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

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 吉田, 豊
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8281

金沢大学十全医学会雑誌　第100巻　第3号　565－574（1991）

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

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座（主任：村上誠一教授）
吉　田　　豊

（平成3年5月18日受付）

雑種の成熟イヌ16頭を用い，上行大動脈遮断法により15分間の全脳虚血モデルを作製し，循環再開後の脳血流および脳酸素消費量の変化に及ぼす軽度低体温の影響を検討した．体温としては，心臓の高さで食道温をモニターし，常温群（37.5～38.5°C）8頭と低温群（34.5～35.5°C）8頭の2群に無作為に分けた．塩酸ケタミン20mg/kg と硫酸アトロピン0.5mg 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，酸素40％：笑気60％：ハロセン0.5～1.0％を吸入させ，調節呼吸下に麻酔を維持した．動脈カニューレおよび熱希釈式肺動脈カテーテルを用いて各種の循環系パラメーターを測定するとともに，側頭骨を穿頭し血流センサー（熱拡散式）を大脳皮質上に挿入して脳血流を連続測定した．また，双極誘導で頭頂部と側頭部より脳波を導出，モニターした．これらの測定項目は，すべて連続的に記録した．なお，上矢状静脈洞にカテーテルを挿入し，脳静脈血の採血ルートとした．その後，右第4肋間で開胸し，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．$PaCO_2$およびベイス・エクセス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．すべての測定項目の基準値を測定し，その後，全脳虚血を開始した。全脳虚血は，上行大動脈を，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 鉗子を用いて血流を遮断することで行い，次いで上大静脈と下大静脈をテープで絞扼した．15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順に遮断を解除し，循環再開後の各種パラメーターを連続的に測定した．脳酸素消費量は，脳血流と動脈血－上矢状静脈洞血酸素含有量較差との積で求め，脳血流とともに，基準値を100％としたときの百分率でそれらの変化を表した．全脳虚血による脳波の消失時間は，常温群で21.6±1.4秒（平均値±標準誤差），低温群で23.3±2.5秒であり，両群間に有意差を認めなかった．しかし，脳波が再出現した時間は，常温群が循環再開後95.6±17.1分に対し，低温群では43.1±3.1分と有意（$p<0.05$）に短かった．なお，脳酸素消費量の変化には両群間に有意差を認めなかった．一方，脳血流の変化では，循環再開10分の時点で常温群が150±9.8％であったのに対し，低温群では190.9±14.5％と有意に増加していた（$p<0.05$）．遅発性脳血流減少は両群ともに認められた．低温群における循環再開早期の脳血流の増加は，虚血性脳障害に関する血管原性二次性障害説の中でひとつの原因として挙げられている，非再灌流現象（no-reflow phenomenon）を防止する上で有効であったと思われる．脳波の早期回復と言う点については，虚血中の脳細胞の機能ならびに統合の両面に対する低体温の代謝抑制作用が効果をもたらしたものと考えられる．また，脳波上から推定される脳機能回復の時期，すなわち脳波の再出現期において，低温群の脳血流が88.5±8.6％と常温群の61.2±5.9％に比べて有意に（$p<0.05$）大きく保たれていた．さらに，この時期，低温群の脳循環指数が0.168±0.016と正常範囲なのに対し，常温群では，0.102±0.011と有意（$p<0.05$）に低値を示した．これらの点は，脳波の再出現期に，低温群の酸素供給がより良好に保たれており，脳組織の低酸素状態を免れたことを示唆するものであり，脳機能の回復に有利に作用したと思わ

Abbreviations: BE, base excess; CBF, cerebral blood flow; CCI, cerebral circulatory index: CI, cardiac index; $CMRO_2$, cerebral metabolic rate for oxygen: MABP, mean arterial blood pressure: PDH, postischemic delayed hypoperfusion; PEEP, positive end-expiratory pressure

れる．以上，脳虚血後における脳機能回復の指標の一つである脳波の再出現と，この時期における脳血流と脳循環指数の面からみて，34～35°Cの軽度低体温が，脳蘇生に有効であることが明確にされた．さらに，その有効性が虚血中および循環再開後に発揮されると考えられることから，実地臨床においても，軽度低体温の脳蘇生に対する効果が期待される．

Key words complete cerebral ischemia, low-grade hypothermia, cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen

応急の「心肺蘇生法」の発達と普及[1]により，急性呼吸および循環停止状態からの心肺蘇生率は著しく向上してきた．しかし，この間にあって，中枢神経機能障害を残す症例が増加し，社会的問題になってきている．このため，近年，「心肺蘇生法」の焦点は脳蘇生に移り，多くの研究報告がなされている．

現在，脳保護あるいは脳蘇生に関して有効性が認められている治療方法は，低体温[2]と血糖値コントロール[3]である．また，薬物としては，Ca^{2+} 拮抗薬[4][5]，興奮性神経伝達物質阻害薬[6][7]などが期待されている．

このうち低体温については，1950年代から脳保護効果が認められており，その機序として，脳代謝の抑制や脳の酸素欠乏に対する耐性の増大[2]が考えられている．心臓外科領域では，この利点に着目して低体温法が臨床に汎用されるようになり，人工心肺の発達とあわせて開心術の方法論はほぼ確立されたと言えよう．しかし，心臓外科領域であげられてきた成果は，主として高度ないし中等度低体温でのものである[8][9]．しかし，高度ないし中等度低体温は，寒冷反応，重篤な不整脈，感染などの副作用を伴うため，急性呼吸および循環停止症例の治療には適用しにくいという事情がある．そのため，低体温法は，脳神経外科など一部の領域での使用に限定されてきた．しかし，最近，34～35°Cの軽度低体温が虚血中の脳保護ならびに脳蘇生に有効であるとする報告[10][11]が散見されるようになった．実験的には，虚血前に低体温状態としたものがほとんどである．たとえば，浅地は，15分間の全脳虚血イヌモデルで，虚血前の軽度低体温が中枢神経機能障害を軽減させ，生存率を有意に改善させたと述べている[12]．

低体温の効果は，主として脳組織での酸素消費量を低下させることにあると考えられている．今回，全脳虚血前の軽度低体温が，虚血後の脳血流および脳酸素消費量に及ぼす影響を，脳循環再開後6時間にわたって検討したので報告する．

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10～15kg の雑種の成熟イヌ16頭を用いた．被験動物は，体温を指標に常温群（以下N群）8頭と，低温群（以下H群）8頭とに無作為に分けた．体温は，体温計プローブ（43TA, Yellow Springs Instrument Co., Inc., Ohio, U.S.A.）を食道に挿入して心臓の高さで測定し，N群は37.5～38.5°Cに，H群は34.5～35.5°Cに保った．手術操作中および実験中は，必要に応じてヒートランプ，ブランケット，氷嚢などによる全身的な加温あるいは冷却を行い，目標温度に維持するようにした．

II．麻酔方法

塩酸ケタミン（三共，東京）20mg/kg と硫酸アトロピン（田辺，東京）0.5mg の筋注により麻酔を導入し，塩化サクシニルコリン（山之内，東京）20mg 筋注で気管内挿管を行い，人工呼吸器 LP6 (IMI, 埼玉) に接続した．人工呼吸中は，酸素40％：笑気60％の混合ガスに0.5～1.5％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，5cmH_2O 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，$PaCO_2$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/分）を設定した．

III．手術手技および監視装置

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，持続的動脈圧測定および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, Irvine, U. S. A.) を挿入し，各種の循環系パラメーターの測定，および輸液と薬剤投与に当てた．その後，腹臥位とし，東大脳研型脳定位固定装置（サミットメディカル，東京）で頭部を固定した．右側頭骨を穿頭し，血管を避けて熱拡散式血流センサー（バイオメディカルサイエンス，石川）を大脳皮質に密着するように挿入，固定し，大脳皮質血流を連続的に測定した．また，上矢状静脈洞を露出し，23G八光針

(八光，東京) を挿入，持続注入器 (日機装，東京) に接続した．実験中は，血液凝固を防ぐために持続注入器を介してカニューレ内に微量のヘパリン加生理食塩水を充満しておき，随時上矢状洞から静脈血を採血できるようにした．以上の操作終了後，頭蓋骨の八光針挿入部分を歯型作成用剤 (Colténé, Switzeland) で密封，固定して閉頭した．

次に，頭部を固定したまま左側臥位とし，右第4肋間で開胸，奇静脈より末梢の上大静脈，下大静脈にそれぞれ血管絞扼用テープを通した．上行大動脈には，起始部よりできるだけ遠位側で，腕頭動脈分岐部直前の部位にテープを通し，大動脈クランプによる血流遮断に備えた．これらすべての手術操作は，1％メピバカイン (藤沢，東京) の局所浸潤下に行った．この他，心電図 (四肢誘導) および脳波 (双極誘導) を装着した．これらの測定値は，多用途監視記録装置 (ポリグラフシステム，日本光電，東京) でモニターするとともに，連続記録した．

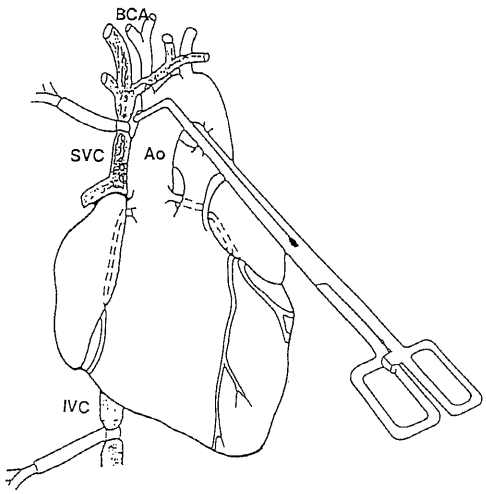

Fig. 1. Method for complete cerebral ischemia. Complete cerebral ischemia was induced by occluding the aorta with a DeBakey's vascular clamp which was placed at just proximal to the brachiocephalic trunk. The superior and inferior vena cava were also occluded with umbilical tapes. Ao, ascending aorta; BCA, brachiocephalic artery; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

Ⅳ．完全脳虚血の実施と循環再開後の管理

すべての手術操作およびモニターの装着が完了した時点で，動脈血ガス分析を行い，$PaCO_2$を 40mmHg 前後に，ベイス・エクセス (base excess, BE) を±3mEq/l 以内になるように換気条件の再調整と8.4％重炭酸ナトリウム (大塚，東京) の投与を行った．それぞれの測定値が正常域に補正された時点で，吸入ガスを100％酸素に0.2％ハロセンを混じたものに変更した．呼気ガス測定装置 (アコマ，東京) によって，呼気ガス中のハロセン濃度を測定し，ハロセン濃度が0.2％の吸気中濃度に準じたレベルに低下，安定した時点ですべての測定項目の基準値を測定した．

全脳虚血は，事前に通してあるテープを用いて，まず上行大動脈を，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 の血管鉗子を用いてクランプすることで行った．上行大動脈クランプに引き続き，上大静脈と下大静脈を順次テープで絞扼した．(図1) 両群間で，虚血中，左心室の後負荷増大に伴う心筋酸素消費量増大と異常な熱産生による心筋障害に差が生じないように，とくにN群においては心筋表面を室温の乳酸化リンゲル液で浸した．なお，心筋温度を確認するため，熱希釈式肺動脈カテーテルで測定した肺動脈血液温を参考とした．

Table 1. Arterial acid-base status at base line and after complete cerebral ischemia for 15min

		Normothermic group			Hypothermic group		
	Base line	pH	$PaCO_2$(mmHg)	BE (mEq/ℓ)	pH	$PaCO_2$(mmHg)	BE (mEq/ℓ)
		7.367±0.009	41.4±0.6	−1.7±0.5	7.363±0.01	41.0±1.0	−2.1±0.5
Time after recirculation (min)	10	7.189±0.019	44.0±2.1	−12.5±0.8	7.216±0.022	41.0±2.5	−11.5±0.9
	20	7.421±0.015	42.4±2.8	2.4±0.8	7.38 ±0.029	39.5±2.1	−1.6±1.9
	30	7.42 ±0.013	39.3±1.6	0.9±0.9	7.445±0.015	32.6±1.7*	−1.0±1.0
	40	7.428±0.016	37.3±1.0	0.6±1.1	7.435±0.011	32.1±1.3*	−1.7±0.8
	50	7.419±0.015	37.5±0.5	0.1±1.0	7.422±0.01	32.0±1.2*	−2.6±1.0
	60	7.406±0.014	38.7±0.9	−0.2±1.1	7.381±0.017	36.9±2.1	−2.9±0.8
	120	7.403±0.02	39.7±1.0	0.04±1.6	7.367±0.017	41.2±3.6	−2.1±0.5
	180	7.374±0.015	40.4±1.5	−1.7±0.7	7.323±0.028	44.9±3.4	−3.5±0.8
	240	7.38 ±0.008	39.2±0.6	−1.7±0.5	7.362±0.012	38.4±1.3	−3.4±0.4*
	300	7.38 ±0.011	36.3±4.3	−1.4±0.5	7.362±0.012	39.4±1.6	−3.0±0.4*
	360	7.371±0.017	41.4±2.2	−1.5±0.5	7.353±0.013	38.8±1.6	−3.8±0.6*

Values are means±SEM. *, significant difference ($p<0.05$) from the normothermic group. BE, base excess.

15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順に遮断を解除し，循環を再開させた．昇圧薬は原則として使用しなかったが，循環再開後の血圧回復が遅れた場合には，少量のドーパミン (1～3 μg/kg/min) を短時間投与した．循環再開後は，$PaCO_2$および BE が正常域になるように，適宜，換気条件の設定の変更および重炭酸ナトリウムの投与を行った．循環再開2時間後までは，酸素100%に0.2%のハロセンを混じたものを，それ以後は実験終了まで酸素50%：空気50%の混合ガスに0.2%のハロセンを加えたものを用いて換気を続けた．

V．測定時点および測定項目

各項目の測定の時点は，基準値，循環再開の10，20，30，40，50，60，120，180，240，300および360分後とした．測定項目は，動脈圧，心拍数，心拍出量および大脳皮質血流に加え，動脈血と上矢状洞より静脈血を採取してそれぞれについて血液ガス分析 (ABL, Radiometer, Copenhagen, Denmark) を行った．酸素含有量は，[1.39ml/gHb × Hb (g/dl)×酸素飽和度(%)/100]＋[0.003 (ml/mmHg/dl) × PaO_2(mmHg)] で求めた．脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate for oxygen, $CMRO_2$) は脳血流 (cerebral blood flow, CBF) と動脈血－上矢状静脈血酸素含有量較差との積で，心係数 (cardiac index,CI) は，イヌでは体表面積の算出に個体差があるので，本実験では心拍出量を体重で除して表した．なお，$CMRO_2$および CBF の変化は，基準値を100%としたときの百分率で比較，検討した．脳循環指数 (cerebral circulatory index, CCI) は動脈血－上矢状静脈血酸素含有量較差の逆数とした．

VI．統計学的処理

測定値はすべて平均値±標準誤差で表した．温度差および循環再開後の経過時間について2元分散分析を行った後，温度差について各経過時間ごとに Student の対応のない t 検定を用いて検定し，$p<0.05$を有意差ありとした．

成 績

I．血液ガス所見 (表1)

pH, PaO_2および $PaCO_2$の基準値には両群間で有意差を認めなかった．循環再開直後，両群ともに重度の

Table 2. Timing of EEG changes during and after complete cerebral ischemia for 15min

	Normothermic group	Hypothermic group
Flattening time (sec)	21.6±1.4	23.3±2.5
Reappearing time (min)	95.6±17.1	43.1±3.1*

Values are means±SEM. *, significant difference ($p<0.05$) from the normothermic group. EEG, electroencephalography. Flattening time, the period from the onset of the complete cerebral ischemia to the disappearance of EEG. Reappearing time, the period until the reappearance of the burst EEG after recirculation.

Table 3. Hemodynamic changes at base line and after complete cerebral ischemia for 15min

		Normothermic group		Hypothermic group	
	Base line	CI (ℓ/min/kg)	SVR(dynes·sec·cm^{-5})	CI (ℓ/min/kg)	SVR(dynes·sec·cm^{-5})
		0.13 ±0.014	6690± 566	0.107±0.014	8698± 797
Time after recirculation (min)	10	0.171±0.017	5767± 541	0.113±0.011*	8262± 699*
	20	0.193±0.017	5620± 401	0.11 ±0.009*	9076± 908*
	30	0.158±0.014	6549± 541	0.091±0.008*	10683±1287*
	40	0.138±0.014	7000± 679	0.081±0.007*	11685±1436*
	50	0.124±0.011	7760± 888	0.076±0.007*	12060±1294*
	60	0.118±0.01	8146±1100	0.079±0.008*	12056±1265*
	120	0.086±0.007	11725±1690	0.067±0.005	14341± 953
	180	0.086±0.008	10932±1605	0.06 ±0.005*	16323±1322*
	240	0.091±0.009	9664±1270	0.065±0.006*	14528±1739*
	300	0.091±0.007	8496± 968	0.066±0.004*	13857±1125*
	360	0.113±0.011	6760± 909	0.057±0.004*	15877±1205*

Values are means±SEM. *, significant difference ($p<0.05$) from the normothermic group. CI, cardiac index; SVR, systemic vascular resistance. Changes in CI and SVR, there were significant differences between the two groups.

代謝性アシドーシスがみられたが，8.4%重炭酸ナトリウムの投与により直ちに正常域に補正された．$PaCO_2$は，循環再開後30分，40分，50分の時点でH群のほうが有意に低値を示した．BE では，240分，300分，360分の時点で有意差をもってN群の方が大きかった．しかし，10分の時点で両群に著しい代謝性アシドーシスを認めた以外は，いずれの値もほぼ正常域内にあった．PaO_2は全経過を通じて両群間に有意差を認めなかった．

II．脳　波（表2）

虚血開始後より数秒間で徐波化し，棘波が見られたあと消失した．N群の脳波消失時間は虚血後21.6±1.4秒であったのに対し，H群では23.3±2.5秒であり，両群間に有意差を認めなかった．しかし，脳波が再出現するまでの時間は，H群で循環再開後43.1±3.1分であったのに対し，N群では95.6±17.1分と有意に遅れた．

III．平均動脈圧 (mean arterial blood pressure, MABP) の変化

虚血開始直後より急墜して 10mmHg 以下となり，15分間の全脳虚血中そのまま推移した．循環再開直後より急激に上昇し，一時的に高血圧状態を示し，1時間以降になって基準値に復した．循環再開の1時間後までは，N群がH群よりも高い傾向にあったが，有意差を認めなかった．3時間以降は，H群が基準値を維持したのに対しN群は低下傾向を示したが，両群ともすべて 100mmHg 以上を維持していた．また，N群の4頭とH群の5頭で，ドーパミンの投与が必要であったが，ともに循環再開後の数分間だけで，投与量および投与時間には両群間に有意差を認めなかった．

IV．CI（表3）

全経過を通じてすべてN群で高値を示し，基準値および循環再開後120分以外の時点で両群間に有意差を認めた．

V．体血管抵抗 (systemic vascular resistance, SVR)（表3）

全経過を通じてすべてH群で高値を示し，基準値および循環再開後120分以外の時点で両群間に有意差を認めた．

VI．CBF（図2a）

CBF は両群とも同様の変化を示した．すなわち，虚

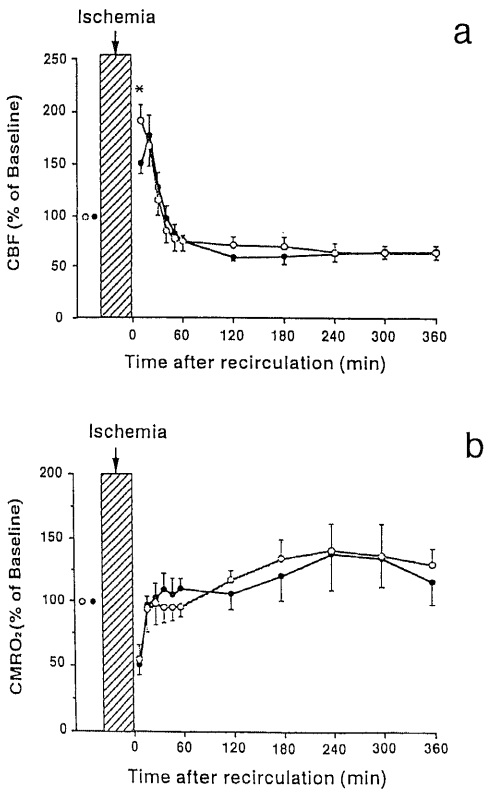

Fig. 2. Percent changes in CBF (a) and $CMRO_2$ (b) after complete cerebral ischemia for 15min compared with the base line values. —●—, Normothermic group; —○—, Hypothermic group. Values are means±SEM. *, significant difference ($p<0.05$) from the normothermic group. CBF, cerebral blood flow; $CMRO_2$, cerebral metabolic rate for oxygen. There was no significant difference in change of $CMRO_2$ between the two groups.

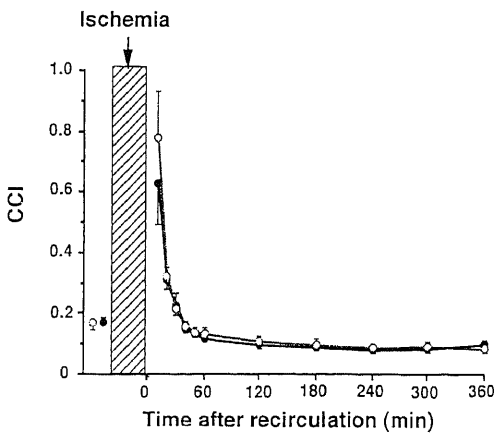

Fig. 3. CCI at base line and after complete cerebral ischemia for 15 min. —●—, Normothermic group; —○—, Hypothermic group. Values are means±SEM. CCI, cerebral cirdulatory index. No significant difference was seen between the two groups.

血開始直後より急墜し，循環再開後直ちに基準値の150～250%に急激に増加した．このような推移は，血圧の変化とほぼ同様であった．しかし，循環再開後10分の時点で両群間に有意差を認め，H群の方が大きかった．また，H群の最高値は10分の時点で認められたが，N群ではH群よりも遅れ，20分の時点で最高値を示した．以後，両群とも急速に減少し，40分の時点で基準値を下まわり，60%前後の値をとったまま6時間を推移した．

Ⅶ．$CMRO_2$(図2b)

両群とも同様の変化を示し，有意差を認めなかった．すなわち，循環再開直後は50%前後の値であったが直ちに基準値に復し，循環再開の2時間後からは上昇傾向を示し，4時間以降には再び減少した．

Ⅷ．CCI (図3)

基準値には両群間に有意差を認めなかった．循環再開後，急激に上昇したが，短時間のうちに減少に転じた．両群とも40分の時点より基準値を下回り，以後基準値の60%前後で推移し，ほぼ一定の値を示した．

考　　察

全脳虚血モデルにおいて最も重要な条件は，確実に全脳虚血が行えることと虚血時間が正確に規定できることである．また，各種の予防あるいは治療対策の効果が，評価できる程度の脳障害を確実にもたらすモデルであることも望まれる．さらに，脳障害を一義的に検討するためには，心，肺などの重要臓器にできるだけ影響がおよばないことも不可欠である．この目的のために，これまで種々の実験動物を用いたモデルが考案されてきている[13]．そのうち，イヌを用いたモデルでは，10分間以内の全脳虚血は確実な脳障害をもたらさないとされている[14]．また，18分間の全脳虚血では，脳死に準ずるような重篤な脳障害が必発であるといわれている[15]．今回は，脳虚血に対する各種の予防あるいは治療対策の効果が正確に評価できる程度の脳障害をもたらすとされている，15分間の全脳虚血実験を行うこととした．

本実験で用いた上行大動脈遮断法は，とくに新しいモデルではない[16]が，虚血時間が正確に規定できるという利点がある．このモデルの一つの問題点は，虚血中に左心室の後負荷が増大するために心不全や肺水腫が発生する可能性があることである．しかし，遠山らの報告[17]に見られるように，DeBakey 鉗子の位置や上・下大静脈の絞縮を工夫することによりその発生を防止することが可能である．さらに今回は，上行大動脈遮断中における心・肺機能への影響をさらに軽減するために，遠山らの方法に加えて心筋の表面を水冷する方法を用いた．これは，虚血中の心筋温度の異常上昇により酸素供給と酸素需要のバランスが崩壊するのをできるだけ少なくすることを目的としている．その結果，今回の実験では，心・肺合併症の発生率はほぼ皆無であった．

$CMRO_2$は，脳血流と脳動・静脈血酸素含有量較差との積で求められることから，脳血流の測定は欠かせない．脳血流の測定は，一般的には核医学的な方法が用いられている．しかし，実験動物の廃棄方法に制限があり，大型動物を用いた実験でこの方法を応用するには問題がある．また，測定値の正確性が要求されることはいうまでもないが，侵襲が小さいことや手技が簡便で連続的に測定できるということも要求される．熱拡散法はこれらの条件を満たすため，大型動物を用いた実験でも汎用されている．このような理由で，本実験では，熱拡散法を用いて大脳皮質血流を測定した．また静脈血は，上矢状静脈洞から採血した．上矢状静脈洞には脳表在の静脈血が流入しており，それが全脳血流量の約50%を担っているといわれている[18]．このような理由から，センサーの位置を一定にしたとはいうものの，微妙に変化する局所の大脳皮質血流を測定しているものであることと，上矢状静脈洞から採取した静脈血も脳全体を灌流してきた静脈血ではないことを考慮して，$CMRO_2$の検討に際しては基準値を100%としたときの百分率で変化を表した．

その結果，$CMRO_2$の変化には両群間に有意差を認めなかった．このことは，一般的に体温1℃につき5～7%の $CMRO_2$の減少が認められることと矛盾するものではない．すなわち，今回の検討では，全脳虚血前および循環再開後を通じて，H群における$CMRO_2$の減少はN群でのそれと同程度であることが示された．CBF では，循環再開後10分の時点で，H群の増加がN群に比べて有意に大きかった．この循環再開早期の脳血流増加は，虚血性脳障害に関する血管原性二次性障害説の中でひとつの原因として挙げられている，非再灌流現象 (no-reflow phenomenon)[19]を防止する上で有効であったと思われる．さらに，酸素供給をより豊富に保つという点でも脳障害の軽減に有効であったと思われる．

CBF の変化については，本実験でも，これまでに報告されている遅発性血流減少[20][21] (postischemic delayed hypoperfusion, PDH) が，両群で認められた．この現象は，循環再開早期の血圧の上昇に伴う反応性充血に続いて認められるとされており，1～4時間後には CBF は一旦基準値の0～50%と最低になり，

6～10時間後には再び回復するとされている．

脳蘇生において，PDHが持つ重要性は，この時期に一致して，脳波の回復が始まることも含めた脳機能回復のための $CMRO_2$ が増大することにあるとされている[22]．すなわち，CBF の減少した状態で $CMRO_2$ の増大が起これば，血流減少の如何によっては脳組織が低酸素にさらされる可能性がある．とくに，全脳で50%の血流が維持されていたとしても，局所的には20～80%のばらつきのあることが確かめられていることから[23]，部位によっては著しい低酸素にされされている可能性がある．

H群とN群では，PDHの出現は同様であり，基準値に対する減少率も同様であった．しかも，この時期は両群ともに $CMRO_2$ の増大が認められ，脳組織が低酸素状態にあることが推定される．しかし，脳波の再出現期における CBF をみると，N群が61.2±5.9%に対し，H群は88.5±8.6%と有意に高値を示した．このことは，H群では脳波の回復期にCBF がより大きく保たれているために，脳組織への酸素供給が豊富に維持されていることを示唆している．実際，脳波の再出現期における CCI は，H群が0.168±0.016と正常範囲なのに対し，N群では0.102±0.011と有意に低値を示した．このことが，円滑な脳機能回復を可能にし，脳虚血後の生存率の上昇をもたらすものと推定される．つまり，PDH に移行したあとの脳組織への酸素供給低下については両群間に差はなかった．しかし，脳波の回復期には，エネルギーの需給バランスから考えて，N群のほうがH群よりも不均衡な状態に陥っている可能性があると考えられる．

低体温は，脳細胞の活動性を低下させ脳波は低電位となる．正常体温のヒトでは，全脳虚血により15～25秒以内に脳波が消失するとされている[24]が，31°Cの低体温で39秒，21°Cで120秒というように，脳波消失までの時間に延長が認められることが確かめられている[25]．イヌを用いた実験では，30～33°Cと37～39°Cでは脳波が消失するまでの時間に大差なく，27°C以下になってはじめて有意に延長する[26]と報告されている．今回の実験結果でも，脳波の消失するまでの時間については両群間に有意差を認めなかった．

低体温による脳代謝抑制には，バルビツレートのような薬物によるそれと比べて，大きな差が認められる．すなわち，低体温は脳細胞の機能面だけでなく統合面に対しても代謝抑制作用を及ぼすという[27]．つまり，バルビツレートは，投与量を増やして脳波が平坦化するまでに $CMRO_2$ を約50%抑制するが，それ以上投与量を増大しても脳細胞の抑制作用は増大しない．言い替えれば，脳波が消失したあとでは，バルビツレートの脳代謝抑制作用は用量依存性に増大せず，脳波が存在する状態でなければ代謝抑制作用は期待できないということである．一方，低体温では，脳波が消失したあとも，体温の低下に伴って $CMRO_2$ がさらに減少するとされている．つまり，低体温には，脳細胞の統合面に対しても代謝抑制作用があると考えられている．このことは，本実験において，脳波の消失したあともH群では脳細胞の統合面が抑制され，循環再開早期，すなわち CBF が比較的大きく保たれている時期に，いち早く脳波が再出現したと考えられる．これらのことから，軽度低体温の脳保護効果は，虚血前ばかりではなくむしろ虚血中および循環再開後に，もたらされるものと思われる．

MABP については，両群ともに循環再開早期に一過性の上昇が認められた．この臨床的意義は十分に解明されていないが，過度の高血圧は血液－脳関門を破壊するので，この時期にはむしろ降圧薬投与をすすめている報告[28]が見られる．本実験では，H群の血圧上昇がN群に比べて軽度であったことから，H群では血液－脳関門の破壊が少なく，このことが脳波の早期回復に寄与したとも考えられる．一方，3時間以降はN群の方がH群より低値を示したが，平均値は常に100mmHg 以上に保たれていた．このことは，少なくとも循環再開後6時間までは，MABP は CBF および $CMRO_2$ に大きな影響をおよぼさなかったことを示唆している．

脳代謝の指標としては，酸素消費量が重要であることは言うまでもない．このことに関して，比較的簡便に求められる指標として CCI が用いられている．CCI は，動脈血酸素含有量と脳静脈血酸素含有量の差の逆数であり，正常値は，0.14～0.16とされている[29]．脳酸素消費量が一定の状態では，CCI は脳血流の目安として有用であるが，本実験のように脳酸素消費量と脳血流が刻々と変化する場合には，脳代謝の評価が困難である．しかし，酸素の需給に関してバランスが維持されているかどうか，つまり血流と代謝の一致が保たれているか否かを判断するという点では，CCI は有用である．本実験では，両群間に有意差は認められなかった．しかし，逆に，H群における CCI の基準値がN群のそれと差のないことから，34～35°Cの軽度低体温の範囲では CBF と $CMRO_2$ の関係には血流と代謝の一致がよく保たれていると見なし得よう．このことは，34～35°Cの軽度低体温が，たとえ軽度の循環抑制や血液粘調度上昇をもたらすとしても，脳代謝に関しては障害をもたらすものではないことを物語るもので

ある．

本実験では，両群間の脳酸素消費量の変化に有意差を認めなかった．従って，H群に有利に作用した点については，循環再開早期の一過性の血圧上昇がやや抑制されており，血液－脳関門の破壊が軽減されていたこと，この時期における CBF の増加がN群に比べてより迅速であり，非再灌流現象 (no-reflow phenomenon) の発生を防止した可能性があることなどが上げられる．さらに，脳波の再出現期における CBF および CCI の状態からみて，H群ではN群よりもこの時期において相対的に低酸素状態に陥っていなかったということも評価される．また，脳波が早期に再出現したと言う点については，脳細胞の統合面も含めた代謝を抑制すると言う低体温の効果が表れたものであり，しかも，その効果が虚血中および循環再開後に発揮されたと考えられる．

最近の34～35°Cの軽度低体温に関する報告では，従来から言われていた代謝率や酸素消費量の減少以外に，フリーラジカル増加の抑制，脂質過酸化反応の抑制[30]，異常イオンの細胞内流入の緩和[31]，リポプロテイン膜の安定化[32]など，多岐にわたって効果をもたらすことが確かめられている．今回の研究で低体温が有利に作用したことには，こられの点も加味されているものと推定される．さらに，蘇生中や心拍再開後に低体温を施行しても，これらを含めて有効性が認められると言う知見[33]もみられることから，今後は軽度低体温の臨床応用が期待される．

結　　論

15分間の全脳虚血モデルにおいて，虚血前の軽度低体温が循環再開後の CBF および $CMRO_2$ に及ぼす影響を検討し，以下の結論を得た．

1．$CMRO_2$の変化には，N群とH群との間で有意差は認められなかった．

2．全脳虚血によって，脳波が消失するまでの時間には両群間で差はなかったが，循環再開後の脳波再出現時間には有意差が認められ ($p<0.05$)，H群のほうが早かった．

3．CBF は，循環再開後10分の時点で，H群の増加がN群に比べて有意に大きかった ($p<0.05$)．また，循環再開後1時間の時点から両群ともに PDH が認められたが，脳波の再出現期においては，H群の CBF がN群より有意に大きかった ($p<0.05$)．

以上より，虚血前の軽度低体温は，脳機能回復の指標の一つと考えられる脳波の回復を促進するという結論を得た．軽度低体温は，高度ないし中等低体温に比べて副作用がほとんどない上に，脳保護効果は，虚血中および虚血後に発揮されると推定されることから，臨床応用の価値があると思われる．

謝　　辞

稿を終えるに臨み，御指導と御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，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氏に心から感謝致します．また，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．

文　　献

1） **National Conference Steering Committee:** Standard for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA, **227,** 833-867 (1974).

2） **Anabtawi, I. N. & Brockman, S. K.:** Protective effect of hypothermia on total occlusion of the cerebral circulation: a quantitative study. Ann. Surg., **155,** 312-315 (1962).

3） **Lanier, W. L., Stangland, K. J., Scheithauer, B. W., Milde, J. H. & Michenfelder, J. D.:** The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates.: examination of a model. Anesthesiology, **66,** 39-49 (1987).

4） **Steen, P. A., Newberg, L. A., Milde, J. H. & Michenfelder, J. D.:** Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. J. Cereb. Blood Flow Metab., **3,** 38-43 (1983).

5） **Milde, L. N., Milde, J. H.& Michenfelder, J. D.:** Delayed treatment with nimodipine improves cerebral blood flow after complete cerebral ischemia in the dog. J. Cereb. Blood Flow Metab., **6,** 332-337 (1986).

6） **Simon, R. P., Swan,J. H., Griffiths, T. & Meldrum, B. S.:** Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. Science, **226,** 850-852 (1984).

7） **Ozyurt, E., Graham, D. I. & Woodruff, G. N.:** Protective effects of the glutamate antagonists MK-801 in focal cerebral ischemia in the cat. J. Cereb. Blood Flow Metab., **8,** 138-143 (1988).

8） **Drew, C. E.:** Profound hypothermia in cardiac surgery. Brit. Med. Bull., **17,** 37-42 (1961).

9) **Edmunds, L. H. Jr., Folkman, L. J., Snodgress, A. B. & Brown, R. B.:** Prevention of brain damage during profound hypothermia and circulatory arrest. Ann. Surg., **157,** 637-648 (1963).

10) **Berntman, L., Welsh, F. A. & Harp, J. R.:** Cerebral protective effect of low-grade hypothermia. Anesthesiology, **55,** 495-498 (1981).

11) **Busco, R., Dietrich, W. D., Globus, M. Y-T., Valdés, I., Scheinberg, P. & Ginsberg, M. D.:** Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J. Cereb. Blood Flow Metab., **7,** 729-738 (1987).

12) **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).

13) **Lind, B., Synder, J., Karpschulte, S. & Safer, P.:** A review of total brain ischaemia models in dogs and original experiments on clamping the aorta. Resuscitation, **4,** 19-31 (1975).

14) **Brockman, S. K. & Jude, J. R.:** The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation. Bull. Johns Hopkins Hosp., **103,** 74 (1960).

15) **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).

16) **Zimmerman, J. M. & Spencer, F. C.:** The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulatory occulusion. Surg. Forum, **10,** 216-218 (1959).

17) **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).

18) **Takesita, H., Michenfelder, J. D. & Theye, R. A.:** The effects of morphine and N-allynormorphine on canine cerebral metabolism and circulation. Anesthesiology, **37,** 605-612 (1972).

19) **Ames, A. III., Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, J. M. & Majno, G.:** Cerebral Ischemia: II. The no-reflow phenomenon. Am. J. Pathol., **52,** 437-447 (1969).

20) **Hossmann, K-A., Lechtape-Grüter, H. & Hossmann, V.:** The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. J. Neurol., **204,** 281-299 (1973).

21) **Ginsberg, M. D., Budd, W. W. & Welsh, F. A.:** Diffuse cerebral ischemia in the cat: I. Local blood flow during severe ischemia and recirculation. Ann. Neurol., **3,** 482-492 (1978).

22) **Siesjö, B. K.:** Cell damage in the brain.: A speculative synthesis. J. Cereb. Blood Flow Metab., **1,** 155-185 (1981).

23) **Kägstörm, E., Smith, M. L. & 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).

24) **Siesjö, B. K.:** Brain Energy Metabolism, 1st ed., p89, John, Wiley Sons Inc., New York, Toront, 1978.

25) **Weiss, M., Weiss, J. & Cotton, F.:** A study of the electroencephalogram during surgery with deep hypothermia and circulatory arrest in infants. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **70,** 316-329 (1975).

26) **岡村 宏**：超低体温麻酔時ならびに低温下心血流遮断時の脳波観察．麻酔，**8,** 334-346 (1959).

27) **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).

28) **Kuroiwa, T., Shibutani, M. & Okeda, R.:** Nonhyperemic blood flow restoration and brain edema in experimental focal cerebral ischemia. J. Neurosurg., **70,** 73-80 (1989).

29) **武下 浩，下地恒毅**：神経麻酔学，第1版，247-250頁，医歯薬出版，東京，1972.

30) **Busto, R., Globus, M. Y-T., Dietrich, W. D., Martinez, E., Valdés, I, & Ginsberg, M. D.:** Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stroke, **20,** 904-910 (1989).

31) **Lantos, J., Temes, G. & Torok, B.:** Changes during ischemia in extracellular potassium ion concentration of the brain under nitrous oxide or hexobarbital-sodium anaesthesia and moderate hypothermia. Acta Physiol. Scand., **67,** 141-153 (1986).

32) **Keough, K. M. W. & Davis, P. J.:** Thermal analysis of membranes. *In* M. Kates & L. A. Manson (eds.), Membrane Fluidity, 1st ed. p55-88, Plenum Press, New York, 1984.

33) **Leonov, Y., Sterz, F., Safer, P., Radovsky, A., Oku, K., Tisherman, S. & Stezoski, S. W.:** Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. J. Cereb. Blood Flow Metab., **10,** 57-70 (1990).

Effects of Low-grade Hypothermia on Changes in Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolic Rate for Oxygen after Complete Cerebral Ischemia in Dogs for 15 min

Yutaka Yoshita, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920
—J. Juzen Med Soc., **100,** 565—574 (1991)

Key words complete cerebral ischemia, low-grade hypothermia, cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen

Abstract

The effect of low-grade hypothermia on changes in cerebral blood flow (CBF) and cerebral metabolic rate for oxygen ($CMRO_2$) following complete cerebral ischemia for 15 min was studied in 16 mongrel dogs. The esophageal temperature was controlled at 37.5—38.5℃ in the normothermic group (n=8) and 34.5—35.5℃ in the hypothermic group (n=8) by heat lamp and/or ice packs. Complete cerebral ischemia was induced by clamping the ascending aorta. CBF was measured by the thermal diffusion method, and $CMRO_2$ was calculated as the product of CBF and arterial-sagittal sinus blood oxygen content difference. CBF and $CMRO_2$ are presented as percent changes compared with the base line values. The cerebral circulatory index (CCI) was calculated as the reciprocal of arterial-sagittal sinus blood oxygen content difference. The periods for EEG disappearance after the onset of the ischemia showed no significant difference between the two groups. But after recirculation, the EEG reappeared significantly earlier in the hypothermic group (43.1±3.1 min, mean±SEM) than in the normothermic group (95.6±17.1 min). Changes in $CMRO_2$ and CCI showed no significant differences between the two groups. Postischemic delayed hypoperfusion (PDH), which was observed from one hour after the recirculation to the end of the study, was also almost the same between the two groups. On the other hand, CBF in the hypothermic group was 88.5±8.6% of the base line value at the time of the EEG reappearance after the recirculation, while that in the normothermic group was 61.2±5.9% ($p<0.05$). In addition, CCI in the hypothermic group was 0.168±0.016 at that time, while that in the normothermic group was 0.102±0.011 ($p<0.05$). Therefore, it can be concluded that the hypothermic group was not exposed to relative hypoxia during the recovering stage of brain after complete cerebral ischemia. The early reappearance of EEG might be attributed to a slowing of the metabolism during the ischemia aided by the low-grade hypothermia.