

総	説
---	---

脳虚血と人工血液, perfluorochemicals

—とくに mannitol との併用投与—

溝井和夫* 吉本高志* 鈴木二郎*

1. はじめに

脳は虚血状態に対して抵抗性の弱い臓器であり、虚血によりひとたび壊死に陥った組織に対しては、いかなる治療法を講じようと無効である。虚血性脳疾患に対して、STA-MCA 吻合術、塞栓除去術などの外科的治療法が開発されてきたが、これら血行再建術は、いかに緊急に行われても、発症から最低6時間は経過してしまうであろうし、このあいだに、虚血巣は梗塞に陥るのはまぬがれないばかりか、症例によっては、急性期の血流の増加は脳腫脹や出血性梗塞などをもたらし、かえって有害となる場合もある¹⁻⁵⁾。われわれは、脳神経外科医の立場から、発症から手術に至るまでに不可避的な数時間のあいだに、脳組織が不可逆的变化に陥ることを防止しうる薬物療法の開発を目指して、種々実験的に検討してきた。脳圧下降剤である mannitol の脳梗塞の発現抑制効果については既に実験的⁶⁻¹¹⁾ および臨床的¹²⁻¹⁷⁾ な面から報告してきたが、その後、人工血液として開発された perfluorochemicals (通称 fluorocarbon:FC) の高い酸素運搬能に着目し、FC の虚血脳に対する防御効果についても検討したところ、とくに mannitol と FC を併用した場合に優れた脳保護作用を示すことが判明した¹⁸⁻²²⁾。本稿ではわれわれの実験成績の要旨を中心に述べる。

2. FC について

1966年, Clark らが²³⁾, はじめて FC の一種の FX80 が酸素を良く溶解することを発見し, FC が人工血液の素材として有望であることを示した。FC とはフッ素以外のハロゲンや水素を含まず, また構造中に不飽和結合を有さないフッ素化合物の総称であり, FC は水の約20倍, 血液の約2倍の酸素溶解能を有している。FC には多くの種類があり, 副作用の少ない FC の発見, さらに, FC は疎水性なので乳化に必要な界面活性剤の開発などについて, わが国では光野らをはじめ^{24, 25)}, 多くの研究が積み重ねられ, 最近ミドリ十字社が人工血液として満足すべき製剤として“20%Fluosol-DA”を開発した²⁶⁾。Fluosol-DA は FC のうち perfluorodecaline と perfluorotripropylamine を主成分とし, 界面活性剤としては pluronic F-68, Yolk phospholipids を用い, さらに電解質液と血漿増量剤を加えた製剤である。Fluosol-DA 中の FC は乳化され直径 0.1μ 程度の微細な粒子となっており, 赤血球の約 $1/80$ と小さく, したがって FC 粒子は毛細血管を通過し易く, 虚血状態においては側副血行路を通じて虚血巣に到達し易いであろうと考えられる。ただし, FC の酸素解離曲線はヘモグロビンと異なり, Henry の法則に従って酸素分圧 (PO_2) の変化に比例して直線的に変化し, 肺の生理的 PO_2 100mmHg 程度では, その溶存酸素量は 1 vol% 程度で, 人工血液としての機能は果たしえない。FC 乳剤が血液と

*東北大学脳研脳神経外科

同じ 5 vol% の酸素を組織に供給するためには、肺胞内の PO_2 を 550mmHg まで上げなければならないとされている。われわれの実験では酸素吸入により動脈血酸素分圧 (PaO_2) を 300~400 mmHg の条件下で行った。また、Fluosol-DA の投与によりイヌでは種特異的に血圧が一過性に低下することが知られている²⁷⁾。この血圧低下は界面活性剤の pluronic F-68 に反応して起こると考えられているが、昇圧剤により容易に血圧を回復させることができ、またあらかじめ抗ヒスタミン剤を投与しておく、血圧低下を予防できる。われわれは実験に先立ち、試験的に Fluosol-DA を 3~5 ml 静注し、血圧低下とその後の自然回復を確認したうえで本実験を行ったが、血圧低下が著明(収縮期血圧60mmHg以下)になる例には昇圧剤を投与した。この血圧低下は初回投与時のみ認められ、その後の投与の際には全くみられなかった。

3. 高度虚血脳の脳波の回復

Mannitol と Fluosol-DA の pretreatment を施した後、脳を高度の虚血状態に1時間おき、その後の血行再開に伴う脳波の回復を検討した実験について述べる¹⁹⁾。

1) 実験方法

実験モデルとして、当教室で独自に開発した“完全虚血脳灌流モデル犬”^{28,29)}を用いた。本モデルは脳底部血管群の遮断により、内頸動脈、外頸動脈および脳底動脈系からの血流を完全に遮断した脳に、右中大脳動脈に逆行性に挿入したcannulation tube より infusion pump を用いて大腿動脈から導いた自家動脈血を流入せしめ、左大脳半球全域の脳血流量を自由に調節しうる新しいモデルであり(図1, 2), 虚血の程度を一定化できる点で、薬剤の効果の比較、判定には理想的なモデルと思われる。

体重約 10kg の雑種成犬を用い、I 群: 無治療、II 群: 20% mannitol 10ml/kg 投与、III 群: 20% Fluosol-DA 20ml/kg 投与、IV 群: 20% mannitol 10ml/kg および 20% Fluosol-DA 20ml/kg 投与の4群に分け、おのおのの群につき2頭ずつ実験を行った。

モデル作製後、ただちに infusion pump によ

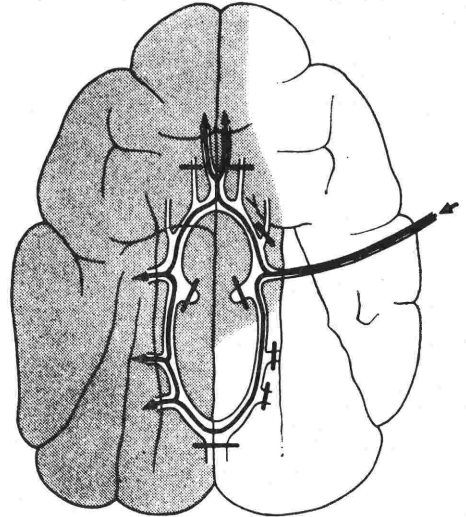


図1. 完全虚血脳灌流モデル犬
血管遮断部位と灌流領域を示す。

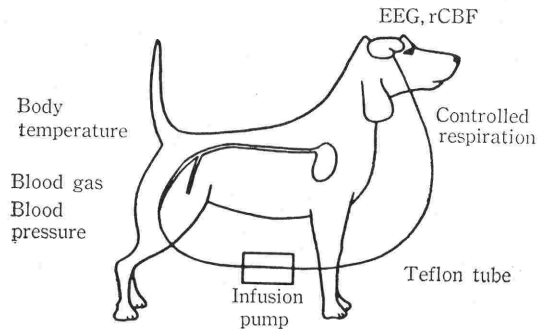


図2. 本モデルの実験シエーマ
大腿動脈より導いた自家動脈血は灌流ポンプにより脳に注入される。

り 20ml/min の速度で動脈血を注入し、30分間正常脳波が維持されることを確認し、II~IV 群では、このあいだに各薬剤を点滴静注した。続いて、血流量を瞬時に 2 ml/min に低下させ高度の虚血状態を作製し、1時間持続させた後に再び 20ml/min に戻した。全経過を通じて、左頭頂部から双極誘導により脳波を記録観察し、また、power spectrum 解析を行った。

2) 結果

I 群では、虚血開始後、2頭とも1分以内に脳波は全く平坦化し、血流再開後、1時間30分および2時間45分まで観察したが、脳波の回復は全くみられなかった(図3)。

Ⅱ群では、虚血開始後、ただちに低振幅徐波化を示したが、完全に平坦化するまでには、3分および9分を要した。血流再開後は10分および45分で、低振幅低周波の脳波活動が徐々に出現したが、

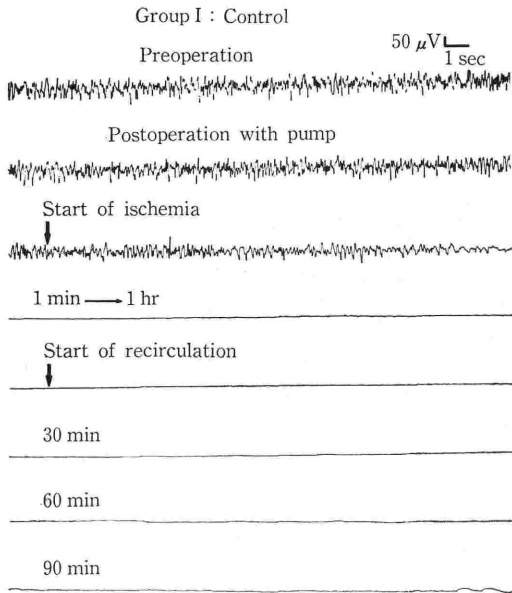


図 3. Group I の脳波記録

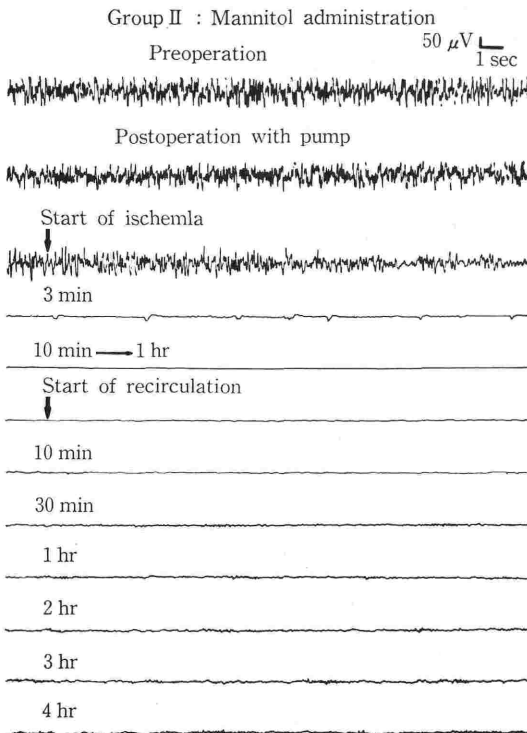


図 4. Group II の脳波記録

その後1時間45分および4時間の観察では、それ以上の改善はみられなかった(図4)。

Ⅲ群では、血流低下後4分および10分で脳波は平坦化し、血流再開後は5分および10分より脳波活動の出現をみ、その後、1時間および2時間の観察では、若干の振幅の増大がみられた(図5)。

Ⅳ群は、血流低下後、脳波の平坦化まで、10分および30分を要した。さらに血流再開後は、1例は30秒と再開後速やかに、他の1例は10分より脳波の回復の兆しが現われ、以後急速に回復し、2~3時間後には低周波帯の回復は不良であったものの、ほぼ虚血前と同程度の振幅の脳波活動が認められた(図6, 7)。

4. FC と脳組織酸素分圧

FCの虚血脳組織への酸素運搬能を確認するために脳組織酸素分圧の測定を中心に以下の実験を行った。

1) 実験方法

先の実験と同様“完全虚血脳灌流モデル犬”を用いた。まず灌流血流量を20ml/minとして正常

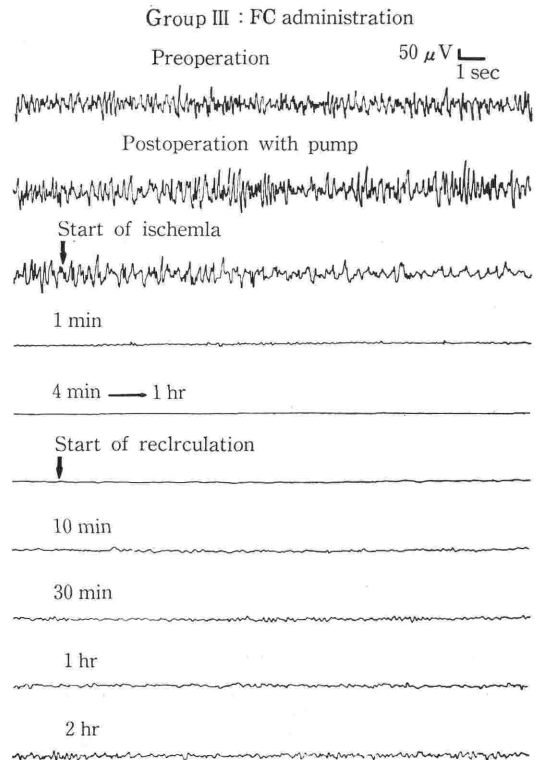


図 5. Group III の脳波記録

脳波を維持した後、血流量を瞬時に 6 ml/min に低下させて、以後この虚血状態を持續させて、脳波、脳組織分圧 (PtO₂) の推移を、以下の 3 群について連続的に記録観察した。1 群：無治療 (5 頭)。2 群：虚血後 10 分より 20% Fluosol-DA 投与。3 群：虚血後 10 分より 20% mannitol 10ml/kg ついで 20% Fluosol-DA 20ml/kg 投与。

これらの実験は最初から高濃度酸素吸入により PaO₂ を 300~400mmHg に維持して行ったが、続いて、Fluosol が有効に作用するためには PaO₂

を上昇させる必要があるか否かを確認するために、吸入酸素濃度を変化させることにより PaO₂ を増減させ、これに伴う脳波、PtO₂ の変化についても検討した。

なお、脳波は通常の視察の観察のほか、signal processor 7T07 (三栄測器) を用いて、power spectrum 解析も経時的に行った。また脳組織酸素分圧の測定には PO₂ monitor model 636 (Roche 社) を使用した。この装置は、元来微小 Clark 型 PO₂ 電極を血管内に留置して血中酸素分圧を連続的に測定するために開発されたものであるが、われわれはこれを組織酸素分圧測定に応用したところ、他の測定法に比しきわめて安定した値がえられることが分かった。

2) 結 果

(1) PtO₂ の推移 各群の代表的な例の PtO₂ の推移を図 8 に示した。すべての群で PaO₂ は同程度に維持したが、1 群では虚血開始とともに PtO₂ は急速に低下し、約 45mmHg から約 20mmHg に低下し、以後ほとんどプラトー状態にあった。ところが 2 群および 3 群では、虚血後、1 群と同様

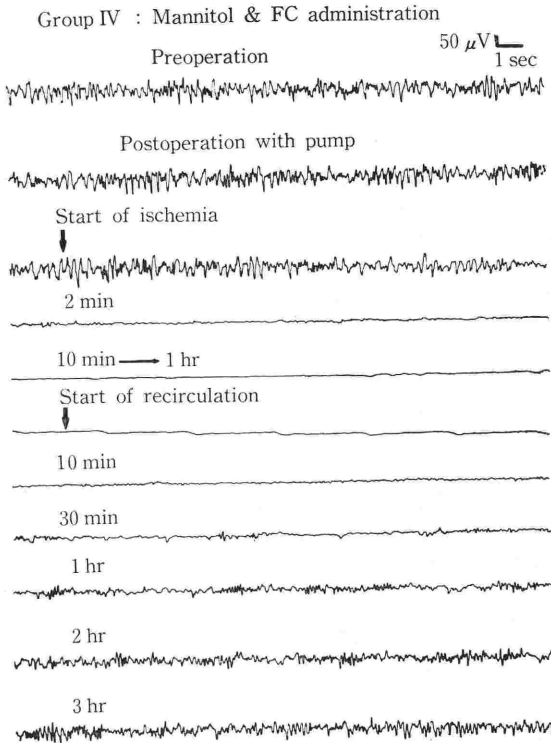


図 6. Group IV の脳波記録

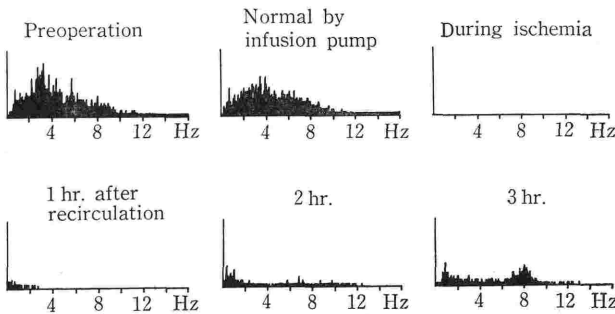


図 7. Group IV における 脳波の power spectrum 解析

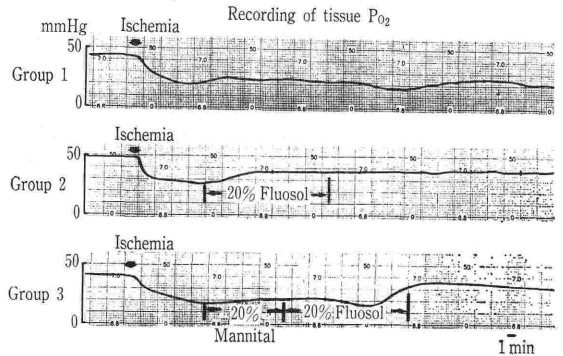


図 8. 各群の組織酸素分圧の経時的変化

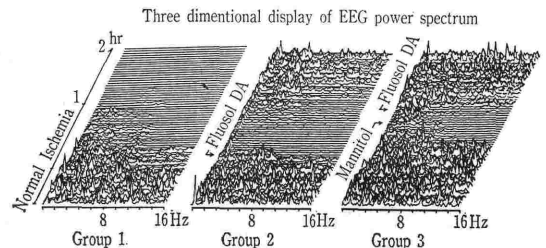


図 9. 各群の脳波の power spectrum 鳥瞰図

に PtO_2 は低下したが、Fluosol の投与によって 10~20mmHg 上昇することが認められた。

(2) 脳波の推移 同時に記録した脳波の経時的变化を power spectrum 解析の鳥瞰図として図9に示すが、1群では脳波は漸次悪化傾向を辿り、1時間以上経過するとほぼ平坦化した。2群、3群では増悪傾向にあった脳波は各薬剤の投与により改善を示し、とくに3群の回復が著しかった。

(3) PaO_2 の変化に伴う PtO_2 と脳波の推移

各群について、虚血開始後、約2時間経過した時点で、酸素吸入を中断し、空気呼吸に変え、その後、酸素吸入を再開させたところ、1群では空気呼吸により PtO_2 は20から 10mmHg に低下し、酸素吸入再開により 20mmHg のレベルに戻った。2群、3群では虚血中でも Fluosol の作用により PtO_2 は約40mmHg と高いレベルにあったが、空気呼吸にすると、1群と同様の 10mmHg のレベ

ルにまで低下した。ところが酸素吸入を再開させると PtO_2 は急上昇し再び約 40mmHg にまで戻った(図10)。また、2群、3群ではこの PtO_2 の変化に対応して脳波も dynamic な変化を呈した。図11は2群の代表例の脳波の power spectrum 鳥瞰図であり、 PtO_2 の変化と脳波活動との相関を示しているが、 PtO_2 の低下とともに脳波は平坦化し、酸素吸入再開による PtO_2 の上昇に伴って脳波がしだいに改善することが認められた。

5. ま と め

以上の実験結果より、mannitol および FC のいずれも脳虚血の治療に有効であり、さらに両者を併用すれば、有効性が著しく増強されることが判明した。また FC の投与により PtO_2 の上昇が認められたことから、FC の虚血脳組織への酸素運搬能が確認され、FC が有効に作用するには酵素吸入により、 PtO_2 を上昇させる必要があることも明らかになった。

一方、mannitol の脳保護作用の機序としては、虚血巣の血流増加作用が指摘されているが^{11, 30~32)}、最近では脳虚血時に発生する遊離基を捕捉し生体膜の脂質過酸化を防御する作用を有するとも考えられている^{33, 34)}。

Mannitol と FC の併用投与の有効性の機序に関しては今後、生化学等の検討を要するが、mannitol による虚血時の生体膜破壊に対する防御作用と、FC による組織への酸素の供給との相乗効果によるものかと考えられる。

われわれは、以上述べた“完全虚血脳灌流モデル犬”を用いた実験のほかにも、種々の実験モデルを用い、実験的検討を行い、血行再開後の脳腫脹の発現抑制^{20, 22)}や出血性梗塞の阻止²¹⁾に対しても mannitol と FC の併用投与が著効を示すことも既に報告した。さらに、最近 Peerless ら³⁵⁾、石川ら³⁶⁾も、mannitol と FC について、また、藤田ら³⁷⁾も両者の併用投与について、虚血脳において有効であったとの実験結果を報告している。

われわれは、現在、自験例の実験結果の種々の検討により、mannitol, FC 併用療法の臨床例の応用の段階に入り^{38, 39)}、脳虚血症例に対し、発作後のできる限り早期に、この併用療法を行い、必要に応じ、急性期に血行再建術を施行し、良好な

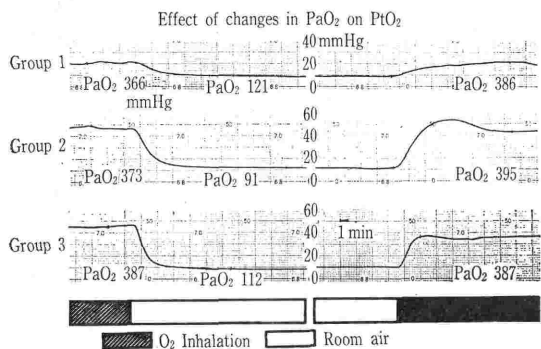


図 10. 動脈血酸素分圧の変化に伴う組織酸素分圧の変化

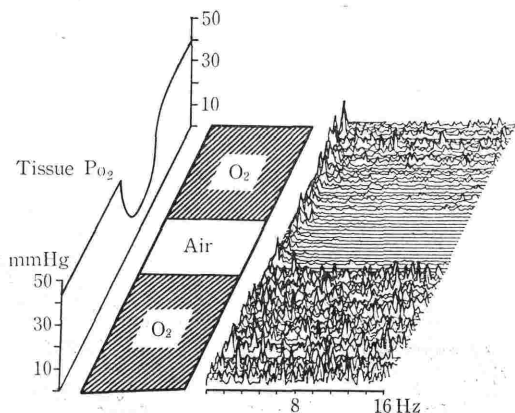


図 11. 吸入酸素濃度の変化に伴う組織酸素分圧と脳波の推移

成績を収めつつあり⁴⁰⁾, 今後この併用療法は, 現在まで有効な治療方法の見出されていなかった脳梗塞症例に対し, 有力な治療方法となるであろうと考えている。

文 献

- 1) Wylie, E. J., Hein, M. F., Addams, J. E. : Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute stroke. *J. Neurosurg.* **21** : 212~215, 1964.
- 2) Gratzl, O., Schmiedeck, P., Spetzler, R., Steinhoff, H., Marguth, F. : Clinical experience with extra-intracranial arterial anastomosis in 65 cases. *J. Neurosurg.* **44** : 313~324, 1976.
- 3) Yonekawa, Y., Yasargil, M. G. : Extra-intra arterial anastomosis: Clinical and technical aspects results. In Krayenbühl, H. ed. : *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Vol. 3, Springer-Verlag, Wien, New York, p. 48~78, 1976.
- 4) Caplan, L. R., Skillmann, J., Ojemann, R., Field, W. S. : Intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy: A hypertensive complication? *Stroke* **9** : 457~460, 1978.
- 5) 入野忠芳 : 脳血管閉塞の再開通現象. *脳神経* **30** : 135~151, 1978.
- 6) Yoshimoto, T., Sakamoto, T., Watanabe, T., Tanaka, S., Suzuki, J. : Experimental cerebral infarction Part 3: Protective effect of mannitol in thalamic infarction in dogs. *Stroke* **9** : 217~218, 1978.
- 7) 渡辺孝男, 吉本高志, 小川 彰, 坂本哲也, 鈴木二郎 : Mannitol の脳梗塞発現抑制効果, 電顕的研究. *脳神経外科* **7** : 859~866, 1979.
- 8) Suzuki, J., Tanaka, S., Yoshimoto, T. : Recirculation in the acute period of cerebral infarction: Brain swelling and its suppression using mannitol. *Surg. Neurol.* **14** : 467~472, 1980.
- 9) Suzuki, J., Tanaka, S., Yoshimoto, T., Seki, H. : Recirculation in the acute period of cerebral infarction: Experimental research on brain swelling and its suppression by using mannitol or glycerol. *Acta Neurochirur.* **54** : 219~231, 1980.
- 10) 西嵐美知春, 田中 悟, 渡辺孝男, 吉本高志, 鈴木二郎 : 完全虚血下における脳神経細胞の経時的変化および各種薬剤によるその進行の抑制効果. *脳神経* **33** : 291~299, 1981.
- 11) 関 博文, 小川 彰, 吉本高志, 鈴木二郎 : Mannitol 投与による虚血巣 rCBF の変化. 視床梗塞モデル犬を用いて. *脳神経* **33** : 1101~1105, 1981
- 12) 鈴木二郎 : 脳動脈瘤——頭蓋内血流遮断時間延長法の開発. 第33回日脳外学会 会長講演. 仙台, 1974, 10.
- 13) 吉本高志, 鈴木二郎 : 常温平常血圧下脳動脈瘤の直接手術, 我々の血流一時遮断延長法を用いて. *脳神経外科* **4** : 775~782, 1976.
- 14) Suzuki, J., Yoshimoto, T. : Indication and timing in the surgery of ruptured cerebral aneurysm. *Phronesis* **36** : 34~48, 1978.
- 15) Suzuki, J., Onuma, T., Yoshimoto, T. : Results of early operation on cerebral aneurysm. *Surg. Neurol.* **11** : 407~412, 1979.
- 16) Suzuki, J., Yoshimoto, T. : The effect of mannitol in prolongation of permissible occlusion time of cerebral artery—clinical data of aneurysm surgery. *Neurosurg. Rev.* **1** : 13~19, 1979.
- 17) 坂本哲也, 吉本高志, 鈴木二郎 : 頸部頸動脈手術とマンニトールの遮断前投与. 第8回脳卒中の外科研究会講演録. にゅーろん社, 東京, p. 151~154, 1979.
- 18) 鈴木二郎, 吉本高志, 田中 悟, 溝井和夫, 香川茂樹 : 脳梗塞の新しい治療法の開発, mannitol と perfluorochemicals の併用療法. *脳神経外科* **9** : 465~470, 1981.
- 19) Mizoi, K., Yoshimoto, T., Suzuki, J. : Experimental study of new cerebral protective substances—Functional recovery of severe incomplete ischemic brain lesions, pretreated with mannitol and perfluorochemicals. *Acta Neurochirur.* **56** : 157~166, 1981.
- 20) 田中 悟, 関 博文, 吉本高志, 鈴木二郎 : 梗塞性脳組織変化の薬剤による抑制—実験的研究, 特に mannitol と perfluorochemicals の併用について. *脳神経* **33** : 1141~1146, 1981.
- 21) 香川茂樹, 甲州啓二, 吉本高志, 鈴木二郎 : 出血性梗塞の抑制, mannitol と人工血液, perfluorochemicals の効果. *脳神経外科* **9** : 1417~1422, 1981.
- 22) Suzuki, J., Tanaka, S., Yoshimoto, T. : Suppression of brain swelling with mannitol and perfluorochemicals—An experimental study—. *Acta Neurochirur.* **58** : 149~160, 1981.
- 23) Clark, L. C., Gallan, F. : Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* **152** : 1755~1756, 1966.
- 24) 光野孝雄 : 人工血液の現況と将来. *外科治療* **34** : 75~84, 1976.
- 25) 光野孝雄, 大柳 治正 : 人工血液, 血液ガス運搬体としての PFC 乳剤. *医学のあゆみ* **105** : 553~561, 1978.
- 26) 横山和正, 山内紘一, 内藤良一 : Fluosol-DA (Fluosol-DC の改良製剤) の開発ならびにその製剤学的諸性状について. 第3回 FC 研究会要旨集 (光野孝雄編), ミドリ十字開発部, p. 1~15, 1977.
- 27) Suyama, T., Watanabe, M., Handa, S., Yano, K., Yokoyama, K., Naito, R. : Pharmacological analysis on the mode of transient hypotensive action of Fluosol-DA found in dog. *Proc. IVth Intern. Symposium on PFC Blood Substitutes*. In Mitsuno, T. (ed.) Amsterdam, Excerpta Medica, p. 257~266, 1978.
- 28) Suzuki, J., Yoshimoto, T., Tanaka, S., Sakamoto, T. : Production of various models of cerebral infarction in the dog by means of occlusion of intracranial trunk arteries. *Stroke* **11** : 337~341, 1980.
- 29) Kayama, T., Mizoi, K., Suzuki, J. : A canine model

- of a completely ischemic brain regulated with the perfusion method, *Surg. Neurol.* **16** : 167~172, 1981.
- 30) Brown, F.D., Hanlon, K., Mullan, S. : Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J. Neurosurg.* **49** : 525~529, 1978.
- 31) Little, J.R. : Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol. *Stroke* **9** : 4~9, 1978.
- 32) Little, J.R. : Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol and high dose dexamethasone. *J. Neurosurg.* **49** : 517~524, 1978.
- 33) 嘉山孝正, 溝井和夫, 吉本高志, 鈴木二郎 : 完全虚血脳における膜過酸化代謝産物の動態, 佐野圭司, 半田肇編, 脳虚血と細胞障害, 活性酸素とフリーラジカル. にゅーろん社, 東京, p.33~38, 1980.
- 34) 嘉山孝正, 溝井和夫, 鈴木二郎 : 完全虚血脳のフリーラジカル反応, 誘発とその抑制. 第39回日脳外学会, 金沢, 1980, 10.
- 35) Peerless, S. J., Ishikawa, R., Hunter, I. G. : Protective effect of Fluosol-DA in acute cerebral ischemia. *Stroke* **12** : 558~563, 1981.
- 36) 石川陵一, Peerless, S. J., Hunter, I. G. : 急性期脳虚血における酸素輸液剤 Fluosol-DA の効果. 脳神経外科 **9** : 1503~1508, 1981.
- 37) 藤田勝三, 楠忠樹, 玉本紀彦, 松本悟 : 急性脳虚血に対する Fluosol-DA (FC) の有効性についての検討. 神経外科 **21** : 1209~1213, 1981.
- 38) 鈴木二郎, 吉本高志, 溝井和夫, 香川茂樹 : 脳梗塞の新しい治療方法の開発, mannitol と perfluorochemicals の併用療法. 脳卒中 **3** : 130~132, 1981.
- 39) 鈴木二郎, 吉本高志 : 脳圧降下剤と人工血液を用いた脳梗塞の治療. *Medicina* **18** : 1660~1661, 1981.
- 40) Suzuki, J., Yoshimoto, T., Kodama, N., Sakurai, Y., Ogawa, A. : Development of a new therapeutic method for the acute period of brain infarction: Revascularization following the administration of mannitol and perfluorochemicals — Preliminary Report —. *Surg. Neurol.* (in press).