

総 説

完全全脳虚血後脳障害の治療

岩 月 尚 文

東北大学歯学部付属病院麻酔科

Treatment for Complete Global Cerebral Ischemia

Naofumi Iwatsuki, M.D.

Anesthesia Department, Tohoku University Dental Hospital

Abstract: Since many recent studies have suggested that the brain may tolerate ischemic insults of much longer duration than previously imagined, numerous experimental investigations have been carried out on the pathophysiology and therapy of brain ischemia. The major pathophysiologic changes associated with brain ischemia have been reported to include postischemic hypoperfusion, abnormally increased levels of intracellular calcium ions, and increases in excitatory amino acids (glutamate and aspartate), free radicals, arachidonic acid derivatives (prostaglandins, leukotrienes), nitric oxide (NO), and cytokines (TNF, PAF, interleukins, etc.). To counteract these abnormal changes and minimize ischemic damage to the brain, many drugs have been administered during the postischemic period. However, remarkable efficacy has not been demonstrated for any drug. The combined use of drugs, such as a calcium channel blocker with an NMDA antagonist or with an iron chelate, provided better efficacy than did treatment with any single agent. Mild hypothermia (34°C) may be effective, provided that hypothermia is achieved immediately after the ischemic insult. Hyperbaric oxygenation combined with nicardipine infusion seems to be the most effective treatment reported to date, and clinical trials of this combination are encouraged.

Key words: complete cerebral ischemia, therapy, drugs, hypothermia, hyperbaric oxygenation

従来一般に常温で4-6分間の心停止が起こると、心臓やほかの臓器の機能が回復しても脳神経障害が残り、脳が他の臓器に比べて虚血に対して弱いとされてきた。しかし、分離した培養脳細胞では低酸素に対する脆弱性は他の臓器細胞とさほど差が無く¹⁾、またかなり長時間の脳血流遮断後でも、神経細胞の電気的、化学的活動は回復すること²⁾、虚血後循環が再開されると比較的早期にエネルギー状態は回復するが^{3,4)}、1-2日して細胞死が起こること⁵⁾、等の報告が相次いだ。これらの結果は、脳の虚血に対する脆弱性が脳細胞が脳組織として存在することに関連し、また虚血解除後に

関係する二次的因子が関与していること、さらに脳も必ずしも4-6分の虚血で不可逆的に傷害されるのでは無いこと、細胞死に至るまでにある程度の時間的余裕がある可能性、などを示唆した。そこで、脳組織の特殊性を調べ、二次的因子を解明し、それに沿って適切な治療を行えば、脳もかなり長時間の虚血負荷による障害から回復しうるのではないかと、最近数多くの研究が精力的になされた。我々の研究を含め、それらを簡単にまとめてみる。

1. 脳虚血の種類

脳虚血は脳低酸素症のうち脳への血流途絶によるものを指し、脳全体(全脳)に起こる全脳(global)虚血と脳の一部に起こる部分脳(forcal)虚血に大きく分けられ、さらにそれぞれに完全虚血と不完全虚血がある。これらそれぞれは、その病態生理が全く異なっており、したがってその治療法については別個に議論されなければならない。

完全全脳虚血は心停止時などに見られるもので、虚血負荷の程度は心停止時間によって規定され、血流再開後に脳の部位により程度の異なる障害(selective vulnerability)が出現し、また虚血後低灌流状態(no-reflow phenomenon⁶⁾ and delayed postischemic hypoperfusion⁷⁾が持続する。不完全全脳虚血はショック等の高度な血圧低下時の低灌流時に見られるもので、脳血流は脳内で再分配されその分布が変化するが、あくまで脳血流は存在するので、虚血に対する耐性時間は完全全脳虚血に比べはるかに長くなる。動物での脳支配血管遮断による完全全脳虚血モデルとされるものでは、しばしば不完全全脳虚血であることがあり、注意する必要がある。部分脳虚血は、脳への動脈の一部遮断によるもので、臨床での脳梗塞がこれにあたる。脳障害の程度は、遮断動脈の支配領域の広さと遮断時間により規定される。しかし部分虚血域の周囲には、副血行により支配される低灌流域が存在し、この副血行路へ関与する因子も、虚血領域の広がり、脳障害の程度、治療効果の良し悪しに大きく影響する。すなわち、虚血部位への直接作用と副血行路への作用との両者を考慮しなければならない。不完全部分脳虚血は、動脈閉塞が完全でないが機能障害を起こすほどの低血流となるか、閉塞動脈支配領域が小さく虚血部が周囲からの副血行によりある程度はカバーされているが低灌流にある状態である。

この総説では、心停止後の脳蘇生を想定して、完全全脳虚血についてのみを述べることにする。

2. 脳保護(予防)と脳蘇生(治療)

脳虚血に対する、治療法についての研究あるいは論文を考察するにあたって、気をつけておかなければならないことは、その治療法が虚血負荷の前に行われたか、後に行われたかと言うことである。前であれば完全全脳虚血に対するこの療法の予防的、保護的效果に

ついでの研究であり、後であれば虚血による傷害に対する治療、蘇生効果についての研究になる。予防効果に有効な方法が必ずしも治療効果を有するとはかぎらない。

これまでの多くの研究では、虚血前に予め投与された薬物(それなりの根拠があって選択された薬物である)は、ほとんどが虚血後脳障害の程度を軽減させたり、虚血領域の広さを縮小するという予防効果での有効性が示されているが、同じ薬物で虚血後投与による治療効果がしめされているものはほとんど無い。例えば、薬物ではないが、体温を例にとると、あらかじめ体温を下げておいて血流遮断を行うと、常温時に比べ脳を含め各臓器はより長時間の虚血に耐えると言う低温化の臓器保護効果はよく知られていることであり、このことは低温麻酔法などとしてすでに臨床応用されている事実である。しかし虚血負荷後血流再開時に低温化することが虚血脳障害の程度を軽減化するとは限らず、これは目下議論されつつあるところで不明である。この低温については詳細に後述する。

前述したごとく、ここでは心停止後の治療法を想定しているので、脳蘇生法(治療法)、すなわち虚血負荷後再灌流時での薬物投与などによる治療法についてを中心に解説する。

3. 脳虚血の病態生理

目下精力的に研究が行われている分野であり、日々新しい成果が発表され、その知見は一冊の本が書けるほど多いが、この総説での目的でないし、とても全てを記述しきれない。しかし脳虚血に関する薬物投与を含め治療法が、その根拠を脳虚血後に起こる病態生理的变化に置いているので、先ずそれらについて簡単に述べる。図1に脳虚血から細胞死に連なる一連の病態変化の流れを図示しておく(図1)。

先ず最初に注目されたのは、虚血後再灌流時に脳に低灌流状態が出現することである。Amesらが、no-reflow現象として全脳虚血後に灌流されない脳局所があることを報告した⁶⁾。さらに脳血流は、虚血解除後反応性充血として一過性に上昇した後、血圧は正常に維持されているにもかかわらず、30-60分後より虚血前値の50%以下に減少し数時間続く遅発性脳虚血後低灌流(delayed postischemic hypoperfusion)がみられる。我々も10分間の犬完全全脳虚血モデルで認めている⁷⁾(図2)。この低灌流状態を虚血後脳障害増悪化関

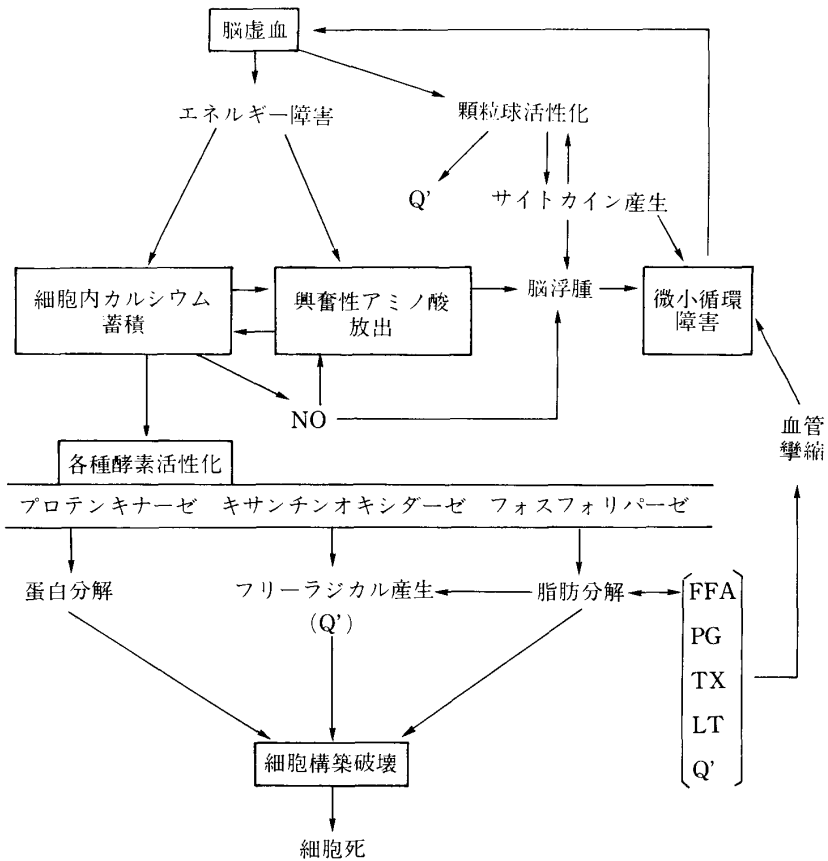


図1 脳虚血による病態変化。

FFA; 遊離脂肪酸, PG; プロスタグランジン, TX; トロンボキサン, LT; ロイコトルエン。

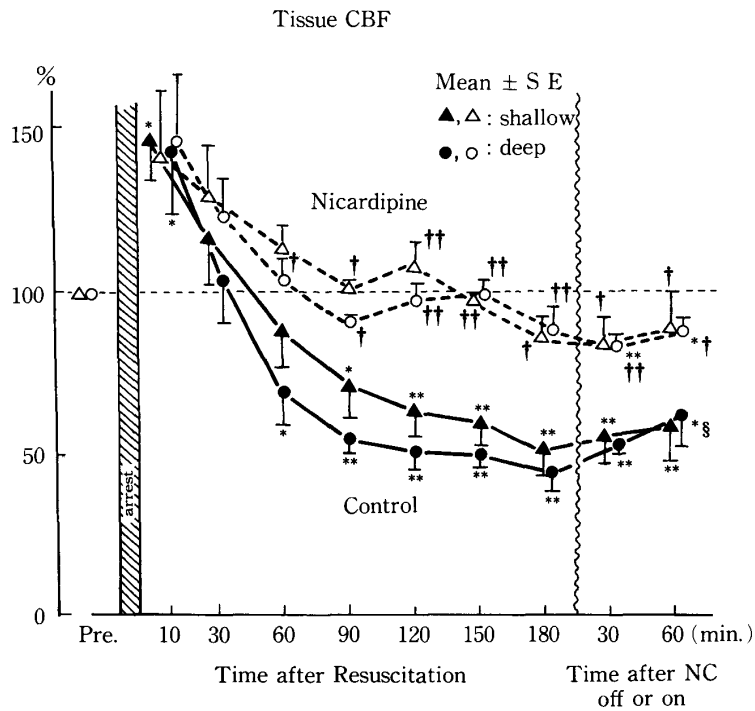


図2 虚血後低灌流⁷⁾

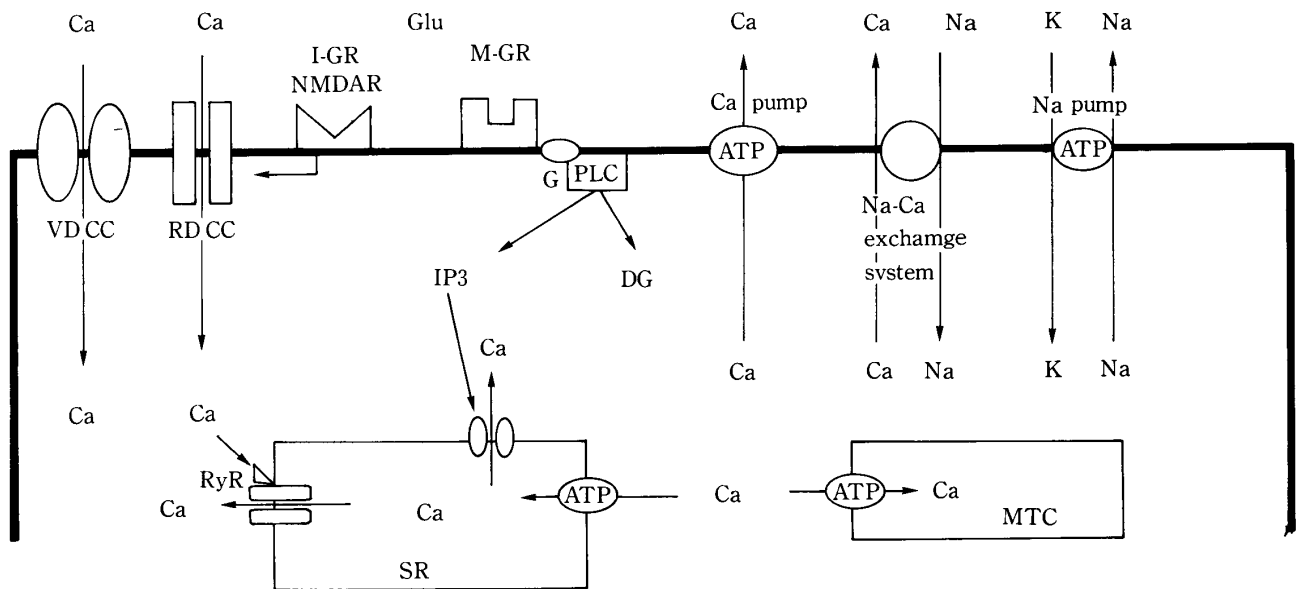
ニカルジピン投与によって改善されている。CBF=脳血流量

与因子として、脳血流改善を目的として、昇圧剤による血圧の高め維持、血管拡張剤による脳血流維持などの治療法が試みられた。我々もニカルジピン（カルシウム拮抗薬）がこの遅発性脳虚血後低灌流を改善するのを報告している⁷⁾(図2)。他に種々の薬剤が遅発性脳虚血後低灌流を改善すると報告されているが、血流改善が必ずしも虚血後脳障害の改善と結びついてはおらず⁸⁾、遅発性脳虚血後低灌流は虚血後脳障害に関与する一因であるかもしれないが、主因ではないように思われる。

細胞内カルシウムの異常増加が、虚血後に認められる最も著しい病的生化学的異常である。この増加により、細胞内にある各種酵素が異常に活性化され、最終的に細胞構築構造が破壊され細胞が死に至ると考えられ、虚血後脳障害の主因でないかとの説がある^{3,9,10)}。細胞内カルシウムの異常増加の機序として、種々推察されている(図3)。虚血によりATPが枯渇しエネルギー不全に陥り、細胞膜におけるATP依存性カルシウムポンプによる細胞内よりのカルシウムくみ出しが出来なくなり、またナトリウムポンプの抑制による細胞内Naの増加によりNa-Ca exchange systemによるカルシウムのくみ出しも抑制され、さらに電位依

存性カルシウムチャンネル(VDCC)の機能不全によりカルシウムが細胞内に流入する。ATP枯渇は、細胞内でのミトコンドリア(MTC)と筋小胞体(SR)でのATP依存性カルシウムの取り込みを阻害する。一方では、神経伝達物質である興奮性アミノ酸の分泌が虚血により亢進し¹⁰⁾、このアミノ酸はその受容体(I-GR:NMDAR)を興奮させ受容体依存性カルシウムチャンネル(RDCC)開口させるのでカルシウム流入の亢進が起こるとともに、興奮させられた受容体(M-GR)は、イノシトール系を活性化させIP₃の刺激によって細胞内筋小胞体(SR)よりカルシウムを放出させる。さらにVDCC, RDCCより流入したカルシウムはSRのリアノジン受容体を刺激し、SRよりカルシウムを放出させる。

神経伝達物質である興奮性アミノ酸(グルタミン酸, アスパラギン酸)の異常増加も、虚血後に起こる異常として指摘された¹⁰⁾。興奮性アミノ酸自体が細胞毒として作用するとした説と二次的に起こる細胞内カルシウム増加が細胞傷害を起こすとする説があり、後者が現在有力視されている。グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の興奮はグリシンにより亢進することが指摘され、虚血との関与が注目されている¹¹⁾。



Ca 細胞内増加

図3 細胞内カルシウム増加の機序。

Glu=Glutamate, I-GR=Ionotropic glutamate receptor, M-GR=Metabotropic GR, PLC=Phospholipase C, G=G蛋白, VDCC=Voltage depended Ca channel, RDCC=Receptor depended CC, IP₃=Inositol 3 phosphate, RyR=Ryanodine receptor, SR=筋小胞体, MTC=ミトコンドリア。説明は本文参照。

虚血によって当然エネルギー源である ATP は枯渇する。しかし再灌流によってエネルギー状態は早期に回復することが報告されている^{3,4)}。従ってエネルギー障害は虚血による直接急性細胞死の原因とはなるが、直接死を免れた細胞に見られる虚血後細胞障害の原因であるとは考え難い。

フリーラジカルの産生が特に虚血後再灌流時に増加する事は、ミトコンドリアの酸化還元電位が破綻すること、カルシウム増加によりキサンチンオキシナーゼが亢進すること、顆粒球の活性化、などにより理論上十分推測されている(図1)¹²⁾。しかし、フリーラジカルを直接測定することは非常に難しく、間接的にフリーラジカルの増加を示す報告は幾つか見られるが、虚血後再灌流時に脳内に増えたフリーラジカル量を直接定量的に測定した報告は未だ見られていない。フリーラジカルは強い細胞傷害物質であり、その増加は虚血後脳障害の原因となりうる。

その他種々の化学活性物質と称せられるもの、例えば遊離脂肪酸 (FFA)、プロスタグランジン (PG) 系のトロンボキサン (TX)・ロイコトリエン (LT)、の増加、また各種サイトカイン (PAF, TNF など) の増加も示されている(図1)。

以上が代表的な虚血による病態変化であるが、最近虚血後脳障害の修復機構およびアポトーシス(組み込まれた細胞死)への遺伝子レベルでの関与が検討され始めており、今後治療法への応用が期待される。

4. 完全全脳虚血に対する薬物療法

虚血により生じた病態変化を虚血後脳障害の二次的増悪化因子と考え、それに対抗すべく、または取り除くべく、各種薬物の投与による治療が行われてきた。これまでに脳虚血に対する治療法として試みられた薬物を、表1に列挙しておく(表1)。

a) 脳組織における酸素需給関係の改善を目的とする薬物

虚血後低灌流状態が脳血管の収縮・攣縮により起こるとの研究成果に基づき、表1に示されるように強力な血管拡張薬、抗血管攣縮薬の投与が試みられている。また灌流圧を上げることにより血流を改善しようと昇圧薬の使用も試みられている。何れの薬物も低下した脳血流を改善することが示されている。しかし脳血流と生存率あるいは脳機能障害の改善率を同時に検

討した試みでは、必ずしも脳血流の改善効果と機能改善効果が平衡していない結果が多い⁸⁾。低灌流状態が虚血後脳障害の主因ではないことを示唆している。臨床応用を考えた場合、脳灌流圧を維持するため、体血管拡張による体血圧の低下を生ぜずに脳血管のみを拡張する様な薬物の種類、量を選択するのは難しい。

脳組織の酸素消費量を低下させ、相対的に酸素需給関係を改善する目的で試みられた薬物がある。鎮静薬であるジアゼパムや GABA 受容体刺激薬、静脈内麻酔薬であるバルビツレート、各種吸入麻酔薬などである。これらは、虚血発生前に投与しておくことより虚血に耐えうるという予防効果と、部分虚血に対する有効性は示されているが、虚血発生後に投与しての虚血後脳障害に対する治療効果は期待できない。特にバルビツレートは脳酸素消費量減少作用、脳圧低下作用、抗痙攣作用、フリーラジカル除去作用、弱いカルシウム拮抗作用などを有する事より、脳虚血に対する治療薬として一時注目された。しかし、虚血前投与での予防効果、部分虚血、不完全全脳虚血での有効性を示した報告はあるものの、完全全脳虚血に対する虚血後投与による治療効果については、動物実験においても、ヒトにおける Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group の大規模治験においても有効性は示されなかった¹³⁾。しかもヒトにおいては、脳波が平坦化するまでの大量を使用する必要があり、それに伴う循環系の副作用が指摘され、完全全脳虚血に対する治療としてバルビツレートは使用しない方がよい。最近虚血負荷後に投与した吸入麻酔薬(ハロセン、セボフルレン)が、遅発性細胞壊死発現を抑制するとの報告がスナネズミ前脳虚血モデルで示された。しかしこれは吸入麻酔薬の直接作用ではなく、体温への作用(低温化)を介しての影響であると指摘されている¹⁴⁾。完全全脳虚血に対する低温化療法については後述する。

b) カルシウム拮抗薬

細胞内へのカルシウムの異常蓄積が虚血後脳障害の機序に大きく関わっているとし、この増加を抑えるべく、表1に見られるように、現在静注として使用可能なほとんどのカルシウム拮抗薬が、犬、猿、ネズミ、猫、の完全全脳虚血モデルにおいて虚血後投与が試みられた。ベラパミル系のものでは無効とする結果であるが、その他の系では、我々の成績¹⁵⁾を含め多くが非投与群に比べ虚血後脳障害の回復程度が劇的でないまでも多少なりとも改善するとの結果が得られた^{16,17)}(図4)。

表1 脳蘇生に試みられた薬剤

1. 組織 O ₂ 需給関係	2. 再灌流脳障害増強 Mediator
① 供給増	① Ca ²⁺ channel blocker
-血管拡張-	Mg ²⁺
Papaverine	Nimodipine
Nitroprusside	Nicardipine (Nifedipine)
Phentolamine	Flunarizine
Propranolol	Lidoflazine
Cyclooxygenase inhibitor (indomethacin)	Diltiazem
PGI ₂	Verapamil
TXA ₂ synthetase inhibitor, TXA ₂ antagonist	Lavemopamil
Phospholipase inhibitor (dexamethaxone methylpredonisolone, macrocortin)	② Excitatory aminoacid antagonist
Naftidrofural	NMDA receptor antagonist
Chlorpromazine	MK-801 (dizocilpine maleate), Phencyclidine
Ca ²⁺ channel blocker	Dextrophan, Dextromethorphan
Angiotensin converting inhibitor (Teprotide)	Ketamine
-血流量増加-	AMPA receptor antagonist
Vasopressor (NE, Epinephine, Dopamine)	NBQX
Heart-Lung machine	③ Free radical scavenger
Hemodilution, Dextrane, Heparine	SOD, MCI-186
-酸素量増加-	Manniol, U74006F, U74500A
Hyperbaric Oxygenation	鉄キレート薬 (deferoxamine)
② 需要低下	Phenyl-butyl-nitrone (spin-trapping agent)
GABA agonist	④ Free Fatty Acid 抑制
Barbiturate (A receptor)	Dexamethaxone (Phospholipase inhibitor)
Diazepam (BZ receptor)	Phenylmethylsulfonyl fluoride
Baclofen (B receptor)	⑤ Opioid antagonist
Muscimol (A receptor)	Naloxone
Valproic acid (GABA transaminase inhibitor)	3. 膜安定化
Etomidate	① Steroid
Inhalation Anesthetic	② Phenytoin (抗痙攣薬)
Hypothermia	③ Lidocain (局麻酔)
③ エネルギー保持, 回復促進	
Nucleoside transport inhibitor (Lidoflazine, Dipyridamole, Hexobendine etc)	
Succinate, FDP	
Insuline	
S-adenosyl-L-methionine	
Naloxone	
Acetyl-L-carnitine	

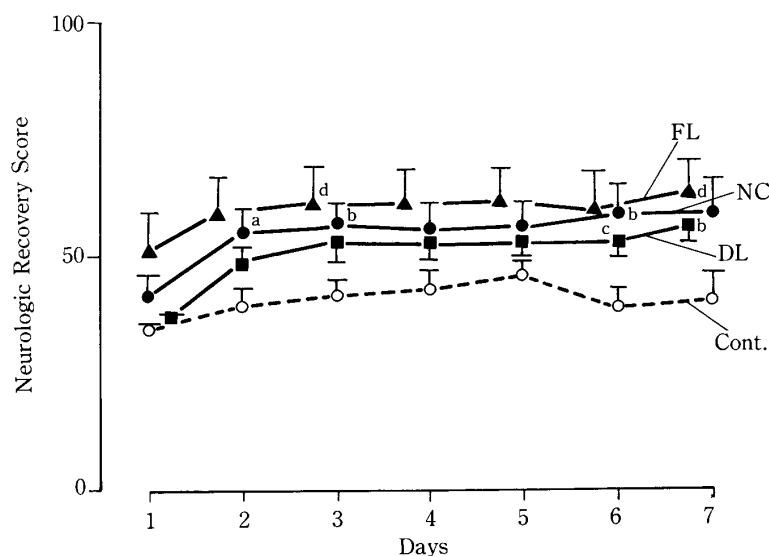


図4 カルシウム拮抗薬の虚血後脳障害回復への影響¹⁵⁾。FL; フルナリジン, NC; ニカルジピン, DL; ジルチアゼム。3薬によって軽度であるが改善している (100=完全回復)。

しかしなぜ劇的著効をもたらさなかったのであろうか。一つには、虚血による細胞内へのカルシウムの異常増加が、先に述べたようにカルシウム拮抗薬にて阻止可能な電位依存性カルシウムチャンネルを通じての流入のみでない事が考えられる(図3)。例えばNMDA受容体を介してのものもある。またカルシウム拮抗薬も虚血前投与による予防効果と部分脳虚血に対する効果についての実験では、いずれも著しい有効性を示していることより、虚血負荷によりすでに細胞内に増加してしまったカルシウムを減少、抑制させる作用は弱いのではないかと言う事も考えられる。

これら動物実験の成績を踏まえ、ヒトでの心停止による完全全脳虚血への治療が、ニモジピン、リドフラジン、ベラパミルとMgSO₄の併用、を用い行われている。ニモジピンについては、155名の心室細動を対象としたRoineら(1990)の治療¹⁸⁾では、救命処置の遅れた群に有効であるとの結論がでた。一方各25名づつを対象としたForsmanら(1989)の治療¹⁹⁾では、ニモジピンの有効性は示されなかった。しかし対象数が少なすぎることと使用量の少ないことに問題がある。ベラパミルとMgSO₄の併用については、Schwartz(1985)が18名について使用し、7名が意識回復しそのうち6名は脳障害が残らず回復している²⁰⁾。対照を置かない少数治療であるところに問題がある。しかし、単独投与の動物実験では無効であったベラパミルとMgSO₄が、併用にて有効性を示したことは、他にも種々の組み合わせによる併用療法が有効である可能性

を示唆する結果で興味がある。リドフラジンについては、Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group(1991)が520名を対象として無作為盲検試験を行った²¹⁾。6ヶ月後の脳機能回復度、生存率共に対照群と治療群に差が無く、リドフラジンは心停止後の脳蘇生に無効であるとした。フルナリジンについてBerlinで治療が行われつつある。

以上よりカルシウム拮抗薬は、多少とも虚血後脳障害の治療に有効と思われるものもあるが、少なくとも単独使用では望まれるような劇的効果を示すものは無いといえる。

c) 興奮性アミノ酸拮抗薬

興奮性アミノ酸が虚血負荷によって著しく増加することが指摘されて以来、それに対抗すべく種々の薬剤が試みられた。興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の受容体の一つであるNMDA受容体はその役割が主としてカルシウムイオンを通すことより、その拮抗薬であるdizocilpine(MK-801)の完全全脳虚血に対する作用が検討された。犬、猫、ネズミ、何れの完全全脳虚血モデルにおいても、MK-801は虚血負荷後投与にて治療効果を示さなかった^{22,23,24)}。他のグルタミン酸受容体であるAMPA受容体の拮抗薬quinoxalinedione(NBQX)も、ネズミのモデルでの組織学的検討で治療効果は示されなかった²⁵⁾。従って、興奮性アミノ酸拮抗薬では、虚血負荷後の投与による治療効果は期待できないと思われる。

しかし興奮性アミノ酸拮抗薬の、虚血前投与による虚血に対する予防効果への有効性は殆ど全ての実験で示されている。興奮性アミノ酸の著しい増加は、虚血中から虚血解除直後に見られ15分前後にはほぼ虚血前値に戻る事が知られている²⁶⁾。そこで興奮性アミノ酸によって引き起こされてしまったカルシウム増加を含む代謝異常は、興奮性アミノ酸の減少期である虚血後での拮抗薬の投与では防ぐことが出来ず、虚血前の投与では有効であるのはうなずける。

d) フリーラジカル除去薬 (Free Radical Scavenger)

虚血後再灌流時にフリーラジカルが増加し、またこれが細胞傷害を起こす事を間接的に証明する数多くの報告がある。そこでフリーラジカル除去薬 (マンニトール, U74006F, U74500A), フリーラジカル分解酵素 (スーパーオキシドジスムターゼ=SOD, カタラーゼ), electron spin trapping 薬 (phenyl-butyl nitron=PBN), フリーラジカル産生に不可欠な鉄のキレート薬 (diferoxamine), 抗酸化薬 (ビタミンC, E) が検討されている (表1)。

前述した薬物と同様に、虚血前投与の予防効果は何れも認められているものの、完全全脳虚血に対し虚血負荷後に投与しての治療効果が検討されているのは、SOD, PBN と diferoxamine のみで、多少なりとも有効であると報告されているのは後2薬である。PBN はスナネズミモデルで7日目の脳細胞脱落数を減少させるとの報告があるが、生存率、脳神経障害の程度の検討等の outcome study はされていない²⁷⁾。Diferoxamine については、単独投与ではさほど有効でなく、カルシウム拮抗薬リドフラジンの併用での有効性が2, 3の outcome study で報告されている²⁸⁾。SOD では脳血流は改善するが神経学的改善は認められなかったとの報告が見られる²⁹⁾。

フリーラジカルに直接対抗する抗酸化薬ではないが、カルニチン (acetyl-L-carnitine) が虚血後投与によってフリーラジカルによる脳蛋白の酸化を阻止し、脳神経障害 outcome を改善するとの報告が、犬心停止モデルで報告されている³⁰⁾。

e) その他の薬物

〈ステロイド薬〉

フォスホオリパーゼ阻害による遊離脂肪酸産生抑制作用、フリーラジカル除去作用、細胞内での NO 産生

抑制など虚血後脳障害増強因子に関連すると共に、膜安定化作用、脳浮腫防止作用、抗痙攣作用などがあり、治療薬としての有用性が推察される。しかし完全全脳虚血の治療薬としては、Brain Resuscitation Clinical Trial I Study¹³⁾ が報告したごとく、無効と考えた方がよい。

〈フェニトイン〉

抗痙攣薬であるフェニトインを、ヒトにおいて術中心停止後蘇生に成功したが意識障害の残った10症例に使用し9名がほぼ脳機能障害無く回復したとの報告が見られた³¹⁾。小規模、対照を置かない uncontrolled 治験であり、その後動物実験による詳細な検討もヒトにおける大規模 controlled study もされていない。細胞内カリウム流出阻害によるカルシウム細胞内増加抑制が機序として考えられる³²⁾。

〈リドカイン〉

ナトリウムチャンネルブロッカー、カリウム流出阻止作用、脳波平坦化作用、膜安定化作用、などを有し、脳虚血に対する治療効果が期待され、最近実験的検討が盛んに行われているところである。

f) 薬物併用療法

一応それなりの根拠があり試みられた薬が、期待されるほどの有効性を示さない原因の一つとして、虚血後脳障害機序として多くの因子が絡んでおり、そのひとつに対抗してもさほど有効性は得られないのではないかと、言うことが考えられた。そこで最近、作用機序の異なる薬物の組み合わせによる併用療法が試みられ、それぞれの単独使用よりは、より有効性が高いことが報告されている。

報告されている組み合わせとして、カルシウム拮抗薬リドフラジンとフリーラジカル産生阻止の鉄キレート薬 deferroxamine³³⁾、カルシウム拮抗薬ニモジピンと興奮性アミノ酸拮抗薬 dizocilpine (MK-801)³⁴⁾ が有り、いずれも虚血後投与の有効性が示されている。薬物どうしの組み合わせではないが、我々はカルシウム拮抗薬ニカルジピンと高圧酸素療法の併用療法で、これまで報告されているいかなる治療法よりも高い有効性を示すことを報告した (後述)。

5. 完全全脳虚血に対する薬物療法以外の治療法

a) 低体温療法

予め低温化しておくことによりその臓器の虚血耐性

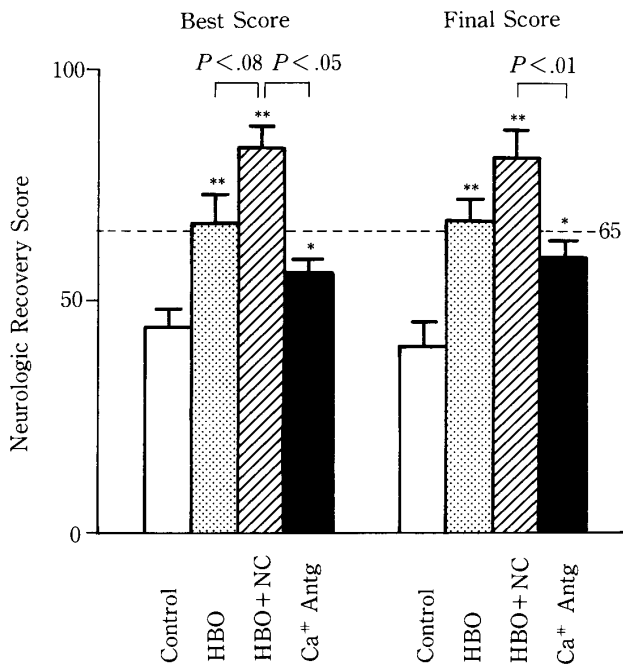


図5 高圧酸素療法 (HBO) とニカルジピン (NC) 併用療法の虚血後脳障害に対する効果。併用で最高の改善をしめしている³⁹⁾。

時間が延長する予防効果のことはよく知られており、低体温麻酔などとして臨床応用されてきていた。一方虚血負荷解除後に低温化することの虚血後障害に対する有効性に関しては、虚血負荷解除後に低温化し、しかも34度台と言う軽度低体温で虚血後脳障害を軽減化すると報告がピッツバーグ大学グループから出て³⁵⁾、がぜん注目されるようになった。しかしその後の追試報告では有効性を示す報告は見られていない^{36,37)}。そこでピッツバーグの報告を詳細に検討すると、虚血負荷中または虚血解除ごくごく早期(5分以内)に軽度低温化が達成されており、追試報告に見られる臨床治療としての虚血後低温化(虚血解除後に低温化しはじめ早くとも目標温度に達するのは15-20分後である)とはいささか異なるものであった。したがって完全全脳虚血に対する虚血解除後に行う治療法としては、低体温法はさほど有効ではないとした方がよい

内容要旨: 虚血後に対処する脳治療法と虚血負荷前に予め処置しておく脳保護法との違い、全脳虚血と部分虚血の違いを解説し、この総説では完全全脳虚血の治療法につき述べることを先ず示した。次いで、虚血によるこれまで解っている病態変化は、虚血後脳低灌流、細胞内カルシウムの異常増加、興奮性アミノ酸、活性酸素、プロスタグランジン系産物、NO、種々のサイトカインなどの増加が主なるものであり、それらに対処すべくカルシウム拮抗薬、興奮性アミノ酸拮抗薬を含み試みられた種々の治療法につき解説した。しかし、何れの薬物も単独投与では劇的な効果を示したものはなく、カルシウム拮抗薬

であろう。ただしそれ以外の不完全全脳虚血、部分脳虚血などに対する低温化については、別の話である。

軽度低温化有効性の機序については5-10%程度の酸素消費量の低下だけでは説明しきれないところで、それ以外に、興奮性アミノ酸の産生・放出抑制²⁶⁾、カリウム流出抑制、遊離脂肪酸産生抑制³⁵⁾、細胞内酵素反応抑制、フリーラジカル産生とその反応抑制³⁵⁾、などが挙げられる。

b) 高圧酸素療法

臨床では一酸化中毒による脳障害をはじめ種々の脳障害に高圧酸素療法が広く行われてそれなりの成果を上げてきていたが、特に完全全脳虚血後脳障害に対する有効性についての動物実験による検討は全くなされていなかった。そこで我々は、犬の大動脈遮断による完全全脳虚血モデルにおいて、虚血解除後3, 24, 29時間目3回の高圧酸素療法について検討を行い、これまでの薬物療法では得られなかったほど生存率と脳機能改善率で高い有効性を示すことを報告した³⁸⁾。さらに、高圧酸素療法にニカルジピン(カルシウム拮抗薬)投与を併用すると有効性がさらに増す事を示した³⁹⁾(図5)。その有効性の機序については全く不明である。我々は、高圧酸素療法がこれまで述べてきた虚血後脳障害増悪化因子に対抗するよりは(例えば虚血直後の高酸素化はフリーラジカルを増す可能性があるともされている)、回復修復因子を亢進させる事にあるのではないかと検討を始めている。

高圧酸素療法とニカルジピンの併用が、少なくとも犬の15分完全全脳虚血においては半数以上がほぼ正常まで回復(無治療では0)と言う好成績を示しており、またこれほどの好成績を示す治療法はこれまで報告されていないので、現時点では、この併用療法が完全全脳虚血後に行うべき最適な治療法と考えられる。さらに興奮性アミノ酸拮抗薬、フリーラジカル拮抗薬、などを併用すればさらに成績が上がるかもしれない。今後の検討が期待される。

と興奮性アミノ酸拮抗薬または鉄キレート薬の併用がより有効であった。軽度低体温化 (34°C) が虚血解除後ごく早期に達成されるならば有効である。一方高圧酸素療法とカルシウム拮抗薬との併用ではこれまで示された最高の治療効果を示している。早期の臨床検討が期待される。

文 献

- 1) Ames, A. III, and Gurian, B.S.: Effects of glucose deprivation on function of isolated mammalian retina. *J. Neurophysiol.* **26**: 617-634, 1963.
- 2) Hossmann, K.A.: Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit. Care Med.* **16**: 964-971, 1988.
- 3) Siesjoe, B.K.: Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurg.* **60**: 883-908, 1984.
- 4) 小野勝彦, 岩月尚文, 小原正一, 橋本保彦: 全脳虚血後のカルシウム拮抗薬持続投与による脳保護作用の効果. *麻酔* **37**: 23-28, 1988.
- 5) Kirino, T.: Delayed neural death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* **239**: 57-69, 1982.
- 6) Ames, A. III, Wright, R.L., and Kowada, M.: Cerebral Ischemia II, The noreflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* **52**: 437-453, 1968.
- 7) Iwatsuki, N., Ono, K., Koga, Y. and Amaha, K.: Prevention of postischemic hypoperfusion after canine cardiac arrest by nicardipine. *Crit. Care Med.* **15**: 313-317, 1987.
- 8) Wauquier, A., Edmonds, H.L.Jr., and Clincke, G.H.C.: Cerebral resuscitation: Pathophysiology and therapy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **11**: 287-306, 1987.
- 9) White, B.C., Winegar, C.D., Wilson, R.F., Hoehner, P.J. and Trombley, J.H.Jr.: Possible role of calcium blockers in cerebral resuscitation: a review of the literature and synthesis for future studies. *Crit. Care Med.* **11**: 202-207, 1983.
- 10) Siesjoe, B.K. and Bengtsson, F.: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **9**: 127-140, 1989.
- 11) Werling, L.L., Hoehner, P.J., Hurt, K.J., Fox, L.G., Blank, T.J., Rosenthal, R.E. and Fiskum, G.: Increased activation of L-type voltage-dependent calcium channels is associated with glycine enhancement of N-methyl-D-aspartate stimulated dopamine release in global cerebral ischemia/reperfusion. *J. Neurochem.* **63**: 215-221, 1994.
- 12) Murdoch, J. and Hall R.: Brain protection: physiological and pharmacological considerations. *Can. J. Anaesth.* **37**: 663-671, 1990.
- 13) Brain resuscitation clinical trial I study group: Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **314**: 397-403, 1986.
- 14) 高木晴代, 飯島毅彦, 窪田靖志, 高木徹也, 巖 康秀, 大橋 勉, 神山守人, 三川 宏: セボフルランの遅発性神経細胞壊死に対する効果. *Pharmacoanesthesiology* **2**: 118-119, 1994.
- 15) Ono, K., Iwatsuki, N., Takahashi, M., Tajima, T. and Hashimoto, Y.: The effects of calcium antagonists on EEG, evoked potential and neurologic recovery after complete global brain ischemia for 15 minutes in dogs. *J. Anesth.* **5**: 114-122, 1991.
- 16) Winegar, C.P., Henderson, O., White, B.C., Jackson, R.E., O'Hara, T., Krause, G.S., Vigor, D.N., Kontry, R., Wilson, W., and Shelby-Lane, C.: Early amelioration of neurologic deficit by lidoflazine after fifteen minutes of cardiopulmonary arrest in dogs. *Ann. Emerg. Med.* **12**: 471-477, 1983.
- 17) Steen, P.A., Gisvold S.E., Mild, J.H., Newberg, L.A., Scheithauer, B.W., Lanier, W.L., and Michenfelder, J.D.: Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* **62**: 406-414, 1985.
- 18) Roine, R.O., Kaste, M., Kinnunen, A., Nikki, P., Sarma, S. and Kajaste, S.: Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *J.A.M.A.* **264**: 3171-3177, 1990.
- 19) Forsman, M., Aarseth, H.P., Nordby, H.K., Skulberg, A. and Steen, P.A.: Effects of

- nimodipine on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure after cardiac arrest: Correlation with neurologic outcome. *Anesth. Analg.* **68**: 436-443, 1989.
- 20) Schwartz, A.C.: Neurological recovery after cardiac arrest: clinical feasibility trial of calcium blockers. *Am. J. Emerg. Med.* **3**: 1-10, 1985.
- 21) Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group: A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **324**: 1225-1231, 1991.
- 22) Sterz, F., Leonov, Y., Safar, P., Radovsky, A., Stezoski, W., Reich, H., Shearman, G. and Greber, T.F.: Effect of excitatory amino acid receptor blocker MK-801 on overall, neurologic, and morphologic outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology* **71**: 907-918, 1989.
- 23) Fleischer, J.E., Tateishi, A., Drummond, J.C., Scheller, M.S., Graf, M.R., Zornow, M.H., Shearman, G.T. and Shapiro, H.M.: MK-801, an excitatory amino acid antagonist, does not improve neurologic outcome following cardiac arrest in cats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **9**: 795-804, 1989.
- 24) Nellgard, B., Gustafson, I. and Wieloch, T.: Lack of protection by the N methyl-D-aspartate receptor blocker dizocilpine (MK-801) after transient severe cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology* **75**: 279-287, 1991.
- 25) Frank, L., Bruhn, T. and Diemer, N.H.: the effect of an AMPA antagonist (NBQX) on postischemic neuron loss and protein synthesis in the rat brain. *Exp. Brain Res.* **95**: 70-76, 1993.
- 26) 三谷 章: 虚血性選択的脳細胞障害の発生機序。新井達潤編: 脳蘇生—その現状と将来—。真興交易医書出版, 東京, 1993, pp. 55-87.
- 27) Yue, T., Gu, J., Lysko, P.G., Cheng, H., Barone, F.C. and Feuerstein, G.: Neuroprotective effects of phenyl-t-butyl-nitrone in gerbil global brain ischemia and in cultured rat cerebellar neurons. *Brain Res.* **578**: 193-197, 1992.
- 28) Aust, S.D. and White B.C.: Iron chelation prevents tissue injury following ischemia. *Adv. Free Radical Biol. Med.* **1**: 1-17, 1985.
- 29) Kirsch, J.R., Helfaer, M.A., Haun, S.V., Koehler, R.C. and Traystman, R.J.: Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase improves recovery of postischemic hypercapnic cerebral blood flow in piglets. *Pediatr. Res.* **34**: 530-537, 1993.
- 30) Liu, Y., Rosenthal, R.E., Starke-Reed, P. and Fiskum, G.: Inhibition of postcardiac arrest brain protein oxidation by acetyl-l-carnitine. *Free Radic. Biol. Med.* **15**: 667-670, 1993.
- 31) Aldrete, J.A., Romo-Salas, F., Mazzia, V.D.B. and Tan S.L.: Phenytoin for brain resuscitation after cardiac arrest: uncontrolled clinical trial. *Crit. Care Med.* **9**: 474-477, 1981.
- 32) Artru, A.A., and Michenfelder, J.D.: Anoxic cerebral potassium accumulation reduced by phenytoin: Mechanism of cerebral protection? *Anesth. Analg.* **60**: 41-45, 1981.
- 33) Badylak, S.F., and Bass, C.F.: The effect of carbon dioxide, lidoflazine and deferoxamine upon long term survival following cardiorespiratory arrest in rats. *Resuscitation* **13**: 165-173, 1986.
- 34) Rod, M.R. and Auer, R.N.: Combination therapy with nimodipine and dizocilpine in a rat model of transient forebrain ischemia. *Stroke* **23**: 725-732, 1992.
- 35) Sterz, F., Safer, P., Tisherman, S., Radovsky, A., Kuboyama, K. and Oku, K. Mild hypothermia cardiorespiratory resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit. Care Med.* **19**: 379-389, 1991.
- 36) Dietrich, W.D., Busto, R., Alonso, O., Globus, M.Y.T. and Ginsberg, M.D. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **13**: 541-549, 1993.
- 37) 田島つかさ, 小野勝彦, 岩月尚文, 赤間光彦, 浅野三哉, 橋本保彦: 全脳虚血後脳血流および脳波, 誘発反応におよぼす軽度低体温の影響. *蘇生* **11**: 102, 1993.
- 38) Takahashi, M., Iwatsuki, N., Ono, K., Tajima,

T., Amaha, K. and Koga, Y.: Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15-minute complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit. Care Med.* **20**: 1588-1594, 1992.

39) Iwatsuki, N., Takahashi, M., Ono, K. and

Tajima, T.: Hyperbaric oxygen combined with nicardipine administration accelerates neurologic recovery after cerebral ischemia in a canine model. *Crit. Care Med.* **22**: 858-863, 1994.