

No-reflow Phenomenon Following Total Brain Ischemia of 10 min Duration in Dogs

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/2297/8159

10分間の全脳虚血犬での非再灌流現象 (no-reflow phenomenon) の検討

金沢大学医学部麻酔学講座 (主任: 村上誠一教授)

遠 山 一 喜

(平成1年12月5日受付)

脳虚血後における中枢神経障害の原因の一つとして考えられてきた非再灌流現象の実態を検討した。先ず、雑種成犬29頭を使用し、上行大動脈遮断による10分間の全脳虚血モデルを作成した。非再灌流現象の検討は、墨汁を大動脈より脳血管内へ順行性に注入する方法を用いた。循環再開後の非再灌流現象を経時的に検討するために、実験犬を4群に分けた。1群(7頭)は正常犬対照群である。2群(7頭)では、10分間の全脳虚血直後に循環を再開させないで墨汁を注入した。また、3群(7頭)と4群(8頭)では、脳循環再開の10分間後と1時間後の時点でそれぞれ墨汁を注入した。その結果、2群では7頭すべてに脳血管内に墨汁の到達していない部位が認められた。すなわち、7頭中、皮質深層(7頭)、大脳基底核(6頭)、視床(6頭)、脳幹(5頭)、海馬(3頭)および小脳(2頭)に、墨汁の灌流欠損部位が認められた。なお、大脳基底核とくに尾状核、視床および大脳皮質深層では、灌流欠損部位が広範囲におよぶものが多かった。一方、1群、3群および4群では、すべての脳血管に墨汁が到達しており、いわゆる非再灌流現象は認められなかった。以上の結果から、イヌでの10分間の全脳虚血モデルでは、非再灌流現象は全脳虚血後に必発し永続する現象ではなく、実験モデル、墨汁の注入方法および血流再開後の循環動態の如何よって一過性に発現する可逆的な現象と考えられた。また、2群で得られた結果から、非再灌流現象は側副血行路のない穿通枝領域である大脳皮質深層、大脳基底核および視床に好発する可能性があるものと推定された。

Key words no-reflow phenomenon, total brain ischemia, anoxic encephalopathy, selective vulnerability

古くから脳は虚血に対して抵抗力が弱く、常温では数分間の脳血流停止により不可逆的な障害が発生するとされている。その原因の一つとして、脳血流再開後に血流の再開しない部位が発生するという指摘がある。すなわち、Amesら¹⁻³⁾は、家兎を用いた脳循環遮断モデルで、循環再開後に両側頸動脈から墨汁を注入し、脳血管内に墨汁の到達しない部位が発生することを確かめ、非再灌流現象(no-reflow phenomenon)と名付けた。そして、この現象が脳虚血後における中枢神経障害の重要な原因であるとした。この報告は、脳蘇生の研究に大きな問題を提起し、その後多くの追試がされてきたが否定的な報告も多く、その真否についてはいまだに結論が得られていない。

本研究は、雑種成犬を用いて10分間の全脳虚血モデル⁴⁾を作成し、脳循環再開後の各時点で脳血管内に墨汁を注入し、全脳虚血後における非再灌流現象の実態を経時的に調べることを目的とした。

材料および方法

I. 実験動物

10~15kgの雑種成犬29頭を使用した。実験開始前6時間は絶食とした。

II. 10分間の全脳虚血モデルの作成

Zimmermanら⁵⁾によって発表された上行大動脈の一定時間遮断による全脳虚血犬モデルに改良を加えた⁶⁾。すなわち、雑種の成熟イヌに塩酸ケタミン(三

Abbreviations: PEEP, positive end-expiratory pressure; H-E, hematoxylin & eosine.

共、東京) (20mg/kg body weight) と硫酸アトロピン (山辺、東京) (0.5mg) を筋注の後、塩化サクシニルコリン (山之内、東京) (2mg/kg body weight) を筋注して経口的に気管内挿管を行い、動物用人工呼吸器 SH-480-3 型 (シナノ製作所、東京) に接続した。その後、笑気 (60%) : 酸素 (40%) : ハロセン (0.5~1.0%) の吸入麻酔に、0.5% メピバカイン (藤沢、東京) (2mg/kg body weight) を用いた局所麻酔を併用して手術操作を行った。その後、臭化パンクロニウム (日本オルガノン、東京) で非動化した上で、一回換気量 15ml/kg body weight、呼吸数 12回/min に呼吸条件を設定し、5cmH₂O の呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure, PEEP) を付加した調節呼吸を行った。一側股静脈に点滴路を確保し、輸液 (乳酸化リンゲル液、10ml/kg body weight/hr) および各種薬剤投与路とし、また、一側股動脈にはカニューレを留置し、観血的連続動脈圧測定および採血路とした。なお、脳波 (左右後頭部) および心電図をポリグラフ RM-6000 (日本光電、東京) で連続的に記録するとともに、加温ブランケットを使用して食道温を 37.0°C に保つようにした。これらの準備が終了した時点で、右第 4 肋間で開胸し、上行大動脈起始部、奇静脈よりも末梢側の上大静脈および下大静脈にそれぞれポリエステル製血管絞縮用テープを通した。この時点で動脈血ガス分析を行い、PaCO₂ が 40mmHg 前後となるように呼吸条件を再調節するとともに、代謝性アシドーシスがある場合には 8.4% 重炭酸ナトリウム (大塚、東京) で補正した。全身状態が安定するのを待って吸入ガスを純酸素

素 : ハロセン (0.2%) とし、5 分後に硫酸アトロピン (1mg) を静注、その 5 分後に上行大動脈遮断を行った。

上行大動脈遮断は、大動脈鉗子を用いて大動脈起始部よりできる限り遠位部の腕頭動脈分岐部直前において遮断し、引き続いて上大静脈、ついで下大静脈の順に絞縮・遮断を行った (図 1)。上行大動脈遮断解除の 15 秒前に下大静脈ついで上大静脈の遮断を解除しておく、全脳虚血 10 分間後に上行大動脈の遮断を解除した。上行大動脈遮断中は呼吸数を 5 回/min とし、遮断解除と同時に 20 回/min とし調節呼吸を続けた。また、遮断解除直前に 8.4% 重炭酸ナトリウム (1ml/kg

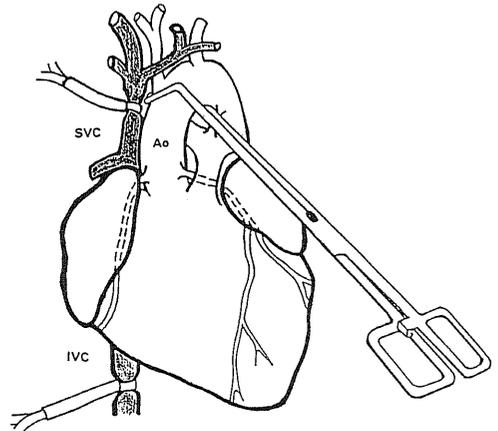


Fig. 1. Method for aortic occlusion. Ao, ascending aorta; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

Table 1. Scales for grading the extent of filling defects of carbon

Grade 0	Complete filling with carbon black (no filling defects).
Grade 1	Mild filling defects. The filling defects were very fine and not present in most of the region in question.
Grade 2	Modrate filling defects. The filling defects were fine, but extended throughout most of the region in question.
Grade 3	Severe filling defects. The filling defects were distributed throughout most of the region in question.

Table 2. Latency periods until EEG disappearance and values just before the aortic occlusion

Group	EEG (sec)	Esophageal Temperature (°C)	Mean Arterial Blood Pressure (mmHg)	Hemoglobin (g/dl)	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	Base Excess (mEq/l)	Blood Sugar (mg/dl)
Group 2 (n=7)	23±5	37.1±0.9	130±30	13.0±2.4	7.36±0.02	38±2	536±60	-3.4±0.8	199±33
Group 3 (n=7)	21±5	36.8±1.1	110±25	12.9±2.3	7.37±0.02	38±3	504±46	-3.3±0.7	199±30
Group 4 (n=8)	19±4	36.9±1.0	128±26	13.3±2.0	7.36±0.02	39±4	518±68	-3.0±1.0	215±69

(), numbers of animals. Values are means±SD, no significant difference between the groups.

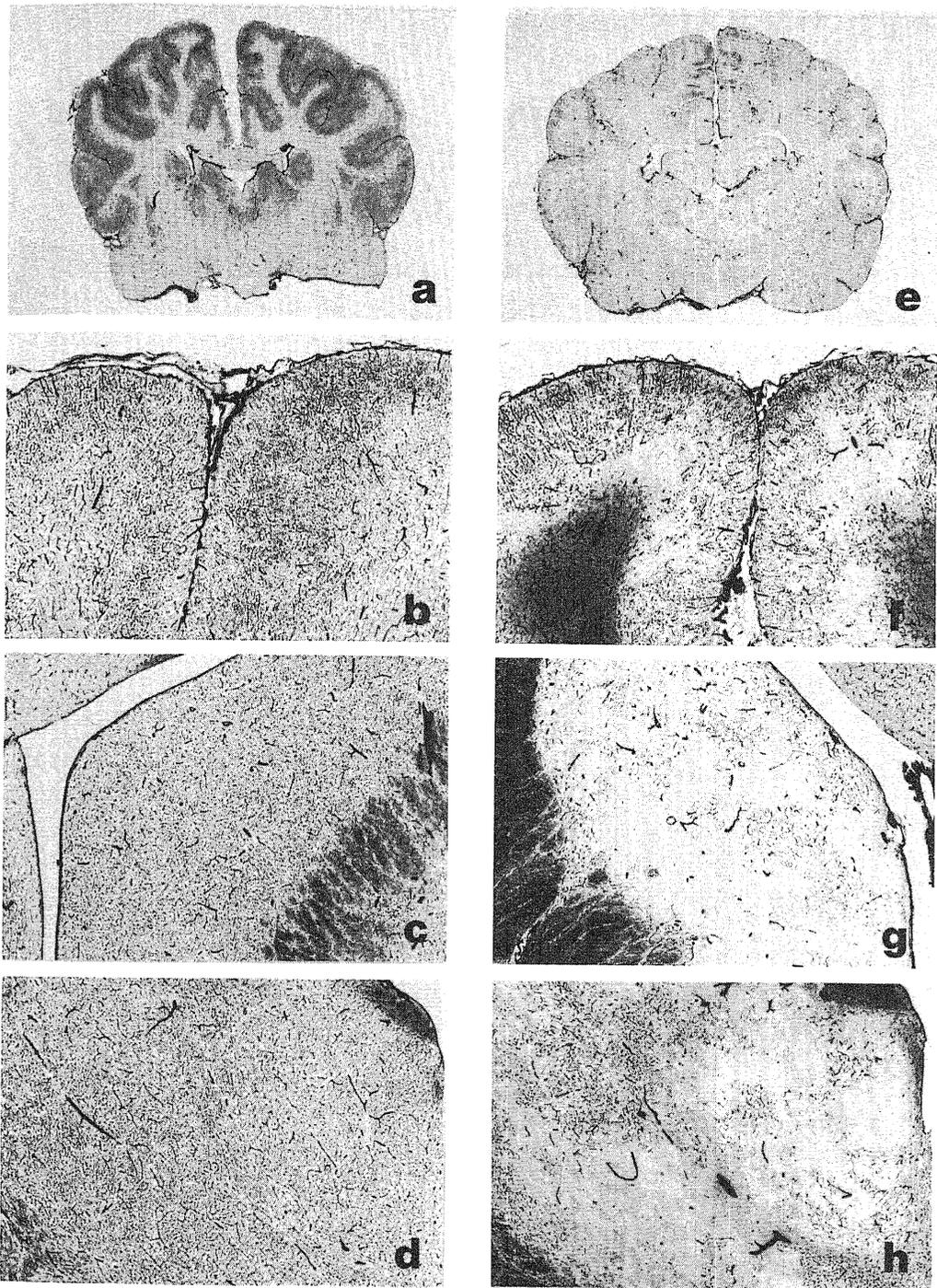


Fig. 2. Left (Control, Group 1). Cerebral vasculatures were completely perfused with carbon black. a, coronal slice (50μ) of the brain at the center of the optic chiasm; b, frontal cortex ($\times 10$); c, basal ganglia ($\times 10$); d, thalamus ($\times 10$). Right (Group 2). Carbon was infused at the end of 10 min total brain ischemia. Cerebral vasculatures were not completely perfused with carbon black (compare with control). e, coronal slice (50μ) of the brain at the center of the optic chiasm; f, frontal cortex ($\times 10$); g, basal ganglia ($\times 10$); h, thalamus ($\times 10$).

body weight) を投与したが、昇圧薬などは一切使用しなかった。循環再開10分後の動脈血ガス分析の結果をみて呼吸条件の再調節および代謝性アシドーシスの再補正を行った。以上が10分間の全脳虚血モデル作成の手順である。

III. 墨汁注入方法

墨汁の注入方法についてはすでに報告⁷⁾した通りで

ある。すなわち墨汁注入時には右第5肋間も開胸し、下行大動脈を結紮し、内径が大動脈内径とほぼ等しいカニューレを中枢側に向かって挿入・留置し、カニューレ内に空気が混入していないことを確認した上で上行大動脈起始部および下大静脈を遮断すると同時に、墨汁を50mmHgの注入圧で非拍動性に注入した。この際、墨汁の鬱滞を防止するために右心耳を切

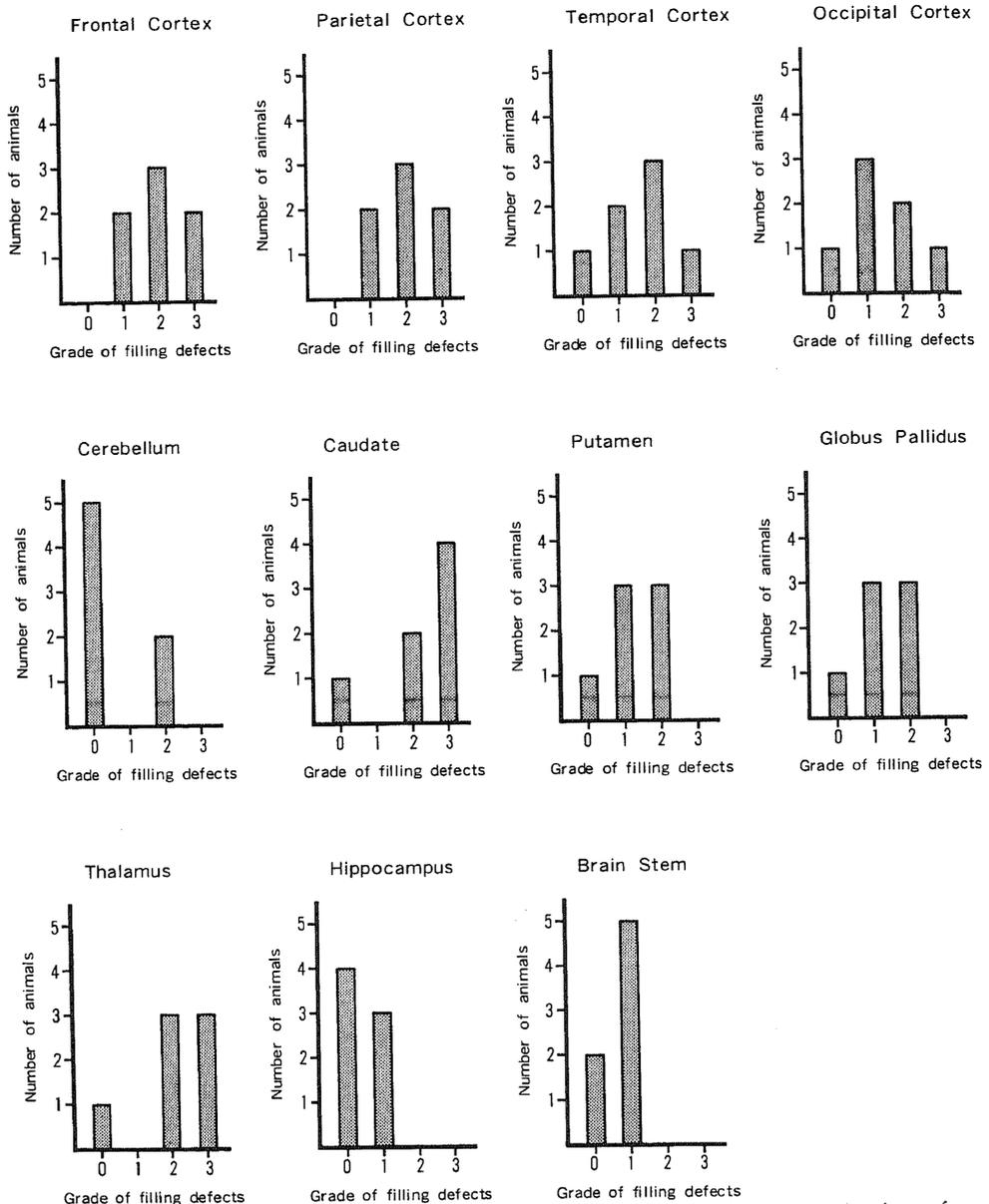


Fig. 3. Summary of regional filling defects in group 2 based on examination of coronal sections. The scales employed for grading the extent of filling defects are given in the table 1. Height of bar indicates numbers of animals affected.

開し、右心房へ帰来する墨汁を胸腔内に自由に流出させた。なお、これと同時に心腔内に塩化カリウム(丸石、大坂)(10ml)を注入して心拍を停止させた。この方法によって、上半身にのみ順行性かつ非拍動性に墨汁を灌流させることができる。墨汁は37°Cに加温し、注入量は800mlとした。なお、墨汁は動物実験用墨汁(カイメイ、東京)を使用した。

IV. 非再灌流現象の検討

脳循環再開後の各時点における非再灌流現象を検討するために実験犬を4群に分けた。1群(7頭)は、脳循環遮断を行わない正常犬対照群である。2群(7頭)では、10分間の全脳虚血直後に循環を再開させないまま墨汁を注入した。また、3群(7頭)、および4群(8頭)では、脳循環再開のそれぞれ10分後および1時間後に墨汁を注入した。なお、1群では墨汁注入まで酸素(40%):笑気(60%):ハロセン(1%)の吸入を続けた。

各群とも墨汁注入後直ちに脳を摘出し、大脳皮質表

面および小脳皮質表面の外観を肉眼的に観察したのち、10%中性ホルマリンで1週間固定し、視交叉を基準に前額断で0.5cm毎に割を入れて、すべての割面を肉眼的に観察した。墨汁によって灌流されていない部位(以下、灌流欠損, filling defects)は、一定の基準(表1)にしたがって記載した。また、1群2頭、2群3頭、3群2頭および4群2頭では、セロイジン包埋後の各脳切片から50 μ mおよび20 μ mの標本を作成し、50 μ mの標本では無染色で検鏡し墨汁の到達状況を詳細に検討するとともに、20 μ mの標本ではKluver-Barrera染色(luxol fast blue & cresyl violet 重染色)およびhematoxylin & eosine (H-E)染色を行い細胞の虚血性変化の有無も調べた。

1群を除く各群間の全脳虚血前の背景因子にバラツキがないことを確かめる目的で、上行大動脈遮断直前に食道温、血圧、ヘモグロビン値、血液ガスおよび血糖値を測定した。また、上行大動脈遮断後から脳波消失の時間も測定した。得られた結果の比較は、各群毎

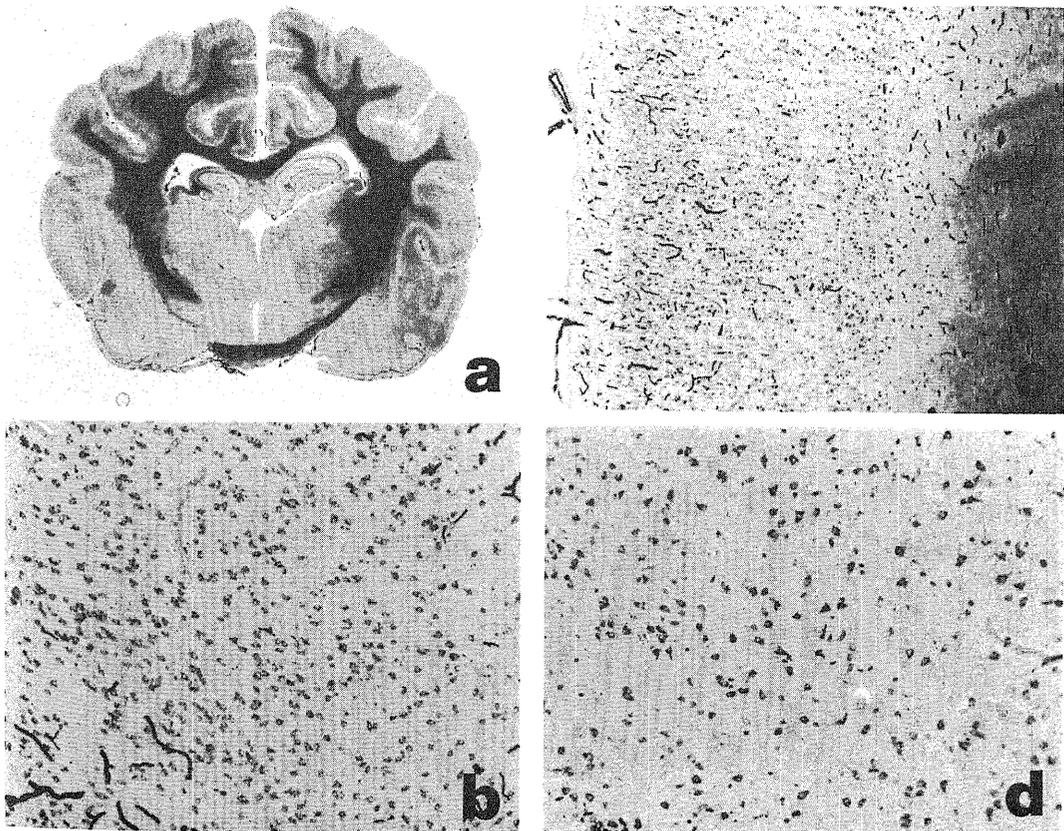


Fig. 4. Group 2. The ischemic cell changes were not seen. a, coronal slice (20 μ) of the brain at the center of the optic chiasm; b, caudate nuclei ($\times 100$); c, frontal cortex ($\times 40$); d, medial nuclei of thalamus ($\times 100$). Kluver-Barrera stain.

に母集団の分散分析を行った上で、Student の t-test を用いて検定し、 $p < 0.05$ をもって有意差とした。

成 績

I. 実験背景

上行大動脈遮断後1分以内に両側瞳孔は散大し、脳波も20秒前後で平坦となった。2、3および4群の脳波消失時間と上行大動脈遮断直前の各パラメーターには有意差がなかった(表2)。3および4群では上行大動脈遮断解除後全例すみやかに血圧が回復しており、昇圧薬は一切使用しなかった。また、墨汁はすべて円滑に注入し得た。

II. 摘出した脳標本の所見

各群毎の脳の前額断切片標本の肉眼所見および検鏡所見の結果は以下の通りである。

1. 1群(正常犬対照群)

割を入れる前の脳表面は墨汁注入によって一様に黒染しており、7頭すべて皮質表面に灌流欠損部位は認められなかった。前額断断面の肉眼所見でも全く灌流欠損部位を認めなかった。また、 $50\mu\text{m}$ の無染色標本

の検鏡の結果も同様であった(図2)。

2. 2群(循環を再開させないまま墨汁を注入した群)

肉眼的観察結果を図3に示す。皮質表面にはほとんど墨汁の灌流欠損部位の認められないものから広範に認められるものまで様々であり、その現れ方には一定のパターンはなかった。灌流欠損部位のある皮質表面は淡い黄白色をしており、墨汁で灌流されている部位とは明らかに区別できた。また、灌流欠損部位は前、中および後大脳動脈のような特定の血管支配領域と関係なく、どの領域にも出現していた。前額断断面では、特に皮質深層(7頭)、大脳基底核(6頭)および視床(6頭)に出現しており、次いで脳幹(5頭)、海馬(3頭)などであり、小脳(2頭)には灌流欠損部位は比較的少なかった。また、基底核とくに尾状核、視床および皮質深層では広範な灌流欠損部位を認めたものが多く、脳幹、海馬および小脳では灌流欠損部位が認められてもその程度は軽度であった。

$50\mu\text{m}$ の無染色標本を検鏡した結果、墨汁の灌流欠損部位は血管内に墨汁が全く到達しておらず、他の部

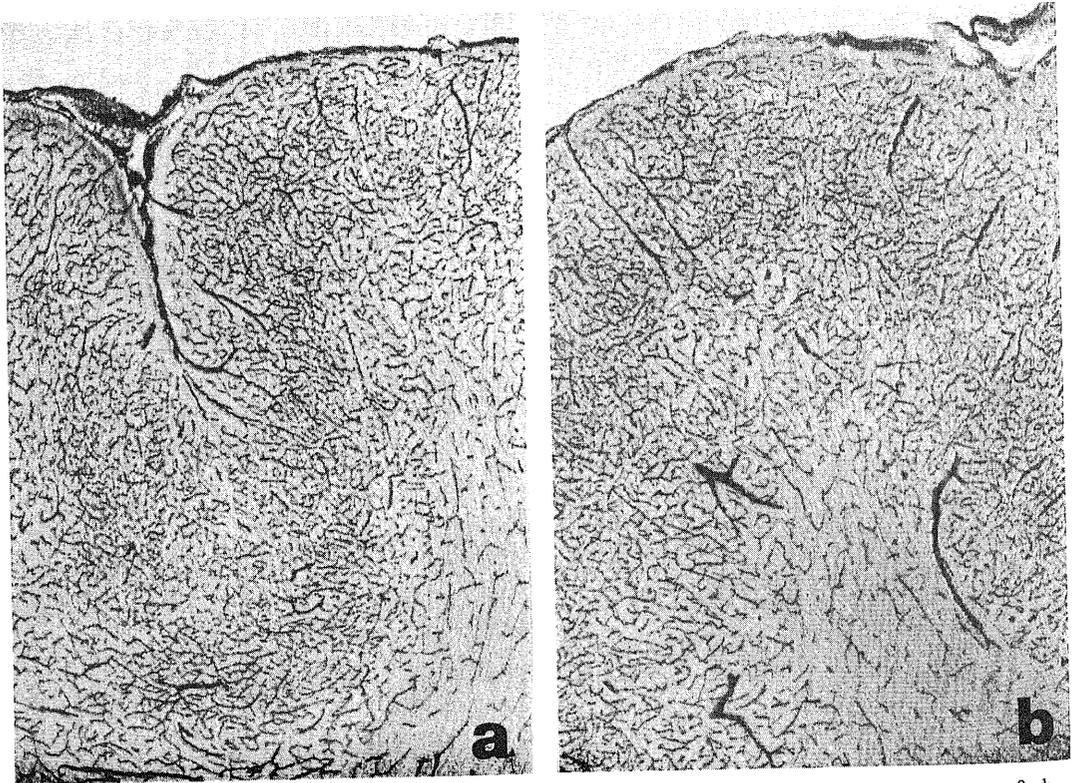


Fig. 5. Complete filling with carbon black. Coronal slice (50μ) of the frontal cortex. a, group 3; b, group 4. $\times 25$

位や1群(対照群)の所見とは明らかに区別できた(図2)。なお、肉眼的に識別できないような小さな灌流欠損部位もあったが、これらも好発部位に差はなかった。20 μ mの染色標本の光学顕微鏡による観察では、H-E染色標本の検鏡結果では、どの神経細胞にも好酸性変化(eosinophilic change)が生じていないこと、およびKluver-Barrera染色標本の検鏡の結果では神経細胞のニッスル顆粒がよく保存されていることから、この時点では神経細胞に虚血性の変化は生じていないものと判定された(図4)。

3. 3群(循環再開10分後に墨汁を注入した群)

皮質表面および断面の肉眼所見は、7頭のすべてにおいて一様に墨汁が到達しており、1群と全く差がなかった。検鏡の結果も同様で墨汁の灌流欠損部位は認めなかった(図5a)。また、染色標本では神経細胞の虚血性変化を認めなかった。

4. 4群(循環再開1時間後に墨汁を注入した群)

3群同様に8頭すべてにおいて全く墨汁の灌流欠損部位はなく、1群と差はなかった(図5b)。また、神経細胞の虚血性変化も認めなかった。

考 察

Amesらは、腎などでも脳における非再灌流現象と同様の現象が認められるという実験報告⁹⁾や、急激な脳圧の上昇によって脳内血液を排除し虚血状態を作成した実験では脳虚血許容時間の延長が認められたという報告⁹⁾に注目して、脳虚血後の中枢神経障害には血流障害が関与している可能性があると予測して一連の研究¹⁰⁻¹³⁾を行った。すなわち、家兎で両側総頸動脈と椎骨動脈の遮断に加え、350mmHgの圧で頸部を圧迫することによって一定時間の全脳虚血モデルを作成し、循環再開30分後に両側頸動脈から120mmHgの圧で墨汁(pelikan werke, Hannover, Germany)を非拍動性に注入し、脳血管での墨汁の到達状態を観察した。その結果、虚血時間が長くなればなるほど墨汁の到達しない領域が増加し、15分間の虚血時間では白質の95%におよぶものもあるという結果を得て、この現象を非再灌流現象と命名した。その発生機序としては、先ず血管壁に変化が生じ、これにより脳血流が障害され、その結果、脳障害がもたらされると考えた。このことは、脳虚血後の脳血流障害を防止すれば脳機能の回復が可能であることを示唆するもので、脳虚血によって一義的に脳細胞が不可逆的障害を受けるとする従来の学説とは大きく食い違っており、多くの論議を呼んだ。その後この現象の存否に関して多くの追試が行われた。Cantuら¹⁰⁾は、家兎を用いて上行大動脈

遮断による5~30分間の全脳虚血モデルを作成し、虚血後循環を再開させないで上行大動脈から同じ程度の内径のカニューレを挿入し、110mmHgの圧で非拍動性に墨汁を注入し、非再灌流現象を再検討した。その結果、間脳、脳幹および小脳が最初に、しかも最も強く障害されやすい部位であり、大脳皮質は比較的障害されにくいと報告している。彼らはさらに、虚血前に種々の条件を変化させ、15分間の全脳虚血直後における脳血管の墨汁の灌流状態を検討した。その結果、マニトールやぶどう糖を虚血前に投与した場合、および高炭酸ガス血症の状態では、非再灌流現象が有意に減少すると報告している¹¹⁾。また、15分間の全脳虚血後に循環を再開させて血圧を正常に保った場合には、循環再開の7.5~15分後で非再灌流現象の領域は著明に減少すると報告している¹²⁾。Fischerら¹³⁾は、非再灌流現象の成因は血管壁の変化ではなく、血液の粘性の上昇や赤血球の凝集のためであろうとした。Ginsbergら¹⁴⁾は、サルを用いた実験で10分から70分間の脳虚血直後に循環を再開しないで墨汁を注入し、非再灌流現象の存在を確認するとともに、その障害発生部位が窒息などによる無酸素脳症での障害部位と相似していると報告している。Hossmannら¹⁵⁾は、ネコで脳底動脈および両側頸動脈を閉塞し7分から90分間の脳虚血を作成し、屠殺後に墨汁を注入した結果非再灌流現象を認め、脳波の回復と脳血流との間に相関があるとした。Hekmatpanah¹⁶⁾は、イヌとサルを用いて人為的心室細動による脳虚血モデルを作成し脳血管を直接顕微鏡で観察した結果、脳虚血10分後には脳血流の再開しない部位が生じることを確認し、赤血球の凝集および微小血栓形成がその原因であるとした。Cuypersら¹⁷⁾は、ネコで腕頭動脈幹および両側頸動脈を閉塞することによって20分間の脳虚血を作成した実験で非再灌流現象を検討した結果、循環再開後は経時的にその範囲が減少したと報告している。Cerisoliら¹⁸⁾¹⁹⁾は、ラットの実験で、非再灌流現象の存在を強く支持し、血管周囲のグリア細胞の膨化によって引き起こされるとした。Kågströmら²⁰⁾は、ラットで5分から30分間の脳虚血後オートラジオグラフィを用いて同様の現象を確認している。

これに対してBrierleyら²¹⁾²²⁾は、いかなる種類の脳虚血でも、神経細胞の選択的易障害性(selective vulnerability)として障害を受けやすい神経細胞は特定されており、細胞障害の病理学的所見もこれと一致している。したがって、脳血流を遮断した場合にのみ生じる特異的な脳細胞障害の機序は考えられないと批判している。この根拠として、非再灌流現象は大脳

基底核に多く認められ、次いで視床、脳幹、小脳などとされているが、これらの好発部位が選択的易障害性のある部位と一致しないことをあげている。また、一定時間脳血流を遮断した時点で脳細胞に障害が生じていないという確証がなく、また、非再灌流現象が認められない場合でも明らかな脳障害が起こりうる点などからも疑問を投げかけている。Harrison ら²⁰は、スナネズミでの脳虚血実験で循環再開後に血圧を上昇させることによって非再灌流現象が減少したが、実験動物の生存率に差はないことから、この現象は虚血後脳障害の主因ではないとした。さらに Marshall ら²¹は家兎を用いた頭蓋内圧亢進による不完全脳虚血モデルにおいて、オートラジオグラフィでこの現象を認めなかったと報告している。Levy ら²²は、スナネズミで片側頸動脈を1時間閉塞した実験で、明らかな脳障害が出現したにも関わらず非再灌流現象を認めなかったことから、この現象は虚血後脳障害の原因ではないとした。Ginsberg らも、ネコを用いた実験²³では、15分間の虚血で非再灌流現象を認めず30分間の虚血ではじめて認めたとしている。Steen ら²⁴はイヌでの12分間の全脳虚血実験を行い、非再灌流現象に対して否定的な見解を述べている。Fischer ら²⁵は、これらの批判を念頭において、循環遮断による家兎の全脳虚血モデルで非再灌流現象を再検討し、墨汁の注入圧を上昇させることによって30分間の虚血後でも非再灌流現象はほとんど認められなくなるという結果を報告し、このことから非再灌流現象の発生には循環再開後の血圧が関与するという見解を示した。Ito ら²⁶は、スナネズミの実験で非再灌流現象は循環再開時に限って現れる血液の停滞現象であり、血圧が回復すればすみやかに消失する現象にすぎないとしている。

このように、これまでの報告では、非再灌流現象の存否に関して異なった見解が見られる。この原因には、実験動物、実験モデル、脳虚血時間、墨汁注入方法などがそれぞれ異なっていることが関係していると思われる。いずれにせよ明確な結論が得られていないというのが現状といえる。

非再灌流現象の存在を疑問視する理由として、先ず好発部位が無酸素状態により傷害される選択的易障害性の部位と一致しない点が指摘されている²¹⁻²³。本実験結果では、10分間の全脳虚血後に循環を再開しないで墨汁を注入した場合には、墨汁によって灌流されない部位が認められたが、多発部位は大脳基底核、視床および皮質深層であり、次いで脳幹、海馬などで、小脳は比較的少なかった。つまり、大脳基底核および視床に多く出現している今回の結果は、非再灌流現象の

好発部位が選択的易障害性の部位と一致していないことを示している。また、今回の結果は、Cantu ら¹⁹の基底核、視床に多く認められたとする所見と共通しているが、小脳に関しては逆の結果となった。これは、虚血時間および実験動物の相違によるものかもしれない。また、虚血時間および実験動物の違いはあるが、Ginsberg ら¹⁰の報告と今回の結果でとは、墨汁によって灌流されなかった部位はほぼ同様の分布をしている。すなわち、大脳基底核、視床および皮質深層を栄養する血管は側副血行路に乏しい穿通枝であることから、これらの領域は循環再開後に血流が再開しにくい部位であることが強く示唆される。

さて、心停止症例で、一旦心蘇生に成功し循環が回復したにもかかわらずその後脳障害によって死亡するものが多いことが脳蘇生に関する臨床上の問題点である。したがって、これを検討するための実験モデルの条件としては、完全な脳虚血が得られること、正確に虚血時間を規定できること、麻酔や手術の侵襲が少ないこと、再現性にすぐれていること、脳血流再開後の心肺機能の回復がすみやかなこと、臨床上の心停止の病態に近似していること、および種々の程度の神経学的機能欠損が随意に作成できること³⁰を満たすことが要求される。とくに Ames らの提唱した非再灌流現象を検討するには、完全な脳血流停止の起こらない実験モデルや脳虚血後にすみやかに循環が回復しない実験モデルでは、正確に判定できないと考えられる。この点を踏まえて、本研究では上行大動脈遮断による全脳虚血モデルを用いた。また、非再灌流現象発現の経時的変化を調べる目的で、循環再開の10分および1時間後に墨汁を注入した。その結果、10分間の全脳虚血後では、循環再開後には脳血管内にはすべて墨汁が到達し、墨汁によって灌流されない部位は全く認めなかった。循環再開の30分間後に非再灌流現象を認めている Ames らの報告²については、用いられた実験モデルで循環再開後に低血圧状態が続いていることが問題である。Fischer ら²⁵は循環再開後に血圧を上昇させると非再灌流現象が消失すると述べており、すみやかに血圧が回復する本実験モデルでも非再灌流現象が認められなかったことから、非再灌流現象の発生には循環再開の後の血行動態が大きく関与していることが示唆される。本実験では、循環を再開させずに墨汁を注入した場合にはいわゆる非再灌流現象を認めたが、循環再開後は消失することが判明した。これは循環再開時には非再灌流現象を認めるが、十分な血圧が回復すればこの現象は軽減あるいは消失するという諸家の報告^{12/24/28/29}と一致している。さらに細胞障害が成熟

(maturation)²⁰⁾していないことも一因かもしれないが、10分間の全脳虚血の後の光学顕微鏡による組織学的検索で、脳虚血による細胞障害の所見は得られなかった。また、本研究と平行して行われている検討では、10分間の全脳虚血後の生存犬では、神経学的機能欠損は軽微であることも判明している²⁰⁾。したがって、イヌにおける10分間の全脳虚血の後の非再灌流現象は、循環再開時に限ってみられる一過性の現象であると言える。しかし、循環再開の後に低血圧が持続したり、虚血時間がさらに延長したときには非再灌流現象が発生する可能性は十分に考えられ、この点については、さらに検討を重ねる必要があろう。

なお、すでに報告した通り、墨汁を使用して脳虚血後の脳循環を検討することには限界がある⁷⁾。今回の実験のみでは、非再灌流現象が循環再開時に限ってみられる一過性の現象であると推定することができても、これを断定することは困難である。また、その好発部位が選択的易障害性の領域と完全に一致しなくても非再灌流現象を否定する根拠とはならない。Amesらは非再灌流現象で脳虚血後のすべての中枢神経障害を説明しようとしたが、著者は、この現象は脳虚血後における中枢神経障害の要因の一つではないかと推定するとともに、非再灌流現象が認められない虚血後脳障害もありうると考える。

結 論

脳虚血後の脳障害の原因と考えられてきた非再灌流現象の実態について検討するために、10分間の全脳虚血モデルを作成し、墨汁を注入して脳血流再開後の非再灌流現象を経時的に検討した。

1. 10分間の全脳虚血では、非再灌流現象は循環を再開させないで墨汁を注入した時にのみ認められ、循環再開後には消失した。これより、Amesらの提唱した非再灌流現象は脳虚血後に必発し永続する現象ではなく、血流再開後の循環動態などの如何によって一過性に発生する現象でありうると考えた。

2. 非再灌流現象の好発部位は、側副血行路のない穿通枝領域である皮質深層、大脳基底核および視床であり、これらの領域は脳循環停止後血流の再開しにくい部位であるといえる。しかし、これらの好発部位は脳虚血後の選択的易障害性の領域に一致しない。

謝 辞

稿を終えるに臨み、ご懇篤なるご指導・ご校閲を賜りました恩師村上誠一教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始ご協力いただいた金沢大学麻酔学教室小林 勉助教授ならび

に脳蘇生研究グループの諸氏に心から感謝いたします。また、組織標本作成に際し、金沢大学神経精神医学教室山口成良教授のご好意により、同教室小林克治博士ならびに池田輝男氏にご協力を頂いたことを付記し、深謝いたします。

文 献

- 1) Kowada, M., Ames, A. III., Majno G. & Wright, R. L.: Cerebral Ischemia. I. An improved experimental method for study; Cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit. *J. Neurosurg.*, **28**, 150-157 (1968).
- 2) Ames, A. III., Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, J. M. & Majno, G.: Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.*, **52**, 437-453 (1968).
- 3) Chiang, J., Kowada, M., Ames, A. III., Wright, R. L. & Majno, G.: Cerebral ischemia. III. vascular changes. *Am. J. Pathol.*, **52**, 455-465 (1968).
- 4) 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).
- 5) Tohyama, K., Yoshida, Y., Hirota, K., Kobayashi, H., Yamamoto, K., Kobayashi, T. & Murakami, S.: An experimental model for total brain ischemia by clamping the ascending aorta in dogs. *Jpn. Anesth. J. Rev.*, (in press).
- 6) Zimmerman, J. M. & Spencer, F.C.: The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulatory occlusion. *Surg. Forum*, **9**, 216-218 (1958).
- 7) 遠山一喜, 吉田 豊, 廣田幸次郎, 浅地 直, 山本 健, 小林 勉, 村上誠一: 脳循環の研究に用いられる墨汁注入方法の検討. *十全医学誌*. (投稿中).
- 8) Sheehan, H. L. & Davis, J. C.: Renal ischemia with failed reflow. *J. Pathol.*, **78**, 105-120 (1959).
- 9) Neely, W. A. & Youmans, J. R.: Anoxia of canine brain without damage. *JAMA*, **183**, 1085-1087 (1963).
- 10) Cantu, R. C. & Ames, A. III.: Distribution of vascular lesions caused by cerebral ischemia. Relation to survival. *Neurology*, **19**, 128-132 (1969).
- 11) Cantu, R. C. & Ames, A. III.: Experimental

- prevention of cerebral vasculature obstruction produced by ischemia. *J. Neurosurg.*, **30**, 50-54 (1969).
- 12) **Cantu, R. C., Ames, A. III, Dixon, A. B. & DiGiacinto, G.**: Reversibility of experimental cerebrovascular obstruction induced by complete ischemia. *J. Neurosurg.*, **31**, 429-431 (1969).
- 13) **Fisher, E. G. & Ames, A. III**: Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia: Effect of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke*, **3**, 538-542 (1972).
- 14) **Ginsberg, M. D. & Myers, R. E.**: The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest. *Neurology*, **22**, 998-1011 (1972).
- 15) **Hossmann, K. A. & Olsson, Y.**: Suppression and recovery of neuronal function in transient cerebral ischemia. *Brain Res.*, **22**, 313-325 (1970).
- 16) **Hekmatpanah, J.**: Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. *Neurology*, **23**, 174-180 (1973).
- 17) **Cuyppers, J. & Matakas, F.**: The effect of postischemic hyperemia on intracranial pressure and the no-reflow phenomenon. *Acta Neuropathol.*, **29**, 73-84 (1974).
- 18) **Cerisoli, M., Ruggeri, F., Amelio, G. F., Giuliani, G., Bernardi, B. & Giulioni, M.**: Experimental cerebral <no-reflow phenomenon>. Response to intracarotid injection of dexamethasone, furosemide and escina. *J. Neurosurg. Sci.*, **25**, 7-12 (1981).
- 19) **Cerisoli, M., Ruggeri, F., Giuliani, G., Giulioni, M., Fusaro, M. T., Bernardi, B. & Alvisi, C.**: Further experiences on experimental cerebral "no-reflow phenomenon". *J. Neurosurg. Sci.*, **27**, 19-22 (1983).
- 20) **Kågström, E., Smith, M. & Siesjö, B. K.**: Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **3**, 170-182 (1983).
- 21) **Brierley, J. B.**: The neuropathology of brain hypoxia. In M. Critchley, J. L. O'leary & B. Jennett (eds.), *Scientific Foundations of Neurology*, 1st ed., p243-252, William Heinemann Medical Books LTD, London, 1972.
- 22) **Brierley, J. B., Meldrum, B. S. & Brown, A. W.**: The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. *Arch. Neurol.*, **29**, 367-374 (1973).
- 23) **Levy, D. E., Brierly, J. B. & Plum, F.**: Ischemic brain damage in the gerbil in the absence of 'no-reflow'. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **38**, 1197-1205 (1975).
- 24) **Harrison, M. J. G., Arnold, L. S. J. & Russell, R. W. R.**: No-reflow phenomenon in the cerebral circulation of the gerbil. *J. Neurol. Neurosurg. psychiatry*, **38**, 1190-1193 (1975).
- 25) **Marshall, L. F., Durity, F., Lounsbury, R., Graham, D. I., Welsh, F. & Langfitt, T. W.**: Experimental cerebral oligemia and ischemia produced by intracranial hypertension. *J. Neurosurg.*, **43**, 308-317 (1975).
- 26) **Ginsberg, M.D., Budd, W. W. & Welsh, F. A.**: Diffuse cerebral ischemia in cat: I. Local blood flow during severe ischemia and recirculation. *Ann. Neurol.*, **3**, 482-492 (1978).
- 27) **Steen, P. A., Michenfelder, J. D. & Milde, J. H.**: Incomplete versus complete cerebral ischemia: Improved outcome with a minimal blood flow. *Ann. Neurol.*, **6**, 389-398 (1979).
- 28) **Fisher, E. G., Ames, A. III & Lorenzo, A. V.**: Cerebral blood flow immediately following brief circulatory stasis. *Stroke*, **10**, 423-427 (1979).
- 29) **Ito, U., Ohno, K., Yamaguchi, T., Tomita, H., Inaba, Y. & Kashima, M.**: Transient appearance of "no-reflow" phenomenon in mongolian gerbils. *Stroke*, **11**, 517-521 (1980).
- 30) **Lind, B., Kampshulte, S. & Safar, P.**: A review of total brain ischemia models in dogs and original experiments on clamping the aorta. *Resuscitation*, **4**, 19-31 (1975).

No-reflow Phenomenon Following Total Brain Ischemia of 10 min Duration in Dogs Kazuki Tohyama, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., 98, 1187—1197 (1989)

Key words no-reflow phenomenon, total brain ischemia, selective vulnerability, anoxic encephalopathy

Abstract

The no-reflow phenomenon, that has been thought to be an important pathogenesis of brain injury after ischemia, was examined in 29 dogs with particular reference to the time course after total brain ischemia. Total brain ischemia of 10 min duration was induced by clamping the ascending aorta, and the no-reflow phenomenon was examined by a method of infusing carbon black from the aorta into the cerebral vasculatures. The infusion of carbon black was performed without ischemia in 7 dogs as the control (group 1). The infusion was carried out at the end of the ischemia in 7 dogs (group 2), 10 min after the ischemia in 7 dogs (group 3) and 1 hour after the ischemia in 8 dogs (group 4). As a result, in groups 1, 3 and 4, the brains were completely perfused with carbon black. In contrast, the filling defects of carbon black, i. e., no-reflow phenomenon, were found only in group 2. The regions of the filling defects were seen in the deeper layers of cerebral cortex in all of the 7 animals (7/7), the basal ganglia (6/7), the thalamus (6/7), the brain stem (5/7), the hippocampus (3/7) and the cerebellum (2/7). When the defects were examined, the areas were large in the former 3 regions (the deeper layers of the cerebral cortex, the basal ganglia, especially the caudate nuclei, and the thalamus), but usually small in the latter 3 regions. The present results indicate that the no-reflow phenomenon after total brain ischemia of 10 min duration disappears in dogs when the cerebral blood flow is allowed to return. It was concluded therefore that the no-reflow phenomenon will not always occur after brain ischemia, and might be influenced by the hemodynamic conditions after the ischemia. If a permanent no-reflow phenomenon occurs, it will mainly affect the regions that are perfused with perforating arteries without collateral vessels, such as the deeper layers of cerebral cortex, the basal ganglia and the thalamus.