

一時的血流遮断による脳虚血に対する脳保護に関する研究

奈良県立医科大学第2外科学教室

笹岡保典

STUDY OF BRAIN PROTECTION DURING AND
AFTER TRANSIENT FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA

YASUNORI SASAOKA

The 2nd Department of Surgery, Nara Medical University

Received September 26, 1990

Summary : The purpose of this study was to investigate cerebral protection against transient cerebral ischemia, which was induced in cats by 1-hour occlusion of the middle cerebral artery (MCA) via transorbital approach. Regional cerebral blood flow (rCBF) was measured by means of a laser flowmeter and autoradiography, and through a cranial window pial arteries were continuously observed by means of a videocamera system equipped with a width analyzer computer during ischemia and after reperfusion of MCA. Neuronal damage was evaluated 5 hours after reperfusion by a microcomputer imaging device. As protective agents, calcium-antagonist (TA-3090) for use in increasing collateral circulation and nifedipine for improving the ischemic threshold were administered prior to 5 minutes of ischemia.

Pial arteries were dilated up to 49.5 % at 5 hours after reperfusion in the controls, to 38.5 % in the nifedipine treated group ($p < 0.05$), and to 19.1 % in the TA-3090 group ($p < 0.01$). With regard to rCBF, postischemic hyperperfusion was found markedly in the controls but the degree of hyperperfusion in the TA-3090 group was decreased compared to the controls ($p < 0.01$). However, there was no significant difference between the nifedipine group and the controls. Observation of neuronal damage revealed the infarcted area on the affected hemisphere to be 41.9 % in the controls, 29.7 % in the nifedipine group, 18.4 % in the TA-3090 group and 14.2 % in the nifedipine and TA-3090 combined treatment group.

These results suggest that increased collateral circulation during ischemia protected the brain from transient ischemia by means of inhibiting postischemic hyperperfusion, and maintained the pial artery after reperfusion. The most effective method of brain protection was to increase collateral circulation while simultaneously improving the threshold of ischemia.

Index Terms

brain protection, cerebral ischemia, rCBF, hyperperfusion, pial artery

緒 言

脳神経外科領域において、脳動脈瘤や脳動静脈奇形の手術の際に、予期せぬ出血のコントロールや病変部位の

十分な剝離のため、脳主幹動脈を一時的に閉塞する場合がある。また、脳動脈狭窄症や閉塞症の手術に際しても、血栓除去や血行再建のために脳動脈を一時的に遮断して手術がおこなわれている¹⁾²⁾³⁾。一方、このような手術以外

にも、脳塞栓症に対し血栓溶解剤 (urokinase, tissue plasminogen activator など) を発症急性期に使用して、閉塞脳血管の再開通を試みる手段がとられるようになってきている⁴⁾⁵⁾。しかし、以上の手術操作および薬剤治療の後に、虚血性脳神経障害をもたらす、重篤な神経学的後遺症を残す場合がある。このような問題に対し、現在まで一時的血流遮断による脳虚血に対する脳に及ぼす影響、脳に不可逆的变化をもたらす因子は何か、どうすればこの不可逆的变化を予防しうるのかに関し、幾多の研究及び報告がなされてはいる⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾が、決定的な結論は未だ出されていない。したがって、この問題を解決することは、脳神経外科領域での手術成績を飛躍的に向上させるのみならず、虚血性脳疾患の治療にも多大なる貢献をもたらすものと考えられる。

脳は虚血侵襲に対し極めて弱く、しばしば不可逆的变化をきたす。この不可逆的变化を決定する要因は、虚血時における脳血流量 (以下 CBF と略す) の減少度と虚血の持続時間である¹²⁾。成人の場合、1 分間、100 g 当りの CBF が 18 ml 以下に低下すると脳梗塞が生じると言われている¹³⁾¹⁴⁾が、一方、この値以上の CBF が維持されていても虚血時間が 3 時間を越えて持続すると、脳梗塞の発生率は高くなる¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。また、虚血時間がもっと短時間であれば、これより低い値の CBF に対しても脳は虚血侵襲に耐えられ得るともいわれている¹⁷⁾。脳保護の面からみて、脳虚血時の CBF をいかにして維持するかが、ひとつの重要な要因であろう。

また、以上のような虚血に対する脳の vulnerability は、体温が 37°C の生理的状況下においての結果であり、脳の代謝を低下させること、すなわち虚血侵襲に対する脳の閾値を高めることもまた脳保護につながるであろう。その最も一時的手段として低体温法がある¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。しかし、低体温に至るまでに要する時間や、脳以外の臓器に及ぼす影響もあって、現在まで薬剤により脳の代謝を低下させ虚血侵襲に対する閾値を高める手段がとられている¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾。

以上のようにそれぞれ単独手段での脳保護をおこなう研究は多くなされているが、実際の臨床の場では、単独で脳保護手段を使用することはなく、同時に脳保護手段を併用しているのが現状であろう。理論的に虚血中の CBF を維持し、脳代謝を低下させるという 2 つの手段は、同時に併用することでより効果的と考えられるが、一方でお互いの効果を半減させ、悪影響をもたらす場合も十分考えられる。脳保護を考えるにあたり、この問題すなわち、単独治療ではどれだけの効果があり、併用療法では如何なる効果を生むのかを検索することもまた極

めて重要な課題といえる。しかしながら、この課題に関する研究は十分にはなされていない。そこで、著者は、虚血中の CBF を増加させる手段として持続的脳循環改善作用を有するといわれている新規 Ca²⁺拮抗薬 (TA-3090) を用い、また脳代謝を低下させ虚血侵襲に対する閾値を高める目的で nifedipine を使用した。そして、虚血中における CBF の増加及び脳代謝の低下による脳保護作用をネコ中大脳動脈閉塞モデル²⁵⁾を用いて、個々に検討をおこない、また、両保護物質の併用による効果も併せて検討を加えた。

実験方法

本研究では、まず生理的条件下において、新しい Ca²⁺拮抗薬である TA-3090 の脳循環に及ぼす影響を調べ、さらに脳虚血負荷状態におけるこの薬剤ならびに nifedipine の脳保護効果を検討した。

1. 実験動物

体重 2.5~3.5 kg の雑種成猫を 82 匹雌雄の別なく使用した。3% halothane 吸入で麻酔導入後、気管内チューブ (103-15 I T., Mallinckrodt 社製) を用い気管内挿管をおこない、pancuronium bromide (0.2 mg/kg) を経静脈的に投与して無動化、Harvard respirator Model 607 を用い、PaCO₂ を 32 mmHg 前後に維持するように調節呼吸をおこなった。ただし、麻酔の維持には比較的脳血流量に影響のすくない isoflurane (0.5%) を用いた²⁶⁾。両側鼠径動脈にはカットダウンチューブ (NoC₂) を挿入し、連続的の血圧測定および定期的血液ガス分析用として使用し、両側鼠径静脈にはヒビキポリエチレンチューブ (FrNo. 3) を挿入、薬剤投与ルートとした。また、動物の体温は、直腸体温計 (CTM-303, TERUMO 社製) を用いて、heating blanket により 36.8±0.3°C に維持されるよう調節をおこなった。以上の操作を終了した時点で動物を東大脳研式動物固定台に固定し、以下の実験に供した。

2. Cranial Window の作製法

(1) 生理的条件下での作製

頭部に約 8 cm の正中切開を加え、頭皮及び側頭筋を周囲組織から剝離し、頭蓋骨を露出した。正中より 1.0 cm 外側、冠状縫合より 1.0 cm 後方を中心にして左頭頂部に cranial window を作製した。作製法は、Auer の方法²⁷⁾ に準じ、歯科用電動ドリル (Minitor standard type) を用いて、手術用顕微鏡 (Zeiss 社製) 下に直径 10 mm の穿頭をおこない硬膜を切開した後、脳表への損傷を生じさせないようにして、bipolar coagulator (Aesculap 社製) を用いて止血。その後人工髄液で硬膜下腔を充満した。

直径 12 mm・厚さ 0.15 mm の microcover glass (Matsumi No. 1) で被い、アクリル糊 (Histoacryl[®]) で完全密閉固定した。

(2) 虚血負荷条件下での作製

(1)と同様の手術操作にて頭蓋骨を露出した後、ネコ中大脳動脈の灌流領域が最もよく反映しているといわれている²⁸⁾ectosylvian gyrus 上に cranial window を作製した (Photo 1.)。すなわち、正中より 2.5 cm 外側、冠状縫合より 1.5 cm 後方を中心にした左側頭部に直径 10 mm の穿頭をおこない(1)と同様の手術操作にて cranial window の作製をおこなった。

3. TA-3090 の脳循環に対する観察

(1) 脳軟膜微小血管の解析

cranial window を通して、脳軟膜細動脈の血管反応を生体顕微鏡 (measure scope, Nikon 社製) を用いて連続的に観察した。実験の間 videocamera system (Hamamatsu photonics) を用い、videotape に連続的に記録し、脳軟膜細動脈血管の反応を後でコンピューター画像解析 (Micro Computer Imaging Device, Canada, Imaging Research 社製) を用いて分析をおこなった。また、cranial window 法において、実験の開始前に CO₂ ガスを吸入、PaCO₂ を 50~60 mmHg に上昇させ (CO₂ 負荷試験)、脳軟膜細動脈に 20%~30% 以上の拡張が得られることを調べ、脳の autoregulation が維持されていることを確認した。

(2) 頭蓋内圧 (ICP) の測定

cranial window と反対側の右頭頂部に直径 5 mm の骨窓を設け、小さく硬膜切開を加えポリエチレンチューブ (PE50) を硬膜下に挿入し、その後 bone wax で密閉、頭蓋内圧の持続測定用とした。この頭蓋内圧測定ラインを圧トランスデューサー (TP-400T, 日本光電社製) に接続し、多用途計測記録装置 (WT-645G, 日本光電社製) を用い連続的に測定した。

(3) 平均体血圧 (MABP)・脈拍 (B) の測定

鼠径動脈ラインに(2)と同様の圧トランスデューサーを接続し、多用途計測記録装置を用い連続的に測定した。

(4) 薬剤とその投与方法

成猫 8 匹を用いて、TA-3090 を生理的食塩水 1 ml 中に 50 μg/kg, 100 μg/kg, 200 μg/kg, 400 μg/kg, を溶解調節し、4 者いずれも 2 ml/min の投与方法で経静脈的に bolus injection した。

4. 虚血負荷における各薬剤の効果についての観察

(1) 虚血モデルの作製

① 手術法

O'Brien らの方法²⁹⁾にしたがって、左中大脳動脈の露

出をおこなった。左眼球の摘出を行い、歯科用ドリルを用い視神経管を上方及び内側に削り拡大した。硬膜を視神経翻転部から上方に 3 mm の小切開を加え、蜘蛛膜を開放し左中大脳動脈の本幹を露出した。人工髄液にて眼窩内を充満させ、髄液の流出を防ぐ目的で、ポリエチレン膜で被いさらにそのうえから、人工髄液で湿らせた綿花で圧迫し眼瞼を一時閉鎖した。

② 中大脳動脈一時的血流遮断法

Zen 式脳動脈瘤クリップを用いて、左中大脳動脈を経眼窩的に 1 時間閉塞して脳虚血負荷をおこなった後、クリップを解除して脳血流を再開通させた。なお、血流再開通時間は 5 時間とした。

中大脳動脈閉塞部位は Tamura²⁹⁾らにしたがい、中大脳動脈基幹部からの穿通枝 (striate artery) より近位部でおこなった。また、中大脳動脈閉塞が完全におこなわれているかは、cranial window 法で脳軟膜細動脈の血流が一旦完全に停止することで確認した。

(2) 血液ガス分析、ヘマトクリット (Ht) および MABP の測定

血液ガス (PaCO₂, PaO₂, pH) 分析の測定は、acid-base laboratory (ALB330, Radiometer 社製) を用い、実験開始より 1 時間毎に測定し、代謝性 acidosis に対しては、sodium bicarbonate 溶液の投与により補正をおこなった。

Ht はヘマトクリット毛細管を用い、5000 回転、5 分間の遠心をかけておこない、血液ガス分析と同時に 1 時間毎に測定した。

MABP は鼠径動脈ラインに圧トランスデューサーを接続し、多用途計測記録装置を用い実験開始より連続的に測定した。

(3) 脳軟膜細動脈血管反応性の解析

ectosylvian gyrus 上の cranial window を通して、一時的血流遮断による脳虚血ならびに血流再開通後の脳軟膜細動脈血管反応性を 3. (1)と同様の操作ならびに装置を用いて解析した。なお、脳軟膜細動脈血管の血管反応性は、その血管径により反応性が異なるといわれており³⁰⁾、今回の研究では、100 μm より太い脳軟膜細動脈血管とそれより細い脳軟膜細動脈血管とに分けて検討した。

(4) 局所脳血流量 (rCBF) の測定法

① Laser Flowmeter による測定

連続的に rCBF の経時的変化を測定する目的で laser flowmeter を使用した。

一時的血流遮断をおこなう 5 分前から、1 時間脳虚血、血流再開通 5 時間後まで、連続的な rCBF の変化を検索するために、laser flowmeter (AIF21, Adovance 社製)

の probe (needle type) を micromanipulator に装着させ、それを用いて顕微鏡下に左 ectosylvian gyrus の脳表に垂直かつ脳を圧迫しないように設置し、連続的に rCBF の測定をおこなった。

② Autoradiography による測定

rCBF の絶対値測定ならびに脳の各部位における rCBF を検索する目的で autoradiography 法を用いた。血流再開通 5 時間後において、rCBF の絶対値測定のため、Sakurada らの方法³¹⁾に準じて、¹⁴C-iodoantipyrine autoradiography にて定量測定をおこなった。250 μ Ci の¹⁴C-iodoantipyrine を Ringer 液に溶解させ、syringe infusion pump (Harvard apparatus pump 22) を用い、ramp-infusion の方法で 1 分間で静脈投与した。同時に鼠径動脈ラインから動脈血 sample (0.1 ml) を 6 秒間隔で採取をおこない、投与終了と共に KCl (10mEq) を静注し、動物の頸部を強度に絞握、脳血流を完全に停止させた。直ちに頭蓋骨および硬膜を除去し、脳を速やかに摘出、 -70°C のフロン液に入れ、瞬時に凍結固定をおこなった。また、標本作製までは -30°C で保存した。次いで凍結脳標本をクリオスタット (cryostat model: OTF/AS, Bright 社製) を用い 20 μm の厚さで連続切片を作製し、直ちに heating plate (60°C) で乾燥させた。

一方、採取した動脈血中¹⁴C-iodoantipyrine の濃度の測定には、動脈血をクレアゾル (Nacalai tesque 社製) で溶解混濁させ、その後 radioactivity を scintillation counter (Beckman 社製) でおこなった。次ぎに乾燥された脳標本は、Kodak NMB film に 2 週間露光させて現像をおこない、画像解析装置 (Micro Computer Imaging Device, Canada, Imaging Research 社製) を用い optimal density を測定した。なお、rCBF の測定に際し、Sakurada³¹⁾らにより計算された¹⁴C-iodoantipyrine に対する組織/血液分配計数 0.8 を用いた。

(5) 神経組織学的検索

血流再開通 5 時間後に開胸し、経心的に 10% ホルマリン液 (500 ml) を用い血圧と同じ圧で灌流固定した。その後脳を取り出し、さらに 10% ホルマリン溶液で 72 時間浸透固定した。上昇系エタノールで脱水、キシレンで置換した後、パラヒン包埋し、ネコ中大脳動脈の灌流領域が最も広範囲に認められる側頭極 (temporal tip)、視神経交叉 (optic chiasma) および乳頭体 (mamillary body) のレベル³²⁾での 3 標本の冠状切片 (6 μm 厚) を作製、Hematoxylin Eosin (HE) 染色ならびに Luxol Fast Blue (LFB) 染色した。脳浮腫ならびに梗塞の面積は、コンピューター画像解析により算定し、3 標本の脳浮腫

ならびに梗塞面積の平均と患側大脳半球との比率 (%) を求めた。

なお、rCBF の測定の際に得られた凍結切片の標本については、別に神経組織学的検索のためその切片をアルコール固定し、その上で HE 染色ならびに LFB 染色した。

(6) 薬剤とその投与法

すべての parameter が安定し、かつその時間が 10 分以上続いた後、一時的血流遮断をおこなう 5 分前から実験終了まで以下の薬剤を投与した。なお、各群 8 匹の成猫を用いた。

① 薬剤非投与群 (対照群);

間欠的投与群として、Ringer 液を経静脈的に bolus injection (2.0ml/min) し、実験終了まで 1 時間毎に同量追加投与した。

持続的投与群として、2.0ml/kg/h の Ringer 液を経静脈的に持続投与した。

② Ca²⁺拮抗薬投与群;

200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の Ca²⁺拮抗薬を経静脈的に bolus injection (2.0ml/min) し、実験終了まで 1 時間毎に同量追加投与した。

400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の Ca²⁺拮抗薬を経静脈的に持続投与 (2.0ml/kg/h) した。

③ nifedipine 投与群;

1mg/kg/h の nifedipine を経静脈的に持続投与 (2.0ml/kg/h) した。

2mg/kg/h の nifedipine を経静脈的に持続投与 (2.0ml/kg/h) した。

④ 両者併用群;

400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の Ca²⁺拮抗薬と 1mg/kg/h の nifedipine を同時併用し、経静脈的に持続投与 (2.0ml/kg/h) した。

なお、rCBF を測定した群は、対照群、nifedipine 1mg/kg/h および Ca²⁺拮抗薬 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の持続投与群とし、各群 6 匹の成猫を使用した。

5. 統計的処理

各群の統計学的な検定には Student's t-test を用い、危険率 5% 以下をもって有意差を持つと判定した。

結 果

1. 生理的条件下における Ca²⁺拮抗薬 (TA-3090) 投与による脳軟膜微細血管径・ICP・MABP・B の経時的変化

50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では薬剤投与 2 分後に、脳軟膜細動脈は $10.2 \pm 0.9\%$ (Mean \pm SD) まで拡張し 10 分後に前

値に復した。ICPは $5.9 \pm 2.2\%$ まで上昇したが有意な変化ではなかった。一方、MABPおよびBは、薬剤投与1分後に $7.4 \pm 2.6\text{mmHg}$ 、 $8.6 \pm 5.1\text{beats/min}$ の低下を示し15分後に前値に復した (Fig. 1, Fig. 2)。

100 $\mu\text{g/kg}$ 投与群では投与2分後に、脳軟膜細動脈は $21.6 \pm 4.3\%$ の最大拡張を示し、以後漸減するが15分後まで拡張を認めた。ICPは $9.7 \pm 1.5\%$ 上昇し10分後に前値に回復した。また、MABPおよびBは投与後1分

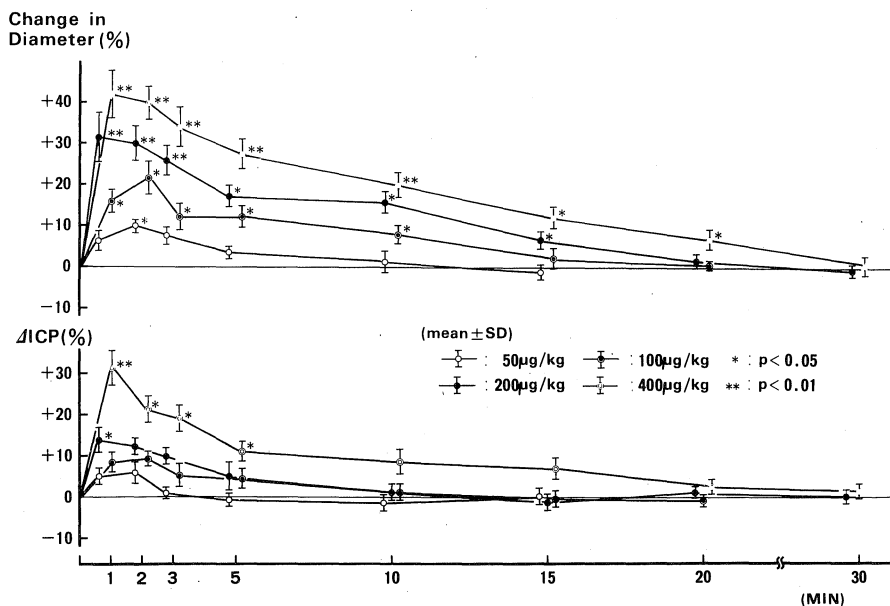


Fig. 1. Dose-dependent effect of TA-3090 on the diameters of pial arteries and intracranial pressure.

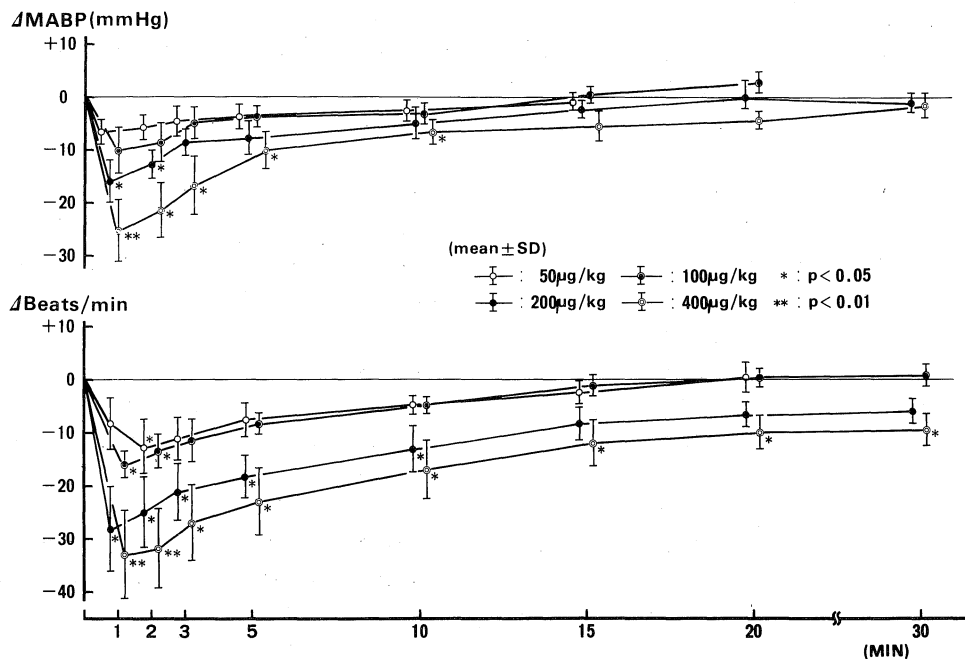


Fig. 2. Dose-dependent effects of TA-3090 on the mean arterial blood pressure and pulse rate.

で、 $10.4 \pm 4.7 \text{ mmHg}$, $16.0 \pm 2.6 \text{ beats/min}$ の低下をみたが15分後には前値に回復した。

$200 \mu\text{g/kg}$ 投与群では薬剤投与1分後に脳軟膜細動脈は $31.9 \pm 6.2\%$ と有意に拡張し ($P < 0.01$)、その拡張効果は20分後まで持続した。ICPは1分後に $14.2 \pm 2.1\%$ 上昇し、15分後に前値に回復した。MABP およびBは投与後1分で $16.0 \pm 4.8 \text{ mmHg}$, $28.0 \pm 8.5 \text{ beats/min}$ の有意の低下を認め ($P < 0.05$)、20分後にMABPは回復したが、Bは依然低下していた。なお、Photo 2.に示す如く薬剤投与により脳軟膜細動脈血管は、血管径の大きさに関係なく拡張効果を認めた。

$400 \mu\text{g/kg}$ 投与群では投与1分後に、脳軟膜細動脈は $41.5 \pm 6.1\%$ と有意に拡張し ($P < 0.01$)、30分後には前値に回復した。ICPは1分後に $30.9 \pm 4.0\%$ 有意に上昇し ($P < 0.01$) 20分後まで持続した。MABP およびBは

投与後1分で $25.6 \pm 6.1 \text{ mmHg}$, $33.2 \pm 8.1 \text{ beats/min}$ の有意の低下を認め ($P < 0.01$)、MABPは30分後に前値に回復しているが、この時点でもBは依然有意に低下していた ($P < 0.05$)。

以上のことから、 Ca^{2+} 拮抗薬投与により用量依存的に脳軟膜細動脈拡張率及びICPは上昇し、MABP およびBは低下を示した。

なお、これらの投与量で脳軟膜静脈血管径には、有意な変化は認めなかった。

2. 中大脳動脈1時間閉塞・血流再開通モデルにおける各生理学的パラメーター (PaCO_2 ・ PaO_2 ・ pH ・ Ht ・MABP) の経時的变化

対照群および各薬剤投与群の実験開始前後および全経過を通じて PaCO_2 , PaO_2 , 動脈血 pH および Ht は殆ど変化なく、7群間でも有意差は認めなかった (Table 1)。

Table 1. Physiological parameters (PaCO_2 , PaO_2 , pH , Ht) before and after middle cerebral artery (MCA) occlusion

	Resting	Clipping of MCA			After reperfusion of MCA				
		0'	30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'
PaCO_2 (mmHg)	A	33.5 ± 2.5	32.5 ± 1.8	31.9 ± 1.6	32.3 ± 1.5	31.9 ± 1.9	32.0 ± 1.5	32.5 ± 2.0	31.5 ± 1.8
	B	32.6 ± 1.8	31.8 ± 1.6	32.1 ± 1.5	32.5 ± 1.4	31.8 ± 2.0	31.9 ± 1.9	32.1 ± 1.9	31.5 ± 1.6
	C	32.5 ± 2.3	32.0 ± 1.7	31.9 ± 1.9	32.3 ± 1.6	32.5 ± 1.6	32.1 ± 1.7	32.2 ± 1.8	31.9 ± 1.9
	D	31.6 ± 1.9	33.0 ± 2.0	32.5 ± 1.5	32.4 ± 1.5	31.9 ± 1.6	32.2 ± 1.5	32.5 ± 1.5	32.1 ± 1.6
	E	32.4 ± 2.1	31.5 ± 1.9	32.0 ± 1.8	32.3 ± 1.6	32.1 ± 1.9	32.3 ± 1.6	32.1 ± 1.8	31.9 ± 1.8
	F	31.9 ± 1.8	31.9 ± 2.1	32.1 ± 1.9	31.9 ± 1.7	31.7 ± 1.4	31.6 ± 1.5	32.0 ± 1.7	32.1 ± 1.7
	G	32.1 ± 2.2	32.0 ± 1.8	31.6 ± 1.7	32.1 ± 1.9	31.8 ± 2.0	32.2 ± 1.8	32.5 ± 1.9	31.9 ± 1.8
PaO_2 (mmHg)	A	150.3 ± 21.6	158.6 ± 18.6	159.5 ± 17.2	159.9 ± 16.9	160.2 ± 18.6	158.4 ± 18.3	162.3 ± 16.7	155.9 ± 19.8
	B	163.2 ± 25.3	158.9 ± 21.3	165.2 ± 19.8	163.2 ± 17.8	155.5 ± 16.7	152.6 ± 18.7	150.8 ± 21.6	149.9 ± 20.8
	C	158.8 ± 19.8	156.6 ± 18.6	162.1 ± 17.9	158.1 ± 15.1	157.6 ± 16.8	163.7 ± 20.1	159.1 ± 17.7	155.5 ± 18.2
	D	149.5 ± 17.6	152.3 ± 14.9	155.5 ± 16.7	159.8 ± 18.3	160.0 ± 18.3	154.9 ± 19.6	158.4 ± 16.9	153.7 ± 17.7
	E	156.7 ± 21.0	162.8 ± 17.5	159.6 ± 17.4	163.8 ± 19.3	160.5 ± 17.4	152.3 ± 18.5	157.5 ± 19.9	150.6 ± 16.9
	F	162.6 ± 19.2	165.9 ± 18.4	163.8 ± 18.5	162.5 ± 17.9	158.6 ± 19.5	160.3 ± 16.8	163.5 ± 17.8	159.7 ± 19.1
	G	165.4 ± 22.6	163.4 ± 15.8	160.3 ± 18.6	157.1 ± 16.8	154.3 ± 18.7	164.7 ± 19.3	159.7 ± 16.6	157.3 ± 18.3
pH	A	7.40 ± 0.07	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.07	7.40 ± 0.08	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.06	7.39 ± 0.05	7.38 ± 0.07
	B	7.38 ± 0.05	7.38 ± 0.04	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.05	7.39 ± 0.05	7.38 ± 0.06	7.38 ± 0.05	7.37 ± 0.05
	C	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.07	7.39 ± 0.04	7.38 ± 0.05	7.38 ± 0.07	7.37 ± 0.07	7.39 ± 0.08	7.39 ± 0.06
	D	7.38 ± 0.07	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.05	7.39 ± 0.06	7.37 ± 0.05	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.06	7.38 ± 0.07
	E	7.41 ± 0.05	7.39 ± 0.04	7.40 ± 0.06	7.38 ± 0.07	7.37 ± 0.06	7.39 ± 0.07	7.38 ± 0.04	7.37 ± 0.06
	F	7.38 ± 0.03	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.05	7.39 ± 0.05	7.38 ± 0.06	7.37 ± 0.05	7.38 ± 0.07	7.37 ± 0.05
	G	7.40 ± 0.05	7.39 ± 0.05	7.38 ± 0.05	7.39 ± 0.06	7.37 ± 0.07	7.38 ± 0.08	7.39 ± 0.06	7.38 ± 0.07
Ht (%)	A	36.5 ± 2.6	35.6 ± 2.2	35.7 ± 1.9	35.6 ± 1.8	35.5 ± 1.9	35.4 ± 1.4	35.7 ± 1.7	35.6 ± 1.6
	B	35.4 ± 3.0	34.9 ± 2.7	34.8 ± 2.3	35.1 ± 1.7	35.6 ± 2.0	35.0 ± 1.6	35.1 ± 1.3	35.3 ± 1.7
	C	34.6 ± 2.9	34.1 ± 1.9	34.9 ± 2.1	34.8 ± 1.6	34.9 ± 1.8	34.5 ± 1.9	34.7 ± 1.2	34.6 ± 1.5
	D	35.8 ± 1.9	34.9 ± 2.5	35.1 ± 2.4	34.9 ± 1.4	34.8 ± 1.5	35.0 ± 1.1	34.9 ± 1.6	35.1 ± 1.4
	E	34.7 ± 2.3	33.9 ± 2.1	34.3 ± 1.8	34.6 ± 1.9	34.2 ± 1.3	34.3 ± 1.7	34.9 ± 1.8	34.5 ± 1.9
	F	35.1 ± 2.1	35.0 ± 1.9	34.9 ± 1.8	35.1 ± 1.6	35.0 ± 1.6	34.9 ± 1.9	34.7 ± 1.5	34.8 ± 1.8
	G	34.9 ± 2.4	35.0 ± 2.3	35.1 ± 1.9	35.3 ± 1.7	35.2 ± 1.7	35.0 ± 1.8	35.1 ± 1.9	34.9 ± 1.7

A : Intermittent control group B : Continuous control group C : TA-3090 ($200 \mu\text{g/Kg}$ I.V.) group
 D : TA-3090 ($400 \mu\text{g/Kg/h}$) group E : Nizofenone (1 mg/Kg/h) group F : Nizofenone (2 mg/Kg/h) group
 G : Both TA-3090 ($400 \mu\text{g/Kg/h}$) and nizofenone (1 mg/Kg/h) group The values are mean \pm SD. (n=8)

一方、MABP は対照群および nifedipine 1mg/kg/h 投与群では有意な差を示さなかったのに対し、Ca²⁺拮抗薬 200μg/kg 間欠的投与群では、薬剤投与毎に有意の MABP 低下がみられたが、その低下度は同程度であり、薬剤の投与回数増加に伴う薬剤蓄積効果は認められなかった (Fig. 3)。また、nifedipine 2mg/kg/h 投与群、Ca²⁺拮抗薬 400μg/kg/h 投与群、両薬剤同時併用群では有意な MABP の低下が認められた (P < 0.05) (Table 2)。

3. 中大脳動脈 1 時間閉塞・血流再開後の脳軟膜細動脈の経時的変化

(1) Ca²⁺拮抗薬 (TA-3090) の間欠的投与による経時的

変化

100μm 以上の細動脈血管については、虚血 30 分後における細動脈径の拡張率は、対照群で 39.8±3.9%、Ca²⁺拮抗薬投与群では 26.7±2.1% で、両者の間に有意な差異を認めた (P < 0.05)。再開後 30 分 (中大脳動脈閉塞後 90 分) でも 20.3±3.7% (対照群)、7.6±5.6% (Ca²⁺拮抗薬投与群) と拡張率に有意な差が認められた (P < 0.05)。再開後 180 分より対照群では再拡張傾向が認められ、300 分後には 24.1±3.2% まで拡張したのに対し、Ca²⁺拮抗薬投与群は薬剤投与毎に脳軟膜細動脈の一過性拡張がみられるが、再拡張傾向は示さず、再開後 300 分で虚血前の血管径に回復していた (Fig. 4)。

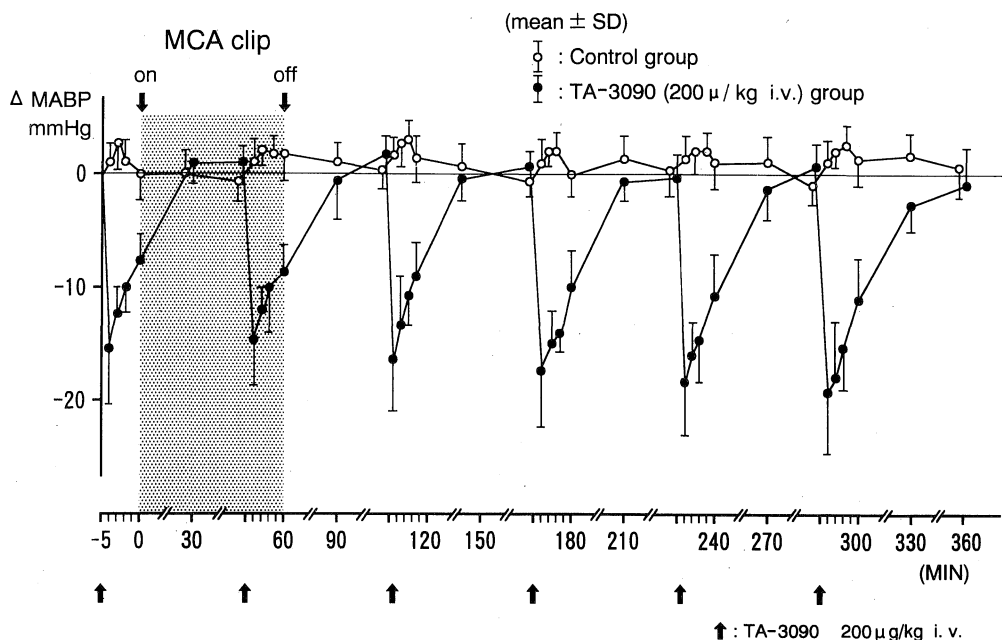


Fig. 3. Changes of mean arterial blood pressure (MABP). The values of MABP in TA-3090 (200 μg /Kg I.V.) group was significantly decreased at every one hour during ischemia-reperfusion experiments.

Table 2. Changes of mean arterial blood pressure (MABP) before and after MCA occlusion

	Resting 0'	Clipping of MCA		After reperfusion of MCA				
		30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'
MABP (mmHg)								
A	137.2±13.2	139.4±16.7	140.9±15.0	141.3±17.7	139.4±21.8	139.3±18.7	138.7±19.4	140.0±18.8
B	138.0±9.8	124.0±6.8*	124.7±9.9*	119.0±14.5*	116.6±14.5*	115.8±11.7**	117.8±10.1**	116.8±11.8**
C	136.6±10.6	131.2±9.7	130.4±8.8	132.0±12.8	131.4±10.2	135.6±11.7	135.8±11.3	136.4±9.7
D	139.9±12.8	127.3±8.5*	125.6±6.9*	122.7±7.3*	124.8±8.1*	123.8±6.6*	121.5±7.7*	120.9±8.3*
E	140.6±11.1	122.6±9.9*	123.8±8.7*	121.7±7.8*	114.9±8.9*	113.7±7.4**	115.4±6.9**	116.1±9.5**

A : Continuous control group B : TA-3090 (400 μg/Kg/h) group C : Nifedipine (1 mg/Kg/h) group
 D : Nifedipine (2 mg/Kg/h) group E : Both TA-3090 (400 μg/Kg/h) and nifedipine (1 mg/Kg/h) group
 The values are mean±SD. (n=8) Different from no treatment, *p<0.05, **p<0.01.

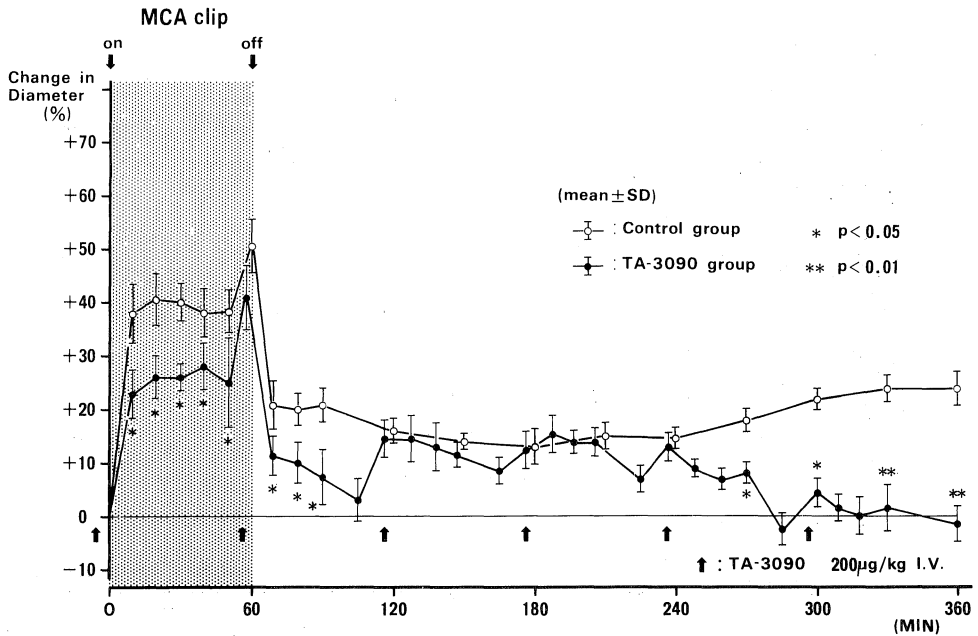


Fig. 4. Time course of the caliber changes of pial arteries ($>100\ \mu$) in the ectosylvian gyrus during ischemia-reperfusion in control and TA-3090 ($200\ \mu\text{g}/\text{Kg}$ I.V.) groups.

100 μm 以下の細動脈血管については、100 μm 以上の細動脈血管と比較した場合、虚血後30分の血管拡張率は、対照群では $68.7\pm 8.6\%$ 、 Ca^{2+} 拮抗薬投与群では $52.9\pm 4.5\%$ と共に有意な高い値を示した ($P < 0.05$)。また、両者の拡張率にも有意差が認められた ($P < 0.05$)。再開通後の変化は、対照群においては拡張状態が持続し、さらに100 μm 以上の細動脈の経時の変化と同様に再開通後180分より再拡張現象が認められ、300分後には $50.5\pm 6.2\%$ まで拡張した。一方、 Ca^{2+} 拮抗薬投与群では、薬剤投与毎に血管拡張を認めるが、拡張状態は軽度であり、しかも再開通後180分からの再拡張現象は認められず、300分後では $18.5\pm 6.0\%$ 拡張していた (Fig. 5)。

本実験での脳虚血ならびに血流再開通後における脳軟膜細動脈血管径の変化は、100 μm 以上の血管よりも100 μm 以下の血管により顕著に認められた。

(2) Ca^{2+} 拮抗薬 (TA-3090) および nifedipine 持続投与、両薬剤同時併用による経時の変化

前述の如く、脳軟膜細動脈血管径の変化は100 μm 以下の血管により顕著にみられることより、薬剤の持続投与および同時併用による経時の変化は100 μm 以下の血管のみを対象として観察した (Fig. 6)。

対照群における脳軟膜細動脈血管径の経時の変化は、間欠的投与、持続的投与の投与方法による差異はなくは

ほぼ同様の変化を示した。

実験開始から虚血直前までの5分間は、対照群および nifedipine 投与群ともに有意な血管径の変化を示さなかったのに対し、 Ca^{2+} 拮抗薬 ($400\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与群では、虚血前に $17.2\pm 5.6\%$ の血管拡張を認めた。

虚血30分後の血管拡張率は、対照群 $66.7\pm 7.6\%$ 、nifedipine 投与群 $62.8\pm 6.9\%$ 、 Ca^{2+} 拮抗薬群 $52.9\pm 5.9\%$ と薬剤投与群で低値を示し、対照群と Ca^{2+} 拮抗薬投与群間で有意差が認められた ($P < 0.05$)。

再開通後の変化としては、対照群では再開通直後にさらに軽度拡張、その後収縮過程を示すがなお拡張状態は持続し、再開通後180分より再拡張現象が認められ、300分後には $49.5\pm 7.2\%$ まで拡張した。一方、nifedipine 投与群では再開通後の拡張状態は対照群と比較して軽度であるが、180分後からの再拡張現象は同様に認め、300分後には $38.8\pm 5.3\%$ の拡張を示した。さらに、 Ca^{2+} 拮抗薬 ($400\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与群では、再開通後の血管拡張状態は対照群に比して有意に軽く ($P < 0.05$)、また再拡張現象を認めず、300分後では $19.1\pm 5.9\%$ の拡張を認めたのみであった。

血流再開通後の血管拡張ならびに再拡張現象に対する薬剤の抑制効果は、nifedipine 投与群、 Ca^{2+} 拮抗薬 ($400\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与群双方に認められるが、 Ca^{2+} 拮抗薬 ($400\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与群の方が nifedipine 投与群よりも

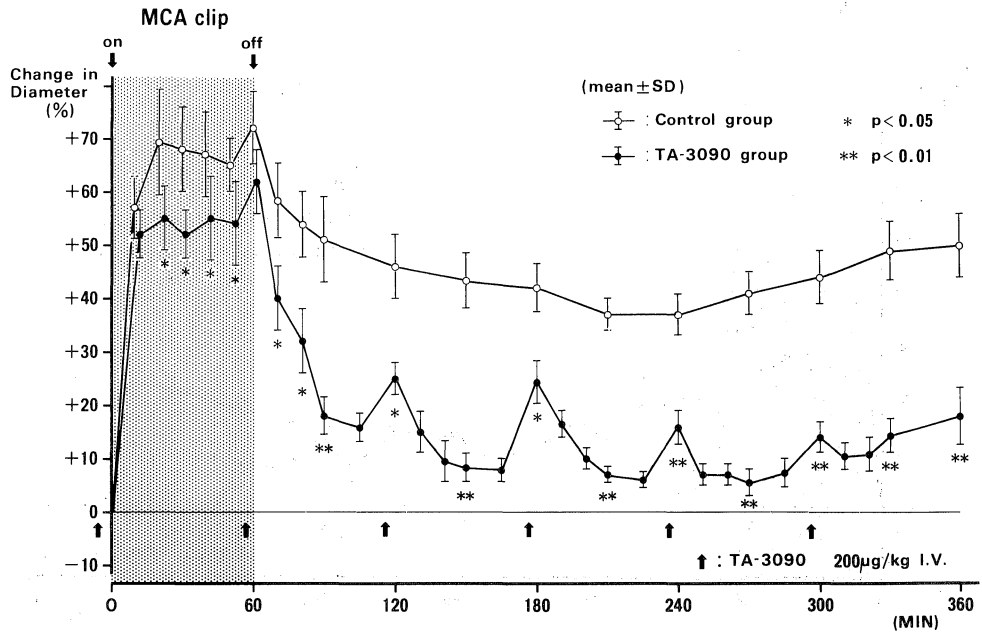


Fig. 5. Time course of the caliber changes of pial arteries (<100 µ) in the ectosylvian gyrus during ischemia-reperfusion in control and TA-3090 (200 µg/Kg I.V.) groups.

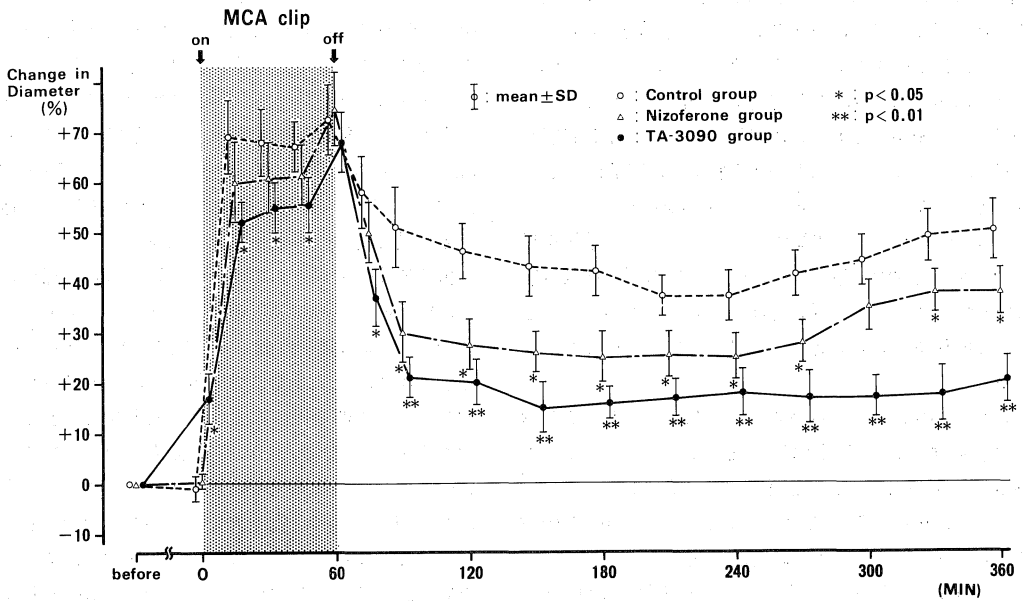


Fig. 6. Time course of the caliber changes of pial arteries (<100 µ) in the ectosylvian gyrus during ischemia-reperfusion in control, nizofenone (1 mg/Kg/h) and TA-3090 (400 µg/Kg/h) group.

強い効果が認められた。また、nizofenone 群では2mg/kg/h 投与群が、1mg/kg/h 投与群よりやや強い効果を示したが、両群間には有意差はなかった。同時併用群では、各々薬剤単独投与の場合よりも抑制効果は強く、nizofenone 単独投与群とは有意差を認めるが ($P < 0.05$)、 Ca^{2+} 拮抗薬 (400 μ g/kg/h) 単独投与群との間には有意差は認められなかった。

4. 中大脳動脈1時間閉塞・血流再開通後におけるrCBFの経時的变化

laser flowmeter による検討によれば、対照群では、中大脳動脈閉塞により rCBF は急激に低下するが、15~20分間は極めて徐々に増加し、以後血流再開通まで低値を持続した。再開通後には中大脳動脈閉塞前の rCBF を大きく上廻る反応性一過性血流増加 (reactive hyperemia) を認めたのち、hyperperfusion 状態が持続し、再開通 180 分後より再び rCBF の増加傾向も認められた (Fig. 7)。nizofenone 1mg/kg/h 投与群の血流再開通後における rCBF の変化は対照群と比較して有意な変化は認めなかった。一方、 Ca^{2+} 拮抗薬 400 μ g/kg/h 投与群では、中大脳動脈閉塞 5 分前の薬剤投与により rCBF の増加を認め、中大脳動脈閉塞中の rCBF も対照群と比較して有意に増加を示し ($P < 0.05$)、血流再開通後の reactive hyperemia も対照群に比して極めて少なく、さらに hyperperfusion の状態もまた有意に改善されていた (Fig. 8)。

再開通 5 時間後の ^{14}C -iodoantipyrine autoradiography による rCBF 測定の結果によれば、健側大脳半球(非虚血側)においては、 Ca^{2+} 拮抗薬 (400 μ g/kg/h) 群では灰白質、視床および尾状核頭部で対照群と比較して有意に rCBF の増加を認め ($P < 0.05$)、特に ectosylvian gyrus において著明であった。しかし、白質および海馬の rCBF に関しては、有意な増加を認めなかった。また、nizofenone 1mg/kg/h 投与群では対照群に比して有意な変化はなく脳血流増加作用は認めなかった (Table 3, Photo 3)。

一方、虚血側では対照群、nizofenone 1mg/kg/h 投与群および Ca^{2+} 拮抗薬 400 μ g/kg/h 投与群の 3 群間で白質、視床および海馬の rCBF に関しては有意な変化を認めなかった。しかし、対照群では中大脳動脈灌流領域である ectosylvian gyrus を中心とする灰白質および尾状核頭部において、rCBF の極端な血流の増加すなわち hyperperfusion を認めていた。一方、nizofenone 1mg/kg/h 投与群で、この hyperperfusion を示す範囲は対照群に比して有意な差を認めなかったのに対し、 Ca^{2+} 拮抗薬 400 μ g/kg/h 投与群では有意に縮小されていた (Photo 3)。特に ectosylvian gyrus の rCBF は、対照群 232.2 ± 20.4 (mean \pm SD) ml/100g/min, nizofenone 1mg/kg/h 投与群で 222.0 ± 21.5 ml/100g/min, Ca^{2+} 拮抗薬 400 μ g/kg/h 投与群 131.3 ± 10.6 ml/100g/min であり、尾状核頭部の rCBF は対照群 226.9 ± 26.3 ml/100g/min,

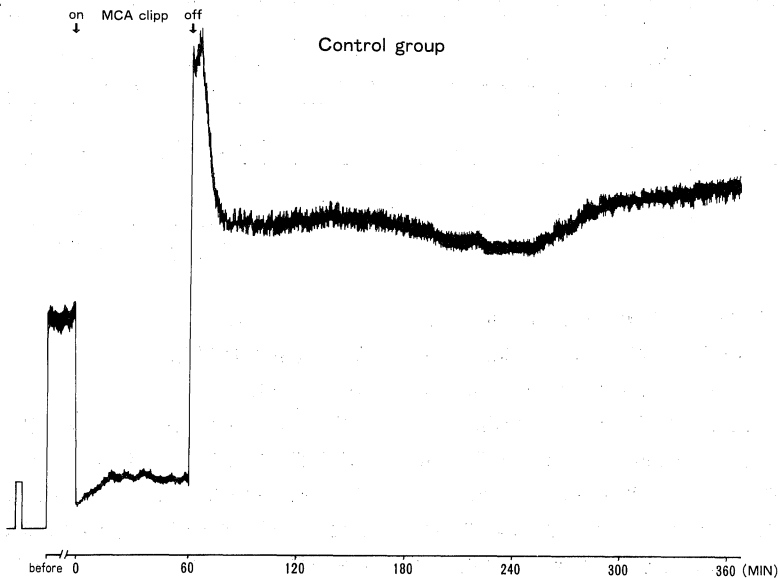


Fig. 7. Changes of rCBF on ectosylvian gyrus during ischemia-reperfusion in control group.

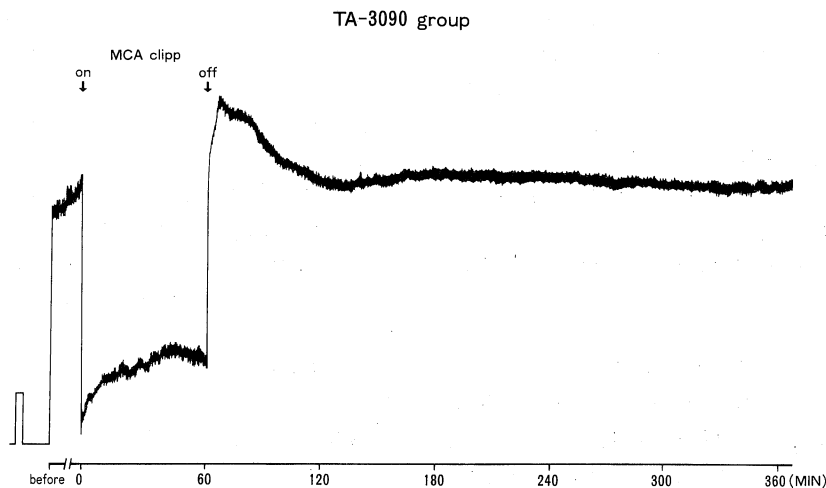


Fig. 8. Changes of rCBF on ectosylvian gyrus during ischemia-reperfusion in TA-3090 (400 µg/Kg/h) group.

Table 3. Regional cerebral blood flow (ml/100 g/min) 5 hours after reperfusion of MCA in cats

Structure	Control group		Nizofenone grop		TA-3090 group	
	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral	Ipsilateral	Contralateral
Cortex						
Marginal gyrus	60.4±5.8	62.3±5.8	67.5±4.8	70.7±4.3	78.6±4.7	84.2±6.9*
Suprasylian gyrus	226.6±19.5	74.6±6.1	269.7±29.8	71.1±5.1	72.8±7.2**	86.9±7.0*
Ectosylvian gyrus	232.2±20.4	75.6±5.4	222.0±21.5	80.4±5.6	131.3±10.6**	92.8±7.6*
Sylvian gyrus	183.4±14.4	78.2±5.3	182.7±19.7	67.8±3.8	74.9±6.1**	85.4±6.6*
White matter						
Corpus callosum	26.6±2.6	25.3±2.6	29.8±1.8	29.4±1.5	28.7±2.7	27.8±3.9
Internal capsule	25.8±2.8	26.3±2.6	31.8±1.7	30.9±1.6	27.1±2.1	28.6±3.3
Thalamus						
Medial	66.6±4.0	68.3±4.6	64.5±4.6	72.9±6.4	67.6±5.2	77.5±5.8*
Lateral	72.0±8.0	69.8±4.9	71.0±4.8	77.4±5.1	69.5±5.2	79.6±4.2*
Caudate nucleus						
Head	226.9±26.3	78.4±7.4	148.6±12.5*	73.9±6.4	116.3±7.6**	92.8±6.2*
Hippocampus						
	51.5±2.2	50.7±4.2	50.4±3.3	51.5±4.4	54.9±4.0	56.9±4.2
			mean±SD		*p<0.05	**p<0.01

nizofenone 1mg/kg/h 投与群 148.6±12.5ml/100g/min, Ca²⁺拮抗薬 400µg/kg/h 投与群で 116.3±7.6ml/100g/min であった。すなわち、虚血側の hyperperfusion は、Ca²⁺拮抗薬 400µg/kg/h 投与群では、有意に抑制されている (P<0.01) が、nizofenone (1mg/kg/h) 群では尾状核頭部のみに抑制されている傾向が認められた。

これらの成績は、laser flowmeter による脳実質血流量の経時的変化を観察した際に、血流再開直後の reactive hyperemia およびその後の hyperperfusion の状態が、Ca²⁺拮抗薬投与により抑制されていた結果とよ

く一致している。

5. 神経組織学的変化

(1) 脳浮腫について

Fig.9, Photo 4 に示すごとく脳浮腫の範囲に関しては、間欠的投与による対照群 48.4±8.0% (mean±SD), 持続投与時の対照群 47.4±7.8%, Ca²⁺拮抗薬 200µg/kg 間欠的投与群 28.6±3.9%, Ca²⁺拮抗薬 400µg/kg/h 持続投与群 25.5±4.3%, nizofenone 1mg/kg/h 投与群 37.5±5.6%, nizofenone 2mg/kg/h 投与群 42.5±7.1%, 両薬剤同時併用群 20.2±3.9% であった。特に対照

群においては、白質まで脳浮腫が及んでいた。

(2) 脳梗塞について

脳梗塞は、対照群において ectosylvian gyrus を中心とした灰白質および尾状核頭部に生じていた。患側大脳半球に対する脳梗塞巣の比率は、間欠的投与による対照群 $42.1 \pm 6.3\%$ (mean \pm SD), 持続投与時の対照群 $41.9 \pm 5.9\%$, Ca^{2+} 拮抗薬 $200\mu\text{g}/\text{kg}$ 間欠的投与群 $23.4 \pm 4.8\%$, Ca^{2+} 拮抗薬 $400\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 持続投与群 $18.4 \pm 3.1\%$, nifofenone $1\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 $29.7 \pm 5.7\%$, nifofenone $2\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 $34.6 \pm 5.2\%$, 両薬剤同時併用群 $14.2 \pm 2.8\%$ であった (Fig. 10, Photo 4).

Ca^{2+} 拮抗薬 $200\mu\text{g}/\text{kg}$ 間欠的投与群で脳浮腫および

脳梗塞巣の範囲は有意に縮小されており ($P < 0.01$), さらに nifofenone $1\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群, Ca^{2+} 拮抗薬 $400\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 持続投与群, 両薬剤同時併用群の3群でも脳浮腫の範囲ならびに脳梗塞巣は、有意に縮小されていた。特に、両薬剤同時併用群が脳浮腫ならびに脳梗塞巣の抑制が最も強く, Ca^{2+} 拮抗薬, nifofenone の順に薬剤効果が認められた。一方, nifofenone $2\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群においては, nifofenone $1\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群より脳浮腫および脳梗塞巣の抑制効果が幾分弱いという逆の結果が得られた。また, Ca^{2+} 拮抗薬 $400\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 持続投与群の方が, 間欠的投与群より有意に脳浮腫ならびに脳梗塞を抑制していた ($P < 0.05$).

Cerebral edema (% of hemisphere)

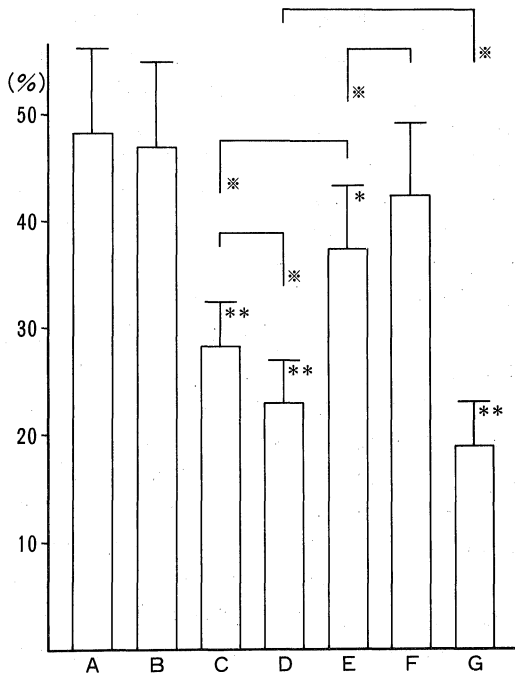


Fig. 9. Cerebral edema as expressed in % volume of hemisphere.

A : intermittent control B : continuous control C : TA-3090 ($200\mu\text{g}/\text{Kg}$ I.V.) D : TA-3090 ($400\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$) E : nifofenone ($1\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$) F : nifofenone ($2\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$) G : both TA-3090 ($400\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$) and nifofenone ($1\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$)

* Significantly different from two control groups at $p < 0.05$.

** Significantly different from two control groups at $p < 0.01$.

※ Significantly different from each group at $p < 0.05$

Cerebral infarction (% of hemisphere)

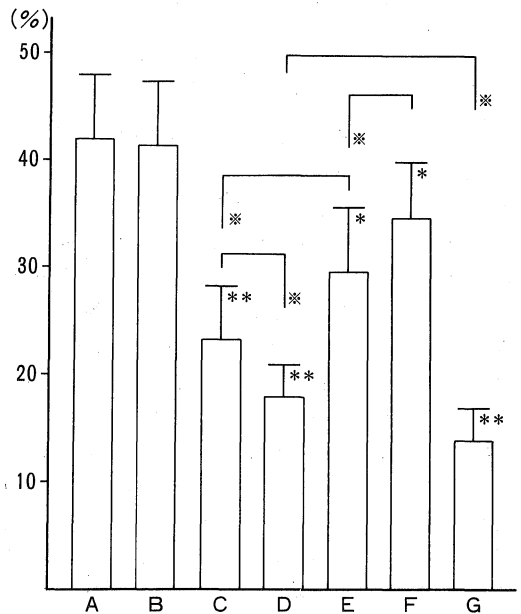


Fig. 10. Cerebral infarction as expressed in % volume of hemisphere.

A : intermittent control B : continuous control C : TA-3090 ($200\mu\text{g}/\text{Kg}$ I.V.) D : TA-3090 ($400\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$) E : nifofenone ($1\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$) F : nifofenone ($2\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$) G : both TA-3090 ($400\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$) and nifofenone ($1\text{mg}/\text{Kg}/\text{h}$)

* Significantly different from two control groups at $p < 0.05$.

** Significantly different from two control groups at $p < 0.01$.

※ Significantly different from each group at $p < 0.05$

考 察

術中の一時的血流遮断による脳虚血や急性期脳主幹動脈閉塞症に対する閉塞血管の再開は、脳神経外科領域の臨床の場においてよく遭遇することである¹⁾²⁾³⁾。しかし、脳に不可逆的变化をもたらさないように様々な脳保護物質が使用されているが、決定的な脳保護手段は未だ見いだされていないのが現状である。脳虚血に対する脳保護を考えるにあたり、虚血中のrCBFを維持し、さらに脳の虚血に対する閾値を上昇させることは理論的に極めて有効と考えられるが、このことに関する研究は十分にはなされていない。したがって、本研究では一時的血流遮断による脳虚血に対して、虚血中のrCBFを維持させ、さらに脳の虚血に対する閾値を上昇させることが、最も有効な保護手段か否かを確認するため今回の研究をおこなった。

1) 脳虚血時ならびに血流再開後に生じる脳血流量および脳実質の変化

脳動脈閉塞などによってCBFがある閾値を越えて低下すると、脳代謝の著明な障害が起こり、さらにエネルギー産生が極度に減少することによって虚血性脳組織障害が引き起こされる³³⁾³⁴⁾。この虚血により神経組織障害を生じるrCBFの閾値に関しては数多く報告⁷⁾¹²⁾¹³⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾されており、そのrCBFは15ml/100g/min以下といわれている³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾。しかし、脳虚血中のCBFは常に一定のある値を示すものではなく、生理的に存在する側副血行路のため、経時的变化が当然予測される。今回の研究から、虚血中のrCBFは、虚血直後より15~20分までの間で徐々に増加傾向を示し、以後変化を示さなかった。この増加傾向の時期は、生理的側副血行によるためと考えられた。また、15分以内の局所脳虚血で神経組織障害を示さなかった報告¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾をあわせて考え、側副血行が維持された後のCBFが、虚血により神経組織障害を生じるrCBFの閾値と考えられる。一方、このような虚血中のrCBFの変化に対し、脳軟膜細動脈血管反応性についてみると、虚血直後からより細い細動脈に有意に拡張現象を認め、その拡張状態は虚血中においては変化しなかった。この血管反応性は、虚血直後よりrCBFが徐々に増加していることから考えて、虚血中のCBFを維持するため、細動脈が最大限に拡張しているものと考えられる。

次に、血流再開後のCBFの変化についてみた。一時的脳虚血に対する脳保護を考える上で、虚血中のCBFとその持続時間が重要な要因であることは先述したが、血流再開後におけるCBFの変化もまた神経組織障害

に深く関与しているとされている⁷⁾³⁸⁾。すなわち、再開後にみられる著しい血流量の増大、すなわち虚血性充血(postischemic hyperemia)が、かえって脳浮腫を助長し、出血性梗塞を惹起して症状の悪化をきたす危険があることも報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。田村³⁸⁾らはネコ中大動脈2時間閉塞・再開通モデルにおいて、血流再開後の強いhyperemiaを示した群では神経組織障害が強かったと述べている。しかし、一般にhyperemiaがどのような意義を持つのか、hyperemiaが有益なものなのか、それとも神経組織障害をさらに悪化させるのかについては多くの議論⁴²⁾が残されている。また、このような虚血後の血流再開時におけるrCBFの変化に対し、脳血流量を調節している抵抗血管すなわち脳軟膜細動脈血管の反応性を経時的に論じている報告は見あたらない。そこで著者は、血流再開後におけるrCBFの連続的かつ経時的变化を細動脈血管反応性と対応させて検討した。

血流再開直後におけるrCBFの経時的变化は、再開直後にreactive hyperemiaの状態を示すが、この時期を経過した後もhyperperfusion状態が持続し、再開180分後より再びrCBFの増加傾向を示した、このような血流再開後の経時的CBFの変化に対し、脳軟膜細動脈の反応は、虚血後のautoregulationの反応として血管拡張が生じ、再開直後はさらに拡張するが、その後収縮するという経時的反応を示した。この時期は、reactive hyperemiaの時期と一致していることから、急激な血流の増加および局所脳軟膜細動脈圧の上昇にとともに、細動脈血管が受動的に拡張したものと考えられ、またその後の血流増加状態であるhyperperfusionを調節するために細動脈血管が収縮をきたすものと解釈された。さらに、再開180分後からの細動脈血管は再拡張傾向を示し、これに対応してrCBFも増加傾向を認めている。この現象は虚血中に遊離、蓄積したアラキドン酸が血流再開により急速に酸化を受け、各種のアイコサノイドを発生させ脳に二次的な傷害を与える⁴³⁾こと、血流再開後におけるlactateの蓄積⁴⁴⁾が組織pHを低下させ血管を拡張させていることなどが考えられ、さらに、これらの影響がrCBFの増加に反映されているものと推察される。

以上の虚血負荷時および血流再開後におけるCBFと脳軟膜細動脈血管の反応性は明らかに密接な関係を有しており、虚血時ならびに再開後のCBFを評価する上で極めて重要な要因であると考えられる。

次に、このようなCBFの経時的变化に対して血流再開5時間後における脳の各部位でのrCBFは、健側大脳半球(非虚血側)において、灰白質、白質および海馬

では明らかに部位的差異が認められ、この結果は Schuier⁴⁹⁾らの報告とほぼ一致するものであった。一方、患側大脳半球(虚血側)では、灰白質および尾状核頭部において、著しい hyperperfusion を認め、特に ectosylvian gyrus および尾状核頭部において著明であった。

このような CBF に対し、一時的血流遮断による脳虚血・血流再開通後における脳実質の組織学的変化としては、ectosylvian gyrus を中心とした灰白質および尾状核頭部に脳浮腫ならびに脳梗塞巣を広範囲に認めた。また、各部位での脳実質性変化と CBF の hyperperfusion を示す部位はほぼ一致しており、血流再開通後の hyperperfusion が、血流再開通後における神経組織傷害により拍車をかける要因となり、脳虚血による神経細胞傷害の発生機序において極めて深い関係を有していると考えられる。

2) Ca²⁺拮抗薬について

Ca²⁺拮抗薬は直接脳血管拡張作用⁴⁶⁾⁴⁷⁾により CBF を増加させ⁴⁷⁾⁴⁹⁾、また虚血脳においては側副血行の増加による虚血部位への CBF を増加させる⁴⁹⁾ため、脳虚血に対する脳保護剤として臨床面でも応用され、その基礎的、臨床的成績も数多く報告されている⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。しかし、その効果は必ずしも一定していず、その原因としては動物の種差・虚血条件・薬剤の種類・投与方法ならびに投与量などが異なるためだと思われる。特に Ca²⁺拮抗薬自身による脳循環 autoregulation の障害⁵⁵⁾⁵⁶⁾、体血圧の低下⁴⁶⁾⁵⁷⁾、脳血液量の増大にともなう ICP の亢進⁵⁸⁾⁵⁹⁾、さらに脳灌流圧の低下を認めるため、Ca²⁺拮抗薬の選択および投与方法、投与量に注意すべきと思われる。著者が用いた Ca²⁺拮抗薬 (TA-3090) は、最近開発された benzothiazepine 誘導体であり、持続的降圧作用ならびに強力な血管拡張作用を有するとされている⁶⁰⁾⁶¹⁾が、脳血管に対する効果および脳循環への影響については明かではない。したがって、まず本薬剤の経静脈的 bolus injection による脳血管反応性、ICP、MABP および B に及ぼす影響について検討をおこない、本 Ca²⁺拮抗薬の経静脈的 bolus injection による至適投与量を決定した。50 μ g/kg および 100 μ g/kg の投与では MABP および B の低下は軽度であり、ICP も有意な上昇を認めないが、有意な脳軟膜細動脈の拡張が得られる時間が 10 分までと短いため、脳虚血中の側副血行の維持には不十分と思われる。一方、200 μ g/kg では MABP の低下は最高 20% までであり、ICP の上昇も 20% 以下で投与後 1 分を除き有意変化を認めなかった。しかし、400 μ g/kg においては十分な血管拡張作用は認められるが、ICP の上昇、MABP の

低下は極端であり、脳灌流圧の低下が示唆された。したがって、脳灌流圧の低下が少なく、かつ、有意な脳血管拡張作用が得られるのは、200 μ g/kg であると考え、虚血実験にこの投与量が用いられた。

本 Ca²⁺拮抗薬 200 μ g/kg を経静脈的 bolus injection した間欠的投与方法における、血流再開通後の脳軟膜細動脈血管反応性は、薬剤投与毎に血管拡張作用および MABP の低下を認めており、虚血による影響を受けた血管においても血管拡張作用を本 Ca²⁺拮抗薬は有していることになる。一方、脳浮腫ならびに脳梗塞巣は対照群と比較し有意に縮小されていたが、400 μ g/kg/h の持続投与群に比べ脳浮腫ならびに脳梗塞巣に関して劣っていた。これは、間欠的に Ca²⁺拮抗薬を投与することで、投与時における一時的な MABP の低下、脳血液量の増大、ICP の亢進のため、脳灌流圧が一時的に低下し、脳微小循環の障害がもたらされるためと考えられる。したがって、Ca²⁺拮抗薬は、投与時における脳微小循環に対する影響の少ない持続投与方法がより効果的と考えられる。

次に、Ca²⁺拮抗薬 (400 μ g/kg/h) 群における脳軟膜細動脈血管反応性および CBF の関係についてみると、薬剤投与開始から虚血直前までに脳軟膜細動脈血管の拡張と共に rCBF の増加を認め、さらに虚血中においては対照群より有意に rCBF の増加を示した。したがって、本 Ca²⁺拮抗薬 (400 μ g/kg/h) の投与は虚血中における側副血行を維持し、さらに CBF の増加をもたらすことが確認された。次いで、血流再開通後の変化についてみると、脳軟膜細動脈血管は対照群と比較し有意に血管拡張状態が改善され、細動脈血管径が維持されており、さらに血流再開通後における hyperperfusion が抑制されていた。したがって、虚血中の本 Ca²⁺拮抗薬投与による側副血行の維持は、血流再開通後の脳軟膜細動脈血管径を維持し、さらに再開通後の CBF を一定に保ち、神経組織障害を予防することにつながると推察される。

3) nifedipine について

脳虚血に対して、脳細胞の酸素消費を著明に低下させ、脳の虚血閾値を上昇させることで脳保護作用を発揮する薬剤としては、barbiturate が一般的である¹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾。しかし、臨床的には大量投与による呼吸器系、心臓血管系への抑制効果も強く、臨床応用に際し種々の制約があり⁶⁵⁾⁶⁶⁾、適応範囲にも限度がある。一方、nifedipine は barbiturate に類似した脳保護作用を有し、主に脳酸素代謝を低下させ、脳の虚血閾値を上昇させるとされている⁶⁷⁾⁶⁸⁾。しかし、barbiturate と異なる点は、麻酔作用、呼吸抑制、全身血圧の低下作用が軽微な点であり⁶⁸⁾⁶⁹⁾、臨床的にも応用が期待されている。

nizofenone および barbiturate の全身血圧の低下作用は、血圧の低下と共に CBF の低下をきたすため⁶⁷⁾、虚血脳に対し脳保護の目的で使用する場合には十分留意しなければいけない点である。著者の結果においても、nizofenone 1mg/kg/h の投与では、一時的脳虚血・血流再開通後における MABP に有意な低下を認めなかったが、2mg/kg/h の投与量で、MABP の有意な低下を認めた。この影響は、一時的脳虚血・血流再開通後における脳軟膜細動脈血管反応性に変化をもたらさなかったが、神経組織障害においては逆に、2mg/kg/h 投与群の方が脳浮腫ならびに脳梗塞が大きくなる結果となった。このことは、血圧低下に基づく虚血中の CBF の低下が原因と考えられる。したがって、脳虚血に対し脳代謝低下の目的で薬剤を使用するにあたっては、MABP 及び CBF の影響を十分考慮して、投与量、投与方法を決定すべきと考えられる。今回の研究からは、nizofenone を 1mg/kg/h の投与量で持続投与する方法が最も脳虚血に対し有効と考えられた。一方、nizofenone 1mg/kg/h の投与量は脳虚血血流再開通後の神経組織障害に対し、脳保護作用を示したが、血流再開通後における脳軟膜細動脈血管径の維持には、Ca²⁺拮抗薬投与群と比較し、不十分な結果であり、またこの影響が血流再開通後における rCBF の変化すなわち、hyperperfusion が生じていることにつながると推察される。したがって、一時的脳虚血・血流再開通後における脳軟膜細動脈血管径ならびに CBF の維持には、nizofenone 単独療法、すなわち脳の虚血閾値を上昇させるだけでは十分ではないと考えられた。

4) 同時併用療法による脳保護の相乗効果について

今回の研究で、個々の結果から脳虚血中の CBF を増加させる手段として、Ca²⁺拮抗薬 400µg/kg/h 投与方法が最も効果的であり、脳の虚血閾値を上昇させる手段として、nizofenone 1mg/kg/h の投与が有効であると考えた。本研究では、この投与量ならびに投与方法での同時併用療法を施行し、その結果、相乗作用ともなる血圧の低下は認めず、また、血流再開通後の脳軟膜細動脈血管径も維持されており、さらに神経組織障害においては、最も脳浮腫ならびに脳梗塞の抑制に有効な結果が得られた。したがって、脳虚血中の CBF を増加させ、同時に脳の虚血閾値を上昇させることは、脳を虚血から保護する上で極めて重要な方法であり、この保護手段は実際臨床の場での応用が大いに期待できるものと考えられる。

結 語

1. ネコ中大脳動脈 1 時間閉塞・血流再開通モデルを用いて、脳神経外科領域において、手術中および脳血管障

害の急性期治療面での脳保護に関する検討を行った。

2. 一時的血流遮断・血流再開通後における脳軟膜細動脈の血管反応性は、血流再開通後の脳血流量と極めて密接な関係を有し、さらに血流再開通後に認められた hyperperfusion 状態は、神経組織障害とも深く関わっていた。

3. 本 Ca²⁺拮抗薬は、400µg/kg/h の持続投与量で最も脳保護作用を示し、虚血中の脳血流量を増加させ、血流再開通後の脳軟膜細動脈血管反応性および脳血流量を一定に維持させていた。

4. nizofenone においては、1mg/kg/h の持続投与が、虚血後の神経組織障害を予防していた。

5. 虚血中の脳血流量を増加させ、同時に脳の虚血閾値を上昇させることは、脳を虚血侵襲から保護する上で最も効果的な方法と考えられた。

6. 本研究の結果から、両者の同時併用療法は、臨床の場での応用が期待できる。

本論文の要旨は、第 48 回日本脳神経外科学会総会 (1989, 盛岡), The 1st International Stroke Congress (1989, Kyoto), 第 15 回日本脳卒中学会総会 (1990, 盛岡) において発表した。稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師 榊 寿右教授に深甚の謝意を捧げるとともに、御指導、御校閲を賜った第 2 生理学教室 榎 泰義教授、第 3 外科学教室 北村 惣一郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Spetzler, R. F., Martin, N., Hadley, M. N., Thompson, R. A., Wilkison, E. and Raudzens, P. A. : Microsurgical endarterectomy under barbiturate protection: a protective study. J. Neurosurg. 65: 63-73, 1986.
- 2) Meyer, F. B., Piepgras, D. G., Sunt, T. M. and Yanagihara, T. : Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery. J. Neurosurg. 62: 639-647, 1985.
- 3) Diaz, F. G., Ausman, J. I., Mehta, B., Dujovny, M. D., Reyes, R. A., Pearce, J. and Patel, S. : Acute cerebral revascularization. J. Neurosurg. 63: 200-209, 1985.
- 4) Zeumer, H., Hündgen, R., Ferbert, A. and Ringelstein, E. B. : Local intraarterial fibrinolytic therapy in inaccessible internal carotid occlusion. Neuroradiology 26: 315-317, 1984.
- 5) Zivin, J. A., Fischer, M., DeGirolami, U.,

- Hemenway, C. C. and Stashak, J. A. : Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science* **230**: 1289-1292, 1985.
- 6) Choki, J., Greenberg, J. and Revich, M. : Regional cerebral glucose metabolism during and after bilateral cerebral ischemia in the gerbil. *Stroke* **14**: 568-574, 1983.
- 7) Ginsberg, M. D., Budd, W. W. and Welsh, F. A. : Diffuse cerebral inchemia in the cat: I. Local blood flow during severe ischemia and recirculation. *Ann. Neurol.* **3**: 482-492, 1978.
- 8) MacMillial, V. : Cerebral Na⁺, K⁺-ATP-ase activity during exposure to and recovery from acute ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* **2**: 457-465, 1982.
- 9) Rehncorona, S., Mela, L. and Siesjo, B. K. : Recovery of brain mitochondrial function in the rat after complete and incomplete cerebral ischemia. *Stroke* **10**: 43-446, 1979.
- 10) Arikata, K., Wakai, S., Asano, T. and Takakura, K. : Peroxidation of arachidonic acid and brain edema. *Brain and Nerve* **35** (10): 965-978, 1983.
- 11) Hoff, J. T. : Cerebral protection. *J. Neurosurg.* **65**: 579-591, 1986.
- 12) Jones, T. H., Morawetz, R. B., Crowell, R. M., Marcoux, F. W., FitzGibbson, S. J., DeGirolami, U. and Ojemann, R. G. : Threshold of focal ischemia in awake monkeys. *J. Neurosurg.* **54**: 773-782, 1981.
- 13) Sunt, T. M., Sharbrough, F. W., Anderson, R. E. and Michenfelder, J. D. : Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endoarterectomy. *J. Neurosurg.* **41**: 310-320, 1974.
- 14) Trojaborg, W. and Boysen, G. : Relation between EEG, regional blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.* **34**: 61-69, 1973.
- 15) Warcoux, F. W., Morawetz, R. B., Crowell, R. M., DeGirolami, U. and Halsey, J. H. : Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* **13**: 339-346, 1973.
- 16) Girolami, U., Crowell, R. M. and Marcoux, F. W. : Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia. Neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **43**: 57-71, 1984.
- 17) Bell, B. A., Symon, L. and Branston, N. M. : CBF and time thresholds for the formation of inchemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J. Neurosurg.* **62**: 31-41, 1985.
- 18) Wolin, L. R., Massopust, L. C. and White, R. J. : Behavioral effects of autocerebral perfusion, hypothermia and arrest of cerebral blood flow in the rhesus monkey. *Exptl. Neurol.* **39**: 336-341, 1973.
- 19) Carlsson, C., Hägerdal, M. and Siesjö, B. X. : Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia. *Anesthesiology* **44**: 27-35, 1975.
- 20) Marshall, T. B., Owens, J. C. and Swan, H. : Temporary circulatory occlusion to the brain of the hypothermic dog. *A. M. A. Arch. Surg.* **72**: 98-106, 1956.
- 21) White, R. J. : Preservation of cerebral function during circulatory arrest and resuscitation: hypothermic protective considerations. *Resuscitation* **1**: 107-115, 1972.
- 22) Nehls, D. G., Todd, M. M., Spetzler, R. F., Drummond, J. C., Thompson, R. A. and Johnson, P. C. : A comparison of the cerebral protective effects of inofulurane and barbiturate during temporary focal ischemia in primte. *Anesthesiology* **66**: 453-464, 1987.
- 23) Snith, D. S., Rhencrona, S. and Siesjö, B. K. : Inhibitory effects of different barbiturates on lipid peroxidation in brain tissue in vitro: Comparison with the effect of promethazine and chlorpromazine. *Anesthesiology* **53**: 186-194, 1980.
- 24) Michenfelder, J. D. : The interdependency of cerebral function and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* **41**: 231-236, 1974.
- 25) O'Brien, M. D. and Waltz, A. G. : Transorbital approach for occluding the middle cerebral

- artery without craniotomy. *Stroke* **4**: 201-206, 1973.
- 26) **Stullken, E. H., Milde, J. H. and Michenfelder, J. D.** : The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* **46**: 28, 1977.
- 27) **Auer, L. M.** : The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Acta Neurochir. Suppl.* **27**: 1-111, 1978.
- 28) **Kamijo, Y. and Gracia, J. H.** : Carotid arterial supply of the feline brain. *Stroke* **6**: 361-369, 1975.
- 29) **Tamura, A., Asano, T., Sano, K., Tsumagari, T. and Nakajima, A.** : Protection from cerebral ischemia by a new imidazole derivative (Y-9179) and pentobarbital. A comparative study in chronic middle cerebral artery occlusion in cats. *Stroke* **10**: 126-134, 1979.
- 30) **Nakagawa, Y., Yamamoto, L., Meyer, E., Hodge, C. P. and Feindel, W.** : Effects of hypercapnia on enhancement of decreased perfusion flow in noninfarcted brain tissues. *Stroke* **12**: 85-92, 1981.
- 31) **Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J., Brown, J. D., Carbin, G. L. and Sokoloff, L.** : Measurement of local cerebral blood flow with iodo [^{14}C] antipyrine. *Am. J. Physiol.* **234**: 59-66, 1978.
- 32) **Waltz, A. G.** : Effect of blood pressure on blood flow in ischemia and in nonischemic cerebral cortex. *Neurology* **18**: 631-621, 1968.
- 33) **Welsh, F. A., Ginsberg, M. D., Rieder, W. and Budd, W. W.** : Diffuse cerebral ischemia in the cat: II. Regional metabolites during severe ischemia and recirculation. *Ann. of Neurol.* **3**: 493-501, 1978.
- 34) **Kogure, K.** : Biochemical of intracerebral and postischemic brain injury. *Neurol. Surg.* **8**: 313-327, 1980.
- 35) **Astrup, J., Symon, L., Branston, N. M. and Lassen, N. A.** : Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ and critical levels of brain ischemia. *Stroke* **8**: 515, 1977.
- 36) **Branston, N. M., Symon, L., Crockard, H. A. and Pasztor, E.** : Relationship between the cortical evoked potential and local cortical flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Stroke* **9**: 245-249, 1978.
- 37) **Morawetz, R. B., DeCrolami, U., Ojemann, R. G., Marcoux, F. W. and Crowell, R. M.** : Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke* **9**: 143-149, 1978.
- 38) **Tamura, A., Asano, T. and Sano, K.** : Correlation between rCBF and histological changes following temporary middle cerebral artery occlusion. *Stroke* **11**: 487-493, 1980.
- 39) **Caplan, L. R., Skillman, J., Ojemann, R. and Fields, W. S.** : Intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. A hypertensive complication? *Stroke* **9**: 457-460, 1978.
- 40) **Harvey, J. and Rasmussen, T.** : Occlusion of the middle cerebral artery. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr.* **66**: 20-29, 1951.
- 41) **Wylie, E. J., Hein, M. F. and Adams, J. E.** : Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J. Neurosurg.* **21**: 212-215, 1964.
- 42) **Traupe, H., Kruse, E. and Heiss, W. D.** : Reperfusion of focal ischemia of varying duration: postischemic hyper- and hypo-perfusion. *Stroke* **13**: 615-622, 1982.
- 43) **Gaudet, R. J., Alam, J. and Levine, L.** : Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion. *J. Neurochem.* **35**: 653-658, 1980.
- 44) **Murakami, N.** : Comparison of protective effect of calcium-antagonist and barbiturate upon the cerebral energy metabolites and cyclic-AMP during and after forebrain ischemia in gerbils. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* **27**: 381-389, 1987.
- 45) **Schuerer, E. J., Jones, S. C., Fedora, T. and Reivich, M.** : [^{14}C] iodoantipyrine and microsphere blood flow estimates in cat brain. *Am. J. Physiol.* **253**: 1289-1297, 1987.
- 46) **Tanaka, T., Gotoh, H., Muramatsu, F., Fukuuchi, Y., Amano, T., Okayasu, H. and**

- Suzuki, N. : Effect of nimodipine (Bay e 9736) on cerebral circulation in cats. *Arzneim. Forschung*. **30** : 1494-1497, 1980.
- 47) Kyoï, K., Yokoyama, K., Tsukamoto, M., Morimoto, T., Sakaki, T., Kinugawa, K. Okazaki, A. and Utsumi, S. : Experimental study of the effect of diltiazem (Ca-antagonist) on cerebral circulation and cerebral arterial spasm. *Brain and Nerve* **34**(12) : 1145-1151, 1982.
- 48) Haws, C. W., Gourley, J. K. and Heistad, D. D. : Effect of nimodipine on cerebral blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Thera.* **225** : 24-28, 1983.
- 49) Roy, M. V., Dempsy, R. J., Meyer, K. L., Donaldson, D. L., Tibbs, P. A. and Young, A. B. : Effects of verapamil and diltiazem on acute stroke in cats. *J. Neurosurg.* **63** : 929-936, 1985.
- 50) Brandt, L., Ljüggren, B., Anderson, K. E., Edvinsson, L., Mackenzie E., Tamura, A. and Teasdale, G. : Effects of topical application of a calcium antagonist (nifedipine) on feline cortical pial microvasculature under normal conditions and in focal ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3** : 44-50, 1983.
- 51) Reedy, D. P., Little, J. R., Capraro, J. A., Slugg, R. M. and Lesser, R. P. : Effects of Verapamil on acute focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* **12** : 272-276, 1983.
- 52) Newberg, L. A., Steen, P. A., Milde, J. H. and Michenfelder, J. D. : Failure of Flunarizine to improve cerebral blood flow or neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *Stroke* **15** : 666-671, 1984.
- 53) Vibulstresth, S. and Dietrich, W. D. : Failure of nimodipine to prevent ischemic neuronal damage in rats. *Stroke* **18** : 210-216, 1987.
- 54) Hiramatsu, K., Kyoï, K., Utsumi, S., Okuchi, K. and Kim, K. K. : The calcium antagonist, diltiazem attenuates hippocampal damage following cerebral ischemia in the gerbil. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **17**(3) : 113-120, 1989.
- 55) Haws, C. W. and Heistad, D. D. : Effect of nimodipine on cerebral vasoconstrictor responses. *Am. J. Physiol.* **247** : 170-176, 1984.
- 56) Höllerhage, H. G., Gaab, M. R., Zumeller, M. and Walter, G. F. : The influence of nimodipine on cerebral blood flow autoregulation and blood brain barrier. *J. Neurosurg.* **69** : 919-922, 1988.
- 57) Auer, L. M. : Pial artery vasodilation by intravenous nimodipine in cats. *Arzneim. Forschung*. **31** : 1423-1425, 1981.
- 58) Niimi, T., Sawada, T., Kuriyama, Y., Hukushima, M. and Kaneko, T. : Management of hypertension in patients with cerebrovascular diseases by a calcium antagonist (nifedipine) - effects of the drug on cerebral blood flow and intracranial pressure. *Jpn. J. Stroke* **5** : 323-329, 1983.
- 59) Harris, R. J., Branston, N. M., Symon, L., Bayhan, M. and Watson, A. : The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischemia. *Stroke* **13**(6) : 759-766, 1982.
- 60) Kikkawa, K., Murata, S. and Nagao, T. : Calcium antagonistic and spasmolytic activities of a new 1,5-benzothiazepine derivative in isolated canine and monkey arteries. *Arzneim. Forsch.* **38** : 526-531, 1988.
- 61) Narita, H., Murata, S., Yabana, H., Kikkawa, K., Sugawara, Y., Akimoto, Y. and Nagao, T. : Long-lasting hypotensive and antihypertensive effects of a new 1,5-benzothiazepine calcium antagonist in hypertensive rats and renal hypertensive dogs. *Arzneim. Forsch.* **38** : 515-520, 1988.
- 62) Astrup, J., Söller, P. M. and Sörensen, H. R. : Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, pentobarbital, and lidocaine. *Anesthesiology* **55** : 263-268, 1981.
- 63) Hicks, R. G., Kerr, D. R. and Horton, D. A. : Thiopentone cerebral protection under EEG control during carotid endarterectomy. *Anaesth. Intens. Care.* **14** : 22-28, 1986.
- 64) Hoff, J. T., Pitts, L. H., Spetzler, R. and Wilson, C. B. : Barbiturate for protection from cerebral ischemia in aneurysm surgery. *Acta Neurol. Scand.* **56** : 158-159, 1977.
- 65) Kassell, N. F., Peerless, S. J., Drake, C. G., Boarini, D. J. and Adams, H. P. : Treatment of

ischemic deficits from cerebral vasospasm with high dose barbiturate therapy. *Neurosurgery* **7**: 593-598, 1980.

66) **Miyagi, K., Ishijima, B., Sato, F., Kubota, T.** and **Sakaraya, N.** : Indication for, the method of, and result of the prophylactic use of barbiturate therapy (B-therapy) against cerebral infarction from cerebral arterial vasospasm due to ruptured aneurysm. *Neurol. Surg.* **12**: 303-310, 1984.

67) **Ochiai, C., Asano, T., Tamura, A., Sano, K., Fukuda, T.** and **Nakamura, T.** : An experimental study on the mechanism of the protective action of pentobarbital and Y-9179 against cere-

bral ischemia. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* **21**: 303-311, 1981.

68) **Yasuda, H., Shuto, S., Tsuragari, T.** and **Nakajima, A.** : Protective effect of a novel imidazole derivative against cerebral anoxia. *Arch. int. Pharmacodyn.* **233**: 136-144, 1978.

69) **Ochiai, C., Asano, T., Takakura, K., Fukuda, T., Horizon, H.** and **Morimoto, Y.** : Mechanisms of cerebral protection by pentobarbital and nifedipine correlated with the course of local cerebral blood flow changes. *Stroke* **13**: 788-796, 1982.



Photo 1. Cranial window of left ectosylvian gyrus.

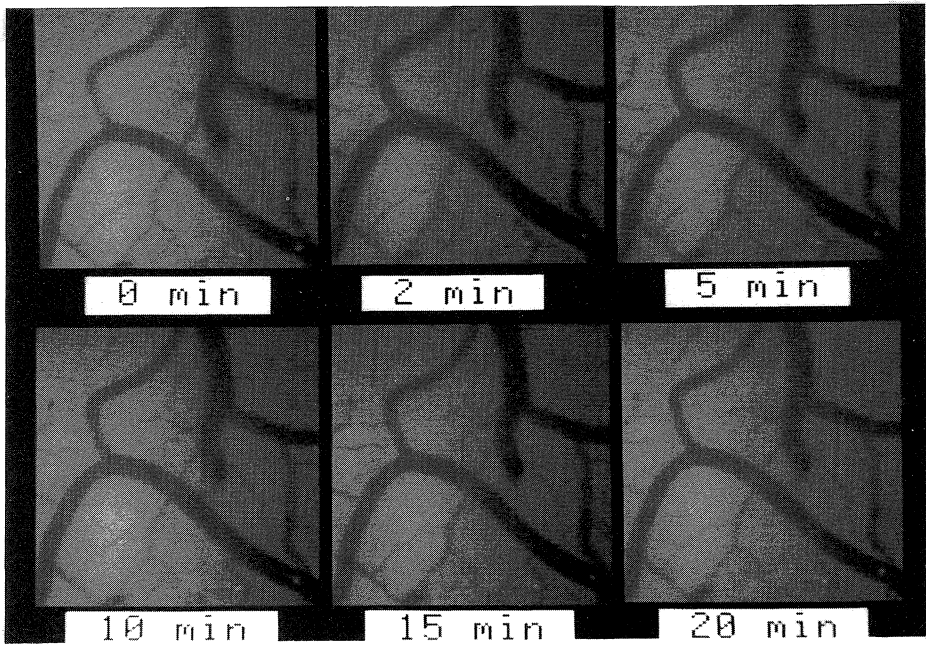


Photo 2. Images of pial vessels after intravenous injection of TA-3090 (200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Pial arteries were dilated after administration of TA-3090 but pial veins were not so much significantly dilated.

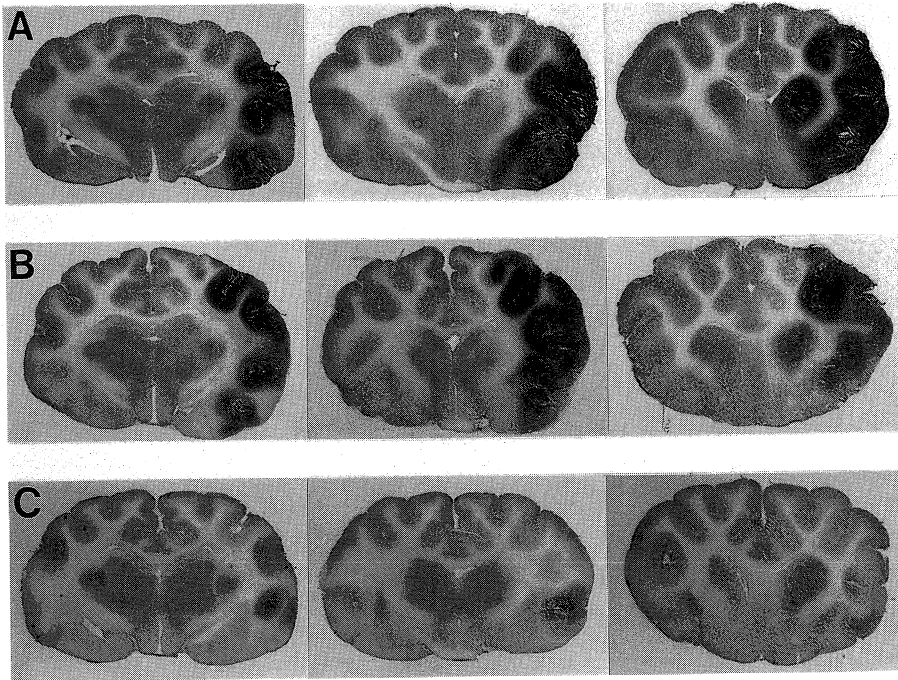


Photo 3. ¹⁴C-iodoantipyrine autoradiograms of the coronal sections of the cats obtained 5 hours after reperfusion of the middle cerebral artery in three groups. Marked increase of the rCBF (hyperperfusion) is demonstrated in the ischemic (ipsilateral) hemisphere.
A : Control group B : Nizofenone (1 mg/Kg/h) group C : TA-3090 (400 μg/Kg/h) group

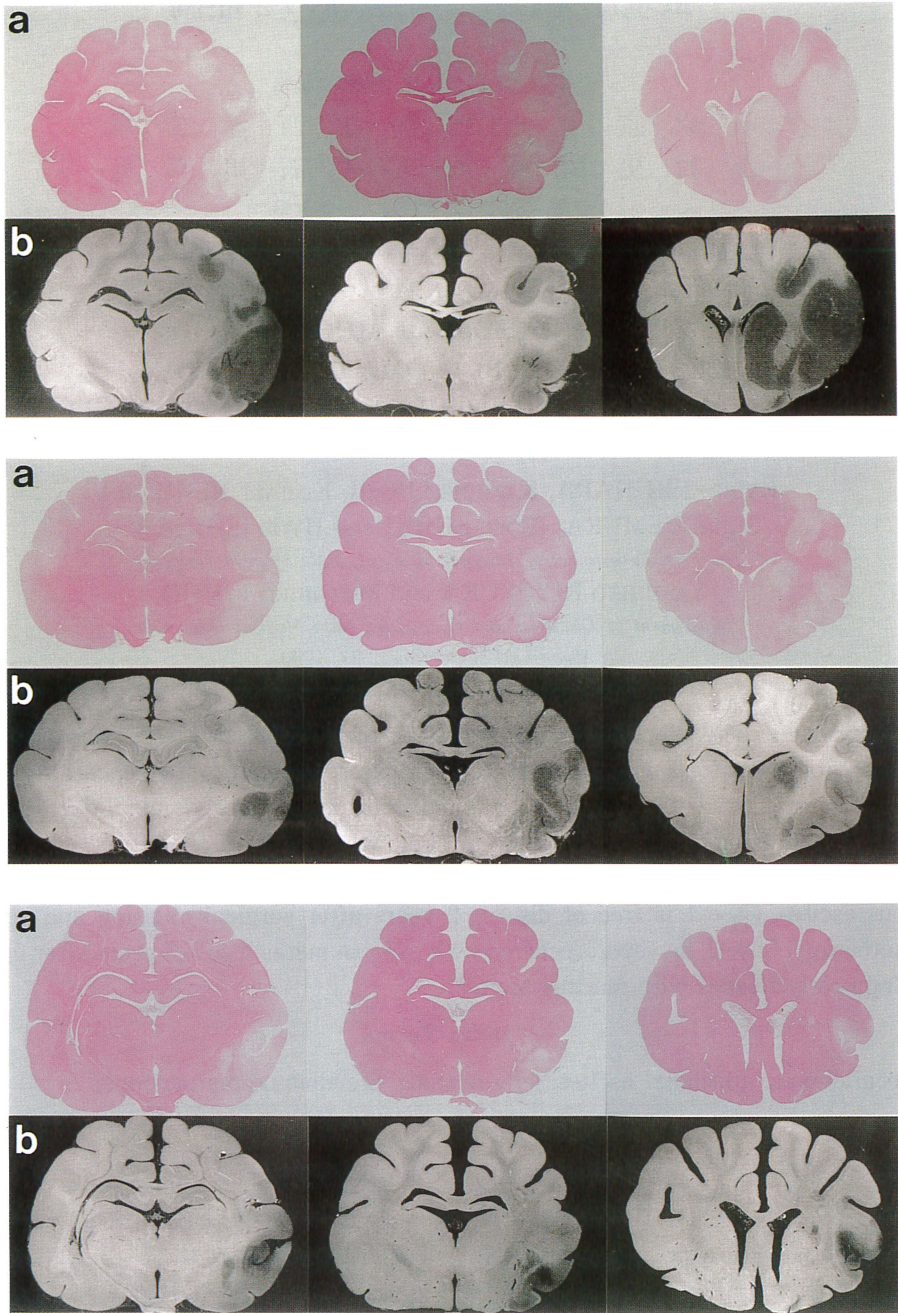


Photo 4. Hematoxylin Eosin stain (a) and image of microcomputer imaging device (b) in three groups. Cerebral edema and infarction were much more reduced in treated groups.

A : Control group B : Nizofenone (1 mg/Kg/h) group C : TA-3090 (400 μ g/Kg/h) group