

## くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進

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/2297/8691">http://hdl.handle.net/2297/8691</a>

## くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

藤井博之

(昭和52年8月10日受付)

## 緒言

くも膜下出血症例の急性期において、連続的に頭蓋内圧 (ICP) を記録すると、出血直後に著しく増加した圧が、一旦下降しても再び増大の傾向を示す<sup>1)</sup>。この二次性頭蓋内圧亢進の原因として、髄液系に出た血液が場所占拠性の物質としての働きよりはむしろ、血管床の拡大および脳浮腫による脳腫脹<sup>2)~8)</sup>、ならびに、髄液の産生過剰<sup>9)</sup>、あるいは吸収系の障害<sup>10)~13)</sup>による髄液の貯留などによるものが大きいと考えられる。脳の損傷あるいは加圧などの物理的作用の他、血行障害、無酸素症なども血管拡張および脳浮腫による脳腫脹の原因となりうる<sup>14)~16)</sup>。一方、くも膜下腔に出た血液物質もまた、無菌性の髄膜炎を起すなど、脳に対して甚だ有害な作用をもつ<sup>17)~20)</sup>。この研究では、イヌを用い、血液成分の如何なる物質が、如何なる形の頭蓋内圧亢進をおこし、組織学的に如何なる病態が、頭蓋内圧亢進に関与しているのかを検索することを目的とした。

## 実験材料及び方法

体重6~13kgの雑種成犬51頭を使用し、満足すべき結果を得たのは43頭である。thyamylal sodium 15~20mg/kgの静脈麻酔下に気管を切開し、ガラムインで非動化、人工呼吸器に接続した。頭部を定位脳装置に固定した。頭蓋内圧測定には、頭頂部に直径10mmのburr holeを穿ち、硬膜を切開し、これにプラグを植え込み水密に装着して、ポリエチレンチューブ (径1mm) に連結し、あるいは大槽に18G針 (径1.2mm) を刺入して、髄液圧を誘導した。全身血圧の記録には、股動脈より挿入したポリエチレンチューブ (径2mm) より誘導した。これらを各々圧トランスデューサー (日本光電MP-4) に誘導し、圧の変化を電圧に変換して記録し (東亜電液EPR-3T)、更に別のポリグラフを用いICP、全身血圧、心電

図、および脳波を同時に記録した。なお実験中は生理食塩水に2%ガラムイン注射液を混じて、小児用点滴セットより3ml/kg/hrの割合で点滴し、動物を非動化した。手術創ならびに圧点に局所麻酔を施す他、麻酔維持にthyamylal sodiumを適宜追加あるいは、点滴セットに混ぜて10mg/hrの割合で投与した。脳底部くも膜下腔への血液成分の注入は、McQueenら<sup>11)~13)</sup>の方法により、外眼瞼から両側外耳孔を結ぶ線の中点より3cm前方を狙って、18G針を刺入し、視神経孔を通して視束交叉槽に針を留置した。これにチューブを連結し、600~800mmH<sub>2</sub>Oの高さより、8~10mlの量を10~15分かけて液を注入した。

注入した血液成分は、全血、血漿、赤血球、赤血球ghost、全血あるいは赤血球の生理食塩水 (生食水) 又は髄液の浮遊液を37°Cにして incubate したものの、オキシヘモグロビン (OxyHb)、メトヘモグロビン (MetHb)、ヘミンそしてビリルビンである。

## 1. 全血

イヌ9頭を使用した。McQueenとJeanesらは、イヌのくも膜下腔に血液を注入した場合、4.5mlでは頭蓋内圧亢進をきたすことはなく、常に頭蓋内圧亢進を来たすには8ml以上必要とした<sup>21)</sup>。われわれの実験でも同様の結果を得たので、注入する全血の量は8~10mlとし、血液由来の物質で赤血球ghost以外のものについては、大体この血液に含まれる分量を用いた。血液は股動脈より無菌的に採取し、注射器内をあらかじめ0.2~0.3mlのヘパリンを加え血液の凝固を防止した。

## 2. 血漿及び赤血球

新鮮な血漿及び37°Cに3日間 incubate した血漿の注入を、各々1頭におこなった。注入用の血漿には、ヘパリンを添加した8mlの全血を5000回転5分間遠心し、遠心上清液を使用した。他の1頭について赤血球注入の検索をなした。注入用の赤血球として

Intracranial hypertension following experimental subarachnoid hemorrhage Hiroyuki Fujii, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University

は、10mlのヘパリン加血液を5000回転5分間遠心し、遠心上清液および沈渣の表層に存在する血小板、白血球を吸引除去し、赤血球を生食水で数回洗浄し、最後に全血8mlの生食水浮遊液としたものを使用した。

### 3. 赤血球 ghost

全血10ml、20mlおよび30mlより作製した赤血球ghostの注入を、それぞれ3頭、3頭および2頭について試みた。赤血球ghostの作製にはDodge<sup>22)</sup>の方法を若干変えたものを用いた。10~30mlのヘパリン加全血を採取し、5000回転5分間遠心して、遠心上清液、沈渣表層の血小板、白血球を吸引除去し、得られた赤血球を30mlの生食水で数回洗浄した。全血10mlより採取した量の赤血球につき、60mOsmの phosphate buffer solution (pH7.2)<sup>\*1)</sup>を30ml加えて溶血させ、12000回転10分間遠心し、ヘモグロビン(Hb)の溶解した上清液を吸引除去し、この操作を3回繰り返すと、赤血球ghostは、なお若干のHbを含んで薄い橙色を呈する。このものに更に30mOsmの phosphate buffer solution (pH7.2)<sup>\*2)</sup>30mlを加えて同様な操作を3回繰り返すと、Hbのほとんど除かれた赤血球ghostが得られる。この方法で作製したサンプルでは、全血10ml及び20mlから得られた赤血球ghostの乾燥重量は、各々37.1mgおよび64.6mgであった。上記のサンプルの蛋白は、Lowryらの方法<sup>23)</sup>で測定した牛アルブミン標準曲線を対照にして求めると、各々19.2mgおよび34.4mgであった。

### 4. incubateした全血ならびに赤血球

3頭につき、全血10mlをincubateしたもの、3頭につき、全血10mlと自家脊髄液5mlの混合液をincubateしたもの、更に2頭につき、全血10mlより

採取した赤血球と自家脊髄液の混合液、及び赤血球と生食水の混合液をそれぞれ37°Cに4日間 incubateしたものを用いた。incubateの際、無菌的に操作し、防腐剤としてクロマイサクシネート10%溶液を1~2滴添加した。

髄液を加え incubateした混合液のMetHbの含有量を経時的に測定した。サンプルをよく振盪し、その中の0.2mlをとって蒸留水1.8mlを加え20倍希釈液を作製する。溶血が完全に終了したところで0.5Mの phosphate buffer solution (pH7.0) 2ml加え、混濁の著しい時にはNaClを加え等張液として、10000回転5分間遠心し、遠心上清液を島津ダブルビーム分光光度計(UV-200S型)にてその吸収曲線を調べた。純粋のMetHbは575m $\mu$ に小さな山を描き、630m $\mu$ でも小さなゆるやかな山を描くが、本研究では630m $\mu$ で各サンプルのMetHbの吸光度を測定した。

a. サンプル自身の630m $\mu$ における吸光度とサンプルに10% KCN液0.02mlを加え、産生しているMetHbをシアンメトヘモグロビン(MetHb-CN)にし、これの630m $\mu$ における吸光度の差を測定する。

b. 次にサンプルに potassium ferricyanideを少量添加して、サンプル中のHbを全てMetHbにし、これの630m $\mu$ の吸光度とKCN液を添加して作製した全MetHb-CNの630m $\mu$ における吸光度の差を測定する。

c. aのbに対するパーセントが全Hbに対して産生されたMetHbの比率である。即ち公式化すると、

(1) サンプル  $\rightarrow$  naturally occurred MetHb

(2) サンプル+KCN液  $\rightarrow$  MetHb-CN

(3) サンプル+K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]  $\rightarrow$  Total MetHb

(4) Total MetHb+KCN液  $\rightarrow$  Total MetHb-CN

産生されたMetHbの%

$$= \frac{\text{naturally occurred MetHb}(\text{MetHb-CN})}{\text{Total MetHb}(\text{Total MetHb-CN})}$$

この方法で計算すると、全血を2日間 incubateすると約50%、4日間 incubateすると約75~85%がMetHbとなっている。この関係は、全血に髄液を混じたもの、赤血球の髄液浮遊液、ならびに赤血球の生食水浮遊液についても同様であり、差は認められなかった。赤血球の生食水浮遊液及び髄液浮遊液を4日間 incubateしたものでの溶血の程度は、各々95%および85%で、塗沫標本では赤血球の外形は保たれているが、殆んど血色素を失なってghost化しているものが観察された。髄液5mlに全血10mlを混合し4日間 incubateしたもののpHは、7.20~7.26と

表 1

※1	60mOsm. solution 97.4ml of stock solution and 10ml EDTA stock solution; diluted to 1000 ml & adjust to pH 7.2
※2	30mOsm. solution 48.2ml of stock solution and 10ml EDTA stock solution; diluted to 1000 ml & adjust to pH 7.2
3	stock solution
1)	0.1M EDTA
2)	PO <sub>4</sub> -NaCl Buffer (600mOsm).....1ℓ
i)	0.2M NaCl
ii)	0.075M Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>
iii)	0.025M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>

やや酸性に傾いていた。

### 5. オキシヘモグロビン

20~30mlのヘパリン加全血より採取した赤血球を数回生食水にて洗浄したものに、3倍量の蒸留水を加えて溶血させる。次に溶血液に NaCl を加えて等張となし、12000回転10分間遠心した赤血球 ghost を除去した。得られたHb溶液は、ダイアフロー限外濾過膜UM10 (分子量10000) を用いて、8~10mlに濃縮した。得られたHbは分光光度計で OxyHb であることを証明した。定量測定は、OxyHb の577m $\mu$ における分子吸光係数 (14.6mM<sup>-1</sup>・cm<sup>-1</sup>) を用いて濃度を求め、OxyHb の分子量をヘム当り  $1.7 \times 10^4$  として計算する。イヌの全血1mlに含まれる OxyHb は、Shalm<sup>20)</sup> によると0.12~0.18gmにわたり、平均0.16gmである。本実験では、6頭について、1.6, 1.4, 1.2, および0.6gmの量のHbの注入を試みた。

本実験において用いた OxyHb のpHは 7.128~7.382で、正常脳脊髄液に比べて若干酸性で、浸透圧は330~380mOsm/kgであり、380mOsm/kgのものではOxyHb の結晶が観察された。

### 6. メトヘモグロビン

2頭について、MetHb 1.6gm の注入を試みた。先に定量した OxyHb 液に、ヘム当り2倍モル濃度になるように ferricyanide を添加し、OxyHb を完全に MetHb 化する。これを Dowex (1×8) column (Cl<sup>-</sup>) にて ferricyanide を除去し、再び限外濾過して濃縮し総量8~10mlにしたものを使用した。

### 7. ヘミン及びビリルビン

4頭についてヘミンの注入を、3頭についてビリルビンの注入を試みた。ヘミン、ビリルビンは、いずれも市販 (和光) のものを使用した。Hb1.6gmに相当するヘミン及びビリルビンの量は、約50mgである。種々の量のヘミンあるいはビリルビンに NaOH 液を加えて、アルカリ性にした生食水に溶解し、攪拌しながら希塩酸で滴定し、pHを7.6~7.8に調整し、全量を8mlとして使用した。

#### 実験終了時における脳脊髄液の検索

大槽穿刺により ICP を測定した群については、実験終了時に穿刺針を利用して脳脊髄液を採取し、細胞浸潤の為に混濁しているサンプルは、10000回転5分間遠心し、上清液を分光光度計にて定性及び定量し、前に注入した血液及び血色素の変化、ならびにその吸収の程度を検索した。

#### 剖検脳の観察

実験終了後、直ちに脳を摘出し、10%等張ホルマリンで固定し、固定後、全血及び血色素成分の脳底部及び脳表への拡がりを観察し、標本は冠状断のパラフィン切片にして、Hematoxy-Eosin 染色し、組織学的に検索した。

## 結 果

### I. 頭蓋内圧の変動

イヌ脳底部くも膜下腔に或量以上の血液を注入すると、一般に6~8時間頃より基本圧に重畳する圧変動が出現し、その振巾は50mmH<sub>2</sub>Oのものから、大きいものでは500mmH<sub>2</sub>Oを越える。この現象を圧波と呼ぶ。圧波は持続が10秒から数分で、2種類の型が区別された。第1の型は、持続が30秒~3分のもので遅い圧波と呼ぶ<sup>3)25)26)</sup>。このものは一般に症状の軽い時期に認められ、時には音や痛み刺激により誘発されることがあり、血圧の変化をほとんど認めないか、あるいはICPの上昇とは逆位相に血圧の下降を伴うものである。(図1A-B, 図2)。第2の型は、持続が10秒~30秒で速い圧波と呼び<sup>3)25)26)</sup>、一般に症状の比較的重い時期に認められ、ICPの上昇よりやや相を遅らせて、著明な血圧の上昇を伴うものである(図1, C-

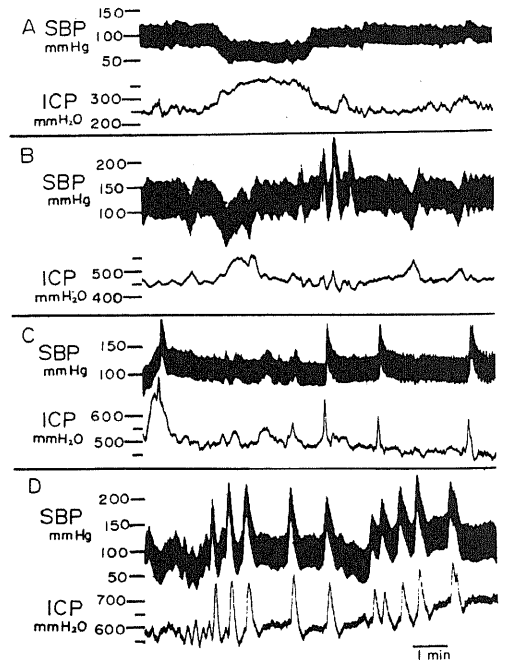


図1 くも膜下腔に全血8ml注入。頭蓋内圧(ICP)及び血圧(SBP)変化のパターンを示す。A: 遅い圧波, B: 遅い圧波と速い圧波の混入, CとD: 速い圧波。

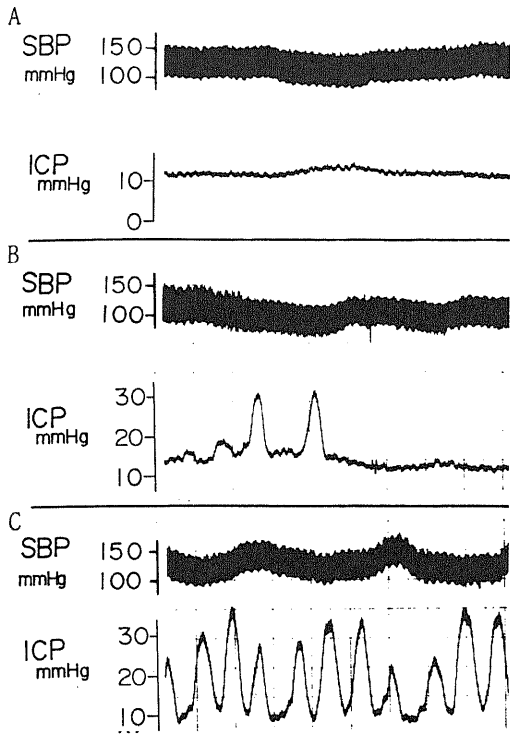


図2 全血10mlより採取した赤血球の生食水浮遊液を注入。

A: 注入3時間後, B: 注入6時間後,

C: 注入8時間後。

持続が30~40秒で、比較的高い振巾を持ちながら、血圧に何んら変化をきたさない圧波を発生。

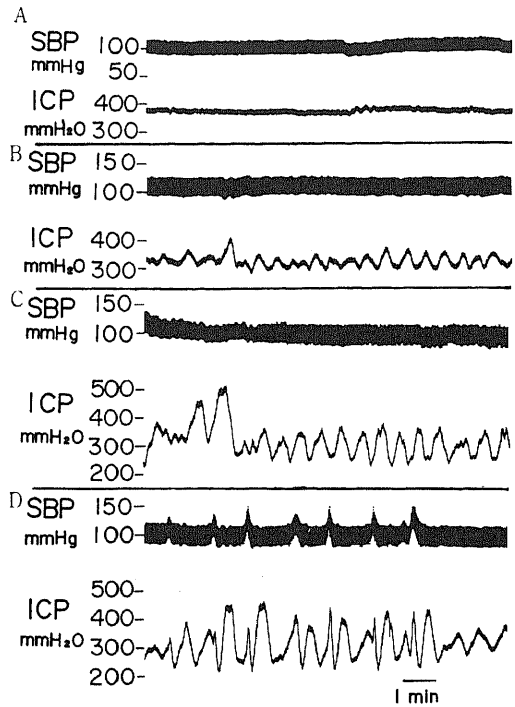


図3 12時間 incubate した血液 8ml を注入。

A: 注入直後, B: 注入6時間後, C: 注入8時間後,

D: 注入9時間後。

遅い圧波に速い圧波が重なって出現。

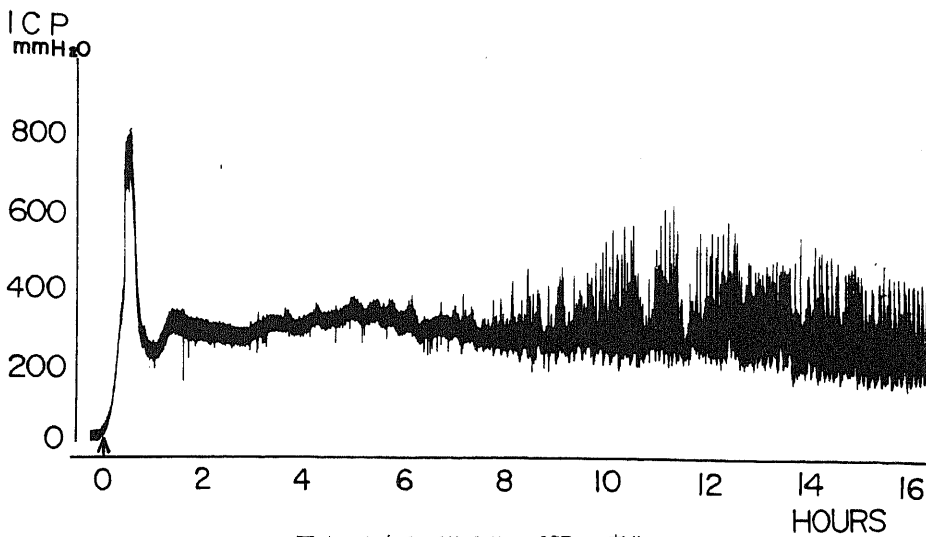


図4 全血 8ml 注入後の ICP の変化。

8時間頃より圧波の出現を認める。

D). 時には遅い圧波に速い圧波が重なって出現することがあり、図3のDは、両者が交互に出現し、速い圧波の時期にのみ血圧の上昇をきたすことを示す。脳波は、遅い圧波の出現時には徐波化するが、速い圧波の出現時には著明な変化を認めなかった。遅い圧波が散発的に出現する時期には、必ずしも ICP の基本圧の著明な上昇はない。これに対し、速い圧波が優性

に出現し、あるいはこれに血圧の変化を伴わない遅い圧波が加わり、これが頻発し次第にその振幅を増す場合には、著明な基本圧の亢進を来す。

## II. 血液及び血色素成分注入後の ICP の変化

### 1. 全血

図4は全血の注入例である。注入終了後、ICP は一旦下降し、注入直後より8時間頃まで ICP は300

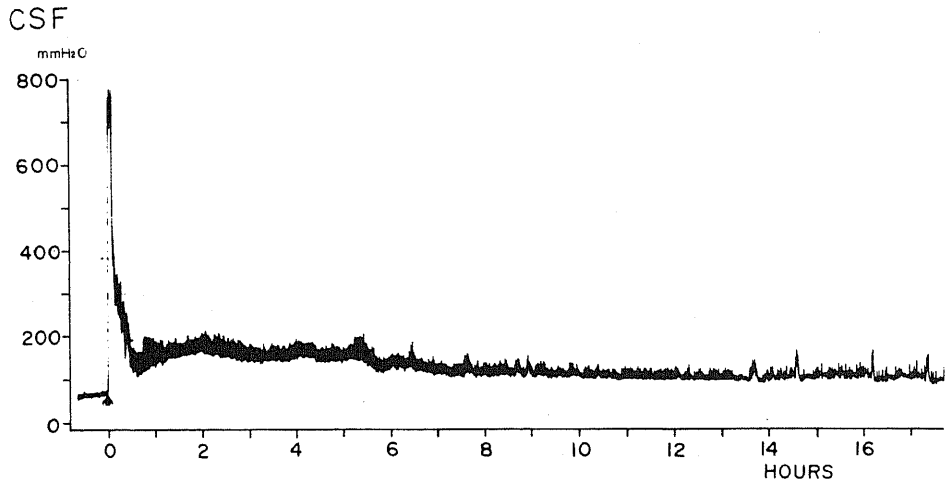


図5 全血 8mlより採取した血漿注入。  
ICP に殆んど変化を来さない。

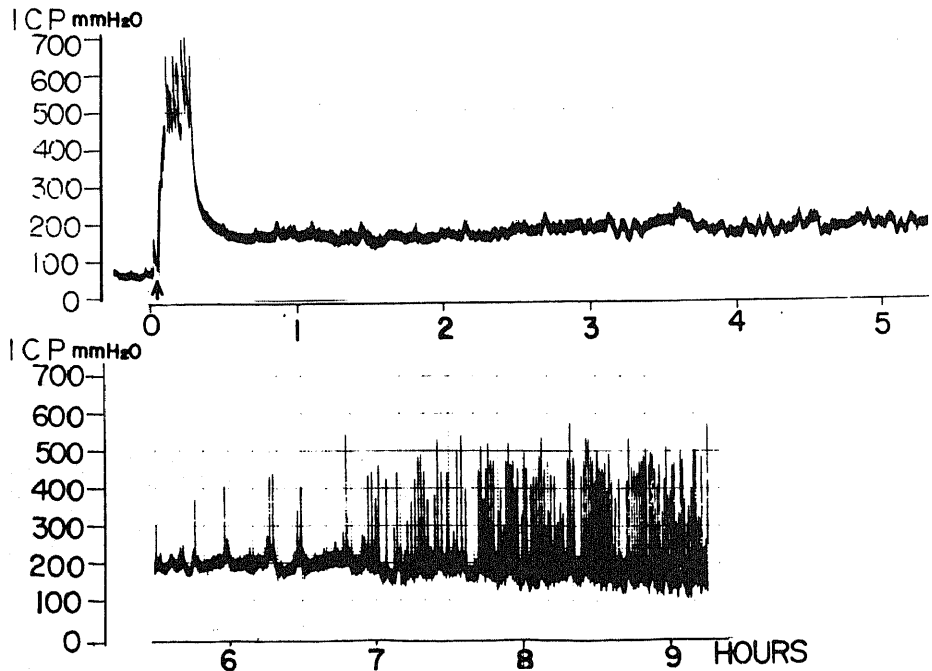


図6 全血10mlより採取した赤血球浮遊液注入。  
6時間頃より圧波の出現。

mmH<sub>2</sub>Oを維持するが、圧変動のパターンは注入前のそれと本質的には同等で、呼吸に同期するが血圧に変動をきたさないものである。8時間を過ぎる頃になると、約140mmH<sub>2</sub>Oの振巾を有する遅い圧波が出現し始め、これに110~180mmH<sub>2</sub>Oの振巾を有する速い圧波が混合して出現した。一方基本圧は、12時間頃を最高として600mmH<sub>2</sub>Oにも達したが、その後次第に減少した。基本圧は約300mmH<sub>2</sub>Oを越すことはなかった。

## 2. 血漿

図5は血漿注入例である。12時間頃に僅かに ICP は高まるが再び下降し、圧波を生じなかった。3日間 incubate した血漿を用いても同様の経過を示した。

## 3. 赤血球浮遊液

図6は全血10mlより採取した赤血球の生食水浮遊液を注入したものである。ICP の変化は全血注入の例に類似する。注入後一旦下降した ICP は、6時間頃より約200~300mmH<sub>2</sub>Oの振巾を有する遅い圧波が出現し始め、7時間以降振巾は増大して300mmH<sub>2</sub>Oに達した。

## 4. 赤血球 ghost

図7は全血10mlより作製した赤血球 ghost を注入した例である。注入後 ICP は一旦下降し、2時

間目をピークに400mmH<sub>2</sub>Oの ICP の高まりを示すが、基本圧は次第に下降し、5時間頃にはほぼ正常圧に復した。この間、50~200mmH<sub>2</sub>Oの圧波の出現を認めた。12時間以降は次第に正常に回復した。図8は全血20mlより作製した赤血球 ghost の注入例である。ICP は注入後一旦下降して、14時間ほど300~400mmH<sub>2</sub>Oの基本圧を維持したが、次第に下降し、20時間頃には100mmH<sub>2</sub>Oの正常圧に復した。この例では、300mmH<sub>2</sub>Oを越す基本圧の亢進にも拘らず、著明な圧波は出現しなかった。全血30mlより作製した赤血球 ghost の注入例でも、いずれも ICP のパターンは図7に類似し、圧上昇は一過性であった。図9は、全血20mlより採取した赤血球を0.125%の生食水のみで処置し、尚可成りHbを含んだ橙色の赤血球 ghost を注入したものである。2時間目頃をピークに約500mmH<sub>2</sub>OのICP の高まりを示し、3時間頃より圧波が出現して、6時間目には700mmH<sub>2</sub>Oにも達する ICP が測定されたが、次第に基本圧は下降して10時間頃には正常圧に復した。

## 5. incubate した血液

全血、全血と髄液、赤血球と髄液あるいは生食水混合液は、incubation の時間が同じならば、その ICP に及ぼす作用は大体同等であった。全血8mlを

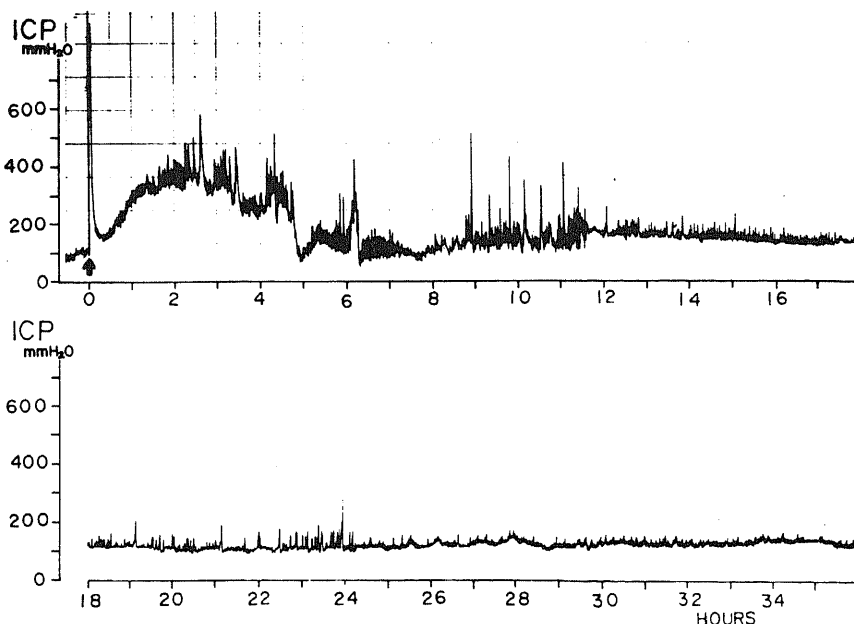


図7 全血10mlより採取した赤血球 ghost 注入。  
2時間目をピークに一過性に ICP の高まりを来し、次第に正常圧に復する。

12時間、2日、3日と incubate したものについて調べてみると、12時間のものでは新鮮全血注入例に比し、基本圧が僅かに高く約300mmH<sub>2</sub>Oを維持する他は、圧波出現のパターンはおおむね同様であった。2日、3日と incubation の期間が長い程、基本圧は更に上昇する。図10は3日間 incubate したものであるが、12時間後には基本圧は900mmH<sub>2</sub>Oを示した。

図11は全血と髄液を4日間 incubate したものの注入例である。3時間頃より圧波が出現し始め、4時間頃には300~500mmH<sub>2</sub>Oの振巾を有する遅い圧波の出現を認めた。7時間頃には最大の ICP で1000mmH<sub>2</sub>Oにも達する圧を測定したが、次第に基本圧と圧波の振巾は減少していった。赤血球と生食水又は髄液との浮遊液を4日間 incubate したものでは、髄液との浮遊液の方が少し高い基本圧を維持する傾向があったが、ほとんど同じ経過を示した。

#### 6. オキシヘモグロビン

図12は OxyHb 1.6gm の注入例である。ICP は注入2時間頃を頂点に400mmH<sub>2</sub>Oまで上昇し、再び次第に下降したが、14時間頃より速い圧波が出現し始めた。圧波の出現は次第に増強し、16時間頃になると、100~300mmH<sub>2</sub>Oの振巾を有する遅い圧波も混在して出現し、20時間頃には、両者の圧波は次第に振巾

を増した。20~24時間頃には、圧波は頻度を増すと共に振巾も400~600mmH<sub>2</sub>Oにも達するものが繰り返えし出現した。この時期には、速い圧波成分が優性となり、血圧も速い圧波と一致してはげしく変動した。25時間以降になると、ICP の基本圧は1000mmH<sub>2</sub>Oを越えた。OxyHb 1.4gm の注入例では、注入14時間頃より約8時間に亘って、振巾200mmH<sub>2</sub>Oの圧波が出現したが、基本圧の著明な亢進は起らなかった。0.6gmの注入例でも同様の時期に圧波の出現をみたが、振巾は100mmH<sub>2</sub>O以内であった。OxyHb 注入6例中4例において、体温は40°C以上に上昇し、2例に不整脈が観察された。

#### 7. メトヘモグロビン

図13は MetHb 1.6gm 注入したものである。注入後一旦下降した ICP は、2時間後をピークに約400mmH<sub>2</sub>Oの高まりをみせるが、基本圧は次第に下降した。2~6時間頃までは100mmH<sub>2</sub>O以下の速い圧波が出現したが、7時間頃より振巾が200~300mmH<sub>2</sub>Oの遅い圧波が散発し、20時間以降の ICP の変動は殆んど消失した。

#### 8. ヘミン

図14はヘミン50mgの注入例である。注入後2時間頃より急激に ICP は上昇し、人工呼吸に同期する

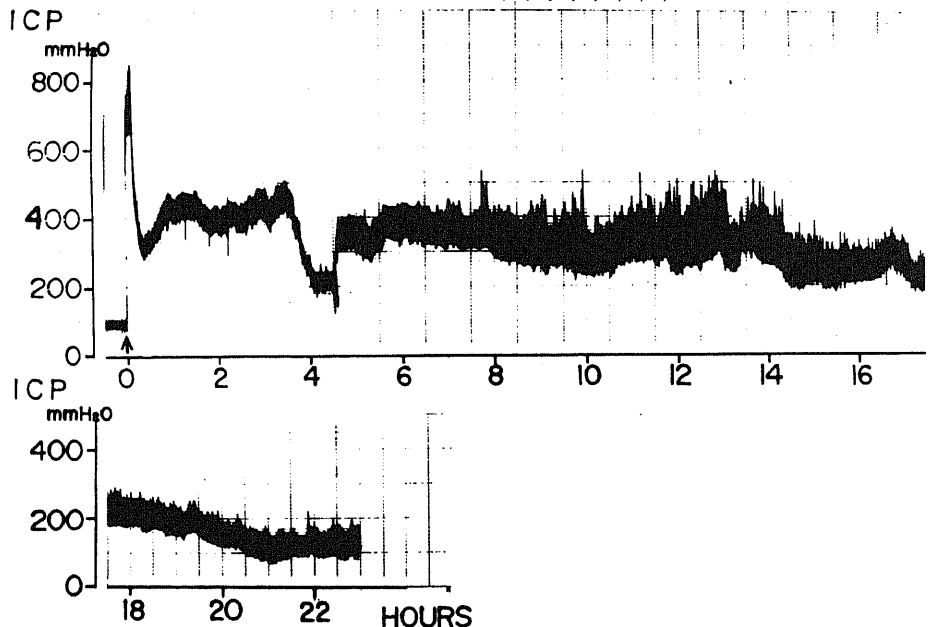


図8 全血20mlより採取した赤血球 ghost の注入。  
約14時間 300~400mmH<sub>2</sub>Oの ICP を維持し、圧波を伴わない。その後次第に正常圧に復する。



振巾で70~80mmH<sub>2</sub>Oの圧変動を認めた。5時間頃には基本圧は約800mmH<sub>2</sub>Oとなり、不規則な圧変動と共に、速い圧波が混入し次第に血圧の変動も著明となった。その後、ICPは600~700mmH<sub>2</sub>Oの基本圧を維

持し、22時間後の脳波では棘波を群発して、動物は死亡した。

9. ビリルビン

図15は、ビリルビン50mgをpH7.57に調整し、一部

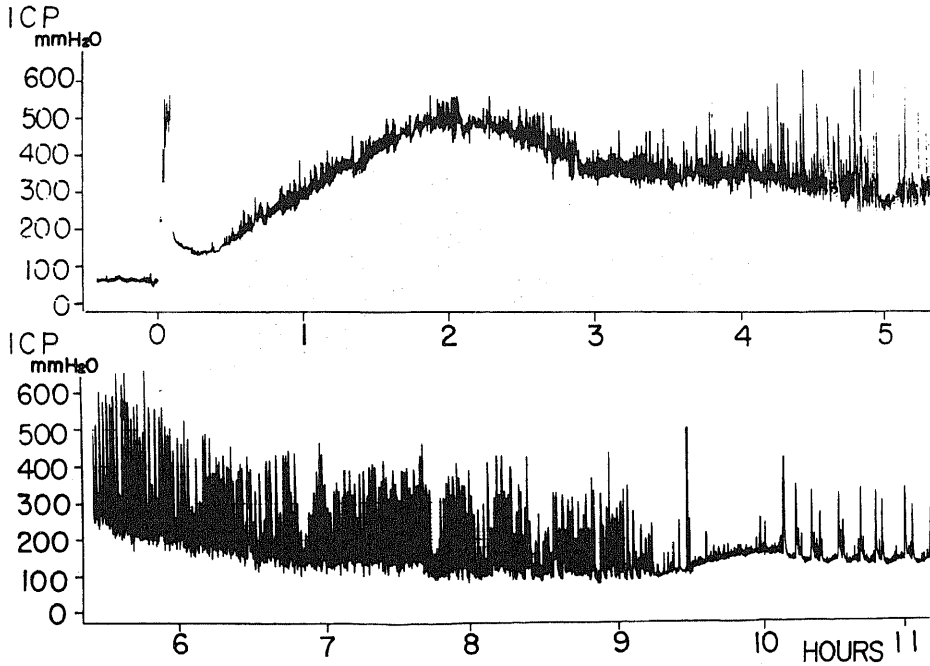


図9 全血20mlより採取した可成りHbを含んだ赤血球 ghost の注入。

2時間目をピークに一過性に ICP の高まりを示し、又3時間頃より圧波が基本圧に重畳する。

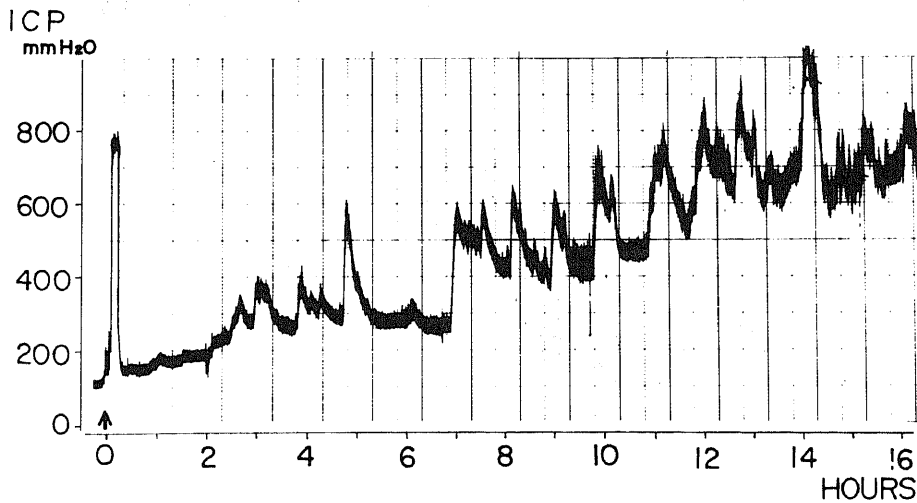


図10 3日間 incubate した全血8mlの注入。

ICPは次第に上昇し、12時間後には基本圧は900mmH<sub>2</sub>Oを示す。

ビリルビンが溶解せず粒子として観察されたものを注入した。注入直後より ICP は急上昇し、5 時間頃には1000mmH<sub>2</sub>Oにも達する圧が測定され、次第に基

本圧も上昇し、14時間以降には1000mmH<sub>2</sub>Oを越え、これに300~500mmH<sub>2</sub>Oにも達する荒々しい圧波が重畳した。ビリルビン25mgの注入例では、ICP は4

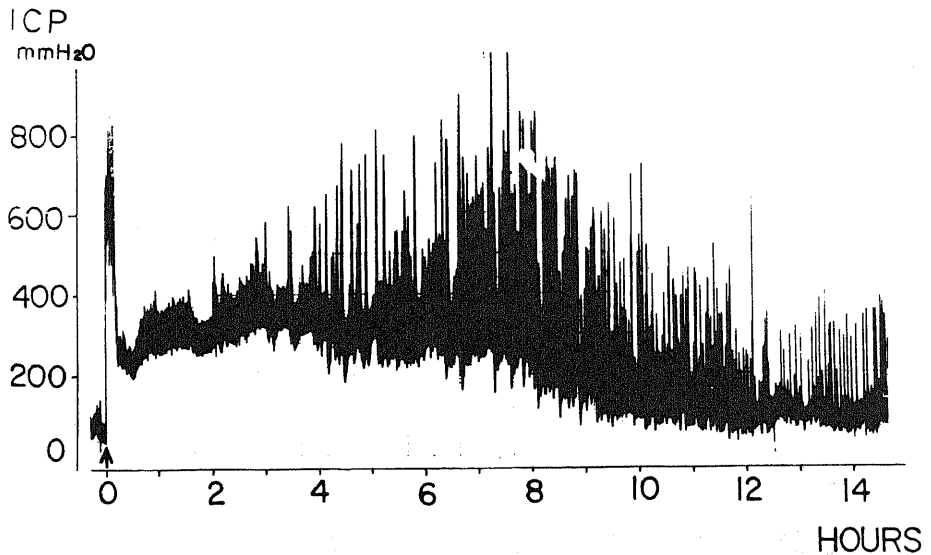


図11 4日間 incubate した赤血球-脳脊髄液の混合液を注入。  
3時間頃より圧波が出現し、次第に振幅を増す。

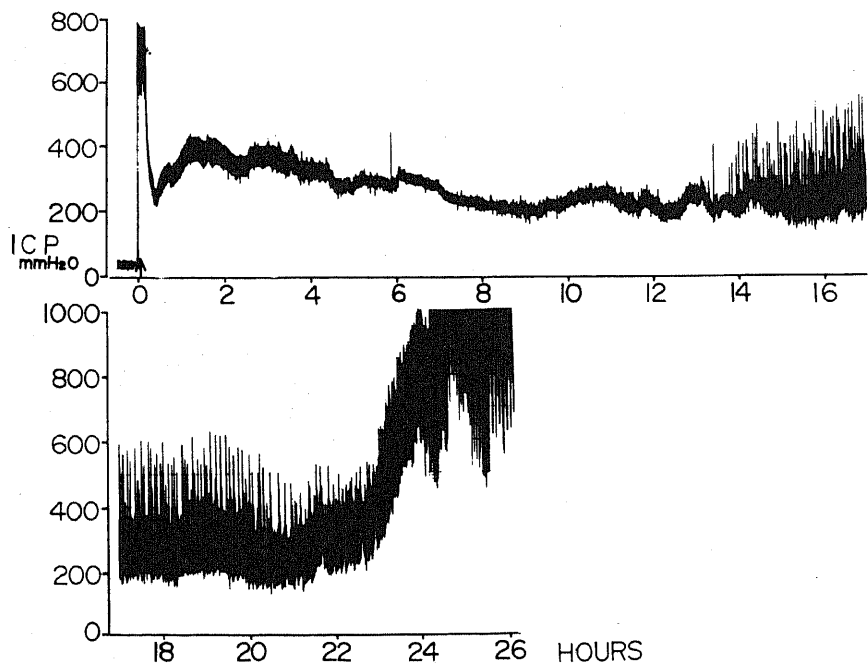


図12 OxyHb 1.6gmを注入。  
14時間頃より圧波が出現し、22時間頃より ICP の基本圧は急上昇し、致死的な二次性 ICP 亢進を示す。

時間目を頂点に約400mmH<sub>2</sub>Oに達して、約8時間で正常圧に回復した。15mgの注入例では、ICPは1.5時間目を頂点に約100mmH<sub>2</sub>Oの高まりを来たしたにすぎない。

### Ⅲ実験終了時における脳脊髄液の検索

全血8mlに注入した3例において、21~22時間後の脳脊髄液の検索では、0.7~2.9mg/mlの濃度の

OxyHbが証明されたが、MetHbは認められなかった。OxyHbを注入した4例についての結果には差が認められた。このうち0.6gmと1.6gm注入の2例では、37時間及び28時間後の髄液に2.3mg/mlと3.49mg/mlの濃度のOxyHbが認められ、MetHbは証明されなかった。これに対し、他の1.2gmと1.4gm注入例では、40時間及び42時間後の髄液中には、Hbの

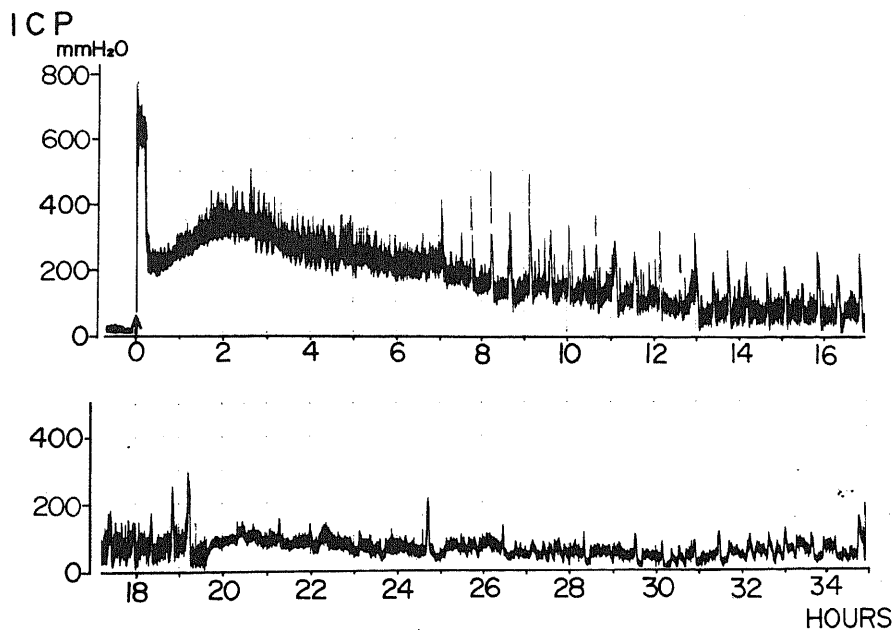


図13 MetHb 1.6gmを注入。  
2時間頃をピークにICPの高まりを来し、次第に回復。

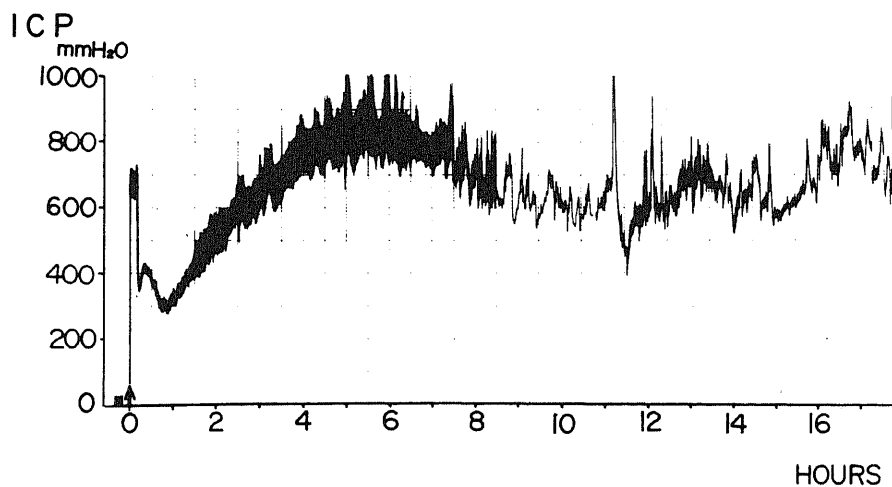


図14 ヘミン50mgを注入。  
5時間頃に著明なICP亢進。

うち前者で約50%、後者では約10%の MetHb が証明された。MetHb を注入した例では、35時間後の髄液中に OxyHb と MetHb が等量に認められた。ヘミン、ビリルビン注入例の定性実験では、それぞれの物質が証明され、その他に微量の OxyHb も証明されたが、この結果は視束交叉槽への針の刺入の際の出血によるものと考えられる。

#### IV. 実験終了後の脳の肉眼的所見

実験終了後に摘出した脳を観察すると、注入した血液成分は視束交叉槽、脳底部及び橋槽に広がり、シルビウス溝から脳表にまで及んでいた(図16)。著明な頭蓋内圧亢進の認められた例では、脳は浮腫状で脳回は扁平となっていた。

#### V. 脳の顕微鏡学的所見

全血、赤血球 ghost、血色素成分注入で観察される共通な所見は、いずれも程度の差はあるが髄膜炎の所見であった。

全血注入例における脳底部くも膜下腔には、ghost化した赤血球と、これを取り囲むように多核白血球の浸潤が認められ、軟膜が脳実質より遊離した所見も観察されている。赤血球 ghost を注入した例では、反応は全血の場合より少なく、また血色素を若干含有したものと、完全に抜いたものを比較すると、後者による反応は少ない。

Hbの注入例では、全血及び赤血球 ghost を注入したものより、より著明な多核白血球の浸潤が観察された。図17は OxyHb 1.6gm の注入例で、視束交叉部より後方5mmの脳底部くも膜下腔の所見である。くも膜下腔は著明な多核白血球の浸潤で占拠され

ており、拡大した静脈及び動脈周囲の細胞浸潤と脳幹部実質表層の浮腫と軟膜の遊離した像が観察される。このような所見は、主に脳底部から橋部及び延髄脳底部に著明であり、側頭葉下面から脳表に至るまでのくも膜下腔にも、同様な多核白血球の浸潤が観察された。図18は第4脳室脈絡叢の所見で、脈絡叢の周囲のみならずその中にも著明な多核白血球の浸潤像が認められた。図19は第4脳室底の所見で、上衣細胞の不揃いと、基底層から遊離したものと及び脱落が認められ、脳実質中においても、血管周囲に細胞浸潤像がある。Hbについては、その注入量が増し、頭蓋内圧亢進の著しいもの程、組織反応が著明であった。

ヘミン及びビリルビンの注入例では、いずれも著明な多核白血球の浸潤がみられた。図20はビリルビン50mg注入したもので、視束交叉部より5mm後方の標本である。くも膜下腔は、著明な多核白血球の浸潤と、拡張した静脈及び、血管周囲の細胞集積と赤血球の集積像とが混在し、脳実質表層にも細胞浸潤が及んでいた。

#### 考 察

破裂脳動脈瘤症例において、くも膜下腔に無制限の出血が起これば、ICPは急速に血圧のレベルに近ずき、直ちに脳血管運動麻痺の状態となり、脳はその機能を失う<sup>27)</sup>。しかし、出血に続く頭蓋内圧亢進は、反対に出血の停止に役立ち、即死の経過をとるものは比較的少ない。出血の量が多く、ICPが或る期間 critical なレベルを越す状態が続く場合もまた、次第に不可逆性変化に陥る<sup>1)</sup>。多くの症例では、最初の

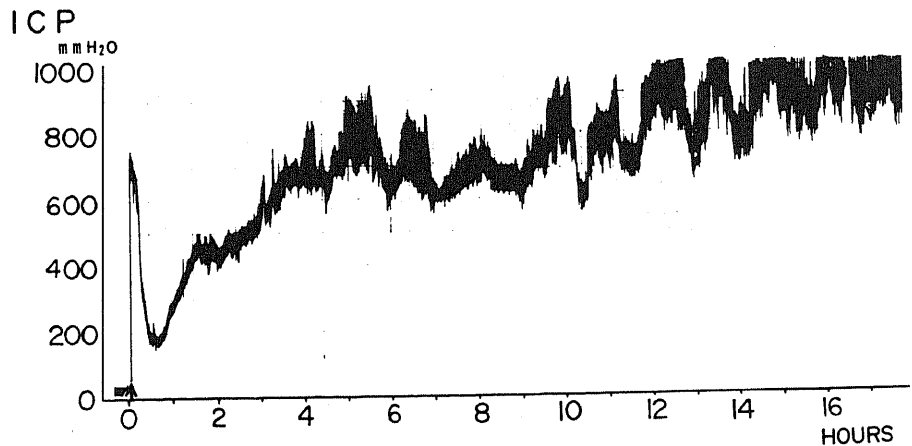


図15 ビリルビン50mgを注入。  
5時間頃に著明な ICP 亢進を来し、致死的な経過をとる。

段階を耐えて ICP は一旦下降するが、3～4日目に再び著しい頭蓋内圧亢進をきたす<sup>1)</sup>。頭部外傷による急性硬膜下血腫、あるいは動脈瘤破裂によるくも膜下出血における急性頭蓋内圧亢進において、未だ脳血管麻痺に陥らないものに必ず見られる現象は、基本圧に重畳する急激な圧変動であり、これは多くの場合同期する血圧の変動をともなっている<sup>2)6)~8)25)</sup>。これと類似の現象を実験的にイヌの硬膜下腔あるいは、くも膜下腔に血液成分を注入することによって作ることができる<sup>3)5)~8)25)26)</sup>。

くも膜下出血において、頭痛は必発の症状であり、また多くは項部強直を伴う。これらの症状は明らかに髄膜刺激の現象を示している。腹腔あるいは関節嚢内出血においては、強い痛みを生ずるが、この痛みは血

液物質の化学的刺激によるものであり、同様のことはくも膜下出血にも該当する。Keele ら<sup>28)</sup>は、人の真皮基底層の神経終末に種々の物質を作用し、発痛物質について検索した。serotonin および bradykinin は  $10^{-6}$ g/ml 以下で痛みを生じ、histamin は  $10^{-5}$ g/ml 以上の濃度で発痛作用を示す。注目すべきは、赤血球の生食水浮遊液は痛みを生じないが、これを溶血し30分間 incubate したものは強い痛みを生ずる。これは、血色素由来物質に強力な発痛作用のあることを示す。Levitt ら<sup>29)</sup>は、ネコの脳表に全血あるいは赤血球の生食水浮遊液を作用しても、脳表に何んらの変化をきたさないのに、溶血したものを作用させると、強い持続性の脳波抑制の来たすことを認めた。この研究においては、全血よりも血液あるいは赤血球



図16 全血 8 ml 注入後の脳底。  
血液は脳底部及び橋槽に広がっている。



図18 OxyHb 1.6gm の注入例。第4脳室脈絡叢。  
脈絡叢周囲及びその実質中にも、著明な多核白血球の浸潤。H-E染色×184

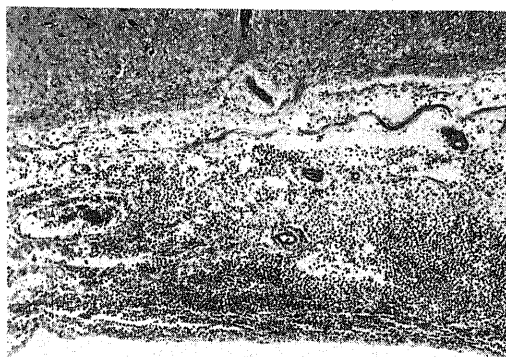


図17 OxyHb 1.6mg の注入例。視束交叉部くも膜下腔。

くも膜下腔に著明な多核白血球の浸潤、拡大した静脈及び脳底部実質表面の浮腫と遊離した軟膜の像を示す。H-E染色×184



図19 OxyHb 1.6gm の注入例。第4脳室底。  
上衣細胞は不揃いとなり、基底層から遊離脱落。脳実質周囲に細胞浸潤。H-E染色×184

の生食水又は髄液浮遊液を incubate したもの、血色素およびヘミン、ビリルビン赤血球由来物質の分解の進むものほど、くも膜下腔注入後に著しい頭蓋内圧亢進を来すことが観察された。

一般に髄液中に出た血液は、2時間頃より赤血球は溶血し始め、OxyHb が出現し、それは2~3日で最高値に達して、その後次第に減少する。髄液中のHbは、くも膜及び脈絡叢に含まれる酵素により分解されてビリルビンを生じ<sup>30)</sup>、このものは出血後2~3日頃から出現しはじめ、OxyHbの減少と共に増加して、2~3週間存在する<sup>31)</sup>。Essick<sup>32)</sup>は、猫の髄膜に溶血液を作用し無菌性髄膜炎が生ずることをみた。Finlayson と Penfield<sup>33)</sup>は、脳の手術後に発生した無菌性髄膜炎の症例を検索し、その原因は、術後に貯留した血液が、くも膜下腔に広がるためであるとした。彼らはまた動物実験をなし、ヒトの慢性硬膜下血腫1.5mlを猫の大槽に注入すると、猫は眠り勝ちとなり発熱した。5時間後に剖検すると、髄膜に多核白血球の著明な浸潤を認めた。次に、1週間前に手術した患者の手術創部より、穿刺採取した血液貯留液を同じく猫の大槽に注入した時にも、14時間後の髄膜には著明な髄膜炎反応がみられ、変性した血液成分が髄膜刺激作用を有するとした。Bagley<sup>17)33)</sup>は、くも膜下出血後の髄膜炎症状は、出血後数日遅れて著明になり、多くの臨床剖検例から、くも膜下出血早期には、脳底部及び大脳半球、脳回にも著明な食細胞が浸潤し、やがて髄膜の線維化肥厚のきたすことを観察した。Hammes<sup>19)</sup>は、唯一回の出血発作により死亡した53例のくも膜下出血後の剖検例について、髄膜の時間的变化を観察した。出血2時間で軟膜の血管周囲に多核

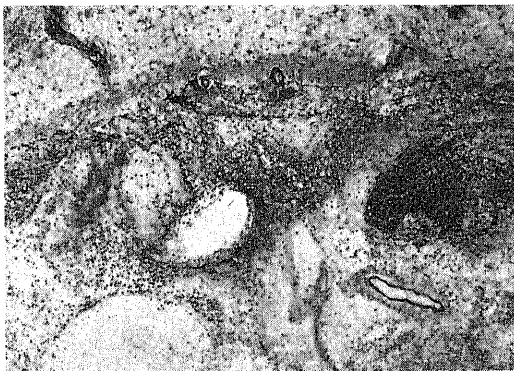


図20 ビリルビン50mgの注入例。視束交叉部くも膜下腔。

軟膜の損傷が著しく、くも膜下腔及び脳実質表層に多核白血球が浸潤。H-E染色×184

白血球が出現し、16時間経つと髄膜反応は脳全体に波及し、16~32時間頃に最も著明となる。この頃より血液の溶血化を認め、brown pigment や iron がみられるようになる。その後単核食細胞がより顕著となり、7日目には、多核細胞の反応は鎮静して細胞反応が著明となり、10日目には、髄膜に線維形成を認めた。Jackson<sup>20)</sup>は、イヌの大槽に自家血及び各血色素成分を注入し、血液では、新鮮血液より3日間 incubate した血液の方が反応は強く、ビリルビン10mg注入した例では、重篤な髄膜刺激症状をきたし、5時間で動物は過高熱を呈し、半昏睡に陥いるのを観察して、血液由来の物質で最も強い髄膜反応をきたす物質は、heme component であり、おそらくはビリルビン様色素であるとした。嶋田<sup>34)</sup>は、鶏胚脳細胞にビリルビンを負荷することによって、細胞の形態学的変化と、好気性解糖が抑制されて、嫌気性解糖が亢進することを発見し、ビリルビンの有害作用について示した。

McQueen と Jeanes は、イヌのくも膜下腔に血液を注入した場合、常に頭蓋内圧亢進を来すには8ml以上必要とした<sup>21)</sup>。彼らはまた、赤血球の有形成分のうち、血色素を除いた血球 ghost をくも膜下腔に注入すると、血球自体より強い致死的な頭蓋内圧亢進をきたし、炭素あるいはヘミンの粒子でも同様な変化をきたすことにより、くも膜下出血における頭蓋内圧亢進の本態は、髄液吸収系の閉塞であるとした<sup>11)</sup>。Bagley<sup>17)</sup>は、幼犬のくも膜下腔に血液を注入して、内水頭症が発生したのを見、臨床的には、Raimondi<sup>35)</sup>は、破裂脳動脈瘤の2割の症例に、急性水頭症が発生することを見。Ellington と Margolis<sup>36)</sup>は、くも膜下出血による早期死亡例において、くも膜絨毛の閉塞を観察し、これの fibrosis や siderosis は髄液吸収系の慢性吸収障害を生じ、頭蓋内圧亢進の一要因になりうると主張した。

イヌにおいて、脳脊髄液は脳室系及び頭蓋内圧くも膜下腔で絶えず産生され<sup>37)</sup>頭蓋腔、脊髄腔を環流して、主にくも膜絨毛で吸収される<sup>38)</sup>。James<sup>39)</sup>は、ウサギを使用し、0.1~1.0 $\mu$ 以上の大きさの粒子は、正常圧では、くも膜絨毛を通過し難いとしたが、Welch や Friedman<sup>40)</sup>は、猿のくも膜下腔に10mmH<sub>2</sub>Oの圧力を加えると、7 $\mu$ ぐらいの大きさの赤血球は、くも膜絨毛を通過するのを観察している。Simmond<sup>12)</sup>は、ウサギのくも膜下腔にP<sub>25</sub>でラベルした赤血球を注入し、16時間後に約12%のものを大循環系から発見している。Adams<sup>10)</sup>も、Cr<sup>51</sup>でラベルした赤血球をイヌの大槽に注入し、48時間後には、その

約25%のものが大循環系に現われ、残りの赤血球はくも膜絨毛に捕捉されていて、髄液吸収系を閉塞しているのをみた。Welch と Pollay<sup>13)</sup> は、猿のくも膜絨毛を含む硬膜を取り出し、くも膜下腔の硬膜側に特殊なチューブで連結し、種々の大きさの粒子を含む溶液を注入して、矢状静脈洞への流量測定を行なった。colloid gold (2-3 $\mu$ ), polystyrene latex microsphere (1.17-1.8 $\mu$ ), yeast (3-6 $\mu$ ), goat erythrocyte (4 $\mu$ ), monkey erythrocyte (7.5 $\mu$ ) は、いずれもくも膜絨毛を通過しえたが、6.4-12.8 $\mu$ の大きさの polystyrene latex microsphere は通過しえなかった。6.4-12.8 $\mu$ の大きさの polystyrene latex microsphere は通過しえなかった。McQueen と Jelsma<sup>11)</sup> は、赤血球 ghost の方が血球自体よりくも膜絨毛を通過し難い原因として、赤血球膜自身の plasticity がいないためによると主張した。本実験では、血色素を完全に抜いた赤血球 ghost の注入では、30mlの全血より得られた試料を用いても、一過性の基準 ICP 亢進を来すのみであり、しかも圧波の出現の程度は少なかった。これに対し、Hbを若干含んだ橙色の赤血球 ghost を注入した場合には、著明な圧波が出現した。この事実は、髄液系に血液注入による頭蓋内圧亢進は、吸収系の閉塞よりも、むしろ血色素由来物質による髄液系の刺激に起因することを強く示唆する。図21は、各血色素成分注入後の ICP の変化を模式図にしたものであるが、新鮮血より incubate した血液、更に血色素物質の分解過程の進んだものほど反応の程度は強く、赤血球

ghost は、一過性に ICP が高まるだけである。又圧波の出現についても同様のことが言えた。

一般に急性化膿性髄膜炎の症例においては、常に著明な頭蓋内圧亢進が観察される。それは炎症による dural capillary の透過性が亢進して、subdual effusion を発病早期より認めることや、髄液の過剰産生、髄液吸収系の閉塞が原因と解されており、急性脳腫脹に対して高張減圧剤が使用されていることも、臨床的によく知られた事実である<sup>9)</sup>。

一般に頭蓋内圧亢進のある患者においては、安静な状態で ICP を測定しても、急激な変動を認める。これは脳血管床の変化によるものである<sup>6)(11)-17)</sup>。Lundberg ら<sup>46)</sup> は、脳腫瘍症例の脳室内圧を詳細に検索し、圧変化を3種類に分類した。第1のものはA波と呼び、持続が5-20分にわたり、圧変動の大きさは50-100mmHgで形が台地状である為、plateau wave と呼んだ。このものは一般に随伴症状 (cerebellar seizure, mesencephalic seizure, tonic fits) などを伴ない、しばしば呼吸変化 (irregular forced breathing) を伴うが、血圧は変動せず、減圧剤の投与や髄液採取などによる減圧操作により消失するものである。他の二つは律動的な圧変動で、毎分1回のB波と6回のC波と呼ばれるものである。これらは、意識水準のおちた状態にて出現しやすく、特に Cheyne-Stokes 呼吸、血圧、脈拍数の変化あるいは異常筋緊張を伴ない、脳幹機能の障害に関係しているとされている。山本ら<sup>5)-8)(25)</sup> は、外傷性ならびに非外傷性のくも膜下出血による急性頭蓋内圧亢進例におい

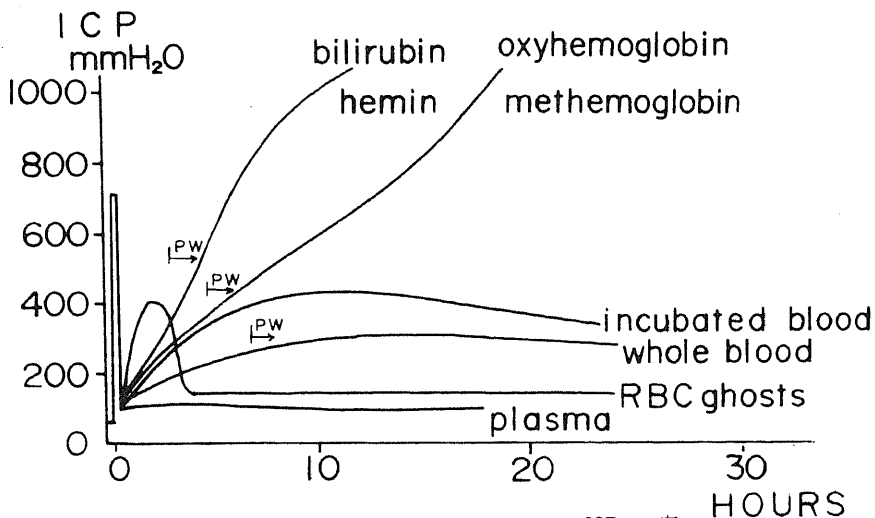


図21 各血液成分及び血色素成分注入後の ICP の変化の模式図。pw : 圧波の出現を示す。

て、持続が15~30秒の鋭いものと、30秒~3分の緩い ICP の変動を観察し、これらを圧波と称した。これらが散発するときは、スパイク波様の形を呈し、群発するときには律動波様となり、Lundberg のBおよびC波<sup>46)</sup>に類似するものと言える。この圧波は明らかに脳血管床の変動によるものであり、また同時に同期する血圧の変動あるいは、臨床的には呼吸の異常を伴う事は、脳幹の機能異常を伴うものと言える。Cushing<sup>274)48)</sup>は、イヌの ICP を平均血圧にまで高めると、血圧の上昇、徐脈、呼吸不整などが観察され、これを脳幹の虚血に対する防禦反応であると解した。この Cushing 現象には、延髄が主役をなすが、他の脊髄を含む広範囲の中樞神経系が血流障害あるいは圧迫にみまわれても、血圧の上昇のきたすことが知られている<sup>49)50)</sup>。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の圧迫や、電気刺激によっても血圧反応が観察された<sup>51)</sup>。RansonとBillingsley<sup>52)</sup>は、猫の第4脳室底を直接刺激し、血圧上昇点及び血圧下降点を発見している。山本<sup>53)</sup>は、延髄に電極を刺入し微弱電流により延髄を刺激し、孤束核の近傍および基底灰白質に接する外側毛様体より、著明な血圧反応を認めた。この部位は、咳嗽のごときけいれん性呼吸、あるいは嘔吐反応を来す部位と重複する<sup>54)~56)</sup>。Guertzenstein<sup>57)</sup>は、猫の延髄吻側部の腹側表面に種々の化学物質を塗布して、血圧に変動を来たすことをみた。上位脳幹の血管運動中枢に関しては、Kabat<sup>58)</sup>は、視床下部外側野の刺激にて血圧上昇を認め、その下降路は傍脳室線維の背側を通り、中心灰白質へ至るとし、WangとRanson<sup>59)</sup>らも、延髄の外側網様体に至るとしている。

延髄の血管運動中枢が直接脳血管に影響を及ぼす可能性として LangfittとKassell<sup>60)</sup>は、猿の橋天蓋部および第4脳室底を刺激して、血圧とは無関係に頸動脈血流の増加することをみた。頭部外傷時の脳浮腫発生には、脳血流の停滞と血管拡張が現われるが<sup>14)</sup>、ObradorとPi-Suñer<sup>61)</sup>は、第4脳室底の損傷にても血管床の拡張とともに脳浮腫の発生を観察した。石井ら<sup>62)</sup>は、猿の視床下部背内側核の破壊により、血圧、呼吸に変化をきたさずに ICP が上昇するのをみた。Langfitt<sup>63)</sup>は、猿に硬膜外バルーンを用いて ICP を徐々に上げ、ある限界を越してしまうと、一旦圧を止めても ICP の上昇は更に進行し、同時に動脈圧も上昇するのを観察した。この現象を Pressure wave と称した。またこの時期には、自発的、間歇的に ICP と血圧が同期して上昇し、これは「脳血管運動の不安定」によるものと説明した。更に

ICP を上げてゆくと、もはや血圧反応は起こらなくなり、これを脳血管麻痺と称した。林<sup>4)</sup>は、くも膜下出血の症例で圧波の出現している時期に、norepinephrine の投与により血圧は上昇するのに ICP は下降し、phenolamin の投与で、血圧は下降するのに ICP は上昇するが、脳血管麻痺に陥った状態では、これらの薬物に対する脳血管反応は消失することを示した。この事実は、脳血流ならびに脳血液量に対する神経性要因の存在を示唆する。

われわれの実験においては、血液成分をくも膜下腔に注入して生ずる髄膜炎の所見は、脳底部に最も著しく、第4脳室底にも変化が及んでいる。このレベルでの機能異常は血管運動中枢の不安定状態をきたし、さらには、脳血管麻痺をきたしうることを示唆する。われわれの観察した圧変動は、持続が30秒~3分の遅い圧波と、10~30秒の速い圧波に分類し、また前者には、血圧に変化を来さないものと、血圧の下降を伴うものが区別された。山本<sup>53)</sup>は、血圧下降を伴う遅い圧波の場合は、心拍数にはあまり変化はないが、大脳皮質の脳波は高振巾化し、視床、海馬にスパイクを認め、これに対し速い圧波では、心拍数は増加し皮質脳波で速波化し、橋網様体においてスパイクを認めた。

バルビタール剤が虚血に対して脳の保護作用を有することが認められているが<sup>63)64)</sup>、それに必要な量は40 mg/kgであり、普通の麻酔量に比しても異常に高いものである。しかし、圧波出現時の ICP は、バルビタール剤に対し著しく敏感である<sup>3)4)6)~8)28)</sup>。バルビタール剤は脳幹網様体の上行路をブロックし、大量投与においては、視床中継路を直接抑制することが知られており<sup>65)~67)</sup>、これの投与は、脳幹自律系の過敏不安定状態を鎮静する。従来バルビタール剤の脳組織保護作用と言われているものの中に、多分にこの圧波抑制作用も含まれるものと考えられる。

現在くも膜下出血で特に注目されているものに脳血管攣縮がある。動物実験において、新鮮血液のくも膜下注入により脳底動脈に攣縮を認めるが、短期間である<sup>68)</sup>。NornesとMagnes<sup>1)</sup>は、血管攣縮の結果脳浮腫を発生し、頭蓋内圧亢進のきたすことを観察している。林ら<sup>69)</sup>は、くも膜下出血後に持続的に ICP を測定したもののなかに、脳血管攣縮の発生の初期に、ICP は次第に下降し圧波も消失したが、この状態を数日維持した後再び ICP は亢進するのをみた。脳血管攣縮の際の ICP の低下は、明らかに脳血管床の減少であるが、その原因は未だ明らかでない。

まとめ

イヌの脳底部くも膜下腔に血液ならびに赤血球成分



を注入し、12~42時間にわたって頭蓋内圧 (ICP)、全身血圧、心電図、ならびに脳液の変化を検索した。

1. 血色素成分注入後において、数時間すると、ICPの基本圧に重畳し振巾が50~500mmH<sub>2</sub>Oの圧変動が出現し、この現象を圧波と呼んだ。圧波には2種類のものが分類された。第1の型は、一般に症状の軽い時期に認められ、持続が30秒~3分で遅い圧波と呼ぶ。このものは、血圧の変化を殆んど認めないか、あるいはICPの上昇とは逆位相に血圧の下降を伴うものである。第2の型は、一般に症状の比較的重い時期に認められ、持続が10~30秒で速い圧波と呼び、ICPの上昇よりやや相を遅らせて、著明な血圧の上昇を伴う。速い圧波が優性に出現し、あるいはこれに血圧の変化を伴わない圧波が加わって、これが頻発し、次第にその振巾を増す場合には、著明な基本圧の亢進を来す。

2. 血液のうちでも新鮮血より incubate した血液の方が ICP は亢進し、血液成分のうちでも赤血球 ghost は、一過性にのみ ICP の亢進をきたす。これに対し、全血10mlに相当する OxyHb、ヘミン、ビリルビンは致死的な頭蓋内圧亢進をきたし、血色素の分解過程の進んだものほど反応が強い。

3. 組織学的には、血色素成分の注入により、いずれも髄膜炎の所見を呈し、その程度は ICP 亢進の度合に比例する。変化は、脳底部に最も著しく、第4脳室の脈絡叢及び第4脳室底にも及ぶ。

4. 血液成分のくも膜下腔注入によって生ずる急性頭蓋内圧亢進の本態は、髄液の吸収系の閉塞による髄液量の増大と、脳幹自律機能の障害による脳血管床の増大および二次的脳浮腫の発生とが、相乗的作用をなすものと考えられる。

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へ感謝致します。また血液成分の分離作製にあたり御指導を賜りました第一生化学教室米山良昌教授、指吸俊次博士はじめ教室員各位に感謝致します。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16回日本神経学会(1975)、第34回日本脳神経外科学会(1975)、第35回日本脳神経外科学会(1976)において発表した。

## 文 献

- Nornes, H. & Magnes, B. : J. Neurosurg., 36, 537 (1972)
- Cushing, H. : Amer. J. Med. Sci., 125, 1017 (1903)
- 林 実 : 日本臨床外科誌 34, 339 (1973)
- 林 実・丸川 忍・藤井博之・古林秀則・宗本 滋・山本信二郎 : 脳と神経 27, 1331 (1975)
- 山本信二郎 ; 日本外科学会誌 70, 474 (1969)
- 山本信二郎・林 実 ; 脳神経外傷 3, 227 (1971)
- 山本信二郎・林 実・山本鉄郎 : 脳と神経, 23, 259 (1971)
- 山本信二郎・林 実・植生知則 : 外科, 35, 2 (1973)
- Sach, A. L. & Joynt, R. J. : Clinical Neurology, Vol. 2 Chap. 15, Harper Row Publishers 1974.
- Adams, J. E. & Prawirohardjo, S. : Neurology., 9, 561 (1959)
- McQueen, J. D. & Jelsma, L. F. : Arch. Neurol., 16, 501 (1967)
- Simmond, W. J. : Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 31, 77 (1953)
- Welch, K. & Pollay, M. : Amer. J. Physiol., 201, 651 (1961)
- Evans, J. P. & Scheinker, I. M. : J. Neurosurg., 2, 306 (1945)
- Langfitt, T. W., Kassell, N. F. & Weinstein, J. D. : Neurology., 15, 761 (1965)
- Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. & Kassell, N. F. : Neurology., 15, 622 (1965)
- Bagley, C. Jr. : Arch. Surg., 17, 18 (1928)
- Finlayson, A. I. & Penfield, W. : Arch. Neurol. Psychiat., 46, 250 (1941)
- Hammes, E. M. : Arch. Neurol. Psychiat., 52, 505 (1944)
- Jackson, I. J. : Arch. Neurol. Psychiat., 62, 572 (1949)
- McQueen, J. D. & Jeanes, L. D. : J. Neurosurg., 19, 277 (1962)
- Dodge, J. T., Mitchell, C. & Hanahan, D. J. : Arch. Biochem., 100, 119 (1963)
- Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. : J. Biol. Chem., 193, 265 (1951)
- Shalm, O. W. : Veterinary Hematology. 2nd. Ed., P. 386, Lea & Febiger, Philadelphia (1965)
- Yamamoto, S. & Hayashi, M. : Excerpta

Med., 293, 93 (1972)

26. 山本信二郎・林 実・藤井博之 : 脳神経外科, 4, 1125 (1976)
27. Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H & Yamamoto, S. : J. Neurosurg., 46, 584 (1977)
28. Keele, C. A. & Armstrong, D. : Pharmacology of pain. P. 3, Pergamon Press. Oxford. 1968
29. Levitt, P., Wilson, W. P. & Wilkins, R. H. : J. Neurosurg., 35, 185 (1971)
30. Roost, K. T., Pimstone, N. R., Diamond, I. & Schmid, R. : Neurology., 22, 973 (1972)
31. Barrow, L. J., Hunter, F. T. & Banker, B. Q. : Brain., 78, 59 (1955)
32. Essick, C. R. : Contribution 272, Carnrgie Institution of Washington, P. 377. (1920)
33. Bagley, C. Jr. : Arch. Neurol. Psychiat., 27, 1133 (1932)
34. 嶋田修美 : 十全医会誌, 85, 596 (1976)
35. Raimondi, A. J. & Torres, H. : Surg. Neurol., 1, 23 (1973)
36. Ellington, E. & Margolis, G. : J. Neurosurg., 30, 651 (1969)
37. Bering, E. A. Sato, O. : J. Neurosurg., 20, 1050 (1963)
38. Bradford, F. K. & Johnson, P. C. : J. Neurosurg., 19, 332 (1962)
39. James, A. E., McComb, J. G., Christian, J. & Davson, H. : Neurology., 26, 659 (1976)
40. Welch, K. & Friedman, V. : Brain., 83, 454 (1960)
41. Cushing, H. : Amer. J. Med. Sci., 124, 375 (1902)
42. Ecker, A. : Arch. Neurol. Psychiat., 74, 641 (1955)
43. Grote, W. & Wüllenweber, R. : Acta Neurochir., 9, 125 (1961)
44. Guillaume, J. & Janny, P. : Rev. Neurol., 84, 131 (1951)
45. Kjällquist, Å., Lundberg, N. & Pontén, U. : Acta Neurol. Scand., 40, 291 (1964)
46. Lundberg, N. : Acta Psychiat. Neurol. - Scand., 36, Suppl. 149. P. 1, (1960)
47. Risberg, J., Lundberg, N. & Ingvar, D. H. : J. Neurosurg., 31, 303 (1969)
48. Cushing, H. : Bull. Johns Hopkins Hosp. 12, 290 (1901)
49. Hoff, J. T. & Reis, D. J. : Arch. Neurol., 23, 228 (1970)
50. Weinstein, J. D., Langfitt, T. W. & Kassell, N. F. : Neurology., 14, 1118 (1964)
51. Doba, N. & Reis, D. J. : Brain Res., 47, 487 (1972)
52. Ranson, S. W. & Billingsley, P. R. : Amer. J. Physiol., 41, 85 (1916)
53. 山本信二郎 : 十全医会誌, 54, 122 (1952)
54. Borison, H. L. : Amer. J. Physiol., 154, 55 (1948)
55. Borison, H. L. & Wang, S. C. : J. Neurophysiol., 12, 305 (1949)
56. Yamamoto, S. & Araki, K. : Exp. Neurol., 5, 110 (1962)
57. Guertzenstein, P. G. : J. Physiol., 229, 395 (1973)
58. Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W. : Arch. Neurol. Psychiat., 34, 931 (1935)
59. Wang, S. C. & Ranson, S. W. : J. Comp. Neurol., 71, 457 (1939)
60. Langfitt, T. W. & Kassell, N. F. : Amer. J. Physiol., 215, 90 (1968)
61. Obrador, S. & Pi-Suñer, J. : Arch. Neurol. Psychiat., 49, 826 (1943)
62. Ishii, S., Tsuji, H., Ozawa, K., Kondo, Y. & Evans, J. P. : Brain edema, P. 32. Springer, New York, 1967
63. Corkill, G., Chikovani, O. K., McLeish, L., McDonald, L. W. & Youmans, J. R. : Surg. - Neurol., 5, 147 (1976)
64. Hoff, J. T., Smith, A. L., Hankinson, H. L. & Nielsen, S. L. : Stroke., 6, 28 (1975)
65. French, J. D., Verzeano, M. & Magoun, H. W. : Arch. Neurol. Psychiat., 69, 519 (1953)
66. King, E. E., Naquet, R. & Magoun, H. W. : J. Pharm. Exp. Therap., 119, 48 (1957)
67. Yamamoto, S. & Schaeppi, U. : Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 13, 248 (1961)
68. Odom, G. L. : Clin. Neurosurg. 22, 29 (1975)
69. Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H & Yamamoto, S. : 印刷中

## A b s t r a c t

Simultaneous recordings of ICP and arterial blood pressure were made continuously for a period of 10 to 42 hours after the introduction of fresh blood, incubated blood, oxyhemoglobin, methemoglobin, hemin and bilirubin into the chiasmatic cistern of the dog. Infusion was made at a pressure of 600—800mm H<sub>2</sub>O in amount of 8-10ml. It contained whole blood or certain substance originated from the same amount of blood.

Infusion of whole blood or red blood cells produced an sustained ICP of 200—300mm H<sub>2</sub>O. Infusion of RBC ghost produced a minor rise of ICP for a short period. Infusion of plasma did not produce a noticeable intracranial hypertension. Intense intracranial hypertension in the range of 600-1000mm H<sub>2</sub>O were produced after infusion of incubated blood, oxyhemoglobin, hemin and bilirubin.

Spike-like elevations (pressure waves) were superimposed on elevated basal pressure. The pressure waves could be classified into two types. The first type of pressure waves had durations of 30 seconds to 3 minutes, and they were accompanied by simultaneous decreases, or little changes in systemic blood pressure (SBP). The waves were observed in the first or mild stage of increased ICP. The second type of pressure waves had durations 10 to 30 seconds, and they were accompanied by marked increases in SBP.

The histological examination revealed that an intracisternal infusion of blood components produced leptomeningitis invariably. The greatness of changes was in the following order, whole blood, incubated blood, hemoglobin and heme component of hemoglobin. Cell infiltration was most noticeable in the base of brain. An irregular arrangement of ependymal layer and perivascular cell infiltration were also found in the floor of the fourth ventricle.

It is concluded that an intense rise in ICP in the acute stage of subarachnoid hemorrhage is produced by instability or paralysis of cerebral vasomotor activity due to brain stem dysfunction, although brain edema and the accumulation of cerebrospinal fluid by meningeal reaction are also responsible.

---