

東医大誌 49(3): 321~328, 1991

CCPR (脳心肺蘇生) に関する実験的研究

—superior sagittal sinus における catecholamines, lipid peroxide, 及び
arachidonic acid's cascade の変動を中心に—

東京医科大学麻酔学教室 (指導: 三宅 有教授)

荻 原 幸 彦

Changes in Catecholamines, Lipid Peroxide and the Arachidonic Acid's Cascade in the Superior Sagittal Sinus during Experimental Cerebrocardiopulmonary Resuscitation (CCPR)

Yukihiko OGIHARA

Department of Anesthesiology, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Tamotsu MIYAKE)

Over many years, a series of experimental studies in brain resuscitation has been conducted in our department. However, since prostaglandin (PG) was discovered, the metabolites of arachidonic acid (AA) have taken the most important role amongst the autacoids. Changes in levels of catecholamines (CA), lipid peroxide and arachidonic acid's cascade in arterial blood and superior sagittal sinus (SSS) blood after resuscitation were investigated.

Cardiac arrest was produced in mongrel dogs by direct electric stimulation. At 5 minutes (Group 1; G 1) and 10 minutes (Group 2; G 2) after cardiac arrest, resuscitation was started. Sampling was performed from the femoral artery and SSS before cardiac arrest, immediately after resuscitation, and 5, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes after resuscitation. Measured items were vital signs, blood gas, adrenaline (AD), noradrenaline (NA), dopamine (DA), lipid peroxide, $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_2 and thromboxane B_2 (TXB_2).

The results were as follows;

1. There were no significant differences between G 1 and G 2 with regard to vital signs or blood gas.
2. The AD and NA levels reached their peaks in both arterial blood and SSS blood at 5 minutes after resuscitation. The arterial blood and SSS blood levels of both these CAs were significantly higher in G2 than in G1.
3. The level of DA was significantly higher in SSS blood than in arterial blood immediately after resuscitation in G2.
4. The lipid peroxide level was higher in SSS blood than in arterial blood, but there were no significant differences between both blood.

(1991年1月12日受付, 1991年1月31日受理)

Key words: 脳心肺蘇生 (cerebrocardiopulmonary resuscitation), 上矢状静脈洞 (superior sagittal sinus), カテコラミン (catecholamines), アラキドン酸カスケード (arachidonic acid's cascade)

5. The $\text{PGF}_2\alpha$ level was significantly higher in SSS blood than in arterial blood immediately after resuscitation.
6. The PGE_2 level was significantly higher in SSS blood than in arterial blood before cardiac arrest, and until 30 minutes after resuscitation.
7. The TXB_2 level was higher in arterial blood than in SSS blood, but there were no significant differences between them.

I. 結 言

生体における情報伝達物質のなかでも、神経伝達物質とホルモンとの中間的性質を示す「autacoid」が注目を集めるようになって久しい。ことに prostaglandin (PG) をはじめとする arachidonic acid (AA) 由来の生体活性物質は各分野において関心の中心的存在となっており、脳虚血時の変化についても数多くの報告が見受けられる。

一方、当教室では 1974 年以来急性心停止蘇生後の進行性脳障害に対する積極的防止対策として physical brain cooling 法¹⁾ に始まり hemodialysis, hemoperfusion の併用²⁾、及び barbiturate³⁾、diphenyl hydantoin⁴⁾、etomidate hydrochloride⁵⁾、GSH, PGI_2 ⁶⁾ などの薬物療法等による有効性を示唆してきた。今回著者は実験的心停止犬を用い、心肺蘇生 (CPR) 並びに蘇生後の動脈及び superior sagittal sinus (SSS) における catecholamines (CA), lipid peroxide, arachidonic acid's cascade (AA's cascade) の面からこれらの動態を追及し、臨床応用への指針を目的として本研究に着手した。

II. 実験方法

1. 実験材料

体重 8~15 kg (平均 11.5 kg) の雑種成犬 53 頭を用いた。

2. 実験群

GI: 心停止 5 分後 CPR 施行 (n=18)

GII: 心停止 10 分後 CPR 施行 (n=18)

3. 実験操作手順

非前投薬下に pentobarbital sodium 30 mg/kg を静脈内投与にて導入、仰臥位に固定、ただちに気管内挿管し pancuronium bromide 0.1 mg/kg にて不動化、重量式 ventilator (HARVARD APPARATUS) に接続、 PaCO_2 35~40 mmHg を指標に調節呼吸を行った。ECG を第二誘導に装着後右側大腿動

静脈を cut down し、動脈には血圧・血液ガス用、静脈には輸液及び薬物注入用の teflon catheter をそれぞれ挿入固定した。次いで腹仰臥とし、東大式脳定位固定装置に固定、Lim 等 (Lim et al. 1960) の脳図譜に従い外科的侵襲を極力抑え頭蓋に小孔をあけて開頭、Michenfelder (Michenfelder 1968) の方法に従い SSS へ teflon needle を挿入固定、10 U/ml の heparin 加生食にて locking した。以上の前処置後、睫毛反射の出現した時間を覚醒とみなし、vital sign の安定を確認した後実験を開始した。

4. 心停止作製法及び蘇生法

電気刺激法 (electric stimulator SEN-7130, NIHON KODEN) により心停止を作製した。開胸後心尖部に交流 10 V で 3~6 秒間直接通電し心室細動を誘発、5 及び 10 分経過した時点より蘇生を開始した。蘇生条件は、 FiO_2 1.0, RR 20~24/min による調節呼吸と、MAP 80 mm Hg 以上、100~120 beats/min による開胸心マッサージを施行、次いで 45~75 Wsec の DC shock (DF-101, SANEISOK-KI) により除細動を行った。また 7% 重曹水 20~40 ml にて acidosis を補正するほか適時 atropine sulfate, calcium glutamate, lidocaine を使用した。

III. 測定項目及び方法 (表 1)

本実験では蘇生後 240 分まで観察を行い、動脈 (A 血; IA, IIA) 及び SSS (S 血; IS, IIS) より心停止前、蘇生直後、蘇生後 5, 30, 60, 120, 180, 240 分にそれぞれ sampling を行った。尚、CA, lipid

表 1 測定項目及び方法

BP, HR, ECG	
	: multipurpose polygraph RM150, NIHON KODEN
blood gas (PaO_2 , PaCO_2) & acid base balance (pH, BE)	: digital pH/blood gas analyzer model 813,
	IL USA
adrenaline (AD), noradrenaline (NA),	
dopamine (DA)	: HPLC 法
lipid peroxide	: 八木別法
PGE_2 , $\text{PGF}_2\alpha$: RIA DCC 法
thromboxane B_2 (TXB_2)	: RIA DEG 法

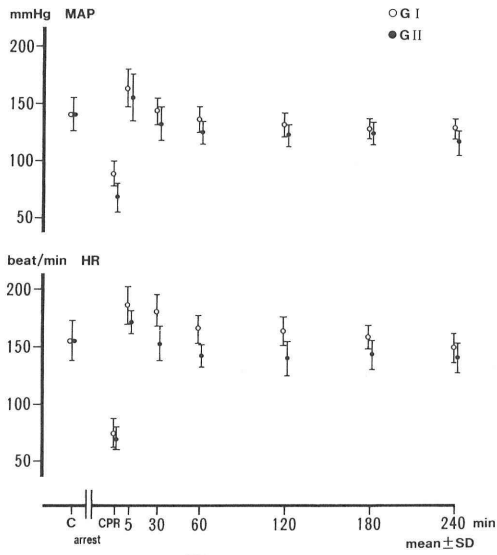


図 1 vital sign

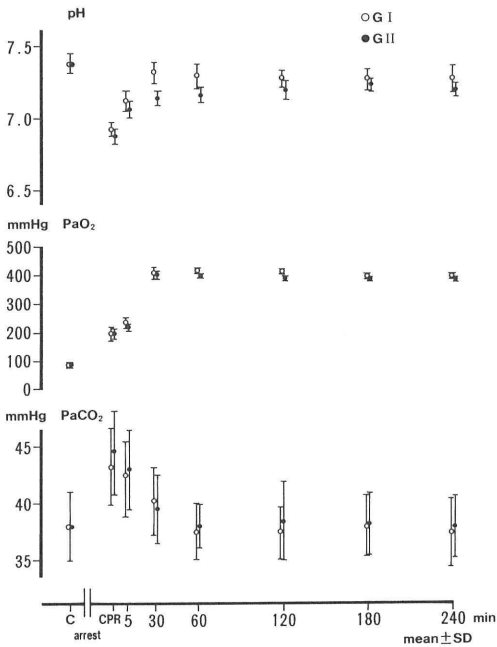


図 2 blood gas & acid base balance

peroxide, AA's cascade では心停止前の動脈血の値を対照として百分率で示し、各群間の比較は t 検定を行い、5% 以下の危険率をもって有意差とした。

IV. 実験結果

1. vital sign (図 1)

① MAP: 対照値 142 ± 16 mmHg. 両群とも蘇生直

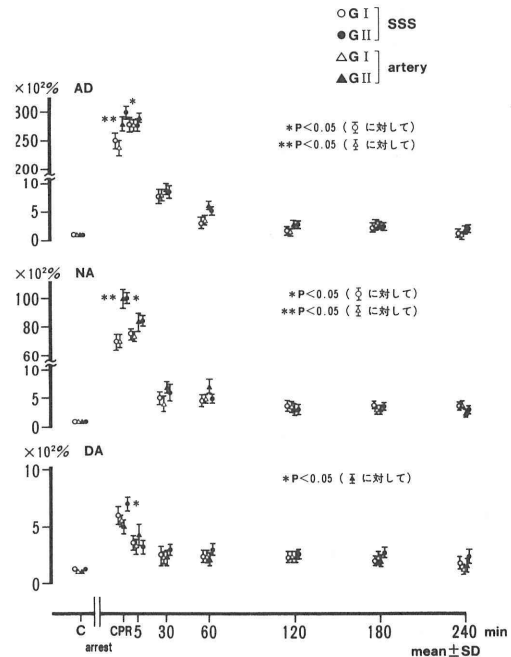


図 3 catecholamines

後 100 mmHg 以下、蘇生後 5 分には対照値を一時上回り、以降は安定した。

② HR: 対照値 156 ± 18 beats/min. 両群ともに蘇生直後 60~70 beats/min, 蘇生後 5 分には頻脈となり、以後は対照値の $\pm 5\%$ を維持した。

2. blood gas & acid base balance (図 2)

① pH: 対照値 7.379 ± 0.051 . 両群ともに蘇生後 5 分以降は対照値の -5% 以内を保ち、経時的な著変を示さなかった。GII に低値の傾向を認めたが有意差はなかった。

② PaO₂: 対照値 92.1 ± 6.7 mmHg. 両群とも 30 分以降は 400 mmHg 前後の高値を示したが有意差はなかった。

③ PaCO₂: 対照値 38.1 ± 3.4 mmHg. 両群とも蘇生直後より対照値の 120% から漸減、60 分以降対照値を維持した。有意差はなかった。

3. CA (図 3)

① AD: A 血対照値 1.2 ± 0.8 ng/ml, S 血は A 血の 1.2 倍を示した。

GI: 蘇生後 5 分, IA 279 倍, IS 284 倍, 以降低下し, 120 分以降は双方とも 1~2 倍を示した。

GII: IIA は蘇生後 5 分 282 倍, IIS は蘇生直後 299 倍, 以降減少し, 240 分には双方とも 2.0 倍前後となった。同群内で A 血と S 血に有意差はなかったが,

蘇生直後で IA<IIA, IS<IIS で有意差を示した。

② NA:対照値は A 血=S 血で 1.8±1.1 ng/ml.

GI:蘇生後 5分, IA 76 倍, IS 75 倍, 30分以降はともに 4 倍前後であった。

GII:蘇生直後 IIA 105 倍, IIS 103 倍, 以後減少し, 240 分には IIA 2.4 倍, IIS 3.2 倍を示した。同群内で A 血と S 血に有意差はなかったが, 蘇生直後で I A<II A, IS<II S で有意差を認めた。

③ DA:A 血対照値 1.4±0.9 ng/ml, S 血は A 血の 1.3 倍を示した。

GI:蘇生直後, IA 5.7 倍, IS 6.0 倍, 両血とも 30分以降は 1~2 倍を示した。

GII:蘇生直後, IIA 5 倍<IIS 7 倍で有意差を認めた。以後下降, 240 分では両血とも 1~2 倍前後であった。群間差はない。

4. lipid peroxide (図 4)

A 血対照値 3.3±1.6 nmol/ml, S 血は A 血の 1.2 倍を示した。

GI:蘇生直後より漸増, 120 分に IA 2.5 倍, IS 3.2 倍の peak を示した。

GII:蘇生直後より漸増, 120 分に IIA 2.5 倍, IIS 3.3 倍の peak を示した。両群とも全経過を通じて

A 血<S 血であったが, 有意差はみられなかった。

5. AA's cascade (図 4, 5)

① PGF₂α:A 血対照値 338±40 pg/ml, S 血は A 血の 1.5 倍を示した。

GI:蘇生直後, IA 6.0 倍, IS 9.9 倍で有意差を示した。以後減少し 240 分には両血とも心停止前の値に近くなった。

GII:蘇生直後, IIA 5.0 倍, IIS 10.6 倍で有意差を示した。以後減少し 240 分には両血とも心停止前の値に近くなった。群間差はなかった。

② PGE₂:A 血対照値 255±33 pg/ml, S 血は A 血の 4.6 倍で心停止前に有意差を示した。

GI:蘇生後 5分, IA 1.6 倍, IS 7.5 倍で, A 血は対照値より殆ど上昇せず, 蘇生直後より 30分まで IS は IA より大きく有意差を示した。IA は 60分以降, IS は 180分以降心停止前の値以下となった。

GII:蘇生後 5分, IIA 1.3 倍, IIS 9.1 倍で, A 血は対照値より殆ど上昇せず, 蘇生直後より 30分まで IIS は IIA より大きく有意差を示した。IIA は 60分以降, IIS は 240分で心停止前の値以下となった。群間差はなかった。

③ TXB₂:A 血対照値 718±97 pg/ml, S 血は A

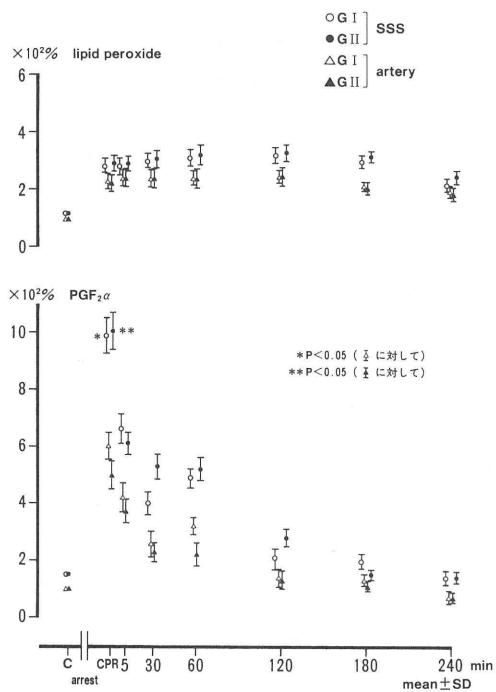


図 4 lipid peroxide & PGF₂α

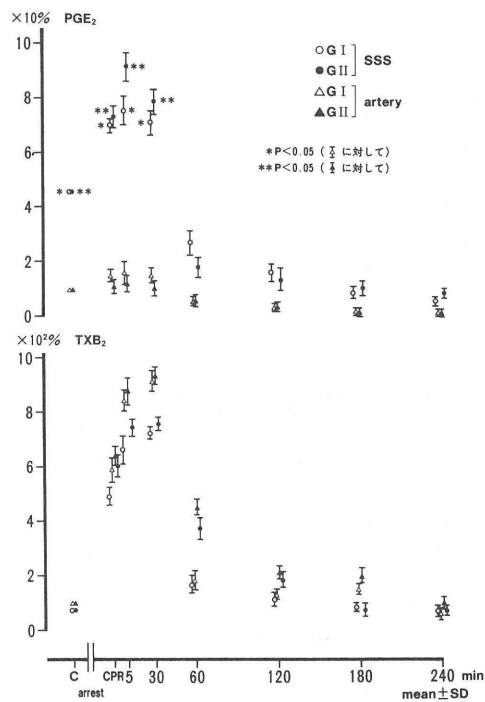


図 5 PGE₂ & TXB₂

血の0.7倍で低値を示した。

GI:蘇生後30分, IA 9.1倍, IS 7.2倍, 以後減少し, IAは240分で, ISは180分以降対照値以下を示した。

GII:蘇生後30分, IIA 9.3倍, IIS 7.5倍, 以後減少し対照値に近づいた。両群とも常にA血がS血より大であったが有意差はなかった。群間差はなかった。

V. 考 察

脳虚血の病態生理及び最近の虚血性脳障害の知見について:脳はその循環血液から酸素と glucose の供給を受け, それを消費して産生されたエネルギーを活用し, イオン輸送, 種々の物質の生合成等の仕事を行いつつその機能を維持している。機能維持のためにはエネルギー源として ATP が不可欠であるが, 脳内に含有されている ATP は $2\mu\text{mol/g brain tissue}$ と推定され, ヒトでは $0.2\mu\text{mol/g brain tissue/sec}$ の割合で消費されるので, 完全脳虚血が起こると約10秒で消費されてしまうことになる。そして好気性代謝よりも効率の悪い嫌気性解糖による ATP 産生が起こり, この結果乳酸の蓄積を招いて細胞内の lactoacidosis が進行し, mitochondria の酸化的リン酸化は抑制されて ATP の産生も減少する。このようにして細胞機能は破壊され, 最終的には細胞構築の崩壊がおこるとされている。以上のような脳虚血の経時的変化に対し, 小暮は第1期 (stage of acidosis) から第IV期 (stage of autolysis) までの生化学的分類を行っている (小暮1980)。そのなかで第II期 (stage of energy crisis) の第2相 (hydrogen transport shuttle の解離) までは mitochondria の電子伝達系は維持されており, この時期に血流が回復して酸素や glucose が速やかに供給されれば組織の恒常性は維持し続けられ, 機能の回復も期待できるとしている。しかし, 第II期第3相 (mitochondria の電子伝達系の損傷) では, 血流を再開して酸素を供給しても電子伝達系の途中で free radical が産生され, mitochondria 内膜や endoplasmic reticulum の膜を構成している蛋白質や脂肪, 特に不飽和脂肪酸の過酸化反応が充進して細胞の障害される可能性が考えられ, しかも ATP の枯渇により原型質膜の ion pump が働かず, 血流再開によってむしろ浮腫を起こしやすい状態となることが指摘されている。

近年, 神経伝達物質の異常からも脳細胞障害は検討されている。神経伝達物質は post synaps 膜にある receptor に結合することによって作用を発現するといわれ, これには次の <A>, の二種類の機構のあることが示されている⁷⁾。

<A> 脳虚血になると glutamate (Glu) などの amino acid に属する興奮性神経伝達物質の遊離が増加するが, Glu の re-uptake には ATP を必要とする。虚血により ATP は欠乏しており, re-uptake の減少が生じて synaps 周辺の Glu 濃度が上昇してくると1価の channel である kainate (K) channel や quisqualate (Q) channel に作用し, これを開放する。すると細胞外液より Na^+ が細胞内流入すると同時に, 細胞内から K^+ が流出して脱分極を起こす。このとき大量の Na^+ の流入により acute dendrosomatic swelling と呼ばれる浸透圧性の細胞障害が起こる⁸⁾⁹⁾。同様にして Glu が上昇すると2価 channel の N-methyl-D-aspartate (NMDA) channel が開放されて大量の Ca^{2+} が細胞内へ流入する⁹⁾。細胞内 Ca^{2+} 濃度が一挙に上昇すると脂肪分解酵素, 蛋白分解酵素が活性化されて細胞構築を破壊し, これに伴い細胞障害性物質や血液・血管作動性物質が遊離され, mitochondria の酸化的リン酸化の uncoupling が起こり, 脳細胞障害を憎悪する。また Ca^{2+} は, 血小板凝集能を上昇させると同時に赤血球変形能を低下させて血液の粘稠性を増加して脳血流障害を招く他, Glu 等の遊離も促進させ悪循環を形成することになる⁷⁾⁹⁾。このように興奮性神経伝達物質の関与が注目され, しかも Glu 受容体の脳内分布と, いわゆる selective vulnerability の部位とに一致性がみられるといわれている¹⁰⁾。

 もう一つの機構は second messenger を介するものである⁷⁾。このような働きをする神経伝達物質のなかでも synaps の transmission や刺激受容の調節を行い, 脳代謝, 循環機構にも大きな影響を及ぼすものとして CA の異常が重要視されている (Nemoto 1978)。脳内では DA 約50%, NA 40~50% の割合に存在し, AD は5~10% と少ない¹¹⁾。DA や NA の再吸収は自動酸化や free radical 産生を引き起こす可能性が示唆され, AD の蓄積はグリア細胞膜の Na^+ 透過性充進と浮腫形成に関係があるとされている¹²⁾。これらの receptor が刺激されてから, 細胞が生理的の反応を起こす機構はかなり整理され, いくつかの種類に分類されてきている¹³⁾。すな

わち、① adenylylase (AC) を活性化するもの、② AC を抑制するもの、③ phospholipase C (PLC) を介して Ca^{2+} を動員するもの、④ Na^+ や Cl^- を second messenger とするもの、⑤ その他の機構によるものである。よって、血流再開後の CA 増加により acidosis や delayed hypoxia の発生など種々の細胞障害を引き起こすというのである。

脳蘇生：臨床においては閉胸式心マッサージの普及以来心肺蘇生術の向上がみられたが、同時に脳機能障害を残す患者も増加し、1970 年代に入ってから脳蘇生に注目が集まり、現在まで数多くの実験的研究が行われて来た。

Safar ら¹⁴⁾ の barbiturate で代表される薬物療法 (CPCR) や、我々の教室における物理的冷却を応用した brain cooling 法 (CCPR)^{15) 16)} などがそれぞれである。barbiturate は脳代謝の抑制や頭蓋内圧の低下、脳浮腫の抑制等の脳保護作用があるとされており、全脳虚血モデルでの大量投与療法の有効性が報告されて以来広く臨床でも応用されるようになったが、犬の全脳虚血モデルにおいて barbiturate を投与しても神経学的所見の軽減或いは改善が認められないとの報告もあり、その効果に否定的な意見も多くみられる。一方、物理的療法として低体温法があるが、低体温は hypoxic hypoxia において酸素解離曲線を左方移動させることにより acidosis による右方移動を減弱し、 $CMRO_2$ の減少を図ることができるので脳保護作用を示すであろうとされている。低体温の副作用として血液粘稠度の上昇、側副血行路の形成不全など (Michenfelder 1977) が指摘されているが、当教室では全身低体温による合併症防止のため、選択的脳灌流冷却法の研究に着手、三宅¹⁾ は cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR) を考案した。益子¹⁷⁾ は double lumen catheter を大動脈上行部に留置し、four vessels による脳冷却法を考案し、また、興水²⁾ は continuous brain cooling 法に hemodialysis を併用して、それぞれの実験的有意性を報告した。

本研究について：脳が代謝機能を有するかどうか、また脳の虚血状態において何等かの細胞機能を阻害する物質が何であるのか、或いは未知の物質の産生がみられるのであるか、興味あるところである。今回著者はこのような観点から、脳循環の最終到着点の一つである上矢状静脈洞血 (SSS) における CA, lipid peroxide, AA's cascade を取り上げ脳蘇

生時に障害をもたらすことが示唆される物質を追跡し、これら有害物質を clearance するとするならば、臨床対策として有意な方法が創作されるであろうことを目的として本研究に着手した。

まずは心停止後蘇生時における状態の把握であるが、これは動脈血での pH, PaO_2 , $PaCO_2$ に反映される。脳虚血巣における pH の低下は組織損傷に大きな影響があり、また、再循環時 acidosis が mitochondria の呼吸機能の回復を障害すること、微小血管床の腫脹および構造変化をひき起こすことがわかっている。本研究では蘇生後の acidosis は補正されていると考えられる。一般に PaO_2 が 40 mmHg 以下になると脳血流は著明に増加する¹⁸⁾¹⁹⁾ が、本研究では蘇生直後より PaO_2 のすみやかな回復、改善が示されている。炭酸ガスは脳血管に作用する最も強力な脳血管拡張物質である¹⁹⁾。血流 (血管内壁側から作用)、脳組織 (血管外壁側から作用)、あるいは両者の CO_2 濃度の変動が脳血流の増加と減少を惹起するが、 $PaCO_2$ が 20 mmHg 以下ならば 100 mmHg 以上の極限状態では脳血流の変動は比較的少ない。本研究では全経過においては対照値前後に control されており、よって蘇生時の状況として血液ガスに関する問題は少ないものと思われる。

CA は前述した如く second messenger を介して細胞障害をもたらすが、本研究での AD と NA の変動は A 血、S 血とも同様な動きで、蘇生直後は高値を示し、IIA が IA より、IIS が IS より大きく、かつ有意差を認めた。DA は蘇生直後 AD, NA ほどではないが、IIS が IIA より大きくしかも有意差を示したし、GI でも S 血が A 血より大きい傾向であった。一方、虚血脳組織において DA は合成が低下すると同時に放出・代謝が亢進すると考えられており²⁰⁾、本研究においても同様の結果を得た。

生体内の lipid peroxide は細胞膜や顆粒膜の表面陰電荷や粘性を増加させて膜の ion 透過を促進したり、膜結合性 phospholipase を活性化してリン脂質の交換を調節していると考えられる (Vladimirev et al. 1980)。このことより lipid peroxide の増加による mitochondria の swelling 増大や電子伝達系における脱共役作用を推定することができる。さらに Ca^{2+} の透過亢進・ATPase 活性の失活などをもたらして細胞障害を発現する。本研究では、心停止前より S 血が A 血の 1.2 倍で、蘇生後の経過でもほぼ同じ比率で変動し、両血とも 120 分に peak を示

した。

この lipid peroxide から AA's cascade が産生され、脳虚血の病態生理学的現象の一つが脂肪分解の亢進と不飽和脂肪酸、特に AA の蓄積であるともいわれている¹²⁾。まず脳虚血中に不飽和脂肪酸が大量に遊離されることが指摘 (Yoshida et al. 1980) され、さらに脳虚血・血流再開によって $\text{PGF}_2\alpha$, TXA_2 等の AA 代謝産物が大量に産生されると報告 (Gaudet et al. 1980) された。Gardiner らは hypoxia によって脳の AA が遊離され、reoxygenation によって脳内の PG 産生が増加すること (Gardiner et al. 1981) を示しており、血流再開によって産生された PG が虚血性脳障害の発生に関与する可能性が示唆された。すなわち、組織の酸素分圧がゼロに近い完全脳虚血では脳内 AA が増加しても PG は合成されず、血流再開時に十分な酸素が供給されると PG の合成が急激に増加するという²¹⁾。その後、脳虚血・血流再開あるいは hypoxia・reoxygenation 後に $\text{PGF}_2\alpha$ と PGE_2 の染色性が海馬の錐体細胞や小脳の Purkinje 細胞で著明に増加することが判明し、神経伝達物質の神経萎縮性によるとされていた遅発性神経壊死に対して PG が何等かの役割を果たしている可能性が推察されるようになった。本研究で測定した $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_2 , TXB_2 は serotonin, oxyhemoglobin 等とともに脳動脈平滑筋に対する収縮物質であり、 PGI_2 の拮抗作用も知られている (Asano et al. 1982)。 $\text{PGF}_2\alpha$ は体血管にも収縮作用を示すが、 PGE_2 は拡張作用を示す。本研究での $\text{PGF}_2\alpha$ は心停止前に S 血が A 血の 1.5 倍であり、蘇生直後において A 血は対照の 5~6 倍に上昇しているが、両群とも A 血 < S 血の有意差を示している。これに対し、 PGE_2 は心停止前より S 血が A 血の、4.6 倍で有意差を認めた。A 血は対照値より殆ど上昇せず、蘇生後 30 分まで S 血が A 血より大で有意差を示し、S 血は 5 分に両群とも対照の 7~9 倍、S 血自体では 2 倍に上昇した。60 分以降は両血とも心停止前の値を下回った。以上より、 $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_2 の変化と予後との関係を示唆する結果を得た。一方、強力な血管収縮能及び血小板凝集能を有する TXA_2 は主に血小板由来とされており、しかも非常に不安定で直ちに TXB_2 へと代謝される。本研究での TXB_2 は、有意差こそ呈さなかったが心停止前より蘇生後まで A 血が S 血より大きい傾向を示した。尚、CA と PG および TX 間に関連性を見出

だすことはできなかった。

VI. 結 語

虚血脳が代謝機能を有するか、また虚血状態において細胞機能を阻害する物質が何であるかを追及する目的で実験的心停止犬を作製し、蘇生前後の A 血及び S 血における CA, lipid peroxide, AA's cascade の動態について検索した。

(1) vital sign, blood gas では I・II 間に差はみられなかった。

(2) AD, NA は蘇生直後に GII が GI より大きく有意差を示し、心停止時間との関連性を示唆する結果を得た。AD, NA は心停止直後大巾上昇後漸減した。A 血と S 血の差は僅小であった。

(3) DA は蘇生後 S 血が A 血より大きい傾向を示し、虚血脳組織での変動と同様の結果を得た。

(4) lipid peroxide, $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_2 は両群とも A 血は S 血より小さい傾向を示し、虚血脳においてこれらの物質が何らかのかたちで特異的に産生あるいは排泄されている可能性を推察された。特に PGE_2 に関する報告はなく、今後の検討の必要性を示唆した。

(5) 蘇生後 $\text{PGF}_2\alpha$ と PGE_2 の S 血は同様に上昇しているが、A 血では $\text{PGF}_2\alpha$ 上昇に対して PGE_2 で殆ど変動せず、肺での代謝に相違のあることが推察された。

(6) TXB_2 は A 血が S 血より大きい傾向を示し、虚血脳において代謝されるのか、或いは逆に血管壁や脳組織内に取り込まれて虚血性脳障害を助長している可能性を示唆する結果を得た。

(7) 以上のことから代謝臓器としての脳の特徴をよりいっそう明確に把握することができた。また、これらの物質の経時的な動態を追求することは今後の脳障害対策における臨床指針として重要であると考えられる。

稿を終えるにあたり、本稿作成のために終始適切な御助言と御指導を賜りました恩師東京医科大学麻酔学教室三宅有教授に深甚の謝意を表します。また、教室員各位に厚く感謝致します。

本論文の要旨は、第 14 回日本集中治療医学会総会 (1987, 山口)、第 30 回脳循環代謝研究会 (1987, 東京)、第 9 回世界麻酔学会 (1988, ワシントン DC)、第 11 回日本循環制御医学会総会 (1990, 札幌) にお

いて発表した。

文 献

- 1) 三宅 有: 脳の蘇生について, 臨床麻酔, **5**: 117~130, 1976.
- 2) 興水健治: CCPR (脳心肺蘇生) に関する実験的研究—脳保護を目的とした hemodialysis (HD) を併用した新しい試み—. 救急医学, **10**: 1591~1602, 1986.
- 3) 湯本二郎: 心停止とバルビツレート of 脳保護作用に関する実験的研究. 救急医学, **7**: 205~213, 1983.
- 4) 大沢章俊: Diphenyl hydantoin (DPH) の脳保護作用について. 東医大誌, **41**: 3~14, 1983.
- 5) 春山広記: CPCR (心肺脳蘇生) に関する実験的研究; Etomidate hydrochloride (ED) の脳保護作用について. 救急医学, **8**: 1145~1157, 1984.
- 6) 入野田佳史: CCPR (脳心肺蘇生) における脳蘇生液に関する実験的研究. 救急医学, **9**: 861~873, 1985.
- 7) 高垣玄吉郎: 脳生化学—化学的神経伝達物質の新しい展開—. 日本臨牀, **45**(9): 115~134, 1987.
- 8) Coi, D. W. : Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. Trends Neurol. Sci. **11**: 465, 1988.
- 9) Siesjö, B. K. & 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, 1989.
- 10) Monaghan, D. T., Holets, V. R., Toy, D. W. et al. : Anatomical distributions of four pharmacologically distinct 3 H-L-glutamate binding sites. Nature. **306**: 176, 1983.
- 11) 栗山欣弥, 松田友宏: 脳と神経の薬理, pp. 260, 金芳堂, 東京, 1984.
- 12) Siesjö, B. K. & Wieloch, T. : Brain injury: Neurochemical aspects. In: Becker, D. & Povilschock, J. (Eds.). Central nervous system trauma-Status Report. in press, 1984.
- 13) 宇井理生: 膜レセプター後の情報伝達機構. 日本医師会雑誌, **93**: 2237~2242, 1985.
- 14) Safar, P., Bleyaert, A., Nemoto, E., et al. : Resuscitation after global brain ischemia-anoxia. Crit. Care Med., **6**: 215~227, 1978.
- 15) Miyake, T., Kinoshita, K., Isii, N., et al. : First report of an experimental study in dogs of cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR). Resuscitation, **10**: 105~120, 1982.
- 16) Miyake, T., Endoh, M. Ishii, N. et al. : Second report of an experimental study of cerebrocardiopulmonary resuscitation (CCPR) in dogs with reference to a new continuous brain cooling method, using a Resusci Pump TM-1. Resuscitation, **12**: 9~24, 1984.
- 17) 益子道男: 急性心停止における積極的脳心肺蘇生術 (CCPR) に関する実験的研究. 救急医学, **6**: 691~703, 1982.
- 18) 小暮久也, 泉山昌洋: 脳の微小循環と代謝の coupling. 病態生理, **4**(1): 23~31, 1985.
- 19) 間部英雄, 永井 肇: 脳循環に関与する生理的諸因子. 日本臨牀, **43**(2): 113~120, 1985.
- 20) 金子大成: 脳虚血性病変の生化学的研究—脳内遊離アミノ酸・カテコールアミン・尿酸の変動—. 脳神経, **38**: 253~258, 1986.
- 21) Asano, T., Shigeno, T., Johsita, H. et al. : A novel concept on the pathogenetic mechanism underlying ischemic brain oedema: Relevance of free radicals and eicosanoids, Acta Neurochir. **41** (Suppl.): 85~94, 1987.

(別刷請求先: 〒 160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学麻酔学教室 荻原幸彦)