

脳浮腫に対する薬剤効果の数量的検索

岐阜大学医学部第2外科学教室（主任：竹友隆雄教授）

松 岡 俊 彦

〔原稿受付：昭和44年7月18日〕

Quantitative Evaluation of Drug effects on Brain Edema

by

TOSHIHIKO MATSUOKA

The 2nd Surgical Division, Gifu University School of Medicine

(Chief : Prof. Dr. TAKAO TAKETOMO)

Effects of various drugs on brain edema hitherto have been evaluated mainly on the basis of their hypotensive effect on cerebrospinal fluid pressure, and there have been few studies on quantitative evaluation of their effects on brain parenchyma per se.

For the purpose of measuring quantitatively the degree of brain edema, cerebellar edema was produced experimentally in albino rats and density of the granular cells was measured at varying intervals following the edema-producing maneuver. Effects of various drugs on brain edema per se thus were estimated and following results were obtained.

1. Following administration of hypertonic solutions (urea, mannitol or glucose), both healthy and edematous brain showed an increase in cellular density, indicating reduction in brain volume or alleviation of brain edema. The effect was found to be more marked in the edematous portion than the healthy one. The cellular density change appeared later and continued longer than reduction in cerebrospinal fluid pressure.

2. Administration of an excessive amount of hypertonic urea or mannitol solution did not add to its brain-dehydrating effect, rather it might attenuate it. Therefore, if the purpose of its administration is to dehydrate the brain, instead simply of reducing cerebrospinal fluid pressure, attention should be paid to the optimal dosage.

3. It is known that administration of hypertonic solution causes secondary rise in cerebrospinal fluid pressure, or the rebound phenomenon. In contrast, the granular cell density study did not show the like phenomenon. This unexpected fact is in contradiction to most previously reported observations.

4. Adrenal corticosteroid was found to be effective for prevention as well as treatment of brain edema.

5. Cytidine diphosphate choline was found to have suppressive effect on brain edema.

目 次

第1章 緒 論	変動
第2章 実験材料並びに実験方法	第4節 高張マンニトール液投与による小脳顆粒細胞密度の変動
第1節 実験動物	第5節 高張ブドウ糖液投与による小脳顆粒細胞密度の変動
第2節 脳浮腫作製方法	第6節 CDP-Choline 投与による小脳顆粒細胞密度の変動
第3節 脳浮腫検索法	第7節 プレドニゾロン投与による小脳顆粒細胞密度の変動
第4節 検索に供した薬剤	第1章 総括並びに考按
第5節 薬剤投与方法	第5章 結 論
第6節 実験群の編成	参 考 文 献
第3章 実験成績	
第1節 正常ラット小脳顆粒細胞密度	
第2節 浮腫小脳の顆粒細胞密度	
第3節 高張尿素液投与による小脳顆粒細胞密度の	

第1章 緒 論

脳浮腫は現在も尚脳神経外科領域における最重要研究課題の一つである。その発生機転については古来幾多の研究が重ねられて来たが、未だに充分解明されず、したがってその予防や治療法についても依然として万全の域には程遠い現状である。

脳浮腫は脳腫瘍、脳感染症及び出血、血栓、栓塞などの脳血管障害などに必発的に附随するほか、脳手術或いは脳外傷など脳に加えられた種々の損傷或いは非生理的因子に反応しても現われる。何れの場合でも脳浮腫が一度発生すると脳が腫脹し、既に腫瘍や血腫などの如き占有物の存在するときはその周辺脳組織に浮腫が発生して、既存占有物による容積増加を更に増大せしめる結果となる。また然らざる場合といえども、局所的或いは全般的に現われた浮腫は、占有物と同等の意味において、これが増強すると、遂にはいわゆる transtentorial herniation、或は tonsillar herniation などを惹起して脳幹の絞扼や圧迫を来とし、直接生命をおびやかすことが稀ではない。またかかる激症に至らずとも、強度の浮腫が長時間存続する場合はグリア細胞、引いては神経細胞に不可逆性の変性を起こし、遂には神経細胞の脱落消失に至る結果、種々の機能障害、後遺症の原因ともなる恐れがある。したがって脳腫瘍、脳感染症、脳血管障害などの治療に対しては原疾患の対策のみならず脳浮腫の制禦に対する配慮も必要とされ、また脳手術後、特に脳外傷後における脳浮腫対策は生命及び機能の予後に及ぼす影響は甚だ大きく、最近では、交通事故による頭部外傷の激増とともに、浮腫の治療と予防の問題は喫緊の命題として重要視されるに

至っている。

脳浮腫に対する予防、治療法は、浮腫の成因や本態の不明確な現在では尚不充分、不確実であることは前述の如くであるが、それにも拘らず漸次有効な手段が開発されて来たことも事実である。

脳浮腫が発生すると、これに附随して頭蓋内圧が亢進し、脳静脈のうっ血、引いては脳循環は障碍せられ、その結果、血管壁の透過性が亢進し、引いては、脳浮腫を更に増強せしめる結果となる。また辺縁系—視床下部—下垂体系への障碍も加わり、体温、呼吸機能その他の重要機能も異常を来とし、これらはまた、直接間接に浮腫を増強せしめるという悪循環が成立するものと考えられている。したがって脳浮腫の治療法としては、直接一義的に浮腫を消滅せしめる手段の他に、間接に上記悪循環を断ち切るための姑息的間接的手段も含まれるが、両者を厳然と区別し得ないことも多い。例えば、種々の薬剤による血管内浸透圧の上昇（高張糖、尿素、マンニトール液、グリセロール等）、脳細胞膜透過性の調節（副腎皮質ホルモン）、脳細胞代謝の抑制（低体温）、脳細胞代謝の賦活（チトクローム C、CDP コリン等）、滲出液除去（蛋白質分解酵素）などは前者であり、外科的頭蓋内圧減圧術、頭蓋内血管床及び血圧の減少（頭位挙上、低体温、血圧下降剤、カフェイン等）、 CO_2 圧減少のための Controlled passive hyperventilation や気管切開など、髄液腔を減少せしめるための髄液ドレナージや Diamox の投与などは後者に属する。何れもその場合場合に応じて有用な治療法ではあるが、このうち特に最近滲透圧を利用しての脱水療法、副腎皮質ホルモン及び脳細胞代謝賦活剤などの使用が、その顕著な効果と方法の簡便さの故に

頻用せられ、同様の更に有効な薬剤の開発に向つて尚努力が続けられている。

ところが、これ等薬剤の効果についての従来の研究業績(1)(2)~(13)(16)(18)(20)~(23)(26)(30)(31)(35)~(37)(39)(40)(43)(49)(50)(51)(53)(55)~(57)(59)(63)(64)(66)(76)(77)(79)(80)(83)(84)(87)~(90)(94)(96)(97)(99)(101)~(104)を通覧するに、その多くは頭蓋内圧下降作用を問題としているものが多く、脳浮腫そのものに対する効果の検討が行なわれたものは少ない。脳浮腫は消退すれば当然頭蓋内圧は下降するが、頭蓋内圧が下降したから脳浮腫が軽減したと推定することは誤りであって、両者は厳然と区別すべきであるに拘わらず、一般には漠然と混同して考えられている傾向がある。直接脳浮腫に対する作用がなくても、頭蓋内圧を下降せしめるだけで、間接に脳浮腫に有利に作用するとは言うものの、単に頭蓋内圧を下げることで、一義的に脳浮腫を消退せしめることは、この病態に対する治療的意義が大いに異なるものである。ところが従来頭蓋内圧測定法は比較的容易、且つ、確実に行なわれるに反して、脳浮腫の検定法はすべて複雑困難にして、しかも確実性信頼性に欠ける点もあつて、各治療薬剤の直接脳浮腫に対する効果の比較を数量的に扱ったものは極めて少ない。しかも後者の検定法として多くは、脳含水量の測定、脳容積測定法のいずれかをを用いて行なわれているが、これ等の方法には夫々利点はあるものの、いずれも尚方法自体に検討を要する点もあつて、その測定結果も必ずしも確実とは言えないといわれる。

以上の理由から著者け、脳浮腫の程度を数量的に比較するために、脳浮腫による脳細胞密度の減少度を測定する方法を選び、Friede⁽⁹⁾に倣い、細胞要素が甚だ明確に配列していて量的研究に絶好な小脳皮質に実験的浮腫を作成して、これに対する諸種薬剤の効果を比較することとした。勿論この方法にも欠点がないわけではないが、これによって従来の少ない研究結果の真実性を、異なる立脚点から検討することも肝要と考えられ、また比較的簡単な方法であるから、新しい脳浮腫治療法の優劣検定にも役立てたい意図も含まれている。

尚また現在いわゆる脳浮腫治療剤として好んで使用される各種の脱水剤については、その脳圧下降作用の強弱、持続時間は勿論であるが、その脳圧下降に引き続いて起る二次的圧上昇即ち反跳現象(rebound phenomenon)の有無、程度などが、その治療薬としての価値を決定する重要な条件となっている。ところが、この反跳現象の本態について、一般に信ぜられている解

釈には尚根拠が乏しいと思われるので、この本態を明らかにすることも本研究の目的の一つとした。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1節 実験動物

実験動物として体重120gr~160grのSD系ラットを使用した。性別を問わず、いずれも実験前一週間以上同一食餌で飼育した。

第2節 脳浮腫作製方法

実験的脳浮腫の作製手段として、現在までに甚だ多くの方法が案出され報告されている。今それを列挙すると、

1. 硬膜外圧迫法或いは頭蓋内異物挿入法^{(6)~(8)}
51)(56)(61)(78)(84)(91)(98)
2. 脳表面の空気中露出⁽⁹²⁾⁽⁹⁹⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁹³⁾
3. 脳表面冷却法⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽⁹¹⁾
4. 硬膜外振動法⁽⁵⁾⁽⁶³⁾
5. 頭部打撃⁽²⁹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁸⁴⁾
6. 強力超音波照射⁽⁶⁵⁾
7. 脳表面X線照射⁽⁶¹⁾
8. 両側頸靜脈結紮法^{(2)~(4)(61)(84)(96)(98)}
9. 植物油総頸動脈注入法⁽⁷⁾⁽²⁷⁾⁽⁸³⁾
10. 低張溶液頸動脈内、或いは靜脈内注入法⁽⁷⁸⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁹¹⁾
11. 慢性中毒法^{(2)~(4)(84)}
12. Anoxiaによる方法⁽¹⁴⁾⁽⁸⁸⁾

等である。本実験の方法と目的からすれば、各動物に作製する脳浮腫はすべて同一の程度のものでなければならぬか、厳密には上記何れの方法を以てしてもそれは困難である。したがって、本実験ではそのうち、硬膜外から可及的同程度の圧迫を同一時間作用して、圧迫除去後同一時間経過後に発生する脳浮腫について、実験を行なうこととした。勿論かくして出来た脳浮腫には厳格な均一性を望むべくもないけれども、可及的数多くの動物に同一操作を行なって作製した浮腫脳群同士の比較を行なうことによって、その欠を補い得るものとの推定の下に、各動物に、次に述べる小脳半球硬膜外圧迫法を採用した。手術操作はすべて無菌的に行ない、nembutal (0.5 gr/kg) 腹腔内麻酔の下に、右後頭下部に直径約4mmの骨窓を作り、この骨窓から図1に示す如く、速効レジンで作製した圧迫物を挿入し、これによって硬膜外より右小脳半球を圧迫した。この圧迫物は直径4mmの円筒状でその頭蓋内における占有容積は0.05ccとなる如くし、圧迫物と頭蓋骨との間隙は速効レジンとアロンアルファを使用して完

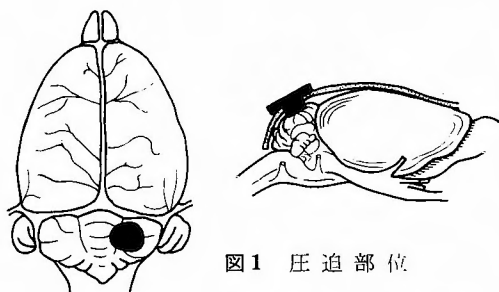


図1 圧迫部位

封した。圧迫物の頭蓋内占有容積を0.05ccと規定したのは、予備実験により、0.1ccとした場合には動物は呼吸を停止し、0.07～0.08ccでも尚呼吸抑制を認め、0.05ccに至ってはじめて呼吸その他の異常を認めざるに至ったためである。

この硬膜外圧迫を48時間続けて行なった後、これを除去し、除去後24時間目に断頭して可及的速やかに小脳を摘出して、これを本実験における浮腫小脳の対照群として比較の基準とした。教室の山田¹⁰⁵⁾が、本実験と全く同様の方法でラットの右小脳半球硬膜外圧迫48時間を行なったもので継続的に顆粒細胞密度を算定した結果によると、圧迫除去後24～48時間で最も細胞密度が減少し、即ち浮腫が最高を示し、また24時間と48時間とでは密度において正常の8%の差を認めるに過ぎず、したがってこの間を実験施行時期に選ぶことを最適と考えたからである。なおこの際、予備実験として、上記の如き操作による圧迫部小脳における浮腫発生を確認するために、ラットの腹腔内にトリパンプルを注入したところ、明らかに小脳圧迫部を中心として脳組織の着色を認め、血脳関門破綻の存することを確かめた。

第3節 脳浮腫検索法

脳浮腫の検索法としては従来多く報告されているが、著者はこれを数量的に捉えて、その変動を追求するために、小脳顆粒層の細胞密度を測定する方法を採った。即ちラット小脳右半球48時間圧迫、圧迫除去後24時間で断頭して得た小脳の圧迫部を中心に、この部脳表にて前断方向に、厚さ約2mmの組織片を採取し、これを3日間10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋を行ない、約5μの厚さに薄切して、これにヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。これらの操作は総ての組織切片とも可及的同一条件、同一時間で行なった。

細胞数の算定には顕微鏡組み込みの一定面積の枠を使用し。細胞密度はこの枠内 at random の10視野の顆

粒細胞数を計算して、その平均値を求め、微動螺旋にて標本の厚さを正確に測定して、厚さ5μ時に於ける顆粒細胞数に換算して、総て正確に同一組織体積内の細胞数となるよう心掛けた。使用せる顕微鏡は Nikon SUR-Ke の双眼顕微鏡である。

なお非圧迫側小脳半球についても、圧迫側圧迫部と対称位置に当る顆粒層の細胞密度を測定し、これらを浮腫小脳細胞密度との比較の対照とした。

第4節 検索に供した薬剤

高張溶液が脳組織に対する脱水効果のため、一時的に脳容積を縮少し、髄液圧を低下させる作用のあることに就いては、古くから多くの研究報告があって、これ等は脳浮腫治療薬として、その優劣を競って来たか、脳圧下降剤としてなら兎も角として、脳浮腫そのものに対する効果の比較は未だよくなされていないので、ここではそのうちの代表的薬剤として、30%尿素、20%マンニトール、50%ブドウ糖溶液を取り上げ、また最近脳浮腫の発生防止のみならず治療的にも効果の期待されている副腎皮質ホルモン（水溶性プレドニゾン）、更にまた最近脳代謝賦活剤として、脳外傷後機能障に治効ありといわれる CDP-Choline について、その脳浮腫に対する効果を検討した。また特に高張溶液投与後一旦下降した髄液圧が再度上昇して、投与前圧を凌駕する所謂 rebound 現象についても細胞密度の面から検討を行なった。

第5節 薬剤投与方法

1. 高張尿素液

生理食塩水に30%の割合に溶解した尿素液1g/kg及び6g/kgを夫々尾静脈より注入した。注入は手動的に1分間1ccの速度で行なった。

2. 高張マンニトール液

20cc/kg及び40cc/kgを夫々1cc/minの速度で尾静脈より用手注入した。

3. 50%ブドウ糖液

2cc/kgを尾静脈より約1分間で全量を注入した。

4. 副腎皮質ホルモン（水溶性プレドニゾン）

a) 予防的効果を見るために硬膜外圧迫の直前に水溶性プレドニゾン10mg/kgを大腿筋肉内に注入し、以後毎日計3回同量宛筋注を行なった。

b) 脳浮腫に対する治療効果を見るためには、他の薬剤と同じく脳浮腫発生後、即ち硬膜外圧迫除去後24時間にて、水溶性プレドニゾン10mg/kgを尾静脈より注入した。

5. CDP-Choline

- a) 脳浮腫発生後40mg/kgを尾静脈より注入した。
- b) 脳浮腫発生後40mg/kgを1時間毎に3回尾静脈より注入した。

第6節 実験群の編成

ラット全数291匹を次の7群に分ち夫々の実験を行なった。

- 1. 正常ラット小脳顆粒細胞密度測定群 (10匹)
- 2. 浮腫小脳の顆粒細胞密度測定群 (10匹)
右小脳半球硬膜外圧迫48時間、圧迫除去後24時間の圧迫側、非圧迫側小脳半球について、夫々顆粒細胞密度の測定を行なった。
- 3. 30%尿素液投与群 (114匹)
 - a) 1g/kg投与せる正常非開頭群 (26匹)
投与後1時間 (6匹)、3時間 (5匹)、5時間 (5匹)、15時間 (5匹)、24時間 (5匹)の細胞密度算定を行なった。
 - b) 6g/kg投与せる正常非開頭群 (33匹)
投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)、7時間 (5匹)、15時間 (5匹)、24時間 (5匹)にて同様測定を行なった。
 - c) 1g/kg投与せる小脳浮腫群 (27匹)
圧迫側及び非圧迫側小脳半球について、夫々投与後1時間 (6匹)、3時間 (5匹)、5時間 (6匹)、15時間 (5匹)、24時間 (5匹)にて測定を行なった。
 - d) 6g/kg投与せる小脳浮腫群 (28匹)
圧迫側、非圧迫側小脳半球について、夫々投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)、15時間 (5匹)、24時間 (5匹)にて測定を行なった。
- 4. 20%マンニトール液投与群 (72匹)
 - a) 20cc/kg投与せる正常非開頭群 (18匹)
投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)にて細胞密度の測定を行なった。
 - b) 40cc/kg投与せる正常開頭群 (18匹)
投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)にて測定を行なった。
 - c) 20cc/kg投与せる小脳浮腫群 (18匹)
圧迫側、非圧迫側小脳半球について夫々投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)にて測定を行なった。
 - d) 40cc/kg投与せる小脳浮腫群 (18匹)
圧迫側、非圧迫側について夫々投与後1時間 (6匹)、3時間 (6匹)、5時間 (6匹)にて測定を行なった。
- 5. 50%ブドウ糖液投与群 (45匹)
 - a) 2cc/kg投与せる正常非開頭群 (24匹)

- 投与後15分 (6匹)、30分 (6匹)、60分 (6匹)、120分 (6匹)にて測定を行なった。
- b) 2cc/kg投与せる小脳浮腫群 (21匹)
圧迫及び非圧迫側小脳半球にて、夫々投与後15分 (6匹)、30分 (5匹)、60分 (5匹)、120分 (5匹)にて測定を行なった。

- 6. CDP-Choline 40mg/kgを投与せる小脳浮腫群 (20匹)
1回投与群 (10匹)と3回投与群 (10匹)につき、夫々投与後1時間にて屠殺して細胞密度を圧迫側、非圧迫側にて算定した。
- 7. プレドニゾン10mg/kgを投与せる小脳浮腫群 (20匹)

予防的に浮腫発生直前から投与せる群 (10匹)と浮腫発生後に治療的に投与せる群 (10匹)に分けて、前者では圧迫除去後24時間、後者ではプレドニゾン投与後2時間にて夫々圧迫側、非圧迫側の細胞密度を測定した。

第3章 実験成績

第1節 正常ラット小脳顆粒細胞密度

正常非開頭ラット10匹につき右小脳半球顆粒層の細胞密度を、前述の実験方法の項にて述べた如く、各ラット小脳の夫々10切片宛について計数の結果は表1に示す如くて、平均182.7である。

表1 正常ラットの細胞密度

1	188.5	6	189.4
2	178.5	7	177.3
3	186.0	8	185.4
4	191.3	9	169.2
5	178.0	10	183.7
平均			182.7

第2節 浮腫小脳の顆粒細胞密度

前述の如くラットの右側小脳半球に48時間硬膜外圧迫、圧迫除去後24時間における圧迫側及び非圧迫側の小脳顆粒層における細胞密度を算定したところ、表2の如く非圧迫側は167.7、圧迫側は126.3を示し、何れも正常対照群に比し、圧迫側では約1/3程度、非圧迫側でもわずかながら細胞数の減少を認めた。これはトリパンプルー試験の結果と相俟って、圧迫側小脳半球においては著明な浮腫の発生していることを物語るのであり、同時に非圧迫側にも軽度ながら影響が及ん

だものと考えられる。

表2 浮腫小脳の細胞密度

	非 圧 迫 側	圧 迫 側
1	172.9	143.6
2	170.6	140.7
3	160.9	128.7
4	169.0	126.0
5	167.1	113.1
6	165.4	113.1
7	160.1	121.3
8	179.2	127.5
9	165.3	131.2
10	166.9	117.6
平 均	167.7	126.3

第3節 高張尿素液投与による小脳顆粒細胞密度の変動

1) 正常非開頭ラットに30%尿素液 1g/kgを投与した場合

表3, 図2の如く, 投与1時間後には217.6と投与時即ち正常細胞数に対して19.1%の増加, 3時間後には194.4と6.4%の増加を示すが, 5時間後には182.4と殆んど正常値に復し, 15時間後には187.8と2.7%の増加, 24時間後は185.9と1.7%の増加に止まり, 検査の時間間隔が長くて細かい動揺は不明ではあるが, 投与5時間後以降は殆んど正常値を維持するものと思う。要するに30%尿素液 1g/kg投与の場合, 投与後1時間前後で小脳顆粒細胞密度は最高に達する。即ち小脳実質の脱水収縮が起こり, これは以後時間の経過と共に軽減し, 3~5時間にてほぼ正常に復すると考えてよい。

2) 正常非開頭ラットに30%尿素液 6g/kgを投与した場合

表1, 図2の如く, 1時間後には190.4と正常群に比し4.2%の増加, 3時間後には181.7 (1.1%増加), 5時間後は191.2 (6.2%増加), 7時間後は184.8(1.1%増加), 15時間後は187.1 (2.4%増加), 24時間後は183.5 (0.4%増加)を示し, それぞれ僅かずつ増加を認めるが, 30%尿素 1g/kg投与の場合に比べると, その程度は甚だ軽微であり, また変動の時間的關係も不規則である。

3) 脳浮腫作製ラットに30%尿素液 1g/kgを投与した場合

表5, 図3に示す如く, 非圧迫側では, 1時間後には191.1と尿素液投与直前値167.7に対して13.9%増加し, 3時間後には同様14.6% (192.2), 5時間後には14.1% (191.5), 15時間後では9.0% (182.9), 24時間後には8.4% (181.8), それぞれ増加する。

これに対して圧迫側は, 1時間後には170.2と尿素液投与直前値126.3に対して34.7%増加し, 3時間後には39.9% (176.8), 5時間後には36.8% (172.9), 15時間後には27.6% (161.2), 24時間後は26.1% (159.2)の増加を示す。即ち非圧迫側に比し, 圧迫側において, 小脳顆粒細胞数の増加が顕著に認められ, 30%尿素液は脳浮腫発生部に特に効果的に作用するものと考えられる。また浮腫部に対する効果は投与3時間後において最大となり, 24時間後においても, なお脳脱水縮少効果がつついていることがわかる。

4) 脳浮腫作製ラットに30%尿素 6g/kgを投与した場合

表6, 図4に示す如く, 非圧迫側では, 1時間後には187.0と投与直前値167.7に対して11.5%増加し, 3時間後では5.9% (177.7), 5時間後では12.1% (188.0), 15時間後では9.3% (183.4), 24時間後では10.4% (185.2), それぞれ増加する。これを30%尿素

表3 正常ラットに30%尿素 1g/kg投与後の細胞密度の変動

	1 時 間	3 時 間	5 時 間	15 時 間	24 時 間
1	220.6	7 182.0	12 193.7	17 191.0	22 195.3
2	228.1	8 196.7	13 172.2	18 185.2	23 178.1
3	215.8	9 193.9	14 179.2	19 196.3	24 175.4
4	214.1	10 192.5	15 180.0	20 182.1	25 197.2
5	218.1	11 196.9	16 186.8	21 184.5	26 183.6
6	209.2				
平 均	217.6	194.4	182.4	187.8	185.9
正常比	+19.1%	+6.4%	-0.1%	+2.7%	+1.7%

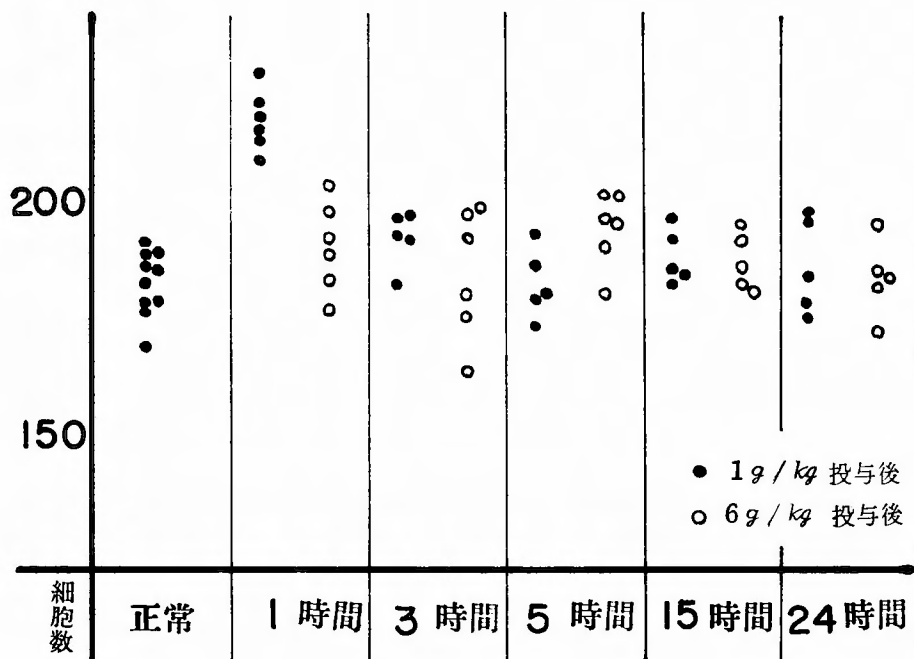


図2 正常ラットに30%尿素投与後の細胞密度の変動

表4 正常ラットに30%尿素6g/kg投与後の細胞密度の変動

	1 時間		3 時間		5 時間		7 時間		15 時間		24 時間	
1	203.7	7	162.9	13	197.2	19	179.1	24	186.5	29	185.6	
2	191.7	8	192.9	14	180.2	20	190.0	25	191.3	30	193.4	
3	197.6	9	175.1	15	190.0	21	182.3	26	182.1	31	184.6	
4	189.0	10	198.0	16	201.3	22	189.8	27	195.6	32	171.0	
5	176.8	11	180.6	17	195.3	23	182.8	28	180.3	33	181.0	
6	183.7	12	199.0	18	201.8							
平 均	190.4		184.7		194.2		181.8		187.1		183.5	
正常比	+4.2%		+1.1%		+6.2%		+1.1%		+2.4%		+0.4%	

表 5 脳浮腫発生ラットに30%尿素 1g/kg投与後の細胞密度の変動

1 時 間			3 時 間		5 時 間		15 時 間		24 時 間	
非 圧 迫 側	1	192.8	7	185.5	12	198.7	18	178.2	23	178.0
	2	189.8	8	193.3	13	201.5	19	185.3	24	191.7
	3	202.1	9	198.3	14	196.6	20	169.4	25	184.1
	4	183.9	10	185.5	15	175.2	21	198.2	26	175.0
	5	190.3	11	198.5	16	194.2	22	183.7	27	180.4
	6	187.6			17	172.9				
平 均	191.1		192.2		191.5		182.9		181.8	
対照比	+13.9%		+14.6%		+14.1%		+9.0%		+8.4%	
圧 迫 側	1	171.4	7	182.1	12	172.1	18	153.2	23	153.6
	2	166.6	8	181.9	13	193.0	19	168.1	24	166.2
	3	187.7	9	167.9	14	166.0	20	157.7	25	171.6
	4	164.0	10	173.4	15	169.4	21	179.2	26	151.2
	5	168.0	11	178.6	16	170.6	22	148.1	27	153.5
	6	163.6			17	166.8				
平 均	170.2		176.8		172.9		161.2		159.2	
対照比	+34.7%		+39.9%		+36.8%		+27.6%		+26.1%	

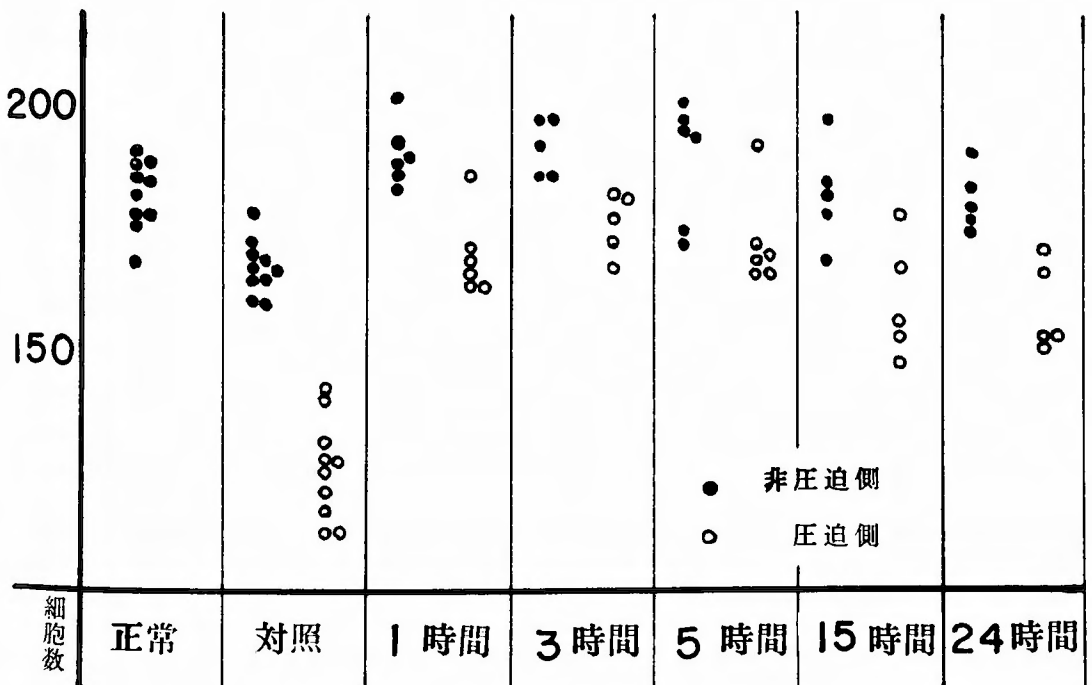


図 3 脳浮腫発生ラットに30%尿素 1g/kg投与後の細胞密度の変動

表 6 脳浮腫発生ラットに30%尿素6g/kg投与後の細胞密度の変動

	1 時 間	3 時 間	5 時 間	15 時 間	24 時 間
非 圧 迫 側	1 198.8	7 169.4	13 184.8	19 189.9	24 189.8
	2 193.0	8 178.7	14 179.6	20 179.8	25 175.6
	3 182.9	9 179.6	15 204.0	21 180.2	26 197.0
	4 180.2	10 171.0	16 191.0	22 181.4	27 181.4
	5 183.9	11 183.1	17 176.4	23 185.8	28 182.3
	6 183.3	12 181.6	18 192.2		
平 均	187.0	177.7	188.0	183.4	185.2
対照比	+11.5%	+5.9%	+12.1%	+9.3%	+10.4%
圧 迫 側	1 144.6	7 122.9	13 145.4	19 170.6	24 165.4
	2 138.9	8 116.7	14 146.8	20 158.6	25 156.6
	3 141.8	9 135.9	15 169.8	21 167.8	26 172.6
	4 138.0	10 126.3	16 141.0	22 173.6	27 171.2
	5 137.7	11 118.4	17 160.4	23 175.0	28 175.1
	6 138.0	12 140.3	18 150.4		
平 均	139.8	126.7	152.3	169.0	168.1
対照比	+10.7%	+0.3%	+10.5%	+33.8%	+33.0%

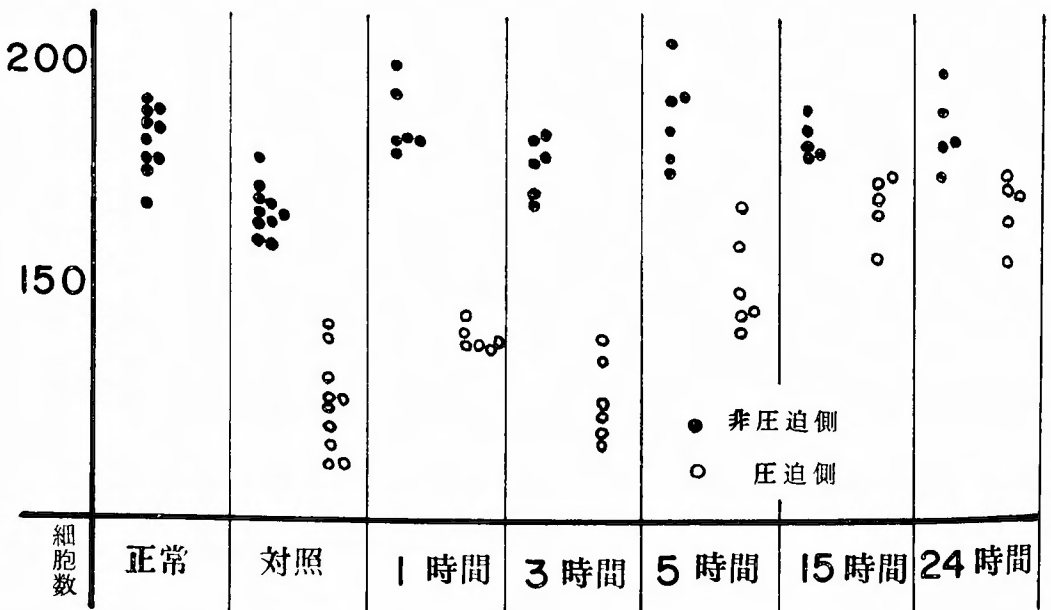


図 4 脳浮腫発生ラットに30%尿素 6g/kg 投与後の細胞密度の変動

液 1g/kg投与した場合と比較すれば、一般的に細胞数の増加は少々少ない他に、細胞数の増加は時間の経過と共に波動を示した。

圧迫側では 1 時間後 139.8 と投与直前値に対して 10.7% の増加、3 時間後では 0.3% (126.7)、5 時間後では 20.5% (152.3)、15 時間後では 33.8% (169.0)、24 時間後では 33.0% (168.1) の増加を示し、非圧迫側と同様に、1 g/kg 投与群に比して一般的に細胞数の増加が軽度で、特に投与後初期においてその傾向が強く、却つて 5 時間以後より漸次著明な細胞数の増加が認められる。即ち尿素は大量に投与された場合には、寧ろその浮腫に対する効果は滅殺されるが、効果が遅発して比較的長く持続するようである。

第 4 節 高張マンニトール液投与による小脳顆粒細胞密度の変動

1) 正常非開頭ラットに 20%マンニトール液 20 cc/kg を投与した場合

表 7、図 5 の如く 1 時間後には 211.2 と正常値に対して 15.5% の増加を示し、3 時間後には 15.7% (211.4)、5 時間後には 0.9% (184.4) の増加となる。即ち 20% マンニトール液 20 cc/kg 投与では 3 時間後までは約 15% 程度の僅かな細胞数の増加が認められたが、5 時

間後には全くその脱水効果が消滅した。

表 7 正常ラットに 20%マンニトール 20cc/kg 投与後の細胞密度の変動

	1 時 間		3 時 間		5 時 間	
1	209.0	7	202.1	13	189.0	
2	211.8	8	212.0	14	181.5	
3	211.4	9	211.2	15	185.0	
4	208.7	10	210.0	16	184.0	
5	211.0	11	215.5	17	181.0	
6	215.6	12	218.0	18	187.8	
平 均	211.2		211.4		184.4	
正常比	+15.5%		+15.7%		+0.9%	

2) 正常非開頭ラットに 20%マンニトール液 40 cc/kg を投与した場合

表 8、図 5 の如く、1 時間後には 185.0 と正常値に対して 1.2% の増加、3 時間後には 2.6% (187.5) のわずかの増加を示すが、5 時間後には殆んど正常値にもどる。即ち 20% マンニトール液 20 cc/kg 投与時には僅かに認められた脱水効果も、その倍量使用では殆んど無効に近いことが判明した。

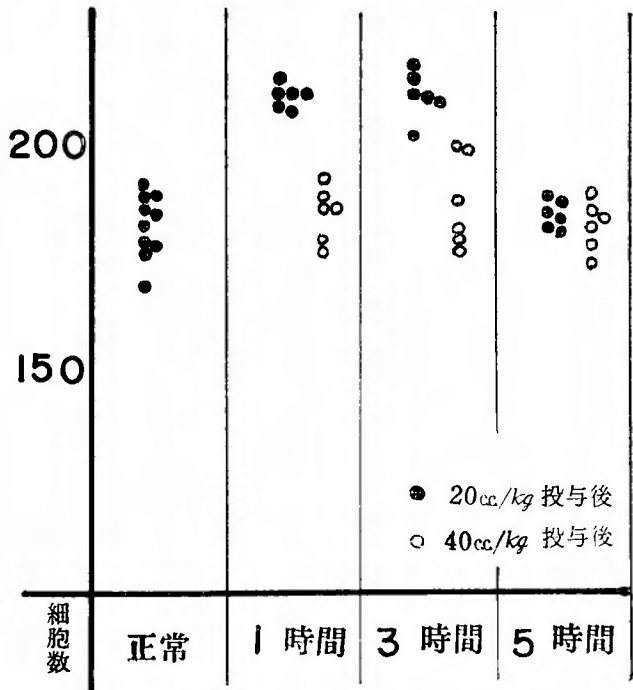


図 5 正常ラットに 20%マンニトール投与時の細胞密度の変動

表 8 正常ラットに 20%マンニトール 10cc/kg
投与後の細胞密度の変動

	1 時 間		3 時 間		5 時 間	
1	176.6	7	200.0	13	178.4	
2	186.2	8	199.6	14	185.8	
3	179.2	9	176.0	15	184.0	
4	188.6	10	182.0	16	189.6	
5	193.2	11	179.2	17	182.0	
6	186.4	12	188.6	18	173.8	
平 均	185.0		187.5		182.2	
正常比	+1.2%		+2.6%		-0.2%	

3) 脳浮腫作製ラットに20%マンニトール液20cc/kgを投与した場合

表9、図6の如く、非圧迫側では1時間後には203.1と投与直前値に対して21.1%の増加、3時間後には21.8%（209.3）、5時間後には15.8%（194.2）の増加を示す。即ち前述の正常非開頭ラットに20%マンニトール液20cc/kgを投与した場合に比べると、可成り顕著な脱水効果認め、投与後5時間までの検索では、終始正常細胞数182.7を凌駕しつづけ、この部の小脳半球に比較的長時間正常以下の脱水収縮が起った

表 9 脳浮腫発生ラットに20%マンニトール
20cc/kg投与後の細胞密度の変動

	1 時 間		3 時 間		5 時 間	
非 圧 迫 側	1	203.8	7	210.9	13	189.8
	2	205.3	8	208.6	14	189.0
	3	205.7	9	209.8	15	193.7
	4	206.9	10	213.0	16	195.3
	5	200.0	11	208.4	17	197.2
	6	197.2	12	205.3	18	200.2
平 均	203.1		209.3		194.2	
対照比	+21.1%		+21.8%		+15.8%	
圧 迫 側	1	156.3	7	164.1	13	175.2
	2	172.4	8	173.2	14	171.3
	3	169.3	9	175.2	15	184.3
	4	165.0	10	186.8	16	159.0
	5	183.6	11	182.3	17	176.1
	6	179.6	12	179.5	18	176.4
平 均	171.0		176.8		173.7	
対照比	+35.3%		+10.4%		+37.5%	

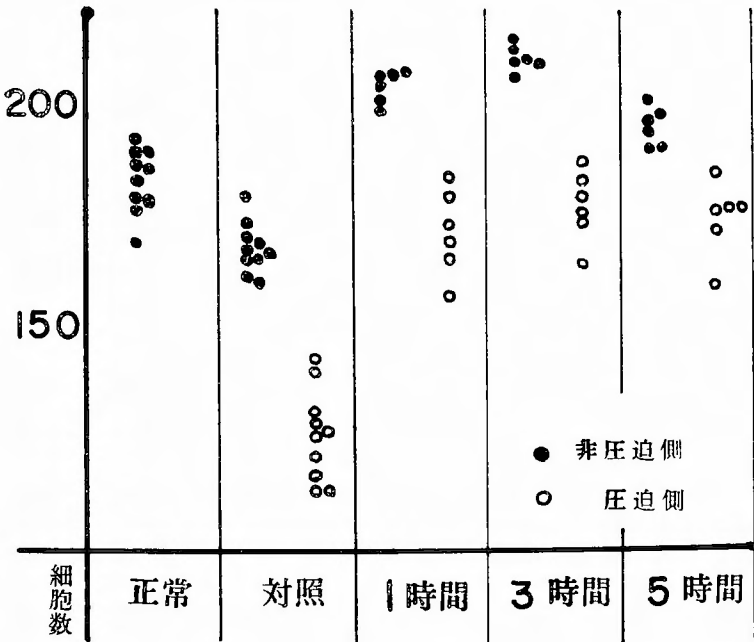


図 6 脳浮腫発生ラットに20%マンニトール20cc/kg投与後の細胞密度の変動

ものと考えられる。

圧迫側では 1 時間後には171.0と 投与直前値に対し
て35.3%の増加, 3 時間後には40.4% (176.8), 5 時
間後にも37.5% (173.7) となお著明に増加している。
即ち 非圧迫側に比して 更に著しい細胞数の 増加を認
め, その程度は前述の30%尿素液 1 g/kg投与時のそれ
に匹敵する。この場合も投与 3 時間後に細胞数増加は
最高に達する。5 時間以後の経過は不明なるも, 尚こ
の増加は可成り持続することが推測される。

4) 脳浮腫作製ラットに20%マンニトール液40
cc/kgを投与した場合

表10, 図 7 の如く, 非圧迫側は 1 時間後には 181.2
と投与直前値に対して9.9%の増加, 3 時間後には8.8
% (182.5), 5 時間後には10.7% (185.8)とそれぞれ
約10%程度の増加を示して, ほぼ正常ラットの細胞数
182.7のレベルにまで回復している。

これに対して圧迫側では, 1 時間後には142.1と投与
直前より12.5%の増加, 3 時間後には34.8%(170.3),
5 時間後に至るも33.8% (169.1) の増加を示してい
る。これを20 cc/kg 使用時と比較すると, 非圧迫側に
対する脱水効果は劣り, 圧迫側においても全般に細胞
密度の増加は少々少なく, 特に投与後初期における増
加率は著明に劣っている。したがって投与量を倍加し
て却って浮腫に対する効果は減少する結果となった。

表10 脳浮腫発生ラットに20%マンニトール
40cc/kg投与後の細胞密度の変動

		1 時 間		3 時 間		5 時 間	
非 圧 迫 側	1	187.3	7	173.9	13	185.6	
	2	185.0	8	202.2	14	183.6	
	3	183.4	9	195.8	15	180.4	
	4	184.0	10	166.6	16	190.4	
	5	184.6	11	191.2	17	179.6	
	6	181.2	12	165.6	18	194.4	
平 均		184.2		182.5		185.8	
対照比		+9.9%		+8.8%		+10.7%	
圧 迫 側	1	144.5	7	147.9	13	166.0	
	2	142.7	8	198.3	14	162.0	
	3	141.8	9	193.2	15	172.0	
	4	140.3	10	155.0	16	168.8	
	5	142.5	11	178.6	17	166.6	
	6	141.2	12	148.8	18	178.8	
平 均		142.1		170.3		169.1	
対照比		+12.5%		+34.8%		+33.8%	

第 5 節 高張ブドウ糖液投与による小脳顆粒細胞密
度の変動

1) 正常非開頭ラットに50 % ブドウ糖液 2 cc/kg

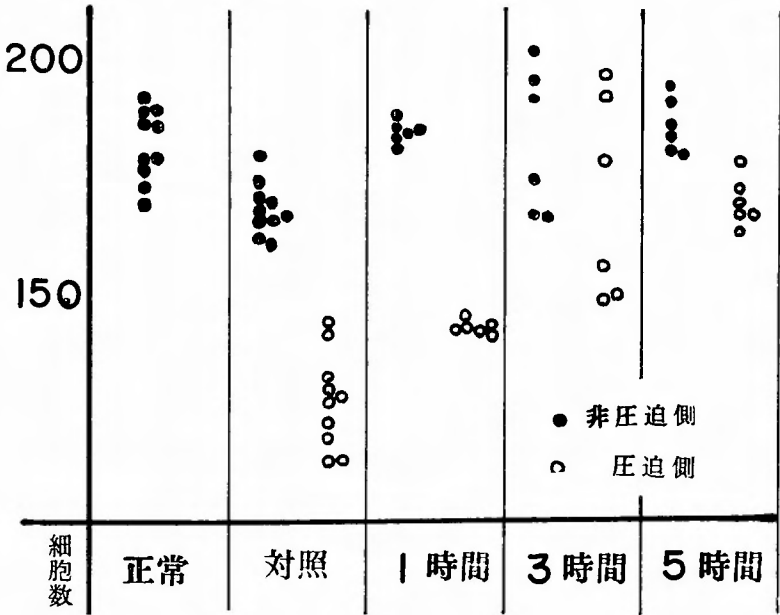


図 7 脳浮腫発生ラットに20%マンニトール 40cc/kg 投与後の細胞密度の変動

を投与した場合

表11, 図8の如く, 15分後には184.3と正常に比し僅かに0.8%の増加, 30分後には6.8% (195.2)の増加を示すか, 1時間後には逆に0.7% (181.3)の減少を示し, 2時間後になり183.2とほぼ正常の細胞数に回復する。要するに殆んど顕著な変化を見ない。

表11 正常ラットに50%ブドー糖2cc/kg投与後の細胞密度の変動

	1 5 分	3 0 分	6 0 分	120 分
1	176.3	7 206.3	13 179.1	19 188.6
2	190.6	8 201.3	14 184.4	20 181.6
3	184.4	9 179.5	15 176.9	21 178.6
4	191.2	10 192.9	16 186.3	22 177.0
5	174.0	11 206.5	17 178.0	23 181.2
6	189.9	12 194.9	18 183.4	24 189.5
平均	184.3	195.2	181.3	183.2
正常比	+0.8%	+6.8%	-0.7%	+0.2%

2) 脳浮腫作製ラットに50%ブドー糖液 2 cc / kg を投与した場合

表12, 図9の如く, 非圧迫側の細胞数は15分後には186.9と投与直前値に対して11.4%の増加, 30分後には14.3% (191.8), 1時間後には6.3% (178.2)の増加を示し, 2時間後に至って9.3% (183.3)の増加と

なり, これはほぼ正常細胞数182.7に近い。

圧迫側の細胞数は, 15分後で166.8と投与直前値126.3に対して32.0%の増加, 30分後では32.6% (167.5), 1時間後では27.3% (160.8), 2時間後には27.0%

表12 脳浮腫発生ラットに50%ブドー糖2cc/kg投与後の細胞密度の変動

	1 5 分	3 0 分	6 0 分	120 分
非圧迫側	1 200.9 2 181.9 3 175.9 4 183.1 5 190.6 6 189.5	7 186.6 8 198.3 9 190.5 10 185.2 11 198.4	12 172.1 13 183.6 14 179.0 15 174.1 16 182.3	17 190.3 18 179.7 19 179.8 20 189.4 21 186.2
平均	186.9	191.8	178.2	183.3
対照比	+11.4%	+14.3%	+6.3%	+9.3%
圧迫側	1 182.9 2 161.8 3 155.6 4 172.6 5 175.3 6 153.6	7 165.7 8 173.8 9 163.0 10 169.7 11 165.3	12 161.4 13 164.5 14 156.4 15 162.5 16 159.1	17 161.0 18 157.4 19 163.5 20 158.1 21 162.5
平均	166.8	167.5	160.8	160.5
対照比	+32.0%	+32.6%	+27.3%	+27.0%

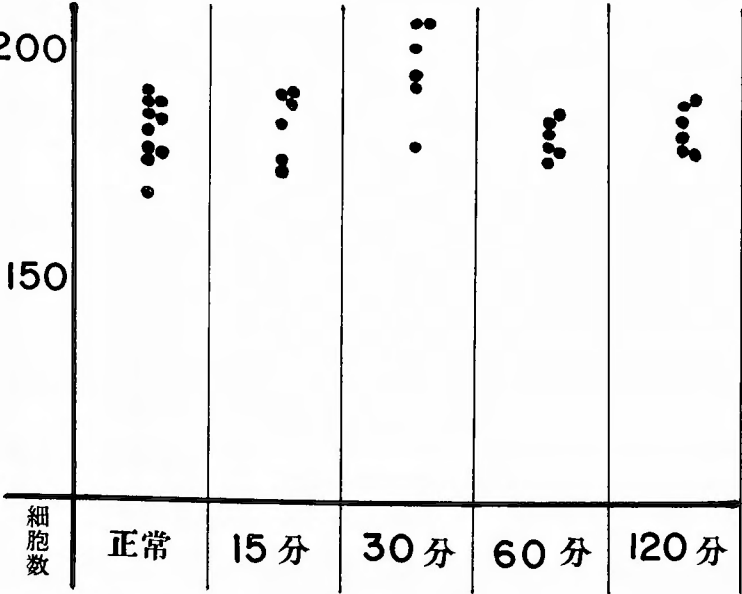


図8 正常ラットに50%ブドー糖投与後の細胞密度の変動

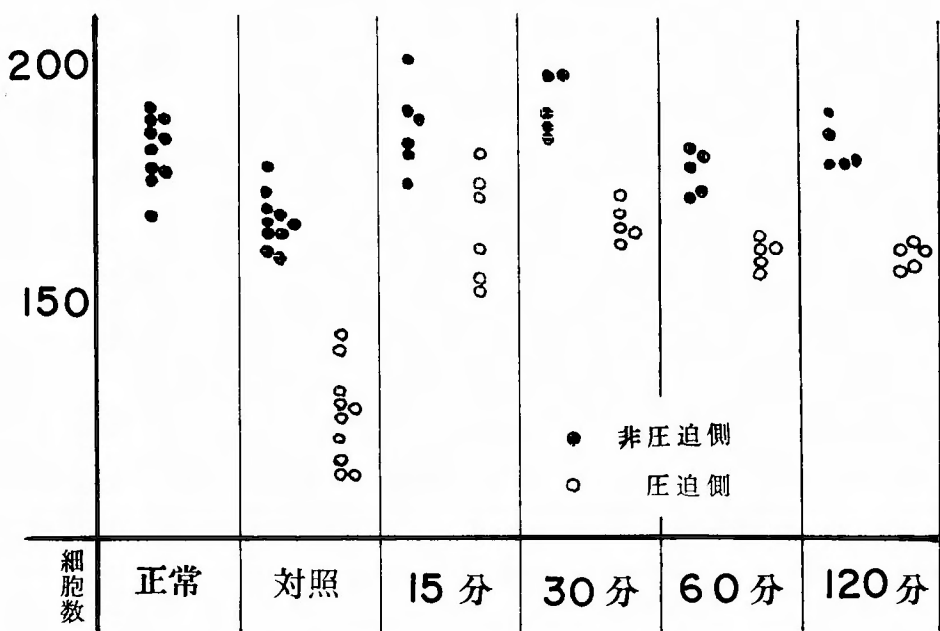


図9 脳浮腫発生ラットに50%ブドウ糖投与後の細胞密度の変動

(160.5)の増加を示す。即ち高張ブドウ糖液投与でも、尿素やマンニトール投与の場合と同じく、その効果は圧迫側に著明であるが、顕著な違いは高張ブドウ糖液では投与後既に30分で最大の縮少を示し、効果の発現は早い点にある。

第6節 CDP-Choline 投与による小脳顆粒細胞密度の変動

1) 脳浮腫作製ラットに CDP-Choline 40mg/kgを投与した場合

表13、図10に示す如く、投与1時間後において、非圧迫側の細胞数は174.4と投与直前値に対して4.4%増加し、圧迫側は144.9と14.7%の増加を示し、特に圧迫側において僅かではあるが、明らかに浮腫減退効果を認めた。

2) 脳浮腫作製ラットに CDP-Choline 40mg/kgを1時間毎に3回連続投与した場合

表13、図10の如く、最後の投与後1時間では、非圧迫側の細胞数は180.5と7.6%の増加、圧迫側は151.2と19.7%の増加を示し、CDP-Cholineは、1回投与よりも繰返し投与すれば、その対浮腫効果も向上する可能性を暗示している。

第7節 プレドニゾロン投与による小脳顆粒細胞密度の変動

1) 脳浮腫予防効果

脳浮腫作製直前、即ち硬膜外圧迫直前に水溶性プレドニゾロン10 mg/kgの筋注を行ない、以後毎日同量づつ計3回筋注を行ない脳浮腫発生の予防を図つたものでは、硬膜外圧迫除去後24時間目の小脳顆粒細胞数は、表14、図10に示す如く、非圧迫側が185.1と対照167.7に比して10.3%、圧迫側は153.1と対照126.3に比して21.2%の増加が認められた、即ち充分とは言え

表13 脳浮腫発生ラットに CDP-Choline 40mg/kg 投与による細胞密度の変動

1 回 投 与 例			3 回 投 与 例		
	非圧迫側	圧迫側		非圧迫側	圧迫側
1	175.6	142.9	11	177.5	152.5
2	178.3	153.3	12	198.8	177.4
3	156.2	136.7	13	179.0	151.0
4	169.4	142.1	14	191.5	177.5
5	181.9	155.7	15	178.6	143.2
6	173.7	149.4	16	190.4	161.3
7	179.3	138.5	17	181.6	133.5
8	177.1	138.7	18	163.7	133.7
9	174.3	142.9	19	183.8	142.2
10	178.3	149.5	20	161.5	140.5
平均	174.4	144.9		180.5	151.2
対照比	+4.4%	+14.7%		+7.6%	+19.7%

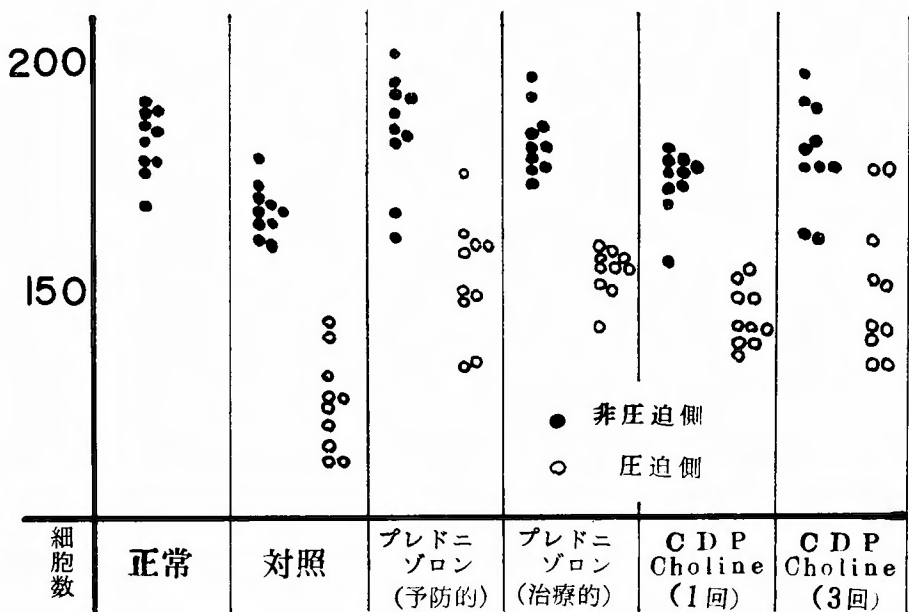


図10 脳浮腫発生ラットに Predonisolone, CDP-Choline 投与後の細胞密度の変動

表14 脳浮腫発生ラットに対して予防的乃至治療的にプレドニゾロン 10mg/kg 投与後の細胞密度の変動

	予 防 の 投 与		治 療 の 投 与		
	非圧迫側	圧迫側	非圧迫側	圧迫側	
1	201.8	175.6	11	196.7	154.7
2	195.0	162.0	12	176.6	154.6
3	185.3	150.3	13	181.0	142.7
4	192.7	158.5	14	177.3	154.0
5	187.8	160.0	15	173.6	160.0
6	161.0	148.3	16	192.2	159.0
7	167.1	132.6	17	179.0	153.0
8	184.7	134.5	18	181.5	150.3
9	183.3	160.1	19	184.3	157.0
10	192.3	149.1	20	186.8	156.1
平均	185.1	153.1		182.9	154.1
対照比	+10.3%	+21.2%		+8.4%	+22.0%

ないが可成りの予防的効果を認めることが出来たといえる。

2) 脳浮腫治療効果

水溶性プレドニゾロンの治療的效果を見るために、脳浮腫作製ラットに10mg/kg投与した場合、2時間後の非圧迫側の細胞数は182.9と投与直前値に対して8.4

%, 圧迫側は154.1と22.0%の増加を示した。即ち治療的にも、少なくとも予防におけると略ほ同程度の効果が期待出来ることになる。

第4章 総括並びに考按

脳も一般肉体組織と同じく noxious stimulationによつて腫脹するので、それと同列にこの状態を脳浮腫と言ひ慣らわされて来た。しかし Reichardt⁷³⁾ と Zülch¹⁰⁶⁾はこれを2種に区別し、細胞間腔や血管周囲腔などに水分の貯溜する脳浮腫と、細胞内に水分の貯溜する脳腫脹とした。その後この区別にも賛否両論があつたが、近時電顕的研究の結果は、身体他部の浮腫とは異なり、脳ではすべて細胞内の液体貯溜であり、只白質では細胞間腔にもそれが見られ、言わば組織学的には Reichardt⁷³⁾の脳浮腫と脳腫脹との混在と考えられるに至ったが、呼称としては一般に脳浮腫が慣用されている。

脳浮腫の実験的研究において大きい困難は二つある。一つは実験動物に恒常性に一定の脳浮腫を作製せねばならぬこと、他は脳浮腫の存在を示す parameter が常に再現可能なものでなければならないことである。ところが現在知られている如何なる方法によつても、脳に加える刺激の量や質を一定にすることの困難、刺激の与えられる生理的背景の相違など種々の因

子がからんで、作製する脳浮腫の程度は厳密には一定とはなし難い。それで著者は従来提案された脳浮腫作製諸法のうち、硬膜外圧迫法を採用し、可及的刺激条件を同じくする如く工夫しつつ、ラットの小脳半球硬膜外圧迫法によって浮腫を作製して、これによって実験を進めることとした。

脳浮腫検索法としては、従来極めて多種が提示されているが、これを大別すると、

1. 病理組織学的検査法⁴⁾⁵⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁴⁾²⁷⁾²⁹⁾³³⁾³⁴⁾⁵²⁾⁶¹⁾⁶⁴⁾⁶⁶⁾⁷³⁾⁸⁵⁾⁸⁶⁾¹⁰⁶⁾
2. 脳組織含水量測定法^{2)~4)10)11)42)45)56)61)62)63)64)68)76)~78)84)96)98)}
3. 脳容積測定法⁷³⁾⁷⁵⁾⁷⁷⁾⁹³⁾⁹⁶⁾
4. 脳組織電解質及びその他の無機、有機物質測定法⁵⁾¹⁰⁾¹⁹⁾³²⁾⁶¹⁾⁹⁶⁾¹⁰¹⁾¹⁰⁴⁾
5. 髄液圧測定法^{30)31)36)37)43)46)~48)59)77)91)94)96)98)99)102)~104)}

等である。

このうち髄液圧測定法は、脳浮腫の存在をそれに伴う圧上昇から間接に推測するためのもので、浮腫の程度や推移などを正確に代弁するものではない。又多くの病理組織学的検査法や脳組織中の電解質その他の化学的測定法は脳浮腫の質的検索に有用ではあるが、量的に促えることは甚だ困難で、只印象的にその程度を評価し得るに過ぎない。したがって量的検索法としては、現在脳容積測定法と脳含水量測定法及び病理組織学的検査法中の細胞密度測定法の三法が問題となる。

脳容積測定法は通常頭蓋腔容積と脳容積との差即ち頭蓋内余裕間隙を計測して、脳浮腫による脳の腫大度を測定する法で、武井⁹³⁾、谷藤⁹³⁾、Rosomoff and Gilbert⁷⁵⁾らは、実験的脳浮腫にこの方法を応用し、明らかに脳含水量の増加と平行すると述べている。しかしこの法はラットの如き小動物での実験には不適当である。

脳含水量測定法には通常塩化コバルト法と乾燥重量法とが採られている。しかし、この両法ともに、これを検討した西山⁶⁴⁾、森田⁶¹⁾らの報告によってもわかる通り問題点があって確実性を缺く。

著者が採用した細胞密度測定法を脳浮腫検索に適用した研究報告としては、福山²⁹⁾は頭部打撲による家兎外傷脳の 大脳皮質第3層及び第5層の神経細胞密度を、西山⁶⁴⁾は空気露出によって作製した家兎浮腫脳について、大脳皮質第2層の神経細胞密度を、有田⁵⁾は犬の電動式硬膜外振動法によって作製した浮腫脳の

大脳皮質第2層神経細胞の密度を、森田⁶¹⁾は家兎を用い、空気銃撃による外傷脳、両側頸静脈結紮、硬膜外圧迫及びX線大量照射によって夫々作製された浮腫脳の 大脳皮質第3層の錐体細胞密度を測定し、また Friede¹⁹⁾は人の小脳顆粒層の浮腫検索を行ない、この顆粒層の容積増加と、顆粒細胞密度の減少とは平行することを論じた。著者はこの Friede¹⁹⁾の報告に準じて前述の如くラットの小脳半球に比較的恒常性をもった浮腫を作製して、この顆粒層細胞密度を測定して、浮腫の程度とその時間的推移を追求した。勿論この細胞密度測定法にも標本の固定染色過程における収縮、標本採取部位による細胞密度の非均一性など問題点も多い。しかし本実験では前者に対しては、標本採取部位は左右ほぼ対称の一定部位とすることに定め、又後者の標本収縮に対しては、前述の各報告者は何れも新鮮状態における細胞密度に換算補正するため種々工夫を凝らしているが、煩雑にして不確実と思われるので、著者はこれを省略して、寧ろ総ての固定染色などの操作を同一条件とするよう努めるにとどめた。密度の相互比較を目的とする本実験では、この補正は大きい影響はないと思われるからである。

Greenfield²⁵⁾は脳浮腫の判定には物理的、化学的及び病理組織的の3つの criteria が必要で、少なくともこの3つのうち2つの条件が満たされる必要があるという。即ち脳容積増大を頭蓋内余裕間隙の縮少によって測定する物理的方法、脳の含水量や電解質等の化学的測定法及び病理組織学的検査が行なわれても、その1つだけの検査では脳浮腫を決定することは出来ないという。このうち病理組織学的検査は、当時光顕の下では一定の特有な所見が得られなかったが、現在では電顕下に可成り明確に脳浮腫組織像が確立されるに至ったので、これが最も重要な criteria と考えられるに至った。しかし電顕による病理組織像のみでは、依然浮腫の正確な数量的検定は困難であるから、これには、脳容積測定法、脳含水量測定法及び細胞密度測定法が要請されることになる。ところでこれ等の諸方法の撰択に当っては、俄かにその優劣を決し難いが、著者の方法は実験動物としては多数検査に便なラットを、また細胞の比較的整然と配列されている小脳顆粒層を測定場所に撰ぶことによって、従来の他の諸検査による報告とも矛盾しない、しかも可成り恒常性と再現性をもつ脳浮腫検索法たり得たと考える。

臨床的に脳浮腫の治療として、一義的又は二義的に種々の方法が講ぜられることは、緒論にて述べた通り

であるか、そのうち簡便、安全にして、効果の確実、迅速に得られる点よりして、脱水剤による薬物療法が好んで行なわれる。しかもこれ等薬剤の作用機転として滲透圧作用が重要視せられ、浮腫脳自体からの脱水によって脳容積を縮小せしめ、その結果として、頭蓋内圧の下降を来すとの考えから、これ等薬剤は広義の脳圧下降剤として取り扱われている。しかし既述のように、脳圧下降作用と脳浮腫消退作用とは必ずしも同じではない。いわゆる脱水剤と称せられるものは脳圧下降作用を有するが、脳浮腫をどの様に、またどの程度に消退せしめるかなどに就いては、従来の研究業績からは尚充分解明されているとは言えない。著者が本研究を志した目的の一つはここにある。

脳圧下降剤の研究としては、Weed & McKibben⁹⁹⁾の動物実験を嚆矢とする。彼等は高張食塩水、飽和重曹水、高張ブドウ糖液を静脈内に投与すれば、髄液圧は下降し、この際脳容積は縮小し、逆に低張食塩水や蒸留水を静注すると髄液圧は上昇すると共に脳容積の増大を見ると報告した。この研究によつて高張液による脳圧下降の道は拓かれたのであるが、同年既にRussell & Haden⁷⁹⁾は臨床的に髄液圧亢進患者に高張ブドウ糖液を静注して髄液圧下降を見たと報告し、爾来 Sachs & Belcher⁸⁰⁾、Dowman¹³⁾などの臨床使用報告が相次いで認められる。ところがこれら高張液投与を行なった場合、一定時間の脳圧下降作用が終つた後に反跳的に脳圧が却って上昇することのあるのを、既に Foley & Putman¹⁸⁾によって注目され、更に Fay¹⁶⁾、Browder⁸⁾、Milles & Hurwitz⁵⁷⁾、Jackson et al³⁵⁾、Masserman⁵⁵⁾、Dandy¹²⁾などによって確認された。Fremont et al²⁰⁾らは高張ブドウ糖液を投与すると、血中糖量に比例して髄液中に糖の出現することを認め、Griegersen & Wright²⁶⁾は上述の如き高張糖液注射後に見られる髄液圧下降後の二次的髄液圧上昇即ち反跳現象(rebound phenomenon)は髄液中に出た糖によって、髄液滲透圧が高まるためと考えた。

一方 Keith³⁹⁾、Keith & Whelan⁴⁰⁾は50%蔗糖液は反跳現象を伴わないで脳圧を下降せしめることを認め、その後 Green et al²³⁾、Bullock et al⁹⁾、Jackson et al³⁵⁾らによってその効果を再確認されたが、Lindberg⁴⁹⁾、Anderson & Bethel¹⁾らによって、その効果を認めつつも、大量使用によって細尿管障碍の危険を警告されてよりあまり用いられなくなった。その後 Hughes et al³⁹⁾は乾燥人血清の静注によって比較的長時間持続する圧下降作用を認め、次いで Schnaider⁸⁷⁾は6~7%

のP.V.P. (Polyvinylpyrrolidone) 即ち Pereston Nが他のいずれの脱水剤に比しても効果が優れていると述べ、Tönnis⁹⁷⁾も既にその臨床的な卓効を報告している。しかしその後諸家により、その効果はあまり期待されなくなった。

Fremont²⁰⁾、Fremont & Forbes²²⁾は高張尿素液の著明な脳圧下降作用を実験的に立証し、我が国の小林⁹⁴⁾も25%尿素液20ccを家兎に静注して、25%ブドウ糖液静注より脳圧下降作用の優れていることを報告している。また Smyth & Settlege⁹²⁾も高張尿素液は50% dextrose や50% sucrose より脳圧下降作用は強力であるが、副作用として血尿を起こすことありと述べている。その後 Javid & Settlege³⁷⁾は、はじめてこれを臨床的に使用した。即ち30%尿素液100~1000mg/kgを静注すると、21例全例に著明な髄液圧下降と脳容積の縮小を認めたが、特に副作用がなかったと報告している。しかし数例に rebound phenomenon のあったことも指摘している。深井は高張尿素液の使用によって、髄液圧は著明に下降し、平均初圧の54.6%下降を示し、且つその下降の持続時間も、50%ブドウ糖液静注に比して約2倍の平均140分に達すると共に、投与量が多いほど下降度は著明となり、圧下降の持続時間も延長する傾向があるが、大量の場合は血管痛、血尿、嘔吐等の副作用を来すため、1g/kg程度に止めるのが適当としている。又 rebound 現象は認めずという。しかしその後、宮崎⁵⁹⁾、Bering⁶⁾、Rosomoff⁷⁶⁾、McQueen and Jeanes⁵⁶⁾ら多数は尿素の脳圧下降作用停止後の rebound 現象を認め、また溶血、電解質変動などの副作用のほか、心、腎障碍患者に用いられないなどの缺点もあるが、何よりもこの rebound 現象は最も警戒されるべき欠点と考えられている。

尿素に代って新しい脳圧下降剤として、1961年 Wise & Chater¹⁰²⁾によりマンニトールが紹介され注目された。即ち25%マンニトール液を犬の静脈内に1.5 g/kg、4.5 g/kg注射して、尿素と殆んど同程度の髄液圧下降作用を認め、又その作用時間も尿素より長く、rebound 現象は認められなかった。さらに臨床的に脳腫瘍患者に使用して著明な脳圧下降を来し、副作用も認めなかったことを報告して以来多くの追試がなされ、我が国でも宮崎が、15~20%溶液として1~4 g/kgの投与量では、髄液圧の下降は投与開始後3~4分で始まり、その後急速に下降し、投与開始後50~90分、平均63分で最低圧に達し、これは300分前後も持続し、rebound 現象は全く認めず、更に臨床的に頭部外傷群

に2～3 g/kg投与して25～85%、平均48.8%の髄液圧の下降を認めたと報告している。同様な報告は Shaw⁸⁸⁾, Shenkin⁸⁹⁾, 竹内⁸⁴⁾, 深井³¹⁾等多数によってもなされ、現在この種脱水剤としては最も広く賞用されている。

著者が本実験で取り扱った高張ブドウ糖液、尿素液、マンニトール液についての従来の報告は、殆んど髄液圧下降作用のみを論じているのであって、その脳実質の縮小乃至脳浮腫軽減作用を検討しているものは少ない。したがってその髄液圧低下も脳実質の縮小と如何程関係しているかについてはあまり確かではない。

著者の実験結果では、30%尿素液1 g/kgを正常ラットに与えた場合、投与後1時間で、投与前の19.1%の細胞数増加を示し、明らかに脳脱水の徴を認めるが、以後急速に正常にもどる。しかし投与量を6 g/kgに増加すると却って殆んど細胞数の変動を見ない。またこれを浮腫作製ラットに与えた場合、1 g/kgの投与量では、非圧迫側、圧迫側共に著明な細胞数増加を来し、特に圧迫側に強く、最高は投与前の39.9%の増加を示す。両側共に尿素投与後略ぼ3時間でピークに達し、細胞数増減の時間的關係も両側で略ぼ平行する。これに対して6 g/kg投与の場合は、両側共に細胞密度の増加は1 g/kg投与群に比して著しく軽度であるが、圧迫側では投与5時間後から漸次細胞密度が増加し、15時間では33.8%の増加を示すに至る。しかも何れの場合も投与後24時間までの検索で、細胞密度からのrebound現象は全然認められていない。

以上著者の実験成績を従来の研究報告と比較するとき、その検査対象(人、動物種)、尿素の投与方法(量、速度、溶媒など)及び脳浮腫作製方法や検索方法などの相違があるため、対等の比較は困難であるが、しかし根本的には著者の実験結果からも、髄液圧下降に対して脳実質の縮小乃至浮腫消退が関与していることは確からしいと思われる。このことは従来少数ではあるが、直接数量的にも立証した研究報告もある。即ち有田⁵⁾は犬に電動式振動によって脳浮腫を作製し、それに30%尿素液を投与して、大脳一定部位の皮質第2層の細胞密度を測定することにより、また Rosomoff⁷⁷⁾は正常犬で30%尿素液6 g/kgの大量を投与して、脳含水量(乾燥重量法)測定により、更に谷藤⁹⁰⁾は正常犬及び頸静脈結紮によつて作製した脳浮腫犬に30%尿素液1 g/kgを静注して、頭蓋内糸絨間隙測定による脳容積測定法と、塩化コバルト法による脳含水量測定により、更にまた佐藤⁸⁴⁾は空気露出による脳浮腫作製家兎にお

いて、30%尿素液3 g/kgを投与した場合の塩化コバルト法による大脳皮質含水量測定により、夫々高張尿素液投与による脳含水量の低下や脳容積の縮小を証明している。しかしこれ等のうち、髄液圧の変動と脳組織脱水との関係を時間的に追求したものは僅かに Rosomoff⁷⁷⁾ 及び佐藤⁸⁴⁾に過ぎない。Rosomoff⁷⁷⁾は前述の如く正常犬に30%尿素液を6 g/kgという大量を1分間60滴の速度で静注し、髄液圧は直ちに下降するが、既に投与終了後30分から再上昇をはじめ、3時間半で投与前値に帰り、以後投与前値を越えて所謂 rebound 現象を起こし、投与後12～18時間で rebound は最高に達し、24時間で略ぼ投与前値に復するが、これに略ぼ平行して脳含水量も増減するところから、髄液圧の rebound 現象は脳の overhydration によるものと結論し、尿素の臨床使用に当って、rebound 現象の存在を強く警告している。彼の場合実験に用いた尿素の使用量は通常の臨床使用量に比して甚だ大量であり、一般の使用量1～2 g/kgの場合に比して、髄液 rebound 現象の起こる時間は可成り遅延している(一般には投与2～3時間後からはじまる)。ところが著者の正常ラットに対する Rosomoff⁷⁷⁾と同じ6 g/kg投与群では、殆んど尿素の脳脱水効果を認めず、勿論また rebound 現象も認めなかった(但し髄液圧については不明である)。

一方において、佐藤⁸⁴⁾は脳浮腫作製家兎に30%尿素液3 g/kgを投与して、Hatcheckの塩化コバルト法により大脳皮質含水量を、投与後1, 3, 6, 12, 24時間にて測定したところ、著者の1 g/kg投与小脳浮腫ラットに於ける細胞密度の変動と極めて似た経過を示し、rebound 現象も認めていない(rebound 現象を薬剤投与直前の髄液圧、含水量、細胞密度などを基準として、この線より薬剤本来の効果と反対方向へ変動することと解釈すると、佐藤⁸⁴⁾の実験結果には rebound は見られないが、彼は正常値を基準にしているためか rebound ありと解釈して記載している)。要するに Rosomoff⁷⁷⁾の研究結果に反して、著者及び佐藤⁸⁴⁾の実験結果からは、尿素投与後に見られる髄液圧の rebound 現象には、脳容積或いは含水状態の rebound が伴っていないと考えられる。

従来諸家の報告によると高張マンニトール液静注後は髄液圧の rebound は起こらないか、起こっても軽微とされ、それはマンニトールは尿素とは異なり、脳細胞に浸入しないためと説明する人もあるが、著者の実験結果からも細胞密度の rebound は認められなかった。しかし高張ブドウ糖液静注後には、尿素同様髄

液圧 rebound の起こることは多数の認めるところであり、その髄液圧下降時間が短いから rebound も多くは注射後 1~2 時間にて現われるとされているが、著者の実験においては、やはり細胞密度 rebound は認められない。このことは西山⁶⁴⁾の浮腫作製家兎に対する50%ブドウ糖液静注による脳細胞密度及び塩化コバルト法による脳含水量測定実験の結果からも推考されるところである。したがって、これ等脱水剤によって起こる髄液圧 rebound には、脳の含水量又は容積の変動は直接関係はなく、寧ろそれ以外の因子によって大きく左右されているものと考えざるを得ない。

従来この高張液投与後に現われる rebound の発現機転としては、古く Fay¹⁶⁾の塩化ナトリウムについての研究以来、脳が二次的に高滲透圧となり、脳組織から血漿に向って下る滲透圧勾配が出来て、脳が再び含水量を増して腫脹するためと考えられて来た。しかし Mcqueen & Jeanes⁵⁶⁾らは尿素やマンニトールによる髄液圧 rebound 現象には、上述滲透圧勾配によると考えられる型の他に、これとは無関係に起こる rebound をも想定しているし、Bering⁶⁾らは髄液の高滲透圧に因を求めている。

Monro⁶⁰⁾-Kellie¹¹⁾の仮説を修正した Weed-Mckibben⁹⁹⁾説に従えば、頭蓋腔は絶対的ではないが、比較的容積は恒常性で変化せず、脳、血液、髄液によって完全に充填されている。この三者の何れかに容積の変動の起こることがあるか、そのうち一者が変化しても残りの一者又は二者がこれを代償する。Rosomoff⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾によれば高張尿素液の静注によって、血中高濃度尿素のため血漿から脳又は髄液へ向って下る滲透圧勾配が出来るので、脳組織から血管への液体移動が起こる。しかし頭蓋内容全体の容積は比較的一定に規定されて増減出来ないため、血管内に移動して頭蓋外へ搬出される液体の容積は、頭蓋内で髄液と血液の増加によって補われなければならないことになる。時間の経過と共に、血中尿素の脳組織及び髄液への浸出が起こって、血中尿素の排泄又は代謝による喪失と相俟って血漿と脳の滲透圧が等しくなる。この時期には上記頭蓋内三成分の分布も尿素投与前の状態に帰る。更に進行すると血中尿素は益々稀薄となるに拘らず、脳に入った尿素の血漿への脱出は遅いため、脳から血漿に向って下る反対の滲透圧勾配を生じて、脳の再腫脹を起こし、これが髄液圧 rebound を起こす原因となると説明している。尚この間、脳組織の水分変動と、これを受動的に代償する血液及び髄液の増減との速度差によって、髄

液圧の変動が規定されるという。例えば脳脱水が、髄液や血液の代償的頭蓋内貯留を上廻る期間は髄液圧が下降し、反対の場合は上昇することになる。Reed⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾らも高張尿素液に反応して起こる髄液圧の下降及びその時間経過は、尿素による脳脱水を代償するために、頭蓋内血管及び髄液腔容積の増加する速度によって先づ決定されるという。

ところが Reed⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾らが動物に高張尿素液を与えて、髄液圧、脳含水量及び脳尿素濃度の変化を測定して、その時間的相関を検べた結果髄液圧曲線と脳含水量曲線とは甚しく異なる。即ち両者の最低値を示す時期及び投与前値に復帰するまでの時間は大きく食いちがっている。この点から彼は髄液圧は脳含水量以外の諸因子からも著しく影響を受けることを示唆した。

著者の実験結果は前述の如くで、Rosomoff⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾の説く如き rebound を認めることが出来なかったから、この rebound には更に大きく脳含水量以外の因子が関与していることが想像されるか、本実験からそれ以上の推考は不可能である。只この著者の実験結果から、高張液による脱水療法において、程度の差こそあれ不可避免であり、しかもその危険性をもって警告されて来た rebound 現象も、脳の再膨脹によって発現するものと従来多くの認識を改める必要があると思われる。単なる髄液圧 rebound に過ぎないからと言って、その危険性を無視することは出来ないが、脳腫脹を伴う rebound と比べれば、その及ぼす障害はずっと少ないと考えてよい。

深井³⁰⁾は高張尿素液の投与量が多い程、髄液圧下降度は強く、効果持続時間も長いといい、宮崎⁹⁹⁾も高張マンニトール液の投与量が多い程、圧下降率が大きく、圧下降持続時間も長いが、3g/kg以上与えても大差を認めなくなるという。著者の実験では、30%尿素液 1g/kg 静注の場合と 6g/kg 静注の場合とでは、前述の通り寧ろ逆関係となり、大量を投与することによって却って細胞密度の減少程度即ち脳縮小度は小さく、しかもその縮小効果は 1g/kg 投与に比して時間的に遅く現われる。このことは 20% マンニトール液 20cc/kg 投与と 40cc/kg 投与とを比較してもほぼ同様の事実を認めることが出来た。即ちこれ等の高張液投与に際しては、髄液圧を下降せしめる目的でなら兎も角として、脳縮小乃至脳浮腫消退を目的とするなら、至適投与量のあることを示すものと考えらる。

尿素、マンニトール、ブドウ糖について本実験で検索した細胞密度変動と従来報告されたこれ等薬剤に

よる髄液圧変動とを時間的に対比するとき、投与後最低髄液圧に至るまでの時間や髄液圧下降度と脳細胞密度との関係は、本実験における検査時間の刻みが、髄液圧の迅速な変動に対して大き過ぎるので、その詳細は決論し難い。しかし本実験で尿素、マンニトール投与による細胞密度増加が、いずれも投与後3時間で最高を示したが、従来これらによる髄液圧下降が最低値を示すのはマンニトールでは投与後1時間前後、尿素では1/2～1時間とされているから、これら薬剤の脳縮小効果は髄液圧下降作用より可成り遅れて発現することが想像される。また髄液圧下降持続時間と、脳縮小持続時間とを比較するとき、前述 Reed⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾ らの尿素における実験結果においても、前者の2時間に対して、後者では8時間を示しているが、著者の実験でも尿素では投与後24時間にして尚細胞密度は投与前値に達していないし、マンニトール、ブドウ糖でも同様の傾向が見られる。これら薬剤の髄液圧下降持続時間についての報告は甚だまちまちで一定しないが、ブドウ糖で1時間、尿素で2時間、マンニトールで3時間前後と考えてよかろう。したがって脱水剤投与による一定時間の髄液圧下降が終って正常圧にもどつても、尚かなり長時間脳の脱水作用による縮小状態が持続していると考えられる。

副腎皮質ホルモンが脳浮腫に奏効することは、Prados⁽⁶⁹⁾ が下垂体前葉抽出物、副腎皮質抽出物が脳を空気に露出して起こした脳浮腫を抑制することを発見したことにはじまる。一方 Jefferson⁽³⁸⁾ によって Addison 病で時に脳圧亢進による鬱血乳頭が観察されることがあり、これにコーチゾンが有効なりとの報告がある。臨床的に、脳栓塞、脳血栓、重症頭部外傷、乳癌の脳転移、脳腫瘍などにコーチゾンが著効を示すことが報ぜられ、これは病変及びその周辺の脳浮腫が軽快するためであると解釈されて来た。Rasmussen⁽⁷⁰⁾ にも脳手術患者にコーチゾンの術前投与を行なうと、明らかに手術後の経過が良いと述べている。脳神経外科領域では、副腎皮質ホルモンと脳浮腫との関連を論ぜられるずつと以前から、下垂体及びその周辺の腫瘍の手術にこれが用いられたが、これは脳浮腫とは無関係に下垂体副腎皮質系の不全に対する考慮から行なわれたのである。

以上の如く、コーチゾンの脳浮腫臨床効果については漸次確認されて来たが、その奏効機序については未だ全く不明と言つてよい。佐野、昌中⁽⁸³⁾ は実験的脳浮腫の予防及び治療にプレドニゾロンを用い、RISA を

示標として、脳浮腫に必発の血脳関門の破綻がよく防衛、修復されることを認めるところから、このホルモンに脳浮腫の本態的治療としての価値を認めている。

上述の如く、その作用機序はよく知られていないけれども、組織学的に電顕所見から、副腎皮質ホルモンの脳浮腫発生予防及び治療の効果が、Long⁽⁵¹⁾ ら及び岡田⁽⁶⁸⁾ によって確認されている。またこれらの効果を直接脳の脱水収縮の面から観察を行なった研究報告として、有田⁽⁵⁾ は犬の実験脳浮腫に副腎皮質ホルモン（ソルコテフ100mg）を予防的に与えて、大脳皮質細胞密度を追時的に測定し、脳浮腫予防に有効なる実験結果を発表している。また佐藤⁽⁸⁴⁾ は前述した彼の方法で行なった実験で、dexamethasone 0.2% mg/kg を予防的及び治療的に与えたところ、5日間の観察では、脳含水量の面から浮腫の発生はよく防止し得たと報告している。著者の実験では予防的にプレドニゾロンを与えても上述報告者の結果と同じく、予想される浮腫発生が可成り抑制される。しかし脳の脱水、縮小の面から未だ充分明確にされていなかった治療的效果についても、予防と同程度の効果が期待されることがわかった。前述の佐野⁽⁸³⁾ らの血脳関門の実験結果から、このステロイドを投与して2時間もすると著明に効果が発現するというから、著者もこの時間における効果を測定した結果は上述の如くであったが、更に追時的な追求は行なわなかったため、その効果の時間的経過については論じることが出来ない。従来副腎皮質ホルモンの脳浮腫に対する予防的効果については殆んど異論はなかったが、その治療的效果については、Lippert⁽⁵²⁾ の如く疑問視するものもあった。しかし著者の実験結果からは、尿素やマンニトールの如き強度の効果は望まれないが、或程度は奏効するものと考えられる。

脳浮腫の発生機序については前述の如く不明の点が多いが、最近の生化学的研究から、脳細胞の活動低下が一義的であるとする考えが強くなった。小沢⁽⁶⁷⁾ が外傷脳組織中に Lecithin の減少している事実に着目し、これの生合成に重要とされる CDP-Choline の投与が脳外傷の治療に期待し得ることを示唆してから、坂本⁽⁸²⁾、三宅⁽⁵³⁾、近藤⁽⁴⁴⁾、田中丸⁽⁸⁵⁾ らによる臨床的、実験的研究の結果、その有効性が確認されて来た。しかし未だに脳浮腫の脱水縮小の面からのこの薬剤の効果検討は行なわれていない。ところが著者の行なつた実験結果から、やはりこの細胞代謝賦活剤には軽度ながら脳浮腫抑制効果のあることが確認され、また投与回数を増すことで更にこの有効度を増すことが暗示された。

第5章 結 論

各種薬剤の脳浮腫に対する抑制効果を検定するために、ラットの小脳に硬膜外圧迫による浮腫を作製して、その部の顆粒細胞層の細胞密度を測定し、脳浮腫の程度を数量的に促えて、その時間的推移を追求し得る独自の方法を案出した。これによって若干治療薬の効果を検討して、次の知見を得た。

1) 高張液(尿素、マンニトール、ブドー糖)注射によつて、健康及び浮腫脳共に細胞密度増加即ち脳縮小或いは浮腫消退を示す。しかもこれらの効果は浮腫部に特に強く認められ、髄液圧下降作用より遅れて発現し、長時間持続する。

2) 尿素、マンニトールは大量に投与しても脳縮小、浮腫消退効果は減退こそすれ、増強しない。したがって髄液圧を下降せしめる目的なら兎も角として、脳脱水のためには至適投与量を設定する必要がある。

3) 高張液投与によって見られる髄液圧の二次的上昇即ち rebound 現象は、細胞密度の rebound を伴わない。この点は従来的一般見解に反する予期せざる知見であった。

4) 副腎皮質ホルモンは脳浮腫の予防としても、治療としても有効である。

5) CDP-Choline にも 脳浮腫抑制効果か認められる。

本論文の要旨は第25、26回日本脳神経外科学会において発表した。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師竹友隆雄教授、坂田一記助教授に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Anderson, W., & Bethea, W. R.: Renal lesions following administration of hypertonic solutions of sucrose. Report of 6 cases. *J. A. M. A.*, **114**: 1983-1987, 1940.
- 2) 安保 寿: 脳腫脹と脳水腫. 日医新報, **1363**: 1479~1484, 1950.
- 3) 安保 寿: 脳腫脹に関する研究. 日病学会誌, **19**: 11~18, 1950.
- 4) 安保 寿: 脳腫脹について. 日新医学, **49** (11): 709~724, 1962.
- 5) 有田泰夫: 脳浮腫治療の実験的研究. 京府医大誌, **68** (1): 225~246, 1961.
- 6) Bering, E. A. and Avman, N.: The use of hypertonic urea solution in hypothermia. An

- experimental study. *J. Neurosurg.*, **17**: 1073-1081, 1960.
- 7) Blinderman, E. E., et al.: Basic studies in cerebral edema its control by a corticosteroid (solu-medrol). *J. Neurosurg.*, **19**(4): 319-324, 1962.
- 8) Browder, J.: Danger of use of hypertonic solution in the treatment of brain injuries. *Am. J. Surg.*, **8**: 1213-1217, 1930.
- 9) Bullock, L. T., et al.: The use of hypertonic sucrose solution intravenously to reduce cerebrospinal fluid pressure without a secondary rise. *Am. J. Physiol.*, **112**: 82-96, 1953.
- 10) Clasen, R. A., et al.: Treatment of experimental cerebral edema with intravenous hypertonic glucose, albumin, and dextran. *Surg. Gyn. Obstetr.*, **104**: 591-606, 1957.
- 11) Clasen, R. A., et al.: Steroid-antihistamic therapy in experimental cerebral edema. *Arch. Neurol.*, **13**: 584-592, 1965.
- 12) Dandy, W. E.: Diagnosis and treatment of injuries of the head. *J. A. M. A.*, **101**: 772-775, 1933.
- 13) Dowman, C. E.: Management of head injuries with potential brain damage. *J.A.M.A.*, **79**: 2212-2214, 1922.
- 14) Edstrom, R. F. S. and Essex, H. E.: Swelling of the brain induced by anoxia. *Neurology.*, **6**: 118-124, 1956.
- 15) Evans, J. P. and Scheinker, I. M.: Histological studies of the brain following head trauma. I. post traumatic cerebral swelling and edema. *J. Neurosurg.*, **2**: 306-314, 1945.
- 16) Fay, T.: Comparative values of magnesium sulfate and sodium chloride for relief intracranial tension. *J. A. M. A.*, **82**: 766, 1924.
- 17) Feigen, I. and Popoff, N.: Neuropathological observation on cerebral edema. *Arch. Neurol.*, **6**: 77-86, 1962.
- 18) Foley, F. E. B., and Putnam, J.: The effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. *Am. J. Physiol.*, **53**: 464-476, 1920.
- 19) Friede, R. L.: Cerebellar edema. *Arch. Neurol.*, **8** (1): 67-81, 1963.
- 20) Fremont-Smith, F.: Nature of cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **17**: 317-331, 1927.
- 21) Fremont-Smith, F., et al.: Equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma: composition of human cerebrospinal fluid and blood plasma. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **25**: 1271-1289, 1931.
- 22) Fremont-Smith, F., and Forbes, H. F.: Intracocular and intracranial presser. An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **Chicago**, **18**: 550-564, 1927.
- 23) Green, C. H., et al.: Electrolyte distribution and acid-base equilibrium in serum in cases

- of nephritis and nephritic acidosis. *Biochem. J.*, **26** : 1377-1382, 1932.
- 24) Greenfield, J. G. : The histology of cerebral edema associated with intracranial tumors (with special reference to changes in the nerve fibres of the centrum ovale). *Brain*, **62** : 129-153, 1939.
 - 25) Greenfield, J. G. Discussion of cerebral edema. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **35** : 525, 1942.
 - 26) Gregersen, M. L., and Wright, L. : Effect of intravenous injection of sucrose and glucose upon reducing power of cerebrospinal fluid, before and after hydrolysis. *Am. J. Physiol.*, **112** : 97-108, 1935.
 - 27) 梶中 担 : 脳浮腫の螢光顕微鏡的研究. *脳と神経*, **15** : 565-573, 1963.
 - 28) Hughes, J., Mudd, S., and Strecker, E. A. : Reduction of increased intracranial pressure by concentrated solutions of human lymph serum. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago., **39** : 1277-1284, 1938.
 - 29) 福山精三郎 : 外傷性脳浮腫の実験的研究. *日外宝*, **23** : 123-131, 1954.
 - 30) 深井博志 : 頭蓋内圧亢進症の治療. 尿素の新しい応用. *日医新報*, **1823** : 20-25, 1959.
 - 31) 深井博志 : 術後脳浮腫に対する高張溶液療法. *脳と神経*, **17** : 318-320, 1965.
 - 32) 古家慶三 : 所謂脳腫脹の組織化学的研究. (其の I) 脳グリコーゲンの組織化学的研究. *和歌山医学*, **10** : 183-195, 1959.
 - 33) Ishii, S., et al. : Studies of cerebral swelling. II, experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J. Neurosurg.*, **16** : 152-166, 1959.
 - 34) 石井昌三 : 血液脳関門(B.B.B.)について, 特にその電子顕微鏡的検索. *脳と神経*, **14** : 357-361, 1962.
 - 35) Jackson, H., et al. : Effect of hypertonic dextrose solution on intracranial pressure. *J. A. M. A.*, **100** : 731-733, 1933.
 - 36) Javid, M. Urea in intracranial surgery. A new method. *J. Neurosurg.*, **18** : 51-57, 1961.
 - 37) Javid, M., and Settlege, P. Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects. preliminary report. *J.A.M.A.*, **160** : 943-949, 1956.
 - 38) Jefferson, A. A clinical correlation between encephalopathy and papilloedema in Addison's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **19** : 21-27, 1956.
 - 39) Keith, N. M. Experimental dehydration changes in blood composition and body temperature. *Am. J. Physiol.*, **68** : 80-96, 1924.
 - 40) Keith, N. M., and Whelan, M. Changes in body temperature and metabolism accompanying experimental marked diuresis. *Am. J. Physiol.*, **77** : 688-702, 1926.
 - 41) Kellie, G., Appearans obserbed in the dissection of two individuals. Death from cold and congestion of brain. *Rosomoff, H. L., J. Neurosurg.*, **19** : 859-864, 1962. より引用
 - 42) 北本 忠 : 脳浮腫に関する実験的研究. 特に Acetazolamide, (Diamox) の影響について. *熊本医学誌*, **38** : 762-783, 1964.
 - 43) 小林賢語 : 脳脊髄液の吸収に関する研究. *日新医学*, **17** : 1424-1444, 1928.
 - 44) 近藤祐之 : 脳外傷に対する核酸誘導物質の応用, 特に Cytidine Nucleotide の治療効果. *日外宝*, **32** : 489-505, 1963.
 - 45) 小谷武彦 : 脳腫脹と脳水腫に於ける所謂結合水の測定と組織学的変化の比較研究. (其の 1) 水分並に結合水に関する研究. *北海医誌*, **23** : 1-8, 1948.
 - 46) Langfitt, T. W., et al. : Experimental intracranial hypertension and papilledema in the monkey. *J. Neurosurg.*, **21** : 469-478, 1964.
 - 47) Langfitt, T. W., et al. : The etiology of acute brain swelling following experimental head injury. *J. Neurosurg.*, **24** : 47-56, 1966.
 - 48) Langfitt, T. W., and Kassel, N. F. : Acute brain swelling in neurosurgical patients. *J. Neurosurg.*, **24** : 975-983, 1966.
 - 49) Lindberg, H. A., Wald, M. H., and Barker, M. H. Renal changes following administration of hypertonic solutions (50% sucrose, 50 % d-sorbitol, 50 % dextrose and 10 % sodium chloride). *Arch. Int. Med.*, **63** : 907-918, 1939.
 - 50) Lippert, R. G., et al. : The effect of cortisone on experimental cerebral edema. *J. Neurosurg.*, **17** : 583-589, 1960.
 - 51) Long, D. M., et al. : The response of experimental cerebral edema to glucosteroid administration. *J. Neurosurg.*, **24** : 843-854, 1966.
 - 52) Luse, S. A., and Harris, B. : Electron microscopy of the brain in experimental edema. *J. Neurosurg.*, **17** : 439-446, 1960.
 - 53) Mann, F. D., and Travaini, D. D. : Experimental postoperative cerebral edema. *J. Neurosurg.*, **20** : 687-691, 1963.
 - 54) Masserman, J. H. Effects of intravenous administration of hypertonic solutions of dextrose. *J.A.M.A.*, **102** : 2084-2086, 1934.
 - 55) Masserman, J. H. : Cerebrospinal hydrodynamics clinical experimental studies. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **32** : 523-553, 1934.
 - 56) Mcqueen, J. D., and Jeanes, L. D. Dehydration and rehydration of brain with hypertonic urea and mannitol. *J. Neurosurg.*, **21** : 118-128, 1964.
 - 57) Milles, G., and Hurwitz, P. : Effect of hypertonic solution on C.S.F. pressure with special reference to secondary rise and toxicity. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **28** : 1064-1065, 1931.
 - 58) 三宅浩之, 他 : 脳代謝サイクル中間代謝物質による頭部外傷の治療. 第一報, CDP-Choline の使用. *脳と神経*, **16** : 873-878, 1964.
 - 59) 宮崎雄二 : 脳圧下降剤としてのマンニトールの新しい応用. *日医新報*, **2062** : 13-17, 1963.
 - 60) Monro, A. Observations on the structure

- and functions of the nervous system. Edinburgh · W. Creech, 1783, X, 176 pp.
- Rosomoff, H. L., J. Neurosurg. **19**: 859-864, 1962より引用
- 61) 森田得三: 脳腫脹に関する実験的研究. 三重医学誌, **4**: 1114~1128, 1960.
 - 62) 中山俊郎: 頭部外傷時の所謂脳浮腫に関する研究. 熊本医会誌, **34**: 2249~2260, 1960.
 - 63) 中山幸雄: 実験的脳浮腫に於ける脳組織含水量に関する研究. 京府医大誌, **69**: 375~403, 1961.
 - 64) 西山耕之助: 脳浮腫の実験的研究. 脳浮腫検査法の吟味並に脳浮腫治療の再検討. 福島医誌, **7**: 265~294, 1957.
 - 65) 野中博敏: 強力超音波による実験的脳浮腫作製に関する研究. 日外生函, **36**: 588~600, 1967.
 - 66) 岡田耕平: 脳浮腫の電子顕微鏡的研究. 各種浮腫治療剤投与前後の所見. 脳と神経, **17**: 1025~1039, 1965.
 - 67) 小沢和恵・早石 修, 他: 脳外傷及び脳浮腫の生化学. 日新医学, **48**: 519, 1961.
 - 68) Pilcher, C.: Experimental cerebral trauma. The fluid content of the brain after trauma to the head. Arch. Surg., **35**: 512-527, 1937.
 - 69) Prados, M., et al.: Studies on cerebral edema. I. reaction of the brain to air exposure.; pathologic changes. Arch. Neurol. Psychiat., **54**: 163-174, 1945.
Studies on cerebral edema. II. reaction of the brain to the exposure to air; physiologic changes. Arch. Neurol. Psychiat., **54**: 290-300, 1945.
 - 70) Rasmussen, T., and Gulati, D. Cortison in the treatment of postoperative cerebral edema. J. Neurosurg., **19**: 535-544, 1962.
 - 71) Reed, D. J., and Woodbury, D. M. Effect of urea and acetazolamide on brain volume and cerebrospinal fluid pressure. J. Physiol., **164**: 265, 1962.
 - 72) Reed, D. J., and Woodbury, D. M. Effect of hypertonic urea on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. J. Physiol., **164**: 252, 1962.
 - 73) Reichardt, M.: Über die Bestimmung der Schädelkapazität an der Leiche. Allg. Zschr. Psychiat., **62**: 787-801, 1905.
 - 74) Rosomoff, H. L., and Holaday, D. A.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. Am. J. Physiol., **179**: 85-88, 1954.
 - 75) Rosomoff, H. L., and Gilbert, R.: Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. Am. J. Physiol., **183**: 19-22, 1955.
 - 76) Rosomoff, H. L. Effect of hypothermia and hypertonic urea on distribution of intracranial contents. J. Neurosurg., **18**: 753-759, 1961.
 - 77) Rosomoff, H. L.: Distribution of intracranial contents after hypertonic urea. J. Neurosurg., **19**: 859-864, 1962.
 - 78) Rosomoff, H. L., and Zugibe, F. T. Distribution of intracranial contents in experimental edema. Arch. Neurol., **9**: 26-34, 1963.
 - 79) Russell, L. H.: Therapeutic application of the alteration of brain volume. J. A. M. A., **73**: 983-984, 1919.
 - 80) Sachs, E., and Belcher, G. W. The use of saturated salt solution intravenously during intracranial operations. J. A. M. A., **75**: 667-668, 1920.
 - 81) 堺 浩一: 脳浮腫に関する実験的研究(特に脳浮腫に伴う運動障害について). 日外生, **23**: 132~145, 1965.
 - 82) 坂本 宏: 実験的頭部外傷後の脳循環動態より見たる低体温療法の作用機序. 附, 核酸誘導物質を中心とする薬剤混合物の治療効果. 日外宝, **32**: 770~786, 1963.
 - 83) 佐野圭司・島中 担: 脳浮腫のステロイド療法. 最新医学, **18**: 2478~2492, 1963.
 - 84) 佐藤誠之: 脳浮腫に関する実験的研究. 脳含水量を示標とした治療, 予防の検討. 日外会誌, **67**: 159~173, 1966.
 - 85) Scheinker, I.: Zur Histopathologie des Hirnödems und der Hirnschwellung bei Tumores des Gehirnes. Dtsch. Z. F. Nervenheilk., **147**: 137-151, 1938.
 - 86) Scheinker, I. M.: Cerebralswelling. Histopathology, classification and clinical significance of brain edema. J. Neurosurg., **4**: 255-275, 1947.
 - 87) Schneider, R. Die Anwendung von periston 7% zur Dehydrierung bei erhöhten Hirndruck. Zbl. f. Chir., **76**: 1238-1245, 1951.
 - 88) Shaw, R. C., et al. Effect of mannitol and urea on experimental cerebral anoxia. Surg., **51**: 373-377, 1962.
 - 89) Shenkin, H. A., et al. The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. J. Neurosurg., **19**: 897-901, 1962.
 - 90) Smyth, L., Smyth, G., and Settlage, P. The effect of intravenous urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeyes. J. Neuropath. Exp. Neurol., **9**: 438-442, 1950.
 - 91) Stern, W. E.: Studies in experimental brain swelling and brain compression. J. Neurosurg., **16**: 676-704, 1959.
 - 92) Stern, W. E., et al. A study of the role osmotic gradients in experimental cerebral edemas. J. Neurosurg., **24**: 57-60, 1966.
 - 93) 武井嘉夫: 実験的脳腫脹の研究. 特に脳容積, 比重, 含水量の変動. 北海医誌, **28**: 88, 1953.
 - 94) 竹内一夫, 他: マンニトールの臨床経験. 臨床外科, **19**: 123~129, 1964.
 - 95) 田中丸 栄: 脳外傷に対する CDP-Choline 治療についての実験的並びに臨床的研究. 熊本医会誌 **3**: 1~32, 1964.
 - 96) 谷藤和彦: 脳圧下降剤として的高張尿素液に関する基礎的な並びに臨床的研究. 札幌医誌, **22**: 136~

- 179, 1962.
- 97) Tönnis, W., : Zbl. Neurochir., **6** : 113, 1941.
谷藤和弘. 札幌医誌, **22** : 136~179, 1962より引用
- 98) 都留美都雄 : 実験的脳浮腫に関する研究. 北海医
誌, **32** : 5~21, 1957.
- 99) Weed, L. H., and McKibben, P. S. : Pressure
change in the cerebrospinal fluid following
intravenous injection of solution of various
concentrations. Am. J. Physiol., **48** : 512-530,
1919.
- 100) Wilson, B. J., et al : The effect of various
hypertonic sodium salt solution on cisternal
pressure. Surgery, **30** : 361-366, 1951.
- 101) Wise, B. L. : Fluid and electrolyte balance
following craniotomy. J. Neurosurg., **13** : 223-
234, 1956.
- 102) Wise, B. L., and Chater, N. Effect of man-
nitol on cerebrospinal fluid pressure. Arch.
Neurol., **4** : 200-202, 1961.
- 103) Wise, B. L., and Chater, N. The value of
hypertonic mannitol solution in decreasing
brain mass and lowering cerebrospinal fluid
pressure. J. Neurosurg., **19** : 1038-1043, 1962.
- 104) Wise, B. L. Effect of infusion of hypertonic
mannitol on electrolyte balance and osmo-
larity of serum and cerebrospinal fluid. J.
Neurosurg., **20** : 961-967, 1963.
- 105) 山田藤吉 : いわゆる “Third day crisis” — 脳圧迫
除去後における脳浮腫の時間的推移について — 第
68回日本外科学会総会にて発表.
- 106) Zülch, K. J. : Hirnødem und Hirnschwellung.
Virchow Arch. Pathol. Anat., **310** : 1-58, 1943.
岡田耕坪, 脳と神経, **17** : 1025, 1965より引用.