

心停止蘇生後の脳障害に関する実験的研究

第 1 編

髄液腔エラスタンスの経時的变化について

岡山大学医学部麻酔学教室（主任：小坂二度見教授）

植 田 啄 佐

（昭55年5月26日受稿）

Key words: 心停止 (cardiac arrest)
心肺蘇生 (cardio pulmonary resuscitation)
髄液腔エラスタンス (cerebro-spinal fluid)
space elastic compliance)

緒 言

最近の心肺蘇生術の発達にはめざましいものがあり、心停止からの蘇生に成功する頻度が増している。その結果、新たな問題として脳蘇生の必要性が論じられるようになった。長時間の心停止の後に循環を再開することには成功しても、中枢神経系が重篤な障害を残したまま回復しない症例の増加をみたためである。

心停止による低酸素状態は脳細胞の機能障害による脳腫脹をもたらすと考えられている。この脳腫脹による頭蓋内圧亢進を防止することが、重篤な脳障害の発生を予防する上で一つの重要な課題であるとされている¹⁾。

しかし、心肺蘇生と、その後に発生する脳腫脹とを関連づけた研究は少なく、意見の一致も得られていない。新井²⁾は心肺蘇生後の動物に明らかな脳腫脹の存在を認めながらも、脳圧の上昇は否定している。松本³⁾は心肺蘇生後1～5時間にわたり脳圧が徐々に上昇することを報告しており、脳腫脹の発生を示唆している。Miller等⁴⁾は胸腔内大血管閉塞法による12～24分の血流停止実験で、90頭のサルのうち、死亡まで24時間前後低血圧の持続した2頭にのみ軽度の脳腫脹の発生を認めている。Ito等⁵⁾はネズミの左頸動脈閉塞法による実験で、30分以下

の血流停止では脳血液関門の破壊はなく血管性浮腫は発生せず、脳組織の水分量もコントロール値である78%から79%と1%増加する程度であると報告している。このように、心停止後の脳腫脹の発生、経過に関しては未知の部分が多い。

著者は脳が心停止により障害を受けた後に腫脹する過程を観察するために本研究を行なった。観察手段として髄液腔の圧容積関係を用い、測定操作による脳実質への悪影響を避けるとともに、長時間に及ぶ脳の体積変化の記録を可能にした。

具体的には、腰部クモ膜下腔におけるエラスタンスの測定を行ない、心停止前の値を基準として、心肺蘇生後24時間にわたり経時的に観察した。その結果、心肺蘇生後の脳脊髄組織の体積変化は、これらの組織自体の低酸素症による変化のみでは説明できない複雑なものであることが判明した。

実 験 方 法

実験材料には体重約10kgの雑種成犬44頭を用いた。髄液腔エラスタンスの測定はLöfgren⁷⁾の変法によった。犬にケタミン7.5～10mg/kg+硫酸アトロピン0.5mgを筋肉内投与の後、酸素+空気+ハロセン吸入下で腰椎の椎弓切除を行なった。

クモ膜下腔に1.35~1.7mmφのPVCカテーテル(アトム製)を2本挿入した。ガーゼ片と接着剤(東亜合成化学製)にて、骨欠損部の補修と髄液のleakを封じた。

一方のカテーテルより持続注入ポンプ(Harvard 902)を介して生理食塩水を注入した。他方は圧トランスデューサー(Toyo MEAS LP U-0.1-350-0-II)とポリグラフ(日本光電 PR-2 アンプ)による圧変化の測定、記録に用いた。生理食塩水は圧伝播不均衡を防止するため0.6 ml/分の速さで注入した。

エラスタンスの測定は自発呼吸下に行なった。測定に伴う刺激により呼吸・循環系に変動をおよぼさず、また PaCO₂ が40±4 Torr となるようにハロセン濃度を調整した。酸素濃度は PaO₂ が100~200 Torr となるように設定、代謝性アシドーシスは重曹水により補正し、pHを7.40±0.04に調整した。

髄液圧は10cmH₂Oより30cmH₂Oまで変化させ、15~25cmH₂Oの1/tanθを求めてエラスタンスとした。

非心停止群の7頭についてはカテーテル挿入直後と1, 2, 4, 24時間後のそれぞれ5回、心停止群の35頭については、カテーテル挿入直後と心停止蘇生後30分, 1, 2, 4, 24時間のそれぞれ6回エラスタンスを測定した。

心停止は心膜腔穿刺の手技に準じ、剣状突起下部より20Gベニユーラ針(トップ製)を刺入した。針の先端が心室壁に近接していることは、EKGに心室性不整脈が発生することにより確認した。この針を通じて約10Vの直流矩形波(日本光電 MSE-40)を通電し心室細動を誘発した。

心室細動の状態で3分間放置した後に、人工呼吸、閉胸式の心マッサージ、除細動などの心肺蘇生術を行なった。

結果はF検定により有意差を判定した。

補助実験

脳血流量と髄液圧はハロセンやPCO₂に著しく影響される。この実験で使用したハロセンの濃度とPCO₂の変動が髄液腔エラスタンスにどの程度影響を及ぼすかを2頭の犬で調べた。

低いPCO₂の状態は人工呼吸器を用いた過換

気により作りだした。高いPCO₂の状態は機械的な死腔の付加とともに、高濃度のハロセン吸入による呼吸抑制によりもたらされた。

吸入ハロセン濃度とPaCO₂を変化させた条件は下記の通りである。

1) ハロセン1.75%, PaCO₂ 24 Torr, pH 7.56よりハロセン2.5%, PaCO₂ 47 Torr, pH 7.35まで変化させた。

2) ハロセン2%, PaCO₂ 47 Torr, pH7.35よりハロセン4%, PaCO₂ 56 Torr, pH7.29まで変化させた。

実験成績

非心停止群7頭のうち2頭には実験の途中よりカテーテルの通過障害が発生し、測定データを得ることができなかった。心停止蘇生群の蘇生率は10/35であった。10頭のうち8頭が蘇生後4時間まで、7頭が蘇生後24時間まで測定データを得ることができた。

髄液腔エラスタンスはカテーテル挿入直後の値を1.0として表わしてある。(表1, 図1)

非心停止群でもカテーテルの留置によりエラ

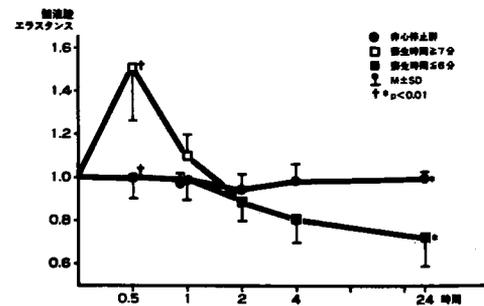


図1 髄液腔エラスタンスの変化

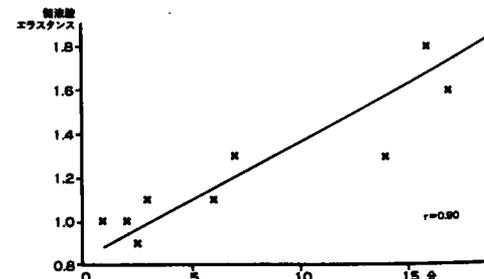


図2 30分後のエラスタンスと蘇生に要した時間の関係

表1 髄液腔エラスタンスの変化

時間	0.5	1	2	4	24		
非心停止群 (n=5)		0.98±0.04	0.94 ±0.09	0.98 ±0.08	0.99* ±0.03		
心停止群	1.26 ±0.31 (n=8)	1.00±0.01† (n=4, ≤6分) 1.50±0.24† (n=4, ≥7分)	1.03 ±0.10 (n=8)	0.98±0.09 (n=4, ≤6分) 1.08±0.10 (n=4, ≥7分)	0.89 ±0.08 (n=8)	0.81 ±0.11 (n=8)	0.72* ±0.13 (n=7)

(MEAN±SD, †, * p<0.01)

スタンスの変動が認められた。

心停止蘇生群では蘇生後30分のエラスタンスに著しいバラツキが認められたが、時間の経過とともに偏差は減少した。

蘇生に要した時間により短時間群(≤6分)と長時間群(≥7分)の2群に分類すると、2つの群の蘇生後30分のエラスタンスの間には明らかな有意差(P<0.01)が認められた。また、蘇生後30分のエラスタンスと蘇生に費した時間との間には相関係数0.9の正の相関が認められた。(図2)

心肺蘇生に成功した実験犬は24時間後にはすべて挙動は正常であったが、髄液腔エラスタンスは非心停止群に比較して有意に(P<0.01)に低下していた。

補助実験の成績

吸入ハロセン濃度1.75~4%, PaCO₂ 24~56 Torrの間では、髄液腔エラスタンス(15~25cmH₂O)には差が認められなかった。

考 察

1) 蘇生率に関して

1960年 Kouwenhoven⁹⁾が、1964年 MacKenzieが閉胸式心マッサージの有効性を報告して以来、心肺蘇生術はより一般化し著しい進歩をとげることとなった。

本実験での心マッサージは閉胸式で行なった。犬における閉胸式心マッサージは側臥位で行なうため容易ではなく、その効果も人に比べて劣ると考えられる。Crowell¹⁰⁾は閉胸マッサージにより心蘇生を行ない、5分間の心停止の後に2/13の完全な蘇生に成功したのみで、8頭は蘇生後短時間内に死亡している。最近 Snyder等¹¹⁾は犬を窒息させ、脳波が平坦化した後に7

分間放置してから蘇生を開始した実験を報告している。血圧がゼロの状態での経続時間は2.5~5分であるが、22/22ときわめて高い蘇生率を得ている。しかし、86%はcomaや除脳状態にあり、平均生存日数は1.9日であった。

Redding等¹²⁾は犬において開胸式と閉胸式の心マッサージを比較し、頸動脈血流や血圧に大差がなかったとしている。しかし、閉胸式心マッサージを長時間行なうと、肝臓破裂を合併しやすく蘇生率は低下する。

本実験では心停止時間が3分間と比較的単時間であったが、蘇生率は約30%と低かった。反面、蘇生に成功した動物の生存率は100%で予後も良好であった。

手技上の問題点としては、蘇生開始の早期より積極的なエピネフリンの投与を行なわなかった点がある。動物側の問題としては、季節により蘇生率が著しく変動した点がある。12月より3月までの寒冷期には蘇生が不可能となり、季節もしくは温度とカテコラミンの関係など、今後検討を要する問題である。

心室細動の誘発法として、新井等¹³⁾は経静脈的な方法を推薦している。本実験では動物を長時間生存させ、挙動を観察する必要があったため、静脈の温存を計り、経皮的な方法を用いた。

2) 髄液腔エラスタンスの測定について

頭蓋腔が一種の弾性を有する腔であることは1932年 Flexner等により提称されている。その後、多数の研究者によりエラスタンスの有する意義の重要性が確かめられた。Löfgren等⁴⁾は頭蓋腔の圧容積曲線が一種の指数曲線を描くことを明らかにした。Miller等^{14,15)}はエラスタンスの測定を臨床に応用し、頭蓋内の病変、頭蓋内圧亢進の病態を間接的に知る重要な手段であ

ると述べている。

一般に髄液圧が頭蓋内の病変を示すパラメータの1つとして用いられる。髄液圧は髄液の産生量と吸収量にも直接影響されるため、脳脊髄組織の腫脹があっても、液の流通吸収機構が正常であれば、圧上昇がなくても不都合ではない^{16, 17)}。Leeh 等¹⁸⁾、Löfgren 等¹⁹⁾、Miller 等^{14, 15)}によると、髄液腔エラスタンスに影響を及ぼす外的要因として、ヒトおよびサルでは、脳圧に著しく影響する CO₂ の変化に対して安定であり、マニトールのごとく実質の体積を変化させるものに大きく影響されるとしている。本実験の補助実験で明らかになったように、脳血管拡張に影響する CO₂ とハロセンで、PaCO₂ 24~56 Torr., 吸入ハロセン濃度1.75~4%の間では、雑種犬のエラスタンスに変化を認めなかった。カテーテル留置に伴う神経組織への障害は馬尾部クモ膜下腔の使用で最小限とすることができる。

以上のごとく、馬尾部髄液腔エラスタンスの測定は、脳髄組織に体積変化をもたらす種々の因子の影響を、麻酔下に長時間観察できるため、研究手段の1つとして有効性が高いと考える。

3) 短時間の心停止が髄液腔エラスタンスに及ぼす影響

松本³⁾の報告によると、脳圧は心拍の再開とともに急上昇するが、数分内に下降を始め30~60分後に最低値を取った後は時間の経過とともに徐々に上昇するとしている。松本の実験では蘇生に費した時間が明らかにされていないが、本実験の長時間蘇生群のエラスタンスの変化に逆相関している。短時間の心停止の後に蘇生されると、脳圧および髄液腔エラスタンスは心拍再開後30~60分に急激な変化を呈し、その後は比較的緩徐な変化が進行してゆく、これは類似の状態での脳代謝性変化を調べた報告^{20, 21)}の結果とよく一致する。

蘇生に要した時間と蘇生後30分でのエラスタンスの間に認められた相関について述べる。

循環が停止しても細胞内での代謝はただちに停止しない。そのため細胞内で生じた嫌気性代謝産物は貯留し細胞内浸透圧は上昇する¹⁾。

細胞外液や組織内に存在する血液からの水分が細胞内に移動し、血液の浸透圧も上昇する¹¹⁾。この上昇は代謝率の高い臓器ほど著しいと考えられる。

心マッサージにより、心臓・脳などでは循環が再開し²²⁾、細胞内浸透圧の上昇は停止する。心マッサージによる心拍出量はかなり低く、ヒトにおいても正常の30%程度で、十分な血流を得ることのできない多くの組織は持続的な低酸素状態におかれる^{9, 22)}。これらの組織の多くは心臓や脳に比較して代謝率が低く²³⁾、細胞内浸透圧の上昇は緩徐であると考えられる。しかし、時間の経過とともに細胞内浸透圧は上昇し、組織内の血液も高張となる。

心拍の再開とともに、全身の循環が始まる時点で、脳が受ける血液の浸透圧と脳実質の浸透圧との相互関係により、脳は腫脹もしくは縮小する。すなわち、蘇生に要した時間が短かければ、脳の浸透圧は他に比較して高く、相対的に低張の血液に還流されるため、脳は腫脹しエラスタンスは低下する。蘇生に費す時間が延長すると、脳以外の組織の浸透圧が上昇し、相対的に高張の血流を受ける脳は水分を奪われるためエラスタンスが上昇する。

重曹水の投与は蘇生に要する時間の延長とともに増加するため、血液の浸透圧を上昇させる一因となる。Bishop 等²⁴⁾の報告によると、重曹水の浸透圧に及ぼす影響は5分程度であり、蘇生後30分間も影響するとは考えにくい。

緒言でも述べたように、脳腫脹が脳への血行障害の後に発生するとされているにもかかわらず、その程度は報告者により著しい差がある。血行停止のみでは発生しにくい脳腫脹が、心停止の後には発生しやすい理由は未だ明らかではない。今後浸透圧の時間的変化に注目しての研究が望まれる。

心肺蘇生に成功したすべての犬の24時間後の挙動に異常は認められなかったが、髄液腔エラスタンスは有意に低下したままであった。エラスタンスの低下の点から考えると、中枢神経系が3分間の心停止により受けた影響から回復するためには数日を要すると思われる。

結 語

髄液腔エラストランスの測定は心停止蘇生後の脳脊髄組織において、髄液圧の測定では得られない体積変化を明らかにした。

1) 3分間の心停止の後に6分以内で蘇生された群の髄液腔エラストランスは、蘇生後2時間より経時的に低下した。

2) 3分間の心停止の後に蘇生に7分以上を費した群での髄液腔エラストランスは、蘇生後30分に一過性に上昇した後に低下し、蘇生後1時

間以降は6分以内に蘇生された群と同様の経過をとった。

3) 心肺蘇生後24時間の髄液腔エラストランスは、蘇生に要した時間の長短に関係なく、低下したままであった。

4) 心肺蘇生後24時間での実験犬の挙動には異常が認められなかったが、髄液腔エラストランスの低下が持続している点より、3分間の心停止でも中枢神経系に及ぼす影響は強く、回復にはかなりの長時間を要するものと考えられる。

文 献

1. Bandaranayake, N.M., Nemoto, E.M. and Stezoski, S.W.: Rat brain osmolality during barbiturate anesthesia and global brain ischemia *Stroke* 9, 249—253, 1978.
2. 新井達潤: 心蘇生後の脳循環, 蘇生後の経過, 昇圧剤と脳圧, no-reflow phenomenon, 第8回 麻酔とRèanimation セミナー: pp. 1—20, 1977.
3. 松本睦子: 心停止蘇生後の脳循環・代謝に及ぼす人工呼吸の影響に関する実験的研究, 麻酔, 27, 990—1000, 1978.
4. Miller, J. R. and Myers, R.E.: Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. *Neurology* 22, 888—904, 1972.
5. Ito, U., Ohno, K., Nakamura, R., Sugauma, F. and Inaba, Y.: Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke* 10, 542—547, 1979.
6. Langfitt, T.W.: Increased intracranial pressure. *Clin. Neurosurg*, 436—471, 1970.
7. Löfgren, J.C., Essen von, C. and Zwetnow, N.Z.: The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs. *Acta Neurol. Scand.* 49, 557—574, 1973.
8. Kouwenhoven, W.B., Jude, J.R., Knickerbocker, G.C.: Closed-Chest cardiac massage. *J. Am. Med. Assoc. (JAMA)* 173, 1064—1067, 1960.
9. Mackenzie, G.J., Taylor, S.H., McDonald, A.H., Donald, K.W.: Haemodynamic effects of external cardiac compression. *Lancet* 1, 1342, 1964.
10. Crowell, J.W., Sharpe, G.P., Lambright, R.L. and Read, W.L.: The mechanism of death after resuscitation following acute circulatory failure. *Surgery* 38, 696—702, 1955.
11. Snyder, B.D., Ramirez-Lassepas, M., Sukhum, P., Fryd, D. and Sung, J.H.: Failure of thiopental to modify global anoxic injury. *Stroke* 10, 135—141, 1979.
12. Redding, R.S. and Cozine, R.A.: Comparison of closed chest and open chest cardiac massage in dogs, *Anesthesiology* 22, 280—285, 1961.
13. 新井達潤, 松本睦子, 森田潔, 安治敏樹, 塩飽善友, 平川方久: 実験動物における心室細動誘発法と蘇生法, 麻酔と蘇生, 12, 135—139, 1976.
14. Miller, J.D. and Leech, P.: Effect of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationship in patients *J. Neurosurg.* 42, 274—281, 1975.

15. Miller, J.D.: Volume and pressure in the craniospinal axis, *Clin. Neurosurg.* **22**, 76—105, 1975.
16. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., Kassell, N.F. and Simeone, F.A.: Transmission of increased intracranial pressure. I. Within the craniospinal axis, *J. Neurosurg.* **21**, 989—997, 1964.
17. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., Kassell, N.F. and Gagliardi, L.J.: Transmission of increased intracranial pressure. II. Within the supratentorial space. *J. Neurosurg.* **21**, 998—1005, 1964.
18. Leech, P. and Miller, J.D.: Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates, 3. Effect of mannitol and hyperventilation, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **37**, 1105—1111, 1974.
19. Löfgren J: Effects of variations in arterial pressure and arterial carbon dioxide tension on the cerebrospinal fluid pressure-volume relationships. *Acta Neurol. Scand.* **49**, 586—598, 1973.
20. Steen, P.A., Milde, J.H. and Michenfelder, J.D.: Cerebral metabolic and vascular effects of barbiturate therapy following complete global ischemia. *J. Neurochem.* **31**, 1317—1324, 1978.
21. Kofke, W.A., Nemoto, E.M., Hossmann, K.A., Taloy, F., Kessler, P.D. and Stezoski, S.W.: Brain blood flow and metabolism after global ischemia and post-insult thiopental therapy in monkeys. *Stroke* **10**, 554—560, 1979.
22. 小杉切, 北垣照夫, 山口佳晴, 岡田和夫, 川上俊爾, 妹尾嘉昌, 水取悦生: 心マッサージおよび心蘇生後の血流分布, 第8田 麻酔とリアニメーションセミナー, 心停止蘇生後の諸問題 pp. 101—107, 1976.
23. Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology 7th ed.*; Lange Med Pub. pp. 446, 1975.
24. Bishop, R.L. and Weisfeldt, M.L.: Sodium bicarbonate administration during cardiac arrest, Effect on arterial pH, pCO₂ and osmolality, *J. Am. Med. Assoc. (JAMA)* **235**, 506—509, 1976.

**Changes of the cerebro-spinal fluid space elastic compliance
after cardiac arrest and resuscitation in dogs (I)**

Wasa UEDA

Department of Anesthesiology, Okayama University School of Medicine, Okayama

(Director : Prof. F. Kosaka)

Volume changes in the central nervous system after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation were observed by the measurement of cerebro-spinal fluid space elastic compliance (CSFS-EC). Two catheters were placed in the lumbar subarachnoidal space, normal saline solution was injected from one catheter, constantly, and pressure changes were measured with the other.

Mongrel dogs, weighing about 10 kg, had cardiac fibrillation induced electrically and maintained for 3 minutes before resuscitation was started. CSFS-EC was measured 30 minutes, one hour, 2 hours, 4 hours and 24 hours after reestablishment of the circulation.

In the dogs resuscitated successfully in a short period of time, CSFS-EC decreased gradually and constantly. On the other hand, when the resuscitation took longer, CSFS-EC increased initially, and decreased later.

The CSFS-EC at 30 minutes had a good correlation with the time needed for resuscitation. In other words, the longer the time needed for resuscitation the higher the CSFS-EC. One hour after resuscitation, the difference of the CSFS-EC between the long and the short became statistically insignificant. Although 24 hours after resuscitation, all dogs behaved as normal, CSFS-EC were significantly lower than that of control.

Even after a short period of cardiac arrest, the recovery of the central nervous system takes longer than expected.