<原 著>

虚血脳への血流増加法に関する実験的研究 (第3報)

—閉鎖頭蓋腔内でのネコを用いた実験—

中川 翼* Y. Lucas Yamamoto** Ernest Meyer,**

Charles P. Hodge** William Feindel**

要旨: <目的>24匹のネコを用い, 1側中大脳動脈閉塞後, 4時間以内の虚血脳の血流増加に, 軽度の hypercapnia が有効か否かを, 頭蓋閉鎖腔下で調べた. また頭蓋内圧(ICP)も測定した. <結果>① 左中大脳動脈閉塞後, ^{85}Kr 皮質血流量は $74.8 \rightarrow 46.9 \text{ cc/100g/min}$ (37.3%減少), ^{133}Xe 脳血流量は $29.9 \rightarrow 23.1 \text{ cc/100g/min}$ (22.7%減少)に低下した. ② 動脈閉塞後, 動脈血 CO_2 43—50mmHg で, ^{85}Kr 皮質血流量は 20.6 ± 6.5 (SE) %, ^{133}Xe 脳血流量は 18.2 ± 5.8 %と各々有意に増加した. ③ 動脈血 CO_2 の上昇に対する ICP の上昇は, 2.1 ± 0.4 (SE) mmH₂O/1mmHg PaCO₂ と軽度でありかつ一過性であった. <結論>ネコを用いた頭蓋閉鎖腔に近いこのモデルにおいても, 43—50mmHg の動脈血 CO_2 は, 虚血脳のかん流血流量を増加させる上に明らかに有効であった.

Key words: cerebral ischemia, cerebral blood flow, ^{85}Kr and ^{133}Xe clearances, carbon dioxide, intracranial pressure

I はじめに

45—55mmHg の動脈血 CO_2 は1側中大脳動脈閉塞により生じた虚血脳のかん流血流量を増加させる上に, 明らかに有効であったこと, mannitol 静脈内投与と, CO_2 吸入の併用は, かん流血流量増加上, 付加的効果のみられなかったことを, 各々, 第1報¹⁾³⁾, 第2報²⁾⁴⁾にて報告した. しかしながら, 既報の実験は, 頭蓋開放下で行われた実験であることは留意されねばなるまい. つまり, CO_2 吸入により, 頭蓋内圧の上昇をきたすことは, 古くより良く知られた事実であり^{5)~9)}, それ故に CO_2 吸入法の臨床応用を考慮する上にも, 既報でえられた成績の妥当性を, 頭蓋を可能な限り閉鎖腔にした状態で再検討することが必要であろう.

従って, 本研究の目的は, ネコを用い1側中大脳動脈閉塞により虚血脳を作成し, 頭蓋を可能な限り閉鎖腔に保ち, CO_2 吸入負荷下で ^{85}Kr (β 線), ^{133}Xe (γ 線)に

より局所脳血流量を測定し, かつ又, 頭蓋内圧を持続記録することとした.

II 方 法

1. 一般的事項: 体重3.7—5.3kg の24匹の成猫を用いた. 麻酔は腹腔内に30mg/kg の pentobarbital を注射, 随時, 必要に応じて経静脈的に10—15mg を追加する方法をとった. 呼吸は, 気管内挿管後調節呼吸下で管理した. 股動脈にカテーテルを挿入, 体血圧の測定並びに動脈血ガス分析(O_2 , CO_2)用の採血に用いた. 炭酸ガス分圧(PaCO₂)の上昇は, 5, 10, 25% CO_2 と, 残りのガスが O_2 よりなる混合ガスを適宜吸入させ, 呼吸数, 呼吸量を調節することにより, 目的の PaCO₂ レベルをえるようにした. ^{85}Kr , ^{133}Xe および fluorescein を注入するためカテーテルを左舌動脈に挿入し, その先端が外頸動脈の本幹との分岐部に達するようにした.

2. plastic dome の設置 (Fig. 1a. b. c):

ネコの頭部を固定装置にて固定した後, 左側, 頭蓋を広範に除去した. 硬膜を翻転した後露出脳を, 前もって型どりしておいた, 厚さ1.5mm, 幅25mm, 長さ33mmの

* 北海道大学脳神経外科

** エントリオール神経学研究所

(a)

(b)

(c)

Fig. 1 a,b,c 透明な plastic dome (cap) と、各々の detector を入れる容器

dome の厚さは、1.5mm、長さ33mm、巾25mm であり、直径8mm の2つの円形の孔と2本のチューブをそなえている (a) この孔を通して detector をおさめる容器を入れた (b). この2本のチューブは dome 設置後 dome 下の空気を抜いたり, Elliot's solution を注入するために用いた. (c) は dome を頭蓋に付着させた所を示している (a,b と同一の dome ではない). 右頭頂部のチューブは頭蓋内圧測定用のものである.

透明な plastic dome でおおった. この plastic dome には, Fig. 1a の如く直径8mm の2つの円形の孔をあけ, これを通して, detector を入れる容器を脳表上におくことができるように工夫した. この小容器の脳表側にあたる部分には, saran wrap をあて, detector が脳脊髄液に直接触れないようにした. 又, 2本のポリエチレンチューブをつけ, 設置後, 脳と dome の間の空間に Elliot's solution を注入できるように工夫した. 理想的に言えば, 除去した骨と全く同じ位置に plastic dome をあてる, つまり骨縁と plastic dome の縁を side to

side に付着させることであろうが, これは頭蓋の穹隆が個体により異なること, 接着剤の脳表への流入等で容易なことではない. 従って, dome を全周にわたり数 mm ずつ骨と重ねあわせるようにして骨に接着させた. この dome の接着が完全であった場合には, 下方より脳脊髄液が時間と共に貯留してくるのが観察された. なお, dome を通して脳表の循環状態を知ることができるように, 脳血流量測定, fluorescein angiography の前に, dome 下に Elliot's solution を注入した.

3. 中大脳動脈閉塞法:

transorbital にて、左側の中大脳動脈の起始部を小クリップ或は bipolar coagulator にて凝固した。骨欠損部は、gelfoam, 綿, 接着剤で密閉した。

4. 頭蓋内圧測定法:

直径2mm の柔軟性のあるゴムチューブを、右頭頂部の硬膜下、或は plastic dome を設置しない場合には左頭頂部の硬膜下に挿入し、これを pressure transducer に接続し、持続的に記録した。0 点は、動物の心臓の高さとした。

5. 局所脳血流量 (γ CBF) の測定:

既報^{1)~4)}で用いた lithium drifted silicon の disc をもつ semiconductor detector 2 個を前記の plastic dome の孔におかれた容器内にそなえて測定した (Fig. 1c). 核種は ^{85}Kr (β 線), ^{133}Xe (γ 線) の 2 種類を用い、8—13mci を 2.5cc の生理的食塩水に溶かし、左舌動脈に挿入したカテーテルを通して急速に注入した。detector を中に入れてある小容器が脳を圧迫しないように、透明な plastic dome を通してたえず注意を払い、必要に応じて、その小容器を多少もち上げ、脳表と小容器の saran wrap の面が丁度接している程度に調節した。その他は、既報^{1)~4)}と同様にして測定した。

6. Fluorescein angiography^{1)~4) 10)~12)}:

0.75% の sodium fluorescein 1.2cc を、左舌動脈に挿入してあるカテーテルを通して可能な限り急速に注入し、直後より、1秒3—5枚の写真撮影を色素が静脈相から消失する迄行なった。この第3報の実験では、detector を設置した透明な plastic dome 下で脳の小さいネコを用いた為、fluorescein angiography によっても、詳細な脳表の循環動態把握は困難であったが、中大脳動脈閉塞の確認には有益であったので施行した。

7. 剖検脳の観察:

10%ホルマリン溶液にて固定された剖検脳を5—6mm間で冠状断切片にし、肉眼的に観察した。又、視交叉と乳頭体の間の冠状断切片は H-E 染色し、光顕的に観察した。

III 成績

Fig. 2 には、1 側中大脳動脈起始部閉塞時にかん流量が減少する領域と isotope 注入後我々の用いた detector が isotope を検出しうる領域を示している。 β 線を発する ^{85}Kr の場合、約 2mm の深さの血流量を反映する。ネコの皮質の厚さは 1.4—1.7mm であるので、この方法によってえられた値は、主に皮質の血流量を示してい

Fig. 2 本研究で用いた dome が脳血流を反映すると思われる領域:

1 側中大脳動脈閉塞後、sacrifice 前にカーボンを左心室より注入した脳の視交叉より約 3mm 後方の冠状断を示している。中大脳動脈閉塞側 (clipping ↓) は、カーボンの充えいが不良である。 ^{85}Kr を注入した際は、約 2mm の深さの血流量を反映する。 ^{133}Xe 注入の場合の、10%の isoresponse curve は図の如く予想される。

ることになる。一方、 γ 線を発する ^{133}Xe を用いた場合には、10%の isoresponse curve が detector より 8mm の深さで、かつ detector の中心より 7mm 側方へ広がっている (Fig. 2 に示す)。従って皮質のみならず白質、及び近傍の脳回の血流をも反映していることになる。なお、Fig. 2 の脳の断面 (視交叉より 3mm 後方の冠状断) が動脈閉塞後の低かん流領域を最も広範に示していた。

1. 局所脳血流量 (γ CBF) の変動 (Fig. 3):

中大脳動脈閉塞前と、閉塞と、閉塞後 30—50 分後に局所脳血流量測定を normocapnia 下 (PaCO_2 , 約 37mm Hg) で行った。その結果、 ^{85}Kr を用いた場合、74.8 から 46.9cc/100g/min へ、37%の減少、 ^{133}Xe の場合には 29.9→23.1cc/100g/min. へ 22.7%減少を示した (λ : partition coefficient を 1 として)。なお F/ λ のもつ意味

Fig. 3 1 側中大脳動脈閉塞後の血流量の減少度
⁸⁵Kr を用いた際には37.3%, ¹³³Xe を用いた時には22.7%減少した。

については、既に Yamamoto ら¹⁰⁾により、詳述されている。このネコを用いた閉鎖腔のモデルでは、第1¹³⁾、第2報²⁴⁾の如く、area 1, 2に分けることは不可能であった。何故ならば、fluorescein angiography の際にも、閉鎖腔を作るため detector を入れた小容器を除去しなかったため、それが邪魔になり detector のおかれた領域の側副血行流入の状態を把握することができなかったためである。

1 側中大脳動脈閉塞後、CO₂ 吸入を開始し、徐々に PaCO₂ レベルを上昇させ、局所脳血流量の変動をみたが、そのまとめを Fig. 4 に示す。43—50mmHg の PaCO₂ レベルで、⁸⁵Kr 皮質血流量で20.6±6.5 (SE)

Fig. 4 1 側中大脳動脈閉塞後 hypercapnia にした際の血流量の変動：

PaCO₂ 43—50mmHg の領域で ⁸⁵Kr 皮質血流量で20.6±6.5 (SE) % ¹³³Xe 脳血流量で18.2±5.8 %, 各々 normocapnia (PaCO₂ 約37 mmHg) 時に比べ有意に増加した。PaCO₂ がこれ以上に増加すると、⁸⁵Kr 皮質血流量は徐々に減少、¹³³Xe 脳血流量は有意に増加した。

%, ¹³³Xe 脳血流量で18.2±5.8%各々有意に増加していた。又、PaCO₂ レベルがこれより増加すると、⁸⁵Kr 皮質血流量は徐々に減少、¹³³Xe 脳血流量は徐々に増加した。これらの結果は、イヌを用いた頭蓋開放下の実験と良く一致していた。

2. 頭蓋内圧 (ICP) 測定 (Fig. 5, Table 1) :

我々の当初の目的は、Fig. 1c に示したモデル下で ICP も同時に測定することにあつた。この目的は normocapnia 時や、軽度の hypercapnia 時には可能であった。しかし、PaCO₂ が約55mmHg 以上になると、ICP

Fig. 5 PaCO₂ 増加時の頭蓋内圧の最高上昇度
 PaCO₂ が10mmHg ていど増加しても、頭蓋内圧の上昇は軽度であることを示している。

Table 1 PaCO₂ 増加時の頭蓋内圧の最高上昇度
 PaCO₂ 1 mmHg に対して、頭蓋内圧は、2.6±0.4 (SE) mmHg (動脈非閉塞群)、2.1±0.4mmHg (動脈閉塞群) 上昇した。なお、CO₂ 吸入前の ICP のレベルは 132.1±13.8 (SE) mmHg (動脈非閉塞群)、106.6±11.5 (SE) mmHg (動脈閉塞群) と正常範囲にあった。

	Control N=7	With Clipping N=10	t-Test
Increase of ICP (mmHg)	2.6 ± 0.4	2.1 ± 0.4	ns
Time Interval up to Maximum Rise of ICP (Minutes)	7.7 ± 0.8	13.0 ± 1.0	p < 0.001
ICP before CO ₂ Inhalation (mmHg)	132.1 ± 13.8	106.6 ± 11.5	ns

上昇の結果として、脳脊髄液、Elliot's solution の漏れが生じた。この漏れは、中大脳動脈を閉塞する為の眼窩内の骨欠損や、dome と骨の接合部位よりも、むしろ detector を入れた容器と dome の間から生じた。このわずかな隙間は、この小容器を脳の隆起に対応して引き出す必要があった為、完全に糊づけすることができず、粘着性の油脂にて可能な限り閉じたが、完全には漏れを防ぐことはできなかった。それ故 normocapnia, hypercapnia を問わず、 ^{85}Kr 並びに ^{133}Xe を用いた脳血流量の測定時の ICP は 50—120mmH₂O に保たれていた。

従って、CO₂ 吸入時の ICP の上昇の程度を正確に把握する為に、左大腦半球の広範な骨切除をせずに ICP を測定してみた。Fig. 5, Table 1 にその結果を示す。PaCO₂ 1mmHg 増加で ICP は control 群で最高 2.6 ± 0.4 (SE) mmH₂O, 中大脳動脈閉塞群で 2.1 ± 0.4 mmH₂O 各々増加した (両者に有意差なし)。又、この最高値に達する迄の時間は control 群で 7.7 ± 0.8 (SE) min 動脈閉塞群で 13.1 ± 1.0 min であり、両者に有意の差がみられた。これは、中大脳動脈閉塞のため骨を除去した際、脳脊髄液が流出した結果、頭蓋内の量的余剰能力が増加した為と考えられる。なお、ICP は最高値に達した後、徐々に元の値近く迄下降した。又、CO₂ 吸入直前の ICP のレベルは、control 群 (動脈非閉塞群) で 132.1 ± 13.8 (SE) mmH₂O, 中大脳動脈閉塞群で 106.6 ± 11.5 mmH₂O であり、前述の理由で、閉塞群が低い傾向がみられた。

3. 剖検脳の観察：

肉眼的観察では、全例に脳内出血はみられなかった。なお、実験中の最高の PaCO₂ レベルは 8 例で 80—100 mmHg 7 例で 50—70 mmHg, 4 例で 40—50 mmHg, 5 例で 40 mmHg 以下であった。4 例では正中部は 0.5—1.0 mm 非閉塞側に偏位しており、又、5 例で側脳室は狭小化していた。H-E 染色は中大脳動脈閉塞例 14 例中 7 例に行ったが、内 1 例では、神経細胞の虚血性病変が主に側頭葉に認められた。

IV 考 按

1. 本研究で用いたモデルの特徴：

いかなる動物実験モデルにも長所と短所がある。第 3 報の本実験では、頭蓋を可能な限り閉鎖腔にした点で、第 1¹³⁾、第 2 報²⁴⁾の頭蓋開放という短所を幾分なりとも補いえたと考える。しかしながら plastic dome を動物の頭蓋上に重ねあわせざるをえなかったことか

ら、dome 下に人工的クモ膜下腔の増大という欠点を許容せざるをえなかった。この人工的クモ膜下腔は、頭蓋内の量的余剰能力の増大をもたらす可能性があり、これをできるだけ少なくする為、頭蓋骨のうすいネコをイスの代りに用いた。しかし結果的には、頭蓋内圧の細かい変動を調べる際には、わずかな脳脊髄液の減少も避けねばならず、dome を設置せずに行う方法をとった。

又、イスとネコでは、虚血脳への側副血行路の豊富さの程度がかなり違うようである。Fig. 6 は、ネコ及びイスの中大脳動脈閉塞後、sacrifice せずに開胸し、左心室よりカーボンを多量に注入し、動物の体血圧にのせて、カーボンを全身に送りこんだ際の脳の冠状断 (視交叉より 3mm 後方) を示している。ネコでは、低かん流領域が明瞭に描出されるが、イスでは非閉塞側と明らかな差がない。この差は何故に生じたのであろうか。

イスでは、側副血行路が豊富であること、これがまず第 1 に考えられる点である。しかし興味深いのは、中大脳動脈閉塞後の局所脳血流量の減少度が両者で大差がないことである。つまり、 ^{85}Kr を用いた場合、イスでは、42.3%¹³⁾、51.0%²⁴⁾、ネコでは、37.3%の減少であり、 ^{133}Xe を用いた際には、イスでは、18.5%¹³⁾、26.1%²⁴⁾の減少、ネコでは 22.7%の減少である。 ^{85}Kr 法、 ^{133}Xe 法の両者共、イス、ネコでは減少率に大差がない。これは、イスでは、頭蓋開放下の実験を行った為、detector を自由に好みの場所に置くことができたことから、比較的虚血の強い部位の血流を反映した可能性がある。

これに対してネコでは detector の位置が Fig. 1c の如く固定されていた位置が Fig. 2 或は Fig. 6 で示すような、最も低かん流領域 (最も虚血の強い部位) ではなく、前頭葉側と後頭葉側に寄っていたこと (Fig. 1c)、が問題になろう。その上 detector はイスとネコの実験で同一のものを使用したので、脳の小さいネコでは、中大脳動脈閉塞後も、より広範に正常な領域の血流をも反映した可能性がある。又、開胸し、左心室よりカーボンを注入した際、ネコでは急激に血圧が低下し死に至ったが、イスでは、カーボンを注入中も体血圧が比較的良く保たれていたこと、その為、注入されたカーボンが何度も虚血脳領域をかん流した為、Fig. 6 の如く、イスでは左右差の不明な充えい像を呈した可能性もある。

しかしいずれにしろ、Fig. 6 にみられる如く、イスとネコの側副血行の豊富さの差は、否定できないようである。

Fig. 6 側副血行路の豊富さの程度を示すネコとイヌの脳冠状断

1 側中大脳動脈閉塞後, sacrifice せずに開胸し, 左心室よりカーボンを注入した際の脳の冠状断である。ネコでは, 低かん流領域が明瞭に描出される。これに対して, イヌでは, ほとんど左右差なくカーボンの充えがみられる。

2. 虚血脳の細動脈の CO_2 による拡張能力^{1-4) 13) 14)} :

虚血脳の細動脈に CO_2 による拡張能力が残されているかという問題は, 非常に重要である。脳組織が虚血に陥る結果, 代謝性アシドーシスとなり, H^+ が細動脈の平滑筋細胞に働き血管壁を多少弛緩拡張させた状態にしているということは容易に推測できることである¹⁵⁾。従って, CO_2 吸入により動脈血 CO_2 (PaCO_2) を上昇させたとき, 非虚血脳の細動脈に比べ, 虚血脳の細動脈の拡張できる程度が少ない結果, 同じだけ PaCO_2 を上昇させても, 局所脳血流量の上昇度は虚血脳において少ないことは, ^{133}Xe を用いた実験¹³⁾ 並びに臨床成績¹⁶⁾ では証明されてきている。この点, ^{85}Kr (β 線) を用い, 脳表より皮質の血流量を調べた場合には, 軟膜下の毛細血管や小静脈よりの出血のため, 皮質血流に影響し, 特に PaCO_2 の高いレベルでは, 虚血部と非虚血部位の CO_2 に対する細動脈の拡張能力の差を明らかにしにくい^{13) 14)}。

しかしながら, 閉鎖腔に近い, このネコにおける実験でも, PaCO_2 43—50mmHg の範囲では, 虚血部位で,

^{133}Xe 法のみならず ^{85}Kr 法においても, 有意に血流の増加をみたことは, 少なくとも PaCO_2 43—50mmHg の範囲では, CO_2 による細動脈の拡張能力が残されていることを示している。

3. CO_2 吸入時の頭蓋内圧 (ICP) の上昇^{5)~9)}

Fig. 5, Table 1 にみられる如く, 臨床応用可能範囲の PaCO_2 レベル (約 55mmHg 迄) では, ICP の上昇は軽度であった。つまり, PaCO_2 が 37 から 52mmHg 迄の上昇に対する ICP の最高上昇度はわずか 31.5mm H_2O と計算された。

CO_2 吸入後の ICP の上昇度については, Goldensohn et al.⁵⁾ は, 動脈非閉塞犬の大槽圧は 10—40% の CO_2 吸入 5 分以内に 101 から 328mm H_2O 迄 225% 上昇したことを, 報告した。しかし, 彼らは PaCO_2 レベルの測定を行っていない。その後 Kindt, Gosch⁷⁾ は, 動脈非閉塞リスザルを用い, CO_2 を吸入しつつ硬膜下圧を測定し次の結果をえた。つまり, PaCO_2 が 40—55mmHg の増加に対して, 硬膜下圧は, 61→84mm H_2O , 200→248mm H_2O , 435→523mm H_2O に変動, 各々 38%, 23%, 20% の上昇であった。彼らの研究では, ICP の PaCO_2 1mmHg に対する上昇度は, CO_2 吸入前の ICP のレベルが 61, 200, 435mm H_2O であった時, 各々, 1.5, 3.2, 5.9mm H_2O であったという。我々は ICP が既に亢進している状態のネコに CO_2 を吸入させた検討は行っていないが, CO_2 吸入時, ICP が正常範囲にある際の成績は, 彼らの成績と類似していた。

最近, Teasdale et al.⁸⁾ は, ヒビの 1 側中大脳動脈閉塞前と, 閉塞 4—6 時間後の脳室圧を測定した。その結果, PaCO_2 40→57mmHg の上昇で, ICP は動脈閉塞前後で各 176→367mm H_2O (109% 上昇), 150→340mm H_2O (127% 上昇) に変動したという。彼らの論文における 1mmHg PaCO_2 上昇に対する, ICP の上昇度は各々 11.3, 10.6mm H_2O と計算された。 CO_2 吸入前の ICP のレベルが, 我々や Kindt, Gosch⁷⁾ の研究と類似していることから考えても, この計算値は著しく高い。

PaCO_2 の上昇に対する ICP の上昇は, 動脈血管径の拡大に伴う血液量の増加に起因している。それ故, ICP の上昇の程度は, PaCO_2 上昇に対して拡張しうる脳血管の豊富さとその拡張程度, 並びに, 頭蓋内, 脊椎管内の代償機構残存の程度に依存してよう。Teasdale et al.⁸⁾ と, 我々の成績との差は, これら 2 つの要素が実験モデルで異っていたと考える他はない。

いずれにしろ、本研究で明らかになったことは、 PaCO_2 上昇に対する ICP 上昇は、軽度かつ1過性であった点である。

4. 中大脳動脈閉塞動物並びに、脳血管閉塞患者の頭蓋内圧の自然経過：

CO_2 吸入法の臨床応用を考える上に、中大脳動脈閉塞動物或は、脳血管閉塞患者の ICP (脳浮腫) の自然経過の概略を知る必要があろう^{17)~23)}。

Halsey, Capra¹⁷⁾, Hayakawa, Waltz^{18)~20)} は、ネコの1側中大脳動脈を閉塞し、24時間から7日間の長期にわたり、硬膜外圧を測定した。その結果、閉塞と同側の硬膜外圧の最高値が5例で37—48mmHg, 9例で10—26mmHg, 3例で7mmHg以下であった。又、ICPが最高値に達する迄の時間は、動脈閉塞後24—60時間(平均:30時間)であったという²⁰⁾。一方、片麻痺等の神経症状を呈し、発症後24時間以内に搬入された61例の患者のICPは、麻酔下で 13.9 ± 6.8 (SD) mmHg (41例)、非麻酔下で 15.3 ± 9.1 (SD) mmHg (20例)であった²¹⁾。この報告では、ICPが20mmHg (272mmH₂O)以上であったのは、61例中わずか9例であった。

この様に、動物実験にしろ、臨床例にしろ、脳血管閉塞後の大多数の例のICPは、正常か軽度上昇にとどまっていることは、 CO_2 吸入の臨床応用を考える上に示唆的である。

結局、第1報から第3報迄の一連の研究を通して、43—55mmHgの PaCO_2 は、少なくとも動脈閉塞後3—5時間の期間は、2次的頭蓋内圧上昇も軽微であり、2次的出血も起こすことなく、虚血脳へのかん流血流量増加に有効であった。この増加した血流が、虚血部位の障害されたニューロンの代謝や²⁴⁾²⁵⁾機能の²⁶⁾²⁷⁾回復に有益に働く可能性は十分に考えられる。

今後は、増加した血流が機能的にどの様に有益に働いたかの検討、並びに、脳血管障害患者の循環動態のより詳細な分析²⁸⁾²⁹⁾が必要と思われる。

V 結 語

1. ネコを用い、頭蓋内を可及的に閉鎖腔に保ちつつ、1側中大脳動脈閉塞後の虚血脳への血流増加に対して hypercapnia が有益か否かを調べた。

2. その結果、43—50mmHgの PaCO_2 で、 ^{85}Kr (β 線)による皮質血流量、 ^{133}Xe (γ 線)による脳血流共、有意に増加した。

3. この間のICPの上昇は軽度かつ1過性であった。

謝辞：Mr. G. Lootus, Mrs. A. Duszczyszyn, Mrs. J. Tekenos Miss J. Lynch, Miss P. O'Reilly, Miss J. Little, Mr. N. Robbins Mr. J. Gilbert, Mrs. M. Hartell, Mrs. S. Vivian なお本研究は Medical Research Council of Canada, Cone Memorial Fund of the Montreal Neurological Institute, McGill Univ. Canada の援助を受けた。

本論文の要旨は、第4回日本脳卒学会総会(1979年2月京都)で発表した。都留美都雄教授の御校閲を感謝する。

文 献

- 1) 中川 翼, Yamamoto, YL, Meyer E. et al.: 虚血脳への血流増加法に関する実験的研究(第1報) —炭酸ガス吸入の効果—, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 18: Part II, 713, 1978
- 2) 中川 翼, Yamamoto, YL, Meyer E. et al.: 虚血脳への血流増加法に関する実験的研究(第2報) —炭酸ガス吸入と mannitol 投与の併用—, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 18: Part II, 725, 1978
- 3) Nakagawa Y, Yamamoto YL, Meyer E et al: Experimental cerebral ischemia studied by $^{85}\text{Krypton}$ and $^{133}\text{Xenon}$ clearances and fluorescein angiography -Part 1-, Effects of Hypercapnia, *Stroke* (in press)
- 4) Nakagawa Y, Yamamoto YL, Meyer E et al: Experimental cerebral ischemia studied by $^{85}\text{Krypton}$ and $^{133}\text{Xenon}$ clearances and fluorescein angiography -Part 2-, Hypercapnia with Mannitol, *Stroke* (in press)
- 5) Goldensohn ES, Whitehead RW, Parry TM et al: Studies on diffusion respiration, IX Effect of diffusion respiration and high concentrations of CO_2 on cerebrospinal fluid pressure of anesthetized dog, *Am J Physiol* 165: 334, 1951
- 6) Small HS, Weitzner SW, Nahas GG: Cerebrospinal fluid pressures during hypercapnia and hypoxia in dogs, *Am J Physiol* 198: 704, 1960
- 7) Kindt GW, Gosch HH: Arterial pCO_2 effect at various levels of intracranial pressure,

- In: Brock M, Dietz H (eds), Intracranial pressure, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp. 210, 1972
- 8) Teasdale GM, Lennox G, Lübcke H et al: Intracranial pressure and intracerebral steal, In: Lundberg N, Pontén U (eds), Intracranial pressure II, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp. 276, 1974
 - 9) Sawada T, Tazaki Y: Effects of carbon dioxide on the collateral circulation in the brain, In: Ingvar DH, Lassen NA (eds), Cerebral Function, Metabolism and Circulation, Acta Neurol Scand (Suppl) 64(8): 4, 1977
 - 10) Yamamoto YL, Phillips KM, Hodge CP et al: Microregional blood flow changes in experimental cerebral ischemia, J Neurosurg 35: 155, 1971
 - 11) Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP: Intracarotid fluorescein angiography: A new method for examination of the cerebral circulation in man, Can Med Ass J 96: 1, 1967
 - 12) Yamamoto YL, Feindel W, Wolfe LS et al: Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins, J Neurosurg 37: 385, 1972
 - 13) Waltz AG: Effect of PaCO₂ on blood flow and microvasculature of ischemic and non-ischemic cerebral cortex, Stroke 1: 27, 1970
 - 14) Hanson EJ Jr, Anderson RE, Sundt TM Jr: Comparison of ⁸⁵Kr and ¹³³Xe cerebral blood flow measurement before, during and following focal, incomplete ischemia in squirrel monkey, Circ Res 36: 18, 1975
 - 15) 後藤文男: Hypercapnia と脳循環脳代謝, 呼吸と循環 22: 923, 1974
 - 16) McHenry LC Jr, Goldenberg HI, Cooper ES et al: The cerebral vascular response to hypercapnia in stroke, Eur Neurol 6: 288, 1971/1972
 - 17) Halsey JH, Capra NF: The course of experimental cerebral infarction—the development of increased intracranial pressure, Stroke 3: 268, 1972
 - 18) Hayakawa T, Waltz AG: Intracranial pressure, blood pressure, and pulse rate after occlusion of a middle cerebral artery in cats, J Neurosurg 43: 399, 1975
 - 19) Hayakawa T, Waltz AG: Immediate effects of cerebral ischemia: Evolution and resolution of neurological deficits after experimental occlusion of one middle cerebral artery in conscious cats, Stroke 6: 321, 1975
 - 20) Hayakawa T, Waltz AG: Changes of epidural pressure after experimental occlusion of one middle cerebral artery in cats, J Neurol Sci 26: 319, 1975
 - 21) Christensen MS, Brodersen D, Olesen J et al: Cerebral apoplexy (stroke) treated with or without prolonged artificial hyperventilation. Part 2—Cerebrospinal fluid acid-base balance and intracranial pressure, Stroke 4: 620, 1973
 - 22) Bartko D, Reulen HJ, Koch H et al: Effect of dexamethasone on the early edema following occlusion of the middle cerebral artery in cats, In: Reulen HJ, Schürmann K (eds), Steroids and brain edema, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp. 127, 1972
 - 23) O'Brien MD, Waltz AG: Ischemic cerebral edema—distribution of water in brains of cats, Arch Neurol 30: 456, 1974
 - 24) Meyer JS, Fukuuchi Y, Shimazu K et al: Abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease II, Therapeutic trials with 5% CO₂ inhalation, hyperventilation and intravenous infusion of THAM and Mannitol, Stroke 3: 157, 1972
 - 25) Michenfelder JD, Sundt TM: The effect of PaCO₂ on the metabolism of ischemic brain in squirrel monkeys, Anesthesiology 38: 445, 1973
 - 26) Heiss WD, Waltz AG, Hayakawa T: Neuronal function and local blood flow during experimental cerebral ischemia, In: Harper AM, Jennet WB, Miller JD, Rowan JD (eds), Blood Flow and Metabolism in the Brain, Churchill

- Livingstone, Edinburgh London New York, pp. 14, 27, 1975
- 27) Branston NM, Symon L, Crockard A et al: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon, *Exp Neurol* 45: 195, 1974
- 28) Yamamoto YL, Thompson CJ, Meyer E et al: Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr , *J Comput Assist Tomogr* 1: 43, 1977
- 29) Yamamoto YL, Thompson CJ, Meyer E et al: Krypton-77 positron emission tomography for measurement of regional cerebral blood flow in a cross section of the head, In: Ingvar DH, Lassen NA (eds), *Cerebral Function, Metabolism and Circulation*, *Acta Neurol Scand* (Suppl) 64: (8) 4, 1977

Abstract**A study of method for enhancement of perfusion flow in experimental cerebral ischemia —Part 3, effects of hypercapnia under enclosed plastic cranium—**

Yoku Nakagawa, M.D., Y. Lucas Yamamoto*, M.D., Ernest Meyer*, M.D.

Charles P. Hodge*, M.D. and William Feindel, M.D.

Department of Neurosurgery, Hokkaido University School of Medicine,

*The William Cone Laboratory for Neurosurgical Research, Montreal Neurological Institute and McGill University

In the acute stage of selected cerebrovascular occlusive disease, it is essential to prevent the irreversible neuronal changes caused by ischemic insult by restoring decreased cerebral blood flow through appropriate methods. As an active and non-surgical method for enhancement of perfusion flow, carbon dioxide, which is a potent cerebral vaso-dilator without reduction of systemic blood pressure in the intact brain tissue, has been considered. However, in spite of the numerous investigations done in the last decade, its effectiveness on the increase of cerebral blood flow into ischemic areas still remains controversial, partly because of excessively weighed assessment on luxury perfusion phenomenon and partly because of undifferentiated assessment of the results both from the infarcted and the ischemic tissues.

In the previous consecutive studies, the author clarified that hypercapnia between 45 and 55 mmHg was beneficial in the development of collateral flow in areas of ischemia and simultaneous use of Mannitol solution did not offer any additional benefit for enhancement of decreased perfusion flow. However, our studies in the past were performed with an open cranium, even though experiment done after craniectomy undoubtedly provided very valuable information, mainly on better understanding of the dynamics of epicerebral circulation by fluorescein angiography and cortical blood flow studies by the ^{85}Kr clearance method. Since it is well known that elevation of PaCO_2 tends to induce an additional increase of intracranial pressure, the results achieved with an open cranium must be confirmed using a model with an enclosed compartment simulating clinical conditions in order to offer a safer application of CO_2 to humans.

Accordingly, a purpose of this part 3 was to measure cortical blood flow by ^{85}Kr and global miniregional cerebral blood flow by ^{133}Xe clearance under an environment of enclosed cranium, and also to monitor intracranial pressure (ICP) in the same model.

In results, between 43 and 50 mmHg of arterial carbon dioxide (PaCO_2), rCBF measured with both ^{85}Kr and ^{133}Xe clearances increased significantly. However, as PaCO_2 was elevated above this level, there was a definite dissociation in rCBF values from both isotopes. Cortical blood flow measured by ^{85}Kr decreases and conversely, global miniregional cerebral blood flow measured with ^{133}Xe continued to increase. Degree of elevation of ICP was 2.1 ± 0.4 (SE) mmH $_2\text{O}$ in response to 1 mmHg elevation of PaCO_2 . Our conclusion, derived from the previous consecutive studies done with an open cranium, was confirmed in the investigation under enclosed compartment.