

## 脳蘇生における軽度低体温

岡田 一 敏\*

### はじめに

低体温麻酔下の開心術の成績が実証しているように、低体温が虚血の臓器を保護することが確認されてすでに半世紀が経過した<sup>1~4)</sup>。最近、心臓外科とは別に虚血に最も鋭敏な脳の保護または蘇生を目的とした低体温の活用が関心事となってきた<sup>3)</sup>。低体温が虚血の脳細胞を保護することは疑う余地はない。治療のために脳を冷却することはすなわち全身を冷却することになり、それには低体温の病態生理に合致した管理が必要である。すなわち寒冷反応が生じないためには体温中枢と交感神経の抑制が必須である。本論文では虚血の脳を低体温が如何に保護するか、保護の目的のために如何に冷却するかについて述べる。

### 低体温のあゆみ

低体温が虚血から臓器を保護することは、すでに50年以上も前から知られ、当教室が中心になって行った1600例以上の低体温開心術がそれを実証している。しかし心臓外科領域では冷却による病態生理が十分理解討論されないまま低体温は危険であると誤った認識が先行浸透して低体温自体が廃れようとしている。著者は低体温麻酔の研究論文を欧米の医学雑誌に投稿しても「一般的でない、あるいは安全性にかける」との理由から reject された経験をもつ。一方で最近虚血後の脳を低体温で保護あるいは蘇生しようとする気運がにわかに盛り上がり複数の施設から成功例の報告が見られるようになった<sup>5,6)</sup>。虚血される前に冷却すると脳が保護されることはまぎれない事実であるが、ラットでは虚血された後の脳の冷却で保護あるい

は蘇生に極めて高い有効性も報告されている<sup>7)</sup>。いずれ冷却は虚血前後の脳に対して保護的に作用することは肯定的な趨勢である。しかし虚血後の冷却には未知な点が多くそれに伴う問題点も多い。

### 有効性の有無

冷却後の脳をかぎられた時間虚血にしても脳は壊死に陥らない。著者らが多く手がけた単純低体温麻酔による開心術、体外循環、循環停止による大動脈置換術<sup>8)</sup>などが実証している。いずれも25℃で30分間、20℃で60分間程度の虚血が容認できる。この脳保護の機序は虚血された神経細胞に由来する興奮性伝達物質であるグルタミン酸の放出が脳温依存性に抑制され<sup>7)</sup> それに呼応するカルシウムの脳内への動員が遷延し<sup>10)</sup>、線状体の protein kinase C 活性<sup>11)</sup>と calcium/calmodulin kinase II 活性の抑制<sup>12)</sup>、NO synthesis (NOS) の抑制<sup>13)</sup>、蛋白合成能障害が早期に回復<sup>14)</sup>することなどにある。

一方虚血後の脳の蘇生に低体温が有効であるか否かについては今後の研究結果が待たれる。常温では3分間の阻血で神経細胞は回復があり得ない壊死に陥る。しかし神経細胞の中には虚血後2~4日を要して崩壊する細胞がある<sup>15)</sup>。いわゆる遅発性神経細胞死であるが、虚血時点ですべて神経細胞の運命が決まれば冷却前に正常な機能や形態を有していても治療の意義はない。冷却が運命を変え得るかどうかも興味深く、この神経細胞死が Necrosis か apoptosis かの論争に発展する。前川<sup>5)</sup>らはこの神経細胞死の治療として低体温の有効性を強調し、2~7日間 32~34℃の軽度低体温管理を推奨している。虚血後の脳が冷却されることにより蘇生できる機序に、脳浮腫の改善<sup>16)</sup>、血液脳関門の破綻の抑制<sup>17)</sup>が指摘されているがいずれ

\*岩手医科大学医学部麻酔学教室

も小動物における所見である。

ところが Donald WM ら<sup>18)</sup>はヒトを頭部外傷受傷後10時間以内に32~33℃に24時間冷却して、冷却しない症例に比し有意に良好な予後を得ている。冷却することにより頭蓋内圧を低く、脳血流量と心拍数を少なく、脳灌流圧を低く維持できるといふ。そして同様に髄液内のインターロイキン-1βとグルタミン酸の濃度が低く保たれる。さらに虚血後再灌流の脳における低体温の効果は2次的の脳損傷の予防、脳の虚血、浮腫、組織損傷の軽減、脳血液関門の保護と基礎代謝の減少、グルタミン酸の減少、サイトカイン遊離の抑制が指摘される。しかし30℃以下の、あるいは24時間以上の低体温長時間の管理は凝固能の低下による出血傾向の発現、不整脈の発生をみる。これらの報告から虚血後でも脳の冷却は脳の保護や蘇生に有利に作用する印象が得られるが、今後多施設の研究成果を注意深く観察する必要がある。

**軽度低体温療法の概念**

脳死の動物を無処置で冷却しても振戦(寒冷反応)、カテコラミンの分泌増加、心室細動などは起きない<sup>19)</sup>。しかしヒトは体温が36℃前後の恒温動物であるから、不用意な冷却をすると、体温を維持するために震戦が起きて、体温の下降に抵抗し、酸素消費量が増し、生体がひどく疲弊する。無処置の冷却は偶発性低体温と同様に生体にとって厳しい侵襲である。著しく分泌が増すカテコラミンにより(図1)血圧と心拍数が上昇、増加し、心筋の感受性が亢進して危険な不整脈の頻発、ついには心室細動が発生しやすくなる<sup>19)</sup>(図2)。体の中心部は冷却されず、冷却部位との温度差が開大する。筋弛緩薬で震戦は止まるが、不整脈の危険は去らない。細動脈は収縮(血管床の減少)、血管壁の透過性が亢進し、血液の水成分が血管外へ漏出し、血液の濃縮、循環血液量の減少、赤血球の泥状化、血管内凝集などが発生し心臓の負担が増す。この状態で復温すると血管床は回復するが、循環血液量は回復しないのでハイボレミアが生じる。血圧の下降、瀕脈、代謝性アシドーシスが生じる。いわゆる復温ショックである。寒冷反応の防止に深麻酔を行い体温中枢を充分に抑制し、良好な末梢循環の維持に自律神経遮断薬を、赤血球の泥状化、血管内凝集の予防に膠質液を投

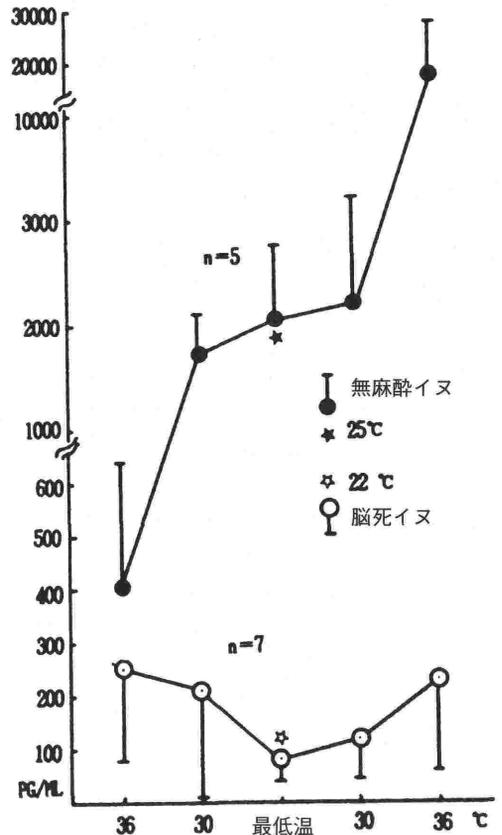


図1 TCA (total catecholamine)

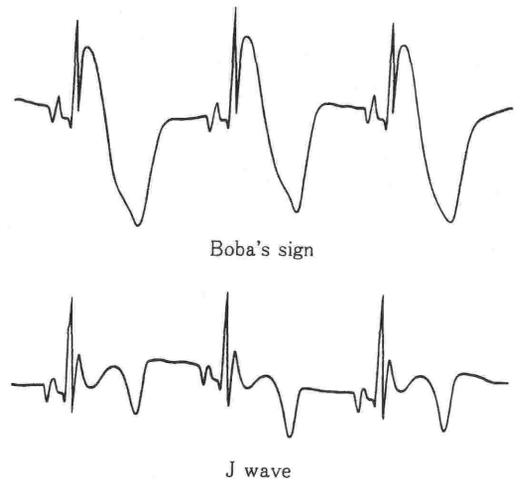


図2 無麻酔イヌの冷却(21℃) 無麻酔下に冷却すると心電図のST, Tに異常を来し、容易に心室細動を発生する。

与することが基本的な考えである。

体温のモニター

脳温が確認できて、末梢循環の状態のモニターとして中枢と末梢の体温の測定が必須である<sup>20)</sup>。鼓膜、食道、肺動脈、直腸、膀胱、皮膚などの温度が対象となる。脳内に温度計を挿入することには抵抗があるので、食道温を脳温とみなし、直腸温を末梢温として評価する。理想的な低体温ではこれら各部位の温度差が生じないことであるが、実際には2℃未満の差異はやむを得ない。

脳機能のモニター

33℃前後で脳波、聴性脳幹誘発電位 (ABR) は平坦あるいは低電位となるため低体温管理下では適切な脳機能のモニターはない (図3)。次善のモニターとして浅側頭動脈圧が測定されるが、四肢の動脈圧と大きな差異はない。神経伝達速度も体温依存性に遅くなる。脳内の代謝を探るために内頸静脈の血液ガス分析などが用いられるが、局所の情報は得難い。近赤外線を使用した脳酸素飽和度は無侵襲であるが、信頼性に疑問がある。画像診断も有用であるが循環機能が不安定な低体温下での患者の移動には危険が付きまとうのでCT

の撮影などは慎重でありたい。

至適体温と低温持続時間

至適体温は32~34℃とされているが、身体各部位の体温に差異が生じ、また目標の体温に固定することは困難である。そのため中枢温で31~33℃程度が維持できればよい。持続時間は2~10日間が適切とされるが、今後検討する必要がある。前述の如く脳機能の有用なモニターがないため、あらかじめ期間を定め冷却することが実務的である。また冷却が長期間になると重篤な合併症の原因となる。体温の下降と深い鎮静 (麻酔) による生体反応が抑制されるために復温時期の決定に生体反応を参考にすることは不可能である。

低体温管理の実際

①導入

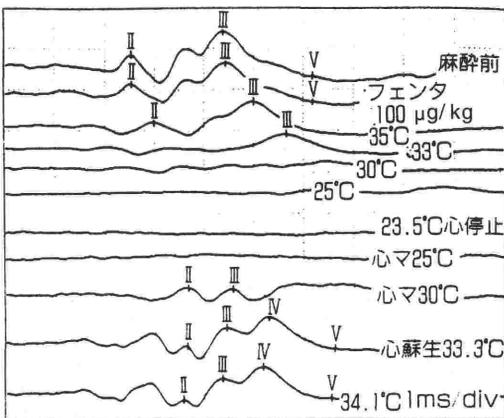
体温中枢を十分に抑制し、心筋抑制が少ないフェンタニール50~100μg/kg、交感神経系を抑制し振戦を防止するためにドロペリドール15mgあるいはクロールプロマジン50mgを静脈内に、鉛管現象で換気が困難になれば臭化ベクロニウム8mgを併用する。体温下降により血流が緩徐になり血液が泥状化しやすくなるので低分子デキストラン500~1000mlを投与する。当然人工呼吸管理となるが、α-statで管理する。

②冷却

虚血再灌流後冷却までが短時間であるほど効果的である。モニターが複雑ゆえにその装着に手間どり冷却開始が遅延したり、冷却に長時間を要すれば効果は半減する。冷却ブランケットを背中に敷き、氷嚢で大腿動脈、頸動脈、腋窩動脈など表在動脈を直接冷却すると速やかに冷却できる。この際、体温中枢が十分に抑制されておれば身体各部位の温度差がなく、アフタードロップも少なく、凍傷の危険は全く生じない。ICUには多数の電気器具が使用されているために、冷却にアルコール湿布は引火の危険があり、使用してはならない。およそ1時間で32℃前後の低体温に達する。

③低体温の維持

Initial doseのフェンタニールのみでは寒冷反応の防止には不十分で、100μg/hを持続追加投与する。それでも冷却開始24時間以内では、振戦が生じやすいので、臭化ベクロニウムにより一時的に



ABR, 低体温心停止イヌ, 23.5℃, 35分。

図3 33℃でABRはほぼ平坦となる。23.5℃で35分間の心停止後に心蘇生し、復温したところABRは回復した。低体温の脳保護作用の証明と低体温ではABRは脳機能のモニターにならないことを示す。

対処し、バルビタール、ミダゾラム、フェンタニールなどを適宜ボラスで追加投与して体温中枢の抑制に努める。筋弛緩薬を主体に振戦を防止して低体温を維持してはならない。体温中枢が十分に抑制されれば氷を除去しても体温はほとんど上昇しない。循環機能、体液バランスおよび脳の状態を勘案しながら輸液するが、はじめの2日間は膠質液（凍結血漿あるいは低分子デキストランなど）を500～1000 mlと1000～1500 mlの晶質液を投与する。32℃前後の体温であれば利尿薬によく反応するので水分出納は調節しやすい。インスリンの分泌が抑制されるので中心静脈栄養の効果は疑わしい。

#### ④復温

冷却と麻薬や鎮静薬の投与をやめれば、体温は緩徐に回復するので加温する必要はない。Rewarming shockに留意して復温による血管床の増大に適合した膠質液を中心静脈圧をモニターして投与する。低体温の持続時間が長い程復温過程の相対的ハイポボレミアの程度が大きい。これが復温を急いでではならないと言われる根拠と思われる。適切な循環血液量が維持できれば復温時間に過度な神経質になる必要はない。

#### ⑤低体温にみる生理的変化と対処

##### ・循環機能

30℃では脳血流量は10%程度減少し脳圧の低下に寄与する。インスリンの欠乏により血糖値が上昇する。インスリン投与の効果は小さく、エネルギー産生障害が循環障害の一因となるので過度の冷却は禁忌である。

体温依存性に血圧、心拍数、心拍出量はいずれも低下、減少するが体温に至適な値を維持することが大切である。30℃に冷却されると血圧は80/50 mmHg、心拍数は80 bpm、心拍出量は4000 ml/分程度になる。1回拍出量は変化しない。よく管理された低体温では血漿カテコラミンは減少する。長時間投与される薬物の作用により重篤な徐脈、低血圧が生じた時にはドパミン、ドブタミンなどで対処する。

無処置の冷却では分泌が増すカテコラミンによる微小循環障害のために皮膚は蒼白となる。充分な体温中枢の抑制下に冷却すると皮膚は赤色を呈し、良好な末梢循環が維持できる。しかし長時間の低温環境では微小循環の障害は避け難く、血中

のβ-グルクロニダーゼが増量するが<sup>21)</sup>、ステロイドの投与がこれを軽減する<sup>22)</sup>。

##### ・神経系

冷却により脳の血流量<sup>23)</sup>、脳の酸素とブドウ糖の摂取率は減少して復温により回復する。同様に脳脊髄液の産生も減少し、脳血流量の減少と相乗して脳圧は体温が1℃下降する毎に5%の割合で低下する。バルビタールの脳保護作用は神経機能の抑制に依存する酸素消費量減少により発揮される。一方低体温は基礎代謝が抑制されての保護作用であり、循環が停止しても脳内のATP濃度は高く維持されその保護作用は断然強力である<sup>24)</sup>。したがってバルビタールは心停止のような強烈なハイポキシアには有効とはいえない。

##### ・体液

体温依存性にカリウムは細胞外から細胞内へ移動して低カリ血漿となるが、心機能には影響せず、復温により回復する。しかしマニトールなど浸透圧利尿薬を使用による低カリ血漿にはカリウムの補給を要する。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度はわずかに減少する<sup>25)</sup>。白血球数、血小板数の減少が著しいが、破壊ではなく、sequestrationと推定されるが短期間の低体温であればいずれも自然に回復するが、血小板は出血傾向になる前の補給が望ましい。FDPは増加しない。血清蛋白も減少する。脳浮腫の軽減、循環血液量維持の観点から凍結血漿の投与が合目的である。

##### ・呼吸機能

体温の下降により呼吸運動は抑制される。疾患の特徴から調節呼吸で管理されるはずであるが、仮に自発呼吸を温存しても30℃程度で呼吸運動は完全に消失する。死腔換気率と肺シャント率が増す<sup>26)</sup>。Hypoxic Pulmonary Vasoconstrictionは抑制される。

#### ま と め

低体温が虚血の脳に対する保護効果は確実であるが、虚血再灌流後の冷却の有効性も肯定する臨床報告が見られる。しかし低体温の適応、目標体温、冷却期間などに対する一致した見解はない。管理方法についても著者の見解と相違する報告も多い。今後多施設の研究成果が待たれる。本論文では長く低体温に携わった著者の研究や経験から

低体温の管理には体温中枢を十分に抑制して寒冷反応を予防して冷却すべきことを強調した。

文 献

- 1) 涌澤玲児, 柴田茂治, 斎藤春悦ら: 単純超低体温麻酔による開心術500例の経験. 麻酔 18: 240-248, 1969
- 2) Okada K, Kawamura T, Okada H, et al: Application of simple deep hypothermia with large amount of fentanyl anesthesia in neonates undergoing correction for total anomalous pulmonary venous return. J anesth 11: 153-158, 1997
- 3) 涌澤玲児: 開心術に対する低体温麻酔の要点. 胸部外科 25: 322-329, 1972
- 4) Wakusawa R, Shibata S, Okada K: Simple deep hypothermia for open heart surgery in infancy. Canadian Anaesthetists Society Journal 24: 491-504, 1977
- 5) 前川剛志, 成富博章, 野崎和彦: 急性重傷脳障害に対する軽度低体温の臨床応用. 日集中医誌 4: 199-205, 1997
- 6) 林 成之: 重傷頭部外傷に対する脳温管理と補充療法. 救急医学 20: 1759-1762, 1996
- 7) Yamamoto H, Hong SC, Soleau S, et al: Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient focal ischemia in rat neocortex. Brain Res 718: 207-211, 1996
- 8) 福田幾夫, 海野英哉, 河野元弼嗣ら: 弓部大動脈瘤手術における補助手段と治療成績の検討. 日胸外会誌 45: 718-723, 1997
- 9) Mitani A, Kataoka K: Critical levels of extracellular glutamate mediating gerbil hippocampal delayed neuronal death during hypothermia: brain microdialysis study. Neuroscience 42: 661-670, 1991
- 10) Mitani A, Kadoya F, Kataoka K: Temperature dependence of hypoxia-induced calcium accumulation and inhibition in gerbil hippocampal slices. Brain Res 563: 159-163, 1991
- 11) Cadell M, Boris-Moeller F, Wieloch T: Hypothermia prevents the ischemia-induced translocation and inhibition of protein kinase C in the rat striatum. J Neurochem 57: 1814-1817, 1991
- 12) Churn SB, Taft WC, Billingsley MS, et al: Temperature modulation of ischemic neural death and inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in gerbils. Stroke 21: 1715-1721, 1990
- 13) Kader A, Frazzini VI, Baker CJ, et al: Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. Neurosurgery 35: 272-277, 1994
- 14) Widmann R, Miyazawa T, Hossamann KA: Protective effect of hypothermia on hippocampal injury after 30 minutes of forebrain ischemia in rats is mediated by post ischemic recovery of protein synthesis. J Neurochem 61: 200-209, 1993
- 15) Kirino T, Sano K: Fine structural nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus. Acta Neuropathol (Berl.) 62: 201-208, 1984
- 16) Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, et al: Mild intras ischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed post ischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neural damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 14: 620-627, 1994
- 17) Dietrich WD, Halley M, Valdes I, et al: Interrelationships between increased vascular permeability and acute neuronal damage following temperature-controlled brain ischemia in rats. Acta Neuropathol 81: 615-625, 1991
- 18) Donald WM, Louis E, Sheryl FK, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med 20: 540-546, 1997
- 19) 岡田一敏, 金野光雄, 中山裕人ら: 脳死犬の冷却に関する研究—臓器摘出, 移植を前提にして—. 日本低体温研究会雑誌 10: 22-27, 1990
- 20) 岡田一敏, 柴田茂治, 千葉胤貞ら: 食道, 直腸温の温度差拡大を先行し心停止に移行した単純超低体温例. 麻酔 21: 389-394, 1972
- 21) 千葉健一: 低体温麻酔中のライソゾーム酵素の変動. 麻酔 31: 259-266, 1982
- 22) 高田勝美, 椋棒由紀子, 白井希明ら: エーテル, メチルブレドニゾロン併用, 表面冷却法の基礎的検討. 日本低体温研究会雑誌 4: 56-61, 1984
- 23) 瀬川泰彦: 低体温麻酔における脳代謝の研究. 麻酔 24: 655-668, 1975
- 24) Michenfelder JD: 今日の脳蘇生法. 臨床麻酔 6: 865-875, 1982
- 25) 鈴木 滋: 単純低体温麻酔下開心術例における血液学的変動. 麻酔 34: 606-618, 1985
- 26) 岩淵達志: 低体温中の呼吸機能に関する研究. 麻酔 26: 12-21, 1977