Usefulness of Somatosensory Evoked Potentials(SEP) in Predicting the Progression of Brain Edema after Experimental Cold Brain Injury in Cats

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8567

金沢大学十全医学会雑誌 第103巻 第4号 678－689 (1994)

脳損傷後の脳浮腫進展の予測における体性感覚誘発電位の有用性

－ネコ凍結脳損傷モデルを用いて－

金沢大学医学部脳神経外科学講座（主任：山下純宏教授）
熊 橋 一 彦

体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential, SEP) の経時的変化が脳浮腫の進展の予測に有用であるか否かを，凍結脳損傷モデルで検討した．ペントバルビタール浅麻酔，非動化したネコ18匹を用いた．凍結損傷は，一側頭頂部硬膜に径1cm の液体窒素で冷却した金属棒を2～3分間接触させることにより作成した．頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) は，反対側頭頂部小孔に硬膜外センサーを設置して測定した．SEP を反対側の正中神経を刺激して，障害側大脳半球後S状回 (posterior sigmoid gyrus) 近傍より頭蓋内圧，脳潅流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) とともに経時的に記録し観察した．SEP の評価には，1）Erb 点での最大振幅波と視床脳幹成分である P_1 波との (Erb-P_1) 頂点間潜時，2）第一次知覚野電位である N_1 波－ P_2 波頂点間振幅を用いた．凍結損傷後の頭蓋内圧変化は，60分以内に急速に ICP が 50～60mmHg に達したもの5例（Ⅰ群）と，約 90～110 分で緩徐に達したもの6例（Ⅱ群）に大別された．Erb-P_1 頂点間潜時の延長が出現したのは，Ⅰ群で 44.6±5.5 分 (平均値±標準誤差)，Ⅱ群で 85.8±4.3 分と両群間に有意差を認めた ($P<0.05$)．この時，Ⅰ群では N_1-P_2 頂点間振幅が損傷前の 55.6±11.8% と減少したのに対し，Ⅱ群では 91.5±3.6% と保たれており，両群間に有意差を認めた ($P<0.01$)．この頂点間振幅は経時的に減少し続けたが，10%減少するまでの時間はⅠ群で 27.4±5.3 分，Ⅱ群で 86.7±6.5 分であり有意差を認めた ($P<0.01$)．ICP, CPP には有意差を認めなかった．実験終了時，墨汁による脳潅流処理後の標本では，1群において広範な脳損傷を認めた．これらの結果より，重度の脳損傷例では，ICP は早期より急峻に上昇し，SEP は皮質成分波の振幅の著明な減少が Erb-P_1 頂点間潜時延長よりも先行して出現することが示された．また，軽度の脳損傷例では，ICP の上昇は緩徐で，頂点間潜時が延長し始めても皮質成分の振幅は保たれることが示された．以上より SEP は，脳損傷後における脳浮腫の進展の予測に有用であると思われる．

Key words cold brain injury, somatosensory evoked potential, brain edema, intracranial pressure, cat

重症頭部外傷症例において，受傷時より短時間のうちに，脳浮腫が発生進行し，頭蓋内圧の上昇と共に脳機能の低下を生じ，ついには続発的な脳ヘルニアによって不幸の転帰をとることがしばしば経験される[1)2)]．頭部コンピューター断層撮影などの神経放射線学的検査により，受傷早期にそれ以後の脳浮腫の進展の程度を予測することはある程度可能である．しかし，脳浮腫が，脳機能の変化と並行して進行するかどうかは明らかではない．最近，頭蓋内圧亢進時などの脳機能の電気的指標としての脳波検査にとって代わり，体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential, SEP)，聴性脳幹電位 (auditory brainstem evoked response, ABR) などの誘発電位が，ヒトや動物での実験的頭蓋内圧亢進における脳機能の指標として用いられてきている[3)4)]．ABR は，主に脳幹機能の指標として用いられる．SEP は脳幹機能に加え，視床，視床皮質放線 (thalamocortical radiation, TCR) より第一次知覚野 (primaly sensory area) に至るまでの大脳半球内神経伝導路の機能を評価できる．しかし，頭部外傷後の脳浮腫進展時における頭蓋内圧亢進時の SEP の有用性については明らかではない．今回ネコを用いて，凍結損傷による実験的脳浮腫モデルを作成し[5)～8)]，経時的に短潜時 SEP を頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP)，脳潅流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) とともに観察することにより，SEP の変化によって，脳浮腫の進展の予測が可能か否か，また，脳浮腫進展時における適切な治療方法選択が可能か否かについて検討した．

材料および方法

Ⅰ．実験動物の準備

実験には体重 2.5～4.2Kg の成ネコ18匹を使用した．サイア

平成6年3月7日受付，平成6年6月30日受理

Abbreviations : ABR, auditory brainstem evoked response ; BP, blood pressure ; CBF, cerebral blood flow ; CPP, cerebral perfusion pressure ; DCN, dorsal column nuclei ; EDP, epidural pressure ; ICP, intracranial pressure ; ML, medial lemniscus ; PO ; posterior group of nuclei ; SEP, somatosensory evoked potential ; SE, standard error : TCR, thalamocortical radiation ; VPL, ventral posterolateral nucleus

ミラールソディウム 15mg/Kg の静脈内注射により麻酔導入し，股動静脈にポリエチレンチューブを挿入して実験中の血圧測定，補液および薬剤投与の経路とした．各手術創には 0.5% リドカインを注射した．気管切開を施し，臭化パンクロニウム 0.1mg/Kg の静脈注射により非動化した後，人工呼吸器665型 (Harvard, South Natick, U.S.A.) に接続して間歇陽圧呼吸を維持した．標準換気量として毎分呼吸回数を33回，1回換気量を 7ml/Kg とした．維持麻酔としてはサイアミラールソディウムを用い，実験中臭化パンクロニウムと共に適宜追加し，浅麻酔非動化の状態で実験を行った．実験室の室温は27℃，湿度70%に保ち，動物は温水パットにて直腸温 36～38 ℃に維持した．

頭部を定位脳固定装置に固定し，正中頭皮切開，側頭筋を切除して全弁蓋部を露出した．

Ⅱ．SEP の記録方法

SEP の大脳皮質導出の最適部位の決定のため，4匹のネコを用いて SEP のマッピングを行った．中枢側を陰性にした一対の針電極を，前肢手関節部皮膚に 1.5cm の電極間距離で刺入した．誘発電位記録装置 Evomatic 4000 型 (Dantec, Skovlunde, Denmark) を用いて，矩形波電流 (持続 0.2msec，強さ 1mA) により 3/sec の頻度で100回電気刺激し，SEP を平均加算により記録した．SEP の記録電極として，頭蓋骨上に銀メッキを施したステンレスネジ電極を，矢状縫合により 7mm 外

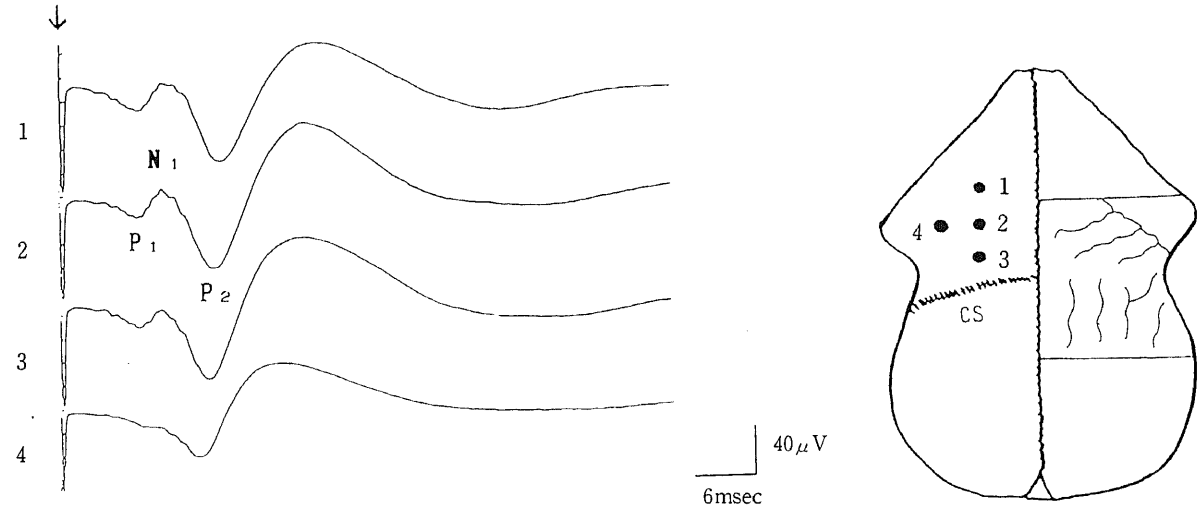


Fig. 1. Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded at the four sites of 1－4 on the frontal bone by electrically stimulating the right median nerve of the control cat. Hundred evoked potentials were averaged. Left : SEP wave formes recorded. Stimulation was given at the time indicated by an arrow. Right : Diagram of recording sites on the skull. P_1, the first positive wave ; P_2, the second positive wave ; N_1, the first negative wave ; CS, coronal suture.

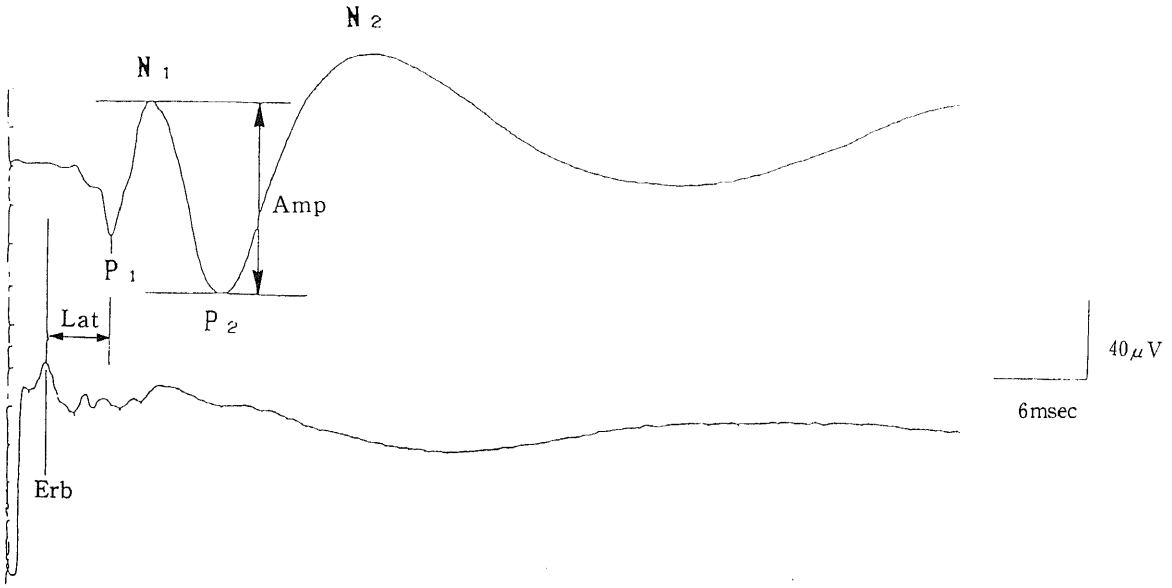


Fig. 2. SEPs recorded near the primaly sensory cortex (upper trace) and at the Erb's point (lower trace) in the control cat. P_1, the first positive wave ; P_2, the second positive wave ; N_1, the first negative wave ; N_2, the second negative wave ; Amp, amplitude of the primary sensory areas evoked response ; Lat, Erb-P_1 interpeak latency.

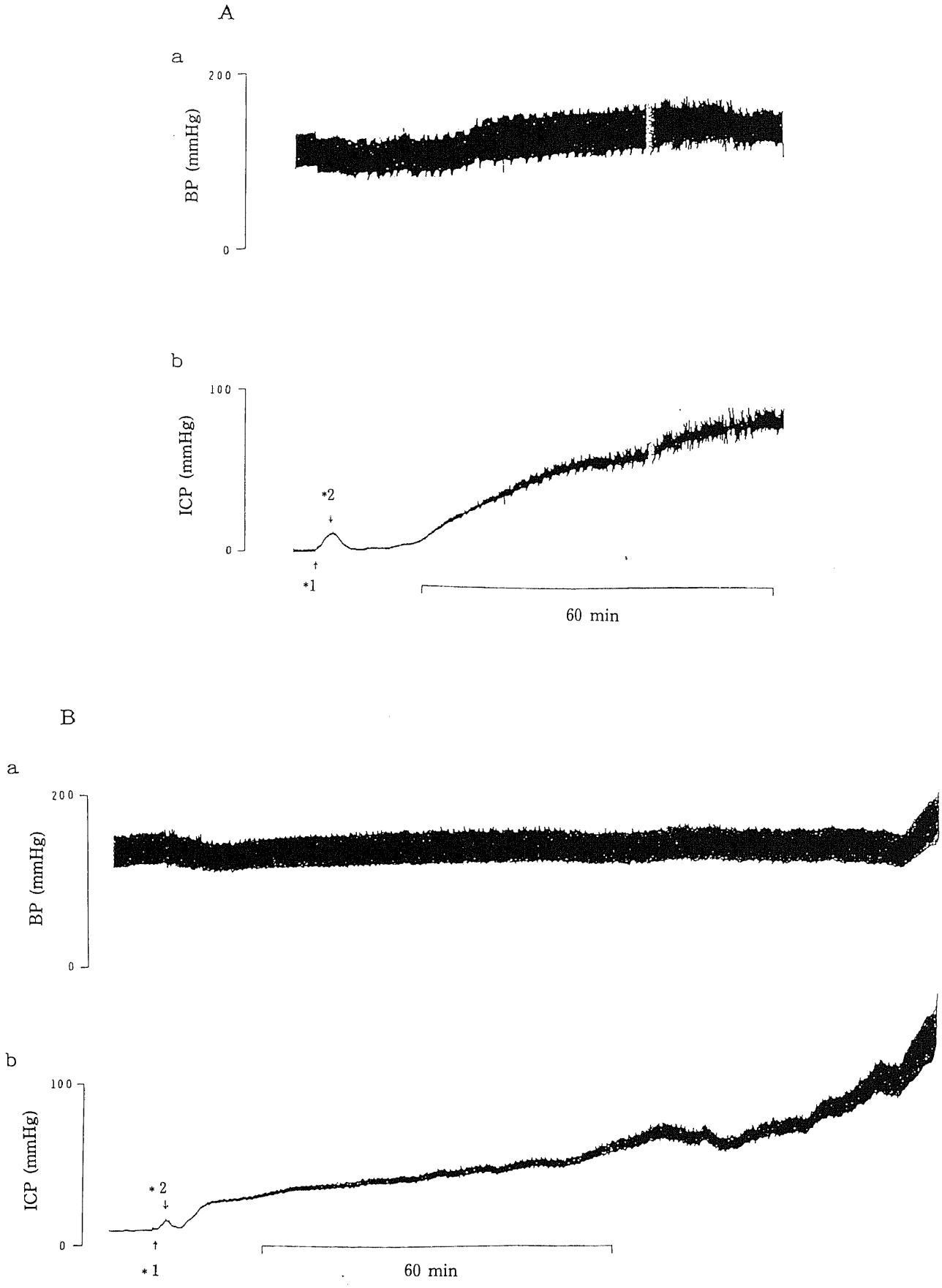


Fig. 3. Changes of the systemic blood pressure (BP) (a) and intracranial pressure (ICP) (b) after making the cold injury on the cerebral cortex. A, group Ⅰ ; B, group Ⅱ ; *1, the cold probe attached to the dura ; *2, the probe removed.

側，冠状縫合の中点よりより 5～7mm 前方，すなわちネコ第一次知覚野である後S状回 (posterior sigmoid gyrus) 周囲に，先端が硬膜に接触するように設置した[9][10]．基準電極として，顎部に針電極を刺入した．頂点間潜時は，この第一次知覚野での最大振幅の波の頂点潜時と，同時に記録した鎖骨上点 (Erb's point) でのものとの間で測定した．SEP の各波形は，Iraqui-Madoz ら[11] および Dong ら[12] の命名にしたがい，振幅と頂点潜時について評価した．

SEP の描記には，デジタルプロッター 16F01 型 (Dantec) を用い，上向きの振れを陰性とした．誘発電位は 60msec の分析時間で 20Hz～2000Hz のフィルターを通して100回の平均加算を行った．

Ⅲ．凍結脳損傷の作成と頭蓋内圧測定

凍結脳損傷がネコ第一次知覚野に及ばないようにするため，予備実験として 3 匹のネコを用い損傷部位決定を行った．その結果，SEP 導出側の頭頂部頭蓋骨上に，径 1.5cm の小骨窓を作成し，液体窒素で冷却した径 1cm の金属棒を 2～3 分硬膜に接触させることにより作成した[5]～[8]．頭蓋内圧測定には，SEP 非導出側の頭頂部に小穿頭孔を設け，硬膜外センサー (日本光電，東京) を挿入した．全ての開頭部位は凍結損傷作成後すみやかに合成樹脂にて閉鎖した．血圧，頭蓋内圧，脳潅流圧 (平均血圧－平均頭蓋内圧) を持続的に測定し，ポリグラフ (日本光電，東京) を用いて連続記録した．凍結損傷作成 5 分前より血圧，頭蓋内圧，脳潅流圧，SEP を持続測定した．凍結損傷作成

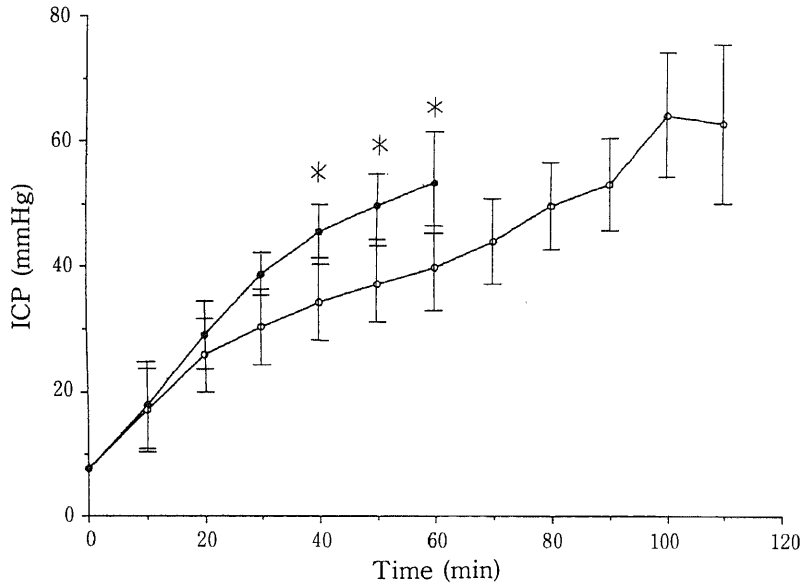


Fig. 4. Sequential changes of ICP. ●, group Ⅰ (n=5); ○, group Ⅱ (n=6). Each point represents mean±SE. * $P<0.05$ between groups Ⅰ and Ⅱ.

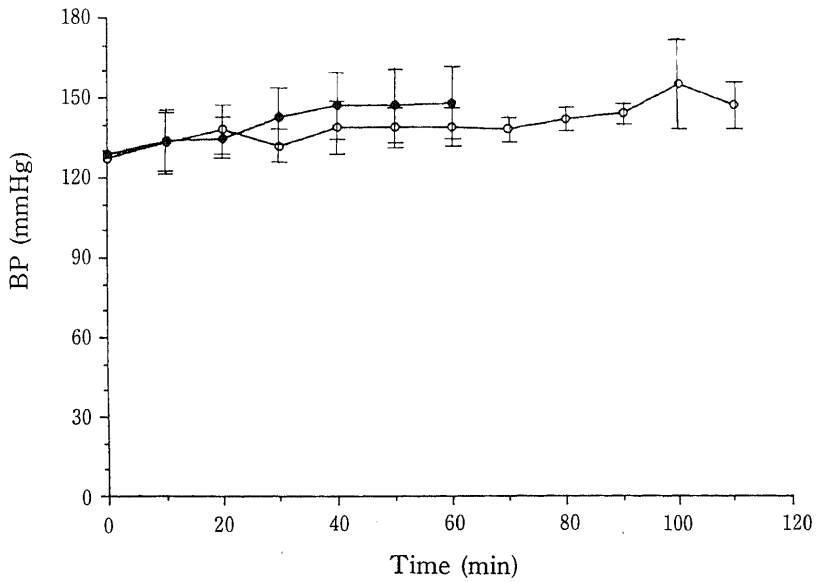


Fig. 5. Sequential changes of BP. ●, group Ⅰ (n=5); ○, group Ⅱ (n=6). Each point represents mean±SE.

時，個体差により約2～3分で SEP の波形は平坦化し，金属棒除去後約1～2分で損傷前の波形に戻った．この時点より観察を開始した．経過中，適時に左右瞳孔の観察を行った．両側散瞳と SEP が平坦化あるいは減衰後測定不可となった時点で実験終了とし，速やかに塩化カリウムを静注して屠殺した後，脳を取り出し脳ヘルニアの有無を確認した．また，ホルマリン固定後，凍結損傷の中央で，中上シルビウス回 (middle suprasylvian gyrus) の中央と視交差部を通るように冠状断を作成し，凍結脳損傷の範囲，脳浮腫の発生の有無を観察した．数例に浮腫のコントラストのため，心臓内に墨汁を注入して潅流した．

Ⅳ．統計学的検定法

時間，頭蓋内圧，脳潅流圧，SEP の振幅および潜時について，測定値はすべて平均値±標準誤差 (standard error, SE) で表現した．各平均値間の検定には Student t 検定を行い，$P<0.05$ を有意とした．

成　　績

Ⅰ．SEP の正常波形

第一次知覚野 (posterior sigmoid gyrus) を中心に得られた SEP 波形は，早期成分として視床後外腹側核 (ventral posterolateral nucleus, VPL), TCR および脳幹成分よりなる陽性波 P_1 (8msec) と，それに続く第一次知覚野電位とされる陰性波 N_1 (10msec) および陽性波 P_2 (15msec) が明瞭に記録された (図1)．以後実験は，P_1, N_1, P_2 が最も明瞭に記録される図1の記録部位2で SEP 記録を行った．SEP の分析法として，頂点間潜時については Erb 点と P_1 間，振幅は N_1-P_2 間振幅を用いた (図2)．

Ⅱ．亜群の分類

凍結脳損傷の作成条件を一定にしたが，ICP の変化は各個体により様々であった．凍結損傷後，50～60分以内に ICP が 50～60mmHg と急激に上昇し，SEP が急激に平坦化した5例 (Ⅰ群) と，約90～110分で ICP が 50～60mmHg に達し，SEP が緩徐に平坦化した6例 (Ⅱ群) が認められた．

1．凍結脳損傷後における ICP の変動

Ⅰ群では，凍結損傷を開始すると ICP は，7.6±2.8mmHg より一過性に 5～15mmHg 程度上昇するが，中止すると速やかにもとの ICP に下降した．その際，測定開始血圧 129±16.4 mmHg より 5～20mmHg 程度の一過性血圧上昇を認めた．以後 ICP は急激に上昇し，受傷後50～60分で 50～60mmHg に達した．3例において血圧は，ICP が 40～50mmHg に達した後，収縮期血圧が僅かに 10～20mmHg 程度の上昇をきたし，他の2例では血圧は変化しなかった．60分以後では3例で間もなく瞳孔の両側散瞳と血圧低下をきたし，SEP の計測不可となり実験中止し，2例は以後も ICP の上昇と SEP の減衰を認めた．代表例を図3Aに示した．

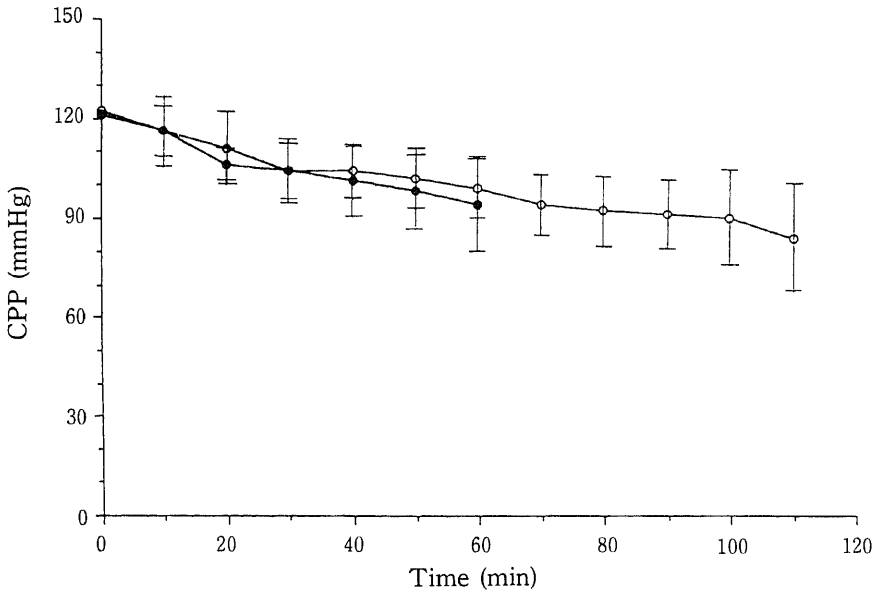


Fig. 6. Sequential changes of CPP. ●, proup Ⅰ (n=5); ○, group Ⅱ (n=6). Each point represents mean±SE.

Table 1. Interpeak latencies

Group[a]	Number of samples	First observation		Prolongation (+)[b]	
		Erb-P_1	Erb-N_1	Erb-P_1	Erb-N_1
Ⅰ	5	4.52±0.48	6.76±0.55	4.74±0.50	7.06±0.66
Ⅱ	6	4.63±0.25	7.48±0.34	4.91±0.30	7.73±0.34

Values are means±SE (msec). [a] Group Ⅰ, samples that ICP rose rapidly. Group Ⅱ, samples that ICP rose slowly. [b] P_1 shifts in latency was observed firstly.

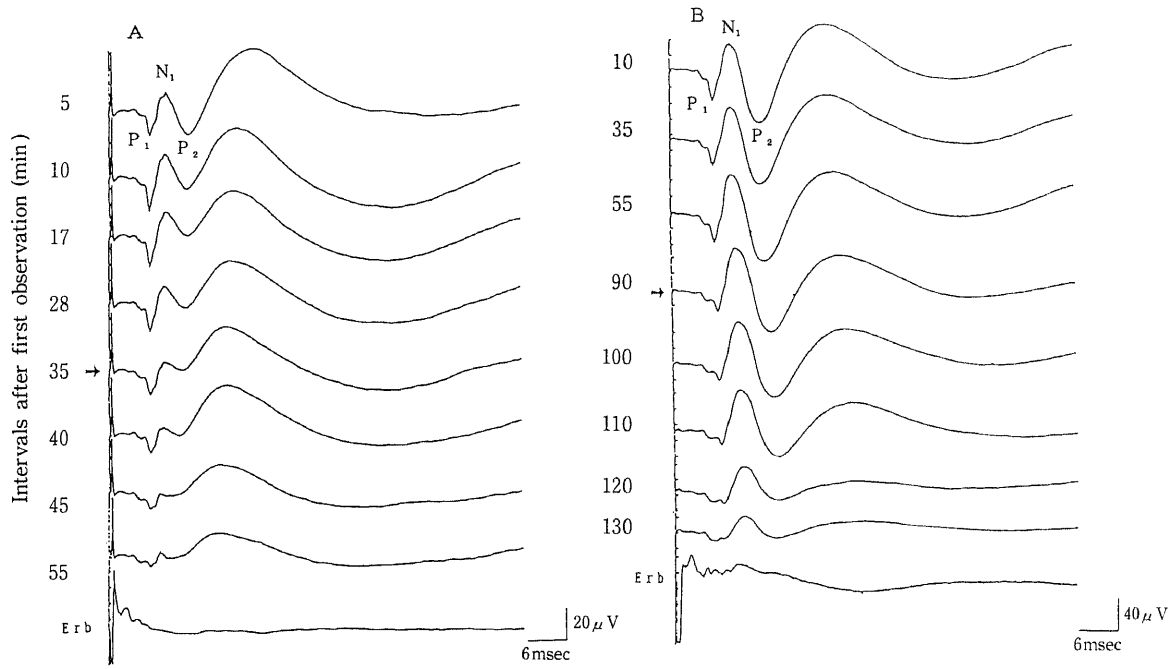


Fig. 7. Typical examples of sequential change of SEPs after the cold injury. A, group Ⅰ; B, group Ⅱ. P_1, the first positive wave; P_2, the second positive wave; N_1, the first negative wave; Erb, SEP recorded from Erb's point. Arrows show the first pronounced P_1 shift in latency.

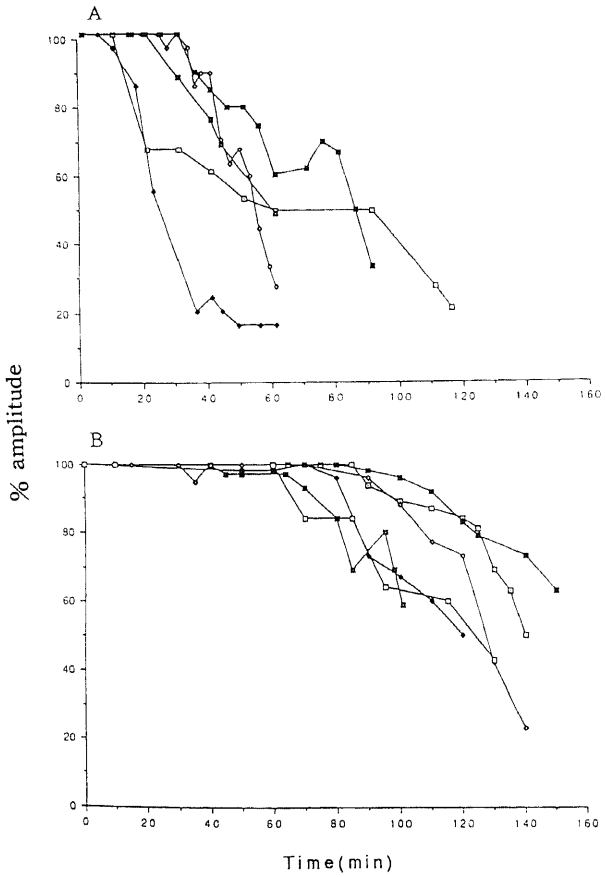


Fig. 8. Sequential change of the N_1-P_2 amplitude of the SEPs as percentage of control values after the clod injury. A, group Ⅰ; B, group Ⅱ. Each line indicates each sample.

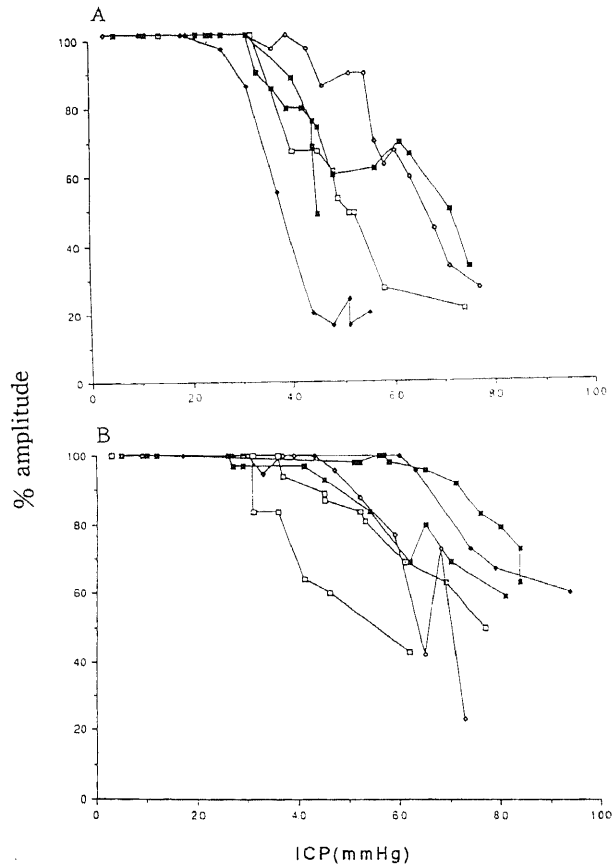


Fig. 9. Correlation between intracranial pressure (ICP) and N_1-P_2 amplitude of SEPs as percentage of control values after the cold injury. A, group Ⅰ; B, group Ⅱ. Each line indicates each sample.

Ⅱ群では，ICP はⅠ群と同様に，測定開始値 7.5±1.9 mmHg より凍結損傷時，5～20mmHg の一過性上昇を認めるが，以後は緩徐に上昇し，Ⅰ群より遅く受傷後約90～110分で50～60mmHg に達した．この時の血圧変化は，3例では測定開始値 129±10.3mmHg より凍結損傷時に 5～10mmHg 程度の一過性変動であり，他の3例では経過中収縮期血圧が 10～20 mmHg 程度変動した．代表例を図3Bに示した．40分以後の ICP 値には，Ⅰ群とⅡ群との間で有意差 ($P<0.05$) を認めた (図4)．

2．凍結損傷後における血圧，CPP の変動

各時間において，血圧，CPP には両群間に有意差は認めなかった (図5，図6)．

3．凍結損傷後における ICP, CPP, SEP の経時的変化

Ⅰ群Ⅱ群につき，Erb-P_1 頂点間潜時の延長までの時間，頭蓋内圧 (ICP)，脳潅流圧 (CPP)，N_1-P_2 間の振幅 (N_1-P_2 amplitude) について調査した．

頂点間潜時延長は，連続三回の SEP 測定で5％以上の潜時の延長を認め，以後もこの延長が持続またはさらに延長した時点とし，最初の SEP 測定時間を延長開始時間とした．SEP の振幅に関しては，凍結損傷前の N_1-P_2 間の振幅を100％とし，経過中の振幅を振幅/凍結損傷前振幅×100により算出した％振幅で表現した．観察開始時および Erb-P_1 頂点間潜時延長時の各潜時については，両群間に有意差を認めなかった (表1)．

SEP の経時的変化は，Ⅰ群では Erb-P_1 頂点間潜時延長以前に N_1-P_2 振幅は約55％に減少したのに対し，Ⅱ群では90％前後保たれており，振幅減少は頂点間潜時延長後であった．即ちⅠ群では振幅減少が，Ⅱ群では頂点間潜時延長が先行した．なお P_1 の波形は，頂点間潜時延長まで変化を認めなかった (図7)．

Ⅰ群，Ⅱ群の時間経過と N_1-P_2％ 振幅の関係に関して，Ⅰ群においては，観察開始後数分から40分で急激に振幅を減じているのに対し，Ⅱ群では，観察開始後60～70分までは振幅が保た

Table 2. Time, ICP, CPP and % amplitude when Erb-P_1 interpeak latencies were prolonged in groups Ⅰ and Ⅱ

Group	Number of samples	Time (min)	ICP (mmHg)	CPP (mmHg)	% amplitude
Ⅰ	5	44.6±5.5*	48.4±2.8	98.6±11.4	55.6±11.8**
Ⅱ	6	85.8±4.3*	50.3±5.1	90.1±10.3	91.5±3.6**

Values are means±SE. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ between groups Ⅰ and Ⅱ.

Table 3. Time, ICP and CPP when 10% decreasing of amplitude were observed in groups Ⅰ and Ⅱ

Group	Number of samples	Time (min)	ICP (mmHg)	CPP (mmHg)
Ⅰ	5	27.4±5.3**	37.0±3.8*	102.6±8.4
Ⅱ	6	86.7±6.5**	52.5±5.8*	91.2±9.9

Values are means±SE. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ between groups Ⅰ and Ⅱ.



Fig. 10. Macroscopic photograph of the whole brain of a cat after the cold injury. Contusional area (arrow) is seen in an injured hemispheare.

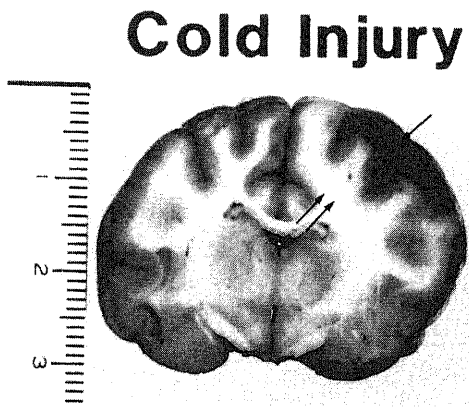


Fig. 11. Macroscopic photograph of the coronal section of a cat brain after the cold injury. Severely edematous and poorly carbon-black stained area (arrows) is seen around the contusional area (arrow).

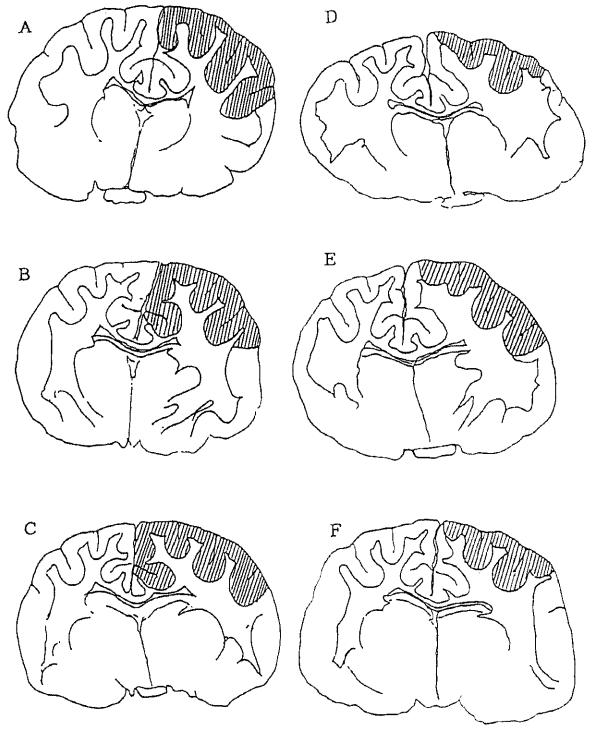


Fig. 12. Schematic drawings of the brain slices after the cold injury. The shaded regions show the contusional areas. The contusional areas of group I (A, B, C) are larger than those of group II (D, E, F).

れ，以後はI群と異なりゆるやかな勾配で振幅が減少した（図8）．

I群，II群のICPとN_1-P_2%振幅の関係に関して，I群ではICP 40mmHg前後より急激に振幅を減ずるのに対し，II群ではICP 50mmHg前後よりゆるやかに振幅が減少した（図9）．

Erb-P_1頂点間潜時の延長時，ICP，CPPにおいては，I群II群間に有意差を認めないが，頂点間潜時の延長開始時間は，I群において平均44.6分，II群において平均85.8分であり，両群間に有意差（$P<0.05$）を認めた．また，%振幅に関しては，平均でI群55.6%，II群91.5%であり，有意差（$P<0.01$）を認めた（表2）．

10%以上振幅が減少した時間は，I群においては平均27.4分，II群において平均86.7分であり，早期より有意の差を示した（$P<0.01$）．その時のICPは，I群で平均37.0±3.8mmHg，II群で平均52.5±5.8mmHgであり，前者では，有意に低いICP（$P<0.05$）で振幅を減ずるが，CPPには有意差を認めなかった（表3）．

III．瞳孔および解剖所見

瞳孔は，両群ともICP 50～60mmHgで瞳孔不同を，その後5～20分で両側の散瞳を生じ，以後は瞳孔サイズは変わらなかった．ホルマリン固定後の脳標本の表面には，微小出血による皮質の変色部位が，冷却金属棒接触部およびその周囲に認められたが，全例でネコ第一次知覚野にはおよんでいなかった（図10）．心臓内墨汁注入例での脳冠状断では，凍結損傷部位および損傷周囲に染色不良部位を認めた（図11）．I群II群3例ずつの脳冠状断模式図では，I群おける脳損傷による皮質変色部位は，II群と比較してより広範囲であった（図12）．

考　　察

ヒトの短潜時SEPにおける各波形は，容積導体における解剖幾何学的な変化部位によって形成され[13][14]，その解剖学的起源についてはほぼ解明されている[15]~[17]．SEPの各成分の振幅の減少や消失，潜時の延長などは，末梢神経から大脳皮質に至る知覚伝導路における病変の局在診断や[15]，頭蓋内圧亢進時における脳機能の電気的指標として有用とされている[3][4][18]~[24]．Dongら[12]は，ネコ上肢刺激におけるSEP波形の起源と潜時について，最初の陽性波P_1は，脳幹および視床由来であり，頂点は視床VPL，後核群（posterior group of nuclei, PO），TCRにおいて発生すると述べている．さらにこの陽性波上に，脊柱核（dorsal column nuclei, DCN），内側毛帯（medial lemniscus, ML）より成るIII波などの4個の小さな陽性頂点波を認め，P_1波に続くN_1波P_2波を，ネコ第一次知覚野電位とした．今回の実験で観察された波形は，ほぼDongら[12]の観察したものと同様であり，各波形の潜時についても諏訪ら[25]の報告やAllisonら[26]の報告にほぼ一致している．

凍結損傷後における脳浮腫は，頭部外傷後の脳浮腫すなわちKlatzo[27]の提唱する血管原性浮腫（vasogenic edema）のモデルとして用いられている．浮腫は，凍結損傷によって脳血管壁に損傷が生じ，血液脳関門が障害され，そのため血管透過性が亢進し，血清タンパクの漏出に伴い水分が脳組織内特に細胞周囲腔に移行して発生する．そして，解剖学的に細胞構築の違いから灰白質より白質に広範に広がると言われている[28]．これに対して，頭部外傷直後より脳容積が急激に増大していく現象は急性脳腫脹と呼ばれている．この発生機序は，外傷などの衝撃により脳の血管運動緊張が低下し脳血管床が拡大するためとされている[29]．Paulら[30]は，衝撃により自己調節能の失われた脳内の小動脈や毛細血管が，血圧の上昇で拡張し脳の血液潅流を増大させ，組織への液体漏出をもたらし，その結果脳浮腫が発生するとしている．すなわち，頭部外傷の際には脳浮腫と脳腫脹の発生機序が同時に進行していることになる．実験的頭部外傷後の頭蓋内圧上昇，脳浮腫の発生に関しては，35分より6時間で発生するとの報告があり[28][31]，本実験モデルでも脳腫脹的機序も加わり脳浮腫が比較的急速に発生したと考えられる．

SEPの変化よりIおよびII群を比較すると，Erb-P_1頂点間潜時は，I群ではII群よりも有意に（$P<0.05$）早期から延長した．両群でこの頂点間潜時が遅延を始めた時点におけるICP，CPPには有意差を認めなかったのに対し，%振幅はI群で有意に（$P<0.01$）低値を示した．この原因として1）脳浮腫自体のため，主に白質部位での軸索の歪曲によって生ずる機械的障害による上行刺激の遮断，2）脳浮腫による頭蓋内圧亢進に伴った潅流圧の低下による脳表や白質部での虚血，3）腫瘤効果（mass effect）としての脳浮腫による脳幹の歪曲や天幕切痕ヘルニアなどの脳幹圧迫による上行性伝導路の遮断などが挙げられる．

Suttonら[8]は，脳浮腫自体による白質部位での機械的な軸索への影響について，凍結脳損傷後の頭蓋内圧の上昇による脳変形を減じる目的で，外減圧を行ったネコを用いて脳浮腫だけによるSEPの変化を観察したところ，波形の潜時，振幅には全く影響がなかったと報告した．一方，白質の局所的虚血モデルを用いて，SEP波形の潜時の遅延，振幅の減少が生ずることを指摘した．山本ら[32]は，ネコ大脳脚で水分注入浮腫モデル

(infusion edema model) を作成し，間質性浮腫の軸索伝導に対する影響を，皮質脊髄誘発電位 (cortically evoked spinal cord potential) の錐体路直接刺激反応 (pyramidal direct response) により観察したところ，細胞間隙に水分が貯留すること自体は軸索伝導に影響を与えないが，間質性浮腫による軸索の機械的変形および損傷によって影響されるとした．

頭蓋内圧亢進と脳血流 (cerebral blood flow, CBF) に関して，泉[24]は，ネコでテント上硬膜外バルーン法にて脳血流とSEP の関係を観察した結果，臨界的な血流は全く頭蓋内圧亢進に平行して減少し，この血流の減少が，SEP の振幅に最も大きな影響を与えたと報告している．そして，SEP は 30ml/100g/min の血流量で変化し始め，この時の硬膜外圧 (epidural pressure, EDP) は 66.2±15.0mmHg, CPP は 76.4±28.8mmHg であり，SEP 消失時では EDP は 82.7±21mmHg, CPP は 52.7±30mmHg であったと報告している．そして，彼らは SEP の減衰および平坦化が頭蓋内圧亢進による脳虚血に伴うとした．Ladds ら[23]も，頭蓋内圧の急上昇時における SEP を観察し，頭蓋内圧上昇が直接脳潅流に関係し SEP を変化させたと報告している．Grossman ら[33]は，脳波，誘発電位などの脳機能を反映する因子は，脳血流の変化により障害を受けやすいとしながらも，ICP の絶対値との相関を否定している．以上これらの報告は，ICP の上昇と共に CPP 低下と CBF の低下が生じ，それに伴って SEP の振幅，潜時が変化するというもので，SEP を変化せしめる最大の要因は，CBF の低下であるとしている．今回の実験では，ICP 上昇を凍結損傷による脳浮腫で誘導しており，SEP に変化をきたした ICP 値は，振幅に関しては，Ⅰ群 37.0±3.8mmHg，Ⅱ群 52.5±5.8mmHg，潜時に関しては，Ⅰ群 48.4±2.8mmHg，Ⅱ群 50.3±5.1mmHg であり，いずれの値も泉[24]の測定値より低い．すなわち，今回の実験における SEP の変化は，これまで述べられてきた ICP 亢進による CBF 低下だけでなく，発生した脳浮腫による SEP 伝導路への機械的影響や，凍結損傷脳に ICP 上昇が加わったことによる脳血流障害も考えなければならないと思われる．

障害脳における脳血流の自己調節能については，イヌにおける脱血実験モデルによれば[34]，脳潅流圧 (CPP) が 50mmHg 以下の時自己調節能が破綻するが，凍結損傷モデルでは[35]，脳潅流圧がまだ自己調節能の範囲内である早期にすでに脳血流が減少する．今回の実験で，Ⅰ群において10%以上の振幅減少時の CPP 値は，明らかに自己調節能が保たれているべき範囲内であり，しかも脳幹由来の P_1 波および Erb-P_1 頂点間潜時に全く変化を認めていない．また，この時点での ICP 値 (37.0±3.8 mmHg) では，Ⅱ群において P_1 波，Erb-P_1 頂点間潜時，N_1-P_2 振幅とも変化を認めないことより，Ⅰ群における SEP の振幅減少は，視床より第一次知覚野までの伝導路が脳浮腫そのものによる機械的影響を受けたか，あるいは，障害脳 (大脳半球) の CPP は十分であるが，伝導路を含めた障害側半球内組織の脳血流がⅡ群と比較して減少していたと考えられる．

脳浮腫や脳ヘルニアの際の脳幹における軸索線維の歪曲や断裂による SEP の減衰に関しては様々の報告がある．高家ら[18][19]は，ネコ硬膜外バルーン法を用いて，脳ヘルニア発生時における SEP の変化を観察し，この時 SEP の脳幹および皮質成分の同時消失を観察した．須賀ら[36]は，ICP40～50mmHg で SEP の脳幹成分の延長を認めている．一方 ICP 亢進時の脳幹血流量に関して，Weinstein[37], Zierski ら[38]は，テント上硬膜外バルーン法にて，脳虚血は，バルーン隣接部から周辺部へ進行し，脳幹部では著明でないと報告した．Nagao ら[39]は，この時の血流減少は視床，下丘，延髄の順に出現するとしている．須賀ら[36]によれば，ICP 60mmHg でも，下丘の CBF は正常時の60%以下であり，SEP 脳幹成分が消失するのは，同部の CBF が50%以下の時であったとした．このように，脳ヘルニアが生じて脳幹血流量が著明に低下して始めて SEP が変化するのではなく，ICP が徐々に上昇する場合，瞳孔不同もない脳ヘルニア発生以前の状態下でも，脳幹組織には機械的な歪曲や虚血が発生している[37][40]．そのため，脳幹部での誘発電位に変化が生じ，その結果，SEP 皮質成分の潜時延長，振幅減少が発生すると考えられる．

今回の実験では，ICP が早期に上昇し，早期に Erb-P_1頂点間潜時延長をきたしたⅠ群と，ICP が緩徐に上昇し，遅くに潜時延長をきたしたⅡ群が区別された．両群での潜時延長発生時すなわち脳幹よりの上行性伝導路障害発生時における ICP 値は諸家の報告とほぼ一致しており[18][19]，CPP も十分に自己調節能が保たれる範囲内であり両群において差は認めなかった．しかし皮質電位である%振幅の減少率には両群に大きな差 ($P<0.01$) を認めた．Ⅰ群では，振幅が ICP 20～30mmHg よりすでに変化し始めており，脳幹からの上行性伝導路の遮断が生じる以前に大脳皮質の電気活動が著しく障害されていると考えられる．この ICP 値は諸家の報告している SEP に変化をきたす頭蓋内圧より低値であることから[18][19][24]，ICP 上昇に伴う CPP 低下のための脳血流の減少に起因するのではなく，進行する脳浮腫のための，視床より第一次知覚野にいたる白質内の伝導路の直接的障害や，CPP は保たれるも白質の局所脳血流が著しく減少していた可能性が考えられる．また，脳幹障害を示す Erb-P_1 頂点間潜時が延長する ICP 値に，Ⅱ群よりも有意 ($P<0.05$) に早く達しており，脳浮腫の進行がより早いことが電気生理学的に示された．一方，Ⅱ群においては，Erb-P_1 頂点間潜時の延長後に比較的ゆっくりと振幅が減少している．潜時延長時の ICP 値は，諸家の報告する SEP 脳幹成分の延長を認める値と一致しており[18][19][24]，皮質脳血流の低下や浮腫脳の自己調節能の破綻に加え，脳ヘルニア発生以前に脳幹の軸索の歪曲や虚血による上行性伝導路の遮断が緩徐に進行して振幅減少に大きな影響を及ぼしたと考えられる．SEP の潜時振幅の変化から検討すれば，電気生理学的に，Ⅰ群は大脳皮質白質障害先行型，Ⅱ群は脳幹障害先行型と考えられる．

実験終了後の脳冠状断のシェーマでは，Ⅰ群において凍結損傷による脳挫傷すなわち微小出血による灰白質の変色部位は，より広く白質に沿って認められる．凍結損傷誘発浮腫においては，脳浮腫の進行は損傷部位だけでなく，その近傍の組織の血管透過性も障害されており，白質に沿って進行すると言われている[41]．そのため，より広く損傷が及んだ例ほど，広範囲に血管透過性が障害され，浮腫の進行も早かったと考えられる．同一脳損傷に対しても個々の個体の反応は異なり，外傷早期に以後の脳障害を予測し，早期に治療方針を決定することは極めて重要である．SEP は後索－視床－知覚野に至る伝導路の電気生理学的指標であり，脳損傷の生ずる部位においては必ずしも脳浮腫の進行と SEP の変化は一致しないことも否めない．しかし，ヒトにおいても，持続的な SEP の観察は，重症頭部外傷等の重症脳障害例の予後とよく相関すると言われている[34]．頭部外傷患者に対し，経時的に頭蓋内圧と共に SEP を観察し，

SEP がⅠ群のパターンを示す場合は，Ⅱ群のパターンを示す場合より大脳半球損傷の程度が強く脳浮腫の進行が早いため，早期に挫滅脳の減圧除去を含めた外科的処置を行い，脳ヘルニアの予防が必要であると思われた．

結　論

ネコ凍結脳損傷モデルにおいて脳浮腫を発生させ，SEP の経時的変化によって，進行する脳浮腫の予測が可能かどうかを ICP, CPP の変化とともに検討した．また，SEP の変化と生じた脳損傷の範囲について検討した．その結果以下の結論を得た．

1．凍結損傷により，ICP が60分以内に 50～60mmHg に達するⅠ群（5例）とおよそ90～110分で達するⅡ群（6例）が認められた．

2．両群間で，SEP で視床脳幹成分より成る P_1 と Erb 点の頂点間潜時延長までの時間は，Ⅰ群で 44.6±5.5 分，Ⅱ群で 85.8±4.3 分で有意差を認めた ($P<0.05$)．

3．Ⅰ群では，頂点間潜時延長以前に，第一次知覚野電位を示す振幅が 55.6±11.8% と減少したのに対し，Ⅱ群では，91.5±3.6% と保たれており有意差を認めた ($P<0.01$)．

4．両群間で，10%以上の振幅減少を認めるまでの時間は，Ⅰ群で 27.4±5.3 分，Ⅱ群で 86.7±6.5 分であり有意差を認めた ($P<0.01$)．

5．病理標本では，Ⅰ群のほうが脳損傷範囲はより広範であった．

これらの結果より，早期に ICP が上昇する場合は脳損傷の範囲が広く，早期に脳浮腫が進展し，SEP では頂点間潜時延長以前に早期より振幅を減じると思われた．これに対し，ICP が緩徐に上昇する場合は脳損傷の程度も軽度で脳浮腫の進展も緩徐であり，SEP では潜時延長までの時間も長く，かつ振幅も保たれると思われた．以上より，SEP は凍結損傷時における脳浮腫の進展の予測に有用なモニターであると考えられた．

謝　辞

稿を終えるに臨み，ご指導と御校閲を賜りました恩師山下純宏教授に深甚なる謝意を表します．また，終始御指導頂きました池田清延講師，ならびに本研究の遂行に際し多大なる御協力を頂きました当教室の諸先生方に深謝致します．

なお本研究の要旨は第12回脳浮腫研究会（東京，1989）において発表した．

文　献

1) **Cooper, P. R., Maravilla, K., Moody, S. & Clark, W. K.**: Serial computerized tomographic scanning and the prognosis of severe head injury. Neurosurg., **5**, 566-569 (1979).

2) **Maloney, A. F. & Whatmore, W. J.**: Clinical and pathological observations in fatal head injuries. Brit. J. Surg., **56**, 23-31 (1969).

3) **重森　稔，徳富孝志，弓削龍雄，川場知幸，川崎健作，中島裕典，渡辺光夫，倉本進賢**：急性頭蓋内圧亢進時の脳循環，脳機能障害の非侵襲的評価．脳神経，**38**, 537-543 (1986).

4) **Greenberg, R. P., Mayer, D. J., Becker, D. P. & Miller J. D.**: Evaluation of brain function in severe human head trauma with multimodality evoked potentials. Part 1. Evoked brain-injury potentials, method, and analysis. J. Neurosurg., **47**, 150-162 (1977).

5) **Orita, T., Nishizaki, T., Kamiryo, T., Harada, K. & Aoki, H.**: Cerebral microvascular architecture following experimental cold injury. J. Neurosurg., **68**, 608-612 (1988).

6) **Sutton, L. N., Bruce, D. A. & Welsh, F.**: The effects of cold-induced brain edema and white-matter ischemia on the somatosensory evoked response. J. Neurosurg., **53**, 180-184 (1980).

7) **Gazendam, J., Go, K. G. & Zanten, K. A.**: Composition of isolated edema fluid in cold-induced brain edema. J. Neurosurg., **51**, 70-77 (1979).

8) **Frei, H. J., Wallenfang, T., Pöll, W., Reulen, H. J., Schubert, R. & Brock, M.**: Regional cerebral blood flow and regional metabolism in cold induced oedema. Acta Neurochirurgica, **29**, 15-28 (1973).

9) **Kawamura, K. & Otani, K.**: Corticocortical fiber connections in the cat cerebrum: the frontal region. J. Comp. Neurol., **139**, 423-448 (1970).

10) **Kawamura, K.**: Variations of the cerebral sulci in the cat. Acta anat., **80**, 204-221 (1971).

11) **Iragui-Madoz, V. J. & Wiederholt, W. C.**: Far field somatosensory evoked potentials in the cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **43**, 646-657 (1977).

12) **Dong, W. K., Harkins, S. W. & Ashleman, B. T.**: Origins of cat somatosensory far-field and early near-field evoked potentials. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **53**, 143-165 (1982).

13) **Kimura, J., Mitudome, A., Beck, D. O., Yamada, T. & Dickins, Q. S.**: Field distribution of antidromically activated digital nerve potentials: Model for far-field recording. Neurology (Cleveland), **33**, 1164-1169 (1983).

14) **Kimura, J., Mitsudome, A., Yamada, T. & Dickins, Q. S.**: Stationary peaks from a moving source in far-field recording. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **58**, 351-361 (1984).

15) **Noël, P. & Desmedt, J. E.**: Cerebral and far-field somatosensory evoked potentials in neurological disorders involving the cervical spinal cord, brainstem, thalamus and cortex. *In* J. E. Desmedt (ed.), Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials, Vol 7, 1st ed., p205-230, Prog. Clin. Neurophysiol., Karger, Basel, 1980.

16) **Cracco, R. Q.**: The initial positive potential of the human scalp-recorded somatosensory evoked response. Electroencephalogr. Clin. Neurophysior., **32**, 623-629 (1972).

17) **Allison, T., Goff, W. R., Williamson, P. D. & VanGilder, J. C.**: On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential. *In* J. E. Desmedt (ed.), Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials, vol 7, 1st ed., p51-68, Prog. Clin. Neurophysiol., Karger, Basel, 1980.

18) **高家幹夫**：誘発電位による脳ヘルニアの病態把握と予後判定－ネコ天幕上・天幕下硬膜外加圧による実験的研究－．

Arch. Jpn. Chir., **56**, 586-599 (1987).

19) 高家幹夫，森竹浩三，小西常起，諏訪英行，平井 収，半田 肇：誘発電位による脳ヘルニアの病態把握ならびに予後判定に関する実験的研究．脳神経外科，**15**, 743-749 (1987).

20) **Nagao, S., Roccaforte, P. & Moody, R. A.**: Acute intracranial hypertension and auditory brainstem responses. Part 1 : Changes in the auditory brainstem and somatosensory evoked responses in intracranial hypertension in cats. J. Neurosurg., **51**, 669-676 (1979).

21) **Witzmann, A.**: Changes of somatosensory evoked potentials with increase of intracranial pressure in the rat's brain. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **77**, 59-67 (1990).

22) **Lewelt, W., Newlon, P., Jenkins, L., Miller, J. D., Keenan, R. & Becker, D. P.**: The effects of secondary insults on cerebral blood flow (CBF), intracranial pressure (ICP) and somatosensory evoked potentials (SEP) in head injured cats. *In* J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith & A. D. Mendelow (eds.), Intracranial Pressure Ⅵ, 1st ed., p373-377, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1986.

23) **Ladds, A., Nitta, M., Tsutsui, T. & Symon, L.**: The effect of an acute rise in ICP on the primary somatosensory pathway. *In* J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith & A. D. Mendelow (eds.), Intracranial Pressure Ⅵ, 1st ed., p325-330, Springer-Verlag, Berlin, Heidelbelg, 1986.

24) 泉 二郎：実験的急性頭蓋内圧亢進における体性感覚誘発電位および脳血流量の変化と回復性．慶応医学，**66**, 89-103 (1989).

25) 諏訪英行，森竹浩三，小西常起，高家幹夫，半田 肇：ネコ上肢刺激 far-field SEP の起源について．脳神経，**38**, 631-637 (1986).

26) **Allison, T. & Hume, A. L.**: A comparative analysis of short-latency somatosensory evoked potentials in man, monkey, cat and rat. Exp. Neurol., **72**, 592-611 (1981).

27) **Klatzo, I.**: Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropath. Exp . Neurol., **26**, 1-14 (1967).

28) **Klatzo, I., Piraux, A. & Laskowski, E. J.** : The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury. J. Neuropath. Exp. Neurol., **17**, 548-564 (1958).

29) **Ishii, S.**: Brain swelling studies of structual, physiologic and biochemical alterations. *In* W. Caveness & A. E. Walker (eds.), Head Injury Conference Proceedings, 1st ed., p276-299, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1966.

30) **Paul, R. L., Polanco, O., Turney, S. Z., McAslan, T. C. & Cowley, R. A.**: Intracranial pressure responses to alteration in arterial carbon dioxide pressure in patients with head injuries. J. Neurosurg., **36**, 714-720 (1972).

31) **Preger, R., Infantes, C. & Oehmichen, M.**: Beschleunigungstraumen am Katzengehirn. Neurochirurgia, **24**, 57-63 (1981).

32) 山本隆充，笠原英司，杉谷雅人，片山容一，坪川孝志：Corticospinal D response に及ぼす間質性浮腫の影響－direct infusion model による検討．脊髄電気診断学，**10**, 47-50 (1987).

33) **Grossman, R. G., Turner, J. W., Miller, J. D. & Rowan, J. O.**: The relationship between cortical electrical activity, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow during increased intracranial pressure. *In*. T. W. Langfitt, L. c. McHenry, M. Reivich & H. Wollman (eds.), Cerebral Circulation & Metabolism, 1st ed., p232-234, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975.

34) **Miller, J. D., Stanek, A. & Langfitt, T. W.**: Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension. *In* J. S. Meyer & J. P. Schade (eds.), Cerebral Blood Flow, Vol. 35, 1st ed., p411-432, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, London, New York, 1975.

35) **Marmarou, A., Takagi, H., Walstra, G. & Shulman, K.**: Autoregulation of CBF in areas of brain edema. Acta Neurol. scand., **60** (Suppl. 72), 368-369 (1979).

36) 須賀正和，長尾省吾，室田武伸，久山秀幸，西本 詮：急性頭蓋内圧亢進時における脳幹の局所脳血流と電気生理学的活性の変化について．Neurol. Med. Chir. (Tokyo), **28**, 864-870 (1988).

37) **Weinstein, J. D., Langfitt, T. W., Bruno, L., Zaren, H. A. & Jackson, J. L. F.**: Experimental study of patterns of brain distortion and ischemia produced by an intracranial mass. J. Neurosurg., **28**, 513-521 (1968).

38) **Zierski, J., Kurzaj, E., Hoffmann, O. & Winkler, B.**: Cerebral blood flow in the brain stem during increased ICP. *In* S. Ishii, H. Nagai & M. Brock (eds.), Intracranial Pressure Ⅴ, 1st ed., p452-457, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1983.

39) **Nagao, S., Sunami, N., Tsutsui, T., Honma, Y., Momma, F., Nishiura, T. & Nishimoto, A.**: Acute intracranial hypertension and brainstem blood flow. An experimental study. J. Neurosurg., **60**, 566-571 (1984).

40) **Hekmatpanah, J.**: Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. J. Neurosurg., **32**, 21-29 (1970).

41) **Reulen, H. J., Graham, R., Fenske, A., Tsuyumu, M. & Klatzo, I.**: The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold-induced edema. *In* H. M. Pappius & W. Feindel (eds.), Dynamics of Brain Edema, 1st ed., p103-112, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976.

Usefulness of Somatosensory Evoked Potentials (SEP) in Predicting the Progression of Brain Edema after Experimental Cold Brain Injury in Cats

Kazuhiko Kumahasi, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920－J. Juzen Med Soc., **103**, 678－689 (1994)

Key words cold brain injury, somatosensory evoked potential, brain edema, intracranial pressure, cat

Abstract

This study was designed to clarify the usefulness of serial monitoring of somatosensory evoked potentials (SEP) due to brain edema following experimental cold brain injury in cats. Eighteen adult cats were anesthetized with 15 mg/kg pentobarbital and immobilized. The cold injury was inflicted on the brain by applying a metalic probe frozen by liquid nitrogen directly on the dura mater in the parietal region for 2-3 minutes. Intracranial pressure (ICP) was continuously recorded with an epidural ICP sensor on the contralateral hemisphere; blood pressure (BP), with a catheter inserted into the femoral artery; cerebral perfusion pressure (CPP), by subtracting ICP from BP. SEP was serially recorded near the posterior sigmoid gyrus of the ipsilateral hemisphere by median nerve stimulation. P_1 wave was the evoked potential originating from the brainstem and thalamus, and N_1 and P_2 waves were the evoked potentials originating from the primary sensory cortical area. From the SEP data, the interpeak latency between the evoked potential recorded at the Erb's point and P_1 (Erb-P_1 interpeak latency) and the amplitude difference between N_1 and P_2 (N_1-P_2 amplitude) were obtained. After sacrificing the animals, brain slices were obtained and contusional areas were observed. From the present experiments, the following results were obtained. Cats were divided into two groups according to the ICP changes after cold injury; ICP rose rapidly within 60 minutes to 50-60 mmHg in Group I (5 cats) and slowly, taking about 90-110 minutes, in Group II (6 cats). Before the Erb-P_1 interpeak latency was prolonged, N_1-P_2 amplitude was decreased to the level of 55.6±11.8 (mean±SE)% in Group I, while it remained unchanged (91.5±3.6%) in Group II. This difference in N_1-P_2 amplitude between both groups was statistically significant ($P<0.01$). The time required for prolongation of the Erb-P_1 interpeak latency was significantly different between both groups ($P<0.05$), and the time required for decrease of N_1-P_2 amplitude by 10% was also significantly different ($P<0.01$). Contusional areas and surrounding brain edema were more extensive in Group I than those in Group II. These findings suggested that SEP monitoring would be a useful indicator for predicting severity of progressive brain edema and subsequent brain dysfunctions.