

急性頭蓋内圧亢進時の脳循環動態に関する研究

第・ 2 編

急性頭蓋内圧亢進と脳血液量の変動

岡山大学医学部脳神経外科学教室（指導：西本 詮教授）

久 山 秀 幸

（昭和54年4月16日受稿）

Key words: Cerebral blood volume, Cerebral blood flow, Increased intracranial pressure, CO₂ reactivity, Vasomotor paralysis.

I 緒 言

急性頭蓋内圧亢進により、しばしば急激かつ致命的な脳機能低下や脳損傷を生ずるが、この際、脳循環障害がその病態形成の上で一つの重要な因子となっていることは疑う余地のない事実である。1901年、すでに Kocher¹⁾ は頭蓋内圧亢進時の脳血流動態について、臨床症状との関連から4段階に分類しているが、その後、Ketyら²⁾ ははじめて笑気法にて脳血流量を測定し、頭蓋内圧が450mmH₂O以上に達すると脳血流量は低下しはじめることを指摘した。以来、頭蓋内圧上昇に伴う脳血流量の変化に関し検討を加えた報告は数多い³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

Langfittら⁴⁾は、実験動物の頭蓋内へ挿入したバルーンを拡張することにより、Kocherのstageを詳細に再検討した結果、vasopressor response出現後のstageでは、脳血管緊張低下に基づく脳血液量の増加により、頭蓋内圧はさらに上昇し、ここに悪循環が形成されることを認め、頭蓋内圧亢進時に経時的な脳血液量測定を行なうことの重要性を強調した。

しかしながら、頭蓋内圧亢進時の脳血液量に関するこれまでの報告では、脳表血管の状態を観察することから、間接的に脳血液量の変化を論じたものが多く¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、脳血液量そのものを直接、連続的に測定した報告は少なく、いまだ一定の見解はえられていない¹⁴⁾¹⁵⁾。

そこで今回は、著者の考案による光電法を応用した脳血液量測定装置を用い、急性頭蓋内圧亢進時に

おける脳血液量の変動を経時的に連続記録するとともに、脳血管の炭酸ガスに対する反応性から、脳血管の緊張性が頭蓋内圧亢進に伴い、いかに変化するかについても若干の検討を加えたので報告する。

II 実験方法

1. 実験動物、麻酔方法、呼吸管理および輸液
体重10kg前後の雑種成犬21頭を用い、ketamine hydrochloride 5-10mg/kgの筋肉注射により麻酔後、気管内挿管を行なった。引きつづき、succinylcholine chlorideにより非動化し、室内空気をを用いたrespirator (ACOMA respirator AR 300)にて生理的調節呼吸に保った。また、実験中の脱水を予防するために生理的食塩水を一定の速度(1.5ml/min)で一側大腿静脈へ点滴注入した。

2. ポリグラフによる観察

実験に用いたパラメーターは、局所脳血液量、局所脳血流量、血圧および頭蓋内圧であり、これらをペン書き直流記録器(三栄測器, Rectigraph, Type 8s)にて同時連続記録した。なお、それぞれのパラメーターの測定には以下の方法を用いた。

i) 局所脳血液量測定

局所脳血液量の測定は、著者の考案した光電法を応用した反射光検出用sensor (sensor B)によった。その詳細は第1編¹⁶⁾に記したが、脳血液量の相対的変化は、sensor Bを脳表に設置後、光源をon-offしたときの電圧差に対する脳組織内の光起電力の変化の割合(relative intensity)で表現した。

ii) 局所脳血流量測定

局所脳血流量の測定は、heat clearance 法(Shin-corder CTE 202)を用いた。

iii) 頭蓋内圧測定

頭蓋内圧は硬膜下腔に挿入した sensor B または大槽内に刺入した22ゲージ針に圧 transducer (Stat-ham P-37A) を持続して測定した。

iv) 血圧測定

一側大腿動脈より胸部大動脈まで挿入した外径2 mmのポリエチレンチューブの他端を圧 transducer (Tōyō Meas. MPU) に導き、carrier amplifier(日本光電, RP-3) にて増幅記録した。なお、チューブ内の凝血を防止するために、heparine 1000 単位を含む生理的食塩水100mlを必要に応じ2-3mlづつ間歇的に注入した。

3. 実験手技

前述のごとく気道を確保し、生理的調節呼吸に保った実験動物の一側大腿動脈と大腿静脈へ cannulation を行なった後、東大脳研型定位脳固定装置に頭部を固定し、頭部正中に皮膚切開を加え、側頭筋を剝離した。右頭頂部に直径1.2cmの burr hole を穿ち、硬膜を切開後、局所脳血流量測定用 sensor を右前頭部の硬膜下腔に挿入した。また、本 sensor の設置部位により血液量の測定値に差があるか否かを見るために、実験動物No.61, 70, 72では、右前頭部および頭頂部の2か所で脳血液量を測定した。次に、左頭頂部において、直径2 mmの穿孔を行ない、局所脳血流量測定用として thermocouple probe (径0.6mm) を、硬膜を穿通し脳表より5 mmの深さに刺入固定した(図1)。穿孔部には、Adhesive (Kerr, Permlastic) を塗布し、ポリサルファイド系合成ゴム(GC製, Sūrflex F) を充てんすることにより、頭蓋内腔を water tight に密閉した。すべての実験設定が完了した時点で、外部の光を遮断するために頭部を黒布で覆った。

4. 頭蓋内圧上昇法

頭蓋内圧の上昇は、大槽内穿刺針に生理的食塩水500ml入りの点滴瓶を接続し、この瓶の高さを徐々に上昇させることにより作成した。130mmHg以上の高い圧力を加える場合は、べつに水銀加圧装置を用い、点滴瓶のなかの生理的食塩水をさらに加圧する方法を用いた。

頭蓋内圧は10mmHg/2 minの速度で上昇させ、100 mmHgに達した時点で一気に減圧した。さらに、頭蓋内圧の絶対値と減圧後の reactive hyperemia の持

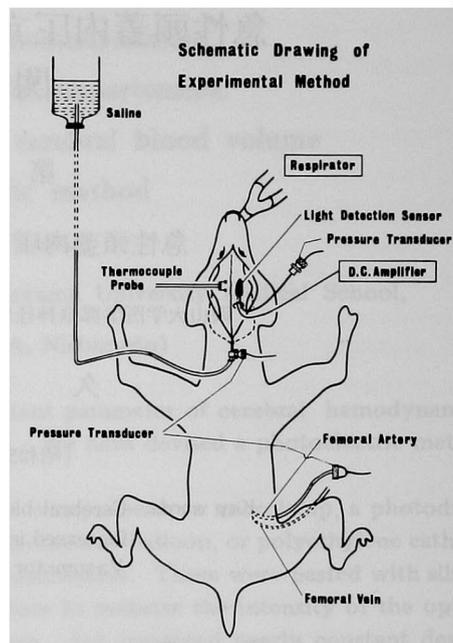


図1 実験設定

続時間との関係を見る目的で、同様な方法を用い、頭蓋内圧を130, 170mmHgまで上昇後、減圧したさいの脳血流量と脳血液量についても検討した。

5. 炭酸ガスの負荷

頭蓋内圧亢進時の脳血管緊張度をみる目的で、実験動物 (No.78-81) 4頭を用い、頭蓋内圧を20mmHgずつ上昇させる毎に10%炭酸ガスを2分間吸入させ、脳血管の炭酸ガスに対する反応性を検索した。炭酸ガスの吸入方法は、圧縮した室内空気に炭酸ガスを10%の割合で混合し、respirator を介して吸入させた。この炭酸ガス負荷にさいしては少なくとも5分以上の間隔をあげ、各生理的パラメーターが十分安定したことを確認したのちに行なった。

なお、同一動物でくり返し炭酸ガスを負荷すると頭蓋内圧亢進の早期より炭酸ガス反応性が消失しやすくなる可能性がある。このため、実験動物No.69, 71では頭蓋内圧がそれぞれ130と110mmHgに達した段階で一回のみ炭酸ガスを吸入負荷した。

III 実験結果

頭蓋内圧の上昇開始直後、すなわち頭蓋内圧が40 mmHg以下の段階では、17例全例に脳血流および脳血液量の変化を認めなかった(図2, 3, 4, 5, 8)。さらに頭蓋内圧を上昇させ70-100mmHgにすると、17例中15例に脳血流量の減少と脳血液量の増加を認め

た(図3, 4, 5, 8). 頭蓋内圧亢進に伴う脳血流量の減少および脳血液量の増加開始時の頭蓋内圧は各実験動物により異なり40から70mmHgの範囲内に分布していた(表1). 残りの2例(実験動物No.66, 72)

表1 急性頭蓋内圧亢進時の脳血流, 脳血液量および炭酸ガス反応性

Dog No.	ICP at the onset of increasing CBV and decreasing CBF		duration of reactive hyperemia (ICP level of decompression)	ICP at the absence of CO ₂ reactivity	vasopressor response
	CBV	CBF			
61	50mmHg	50mmHg	14min (100mmHg)		(-)
62	70	*	16 (100)		(-)
63	40	50	10 (100)		(-)
64	60	60	12 (100)		(-)
65	50	50	17 (100)		(-)
66	CSF leakage				
67	50	*	15 (130)		(-)
68	40	70	18 (130)		(-)
69	50	40	18 (130)	130	(-)
70	50	60	15 (130)		(-)
71	50	60	25 (130)	110	(-)
72	CSF leakage				
73	40	50	60 (170)		(+)
74	50	50	80 (170)		(+)
75	70	70	35 (170)		(-)
76	50	60	40 (170)		(-)
77	50	*	** (170)		(+)
78				110	(-)
79				120	
80				110	
81				130	

※: 基線の変動のため脳血流量の測定ができなかった例
 ※※: 減圧後も脳血液量が増加した例

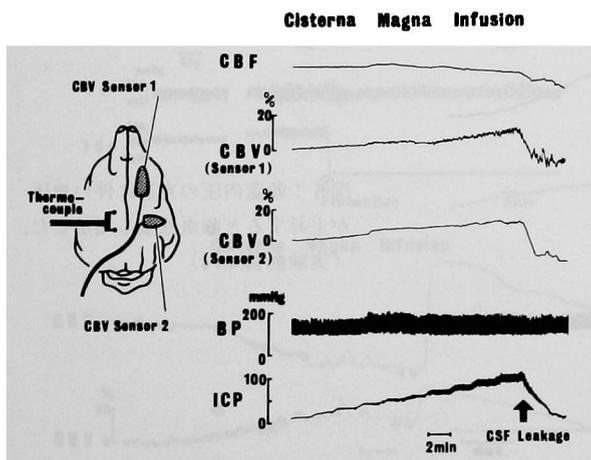


図2: 頭蓋内圧が100mmHgに達した時点で, 加圧を継続しているにもかかわらず頭蓋内圧が次第に減少しはじめると同時に, 一旦増加していた右前頭部と右頭頂部の脳血液量は減少した。(実験動物No. 72)

では, 頭蓋内圧の加圧を行なっているさい sensor 挿入部の burr hole より脳脊髄液の漏出を認め, 上昇していた頭蓋内圧は脳脊髄液の漏出とともに次第に減少した, これと同時に一旦増加していた脳血液量は減少した(図2). なお, 右前頭部および頭頂部の2か所に血液量測定用 sensor を設置した実験動物No.61, 70, 72においては, いずれの部で測定した脳血液量値も同様な変化がみられたので(図3), 他の実験動物では右前頭部のみで脳血液量を測定した.

頭蓋内圧を100mmHgをこえてさらに170mmHgまで上昇させた5例(実験動物No.73-77)のうち2例(実験動物No.75, 76)では, 頭蓋内圧が100mmHg以上で次第に平均動脈血圧に達するにつれ脳血液量は減少する傾向を示したが(図4), 頭蓋内圧亢進に伴い vasopressor response が出現し血圧がさらに上昇した3例(実験動物No.73, 74, 77)では, 脳血液量も増

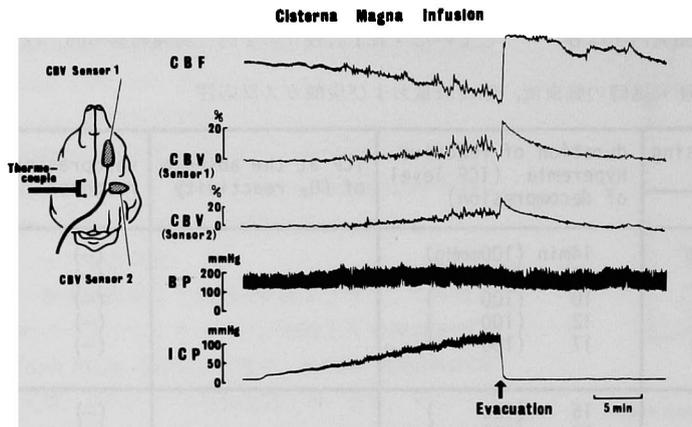


図3：急性頭蓋内圧亢進時の脳血流，脳血液量変動(実験動物No.70)
頭蓋内圧約60mmHgより脳血流は減少するが，右前頭部および右頭頂部の血液量は増加の傾向を示した。

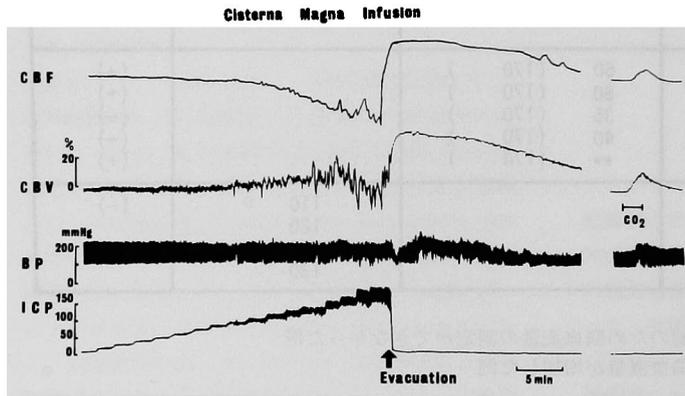


図4：頭蓋内圧が150mmHg以上に達すると脳血液量は減少傾向を示した。(実験動物No.75)

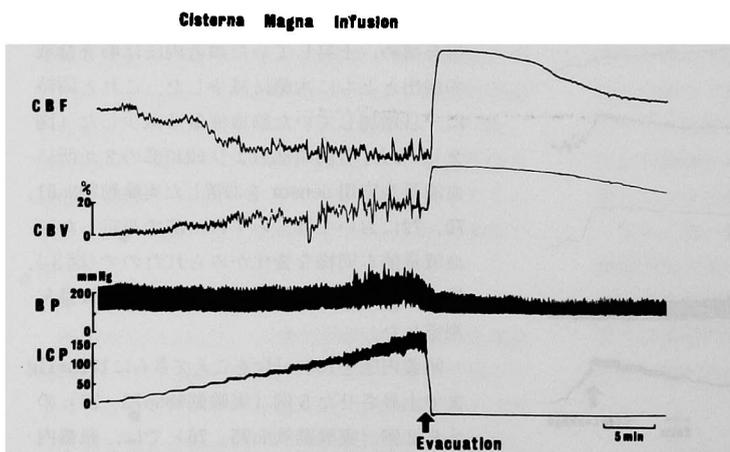


図5：頭蓋内圧の亢進に伴い血圧が上昇すると脳血液量も増加した。(実験動物No.74)

加しつづけた(図5)。頭蓋内圧亢進の解除により脳血流量は一過性に増加したのち，次第に加圧前のレベルに復帰し，脳血液量もこの脳血流量の変化と平行して変化した。このいわゆる reactive hyperemia

の状態は減圧前の頭蓋内圧の絶対値が高いほど長時間持続し(表1)，とくに vasopressor responseが出現した実験動物No.73, 74では60分以上にわたり観察された。また実験動物No.77では減圧直後より脳血

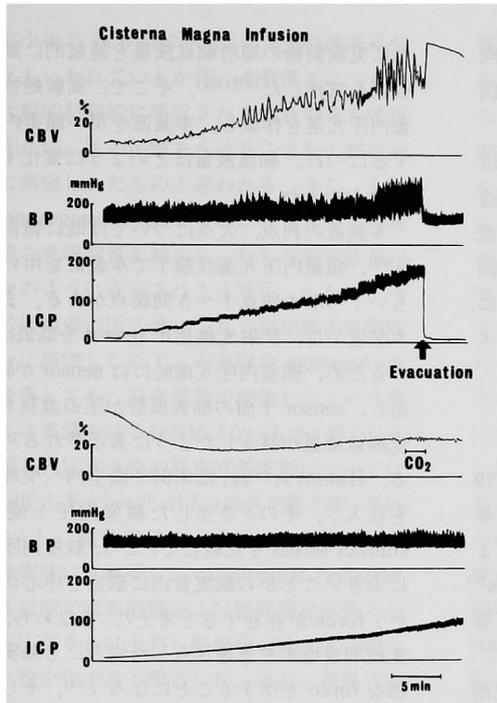


図6：Vasopressor responseにより脳血液量が著しく増加し、減圧後も脳血液量の増加傾向がみられ、これと同期して頭蓋内圧も上昇した。このさい炭酸ガス反応性の回復はみられなかった。(実験動物No.77)

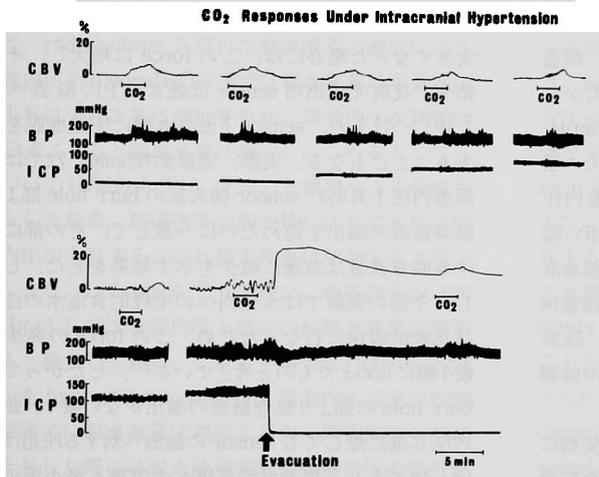


図7：頭蓋内圧110mmHg以上では、それまで存在していた炭酸ガス反応性は消失した。(実験動物No.80)

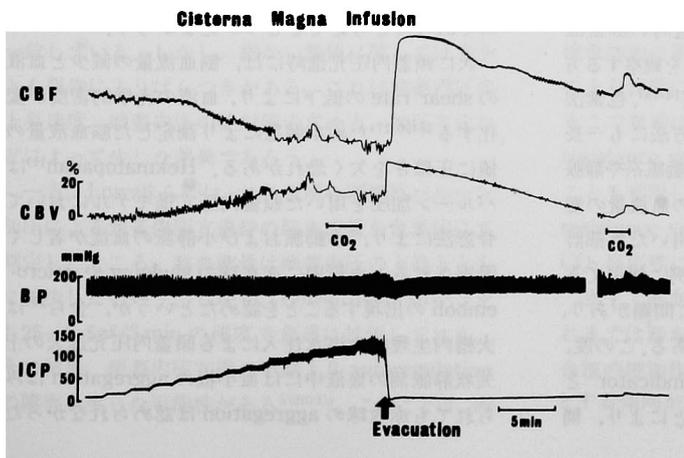


図8：頭蓋内圧110—130mmHgにおいては炭酸ガス反応性はみられなかったが、減圧後、脳血流および脳血液量がbase lineに復すると炭酸ガス反応性は回復した。(実験動物No.69)

液量は減少しはじめたが、約20分後には増加の傾向を示し、これと同期して頭蓋内圧も再上昇した(図6)。

炭酸ガス反応性は、頭蓋内圧が90mmHg以下では全例において存在したが、110—130mmHg以上に達した段階では消失し、減圧後脳血液量および脳血流量がbase lineに復帰すると炭酸ガス反応性は再び回復した(図4, 7, 8)。しかし実験動物No.77のように、減圧後再び脳血液量の増加をみた場合には炭酸ガス反応性はもはやみられなかった(図6)。

IV 考 察

頭蓋内圧亢進時の脳循環動態に関する報告は、1901年 Cushing¹⁷⁾ が動物実験を行ない、頭蓋内圧上昇に伴わない脳血流が停止する際の脳表血管径を骨窓より観察したのにはじまる。次いで Wolff と Forbes¹⁰⁾ は、同じく骨窓法を用い頭蓋内圧が上昇しても、脳循環が比較的よく維持される機序について検討し、脳血管の拡張作用が脳血流を保つうえで重要な役割を果たしていると述べた。その後、Kety ら²⁾ が脳血流量を定量的に測定する方法を確立して以来、頭蓋内圧亢進時の脳循環動態に関し、脳血流量の面から検討を加えた報告は数多い。一方、1965年 Langfitt ら⁴⁾⁵⁾ は、急性脳腫脹の成因として脳血液量増大の重要性を指摘した。また、Risberg ら¹⁸⁾ は、頭蓋内圧亢進時の脳血液量について、radioisotope を用い臨床例で検討を加え、plateau wave に一致して脳血液量が増加していることを報告した。こうして、頭蓋内圧亢進時の脳循環動態を把握してゆくためには、脳血流量のみならず脳血液量をも測定すべきことが強調されるようになってきた。

しかしながら、頭蓋内圧亢進時の脳血液量変動に関する報告はいまだ少なく、必ずしも一定した結論はえられていない。従来、頭蓋内圧亢進時の脳血液量測定法としては、骨窓より脳表血管径を観察する方法¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、radioisotope を利用する方法¹⁴⁾¹⁹⁾、色素法²⁰⁾などが用いられてきたが、いずれの方法にも一長一短がある。たとえば、骨窓法では、簡単に動脈系や静脈系の血管径を計測しえても毛細血管床内の血液量の変動は測定できないし、radioisotope を用いた外部計測法は、noninvasive な方法として臨床例に使用できるが、back scatter のため局所表示性に問題があり、色素法では連続測定ができない難点がある。この度、著者は光電法を応用し、血色素自体を indicator として脳組織内の光吸収量を検出することにより、簡

単に実験動物の局所脳血液量を連続的に測定しうる装置を試作した¹⁶⁾²¹⁾²²⁾。そこで、実験動物に急性頭蓋内圧亢進を作成し、本装置を用い頭蓋内圧が上昇するにつれ、脳血液量はどのように変化するものか検討を加えた。

本装置の利点、欠点については既に報告したが¹⁶⁾²¹⁾²²⁾、頭蓋内圧亢進状態で本装置を用いた場合にもいくつかの留意すべき問題点がある。まず最初に本装置では、反射光検出用 sensor を脳表に設置しているため、頭蓋内圧亢進時には sensor が脳実質を圧迫し、sensor 下面の脳表血管が圧迫虚脱され¹²⁾、一見脳血液量が減少したように表示される可能性がある。Hakim ら²³⁾ は、臨床例で脳室内へ生理的食塩水を注入し、そのとき生じた脳室内圧と硬膜下腔の contact stress を比較したところ、脳室内圧の方が常に大きいことから脳実質内に脳室を中心に四方へ向かう force が存在すると考えた。すなわち、大槽内へ生理的食塩水を急速注入した場合にも脳実質内に同様な force を生ずることになろう²⁴⁾。そして、硬膜下圧が急激に減少したり、脳室内と硬膜下の圧差が大きくなった場合には、この force は増大し、その結果、反射光検出用 sensor は通常以上に脳表へ強く押しつけられ、sensor 下面の血管に圧迫虚脱を生ずることにもなる。実際、実験動物No.66と72では、頭蓋内圧上昇時に sensor 挿入部の burr hole 部より脳脊髄液の漏出を認めたのに一致して、その部における脳血液量は急速に減少を示す結果をえた。しかし、今回の実験では大槽内への生理的食塩水の注入は比較的緩徐に行なったため、この force の発生は最小限に止めたものと考えている²⁴⁾。したがって、burr hole の部より脳脊髄液の漏出がない限り、頭蓋内圧亢進に際しても sensor の脳表へ対する圧迫はほぼ一定であり、脳表血管容積への影響も最小限のものであったと考えてきしつかえなからう。

次に頭蓋内圧亢進時には、脳血流量の減少と血液の shear rate の低下により、血液の光学的密度が変化する²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾ため本装置により測定した脳血液量の値に正確さを欠く恐れがある。Hekmatopannah¹¹⁾ は、バルーン加圧を用いた頭蓋内圧亢進モデルにおいて、骨窓法により、小動脈および小静脈の血流が著しく障害されると血管内に赤血球の sludging や micro-emboli の出現することを認めたというが、金ら²⁸⁾ は大槽内生理的食塩水注入による頭蓋内圧亢進犬の上矢状静脈洞の血液中には血小板の aggregation はみられても赤血球の aggregation は認められなかった

という。血小板の aggregation により光の透過量が変動するともいわれているが²⁹⁾、本装置ではヘモグロビンに比較的特異的に吸収される波長の光を使用している¹⁶⁾ため、この影響をうけることなく脳血液量を的確に測定しえたものと思われる。また、もし赤血球の aggregation が起こったとしても、この場合には血液の光吸収量が減少し、むしろ脳血液量が減少したかのように表示されよう¹⁶⁾²⁷⁾。しかし、今回の実験では頭蓋内圧亢進につれて脳組織の光吸収量は明らかに増加したので、赤血球の aggregation の影響を考慮しても、脳血液量が増加したという事実に対しては異議をはさむ余地はないものと思われる。

さて、頭蓋内圧亢進時の脳血液量変動については、1928年 Wolff と Forbes¹⁰⁾ がネコのクモ膜下腔へ Ringer 液を注入し、頭蓋内圧を上昇させたときの脳表血管径を骨窓法にて観察し、vasopressor response が出現する以前では脳静脈および脳動脈は拡張するが、頭蓋内圧がさらに上昇し脳循環が停止する時点ではむしろ狭小化すると報告した。また、蓮尾¹⁴⁾は、大槽内生理的食塩水注入による頭蓋内圧亢進において、radioisotope を用いた脳血液量の測定により、頭蓋内圧約1000mmH₂O以下では脳血液量は頭蓋内圧の上昇につれ次第に増加するが、頭蓋内圧が1000mmH₂Oをこえると脳血液量は減少しはじめるとした。つづいて Grubb ら¹⁹⁾は、サルの大槽内へ人工髄液を注入した結果、脳灌流圧が30mmHg 以上であれば頭蓋内圧が上昇するにつれ脳血液量は増加すると述べた。また、Löfgren ら¹⁵⁾も同様に、頭蓋内圧が 120 mmHg 以下では頭蓋内圧上昇につれ脳血液量は増加すると報告している。これらの報告はいずれも頭蓋内圧を hydrostatic に上昇させ、頭蓋内圧亢進の初期の段階では脳血液量は増加するが、頭蓋内圧が高度に上昇した際には脳血液量変動は頭蓋内圧の絶対値に影響されることを示しており、著者の結果とほぼ一致している。しかし、細かい数値に関しては多少とも報告によりばらつきがある。これは頭蓋内圧の上昇速度、頭蓋内圧の絶対値の求め方、加圧方法などによって生じた差異であろう。

一方、Lowell ら²⁰⁾は、サルを用い硬膜外バルーン加圧による頭蓋内圧亢進時の脳血液量を色素法にて測定したところ、脳血液量は頭蓋内圧の上昇とともに減少したという。しかし、Lowell らはバルーンを 0.25—0.5ml/3 min の速度で急速に拡張しており、その結果、頭蓋内圧亢進の早期より autoregulation の障害を生じた可能性がある⁵⁾³⁰⁾³¹⁾。このことは、頭

蓋内圧が20mmHg 以下の段階で脳血液量がすでに11%と諸家の報告¹⁹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾の約3倍に達していることから推察できる。すなわち、Lowell らの実験では頭蓋内圧の上昇方法も異なるが、そのスピードが早い。ため、早期より autoregulation の障害を生じ、これに急速なバルーン加圧による脳灌流圧の急激な低下が加わり、さらに頭蓋内圧が高度に上昇した結果、脳血管の虚脱を生じ¹¹⁾脳血液量が減少したものと考えられる。なお、今回著者が頭蓋内圧を上昇させるために生理的食塩水を大槽内に注入する方法を用いたのは、できるだけ脳の偏位や herniation を生じにくい方法をえらんだためである。

Hekmatopannah¹¹⁾は、頭蓋内圧の上昇により、静脈が動脈と交叉するところで機械的に閉塞され、その中枢側の静脈系が拡張することを認めたことから、頭蓋内圧が上昇した際の脳血液量増加の機序として静脈系の拡張を重視した。蓮尾¹⁴⁾は、vasopressor response が出現する以前の段階では上矢状静脈洞内圧の上昇がみられないことから、皮質静脈と上矢状静脈洞の間になんらかの血流障害を生じ静脈系がうっ血拡張するために脳血液量が増加するとした。一方、Langfitt ら⁴⁾は頭蓋内圧が上昇し、脳血流が減少すると脳組織 hypoxia および脳組織内の CO₂ 蓄積を生じ、脳血管緊張が低下し、vasomotor paralysis が起こる結果、脳血液量が増加すると考えている。また、Löfgren ら¹⁵⁾³⁵⁾、Grubb ら¹⁹⁾は頭蓋内圧が上昇するにつれ、脳静脈系は圧迫されるため、静脈系の血液量は減少するが、precapillary, arteriole, artery などの resistance vessel の血液量が増加することを主張している。このように頭蓋内圧亢進時にみられる脳血液量増加の原因がはたして脳血管床中の capacitance vessel (capillary, vein) と resistance vessel のいずれの側に存在するののかという点では意見の一致をみていない現状である。また、さらに血液量増加の原因となる脳血管系の部位も、頭蓋内圧の上昇程度により異なることも当然考えられよう。そこで著者は、従来 CO₂ (炭酸ガス) は脳血管の resistance vessel を拡張すると考えられてきた³⁶⁾³⁷⁾ことを利用して、頭蓋内圧上昇の各時期における resistance vessel の緊張度を知る目的で脳血管の CO₂ 反応性についても検討を加えた。

まず、脳血管の CO₂ に対する反応性に関して、これまでは脳血液量が測定しやすいという理由から脳血流の増加作用をもって CO₂ の反応性を判定しようとする傾向が強かった。しかし、厳密には、脳血流

量は脳血管の緊張度、血液の粘稠度、脳灌流圧などの影響をうけやすく、脳血管の拡張が必ずしも脳血流の増加をきたすものではない³⁸⁾。また、Langfittら⁴⁾は、脳血管のCO₂反応性を頭蓋内圧の変動を指標として検討しているが、これも頭蓋内におけるvolume-pressure relationshipから考えればわかるように疑問がある。すなわち、頭蓋内圧が低いときには圧緩衝能が大のため脳血液量増加が頭蓋内圧の上昇を生じにくく、頭蓋内圧が高度に上昇した場合には、わずかな血液量増加でも著しい頭蓋内圧の上昇を生じる結果となる。したがって、頭蓋内圧の異なる状態下におけるCO₂の脳血管拡張作用の程度を頭蓋内圧の変動から比較することには問題がある。さらに、脳血管の反応性が部位により異なる場合には³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、頭蓋内圧の変動は全脳血管の反応の総和として表現されるため、頭蓋内圧の変動から局所脳血管の反応性を推論することは困難である。たとえば、脳内病巣部においてすでにCO₂反応性が消失しているが、健常部においてCO₂反応性が存在する場合³⁸⁾には、CO₂負荷により頭蓋内圧は上昇し、病巣部においても一見CO₂反応性があるかのよう表示される危険性がある。よってCO₂反応性は、CO₂の本来の作用である脳血管拡張作用に基づく脳血液量増加をとらえることにより検討すべきものである。この点、本装置では、全脳血液量の測定はできないが、局所脳血管床容積の変動を測定することが可能であるうに光起電力の変化量から血液量の相対的变化量をも求めることができるので極めて都合がよい。

今回の実験結果では、CO₂の脳血管拡張作用は頭蓋内圧110—130mmHg以上で消失したが、このことはこの時期においてresistance vesselの緊張度が極度に低下しvasomotor paralysisに陥ったために脳血液量が増加したものと考えられた。一方、頭蓋内圧が50—70mmHgの段階では、CO₂反応性が頭蓋内圧10—30mmHgのときとほぼ同程度に保たれているにもかかわらず、脳血液量が増加した(図7)。これは、おそらくresistance vesselの緊張はほぼ正常に保たれているにもかかわらず、capacitance vesselの血液量増加を意味するものであり、頭蓋内圧亢進の早期にみられる脳血液量の増加は静脈系の血液量増加によることを示唆しており、静脈洞に注ぐ以前の静脈への圧迫による静脈系のうっ滞が主体をなす¹⁰⁾¹⁴⁾と考えられる。

頭蓋内圧が110—130mmHg以上に上昇すると脳灌流圧が減少するにつれ、脳血液量は減少傾向を示した。

すなわち、頭蓋内圧の高度上昇期においてはcapacitance vesselのみならずresistance vesselも圧迫狭小化され、それまでvasomotor paralysisにより増加していた脳血液量が減少するものと考えられた。このことは、サルを用いた実験で頭蓋内圧を高度に上昇させるとpericallosal arteryが狭小となり、やがては虚脱に陥るというShapiroらの報告⁴¹⁾からも理解できよう。

しかし、頭蓋内圧が高度に上昇しても、vasopressor responseが出現した場合には、蓮尾¹⁴⁾の指摘しているように脳血液量は脳動静脈圧差により規定されるようになる。著者の実験でも頭蓋内圧が平均動脈圧に達したものでは脳血液量は減少したが、vasopressor responseの出現により血圧の上昇した群では全例において脳血液量はさらに増加した。すなわち、vasomotor paralysisが生じた状態では、脳血液量は平均動脈圧と頭蓋内圧の差である脳灌流圧により受動的に変化することが示された。一方、vasopressor responseが出現した際には、脳血液量の増加はみられなかった(図5)。従来、頭蓋内圧亢進時において、脳血流を保持するには血圧の上昇が重要な因子をなすと考えられてきたが¹⁰⁾、Shalitら³¹⁾によれば、脳腫脹を生じた段階では血圧を上昇せしめると、頭蓋内圧がさらに上昇するために脳血流はかえって減少するという。

頭蓋内圧亢進を解除した際にみられるreactive hyperemiaの持続時間は、減圧前の脳血管の反応性により異なる可能性がある。したがって、vasomotor paralysisをきたす頭蓋内圧の平均値に近いと思われる100mmHg³⁸⁾、次いで、vasopressor responseが出現する頭蓋内圧の平均値に近いと思われる170mmHg¹⁴⁾において減圧し、その後の脳血液量と脳血液量につき観察した。また、これら頭蓋内圧の中間値に近い130mmHgで減圧したときについても検討した。

その結果、reactive hyperemiaは、減圧前の頭蓋内圧の絶対値もさることながら、vasopressor responseが出現した群において長時間にわたり観察された。さらに、これらの群のうち実験動物No.77では、減圧後に典型的な急性脳腫脹が生じた。このことは、vasomotor paralysisの状態で血圧が上昇すると脳血流は増加することなく、脳血管内圧が脳組織圧を上まわる結果⁴²⁾、脳血管にうっ血を生じるが、ひとたび生じたこの状態は頭蓋内圧を減圧した後にも長時間存続することを意味している。すなわち、頭蓋内圧の高度上昇期においては頭蓋内腔は圧緩衝能が消失

し、tight になっているため⁴³⁾、わずかの脳血液量増加によっても頭蓋内圧は著しく上昇し、その結果さらに一層の vasopressor response を惹起すれば、脳血液量はさらに増加する。この段階では頭蓋内圧亢進を解除しても、irreversible な vasomotor paralysis が生じているため、脳血液量は正常レベルにまでは減少せず、引きつづき急性脳腫脹の状態へ移行してゆくものと思われる。

V 結 語

成犬の大槽内に生理的食塩水を注入することにより急性頭蓋内圧亢進を作成し、このときに生じた脳血液量の変化を著者の考案による光電法を応用した脳血液量測定装置にて連続記録した。なお、この際脳血流量は heat clearance 法により同時連続記録し、頭蓋内圧上昇過程における脳血管の CO₂ 反応性の変化についても検討を加えた。

頭蓋内圧約40—70mmHgの時点より脳血流量は減少しはじめたが脳血液量は増加をつづけ、この段階では venous stasis に基づく静脈系での血液量の増加が考えられた。次いで、頭蓋内圧が110—130mmHg 以上に達すると resistance vessel の緊張は低下し、CO₂ 反応性も消失した。したがって、この時期にお

ける脳血液量の増大は resistance vessel の vasomotor paralysis に基づく血液量増加がその主体をなすものと思われた。さらに頭蓋内圧が上昇し脳灌流圧が低下しはじめると、脳血液量も減少傾向を示したが、vasopressor response が出現した例では脳血液量もこれに伴ってさらに増加した。すなわち、vasomotor paralysis に陥った状態では脳血液量は脳灌流圧に従い受動的に変動することが示唆された。

高度頭蓋内圧亢進状態下で、vasopressor response が出現した群のうちには、減圧後においても脳血液量が再び増加を示し、CO₂ 反応性も回復せず、頭蓋内圧は進行性に再上昇した例がみられた。このことより、高度の頭蓋内圧亢進状態下で脳血液量の著しい増加をもたらす血圧の上昇は急性脳腫脹の成因の一端に関与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鞭撻を賜った恩師西本詮教授に深謝するとともに、終始多大な御指導を頂いた松本皓先生に謝意を表します。また、本研究に御協力頂いた秋岡達郎先生、藤本俊一郎先生、土本正治先生に心から厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第36回日本脳神経外科学会総会、第19回日本神経学会総会において発表した。

参 考 文 献

1. Kocher, T.: Hirnerschütterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe beim Hirnerkrankungen Nothnagel's speciale Pathologie und Therapie. Bd. ix 3 Teil, 2 Abteilung, s. 81, 1901.
2. Kety, S.S., Shenkin, H.A. and Schmidt, C.F.: The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man. *J. Clin. Invest.* 27, 493—499, 1948.
3. Green, J.C. and Tindall, G.T.: Effect of acute increase in intracranial pressure on blood flow in the internal carotid artery of man. *J. Clin. Invest.* 44, 1343—1351, 1965.
4. Langfitt, T.W., Weinstein, J.D. and Kassell, N.F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 15, 622—641, 1965.
5. Langfitt, T.W., Kassell, N.F. and Weinstein, J.D.: Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 15, 761—773, 1965.
6. Lassen, N.A. and Paulson, O.B.: Partial cerebral vasoparalysis in patients with apoplexy. In *Cerebral Blood Flow*, ed. M. Brock, C. Fieshi, D.H. Ingvar, N.A. Lassen, and K. Shürmann, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 117—119, 1969.
7. Johnston, I.H., Rowan, J.O., Harper, A.M. and Jennett, W.B.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. I. Cisterna magna infusion in primates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35, 285—296, 1972.
8. Häggendal, 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.

9. Miller, J.D., Stanek, A. and Langfitt, T.W.: Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension. *Progress Brain Res.* **35**, 411—432, 1972.
10. Wolff, H.G. and Forbes, H.S.: The cerebral circulation. 5. Observations of the pial circulation during changes in intracranial pressure. *Arch. Neurol. Psychiatr.* **20**, 1035—1047, 1928.
11. Hekmatpanah, J.: Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.* **32**, 21—29, 1970.
12. Numoto, M. and Donaghy, R.M.P.: Effects of local pressure on cortical electrical activity and cortical vessels in the dog. *J. Neurosurg.* **33**, 381—387, 1970.
13. 林 成之, 田村寿雄, 井上英雄, 菅原武仁, 坪川孝志, 森安信雄: 頭蓋内圧亢進症における脳静脈系機構. *脳神経外科*, **1**, 143—151, 1973.
14. 蓮尾道明: 急性頭蓋内圧上昇時の脳循環動態; 特に脳血流と脳血管床内血液量の変動について. *脳と神経*, **23**, 1517—1526, 1971.
15. Löfgren, J. and Zwetnow, N.N.: Intracranial blood volume and its variation with changes in intracranial pressure. In *Intracranial Pressure III*, ed. J.W.F. Beks, D.A. Bosch, and M. Brock, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 25—28, 1976.
16. 久山秀幸: 急性頭蓋内圧亢進時の脳循環動態に関する研究; 第1編, 光電法を応用した局所脳血液量測定法の開発. *岡山医学会雑誌*, **91**, 861—880, 1979.
17. Cushing, H.: Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Johns Hopk. Hosp. Bul.* **12**, 290—292, 1901.
18. Risberg, J., Lundberg, N. and Ingvar, D.H.: Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (plateau waves). *J. Neurosurg.* **31**, 303—310, 1969.
19. 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.
20. Lowell, H.M. and Bloor, B.M.: The effect of increased intracranial pressure on cerebrovascular hemodynamics. *J. Neurosurg.* **34**, 760—769, 1971.
21. 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の試み. *神経外科*, **18**, 655—664, 1978.
22. 久山秀幸, 藤本俊一郎, 西本 健, 秋岡達郎, 松本 皓, 西本 詮: 光電法による局所脳血液量測定. *医科器械学雑誌*, **47**, 74—77, 1977.
23. Hakim, S., Venegas, J.G. and Burton, J.D.: The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. *Surg. Neurol.* **5**, 187—210, 1976.
24. 久山秀幸, 藤本俊一郎, 西本 健, 秋岡達郎: 頭蓋内 force vector の意義. 第35回日本脳神経外科学会総会, 1976.
25. Klose, H.J., Volger, E., Brechtelsbauer, H., Heinich, L. and Schmid-Schönbein, H.: Microrheology and light transmission of blood; I. The photometric effects of red cell aggregation and red cell orientation. *Pflüg. Arch.* **333**, 126—139, 1972.
26. Schmid-Schönbein, H., Volger, E. and Klose, H.J.: Microrheology and light transmission of blood. II. The photometric quantification of red cell aggregate formation and dispersion in flow. *Pflüg. Arch.* **333**, 140—155, 1972.
27. 富田 稔: 脳血管抵抗—inertial pressure loss と血液の non-Newtonian 性の影響について—脈管学, **16**: 193—202, 1976.
28. 金是仁, 佐野圭司: 脳微小循環障害における血小板・赤血球の役割. *神経外科*, **17**, 135—144, 1977.
29. Born, G.V. and Cross, M.J.: The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* **168**, 178—195, 1963.

30. Johnston, I.H., Rowan, J.O., Harper, A.M. and Jennett, W.B.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 2. Supratentorial and infratentorial mass lesions in primates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **36**, 161—170, 1973.
31. Shalit, M.N. and Cotev, S.: Interrelationship between blood pressure and regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* **40**, 594—602, 1974.
32. Mathew, N.T., Meyer, J.S. and Otto, E.O.: Increased cerebral blood volume in benign intracranial hypertension. *Neurology* **25**, 646—649, 1975.
33. Penn, R.D., Walser, R. and Ackerman, L.: Cerebral blood volume in man; computer analysis of a computerized brain scan. *J. Am. Med. Assoc.* **243**, 1154—1155, 1975.
34. Kuhl, D.F., Reivich, M., Alavi, A., Nyary, I. and Staum, M.M.: Local cerebral blood volume determined by three-dimensional reconstruction of radionuclide scan data. *Circ. Res.* **36**, 610—619, 1975.
35. Löfgren, J.: Mechanical basis of the CSF pressure-volume curve. In *Intracranial Pressure II*, ed. N. Lundberg, U. Pontén, and M. Brock, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 79—81, 1975.
36. Raper, A.J., Kontos, H.A. and Patterson, J.L.Jr.: Response of pial precapillary vessels to changes in arterial carbon dioxide tension. *Circ. Res.* **28**, 518—523, 1971.
37. Kontos, H.A., Wei, E.P., Raper, A.J. and Patterson, J.L.Jr.: Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles. *Stroke* **8**, 226—229, 1977.
38. 岩槻 清：頭蓋内圧亢進時における脳血管のCO₂反応性に関する実験的研究。脳と神経, **27**, 959—966, 1975.
39. Symon, L., Pasztor, E., Branston, N.M. and Dorsch, N.W.C.: Effect of supratentorial space-occupying lesions on regional intracranial pressure and local cerebral blood flow: An experimental study in baboons. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **37**, 617—626, 1974.
40. Symon, L., Pasztor, E., Dorsch, N.W.C. and Branston, N.M.: Physiological responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by the method of hydrogen clearance. *Stroke* **4**, 632—642, 1973.
41. Shapiro, H.M., Langfitt, T.W. and Weinstein, J.D.: Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension. II. Morphological evidence for collapse of vessels. *Acta Neurochir.* **15**, 223—233, 1966.
42. 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.
43. Nakatani, S. and Ommaya, A.K.: Volume pressure curves and pial vascular pressure gradients in the rhesus monkey. In *Intracranial Pressure II*, ed. N. Lundberg, U. Pontén, and M. Brock, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 89—96, 1975.

**Studies on cerebral hemodynamics
during acute intracranial hypertension**

**2. The effects of acute increased intracranial pressure
on cerebral blood volume**

Hideyuki KUYAMA

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School,

(Director : Professor A, Nishimoto)

During conditions of increased intracranial pressure (ICP), the cerebral blood volume (CBV) is thought to be an important factor producing acute brain swelling. Because of technical problems in measuring CBV, however, the changes in CBV during increased intracranial pressure are still poorly understood.

In this study, during stepwise increases in ICP in 22 unselected mongrel dogs, CBV was measured continuously by a photoelectric method and cerebral blood flow (CBF) by a heat clearance method. CO₂ reactivity was also obtained from alterations of CBV following inhalation of 10% CO₂. ICP was gradually raised by infusion of saline through a tube into the cisterna magna from a bottle of fluid which was lifted to various height, and then the ICP was returned to the control level.

While ICP was below 40 — 70 mmHg, neither CBV nor CBF showed any changes. However, as ICP was raised further, CBV showed a continuous increase while CBF showed a continuous decrease. CO₂ reactivity was completely lost when ICP was more than 110 mmHg, at which stage increase of CBV was thought to be due to vasomotor paralysis. Finally, CBV decreased when ICP reached the level of mean arterial blood pressure. This suggests that marked intracranial hypertension might act to squeeze the blood from cerebral vessels. In contrast, the animals with a vasopressor response had an increase in CBV in advanced intracranial hypertension. From these results, it appeared that the changes in CBV were dependent on the mean arterial blood pressure at the stage where vasomotor paralysis developed.

Even after restoring the raised intracranial pressure with a vasopressor response to control level, both CBV and ICP continued to increase with no recovery of CO₂ reactivity. This result indicates that acute brain swelling might be caused by arterial hypertension during markedly increased intracranial pressure.