Dobutamine を使用した Hyperdynamic 療法の 脳血管攣縮期脳循環に対する効果

— Stroke-CBF の臨床的意義 —

波出石 弘, 安井 信之, 鈴木 明文, 水野 誠

The Effects of Hyperdynamic Therapy Using Dobutamine on Cerebral Circulation in Patients with Cerebral Vasospasm —Clinical Significance of Stroke-CBF—

Hiromu HADEISHI, M.D., Nobuyuki YASUI, M.D., Akifumi SUZUKI, M.D.,
and Makoto MIZUNO, M.D.

*Department of Surgical Neurology, Research Institute for Brain and Blood
Vessels-AKITA, Akita, Japan*

Summary: The effects of hyperdynamic therapy using dobutamine and clinical significance of stroke-CBF, on patients with cerebral vasospasm are here reported. Twenty-six out of 75 (35%) patients developed delayed neurological deficits. The ischemic symptoms of 24 of these patients disappeared after treatment with dobutamine, while the CBF, heart rate and cardiac output increased, although there were no significant elevations in arterial pressure and stroke-SVRI (meaning the systemic vascular resistance index for every pulse beat). This can be done with little difficulty. All clinical results to date are satisfactory. The CBF of symptomatic vasospasm patients increased well, depending on the increase of the cardiac output, not on arterial pressure. However, CT scans on 3 of the 26 patients who had marked tachycardia, showed multiple ischemic lesions, and 1 patient died due to severe brain swelling. In these 3 patients, CBF and stroke-CBF (CBF divided by the heart rate, meaning the CBF for every pulse beat) decreased markedly. The decrease of stroke-CBF may have contributed to the decrease in both the intravascular blood volume and the inside pressure of the spastic arteries for every pulse beat, causing impairment of cerebral circulation.

In the post-operative management for vasospasm, hyperdynamic therapy with dobutamine was effective, and caused no side effects. It is important to control dehydration and marked tachycardia, and thereby prevent a stroke volume and stroke-CBF decrease. Patients with vasospasm should be treated in conjunction with the monitoring of cardiac functions. A value of systemic arterial pressure would not be available to evaluate cerebral circulation.

Key words:

- hyperdynamic therapy
- cerebral vasospasm
- dobutamine
- stroke-CBF
- stroke-SVRI

はじめに

脳血管攣縮の予防と治療に、いわゆる Hypervolemia-Hypertension 療法が有効であるとした報告^{1)~5)}は多い。

しかし本療法は恒常性を逸脱した治療法であるため、心不全や肺水腫、脳浮腫などの合併症を起こすことが多く実際の患者管理にはかなり難渋する^{6)~8)}。我々はこの治療法の本質が、心拍出量を増やし、心機能が亢進した状態

(hyperdynamic state) に体循環を維持することで autoregulation の障害された脳循環を改善させることに考えている^{9) 10)}。今回 dobutamine を使用した hyperdynamic な体循環の管理を行い、合併症を予防しかつ良好な治療成績を得たので報告する。

対象および方法

対象は 1987 年 1 月から 1990 年 3 月までに入院し、発症 3 日以内に根治術が施行された急性期破裂脳動脈瘤術後患者 75 例である。男 30 例、女 45 例で、年齢は 29 から 81 歳 (平均 53 歳) である。

Table 1 に脳動脈瘤部位および WFNS 分類による入院時神経学的重症度と Fisher 分類¹¹⁾ による CT 上のクモ膜下出血程度を記した。術後は通常輸液と食事に加え、脱水防止のために hydroxyethyl starch (ヘスパンダー®) を 500～1000 ml/連日投与した。脳血管攣縮による脳虚血症状が出現した症例には、dobutamine を 3 µg/kg/min より開始し症状が消失するまで段階的に投与した。またクモ膜下出血が高度で入院当初より脳血管攣縮の発現が予想された症例にも、第 4 病日から同様に dobutamine を投与した。全例でステロイドやグリセロールなど脱水剤の使用、およびピトレスシンによる強制的な hypervolemia は施行していない。また高価でその使用に社会的な制約の多いアルブミンなどの血液製剤も投与されなかった。高血圧患者には入院時より種々降圧剤を使用し収縮期血圧を 160 mmHg 以下に管理した。

dobutamine を投与した症例では、¹³³Xe 静注法による脳血流 (CBF) 測定を経時的に行い、initial slope index の全脳平均値を算出した。症候性脳血管攣縮患者のうち 13 例については Swan-Ganz カテーテルを使用し、心係数 (cardiac index, CI)、体血管抵抗係数 (systemic vascular resistance index, SVRI)、一回拍出係数 (stroke volume index, SI)、肺動脈楔入圧 (pulmonary wedge pressure, PWP) を算出し、dobutamine 投与前後での体循環の変化を検討した。

1 回心拍に同期して心臓から脳に駆出される脳血流量を stroke-CBF、または 1 回心拍毎の体血管抵抗係数を stroke-SVRI と定義し、以下の式で算出してその変化も検討した。

$$\text{stroke-CBF (ml/100g/beat)} = \text{CBF/HR}$$

$$\text{stroke-SVRI (dynes} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sqm/beat)} = \text{SVRI} \cdot \text{HR}/60$$

推計学的検討には Student's t-test を使用し危険率 5 % 以下を有意差ありとした。

Table 1 Location of aneurysms and subarachnoid hemorrhage grade. Type of clinical grade on admission, according to WFNS classification, and the type of CT grade on admission, according to Fisher, *et al.*¹¹⁾

Location of aneurysm	Clinical grade (WFNS)	CT grade (Fisher's)
Acom 31		
MCA 21	Grade 1 : 36	Grade 1 : 1
ICA 15	2 : 27	
BA 2	3 : 0	2 : 37
dACA 2	4 : 10	
VA 4	5 : 2	3 : 37
Total 75		

Acom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, ICA: internal carotid artery, BA: basilar artery, dACA: distal anterior cerebral artery, VA: vasilar artery,

Table 2 Clinical results of 75 patients in this series

Angiographical vasospasm	62 (83 %)
Symptomatic vasospasm	26 (35 %)
Low density area on CT scan due to vasospasm	3 (4 %)
Outcome	
Normal	72 (96 %)
Cares for oneself	2 (2.6%)
Need help	0
Bed ridden	0
Death	1 (1.3%)
Total	75 (100 %)

結 果

1. 治療成績

症候性脳血管攣縮となったものは 26 例 (35%) で、そのうちの 24 例は dobutamine の投与、増量により脳虚血症状の消失を認めた。臨床症状の消失を認めるまでに使用した dobutamine の投与量は 8～23 µg/kg/min (平均 12.5 µg/kg/min) であった。脳血管攣縮による脳虚血が原因で CT 上の虚血巣を呈したものは 3 例 (4%) で 1 例は高度な脳腫脹により死亡した。他の 74 例は軽度な麻痺を後遺した 2 例を含め全例独歩退院した (**Table 2**)。合併症については肺水腫や心不全、出血性梗塞や脳腫脹などは出現せず、5 例で軽度な電解質異常を認めたのみであった。

2. 脳循環における dobutamine の効果

症候性脳血管攣縮患者 26 例のうち dobutamine の投与により虚血症状の消失した 23 例では CBF は 42.1 から

Fig. 1 Changes in arterial pressure (AP), heart rate (HR), cerebral blood flow (CBF), and stroke-CBF after treatment with dobutamine in 23 symptomatic vasospasm patients, who had no ischemic lesions according to CT scans. CBF increased ($p < 0.06$), and HR also increased significantly after treatment with dobutamine, although there were no significant elevations in AP and stroke-CBF.
stroke-CBF: CBF divided by the heart rate, meaning the CBF for every pulse beat.

46.7ml/100g/min と増加する傾向を示したが ($p < 0.06$), stroke-CBF には有意な変化を認めなかった。また心拍数は有意に増加したが体圧には変化を認めなかった (Fig. 1)。すなわち脳血管攣縮による脳虚血症状を改善させるために、血圧を高い値に維持しなければならなかった症例は認めなかった。

CT 上脳虚血巣が出現した 3 例において CBF および stroke-CBF は著しく低下した (Fig. 2)。またこの 3 例は dobutamine の投与により心拍数も 130/分以上に上昇した。

Swan-Ganz カテーテルにより体循環測定がなされた 13 例では、CI は 3.4 から 5.41/min/sqm と著しい上昇を認めた。SVRI も 2465 から 1852 dyne · sec · cm⁻⁵ · sqm と有意に減少したが、SI および stroke-SVRI には有意な変化を認めず PWP も全例で 12 mmHg 以下に保たれていた (Fig. 3)。

考 察

脳血管攣縮に対する Hypervolemia 療法の有用性についてはこれまで多くの報告^{2)4)~7)}があり、多くの施設でこの療法を中心にクモ膜下出血の術後管理が行われている。この治療法は体血液量を増加させることで術後患者が陥りやすい脱水を補正し、また脳血管床を人為的に増やすことで脳血管攣縮に対する予防および治療効果があると考えられる。体血液量の増加に伴い左心室拡張期圧は上昇し 1 回心拍出量は増加する。ひいては心拍出量も増加するため体循環はいわゆる hyperdynamic な状態に維持される。また Hypertension 療法は体血圧を上昇させることで、脳灌流圧を人為的に高め脳循環を改善させようとしたものである²⁾。しかし dopamine や dobutamine などを使用した管理はそもそも心機能を亢進させることであり、心拍出量は増加し体循環は hyperdynamic な状態となる。Kassel²⁾や

Fig. 2 Changes in cardiac index (CI), stroke volume index (SI), systemic vascular resistance index (SVRI) and stroke-SVRI in 13 symptomatic vasospasm patients, monitored with the Swan-Ganz catheter. CI increased and SVRI decreased significantly after treatment with dobutamine, although there were no significant changes in SI and stroke-SVRI. stroke-SVRI: meaning the SVRI for every pulse beat.

Tanabe ら⁵⁾ が指摘するごとく我々も Hypervolemia-Hypertensive 療法の本質が、この hyperdynamic な体循環管理にあると考えている⁹⁾¹⁰⁾。

hyperdynamic な体循環管理に注目した今回の検討では、CBF は心拍出量に相関して上昇する傾向を示した。また患者管理も容易で臨床結果もほぼ満足のいくものであった。dobutamine の投与により血圧は上昇せず、逆に臨床症状や CBF を改善させるために血圧を著しく高い値に保たなければならなかった症例はなかった。注目すべき経過中に心拍数が著しく上昇した3例において、CT 上の脳虚血巣が出現したことである。明らかな心拍出量の増加を認めたにもかかわらず、脳循環の改善は不十分であり不可逆的な脳虚血を招来した。

この悪化例の検討から、頻脈を招くような体循環管理は脳血管攣縮期の脳循環を障害するのではないかと考えられた。すなわち、たとえ hyperdynamic に体循環管理がなされても、著しい頻脈が起これば1回の心拍毎に心臓から脳へ駆出される血液量(stroke-CBF)が減少する。このような状態で体循環が管理されれば、攣縮血管内の血液量と内圧は減少し、ますます脳循環を損なう危険性がある(Fig. 4)。CBF 測定ができない場合は心拍出量や脈拍、また1回心拍毎の脳血流量(stroke-CBF)の維持を念頭にいた

患者管理が重要である。

以上のことから我々は脳血管攣縮期の患者管理の原則を以下のように要約した。まず脱水を予防し hyperdynamic な体循環管理に努める。つぎに Hypervolemia 療法だけでは期待された hyperdynamic な体循環が維持されないためカテコラミンを併用するが、副作用が少なく管理が容易なものを選択し多尿や脈拍の上昇には十分注意する。

心機能を高めるカテコラミンとしては様々なものが使用可能であるが、多くの施設では dopamine を中心に脳血管攣縮の治療が行われている。我々も以前は dopamine を主たる脳血管攣縮の治療薬として使用した経験をもつが、この dopamine の長期投与にはさまざまな患者管理上の問題点がある。第一に腎血流量の増加¹²⁾による多尿が起り脱水に陥りやすい。電解質異常も多くの症例で起りその補正に難渋する。第二に心拍数が著しく上昇し、心伝導系に異常を持つ患者や高齢者では不整脈¹²⁾も起りやすい。今回の検討でも頻脈による stroke-CBF の低下が起これば脳血管攣縮期の脳循環が損なわれる可能性があり、また不整脈が出現すれば心拍出量は必然的に低下し脳へ駆出される血液量は著しく減少する。第三に dopamine は上部消化管に対し抑制的に作用するため麻痺性イレウスを起しやすく¹³⁾、腸管からの消化吸収が障害される。このように

Fig. 3 % of change in CBF and stroke-CBF after treatment with dobutamine in 26 symptomatic vasospasm patients. The open circles represent the % of change in CBF and stroke-CBF in 23 symptomatic vasospasm patients whose CT scans showed no ischemic lesions. The other closed circles represent the % of change in CBF in 3 symptomatic vasospasm patients who had multiple ischemic lesions according to CT scans. In these 3 patients (who had tachycardia above 130/min.), CBF and stroke-CBF decreased markedly.

心機能の正常なクモ膜下出血術後患者に対する dopamine の投与は、さまざまな合併症を招き治療をより複雑なものにする。そして第四に血圧の上昇である。Hypertension 療法の目的が、血圧を上昇させて脳血管攣縮期の脳循環を改善させようとするものであるが、そのためには大量の dopamine 投与が必要である。dopamine の $6 \mu\text{g/kg/min}$ 以上の投与では、その α 効果により末梢血管抵抗の亢進が起こり血圧は上昇する。しかしこの末梢血管抵抗の亢進は心臓に対し後負荷の上昇として働き心機能を抑制する可能性がある。郭らは虚血性脳血管障害例において dopamine 投与後の CBF 変化を検討しているが、血圧が上昇しない 10γ 前後の投与量で CBF は増加したと報告した¹⁴⁾。城下らも dopamine 投与時の昇圧により、虚血巣の CBF が低下する危険性を示唆している¹⁵⁾。angiotensin や norepinephrine の投与における昇圧も同様にその α 効果による末梢血管収縮作用による。したがって見かけ上血圧は上昇していても心拍出量は減少している可能性がある。CBF は心拍出量の一部であり、この心拍出量の減少は CBF の低下につながる。そもそも血圧とは心拍出量と血管抵抗によって決まるものである。血圧だけに注目して管理すると心機能を抑制し、ひいては脳循環を損なう危険性

Fig. 4 Schematic drawing of changes in arterial pressure, cardiac output, stroke volume, stroke-CBF and pulsatile waves. **A:** Hyperdynamic state under normal arterial pressure and normal blood volume conditions. Cardiac output and CBF both increase, and there are no changes in arterial pressure, stroke volume or stroke-CBF. There are no changes in the pulsatile flow in cerebral arteries because the stroke-CBF does not decrease. **B:** Hyperdynamic state under hypertensive and hypovolemic conditions. Arterial pressure and cardiac output increase, although stroke volume and stroke-CBF decrease because of tachycardia. When this condition exists, the CBF may decrease because the decrease of Stroke-CBF probably contributes to the decrease in the intravascular blood volume as well as the inside pressure of spastic vessels for every pulse beat.

があることに留意するべきである。

その他脳血管攣縮の治療に使用されるカテコラミンとして isoproterenol があげられる。この isoproterenol も強力な陽性変力作用を持つが、 β_2 刺激作用も強力なため著しい脈拍の上昇や不整脈を招きやすい¹²⁾。このため安全な用量範囲は狭く、また今回報告した stroke-CBF も低下する可能性が高いため脳血管攣縮の治療薬として長期投与に耐えうるカテコラミンとはいえない。

この点をふまえ我々は 1987 年より dobutamine の使用による脳血管攣縮の治療を行っている。dobutamine は β_1 刺激作用に注目した合成カテコラミンであり、強い陽性変力作用を持つが血管拡張作用 (β_2 刺激作用) は軽度であり選択的な腎血管拡張作用もない¹⁶⁾。したがって用量依存性に心拍出量は増加し hyperdynamic な体循環管理が可能であり、著しい頻脈や不整脈を招来したり脱水を招く可能性は少ない¹²⁾。また dopamine のように内因性 nor-

epinephrine 放出作用もないため¹⁷⁾¹⁸⁾，末梢血管収縮作用も軽度で血圧もほとんど上昇することのないカテコラミンである¹⁹⁾²⁰⁾。したがって副作用も少なく脳血管攣縮の治療薬として使用しやすい薬剤といえる。

今回の検討から1回心拍毎の体血管抵抗(stroke-SVRI)を算出することは，カテコラミンの体循環への影響を考える上で重要な意義をもつものと考えられた。体血管抵抗係数(SVRI)は血圧と心拍出量により以下の式から算出される。

$$\begin{aligned} \text{SVRI} &= 79.92 \cdot (\text{mAP} \cdot \text{mRA}) \text{ CI} \\ \text{SVRI} &(\text{dynens} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sqm}) \text{ 体血管抵抗係数} \\ \text{CI} &(\text{l/min/sqm}) \text{ 心係数} \\ \text{mAP} &(\text{mmHg}) \text{ 平均動脈圧} \\ \text{mRA} &(\text{mmHg}) \text{ 平均右房圧} \end{aligned}$$

心拍出量が分時で算出されるため体血管抵抗も時間当りの単位となっている。このため血圧が変化せず心拍出量が増加すれば，体血管抵抗は低下しあたかも末梢血管が拡張したような計算値となる。今回の検討でも同様に体血管抵抗は有意に低下し CBF も多くの症例で上昇していた。しかし dobutamine の投与で急激に脳血管攣縮が拡張したことは考えられず，この CBF の上昇はあくまで心拍出量の上昇による二次的な脳循環の改善によるものと考えられる。本来血圧は1回心拍毎に測定されるものであり，また dobutamine 投与により実際の血管拡張を確認した報告もない。カテコラミンの体循環への効果を評価するうえでこの計算式をそのまま適応することには問題があるように考えられた。

時間の単位を消去したものが stroke-SVRI であり，今回の検討では dobutamine の投与により変化を認めなかった。すなわち dobutamine の投与により末梢血管抵抗は変化するのではなく，また攣縮血管も拡張しないと考えるべきである。心機能の正常なクモ膜下出血術後患者の dobutamine 投与時末梢循環の改善は，心筋収縮力の増加というより脈拍の上昇によるところが大きいと考えられる。逆にいえばこの効果が正常者に対する dobutamine の薬理効果であると言えよう。dopamine や norepinephrine 投与時には脈拍や末梢血管抵抗の上昇が起こりやすく，必然的に stroke-SVRI は上昇し stroke volume や stroke-CBF は低下する。stroke volume を低下させないで心拍出量を増加させるには一定の限界があり，この限界値が Hypertension 療法による脳血管攣縮治療の限界であると考えられる。

dobutamine は stroke volume を低下させないで心拍出量を増加させることが可能である。しかし長期間 hyper-

dynamic に体循環が維持されれば，2次的な腎血流量の増加から多尿となり脱水におちいりやすい。このように dobutamine 投与時においても，stroke-CBF の低下と stroke-SVRI の上昇を招く可能性があるため，脱水の補正などに注意が必要である。

結 語

1. 体血液量や血圧を著しく上昇させることなく，体循環を hyperdynamic な状態に維持することで脳血管攣縮に対し十分な治療効果を得た。
2. 脳血管攣縮期の患者管理には stroke-CBF の低下に十分注意する必要がある。脱水や著しい頻脈を防ぎかつ体循環を hyperdynamic な状態に維持することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Brown FD, Hanlon K, Mullan S: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J Neurosurg* **49**: 525-529, 1978
- 2) Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ, *et al*: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* **11**: 337-343, 1982
- 3) Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* **45**: 148-154, 1976
- 4) Pritz MB, Giannotta SL, Kindt GW, *et al*: Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. *Neurosurgery* **3**: 364-368, 1978
- 5) Tanabe T, Saito T, Tachibana S, *et al*: Effects of hyperdynamic therapy on cerebral ischemia caused by vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* **63**: 291-296, 1982
- 6) Finn SS, Stephensen SA, Miller CA, *et al*: Observations on the perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **65**: 48-62, 1986
- 7) Pritz MB: Treatment of cerebral vasospasm. Usefulness of Swan-Ganz catheter monitoring of volume expansion. *Surg Neurol* **21**: 239-244, 1984
- 8) 大田英則，伊藤善太郎：脳血管攣縮に続発する脳梗塞。 *Neurol Med Chir (Tokyo)* **21**: 365-372, 1981
- 9) 波出石弘：くも膜下出血後脳血管攣縮の治療。脳卒中-最新の臨床，医歯薬出版，東京，1989，pp 457-463
- 10) Hadeishi H, Mizuno M, Suzuki A, Yasui N: Hyperdynamic therapy for cerebral vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **30**: 317-323, 1990
- 11) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomography scanning. *Neurosurgery* **6**: 1-9, 1980
- 12) Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH: Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* **300**: 17-22, 1979
- 13) Schuurkes JAJ, Van Nueten JM: Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? *Scan J Gastroenterol* **16**: 33-36, 1981

- 14) Kwak S, Nakamura H: Changes of rCBF in dopamine infusion for acute cases of cerebrovascular occlusion. Cerebral ischemia—An Update, Proceedings of the Third Akita International Conference on Cerebrovascular Disease, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, pp 179–188
- 15) 城下博夫, 浅野孝雄, 高倉公朋: 局所脳血流量に対する Dopamine の効果—ネコ中大脳動脈閉塞モデルによる実験的検討—. 脳卒中 **6**: 241–247, 1984
- 16) Goldberg LI, Hsieh YY, Resnekov L: Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock: An update on dopamine and a first look at dobutamine. Prog Cardiovas Dis **19**: 327–340, 1977
- 17) Leier CV, Heban PT, Huss P, *et al*: Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. Circulation **58**: 466–475, 1978
- 18) Leier CV, Unverferth DV: Dobutamine. Ann Int Med **99**: 490–496, 1983
- 19) Jewitt D, Birkhead J, Mitchel A, *et al*: Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine. A selective inotropic catecholamine. Lancet **2**: 363–368, 1974
- 20) Renard M, Bernard R: Clinical and hemodynamic effects of dobutamine in acute myocardial infarction with left heart failure. J Cardiovasc Pharmacol **2**: 543–552, 1980