

原著

薬液注入を目的とした家兎脳底槽への
新到達法：中枢性不整脈の実験方法斉藤敬三* 新津建樹* 堀内忠樹*
内田盛夫*

要 旨

くも膜下出血など脳疾患にみられる ECG 変化の機序を解明する目的で、家兎における実験モデルの作製方法を考案した。家兎を仰臥位に固定し、咽頭後壁の粘膜を吻側に剝離し、ビオボンド®(吉富製薬)で処理した正中椎骨静脈を除去すると底蝶形骨膜側面上に頭蓋咽頭管口が露出する。この部を通して交叉槽に到達することが出来る。また底蝶形骨と底後頭骨との縫合部を通して脚間槽に到達することが出来る。これらの部位から生食水 0.5 ml を槽内に注入しても循環系に影響を及ぼさなかったが、0.1% PGF_{2α} 0.5 ml を注入すると不整脈が出現した。

はじめに

くも膜下出血時の ECG 変化の機序を解明する目的で、脳底槽に薬液を注入する方法を考案した。猫や家兎などの小動物の脳底槽へ薬液や血液を注入する方法は clivus (斜台) を除去する方法¹⁾²⁾ や経眼窩法³⁾⁴⁾⁵⁾ などがあるが、侵襲が大きかったり、出血しやすく、また到達部位が不正確になるなどの欠点があった。我々は家兎で頭蓋咽頭管口を利用して交叉槽に、また底蝶形骨と底後頭骨との縫合部から脚間槽に直接到達することが出来、少量の生理食塩水注入は循環系に影響しないことがわかったので報告する。

対象・研究方法・手技判定法

動物は 2.0—2.5 kg の家兎を使用した。耳静脈に 27G テフロンカテーテルを留置し生理食塩水

を少量ずつ点滴静注し、三方活栓より 25 mg/kg のペントバルビタールを静注して麻酔を行い、仰臥位に固定し、気管切開を行い、気管内挿管のうちアコマ AR-100 型人工呼吸器に接続し、パנקロニウムの静注によって不動化した。つぎに薬液注入による血圧、脈拍数の変化を記録し、血液ガス分析、電解質、Ht, TP などを測定するため大腿動脈に 27G テフロンカテーテルを挿入し Statham transducer にて記録し、採血には三方活栓を使用した。標準四肢誘導にて ECG を記録し、脈拍数は ECG より算出した。血液ガス分析は Radiometer 社 ABL-3 で、血清 Na, K 濃度は IL 社 501 型で測定した。手技判定には、交叉槽、脚間槽それぞれに 60% ウログラフィンを注入して X 線撮影を行って造影剤の広がりを観察し、また両槽に生食水を注入したのち KCl で死亡させ、ホルマリン固定、脱灰ののち H・E 染色による組織標本を作製し、穿刺部位の確認、周囲組織の損傷の有無などを観察した。手術による影響を知るため術前、術中、術後の Ht 血清総蛋白濃度、血清電解質、血液ガスなどを測定した。脳底槽への注入薬剤としてプロスタグランディン F_{2α} (プロスタルモン F®, 小野薬品) を選び、注入による不整脈などの ECG 変化を観察した。

術 式

I. 脳底槽への到達方法

頸部の皮膚切開を吻側に延長し、喉頭全摘を行うと、咽頭後壁から上咽頭が露出する。咽頭後壁の粘膜を正中で吻側に剝離してゆくと左右の m. rectus capitis ventralis に達する。この筋

* 関西医科大学麻酔学教室

肉の正中部に *v. ventralis mediana* が見える。この血管の中枢側を圧迫して、27ゲージ針にてピオポンド®(吉富)を注入すると以後の操作による出血を減少させることができる。血管を一侧に排除し骨膜を剝離してゆくと底蝶形骨に達し、その尾側に底後頭骨との縫合部が見える。縫合部より6mm吻側に頭蓋咽頭管の開口部が見える(図1)。この管口から斜め前方へ穿刺すると硬膜を破り髄液を吸引することができる。この部分が交叉槽である。また、蝶形骨と後頭骨の縫合部より、約90°の角度で穿刺すると、同様に髄液を吸引することができる。この部分が脚間槽である。

家兎における喉頭全摘は出血が少なく、容易に行うことができるので、口蓋や下顎骨を切除することなく、侵襲も最小にとどめることができ、比較的容易に脳底槽へ到達できることがわかった。

II. 胸部くも膜下腔への到達方法

家兎を腹臥位に固定し、第5・6胸椎棘突起を切除し、両胸椎間の黄靭帯を露出し、注射針にて

正確にくも膜下腔を穿刺、髄液の流出を確認したのち薬剤を注入した。

手技判定

1. X線造影

脳底槽内への到達を確認するために60%ウログラフィン0.5mlを頭蓋咽頭管口および底蝶形骨、底後頭骨縫合部より注入し、X線造影を行い、図2、3の矢印のごとく造影剤が注入部より脳底槽内に広がっていることを確認した。生理食塩水1mlでは、造影剤が脊髄クモ膜下腔にまで及ぶ。

2. 組織検査

図4は頭蓋咽頭管口から穿刺し、生食水0.5mlを注入した例のH・E標本で、剝離時の頭蓋咽頭管内の出血および、くも膜下腔への血液の流入がみられるが、下垂体、その他の脳組織には損傷がない。図5は底蝶形骨、底後頭骨縫合部から穿刺後生食水0.5mlを注入したものであるが、穿刺部軟骨の破壊像がみられるが脳組織の損傷はない。

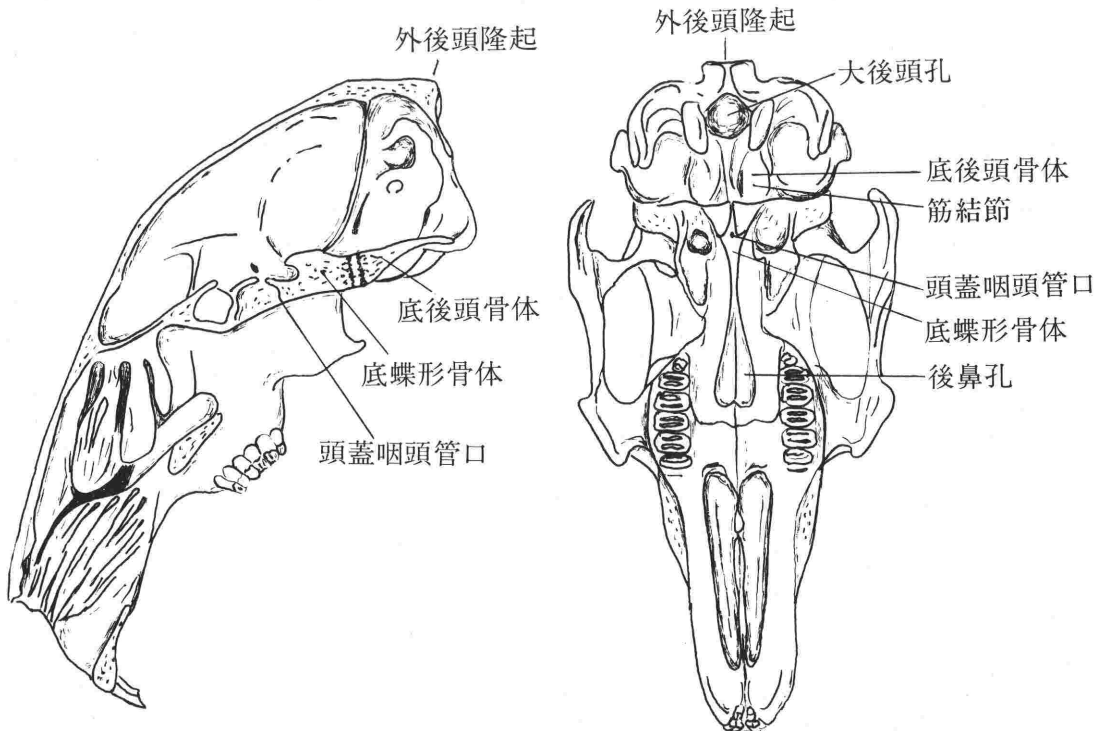


図1 家兎の頭蓋骨 (R. Barome et al⁶⁾ による)

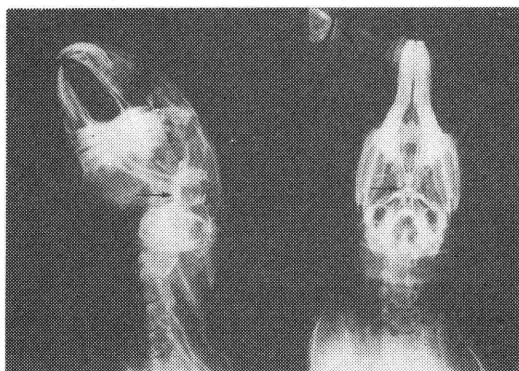


図2 頭蓋咽頭管口より交叉槽(矢印)に80%ウログラフィン0.5 mlを注入

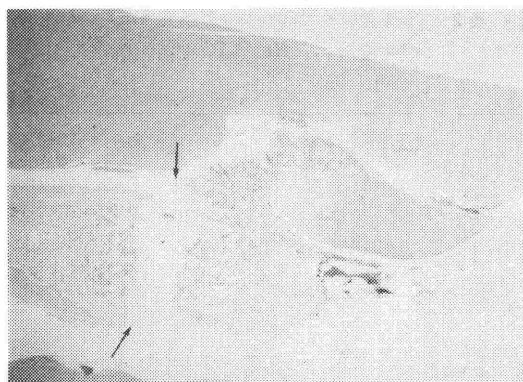


図5 底蝶形骨と底後頭骨との縫合部(矢印)より脚間槽(矢印)を穿刺・頭蓋咽頭管内の出血はV. vertebralis mediana剥離に伴ったもの

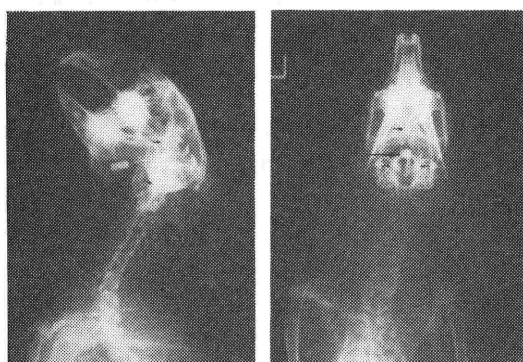


図3 底蝶形骨と底後頭骨との縫合部より脚間槽(注射針)へ造影剤を注入・矢印は脳底槽への造影剤の拡がり

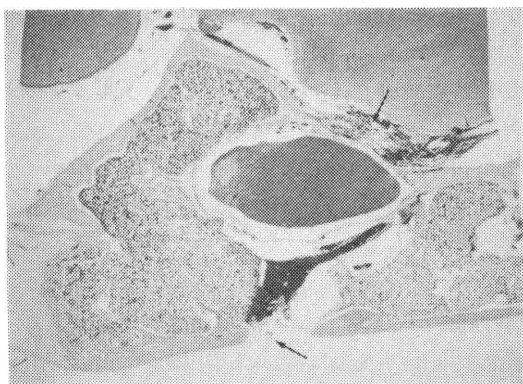


図4 頭蓋咽頭管口(矢印)より交叉槽(矢印)へ穿刺(H. E 染色)

3. 脳底槽への生食水注入による循環系の変化

5例について、交叉槽に体温にあたためた生理食塩水1.0 mlを静かに注入して循環系の変化を観察した(表1)。収縮期圧および拡張期圧はともに注入後5分ごろから上昇しはじめ15分後でも

表1 生理食塩水1.0 mlおよび0.5 ml注入書の血圧、脈拍の変化(n=5)

		1.0 ml	0.5 ml
収縮期圧 (torr)	control	104±2.9	120±8.5
	5'	127.6±8.1*	120.6±9.0
	10'	133±9.8*	120±7.3
	15'	129±10.4	126.6±6.9
拡張期圧 (torr)	control	68.4±2.9	87±7.7
	5'	85.4±8.1*	89.4±9.1
	10'	93.4±8.5*	90±9.6
	15'	84.0±8.9*	89.6±7.3
脈拍数 (min)	control	246±15	231.2±11.8
	5'	232±15	220.8±15.6
	10'	236±14	226.8±18.4
	15'	238±19.1	226±18.6

* $p > 0.05$

有意に上昇していた。脈拍数は5例中2例で5分後から減少傾向を示し15分後も減少したままであった。

他の5例について、交叉槽に生食水0.5 mlを注入した。収縮期圧、拡張期圧ともに15分まで不変であった。脈拍数は3例に僅かな減少傾向を見たが有意ではなかった。1.0 ml群および0.5 ml群ともにECG上不整脈は認められなかった。

4. 脳底槽への生食水注入による血液ガス、血清電解質、Ht, TPの変化(N=5)(表2)

脳底槽に生食水を1.0 ml(N=5)、0.5 ml(N=5)注入した場合の血液ガス、Ht, TP, 血清電解

表2 生理食塩水 1.0ml および 0.5ml 注入時の血液ガス, Ht, TP, 血清電解質の変化 (n=5)

		1.0ml	0.5ml
pH	control	7.383±0.033	7.483±0.019
	5'	7.313±0.020	7.451±0.022
	10'	7.308±0.025	7.440±0.018
	15'	7.312±0.024	7.448±0.018
Paco ₂ (torr)	control	37.4±1.6	30.7±2.3
	5'	39.2±0.8	30.0±2.2
	10'	38.7±1.4	30.4±1.7
	15'	39.3±2.0	29.8±1.5
PaO ₂ (torr)	control	228.9±26.4	236.3±21.2
	5'	243.2±16.3	250.7±15.3
	10'	246.0±14.2	253.9±14.3
	15'	249.3±10.8	253.3±14.2
BE (mEq/l)	control	-2.4±1.5**	0.32±1.3
	5'	-5.9±1.3*	-1.96±1.6
	10'	-6.4±1.4	-2.48±1.4
	15'	-6.0±1.2	
Ht (%)	control	32.6±2.2*	33.0±1.0
	5'	31.4±2.1***	32.8±1.0
	10'	30.2±2.4***	32.8±0.9
	15'	30.0±2.0	32.2±0.7
TP (g/dl)	control	4.98±0.26*	5.4±0.2
	5'	4.74±0.30***	5.3±0.2
	10'	4.62±0.24**	5.0±0.1
	15'	4.52±0.26	4.9±0.1
Na (mEq/l)	control	138.5±1.4	130.6±3.1
	5'	137.2±1.0	128.8±3.0
	10'	136.9±1.0	128.2±3.5
	15'	137.2±0.8	128.4±3.8
K (mEq/l)	control	2.7±0.2	3.2±0.3
	5'	2.8±0.1	3.3±0.3
	10'	2.9±0.1	3.1±0.2
	15'	2.9±0.2	3.0±0.1

*** p>0.01 ** p> 0.02 * p>0.05

質の変化は表2のごとくで、0.5ml 注入群では、注入による影響はみられなかった。

5. PGF_{2α} の脳底槽内注入による ECG 変化 (図6)

交叉槽, 脚間槽に, それぞれ5例ずつ, 体温にあたためた 0.1% PGF_{2α} 0.5ml を, 同量の髄液を吸引排除後に注入した. 両群とも全例に数分後から上室性, 心室性期外収縮が発生し, 多くの例で ST 低下, T 平低下がみられ ST, T の変化は45分後も持続したままの例があった。

6. PGF_{2α} の静脈内投与による ECG の変化

5例について 0.1% PGF_{2α} 0.5ml を静脈内に投与したが, 軽度の徐脈をきたした以外に不整脈は発生しなかった。

7. PGF_{2α} 胸部くも膜下投与

3例について 0.1% PGF_{2α} 0.5ml を第5, 6胸椎部くも膜下腔に注入したが, 3例とも注入後15分までには ECG の変化はみられなかった。

考 察

家兎の交叉槽はきわめて小さい。たとえば anterior sphenoid bone の左右 anterior clinoid process 間は 2mm である。trans-orbital に針を刺入しても正確に到達しにくく, また附近の血管を損傷しやすい。家兎では basisphenoid bone に頭蓋咽頭管口が開存している。この開口部から正中で斜め前方に針を刺入すると下垂体を損傷することなく容易に交叉槽に到達できる。また basisphenoid bone と basioocipital bone との縫合部は家兎では, いわゆる synchondrosis となり軟骨化しているので 27G 針で刺入できる。また底蝶形骨と底後頭骨で正確に正中から刺入すれば脚間槽の尾側部, 橋の直物側部に到達出来る。家兎では喉頭全摘は殆んど出血なく手術が出来るが, basisphenoid bone の ventral surface



図6 脚間槽内に0.1% PGF_{2α} を0.5ml 注入, 5分後の不整脈

上で正中を走る v. vertebralis mediana は頭蓋咽頭管開口部上を走り、この duct は nutrient foramen となり頭蓋内とも血管吻合をしていて、出血し易い。ビオポンドを使用することによって、出血を最少限にとどめることが出来る。術前の Ht 値は35—38%であり、脳底槽穿刺直前の Ht 値は32—33%であった。

交叉槽、脚間槽いずれの場合も仰臥位で造影剤を注入したところ 0.5 ml 以下であれば脊髄のくも膜下腔には流れない。頭蓋内圧は測定していないが 0.5 ml 以内の生食水注入では循環系への影響はないものと考えられた。CSF 中に注入した薬物は、種類によっては吸収されて血中に移行して循環系に作用することも考えられるので PGF_{2α} を静脈内に投与して、脳底槽内と同様の作用をあらわすか否かを検討したが、ECG には変化をおこさず、脳底槽内に PGF_{2α} を投与したために生じた ECG 変化は、PGF_{2α} が血中に吸収されて起こったものでないことがわかった。また PGF_{2α} は強い血管収縮薬であるので、脳底槽内に注入された PGF_{2α} の一部が CSF の流れによって胸髄部くも膜下腔に達して心に影響を及ぼした可能性を考え、3例について7、8胸髄くも膜下腔に PGF_{2α} 0.3 ml を注入したが ECG に変化はおこらなかった。したがって PGF_{2α} という薬物に限って言えば、脳底槽に注入した場合、その局所に作用して ECG 変化を起こしたものとする。

その他脳底槽への生食水 0.5 ml 注入による血液ガス、血清電解質の変化は無視しうる。

まとめ

くも膜下出血時などにみられる ECG 異常の発生機序を解明するため、家兎で脳底槽へ正確に薬

液を注入する方法を検討した。底蝶形骨腹側面に頭蓋咽頭管開口部があり、ここから交叉槽へ、また底蝶形骨と底後頭骨の縫合部から脚間槽に到達できる。両部位とも 0.5 ml の生食水注入は循環系に影響を与えない。0.1% PGF_{2α} を 0.5 ml 注入すると不整脈が出現する。

謝辞 稿を終るにあたり、家兎の上咽頭から頭蓋底部の血管系についてレジン注入標本を作製し御教示をいただいた大阪歯科大学解剖学教室時岡孝夫助教授に謝意を表します。

文献

- 1) Fraser, R. A. R., Stein, B. M., Barret, R. E. and Pool, J. I.: Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. *Stroke* 1: 356-362, 1970.
- 2) Sonobe, M. and Suzuki, J.: Vasospasmogenic substance produced following subarachnoid haemorrhage, and its fate. *Acta neurochir.* 44: 97-106, 1978.
- 3) Sundt, T. M. Jr.: Experimental cerebral infarction: retro-orbital approach for occluding the middle cerebral artery. *Mayo Clin. Proc.* 41: 159-168, 1966.
- 4) O'Brien, M. and Waltz, A. G.: Transorbital approach for occluding the middle cerebral artery without craniotomy. *Stroke*, 4: 201-206, 1973.
- 5) Hudgins, W. R. and Garcia, J. H.: Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirrel monkey: a technique for experimental cerebral infarction applicable to ultrastructural studies. *Stroke* 1: 107-111, 1970.
- 6) R. Barone, C. Pavaux, P. C. Blin and P. CUQ 共著、望月公子訳。兎の解剖図譜。学窓社、東京、18-19頁、1977.

A New Approach Introducing Drugs into the Basal Cistern of the Rabbit: A technique for Experimental Centrally Induced Arrhythmia.

Keizo Saito, Tateki Niitsu, Tadaki Horiuchi,
Morio Uchida

Department of Anesthesiology, Kansai Medical University,
Moriguchi, 570 Osaka, Japan.

A new approach introducing drugs into the basal cistern with minimal surgical invasion was developed in the rabbit. Through the opening of the craniopharyngeal duct which lies on the midline of the ventral surface of the basisphenoidal bone, a small needle can be introduced into the cisterna chiasmatis without injury to the hypophysis. Cisterna in-

terpeduncralis can be punctured through the suture between the basisphenoidal bone and the basioccipital bone. From these points a 0.5 ml of physiologic saline can be introduced into the basal cistern without influences on the systemic circulation and on ECG. The same dose of 0.1% PGF_{2α} produced severe arrhythmia within few minutes.

Key words. DRUG ADMINISTRATION: Injection, Intrathecal.
MENINGES: Subarachnoid space. Cisterna chiasmatis. Cisterna interpeduncralis.