

急性頭蓋内圧亢進における血管運動反応に関する研究

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/2297/9055

急性頭蓋内圧亢進における血管運動反応に関する研究

金沢大学大学院医学研究科脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

東 壮太郎

(昭和58年2月4日受付)

急性頭蓋内圧亢進における Cushing 現象および圧波の出現機序について研究した。ネコを用い、サイアミラール静脈麻酔、非動化し、生理食塩水のくも膜下腔注入により段階的に頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP) を亢進させた。ICP, 全身血圧 (systemic blood pressure: SBP), 脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure: CPP), 内頸動脈神経活動 (internal carotid nerve activities: ICNA), 腎神経活動 (renal nerve activities: RNA), および頸動脈洞神経活動 (carotid sinus nerve activities: CSNA) を観察記録した。血圧調節神経を温存した場合には、ICP を段階的に亢進させ CPP が 40 mmHg 以下になると、RNA と ICNA は ICP の亢進による CPP の下降毎に一過性の増加を示しながら徐々に抑制された。SBP は RNA と ICNA の一過性増加反応に 15~20 秒の遅れをもって反応し、上昇と下降を繰り返しながら徐々に上昇した。しかし CPP が 0 mmHg 以下になると、RNA と ICNA は一過性に増加した後消失し、それと共に SBP は急激に下降した。CSNA は ICP 亢進により出現する SBP の変動と全く平行した変動を示した。18 匹中 5 匹の動物に圧波が出現し、その頻度は毎分 1~4 回であった。この圧波は、SBP, CPP, および交感神経活動の同期する周期的変動を伴った。各周期的変動間には ICP, SBP, CPP の順で位相のずれが認められ、交感神経活動の周期的変動のピークは CPP の周期的変動の最低点に一致した。サイアミラール投与により、交感神経活動は抑制され、圧波および他の周期的変動は消失した。血圧調節神経を遮断した 3 匹の動物では、圧波は出現せず、しかも段階的な ICP 亢進によって出現する交感神経活動の一過性増加は、血圧調節神経を温存した場合より一層著明であった。以上の結果より、Cushing 現象では、その SBP 上昇の最初の段階には血管運動中枢の興奮を生ずるが、それは永続せず、従ってその後の高い SBP の持続には昇圧物質等の液性の要因が考えられる。これに対し、圧波の現象は、脳幹の不安定状態と共に、ICP, SBP, 交感神経活動等の周期的変動の位相のずれにより発生し、神経性要因の多いものと考えられる。

Key words pressure waves, Cushing phenomenon, sympathetic nerve activity, carotid sinus nerve activity.

頭部外傷、脳内出血、あるいは脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血において、その予後を左右する最も大きな要因は、出血あるいは直接の脳損傷よりはむしろ二次的頭蓋内圧亢進によることが多い¹⁾²⁾。頭蓋内圧が高まって血圧の値に近づくと、生体反応として血圧が高まる Cushing 現象が出現し、脳血流量を維持するように働く³⁾⁴⁾。しかし頭蓋内圧亢進が臨界のレベルを越える状態が続く場合には、脳血管運動麻痺の状態となり脳はその機能を失う⁵⁾。

頭部外傷、くも膜下出血の患者、あるいは動物のくも膜下腔に血液物質を注入して生ずる急性頭蓋内圧亢

進の主な原因は、脳血管床の拡張であり、未だ脳血管運動麻痺に陥らない状態において必ず見られる現象は、基本圧に重畳する急激な頭蓋内圧変動、いわゆる圧波の現象である⁶⁾⁷⁾。この圧波は多くの場合、血圧、呼吸、脈拍、瞳孔などの自律機能の変動や、脳波の変化を伴う^{8)~11)}。圧波と共に、亢進した頭蓋内圧は、麻酔剤、殊にバルビタール剤によって良く抑制される¹⁰⁾¹²⁾。これらの事実は、急性頭蓋内圧亢進と圧波出現に、神経因子の役割のあることを示唆する。

著者は、ネコを用い、生理食塩水により頭蓋内圧を亢進させ、頭蓋内圧 (intracranial pressure, 以下 ICP

Vasomotor Response to Acute Intracranial Hypertension. **Sotaro Higashi**, Department of Neurosurgery (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University.

と略), 全身血圧(systemic blood pressure, 以下 SBP と略), 脳灌流圧(cerebral perfusion pressure, 以下 CPP と略), 内頸動脈神経活動(internal carotid nerve activities, 以下 ICNA と略), 腎神経活動(renal nerve activities, 以下 RNA と略), および頸動脈洞神経活動(carotid sinus nerve activities, 以下 CSNA と略), の変化を観察し, Cushing 現象と圧波出現に関与する血管運動中枢および圧受容器反射の役割について検索した。

材料および方法

実験には, 体重 2.6~5.1 kg の成ネコ 21 匹を使用した。サイアミラール 10 mg/kg の静脈内注射により麻酔し, 静脈路を確保し, 手術中は同薬剤を適宜追加して麻酔を維持した。パンクロニウム・プロマイド投与により非動化し, 気管切開にて挿管し陽圧人工呼吸を行い, 毎分換気数を 33 回, 毎回換気量を 7 ml/kg に設定した。手術創および圧痛点には 1% リドカインを注射した。実験中は室温を 27°C, 湿度を 70% に保ち, 動物は温水パッドにて直腸温 36~37°C に維持した。

ICP 測定には, 右頭頂に穿頭孔を穿ち, くも膜下腔に外径 1 mm のポリエチレンチューブ 2 本を挿入し, その 1 本より脳脊髄液を圧トランスデューサー(日本光電, MP-4)に誘導し, 他の 1 本は ICP を亢進させるための生理食塩水注入路として使用した。穿頭孔を骨セメントにて密閉し, 脳脊髄液の流出を防止した。SBP の測定には, 左大腿動脈に外径 1.35 mm 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に誘導した。右頭頂の穿頭孔よりくも膜下腔に挿入したポリエチレンチューブに, 生理食塩水を入れた容器を接続し, 液面を段階的に上昇することにより頭蓋内圧亢進モデルを作製した。場合によっては, 自動注入ポンプを用い連続的に生理食塩水を注入した。生理食塩水は加温器にて 37°C に加温して使用した。

動物を右半側臥位とし, 左前頸部に胸鎖乳突筋前縁に沿って線状皮切を加え, 左上頸神経節を露出し, 神経節より分枝する内頸動脈神経を露出した。この神経は 4~7 本の神経枝で構成され, その 1 本を頭蓋骨内への進入部で切断することにより, 電極装着に 5~7 mm の長さの神経枝が利用できた。腎神経の露出には, 動物を右側臥位とし, 背中線より約 5 cm を隔てて肋骨下縁より約 10 cm の線状皮切を加え, 後腹膜経由で左腎門に達し, 腎動静脈に沿って腎門に入る神経の 1 枝を露出切断した。頸動脈洞神経の露出には, 動物を右半側臥位とし, 左前頸部に線状皮切を加え, 左総頸動脈分岐部を露出し, 頸動脈洞より上行し舌咽神経に合流する頸動脈洞神経を同定し, 切断することなく神経

を剥離した。神経線維の剥離切断等の操作はいずれも手術顕微鏡下に行い, 電極を装着し, その周囲には 37°C に加温した流動パラフィンを満たした。

内頸動脈神経, 腎神経, および頸動脈洞神経の自発放電の記録には, 銀双極電極を用い, 増幅器(日本光電, AVZ-8 および RB-2, 時定数 0.01 秒)により増幅し, これをオッシロスコープ(日本光電, VC-9)にて観察した。自発放電を積分し(時定数 0.05 秒), 記録するとともに, データ処理装置(日本光電, ATAC-450)を用いパルスカウンティングヒストグラムを作製した。

実験中は, 電磁記録計(東亜電波, CDR 12-A)を用いて, SBP, ICP, および CPP を, ジェット式インク記録計(日本光電 RIJ-1180)を用いて, SBP, ICP, および各神経の自発放電とその積分を記録するとともに, 磁気テープレコーダー(SONY DFR-3715)にこれらのデータを記録した。

圧受容器反射による交感神経活動への影響を除外する目的で, 3 匹の動物で両側迷走神経および両側頸動脈洞神経を切断した。

成 績

I. 交感神経(内頸動脈神経, ならびに腎神経)および頸動脈洞神経の自発放電

内頸動脈神経および腎神経の自発放電は, 50~100 μ V の振幅をもつ 1 群の活動電位よりなり, 個々の心拍および呼吸に同期した群発を示した。図 1 は, ICNA, 横隔膜神経活動, および SBP の同時記録である。ICNA は個々の心拍に同期して放電するとともに, 横隔膜神経の放電時にその振幅と放電頻度を増大し, 個々の呼吸とも良く同期して放電した。図 2 は, ICNA, RNA, および SBP の同時記録である。ICNA と RNA は個々

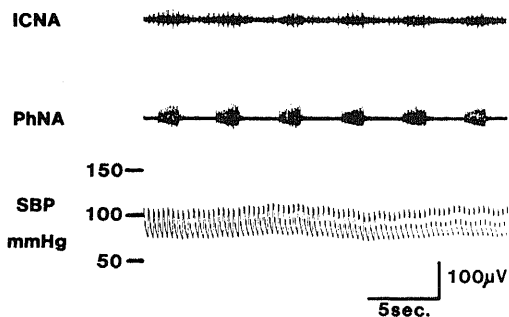


Fig. 1. Simultaneous recording of internal carotid nerve activities (ICNA), phrenic nerve activities (PhNA), and systemic blood pressure (SBP) in a control experiment. ICNA and PhNA synchronize with each other. Calibration of nerve activity: 100 μ V.

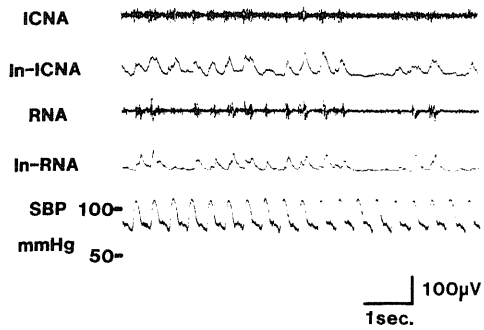


Fig. 2. Simultaneous recording of internal carotid nerve activities (ICNA), renal nerve activities (RNA), and systemic blood pressure (SBP) in a control experiment. The patterns of ICNA and RNA are almost the same. The abbreviations of In-ICNA and In-RNA are integration of ICNA and RNA, respectively.

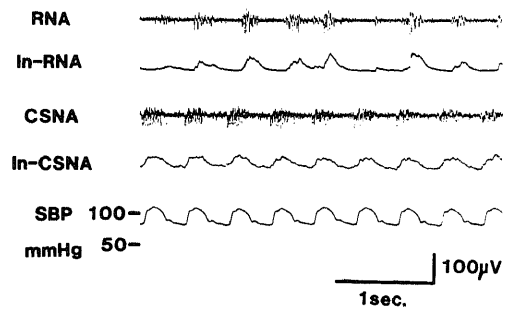


Fig. 3. Simultaneous recording of renal nerve activities (RNA), carotid sinus nerve activities (CSNA), and systemic blood pressure (SBP) in a control experiment. Grouped discharges synchronous with heart beat are observed in ICNA and CSNA. Note the phase difference between ICNA and CSNA. The abbreviations of In-RNA and In-CSNA are integration of RNA and CSNA, respectively.

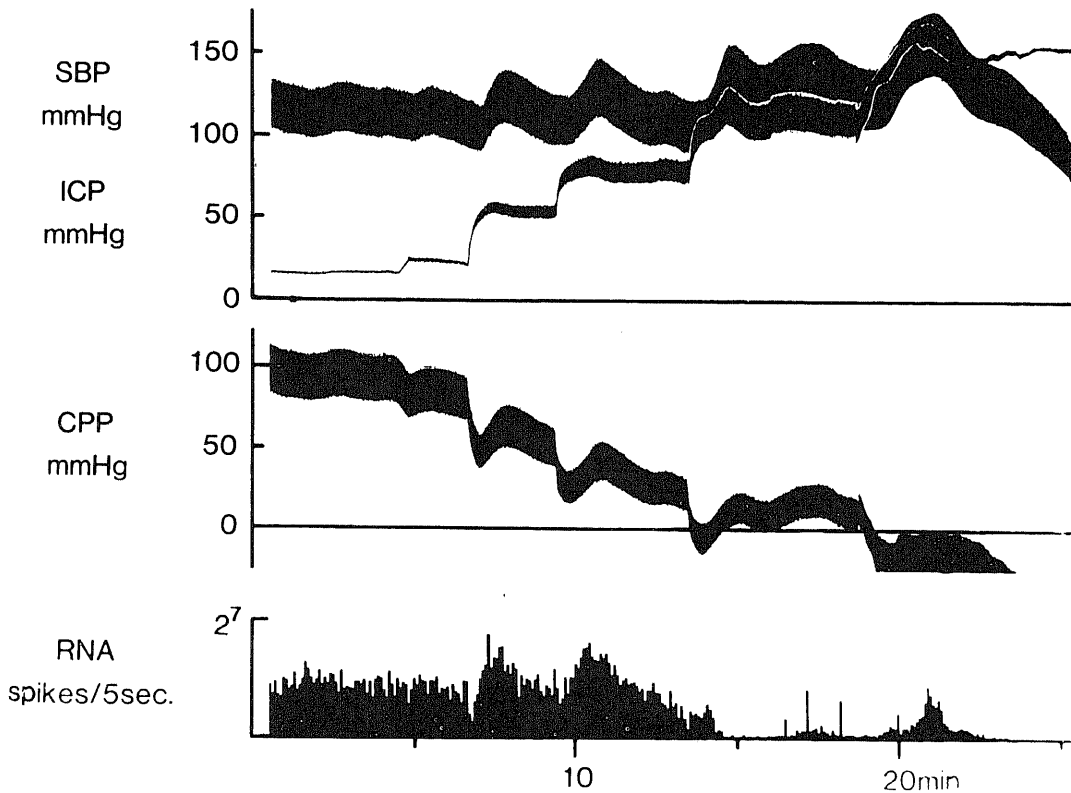


Fig. 4. Effect of stepwise elevation of intracranial pressure (ICP) on systemic blood pressure (SBP), cerebral perfusion pressure (CPP), and renal nerve activities (RNA) after baroreceptor denervation. Renal nerve activities increase at first and then gradually decrease after stepwise elevation of ICP more than 50 mmHg.

の心拍と呼吸に同期して放電し、両者の放電様式はほとんど一致した。図3は、RNA、CSNA、およびSBPの同時記録である。RNAは拍出期のピークから始まって、その終りに最高に達し、拡張期の初期まで持続する放電様式を示した。これに対し、CSNAは拍出期の位相に一致した放電様式を示した。

II. 頭蓋内圧亢進による交感神経活動および頸動脈洞神経活動の変化

1. 血圧調節神経遮断の場合

図4は、両側迷走神経および両側頸動脈洞神経を切断した動物において、ICPを段階的に亢進させた場合のSBP、ICP、CPP、およびRNAの変化を同時記録したものである。ICPの正常値は約10 mmHgであり、これを25 mmHgに亢進させると、SBPにはほとんど変化がなく、従ってCPPは100 mmHgから85 mmHgに下降したが、RNAには変化が認められなかった。更にICPを55 mmHgに亢進させると、CPPは一過性に

45 mmHgに下降し、その直後よりRNAは増加し始め、40秒後に約2倍に達し、その後は徐々に減少した。一方、SBPはRNAの増加反応に約17秒の遅れをもって上昇反応を示した。このSBPの上昇反応がCPPを上昇させ、CPPは45 mmHgから60 mmHgに上昇し、その後再び50 mmHgまで下降した。更にICPを段階的に亢進させて行くと、RNAは同様の一過性増加反応を繰り返しながら徐々に減少し、CPPが0 mmHg以下となると、RNAは約2.5分間、一過性に出現した後に完全に消失した。この段階では、ICPとSBPは交叉し、脳は断血状態となり、SBPは下降し、動物は死に至った。

2. 血圧調節神経温存の場合

図5は、血圧調節神経を温存した動物において、ICPを段階的に亢進させた場合のSBP、ICP、CPP、RNA、およびCSNAの変化を同時記録したものである。段階的ICP上昇に対するRNAの変化は、血圧調節神経を

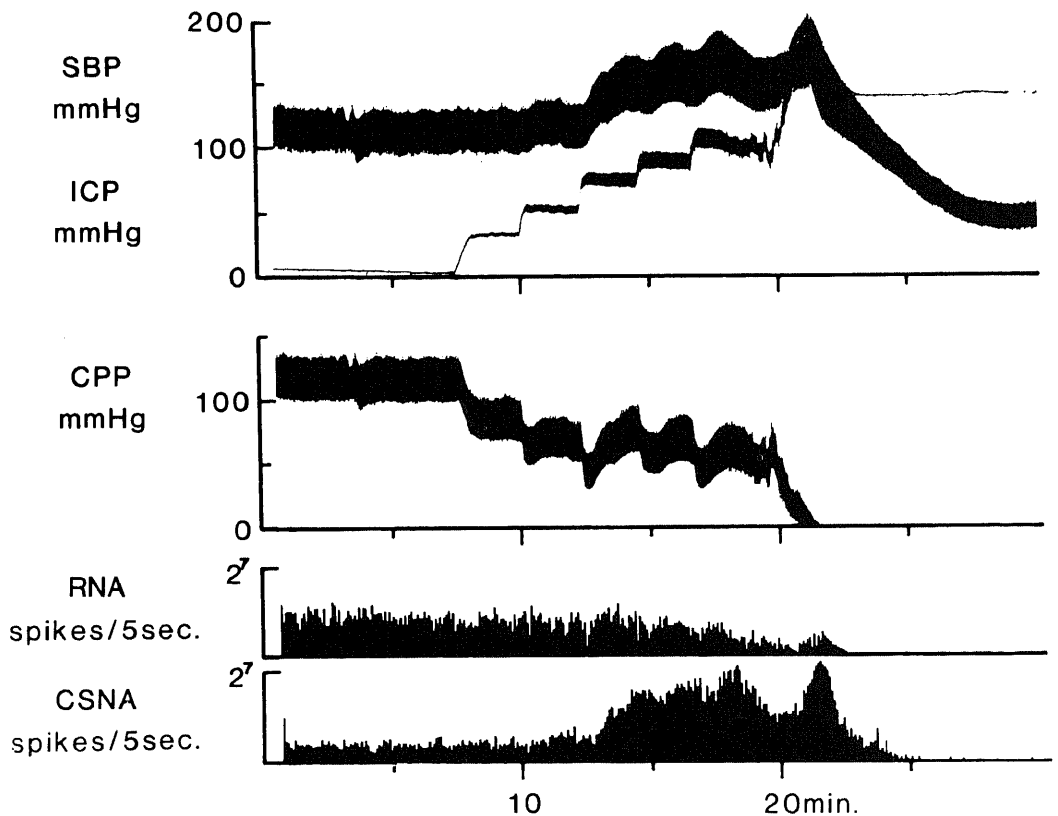


Fig. 5. Effect of stepwise elevation of intracranial pressure (ICP) on systemic blood pressure (SBP), cerebral perfusion pressure (CPP), renal nerve activities (RNA), and carotid sinus nerve activities (CSNA) in the animal without baroreceptor denervation. Note the suppression of RNA and the activation of CSNA during the Cushing phenomenon produced by the elevation of ICP more than 60 mmHg.

遮断した場合に類似するが、その程度はかなり少ない。ICP を 75 mmHg に亢進させるまでは、SBP と RNA に変化は認められないが、ICP を 75 mmHg に亢進させると CPP は 40 mmHg に下降し、その直後より RNA は約 1.2 倍の僅かな一過性増加反応を示した。この増加反応は、血圧調節神経を遮断した場合より遙かに小さいものである。一方、SBP は RNA の一過性増加反応に約 20 秒遅れて上昇反応を示した。この SBP の上昇反応のために、CPP は 40 mmHg から 75 mmHg まで上昇した。更に ICP を亢進させて行くと、RNA は僅かな一過性増加反応を繰り返しながら徐々に減少し、CPP が 0 mmHg 以下となると RNA は消失した。これに対し、CSNA は、CPP に関りなく、ICP 亢進により出現する SBP 変動と全く平行した変動を示した。

3. 内頸動脈神経活動と腎神経活動の比較

図 6 は、ICNA と RNA を同時記録した動物において、段階的に ICP を亢進させた場合の両者の変化を比較したものである。ICNA と RNA は良く一致した放電様式を示し、この関係は ICP の高低に関りなく保たれ

た(右図 A, B)。左図最下段のグラフは、ICP 亢進前の 5 分間の平均放電頻度を 100% とした時の ICNA と RNA の相対変化率を経時的に示したものである。両者の相対変化率は処々で交叉し、ほぼ一致した変動を示し、他の 4 匹の動物でも同様の結果を得た。ICP を段階的に上昇させた場合の ICNA と RNA の相対変化率は、必ずしも厳密には一致しないが、これをもって、腎と脳に対する交感神経性血管運動支配に有意の差があると認め得るものではなかった。

III. 圧波

血圧調節神経を温存した 18 匹の動物のうち 5 匹において、ICP の上昇により著明な圧波が得られた。これに対し、血圧調節神経を遮断した動物においては、圧波を生じたものは 1 匹も認めなかった。この圧波の頻度は毎分 1~4 回 (2.71 ± 0.59 回, 平均値 \pm 標準偏差), 振幅は 5~57 mmHg (13.2 ± 10.1 mmHg), 基本頭蓋内圧は 47.5~125 mmHg (64.8 ± 17.2 mmHg) であった。

図 7 は、ICP を 55 mmHg に維持して、その間に突然

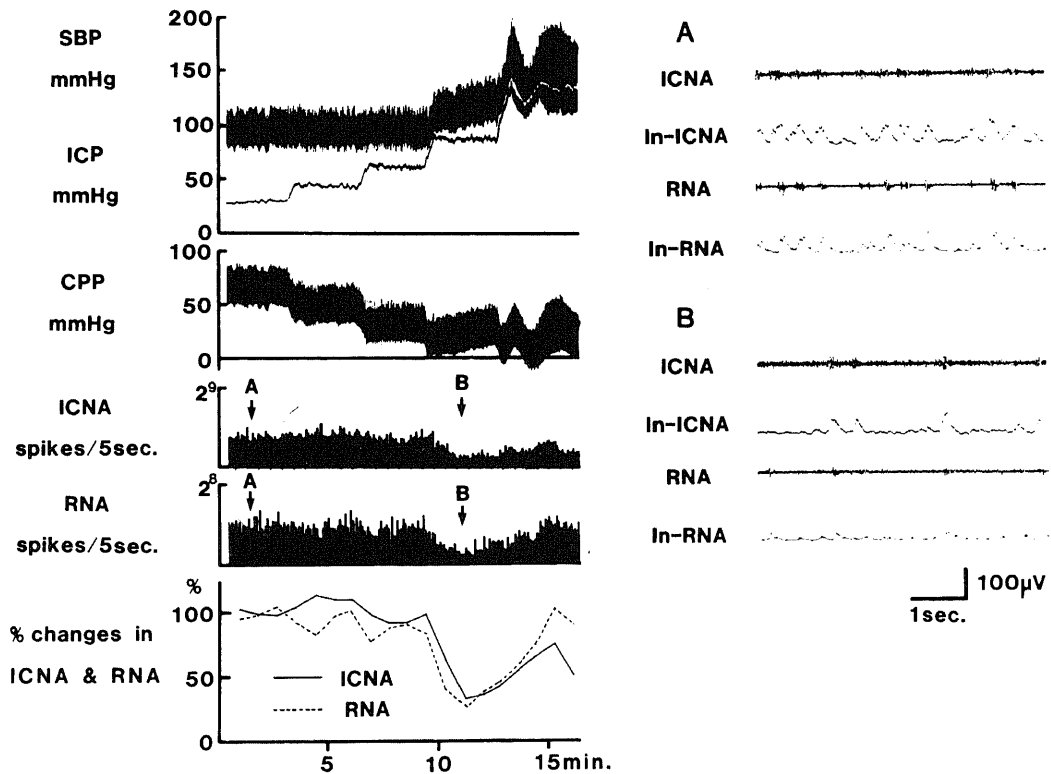


Fig. 6. Effect of stepwise elevation of intracranial pressure (ICP) on internal carotid (ICNA) and renal (RNA) nerve activities. ICNA and RNA show the same behaviors as the change of ICP. The neurograms of ICNA and RNA at arrows (A and B) are recorded by high speed in the right column.

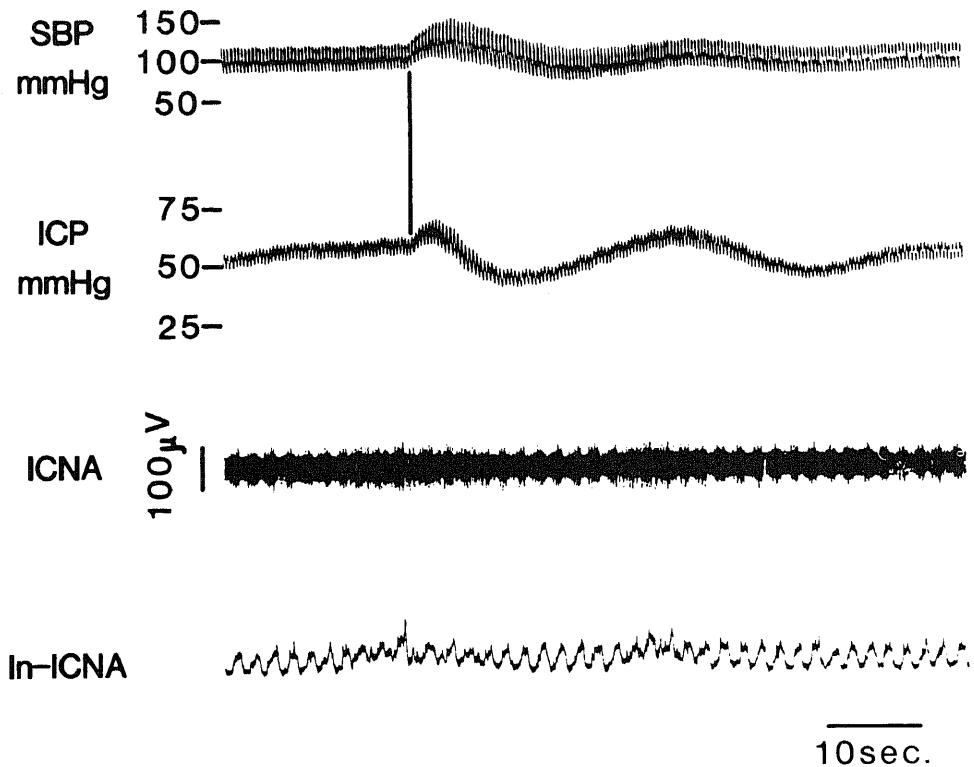


Fig. 7. Spontaneous pressure wave at its beginning. The abrupt increase of internal carotid nerve activities (ICNA), shown by a little spike in the integrated recording of ICNA, occurs at first. Thereafter systemic blood pressure (SBP) and intracranial pressure (ICP) rise simultaneously (vertical bar).

に圧波が発生し始めた時点でのSBP, ICP, およびICNAの同時記録で、各変動間の時間的相互関係を示す。最初にICNAの放電増加が認められ、それがピークを示す頃にICPとSBPは同時に上昇し始めた。ICPとSBPの立ち上がりは同時であるにも拘らず、ICPがまずピークに達し、その約2秒後にSBPがピークに達した。次いでICPとSBPは下降するが、前者は後者の変化に先行することが認められ、以後毎分約2回の圧変動が続いた。

図8Aは、段階的なICP亢進によって出現した圧波と、これに同期したSBP, CPP, およびRNAの周期的変動を示す。ICPを60 mmHgに上昇させるとSBP, ICP, CPP, およびRNAには、ある程度の位相のずれをもった周期的変動が出現した。更にICP亢進を繰り返しICPを110 mmHgに亢進させると、約3分後に各周期的変動の振幅と周期は著明に増大した。この時点の記録をより速いスピードで記録したのが図8Bである。各周期的変動は、ICP, SBP, CPP, の順で4~10秒の位相差をもって出現し、RNAの周期的変動のピー

クはCPPの周期的変動の最低点に一致した。

圧波が出現した5匹の動物において24種類の圧波が得られ、その頻度、振幅、基本頭蓋内圧の3者間の相関関係を図9に示す。ICPを45 mmHg以上に亢進させると始めて圧波が出現し、その頻度は毎分1~4回、振幅は5~57 mmHgであるが、基本頭蓋内圧の大きさと頻度および振幅との間には認めるべき相関はなかった(図9A, B)。これに対し、圧波の頻度と振幅の間には、明らかな負の相関関係が認められ、圧波の頻度が小さい程振幅は大きい傾向を示した(図9C)。特にICPを110 mmHgに上昇させた1例において、頻度が毎分1回、振幅が57 mmHgに及ぶ著明な圧波が得られた。

図10は、圧波出現時にサイアミラール3 mg/kgを静脈内投与し、SBP, ICP, CPP, およびRNAの周期的変動に与える影響を観察記録したものである。サイアミラール投与により、RNAの放電頻度は減少し、約1分後には1/2以下となり、しかもRNAの周期的変動は消失した。この時期より、SBP, ICP, CPPの各周期

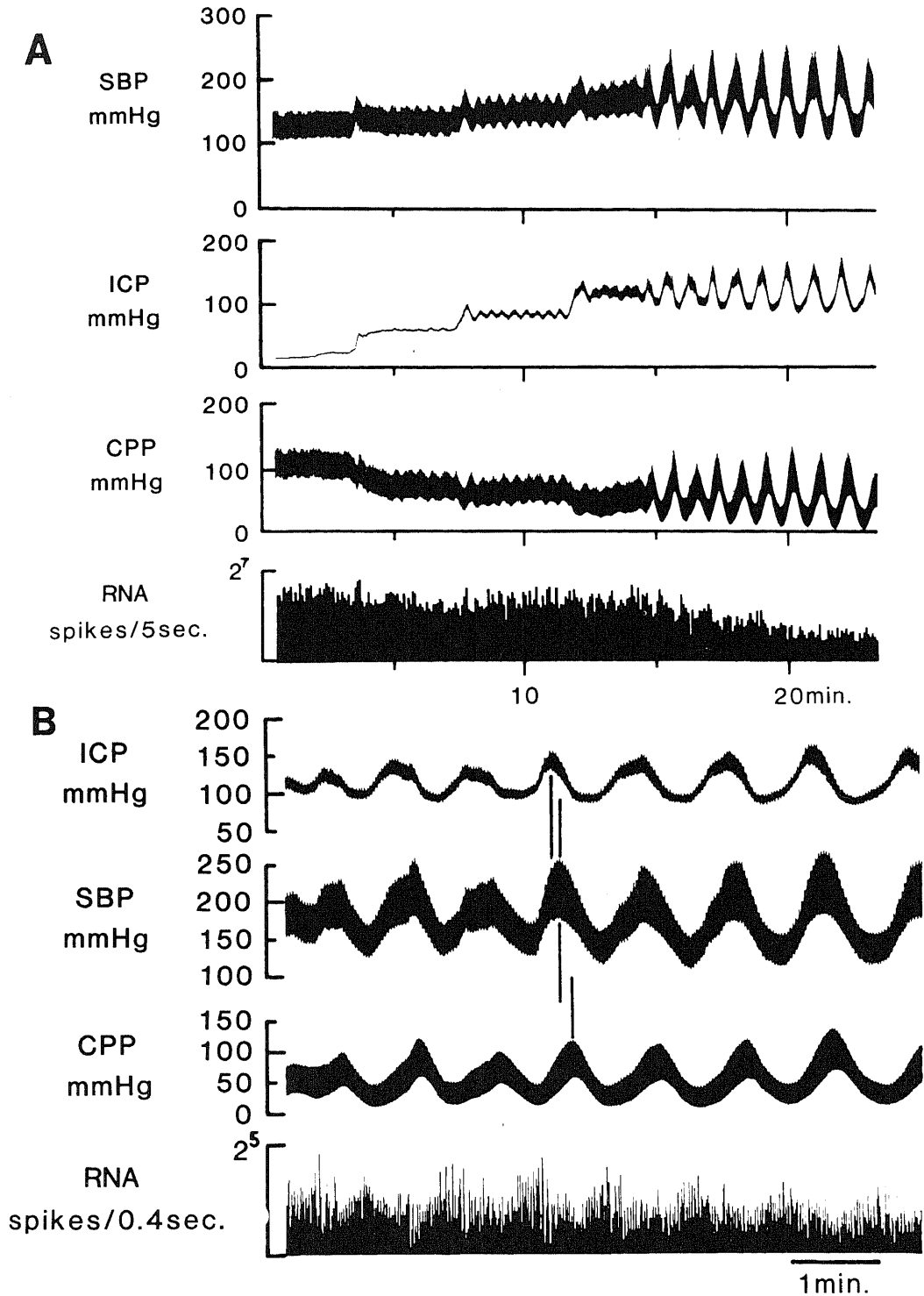


Fig. 8. Pressure waves induced by stepwise elevation of intracranial pressure (ICP). In Fig. A, Note the remarkable pressure waves at the raised ICP of 110 mmHg. Fig. B: high speed recording of Fig. A. Note the phase difference among oscillations of ICP, SBP, and CPP. The peak of RNA corresponds to the trough of CPP. Vertical bars are drawn in order to be compared with each peaks of the oscillating waves.

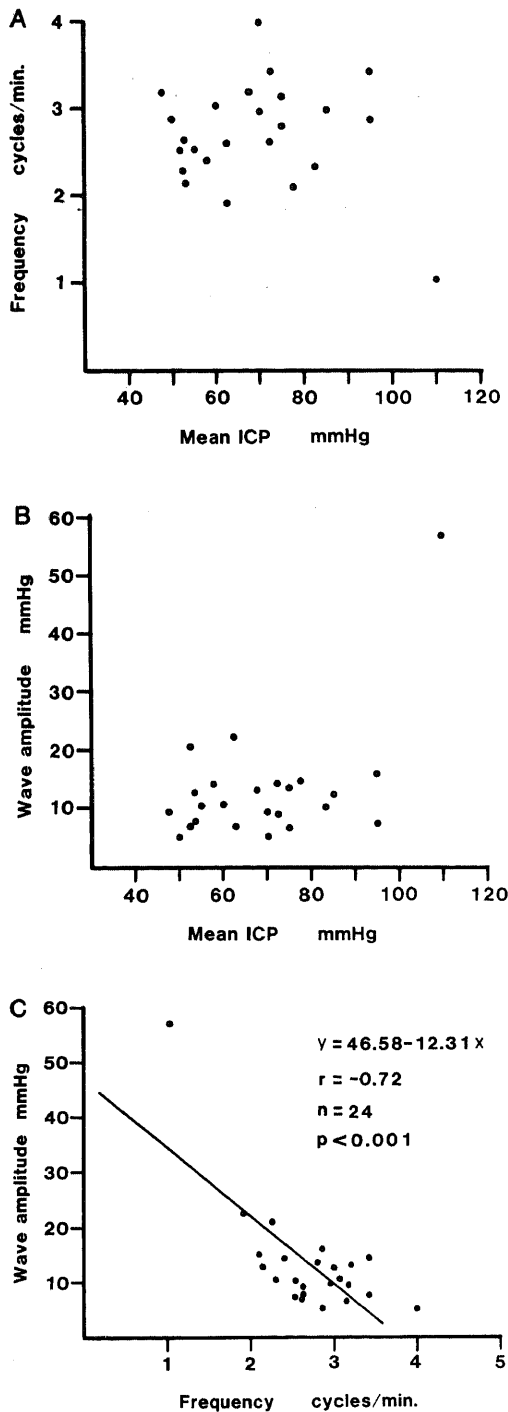


Fig. 9. Properties of pressure waves. A: plot of frequency vs. mean intracranial pressure (mean ICP). B: plot of wave amplitude vs. mean ICP. C: plot of wave amplitude vs. frequency. Regression equations and correlation coefficients are $y = 46.58 - 12.31x$, $r = -0.72$, respectively.

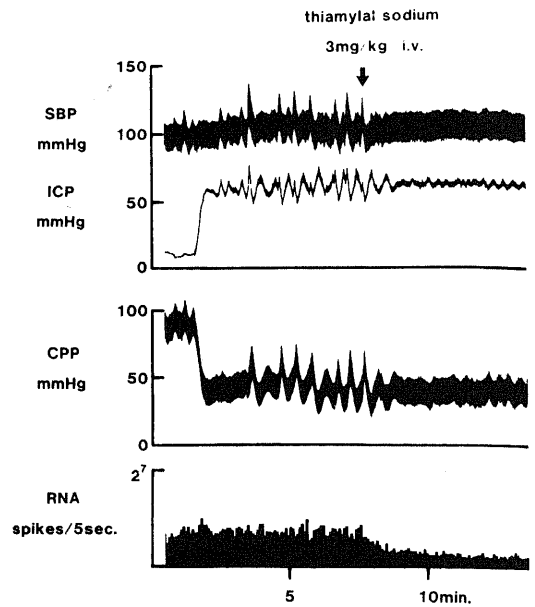


Fig. 10. Effect of thiamylal sodium on pressure waves. Following the intravenous administration of thiamylal sodium (3mg/kg, at arrow) RNA decrease, and then pressure waves and other oscillations disappear.

的変動は消失し、安定状態が持続した。

考 察

Cushing³⁴⁾は、イヌのくも膜下腔に生理食塩水を注入して、ICPが平均血圧に近づくと血圧が上昇し、この現象が大槽よりコカインを注入すると消失するのを見、この現象は脳、殊に脳幹の虚血に対する生体防御反応と解した。Cushing現象には延髄の血管運動中枢が主役をなすが¹³⁾、その他に脊髄を含む広範囲の中樞神経系の血行不全あるいは脳圧迫により血圧上昇を来すことが認められている¹⁴⁾¹⁵⁾。Dobaら¹⁶⁾は、脳幹に直接生理食塩水 $1 \sim 3 \mu\text{l}$ を注入し、血圧反応を生ずるのは延髄の外側網様体で、基底灰白質に接する比較的限局した部位であり、これは電気的刺激によって血圧反応を生ずる部位に大体一致することを認めた。Ransonら¹⁷⁾は、ネコの第4脳室底を直接刺激することにより、灰白翼吻側端部に血圧上昇点を、門直外側のarea postremaに血圧下降点を発見した。山本¹⁸⁾は、電極を刺入して微弱電流により延髄を刺激し、著明な血圧反応を生ずる部位は孤束の周辺および基底灰白質に接する外側網様体であり、血圧下降を生ずるのは灰白翼の中央の高さより門の尾側、約1mmに亘る範囲で、孤束の近傍に分布し、Ransonら¹⁷⁾の言う血圧上昇点および下降点は、

反応が著明で、しかもその局在が第4脳室底に接近する部位であることを明らかにした。Guertzenstein¹⁹⁾は、ネコの延髄吻側部の腹側表面の軟膜上に化学物質を作用させ、血圧に変動を生ずることを見た。一方、上位脳幹の血管運動中枢に関しては、Kabatら²⁰⁾は、視床下部外側野の刺激によって血圧上昇を生じ、その下降路は傍脳室線維の背側部を通過して中心灰白質へ至るとした。Wangら²¹⁾は、視床下部からの血圧上昇に関する遠心路は、延髄の外側網様体内に位置するとした。またChenら²²⁾は、ネコにおいて延髄の血圧上昇中枢からの遠心路は脊髄前側索を同側性に下降し、Limら²³⁾は、血圧下降に関する遠心路は、後側索を両側性に下降するとした。

Brown²⁴⁾およびEysterら²⁵⁾は、脳圧迫による血圧上昇反応は著明な末梢血管収縮を伴うことを見、Freemanら²⁶⁾は、広範な交感神経切断によりこの血圧上昇反応が消失することを認めた。Meyerら²⁷⁾は、イヌの脊髄硬膜内圧を急激に拡張期血圧に近づけると、脊髄交感神経節前線維に周期性の自発放電の増加を来し、その1/4周期の遅れをもって変動する血圧上昇反応の出現を見た。

Rodbardら²⁸⁾は、イヌのICPを急激に亢進させた時に出現する血圧上昇反応を分析し、3段階の血圧上昇よりなるとした。第1段階は、ICP亢進直後に出現する急激なSBP上昇で、交感神経を介する小動脈の収縮によるものとし、第2段階は、ICP亢進の10数秒後に出現するSBPの上昇で、血液中に放出蓄積されたノルエピネフリン類似物質によるものとし、第3段階は、末梢血管収縮後に出現する静脈還流量増加による循環血液量の増大によるものとした。

本研究では、ICPを段階的に亢進させて、その結果CPPが40 mmHg以下になると、交感神経活動は、ICP亢進によるCPPの下降毎に増加と減少を繰り返しながら、徐々に抑制された。SBPは、交感神経活動の一過性増加反応に15~20秒の遅れをもって反応し、上昇と下降を繰り返しながら徐々に上昇し、CPPの極度の下降により交感神経活動が完全に停止するまで高い値を維持した。この事実より、Cushing現象は、脳虚血による血管運動中枢の興奮が直接の原因で出現するが、この興奮は一過性のものであり、それ以後は、前述の昇圧物質の血液内蓄積や循環血液量増大がSBPの上昇に関与することが示唆される。

動脈系圧受容器は、延髄の血管運動中枢に対して持続性の抑制インパルスを送っていることが知られている²⁹⁾。Kezdiら³⁰⁾およびNinomiyaら³¹⁾は、頸動脈洞あるいは大動脈弓の動脈圧を上昇させると、交感神経活動が反射的に抑制されることを見、Downingら³²⁾は、

この抑制効果が両側迷走神経および両側頸動脈洞神経の切断によって消失すると報告した。従って、血圧調節神経を遮断した場合の交感神経活動は、動脈系圧受容器からの抑制を受けない血管運動中枢活動を表現していると解される。これに対し、血圧調節神経を温存した場合には、血圧上昇反応は圧受容器を刺激し、血圧調節神経を介して血管運動中枢を抑制する。ICP亢進が軽度で血管運動中枢が正常に動き得る状態では、血圧調節神経の働きとともに、SBPは安定に保たれる。しかし、ICP亢進によるCPPの異常な下降等により、中枢機能が過敏あるいは不安定となった場合には、ICPを一定に保ってもSBPは徐々に上昇してCPPを回復させるか、あるいは圧波の現象が生ずる。殊に圧波の発生には、ICP、SBP、および交感神経活動の各変動の位相のずれが関与するものと思われる。

カテコールアミン蛍光法によると、脳底部の大径動脈にはadrenergic fiberが高密度、網目状に分布し、この種の神経終末は内頸動脈系に最も密度が高い。この神経終末は細動脈の管径が小となるに従って密度は低下するが、15~20 μ の軟膜小動脈にも存在し、外膜の中膜隣接部に高い密度をもって分布する³³⁾³⁴⁾。Nielsenら³⁴⁾は、上頸神経節切除によりこれら脳動脈の蛍光が消失し、頸部交感神経由来であることを証明した。一方、adrenergic fiberは中枢内でも起始、終末の連絡をもつ。Falckら³⁵⁾は、脳軟膜血管に分布する神経線維が脳内の組織に由来のadrenergic fiberと混合することを認めた。Edvinssonら³⁶⁾は、青斑核などから起ったadrenergic fiberが脳実質内の小血管に終り、その蛍光は頸部交感神経切断によっても消失しないことを認めた。Raichleら³⁷⁾は、青斑核の刺激により脳血流の減少と毛細血管の透過性の亢進を認めた。

半田³⁸⁾は、イヌにノルエピネフリンを投与した場合、SBPに2相性の上昇を来し、この際ICPはSBPの第1相に対応して上昇するが、第2相ではむしろ下降することを見、ICPの初期上昇はSBP上昇がICPに反映したためであり、その後のICP下降は薬剤による脳血管の収縮のためと解した。彼はまた、ICPが100 mmHg以上に保たれた場合、ICPの変化は血圧依存性となり、これは脳血管運動麻痺のためと解した。これらの事実は、脳血管はアドレナリン作動性物質によって収縮するが、その作用時間には全身の他臓器のそれより位相の遅れがあり、また極度のICP亢進状態では脳血管への作用が減少することを示す。

Lundberg³⁹⁾は、脳腫瘍例のICPを連続的に測定し、高いICPに重なる圧波について3種類のものを分類し、A波、B波、C波と名付けた。A波は振幅が50~100 mmHgに及び、5~20分間続く台形様の波でありプラ

トウ波と呼んだ。B波とC波は律動的な圧変動で、B波は毎分0.5~2回、C波は4~8回の頻度で出現するものである。B波はCheyne-Stokes型呼吸異常を伴い、C波はTraube-Hering-Mayer型の血圧変動に同期した波である。Kjallquistら³⁸⁾は、これらの圧波の出現は下位脳幹の固有のリズムが呼吸や血圧変動を介してICPに反映したものとした。Preissら³⁹⁾は、Traube-Hering-Mayer型の血圧変動は、これと同期した交感神経活動の周期的変動を伴うと報告した。Langfittら⁴⁰⁾は、サルに硬膜外バルーンを用いてICPを徐々に上昇させ、ある限界を越えると次に圧を下げて、ICPは再び自発的に上昇し、それと平行してSBPも上昇する現象を観察した。この時期には、自発的間歇的にICPとSBPは同期して上昇し、これは脳幹の機能不全による「脳血管運動の不安定状態」に由来するものとした。更にICPを上げるともはや血圧上昇反応は起らなくなり、これを脳血管運動麻痺が起ったものと解した。山本ら¹¹²⁷⁾は、くも膜下出血による急性頭蓋内圧亢進例およびイヌを用いた急性頭蓋内圧亢進実験において、持続が15~30秒の速い圧波と、30秒~3分の遅い圧波を観察し、前者は同期するSBPの上昇を伴い、後者は反対にSBPの下降を伴うとした。藤井⁴¹⁾は、イヌのくも膜下腔に血液物質を注入し上記の圧波を記録し得、しかもこれらはバルビタール剤投与にて極めて敏感に消失した。宗本⁴²⁾は、イヌのくも膜下腔血液物質注入によるICP亢進の準備段階にて、橋、延髄を刺激すると、速い圧波に類似する圧変動を見た。

本研究において認められた圧波の頻度は毎分1~4回で、SBPの変動と同期し、山本ら¹¹²⁷⁾の言う速い圧波に相当する。この圧波が発生し始める際には、内頸動脈神経の放電増加がまず起り、それに引き続いてICPとSBPが同時に上昇するが、その後はICPとSBPの波に位相のずれを生じ、前者が後者に先行した。圧波に見られるICPの変化は脳血管床の変化に基づくものである。従って、ICPの変化がSBPのそれに先行する事実は、圧波がSBP変動のみに依存して出現するのではないことを示唆する。更に、圧波出現中に、ICP、SBP、CPP、およびRNAを同時に記録した実験では、各周期変動間にICP、SBP、CPPの順で位相のずれが認められ、RNAの周期的変動のピークはCPPの周期的変動の最低点に一致した。この圧波は血圧調節神経を遮断した動物では出現せず、また脳血管運動麻痺の状態あるいはサイアミラル投与にて消失した。以上の結果より、速い圧波は、脳幹の不安定状態と共に、ICP、SBP、交感神経活動、血圧調節神経活動等の周期的変動の位相のずれにより発生し、神経性要因の多いものと解される。また極限を越えたICPの上昇あるいはCPP

の低下が持続されると、脳血管運動麻痺を来し、このような場合には交感神経活動は著明に抑制され、もはや圧波が出現する余地はないと解される。

結 論

1) ネコのくも膜下腔に生理食塩水を注入して急性頭蓋内圧亢進モデルを作製し、ICP、SBP、CPP、ICNA、RNA、およびCSNAの変化を観察し、Cushing現象および圧波の出現機序について研究した。

2) ICPを段階的に亢進させ、CPPが40 mmHg以下になると、交感神経活動は、ICP亢進によるCPPの下降毎に増加と減少を繰り返しながら、徐々に抑制された。SBPは、交感神経活動の一過性増加反応にある程度の遅れをもって反応し、上昇と下降を繰り返しながら徐々に上昇し、CPPの極度の低下により交感神経活動が停止すると急激に下降した。CSNAは、ICP亢進により出現するSBPの変動と全く平行した変動を示した。

3) 血圧調節神経を温存した動物において、段階的にICPを亢進させると圧波が出現し、この圧波は交感神経活動およびSBPの周期的変動を伴った。各周期的変動間には、ICP、SBP、CPPの順で位相のずれが認められ、交感神経活動の周期的変動のピークはCPPの周期的変動の最低点に一致した。圧波は、脳血管運動麻痺の状態あるいはサイアミラル投与にて消失した。

以上の結果より、Cushing現象では、そのSBP上昇の最初の段階には血管運動中枢の興奮を生ずるが、それは永続せず、従ってその後の高いSBPの持続には昇圧物質等の液性の要因が考えられる。これに対し、圧波の現象は、脳幹の不安定状態と共に、ICP、SBP、交感神経活動等の周期的変動の位相のずれにより発生し、神経性要因の多いものと考えられる。

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った林実助教授、伊藤治英講師、藤井博之講師他教室員の皆様に深く感謝致します。

文 献

- 1) 山本信二郎・林実・山本鉄郎：急性頭蓋内圧亢進。脳神経, 23, 259-267 (1971).
- 2) Yamamoto, S. & Hayashi, M.: Intracranial hypertension following subarachnoid hemorrhage: clinical and experimental studies. *Excerpta Med.*, 293, 93-94 (1972).
- 3) Cushing, H.: Some experimental and clinical observations concerning status of increased in-

- tracranial tension. *Am. J. Med. Sci.*, **124**, 375-400 (1902).
- 4) **Cushing, H.**: The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am. J. Med. Sci.*, **125**, 1017-1045 (1903).
- 5) **Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H. & Yamamoto, S.**: Intracranial hypertension in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.*, **46**, 584-590 (1977).
- 6) 山本信二郎・林実・埴生知則: 急性頭蓋内血腫の病態生理. *外科*, **35**, 2-8 (1973).
- 7) 山本信二郎・林実・藤井博之: 髄液系出血による頭蓋内圧亢進. *脳神経外科*, **4**, 1125-1136 (1976).
- 8) **Kjällquist, Å., Lundberg, N. & Potén, U.**: Respiratory and cardiovascular changes during rapid spontaneous variations of ventricular fluid pressure in patients with intracranial hypertension. *Acta Neurol. Scand.*, **40**, 291-317 (1964).
- 9) **Lundberg, N., Cronqvist, S. & Kjällquist, Å.**: Clinical investigation on interrelations between intracranial pressure and intracranial hemodynamics. *Prog. Brain Res.*, **30**, 69-75 (1968).
- 10) 林実・古林秀則・丸川忍・藤井博之・宗本滋・山本信二郎: 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血急性期の意識障害と脳波. *脳神経*, **28**, 57-66 (1976).
- 11) 林実・半田裕二・能崎純一・宗本滋・古林秀則・山本信二郎: 頭蓋内圧亢進時における自律機能の変化. *自律神経*, **17**, 188-193 (1980).
- 12) 林実・古林秀則・丸川忍・藤井博之・宗本滋・山本信二郎: 高血圧性脳出血術後の頭蓋内圧亢進ならびに2, 3の薬剤の影響について. *脳神経*, **27**, 1331-1339 (1975).
- 13) **Jackson, H.**: The management of acute cranial injury by the early, exact determination of intracranial pressure, and its relief by lumbar drainage. *Surg. Gynec. Obst.*, **34**, 494-580 (1922).
- 14) **Weinstein, J. D., Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.**: Vasopressor response to increased intracranial pressure. *Neurology*, **14**, 1118-1131 (1964).
- 15) **Hoff, J. T. & Reis, D. J.**: Localisation of regions mediating the Cushing response in *Citellus* of cat. *Arch. Neurol.*, **23**, 228-240 (1970).
- 16) **Doba, N. & Reis, D. J.**: Localization within the lower brainstem of a receptive area mediating the pressor response to increased intracranial pressure (the Cushing response). *Brain Res.*, **47**, 487-491 (1972).
- 17) **Ranson, S. W. & Billingsley, P. R.**: Vasomotor reactions from stimulation of the floor of the fourth ventricle. Studies in vasomotor reflex arcs. III. *Am. J. Physiol.*, **41**, 85-90 (1916).
- 18) 山本信二郎: 猫延髄に於ける血管運動中枢に就いて. *十全医学会誌*, **54**, 122-128 (1952).
- 19) **Guertzenstein, P. G.**: Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem. *J. Physiol.*, **229**, 395-408 (1973).
- 20) **Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.**: Electorical stimulation of points in the forebrain and midbrain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **34**, 931-955 (1935).
- 21) **Wang, S. C. & Ranson, S. W.**: Descending pathways from the hypothalamus to the medulla and spinal cord: observations on blood pressure and bladder responses. *J. Comp. Neurol.*, **71**, 457-472 (1939).
- 22) **Chen, M. P., Lim, R. K. S., Wang, S. C. & Yi, C. L.**: On the question of a myelencephalic sympathetic centre. IV. Experimental localization of its descending pathway. *Chin. J. Physiol.*, **11**, 385-407 (1937).
- 23) **Lim, R. K. S., Wang, S. C. & Yi, C. L.**: On the question of a myelencephalic sympathetic centre. VII. The depressor area, a sympatho-inhibitory centre. *Chin. J. Physiol.*, **13**, 61-77 (1938).
- 24) **Brown, F. K.**: Cardiovascular effects of acutely raised intracranial pressure. *Am. J. Physiol.*, **185**, 510-514 (1956).
- 25) **Eyster, J. A. E., Burrows, M. I. & Essik, C. R.**: Studies on intracranial pressure. *J. Exp. Med.*, **11**, 489-514 (1909).
- 26) **Freeman, N. E. & Jeffers, W. A.**: Effects of progressive sympathectomy on hypertension produced by increased intracranial pressure. *Am. J. Physiol.*, **128**, 662-671 (1939).
- 27) **Meyer, G. A. & Winter, D. L.**: Spinal cord participation in the Cushing reflex in the dog. *J. Neurosurg.*, **33**, 662-675 (1970).
- 28) **Rodbard, S. & Stone, W.**: Pressor mechanisms induced by intracranial compression. *Circulation*, **12**, 883-889 (1955).
- 29) **Willis, W. B. & Grossman, R. G.**: Medical neurobiology, 2nd ed., p353-367, Mosby Company,

Saint Louis, 1977.

- 30) **Kezdi, P. & Geller, E.** : Baroreceptor control of post-ganglionic sympathetic nerve discharge. *Am. J. Physiol.*, **214**, 427-435 (1968).
- 31) **Ninomiya, I. & Irisawa, H.** : Summation of baroreceptor reflex effects on sympathetic nerve activities. *Am. J. Physiol.*, **216**, 1330-1336 (1969).
- 32) **Downing, S. E. & Siegel, J. H.** : Baroreceptor and chemoreceptor influences on sympathetic discharge to the heart. *Am. J. Physiol.*, **204**, 471-479 (1963).
- 33) **Owman, C. H., Falck, B. & Mehedlishvili, G. I.** : Adrenergic structures of the pial arteries and their connection with the cerebral cortex. *Fedn. Proc. Am. Socs. Exp. Biol. (translation suppl.)*, **25**, 612-624 (1966).
- 34) **Nielsen, K. C., Owman, C. & Spporong, B.** : Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. *Brain Res.*, **27**, 5-32 (1973).
- 35) **Falck, B., Nielsen, K. C. & Owman, C. H.** : Adrenergic innervation of the pial circulation. *Scand. J. Lab. Clin. (Suppl.)*, **102**, 96-98 (1968).
- 36) **Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C. & Owman, C. H.** : Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurons? *Brain Res.*, **63**, 496-499 (1975).
- 37) **Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O. & Sharpe, L. G.** : Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Nat. Sci. USA.*, **72**, 3726-3730 (1975).
- 38) 半田裕二 : 脳血管の緊張維持に関与する神経因子. *十全医学会誌*, **90**, 88-100 (1981).
- 39) **Preiss, G. & Polosa, C.** : Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *Am. J. Physiol.*, **226**, 724-730 (1974).
- 40) **Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. & Kassel, N. F.** : Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*, **15**, 622-641 (1965).
- 41) 藤井博之 : くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進. *十全医学会誌*, **86**, 482-499 (1977).
- 42) 宗本滋 : 急性頭蓋内圧亢進時における頭蓋内圧変動の機序. *十全医学会誌*, **88**, 53-67 (1979).

Vasomotor Response to Acute Increased Intracranial Pressure Sotaro Higashi, Department of Neurosurgery (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, **92**, 163-175 (1983)

Key words: pressure waves, Cushing phenomenon, sympathetic nerve activity, carotid sinus nerve activity

Abstract

The mechanism of pressure waves and Cushing phenomenon was studied by the observation of vasomotor response to acute intracranial hypertension in cats. Animals were lightly anesthetized, immobilized, and respirated artificially. Intracranial pressure (ICP), systemic blood pressure (SBP), cerebral perfusion pressure (CPP), sympathetic nerve activities (SNA) in renal and internal carotid nerves, and carotid sinus nerve activities (CSNA) were recorded simultaneously. ICP was raised stepwise by subarachnoid infusion of saline. The denervation of bilateral carotid and aortic baroreceptors was performed in three animals.

When CPP was lowered less than 40 mmHg by stepwise elevation of ICP, SNA increased at first and then gradually decreased concomitantly with each decrease of CPP. Cushing phenomenon occurred with delay of 15-20 sec. after SNA began to increase. When CPP was maintained less than 0 mmHg, SNA disappeared and then SBP decreased. CSNA showed proportional relation to the change of SBP. Renal and internal carotid nerve activities showed the same behaviors as increased ICP.

In five animals with intact baroreceptors, ICP showed rhythmic oscillations in moderately increased ICP (pressure waves). The frequency of pressure waves was 1-4 per minute. Synchronous oscillations of SBP, CPP, and SNA were observed during pressure waves. There was a phase difference among oscillations of ICP, SBP, CPP, and SNA. The peak of SNA corresponded to the trough of CPP. Following the intravenous administration of thiamylal sodium SNA decreased, and then pressure waves and other oscillations disappeared.

The results indicate that Cushing phenomenon is produced by the direct activation of the vasomotor center, and pressure waves are produced not only by dysfunction or instability of brain stem but also by the phase difference among oscillations of ICP, SBP, and SNA.