

症 例

急性期脳塞栓症例に対する軽微低脳温療法

平田隆彦*, 大西佳彦**, 畔政和**, 赤松哲也**
 清水隆雄***, 坂口学***, 大谷良***
 大江洋史***, 成富博章***, 澤田徹***

要 旨

発症後数時間以内の脳主幹動脈閉塞症例2例に、フェンタニール、ミダゾラム、ベクロニウム投与による全身麻酔下に約3日間で頸静脈温を33℃に維持する軽微低脳温療法を施行した。

超音波ドプラ法で算出した脳血流量および内頸動脈血酸素含量較差より求めた脳酸素代謝量と脳温(内頸静脈血温)の間には有意な正の相関を認め、1℃温度が低下することにより症例1では8.8%、症例2では11.4%脳酸素代謝量は低下した。

2名とも良好な経過をたどり軽快退院した。急性脳塞栓患者に対する軽微低脳温療法は綿密な全身管理とりわけ厳重な循環管理の下に行えば安全かつ有効に行える。本法の普及により急性脳塞栓症患者の予後の改善に大きく寄与するものと思われる。

緒 言

低体温に強力な脳保護作用のあることは従来より知られており¹⁾、最近では救急医学領域で注目され行われている²⁾。しかしながら急性脳塞栓症例に本法が行われたという報告はない。著者らの施設では、麻酔科と内科脳血管部門が合同で、通常重篤な後遺症を残すことが多い急性脳主幹動脈塞栓症例に軽微低脳温療法を導入すべく検討を加えてきた。この計画はすでに当センターの倫理委員会の承認も得ている。今回発症後6時間以内の

急性脳塞栓症例に軽微低脳温療法を導入し良好な結果を得たので報告する。

対象および方法

対象は、意識障害があり急性脳主幹動脈の閉塞が疑われる症例で、軽微低脳温療法を開始するにあたり、表1に示したような適応基準を満たすものとした。表2に軽微低脳温療法のプロトコールを示す。低体温は生体には大きなストレスとなるため、軽微低脳温療法実施中は全身麻酔管理を必要とした。導入時の血圧の変動、特に低下を防ぐため導入に先立ち十分な輸液を行う必要があった。発症後6時間以内に目的とする33℃に達すべく表面冷却を迅速に行った。この状態を3ないし4日間CT等で状態をみながら維持した。この間カテコラミン(ドパミン等)、血管拡張薬(プロスタグランジン、ニカルジピン等)は適応があれば使用し、患者の通常の血行動態を維持した。CT所見等で出血、脳浮腫の進行を認めなければ復温開始を決定し、1ないし2日間かけてゆっくりと復温した。内頸静脈血酸素飽和度の低下や体温の急激な上昇を認めれば復温を一時中止した。

表1 軽微低脳温療法の適応

対象症例:

意識障害があり脳主幹動脈閉塞が疑われる症例
 適応:

頭部CTで低吸収域を認めない

発症後6時間以内に軽微低脳温療法が実施可能である
 他に臓器不全を認めない

家族の同意を得られる

70歳以下

*国立循環器病センター麻酔科, 現大阪大学医学部麻酔科

**国立循環器病センター麻酔科

*** 同 内科脳血管部門

軽微低脳温療法中にモニターとしては、表2に示したことを行った。

結 果

症例1：60歳男性。48歳時、左内頸動脈領域の発作性脳虚血の既往があるが、明らかな心疾患、不整脈を認めず外来にて経過観察されていた。入浴後突然意識障害、発語不能、右片麻痺にて発症し緊急入院となった。CT上出血、低吸収域、浮腫を認めず、血管造影で明らかになった左内頸動脈閉塞に対し経動脈的に組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) を1200万単位投与し、前大脳動脈の分枝閉塞を残して再開通したが症状に改善が見られなかったため軽微低脳温療法を開始した(図1)。

麻酔導入時に軽度の血圧低下を認めたため代用血漿剤およびドパミンの使用で対処し、発症5時間後に脳温(内頸静脈血温)を34℃まで低下させた。半日後のCTで明らかな脳浮腫は認めないものの左中大脳動脈前方域に小範囲の低吸収域を認めたため目標温度を当初の計画通り33℃に再設定し管理する方針とした。

図2に脳温が34.5℃の時点、33℃に低下させた時点および復温中34.3℃まで戻った時点での脳波を示す。脳温を34.5℃から33℃に低下させることにより振幅、周波数とも抑制される傾向を示し復温過程で元に戻っていることがわかる。その後のCTで低吸収域の拡大、脳浮腫、出血を認めなかったため、3日後に復温を開始した。復温

開始後内頸静脈血酸素飽和度は若干低下し復温終了後体温がやや上昇する傾向を示したが無事軽微低脳温療法を終了した。

この症例において一側内頸動脈の直径と平均血流速から一側内頸動脈血流量を求め、さらに動脈血酸素飽和度、内頸静脈血酸素飽和度、およびヘモグロビン値から動静脈酸素含量較差を求め、脳酸素代謝量(mCMRO₂)を計算した。図3に脳温とmCMRO₂との関係を示す。両者は有意な正の相関を示し、mCMRO₂は37℃では21.6 ml/min、33℃では14.0 ml/minと脳温が1℃低下することにより、8.8%低下した。

症例2：68才男性。心血管系に特に既往歴はないが、半年前から稀にふらつき感を自覚していた。左片麻痺、軽度意識障害にて発症し緊急入院となった。CT上、出血、低呼吸域、浮腫を認めず、右中大脳動脈閉塞の診断でt-PAを経静脈的に投与後、軽微低脳温療法を導入した。発症7時間後に行った血管造影で再開通を認めず、このあとt-PAの動脈内投与も行ったが再開通を認めなかった。

軽微低脳温療法の導入は迅速に行え、発症後4時間あまりで脳温を33℃まで低下させた。維持および離脱は問題なく経過した。ドブラ検査上発症後2-3日目に中大脳動脈起始部が再開通したと考えられたが、後の血管造影ではM2以降の再開通は認めなかった。この症例でもmCMRO₂を求めたが症例1と同様脳温とmCMRO₂の間には有意な正の相関関係を示し、脳温が1℃低下すること

表2 軽微低脳温療法のプロトコール

軽微低脳温療法中の全身管理：
全身麻酔：フェンタニール(5 μg/kgで導入，50 μg/kg/日で維持)
ミダゾラム(0.02 mg/kgで導入，1 mg/kg/日で維持)
ベクロニウム(0.2 mg/kgで導入，2 mg/kg/日で維持)
導入：表面冷却により発作後6時間以内に33℃に下げること为目标
維持：3-4日間CT等で観察
離脱：離脱開始決定後1-2日間で復温
モニター：
体温：脳温-内頸静脈血温
中枢温-肺動脈血温または膀胱温
神経：内頸静脈血酸素飽和度(SjvO ₂)，脳波，ドブラ血流速
循環：観血的動脈圧，心電図，肺動脈圧カテーテル
呼吸：動脈血ガス分析，呼気終末二酸化炭素ガス分圧，パルスオキシメータ

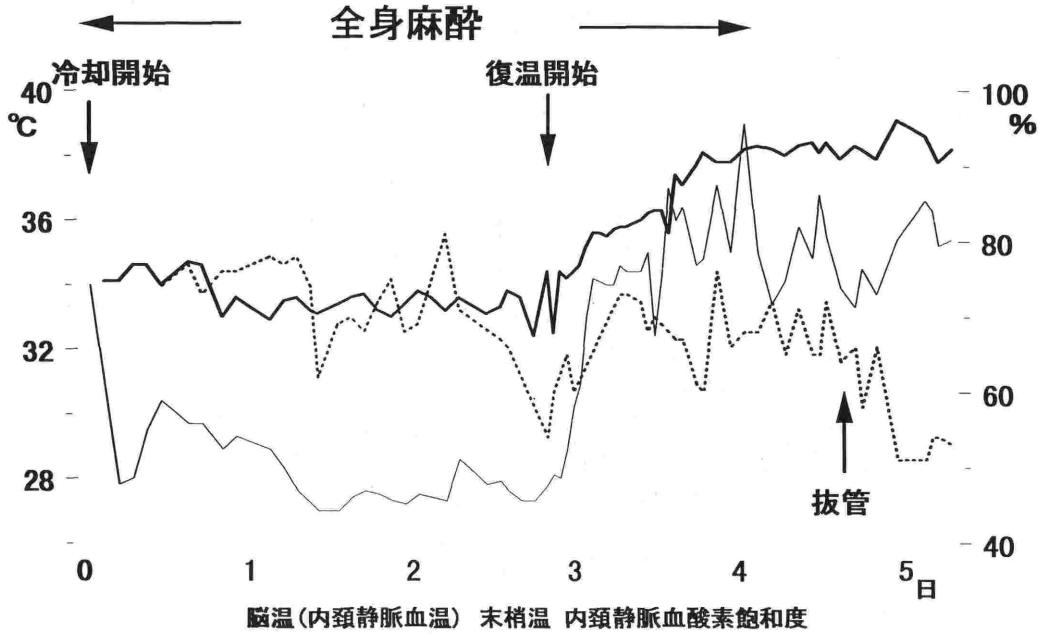


図1 軽微低脳温療法中の経過

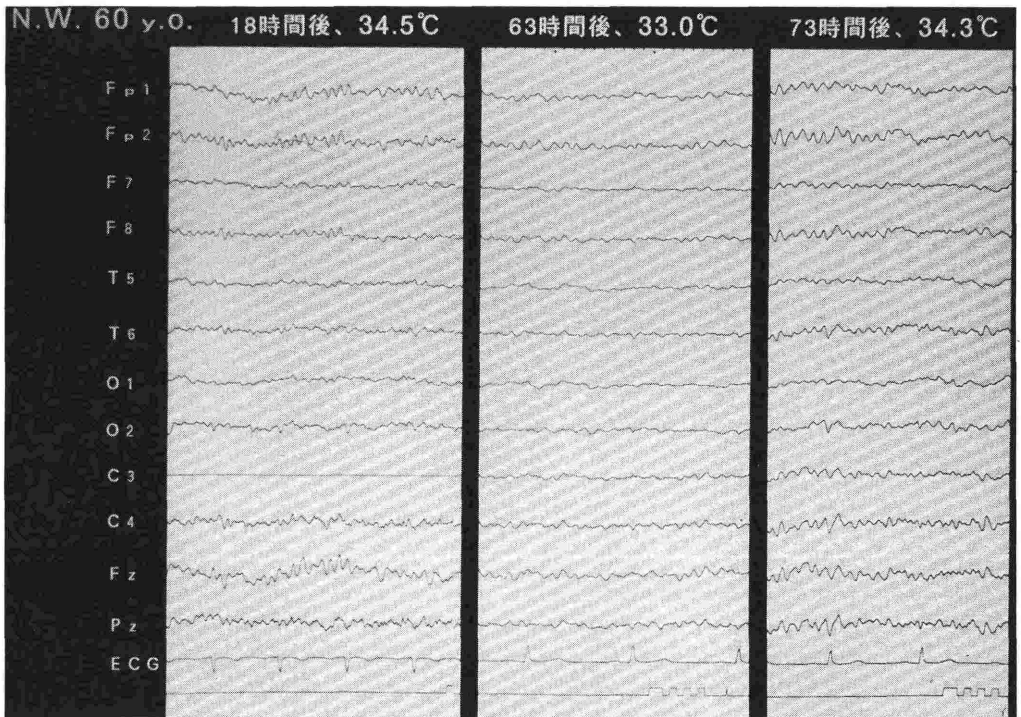


図2 軽微低脳温療法中の脳波

により $mCMRO_2$ は 11.4 % 低下した。

2 例とも良好な経過をたどり、症例 1 は軽度の失語を残すのみで、症例 2 はほとんど異常を認めず軽快退院した。

考 察

低体温に強力な脳保護作用があることは従来よりよく知られていた¹⁾にもかかわらず今まであまり臨床応用されてこなかった。これは低脳温療法を実施するには厳密な全身管理を必要とすることや不整脈に代表されるような副作用に対する危惧の念があったためだと思われる³⁾。しかしながら最近の管理技術の進歩や各種モニターの開発により、より安全に患者管理ができるようになったこともあり、低脳温療法は見直され、救急医学領域を中心に良い成績が報告されている²⁾。著者の施設でも脳主幹動脈塞栓症の救命率は上昇しているものの機能的予後はまだ満足すべき状態にない現状を考え軽微低脳温療法を導入した。

脳主幹動脈閉塞症患者は、高齢者、弁膜疾患や冠動脈疾患、動脈硬化、糖尿病等何らかの基礎疾患、合併症を有することが予想される。したがって、こうした患者の全身管理を行うに際してまず全身状態の安定、とりわけ循環動態の安定を最重要視すべきであると考えた。すなわち心臓の生理と脳の生理は互いに相反すると考えられる面も多く、たとえば血圧は、脳塞栓症の治療という面よりみれば高い方が良いが心機能の面からみれば後負荷をあげすぎることには得策ではない。また容量管理も、脳浮腫を予防するにはあまり負荷すべきではないが、良好な心機能を確保するには適度の前負荷が必要となる。麻酔薬も脳保護作用を考えればイソフルラン等の吸入麻酔薬が良いかもしれないが⁴⁾心抑制的に作用し血圧を低下させる可能性がある(図 4)。これらの相違点に対して著者らはまず循環動態の安定を最優先するという観点から麻酔方法として通常心臓麻酔時に用いているフェンタニールとミダゾラムを併用した静脈麻酔を原則とした。また今回の 2 例でも脳浮腫は十分コントロールされたことから麻酔導入時の低血圧を避けるために積極的に容量負荷を行い、経過中はカテコラミンや血管拡張薬を積極的に用いて厳密な循環管理、全身管理を行うべきだと考えている。

一方軽微低脳温療法を実際に施行する際、いったい何度まで下げるべきかが重要な問題となる。温度が低いほど脳保護効果が大きいことが予想されるが副作用の出現が危惧される。実験的には 33℃ まで下げれば、虚血が起こった後に体温を下げるという臨床に近いモデルでも効果があるという報告が多く^{5,6)}、林らも 32–33℃ が良いと報告している⁷⁾。

著者らはこれらの報告と麻酔科としての経験上 33℃ ではほとんど副作用を認めないことから 33℃ を目標値に設定した。症例 1 で 34.5℃ から 33℃ に低下させた時脳波上の活動性は低下し、34.3℃ の復温過程で活動性が上昇しておりこれも 33℃ の方がよいことを示唆しているものと思われる。そこで、低脳温による脳酸素代謝量の低下の程度を、超音波ドプラ法による内頸動脈平均血流速、測定ポイントの断面積および内頸動脈酸素含量較差より一側の脳酸素代謝量を求めて検討した。脳温と脳酸素代謝量は有意な正の相関関係を示し、症例 1 および症例 2 の 33℃ のそれぞれの脳酸素代謝量 (14.0 および 13.4 ml/min) は 37℃ の脳酸

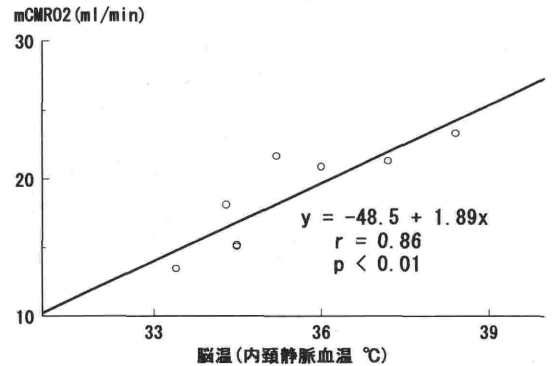


図 3 脳温(内頸静脈血温)と $mCMRO_2$ の関係

低	←	血圧	→	高
心臓	←	麻酔	→	深 脳
多	←	容量	→	少

図 4 軽微低脳温療法中の問題点

素代謝量 (21.6および24.6 ml/min) に比べて35%および46%低下していた。低脳温の脳保護作用の機序として、症例2において閉塞血管が再開通していないにもかかわらず効果があったことから、他の因子もかかわっていると思われるが、この脳酸素代謝の低下も重要な因子になっているものと考えられた。

結 語

発症後数時間以内の脳塞栓症例2例に軽微低脳温療法を施行し良好な結果を得た。本法は綿密な全身管理とりわけ厳重な循環管理の下に行えば安全かつ有効に施行できる。本法の普及は急性脳塞栓症患者の予後の改善に大きく寄与するものと思われる。

(軽微低脳温療法を当センターSCUに導入するに際して、ご指導、ご助言をいただいた日本大学救命救急センター林成之先生およびスタッフの皆様方にお礼申し上げます。)

文 献

- 1) Southwick FS, Dalglish PH: Recovery after prolonged asystolic cardiac arrest in profound hypothermia. *JAMA* 243:1250-1253, 1980
- 2) Hayashi N, Hirayama T, Udagawa A, et al: Systemic management of cerebral edema based on a new concept in severe head injury patients. *Acta Neurochir* 60: 541-543, 1994
- 3) Rupp SM, Severinghaus JW: Hypothermia. In: Miller RD ed, *Anesthesia*, 2nd edition, New York, Churchill Livingstone 1986, pp 1995-2022
- 4) Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al: Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 76:849-865, 1993
- 5) Kader A, Brisman MH, Maraire N, et al: The effect of mild hypothermia on permanent focal ischemia in the rat. *Neurosurgery* 31:1056-1061, 1992
- 6) Zhang RL, Chopp M, Chen H, et al: Postischemic (1 hour) hypothermia significantly reduces ischemic cell damage in rats subjected to 2 hours of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 24:1235-1240, 1993
- 7) 林 成之: 脳の低温療法: 全身循環と脳温調節の集中治療. *循環制御* 16:40-46, 1995

Mild Hypothermic Therapy in Acute Thromboembolic Patients

Takahiko Hirata, Yoshihiko Ohnishi, Masakazu Kuro,
Tetsuya Akamatsu, Takao Shimizu, Manabu Sakaguchi,
Ryo Ohtani, Hiroshi Oe, Hiroaki Naritomi, and Tohoru Sawada

Departments of Anesthesiology and Neurology, National Cardiovascular Center
Osaka, Japan

Experimental studies have repeatedly shown that mild hypothermia protects brain from ischemic insults. However, mild hypothermic therapy has never been attempted clinically in stroke patients. We undertook mild hypothermic therapy in embolic stroke patients to evaluate its effectiveness in acute stroke. The therapy was induced in 2 patients with embolic occlusion of middle cerebral artery (MCA) or internal carotid artery, who were admitted within 2 hours after the onset. The therapy was initiated at 3-4 hours after stroke under general anesthesia by using fentanyl, midazolam and vecuronium. The brain temperature (the temperature of the internal jugular venous blood) was decreased to 33.0 °C, which was maintained for 3-5 days.

Modified CMRO₂ calculated from the modified cerebral blood flow by ultrasonography and the difference of oxygen contents between internal carotid arterial and internal jugular venous blood showed significant decrease with the decrease of the brain temperature (8.8%/°C in case 1 and 11.4%/°C in case 2). Prior to the therapy, both cases had consciousness disturbance and hemiplegia. At 1 month after stroke, case 1 had minimum neurologic deficits, although his CT showed small infarction. Case 2 had little neurologic deficits and no infarction on CT despite persistent MCA occlusion. The results suggest that the mild hypothermia protects neuronal cells from ischemic insults and is potentially useful for the treatment of acute embolic stroke.

Key Words : Mild hypothermia, Thromboembolism, Cerebral ischemia, Cerebral oxygen metabolism

(Circ Cont 17 : 412~417, 1996)