

## 凍結脳損傷における延髄網様体刺激の 脳浮腫および頭蓋内圧におよぼす影響

岡山大学医学部脳神経外科教室 (指導: 西本 詮教授)

河 内 正 光

(平成元年 4 月 21 日受稿)

**Key words :** acute brain swelling, brain edema, water content, cerebral blood volume, medulla oblongata

### 緒 言

重症脳挫傷や急性硬膜下血腫術後に分、秒の単位で急激かつ進行性に脳容積が増大を来し、著明な頭蓋内圧亢進を示す病態は臨床的に急性脳腫脹とよばれ、しばしば致命的な脳機能障害をもたらすため、脳神経外科領域のもっとも重要な問題の一つとなっている。従ってその成因について多くの検討がなされてきたが、なお不明の点が多く、その予防や治療は極めて困難である。一般に急性脳腫脹の本態は、脳血管緊張低下すなわち cerebral vasomotor paralysis による脳血管床の増大、脳血液量 (cerebral blood volume) の増加によるものと考えられている<sup>1)</sup>がその発現機序に関して未だ完全には解明されていない。

Cerebral vasomotor paralysis の成因としては二つの機序が考えられている。一つは神経性因子、すなわち脳幹部に存在するといわれている脳血管運動中枢の破綻によるとする説<sup>2)</sup>と、もうひとつは急激な頭蓋内圧 (intracranial pressure ICP) 亢進にもとづく脳組織のハイポキシア、アシドーシスにより代謝性因子を介して脳血管緊張低下が生ずるとする説<sup>1)</sup>である。著者らも従来より神経性因子の関与を解明する目的で脳血管緊張中枢が存在すると考えられている脳幹部、すなわち視床下部背内側核、中脳網様体、および延髄網様体の破壊刺激実験を行ってきた<sup>3)4)5)6)</sup>。その結果、これらの部位の機能異常が直接脳血管緊張を低下せしめること、硬膜外占

拠性病変、クモ膜下出血などによる ICP 亢進状態での脳幹機能異常が急性脳腫脹を高率に発現せしめることが明らかとなった<sup>3)4)</sup>。

ところで ICP 亢進をきたすもう一つの病態である脳浮腫は一般に血液脳関門破綻のため血漿成分が血管外に漏出し、主として白質細胞外間隙に時間、日の単位でゆっくり貯留するものとされ、急性脳腫脹とははっきり区別され、治療法の上からも別に論じられていた。

しかしながら、近年の CT スキャンを始めとする画像診断法の発展にともない、頭部外傷急性期の病態がより詳しく検討されるようになった結果、重症頭部外傷患者急性期に併発する急性脳腫脹状態には脳血液量の増大と共に、脳挫傷などに合併した脳浮腫も並存していること<sup>7)</sup>、しかもより重篤な予後不良の脳腫脹状態には脳浮腫が重要な役割を果たしていることなどが報告されつつある<sup>8)9)</sup>。また実験的にも頭部外傷30分以内にすでに脳浮腫が発現し急性期の頭蓋内圧亢進に関与するという報告もみられるようになった<sup>10)</sup>。

そこで本研究では脳挫傷の代表的実験モデルである凍結脳損傷を作成し、脳血管運動中枢が存在するとされる延髄網様体<sup>11)</sup> (reticular formation of medulla oblongata MORF) を刺激した際、挫傷脳に合併する脳浮腫の病態にどのような影響をおよぼすか、更に脳血管緊張低下にもとづく脳血管床の増大が浮腫の ICP に如何なる影響を与えるかについて検討した。

## 方 法

実験は大きく2つに分けて行った。

実験1では32頭の成猫を用い、延髄網様体(MORF)刺激の正常脳、および凍結損傷による浮腫脳の局所脳水分量に与える影響を検討した。次に実験2では24頭の成猫を用い、凍結損傷脳におけるMORF刺激の局所脳血流量(local cerebral blood flow, l-CBF)、局所脳血液量(CBV)および頭蓋内圧(ICP)に与える影響を検討した。

実験1では実験動物を4群に分けた。第1群の8頭に対しては凍結損傷を作らずにMORF刺激を行いMORF刺激が正常脳の局所脳水分量に与える影響を検討した。第2群の8頭は凍結損傷により脳浮腫を作成し、MORF刺激は行わなかった群であり、第3群の8頭は凍結損傷により脳挫傷を作成後にMORF刺激を行い、脳水分量に与える影響について検討した。更に、MORF刺激は血圧上昇を伴うことから、MORF刺激における血圧上昇の脳浮腫への影響をみるため、凍結損傷による脳浮腫作成後Angiotensin IIを静脈内投与し、MORF刺激時と同程度に血圧を上昇せしめ、その局所脳水分量に与える影響について8頭で検討しこれを4群とした。

実験2では24頭全例でCBV、ICPを連続的に測定し、MORF刺激前後の変化を観察した。24頭中10頭でMORF刺激前、および刺激30分以内のl-CBFを測定した。

### 1. 実験動物及び麻酔、呼吸循環管理

体重2.5-4.0kgの成猫56頭を用い ketamine hydrochloride (Ketamine) 10-15mg/kg を筋肉内投与し気管切開後、頭部を東大脳研式定位脳固定装置に固定した。Pancronium bromide (Myoblock) 2 mg/kgの静脈内投与により無動化し、レスピレーター (Igarashi Model B2) に接続し、室内空気にて調節呼吸を行った。Ketamine hydrochloride は原則として初回投与のみとし、pancronium bromide は必要に応じて追加投与した。一側大腿動静脈にそれぞれポリエチレンチューブを挿入して動脈側チューブは三方活栓を介してトランスデューサーに接続し、Statham 血圧モニター SP-1401により血圧

(BP)を連続測定した。静脈側チューブからは乳酸加リンゲル液を7-10ml/kg/hourの速度で点滴静注するとともに、薬液注入を行った。また、適宜動脈血を採取し、コーニング社製血液ガス分析装置 Model 165/2を用いて動脈血ガス分圧、酸塩基平衡を測定しこれらを生理的範囲に保つように呼吸回数、一回換気量を調節した。体温は腹部に置いた heating pad により、37-38℃に保持した。

### 2. Cold induced edema の作成法

頭皮を正中切開し頭蓋を露出した後、矢状縫合と冠状縫合の交点の後方1cm、外側へ1.5cmの左側頭頂部を中心に直径約1cmの骨窓を穿ち(図1b)、Pappiusらの方法に準じて、acetone-dry iceにて約-50℃に冷却した先端直径8mmの真鍮製の端子をラップフィルム、硬膜を隔てて正確に1分間脳表面に接触させた。

### 3. MORF 刺激電極刺入 (図1)

Snider and Niemerの図譜<sup>12)</sup>による、P10.0, L±2.5, H-9.0(nucleus reticularis medianus 近傍)の両側MORFに直径0.8mm同芯円電極を垂直より約30度傾けて経小脳にて定位的に刺入し、日本光電製電気刺激装置 MSE-3 R に接続した。開頭部位は歯科用 Surfex F で覆い、密閉頭蓋とした。

以上の手技は実験1, 2に共通である。

### 4. 局所脳水分量の測定

Nelsonの方法<sup>13)</sup>に準じ、脳組織比重法を用いて局所脳水分量を測定した。まずK<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を100℃で24時間乾燥させた後に、その5.19, 5.74, 6.28, 6.83gを定量して再蒸留水100mlに溶解し、それぞれ比重1.0406, 1.0447, 1.0489, 1.0530の標準溶液を作成した。次にこれとは別に、実験終了2時間前に比重勾配溶液を作成した。Bromobenzene 42.5ml+kerosene 82.5mlの混合液(比重1.0350)とbromobenzene 48.0ml+kerosene 77.0mlの混合液(比重1.0650)2種を250ml、メスシリンダー内にて重畳することにより、連続して比重の変化する液柱を作成し、これに前述の標準溶液を滴下し30秒後の小滴の位置を計測してグラフ用紙にプロットし、脳組織比重測定のための標準直線を作成した。尚、測定には相関係数0.99以上の比重勾配溶液を使用

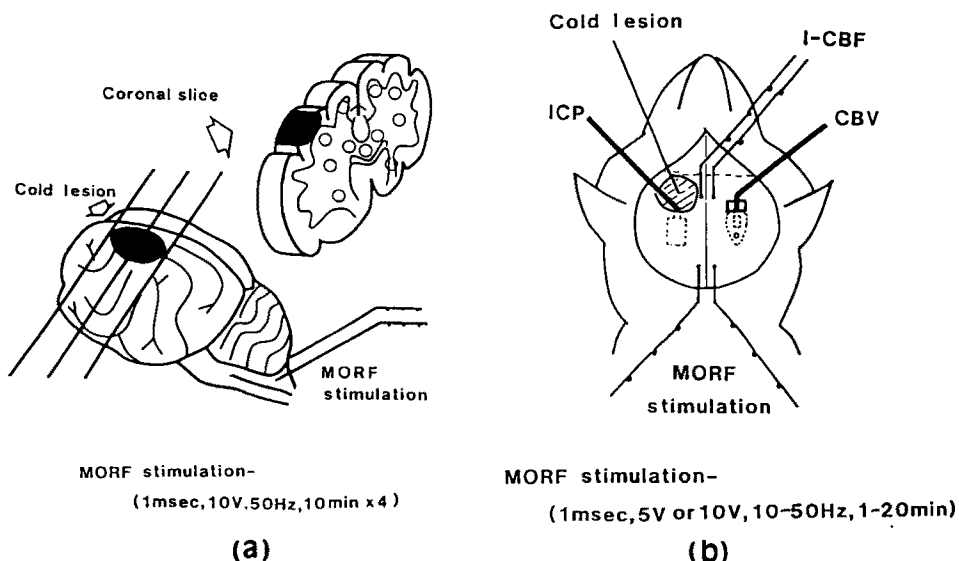


図1 実験1 (図1 a), 2 (図1 b) の実験設定のシェーマを示す。実験1では、左頭頂部の一定部位に cold lesion を作成し、脳冠状断にて局所水分量を測定した。実験2では左硬膜外腔に圧センサーを設置し頭蓋内圧 (ICP) を、右硬膜下腔に脳血流量 (CBV) センサーを設置し CBV を、両側頭頂部内側皮質、白質に測定電極を挿入し局所脳血流量 (I-CBF) を各々測定した。両側延髄網様体 (MORF) に定位的に刺激電極を刺入した。

した(図2)。実験終了後、脱血して速やかに脳を取り出し、図1 aの如く損傷部位を中心に厚さ約5 mmの脳冠状断スライスを作成し、両側大脳白質数ヵ所より脳小組織片 (10-20mg) を採取し、比重勾配溶液中に滴下させて30秒後のシリンドー内での位置を計測し、標準直線より脳組織比重を求めた。測定に際しては、各々の部位より試料を2個以上採取し、その平均比重を求めた。ネコ脳の白質の局所脳水分量は Nelson に準じ<sup>13)</sup>次式より求めた。

白質局所脳水分量 (% g water/g tissue)

$$= \frac{784.93}{\text{脳組織比重}} - 684.93$$

##### 5. 血液脳関門 (blood brain barrier; BBB)

透過性、および脳浮腫の組織学的検索

実験終了2時間前に2% Evans blue 1 ml/kg を静脈内に投与しておき、実験終了後に摘出した脳の冠状断にて、Evans blue の血管外漏出により青染された脳実質の範囲を観察した。また、摘出脳を2週間10%ホルマリンにて固定した後、厚さ6  $\mu$  の冠状断の連続切片を H. E 染色し、凍結損傷側、非損傷側の組織学的変化を光学顕

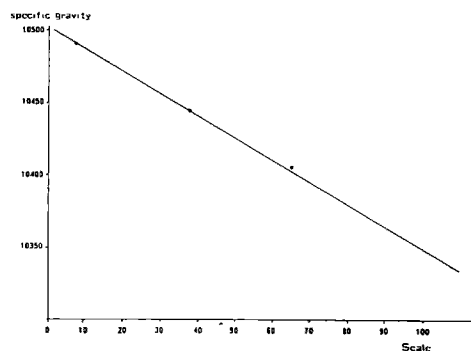


図2 勾配溶液柱のスケールと比重の相関関係を示す。

微鏡にて検討した。

##### 6. ICP 測定

ICP は凍結損傷作成の際作った骨窓より硬膜外腔に直径5 mm, 厚さ1.3mmのテレメックス社製平皿状 ICP センサーを挿入し、これをテレメックス社製アンプリファー (TXC-2A) に接続して連続測定した。(図1 b)

## 7. 局所脳血液量 (CBV) 測定

CBV の測定は久山ら<sup>14)</sup>の考案した光電法により右側硬膜下腔 (一部は左側) に微小電球 (浜井電球工業社製 HD116) と光ダイオード (シャープ電気製 SBC-225) よりなる自家製センサーを挿入し, CBV を連続測定した (図 1 b). その原理は微小電球から照射された光が局所ヘモグロビンの量により変化しそれを光ダイオードで検出することにより, 局所すなわちセンサー下の脳組織約 1 cm<sup>2</sup>における CBV の変化を定性的に連続測定するものであり絶対値は求められない.

挿入部には Adhesive (kerr, permlastic) を塗布し, 歯科用 Sulflex F で覆った後, 外部の光を遮断するため頭部を黒布で覆った. センサーを日本光電社製 RM-5 パワー・ユニットに接続し, 連続測定した. (図 1 b)

## 8. 局所脳血流量 (I-CBF) の測定

水素クリアランス法を用い, 実験 2 について

のみ行った. 測定電極として, 直径300 $\mu$  のユニークメディカル社製 UH メーター PHG-201を使用した. 凍結損傷部の皮質下 (脳表面より 2-3 mm 深部) と白質 (脳表面より約 15 mm 深部) および反対側対称部皮質, 白質に電極を刺入した. 水素ガス濃度は藤本の実験<sup>15)</sup>に準じて約 4% として行い, コントロール, MORF 刺激前, MORF 刺激開始約 10 分後に測定を行った. I-CBF の算出には Aukland<sup>16)</sup>に準じ, 次式を用いた,

$$I-CBF = \lambda \frac{0.693}{T_{1/2}} \text{ ml/100 g/min}$$

$$\lambda (\text{組織血液の分配係数}) = 1$$

## 9. MORF 刺激実験

実験 1 では (図 1 a) の如く一側または両側の MORF を電気刺激した. 1, 2, 3 群ともに 1 m sec の矩形波, 10V, 50Hz で刺激時間を 10 分間とし, 5 分の間隔をおき合計 4 回の間欠的刺激を行った.

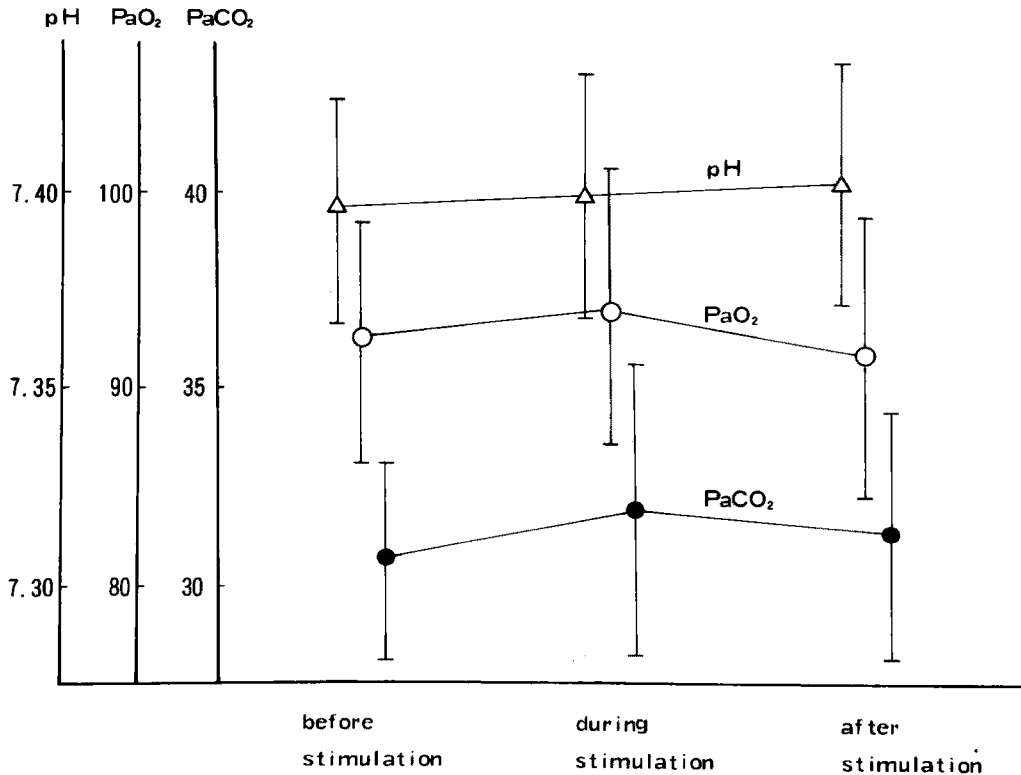


図 3 MORF 刺激による, 動脈血の pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, の変化を示す. MORF 刺激前, 中, 後で各パラメーターに有意差はなかった.

表1 実験1における各群のBPの変化を示す。

	Normal+MORF	Edema	Edema+MORF	Edema+Angiotensin II
Number of cat	8	8	8	8
*BPmmHg	125±18.0	132.7±18.7	134.3±16.3	126.7±12.4
†△BP	55±20		53±21	50±17

mean±S. D

\* MORF 刺激及び Angiotensin II 投与直前

† MORF 刺激及び Angiotensin II 投与による変化

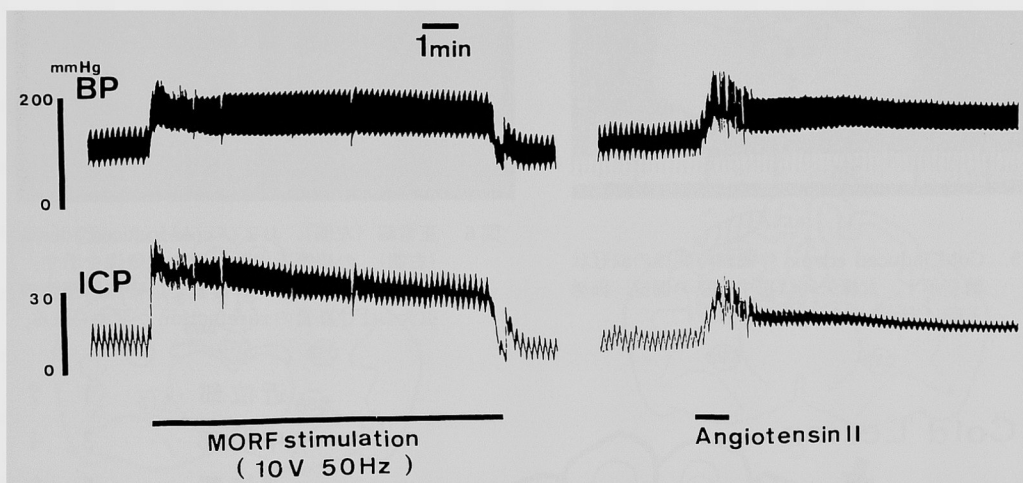


図4 Cold induced edema に MORF 刺激 (左側) および Angiotensin II の投与 (右側) を行った際の BP, ICP の変化を代表例で示す。

実験2では刺激による ICP, CBV の反応状態を観察しながら一側または両側 MORF を5または10V で10-50Hz, 刺激時間5-20分とし, 最低5分間の間隔をおき, 一頭につき数回の刺激を行った。(図1b)

最後に MORF 刺激電極に 3 mA で1分間通電し, 凝固巣を作成した後, 脳を摘出し, 10%ホルマリン溶液に固定した。2週間後, 脳幹部の厚さ2-3mmの冠状断の連続切片を作成し, HE染色を行い, MORFの凝固巣の位置, 範囲を肉眼的, 光顕的に検索した。

なお, 統計学的有意差検定には, Student's t test を用い, 数値は mean±SD で表し, p < 0.05 以下を有意差と判定した。

## 結 果

(実験1) MORF 刺激による脳水分量の変化

### 1. MORF 刺激に伴う血液ガスの変化

MORF 刺激前, 刺激中, 刺激約10分後の動脈血の pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> の測定を10頭で行った。図3は10例の各パラメーターの値をまとめたものである。各パラメーターともに MORF 刺激前, 刺激中, 刺激後に有意な変化を示さなかった。

### 2. MORF 刺激および, Angiotensin II 投与に伴う血圧の変化

4群の平均血圧の変化(最高値)を表1に示す。MORF 刺激を行った第1群, 第3群では刺激により全例血圧上昇がみられ, その上昇程度はそれぞれ55±20mm Hg (n=8), 53±21mm Hg (n=8) であった。第4群では MORF 刺激と

同程度に血圧上昇せしめるよう Angiotensin II の微量持続点滴を行った。その代表例を図4に示す。

3. Cold induced edema による血管透過性の変化, および組織学的所見

Cold induced edema 作成18時間後の脳では Evans blue の漏出は損傷側白質深部約15mm付近

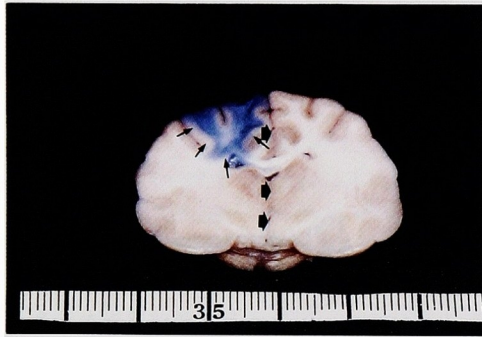


図5 Cold induced edema 作成18時間後の脳冠状断を示す。太線矢印は正中構築の偏位, 細線矢印は Evans blue の漏出を示す。

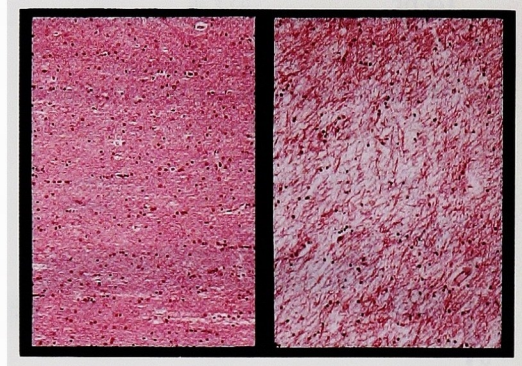


図6 正常脳 (左側), および cold induced edema (右側) の損傷近傍部白質の組織像を示す。Cold induced edema 白質では細胞周囲腔の拡大および基質の rarefaction が認められる。

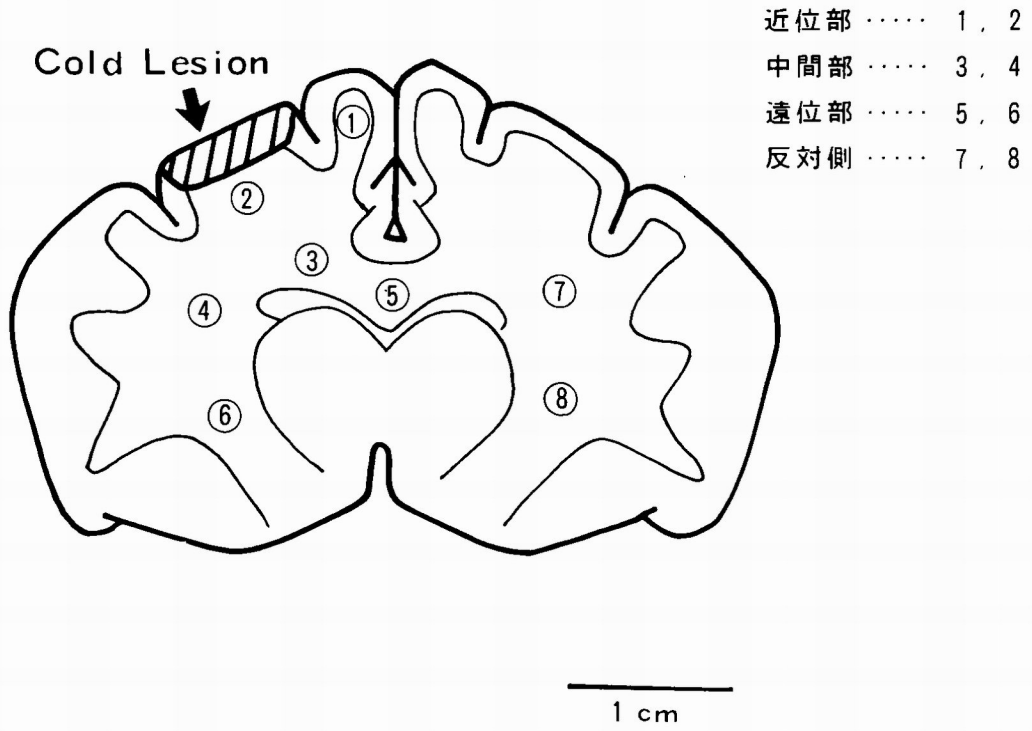


図7 脳冠状断における局所脳水分量の測定部位を示す。凍結損傷部からの距離に応じて, 近位部 (7 mm以内, 1, 2), 中間部 (8~15mm, 3, 4), 遠位部 (16mm以上, 5, 6), および反対側とした。

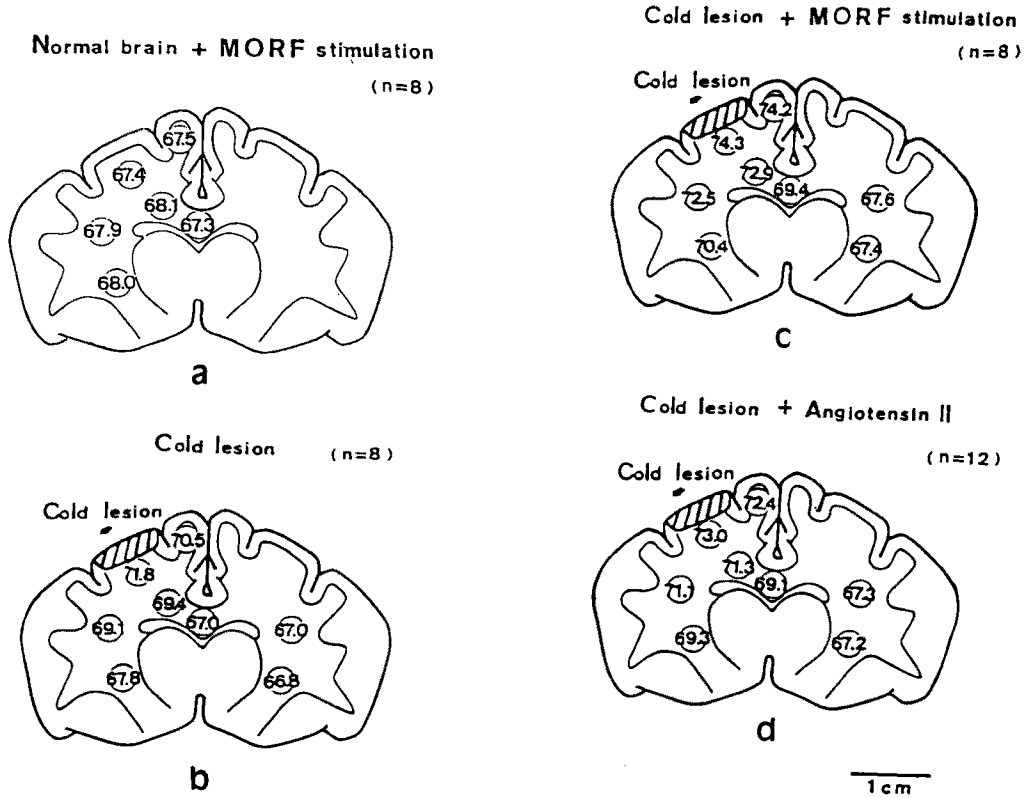


図8 正常脳+MORF刺激(図8 a), cold induced edema(図8 b), cold induced edema+MORF刺激(図8 c), cold induced edema+Angiotensin II(図8 d)の局所脳水分量の平均値の分布を示す。

表2 各群の損傷部からの距離と局所脳水分量の関係を示す。\* : cold induced edema+angiotensin II群に対して有意差あり。(p<0.05) \* : cold induced edema群に対して有意差あり。(p<0.05) ☆ : 正常脳に対して有意差あり。(p<0.05)

distance from lesion	5 mm	7 mm	10mm	13mm	17mm	20mm	contralateral side
Normal+MORF (n=8)	67.4±0.9	67.5±1.0	68.1±1.1	67.9±1.8	67.3±1.2	68.0±1.8	67.8±1.1
Cold lesion (n=8)	☆ 71.8±0.6	☆ 70.5±1.3	☆ 69.4±0.7	☆ 69.1±1.8	☆ 67.0±2.0	☆ 67.0±2.0	☆ 67.0±1.8
Cold lesion+MORF (n=8)	☆* 74.3±1.1	☆* 74.2±1.7	☆* 72.9±1.4	☆* 72.5±1.9	☆* 70.4±1.8	☆ 69.4±1.3	☆ 67.6±0.5
Cold lesion+Angiotensin II (n=8)	☆* 73.0±1.1	☆* 72.4±0.9	☆* 71.3±1.1	☆* 71.1±1.4	☆ 69.3±2.2	☆ 69.1±1.9	☆ 67.4±1.2

mean±S. D. (% g water/g tissue)  
control 67.6±0.9

\* significantly different from induced hypertension (p<0.05)  
 \* significantly different from cold lesion (p<0.05)  
 ☆ significantly different from contralateral side (p<0.05)

まで認められたが、非損傷側では認められなかった。また正中構築の非損傷側への偏位が認められたが、脳ヘルニアは認められなかった。図5はその代表的1例である。H-E染色による組織学的検討では、正常脳(図6左)と比べ損傷側白質で基質の rarefaction や細胞周囲の拡大など脳浮腫に特徴的所見が認められた。(図6右)

4. 局所脳水分量(図7, 8, 9, 表2)  
ネコ脳の白質の脳水分量の正常値は表2に示す如く、 $67.6 \pm 0.9\%$  g water/g tissue (n=8) であった。損傷部より7mm以内を近位部(図7-1, 2), 8-15mmを中間部(図7-3, 4), 16mm以上を遠位部(図7-5, 6)とし損傷部からの距離による局所脳水分量の比較を行った。図8は各群における凍結損傷部を含む冠状断ス

ライスでの局所脳水分量の平均値の分布を示したものである。正常脳にMORF刺激を行った第1群では67.3-68.0% g water/g tissueと部位によらずほぼ一定の値で、正常値と有意差はなく、MORF刺激は正常脳組織の局所脳水分量に影響をおよぼさないことが示された。つぎに cold induced edema 作成18時間後の第2群では、損傷部近位では71.8%, 70.5%, 中間部では69.4%, 69.1%, 遠位部では67.8%, 67.0%と近位部、中間部では正常値に比べ1.5-4.2%の有意な水分量増加が認められたが、遠位部及び反対側では有意な水分増加は認められなかった。Cold induced edema にMORF刺激を加えた第3群では近位部で74.3%, 74.2%, 中間部では72.5%, 72.9%, 遠位部で69.4%, 70.4%

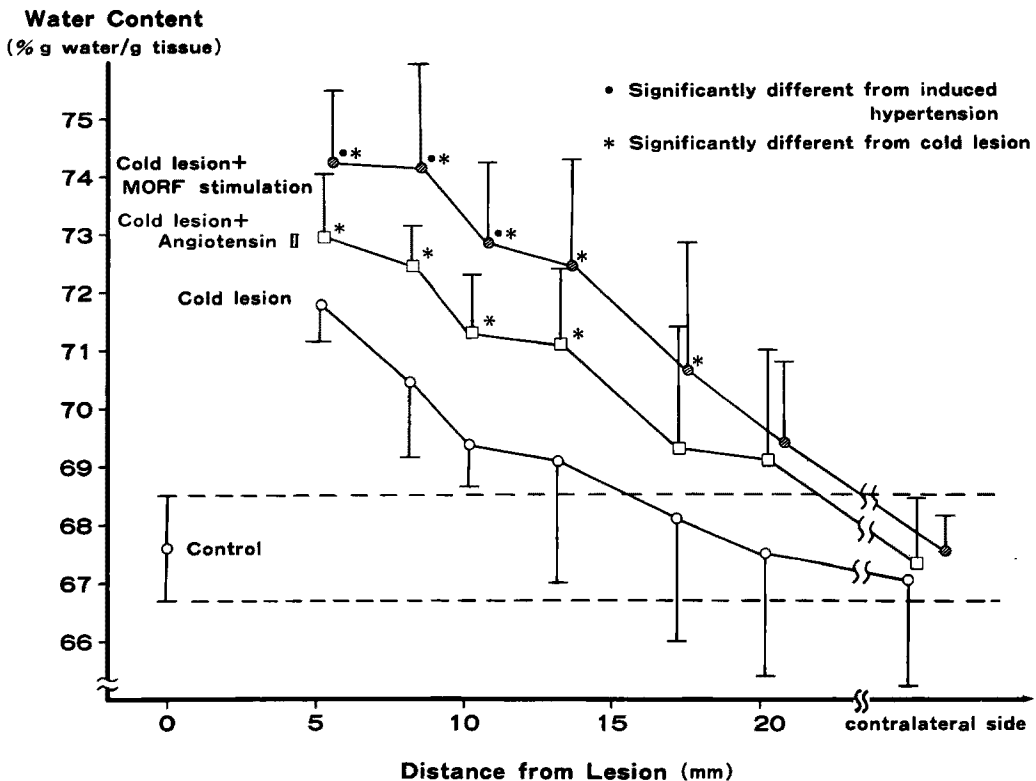


図9 第2群 cold induced edema, 第3群 cold induced edema+MORF刺激, 第4群 cold induced edema+Angiotensin IIの局所脳水分量を損傷部よりの距離に応じて示す。第2群に比べ第4群では損傷部より13mmまで、第3群では17mmまで有意な増加がみられた。さらに、第3群は第4群に比して損傷部より10mmまでは有意な水分量増加がみられた。



と損傷側半球では第2群より更に2-3%の水分量増加が認められたが、反対側では増加が認められなかった。Cold induced edemaにAngiotensin II投与を行った第4群でも、損傷部近位部で73.0%、72.4%、中間部で71.3%、71.1%、遠位部で69.1%、69.3%と第2群より1-2%の水分量増加が認められたが、第3群に比べその増加量は少ない傾向にあった。

第2群、第3群、第4群の局所脳水分量を損傷部からの距離に応じて表したのが図9である。Cold induced edemaを作成しただけの第2群に比べ、cold induced edemaにMORF刺激を行った第3群では損傷部より17mmまでは3-3.5%の有意な水分量増加が示されたが、これより遠位では水分増加量は小さくなる傾向にあった。

Cold induced edemaにAngiotensin IIを投与した第4群でも損傷部より13mmまでは有意な水分量増加が認められたが、損傷部から10mm以内の白質においては第3群は第4群に比し有意な水分量増加を示した。以上により、凍結損傷

脳にMORF刺激を行った際の損傷近位部の水分量増加には、MORF刺激による血圧上昇のみならず、他の何等かの因子が関与している可能性が示された。

(実験2) MORF刺激によるICPおよびCBV、I-CBFの変化

### 5. ICPの変化

MORF刺激後のICPの変化は2群に分けられた。すなわちA群：一過性ICP上昇群とB群：進行性ICP上昇群である。A群ではMORF刺激開始1-3秒の後、CBVの増加と共にICPは急激に上昇し、刺激開始30秒以内に最高値に達しその後徐々に低下を示すが刺激前値より高値を示し、刺激を止めると血圧降下とほぼ同期してICPも降下するが、刺激前値よりは高値を示すという共通した反応であり、24頭中15頭(63%)でみられた。B群は刺激中止後もCBVの増加に同期してICPは進行性に上昇し、刺激中止後20-50分で最高40-100mmHgに達する反応で24頭中9頭(37%)でみられた。B群は更に初

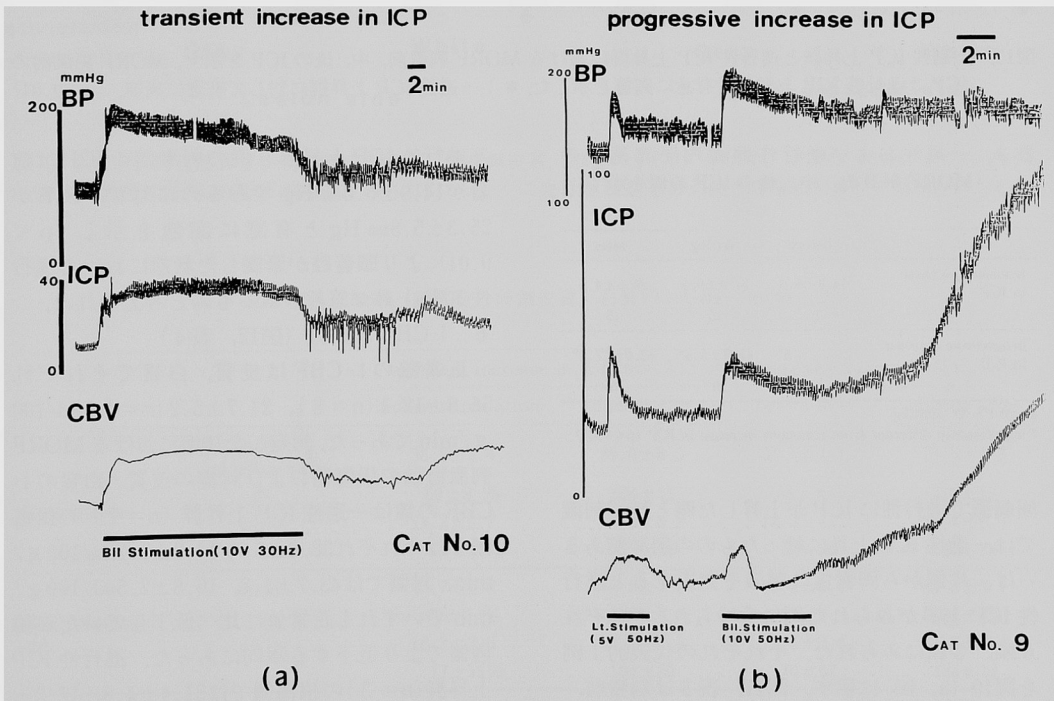


図10 MORF刺激時、一過性ICP上昇(図10a)と進行性ICP上昇(10b)を示したBP、ICP、CBVのそれぞれ代表的一例を示す。

## Changes in ICP by MORF stimulation

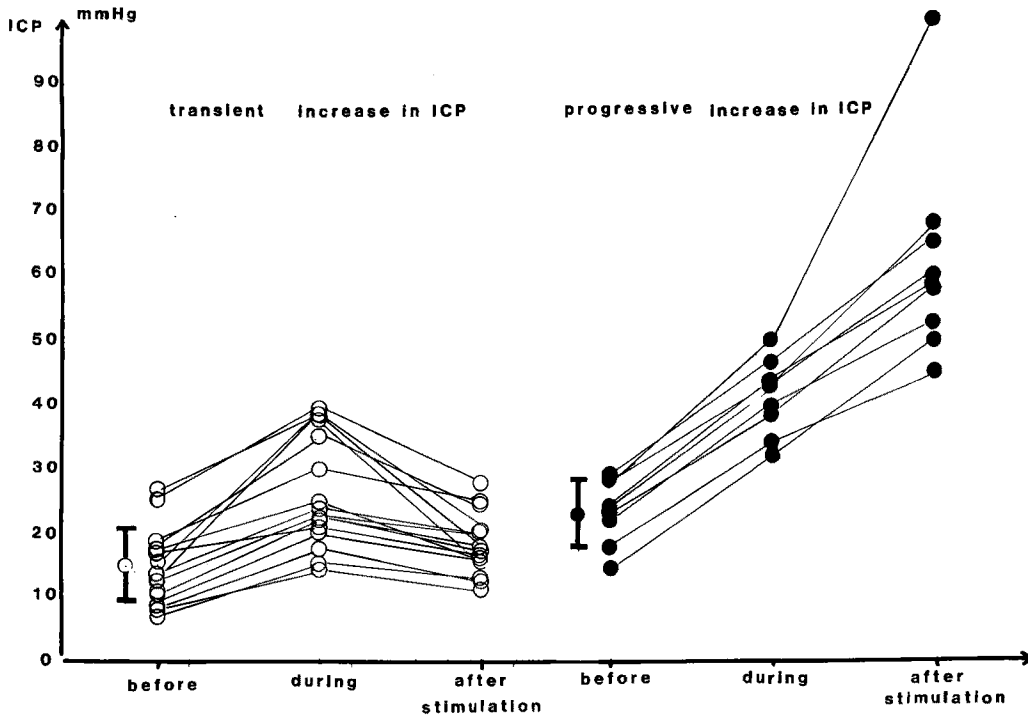


図11 一過性 ICP 上昇群と進行性 ICP 上昇群における MORF 刺激前, 中, 後の ICP を示す. MORF 刺激前の ICP は進行性 ICP 上昇群で有意に高値を示した. \*: 一過性 ICP 上昇群に対して有意に高値. ( $p < 0.01$ )

表 3 一過性および進行性頭蓋内圧亢進群の MORF 刺激前, 中, 後の ICP の値を示す.

	before	during	after
transient increase in ICP	14.9±5.6	27.3±9.5	20.6±4.8
n	15	15	15
progressive increase in ICP	25.3±5.8*	41.8±5.5*	63.0±17.3*
n	9	9	9

mean±S. D (mmHg)

\* significantly different from transient increase in ICP ( $p < 0.01$ )

回刺激で進行性に ICP が上昇した例と初回刺激では一過性 ICP 上昇に終わったものの刺激側あるいは, 片側から両側性に刺激を変更すると進行性 ICP 上昇がみられた例に分けられ, それぞれ 6 頭, 3 頭にみられた. それぞれの代表的 1 例を図10 (a, b) に示す. 図11, 表3は刺激前, 刺激中, 刺激後の ICP 平均値の変化をその最高値で示したものである. 一過性 ICP 上昇群15例

と進行性 ICP 上昇群9例の刺激前の ICP は前者が14.9±5.6mm Hgであるのに対し, 後者が25.3±5.8mm Hgと有意に高値を示し ( $p < 0.01$ ), より頭蓋腔が緊満した状態において進行性 ICP 上昇が惹起されるものと考えられた.

#### 6. I-CBF の変化 (図12, 表4)

正常脳の I-CBF は皮質, 白質でそれぞれ  $56.8 \pm 12.1$  ( $n = 8$ ),  $21.7 \pm 5.2$  ( $n = 8$ ) ml/100 g/min であった. 測定した10例における MORF 刺激直前の損傷側および対側の皮質・白質の I-CBF の値は一過性 ICP 上昇群 ( $n = 7$ ) の損傷側ではそれぞれ  $38.2 \pm 5.4$ ,  $14.2 \pm 3.7$  ml/100 g/min, 対側では  $43.7 \pm 1.8$ ,  $16.8 \pm 2.5$  ml/100 g/min でいずれも正常値に比べ低下していたが損傷側でより低下する傾向にあった. 進行性 ICP 上昇群 ( $n = 3$ ) の損傷側では  $31.4 \pm 4.8$ ,  $12.3 \pm 4.2$ , 対側では  $42.2 \pm 5.4$ ,  $15.6 \pm 3.8$  ml/100 g/min と全ての測定部位において一過性 ICP 上昇

### Change in I-CBF by MORF stimulation

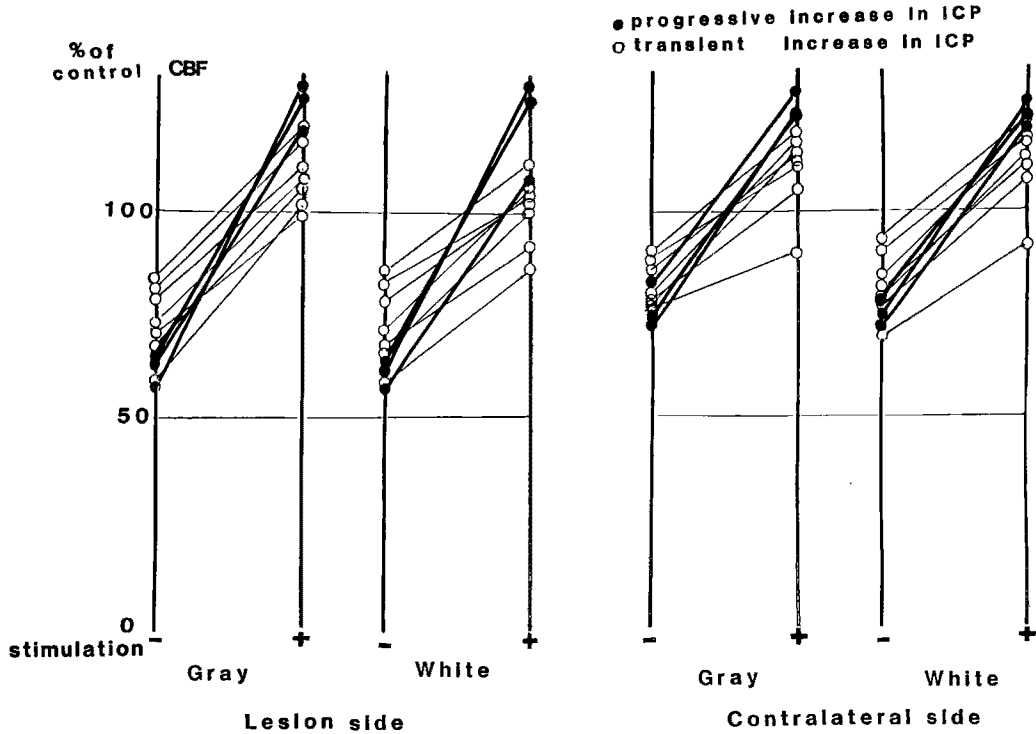


図12 MORF 刺激前および刺激時の傷害側, 健常側皮質, 白質のI-CBFを示す。MORF 刺激によりいずれも刺激前に比べI-CBFの増加がみられたが, とくに進行性ICP上昇の例では増加が著しい傾向がみられた。

表4 MORF 刺激前, 刺激時の両側皮質, 白質のI-CBFの記録を示す。

		transient increase in ICP (n=3)		progressive increase in ICP (n=3)	
		before stimulation	during stim.	before stim.	during stim.
Lesion side	cortex (ml/100g/min)	38.2±5.4	59.0±8.3	31.4±4.8	73.3±7.2
	%	69±9	104±11	55±8	128±13
	white	14.2±3.7	20.7±3.2	12.3±4.2	27.4±6.3
		65±17%	55±24	52±20	126±28
Contralateral side	cortex	43.7±1.8	66.0±7.2	42.2±5.4	69.8±8.7
	%	79±2	105±9	74±7	123±15
	white	16.8±2.5	22.2±4.5	15.6±3.8	26.9±5.4
		77±11%	104±20	70±17	124±14
control (n=6)		mean±S. D. (ml/100g/min)			
	cortex	56.8±12.1			
	white matter	21.7±5.2			

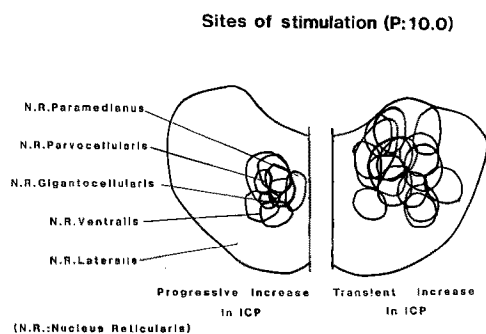


図13 MORF 刺激部位を示す。進行性 ICP 上昇例を左側に、一過性 ICP 上昇群を右側に示す。進行性 ICP 上昇群の刺激電極は MORF 傍正中中部、とくに parvocellular reticular nucleus, および gigantocellular reticular nucleus 周辺に位置した。

群よりも大きな血流低下がみられた。MORF 刺激を行うと一過性 ICP 上昇群では損傷側で  $59.0 \pm 8.3$ ,  $20.7 \pm 3.2$  ml/100 g/min, 対側では  $66.0 \pm 7.2$ ,  $22.2 \pm 4.5$  ml/100 g/min になり全ての部位で血流増加が認められた。一方進行性 ICP 上昇群では MORF 刺激により損傷側で  $73.3 \pm 7.2$ ,  $27.4 \pm 6.3$  ml/100 g/min, 対側で  $69.8 \pm 8.7$ ,  $26.9 \pm 5.4$  ml/100 g/min と更に著しい血流増加が認められた。この MORF 刺激前後の両群の I-CBF の変化をみると(図12), 進行性 ICP 上昇群は MORF 刺激により刺激前に比べ60—130%の血流増加がみられるのに対し、一過性 ICP 上昇群では30—50%に留まった。

#### 7. MORF 刺激部位

図13は A, B 群の MORF 刺激電極先端位置を示したものである。A 群を右側に B 群を左側に示すと、進行性 ICP 上昇は延髄被蓋内側の網様体、すなわち nucleus reticularis parvocellularis から nucleus reticularis gigantocellularis における領域の刺激で惹起された。

#### 考 察

急性硬膜下血腫術後、または脳幹損傷を伴う重症脳挫傷などで極めて短時間に、分単位で急速に脳が腫脹する病態を臨床的に急性脳腫脹と呼び、脳腫瘍や脳血管障害、脳感染症等での障害部位を中心によりゆっくり(時間、および

日単位で) 主として白質に水分が貯留するのを一般に脳浮腫と呼称している。この両者は臨床経過のみならず、その成因、治療対策も異なるため臨床的には全く独立した別の概念として扱われてきた。すなわち急性脳腫脹の本態について Langfitt ら<sup>1)</sup>は犬の硬膜外に挿入したバルーンを増大することにより高度な ICP 亢進状態を作成し、圧迫解除後に急性脳腫脹が発生することから、ICP 亢進による脳循環代謝障害により脳組織のハイポキシア、アシドーシスが生じその結果脳血管緊張低下が惹起されたという ischemic vasomotor paralysis の概念を提唱し代謝性因子を強調した。一方1966年、石井ら<sup>2)</sup>は、サルの上眼窩下部背内側核に小凝固巣を作成することにより急性脳腫脹が作成されることを示し、神経性調節機序の破綻による脳血管緊張低下が要因であろうとした。これらの報告に代表されるように、CT スキャンの出現する1970年代以前には実験的研究が中心であった。その後、CT の導入と共に急性期においても非侵襲的に頭蓋内の病態が把握できるようになった結果、急性脳腫脹に関する臨床的報告も増大した。1978年 Zimmerman ら<sup>17)</sup>は、小児頭部外傷100例を検討し、明らかな血腫が存在しないにもかかわらず、脳室や脳底槽の圧排や消失をしめす例では、CT 上両側半球の吸収係数の上昇が認められるとした<sup>17)18)</sup>。彼らはこの所見の認められたものを acute general cerebral swelling と呼び、このとき白質の吸収係数は高値をとり、CBF 測定では血流増加を示したこと、脳血管床の増大による CBV の増加がその本態であろうと推察している。

Langfitt ら<sup>9)</sup>も <sup>133</sup>Xe 静注法による CBF 測定で、中等度以上の意識障害を示す重症頭部外傷急性期では CBF はさまざまな値をとるが、CT 上 diffuse cerebral swelling をしめたものはすべて充血状態となっており、これが diffuse cerebral swelling の原因であろうと推定し、前述の実験結果を裏付けるものと考えた。また Kuhl ら<sup>20)</sup>は同じく頭部外傷患者に <sup>99m</sup>Tc でラベルした赤血球を用いて emission CT で CBV を測定し観察したところ、ICP が著明に亢進した例では、CBV の増加を認め、さらに CT スキャン上

の吸収係数と一致したという。これらの報告は、急性脳腫脹の発現に脳血管緊張低下を基礎としたCBVの増加がかかっていることを示すものである。

ところで、従来脳浮腫はKlatzoの提唱した概念により基本的にvasogenic edemaとcytotoxic edemaの2つのタイプに分類されてきた<sup>21)</sup>。すなわち、前者は毛細血管内皮細胞の障害による血液脳関門(BBB)の透過性亢進により、水と血漿成分が周囲間質に漏出したものであるのに対し、後者は内皮細胞の障害はないが、神経細胞膜のエネルギー代謝の障害により細胞内の陽イオン(Na<sup>+</sup>)が増加して、水の細胞外から細胞内への移動が起こり細胞腫脹を来すという考えである。頭部外傷にみられる脳浮腫はvasogenic edemaが主体と考えられており、血管外腔へ漏出した脳水分量の増大にともないICPが上昇するとされている。従って、急性脳腫脹および脳浮腫はその病態は異なるが、いずれも頭蓋内容積の増大にもとづくICP亢進により神経機能を障害せしめるものと考えらる。

最近Yoshinoら<sup>8)</sup>は造影剤の静脈内への一回大量投与に続いて高速度連続CTを行い各スキンのCTの吸収係数の変化からcontrast enhancementの動的変化、すなわち脳循環動態を解析することができるdynamic CT scan法<sup>9)</sup>を頭部外傷急性期患者42人に対し受傷後24時間以内に施行し、致死例と非致死例の循環動態を比較検討した。この報告によると非致死例では造影剤の流入を示すCT吸収係数のピークがみられ充血領域が存在していたのに対し、致死例では造影剤の流入は認められず、むしろ脳浮腫によると考えられる虚血領域(低吸収域として出現)が主体であり、また高度のICP亢進が認められたという。この結果より彼らは頭部外傷急性期においてCT上急性脳腫脹像を示す例では、従来考えられていたよりも頭部外傷後早期に脳浮腫は発生しており、しかも重症例ではむしろCBVの増加より脳浮腫の発生がその頭蓋内圧亢進、ひいては予後に影響していると考え、この脳浮腫をacute brain edemaと称した。

また実験的にも、最近Tornheimら<sup>10)</sup>は、ハンマーにて猫の頭部を打撲する頭部外傷の実験

モデルで、打撲後30分以内にすでに皮質、および白質脳水分量の増加とEvans blueの漏出が認められたことから、外傷性脳浮腫は従来考えられていたよりも早期に発生し頭蓋内圧亢進に関与していると推察している。

こうした臨床的、実験的知見は頭部外傷後の急性脳腫脹にみられる急激な頭蓋内圧亢進には脳血液量の増加ばかりでなく、急速な脳水分量の増加すなわち脳浮腫が関与していることを示唆するものである。

ところで、著者らは急性脳腫脹発現における神経性因子の関与を解明する目的で、これまで脳血管緊張中枢の存在するとされる脳幹部の破壊、刺激実験を行いこれらの部位の機能異常が脳血管緊張を低下せしめる事を明らかにしてきた。すなわち筒井ら<sup>5)</sup>は視床下部背内側核(DM)、中脳網様体(MBRF)を破壊した後、延髄網様体刺激を追加するとCBV上昇に同期した100mm HgにまでおよぶICP亢進が惹起されたと報告し、西浦ら<sup>4)</sup>は上頸神経節切除及び頸髄切断後MORF刺激を行ってもICP上昇がみられることから、MORFには上頸神経節を通る交感神経路を介さずに脳血管緊張を支配する経路が存在する事を示した。更に長尾ら<sup>3)</sup>は猫に実験的にクモ膜下出血を作成し、DM、MBRF破壊に加えMORFを刺激したところ急性ICP亢進の惹起されたものはMORF刺激開始前のICPが20mm Hg以上と高い傾向を示したことから、急性脳腫脹発生の準備状態として頭蓋腔が緊満した状態であることが必要条件であると指摘している。また臨床的にも急性脳腫脹発現例の多くは脳幹損傷を合併していること<sup>22)</sup>や、脳挫傷等による脳浮腫がみられること<sup>23)</sup>もCTなどで確かめられている。以上の事よりすでに脳浮腫により頭蓋腔が緊満している状態に脳血管緊張を調節する下位脳幹、とくにMORFの刺激状態が脳浮腫、および脳血管緊張の低下に影響を与え、高度のICP亢進をもたらす可能性があると考えられる<sup>3)</sup>。そこで本研究では脳挫傷に合併する脳浮腫モデルとして繁用されているcold induced edemaを用いこれにMORF刺激を加えた際の各種パラメーター、すなわち脳水分量、脳血液量、脳血流量そしてICPの変化の検討を行うとともに、浮

腫脳における急性 ICP 亢進の発現機序を解明しようと試みた。

### 1. MORF 刺激の脳水分量におよぼす影響について

Cold induced edema は 1948 年 Hess 及び Taylor<sup>24)</sup>により局所脳凍結法にて脳浮腫が生じるといふ報告に端を発し、1953 年 Classen ら<sup>25)</sup>が犬に頭蓋骨上より isopentone と liquid nitrogen を使用した装置で cold injury を作成したのに始まるようである。その後 Klatzo<sup>26)27)</sup>, Wright ら<sup>28)</sup>によりドライアイスを用いる方法に改良され、これによって生じた cold induced edema の性状に関しては Bakay の詳細な報告がある<sup>29)</sup>。Bakay によれば出血性脳梗塞の状態となったドライアイス直下の皮質の小さな損傷部より血漿成分が白質内へ時間の経過と共に広がっていき、24—48 時間で最高に達し、しばしば一側大脳半球の全白質にまでもおよぶといわれる。このことにより彼はこの cold induced edema は外傷性脳浮腫の原型とも言うべきものとした。本研究ではこの Bakay の方法を改良した Papius らの方法<sup>30)</sup>に準じた。Bakay ら<sup>29)</sup>によれば edema 作成 24 時間後の猫の脳では白質の平均水分量は正常脳に比べ 5.7% の増加がみられたとし、また BBB のトレーサーである trypan blue の静注による血管外漏出の観察では 1 時間後には何も見られず、6 時間後、皮質近くの白質に軽度の血管外漏出がみられるようになり 24 時間後には病巣側白質全体に広がっていたという。Reulen ら<sup>31)</sup>は猫に cold induced edema を作成しその局所脳水分量と局所の脳組織圧を測定したところ損傷部近位から遠位にかけて組織圧の圧勾配がありこの組織圧較差は各々の部位の脳水分量の増加と一致していることを示し、この圧較差が浮腫進展の原動力になるのであうと推定した。この報告によれば損傷部から約 25mm 離れた部位で非損傷側の組織圧と同一となり水分量の増加を認めていない。本実験では脳組織圧の測定は行っていないが cold induced edema 作成後 18 時間では損傷側半球白質では損傷部近位から遠位へかけて一定の勾配をもった水分量の増加がみられ、損傷部より 25mm の部位、及び反対側では水分量の増加はみられず、この報告とはほぼ一

致した結果が得られた。また BBB のトレーサーである Evans blue の静注ではほぼ水分量増加のみられる範囲までの漏出が認められ、脳浮腫に特徴的な組織学的所見が認められた。これらの結果は cold induced edema が先に述べた Klatzo の分類した vasogenic edema であるとともに損傷部より勾配をもって脳水分の移動が生じることを追認するものである。

正常脳に MORF 刺激を行っても白質水分量の増加は認められなかったことは、BBB が正常であれば、MORF 刺激あるいは刺激による血圧上昇が生じても水分移動は生じない事を示している。一方、BBB の破壊されている浮腫脳に MORF 刺激を行うと傷害部位を中心に白質水分量の有意な増加を認めた。その原因の一つとして今回行った刺激実験では全例血圧上昇を伴っており、これが浮腫水分量に影響を与えたことが推定される。

Klatzo は<sup>21)</sup>猫に cold induced edema を作成し血圧の変化による脳浮腫への影響を調べた実験で収縮期圧が上昇すると 6 時間でできる浮腫が 2 時間でできたことから血圧上昇が浮腫を増強せしめる事を示した。Marshall は<sup>32)</sup> cold induced edema に血圧上昇を負荷した群では正常脳に同程度の血圧上昇を加えたものと比べ著明な脳腫脹を認めたことから、cold induced edema によりすでに脳血管の自動調節能が減弱していた所に血圧上昇の負荷がかかると、抵抗血管である細動脈が拡張、毛細血管腔と脳組織間の圧勾配が増大し、血管腔より脳実質へより大量の浮腫液が移行するのであろうと述べている。このように浮腫脳において血圧上昇が血管床と脳組織の圧較差を拡大し、その結果水分移動を増大せしめる事は知られている。しかし Angiotensin II の投与により MORF 刺激時と同程度に血圧を上昇せしめた 4 群の水分移動に比して、MORF 刺激を行った 3 群では、損傷部より 10mm 以内で有意な脳水分量の増加が認められた。この結果は、MORF 刺激による損傷側半球白質の水分量増加には血圧上昇以外に何等かの因子が関与した可能性を示唆するものである。

Molnar and Szant<sup>33)</sup>は猫の MORF を電気刺激すると CBF の増加を認め、これは脳波に影響

を与えなかったことから脳代謝に関係なくこの部位の刺激が直接脳血管緊張を低下せしめたものと推察している。西浦ら<sup>41</sup>は両側上頸神経節、及び頸髄切断後も MORF 刺激により脳血液量増加に一致した ICP の上昇を認めたことから MORF 刺激は上頸神経節を介さずに直接的に脳血管緊張低下を招来するものとした。一方、Hayashi ら<sup>34</sup>は犬を用い実験的クモ膜下出血で、あらかじめ進行性の頭蓋内圧亢進状態を作成しておいて、視床下部、橋網様体、延髄網様体に神経機能を抑制する効果をもつとされている barbiturate (Pentobarbital) を注入すると、延髄網様体注入例のみに頭蓋内圧下降がみられたことから、barbiturate により MORF にあるとされる脳血管運動中枢が抑制された為であると解釈し、この部位が脳血管緊張を調節するものと考えた。このように MORF の刺激状態は直接的に脳血管緊張を低下せしめることが報告されている。本実験においても刺激直後より CBV 増加に一致した ICP の上昇や、傷害部位を中心に CBF の増加が認められており、MORF 刺激は浮腫脳においても脳血管緊張を急激に低下せしめると推定される。

Starling の仮説<sup>36</sup>)によれば血管緊張が正常な場合は、静水力学的圧差により細動脈、脳組織、細静脈間で等量の水の移行が行われているという<sup>36</sup>)。しかし何等かの機序で血管緊張の低下が起ると動脈圧は直接毛細血管から静脈にまでおよび静水力学的圧差が消失し、組織へ移行した水分は静脈側へ滞ることができずいわゆる静水力学的な浮腫が惹起される<sup>37</sup>)。MORF 刺激によって傷害部近傍の脳血管緊張が他部位に比しより低下すれば、この様な機序によって水分移動が加速される事も第 2 の原因として考えられる。

一方、脳幹部より中枢性モノアミン経路を通して脳血管に神経支配がおよんでいることは、これまで多くの研究により確認されているが<sup>38</sup>)、Raichle ら<sup>39</sup>)はアカゲザルの上頸神経節を切除後 <sup>15</sup>O でラベルした水を頸動脈内に投与し、nor-epinephrine (NE) ニューロンの主要な核である青斑核を電気刺激すると、脳水分量の増加が惹起されたと報告し、これを中枢性 NE 系を介して毛細血管レベルでの水分透過性の亢進が賦括

されたものとみなしている。またラットでは延髄網様体から視床下部、下垂体に至る上行性 NE ニューロンの存在が知られており<sup>40</sup>)、MORF 刺激により中枢性の上行経路を介し、神経伝達物質が脳血管の透過性亢進に直接関与した可能性もあると思われる。本実験ではどの機序によって水分移動が行われたか明らかにし得ないが、脳浮腫が存在した状態で下位脳幹 (MORF) の刺激状態が合併すると、脳浮腫 (水分移動) が急激に加速される事が示唆され、脳浮腫のある患者の治療においても十分念頭におかなければならないと考える。

## 2. 浮腫脳における MORF 刺激による CBF, CBV, および ICP の反応

### 1) I-CBF の変化

MORF 刺激前後の I-CBF を検討してみると、刺激前の I-CBF は測定した 10 例すべて、両側の皮質、白質ともに正常より低値を示した。I-CBF 低下は損傷側で著しく、更に進行性 ICP 上昇群でより低値を示した。これは脳浮腫による ICP 上昇と共に代謝の低下や、血管腔への機械的圧迫もその要因と考えられる<sup>23,41</sup>)。一方、MORF 刺激後の I-CBF は損傷側、非損傷側及び皮質、白質の区別なく進行性 ICP 上昇群で刺激前に比しより著しい I-CBF の増加がみられた。これは先にも述べたように一過性 ICP 上昇群に比してこの群では MORF 刺激により脳血管緊張がより低下し、脳血管抵抗減弱、CBF 増加、CBV 増大を示し、結果的に進行性 ICP 上昇に至ったものと考えられる。

### 2) ICP の変化

本実験において MORF 刺激による ICP の変化には刺激中止後速やかに元の圧に復する一過性 ICP 上昇反応と刺激中止後も進行性に ICP が上昇する 2 通りの反応 (急性脳腫脹) がみられた。一過性 ICP 上昇反応は 24 頭中 15 頭 (63%)、進行性 ICP 上昇反応は 24 頭中 9 頭 (37%) に認められた。

ところで、これまでも急性脳腫脹発現に神経因子が関与するとの多くの実験的報告が行われている。すなわち Teraura ら<sup>42</sup>)はサルを用い脳幹部の種々の部位に針電極を刺入したところ、視床下部後部から中脳にかけて 80 回の刺入中 4

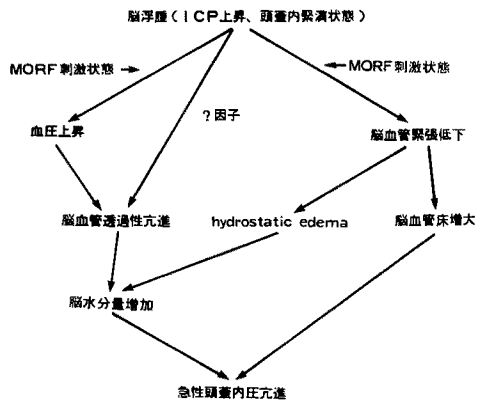


図14 延髄網様体 (MORF) 刺激によって急性頭蓋内圧亢進が発現する機序

回 (5%) の刺入で、脳腫脹が作成されたと報告した。筒井ら<sup>9)</sup>はネコを用い視床下部を含む脳幹網様体の破壊、刺激実験を行った中で、56頭中6頭 (約10%) に急性脳腫脹が作成されたと報告している。また長尾ら<sup>3)</sup>はネコを使用して実験的にも膜下出血を作成し ICP を亢進させたうえで脳幹網様体の破壊、刺激を行ったところ23頭中4頭 (15%) に急性脳腫脹が生じたとした。これらの報告は、それぞれ実験条件は異なるが脳幹部の機能異常により急性脳腫脹が発現する可能性を強く示唆するものであるが、これらの報告と比較すると、急性脳腫脹の発現率において本実験の結果は著しく高い値を示している。本実験では、他の報告と異なり、基礎頭蓋内圧を上昇させるために、cold induced edema を用い、MORF の刺激を行った。

MORF 刺激直前の ICP を比較すると、進行性 ICP 上昇群が一過性 ICP 上昇群に比べ有意に高値を示した。進行性 ICP 上昇群では脳浮腫による ICP 上昇のため頭蓋腔内がより緊満化し、脳脊髄液が頭蓋腔より脊髄くも膜下腔や体循環系に移動したり脳血管床の減少にもとづく圧緩衝作用がすでに極限に達しているため、わずかの水分量や CBV の増加によって高度の ICP 上昇が生ずる状態にあったと推定される。そこへ先に述べた MORF 刺激による CBV の増加や損傷脳近傍における急速な水分量の増加が相まって、進行性の高 ICP が惹起されたものと推定された。

従って、すでに脳浮腫が存在して基礎 ICP が亢進している状態に下位脳幹 (MORF) の刺激状態が加わると、図14に示すような悪循環が形成される可能性があるため、臨床においても十分注意しなければならないと思われる。

3) MORF における脳血管緊張中枢の局在  
次に MORF の脳血管緊張に影響をおよぼす中枢部位については Iadecola ら<sup>43)</sup>はラットの MORF 背内側部に電気刺激を行い、nucleus reticularis parvocellularis, nucleus reticularis gigantocellularis の境界付近で脳全体におよぶ広範な血流の増加を認め、さらに上頸神経節切除および第一頸髄切断後も同様の血流増加を認めたことから脳幹を上行する拡張線維の存在を考えている。さらに西浦らは猫の上頸神経節切除、頸髄切断後 MORF を電気刺激した際、上記核境界部付近で CBV 増加に同期した ICP 上昇が最も著しかったことから、この部位が脳血管緊張に最も関与していると推察している。これらの報告、及び本実験結果により、MORF とくに上記内側核群周辺にはその刺激状態により脳血管緊張の低下を招来する中枢が存在するものと考えられる。

## 結 論

急性脳腫脹の発現機序を解明する目的で脳挫傷の代表的実験モデルである凍結脳損傷を作成し、脳血管緊張を調節する中枢の一つとされる延髄網様体 (MORF) を刺激した際、挫傷脳に合併する脳浮腫および頭蓋内圧 (ICP) に如何なる影響を与えるか実験的に検討した。

実験は2つに分けて行った。実験1では32頭のネコを用い、1群：正常脳に MORF 刺激を加えた群、2群：凍結損傷のみの群、3群：凍結損傷作成17時間後に MORF 刺激を加えた群、4群：凍結損傷脳に血圧上昇を惹起せしめた群の4群に分けて行い、MORF 刺激の正常脳および浮腫脳の局所脳水分量に与える影響を検討した。

実験2では24頭のネコを用い、凍結損傷作成約17時間後に MORF 刺激を行い、ICP、BP および脳血液量 (CBV) の変化を検討した。また24頭中10頭で MORF 刺激前後の局所脳血流量 (I-CBF) を測定した。



正常脳白質の脳水分量は $67.7 \pm 0.9\%$  g water/g tissueであった。凍結損傷脳では病巣近位部白質の脳水分量は71.8%と約4.1%の増加を示し、病巣から遠隔にいたるに従い減少し、反対側では有意の増加は認められなかった。凍結損傷脳にMORF刺激をおこなうと損傷側大脳白質では更に1.6—3.8%の有意な増加が認められ、これはAngiotensin II投与による血圧上昇群に比しても1.3—1.8%の有意な増加であった。

凍結損傷脳におけるMORF刺激によるICPの変化は、24例中15例は刺激中に $8.9 \pm 16.3$  mm HgのICPの一過性の上昇を認めたが9例でCBVの増加に一致して進行性ICP上昇が認められ、特にMORFの正中近傍領域 (reticularis parvocellularis) の刺激により高ICPが惹起された。

これらの結果は、すでに脳浮腫によって頭蓋腔が緊満化した状態では、MORFの刺激状態が発現すると、脳血管緊張低下作用によるCBVの増加および損傷脳近傍での急速な水分移動のため、ICPはさらに上昇し、結果的には進行性のICP亢進の悪循環が形成される可能性を示すものである。

稿を終えるに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師西本 詮教授と直接御助言を終始戴いた、長尾省吾香川医科大学助教授を始め、頭蓋内圧研究班の諸先生の御厚意に心より感謝致します。

なお、この論文の要旨は第45回日本脳神経外科学会総会(東京)、第46回日本脳神経外科学会総会(東京)において発表した。

## 文 献

- 1) Langfitt TW, Weinstein JD and Kassell NF: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* (1965) **15**, 622—641.
- 2) Ishii S: Brain-swelling. Study of structural, physiologic and biochemical alterations; in Head Injury II Conference Proceedings. Chapter 24, Careness WF and Walker AE eds, JB Lippincott Company, Philadelphia-Toront (1966) pp. 276—299.
- 3) 長尾省吾, 本間 温, 西浦 司, 筒井 巧, 門間文行, 久山秀幸, 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3報: くも膜下出血急性期における脳幹破壊・刺激の頭蓋内圧におよぼす影響. *脳神経外科* (1986) **14**, 1215—1220.
- 4) 西浦 司, 長尾省吾, 谷本尚穂, 河内正光, 須賀正和, 室田武伸, 門間文行, 本間 温, 筒井 巧, 久山秀幸, 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2報: 延髄網様体刺激の脳血管緊張におよぼす影響. *脳神経外科* (1986) **14**, 499—507.
- 5) 筒井 巧, 西浦 司, 門間文行, 角南典生, 土本正治, 久山秀幸, 藤本俊一郎, 長尾省吾, 西本 詮: 急性脳腫脹における神経性因子の役割 — 脳幹破壊および脳幹刺激により急性脳腫脹をきたした稀有な6実験例の分析 — (第3報). *神経外傷* (1983) **6**, 34.
- 6) 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. *脳神経外科* (1984) **12**, 581—589.
- 7) Ito U, Tomita H, Yamazaki S, Takada Y and Inaba Y: Brain swelling and brain edema in acute head injury. *Acta Neurochir* (1986) **79**, 120—124.
- 8) Yoshino E, Yamaki T and Higuchi T: Acute brain edema in fatal head injury. analysis by dynamic CT scanning. *J Neurosurg* (1985) **63**, 830—839.
- 9) 吉野英二, 山本垂水, 樋口敏宏: 頭部外傷急性期における dynamic CT. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (1982) **22**, 829—837.
- 10) Tornheim PA and McLaurin RL: Acute changes in regional brain water content following experimental closed head injury. *J Neurosurg* (1981) **55**, 407—413.

- 11) 福永武彦, 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. 神研の進歩 (1970) **14**, 75—80.
- 12) Snider RS and Niemer WT: A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain. The University of Chicago Press, Chicago (1961)
- 13) Nelson SR, Mantz ML and Maxwell JA: Use of specific gravity in the measurement of cerebral edema. J Appl Physiol (1971) **30**, 268—271.
- 14) 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 (Tokyo) (1978) **18**, 655—664.
- 15) 藤本俊一郎: 局所脳圧迫による神経機能傷害に関する基礎的研究. 岡山医誌 (1979) **91**, 937—960.
- 16) Aukland K, Bower BF and Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ Res (1964) **14**, 164—187.
- 17) Zimmerman RA, Bilaniuk LT and Bruce D: Computed tomography of pediatric head trauma: acute general cerebral swelling. Radiology (1978) **126**, 403—408.
- 18) Bruce DA, Alavi A, Bilaniuk L, Dolinskas C, Obridt W and Uzzell B: Diffuse cerebral swelling following head injuries in children. The syndrome of "malignant brain edema". J Neurosurg (1981) **54**, 170—178.
- 19) Langfitt TW and Obrist WD: Cerebral blood flow and metabolism after intracranial trauma. Prog Neurol Surg (1981) **10**, 14—18.
- 20) Kuhl DE, Alabi A and Hoffman EJ: Local cerebral blood volume in head injured patients: Determination by emission computed tomography of Tc-labelled red cells. J Neurosurg (1980) **52**, 309—320.
- 21) Klatzo I, Wisniewski H and Steinwall O: Dynamics of cold injury edema; in Brain Edema, Klatzo I and Seitelberger F eds, Springer-Verlag, New York (1967) pp. 554—563.
- 22) 小林士郎: 外傷性一次性脳幹部損傷のCTによる分類と予後について. Neurol Med Chir (Tokyo) (1982) **22**, 838—848.
- 23) Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, Schutz H, Vapaiahti MP, Stanek A and Goldberg HI: Regional cerebral blood flow, intracranial pressure and brain metabolism in comatose patients. J Neurosurg (1973) **38**, 131—144.
- 24) Hass GM and Taylor CB: A quantitative hypothermal method for the production of local injury to tissue. Arch Patol Clin Med (1948) **45**, 563—580.
- 25) Clsen RA, Brown DBL, Leavitt S and Hann GM: The production by liquid nitrogen of acute closed cerebral lesions. Surg Gynecol Obstet (1953) **96**, 605—616.
- 26) Klatzo I: The relationship between edema, blood brain barrier and tissue elements in a local brain injury. J Neuropathol Exp Neurol (1958) **17**, 548—564.
- 27) Klatzo I: Pathophysiological aspects of brain edema; in Steroids and Brain Edema, Reulen HJ and Schurmann eds, Springer-Verlag, New York (1972) pp 1—8.
- 28) Wright RL and Soloway AH: The efficacy of intracarotid injections. An experimental study. Neurol (1961) **11**, 922—924.
- 29) Bakay L and Haque IU: Morphological and chemical studies in cerebral edema. 1. Cold induced edema. J Neuropathol Exp Neurol (1964) **23**, 393—418.
- 30) Pappius HM: Effect of steroids on cold injury edema; in Steroid and Brain Edema, Reulen HJ and Schurmann eds, Springer-Verlag, New York (1972) pp. 57—63.
- 31) Reulen HJ, Graham R and Spatz M: Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of

- vasogenic brain edema. *J Neurosurg* (1977) **46**, 24—35.
- 32) Marshall WTS, Jackson JLF and Langfitt TW : Brain swelling caused by trauma and arterial hypertension. *Arch Neurol* (1969) **21**, 543—553.
  - 33) Molnar L and Szanto J : The effect of electrical stimulation of the bulbar vasomotor center on the cerebral blood flow. *Q J Exp Physiol* (1964) **49**, 184—194.
  - 34) Hayashi M, Handa Y, Kobayashi H, Ishii H and Kawano H : Effect of direct administration of pentobarbital into subcortical structures on increased intracranial pressure ; in *Brain Edema*, Inaba Y, Klatzo I and Spatz L eds, Springer-Verlag, New York (1984) pp. 560—564.
  - 35) Pappenheimer JR : Passage of molecules through capillary walls. *Physiol Rev* (1953) **33**, 387—423.
  - 36) Starling EH : On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* (1896) **19**, 312—326.
  - 37) Zaren HA : Experimental ischemic brain swelling. *J Neurosurg* (1970) **32**, 227—235.
  - 38) Hartman BK, Zide D and Udenfriend S : The use of dopamine  $\beta$ -hydroxylase as marker for the central noradrenergic nervous system in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* (1972) **69**, 2722—2726.
  - 39) Raichle ME, Eichling JO, Grubb RL and Hartman BK : Central noradrenergic regulation of brain microcirculation ; in *Dynamics of Brain Edema*, Pappius H and Feindel W eds, Springer-Verlag, New York (1976) pp. 11—17.
  - 40) Sawchenko PE and Swanson LW : The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. *Brain Res Rev* (1982) **4**, 275—325.
  - 41) Marmarow A, Takagi H and Shulman K : Biomechanics of brain edema and effects on local blood flow ; in *Brain Edema*, Cervos NJ and Ferszt R eds, Raven Press, New York (1980) pp. 345—358.
  - 42) Teraura T and Meyer JS : Acute brain swelling complicating insertion of needle electrode into hypothalamus and brainstem. *Confin Neurol* (1975) **37**, 269—301.
  - 43) Iadecola C, Nakai M, Arbit E and Reis D : Global cerebral vasodilatation elicited by focal electrical stimulation within the dorsal medullary reticular formation in anesthetized rat. *J Cereb Blood Flow Metab* (1983) **3**, 270—279.

**Acute brain swelling and edema by stimulation  
of the medullary reticular formation in the cold injured brain**

**Masamitsu KAWACHI**

**Department of Neurological Surgery,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. A. Nishimoto)**

The purpose of the present study is to clarify the effects of stimulation of the medullary reticular formation on brain edema and ICP in a cerebral contusion model.

The study was divided into two experiments.

Experiment 1 (32 cats). The effect of stimulation of the medullary reticular formation on tissue water permeability was assessed using normal brain and cold-induced edema. The cold injury was inflicted by applying a freezing probe of  $-50^{\circ}\text{C}$  directly on the dura for 1 minute. The animals were divided into 4 groups. Group 1 : intermittent electrical stimulation of the reticular formation of the medulla oblongata ( $\text{P}_{10}$ ,  $\text{L}_{\pm 2.5}$ ,  $\text{H}_{-9.0}$ ) of a normal brain for 40 minutes ; Group 2 : cold lesion only ; Group 3 : same procedure as group 1 on cold-induced edema ; Group 4 : administration of Angiotensin II for 60 minutes. Water contents of the 4 groups were measured by a gravimetric technique from coronal slices across the lesion.

Experiment 2 (24 cats). The ICP and local cerebral blood volume (CBV) and blood pressure (BP) were continuously measured during stimulation of the medullary reticular formation in animals with cold-induced edema.

The normal water content of the white matter was  $67.7 \pm 0.9\%$  g water/g tissue. Seventeen hours following cold-induced edema, the water content adjacent to the lesion increased to 71.8% and gradually decreased at areas further from the lesion. There were no significant changes in water content in the contralateral hemisphere. Medullary stimulation of brains with cold-induced edema produced a widespread significant increase in tissue water content in the injured hemisphere by 1.6 to 3.8%. In particular water contents adjacent to the lesion were significantly higher, by 1.3 to 1.8%, than those of group 4 with induced hypertension.

In experiment 2, the BP, ICP and CBV increased abruptly immediately after stimulation and the response patterns were divided into 2 groups. In 15 of 24 animals (62%), temporary elevation of the ICP ranging from 10 to 25mmHg was observed during stimulation with a concomitant increase in CBV and BP. In 9 animals (38%), progressive increase in ICP and CBV were produced by stimulation and even after cessation of stimulation, ICP progressively increased up to 60 to 100mmHg. Progressively increased ICPs were evoked with stimulation of the paramedian reticular formation of the medulla oblongata, that is, the region around the nucleus reticularis parvocellularis.

Stimulation of the medullary reticular formation accelerated brain water permeability and increased CBV, resulting in acute intracranial hypertension in an injured brain.