脳虚血に対するバルビツレイト・マニトール・グリセロールの保護作用に関する実験的研究 (第1報)

畑下 鎮男

Protective Effects of Barbiturate, Mannitol and Glycerol on Experimental Global Cerebral Ischemia (Part I)

Shizuo HATASHITA

Department of Neurosurgery, Juntendo University, Tokyo

Abstract

Protective effects of thiopental, mannitol, and glycerol on global cerebral ischemia were neurophysiologically investigated.

Global cerebral ischemia was produced for 20 or 30 minutes in cats by temporary intrathoracic clamping of the innominate and left subclavian arteries following previous ligation of the mammary arteries and simultaneous lowering of the systemic arterial blood pressure. Thiopental, mannitol, or glycerol was rapidly given by intravenous infusion over 20 minutes; two thirds of the total dosage prior to ischemia and the remaining one third during ischemia. The measurement of recovery of neuronal functions after ischemia was assessed by electroencephalograms (EEG), somatosensory evoked potentials (SEP), and neurologic conditions. All 6 animals which received no treatment and were subjected to ischemia for 20 or 30 minutes did not show any recovery of neurologic condition after cerebral ischemia, showed no reappearance of EEG activity or discernible response of SEP, and died within 2 hours following cerebral ischemia. In contrast, about half of the 28 animals which were treated with these agents and subjected to ischemia for 20 ($n = 12$) or 30 ($n = 1$) minutes significantly recovered all parameters of neuronal functions monitored, which was Grade 3 or better. There was little difference in neuronal recovery among these agents, and neuronal functions recovered better with thiopental-mannitol or thiopental-glycerol combinations than with thiopental alone. Thiopental, mannitol, and glycerol had neurophysiologically significant protective effects on cerebral ischemia.

Key words: cerebral ischemia, barbiturate, mannitol, glycerol, neurophysiology

I はじめに

従来完全脳虚血に対する神経細胞の耐容時間は数分間であるとされている。しかしこの耐容時間を人為的になんらかの方法により延長させることができるならば、その臨床的意義は大きいと考えられる。たとえば脳動脈瘤の手術時の一時的血流遮断時間の延長、頸動脈内膜剝離術時の血流遮断時間の延長、ひいては破裂性脳動脈瘤に伴って起こる血管攣縮による脳虚血、脳梗塞に対する治療、また頭蓋内

圧亢進に伴って起こる微小循環障害に対する治療などに寄与する面が多いと考えられる。

我々はネコを用いて、胸腔内動脈を20分間および30分間の一時的結紮をすることにより global cerebral ischemia の実験モデルを作製し、各種治療剤を投与し、脳虚血後の機能回復に対し主に生理学のおよび組織学的な観点よりその効果を比較検討した。治療剤として脳虚血に対して保護作用を有すると考えられているバルビツレイト、マニトール、グリセロールを用いた。その結果、これらの薬剤が脳

順天堂大学脳神経外科

Address reprint requests to: S. Hatashita, M. D., Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital, 2-34-10 Ebisu, Shibuya-ku, Tokyo 150.

受稿 1982年4月9日 受理 1982年10月29日

虚血に対して保護作用を有し、脳虚血後の機能回復に効果的であることが判明したので、第1報として主に生理学的な面より、第2報として組織学的な面より比較検討して報告する。

II 実験方法

1. 材料および一般の処置

実験動物は体重2.0~3.0kgのネコ(シャムネコ、純系)34匹を用い、塩酸ケタミン(10~15 mg, 筋注)にて麻酔を行い、気管切開と股動・静脈にカテーテルを挿入したのち、パンクロニウム・ブロマイド(0.08 mg/kg, 静注)にて無動化し、動物を東大式脳研固定装置に固定し、room airにて人工呼吸を行った。麻酔剤の影響を避けるため、約3時間を経過したのちに本実験を行った。実験経過中経時的に血液ガス分析を行い、 PO_2 80~120 mmHg, P_{CO_2} 33~40 mmHgに調節し、血清pH、血清浸透圧も適時補正し、体温は直腸温にてほぼ37℃台に維持した。

2. 脳虚血モデルの作製

脳虚血モデルはHossmannとSato¹²⁾の胸腔内動脈結紮の方法に準じた。すなわち開胸後、脳への側副血行路を遮断する目的で事前に両側内胸動脈を結紮したのち、無名動脈と左鎖骨下動脈を一時的に20分または30分間遮断した。その際、血流遮断前から遮断中にかけてトリメタファン(アルフォナード®)の点滴静注により平均動脈圧を約40~50 mmHgに下降させて作製した。脳虚血の一定したモデルとして、上記動脈の血流遮断中脳波の平坦化したものと体性知覚誘発電位の全成分の消失したもののみを採用し、血流遮断中脳波と体性知覚誘発電位が出現するものはすべてモデルより除外した。ついで、一定時間の脳虚血後の無名動脈と左鎖骨下動脈の血流遮断を解除し、脳血流の再開をはかった。その際、血流遮断解除後の全身血圧の低下を防ぐ目的でアンギオテンシンII®(Chiba)の点滴静注を行い、平均動脈圧を脳虚血前の血圧レベルに速やかに戻し、できるだけそのレベルに維持した。血流遮断解除後、動物の生命維持不可能な例を除いては、最短3時間から最長24時間経時的に観察し、補助呼吸を行いつつ自発呼吸を出現させ、できるだけ延命させるよう努めた。

3. 生理学的モニターの種類とその方法

血圧は、股動脈のカテーテルよりstraingauge transducer(日本光電, MPU-0.5型)に接続し、polycorder(日本光電, CR-610G)に連続記録した。脳波は、左前頭部に金属ネジを穿ち皮質脳波として導出し、不関電極を左耳介に置き、単極誘導にて連続記録した。同時にfrequency analyzer(日本光電, MAF-5型)を用いて脳波の波形分析を行った。体性知覚誘発電位(somatosensory evoked potential, 以下

SEP)は右坐骨神経を持続0.1 msec, 10-20 Vの矩形波で電気刺激を行い、脳波記録機に記録すると同時に、加算機(日本光電, ATAC 205)にて500 msecのsweep timeで64回加算し、記録分析した。その他頭蓋内圧は、左頭頂部に直径1 cmの骨窓を穿ち、硬膜外に0.3 mlの生理食塩水を満たしたballoonを留置し、straingauge transducer(日本光電, LPU-0.1型)に接続し記録した。脳血流量は、交叉熱電対(ユニークメディカル, UM-2000)により、電極を大脳皮質下約3 mmの深さに刺入固定し測定した。

4. 治療薬剤の種類、量および投与方法

治療薬剤としてチオペンタール、マニトール、グリセロールを、下記のように単独または組み合わせて静脈内に持続投与した。

- Group 1. control 群(生理食塩水)
- Group 2. thiopental 群(thiopental sodium)
- Group 3. mannitol 群(20% mannitol)
- Group 4. glycerol 群(10% glycerol+5% fructose)
- Group 5. thiopental+mannitol 群
- Group 6. thiopental+glycerol 群

それぞれの薬剤の投与量はチオペンタール30 mg/kg, マニトール2 g/kg, グリセロール1 g/kgを約15~20分間で経静脈内投与し、投与方法は血流遮断前にその投与量の約2/3を、遮断中に残り約1/3を投与した。コントロール群として、各種薬剤の代わりに同量の生理食塩水を投与した。

5. 実験結果に対する分析方法

脳虚血後の機能回復の観察および検討を次のように行った。まず脳波と体性知覚誘発電位の再出現と回復程度、自発呼吸の出現の有無、四肢の運動機能回復の程度、生存時間、血流遮断解除後の血圧の維持などの観点より5段階のgradeに分類し、比較検討した。その分類の基準をTable 1に示す。

脳波に関しては、血流遮断解除後脳波の再出現するまでの時間を測定し比較した。さらに血流遮断解除後90分の時点での脳波の回復程度を比較検討した。すなわち血流遮断解除後90分の時点で脳波分析を行い、integrating valueとして脳波100秒間の各10秒間の各成分の平均振幅を求め、energy ratioとして脳波100秒間の各成分の総和を分母とし、各成分の平均値を分子としてその百分率を求め、baselineより上には δ , θ , α , β_1 , β_2 の各帯成分の振幅要素を反映する積分値、下には各帯成分の分布を示すエネルギー率を表示し、分析結果を各周波数ごとのヒストグラムとして表現し比較した²⁶⁾。

III 実験結果

1. 脳虚血後の回復について

20分と30分脳虚血例のコントロール群では、6例全例 Grade 5で、血流遮断解除後2時間以内に全例死亡した。その代表例では、血流遮断解除後頭蓋内圧は上昇し、脳血流量は軽度上昇し、ついで低下し全身血圧の維持が困難となり、自発呼吸は出現せず、脳波の再出現はないか、あっても

Table 1 Recovery of neurologic condition after cerebral ischemia

Grade	Definition
1	excellent recovery of EEG* and SEP**, spontaneous respiration (+), standing (+), survived more than 24 hours after recirculation, blood pressure well maintained
2	good recovery of EEG and SEP, spontaneous respiration (+), standing (-), spontaneous movement of extremities (+), died within 24 hours after recirculation, blood pressure well maintained
3	fair recovery of EEG and SEP, ataxic respiration, spontaneous movement of extremities (-), died within 12 hours after recirculation, blood pressure well maintained
4	poor recovery of EEG and SEP, spontaneous respiration (-), spontaneous movement of extremities (-), died within 6 hours after recirculation, difficult to maintain blood pressure
5	flat or trace of EEG and SEP, spontaneous respiration (-), died within 2 hours after recirculation, uncontrollable blood pressure

EEG: electroencephalogram, SEP: somatosensory evoked potential

きわめてその程度は悪く、血流遮断解除後30分以内に死亡した。次に20分および30分脳虚血例の薬剤投与群全体としては、28例中7例(25%)が Grade 5 であったが、Grade 3 以上は13例(48%)であった。そのうち30分脳虚血例においては Grade 3 以上は1例のみで、それ以外の12例は20分脳虚血例であった。すなわちコントロール群に比して薬剤投与群では治療効果がみられ、30分脳虚血例よりも20分脳虚血例においてその効果が大きいことが判る。次に20分脳虚血例の各薬剤投与群で治療効果の比較検討を行うと、マニトール、チオペンタール+マニトール、チオペンタール+グリセロール群で Grade 1 がみられるが、グリセロール群では Grade 2 にとどまり、チオペンタール群では Grade 1 や2の例はみられず、Grade 3 以下である(Table 2)。その代表例を挙げると、脳虚血後もっとも機能回復が良好であったチオペンタール+マニトール群では、血流遮断解除後約1時間で自発呼吸が出現し、対光反射、角膜反射を認め、その後徐々に十分な自発呼吸が出現し、四肢も自発的に動かすようになり、約5時間後には起立可能な状態にまで回復した。頭蓋内圧は血流遮断解除後軽度上昇する程度で、脳虚血前の状態とほぼ同程度となり、脳血流量はその直後より約10分間一過性に増加するが、その後血流遮断前と同程度の状態となった。全身血圧は徐々にアンギオテンシンを投与しなくても維持可能となった。

2. 脳波の回復について

20分および30分脳虚血例のコントロール群においては、血流遮断解除後、脳波はまったく出現しないか、連続性の少ない低振幅徐波をみるのみであった。しかし薬剤投与群では、20分および30分脳虚血例全体では75%、そのうち30分脳虚血例では50%、20分脳虚血例では93%に脳波の再出現を認め、20分脳虚血例のほうが30分脳虚血例に比べ脳波の回復率が高かった。20分と30分脳虚血群間において、脳虚血後の脳波再出現までの時間を比較してみると、20分脳虚血例のほうが脳波の再出現時間は短かった。そこで、20

Table 2 Distribution of cats at various recovery grades showing an effect of thiopental, mannitol, or glycerol on cerebral ischemia

Neurologic recovery*	Medication and duration of ischemia	Control		Thiopental		Mannitol		Glycerol		Thiopental + Mannitol		Thiopental + Glycerol		Total
		30 min.	20 min.	30 min.	20 min.	30 min.	20 min.	30 min.	20 min.	30 min.	20 min.	30 min.	20 min.	
Grade 1						1§				1		1		3
Grade 2						1		1		1				3
Grade 3					2	1	1		1	1		1		7
Grade 4				2	1	1		1		2		1		8
Grade 5		3	3	2	1	1		1		1		1		13
Total		3	3	4	4	3	3	2	2	3	3	2	2	34

*: see Table 1, §: No. of cats

Fig. 1 Time for reappearance of EEG activity after ischemia for 20 min. in cats untreated or treated with thiopental, mannitol, or glycerol. The results are expressed by means $\pm$ standard errors. There is no significant difference among the various treatments.

Fig. 2 Recordings of EEG (right) and SEP (left) in a cat which received no treatment. Normal EEG activity and SEP response are present before ischemia (Pre-CL). EEG activity is suppressed and SEP response is absent during ischemia (CL). EEG shows no reappearance of activity and SEP shows no discernible response 90 min. after 20 min. of ischemia (Post-CL).

分脳虚血例の治療効果を各薬剤投与群で比較してみると、血流遮断解除後約50分以内に全例低振幅徐波が出現し、その後持続的で規則的な律動となった。このうちチオペンタール+マンニトール群が血流遮断解除後約10分で脳波が出現し、もっとも短時間であったが、統計処理を行うと、各薬剤投与群の間には有意な時間的差は認められなかった (Fig. 1)。次に、20分脳虚血後90分の時点で各々の群の脳波を検討してみると、コントロール群では脳波は平坦かま

Fig. 3 Recordings of EEG and SEP in a cat treated with thiopental. Before (Pre-CL) and after thiopental administration (Thiop.), and during ischemia (CL). EEG shows low voltage theta-alpha activities and SEP shows some return of response, although still very abnormal 90 min. after ischemia for 20 min. (Post-CL).

Fig. 4 Recordings of EEG and SEP in a cat treated with mannitol. Before (Pre-CL) and during ischemia (CL). EEG shows alpha-beta activities and SEP shows a nearly normal-appearing potential 90 min. after ischemia for 20 min. (Post-CL).

たは痕跡程度であった (Fig. 2)。グリセロール群では血流再開後の脳波の回復は良好で、 α 、 β 成分が多くみられ、脳虚血前とほぼ同程度まで回復した (Fig. 5)。マンニトール群は低振幅徐波の混入が認められ (Fig. 4)、チオペンタール群では低振幅の α 、 θ 成分が多く認められた (Fig. 3)。チオペンタール+マンニトール群は、振幅は脳虚血前と比較しほぼ同程度まで回復するが、ほとんど徐波成分となり (Fig. 6)、チオペンタール+グリセロール群は β 成分に不規則な徐波成分が混入していた (Fig. 7)。

またさらに、振幅要素と周波数要素のヒストグラムで20分脳虚血後90分時の脳波を検討してみた。コントロール群では、integrating value は大多数の例で平坦となり、痕跡程度に脳波の出現する例をとってみてもきわめて低く、

Fig. 5 Recordings of EEG and SEP in a cat treated with glycerol. Before (Pre-CL) and during ischemia (CL). EEG shows low voltage slow activity and SEP shows some abnormal waves 90 min. after ischemia for 20 min. (Post-CL).

Fig. 6 Recordings of EEG and SEP in a cat treated with a combination of thiopental and mannitol. Before (Pre-CL) and after thiopental-mannitol administration (Thiopental + Mannitol), during ischemia (CL). EEG shows theta-alpha activities and SEP shows a small amount of abnormal waves 90 min. after ischemia for 20 min. (Post-CL).

energy ratio では徐波成分が多い。チオペンタール、グリセロール、チオペンタール+マニトール群は、脳虚血前に比べ β_2 成分が減少し、 δ と θ 成分が増加し、徐波傾向がみられ、マニトール群は他に比べ integrating value が低く、 δ 成分が増加し徐波傾向が強かった。またチオペンタール+グリセロール群では、integrating value と energy ratio はともに脳虚血前とほぼ同程度まで回復し、もっとも回復程度が良好であった (Fig. 8)。

3. 体性知覚誘発電位の回復について

20分および30分脳虚血例のコントロール群では、血流遮断解除後 SEP の反応はまったく欠如していた。しかし薬剤投与群では28例中21例(約75%)に反応を認めた。

次に20分脳虚血後90分の時点での SEP の反応を比較検討した。コントロール群では各成分はまったく出現しなかったが (Fig. 2), グリセロール群では脳虚血後の回復程度

Fig. 7 Recordings of EEG and SEP in a cat treated with a combination of thiopental and glycerol. Before (Pre-CL) and after thiopental-glycerol administration (Thiopental + Glycerol), during ischemia (CL). EEG shows slightly low voltage slow activity and SEP shows some abnormal waves 90 min. after ischemia for 20 min. (Post-CL).

Fig. 8 Histogram of integrating values and energy ratios of EEG in cats untreated or treated with thiopental, mannitol, or glycerol, before ischemia (pre-clamp) and 90 min. after ischemia for 20 min.

delta band: (2-4 Hz), theta band: (4-8 Hz), alpha band: (8-13 Hz), beta-1 band: (13-20 Hz), beta-2 band: (20-30 Hz)

はもっとも良好で、脳虚血前とほぼ同程度まで各々の波形成分・振幅は回復した(Fig. 5). マニトール群では early component ($P_1 \sim P_2$, $N_1 \sim N_2$)は低振幅で各成分の遅延が認められ(Fig. 4), チオペンタール群では遅延した P_1 成分はみられるが、それ以外の各成分はほとんど欠如しており、脳波の回復に比べ SEP の回復の程度が悪かった(Fig. 3). チオペンタール+マニトールとチオペンタール+グリセロール群では early component の各成分は遅延し、 N_1 成分以外は低振幅であった(Fig. 6, 7).

4. 結果のまとめ

1) 20分および30分脳虚血例のコントロール群では、脳虚血後の機能回復はいずれの点においてももっとも悪かった.

2) 各薬剤投与群の30分脳虚血例では死亡率43%, 生存可能状態7%, 脳波と SEP の再出現が57%にみられ、20分脳虚血例では死亡率7%, 生存可能状態79%, 脳波と SEP の再出現93%であった. 薬剤投与群の脳虚血後の機能回復は、20分脳虚血例のほうが30分のそれに比べはるかに良好であった.

3) 20分脳虚血例の回復について各薬剤間の作用効果を比較してみると、一般的な機能回復に関してはチオペンタール+マニトール、チオペンタール+グリセロール、マニトール群、脳波と SEP の回復程度に関してはグリセロール群、脳波再出現するまでの時間ではチオペンタール+マニトール群が良好な結果を示した. チオペンタール単独投与に比べ、マニトールまたはグリセロール単独投与例のほうが機能回復は良好であり、またチオペンタールとグリセロールやマニトールの複合投与例において、より著明な機能の回復が認められた.

IV 考 察

脳虚血に関係する研究には、比較的一定し再現性のある脳虚血の動物実験モデルが必要である. 本実験における胸腔内動脈結紮術による global cerebral ischemia の脳虚血モデルは、他の全脳血流遮断モデル、たとえば一時的心停止²⁵⁾、頸部高圧駆血法²⁾、頸部での血管結紮¹⁷⁾、intravascular balloon occlusion¹⁴⁾、大槽注入による急性頭蓋内圧亢進¹⁰⁾等の方法、あるいは限局性脳虚血モデル、すなわち主に中大脳動脈の一時的遮断による方法などと異なり、脳実質に直接的障害を加えることなく、静脈灌流を妨げずに脳虚血を得ることができ、さらに全身他臓器の循環障害を可及的に少なくした形で脳虚血、さらに再循環が可能であるなどの点で有利である. また本実験ではより完全な脳虚血を得るため、脳への側副血行を防ぐ目的で血流遮断前に両側内胸動脈を結紮し、脳虚血中人工的低血圧を行い、血流遮

断中脳波と SEP が平坦になることを確認して脳虚血の実験モデルとした. しかし、脳波と SEP は虚血により平坦となっても各個体間の病態はおそらく均一ではなく個体差のあることは十分考えられ、脳虚血程度とその均一性については若干問題はある. しかし Hossmannら¹⁹⁾は同様の実験モデルで、Evans-blue の静脈内注入、pial vessel の顕微鏡的観察、¹³³Xe clearance 法による脳血流量測定などにより、脳虚血モデルとしての完全性を主張している. また脳虚血時に低血圧を行うことで、前脊髄動脈からの側副血行のないことも確かめられている¹³⁾. これらの点より、本実験モデルにより比較的一定した global cerebral ischemia が得られていると考えられる.

バルビツレイトの実験的脳虚血に対する効果を検討してみると、1964年 Goldstein ら⁸⁾はイヌで上行性大動脈および大静脈の遮断による global cerebral ischemia を作製し、ペントバルビタール(30 mg/kg)を脳虚血前に静脈内投与し、10分間脳虚血では10例中7例に、12分間脳虚血では10例中2例に脳虚血後運動機能が正常に回復することを観察している. また1976年 Bleyaert ら²¹⁾は、サルで頸部高圧駆血法による16分間 global cerebral ischemia でチオペンタール(90 mg/kg)の脳虚血後投与により神経症状が軽減することを報告し、バルビツレイトが global cerebral ischemia に対して保護作用を示すことを示唆した. しかし最近 Steen ら²⁰⁾は、Goldstein らと同様の global cerebral ischemia の実験モデルでペントバルビタール(30 mg/kg)の脳虚血前静脈内投与を行ったが、10分間脳虚血で6例中5例に神経症状の改善がみられず、強度の意識障害を後遺したと述べ、バルビツレイトの脳保護作用に対し懐疑的な報告をしている. 我々は本実験の当初30分脳虚血モデルを使用した、虚血による脳損傷の程度が薬剤の効果をはるかに上まわるため、その後20分脳虚血モデルに変更している. またチオペンタールの投与方法も検討したが、虚血後投与では有意の効果はみられず、虚血前・中投与のみを行った. 投与量に関しては70 mg/kg の投与を試みたが機能回復が非常に悪く、30~40 mg/kg がもっとも適当であることが判明した. 実験的脳虚血に対するバルビツレイトの治療効果に一定した結論が出ていないのは、恐らく実験モデル、特に脳虚血の作製方法、その持続時間、薬剤の投与方法および量の差異によるものと思われる. これ以外にもバルビツレイトは、動物実験で脳低酸素症や局所脳虚血に対して生存期間の延長、神経症状の軽減、梗塞範囲の縮小の結果を得て脳保護作用を有するとする多くの報告がある^{22, 29)}. しかしその作用機序に関してはいまだ不明な点が多い. 脳虚血に対するバルビツレイトの主な作用機序は、従来脳酸素消費量の抑制にあるとされていた¹⁾. しかし

Michenfelder²¹⁾らはチオペンタールの大量投与(177 mg/kg)によってもCMRO₂を正常時の58%以下に低下させることは不可能であり、脳保護作用をこの要因のみをもって説明することは不可能であると述べている。バルビツレイトの作用機序は、脳代謝抑制作用以外に頭蓋内圧低下²²⁾、脳血管収縮作用に伴う脳血流量の減少²³⁾、脳虚血後に発生する遊離基の捕足²⁴⁾あるいはcyclic nucleotideの抑制に伴う脳浮腫の抑制²⁵⁾などが考えられる。いずれにせよバルビツレイトの脳虚血に対する作用機序は十分明らかではないが、その直接の作用点は神経組織にあることは間違いないと思われる。

マニトールの脳虚血に対する作用効果について、Cantu⁴⁾は、ウサギの大動脈結紮による15分間のglobal cerebral ischemiaの実験モデルで、脳虚血前に20%マニトールを左心室内に投与し、その後carbon black灌流法による検討を行った結果no reflowが予防されたことを報告し、それ以来脳虚血に対するマニトールの治療効果が注目されるようになった。Little¹⁶⁾はネコの一側中大脳動脈の閉塞による30分から6時間のfocal cerebral ischemiaの実験モデルで虚血脳の形態学的検討を行い、脳虚血時に20%マニトール(1.2 g/kg)を静脈内投与して、主に神経細胞の萎縮が予防され、毛細血管内腔が保たれ、脳虚血に対して治療効果があったと報告した。吉本²⁴⁾は、臨床的に脳動脈瘤の根治手術で、脳主幹動脈の一時的遮断に際し、20%マニトール500~1,000 ccの遮断前投与が遮断許容時間の延長に有効であるとし、また実験的²³⁾にイヌによる大脳半球全域の60分間脳虚血の実験モデルで、脳虚血前に20%マニトール(10 ml/kg)の静脈内投与により、血流再開後10分および45分で低振幅低周波の脳波が出現したことを報告している。このように、マニトールが頭蓋内圧亢進の降下作用ばかりでなく、脳虚血に対しても保護的效果があることが示唆されてきた。しかしglobal cerebral ischemiaに対する脳虚血後の機能回復についてはほとんど検索されていない。本実験では、20%マニトール(10 ml/kg)を投与した20分脳虚血例で、脳循環再開後30分で脳波は出現し、低振幅徐波の混入はみられるがほぼ脳虚血前の状態にまで回復し、吉本らの報告より回復程度は良好であった。さらにSEPもearly componentは低振幅であるが、各成分とも出現し、しかも歩き出すまでに機能が回復した動物もあった。これは、マニトールに、高度な脳虚血に対する明らかに保護的效果があることを示しているものと思われる。マニトールの脳虚血に対する作用機序についてはまだ十分解明されていないが、浸透圧利尿作用に伴う頭蓋内圧降下作用²²⁾、毛細血管内腔の保持^{4,16)}、脳血流量の増加²³⁾また血液粘度の低下²⁴⁾などが報告されている。我々も、global cerebral

ischemia後の機能回復は、マニトールが脳虚血による細胞および組織の崩壊変性に対して抑制的に作用したと考えるよりは、むしろ主に脳虚血中あるいはその後に発生する脳血管壁の変化、また血管内因子の変化などによる微小循環障害を改善しているものと推定した。

脳虚血に対するグリセロールの作用効果について、Meyer¹⁸⁾は、臨床的に10%グリセロールを急性脳梗塞の患者に使用し、神経学的徴候の改善、頭蓋内圧の下降、脳波の改善、脳血流の増加、脳酸素消費量の減少などを認め、グリセロールの投与が急性脳梗塞の患者に対して有効であることを報告した。実験的にDodson⁹⁾は、サルの中大脳動脈閉塞によるfocal cerebral ischemiaの実験モデルで10%グリセロール(0.08~0.8 g/kg)の脳虚血後、静脈内投与により脳浮腫の減少と神経細胞の虚血性変化の減少を報告し、グリセロールが局所脳虚血に対して治療効果を有することを形態学的に示した。またPopovic²³⁾は、ratのcarbon microsphere法による急性脳塞栓の実験モデルで、10%グリセロール投与により生存率が増加し、脳浮腫の発生を防ぎ、組織の崩壊が少ないことを報告したが、一方Welch³¹⁾は、同様の実験モデルで、グリセロール療法は死亡率、脳内水分量ならびにNa量などに影響を与えなかったと報告している。また臨床的にもLarsson¹⁵⁾は、脳卒中中の患者の急性期にグリセロール投与を行っても治療効果がなかったと報告しており、脳虚血に対するグリセロールの有効性については異論もあるようである。しかし本実験では、global cerebral ischemiaの20分脳虚血例で、虚血前の10%グリセロール(1 g/kg)の静脈内投与により、脳循環再開後脳波は約15分で出現し、脳波とSEPは脳虚血前とほぼ同程度となり、自発的に四肢を動かし、生存可能な状態にまで機能が回復した。これはDodson⁹⁾やPopovic²³⁾らの実験結果と一致し、しかもグリセロールが高度な脳虚血に対しても作用効果を有することが証明された。グリセロールの脳虚血に対する作用機序についてはまだ十分検索されていないが、現在では高浸透圧利尿作用、脳代謝改善作用、脳血流増加作用、あるいは脳組織障害の修復作用^{9,18,20,28)}などが報告されている。我々も、global cerebral ischemiaの機能回復は、グリセロールがマニトールと同様に脳虚血後の微小循環障害を改善し、さらに脳代謝をも改善しているものと推定した。

我々は、global cerebral ischemiaの一時的脳虚血後の病態を血管内因子として赤血球、頭蓋内内頸動脈内壁、脳実質(神経細胞と毛細血管周囲)の形態学的変化について電顕的に検討し、これらに対するチオペンタール、マニトール、グリセロールの作用機序について考察を加え、第2報において報告する。

V ま と め

1. 脳虚血の病態を神経生理学的に検討し、脳虚血後の機能回復に対する各種薬剤の作用を比較検討した。

2. 実験的脳虚血モデルとして、ネコにおいて両側内胸動脈を結紮したのちに、低血圧状態で胸腔内動脈を一時的に遮断し、global cerebral ischemia を作製し、20分および30分ののち循環を再開し、脳虚血後の機能回復について神経学的所見、脳波、SEP の観点より検討した。脳虚血に対する治療剤としてチオペンタール、マニトール、グリセロールを脳虚血前に使用した。

3. コントロール群は全例死亡したが、薬剤を投与した群の20分脳虚血例は、30分例に比べ脳虚血後の機能回復は良好で、死亡率7%、生存可能状態79%、脳波と SEP の再出現93%であった。各種薬剤投与群間では有意な差は認められなかったが、一時的脳虚血後の機能回復に対して、チオペンタール、マニトール、グリセロールが有効に作用していることが判明した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました順天堂大学脳神経外科 石井昌三教授に深甚の謝意を表します。また本研究に直接御指導頂きました上野日出男講師、御協力頂きました小池順平先生、若生直秀先生に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第3回日本脳卒中学会総会(1978年6月、秋田)、および第5回日本脳卒中学会総会(1980年2月、東京、シンポジウムⅡ)において発表した。

文 献

- 1) Arnfred I, Secher O: Anoxia and barbiturates tolerance to anoxia in mice influenced by barbiturates. *Arch Int Pharmacodyn* 139: 67-73, 1962
- 2) Bleyaert A, Nemoto EM, Stezoski SW, Alexander H, Safar P: Thiopental therapy after 16 minutes of global brain ischemia in monkeys. *Crit Care Med* 4: 130-131, 1976
- 3) Brown FD, Hanlon K, Mullan S: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamin and mannitol. *J Neurosurg* 49: 525-529, 1978
- 4) Cantu RC, Ames III A: Experimental prevention of cerebral vasculature obstruction produced by ischemia. *J Neurosurg* 30: 50-54, 1969
- 5) Clasen RA, Pandolfi S, Casey D: Furosemide and pentobarbital in cryogenic cerebral injury and edema. *Neurology (Minneapolis)* 24: 642, 1974
- 6) Dodson RF, Tagashira Y, Wai-Fongcav L: The effects of glycerol on cerebral ultrastructure following experimentally induced cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 26: 235-244, 1975
- 7) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, Poser RG,

- Ransohoff J: Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke* 9: 445-447, 1978
- 8) Goldstein JR, Wells BA, Keats AS: Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital. *Arch Int Pharmacodyn* 161: 138-143, 1966
- 9) Guisado R, Arieff AI, Massry SG: Effects of glycerol administration on experimental brain edema. *Neurology (Minneapolis)* 26: 69-75, 1976
- 10) Hallenbeck JM, Bradley ME: Experimental model for systematic study of impaired microvascular reperfusion. *Stroke* 8: 238-242, 1977
- 11) Hossmann KA, Lechtape-Gruter H, Hossmann V: The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Neurology (Minneapolis)* 204: 281-299, 1973
- 12) Hossmann KA, Sato K: Effect of ischemia on sensorimotor cortex of cat. Electrophysiological, biochemical and electron microscopical observations. *Neurology (Minneapolis)* 198: 33-45, 1970
- 13) Hossmann KA, Zimmermann V: Resuscitation of the monkey brain after 1 hour complete ischemia. I. Physiological and morphological observations. *Brain Res* 81: 59-74, 1974
- 14) Jackson DL, Dole WP: Total cerebral ischemia: A new model system for the study of post-cardiac arrest brain damage. *Stroke* 10: 38-43, 1979
- 15) Larsson O, Marinovich N, Barber K: Double-blind trial of glycerol therapy in early stroke. *Lancet* 17: 832-834, 1976
- 16) Little JR: Treatment of acute focal cerebral ischemia with intermittent low dose mannitol. *Neurosurgery* 5: 687-691, 1979
- 17) Mchedlishvili G, Kapuscinski A, Nikolaishvili L: Mechanisms of postischemic brain edema: Contribution of circulatory factors. *Stroke* 7: 410-415, 1976
- 18) Meyer JS, Fukuuchi Y, Shimazu K, Ohuchi T, Ericsson AD: Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. *Stroke* 3: 168-180, 1972
- 19) Meyer JS, Itoh Y, Okamoto S, Welch KMA, Mathew NT, Ott EO, Sakaki S, Miyakawa Y, Chabi E, Ericsson AD: Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. *Circulation* 51: 701, 1975
- 20) Meyer JS, Teraura T, Marx P, Hashi K, Sakamoto K: Brain swelling due to experimental cerebral infarction. *Brain* 95: 833-852, 1972
- 21) Michenfelder JD: The inter dependency of cerebral function and metabolic effect following massive doses of thiopental in dogs. *Anesthesiology* 41: 231-236, 1974
- 22) Michenfelder JD, Theye RA: Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology* 39: 510-517, 1973

- 23) Popovic P, Popovic V, Schaffer R, Sutton CH: Treatment of experimental cerebral infarction in rat with levodopa or with glycerol. *J Neurosurg* 48: 962-969, 1978
- 24) Quest DO, Burke AM, Chien S: Effect of mannitol on blood viscosity. *Neurosurgery* 7: 286-287, 1980
- 25) Safar P, Stezowski W, Nemoto EM: Amelioration of brain damage after 12 minutes of cardiac arrest in dogs. *Arch Neurol* 33: 91-95, 1976
- 26) 桜田 修, 高木 偉, 佐藤 潔, 石井昌三: 実験的脳アノキシアの脳波. 災害医学 18: 631-636, 1975
- 27) Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB: Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br J Anaesth* 45: 1057, 1973
- 28) Sloviter HA, Shimkin P, Suhara K: Glycerol as a substrate for brain metabolism. *Nature (London)* 210: 1334-1336, 1966
- 29) Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, Larson CP: Barbiturates protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 5: 1-7, 1974
- 30) Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD: No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol* 5: 343-349, 1979
- 31) Welch DM, Studer RK, Siegel BA: Glycerol therapy of experimental cerebral microembolism. *Stroke* 5: 439-443, 1974
- 32) Wise BL, Chater N: Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man. *Surg Forum* 12: 398-399, 1961
- 33) Yoshimoto T, Sakamoto T, Watanabe T, Tanaka S, Suzuki J: Experimental cerebral infarction. Part 3. Protective effect of mannitol in thalamus infarction in dogs. *Stroke* 9: 217-218, 1978
- 34) 吉本高志, 鈴木二郎: 常温平常血圧下脳動脈瘤の直接手術. 我々の血流一時遮断延長法を用いて. 脳神経外科 4: 775-782, 1976

[別刷請求先: 〒150 東京都渋谷区恵比寿2-34-10, 都立広尾病院脳神経外科, 畑下鎮男]