

## 脳の低温療法：全身循環と脳温調節の集中治療

林 成之\*

### 要 旨

脳損傷の予後は脳浮腫を中心とする頭蓋内圧亢進と脳虚血などの二次的病態によって決まるとされてきた。しかし、コンピュータを駆使した real time の病態解析法によって、脳温が脳浮腫増悪以前に38～43.8℃まで上昇する脳内熱貯溜現象と言う新たな病態や脳虚血にかかわらず脳代謝が亢進するなど、これまでの脳浮腫や頭蓋内圧を中心とする管理法では全く治療にならない病態がとらえられた。その対策として、脳の温度を低温（32～33℃）に集中管理する治療法を開発し、これまで救命や機能回復がほとんど困難とされていた GCS 3～4 の重症患者でも知的日常生活や社会復帰が65%も可能となった。この大きな進歩をもたらした理由として体循環と脳温の変動機構の解明によって脳温が確実にコントロールできるようになったこと、フリーラジカルの発生を抑える管理技術が解明されたことが大きく、本論文ではその具体的な治療法について解説を行った。

### はじめに

脳損傷の治療は、これまで二次的に発生する脳虚血に伴う脳浮腫や頭蓋内圧亢進症によってその予後が決まるとされ、頭蓋内圧や内頸静脈洞酸素飽和度 (SjO<sub>2</sub>) の連続モニターの情報をもとに管理が行われてきた。脳は全身循環からみると体の中の一臓器であり、全身の循環酸素代謝のバランスが確保されて、はじめて脳内の病態が安定すると言う基本から免れることは出来ない。コンピュータを駆使した集中治療学の進歩により従来の脳浮腫や頭蓋内圧亢進症に対する治療法では、全

く治療にならない脳内熱貯溜現象（脳温43℃まで上昇する）や脳虚血にもかかわらず組織酸素代謝が亢進する新たな病態がとらえられ<sup>1)2)3)</sup>、脳損傷患者の治療法も脳温の集中管理を中心に大きく前進した<sup>1)4)5)6)</sup>。本論文では、全身循環と脳内の温度調節機構（cerebral thermal regulation mechanism）と脳の低温療法を中心とした新しい集中治療法について紹介する。

### 脳循環代謝の特異性と治療上の問題点

脳血管系は、消化器系の有孔血管と異なって無孔血管系に属するため脂溶性の酸素や炭酸ガスを除いて、水溶性では分子量の小さいグリコースと代謝を介する必須アミノ酸しか血管から脳内に移行させない。このため、脳は神経細胞膜の機能維持を図るためグルコースと酸素によってミトコンドリアで ATP を生産し、膜のイオンチャンネルを安定化させ細胞内のホメオスタシスを保っている。脳にはグリコーゲンを貯蔵する機能が低い。そのため、酸素やグルコースが欠乏するとたちどころに ATP 欠乏から細胞膜の機能障害をおこして死滅する。その危険値は、PaO<sub>2</sub><40mmHg、脳血流量<17ml/100g/min、血糖値<45g/dl で意識障害が出現するとされているが、神経細胞の耐性獲得によってその閾値は必ずしも一定していない。喘息発作を繰り返している患者では低酸素に脳がなれ、PaO<sub>2</sub><40mmHg でもあまり重大な後遺症を残さなかったり、感染症やショック後の脳では血流低下にもかかわらず、組織酸素代謝が亢進する（misery perfusion）時期もあって<sup>2)7)</sup>、PaO<sub>2</sub>、血圧、血糖値が正常値であっても脳の病態が悪化するなど、治療に際して頭蓋内圧のみならず real-time に脳循環と代謝変動をベットサイドで同時にとらえる必要が出てきた。

\*日本大学板橋病院救命救急センター

これまで、脳血管拡張による血流障害の改善を図っても病巣部以外の正常部血管がより反応するため病巣部がかえって虚血となる steal 現象が知られており<sup>8)</sup>、血管反応性を利用した血流の改善法ではあまり臨床的効果が期待し難いとされている。

**全身循環と脳温の調節機構**

脳の温度はこれまで脳血流量によって影響を受けるが、どの様な調節機構で変動しているかは正確に解明されていなかった。著者らは最近、脳組織温度の変動は、(1)全身の体温(核温)、(2)その熱エネルギーを脳に運ぶ脳還流圧、それに(3)脳組織代謝のバランスによって脳組織温度のレベルがきまる。このため正常脳温は体の中で最も高く核温より平均0.15±0.082℃高い値をしめす。これらの脳温は、最終因子として(4)脳血流によって washout され、ラジエータ作用によって常に一定以上温度が上昇しないという脳血流の脳温調節機構をとらえた<sup>3)6)</sup>。つまり、脳血流は脳温の影響因子として脳に熱エネルギーを運ぶ作用と局所の熱エネルギーを washout する作用の二面性を持っている。脳血流量が低下すると脳温は低くなる。

(図1)。しかし、いったん再還流して脳温が上昇期に入ってから血圧が低下すると、脳内熱エネルギーの washout が不十分となり脳の熱貯溜(cerebral thermo-pooling)現象を引き起こし、38~43℃まで上昇する<sup>2)3)</sup>。この post-reperfusion 後の脳内 thermo-dysregulation は、心肺機能停止蘇生後の再還流時やショック病態を伴う重症頭部外傷患者に良く見られ、その発生条件は幅があって平均血圧で60-70mmHg、収縮期血圧で80-90mmHg以下である(図2)。これらの病態は神経細胞膜や血管内皮細胞の蛋白変性、自動調節機能障害、急性脳腫脹や脳浮腫、あるいは、フリーラジカル発生を誘発する大きな促進因子となり得る。

ここで、頭部外傷後の二次的脳損傷は脳卒中などの病態と重なるため平均的な病態形成とその経時的变化を図3にまとめて示す。

**治療目的**

脳が損傷を受けると、ある time window を示しながら病態が進行していく特徴がある。従ってその治療も病態形成の時間的変化をモニターしながら real time に行う必要がある。その治療目標と

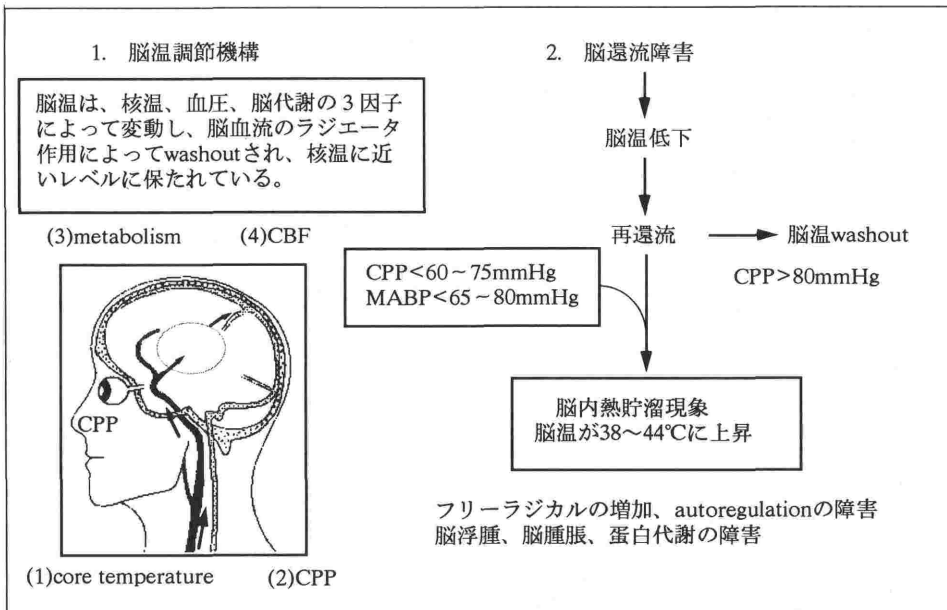


図1 脳温調節調節とその障害機構

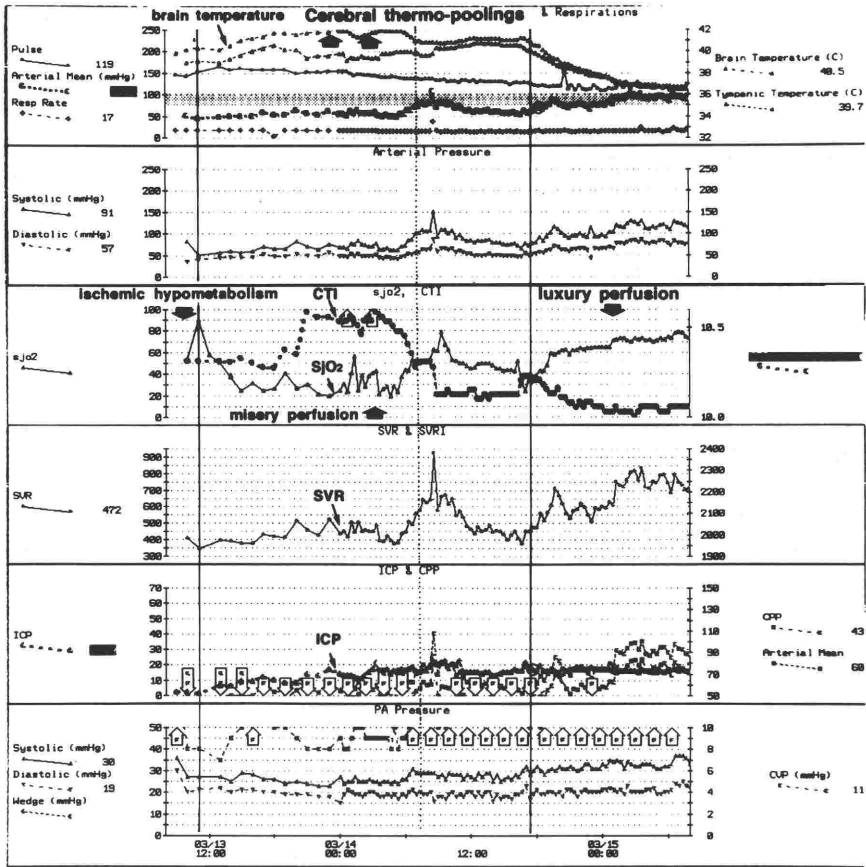


図2 肺挫傷と脳挫傷を伴う重症外傷患者(GCS4)でショック状態で搬送されてきた。初期治療で一過性に血圧が95mmHgまで上昇したが、その後血圧が再度低下したため reperfusion 後の脳温上昇(脳内熱貯溜現象)が発生した。平均血圧で60-70mmHg, 収縮期血圧で80-90mmHgを越える毎に脳温が washout され低下し、脳温を正常にもどせたのは翌日であった。

The secondary brain damage after severe brain injury

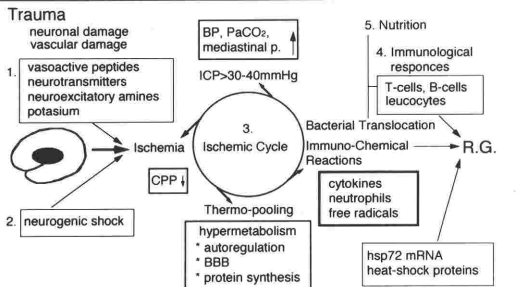


図3 重症頭部外傷患者の二次的脳内病態形成の time window とその様式。

なる病態のポイントをまとめてみると、まず損傷時には(1)脳損傷の発生と共に脳組織・血管の破壊に伴い、神経細胞のシナプス障害から血管作動性物質(カテコールアミン、セロトニン、コリン作動性物質、内因性オピオド、興奮性アミノ酸、Kイオンなど)が放出され、時にはシナプス麻痺を伴う神経原性ショックまで伴って二次的な脳虚血が進行する場合や、(2)興奮性アミノ酸であるグルタメートの放出で神経シナプスの過剰興奮による細胞内Caの増加から遅発性神経細胞死性を起こすことが動物実験研究で報告されている<sup>9)</sup>。(3)実際の患者では、脳損傷時に一過性の神経原性ショックで脳虚血となった後、治療によりいったん回復した血圧が再度低下し脳の熱エネルギーを洗い

流す (washout) ことが出来なくなり脳温の上昇 (脳内熱貯溜現象) と共に<sup>1)6)</sup>(4)脳虚血にかかわらず脳酸素代謝が相対的に亢進するいわゆる misery perfusion の新たな病態が発生する<sup>6)</sup>。これらの病態は一般に脳浮腫発生に先行することからこれまでの脳浮腫を中心とする治療では充分とは言えず、特に、急性硬膜下血腫の術後において頭蓋内圧亢進を恐れるあまり早期から頭位挙上や脱水療法の予防的治療は、misery perfusion の脳虚血病態を増悪させるため、むしろ危険な治療法となっていることが多いので注意を要する。(5)損傷後8~12時間経過するとNa-Caイオンチャンネルの機能破壊から基底核部を中心に細胞内浮腫<sup>10)</sup>、(6)24時間経過するとNa-Kイオンチャンネルの障害による細胞内浮腫やフリーラジカルの増加による血管透過性亢進を伴う細胞外浮腫によって頭蓋内圧亢進の病態が進行する<sup>11)</sup>。この間脳内thromboplastinの血管内放出により凝固能の亢進、凝固因子の消耗<sup>12)13)</sup>、それに線容系活性の亢進と消耗が進行する。

## 脳の低温療法

### 脳低温療法の作用機序

低体温療法は、かつて脳の組織酸素要求量を押し下げ低酸素状態となっても脳の機能障害を免れる目的で盛んに行われた時代があった<sup>14)</sup>。ここで紹介する脳温を32~33℃に管理する脳の低温集中治療は従来の低体温療法と全く異なり、その作用機序も1)脳内熱貯溜の防止、2)脳内興奮性神経伝達物質放出の抑制による細胞内Caの増加防止(興奮性アミノ酸=グルタミン酸放出の抑制)、3)シナプス機能抑制による遅発性神経細胞死の防止、4)脳内毛細血管内圧低下による脳浮腫と頭蓋内圧亢進の防止、5)脳内酸素消費量の低下により虚血状態に対する抵抗力増大、6)体血圧と全身酸素代謝の安定化、7)消化器系粘膜アシドーシスの改善、8)フリーラジカル活性の抑制などによって、二次的神経細胞死を抑える治療である<sup>1)6)11)</sup>。

これまで mild hypothermia として生体防御反応がより軽い34℃前後で体温を管理する治療法も報告されているが<sup>15)</sup>、シナプスの興奮やフリーラジカル反応までは押える事ができない<sup>1)6)11)</sup>。脳の低温療法を確実に成功させるためには脳温の

調節機構を良く理解したうえで、脳温を常に一定に保つ管理技術<sup>5)16)</sup>と生体に加わる低体温侵襲をどのように麻酔療法で防止するかにかかっている。

### 脳温管理法

1) 脳温管理温度：32-33℃

2) 期間：2~7日間を基本とし、脳損傷の重症度と全身状態をみながらトレンド脳波が $\delta$ から $\theta$ 波が出現する時を復温開始時期としている。GCS<4では3~5週間と長期にわたって脳温を36℃以下に管理する必要がある。

3) 管理技術：患者は全て全身麻酔下で調節呼吸とし、水冷式3コンパートメントブランケットを用いて全身の温度を下げながら脳組織温度を32-33℃に管理する。体重が重い人は熱エネルギーの伝達能が遅いため核温と脳温は比例して変動せず脳温が2℃近くもドリフトするので、水流の多い冷却ブランケットを用いる<sup>16)</sup>。冷却中の脳温を一定に保つ手法として、冷却乾燥タオルで全身をくるんだ後、上下にサンドイッチ状に冷却ブランケットで体を冷やし、さらに厚手のタオルでブランケット毎体を包み温度が室内の方に逃げない様にする(図4)。それでも脳温が一定に出来ない場合は室温を18℃前後に下げる個室管理を行い脳温を32~33℃に調節している。

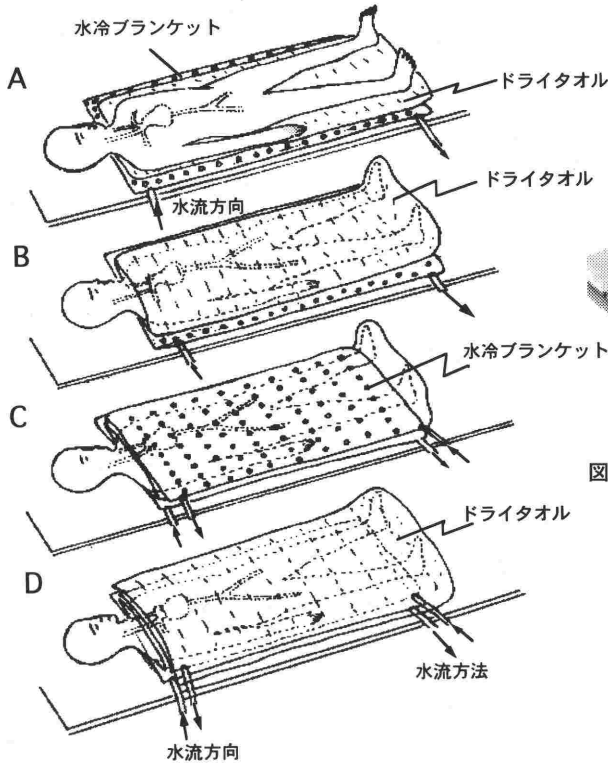
### 麻酔療法

脳虚血後の神経細胞の膨化はATPを介するNa-Kチャンネル、およびGABAを介するCa-Naチャンネルの調節障害によって発生する。このうちCa-Naチャンネルは心停止に伴う血行再開後の基底核部に特異的な変化をもたらすため<sup>10)</sup>、その予防的治療を含めてGABA agonistであるミダゾラム(ドルミカム)の持続点滴麻酔法を併用する。その間、心臓の冠血流量を増やす必要がある場合は塩酸モルヒネ、血圧の変動が調節出来ない場合はバルビタール療法等を併用する工夫を行う。

### 脳の低温療法とチェックポイント

1) 頭蓋内圧：この間、頭蓋内圧の管理は常に20mmHg以下に保持し、マンニトールと低脳温療法でも頭蓋内圧を20mmHg以下に管理出来ない場合はバルビツレート療法を併用する<sup>4)</sup>。

2) 血圧とSvO<sub>2</sub>の管理：脳血管の自動調節機



体温を低下させ冷却した血液で脳温を下げる全体図

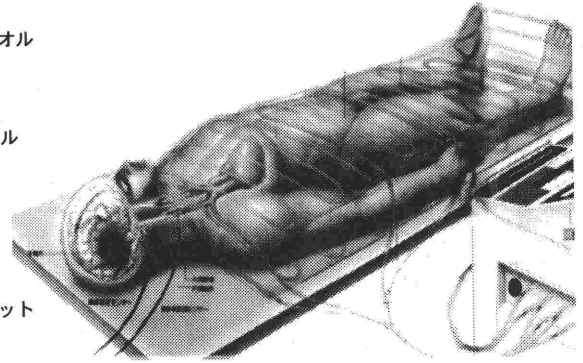


図4 脳温を低下させるための体温冷却管理技術

- A. 水冷ブランケットの上にタオルを巻きその上に患者を寝かせる。
- B. 患者の上から乾燥冷却タオルを体を包むようにカバーする。
- C. 水冷ブランケットを上からかけ前後にサンドイッチ状にあて体を冷やす。
- D. ブランケットと体を共にドライタオルで包み、体温と室温の温度交流を遮断する。水温を24~26℃、膀胱温31~32℃に管理することで脳温を32~33℃に管理できる。ベットサイド環境によって脳温が正確に管理出来ない場合は室温を18℃に調節すると脳温管理が容易となる。

構が障害されているため、血圧が急に上昇すると急性脳腫脹をきたす危険性が生じる。しかし、脳還流圧が70mmHg以下になると脳内熱エネルギーの washout が不十分となるため、脳低温療法中と言えども血圧は平均血圧 > 70~80mmHg に管理する。その管理目安は SvO<sub>2</sub> で 70~80%、O<sub>2</sub>ER で 25~18% とする。昇圧剤投与で管理出来ない場合は、四肢に弾性ストッキングや包帯で末梢血管抵抗を機械的に高めながら血圧と心拍出量を管理する手法を使う。

3) 低脳温療法に対する生体反応：低体温に伴う生体反応には一次反応とそれに続く二次反応がある。ここでは集中管理上問題となるポイントを述べる。(1)血小板減少：第2病日まで10万/mm<sup>3</sup>以下になると出血傾向が出現するため血小板輸血を行う。しかし、復温時は肝臓にトラップされていた血小板が血中に遊離してくるため<sup>13)</sup>血小板輸血の目安は5~10万/mm<sup>3</sup>に設定する。(2)血清カリウムの減少：2mEq/dl台になるとVFから心停止を起こす危険性が高まるため24時間持続点

滴の補給を行い補正する。(3)シバリングの管理：体温が34℃前後に低下すると生体は熱エネルギーを産生してそれ以上の体温低下を防止する生体防御が始まる。その際エネルギー代謝の亢進と同時に脳組織温度が非常に不安定状態となり損傷をもった脳組織にとっても極めて危険な状態となる。この場合、musculax (vecuronium bromide, 4mg) を塩酸モルヒネ (10~20mg) と同時に投与して生体防御反応が消失させ32~33℃まで脳組織温度を下げる。脳組織温度が32~33℃の状態になると vital signs も安定状態となる<sup>1)5)6)</sup>。

4) Rewarming の管理

低脳温療法中最も難しいのは rewarming 時の管理で、低温から正常体温に戻る際生体防御活動が再度始まり侵襲反応が生じるため、フリーラジカルの増加、血液凝固線容系のアンバランス、急性脳腫脹などの合併症を起こし易く<sup>1)</sup>。生体防御免疫細胞の機能も充分回復していないため感染症を起こしやすくなる (図5)。

1) 復温時間、核温が37℃に戻るまで麻酔療法を

しっかりと行う。生体反応を緩やかにするためゆっくりと体温を戻すことを基本とし、少なくとも0.5℃を戻すのに5時間以上かけてゆっくりと体温をもとに戻す方が安全である<sup>16)</sup>。2) 頭蓋内圧管理と自発呼吸、rewarming中の頭蓋内圧上昇は低温療法中脳血管の自動調節機構が障害されているため、血圧の急上昇、PaCO<sub>2</sub>の上昇で容易に急性脳腫脹を来す。Rewarming中の頭蓋内圧が25~30mmHgを越え高張利尿剤の投与で管理出来ない場合は、再度頭蓋内圧管理が出来るレベルまで脳温を低下させる治療を4~5日行う。

その後再度ゆっくりとrewarmingを行う。復温時には頭蓋内圧のモニターが重要となるのは、この時期に自発呼吸を再開させるためPaCO<sub>2</sub>を40mmHg以上に管理し、呼吸中枢の細胞機能を高める必要が生じてくるためである。呼吸中枢神経細胞の炭酸ガスに対する感受性をダイアモックスで高め自発呼吸の再開を図る。

3) フリーラジカルと感染予防;復温時におけるラジカルの上昇は生体免疫防御系の障害を誘発するため難治性の肺炎を起こし易くなる。その誘導因子として血液凝固線容系が低体温によってDICと同様の变化を起こすことが考えられる。その対策として、酸化窒素誘発のフリーラジカル発生とNO<sub>2</sub>、OH-ラジカルの排泄を高めるためヘモグロビン値を>12g/dlに管理し、さらに腸内細菌の発生を防止するため低体温療法開始と同時に胃および腸内の洗浄を行う。生体防御作用として働くT-cell, B-cellのエネルギー源となるグルタミン酸の欠乏は骨格筋の電気刺激で体内合成を高める治療法を工夫している(図6)。

治療成績と評価

これまで、GCS<4の急性硬膜下血腫とdiffuse brain injuryを伴う重症頭部外傷患者20例と心停止後血圧が>90mmHg以上保てた全脳虚血患者10例に本治療法を行ってきた。全例、両側瞳孔散大、対光反射消失状態となっておりこれまでの治療法では機能的回復がほとんど期待出来ない症例である。3ヶ月後の治療成果をみると、外傷群では救命し得なかったのはGCS3の6例(30%)で、救命し得た残り14名(70%)の患者は管理技術が完成されていない時期の1例を除いて日常会話思考に支障無く生活が出来るgood recovery

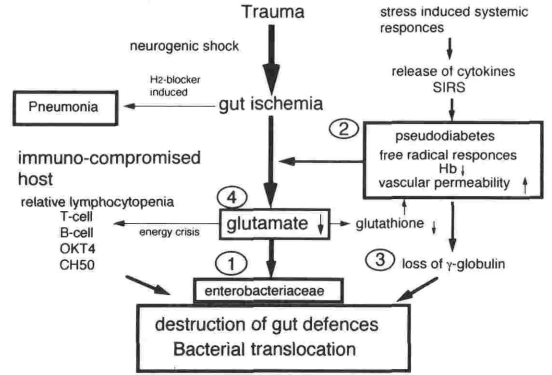


図5 重症外傷の生体侵襲が加わった際に発生する生体反応と消化器系の変化を中心とする細菌感染の発生様式。

The interorgan exchange of glutamine, alanine, and ammonia

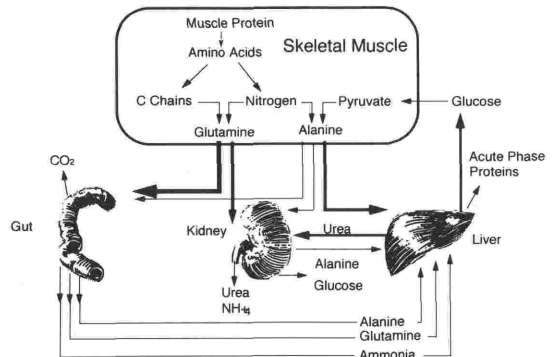


図6 生体防御系として活躍するT-cells, B-cellのエネルギー源、グルタミンを筋肉の電気刺激により体内合成させる。図はその代謝様式を示している。

表1 脳の低温療法による両側瞳孔散大例の急性硬膜下血腫と心停止後全脳虚血患者の治療成績 (GCS:3&4)

1. 急性硬膜下血腫例	著者	年	例数	予後 (%)		
				GR/MD	SD/VS	D
	Becker et al.	1977	23	5 (22%)	3 (13%)	15 (65%)
	Bricolo et al.	1980	59	-	-	45 (76%)
	Seeling et al.	1981	37	-	-	28 (76%)
	Hayashi et al.	1994	20	13/1 (65%)	-	6 (60%)
2. 心停止後全脳虚血例						
	Hayashi et al.	1993	10	4 (40%)	6 (60%)	

GR, Good recovery; MD, Mild disability; SD, Severe disability; VS, Vegetable state; D, Death.

(65%)を示した。これまでの報告結果と比較して予想出来ないくらい大きな成果を上げた<sup>17)18)</sup>19) (表1)。この中には瞳孔反応が3週間もみられていない症例, 聴性脳幹誘発電位が消失した例, 復温時に頭蓋内圧が30~35mmHg 2週間続いたにもかかわらず知能障害や運動麻痺を全く残さなかった症例, 急性硬膜下血腫, 脳挫傷に心停止を合併した二例も含まれており, これまでの脳浮腫や頭蓋内圧亢進を中心に管理してきた経験から予測しがたい治療成績がえられた。

いっぽう, 心停止が15~45分間続いて瞳孔散大, 対光反射消失した全脳虚血患者の治療成績は, 6例死亡4例救命した。救命し得た4例はいずれも重症頭部外傷群と同様, 知能障害, 運動麻痺を残すことなく社会復帰している。これら救命し得た症例の年齢は8~73歳と多彩であり, 共通点として責任疾患に心筋梗塞例は含まれていないことと, 早期から酸素吸入が行われていた点が注目された。

## 文 献

- 1) 林 成之, 平山晃康: 重症頭部外傷患者の低脳温療法による集中治療法. *Medical Postgraduates* 31: 59-70, 1993
- 2) 林 成之, 平山晃康, 雅楽川聡ほか: 重症救急患者のベットサイドにおける real time のコンピュータ病態解析法: Thermo-distribution と循環-酸素代謝モニター. *臨床モニター* 5: 59-67, 1994
- 3) Hayashi N, Hirayama T, Utagawa A: The cerebral thermo-pooling and hypothermia treatment of critical head injury patients. In Nagai et al (eds) *Intracranial Pressuer IX*. Springer-Verlag Tokyo, 1994, pp.589-599
- 4) 林 成之, 雅楽川聡, 平山晃康: 重症脳損傷患者のコンピュータ管理を駆使した脳低温療法のテクニック. *脳神経外科速報* 4: 407-411, 1994
- 5) 林 成之, 下河辺政子, 宝満弘美: 脳の低温集中治療と看護管理. *ブレインナーシング* 10: 37-45, 1994
- 6) Hayashi N, Hirayama T, Utagawa A, et al: Systemic management of cerebral edema based on a new concept in severe head injury patients. *Acta Neurochir [Suppl]* 60: 541-543, 1994
- 7) 林 成之, 雅楽川聡, 大畑正昭: 内頸静脈カテーテルを介する脳温, 脳循環, 酸素代謝の連続モニター法の開発. *日救急医学会関東誌* 15: 228-230, 1994
- 8) Lassen NA: Control of cerebral circulation in health and disease. *Cir Res* 34: 749-760, 1974
- 9) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 239: 57-69, 1982
- 10) Hayashi N, Hirayama T, Utagawa A, et al: Complete cerebral ischemia-induced circuit damage of the basal ganglia, substantia nigra and deep cerebellar nucleus in clinical cases. In Tomita M, Mchedlishvili G, Rosenblum W, et al eds. *Microcirculatory Stasis in the Brain*. Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York-Tokyo, 1993, pp.555-562
- 11) 林 成之, 雅楽川聡, 朱 永真ほか: フリーラジカル発生の新しい評価法とICU患者のラジカル変動. *Med Postgrad* 32: 35-42, 1994
- 12) Bloch M: Cerebral effects of rewarming following prolonged hypothermia: Significance for the management of severe cranio-cerebral injury and acute pyrexia. *Brain* 90: 769-784, 1976
- 13) Valeri CR, Cassidy G, Khuri S, et al: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 205: 175-178, 1978
- 14) Drake C, Jory T: Hypothermia in the treatment of critical head injury. *Can Med Assoc J* 87: 887-891, 1962
- 15) Clifton GL, Jiasng JY, Lyeth BG, et al: Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 114-121, 1991
- 16) 林 成之, 雅楽川聡, 宝満弘美ほか: 水冷式ブランケットを用いた脳温管理法の臨床的問題点. *薬理と臨床* 4: 185-189, 1994
- 17) Becker DP, Miller JD, Ward JD, et al: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 47: 491-502, 1977
- 18) Bricolo A, Turazzi s, Feriotti G: Prolonged post-traumatic unconsciousness. *J Neurosurg* 52: 625-634, 1980
- 19) Seeling JM, Greenberg RP, Becker DP, et al: Reversible brain stem dysfunction following acute subdural hematoma. *J Neurosurg* 55: 516-52, 1981