

全脳虚血後の血液, 脳および髄液の酸塩基平衡障害に対する tris-hydroxymethyl-aminomethane の効果

川端 洋一

雑種成犬36頭を用いて, 12分間の全脳虚血を作成し, 血流再開後にみられる動脈血, 脳, 髄液の酸塩基平衡障害, 特に pH, PCO_2 , HCO_3^- , 乳酸値に及ぼす tris-hydroxymethyl-aminomethane (THAM) の効果について検討した. コントロール群, 1 回静脈内投与群, 点滴静脈内投与群の 3 群に分けて血流再開120分後まで比較検討し, 以下の結果を得た.

1. 動脈血では, 全脳虚血により pH, HCO_3^- の低下, PCO_2 の上昇がみられたが, 血流再開後点滴投与群では, pH, PCO_2 , HCO_3^- とも他の 2 群に比べ早期に虚血前値まで回復した.

2. 脳では, 全脳虚血により動脈血と同様, pH の低下, PCO_2 の上昇を認めた. pH は点滴投与群において他群に比し早期に回復したが, 血流再開後の PCO_2 は各群に差がなかった.

3. 髄液においても, 全脳虚血により pH, HCO_3^- の低下, PCO_2 の上昇がみられたが, 血流再開後各群間で差を認めなかった.

4. 動脈血中の乳酸値は, THAM を投与した両群とも全脳虚血後の peak 値の低下を認めた. 特に点滴投与群では血流再開後, 全経過において低値を示した. しかし, 髄液中の乳酸値は血流再開後, 3 群間に差を認めなかった.

以上の結果より, THAM の静脈内投与は, アシドーシスを補正するために必要な量を静脈内に投与すれば, 動脈血および脳内における酸塩基平衡障害 (アシドーシス) に対して効果があるが, 髄液の酸塩基平衡障害に対しては, 効果のないことが分った. このことは THAM の細胞内移行, 特に脳血液関門移行について更なる検討が必要と思われた.

(平成 5 年 2 月 15 日採用)

Effect of Tris-hydroxymethyl-aminomethane on Arterial Blood, Brain and Cerebrospinal Fluid Acidosis after Total Cerebral Ischemia in Dogs

Youichi Kawabata

The study was designed to evaluate the effect of Tris-hydroxymethyl-aminomethane (THAM) on correction of acid-based imbalance in arterial blood, brain and cerebro-spinal fluid (CSF), which was created by total cerebral ischemia (TCI), in dogs. THAM was administered intravenously to dogs in two different ways when their brains were recirculated after 12 minutes of TCI. A bolus of THAM (35 mg/

kg) was given to each dog in the bolus group (n=6) in one minute. In the other group, the infusion group (n=6), 175 mg/kg of THAM was administered by a drip infusion method in 10 minutes. Dogs in the control group (n=6) did not receive THAM after recirculation of their brains. In each group, the pH, partial pressure of carbon dioxide (PCO_2), bicarbonate ion (HCO_3^-) and lactate values were measured in the arterial blood, brain and CSF. Each value was measured before TCI (pre-ischemia), immediately after the termination of TCI (immediate post-ischemia), and immediately after administration of THAM. Thereafter, the values were measured consecutively at certain intervals during 120 minutes of observation to compare the values for the three groups. The results were as follows;

1. During the immediate post-ischemic period, the arterial pH and HCO_3^- decreased and PCO_2 increased from pre-ischemic values in all three groups due to the TCI. These values gradually returned to pre-ischemic levels during the observation period. However the recovery time for arterial pH, PCO_2 and HCO_3^- of the infusion group was significantly shorter than that of the other two groups ($p < 0.05$).

2. In the brain, pH decreased and PCO_2 increased following the TCI. The recovery time of pH in the infusion group was significantly shorter than that in the other two groups. However, there was no significant difference in the PCO_2 recovery time among the three groups.

3. In the CSF, pH and HCO_3^- decreased and PCO_2 increased due to the TCI. These values returned to pre-ischemic levels during the observation period with no significant difference in the recovery time of either value among the three groups.

4. The arterial blood lactate levels of the bolus group and infusion group were relatively lower than those of the control group during the observation period. However, only the values of the infusion group were significantly lower than those of the control group ($p < 0.05$) throughout the course of the observation. As for CSF lactate, there was no significant difference in the values among the three groups during the entire course of the observation. In conclusion, the intravenous administration of an adequate amount of THAM to correct metabolic acidosis in the arterial blood was found to be effective for the acid base imbalance in the brain. However, THAM did not effectively correct that in the CSF. Therefore, the effect of the blood brain barrier on THAM permeability into the CSF from the blood must be elucidated in the future. (Accepted on February 15, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(1): 25-35, 1993

Key Words ① Total cerebral ischemia (TCI) ② Acid-base balance
③ Tris-hydroxymethyl-aminomethane (THAM)

はじめに

心肺停止後、一定の時間をおいて心蘇生がなされ、血流が再開されると、血液、脳、髄液に

酸塩基平衡障害としてアシドーシスが生じる。¹⁾ この時生じるアシドーシスは、神経細胞の障害を進展させ、神経予後を悪化させる重要な因子であると考えられている。²⁾ 現在このアシドーシスに対しては、アルカリ化薬である NaHCO_3 を

投与して、 HCO_3^- を補充することが行われている。しかし、この薬剤は、 HCO_3^- の補充にはよいが、 CO_2 を産生するとともに乳酸をも蓄積させるという欠点知られている。^{3)~5)} そこで今回、 HCO_3^- と同時に CO_2 の補正も可能であるとされている tris-hydroxymethyl-aminomethane (以下 THAM) に注目し、実験的に全脳虚血を作成し、血流再開後の酸塩基平衡障害に対する THAM の有効性について検討した。

実験方法

1. 実験材料

実験材料としては、体重 8~15kg の雑種成犬を 36頭使用し、以下の 3 群に分けて検討した。これらのうち、各々 3 群の 6 頭は動脈血、脳内、髄液の pH、 PCO_2 、 HCO_3^- 測定用に、他の各々 3 群の 6 頭は、動脈血、髄液の乳酸値測定用に用いた。

A : THAM 非投与群

(CONTROL 群)12頭

B : THAM 1 回静脈内投与群

(IV 群)12頭

C : THAM 点滴静脈内投与群

(DIV 群)12頭

2. 実験準備

実験準備は、まず前投薬として硫酸アトロピン 0.5 mg を投与し、その後塩酸ケタミン 5 mg/kg を筋肉内投与し麻酔効果を得た後、臭化パンクロニウム 1 mg を静脈内投与して筋弛緩を得た。その後気管内挿管し、人工呼吸器 (アイカ R-60) (笑気 : 3 L/min, 酸素 : 1 L/min) を用いて PaO_2 を 100 mmHg, PaCO_2 を 35 mmHg になるように調節呼吸を行った。なお換気条件は実験中一定にし、臭化パンクロニウムを間欠的に静脈内投与して筋弛緩を得た。また warmer blanket を用い直腸温を 37°C 前後となるようにした。その後右大腿静脈に輸液 (乳酸加リンゲル液 5 ml/kg/hr) 用のカテーテルを、右大腿動脈に血圧測定用のカテーテルを挿入し、さらに静脈灌流を減少させるための Fogarty balloon cath-

eter[®] (8F) を左大腿静脈より挿入し、バルーンの部位が下大静脈にあるよう留置した。つぎに右側臥位にし左第 3 肋間より開胸し、全脳虚血を作成するため、上行大動脈に血管テープをかけた。その後、頭部を頭頂部が上にあるように専用台に固定し、脳内の pH、 PCO_2 を測定するために、左頭頂部の皮膚、筋肉を切開して、頭頂骨に burr hole を開けた。また髄液の pH、 PCO_2 を測定するために、後頭部から頸部にかけてある筋群を左右に分け、さらに第一頸椎の椎弓を切除して硬膜を露出させ、pH、 PCO_2 sensor の刺入部位とした。

3. 全脳虚血の作成

全脳虚血の作成は遠山,⁶⁾ 松前,⁷⁾ 田伏,^{8)~11)} らの方法を応用した上行大動脈-下大静脈遮断法を用いた。すなわち、Fogarty balloon catheter[®] のバルーンを膨脹させて下大静脈を閉塞し、ついで血管テープを絞扼して上行大動脈を閉塞した。全脳虚血時間は 12 分間で、¹²⁾ 脳血流遮断の確認は、大腿動脈の波形の消失をもって行った。なお血流の再開は、下大静脈のバルーンの膨脹を除いた後に、上行大動脈の血管テープを開放することにより行った。

4. 薬剤の投与

全脳虚血後のアシドーシスを補正するため、0.3 M THAM を使用した。投与時期は、血流再開 1 分後とした。また投与方法と量に関しては、1 回静脈内投与群 (IV 群) では、血圧低下をきたさない最大量 35 mg/kg を 1 分間で静脈内に投与し、点滴静脈内投与群 (DIV 群) では、175 mg/kg を点滴で 10 分間かけて静脈内に投与した。

5. 測定項目

測定項目は、動脈血圧、心電図、動脈血 pH、 PO_2 、 PCO_2 、 HCO_3^- 、脳内 pH、 PCO_2 、髄液 pH、 PCO_2 、 HCO_3^- 、動脈血中および髄液中乳酸値について行った。

(1) 動脈血圧の測定

動脈血圧の測定は、右大腿動脈に挿入したカテーテルを圧トランスデューサーに接続し行った。動脈圧波形は心電図と同様に、ポリグラフ (日本光電、R-85) に連続的に記録した。

(2) 動脈血 pH, PO₂, PCO₂, HCO₃⁻ の測定
 動脈血の pH, PO₂, PCO₂ の測定は, 右大腿動脈内に留置したカテーテルより採血し, 血液ガス分析装置 (Instrumental Laboratory 社 IL-1302) にて測定した. 動脈血 HCO₃⁻ は自動血液ガス分析器により得られた pH, 動脈血 PCO₂ の値より算出された.

(3) 脳内 pH, PCO₂ および髄液 pH, PCO₂, HCO₃⁻ の測定

脳内 pH, PCO₂ の測定は, 頭頂葉皮質下 0.5 cm に ISFET (ion sensitive field effect transistor) pH sensor (Kuraray pH-2135) および CO₂ sensor (Kuraray CO-1035) を硬膜を通して刺入留置し, 髄液の pH, PCO₂ 測定は, cisterna magna に各 ISFET sensor を硬膜を通して刺入留置した. 測定はこれらの ISFET sensor を測定装置 (Kuraray KR-500) に接続することにより, 連続的に記録した. なお髄液の HCO₃⁻ は, Henderson-Hasselbalch の式において下記の通り定め求めた.

$pH = pK' + \log [HCO_3^-] / S \cdot [CO_2]$ において
 $pK' = -0.0917 pH - 0.0022 T + 6.898^{13)}$

[T=temperature(°C) S=0.00324]

(4) 動脈血中および髄液中乳酸値の測定

乳酸値の測定は ISFET sensor を挿入していない全脳虚血モデル犬 18 頭を用いて, 動脈血は大動脈カテーテルより, 髄液は cisterna magna より直接採取し, 酵素法により測定した.

(5) 測定値の検定

測定値の検定には Student t-test を用いて行い, $p < 0.05$ をもって有意とした.

結 果

1. 動脈血圧の変化 (Fig. 1)

上行大動脈-下大静脈遮

断法により全脳虚血を作成している間, 動脈血圧は 0 となった. 血流再開後, 血圧は各々の群において回復傾向を示したが, C 群, DIV 群に比べ IV 群では, 薬剤投与後の血圧の低下傾向が持続した.

2. 動脈血 pH, PCO₂, HCO₃⁻ (Fig. 2)

動脈血 pH の虚血前値は, 3 群間で差を認めなかった (C 群 7.424 ± 0.011 , IV 群 7.399 ± 0.012 , DIV 群 7.387 ± 0.017). 全脳虚血により動脈血 pH は有意に低下し, 血流再開 1 分後には, C 群 7.143 ± 0.026 , IV 群 7.121 ± 0.014 , DIV 群 7.114 ± 0.021 となった. その後, 虚血前値に徐々に回復した. DIV 群 (40 分値) では, 他の 2 群 (90 分値) に比べ, 早期に虚血前値に回復する傾向を示した.

動脈血 PCO₂ の虚血前値は, 3 群間で差を認めなかった (C 群 36.04 ± 2.12 mmHg, IV 群 37.42 ± 0.74 mmHg, DIV 群 38.50 ± 0.97 mmHg). 全脳虚血により動脈血 PCO₂ は有意に上昇した (C 群 58.80 ± 2.02 mmHg, IV 群 58.60 ± 1.90 mmHg, DIV 群 58.73 ± 1.62 mmHg). 血流再開後, DIV 群では血流再開 3 分後, 他の 2 群に比べ早期に回復傾向を示した (C 群 53.74 ± 2.30 mmHg, IV 群 51.68 ± 2.15 mmHg, DIV 群 46.12 ± 3.02 mmHg, C 群 vs IV 群, $p < 0.42$, C 群 vs DIV 群, $p < 0.24$).

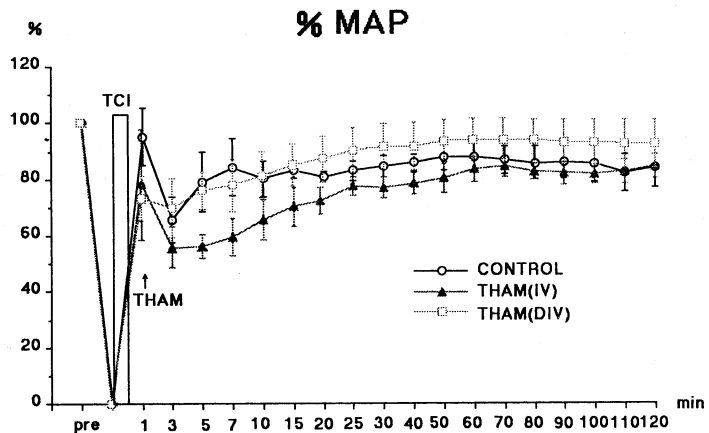


Fig. 1. Change in mean arterial pressure (MAP) from pre-ischemic value in percent.

Each point indicates the mean \pm SE for six dogs.

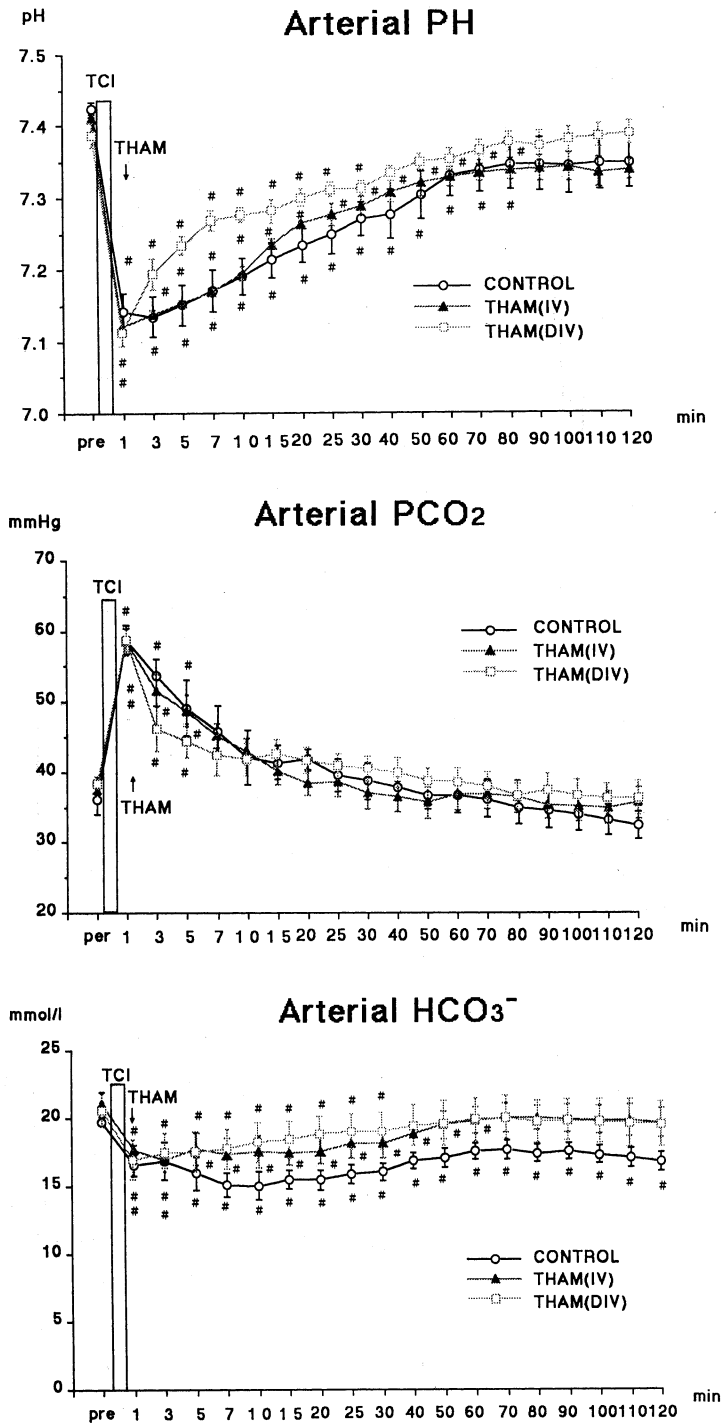


Fig. 2. Change in arterial pH, PCO₂ and HCO₃⁻. Each point indicates the mean \pm SE for six dogs. #: Significantly different from pre-ischemic value. ($p < 0.05$)

HCO₃⁻ の虚血前値は、3群とも差を認めなかった (C群 19.75 ± 0.38 mEq/l, IV群 21.08 ± 0.86 mEq/l, DIV群 20.63 ± 1.26 mEq/l). 全脳虚血により HCO₃⁻ は低下し、その後、DIV群では血流再開40分後、IV群では70分後に虚血前値に回復したが、C群では、120分後においても HCO₃⁻ の低値は持続した。

3. 脳内 pH, PCO₂ (Fig. 3)

脳内 pH の虚血前値は、3群間で差を認めなかった (C群 6.960 ± 0.043 , IV群 6.947 ± 0.057 , DIV群 6.998 ± 0.045). 全脳虚血により pH は著明に低下したが、DIV群(5分値)では、他の2群(25分値)に比べ早期に虚血前値に回復した。

脳内の PCO₂ 虚血前値は、3群間で差を認めなかった (C群 41.17 ± 1.85 mmHg, IV群 43.67 ± 2.23 mmHg, DIV群 42.83 ± 2.57 mmHg). 全脳虚血により PCO₂ は上昇し、血流再開1分後には、C群 97.83 ± 6.01 mmHg, IV群 102.50 ± 11.15 mmHg, DIV群 96.00 ± 5.62 mmHg となった。その後、DIV群、C群では15分後、IV群では20分後に虚血前値に回復した。

4. 髄液 pH, PCO₂, HCO₃⁻ (Fig. 4)

髄液 pH の虚血前値は、3 群間で差を認めなかった (C 群 7.342 ± 0.025 , IV 群 7.323 ± 0.035 , DIV 群 7.347 ± 0.027)。髄液の pH も動脈血と同様に全脳虚血により低下し、血流再開 1 分後には、C 群 6.973 ± 0.033 , IV 群 6.922 ± 0.042 , DIV 群 6.950 ± 0.040 となった。その後、3 群間で差はなく、80 分後に虚血前値に回復した。

髄液の PCO_2 の虚血前値は 3 群間に差を認めなかった (C 群 39.17 ± 1.40 mmHg, IV 群 35.83 ± 2.98 mmHg, DIV 群 40.00 ± 1.87 mmHg)。全脳虚血により PCO_2 は増加し、血流再開 1 分後には、C 群 60.83 ± 4.28 mmHg, IV 群 66.00 ± 3.20 mmHg, DIV 群 60.00 ± 2.79 mmHg となった。その後、DIV 群と IV 群では血流再開 20 分後に、C 群では 25 分後に虚血前値に回復した。

髄液 HCO_3^- の虚血前値は、3 群間に差を認めなかった (C 群 20.20 ± 1.40 mEq, IV 群 18.06 ± 2.46 mEq, DIV 群 20.94 ± 1.57 mEq)。全脳虚血により HCO_3^- 低下を示し、血流再開 1 分後には、C 群 12.40 ± 1.02 mEq, IV 群 12.27 ± 1.86 mEq, DIV 群 11.64 ± 1.02 mEq となった。その後、徐々に回復し血流再開 50 分後には 3 群とも虚血前値に回復した。

5. 動脈血、髄液の乳酸値

動脈血における乳酸の虚血前値は、3 群間で差はなかった (C 群 21.32 ± 2.79 mg/dl, IV 群 15.46 ± 2.15 mg/dl, DIV 群 14.78 ± 1.29 mg/dl)。全脳虚血により、乳酸値は上昇した。血流

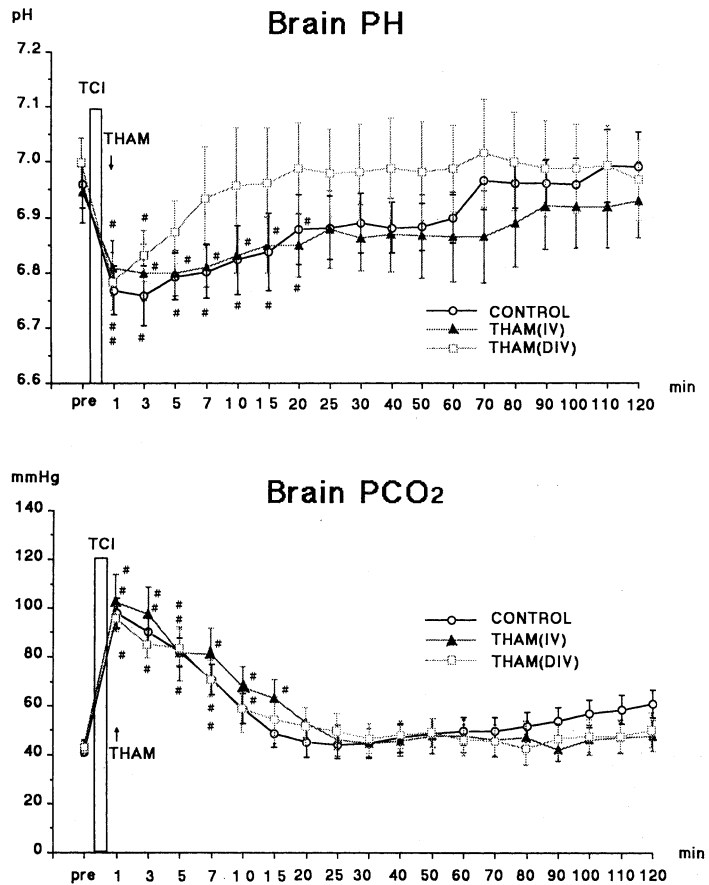


Fig. 3. Change in brain pH and PCO_2 .
Each point indicates the mean \pm SE for six dogs.
#: Significantly different from pre-ischemic value.
($p < 0.05$)

再開 15 分後における peak 値は、THAM を投与した DIV 群、IV 群で低下がみられた (C 群 50.76 ± 2.91 mg/dl, IV 群 44.70 ± 5.02 mg/dl, DIV 群 33.06 ± 2.05 mg/dl, C 群 vs DIV 群, $p < 0.003$, IV 群 vs DIV 群, $p < 0.04$)。特に DIV 群では、全経過において C 群と比べ有意な低値を持続し、120 分後に虚血前値に回復した。

髄液中における乳酸の虚血前値は、3 群間で差を認めなかった (C 群 16.48 ± 1.99 mg/dl, IV 群 20.16 ± 1.07 mg/dl, DIV 群 21.30 ± 0.89 mg/dl)。全脳虚血により乳酸値は上昇し、血流再開 15 分値では C 群 46.26 ± 4.32 mg/dl, IV 群 50.44 ± 3.07 mg/dl, DIV 群 49.44 ± 4.37 mg/dl

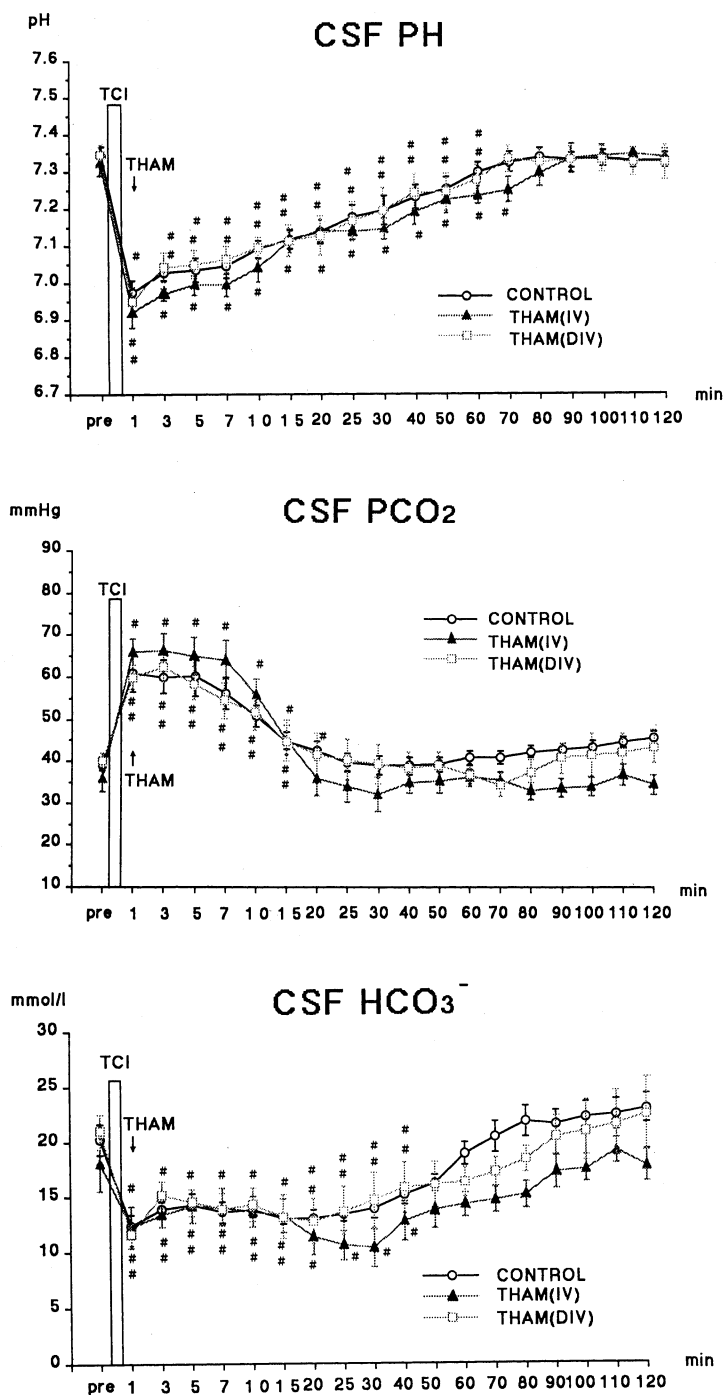


Fig. 4. Change in Cerebrospinal fluid(CSF) pH, PCO₂ and HCO₃⁻. Each point indicates the mean \pm SE for six dogs. #: Significantly different from pre-ischemic value. ($p < 0.05$)

dl となった。その後、乳酸値の低下傾向を認めたが3群とも差がなく、120分後でも虚血前値に回復しなかった。

考 察

循環停止および循環再開後にみられる循環不全から生じる低酸素状態は、組織や臓器における酸素供給量の低下や嫌気性代謝の亢進をきたし、これから生じるアシドーシスは、細胞機能の低下を引き起こす。このアシドーシスに対しては、アルカリ化薬である NaHCO₃ が有効であるということは、一般に認められている。しかし本薬剤は、H⁺と反応することによって CO₂ を増加させ、この CO₂ は容易に細胞内に拡散するため、細胞内のアシドーシスが逆に進行する、いわゆる“paradoxical intracellular acidosis” という現象が発生すると報告されている。^{3)-5), 14)} また、NaHCO₃ が投与されることによって Na⁺ が供給されるため、全脳虚血後の脳浮腫をより助長させるとも考えられている。¹⁵⁾ これに対して THAM は、分子量121の物質であり、pK' 7.84であるため、pH 7.4では70%しか解離しておらず、30%が細胞膜を速やかに通過し、細胞内の CO₂ と反応して HCO₃⁻ を

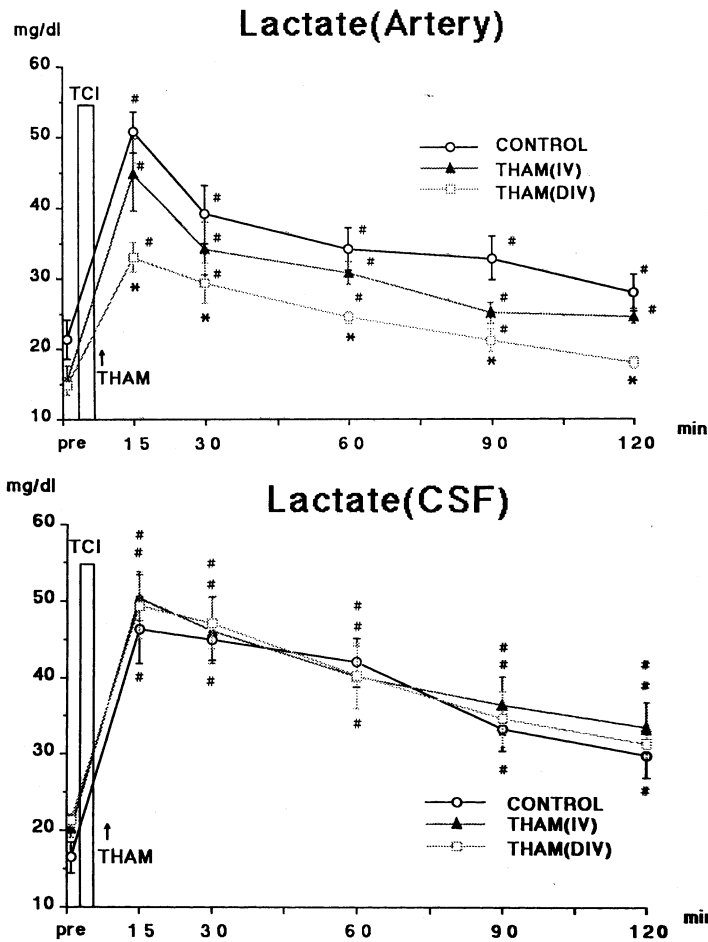


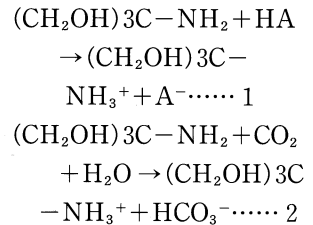
Fig. 5. Change in arterial lactate and CSF lactate. Each point indicates the mean \pm SE for six dogs. #: Significantly different from pre-ischemic value. ($p < 0.05$) *: Significant difference between C group and DIV group. ($p < 0.05$)

生成し、細胞内緩衝液として働く作用をもっているとされている。^{16)~21)} また NaHCO_3 のように、投与することによって Na^+ の負荷が増加することもなく、このことから、浸透圧を上昇させるという問題もない。これらのことから今回、全脳虚血後に生じるアシドーシスに対して THAM を投与し、THAM の虚血後のアシドーシスに対する効果を検討した。

1. 動脈血の変化について

動脈血の pH は、全脳虚血により著しく低下した。しかし、DIV 群では、C 群、IV 群に比べ

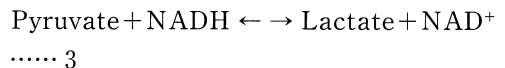
速やかに回復し、血流再開後40分で虚血前値に回復した。一方、 PCO_2 においても DIV 群で他の2群に比べ速やかな回復傾向を認めた。これは、下記の1の反応で THAM が hydrogen ion acceptor として H^+ と結合し代謝性因子を補正し、2の反応で CO_2 と反応し呼吸性因子を補正すると同時に、 HCO_3^- を産生し、lactate dehydrogenase の作用を借りることなく、緩衝作用を発揮したことによると考えられた。



しかし、IV 群では十分な効果がみられなかったが、この理由としては、血圧の低下を示さない1回投与量では、十分な補正量を投与することができなかったことが原因と考えられた。

2. 脳内の変化について

全脳虚血によりミトコンドリアへの酸素供給が遮断されると、細胞内では炭酸ガスと同時に NADH が蓄積される。これにより、3式は乳酸産生にむかう。



また、ATP 産生量も著減し、細胞内イオンポンプは障害され、細胞内アシドーシスが進行し、細胞壊死に至る。^{2), 15), 22)~24)} また、アシドーシスは、フリーラジカルの産生を助長し、血管内膜や細胞膜を損傷すると言われている。^{2), 23), 25)~29)} このよ

うに、アシドーシスは神経細胞に対して直接的にも、間接的にも悪影響を及ぼすため、虚血後に生じるアシドーシスを早急に改善させる必要がある。今回の実験において、THAM の DIV 群では、他の 2 群に比べ、全脳虚血後の脳内の pH の低下に対して効果のあることがわかった。一方、脳内においては、細胞及び細胞構成成分において pH が異なり、^{30)~32)} white matter (glia) と cortex でのミトコンドリアの数にも違いがあると言われており、これらによっても脳内の pH はかなり影響を受けているものと思われた。しかし、今回の実験においては、脳内の pH のばらつきは少なかった。また、PCO₂ の改善が認められなかったにもかかわらず、pH の改善が認められたのは、THAM が代謝性因子である H イオンに強力に作用したことによると思われた。

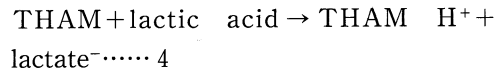
3. 髄液の変化について

髄液は、蛋白質をほとんど含まないイオン溶液であり、その産生は脈絡叢の分泌のみならず、脳細胞の毛細血管内皮細胞からも分泌されているといわれている。^{33), 34)} また犬の髄液産生量は、0.47 ml/min といわれ、髄液及び脳細胞間液の容量は、脳重量の約 20% を占める。このことから、髄液は脳の状態を反映することが裏づけられる。また、実際犬の急性代謝性酸塩基平衡障害において、表面微小電極法で測定した pH 値から脳細胞間液 HCO₃⁻ を計算すると、その変化は、髄液より明らかに先行する³⁵⁾ と言われており、髄液が脳の状態を反映するのに時間のかかることも言われている。^{10), 36)} 実験的に THAM は、虚血後の髄液の pH、PCO₂、PO₂ を改善したと報告されている³⁷⁾ が、今回の実験結果からは、髄液 pH、PCO₂、HCO₃⁻ において、3 群間で大きな差を認めなかった。この原因として 2 つのことが考えられた。まず、十分量の THAM が細胞内へ到達できず、髄液中で十分効果を示さなかった。すなわち、非イオン型が少なく細胞膜を通過する量が低下したこと、もしくは、脳血液関門を THAM が通過しないのではないかとということが考えられた。次に、髄液のターンオーバーが 2.0~2.5 時間と長いことが THAM が

効果を示さない結果になったのではないかと考えられた。

4. 乳酸値の変化

血中の乳酸値は、組織の乳酸の産生と消費のバランスにより決定され^{38), 39)} 一定に保たれているが、虚血状態になると嫌気性代謝により乳酸が増加する。この乳酸は、細胞膜を容易に通じ、脳細胞そのものの障害を引き起こすという報告もある。^{24), 40), 41)} 今回の実験結果より、動脈血中の乳酸値は、THAM を投与した DIV 群、IV 群とも血流再開後における peak 値の低下を認め、DIV 群では 120 分後には虚血前値まで回復した。これは、今回使用したアルカリ化剤である THAM が、4 式のように



乳酸と直接反応し吸収するという働きで血液、脳細胞内アシドーシスの改善に働いたものと思われた。また、fluid-percussion による頭部外傷モデルにおいても、THAM は局所での乳酸蓄積を減じ、脳浮腫を軽減し、頭蓋内圧を低下させ、死亡率を減少させたという報告もあり^{42), 43)} 脳内の乳酸の低下が今回期待された。しかし本実験では、髄液中の乳酸値は各群とも変化は認められなかった。これは髄液のところで述べた理由によるものと考えられた。

5. 結 語

犬を用いて全脳虚血後の血液、脳および髄液の酸塩基平衡障害とこれに対する tris-hydroxymethyl-aminomethane (THAM) の効果を検討し以下の結果を得た。

1) 全脳虚血により血液、脳および髄液に酸塩基平衡障害が生じることを確認した。

2) THAM 点滴静脈内投与群では、全脳虚血後における動脈血中の pH の低下、PCO₂ の上昇、HCO₃⁻ の低下、乳酸値の上昇、脳内の pH の低下に対して、その効果を認めた。しかし、脳内の PCO₂、髄液の pH、PCO₂、HCO₃⁻ の変化に対しては効果を認めなかった。

3) THAM 1 回静脈投与群では、結果として投与量が少なく、酸塩基平衡障害に対する効果

がみられなかった。

4) 以上の結果より, THAM の点滴静脈内投与は, 動脈及び脳内の酸塩基平衡障害に対しては効果があるが, 髄液の酸塩基平衡障害に対しては効果のないことがわかった。

稿を終えるにあたり, 直接ご指導, ご校閲いただきました川崎医科大学救急医学教室 小濱啓次教授に深甚なる謝意を捧げるとともに, 種々の御助言を賜りました救急医学教室の諸先生がたに感謝致します。

なお, 本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(4-711)によったことを付記し, 感謝の意を表します。

文 献

- 1) 高須伸克: 全脳虚血血流再開後における脳および脳脊髄液の酸塩基平衡障害. 川崎医学会誌 14: 336-346, 1988
- 2) Siesjö, B.K.: Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochemi. Pathol.* 9: 31-88, 1988
- 3) Allen, A. I., Leach, W., Park, R. and Lazarowitz, V. C.: Systemic effect of NaHCO₃ in experimental lactic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* 242: F586-F596, 1982
- 4) Graf, H. W., Leach, W. and Ariff, A. I.: Metabolic effects of bicarbonate in hypoxic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* 249: F630-F635, 1985
- 5) Berenyi, K. J., Work, M. and Killip, T.: Cerebrospinal fluid acidosis complicating therapy of experimental cardiopulmonary arrest. *Circulation* 52: 319-324, 1975
- 6) 遠山一喜: 上行大動脈遮断による全脳虚血犬モデルの検討. 麻酔 37: 1341-1345, 1988
- 7) 松前孝幸: 大動脈クランプ法による犬全脳虚血実験モデルの検討. 脳神経 36: 349-355, 1984
- 8) 田伏久之, 福田充宏, 青山 喬, 小濱啓次: 犬における全脳虚血(total cerebral ischemia)の新しい実験モデル. 医のあゆみ 114: 87-89, 1980
- 9) 田伏久之, 福田充宏: 心肺蘇生後の中枢神経病変. 第1報 全脳虚血モデル犬の作成—Aortic occlusion balloon catheter 法—. 救急医 5: 317-323, 1981
- 10) 石松伸一: 全脳虚血後の脳および髄液の酸塩基平衡障害に対するジクロロ酢酸の効果. 川崎医学会誌16: 75-83, 1990
- 11) 植田昭徳: 循環停止後の血液, 脳および髄液の酸塩基平衡障害に対する炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム合剤の効果—炭酸水素ナトリウムとの比較検討—. 川崎医学会誌 18: 1-10, 1992
- 12) Safar, P., Stezoski, W. and Nemoto, E.M.: Amelioration after 12 minutes cardiac arrest in dogs. *Arch. Neurol.* 33: 91-95, 1976
- 13) Alexander, S. C., Gelfang, R. and Lambertsen, C. J.: The pK' of carbonic acid in cerebrospinal fluid. *J. Biol. Chem.* 236: 592-596, 1961
- 14) Kohama, A.: Cerebrospinal fluid acid-base disturbances in cerebral ischemia. *International Symposium on Brain Resuscitation(Yamaguchi)*, 1988
- 15) Staub, F., Baethmann, A., Peters, J. and Kempfski, O.: Effects of lactic acidosis on volume and viability of glial cells. *Acta Neurochir. (Suppl.)* 52: 3-6, 1990
- 16) Nahas, G. G.: The clinical pharmacology of THAM. *Clin. Pharmacol. and Therap.* 4: 784-803, 1963
- 17) Brinkwan, G. L.: The treatment of respiratory acidosis, Lactate versus bicarbonate. *Am. J. Med.* 17: 831-834, 1962
- 18) Bleich, H. L. and Schwartz, W. B.: Trisbuffer. *New Engl. J. Med.* 274: 782-787, 1966
- 19) Irvine, O. H. and Dow, J.: Sodium bicarbonate sodium lactate and tris in the treatment of metabolic acidosis. *Metabolism* 15: 1011-1018, 1966
- 20) Singer, R. B.: The acute effects in man of rapid intravenous infusion of hypertonic sodium

- bicarbonate solution. *Medicine* 34 : 51—95, 1955
- 21) Von Plauta, M., Gudipati, C., Weil, M. H., Kraus, L. J. and Rackoco, E. C.: Effects Tromethamine and sodium bicarbonate buffers during cardiac resuscitation. *J. Clin. Pharmacol.* 28 : 594—599, 1988
 - 22) 松本昌孝, 米田正太郎, 木村和文, 鎌田武信: 脳の虚血障害. *代謝* 24 : 413—422, 1987
 - 23) Kaplan, J., Dimlich, R. V. W., Biros, M. and Hedges, J.: Mechanisms of ischemic cerebral injury. *Resuscitation* 15 : 149—169, 1987
 - 24) Goldman, S. A., Pulsinelli, W. A., Clarke, W. Y., Kraig, R. P. and Plum, F.: The effect of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9 : 471—477, 1989
 - 25) Siesjö, B.K.: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow and Metab.* 1 : 155—184, 1981
 - 26) Hossmann, K. A.: Experimental aspects of brain resuscitation. *Pontif. Acad. Sci. Varia.* 60 : 13—49, 1985
 - 27) Murdoch, J. and Hall, R.: Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part 1: The physiology of brain injury. *Can. J. Anaesth.* 37 : 663—671, 1990
 - 28) Krause, G. S., White, B. C., Aust, S. D., Nayini, N. R. and Kumar, K.: Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit. Care Med.* 16 : 714—726, 1988
 - 29) 下地垣毅: 脳蘇生(国際シンポジウム). *臨床麻酔* 13 : 153—163, 1989
 - 30) Waddell, W. J. and Bates, R. G.: Intracellular pH. *Physiol. Rev.* 49 : 285—329, 1969
 - 31) 本田良行: 酸・塩基平衡概論. *日本臨床* 9 : 9—45, 1992
 - 32) Chesler, M.: The regulation and modulation of pH in the nervous system. *Progress in Neurobiol.* 34 : 401—427, 1990
 - 33) Eisenberg, H. M. and Suddith, R. L.: Cerebral vessels have the capacity to transport sodium and potassium. *Science* 206 : 1083—1085, 1979
 - 34) Milhorat, T. H., Hammock, M. K., Fenstermacher, J. D., Rall, D. P. and Levin, V. A.: Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science* 173 : 330—332, 1971
 - 35) Javaheri, S., Clendening, A., Papadakis, N. and Brody, J. S.: Changes in brain surface pH during acute isocapnic metabolic acidosis and alkalosis. *J. Appl. Physiol.* 51 : 276—281, 1981
 - 36) Javaheri, S., Clendening, A., Papadakis, N. and Brody, J. S.: pH changes on the surface of brain and in cisternal fluid in dogs in cardiac arrest. *Stroke* 15 : 553—557, 1984
 - 37) 秋岡達郎: 急性頭蓋内圧亢進時の脳腫張に関する実験的研究. *岡山医学* 91—977, 1979
 - 38) Park, R. and Arieff, A. I.: Lactic acidosis. *Adv. Int. Med.* 25 : 33—68, 1980
 - 39) Mizock, B. A.: Lactic acidosis. *Disease-a-Month* 35 : 233—300, 1989
 - 40) Nedergaard, H., Goldman, S. A., Desai, S. and Pulsinelli, W. A.: Acid-induced death in neurons and glia. *J. Neurosci.* 11 : 2489—2498, 1991
 - 41) Jakubovicz, D. E. and Kilip, A.: Lactic acid-induced swelling in C6 glial cells via Na^+/H^+ exchange. *Brain Res.* 485 : 215—220, 1989
 - 42) Rosner, M. J. and Becker, D. P.: Experimental brain injury: Successful therapy with the weak base, tromethamine: With an overview of CNS acidosis. *J. Neurosurg.* 69 : 961—971, 1984
 - 43) Yosida, K. and Marmarou, A.: Effects of trometamine and hyperventilation of brain injury in the cat. *J. Neurosurg.* 74 : 87—96, 1991