

先天性水頭症ラットの神経機能可逆性に関する実験的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：菊池晴彦教授）

山 村 邦 夫

〔原稿受付：平成4年10月23日〕

Experimental Study on Reversibility of Neuronal Function in Rats with Congenital Hydrocephalus

KUNIO YAMAMURA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

To evaluate the usefulness of cerebral evoked potential examination in determining the severity of hydrocephalus and its prognosis, we measured brainstem auditory evoked potential (BAEP), somatosensory evoked potential (SEP), and visual evoked potential (VEP) in rats with HTX congenital hydrocephalus. In addition, changes in cerebral evoked potentials were measured before and after shunt operation, and the reversibility of neuronal function was evaluated. In control rats without hydrocephalus, SEP appeared in the latter half of the first week after birth, and VEP and BAEP in the former half of the second week. The peak latency tended to gradually decrease with growth. Significant differences were observed in SEP in the latter half of the second week after birth and in VEP in the former half of the third week between the group with hydrocephalus and the control group. However, BAEP did not significantly differ between the two groups. These results suggest that impairment of cerebral function is more marked than that of brainstem function in rats with HTX congenital hydrocephalus, and SEP is the most useful for evaluating the progression of this disease. Ventriculo-peritoneal shunt was performed in the rats with hydrocephalus in the latter half of the second week, when the N1 latency of SEP began to be prolonged, or in the latter half of the third week. Outcomes markedly differed between the two groups. However, the N1 latency of postoperative SEP was shortened in both groups. These results strongly suggest that the reversibility of neuronal function in hydrocephalus evaluated by SEP examination is well preserved until the terminal stage.

Cerebral evoked potential examination, especially, SEP examination may be useful for evaluating the degree of impairment in neuronal function in hydrocephalus.

大脳誘発電位検査が水頭症の重症度や予後判定のための評価法として有用か否かを検討するため、HTX 先天性水頭症ラットを対象として聴性脳幹反応 (BAEP)、体性感覚誘発電位 (SEP)、視覚誘発電位 (VEP) を測定した。またシャント術前後での大脳誘発電位の変化を測定し、大脳誘発電位より見た神経機能の可逆性について検討した。その結果、水頭症非発症ラットの SEP は 1 週後半 VEP, BAEP は 2 週前半より認められた。またその後成長にともなって頂点波潜時は漸次短縮傾向を示した。水頭症発症群と非発症群で比較した結果、SEP は生後 2 週

Key words: Congenital hydrocephalus, Somatosensory evoked potential, Visual evoked potential, Brainstem auditory evoked potential, Ventriculo-peritoneal shunt

索引語: 先天性水頭症, 体性感覚誘発電位, 視覚誘発電位, 聴性脳幹反応, 脳室腹腔短絡術。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

後半, VEP は3週前半以降両群間で有意差が認められた。しかし, BAEP に関しては有意差はなかった。従って, HTX 先天性水頭症ラットは脳幹機能障害よりも大脳機能障害が強く, また, 水頭症の病態の進行度把握には SEP が最も有用と考えられた。水頭症発症群で SEP の N1 潜時の延長はじめる2週後半と3週後半に脳室—腹腔シャント術を施行したところ, 両群で予後に大きな違いが認められた。しかし, 術後の SEP では N1 潜時は両者とも短縮していた。このことは, SEP 検査からみた水頭症における神経機能の可逆性は末期までよく保たれていることを示唆すると考えられた。

以上より, 大脳誘発電位検査, なかでも SEP 検査は水頭症における神経機能の障害の程度を知る上で有用と考えられた。

はじめに

頭蓋内疾患における神経モニター法として誘発電位が有用であるとする報告は多い^{1-4,17,19)}。しかし, 大脳誘発電位の変化は水頭症では末期になるまで現れないとする報告もある²³⁾。そこで, 本研究では水頭症の重症度や予後判定のための評価法としての誘発電位の有用性を検討するため, HTX 先天性水頭症ラットを対象として聴性脳幹反応 (以下 BAEP), 体性感覚誘発電位 (以下 SEP), 視覚誘発電位 (以下 VEP) を測定した。また, シャント術前後での誘発電位の変化を測定し検討したので報告する。

対 象

実験には1週齢から4週齢までの HTX 先天性水頭症ラットを用いた。水頭症発症群では水頭症非発症群と比較して明かに頭部の膨隆がみられるので膨隆の有無で水頭症発症群と非発症群とに分類した。なお, 水頭症ラットで膨隆した頭の大きさに程度の差がみとめられたので (Fig. 1), ラットの頭蓋の最大横径の実測値より mild 群, severe 群の2群に分類した (Table 1)。この方法で分類したそれぞれの群の側脳室の大きさには, 明らかに差が認められ (Fig. 2), また各々の群 ($n=5$) で平均寿命を比較すると, 両群間で有意差が認

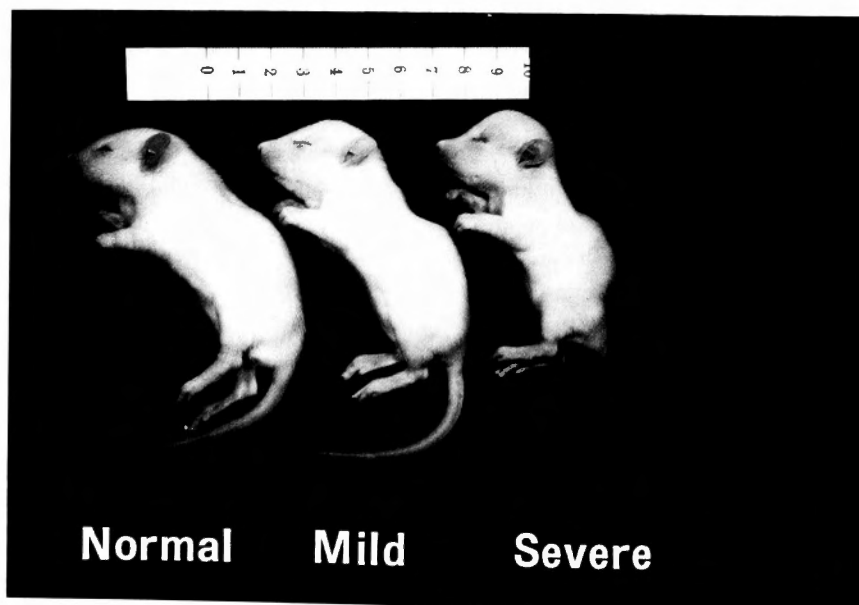


Fig. 1 HTX rats 3 weeks after birth. The head of a severe hydrocephalic rat (right) is markedly domed, but that of a mild hydrocephalic rat (middle) is slightly domed.

Table 1 Head size of HTX rats 1-4 weeks after birth

Age	1W	2W	3W	4W
Normal	$K \leq 14$	$K \leq 17$	$K \leq 19$	$K \leq 19$
Mild	$14 < K \leq 17$	$17 < K \leq 19$	$19 < K \leq 21$	$19 < K \leq 21$
Severe	$K > 17$	$K > 19$	$K > 21$	$K > 21$

K=head size(mm)

Table 2

Mean Survival Time(mean $\pm$ SD)

mild group:30.6 $\pm$ 5.7days(n=5)

severe group:22.8 $\pm$ 1.5days(n=5)*

*p<0.05

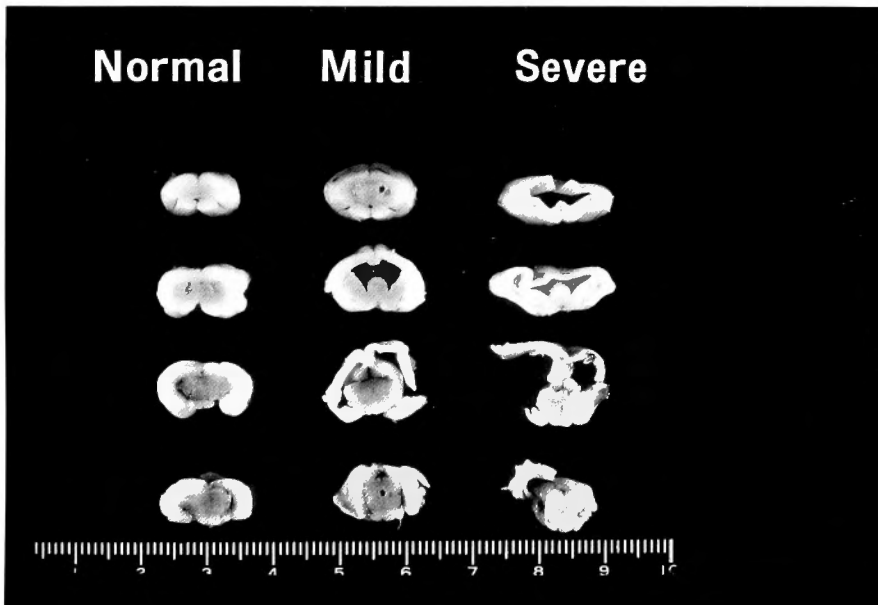


Fig. 2 Coronal section of hydrocephalic rat brains. Non-hydrocephalic (left) mild hydrocephalic (middle), and severe hydrocephalic (right) cases were front-posteriorly sectioned (from top downwards).

められ水頭症 mild ラットはより長期間生存した (Table 2). 実験は以下に述べる項目について検討した.

1. 水頭症非発症ラット5匹を用いて, 1週齢から

4週齢までの成長段階における各誘発電位の変化について検討した.

2. 1週齢から3週齢の水頭症非発症群と発症 mild 群の各5匹ずつについて, 誘発電位を用いて比較し

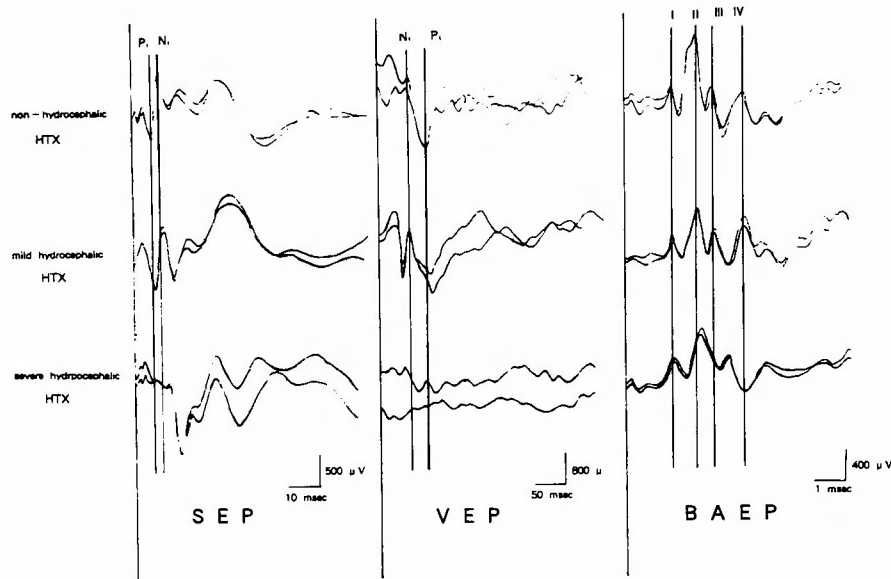


Fig. 3 Somatosensory evoked potential (SEP), visual evoked potential (VEP) and brainstem auditory evoked potential (BAEP) in 3-week-old HTX rats. SEP and VEP are not detectable in severely hydrocephalic rats.

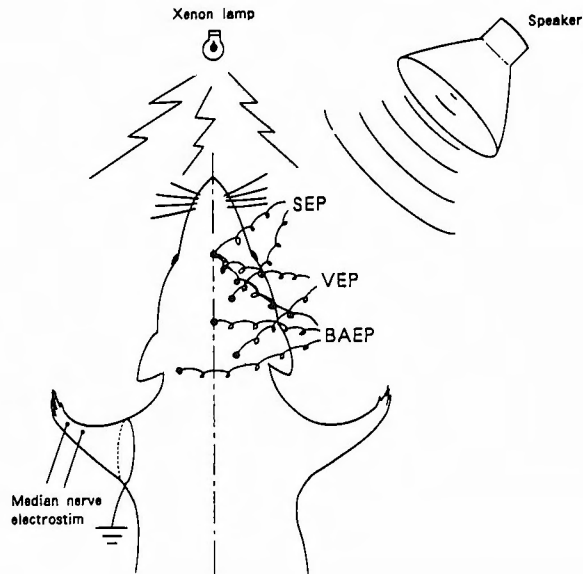


Fig. 4 Schematic presentation of the experimental method

た。なお、水頭症発症 severe 群は Fig. 3 に示すように生後21日で誘発電位の頂点波が同定不能となり、また予後が不良なため水頭症群より除外し検討しなかった。

3. 2週齢と3週齢の水頭症発症 mild 群それぞれ8匹ずつに脳室—腹腔シャント施行し、シャント術前後の SEP 所見を比較した。

実験方法

各誘発電位の測定、脳室—腹腔シャント術はフローセン (1%–4%) を用いて麻酔した。尚誘発電位測定中にラットの体温が下がらないよう heating blanket を使用した。誘発電位の測定のシェーマ及び (Fig. 4)、実際の測定条件は以下に示す

1. 誘発電位の測定方法

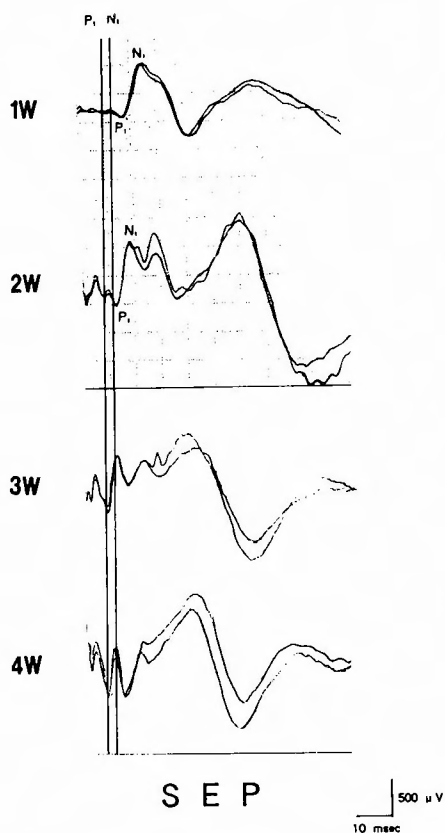


Fig. 5 A typical growth-related change in SEP
SEP could first be detected one week after birth. The peak latency of SEP gradually became shorter until the 4th week.

BAEP

鼻根部、頭頂部及び乳様突起部の3カ所の皮下に針電極を刺入し、それぞれ接地電極、閃電極、不閃電極とした。音刺激には、誘発反応記録装置 (Neuropack II, Nihon kohden Kogyo Co.) 本体に接続したスピーカーを用いて、4000 Hz, 100 dB SPL の alternating click を 10 Hz の頻度で加えた。導出電位の増幅には 50–3000 Hz の band-pass filter を用い、10 msec の分析時間で256回加算平均をした。

SEP

左上肢感覚野 (Bregma の右外側)²⁶⁾、鼻根部の皮下に針電極を刺入しそれぞれ閃電極、不閃電極とした。左正中神経に針電極を用いて 20 V, 0.1 msec の矩形波電気刺激を 2 Hz の頻度で加えた。導出電位は 2–500 Hz の band-pass filter を用い増幅し、分析時間 100 msec で128回加算平均をした。

VEP

閃電極を後頭部 (Lambda より右外側)¹⁷⁾、不閃電極を鼻根部の皮下に刺入し xenon lamp の flash 刺激を 1 Hz の頻度で加えた。導出電位の増幅には 2–500 Hz の band-pass filter を用い、分析時間 500 msec で128回の加算平均をした。

以上の測定をシールドボックス内²⁷⁾で再現性を見

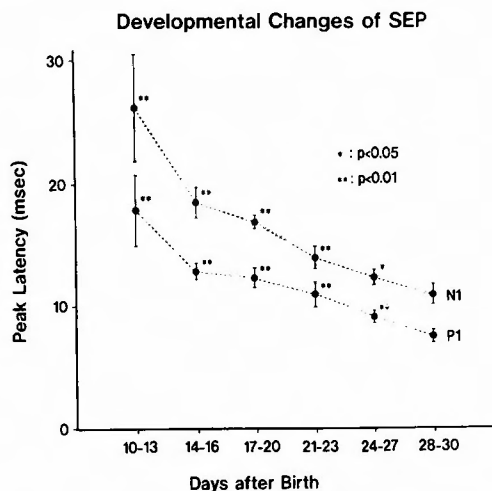


Fig. 6 Growth-related changes in the mean and standard deviation of P1 and N1 latencies of SEP in non-hydrocephalic rats
Peak latency began to be identified 10–13 days after birth and decreased with time until days 24–27.

るためにそれぞれ2回以上行った。誘発電位の評価は、頂点波潜時についてのみ行い、振幅に関しては幼弱ラットのため何れの測定方法でも個体差が大きく神経機能の評価法としての有用性が乏しいと考え比較しなかった。各群の頂点波潜時の平均と標準偏差を求め、t検定を用いて比較し、 $P < 0.05$ を有意と考えた。

2. 脳室—腹腔シャント術

2週齢、3週齢の HTX 先天性水頭症ラットをフロセン麻酔後、武田ら²⁵⁾の方法に従って脳室—腹腔シャント術を施行した。左頭頂部及び右側背腹部を剃毛後、同部をヒビスクラブで消毒し左頭頂部に小切開を加え正中より左方4 mm, lambdoid suture 前方2 mmの部位に burr hole を設けた。次に右側背腹部を切開し、皮下組織を通して頭皮切開部にシャントパッサー (14 G エラスター針) 導出した。そこで、あら

かじめ抗生物質を混入した生理食塩水に浸しておいたシャントチューブ (Dow Corning 社製 medical grade silicone; 内径 0.5 mm, 外径 1.0 mm, 全長 10~12 cm, 頭側に1カ所, 腹側に2カ所側孔を設けた) をシャントパッサーを通して腹部より頭部に誘導した。シャントチューブの頭側端を使って直接硬膜を破り、脳室内に約2 mm 挿入しチューブと頭頂骨をアロアルファで固定した。シャントチューブ腹側端から髄液の拍動性流出を確認した後、頭皮を3-0のナイロン糸で縫合した。次に腹壁筋と腹膜に小切開を加え腹腔内にシャントチューブ挿入し腹膜、腹壁をナイロン糸にて縫合した。

結 果

各誘発電位の評価は、SEP に関しては第一次体性感覚野由来と考えられている P1, N1 各頂点波潜時を、VEP に関しては視覚野由来とされる N1, P1 各潜時を、BAEP についてはそれぞれ聴神経、蝸牛神経核、オリブ核群、そして中脳下丘由来とされる I~IV 波の陽性頂点波を指標として、各々の潜時の平均値と標準偏差を求めて比較検討した。

1. 水頭症非発症群の成長段階における誘発電位の変化

SEP

1週齢から4週齢までの水頭症非発症ラットの

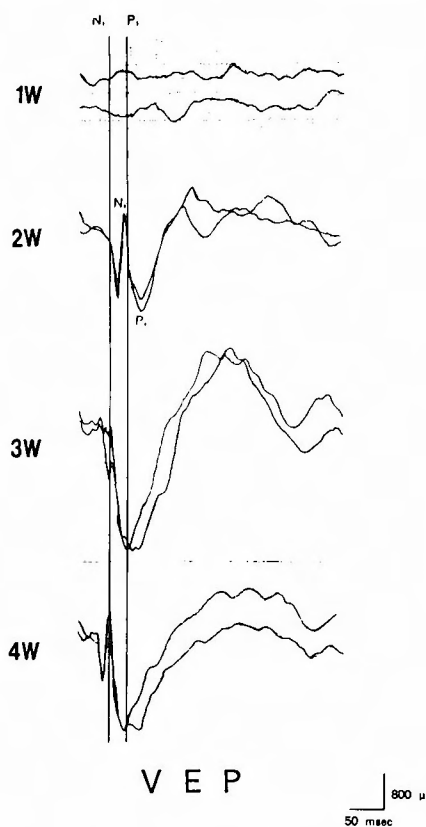


Fig. 7 A typical growth-related change in VEP
VEP could first be detected 2 weeks after birth. The peak latency of VEP gradually became shorter until the 3rd week.

Developmental Changes of VEP

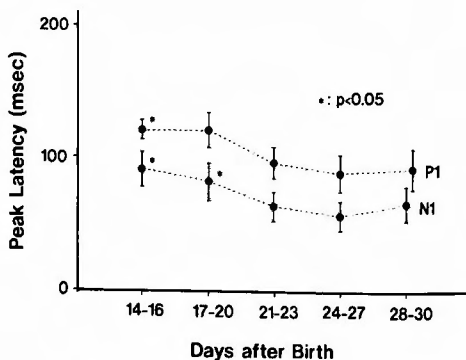


Fig. 8 Growth-related changes in the mean and standard deviation of P1 and N1 latencies of VEP in non-hydrocephalic rats
Peak latency began to be identified 14-16 days after birth and decreased with time until days 17-20.

SEP の変化について比較した実際の記録である (Fig. 5). 4 週齢の P1, N1 頂点波潜時をコントロールとして比較すると, 1 週齢から 3 週齢まで潜時は延長していた. すなわち, 成長と共に潜時は次第に短縮を示すことになる. 水頭症非発症ラット 5 匹の成長段階における SEP の潜時の平均値と標準偏差の変化を検討した (Fig. 6). SEP の P1, N1 潜時は生後 10-13 日 (1 週後半) より同定可能となり成長にともなって生後 28-30 日 (4 週前半) まで潜時は漸次短縮した. 生後 28-30 日 (4 週前半) の値と比較して生後 24-27 日 (3 週後半) までの P1, N1 潜時もともに有意に延長を示した.

VEP

1 週齢から 4 週齢までの非発症ラットの VEP の変化を示した実際の記録である (Fig. 7). 4 週齢の N1,

P1 頂点波潜時と比較して 2 週齢まで延長を示した. また 1 週齢のラットの VEP の頂点波は同定出来なかった. 水頭症非発症ラット 5 匹の VEP について検討した (Fig. 8). VEP の N1, P1 頂点波は生後 14-16 日 (2 週前半) より認められ成長にともなって短縮傾向が認められた. 生後 28-30 日 (4 週前半) の値と比較して P1 潜時は生後 14-16 日 (2 週前半), N1 潜時は生後 17-20 日 (2 週後半) まで有意に延長していた.

BAEP

水頭症非発症ラットの 1 週齢から 4 週齢までの BAEP の変化を示したものである (Fig. 9). 1 週齢では頂点波は同定出来なかった. 4 週齢の頂点波と比較して 2 週齢まで潜時は延長していた. 水頭症非発症ラット 5 匹の BAEP について検討したものである (Fig. 10). BAEP の各頂点波潜時は生後 14-17 日 (2 週前半) より認められ成長にともなって短縮傾向を示した. 生後 28-30 日 (4 週前半) の潜時と比較して生後 17-20 日 (2 週後半) まで有意に延長していた.

[小括 1]

1. HTX 先天性水頭症非発症ラットの成長段階における大脳誘発電位 (SEP, VEP, BAEP) の変化を検討した.

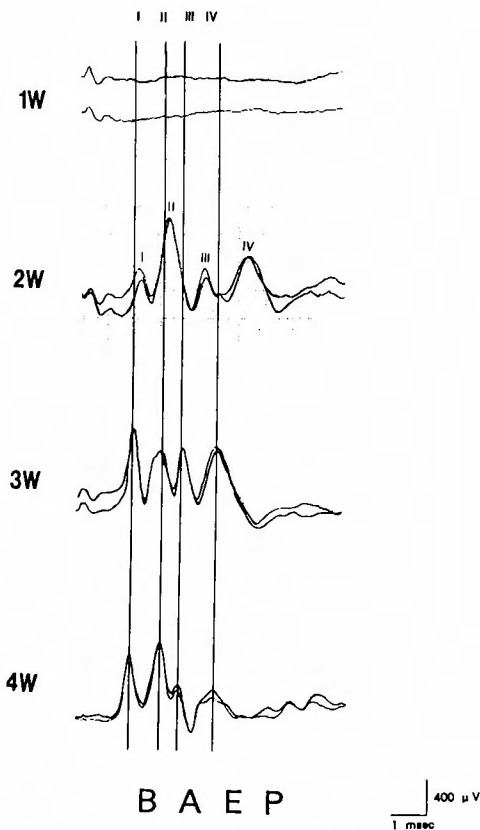


Fig. 9 A typical growth-related change in BAEP
BAEP could first be detected 2 weeks after birth. Its peak latency gradually became shorter until the 3rd week.

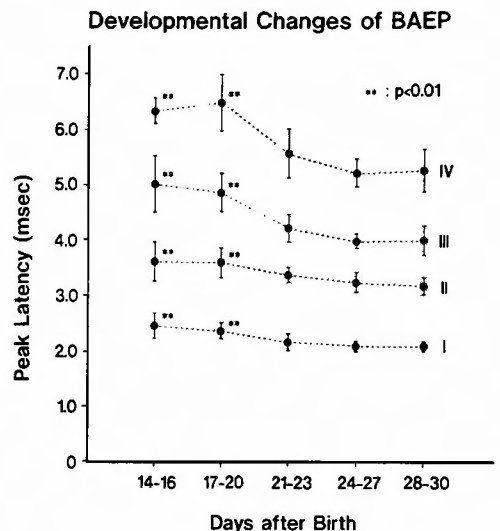


Fig. 10 Growth-related changes in the mean and standard deviation of each latency of BAEP in non-hydrocephalic rats
Peak latency began to be identified 14-16 days after birth and decreased with time until days 17-20.

2. SEP の P1, N1 頂点波は生後10-13日より同定可能となり、生後28-30日まで頂点波潜時は漸次短縮した。VEP の N1, P1 頂点波は生後14-16日より認められ、P1 潜時は生後17-20日、N1 潜時は生後21-23日以降、生後28-30日の値と有意差はなかった。BAEP の頂点波は生後14-16日より認められ、生後21-23日以降、生後28-30日の値と有意差はなかった。

3. 以上より、大脳誘発電位はいずれも成長に伴い漸次短縮し、生後28-30日以降ではほぼ一定となった。

2. 水頭症発症群と非発症群の比較

SEP

水頭症発症ラットと非発症ラット各5匹ずつのSEP の N1 潜時について比較したものである (Fig. 11)。水頭症発症群では、非発症群同様 N1 潜時は生後10-13日 (1週後半) より同定でき短縮傾向を示すもののその傾向は軽度で、生後17-20日 (2週後半) 以降両群間で有意差が認められた。

VEP

同様に VEP の P1 潜時について比較したものである (Fig. 12)。水頭症群では、非発症群と同じ様に生後14-16日 (2週前半) より P1 潜時は同定できた。生

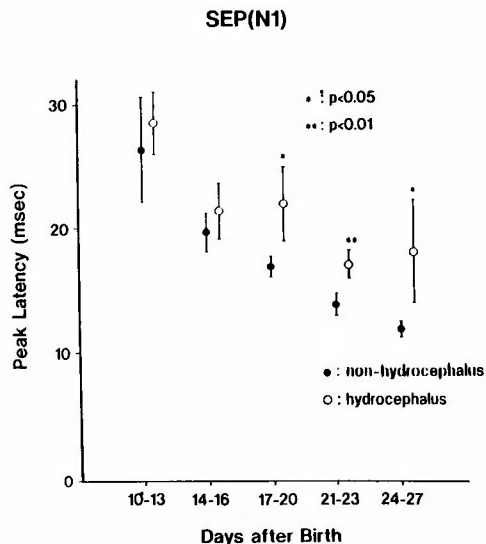


Fig. 11 Comparison of N1 latency of SEP between hydrocephalic and non-hydrocephalic group. Peak latency began to be identified 10-13 days after birth in both groups. From days 17-20 on, it differed significantly between the two groups.

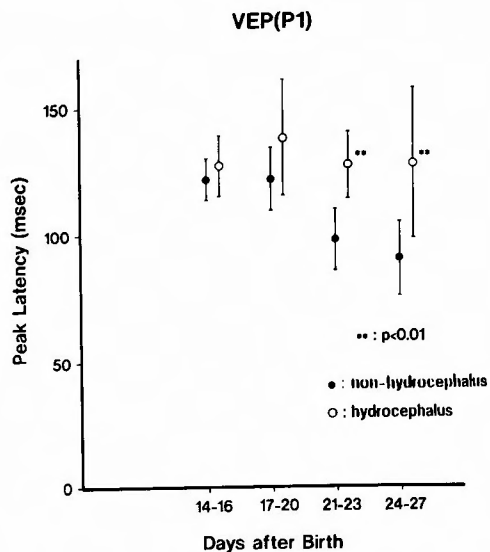


Fig. 12 Comparison of P1 latency of VEP between hydrocephalic and non-hydrocephalic groups. Peak latency began to be identified 14-16 days after birth in both groups. From days 21-23 on, it differed significantly between the two groups.

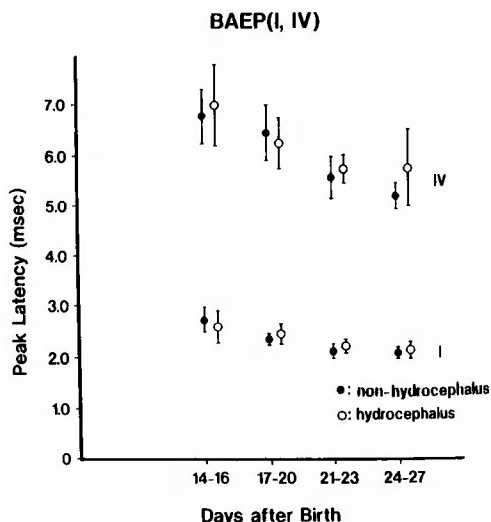


Fig. 13 Comparison of wave I and IV latency of BAEP between the hydrocephalic and non-hydrocephalic groups. Peak latency began to be identified 14-16 days after birth in both groups. There was no significant inter-group difference until days 24-27.

後21-23日（3週前半）以降両群間で有意差が認められた。

BAEP

BAEPのI波とN波の頂点波潜時について両群間で比較したものである（Fig. 13）。水頭症群では非発症群と同様生後14-16日（2週前半）より同定できた。しかし、測定を行った生後24-27日（3週後半）まで両群間で有意差はなかった。

以上の結果を模式的に表した図である（Fig. 14）。水頭症非発症ラットの誘発電位の潜時は成長とともに短縮した。しかし、水頭症発症ラットの潜時の短縮は軽度で、SEPの潜時は生後2週後半から、VEPは3週から非発症ラットと比較して有意差が認められた。また、BAEPは有意差が認められなかった。

[小括2]

1. HTX先天性水頭症ラットの成長段階における誘発電位（SEP, VEP, BAEP）の変化を検討した。

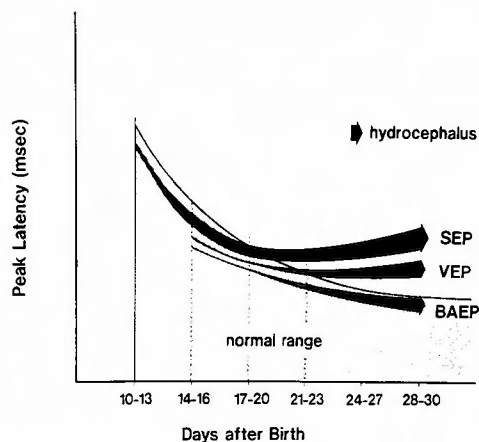


Fig. 14 Schematic presentation of results
SEP could first be detected in the latter half of the first week after birth (days 10-13). VEP and BAEP began to be identifiable in the first half of the second week (days 14-16). When compared to hydrocephalus-free rats, hydrocephalic rats began to show a prolongation of the SEP latency in the latter half of the second week (days 17-20). The latency of VEP began to be prolonged in first half of the third week (days 21-23) in hydrocephalic rats. In terms of BAEP, no difference was observed between hydrocephalic and hydrocephalus-free rats. The shaded area indicates the normal range.

2. 水頭症発症群のうち頭囲拡大の比較的軽度な群（mild 群）では非発症群と比較して SEP は生後17-20日、VEP は生後21-23日に頂点波潜時の延長を認めた。

3. 水頭症病態の進行把握には SEP が最も有用と考えられた。

3. 脳室—腹腔シャント術前後の SEP の変化

水頭症 mild ラットに於てそれぞれ違った時期にシャント術を施行した術前後の SEP の変化を示したものである（Fig. 15）。シャント術は水頭症群で SEP の N1 潜時が非発症群と比べ有意に延長しはじめる生後17日（2週後半）とその1週間後の生後24日（3週後半）に行った。生後17日にシャント術を行った早期シャント群は8匹で、シャント術前の潜時は非発症群の値と比較して延長していたが、全例シャント後4日目の生後21日には非発症群で求めたこの時期の正常範囲内（水頭症非発症群の平均値±SD）に頂点波潜時は短縮し、生後24日目にも同様の結果を示しその後も長期

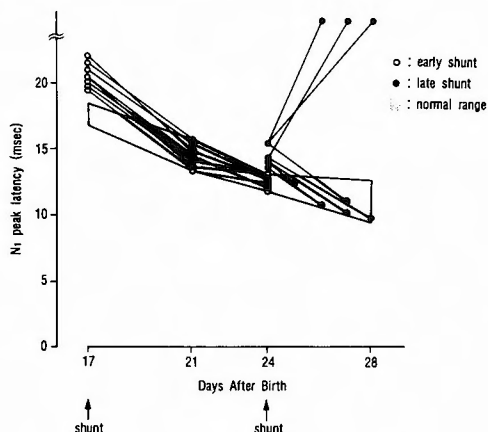


Fig. 15 Changes in N1 latency of SEP after shunt
The open circle indicates an early shunt operation performed on day 17 after birth. The closed circle indicates a late shunt on day 24. All animals in the early shunt group showed a favorable postoperative course, with normalization of SEP's N1 latency. In the late shunt group, the postoperative course was unfavorable for all animals. In this group, SEP could be measured in 8 animals. Of these animals, 5 showed normalization of the SEP latency after surgery, while SEP could not be detected any more after surgery in the remaining 3 animals.

Table 3

Survival rate(1w after op)

Early op	14/15	93%
Late op	0/8	0%

生存した予後良好群であった。生後24日目にシャント術を行った晚期シャント群は8匹で、その内5匹はシャント術前 SEP の N1 潜時は延長していたが、術後1日目、2日目、3日目、4日目にそれぞれ潜時が短縮した事を確認した。しかし、翌日に死亡した。残りに3匹については術後 SEP の測定は不能となりそのまま死亡した。

Table 3 は術前後に誘発電位を測定した8匹を含む早期手術群15匹と、晚期手術群8匹の1週間後の生存率を比較した結果である。早期 op 群では15匹中14匹生存したが、晚期 op 群では全例死亡した。早期手術

後1週間で剖検したラットの脳は、脳室が縮小し cortex の菲薄化が改善していたが、晚期手術のラットの死亡後の脳は両側に硬膜下血腫が見られた例や、cortex の菲薄化改善が認められなかった例があった (Fig. 16)。

〔小括3〕

- 1. HTX 先天性水頭症ラットの mild 群におけるシャント術前後の SEP の変化を検討した。
- 2. 生後17日にシャント術を施行した早期シャント群では頂点波潜時は正常化し、脳室の縮小と脳実質菲薄化改善を認めた。また、シャント術後の死亡例は15匹中1例であった。
- 3. 生後24日目に施行した晚期シャント群では8匹中5匹に頂点波の正常を認めたが、8匹全例とも1週間以内に死亡しその生命予後は不良であった。
- 4. 晚期シャントでは生命予後は悪いが、水頭症における神経機能の回復は SEP の検査上からは晚期まで期待しうる。

考 察

先天性水頭症を誘発電位を用いて評価する場合、成

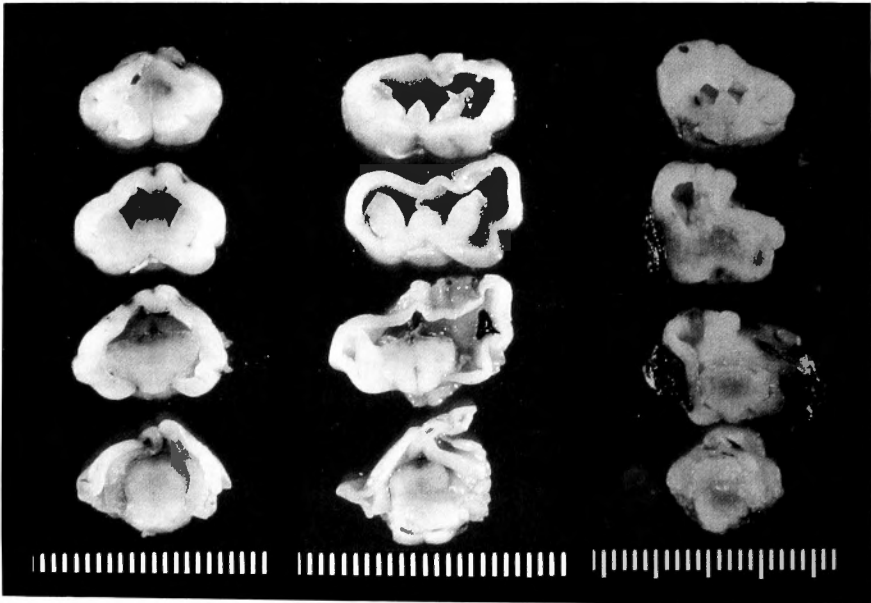


Fig. 16 Coronal brain section of hydrocephalic rats after shunt operation
The early operation group (left column) followed a favorable postoperative course, showing a size reduction of the ventricle. The late operation group (middle and right columns) followed an unfavorable postoperative course. In this group, the ventricle showed no size reduction (middle) and subdural hematoma was visible (right).

長段階における頂点波潜時の変化を知っておく必要がある。人における誘発電位の研究では頂点波は胎生期に既に認められる。例えば VEP¹⁰⁾, SEP⁷⁾ は胎齢25週, BAEP²²⁾ は胎齢30週に原基的波形が認められることが知られている。一方ラットを用いた研究では Jewett¹²⁾ は BAEP は生後13日に, Sjöström^ら²¹⁾ は VEP は生後15日より認められたとしている。このことは、マウスと人の脳発達期を比較した研究¹³⁾ で、マウスの出生時の脳の发育段階は人では胎生期に相当すると報告されており、ラットも同様に出生時の脳の发育段階は人の胎生期に相当すると考えられる。HTX 先天性水頭症ラットを使った我々の研究結果では Jewett¹²⁾, Sjöström^ら²¹⁾ の結果とはほぼ一致して、SEP は生後10-13日(1週後半) VEP, BAEP は14-16日(2週前半)より認められた。またその後成長にともなって頂点波潜時は漸次短縮傾向を示した。この短縮の機序については Holmes¹⁰⁾ は樹突突起と軸索の成長とシナプス形成、髄鞘化及び神経細胞やグリア細胞の生化学的成熟が重要な役割を演じていると述べている。また、これらの変化は中枢神経内の各部位によりそれぞれ異なった時期に出現することが種々^{11,28)}の研究により明らかにされている。

HTX 先天性水頭症ラットは出生時より40-55%²⁰⁾に水頭症が発現し、水頭症群は4週齢までに死亡することが多い。さらに頭部の膨隆の程度で水頭症を mild 群と severe 群との2つに分けて予後を検討すると明かに差が認められた。例えば severe 群は生後21日(3週齢)までにほぼ全例死亡し、mild 群では生後28日(4週齢)過ぎて arrested hydrocephalus となり、数カ月生存する例も認められた。我々は今回生後1週から3週齢の予後が比較的良好い、水頭症 mild 群と非発症群各5匹ずつ比較した結果、各誘発電位の出現時期に差はなかった。しかし、SEP に関しては生後2週後半、VEP は3週前半以降両群間で有意差が認められた。また BAEP に関しては有意差はなかった。この SEP, VEP と BAEP の頂点波の遅延の有無は、各々の感覚神経の求心路の違いに原因があると考えられた。即ち、VEP は大脳機能を、BAEP は脳幹機能を SEP は大脳脳幹両機能を反映すると考えられている。従って以前我々が報告した結果²⁷⁾と同じ様に HTX 水頭症ラットは脳幹機能障害よりも大脳機能障害が強いと考えられた。また、SEP は、水頭症群において最初に延長を認めるので、水頭症の病態の進行度把握に最も有用と考えられた。

水頭症における誘発電位の変化の機序については Grossman⁸⁾ は脳灌流圧に関係があると報告し、McPherson¹⁵⁾ は神経繊維の圧迫によると考えている。Ehle^ら⁶⁾ は VEP の変化の機序について視放線の伸展が原因であるとし、酒井^ら¹⁹⁾ は頭蓋内圧亢進、上衣下白質の浮腫、頭囲拡大が関与するとしている。我々は、脳白質内における循環障害、あるいは、機械的圧迫による伝導遅延が原因と考えている。

水頭症群で SEP の N1 潜時の延長しはじめる生後17日(2週後半)と、生後24日(3週後半)に脳室-腹腔シャント術を施行したところ両群で予後に大きな違いが認められた。通常 HTX 先天性水頭症ラットは3-4週齢で死亡するものが多い²⁰⁾。その原因としては長期間の頭蓋内圧亢進による全身衰弱が考えられる。生後17日と24日にシャント術を施行した両群の術後の SEP の N1 潜時を検討したところ早期手術群は全例、晚期手術群は8匹中5匹に潜時の短縮が認められた。予後不良な晚期手術群の死亡後の脳は両側に硬膜下血腫が見られた例や、cortex の菲薄化改善は認められなかった例もあった。またシャントチューブの閉塞などの shunt malfunction はなかった。従って、死亡の直接原因は shunt overdrainage による頭蓋内血腫、手術の侵襲、長期間の頭蓋内圧亢進状態による nutrition の問題が考えられた。以上のことから SEP より見た神経機能の可逆性について検討すると生命予後の悪い水頭症末期状態までその回復力は保たれていると考えられた。このことは、鈴木^ら²⁴⁾のシャント術前後のソマトスタチン陽性ニューロンと vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 陽性ニューロンの細胞数の比較で、晚期手術群でも、術後明かに細胞数増加が認められた結果や、吉田^ら²⁹⁾の水頭症では、その程度が高度でも脳内の細胞に致死的变化をきたしているものが少ないとする結果とよく一致していると考えられた。すなわち、水頭症の神経機能は SEP 検査からみる限り、末期まで可逆性を有していることになる。武田^ら²⁵⁾はシャント術を早期と晚期に分けて行い、晚期群では大脳皮質の厚さの回復が不良であることを報告しており、我々の結果も同様であった。臨床例でも大脳皮質の菲薄化が強い例では精神運動発達遅延を認めることが多い。このことを今回の結果とあわせて考えてみると、SEP 検査は水頭症における神経機能の損傷の程度や可逆性を知るのに有用といえるが、神経発達のような高次機能の予後を判定するには充分でなく、他の検査と併せて行う必要があると考えられた。

結 語

1. HTX 先天性水頭症ラットにおける神経機能の可逆性を誘発電位を用いて検討した。

2. 水頭症病態の進行把握には SEP が最も有用であった。

3. 水頭症における神経機能の可逆性は SEP 検査からは晩期まで保たれていると考えられた。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲を賜りました恩師菊池晴彦教授、ならびに島根医科大学脳神経外科森竹浩三教授に深甚なる謝意を表します また、終始御指導御鞭達頂きました石川正恒助教授に深謝いたしますとともに、実験に御討論協力を頂きました高家幹夫博士、南川 順博士に感謝いたします

References

- 1) Allison T, McCarthy G, Wood CC, et al: Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J Neurophysiol* 62: 694, 1989.
- 2) American Electroencephalographic Society: Recommended standards for short-latency somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1: 41, 1984.
- 3) Blumhardt LD, Barrett G & Halliday AM: The asymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half field and its significance for the analysis of visual field defects. *Br J Ophthalmol* 61: 454, 1977.
- 4) Celesia GG: Visual evoked responses. "Evoked Potential Testing. Clinical Applications" by Owen JH, Davis H, Grune & Stratton, Orland, 1985, p 1-54.
- 5) Chiappa KH: "Evoked Potentials in Clinical Medicine", Raven Press, New York, 1983, p 203.
- 6) Ehle A, Sklar F: Visual evoked potentials in infants with hydrocephalus. *Neurology* 29: 1541-1544, 1979.
- 7) Gilmore R: The use of somatosensory evoked potentials in infancy and child. *J child Neurol* 4: 3-19, 1989.
- 8) Grossman RG, Turner JW, Miller JD, et al: The relationship between cortical electrical activity, cerebral perfusion pressure and cerebral blood flow during increased intracranial pressure. *Stroke* 4: 346, 1972 (abstr).
- 9) Halliday AM, Michael EF: Changes in pattern-evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meridians of the visual field. *J Physiol (Lond)* 208: 499, 1970.
- 10) Holmes GL: Morphological and physiological maturation of the brain in the neonate and young child. *J Clin Neurophysiol* 3: 209-238, 1986.
- 11) Hrbek A, Karberg P, Olsson T: Development of visual and somatosensory evoked responses in preterm newborn infants. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 34: 225-232, 1973.
- 12) Jewett DL, Romano MN: Neonatal development of auditory system potentials averaged from the scalp of rat and cat. *Brain Research* 36: 101-115, 1972.
- 13) Kobayashi N, Tada K, Yabuuchi M: *New Encyclopedia of Pediatrics and Related Medical Science*. Nakayama Publishing Co., 1981, pp 187-202.
- 14) Marin-Padilla M: Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations. A Golgi study. *Brain Res* 44: 625-629, 1972.
- 15) McPherson D, Blanks BA, Folz E: Intracranial pressure effects on auditory evoked responses in the rabbit; Preliminary report. *Neurosurgery* 14: 161-166, 1984.
- 16) Neuton RF & Fernandez C: Evoked electrical activity in the auditory nervous system. Academic Press, New York, 1978.
- 17) Onofrij M, Harnois C, Bodis-Wollner I: The hemispheric distribution of the transient rat VEP: A comparison of flash and pattern stimulation. *Exp Brain Res* 59: 427-433, 1985.
- 18) Plum F & Posner JB: "The Diagnosis of stupor and Coma" FA Davis, Philadelphia, 1972.
- 19) 酒井淳, 上之郷真木雄, 馬場啓至: 水頭症における視覚誘発電位. 長崎大神経情報研年報 (1983) 10: 19-26, 1983.
- 20) 佐藤 潔, 和田美弦, 中潟直巳: Congenital Hydrocephalus in the Albino Rat (HTX) について. 難治性水頭症調査研究班昭和59年度研究報告書 pp 5-12, 1984.
- 21) Sjöström A, Conradi NG: Functional development of the visual system in normal and protein-deprived rats. IX. Visual evoked response in young rats. *Acta Physiol Scand*: 605-609, 1989.
- 22) Stockard JE, Stockard JJ, Coen RW: Auditory brainstem response variability in infants. *Ear Hear* 4: 11-23, 1983.
- 23) Sutton LN, Cho B, Jaggi J, et al: Effects of hydrocephalus and increased intracranial pressure on auditory and somatosensory evoked responses. *Neurosurgery* 18: 756-761, 1986.
- 24) 鈴木文夫, 市川正春, 前田敏博: HTX 先天性水頭症ラット体性知覚野における皮質内在性ニューロンの変化とその可逆性について. 難治性水頭症調査研究班平成2年度研究報告書. 23-28, 1991.

- 25) 武田信昭, 須田喜久夫, 佐藤潔: 先天性水頭症ラット HTX に対する早期短絡術式の開発とその意義について. 難治性水頭症調査研究班平成元年度研究報告書, 133-140, 1990.
- 26) Wiederholt WC and Iraqui-Madoz VJ: Far-field somatosensory potentials in the rat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 42: 456-465, 1977.
- 27) 山村邦夫, 菊池晴彦, 石川正恒: 先天性水頭症ラットの神経機能評価法としての誘発電位の有用性. *小児の脳神経* 16: 53-58, 1991.
- 28) Yakovlev PI, Lecours AR: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain in Minkowski, A. (ed): *Regional development of the in early life. A Symposium Organized by the Council for International Organizations of Medical Sciences and by the Delegation a la Recherche Scientifique et Technique* pp 3-70 Blackwell Scientific Publications, Oxford 1967.
- 29) 吉田泰二, 高屋豪榮, 森文秋: 先天性水頭症ラット (HTX) 大脳皮質菲薄化の病理変化について. 難治性水頭症調査研究班平成 2 年度研究報告書, 42-47, 1991.