

脳虚血後生存率に及ぼす脳損傷，麻酔薬の 影響に関する研究

新潟大学医学部麻酔学教室（主任：下地恒毅教授）

高 畑 与四夫

Effects of Brain Injury and Anesthetics on Survival
Rate Following Brain Ischemia in Mice

Yoshio TAKAHATA

*Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Koki SHIMOJI)*

Although brain resuscitation measures for the ischemic-anoxic brain injury have been reported in recent years, none of these is promising in clinical practice. Intrinsic protective mechanisms can be provided in artificially injured brain. The administration of exogenous nerve growth factor (NGF) inhibits naturally occurring cholinergic neuronal death and promote neuronal survival in the sympathetic ganglia after axotomy.

Thus, we examined the protective effect of brain injury and anesthetics, on brain ischemia induced by common carotid artery clipping in mice. Mice were randomly divided into 3 groups, the anesthesia group, sham operated group (received surgical incision on the scalp without brain injury) and brain injury group. The brain injury was induced by vertically inserting a 25 gauge hypodermic needle 5mm in depth from the skull into the brain at 4 sites. One week after the brain injury, incomplete brain ischemia was applied for 60 min under pentobarbital (80mg/kg) anesthesia or for 30 min under ketamine (200mg/kg) anesthesia. The survival rate was calculated following brain ischemia in each group up to the 7th postischemic day.

The survival rate in the brain injury group in which brain ischemia was produced under pentobarbital anesthesia was significantly higher than in the other groups.

Reprint requests to: Yoshio TAKAHATA,
Department of Anesthesiology, Niigata
University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部麻酔学教室

高畑与四夫

Improvement of survival rate in mice with brain injury, however, became insignificant when brain ischemia was imposed during ketamine anesthesia.

The results suggest that antiischemic factors are released by the injured brain or that certain unknown protective mechanisms against ischemia become active following brain injury during barbiturate anesthesia. By contrast, an opposing mechanism might develop under ketamine anesthesia, in which protective effects of brain injury against brain ischemia are masked.

Key words: brain injury, brain ischemia, antiischemic factors, anesthetics, survival rate

脳損傷、脳虚血、抗虚血因子、麻酔薬、生存率

緒 言

脳虚血障害は救急処置蘇生後や、ショック患者の予後に対して重篤な影響を及ぼす。心肺蘇生法から心肺脳蘇生法として脳蘇生の重要性が認識され脳蘇生に関する研究が近年多数行われるようになってきている¹⁾²⁾。小動物実験では中枢神経系より神経細胞保護物質の存在が報告され、Nerve Growth Factor (NGF)³⁾とは別の物質として neuronal survival factor⁴⁾、neuronotrophic activity⁵⁾⁶⁾、trophic factor⁷⁾¹²⁾、growth factor⁸⁾、等の名称が使われている。

中枢神経細胞は低酸素や虚血に最も弱い細胞であり⁹⁾⁻¹¹⁾脳保護物質の存在は中枢神経系にどのような意義を持つか未だ解明されていない¹²⁾¹³⁾。

今までの報告では神経切断、脳損傷等が保護物質の生成、分泌を促進することが確認されている⁴⁾⁻⁷⁾。また著者らは犬での全脳虚血モデルを作成し脳蘇生の検討を行ったところ頸部動脈結紮による方法では完全な循環停止を得ることが困難であり、脱血性ショックによる不完全脳虚血に対する生存を検討したところ、脳虚血に影響する因子として麻酔薬、虚血時の脳代謝が予後に対して重要であることを確認した¹⁴⁾。そこで今回人工的脳損傷を加えたマウスで脳酸素消費量を低下させるペントバルビタールと解離麻酔薬(抑制と賦活作用を持つ)のケタミンについて脳損傷の脳虚血保護作用への影響を検討した。

研究 方法

(1) 脳損傷の作成 (図 1)

ddy 系成熟マウスを用いて麻酔薬を腹腔内投与後、頭皮切開し25ゲージ注射を頭骨上から垂直に 5 mm ま

で脳内に挿入した。損傷部位は4カ所とし矢状縫合から左右外側 2 mm、冠状縫合と人字縫合間を4分した各々頭頂側へ1/4の交点とした。穿刺による血出、髄液の漏出には自然停止まで待ち頭皮を縫合した。麻酔覚醒まで恒温槽内のアルミ箱に入れ保温した。

(2) 脳虚血の作成

麻酔薬を腹腔内投与後、頸部皮膚切開し胸腺を左右両側に分離し、顕微鏡下に両側総頸動脈を露出した。動脈手術用クリップ又は結紮による血流遮断を両側同時に行い不完全脳虚血を負荷した。虚血中は恒温槽内のアルミ箱に入れ保温した。結紮の場合は虚血後2時間まで保温した。保温温度は 32 ± 1 度とした。

(3) 虚血後生存率の検討

覚醒後は飼育箱にて7日後まで行動を観察し、生存あるいは死亡の確認をした。実験群の生存率の比較には χ^2 検定を用いた。体重検定には Student paired t test を行い $p < 0.05$ 以下を有意とした。

予 備 実 験

(1) 脳虚血後生存率の検討

成熟マウス72匹を ① 麻酔のみ群 (n=17)、② 擬似手術群—頭皮のみ切開し縫合 (n=18)、③ 脳虚血30分群 (n=13)、④ 脳虚血45分群 (n=15)、⑤ 脳虚血60分群 (n=9) の5群に分け7日後の生存率を比較検討した。麻酔薬はペントバルビタール(ネプタール[®])とした。投与量は内藤¹⁵⁾によるとラットではペントバルビタール(ネプタール[®]) 80 mg/kg 腹腔内投与で循環系への有意の変化は認めず安定した麻酔状態が得られるとの報告から本実験に対してもペントバルビタール 80 mg/kg として検討した。

結果 (図 2): 両側総頸動脈の血流遮断時間は60分群

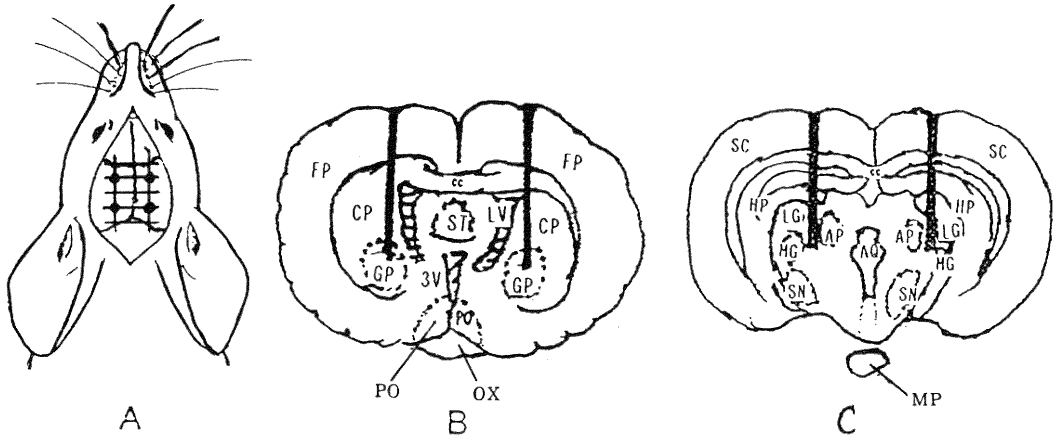


図1 A: 25G 注射針による脳損傷部4ヶ所の位置 (矢状縫合から外側 2mm, 冠状縫合と人字縫合の間を4分して各々頭頂側へ1/4点).
 B, C: 前頭断面の脳内損傷部の位置を示す (Klüver-Barrera 染色).
 B: 前方損傷部は淡蒼球まで達した, C: 後方損傷部は視床内に達した.
 AP, anterior pretectal area; AQ, cerebral aqueduct; CC, corpus callosum; CP, caudate putamen; FP, frontoparietal cortex; GP, globus pallidus; HP, hippocampus; LG, lateral geniculate nucleus; LV, lateral ventricle; MG, medial geniculate nucleus; MP, mammillary peduncle; OX, optic chiasm; PO, preoptic area; SC, striate cortex; SN, substantia nigra; ST, septal nucleus; 3V, third ventricle.

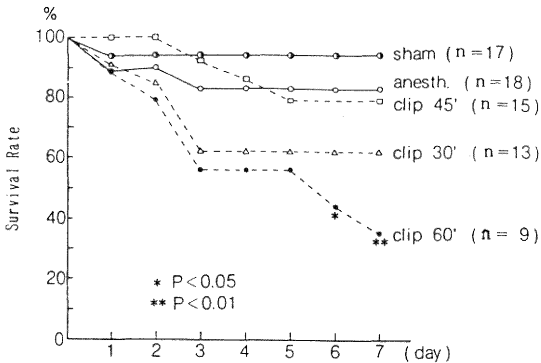


図2 両側総頸動脈の血流遮断による脳虚血負荷後の生存率の経過

麻醉群, 擬似手術群は血流遮断せず. 脳虚血負荷は血流遮断時間を30分, 45分, 60分とした. 60分群にのみ麻醉群, 擬似手術群との間で6日目, 7日目に有意 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) に生存率の低下を認めた. (ペントバルビタール麻醉)

においてのみ麻醉群, 擬似手術群との間に6日目, 7日目に有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) の生存率低下を認め,

脳虚血60分が本実験モデルとして適していることを確認した. 脳虚血45分まで生存出来れば虚血後には高率 (83%) に生存可能であり, 麻醉群, 擬似手術群との間に7日目まで有意差を認めなかった.

(2) マウスへのケタミン (ケタラル®) 投与量について

発売元資料 (パーク・デービス社研究所) によるとマウス腹腔内投与の LD50 は 223.92 ± 3.96 mg/kg とある¹⁶⁾. ddy 系マウス6匹に 50, 75, 100 mg/kg (各2匹) 腹腔内投与した所, 麻醉状態に至らず動き回り手術不能にも拘らず呼吸困難となり生存2匹, 死亡4匹であった. そこで, 硫酸アトロピン 0.1 mg/kg を添加して 100~200 mg/kg 投与した ($n=11$) とし死亡0匹であった. この基礎実験から実験可能な安全な麻醉状態を得るにはアトロピン投与の必要が生じた. Behrens の方法による LD50 を検討した (表1) 結果, 本実験で用いるマウスに対するケタミン腹腔内投与の LD50 は 280 mg/kg であることが判明した.

以上の結果よりケタミン投与量は 200 mg/kg + 硫酸アトロピン 0.1 mg/kg と決定した.

(3) 麻醉薬の差による脳虚血への影響

表 1 ケタミンの LD50 を求める表 (Behrens の方法による) LD50 は 250 mg と 300 mg の間であることを示す。(全例アトロピン 0.1 mg/kg 添加されている)

mg/kg	N	生存数	死亡数	累積死亡率
200	12	12	0	0/26
250	12	7	5	5/19
300	12	4	8	13/20
350	12	2	10	23/25
400	12	1	11	34/35

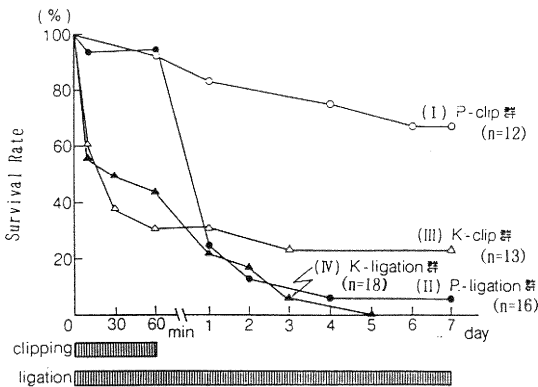


図 3 麻酔薬の違いによる60分間脳虚血と結紮脳血後の7日目までの生存率の経過

- I 群：ペントバルビタール+60分間脳虚血 (P-clip)
- II 群：ペントバルビタール+結紮脳虚血 (P-ligation)
- III 群：ケタミン+60分間脳虚血 (K-clip)
- IV 群：ケタミン+結紮脳虚血 (K-ligation)

- I VS II : $P < 0.01$
- I VS III : $P < 0.05$
- II VS IV : NS
- III VS IV : $P < 0.05$

予備実験 (1) と (2) よりアトロピンの有無が麻酔薬以外に生じたのでアトロピンの影響を統一し麻酔薬のみの影響を検討するためペントバルビタール 80 mg/kg + アトロピン 0.1 mg/kg (P) とケタミン 200 mg/kg + アトロピン 0.1 mg/kg (K) として脳虚血に対する影響を検討した。

成熟雄マウス59匹を4群に分けた。I 群：P投与後60分虚血負荷した群 (n=12)，II 群：P投与後永久結紮

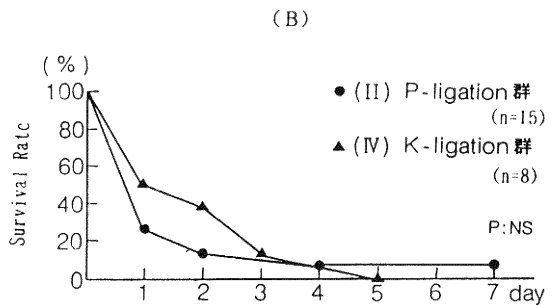
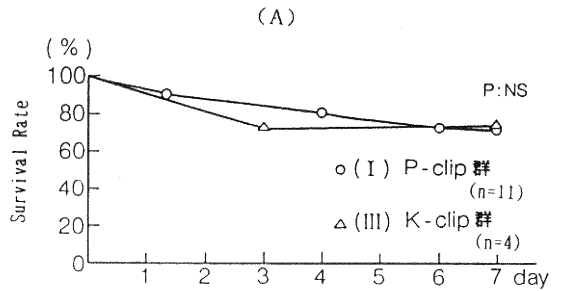


図 4 図 3 より虚血群と結紮群に分けてみた両麻酔群の脳虚血60分後の生存率の経過

(A) 60分脳虚血直後の生存数を100%とした時のP群とK群の7日目までの生存率の経過

2群とも高い生存率ではほぼ同様の経過を示した。

(B) 結紮脳虚血60分経過後の生存数を100%とした時のP群とK群の7日目までの生存率の経過

K群に1日目，2日目生存率の高い傾向を認めたが3日目より2群とも20%以下となる。K群は5日目に0%，P群は7日目で10%以下で2群間の有意差はない。

した群 (n=16)，III 群：K投与後60分虚血負荷した群 (n=13)，IV 群：K投与後永久結紮した群 (n=18) とした。覚醒まで保温下で観察したが覚醒不十分の時は2時間までとして飼育箱へ入れ7日目までの生存を観察した。

結果：(図 3, 4)

7日目の生存率はI群67%，II群6%，III群23%，IV群0%であった。I群と他の3群間に有意差 (II群，IV群と $p < 0.01$ ，III群と $p < 0.05$) を認めた。III群とIV群間でも有意差 ($p < 0.05$) を認めた。その他の群間では有意差なし。虚血中の死亡率はP群 (I + II) 7%，K群 (III + IV) 61%でありK群は有意 ($p < 0.005$) に

高い死亡率を示した。

60分虚血後まで生存したP群とK群の7日目までの生存経過(図4-A)と結紮後60分以後まで生存した2群の7日目までの生存経過(図4-B)を検討した結果は2群の傾向は同様であった。以上の結果からペントバルビタールはケタミンより一時虚血においては有利であるが、永久虚血においては差異は無いと考えられた。

(4) 麻酔及び脳損傷時の体温変化(図5)

マウス33匹を ① 脳損傷群 (n=11) ② 擬似手術群 (n=11) ③ 麻酔群 (n=11) に分けた。麻酔薬はペントバルビタール 80 mg/kg+アトロピン 0.1 mg/kg を腹腔内投与した。体温測定にはデジタル式直腸温用測定器を作成し直腸温を測定した。室温は24±1度に空調した。麻酔後30分には約6度の低下となり、損傷手術終了時には更に約3度の低下を示した。保温(水温31~32度)開始後3群とも直線的に復温経過を示したが脳損傷群は麻酔群との間に30分、60分後とも有意(p<0.05)に低い復温経過を示した。この結果より麻酔後の体温低下が著しく、虚血中の保温の有無が本実験モデルには影響を与えることが示唆された。

以上の予備実験の結果より ① 麻酔薬はペントバルビタール 80 mg/kg+アトロピン 0.1 mg/kg, ケタミン 200 mg/kg+アトロピン 0.1 mg/kg が適当である。

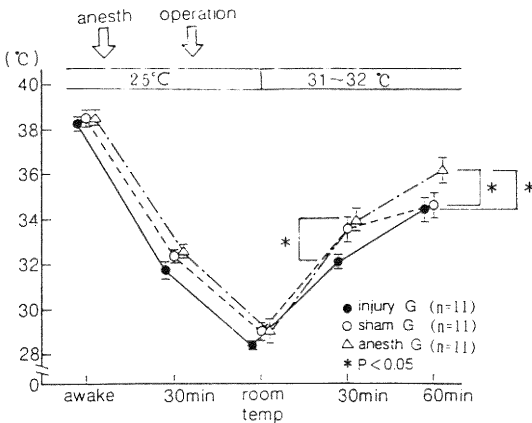


図5 脳損傷直後の直腸温回復への影響(ペントバルビタール麻酔)

麻酔後30分で約6度低下し、手術終了後では更に約3度低下した。保温による復温経過は直線的であるが、損傷群では遅く、30分後、60分後とも麻酔群より有意(P<0.05)に低い経過した。損傷群と擬似群間では有意差なし。

② ペントバルビタール麻酔下では脳虚血60分間が実験モデルとして適している。③ ケタミン麻酔下では脳虚血60分間は其後の生存率は低く実験モデルとして適さない。④ 両側総頸動脈の永久結紮では麻酔薬の差による効果はみられない。⑤ 保温温度は32±1度として麻酔状態が得られてから覚醒まで体温低下に注意することが必要であることが明らかとなった。

脳損傷の虚血後生存率に及ぼす影響

方法:(図6)

(1) 脳損傷時および脳虚血時ケタミンを投与した場合

成熟雄マウス76匹を用いて ① 麻酔群 (n=27), ② 擬似手術群 (n=24), ③ 脳損傷群 (n=25) の3群に分けた。ケタミン投与下に手術操作後1週間経過の後、同量の麻酔薬を用いて虚血負荷30分とした。体重測定を実験開始時と7日後の麻酔前に測定し比較検討した。

(2) 脳損傷時および脳虚血時ともにペントバルビタールを投与した場合

(1)と同様のモデルと方法によりマウス86匹を用いてペントバルビタールの影響を検討した。虚血時間は予備実験の結果から60分とした。① 麻酔群 (n=29), ② 擬似手術群 (n=28), ③ 脳損傷群 (n=29) の3群に分けた。体重測定は(1)と同様に行った。

(3) 脳損傷時にケタミンを虚血時にペントバルビタールを投与した場合

マウス127匹を ① 脳損傷群 (n=49) ② 擬似手術群 (n=51) ③ 麻酔群 (n=27) に分けた。脳損傷時にはケタミン投与として7日後の虚血時はペントバルビタール投与として虚血時間は60分とした。

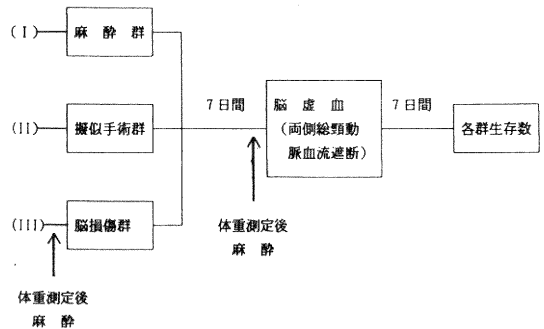


図6 脳損傷を与え脳虚血負荷後判定までの実験経過図

結 果

1. 体重変化はケタミン，ペントバルビタール群とも脳損傷群は損傷7日後減少傾向が認められた。一方麻酔群，擬似手術群は増加傾向であり脳損傷群との間に有意

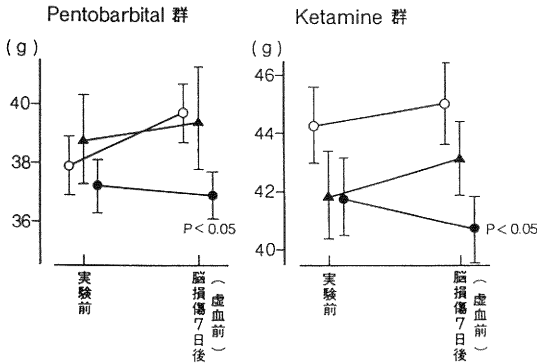


図7 脳損傷（注射針穿刺）後の体重への影響

ペントバルビタール麻酔群，ケタミン麻酔群とも損傷後7日目には減少傾向にあり，麻酔群と擬似群では増加傾向を認めた。損傷群と麻酔群間では両麻酔薬とも有意差（ $P < 0.05$ ）を認めた。

(●：損傷群，▲：擬似群，○：麻酔群，mean ± SE)

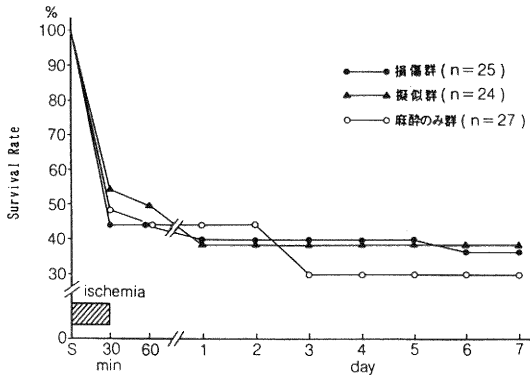


図8 ケタミン投与による脳損傷7日後，同麻酔薬投与下脳虚血30分負荷した後7日目までの生存率経過

損傷群と擬似群はほぼ同様の経過を示し，60分後までは擬似群が高い傾向で推移したが1日目以後にはほぼ同一の値であった。麻酔群は2日目まで他2群と同様に推移し，3日目以後には低い傾向であった。3群間に有意差は認めなかった。

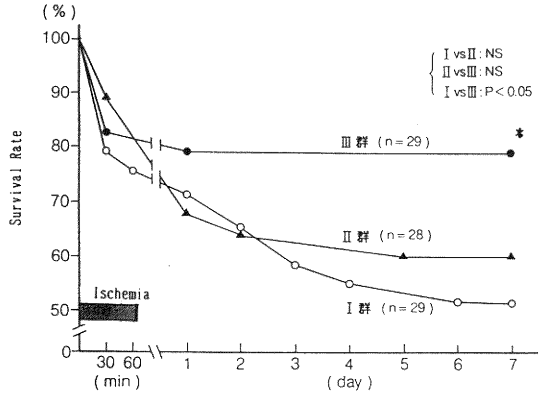


図9 ペントバルビタール投与による脳損傷7日後，同麻酔薬投与下脳虚血60分負荷した後7日目までの生存率経過

損傷群の生存率は高く，1日目以後死亡例なく経過した。擬似群と麻酔群は2日目まで同様に推移し，3日目以後麻酔群は減少傾向であった。7日目生存率は損傷群と麻酔群間に有意差を認めた。（ $P < 0.05$ ）

(●：損傷群，▲：擬似群，○：麻酔群)

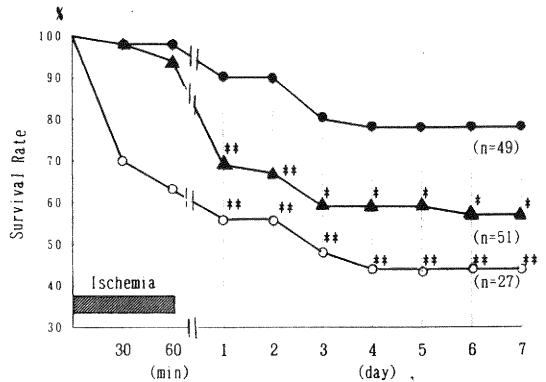


図10 ケタミン麻酔下に脳損傷を加え，7日後にペントバルビタール麻酔後60分脳虚血負荷した後の7日目までの生存率経過

損傷群に高い生存率が認められ1, 2日目には擬似群，麻酔群との間に有意差（ $P < 0.01$ ）を示し，3日以後死亡なく経過し擬似群とは7日目まで $P < 0.05$ の有意差で経過した。麻酔群との間では $P < 0.01$ の有意差で経過した。擬似群と麻酔群間には有意差は認めなかった。

(●：損傷群，▲：擬似群，○：麻酔群)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

差 ($p < 0.05$) を認めた (図 7)。

2. 脳損傷時、脳虚血時ともにケタミンを投与した場合 (図 8)

3群の脳虚血後7日後までの生存率は麻酔群30%、擬似手術群38%、脳損傷群36%であった。3群間に有意差は認めなかった。虚血中死亡が3群とも著しく脳損傷が生存に有利または不利である傾向は認められなかった。

3. 脳損傷時、脳虚血時ともにペントバルビタールを投与した場合 (図 9)

3群の脳虚血後7日後までの生存率は麻酔群53%、擬似手術群61%、脳損傷群79%であった。脳損傷群は生存率が高く1日目以後死亡なく経験し、麻酔群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。擬似手術群は2日目まで麻酔群と同様に推移し、3日目以降は麻酔群より生存率が高い傾向であったが2群間に有意差は認めなかった。

4. 脳損傷時ケタミン、脳虚血時ペントバルビタール投与の場合 (図 10)

脳虚血後7日後までの生存率は脳損傷群78%、擬似手術群57%、麻酔群44%であった。脳損傷群に高い生存率が認められ他の2群との間に虚血後1日目より有意差 ($p < 0.05$ 又は 0.01) を認めた。擬似手術群と麻酔群間には有意差は認められなかった¹⁷⁾。

考 察

本実験よりペントバルビタールの抗虚血効果は一時的不完全脳虚血において認められ、不完全永久虚血では認められないことが示された。次に人工的脳損傷一定期間後ペントバルビタール麻酔下では抗虚血効果が認められ、ケタミン麻酔下では認められず¹⁸⁾、脳損傷時の麻酔薬は脳虚血に直接作用せず虚血時の麻酔薬に影響されることが示された。

人工的脳損傷後の体重低下傾向は生体へのストレスを示しているが、虚血に対しての影響は少ないことを示唆している。

1. ペントバルビタールおよびケタミンの脳虚血に対する作用

ペントバルビタールの脳虚血に対する影響は barbiturate の薬理作用として報告されている酸素消費量の低下 (最大55%まで)^{19)–22)}、脳浮腫の軽減²³⁾、脳血流量の減少、脳血管収縮作用等が考えられている^{24)–36)}。本実験でも脳保護作用が一時的脳虚血に有利に作用していることが示唆された (図 3)。Barbiturate の脳保護作用は永久虚血や心停止後一定時間を経過した後ではこれまで認められていない^{37)–40)}。

バルビタールの脳保護作用のメカニズムとしては未だ十分に解明されていない。フリーラジカスカルベンジャー効果も想定されているが⁴¹⁾、Steen & Michenferder⁴²⁾の実験結果では麻酔作用と脳保護作用に関する receptor が stereospecific でありフリーラジカスカルベンジャーが本質的作用でないとした。

脳損傷後の修復に対するケタミンやペントバルビタールの作用は不明である。しかし、本実験からは両麻酔薬が脳損傷後修復過程に及ぼす影響については、少なくとも損傷後7日間においては有意な差は認められなかった。ケタミンは脳血流量を増加し、脳酸素消費量を増加させ、脳圧上昇を示す麻酔薬である^{43)–45)}。視床—新皮質系への抑制と大脳辺縁系への賦活作用が認められている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。新皮質の抑制は種々の領域で相違があり、代謝系では血中カテコラミン、コルチゾール、ACTHの上昇を示す⁴⁸⁾。ハロセンとの比較でも血糖値、コルチゾールの上昇は有意に高いが NEFA、乳酸の上昇はなく麻酔上は特に問題とされていない⁴⁹⁾。Longnecker ら⁵⁰⁾はラットでペントバルビタールとケタミンを用いて出血+平均血圧 40 mmHg を60分負荷して7日後の生存率を検討した。ペントバルビタール群 53.1%に対しケタミン群は 81.3%であり出血による肝臓、小腸の病理所見が有意に少ないことを示した。ペントバルビタール群は出血量がケタミン群より少ないにもかかわらず生存率が低い理由として内臓病理との関係を示唆した。脳血流や脳虚血の程度は不明であるが barbiturate の脳保護作用がこのような実験系では示されていない。

Idvall⁵¹⁾もラットで出血性低血圧 60 mmHg 負荷したとき、ケタミンではペントバルビタール麻酔時より出血量が多かった。しかし vital organ である心臓、心拍出量はよく保たれ生存に有利であることを示唆した。

一方、Weiskopf⁵²⁾らは低血液量の豚にケタミンとペントバルビタールでの循環系、代謝への影響を検討したがケタミン有利の結果は認めなかった。これらの報告ではケタミンの循環系に対する有利な点が生存条件に良い場合と変わらない場合があり、ペントバルビタールの有利な報告はない。この事実は本実験結果と逆であり全身虚血の場合と脳虚血の場合の違いや実験モデルの差異が考えられる。

Shiu ら⁵³⁾は脳虚血ラットモデルを大動脈クランプして作成し全脳遊離脂肪酸 (FFA) の測定をし、脳障害の程度との相関を検討した。ケタミンはペントバルビタールに比べ FFA の上昇がみられ特にアラキドン酸は投与量に関係なく一様に上昇している。ケタミンには

脳虚血障害に対する保護作用はないとした。Shiu らの結果はマウスの本実験結果とあい入れる。ケタミンは脳虚血負荷に対しては不利である理由として血流遮断による脳虚血はケタミンの脳血流増加作用⁴³⁾⁴⁴⁾が抑制され脳酸素消費量の増加⁴⁵⁾に対して不均衡が生じ酸素欠乏が急速に進行することが考えられる⁵³⁾。その結果嫌氣的解糖系が進行し乳酸の増加、pH の低下となり活性酸素の発生、FFA の産生が増大しミトコンドリアの酸化が障害され細胞壊死、膜崩壊が進行し不可逆的過程に至ると考えられる¹⁰⁾。永久虚血に対する麻酔薬の影響は当教室の砂ネズミの右総頸動脈結紮モデルで脳エネルギー代謝、cAMP、S-P、生存率についてのペントバルビタールとケタミンの検討では両群間に有意差は認められなかった⁵⁵⁾。マウスの本実験モデルも同様の結果であり永久虚血に対する数時間以上の生存は望めなかった。両側総頸動脈遮断による脳血流量の低下が麻酔覚醒後も続き重篤な酸素欠乏障害が進行し、ペントバルビタールの脳保護作用がマクスされたためと考えられる。

2. 人工的脳損傷の抗虚血作用について

中枢神経系の成長、栄養、保護作用物質として神経成長因子 (NGF)¹³⁾⁵⁴⁾ の存在が確認され合成されている。その他 trophic substances, trophic factors^{4)~8)} が脳損傷後に脳内に存在する事がラットの実験等で示唆されている。Crutcher ら⁷⁾⁸⁾ はコリン作動性神経切断を中隔一海馬で行い交感神経細胞の発芽因子が分泌されることを示した。その後海馬成長因子に NGF と異なる成長因子があり抗 NGF 血清に影響されず発育する (副交感神経節細胞) という。

Neito Sampedro ら⁵⁾ は幼若ラットと成熟ラットの脳 (entorhinal-cortex) に空洞を作りゲルフォームを留置しその中の浸出液を用いて交感神経節細胞、副交感神経節細胞培養の生存を検討し幼若ラットで3~6日、成熟ラットで6~10日後に取り出した浸出液中に生動物質が多量に存在することを示唆した。抗 NGF 血清に影響されず熱とトリプシンで活性が失われ、NGF とは違う物質として存在していることを示唆している。Gage ら⁴⁾ は成熟ラット海馬の fimbria-fornix lesion の一部を切断した群と切断しない群に分け新生児ラットの上頸神経節細胞を同側の retrosplenial cortex (海馬の後背部) と背部鉤状回の一部除去した部位に移植し、7日後移植細胞を調べ、海馬を切断した群により多数の移植細胞の生存を認めた。本実験における脳損傷ではこれら諸家の実験系で示された trophic substances が虚血条件下の脳細胞に対して関与している可能性を示唆している

(図 9)。しかしケタミン麻酔時では虚血に対する効果は認められず、trophic substances と抗虚血作用の関係は明らかにできなかった (図 8)。この実験事実は抗虚血効果をもつ物質が生成されるとすれば (脳損傷によって) その生成がケタミンで抑制されるか、あるいは他の未知の拮抗物質の生成によって抑制されるのかもしれない。しかし、虚血時の病態には複数の因子 (アンドロース、フリーラジカル、伝達物質、カルシウム、脳血流量、毛細管密度、浮腫形成、赤血球凝集、副血行路等) が関与していると言われ¹⁾⁸⁾⁹⁾、麻酔薬とこれら因子との相互作用を考慮することも必要と考える。

結 語

注射針でマウスに脳損傷を加えて1週間後、両側総頸動脈の血流遮断による不完全脳虚血モデルを作成し7日目までの生存率を検討した。ペントバルビタール麻酔による60分虚血では脳損傷群は麻酔群、擬似手術群より有意に高い生存率であった。ケタミン麻酔では30分虚血で3群間に差は認められず、ペントバルビタール群に比べ低い生存率であった。この実験結果から抗虚血因子が脳損傷後に生成されるか未知の修復メカニズムがペントバルビタールの保護作用と協力的に働き抗虚血作用に有利にすることを示唆する。ケタミンには脳虚血に対する保護作用は認められず、抗虚血因子の作用を抑制するかまたは、不活性化することを示唆する。脳損傷後の虚血には麻酔薬の選択が予後に対して重要であり抗虚血因子の存在の可能性について本実験系は明らかにした。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始本研究の御指導、御校閲を賜りました恩師下地恒毅教授に深謝申しあげます。脳組織標本分析に御指導いただきました鳥取大学医学部脳研究所 (元新潟大学脳研究所助教授) 大浜栄作先生に感謝いたします。実験に協力し助言をいただきました藤原直士先生に感謝いたします。また終始実験に協力し図表作成の協力をいただいた当教室の佐藤由紀夫技官に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Graham, D.I.: The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention, Br. J. Anaesth, 57: 3~17, 1985.
- 2) Safar, P. and Nemoto, E.: Brain resuscitation, Acta anaesth. scand, Suppl, 70: 60~74, 1978.

- 3) **Kromer, L.F.:** Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death, *Science*, **235**: 214~216, 1987.
- 4) **Gage, F.H., Björklund, A. and Stenevi, U.:** Denavation releases a neuronal survival factor in adult rat hippocampus, *Nature*, **308**: 637~639, 1984.
- 5) **Nieto-Sampedro, M., Lewis, E.R., Cotman, C.W., Manthorpe, M., Scaper, S.D., Barbin, G., Longo, F.M. and Varon, S.:** Brain injury causes a time-dependent increase in neuronotrophic activity at the lesion site, *Science*, **217**: 860~861, 1982.
- 6) **Manthorpe, M., Nieto-Sampedro, M., Scaper, S.D., Lewis, E.R., Barbin, G., Longo, F.M., Cotman, C.W. and Varon, S.:** Neuronotrophic activity in brain wounds of the developing rat. Correlation with implant survival in the wound cavity, *Brain Research*, **267**: 47~56, 1983.
- 7) **Crutcher, K.A. and Davis, J.A.:** Sympatho-hippocampal sprouting is directed by a target tropic factor, *Brain Research*, **204**: 410~414, 1981.
- 8) **Crutcher, K.A. and Collins, F.:** In vitro evidence for two distinct hippocampal growth factors: basis of neuronal plasticity?, *Science*, **217**: 67~68, 1982.
- 9) 下地恒毅, 丸山正則, 高橋隆平, 益子和徳, 羽柴正夫, 栗林秀樹: 中枢神経とハイポキシア. 代謝, **16**: 2061~2074, 1979.
- 10) **Frost, E.A.M.:** Brain preservation, *Anesth Analg*, **60**: 821~832, 1981.
- 11) **Hossman, K.A. and Kleihues, P.:** Reversibility of ischemic brain damage, *Arch. Neurol.*, **29**: 375~384, 1973.
- 12) 高坂新一, 吉田一成, 大谷光弘, 戸谷重雄, 塚田裕三: ラット中枢神経系の Neuronotrophic factor—特に海馬由来因子について—. *神経科学*, **24**: 490~492, 1985.
- 13) 高坂新一, 吉田一成, 井端由紀郎, 戸谷重雄, 塚田裕三: 神経栄養因子. *神経進歩*, **32**: 839~849, 1988.
- 14) 丸山正則, 高橋隆平, 岩根 正, 益子和徳, 高畑与四夫, 内藤笑美子, 森 弘子, 下地恒毅, 堀川秀男, 高橋二葉: 脳虚血後の脳活動の回復能について. 第8回麻酔と Reanimation セミナー, 83~90, 1977.
- 15) 内藤笑美子: カテコラミンおよびサブスタンPの脳内分布よりみたペンタバルビタール麻酔の機序について. *新潟医学会雑誌*, **96**: 430~435, 1982.
- 16) パーク・デービス社研究所資料: インタビューフォーム, 注射用全身麻酔剤ケタラール10(静注用)ケタラール50(筋注用), パーク・デービス医薬品事業部, p. 10, 1985.
- 17) **Takahata, Y. and Shimoji, K.:** Brain injury improves survival of mice following brain ischemia, *Brain Research*, **381**: 368~371, 1986.
- 18) **Shimoji, K., Takahata, Y., Fujiwara, N., Endoh, H., Taga, K. and Ohama, E.:** Effects of pentobarbital and ketamine on brain injury-induced anti-ischemic activity. *Brain Research*, **408**: 385~388, 1987.
- 19) **Pierce, E.C., Lambertsen, C.J., Deutsch, S., Chace, P.E., Linde, H.W., Dripps, R.D. and Price, H.L.:** Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man, *J. clin. invest.*, **41**: 1664~1671, 1962.
- 20) **Yatsu, F.M., Diamond, I., Graziano, C. and Lindquist, P.:** Experimental brain ischemia: Protection from irreversible damage with a rapid-acting barbiturate (Methohexital), *Stroke*, **3**: 726~732, 1972.
- 21) **Michenfelder, J.D. and Theye, R.A.:** Cerebral protection by thiopental during hypoxia, *Anesthesiology*, **39**: 510~517, 1973.
- 22) **Michenfelder, J.D.:** The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog, *Anesthesiology*, **41**: 231~236, 1974.
- 23) **Simeone, F.A., Frazer, G. and Lawner, P.:** Ischemic brain edema: comparative effects of barbiturates and hypothermia, *Stroke*, **10**: 8~12, 1979.
- 24) **Michenfelder, J.D., Milde, J.H. and Sundt, T.M. Jr.:** Cerebral protection by barbiturate anesthesia, use after middle cerebral artery occlusion in java monkeys, *Arch. Neurol.*, **33**: 345~350, 1976.
- 25) **Hoff, J.T., Smith, A.L., Hankinson, H.L. and Nielsen, S.L.:** Barbiturate protection from cerebral infarction in primates, *Stroke*, **6**: 28~33,

- 1975.
- 26) **Smith, A.L.**: barbiturate Protection in cerebral hypoxia, *Anesthesiology*, **47**: 285~293, 1977.
- 27) **Bleyaert, A.L., Nemoto, E.M., Safer, P., Stezoski, S.W., Mickell, J.J., Moosy, J. and Rao, G.R.**: Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys, *Anesthesiology*, **49**: 390~398, 1978.
- 28) **Lafferty, J.J., Keykhah, M.M., Shapiro, H.M., Horn, K.V. and Behar, M.G.**: Cerebral hypometabolism obtained with deep penopobarbital anesthesia and hypothermia (30C), *Anesthesiology*, **49**: 159~164, 1978.
- 29) **Hägerdal, M., Welsh, F.A., Keykhah, M.M., Perez, E. and Harp, J.R.**: Protective effects of combinations of hypothermia and barbiturates in cerebral hypoxia in the rat, *Anesthesiology*, **49**: 165~169, 1978.
- 30) **Nordström, C.H. and Siesjö, B.K.**: Effects of phenobarbital in cerebral ischemia, Part I: cerebral energy metabolism during pronounced incomplete ischemia, *Stroke*, **9**: 327~334, 1978.
- 31) **Nordström, C.H. and Siesjö, B.K.**: Effects of phenobarbital in cerebral ischemia, Part II: Restitution of cerebral energy state, as well as glycolytic metabolites, cytric acid cycle intermediates and associated amino acids after pronounced incomplete ischemia, *Stroke*, **9**: 335~343, 1978.
- 32) **Steen, P.A. and Michenfelder, J.D.**: Barbiturate protection in tolelant and nontolelant hypoxic mice: comparison with hypothermic protection, *Anesthesiology*, **50**: 404~408, 1979.
- 33) **Hägerdal, M., Keykhah, M., Perez, E. and Harp, J.R.**: Additive effects of hypothermia and phenobarbital upon cerebral oxygen consumption in the rat, *Acta anaesth. scand.*, **23**: 89~92, 1979.
- 34) 高畑与四夫：脳蘇生と Barbiturate の保護作用。臨床麻酔，**2**: 1051~1056, 1978.
- 35) **Stanski, D.R., Mihm, F.D., Rosenthal, M.H. and Kalman, S.M.**: Pharmacokinetics of hith-dose thiopental used in cerebral resuscitation, *Anesthesiology*, **53**: 169~171, 1980.
- 36) **Astrup, J., Rehncrona, S. and Siesjö, B.K.**: The increase in extracellular potassium concentration in the ischemic brain in relation to the preischemic functional activity and cerebral metabolic rate, *Brain Research*, **199**: 161~174, 1980.
- 37) **Nemoto, E.M. and Frinak, S.**: Brain tissue pH after global brain ischemia and Barbiturate loading in rats, *Stroke*, **12**: 77~82, 1981.
- 38) **Gisvold, S.E. and Safer, P.**: Systemic studies of cerebral resuscitation potentials after global brain ischemia, *Crit. Care. Med.*, **10**: 466~470, 1982.
- 39) **Gisvold, S.E., Safer, P., Hendrickx, H.H.L., Rao, G., Moosy, J. and Alexander, H.**: Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys, *Anesthesiology*, **60**: 88~96, 1984.
- 40) **Koch, K.A., Jackson, D.L., Schmiedl, M., Thompson, W.L. and Rosenblstt, J.I.**: Effect of thiopental therapy on cerebral blood flow after total cerebral ischemia, *Crit. Care. Med.*, **12**: 90~95, 1984.
- 41) **Siesjö, B.K.**: Brain metabolism and anaesthesia, *Acta anaesth. scand. (suppl.)*, **70**: 56~59, 1978.
- 42) **Steen, P.A. and Michenfelder, J.D.**: Cerebral protection with barbiturates, relation to anesthetic effect, *Stroke*, **9**: 140~142, 1978.
- 43) **Takeshita, H., Okuda, Y. and Sari, A.**: The effects of ketamine on cerebral circuration and metabolism in man, *Anesthesiology*, **36**: 69~75, 1972.
- 44) 坪川孝志, 林 成之, 林 龍男, 田村壽雄, 井上英雄：ケタラールの脳血流量および脳代謝に及ぼす影響。麻酔，**19**: 1247~1254, 1970.
- 45) **Dawson, B., Michenfelder, J.D. and Theye, R.A.**: Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: Modification by prior administration of thiopental, *Anesth Analg*, **50**: 443~447, 1971.
- 46) **Kayama, Y. and Iwama, K.**: The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats, *Anesthesiology*, **36**: 316~328, 1973.
- 47) **Ferrer-Allado, T., Brechner, V.L., Dymond, A.,**

- Cozen, H. and Crandall, P.: Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions, *Anesthesiology*, **38**: 333~344, 1973.
- 48) Zsigmond, E.K. and Domino, E.F.: Ketamine-clinical pharmacology, pharmacokinetics and current clinical uses, *Anesth. review*, **7**: 13~33, 1980.
- 49) Lacoumenta, S., Walsh, E.S., Waterman, A.E., Ward, I., Paterson, J.L. and Hall, G.M.: Effects of ketamine anesthesia on the metabolic response to pericardial surgery, *Br. J. Anaesth.*, **56**: 493~497, 1984.
- 50) Longnecker, D.E. and Sturgill, B.C.: Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage, *Anesthesiology*, **45**: 516~521, 1976.
- 51) Idvall, J.: Influence of ketamine anesthesia on cardiac output and tissue perfusion in rats subjected to hemorrhage, *Anesthesiology*, **55**: 297~304, 1981.
- 52) Weiskopf, R.B., Bogetz, M.S., Roizen, M.F. and Reid, I.A.: Cardiovascular and metabolic sequelae of inducing anesthesia with ketamine or thiopental in hypovolemic swine, *Anesthesiology*, **60**: 214~219, 1984.
- 53) Shiu, G.K., Nemoto, E.M. and Nemmer, J.: Dose of thiopental, pentobarbital, and phenytoin for maximal therapeutic effects in cerebral ischemic anoxia, *Crit. Care. Med.*, **11**: 452~459, 1983.
- 54) Lindsay, R.M.: Adult rat brain astrocytes support survival of both NGF-dependent and NGF-insensitive neurones, *Nature*, **282**: 80~82, 1979.
- 55) 下地恒毅, 栗林秀樹, 遠藤 裕, 野口良子, 内藤笑美子, 森 弘子: 砂ネズミ脳卒中モデルにおけるペンドバルビタール, ケタミン麻酔の影響, 脳虚血と細胞障害—活性酸素とフリーラジカルの関与—. にゅーろん社, 東京, p. 157~165, 1980.

(平成3年12月12日受付)