薬剤による脳保護作用およびその作用機序 の実験的検討

落合 慈之・浅野 孝雄・田村 晃
佐野 圭司・福田 武美*・中村 忠男*

An Experimental Study on the Mechanism of the Protective Action of Pentobarbital and Y-9179 against Cerebral Ischemia

CHIKAYUKI OCHIAI, TAKAO ASANO, AKIRA TAMURA,
KEIJI SANO, TAKEMI FUKUDA* and TADAO NAKAMURA*

Department of Neurosurgery, University of Tokyo, Tokyo 113
**Yoshitomi Research Laboratories*

Summary

Effects of Y-9179 and pentobarbital (PBT) on CBF, CMRO₂, SAP and EEG were studied comparatively utilizing Michenfelder's venous outflow model in dogs.

The venous outflow from the superior sagittal sinus, the systemic arterial pressure and the intracranial pressure were continuously recorded on a polygraph before and during two hour's continuous intravenous infusion of these agents in the awake condition. A total of 18 dogs was divided equally into three groups. The accumulated doses during the 120 min. period for the Y-9179 and PBT groups were 4mg/kg and 40mg/kg respectively. The control group received the same amount of vehicle as the above groups. CMRO₂ was calculated as the product of CBF and AVDO₂. The oxygen contents of blood obtained from the femoral artery and the superior sagittal sinus were measured by a Lex-O₂-con.

Remarkable reduction of CBF was seen with both drugs, which reached about fifty percent of that of the controls. In contrast to the pronounced increase of CVR with PBT, Y-9179 exerted essentially no effects on the CVR. The depressant action on CMRO₂ by Y-9179 had already reached a plateau after 45 min, which was only about 80% of the control value. Thereafter, no additional reduction of CMRO₂ was seen in spite of continuous administration of Y-9179. There were no remarkable changes in EEG. On the other hand, PBT showed marked depressant action on CMRO₂, which reached about fifty percent of the control value. EEG activity was abolished at this point.

These experimental data suggest that Y-9179 has a lower depressant effect on the central nervous system than PBT. Therefore, it is speculated that the protective action of Y-9179 and PBT may not be based only on the reduction of CMRO₂. Further investigations on the mechanism of cerebral protection by these drugs, concentrated on other possible actions such as their effects on CBF, are considered mandatory.

Key words: cerebral ischemia, cerebral blood flow, barbiturates

I はじめに

近年種々の動物実験より脳低酸素症¹⁾、脳虚血²⁾³⁾に対する barbiturates の脳保護作用が注目されている。特

に同剤が脳虚血発生前投与に限らず後投与でも有効であること³⁾、マウス、ラットなどの小動物のみならず、霊長類の局所脳虚血においても有効であること⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が明らかにされて以来、同剤の臨床応用の可能性も期待され

東京大学脳神経外科

吉富製薬研究所

[連絡先: 〒113 東京都文京区本郷7-3-1, 東京大学脳神経外科, 落合慈之]

1980年5月23日 受稿

ようになった。すでに一部の施設では、重症頭部外傷例²⁰⁾、脳動脈瘤手術時¹⁰⁾に臨床応用を試みている。しかし大量投与が必要とされるため、呼吸、循環系に対する強度の副作用を伴うこと、極度の意識レベルの低下を招き、神経症状に即応した治療が難しくなるなどの難点が指摘されている¹⁸⁾²²⁾。より有効かつ副作用の少ない脳保護剤の開発が望まれる。

すでに我々は、新しく開発された麻酔作用、呼吸抑制作用の少ない imidazole 誘導体 Y-9179³²⁾³³⁾ (Midafelon) の脳保護剤としての有効性を報告した²⁰⁾。

本実験では脳保護剤の作用機序を知る目的で、pentobarbital (PBT) と Y-9179 の脳酸素代謝 (CMRO₂)、脳血流量 (CBF)、頭蓋内圧 (ICP) に対する作用を、Michenfelder らの venous outflow 法¹⁴⁾を用いて比較検討した。

Ⅱ 方 法

1. Venous outflow 法モデルの作製

雑種成犬 (7~12kg) をケタミン静脈麻酔して気管内挿管し、その後 venous outflow 法モデル作製の間、自発呼吸下にハロセン 0.5~2.0% で麻酔した。一側股動・静脈に体血圧測定用ならびに静注用カテーテルを、他側股静脈に上矢状静脈洞 (SSS) より灌流用のシリコンチューブを挿入してから、動物を東大脳研式脳定位固定装置に固定した。眉間部から後頭部に至る皮切を行い、頭皮および側頭筋を左右に剝離したのち、SSS 全長にそって、これを取り囲むように前頭骨から後頭骨にわたる幅 5 mm の craniectomy を行った。SSS の前端をクリップし、ついで SSS の後端、静脈洞交会の直前に小切開を加え、静脈洞交会を Gelform で充填したのち、SSS にカニューレを挿入して灌流用シリコンチューブに接続した。同時にヘパリン 2000 単位を静注して血液凝固による灌流不全を防止した。

以上の操作により diploic vein, ethmoidal vein、静脈洞交会からの逆流による脳外静脈血の SSS 内混入は除かれ、脳由来の SSS 血が股静脈へ導かれる。Craniectomy にあたっては、内板は保存し、外板と板間部のみを切除して bone wax で充填することにより、ICP への影響を避けるよう工夫した。

SSS へ挿入したカニューレと、股静脈へ挿入したシリコンチューブの間に電磁流量計 (日本光電 FEO 30S) を接続して血流量を連続的に記録した。さらに SSS へ挿入したカニューレと電磁流量計の間に側枝を設け、滴下法により venous outflow (VOF ml/min) が直接に随時測定できるようにした。このとき三方活栓を介して圧トラ

Table 1 Blood gases and rectal temperature. There were no significant differences among the three groups. Each value was maintained without significant alteration during the experiment.

	Arterial blood-gas values			Temperature (°C)
	PO ₂ (mmHg)	pH	PCO ₂ (mmHg)	
Control	147.6 ± 5.4	7.40 ± 0.02	37.9 ± 1.2	38.8 ± 0.2
Y-9179	149.6 ± 2.3	7.38 ± 0.01	39.8 ± 1.3	38.7 ± 0.1
Pentobarbital	148.9 ± 0.7	7.41 ± 0.01	38.5 ± 0.6	38.4 ± 0.2
C/Y	n.e	n.e	n.e	n.e
C/P	n.e	n.e	n.e	n.e
P/Y	n.e	n.e	n.e	n.e

ンスデューサー (日本光電 LPU-0.1A) を接続して SSS 圧を持続的に測定し、VOF 測定時に SSS 圧変動によって生じる誤差を防いでいる。

頭蓋左右頭頂部には脳波記録用ネジ電極を埋設した。

大槽を穿刺し、これを圧トランスデューサー (日本光電 MPU-0.5A) に接続して ICP を測定した。

2. 薬剤の投与と CBF, CMRO₂ の測定

以上の操作終了と同時にハロセンを中止し、動物を gallamine triethiodide (ガラミン®) で不動化して、人工呼吸器にて O₂ 2 l/min + room air による調節呼吸とした。60分間待機してハロセン麻酔からの覚醒を脳波で確認後、薬剤の投与を開始した。投与には持続注入器 (東京理科器械 MP-11) を用い 2 時間持続静注した。そして投与前、投与開始 15, 30, 45, 60, 90, 120 分の各時点で CBF, CMRO₂, ICO, 脳波の測定を行った。

動物は PBT 20 mg/kg/hour, Y-9179 2 mg/kg/hour, Vehicle 投与の 3 群とし、その組み分けは randomized fashion で行った。各群 6 匹の計 18 匹である。

調節呼吸の間は pCO₂ を 35~45 mmHg に保ち、適宜炭酸水素ナトリウム (メイロン®) を投与して base excess を補正した。また保温マット、赤外線ランプを用いて直腸温を 38±0.5°C に保持した。

CBF の測定は滴下法で 15 秒間の VOF を実測し、SSS 灌流領域の脳重量より CBF ml/100g/min として算出した。灌流領域の同定は実験終了後 SSS に挿入したカニューレより水酸化バリウム (マイクパック®) を逆行性

Table 2 Brain weight, percentage of brain weight drained by the superior sagittal sinus, CBF and CMRO₂. CBF and CMRO₂ are control values determined prior to administration of agents. There were no significant differences among the three groups.

		Brain weight (g)	% of drained brain weight	CBF (ml/100g/min)	CMRO ₂ (ml/100g/min)
Control	1	77	52	57	7.92
	2	68	48	77	9.25
	3	68	53	44	5.93
	4	78	54	40	4.23
	5	82	36	69	9.71
	6	61	49	44	4.27
	mean±SE	72.3±3.2	48.7±2.7	55.2±6.2	6.89±0.99
PBT	1	58	43	72	5.04
	2	77	39	49	5.83
	3	61	43	60	5.16
	4	66	54	55	5.60
	5	72	45	55	4.69
	6	59	39	72	6.79
	mean±SE	65.5±3.1	43.8±2.2	61.0±5.5	5.52±0.30
Y-9179	1	68	48	57	5.56
	2	65	51	44	5.85
	3	84	48	80	5.10
	4	71	42	85	7.34
	5	73	38	55	6.44
	6	72	44	75	5.44
	mean±SE	72.2±2.7	45.2±2.0	66.1±7.4	5.96±0.33

に用手注入し、ホルマリン固定後の脳連続切片をX線撮影することにより行った。

CMRO₂ は Lex-O₂-con (Lexinton) を用い、股動脈と SSS 血の酸素含量 (volume %O₂) を測定して動静脈酸素濃度較差 (AVDO₂) を求め、CBF との積として算出した。

Ⅱ 結 果

Control, PBT, Y-9179 の3群における薬剤投与前の pO₂, pCO₂, pH, 直腸温には有意の差はなかった (Table 1)。またこれらは薬剤持続注入開始後、すべての測定時において3群とも有意の差なく保たれた。

Table 2 に3群各例の脳重量、SSS への灌流領域 (灌流領域重量/脳重量) および薬剤投与前の CBF, CMRO₂ を示す。いずれも3群間に有意の差はなかった。薬剤投与の18匹の平均 CBF は 60.5±3.5 (SE) ml/100 g/min, 平均 CMRO₂ は 6.12±0.37 (SE) ml/100g/min であった。

以下3群における平均体血圧 (MSAP), CBF, CMRO₂

脳血管抵抗 (CVR), 脳波の変化を順を追って示す。解析にあたり個体間のバラツキをなくするため、CBF, CMRO₂, CVR については各測定値を薬剤投与前値に対する百分比として表示した。

1. MSAP について (Fig. 1)

Control 群では約10%の血圧下降を見たが、実験中ほぼ一定であった。PBT 群では control 群と比べて投与90分まで有意の MSAP の変化は認めないが、投与120分後に有意に低下した。Y-9179 群では用量に依存して MSAP は下降した。この MSAP 下降は control 群に対して投与45分後より有意であるが、90分で plateau に達し以後の血圧下降は認めなかった。

2. CBF について (Fig. 2)

Control 群では CBF は全経過を通じて約10%の漸減傾向をみる以外一定であった。PBT 群, Y-9179 群の CBF は投与15分以降すべての測定時において、control 群に対し有意に減少した。この CBF 減少は PBT 群においてより著しく、投与15, 45, 120分では PBT 群と Y-9179 群の間に有意差を認めている。

Fig. 1 Effects of pentobarbital (PBT) and Y-9179 on mean systemic arterial pressure (MSAP).

Averaged values of MSAP in each group are represented as a function of time. Accumulated dosis of PBT and Y-9179 at each observation point are also shown at the bottom of the figure.

MSAP in the control group was fairly stable during the experiment. There were no significant differences between the PBT group and the controls until after 90 min. By the use of Y-9179, MSAP was already significantly reduced after 30 min. Continuous reduction of MSAP, however, ceased after 90 min and, thereafter, there were no further decreases of MSAP despite continued infusion of Y-9179.

3. $CMRO_2$ について (Fig. 3, 4)

Control 群では実験中 $CMRO_2$ は変化しなかった。

PBT 群では用量に依存して $CMRO_2$ は減少し、最終的には50.1%に達した。PBT 群における $CMRO_2$ 減少は15分以降すべての測定時について他の2群に対し有意であった。一方 Y-9179 群でも45分以降 control 群に対し有意の $CMRO_2$ 減少を認めた。

Fig. 4 に3群の $AVDO_2$ の変化を薬剤投与前値 に対する百分比として表示した。

4. CVR について (Fig. 5, 6)

CVR は次式により求めた。

$$CVR = \frac{MSAP - ICP}{CBF} \quad \left(\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml}/100\text{g}/\text{min}} \right)$$

薬剤投与前の18匹の平均 CVR は 2.18 ± 0.14 (SE) mmHg/ml/100g/min であり3群間に有意差はなかった。

Control 群では全経過を通じ有意の変化を認めなかった。Control 群と Y-9179 群の間には有意差はない。これに対し PBT 群では、投与15分以降すべての測定時に

Fig. 2 Effects of PBT and Y-9179 on CBF. CBF values are represented as percentages of initial values determined prior to drug administration.

CBF was gradually reduced to ninety percent of the initial values by the end of the experiment in the control group. In contrast to the control group, remarkable reductions of CBF were seen in the PBT and Y-9179 groups, which reached about sixty and fifty percent of the initial values respectively. There were already statistically significant differences between the control and drug administered groups after 15 min. Statistically significant differences were also present between the PBT and Y-9179 groups after 15, 45 and 120 min.

において control 群に比べ有意の CVR 増加を認めた。

Fig. 6 には3群の ICP を記した。3群間いずれにも有意差をみなかった。

5. 脳波について (Fig. 7)

Fig. 7 に各群の代表的1例の脳波を示す。Control 例では経過中まったく変化を認めていない。PBT例では用量増加に伴って高振幅徐波化し、ついで低振幅徐波化した。90分前後で suppression burst を認め、多くの例で120分では平坦化した。Y-9179 例では軽度の高振幅徐波化あるいは速波化を示したが、一定の傾向はなく大きな変化を認めなかった。

Fig. 3 Effects of PBT and Y-9179 on CMRO₂.

CMRO₂ values are represented as percentages of initial values determined prior to drug administration.

Depressant action on CMRO₂ by Y-9179 already reached a plateau after 45 min. and was only 20 percent of the initial value, whereas that of PBT was very remarkable, reaching over 50 percent of the initial value. Statistically significant differences were present at every observation point between the PBT and Y-9179 groups. Reduction of CMRO₂ in the Y-9179 group was also statistically significant compared to the control group from after 45 min.

IV 考 察

1. VOF 法モデル

Venous outflow 法による CBF の測定は、VOFとして血流量を直接測定できる点で秀れているが、VOFをCBFに換算するためにはSSSによる灌流域の同定が必要である。Michenfelder らによればSSSの灌流域は43%¹⁴⁾、同様のモデルを用いた田村らによれば41.6%²⁸⁾であった。今回の実験における18匹の平均SSS灌流域は45.9%であった。3者の値は大略近似しており、同法によりCBFを絶対値として求めることは可能である。しかし本実験ではSSS灌流域同定による誤差を消去し、動物個々によるバラツキを抑え、薬効による変化を明瞭にする

Fig. 4 Effects of PBT and Y-9179 on AVDO₂.

Each value is represented as a percentage of the initial value. A marked increase of AVDO₂ was shown in the Y-9179 group whereas no significant effects on AVDO₂ were found in the PBT group.

Fig. 5 Effects of PBT and Y-9179 on CVR. CVR values are represented as percentages of initial values determined prior to drug administration.

Y-9179 exerted essentially no effects on CVR in contrast to the pronounced increase of CVR by PBT.

目的で、CBF、CMRO₂、CVR は薬剤投与前値に対する百分比として表示した。

Fig. 6 Effects of PBT and Y-9179 on ICP. No significant changes of ICP occurred in any group.

Michenfelder らの実験¹⁶⁾は、1.5%ハロセン麻酔下にて thiopental (前半30分は 2 mg/kg/min, 後半30分は 4mg/kg/min の持続静注)を用いて行われたものである。彼らは thiopental 投与とともに $CMRO_2$ は減少し、個体により要する投与量にいくぶんの違いはあるが、平均58%まで $CMRO_2$ が減少すると全動物の脳波活動が消失し、以後は thiopental の投与を続けても、それ以上 $CMRO_2$ の減少を生じないことを明らかにした。そしてハロセンによりあらかじめ $CMRO_2$ の減少を生じていることを考慮するならば、この値は覚醒時 $CMRO_2$ の46%にあたと推定した。これに対し、我々の実験は無麻酔で行われた。PBT 投与とともに $CMRO_2$ は漸減し、最終的には51%に減少して plateau に達している。この時点で多くの動物の脳波は平坦化し、平坦化しなかった動物もこの直後に脳波は平坦化し、以後の $CMRO_2$ には変化を認めなかった。Michenfelder らの実験と同一結果であり、彼らの推定を支持するものである。

2. PBT と Y-9179 の作用機序

本実験よりPBT, Y-9179とも CBF減少作用と $CMRO_2$ 減少作用を有することが明らかである。しかし2剤のこれらの作用にはいくつかの相違点が認められる。

PBT では CBF 減少作用、 $CMRO_2$ 減少作用とも Y-9179より著明である。そして CBF減少の程度と $CMRO_2$ の減少の程度はきわめてよく平行している。しかしPBTでは、CBF の著しい減少にもかかわらず $AVDO_2$ は変化していない (Fig. 4)。この事実は、PBT では CBF が減少したために二次的に $CMRO_2$ が減少したのではないことを示している。同剤が $CMRO_2$ 減少作用とともに CBF 減少作用を有することがわかる。さらに PBT では MSAP の変化は比較的少ない。この結果算出される CVR は高値を示し、同剤が少なくとも見かけ上は脳血管収縮作用を持つことがわかる⁸⁾。Barbiturates の脳保護作用

Fig. 7 Effects of PBT and Y-9179 on EEG.

Typical EEG patterns in each group are shown.

There were no significant changes in EEGs throughout the observation period in the control group.

Spindle-like activity, high amplitude slow waves and suppression bursts appeared sequentially in accordance with accumulated dosis in the PBT group.

In the Y-9179 group, high amplitude slow or fast waves appeared transiently, but EEGs were altered only slightly and never became flat in spite of continuous administration.

の機序の1つに ICP 低下作用が指摘されているが²³⁾、今回の実験では PBT 投与に伴う ICP の下降は認めなかった (Fig. 6)。しかし本実験は健常脳を対象としている。したがって虚血のために ICP 亢進を生じた脳において、同剤の脳血管収縮作用が ICP の上昇を防止する可能性を否定するものではない。

Y-9179 では $CMRO_2$ は覚醒時の約80%まで用量依存的に減少したが、それ以上は投与持続にもかかわらず変化しなかった。それは脳波の変化が少なく決して平坦化しなかったことから示され、PBTの場合と大きく異なっている。このことは Y-9179 には若干の鎮静作用はあるが麻酔作用を認めないこと²²⁾の証左であり、同剤を脳保護剤として臨床応用する上で大きな長所といえよう。一方 Y-9179 の CBF 減少は MSAP と平行している。CVR の変化は少なく、同剤に著しい脳血管収縮作用は認めない。また $AVDO_2$ の著明な増加を認めており、同剤の CBF 減少作用が $CMRO_2$ 減少作用より大きいことがわかる。しかし本来健常脳では自働調節能により、80~140 mmHg の MSAP では、CBF は MSAP に平行しないはずである。ところが自働調節能はわずかな侵襲で容易に障害されることが知られている²¹⁾。このため本実験

でも自働調節能が障害されて、Y-9179 本来の CBF 減少が、同時に認めた MSAP 低下作用のためにより強く表現された可能性は否定できない。PBT においても、90分から120分にかけて MSAP の急激な低下とともに CBF の減少を見ているが、これも同様に考えられる。

本実験では Y-9179 に著しい血圧降下作用が認められている。しかし我々が行ったネコの実験では血圧低下は認めなかった。またすでに開始した臨床治験では、高血圧者では血圧低下を認めたが、低血圧者では血圧は不変であった。このように同剤の血圧降下作用は普遍的なものではない。VOF 法モデルでは循環血液の volume deficit を招きやすいこと、あるいはイヌを用いたための種特異性が今回の実験の血圧降下の原因と推定される。

3. 脳保護剤の作用機序について

Barbiturater の脳保護作用の機序については幾多の報告がある。中でも脳代謝抑制作用¹⁾⁷⁾¹⁵⁾¹⁹⁾³⁰⁾³¹⁾については歴史も古い。脳代謝を抑制し脳のエネルギー需要を減少すれば、脳虚血、脳低酸素症など脳へのエネルギー供給の不十分な状態に対し、脳はより長時間耐えうという考え方である。これは小動物を対象に低酸素状態における生存時間の延長をみた実験¹⁾³¹⁾の説明には都合がよい。Michenfelder ら¹⁸⁾は脳のエネルギー需要を、cellular function を果たすための需要と、cellular integrity を保つための需要とに分け、barbiturates は前者のみを減少させることを示した。そして barbiturates は cellular function つまり脳波活動が完全に消失しない程度の脳虚血にのみ有効であろうと述べている。最近、barbiturates は完全全脳虚血に対しては脳保護作用を示さないとする報告も多い²⁰⁾²⁶⁾²⁷⁾。

さらに同剤は虚血発生前のみならず、虚血発生後²⁵⁾あるいは虚血解除血流再開後³⁾¹³⁾に投与しても有効であることが明らかになっている。これらの事実は、barbiturates の脳保護作用が、単に同剤の脳代謝抑制作用だけでは説明できないことを示すものである。このことは barbiturates と同様の CMRO₂ 減少作用を有するハロセンが脳保護作用を示さないこと²⁵⁾からも指摘されている。今回の我々の実験でも、PBT と同等の脳保護作用を示す²⁰⁾³²⁾ Y-9179 の CMRO₂ 減少作用は、PBT に比してはるかに小さく覚醒時の80%までであることが示された。

ハロセンが CMRO₂ 減少作用と同時に CBF 増加作用を有するのに対し、PBT、Y-9179 が CMRO₂ 減少作用のほかに、ともに CBF 減少作用を有することは、脳保護剤の作用機序を解明する上で興味深い。

現在 barbiturates の作用機序について脳代謝抑制作用

のほか、血流変化作用⁴⁾¹¹⁾¹²⁾、抗浮腫作用²³⁾、頭蓋内圧低下作用²⁸⁾、細胞膜保護作用²⁾、ラジカル捕捉作用⁶⁾などが挙げられている。脳保護剤の作用機序解明には、今後 Y-9179 も含めこれらの面からの検討が急がれる。

V ま と め

1. Michenfelder らの venous outflow 法モデルを用い、イヌで PBT と Y-9179 の CMRO₂、CBF に対する作用を検討した。
2. PBT では CMRO₂ は覚醒時の50%まで減少し脳波は平坦化した。Y-9179では覚醒時の80%までCMRO₂は減少したが、投与増量にもかかわらずそれ以上CMRO₂の減少は認めなかった。脳波も平坦化しなかった。
3. PBT では CMRO₂ の減少に平行して CBF の減少を認めた。同時に CVR は増加し同剤の脳血管収縮作用が証明された。Y-9179 でも CBF 減少を認めたが、脳血管収縮作用は認めなかった。
4. 2 剤の CMRO₂ 減少作用の差違により、脳保護剤の作用機序には脳代謝抑制作用だけでなく別の機序の関与が示唆された。

文 献

- 1) ARNFRED, I. & SECHER, O.: Anoxia and barbiturates. Tolerance to anoxia in mice influenced by barbiturates. *Arch Int Pharmacodyn* 139: 67-74, 1962
- 2) ASTRUP, J., NORDSTRÖM, C.-H. & REHNCRONA, S.: Rate of rise in extracellular potassium in the ischemic rat brain and the effect of preischemic metabolic rate: Evidence for a specific effect of phenobarbitone. *Acta Neurol Scand* 56 [Suppl] 64: 148-149, 1977
- 3) BLEYAERT, A. L., NEMOTO, E. M., SAFER, P., STEZOSKI, S. W., MICKELL, J. J., MOOSSY, J. & RAO, G. R.: Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys. *Anesthesiology* 49: 390-398, 1978
- 4) BRANSTON, N. M., HOPE, T. & SYMON, L.: Barbiturates in focal ischemia of primate cortex: Effects on blood flow distribution, evoked potential and extracellular potassium. *Stroke* 10: 647-653, 1979
- 5) CLASEN, R. A., DANDOLF, S. & CASEY, D., JR.: Furosemide and pentobarbital in cryogenic cerebral injury and edema. *Neurology* 24: 642-648, 1974
- 6) FLAMM, E. S., DEMOPOULUS, H. B., SELIGMAN, M. L., POSER, R. G. & RANSOHOFF, J.: Free

- radicals in cerebral ischemia. *Stroke* 9: 445-447, 1978
- 7) GOLDSTEIN, A., JR., WELLS, B. A. & KEATS, A. S.: Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital. *Arch Int Pharmacodyn* 161: 138-143, 1966
 - 8) HANSON, E. J., ANDERSON, R. E. & SUNDT, J. M.: Influence of cerebral vasoconstricting and vasodilating agents on blood flow in regions of focal ischemia. *Stroke* 6: 642-648, 1975
 - 9) HOFF, J. T., SMITH, A. L., HANKINSON, H. L. & NIELSEN, S. L.: Barbiturate protection from cerebral infarction in primates. *Stroke* 6: 28-33, 1975
 - 10) HOFF, J. T., PITTS, L. H., SPETZLER, R. & WILSON, C. B.: Barbiturates for protection from cerebral ischemia in aneurysm surgery. *Acta Neurol Scand* 56 [Suppl] 69: 158-159, 1977
 - 11) KOFKE, W. A., NEMOTO, E. M., HOSSMAN, K.-A., KESSLER, P. D. & STEZOSKI, S. W.: Brain blood flow and metabolism after global ischemia and post-insult thiopental therapy in monkeys. *Stroke* 10: 554-560, 1979
 - 12) LAURENT, J. P., LAWNER, P., FINK, E. & SIMEONE, F.: Alteration of flow distribution by pentobarbital in cerebral ischemia. *Neurosurgery* 5: 386, 1979
 - 13) LEVY, D. E. & BRIERLEY, J. B.: Delayed pentobarbital administration limits ischemic brain damage in gerbils. *Ann Neurol* 5: 59-64, 1979
 - 14) MICHENFELDER, J. D., MESSICK, J. M., JR. & THEYE, R. A.: Simultaneous cerebral blood flow measured by direct and indirect methods. *J Surg Res* 8: 475-481, 1968
 - 15) MICHENFELDER, J. D. & THEYE, R. A.: The effects of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anesthesiology* 33: 430-439, 1970
 - 16) MICHENFELDER, J. D.: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in dog. *Anesthesiology* 41: 231-236, 1974
 - 17) MICHENFELDER, J. D., MILDE, J. H. & SUNDT, T. M.: Cerebral protection by barbiturate anesthesia. *Arch Neurol* 33: 345-350, 1976
 - 18) MOSELEY, J. I., LAURENT, J. P. & MOLINARI, G. F.: Barbiturate attenuation of the clinical course and pathologic lesions in a primate stroke model. *Neurology* 25: 870-874, 1975
 - 19) NILSSON, L.: The influence of barbiturate anesthesia upon the energy state and upon acid-base parameters of the brain in arterial hypotension and in asphyxia. *Acta Neurol Scand* 47: 233-253, 1971
 - 20) NORDSTRÖM, C. H., REHNCRONA, S. & SIESJÖ, B. K.: Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids after 30 minutes of complete ischemia in rats anesthetized with nitrous oxide or pentobarbital. *J Neurochem* 30: 479-486, 1978
 - 21) RAPELA, G. E. & GREEN, H. D.: Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ Res* 15 [Suppl] 1: 205-212, 1964
 - 22) ROCKOFF, M. A., & SHAPIRO, H. M.: Barbiturates following cardiac arrest: Possible benefit or Pandra's box? *Anesthesiology* 49: 385-387, 1978
 - 23) ROCKOFF, M. A., MARSHALL, L. F. & SHAPIRO, H. M.: High-dose barbiturate therapy in humans: A clinical review of 60 patients. *Ann Neurol* 6: 194-199, 1979
 - 24) SIMEONE, F. A., FRAZER, G. & LAWNER, P.: Ischemic brain edema: Comparative effects of barbiturates and hypothermia. *Stroke* 10: 8-12, 1979
 - 25) SMITH, A. L., HOFF, J. T., NIELSEN, S. L. & LARSON, C. P.: Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 5: 1-7, 1974
 - 26) SNYDER, B. D., RAMIREZ-LASSEPAS, M., SUKHUM, P., FRYD, D. & SING, J. H.: Failure of thiopental to modify global anoxic injury. *Stroke* 10: 135-141, 1979
 - 27) STEEN, P. A., MILDE, J. H. & MICHENFELDER, J. D.: No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol* 5: 343-349, 1979
 - 28) 田村 晃, 浅野孝雄, 卓 允佑, 間中信也, 平川公義, 佐野圭司: 水素クリアランス法による脳局所血流量の測定—方法および Venous out Flow 法との相関—. *脳神経* 30: 47-54, 1978
 - 29) TAMURA, A., ASANO, T., SANO, K., TSUMAGARI, T. & NAKAJIMA, A.: Protection from cerebral ischemia by a new imidazole derivative (Y-9179) and pentobarbital. A comparative study in chronic middle cerebral artery occlusion in cats. *Stroke* 10: 126-134, 1979
 - 30) YATSU, F. M., DIAMOND, I., GRAZIANO, C. & LINDQUIST, P.: Experimental brain ischemia: protection from irreversible damage with a rapid-acting barbiturate (Methohexital). *Stroke* 3: 726-732, 1972
 - 31) WRIGHT, R. L. & AMES, A., III.: Measurement of maximal permissible cerebral ischemia and a study of its pharmacological prolongation. *J Neurosurg* 21: 567-574, 1964
 - 32) YASUDA, H., SHUTO, S., TSUMAGARI, T. &

NAKAJIMA, A.: Protective effect of a novel imidazole derivative against cerebral anoxia.

Arch Int Pharmacodyn 233: 170-178, 1978

33) YASUDA, M., NAKANISHI, T., TSUMAGARI, T.,

NAKAJIMA, A. & NAKANISHI, M.: The mechanism of action of a novel cerebral protective drug against anoxia I. The effect on cerebral energy

demand. *Arch Int Pharmacodyn* 242: 77-85, 1979