

頭蓋内圧亢進と脳虚血

前田 稔*

I はじめに

頭蓋腔はほぼ閉鎖腔とみなされており、その構成成分である脳と組織液、脳血液量、及び髄液の総和はほぼ一定である (Monro-Kellie doctrine)。構成成分相互間には代償機能が存在するが、脳組織では細胞内・外の水分含有量、血液系では脳血管床の変化に基づく脳血流量、髄液系ではその産生、吸収、等の変化によって行われるとされている。更に頭蓋腔は完全な closed box ではなく大後頭孔を通じて脊髄にも通じており、また血管も頭蓋外とつながっている。いずれにしても頭蓋内圧は頭蓋内構成成分それぞれのもつ血管内圧、髄液圧、組織圧などがそれぞれ影響しあった動的な力の総和と考えられる¹⁾。

頭蓋内圧の亢進は上記頭蓋内構成成分の変化 (脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、水頭症、頭蓋内感染症等あらゆる頭蓋内疾患) で起こり得る。頭蓋内亢進による脳損傷は主として脳の血流不全によって起こるとされている²⁾。ここでは脳血管の自動調節 (autoregulation)、頭蓋内圧亢進と脳血流、脳圧迫虚血後の頭蓋内圧・脳血流・脳代謝の連関、並びに頭蓋内圧亢進と圧液、特に脳幹機能との関わり合い、等について述べたい。

II 脳血管の自動調節能

脳には「脳灌流の変化に対して脳血流を一定に保とうとする内部的 (臓器の intrinsic な) 機序³⁾」が存在し脳血流の自動調節能 (autoregulation) と呼ばれている。脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) は脳動脈圧と静脈圧の差で

あるが、髄液圧と脳表静脈圧との差はほとんどないこと²⁾⁴⁾ から実際には CPP は平均全身血圧 (mSAP) と平均頭蓋内圧 (mICP) との差で表わされる。脳血流 (CBF) は CPP と脳血管抵抗 (cerebral vascular resistance, CVR) との比、即ち $CBF = \frac{CPP}{CVR}$ で表される。正常脳では mSAP の低下、又は mICP の上昇によって CPP が変化すれば CVR の変化によって自動調節が働き CBF は一定に保たれる。autoregulation の機序については、古くより Bayliss⁵⁾ 効果によるとする myogenic theory, CO₂ を中心とした chemical theory, 自律神経による調節とする neurogenic theory 等がみられる。Gotoh⁶⁾ は、50 μm 以上の太い脳血管は自律神経による調節を受け、50 μm 以下の細い脳組織内血管は CO₂ を中心とした化学的調節によるとする dual control theory を提唱している。

脳血管の神経支配に関し⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, large extraparenchymal cerebral vessels は, peripheral sympathetic nerve system によって支配され, intraparenchymal blood vessel には central noradrenergic terminal fiber が存在することが、ネズミ、サル、ヒトで示唆され、この事実は Edvinson⁷⁾ らによって catecholamine histofluorescence よりネズミで, capillary, arterioles の周り、あるいはこれら血管と交叉した nerve terminal が染め出されている。青斑核複合体 (Locus Coeruleus Complex)¹³⁾ からの上行性ノルアドレナリン神経繊維の経路が Jones¹⁴⁾ らによって報告されており、この Locus Coeruleus や下部脳幹からの中枢性ノルアドレナリン系は CBF の統御と共に vascular permeability を制御していることが Raichle¹¹⁾ らによって示唆されて

*順天堂大学伊豆長岡病院脳神経外科

いる。血圧の変動に対する自動調節能は、大脳、小脳、脊髄で異なっていることが Sato¹⁵⁾ らによるネコを用いた実験で示された。即ち大脳と脊髄の自動調節能は、同じ傾向を示すのに対し、小脳は比較的広い自動調節能の範囲を持つことが示されている。これは頸動脈系はおもにアドレナリン作動性神経によって制御されているのに対し、椎骨脳底動脈系はコリン作動性神経によって支配されていることも、自動調節能の差として現れる可能性がある¹⁶⁾。

正常脳では CBF は CPP が 40-50 mmHg 以下になるまで一定に保たれ、CPP が 120-150 mmHg 以上になると血管は passive に拡張し血流の増加を来す。Hypercapnea (PaCO₂ > 60 mmHg) では autoregulation は消失すると云われている¹⁷⁾。

血圧下降を脱血によって惹起すると CBF は 60 mmHg から減少し始める。脱血のかわりに交感神経遮断剤で低血圧をおこさせると CBF は 40 mmHg まで保たれ、それ以下になると著しく低下し 15.5 mmHg で 0 となる¹⁸⁾。15.5 mmHg を越えると autoregulation の域値まで CBF は CPP にほぼ比例して増加する¹⁹⁾。

Autoregulation の下限を調べる実験では ICP 亢進による CPP の低下と、脱血による低血圧に伴う CPP の低下を比較した場合、前者の方が autoregulation がよく保たれる^{20) 21)}。

Miller²⁾ は、イヌを用いた脱血の実験から autoregulation の下限の CPP は 50 mmHg であり、一方大槽内人工髄液注入で ICP を亢進させ CPP の下限を調べると 40 mmHg であったという。端^{22) 23)} によると、このように脱血と大槽内人工髄液注入とでは見かけ上の CPP の変化は同じであっても、脳実質外動脈の緊張状態は交感神経活動の差による可能性があり、即ち、脱血では交感神経緊張亢進みられるが、ICP 亢進の場合 Cushing response が起きない限り交感神経活動には低下がみられる^{22) 23)}。先にも述べたように脱血のかわりに交感神経遮断剤で低血圧にすると、autoregulation の下限に上記のような差はなくなる²⁴⁾。ICP 亢進による CPP の変化が autoregulation の範囲内であっても Siesjo らの実験²⁵⁾ では、既に lactate 及び lactate/pyruvate 比の上昇がみられるという。このことは autoregulation

に対する chemical theory の存在を示唆するものである。

血圧が autoregulation の範囲を外れて急激に高くなると CBF は異常に増加し breakthrough の状態になる。灰白質で特に強い変化がみられ部分的な血管の異常拡張、浮腫が観察され、血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB) が開き透過性が異常に増加する為とされている。

持続高血圧症では低血圧に対する自動調節能が障害され、autoregulation の範囲が高い方にシフトしており、これは高血圧の持続で生体が順応したものと考えられる。

Sadoshima²⁶⁾ らは、SHR ラットを用いた実験から頸部上交感神経節を除去すると autoregulation の上限が下降すると報告している。

全脳虚血、頭部外傷、水頭症などで脳全体の autoregulation の障害が起き得る。また脳血管障害や局所の占居性病変で局所的な autoregulation の障害も生ずる (ref 27 参照)。重症頭部外傷等で autoregulation の障害があるような例では、血圧を上昇せしめることにより CBF は上昇するものの ICP, PVI は共に増悪し、CMRO₂ に有意な変化を認めなかったとする報告²⁸⁾ や、CPP を上げても脳血流は増加せず、かえって減少することがある (false autoregulation)²⁹⁾。

III 頭蓋内圧・脳組織圧と脳血流

実験的に頭蓋内圧亢進モデルを作成するには、硬膜外バルーン法、大槽内人工髄液注入法、凍結、脳血管結紮による各種脳浮腫作製による法、等がみられる。硬膜外バルーンを inflation させる方法で ICP を亢進させると、CPP が autoregulation の下限に達するよりも低い ICP で CBF の減少が起こる³⁰⁾。これは急激に mass が作製される為、脳の変形、血管の屈曲閉塞が生じ、更に脳幹部の障害に基づく脳全体の代謝低下も脳血流低下の原因に挙げられている。脳血管の自動調節の項で述べた如く、大槽内人工髄液注入法で ICP を亢進させた場合、CPP が 40 mmHg 以下になって始めて CBF は減少し始める。脳実質内出血 (ネコ) や硬膜外バルーン法による ICP 亢進実験では CBF が一定に保たれる ICP 値の上限は、450 mm H₂O³¹⁾、約 35-50 mmHg, 60 mmHg 等³²⁾ と報告によってまちまちである。これは圧

迫の部位、スピードによる脳変形の多少が関与している為と思われる。

サルを用いてバルーンを inflation してゆき、脳表血管を骨窓から観察した報告³³⁾では、先ず脳表静脈の血流が緩徐となり血管は拡張する (ICP 上昇時には脳表静脈圧もほぼ同じように上昇する³⁴⁾。一側瞳孔が散大する ICP (イヌでは 40-50 mmHg³⁰⁾) で赤血球の停滞がみられ red vein 化する。両側瞳孔が散大 (イヌでは 80 mmHg³⁰⁾) し、脳波が平坦化すると動静脈ともに血流は減少し、脳表は蒼白となる。

ICP 亢進の際の脳血流維持機構と血圧下降時の autoregulation とは先にも述べたが少し差がみられる³⁵⁾。これは ICP 亢進時脳深部では組織圧(後述)が、ICP より低く、CPP がそれ程下降しておらず、更に血流の流出がどこからか続いている為であろうと推察している。

一側の大脳半球に硬膜外バルーンを挿入し inflation してゆくと ICP が 30 mmHg になった段階で左右半球間に pressure gradient (圧差) が生じ、約 70 mmHg で左右半球の CBF に差が生じたという³⁶⁾。ICP 亢進時このような圧差はテント上下で観察されることが多く³⁷⁾、脳ヘルニアによる髄液路のブロックが生じ、テント下腔では髄液のみでなく、血流も脊椎静脈叢へ流れ圧が緩衝される為と考えられる。

頭蓋内圧ははじめに述べたように頭蓋内構成成分(脳組織、血液、髄液)の動的な力の総和と考えられる。これに対して脳組織圧(tissue pressure)は脳の比較的限局した部分の固有の圧力である。坪川³⁸⁾³⁹⁾らの wick-catheter による測定では mABP 120 mmHg, PaCO₂ 33 mmHg の犬の内包の圧は平均 5.2 mmHg で同時に測定された大槽内圧より平均 4.2 mmHg 低い値を示したという。古瀬⁴⁰⁾らもネコの内包の組織圧が側脳室圧より低く保たれている事を報告している。

凍結巣によるいわゆる vasogenic edema を作製すると組織圧は病巣部が最も高く、凍結巣から離れるに従って組織圧は低くなり、それぞれの組織圧はその部位の脳水分量の増加と一致していたと Reulen⁴¹⁾らは示した。この組織圧較差は浮腫液の bulk flow の driving force となるもので浮腫液の広がり重要な働きをなしている。Marmarou⁴²⁾は脳組織圧の局所脳血流(rCBF)に

対する影響を調べ、rCBF が組織圧較差と関連があることを報告し、組織圧が上昇すると capillary conductance への影響によって rCBF が制御されるとした。古瀬⁴³⁾らも凍結巣作製後の脳循環量(¹³³Xe-clearance 法)の低下が組織圧較差に影響された結果であろうと示唆している。

脳浮腫が存在する場合、ICP があまり高くなく、CPP が autoregulation の域値にある時から CBF は減少しており、この CBF 減少は脳水分含有量に相関している。このように浮腫脳における CBF の低下は ICP 亢進による因子の他に代謝の低下、機械的因子の関与が当然考えられる。しかしネコの白質内に生理的食塩水を注入して浮腫を作製した Marmarou⁴⁴⁾らの実験では白質の CBF は水分含有量が増加(8-10%)しているにもかかわらず不変で、凍結巣による浮腫の場合と異なることを報告している。Hossmann⁴⁵⁾も peritumorous vasogenic edema の場合も、CBF は組織の乾燥重量に換算すると正常脳と変化なく、ICP 亢進がなければ vasogenic edema そのものは CBF 低下を来さないと述べている。

IV 脳圧迫虚血後の頭蓋内圧・脳血流

重傷頭部外傷⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾において、頭蓋内血腫などによる脳圧迫を除去した後、しばしば致命的な delayed swelling がおこることが知られている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。このような脳腫張による頭蓋内圧亢進の機序に関しては不明な点が多いが、脳圧迫の時間、強さ、脳代謝障害の程度によるとする報告が多く、年令、頭蓋内圧、脳血流、脳酸素消費率などと予後との間に相関がみられる⁴⁸⁾。成猫を用いたような実験(Fig. 1A)をおこなった。ゴム製バルーンを右前頭部硬膜上に設置し、mABP, ICP, CBF(視床部、水素クリアランス法)、AVDO₂, EEG を記録後 ICP を10分間に 10 mmHg づつ上昇させる速度でバルーンを inflation させた。脳波及び水素スリアランスカーブが平坦になったときを完全脳虚血状態とし、5分間あるいは15分間この状態を維持した後、バルーンを deflation した。

Deflation 後の ICP の経過をみると、15分間虚血をおこなったものの内5~6時間後に著明な ICP 亢進を来し脳死状態に至る15分間虚血 delayed swelling 群、5分間虚血をおこなったものの内上記と同様の経過をたどる5分間虚血

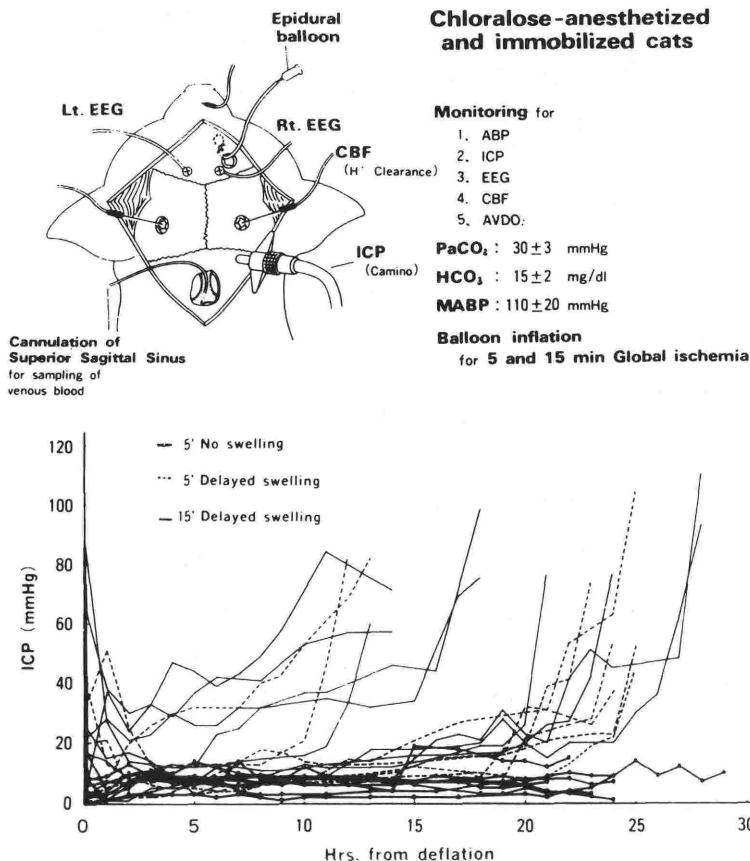


Fig. 1 Schematic drawing of experimental arrangement and time course of ICP after deflation. (ref 49)

delayed swelling 群, 全経過中 ICP の上昇はわずかか、一過性に留まる5分間虚血 no swelling 群に分かれる (Fig. 1B)。高い ICP が急激に解除されると, reactive hyperemia (Fig. 2) が生ずる。これは上昇していた静脈系の抵抗が除かれ, 更に代謝産物 (lactate 等) によって拡張した脳血管に血液が流れ込む為とされるが, 代謝産物が洗い流された時期でも hypermia は続き, これは脳血管の tonicity が他の原因 (neurogenic?) で低下した為と考えられる。脳虚血が高度で長期の場合 (長期の完全虚血), 血流再開にもかかわらず脳血流障害が持続する場合があります non-reflow 現象と呼ばれている⁵¹⁾。しかし我々の実験では完全虚血であるが, non-reflow 現象は認めなかった。30~40分間の reactive hyperemia の後 CBF は再度低下し始め, delayed swelling 群では低値のまま経過し, non-swelling 群では次第に改善している

ことがわかる (Fig. 2A)。

前述の CBF と AVDO₂ 値から算出した CMRO₂ の時間経過をみると, delayed swelling 群 (5分及び15分虚血) では, 9時間以上経過しても CMRO₂ の改善は認められない。一方 no swelling 群では, 特に圧迫解除後5時間以降に回復傾向がみられた (Fig. 2B)。

各群の EEG の速波成分 ($a_2 + \beta$) の周波数百分率の時間経過をみると, 5分間虚血 delayed swelling 群では, 約10時間経過した頃より速波帯域の占める割合が減少してゆくが, no swelling 群ではその後も著変ない。15分虚血 delayed swelling 群では全経過を通じて速波帯域の占める割合は著明に少ない。

このようにバルーンによる脳圧迫除去後, CBF は一過性の reactive hyperemia の後に, 約5時間 CBF は低値が持続し, secondary delayed

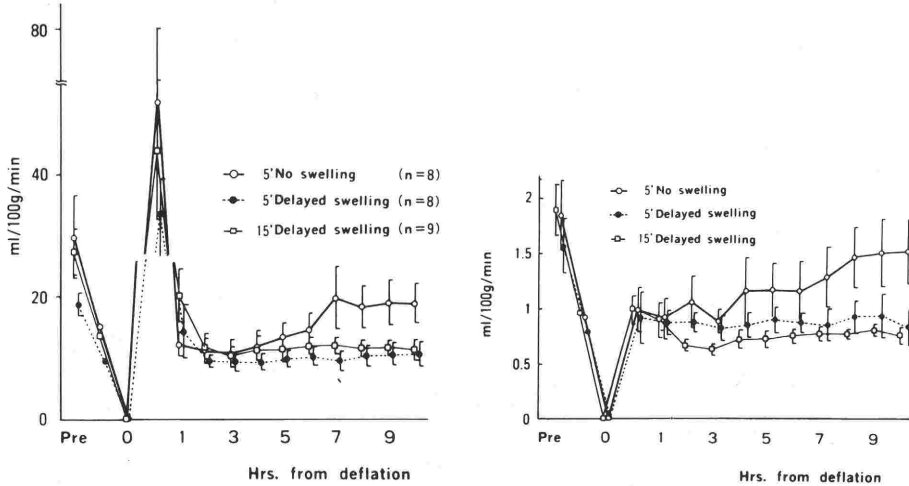


Fig. 2 Time course of CBF and $CMRO_2$ during inflation and after deflation of the balloon. (ref 49)

hypoperfusion の状態を示唆しているものと思われる⁵²⁾. rat 脳虚血モデルで得られたように, delayed hypoperfusion の時期に一致して high energy utilization rate が上昇している状態が考えられ⁵³⁾, CBF と energy demand の不均衡状態が持続すると, 将来 swelling に移行する可能性が高くなると思われる. パルーンによる脳圧迫(完全脳虚血5分間あるいは25分間)の deflation 後に起こる acute brain swelling 群の脳標本を検索してみると⁵⁴⁾, 視床, 視床下部, 脳幹等に出血, Evans Blue の漏出がみられ, また capillary dilatation が観察された. 間脳, 脳幹の損傷は脳全体の blood volume の増加, vascular permeability の亢進に関与していることが示唆される.

V 脳血管緊張の neurogenic factor と頭蓋内圧亢進

Obrador⁵⁵⁾ は, 犬の第4脳室底に病巣を作製したところ脳腫脹が発生したことを報告し, その原因として vascular congestion と vascular permeability の増加を示唆した. Langfitt⁵⁶⁾ は, 頭蓋内圧が critical な level に達すると anoxia, CO_2 retention によって脳血管が拡張し, vasomotor response による血圧上昇が頭蓋内血液量の増大, 新たな頭蓋内圧亢進を来し, 強い cerebral ischemia の結果, 脳血管の tonicity が

一層低下する ischemic vasomotor paralysis の概念を発表した. 石井⁵⁷⁾ は猿の periventricular dorsomedial nucleus に puncture あるいは DC-coagulation を加えたところ急激な ICP の亢進が生じることを報告し, これを神経源性要素による脳血管緊張低下に由来する頭蓋内圧亢進と解釈した⁵⁶⁾.

著者はカオリン水頭症ネコの視床下部に金属電極を挿入した際, 急激な ICP の上昇が惹起された. ICP 上昇開始時, 血圧, end tidal CO_2 の変動を伴っていない. このようにサル, ネコで, 視床下部への針刺入で血圧, 血液ガスの変動を伴わない ICP の亢進がみられた⁵⁹⁾.

Langfitt⁵⁶⁾ や Meyer⁶⁰⁾ らはサルの脳幹に電気刺激を加え, 脳血管の拡張が生じ, CBF が増大する部位を報告した. 視床下部, Nucl Tegmenti Ventralis, Nucl, Reticularis Mesencephali, Nucl, Reticularis Magnocellularis 等への電気刺激後1~4秒で血圧の変化を伴わず CBF が約40%増加したと報告し, その原因として神経源性因子によるものと解釈した. その後, ネコ, イヌ⁶¹⁾ で間脳・脳幹への電気刺激, 化学刺激から脳血管緊張に影響を及ぼし, ICP の亢進が誘発される部位として, 視床下部, 吻側橋被蓋野, 特にコリン作動性受容性被蓋野, 延髄網様体 (Nucl. reticularis paramedianus, gagantocellularis, vantralis) 等が指摘された⁶²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾.

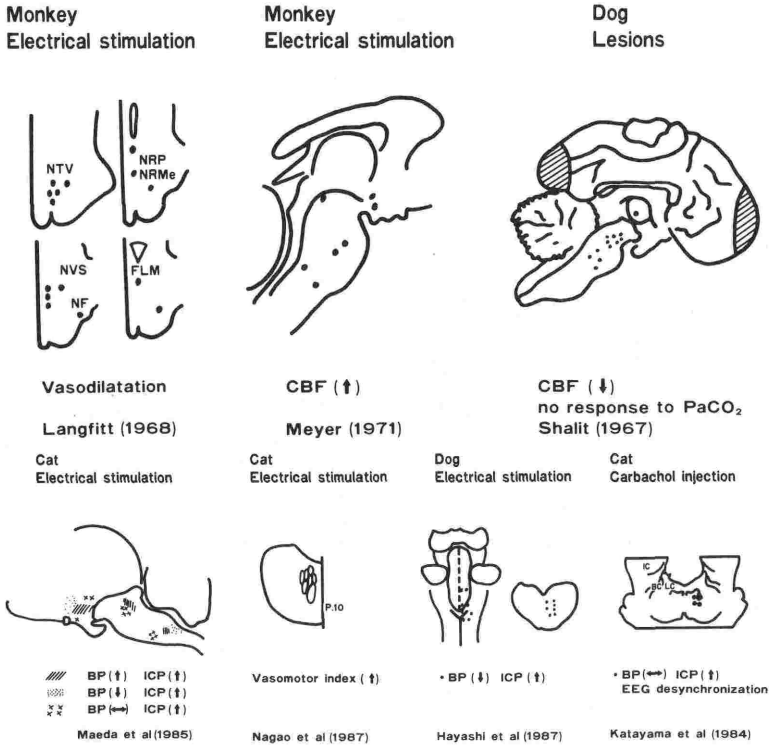


Fig. 3 Schematic representation of the brainstem and diencephalon to show area of the brain that cause changes in ICP, CBF, BP and EEG when stimulated. (ref 59)

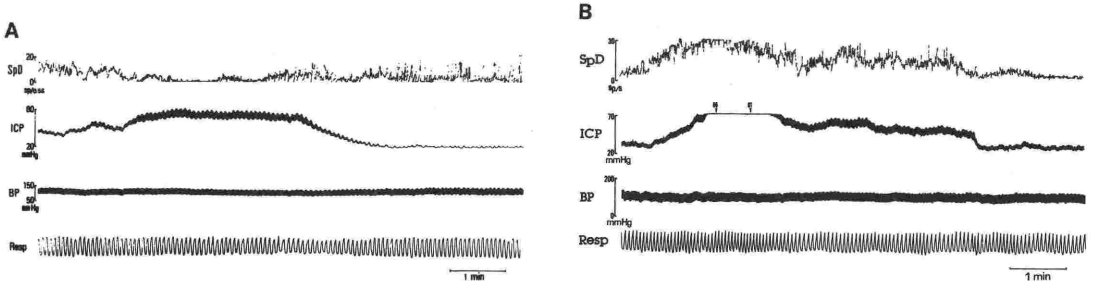


Fig. 4 Discharge Pattern of the locus coeruleus complex neuron (A) and the cholinceptive pontine area neuron (B) during plateau wave like ICP-variations. (ref 73)

以上の如く、neurogenic と推定される脳血管緊張の変化を介する ICP の上昇、時に下降を来す部位が、視床下部、中脳、橋、延髄と広範囲に存在することが次第に明らかになってきている。

VI 頭蓋内圧亢進と圧波の発現

Lundberg⁶⁷⁾ は種々の原因で頭蓋内圧亢進のみられる症例の脳室圧を連続記録し、A 波、プラトー波を報告した。プラトー波は中等度に亢進した基

準圧から急激に上昇し、50-100 mmHg に達し、2、3分から20、30分間持続した後、急激に元の値に戻る。Lundberg⁶⁷⁾ はこのプラトー波を脳血管拡張、それに伴う脳血液量 (CBV) の増加の為と結論づけた。その後、プラトー波は unstable な cerebrovascular control system に起因した vasodilatation によると考えられてきた。ヒト及び動物でこの圧波出現時 CBV が増加することが確認されている^{67) 68) 69)}。

Rosner と Becker⁷⁰⁾ は percussion injury を与えたネコの実験から、プラトー波の発現を脳灌流圧低下に伴う autoregulation にその原因を求めた。中村⁷¹⁾ らはプラトー波の出現途上に全身血圧の下降と、全身交感神経活動の低下を報告している。著者はカオリン注入により頭蓋腔の tight 化が生じたネコに於て、人工呼吸下に発生した圧波を観察し、ICP 上昇の各時期に相当した血圧の変動並びに end tidal PCO₂ に著変はなく、Rosner ら⁷⁰⁾ の仮説に合致しない圧波様の ICP 亢進も存在することを知った⁵⁹⁾。

脳血管緊張に関与する前述の中樞性ノルアドレナリン系に着眼も、この系の活動状態と頭蓋内圧・圧波との時期的因果関係を調べた⁷²⁾⁷³⁾。青斑核複合体の単一ニューロンを連続記録すると、このニューロンの活動が低下すれば ICP の上昇が、ニューロン活動の上昇と ICP の下降が、時間的に密に lock している。一方橋被蓋野単一ニューロン活動を記録してみると、ニューロンが活動、興奮する時点と ICP の上昇が時間的に密に lock しており、青斑核複合体ニューロンの活動とは逆であることが判明した。電気刺激、破壊巣あるいは化学刺激等による方法でこれまで報告されてきた脳幹諸核の内、ICP の変動を惹起するような部位は、そのニューロン活動（脳幹網様体ニューロンを含め）も ICP の変化に密接な時間的因果関係をもって変動することが判明した⁷³⁾。更に中樞性ノルアドレナリン系をなす青斑核複合体とコリン作動性受容性橋被蓋野との間には相互抑制機構が存在し、圧波発現に両者が作動している事実、更に橋被蓋野からは axonal branches によって青斑核と延髄網様体に同時に投射している事実は、ジュベ⁷⁴⁾・酒井⁷⁵⁾ らにより提示されている逆説睡眠実行系との連関を考えると非常に興味深い結果である。しかしながら、これら相互の連関機構を作働させる為の神経機構がどのようなものか、現在のところ不明である。

参考文献

- 1) 中谷 進, 萩原郁久: 重症脳障害患者者に対する bariturate 療法. 脳神経外科における ICU 管理. 編集: 森安, 松角, 植村. 朝倉書店, 東京, 1984. p. 298-311.
- 2) Miller, J. D., Stanek, A., and Langfitt, T. W.: Concepts of cerebral perfusion pressure and

vascular compression during intracranial hypertension. Prog. Brain Res., Vol 35 (Cerebral Blood Flow. ed. Meyer, J. S. and Schade, J. P.) Elsevier Publ. Co., Amsterdam, London, New York, 1972, p. 411-432.

- 3) Johnson, P. C.: Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Cir Res* 14(Suppl I):I-2-I-9, 1964.
- 4) Rowan, J. O., Johnston, I. H., Harper, A. M. et al.: Perfusion pressure in intracranial hypertension. Intracranial pressure, ed. Brock, M. et al., Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, New York, 1972, p. 165-170.
- 5) Bayliss, W. M.: On the local rections of arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.* 28:220-231, 1902.
- 6) 後藤文男: 脳循環調節機序. *臨床神経* 27: 1500-1510, 1987.
- 7) Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C., et al.: Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neuroses? *Brain Research*, 63:496-499, 1973.
- 8) Hartmann, B. K., Zide, D., Udenfriend, S.: The use of dopamine hydroxylase as a marker for the central noradenegic nervous system in a rat brain. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 69: 2722-2726, 1972.
- 9) Iijima, T.: A histochemical study of the innervation of cerebral blood vessels in the turtle. *J Comp. Neuro.*, 176:307-314, 1977.
- 10) Owman, C., ed. by Owman and Edvinsson. Pergamon Press. New York, 1977.
- 11) Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. D., et al.: Centralnoradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Nat Acad Sci U. S. A.* 72:3726-3730, 1975.
- 12) 富田 稔: 脳循環と神経支配. *最新医学* 35: 1137-1146, 1980.
- 13) 前田敏博, 清水信夫: 青斑核. *脳神経* 30: 235-257, 1978.
- 14) Jones, B. E., and Moore, R. Y.: Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. *Brain Research*, 127:23-3, 1977.
- 15) Sato, M., Pawlik, G., and Heiss, W. D.: Comparative studies of regional CNS blood flow autoregulation and response to CO₂ in the cat; effects of alteringf arterial blood pressure and PaCO₂ in rCBF of cerebrum, cerebellum, and spinal cord. *Stroke* 15:91-97, 1984.
- 16) 山田和雄: 動物実験のための基本的知識. 脳卒中実験ハンドブック (編集, 田村, 早川, 桐野) アイピーシー, 東京, p. 1-16.
- 17) Jennett, B., Miller, J. D., Harper, A. M.: Effect of carotid artery surgery on cerebral blood flow. *Excerpta Medica*, Amsterdam. 1976.
- 18) Tomita, M., Gotoh, F., Tanahashi, N., et al.: Pressure-flow relationship of the brain below autoregulatory range. *Neurol India* 37(Suppl): 26, 1989.
- 19) 富田 稔: 脳循環の特性. 脳卒中実験ハンドブック (編集, 田村, 早川, 桐野) アイピーシー, 東京, 1990,

- p. 246-259.
- 20) Grubb, Jr. R. L., Raichle, M. E., Phelps, M. E., et al.: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in monkeys. *J Neurosurg* 43:385-398, 1975.
 - 21) Johnston, I. H., Roman, J. O., Harper, A. M., et al.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. I. Cisterna magna infusion in primates. *J Neurol Neurosurg. Psychiat.* 35: 285-296, 1972.
 - 22) Tanaka, K., Hashi, K., Nishimura, S., et al.: Changes of the sympathetic vasomotor activity during increased intracranial pressure. *Intracranial pressure III*, ed. Deks JWF et al, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976, p. 50-57.
 - 23) 端 和夫: 頭蓋内圧と脳循環。頭蓋内圧と脳浮腫, 後藤文男編, 羊土社, 東京, 1983. 109-119.
 - 24) Fitch, W., McKenzie, T., and Harper, A. M.: Effects of decreased arterial pressure on cerebral blood flow in the baboon: Influence of the sympathetic nervous system. *Circ. Res.*, 37:350-357, 1975.
 - 25) Siesjö, B. K., and Zvetnow, N. N.: Effects of increased cerebrospinal fluid pressure upon adenine nucleotides and upon lactate and pyruvate in rat brain tissue. *Acta Neurol. Scand.*, 46:187-202, 1970.
 - 26) Sadoshima, S., Fujii, K., Yao, H., et al.: Regional cerebral blood flow autoregulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats—Effects of sympathetic denervation. *Stroke* 17:981-984, 1986.
 - 27) 田村 晃: 脳虚血と脳循環。脳卒中実験ハンドブック (編集, 田村, 早川, 桐野) アイピーシー, 東京, 1990. p. 259-283.
 - 28) 坂東邦秋, Bouma, G. J., Muizelaar, J. P., et al.: 重症頭部外傷患者における CBF Autoregulation study の意義と高血圧療法の可能性 頭蓋内圧研究会誌 p. 22-23, 1991.
 - 29) Bruce, D. A., Langfitt, T. W., Miller, J. D., et al.: Regional cerebral blood flow, intracranial pressure and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg*, 38:131-144, 1973.
 - 30) Lewis, M. P., and McLaurin, R. L.: Regional cerebral blood flow in increased intracranial pressure produced by increased cerebrospinal fluid volume, intracranial mass and cerebral edema. *Intracranial pressure* ed. Brock M, et al, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1972, p. 160-164.
 - 31) Langfitt, T. W., Kassel, N. F., Weinstein, J. D.: Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 15:761-773, 1965.
 - 32) Johnston, I. H., Rowan, J. O., Harper, A. M., et al.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 2. Supratentorial and infratentorial mass lesions in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 36:161-170, 1973.
 - 33) Hekmatpanah, J.: Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 32:21-29, 1970.
 - 34) Johnston, I. H., Rowan, J. O.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 3. Venous outflow tract pressure and vascular resistances in experimental intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiat* 37:392-402, 1974.
 - 35) Grubb, R. L., Raichle, M. E., Phelps, M. E., et al.: Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in monkeys. *J Neurosurg* 43:385-398, 1975.
 - 36) Symon, L., Pasztor, E., Branston, N. M., et al.: The effect of supratentorial space-occupying lesions on regional intracranial pressure and local cerebral blood flow: An experimental study in baboons. *J Neurol Neurosurg. Psychiat.* 37: 617-626, 1974.
 - 37) Johnston, I. H. and Rowan, J. O.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 4. Intracranial pressure gradients and regional cerebral blood flow. *J Neuropsychiat* 37:585-592, 1974.
 - 38) 林 成之, 竹内東太郎, 菅原武仁 他: 脳組織圧。脳神経外科 4: 739-745, 1976.
 - 39) 坪川孝志: 脳組織圧。頭蓋内圧と脳浮腫 (編集: 後藤文男) 羊土社, 東京, 1983, p. 50-61.
 - 40) 古瀬和寛, 蓮尾道明, 口脇博治: 脳組織圧測定とその意義。神経外科。18: 11-20, 1976.
 - 41) Reulen, H. J., Graham, R., Frierske, A., et al.: The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold-induced edema. in *Dynamics of brain edema*. Pappius, H. M. & Feindel. W. (eds.), New York, Springer-Verlag, 103-112, 1976.
 - 42) Marmarou, A., Pöll, W., Shapiro, K., et al.: The influence of brain tissue pressure upon local cerebral blood flow in vasogenic edema, p. 10-13, In Beck JWF, Bosch, D. A. and Brock, M. (eds): *Intracranial pressure III*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg New York, 1976.
 - 43) 古瀬和寛, 蓮尾道明, 口脇博治: 頭蓋内圧の平均等分布。頭蓋内圧と脳浮腫 (編集, 後藤文男) 羊土社, 東京, 1983, p. 78-86.
 - 44) Marmarou, A., Takagi, H., Walstra, G., et al.: The time course of cerebral blood flow in a controlled model of brain edema. *Acta Neurol. Scand. (Suppl. 72)*, 60:380-381, 1979.
 - 45) Hossmann, K. A., Bloink, M. and Wechsler, W.: Effect of peritumorous vasogenic brain edema on cerebral blood flow in the cat. *Acta Neurol. Scand. (Suppl. 72)*, 60:366-367, 1979.
 - 46) Obrist, W. D., Langfitt, T. W., Taggi, J. L., et al.: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. *J Neurosurg* 61:241-253, 1984.
 - 47) Obrist, W. D., Gennarelli, T. A., Segawa, H., et al.: Relation of cerebral blood flow to neurological status and outcome in head-injured patients. *J Neurosurg* 51:292-300, 1979.
 - 48) Jaggi, J. L., Obrist, W. D., Gennarelli, T. A., et

- al.: Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* 72:176-182, 1990.
- 49) 三科秀人, 矢吹明彦, 前田 稔 他: 実験的脳圧迫虚血後の EEG% fast wave component/AVDO₂ (CBF-index) による脳腫脹予測の試み, *Progress in Research on ICP*, vol. 1:43-48, 1990.
 - 50) 矢吹明彦, 三科秀人, 前田 稔: 圧迫虚血後の脳腫脹と AVDO₂, 脳波との関連性及び臨床的応用の可能性について. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. in press.
 - 51) Matakas, F., Fuchs, E. and Cuypers, J.: Disturbances of cerebral ischemia. *Cerebral Circulation & Metabolism*, ed. Langfitt, T. W., et al., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975, p. 166-169.
 - 52) Levy, D. E., Uitert, R. U., Pike, C. L.: Delayed Postischemic hypoperfusion: A potentially damaging consequence of stroke. *Neurology (Minneapolis)* 29:1245-1253, 1979.
 - 53) 村上 登, 石井昌三: Barbiturate 療法と脳の代謝. *Neurosurgeons* 6:82-90, 1987.
 - 54) Xu B-N, Yabuki, A., Mishina, et al.: Experimental study of cerebral hemodynamics and pathophysiological basis in acute brain swelling following decompression. *順天堂災害医学研究所紀要* 10: 82-107, 1990.
 - 55) Obrador, S., and Pi-Suner, J.: Experimental swelling of the brain. *Archives of Neurology and Psychiatry*, p. 826-830, 1943.
 - 56) Langfitt, T. M. and Kassel, N. F.: Cerebral vasodilatation produced by brain-stem stimulation: neurogenic control vs. autoregulation. *American Journal of Physiology* 215:90-97, 1968.
 - 57) Ishii, S.: Brain-Swelling, Studies of structural, physiologic and biochemical alteration. by William F. Caveness, and A Earl Walker, *Head Injury*, J. B. Lippincott Company, p. 276-299, 1972.
 - 58) 前田 稔: 急性脳腫脹の発生機序及び治療に関する実験的研究. *日本外科学会雑誌*. 73: 93-103. 1972.
 - 59) 前田 稔: 頭蓋内圧力環境の制御における脳幹の役割. *Neurosurgens* vol 10, 1991, in press.
 - 60) Meyer, J. S., Teraura, T., Sakamoto, K., et al.: Central neurogenic control of cerebral blood flow. *Neurology* 21:247-262, 1971.
 - 61) Shalit, M. N., Reinmuth, O. M., Shimojyo, S., et al.: Carbon Dioxide and Cerebral Circulatory Control. *Arch Neurol* 17:342-353, 1967.
 - 62) 林 実, 古林秀則, 河野寛一 他: プラトー波出現時における脳血流動態: 脳神経 38: 685-691, 1986.
 - 63) Hayashi, M., Ishii, H., Handa, Y., et al.: Role of the medulla oblongata in plateau-wave development in dogs. *J Neurosurg* 67:97-101, 1987.
 - 64) Katayama, Y., Nakamura, T., Becker, D. P., et al.: Intracranial pressure variations associated with activation of the cholinceptive pontine inhibitory arer in the unanesthetized drug-free cat. *J Neurosurg* 61:713-724, 1984.
 - 65) Nagao, S., Nishiura, T., Kuyama, H., et al.: Effect of stumalation of the mudullary reticular formation of cerebral vasomotor ronus and intracranial pressure. *J Neurosurg* 66:548-554, 1987.
 - 66) Maeda, M., Matsuura, S., Tanaka, K., et al.: Effects of electrical stimulation on intracranial pressure and systemic arterial blood pressure in cats. *Neurological Research*, 10:87-92, 1988.
 - 67) Lundberg, N.: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand [suppl 149]* 36: 1-193, 1960.
 - 68) Cooper, R. and Hulme, A.: Intracranial pressure and related phenomena during sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29:564-570, 1966.
 - 69) Lofgren, J. and Zwetnow, N. N.: Intracranial blood volume and its variation with changes in intracranial pressure. in Beks JWF, Bosch DA, Brock M (eds). *Intracranial Pressure III*. Springer. Berlin Heidelberg, New York, p. 25-28, 1976.
 - 70) Rosner, M. J., and Becker, D. P.: Origin and evolution of plateau waves Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg* 60: 312-324, 1984.
 - 71) 中村 徹, 端 和夫, 田中清明 他: 実験的プラトー波における交感神経系の反応について. *神経外科* 20: 513-571, 1980.
 - 72) Maeda, M., Takahashi, K., Yiyazaki, M., et al.: The role of the central Monoamine System and the Cholinceptive Pontine Area on the Oscillation of ICP "Pressure Wave". *Intracranial Pressure VI*. editors Miller, J. D., et al. Springer, Berlin Heidelberg, New York, p. 151-155, 1985.
 - 73) Maeda, M., Miyazaki, M., and Ishii, S.: The Role of the Mutual Intraction Between the Locus Coeruleus Complex and the Cholino-ceptive Pontine Area in the Plateau Wave. *Intracranial Pressure VI*. Eds: Hoff, J. T., and Betz, A. L., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p. 228-231, 1989.
 - 74) Jouvét, M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waling cycle. *Ergeb Physiol* 64: 166-307, 1972.
 - 75) 酒井一弥: 逆説睡眠の生理学. *神経進歩* 25: 1050-1065, 1981.