

心肺脳蘇生における Cardiopulmonary Bypass の 有用性に関する研究

伊 藤 靖

札幌医科大学救急集中治療部 (主任 金子正光 教授)

The Advantages of Cardiopulmonary Bypass for Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation

Yasushi ITOH

*Division of Emergency and Critical Care Medicine, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. M. KANEKO)*

Abstract Recently cardiopulmonary resuscitation (CPR) is actively and widely performed in cases of dead on arrival (DOA). The standard external CPR, however, is limited in the ability to increase the survival rate, particularly the rates of hospital discharge and neurological recovery. A new resuscitation method which reliably regains effective spontaneous circulation is needed.

This study was performed to clarify the beneficial mechanism and effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on cardiopulmonary cerebral resuscitation and the clinical usefulness of CPB for resuscitation of DOA patients.

Following cardiac arrest from 10 minutes of ventricular fibrillation, twenty adult mongrel dogs were divided into two groups. In the CPR group (n=10), standard external cardiopulmonary resuscitation was used for restoration of spontaneous cardiac circulation (ROSC). In the CPB group (n=10), cardiopulmonary bypass was used for early defibrillation and to assist the systemic circulation for 60 minutes.

During resuscitation, systemic and cerebral hemodynamics, including superior sagittal sinus velocity (SSSV) were obtained. SSSV was measured as the index of cerebral blood flow (CBF) by using pulsed doppler methods. ROSC, stable hemodynamics and early neurological recovery after ROSC were compared between the CPR and CPB groups. Cerebral blood flow by using hydrogen

Abbreviations

ABR	: auditory brainstem response	AP	: arterial pressure
BAP	: bottom arterial pressure	BICP	: bottom intracranial pressure
BVP	: bottom venous pressure	CPD	: cardiopulmonary bypass
CPR	: cardiopulmonary resuscitation	CVP	: central venous pressure
CPP	: cerebral perfusion pressure	CMRO ₂	: cerebral metabolic ratio for oxygen
%CMRO ₂	: percentage of control CMRO ₂	DOA	: dead on arrival
ECG	: electrocardiogram	EEG	: electroencephalogram
ICP	: intracranial pressure	MAP	: mean arterial pressure
MICP	: mean intracranial pressure	PAP	: peak arterial pressure
PICP	: peak intracranial pressure	PVP	: peak venous pressure
rCBF	: regional cerebral blood flow	%rCBF	: percentage of control rCBF
ROSC	: restoration of spontaneous circulation	SSS	: superior sagittal sinus
SSSV	: superior sagittal sinus velocity	VF	: ventricular fibrillation
VP	: venous pressure		

clearance methods and metabolism of post ROSC in the CPB group were compared with those in the CPR group.

In these experimental studies, the following results were obtained.

1) CPB produced significantly higher cerebral and coronary perfusion pressures and larger CBF during resuscitation as compared with those in the CPR group.

2) CPB achieved ROSC more successfully (9 of 10 vs 4 of 10 in the CPR group), and enhanced the ROSC time (mean, 5.7 minutes vs 10.6 minutes in the CPR group). In the CPB group, the required energy for defibrillation was less than that in the CPR group.

3) CPB achieved stabilization of hemodynamics after ROSC and improved the 90 minute survival (9 of 10 vs 2 of 10 in the CPR group). All 9 dogs with ROSC survived throughout the protocol time (90 minutes) and 5 dogs were weaned to spontaneous circulation.

4) CPB increased early neurological recovery (8 of 10 vs 1 of 10 in the CPR group). In the CPB group, 8 of 9 with ROSC regained spontaneous breathing and movements and 7 of 9 achieved the return of electroencephalogram activity and auditory brainstem response.

5) The cerebral metabolic studies were not able to compare the two group because of the low number of specimens in the CPR group. The average values of regional CBF and cerebral metabolic rate for oxygen in the CPB group were higher than those of the surviving case (No. 8) in the CPR group.

External CPR methods produced low mean arterial and high central venous pressure, and therefore low coronary perfusion pressures. Chest compression caused high intracranial pressure, which resulted in low CBF.

Those findings indicate the advantages of CPB as a cardiopulmonary cerebral resuscitation method; CPB gives good cardiovascular resuscitability, good CBF during resuscitation and good neurological recovery compared to standard CPR.

(Received January 25, 1991 and accepted February 7, 1991)

Key words: Dead on arrival (DOA), Cardiopulmonary cerebral resuscitation, Cardiopulmonary bypass

1 緒 言

従来、中枢神経細胞は、酸素の供給をすべて血流に依存しているため、低酸素血症や虚血に対し脆弱で、いかなる原因であれ心停止が起こり脳血流が途絶すると4～8分以内に不可逆性変化が発生すると考えられてきた。Hossmann *et al.*¹⁾は、ネコで60分間の完全脳虚血を作成し、再開通後に脳代謝、脳波、誘発電位、神経症状も回復し、1年間生存しえた例があることを報告し、適切な脳灌流と二次性障害因子の制御によっては、脳の虚血に対する耐容性が従来の常識を上回ることを報告した。Ames *et al.*²⁾の蘇生後に脳の微小循環が回復しないために不可逆性脳障害が起こるとするno-reflow phenomenon 説やKirino³⁾の虚血後2～3日後までは、脳局所のエネルギー代謝は維持され、ニューロンの電氣的活動も保たれる遅発性神経細胞壊死の報

告から、虚血という侵襲にさらされた神経細胞が二次性障害因子によって最終的に壊死に陥ってしまう場合が想定され、虚血脳の蘇生に際し、組織学的に病変が完成するまでに、なんらかの治療によって神経細胞死から免れ得る可能性が考えられる。

近年、救急搬送体制の確立に伴い、突然の心停止、呼吸停止で医療機関に搬送される来院時心肺停止状態(DOA)症例が、年毎に著しく増加している。これに対し積極的な心肺蘇生が試みられているが、著者らの施設を含む本邦主要医療施設による全国調査によっても、一次蘇生率(心拍の再開)は約33%であるものの、神経学的に障害を残さず社会復帰できた症例は約1%にすぎない⁴⁾。従来行われている閉胸式心マッサージの効果に限界が指摘され⁵⁾、脳蘇生を含めた治療成績の改善のためには、二次救命処置開始までの時間の短縮とともに、新しい心肺脳蘇生法の導入が期待されている。著

者らは、臨床的にDOA症例で、従来の一次および二次救命処置にて心拍再開が得られない症例に対して、人工心肺(CPB)による体外循環を用いた蘇生を試み、社会復帰例を含む臨床例を報告し、蘇生率や神経学的回復度を検討してきた⁹⁾。本研究では、CPBの心肺脳蘇生法としての有用性ことに脳蘇生への効果とその機序を明らかにするべく、実験的に10分間の心室細動による心停止犬を作成し、閉胸式心マッサージとCPBを使った両蘇生群について、蘇生中の体循環および脳循環、心蘇生率、脳蘇生率、心拍再開後の体循環および脳循環・代謝について比較検討した。

2 実験方法

2.1 実験標本作成

体重9~23 kg (平均14.4 kg)の雑種成犬20頭を用いた。塩酸ケタミン10 mg/kg筋注後、塩化スキサメニウム1 mg/kg筋注による筋弛緩後、ただちに気管内挿管し、Harvard respirator (model 607, Harvard apparatus)に接続し、 P_aCO_2 25~35 mmHgを指標とし、room airにて調節呼吸を施行した。心電図(ECG)は標準胸部第2誘導をモニターしつつ、左大腿動脈より大動脈弓部、左大腿静脈より右心房に挿入した各カテーテルを多用途監視装置に接続し、動脈圧(AP)、中心静脈圧(CVP)をそれぞれ連続的に記録した。実験中は中心静脈内に挿入した二孔カテーテルの側管より、CVPが0~10 mmHg以内になるように乳酸加リンゲル液を輸液、循環体液量を調節し、塩酸ケタミン1 mg/kg/hrを持続注入するとともに、臭化パンクロニウム0.2 mg/kgを間歇的に投与し、実験条件の安定をはかった。次いで側臥位とし頭部を固定した。Fig. 1に示すように、頭頂部頭蓋骨の冠状縫合から0.5 cm後方正中に外科的侵襲を極力抑えて直径約2 cmの小孔を開け、経硬膜的に右半球頭頂葉部大脳皮質内に脳局所血流量(rCBF)測定用の直径100 μ mの白金電極(UHE201, Unique medical)を2 mm刺入、硬膜刺入部を外科用接着剤にて密封固定した。また不関電極として塩化銀電極を頭部皮下に挿入した。上矢状静脈洞(SSS)内に硬膜外麻酔用カテーテル(Epidural Catheter; Portex)を挿入し採血用とするとともに、SSS上に同血管の長軸に対して素子の面が垂直となるように、20MHzのパルスドップラーセンサー(DBF 3.5; Crystal Biotech)を外科用接着剤にて装着した。さらに左半球側頭部硬膜外に液圧平衡方式硬膜外圧センサー(TM-200T; 日本光電)を挿入し頭蓋内圧(ICP)のモニターとした。これらに加えて聴性脳幹反応

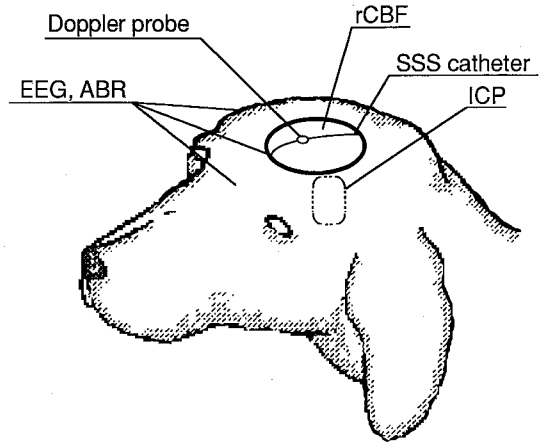


Fig. 1 Schematic representation of the experimental preparation.
 Doppler probe for measurement of SSS flow velocity
 SSS catheter for SSS blood gas analysis
 Measurement apparatus
 rCBF: UHE 201, PHG 201; Unique medical, Japan
 SSS flow Velocity: DBF 3.5, PDV-20; Crystal Biotech, USA
 EEG, ABR: MEB-5304; Nihon Kodan, Japan
 ICP: TM-200T; Nihon Kodan, Japan

(ABR)、脳波(EEG)測定用電極を鼻根部、頭頂部、乳様突起骨内に装着した。これら頭部に対する処置終了後、犬を仰臥位とし、閉胸式心マッサージ(CPR)群では、V字型固定台に乗せ(Fig. 2)、CPB群においては右大腿動脈を露出し、ヘパリン100 IU/kg投与下に経皮的送脱血用カテーテル(Femoral Cannula Placement Kit; dlp)を挿入、脱血カテーテル先端は右心房付近に位置するよう留置した。なお、ヘパリンによる影響を等しくするため、CPR群においてもヘパリン100 IU/kgを投与した。体温はサーミスタプローブ(泉工医科工業)を直腸に挿入し、実験中保温マットにて直腸温を $36.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。以上の前処置後、睫毛反射の出現をまち、その時期を覚醒とみなし、実験を開始した。

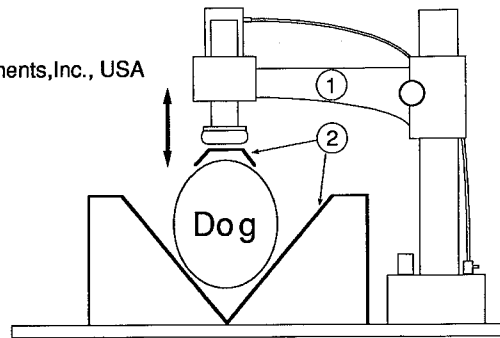
2.2 測定項目、測定法、測定機器

体循環の指標としてECG, AP, CVPを、脳循環の指標としてICPとSSS血流速度(SSSV)を多用途監視装置により連続同時記録した。SSSVは、さき装着したパルスドップラーセンサーをパルスドップラー血流計(PDV-20; Crystal Biotech)に接続し、最大流速位置にサンプリングゲートを合わせ、その瞬時変化を測定した。

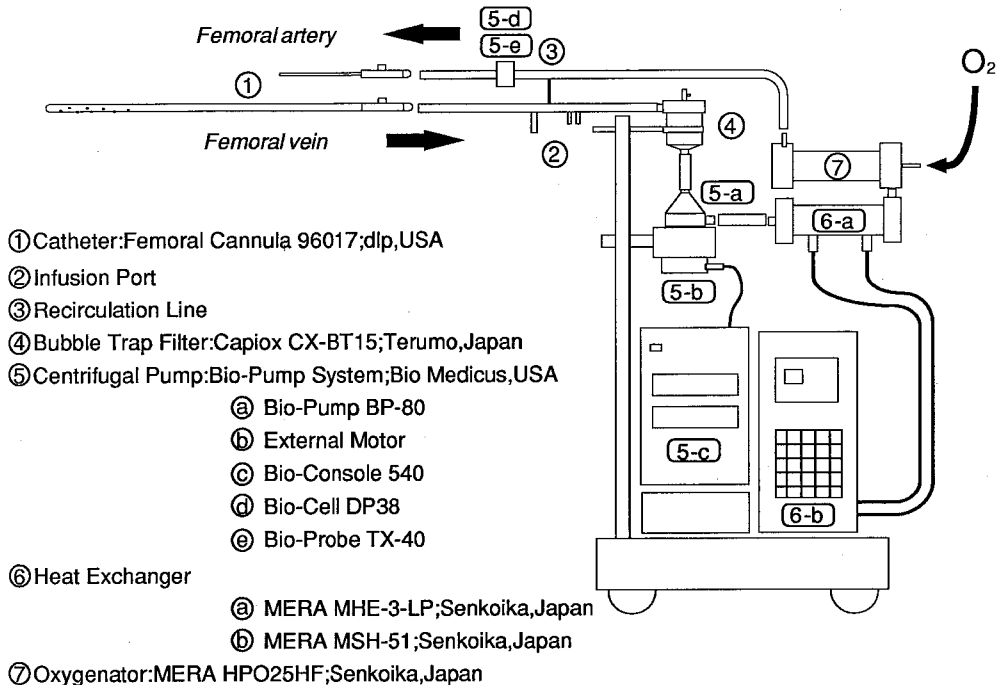
心室細動誘発前の安静期、および心拍再開5分後、

CPR group:Pneumatic chest compressor

- ① Thumper® Model 1005; Michigan Instruments, Inc., USA
 ② V-shaped fixation apparatus



CPB group:Femoral venoarterial cardiopulmonary bypass system



- ① Catheter:Femoral Cannula 96017;dlp,USA
 ② Infusion Port
 ③ Recirculation Line
 ④ Bubble Trap Filter:Capiiox CX-BT15;Terumo,Japan
 ⑤ Centrifugal Pump:Bio-Pump System;Bio Medicus,USA
 Ⓐ Bio-Pump BP-80
 Ⓑ External Motor
 Ⓒ Bio-Console 540
 Ⓓ Bio-Cell DP38
 Ⓔ Bio-Probe TX-40
 ⑥ Heat Exchanger
 Ⓐ MERA MHE-3-LP;Senkoika,Japan
 Ⓑ MERA MSH-51;Senkoika,Japan
 ⑦ Oxygenator:NERA HPO25HF;Senkoika,Japan

Fig. 2 Resuscitation apparatus in the cardiopulmonary resuscitation (CPR) and cardiopulmonary bypass (CPB) groups.

15分後、30分後、60分後、90分後の各時点で、動脈血ならびにSSS静脈血ガス分析、rCBF測定と神経学的評価を行った。血液ガス分析用採血は左大腿動脈より大動脈弓部に挿入したカテーテルより動脈血、SSS内に留置したカテーテルより静脈血を嫌氣的に採取し、ガス分析は、自動血液ガス分析装置(ABL-4, Radiometer)にて行った。脳組織血液灌流の指標とし

てのrCBFは、気管チューブより4分間、分時換気量の10%の水素ガスを吸入させ、水素ガスクリアランス測定装置(PHG201, Unique medical)を用いて水素ガスクリアランス曲線を記録(Unicorder U-626 DS, Unique medical)し、Aukland *et al.*⁷⁾の方法により求めた。脳代謝の指標としてのCMRO₂は、rCBFと動脈血・SSS血酸素含量較差との積として次式により求

め、安静時の値を対照値とし、各時点の値を対照値に対する百分率で表した。

$$CO_2 = 1.35 \times Hb(g/dl) \times Sat(\%) / 100 + 0.003 \times PO_2$$

$$CMRO_2 = rCBF \times (CaO_2 - CvO_2)$$

神経学的評価は、脳の電気生理学的活動の指標として、EEGを単極誘導で、ABRを90dB、click音にてNeuropack Four mini[®] (MEB-5304, 日本光電)により記録し、神経学的所見として体動、自発呼吸、瞳孔の対光反射について観察した。

2.3 SSSVの評価判定

SSSVは、CPR、CPB両群とも安静期およびCPB群の蘇生時には安定したvelocityが得られたが、CPR群の蘇生時には、phasic SSS velocityが定常なものはみられず、心マッサージ周期に一致した断続的な変化を示すもの、基線を中心に二相性の変化を周期的に示すもの、信号がわずかで検出不能のものいずれかを呈していた。そこでSSSVの判定法として本研究では、Fig. 3のごとく4型に分類した。Aは全体的に定状的な変化を示すもの、Bは断続的な変化を示すもの、Cは正

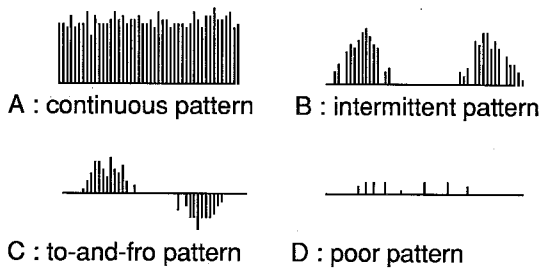


Fig. 3 Phasic SSS flow velocity pattern. Phasic SSS flow velocities were classified into 4 patterns, and graded into 2 groups, that is good flow group (A, B) and poor flow group (C, D).

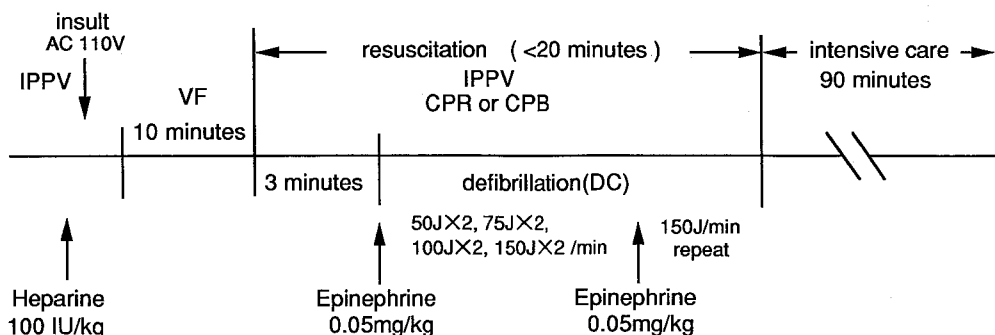


Fig. 4 Resuscitation protocol. IPPV, intermittent positive pressure ventilation; VF, ventricular fibrillation; AC, alternating current; DC, direct current.

負の変化を示すもの、Dは検出不能なものである。これらのパターンの意味付けは、A>B>C>Dの順で流速が速いものから遅いものになるとみなし、C・Dでは実際の有効な血流はないものと評価した。

2.4 EEG, ABRの評価

EEGとABRの評価は、心停止にいったん平坦化したEEGが心拍再開後、 θ 波を認めた時点を回復ありとし、ABRは同じく心停止にて反応が見られなくなった後、心拍再開後I~V波まで同定できた時点を回復時点とした。

2.5 実験手順

犬を無差別にCPR群(n=10)、CPB群(n=10)の2群に分け、上述のごとく実験標本を作成し、睫毛反射がみられた時点からFig. 4に示すプロトコールに従い、心停止を誘発し本実験を行った。

2.5.1 心停止法

電気刺激法により心停止を誘発した。すなわち、胸壁の胸骨部および心尖部皮下の電極から交流50Hz、110Vを通電し、心室細動(VF)を誘発し、モニター心電図にてVF波を確認できた時点で心停止とした。

2.5.2 CPR群

心停止10分後、吸入酸素濃度を100%として心停止前の条件で人工呼吸を開始し、平均動脈圧(MAP)が60mmHg以上得られるように、気動式心マッサージ器(Thumper[®] Model 1005; Michigan Instruments)にて1分間80回の頻度で機械的に閉胸式心マッサージを開始した。開始3分後に、epinephrine 0.05mg/kgを静脈内に投与するとともに体外より電氣的除細動を開始し、20分を限度に自己心拍が得られるまで繰り返した。心拍再開後はMAPが60mmHg以上になるよう必要に応じnorepinephrineの投与を行った。

2・5・3 CPB群

心停止 10 分後, 吸入酸素濃度を 100% として心停止前の条件で人工呼吸を開始し, さきに留置した送脱血カテーテルを, 遠心式体外循環用血液ポンプ (Bio-Pump System; Bio Medicus), 外部灌流型中空糸膜型人工肺 (MERA EXCELUNG α HPO25RHF; 泉工医科工業), 熱交換器 (MERA MHE-3-LP, MSH-51; 泉工医科工業) からなる人工心肺装置に接続し (Fig. 2), MAP が 60 mmHg 以上得られるように体外循環を開始した. 装置内はあらかじめ乳酸加リンゲル液 600 ml を充填し, また, 体外循環中は熱交換器により送血温を 36.5°C に保った. 体外循環開始 3 分後に体外より電気的除細動を CPR 群と同様に行った. 心拍再開後は, MAP が 60 mmHg 以上得られるように補助循環を継続し, 60 分以後, 人工心肺からの離脱を試

みた. 人工心肺からの離脱の条件は, 補助循環なしで MAP が 60 mmHg 以上を保てるものとした.

2・6 統計処理

本研究で両群の心拍再開率, 神経学的回復の有無, SSSV の血流評価を Fisher's exact probability test により検定し, 危険率 5% 以下を有意差とした. また, 得られた測定値は, 平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm SE) で表した. 各測定値は, 正規性の疑わしいものは Mann-Whitney U test を用い, その他については Student t-test により処理し, 危険率 5% 以下をもって有意とした.

3 成績

3・1 両群の対照値

Table 1 に CPR 群, CPB 群の心停止前安静期の血

Table 1 Control data in the CPR and CPB groups.

		CPR group	CPB group	
AP	systolic	172 \pm 10	172 \pm 7	mmHg
	mean	143 \pm 7	150 \pm 7	mmHg
	diastolic	126 \pm 6	137 \pm 7	mmHg
HR		182 \pm 11	179 \pm 13	beats/min
CVP		3 \pm 0	2 \pm 1	mmHg
ICP		8 \pm 1	10 \pm 1	mmHg
CPP		134 \pm 8	139 \pm 6	mmHg
Body Temp.		36.6 \pm 0.1	36.8 \pm 0.1	°C
Ht		49 \pm 1	50 \pm 1.6	%
BGA				
artery	Hb	17.5 \pm 0.8	19.2 \pm 0.9	g/dl
	pH	7.34 \pm 0.19	7.35 \pm 0.03	
	PCO ₂	31.9 \pm 1.6	29.3 \pm 1.3	mmHg
	PO ₂	108.8 \pm 6.0	101.9 \pm 6.5	mmHg
	O ₂ Sat.	97.1 \pm 0.4	96.5 \pm 0.7	%
SSS	Hb	16.9 \pm 0.8	18.5 \pm 0.7	g/dl
	pH	7.26 \pm 0.02	7.26 \pm 0.21	
	PCO ₂	50.8 \pm 2.5	49.2 \pm 3.4	mmHg
	PO ₂	33.0 \pm 1.8	30.4 \pm 1.0	mmHg
	O ₂ Sat.	52.7 \pm 3.6	48.1 \pm 2.9	%
rCBF		54.1 \pm 2.3	53.0 \pm 3.4	ml/100 g/min
CMRO ₂		7.1 \pm 0.8	8.1 \pm 0.9	ml/100 g/min
		mean \pm S. E.	mean \pm S. E.	

Each value shows mean \pm standard error.

There was no significant difference between the two groups.

HR, heart rate; Body temp., body temperature; BGA, blood gas analysis; Hb, hemoglobin; Ht., hematocrit; Sat., saturation

行動態、脳循環および脳代謝の各指標を平均値±標準誤差で示したが、両群に有意な差は認められなかった。

3・2 蘇生中の体循環と脳循環

3・2・1 CPR 群について

CPR 群の代表例(No.9)の ECG, AP, VP, phasic SSSV ならびに ICP の実時間記録を Fig. 5 に呈示する。左は対照とした安静期, 右に VF による心停止後, 閉胸式心マッサージ時のそれを示した。安静期には洞調律の心電図 QRS 波に一致した AP 波形が記録され, 収縮期血圧は 190 mmHg 台, 拡張期血圧は 140 mmHg 台であり, phasic SSSV は 1.8 kHz 程度で安定していた。VP は AP に一致した圧波形もみられるが, ICP ではその変化はわずかで, これら両者ともに呼吸周期による変動が明らかであった。交流通電により 0 点近くまで低下した AP, VP, ICP および SSSV は, 閉胸式心マッサージ開始とともに上昇し, その振幅の変化は大きい。胸郭圧迫に際してみられた圧波形上から, 動脈圧瞬間最大値 (PAP), 静脈圧瞬間最大値 (PVP) を求めたが, これら各圧の周期的変化の関係を比較すると, SSSV は他の各圧周期に先行して最大値を示し, これに遅れて頭蓋内圧瞬間最大値 (PICP) が記録され, PAP, PVP, PICP はそれぞれ 105, 96, 38 mmHg であった。拡張期動脈圧に相当する動脈圧底値 (BAP) は 38 mmHg で対照値に比し低かった。また, SSSV は

安静期と異なり AP 上昇早期に peak をもつ間歇型のパターンとなり, 間歇時にはほぼ 0 kHz となり, peak 値をとっても 1.0 kHz で安静期に比し明らかに低下していた。

次に, CPR 群全例の安静期および蘇生開始 3 分後を除細動直前の AP, VP, ICP の各圧波形から瞬間最大値, 瞬間最低値および平均値の各指標を Table 2 に表示した。

CPR 群では蘇生中, 動脈圧の平均値が 65 ± 3 mmHg と安静期の MAP に対し有意に低く, また BAP は 43 ± 3 mmHg と安静期の拡張期血圧 126 ± 6 mmHg に比し有意に低かった。静脈圧は PVP が 81 ± 4 mmHg, BVP が 6 ± 1 mmHg であり, 平均値は 30 ± 2 mmHg と安静期の CVP の 2 ± 1 mmHg に比し著しく高かった。頭蓋内圧は PICP が 40 ± 2 mmHg, BICP が 17 ± 2 mmHg であり, 平均値は 36 ± 2 mmHg と安静期の ICP の 8 ± 1 mmHg に対し著しく高かった。この結果, 脳灌流圧 (CPP) は 39 ± 3 mmHg と対照値の 134 ± 8 mmHg に比し著しく低かった。SSSV の瞬時変化のパターンは, B 型 4 例, C 型 2 例, D 型 3 例と安静期に全例 A 型を呈したのと比べるとその差は明らかであり, CPR 群では, 蘇生中に十分な脳血流は得られていないことが示された。

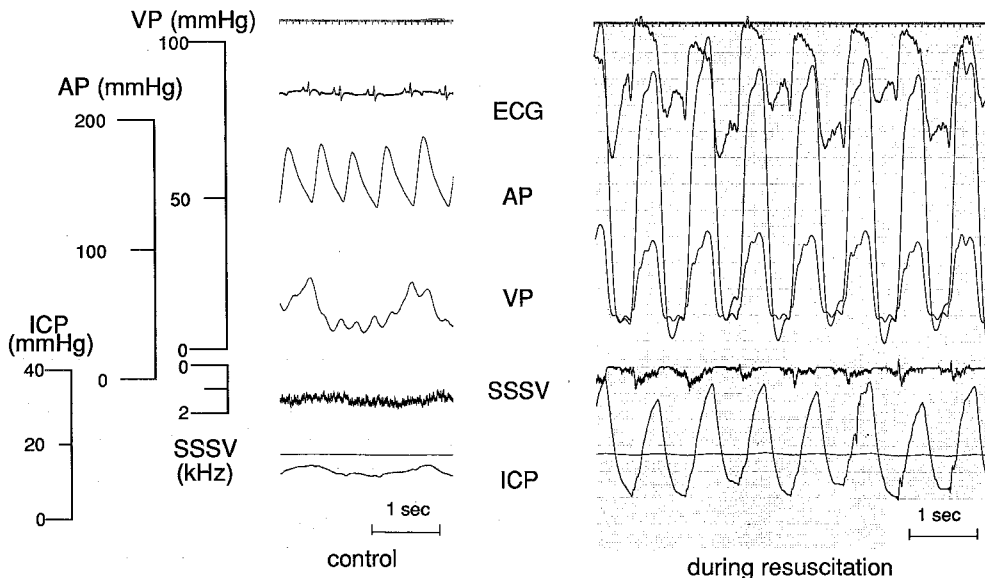


Fig. 5 Representative recording of electrocardiogram (ECG: lead II), Arterial pressure (AP), Venous pressure (VP), SSSV and ICP in the CPR group (No.9) during control and resuscitation periods. CPR produced a low level of AP, a high level of VP and ICP, and achieved an intermittent pattern of SSSV during resuscitation.

Table 2 Systemic and cerebral hemodynamic data in control and resuscitation periods.

Dog No.	CPR group													
	control						during resuscitation							
	Arterial S/D (mmHg)	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	ICP (mmHg)	*CPP (mmHg)	**SSSV pattern	PAP/BAP (mmHg)	mean (=MAP) (mmHg)	PVP/BVP (mmHg)	mean (=CVP) (mmHg)	PICP/BICP (mmHg)	mean (=ICP) (mmHg)	*CPP (mmHg)	**SSSV pattern
1	210/142	167	5	14	153	A	100/45	63	76/3	27	34/14	20	43	D
2	152/112	125	2	8	107	A	106/44	64	78/4	28	34/14	33	31	D
3	132/98	109	4	5	104	A	104/38	60	96/9	38	42/21	28	32	C
4	207/124	150	4	12	138	A	139/65	89	94/6	35	46/17	26	61	D
5	204/162	176	2	6	170	A	120/30	60	68/5	26	34/18	23	37	D
6	156/123	134	2	15	119	A	120/54	76	84/6	32	52/20	30	46	C
7	122/98	109	1	10	99	A	112/42	65	65/4	24	50/18	28	37	B
8	163/131	149	2	3	146	A	115/34	61	67/4	25	36/29	31	30	B
9	193/140	161	2	3	158	A	105/38	60	96/6	36	38/10	19	41	B
10	185/133	158	1	8	150	A	102/40	60	85/8	33	38/15	22	38	B
Mean±SE	172±10/ 126±6	143±7	2±0	8±1	134±8		112±3/ 43±3	*65±3	81±4/ 6±1	*30±2	40±2/ 17±2	*26±2	*39±3	

Dog No.	CPB group										
	control						during resuscitation				
	Arterial S/D (mmHg)	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	ICP (mmHg)	*CPP (mmHg)	**SSSV pattern	MAP (mmHg)	CVP (mmHg)	ICP (mmHg)	*CPP (mmHg)	**SSSV pattern
11	208/156	176	8	10	166	A	130	2	14	116	A
12	173/135	147	2	12	125	A	120	6	22	98	A
13	151/128	135	0	15	120	A	118	8	28	90	A
14	187/163	171	1	16	155	A	120	10	26	94	A
15	170/141	150	4	14	136	A	110	4	24	86	A
16	196/152	167	0	3	164	A	102	7	18	84	A
17	172/157	163	1	10	153	A	106	15	21	85	A
18	178/137	154	4	15	139	A	75	14	18	57	A
19	160/89	112	0	8	104	A	75	1	24	54	A
20	138/114	126	3	5	121	A	105	4	16	89	A
Mean±SE	173±7/137±7	150±7	3±1	11±1	139±6		*106±6	*6±1	*21±1	*85±6	
Significance							**	**	**	**	**

* CPP: MAP minus ICP

** SSSV pattern: see Fig. 4

* Significant difference from control data (P<0.05).

** Significant difference from CPR group (P<0.05).

3・2・2 CPB群について

CPB群の代表例(No. 17)の実時間記録をFig. 6に呈示した。CPB開始数十秒でVF波の増強, APの上昇, SSSVの増加がみられ, これらの変化はその後安定し, AP 100 mmHg以上, SSSV 1 kHz以上となった。しかしこれらに伴いICPも上昇したが, その値は30 mmHgを越えなかった。

Table 2にCPB群全例の安静期および蘇生開始3分後で除細動直前の各指標を表示した。

蘇生中MAPは106±6 mmHgと安静期の150±7 mmHgに比し有意に低い。CVPは6±1 mmHgと安静期の3±1 mmHgに比べ高かった。ICPは21±1 mmHgと安静期の11±1 mmHgに比し有意に高く, この結果, CPPは85±6 mmHgと安静期の139±6 mmHgに比し有意に低下した。SSSVの瞬時変化のパターンは全例A型であり, 安静期の全例A型と差はなく, 脳血流は保たれていたといえる。

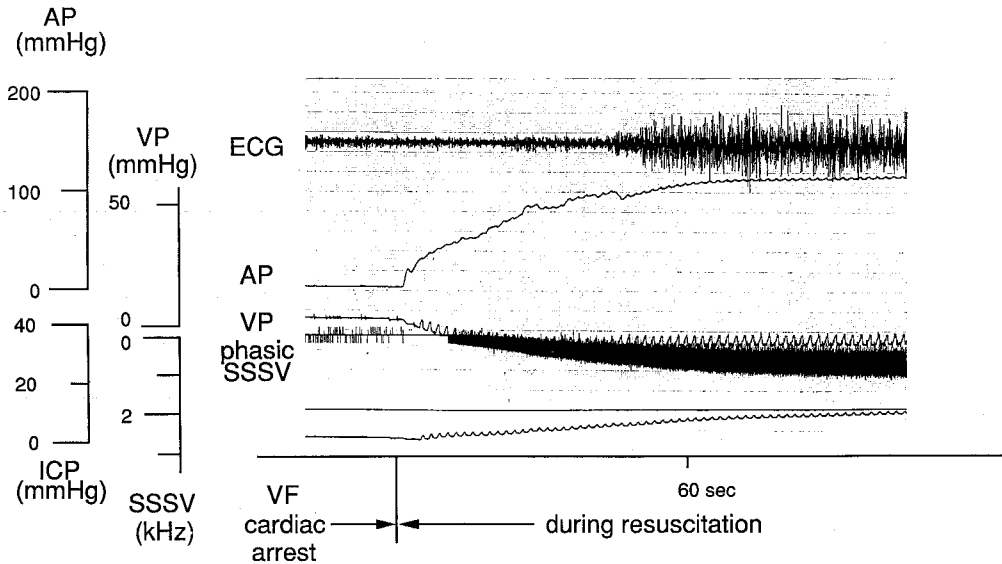


Fig. 6 Representative recording of ECG (lead II), AP, VP, SSSV and ICP in VF cardiac arrest in the CPB group (No. 17) during resuscitation. Shortly after CPB, there were VF voltage increases, high levels of AP and SSSV.

3・2・3 CPR群とCPB群の比較

両群において蘇生中のMAPは、目標とした60 mmHgをこえる値は得られたが、CPR群ではCPB群に比し有意に低かった。CPR群のCVP、ICPもCPB群に比しそれぞれ有意に高値であった。この結果、CPPは両群それぞれ安静期に比し低かったが、CPB群はCPR群に比し有意に高値を維持していた。SSSVの瞬時変化のパターンはCPR群がB型4例、C型2例、D型3例であったのに対し、CPB群は全例A型を呈し、その差は明らかであった。蘇生中の脳血流はCPR群ではほぼ途絶えたか、または著しく減少したのに対し、CPB群では安静期に等しいか、むしろそれ以上であり、両群間に明らかな差が認められた。

3・3 心拍再開率、再開までの時間

心拍再開はCPR群10例中4例、CPB群10例中9例に得られ、心拍再開率はCPB群が有意に高く、しかも、心拍再開後実験終了の90分まで生存し得たものは、CPR群では4例にすぎず、CPB群の9例全例との差は明らかであった。また電気的除細動に要したエネルギー総量はCPB群において少なく(Table 3)、心拍再開までの時間もCPB群がFig. 7に示すごとく明らかに短かった。

3・4 神経学的な回復

心拍再開が得られたCPR群4例、CPB群9例のうち、血行動態の安定をみたCPR群2例とCPB群9例

において神経学的な評価を行ひ得た。このうち、CPR群ではわずか1例にのみ体動が観察されたにすぎず、9例全例に神経学的な回復がみられたCPB群との間に明らかな差がみられた(Table 3)。

脳の電気生理学的所見は、EEGの回復がCPR群においては30分後に1例でθ波がみられ回復傾向を示したのみであるのに対し、CPB群においてはアーチファクトのため評価し得なかった2例を除けば、心拍再開のみられた全例に回復が見られた。ABRもCPR群は1例が回復し、CPB群においては、心拍再開後にABRを記録し得た7例全例で明瞭な回復が認められた(Table 3)。

Joules for defib.

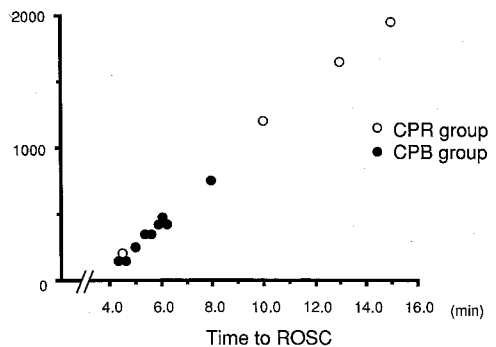


Fig. 7 Time to restoration of spontaneous cardiac circulation in the CPR and CPB groups.

Table 3 Results of cardiac and neurological recovery from VF induced cardiac arrest in the CPR and CPB groups.

CPR group					
Dog No.	Time to ROSC (min)	Joules (DC) for defib.	Neurologic recovery (min)	EEG, ABR recovery (min)	Outcome
1	No ROSC				
2	No ROSC				
3	No ROSC				
4	4.5	175	(-)	(-)	Died within 5 min
5	No ROSC				
6	10	1200	(-)	(-)	Survived 90 min
7	13	1650	(-)	(-)	Died within 5 min
8	15	1950	M (<30)	EEG (<30) ABR (<30)	Survived 90 min
9	No ROSC				
10	No ROSC				
Mean±SE	10.6±2	1243±388			
CPB group					
Dog No.	Time to ROSC (min)	Joules (DC) for defib.	Neurologic recovery (min)	EEG, ABR recovery (min)	Outcome
11	5.5	350	M, SB (<30)	*	Survived 90 min
12	4.5	175	M, SB (<60)	EEG (<60) ABR (<30)	Weaned from CPB
13	4.5	175	M, SB (<15)	EEG (<15) ABR (<15)	Weaned from CPB
14	5.5	350	(-)	*	Weaned from CPB
15	5	250	M (<60)	EEG (<60) ABR (<60)	Weaned from CPB
16	6	450	M, SB (<60)	EEG (<60) ABR (<30)	Survived 90 min
17	6	450	M, SB (<15)	EEG (<30) ABR (<15)	Survived 90 min
18	No ROSC			(-)	
19	6	450	SB (<30)	EEG (<60) ABR (<30)	Survived 90 min
20	8	750	M (<60)	EEG (<90) ABR (<30)	Weaned from CPB
Mean±SE	5.7±0.3	377±59			

In the CPR group, 4 of 10 achieved ROSC, 2 of 4 died within 5 minutes, 2 of 10 survived to 90 minutes, 1 of 10 achieved early neurologic recovery.

In the CPB group, 9 of 10 achieved ROSC ($P<0.05$), 9 of 10 survived to 90 minutes ($P<0.01$), 8 of 10 achieved early neurologic recovery ($P<0.01$).

M, movements post ROSC; SB, spontaneous breathing

* The EEG and ABR could not be recorded or analyzed in 2 dogs because of technical problems.

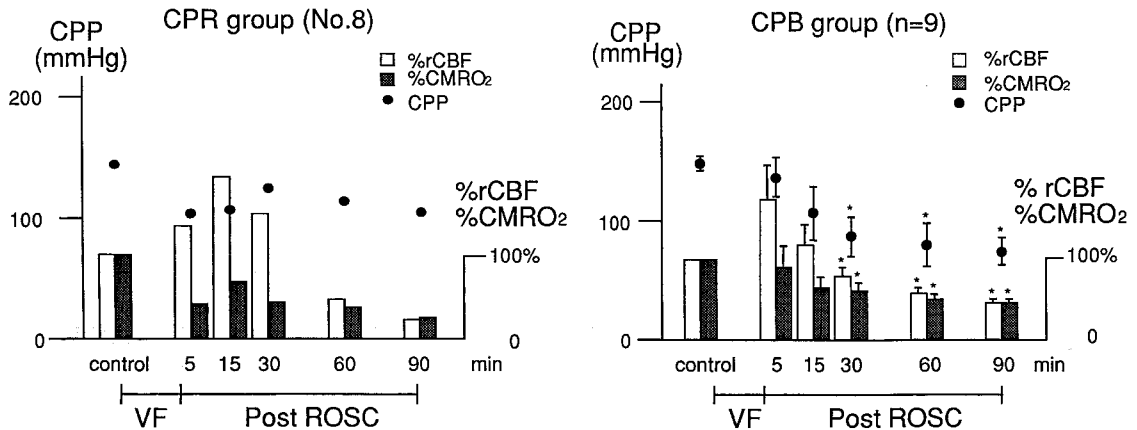


Fig. 8 Time course of CPP, %rCBF and %CMRO₂ in the CPR group (No.8) and CPB group (n=9).
 * Significant difference from control values (P < 0.05).

3・5 心拍再開後の体循環と脳循環・代謝

心拍再開後のrCBFは、CPB群においては全例が測定可能であったが、CPR群においては4例中1例のみ測定可能であった。Fig. 8にCPR群で唯一rCBFが測定できたNo. 8の経過とCPB群の経過を示した。

3・5・1 CPR群

CPR群のNo. 8は心拍再開後、CPPは5分で105 mmHgと対照値に比し低値をとったが、その後大きな変化はきたさなかった。%rCBFは15分の192%をピークとし漸減し、最終90分は23%にまで低下した。%CMRO₂も15分の68%をピークに漸減し、90分値は25%にまで低下した。これらCPP、%rCBF、%CMRO₂の経時変化をみると、hyperemiaが5-30分間にみられ、またCPPが保たれているにもかかわらず、%rCBFが60分以後低下した(Fig. 8)。

3・5・2 CPB群

CPB群のCPPは30分以後対照値に比し有意に低下した。%rCBFは60分以後対照値に対し有意に低下し、90分で46±5%であった。%CMRO₂は対照値に比し15分以後有意に低下し、90分で45±6%であったが、これらの前値との間には有意差は認められなかった。CPP、%rCBF、%CMRO₂の経時変化をみると、CPB群においては5分-15分間にhyperemiaがみられる(Fig. 8)。

4 考 察

理想的な心肺脳蘇生法は、各重要臓器、特に心臓と脳に必要充分量の血液を灌流させるものでなくてはならない。閉胸式心マッサージでは、中心静脈圧、右房圧、頸静脈圧が動脈圧とほとんど同時に増加するので

冠状動脈灌流圧、脳灌流圧は低い⁸⁾とされ、また家兎による実験では心停止後7分以降に開始した閉胸式心マッサージでは脳皮質血流量は全く得られないとされている⁹⁾。閉胸式心マッサージ法は、その効果をあげる目的でさまざまな試みがなされている⁹⁻¹⁴⁾が、蘇生率の改善には至っていない。また、開胸式心マッサージは生理学的に閉胸式心マッサージやnew-CPRより優れているとされ¹⁵⁾、再考されてきているが、侵襲的で、特殊な技術を要することから、広くは普及していない。そこで、Safar *et al.*のグループ^{16,17)}は犬による実験で閉胸式心マッサージと人工心肺による蘇生を比較し、心拍再開率と心拍再開後の神経学的長期予後においてCPBの有用性を証明した。Martin *et al.*¹⁸⁾も同様に全身の血行動態や生化学的所見、血液ガスの所見から心拍再開までの時間が短いことと、閉胸式心マッサージに比し静脈圧が上昇しないことから蘇生中も良好な脳灌流が得られると推測し、神経学的回復の差の根拠とした。しかしこれらの報告では、CPR群とCPB群において実際の蘇生中の脳血流については検討されていない。

そこで本研究では、心肺蘇生中の両群の体循環の差を検討するとともに、ICPおよびSSSVを測定し、蘇生中の脳循環の差を明らかにした。

4・1 蘇生中の体循環

本研究の、蘇生中の両群の体循環、脳循環の違いによる検討では、CPR群においては胸郭圧と開放時においてAPと同等にVPが上昇し、またその変化は大きい。Redding¹⁹⁾は窒息犬の実験で、心拍再開には40 mmHg以上の大動脈拡張期圧が必要であったと述べている。またCPR中の冠状動脈灌流圧は上行大動脈圧

から右心房圧を引いたものである²⁰⁾とされ、本研究では各相における (AP-VP) に相当するが、圧迫時には4例、開放時に4例のみが40 mmHg以上を示したにすぎず、またその値は低く、したがって十分な冠状動脈血流が得られていないと思われた。これに対しCPB群においては心拍再開前は完全体外循環となり、定常流による灌流圧が得られ、今回の条件においてもその圧設定は容易であり、全例70 mmHg以上の値が得られた。また、ポンプによる脱血のためCVPの上昇はわずかであり、したがって蘇生中は冠状動脈灌流を含め良好な末梢循環が得られたと推測された。これは、CPB開始とともにVF波の振幅の増大がみられることから明らかであった。この冠状動脈灌流圧の差が自己心拍再開に要する時間と除細動エネルギーの差をもたらし、心蘇生に対するCPBの有用性が確かめられた。

4.2 蘇生中の脳循環

脳循環に関して、CPR群ではPAP、PVPの上昇によると思われるPICPの上昇がみられ、不可逆的な脳損傷をきたすといわれる40 mmHg以上を瞬間的に越え、これによる圧損傷と脳組織灌流の不全が考えられた。CPB群においてもAPの上昇とともにICPの上昇は見られたが、その値は通常の治療域である25 mmHgを越えなかった。また、MAPとICPの差であるCPPはCPB群において有意に高く、これら頭蓋内環境の両群による差は、SSSに設置したパルスドップラーによる血流速度の瞬時変化の結果でもCPR群では血流検出不能のD型、および正負の変化をしめすC型が6例にみられ、CPB群の全例A型との差は明らかであった。SSSVについては、静脈系の低速度領域における報告²¹⁾も散見され、血管径が変化しない場合は、流速と血流量と良い相関を示すといわれている。SSSは外頸静脈系からのシャントが存在し、またICPの上昇による血管径の変化も考えられ、得られた流速と脳血流量との直線の相関は得られがたい。しかし、先の4型分類による差は明らかな違いを示し、今回の両群における脳血流量の差を検出する指標として適当であったと考える。

これに対しCPB群は、CPB開始早期から脳血流が得られ、虚血後の脳組織に対し蘇生中も酸素化血を供給しえることが明らかになった。このように、蘇生中の脳循環に対する両群の差は、心拍再開後の神経学的回復に多大な影響を与えたと考える。

4.3 自己心拍再開後の神経学的回復

両群の心拍再開後の体動、自発呼吸の出現などの神経学的回復、および脳の電気生理学的指標の回復に関

し、CPB群はCPR群に比して良好な結果が得られた。さきの蘇生中の脳循環の比較で明らかになったように、閉胸式心マッサージによって十分な脳血流量が得られていないとすれば、CPR群においては心停止から自己心拍が再開するまでの時間が脳組織の実際の虚血時間ということになり、これはCPB群に比べ脳虚血時間の延長となる。Hossmann²²⁾はまた、虚血後の最初の脳血流量の大きさがその後の神経学的回復を決定する重要な因子であるとしているが、蘇生中の両群の脳血流量の差が、今回の研究におけるCPR群とCPB群の神経学的回復の差となったと思われる。なお神経学的回復は、体温がその予後に大きく関係する²²⁾とされるが、本研究では実験経過を通じて $36.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に体温を管理し、両群の間にその差を認めなかった。

4.4 自己心拍再開後の体循環と脳循環

心拍再開後の体循環は、CPR群では5分以内に2例が再度心停止をきたし、その後の救命処置にも反応を示さなかった。一方、CPB群においては、心拍再開が得られた全例が生存し、またそのうち5例が人工心肺からの離脱が可能であり、蘇生後急性期の循環の安定という点においてもCPBの有用性が確かめられた。

心拍再開後の体循環と脳循環・脳代謝との関係は、CPR群で検討ができたのはNo.8の1例だけで、両群の比較検討はできなかった。

虚血による侵襲後、その程度に応じreperfusion hyperemiaが生じ、その後hypoperfusionの状態が起これ、これがさらに細胞障害を助長するといわれる。脳神経細胞生存維持のためには少なくとも正常の20%以上の脳血流が心要²³⁾とされるが、心拍再開後90分の%rCBFはCPR群のNo.8では20%台、また他の1例は測定不能であり、閉胸式心マッサージ法で蘇生された虚血脳の大部分は心拍再開後90分で、すでにこの限界を下回ることが予想される。これに対し、CPB群では心拍が再開した9例全例で90分後のrCBFの測定が可能で、しかもその最低値は対照値の40%を下回らなかった。本研究で測定したrCBFは、脳皮質の一部の血流であり、脳全体を考えた場合、虚血に対し脳基底核周辺部のごとく、より脆弱な部位があり、これらを含めた虚血脳の管理を考える場合、さらに短時間内に二次傷害因子に対する処置を講じなければならず、この点に関してもCPBの脳蘇生の許容時間は閉胸式心マッサージ法のそれを大きく上回る。

CPR群No.8のhyperemiaの時期はCPB群におけるそれより遅く発生している。これはCPB群の再灌流がCPR群より早期に生じている結果である可能性を示

す。また、CPR群におけるhyperemiaはCPB群に比べその持続時間が長い。このhyperemiaの持続時間は虚血侵襲時間に依存するといわれ²⁴⁾、CPR群における実際の脳虚血時間がCPB群に比し長いことを示唆するものと考えられた。

4・5 CPBの心肺脳蘇生法としての可能性

本研究で明らかかなように、心肺脳蘇生法として、閉胸式心マッサージ法には限界があり、二次救命処置開始までの時間の短縮とともに、新しい心肺脳蘇生法としてのCPBの導入が考えられる。蘇生におけるCPBの応用は、以前心原性ショックの治療に試みられた^{25,26)}が、その特殊性と即応性の点から断念された。しかし、広範な肺梗塞に対して応用し、ショック状態や循環停止から回復したという報告²⁷⁾や偶発性低体温症の復温に用いた報告²⁸⁾が見られ、CPB装置の進歩とともにその有用性が見直されてきた。本邦では、著者らのDOA症例に対し試みた例⁶⁾がはじめてであるが、Safar *et al.*のグループによる多施設の臨床研究も行われようとしている²⁹⁾。CPBは蘇生中の体循環、脳循環における優位性のみならず、心蘇生後の循環補助による循環の安定と血液希釈によって得られる微小循環の改善が期待される。このことは、脳保護作用を有するといわれている各種薬剤³⁰⁻³⁷⁾や低体温の導入^{38,39)}など種々の脳保護法を、早期から効果的に施行することができる可能性を有している。また虚血中に蓄積した各種二次障害因子の装置充填液による希釈や、血液濾過の併用による生体内からの除去を同時に行うなど、二次障害因子への対策をより早期に行うことも可能である。しかし、CPBによる心肺脳蘇生法としての灌流条件(酸素濃度、灌流圧・灌流量)の確立など今後の検討が必要である。

5 要 約

本研究では、人工心肺の心肺脳蘇生法としての有用性、ことに脳蘇生への効果とその機序を明らかにするべく、10分間の心室細動による心停止犬を作成し、閉胸式心マッサージ(CPR群 n=10)と人工心肺(CPB群 n=10)による蘇生実験を行った。これらの蘇生中の体循環および脳循環、心蘇生率、脳蘇生率ならびに蘇生後の体循環および脳循環・代謝について比較検討し、次のような結果を得た。

1) 蘇生中は、CPR群では低い動脈圧と高い静脈圧および頭蓋内圧により、低い冠状動脈灌流圧および脳灌流圧しか得られなかった。これに対し、CPB群では静脈圧および頭蓋内圧の上昇が軽度であり、冠状動脈灌流圧および脳灌流圧がCPR群に比し有意に高かった。

また上矢状静脈洞上で測定した血流速度による比較検討でも、CPB群はCPR群に比し有意に高い脳血流量を示した。

2) 心拍再開はCPR群の10例中4例に対し、CPB群は10例中9例に得られ、心蘇生率はCPB群が有意に高く、またこれに要した時間も短く、電氣的除細動に要したエネルギーも小さかった。

3) CPR群では心蘇生が得られた4例のうち2例が5分以内に再心停止をきたした。これに対し、CPB群では9例すべてに生存が得られ、心拍再開後の循環の安定という点で人工心肺の有用性が確認された。

4) CPR群は心拍再開が得られた4例中1例にのみ神経学的回復がみられた。これに対し、CPB群では9例中8例に自発呼吸、体動が回復し、7例に脳波、聴性脳幹反応の回復がみられた。

5) 心蘇生後の脳循環・代謝においてはCPR群の標本数が少なく比較検討はできなかったが、最終脳皮質血流量および脳酸素代謝率はCPB群が高かった。

以上、蘇生中の体循環および脳循環、心蘇生率、蘇生後の神経学的回復において、CPR群に対しCPB群の優位性が確かめられ、心肺脳蘇生法として人工心肺の応用はきわめて有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲をいただいた本学救急集中治療部金子正光教授に深謝致します。また、研究に際し御指導、御協力いただいた救急集中治療部の各位に深謝致します。

文 献

- Hossmann, K.-A., Schmidt-Kastner, R. and Ophoff, B. G.: Recovery of integrative central nervous function after one hour global cerebrocirculatory arrest in normothermic cat. *J. Neurol. Sci.* **77**, 305-320 (1987).
- Ames, A., III, Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, J. M. and Majno, G.: Cerebral ischemia, II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* **52**, 437-453 (1968).
- Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* **239**, 57-69 (1982).
- 小濱啓次, 石田詔治, 加来信雄, 金子正光, 島崎修次, 三井香児: DOAに関する調査研究. 厚生行政科学研究. (1990).
- Lee, S. K., Vaagenes, P., Safar, P. and Stezoski, S. W.: Effect of cardiac arrest time on the cortical cerebral blood flow generated by subsequent

- standard external CPR in rabbits. **Ann. Emerg. Med.** **13**, 385 (1984).
6. 伊藤 靖, 金子正光, 氏家良人, 今泉 均, 吉田正志, 坂野晶司, 浅井康文: 心肺脳蘇生における Cardiopulmonary bypass の応用. **日救急医誌** **1**, 25-33 (1990).
 7. Aukland, K., Bower, B. F. and Berliner, R. W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. **Circ. Res.** **14**, 164-187 (1964).
 8. Bircher, N. and Safar, P.: Cerebral preservation during cardiopulmonary resuscitation. **Crit. Care Med.** **13**, 185-190 (1985).
 9. Taylor, G. J., Rubin, R., Tucker, M., Greene, H. L., Rudikoff, M. T. and Weisfeldt, M. L.: External cardiac compression: A randomized comparison of mechanical and manual techniques. **JAMA** **240**, 644-646 (1978).
 10. Koehler, R. C., Chandra, M., Guerci, A. D., Tsitlik, J., Traystman, R. J., Rogers, M. C. and Weisfeldt, M. L.: Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation with abdominal binding after cardiac arrest in dogs. **Circulation** **67**, 266-275 (1983).
 11. Chandra, N., Snyder, L. D. and Weisfeldt, M. L.: Abdominal binding during cardiopulmonary resuscitation in man. **JAMA** **246**, 351-353 (1981).
 12. Chandra, N., Rudikoff, M. and Weisfeldt, M. L.: Simultaneous chest compression and ventilation at high airway pressure during cardiopulmonary resuscitation. **Lancet** **1**, 175-178 (1980).
 13. Voorhees, W. D., Niebauer, M. J. and Babbs, C. F.: Improved oxygen delivery during cardiopulmonary resuscitation with interposed abdominal compression. **Ann. Emerg. Med.** **12**, 128-135 (1983).
 14. Warren, E. T., Pass, H. I. and Crawford, F. A. Jr.: External cardiopulmonary resuscitation augmented by the military antishock trousers. **Am. Surg.** **49**, 651-654 (1983).
 15. Safar, P.: A review, Recent advances in cardiopulmonary-cerebral resuscitation. **Ann. Emerg. Med.** **13**, 856-862 (1984).
 16. Pretto, E., Safar, P., Saito, R., Stezoski, W. and Kelsey, S.: Cardiopulmonary bypass after prolonged cardiac arrest in dogs. **Ann. Emerg. Med.** **16**, 611-619 (1987).
 17. Levine, R., Gorayeb, M., Safar, P., Abramson, N., Stezoski, W. and Kelsey, S.: Cardiopulmonary bypass after cardiac arrest and prolonged closed-chest CPR in dogs. **Ann. Emerg. Med.** **16**, 620-627 (1987).
 18. Martin, G. B., Nowak, R. M., Carden, D. L., Eisiminger, R. A. and Tomlanovich, M. C.: Cardiopulmonary bypass vs CPR as treatment for prolonged canine cardiopulmonary arrest. **Ann. Emerg. Med.** **16**, 628-636 (1987).
 19. Redding, J. S.: Abdominal compression in cardiopulmonary resuscitation. **Anesth. Analg.** **50**, 668-675 (1971).
 20. Ditchey, R. V., Winkler, J. V. and Rhodes, C. A.: Relative lack of coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dog. **Circulation** **66**, 297-302 (1982).
 21. Ishida, T., Lewis, R. M., Hartley, C. J., Entman, M. L. and Field, J. B.: Comparison of hepatic extraction of insulin and glucagon in conscious and anesthetized dogs. **Endocrinology** **112**, 1098-1108 (1983).
 22. Hossmann, K.-A.: Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats.: **Crit. Care Med.** **16**, 964-971 (1988).
 23. Symon, L.: Flow thresholds in brain ischemia and the effects of drugs. **Brit. J. Anaesth.** **57**, 34-43 (1985).
 24. Takeshita, H. and Tateisi, A.: A review, brain resuscitation pathophysiology and possible therapies. **Intensive Care World** **6**, 68-71 (1989).
 25. Stuckey, J. H., Newman, M. M., Dennis, C., Berg, E. H., Goodman, S. E., Fries, C. C., Karlson, K. E., Blumenfeld, M., Weitzner, S. W., Binder, L. S. and Winston, A.: The use of the heart-lung machine in selected cases of acute myocardial infarction. **Surg. Forum.** **8**, 342-344 (1957).
 26. Baird, R. J., de la Rocha, A. G., Miyagishima, R. T., Tutassaura, H., Wilson, D. R., Evans, D. and Beanlands, D. S.: Assisted circulation following myocardial infarction: a review of 25 patients treated before 1971. **Can. Med. Assoc. J.** **19**, 287-291 (1972).
 27. Mattox, K. L. and Beall, A. C., Jr.: Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. **Ann. Thorac. Surg.** **22**, 436-442 (1976).
 28. Saltiel, A., Kopf, G. S., Eleftheriades, J., Hammond, G. L., Shaffer, W., Farrell, D., Ponn, R. and Lister, G.: Resuscitation of cold water immersion victims with cardiopulmonary bypass. **J. Crit. Care** **4**, 54-57 (1989).
 29. Safar, P., Abramson, N. S., Angelos, M., Cantadore, R., Leonov, Y., Levine, R., Pretto, E., Reich, H., Sterz, F., Stezoski, S. W. and Tisherman, S.: Emergency cardiopulmonary by-

- pass for resuscitation from prolonged cardiac arrest. **Am. J. Med.** **8**, 55-67 (1990).
30. Lu, H.R., Reempts, J.V., Haseldonckx, M., Borgers, M. and Janssen, A. J. P.: Cerebroprotective effects of Flunarizine in an experimental rat model of cardiac arrest. **Am. J. Emerg. Med.** **8**, 1-6 (1990).
31. Araki, T., Kogure, K. and Nisioka, K.: Comparative neuroprotective effects of Pentobarbital, Vinpocetine, Flunarizine and Ifenprodil on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus. **Res. Exp. Med.** **190**, 19-23 (1990).
32. Kitagawa, K., Matsumoto, M., Oda, T., Niinobe, M., Hata, R., Handa, N., Fukunaga, R., Isaka, Y., Kimura, K., Maeda, H., Mikoshiba, K. and Kamada, T.: Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. **Neuroscience** **35**, 551-558 (1990).
33. Pereira, B.M., Chan, P.H., Weinstein, P.R. and Fishman, R.A.: Cerebral protection during reperfusion with superoxide dismutase in focal cerebral ischemia. **Adv. Neurol.** **52**, 97-103 (1990).
34. Albers, W.G.: Potential therapeutic use of N-methyl-D-Aspartate antagonists in cerebral ischemia. **Clin. Neuropharmacol.** **13**, 177-197 (1990).
35. Gill, R. and Woodruff, G.N.: The neuroprotective actions of kynurenic acid and MK-801 in gerbils are synergistic and not related to hypothermia. **Eur. J. Pharmacol.** **176**, 143-149 (1990).
36. Corbett, D., Evans, S., Thomas, C., Wang, D. and Jonas, R.A.: MK-801 reduced cerebral ischemic injury by inducing hypothermia. **Brain Res.** **514**, 300-304 (1990).
37. Cerchiari, E.L., Sclabassi, R.J., Safar, P. and Hoel, T.M.: Effect of combined superoxide dismutase and deferoxamine on recovery of brainstem auditory evoked potentials and EEG after asphyxial cardiac arrest in dogs. **Resuscitation** **19**, 25-40 (1990).
38. Leonov, Y., Sterz, F., Safar, P., Radovsky, A., Oku, K., Tisherman, S. and Stezoski, S.W.: Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** **10**, 57-70 (1990).
39. Minamisawa, H., Smith, M.-L. and Siesjo, B.K.: The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10, and 15 minutes of forebrain ischemia. **Ann. Neurol.** **28**, 26-33 (1990).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学救急集中治療部 伊藤 靖