心肺脳蘇生後における全身および脳の血流と代謝の変化

奥 憲一¹Peter Safar²Fritz Sterz²Yuval Leonov²Samuel Tisherman²Walter Obrist³

要旨 心停止後の脳および全身の代謝の変化は、複雑で不明瞭な部分も少なくない。われわれは、心停止後の蘇生に心肺バイパス装置 (CPB) を採用した理想的な蘇生モデルを用い、動脈血 (A) および全身と脳の混合静脈血 [肺動脈血 (PA) と矢状静脈洞血 (SS)] における酸素 (O_2)、糖 (G)、乳酸 (L) を経時的に観察し、蘇生後の代謝変化を明確にするとともに、これら代謝産物の連続定量の臨床的意義を検討した。同一血統 coonhound 成犬 8 頭を対象に心室細動 (VF) による 12.5 分の血流停止状態を作成し、短期間 (2~3 分間) の CPB による蘇生後、24 時間の集中管理を施行した。心拍出量 (CO)、頭蓋内圧 (ICP) をはじめとした心脳血管系の圧変数をモニターし、A, PA, SS の O_2 および A, SS の G, L を経時的に定量した。心肺機能の変数では、CO が蘇生後 4 時間目に約 30% の減少が認められた以外は全経過を通じて安定していた。ICP は蘇生直後に軽度の上昇が認められただけであった。全身および脳における代謝の変数では全身の動静脈酸素含量較差はわずかの増加にとどまったのに対し、脳では蘇生後 4 時間目において最大で約 2 倍にまで上昇し脳酸素代謝/脳血流の不均衡が明確にされた。脳酸素抽出率 (CeOER) は心停止前は 0.34 であったが、蘇生直後の血流増加期には 0.06 にまで一過性に低下し、ついで血流低下期には 0.74 と上昇し、蘇生後 4 時間目の脳における酸素供給の著しい低下が示唆された。嫌気性解糖反応の評価を目的とした酸素糖指標 (OGI) や乳酸糖指標 (LGI) は、糖の定量の著しい正確さが要求されるため、必ずしも汎用し得るものではなかった。その点、乳酸酸素指標 (LOI) は算出が容易で、これを用いた検討では、蘇生後の脳血流増加期を含め 2 時間の上昇が認められた。以上の結果より、心肺蘇生後は、脳における OER は頭蓋外臓器のそれと比較して著しく高値を示し、脳への酸素供給が低下していることを示唆しており、LOI の変化もそのことを示唆していた。

(日救急医誌 1992; 3: 437-47)

キーワード: 心肺蘇生, 全脳虚血, 脳代謝, 酸素抽出率

心肺蘇生 (以下 CPR と略す) に成功した後に出現してくる中枢神経機能不全の病態は、依然として不明瞭な部分が少なくない¹⁾。われわれは、この“心停止後脳症”は以下にあげるような、再灌流後の 4 つの二次的な問題に最も影響されるものと仮定してい

る¹⁻⁴⁾。①再灌流後の血流不全、②再酸素化に伴う壊死性カスケード反応、③虚血後臓器 (脳以外) 不全に伴う毒性物質の影響、④うっ滞していた血液の組成の変化がそれに相当する。

このうち、再灌流後の血流不全は、(1)再灌流直後の no reflow 期⁵⁻¹¹⁾、(2)一過性の短期間の血流増加期¹²⁾、(3)遷延する全脳性¹³⁻¹⁷⁾ および多巣性¹⁸⁻²⁰⁾ の血流低下期、(4)最終的な血流安定期 (血流改善または血流停止等)^{6,15)} の 4 期から成り立っている。10 分以上の心停止の後では、第 3 期の脳血流量 (以下 CBF と略す) は正常時の 50% 近くにまで低下すると

Changes in systemic and cerebral blood flow and metabolism after cardio-pulmonary-cerebral resuscitation

¹ 阪和記念病院内科 ² International Resuscitation Research Center, University of Pittsburgh ³ Neurosurgery, University of Pittsburgh

著者連絡先: 〒558 大阪市住吉区茱田 7-11-11

原稿受理日: 1992 年 1 月 6 日 (92-001)

Table 1. Cardiovascular pulmonary variables before and after cardiac arrest (n=6)

Time		Base line			Postresuscitation										
		BL 1	BL 2	PreCA	1 min	10 min	20 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Tpa (°C)	mean	37.5	37.6	37.6	36.6	36.6	36.3	36.4	36.6	37.1	37.7	37.8	37.9	37.8	38.2
	SD	0.3	0.5	0.1	1.1	0.5	0.4	0.5	0.7	0.7	0.3	0.9	0.6	0.5	0.6
MAP (mmHg)	mean	113	118	123	117	168	133	132	121	128	128	125	120	130	99
	SD	12	11	6	26	20	24	12	24	6	6	9	11	17	16
Ht (%)	mean	44	44	44	30	31	29	28	31	31	34	36	35	30	35
	SD	6	6	6	3	6	4	5	5	5	5	5	6	4	6
pHa	mean	7.36	7.37	7.36	7.16	7.30	7.38	7.37	7.42	7.44	7.41	7.40	7.38	7.44	7.41
	SD	0.03	0.04	0.03	0.05	0.06	0.02	0.08	0.05	0.04	0.04	0.05	0.07	0.06	0.05
PaO ₂ (mmHg)	mean	225.6	233.3	93.7	414.8	382.3	366.0	379.3	418.0	429.5	251.1	263.4	211.3	217.6	253.7
	SD	24.0	21.8	8.6	88.8	51.3	43.1	50.4	55.9	22.2	86.9	87.9	21.6	20.9	70.0
PaCO ₂ (mmHg)	mean	29.2	28.8	29.7	49.0	29.1	24.8	24.0	24.8	27.4	28.6	29.7	31.9	26.8	28.5
	SD	3.9	2.9	2.2	5.3	3.1	1.8	2.7	2.8	2.4	2.9	6.2	10.0	3.4	2.7
BEa (mEq/l)	mean	-8.5	-8.1	-7.9	-12.4	-11.2	-9.0	-9.6	-7.2	-4.8	-5.9	-6.1	-6.2	-4.8	-5.8
	SD	1.0	1.4	1.6	3.0	2.8	0.7	2.3	1.9	1.8	1.4	1.3	1.7	2.4	2.1

いわれているが^{1,2,4)}, この時期の脳における代謝, なかでも酸素やその他の基質の供給量と需要量の関係が, それ以上に重要なことはいうまでもない。心停止後の脳や全身臓器におけるこれらの研究は, その蘇生様式の不均一性がつねに問題となり, 正確性・再現性において信頼し得るモデルの設定が望まれている。また, 実際の心肺蘇生直後の患者に対し, 脳血流量の測定をはじめとした侵襲のかかる検査には限界があり, 臨床的に簡便に実施し得るモニターが重要である。

そこで今回われわれは, 心肺バイパス装置 (以下 CPB と略す) による蘇生を通して, 種々の頭蓋外のパラメータを厳密に規定したイヌのモデルを用い, 心停止前後での動・静脈血のサンプリングを通じて, 酸素, 乳酸および糖の代謝の 24 時間以上にわたる連続的・経時的モニタリング (ICU 管理) を施行し, これら代謝因子の臨床使用に際しての有用性を検討した。

対象および方法

当実験はピッツバーグ大学医学部の動物管理委員会の承認を得たものである。同一血統 coonhound 成犬 [平均年齢 10 カ月 (8~12 カ月), 平均体重 22.8 kg (18~24 kg)] 8 頭を対象に, 心室細動 (以下 VF

と略す) による 12.5 分の血流停止状態を作成し, 短期間の CPB⁴⁾ を用いて CPR を施行した後, 24 時間の集中管理および治療を施行した。

1. 準備

麻酔はケタミン筋注にて導入した後, 低濃度ハロセン (<0.5%) および笑気 (N₂O : O₂ = 67% : 33%) により VF 誘発までの間を維持した。人工呼吸器により呼気終末炭酸ガス分圧 (以下 PetCO₂ と略す) を 35~40 mmHg に維持し, 鼠径部のカッターゲルにより, 肺動脈 (スワンガンツカテーテル), 中心静脈, 腹部大動脈に採血のできる圧モニターを挿入し, 外頸静脈 (脱血用) と大腿動脈 (送血用) に CPB のためのブラッドアクセスの準備をした。頭部外後頭隆起より 2~3 cm 前方に burr hole を設け, 矢状静脈洞へカテーテルを挿入した。また, この burr hole より約 1 cm 前方の硬膜下の脳表に平面型圧センサーを設置し, 頭蓋内圧 (以下 ICP と略す) モニターとした。

2. モニタリング

心拍数 (以下 HR と略す), 平均動脈圧 (以下 MAP と略す), 肺動脈温 (以下 Tpa と略す), 心電図 (以下 ECG と略す), 中心静脈圧 (以下 CVP と略す), 矢状静脈洞圧 (以下 SSP と略す), ICP, 吸入酸素分圧 (以下 FiO₂ と略す), PetCO₂ はおのおの持続的に

Fig. 1. Cerebral pressures after VFCA 12.5 min (n=6)

■.....■ = CPP ; ●——● = ICP ; ▲.....▲ = SSP ; ■ = VFCA

モニターした。平均肺動脈圧と肺動脈楔入圧（以下 PAP, PCWP と略す），心拍出量（以下 CO と略す），動脈血・矢状静脈洞血・肺動脈血のおおのの血液ガス組成や前 2 者の糖や乳酸値も間欠的にモニターした。

経過中の血圧の管理は，心停止前は吸入ハロセン濃度により，蘇生後はノルエピネフリンとトリメタファンにより，MAP を 110 ± 10 mmHg に維持するように努めた。また，輸液量により CVP や PCWP を 3～15 mmHg に，Tpa を $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に， FiO_2 と PEEP により $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg に，換気量により PaCO_2 を 35 ± 5 mmHg におおの維持した。血液ガス分析は IL-813 pH/blood gas analyzer により施行し，酸素含量の測定は IL-482 Co-Oximeter を用いた。乳酸と糖の測定はいずれも酵素法を用いた。

脳および全身の酸素抽出率（Cerebral & Systemic oxygen extraction ratio：以下 CeOER & SyOER と略す）は局所における酸素運搬量（以下 $\dot{\text{DO}}_2$ と略す）に対する酸素消費量（以下 $\dot{\text{VO}}_2$ と略す）の割合として以下の式で求めた。

$$\begin{aligned} \text{OER} &= \dot{\text{VO}}_2 / \dot{\text{DO}}_2 \\ &= Q \times C(a-v) \text{O}_2 / Q \times \text{CaO}_2 \\ &= C(a-v) \text{O}_2 / \text{CaO}_2 \end{aligned}$$

Q : CBF for CeOER

CO for SyOER

CeOER は通常 0.3～0.4 (30～40%)

SyOER は通常 0.2～0.3 (20～30%)

さらに，脳における嫌気性解糖反応を評価するために酸素，乳酸，糖を定量し，oxygen glucose index（以下 OGI と略す），lactate glucose index（以下 LGI と略す）¹⁹⁾，lactate oxygen index（以下 LOI と略す）^{20,21)} を求め，これらの指標としての臨床有用性を検討した。

$$\text{OGI} (\%) = C(a-ss) \text{O}_2 / 6 \times C(a-ss) \text{G} \times 100$$

$$\text{LGI} (\%) = C(a-ss) \text{L} / 2 \times C(a-ss) \text{G} \times 100$$

$$\text{LOI} (\%) = C(a-ss) \text{L} / C(a-ss) \text{G} \times 100$$

（単位はすべて mmol/l）

前 2 者の式は，1 mol のブドウ糖が 6 mol の酸素により代謝され，2 mol の乳酸と水が産生されるという事実に基づいたものである。

3. 心停止

パンクロニウムにて筋弛緩すると同時に笑気とハロセン投与を中止し，麻酔薬の影響をなくすために 100%酸素で 1 分間，室内空気 で 4 分間換気した。Tpa が 37.5°C となるように調整した後，胸壁外からの経

Table 2. Systemic metabolic variables before and after cardiac arrest

Time		Base line			Postresuscitation										
		BL 1	BL 2	PreCA	1 min	10 min	20 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
CaO ₂ (Vol%)	mean	20.5	20.2	19.5	14.8	14.9	13.6	13.2	14.7	15.4	15.8	16.6	15.7	14.5	15.7
	SD	2.5	2.5	2.7	2.1	1.9	1.1	2.2	2.1	2.5	2.2	2.4	2.7	1.3	2.1
	n	6	6	6	5	6	5	6	6	6	6	6	6	5	6
CpaO ₂ (Vol%)	mean	16.8	17.4	16.5	11.7	12.1	10.7	10.8	11.9	12.4	11.1	11.6	11.4	10.6	11.1
	SD	3.5	3.3	3.0	2.7	2.6	1.5	1.6	1.5	1.1	1.4	1.3	1.9	1.0	0.9
	n	6	6	5	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	5
SyOER*	mean	0.17	0.14	0.13	0.17	0.20	0.21	0.18	0.19	0.18	0.29	0.29	0.27	0.26	0.21
	SD	0.11	0.06	0.07	0.08	0.09	0.07	0.05	0.06	0.07	0.05	0.07	0.07	0.06	0.10
	n	6	6	6	5	6	5	6	6	6	6	6	6	5	5
CO (l/min)	mean		5.3			5.3		5.7	6.1	5.0	3.3	3.6	3.8	3.9	3.4
	SD	NA	1.3	NA	NA	1.6	NA	1.6	1.1	1.3	0.4	0.6	0.5	0.8	0.7
	n		6			6		6	6	6	6	6	6	4	5
VO ₂ * (ml/min)	mean		137.3			137.1		132.2	168.1	134.5	153.5	169.8	154.9	144.6	126.4
	SD	NA	31.5	NA	NA	26.9	NA	54.6	62.1	65.0	52.3	46.2	35.4	27.2	34.6
	n		6			6		6	6	6	6	6	6	4	4

*Calculated value NA=not asked

皮的 AC ショック (100 V×2 秒間) により VF を誘発し, 血流停止状態を 12.5 分維持した。

4. 蘇 生

Biomedicus 社製ポンプ・コントローラを用い, 膜型酸素化装置を伴った静脈-動脈回路を灌流させる CPB を採用することにより, 全例均一で良好な再灌流量および血圧を得ることができた。回路のプライミング液 (dextran 40 : ringers solution=1 : 1 の組成) にヘパリン 150 単位/kg と重炭酸ナトリウム 2 mEq/kg が加えられ, CPB 開始に伴いエピネフリン 0.01~0.02 mg/kg が動脈内へ投与された。2~3 分の CPB の後, 体外式の DC ショック (200 J) にて除細動を施行し自己心拍を再開させた。蘇生後は 24 時間の呼吸管理 (2 時間は FiO₂ 1.0 で, その後 24 時間までは FiO₂ 0.5 で) を中心とした集中管理を行った。

血液のサンプリングは笑気と少量のハロセン麻酔下に 2 回のベースラインの採血 (以下 BL1&2 と略す) を, ついで麻酔剤の影響をなくし心停止誘発直前に採血 (以下 PreCA と略す) を施行した。蘇生後は CPB 開始後 1, 10, 20, 30 分, 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24 時間におおの施行した。

5. データの解析

経過中に出現した著しい低血圧や異常高血圧, 酸

性血症, 低酸素血症, 高炭酸ガス血症, 低体温症, 高体温症, 高血糖症, 尿毒症, 敗血症等を含む例は対象から除外した。また, 後の剖検にて, SS や ICP のカテーテル挿入に際し脳実質への損傷が認められた例も対象から除外した。

すべての数値は平均±標準偏差にて表示した。統計処理に際しては, Minitab Statistical soft-ware release 7® (Minitab Inc.) を用いた。蘇生後の数値は PreCA での値と比較し, t-検定を行い, p<0.05 をもって有意差ありとした。

結 果

1 頭は高体温が持続し循環動態も不安定となり敗血症性ショックが疑われ, 1 頭はカテーテル近傍の皮質下脳出血と周囲の著明な浮腫が確認された。除外規定により, 2 頭を除く 6 頭を対象に結果の検討を行った。

心停止前後における心肺の種々の変数 (Table 1) は, エピネフリンによる蘇生当初 10 分間の一過性の血圧上昇と, CPB プライミングに際しての軽度の血液希釈をも含め, プロトコールに準じたものであった。蘇生後 2 時間までは FiO₂ 1.0 のため PaO₂ は 350 mmHg 以上で, その後は FiO₂ 0.5 のため PaO₂

Fig. 2. Arterio-venous difference in oxygen content and cardiac output (n=6)
 ●.....● = C (a-ss)O₂ ; ○——○ = C (a-pa)O₂ ; △——△ = CO ; ■ = VFCA
 *p<0.01 **p<0.05 (compared with PreCA)

Fig. 3. Systemic and cerebral oxygen extraction ratio (n=6)
 ●.....● = CeOER ; ○——○ = SyOER ; ■ = VFCA
 *p<0.01 (compared with PreCA)

は 200~300 mmHg に維持されていた。このことは肺においてほとんどシャントがなかったことを意味するものである。

蘇生後の脳灌流圧（以下 CPP=MAP-ICP と略す）は全経過を通じて PreCA 値と比較して著変は

認められなかった (Fig. 1)。再灌流直後の一過性の ICP 上昇も MAP 上昇により代償され、SSP もわずかな上昇が認められただけであった。そして、蘇生 20 分後には ICP, SSP とともに心停止前値に回復し、以後その値を維持していた。

Table 3. Cerebral metabolic variables before and after cardiac arrest

Time		Base line			Postresuscitation											
		BL 1	BL 2	PreCA	1 min	10 min	20 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h	
CaO ₂ (Vol%)	mean	20.5	20.2	19.5	14.8	14.9	13.6	13.2	14.7	15.4	15.8	16.6	15.7	14.5	15.7	
	SD	2.5	2.5	2.7	2.1	1.9	1.1	2.2	2.1	2.5	2.2	2.4	2.7	1.3	2.1	
	n	6	6	6	5	6	5	6	6	6	6	6	6	5	6	
C _{ss} O ₂ (Vol%)	mean	15.0	15.6	13.0	11.5	14.1	11.0	7.8	5.3	5.1	4.1	5.9	6.4	5.5	7.8	
	SD	2.7	3.7	2.9	1.8	2.1	0.9	0.6	2.0	2.5	2.2	1.0	1.2	1.1	2.1	
	n	6	5	6	5	6	5	6	6	6	6	6	6	5	6	
CeOER*	mean	0.25	0.23	0.34	0.20	0.06	0.18	0.39	0.64	0.67	0.74	0.64	0.59	0.61	0.51	
	SD	0.08	0.10	0.08	0.13	0.03	0.08	0.13	0.12	0.14	0.14	0.06	0.09	0.08	0.10	
	n	6	5	6	4	6	5	6	6	6	6	6	6	5	6	
CaG (mg/dl)	mean	126	136	150	222	248	245	245	254	220	174	141	126	115	108	
	SD	30	37	32	81	75	78	119	87	76	40	13	7	7	2	
	n	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
C _{ss} G (mg/dl)	mean	120	128	142	205	221	201	213	213	176	154	122	109	95	99	
	SD	30	36	32	73	67	58	46	50	44	35	8	16	14	3	
	n	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
CaL (mmol/l)	mean	2.2	2.2	1.6	6.6	6.7	6.0	5.1	4.0	2.5	1.3	0.8	0.7	0.7	0.7	
	SD	0.7	0.8	0.8	2.5	2.4	2.1	1.7	1.7	1.8	0.8	0.3	0.1	0.1	0.1	
	n	6	5	5	6	6	5	6	6	6	6	4	4	4	4	
C _{ss} L (mmol/l)	mean	2.3	2.1	1.8	7.4	7.7	7.5	6.8	4.7	3.1	1.6	1.0	0.8	0.8	0.8	
	SD	0.7	1.1	0.8	2.7	2.4	2.8	2.5	1.6	1.8	0.8	0.3	0.1	0.1	0.1	
	n	6	5	5	6	6	5	5	5	6	6	4	4	4	4	
OGI* (%)	mean	125.9	85.4	111.7	11.7	8.9	62.5	66.1	108.4	72.5	95.8	129.3	94.5	74.6	149.2	
	SD	36.1	40.4	27.4	1.7	7.7	95.4	65.4	79.0	40.5	31.2	108.6	31.3	23.7	88.4	
	n	4	3	3	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
LGI* (%)	mean	30.3	20.3	23.8	60.6	46.1	178.4	207.6	26.1	47.0	17.7	16.8	7.6	6.8	20.0	
	SD	12.9	7.2	8.2	34.3	20.7	214.9	301.3	15.5	48.7	16.8	10.4	3.7	0.6	17.7	
	n	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
LOI* (%)	mean	7.1	8.8	6.5	66.9	373.7	164.4	108.2	16.0	14.6	5.4	4.2	2.9	2.8	3.2	
	SD	2.7	5.1	3.9	47.8	281.9	155.1	86.4	11.6	9.1	4.6	3.2	0.7	0.3	1.0	
	n	6	4	5	4	6	5	5	5	6	6	4	4	4	4	

*Calculated value

全身の代謝の変数 (Table 2) のなかでは, 心停止前後での全身 $\dot{V}O_2$ は蘇生 1 時間以後に軽度増加する傾向にあるものの, 個々の症例でのばらつきが認められた。また, 軽度の CO の減少および血液希釈による軽度の血液の酸素含量の減少とから全身 $\dot{D}O_2$ が低下するという事実の結果, SyOER は 0.13 から蘇生後 4~8 時間の 0.29 にまで増加した。蘇生後 24 時間でも SyOER は 0.21 と高値で, CO も心停止前値の 60~70%程度にしかすぎなかった (Fig. 2, 3)。

脳に関しての代謝の変数 (Table 3) のなかでは, 0.5%以下のハロセンによる浅麻酔下でも CeOER は影響を受け BL 値と比較して PreCA で軽度上昇が認められた。また, 蘇生後は 10 分に 0.06 に, 4 時間

目に 0.74 にまでおのおの有意に変動が観察された (Fig. 2, 3)。この変化は脳と全身の混合静脈血の酸素分圧 (Fig. 4) にも反映され, PpaO₂ は一定であるにもかかわらず, PssO₂ は蘇生直後に 200 mmHg 近くまで上昇し, 4 時間目には 18 mmHg にまで低下した。

また糖や乳酸値は, ともに蘇生後 2~4 時間ほどは高値をとり以後正常化するという傾向は認められるものの, 微細な動静脈血較差を検出するという意味においては各固体でのばらつきが多かった。とくに糖定量でその傾向が顕著で, 対象例数が少なかったこともあり, OGI や LGI の計算値は必ずしも一定の傾向が認められなかった。

Fig. 4. Systemic and cerebral mixed venous oxygen tension (n=6)

○—○ = PpaO₂ ; ●····● = PssO₂ ; ■ = VFCA

*p<0.01 (compared with PreCA)

考 察

心停止から蘇生に成功した後の脳の血流量や代謝率に関する基礎研究は、これまでも多数存在する^{13,14,17,18,24,26}が、その大部分は蘇生に際して最も重要な再灌流早期の循環動態が不均一なものや、蘇生後数時間だけに限られたものが多かった。蘇生様式が不均一な場合は、再灌流パターン(low flow 状態)が異なることになり、たとえ同じ心停止時間(no flow 状態)を設定しても、異なった虚血侵襲と考えられる。神経学的予後の観点からこの違いは少なからず影響があるものと予想される。その点、今回のわれわれの実験は、全脳虚血前後での種々の生理学的変数がCPBにより十分に管理された理想的なモデルであり、蘇生後24時間の集中管理下にその代謝・循環動態を検討したもので、その意義は大きいと考えられる。

CPR後のICPに関しては、亢進が認められるとの報告^{31,32}もあるが、われわれの結果では急性期の血流増加期に一過性に上昇したものの、20分までには正常に復していた(Fig. 1)。これは心停止の原因が一次性脳病変でない場合はICPは上昇しないとする報告^{14,26}に準じたものである。もちろん no re-

flow phenomenonに伴う脳局所組織圧上昇の可能性³⁾は否定できないが、全脳としての著しい浮腫の進行は、蘇生後24時間までないということが経時的にはじめて確認された。

笑気と微量のハロセンの麻酔により安定した状態の2回のBLとVF誘発直前の麻酔剤を除去した状態の3回目のBLに相当するPreCAでの測定では、全身の酸素代謝を表すSyOERに大差は認められなかったが、脳における酸素代謝の指標であるCeOERは、はじめ正常値よりやや低い値をとり、ついで両者ともに軽度の上昇が認められた。この事実より、0.5%以下の微量のハロセンも、脳の代謝には微妙な影響を与えることを示唆するもので^{11,24}、PreCAサンプリングの重要性が認識された。また心停止前でのPssO₂はPpaO₂より低値をとり、脳での酸素消費が全身臓器でのそれを上回っていることを反映していた。

蘇生に成功し自己心拍が再開した後、CBFは反応性の血流増加期を迎え^{14,15,17,24}、脳酸素代謝率(以下CMRO₂と略す)は乳酸などの体内蓄積基質の酸化的代謝のために減少する^{14,16,17,25}か、ほとんど変化しない¹³と考えられている。この血流変化の様相はわれわれの同施設の同モデルを用いた実験^{13,14,17}で

も確認されている。したがって $C(a-ss)O_2$ の変化に反映される脳酸素代謝に対する脳酸素供給量の割合の変化は、われわれの結果のように減少するものと予想された。

脳における動静脈シャントの増加に伴い $PssO_2$ もまた増加する。この luxury perfusion 期が約 30 分間持続し、その後に misery perfusion 期が続く。遷延性の全脳血流低下期は、12~48 時間持続するものと理解されている^{14,15,17,18,24}。この間 $CeOER$ および $C(a-ss)O_2$ は高く、 $PssO_2$ は低値をとる。このことは脳の血流低下の際の相対的な代謝の亢進が原因となって、脳における“酸素供給/需要”比が減少していることを示唆するものと考えられる。しかし、このような状況が一定して 12~48 時間持続するのではなく、蘇生後 4 時間目前後が最悪で、その後は次第に改善が認められる。

以上より、脳においては蘇生後の最初の数時間の病態がもっとも重篤であり、治療的意味においてこの時期の血流や代謝を正常化する（代謝を低下させるかまたは血液を増加させる）試みが必要と考えられる。

$PssO_2$ もまた 4 時間目が最低で、非常に危険なレベルと予想される 20 mmHg 以下にまで低下している。一般に蘇生直後の $PssO_2$ の低下は、CPR 後の低血圧と低心拍出状態によるためと考えられている²⁷が、われわれの実験では MAP は正常に維持されており、CO の低下もわずかであった。それにもかかわらず、 $PssO_2$ が 20 mmHg 以下にまで低下していたことは、たんに血流だけの問題ではなく脳酸素代謝の相対的な亢進を予想させるものであった。

心停止後の臨床例において、内頸静脈血酸素分圧（以下 $PjvO_2$ と略す）をモニターした際に、50 mmHg 以上の高値が持続した場合の予後は不良との報告²⁷があるが、これらは CPR 後 24 時間以上経過しての亜急性期での検討で、脳酸素代謝の著しい障害によるものではないかと推測される。心停止時間は均一ではないが、おそらくはより長時間の全脳虚血侵襲が存在したのと考えられる。いずれにせよこの

$PssO_2$ （または $PjvO_2$ ）の変化は非常に興味深く、最近では酸素飽和度（以下 SO_2 と略す）の持続モニターの開発がなされたため、CPR 直後でも非侵襲的に $SjvO_2$ の観察がされるようになったこともあって今後の研究が待たれる。

SyOER、 $C(a-pa)O_2$ や $PpaO_2$ といった全身の代謝のパラメータは、心停止前後で大きな変化はみられなかった。このことから 12.5 分間の VF 心停止は心臓や肺を中心とした全身臓器に機能障害をもたらすほどの侵襲ではないと考えられた。しかし、中枢神経機能の観点からすれば、われわれのモデルは機能障害発生の臨界点に位置するもので、全脳虚血後の脳蘇生を考える際、もっとも感受性が高いものと思われた。

脳における糖や乳酸の代謝を知ることは、蘇生後の同部位での嫌気性代謝の進行を理解するうえで有用である。心停止後の糖や乳酸に関しわれわれの得た値は、CPB を介する血液希釈のため実際の値より 20~30%低いものと考えられる。Snyder らは脳糖代謝率が蘇生後 30 分前後の間は、脳内細胞外液や組織の再飽和のための糖代謝経路の賦活化により著しく上昇していると報告している¹⁴。しかしその後は、蓄積された乳酸の代謝²⁸や糖運搬系の障害¹⁴の結果として、速やかに低下するとされている。Drewes らは無酸素状態の間は糖運搬機能に障害が生じ、虚血後の再灌流によりヘキソキナーゼやリン酸フルクトキナーゼの活動性が低下するために解糖系が影響されると報告している^{29,30}。脳乳酸代謝率も、蘇生直後は嫌気性解糖期に蓄積された乳酸の消費のために一時的に上昇するが、すぐにまた低下する²⁴。今回得られたわれわれの糖や乳酸値の推移も同様の変化が認められている。

脳虚血に際してもっとも感受性が高く信頼性のある指標の一つに OGI や LGI がある。脳におけるエネルギー産生の変化がない程度の軽度の虚血でも、OGI の低下は観察されるといわれており²¹、われわれの OGI 値も心停止後の低下が観察されている。しかし糖定量において動静脈血間のわずかの差を検出

することは、一般臨床レベルでは困難なことも多く、今回のわれわれの値もばらつきが多かった。OGI や LGI の変動により虚血程度の評価を試みようとする際には厳密な正確さが要求されるものと思われ、今回その有用性の検討は困難であった。

一方、LOI はこのような状況下での嫌氣的代謝の変化を観察するにはより適していると思われる。もっとも、この指標は実際の糖代謝の微妙な変化を反映するものではないが、糖の定量が不要なため算出が容易である。LOI の値は通常 3%以下とされているが、Robertson らは 8%以上の際により正確に乳酸産生の増加を推測し得るとしている^{22,23)}。著しい luxury perfusion により $C(a-ss)O_2$ 値の低下が、そして過度に産生された乳酸の心拍再開後の消費により $(a-ss)L$ 値の上昇がもたらされ、LOI 比は上昇することになる。この上昇は血流増加期のみならず 2 時間観察され、その後 4~24 時間はベースライン値以下にまで低下していた。この LOI 低値は嫌氣性代謝の進行しない misery perfusion を示唆しているのかもしれない。

ま と め

1. 12.5 分の心停止後における酸素の需要/供給や血流/代謝の関係は、頭蓋外臓器に比べ脳において著しく障害されており、時期的にも蘇生後数時間の管理がもっとも重要で、頭蓋内の血流改善および代謝抑制といった治療の必要性を示唆するものであった。

2. これらの比や $PssO_2$ (または $PjvO_2$) をモニターすることは、遷延する全脳虚血後の病態生理学的な変化を非侵襲的に容易にとらえるという意味で、臨床的にも非常に有用であると考えられた。

3. LOI は脳における嫌氣性代謝の推移を観察するうえでもっとも信頼のおける指標の一つであり、今後の研究において治療の目安となり得るものと期待された。

文 献

- 1) Safar P : Resuscitation from clinical death : Pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988 ; 16 : 923-41.
- 2) Safar P : Cerebral resuscitation after cardiac arrest. A review. *Circulation* 1986 ; 74 (Suppl IV) : 138-53.
- 3) 石田詔治, 奥憲一 : 心肺蘇生法. *日救急医学会誌* 1991 ; 2 : 1-18.
- 4) 奥憲一, 久保山一敏, Safar P, 他 : 全脳虚血後の回復限界—心停止モデルを用いての検討—. *病態生理* 1991 ; 9 : 691-701.
- 5) Ames A III, Wright RL, Kowada M, et al : Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968 ; 52 : 437-53.
- 6) Negovsky VA, Gurvitch AM, Zolotokrylina ES : Post resuscitation disease. Amsterdam, Elsevier, 1983.
- 7) Nemoto EM, Frinak S : Rat brain tissue PO_2 after 16 min global ischemia and thiopental therapy. *Crit Care Med* 1978 ; 6 : 113-4 (Abst).
- 8) Fischer EG : Impaired perfusion following cerebrovascular stasis. *Arch Neurol* 1973 ; 29 : 361-6.
- 9) Ginsberg MD, Myers RE : The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest. *Neurology* 1972 ; 22 : 998-1011.
- 10) Tweed WA, Wade JG, Davidson WJ : Mechanisms of the "low-flow" state during resuscitation of the totally ischemic brain. *Can J Neurol Sci* 1977 ; 4 : 19-23.
- 11) Wade JG, Amtorp O, Sorensen SC : No-flow state following cerebral ischemia. *Arch Neurol* 1975 ; 32 : 381-4.
- 12) Lassen NA : Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 1974 ; 34 : 749-60.
- 13) Lind B, Snyder J, Safar P : Total brain ischemia in dogs : Cerebral physiological and metabolic changes after 15 minutes of circulatory arrest. *Resuscitation* 1975 ; 4 : 97-113.
- 14) Snyder JV, Nemoto EM, Carroll RG, et al : Global ischemia in dogs : Intracranial pressures, brain blood flow and metabolism. *Stroke* 1975 ; 6 : 21-7.
- 15) Hossmann KA, Lechtape-Grueter H, Hossmann V : The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z Neurol* 1973 ; 204 : 281-99.
- 16) Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, et al : Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 1978 ; 9 : 569-73.
- 17) Cerchiari EL, Hoel TM, Safar P, et al : Protective effects of combined superoxide dismutase and defer-

- oxamine on recovery of cerebral blood flow and function after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1987; 18: 869-78.
- 18) Wolfson SK, Safar P, Reich H, et al: Multifocal, dynamic cerebral hypoperfusion after prolonged cardiac arrest in dogs, measured by the stable xenon-CT technique. *Crit Care Med* 1988; 16: 390 (abst).
- 19) Sterz F, Leonov Y, Safar P, et al: Multifocal cerebral blood flow by stable xenon-computed tomography and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. II Effects of open chest cardiopulmonary resuscitation or cardiopulmonary bypass. *J Cereb Blood Flow Metab* (in press).
- 20) Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al: Hypertension with hemodilution prevents multifocal cerebral hypoperfusion after cardiac arrest in dogs. Cerebral blood flow by stable xenon-computed tomography and global cerebral metabolism, III. *Stroke* (in press).
- 21) Cohen PJ, Alexander SC, Smith TG, et al: Effects of hypoxia and normocarbica on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J Appl Physiol* 1967; 23: 183-9.
- 22) Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, et al: The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J Neurosurg* 1987; 67: 361-8.
- 23) Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, et al: Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989; 70: 222-30.
- 24) Kofke WA, Nemoto EM, Hossmann KA, et al: Brain blood flow and metabolism after global ischemia and post-insult thiopental therapy in monkeys. *Stroke* 1979; 10: 554-60.
- 25) Nordstrom CH, Rehnström S, Siesjö BK: Restitution of cerebral energy state after complete and incomplete ischemia of 30 min duration. *Acta Physiol Scand* 1976; 97: 270-2.
- 26) 坂部武史: 脳蘇生における全身管理. 蘇生 1988; 5: 41-5.
- 27) 米井昭智, 野々上忠彦, 山下茂樹, 他: 心停止後脳障害患者の脳静脈血酸素分圧. *ICU と CCU* 1988; 12: 1093-7.
- 28) Nemoto EM, Hoff JT, Severinghaus JW: Lactate uptake and metabolism by brain during hyperlactatemia and hypoglycemia. *Stroke* 1974; 5: 48-53.
- 29) Drewes LR, Gilboe DD, Betz AL: Metabolic alterations in brain during anoxic-anoxia and subsequent recovery. *Arch Neurol* 1973; 29: 385-90.
- 30) Drewes LR, Gilboe DD: Glycolysis and the permeation of glucose and lactate in the isolated, perfused dog brain during anoxia and postanoxic recovery. *J Biol Chem* 1973; 248: 2489-96.
- 31) Dean JM, McComb JG: Intracranial pressure monitoring in severe pediatric near drowning. *Neurosurgery* 1981; 9: 627-30.
- 32) Senter HJ, Wolf A, Wagner FC Jr: Intracranial pressure in nontraumatic ischemic and hypoxic cerebral insults. *J Neurosurg* 1981; 54: 489-93.

ABSTRACT

**Changes in Systemic and Cerebral Blood Flow and Metabolism after
Cardio-Pulmonary-Cerebral Resuscitation**

Ken-ichi Oku¹, Peter Safar², Fritz Sterz², Yuval Leonov², Samuel Tisherman² and Walter Obrist³

¹*Internal Medicine, Hanwa Memorial Hospital*

²*International Resuscitation Research Center, University of Pittsburgh*

³*Neurosurgery, University of Pittsburgh*

Cerebral and systemic metabolic changes after cardiac arrest are complex and unclear. We postulate that post-arrest monitoring of arterial, systemic and cerebral mixed venous oxygen (O_2), lactate (L), and glucose (G) contents might help guide life support. We used our standardized dog model with ventricular fibrillation (VF), 12.5 min of no flow, brief (2~3 min) cardio-pulmonary bypass (CPB), and controlled ventilation for 24hr (n=8). We monitored systemic and cerebral pressure variables including cardiac output (CO), intracranial pressure (ICP), arterial (a) and sagittal sinus (ss) O_2 , L, and G, and pulmonary arterial (pa) O_2 . CO was stable except for a 30% reduction at 4hr post-arrest. ICP remained normal for 24hr. The cerebral a-v O_2 content difference ($Ca-ssO_2$) was almost doubled at 1~24hr post-arrest (worst at 4hr), whereas the systemic a-v difference ($Ca-PaO_2$) was only slightly increased at 4~12hr. These results implied the mismatching of cerebral metabolism/blood flow. Calculated cerebral O_2 extraction ratio (OER) was 0.34 pre-arrest ; decreased transiently to 0.06 during hyperemia ; and increased post-arrest during hypoperfusion to a peak of 0.74 at 4hr. Simultaneous systemic OER was 0.16 pre-arrest, and changed little post-arrest. Cerebral a-vG values (a-ssG) were not consistent. Cerebral v-a values for L (a-ssL) were increased from reperfusion to 2hr. Oxygen glucose, lactate glucose, and lactate oxygen indices (OGI, LGI, LOI) were calculated. OGI and LGI varied considerably between dogs. LOI was more consistent ; it reflected severe cerebral lactacidosis between 0~2hr post-arrest. Post-arrest cerebral O_2 deprivation seemed more severe than systemic deprivation in this model. Monitoring LOI early and CeOER early and late might be valuable for clinically guiding post-arrest therapy.

(JJAAM 1992 ; 3 : 437-47)

Key Words : cardio-pulmonary resuscitation, global ischemia, cerebral metabolism, oxygen extraction ratio

Received for publication on January 6, 1992 (92-001)