

岡山医学会雑誌

第97巻7, 8合併号(第1088, 1089号)

昭和60年8月30日発行

急性脳腫脹の発生におよぼす神経性因子および代謝性因子の相互作用に関する実験的研究

岡山大学医学部脳神経外科学教室(指導:西本 詮教授)

本 間 温

(昭和60年4月9日受稿)

Key words : acute brain swelling,
cerebral vasomotor paralysis,
neural factor, metabolic factor,
brain-stem lesion

緒 言

重症頭部外傷等により惹起される急性脳腫脹(acute brain swelling)は、急激な脳容積の増大とともに進行性の頭蓋内圧(intracranial pressure, ICP)の上昇をもたらし、生命予後が極めて不良の病態である¹⁾。近年CTが導入され、急性脳腫脹を示す臨床例が経時的に詳細に検討された結果、広汎かつ高度の脳血管緊張(cerebrovascular tonus)低下による脳血管床の増大、つまり脳血液量(cerebral blood volume, CBV)の異常増加がその本態であろうという点では意見の一致をみている²⁾⁻⁵⁾。しかし、その発生機序に関しては膨大な研究にもかかわらず、依然不明な点が多く、したがって確実な治療法もないのが現状である。

急性脳腫脹の発生原因として従来より神経性

因子(neural factor)および代謝性因子(metabolic factor)を介して脳血管緊張が低下するという2つの機序が挙げられている。前者は脳幹に主座を置く脳血管緊張を調節する自律神経機能の破綻が、後者は脳循環代謝の障害が脳血管緊張の異常な低下、さらには脳血管運動麻痺(cerebral vasomotor paralysis)を招来すると考えるものである。

ところが実際の臨床例では、これら2因子のいずれか一方が単独で脳血管緊張低下に関与することはむしろ稀れである。すなわち重症頭部外傷例では、脳損傷ことに脳幹損傷、頭蓋内出血や脳浮腫等によるICP亢進、脳虚血、呼吸循環不全によるhypoxia, hypercapnia, shock等を合併し、先に述べた2因子が複雑に関連し相乗的に脳血管緊張を高度に低下せしめている可能性が高い。しかしながら神経性因子と代謝性

因子とが相互に作用した場合、脳血管緊張がいかなる影響を受けるか、また急性脳腫脹の発生にどのように関与しているかについて詳細に検討した報告は皆無に近い⁶⁾。そこで臨床例に即し、hypoxia, hypercapnia, ICP 亢進等により代謝性因子を介して脳血管緊張の低下がすでに存在している状態をネコにおいて作成し、次いで脳血管緊張調節中枢 (cerebral vasomotor center) が存在する視床下部背内側核 (DM)⁷⁾ および中脳網様体 (MB-RF)⁸⁾ の定位的破壊を行った。そして代謝性因子に基づく脳血管緊張低下状態の上に神経性調節機構の破綻が加わると脳血管緊張がさらにいかなる影響を受けるかを実験的に検討することにより、急性脳腫脹発生機序の解明を試みた。

方 法

1) 実験動物および麻酔, 呼吸循環管理

実験動物は体重2.2~3.5 kg の成猫70頭を用いた。ケタミン (40 mg/kg) を筋肉内投与した後、気管切除を行い挿管し、パンクロニウム (0.1 mg/kg/1~2 hr) を静脈内投与し無動化した。人工呼吸器 (五十嵐医科工業製 B 2 型) を用い室内空気にて調節呼吸を行った。Radiometer 製 BMS3MK2, PHM72MK2 型分析器にて動脈血ガス分圧, 酸塩基平衡を適時測定し生理的範囲⁹⁾ に保つよう分時換気量を調節し、必要に応じて7%重曹液を静脈内投与し酸塩基平衡の補正も行った。また加温器にて直腸温を37~38°C に維持した。大腿静脈より乳酸リンゲル液 (5 ml/kg/hr) の持続点滴を行い静脈路として利用した。大腿動脈より挿入したカテーテルに圧トランスデューサー (Statham 製 P37A 型) を接続し、持続動脈血圧 (BP) 測定と動脈血ガス分析用の採血を行った。BP 波形はペン書きレコーダー (ナショナル製 VP-6541A 型) にて掃引速度 2 cm/min にて連続記録した。

2) ICP および CBV 測定

頭部を東大式定位脳固定装置に固定し、頭皮を正中切開し頭蓋を露出した。歯科用ドリルにて冠状縫合と矢状縫合との交点の後方 1 cm, 外側へ1.5 cm の両側頭頂部を中心に直径約 8

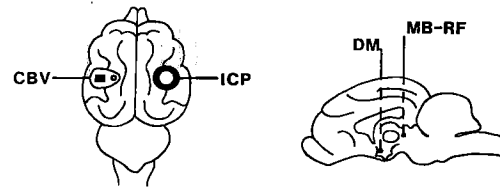


図1 実験設定のシェーマを示す。右硬膜外腔に圧センサーを設置し頭蓋内圧(ICP)を、左硬膜下腔に脳血液量(CBV)センサーを設置しCBVを各々持続測定した。両側視床下部背内側核(DM)および中脳網様体(MB-RF)に定位的に破壊用電極を刺入した。

mm の骨窓を穿ち、右側には硬膜外腔に直径6.5 mm, 厚さ1.3 mm の円板型圧センサー (Telemex 製 P-16S 型) を挿入し硬膜外圧を持続測定し、もって ICP とした。また左側の硬膜下腔には、微小電球と光ダイオードよりなる自家製センサーを挿入し、久山ら¹⁰⁾ の考案した光電法により局所 CBV を持続測定した (図 1)。その後骨窓部は歯科用弾性印象材 (而至歯科工業製 SÜRFLEX F) を用いて閉鎖し密閉頭蓋とした。ICP は BP と同様、レコーダーにて連続記録した。

3) 電極刺入

直径0.8 mm, 長さ10 cm で先端以外を絶縁した単極針を電極支持器に固定し、直径 2 mm の小穿孔より、Jasper and Ajmone-Marsan の図譜¹¹⁾ により両側視床下部背内側核 (Dorsomedial hypothalamic nucleus, DM: A_{12.5}, L_{±2.0}, H_{-4.0}) および Snider and Niemer の図譜¹²⁾ により両側中脳網様体 (Formatio reticularis mesencephali, MB-RF: A_{4.0}, L_{±4.0}, H₀) の計 4 カ所に定位的に刺入した (図 1)。刺入部位も歯科用弾性印象材にて閉鎖するとともに電極を固定し電極支持器を除去した。

4) コントロールおよび病的状態作成

電極刺入後、BP, ICP, CBV, 動脈血ガス分圧および酸塩基平衡が安定してから、コントロール群および hypoxia 群, hypercapnia 群, 脳圧迫群, クモ膜下出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 群の 4 群の病的状態を設定し以下の実験を開始した。

a) コントロール群: 12頭

電極を両側の DM および MB-RF の計 4 ヲ所に刺入, 1 時間後より破壊を開始した。動脈血ガス分圧, 酸塩基平衡は実験終了時まで生理的範囲に維持した。

b) Hypoxia 群: 11 頭

8~10%の酸素と窒素の混合ガスにて調節呼吸を行った。実験終了時まで動脈血酸素分圧 (PaO_2) を 50 mmHg 前後に保つように混合比を調節し, 動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO_2) は生理的範囲に保った。hypoxia 作成開始 1 時間後より脳幹破壊を行った。

c) Hypercapnia 群: 19 頭

約 5%の炭酸ガスと室内空気の混合ガスにて normoxic hypercapnia を作成した。 PaCO_2 は 70 mmHg 前後となるように調節した。 PaO_2 は 80 mmHg 以上を保ち, hypercapnia 作成開始 1 時間後より脳幹破壊を行った。

d) 脳圧迫群: 9 頭

両側前頭部に前頭洞を経て約 5 mm の骨窓を穿ち, 加圧用バルーン 2 個を左右対称に前頭極部の硬膜外腔に挿入した後, 歯科用弾性印象剤にて閉鎖した。加圧時に脳幹に刺入した電極が脳の左右への偏位により移動しないよう, 各々のバルーンに生理食塩水を徐々に同量ずつ注入し膨張させ脳圧迫を行い, ICP が 40 mmHg 前後になるよう維持した。脳圧迫開始 1 時間後より脳幹破壊を行った。

e) SAH 群 19 頭

自家動脈血を 4 ml 採取し直ちに 27 ゲージの注射針にて経皮的に大槽内に約 4 分間かけ注入し SAH を作成した¹³⁾。1 時間後より脳幹破壊を行った。

5) 脳幹破壊および破壊巣の確認

各群とも DM, MB-RF の順に左右 1 ヲ所ずつ, 10~15 分間隔で電気凝固による破壊を行った。破壊には Stoelting 製 lesion producing device を使用し, 刺入電極を陽極, 側頭筋を陰極とし, 直流 3 mA を 1 分間通電した。各々 4 ヲ所の脳幹破壊時の BP, ICP, CBV の変化を中心に検討した。必要な場合には破壊前後で 10% 炭酸ガス吸入, アンギオテンシン II, トリメタファン投与, 脱血等により, 脳血管の炭酸ガス反応性および自動調節能 (autoregulation) の有

無を確認した。破壊巣作成後 1~2 時間経過を観察した後, 脱血にて屠殺し直ちに全脳を摘出し 10%ホルマリンにて固定した。2~3 週間後に厚さ 1 mm の脳切片を作成し前述の図譜に基づいてそれぞれの破壊巣 (lesion) を肉眼的に確認した。電極刺入により頭蓋内に血腫を生じたネコは除外し, さらに DM, MB-RF 以外に破壊巣が作成されている場合はその破壊巣のみを検討対象より除外し, 得られた正確な DM, MB-RF 破壊巣数を実験例数 (n) とした。

結 果

脳切片で認められた凝固破壊巣の大きさは DM が 1~2 mm, MB-RF が 1.5~2.5 mm であり, 各群間で差異はなかった。検討対象としたネコは 70 頭中 54 頭で残りは先の理由で除外した。各群における実験結果を以下に述べる。なお, 各群における検討対象頭数, 確認破壊巣数 (実験例数, n), 脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, ガス分圧, BP, ICP の値を表 1 に, DM および MB-RF 破壊時の BP, ICP, CBV の変化の態様を表 2 に, 破壊巣ごとの BP, ICP の変化の最大値を図 2 に示す。

a) コントロール群: 9 頭

脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, PaO_2 , PaCO_2 は各々 7.38 ± 0.04 , 100.1 ± 11.5 mmHg, 30.2 ± 2.2 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。また破壊直前の BP (平均血圧), ICP は各々 131.7 ± 18.7 mmHg, 4.4 ± 2.2 mmHg であった。

DM 破壊: DM に破壊巣が認められたのは 9 頭中左右合わせて 10 側 (10 実験例) であった。10 実験例中 9 例で一定の傾向を示し, 破壊により BP が下降 (-14.1 ± 6.7 mmHg) し, それとともに CBV が増加し ICP が上昇 ($+7.6 \pm 7.0$ mmHg) するという同様の変化が得られた (変化の最大値)。これらの反応はいずれも一過性で 3.4 ± 1.4 分間で破壊前の状態に復した。1 実験例では BP, ICP ともに上昇がみられた。

MB-RF 破壊: MB-RF に破壊巣が認められたのは 9 実験例で, 全例で DM 破壊時と同様, BP が下降 (-10.2 ± 4.8 mmHg), CBV が増加し ICP が上昇 ($+6.0 \pm 5.6$ mmHg) する変化が

表1 コントロール群および病的状態を設定した4群における検討対象としたネコ頭数, 確認されたDM, MB-RFの破壊集数(実験例数), 脳幹破壊開始直前の動脈血PH, 酸素分圧(PaO₂), 炭酸ガス分圧(PaCO₂), 平均血圧(BP), ICPを示す. hypoxia 群は PaO₂ 50mmHg, hypercapnia 群では PaCO₂ 70mmHg, 脳圧迫(brain compression)群では ICP40mmHg を設定値とした. クモ膜下出血 (SAH) 群では自家動脈血4 ml を大槽内に注入した.

	Control	Hypoxia	Hypercapnia	Brain Compression	SAH
Number of cat	9	9	14	7	15
DM Lesion	10	14	14	8	16
MB-RF Lesion	9	14	15	8	20
pH*	7.38±0.04	7.37±0.03	7.11±0.14	7.34±0.07	7.43±0.06
PaO ₂ *	100.1±11.5	47.4±4.0	103.2±14.0	106.9±15.8	96.5±14.3
PaCO ₂ *	30.2±2.2	32.1±5.1	71.4±12.4	30.7±4.5	31.1±4.6
BP*	131.7±18.7	143.1±17.7	126.8±15.6	124.4±26.2	133.3±10.7
ICP*	4.4±2.2	8.5±4.5 ^a	29.6±15.8 ^b	36.9±4.0 ^b	12.2±5.8 ^b

statistical significance to the control group (a:P<0.05, b:P<0.01) * mean±S.D.

表2 コントロール群および病的状態を設定した4群における脳幹破壊時のBP, CBV, ICP の変化を示す. (n: 実験例数)

a) Control					b) Hypoxia					c) Hypercapnia				
	n	BP	CBV	ICP		n	BP	CBV	ICP		n	BP	CBV	ICP
DM	9/10	↓	↑	↑	DM	13/14	↓	↑	↑	DM	11/14	↓	↓	↓
Coagulation	1/10	↑	↑	↑	Coagulation	1/14	↓	↓	↓	Coagulation	2/14	↓	↑	↑
MB-RF	9/9	↓	↑	↑	MB-RF	12/14	↓	↑	↑		1/14	↑	↑	↑
Coagulation					Coagulation	1/14	↑	↑	↑	MB-RF	9/15	↓	↓	↓
						1/14	→	→	→	Coagulation	5/15	↑	↑	↑
											1/15	→	→	→
d) Brain Compression					e) SAH									
	n	BP	CBV	ICP		n	BP	CBV	ICP					
DM	8/8	↓	↑	↑	DM	15/16	↓	↑	↑					
Coagulation					Coagulation	1/16	↓	↓	↓					
MB-RF	8/8	↓	↑	↑	MB-RF	18/20	↓	↑	↑					
Coagulation					Coagulation	1/20	↓	↓	↓					
						1/20	↓	→	→					

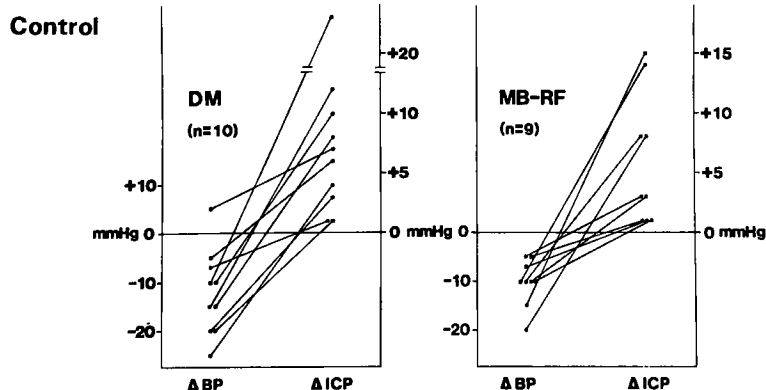


図2a)

図2a)~e) コントロール群および病的状態を設定した4群におけるDM, MB-RF破壊時のBP, ICP の変化の最大値(ΔBP, ΔICP)を示す. 同一実験例のΔBP, ΔICPを実線で結んである.

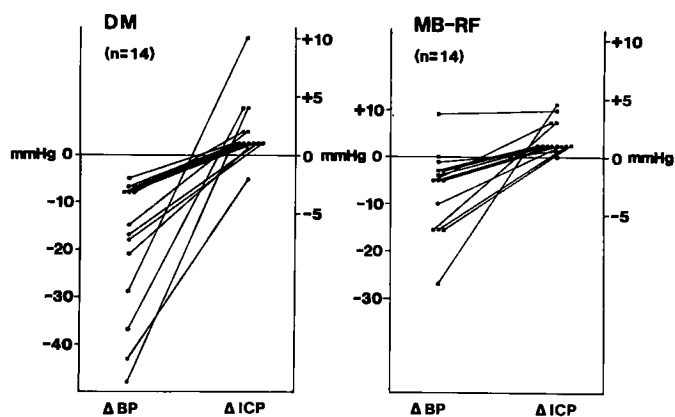


図 2 b)

Hypercapnia

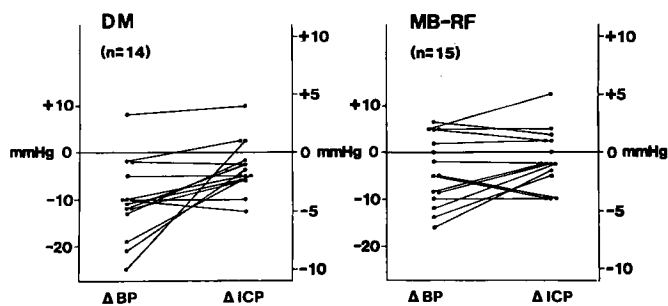


図 2 c)

Brain Compression

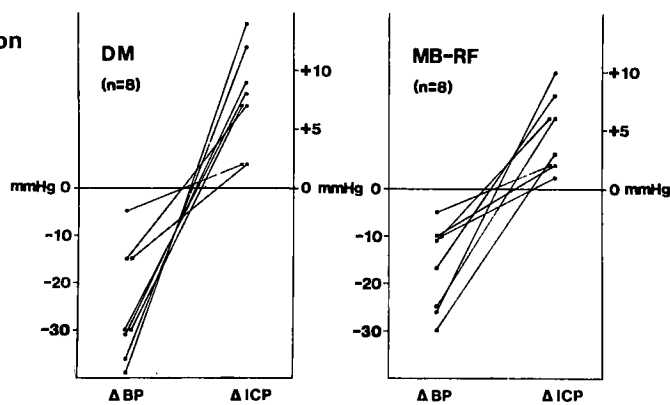


図 2 d)

S A H

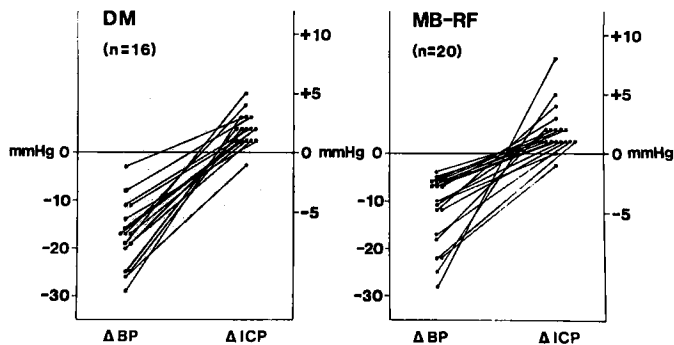


図 2 e)

認められた。また反応の持続時間も 3.4 ± 1.8 分間と一過性であった。代表例を図3に示す。またDM, MB-RFに破壊巣の認められた脳切片を図4に示す。

b) Hypoxia 群：9頭

脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, PaO_2 , PaCO_2 は各々 7.37 ± 0.03 , 47.4 ± 4.0 mmHg,

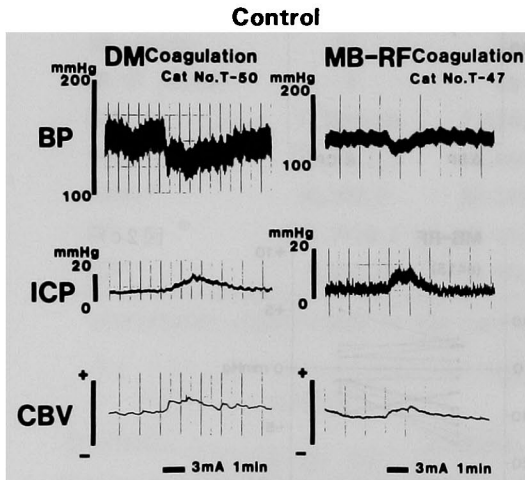


図3 コントロール群代表例における脳幹破壊時のBP, ICP, CBVの記録を示す。

32.1 ± 5.1 mmHgであった。BP, ICPは各々 143.1 ± 17.7 mmHg, 8.5 ± 4.5 mmHgであった。

DM破壊：破壊巣が認められたのは14実験例であった。そのうち13例で破壊によりBPが下降(-17.5 ± 13.3 mmHg)し, ICPは 2.3 ± 2.6 mmHg上昇した。反応の持続時間は 1.8 ± 1.1 分間であった。1例では破壊によりBPが179 mmHgより136 mmHgへと下降し, ICPも9 mmHgより7 mmHgへとわずかに下降した。

MB-RF破壊：破壊巣は14実験例に認められ, うち12例で破壊によりBPは下降(-9.3 ± 7.9 mmHg)し, CBVは増加しICPはわずかに上昇($+1.6 \pm 1.2$ mmHg)した。反応の持続は 1.7 ± 0.7 分間であった。残り2実験例では1例がBPの上昇とともにCBV, ICPはともに増加, 上昇したが, 他の1例ではBP, CBV, ICPに変化は生じなかった。代表例を図5に示す。

c) Hypercapnia 群：14頭

脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, PaO_2 , PaCO_2 は各々 7.11 ± 0.14 , 103.2 ± 14.0 mmHg, 71.4 ± 12.4 mmHgであり, BPは

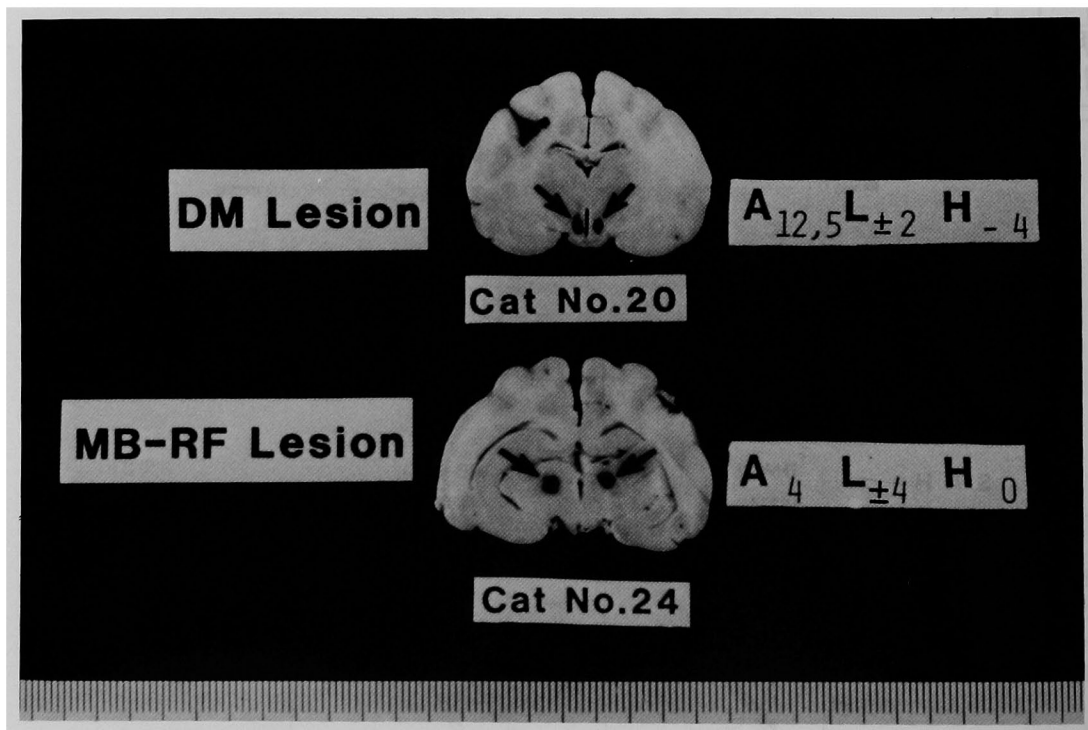


図4 両側DM, MB-RFに認められた破壊巣を示す。(最小目盛：1 mm)

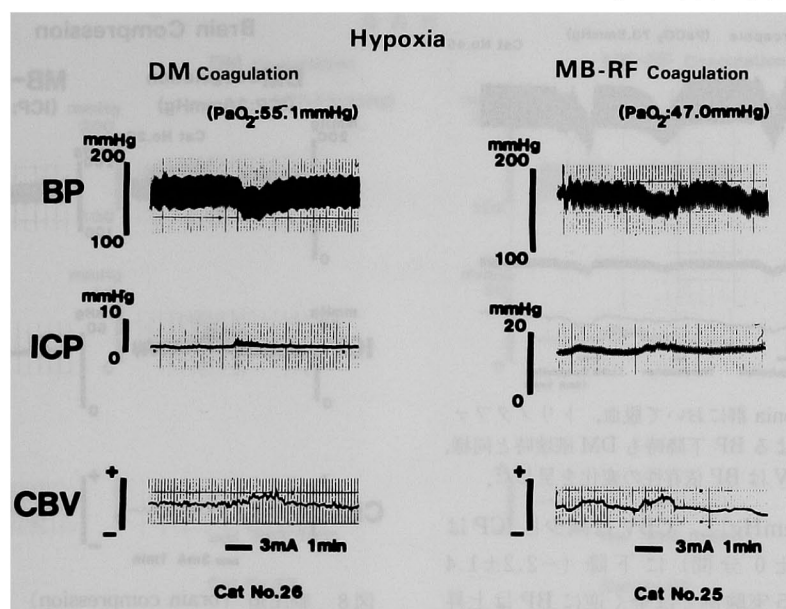


図5 hypoxia 群代表例における脳幹破壊時のBP, ICP, CBVの記録を示す。

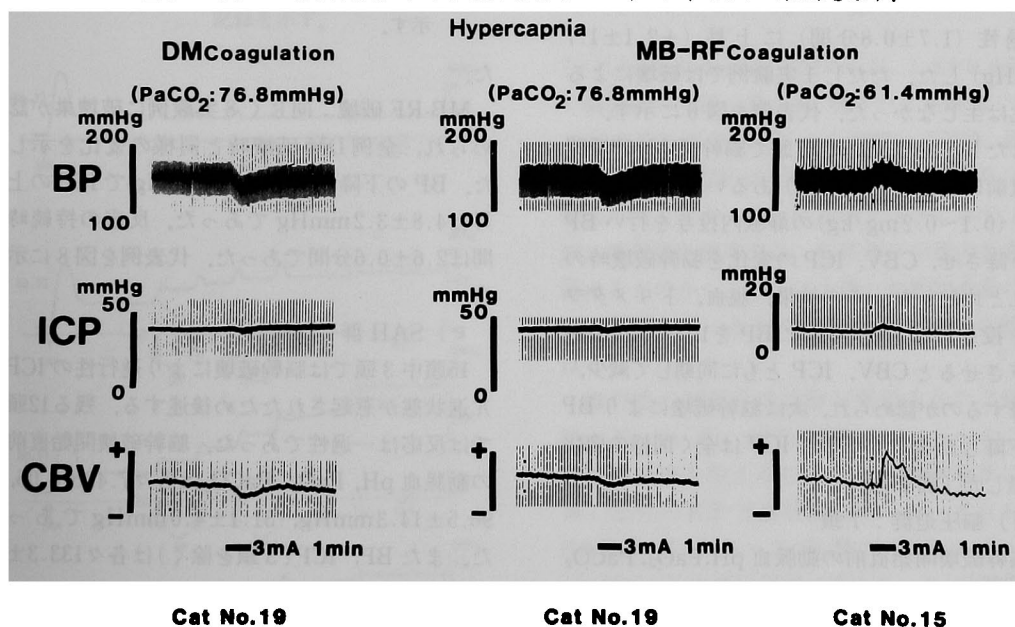


図6 hypercapnia 群代表例における脳幹破壊時のBP, ICP, CBVの記録を示す。MB-RF 破壊では2通りの変化が認められた。

126.8±15.6mmHg, ICPは29.6±15.8mmHgであった。

DM破壊：破壊巣は14実験例に認められた。うち11例でコントロール群とは異なった変化を示し、破壊によりBPは下降(−11.4±5.4mmHg)し、CBVは減少しICPも同期し下降(−2.2±1.3mmHg)するという一過性(1.2±

0.3分間)の変化を呈した。残りの2実験例ではコントロール群と同様BPが下降、CBV, ICPはわずかに上昇し、1実験例ではBP, CBV, ICPいずれも上昇した。

MB-RF破壊：15実験例にて破壊巣が認められた。2通りの反応様式が認められた。すなわち、9実験例ではDM破壊時と同様BPが下降

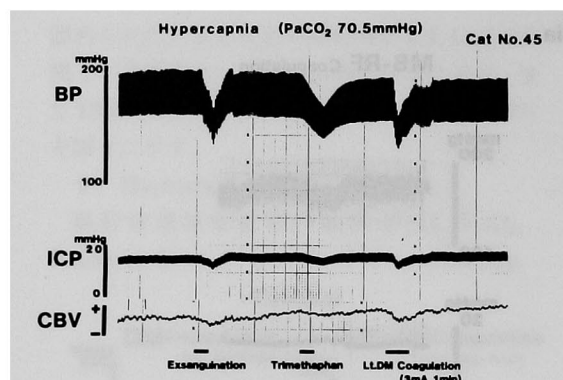


図7 hypercapnia 群において脱血，トリメタファン投与による BP 下降時も DM 破壊時と同様，ICP，CBV は BP 依存性的変化を呈した。

($-9.0 \pm 4.6 \text{ mmHg}$)し，CBV は減少し ICP は一過性 (1.0 ± 0 分間) に下降 ($-2.2 \pm 1.4 \text{ mmHg}$)し，5 実験例では全く逆に BP は上昇 ($+4.7 \pm 1.6 \text{ mmHg}$)し，CBV は増加し ICP は一過性 (1.7 ± 0.8 分間) に上昇 ($+2.1 \pm 1.7 \text{ mmHg}$)した。ただし 1 実験例では破壊による変化は生じなかった。代表例を図 6 に示す。

また hypercapnia 群 5 頭で脳幹(DM)破壊開始直前に脱血 (5~10ml) あるいはトリメタファン ($0.1 \sim 0.2 \text{ mg/kg}$) の静脈内投与を行い BP を下降させ，CBV，ICP の変化を脳幹破壊時のそれと比較した。その結果，脱血，トリメタファン投与により一過性に BP を $10 \sim 20 \text{ mmHg}$ 低下させると CBV，ICP とともに同期して減少，下降するのが認められ，次に脳幹破壊により BP が下降した場合も CBV，ICP は全く同様の变化を呈した (図 7)。

d) 脳圧迫群：7 頭

脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, PaO₂, PaCO₂ は各々 7.34 ± 0.07 , $106.9 \pm 15.8 \text{ mmHg}$, $30.7 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ であった。また BP, ICP は各々 $124.4 \pm 26.2 \text{ mmHg}$, $36.9 \pm 4.0 \text{ mmHg}$ であった。2 個のバルーン加圧に要した生理食塩水の合計は $0.8 \sim 1.2 \text{ ml}$ であった。

DM 破壊：破壊巣が認められたのは 8 実験例であった。全例において破壊開始直後よりコントロール群と同様 BP が下降 ($-25.1 \pm 12.0 \text{ mmHg}$)し，CBV 増加に同期して ICP の上昇 ($+7.5 \pm 4.0 \text{ mmHg}$)が認められた。ICP が破壊前値に復するまでの時間は 3.6 ± 1.6 分間であっ

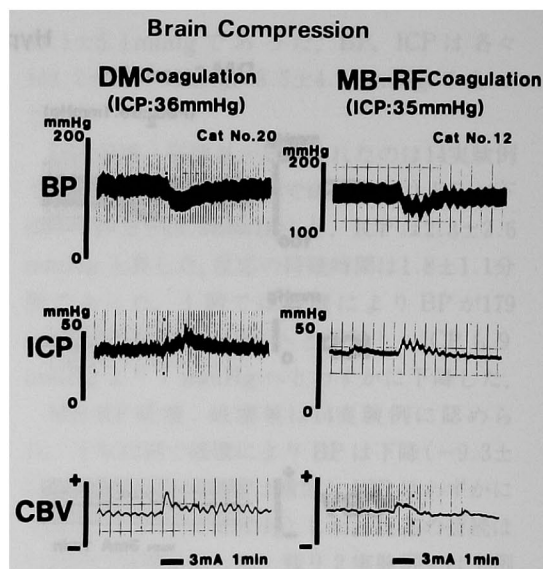


図8 脳圧迫 (brain compression) 群代表例における脳幹破壊時の BP, ICP, CBV の記録を示す。

た。

MB-RF 破壊：同じく 8 実験例に破壊巣が認められ，全例 DM 破壊時と同様の变化を示した。BP の下降は $16.8 \pm 9.2 \text{ mmHg}$ で ICP の上昇は $4.8 \pm 3.2 \text{ mmHg}$ であった。反応の持続時間は 2.6 ± 0.6 分間であった。代表例を図 8 に示す。

e) SAH 群：15 頭

15 頭中 3 頭では脳幹破壊により進行性の ICP 亢進状態が惹起されたため後述する。残る 12 頭では反応は一過性であった。脳幹破壊開始直前の動脈血 pH, PaO₂, PaCO₂ は各々 7.43 ± 0.06 , $96.5 \pm 14.3 \text{ mmHg}$, $31.1 \pm 4.6 \text{ mmHg}$ であった。また BP, ICP (3 頭を除く) は各々 $133.3 \pm 10.7 \text{ mmHg}$, $12.2 \pm 5.8 \text{ mmHg}$ であった。

DM 破壊：12 頭中破壊巣が確認されたのは 16 実験例であった。うち 15 例がコントロール群と同様破壊開始直後より BP は下降 ($-16.7 \pm 6.8 \text{ mmHg}$)し，CBV が増加するとともに ICP は上昇 ($+2.2 \pm 1.2 \text{ mmHg}$)した。反応の持続は 2.1 ± 1.0 分間であった。残りの 1 実験例では BP, ICP, CBV とも下降，減少した。

MB-RF 破壊：12 頭中 20 実験例で破壊巣が認められた。うち 18 例において DM 破壊時と同様 BP の下降 ($-11.6 \pm 7.2 \text{ mmHg}$)，ICP の上昇

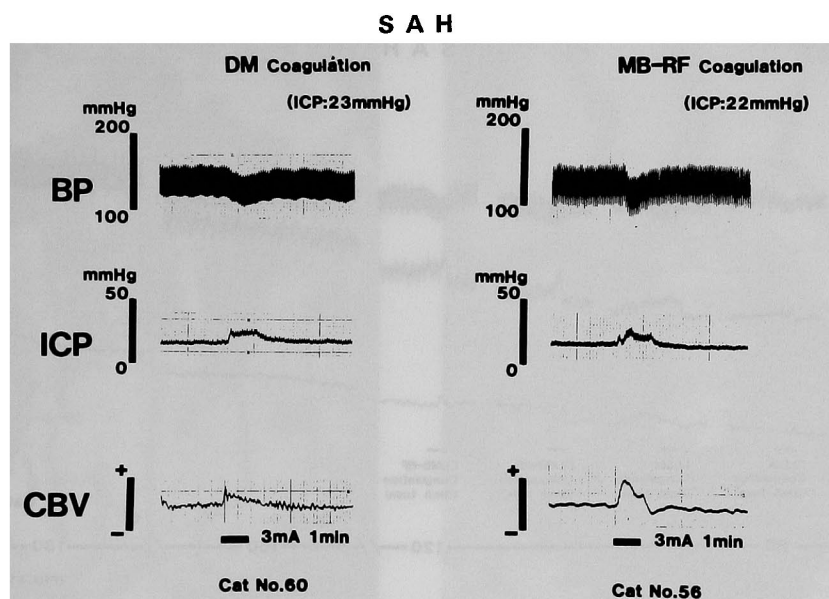


図9 クモ膜下出血 (SAH) 群代表例における脳幹破壊時のBP, ICP, CBV の記録を示す。

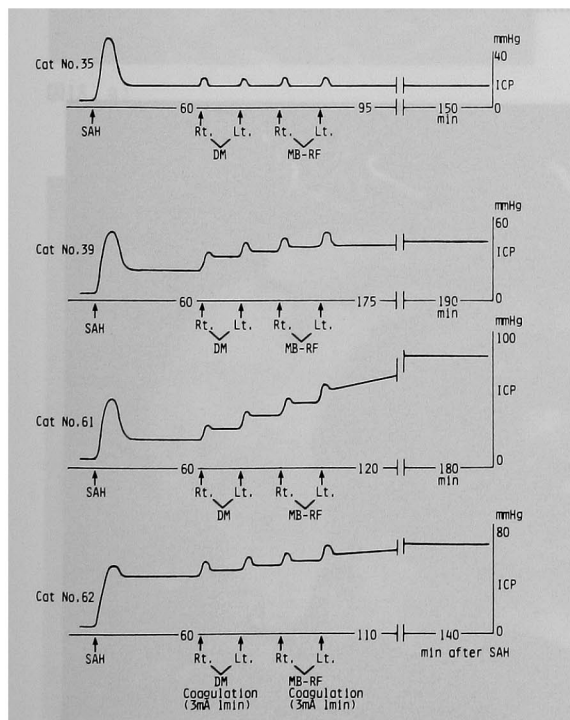


図10 SAH 群において脳幹破壊時の変化が一過性であった1頭 (Cat No. 35) のICP の経過のシェーマを最上段に、急性脳腫脹が生じた3頭 (Cat No. 39, 61, 62) を以下に示す。

($+2.2 \pm 1.8$ mmHg) が認められ、 1.8 ± 0.8 分間で破壊前の状態に復した。残りの2実験例では、1例がBP, ICP, CBVとも同期して下降、減少し、1例ではBPが下降したがCBV, ICPには変化が生じなかった。代表例を図9に示す。12頭の屠殺後の検索では、脳底槽に少量の血液を認めるものから、とくに大槽に比較的多量の凝血を形成しているものまであり、SAHの程度は一様ではなかった。

進行性のICP亢進状態が惹起された3頭: Cat No. 39, 61, 62では図10のシェーマのごとく脳幹破壊を加えるにつれICPは階段状に上昇し急性のICP亢進状態に至った。すなわちSAH作成後2~3時間でICPは40~80 mmHgへと上昇しほぼ一定となった。破壊開始直前の動脈血pH, ガス分圧の値は、一過性的変化を呈した前述の12頭と同様であったが、ICPは各々27, 20, 47 mmHgと高い傾向がみられた。図11にCat No. 61のBP, ICP, CBVの実験記録を時間的経過とともに示す。破壊前20 mmHgであったICPが、破壊部位を増すにつれCBVの増加とともに破壊終了時には約40 mmHgに上昇した。またBPは破壊前より150 mmHgと比較的高く維持され、その後さらに血圧上昇反応を伴いながらICPは漸増し3時間

S A H

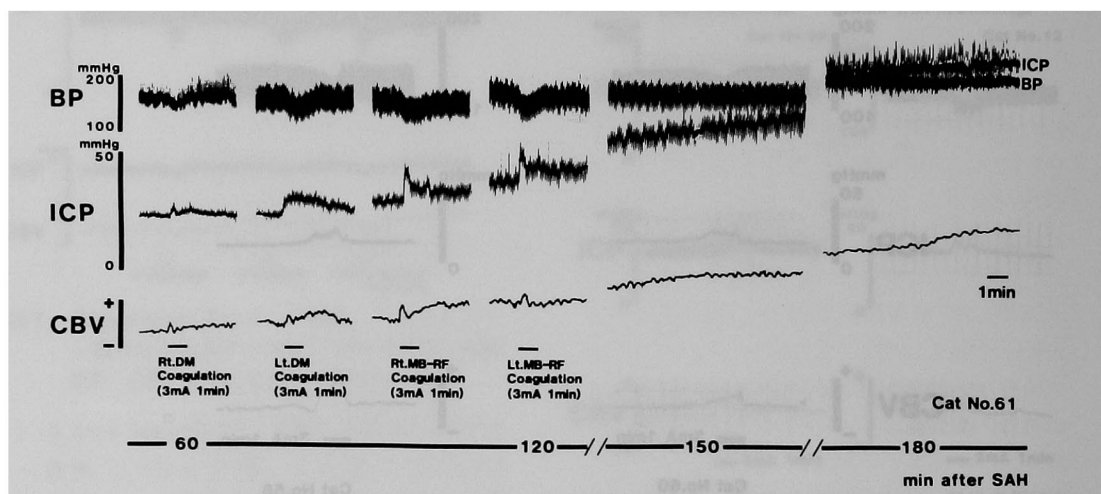


図11 急性脳腫脹が惹起された1頭 (Cat No. 61) のBP, ICP, CBV の変化の記録を示す。脳幹破壊開始後, CBV の増加とともにICPは20mmHgより80mmHgに上昇した。

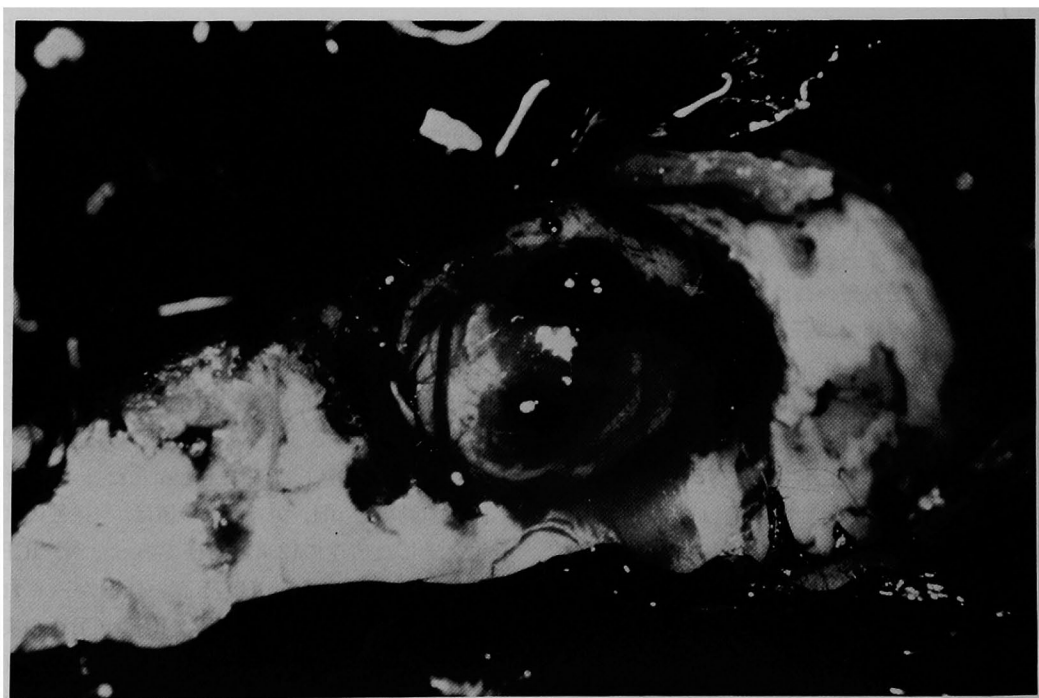


図12 急性脳腫脹の発生。CBV センサー挿入部より充血した脳の膨隆が認められた (Cat No. 61)。

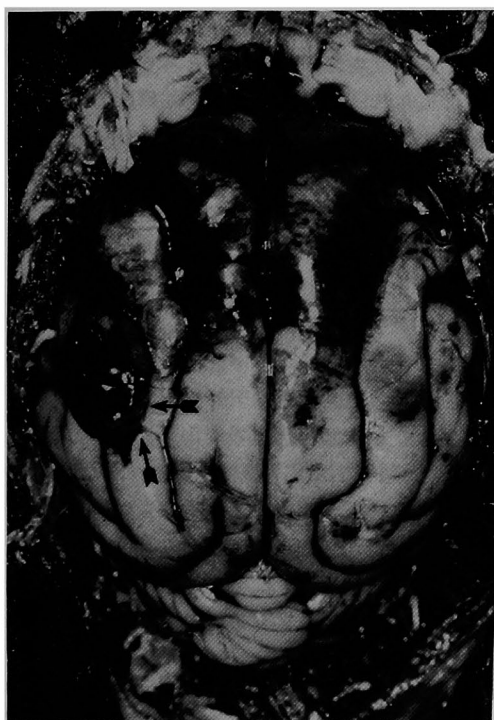


図13 a)



図13 b)

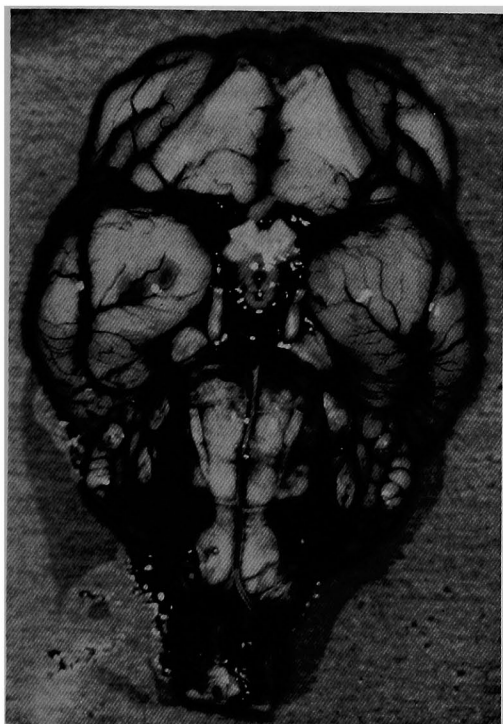


図13 c)

図13 a) 屠殺後に頭蓋、硬膜を切除すると両側大脳半球におよぶSAHを認めた。急性脳腫脹により脳回は扁平化し、頭頂部のクモ膜下腔の血液は圧排されていた。矢印は骨縁より膨隆した部分を示す (Cat No. 61)。b) 同ネコの大槽部には血液が充満していた。c) 同ネコの摘出脳の腹側面の各脳槽にも著明な出血を認めた。

後には80mmHgとなった。同ネコの屠殺前にCBVセンサー挿入部の硬膜を切除すると充血した大脳が骨窓より拍動性に膨隆するのが観察され、急性脳腫脹が発生したものと考えられた (図12)。同ネコの屠殺後、頭蓋、硬膜を切除したところ、大脳半球におよぶSAHとともに大槽に充満した凝血が認められ、摘出脳の腹側面の各脳槽にも血液が充満していた (図13)。また脳切片にて明らかな脳室の拡大および脳実質内の出血は認めていない。他の2頭でも同様な所見が得られた。

考 察

いわゆる脳腫脹 (cerebral swelling) は広義には脳容積の異常な増大をきたす病態すべてを

包括するが¹¹⁾、細胞内あるいは細胞間隙の水分量の増加に基づく脳浮腫 (brain edema) と、脳血管床拡大による脳血液成分の増加に基づく急性脳腫脹 (acute brain swelling) とに大別される。いずれも脳神経外科領域にとどまらず種々の頭蓋内病変あるいは全身疾患に合併^{11),14),15)}し、ICP 亢進、脳循環代謝障害を生ずる結果、意識障害や神経機能障害をもたらす病態である。前者の脳浮腫は局所性かつ1~2日単位で比較的緩徐に発生、進行することが多いのに対し、後者の急性脳腫脹は重症頭部外傷や脳血管障害急性期等に発生し、広汎かつ急激な脳容積の増大により分^{2),4)}、時間単位で進行性の高度なICP 亢進をもたらす、各種のICP 減圧操作も通常効果なく、臨床的に極めて重篤な合併症である。とくに急性硬膜下血腫除去手術中に発生するものは脳神経外科医なら誰もが経験するところであり、開頭骨縁より充血した脳が拍動性に膨隆し閉頭を困難とし、極めて予後不良の病態である¹⁶⁾。

急性脳腫脹は脳全体におよぶ高度の脳血管緊張の低下さらには cerebral vasomotor paralysis を基盤として発生することは異論のないところであろう。多くは血圧上昇反応 (vasopressor response, Cushing response) を伴い^{17),18)}、血液が毛細血管や細静脈からなる容量血管 (capacitance vessel) に流入するため、正常では脳実質構成要素の3~4%^{19)~21)}しか占めない脳血管床が急激に増大し脳が膨脹するのが本態と考えられる^{2)~5),22)~24)}。しかし広汎な cerebral vasomotor paralysis がいかなる機序により惹起されるかは完全には解明されていない。脳血管 (主に直径300 μ 以下の細動脈) 緊張が代謝性因子および神経性因子の主として2つの機構により調節されていることより^{25),26)}、急性脳腫脹の発生機序を各々の調節機構の破綻に求め多くの研究がなされてきた。

まず Langfitt ら^{27),28)}は硬膜外バルーンを膨張させ実験的に高ICP、脳圧迫を作成し、圧迫解除後に急性脳腫脹が発生することを観察した。すなわちICP 上昇がもたらす脳循環障害によって脳 hypoxia、脳組織内炭酸ガスの蓄積が生じ、その結果脳血管緊張の低下が惹起される

という ischemic vasomotor paralysis の概念を提唱し、代謝性因子を主因とみなしている。さらに彼ら²³⁾はネコの頭部外傷モデルで、外傷後に生ずる呼吸不全による hypoxia, hypercapnia が急性脳腫脹発生の一因であると述べているが、他の研究者によっても動物で高度な hypoxia, hypercapnia により広汎な cerebral vasomotor paralysis が生じることが確認されている^{29)~32)}。臨床例においても急性脳腫脹の発生、増悪に呼吸循環障害が極めて密接に関与していると考えられている^{33),34)}。また脳組織の外的環境をなし脳循環代謝の変化を反映するとみなされる髄液の酸塩基平衡が急性のICP 亢進時^{35),36)}や急性脳腫脹例³⁷⁾ではPCO₂が上昇、重炭酸イオン (HCO₃⁻) が減少し高度のアシドーシスを呈することより、間接的にはあるが代謝異常に基づく脳組織アシドーシスが脳血管緊張低下と密接な関係をもつことが証明されている。そして硬膜外バルーンによる脳加圧解除後に発生する急性脳腫脹モデルや重症頭部外傷例に対して THAM 等のアルカリ化剤が有効であるとの報告^{6),38)~40)}も脳血管緊張低下に水素イオン (H⁺) が関与していること、つまり代謝性因子の重要性を示唆するものである。

一方、脳血管に対する神経性調節因子に関しては、1928年 Forbes ら⁴¹⁾が頸部交感神経を、1932年 Chorobski ら⁴²⁾は中間神経中の副交感神経を刺激することにより、脳軟膜動脈が各々収縮、拡張することを報告している。これに加え間脳から延髄にかけて脳幹の各所を刺激することにより脳血管の拡張が生じる事実^{43)~48)}より、脳幹に脳血管緊張、脳循環を神経性に支配する自律神経中枢 (cerebral vasomotor center) の存在することが明らかにされてきた。さらに実験的に Ishii⁷⁾は視床下部、Le Beau ら⁴⁹⁾や Meyer ら⁸⁾は中脳、Obrador ら²²⁾は延髄とくに第IV脳室底に、各々電極を刺入したり破壊巣を作成することにより、臨床的にも Nornes ら⁵⁰⁾は後頭蓋窩腫瘍の手術により急性脳腫脹の発生がみられたことを報告しており、いずれも cerebral vasomotor center の機能破綻が脳血管床の急激な増大 (急性脳腫脹) の発生に強く関与していることを示唆している。筒井ら^{51)~53)}

はネコを用い cerebral vasomotor center の存在すると考えられる上記の視床下部を含む脳幹網様体の刺激、破壊時の BP, ICP, CBV の変化を連続的にとらえ、脳血管緊張調節の神経性支配が破綻した結果脳血管緊張低下, CBV の増加が生じ ICP が上昇することを直接的に証明した。

ところで筒井らの脳幹破壊を行ったネコ56頭中6頭(約10%)に進行性の ICP 亢進とともに急性脳腫脹状態が作成されている⁵³⁾。残り50頭ではすべて一過性の CBV の増加にとどまったことより、これら6頭ではなんらかの原因によりすでに脳血管緊張が低下し急性脳腫脹発生の準備状態が存在していた可能性も考えられる。また臨床における重症脳損傷例では、呼吸、循環不全や ICP 亢進による脳血流障害により、代謝性因子を介して脳血管緊張が低下し、さらに一次性、二次性の脳幹損傷^{54)~58)}が脳血管緊張低下に拍車をかける病態も当然存在すると思われる。そこで実際の臨床例に準じた病的条件を設定し、すでに代謝性因子により脳血管緊張が低下した状態で脳幹の破壊を行った場合、脳血管緊張がさらに神経性因子を介してどのように影響されるかを検討することは、急性脳腫脹の発生機序を解明する上で極めて重要と考えられる。

まず実験に用いた麻酔剤の実験結果におよぼす影響であるが、ケタミンは1回投与のみで追加投与は行わず、その後はパンクロニウムの追加投与で無動化した。従って病的条件作成時にはすでにケタミン投与後1時間以上経過しており、麻酔剤による脳循環代謝への影響は無視できる^{59),60)}。また脳幹破壊開始直前の BP, 動脈血ガス分圧(hypoxia 群, hypercapnia 群を除く)、酸塩基平衡(hypoxia 群, hypercapnia 群を除く)はコントロール群と有意差はない(表1)。ゆえに BP, 動脈血ガス分圧, 酸塩基平衡の脳血管緊張におよぼす影響は hypoxia 群, hypercapnia 群を除いた2群では無視できる。以下各群について検討を行った。

a) コントロール群について

19実験例中18例において筒井ら⁵³⁾と同様の実験結果を得た。すなわち DM, MB-RF 破壊によ

り BP は低下するが CBV, ICP は一過性に 3~4 分間、増加、上昇するという一定の変化が認められた。また破壊巣作成の前後で脱血やトリメタファン投与にて BP を同程度下降せしめても CBV, ICP はほとんど変化しないこと⁶¹⁾、動脈血ガス分圧にも変化がないこと⁵³⁾等から、DM および MB-RF 破壊時にみられる CBV, ICP の増加、上昇は BP の低下あるいはそれに引続く代謝性因子を介するものではなく、ともに神経性機序に基づく直接的な脳血管拡張作用により容量血管への血液流入が増すためと考えられる。また BP の一過性の下降をみるがこれは DM, MB-RF の破壊により視床下部の高位交感神経中枢と延髄の心臓血管運動中枢(cardio vasomotor center)との線維連絡⁶²⁾の一部が破壊巣作成により遮断されるため、交感神経系の一時的な緊張低下が生じたものと想像される⁵¹⁾。さらに筒井ら^{52),53)}は延髄網様体にも破壊巣を作成したり、破壊電流を増して破壊巣の拡大を行うと BP の変動の最大値および CBV の増加、ICP の上昇の最大値が増し、反応の持続時間も延長するが、やはり一過性であるとの結果を得ている。この事実より脳幹全体に広く体循環および脳循環の恒常性を維持する機構が存在し、これらが一部の脳血管緊張調節中枢の機能異常に対し即座に補償するためと推測している。本実験における破壊巣作成時の BP, ICP, CBV の一過性的変化についても同様の機序を想定している。

b) Hypoxia 群について

PaO₂ は 50 mmHg 前後に PaCO₂ は生理的範囲に維持され、破壊直前の ICP はコントロール群より有意に高く約 2 倍を示した。動物実験では PaO₂ 30~50 mmHg で脳への酸素供給が不足し、代謝性因子を介する脳血管緊張の低下により脳血流の増加が生ずることが報告されている^{63)~66)}。臨床的にも PaO₂ 50 mmHg 前後は脳血流量が増加^{67),68)}し、人工呼吸の適応が考慮されるレベルである。自発呼吸下に hypoxia が生ずると過呼吸となり一般的に PaCO₂ は低下し脳血管系はむしろこちらの方の影響を強く受けることが知られているが⁶⁸⁾、本実験では調節呼吸下であるので PaCO₂ の値はコントロール

群と有意差はなく、脳循環への影響は無視できる。脳幹破壊による ICP, CBV の変化の態様は DM, MB-RF 合計28実験例中25例 (90%) でコントロール群と同様であった。BP の下降はコントロール群と有意差はないが、CBV の増加による ICP の上昇の最大値および反応の持続時間は有意 (危険率: $p < 0.05$) に小さくかつ短縮していた。この実験結果より hypoxia 群ではすでに脳血管緊張の低下, CBV の増加が生じており、それに脳幹の cerebral vasomotor center の破壊を加えても神経性因子を介する脳血管緊張は低下するが、その程度は減弱されたものと考えられた。また hypoxia 群の破壊前の ICP がコントロール群よりも高く ($p < 0.05$)、相対的に頭蓋内が密な状態であるにもかかわらず、DM および MB-RF 破壊による ICP の上昇時間が短かった ($p < 0.05$) のも CBV の増加が少ないことを反映したものであろう。この実験設定では急性脳腫脹は発生し難いことが推定される。

c) Hypercapnia 群について

炭酸ガスは極めて強い脳血管拡張作用を有しており、その機構として脳動脈壁平滑筋細胞内の pH の低下に基づくとの説^{69)~71)}が有力であるが、脳幹に炭酸ガス反応性を制御する機構が存在することも否定できない^{72)~74)}。PaCO₂ と脳血流との関係についても多くの報告をみる^{25), 75)~78)}。Reivich⁷⁹⁾はアカゲザルを用いて PaCO₂ と脳血流量との関係を調べ、PaCO₂ が 20~60 mmHg の範囲では脳血流が $1.11 \text{ ml/min/100g/mmHgPaCO}_2$ の式で比例的に増加し、PaCO₂ 80 mmHg で脳血流量の増加はほぼ最大に達することを観察している。今回は PaCO₂ を 70 mmHg に設定し ICP は約 30 mmHg に上昇しており、最大限近くに脳血管拡張が生じていると推定できる。脳幹破壊による BP, CBV, ICP の変化は DM, MB-RF 合計29実験例中大多数で他の 4 群とは異なった傾向を示し、25実験例 (86%) で CBV, ICP が BP 依存性に増減している。BP は DM 破壊では14実験例中13例で下降したが、MB-RF 破壊では15実験例中 9 例で下降、5 例では逆に上昇した。hypercapnia 群の MB-RF 破壊で BP に 2 通り

の変化が生じた理由については、hypercapnia 下では交感神経系が刺激された状態にあり⁸⁰⁾、活性化する脳幹網様体の細胞群や線維群の局所分布が normocapnia 下とは異なって不均一となるという報告⁸¹⁾があり、それに DM, MB-RF の破壊巣の大きさ、部位のわずかな違いが、抑制あるいはさらに刺激となって⁶²⁾、結果的に BP の反応に 2 通りの様式が生じたものと推察される。

Harper³⁰⁾は PaCO₂ 70 mmHg 以上の hypercapnia 下では、脳血流は BP 依存性に変化し、脳循環の自動調節能が障害されることをイヌで観察している。脳幹破壊開始直前に脱血あるいはトリメタファンにより BP を下降させた時と DM 破壊による BP 下降時の CBV, ICP の変化が全く BP 依存性であったことより、今回設定した hypercapnia 下でも自動調節能がすでに障害されており、かつ脳幹破壊による神経性機序に基づく脳血管への直接的作用が消失したことが明らかとなった。本実験のように高度の脳血管拡張をおこす hypercapnia 下で上位脳幹を破壊しても急性脳腫脹には移行し難いと推定される。

d) 脳圧迫群について

ICP 亢進が脳血流におよぼす影響については極めて多くの報告がなされているが、ICP 上昇の方法、速度等の方法論の相違により少しずつ結果は異なっている。大槽等の髄液腔に生理食塩水などを注入するいわゆる hydrostatic な ICP 上昇では 80~100 mmHg^{82)~84)}で、本群のようなバルーン等による占拠性病変ではすでに 30 mmHg^{85)~87)}で脳血流の低下、脳代謝異常を発生するといわれている。本群の ICP の設定値は 40 mmHg であり、すでに脳圧迫による脳虚血が生じ、代謝性因子を介して脳血管緊張の低下がある程度存在していると考えられる。脳幹破壊による BP, CBV, ICP の変化はコントロール群と同じ傾向を示した。BP の下降は DM ($p < 0.05$)、MB-RF ともコントロール群より大きい傾向を示したが、一方 ICP の上昇程度はコントロール群とほぼ同値を示した。頭蓋内環境はコントロール群より明らかに密、つまり低コンプライアンスとなっている⁸⁸⁾一方、脳幹破壊時の BP 下降による脳灌流圧 (cerebral perfusion

pressure)の低下は逆に大きいので、破壊巣作成による脳血管緊張におよぼす効果の両群間での比較は困難と考えられる。しかしこの程度のICP亢進下では未だ神経性因子を介する脳血管緊張の調節が残存し、さらに脳血管が付加的に拡張しうることが証明された。本群でも cerebral vasomotor center の一部の破壊ではコントロール群でみられたのと同様、脳血管緊張の低下は一過性にとどまり、急性脳腫脹は発生しなかった。

e) SAH 群について

Nishijima ら⁸⁹⁾の破裂脳動脈瘤による死亡例の剖検検索によると、出血発作より2日以内の超早期死亡例では、瘤よりの動脈性出血により脳幹が直接破壊されるとともに脳幹周囲の凝血塊により脳幹が絞扼された例、脳室内穿破による著明な脳室内血腫とともに脳腫脹をきたしている例がみられたという。また榊ら⁹⁰⁾の剖検報告ではSAH早期死亡例では脳底部の大量の凝血に埋没した脳幹部穿通動脈の急性変性が認められたことより重篤な脳幹虚血が発生する可能性が指摘されている。さらに動物実験あるいはSAH急性期の臨床例の検討によるとSAHにより脳主幹動脈は血管収縮をきたし^{91)~94)}、脳血流量は低下しているが、脳実質内の血管緊張は逆に低下し、血管は拡張しており^{95)~97)}、脳血流はBPの変動により受動的に変動する状態になり^{95),97),98)}、脳血管の炭酸ガス反応性も障害されている^{95),98),99)}ことが指摘されている。林ら^{100),101)}はSAHの急性期に持続ICP測定を行い、この時期の死亡原因は cerebral vasomotor paralysis によるCBVの増加に基づく進行性のICP亢進にあると結論している。すなわち Hunt の grade III~V の患者ではいずれも圧波 (pressure wave) の出現を認め、gradeが悪化する程 cerebral vasomotor paralysis が高度であり、grade Vではプラトウ波とは異なるが脈拍と同期した高度のICP上昇が認められ早期死亡に至ることを報告し、脳血管緊張の調節障害の程度を反映するICP測定の重要性を強調している。以上のことよりSAHが発生した際、脳幹の高度な破壊、虚血によって cerebral vasomotor paralysis が生じ、CBVの異常増加

による進行性のICP亢進状態(急性脳腫脹)が惹起される可能性が示唆される。

SAH群15頭中3頭で破壊巣を増すごとにCBV、ICPが段階的に増加、上昇し40~80 mmHgの高ICPが得られた。残る12頭ではコントロール群と同様、破壊によるCBV、ICPの増加、上昇はやはり一過性に終わっている。後者の大部分は破壊巣作成によりBPはDM、MB-RF合計36実験例中35例(97%)で下降し、変化の最大値はコントロール群と同程度であった。しかし破壊開始直前のICPはhypoxia群とhypercapnia群のほぼ中間を示し、コントロール群よりは有意($p<0.01$)に高値を呈していたが、脳幹破壊によるICP上昇の最大値はDM($p<0.05$)、MB-RFともコントロール群より小さい傾向を示した。hypoxia群と同様、すでに脳血管緊張の低下が存在していたため神経性因子を介する付加的な血管拡張が减弱されたと推察される。

これに対し急性脳腫脹の惹起された3頭では破壊開始前のICPはいずれも20 mmHg以上と高い傾向を示し($p<0.05$)、またうち1頭は血圧上昇反応によりICP上昇が増強されている。これら3頭では、SAHによる髄液通過吸収障害に基づくICP上昇、頭蓋内コンプライアンスの低下および先に述べた広汎な脳幹虚血により脳血管緊張調節機能の破綻準備状態となり、そこへ上位脳幹の cerebral vasomotor center の破壊が加わったため急性脳腫脹へ至った可能性が示唆された。血圧上昇反応はさらにこの過程を促進するものと考えられた。

f) 急性脳腫脹発生機序の検討

急性脳腫脹発生過程において、神経性因子および代謝性因子が脳血管緊張低下にどのように関与しているかを知る目的で4群の病的条件を設定した。そして代謝性因子に基づいて脳血管緊張の低下がすでに生じている状態にさらに上位脳幹の cerebral vasomotor center (DM, MB-RF)破壊による神経性因子を介する脳血管の拡張作用を付加し、脳血管緊張の変化を観察した。脳幹破壊によるBPの下降が同程度なら破壊前の脳血管緊張低下が高度なほど破壊による付加的な脳血管拡張はむしろ減弱すること、

また最大限に脳血管拡張が生じている hypercapnia 群では、破壊巣作成により、もはや CBV に影響をおよぼす程の脳血管緊張低下はきたさないことが明らかとなった。またコントロール群を含め、脳幹破壊による脳血管緊張低下が一過性で再び回復したのは cerebral vasomotor center が脳幹に広範囲に分布しているため、この程度の破壊巣作成では直ちに代償機構が働くものと考えられた。この実験結果は、SAH 群を除く病的条件下では一部の cerebral vasomotor center の破壊を加えても急性脳腫脹は発生し難いことを示すものであろう。一方 SAH 群では15頭中3頭に急性脳腫脹が発生したが、破壊前の髄液通過吸収障害による ICP 上昇、頭蓋内コンプライアンスの低下に脳幹の広汎な圧迫虚血が伴うことにより、脳血管緊張の不安定状態、換言すると急性脳腫脹発生の準備状態なるものが存在しており、そこへ上位 cerebral vasomotor center の破壊が加わることで急性脳腫脹へと進展した可能性が高いと考えられる。

結論として、代謝性因子単独あるいはそれに cerebral vasomotor center の一部の破壊が加わっても急性脳腫脹は発生し難いことが明らかとなった。しかし SAH のごとく髄液循環障害に基づく ICP の上昇、脳幹全体におよぶ圧迫、虚血の存在下では、上位脳幹の cerebral vasomotor center の破壊が加わることで急性脳腫脹が惹起され得ることが実験的に証明された。このことは急性脳腫脹が、臨床的に本病態を伴う SAH 急性期、一次性、二次性脳幹損傷を呈する重症頭部外傷等にしばしば合併する事実を裏付けるものと考えられた。

結 語

成猫70頭を用いコントロール群 (normoxic normocapnia) と hypoxia (PaO_2 50 mmHg), hypercapnia (PaCO_2 70 mmHg), 脳圧迫 (ICP 40 mmHg), SAH の4種の病的状態を作成した計5群を設定し、代謝性因子を介して脳血管緊張がすでに低下している状態で cerebral vasomotor center と考えられる視床下部背内側核 (DM), 中脳網様体 (MB-RF) を定位的に

破壊し、神経性因子を介する脳血管緊張調節が代謝性因子によりどのように影響を受けるか BP, CBV, ICP を連続測定しながら検討した。コントロール群, hypoxia 群, 脳圧迫群では脳幹破壊により BP は下降する一方、脳血管緊張の神経性調節機構の破綻により、CBV, ICP は同期して増加、上昇した。hypercapnia 群では BP は下降あるいは上昇し、CBV, ICP は BP 依存性に変化した。しかし以上4群の変化はいずれも一過性であり急性脳腫脹は発生しなかった。代謝性因子を介した脳血管緊張低下がすでに強ければ本実験で行った程度の脳幹破壊では、神経性因子を介する脳血管緊張の低下作用は減弱するものと考えられた。SAH 群15頭中クモ膜下の凝血の著明であった3頭に脳幹破壊により急性脳腫脹が惹起され、うち1頭では血圧上昇反応を伴い ICP は約80 mmHg に上昇した。残り12頭ではコントロール群と同様の変化を示したが CBV の増加は hypoxia 群とはほぼ同程度に抑制された。以上の結果、今回設定した病的条件下では代謝性因子単独では急性脳腫脹は発生し難いこと、すでに代謝性因子を介してある程度脳血管緊張が低下していても、DM, MB-RF の小さい破壊巣のみでは一過性にさらに脳血管緊張を低下させるものの、進行性の脳血管緊張低下状態（急性脳腫脹）までには至り難いことが明らかとなった。SAH で髄液の通過吸収障害および凝血塊による ICP 上昇、頭蓋内コンプライアンス低下に加え脳幹の絞扼、脳幹穿通動脈の血流障害等による広範囲な脳幹の虚血、機能障害が存在している症例でさらに脳幹の cerebral vasomotor center に損傷が加わると、高度の cerebral vasomotor paralysis が招来され、急性脳腫脹へと発展する可能性が示唆され、血圧上昇反応はさらにこれを助長するものと考えられた。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御検閲を賜った恩師西本 詮教授と直接御指導と御助言を終始頂いた長尾省吾講師を始め、頭蓋内圧研究班の諸先生方の御厚意に心より感謝致します。

なお、本論文の要旨は第41回日本脳神経外科学会総会(東京)、第23回および第24回日本神経学会総会

(東京, 京都) において発表した。

文 献

1. Trubuhovich, R.V.: Acute brain swelling. *Int. Anesthesiol. Clin.* 17, 77—131, 1979.
2. Koblinc, A.I., Timmins, E., Rajjoub, R.K., Rizzoli, H.V. and Davis, D.O.: Demonstration of massive traumatic brain swelling within 20 minutes after injury. *J. Neurosurg.* 46, 256—258, 1977.
3. Zimmerman, R.A., Bilaniuk, L.T., Bruce, D., Dolinskas, C., Obrist, W. and Kuhl, D.: Computed tomography of pediatric head trauma: Acute general cerebral swelling. *Radiology* 126, 403—408, 1978.
4. Waga, S., Tochio, H. and Sakakura, M.: Traumatic cerebral swelling developing within 30 minutes after injury. *Surg. Neurol.* 11, 191—193, 1979.
5. Bruce, D.A., Alavi, A., Bilaniuk, L., Dolinskas, C., Obrist, W. and Uzzell, B.: Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: The syndrome of "malignant brain edema". *J. Neurosurg.* 54, 170—178, 1981.
6. 高木 偉: 急性脳腫脹の本態及び発生機序に関する実験的研究. 日外会誌. 77, 649—661, 1976.
7. Ishii, S.: Brain swelling: Studies on structural, physiologic and biochemical alterations. In *Head Injury Conference Proceedings*, ed. W.H. Caveness and A.F. Walker, Lippincott, Philadelphia and Toronto, pp. 276—299, 1966.
8. Meyer, J.S., Nomura, F., Sakamoto, K. and Kondo, A.: Effect of stimulation of the brain-stem reticular formation on cerebral blood flow and oxygen consumption. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 26, 125—132, 1969.
9. Fink, B.R. and Schoolman, A.: Arterial blood acid-base balance in unrestrained waking cats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112, 328—330, 1963.
10. 久山秀幸, 藤本俊一郎, 西本 健, 二宮一彦, 秋岡達郎, 松本 皓, 西本 詮: 光電法による局所脳血液量測定を試み. *Neurol. Med. Chir.* 18, 655—664, 1978.
11. Jasper, H.H. and Ajmone-Marsan, C.: Diencephalon of the cat. In *Electrical Stimulation of the Brain*, ed. D.E. Sheer, University of Texas Press, Houston, pp. 203—231, 1961.
12. Snider, R.S. and Niemer, W.T.: *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*, University of Chicago Press, Chicago, 1961.
13. Peterson, E.W. and Cardoso, E.R.: The blood-brain barrier following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 58, 338—344, 1983.
14. Brown, J.K. and Habel, A.H.: Toxic encephalopathy and acute brain swelling in children. *Develop. Med. Child Neurol.* 17, 659—679, 1975.
15. Marshall, L.F. and U, H.S.: Treatment of massive intraoperative brain swelling. *Neurosurgery* 13, 412—414, 1983.
16. 桂田菊嗣, 山田良平, 南 卓男, 田原一郎: 頭部外傷と急性脳腫脹. 脳神経外傷 4, 107—122, 1972.
17. Marshall, W.J.S., Jackson, J.L.F. and Langfitt, T.W.: Brain swelling caused by trauma and arterial hypertension: Hemodynamic aspects. *Arch. Neurol.* 21, 545—553, 1969.
18. Kim, Y. and Katsurada, K.: Changes of vital signs in advanced stage of acute brain swelling following head injury. *Med. J. Osaka Univ.* 28, 313—319, 1978.
19. Reivich, M., Kuhl, D., Nyary, I. and Alavi, A.: Measurement of local cerebral blood volume in three dimensions in man. *Neurology* 24, 389, 1974.

20. Raichle, M.E., Gado, M.H., Eichling, J.O., Phelps, M.E., Grubb, R.L. Jr. and Hoffman, E.J.: Cerebral hemodynamics and metabolism in pseudotumor cerebri. *Neurology* 24, 397, 1974.
21. Mathew, N.T., Meyer, J.S. and Ott, E.O.: Increased cerebral blood volume in benign intracranial hypertension. *Neurology* 25, 646—649, 1975.
22. Obrador, S. and Pi-Suñer, J.: Experimental swelling of the brain. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 49, 826—830, 1943.
23. Langfitt, T.W., Tannanleum, H.M. and Kassell, N.F.: The etiology of acute brain swelling following experimental head injury. *J. Neurosurg.* 24, 47—56, 1966.
24. Meinig, G., Reulen, H.J., Simon, Ch., Hadjidimos, A. and Schürmann, K.: Cerebrale Vasoparalyse, arterielle Hypertension und Hirnödeme. *J. Neurol.* 211, 25—38, 1975.
25. 後藤文男: Hypercapnia と脳循環・代謝。呼と循。22, 923—926, 1974.
26. Kuschinsky, W. and Wahl, M.: Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol. Rev.* 58, 656—689, 1978.
27. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D. and Kassell, N.F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 15, 622—641, 1965.
28. Langfitt, T.W., Kassell, N.F. and Weinstein, J.D.: Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 15, 761—773, 1965.
29. White, J.C., Verlot, M., Selverstone, B. and Beecher, H.K.: Changes in brain volume during anesthesia: The effects of anoxia and hypercapnia. *Arch. Surg.* 44, 1—21, 1942.
30. Harper, A.M.: Autoregulation of cerebral blood flow: Influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 29, 398—403, 1966.
31. 重森 稔: 急性頭蓋内圧亢進時の脳腫脹に関する実験的研究: とくに cerebral vasoparesis におよぼす呼吸, 循環動態の影響について。久留米医誌。38, 1—40, 1975.
32. 重森 稔, 渡辺光夫, 倉本進賢: 急性頭蓋内圧亢進時の脳腫脹に関する実験的研究: とくに, Cerebral vasoparesis におよぼす呼吸, 循環動態の影響について。脳外。4, 1177—1184, 1976.
33. Langfitt, T.W. and Kassell, N.F.: Acute brain swelling in neurosurgical patients. *J. Neurosurg.* 24, 975—983, 1966.
34. 山田良平, 田原一郎, 南 卓男, 桂田菊嗣, 杉本 侃: 最重症頭部外傷患者における心拍出量の低下について。脳神経。24, 145—149, 1972.
35. 森安信雄, 林 成之, 坪川孝志: 頭蓋内圧亢進症の病態と予後判定。脳神経外傷 2, 319—329, 1970.
36. 土井章弘: 急性頭蓋内圧亢進時の髄液酸塩基平衡に関する研究。岡山医誌。82, 361—372, 1970.
37. 桂田菊嗣, 山田良平, 小川道雄, 南 卓男, 田原一郎: 急性脳腫脹と髄液のアチドーシス。脳神経。24, 1597—1604, 1972.
38. 渡辺 徹, 三谷哲美, 藤田雄三, 難波 晃: 頭部外傷急性期の Metabolic Acidosis。脳神経。20, 1013—1018, 1968.
39. 大田浩右, 土井章弘, 岩槻 清, 松本勝治郎, 三宅新太郎, 西本 詮: Alkalinizing agent による急性脳腫脹治療の試み。日外会誌。71, 1530—1532, 1970.
40. Akioka, T., Ota, K., Matsumoto, A., Iwatsuki, K., Doi, A., Okao, S., Ninomiya, K. and Nishimoto, A.: The effect of THAM on acute intracranial hypertension: An experimental and clinical study. In *Intracranial Pressure* III, ed. J.W.F. Beks, D.A. Bosch and M. Brock, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 219—223, 1976.
41. Forbes, H.S. and Wolff, H.G.: Cerebral circulation: III. The vasomotor control of cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 19, 1057—1086, 1928.

42. Chorobski, J. and Penfield, W.: Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata: With observations on the pial and intracerebral vascular plexus. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 28, 1257—1289, 1932.
43. Stavratsky, G.W.: Response of cerebral blood vessels to electrical stimulation of the thalamus and hypothalamic regions. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 35, 1002—1028, 1936.
44. Geiger, A. and Sigg, E.B.: The significance of the hypothalamus in the regulation of the metabolism of the brain. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 80, 117—120, 1955.
45. Ingvar, D.H. and Söderberg, U.: Cortical blood flow related to EEG patterns evoked by stimulation of the brain stem. *Acta Physiol. Scand.* 42, 130—143, 1958.
46. Molnár, L. and Szantó, J.: The effect of electrical stimulation of the bulbar vasomotor center on the cerebral blood flow. *Quart. J. Exp. Physiol.* 49, 184—193, 1964.
47. Langfitt, J.W. and Kassell, N.F.: Cerebral vasodilation produced by brain stem stimulation: Neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.* 215, 90—97, 1968.
48. 松本勝治郎: 急性脳腫脹の成因に関する実験的研究: 脳血管トーマスに対する神経支配について. *脳神経*, 26, 541—552, 1974.
49. Le Beau, J. and Bonvallet, M.: Oedema aigu du cerveau par lesion du tronc cerebral. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 127, 126—128, 1938.
50. Nornes, H. and Magnæs, B.: Supratentorial epidural pressure recorded during posterior fossa surgery. *J. Neurosurg.* 35, 541—549, 1971.
51. 筒井 巧, 本間 温, 角南典生, 土本正治, 久山秀幸, 長尾省吾, 西本 詮: 急性脳腫脹の発生原因に対する実験的研究. *日災医誌*, 29, 498—505, 1981.
52. 筒井 巧, 門間文行, 本間 温, 角南典生, 土本正治, 久山秀幸, 藤本俊一郎, 長尾省吾, 西本 詮: 急性脳腫脹の発生原因に関する実験的研究 (第2報). *日災医誌*, 31, 311—319, 1983.
53. 筒井 巧, 本間 温, 角南典生, 門間文行, 土本正治, 長尾省吾, 西本 詮: 脳血管緊張におよぼす脳幹部脳血管運動中枢の役割: 第1報特に脳血液量および頭蓋内圧の変化について. *脳外*, 12, 581—589, 1984.
54. Scheinker, I.M.: Cerebral swelling: Histopathology, classification and clinical significance of brain edema. *J. Neurosurg.* 4, 255—275, 1947.
55. Adams, J.H., Mitihell, D.E., Graham, D.I. and Dayle, D.: Diffuse brain damage of immediate impact type: Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. *Brain* 100, 489—502, 1977.
56. Britt, R.H., Herrick, M.K., Mason, R.T. and Dorfman, L.J.: Traumatic lesions of the pontomedullary junction. *Neurosurgery* 6, 623—631, 1980.
57. George, B., Thurel, C., Pierron, D. and Ragueneau, J.L.: Frequency of primary brain stem lesions after head injuries: A CT scan analysis from 186 cases of severe head trauma. *Acta Neurochir.* 59, 35—43, 1981.
58. Rosenblum, W.I., Greenberg, R.P., Seelig, J.M. and Becker, D.P.: Midbrain lesions: Frequency and significant prognostic feature in closed head injury. *Neurosurgery* 9, 613—620, 1981.
59. Dawson, B., Michenfelder, J.D. and Theye, R.A.: Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: Modification by prior administration of thiopental. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 50, 443—447, 1971.
60. Schulte, J., Pfeifer, G., Thiemi, I. and Entzian, W.: The influence of intravenous anaesthetic agents on primarily increased intracranial pressure. *Acta Neurochir.* 45, 15—25, 1978.
61. 長尾省吾: 脳幹損傷と頭蓋内圧. 脳浮腫研究会報告集 第4回, 脳浮腫研究会事務局, 東京, pp. 21—40,

- 1982.
62. 福原武彦, 武田龍司: 脳幹, とくに延髄における自律機能: 血管運動中枢の神経機構. 神経進歩. 14, 75—81, 1970.
63. McDowall, D.G.: Interrelationships between blood oxygen tension and cerebral blood flow. In *Oxygen Measurements in Blood and Tissues*, ed. J.P. Payne and D.W. Hill, Churchill Livingstone, London, pp. 205—214, 1966.
64. James, I.M., Millar, R.A. and Purves, M.J.: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. *Circ. Res.* 25, 77—93, 1969.
65. Kogure, K., Scheinberg, P., Reinmuth, O.M., Fujishima, M. and Busto, R.: Mechanisms of cerebral vasodilation in hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 29, 223—229, 1970.
66. Borgstrom, L., Johannsson, H. and Siesjö, B.K.: The relationship between arterial PO_2 and cerebral blood flow in hypoxic hypoxia. *Acta Physiol. Scand.* 93, 423—432, 1975.
67. Shimojo, S., Scheinberg, P., Kogure, K. and Reinmuth, O.M.: The effects of graded hypoxia upon transient cerebral blood flow and oxygen consumption. *Neurology* 18, 127—133, 1968.
68. 田崎義昭, 澤田 徹: 脳にたいするハイポキシアの影響. 臨床生理 3, 127—136, 1973.
69. Meyer, J.S. and Gotoh, F.: Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism. *Neurology* 11, 46—65, 1961.
70. 後藤文男, 海老原進一郎: 脳循環: とくに化学的調節機序と autoregulation をめぐる問題. 臨床生理 1, 317—325, 1971.
71. Shinohara, Y.: Mechanism of chemical control of cerebral vasomotor activity. *Neurology* 23, 186—195, 1973.
72. Shalit, M.N., Reinmuth, O.M., Shimojo, S. and Scheinberg, P.: Carbon dioxide and cerebral circulatory control: III. The effects of brain stem lesions. *Arch. Neurol.* 17, 342—353, 1967.
73. Kogre, K., Scheinberg, P., Reinmuth, O.M., Fujishima, M. and Busto, R.: Regional cerebral blood flow in dogs: Local and remote effect of carbon dioxide. *Arch. Neurol.* 22, 528—540, 1970.
74. Saunders, M.L., Miller, D.J., Stablein, D. and Allen, G.: The effects of graded experimental trauma on cerebral blood flow and responsiveness to CO_2 . *J. Neurosurg.* 51, 18—26, 1979.
75. Lassen, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* 39, 183—238, 1959.
76. Sokoloff, L.: The action of drugs on cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.* 11, 1—85, 1959.
77. Wasserman, A.J. and Patterson, J.L. Jr.: The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. *J. Clin. Invest.* 40, 1297—1303, 1961.
78. Harper, A.M. and Glass, H.I.: Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 28, 449—452, 1965.
79. Reivich, M.: Arterial pCO_2 and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 206, 25—35, 1964.
80. Downing, E. and Wallace, A.G.: Cardiovascular response to ischemia, hypoxia, and hypercapnia of the central nervous system. *Am. J. Physiol.* 204, 881—887, 1963.
81. Levine, M.E., Carlton, S.M., Becker, D.P., Miller, J.D. and Hayes, R.L.: The effect of changing arterial CO_2 tension on the spontaneous firing rate of neurons in the region of the locus coeruleus in the cat. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 1, Suppl. s297—s298, 1981.
82. Hägöndal, E., Löfgren, J., Nilsson, N.J. and Zwetnow, N.N.: Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs. *Acta Physiol. Scand.* 79, 262—271, 1970.

83. Johnston, I.H., Rowan, J.O., Harper, A.M. and Jennet, W.B.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow: I. Cisterna magna infusion in primates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **35**, 285—296, 1972.
84. Grubb, R.L. Jr., Raichle, M.E., Phelps, M.E. and Ratcheson, R.A.: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in monkeys. *J. Neurosurg.* **43**, 385—398, 1975.
85. Lewis, M.P. and McLaurin, R.L.: Regional cerebral blood flow in increased intracranial pressure produced by increased cerebrospinal fluid volume, intracranial mass and cerebral edema. In *Intracranial Pressure*, ed. M. Brock and H. Dietz, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 160—164, 1972.
86. Hasuo, M., Furuse, M., Kuchiwaki, H. and Kageyama, N.: Cerebral blood flow associated with intracranial pressure/volume relationship. *Acta Neurol. Scand.* **60**, Suppl. 378—379, 1979.
87. Berman, I.R., Ducker, T.B. and Simmons, R.L.: The effects of increased intracranial pressure upon the oxygenation of blood in dogs. *J. Neurosurg.* **30**, 532—536, 1969.
88. Marmarou, A., Shulman, K. and Lamorgese, J.: Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J. Neurosurg.* **43**, 523—534, 1975.
89. Nishijima, Y., Yoshimoto, T., Hori, S. and Suzuki, J.: Postmortem examination of patients with non-surgically treated ruptured aneurysms. In *Cerebral Aneurysms*, ed. J. Suzuki, Neuron Publishing Co., Tokyo, pp. 597—605, 1979.
90. 榊 三郎, 尾藤昭二: くも膜下出血剖検例の臨床病理学的研究. *脳神経*. **23**, 143—151, 1971.
91. Brawley, B.W., Strandness, D.E. Jr. and Kelly, W.A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **28**, 1—8, 1968.
92. Kuwayama, A., Zervas, N.T., Belson, R., Shintani, A. and Pickren, K.: A model for experimental cerebral arterial spasm. *Stroke* **3**, 49—56, 1972.
93. Fein, J.M.: Brain energetics and circulatory control after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **45**, 498—507, 1976.
94. Kamiya, K., Kuyama, H. and Symon, L.: Pressure differential, I-CBF and vascular reactivity during experimental SAH. In *Intracranial Pressure V*, ed. S. Ishii, H. Nagai and M. Brock, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, pp. 705—708, 1983.
95. Hashi, K., Meyer, J.S., Shinmaru, S., Welch, K.M.A. and Teraura, T.: Changes in cerebral vasomotor reactivity to CO₂ and autoregulation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* **17**, 15—22, 1972.
96. Grubb, R.L. Jr., Raichle, M.E., Eichling, J.O. and Gado, M.H.: Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *J. Neurosurg.* **46**, 446—453, 1977.
97. Boisvert, D.P., Overton, T.R., Weir, B. and Grace, M.G.: Cerebral arterial responses to induced hypertension following subarachnoid hemorrhage in the monkey. *J. Neurosurg.* **49**, 75—83, 1978.
98. Du Boulay, G., Symon, L., Shah, S., Dorsch, N. and Ackerman, R.: Cerebral arterial reactivity and spasm after subarachnoid haemorrhage. *Proc. Roy. Soc. Med.* **65**, 80—82, 1972.
99. Petruk, K.C., Weir, B.K., Overton, T.R., Marriott, M.R. and Grace, M.G.: The effects of graded hypocapnia and hypercapnia on regional cerebral blood flow and cerebral vessel caliber in the rhesus monkey: Study of cerebral hemodynamics following subarachnoid hemorrhage and traumatic internal carotid spasm. *Stroke* **5**, 230—246, 1974.

100. 林 実, 丸川 忍, 藤井博之, 北野哲男, 古林秀則, 山本信二郎: 急性頭蓋内圧亢進に対する norepinephrine, phentolamine の効果: 臨床例における観察. 脳神経. 28, 143—149, 1976.
101. Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H. and Yamamoto, S.: Intracranial hypertension in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.* 46, 584—590, 1977.

Experimental study of the causes of acute brain swelling, with
special reference to the interrelationship between neural and
metabolic control of cerebrovascular tone

Yutaka HONMA

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. A. Nishimoto)

It is widely accepted that an increase in the cerebral blood volume (CBV), secondary to loss of cerebrovascular tone, is essential for the development of acute brain swelling (ABS). Studies have shown that disruptions of metabolic and neural control of cerebrovascular tone are responsible for cerebral vasomotor paralysis, and subsequently result in ABS. However, it is not clear whether metabolic or neural control of cerebrovascular tone is predominant in producing ABS. The changes in cerebrovascular tone created by destruction of the cerebral vasomotor center of the brain-stem in animals with decreased cerebrovascular tone due to loss of metabolic control were clarified and the interaction of neural and metabolic control of cerebrovascular tone was observed. Seventy immobilized, artificially ventilated cats were divided into five groups: group I: control; group II: normocapnic hypoxia; group III: normoxic hypercapnia; group IV: increased intracranial pressure (ICP) by brain compression and group V: subarachnoid hemorrhage (SAH). The systemic arterial pressure (BP), ICP (epidural pressure) and CBV (photoelectric method) were continuously measured. One hour after the parameters stabilized, the dorsomedial hypothalamic nucleus (DM) and the midbrain reticular formation (MB-RF) were bilaterally destroyed by a stereotaxic technique (3 mA, 1 min).

In group I, brain-stem destruction resulted in a transient decrease in the BP (DM: -14.1 ± 6.7 mmHg, MB-RF: -10.2 ± 4.8 mmHg) and simultaneous increase in the CBV and ICP (DM: 7.6 ± 7.0 mmHg, MB-RF: 6.0 ± 5.6 mmHg) for three to four min. In groups II and IV, the ICP (group II, DM: 2.3 ± 2.6 mmHg, MB-RF: 1.6 ± 1.2 mmHg; group IV, DM: 7.5 ± 4.0 mmHg, MB-RF: 4.8 ± 3.2 mmHg) decreased after brain-stem destruction presumably due to the preceding vasodilatation caused by disruption of metabolic control. In group III, the BP decreased or increased, and changes in the CBV and ICP after brain-stem destruction paralleled those of the BP. Marked hypercapnia probably yielded the maximum cerebral vasodilatation, so vasodilatory effects by brain-stem destruction were completely suppressed. In group V, 12 of 15 animals showed essentially the same response patterns of the BP, CBV and ICP as group I after brain-stem destruction. The remaining three animals developed progressive intracranial hypertension up to 40, 70 and 80 mmHg just as in ABS, with an increase in CBV after destruction of the brain-stem. This study suggests that in many animals, ABS is not produced by small lesions produced in the brain-stem of animals with preexisting decreased cerebrovascular tone, as in this experiment. However, in pathological intracranial conditions such as severe brain-stem compression ischemia and disturbance of the cerebrospinal fluid circulation with intracranial hypertension, ABS might be provoked by destruction of the cerebral vasomotor center in the brain-stem.