

原 著

脳虚血による中枢神経障害に対する頭部表面冷却の効果について —急性心停止犬を用いた研究—

東京女子医科大学 第2外科教室 (主任：織畑秀夫教授)

にし やま たか あき
西 山 隆 明

(受付 昭和61年10月25日)

Effect of Cooling of the Head Surface on Cerebral Damage Caused by Cerebral Ischemia —An Experimental Study in Dogs with Acute Cardiac Arrest—

Takaaki NISHIYAMA

Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

We studied whether cooling of head surface has any beneficial effect in preventing irreversible damage of the central nervous system induced by ischemia in the dog. Cerebral ischemia was induced by transient cardiac arrest in dogs, and the extent of cerebral damage was evaluated by electroencephalogram and behavior. The following results have been obtained.

1) When dogs were cooled in the head surface, EEG recorded 120 min after resuscitation, showed either prominent theta waves accompanied by some delta waves or normal patterns. In contrast, EEG in control dogs without cooling showed diffuse delta waves~normal patterns, indicating that the recovery of cerebral functions is much better in the dogs which had been cooled on the head surface.

2) The recovery after resuscitation was also better when judged by behaviors: unrational behavior, food intake and rational behavior were observed in only 40, 30 and 20% of the control dogs, but in 90, 90 and 70% of the dogs with lowered brain temperature.

These observations indicate that the cooling of head surface is effective in preventing cerebral damage caused by cerebral ischemia induced by cardiac arrest.

目 次

緒 言

実験方法

1. 実験材料
2. 測定方法
3. 脳皮質温の測定
4. 頭部冷却法
5. 心室細動誘導法
6. 蘇生法
7. behavior の観察

実験結果

1. 全脳虚血犬作製について
2. 温度変化

3. 自律神経機能

- 1) 血行動態 (平均動脈圧, 脈拍, 中心静脈圧)
- 2) 血液ガス
- 3) 心電図
- 4) 乳酸, ビルビン酸, L/P 比
- 5) 脳圧

4. 体性神経機能

- 1) 脳波
- 2) behavior の観察

考 察

結 語

文 献

緒 言

近年、交通事故など災害の大型化や、社会機構の複雑化、高齢社会化に伴い、救急医療体制の進歩とあわせて、来院時心停止ないしそれに近い状態で搬入される症例が増加している¹⁾²⁾。心停止後の治療に関して、CPR (cardio-pulmonary resuscitation)における進歩はめざましく、重症例における心肺蘇生の成功例がめずらしくなくなっている。最近では、心停止後の中枢神経系障害に対する関心が高まり、蘇生には人間性の回復(脳蘇生)も必要であり、一段進歩したCCPR³⁾ (cerebral-cardio-pulmonary resuscitation)の時代になってきた。しかし、いまだ心停止などによる脳虚血に対して有効な脳蘇生法が確立されていないのが実状である。

著者は、心停止時の全脳虚血から脳を保護する目的で、迅速容易に行なえる脳蘇生法の一つである頭部表面冷却法を用いて、電気刺激より作製した心停止犬で脳心肺蘇生実験を行ない、頭部表面冷却の効果及び影響について検索し、さらに1週間にわたる実験犬の回復過程と行動の観察からその有効性を検討した。

実験方法

1. 実験材料

実験犬は体重8~16kgの健康雑種成犬40頭を用いた。

2. 測定方法 (図1)

非前投薬下に pentobarbital sodium 20mg/kg の静注による導入後、ただちに気管内挿管し仰臥位に固定、Acoma-R300 Respiratorで P_{CO_2} 20~30mmHg を指標として (VT20ml/kg, 回数15回) room air にて調節呼吸を施行した。両側大腿動静脈を cut down し右側の動脈は血圧および血液ガス測定用、同側静脈には輸液および薬剤注入用として20G エラスターを留置。左側の静脈より central venous pressure (CVP) 測定用として右房近くまで7Fr アトムチューブを挿入した。開頭に先立ち、ケタミン 5mg/kg+硫酸アトロピン0.5 mg を筋注、pancronium bromide 2mg を静注した。頭蓋に小孔を開け、上矢状静脈洞(SSS)に採血用として23G エラスターを留置し、その外側の

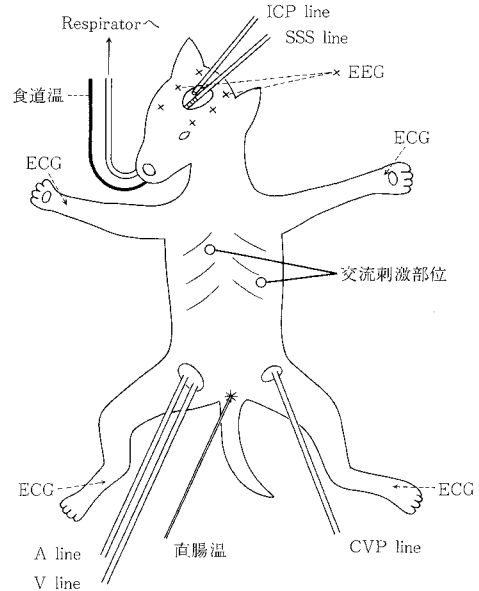


図1 測定の概略

くも膜下腔に硬膜外カテーテルを留置し脳圧測定用とした。脳波は双極誘導で、心電図は標準第II誘導で記録した。心電図、血行動態(平均動脈圧、脈拍、中心静脈圧)、脳圧は日本光電製8チャンネル多目的ポリグラフに、脳波は日本光電製脳波計に入力し測定した。体温は25℃の室温下で食道内、直腸内で測定した。

3. 脳皮質温の測定

頭部を冷却した時の脳皮質温と体温との相関をみるために、4頭の雑種成犬を用いて脳皮質温、食道温、直腸温を同時に測定した。犬の頭蓋骨に小孔をあけ、針型感温部電極を脳皮質に刺入、食道内と直腸内にはカテーテル型感温部電極を挿入し各々を電子温度計(テルモファイナーTF-DN)に接続し冷却後継続的に120分間測定した。

4. 頭部冷却法

氷水を詰めたビニール袋で実験犬の頭部全体が埋まるように被った。氷水を含むビニール袋の外側温度は3℃前後であり、室温は25℃と一定であった。

頭部冷却群は、食道温36℃以下(約60分間冷却)になるまで頭部表面冷却を行ない、以後冷却を中止し心室細動誘導により脳虚血犬を作製した。蘇生後は体部を電気毛布で被い加温した。

表1 behaviorの観察項目

0°	自発呼吸なし
1°	自発呼吸あり
2°	体動あり(開口運動, 舌運動, 犬かき様四肢の運動, shivering, etc.)
3°	呻き吠出現
4°	自発的行動あるが合目的性なし
5°	水分摂取可能
6°	固形食餌摂取可能
7°	行動に合目的性出現
8°	正常に近いが活発性なし
9°	ほぼ正常

表2 全脳虚血犬作製の結果

全脳虚血持続時間 比率	3分	5分	7分	10分
実験数	4	5	4	3
DC Shock 回数	1.2	1.5	2	5
心拍再開	4/4	5/5	4/4	1/3
自発呼吸出現	4/4	5/5	4/4	1/3
体動出現	4/4	5/5	3/4	0/3
食餌摂取出現	4/4	5/5	2/4	0/3
behaviorの正常化	4/4	4/5	0/4	0/3

5. 心室細動誘導法

交流100Vを3～5秒体外式(経胸壁的)に通電することによって心室細動を誘発させ心電図で確認し, respiratorもstopし, 3分間, 5分間, 7分間, 10分間放置した。

6. 蘇生法

心室細動作製後, 3, 5, 7, 10分と各々経過した時点で, FiO_2 1.0, V_T 20ml, 回数15回で調節呼吸と, BP 80mmHg以上得られるように100回/min前後のclosed chest cardiac massageを側臥位にて施行した。引き続き60～100Wsec DC shockで除細動した。drug therapyとしてepinephrin(ボスミン)0.05mg/kgをCVP lineより注入, acidosis補正には7W/V% $NaHCO_3$ 20～30ml投与を行なった。

7. behaviorの観察

蘇生後120分間の測定を行ない, 以後自発呼吸や体動が充分になった時点で人工呼吸器をはずした。behaviorの観察は益子⁴⁾の方法を参考に一週間犬舎にて観察した。観察項目およびその評価は表1に示すごとくである。

実験結果

1. 全脳虚血犬作製について

頭部表面冷却を行なわず, 体外式(経胸壁的)に交流を通電させることによって心室細動を誘発させ, 3分, 5分, 7分, 10分間の全脳虚血犬を作製し, 体外式心マージにより蘇生させ, 経過を観察し全脳虚血モデルの検討を行なった。

3分間の心室細動4頭では, 心蘇生はスムーズで, DC shock平均1.2回で蘇生, 蘇生後の血行動

態も安定しており, 45～60分で自発呼吸出現, behaviorの観察では全例3日以内にほぼ正常となった。5分間の心室細動5頭では, DC shock平均1.5回, 60分前後で自発呼吸出現, behaviorでは全例2日以内に食餌摂取可能となったが, 1週間後behaviorがほぼ正常であったのは4頭(80%)であった。7分間の心室細動4頭では, DC shock平均2回, 自発呼吸出現は45～120分と幅がみられた。behaviorでは, 体動あり3頭(75%), 食餌摂取可能2頭(50%), behaviorが正常に回復した例は0頭(0%)であった。10分間の心室細動3頭では, 2頭(67%)に心拍の再開がみられず, 残る1頭は心蘇生できたが, 蘇生後の血行動態は不安定であった。180分後自発呼吸出現し抜管できたが体動は出現せず3日目に死亡した(表2)。

2. 温度変化

25℃の室温下で, 外側温度3℃前後の氷水を含むビニール袋で頭部を被い頭部冷却を行なうと間もなく脳皮質温は下降し始め, 60分後に脳皮質温は34℃まで下降, 食道温との差は1.8℃, 直腸温とは1.5℃の差を得, 120分間冷却すると脳皮質温は31℃になった。脳皮質温の下降程度に比べ食道温と直腸温の下降は緩徐であり, 120分後食道温とは3.3℃, 直腸温とは2.9℃と脳皮質温との差は広がった(図2)。

3. 自律神経機能

1) 血行動態

(1) 平均動脈圧(MAP)

心停止前常温群は 124.8 ± 14.9 mmHg, 冷却群は 124.7 ± 15.3 mmHgであった。心室細動直後よ

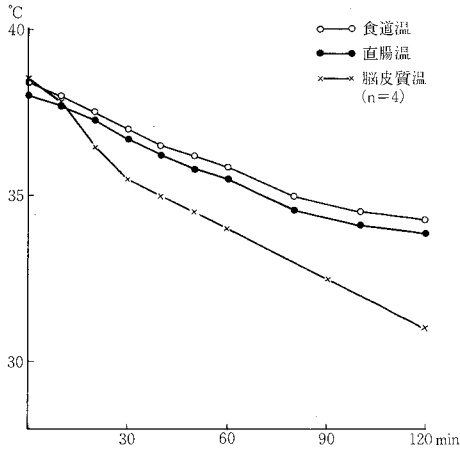


図2 頭部表面冷却による温度変化

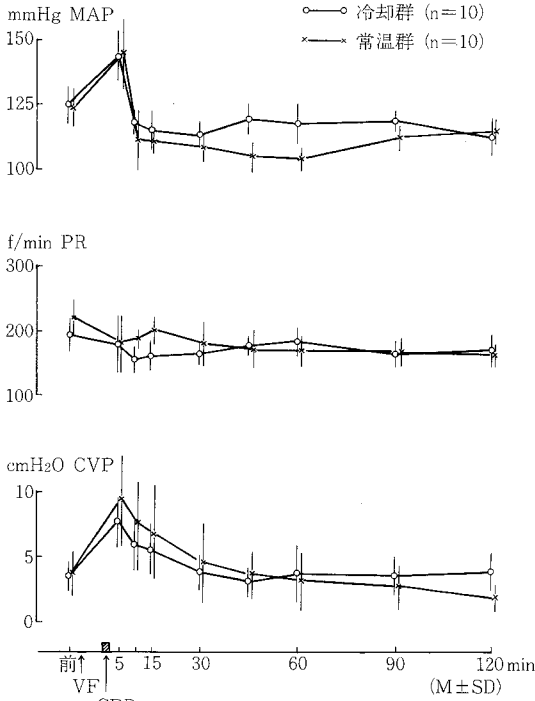


図3 Vital signの経過

り急激に下降，細動中は10mmHg前後，心拍再開後数分により一過性に高値となるが，蘇生30分後には常温群108.7±8.1mmHg，冷却群114±10.5mmHgと下降し，冷却群では蘇生後45分より，常温群では蘇生後75分より110～120mmHg前後の値に安定した。

(2) 脈拍 (PR)

心停止前常温群は219.3±29.4min，冷却群は197.2±27.5minであった。蘇生直後2分間徐脈がみられたが，以後頻脈となった。常温群では15分後より徐々に漸減し45分後は170min前後の値に安定。冷却群では10分後160.2±21.6minと低値を示したが徐々に漸増し60分以降は常温群と同様170min前後の値に安定した。

(3) 中心静脈圧 (CVP)

心停止前常温群は3.8±1.5cm H₂O，冷却群は3.5±1.3cm H₂Oであった。心室細動誘発後，急激に上昇した。蘇生後常温群は冷却群に比べ1～2cm H₂O高値を示したが30分後にはともに蘇生前値に回復した(図3)。

2) 血液ガス (blood gas)

蘇生直後一過性に metabolic acidosis を呈したので適時 NaHCO₃を投与し補正し，PO₂値を高値

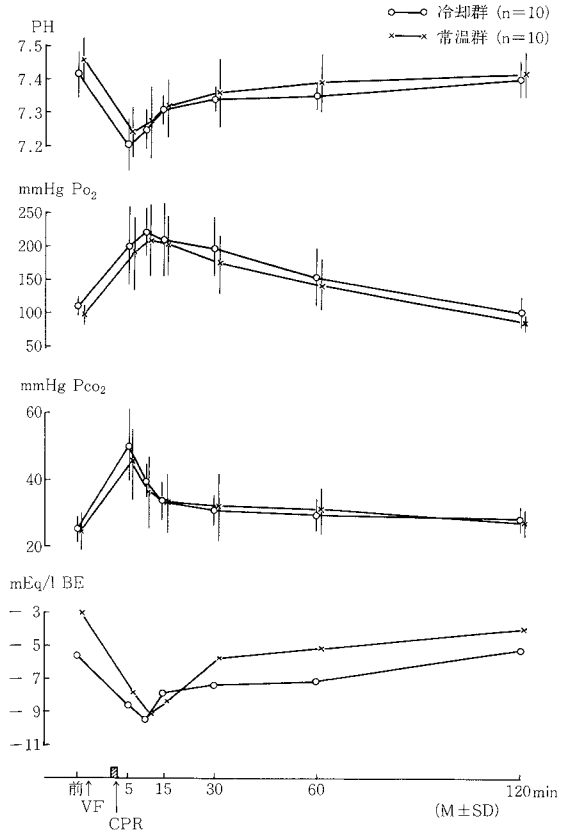


図4 血液ガス所見の経過

にしないため適時呼吸条件, O_2 濃度の漸減を冷却群と常温群と同様に行なったが, 冷却群で metabolic acidosis 傾向が強かった (図 4)。

3) 心電図 (ECG)

心室細動誘導後, 細動波は経時的に減少し, 5分前後で平坦化した。蘇生後 P 波, T 波, ST の異常, QRS 波の振幅と幅の異常がみられ, また少数例に PVC, A-Vblock など出現することがあったが, 経過は一過性で経時的に改善し蘇生後 20~30 分程度で消失した。冷却群と常温群に両群共 ECG 上著明な差はみられなかった。

4) 乳酸, ピルビン酸, L/P 比

蘇生後上矢状静脈洞 (SSS) より 5, 10, 15, 30 分後採血し測定した。

乳酸は時間とともに減少し, 常温群で高値を示したが, L/P 比では蘇生後 5 分値で常温群 37.8 ± 10.4 , 冷却群 33.7 ± 7.3 とわずかな差がみられたが 10 分後の値では両者に差はみられなかった (図 5)。

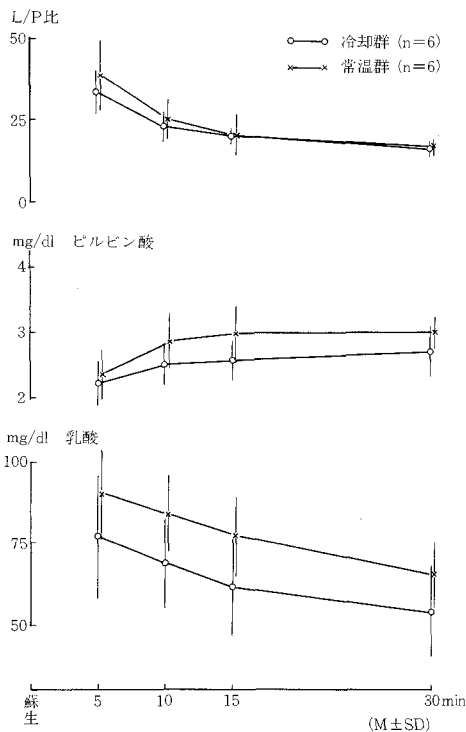


図 5 乳酸, ピルビン酸, L/P 比

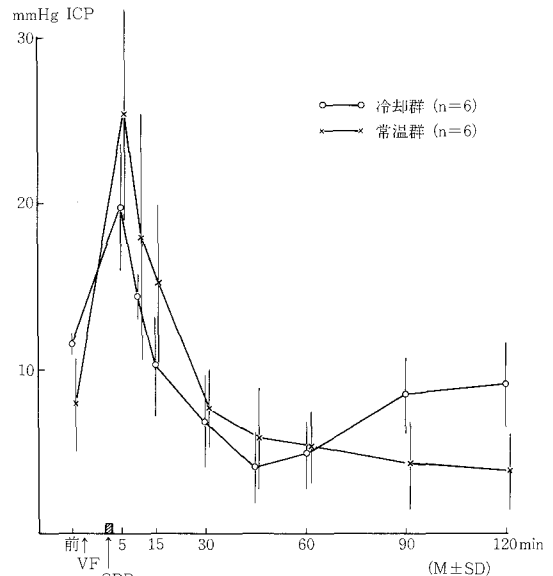


図 6 脳圧の変動

5) 脳圧 (ICP)

心停止前常温群 8.0 ± 2.4 mmHg, 冷却群 11.6 ± 0.7 mmHg であった。脳圧は心蘇生を行なうと上昇し, 除細動後 5 分では常温群 25.5 ± 4.8 mmHg と心停止前の約 3.2 倍, 冷却群 17.8 ± 10.5 mmHg と心停止前の 1.6 倍となるが, のちに急激に下降した。冷却群では 15 分で心停止前値以下となり, 45 分で 4.1 ± 2.2 mmHg と低値を示し以後徐々に上昇した。常温群では 30 分で心停止前値に戻り, 以後徐々に下降した (図 6)。

4. 体性神経機能

1) 脳波

脳波の評価は下記に示すごとく Hockaday⁹⁾らの周波数分析による grade を参考に分類し評価した。

Grade I ; within normal limits

Grade II ; a) predominant theta, with some alpha

b) predominant theta, with some alpha

Grade III ; a) delta, mixed with theta and alpha

b) diffuse delta

Grade IV ; suppression burst with isoelectric phase

Grade V ; flat EEG

心室細動誘導後, 脳波はすみやかに徐波化し,

表3 常温群の蘇生後の経過（心停止時間7分）

犬番号	蘇生時間	DC Shock 回数	EEG	behavior	生死
①	2'20"	2	III _a	2'	生
②	1'30"	2	II ^b	4'	死
③	2'20"	2	I	9'	生
④	1'40"	1	II _a	5'	生
⑤	1'30"	1	II ^b	2'	死
⑥	2'20"	1	II ^b	1'	死
⑦	2'00"	1	III ^b	2'	生
⑧	2'30"	2	III _a	2'	生
⑨	1'50"	1	II _a	7'	生
⑩	2'00"	1	II _a	3'	生
平均	1'56"	1.4回			

表4 冷却群の蘇生後の経過（心停止時間7分）

犬番号	蘇生時間	DC Shock 回数	EEG	behavior	生死
①	2'00"	2	II _a	8'	生
②	2'00"	2	II ^b	6'	生
③	2'00"	2	II _a	6'	生
④	2'30"	2	II ^b	8'	生
⑤	2'10"	2	I	9'	生
⑥	2'30"	4	I	2'	死
⑦	1'30"	1	II _a	9'	生
⑧	1'30"	1	II _a	9'	生
⑨	1'40"	1	I	7'	生
⑩	1'40"	1	II _a	8'	生
平均	1'57"	1.8回			

60秒で全例 flat になった。常温群において、蘇生後30分で IV~III_a となり、120分で III_b~I と回復し II_a 以上となった例は40%にみられ、冷却群においては、蘇生後30分では III_b~II_a、120分で II_b~I と回復し II_a 以上となった例は80%にみられた。冷却群において脳波の改善傾向が良好であった事を示している（表3、4）。

2) behavior の観察

益子の方法を参考に犬舎にて1週間の観察を行った。

常温群において、蘇生時間平均1'56"、DC shock 回数平均1.4回、自発呼吸出現率100%（10頭）、体動出現率90%（9頭）、呻き吠出現率50%（5頭）、

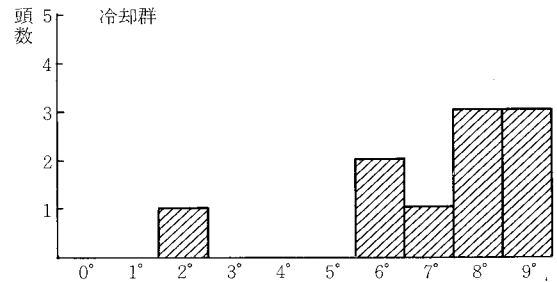
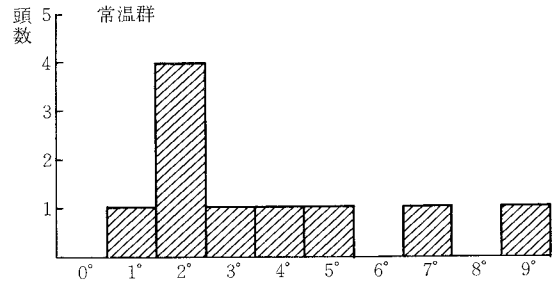


図7 蘇生1週間後までの回復度

非合目的行動出現率40%（4頭）、水分摂取出現率30%（3頭）、合目的行動出現率20%（2頭）、ほぼ正常となったものは10%（1頭）であった。5°（水分摂取出現）以上に回復した例の蘇生120分後の脳波はすべて grade II_a 以上であった。1週間以内の死亡は30%（3頭）であり、behavior では、1°、2°、4°と非合目的行動出現までで、脳波においても3頭とも grade II_b であったことより常温群では behavior の回復が悪いという事を示している。

冷却群において、蘇生時間平均1'57"、DC shock 回数1.8回と常温群と比べ差はみられなかったが、自発呼吸出現率100%（10頭）、固形食餌摂取出現率90%（9頭）、合目的行動出現率70%（7頭）、ほぼ正常となったものは30%（3頭）であり常温群に比べ良い回復傾向が認められた。1週間以内の死亡は10%（1頭）である。これは、脳波が grade I であったが behavior としては自発呼吸が出現したのみで2日目に死亡した例である。

考 察

脳が他臓器に比べ hypoxia や循環障害に対し抵抗が弱いという所以は、①脳の重量は全体の

2%にすぎないが、脳の酸素消費量は約3ml/brain/100g/minであり全体の酸素消費量の17~20%をしめ、また脳の血流量は心拍出量のほぼ16~18%であることより、重量あたりの脳の酸素消費量と血流量は他臓器に比べはるかに多く、②脳内にはATPあるいはATPに転換しうる高エネルギー燐酸化合物の貯蔵は少く、しかも脳のエネルギー代謝は基質として外部から取り込んだglucoseの消費にのみ頼っているからである。完全虚血といった状態になれば脳組織はエネルギーを得るのに高エネルギー燐酸化合物を速やかに消費し、好気性より嫌気性解糖によって効率の悪いATPを産生するに至り、5~8分以内に中枢神経系の不可逆性変化が発生するといわれている。

最近、蘇生にはcardio-pulmonary resuscitation (CPR)に加えて、cerebral resuscitationをも含まねばならないと考えられるようになった。そして、cerebral-cardio-pulmonary resuscitation (CCPR)という言葉が1977年 Safer⁶⁾らによって初めて提唱され、今日では一般に使用されるようになったが、中枢神経系の治療法に至っては未だ統一的な見解は少ない。蘇生後脳症の病態は多方面より研究が進められ、Ames⁷⁾らは5~7分以上脳血流を遮断すると、ischemiaの進行につれて、毛細血管レベルで血管内皮細胞・血管周囲グリアの膨化が起こって血管腔は狭小化し、血流の再開通しない部分ができるという脳の微少循環の停止、いわゆるno-reflow phenomenonを唱えた。一方、Brierley⁸⁾らは、いかなる脳のanoxia(脳虚血、asphyxia、心停止等々)でも、神経細胞障害は同一パターンを取り、障害されやすい領域(selective vulnerability)は決っており、脳血流遮断時のみに特有な神経細胞障害機構は考えられず、従来の考え通り脳細胞はhypoxiaに対して最も弱く、しかも代謝の変化よりも組織学的変化であるとしている。また、Nemoto⁹⁾らは脳の不可逆性に対しneurotransmitter dysfunctionという考えを示している。このように脳虚血による不可逆性脳障害がどのような機序で発生するのかについての各々の研究は、脳機能の蘇生に大きな可能性を示唆している。

全脳虚血作製には、気道閉塞法、心室細動誘導法、大血管遮断法、Aortic occlusion balloon catheter法¹⁰⁾など多くの方法が報告されており、いかなる方法によったかは重要な問題であり、論議されているところである。井原²⁹⁾は冠血流量を保った大血管遮断法を用い頭部表面冷却により脳血流遮断時間の延長を示したが、著者は、心肺蘇生後の中枢神経系障害と頭部表面冷却による体温低下で心肺蘇生後の自律神経機能に及ぼす影響を検索するために心室細動誘導法を用いた。

全脳虚血後の脳微少循環障害は、全脳虚血を5分以上持続させてはじめて発生し¹¹⁾、さらに7.5~8分以上の脳血流停止がないと無処置の動物においては、中程度以上の永続的な神経機能欠損は発生しにくい¹²⁾¹³⁾とされている。本実験でも5分以内の心停止では体性神経機能の障害は軽微で、中程度以上の障害を得るには7分以上の心停止が必要であった。しかし8分を超えて心室細動、すなわち冠循環をも含めた全身諸臓器の血流停止状態を持続させると、心肺特に心機能の回復が困難になる傾向が強くなり、全脳虚血を維持する中枢神経系障害検索モデルとしては不利な点が多いと言われている¹⁴⁾。本実験でも10分間の心停止では心蘇生可能であったものが33.3%と、心蘇生そのものが困難となっている。そこで心肺蘇生後の中枢神経系障害の検索モデル作製のため心室細動誘導より心肺蘇生までを7分間とした。

心停止後の脳に対する治療面では従来より脳浮腫・脳腫脹を重要な問題としており、その治療法の一つとして低体温法が考えられる。低体温に対する研究は、1902年 Kubiabokにより開始され Bigelow¹⁵⁾らによって応用された。低体温にして基礎代謝を低下せしめ組織の酸素消費量の減少をはかり、心臓外科領域で心血流遮断時間を延長して直視下手術を行なおうというものである。現在20℃の低体温では全身の血流を1時間停止し得るとも、18℃の超低体温では180分の心停止後も蘇生が可能といわれている¹⁶⁾。全身の体温を30℃、25℃、20℃に低下させることにより酸素消費量は正常の1/2、1/3、1/4とそれぞれ低下する¹⁷⁾。Rosomoff¹⁸⁾らは体温が下がっても脳動脈血酸素

較差 (AO_2-VO_2) はあまり変化せず、体温が 1°C 下がることに脳血流量は 6.7% 減少し、脳酸素消費量もこれとほぼ等しい割合で減少すると述べている。また、低体温における脳は全身の酸素消費量の減少より大で、脳温を 30°C にすると正常時の 40% 程度に低下するといわれている。Michenfelder¹⁹⁾ は断頭犬において、脳の ATP の減少と lactate の上昇が抑制されたと報告し、低体温は神経機能のみならず、統合に必要なエネルギーをも減少させ、脳波が flat で中枢神経機能が消失したと考えられる全脳虚血のような場合にも脳を保護するという考えを明らかにした。本実験でも蘇生後の lactate 値は冷却群で低く、L/P 比でも蘇生後 5 分値で軽度であるが差がみられ、頭部表面冷却によって脳代謝が抑制されたことが推測された。

一般に、3～12分間の脳虚血後では、脳圧はほぼ正常域に保たれているという報告が多い²⁰⁾²¹⁾。その理由として脳血流量の減少や脳脊髄液による buffer 作用などの代償機構が働いているものと考えられている。しかし Ames ら⁷⁾ の唱えた no-reflow phenomenon は、脳圧が高く脳灌流が低い時には非常に出現しやすいとされている。また anoxia による蘇生後、anoxia により vasomotor paralysis を来した血管は拡張し、血管内水分の脳細胞内移行(脳浮腫)、細胞そのものによる膨化等により脳圧の上昇をきたす。さらに脳圧がある程度以上になり持続すれば、脳灌流圧が減少し、これが脳血流の減少を招き、hypoxia が増強し、脳圧がさらに上昇するという悪循環を形成する²²⁾。本実験では蘇生後 5 分の脳圧は、常温群で心停止前の 3.2 倍に上昇したのに対し冷却群では 1.6 倍にとどまり、常温群では 30 分後に心停止前値に戻ったのに対し冷却群では 15 分で心停止前値に戻り、虚血後一過性に起こる脳圧上昇が頭部冷却によって抑制されたと推測された。さらに、低体温による脳容積は 25°C で 55% 減少するとの報告¹⁷⁾ や、 1°C の脳温低下で脳頭蓋間腔は 9% 増加する²³⁾ とされ、頭部表面冷却法は脳浮腫の防止、さらに脳圧上昇による悪循環に対しても有効である。

Strong²⁴⁾ は低体温療法に対し、生体反応、代謝

速度の低下は認めるが、すでに生じた脳障害に対しては効果がなく、脳の hypoxia 後に発生する異常反応、ことに高熱発生の防止にすぎないとし、すでに変性した脳細胞に対する効果を疑問視している。そこで、氷水で頭部を冷やす頭部冷却法は、冷却に時間を要するという問題はあるが、DOA (Dead on Arrival)、near DOA 発見時、あるいは多発性外傷発生時などに早期より脳保護として、いついかなる場所でも氷さえあれば容易に行なえ、さらに、脳組織間には虚血に対する抵抗力の差が大脳皮質、海馬、類扁桃核、小脳、脳幹、脊髄、末梢神経と順に強くなるという selective vulnerability²⁵⁾ ということから頭部表面冷却は大脳皮質を最も冷却しやすく、その効果が期待できる。中山²⁶⁾ は大血管遮断法により氷水による頭部冷却実験を行った。直腸温 $27.5\sim 35^\circ\text{C}$ で脳の酸素消費量は $49.6\sim 10.7\%$ に低下しており、全身の酸素消費量 $70\sim 58.7\%$ に較べ著明であり、脳血行遮断時間については、脳皮質温 35°C では 10 分前後であるものが、 29°C 前後では $20\sim 25$ 分、 $21\sim 26^\circ\text{C}$ では 30 分と脳皮質温の下降に伴う遮断時間の延長を示した。山添²⁸⁾ は出血性ショック時に頭部表面冷却を用いその有効性を認めており、井原²⁹⁾ は大血管遮断法により心に対する影響を軽減させた脳虚血犬を用い、behavior の観察を行い頭部表面冷却による脳虚血時間の延長を示している。織畑²⁷⁾ らは体部冷却と頭部冷却を比較し、体部冷却では直腸温 30°C 以下では脳皮質温が $4\sim 5^\circ\text{C}$ 高く、頭部冷却では脳皮質温の下降は著明であり直腸温 30°C 以下で脳皮質温は約 $3\sim 8^\circ\text{C}$ 直腸温より低くなり、頭部冷却による脳皮質温の低下は体部冷却よりすぐれていると述べている。本実験でも冷却 60 分後に脳皮質温が 34°C まで下降し、直腸温との差は 1.5°C 、食道温との差は 1.8°C と広がり体温下降に比べ脳皮質温の下降が早かった。冷却時間については、中山の報告によると脳皮質温 35°C では 10 分前後の脳血行遮断が可能であることより、本実験でも冷却 60 分後に脳皮質温が 34°C となったため冷却時間を 60 分と定めた。

低体温に対する sympathoadrenocortical response の亢進により、血中の catecholamin の

上昇、酸素消費の亢進、末梢血管収縮による循環不全が出現し、脳代謝および循環の回復が阻害されることが示唆されている。井原は直腸温31.5℃までの冷却で心室細動を起こして死亡する例があることから、32℃以下に下降する頭部冷却は危険であるとし、中山も過度の頭部冷却でも生命維持はできるが、大脳皮質 ganglion 細胞の変性をみるので、安全域として脳皮質温20℃以上、直腸温26℃以上と述べている。本実験の頭部冷却では、60分冷却で食道温35.8℃、120分冷却で食道温34.4℃と脳皮質温の下降に比べ比較的高く保たれており、蘇生時間、DC shock 回数、蘇生後の血行動態、心電図に差はなく、血液ガスで冷却群が metabolic acidosis 傾向を示したが、脳圧、脳波、behavior の観察で良好な結果を得、循環・呼吸抑制を上回る効果が期待でき安全であると考えられる。

脳波は、脳循環や脳代謝と密接な関係を持つ脳機能の変化を観察する指標として重要である。実験的に脳虚血後の回復をみる場合、虚血によって引き起こされた平坦脳波が血流再開後何らかの elective activity を認めるまでの時間 (latency of recovery) が脳損傷を反映すると言われており³⁰⁾、latency of recovery は、hypoxia の持続時間に比例し、脳波による脳機能の回復過程は、脳虚血時の脳波と逆の経過をとると言われる。臨床でも、Hockaday⁹⁾らは脳波を5段階に分類し、低酸素性脳症に対し発症早期の脳波像から生命予後を判定する試みを行ない、さらに脳波の経過をみることで予後の判定に良い相関を得ている。しかし脳波単独の改善は必ずしも脳機能の回復を意味しないことが多い³¹⁾。したがって、脳波の回復と臨床所見を統合判定することが重要であるとし、さらに Steen³²⁾らも脳の hypoxia 後の脳蘇生を検討するには、電気生理学的現象や代謝の回復の検索のみでは不十分で、神経学的回復の検索も必要であると主張している。本実験でも神経学的機能検索として、意識レベルの変動を反映する脳波とともに、1週間の behavior の観察を行ない検討した。脳波は蘇生後120分までしか記録しなかったが、常温群の grade IIIb~I に比べ冷却群では grade IIb~I で、grade IIa 以上に回復した例は常温群の

40%に比べ冷却群では80%を占めており、冷却群で脳波の改善傾向がよく意識レベルの改善が示唆された。Hockaday らや Møller³³⁾らの分類でも示されている様に低振幅徐波は不可逆性脳障害への進行を意味する所見とされている。脳波で grade IIa 以上のものは behavior の観察でも多くが水分摂取可能以上に回復し相関がみられた。behavior の観察でも、経口摂取出現率 (冷却群 90%、常温群 20%)、合目的行動出現率 (冷却群 70%、常温群 20%) と冷却群で回復傾向が良好であり、頭部表面冷却が神経学的機能回復の促進に役立ったものと考えられる。

入野田³⁴⁾は心室細動誘導法により7分間の心停止を置き、以後 carotid infusion method による脳心肺蘇生を行なっている。脳蘇生液注入5分後、注入側の脳皮質温は29.7℃、反対側の脳皮質温は33.6℃と著明に下降するが直腸温は35℃以上に保たれており頭部冷却法として有効であるとしている。また本実験と同様に behavior の観察を行なっているが、経口摂取出現率46%、合目的行動出現率31%であり、carotid infusion method は頭部表面冷却法に比べ脳皮質温下降が勝っているにもかかわらず、behavior の観察での回復が悪かった。井原も脳虚血作製法に違いはあるが、本実験と同様に遮断前に頭部冷却法を行ない、遮断時間が11分にもかかわらず経口摂取出現率60%、合目的行動出現率60%と本実験に近い値を示している。この差は頭部冷却をどの時点で行なえば脳の不可逆性変化に対し最も有効であるかについて示唆するものと思われる。以上の事より、頭部表面冷却は脳神経細胞を安定化させ、脳浮腫を予防し、さらに脳圧上昇による悪循環をも防止して皮質性脳機能障害の発生を保護しうるものと考えられる。

結 語

急性心停止後の心肺蘇生法における脳の不可逆性変化を防止するために、犬を用い実験的に心室細動誘導から急性心停止による脳虚血状態を作製し、心停止前に行なっている頭部表面冷却の中枢神経への保護効果を検討し、次の結果を得た。

1) 心室細動誘導法による脳虚血犬において、5

分以内の心停止では脳の不可逆性変化は軽微で、脳虚血の実験モデルとして5分以上の心停止が必要であった。

2) 氷水による頭部表面冷却にて、食道温と直腸温が比較的高く保持されているのに対し、脳皮質温は60分後34°C、120分後31°Cと下降し、冷却法として有効であった。

3) 蘇生後120分の脳波は、常温群の diffuse delta~within normal limits に対し冷却群では prominent theta with some delta~within normal limits と冷却群で意識レベルの回復傾向が良好であった。

4) 実験犬の behavior の観察において、非合目的行動出現率(常温群40%、冷却群90%)、食餌摂取出現率(常温群30%、冷却群90%)、合目的行動出現率(常温群20%、冷却群70%)と冷却群で回復が良好であった。以上の結果により、脳に不可逆性変化を起こすと考えられる7分間の脳虚血状態では、頭部表面冷却群は常温群に比べ、脳波、behavior の観察において有効性を認め、頭部表面冷却が急性心停止による脳虚血から中枢神経系を保護すると推察される結果を得た。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を頂いた東京女子医科大学第2外科教室主任織畑秀夫教授に深甚なる感謝を捧げるとともに、懇切なる御教示を頂いた木村恒人講師に心から感謝の意を表します。また実験に際し、いろいろと御指導、御協力を頂いた実験動物中央施設の方々、第2外科教室の田村氏に心から感謝します。

文 献

- 1) 黒川 顕・他：特集 DOA. 総論, 救急医学 7(11) 1617~1622 (1983)
- 2) 田伏久之・他：特集 DOA. DOA の予後. 救急医学 7(11) 1635~1641 (1983)
- 3) 田伏久之：CCPR. 救急医学 6(1) 53~56 (1982)
- 4) 益子道男：急性心停止時における積極的脳心肺蘇生術 (CCPR) に関する実験的研究. 救急医学 6(6) 691~703 (1982)
- 5) Hockaday, J.M., et al.: Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 18 575~586 (1965)
- 6) Safer, P.: Cardiopulmonary-cerebral resuscitation (CPCR). *Advances in Cardiopulmonary Resuscitation*, 195~207 Spring-Verlag New York (1977)
- 7) Ames, A. III, et al.: Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 52(2) 437~447 (1968)
- 8) Brierley, J.B.: Threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. *Arch Neurol* 29 367~374 (1973)
- 9) Nemoto, E.M.: Pathogenesis of cerebral ischemia-anoxia. *Crit Care Med* 6(4) 203~214 (1978)
- 10) 田伏久之・他：心肺蘇生後の中枢神経系病変 II. 全脳虚血モデル犬について. 救急医学 5(7) 801~808 (1981)
- 11) Lin, S. and Korman, M.: Cerebral circulation after cardiac arrest. Microangiographic and protein tracer studies. *Stroke* 8(2) 182~188 (1977)
- 12) Boyd, R.J., et al.: Total brain ischemia in the dog. *Arch Surg* 84(4) 72~76 (1962)
- 13) Steen, P.A., et al.: No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol* 5 343~349 (1969)
- 14) Lind, B., et al.: A review of the total brain ischemia models in dogs and original experiments on clamping the aorta. *Resuscitation* 4 19~31 (1975)
- 15) Bigelow, W.G., et al.: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann Surg* 132(3) 531~539 (1950)
- 16) Bigelow, W.G., et al.: Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 132(5) 849~866 (1950)
- 17) Rosomoff, H.L. and Holaday, D.A.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 179 85~88 (1954)
- 18) Rosomoff, H.L.: *Surg* 40(2) 228 (1956)
- 19) Michenfelder, J.D. and Theye, R.A.: The effect of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anesthesiology* 33(4) 430~439 (1970)
- 20) Snyder, J.V., et al.: Global ischemia in dogs: Intracranial pressures, brain blood flow and metabolism. *Stroke* 6 21~27 (1975)
- 21) 松本睦子：心停止蘇生後の脳循環・代謝に及ぼす人工呼吸の影響に関する実験的研究. 麻酔 27(9) 990~1000 (1978)

- 22) 新井達潤: 心蘇生後の脳循環. 蘇生後の経過, 昇圧剤と脳圧, no-reflow phenomenon. 第8回麻酔とRéanimation セミナー(新日本印刷)1~20(1977)
- 23) 米沢利英: 低体温麻酔の臨床. 外科 38(2) 118~123 (1976)
- 24) **Strong, M.J. and Keats, A.S.:** Induced hypothermia following cerebral anoxia. *Anesthesiology* 28(5) 920~923 (1967)
- 25) 水 井 肇: 心停止と脳循環. 第8回麻酔とRéanimation セミナー(新日本印刷) 67~81 (1977)
- 26) 中山耕作: 心血流遮断可能時間延長に関する研究, 特に頭部冷却に就て. 日外会誌 57(8) 1287~1328 (1956)
- 27) 織畑秀夫・他: 低体温麻酔. 新しい治療第5集(東西医学社) 229~259 (1955)
- 28) 山添信幸: 出血性ショック時における「閉胸式心マッサージ」と「頭部冷却法」の効果に関する実験的研究. 東女医大誌 49(9) 913~926 (1979)
- 29) 井原 寛: 脳虚血犬に対する頭部表面冷却効果. 東女医大誌 56(9) 819~832 (1986)
- 30) **Gurvitch, A.M., et al.:** Quantitative evaluation of brain damage in dogs resulting from circulatory arrest to the central nervous system on the whole animal. 2. Electroencephalographic evaluation during early recovery of the gravity and reversibility of post-ischemic cerebral damage. *Resuscitation* 1 219~228 (1972)
- 31) **Kruz, D., et al.:** Prognostic value of the EEG following reversible cardiac arrest. From 90 cases. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 29 530~531 (1970)
- 32) **Steen, P.A., et al.:** Incomplete versus complete cerebral ischemia: Improved outcome with a minimal blood flow. *Ann Neurol* 6(5) 389~398 (1979)
- 33) **Møller, H., et al.:** Electroencephalographic prediction of anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 203, 31~37 (1978)
- 34) 入野田佳史: CCPR(脳心肺蘇生)における脳蘇生液に関する実験的研究. 救急医学 9(7) 861~873 (1985)