

# 急性期脳循環障害時における脳血流低下と頭蓋内圧 脈圧との相関

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9155">http://hdl.handle.net/2297/9155</a>

## 急性期脳循環障害時における脳血流低下と 頭蓋内圧脈圧との相関

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

得 田 和 彦

頭蓋内圧脈圧 (amplitude of intracranial pressure, ICPamp) の分析は、頭蓋内環境の変化をとらえる手段として有用である。しかし、ICPamp が脳循環障害すなわち脳血流 (cerebral blood flow, CBF) 低下によってどのように影響を受けるかについては詳細な研究はなされていない。そこで本研究では、ICPamp が CBF の異常を反映するかどうかを検証することを目的として、CBF の低下が ICPamp に与える影響について検討した。雑種成熟イヌ14頭を用い、側脳室内への人工髄液注入を反復することにより脳血流低下モデルを作製した。注入実験の反復により、CBF が初回注入実験開始前の CBF 値の85%以上に保持されたものを脳血流保持群 (n=22)、85%以下に低下したものを脳血流低下群 (n=31) とした。両群ともに、ICP 亢進にともない ICPamp は増大したが、平均頭蓋内圧 (mean ICP, mICP) が 30~120mmHg では、ICPamp は脳血流低下群において脳血流保持群より有意に低下した ( $p<0.05$ )。また、mICP を 10mmHg 毎に区分して mICP と CBF との関係を検討すると、30~80mmHg および 100, 110mmHg の範囲で CBF と ICPamp の間に統計的に有意な正の相関関係が認められた ( $p<0.05$ )。すなわち、mICP が同一である条件下では、CBF の低下に比例して ICPamp が低下することが判明した。以上の結果から、ICPamp の連続測定は、臨床における ICP 亢進時の脳循環障害の程度や経時的変化の監視、ならびに治療方法の決定とその効果判定に有効な手段となり得ることが示唆された。

**Key words** cerebral autoregulation, cerebral blood flow, amplitude of intracranial pressure, intracranial pressure, intracranial hypertension

急性頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) 亢進は、脳神経外科領域において頻繁に見られる病態の一つである<sup>1)2)</sup>。特に、重症頭部外傷や重症脳血管障害などの急性期において高頻度であり、これを如何に治療するかが患者の予後を左右すると言っても過言ではない。高度な ICP 亢進が持続すると、二次的に脳循環が障害され、非可逆的な神経損傷が起こされる。したがって、この脳循環障害の出現をできるだけ早急に発見し適切な治療を行うことが極めて重要である。

一般に、正常脳では、ICP が亢進しても平均脳灌流圧 (mean cerebral perfusion pressure, mCPP) が 40~50mmHg 以上に保持されれば脳血流 (cerebral blood flow, CBF) は正常範囲内に保持される<sup>3)~5)</sup>。いわゆる脳血流の自動調節能 (cerebral autoregulation) である。しかし、頭部外傷、脳血管障害、脳腫瘍などの病的脳では、さまざまな程度に脳循環や脳血流自動調節能が障害されており、CBF は低下している<sup>7)~13)</sup>。つまり、mCPP が 40~50mmHg 以上に保持されていても CBF が正常に保たれていることを意味しない。したがって、このような病態を管理する際には、ICP や脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) の情報だけでは不十分で、脳循環障害の程度に関する情報が是非必要となる。また、脳浮腫や出血などの二次的脳損傷が出現した際に、これをベッドサイドでの連続的監視

により迅速に発見する方法があれば、治療方針の決定やその効果を判定するうえで極めて有用となる。現在、臨床応用されている CBF 測定法には、ガンマ線放射断層法 (single photon emission computed tomography, SPECT)<sup>14)15)</sup>、ゼノン断層法 (xenon-enhanced computed tomography, XeCT)<sup>16)17)</sup>、陽電子放射断層法 (positron emission tomography, PET)<sup>18)19)</sup>、経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler sonography, TCD)<sup>20)21)</sup> などがある。しかし、SPECT, PET, XeCT は、ベッドサイドで連続測定することは不可能である。さらに、特殊な設備を必要とするため使用できる施設は限定され、費用も高い。TCD は頭蓋内主幹動脈の血流速度を連続的に測定することが可能であるが、血流速度の変化が CBF の変化を忠実に反映するものではなく限界がある。これに対し、ICP 測定はベッドサイドで連続測定が可能であり、設備や費用の面でも汎用性が高く、脳神経外科患者の集中治療において頻用されている。したがって、もし ICP 情報から脳循環すなわち CBF に関する情報を抽出することができれば、ICP の連続測定は容易かつ有効な患者監視手段になると思われる。

ICP 測定は、単なる圧力情報を知る手段としてばかりではなく、頭蓋内環境の変化を捕える手段としても有用であると考えられている<sup>22)~26)</sup>。頭蓋内圧脈圧 (amplitude of ICP, ICPam-

平成7年5月2日受付, 平成7年8月16日受理

Abbreviations: CBF, cerebral blood flow; CPP, cerebral perfusion pressure; CSF, cerebrospinal fluid; ECG, electrocardiogram; HR, heart rate; ICP, intracranial pressure; ICPamp, amplitude of intracranial pressure; ICPW, intracranial pressure waveform; mCPP, mean cerebral perfusion pressure; mICP, mean

p)<sup>27-30</sup>や頭蓋内圧波形 (ICP waveform, ICPW)<sup>20,31-38</sup>の分析による頭蓋内環境の推定がそれである。しかし、従来の報告では、臨床的病態を忠実に反映した動物実験、すなわち脳循環が障害された病的脳における研究はなされておらず、このような病態における基礎的な情報が欠けている。特に、ICPamp が脳循環障害すなわち CBF 低下によってどのように影響を受けるかについては詳細な研究はなされていない。そこで、本研究では、ICPamp が CBF の異常を反映するかどうかを検証することを目的として、実験動物を用いて脳血流低下モデルを作製し、CBF の低下が ICPamp に与える影響について検討した。

### 材料および方法

#### 1. 実験材料および実験準備

体重 6~13kg の雑種成熟イヌ16頭を用いた。塩酸ケタミン 100mg の筋肉内注射で麻酔を導入した。一側股静脈から長さ 15cm、径 0.8mm のカテーテルを挿入し、静脈路とした。サイアミラル・ソディウム 10mg/kg の静脈麻酔下に、気管切開後、サイアミラル・ソディウムを適宜静脈内投与し維持麻酔とした。バンクロニウム・プロマイド 1mg/hr を静脈内投与してイヌを非動化した。呼吸は、室内空気により調節呼吸とし、PaCO<sub>2</sub> を 35.9±4.2mmHg ( $\bar{x}$ ±SD), PaO<sub>2</sub> を 86.0±11.4 mmHg に保った。乳酸化リンゲル液 5ml/kg/hr で補液を行い、電気マットにて体温を36~37℃に維持した。頭部を東大脳研式脳定位固定装置に腹臥位固定した。切開部位および圧点にはキシロカインを注射して麻酔した。

#### II. 測定項目および測定方法

全身動脈圧 (systemic arterial pressure, SAP) 測定には鼠径部から下行大動脈に径 0.8mm のポリエチレンチューブを挿入し、圧トランスデューサー MP-4 (日本光電, 東京) に誘導し測定した。ICP 測定には左頭頂部に直径 10mm の骨孔を開け、硬膜上圧トランスデューサー P35 (Koningsberg Inst., Pasadena, USA) を装着して測定した。CPP は SAP 測定用増幅器と ICP 測定用増幅器との間に差動回路をおいて記録した。CBF の測定には左前頭部に直径 10mm の骨孔を開け、頭頂葉硬膜下に熱勾配式脳血流測定装置 TGD-8 (バイオメディカルサイエンス, 金沢) を挿入した。各骨孔は歯科用樹脂 President (Coltene, AG., Altstätten, Switzerland) にて閉鎖し、骨孔から

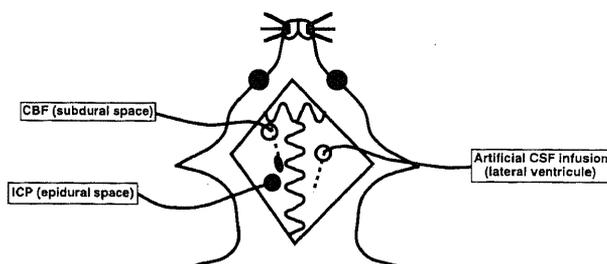


Fig. 1. Schema of animal experiment. Artificial cerebrospinal fluid (CSF) is infused into the lateral ventricle. ICP, intracranial pressure; CBF, cerebral blood flow.

の髄液漏を防いだ。四肢誘導にて心電図 (electrocardiogram, ECG) を記録した (図 1)。各測定データーをサーマルアイレコーダー WS641G (日本光電) でモニターしながら、同時に磁気記録計 UFR-A (SONY, 東京) に記録した。

### III. 実験方法

#### 1. 人工髄液作製法

ラクテック (大塚製薬, 東京) 500ml にメイロン (大塚製薬) 14ml を加え、人工髄液とした<sup>39,40</sup>。

#### 2. 人工髄液による髄液置換実験

人工髄液による髄液置換が頭蓋内循環動態に変化を与えないことを確認するために、2頭の動物において側脳室内に37℃に加温した人工髄液を緩徐に注入し、その間の CBF, ICP, SAP, CPP および ECG の変化を観察した。人工髄液注入により ICP が上昇せずかつ髄液が人工髄液に完全に置換されるように、6時間で 1000ml 注入した。

#### 3. 脳血流低下モデルの作製

14頭の動物を用い、急性頭蓋内圧亢進を反復することにより脳血流低下モデルを作製した。急性頭蓋内圧亢進には、側脳室内への人工髄液急速注入法を用いた。すなわち、外耳道より 15mm 前方で矢状縫合より 8mm 右方を中心に直径 10mm の骨孔を開け、21ゲージ腰椎穿刺針を頭蓋骨外板より約 20mm 垂直に穿刺し、その先端を右側脳室内に留置した。この腰椎穿刺針より、持続点滴装置を用い37℃に加温した人工髄液を連続注入した。注入速度を適宜調節することにより、ほぼ直線的に ICP を亢進させた。ICP 亢進により mCPP が 10~15mmHg に低下した時点で注入を停止した。

人工髄液注入を停止し、ICP, SAP, CPP, CBF が定常状態になったの確認した後、2回目以降の人工髄液注入実験を初回と同様に行なった。1回の注入実験の所要時間は約 1時間、注入実験の間隔は約 1.5時間で、1頭につき 2~7回の注入実験を反復した。動物間での CBF 値のばらつきを補正するため、初回の人工髄液注入前値を100とした百分率で CBF を表現し、これを %CBF とした。人工髄液注入前の %CBF が85%以上に保持されたものを脳血流保持群 (A 群, n=22), 85%以下に低下したものを脳血流低下群 (B 群, n=31) とした。また、脳血流自動調節能に関しては、ICP 亢進によって mCPP が 50mmHg に低下するまで CBF が注入前値に保持された場合を

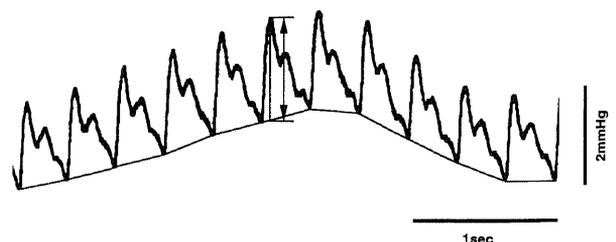


Fig. 2. Tracing of ICP showing cardiac pulsations during a respiratory cycle. A vertical bar with arrows represents amplitude of ICP (ICPamp). Vertical axis, ICP (mmHg); horizontal axis, time (second).

intracranial pressure; mSAP, mean systemic arterial pressure; PET, positron emission tomography; SV, stroke volume; SAP, systemic arterial pressure; SPECT, single photon emission computed tomography; TCD, transcranial Doppler sonography; XeCT, xenon-enhanced computed tomography

正常とし、mCPP が 50mmHg に低下する以前から CBF が低下した場合を脳血流自動調節能破綻と判定した。

注入実験の反復により脳血流自動調節能が破綻したり、あるいは注入停止後も収縮期 SAP が 80mmHg 以下の低血圧を維持し、動物がショックに陥ったと判断された時点で実験を終了

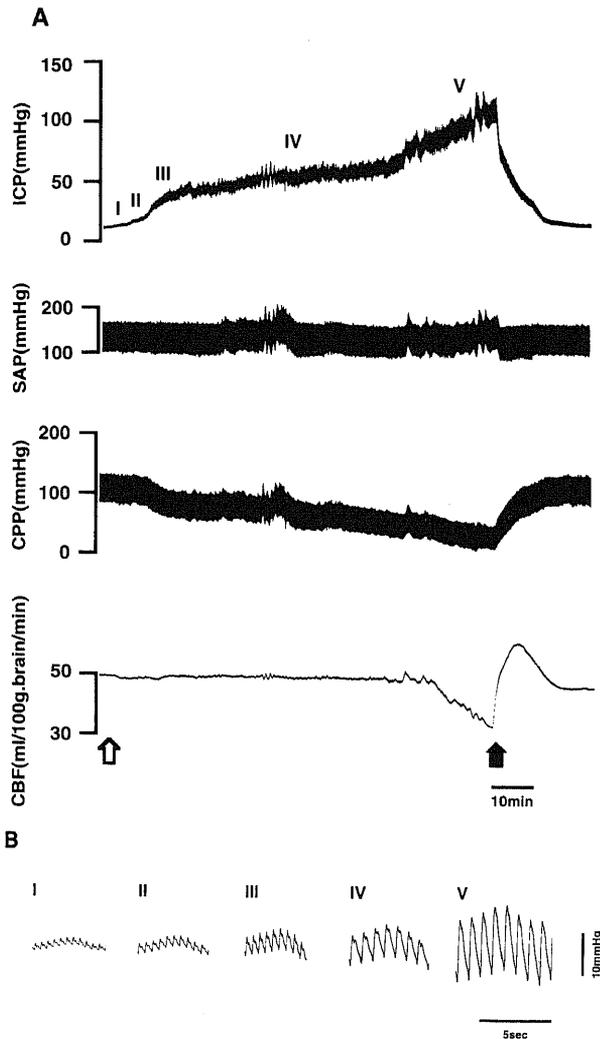


Fig. 3. Example of polygraph tracing. (A) Tracing of ICP, systemic arterial pressure (SAP), cerebral perfusion pressure (CPP), and cerebral blood flow (CBF) during and after a artificial CSF infusion run. Open arrow, start of artificial CSF infusion; closed arrow, stop of artificial CSF infusion; horizontal axis, time (minute). (B) I, II, III, IV and V represent intracranial pressure waveform (ICPW) at 10, 20, 30, 50 and 100 mmHg of mean ICP (mICP). Vertical axis, ICP (mmHg); horizontal axis, time (second).

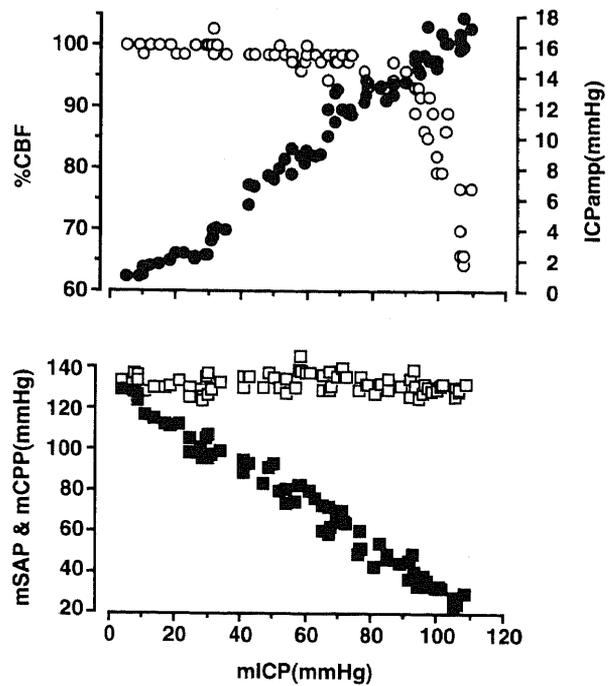


Fig. 4. Relationship between mICP and various parameters during the same run of the artificial CSF infusion. ○, % CBF; ●, ICpamp; □, meanSAP (mSAP); ■, mean CPP (mCPP).

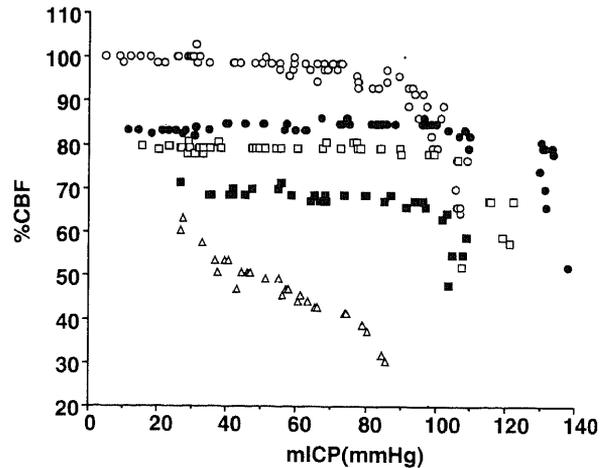


Fig. 5. Relationship between %CBF and mICP during consecutive five runs of artificial CSF infusion in a representative animal. ○, 1st run; ●, 2nd run; □, 3rd run; ■, 4th run; △, 5th run.

Table 1. Lower limit of autoregulation

Group	Number of artificial CSF infusion runs	mICP (mmHg)	mCPP (mmHg)
A	22	105.2±4.1	42.6±3.6
B	31	101.1±4.0	43.2±2.0

Group A, normal cerebral circulation; group B, impaired cerebral circulation; CSF, cerebrospinal fluid; mICP, mean intracranial pressure; mCPP, mean cerebral perfusion pressure. Values are  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ .

Table 2. Difference of ICPamp, mSAP, %CBF, mICP and HR during intracranial hypertension between in group A and group B

mICP (mmHg)	Number of samples		ICPamp (mmHg)		mSAP (mmHg)		%CBF		mICP (mmHg)		HR (/min)	
	GroupA	GroupB	GroupA	GroupB	GroupA	GroupB	GroupA	GroupB	GroupA	GroupB	GroupA	GroupB
10	43	31	2.2±0.1	1.9±0.1	136.5±3.3	113.3±2.2**	98.7±0.4	78.1±0.5**	10.2±0.5	9.6±0.5	150.7±3.7	145.0±5.0
20	41	22	3.2±0.2	3.0±0.2	137.6±3.3	116.6±3.2**	98.5±0.5	77.4±1.1**	19.9±0.4	20.1±0.5	154.9±2.8	156.4±0.7
30	38	39	5.3±0.2	4.3±0.1**	138.6±3.2	122.8±3.1**	96.4±0.8	77.4±1.3**	30.8±0.4	30.5±0.5	158.7±4.6	165.2±3.0
40	20	79	8.4±0.3	5.7±0.1**	155.5±3.0	122.2±1.8**	98.2±0.7	76.0±1.1**	39.8±0.7	39.2±0.3	163.1±4.4	162.4±2.7
50	29	88	10.0±0.3	7.1±0.1**	146.4±3.9	126.9±2.2**	97.0±1.0	76.0±0.9**	49.4±0.5	49.7±0.3	156.2±3.9	163.8±2.3
60	26	56	11.8±0.3	8.6±0.3**	145.8±3.5	124.8±2.5**	95.6±0.9	77.6±1.3**	60.5±0.6	59.7±0.4	154.1±3.8	159.7±2.1
70	32	67	12.4±0.4	10.4±0.2**	150.2±2.7	128.6±2.1**	96.4±1.0	78.2±1.2**	69.8±0.5	70.5±0.3	152.3±3.7	158.9±2.5
80	36	57	15.7±0.4	12.1±0.2**	149.0±2.5	128.7±2.2**	89.2±2.0	76.3±1.2**	79.9±0.5	80.2±0.4	146.7±2.6	153.0±2.4
90	27	76	17.7±0.6	13.6±0.2**	148.7±2.3	134.1±2.1**	90.2±2.6	75.1±1.0**	90.4±0.6	89.9±0.3	152.1±4.3	157.3±2.7
100	36	61	21.1±0.8	15.2±0.2**	151.1±2.1	136.8±2.2**	89.2±1.8	69.4±1.5**	99.7±0.5	99.5±0.4	152.2±3.4	160.8±2.0
110	18	37	21.2±0.9	16.5±0.3**	148.4±2.7	143.2±2.2	85.1±2.2	66.4±1.9**	108.0±0.5	109.8±0.5*	167.1±3.1	157.1±2.3*
120	9	36	26.1±2.6	18.3±0.3*	162.2±1.9	151.3±2.0**	80.6±2.9	66.6±2.0**	122.0±0.8	119.9±0.5*	150.4±5.3	156.5±2.6

mICP, mean intracranial pressure; ICPamp, amplitude of intracranial pressure; mSAP, mean systemic arterial pressure; %CBF, percent cerebral blood flow; HR, heart rate \*, p<0.05; \*\*, p<0.01. Values are  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ .

した。実験終了後すみやかに、塩化カリウムを心室内に投与し動物を屠殺した。

IV. ICPamp の分析

各々の人工髄液注入実験の任意の時点での平均頭蓋内圧 (mean ICP, mICP), ICPamp, 平均全身動脈圧 (mean SAP, mSAP), mCPP, %CBF, 心拍数 (heart rate, HR) を算出した。ICPamp は心拍に対応する各頭蓋内圧脈波の最高値と最低値との差と定義される。しかし、実際の ICP 測定記録は呼吸性変動を伴うので、呼吸 1 サイクルにおける平均値を算出して ICPamp とした (図 2)。

CBF の変化が ICPamp に与える影響を検討するために、mICP を 10mmHg 毎に区切り、各 mICP 毎の ICPamp を A, B 両群間で比較検討した。また、各 mICP 毎の ICPamp と %CBF の相関関係を検討した。

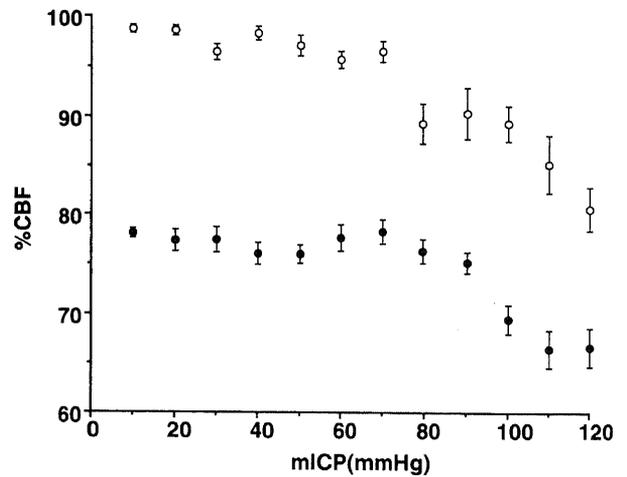


Fig. 6. Averaged plots of %CBF versus mICP in the group of normal cerebral circulation (group A, ○) and in the group of impaired cerebral circulation (group B, ●). Vertical bars represent SEM.

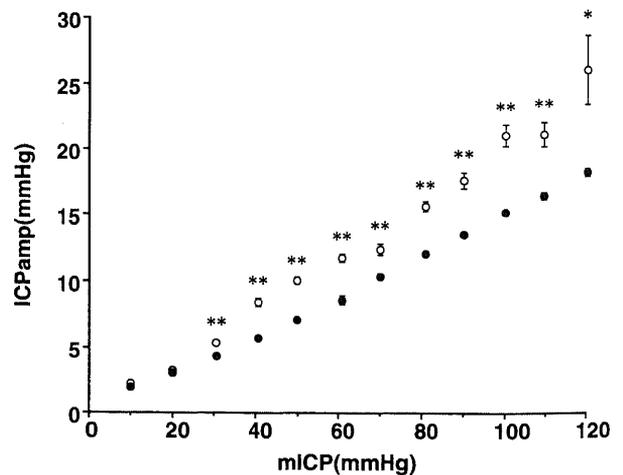


Fig. 7. Averaged plots of ICPamp versus mICP in the group of normal cerebral circulation (group A, ○) and in the group of impaired cerebral circulation (group B, ●). Vertical bars represent SEM. \*p<0.05, \*\*p<0.01 between two groups.

V. 統計学的検討

各群間の比較は、F検定による分散の検定と歪度尖度による正規性の検定を行った後、t-検定または Mann-Whitney 検定を行った。また、相関関係の検討には、最小二乗法にて回帰直線求め、歪度尖度による正規性の検定を行った後、両者の Spearman の順位相関係数を算出した。p<0.05 を有意と判定した。

成 績

1. 人工髄液の頭蓋内循環動態への影響

1000ml の人工髄液を6時間で側脳室に注入し髄液を人工髄液と置換したが、CBF, ICP, SAP, CPP, ECG に変化は見られなかった。人工髄液の髄液置換による頭蓋内循環動態ならびに熱勾配式脳血流測定装置への影響はないものと考えられた。

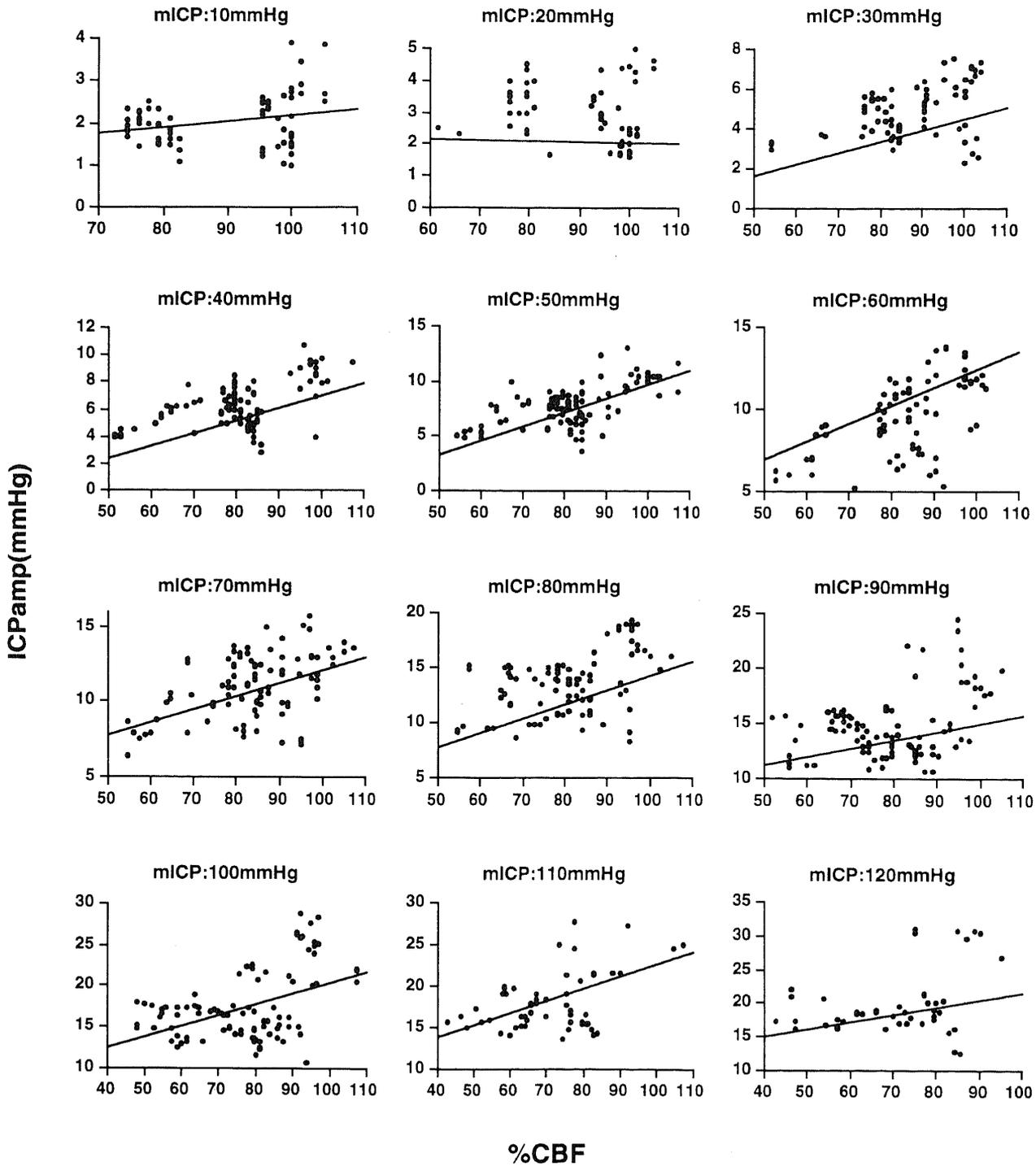


Fig. 8. Relationship between ICPamp and %CBF during artificial CSF infusion at each mICP. At all mICP, except 20 mmHg, there are positive correlation between ICPamp and %CBF. The regression lines are drawn and the equations are given in Table 3.

Table 3. Correlation between ICPamp and %CBF at various levels of mICP

mICP (mmHg)	Linear regression equations	Number of samples	r value	p value
10	$y = 0.013x + 0.8$	74	0.18	0.1333
20	$y = -0.002x + 3.3$	63	-0.06	0.6574
30	$y = 0.043x + 1.1$	77	0.33	0.0036
40	$y = 0.073x + 0.4$	99	0.39	0.0001
50	$y = 0.101x + 0.4$	117	0.56	0.0001
60	$y = 0.108x + 0.6$	82	0.55	0.0001
70	$y = 0.083x + 4.1$	99	0.39	0.0001
80	$y = 0.102x + 5.2$	93	0.41	0.0001
90	$y = 0.087x + 7.8$	103	0.18	0.0629
100	$y = 0.133x + 7.2$	97	0.32	0.0017
110	$y = 0.117x + 9.8$	55	0.28	0.0407
120	$y = 0.129x + 10.8$	45	0.26	0.0872

mICP, mean intracranial pressure; ICPamp, amplitude of intracranial pressure; %CBF, percent cerebral blood flow; r, Spearman's rank correlation coefficient; x, %CBF; y, ICPamp.

## II. 急性頭蓋内圧亢進時における頭蓋内循環動態の変化

1回の実験につき  $14.2 \pm 7.3$  ml ( $\bar{x} \pm SD$ ) の人工髄液が注入された。

代表的実験における人工髄液注入による ICP, SAP, CPP, CBF の経時変化のポリグラフ (図 3A) と, mICP がそれぞれ 10, 20, 30, 50, 100 mmHg における ICPW (図 3B) である。また, 図 4 は, 図 3A, B と同一実験における mICP に対する %CBF, ICPamp, mSAP, mCPP の変化をグラフ化したものである。人工髄液注入により ICP をほぼ直線的に亢進させると, これに伴い CPP はほぼ直線的に低下した。mSAP は Cushing 現象によるわずかな上昇を認めたが, 全経過を通してほぼ一定に保たれた。CBF は, mICP が 85 mmHg, mCPP が 45 mmHg までは約 50 ml/100 g brain/min とほぼ一定に保たれた。これは CPP 低下に対して CBF を一定に保持しようとする自動調節能を現している。更なる ICP 亢進により mCPP を 45 mmHg 以下に低下させると, CBF は以後ほぼ直線的に低下した。人工髄液注入を止めると ICP, CPP は約 20 分で元の値に復し安定した。CBF は一過性に注入前値より高値を示した後に, 注入前値より低い値まで低下しその状態を維持した (図 3A)。ICP 亢進に伴い ICPamp は増大し, 正常時に 3 峰性だった ICPW は単峰化した (図 3B)。

初回の人工髄液注入停止後には, ICP, SAP, CPP は注入前値に復元したのに対し, 同一動物において人工髄液注入実験を反復すると CBF は復元せずに低下した。この現象は人工髄液注入実験を反復するたびに程度が増し, 注入前の %CBF は進行性に低下した (図 5)。したがって, 図 5 で示す動物では 1 回目人工髄液注入実験が A 群に, 2~4 回目が B 群に分類された。2~4 回目の人工髄液注入実験において注入前の %CBF は段階的に低下したが, 脳血流自動調節能は保持されていた。すなわち, mICP が 85~110 mmHg に達し mCPP が 40~50 mmHg に低下するまで CBF は一定に保たれた。一方, 5 回目の注入実験では, ICP 亢進に伴う CPP 低下とともに CBF は進行性に低下し, 自動調節能は破綻していると判定された。以上の CBF 変化は他の動物においても同様であり, 各動物間で再現性が認められた。

ICP 亢進操作によって CBF が低下し始める時点, すなわち自動調節能下限の mICP, mCPP を A, B 両群で比較すると, A 群の mICP が  $105.2 \pm 4.1$  mmHg ( $\bar{x} \pm SEM$ ), mCPP が  $42.6 \pm 3.6$  mmHg, B 群の mICP が  $101.1 \pm 4.0$  mmHg, mCPP が  $43.2 \pm 2.0$  mmHg であり, 両群に有意差を認めなかった (表 1)。

A, B 両群の全人工髄液注入実験の任意の時点での各測定値を mICP 10 mmHg 毎に区切り, 平均値と標準誤差を示す (表 2)。mICP が 100 mmHg 以下においては mICP に両群間で有意差は認められなかった。mICP が 110 mmHg 以外では, A 群の mSAP が B 群に比べ高かった。mICP が 110 mmHg では, B 群の HR が A 群に比べ早い傾向にあったが, それ以外の mICP では両群間に有意差は認められなかった。

両群ともに mICP が約 70 mmHg までは %CBF が一定に保たれ, さらに mICP が亢進すると %CBF はほぼ直線的に低下した。各 mICP における B 群の %CBF 値は A 群の約 80% であった (図 6)。

## III. ICPamp に対する CBF の影響

mICP が 120 mmHg 以下の全範囲において, B 群の ICPamp は A 群に比べ低下し, 特に mICP が 30~120 mmHg では, ICPamp は B 群において A 群より有意に低下していた (図 7)。

各 mICP における %CBF と ICPamp の回帰直線は, mICP が 20 mmHg を除き全て正の傾きを示した (図 8)。特に mICP が 30~80 mmHg および 100, 110 mmHg では, %CBF と ICPamp の間に統計学的に有意な正の相関関係が認められた (表 3)。すなわち, mICP が同一である条件では, CBF が低下するとそれに伴って ICPamp も低下した。

## 考 察

本実験で使用した脳血流測定装置は, 一側センサーの加温と他側センサーの冷却により一定の温度勾配を作り, 脳血流の冷却作用による温度勾配の変化から CBF を算出させるという熱勾配式熱クリアランス法<sup>4)</sup>を用いた装置である。Gaines ら<sup>4)</sup>や山形ら<sup>4)</sup>は, 本法と水素クリアランス法を比較検討し, 本法による CBF の定量化と臨床応用が可能であると報告した。その

後、動物実験や臨床での本法の使用が報告され<sup>13)44)~46)</sup>、CBF 測定法として定着している。本法の最大の利点は、ある特定の皮質の局所脳血流を連続測定可能なことである。欠点としては、センサーと接する脳表に比較的太い血管が存在する場合には、CBF 測定値がその影響を受けてばらつきを生じることである。そこで本実験では CBF を絶対値ではなく、実験開始前値を 100%とした時の %CBF で評価し、動物間の CBF 測定値のばらつきを補正した。

本研究における加温人工髄液の側脳室内注入実験では、動物の髄液と人工髄液の組成の違いが CBF に与える影響と、人工髄液が脳表に流れた時の脳血流測定センサーに与える影響の 2 点について考慮する必要がある。人工髄液による髄液置換実験の結果では、全身および頭蓋内循環動態や CBF 測定値に影響がなかったことより、この 2 点に関して問題がないものと考えられた。また、人工髄液反復注入による CBF の変化様式は各動物間で再現性があり、この脳血流測定装置の信頼性についても満足し得るものと考えられた。

脳血流自動調節能とは CPP の低下に呼応して脳内抵抗血管が拡張することにより CBF が正常範囲内に保持される現象をいう<sup>47)~49)</sup>。CBF が保持されるために必要な最低限の mCPP、すなわち脳血流自動調節能の下限は 40~50mmHg である<sup>5)~6)</sup>。脳血流自動調節能の判定には、人為的に CPP を低下させ CBF の変化を測定する方法が用いられるのが一般的である。特に、臨床例において脳血流自動調節能を検討した報告では、大半でこの方法が用いられている。一方、自動調節能は全か無の現象 (all-or-none) ではなく、その障害程度は連続性を持ったものと考えられている<sup>50)</sup>。したがって、自動調節能が正常か障害されているかの判定方法は、報告者により異なり統一されたものはない。たとえば、Gray ら<sup>51)</sup>は、血圧を低下させることにより CPP を低下させ、CBF の変化が 15% 以下の場合は脳血流自動調節能正常域と判定した。また、Muizelaar ら<sup>50)</sup>は、血圧を 30% 変化させ、CPP の変化と脳血管抵抗の変化の割合を算出し、この値が 2 以下なら脳血流自動調節能が正常、2 以上なら脳血流自動調節能破綻と判定した。しかし、これらの判定方法では、元々の CBF が正常か異常かは問わずに、この点を無視して脳血流自動調節能を判定していることになる。言い換えれば、CBF の正常異常にかかわらず、CPP 低下に対する脳血管反応性が保たれているかどうかのみで脳血流自動調節能が判定されているといえる。ところが、臨床例においては、原疾患の脳病変によりさまざまな程度に脳循環が障害されており CBF が低下している。したがって、CPP の低下に対して脳血管反応性が保たれており、その結果、CBF が一定に保持されていれば、実際には CBF が異常に低下していたとしても、脳血流自動調節能は正常であると判定されることになる。この点に注目して、脳血流自動調節能の障害と CBF 低下の関係について詳細に検討した報告は著者が渉猟した限りでは見当たらない。

そこで、本研究では、人工髄液の反復注入法により引き起こされる CBF の変化と脳血流自動調節能の変化を明瞭に区別して検討し、両者の関係を明らかにした。CBF 低下の判定は、実験開始前の CBF 値を基準にして、便宜上その 85% 以上に保たれた場合を血流保持、85% 以下に低下した場合を血流低下と判定した。また、脳血流自動調節能に関しては、CPP 低下により進行性に CBF が低下し、もはや脳血管反応性が失われた状態を脳血流自動調節能破綻と判定した。その結果、人工髄液注入

を反復すると、CBF はその反復毎に段階的に低下した。しかし、CPP 低下に対する脳血流自動調節能に関しては、CBF 低下が軽度であるうちは正常に保たれた。人工髄液注入をさらに反復すると、CBF は一層低下し、最終的には CPP 低下に対する血管反応性も失われ、脳血流自動調節能は破綻した。以上の結果から、人工髄液反復注入による CBF と脳血流自動調節能の変化の過程は連続的であり、最初のうちは脳血流自動調節能は保たれながら脳微小循環の障害により CBF だけが段階的に低下し、そのうちに脳血流自動調節能も障害され、最終的には破綻するに至るものと考えられる。

急性頭蓋内圧亢進を反復した際の CBF 変化に関しては、本研究と同様の結果が過去にも報告されている。Miller ら<sup>9)</sup>は、イスに硬膜外バルーンを留置しこれを膨張させることにより、ICP を亢進させた。ICP は CBF が低下するまで、すなわち自動調節能の下限を超えるまで亢進させた。その後バルーンを収縮させ ICP を正常化させると、CPP は正常化した。CBF は元の値に復元せず CBF 低下が持続した。この操作を反復すると CBF は段階的に低下した。Miller ら<sup>9)</sup>は、この CBF 低下の機序に関して、脳浮腫や血液泥化 (sludging of blood) により毛細血管レベルでの閉塞が起こり、微小循環が障害されたためと推測した。本研究では、ICP 亢進法が人工髄液の側脳室内注入である点以外は Miller らの方法と同様であり、また CBF の変化も同様であった。したがって、本研究における段階的 CBF 低下の機序は、Miller らが推定したように微小循環障害によるものと推察される。

ICPW は、動脈圧の頭蓋内伝播に静脈圧の逆行性頭蓋内伝播が加わったものと考えられている<sup>52)~55)</sup>。つまり、頭蓋腔というブラックボックスに動脈圧と静脈圧が入力され、ICPW となって出力されると考えることができる。ICP が亢進すると、ICPamp は増大し、ICPW は単峰化することが多数の研究者によって報告されている<sup>34)35)37)54)~57)</sup>。本研究でも同様の結果が得られた (図 3, 4, 7)。その機序に関しては、ICP 亢進に伴って CPP が低下すると脳内抵抗血管 (resistant vessel) が拡張し、その結果、動脈圧波の伝達率が亢進し ICPW が動脈波形に近くなるためと考えられている<sup>22)34)37)54)56)</sup>。このような考え方に基づいて、詳細な ICPW 分析によって頭蓋内環境の変化を推察しようという試みが従来から盛んに行われてきた<sup>22)26)~38)45)55)58)</sup>。徳富ら<sup>59)</sup>は、ICPW の立ち上がりから頂点までの時間 (頂点到達時間) を測定し、mICP が臨床例では 20mmHg に、サルでは 30mmHg に亢進すると、頂点到達時間が延長すると報告した。この結果から、頂点到達時間が、頭蓋内病態の変化を早期から捉え、脳循環の障害程度や代償能力を推定しうる指標として有用であるとした。Cardoso ら<sup>59)</sup>は、ICPW を 3 つの成分に分け P1, P2, P3 と名付け、P1 は脈絡叢と脳主幹動脈の拍動が起源であり、P2 は脳血管床全体のコンプライアンスの変化を反映すると推定した。Portnoy ら<sup>32)</sup>および滝沢<sup>56)</sup>は、ICP 亢進時の ICPW をフーリエ変換にてスペクトル分析して検討した。それによると、スペクトルが脳血管抵抗の変化を反映して変化し、ICPW のスペクトル分析が脳血流自動調節能の指標として有用であるとした。しかし、これらの報告は、いずれも正常脳を対象とした実験結果に基づいている。ところが臨床では、何らかの病変により既に脳血流自動調節能や脳循環が障害された病的脳を対象となる。したがって、ICPamp 分析や ICPW 分析を臨床応用するためには、従来の報告にはない病的脳を対象とした

動物実験を行い、基礎的データを得る必要があると思われる。

そこで本研究では、臨床例に近似した病態を人工髄液の反復注入法により実験的に作製し、ICPamp と CBF との関係について検討した。具体的には、CBF が正常範囲内にある A 群と CBF が異常に低下した B 群において、急性頭蓋内圧亢進時における ICPamp の変化を比較した。なお、本研究では、最終的に脳血流自動調節能が破壊されるまで人工髄液注入実験を反復できた実験回数は少なかったため、統計学的検討は不適切であると考え、ICPamp と脳血流自動調節能破壊の関係については検討しなかった。その結果、mICP が 30mmHg 以上に亢進すると、B 群の ICPamp が A 群に比し低値を示すことが判明した (図 7)。また、mICP が同一である条件下では、%CBF と ICPamp の回帰直線は、mICP が 20mmHg を除き全て正の傾きを示し、特に mICP が 90mmHg を除く 30~110mmHg の範囲で CBF と ICPamp の間に統計学的に有意な正の相関関係が認められた (表 3)。すなわち、同一の mICP のもとでは、CBF の低下に比例して ICPamp も低下することが判明した。CBF 低下に対応する ICPamp の変化に関して、同様な現象が実験的脳血管攣縮においても報告されている。Cardoso ら<sup>30)</sup>は、ネコを用い実験的に脳血管攣縮を作製し、脳血管攣縮により ICPamp が有意に低下したと報告した。彼らの実験では CBF が測定されていないので疑問点は残るが、脳血管攣縮により CBF が低下していた可能性は高いと思われる。

CBF 低下に比例した ICPamp 低下の機序に関しては次のように推察される。Avezaat ら<sup>25)</sup>が提唱したように、ICPamp は、1 心拍間の頭蓋内血液量の変動量 (stroke volume, SV) と、頭蓋腔コンプライアンスすなわち容量-圧関係 (volume-pressure relationship) の両者によって規定される (図 9)。すなわち、SV とは頭蓋内血液量の 1 心拍間の変動量であり、この容量変化がその時点での容量-圧関係に従って ICP の圧変化となって反映し、その際の圧変化量が ICPamp となる。同じ mICP のもとでは頭蓋腔コンプライアンスは一定であると仮定すると、SV が小さい程 ICPamp が小さくなる (図 9)。一方、CBF は SV と HR の積 ( $CBF = SV \times HR$ ) で表わされる。本実験では HR は両群間で有意差が認められなかったため (表 1)、

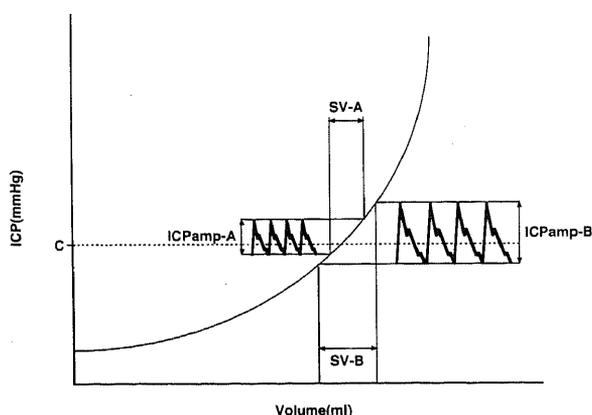


Fig. 9. Diagram showing intracranial volume-pressure relationship. The ICPamp is a pressure response to the transient increase in intracranial blood volume during a cardiac cycle (stroke volume, SV). Note that ICPamp-A response to SV-A is lower than ICPamp-B responds to SV-B with the same mICP (C).

CBF は SV に比例する。したがって、CBF の低下に比例して ICPamp は低下することになる。

中枢神経である脳はエネルギー需要が極めて高い組織である<sup>60)</sup>。そのほとんどは血液によって供給される酸素とグルコースによってまかなわれている。しかもその貯蔵量は極めて小さい<sup>60)</sup>。そのため CBF が 15~20ml/100g brain/min 以下になるとシナプス伝導障害が生じ、8~12ml/100g brain/min 以下になると神経細胞の膜障害により神経細胞が死滅するといわれている<sup>61)~64)</sup>。したがって、少なくとも 12ml/100g brain/min 以上の CBF を確保し、可能ならば神経細胞が正常に機能できる 20ml/100g brain/min 以上の CBF を確保することが必要となる。一般に、正常脳では、ICP が亢進しても mCPP が 40~50mmHg 以上に保持されれば CBF は正常範囲内に保持される。しかし、頭部外傷、脳血管障害、脳腫瘍などの病的脳では、さまざまな障害範囲や障害程度で微小循環が障害され CBF は低下していると考えられる<sup>7)~19)</sup>。したがって、mCPP が 40~50mmHg 以上に保持されているからといって、必ずしも CBF が正常範囲内にあるとは判定できない。さらに、脳循環障害の程度は、脳浮腫や出血などの二次的脳損傷により修飾を受け、経時的に変化する場合がある<sup>71)~65)</sup>。本研究の結果は、このような病的脳において ICPamp を連続測定することにより、脳循環の障害程度や経時の変化を監視し把握できる可能性が高いことを示唆している。したがって、臨床例での ICPamp の連続的監視は、治療方針の決定やその効果を判定する上で極めて有用かつ有効な手段になりえると思われる。しかも、ICP 連続測定は一般施設で通常行われていることを考え合わせると、満足し得る連続的 CBF 測定方法が存在しない現状では、設備や費用の面でもその汎用性は高いと思われる。

ICPamp 連続測定の問題点としては、ICPamp が CBF の変化だけではなく頭蓋腔コンプライアンスの変化によっても影響を受けることを考慮しなければならない。臨床例においては、頭蓋腔コンプライアンスは原疾患やその重症度あるいは mICP の違いにより各患者間で異なる<sup>66)~69)</sup>。したがって、各患者間で単純に ICPamp の相違のみを比較することによって CBF 相違の指標とすることは危険である。また、同一患者においても頭蓋腔コンプライアンスは mICP の変動とともに変化する。したがって、臨床応用にあたっては、同一の mICP ごとに ICPamp を経時的に表示できるようなコンピュータ処理法を開発する必要がある。さらに、脳浮腫などによる二次的病変の発生により、同一患者においても頭蓋腔コンプライアンスが変化する可能性も考えられる。このように臨床応用に際しては、ICPamp のみの情報から CBF の変化を推定することには限界がある。しかし、これを補うような頭蓋腔コンプライアンスの測定や TCD による血流速度測定などから得られる情報と組み合わせることで解析することによって、この問題も解決可能と思われる。

## 結 論

急性頭蓋内圧亢進を繰り返すことにより脳循環障害モデルを作製し、CBF 低下による ICPamp の影響を検討した。その結果以下の結論を得た。

1. 加温人工髄液の側脳室注入負荷を繰り返すと、脳血流自動調節能が正常でかつ CBF も正常な脳血流保持群 (A 群, n=22)、脳血流自動調節能が正常で CBF のみが低下した脳血

流低下群 (B群, n=31), 脳血流自動調節能破壊群と順次変化した。

2. A群, B群ともに ICP 亢進に伴い ICPamp は増大し, ICPW は単峰化した。

3. mICP が 120mmHg 以下の全範囲において, B群の ICPamp はA群に比べ低下し, 特に mICP が 30~120mmHg では, 両群間に有意差を認めた。

4. mICP が 30~80mmHg および 100, 110mmHg の範囲では, CBF と ICPamp の間に正の相関関係が認められた。

これらの結果より, 脳血流自動調節能の障害程度には連続性があり, 初めに脳血流自動調節能が保たれたまま CBF だけが段階的に低下し, 次に脳血流自動調節能も障害され, 最終的には破綻することが判明した。また, 同一の mICP のもとでは, CBF 低下に比例して ICPamp も低下することが判明した。したがって, ICPamp を連続測定することにより, 脳循環障害の程度や経時的変化の把握が可能であり, 頭蓋内圧亢進症の治療方針の決定とその効果の判定に極めて有効であると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み, 御懇篤な御指導と御校閲を賜りました金沢大学脳神経外科, 山下純宏教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を直接御指導, 御教授頂きました金沢大学脳神経外科, 東荘太郎講師に深く感謝の意を表します。また, 本研究の遂行に際し多大なるご協力を頂きました公立能登総合病院, 橋本正明脳神経外科部長ならびに当教室の諸先生方に深謝します。

## 文 献

- 1) 東健一郎: 外科的処置ならびに薬物による治療。脳と神, 32, 37-45 (1980).
- 2) Pickard, J. D. & Czosnyka, M.: Management of raised intracranial pressure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56, 845-853 (1993).
- 3) Haggendal, E., Lofgren, J., Nilsson, N. J. & Zwetnow, N. N.: Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs. *Acta Physiol. Scand.*, 79, 262-271 (1970).
- 4) Jonston, I. H., Rowan, J. O., Harper, A. M. & Jennett, W. B.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 2. Supratentorial and infratentorial mass lesion in primates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 36, 161-170 (1973).
- 5) Miller, J. D., Stanek, A. E. & Langfitt, T. W.: Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression. *J. Neurosurg.*, 39, 186-196 (1973).
- 6) Barzó, P., Dóczy, T., Csete, K., Buza, Z. & Bodosi, M.: Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: Infusion via the cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery*, 28, 821-825 (1991).
- 7) Obrist, W. D., Langfitt, T. W., Jaggi, J. L., Cruz, J. & Gennarelli, T. A.: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J. Neurosurg.*, 61, 241-253 (1984).
- 8) Tachibana, H., Meyer, J. S., Rose, J. E. & Kandula, P.: Local cerebral blood flow and partition coefficients measured in cerebral astrocytomas of different grade of malignancy. *Surg. Neurol.*, 21, 125-131 (1984).
- 9) 上村和夫, 宍戸文男, 犬上 篤, 小川英敏, 山口瀧生, 菅野 巖, 村上松太郎: Positron CT と  $^{15}\text{O}$  標識ガス steady-state 法による脳梗塞局所脳循環代謝の観察。脈管学, 25, 339-344 (1985).
- 10) 佐藤和栄, 加川瑞夫, 谷藤誠司, 氏家 弘, 竹下幹彦, 喜多村孝一: 脳動静脈奇形に関する研究 2. 脳循環動態の検討。脳神経外科, 14, 37-43 (1986).
- 11) 峯浦一喜, 安田恒男, 古和田正悦, 宍戸文男, 小川英敏, 上村和夫: Positron emission tomography によるグリオーマの局所脳循環代謝の定量解析。脳と神, 38, 337-344 (1986).
- 12) 戸村則昭, 犬上 篤, 上村和夫, 藤田英明, 日向野修一, 安陪等思, 宍戸文男: 出血性脳梗塞について -CT, Angiography, PET からの検討-。CT 研究, 10, 53-60 (1988).
- 13) Dickman, C. A., Carter, L. P., Baldwin, H. Z., Harrington, T. & Tallman, D.: Continuous regional cerebral blood flow monitoring in acute craniocerebral trauma. *Neurosurgery*, 28, 467-472 (1991).
- 14) Kuhl, D. E., Barrio, J. R., Huang, S. C., Selin, C., Ackermann, R. F., Lear, J. L., Wu, J. L., Lin, T. H. & Phelps, M. E.: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p- [123I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J. Nucl. Med.*, 23, 196-203 (1982).
- 15) 東荘太郎, 松田博史, 藤井博之, 二見一也, 橋本正明, 黒田英一, 柏原謙悟, 池田清延, 伊藤治英, 山本信二郎, 久田欣一: N-Isopropyl-p-(I-123) Iodoamphetamine による虚血性脳血管障害の局所脳血流量と Tissue Viability の非侵襲的評価。CT 研究, 9, 681-689 (1987).
- 16) Meyer, J. S., Hayman, L. A., Yamamoto, M., Sakai, F. & Nakajima, S.: Local cerebral blood flow measured by CT after stable xenon inhalation. *AJR. Am. J. Rentgenol.*, 135, 239-251 (1980).
- 17) Meyer, J. S., Hayman, L. A., Amano, T., Nakajima, S., Shaw, T., Lauzon, P., Derman, S., Karacan, I. & Harati, Y.: Mapping local blood flow of human brain by CT scanning during stable xenon inhalation. *Stroke*, 12, 426-436 (1981).
- 18) Frackowiak, R. S., Lenzi, G. L., Jones, T. & Heather, J. D.: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography.: Theory, procedure, and normal values. *J. Compt. Assist. Tomogr.*, 4, 727-736 (1980).
- 19) Kanno, I., Iida, H., Miura, S., Murakami, M., Takahashi, K., Sasaki, H., Inugami, A., Shishido, F. & Uemura, K.: A system for cerebral blood flow measurement using an  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  autoradiographic method and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 7, 143-153 (1987).
- 20) Aaslid, R., Markwalder, T. M. & Nornes, H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.*, 57, 769-774 (1982).

- 21) Hennerici, M., Rautenberg, W., Sitzer, G. & Schwartz, A.: Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity. -Part 1 Examination technique and normal values. *Surg. Neurol.*, 27, 439-448 (1987).
- 22) 池山 淳, 前田 成, 永井 肇: 頭蓋内圧-容積圧と反映圧一. *脳と神*, 28, 157-163 (1976).
- 23) 池山 淳, 前田 成, 板野公一, 伊藤明雄, 永井 肇, 影山直樹: 正常頭蓋内圧環境-開放腔と閉塞腔の理論-. *脳と神*, 28, 539-547 (1976).
- 24) Nornes, H., Asalid, R. & Lindegaard, K. F.: Intracranial pulse pressure dynamics in patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir.*, 38, 177-186 (1977).
- 25) Avezaat, C. J. J., van Eijndhoven, J. H. M. & Wyper, D.: Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42, 687-700 (1979).
- 26) Chopp, M. & Portnoy, H. D.: System analysis of intracranial pressure. Comparison with volume-pressure test and CSF-pulse amplitude analysis. *J. Neurosurg.*, 53, 516-527 (1980).
- 27) Avezaat, C. J. J., van Eijndhoven, J. H. M. & Wyper, D.: Effects of hypercapnia and arterial hypotension and hypertension on cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 43, 222-234 (1980).
- 28) Avezaat, C. J. J. & van Eijndhoven, J. H. M.: Clinical observation on the relationship between cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial pressure. *Acta Neurochir.*, 79, 13-29 (1986).
- 29) van Eijndhoven, J. H. M. & Avezaat, C. J. J.: Cerebrospinal fluid pulse pressure and the pulsatile variation in cerebral blood volume.: An experimental study in dogs. *Neurosurgery*, 19, 507-522 (1986).
- 30) Cardoso, E. R., Reddy, K. & Bose, D.: Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats. *J. Neurosurg.*, 69, 712-718 (1988).
- 31) Portnoy, H. D., & Chopp, M.: Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia. *Neurosurgery*, 9, 14-27 (1981).
- 32) Portnoy, H. D., Chopp, M., Branch, C. & Shannon, M. B.: Cerebrospinal fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autoregulation. *J. Neurosurg.*, 56, 666-678 (1982).
- 33) 新田正廣: 頭蓋内圧亢進の圧波形に及ぼす影響. *Neurol. Med. Chir.*, 22, 193-200 (1982).
- 34) 平井 収, 半田 肇, 石川正恒: 頭蓋内圧脈波-圧脈波発生に関する考察と頭蓋内環境を知る手段の有効性について-. *脳と神*, 34, 1059-1065 (1982).
- 35) Cardoso, E. R., Rowan, J. O. & Galbraith, S.: Analysis of cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, 59, 817-821 (1983).
- 36) Portnoy, H. D., Chopp, M. & Branch, C.: Hydraulic model of myogenic autoregulation and the cerebrovascular bed.: The effects of altering systemic arterial pressure. *Neurosurgery*, 13, 482-498 (1983).
- 37) Hirai, O., Handa, H., Ishikawa, M. & Kim, S. H.: Epidural pulse waveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. *Surg. Neurol.*, 21, 67-74 (1984).
- 38) 重森 稔, 川場知幸, 徳富孝志, 中島裕典, 弓削龍雄, 倉本進賢: 急性頭蓋内亢進時の硬膜外圧脈波の分析. 脈波成分の振幅変化とその臨床的意義. *Neurol. Med. Chir.*, 27, 289-294 (1987).
- 39) 伴 貞彦, 長沢史朗, 佐藤慎一, 長久雅博, 犬塚槍夫, 山本豊城, 尾形誠宏: 人工髄液の作製とその臨床応用. 特に脳室炎, 脳室内出血に対する持続脳室灌流法について. *脳神経外科*, 6, 67-75 (1978).
- 40) Lewis, R. C.: Clinical uses of an artificial cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.*, 7, 256-260 (1950).
- 41) 山形 専, 菊池晴彦, 橋本研二, 南川 順, 渡部洋一: Heat clearance 法による脳組織血流測定一定加電流法と定温度差法に関する理論と実際-. *脳と神*, 39, 479-484 (1987).
- 42) Gaines, C., Carter, L. P. & Crowell, R. M.: Comparison of local cerebral blood flow determined by thermal and hydrogen clearance. *Stroke*, 14, 66-69 (1983).
- 43) 山形 専, 菊池晴彦, 橋本研二, 南川 順: Peltier 熱勾配式熱クリアランス法による脳血流量の定量化への試み. *脳と神*, 39, 775-781 (1987).
- 44) Carter, L. P., Crowell, R. M., Sonntag, V. K. H. & Spetzler, R. F.: Cortical blood flow during extracranial-intracranial bypass surgery. *Stroke*, 15, 836-839 (1984).
- 45) 山形 専, 菊池晴彦, 伊原郁夫, 永田 泉, 諸岡芳人, 鳴尾好人, 小泉孝幸, 橋本研二, 南川 順, 宮元 亨: くも膜下出血後の脳循環動態. 転帰不良例における検討. *脳神経外科*, 15, 1189-1196 (1987).
- 46) 山形 専, 菊池晴彦, 橋本研二: 脳虚血に対する脳血流再開後の脳機能の reversibility. Direct cortical response (DCR) による実験的研究. *脳神経外科*, 16, 1133-1139 (1988).
- 47) MacKenzie, E. T., Farrar, J. K., Fitch, W., Graham, D. I., Gregory, P. C. & Harper, A. M.: Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber. *Stroke*, 10, 711-718 (1979).
- 48) Auer, L. M., Ishiyama, N. & Pucher, R.: Cerebrovascular response to intracranial hypertension. *Acta Neurochir.*, 84, 124-128 (1987).
- 49) Paulson, O. B., Strandgaard, S. & Edvinsson, L.: Cerebral autoregulation. *Cerebravasc. Brain Metab. Rev.*, 2, 161-192 (1990).
- 50) Muizelaar, J. P., Luts, H. A. & Becker, D. P.: Effect of mannitol on ICP and CBF correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J. Neurosurg.*, 61, 700-706 (1984).
- 51) Gray, W. J. & Rosner, M. J.: Pressure-volume index as a function of cerebral perfusion pressure. Part 2: The effects of low cerebral perfusion pressure and autoregulation. *J. Neurosurg.*, 67, 377-380 (1987).
- 52) Adolph, R. J., Fukusumi, H. & Fowler, N. O.: Origin of cerebrospinal fluid pulsations. *Am. J. Physiol.*, 212,

840-846 (1967).

53) Dardenn, G., Dereymaeker, A. & Lacheron, J. M.: Cerebrospinal fluid pressure and pulsatility. An experimental study of circulatory and respiratory influences in normal and hydrocephalic dogs. *Eur. Neurol.*, 2, 193-216 (1969).

54) Hamer, J., Alberti, E., Hoyer, S. & Wiedemann, K.: Influence of systemic and cerebral vascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. *J. Neurosurg.*, 46, 36-45 (1977).

55) 平井 収, 石川正恒, 半田 肇: 頭蓋内圧亢進における硬膜外圧波形の変動—実験的研究—. *脳と神*, 33, 1235-1242 (1981).

56) 新田正廣: 頭蓋内圧亢進の圧波形に及ぼす影響. *Neurol. Med. Chir.*, 22, 193-200 (1982).

57) 徳富孝志, 重森 稔, 弓削龍雄, 山本文人, 渡部光夫, 倉本進賢, 後藤俊介: 急性頭蓋内圧亢進時の硬膜外圧脈波の分析. *Neurol. Med. Chir.*, 25, 418-424 (1985).

58) Shigemori, M., Tokutomi, T., Kawaba, T., Nakashima, H. & Kuramoto, S.: Analysis of epidural pressure pulse wave (EDP-PW) and common carotid blood velocity (CBFV) in acute intracranial hypertension. *Neurol. Res.*, 8, 105-108 (1986).

59) 滝沢英夫: 頭蓋内圧亢進時の頭蓋内圧脈波の波形変化—スペクトル分析による研究—. *脳と神*, 39, 135-142 (1987).

60) 高垣玄吉郎: 脳のエネルギー代謝とその調節. *神経生化学* I, 第1版, 41-71頁, 共立出版, 東京, 1981.

61) Heiss, W. D., Hayakawa, T. & Waltz, A. G.: Cortical neuronal function during ischemia. Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch. Neurol.*, 33, 813-820 (1976).

62) Branston, N. M., Strong, A. J. & Symon, L.:

Extracellular potassium activity, evoked potential and tissur blood flow. Relationships during progressive ischemia in baboon cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.*, 32, 305-321 (1977).

63) Morawetz, R. B., DeGirolami, U., Ojemann, R. G., Marcoux, F. W. & Crowell, R. M.: Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke*, 9, 143-149 (1978).

64) Astrup, J.: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J. Neurosurg.*, 56, 482-497 (1982).

65) 穴戸元雄, 上村和夫, 犬上 篤, 小川敏英, 山口龍生, 菅野 巖, 三浦修一, 飯田秀博, 村上松太郎, 高橋和弘, 佐々木 広, 田川皓一, 安井信之: 脳血管障害における局所脳循環代謝の変化—ポジトロン CT による検討—. *核医*, 23, 123-133 (1986).

66) Shapiro, K. & Marmarou, A.: Clinical applications of the pressure-volume index treatment of pediatric head injuries. *J. Neurosurg.*, 56, 819-825 (1982).

67) Trans, J. T. & Poortvliet, D. C.: Intracranial volume-pressure relationship in man. Part 2: Clinical significance of the pressure-volume index. *J. Neurosurg.*, 59, 810-816 (1983).

68) Kosteljanetz: Acute head injury: Pressure-volume relations and cerebrospinal fluid dynamics. *Neurosurgery*, 18, 17-24 (1986).

69) Maset, A. L., Marmarou, A., Ward, J. D., Choi, S., Lutz, H. A., Brooks, D., Moulton, R. J., DeSalles, A., Muizelaar, J. P., Turner, H. & Young, H. F.: Pressure-volume index in head injury. *J. Neurosurg.*, 67, 832-840 (1987).

**Relationship between Decrease in Cerebral Blood Flow and Amplitude of Intracranial Pressure in Acute Impaired Cerebral Circulation** Kazuhiko Tokuda, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **104**, 517—528 (1995)

**Key words** cerebral autoregulation, cerebral blood flow, amplitude of intracranial pressure, intracranial pressure, intracranial hypertension

#### Abstract

The present study was performed to investigate the effects of decrease in cerebral blood flow (CBF) on amplitude of intracranial pressure (ICPamp) in impaired cerebral circulation. Impaired cerebral circulation was induced by infusions of artificial cerebrospinal fluid (CSF) into the lateral ventricle of 14 adult dogs. Cortical blood flow was measured by a thermal clearance method and monitored continuously, together with arterial and supratentorial epidural pressure. Arterial pCO<sub>2</sub> and body temperature were held constant. After a baseline CBF measurement was obtained, the CBF infusion run was repeated several times in each animal. The CSF infusion runs were divided into two groups according to CBF responses, as follows: CBF value was maintained at higher than 85% of baseline (normal CBF group, n=22) and CBF value was decreased to lower than 85% of baseline (impaired CBF group, n=31). The ICPamp of the impaired CBF group was lower than that of the normal CBF group at all mean ICP levels. Statistically significant differences were obtained between the two groups at mean ICP of 30 to 120 mmHg. Furthermore, there was a significant positive correlation between ICPamp and CBF at each mean ICP of 30 to 80 mmHg and of 100 to 110 mmHg. In conclusion, the decrease in ICPamp was indicated by the decrease in CBF. Continuous monitoring of ICPamp may contribute to prompt detection of the deterioration of cerebral circulation and may be useful for the management of severe neurosurgical patients.