

脳虚血急性期血流再開における高気圧酸素療法の効果 — 実験的研究 —

山下哲男* 菊池晴彦*
伊原郁夫** 松本 皓***

はじめに

急性期脳血管閉塞症に対する治療として、血行再建術が注目されている。しかし、重症脳虚血への血行再開は脳浮腫あるいは出血性梗塞の問題があり、多くの検討の余地を残している。鈴木らは、Mannitol と Perfluorochemicals を併用して、実際に臨床的に成功した例を発表している¹⁾。しかし、Carter らの指摘するように、脳虚血時の血流量とその持続時間によって、可逆性の問題があり²⁾、いまだ、完全とは言えない。

我々は、今回、猫の虚血モデルを用いて、再灌流時の低血圧および虚血中の高気圧酸素療法(HBO)を行い、その効果を検討した。

対象および方法

雑種成猫33匹(体重約3kg)を用い、塩酸ケタミン 40mg/kg 筋注による全身麻酔後、東大式定位脳手術器に固定し、大腿動静脈にカテーテルを挿入、ポリグラフにて血圧を連続的に記録した。また、気管切開を行い、Pancuronium bromide 0.25mg/kg i.v.後、ハーバードレスピレーターにて調節呼吸し、PaCO₂を37mmHg前後に保った。体温はwater blanketにて37℃前後にした。

頭蓋に小孔を開け、左右の被殻および大脳皮質(mid. ectosylvian gyrus)に水素用針電極を定位脳的に刺入固定した。脳血流量は、10%水素を5分間吸入させ、Initial Slope法にて計算した。

脳圧は Telemex 社の硬膜外センサーを右頭頂部に挿入し、連続的に記録した。

虚血は、経眼窩的に左中大脳動脈を露出し、その起始部を Zem Clip にて閉塞して作製した。3時間後に再開させ、その後3時間観察した。

左右大脳半球の水分含量を熱乾燥法(80℃, 3日間)にて測定した。

高気圧タンクは、我々が独自に開発したステンレス製円筒形のもので、人工呼吸器内が、タンクと同気圧になるように配管し、調節呼吸下での使用が可能である。

治療は、実際の臨床の立場を考慮し、閉塞1時間後より開始した。対照群および低血圧群は、room air にて観察した。低血圧は、再開通直前より ATP 10mg/kg/hr, Dipyridamole 1mg/kg/hr

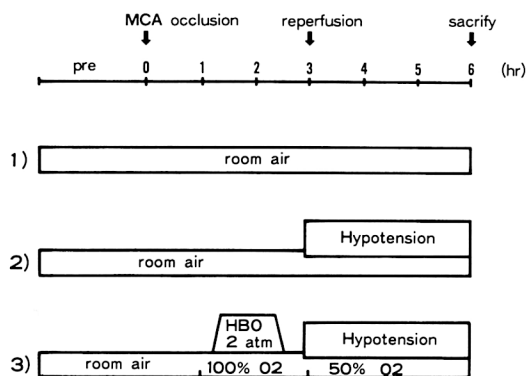


図1 Protocol of the treatment of three groups.

(1) Contrl group.(2) Hypotension group.(3) Hyperbaric oxygenation (HBO) with hypotension group. MCA=Middle cerebral artery.

*国立循環器病センター脳神経外科

**国立循環器病研究所脳神経外科

***福山大田病院脳神経外科

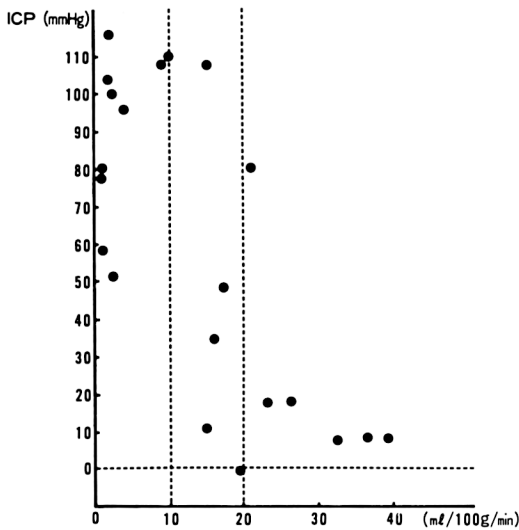


図2 Correlation between cortical cerebral blood flow (CBF) at one hour after occlusion and intracranial pressure (ICP) at three hours after reperfusion in untreated cats.

を基本に、中心動脈圧を前値より約50mmHg低下させた。高気圧酸素は、純酸素2気圧で、1時間持続し、加圧に10分、減圧に15分かけた。再開通後は50%酸素下で観察した(図1)。

結 果

非治療群21匹中、虚血1時間後の血流量が、10ml/100g/min(以下ml)以下群は10匹で、虚血前 65.9 ± 20.6 mlであった。閉塞により10ml以下(約3ml)に低下し、再開通時、一度 35.0 ± 21.5 mlまで回復したが、再開通3時間後、 8.2 ± 11.0 mlとなった。脳圧は虚血前 9.1 ± 8.6 mmHgであり、虚血中1例を除いて不変で、再開通後急速に上昇し、3時間後 90.0 ± 22.6 mmHgとなった。水分含量は $79.7 \pm 0.5\%$ であった。同血流量が10~20ml群は5匹で、再開通3時間後、血流量は 39.9 ± 10.4 mlで、脳圧は 25.2 ± 32.2 mmHgと変化が大きかった。20~40ml群は6匹で、それぞれ、 29.8 ± 7.5 ml、 21.5 ± 29.1 mmHgであり、殆んど脳浮腫を引き起こさなかった(図2)。以上の結果より、全例に脳圧亢進を起こさせるためには、10ml以下の群が適当で、これを対照群とした。

低血圧治療群(n=6)では、脳血流量は、虚血前 53.9 ± 14.0 mlであったものが、約5mlと低

下し、再開通時 40.6 ± 19.6 mlまで回復、その後徐々に低下し、再開通3時間後には、 18.1 ± 12.2 mlとなった(図3)。脳圧は、虚血前 4.5 ± 6.5 mmHgであり、虚血中是不変で、再開通後徐々に上昇し、3時間後には、 37.7 ± 10.1 mmHgとなった(図4)。水分含量は $79.1 \pm 0.5\%$ であった(図5)。統計学的には、対照群に比し、3時間後の血流量には有意差を認めなかったが、改善傾向をみると、脳圧および水分含量は有意に改善を認めた。

HBO+低血圧治療群(n=6)では、脳血流量は、虚血前 49.8 ± 8.9 mlであったものが、約5mlと低下し、再開通 36.6 ± 13.5 mlまでの回復、以後徐々に低下して、3時間後、 27.5 ± 9.0 mlとなった(図3)。脳圧は、虚血前 1.7 ± 3.5 mmHgであり、虚血中不変で、再開通後徐々に上昇して 29.8 ± 20.9 mmHgとなった(図4)。水分含量は、 $78.3 \pm 0.5\%$ であった(図5)。統計学的に、3時間後の血流量、脳圧、水分含量共に、対照群に比し、有意差をもって、改善していた。

平均動脈血圧(MABP)の3群間の比較では、対照群の閉塞前の値が 167 ± 26 mmHgで、低血圧群 147 ± 25 mmHg、HBO群 147 ± 14 mmHgとなり、治療群に低い傾向があるが、有意ではなかった。対照群は自然に血圧低下がみられ、最終的には 130 ± 30 mmHgとなった。低血圧群は、再開通時 78 ± 13 mmHgとなり、前値より、平均56mmHg低下し、その後、わずかに上昇した。HBO群も、再開通時 90 ± 16 mmHgとなり、平均56mmHg低下し、その後 100 ± 10 mmHgまで上昇したが、統計学的には、両治療群共に、有意な低下を認めた。HBO群に低血圧群より高い傾向があるが、有意差はなかった(図6)。

PaCO₂は閉塞前、対照群 38.7 ± 3.8 mmHg、低血圧群 37.4 ± 3.3 mmHg、HBO群 36.5 ± 1.0 mmHgであり、3群間に有意差なく、経過中も有意差を認めなかった。

考 案

過去、急性期の頸動脈血栓内膜除去術や、中大脳動脈血栓除去術において、出血性梗塞がおこることが報告され、血行再建術の時期が問題となり、専ら、晩期手術がなされていた。しかし、診断法の進歩と患者輸送の迅速さによって、脳虚血患者の数時間以内の診断処置が可能となってきた。そ

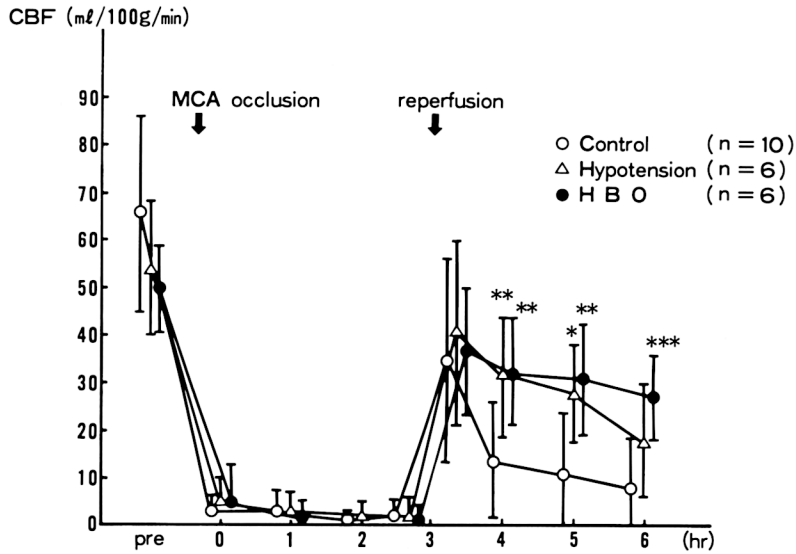


図3 Changes of cerebral blood flow in three groups.
Significant difference from control group (Student's t-test);
* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.02$, *** = $p < 0.01$.

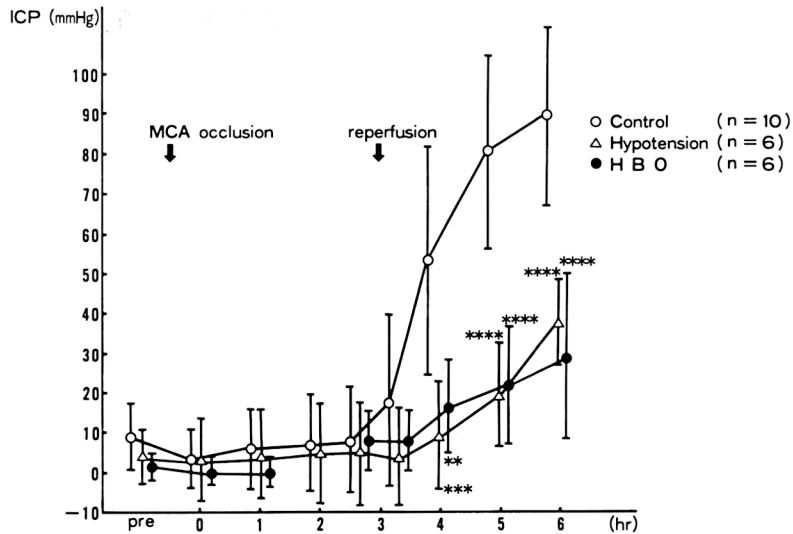


図4 Changes of intracranial pressure in three groups.
Significant difference from control group (Student's t-test);
** = $p < 0.02$, *** = $p < 0.01$, **** = $p < 0.001$.

のため、再び、急性期血行再開がみなおされ、施設においては、実際におこなわれている。しかし、Carter らの猫の実験で 10ml 以下で 50分、田村らは 12~15ml、2 時間で不可逆的变化をおこすという報告があり、いまだ出血性梗塞の発生の危険は存在する。そこで、この虚血に対し、これまで、

Barbiturate, Mannitol, Perfluorochemicals, Free radical scavenger など、数多くの治療が試みられている。しかし、どれも重症虚血に完全とはいえない。

我々は、再開通時に急激に血液を流すことが、それまで虚血におちいって透過性の亢進した血管

内皮を破壊し、脳浮腫ひいては出血に至ることを考え、再開通時の低血圧治療を試みた。ATP は主に血管拡張作用によって血圧を低下させるが、脳血流量は減少させない。また、作用時間が短いため、controlしやすい。しかし tachyphylaxis があり、大量を要するようになる。Dipyridamole は、この ATP の分解を遅らせ、血圧調節を容易にする。我々は、この方法で、血圧を希望の点に control できた。この結果、脳圧、水分含量共に、

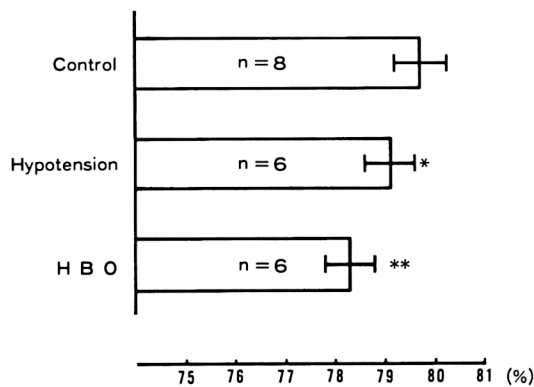


図5 Water content in left cerebral hemisphere (affected side) of three groups.

Significant difference from control group (Student's t-test); * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.001$.

有意に抑制する効果がみられ、血管内圧が、脳浮腫の促進に重要な要素であることがわかった。しかし、早期の抑制には、効果はあるものの、脳圧の上昇のカーブは急峻であり、長期には浮腫抑制は不可能である。また、この脳圧上昇と反比例して、血流量も減少してくることがわかった。この事から、すでに不可逆となった血管壁に対しては、低血圧療法が必要であるが充分とはいえない。そこで、再開通までの細胞障害を軽減する目的で、HBO療法の併用を試みた。Newbauer は脳虚血発症 4 時間以内に HBO を開始した 14 例中 14 例に神経症状の改善をみ³⁾、Kapp も発症直後より開始して効果をあげている⁴⁾。本研究でも、脳圧、水分含量において、有意に改善をみており、更に、脳血流量も保たれていた。血圧が、低血圧治療群より、高い傾向にあることを考慮すれば、もっと低い血圧にすれば、更なる改善が期待できると思われる。この HBO の効果の機序としては、純酸素 2 気圧下では、血液中に酸素が、約 2.2vol% 溶け込み、赤血球の通り難い細い血管や、体液を介し、梗塞巣周辺部より酸素を供給し、不可逆的变化が起りかけていた部位の崩壊をおさえ、あるいは、嫌気性解糖系へ傾いていた病巣部の代謝の正常化をきたし、梗塞におちいる病巣が最少限にとどめられたものと考えられる。

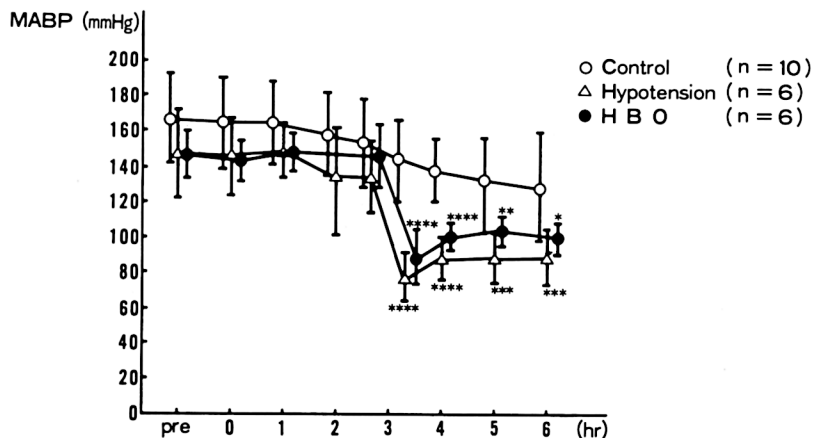


図6 Changes of mean arterial blood pressure (MABP) in three groups.

Significant difference from control group (Student's t-test); * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.02$, *** = $p < 0.01$, **** = $p < 0.001$.

結 語

- 1) 猫中大脳動脈閉塞を3時間行い、その後、3時間観察した。
- 2) 患血1時間後の血流量が10ml/100g/ml以下の群において、重症脳浮腫をきたし、これを対象とした。
- 3) 対照群 (n=10) では、再開通3時間後の脳圧は、 90.0 ± 22.6 mmHg、血流量は 8.2 ± 11.0 ml/100g/min 半球水分含量は $79.7 \pm 0.5\%$ であった。
- 4) 低血圧治療群 (n=6) では、脳圧 37.7 ± 10.1 mmHg、血流量 18.1 ± 12.2 ml/100g/min、水分含量 $79.1 \pm 0.5\%$ であった。
- 5) HBO+低血圧治療群 (n=6) では、脳圧 29.8 ± 20.9 mmHg、血流量 27.5 ± 9.0 ml/100g/min、水分含量 $78.3 \pm 0.5\%$ であった。
- 6) 両治療群ともに、再開通後の脳浮腫の抑制

に有意な効果がみられたが、HBO群には血流量の改善も認められた。

〔参 考 文 献〕

- 1) Suzuki J: A New therapeutic Method for Acute Brain Infarction: Revascularization Following the Administration of Mannitol and Perfluorochemicals - A Preliminary Report. *Surg Neurol.* 17: 325-332, 1982
- 2) Carter, LP: Time Limits of Reversible Cortical Ischemia. *Neurosurgery* 12 3 620 - 623, 1983
- 3) Neubauer, RA: Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in stroke due to thrombosis - A review of 122 patients. *Stroke* 11: 297-300, 1980
- 4) Kapp, JP: Hyperbaric oxygen as an adjunct to acute revascularization of the brains. *Surg Neurol* 12: 457-461, 1979