

## 水溶性造影剤の髄液系内投与における生体反応

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/2297/8670">http://hdl.handle.net/2297/8670</a>

## 水溶性造影剤の髄液系内投与における生体反応

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任 : 山本信二郎教授)

丸 川 忍

(昭和52年8月26日受付)

### 緒 言

かつては水溶性造影剤の髄液系への適用は禁忌とされ、最近では薬剤の改良により、このものの使用が頻繁に行なわれているが、しかし尚副作用の面で多くの問題を残している。初期に用いられた Lipiodol などの油性造影剤は永く脊髓腔に遺残するのみならず、髄膜炎を引き起し、またその高い粘稠度の故に脊髓腔内の造影剤の移動が緩徐であることより、被検者、検者の両者に与える負担が大きい等の欠点があげられ、1931年 Arnell と Lindstrom<sup>1)</sup> は腎盂撮影剤として開発された水溶性造影剤 Na-monoiodomethane sulphonate (Abrodil, Contureux) を初めて脊髓造影に用いた。しかし、その後この造影剤を脊髓造影に用いた場合、局所刺激性が強く、腰痛、知覚異常、下肢筋の攣縮、麻痺及び二次的ショックの発生等の欠点が認められた<sup>2)~5)</sup>。以来開発された多くの水溶性造影剤は髄液系に適用した場合、副作用が強く、死亡事故を来して刑事事件に発展したものもある<sup>6)</sup>。1962年 meglumine iohalamate (Conray) が開発されて、はじめてこのものが実際に髄液系造影に用いられるようになった。しかし、この物質もまた、その使用範囲は原則として脳室内に限られ、軽度の頭痛から嘔吐、発熱、痙攣、更に死に到らしむる迄の副作用がみられ<sup>7)~10)</sup>、その適用に制限がある。

本研究において著者は、最近 Conray Ventriculography として報告されている meglumine iohalamate (Conray)、血管写には適するが髄液系は禁忌とされる sodium iohalamate (Conray 400) ならびに血管写にさえ禁忌とされる NaI の3種の物質 (表1) について、これらを髄液系へ適用した場合、その生体に及ぼす反応を、皮質脳波、深部脳波と共に全身血圧、頭蓋内圧、心電図を連続記録し、水溶

性造影剤の生体に及ぼす有害反応の本態の究明を試みた。

### 実験材料及び方法

23頭の雑種成犬 (6~13kg) を用いた。動物を thiopental Na. 200~300mg の静脈麻酔を行ない、また手術部位ならびに圧点には局所麻酔を行なった。股動脈、股静脈にそれぞれ血圧測定用、補液用のポリエチレンチューブ (径2mm) を挿入し、定位脳固定装置に固定し、succinylcholine chloride (S.CC) 5~10mg を2時間毎に静注して非動化し、人工呼吸の下に実験した。室内は比較的暗室、静粛に保ち、体温を37°C~38°Cに維持した。定位脳座標には、Lim-Liu-Moffitt の Atlas を参考とした。

使用した造影剤は meglumine iohalamate 60% (MI), sodium iohalamate 66.8% (SI) および NaI 30% (NI) である。

薬物の適用は、a) 側脳室内注入、b) 視交叉槽注入、および、c) 皮質運動領野表面への注入である。側脳室内注入には、頭部正中に皮切を加え、大きく頭蓋窩隆部の骨を露出し、座標目標を左側のR: 15, L: 7.8~8.5mmとし、頭蓋骨をドリルで直径1.5mmの穿孔を加え、外径0.8mmの鈍針を左側脳室に刺入した。通常、頭蓋骨外板から20~24mmで脳室に達する。造影剤の注入量には0.25cc, 0.5cc, 1.0cc, および2.0ccの4種類を試みた。サンプルを選び、注入直後、5分後、10分後、以後10分毎にX線装置を用い軸方向撮影し、針先の位置確認と造影剤の消失までの経時的検索をした。視交叉槽注入には、眼窩内經由にて視神経孔を通して視交叉槽へ外径1.0mmの針を刺入した。この場合、脳脊髄液の流出が見られ、さらにX線単純写とあわせて針先が目的の部位にあることを確認した。造影剤注入量は0.5ccのみ行なった。脳表への薬物の適用には、右側の皮質運動領野 (gyrus

Effects of intraventricular and intracisternal injection of contrast media.  
Shinobu Marukawa, Department of Neurosurgery (Director : Prof. S. Yamamoto),  
School of Medicine, Kanazawa University.

postcurialis (R : 30, L : 15) に相当する部位の頭蓋骨に直径 8 mm の穿頭を行ない、外径 0.8 mm の針で硬膜を斜に穿刺し、髄液の流出を確認した後に固定し、骨蠟にて被い、さらにアロンアルファにて密封した。自動注入器を用い 0.04 cc/min の速度で 0.1 ~ 0.45 cc の量を注入した。脳液、頭蓋内圧、全身血圧、心電図はポリレコーダーで同時記録し、このうち、特に頭蓋内圧と全身血圧を別の遅い記録計で連続的に 6 ~ 7 時間記録した。脳波電極の設置は脳室内注入及び視交叉槽注入に於いて皮質電極をネジ釘で皮質運動領 (R : 30, L : 15) の両側硬膜上に、不関電極を前頭部骨内 (R : 50, L : 5) に設置した。深部電極には直径 0.2 mm のエナメル線を先端約 1 mm の長さに露出し、これを径 0.65 mm の筒管針を用いて定位的に誘導し、右側視床下部 (R : 20, L : 3, V : 28 ~ 30, N. hypothalamus dorsomedialis), 右側海馬 (R : 10, L : 10, V : 24 ~ 26), 右側橋部網様体 (R : 3, L : 3, V : 30, N. reticularis tegmenti pontis) に留置した。右側脳表注入法では、皮質電極を両側皮質運動領と両側の gyrus ectolateralis

(R : 10, L : 15) の 4 箇所とし、深部電極は右側海馬のみ導出し、脳波計に接続した。頭蓋内圧の記録には、後頭下穿刺により大槽より髄液を誘導し、これらを圧力計 (日本光電製 RUP-20 型) に連結し、心電図は第 II 誘導とした。

実験終了後、脳及び硬膜を別出し、硬膜上・下の血腫の有無、脳表の肉眼的観察を行なった後に、10% 等張ホルマリン液で固定した。固定された脳は前額断方向に、主として脳波誘導部位と造影剤注入部位を中心に切片を作製し、パラフィン包埋を行なって、H-E 染色をなし、脳の組織学的変化と共に深部電極の位置を検索した。

### 実験結果

側脳室内注入の X 線検査では、用いた 3 種の造影剤、MI, SI, NI の 1 cc 当りのヨード含有量は各々、282.400, 430 mg であるが、これらの物質の一定量を側脳室に注入した場合、X 線検査では注入直後の造影力に有意の差を認め得なかった。MI 0.25 cc の側脳室内注入では、注入 1 分後に側脳室、第 III 脳室まで造影

表 1

一般名	化学名及び構造式	商品名 (発売元-製造元)	濃度	性状			
				ヨード含有率 (1ml/中)	粘稠度 (37°C)	LD <sub>50</sub> (ラット静注)	pH
メグルミン イオタラマート meglumine iothalamate	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COHN} \quad \text{I} \quad \text{CONHCH}_2 \\   \quad \quad \quad   \\ \text{COO-NH}_2\text{-CH}_2 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ (\text{CHOH})_4 \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ meglumine 5-acetamido-N-methyl-2,4,6-triiodo-isophthalamate	コンレイ (第一)	60	28.2	4.0	20.0	7.1 } 7.5
ナトリウム イオタラマート sodium iothalamate	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COHN} \quad \text{I} \quad \text{CONHCH}_2 \\   \quad \quad \quad   \\ \text{COONa} \end{array}$ sodium 5-acetamido-H-methyl-2,4,6-triiodo-isophthalamate	アンギオコンレイ (第一)  コンレイ 400 (第一)	80  66.8	48.0  40.0	8.4  4.4	  11.6	7.1 } 7.5
NaI	sodium iodide 30.0g sodium thiosulfate 0.01g water for injection 70ml		30	43			7.1

され(写真A),以後次第に陰影がうすれ,40分後には消失した。0.5ccを注入すると,1分後には側脳室,第Ⅲ脳室のみならず,第Ⅳ脳室,更に大槽部まで広がり脳底動脈を明瞭に造影している(写真B)。その後陰影は次第にうすれ60分後には消失した。これに対しSIおよびNIを側脳室内に注入した場合にはX線上造影されなくなるのは20~30分後であった。造影剤の脳表くも膜下腔への拡散が考えられるがX線上その拡がりを造影することは出来なかった。

表2に実験動物全例の注入部位別に,注入物質,注

入量,脳波所見,頭蓋内圧,測定時間の概略を示す。使用した3種の造影剤の生体に与える条件が一定の場合,NI,SI,NIの順に反応は強かった。以下に各群の代表的な例を示す。

(a) 脳室内注入群

(図1)はMI 0.25cc注入の実験である(表2, No.2)。注入10分後より皮質,海馬,視床下部の全誘導脳波に単相性~2相性の散発する棘波が出現し,20分後にはいずれの誘導においても棘波はその振幅と頻度を増した。40分後には更に頻回に棘波は出現するが,頭蓋内

表 2

	No.	B. W. Kg.	Cont. Med.	Inj. Vol. cc.	EEG (Initial Spike	Time) Sp. burst	max. ICP mmHg	Rec. T. min.
Lat. Vent.	1	9	MI	0.25	15 min.	—	—	420
"	2	8	MI	0.25	10	20 min	—	480
"	3	9	MI	0.5	20	30	40	390
"	4	9	MI	0.5	15	20	40	420
"	5	9	MI	0.5	X-P EXAMINATION			
"	6	9	MI	1.0	60	150	—	420
"	7	10	MI	1.0	15	180	30	320 dead
"	8	8.5	MI	1.0	13	30	—	390
"	9	12	MI	1.0	40	—	—	400
"	10	13	MI	1.0	14	20	—	420
"	11	9	MI	2.0	2	4	100	420
"	12	10	SI	0.25	Hippo. seiz. 10 sec.	—	—	420
"	13	9	SI	0.25	Hippo. seiz. 10 sec.	—	—	420
"	14	9	SI	0.5	Hippo. seiz. 9 sec.	30 sec	90	420
"	15	8	NI	0.5	Hippo. seiz. 10 sec.	—	—	420
"	16	10	NI	0.75	Hippo. seiz. 6 sec.	—	—	420
"	17	6	NI	1.0	Hippo. seiz. 10 sec.	20 sec	50	390
Cist. Ch	18	10	MI	0.5	30 min	120 min	40	390
"	19	10	MI	0.5	30	100	30	300
"	20	9.5	MI	0.5	55	270	—	480
S. A. space	21	7	MI	0.1	7	60	—	480
"	22	10	SI	0.1	8	40	—	480
"	23	11	SI	0.45	6	18	—	480

Lat. Vent.: lateral ventricle  
Cist. Ch.: cisterna chiasmatis  
S. A. space: subarachnoid space  
Hippo. seiz.: hippocampal seizure

Cont. Med.: contrast medium  
Inj. Vol.: injected volume  
Rec. T.: recording time  
B. W.: body weight

圧、および全身血圧に著しい変化は認められなかった。60分後には全誘導に棘波が群発するようになり、ことに海馬のそれは他の誘導部位より連続性が著明で、これは約15秒続いた。この場合、棘波群発開始1秒後より全身血圧および頭蓋内圧は上昇し、それは棘波群発の期間続く(図1-E)。この間の圧上昇の大きさは、それぞれ、血圧50mmHgおよび頭蓋内圧5mmHgである。2時間後には棘波の出現は散発性となり、血圧ならびに頭蓋内圧には変化を来さない。8時間後には脳波はコントロールの状態に回復している。(図2)はMI 0.5ccの注入である(表2, No. 4)。注入15分後よりすべての脳波は低振幅徐波化を示し、20分後には深部ことに海馬の脳波に明瞭な低振幅脳波が約30秒間先行したのちに全般性の棘波群発状態を生じた。全身血圧と頭蓋内圧はこの棘波群発の発現に一致して上昇し、それぞれ250mmHgおよび35mmHgとなった。50分後には深部脳波に高振幅棘波が群発しているが、皮質脳波では棘波の出現は軽微であり、この場合には全身血圧と頭蓋内圧に影響はみられなかった。この様な状態は3時間後までみられ、その後は棘波群発の頻度は漸減し、実験終了7時間後には全般に低振幅を示す脳波となった。(図3)はMI 1.0ccの実験例である(表2, No. 8)。この量はX線検査により脳室内注入と同時に造影剤はくも膜下腔へ流出するのが証明される量である。注入10分後には脳波は全般性に、ことに深部において徐波化を示し、13分後には棘波と高振幅徐波を認めるが皮質脳波に比して深部脳波で明らかに振幅、頻度が大きい。30分後には全般性棘波群発となったが、深部脳波のそれは約40秒間続くのに対し、皮質の棘波群発は初期の約4秒間に出現するのみで、その後は振幅も小さく頻度も散発性であった。この様に棘波群発が深部脳波のみに著明で、皮質脳波に変化の少ない場合には全身血圧および頭蓋内圧に影響はみられなかった。1時間後には棘波の群発が皮質脳波にもみられ、この場合全身血圧と頭蓋内圧は同時に上昇を示した。1時間30分後には脳波上棘波の群発は無いが、全身血圧と頭蓋内圧が約5分間持続して上昇する型(図3, F-1)と、上述の如き棘波群発に一致して全身血圧と頭蓋内圧の上昇を示す型(図3, F-2)が見られた。以後次第に棘波群発は減少し、5時間後には棘波の出現は認めなくなった。(図4)はMI 2.0ccの注入例である(表2, No. 11)。注入2分後より深部脳波に散発性棘波が出現し、次第に頻回となり4分後には深部脳波に棘波群発が約20秒間つづいているが皮質脳波への波及は少ない。この時期の全身血圧、頭蓋内圧に変化は認められなかった。30分後

より全般性の棘波群発がみられるが、深部脳波で棘波群発が先行し、約3秒遅れて皮質脳波へと波及している。この様に棘波群発が皮質に波及すると初めて全身血圧、頭蓋内圧に影響を与え、それぞれ150~250mmHg、100mmHgに上昇し、心電図に著明な不整脈が認められた(図4, E, F)。3時間後で動物はショック状態となり血圧は50mmHgに下降した。この時期でも全般性棘波群発の出現時に同期して全身血圧、頭蓋内圧の上昇がみられた(図4, H)。8時間後には棘波は消失し、徐波の混入が認められた。

(図5)はSI 0.25ccの脳室内注入例である(表2, No. 13)。注入直後より海馬に低振幅速波の変化があらわれ、10秒後より海馬中心の深部脳波に局限した棘波群発が約20秒間持続した(図5-A)。この注入量では全身血圧、頭蓋内圧に影響は認められなかった。注入10分後ならびに1時間後の記録では深部に局限する同様の棘波群発は全く出現せず(図5-B,C)。4時間30分後で全般性に棘波の散発と徐波の混入が認められ、この状態は実験を中止した7時間後まで続いた(図5-D, E)。(図6)はSI 0.5ccの注入例である(表2, No. 14)。注入直後より海馬を中心に深部脳波で低振幅速波となり、注入9秒後には深部脳波より棘波が連続し、18秒後には棘波は皮質脳波にも波及し、30秒後に全誘導で棘波群発となり1分間つづいて発作は終わっている。頭蓋内圧は注入2秒後より上昇し始め、9秒後-すなわち深部脳波に僅の棘波群発が出現する頃には80mmHgとなり、11秒後には90mmHgとなって計器をover scaleした。これに対して全身血圧は注入13秒頃より上昇し始め、18秒後-すなわち棘波群発が皮質に及ぶ頃には200mmHgに上昇した。心電図においては棘波が全誘導に拡がった極期に著明な不整脈が出現した(図6-A)。この様な発作が1時間30分後までに10回程繰り返して出現した。その後、発作性棘波は消失し皮質脳波は低振幅化を、深部脳波は高振幅徐波と変化した。この状態は7時間後にもみられているが、この間に全身血圧、頭蓋内圧は、それぞれ150~100mmHg、10mmHgとコントロール値に復している。

(図7)はNI 0.25ccの側脳室内注入例である(表2, No. 16)。注入6秒後よりまず海馬などの深部脳波に局限する発作波が約40秒間つづいたが、皮質脳波では低振幅速波がみられるのみで棘波の出現はなかった。頭蓋内圧は造影剤注入3秒後より上昇し最高15mmHgに達し、全身血圧は15秒後より上昇し最高150mmHgに達した(図7-A, B)。注入25分後には全身血圧、頭蓋内圧はそれぞれ100mmHg、10mmHgとなり、もとの圧に復した(図7-C)。その後3時間は散

発性棘波と徐波が出現し、次第に棘波は消失して脳波は回復した(図7-D, E).

#### (b) 視交叉槽注入群

(図8)はMI 0.5ccの視交叉槽注入例である(表2, No. 20). 注入直後より両側皮質脳波, 視床下部, 橋部網様体の脳波は次第に振巾を減じ(図8-B). 55分後に視床下部, 海馬, 橋部網様体などの深部脳波および皮質脳波に低振巾棘波を生じた(図8-C). 1時間30分後には同様の散発性棘波が1分間に1回の頻度で規則正しく出現した(図8-D). 4時間30分後になり初めて深部脳波優位の棘波群発を認めしたが, 皮質脳波での棘波群発は軽微であり, 全身血圧, 頭蓋内圧, 心電図に与える影響は少なかった(図8-E). 9時間30分後には発作波は全く消失し, 脳波は全般に低振巾を示した(図8-G).

#### (c) 脳表注入群

(図9)はMI 0.1ccの脳表注入例である(表2, No. 21). 注入後の注入部位皮質脳波は低振巾となり, これにつづいて7分後に散発性棘波が出現した(図9-B). 注入部位における棘波はその後振巾, 頻度を増し, 15分後に注入側の遠隔皮質に棘波が出現し, この時期に海馬脳波にもわずかに棘波の出現を認めた(図9-D). 1時間後には注入部側の皮質脳波, 海馬脳波に棘波が明瞭となり(図9-E), 3時間後で棘波は更に頻回となったが, 注入部反対側の皮質脳波では棘波の出現を認めなかった(図9-F). 6時間後には棘波は消失し, 全般に著しい低振巾脳波となった. この全期間を通じ, 全身血圧, 頭蓋内圧, 心電図に変化を認めなかった.

(図10)はSIの脳表注入例である(表2, No. 23). 持続注入して0.05ccに達すると(注入開始より1分30秒後), 注入部皮質脳波で低振巾となったが他の部位の脳波に変化は認めなかった(図10-B). 注入量が0.2ccに達すると(6分後), 注入部位の皮質脳波に散発性棘波が初発し, この時期には注入部側の遠隔皮質にも低頻度の棘波が出現した(図10-C). その後棘波は振巾を増しつつ頻回となった. 総量, 0.4ccの注入を10分間で終り, その7分後に海馬脳波に棘波が出現し始め(図10-E), 8分後には高振巾で頻回な棘波の出現が注入部位皮質脳波に最も著明で, かつ同側遠隔皮質, 海馬および対側皮質脳波にも認められるようになった(図10-F). 対側皮質脳波の棘波は注入部位と対応する部位で高振巾となっていて優位であった. これらは更に振巾, 頻度を増し, 45分後に全般性の棘波の連続を示した. この時期の全身血圧は150mmHgより, 200mmHgに上昇したが, 頭蓋内圧には殆んど

変化を認めず, 心搏数には僅な頻脈を来した(図10-G). その後は同様の全般性棘波の群発発作を繰り返したが, 次第に出現頻度を減じ, 8時間後には正常状態に回復した.

組織学的検索:(写真C)はMI 0.5ccの側脳室内注入8時間後の脳室を示す. 脳室壁の上衣細胞の軽度浮き上り像が認められた. 上衣下層に浮腫, 出血等の変化は認められなかった.(写真D)はSI 0.5ccの側脳室内注入8時間後の標本である. 脳室上衣細胞の著明な浮き上り像~持ち上り像が認められ, 上衣下層には浮腫像も認められた.

## 考 察

陽性造影剤による脳室造影法は, 1923年 Sicardら<sup>11)</sup>が Lipiodol を初めてヒトの脳室内に注入したことにより始まる. 1930年 Balado<sup>12)</sup>は, この方法を用いる油性陽性造影剤により, 第Ⅲ脳室以下の脳室系の診断に大きな価値を見出したが, 1935年 Lysholmら<sup>13)</sup>はヨード油が脳室上衣に強い刺激性があることを述べ, その使用の危険性を報告した. その後, 粘稠度の低い Thorotrast が用いられたが, このものもまた体外に排泄されないのみならず, 半減期の長い放射能を有するために使用されなくなった<sup>14)</sup>. 1943年 Pantopaque が開発され, このものはより刺激性が少なく, しかも粘稠度も低いため, 現在に至るまで広く用いられている<sup>15, 16)</sup>. 油性陽性造影剤は, 適用の当時は刺激作用が少ない利点をもつが, 一旦注入されると吸収されないのみならず, 髄液系に長く留まり, 無菌性髄膜炎を引き起すに至る<sup>17-20)</sup>. 一方, 水溶性陽性造影剤の多くは, 血管写に用いられるものであり, これらは, 腎臓を経て排泄されるが, このものを髄液系に用いた場合, この物質の多くは致命的な副作用をもった.

1963年 Kodamaら<sup>7)</sup>は sodium & meglumine diatrizoate, sodium & meglumine iohalamate の4種の造影剤について, ラットとマウス<sup>7)</sup>あるいはモルモット<sup>21)</sup>を用いて検索した. その致死量を静脈内に注入すると, いずれも全身の振戦, 過敏状態, 間代性痙攣を起して, 死は痙攣発作と呼吸困難によるものである. 致死量以下の量を用いると, 流涎, 多尿, 呼吸障害, 筋肉の協調運動不能や減弱, あるいは不穏状態を来す. これらの物質の毒性の強さは大槽内注入した場合 sodium iohalamate 50% は sodium diatrizoate 50% の1/2であり, meglumine iohalamate 60% は sodium diatrizoate の1/3で, 水溶性造影剤の中で meglumine iohalamate

が最も生体に与える毒性が少ない<sup>1)</sup>。1964年 Campbell ら<sup>8)</sup>はMIを用いた脳室写および脊髄造影の臨床経験において、軽度の頭痛、嘔吐、発熱、痙攣から死亡に到る副作用を見た。1966年 Heimburger ら<sup>9)</sup>は臨床90例の患者にMIを用いた脳室写を行ない、副作用として痙攣発現のあることを指適した。上述のMIによる脳室造影法による副作用は多くの臨床家によって確認された<sup>22)~30)</sup>。

造影剤を脳室内に注入し、その組織学的反応を見ると、Heimburger<sup>9)</sup>はイヌの側脳室に0.5~1.0ccのMIを注入し、認むべき組織学的変化をみなかった。これに対し、松沢<sup>31)</sup>はイヌの側脳室内に2.0ccのMIを注入して顕微的に検索し、12時間後の脳室上衣細胞に microvilli の増加、pinocytotic vesicles の増加を認め、24~48時間に小胞体の空胞化および Golgi 体の発達を見、なお72時間にわたり、上衣下層の血管内細胞の肥厚をみた。脳室脈絡叢では polypoid border の膨化、apicalvacuoles の増加を全経過に証明した。坂元<sup>28)</sup>はイヌの側脳室にMI1.0ccを注入し、その24時間後には、くも膜に毛細管の拡張及び出血を生じ、注入直後から5日目までの間には脳室壁に上衣細胞の浮き上り像、または上衣下層の持ち上り像を見、3日後の脈絡膜間質に軽度の浮腫を見たが、1週間以後の標本において、脳室壁、脈絡膜及びくも膜に全く変化を認めなかった。臨床例では Campbell ら<sup>8)</sup>はMIの脳室写の後に短時間で死亡した2例の病理組織学的検索で造影剤によると思われる変化を全く認めなかった。一方松沢<sup>31)</sup>はMIによる脳室写4例の剖検で、脳室壁にはいずれも上衣細胞並びに上衣下層の漿液性浮腫、空胞形成および上衣下層の円形細胞浸潤などの漿液性炎症の所見を認めた。著者の実験では、注入8時間後の脳室壁、くも膜等を検索すると、MIの注入例では脳室壁の上衣細胞の浮き上り像を認めたが、上衣下層、くも膜、脈絡叢には認むべき変化はなかった。これに対し、SI注入例では脳室上衣細胞の著るしい浮き上り像~持ち上り像が認められ、上衣下層の浮腫もみられた。

水溶性造影剤の脳室写における副作用の発現機序として、1) 脳室上衣細胞を介しての脳幹に作用するもの、2) くも膜下腔漏出後により脳皮質に作用するもの、および3) 脊髄に作用するものの3つが挙げられる。Picaza ら<sup>32)</sup>は脳室造影を行なった260例中5例に痙攣を認め、その臨床像は legspasm, opisthotonus, myoclonus, Jacksonian seizure であり、これらの現象は tetanus あるいは strychnine intoxication に類似し、その抑制に通常の抗痙攣剤

の投与は無効であり、また痙攣と発作波の出現の相がずれており、謂ゆるてんかんの脳波と異なる事実から、造影剤が脳室上衣細胞を介して脳幹に作用し、これが運動系を過敏にするためと主張した。Campbell ら<sup>8)</sup>は側臥位に保持したイヌの大槽にMI1.0ccを注入すると10分以内に薬物に接する皮質に脳波上でてんかん波を来すことをみて、本剤の副作用の本態は大脳皮質の刺激であるとした。Heimburger ら<sup>33)</sup>は、大量のMIを脳室内に注入して薬物が脳表面に漏出接触した場合に初めて痙攣が発生すると主張した。竹山は<sup>30)</sup>本剤注入後にみられる痙攣が1~3時間後に多い事実は脳室から流出した造影剤が脳表に作用することを示唆するものとした。

一般にMIの臨床における使用量は、いずれも最少量に止めることが強調され、その許容量を6cc以下とするものが多い。これは脳室内注入の後に脳表くも膜下腔へ漏出ししない最大量とされている。動物実験では脳室内投与におけるLD<sub>50</sub> dose は355mg/kg体重±39.9mg/dlとされている<sup>9)</sup>。Weiss<sup>34)</sup>、坂元<sup>28)</sup>はMIを脳室内に注入すると60分前後で造影剤はレ線消失すると報告している。Heimburger ら<sup>9)</sup>は動物実験で放射線ヨード (<sup>131</sup>I tagged sodium iothalamate + 60% meglumine iothalamate) を大槽に注入すると末梢血に5分後に出現し、45~75分後で最大平均値を示し、24時間後に100%尿中に出現すると述べた。

本研究においてレ線検査による注入量と造影能及び経時変化をみると、各薬剤は同量注入であれば、その脳室造影の範囲と造影力に有意の差を認めなかった。注入量と脳室造影の範囲は0.25cc注入直後で側脳室及び第Ⅲ脳室まで造影され、0.5cc注入では造影剤は大槽に達し、脳底動脈が描出された。注入と同時にくも膜下腔へ流出し得ると考えられる1.0cc以上の注入量でもX線学的にその脳表への拡がりを実証することはできなかった。X線上造影剤の消失は造影された各脳室が同時に次第に薄れ、各種造影剤のX線上消失するに要する時間はMIが約60分後であり、SI、NIはほぼ同様で30分前後で、MIはSI、NIに比し約2倍の時間を要した。静注による経腎排泄量をみると、造影剤の約60%が注入後排泄されるに要する時間はMIで90分、SIで30分である<sup>35)</sup>。これらの事実はSIはMIより血中のみならず髄液系からもより速みやかに消失することであり、前者は後者より脳組織に透過し易いことを示し、前者の毒性が後者に勝ることと関係するものと考えられる。

Oftedal<sup>36,37)</sup>はウサギのくも膜下腔に0.1ccのMIを注入し、皮質脳波で注入5~10分後に棘波が出現し2時

間30分続いた。坂元<sup>28)</sup>はMI1.0ccをイヌの側脳室に注入し、11例中9例に明らかな棘波群発が起り、これに一致して痙攣発作の症状を見た。この棘波群発は注入後10~75分の間に発現し、約2時間以後は減衰し、24時間以後には脳波は低電位化する。Melartinら<sup>38)</sup>はラットの大槽にMI, SIを注入し、注入直後に呼吸困難や頻回な放尿が表われ、次いで全般性の筋肉の過敏状態と痙攣状態を示し、更に間代性痙攣が発現するのを見た。痙攣は99%が60分以内に出現し、死亡例の95%は2時間以内であった。われわれの実験によれば、少量のMIの脳室内注入により、脳表、深部脳波上棘波の出現は注入後10~30分であり、棘波群発の初発は注入30分後に最も多く、諸家の成績と同様である。しかし、2.0ccの大量を注入すると、注入2分後に海馬発作が誘発された。SI, NIにおいては、微量(0.25cc)の脳室内注入で5~10秒後で海馬発作波が誘発された。

海馬は発作波の誘発に閾値の低い組織である<sup>39, 40)</sup>。脳室内に serotonin, GABA, carton 等の種々の薬物を注入することにより海馬発作波が誘発され<sup>41)</sup>。また電氣的或は薬物的刺激をした場合、発作型脳波を生じ易いのは海馬と皮質運動領野である。海馬における発作波は15~20c/s波で表わされ、このものは容易に皮質下、皮質に拡がり全身痙攣となる<sup>42)</sup>。一般に扁桃核からの発作波の波及は先づ脳幹に波及する<sup>43)</sup>。また海馬発作波はその他の部位で誘発される発作波に比し、抗痙攣剤に対し最も強い抵抗性をもつ<sup>44, 45)</sup>。

Winterstein<sup>46)</sup>は脳室内に注入された薬剤が棘波や海馬発作波を誘発するのは脳内化学受容体 (intracranial chemoreceptor) の存在によるとし、脳室上衣に介在する双極細胞と樹枝状突起がその役割をなすと主張した。門脇<sup>47)</sup>もまたウサギの脳室内に morphine を注入すると不安状態や時に痙攣を来すが、あらかじめ procain を脳室内に注入しておくこと、この症状が予防出来ることを認め、脳室内における化学受容体の存在を主張した。本実験において、脳室内へSIを注入すると、注入後わずか10秒で海馬発作波が出現するのに、脳表に塗布した場合は棘波出現が早くとも5分後であり、注入部位別の生体反応は視交叉槽注入で最も弱いこれらの事実は薬剤が脳室壁より直接作用することによって発作波が出現し得ることを示す。視交叉槽に薬剤を注入すると、注入30分後より散発性棘波が視床下部、橋部網様体、海馬の順に強く出現し、皮質脳波では最も遅れて両側同期する低頻度の棘波が誘発され、海馬発作波は遂に出現しなかった。Tuohimaaら<sup>47)</sup>はラットを用い<sup>131</sup>Iでラベルした iothala-

mate と diatrizoate を大槽内及び血管内に注入し、中枢神経系への造影剤の浸潤度を検索し、いずれの注入方法でも造影剤は脳組織へ浸潤し、白質よりも灰白質への浸潤が優位であり、しかも脳幹よりも大脳皮質への浸潤が優位であることを見た。又痙攣発現は造影剤の脳組織への浸潤の程度と密接な関係をもつと主張した。

イヌの大脳皮質の一部を電氣的に刺激した場合、発生した棘波は脳の他の部位に拡がる<sup>48)</sup>。皮質くも膜下腔に造影剤を注入することによる棘波の波及の仕方は、上述の皮質を電気刺激することにより生じた棘波の拡がり方に類似する。penicillin などの抗生物質のある物は皮質に塗布することにより痙攣を生ずる<sup>49, 50)</sup>。Johnsonら<sup>51)</sup>は臨床及びサルを用いて脳表に penicillin, streptomycin 等を塗布すると数分後より棘波が出現し、注入量により全身痙攣に移行するに要する時間に差があり、激しく反応すると昏睡状態となり死亡すると報告した。脳表注入による発作波の発現は、皮質のうち最も刺激閾値の低い運動領野を薬物が刺激し、neuron の脱分極を増強し、刺激に対する痙攣閾値が低下するためと考えられている。

内海<sup>48)</sup>はイヌの大脳皮質運動領を電気刺激して部分痙攣を起こさせた場合、発作波は多くは刺激側運動領にのみ限局し、皮質下に波及しても同側の尾状核に波及する程度であり、これに対し、発作波が刺激部位より漸次、近傍の皮質及び同側の皮質下に波及し、最後に中脳に波及した後に脳の全領域に発作波が拡がってはじめて全身痙攣が発生するのを見た。和田<sup>49)</sup>は全般性発作波の発現機序として脳幹、ことに視床汎性投射系、または、謂ゆる上行賦活系に起源があるとした。Tindallら<sup>52)</sup>は頭部外傷の臨床例で頭蓋内圧測定を行ない、全身痙攣の発作が起ると直ちに頭蓋内圧は上昇し最高100mmHgに達し、痙攣が終ると頭蓋内圧はもとの圧に復するのを見た。Szirmaiら<sup>53)</sup>はウサギの大脳皮質にアセチルコリン、クロライドを注入すると、発作波は刺激部位の皮質にまず出現し、漸次脳幹に波及し次いで全般性の発作波へと移行した。脳血流量は発作波が局所及び同側の皮質に波及しつつある時期には減少するが、発作波が脳幹ならびに対側皮質にも波及すると脳血流量と血圧が著しく増大するのを見た。彼らは、この脳血流量の変化は脳幹の血管運動中枢の障害による autoregulation mechanism の異常による受動的なものと解したが、実際の記録は脳血流量の変化と全身血圧との間に必ずしも平行を示していない。本実験において、MIを注入した場合、棘波が脳幹をまき込んで全般性棘波群発となった時期に

はじめて頭蓋内圧、全身血圧が著しく上昇した。この事実は、棘波の脳幹波及が脳幹の機能異常を引き起し脳血管運動中枢に影響を与える結果と考えられる。

一方、SI、NIを用いた場合には、殆んど注入直後に即ち海馬ならびに全皮質に棘波群発が波及する以前に頭蓋内圧の上昇を来し、海馬に棘波が発現する時期に血圧の上昇を来した。Shawら<sup>54)</sup>は臨床でMIによる脳室写を行なった場合、坐位では頭蓋内圧は1 mmHg前後の圧上昇を来すに過ぎないのに、患者を水平位に移すと50 mmHg前後の著明な上昇をみて、この機序として水平位ではMIが第IV脳室迄拡がり、脳室壁を通して脳幹に作用して脳血管拡張を引き起すことによるものと推測した。脳幹には全身血圧に関する血管運動調節機構<sup>55)~58)</sup>の他に、脳の血管運動についても同様の動きがあると考えられている<sup>60)~63)</sup>。SI、NI注入の場合に見られた注入直後の頭蓋内圧上昇は、この物質が直接脳幹に働くことによる可能性を示唆するものである。

水溶性造影剤を髄液系に用いた場合、その生体に与える反応の主なものとは痙攣の誘発であり、この作用の強いもの程脳室系に及ぼす形態学的変化もより著明である。頭蓋内圧亢進の面からみると比較的副作用が少ないMIの場合、誘発された棘波が脳全般に波及してはじめて圧上昇を来した事実は、脳幹の機能異常を引き起したものと考えられる。これに対し、特に有害なSI、NIの場合は、脳室注入直後に著明な頭蓋内圧亢進を来した事実は物質が脳室壁より直接脳幹に働いたものと考えられる。従って、水溶性造影剤の髄液系投与による有害作用の本質には一次的頭蓋内圧亢進に見られる如く、直接脳機能の障害も考えられる。

## 結 語

かつては水溶性造影剤の髄液系への適用は禁忌であったが、最近では薬剤の改良により、このものの使用が頻繁に行なわれているが、尚多くの問題を残している。著者は種々の水溶性造影剤の髄液系内への投与が生体に及ぼす反応を検索した。

イヌを用い、Meglumine Iothalamate (Conray 60%), Sodium Iothalamate (Conray 400), NaI 30% の各種造影剤を脳室内と脳表に適用した。

X線検査では各種造影剤の注入直後のX線の造影力には認むべき差はないが、側脳室に注入した場合、X線上造影剤が消失するのはMIで40~60分後、他の二剤は20~30分後であった。0.25ccの側脳室内注入では、側脳室及び第III脳室が造影されるが、0.5ccの注入では、直後に側脳室、第III脳室、第IV脳室のみ

ならず大槽も造影された。従って0.5cc以上の側脳室内注入では、直後に脳室系はもとより、くも膜下腔にも流出すると思われた。

組織学的にはMI 0.5ccの脳室内注入8時間後で、脳室上衣細胞の軽度の配裂の乱れが見られたが、他に著変は認められなかった。SIでは脳室上衣細胞の著しい浮き上り像と側脳室上衣下層の浮腫を認めたが、くも膜には認むべき変化はなかった。

脳液検査では、脳室内に局限する量の注入でMIは約10分後に海馬優性の全般的、散発性の棘波を生じ、30分後を頂点とする海馬、視床下部、および橋部網様体などの深部脳液優性の脳全般の棘波群発を生じた。一方、注入直後にくも膜下腔に流出する量を用いた場合、反応の程度は増すが、深部優性の棘波出現のパターンは同様であった。これに対し、SIおよびNIを用いた場合には注入約10秒後より、先づ海馬に発作波が誘発され、続いて全般に棘波の群発を繰り返した。脳表に適用した場合には、いずれの造影剤でも早くとも5分後より、まず注入部位の皮質に棘波が現れ、それは同側遠隔皮質、海馬、対側皮質脳液へと次第に波及し、最後に脳幹に波及した後に全般的の棘波群発を来した。

頭蓋内圧、全身血圧は通常、棘波が脳幹に波及し、全般的棘波群発となった時期に上昇を示した。一方、SI、NIの脳室内注入により誘発された海馬発作波の場合、注入直後に頭蓋内圧は上昇し、棘波が脳全般に波及するに到って、はじめて全身血圧の上昇が認められた。

以上の事実は、水溶性造影剤の髄液系内注入が生体に与える有害な反応の最も主要なものは痙攣の誘発であり、薬物を脳室内に局限させた場合もその可能性をもつことを示す。また毒性の強い薬物程吸収が早く、接触する脳組織を障害するのみならず、脳幹機能に直接有害作用をもつことを示す。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を申し上げます。また本研究の遂行にあたり御協力御教示を賜った林実助教授他教室員の皆様に感謝致します。

また、光顕資料作製に御援助いただきました古川明子さんに感謝致します。

なお本論文の要旨は、第35回日本脳神経外科学会(1976)において発表した。

## 文 献

- 1) Arnell, S., & F. Lindstrom. : Acta Radiol.,

- 12, 287 (1931).
- 2) Lindblom, K. : Acta Radiol., 28, 69 (1947).
- 3) Soderberg, L., S. Sjoberg., & P. Langeland. : Acta Orthop. Scandinavia., 28, 220 (1959).
- 4) Funkquist, B., & N. Obel. : Acta Radiol., 53, 337 (1960).
- 5) Funkquist, B., & N. Obel. : Acta Radiol., 56, 449 (1961).
- 6) 高田利広 : 判例・診療事故の法律問題 (アサヒメデイカル), 51 (1973).
- 7) Kodama, J. K., W. M. Butler., & T. W. Tusing. : Exoperimental and Molecular Pathol. Supple. : 2, 65 (1963).
- 8) Campbell, R. C., J. A. Campbell., R. F. Heimbürger., & J. E. Kalsbeck. : Radiol., 82, 286 (1964).
- 9) Heimbürger, R. F., R. L. Campbell., J. E. Kalsbeck., J. Mealey., JR., & C. L. Goodell. : Confín. Neurol., 28, 97 (1966).
- 10) 石川 滋 : 第4回脳神経外科特別問題懇話会 : 183 (1972).
- 11) Sicard, J. A., J. Paraf., & L. Laplane. : La Presse Medicale., 31, 885 (1923).
- 12) Balado, M. : Zent. Org. Chir., 51, 214 (1930).
- 13) Lysholm, E., B. Ebenius., & H. Sahlstedt. : Acta Radiol. Stockh. Suppl., 24 (1935).
- 14) Freeman, W. H., H. Schoenfeld., & C. Moore. : J. A. M. A., 106, 66 (1939).
- 15) 坂田一記 : 脳と神経, 9, 35 (1967).
- 16) 白尾哲哉・大熊棋章・竹追堅之助・坂元 詮・中村昭典・西 満正 : 鹿児島大学医学部雑誌, 52, 1 (1973).
- 17) Feldman, S., A. J. Behar., & M. Samueloff. : Arch. Neurol. Psychi., 74, 681 (1955).
- 18) Davies, F. L. : Lancet., 13, 747 (1956).
- 19) Feldman, S., & A. J. Behar. : Neurol., 11, 1 (1961).
- 20) 大津義彦 : 日本外科宝函, 28, 2761 (1961).
- 21) Gonsette, R., & G. Andre-Balisaux. : Journal de Radiologie et d'Electrologie., 51, 19 (1970).
- 22) Bernstein, E. F., C. R. Reller., B. S., & T. B. Grage. : Radiol., 79, 389 (1962).
- 23) Marshall, T. R., & J. T. . Ling. : Amer. J. Rentgen., 89, 423 (1963).
- 24) Lasser, E. C. : Radiol., 91, 63 (1968).
- 25) 福光太郎・佐藤日出男・森 惟明・山下純宏・吉田康成 : 診療と保険, 11, 109 (1969).
- 26) Handa, J., & H. Handa. : Amer. J. Roentg. Radium Therapy and Nuclear Medicine., 107, 631 (1969).
- 27) Raimondi, A. J., G. H. Samuelson., & L. Yarzagaray. : Radiol., 94, 714 (1970).
- 28) 坂元 詮 : 鹿児島大学医学雑誌, 23, 171 (1971).
- 29) 三浦史彦 : 脳と神経, 24, 541 (1972).
- 30) 竹山英二・神保 実 : 東女医大誌, 43, 496 (1973).
- 31) 松沢借広 : 日本外科宝函, 38, 696 (1969).
- 32) Picaza, J. A., S. E. Hunter., & L. Lee. : J. Neurosurgery, 36, 474 (1973).
- 33) Heimbürger, R. F., J. E. Kalsbeck., & R. L. Campbell. : Neurol. Neurosurg. Psychiat., 29, 281 (1966).
- 34) Weiss, S. R., & R. Raskind. : J. Neurosurgery, 34, 408 (1971).
- 35) 造影剤要覧 (日本シェーリング株式会社)
- 36) Oftedal, S. J. : Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 29, 220 (1970).
- 37) Sawhney, B. B., & S-L. Oftedal. : Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 30, 165 (1971).
- 38) Melartin, E. M., P. J. Tuohimaa., & R. Dabb. : Invest. Radiol., 5, 13 (1970).
- 39) 本川弘一 : 大脳生理学, 353 (1964).
- 40) 和田豊治・大塚良作 : てんかん学 (医学書院), 365 (1964).
- 41) 門脇義人 : 米子医学雑誌, 14, 278 (1963).
- 42) 吉井直三郎 : 新生理学, 630 (1967).
- 43) Andy, O. J., & J. Mukawa. : EEG Clin. Neurophysiol., 12, 333 (1960).
- 44) Gangloff, H., & M. Monnier. : Pflugers Arch., 261, 421 (1955).
- 45) 岸 嘉典 : 精神神経誌, 62, 1574 (1960).
- 46) Winterstein. : Pharmacol. Rev., 13, 71 (1961).
- 47) Tuohimaa, P. J. & E. Melartin. : Invest. Radiol., 5, 22 (1970).
- 48) 内海庄三郎 : 大阪大学医学雑誌, 10, 2477 (1952).
- 49) Walker, A. E., H. C. Johnson., & J. J. Kollros, Ph. D., : Surg. Gynecol. & Obstetrics.,

- 81, 692 (1945).
- 50) Borkowski, W. J., & F. M. Forester. : J. Neuropathol. & Exp. Neurol., 6, 201 (1947).
- 51) Johnson, H. C., A. E. Walker., T. J. Case., & J. J. Kollros. : Arch. Neurol. Psychi., 56, 184 (1946).
- 52) Tindall, G. T., G. A. Meyer., & K. Iwata. : Clinical Neurosurgery, 19, 98 (1971).
- 53) Szirmai, I., M. Molnar., J. Czopf., & K. Borsics. : EEG Clin. Neurophysiol., 42, 238 (1977).
- 54) Shaw, M. D. M., J. D. Miller., & J. L. Steven. : Acta. Neurochir., 34, 237 (1976).
- 55) Cushing, H. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 12, 290 (1901).
- 56) Cushing, H. : Amer. J. Med. Sci., 124, 375 (1902).
- 57) Cushing, H. : Amer. J. Med. Sci., 125, 1017 (1903).
- 58) Yamamoto, S., & Araki, K. : Exp. Neurol., 5, 110 (1962).
- 59) Lundberg, N. : Acta. Psychi. Neurol. Scand., 36, Suppl. 149, 1 (1960).
- 60) Yamamoto, S., & M. Hayashi. : Excerpta Med., 293, 93 (1972).
- 61) 山本信二郎 : 日本外科学会誌, 70, 474 (1969).
- 62) 山本信二郎・林 実 : 脳神経外傷, 3, 227 (1971).
- 63) 藤井博之 : 十全医学会誌, (印刷中)

#### 附図説明

図1 : MI 0.25cc 左側脳室内注入。(A)コントロール。(B)注入10分後 : 散発性棘波が出現。(C)20分後,(D)40分後 : 棘波は振巾, 頻度を増す。(E)1時間後 : 全般性棘波群発と共に全身血圧および頭蓋内圧が上昇。(F)2時間後 : 散発性棘波。(G)8時間後 : コントロール値に回復。

図2 : MI 0.5cc 左側脳室内注入。(A)コントロール。(B)注入15分後,(C)20分後 : 深部脳波より始まる全般性棘波群発と共に全身血圧, 頭蓋内圧が上昇。(D)50分後 : 棘波の出現は深部脳波に著明。(E-1)3時間後 : (C)と同様の変化が認められる。

図3 : MI 1.0cc 左側脳室内注入。(A)コントロール。(B)注入10分後,(C)13分後,(D)30分後 : 棘波出現が深部脳波に著明。(E)1時間後,(F)1

時間30分後 : 棘波が全般性となると共に全身血圧, 頭蓋内圧が上昇。(G)3時間後,(H)5時間後。

図4 : MI 2.0cc 左側脳室内注入。(A)コントロール。(B)注入2分後,(C)3分後,(D)4分後 : 深部脳波優位の散発性棘波出現から棘波群発へと移行。皮質脳波に充分棘波群発が誘発されない時は全身血圧, 頭蓋内圧に変化を来さない。(E)35分後 : 棘波群発が全般性になり, 全身血圧, 頭蓋内圧は各々250mmHg, 100mmHgとなり, 不整脈が出現。(F)1時間後,(G)2時間後,(H)3時間後 : 棘波群発が著しく, 全身血圧, 頭蓋内圧の亢進著明。

図5 : SI 0.25cc 左側脳室内注入。(A)注入10秒後に海馬発作波が誘発。全身血圧, 頭蓋内圧の亢進は認められない。(B)10分後,(C)1時間後。(D)4時間30分後,(E)6時間後 : 全般性の散発性棘波, 徐波の出現。

図6 : SI 0.5cc 左側脳室内注入。(A)注入直後より頭蓋内圧は上昇, 9秒後より海馬発作波が誘発され全般性の棘波群発に発展, 全身血圧も上昇, 著しい不整脈の出現。

図7 : NI 0.25cc 左側脳室内注入。(A)注入10秒後より海馬発作が誘発。(B)4分後 : 0.25ccの追加注入で海馬発作波の誘発されず数個の棘波連続の出現。(C)25分後,(D)2時間後,(E)3時間後 : 全般に低振巾。

図8 : MI 0.5cc 視交叉槽注入。(A)コントロール。(B)注入1分後 : 低振巾を示す。(C)55分後 : 深部脳波に棘波と徐波。(D)1時間30分後 : 皮質脳波にも棘波。(E)4時間30分後 : 棘波群発。(F)5時間30分後,(G)9時間30分後

図9 : MI 0.1cc 右脳表注入。(A)コントロール。(B)注入7分後,(C)10分後,(D)15分後,(E)1時間後,(F)3時間後 : 棘波は注入部位皮質より出現, 漸次注入側近傍皮質, 海馬, 対側皮質へと波及, 頭蓋内圧に変化を認めない。

図10 : SI 0.4cc 右脳表注入。(A)コントロール。(B)注入1分30秒後 : 注入部位皮質の低振巾脳波。(C)6分後 : 注入部位皮質で棘波頻発と海馬の散発性棘波。(D)10分後,(E)17分後,注入部位皮質, 同側近傍皮質, 海馬に棘波。(F)18分後 : 対側皮質脳波へ棘波の波及。(G)45分後 : 全般性棘波群発

#### 記号説明

MI : meglumin iothalamate (Conray)

SI : sodium iothalamate (Conray 400)

NI : NaI 30%  
 SBP. : systemic blood pressure  
 ICP : intracranial pressure  
 ECG : electrocardiogram  
 EEG : electroencephalogram  
 L-PCG : left postcruciate gyrus  
 R-PCG : right postcruciate gyrus  
 R-HYPOTHAL : right hypothalamus  
 R-HIPP : right hippocampus  
 R-PRF : right pontine reticular formation  
 L-ELG : left ectolateral gyrus  
 R-ELG : right ectolateral gyrus

## 写真説明

写真A : MI 0.25cc 左側脳室内注入, 1分後のX線写. 左側脳室, 第Ⅲ脳室が造影.

写真B : MI 0.5cc 左側脳室内注入, 1分後のX線写. 左側脳室体部, 両側側脳室前角, 第Ⅲ脳室, 第Ⅳ脳室, および大槽が造影. 脳底動脈の走行が認められる.

写真C : MI 0.5cc 側脳室内注入 8時間後の脳室上衣及び上衣下層の組織像 (5×40). 脳室上衣細胞の浮き上り像が認められる.

写真D : SI 0.5cc 側脳室内注入 8時間後の組織像 (5×40). 脳室上衣細胞の著しい浮き上り像, あるいは持ち上り像, 上衣下層の浮腫が認められる.

## Abstract

Intraventricular application was used to estimate the neurotoxicity of water-soluble contrast media. To study the site of action, intracisternal and cortical applications were also made. Twenty-three mongrel dogs were studied with meglumine iohalamate (60% : MI), sodium iohalamate (67% : SI) and sodium iodide (30% : NI) according to the order of toxicity. Simultaneous continuous recordings of EEG, intracranial pressure, systemic arterial blood pressure and were made.

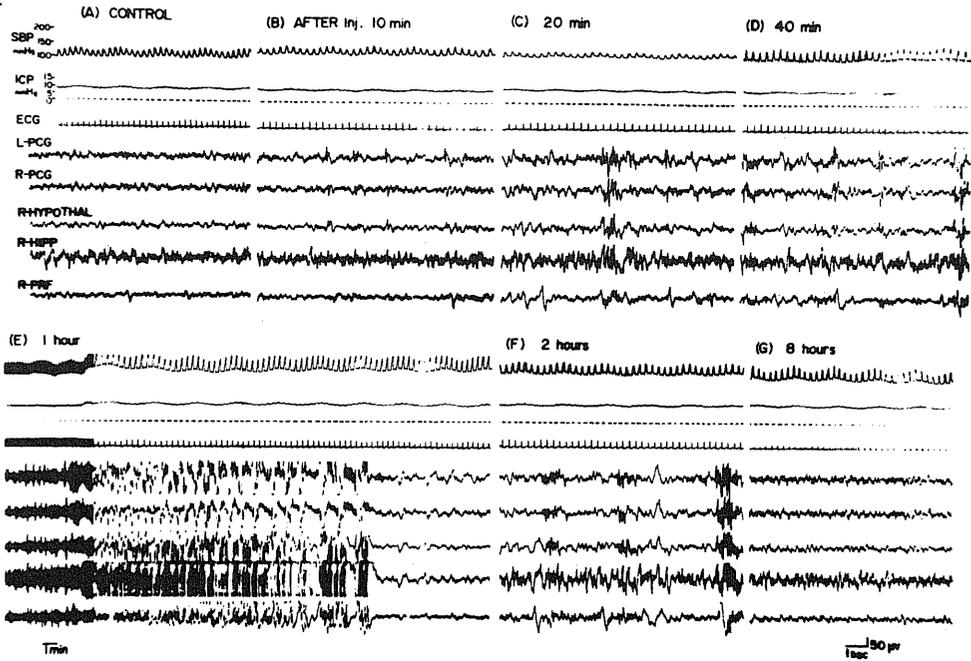
Intraventricular administration of contrast media in amount of 0.25ml visualized the 3rd as well as the lateral ventricles. But when using an amount of 0.5ml or more, the contrast media spread into the subarachnoid space, immediately after the injection. MI disappeared radiographically from the ventricle 40-60 minutes after the injection. This period was twice as long as that of SI and NI.

Intraventricular application of MI in amount of 0.25ml produced generalized spikes in 10 minutes and generalized spike bursts in 30 minutes after injection. These abnormal EEG findings were most noticeable in deep structures such as hippocampus and hypothalamus. On the other hand, intraventricular application of SI or NI produced seizure discharges in hippocampus almost immediately after the injection, and generalized spike bursts later. When administering MI or SI on the cortex, the spikes were evoked at the given area, and gradually spread to ipsilateral cortex, hippocampus, contralateral hemisphere and finally to the brain stem.

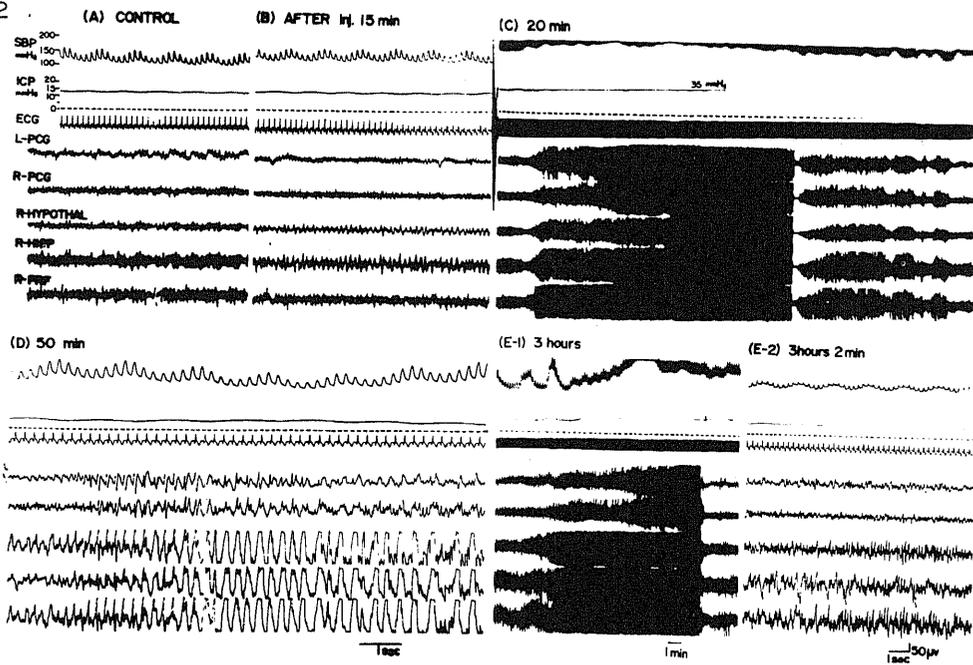
Intraventricular injection of MI produced an increased intracranial pressure and systemic arterial blood pressure when generalized spike bursts developed. On the other hand, the intraventricular injection of SI or NI produced a rise in the intracranial pressure immediately, while a rise in the systemic arterial blood pressure was produced when spike bursts became generalized.

It was concluded that water-soluble contrast media cause convulsions, and some direct toxic effect to the brain stem is also significant. The deep structures such as hippocampus and hypothalamus appear to have a lower threshold of toxicity rather than the cortex.

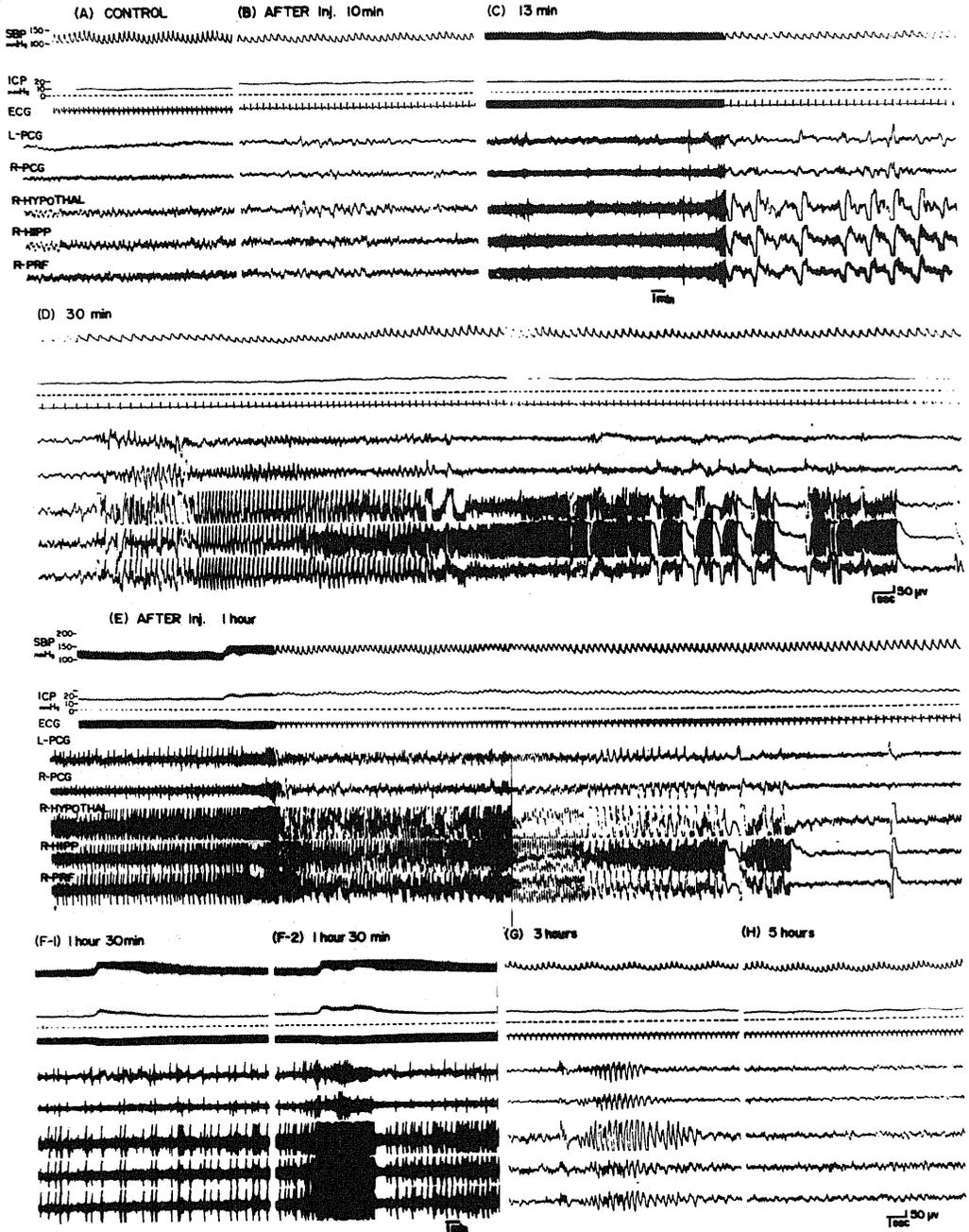
I



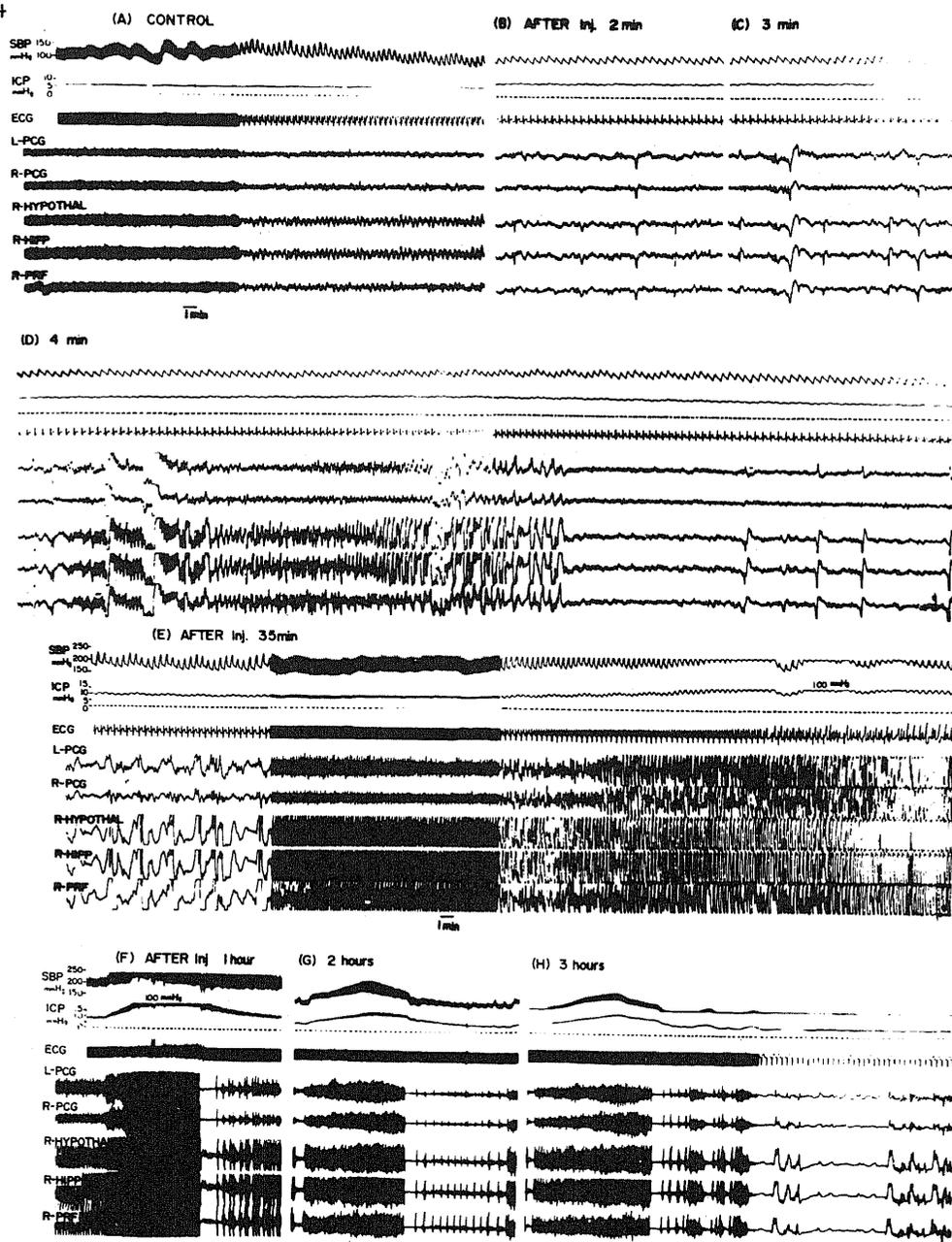
2



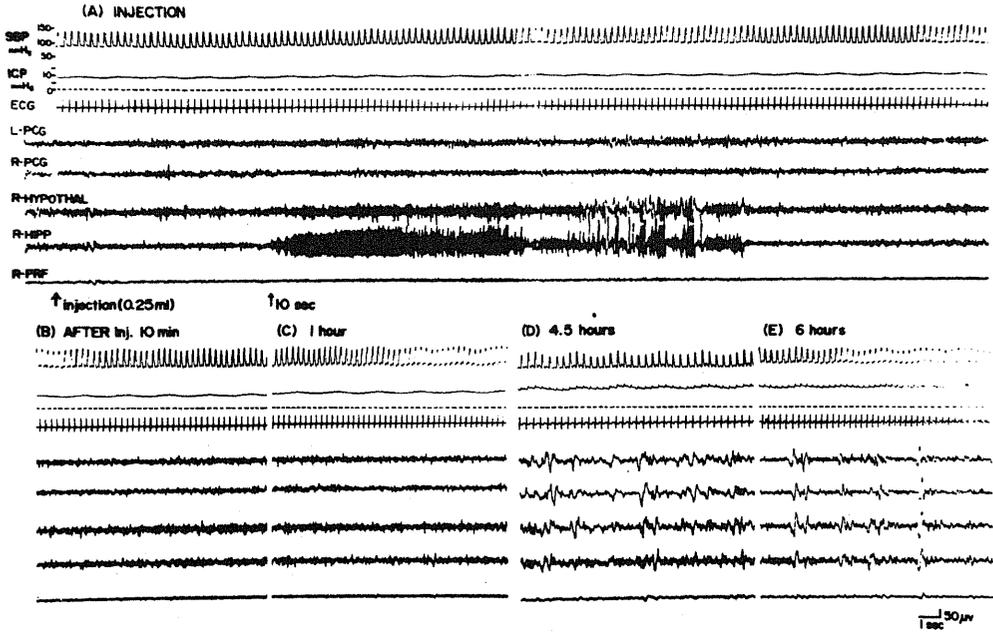
3



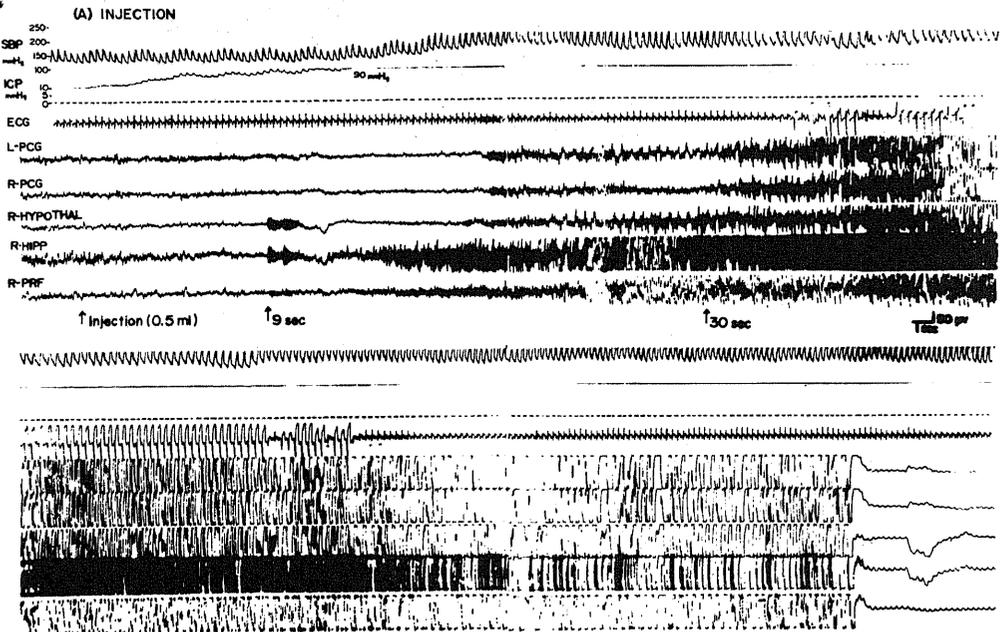
4



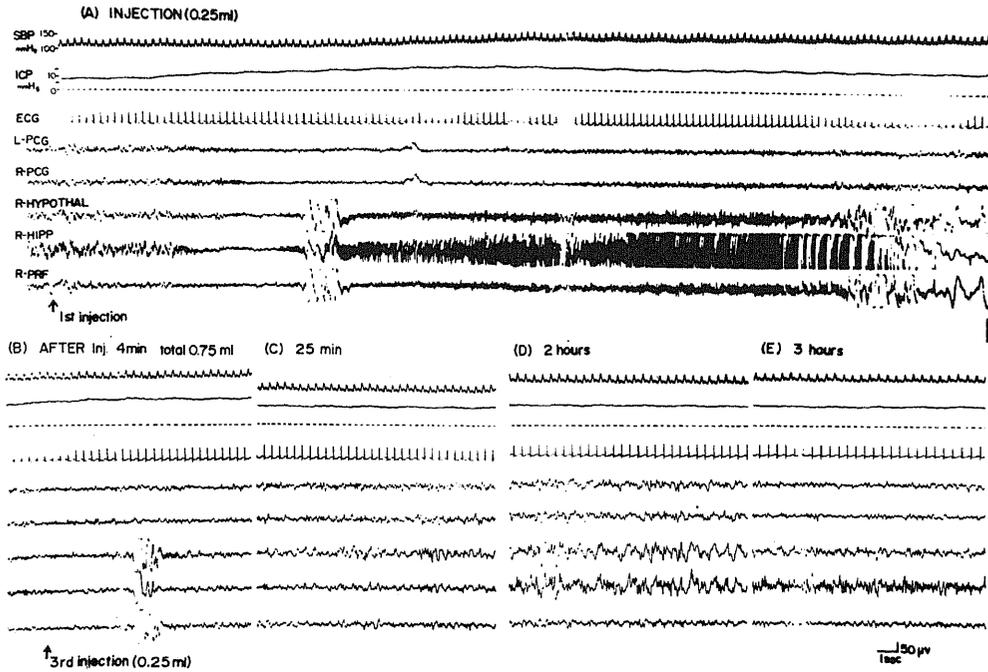
5



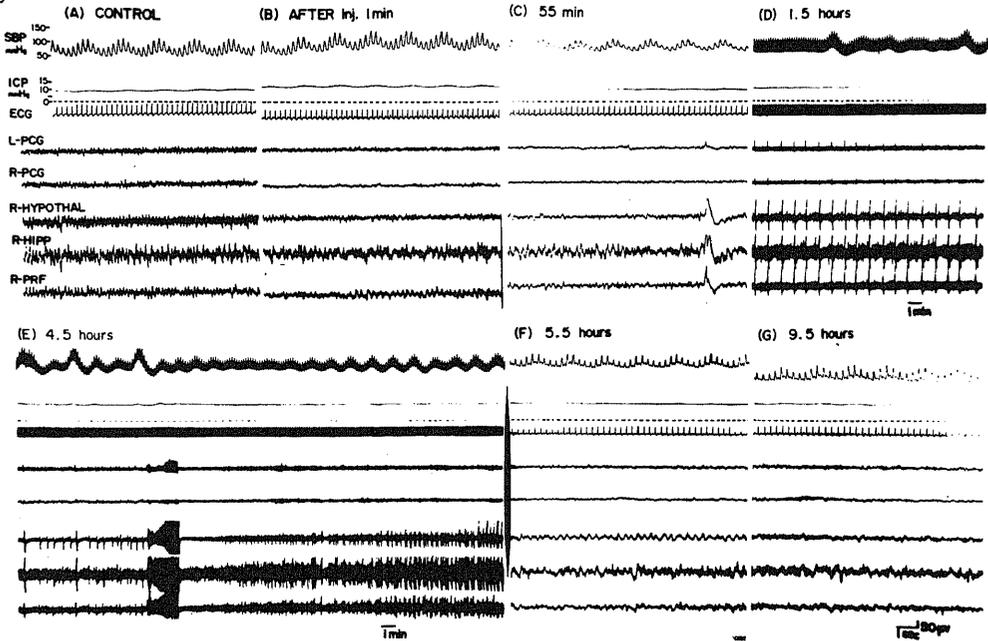
6



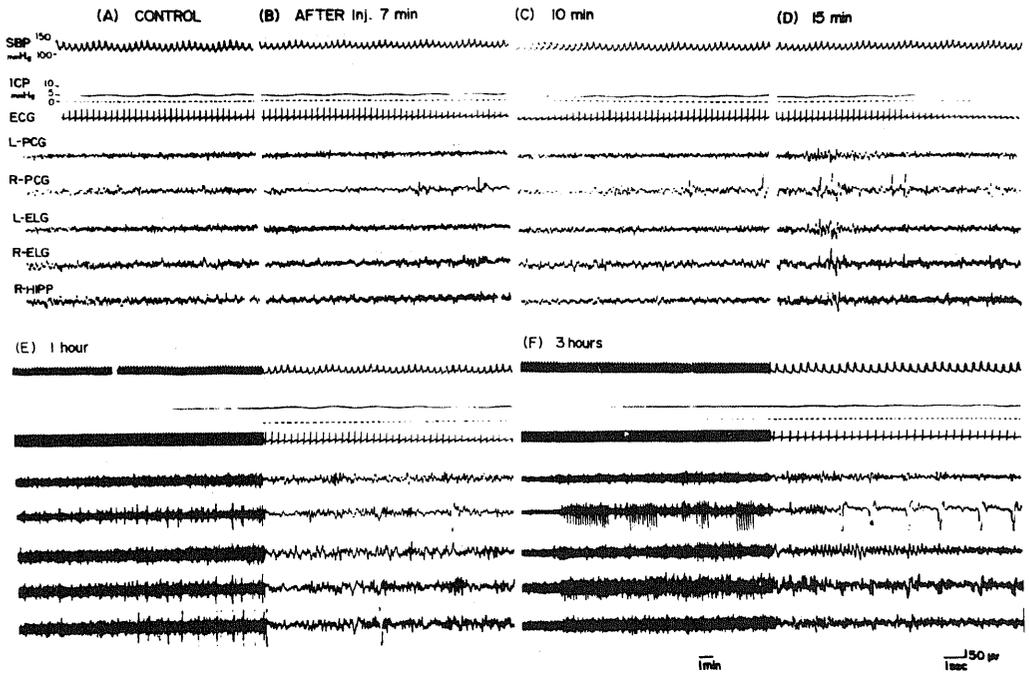
7



8



9



10

