

原 著

脳虚血後60分目に投与されたニカルジ
ピンの脳血流におよぼす影響

岩月尚文* 小野勝彦*
高橋雅彦* 田島つかさ*

要 旨

全脳虚血後再還流時に出現する脳血流の低下に対するカルシウム拮抗薬の効果を、ニカルジピン (NC) を血流低下の発現すると推測される血流再開後60分目より投与し、犬を用いて検討した。虚血後再還流により一過性に上昇した脳血流は60分目にほぼ虚血前値に戻ったが、この時期よりの NC 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus 次いで 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与によってもさらに NC 非投与時の値まで低下し、NC による血流低下阻止効果は、認められなかった。血流低下阻止のためには、NC は血流低下成立前、再還流後出来るだけ早期の投与が望ましい。

はじめに

全脳虚血後、血流が再開した後も、一過性の過血流に次いで持続性の脳血流 (CBF) の低下が出現することが知られており、この CBF の低下をカルシウム拮抗薬が防止するとの報告が見られる¹⁻⁵⁾。我々も先に、全脳虚血後血流再開直後より投与したニカルジピンにより CBF の低下が阻止されるが、血流低下が成立してしまった後の180分目の投与では無効であると報告した^{6,7)}。しかし、これらの報告はいずれもカルシウム拮抗薬が虚血前か血流再開直後に投与されたもので、どの時期までに投与したならば CBF 低下防止効果があ

るかについては全く検討されていない。そこで今回は、CBF の低下が始まる時期である血流再開60分目でのニカルジピンの効果を検討した。

方 法

雑種成犬6頭 (体重 7-12 kg) を、サイオペンタール (25 mg/kg) にて麻酔導入、気管内挿管し、フローセン1%にて麻酔を維持、パンキロニウムにて不動化し、PaCO₂ を 40 mmHg 前後となるように動物用人工呼吸器 (AIKA R60) を用いて100%酸素下で調節呼吸とした。

左開胸し大動脈起始部に電磁プローブを装着、血流計 (MVF 1100 日本光電) にて心拍出量 (CO) を測定、さらに大動脈起始部 (冠動脈入口部および電磁プローブの末梢側)、上下大静脈にそれぞれ血流遮断用テープを通した。左房および大腿動脈にカテーテルを挿入、圧トランスデューサー (Statham P23 ID) に接続それぞれ左房圧 (LAP)、動脈圧 (Bp) を、また心電計より心拍数 (HR) を測定した。全末梢血管抵抗 (TPR) は計算により求めた。

脳血流 (CBF) は、左側頭部に約 2 cm 直径の骨窓を開け、左側頭葉に水素クリアランス用針を 5-10 mm の深さで挿入固定し、局所電解式水素クリアランス法 (PBF-2, バイオメダル社) にて局所 CBF を測定した⁸⁾。補液として乳酸加リンゲル液を 6 ml/kg/hr にて大腿静脈より投与、BE は-4 以上となるよう重炭酸ソーダにて適時補正した。

約1時間の上記準備後、ハロセンを0.3%に低

*東北大学医学部麻酔学教室

本研究は、文部省科学研究費 (No. 59480319) の補助により行なわれた。

下させ30分以上経過を観察後、実験開始前の対照値を測定した。次いで前述したテープにて大動脈、上下大静脈を10分間遮断、完全全脳虚血を作製した。遮断中心臓は氷にて冷却した。この間心臓は一時頻拍となり、次いで、80前後でおちつき、心電図上虚血性的変化を示すが、心室細動あるいは心拍停止となることはなかった。テープの開放により循環が再開されると、一過性の著しい血圧上昇が出現するものしだいに低下し30分程でほぼ正常値に安定し、昇圧薬を必要とすることはなかった。BE は循環再開直後一時低下するが、ガス分析の結果により補正した。

ニカルジピン (NC) は血流再開後60分目より 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を bolus にて静注、引続き 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて90分間持続投与した。NC 投与停止後さらに60分間観察した。

全ての値は平均土標準誤差で表わし、paired Student t test にて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

局所脳血流 (CBF) は、先に報告したと同様に、循環再開直後一過性の上昇後、60分目にほぼ虚血前値まで低下した (92.6 \pm 9.7%)。そこでニカルジピン (NC) 投与が開始されたが、CBF は上昇せず低下をし続け、NC 投与後60分には虚血前値の76.4 \pm 5.2%、90分後には81.0 \pm 4.4%となった。

Cerebral Blood Flow

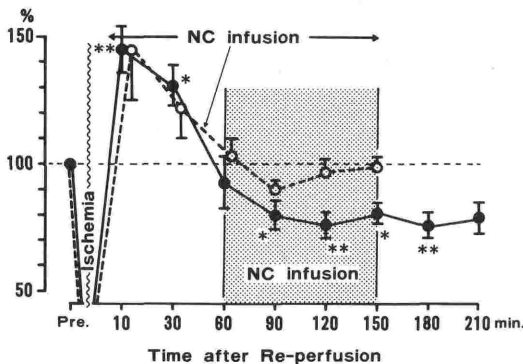


図1 60分目に投与されたニカルジピン (NC) の脳血流におよぼす影響。

実線が今回の実験結果で、60~150分の間(暗部)に NC 投与。破線は前回の結果⁶⁾で、 \leftrightarrow の部に NC 投与。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs Pre (虚血前値)。横軸は血流再開後の時間(分)を示す。

90分目での NC 停止によっても CBF は変化せず低値を維持した(図1)。

循環再開後60分迄の循環系 (Bp, CO, TPR, HR) の変化は先の報告とほぼ同じで、軽度の Bp 低下 (95.6 \pm 4.1%), CO の著明な低下 (70.6 \pm 10.4%), TPR の上昇 (134.0 \pm 25.0%), HR の軽度減少 (93.0 \pm 7.8%) が認められた。(図2, 3)。NC の投与によって、Bp はさらに低下し、一方 CO は虚血前値へと上昇、TPR は虚血前値の約60%へと低下、HR は軽度減少のまま不変であった。左房圧 (LAP) は虚血後循環再開により上昇するが、以後高めに維持され、NC 投与によって変化しなかった(図3)。NC 投与停止により、Bp は上昇傾向を示し、CO は再び NC 投与前値に低下し、TPR も再び NC 投与前値へと上昇、HR は不変であった。

考 察

カルシウム拮抗薬が、全脳虚血解除後に出現する脳血流の低還流状態を防止するとの報告が数

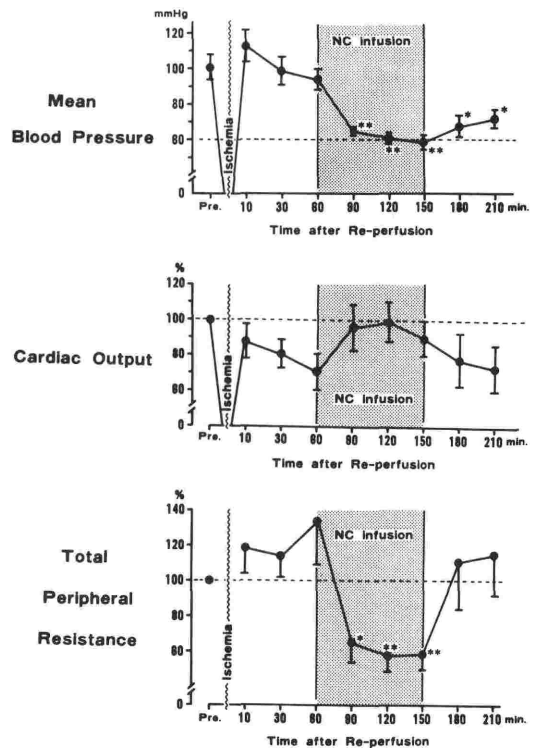


図2 ニカルジピン (NC) 投与による平均血圧 (上段)、心拍出量 (中段)、全末梢血管抵抗 (下段) の変化。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 虚血前値 (Pre)。

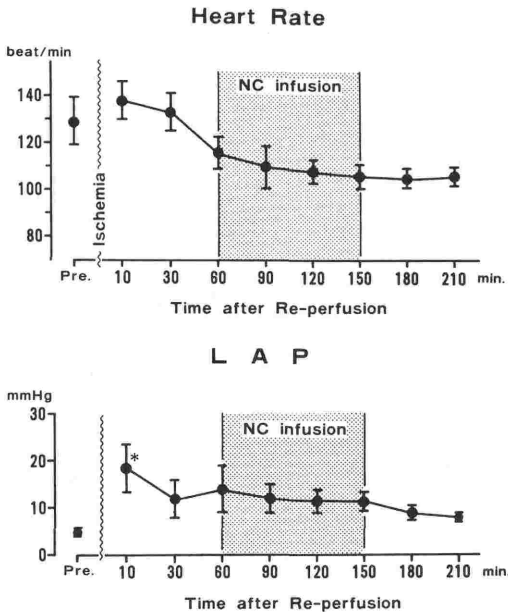


図3 ニカルジピン投与による心拍数(上段), 左心房(LAP)(下段)の変化。*: $p < 0.05$ vs 虚血前値(Pre)。

多く見られる¹⁻⁵⁾。しかしこれらの報告ではいずれもカルシウム拮抗薬を虚血前, または循環再開直後にあたえたもので, この薬を虚血後どのくらい迄に与えたら有効であろうかの検討はなされていなかった。我々は, 先にニカルジピン(NC)をもちい, 10分間の完全全脳虚血後循環再開直後の投与によりCBFの低下の出現を阻止するが, 低下の成立してしまつた3時間目の投与では無効であることを示した⁶⁾。今回の実験では, CBFの低下が出現し始める再循環後60分目にNCを投与したが, CBFは低下し続け, 先の我々の実験でNC非投与にて示されたレベルに維持され⁷⁾, 先の投与量よりも約3倍と増量したにもかかわらず, CBFの低下を阻止出来ないことを示した。したがって, CBFを維持するためにNCを使用するのであれば, 血流低下が出現する前, 出来るだけ早期に投与する必要があることが示唆された。少なくとも1時間すぎたのでは遅いと思われる。

今回の実験では, 再還流時に低下していた心拍出量(CO)は, NC投与中上昇し虚血前値に維持されたが(たぶん後負荷の低減により), 先の実験⁶⁾に比べNCの投与量が多い分だけ末梢血管抵抗(TPR)の低下が大きく平均血圧が多少低めであった。CBFは虚血後のこの時期には自己調節

性が低下し血圧依存性が大であるとするならば, この差が今回の結果との差に現われている事も考慮しておくべきであろう。そういう意味では, 再還流時に血圧を高め維持することも, CBF維持のためには重要な因子かもしれない。

虚血後のCBF低下の機序として, 血管平滑筋内に異常増加したカルシウムによる血管攣縮, そのカルシウムにより誘発増加した血管作動物質(トロンボキサン, ロイコトリエン, スーパーオキシド等)による血管収縮, カルシウムによる血小板活性化に伴う微小血管内血液凝固, 細胞浮腫による血管外よりの血管狭窄などがあげられている⁹⁻¹²⁾。

これまでの報告で, 虚血後の血流維持にカルシウム拮抗薬が有効であることは, これらの現象にカルシウムイオンが重要な役割を演じていることが示唆される。しかし今回は無効であった。カルシウムが関係する以外の因子の関与が大であったのか, 誘発増加した血管作動物質にはカルシウム拮抗薬は無効であるのか, すでに成立してしまつた血管の収縮には, 今回の投与量では十分でなかつた事などが考えられる。冠動脈攣縮では, 攣縮が生じる前の予防的投与では有効である拮抗薬の量が, 攣縮が発現した時の治療量としては十分でないとの報告が見られており¹³⁾, 脳血管においても同様に, 収縮出現前と後とでは, 同じ投与量でもその効果に差が生じた事は考えられる。しかし, 大量のカルシウム拮抗薬の投与は, COを減少, 血圧を低下させる強い循環抑制が出現し好ましくないので, この時期のCBFの低下を改善するためには, 大量のカルシウム拮抗薬の使用以外の方法を考えるべきであろう。

結論として, 全脳虚血後再還流時に出現する脳血流低下を阻止する目的でカルシウム拮抗薬を使用するのであれば, 血流低下が出現し始める循環再開後1時間目での使用では無効である。

参考文献

- 1) Hoffmeister, F., Kazda, S., Krause, H. P.: Influence of nimodipine (BAYe9736) on the postischemic changes of brain function. *Acta Neurol. Scand.* 60 (suppl.) 72:358, 1979.
- 2) White, B. C., Gadzinski, D. S., Hoehner, P. J., et al.: Effect of flunarizine on canine cerebral cortical blood flow and vascular resistance post cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 11:119-126,

- 1982.
- 3) Steen, P. A., Newberg, L. A., Milde, J. H., et al.: Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3**:38-43, 1983.
 - 4) White, B. C., Winegar, C. D., Wilson, R. F., et al.: Calcium blockers in cerebral resuscitation. *J. Trauma* **23**:788-793, 1983.
 - 5) Steen, P. A., Newberg, L. A., Milde, J. H., et al.: Cerebral blood flow and neurologic outcome when nimodipine is given after complete cerebral ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **4**:82-87, 1984.
 - 6) Iwatsuki, N., Ono, K., Koga, Y., et al.: Prevention of postischemic hypoperfusion after canine cardiac arrest by nicardipine. *Crit. Care Med.* **15**:313-317, 1987.
 - 7) 小野勝彦, 岩月尚文, 小原正一, 他: 全脳虚血後のカルシウム拮抗薬持続投与による脳保護作用の効果. *麻酔* **37**: 23-28, 1988.
 - 8) Koshu, K., Komiyama, K., Oka, N., et al.: Measurement of regional blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis. *Stroke* **13**:483-487, 1982.
 - 9) Van Nueten, J. M., Vanhoutte, P. M.: Improvement of tissue perfusion with inhibitors of calcium ion influx. *Biochem. Pharmacol.* **29**: 479-481, 1980.
 - 10) Siesjö, B. K.: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**:155-185, 1981.
 - 11) White, B. C., Winegar, C. D., Wilson, R. F., et al.: Possible role of calcium blockers in cerebral resuscitation: a review of the literature and synthesis for future studies. *Crit. Care Med.* **11**: 202-207, 1983.
 - 12) Jansen, A. B. M.: Possible role of calcium entry blockers in brain protection. *Eur. Neurol.* **25**: (Suppl. 1) 102-114, 1986.
 - 13) Yamaguchi, H.: Effects of diltiazem on coronary artery and hemodynamics. *New drug therapy with a calcium antagonist*. Edited by Bing, R. J. *Except. Med. Amsterdam*, 204-213, 1979.

Effects of Nicardipine Given 60 minutes after Recirculation upon Post-ischemic Cerebral Hypoperfusion in dogs

Naofumi Iwatsuki, Katsuhiko Ono, Masahiko Takahashi
and Tsukasa Tagima

Department of Anesthesiology, Tohoku University
School of Medicine, Sendai 980.

Effects of nicardipine (NC) upon cerebral blood flow (CBF) were evaluated in dogs by giving NC 60 min after re-establishment of circulation. Ten minutes complete cerebral ischemia was induced by clamping of aorta and 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of NC in bolus followed by infusion of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 90 min was administered from 60 min after de-clamping of aorta. CBF which transiently increased immediately after recirculation

gradually decreased and reached to the pre-ischemic level by 60 min. NC given at this time did not prevent the farther decrease in CBF (76% of pre-ischemic value at 90 min after NC injection). We thus conclude that the administration of NC at the time which CBF starts to decrease after cerebral ischemia is not effective to prevent the development of the post ischemic cerebral hypoperfusion.

Key words: Nicardipine, Post ischemic hypoperfusion.