頭蓋内圧波の発現機構に関する神経生理学的研究

Neurophysiological Studies on the Mechanism of Intracranial Pressure Waves

高 橋 邦 丕*
KUNIO TAKAHASHI M. D.

頭蓋内圧波の出現に関与する神経機構を調べることを目的とし、脳内（青斑核・縫線核・吻側網様体核、および Cholinoceptive pontine area : CPA）より単一ニューロンの発射活動を導出・記録し、頭蓋内圧（ICP）の変化との関連を検討し次の結果を得た。1) B波の出現に際し、縫線核・青斑核群ならびに吻側網様体核のニューロンでは圧変動に先行、あるいは同期してスパイクの発射頻度が変動した。2) A波の発現時には青斑核ニューロンは、圧の上昇相に先行して発射活動は減少し始め、プラトー相では極度の低下を来した。また下降相に先行して発射頻度は再び増加し始め、低値相では高頻度の発射活動が維持された。3) 青斑核群に Glutamate の微量注入を行うと ICP の下降が見られ、CPA に Carbachol を注入すると ICP の上昇が誘発された。4) CPA を電気刺激すると青斑核ニューロンの自発発射は著明に抑制され、CPA と青斑核群間の抑制性神経結合が判明した。5) A波発現時の CPA ニューロンの発射活動は、先の青斑核ニューロンと鏡像を呈しプラトー相で発射頻度の増加を来した。以上の結果から、圧波のB波とA波の発現に関与する神経機構は、異なる可能性があることを論じた。

索引用語 : 頭蓋内圧, プラトー波, 中枢性アドレナリン系, セロトニン系,
脳橋内コリン受容性領域

Key words : ICP. Plateau wave, central adrenergic system, serotonergic system, cholinoceptive pontine area

はじめに

頭蓋内圧亢進症状を呈する患者の多くに、頭蓋内圧波 (pressure wave) の出現が高頻度に認められ、圧波の高さ・持続時間・出現の間隔等の変化は脳幹の機能不全と密接に関連し、警告症状として非常に重要である。

圧波の病態生理については Lundberg (1960)¹⁾ 以来、種々の報告がみられる。視床下部後部の

機能不全 (石井)²⁾、脳幹部の異常 (Langfitt³⁾, Meyer⁴⁾) による脳血管 Tonicity の低下が基盤をなすとの見解、REM 睡眠との関連⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾、更に代謝異常を主因とする⁹⁾¹⁰⁾等の諸説が発表されてきた。しかしいづれにせよ、脳血管緊張の変化によるという点に関しては異論がない。脳血管の神経支配には peripheral sympathetic, parasympathetic nervous system に基づく extraparenchymal cerebral blood vessels の支配の他に、intraparenchymal blood vessels に対する central noradrenergic system の関与¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ が示唆されている。

本研究は頭蓋内圧波の出現に関与する神経機構を調べることを目的とし、中枢性モノアミン神経

* 順天堂大学医学部脳神経外科学教室
Department of Neurosurgery, Juntendo
University School of Medicine.
〔Dec. 9, 1985 受付〕

路, すなわち central adrenergic system¹¹⁾¹²⁾, および serotonergic system¹⁴⁾が圧波発現にどのように関与しているかを単一ニューロンの発射活動, 脳内微量薬物注入等を駆使して検索した. また REM 睡眠との関連を踏まえて cholinceptive pontine area (CPA)⁸⁾の関与についても調べた.

実験方法

実験動物には体重 2.5~4.4 kg の雑種成猫38匹を用いた.

カオリン水頭症は cisterna magna を 21G の翼状針にて穿刺し, 滅菌したカオリン懸濁液 (200 mg/ml の hydrated aluminum silicate の生理食塩水溶解液) 0.8 ml を注入し作成した.

1. 各種パラメーターの記録

エーテル麻酔下に気管切開および動静脈カニューレーションを行い, 人工調節呼吸下にロックフェラー型脳定位装置に固定後, 全身血圧・頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP)・脳波・呼吸等のパラメーターを連続記録した. 全身血圧は腹部大動脈まで挿入したポリエチレンチューブを strain-gauge transducer (MPU 0.5型, 日本光電) に接続, 記録した. 頭蓋内圧は左頭頂部に穿頭孔を作成し, 硬膜外に strain-gauge transducer (PD-107) を挿入し, 頭蓋内圧測定装置本体 (TD-132 B, ユニークメディカル) に接続, 記録した. 脳波は左前頭部に骨窓をあけコルチコ電極 (UD type, ユニークメディカル) をねじ込み, 硬膜に密着させ, 単極誘導により呼吸はサーミスタ呼吸ピックアップ (TR-612T, 日本光電) を用いた.

パラメーターの記録のためにあけたすべての穿頭孔は粘土で慎重に充填し, alpha-cyano-acrylate monomer にて watertight に密閉し, その上を dental cement で被覆した. 更に脳定位固定装置に付属した自在義手にて固定圧迫し, ICP 上昇による髄液の漏出を防いだ. 全てのパラメーターを装着後, 麻酔をエーテルよりクロラロース (25~50 mg/kg) 静注の軽麻酔に切り換え, 自発呼吸を出現させた. その後クロラロース麻酔は必

要に応じて適宜追加した. 体温はヒーティングパッドにて直腸温で 37~38°C の間に保持した.

2. カオリン水頭症の急性期における脳内各局所の細胞外単一ニューロン発射の記録

各パラメーターを装着しモニターを開始後, カオリン水頭症猫の脳内単一ニューロンの発射活動を記録するために, 微小タングステン電極 (先端直径 1.0 μm) を脳定位的に脳内各部の target (Posterior hypothalamus: PH, Nucleus reticularis pontis oralis: NRPO, Locus coeruleus complex: LC complex¹⁵⁾¹⁶⁾, Nucleus raphe: N raphe) (図-1) にマイクロマニピュレーターにより刺入し, 安定して発射活動を記録できる部位に固定した. 電極を刺入した burr hole は前述の如く慎重に充填し, 髄液の漏出を防いだ. タングステン電極より differential amplifier (DAM-5 A, WP-Instrument, INC) に接続し, window discriminator (MEC 310, MEAC) を経て pulse counter (MEC 313, MEAC) に接続した. この pulse counter より polygraph に接続し, 他のパラメーターと同時に連続記録を行った. またスパイクの形, 振幅等は注意深く Oscilloscope (VC-9, 日本光電) 上で観察し, 適宜マイクロマニ

図 1 単一ニューロンの発射活動の記録部位

stereotaxic atlas (Snider) 上に投影したもの. PH: posterior hypothalamus, NRPO: Nucleus reticularis pontis oralis, LCC: locus coeruleus complex, NR: Nucleus raphe.

ピュレーターの操作で同一ニューロンの連続記録に努めた。

単一ニューロンの発射活動の記録は、圧波出現時間が終了するまで（通常48時間以内）持続的に行った。記録終了後、記録部位の一部を直流電流にて焼灼した後、組織標本を作成し検討した。

3. 脳幹内への薬物注入によるICPの変化の記録

PE20のポリエチレンチューブを接続した33G（外径200 μ m、内径100 μ m）の金属針を脳定位的に脳幹内のLC complex またはCPAに刺入し、Pneumatic pressure system（PPS-2, medical system USA）を用いて、微量（1.0 μ g / 0.5 μ l、0.9% NaCl）のGlutamate あるいはCarbachol を1 μ l～3 μ l 注入し、それによって引き起こされるICP等の各パラメーターの変化を記録した。

4. 脳幹内神経結合の検索

微小タングステン電極をLC complex、延髄のVasomotor center（VMC）、およびCPAに刺入し、CPAとLC complex あるいはVMCの間の神経結合を検索した。つまりLC complexの単一ニューロンの細胞外導出を行いながら、対側のCPAに電気刺激（0.1msec矩形波、3msec間隔、1～2V、1～5発）を加えた。またCPAの単一ニューロンの細胞外導出を行いながら、逆行性スパイク電位を指標としてその投射部位の検索を行った。

結 果

1. 単一ニューロンの発射活動と圧波（B波およびA波）との時間的因果関係

急性期カオリン水頭症のICP上昇時期における脳内各部位の単一ニューロンの発射活動は、様々なパターンを示した。比較的regularに発射活動を持続するものの他に、周期的に発射活動が変化するもの、また不規則にburstを繰り返すものも存在した。その中に以下に示すような圧波に密接に関連して発射活動の変化を示すニューロンの存在が判明した。

図2 Nucleus rapheからの単一ニューロンの発射活動（SpD）・頭蓋内圧（ICP）・全身血圧（BP）・呼吸（Resp），および脳波（EEG）の同時記録

ICPの上昇に5～10秒先行してニューロンのburst状の発火が認められる。軽度の血圧低下がニューロンの発射活動に同期して認められる。

図3 Nucleus rapheからの単一ニューロンの発射活動（SpD）・頭蓋内圧（ICP）・全身血圧（BP）・呼吸（Resp）の同時記録

単一ニューロンの発射活動はB波の圧変動と同期して変動している。

1) B 出現時の単一ニューロンの発射活動

図-2 N raphe ニューロンの一例を示しており、約1分間1回の周期で繰り返されるICPの変動（すなわちB波に相当すると思われるが）に約5～10秒先行して、スパイクの発射頻度がburst状に増加している。ニューロンのburst状発火が起こると、血圧のごく軽度の低下を伴っている。図-3は別のN raphe ニューロンを示し、B波の圧上昇相に全く同期してスパイクの発射頻

度が次第に増加し、圧の下降相で発射頻度が次第に減少するパターン、すなわち圧波の発現とニューロン活動が時間的に密に関連していることが示されている。この場合もやはり先のニューロンで示した如く、スパイク発射の増加相で血圧の、ごく軽度の低下がみられる。また発射活動のピークがICPの上昇相の頂点より僅かに先行するニューロンも記録された。47個のN rapheニューロンの発射活動の変化を記録し、9個($9/47=19.1\%$)のニューロンの発射活動がICPの変動に関連すると思われる変化を示した。そしてこれらICPの変動に密に関連した発射活動の変化を示したものは、N raphe内のrostro-dorsal部に集中する傾向を認めた。

図-4はLC complexからの記録で、先のN rapheニューロンと類似のスパイク発射の変動を示している。また別のLC complexニューロンの発射活動をみると、1分間2回の周期の圧波に対応してスパイクの発射頻度が変化している。圧波の頂点にはほぼ一致してスパイク発射は最高に達しており、また血圧・呼吸等の他のパラメーターの周期的な僅かな変動とも密にlockしている(図-5)。B波の出現時にLC complexから記録した29個のニューロンのうち、明らかにICPの変動に関連すると思われる発射活動の変化を示したニューロンは5個($5/29=17.2\%$)認められた。

NRPOにて16ニューロンの検索を行い、そのうちの2個のニューロンにおいて、図-6に示すような発射活動を記録した。この圧波は典型的なB波ではないが、ICPの変動に先行したニューロンの発射活動の変動が認められる。

PHにおいて24個のニューロンをB波出現中に検索したが、ICPの変動と明らかな関連を持つと思われる発射活動の変化を示すニューロンは見い出し得なかった。

2) A波出現時の単一ニューロンの発射活動

図-7はA波の出現時のLC complexニューロンの発射活動の変動を示しており、圧の低値相ではスパイクの発射頻度は10~30Hzを呈するが、上昇相では次第に減少し、プラトー相で極度の発射

図4 Locus coeruleus complexからの単一ニューロンの発射活動(SpD)・頭蓋内圧(ICP)・全身血圧(BP)・呼吸(Resp), および脳波(EEG)の同時記録

このニューロンもB波の圧変動と同期した発射活動の変化を示している。

図5 Locus coeruleus complexからの単一ニューロンの発射活動(SpD)・頭蓋内圧(ICP)・全身血圧(BP)・呼吸(Resp)の同時記録

B波様の急な圧上昇と同期した血圧・呼吸の変動とともにニューロンの発射活動の増加が認められる。

頻度の低下を来す。プラトー相から下降相に移行する時点より約30秒先行して発射頻度は再び増加し始め、下降相、低値相では高頻度の発射活動が維持されている。この間、血圧・呼吸等のパラメーターは著明な変化を示していない。図-8は別のLC complexニューロンの例で、A波の発現と密に関連したスパイク発射の変動、すなわちプラ

図 6 Nucleus reticularis pontis oralisからの単一ニューロン発射活動 (SpD)・頭蓋内圧 (ICP)・全身血圧 (BP)・呼吸 (Resp), および脳波 (EEG) の同時記録

典型的なB波ではないが、やはりICPの変動に伴って単一ニューロンの発射活動が同期して変動している。

図 7 Locus coeruleus complexからの単一ニューロンの発射活動 (SpD)・頭蓋内圧 (ICP)・全身血圧 (BP)・呼吸 (Resp) の同時記録

A波の圧上昇の開始に15~25秒先行して単一ニューロンの発射活動は徐々に減少し、プラトー相での発射活動は著明に抑制されている。また、圧降下開始に10~20秒先行して再びその発射活動が増加している。

トー相に先行してニューロンの活動低下を来している。A波の発現時に9個のLC complexニューロンの発射活動の連続記録に成功し、このうち4個のニューロンにおいて、先に示したような特徴的な発射活動の変化を認めた。

図-9はA波に密に関連した発射活動を示したLC

図 8 Locus coeruleus complexからの単一ニューロンの発射活動 (SpD), および頭蓋内圧 (ICP) の同時記録

A波の出現に先行して単一ニューロンの発射活動は徐々に抑制され、圧下降とともに徐々に発射活動も回復し始めている。

図 9 A波発現時に ICP の変動と関連した発射活動の変化を認めた4個のニューロンの記録部位を示す。これらは LC complex のうち比較的吻側に偏在している。

complex ニューロンの局在部位を示しており、LC complex の比較的 rostral 部位に存在することがわかる。

2. 脳内微量薬物注入のICPに及ぼす効果

Microinjection system を用いて Glutamate を LC complex に注入すると、注入直後にICPは軽度の一過性の上昇を示した後、約10~15秒後には低下し始め、約1分間で最低値を示し、同時に圧の振幅値も小さくなった。その後ICPは3~5分の経過で元の値まで戻り、更に一過性の上昇(3~5分間)を示した。血圧はICPの下降・低値相で、上昇を来し、ICPの再上昇相では元の値にまで下降した。これらICP血圧の変動と同期して

図10 A : glutamate の LC complex 内への微量注入による ICP の変化. 注入後, ICPは著明に低下するが, その後は逆に注入前よりも上昇する
B : Cholinoceptive pontine area (CPA) への Carbachol の微量注入による ICP の変化. A波様の圧波が誘発されている.

呼吸の不整が誘発されているが, 注入後 2~3分で注入前の状態に復帰している (図-10a). CPA に Carbachol を微量注入後10~20秒の潜時の後に図-10bに示す如く, A波に類似した持続的なICPの上昇が誘発されている. 血圧の一過性のごく僅かな下降がICPの上昇に先行して惹起されている.

3. LC complex とCPA間の神経結合

Posterior vermis を吸引除去後, 第四脳室底を露出し, 左側 LC complex にガラス微小電極を挿入し, LC complex の単一ニューロンの細胞外導出を行った (図-11Aa), 対側CPAに電気刺激を加えると, 図-11Ab に示す如く, LC complex ニューロンの自発発射が著明に抑制された. 別の LC complex ニューロンにおいても対側CPAへの3~5発刺激で自発発射の著しい抑制が誘発された (図-11Ac, d). 抑制効果の持続時間は60~300 msec の間認められた (図-11Ab, c, d). LC complex ニューロンの中には対側CPA刺激で

図11 A : CPAの電気刺激により LC complex ニューロンの抑制現象. a ; 実験の模式図. b, c, d ; LC complex 中の三つの異なるニューロンからの記録で, 各々の単一ニューロンの発射活動は CPA の電気刺激 (矢印) によって抑制されている現象が認められる

B : a ; 実験の模式図. b ; CPAのニューロンは延髄の VMC の電気刺激によって, 逆行性に発火している. c ; 第一刺激は LC complex 内の単一ニューロンに, 第二刺激は延髄の VMC 内のニューロンに行った. この両刺激の間隔を縮小してゆくと, 第二刺激による反応は認められなくなる (collision block)

CPA = cholinoceptive pontine area. LCC = locus coeruleus complex. VMC = vasomotor center.

図12 Cholinoceptive pontine areaからの単一ニューロン発射活動 (SpD)・頭蓋内圧 (ICP)・全身血圧 (BP)・呼吸 (Resp) の同時記録。

単一ニューロンの発射活動はA波の発現に先行して徐々に発射活動が増加し、プラトー相では増加した発射活動を持続している。そして圧の下降に先行して発射活動も減少している。この発射パターンはA波出現時のLC complex内のニューロンの発射活動のパターンとは鏡像を呈している。

初期わずかな促進効果と、それに引き続いて起こる抑制効果を示すもの、また促進効果のみを示すものも記録された。27個のLC complex ニューロンのうち対側CPA刺激によって18個(18/27, 66.7%)が抑制効果、2個(2/27, 7.4%)が促進効果、7個(7/27, 25.9%)が効果なしであった。このようにCPAからは、主としてLC complex に対し抑制性の神経結合が存在することが示唆される。

次に上記の如く、CPAニューロンがLC complex に投射しているかどうかをCPAニューロンの細胞外導出を行い、その逆行性スパイクを指標として調べた。単一のCPAニューロンの細胞外記録を行いながら、対側のLC complex ならびに延髄 (Vasomotor center を中心に) に電気刺激を加えた(図-11Ba)。逆行性スパイク電位の同定は高頻度刺激(300~500Hz)に追従すること、潜時が一定で変動しないことを criteria とした。図-11 Bb は延髄への電気刺激で CPA ニューロンに逆行性スパイクが誘発され、double shocks の間隔を短縮しても、なお、逆行性スパイクが誘発されることを示している。この CPAニューロンは対側の LC complex 刺激によっても逆行性スパイ

クが誘発され(図-11Bc の第1発目の刺激が延髄のもので、2発目が対側 LC complex に加えた刺激である)、両者への刺激間隔を次第に短縮してゆくと、やがて第2発目の刺激によるスパイクはブロックされる(図-11Bc のd、いわゆる collision block)の現象がみられた。このことは CP A ニューロンの軸索が一部対側の LC complex に投射するとともに、その軸索分枝が延髄 (VM C) にも下行することを示している。このような方法で15個の CPA ニューロンを記録したが、その内10個(10/15, 66.7%)は延髄からのみ逆行性に賦活され、3個(3/15, 20%)は対側 LC complex から2個(2/15, 13.3%)は両者から賦活された。

4. CPA ニューロンの発射活動と A 波様圧波との関連

図-12は CPA ニューロンの発射活動を示している。A 波の圧上昇開始に先行して CPA ニューロンの発射は次第に増加し、プラトー相では高頻度発射を持続し、下降相に僅かに先行して自発発射の低下を示した。このような発射パターンは前述の LC complex ニューロンの発射パターンと鏡像を呈しているが、これまで2個の CPA ニューロンで同様の自発発射の変動が記録された。

考 察

1. 頭蓋内圧波の発現機構に関する諸仮説

1929年に Grant⁽⁷⁾ は突然基礎圧より著しく高く上昇し約7分間持続した圧変動を記録し、また、1951年には Gillaume and Janny⁽⁸⁾ も基礎圧より突然急激に立ち上がりその状態を維持し、再び元の圧に戻るという特殊な圧上昇のパターンを記載している。Lundberg⁽¹⁾ は頭蓋内圧亢進を示す患者の側脳室圧を連続記録し、頭蓋内圧の変動パターンをA, B, C, の3型に分類した。A波は大きな台地状の圧波で基礎圧より突然立ち上がり、5~10分にわたって60~100mmHg の値をとるものとした。B波は振幅の小さな鋭い50mmHg 程度の高さの波で、多くは1分程の持続でこれが rhy-

thmic に現われるもので、C波は20mmHg 程の小さな波で4~8/min の rhythm で発現するものとした。特にA波はその形状からプラト一波 (plateau wave) とも呼ばれている。

この圧波の病態生理に関して Guillaume and Janny¹⁸⁾は、これらの症例では顔面の紅潮がみられることから血管起源説をとった。そして Lundberg ら¹⁹⁾はプラト一波出現中の血管写の動脈相における血管が明らかに拡張していることを観察している。

そして Cooper and Hulme⁵⁾ はパラ睡眠時にプラト一波を観察し、これを脳代謝の増加を伴った脳血管拡張と解釈し、Tindal¹⁸⁾ や Lundberg ら⁶⁾も代謝説でこの現象を解釈しようと試みた。すなわち ICP の上昇は脳血流の低下を惹起し、それによって hypoxia 状態となり脳血管が拡張するとした。

一方、Meyer and Toyoda¹⁹⁾は脳梗塞患者において、脳代謝の変化を伴わない一過性の脳血流の増加を証明し、この血流量の増加は neurogenic cerebral vasodilatation によるものと推定した。

そして田中ら²⁰⁾は腎神経の発射活動を記録し、ICP の極度亢進を繰り返し出現させると一過性に、交感神経系の活動が停止することを観察した。また中村ら²¹⁾はプラト一波の出現途上において、交感神経性血管収縮神経の活動が減少し、全身血圧が低下することを観察し、頭蓋内圧亢進状態における一過性の交感神経性血管収縮神経の活動性低下がプラト一波発生の trigger となることを推測した。

このように圧波の発現には脳血管の緊張性が大きく関与していることは確実であり、その緊張性を調節する血管運動中枢の機能不全がその原因と考えられ、その血管運動中枢の存在が推察されている。

2. 血管運動中枢

血管運動中枢の局在に関しては古くから研究が重ねられ、Florens (1824), Schiff (1855), Dittmar (1873) らは延髄から橋下部にかけて血管の緊張性支配に必須の神経構造の存在を仮定した。その後 Bayliss²²⁾は、延髄に血管収縮および拡張中枢を設定し、両中枢間に相反性支配を想定した。

その後、Ranson ら²³⁾は電気刺激法により第四脳室底に昇圧 (fovea inferior) および降圧点 (area postrema) を設定した。また Alexander²⁴⁾は脳幹横切断・電気刺激法を併用して、昇圧 (pressor) および降圧領野 (depressor area) を設定し、昇圧部位は橋下部から延髄上部の外側網様体、降圧部位は延髄内側網様体に分布し、その境界は明瞭でないとした。

実験的に急激な脳血管の拡張を作成する試みとして、Le Beau and Bouvallet²⁵⁾ は脳幹部 (第四脳室底) を障害すると急性脳腫脹を来することができると述べ、石井ら²⁾は hypothalamus の dorso-medial nucleus を破壊して急性脳腫脹を作成し、この部位に脳血管の緊張に関与する vasomotor control center が存在する可能性を示した。また Langfitt and Kasse¹³⁾および Meyer ら⁴⁾ は、脳幹網様体の電気刺激で脳血流が著しく増加することを示し、この部位に脳血流の自己調節に関与する機構の存在することを示唆した。

圧波出現に大きな役割を果たすと思われる脳血管の神経調節は、現在までのところ大別して次の三つの系によって行われていると推察されている。

A) 自律神経系: sympathetic (adrenergic) system および parasympathetic (cholinergic) system

自律神経系の脳血管に対する支配は、交感および副交感神経の双方によるものであるが、副交感性血管拡張神経は脳血管への分布が証明されているが、その機能的意義は現在までも不明である^{26/27)}。一方、交感神経性血管収縮神経は脳動脈のほぼ全域に分布しており、その刺激効果は auto-regulation と関連して、他の身体各部の動脈に比較して明らかに弱いにもかかわらず²⁸⁾、自律神経性血管運動調節機構の活動は交感神経性血管収縮神経の活動として総括できるとされている^{26/27/29)}。そして交感神経性血管収縮神経の活動状態と圧波の出現との因果関係は従来より指摘されている^{20/21)}。

B) Vasoactive peptidergic nerves (VPN)³⁰⁾: substance P, vasoactive intestinal polypeptide

(VIP), neurotensin, angiotensin

このVPNは最近、次々にその脳動脈における存在が報告されている。特にVIPは“第3の神経”³¹⁾とも称され、脳循環に対する作用も認められているが、一般にこれらの神経の機能的意義は未だ不明のところが多く、その解明はこれからの課題である。

C) 中枢性モノアミン神経路(central adrenergic system および serotonergic system)

Csilliacら¹¹⁾が視床下部前部の pial artery の周囲に central catecholamine fiber の存在を、また Hartmannら¹²⁾が脳内に non-sympathetic adrenergic fiber の存在することを記載し、下位脳幹部から脳皮質に対し代謝や機能に影響をおよぼす reticular activity system の概念が確立されて以来、いくつかのモノアミン含有ニューロンとその投射路が見いだされている。これらのうち、脳循環に関与するモノアミンは catecholamine と serotonin (5-HT)であり、各々 LC complex から大脳皮質へ投射する central adrenergic system¹²⁾と N raphe から、中枢神経系全域に放射する serotonergic (5-HT) system¹⁴⁾を形成している。このことから、脳血管運動に関して adrenergic system は二つの異なった system、つまり前述の peripheral sympathetic adrenergic system および central adrenergic system によって支配されていることになる。そして、脳表の比較的太い血管は前者によって支配され、脳実質内の細い血管は後者によって支配されているという³²⁾³³⁾。

一方、プラトー波と REM 睡眠との関係⁵⁾⁶⁾が数多く報告されており、臨床的に圧波の出現は REM 睡眠期に一致して多く認められ、また実験的にも serotonin の前駆物質 5-HTP の投与により REM 睡眠を誘発させ、更にプラトー波様の圧波をも誘発させたとの報告もある⁷⁾。このように睡眠、特に REM 睡眠と圧波の出現の間には密接な関係がある。そして睡眠に関しては serotonergic system が大きく関与しており、特に REM 睡眠にはそれに加えて central adrenergic system も

大きく関与するとされており、この二つの中枢性モノアミン系は相互に密接に関連している。また最近、片山ら⁸⁾は脳橋の CPA への carbachol 注入によって、REM 睡眠および圧波を誘発させている。このように圧波の発現に脳内の catecholamine 系、および serotonin 系が大きく関与している可能性が推察されてきている。

3. 圧波(B波・A波)の発現とニューロンの発射活動との時間的因果関係

カオリン水頭症猫の急性期における圧波出現時の脳幹部における単一ニューロン発射の記録を行ったが、これらの中に ICP の変動と時間的因果関係を、密に持つと思われる発射活動の変化を示したニューロンが存在した。

まず、B波の rhythmic な圧変動と関連したニューロンの発射活動について述べる。N raphe, LC complex, 更に NRPO ニューロンでB波に関連する発射活動が記録された。その発射パターンはB波の圧上昇の起点より、かなり先行して burst 状に発火するものから、発射活動が最も高頻度になるのが圧波の頂点よりごく僅かに先行するもの、あるいは圧変動とほぼ同期して発射活動が増加するものまで、時間的な相関は種々なものが含まれている。N raphe において 9個 (9/47, 19.1%)、LC complex において 5個 (5/29, 17.2%)、N RPO において 2個 (2/16, 12.5%) が B 波と密に関連した発射活動を示し、脳幹内の広範な部位に存在していた。特に N raphe に関しては、rostro-dorsal のみに限ってみれば 9/26 (34.6%) と高率となる。同じ神経核の中においても ICP の変動に密に関連しているものと、全く関連しないものがあり、その比率は関連のないニューロンの方が多くを占めるようである。これは、これらの核の中に機能の異なる多くのニューロンが混在している為なのか、あるいは B 波と関連したニューロンの偏在性・大きさによる (小型細胞) sampling bias の為か、現在のところ不明であるが、おそらく両者によるものと推察される。いずれにせよB波の発現時には中枢神経系の比較的広範な部位で (少なくとも N raphe, LC Complex,

NRPO), その圧変動に同期した神経活動の変化が認められ, 更に血圧・呼吸等のごく僅かな変化を伴うことが多い. このような事実はB波という rhythm 形成には, その trigger となるものが neurogenic factor, あるいは metabolic factor であるにせよ, generator を駆動させ, そこからの出力が脳血管の tonicity に関与する上記の各部位や, sympathetic system に投射すると同時に血圧中枢や呼吸中枢にも影響を与え, これらの統合的な結果として B 波が発現することが推察される.

次に A 波の発現時には LC complex ニューロンの発射活動は著明な減少を来した. すなわち図-7に示した如く, 圧上昇相に先行して発射頻度が減少し始め, プラトー相で最も低値を示し, 更に下降相に移行する時点より約20~30秒先行して, 再び発射活動の増加を来している. このように発射活動の変動が圧波の上昇・下降に先行して発現している事実は, A波の発現による二次的な発射活動の変動ではなく, 発射活動の低下そのものがA波の発現に関与しているものと捉える方が妥当と考える. A波の発現時には先のB波の場合とは異なり, N raphe や NRPO 等の他の部位では, 密に lock した発射活動を示したニューロンはこれまでのところ見つけられていない.

このように LC complex ニューロンの発射活動低下が, ICP の上昇を惹起している可能性が考えられるが, LC complex に glutamate を注入することによって LC complex ニューロンを逆に賦活してみると図-10a に示した如く, ICP の顕著な低下が誘発された. この事実は先の可能性を支持する実験結果と捉えている. A波に関連した発射活動の変化を示した LC complex ニューロンは, 9個中 4個であり高率ではないが, これは LC complex の機能が, ①呼吸調節³⁴⁾, ②排尿反射³⁵⁾, ③循環調節³⁶⁾, ④睡眠-覚醒の調節³⁷⁾, ⑤代謝の調節³⁸⁾ と多様にわたり, 種々の異なった機能を持つニューロンが混在している為ではないかと推察している. 今回記録したニューロンは, ③循環調節 (④の睡眠-覚醒の調節に関与したニュー

ロンの可能性もあるが) に関与し, 血管運動中枢の調節, 中枢循環の直接的な調節 (intra-parenchymal blood vessels の調節) に関与したニューロンである可能性が示唆される.

LC complex への求心性線維としてはアミン線維として延髄A1-A4, N raphe, 小脳等が知られている. gigantocellular tegmental field (睡眠-覚醒に密に関連した部位であるが) を含む CPA と LC complex との間には, 抑制性神経結合の存在が本実験で明らかとなった. LC complex から CPA に対しても抑制性結合の存在が推察されているので, 両神経核間には相互抑制機構が存在するものと考えられる. CPA ニューロンはA波の発現時に先の LC complex ニューロンとは鏡像を呈し, A波のプラトー相では発射頻度の増加を示している. また CPA に carbachol を注入し, CPA ニューロンの賦活を行うと A 波様の ICP の亢進が惹起された. これらの事実は LC complex と CPA 間の相互抑制機構で説明するのによく対応した実験結果と考えられる.

A波の発現機構の一つの可能性として, 何らかの機転で (この triggering は全く不明であるが) CPA の活動が亢進し, その結果 LC complex, 視床下部 (LC complex から入力を受けている), ならびに延髄の血管運動中枢 (CPA から投射を受けている) 等の機能低下を来し, peripheral sympathetic system ならびに central adrenergic system の機能不全を引き起こし, 脳血管床の拡大が生じ, これらの統合的な結果としてA波を発現させる可能性が考えられる.

以上, 要約してみると, 圧波の B 波と A 波の発現に関与する神経機構は異なる可能性が示唆される. すなわち B 波は何等かの機転で trigger された generator からの出力が, 脳血管の tonicity を含む全身の自律神経系の制御に関与する比較的広範な神経核群に投射し, これら神経路の活動変化を基盤に発現するものと推察される. 一方A波は, gigantocellular tegmental field を含む CPA と青斑核群を含む central adrenergic system との間の, 相互連関が発現機構の一環に

組み込まれている可能性が示唆される。

結 語

頭蓋内圧波の出現に関与する神経機構を調べることを目的とし、中枢性モノアミン神経路および cholinceptive pontine area が、圧波発現にどのように関与しているかを神経生理学的手法を用いて実験を行い、次の結論を得た。

1. B波の出現に際し、縫線核・青斑核群ならびに吻側網様体核のニューロンでは、B波の圧変動に先行あるいはほぼ同期してスパイクの発射頻度が変動した。また、血圧・呼吸等の他のパラメーターの周期的な変動とも時間的に密に関連していた。
2. A波（プラトー波）の発現時には、青斑核ニューロンは圧の上昇相に先行して発射活動は減少し始め、プラトー相では極度の低下を来した。プラトー相から下降相に移行する時点より数10秒先行して発射頻度は再び増加し始め、下降相・低値相では高頻度の発射活動が維持された。この間、血圧・呼吸には著しい変化は認められなかった。
3. 青斑核群に glutamate の微量注入を行うと、血圧のわずかな上昇を伴う ICP の下降が見られた。一方、cholinceptive pontine area (CPA) に carbachol を注入すると、ICP の上昇が誘発された。
4. CPAに電気刺激を加えると青斑核ニューロンの自発発射は著明に抑制され、CPA と青斑核群の間には抑制性神経結合が存在し、更に CPA の軸索分枝は延髄に下行することがわかった。
5. A波発現時の CPA ニューロンの発射活動は、先の青斑核ニューロンと鏡像を呈しプラトー相で発射頻度の増加を来した。

以上の結果から、圧波のB波とA波の発現に関与する神経機構は異なる可能性が示唆される。すなわちB波は何等かの機転で、trigger された出力が比較的広範な神経核群に投射し、これらの活動変化を基盤に発現するものと推察される。一方、A波は cholinceptive pontine area と青斑核群

を含む central adrenergic system との間の相互連関が、発現機構の一環に組み込まれている可能性が示唆された。

稿を終えるに当たり、ご指導・ご校閲を賜りました石井昌三教授に謝意を表すると共に、直接ご指導いただきました前田 稔助教授に深く感謝致します。またご助言・ご協力を頂きました防衛医大脳神経外科上野日出男・島 克司両講師、そして本実験において終始ご協力を頂きました順天堂災害医学研究所宮崎正弘・清水理恵子・増田洋子各研究員に深謝致します。

本論文の要旨は第42回日本脳神経外科学会総会シンポジウム（大阪）、および第 6回国際頭蓋内圧学会（Glasgow）において発表した。なお、この研究は順天堂災害医学研究所において行われた。

文 献

- 1) Lundberg, N. : Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand* (suppl) **149** : 1~ 193, 1960
- 2) Ishii, S., Tsuji, H., Ozawa, K., et al. : Brain edema. Some clinical and experimental correlations. In *Brain edema*. Klatzo & Seitenberger(eds), Springer, Berlin, p32~66. 1967
- 3) Langfitt, T.W. & Kassell, N.F.: Cerebral vasodilatation produced by brain stem stimulation : neurogenic control vs auto regulation. *Am J Physiol* **215** : 90 ~97, 1968
- 4) Meyer, J.S., Nomura, F., Sakamoto, K., et al. : Effect of stimulation of the brain stem reticular formation on cerebral blood flow and oxygen consumption. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **26** : 125~ 132, 1969
- 5) Cooper, R. & Hulme, A. : Intracranial pressure and related phenomena during sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, **29** : 564~ 570, 1966
- 6) Maira, G., Possi, G.F. & Vignati, A. : Intracranial pressure and pathogenesis of normotensive hydrocephalus. In *Intracranial pres-*

- sure II (Lundberg N, Ponten U, Brock M eds) : 128 ~ 132, 1975
- 7) 島 克司, 秋山 敏, 上野日出男, : 頭蓋内圧亢進と睡眠について, 実験的 Plateau wave の作成. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, **20** : 1215 ~ 1222, 1980
  - 8) Katayama, Y., Nakamura, T., Becker, D.P., et al.: Intracranial pressure variations associated with activation of the cholinceptive pontine inhibitory area in the unanesthetized drug-free cat. *J. Neurosurg*, **61**: 713~724, 1984
  - 9) Tindall, G.T., McGraw, C.P., Vanderveer, R.W., et al. : Cardiorespiratory changes associated with Plateau wave in patients with head injury. In Brock & Dietz(eds) *Intracranial pressure*, Springer, Berlin **1** : 227~231, 1972,
  - 10) Lundberg, N., Cronquist, S. & Kjallquist, A.: Clinical investigation on inter-relations between intracranial pressure and intracranial hemodynamics. In Luyendijk, W (ed) *Progress in Brain Research*, Elsevier, Amsterdam, **30** : 70 ~75, 1968
  - 11) Csillik, B., Jancso, G., Toth, L. et al. : Adrenergic innervation of hypothalamic blood vessels. A contribution to the problem of central thermodetectors. *Acta anat (Basel)* , **80** : 142~ 151, 1971
  - 12) Hartmann, B. K., Zide, D., & Udenfriend, S. : The use of dopamine beta-hydroxylase as a marker for the central noradrenergic nervous system in rat brain. *Proc nat Acad Sci*, **69** : 2722 ~2726, 1972
  - 13) Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C. et al. : Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurons ? . *Brain Res*, **63** : 496~ 499, 1973
  - 14) Rheinhard, J.F. Jr., Liebmann, J.E. & Schlossberg, A. J. : serotonin neurons project to small blood vessels in the brain. *Science*, **206** : 85 ~86, 1979
  - 15) Adrien, J. : Lesions of the Locus coeruleus complex, and of the raphe nuclei in the newborn kitten. *Sleep research*, **4** : 609, 1975
  - 16) Ward, D. G., Gunne, C. G. : Locus coeruleus complex ; elicitation of a pressor response and a brain stem region necessary for its occurrence. *Brain Res*, **107** : 401~406, 1976
  - 17) Grant, F. C. : The value of hypertonic solutions by mouth, by rectum or by intravenous injection for the reduction of increased intracranial pressure. In "The intracranial pressure in health and disease". *A Res Nerv & Ment Dis*, **8** : 437~ 454, 1929
  - 18) Guillaume, J. & Janny, P. : Manometrie intracranienne continue. Interet de methode et premiers resultats. *Rev Neurol*, **84** : 131 ~ 142, 1951
  - 19) Meyer, J. S. & Toyoda, M. : Studies of rapid changes in cerebral circulation and metabolism during arousal and rapid eye movement sleep in human subjects with cerebrovascular disease. In Zülch K.J.; *Cerebral circulation and stroke*; 156~ 163, Springer, Berlin 1971
  - 20) 田中清明, 端 和夫, 大川直澄, 他 : 頭蓋内圧亢進およびクモ膜下出血時における交感神経系への反応について. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, **16** : 505~ 513, 1976
  - 21) 中村 徹, 端 和夫, 田中清明, 他 : 実験的プラトウ波における交感神経系の反応について. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, **20** : 563~ 571, 1980
  - 22) Bayliss, W. M. : On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol*, **28** : 220~ 231, 1902
  - 23) Ranson, S. W. & Billingsley, P. R.: Vasomotor reactions from stimulation of the fourth ventricle. *Studies in vasomotor reflex arc. Am. J. Physiol*, **41** : 85 ~90, 1916
  - 24) Alexander, R. S. : Tonic and reflex functions of medulary sympathetic cardiovascular centers. *J Neurophysiol*, **9** : 205~ 217, 1946
  - 25) Le Beau, J. & Bouvallet, M. : Lesion du tronc cerebral et hypertension arterielle

- dans la production del'oedema aigu du cer-
veau. Comt Rend Soc de Biol, **129** : 833~836,
1938
- 26) Bard, P. : Anatomical organization of the
central nervous system in relation to control
of the heart and blood vessels. *Physiol Rev*,
40 : 3~ 26, 1960
- 27) Uvnas, B. : Central cardiovascular control:
Handbook of Physiology, Neuro-physiology,
11 : 1131 ~1162, 1960
- 28) Heistad, D. D., Marcus, M. L. & Gross
P. M. : Effects of sympathetic nerves on cere-
bral vessels in dog, cat and monkey. *Am J*
Physiol, **235** : H 544~ 552, 1978
- 29) Oberholzer, R. J. H. : Circulatory centers
in medulla and midbrain. *Physiol Rev*, **40**
(suppl 4) : 179~ 195, 1960
- 30) Hanko, J. H., Edvinsson, L. & Owman, C. :
Vasoactive peptidergic nerves in the brain.
Satellite Symp of 27th Int Congr, *Physiol*
Sci : 285~ 293, 1978
- 31) Larsson, L., Edvinsson, L., Fahrenkrug, J.
et al. : Immunohistochemical localization of
a vasodilatory polypeptide(VIP) in cerebro-
vascular nerves. *Brain Res*, **113** : 400~ 404,
1976
- 32) Gotoh, F., Muramatsu, F., Fukuuchi, Y.
et al. : Dual control of cerebral circulation ;
separate sites of action in vascular tree in au-
toregulation and chemical control. in cerebral
circulation and metabolism. ed. by Langfitt,
T. W. et al., Springer, New york. p43~45,
1975
- 33) Harper, A. M., Deshmukh, V. D., Rowan,
J. O. et al. : The influence of sympathetic
nervous activity on cerebral blood flow. *Arch*
Neurol, **27** : 1~ 6, 1972
- 34) Bertrand, F., Augelil, A. & Vibert, J. :
A stereologic model of pneumotaxic oscillator
based on spatial and temporal distributions
of neuronal bursts. *J. Neurophys*, **37** : 91 ~
107, 1974
- 35) 佐藤啓二 : 橋被蓋部に存在する排尿反射中枢に関す
る実験的形態学的研究. *脳神経*, **29** : 63 ~71, 1977
- 36) Takahashi, Y., Satoh, K., Sakumoto, T.
et al. : Noradrenaline innervation of the ala
cinerea. *Acta Histochem Cytochem*(abstract),
1977
- 37) Henley, K. & Morrison, A. R. : A re-
evaluation of the effects of lesions of the
pontine tegmentum and locus coeruleus on
phenomena of paradoxical sleep in the cat.
Acta Neurobiol Exp, **34** : 215~232, 1974
- 38) 前田敏博 : アミンニューロンの形態学. *日本臨床*,
36 : 3~ 7, 1978

抄 録

日本における食習慣の西洋化と乳癌及び卵巣癌の死亡率との関係

Relationship between Westernization of Dietary Habits and
Mortality from Breast and Ovarian Cancers in JapanI. Kato, et al.: *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **78**, 349~357 ; 1987

日本における食習慣の西洋化と乳癌及び卵巣癌の死亡率の変化との関連性を明らかにするため、その相関分析を衛生統計学及び本邦の栄養調査報告のデータを用いて行なった。地域人口の増加に伴い、両種類の癌の訂正死亡率(AADRS)は、一人当たりの脂肪、動物性蛋白、バターやマーガリン、チーズ、ハム、ソーセージ等日用品の摂取と共に増加を示した。人口別に見たAADRSとの関係は、乳癌においては45~54歳の集団で最も密で、又、卵巣癌の増加している年齢層とより強い関係を持っている。西洋化した食事について

のAADRSとの関係も又、日本を12の地域に分割して相関分析がなされている。年代別の相関分析から、乳癌におけるいくつかの栄養素や食物に対する相関係数は、食物/栄養素の摂取と癌の死亡率との間の“time lag”が10年前後であると仮定した時最高となった。今回の研究の結果は、日本におけるバターやマーガリン、チーズ、パン、ハム、ソーセージの様な、脂肪の多い西洋風の食物の増加は最近の乳癌及び卵巣癌の訂正死亡率の増加に関係があるのではないかということを示している。(病理 I 平井 周 抄)

Original Paper

Summary

Neurophysiological Studies on the Mechanism of Intracranial Pressure Waves

Intracranial pressure waves or Lundberg's "A" or "B" waves have been recognized since 1960. However, no comprehensive pathophysiology of this phenomenon has been known. Since pressure waves can occur spontaneously, certain endogenous processes may underlie their occurrence.

To elucidate the dynamic central mechanisms for eliciting these rhythms, investigations have been done as to whether any close correlation exists between the central monoamine system—the central adrenergic and serotonergic system—and these rhythmic alterations of intracranial pressure (ICP).

Some neurons, recorded from the nuclei raphes, the locus coeruleus complex (LC complex), and the nucleus reticularis pontis oralis, fired in phase with the rhythmic ICP changes of the B-wave. On the other hand, the spontaneous discharge of some LC complex neurons were clearly suppressed during the appearance of the A-wave.

Activation of LC complex neurons by means of a microinjection of glutamate produced a decrease in ICP, whereas the ICP increased following a microinjection of carbachol into the cholinceptive pontine area (CPA).

Spontaneous discharges of some LC complex neurons were inhibited by electrical stimulation of the contralateral CPA. CPA neurons were antidromically activated by stimulation of the LC complex or the vasomotor center in the medulla.

These results suggest that the neuronal mechanism that generates B-waves is probably different from that of the A-wave. On the other hand, the LC complex, the CPA and its vicinities (especially the neuronal connections between them) may provide at least one of the endogenous neuronal basis for the A-wave.

Key words : ICP, Plateau wave, central adrenergic system, serotonergic system, cholinceptive pontine area

KUNIO TAKAHASHI, M. D.

Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine