

脳蘇生の最近の進歩

山口大学医学部附属病院

総合治療センター 前川 剛志、立石 彰男、石川 敏三

脳蘇生とは脳障害発生後に治療を開始することを言うが、脳障害発生以前から行う脳保護も重要である。急性脳障害に対する治療は脳保護と脳蘇生で基本的には変わらない。脳蘇生の対象となる疾患、または病態には脳卒中、頭部外傷、低酸素症、一酸化炭素やシアンなどの中毒、空気塞栓、Reye症候群、心停止など、脳保護の対象には内頸動脈内膜剥離術、痙攣の重積発作、極度の低血圧、脳血管攣縮人工心肺中などがある。

神経細胞は低酸素や虚血に弱く、4～6分以上の循環停止で不可逆性の障害を受けるとされてきた。しかし、1982年桐野が delayed neuronal death を報告して以来、神経細胞は画一的には死なないことが分かった¹⁾。脳虚血後の神経細胞の転帰はそれぞれ違い、急性神経細胞壞死、熟成死、遅発性神経細胞壞死、および生存に分けられる。これは脳の部位による差、神経伝達物質およびその受容体分布の差などによる。このような事実より、脳虚血後でも脳蘇生の可能性が充分考えられる²⁾。

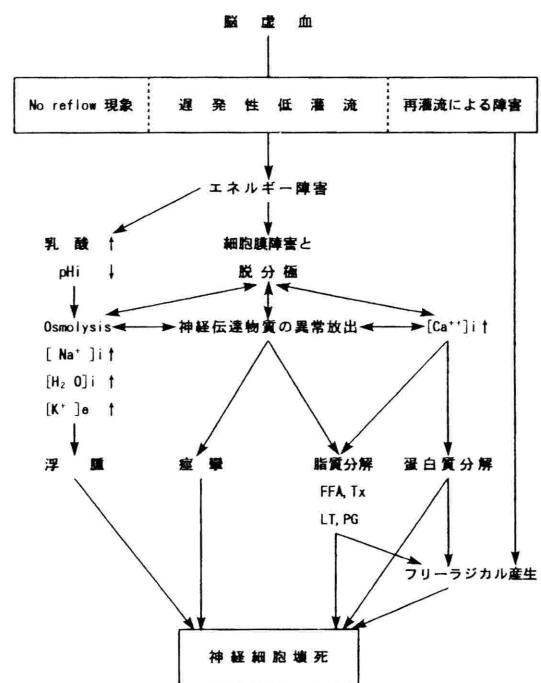
脳保護または脳蘇生に関する薬物治療は、1989年のイタリアにおける脳循環・代謝国際学会でも45の異なる薬物で検討され、この分野の研究が盛んに行われているにも拘わらず、臨床使用されて有効な薬物は少ない。また、1987年から1988年に厚生省脳蘇生研究班がまとめた重症脳障害患者の転帰でも、完全な回復を示した症例は一次性脳障害の頭部外傷、脳血管障害および二次性脳障害でそれぞれ40%、12%、19%であり、各種の治療薬や全身管理によってもその転帰は必ずしも良くないのが現状である³⁾。ここでは脳虚血の病態生理・生化学からみた薬物療法および低体温による脳保護作用について述べる。

1. 脳虚血の病態生理・生化学

脳虚血後に再灌流されても、一過性の反応性充血(reactive hyperemia)の後に虚血後低灌流(post-ischemic hypoperfusion)が起こる。後者の顕著なものとして、Amesらのいう no-reflow 現象があると考えられるが⁴⁾、実際にはこれは脳局所で起こる現象である。脳低灌流が続くとエネルギー障害による脳組織乳酸アシ

ドーゼス、神経細胞膜の脱分極およびその障害が起こる。これらはイオンホメオスタシスの障害、グリア細胞の膨化、神経伝達物質の異常放出やその受容体の変化、神経細胞内への Ca^{2+} の蓄積などを続発させ、脳浮腫、痙攣および神経細胞構築の崩壊、ひいては神経細胞壞死に至らしめる(図1)⁵⁾。

図1 脳虚血の病態生理・生化学



2. 脳蘇生における薬物療法

ここでは最近脳虚血で注目されている高血糖の影響、神経細胞内 Ca^{2+} 蓄積と Ca^{2+} 拮抗薬、および興奮性神経伝達物質のグルタミン酸とその拮抗薬について詳述する。

1) 高血糖と乳酸アシドーシス

脳虚血や低酸素症により、脳組織クレアチニン磷酸やエネルギーチャージは数分以内に極度に減少する。この工

エネルギー障害は再灌流後も持続すると考えられていたが、Siesjoらの研究により早期に回復することが分かり⁶⁾、再灌流後のエネルギー障害が、必ずしも神経細胞壊死の重要な因子とはならないことが判明した。一方、虚血により脳組織の乳酸は急激に増加し、pHは減少するが、これらの回復はエネルギー障害の回復より遅れる。これらのことにより至適pHで営まれていた脳組織の神経化学反応に異常をきたす。例えば、脳組織アシドーシスはミトコンドリアの機能を障害し、各種のライソゾームを活性化する。脳は他の臓器に比べて代謝率が高く、そのエネルギー源のほとんどをブドウ糖に依存している。最近、脳虚血時に高血糖であれば神経学的予後が悪いとされており、表1にヒトでの報告を示す。その血糖値も250～350 mg/dlと日常よくみられる値である。その理由は高血糖時に脳虚血がおければ、嫌気性代謝による乳酸アシドーシスがより一層助長されるためである。高血糖という意味では、脳障害時のステロイド投与が問題となる。Deardenらは重症頭部外傷で頭蓋内圧が20 mmHg以上の患者を対象にして、ステロイド投与群とステロイド非投与群に分け、前者の予後が有意に悪かった理由として高血糖の可能性をあげている⁷⁾。

表1. ヒト脳虚血における高血糖の神経学的予後に及ぼす影響

脳虚血	血糖値 (mg/dl)	悪影響	文献
脳梗塞	259 (106)	有	Pulsinelli 1983
心停止	341 (262)	有	Longstreth 1984
脳梗塞	— (—)	有	Candelizze 1985
心停止	309 (254)	有	Longstreth 1986
脳梗塞	242 (88)	有	Berger 1986

() は対照群の血糖値

図1 脳虚血の病態生理・生化学

治療として乳酸アシドーシスには心拍出量を充分維持することにより、脳循環、特に脳微小循環を改善する必要がある。また、高血糖の防止には充分な鎮静と鎮痛によるストレスの解除、副腎皮質ホルモンを投与しないこと、脳障害初期にはブドウ糖加輸液剤を使わないこと⁸⁾、インスリン投与（低K⁺血症に注意）による血糖値の調節などが重要である。

2) 神経細胞内カルシウム蓄積とその治療

脳虚血に脆弱とされる部位の神経細胞内にカルシウムが蓄積することは、⁴⁵Caを用いてDienelにより初めて報告された⁹⁾。また、Deshpandeらにより10分間の脳虚血後、経時的に⁴⁵Caの海馬への蓄積が検討されている¹⁰⁾。

表2. 完全脳虚血に対するカルシウム拮抗薬の効果

薬物	対象	脳血流量	神経学的改善	文献
Flunarizine	イヌ	—	—	Newberg (1984)
Lidoflazine	イヌ	／	+	Wineger (1983)
	イヌ	—	+	Vaagenes (1984)
	イヌ	—	±	Fleischer (1987)
	イヌ	+	+	Steen (1983)
Nimodipine	サル	／	+	Steen (1985)
	イヌ	+	／	Milde (1986)
	ヒト	／	+	Roine (1987)
	ヒト	+	—	Steen (1991)
Nicardipine	イヌ	+	—	Sakabe (1986)
	イヌ	+	／	Iwatsuki (1987)
Verapamil	ヒト	／	±?	Schwartz (1985)

+：改善、—：効果なし、／：評価なし

そこで種々のCa²⁺拮抗薬の脳保護作用が検討されている^{11), 12)}。flunarizine, lidoflazine, nimodipine, nicardipine, verapamilなどで脳虚血後の脳血流量改善、神経学的障害度が評価されている。完全脳虚血に対するCa²⁺拮抗薬の効果を表2に示す。脳血流量の改善がなくても、神経学的障害度が軽減されたり、逆に脳血流量の改善が得られても、神経学的予後が悪い場合もある。種々のCa²⁺拮抗薬の中で脳保護作用が有力視されているのはnimodipineである。当教室でも10分間の前脳虚血モデルを用いてnimodipineによる記憶保持を脳虚血後3, 5, 7日で検討し、虚血プラセボ群では全経過を通し、Sham手術群に対して、有意な記憶障害を示したのに対し、虚血nimodipine群では有意差はなく、虚血後7日では虚血プラセボ群より有意な記憶保持を示した¹³⁾。また、同じ脳虚血モデルでnimodipineによる神経伝達物質の受容体に対する影響を調べた。アセチルコリン受容体を³H-QNBで、グルタミン酸受容体を³H-L-glutamateで検討した¹³⁾。アセチルコリンの受容体結合は虚血により中隔核、線条体、大脳皮質、海馬CA1とCA3で有意な減少を示したのに対し、nimodipine投与により有意な減少は大脳皮質のみとなった。またグルタミン酸受容体は虚血により大脳皮質、海馬CA1とCA3で有意な減少を示したのに対し、nimodipine投与により測定部位のどこにも有意な減少はみられなかった。このように当教室のラットの記憶や神経伝達物質受容体保持の研究からも、Ca²⁺拮抗薬であるnimodipineの脳虚血に対する有効性が裏付けされた。こ

これらを含めた nimodipine の脳保護作用のメカニズムは、
 ①脳血管の拡張作用（脳血管の拡張は全身血管の拡張よりも低濃度で起こる）による虚血後低灌流と脳血管痙攣の回避

②脂溶性であり、脳組織に結合部位がある。

③ Ca^{2+} の神経細胞内への流入防止による遊離脂肪酸やフリーラジカルの产生防止

④赤血球の变形能改善および血小板の凝集抑制による脳微小循環の改善

⑤脳浮腫の軽減

⑥神経伝達物質放出の抑制

⑦神経伝達物質受容体の温存

⑧抗痙攣作用

などがあげられる。

Roine らおよび Steen らは心停止患者に対して nimodipine の効果を検討した^{14), 15)}。Roine らは nimodipine 治療群、非治療群とともに22例で検討し、nimodipine 治療群では12例退院したのに対し、非治療群では7例しか退院できなかったとして、nimodipine の治療は有効とした¹⁴⁾。しかし、Steen らもそれぞれ25例、26例で検討し、nimodipine 治療群と非治療群の間に有意差はなかったと報告した¹⁵⁾。両報告の相違点は、Roine らの症例は来院時に心室細動の症例が大半を占めており、これが予後と関係した可能性が大きい。そこで心停止患者すなわち全脳虚血に対する nimodipine の効果は再検討する必要がある。現在のところヒトにおける Ca^{2+} 拮抗薬の有効性は不完全脳虚血や脳血管痙攣に対しては明らかであるが、完全脳虚血に対しては無効であるとするのが一般的である。

3) 神経伝達物質の異常とその治療

最近、脳虚血による神経伝達物質の異常では、グルタミン酸やアスパラギン酸の excito-toxicity が注目されている^{16) ~ 18)}。Scheller らは心停止モデルで線条体のグルタミン酸とアスパラギン酸が二相性に増加することを in vivo で示した¹⁹⁾。当教室でも前脳虚血モデルで in vivo の microdialysis 法により、脳虚血時および虚血再灌流時のグルタミン酸の増加を確認している。また、グルタミン酸受容体である NMDA 受容体の脳内分布が、脳虚血に脆弱な海馬、線条体、大脳皮質などに多いことは興味深い²⁰⁾。これらからも興奮性アミノ酸と神経細胞壊死の関連性が強く示唆され、グルタミン酸拮抗薬の脳保護作用が検討されている。表 3 にグルタミン酸拮抗薬の不完全脳虚血に対する効果を示す。種々の不完全脳虚血モデルにより、APH、MK-801、Dextromethorphan などの拮抗薬が検討され、脳組織の障

害度 (Hist)、神経機能障害度 (NDS)、脳梗塞の大きさ、脳浮腫、または電気生理学的な評価を行い、有効とされている。

表 3. グルタミン酸受容体拮抗薬の不完全脳虚血に対する効果

動物	モデル	薬剤	治療	判定	効果	文献
ラット	BCAO	APH	前と後	CA1 Hist	有	Swan 1988
ウサギ	Mult Emb	MK801	虚血後	NDS	有	Kochner 1988
ネコ	MCAO	MK801	虚血前	Infarct Size	有	Ozvurt 1988
ネコ	MCAO	MK801	虚血後	Infarct Size	有	Park 1988a
ラット	MCAO	MK801	前または後	Infarct Size	有	Park 1988b
ウサギ	UCAO/ACAO	Dextromethorphan	前と後	Hist/Edema/ Evoked Responses	有	Steinberg 1988

BCAO: 右側頸動脈閉塞、Mult Emb: 多発脳梗塞、MCAO: 中大脳動脈閉塞
 UCAO/ACAO: 1側頸動脈閉塞+前大脳動脈閉塞

心停止モデルなどの完全脳虚血モデルでも、グルタミン酸拮抗薬の効果が同様に検討されている（表 4）。Fleisher、Tateishi らの研究をはじめ、主に MK-801 で検討され、全脳虚血に対しては脳保護作用を認めていない²¹⁾。

表 4. グルタミン酸受容体拮抗薬の完全脳虚血に対する効果

動物	モデル	薬剤	治療	判定	効果	文献
イヌ	Ac X-clamp	MK801	虚血後	HIST/NDS	無	Michenfelder 1989
ネコ	Vent Fib	MK801	虚血後	HIST/NDS	無	Fleisher 1989
サル	Neck Tourn	MK801	虚血後	HIST/NDS	無	Lanier 1988
イヌ	Stop CPB	MK801	前または後	HIST/NDS	無	Sterz 1989
ラット	4 Vess Occ	MK801	虚血前？	HIST	無	Block 1987

Ac X-clamp: 大動脈クランプ、Vent Fib: 心室細動、Neck Tourn: 頭一尾ニーケット、Stop CPB: 人工心肺停止、4 Vess Occ: 両側頸動脈-椎骨動脈閉塞。
 HIST: 純組織的評価、NDS: 純神経的障害度

痙攣は興奮性神経伝達物質のグルタミン酸とも関係があり²²⁾、心停止後に痙攣がある場合には神経学的予後が悪くなる。痙攣に対して臨床ではディフェニールヒダントイン、バルビタール、ベンゾジアゼピン系薬剤、硫酸マグネシウムなどが使用されるが、これらの薬剤は抗痙攣薬というだけでなく、脳保護薬としても研究されている。

3. 低体温の脳保護作用

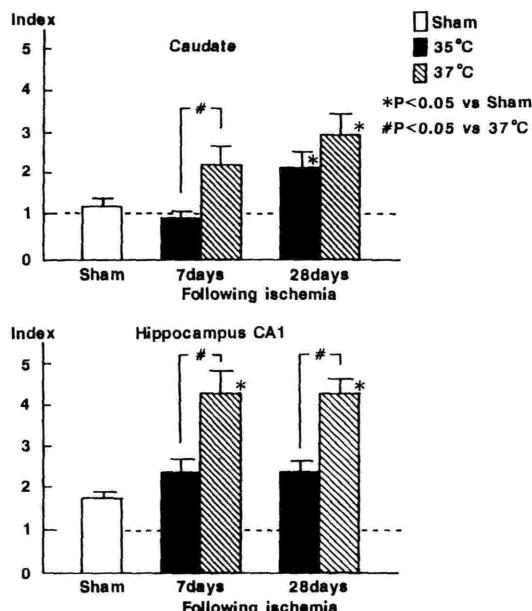
低体温により脳代謝が抑制されることは古くから知られている。脳酸素消費量はヒトで $5.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であるが、その60%は脳波活動で示されるような脳機能の維持 (function) に、40%が脳細胞そのものが生存するため (integrity) に使用される²³⁾。バルビタールなどの脳機能を抑制する薬剤では、脳波が平坦化する大量投与でも、integrity の部分を減少させることはできない。Lafferty らはイヌで脳酸素消費量 (CMRO₂) と脳ブドウ糖消費量 (CMR_{glu}) を測定し、37°C の対照群に比べてペントバルビタール (75~80 mg/kg) ではそれぞ

172%、57%、に減少し、29.5°Cの低体温ではそれぞれ6%、34%に減少すると報告している²⁴⁾。そこでペントバルビタール投与と低体温を加えることにより、脳代謝をintegrityの部分以下、すなわちCMRO_Bを28%、CMR_{glu}を19%にまで減少させることを示した。

Bustoらは低体温を神経伝達物質の面から検討した²⁵⁾。20分間の両側総頸動脈・椎骨動脈閉塞、平均動脈圧80mmHgのラット脳虚血モデルを用いた。脳温が36°Cの対照群では脳虚血により、線条体のドパミンとグルタミン酸がそれぞれ500倍と7倍に増加するが、33°C、30°Cの低体温により、ドパミンの増加は半減し、excitotoxinといわれるグルタミン酸の増加は脳虚血前値と有意差のない値まで抑制されると報告している²⁵⁾。

当教室でも35°Cの軽度低体温で10分間の両側総頸動脈閉塞、平均動脈圧50mmHgのラット脳虚血モデルにより、尾状核と海馬CA1領域の⁴⁵Caの蓄積を検討した(図2)。

図2 軽度低体温による前脳虚血後⁴⁵Ca蓄積に及ぼす効果



脳虚血後7日と28日の尾状核と海馬CA1への⁴⁵Caの蓄積を示す。10分間両側総頸動脈閉塞、平均動脈圧50mmHgとするラットの前脳不完全脳虚血モデルを用い、縦軸に⁴⁵Ca蓄積の程度を示した。結果は本文参照

35°C虚血群ではこの蓄積が有意に抑制された。しかし、28日後にはシャム手術群に比べて両群とも有意に⁴⁵Caが蓄積し、両群間には有意差がなくなった。一方海馬CA1では7日後及び28日後ともに35°C虚血群では37°C虚

血群に比べて⁴⁵Caの蓄積が抑制され、またシャム手術群との間にも有意差を認めなかった。これらの結果により、常温における脳虚血では尾状核や海馬にCa²⁺が蓄積して脳障害を憎悪させるが、低体温によりこのCa²⁺の蓄積が抑制できることが分かった。

これらの研究を含め、低体温による脳保護作用機序として、

- ①脳代謝の抑制
- ②脳浮腫の抑制
- ③細胞内アシドーシスの軽減
- ④神経伝達物質異常放出の抑制
- ⑤神経細胞内Ca²⁺蓄積の抑制

などがあげられる。

表5 脳指向型集中治療

1. 呼吸管理

気道の確保と人工呼吸
 $\text{PaO}_2 > 150 \text{ mmHg}$ 長期では約 100 mmHg
 $\text{PaCO}_2 25 \sim 35 \text{ mmHg}$ 長期では 35~40 mmHg
 激しい体動やファイティングを避ける:
 ジアゼパム 0.2 mg/kg, チオベンタール 2~5 mg/kg, 麻薬系鎮痛薬,
 パンクロニウム 0.07 mg/kg, それぞれ必要に応じ追加

2. 脳血管管理

脳灌流圧(平均動脈圧-頭蓋内圧)の維持 80~110 mmHg
 頭部外傷ではやや低く、心停止後ではやや高く維持
 不整脈治療: リドカイン 1~2 mg/kg, ピンドロール 0.05 mg/kg
 低血圧: 輪流、輸血、ドパミン 2~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ドブタミン 2~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 高血圧: トリメタファン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始,
 または Ca 拮抗薬: ニフェジピン 5~10 mg 静脈,
 ベラバミール 2 mg iv, ニカルジピン 10~30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ iv など
 必要に応じ追加
 ヘマトクリット 30~35 %, ヘモグロビン 10~12 g/dl
 体位 頭部を約 10~30° 楼上する
 頸部の過度の回転、屈曲、伸展を避ける

3. 代謝管理

血糖 80~120 mg/dl, pH 7.3~7.5
 Na^+ 135~145 mEq/l (電極法), K^+ 3.5~5.0 mEq/l (電極法)
 Ca^{2+} 1.0~1.3 mmol/l (電極法), Mg^{2+} 1.4~2.6 mg/dl (原子吸光法)
 血漿浸透圧 280~320 mOsm/l,
 積液浸透圧 > 15 mOsm (アルブミン > 4 g/dl)
 輸液 電解質液 30~50 ml/kg/日 成人, 100 ml/kg/日 乳児
 栄養 漸次高カロリー 輸液とする
 30~50 Cal/kg/日, 高血圧に注意
 体温 35~37°C または軽度低体温 (32°C)

4. 臨床の現場では各種モニターを駆使しつつ、呼吸、循環、代謝などを含めた脳指向型の神経集中治療が最も重要であるので教室で行っている方法を表5に示す²⁶⁾。

おわりに

「脳保護」や「脳蘇生」は臨床で最も難しい課題の一つである。これらに対する薬物療法では主にCa²⁺拮抗薬のnimodipineと興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸拮抗薬のdizocilipine(MK-801)が有望視されている。しかし、これらの薬剤も不完全脳虚血や脳虚血前投与で

有効との報告が多く、心停止などの完全脳虚血に対しては有効でない。薬物療法以外に、最近では低体温療法が再評価されつつあり、教室の研究も含めて二、三の知見を紹介した。

文 献

1. Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 239:57 - 69, 1982
2. 小暮久也：虚血性神経細胞障害 その機序、予防と治療の試み *神経進歩* 30:1122 - 1127, 1986
3. 武下 浩、竹内一夫、下地恒毅、他：我が国における脳蘇生の現況。 *日本医事新報* 3391:43 - 49, 1989
4. Fischer EG, Ames A III, Loreuzzo AV. Cerebral blood flow immediately following brief circulatory stasis, *Stroke* 10:423 - 427, 1979
5. 前川剛志、立石彰男、石川敏三：脳蘇生の薬物療法 *日本臨床麻酔学会誌* 11:505 - 513, 1991
6. Siesjö BK: Ischemia. *Brain Energy Metabolism*, Ed. by BK Siesjö, John Wiley & Sons, Chichester, New York. 1978, pp453 - 526
7. Dearden NM, Gilson JS, McDowall DG, et al: Effect of high dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 64:81 - 88, 1986
8. Nakakimura K, Fleischer JE, Drummond JC, et al: Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. *Anesthesiology* 72:1005 - 1011, 1990
9. Dienel GA: Regional accumulation of calcium in post - ischemic rat brain. *J Neurochem* 43:913 - 925, 1984
10. Deshpande JK, Siesjö BK, Wieloch T: Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:89 - 95, 1987
11. Wauquier A, Ashton D, Clincke GHC: Brain ischemia as a target for Ca^{2+} entry blockers. *Ann N Y Acad Sci* 522:478 - 490, 1988
12. 石川正恒、小林修一：脳虚血におけるカルシウムホメオスタシスと神経伝達物質。 *医学のあゆみ* 149:734 - 737, 1989
13. 石川敏三、中山英人、立石彰男、他： Nimodipine の脳虚血後行動・記憶およびアセチルコリン、グルメート受容体結合に及ぼす効果。 *Brain Hypoxia* 4:91 - 98, 1990
14. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al: Safety and efficacy of nimodipine in resuscitation of patients outside hospital. *Br Med J* 294:20, 1987
15. Steen PA: The role of calcium entry blockers in brain ischemia, In *Advances in Brain Resuscitation*. Ed by Takeshita H, Siesjö BK, Miller JD. Springer - Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg. pp211 - 219, 1991
16. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, et al: Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 43:1369 - 1374, 1984
17. Rothman SM: The neurotoxicity of excitatory amino acids is produced by passive chloride influx. *J Neuroscience* 5:1483 - 1489, 1985
18. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW: N - methyl - D - aspartate antagonists: Ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol* 25:398 - 403, 1989
19. Scheller D, Heister U, Peters U, et al: Glutamate and aspartate are released concomitantly with the terminal DC - negativity after global cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 9(Suppl): S - 372, 1989
20. Rothman SM, Olney JW: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic - ischemic brain damage. *Ann Neurol* 19:105 - 111, 1986
21. Fleischer JE, Tateishi A, Drummond JC, et al: MK - 801, an excitatory amino acid antagonist, dose not improve neurologic outcome following cardiac arrest in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:795 - 804, 1989
22. Croucher MJ, Collins JF, Meldrum BS: Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists. *Science* 216:899 - 901, 1982
23. Michenfelder JD: Interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 41:231 - 236, 1974

24. Lafferty JJ, Keykhan MM, Shapiro HM, et al:

Cerebral hypometabolism obtained with deep pentobarbital anesthesia and hypothermia (30°C). Anesthesiology 49:159 - 164, 1978

25. Busto R, Globus M Y - T, Dietrich WD, et al:

Effect of mild hypothermia on ischemia - induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stroke 20:904 - 910, 1989

26. 前川剛志：脳蘇生の進歩

神経集中治療－全身管理の重要性。

医学のあゆみ 149, 766 - 769, 1989