

脳蘇生と脳循環調節

福田 豊* 遠藤 三樹男* 木下 幸大*
 輿水 健治* 高橋 陽* 鈴木 孝典*
 柳原 尚* 三宅 有*

はじめに

蘇生法は、今日救命医学の分野で目覚ましく進歩普及を遂げ、呼吸循環に関しては、可成りの人為的維持が可能になってきた。しかしその反面、心拍が再開しても意識障害を伴う所謂 vegetable state の発生が、重大な問題となっている。vegetable state と脳死の問題は、1968年以来、諸種の判定規準が成され¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ 医学、法律、宗教及び倫理の各方面から論議され、臓器移植に関連して社会的問題として大きく取上げられているが、未だその結論を見ていない。

教室では、此の面に着目し、昭和49年以来脳蘇生術に関する実験研究を行って来たが、ここ数年来、西欧に於いても脳蘇生法が、Safer 等により論議されているのは、今や、心肺蘇生術から脳蘇生術の時代に変遷したと考えても良いだろう。

最近、積極的中枢神経蘇生術として2つの方法が注目され話題となっている。その一つは、barbiturate 剤に代表される脳保護を目的とする薬剤を用いての治療的薬物療法であり、Safer 等はこれを cardio pulmonary cerebral resuscitation (CPCR)⁵⁾ と呼称しその研究を推進させている。他の一つは、物理的冷却による低体温法を応用した brain cooling 法であり cerebro cardio pulmonary resuscitation (CCPR)⁶⁾⁷⁾ と称し、教室で11年間に亘り一連の研究として行っている。

脳蘇生は循環動態の確立が最も重要であり、呼吸面の確立と共に、その維持は甚だ困難なもので

あるが、今回は循環面を中心として2, 3の新しい考え方を紹介し、又教室で行っている研究成績について述べてみたい。

〔I〕 脳生理と生化学的特徴

脳の重量は約 1300 g で体重の 2~2.5% であり、CBF は 50~70 ml/脳 100 g/min、全脳循環血液量は 750 ml/min で、全血流量即ち cardiac output の 15~18% にあたる。CMRO₂ は 3.2~3.5 ml/脳 100 g/min、全脳では 45 ml/min で、全酸素消費量の 20~25% にあたる。此の CMRO₂ が高く、脳呼吸商 CRQ ≒ 1 に近いことから、脳は本質的には好気性器官と云える。又、脳は 100% 血中の糖に依存し、その特異的な energy 源となっている。脳内糖や酸素の含有量は少なく、血流が杜絶すると 10 秒以内に此れ等は消費されてしまう。磷酸化されない糖は選択的な制約を受けず、解糖系で、基質から外れた電子は原形質内の電子伝達系に送られる。この電子の流れの energy は、原形質内で一度、又、ミトコンドリア内で三度、ADP を磷酸化する為に使われ、ATP として貯えられる。脳は身体の他の部分に対しては、電氣的、化学的な情報の伝導と伝達の増幅を仕事とするが、その際、脳自体、oxidative phosphorylation によって生成される energy のすべてを消費してしまう。

嫌気性解糖は、全身組織の中では高い方で、glycogen の合成分解能を有するが、肝や筋に比して少ないので、hypoxia 時には代謝的に代償能力が少ないということになる。又、脳内各部組織において嫌気性解糖の程度が異なり、hypoxia による神経組織の damage が部位により異なる。

*東京医科大学麻酔学教室

更に、脳内微小循環は各部位によって異なり、血管床は parietal cortex において大きく、putamen は中間の大きさで、white matter で小さい。無麻酔時、局所血流量値は、(ml \cdot 100 g $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$ \pm SD), cortex では sensory motor 1.38 \pm 0.12, auditory 1.30 \pm 0.05, white matter 0.23 \pm 0.02, cerebellum では、nuclei 0.79 \pm 0.05, cortex 0.69 \pm 0.04, white matter 0.24 \pm 0.01, medulla では、vestibular nuclei 0.91 \pm 0.04, cochlear nuclei 0.87 \pm 0.07, pyramids 0.26 \pm 0.02 と、夫々異なっている。脳血流量と代謝についてみると、年令的に若年者程血流と代謝率が大きく、加齢と共に減少する。又、hyperventilation や、thiopentone による麻酔でも脳血流量は抑制されることが解っている。

〔II〕 脳循環の制御機構

一般に、代謝亢進により臓器の血流分布は増加するが、脳の場合、活発な精神活動や睡眠時でも脳循環に及ぼす影響は少なく、殆ど一定に保たれている。しかし、局所血流について調査すると、単一筋が活動した場合、その筋に一致した脳皮質野の血流増加が認められる⁸⁾。筋の局所活動に伴って消費される energy は glucose の酸化的代謝で供給され、その glucose は血流増加によって補われるのがその原因である。而し、脳全体としての血流は一定であり、この代謝調節の機構は不明である。

平均動脈圧は全身血流を支配する重要な因子であるが、脳循環血液量は此れに影響を受けず平均動脈圧、60 torr から 150 torr の範囲内では脳血流量は殆ど一定に 50 \sim 55 ml/脳100 g/min 維持され、この機序が autoregulation として知られている事は衆知の事実である。これは脳血管抵抗を規定する血管壁平滑筋緊張が灌流圧に応じて変動し、血管の直径を調節するためにみられる現象であるが、平均動脈圧が 48 \sim 55 torr に低下すると autoregulation⁹⁾ は破綻を来す。

CO₂ も亦脳血流量に著しい影響を及ぼす重要な因子で、PaCO₂ が 1 mmHg 上昇するにつれ約 1 ml/脳100 g/min の割合で血流増加を来す。その作用機序として、脳脊髄液内に拡散した CO₂ が H₂O と反応して生じた H⁺ 濃度が上昇し、脳血管壁平滑筋細胞内 Ca⁺⁺ を結合型にする結果、

括約筋は弛緩し、脳血管拡張をきたし血流増加へと導く¹⁰⁾ とし H⁺ 濃度が重要因子として挙げられている。此の反応の上限は約 110 torr で、下限は 15 \sim 20 torr であり、此の時の脳血流量は、夫々、正常状態の2.5倍、又 $\frac{1}{2}$ であると云われている¹¹⁾。

更に、脳血管平滑筋緊張に変化を及ぼす因子として神経性調節¹²⁾ がある。殊に交感神経系である上頸部交感神経節の機能によるものが大きく作用し、その刺激で、脳血流量は10 \sim 15%増加するが、この神経終末分布は比較的太い動脈で、脳血管床の調節を司っている。

この神経支配と起を一にする頸動脈洞反射も交感神経反射で、PaO₂ が 60 mmHg 以下に低下すると、その hypoxia を是正すべく作用し、代償的機転として呼吸循環を促進させ、脳血流量を増加させる。

O₂ それ自体は、脳血管を僅かに収縮させるに過ぎないが、PaO₂ が低下すると、脳の hypoxia から防御する方向に反応する¹³⁾。即ち PvO₂ が 28 mmHg になると脳血流量は増加し始め、Pi-jvO₂ が 10 \sim 15 mmHg に低下すると、血流の重要臓器への集中化、A-aDO₂ の拡大を来し、pH 低下、H⁺ の上昇等から脳血管抵抗を減少させる。正常時脳血流量が 18 \sim 20 ml/脳100 g/min 以下になると脳波の異常、平坦化が認められる¹⁴⁾。

〔III〕 脳虚血と脳循環代謝

脳虚血と一言に云っても、脳梗塞の様な部分的灌流の残存しているものや、心拍停止後にみられる瀰漫性の所謂 global ischemia とはその態度が自ずと異なってくる。ここでは、心停止後の global ischemia について言及してみたい。

1) 普遍的脳循環障害

脳虚血になると、一般論的に平均動脈圧の急激なる低下と共に先述の autoregulation は破綻を来し、自律神経調節機構も破壊され、PaO₂ の低下を伴う PaCO₂ の異常増加が、脳循環血液量の急峻なる低下をもたらすと同時に、嫌氣的代謝の異常亢進に伴う intracellular lactoacidosis の発生を促すことが容易に考えられる処である。又、lactoacidosis の存在は、虚血部位周辺に intracerebral steal syndrom, irreversible intracerebral steal syndrom や、更に luxury perfusion

を導き、global ischemic syndrom は益々悪化していく。

一方、脳血流停止後に、脳血管周囲のグリア細胞に於ける sodium pump の active action は障害を蒙り、細胞膜の正常機能作用が失われる。その結果生じた Na^+ の細胞内蓄積は浮腫を誘発し、血管壁に blebs が形成され二次的血管閉塞が起こり、その為に灌流圧の低下を来たすが Ames¹⁵⁾ 等はこれを no reflow phenomenon と唱え、この場合に post ischemic hypotention に陥ると、治療のために血流再開を試みても、末梢性微小循環不全は改善されないと論じている。

此れに反し、Hossman¹⁶⁾ 等は、適切なる薬物投与に依って血圧を維持すると、脳循環完全停止 30分後でも回復の可能性があるとし、Breirly¹⁷⁾ 等も亦、脳機能回復の如何を、脳神経の機能、代謝及び形態学的組織の変化で比較し、その中でも形態学的組織変化が重要な意義があり、その変化が軽度であれば、適正なる治療により、脳蘇生回復の可能性のあることを示唆している。

2) Ischemic Penumbra

脳循環が完全停止すると脳細胞の電気生理学的活動は数秒内に停止し、その後数分して脳細胞エネルギーや脳細胞イオンの恒常性が失れる。その結果、高エネルギー磷酸の欠除、膜イオンポンプ不全、細胞内 K の流出、Na, Cl や水分の細胞外流出、及び膜の脱分極化が速かに発生し、こういう状態が10分以上続くと、脳細胞の不可逆性損傷が決定的になることが知られている。

然し最近の研究では、脳虚血の際にみられるこの様な基本的神経機能不全は、脳血流量而も残存血流量に依存し、或一定量の危険限界流量にならなければ発生しないことが解明されている。

脳組織の虚血にする危険限界血流量閾値に関して、最近の実験研究は二要素を提案している。その一つは、脳神経細胞電気活動不全を発生させる脳血流量閾値の問題で、これを機能的閾値と呼称している¹⁸⁾。

機能的閾値は、猿では¹⁹⁾ 脳血流量が 0.23 ml/g/min 以下に減少すると、次第に神経欠落症状を発生し、更に 0.08 ml/g/min 以下になる完全半側麻痺を伴うことが実証されている。電気生理学的作用不全に対する閾値も亦、この同じ範囲内の値にある。人では、大脳半弓内血流量が

0.16~0.07 ml/g/min 以下になると EEG は平坦化することが、頸動脈 clamping で臨床的に認められている²⁰⁾。これは動物実験でも実証されており、脳血流量が、0.15 ml/g/min で、EEG は等電位性となり、evoked potential は消失する²¹⁾。又、0.18 ml/g/m の周辺値で、脳皮質細胞は、細胞活動を停止し、これは、慢性実験でみられる神経欠落症状の発生とよく相関している。

此の値は、実験生物の種類及び麻醉法に係らず略々一定していることから、機能的閾値は 0.18 ml/g/min 前後と考えるべきであろう。

他は、形態学的完全閾値と呼ばれるもので、細胞エネルギー代謝や膜イオンポンプ不全発生をみる脳血流量閾値である。

電気的機能不全が脳血流量 0.18 ml/g/min 前後で発生すると、形態学的不全（エネルギー代謝不全、細胞内 K 流出を伴う膜ポンプ不全等）が続発するだろうと仮説的に考えられてきたが、実際には、脳血流量が、0.10 ml/g/min²²⁾ 前後の閾値にならないと形態学的損傷は発生しないし、又而も time dependent な経過をとることが実験的に解って来た。

脳血流量が 0.08 ml/g/min 以下に低下すると、細胞外液の K 濃度は上昇し、それ以前に細胞膜不全が起って、細胞の崩壊が始まる。それ以下の低値の脳血流量が一定時間持続すると、脳組織に、組織学的に壊死を認め、肉眼的には梗塞を認めるが、その持続時間が限られた期間であれば、仮え低い脳灌流でも脳細胞は生存し得るし、time depend である。

例えば、残存血流量が、0.12 ml/g/min 以下で 2~3 時間灌流されると、灰白質や白質で梗塞が発生するが、それ以下の低値灌流でも時間さえ短ければ、(例えば 0.08 ml/g/min, 1 時間)、脳細胞は、傷害発生に対し耐え得るし、又、脳組織自体にも損傷を残さない²³⁾。

而し、残存血流量が、永久的に 0.17~0.18 ml/g/min であると、脳に大きな梗塞が発生することが判明している。この事から、形態学的完全閾値は 0.1 ml/g/min 以下であり、而も、脳細胞の形態学的損傷は、脳血流量値と虚血期間に左右されることが解る。

この両者の血流閾値間の血流値を伴う脳虚血の状態、即ち、電気的不全を起こす脳血流量値、形態

学的不全を発生させる脳血流値間の血流値は、細胞外K濃度は、稍上昇しているにすぎないか又は、正常で電気生理学的には無活動の状態にある。この状態は、実験的に微小電極でも証明²²⁾²⁴⁾されているが、残存血流値は、十分に組織に O₂ を供給し ATP の組織濃度が保たれている。従って、中等程度のエネルギー代謝不全であり、神経細胞には決定的な損傷を与えない²⁵⁾²⁶⁾。

組織学的に、この状態は、局所性貧血で、著名な虚血状態にある円状中心の組織の周辺に輪状に認められ、この半月型地帯を、ischemic penumbra²⁷⁾と名付けた。この状態は global ischemia の際によくみられる現象である。

臨床的に、penumbra は、肉眼的及び CT 等の精密検査でも認められない²⁸⁾ 場合が多いが、これは、恐らく、検査時には、既に penumbra 周辺の脳神経細胞が欠落²⁹⁾、そこに選択的虚血性脳細胞死が発生し、不可逆性変化を招来している為であろう。又、外科的に脳血管再建術を施行した後にもみられる。長い間の虚血性侵襲によって起こる脳神経細胞の欠落も、penumbra のある組織に再灌流すると、改善されることが判明している。

従って、局所的に又瀰漫性に脳虚血が発生した場合、直ちに可及的速かに危険な灌流状態にある脳組織、殊に ischemic penumbra に血液を補給して改善する必要がある、又これによって、不可逆性虚血性 cerebral damage 発生危険性を減少させることは可能である。

3) 脳虚血と細胞内 Ca⁺⁺ の変動及び Ca⁺⁺ 拮抗剤

中枢神経等の細胞内に於いて、Ca⁺⁺ は、神経伝達物質の合成、貯蔵、及びその刺激分泌作用、更に fumaral function の刺激、等々諸種の代謝過程で重要な役割を演じている。

脳虚血時の病態要因は多々あるが、その1つとして、Ca⁺⁺ の関与が近年注目されるに至っている³⁰⁾³¹⁾。

脳虚血の際に ATP の産生が抑制されることは解っているが、その際、Ca⁺⁺ の細胞内流入が亢進し、それと共に Na⁺ の細胞内流入も促進され、浮腫が発生すると考えられている。細胞内 Ca⁺⁺ が異常増加すると、Ca⁺⁺ 自体、細胞膜の脂肪酸遊離を制御する phospholipase の活性化を促すので、遊離脂肪酸とその代謝産物を増加させる結果

となり、強いては細胞膜障害をも起すのではないかと推論されている³²⁾。

細胞内に Ca⁺⁺ が異常増加すると、細胞内ミトコンドリア内にも取込まれ、ミトコンドリア自体もアルカリ化石灰化する筈であるが、これに対し、最近 Nicholis は一つの仮説を提唱した。即ち、ミトコンドリアは、幾つかのプロトンポンプ(水素イオン)を持っており、その H⁺ を能動的に排出させる時にそれと入れ替りに Ca⁺⁺ がミトコンドリア内に入り、而も、Ca⁺⁺ が酢酸を伴って流入するので、ミトコンドリア内のアルカリ化は発生しない。更に、これとは別に Ca⁺⁺ の制御系が存在し、最近見付かったもう一つの Ca⁺⁺ 輸送系と共に、Na⁺ を取り込み Ca⁺⁺ を排出する system であり、その Ca⁺⁺ の排出は一定である。この系によって石灰化は起らないと述べている。然し、虚血の際には、ミトコンドリアの機能障害が起こる為、その作用は Ca⁺⁺ の制御系にも影響を及ぼし、Ca⁺⁺ の取り込みが減少すると論じている。

一方、細胞内 Ca⁺⁺ の増加は、細胞死に繋がる可能性があり、その増加は電子伝達系の障害と深く関係していると報じているものもある。

Siesö³³⁾ は、脳虚血になると、ATP の産性抑制が、sodium pump のみでなく、Ca⁺⁺ pump の失調を招来し、ミトコンドリア内の Ca⁺⁺ の取り込みが減少し、Ca⁺⁺ とカルモジュリンとの結合を阻害し、細胞内 Ca⁺⁺ は増加すると Nicholis と同様な考え方を示している。その結果、Ca⁺⁺ 依存性 phospholipase C 或は phospholipase A₂ の活性が亢進し、phospholipid からアラキドン酸を主とする遊離脂肪酸への反応を促進させその増加は、ミトコンドリアの酸化的燐酸化を抑制し、uncoupling を発生させる。一方、アラキドン酸 cascade 促進の結果生じた free radical が細胞機能障害や、細胞膜構造に変化をもたらし、細胞膜不全を起し、細胞の崩壊が起るという考え方である。

Ca⁺⁺ の流入部位を脳細胞のレベルで、Limás³⁴⁾ は、グリア細胞では Ca⁺⁺ conductance が小さいために、Ca⁺⁺ 流入は presynaps で起こり、hippocampus や neocortex の pyramidal cell や小脳の purkinje cell では Ca⁺⁺ conductance が大きい為、Ca⁺⁺ 流入は postsynaps で起こることを指

摘している。

Ca⁺⁺ は、脳虚血時の病態要因の一つとして脳浮腫発生にも大きく関与することから、その対策として、Ca⁺⁺ blocker が脳保護薬として取り上げられ、その脳循環動態や組織学的変化の追究³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾ が盛んに行われている。Ca⁺⁺ blocker は、脳血管拡張作用を有し、Ca⁺⁺ の細胞内流入を抑制し、エネルギー代謝にも好影響を及ぼし、更に脳虚血時の遊離脂肪酸の増加を抑制することが、その有用性の根拠である。

脳虚血時のその使用が、有効であったと述べるもの、否定的なものが多々あるが、未だその明確なる解答は得られて居らず、今後の検討に待つべきものが多い。

〔Ⅳ〕 教室に於ける脳蘇生法

CPR を base にした脳蘇生法は、古いものから新しいもの迄種々あるが、教室では、昭和49年以来、積極的中枢神経蘇生術を中心とした研究を続けて今日に及んでいる。その方法として、脳保護作用のある薬物を用いる CPR (cardio pulmonary cerebral resuscitation) と、物理的冷却を応用した brain cooling 法である CCPR (cerebr ocardio pulumary resuscitation) とに二大別され、夫等に就いて行って来た研究成績を記載する。

(A) CPR (cardio pulmonary cerebral resuscitation)

① barbiturate による脳保護作用

Peter Safer 及び Nemoto 等は、心拍停止後の global ischemia に対し、barbiturate を投与し、実験的に又臨床的にその有用性を認め、薬物療法による脳蘇生法を CPR と提唱⁵⁾ した。その脳保護作用は、1) 脳代謝の抑制、2) 脳血流分布の改善、3) 頭蓋内圧の低下と脳浮腫の抑制、4) 脳内浸透圧を高め細胞膜及び脳毛細血管圧を減少させる、5) free radical scavenger として作用がある等に基づくものであると考えている。しかし、脳神経電気機能が活動していない状態である。機能的閾値の低い全脳虚血に対する barbiturate 療法の効果については、今日否定的な意見³⁸⁾ が多い。

湯本³⁹⁾⁴⁰⁾ は、電気的刺激心停止犬に対して CPR を施行し、180分値で、脳循環の改善及び、

脳組織細胞呼吸活性値に良好な成績が得られた事から、barbiturate が大量投与でなく、しかも投与時期が比較的早期であれば、比較的有効であることを認めており、恐らく、barbiturate が、ミトコンドリア電子伝達系の FAD と coenzyme Q 間の異常連携を調整し、free radical の発生及び蓄積を抑制するのではないかと推論している。

② diphenyl hydantoin (DPH) の脳保護作用

DPH を投与した場合、1) CMRO₂ が40~60%程減少し、lactate の産生が抑制されるが、glucose, glycogen や phosphocreatine が温存される、2) 脳内血管は拡張するが、CBF は寧ろ減少する、3) Na⁺, K⁺ ATPase 等の促進によって脳神経細胞膜が安定する為、細胞の形態学的、生化学的変化が抑えられる等の作用によって、脳保護作用があると考えられる。

大沢⁴¹⁾⁴²⁾ は、電気的心停止犬(15及び10分)に対し、DPH 20 mg/kg を心停止前及び後に投与した処、一過性の循環抑制がみられたが、平均動脈血圧の維持は容易であり、而も経時的な回復が得られた。殊に、投与前に比し投与後には rCBF が増大し、脱ミトコンドリアの呼吸活性値は改善され、早期投与した方が効果的であることを認めている。

③ etomidate hydrochloride (EH) の脳保護作用

carboxylated imidazole 誘導体である etomidate hydrochloride は、non-barbiturate hypotics として、欧州を中心に麻酔導入薬として盛んに応用されているが本邦に於ては未だ市販の域を出ていない。

最近薬理作用と病態生理の面から、脳保護作用があるのでないかと注目され、幾つかの研究報告がなされている。夫等の研究報告から、etomidate は、1) CMRO₂ や CBF を減少させ強力なる代謝抑制作用を有する、2) rCBF も減少させる、3) ICP は40%低下する、4) global ischemia 時の脳電気活動の改善を図る。5) 抗痙攣作用を有する、6) 抗低酸素性は barbiturate より強い、7) 細胞膜の安定化を図る等々の特徴を有していることが窮えるが、未だ結論を出すには時期早捷であり、今後の研究によってその確実なる成果が判明するものと思われる。

春山⁴³⁾ は、電気刺激法による心停止犬を用い、

CPR 群と CPR群につき, etomidate (1 mg) を投与し, ミトコンドリア呼吸活性面, 及び hemodynamic の点から etomidate を前投与すると良好な成績が得られることを認め, etomidate が脳保護作用のあることを示している。

以上, CPR の際に用いる薬物は, 諸種の条件を満たすものでなければならないが, 最近, Sie-sjo³³⁾ は, 脳保護の有効な薬物の備える条件として,

- (1) 有効灌流圧を上昇させ, 血管攣縮を軽減させ, 更に浮腫を軽減させる等の働きにより血流改善作用のあるもの
- (2) 解糖を抑制させアシドーシスに拮抗するもの
- (3) 星状細胞の浮腫を抑制するもの. 例えば, グリア細胞膜の Na⁺ 透過性を抑制するもの
- (4) phospholipase や protease を抑制するもの
- (5) 細胞内への Ca⁺⁺ 移行を抑制するもの
- (6) 膜安定作用を有するもの
- (7) free radical scavenger として機能するもの
- (8) 抗痙攣作用を有するもの

等を挙げている。

教室で行ってきた三種類の薬物は, 上述の諸条件の中で幾つかは充たすが, 完全に条件に叶うものはない。今後の検討が期待されるものである。

(B) CCPR (cerebro cardio pulmonary resuscitation)

脳蘇生法の一つの新しい方法として, 三宅は,

全身低体温法の管理上の繁雑性と high risk な面を考慮し安全確実で迅速容易な方法として, 選択的脳灌流冷却法を主体とする cerebro cardio pulmonary resuscitation (CCPR) 法を考案した。

これには, 予め調整した脳灌流用冷却液を総頸動脈から単一に注入する方法, 或は場合によっては数回左右交互に行う single shot method と, 総頸動脈に bypass を設置して, Resusci pump TM-1 を用いて⁴⁴⁾ 継続的に冷却灌流液を脳へ送る continuous method と二法がある。

① single shot method

教室の大隅⁴⁵⁾ 及び太田⁴⁶⁾ は, 笑気吸入によるものと急速脱血による心停止犬を作成し, CPR 後, 予め用意した脳局所冷却液を総頸動脈の片側又は両側に carotid infusion を行い, hemodynamic, oxygen availability, ミトコンドリアの呼吸活性の面を検討し, brain cooling の開始時期の早い程, 此れ等の回復率が良好であることを報じた。その後 endotoxin shock⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 及び CO 中毒⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾ に対する CCPR の研究を行い, 木下⁵²⁾ は, 笑気吸入による心停止犬に対し, CPR 後, 直ちに, マンニトール, メチルプレドニン, デキストラン, ヘパリン等の冷却混合液を頸動脈に注入 (100 mmHg 以上の圧で, 100 ml/脳100 g/min で1回量 100~200 ml), 注入復温, 注入液の反復投与の面から研究し, 脳温低下速度が急激すぎると良くないこと, 反復投与, 又ステロイドの投与等が, ミトコンドリア呼吸活性値から良好であることを示した。更に木下は, 術後, 生存犬の behavior をも併せて検討し, その

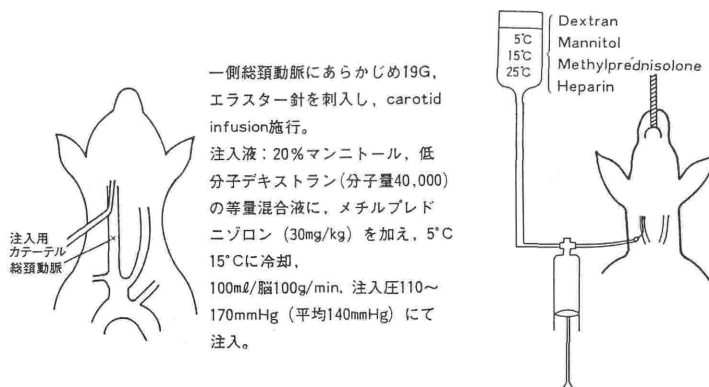


図1 Brain cooling 法 (single shot) (repeated single shot)

有用性を認めている。

最近、入野田⁵³⁾は、脳選択灌流用として、新しい脳蘇生液 (CRS-1)(7.5 W/V% マニトール, 2.5 W/V % ブドウ糖液, 5 W/V% 低分子デキトラン液) を考案し, carotid infusion に用い, 脳内局所微小循環, 脳代謝, 及び神経学的機能の改善を認め報告している。

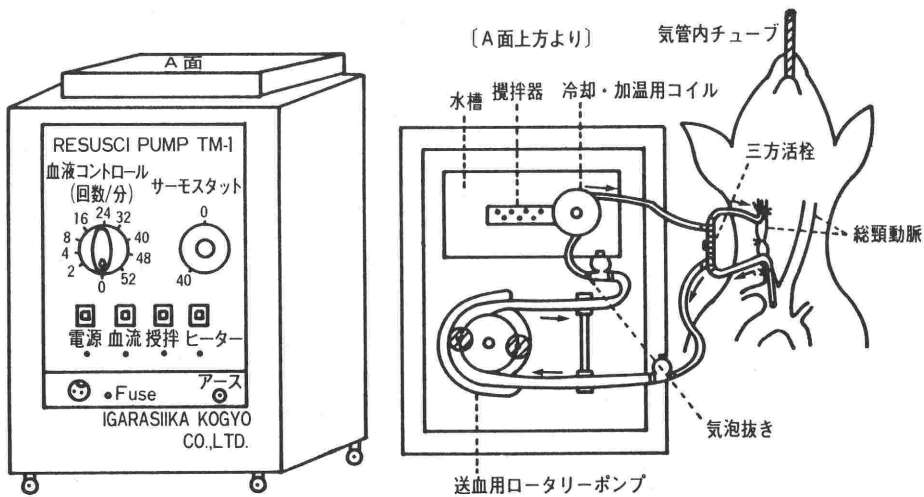
② continuous method

continuous brain cooling を施行する目的で, 三宅は, Resusci-pump TM-1 を考案試作したが, 本法の応用によって, 簡単迅速容易に continuous brain cooling を施行することが可能になった。

増田⁵⁴⁾は, 心停止犬に対し本器具を設置し, 100 ml/脳 100g/min 注入圧 150 mmHg, 灌流温

度10°C で30分連続 brain cooling を施行し, 脳内微小循環の改善が得られることを報告した。由島⁵⁵⁾は, 常温群と, 低温灌流群につき continuous brain cooling を比較検討し, 低温灌流群は, 脳末梢循環動態がよく保持され, 脳代謝は抑制され, CMRO₂ の低下減少から, 脳低酸素症の進行を阻止し, brain cooling が脳保護作用があることを認めた。

益子⁵⁶⁾⁵⁷⁾は, continuous brain cooling の際 carotid artery に於ける bypass で行っていた方法に創意を加え, double lumen catheter を大動脈上行部に設置し, 左室より拍出される血液の一部を体外冷却回路に誘導し, Resusci pump を経て, 脳内浅部と深部に冷却した血液を送る four vessels method を開発した。これによって, 脳



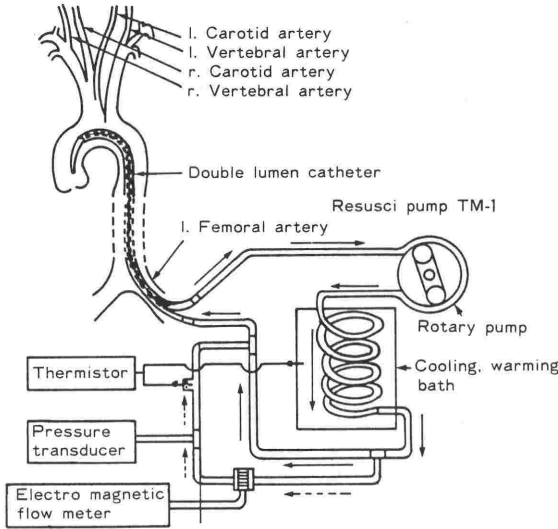
Resusci Pump TM1 号シエーマ

教室考案による脳蘇生器 Resusci Pump TM-1 号を用い continuous brain cooling を施行。本装置の性能は流量 0 ~ 300ml/min 注入圧 0 ~ 200mmHg 以上, 冷却・加温力は 0 ~ 46°C である。本実験は流量 100ml/brain 100g/min, 注入圧 150mmHg, 灌流液温 10°C で施行した。灌流液は lactated Ringer 液 (500unit heparin 加液) を使用し, 灌流時間は 5, 10 分間の心停止に対しては 10 分間とした。

図2 Brain cooling 法 (continuous)

血流量の増加と、心筋冷却は避けられることになるし、又、four vessels 即ち、両側総頸動脈及び椎骨動脈によって、脳浅部及び深部が同時に冷却されることになる。本法を、益子は心停止犬の蘇

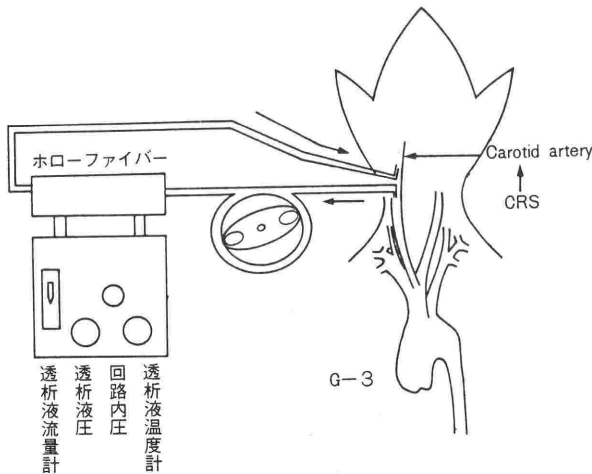
生に応用し、一般状態、循環動態、酸塩基平衡、脳循環及び脳 O₂ availability 等を追求し、更に、生存犬の意識状態、術後の behavior をも観察した結果、本法の有効性を示唆した。



Intra-aortic infusion methods (IAIM) および double lumen catheter (DLC), resusci pump TM-1

灌流液は priming に木下の注入液 CR solution-TMC-No.1 (methylprednisolone 30mg/kg, heparin 500 U/kg, low molecular dextran [MIV, 4000] 100ml) を用い、以後自家動脈血を用いた。なお液温は 10 °C、流量は 50ml/brain 100g/min、冷却時間は30分間とした。

図3 Brain cooling 法 (continuous)



Priming は heparin 加生理食塩水を用い、CPR 蘇生60分後自家動脈血を血液透析下に還血した血液流量は 5 ml/kg/min 透析液流量は 20 ml/kg/min G-3 は脳温32°C を指標とし透析液を冷却した透析時間は120分間とした

CRS の組成は 7.5% mannitol 5% low molecular dextran 2.5% glucose solution とし予め 15°C に冷却した。CRS の注入は CPR 直後 100 ml/脳 100 g single shot 2 回である

透析液組成 (mEq/L * mg/dl)

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺	Mg ⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	glu*
135	4.3	3.5	1.5	118.3	8	30	100

図4 Brain cooling 法 (continuous)+HD

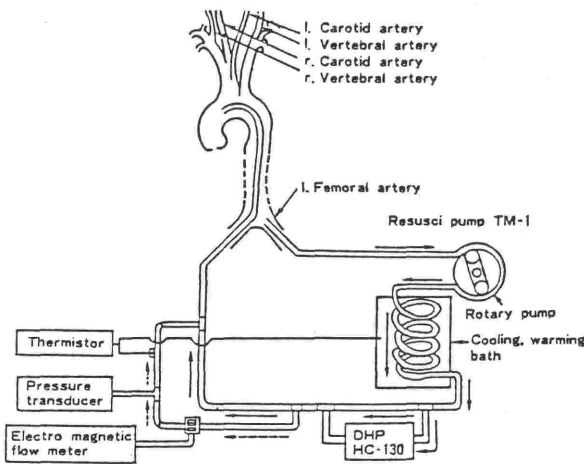


図5 Brain cooling 法 (continuous)+DHP

Priming は heparin 加生理食塩水を用い、CPR 以後は自家動脈血に CR-solution (7.5% mannitol, 5% low molecular dextran, 2.5% glucose solution, methylprednisolone 30mg/kg, heparin 3000u) 200ml/30min を加え、注入液温度 14°C、流量 100ml/min、冷却時間 30 分間とした。体外回路中に血液吸着 HC-130 を装着した。

現在、輿水、高橋が、脳内に何等かの代謝抑制物質が介在することを想定し、夫等を除去する方法として、CCPR に人工血液透析を併用し、又、鈴木、柳原は、CCPR の continuous brain cooling 用回路内に血液吸着装置を設置し、その効果を検討中である。更に、川井、間瀬は、CCPR 中に calicum antagonist を併用し、その効果を調査中である。

以上、教室での脳蘇生法に関して、現在迄の成績の概要に就いて記載したが、global ischemia に対する CCPR による hypothermia に関して、それが脳保護作用があるという立場のもの⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾、hypothermia の副作用としての血液粘稠度の上昇、側副血行路の形成不全等を指摘⁶²⁾するものもある。

しかし、brain cooling 法による CCPR は、CMRO₂ を低下させ、又 no reflow phenomenon を緩和し、脳血管周囲の浮腫を除去して DIC の発生を防止し、更に脳内滲透圧が維持されて脳内微小循環が改善されることから、脳呼吸循環及び代謝に好影響を与えるものと考えられるので、更に、今後の成績向上にむけ研究を続行したい。

おわりに

脳蘇生法殊に積極的中枢神経蘇生術に関して、脳循環を中心にとり上げ、脳循環制御、脳虚血の脳循環代謝を比較的新しい ischemic penumbra や Ca⁺⁺ 代謝の面から論じ、更に教室の主題研究

の一つである CCPR, CRCR についての現在迄の研究成績を要約して述べた。

今後、更に、脳蘇生法が種々の分野で検討され、最も安全で、簡便で、而も迅速容易に出来る方法が確立されることを期待する。

References

- 1) Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. A. definition of irreversible coma. J. A. M. A. 205(6):337~340, 1968.
- 2) Mohardas, A. and Chou, S.N.: Brain death. A clinical and pathological study, J. Neurosurg. 35:211~218, 1971.
- 3) Statement issued by the Honorary Secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. Diagnosis of brain death. Brit. Med. J. 6045:1187~1188, 1976.
- 4) Brain Damage and Brain Death. Lancet. March 2:341~342, 1974.
- 5) Safer, P.: Cardio pulmonary cerebral resuscitation. World federation of societies of anesthesiology. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981.
- 6) 三宅 有他: 脳心肺蘇生術 (CCPR) にする研究, The Study on Cerebrocardiopulmonary Resuscitation (CCPR) ICU と CCU 1(4):333~341, 1977.
- 7) 林 浩介: 都市ガス急性中毒に対する積極的中枢神経蘇生術 cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR) に関する実験的研究——特に脳組織呼吸を中心として——. 東京医科大学雑誌 35(4): 697~714, 1977.
- 8) Olesen, J.: Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. Brain. 94:635, 1971.
- 9) 後藤文男: 脳循環の autoregulation. 臨床医 1:

- 350, 1975.
- 10) Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O. and Thurau, K.: Dependency of pial arterial and arteriolar diameter on perivascular osmolarity in the cat: microapplication study. *Cir. Res.* 32:162, 1973.
 - 11) Alexander, S. C., Smith, T. C., Strobel, G., Stephen, G. W. and Wollman, H.: Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. *J. Appl. Physiol* 24:66, 1968.
 - 12) Nielsen, K. C., Edrinsson, L. and Owman, C. H.: Cholinergic innervation of the pial arterial system (Abstract.) *Stroke* 4:371, 1973.
 - 13) Collins, V. J.: Oxygen and effects of hypoxia, *Principles of anesthesiology* 2nd ed. 1316. Lea & Febiger Philadelphia, 1976.
 - 14) Lassen, N. A.: Control of cerebral circulation in health and disease. *Cir. Res.*, 34:747, 1974.
 - 15) Ames, A. W., Wright, R. L., Kowada, M., et al.: Cerebral ischemia: The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.*, 52:437~453, 1968.
 - 16) Hossmann, V. and Hossmann, K. A.: Return of neuronal functions after prolonged cardiac arrest. *Brain Res.*, 60:423~438, 1973.
 - 17) Brierley, J. B., Meldrum, B. S. and Brown, A. W.: The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell damage. *Arch. Neurol.*, 29:367~373, 1973.
 - 18) W. D. Heiss: Brain Protection and the 'Ischemic Penumbra'. *Intensive & critical care digest* 3(2):28~29, 1984.
 - 19) Jones, T. H., Morawetz, R. B., et al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J. Neurosurg.* 54:773~782, 1982.
 - 20) Trojaborg, W., Boysen, G.: Relation between EEG. regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 34:61~69, 1973.
 - 21) Branston, N. M., Symon, L., Crockard, H. A., et al.: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp. Neurol.* 45:195~208, 1974.
 - 22) Astrup, J., Symon, L., Branston, N. M., et al.: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8:51~57, 1977.
 - 23) Morawetz, T. M. Jr., DeGirolami, U., et al.: cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke* 9:143~149, 1978.
 - 24) Branston, N. M., Strong, A. J., Symon, L.: Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow: Relationship during progressive ischemia in baboon cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.* 32:305~321, 1977.
 - 25) Salford, L. G., Plum, F., Siesjö, B. K.: Graded hypoxia-oligemia in rat brain. I. Biochemical alterations and their implications. *Arch. Neurol.* 29:227~233, 1973.
 - 26) Salford, L. G., Plum, F., Brierley, J. B.: Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch. Neurol.* 29:234~238, 1973.
 - 27) Astrup, J., Siesjö, B. K., Symon, L.: Thresholds in cerebral ischemia—The ischemic penumbra. *Stroke* 12:723~725, 1981.
 - 28) Lassen, N. A.: Incomplete cerebral infarction—focal incomplete ischemic tissue necrosis not leading to emolliation. *Stroke* 13:522~523, 1982.
 - 29) Mies, G., Auer, L. M., Ebhardt, G., Traupe, H., Heiss, W. D.: Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke* 14: 22~27, 1983.
 - 30) Trump, B. F., Berezesky, I. K., Laiho, K. U., Osornio A. R., Mergner, W. J., Smith, M. W.: The role of calcium in cell injury. A review. In *Scanning Electron Microscopy II*, SEM, Inc, AMF O'Hare, IL 60666, pp. 437~462, 1980.
 - 31) Hass, W.: Beyond cerebral blood flow, metabolism and ischemic thresholds: An examination of the role of calcium in the initiation of cerebral infarction. In Meyer J. S.: *Lechner H. Reivich M. Ott EO, Arabinar A (eds), Proc. 10th Salzburg Conference, Cerebral Vascular Disease 3, Amsterdam, Excerpta Medica*, pp. 3~17, 1981.
 - 32) Hearse, D. J.: Reperfusion of the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 9:605~616, 1977.
 - 33) Siesjö, B. K.: The cerebral metabolic basis of hypoxic-ischemic neural damage. 東京医科大学に於ける特別講演, 1983.
 - 34) Llinás, R.: The role of calcium in neuronal function. In *The Neurosciences: Fourth Study Program*, ed. by Schmitt, F. O., et al., MIT Press, Cambridge, 555~571, 1979.
 - 35) Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium. cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17:149~166, 1977.
 - 36) Robert, J. H., Neil, M. B., Lindsay, S. et al.: The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischaemia. *Stroke* 13(6):759~766, 1982.
 - 37) T. A. McCalden, R. G. Nath, K. Thiele: The effects of a calcium antagonist (Nimodipine) on basal cerebral blood flow and reactivity to Various agonists. *Stroke*, 15(3):527~530, 1984.
 - 38) Steen, P. A., Michenfelder, J. D.: No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann. Neurol.*, 5:343~349, 1979.
 - 39) 湯本二郎: cardio pulmonary cerebral resuscitation (CPCR) に関する研究, 殊に脳組織ミトコンドリア呼吸活性からみた barbiturate の脳保護効果を中心として. *救急医学* 7(2): 205~213, 1983.
 - 40) M. Endo, T. Miyake, A. Ishiiki, Y. Fukuda, J. Yumoto, J. Okada and H. Haruyama: An experimental study on CPCR in reference to the

- protective action of barbiturates in cerebral ischemia after cardiac arrest, 7th World congress of anaesthesiologists. Hamburg, 1980.
- 41) 大沢章俊: diphenylhydantoin (DPH) の脳保護作用について. 東京医科大学雑誌 41(1): 3~14, 1983.
 - 42) Miyake, T., Haruyama, H., Yushima, T., and Ohsawa, Y.: An experimental study on cardiopulmonary resuscitation in reference to the protective action of diphenyl hydantoin and etomidate in cerebral ischemia after cardiac arrest, 6th European congress of anaesthesiology, London, 1982.
 - 43) 春山廣記: CPCR (心肺脳蘇生) にする実験的研究, etomidate hydrochloride (EH) の脳保護作用について. 救急医学 8(9): 1145~1157, 1984.
 - 44) T. Miyake, T. Fukuhara, Y. Doi, Y. Yamaguchi, H. Yamada, and M. Endo: Experimental study of cerebro-cardio pulmonary resuscitation (CCPR), Vth European congress of anaesthesiology, France, 1978.
 - 45) 大角 毅: 急性心停止と積極的中枢神経蘇生法に関する実験的研究, 特に脳 mitochondria 呼吸活性を中心として. 東京医科大学雑誌 33(6): 959~989, 1975.
 - 46) 太田 修: 急性心停止と中枢神経蘇生術に関する実験的研究, 特に polarography による oxygen availability を中心として. 東京医科大学雑誌 33(6): 861~893, 1975.
 - 47) 土居康展: Endotoxine shock 時の脳 mitochondria 呼吸活性に関する実験的研究, 特に中枢神経蘇生を中心として. 東京医科大学雑誌 35(2): 269~285, 1977.
 - 48) 山田秀樹: 実験的 Endotoxine shock に於ける脳の血行動態と代謝に関する研究, 中枢神経蘇生術を中心として. 東京医科大学雑誌 35(2): 287~307, 1977.
 - 49) 林 浩介: 都市ガス急性中毒に対する積極的中枢神経蘇生術, cerebro cardio pulmonary resuscitation (CCPR) に関する実験的研究. 東京医科大学雑誌 35(4): 697~714, 1977.
 - 50) 山本 仁: 都市ガス(一酸化炭素)中毒に対する積極的中枢神経蘇生術に関する実験的研究, 特に肝組織の呼吸・循環を中心として. 東京医科大学雑誌 35(5): 783~799, 1977.
 - 51) 相良正朝: 都市ガス急性中毒に対する積極的中枢神経蘇生術に関する実験的研究, 特に脳循環動態を中に. 東京医科大学雑誌 35(5): 809~824, 1977.
 - 52) 木下幸夫: cerebro cardio pulmonary resuscitation (CCPR) に関する実験的研究. 麻酔 28(5): 483~497, 1978.
 - 53) 入野田佳史: CCPR (脳心肺蘇生) における脳蘇生液に関する実験的研究. 救急医学 9(7): 861~873, 1985.
 - 54) 増田建一: 積極的中枢神経心肺蘇生術 (CCPR) に関する実験研究, continuous brain cooling を中心に. 麻酔 28(10): 1076~1089, 1978.
 - 55) 由島一郎: cerebro cardio pulmonary resuscitation (CCPR) に関する実験的研究, carotid-carotid bypass 法による continuous brain cooling を中心として. 東京医科大学雑誌 39(1): 135~143, 1981.
 - 56) 益子道男: 急性心停止時における積極的脳心肺蘇生術 (CCPR) に関する実験的研究. 救急医学 6(6): 691~703, 1982.
 - 57) T. Miyake, M. Endo, N. Ishii, S. Yamada, H. Arase, M. Mashiko, S. Okushiba and T. Kurosu: Experimental studies on CCPR in reference to a study of brain cooling with intra-aortic infusion after cardiac arrest. 7th World congress of anaesthesiologists. Hamburg, 1980.
 - 58) 三宅 有, 遠藤三樹男, 石井脩夫, 山田省一, 福原富男: 脳の蘇生について. 臨床麻酔 5(2): 117~130, 1981.
 - 59) T. Miyake, K. Kinoshita, N. Ishii and M. Endo: First report of an experimental study in dogs of cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR), Resuscitation 10:105~120, 1982.
 - 60) T. Miyake, M. Endo, N. Ishii, Y. Fukuda, K. Kinoshita and K. Masuda: Second report of an experimental study of cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR) in dogs with reference to a new continuous brain cooling method, using a resusci pump TM-1, Resuscitation, 12:9~24, 1984.
 - 61) Carlsson, C., Hagerdal, H. and Siesjö, B. K.: Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia, Anesthesiology, 44:27~35, 1976.
 - 62) Michenfelder, J. D.: Failure of prolonged hypocapnia, hypothermia, or hypertension to favorably alter acute stroke in primates. Stroke, 8:87~91, 1977.