁵⁾。今回著者は、15分間の全脳虚血を加えたイヌを用い、虚血前もしくは再灌流後に投与したケタミンが、脳波およびABRの回復におよぼす作用を検討した。

対象および方法

1. 対象と実験準備

実験には、体重8~15kgの成熟した雑種のイヌ33頭を用いた。ペントバルビタールナトリウム (ダイナボット, 東京) 50mg/kg と硫酸アトロピン (田辺, 大阪) 0.5mg の筋注により麻酔を導入した。動物を仰臥位にし、塩化サクシニルコリン (山之内, 東京) 2mg/kg を筋注後、経口的に気管内挿管を行い、人工呼吸器 LP6 (IMI, 越谷) に接続した。人工呼吸中

平成6年12月13日受付, 平成7年1月30日受理

Abbreviations: ABR, auditory brainstem response; BE, base excess, CI, cardiac index; CO, cardiac output; CVP, central venous pressure; EAA, excitatory amino acid; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure

は、臭化パンクロニウム(日本オルガノン, 東京)を適宜静注して動物を非動化し, すべての手術操作が完了するまで, 60%笑気, 40%酸素, 0.5~1.0% ハロタン(武田, 大阪)の混合ガスの吸入で麻酔を維持した。呼吸数は12回/分に設定したが, 一回換気量は動脈血二酸化炭素分圧(arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂)が40mmHg前後となるよう10~15ml/kgの間で適宜調節した。なお, この際のPaCO₂は, 大腿動脈に留置したカテーテル(後述)から血液を採取し, 自動血液ガス分析計ABL-2 (Radiometer, Copenhagen, Denmark)で測定した。

一侧の大腿動脈にカテーテルを挿入留置し, 圧トランスデューサー T12AD-R (Spectramed, Oxnard, U.S.A.)に接続して平均動脈圧(mean arterial pressure, MAP)が測定できるようにするとともに, 血液ガス分析および血糖値測定のための採血ルートにあてた。また, 同側の大腿静脈より熱希釈式肺動脈Swan-Ganzカテーテル(American Edwards Laboratories, Irvine, U.S.A.)を挿入し, 平均肺動脈圧(mean pulmonary arterial pressure, MPAP), 中心静脈圧(central venous pressure, CVP), 肺毛細血管楔入圧(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 心拍出量(cardiac output, CO), 血液温度が測定できるように準備するとともに, 輸液と薬剤投与ルートにあてた。さらに, 四肢には心電図用の電極を装着した。

実験中は, 乳酸リンゲル液(大塚, 東京)を5~10ml/kg/hの速度で持続的に輸液した。また, 必要に応じて, 氷嚢による下半身の冷却, または電気毛布やヒートランプによる全身の加温を行い, 食道温を37.5~38.5℃の範囲に保った。なお, 食道温度計プローブ43TA (Yellow Springs Instrument, Ohio, U.S.A.)の先端は, 心臓の高さに位置させた。

これらの準備が終了した時点で, イヌを左側臥位とした。右第4肋骨間で開胸し, 上行大動脈の腕頭動脈分岐部直前, 上大静脈および下大静脈に血管絞扼用のテープを通した。この時点で動脈血のガス分析を行い, PaCO₂が35~45mmHgの範囲になるように換気条件を再調整するとともに, 同時に測定された過剰塩基(base excess, BE)が, -5mEq/l以下の場合には8.4%重炭酸ナトリウム溶液(大塚)を静注して補正した。

II. ケタミンの投与方法と群分け

以上の準備が終了した後, 全身状態が安定するのを待って, 吸入ガスの組成を0.2%ハロタンと酸素に切り替えた。次いで, 33頭のイヌをケタミンの投与方法により虚血前投与群(n=11), 再灌流後投与群(n=11), および対照群(n=11)の3群に無作為に分けた。すなわち, 基準時を虚血操作(後述)開始5分前として, 虚血前投与群には, 10mlの生理食塩水(大塚)に混合した5mg/kgのケタミン(三共, 東京)を基準時の10分前に静注した。再灌流後投与群には, 上記と同量のケタミン溶液を再循環(後述)の開始直後に静注した。また, 対照群には, 基準時の10分前に偽薬として生理食塩水を10ml静注した。

III. 完全脳虚血の実施と虚血後の全身管理

基準時の値を測定して, その5分後に, 大動脈鉗子を用いて上行大動脈を腕頭動脈分岐部直前で遮断し, 同時に上および下大静脈を事前に通してあるテープで絞扼して, 15分間の全脳虚血を実施した(図1)。大動脈遮断中は, 心筋が過熱するのを防ぐため, 室温の乳酸リンゲル液を心臓の外面に滴下した。ただし再循環後の体温低下を防ぐため, 肺動脈カテーテルにより測定した血液温が, 39℃以下にならないように注意した。15分間

の全脳虚血後, 上大静脈, 下大静脈, 次いで大動脈の順に遮断を解除した。循環を再開した直後は, 呼吸数を15回/分にしたが, 以後は頻回に動脈血ガス分析を行い, PaCO₂が35~45mmHgとなるように呼吸数を調節した。循環再開直後から120分の間は, 吸入ガスを0.2%ハロタンと酸素のみにしたが, それ以後は前記のガスに空気を混合して酸素濃度を40%に調節し, 動脈血酸素分圧が100~200mmHgの範囲内に維持されるようにした。代謝性アシドーシスの補正は循環再開10分目以降から開始し, BEが-5mEq/l以上になるように重炭酸ナトリウム溶液を投与した。循環再開後, 収縮期血圧が80mmHgに達しない場合は, 塩酸ドパミン(日研化学, 東京)を投与した。

IV. 各種測定

1. 循環系の指標および血糖値

心拍数(heart rate, HR), MAP, MPAP, PCWP, 心係数(cardiac index, CI)と血糖値は, 大動脈遮断5分前の基準時および循環再開10分後から240分後の間で定時的に測定した値を統計処理の対象にした。また, 虚血前投与群では, ケタミン投与前の測定も追加した。なお, HR, MAP および MPAP は, ポリグラフRM-6000(日本光電, 東京)で連続的に記録した。また, CIは, 心拍出量測定コンピューターEH-11(フクダ電子, 東京)で測定したCOを推定体表面積(0.112×体重^{2/3})で除して算出した²⁹。血糖値は, 簡易血糖測定器レフロマート(山之内)で測定した。

2. 脳機能

脳機能の推移は, 基準時, 大動脈遮断中および循環再開10分後から720分後の間で定時的に測定した脳波とABRの所見から判定した。また, 虚血前投与群では, ケタミン投与前および投与10分後(基準時)の所見も検討した。脳波の検出は, 眼窩上

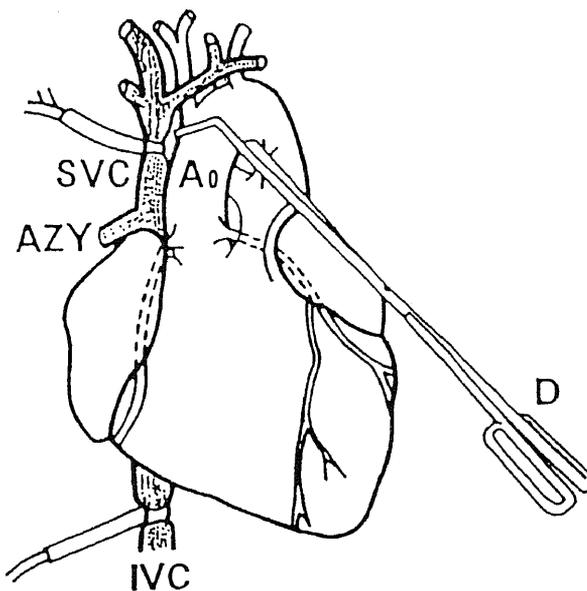


Fig. 1. Method for complete cerebral ischemia. Complete cerebral ischemia was induced by occluding the aorta with a DeBaKey's vascular clamp which was placed just proximal to the brachiocephalic trunk. The superior and inferior vena cavae were also occluded with umbilical tapes. (Ao, ascending aorta; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; AZY, azygos vein; D, DeBaKey's vascular clamp.)

縁より 1cm 上方を前頭部, 耳介後縁より 2cm 内側を頭頂部とみなして針電極を刺入するという双極導出法によった。なお, 歯肉部に接地電極を刺入し, 左右両側の所見をポリグラフ RM-6000 で連続的に記録した。脳波の消失時間は, 大動脈遮断開始より左右の脳波がすべて平坦化するまでの時間とし, 脳波の再出現時間は循環再開よりも左右同調した徐波が出現するまでの時間とした。

ABR の測定には, 誘発電位検査装置 Compact Four (Nicolet, Madison, U.S.A.) を使用した。測定に際しては, 針電極を頭頂部, 右乳様突起部および鼻根部に刺入し, それぞれを閉電極, 不閉電極および接地電極とした。また, イヌ用に作製したチューブ式の音源装置を右外耳孔に挿入し, 音圧が 80dB, 持続時間が 0.1msec のクリック音を 12.1Hz の頻度で与えた。フィルター帯域は 300~1,500Hz, 分析時間は 10msec, 加算平均回数は 1000 回にした。測定は, 少なくとも 2 回以上繰り返して行い, その再現性を確認した。記録された波形に再現性のない場合や振幅が $0.2\mu\text{V}$ に満たない場合は波形がないものと見なし, 刺激側の I 波から V 波までの出現率を計算した。また, I-III, III-V, I-V 頂点間潜時については, 波形が出現したもののみについて統計処理を行った。

V. 統計処理

測定値は, 平均値±標準偏差で示した。虚血前投与群におけるケタミン投与前および投与10分後(基準時)の各測定値の有意差判定には paired-t 検定を用いた。3 群間の ABR 各波および脳波の出現率の差は Fisher の直接確率計算法を, 脳波消失時間の差には一元配置分散分析法を用いた。また, ABR の頂点間潜時, MAP, HR, MPAP, CI, PCWP, CVP および血糖値の有意差判定には, 重複測定による一元配置分散分析法を用

い, Scheffé の多重比較を行った。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。なお, 虚血前投与群における虚血前の各測定値は, ケタミン投与10分後(基準時)のものとした。

成 績

I. 虚血前投与群におけるケタミン投与前後の循環動態と血糖値

虚血前投与群におけるケタミン投与前の HR は平均 163/min であったが, 投与10分後に 183/min と有意に増加した。しかし, MAP, MPAP, CVP, PCWP, CI および血糖値は, ケタミンの投与により有意な変化を示さなかった(表1)。

II. 虚血前投与群におけるケタミン投与前後の ABR と脳波
虚血前投与群におけるケタミン投与前と投与10分後に測定した ABR の I~V 波の振幅には有意差がなかった。また, I-III, III-V および I-V 頂点間潜時にも有意差が認められなかった。脳波では, ケタミン投与後, 11頭のうち2頭で, 約 0.8Hz の律動性徐波が認められた。しかし, この徐波は2分間で消失し, ケタミン投与前と投与10分後の脳波の周波数には, 有意差を認めなかった(表2)。

III. 脳波の消失時間および再出現率

脳波は, 全動物で虚血開始より 8~10秒後に徐波化し, 棘波が出現したあと消失した。大動脈遮断後, 各群における脳波が平坦化するまでの平均時間は 17.4~21.6秒で 3 群間に有意差を認めなかった(表3)。循環再開後60分以内の脳波の各群における再出現率は 9~36%で, 群間に差を認めなかった。循環再開後90分の時点における虚血前投与群の再出現率は 91%であり, 対照群の 46%と比較して有意に高いものであった。なお, 再灌流後投与群では 82%の出現率をみたが, 対照群との有意差は認

Table 1. Changes of hemodynamics and blood sugar before and 10 min after ketamine administration in pre-ischemic group^{a)}

Time of examination ^{b)}	Hemodynamics ^{c)}						BS ^{d)} (mg·dl ⁻¹)
	HR (min ⁻¹)	MAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	CVP (mmHg)	PCWP (mmHg)	CI (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	
Before	163±17 ^{e)}	105±15	15.7±5.1	5.6±2.1	8.2±4.1	3.1±0.8	133±32
After	183±30 ^{f)}	105±10	15.5±5.0	4.9±1.7	7.6±3.5	3.1±0.7	130±38

^{a)} Pre-ischemic group, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia.

^{b)} Before, before ketamine administration; After, 10 min after ketamine administration.

^{c)} HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CI, cardiac index.

^{d)} BS, blood sugar.

^{e)} Values are $\bar{x} \pm \text{SD}$.

^{f)} $p < 0.05$ vs. before ketamine administration.

Table 2. Findings of ABR^{a)} and EEG^{b)} before and 10 min after ketamine administration in pre-ischemic group^{c)}

Time of examination ^{d)}	Amplitude of ABR (μV)					IPL ^{e)} of ABR (msec)			Frequency of EEG (Hz)
	Wave-I	Wave-II	Wave-III	Wave-IV	Wave-V	I-III	III-V	I-V	
Before	1.5±0.3 ^{f)}	1.8±0.3	0.7±0.2	1.0±0.2	2.8±0.7	1.6±0.1	2.1±0.1	3.7±0.1	5.6±1.5
After	1.6±0.3	1.9±0.3	0.6±0.3	1.0±0.3	2.7±1.0	1.6±0.1	2.1±0.1	3.7±0.1	4.7±3.0

^{a)} ABR, auditory brainstem response.

^{b)} EEG, electroencephalogram.

^{c)} Pre-ischemic group, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia.

^{d)} Before, before ketamine administration; After, 10 min after ketamine administration.

^{e)} IPL, inter peak latency.

^{f)} Values are $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Table 3. The effect of ketamine on flattening time of EEG^{a)} after clamping of the aorta

Group ^{b)}	Flattening time ^{c)} (sec)
Pre-ischemic	17.4±3.0 ^{d)}
Post-recirculatory	20.3±5.3
Control	21.6±5.3

^{a)} EEG, electroencephalogram.

^{b)} Pre-ischemic, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia; Post-recirculatory, animals received 5 mg/kg of ketamine after recirculation; Control, animals not received ketamine.

^{c)} Flattening time, the period from the onset of the complete cerebral ischemia to the disappearance of EEG.

^{d)} Values are $\bar{x} \pm SD$.

められなかった。循環再開後120分目の各群の再出現率は73～100%であり、3群間に有意差を認めなかった(表4)。

Ⅳ. 全脳虚血および再循環開始後の ABR

虚血前投与群で記録された ABR の一例を図2に示す。虚血操作前には、I波からV波までを容易に同定することが可能であった(図2-A)。なお、虚血操作前には、全被験動物が本例と同様の所見を示した。虚血操作の直後より ABR の波形は消失した(図2-B)。循環再開後は、まずI波が最初に出現し(図2-C)、その後はⅡ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ波の順で出現した(図2-D, E)。なお、どの群の動物でも ABR が回復する場合の波の出現順位は本例と同じであった。

循環再開10分目から12時間後までの ABR 各波の再出現率の推移を図3に示す。I波の再出現率は、虚血前投与群が91～100%、再灌流後投与群が73～100%、対照群が64～91%で推移

Table 4. The effect of ketamine on recovery of EEG^{a)}

Group ^{b)}	Reappearance rate (%) of the EEG after recirculation		
	Within 60 min	Within 90 min	Within 120 min
Pre-ischemic	36	91 [#]	100
Post-recirculatory	9	82	100
Control	27	46	73

^{a)} EEG, electroencephalogram.

^{b)} Pre-ischemic, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia; Post-recirculatory, animals received 5 mg/kg of ketamine after recirculation; Control, animals not received ketamine.

[#], $p < 0.05$ vs. control group.

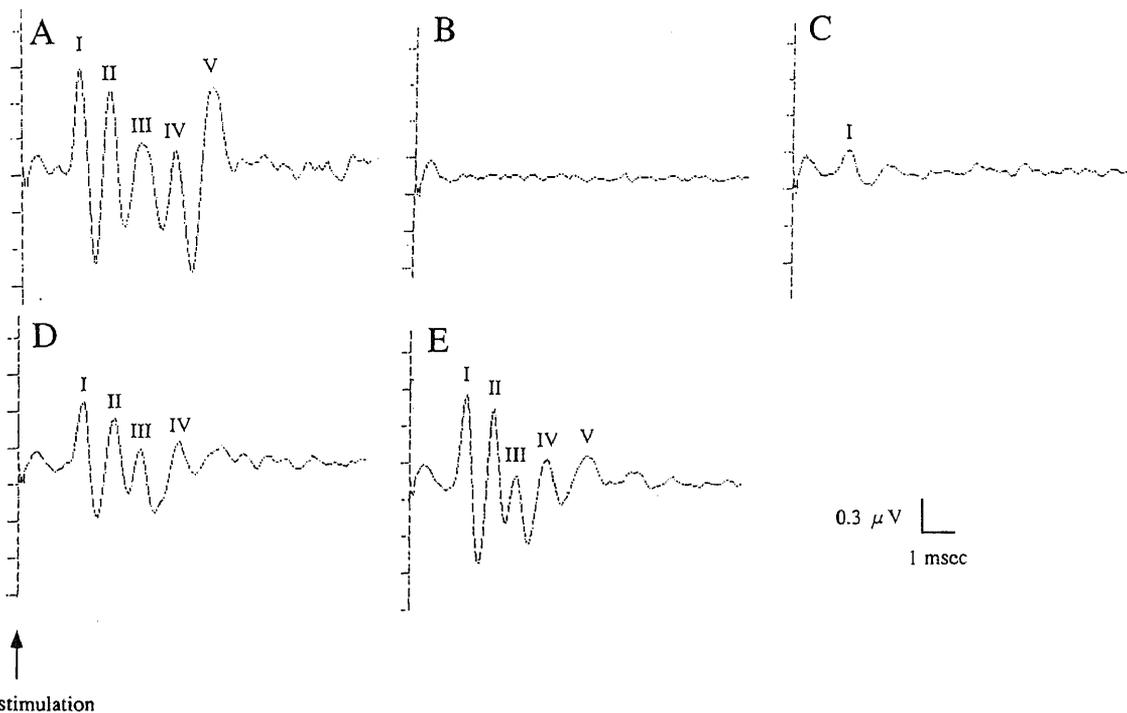


Fig. 2. Change of auditory brainstem response (ABR) recorded from a case in the group received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia. The ABR configuration consists of five waves (I, II, III, IV and V). A, baseline recording; B, during complete cerebral ischemia; C, ten min after recirculation; D, twenty min after recirculation; E, thirty min after recirculation.

し、3群間に有意差が認められなかった(図3-A)。Ⅱ波の再出現率も、虚血前投与群が91~100%、再灌流後投与群が73~100%、対照群が55~82%で推移し、3群間に有意差を認めなかった(図3-B)。

Ⅲ波の再出現率は、虚血前投与群が64~100%、再灌流後投与群が64~100%、対照群が45~82%で推移した。なお、循環再開20、30および50分後の時点では、対照群の再出現率が55%であったのに対し、虚血前投与群の再出現率は100%であり、両者間に有意差を認めた(図3-C)。

Ⅳ波の再出現率は、虚血前投与群が55~100%、再灌流後投与群が36~100%、対照群が36~73%で推移した。なお、虚血前投与群では、循環再開後40分目の時点で対照群より有意に高い

再出現率を示した。また、再灌流後投与群でも、30分目と40分目の再出現率は、対照群より有意に高いものであった(図3-D)。

Ⅴ波の再出現率は、虚血前投与群が27~91%、再灌流後投与群が9~91%、対照群が18~64%で推移した。なお、虚血前投与群では、循環再開後40分目と90分目に、対照群より有意に高い再出現率が認められた。また、再灌流後投与群では、循環再開後40分目に、対照群より有意に高い出現率が認められた(図3-E)。

循環再開後10分目から720分目までの頂点間潜時の推移を図4に示す。循環再開後のⅠ-Ⅲ頂点潜時は、3群とも基準値とほぼ同じく、また群間にも有意差は認められなかった(図

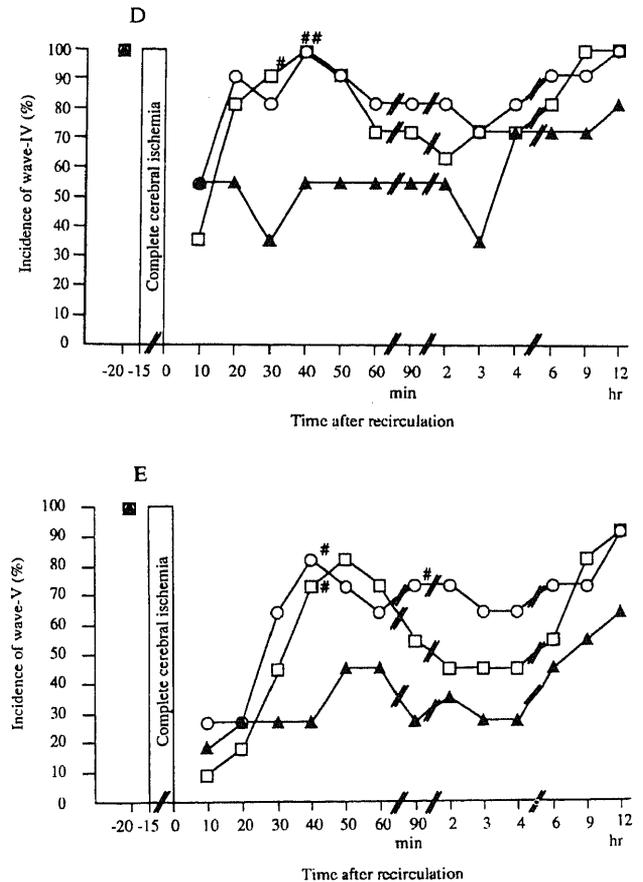
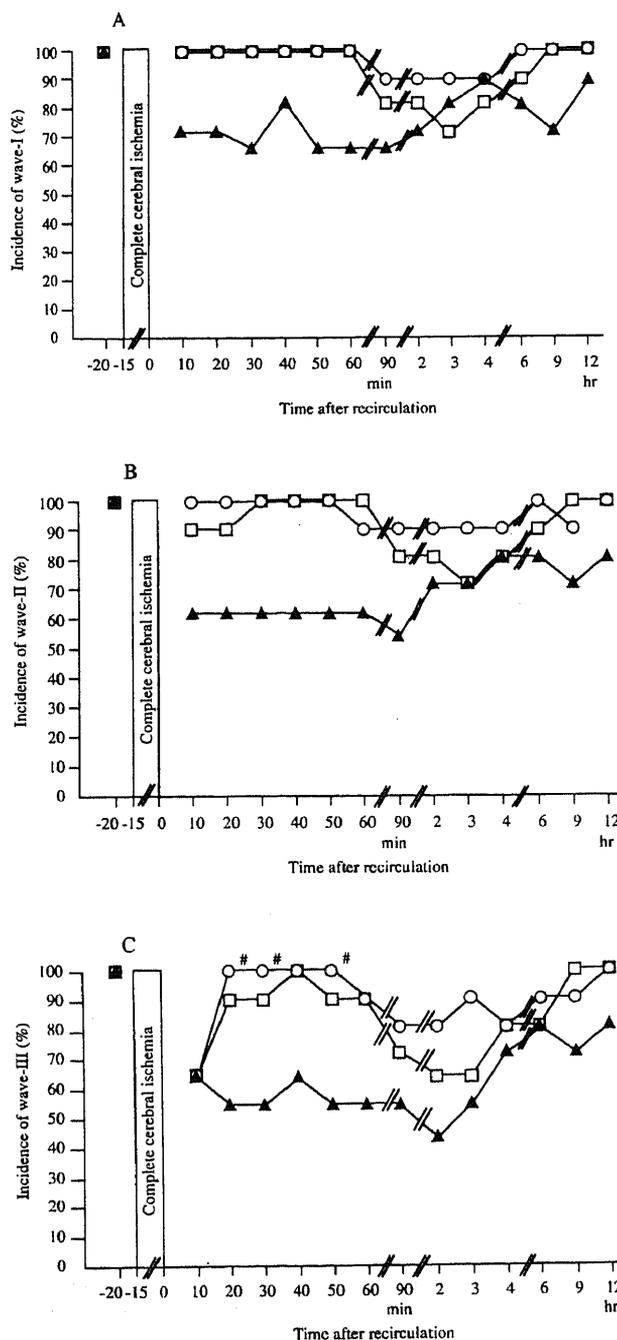


Fig. 3. Incidence of each wave in auditory brainstem response (ABR) after 15 min of complete cerebral ischemia. A, wave-I; B, wave-II; C, wave-III; D, wave-IV; E, wave-V. Data obtained at 5 min before the start of complete cerebral ischemia were recorded as baseline. ○, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia (pre-ischemic group); □, animals received 5 mg/kg of ketamine after recirculation (post-recirculatory group); ▲, animals not received ketamine (control group). #, $p < 0.05$ vs. control group.

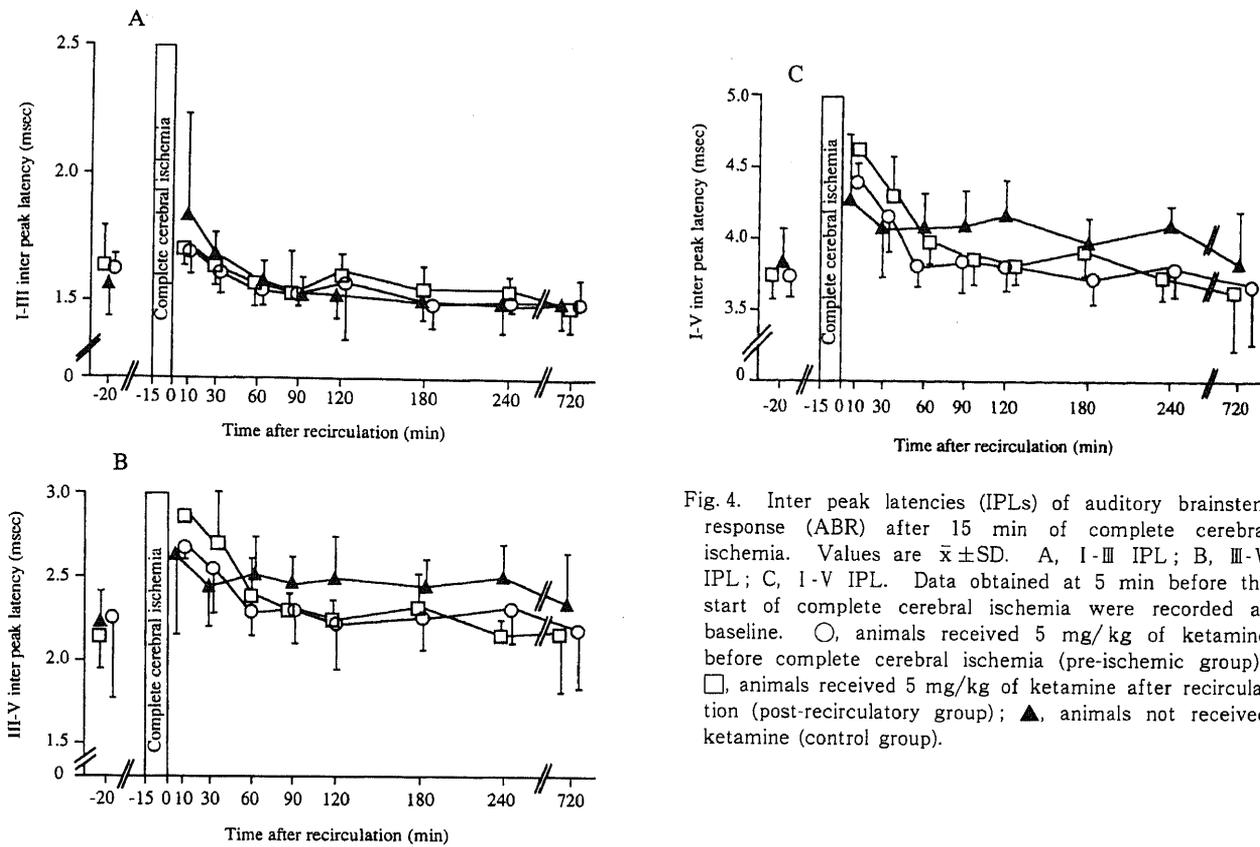


Fig. 4. Inter peak latencies (IPLs) of auditory brainstem response (ABR) after 15 min of complete cerebral ischemia. Values are $\bar{x} \pm SD$. A, I-III IPL; B, III-V IPL; C, I-V IPL. Data obtained at 5 min before the start of complete cerebral ischemia were recorded as baseline. ○, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia (pre-ischemic group); □, animals received 5 mg/kg of ketamine after recirculation (post-recirculatory group); ▲, animals not received ketamine (control group).

Table 5. Hemodynamics and blood sugar at baseline period and after 15-min of complete cerebral ischemia

Group ^{a)}	Time ^{b)} (min)	Hemodynamics ^{d)}						BS ^{e)} (mg·dl ⁻¹)
		HR (min ⁻¹)	MAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	CI (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	PCWP (mmHg)	CVP (mmHg)	
Pre-ischemic	Baseline ^{d)}	183±29 ^{h)}	105±10	15±4.9	3.1±0.7	7.5±3.5	4.9±1.7	128±37
	10	222±46	141±43	22±7.5	4.1±1.3	10.7±4.3	6.4±1.7	168±57
	30	200±36	123±13	21±9.9	3.5±1.1	11.0±4.5	5.0±1.0 [#]	148±51
	60	176±31	120±16	19±8.8	2.8±0.8	10.7±5.8	4.9±1.3 [#]	133±42
	120	163±32	121±17	18±7.0	1.8±0.6	10.6±4.8	5.0±1.5	119±26
	180	163±32	111±15	18±4.9	1.8±0.4	10.7±3.7	4.6±1.0	100±17
	240	163±30	109±12	19±4.4	2.0±0.5	10.5±3.4	5.1±0.9	99±13
Post-recirculatory	Baseline	156±29	117±15	18±5.0	2.7±0.8	8.0±3.2	5.6±2.5	133±43
	10	190±43	114±24	22±4.5	2.8±1.1	10.3±4.2	7.0±2.2	144±64
	30	178±30	110±34	21±7.3	2.8±0.9	9.4±2.6	8.7±2.9	133±56
	60	162±17	105±26 [#]	17±3.8	2.3±0.5	9.2±2.8	6.7±3.1	115±49
	120	158±19	118±24 [#]	18±4.9	1.9±0.7	10.1±3.0	6.4±2.9	98±45
	180	158±19	108±21 [#]	20±5.2	1.8±0.6	11.0±3.6	7.3±3.4	87±16
	240	162±17	106±13	21±5.1	2.0±0.7	12.2±4.9	7.4±3.3	92±13
Control	Baseline	172±26	125±30	20±4.9	3.1±0.8	10.4±3.1	7.3±1.8	124±22
	10	218±40	141±43	27±7.8	2.7±0.5	13.0±4.0	8.0±2.4	142±40
	30	203±35	137±25	23±5.3	2.7±0.5	12.1±3.3	8.7±3.1	130±43
	60	183±29	131±25	21±4.2	2.5±0.8	11.0±1.7	8.7±2.9	116±43
	120	175±35	145±27	24±8.0	1.9±0.4	12.0±3.0	7.8±2.6	97±28
	180	175±35	134±26	25±7.4	1.9±0.4	11.9±4.4	7.7±2.6	95±14
	240	176±37	127±24	27±9.6	1.9±0.3	11.6±4.1	7.8±2.5	96±10

^{a)} Pre-ischemic, animals received 5 mg/kg of ketamine before complete cerebral ischemia; Post-recirculatory, animals received 5 mg/kg of ketamine after recirculation; Control, animals not received ketamine.

^{b)} Time, time at baseline and after recirculation.

^{c)} Baseline, 5 min before the start of complete cerebral ischemia.

^{d)} HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CI, cardiac index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure.

^{e)} BS, blood sugar.

^{h)} Values are $\bar{x} \pm SD$.

[#], p<0.05 vs. control group.

4-A). また, III-V 頂点間潜時(図 4-B) および I-V 頂点間潜時(図 4-C) の両者とも 3 群間に有意な差は認められなかった.

V. 循環動態および血糖値の変化

循環再開後10分目から240分目までの循環動態および血糖値を表 5 に示す. 循環動態に関しては, 再灌流後投与群の MAP が, 循環再開60分目から180分目で対照群と比較して有意に低下した. また, 虚血前投与群の CVP が, 循環再開30分目と60分目で対照群と比較して有意に低下した. 血糖値は, 虚血前投与群が平均99~168 mg/dl, 再灌流後投与群が 87~144mg/dl, 対照群が 95~142mg/dl で推移した. 3 群間に有意差は認めなかった.

考 察

現在, 虚血後の脳機能の回復をはかる対策としては, 低体温, 抗てんかん薬, バルビタール系薬剤など, 脳代謝を抑制する方法が主として用いられている¹⁷⁻²⁰. また, 同様の考えに基づき, イソフルレン麻酔の応用も検討され始めている²¹. しかし, これらの脳代謝抑制法の効果には限界があり, 新しい考え方に基づく方法の開発が要望されている. 今回の実験では, 全脳虚血に15分間暴露したイヌに対し, ケタミンを 5mg/kg 虚血前に投与しておく, 循環再開後の脳波と ABR の再出現率が有意に好転した. また, 同量のケタミンを再循環開始以後に投与した場合でも, ABR の再出現率は有意に好転した.

臨床で遭遇する脳虚血をもたらす病態には, 著しい低血圧, 脳梗塞, 頭部外傷および心停止などがあり, 一般的に, 低血圧は不完全な全脳虚血, 脳梗塞や頭部外傷は局所的脳虚血, 心停止は完全な全脳虚血をもたらす. 虚血性脳障害を研究する場合, 不完全な脳虚血や局所的な脳虚血と完全全脳虚血とでは回復過程が大きく異なるため, 明確な区別が必要とされている. 今回の実験で用いた上行大動脈遮断法は, 総頸動脈ばかりでなく, 椎骨動脈を介する脳への側副血行も総て遮断するので, 完全な全脳虚血状態を作り出すことが確認されている²². すなわち, 今回の実験モデルは, 心停止後の完全全脳虚血を対象にしたものと言うことができる.

心停止から蘇生した場合, 神経学的予後に最も大きな影響を与える因子は, 脳の虚血時間である²³. したがって, 全脳虚血の実験モデルでは, 明確に虚血時間を規定する必要がある. 現時点では, 一度心停止を発生させてしまうと, 心拍を再開することが出来ても, その時間を正確に規定することは困難である. 本実験モデルは, 心拍動を温存しているため, 厳密には心停止モデルではないが, 脳に関しては心停止の場合と類似しており, 虚血時間を正確に規定できる利点を有している. なお, イヌでは虚血時間が10分以内の場合, 脳障害が必ず発生するとは限らない²⁴. 一方, 虚血時間が18分を超えると, 脳死に準ずる重篤な脳障害が必発であり²⁵, 薬剤による治療効果の判定が困難であると報告されている. 以上の理由から, 今回の実験では, 脳障害が確実に生じ, なおかつ治療による改善が期待できるように15分間という虚血時間を選択した.

脳波は主に大脳の電気活動を示すもので, 脳全体の活動を知らすることはできないが, 脳機能の予後を判定する上で重要な意味を持っている. すなわち, 心停止から蘇生した患者では, 脳波が60分以内に回復するときは脳機能障害を残すことが少ないが, 120分以上経過して脳波が回復した場合は, 健忘をはじめとする知能低下や運動および感覚障害が不可避であると報告さ

れている²⁶. したがって, 心停止から蘇生して90分前後の時点における脳波の有無が, 脳機能の予後を判定する一つのポイントとなっている. ヒトとイヌを同列にして論ずることには注意が必要であろう. しかし, 今回の実験の虚血前投与群で, 循環再開後90分目の脳波の再出現率が対照群より有意に高かったことは, この群の大脳機能の予後が良いことを示すものと考えられる.

今回の実験では, ABR の所見も検討した. ABR の I 波は蝸牛神経末端, II 波は蝸牛神経核, III 波はオリブ核, IV 波は外側毛帯, V 波は下丘の神経細胞の活動電位またはシナプス後電位に対応すると見なされている^{29,30}. また, その振幅からは, 各部位における活動可能な神経細胞の割合が推測し得ると言われている. すなわち, ABR は, 脳幹から中脳に至るまでの聴覚中継路の機能を反映するものであるが, 全脳虚血後には聴覚中継核の近辺に存在する循環中枢や呼吸中枢の活動度とも平行すると考えられている. また, 廣田¹⁹や浅池³¹は, イヌを用いた実験結果から, 完全脳虚血後のイヌにおける ABR の回復の程度と, 反射や行動様式および歩行機能などの回復度の間には, 高い相関関係があると報告している. 今回の実験で, 虚血前投与群と再灌流後投与群の III, IV および V 波の出現率が対照群より有意に高かったことは, 脳幹部に存在する循環中枢や呼吸中枢の神経細胞の活動再開が対照群より良好であり, 生命予後も良いことを示唆していると考えられる. また, 虚血前投与群や再灌流後投与群では, 反射や行動様式の回復が良好なことも推察される.

一方, ABR の頂点間潜時は, 音刺激で生じた神経興奮が聴覚路を上行するのに要する伝導時間を反映し, 神経線維の浮腫による圧迫や血流障害などによって延長することが知られている³². 今回の実験では, 測定した頂点間潜時に, 3 群間で統計的な有意差を見いだすことが出来なかった. しかし, 循環再開後60分目以降の全ての時点で, 対照群の III-V および I-V 頂点間潜時の平均値は, 他の群より長い値を示していた. 統計的有意差が認められなかった原因には, 対照群における III 波および V 波の出現率が低く, 頂点間潜時が測定できた例数の不足が関与していると思われる. したがって, 頂点間潜時, すなわち神経線維の圧迫や血流の問題については, 例数を増やすか, 別の方法による今後の検討が必要であろうと考えられる.

以上のように今回の実験結果を考察すると, ケタミンには, 全脳虚血後の脳機能の回復に対し, 好影響を示す作用があると考えられる. Hoffman らは, ラットを用いた脳虚血実験で, 浅麻酔動物とケタミンを投与した動物を比較し, 今回の実験とほぼ同様の結果を得ている³³. しかし, その実験では, 対照にした浅麻酔動物の血中カテコラミンの濃度が異常に高く, したがって血糖値も高かったことから, ケタミンが脳機能を保護したのは, 血糖値の違いによるものであろうと推論している. 酸素の供給が断たれた場合, 血糖が高いと, 乳酸の蓄積を促して細胞内 pH が低下し, 細胞の回復が遅延する^{34,35}. 一方, 今回の実験はハロタン麻酔下で行ったものであり, 血糖値には 3 群間で有意差が認められていない. したがって, 今回の実験結果から, ケタミンの脳機能保護作用を血糖値のみで説明することは困難である.

循環動態も, 脳機能の回復に影響を及ぼす因子であり³⁶, ケタミンの作用を解析するにあたっては, 循環動態の変化も検討しておく必要がある. 今回の実験結果から, 再灌流後投与群

における MAP および虚血前投与群における CVP が、それぞれ一時的に対照群と比較して低値であった。しかし、その時期は、脳波および ABR の回復の時期との関連性は認められない。そのため今回の結果には、循環動態の影響はないと考えられる。

脳虚血が生ずると、神経終末からは、ただちに EAA が放出される⁹⁾。EAA は、細胞の N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受容体に作用し、血行再開後も持続的な興奮をもたらす。虚血後の脳細胞は、NMDA 受容体が持続性の興奮を強いられると、細胞内のカルシウム濃度が高まる結果、ついには壊死に陥ることが知られている³⁰⁾。前述したように、ケタミンには NMDA を遮断する作用がある。このような考察に基づけば、ケタミンが脳機能の回復に対し好作用を示したという今回の実験結果は、NMDA の遮断作用による脳細胞の興奮抑制に起因すると考えるのが最も妥当であろう。

静脈麻酔薬としてのケタミンの臨床使用量は 1~2mg/kg であり、今回の実験で投与した量 (5mg/kg) はそれを上回る。しかし、虚血前投与群での結果は、ケタミンの投与前後で、脳波の周波数や ABR の所見に有意な差を示していない。また、HR が若干増加したものの、その他の循環系の指標にも、有意な差が見られていない。したがって、本実験で用いた 5mg/kg という量は、臨床使用上、安全域内にあると考えられる。一方、さらに大量にケタミンを投与した場合、脳機能の回復に対する作用がどうなるかは、興味を持たれるところである。しかし、10mg/kg 以上になると、脳波が徐波化し、血圧も低下すると言われている³⁰⁾。血圧などの循環系因子を何らかの方法で維持しながら、ケタミンを大量に投与した場合における虚血後の脳機能の推移は、今後検討すべき重要な課題であろう。

今回の実験では、虚血前にケタミンを投与しておく、脳波と ABR の両者の回復が促進したが、再循環開始後の投与では ABR の回復促進のみにとどまった。今回の実験の再灌流後投与群では、虚血開始後 15 分 (循環再開直後) にケタミンを投与しており、EAA が大量に放出してから処置を行ったことになる。もっと早期、すなわち脳虚血 (心停止) 直後にケタミンを投与した場合、脳波の回復がどのようになるかは興味を持たれるところであり、今後の検討が必要であろう。

心停止後の転帰の優劣は、臨床の場合、死亡率や社会復帰率で判定される。また、一度脳機能が回復しても、再び悪化する遅発性脳障害という現象も存在する³⁰⁾。これらの転帰の全てを動物実験で判定することは非常に困難である。しかし、今回の実験の結果から、心停止後に投与したケタミンは、ABR の回復、すなわち生命維持に不可欠な脳幹部の回復を促進させ、心停止直前に投与することができれば、脳波の回復、すなわち大脳機能の回復をも促進すると結論された。今後は、臨床使用に向けて投与量や投与時期の検討⁴⁰⁾、さらには副作用のない NMDA 遮断薬の開発にも取り組む必要があると考えられる。

結 論

15 分間の全脳虚血を行ったイヌを用い、虚血前または再灌流後に静注したケタミンが、循環再開後の神経機能の回復に及ぼす影響を脳波および ABR より検討し、以下の結果を得た。

1. 再灌流後 90 分における脳波の再出現率は、虚血前にケタミンを投与しておくとき有意に高かった。
2. ABR に関しては、虚血前にケタミンを投与するとⅢ~

V 波の出現率が有意に高い値を示した。また循環再開後にケタミンを投与してもⅣ、V 波の出現率が有意に高かった。

以上より、ケタミンの投与は、全脳虚血後の脳機能回復を促進することが確かめられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師小林 勉教授に深甚の謝意を表します。また、適切な御助言をいただきました村上誠一名誉教授、山本 健助教授ならびに高岡市民病院麻酔科遠山一喜部長、実験の実施に御協力いただいた吉田 豊講師、廣田幸次郎助手、丁 正年博士、ならびに教室員一同に心から感謝いたします。なお、本研究の一部は米沢研究基金の援助を受けた。

本論文の要旨は、第 38 回日本麻酔学会総会 (大阪)、第 5 回国際脳循環代謝学会サテライトシンポジウム (キーウエスト、U.S.A.)、第 10 回世界麻酔学会 (ハーグ、オランダ) で発表した。

文 献

- 1) National Conference on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC): Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA, 255, 2905-2989 (1986).
- 2) Safar, P., Bleyaert, A., Nemoto, E. M., Moossy, J. & Snyder, J. V.: Resuscitation after global brain is chemia-anoxia. Crit. Care Med., 6, 215-227 (1978).
- 3) Steen, P. A., Edgren, E., Gustafson, I. & Fuentes, C. G.: Cerebral protection and post resuscitation care. Resuscitation, 24, 233-237 (1992).
- 4) Gustafson, I., Edgren, E. & Hulting, J.: Brain-oriented intensive care after resuscitation from cardiac arrest. Resuscitation, 24, 245-261 (1992).
- 5) Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A. & Diemer, N. H.: Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. J. Neurochem., 43, 1369-1374 (1984).
- 6) Diemer, N. H., von Lubitz, D. E., Johansen, F. F., Jørgensen, M. B., Benveniste, H., Drejer, J. & Schousboe, A.: Ischemic damage of hippocampal CA-1 neurons: Possible neurotoxicity of glutamate released during ischemia. Acta Neurolog. Scand., 68, 200 (1983).
- 7) Meldrum, B.: Protection against ischemic neuronal damage by drugs acting on excitatory neurotransmission. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 2, 27-57 (1990).
- 8) Rothman, S. M. & Olney, J. W.: Excitotoxicity and the NMDA receptor. Trends Neurosci., 7, 299-302 (1987).
- 9) Cotman, C. W. & Iversen, L. L.: Excitatory amino acids in the brain-focus on NMDA receptors. Trends Neurosci., 7, 263-272 (1987).
- 10) Weiss, J., Goldberg, M. P. & Choi, D. W.: Ketamine protects cultured neocortical neurons from hypoxic injury. Brain Res., 380, 186-190 (1986).
- 11) Marcoux, F. W., Goodrich, J. E. & Dominick, M. A.: Ketamine prevents ischemic neuronal injury. Brain Res., 452, 329-335 (1988).

- 12) Hockady, J. M., Potts, F., Epstein, E., Bonazzi, A. & Schwab, R. S.: Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 18, 575-586 (1965).
- 13) 佐久間正, 塩貝敏之, 原 充弘, 竹内一夫: 重症脳障害の短潜時体性感覚誘発電位. *臨床脳波*, 30, 787-791 (1988).
- 14) 中村正直: 聴性脳幹誘発電位からみた重症脳障害の生命予後. *脳神経*, 41, 273-281 (1989).
- 15) 塩貝敏之: 脳死判定における各種電気生理学的検査法の検討. *脳神経*, 41, 73-83 (1989).
- 16) Guyton, A. C., Jones, C. E. & Coleman, T. G.: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*, 2nd ed., p12, W. B. Saunders, Philadelphia Toront London, 1973.
- 17) 廣田幸次郎: 軽度低体温の15分間全脳虚血イヌに対する脳保護効果: 聴性脳幹反応および脳波による検討. *十全医会誌*, 101, 34-45 (1992).
- 18) Hossmann, K. A.: Treatment of experimental cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2, 275-297 (1982).
- 19) Michenfelder, J. D.: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dogs. *Anesthesiology*, 41, 231-236 (1974).
- 20) Steen, P. A., Newberg, L., Milde, J. H. & Michenfelder, J. D.: Hypothermia and barbiturates: Individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology*, 58, 527-532 (1983).
- 21) Pierce, E. C., Lambertsen, C. J., Deutsch, S., Chase, P. E., Linde, H. W., Dripps, R. D. & Price, H. L.: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J. Clin. Invest.*, 41, 1664-1671 (1962).
- 22) Michenfelder, J. D., Sundt, T. M., Fode, N. & Sharbrough, F. W.: Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology*, 67, 336-340 (1987).
- 23) 杉本祐司: イヌにおける完全脳虚血後の聴性脳幹反応および脳波の回復に及ぼすイソフルラン吸入の影響. *十全医会誌*, 100, 1195-1210 (1991).
- 24) Zimmerman, J. M. & Spencer, F. C.: The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulatory occlusion. *Surg. Forum*, 10, 216-218 (1959).
- 25) 近藤正得: イヌの脳虚血時間と神経学的予後に関する実験的研究, *麻酔*, 40, 1228-1241 (1991).
- 26) Brockman, S. K. & Jude, J. R.: The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 103, 74-80 (1960).
- 27) 塚原 勲: イヌにおける全脳虚血限界時間および虚血後神経機能の回復過程. *麻酔*, 36, 1737-1746 (1987).
- 28) Maise, K. & Caronna, J. J.: *Coma after Cardiac Arrest: Clinical Features, Prognosis, and Management. Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 1st ed., p233-245, An Aspen Publication, Rockville, 1988.
- 29) Møller, A. R., & Jannetta, P. J.: Neural generators of the auditory brainstem response. *In* J. T. Jacobson (ed.), *The Auditory Brainstem Response*, 1st ed., p13-31, Taylor & Francis, London, 1985.
- 30) 船井洋光: ABR の起源の局在診断の可能性. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 5, 298-304 (1989).
- 31) 浅地 直: 15分間全脳虚血犬の神経学的予後ならびに生存率に及ぼす体温の影響. *十全医会誌*, 98, 1087-1100 (1989).
- 32) 滝口 峻, 明海国賢, 塩手章弘, 大庭 治, 池田俊行, 古本福市, 加我君孝: 聴性脳幹反応の単純超低体温麻酔下開心術における変化. *日耳鼻*, 82, 1403-1407 (1979).
- 33) Hoffman, W. E., Pelligrino, D., Werner, C., Kochs, E., Albrecht, R. F. & Esch, J. S.: Ketamine decreased plasma catecholamines and improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*, 76, 755-762 (1992).
- 34) Pulsinelli, W. A., Waldman, S., Rawlinson, D. & Plum, F.: Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 32, 1239-1246 (1982).
- 35) Inamura, K., Olsson, Y. & Siesjö, B. K.: Substantia nigra damage induced by ischemia in hyperglycemic rats.: A light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol.*, 75, 131-139 (1987).
- 36) 遠山一喜, 吉田 豊, 廣田幸次郎, 小林宏充, 山本 健, 小林 勉, 村上誠一: 上行大動脈遮断による全脳虚血犬モデルの検討. *麻酔*, 37, 1341-1345 (1988).
- 37) Rothman, S. M. & Olney, J. W.: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.*, 19, 105-111, (1986).
- 38) Åkeson, J., Björkman, S., Messeter, K., Rosén, I. & Helfer, M.: Cerebral pharmacodynamics of anaesthetic and subanaesthetic doses of ketamine in the normoventilated pig. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 37, 211-218 (1993).
- 39) Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.*, 239, 57-69 (1982).
- 40) Sheardown, M. J., Nielsen, E. Ø., Hansen, A. J., Jacobsen, P. & Honoré, T.: 2, 3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamonyl-benzo (F) quinoxaline: A neuroprotectant for cerebral ischemia. *Science*, 247, 571-574 (1990).

Effects of Ketamine on Recovery of Auditory Brainstem Response and Electroencephalogram After Complete Cerebral Ischemia in Dogs Yasuhiko Kushida, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **104**, 78—87 (1995)

Key words complete cerebral ischemia, ketamine, electroencephalogram, auditory brainstem response

Abstract

The effects of ketamine on recovery of auditory brainstem response (ABR) and electroencephalogram (EEG) after 15 min of complete cerebral ischemia were evaluated in 33 mongrel dogs. The animals were randomly assigned to a pre-ischemic group (n=11), a post-recirculatory group (n=11) and a control group (n=11) under anesthesia with 0.2% halothane and oxygen. The pre-ischemic group intravenously received 10 ml saline containing 5 mg/kg of ketamine, and baseline data was measured 10 min later. The post-recirculatory group received the same ketamine solution immediately after recirculation. The control group received 10 ml of saline alone, 10 min before baseline. Five min after baseline data was measured, complete cerebral ischemia was induced by clamping the ascending aorta, superior vena cava and inferior vena cava for 15 min. Their ABR and EEG were measured for 12 hr after recirculation. The ABR disappeared immediately after clamping of the aorta in all three groups. After 10 min of recirculation, the observed incidences of wave-I and II in ABR were over 55% with no significant differences among the three groups. The incidence of wave-III at 20, 30 and 50 min after recirculation was 100% in the pre-ischemic group but only 55% in the control group ($p<0.05$). Further, the incidences of wave-IV at 40 min, and wave-V at 40 and 90 min in the pre-ischemic group were significantly higher than in the control group. The incidences of wave-IV at 30 and 40 min, and wave-V at 40 min were significantly higher in the post-recirculatory group than in the control group. The I - III, III - V and I - V inter peak latencies showed no significant differences among the three groups. After clamping the aorta, the time taken for the EEG to become flat was around 20 sec with no significant differences among the three groups. The reappearance rate of EEG within 90 min after recirculation was 91% in the pre-ischemic group, but only 46% in the control group ($p<0.05$). It was concluded from these results that ketamine administration accelerated recovery of brainstem and cerebral functions after complete cerebral ischemia, and that administration before the ischemic event showed stronger effects than administration after recirculation.