

実験的頭部外傷後の脳循環動態より見たる 低体温療法の作用機序

附核酸誘導物質を中心とする薬剤混合物の治療効果

京都大学医学部外科学第1講座 (指導: 荒木千里教授)

坂 木 宏

[原稿受付 昭和38年9月6日]

STUDIES ON THE CEREBRAL HEMODYNAMICS AFTER AN EXPERIMENTAL HEAD INJURY AND ITS TREAT- MENT, WITH REFERENCE TO THE ROLE OF A THERA- PEUTIC HYPOTHERMIA AND AN ATTEMPT AT USING THE NEW MEDICAL MIXTURE WHICH CONTAINS THE NUCLEOTIDES-DERIVATIVE

by

KO SAKAMOTO

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

An experimental head injury was made on dogs by the epidural cerebral compression. Cerebral hemodynamics after the head injury was studied with or without a therapeutic hypothermia. And some treatments for the secondary increase of the intracranial pressure following the head injury were evaluated.

Results were as follows :

1) The C. B. F. was reduced along the course of time after the head injury.

The cerebral E. R. O₂ and C. M. R. O₂ had been both increased at an early stage following the head injury, and were reduced 5 to 6 hours after the head injury and never increased thereafter. This fact led us to assume that about 5 to 6 hours after the head injury, diffuse irreversible changes may have developed in the brain.

2) In cases with a therapeutic hypothermia after the head injury, the C. B. F., A-VO₂ difference, E. R. O₂ and C. M. R. O₂ were all reduced during the hypothermic stage.

The reduced C. B. F. caused by the head injury was not improved with the therapeutic hypothermia, but after rewarming, the A-VO₂ difference, E. R. O₂ and C. M. R. O₂ were increased, contrary to those of the normothermic group.

The significant difference noted between the normothermic group and hypothermic group would mean that about 5 to 6 hours after the head injury, diffuse irreversible changes might develop in the brain in the former, but not yet in the latter.

3) The C. R. Q. was beyond the normal limits in more than half of cases in the normothermic group, whereas it was within the normal limits in the hypothermic group.

Therefore, it is suggested that when the supply of substrates to the brain necessary for the maintenance of the normal metabolism is decreased, ingredients of cerebral cell themselves would be metabolized, and consequently the C. R. Q. would be beyond the normal limits, and such an abnormal metabolism would be controlled with the therapeutic hypothermia.

4) The effect of hypothermia tended to be sustaining, though not marked, to lower the highly increased intracranial pressure.

The combined treatment of hypothermia and administration of the hypertonic urea solution showed the fairly good and sustaining effect, and brought about the prolongation of the lives of experimental dogs.

5) In addition to the combined treatment of hypothermia and administration of the hypertonic urea solution, the mixture which contains the C. D. P. choline, A. T. P., coffeinum-natrium benzoicum and Diamox was administered intravenously and this mixture showed the outstanding effect in lowering the increased intracranial pressure, and brought about the marked improvement in impaired consciousness and E. E. G. Experimental dogs with these combined treatment of three, all survived so serious head injury that they might not be alive without this treatment.

緒 言

Kety&Schmidt²⁰⁾により考案された N_2O 法により、脳循環諸量の測定法が確立され、爾来諸種の状態における脳循環及び脳代謝に関する数多くの業績がなされた。頭部外傷後の脳循環動態に関しても色々の報告がみられるが、脳外傷後時間の経過を追ってその変化を検索した研究は少ない。脳外傷後任意の一時期に脳循環諸量を求めてみても、それは脳の傷害状態を分析する上にも、又治療上の指針を得る上にもさして意味がない様に思われる。従つて経時的にその諸量の変化を検討する必要がある。

一方、従来重症脳外傷に対する特に有効な積極的治療法はなく、ただ頭蓋内血腫に対する外科的療法を除くと、他は対症的保存的療法をみるにすぎない。しかるに最近色々の領域で低体温法が応用される様になつた。爾来、臨床的にも実験的にも数多くの報告がみられ¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾³⁰⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁹⁾⁴²⁾⁴⁵⁾⁴⁷⁾ 事実少なからざる効果がある事が判明した。本研究に於ては、低体温法が如何なる機序により頭部外傷に対し治療効果を発揮するかを、脳循環動態の面から検討した。

更に、脳外傷の治療に関連し、脳圧亢進の問題も併せ検索した。即ち、従来からの osmotherapy 及び低体温法の他に、更に積極的な治療法として、核酸誘導物質を含む薬剤混合物を考案し、その効果を夫々検討した。

実験方法

体重10kg内外の雑犬を用いた。

Nembutal 30mg/kg. の静脈麻酔を行ない、気管内チューブの挿管を行なつた。

前頭頭頂部に、約5cmの正中切開を行ない、前頭部正中線上及び両側頭頂部で頭蓋骨を露出し、電極を装置した。

右前頭部で、正中線より約1cm側方、前頭洞後縁のやや後方に、直径約7mmの骨孔を穿ち、polyethylene tube の先端につけた小ゴム球を、硬膜外で前方に挿入し、前頭葉先端部より約1cm後方で、正中線より約1cm側方に位置せしめた。

挿入後、骨孔は骨片と骨蠟で密に閉鎖し、更に歯科用 modelling compound で覆い、更に筋及び筋膜を用いて被覆縫合した。

側臥位で大槽を穿刺し、穿刺針に polyethylene tube を接続し、持続的に髄液圧を測定した。

これらの準備終了後2~3時間を経過し、実験動物が痛覚刺激に対しては可成り活潑に反応するが、余り暴れない程度に迄麻酔から覚醒したところで、ゴム球内に食塩水注入を行なつた。注入速度は、0.2ml/min で、同時に脳波の変化を観察した。

脳波に見られた変化は、近藤²⁴⁾が猫で行なつた実験と略々同様で、脳圧迫が進むと、先ず注入側が、続いて反対側が low voltage, slow となり、ついで先ず注入側が flat となり、続いて反対側も flat となつた。両側共に脳波が flat となる以前に呼吸停止を来し、ゴム球内容をかかなり排除しない限り自発呼吸の回復し

ないものは、実験群から除外した。

両側の脳波が flat となる迄の注入量は、通常5乃至7mlであつたが、少数例に於ては、注入量が3.5乃至4mlで両側の脳波が突然、同時に flat となり、かかる例では内容を一応全部排除し再注入を行なつても、やはりほぼ同じ量の注入で同様な脳波の変化を見、所期の外傷を作製しえないのでこれも実験群から除外した。

両側の脳波が flat となると、それ迄に注入した量の10%を排除し、即ち90%を残してそのまま1時間圧迫を続けた。1時間後に再び脳波を観察しながら追加注入を行ない、脳波が両側共に flat となつたところで圧迫を止め、内容を急速に全部排除した。

この様にして脳外傷作製を終ると、酸素吸入を行ない、外傷作製後30分乃至1時間を経過した頃に Heparin 3mg/kg、を静脈注射し、脳循環流静脈血採取の目的で、上矢状洞の後部に於て、polyethylene tube を挿入し、その先端を Confluens sinuum に位置せしめた。polyethylene tube の挿入部の骨孔が decompression として働く事を防止し、更に tube の固定をも兼ねて骨孔を骨片及び骨蠟で密に閉鎖した。

次に脳循環流動脈血採取の目的で、外頸動脈分枝より polyethylene tube を総頸動脈内に挿入固定した。又、股動静脈には夫々水銀血圧計及び点滴注入装置を接続した。

上矢状洞及び総頸動脈に挿入した polyethylene tube には、三方活栓を接続し、空気に触れる事なく採血出来る様にした。採血用注射筒はすべて予め流動パラフィンで空気を排除し、採血後は、これを更に流動パラフィンを入れたスピッツグラスに移し、ガス測定迄氷室で冷却保存した。

脳循環諸量測定には、Kety-Schmidtの N_2O 法²⁰⁾変法を行ない、一回の測定には約15mlを採血し、脳血流量以外の諸量測定には、動静脈血を夫々5mlずつ採取した。

脳血流量測定には常温群では、酸素85%、笑気15%の混合ガスを10分間、低体温時には15分間、non-rebreathing bag より吸入させた。

酸素、尿酸ガス及び笑気ガス量測定には、採血後氷室で冷却保存した血液について、可及的速かに van-Slyke 検圧器により測定した。

低体温法は、非脳外傷犬に対しては、iced-water immersion法により、脳外傷犬に対しては、片身剃毛の後 iced-alcohol により冷却し、shivering に対しては、

適宜2%サクシニールコリンクロライドを用いた。復温には、40°C温湯及び温風を用いた。

脳外傷犬では、外傷作製後ほぼ1時間後から冷却を開始し、直腸温が32°Cに至ると冷却を止め、after drop を待ち、所期の30°Cに安定する様に調節し、30°Cに安定した後1時間経過した時に、脳循環諸量測定の採血を行なつた。

採血量の多い時には、適宜輸血及び輸液を行なつたが、採血により血圧の低下をみた事はなかつた。

体温は直腸温により測定した。

実験成績

脳外傷犬は、外傷後、髄液圧の著明な二次的上昇を示し、深い意識障害から一度も恢復する事なく、大多数は12時間内外で死亡した。剖検で、脳に gross hemorrhage を認めた動物は、すべて実験群より除外した。

I 脳外傷犬に於ける外傷後の経過及び脳循環動態

9頭の犬を用いた。

1) 髄液圧 (Fig. 1)

脳外傷作製に際し、ゴム球に食塩水を注入すると、髄液圧は注入量に比例してほぼ直線状に上昇し、脳波が両側共に flat となる時期には、500~1000mmH₂Oに達し、通常は700mmH₂Oであつた。先述の様に、ここでゴム球内容を10%排除すると、髄液圧は200mmH₂O位、急速に低下し、しばらく緩やかに低下し続ける傾向を示すが、その後はさして変動を示さなかつた。

1時間後にゴム球内容を追加注入し、両側脳波が共に flat になる時期には、再び、10%排除前の値即ち500~1000mmH₂Oに上昇し、ゴム球内容を全部排除すると、髄液圧は速かに下降し、注入前値にもどつた。(Fig. 1)しかし間もなく髄液圧の再上昇を見、大多数は、3~4時間後に500~700mmH₂Oという高い髄液圧を示してplateau level に達した。更に数時間を経過すると髄液圧は低下しはじめ、動物は、脳外傷後12時間内外で死亡した。

2) 脳血流量 (C. B. F. m.l./100g.brain/min.)

(Fig. 3, Table 1)

脳外傷後1時間位では、髄液圧は200~300mmH₂O位であり、この時期にすでに脳血流量の減少がみられるが、左程著明ではなかつた。

しかし、その後時間の経過と共に減少の一途をたどり、再び増加をみる事はなかつた。

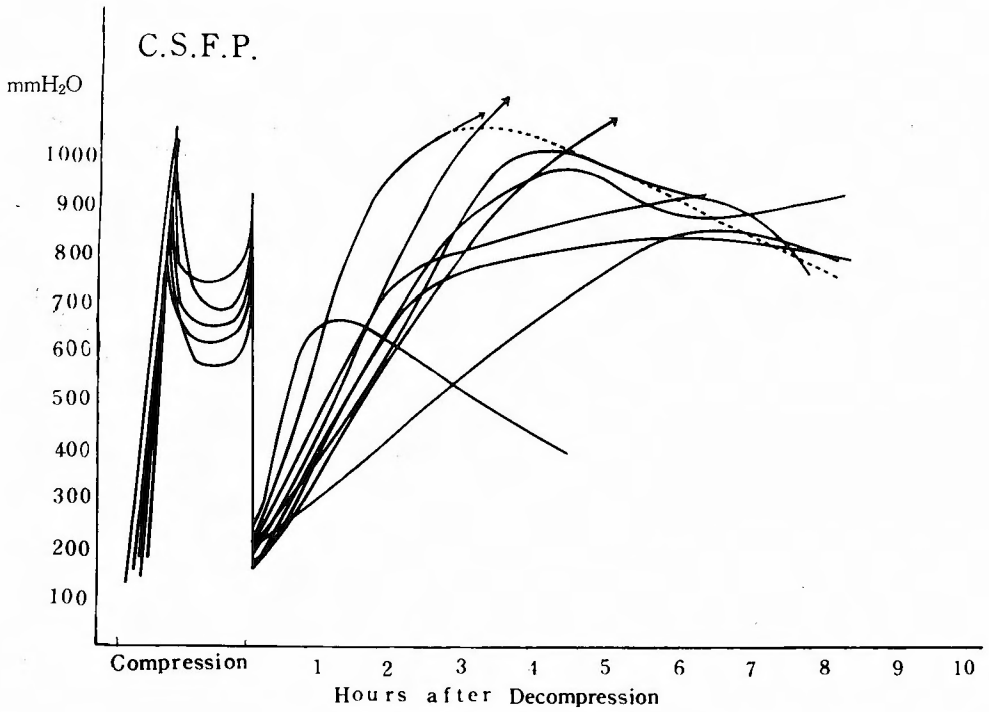


Fig. 1

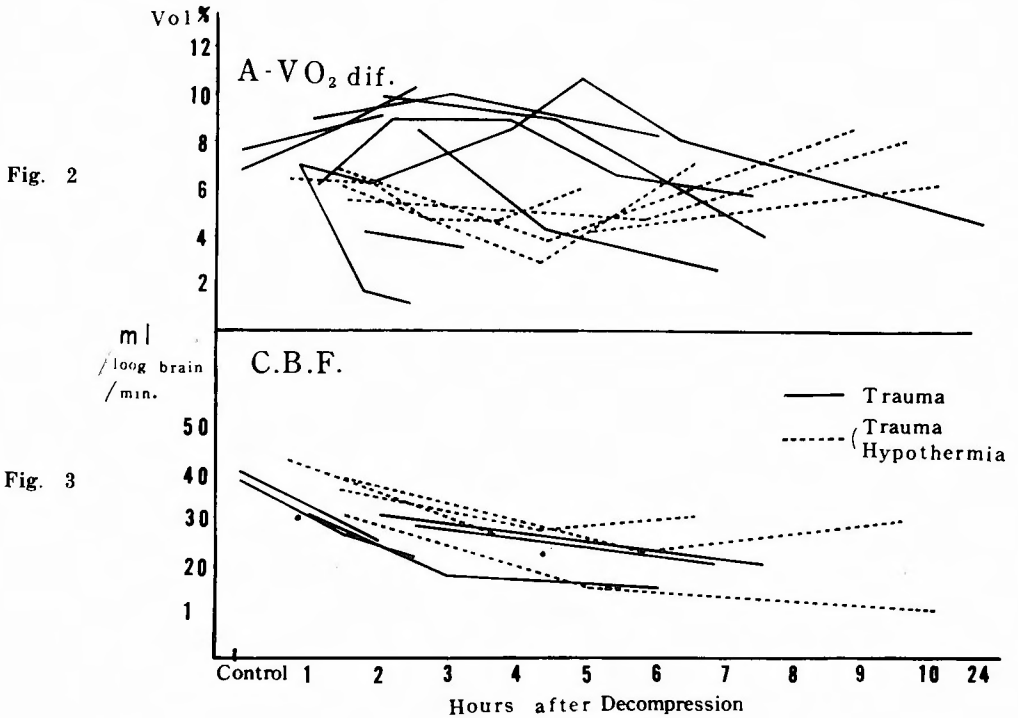


Fig. 2

Fig. 3

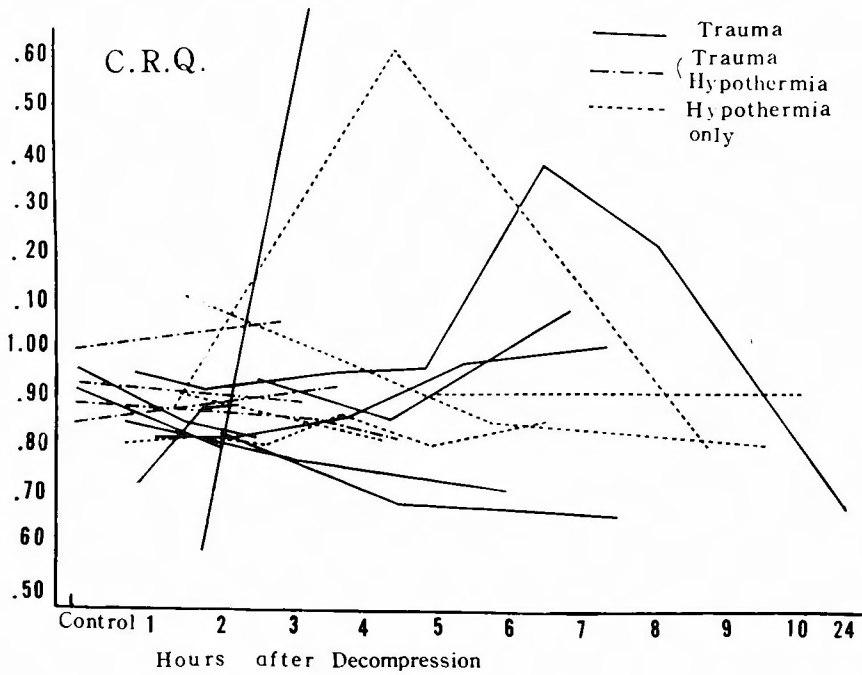
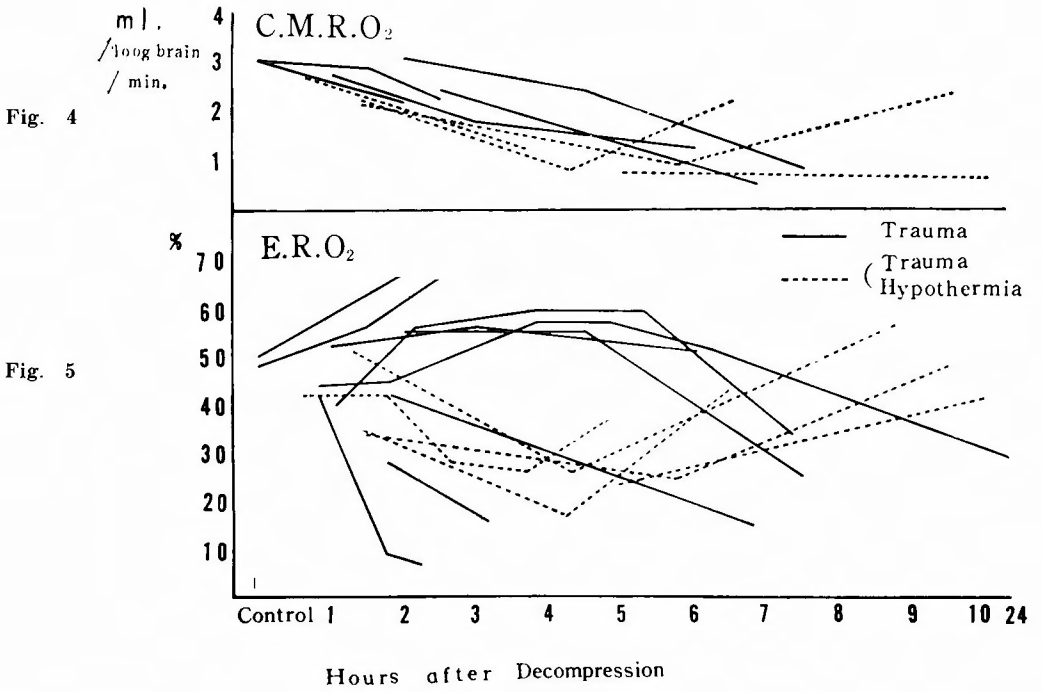


Fig. 6

Table 1

No.	Hs. after Decompr	CBF	A-VO ₂ dif	CMRO ₂	ERO ₂	CRQ	CVR	MBP
T ₁	1	30.6	9.00	2.75	52	0.83	4.56	139
	3	17.8	10.05	1.79	56	0.76	7.87	140
	6	15.0	8.31	1.25	51	0.70	8.67	131
T ₂	2	30.9	10.01	3.09	55	0.81	4.12	126
	4.30	26.6	9.00	2.39	55	0.67	4.32	105
	7.30	20.1	4.07	0.82	25	0.65	4.87	97
T ₃	B. C.	40.2	7.61	3.00	50	0.90	2.85	115
	2	25.2	9.16	2.17	67	0.78	3.78	85
T ₄	B. C.	38.2	6.87	3.01	48	0.94	3.09	98
	1.30	26.6	8.79	2.87	56	0.83	3.83	92
	2.30	21.8	10.35	2.26	66	0.80	4.59	100
T ₅	0.50	36.2	6.97	2.10	42	0.70	3.24	108
	1.45		1.67		9	0.86		128
	2.15		1.15		7	0.87		66
T ₆	0.50		6.98		44	0.93		122
	1.50		6.30		45	0.90		111
	3.50		8.59		57	0.94		128
	4.50		10.79		57	0.95		130
	6.15		8.20		51	1.32		136
	8.00		6.62		41	1.21		136
	24.00		4.61		29	0.67		111
T ₇	1.05		6.19		40	0.80		120
	2.10		9.02		56	0.80		118
	3.50		9.01		59	0.85		134
	5.20		6.70		59	0.96		138
	7.20		5.83		34	1.00		125
T ₈	1.45		4.20		28	0.57		55
	3.10		3.57		16	1.69		35
T ₉	2.30	28.6	8.52	2.43	58	0.92	3.01	86
	4.20		4.32		28	0.84		86
	6.50	20.2	2.66	0.54	15	1.07	3.61	73

3) 脳動静脈酸素較差 (A-VO₂ difference Vol%) (Fig. 2, Table 1)

脳動静脈酸素較差は、脳外傷後漸次増大し却つて高い値を続けるが、脳外傷後5~6時間頃を境として低下の傾向をみた。その後は、実験動物が死亡する迄再び増加を示す事はなかつた。

脳動静脈酸素較差が早期に低下した例では、実験動物は非常に早く死亡した。

4) 脳酸素摂取率 (E. R. O₂, %) (Fig. 5, Table 1)

脳酸素摂取率は、脳外傷後比較的早期に於ては上昇し、脳動静脈酸素較差の下降する時期と相前後して、脳酸素摂取率も下降の傾向を示した。

5) 脳酸素消費率 (C. M. R. O₂, m. l./100g, brain/min.) (Fig. 4, Table 1)

脳外傷後早期には、正常に近い脳酸素消費率を示したが、時間の経過と共に低下した。

脳外傷後、脳血流量は低下の一途をたどり、之に対し、脳動静脈酸素較差の増大で、正常に近い脳酸素消

費率を示したが、時間の経過と共に脳動静脈酸素較差も減少し、又、脳酸素消費率の低下も著明となつた。

6) 脳呼吸商 (C. R. Q.) (Fig. 6, Table 1)

脳呼吸商の正常値は、0.97±0.17とされるが³⁾、脳外傷犬では、9例中6例に於て、その経過中に正常範囲からの逸脱を認めた。

7) 血圧 (Table 1)

脳外傷後、殆んど血圧の変化を認めなかつたが、多少上昇する例も認めた。

8) 脳血管抵抗 (C. V. R., mmHg/m. l. blood/100g. brain/min.) (Table 1)

脳外傷後、時間の経過と共に次第に増大した。

考 察

硬膜上脳圧迫法¹⁶⁾²⁴⁾により作製した実験的脳外傷は、急性頭蓋内血腫及び之を手術的に排除した後の臨床例に認められる諸変化を、略々忠実に再現するものと思われる。

ゴム球内容を排除した後、髄液圧は、一応圧迫前値に迄下降するが、再び直ちに上昇し始め、時にはゴム球内容を排除する以前の値、或いはそれ以上の高い値に達する場合もある事は、注目すべきである。この二次的髄液圧上昇は、程度の差こそあれ圧迫排除後、必発的に発生する現象であるに拘らず、従来余り注目されていない。

この様な二次的頭蓋内圧上昇をみる事は、頭蓋内血腫排除後の治療が手術的技技と同様に非常に重要な事を示唆しており、この事に関しては後述する。

髄液圧の上昇があつても、それが450mmH₂Oに達するまでは、脳血流量の低下をみないとされる²²⁾。本実験に於ても、脳外傷後1時間位では、髄液圧は大体300~400mmH₂Oという値を示し、この時期には著明な脳血流量の低下をみていない。併し、その後は時間の経過と共に脳血流量は減少の一途をたどつた。(Fig. 3)之に対し、脳動静脈酸素較差は、脳外傷後、一定期間はむしろ増大した。(Fig. 2)之は、脳血流量の減少に拘らず、脳機能維持の為、脳の酸素消費を正常に維持しようとする homeostasis の機構を示すものと思われる。

森安²⁹⁾は、実験的脳外傷動物で、脳外傷後、脳血流量が回復した時期に於ても、脳酸素消費率は、依然として低下を示す例がある事を認め、従つて脳酸素消費率の減少は、脳血流障害だけに起因するものでなく、脳組織自体の障害に基づく脳酸素摂取率の低下にも依存しているだろうとのべている。更に彼は、臨床例に於ても、これと同じ様な現象、即ち、脳血流量の改善にも拘らず脳酸素摂取率の低下のみられる事があるとのべ、かかる障害に対する処置が頭部外傷治療の一つの課題だとしている。

以上の我々の結果が示す様に、よし脳血流量の減少があつても、それが一定程度にとどまつている間は、脳は供給される酸素をより効果的に摂取し、正常な脳機能維持に必要な量の酸素を消費し続けるが、脳血流量の減少が更に進行すれば、上述の homeostasis の機構は破綻し、今度は、脳血流量減少と平行して、脳の酸素消費も減少するに至るものと考えられる。従つて、脳外傷後、脳動静脈酸素較差の増大即ち脳酸素摂取率が増大している時期、即ち homeostasis の機構によつて辛うじて脳の機能が維持されている時期に、hypoxia 及び hypercapnea の状態が加わると、脳組織に決定的な悪影響を及ぼすであろう事は容易に推定出来る。臨床的に、酸素の十分の補給及び気道の確保等、呼吸面

の管理が重要である事は、この方面からも理解される。この点に關して、Cook¹⁰⁾は、頭蓋内血腫を排除後、すでに起つていた脳の代謝性変化が、一時的ではあれ劇的に好転したとしても、尚重篤な呼吸面の障害があると、患者は結局死の転帰をとるもので、脳外傷に基く中枢神経系の解剖的な損傷のみが、生死を決める唯一の要因ではないとのべた。Mcqueen²⁸⁾、Walker¹⁷⁾も、脳外傷後の酸素療法必要性を指摘し、Sedzimir³⁹⁾も同様に呼吸面の障害は、後述の治療的低体温法の価値を著しく軽減するとしている。

脳呼吸商についてみると、本実験の結果に關する限り、脳外傷犬では、9頭中6頭に於て、正常範囲から逸脱した値が得られた。

正常状態に於て、脳が利用する基質の約95%は glucose である事はよく知られている。従つて、基質の酸化が正常に行なわれているとすれば、0.97~0.99という脳呼吸商が示されるべきである。しかし、脳血流量が著明に減少し、酸素及び基質の供給が不足すると、脳構成成分自身が基質として利用される可能性も考えられる。Adams²⁾は、28~30°Cの低体温下で、脳への動脈血を頸部で遮断した場合、遮断の時間が長びくにつれ、脳呼吸商が上昇する事実を認めた。脳への血流遮断により酸素及び glucose の供給が杜絶するに拘らず polarogram で測定した限りに於ては、脳表面の酸素張力の低下の認められなかつた例もある事から、脳がその構成成分即ち endogenous oxygen-rich substrate (恐らく intracellular free aminoacid) を代謝する能力があり、従つて呼吸商の増大が見られるのであろうと推論した。

一方、小沢¹⁵⁾は、脳外傷猫で、脳組織の重要構成成分である phospholipid 含量の減少がある事を指摘し、又 Geiger¹⁴⁾は、猫で行なつた脳環流実験で同じく phospholipid 含量が減少し、同時に呼吸商の低下のみられる事を指摘している。

本実験に使用された実験動物の数は、比較的少くはあるが、脳外傷後、脳呼吸商が正常範囲を逸脱して著明に増減した事も、この様な観点から説明し得べきものかと思われる。

II 低体温法の脳循環諸量に及ぼす影響

1) 正常犬に対する低体温法

4頭に低体温法を行なつた。低体温法は、直腸温30°Cを目標として冷却した。

直腸温30°Cに於ては、

A. 脳血流量 (Table 2, Fig. 7)

常温に比べ、ほぼ30%減少。

B. 脳動静脈酸素較差 (Table 2, Fig. 9)

常温に比べ、33~43%, 平均, 37%減少

C. 脳酸素摂取率 (Table 2, Fig. 10)

常温に比べ、37~49%減少。

D. 脳酸素消費率 (Table 2, Fig. 8)

常温に比べ、54~60%減少。

E. 脳呼吸商 (Table 2, Fig. 6)

略々正常範囲内にあつた。

F. 脳血管抵抗 (Table 2)

常温に比べ、ほぼ20%増加。

G. 髄液圧 (Table 2)

常温に比べ20~30%低下。

H. 血圧 (Table 2)

常温に比べ、15~30%低下

以上の結果は、従来の Rosomoff³⁵⁾, Albert⁵⁾, Adams¹⁾, Stone¹²⁾, 阿久津⁴⁾らの報告と大差がない。

2) 脳外傷犬に対する低体温法

5頭の犬を用いた。

低体温時、安定した時の直腸温は、夫々30°C, 29.5°C, 29.8°C, 28°C, 29°Cであつた。採血は安定した低体温が得られた後、1時間経過した時に行ない、脳外傷直後からは、夫々5時間、3時間40分、4時間20分、5時間45分、4時間15分であつた。

A. 脳血流量 (Table 3, Fig. 3, Fig. 7)

脳外傷後40分~1時間30分の常温時に於ける第1回測定値と比較すると、夫々42.6→26.6, 38.5→23.4, 36.2→27.5と脳血流量は、夫々62%, 61%, 77%に大幅な減少を示した。

この脳血流量の減少は、低体温法を行なわなかつた場合の同時期の夫れと比べて大差がなく、低体温法に

Table 2

	R.T.	CBF	A-VO ₂ dif	CMRO ₂	ERO ₂	CRQ	CVR	MBP	CSFP
H ₁	38.1	40.1	7.88	3.16	41	0.83	2.50	102	111
	33.5	32.8	6.01	1.97	30	0.86	2.62	86	98
	30.2	27.5	5.11	1.41	23	0.90	2.91	80	88
H ₂	37.6	49.8	6.31	3.14	37	0.98	2.10	105	
	26.5	16.7	3.69	0.62	19	1.04	4.96	83	
H ₃	37.2	43.1	8.63	3.72	47	0.91	2.39	103	146
	30.0	30.8	4.92	1.52	24	0.88	2.86	88	98
H ₄	36.1	38.7	6.61	2.56	37	0.87	2.60	102	
	32.0		4.85		29	0.85		82	
	29.5	26.6	4.42	1.18	23	0.84	2.70	72	
	31.5		4.61		25	0.80		64	

Table 3

No.	R.T.	CBF	A-VO ₂ dif.	CMRO ₂	ERO ₂	CRQ	CVR	MBP	Hs. after Decompr.
TH ₁	33.5	30.8					3.25	100	1.30
	30.0	15.5	4.26	0.76	24	0.90	5.93	92	5.00
	36.0	10.1	6.22	0.63	41	0.91	9.60	96	10.00
TH ₂	36.2	42.6	6.44	2.74	42	0.79	2.07	88	0.40
	32.0		6.39		42	0.80		106	1.45
	29.8		4.79		28	0.79		99	2.40
	29.5	26.6	4.70	1.25	26	0.85	3.46	92	3.40
	31.5		6.04		37	0.79		79	4.50
TH ₃	36.8		6.89		51	0.86		90	1.20
	29.8	22.4	3.83	0.86	26	1.55	2.60	58	4.20
	36.0		8.61		56	0.80		90	8.45
TH ₄	37.0	38.5	5.58	2.15	34	1.09	3.07	118	1.30
	28.0	23.4	4.77	0.92	25	0.84	4.19	97	5.45
	36.5	29.5	8.13	2.39	48	0.80	3.83	115	9.30
TH ₅	36.6	36.2	6.16	2.23	35	0.88	2.71	98	1.25
	29.0	27.8	2.90	0.81	17	0.80	2.95	82	4.15
	36.8	30.4	7.20	2.21	43	0.84	3.68	112	6.30

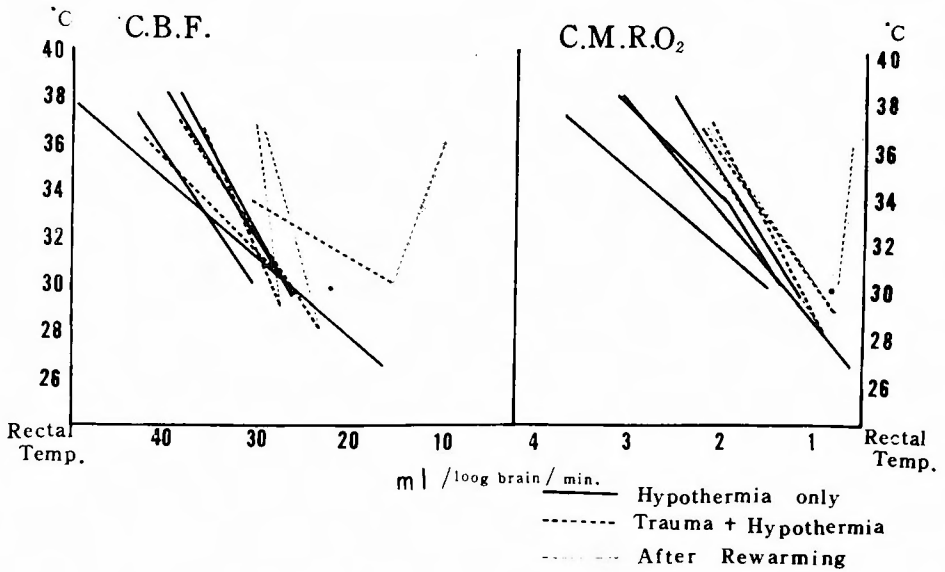


Fig. 7

Fig. 8

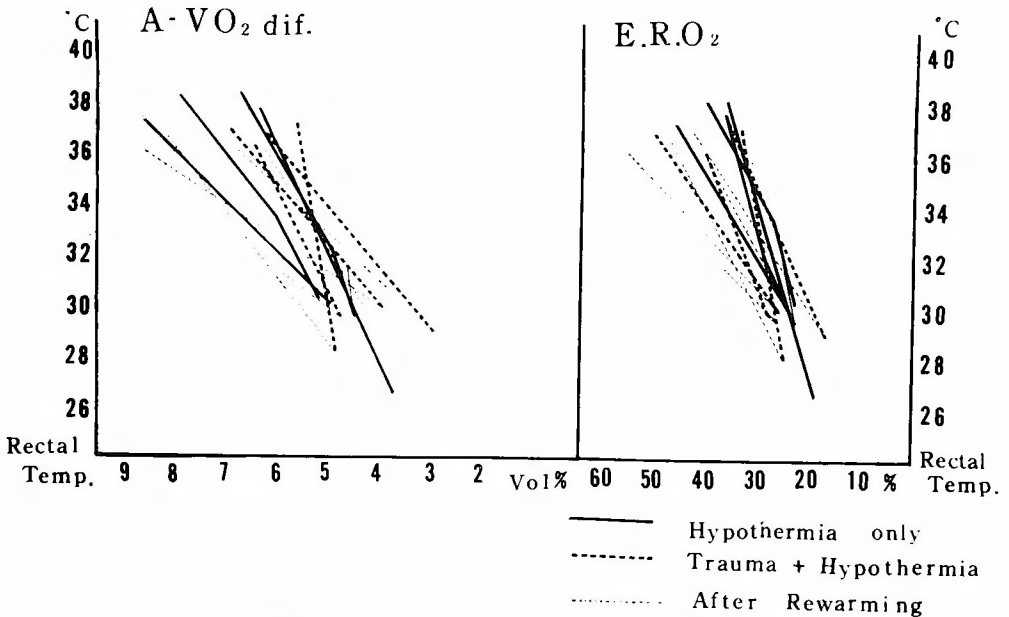


Fig. 9

Fig. 10

よるものか否かは不明である。

B. 脳動静脈酸素較差 (Table 3, Fig. 2, Fig. 9)

上述の第1回測定値と比較すると, 6.44→4.70, 6.89→3.83, 6.16→1.77で, 夫々, 73%, 56%, 85%, 47%と低下を示した。

復温後は増加を示した。

C. 脳酸素摂取率 (Table 3, Fig. 5, Fig. 10)

上述の第1回測定値と比べると, 42→26, 51→26, 34→25, 35→17と夫々82%, 50%, 74%, 50%と低下を示した。

復温後は増加の傾向を示した。

D. 脳酸素消費率 (Table 3, Fig. 4, Fig. 8)

上述の第1回測定値と比べると, 2.74→1.25, 2.15→0.92, 2.23→0.81, と夫々46%, 43%, 36%に減少した。

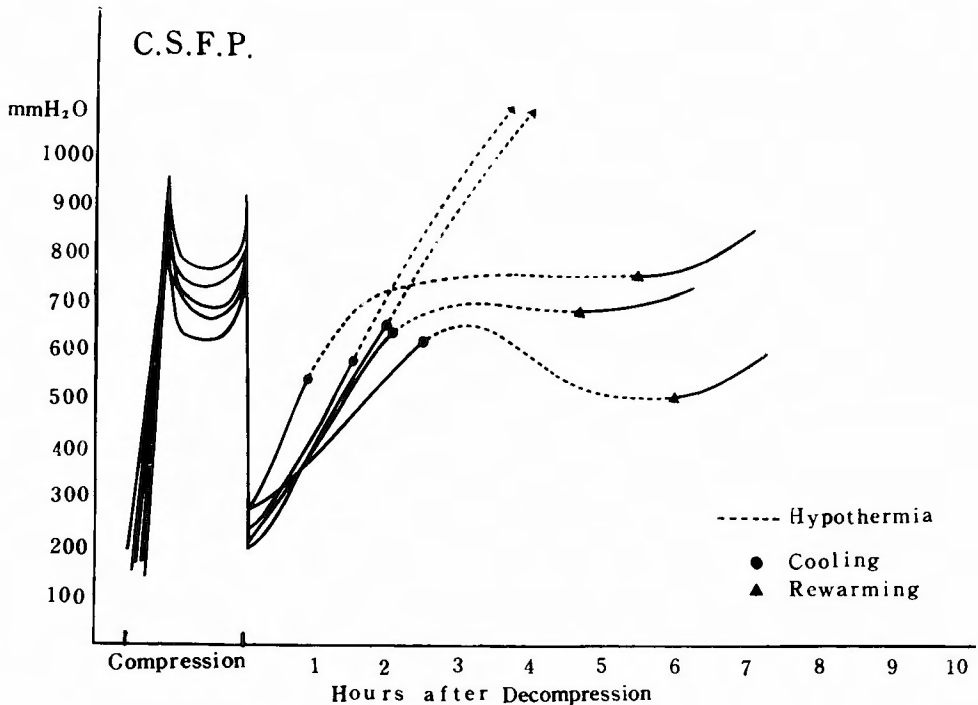


Fig. 11

E. 脳呼吸商 (Table 3, Fig. 6)

1例を除き正常範囲にあつた。

F. 血圧 (Table 3)

上述の第1回測定値と比べると、88→92, 90→58, 118→97, 98→82で、1例を除き、やや低下の傾向を示した。

G. 脳血管抵抗 (Table 3)

上述の第1回測定値と比べると、2.07→3.46, 3.07→4.17, 2.71→2.95, 即ち 167%, 136%, 109%と増加した。

H. 髄液圧 (Fig. 11)

脳外傷後、即ち脳圧直排除後ほぼ1時間を経過した時髄液圧はかなり高い値を示し、尚上昇途上にあり、この時期に低体温法を行なうと、髄液圧は若干低下する場合、僅かに低下するか、上昇傾向が抑制される場合、或いは全く影響をうけない場合等があり、その効果は必ずしも常に一様ではない。又髄液圧が低下した場合でも、その程度は左程著明ではない。併し髄液圧下降は緩徐ではあるが、その効果は持続的であつた。

考 察

脳外傷無処置動物群と脳外傷低体温治療群とを、脳

循環諸量の面から比較検討してみると、脳血流量及び脳酸素消費率に関しては、何れも等しく減少傾向を示した。即ち少くとも脳外傷によつて障害された脳血流が低体温法により改善されるという所見は見出し得なかつた。Sedzimir³⁹⁾, Lazorthes²⁶⁾, 豊島⁴⁵⁾等は、脳外傷例で低体温法により体温が低下すると直ちに一般状態の改善がみられたと報告しているが、これを脳血流及び脳酸素消費の面から説明する事は困難な様に思われる。

しかし、注目すべき事は、脳外傷無処置動物群では、脳外傷後比較的早期に於て、脳動静脈酸素較差及び脳酸素摂取率が増大し、しばらく正常値より高い値を続けた後、今度は減少傾向に転じ、遂には著しく低い値を示すのに反し、低体温治療群では、これらが体温低下と共に減少し、復温後始めて上昇するという事実である。即ち、無処置動物群では、脳外傷に続発する頭蓋内圧亢進や、その他の原因から、脳血流量が減少しても、最初の間は脳動静脈酸素較差及び脳酸素摂取率を増大する事により、脳酸素消費率を正常に保とうとするが、この様な homeostasis の機構が破綻すると、脳組織の酸素利用能が低下し、遂には脳組織の広汎な傷害を来す。ところが、低体温群では、脳血流量の減

少にも拘らず、脳酸素消費率の低下がこれを上回るため、脳動静脈酸素較差及び脳酸素摂取率は増加を示す事なく、むしろ減少し、かくして不利な環境下にある脳組織が不可逆的損傷を蒙るのを防御し得るものと解釈される。即ち、脳外傷無処置動物群にみられる脳酸素消費率の減少は、脳組織の不可逆性変化に通ずる代謝障害を示すのに反して、低体温時にみられる脳酸素消費率の減少は、可逆的現象である。

脳呼吸商の面からみると、無処置動物群では、半数以上に正常範囲からの逸脱を認めるのに反し、低体温治療群では、1例を除き正常範囲に留つた。

先に、脳への酸素及び glucose の供給が、脳の正常代謝を維持するのに必要な量よりはるかに下回ると、脳構成成分自体が分解代謝される可能性についてのべた。この観点から、低体温が代謝の低下を齎らすと同時に、異常代謝の発生を、ある程度抑制しているものとみられる。

以上、脳外傷に対する低体温法の作用機序を、脳循環動態の角度から検討して来た。

低体温法には、この他に髄液圧降下作用及び浮腫発生予防の作用があると報告されている。しかし、これ等の作用に関しては賛否両論があり、必ずしも意見の一致をみていない。本実験に於ては、低体温法は脳外傷後の二次的髄液圧上昇に対し、必ずしも十分な減圧効果を示さなかつた。

低体温法が、脳外傷後二次的に発生する脳腫脹を効果的に予防しうる事は、Rosomoff³⁷⁾、Laskowski²⁵⁾、近藤²⁴⁾等の実験により示されている。之に対し Walker⁴⁷⁾は、脳外傷死亡例の剖検から、低体温治療群と非治療群との間に、何等組織学的に有意の差を認めていない。又、Mullan³⁰⁾は、実験的脳外傷で、低体温治療群と、常温群との間に死亡率に差がなかつたとのべている。即ち、低体温法の脳外傷に対する治療効果に関しては、未だ意見の一致を見ていないという事である。しかし、Lazorthes²⁶⁾は、脳外傷で損傷部周辺に発生する反応性変化が、しばしば広汎且つ持続的で、これが二次的な不可逆的脳損傷に通ずるとし、而も脳外傷患者の死因は、しばしば、この二次的傷害によると信じ、この治療及び予防が緊急事であると主張した。

前章でのべた様に、脳循環動態の面からみると、低体温法が外傷脳の不可逆的損傷の発生を防止するが、少くともおくれさせている事が窺われ、この意味に於ては、低体温法の治療的価値を認めた。

III 脳外傷後二次的頭蓋内圧亢進に対する各種治療法の吟味

1. 低体温法 前述

2. 高張尿素液

脳外傷後の二次的頭蓋内圧亢進に対し、30%尿素液 1.5g/kgをプラスゲン溶液の形で、30分間を要して点滴静注した。

髄液圧は、尿素液注入により速かに且つ著明に低下し、その低下度は、夫々 210, 240, 300, 300, 400, 440mmH₂O であり、百分比では夫々、30%, 34%, 40%, 75%, 56%, 73%であつた。

尿素液注入後髄液圧が下降したままのもの、或いは二度の間歇的使用により段階的に降下したもの等、持続的な減圧効果を示した例もある一方、注入終了後再び速かに上昇し、“rebound shooting”を示した例も認めた。(Fig.12)

3. 低体温法と高張尿素液の併用

低体温法で髄液圧上昇が抑制されなかつた実験動物に於ても、高張尿素液の投与は、常に髄液圧を低下せしめた。

注入終了後直ちに再び髄液圧のかんりの上昇をみた例も認めたが、両者の併用は、確実に髄液圧上昇を抑制し、明かな延命効果を認めた。(Fig.13)

4. 核酸誘導物質を中心とした薬剤混合物

C. D. P. Choline, A. T. P., coffeinum-natrium benzoicum, Diamox の混合物を脳外傷後高髄液圧を示す時期に治療的目的で投与した。即ち、C. D. P. choline 100mg., A. T. P. 20mg., C. N. B. 200mg., Diamox 250mg を混合し、5乃至10分を要して緩徐に静注した。

この混合物自体には、Fig.14でみられる様に減圧作用を示さないが、高張尿素液と併用投与すると、著明な減圧効果を見、更に2回の間歇的投与では、高張尿素液の単独投与の場合と異なり、単に降圧効果を示すのみでなく、脳波及び意識状態の著明な改善が認められ、而もその効果は長時間にわたつて持続した。脳波の改善は、近藤²⁴⁾の脳外傷猫に対する C. D. P. choline の単独使用の場合とほぼ同じ傾向のもので、而もそれがより持続的であつた。

更に、この薬剤混合物投与群では、実験動物は、すべて36時間以上生存し、5頭中2頭に永久治癒がみられた。

5. 核酸誘導物質を中心とした薬剤混合物と低体温法の併用

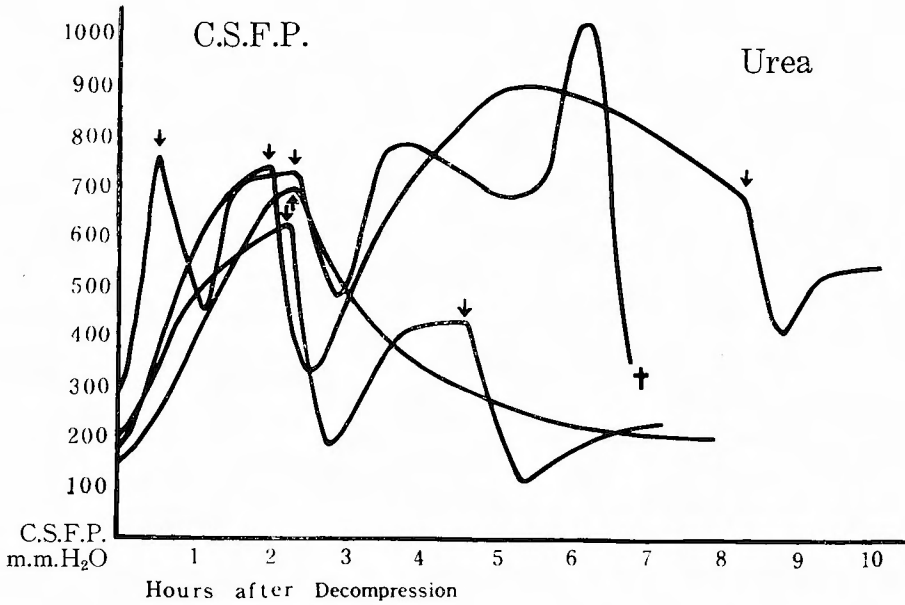


Fig. 12

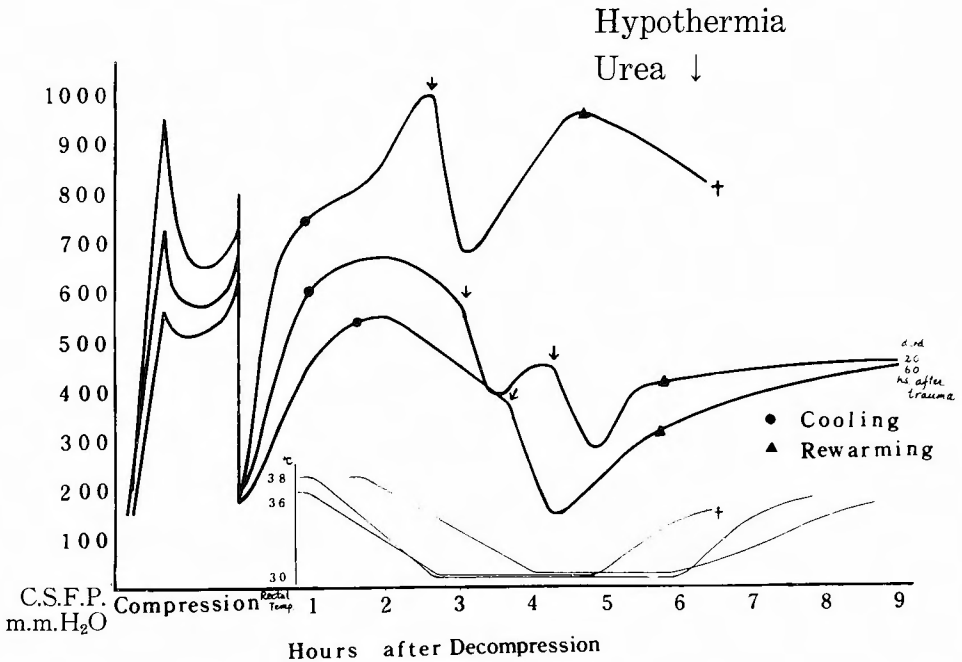


Fig. 13

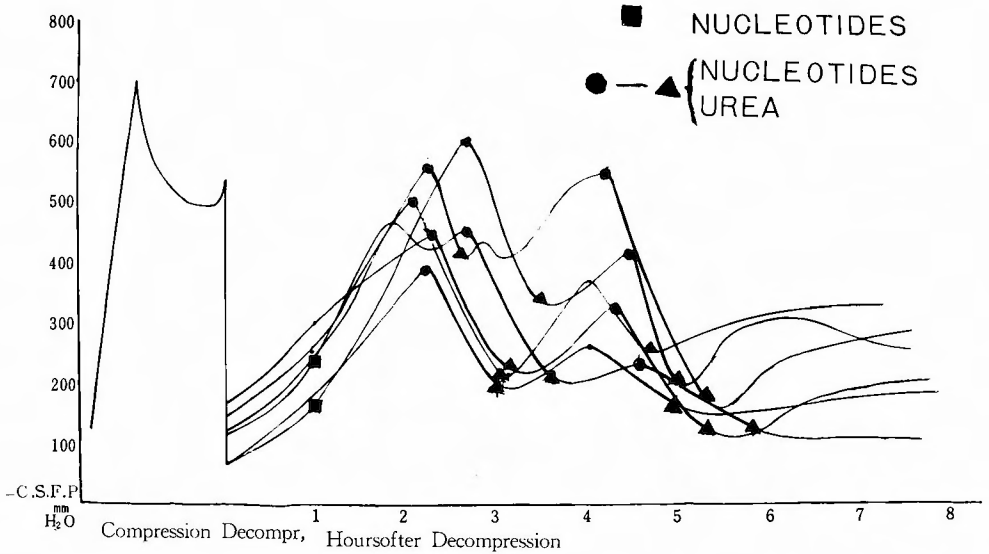


Fig. 14

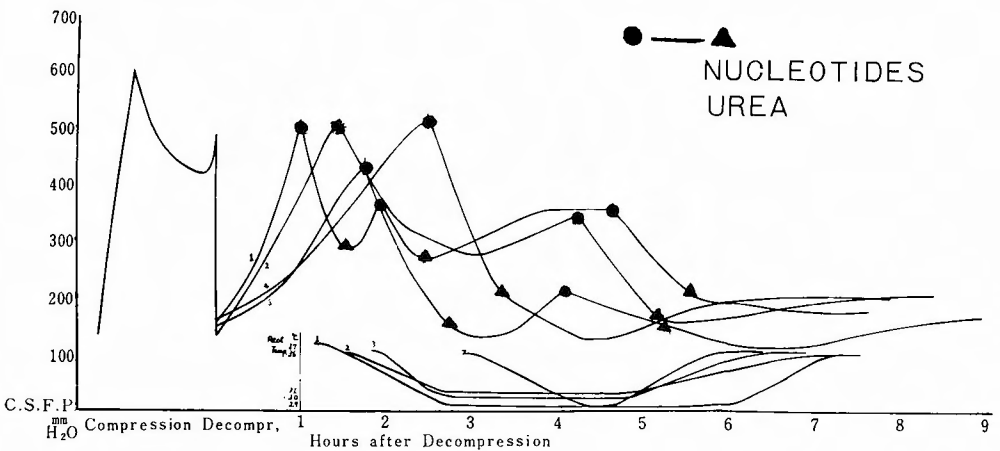


Fig. 15

この両者の併用では減圧効果は一層著明で、而も持続的であり (Fig.15), 意識障害の改善に著明な効果を認め、実験動物は全例生存した。

考 察

従来、頭蓋内圧亢進に対して、減圧開頭術、脳室排液法等の観血的療法が行なわれ、一方では各種薬剤による減圧療法 (糖類、塩類による高張溶液、内分泌製剤) が行なわれて来た。

即ち、1927年 Fremont-Smith & Forbes¹³⁾ が動物実験で、更に1956年 Javid & Settlege¹⁸⁾ は臨床患者で高

張尿素液が強力な頭蓋内圧低下を示す事を報告した。

一般に、糖類、塩類等の高張溶液による減圧作用は、効果が速効的であるが、その持続時間が短かく、且つ "rebound shoots" 即ち、二次的頭蓋内圧亢進をみるという難点を指摘されている。⁹⁾¹⁶⁾ 併しこれら薬剤の中では尿素液がその作用が最も強力である事から、臨床的にも実験的にも広く使用され、多くの報告をみている。⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾³⁸⁾⁴³⁾⁴⁴⁾ しかし高張尿素液といえどもその効果の持続が短時間であること、又 "rebound shoots"⁹⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾ のある事等の欠点が等しく指摘されている。

高張尿素液の投与量が多いと、減圧効果及びその効

果の持続時間の長くなる傾向が報告されている⁴¹⁾。又高張尿素液の使用に関し、使用全量のみならず、注入速度が大切であるという報告もある⁴¹⁾。即ち高張尿素液使用に際しては、その十分な量の投与を行なうと同時に、注入速度にも考慮を払い、而も“rebound”の起る前に他の何等かの減圧策、即ち低体温法或いは surgical decompression 等を併用する事が得策であると思われる。

本実験では、30% 高張尿素液を、1.5g/kg 30分を要して注入し、更に2回の間歇的投与を行なう事により、髄液圧の降下が著明であり、低体温法を併用使用する事により、“rebound”を認めないという事実を見出した。この様に高張尿素液及び低体温法の併用は降圧効果という点に関しては、充分な目的を達したが、それでも実験動物は、脳外傷後、一度も意識障害から回復する事なく、すべて24時間以内に死亡した。

Shenkin⁴⁰⁾は、脳腫瘍患者に脳室排液を行ない頭蓋内圧亢進を正常にもどしても、脳血流量及び脳代謝に急速な変化を認めなかつたとのべている。即ち脳外傷の治療は、頭蓋内圧亢進に対する減圧策のみですべて事足りるものでなく、更に積極的な治療が望まれる次

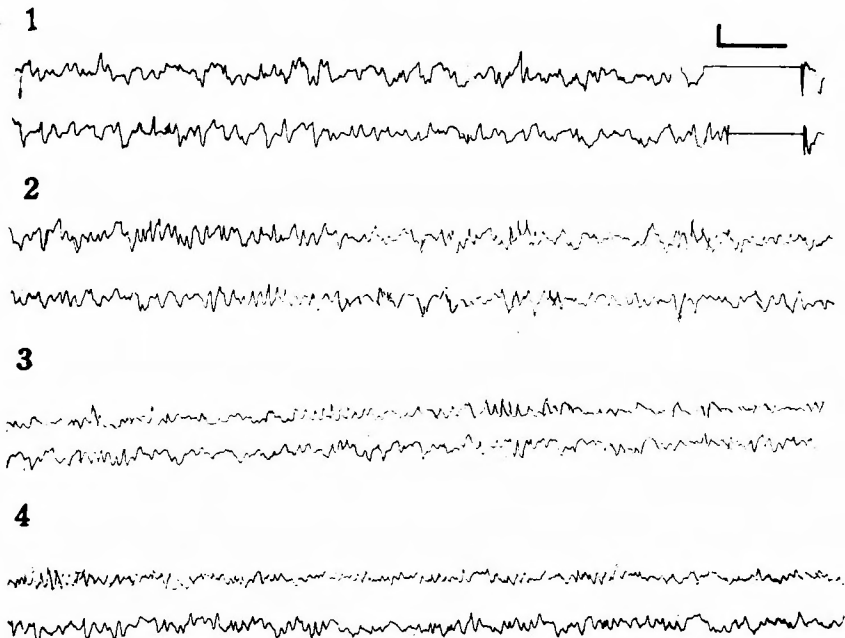
第である。

そこで我々の教室で行なつた脳腫脹に関する細胞化学的及び電子顕微鏡的知見を基に、C. D. P. choline-A. T. P.-C. N. B., Diamox の混合物を考案した。

C. D. P. choline 使用の理由については、小沢¹⁵⁾が脳外傷猫で外傷脳に phospholipid 含量の減少特に lecithine 及び cephaline が減少する事を認め、更に近藤²⁴⁾は、脳外傷猫を用いた実験で、lecithine 合成に重要な役割を果す C. D. P. choline の投与が、脳波及び意識状態の改善に著明な効果を示したという事実によつた。

A. T. P. に関しては、小沢³¹⁾が脳外傷猫で、brain mitochondria の oxydative phosphorylation の低下、即ち A. T. P. 生成能の低下を認めている事、又、菊池²³⁾が、brain slice の isotonic Krebs-Ringer solution での incubation で必発的に起る脳腫脹が、medium に A. T. P. を加える事によりよく防止されうるといふ実験事実に基づいている。

C. N. B. に関しては、Polis³²⁾の報告に基づいている。即ち caffeine 及び xanthine, hypoxanthine の様な caffeine の related compound が、brain mitochondria の



- 1 Before injection (130 min. after decompression)
- 2 50 min after first injection
- 3 60 min after second injection (310 min after decompression)
- 4 50 min after third injection (450 min after decompression)

Fig. 16

oxydative phosphorylation を促進するという data に基いている。更に菊池²³⁾の行なつた brain slice の incubation study により、medium 内への本剤の添加が既に腫脹した脳組織を或る程度 reverse するという実験事実に基づいている。

Diamox に関しては、Tschirgi⁴⁶⁾の仮説による。即ち Diamox は脳組織の carbonic anhydrase の作用を抑制する為、脳組織で代謝により生じた CO_2 は、 H^+ 及び HCO_3^- イオンとして解離する事なく、molecular CO_2 として毛細血管に移行する。従つてこれらイオンと毛細血管内の Na^+ 及び Cl^- イオンとの交換が起らない為、細胞内に water retention が起らない為という説である。

前述の様にこのような薬剤混合物自体には減圧作用はないとみられるが、高張尿素液との併用で、著明な減圧効果更に意識状態及び脳波の著明な改善を示した (Fig.16)。

脳外傷後の酸素療法と早期の低体温法の応用に関する賛成の意見が多いが、本実験に於ても、脳循環動態の検索から、低体温法が代謝の低下と異常代謝の抑制作用を示すこと、又 osmotherapy との併用で、著明な髄液圧降下作用を示す事が明らかにされ、これらが相俟つて、脳の hypoxia 及び之より発生するであろう circulus viciosus を未然に防ぐものと考えられる。更に積極的な治療として核酸誘導物質を中心とする薬剤混合物が、相乗的治療効果を示す事を重ねて強調する。

総括並びに結語

硬膜外脳圧迫法を用いて実験的脳外傷を作製し、脳外傷後に起る諸変化を、脳循環動態の面から検討し、更に正常及び脳外傷犬に、低体温法を応用した際の脳循環動態をも追求した。

又、脳外傷後に見られた二次的頭蓋内圧亢進に対し、各種治療法を行ない、それぞれ比較検討した。

以上の実験結果を要約すると、次の様である。

1) 脳循環動態の面からみると、脳外傷犬では、脳血流量は、時間の経過と共に減少し、脳酸素摂取率及び脳動静脈酸素較差は、脳外傷後早期には上昇し、5~6時間後より低下をみた。

脳酸素消費率は、脳動静脈酸素較差の低下をみる頃を境として急激に減少し、再び増加する事はなかつた。即ち、この時期を境として、脳組織に広汎な不可逆性変化を生じたものと考えられる。

2) 脳外傷後、治療的低体温法を行なつた際の脳循環動態は、低体温時、脳血流量の減少、脳動静脈酸素較差、脳酸素摂取率及び脳酸素消費率の低下をみた。即ち、低体温法により脳血流が改善されるという所見は得られなかつた。

しかし、復温後、脳動静脈酸素較差、脳酸素摂取率及び脳酸素消費率の増加を認めた。即ち、非低体温群で著しい脳酸素摂取率の低下を認めたこの時期に、低体温群では尚脳組織の不可逆性の変化を生じていなかったと考えられる。

3) 脳呼吸商の面からみると、非低体温群では、半数以上に正常範囲から逸脱した値を示し、低体温群では正常範囲内の値を示した。即ち、脳組織の正常代謝維持に必要な基質の供給が障害されている場合、脳構成成分自体が代謝源となる可能性が考えられるが、低体温法は、この異常代謝を抑制しているとみられる。

4) 脳外傷後にみられた著明な二次的頭蓋内圧亢進に対し、低体温法の減圧効果は左程著明ではなかつた。しかし、現われた効果は持続的であつた。

低体温法と高張尿素液の併用は、強力且つ持続性の減圧効果を示し、実験動物に延命効果を認めた。

5) 上記頭蓋内圧亢進に対し、低体温法及び高張尿素液の併用に加えて、C. D. P. choline, A. T. P., caffeine-natrium benzoicum, Diamox からなる薬剤混合物を併用投与した。その際、著明な減圧効果を示すと同時に、脳波及び意識状態の著しい改善を認めた。更に、実験動物に救命効果を齎らした。

稿を終るに当たり、始終御指導を戴いた恩師荒木千里教授、石井昌三講師、北野病院脳神経科西村周郎博士、御協力頂いた、近藤祐之先生及び菊池晴彦先生に深謝致します。

参考文献

- 1) Adams, J. E. et al. : Cerebral Metabolic Studies of Hypothermia in the Human. Surgical Forum, **VII**, 535, 1957.
- 2) Adams, J. E. : Cerebral Metabolic Studies on the Human During Total Cerebral Arterial Occlusion and Hypothermia. The Effect on Cerebral Respiratory Quotient. J. Neurosurg., **18**, 168, 1961.
- 3) 相沢豊三: 脳循環の諸問題. 金原出版社. 1956.
- 4) 阿久津哲造他: 脳循環に関する研究(その2). 日循誌, **20**, 61, 1956.
- 5) Albert, S. N., Fazekas, J. F. : Cerebral Hemo-

- dynamics and Metabolism During Induced Hypothermia. *Current Res. Anesth.*, **35**, 381-, 1956.
- 6) Alexander, S. et al. : Some Experimental Observations on the Action of Intravenous Hypertonic Urea in Dogs, with Particular Reference to Plasma Volume and Tissue Urea Changes. *Neurol. Neurosurg. & Psychiatr.* **24** N. S. ; 148, 1961.
- 7) 荒木千里他 : 脳手術後の意識障碍。一低体温による治療を中心として。 *外科診療*, **3**, 244, 1961.
- 8) Bering, E. A. et al. : Studies on Hypothermia in Monkeys. II The Effect of Hypothermia on the General Physiology and Cerebral Metabolism of Monkeys in the Hypothermic State. *S. G. O.*, **102**, 134, 1956.
- 9) Bullock, L. T., Gregerson, M. I. & Kinney, R. : The Use of Hypertonic Sucrose Solution Intravenously to Reduce Cerebrospinal Fluid Pressure without a Secondary Rise. *Am. J. Physiol.*, **112**, 82, 1935.
- 10) Cook, A. W., Browder, E. J. & Lyons, H. A. : Alterations in Acid-Base Equilibrium in Craniocerebral Trauma. A Determination in Survival. *J. Neurosurg.*, **18**, 366, 1961.
- 11) Discussion of Hays and Slocum : *J. Neurosurg.* **19**, 69, 1961.
- 12) Discussion of Shenkin, Goluboff and Haft : *J. Neurosurg.*, **19**, 900, 1962.
- 13) Fremont-Smith, F. & Forbes, H. S. : Intracranial and Intracranial Pressure and Experimental Study. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **18**, 550, 1927.
- 14) Geiger, A. & Yamasaki, S. : Cytidine and Uridine Requirement of the Brain. *J. Neurosurg.*, **1**, 93, 1956.
- 15) 早石修他 : 脳外傷及び脳浮腫の化学. *日新医学*, **48**, 519-, 1961.
- 16) Ishii et al. : Studies of Cerebral Swelling : II Experimental Cerebral Swelling Produced by Supratentorial Extradural Compression. *J. Neurosurg.*, **16**, 152, 1959.
- 17) 石井昌三 : 第16回日本医学会総会にて講演。 シムポジウム : 外科領域における低体温法 6. 脳外傷への応用. 昭和38年4月2日, 大阪毎日ホール
- 18) Javid, M. & Settlege, P. : Effect of Urea on Cerebrospinal Fluid Pressure in Human Subjects. Preliminary Report. *J. Amer. Med. Ass.*, **160**, 943, 1956.
- 19) Jepsson, S. & Järpe, S. : Intravenous Urea as an Aid in Intracranial Surgery : A Clinical Report. *Acta Clin. Scandinav.*, **120**, 137, 1960.
- 20) Kety, S. S. & Schmidt, C. F. : The Determination of Cerebral Blood Flow in Man by the Use of Nitrous Oxide in Low Concentrations. *Am. J. Physiol.*, **53**, 143, 1945.
- 21) Kety, S. S. & Schmidt, C. F. : The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man : Theory, Procedure and Normal Values. *J. Cl. Invest.*, **27**, 476, 1948.
- 22) Kety, S. S., Shenkin, H. A. & Schmidt C. F. : The Effects of Increased Intracranial Pressure on Cerebral Circulating Functions in Man. *J. Cl. Invest.*, **27**, 493, 1948.
- 23) 菊池清彦 : Personal Communication
- 24) 近藤祐之 : 脳外傷に対する核酸誘導物質の応用。一特にCytidine Nucleotideの治療効果について。 *日外宝*, **32**, 1963.
- 25) Laskowski, E. J., Klatzo, I., & Baldwin, M. : Experimental Studies of the Effects of Hypothermia on Local Brain Injury. *Neurology*, **10**, 499, 1960.
- 26) Lazorthes, G. & Gampan, L. : Hypothermia in the Treatment of Craniocerebral Traumatism. *J. Neurosurg.*, **15**, 162, 1958.
- 27) McKissock, W. : Extradural Hematoma. Observations on 125 Cases. *Lancet*, **7143**, 167, 1960.
- 28) McQueen, J. D., Jeanes, L. D. : Influence of Hypothermia on Intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **19**, 277, 1962.
- 29) 森安信雄 : 頭部外傷の病態生理について。 *脳と神経*, **14**, 944, 1962.
- 30) Mullan, S. et al. : Effect of Hypothermia upon Cerebral Injuries in Dogs. *Arch. Neurol.*, **5**, 545, 1961.
- 31) 小沢和恵 : Personal Communication.
- 32) Polis, B. D. : Studies on Rate Controlling Factors in Oxidative Phosphorylation. The Activation of Aerobic Phosphorylation in Inhibited Systems by Caffeine and Related Compounds. *Regional Neurochemistry Pergman Press*, **37**, 1961.
- 33) Raimondi, A. J. et al. : The Effect of Hypothermia and Steroid Therapy on Experimental Cerebral Injury. *S.G.O.*, **18**, 333, 1959.
- 34) Rosomoff, H. L. & Gilbert, R. : Brain Volume and Cerebrospinal Fluid Pressure During Hypothermia. *Am. J. Physiol.*, **183**, 19, 1955.
- 35) Rosomoff, H. L. & Holaday, D. A. : Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption During Hypothermia. *Am. J. Physiol.*, **179**, 85, 1954.
- 36) Rosomoff, H. L. et al. : Experimental Brain Injury and Delayed Hypothermia. *S. G. O.*, **110**, 27, 1960.
- 37) Rosomoff, H. L. : A Study of Experimental

- Brain Injury During Hypothermia. *J. Neurosurg.*, **16**, 177, 1959.
- 38) Rosomoff, H. L. : Distribution of Intracranial Contents after Hypertonic Urea. *J. Neurosurg.*, **19**, 859, 1962.
- 39) Sedzimir, C. B. : Therapeutic Hypothermia in Cases of Head Injury. *J. Neurosurg.*, **16**, 407, 1959.
- 40) Shenkin, H. A. et al. : The Acute Effects of the Cerebral Circulation of the Reduction of Increased Intracranial Pressure by Means of Intravenous Glucose on Ventricular Drainage. *J. Neurosurg.*, **5**, 466, 1948.
- 41) Shenkin, H. A., Goluboff, B. & Haft, H. : The Use of Mannitol for the Reduction of Intracranial Surgery. *J. Neurosurg.*, **19**, 897, 1962.
- 42) Stone, H. H. et al. : The Effect of Lowered Body Temperature on the Cerebral Hemodynamics and Metabolism of Man. *S. G. O.*, **103**, 313, 1956.
- 43) Taheri, Z. E. : Urevert in Cranial Trauma and Brain Surgery. *J. International College Surg.*, **32**, 389, 1959.
- 44) 高橋重郎 : 頭蓋内圧亢進症に対する高張尿素液の応用. *日外会誌*, **62**, 951-, 1961.
- 45) 豊島 宏 : 脳外傷の低体温療法. *脳と神経*, **15**, 277, 1963.
- 46) Tschirgi, R. D. : The Blood-Brain Barrier Biology of Neuroglia. 130-138 Charles C Thomas 1958.
- 47) Walker, A. E. & Black, P. : The Heroic Treatment of Acute Head Injuries. A Critical Analysis of the Results. **26**, 184, 1960.