

●原 著

イヌの18分間完全全脳虚血におよぼす高気圧酸素治療の効果

八塚秀彦* 塩飽善友* 近藤正得**
 八井田豊** 森本直樹** 橋本秀則**
 小坂二度見**

虚血性脳障害の発生機序および治療に関する研究で高気圧酸素治療(OHP)の実験を行う場合、虚血モデル動物は意識障害や呼吸循環障害を伴うため、OHP施行には種々の制限があった。

今回、我々はタンク内に人工呼吸装置を持ち、各種パラメータの測定も可能な大型動物実験用のOHPシステムを開発した。

この装置を用いて、18分間の完全全脳虚血を作成したイヌに対して2ATA、170分間のOHPを施行し、頭蓋内圧(ICP)および脳組織血流量(CBF)の変動を検討した。

雑種成犬34頭を用い、以下の3群に分けて実験を行なった。①虚血群(9頭):18分虚血を作成したのみでOHPを施行していない群。②OHP群(11頭):虚血操作を施行せずOHPのみ行なった群。③虚血→OHP群(14頭):18分虚血操作の60分後にOHPを行なった群。

その結果、ICPは虚血→OHP群においてOHP終了120分後に有意に減少した。他の2群ではいずれも有意な変動を認めなかった。CBFは3群全てにおいて有意な変動を示さなかった。

以上の結果から、完全全脳虚血後のOHPはICPを低下させる効果があり、その有効性が示唆された。また、このICPの低下は脳浮腫あるいは細胞浮腫の軽減効果によるものであり、CBF減少によるものではないと考えられた。

キーワード: 高気圧酸素, 完全全脳虚血, 脳圧, 脳血流量

Effect of hyperbaric oxygen therapy on the ischemic brain injury induced by 18 minutes of complete cerebral ischemia in dogs

Hidehiko Yatsuzuka*, Yoshitomo Shiwaku*, Masanori Kondo**, Yutaka Yaida**, Naoki Morimoto**, Hidenori Hashimoto**, Futami Kosaka**

*Department of Hyperbaric Oxygen Therapy

**Department of Anesthesiology & Resuscitology, Okayama University Medical School

There has been a great difficulty to study the effects of hyperbaric oxygen therapy (OHP) on the ischemic brain injury, because of the instability of respiration and circulation.

We have established a special OHP system with multi-purpose sampling ports and a mechanical ventilation system, which can maintain optimal PaCO₂ under OHP.

Using this system, we studied the changes in intracranial pressure (ICP) and cerebral blood flow (CBF) under 2ATA OHP for 170 minutes after complete cerebral ischemia (CCI).

Thirty-four adult mongrel dogs were divided into three groups; the dogs of group-1 (n=9) were suffered by CCI without exposure to OHP, the dogs of group-2 (n=11) were exposed to OHP without CCI, and the dogs of group-3 (n=14) were exposed to OHP at 60 minutes after CCI.

As a result, a significant reduction of ICP was seen at 120 minutes after OHP in the group-3. No significant differences were observed in the other groups. CBF showed no significant changes in all three groups.

These results suggest that OHP after complete cerebral ischemia was effective to reduce ICP. We considered that this decrease in ICP was caused by either attenuation of cerebral edema or cell swelling, but not by CBF reduction.

*岡山大学医学部附属病院高気圧治療部

**岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室

Keywords :

OHP
complete cerebral ischemia
ICP
CBF

効果を検討した。また、OHP装置の有用性も検討したのであわせて報告する。

方 法

1. 実験動物および実験群の設定 (図1)

雑種成犬34頭を用いて以下の3群に分けて実験を行なった。

- ①虚血群 (9頭) : 18分虚血を作成したのみでOHPを施行していない群。
- ②OHP群 (11頭) : 虚血操作を施行せずOHPのみ行なった群
- ③虚血→OHP群(14頭) : 18分虚血操作の60分後にOHPを行なった群。

2. 完全全脳虚血 (図2)

虚血群9頭と虚血→OHP群14頭、合計23頭に18分間の完全全脳虚血を作成した。虚血作成方法

はじめに
虚血性脳障害の発生機序および治療に関する研究で高気圧酸素治療 (OHP) の実験を行う場合、虚血モデル動物は意識障害や呼吸循環障害を伴うため、OHP 施行には種々の制限があった。
今回、我々は簡単な改造でOHPタンク内での人工呼吸を可能とし、各種パラメーターの測定も可能なOHPシステムを開発した。この装置を用いて、18分間の完全全脳虚血を作成したイヌに対してOHPを施行し、全脳虚血に及ぼすOHPの

対 象：雑種成犬34頭

虚血群	OHP群	虚血→OHP群
9頭	11頭	14頭

虚血方法：大動脈遮断+上行大動脈・右房・大腿静脈間バイパス法 (岡大式完全全脳虚血法)

虚血時間：18分間

測定項目：脳波、脳圧、脳組織血流量、動脈血ガス、ECG、EtCO₂

図1 実験方法

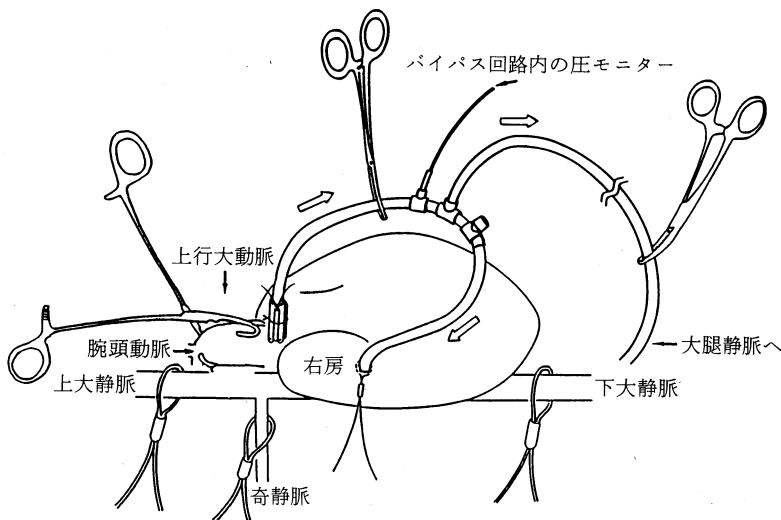


図2 岡大式完全全脳虚血法

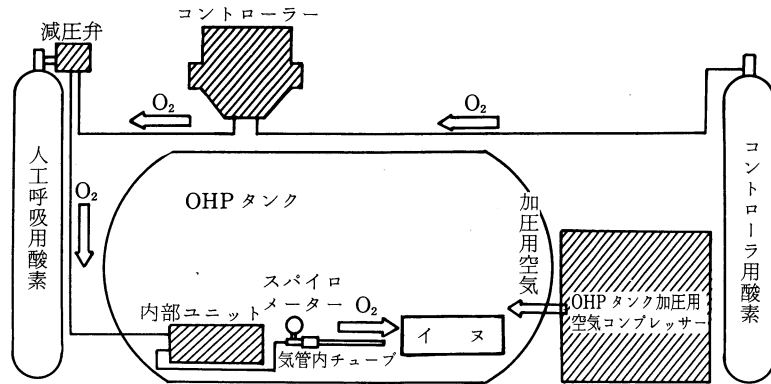


図3 OHP装置概略図

は、上行大動脈遮断+大動脈・右房・大腿静脈間バイパス法(岡大式完全全脳虚血法)¹⁾を用いた。以下に虚血作成方法を述べる。

塩酸ケタミン 20mg/kg, 硫酸アトロピン 0.05 mg/kgの筋注で麻酔導入を行った。心電図を装着した後、輸液路を確保し、乳酸加リンゲル液 5.0ml/kg/hを投与した。パングロニウム 0.2mg/kgで筋弛緩を得た後、気管内挿管を行い、PaCO₂を 30~35mmHgに保つように調節呼吸を行なった。麻酔維持はハロセン 1.5%で行い、血流遮断の20分前に吸入を中止した。体温は、食道温を持続モニターし、36.5~37.5℃に維持した。

以下、手術操作は全て完全清潔で行なった。まず、第4肋間で開胸し上大静脈、下大静脈、奇静脈にテーピングを施す。上行大動脈起始部に小切開を加え、ヘパリン加生理食塩水を満たしたバイパスチューブの動脈端カニューレを挿入する。つぎに、右心耳に小切開を加え、バイパスチューブ右房端を挿入する。その後、バイパスチューブの大腿静脈端を左大腿静脈に挿入する。以上の操作の後に、腕頭動脈起始部より近位で動脈端カニューレ挿入部より遠位の上行大動脈にクーリーベック小児用血管鉗子を廻す。

血流の遮断は下大静脈、上行大動脈、上大静脈、奇静脈の順で行い、バイパス回路の解放は、上行大動脈遮断と同時に進行。

また、遮断解除は上大静脈、上行大動脈、下大静脈、奇静脈の順で行い、バイパス回路の遮断は下大静脈の遮断解除と同時に進行。

上行大動脈の遮断解除後、1.5mEq/Kgの重曹

を投与し、必要に応じて追加投与を行う。呼吸循環系の安定が得られた後、バイパスチューブの右房端、動脈端、大腿静脈端の順でカニューレを抜去する。出血の有無を確認した後、胸腔ドレーンを留置し閉胸する。

上述した我々の方法では、虚血終了後の呼吸循環動態はきわめて安定しており、カテコラミンの投与は必要としなかった。また、虚血操作が原因で、OHP中に実験継続が不可能となったイヌは一頭もなかった。

動脈血、上矢状静脈洞血をOHP中も随時採血し、さらに脳波、脳圧、脳組織血流量、動脈血圧、心電図、呼気終末CO₂濃度(EtCO₂)も連続的に測定した。

虚血群の脳組織血流量は水素クリアランス法により測定し、OHP施行群の脳組織血流量はレーザードップラー法により測定した。

3. OHP

我々の作成したOHP装置の概略図を(図3)に示す。

OHPタンクはタバイエスベック社製の特注品(PhC-60)を用いた。加圧は空気で行ない、内部のイヌは100%酸素で人工呼吸を行なった。人工呼吸器はpneuPAK社製の外部一次減圧ユニットと内部のコントローラーユニットからなる。外部の減圧ユニットに、ペンロン社製の人工呼吸器ナフィールド2000からコントロール信号を送ることにより換気条件を設定した。外部減圧ユニットにより、6 kg/cm²に減圧された酸素が、内圧に応じた圧でタンク内部ユニットに供給されるため、OHP

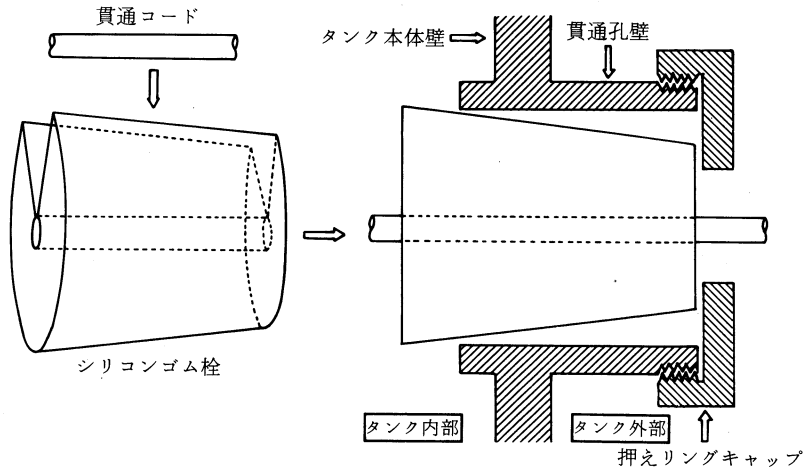


図4 汎用貫通孔

タンク自体の改造は呼吸用の酸素が通過する貫通孔を設置するのみである。

大腿動脈にカテーテルを挿入し、グールド社製のディスポ庄トランスデューサーに接続した後、貫通孔経由で採血を行なった。トランスデューサーは貫通孔経由で日本光電社製ポリグラフと接続し持続的に測定、記録した。

EtCO₂測定はDATAX社製カプノマックを用いた。

脳波は、頭頂部外方の頭蓋骨に金属スクリーを2本埋め込み2点誘導を貫通孔経由で観察、記録した。

両側外耳孔を結ぶ線上の正中矢状静脈洞に採血用の20Gテフロンカテーテルを挿入し、貫通孔経由で矢状静脈洞血の採血を行なった。

脳圧はCAMINO社製MODEL 420を使用して測定した。両側外耳孔を結ぶ線上の頭蓋骨外側に小孔を開け、光センサーカテーテル(CAMINO社製MODEL 110-4G)を硬膜下に挿入した。本装置の本体はOHPタンク内でも正常に作動した。また、圧測定カテーテルは外圧に応じて自動キャリブレーションを行なうためOHP中の外圧変動は測定値に影響しない。

OHP中の脳組織血流量測定はレーザー組織血流量計(ADVANCE社製MODEL ALF 2100)を用いて持続測定した。プローベは脳圧カテーテルの対側外方の頭蓋骨に小孔を開け、硬膜上にガイドチューブを介して設置し、自重で硬膜との接触

圧力が一定となるようにした。このプローベはガラスファイバーケーブルによってレーザー光をタンク外部の本体より受けており、タンク内外でケーブルのジョイントを介すると測定値ゲインの低下が発生するため、ガラスファイバーケーブルを直接タンク内からタンク外へ貫通させ、測定器本体に接続した。

以上の操作の後、歯科用セメントで頭部局所を固定した。

上述の組織血流量測定用のガラスファイバーケーブルを使用する目的で作成したOHPタンク汎用貫通孔を(図4)に示す。

シリコンゴム栓の中央に管状の小孔を開け栓の外周から孔まで切込みを入れる。この小管にケーブルを狭み込んだ後、貫通孔に差込み、ゴム栓の突き抜けを防止する目的でリングキャップでタンク外部より抑えてタンクに固定した。圧力の上昇にともない、栓は外へ圧迫され、ケーブルを締め付ける圧も強くなる。この方法で5 ATAまでの加圧ではエアリークは全く認めず、ケーブル自体の損傷もなかった。また貫通孔を使用しないときにはシリコンゴム栓をしておくだけでエアリークは生じない。本貫通孔は、シリコン栓に開ける孔の口径を、通過させるケーブルのサイズに応じて変えるだけで様々な種類のケーブルを交換して使用することが可能であり、汎用性に富むきわめて有用な方法である。

換気量を決定するために、一次減圧ユニットへ

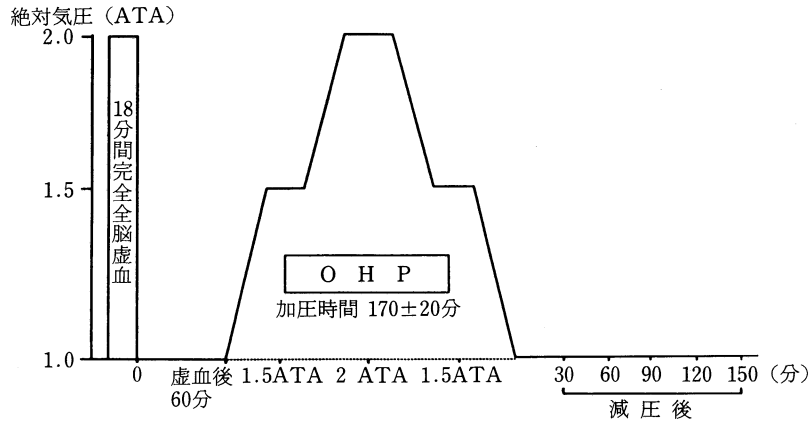


図5 OHP プロトコール

のナフィールド人工呼吸器の吸気時間を一定にし、吸気流速（吸気量に比例）を変化させたときの、タンク内部での一回換気量を1ATA, 1.5ATA, 2.0ATA 到達時にA, B2匹のイヌでライト社製スパイロメーターを用いて測定した。各個体においてはそれぞれの圧力下で、吸気流速と換気量との間に一定の曲線関係が成立するが、兩個体のデータを同時にプロットすると個体差が大きく、一定の相関関係は成立しなかった。EtCO₂とPaCO₂も換気量と同様に個々の個体においては相関するものの、A, B合わせた条件では相関関係が認められなかった。これは開胸の影響をはじめとする個々のイヌの肺コンプライアンスの相違によるものと考えられた。

このため、各個体ごとにEtCO₂を参考にしつつ動脈血CO₂分圧を随時測定し、接気条件を決定した。なお、今回作成した人工呼吸器システムでは最低一回換気量に制限があるため、実験には体重5 kg以上のイヌを使用した。

OHPの施行方法及びデータ測定時点を(図5)に示す。

PaCO₂を30~40mmHgに保つように換気条件をコントロールし、pHは重曹を用いて適宜補正した。

加圧開始よりOHP終了までの経過時間は平均170±20分であった。この時間変動は各圧力、条件下での呼吸条件のコントロールに必要とした時間の差によるものである。

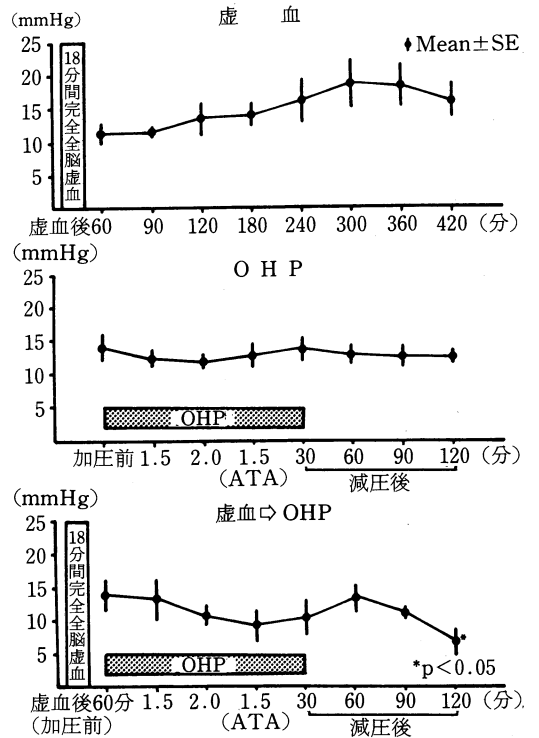


図6 頭蓋内圧

結 果

統計学的検定はWilcoxon-U testを用い、P < 0.05をもって有意とした。

ICPの変化を図6に示す。

虚血群ではICPは徐々に上昇し虚血後5~6

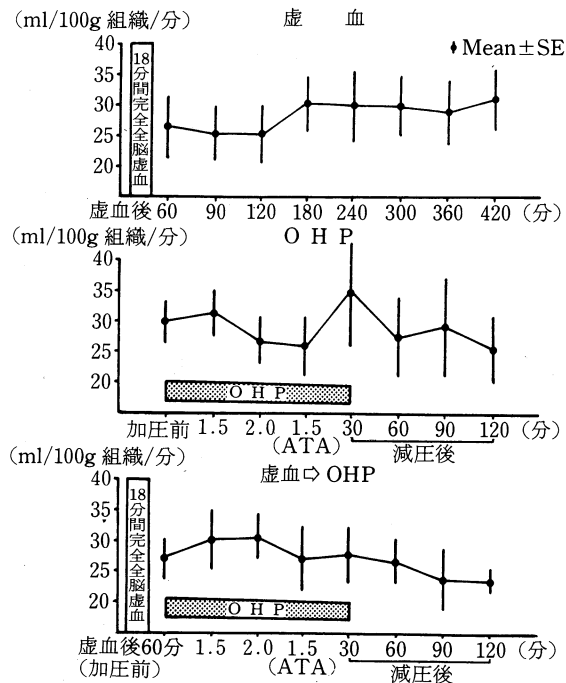


図7 脳血流量

時間で最高値を取り OHP 前値に比し60.1%上昇したが、統計学的に有意な上昇ではなかった。OHP 群では2.0ATA 到達時にはOHP 前値の15.5%減少したが有意差はなかった。虚血→OHP 群ではOHP 開始とともに徐々に減少し2.0ATA 到達時には22.3%減少したが、有意ではなかった。OHP 終了60分後に一時的に前値に復したが120分後には51.9%の減少を示し、これは統計学的にも有意の減少であった。

CBF の変化を (図7) に示す。

OHP 群では、ICP の変動傾向が少ないのと対照的に、3群中でも最大大きく変動していた。虚血群と虚血→OHP 群では、全経過を通じての変動はOHP 単独群に比して小さかった。3群共にICP に比して群内変動が大きく、有意差を示したものはなかった。

(図8) に①群 (虚血群) と③群 (虚血→OHP 群) のOHP 中の脳波の一例を示す。①群では虚血後2時間 (記録A)、虚血後3時間 (記録B) 共に除波が主体であった。これに対しOHP を虚血1時間後に開始した③群のOHP 中の脳波 (記録C、

D) は、除波主体のなかに速波 (紡錘波) 成分が頻回に混入しており除波成分も周波数、振幅共に増加の傾向が認められた。

考 察

虚血性脳障害に対する高気圧酸素治療 (OHP) は、虚血に陥った脳組織に対する酸素供給を強制的に行おうとする試みであり、臨床的²⁾にも魅力的な治療法である。しかしながらOHP によるフリーラジカル産生の可能性をはじめとして今だ未解決の問題も多い。

そこで我々はイヌを用いた虚血モデルに対するOHP の治療効果を検討する目的で今回の実験を行なった。

実験的脳虚血モデルには、岡大式完全全脳虚血法を採用した。この方法は脳虚血操作による全身性の影響が非常に少なく長期生存も可能であり、各種治療法の効果を神経学的予後を指標として臨床的に評価する上でも極めて有用な方法である。

イヌをはじめとした大型動物に対してOHP を施行する際には、脳虚血の後にはモデル動物が意識

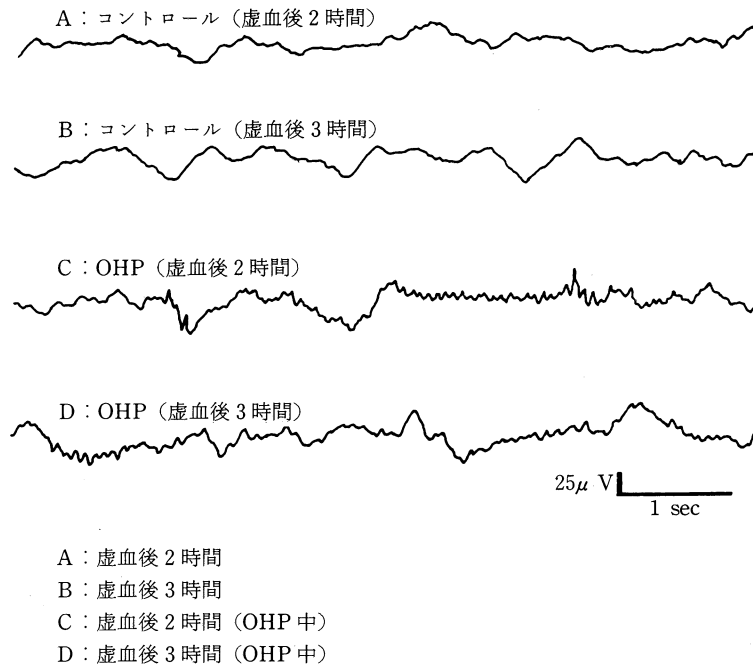


図 8 脳波

障害や呼吸循環障害を伴うため、特殊な OHP 装置を作成するか大型装置を使用する必要があった。

今回我々が開発した OHP 装置では小型装置を用いて、装置本体の改造は最小限にとどめ周辺機材を組み合わせることにより装置外部からの人工呼吸を可能とし、採血や各種パラメータの測定をも可能とした。

このため、今までは特種な OHP 装置を必要としていた大型動物を用いた研究や、種々の電気信号以外の出力信号を持つ各種測定装置の使用が小型装置でも可能となり、高気圧酸素治療研究の実験装置面での制限を少なくすることができた。

OHP の脳圧 (ICP) に対する作用であるが、一般的には正常の状態 (血管反応性が正常な状態) では OHP によって ICP は低下するとされている。すなわち、OHP により脳内血管抵抗が上昇しその結果 CBF が減少し、ICP が低下するのがその本態と考えられている^{3),4)}。

しかし外傷、虚血などにより脳血管の反応性が失われている場合⁵⁾には OHP による ICP の低下は必ずしも認められないとする意見が多い^{6),7)}。ま

た、イヌを用いた OHP 中の CBF に関しては、Jacobson らの報告⁸⁾がある。

彼らはクリプトン-85を用いたクリアランス法により r-CBF を測定したもので、100% O₂吸入では Room Air 呼吸時の12%減少し、2 ATA, 100% O₂吸入では21%の減少を報告している。この減少率は Ohta らの報告による正常人の減少率とほぼ同程度である。

これに対して今回の 2 ATA, 100% O₂人工呼吸下における我々の測定結果では平均値で9.3%の減少にとどまり OHP 前値との有意差を認めなかった。虚血の後 OHP を施行した③群では2.0 ATA 到達時点では OHP 前値に比して11%の増加であったが、有意ではなかった。

我々の採用した OHP 中の脳組織血流測定方法はレーザー光を用いる方法であり、測定プローブ先端からせいぜい数mmの局所血流量を測定しているものであるため、クリアランス法により r-CBF を測定した Jacobson らの報告と異なる結果になったものと考ええる。また、今回の実験では脳硬膜上にプローブを設置しており、脳硬膜及び脳皮質表面の局所血流を反映したものと考えられ、プロ

一べ局所への出血や浸出液の浸潤によっても測定値の変動が発生し得る。これらの要因が測定結果に影響している可能性があると考える。

虚血後の OHP によって OHP 終了120分の後に、CBF が有意の変化を示していないにもかかわらず ICP は有意に低下していた。この ICP の低下は、CBF のごとく比較的短時間に变化する要因によるものではなく、むしろ数十分から数時間かけて变化する要素が OHP 後の ICP の変動に関与していることを示唆している。

この要素としては、OHP による酸素の強制的投与が虚血後の低灌流状態にある脳細胞の代謝を円滑ならしめ、虚血による脳細胞の浮腫(cytotoxic edema)を軽減したものと推察した。

以上の結果から、虚血後の OHP の効果は直接の CBF 低下による ICP 減少によるものではなく、虚血後の低灌流状態にある細胞に酸素を強制的に投与することにより、障害を受けた細胞代謝を改善して、その治療効果を発現するものと考えた。

この OHP の効果が虚血に陥った脳細胞に特異的なものであるのか、循環系、呼吸器系あるいは細胞内代謝等を介して全身性にその効果を発現しているものかについては今回の実験結果からは結論を導くことはできない。また OHP による活性酸素種の産生増加の可能性の有無の検討をも含めて局所脳神経細胞の代謝動態などにさらに細部に渡る研究を続けて行く必要があると考える。

ま と め

1. 動物実験用に人工呼吸可能、かつ各種パラメータの測定が簡単に出来る小型 OHP システムを作成した。
2. 18分全脳虚血イヌに OHP を施行し脳圧および脳組織血流量を測定した。
3. 虚血60分後に OHP を施行した群において、

OHP 後120分で CBF, ICP 共に加圧前値より低下し、なかでも ICP の低下は有意であった。

4. 完全全脳虚血後の脳機能障害に対する OHP の効果は虚血による細胞機能障害に対する酸素投与の直接効果と考えられた。

〔参 考 文 献〕

- 1) 橋本秀則：上行大動脈遮断と大動脈・右房・大腿静脈間バイパスによる完全全脳虚血法に関する研究，麻酔，38(7)：859-867, 1989
- 2) 古谷 生，高橋 徹，平井康雄，西山友貴，小坂二度見，塩飽善友，八塚秀彦：脊椎及び硬膜外麻酔に起因する心停止後脳低酸素障害に対する高気圧酸素治療法，ICU と CCU, 10 (10)：869-874, 1986
- 3) Ohta, H., Yasui, N., Tsuchida, H., Hinuma, Y., Suzuki, E. and Kikuchi, K. : Measurement of cerebral blood flow during hyperbaric oxygenation in man; the relationship between PaO₂ and cerebral blood flow, in Proceedings of the Eighth international Congress on Hyperbaric Medicine, California, Best Publishing Co., 1984, 62-72
- 4) Fisher, B., Jain, K.K., Braun, S., Lehl, S. ED, in Handbook of Hyperbaric Oxygen Therapy, Berlin, Springer-Verlag, 1988, 135-137
- 5) Nemoto, E.M., Synder, J.V., Carroll, R.G., and Morita, H., Global ischemia in dogs: Cerebrovascular CO₂ reactivity and autoregulation., Stroke, 6: 425-431, 1975
- 6) Miller, J.D., Fitch, W., Ledingham, I.M. and Jennett, W.B., The effect of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure., J Neurosurg, 33, 287-296, 1970
- 7) Ohta et al, Intracranial pressure and hyperbaric oxygenation, in Proceedings of the Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine, California, Best Publishing Co., 1984, 68-72
- 8) Jacobson, I., Harper, A.M., McDowall, D.G., Surg Gynecol Obstet., 119, 737-742, 1964