Barbiturate 療法による頭蓋内圧下降効果とその適応

澤田 祐介・定光 大海・西出 和幸・阪本 敏久・吉岡 敏治・杉本 侃
越野兼太郎*

Effects and Indications of Barbiturate Therapy for Reduction of Posttraumatic Intracranial Hypertension

Yusuke SAWADA, Daikai SADAMITSU, Kazuyuki NISHIDE, Toshihisa SAKAMOTO,
Toshiharu YOSHIOKA, Tsuyoshi SUGIMOTO and Kentaro KOSHINO*

Departments of Traumatology and *Neurosurgery, Osaka University, Osaka

Abstract

The effects and indications of barbiturate therapy for reduction of posttraumatic intracranial hypertension were investigated using an ultrashort acting barbiturate, thiamylal, in 48 severely head-injured patients, who showed initial intracranial pressure (ICP) of over 15 mmHg and could be monitored for at least 72 hours after admission. Two different kinds of barbiturate schedules and doses were used; mild barbiturate therapy (MBT) and advanced barbiturate therapy (ABT). In both schedules, the goal was to keep ICPs under 30 mmHg, as a rule. In 16 patients given MBT and in 13 given ABT, the ICPs were kept under 30 mmHg, but this level could not be achieved in 19. The mean initial ICPs for these three groups were 21 mmHg for MBT, 33 mmHg for ABT, and 52 mmHg for those who were not controlled. Although their initial ICP levels were widely scattered, there were no cases with initial ICPs of over 40 mmHg in which intracranial hypertension was controlled by either schedule. There were five unusual cases in the series. Three cases showed brain death, although their ICPs were kept under 30 mmHg. Two cases whose ICPs could not be controlled also showed brain death, even though their initial ICPs were comparatively low (under 30 mmHg). The main lesion in the former three cases was in the brain stem, and the latter two cases had an ischemic accident after trauma.

It is concluded that barbiturate therapy may provide a satisfactory effect reduction in post-traumatic intracranial hypertension for patients whose initial ICPs are under 40 mmHg and whose main lesion is neither a primary global ischemic lesion nor a brain-stem injury.

Key words: barbiturates, intracranial pressure, head injuries

I はじめに

頭部外傷後頭蓋内圧(intracranial pressure: ICP)亢進症に対し, barbiturate による ICP の減圧, 管理法が大阪大学特殊救急部において routine 化して 2 年が経過した. 本稿は, この間に ICP 連続測定のみした 48 症例を通して ICP 亢進症に対する barbiturate 療法の効果と限界を検討

し, その適応を決定することを目的とする.

II 対象および方法

対象は, 過去 2 年間に当部に入院した頭部外傷症例中 barbiturate による ICP 減圧療法を受け, かつ ICP 連続測定のなされた 48 症例である (Table 1). Barbiturate 製剤は thiamylal (Isozol®) を用いた. ICP 測定は, 硬膜外麻酔用

大阪大学特殊救急部 *同脳神経外科

Address reprint requests to: Y. Sawada, M.D., Department of Traumatology, Osaka University, 1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553.

受稿 1983年12月19日 受理 1984年2月6日

Table 1 Clinical materials

1	Duration	1981-1983
2	Number of cases	48
3	Age	2-69 years: 29±16 (MSD)
4	Sex	Male 42, Female 6
5	Initial Glasgow Coma Scale	
	3, 4	15 cases
	5-7	14
	≥8	19

MSD indicates mean±standard deviation.

Table 2 Barbiturate therapy

Mild barbiturate therapy (MBT)	
1	5 mg/kg
2	1-2 mg/kg/hr keeping intracranial pressure under 30 mmHg
3	72 hours
4	hypertonic lactated saline solution
5	with or without glycerol or mannitol
Advanced barbiturate therapy (ABT)	
1	15 mg/kg
2	4-6 mg/kg/hr keeping a burst-suppression pattern on electroencephalography
3	72 hours
4	hypertonic lactated saline solution
5	with or without glycerol or mannitol

シリコンチューブを穿頭下にクモ膜下腔に挿入しトランスデューサーに接続するクモ膜下カテーテル法によった¹¹⁾.

1. Barbiturate 療法開始基準

Barbiturate 投与開始時期は ICP 30 mmHg 以上を絶対適応としたが、CT 所見、手術時所見が ICP 亢進を強く示唆した場合には 30 mmHg 未満であっても予防的投与を開始した。

2. Barbiturate 投与方法

当部では投与方法に 2 つのスケジュールを用意し使い分けている (Table 2)。

Mild barbiturate therapy (MBT): 初回投与量 5 mg/kg, 維持量 1~2 mg/kg/hr とする投与方法であり、ICP 亢進に対する予防的投与方法として頻用する。本投与方法により ICP 30 mmHg 以下という目標値が維持できない場合には、ただちに次の ABT へと移行する。

Advanced barbiturate therapy (ABT): 初回投与量 15 mg/kg, 維持量 4~6 mg/kg/hr という大量投与方法である。本投与方法中は ICP モニターを行うことはもちろんであるが、投与量は脳波の連続もしくは間歇的モニターにより

burst-suppression pattern を維持するよう決定される⁷⁾。

ABT 下では患者は採昏睡となる。一方 MBT 下では自発呼吸は残り、対光反射、咳嗽反射を初めとする諸神経反射も温存され、全身管理が ABT と比較してきわめて安全かつ容易であることはすでに報告した通りである⁶⁾。ICP の降下は MBT で最大 8.9 mmHg, 平均 6.6 mmHg, ABT で最大 17.0 mmHg, 平均 10.7 mmHg の減圧が期待できる。

3. 手術適応と手術後 ICP モニター法

陥没骨折、頭蓋内異物、硬膜外血腫は緊急手術を原則とし、硬膜下血腫、脳内血腫については、血腫の存在自体が ICP 亢進に直接大きく関与していると思われる症例では血腫除去術のみを行い、減圧を目的とした開頭術はいっさい行わなかった。血腫除去後は必要に応じて代用硬膜を用いて硬膜を water tight に修復し、骨片は整復固定した。一側開頭の際は開頭対側に、両側開頭の例ではいずれか一側のクモ膜下腔に前述のチューブを挿入固定し、ICP 測定を行った。

III 結 果

Fig. 1 に、対象 48 症例の来院時 initial ICP 別症例数を示す。ICP 20~40 mmHg の症例が 30 例と全体の 62.5% を占

Fig. 1 Initial intracranial pressure (ICP) distribution in 48 cases.

Fig. 2 Relationship between initial intracranial pressure (ICP) and Glasgow Coma Scale (GCS). In cases with initial ICPs between 20 and 40 mmHg, GCSs range from 3 to 15 points.

め、50 mmHg 以上の高度亢進例が8例存在した。Fig. 2はinitial ICPと来院時 Glasgow Coma Scale (GCS)³⁾の関係を示したものである。ICPが高いほどGCSが悪いという関係が全体としては認められるものの、ICP 20~40 mmHgの間ではGCSのばらつきが大きいことが注目された。同様にinitial ICPと退院時 Glasgow Outcome Scale (GOS)²⁾についてプロットしたものがFig. 3である。ここでもICPの低い例は予後良好という関係が全体としては認められるものの、この関係は絶対ではなく、前出Fig. 2と同様ICP 20~40 mmHgのレベルで大きな差違が認められた。

Fig. 4としてICP 30 mmHg以下への減圧と維持を目標としたMBT, ABT両療法の効果を示す。ICP 30 mmHg以下への管理がMBTで可能であったものは16例、ABTを必要としたものは13例、両療法にて管理不可能であったものは19例であった。Initial ICPの低い例ほどbarbiturate投与量のより少ないMBTで管理可能でICP高度亢進例は管理不可能という図式は明らかであるが、ここでもICP 20~40 mmHg間の例においてばらつきが認められた。ま

Fig. 3 Relationship between initial intracranial pressure (ICP) and Glasgow Outcome Scale (GOS). Outcomes are widely scattered in cases with initial ICPs between 20 and 40 mmHg. GR indicates good recovery; MD, moderate disability; SD, severe disability; PVS, permanent vegetative state; D, dead.

たICP 40 mmHgを越える症例ではbarbiturate療法により管理可能であった例は1例も存在せず、initial ICP 40 mmHgで本療法に関してははっきりした一線が画されることが明らかであった。MBT, ABTおのおのによる管理可能群の平均initial ICPはそれぞれ 21.0 ± 0.4 mmHg, 32.6 ± 0.3 mmHg, 管理不能群では 52.3 ± 1.0 mmHgであった。

Initial ICPと受傷後本療法開始までの経過時間との関係をMBT, ABT, 管理不能群別に図示したものがFig. 5であり、退院時予後を各群別にGOSで示したものがTable 3である。Fig. 5に明らかごとく、管理不能群は3群中本療法開始までもっとも早いにもかかわらずICPがきわめて高い症例が多く、injury severityの強さを物語る結果と言えた。Table 3に示すごとく、これら48症例のGOSによる退院時予後はdead 21例、うち脳死15例、vegetative state 4例、severe disability 7例、moderate disability 4例、good recovery 12例であった。MBTに1例、ABTに2例、ICPの管理は可能であったにもかかわらず脳死となった例が含まれており、一方initial ICPが30 mmHg以下と本検

Fig. 4 Initial intracranial pressure (ICP) of patients in whom the ICP could be kept under 30 mmHg by mild barbiturate therapy (MBT) or advanced barbiturate therapy (ABT) and in whom it could not be controlled by either schedule. Averaged initial ICP of controlled cases by MBT or ABT is 21.0 ± 0.4 (mean $\pm$ standard error) or 32.6 ± 0.3 mmHg and those of uncontrolled cases is 52.3 ± 1.0 mmHg.

Table 3 Outcome* on discharge of 48 cases

Outcome	MBT	ABT	Uncontrolled	Total
GR	9	3		12
MD	1	3		4
SD	4	1	2	7
PVS	1	1	2	4
D	1(1)	5(2)	15(12)	21(15)
Total	16	13	19	48

*After Glasgow Outcome Scale. Parentheses indicate No. of cases of brain death. MBT indicates mild barbiturate therapy; ABT, advanced barbiturate therapy; GR, good recovery; MD, moderate disability; SD, severe disability; PVS, permanent vegetative state; D, dead.

Fig. 5 Relationship between initial intracranial pressure (ICP) and elapsed time from trauma to the start of either MBT or ABT. Averaged elapsed time of cases whose ICPs could be controlled by MBT (●) or ABT (○) is 13.0 ± 0.7 (mean $\pm$ standard error) or 16.6 ± 1.2 hours and those of cases whose ICPs could not be controlled by either schedule (●) is 6.8 ± 0.3 hours. *1 indicates the case in Fig. 6; *2, case in Fig. 7; *3, case in Fig. 8; **1, case in Fig. 9; **2, case in Fig. 10.

Fig. 6 A 23-year-old male with an epidural hematoma in the left temporal region and acute brain swelling. The initial ICP was 34 mmHg. A: Preoperative plain computed tomography (CT) scans taken 4 hours after trauma. B: Plain CT scans after surgery again show multiple intracerebral hematomas and disappearance of basal cisterns.

Fig. 7 A 9-year-old boy with a large epidural hematoma. He was transferred to our hospital 52 hours after trauma. The initial ICP was 33.5 mmHg. A: Preoperative plain computed tomography (CT) scans taken 53 hours after trauma. B: Plain CT scans after surgery show no basal cisterns.

討例中では比較的軽度であったにもかかわらず ICP 管理が不可能であった例が 2 例存在した。以下、これら例外的とも言える 5 例について述べる。

Fig. 6, 7 は、ABT で ICP 管理可能であったにもかかわらず脳死となった 2 症例のそれぞれ来院時、術後の serial CT を示している。Fig. 6 の症例は 23 才男性で、左後頭部の硬膜外血腫と急性脳腫脹をきたし、血腫除去後 8 時間目の serial CT により多発性の遅発性外傷性脳内血腫の発生を認められ、第 6 病日脳死となった。Fig. 7 の症例は 9 才

Fig. 8 A 73-year-old female with disseminated intravascular coagulation. The initial ICP was 16 mmHg. A: Plain computed tomography (CT) scans taken 9 hours after trauma show a small low-density area in the brain stem (arrow). B: Plain CT scans 17 hours after trauma show a marked high-density area in the brain stem.

男児で、受傷後 52 時間目に深昏睡の状態で他院より転送され、ただちに血腫除去術を施行された。ICP は ABT にて管理可能であったが、深昏睡より覚醒することなく第 4 病日脳死となった。また Fig. 8 の症例は 73 才女性で、来院時血小板数 $10.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、active partial thromboplastin time 39 秒、prothrombin time 46%、fibrin degradation product $160 \mu\text{g}/\text{ml}$ と著明な凝固能の異常を呈しており、来院 8 時間後の serial CT により脳幹部への著しい出血を認められ第 1 病日脳死となった。本例は MBT により ICP の管理は可能であった。さらに Fig. 9, 10 として、initial ICP が 30 mmHg 以下と比較的軽度であったにもかかわらず管理不可能となった 2 症例を示す。Fig. 9 の症例は 34 才男性で、来院時心停止・呼吸停止を確認したが、約 10 分後に蘇生に成功した。しかしその後 ICP は急速に上昇し、ABT にても管理不可能となり 37 時間後に脳死となった。Fig. 10 の症例は 45 才男性で、第 4 病日以降 ICP 60 mmHg に上昇し、4 vessel angiography により右中大脳動脈の梗塞を認めた。その後 23 日間に及ぶ ABT を施行したが、第 27 病日脳死となった。

Fig. 9 A 34-year-old male with cardiac arrest for at least 10 minutes. The initial ICP was 27 mmHg. A: Plain computed tomography (CT) scans just after cardiopulmonary resuscitation show diffuse brain swelling. B: Plain CT scans 12 hours after initial CT. The ICP was over 50 mmHg and could not be controlled by barbiturate therapy.

IV 考 察

麻酔剤として長い歴史を持つ barbiturate に脳保護剤としての期待が寄せられ、積極的な臨床研究が開始されてすでに十有余年が経過した。本研究には当初より大きく分けて2つの異なる方向があった。第1は細胞膜保護、安定化剤としての効果を期待する道であり、第2はその強力な ICP 降下作用を臨床の場で実用化する道である。

ICP の降下自体はむしろ我々にとっての最終目的ではありえないものの、その測定、減圧の臨床成績に与える好結果はすでに多くの報告があり、脳神経外科、特に外傷領域においては必須の治療法の一つとみなしてもよいであろう。Bowers and Marshall¹⁾ は ICP モニターによる適切な治療により死亡率を62%から39%に下げたと報告し、Saul and Ducker⁵⁾ は救命率の上昇は受傷後できるだけ早期からの積極的減圧療法により達成されるものと論じている。そして1974年 Shapiro ら¹⁰⁾ は barbiturate による ICP 降圧法を提唱し、以後本療法の臨床応用が多くの施設で試みられてきた。当科では1979年より一貫して第2の道、ICP 降下作用に焦点を絞り、対象を重症頭部外傷患者に限

Fig. 10 A 45-year-old male with cerebral contusion and subdural hematoma. The initial ICP was 28.5 mmHg. A: Plain computed tomography (CT) scans 7 hours after trauma. The ICP was kept under 30 mmHg by ABT within the first three days. B: Plain CT scans on the 4th day show a marked low-density area in the right temporo-occipital region. The ICP was elevated over 60 mmHg and could not be controlled by barbiturate therapy.

ってその実用化、routine 化を目指した研究を進めてきた。

Fig. 2, 3 において認められた initial ICP 20~40 mmHg 間の GCS, GOS の大きなばらつきは、ICP 亢進に対する患者の“耐性限界”を暗示しているようである。すなわち、ICP の上昇と意識レベルの低下はけっして直線関係ではなく、20~40 mmHg の幅できわめて loose な関係にあり、これは換言すれば、生体ではこの程度までの ICP 亢進に対してはかなり良く代償機能が働いているものと考えられ

る。Initial ICP と GOS の関係についてもまた同様なことが言える。Initial ICP 40 mmHg までの症例は予後成績のばらつきが大きく、このレベルまでの ICP 管理の重要性和予後に与える影響の大きさが示唆される結果であり、頭部外傷患者の急性期 ICP 亢進に関しては 40 mmHg が一つの大きな限界であると考えられた。

Barbiturate 投与に対する ICP の変動様式は大きく 3 型に分類が可能であり、一過性の降下後ただちに前値もしくは前値以上に復する型、および血圧の降下に伴って降下する型は非反応例として本療法の適応となりえないことはすでに我々が報告した通りである⁸⁾。Fig. 4 に示すごとく、barbiturate 投与により 30 mmHg 以下を目標とした ICP 降下が期待できる上限は 40 mmHg であり、この値を越える症例は 1 例として上記目標が達成しえなかった。

Initial ICP 40 mmHg 以下でありながら本療法により 30 mmHg 以下に管理しえなかった症例は 6 例のみであり、管理不能例の平均 initial ICP は 52.3 ± 1.0 mmHg であった。MBT, ABT による管理可能例の平均 initial ICP 値はそれぞれ 21.0 ± 0.4 mmHg, 32.6 ± 0.3 mmHg であり、MBT は予防を、ABT は積極的降下を目的とした投与方法であることが歴然と認められる結果であった。管理可能例は MBT 16 例、ABT 13 例であり、一方管理不能例は 19 例で、全体の約 40% の例では barbiturate による減圧は不可能であった。しかし、これを前述のごとく臨床における一つの限界値と想定される initial ICP 20~40 mmHg の間に限ってみれば 30 例中 25 例 (83%) が管理可能例であり、日常診療の場においては barbiturate 療法は減圧法として十分有効な治療法であるとみなしうる。管理不能例 19 例中 13 例が initial ICP 40 mmHg を越える症例であり、Fig. 5 に示すようにこれら 13 例では 10 例が受傷後 5 時間以内、3 例が 10 時間以内という早期に barbiturate 療法を開始されており、injury severity の強さを物語っていた。

48 例中 21 例 (43.8%) が死亡、うち脳死例は 15 例であり、死亡例に対する脳死率は 71.4% と高かった。特に ICP 30 mmHg 以下への管理不能例 19 例では死亡例は 15 例 (78.9%)、脳死率 80% ときわめて高値を示し、頭部外傷患者に対する ICP 管理の重要性が再認識された。一方 MBT, ABT による管理可能例では死亡 6 例 (20.7%) であり、MBT で 1 例、ABT で 2 例の脳死例が存在した。これらの結果からみると、Fig. 6~10 に示した ICP 管理可能でありながら脳死となった 3 例、および initial ICP 30 mmHg 以下と比較的その上昇が軽度であったにもかかわらず以後の ICP 管理が不可能で結果として脳死に陥った 2 例は、本検討 48 例中際立った例外症例と言える。これら例外的 5 症例の詳細な検討により、前述した initial ICP 40 mmHg 以下とい

う ICP 自体による限界とは別に、病変の種類と傷害部位による barbiturate 療法の新たな限界が捉えられた。

Fig. 6~8 の 3 例はすべて本療法によって ICP の管理は可能であったものの脳死となった症例であるが、Fig. 6, 8 の症例は出血という脳幹部に対する直接破壊的傷害、また Fig. 7 の症例は 4 時間の意識清明期を含み受傷後 52 時間目に血腫除去術という治療の後手に回った巨大血腫例であり、すでに脳幹部の圧迫虚血が進行し不可逆の状態に陥っていたものと判断された。これら脳幹部に対する直接的傷害、不可逆性変化後の病態は、ICP 降下を目的とした barbiturate 療法の適応はないものと考えられた。Fig. 9, 10 の症例はそれぞれ心停止蘇生後、脳梗塞の合併という広汎な虚血性傷害を主病変とする症例であり、虚血後に生ずる急激な脳浮腫の治療・予防に対しての barbiturate 療法もまた無力であると考えられた。

Barbiturate 療法に寄せられた一つの期待、脳細胞膜保護と安定化作用については否定的報告が相次ぎ、現在この作用はないとする意見が大勢を占めるに至っているが、今回の我々の検討からもまったく同様な結果が得られた。脳幹部に対する一次的損傷については ICP 亢進が病変の主座を占めるものではなく、ICP 降下を目的とした barbiturate 療法の適応となりえないことは明らかである。Barbiturate による ICP 降下機序については、脳血流量の再配分による⁹⁾、脳動脈血管抵抗の増大による⁸⁾など量、圧両面からの推論がなされているが、今なお定説と呼べる説はない。しかし臨床家としての我々の興味は、機序の解明ではなく ICP 亢進に対して barbiturate の持つ作用効果にあり、その適応を定めるところにある。本稿ではあくまで臨床面からの立場を貫ぬき、圧、病変の種類、傷害部位の 3 点から具体的症例を呈示し、その適応につき報告した。

V ま と め

頭部外傷後 ICP 亢進症に対する barbiturate 療法の適応につき検討し、以下の結論を得た。

1. Initial ICP 40 mmHg を境として本療法の効果にははっきりとした一線が画され、40 mmHg を越える症例では barbiturate による ICP 降下は期待できなかった。
2. 広汎な虚血性病変を原因とする ICP 亢進に対しては、barbiturate の効果は期待できなかった。
3. 脳幹部の一次的損傷もしくは不可逆性変化をきたした脳幹部損傷に対しては、本療法は無効であった。

本論文の要旨は、第 42 回日本脳神経外科学会総会 (1983 年 10 月、大阪) において発表した。

文 献

- 1) Bowers SA, Marshall LF: Outcome in 200 consecutive cases of severe head injury treated in San Diego country: A prospective analysis. *Neurosurgery* 6: 237-242, 1980
- 2) Jennett B, Bond B: Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1: 480-484, 1975
- 3) Jennett B, Teasdale G, Galbraith S, Pickard J, Grant H, Braakman R, Avezaat C, Maas A, Minderhoud J, Vecht CJ, Heiden J, Small R, Caton W, Kurze T: Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 291-298, 1977
- 4) Laurent JP, Lawner P, Simeone FA, Fink E: Pentobarbital changes compartmental contribution to cerebral blood flow. *J Neurosurg* 56: 504-510, 1982
- 5) Saul TG, Ducker TB: Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 56: 498-503, 1982
- 6) 澤田祐介, 阪本敏久, 定光大海, 上西正明, 吉岡敏治: 重症頭部外傷に対する barbiturate 療法—頭蓋内圧亢進症に対する mild barbiturate therapy—. 救急医 7: 619-625, 1983
- 7) 澤田祐介, 高橋道知, 杉本 寿, 大橋教良, 吉岡敏治, 杉本 侃: 重症頭部外傷に対する barbiturate 療法(第1報)—脳波による適応と効果判定—. 脳と神 32: 625-633, 1980
- 8) 澤田祐介, 高橋道知, 杉本 侃: Barbiturate 投与による頭蓋内圧・脳波の変動様式について. 神経外傷 3: 95-99, 1981
- 9) 澤田祐介, 上西正明, 杉本 寿, 吉岡敏治, 杉本 侃, 種子田護: Barbiturate による頭蓋内圧降下機序について. 医のあゆみ 122: 1046-1048, 1982
- 10) Shapiro HM, Wyre SR, Loeser J: Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. *J Neurosurg* 40: 90-100, 1974
- 11) 矢埜正実, 有賀 徹, 小林士郎, 平沼尚和, 山本保博, 辺見 弘, 大塚敏文, 西邑信男: クモ膜下カテーテル法による持続頭蓋内圧モニター. 麻酔 30: 395-400, 1981

[別刷請求先: 〒553 大阪市福島区福島1-1-50, 大阪大学特殊救急部, 澤田祐介]