

# The Effects of Pre-ischemic Metabolic Alkalization on the Recovery of Auditory-evoked Brainstem Response and Electroencephalogram after 18 min Complete Cerebral Ischemia in Dogs

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/8357">http://hdl.handle.net/2297/8357</a>               |

## イヌにおける18分間全脳虚血と脳虚血前のアルカリ化の影響

## —聴覚誘発脳幹反応および脳波の回復に及ぼす虚血前のアルカリ化—

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 村上誠一教授)

丁 正 年

(平成3年9月18日受付)

雑種の成熟イヌ20頭を用い、上行大動脈遮断法により18分間の全脳虚血モデルを作成し、循環再開後における聴覚誘発脳幹反応 (auditory-evoked brainstem response, ABR) および脳波 (electroencephalogram, EEG) の回復に及ぼす脳虚血前のアルカリ化の影響を検討した。実験対象を、10頭ずつの2群に無作為に分け、動脈血ガス分析のベース・イクセス (base excess, BE) を指標として、BE が  $\pm 3\text{mEq/l}$  以内の無処置対照群と、BE が  $+8 \sim +10\text{mEq/l}$  のアルカリ化群とした。塩酸ケタミン  $20\text{mg/kg}$  と硫酸アトロピン  $0.5\text{mg}$  の筋注で麻酔を導入し、臭化パンクロニウムで非動化した上で、調節呼吸下に酸素40% : 笑気60% : ハロセン0.5~1.0%を吸入させて麻酔を維持した。動脈カニューレおよび熱希釈式肺動脈カテーテルを挿入、留置し、各種の循環系パラメーターを連続測定した。両群とも、食道温が $38^{\circ}\text{C}$ になるように体温を調節した。ABRは、脳波測定用針電極を用い、前頭中心部に接地電極を、頭頂部と両側乳頭部に閉電極と不閉電極をそれぞれ刺入、固定して導出、記録した。また、双極誘導で、頭頂部と側頭部より EEG を導出、モニターした。次いで、右第4肋骨間で開胸し、上行大動脈、上大静脈、および下大静脈にそれぞれ血管絞扼用テープを通し、全脳虚血に備えた。無処置対照群では、 $\text{P}_a\text{CO}_2$  及び BE を正常域に補正したのち、吸入ガスを酸素100% : ハロセン0.2%に変更し、循環動態の安定と呼気中のハロセン濃度の低下を確認した上で、ABR と EEG を測定、記録した。アルカリ化群では、無処置対照群と同様に ABR と EEG を記録した後、30分間かけて8.4%重炭酸ナトリウムを投与し、血液の BE が  $+8 \sim +10\text{mEq/l}$  になった時点で再び ABR と EEG を記録した。すべての準備が整った時点で、全脳虚血を開始した。全脳虚血は、上行大動脈起始部よりできるだけ遠位側の腕頭動脈分岐部直前で、DeBakey 鉗子を用いて大動脈を遮断する方法で行い、これに続いて上大静脈と下大静脈をテープで絞扼した。18分間の全脳虚血後、上大静脈、下大静脈および上行大動脈の遮断をこの順で解除し、循環再開後の各種のパラメーター、および ABR と EEG を測定、記録した。脳虚血前に、無処置対照群では BE が  $-1.3 \pm 0.4\text{mEq/l}$  (平均値±標準誤差) であったのに対して、アルカリ化群では  $+9.4 \pm 0.3\text{mEq/l}$  と有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。循環再開の10分後に測定した BE は、無処置対照群では  $-10.3 \pm 0.9\text{mEq/l}$  であったのに対して、アルカリ化群では  $-3.6 \pm 0.6\text{mEq/l}$  であり、有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。ABR については、上行大動脈を遮断する前にはすべてのイヌで I~V 波が出揃っていた。上行大動脈遮断の2分後には、ABR の各波はすべて消失した。循環再開後は、ABR は、各波ともアルカリ化群での再出現率が無処置対照群よりも有意に高く ( $P < 0.05$ )、また各波の振幅も有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。また、全脳虚血による EEG の消失時間は、無処置対照群で  $19.8 \pm 0.9$  秒であったのに対してアルカリ化群では  $20.3 \pm 1.0$  秒であり、有意差は認められなかった。循環再開後、EEG が再出現するまでの時間は、無処置対照群で  $90.2 \pm 7.1$  分であったのに対し、アルカリ化群では  $64.5 \pm 4.1$  分であり、有意に早かった ( $P < 0.05$ )。以上、全脳虚血後における脳機能の回復を反映する ABR と EEG の再出現と回復状態から見て、脳虚血前のアルカリ化は脳虚血中の代謝性アシドーシスを軽減させ、脳損傷を減弱させると結論された。

**Key words** auditory-evoked brainstem response, electroencephalogram, complete cerebral ischemia, metabolic acidosis

重篤なアシドーシスが、虚血後の脳細胞にとって有害であることはひろく認められている<sup>11-9)</sup>。また、飽食状態の動物は絶食状態の動物よりも脳虚血後の予後が悪い<sup>10)</sup>と言う指摘もある。さらに、虚血前のブドウ糖投与は、神経学的回復を阻害することも報告されている<sup>11-9)</sup>。このように、高血糖が予後を悪くするのもアシドーシスに起因すると信じられている<sup>12-10)</sup>。しかし、これらの知見は、主として細胞レベルでの生化学的な研究成果に基づくものであり、アシドーシスと神経学的予後を直接的に結びつけた動物実験は少ない<sup>1)</sup>。もしアシドーシスに関するこれまでの知見が正しいとすれば、脳虚血前にアシドーシスの進行を予防しておけば脳損傷は軽減できるものと考えられる。この点を検討するために、本研究では脳虚血前に重炭酸ナトリウムを静脈内に投与してアルカリ化を行い、脳虚血後の神経学的回復に及ぼす影響を、聴覚誘発脳幹反応 (auditory-evoked brainstem response, ABR) および脳波 (electroencephalogram, EEG) を用いて検討した。

#### 対象および方法

##### I. 対象および実験群の作成

実験には、体重8～14kgの雑種成熟イヌ20頭を用いた。被験動物を、10頭ずつの2群に無作為に分け、動脈血のベース・イクセス (base excess, BE) を指標として、脳虚血前に重炭酸ナトリウムを静脈内に投与してアルカリ化を行った群 (以下、アルカリ化群) と無処置対照群とした。

##### II. 麻酔方法

塩酸ケタミン (三共、東京) 20mg/kg と硫酸アトピン (田辺、東京) 0.5mg の筋注により麻酔を導入、塩化サクシニルコリン (山之内、東京) 2mg/kg の筋注下に気管内挿管を行い、人工呼吸器 LP6 (IMI, 埼玉) に接続した。人工呼吸中は、笑気60%：酸素40%の混合ガスに0.5～1.0%のハロセンを加えたものを吸入させ、臭化パンクロニウム (日本オルガノン、東京) (1mg/hr) で非動化して、5cmH<sub>2</sub>Oの呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure, PEEP) を付加した間欠的陽圧呼吸 (intermittent positive pressure ventilation, IPPV) を行った。換気条件としては、PaCO<sub>2</sub> が40 mmHg 前後となるように、1回換気量 (10～20ml/kg) および換気回数 (8～12回/分) を設定した。

##### III. 全脳虚血の実施および監視装置

被験動物を仰臥位に固定して、大腿動脈よりカニューレを挿入、留置して、持続的に動脈圧を測定するとともに、動脈血ガス分析 (ABL-2, Radiometer, Copenhagen, Denmark) のための採血ルートとして使用した。また、大腿静脈より熱希釈式肺動脈カテーテル (Swan-Ganz, American Edwards Laboratories, Kentucky, U.S.A.) を挿入し、各種の循環系パラメーターを連続測定するとともに、輸液と薬剤投与に当たって、輸液は乳酸リンゲル液を脳虚血前に7 ml/kg/hrの投与速度とし、脳虚血後には肺毛細血管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) と中心静脈圧 (central venous pressure, CVP) を参考にして速度を調節した。また、下腹部正中切開により膀胱瘻を設置した。体温計プローブ (43TA, Yellow Springs Instrument Co., Ohio, U.S.A.) を食道に挿入し、心臓の高さで体温を測定した。動物の体温は、遠赤外線新生児加温器および電気毛布によって、食道温が38°C前後になるように調節した。

脳虚血は、上行大動脈遮断による完全脳虚血<sup>11-14)</sup>で行った。そのため、イヌを左半側臥位にし、右第4肋間で開胸した。上行大動脈起始部、下大静脈及び奇静脈よりも末梢側の上大静脈にそれぞれ絞扼用テープを通した。

脳虚血前に、アルカリ化群と無処置対照群の両群で、動脈血ガス分析値にもとづき、以下の式より静脈内に投与すべき8.4%重炭酸ナトリウム (大塚製薬、東京) の量を求め、BE が±3 mEq/l 以内になるように補正した。

$\text{NaHCO}_3 \text{ (mEq)} = \text{体重} \times 0.3 \times \text{base deficit (mEq/l)}$   
アルカリ化群では、BE が+8～+10 mEq/l になるように、さらに重炭酸ナトリウムを追加投与した。

ABR の測定には、Nicolet 社製 Compact Four (Wisconsin, U.S.A.) を使用した。測定に際しては、脳波測定用針電極を用い、前頭中心部に接地電極 (FPz) を、頭頂部と両側乳頭部に閉電極 (Cz) と不閉電極 (Ai と Ac) をそれぞれ刺入、固定し、接触抵抗を10 kOhm 以下とした。また、右外耳道に挿入した16cm (内径2.5mm) チューブを介して、80 dBHL, 0.1 msec で、12.1 Hz のクリック音を発生させて、音刺激を加えた。フィルター帯域は、300-1500 Hz、分析時間は10 msec、加算回数は1000回とし、2回以上測定を行って再現性を確認した。また解析に備えて、すべて

Abbreviations: ABR, auditory-evoked brainstem response; BE, base excess; CVP, central venous pressure; EEG, electroencephalogram; IPL, inter-peak latency; MAP, mean arterial pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure

の測定結果をディスクに保存した。

無処置対照群では、脳虚血前に笑気の投与を止め、0.2%のハロセンを混じた100%の酸素を30分以上を吸入させ、全身状態が安定するのをまって、ABRの測定を行った。アルカリ化群では、無処置対照群と同じようにABRを測定した後、30分以上をかけて8.4%の重炭酸ナトリウムを静脈内に投与して動脈血のBEを $+8 \sim +10 \text{ mEq/l}$ とし、その後、再びABRの測定を行った。重炭酸ナトリウムを投与している間、麻酔などの条件は変えなかった。脳循環を再開させた後、10, 20, 30, 40, 50, 60, 90分, 2, 3, 4, 6, 9, 12および16時間の各時点で、ABRおよび各パラメーターを測定した。

ABRについては、I, IIIおよびV波の再出現率、すなわち脳虚血後の各時点において回復してきたABRのI, IIIおよびV波の数と脳虚血前の数の比率、各波形の振幅、および頂点間潜時(inter-peak latency, IPL)を測定した。なお、陽性波の頂点と、その両側の2つの陰性波の底辺を結んだ線との距離を振幅とした。

また、実験中に、マルチチャンネルレコーダー(RM-600, 日本光電, 東京)を用いて動脈圧、肺動脈圧、心電図(II誘導)およびEEG(頭頂-後頭双極誘導)を連続的に監視、記録した。

#### IV. 完全脳虚血の実施と虚血後の全身管理

全身状態が安定した後、上行大動脈の起始部よりできるだけ遠位部の腕頭動脈分岐部直前をDeBakey大動脈鉗子を用いて遮断すると同時に、上・下大静脈をテープを用いて絞扼し、18分間の完全脳虚血を行った(図1)。大動脈遮断中、左心室の後負荷増大に伴う心仕事量の増大と、これに伴う異常な熱産生による心筋傷害を防ぐために、心筋表面を室温の乳酸リンゲル液で浸した。なお、心筋の温度を確認するために、熱希釈式肺動脈カテーテルによって測定した肺動脈血の温度を参考にした。虚血中は、換気条件を、1回換気量 $15 \sim 20 \text{ ml/kg}$ 、呼吸数5回/分とした。循環再開後には、呼吸数を20回/分に増し、以後頻回に動脈血ガス分析を行いながら、 $\text{PaCO}_2$ が $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ となるように換気条件を調節するとともに、代謝性アシドーシスに対しては、BEが正常範囲( $\pm 3 \text{ mEq/l}$ )になるように重炭酸ナトリウムを適宜投与して補正した。

循環再開後、血圧の回復が遅れた場合(平均動脈圧, mean arterial pressure,  $\text{MAP} \leq 80 \text{ mmHg}$ )にはドパミン( $5 \sim 15 \mu \text{g/kg/min}$ )を投与した。血圧が上昇した( $\text{MAP} \geq 80 \text{ mmHg}$ )後は、 $0.5 \mu \text{g/kg/min}$ のニトログリセリンを持続注入し、心筋虚血の防止につとめた。

循環再開後の輸液速度は、PCWPとCVPを参考に調整した。

#### V. 統計学的検定法

測定値は、平均値±標準誤差で示した。大動脈遮断後に脳波が平坦化するまでの時間、循環再開後に脳波が再出現するまでの時間については対応のない標本のt検定を、体温、BE、MAP、ABRのI, IIIおよびV波の振幅、またIPLについては二元配置分散分析の後、Scheffe法による多重比較を、ABR各波の再出現率については $\chi^2$ 検定を用いて、それぞれ解析を行った。いずれも、危険率5%をもって有意差ありとした。

### 成 績

#### I. 脳虚血前の血液アルカリ化による影響

脳虚血前は、重炭酸ナトリウムの静脈内投与による血液アルカリ化の前後を通じて、体温が一定になるように調整した。アルカリ化前後においては、ABRのI~III IPLはアルカリ化前 $1.60 \pm 0.01 \text{ msec}$  VS アルカリ化後 $1.60 \pm 0.01 \text{ msec}$ 、およびI~V IPLはアルカリ化前 $3.77 \pm 0.06 \text{ msec}$  VS アルカリ化後 $3.71 \pm 0.04 \text{ msec}$ であり、振幅については、I波はアルカリ化前 $1.60 \pm 0.13 \mu \text{V}$  VS アルカリ化後 $1.68 \pm 0.12 \mu \text{V}$

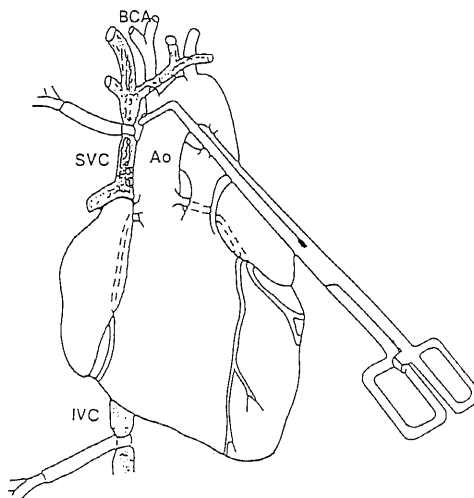


Fig. 1. Method for complete cerebral ischemia. Complete cerebral ischemia was produced by occluding ascending aorta just proximal to brachiocephalic trunk with DeBakey's vascular clamp. Superior and inferior vena cava were occluded simultaneously with umbilical tapes. Ao, ascending aorta; BCA, brachiocephalic artery; SVC, superior vena cava; IVC; inferior vena cava.

V, III波はアルカリ化前  $0.91 \pm 0.11 \mu V$  VS アルカリ化後  $0.92 \pm 0.11 \mu V$ , およびV波はアルカリ化前  $0.96 \pm 0.15 \mu V$  VS アルカリ化後  $1.09 \pm 0.15 \mu V$  というように, それぞれ影響はなかった.

II. 体重と体温

無処置対照群の体重は  $10.7 \pm 0.6 \text{kg}$  であったのに対して, アルカリ化群は  $10.5 \pm 0.6 \text{kg}$  であり, 両群間には有意差がなかった. 体温は, 循環再開10分後にやや低下したが, すべての時点で  $38^\circ\text{C}$  前後に保たれており, 両群間に有意差はなかった.

III. MAP の変化 (図 2)

脳虚血前には, 両群間の MAP に有意差はなかったが, 大動脈遮断と同時にいずれも, MAP は急墜するとともに拍動は消失し, 30秒前後で  $20 \text{mmHg}$  以下となった. 以後, 遮断中を通じてこの値は一定であった. 遮断解除後, ドパミンの投与を必要としたイヌは, 無処置対照群では5頭 (50%) であり, アルカリ化群の7頭 (70%) との間に有意差はなかった. 循環再開後, MAP は遮断前値以上に一旦上昇し, 約2時間で遮断前値に復した. なお, 循環再開後20分から50分の間では, アルカリ化群に比べて無処置対照群の方の MAP が有意に高かった. しかし両群とも, すべての

時点で MAP は  $60 \text{mmHg}$  以上に保たれていた.

IV. 血液ガス (図 3)

脳虚血前の BE は, 無処置対照群で  $-1.3 \pm 0.4 \text{mEq/l}$  であったのに対して, アルカリ化群では  $+9.4 \pm 0.3 \text{mEq/l}$  と有意に大きかった. 循環再開後10分の時点では, 無処置対照群の  $-10.3 \pm 0.9 \text{mEq/l}$  に対してアルカリ化群はほぼ正常に近い値の  $-3.6 \pm 0.6 \text{mEq/l}$  であり, 両群間に有意差を認めた. また, BE を正常値域に保つために, 無処置対照群では, 循環再開後の1時間以内に  $8.4\%$  重炭酸ナトリウム  $31.2 \pm 2.4 \text{ml}$  を補充しなければならなかったのに対して, アルカリ化群では  $4.8 \pm 1.6 \text{ml}$  の補充だけに止まっており, アルカリ化群での投与量が有意に少なかった ( $P < 0.05$ ).

V. ABR の回復

循環再開の10分後, 両群とも ABR が次第に回復し始めた.

1. ABR 各波の再出現率 (図 4 a~c)

脳虚血前には全ての実験対象で I~V 波が認められた. 大動脈遮断の2分後には, ABR のすべての波形は完全に消失した. 循環再開後, アルカリ化群での ABR では, I 波では50分間~2時間, III波では60分

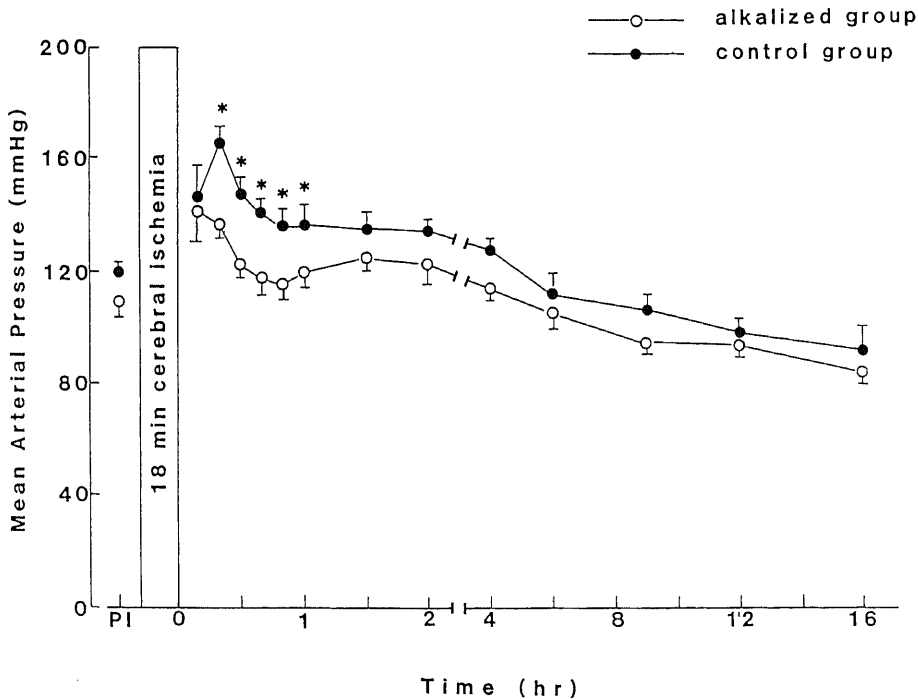


Fig. 2. Mean arterial pressure (mean  $\pm$  S.E.M.,  $n=10$  per group) before and after cerebral ischemia. \* $p < 0.05$  compared to alkalized group. PI=pre-ischemia.

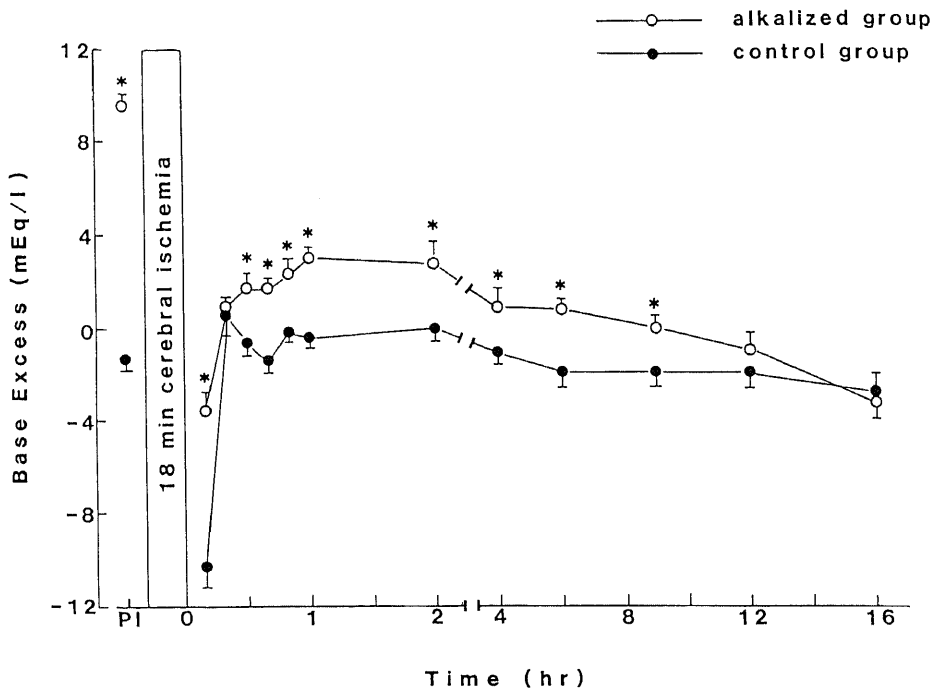


Fig. 3. Base excess (mean  $\pm$  S.E.M., n=10 per group) before and after cerebral ischemia. \*p<0.05 compared to control group. PI=pre-ischemia.

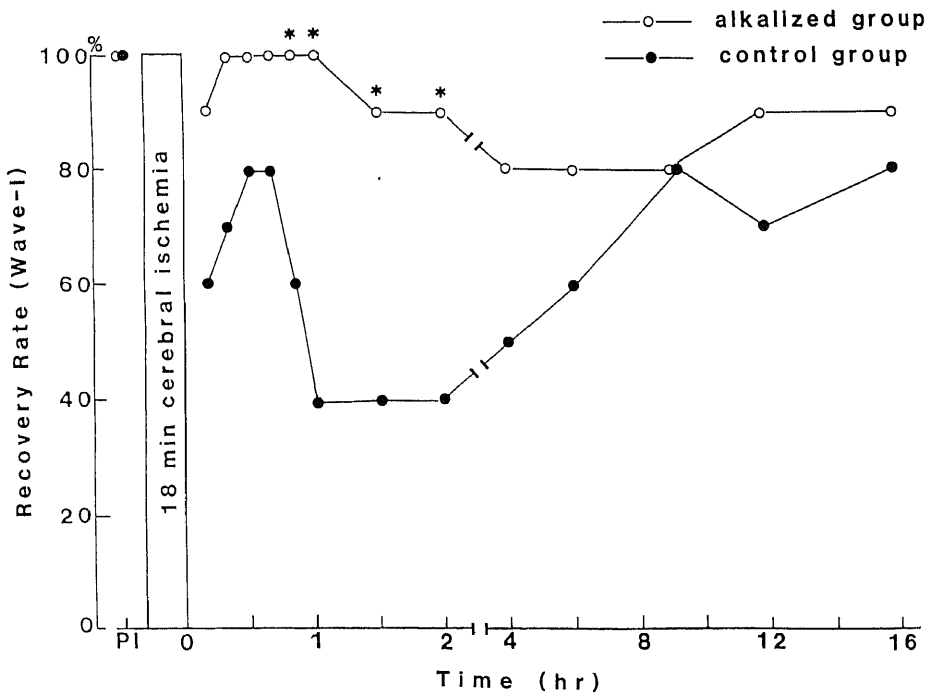


Fig. 4 a

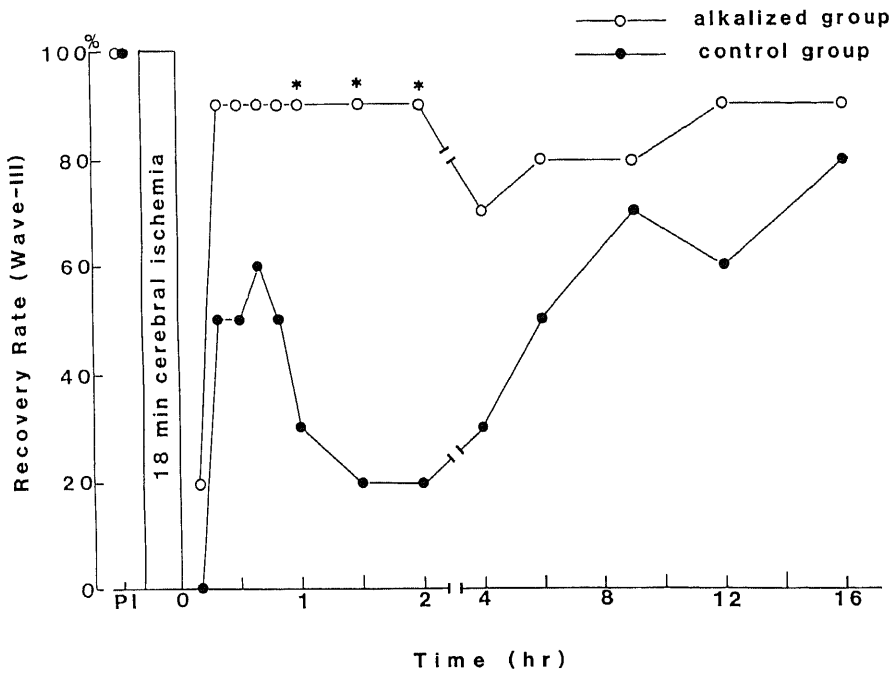


Fig. 4 b

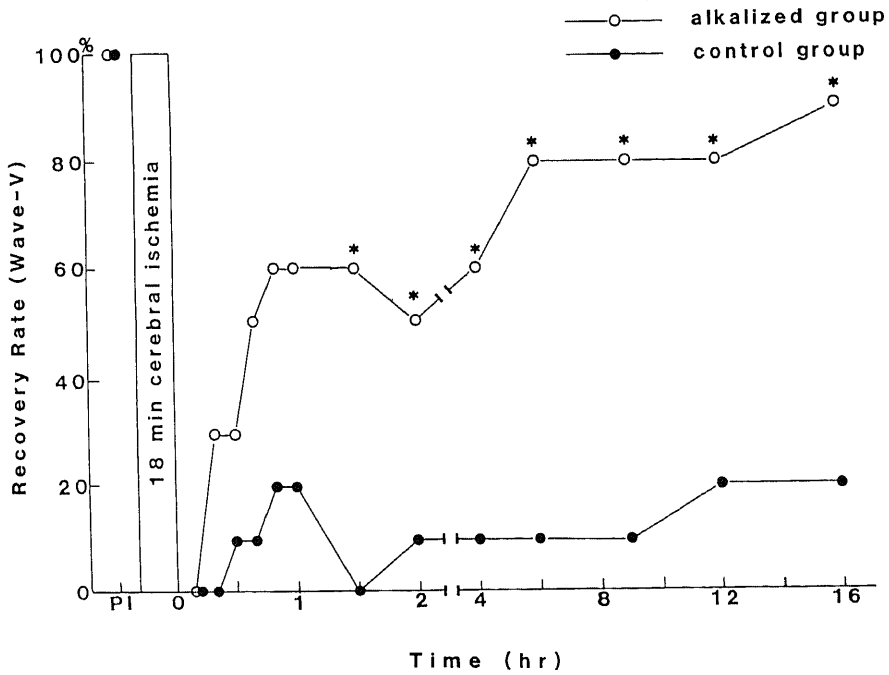


Fig. 4 c

Fig. 4. (a-c). Recovery rates in ABR wave-I, wave-III and wave-V. \* $p < 0.05$  compared to control group. PI=pre-ischemia.

間～2時間, V波では90分間～実験終了の16時間の全ての時点で, 無処置対照群よりも再出現率が有意に高かった。

2. ABR の振幅 (図 5 a～c)

脳虚血前の ABR 各波の振幅については, 両群間に差がなかった。すなわち, I波では無処置対照群  $1.49 \pm 0.09 \mu V$  VS アルカリ化群  $1.68 \pm 0.12 \mu V$ , III波では無処置対照群  $0.76 \pm 0.07 \mu V$  VS アルカリ化群  $0.92 \pm 0.11 \mu V$ , およびV波では無処置対照群  $0.90 \pm 0.07 \mu V$  VS アルカリ化群  $1.09 \pm 0.15 \mu V$  であった。循環再開後, アルカリ化群の振幅は, I波では10分間～60分間, III波では50分間～90分間と4時間～6時間, V波では90分間～実験終了の16時間において, それぞれ無処置対照群よりも有意に大きかった。

3. ABR での IPL

IPL については, 回復した ABR 波形だけについて比較した。脳虚血前には, 両群間の ABR の I～III IPL (無処置対照群の  $1.59 \pm 0.01 \text{msec}$  VS アルカリ化群の  $1.60 \pm 0.01 \text{msec}$ ) および I～V IPL (無処置対照群の  $3.71 \pm 0.04 \text{msec}$  VS アルカリ化群の  $3.69 \pm 0.03$

$\text{msec}$ ) には有意差を認めなかった。また, 脳虚血後にも, すべての時点でこれらの値に有意差を認めなかった。循環再開20分後の時点では, 両群の I～III IPL は脳虚血前に比べて有意に延長した (無処置対照群;  $1.59 \pm 0.01 \text{msec}$  VS  $2.4 \pm 0.17 \text{msec}$ . アルカリ化群;  $1.60 \pm 0.01 \text{msec}$  VS  $1.7 \pm 0.03 \text{msec}$ ) ( $P < 0.05$ ). しかし, 9時間後の時点では, 無処置対照群の I～III IPL は  $1.50 \pm 0.02 \text{msec}$  に, また, アルカリ化群では6時間後と9時間後の時点で  $1.54 \pm 0.01 \text{msec}$  と  $1.54 \pm 0.02 \text{msec}$  になり, 脳虚血前値に比べていずれも有意に短縮した ( $p < 0.05$ ). 一方, I～V IPL は, 脳虚血前値に比べていずれの時点においても両群ともに有意な変化がなく, また, 両群間にも有意差がなかった。

VI. EEG の変化

大動脈を遮断してから脳波が消失するまでの時間は, 無処置対照群が  $19.8 \pm 0.9$ 秒であったのに対して, アルカリ化群では  $20.3 \pm 1.0$ 秒であり, 両群間に有意差はなかった。しかし, 循環再開後, 脳波が再出現するまでの時間は, 無処置対照群では平均  $90.2 \pm 7.1$ 分間であったのに対して, アルカリ化群では  $64.5 \pm 4.1$

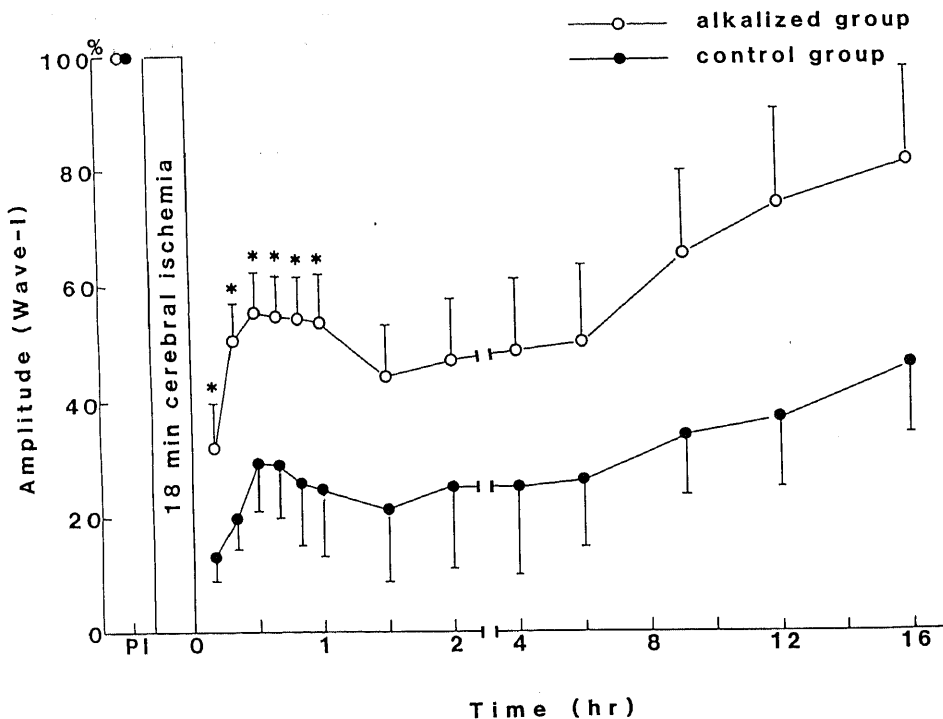


Fig. 5 a



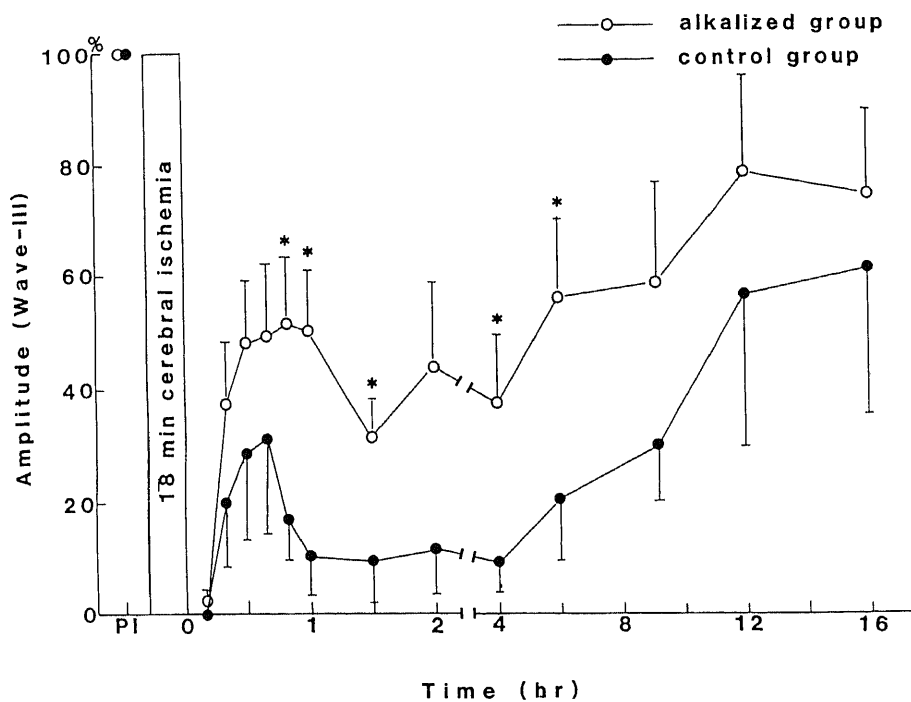


Fig. 5 b

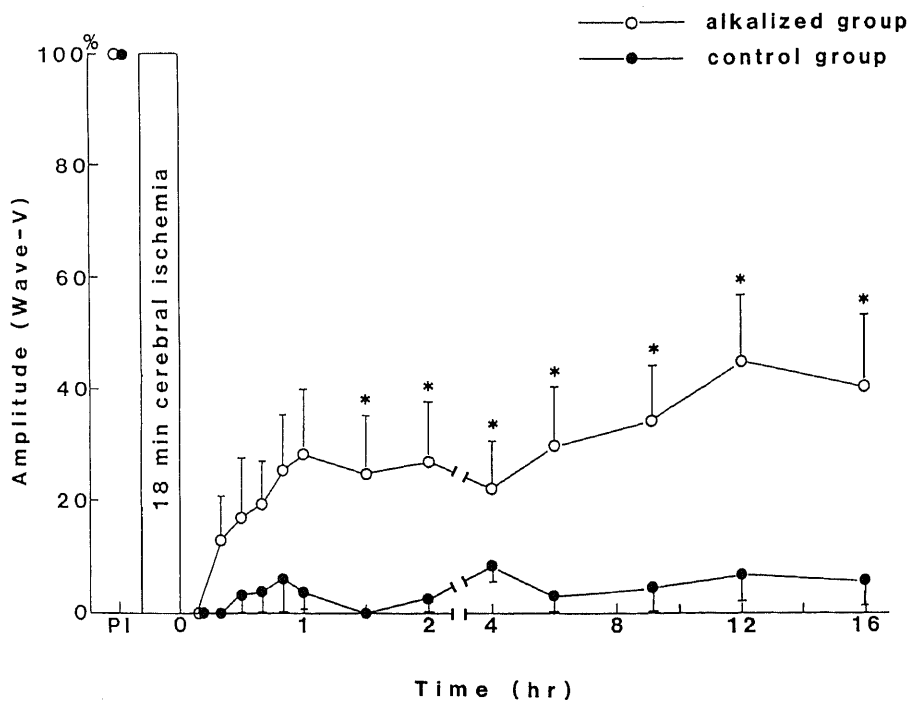


Fig. 5 c

Fig. 5. (a-c). Amplitudes (mean  $\pm$  S.E.M., n=10 per group) in ABR wave-I, wave-III and wave-V. \*p<0.05 compared to control group. PI=pre-ischemia.

分間であり、有意に早かった ( $P < 0.05$ )。

## 考 察

脳虚血前には、無処置対照群とアルカリ化群の間では、ABRのI、IIIおよびV波の数、振幅、およびIPLに有意差がなかった。しかし、循環再開後のABRに関しては、頂点間潜時は両群間に有意差がないものの、各波の再出現率は無処置対照群に比べてアルカリ化群の方が有意に高く、かつ振幅も大きかった。また、大動脈遮断後、脳波が消失するまでの時間については両群間に有意差はなかった。しかし、循環再開後、脳波が再出現するまでの時間は、無処置対照群では平均 $90.2 \pm 7.1$ 分後であったに対して、アルカリ化群では $64.5 \pm 4.1$ 分であり、有意に早かった。

本研究では、ABRの各波形の再現性を確認するために、一時点で少なくとも2回以上、平均加算を繰り返し、波形の同定を行った。また、ABRの変化は連続的に観察、記録した。なお、循環再開後のABRの振幅については、虚血前におけるアルカリ化群の振幅の平均値が無処置対照群のそれよりもやや大きかったので、両群とも虚血前の振幅を100%とし、これに対する百分率の変化で統計処理を行った。

18分間の全脳虚血実験モデルについては、循環再開後に全身状態、特に心、肺系の機能が正常に維持されるかどうかと言うことが問題である。すなわち、上行大動脈、上大静脈および下大静脈の遮断中、後負荷の増大に伴って心臓の仕事量が激増し、このため異常な熱産生による心筋傷害が起る。これを防ぐために、遮断中はイヌの肺動脈血温度が $38^{\circ}\text{C}$ 前後になるように室温の乳酸リンゲル液で心筋表面を浸した。このため18分間の虚血中、心機能は温存され、循環再開後は、循環動態の回復は順調で、実験中を通じて正常な循環動態を維持することができた。

MAPは、脳虚血前には両群間に差がなかった。また、アルカリ化群では、血液のアルカリ化前後を通じてMAPに差が生じなかった。循環再開の20分間から50分間後には、アルカリ化群が無処置対照群よりもやや低値を示した。これは、虚血に伴ってある程度の心筋傷害が起こった後にアルカローシスが高循環反応(hyperdynamic response)を抑制したためと思われる。循環再開後の脳組織の非再灌流現象(no-reflow phenomenon)を防ぐには、高循環反応が重要であるといわれているが<sup>2)</sup>、本実験では、アルカローシスによってやや抑制されたものの、その程度は大きなものではなかった。また、各時点でのMAPは常に $60\text{ mmHg}$ 以上に保たれており、循環動態が脳波あるい

はABRの変化に影響をおよぼしたとは思われない。

ABRは、種々の因子によって影響を受ける<sup>19)16)</sup>。本実験では、実験動物の体温は終始コントロールされていた。また、ABRの電極も固定されており、刺激条件も一定に保たれていた。従って、本実験においては、他の因子の影響は除外されており、ABRの変化は脳幹の聴覚機能の変化を反映しているものと考えられる。

脳虚血による病態とその発生機序は未解明の点が多くない。例えば、代謝性アシドーシスは脳虚血による病態発生に一定の役割を演じていると考えられている。すなわち、脳虚血中には、ブドウ糖の嫌気代謝によって乳酸が蓄積し、代謝性アシドーシスが進行する<sup>17)</sup>。高度のアシドーシスは、虚血後の浮腫、グリアの壊死、梗塞形成などの発生に関連すると考えられる。これは、アシドーシスに傾くと、transferrinやferritinから鉄イオンが遊離し、これがOHの生成を促し、フリーラジカルの産生を助長する。フリーラジカルは、細胞の脂質成分を過酸化して血管内膜や細胞膜を損傷し、循環再開時の組織灌流阻害をもたらす可能性がある<sup>17-20)17)</sup>。また、アシドーシスは、ミトコンドリアでのエネルギー産生機序を阻害し、酵素を含む細胞蛋白の変質や、失活をもたらす<sup>21)</sup>。神経細胞を用いた実験では、乳酸に限らず何らかの原因で培養液のpHが低下すると、グリア細胞が浮腫ないし壊死に陥る。その機序の一部は、細胞内・外での $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換にある<sup>19)19)</sup>。絶食動物が脳虚血状態におかれた場合は、飽食動物よりも神経学的な予後はよい<sup>22)</sup>。或はブドウ糖を予め投与された動物では脳虚血後の神経学的回復が悪いなどと言うことは、脳虚血中の乳酸や酸性ブドウ糖濃度の上昇に起因すると言われている。つまり、ブドウ糖の濃度が高いと、脳虚血中に嫌気代謝が行われることによって代謝性アシドーシスが進行し、脳組織が損傷される。軽度低体温の場合には、常温の場合に比べて脳組織でのアシドーシスは著明ではない。これは、軽度低体温に一定の脳保護作用があることの機序の一つとして考えられている<sup>23)</sup>。

脳虚血における、アシドーシスの影響に関する研究の多くは組織学的或は生化学的な実験である。丸ごとの動物実験で、予めアシドーシスを抑止した場合、脳損傷が軽減されるか否かに関する知見は見当たらない。本実験では代謝性アシドーシスに焦点を絞り、これを反映するBEを指標として検討を進めた。

一般的に、アシドーシスが存在する場合、重炭酸ナトリウムを投与すると多量の $\text{CO}_2$ が発生する。 $\text{CO}_2$ は、肺からの排泄が阻害されている場合には血液脳関

門を通過し、脳脊髄液の pH は一時的に低下する<sup>24)</sup>。しかし、肺でのガス交換が円滑に行われている状態であれば、CO<sub>2</sub> は正常域に保たれ、pH が著しく低下することはなく、重炭酸ナトリウム投与の20分後には脳脊髄液の pH がむしろ上昇するとされている<sup>22,26)</sup>。本実験のアルカリ化群では、適度な換気を行うことによって血中の CO<sub>2</sub> は正常域に保たれており、また、重炭酸ナトリウムの投与から30分間以上を経過した時点で脳虚血を行った。循環再開の10分後には、無処置対照群の BE は  $-10.3 \pm 0.9 \text{ mEq/l}$  であった。これを正常化するために、循環再開の約1時間後までの間に  $31.2 \pm 2.4 \text{ ml}$  の 8.4% 重炭酸ナトリウムが投与されている。これに対してアルカリ化群では、BE は  $-3.6 \pm 0.6 \text{ mEq/l}$  とほとんど正常に近い値を示し、重炭酸ナトリウムの投与はほとんど必要がなかった。この結果から見て、前もって投与した重炭酸ナトリウムによって、虚血中のアシドーシスは抑制されたと考えられる。

次に、ABR の I ~ III 波は下部脳幹の機能を反映しており、III ~ V 波は上部脳幹の機能を反映するとされている<sup>19)</sup>。これまで ABR は、脳外傷後の予後判定、低血圧麻酔中の中枢神経系のモニター、脳虚血後の中枢神経系の機能評価、脳死の補助判定などに用いられてきた。一般には、頂点間潜時の延長あるいは波形の欠落は、予後が悪いことを示すと言われている<sup>24)~27)</sup>。

本実験では、脳虚血前に血液をアルカリ化することによって、虚血中の代謝性アシドーシスの進行を抑制して脳損傷を軽減させた結果、循環再開後、EEG の再出現は軽度低体温の実験で認められたのと同様に、有意に早く回復した<sup>19)</sup>。また、ABR の I, III および V 波の再出現率と振幅の回復が有意に促進されることも確かめられた。ABR IPL は低酸素症 (hypoxia) の状態と同様、ほとんど延長がみられなかった<sup>16)</sup>。むしろ、無処置対照群では、循環再開の9時間後の時点で、アルカリ化群では循環再開の6時間と9時間後の時点で、I ~ III IPL はそれぞれ脳虚血前に比べて有意に短縮していた。これは、これらの時点で中枢神経系が異常に興奮したことによるものと思われる<sup>28)</sup>。

## 結 論

18分間の全脳虚血モデルにおいて、虚血前に血液をアルカリ化することによって、循環再開後の脳波の回復時間と ABR の I, III, V 波の再出現率、振幅および I ~ III 波と I ~ V 波の頂点間潜時におよぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1. 脳虚血前に、血液をアルカリ化しても ABR に変化が見られなかった。しかし、循環再開後、アルカ

リ化群の方で ABR の I, III および V 波の再出現率が有意に高く ( $P < 0.05$ )、振幅も有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。一方、ABR の頂点間潜時については、循環再開の20分後の時点においてのみ、両群の I ~ III IPL が虚血前に比べて延長したものの、両群間には有意差はなかった。I ~ V IPL の延長はなかった。

2. 脳虚血によって脳波が消失するまでの時間は、両群間に有意差がなかった。しかし、循環再開後、脳波が再出現するまでの時間は、アルカリ化群の方が有意に早かった ( $P < 0.05$ )。

以上より、脳虚血前にアルカリ化を行うことは、脳虚血中における代謝性アシドーシスの進行を一定に抑制し、虚血による脳損傷を軽減することが明確となった。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に謝意を捧げるとともに、統計学的処理について懇切な御指導をいただきました金沢大学衛生学教室橋本和夫教授に深謝致します。また、貴重な御助言をいただきました金沢大学麻酔・蘇生学教室小林 勉助教授ならびに脳蘇生研究グループの諸先生に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) Siesjo, B. K.: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow and Metab.*, **1**, 155-184 (1981).
- 2) Siesjo, B. K.: Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem. Pathol.*, **9**, 31-88 (1988).
- 3) Hossmann, K.-A.: Experimental aspects of brain resuscitation. (abstract), *Pontif. Acad. Sci. Scr. Varia*, **60**, 13-49 (1985).
- 4) Kaplan, J., Dimlich, R. V. W., Biro, M. & Hedges, J.: Mechanism of ischemic cerebral injury. *Resuscitation*, **15**, 149-169 (1987).
- 5) Murdoch, J. & Hall, R.: Brain protection: physiological and pharmacological consideration. Part I: The physiology of brain injury. *Can. J. Anaesth.*, **37**, 663-671 (1990).
- 6) Siemkiewicz, E. & Hansen, A. J.: Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo-, normo- and hyper-glycemic rats. *Acta Neurol. Scand.*, **58**, 1-8 (1978).
- 7) Lundy, E. F., Kuhn, J. E., Kwon, J. M., Zelenock, G. B. & D'Alcey, L.: Infusion of five percent dextrose increases mortality and morbidity following six minutes of cardiac arrest in resuscita-

ted dogs. *J. Crit. Care*, **2**, 4-14 (1987).

- 8) **Siemkowicz, F. & Gjedde, A.**: Post-ischemic coma in rat: effect of different pre-ischemic blood glucose levels on cerebral metabolic recovery after ischemia. *Acta Physiol. Scand.*, **110**, 225-232 (1980).
- 9) **Louis, G. D., Edward, F. L., Karla, J. B. & Gerald, B. Z.**: Dextrose containing intravenous fluid impairs outcomes of cardiac arrest and resuscitation in dogs. *Surgery*, **100**, 505-511 (1986).
- 10) **Krause, G. S., White, B. C., Aust, S. D., Nayini, N. R. & Kumar, K.**: Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit. Care Med.*, **16**, 714-726 (1988).
- 11) 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).
- 12) 吉田 豊: イヌにおける15分間全脳虚血後の脳血流および脳酸素消費量の回復に及ぼす軽度低体温の影響. 十全医会誌, **100**, 565-574 (1991).
- 13) **Steen, P. A., Milde, J. H. & Michenfelder.**: Cerebral metabolic and vascular effects of barbiturate therapy following complete global ischemia. *J. Neurochem.*, **31**, 1317-1324 (1978).
- 14) **Synder, J. V., Nemoto, E. M., Carroll, R. G. & Safar, P.**: Global cerebral ischemia in dogs: intracranial pressure, brain blood flow and metabolism. *Stroke*, **6**, 21-27 (1985).
- 15) **Stockard, J. V., Stockard, J. E. & Sharbrough, F. W.**: Brainstem auditory evoked potentials in neurology: methodology, interpretation, and clinical application. *In: Aminoff, M. J. (ed.), Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 2nd ed. p467-503, Churchill Livingstone, New York, 1986.
- 16) 加我君孝, 花村 哲, 八木聡明, 鈴木淳一: 聴性脳幹反応 (聴覚誘発電位の臨床). 神経進歩, **23**, 310-327 (1979).
- 17) 下地恒毅: 脳蘇生 (国際脳蘇生シンポジウム). 臨床麻酔, **13**, 153-163 (1989).
- 18) **Goldman, S. A., Pulsinelli, W. A., Clarke, W. Y., Kraig, R. P. & Plum, F.**: The effects extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 471-477 (1989).
- 19) **Staub, F., Baethmann, A., Peters, J., Weigt, H & Kempinski, O.**: Effects of lactacidosis on glial cell volume and viability. *J. Cereb. Blood Flow and Metab.*, **10**, 866-876 (1990).
- 20) **Chopp, M., Knight, R., Tidwell, C. D., Helpert, J. A., Brown, E. & Welch, K. M.**: The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 141-148 (1989).
- 21) **Kalman, J. B., Michael, W. & Thomas, K.**: Cerebrospinal Fluid Acidosis complicating therapy of experimental cardiopulmonary arrest. *Circulation*, **52**, 319-324 (1975).
- 22) **Pokorski, M., Ryba, M. & Czudowski, J.**: Hyperventilation as protection against acidotic CSF pH shift after blood alkalization in anesthetized man. *Am. J. Med. Sci.*, **282**, 61-67 (1981).
- 23) **Javaheri, S., Hemptinne, A. D., Vanheel, B. & Leusen, I.**: Changes in brain ECF pH during metabolic acidosis and alkalosis: a microelectrode study. *J. Appl. Physiol.*, **56**, 1849-1853 (1983).
- 24) **Dong, W. K., Bledsoe, S. W., Eng, D. Y., Heavner, J. E. & DVM.**: Profound arterial hypotension in dogs: Brain electrical activity and organ integrity. *Anesthesiology*, **58**, 61-71 (1987).
- 25) **Newlon, P. G.**: Utility of multimodality evoked potentials in cerebral injury. *Neurol. Clin.*, **3**, 675-686 (1985).
- 26) **Facco, E., Munari, M., Liviero, M. G., Caputo, P., Martini, A., Toffoletto, F. & Giron, G.**: Serial recordings of auditory brainstem response in severe head injury: relationship between test timing and prognostic power. *Int. Care Med.*, **14**, 422-428 (1988).
- 27) **Lutschg, J., Pfenninger, J., Ludin, H. P. & Vassella, F.**: Brainstem auditory evoked potentials and early somatosensory evoked potentials in neuro-intensively treated comatose children. *Am. J. Dis. Child.*, **137**, 421-426 (1983).
- 28) **Hashimoto, I., Nemoto, S. & Sano, K.**: Hyperexcitable state of the brainstem in children with post-traumatic vomiting as evidenced by brainstem auditory-evoked potentials. *Neurol. Res.*, **6**, 81-84 (1984).

**The Effects of Pre-ischemic Metabolic Alkalization on the Recovery of Auditory-evoked Brainstem Response and Electroencephalogram after 18 min Complete Cerebral Ischemia in Dogs** Zheng-Nian Ding, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. Juzen Med Soc., **100**, 962-973 (1991)

**Key words** auditory-evoked brainstem response, electroencephalogram, complete cerebral ischemia, metabolic acidosis

#### Abstract

This study was designed to evaluate the effect of pre-ischemic metabolic alkalization on cerebral recovery after complete ischemia. Twenty dogs were randomly divided into a control group (base excess, BE;  $\pm 3$  mEq/l, n=10) and a group alkalized (BE;  $+8 \sim +10$  mEq/l, n=10) by administration of sodium bicarbonate. Auditory-evoked brainstem response (ABR) was studied after 18 min occlusion of the ascending aorta. Before cerebral ischemia the BE was  $+9.4 \pm 0.3$  mEq/l (mean S.E.M.) in the alkalized group and  $-1.3 \pm 0.4$  mEq/l in the control group ( $p < 0.05$ ). The pre-ischemic alkalization did not cause any change in ABR. After the ascending aorta was occluded, the EEG flattened in  $20.3 \pm 1.0$  sec in the alkalized group and in  $19.8 \pm 0.9$  sec in the control group (NS.). Ten minutes after recirculation, the BE was  $-3.6 \pm 0.6$  mEq/l in the alkalized group and  $-10.3 \pm 0.9$  mEq/l in the control group ( $p < 0.05$ ). Over-all the recovery rate and amplitude of ABR waves I, III and V during 16 hours of recirculation, were significantly better in the alkalized group than in the control group ( $p < 0.05$ ). The EEG began to recover (suppression burst activity) within  $64.5 \pm 13$  min in the alkalized group but not until  $90.2 \pm 7.1$  min in the control group ( $p < 0.05$ ). These results indicate that metabolic acidosis may be a deteriorating factor in cerebral ischemia and that pre-ischemic alkalization by administration of sodium bicarbonate can diminish brain damage following complete ischemia.