

## 脳 蘇 生

坂部 武史\* 中木村 和彦\*

## はじめに

一過性の脳循環停止で急性死をまぬがれた細胞では、循環再開後比較的早期にエネルギー状態は回復する<sup>1)</sup>。しかし、これらの細胞のあるものは、ある一定期間後死に至ることがあることが明らかにされ、その機序としてさまざまな二次的要因が関与することが示唆されるようになっていく。これが事実とすれば、治療(脳蘇生)法に期待がもてる。脳蘇生というとき、心肺蘇生の延長としての狭義のもの(心肺脳蘇生)と、外傷、血管障害、感染などの侵襲が加わった脳の機能改善をはかる広義のものがある。本稿では主として心停止に代表される全脳虚血の病態について考察し、脳蘇生に有効と考えられる治療法について述べる。

## 1. 脳虚血の基礎

## 1) 脳が虚血(低酸素)に弱いとされてきた理由

脳はその重量が体重の約2%にすぎないが、全身の酸素消費量の約20%を消費する代謝率の高い臓器で、しかも、エネルギー源(ブドウ糖)貯蔵量が少ない。通常心拍出量の16~18%に相当する高い脳血流量で酸素、エネルギー基質が供給されているが、これが障害されると容易に脳の機能は停止する。代謝が高いという以外に、その機能が極めて複雑で、循環が再開してエネルギー状態が回復しても複雑な神経伝達機構の修復が容易でないことがあげられる。

## 2) 虚血による易障害性と障害発生の時間経過

血流分布の面から易障害性をみると、おもな脳血管の灌流域の末梢で、他の血管領域との境界領域(boundary zone)に障害がおこりやすい。低血

圧などの不完全虚血でこのような障害がより明らかで、他の部位より灌流圧低下が著しいためと考えられる。脳を構成する細胞からみると、一般に神経細胞>稀突起膠細胞>星状細胞>小膠細胞・血管の順に易障害性が高い。また、神経細胞の中でも細胞により易障害性が異なる(表1)<sup>2)</sup>。生化学的、神経生理学的特性(興奮性アミノ酸、カルシウム代謝など)の関与が考えられる(後述)。

障害発生の時間経過についても多様で、神経細胞の中には短時間の虚血後、数時間から24時間の間に緩徐に死に至るものや(成熟死)、数日間に変化がなく、その後急速に懐死に陥るものがあること(遅発性神経細胞壊死)が明らかにされた<sup>3)</sup>。後述するさまざまな機序が関与すると考えられ、治療により死をまぬがれさせることが期待される。ただし、虚血時間が長いほど、障害が成熟するまでの時間は短いことが知られている。遅発性神経細胞壊死は虚血巣から離れた部位にも起こるといわれ(exo-focal post-ischemic neuronal damage)、シナプスを介するなんらかの障害発生機構が存在すると考えられる<sup>4)</sup>。最近では線条体背側部、大脳皮質第3層などの細胞群が、数週間から数ヶ月におよぶ期間で死んでいく(slowly progressive selective neuronal death)ことも報

表1 選択的易障害性部位と障害されやすい細胞の順序<sup>2)</sup>

海馬	: CA <sub>1</sub> , CA <sub>4</sub> > CA <sub>3</sub> 顆粒細胞
小脳	: プルキンエ細胞 > 星状細胞 > バスケット細胞 > 顆粒細胞 > Golgi 細胞
線条体	: 小多形細胞 > 大型細胞
大脳皮質	: 3, 5, 6層錐体細胞 > 2, 4層

\*山口大学麻酔・蘇生学教室

告され<sup>5)</sup>, 細胞の死に至る過程は極めて多彩である。

3) 脳虚血による障害発生機序

(1) 虚血後循環障害

① No-reflow 現象: 脳虚血後, 循環が再開しても血流が認められない領域がみられることがある。血液が残存した状態で完全脳虚血がある一定時間以上続けばこのような no-reflow が起こり, その領域は虚血時間に比例して広がる。血液の性状変化 (血液粘度上昇, 凝血塊・血栓形成) が主要因と考えられているが, 虚血後低血圧の関与も示唆されている。

② 遅発性脳血流減少 (delayed hypoperfusion): 遅発性脳血流減少とは, 脳虚血後, 血流再開後早期は比較的血流が維持される (場合によっては一過性血流増加すなわち反応性充血がみられる) にもかかわらず, 時間とともに脳血流量が虚血前よりも減少することをいう。原因としては, 血液の粘稠度および凝固亢進, 脳血管攣縮のほか, 白血球の凝集が血管内皮に付着して産生されるフリーラジカルによる微小循環障害も考えられている<sup>6)</sup>。

このような二次的な血流減少が脳機能の回復を障害している可能性を示した代表的なものに Hossmann, Kleihues<sup>7)</sup> の報告がある。彼らはネコで60分間の完全脳虚血後, 脳波・誘発電位が回復する動物では, 虚血解除後, 著しい血流増加 (反応性充血) が起こるのに対し, 回復がみられない動物では, 再灌流後の血流障害が著しいとしている。われわれの研究でも, 上行大動脈および上下大静脈を10分間遮断するイヌの完全全脳虚血モデルで, 再循環48時間後の神経障害が高度なものほどカーボンの脳灌流障害が高度であった<sup>8)</sup>。

(2) 代謝障害

① エネルギー障害: 完全脳虚血では, 短時間のうちに脳内高エネルギーリン酸化合物は消失し, エネルギー不全状態に陥る。したがって, 虚血による脳障害発生にこのエネルギー障害が引き金になっていることはまちがいないが, 再循環時, エネルギー状態が回復しても機能が回復しないことがしばしばある。

② カルシウム代謝異常: 虚血が起こると細胞外液のカリウムイオン濃度が上昇し, これが 15 mM を超えると, カルシウムが急速に細胞内に流

入する。侵襲が強いと再循環時カルシウム流入はさらに著しくなる。カルシウム流入には電位依存性カルシウムチャネルのほか, 受容体依存性のカルシウムチャネル, 特にグルタミン酸によって開くチャネルが関与する。細胞内へのカルシウム流入が引き金となって進行するいろいろな反応が二次性の障害を引き起こす<sup>1,8)</sup> (図1)。カルシウムはフォスホオリパーゼ A<sub>2</sub> を活性化し, リン脂質の分解, 遊離脂肪酸の増加, ミトコンドリアの機能抑制, 細胞膨化を引き起こし, さらに, 蛋白質代謝障害により細胞の構造と機能を障害する。プロスタグランジン, トロンボキサシン, ロイコトリエン, フリーラジカルなども産生され, これらは血管攣縮, 血液凝固亢進, 血管透過性亢進を起こす。易障害性神経細胞の壊死に先立って脳組織カルシウム濃度が上昇することが明らかにされている<sup>9)</sup>。

③ 神経伝達物質, 特に興奮性アミノ酸: 虚血で障害を受けやすい部位 (海馬 CA1 など) では興奮性アミノ酸 (主にグルタミン酸またはアスパラギン酸) を伝達物質とする神経が多い。ラットの脳動脈閉塞モデルで虚血中海馬のグルタミン酸, アスパラギン酸が増加し<sup>10)</sup>, また, 虚血後循環が再開すると, 海馬 CA1 細胞の自発発火の異常亢進がみられる<sup>11)</sup>。グルタミン酸受容体拮抗薬

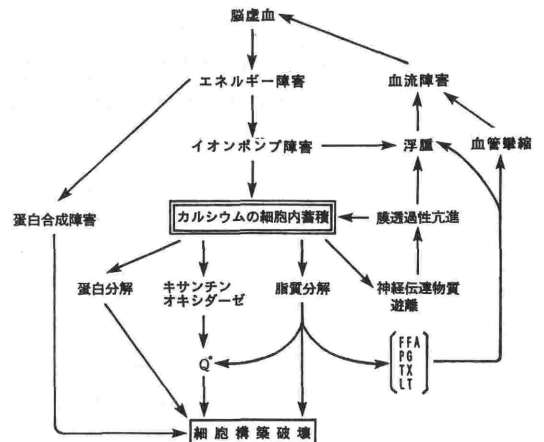


図1 脳虚血による細胞構築破壊の機序  
カルシウムの細胞内蓄積により引き起こされる多くの反応が障害の機序として考えられる (文献8より, 一部修正)。

Q•: フリーラジカル, TX: トロンボキサシン, FFA: 遊離脂肪酸, LT: ロイコトリエン, PG: プロスタグランジン

の投与や<sup>12)</sup>、CA1 への神経繊維入力遮断により虚血による神経細胞障害が軽減されることが報告されている<sup>13)</sup>。

グルタミン酸の受容体は、Sugiyama ら<sup>14)</sup>によると、イオノトロピック受容体とメタボトロピック受容体に分けられる。イオノトロピック受容体には、カイニン酸型、 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 型 (AMPA, キスカル酸型の一つ) 及び N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型の3種類がある。メタボトロピック受容体とは、受容体が刺激を受けたとき、G蛋白質を介してフォスホリパーゼCを活性化し、イノシトールリン脂質の代謝回転 (PI レスポンス) を駆動し、細胞内のカルシウムの動員を促すなどの作用を示すもので、イボテン酸型とキスカル酸型がある。グルタミン酸はこれらの受容体に作用し、ナトリウムイオンと水の細胞内流入による細胞膨化と、細胞内カルシウムの蓄積を引き起こす。興奮性アミノ酸の毒性にカルシウムの細胞内流入が大きく関与している<sup>15)</sup>。

#### ④ 蛋白合成障害

再循環後エネルギー状態が改善しても蛋白合成は著しく障害された状態が続く。アミノ酸の取り込みにより蛋白合成を検討した報告では、海馬で著しい蛋白合成の低下がみられるという<sup>16)</sup>。このような時期に、一方ではオルニチンデカルボキシラーゼや、70 K の熱ショック蛋白質の誘導が起こっており、蛋白合成がまったく障害されるというよりは、ストレス下の蛋白合成系への移行が起こっていることが示唆される<sup>17)</sup>。その他、c-fos 誘導がみられることから、情報転換系にもなんらかの変化が起こっていることがうかがわれる<sup>18)</sup>。

⑤ アシドーシス：虚血により嫌気性代謝が進行すると、乳酸アシドーシスとなる。動物実験で乳酸が 20-25  $\mu\text{mol/g}$  をこえると虚血後のエネルギー代謝の回復が著しく障害される。虚血前に血糖値が高いと虚血後の脳障害が増強されるが、これは虚血時ブドウ糖が嫌気性に代謝され、高度アシドーシスとなるためと考えられている。アシドーシスはミトコンドリアの機能や微小血管構造を障害し、痙攣、浮腫、グリアの崩壊、梗塞の原因となる。細胞内がアシドーシスになると過酸化脂質の産生が進行することから、フリーラジカル産生による障害も考えられている<sup>19)</sup>。

臨床でも脳梗塞、心停止患者の血糖が高いと予後が不良となることを示した報告があるが、血糖の上昇は蘇生に要した時間が長いためとも考えられ<sup>20)</sup>、われわれの脳梗塞、頭部外傷、心肺蘇生症例の経験でも早期の血糖値と予後との関連は単純に論じられない。

⑥ フリーラジカル：フォスホリパーゼ活性化による脂質代謝過程で産生されるほか、キサンチンオキシダーゼによるヒポキサンチンの代謝過程でも産生され、これらは膜を構成する脂質や DNA を障害する。また、アシドーシスが蛋白(トランスフェリン)から pro-oxidant iron を遊離し、 $\cdot\text{OH}$  産生の引き金となる。

⑦ 脳浮腫：虚血によりナトリウム-カリウムポンプが障害され、細胞外にカリウムイオンが流出し、細胞内にナトリウムイオンと水が流入して生ずる脳浮腫 (cytotoxic edema) と、血液脳関門の破綻により蛋白の血管外漏出について水が移動して生ずるもの (vasogenic edema) とがある。ほとんどの脳障害時 cytotoxic edema と vasogenic edema が混在する。脳浮腫により組織内圧が上昇すると微小循環がますます障害される。

## 2. 脳蘇生法

### 1) 心肺脳蘇生<sup>21)</sup>

脳蘇生の第一歩は、すみやかな脳への血流および酸素供給を再開することにある。

#### (1) 心マッサージの方法

従来閉胸式心マッサージによる血流発現機序は、心臓が胸骨と脊柱との間で圧迫されて心室内の血液が順行性に流れると考えられてきた(心ポンプ機序)。その後、血液駆出は胸部圧迫による胸腔内圧上昇によるとする胸郭ポンプ機序が提唱された。この考えに基づき、脳血流や冠血流維持により効果的と考えられる心マッサージの方法が提唱されている(表2)。

#### ① 胸骨圧迫・人工呼吸同期法

胸骨圧迫時に人工呼吸の吸気を行うと胸腔内圧がより高くなり、血液の駆出量が増加するというもので、大動脈圧、心拍出量、および総頸動脈の血流量あるいは、局所脳血流量と冠血流量が増加するとの報告がある。しかし、従来の方法と比べ、蘇生率、蘇生後の神経学的予後に差がないとするものもある。また、気道内圧の上昇により気胸な

表2 胸郭ポンプ機序に基づく新しい心マッサージの方法

	〈効果〉	〈問題点〉
1. 胸骨圧迫・人工呼吸同期法	収縮期血圧↑	心筋血流↓
2. 腹部圧迫法	心拍出量↑	拡張期血圧↓
① 持続的	総頸動脈血流↑	右房圧↑
② 胸部圧迫解除時		脳血流↓
3. Vest-CPR		頭蓋内圧↑
		臓器損傷↑
		気道内圧↑
		腹腔内圧↑
※蘇生率の改善 ?		
高い気道内圧, 同期性換気→気管内挿管, 特殊な器具が必要		

どの圧外傷の危険があり, まだ一般的でない。

## ② Vest CPR

胸郭全体を包む vest (チョッキ) を周期的に膨らまして胸郭を周囲から圧迫し, 胸腔内圧を上昇させて, 血液を胸腔外へ駆出させる方法である。高圧による心筋と肺の圧挫傷の危険があり, 今後の検討を要する。

## ③ 腹部圧迫法

持続的に腹部を圧迫する方法と胸骨圧迫解除時のみに圧迫する方法とがある。前者は i) 横隔膜の下方への動きを制限して, 胸腔内圧を高め, ii) 末梢への循環を減少させて, 心肺蘇生中の大動脈圧および頸動脈血流量を増加させるといわれる。後者は, 胸骨の圧迫解除時に腹部を圧迫することにより, i) 静脈還流が増加し, ii) 大動脈の逆行性の血流により大動脈弁が閉鎖して拡張期血圧を上昇させ, 脳血流量, および冠血流量を増加させるというものである。

いずれの方法も従来心肺蘇生法と比べて明らかに臨床的予後を改善するというデータは未だない。最近では, 緊急の体外循環(人工心肺)を用いて循環を維持する方法も試みられ, 今後の発展が期待される。

## (2) 心肺蘇生時の薬物の選択

### ① カテコラミン

心停止には, エピネフリンが第一選択薬で,  $\alpha$  作用により末梢血管が収縮し, 心肺蘇生時の灌流圧を上昇させることがその効果発現の機序と考えられている。一般に蘇生時のエピネフリンの使用量は 0.01-0.02 mg/kg とされてきたが, 最近, その10倍以上の大量使用による有効性が報告されている。少量のエピネフリンが無効の場合には 0.2

mg/kg 以上の大量投与を行ってみるのもよい。

### ② 重炭酸ナトリウム

心肺蘇生時の代謝性アシドーシスの補正に対する重炭酸ナトリウムの使用に疑問がもたれるようになった。重炭酸ナトリウムは, 水素イオンを緩衝する際に, 炭酸ガスを産生する。換気が不十分だと炭酸ガスの蓄積で血液の pH はむしろ低下する。また, 炭酸ガスは細胞膜を容易に通過するので, 細胞外の pH が正常化しても, 細胞内の pH はさらに低下する可能性がある。その他, 心室細動に対する除細動の成功率の向上がみられない, 酸素解離曲線を左方移動させる, 高ナトリウム血症・高浸透圧血症をきたすことを考慮すると, 盲目的な重炭酸ナトリウムの投与はよくない。心停止時間が長く, 高度の代謝性アシドーシスが確認された症例に対して, 十分な換気下に投与する。

### ③ カルシウム

心筋虚血や脳虚血の病態で, 細胞内カルシウムの過剰蓄積が細胞死に関与する可能性が明らかにされるようになり, 心肺蘇生時に広く用いられてきたカルシウムも, その使用が見直されてきている。心停止に塩化カルシウムを投与しても蘇生率および長期予後は改善しないかむしろ悪化する傾向があるといわれる。したがって, 心肺蘇生時のカルシウム投与の適応は, 血液電解質分析によってカルシウムの低下が明らかの場合と, 高カリウム, 高マグネシウム, またはカルシウム拮抗薬の過量投与によって引き起こされた心停止とするとよい。

## 2) 蘇生後の治療

### (1) 血流改善のための治療 (表3)

#### ① 血流再開時の血圧維持: 循環再開早期の血

表3 脳蘇生における薬物療法

1) 血流改善
血压維持
血液稀釈
抗凝固薬
抗浮腫薬
2) 代謝改善
カルシウム拮抗薬
興奮性アミノ酸拮抗薬
アシドーシス改善薬
フリーラジカル産生抑制, 清掃薬
脳代謝抑制 (バルビツレート, 低体温)
その他
ナロキソン, リドカイン
フェニトイン他

流改善が機能の改善に重要であることは論をまたない。イヌで、心肺(脳)蘇生に人工心肺を用いた報告によると、5分間収縮期血圧を150 mmHgに維持すると予後が改善するとされる<sup>22)</sup>。臨床では心停止蘇生後の血圧維持はそれほど容易でない。また、逆に血圧の上げ過ぎはかえって脳浮腫を助長するので、その程度と持続時間には検討を要する。局所脳虚血やクモ膜下出血後の脳血管攣縮にも血圧を高く維持すると効果がある。

② 血液稀釈：血流量は血液粘度に反比例する。血液粘度を決定する因子のうち最も影響が大きいのはヘマトクリットで、血液稀釈で血流の改善がみられる。33%–35%が脳組織への酸素運搬からみて最も至適なヘマトクリットではないかとの報告がある<sup>24)</sup>(33%以下では酸素運搬が減少する)。デキストラン、アルブミン、HESのほか、酸素運搬能をもつフルオゾール-DAの有効性が報告されている<sup>24)</sup>。

③ 抗凝固薬：ヘパリンの脳虚血後投与の有効性が報告されている<sup>25)</sup>。そのほかフィブリノーゲン合成阻害剤(pentoxifylline)、プラスミン、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなどが動物実験で試みられている<sup>26)</sup>。注意すべきは急性期の脳障害患者にこれらの薬物を使用する場合、頭蓋内出血の危険がある点である。局所脳虚血急性期の脳微小循環障害に血管内血栓が関与し、フィブリンに対する親和性の強い組織性プラスミノゲン活性化因子の投与で、循環障害、組織障害が軽減されるという。スーパーオキシドジスムターゼでも同

様の効果が認められ、フリーラジカルによる血管内皮細胞の障害と血栓形成が微小循環障害に関与しているといえよう<sup>27)</sup>。

④ 抗浮腫薬、頭蓋内圧亢進の治療：浸透圧利尿薬、過換気、高血圧治療などを行う。頭部外傷あるいは虚血性の脳浮腫に対するステロイドの効果には疑問がある。血糖上昇による障害が関与しているかもしれない。心肺蘇生後の頭蓋内圧は必ずしも上昇するとは限らない<sup>28)</sup>。頭蓋内圧モニタ、あるいはCTを参考に治療の適応を考慮する。

⑤ カルシウム拮抗薬：ニモジピンはくも膜下出血後の脳血管攣縮による神経障害を軽減し、機能予後を改善する<sup>29,30)</sup>。動物実験では、虚血後遅発性脳血流減少を改善し、機能回復をよくするという報告もある<sup>31,32)</sup>。また、カルシウム拮抗薬は血管拡張作用以外に血小板凝集抑制、赤血球変形能の改善作用を有し、効果が期待される。われわれの検討では、ニモジピンと同じジヒドロピリジン誘導体であるニカルジピンは、イヌの全脳虚血(10分)モデルで虚血後の遅発性低灌流を改善したが、神経障害度を改善しなかった<sup>33)</sup>。

われわれの心肺蘇生後の臨床検討では蘇生後脳血流量は必ずしも減少しておらず、予後を左右するのは蘇生後48時間～72時間後の脳酸素消費量で、脳酸素消費量低値が持続するものは予後不良であった<sup>34)</sup>。臨床における脳血流の改善のための治療法の限界がうかがわれる。

## (2) 代謝異常に対する治療

① カルシウム拮抗薬：カルシウム蓄積による脳組織障害を抑制する目的で使用される。われわれの研究では、ニモジピンは10分間の前脳虚血後の大脳皮質と海馬でのカルシウム増加を抑制し、また、条件回避率(avoidance rate)の低下を改善した<sup>35,36)</sup>。ニモジピンがカルシウムの細胞内流入を抑制することによって神経細胞障害を軽減した可能性を示唆する。ただし、虚血侵襲が強い場合、細胞内カルシウムの流入には受容体依存性のカルシウムチャンネルが関与し、電位依存性カルシウムチャンネルのLタイプにのみ作用するジヒドロピリジン誘導体の有効性は疑問視される<sup>15)</sup>。

表4に臨床で試みられているカルシウム拮抗薬の投与法を示した。心停止、脳梗塞に対してはその効果が確定的でないが、クモ膜下出血後の脳血管攣縮には有効である。ただし、ニモジピンは現

表4 脳蘇生におけるカルシウム拮抗薬の処方例

病 態	薬 物	投与量・投与方法	投与期間
クモ膜下出血	ニモジピン	0.7 mg/kg (初回, 経口) +0.35 mg/kg (経口), 4時間毎	21日
		ニモジピン	60 mg (経口), 4時間毎
	ニモジピン	90 mg (経口), 4時間毎	21日
	ニカルジピン	1.5~9 mg/日 (持続静注)	4~26日
		60~180 mg/日 (経口)	5~30日
脳梗塞	ニモジピン	40 mg (経口または経胃管), 8時間毎	28日
	ニモジピン	30 mg (経口または経胃管), 6時間毎	28日
心停止	ニモジピン	0.125~0.5 $\mu$ g/kg/分 (次第に増量)	24時間
		または 0.5 $\mu$ g/kg/分	24時間
		10 $\mu$ g/kg (1分間で) +0.5 $\mu$ g/kg/分	24時間
	ニモジピン	0.25 $\mu$ g/kg/分, 1時間+0.5 $\mu$ g/kg/分	9時間

在日本で使用できない。

②興奮性アミノ酸拮抗薬：NMDA 受容体拮抗薬のうち、血液脳関門を通過する dizocilpine (MK-801) は、局所脳虚血に有効とする報告があるが<sup>37)</sup>、完全全脳虚血に対する有効性は明らかでない<sup>38)</sup>。

### ③ 交感神経作動薬、遮断薬

脳虚血時、特に全身の虚血を伴うと、交感神経系が興奮することが知られているが、脳蘇生に、交感神経系をさらに刺激するのがよいのか、抑制するのがよいのか意見が分かれている。神経節遮断薬のヘキサメソニウムで予後が改善するとの報告<sup>39)</sup>がある一方、ノルアドレナリン、またはアドレナリン、あるいは  $\alpha_2$  受容体拮抗薬 (ノルアドレナリン作動性神経の活動を亢進させる) 投与で障害が軽減されるとの報告<sup>40-42)</sup>がある。臨床応用までには基礎的研究の蓄積が必要である。

④アシドーシス改善：過換気、トリスバッファー (THAM) は脳細胞外液の pH を上昇させ、アシドーシスが引き金となって起こる障害を抑制することが期待される。再循環後の脳局所は不完全虚血に相当する部位が多く存在し、虚血侵襲後の血糖値の制御の意義が考えられる。虚血後のインスリン投与は極端な低血糖を引き起こさない限り有効とする報告が多い<sup>43,44)</sup>。われわれのラットでの検討では、ピルビン酸脱水素酵素を活性化さ

せ、脳の乳酸レベルの上昇を抑制する作用をもつ二塩化酢酸を脳虚血10分後に投与すると、虚血後24時間の生存率が非治療群に比べ有意に高くなった<sup>45)</sup>。

⑤フリーラジカル産生抑制あるいは清掃：スーパーオキシドジスムターゼ、鉄キレート剤 (deferoxamine)、キサンチンオキシダーゼ抑制薬、ラザロイドなどが期待されるが、基礎的実験の結果も未だ十分とはいえず、今後の検討が必要である。

白血球凝集は微小循環障害の一要因と考えられ、白血球凝集に関係するグリコプロテイン複合体に対するモノクロナル抗体の有効性が期待される<sup>46)</sup>。

⑥脳代謝抑制薬：バルビツレートの局所脳虚血に対する有効性は確立している。脳代謝抑制が主な機序で、血流再分配作用の関与も考えられる。全脳虚血には無効とされるが、代謝の異常亢進あるいは痙攣を抑える目的では意義がある。脳外傷に対するルチンの使用は疑問である。その他、麻酔作用はないがバルビツレートと類似の保護作用をもつとして注目されているものにニゾフェノンがある<sup>47)</sup>。現在クモ膜下出血後の脳血管攣縮による虚血症状に適応が限定されているが、頭部外傷にも有効と考えられている。

### ⑦ 低体温

最近の報告で虚血時の脳温低下が脳障害を軽減し<sup>48,49)</sup>、また、脳保護効果を有するとされる薬物

の効果が、脳温を低下させるためではないかというデータ<sup>50)</sup>もだされている。脳温低下により神経伝達物質（ドパミン、グルタミン酸）の放出が抑制されるという報告もある<sup>51)</sup>。われわれはラットの10分間の前脳虚血モデルで、虚血中に脳温を注意して管理しないと2°C程度低下することを利用して、脳温を37°Cに維持した群と、放置した群（約35°C）で行動、および脳内カルシウム蓄積（<sup>45</sup>Ca autoradiography）について検討した<sup>49)</sup>。脳温低下（35°C）を放置したラットでは虚血後の移所行動亢進はみられず、海馬CA1におけるカルシウム蓄積は対照群と差がなかったが、脳温を37°Cに維持したラットでは虚血後移所行動の亢進がみられ、海馬のCA1のカルシウム蓄積が著明であった（図2）。脳温を37°Cに維持し、再循環5分後にペントバルビタール（30 mg/kg）を投与した群では、移所行動亢進が有意に抑制され、また、海馬CA1のカルシウム蓄積が軽減された（図2）。すなわち、虚血中の2°Cの脳温低下が脳内カルシウムホメオスタシスの改善と脳機能障害の軽減をもたらすことを示す。また、ペントバルビタールの保護効果は、脳温低下作用によるものではなく、おそらく、虚血後の神経細胞の興奮を抑制し、細胞内カルシウム蓄積を抑制することによる可能性が考えられる。

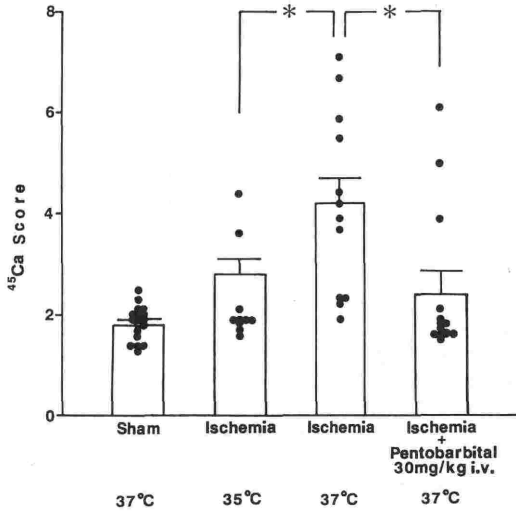


図2 前脳虚血後の海馬CA1のカルシウム蓄積<sup>49)</sup>  
<sup>45</sup>Ca オートラジオグラムで、脳梁の optical density (OD) を1として、それに対する海馬CA1のODの比率を<sup>45</sup>Ca scoreとして示す。  
<sup>45</sup>Ca scoreは37°C虚血群に比べ35°C虚血群、37°C虚血+ペントバルビタール治療群で有意に低値を示し(p<0.05)、脳温低下、および、ペントバルビタールのカルシウムホメオスタシス改善効果が示唆される。

表5 脳指向型集中治療

初期治療

- 呼吸：気道確保（気管内挿管）、人工呼吸（F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 1.0から始める）
- 循環：血圧制御（脳灌流圧維持；心停止蘇生後初期は高めに；平均動脈圧 120-140 mmHg）  
 低血圧……輸液，輸血，エピネフリン，ドパミン  
 高血圧……トリメタファン，β-遮断薬

継続治療

- 呼吸：PaO<sub>2</sub> 100-150 mmHg（F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>，PEEP 調節），PEEP 時頭部 10-20度挙上  
 PaCO<sub>2</sub> 25-30 mmHg（頭蓋内圧亢進時），40 mmHg（頭蓋内圧亢進がないとき）  
 胸部X線，気道内圧，加湿チェック，肺理学療法（清潔操作，適度の鎮静，筋弛緩）
- 循環：脳灌流圧維持；平均動脈圧 100-120 mmHg（心肺蘇生後），60-100 mmHg（脳外傷）  
 中心静脈圧 5-10 cmH<sub>2</sub>O，尿量 1 ml/kg/時，ヘマトクリット33-35%
- 頭蓋内圧：<15 mmHg（過換気，利尿薬，バルビツレート，ステロイド？）
- 体位：頭部挙上（10-20度），頸部の回転，屈曲，過伸展を避ける
- 代謝：体温35-37度（高熱には冷却，解熱薬），シパリング（酸素消費量増加）に注意  
 血糖 100-200 mg/dl（高血糖にはインスリン），アシドーシスは正  
 血漿浸透圧 280-320 mOsm/L
- 栄養：経胃管栄養（肺内逆流注意），経静脈栄養（感染注意），消化管出血注意，水分出納チェック
- 痙攣：抗痙攣薬（バルビツレート，フェニトイン，ジアゼパム）
- 感染：褥創予防（エアーマット，スポンジ，体位変換），敗血症予防・治療
- 血液浄化：中毒物質除去



⑧ その他：蛋白合成、遺伝子発現調節などの障害がおこることからプロテインキナーゼCの活性抑制剤による神経細胞壊死の軽減が試みられ、実験的には効果が報告されている。

### 3) 全身管理

心停止蘇生後の脳障害は postresuscitation disease と呼ばれる多臓器障害の状態であり、全身管理は不可欠である。この際脳の機能回復のために最適な全身状態を維持することが重要である。臨床では特異的に脳障害を軽減させる薬物はまだない。基礎研究で効果があるといわれても、臨床応用に至るまでのギャップは大きい。われわれが臨床で行うものは脳を常に念頭にいた全身管理であろう(表5)。

### おわりに

脳虚血後の機能回復を妨げる要因として、一次的なエネルギー障害以外にも、循環再開後の二次的な循環・代謝性因子の関与が明らかにされ、それらの二次的要因に対する治療法が脳蘇生で注目される。心肺(脳)蘇生に関しては、閉胸式心マッサージの血液駆出の機序として胸郭ポンプ機序が提唱され、それに基づいた新しい心肺蘇生法が考案されてきている。緊急人工心肺の試みも注目される。現実の臨床の場ではやはり今もって目を見張るような脳蘇生法は存在せず、基礎研究との間に大きなギャップが存在することは否めないが、心肺蘇生法の改善と、病態発現機序に基づいた治療及び全身管理が今後の脳蘇生法として期待される。脳死はあらゆる蘇生法を試み、それが不成功に終わったときに行き着く状態である。今日では医学的な問題よりも社会的問題が浮き彫りにされている。医学的には脳障害患者の蘇生術をどの時点で中止するか、臓器提供者となりうるかどうか、もしそうであればどのように臓器を保護すればよいかなどが課題として残される。

### 文 献

- 1) Siesjö, B. K.: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit. Care Med.* 16:954-963, 1988.
- 2) Pulsinelli, W. A., Brierly, J. B., Plum, F.: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.* 11:491-498, 1982.
- 3) Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 239:57-69, 1982.
- 4) Nagasawa, H., Kogure, K.: Exo-focal postischemic neuronal death in the rat brain. *Brain Res.* 524:196-202, 1990.
- 5) Nakano, S., Kogure, K., Fujikura, H.: Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain. *Neuroscience* 38:115-124, 1990.
- 6) Grogard, B., Schurer, L., Gerdin, B., et al.: Delayed hypoperfusion after incomplete forebrain ischemia in the rat. The role of polymorphonuclear leukocytes. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:500-505, 1989.
- 7) Hossmann, K.-A., Kleihues, P.: Reversibility of ischemic brain damage. *Arch. Neurol.* 29:375-384, 1973.
- 8) Sakabe, T.: Calcium entry blockers in cerebral resuscitation. *Magnesium* 8:238-252, 1989.
- 9) Deshpande, J. K., Siesjö, B. K., Wieloch, T.: Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7:89-95, 1987.
- 10) Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., et al.: Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 43:136-137, 1984.
- 11) Suzuki, R., Yamaguchi, T., Li, C.-L. et al.: The effects of 5-minute ischemia in mongolian gerbils.: II. Changes of spontaneous neuronal activity in cerebral cortex and CA1 sector of hippocampus. *Acta Neuropath. (Berl)* 60:217-222, 1983.
- 12) Swan, J. H., Meldrum, B. S.: Protection by NMDA antagonists against selective cell loss following transient ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:343-351, 1990.
- 13) Benveniste, H., Jørgensen, M. B., Sandberg, M., et al.: Ischemic damage in hippocampal CA1 is dependent on glutamate release and intact innervation from CA3. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:629-639, 1989.
- 14) Sugiyama, H., Ito, I., Watanabe, M.: Glutamate receptor subtypes may be classified into two major categories: A study on xenopus oocytes injected with rat brain mRNA. *Neuron* 3:129-132, 1989.
- 15) Siesjö, B. K., Bengtsson, F.: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:127-140, 1989.
- 16) Bodsch, W., Barbier, A., Oehmichen, M., et al.: Recovery of monkey brain after prolonged ischemia: II. Protein synthesis and morphological alterations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6:22-33, 1986.
- 17) Paschen, W., Xie, Y., Rohn, G., et al.: Protein and polyamine metabolism in reversible cerebral ischemia of gerbils. *In Advances in Brain Resuscitation*, Edited by Takeshita, H., Siesjö,



- B. K., Miller, J. D., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 99-114, 1991.
- 18) Jørgensen, M. B., Deckert, J., Wright, D. C., et al.: Delayed c-fos proto-oncogene expression in the rat hippocampus induced by transient global cerebral ischemia: an in situ hybridization study. *Brain Res.* 484:393-398, 1989.
  - 19) Rehnrona, S., Hauge, H. N., Siesjö, B. K.: Enhancement of iron-catalyzed free radical formation by acidosis in brain homogenates: Difference in effect by lactic acidosis and CO<sub>2</sub>. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:65-70, 1989.
  - 20) Longstreth, W. T., Diehr, P., Cobb, L. A., et al.: Neurologic outcome and blood glucose levels during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Neurology* 36:1186~1191, 1986.
  - 21) Schleien, C. L., Berkowitz, I. D., Trastman, R., et al.: Controversial issues on cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 71:133-149, 1989.
  - 22) Safar, P.: Resuscitation from clinical death: Pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit. Care Med.* 16:923-941, 1988.
  - 23) Wood, J. H., Kee, D. B. Jr.: Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke* 16:765-772, 1985.
  - 24) Peerless, S. J., Ishikawa, R., Hunter, I. G., et al.: Protective effect of fluosol-DA in acute cerebral ischemia. *Stroke* 12:558-563, 1981.
  - 25) Stullken, E. H., Sokoll, M. D.: The effects of heparin on recovery from ischemic brain injuries in cats. *Anesth. Analg.* 55:683-687, 1976.
  - 26) Hashimoto, H., Kondo, M., Takeda, Y., et al.: Effects of heparin-urokinase, diazepam, or nimodipine on brain damage induced by complete global brain ischemia. *In Advances in Brain Resuscitation*, Edited by Takeshita, H., Siesjö, B. K., Miller, J. D., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 173-182, 1991.
  - 27) 吉峰俊樹, 加藤天美, 中島 伸, ほか: 脳虚血による微小循環障害と細胞障害の発生. *日本救急医学会雑誌* 2: 233-234, 1991.
  - 28) Sakabe, T., Tateishi, A., Miyauchi, Y., et al.: Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 13:256-259, 1987.
  - 29) Jan, M., Buchheit, F., Tremoulet, M.: Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 23:154-157, 1988.
  - 30) Petruk, K. C., West, M., Mohr, G., et al.: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: Results of a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *J. Neurosurg.* 68: 505-1988.
  - 31) Steen, P. A., Newberg, L. A., Milde, J. M., et al.: Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete ischemia in the dog. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:38-43, 1983.
  - 32) Steen, P. A., Gisvold, S. E., Milde, J. M., et al.: Nimodipine improves outcomes when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 62:406-414, 1985.
  - 33) Sakabe T., Nagai I., Ishikawa T., et al.: Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6:684-690, 1986.
  - 34) 前川剛志, 武下 浩, 坂部武史, ほか: 蘇生時の脳波と脳循環・代謝. *臨床脳波* 27: 703-709, 1985.
  - 35) 石川敏三, 中山英人, 立石彰男, ほか: Nimodipine の脳虚血後行動・記憶およびアセチルコリン, グルタミン酸受容体結合に及ぼす効果. *Brain Hypoxia* 4, pp. 91-98, 1990.
  - 36) 石川敏三, 久保雅己, 前川剛志, ほか: 一過性脳虚血後の行動・記憶異常及び局所脳 Ca 濃度に及ぼす薬物の効果. *脳循環代謝* 2: 72, 1990.
  - 37) Park, C. K., Nehls, D. G., Graham, D. J., et al.: Focal cerebral ischemia in the cat: treatment with the glutamate antagonist MK-801 after induction of ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8: 757-762, 1988.
  - 38) Lanier, W. L., Perkins, W. J., Karlsson, B. R., et al.: The effects of dizocilpine maleate (MK-801), an antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor, on neurologic recovery and histopathology following complete cerebral ischemia in primates. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:252-261, 1990.
  - 39) Werner, C., Hoffman, W. E., Thomas, C., et al.: Ganglionic blockade improves neurologic outcomes from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology* 73:923-929, 1990.
  - 40) Koide, T., Wieloch, T. W., Siesjö, B. K.: Circulating catecholamines modulate ischemic brain damage. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 6:559-565, 1986.
  - 41) Gustafson, I., Miyauchi, Y., Wieloch, T. W.: Postischemic administration of idazoxan, an  $\alpha$ -2 adrenergic receptor antagonist, decrease neuronal damage in the rat brain. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 9:171-174, 1989.
  - 42) Gustafson, I., Westerberg, E., Wieloch, T.: Protection against ischemia-induced neuronal damage by the  $\alpha_2$ -adrenoreceptor antagonist idazoxan: Inflation of time of administration and possible mechanisms of action. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:885-894, 1990.
  - 43) Voll, C. L., Auer, R. N.: The effect of postischemic blood glucose levels on ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol.* 24: 638-646, 1988.
  - 44) Voll, C. L., Whishaw, I. Q., Auer, R. N.: Postischemic insulin reduces spatial learning deficit following transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 20:646-651, 1989.
  - 45) Ishikawa, T., Ueda, T., Sakabe, T., et al.: Effects of dichloroacetate on survival rate, brain ATP, lactate and water content following cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *In Advances in Brain Resuscitation*, Edited

- by Takeshita, H., Siesjö, B. K., Miller, J. D., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 165-171, 1991.
- 46) Arfors, K.-E., Lundberg, C., Lindbom, L., et al.: A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo. *Blood* 69:338-340, 1987.
- 47) Manaka, S., Kirino, T., Sasaki, M.: Cerebral protection with barbiturate, nifedipine, and steroids. *In Advances in Brain Resuscitation*, Edited by Takeshita, H., Siesjö, B. K., Miller, J. D., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 183-193, 1991.
- 48) Minamisawa, H., Nordström, C.-H., Smith, M.-L., et al.: The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:365-374, 1990.
- 49) 久保雅己, 石川敏三, 井上祐介, ほか: 一過性脳虚血後の  $^{45}\text{Ca}$  蓄積及び行動異常に及ぼす虚血時脳温の影響. *脳循環代謝* 2:88, 1990.
- 50) Buchan, A. M., Pulsinelli, W. A.: N-methyl-D-aspartate excitotoxicity: Is it important in ischemic neuronal injury? *In Advances in Brain Resuscitation*, Edited by Takeshita, H., Siesjö, B. K., Miller, J. D., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 59-75, 1991.
- 51) Busto, R., Globus, M. Y.-T., Dietrich, W. D., et al.: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910, 1989.