

マンニトールの頭蓋内圧降下作用に関する理論的検討

若松 秀俊, 季 楠

要 約

脳浮腫は頭蓋内圧亢進を引き起こす主な原因の一つと考えられる。マンニトールには頭蓋内圧亢進への有効性が認められている。しかし、マンニトールと頭蓋内圧の定量的関係について十分な理論的検討はされておらず、その使用は医師の経験に依存している。

本研究では、マンニトールと頭蓋内圧降下作用に関する数学モデルを構築し、それを用いて理論解析を行う。まず、マンニトールの薬物動態と脳の水力学を含めた線形集中定数モデルを構築した。そのモデルを用いて、マンニトールの1回投与量に応じた頭蓋内圧変化のシミュレーションを行い、臨床実験と比較した。その結果、マンニトールの1回投与量が多いほど頭蓋内圧の最小値は低かったが、それに達するまでの時間は投与量によらず約1時間であった。得られた結果が臨床実験と一致するので、構築したモデルはマンニトールの頭蓋内圧降下作用の理論的検討に妥当でかつ有効であることが示された。また、頭蓋内圧の定値フィードバック制御も行うことによって、継続的に一定の内圧を実現するためのマンニトールの投与方法に関する指針を与えることができた。

Key words: mannitol, intracranial pressure, brain edema, mathematical model

はじめに

頭蓋内圧亢進をきたす原因として、脳実質の容積の増大や脳血液・髄液量の増加や血腫などの存在が挙げられる。前者の主な原因には、頭部外傷、脳腫瘍など神経細胞が障害されて起こる脳浮腫が挙げられ、それに対する対策が臨床の予後を左右する¹⁾。

脳浮腫による頭蓋内圧亢進に対して、マンニトール投与による頭蓋内圧降下作用が認められているが、その使用は医師の経験や薬物動態学・薬力学的データに基づいて行われている。

ところで、これまでに数学モデルによる頭蓋内圧動態に関する理論研究²⁻⁴⁾が見られるが、その多くは生

理・病理状態の頭蓋内圧動態を模擬するもので、臨床治療を目的としたものは稀である。特に、マンニトールと頭蓋内圧の定量的関係について、著者らの知る限りまだ十分な理論的検討はされていない。それゆえ、その定量的理論解析は、マンニトールによる患者の頭蓋内圧変化の予測と管理、また最適なマンニトール投与方法の決定、さらにマンニトールによる頭蓋内圧管理の自動化などに重要な意義をもつと考えられる。

そこで本研究では、まず理論解析に必要となるマンニトールと頭蓋内圧降下作用に関する数学モデルを構築する。そのために、マンニトールの薬物動態と脳の水力学からなる数学モデルを構築する。次に、構築したモデルを用いてマンニトールの投与量に応じた頭蓋内圧降下のシミュレーションを行い、その結果を臨床のデータと比較しモデルの有効性を検証する。最後に、数学モデルの応用として、頭蓋内圧の制御の可能性を

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
第40回日本臨床生理学会総会で一部発表
(受領：平成16年2月24日)

探る.

モデルの構築

モデルはマンニトールの薬物動態モデルと脳の水力学モデルの二つの部分からなり、マンニトールの投与に応じた脳内における水の移動による頭蓋内圧の変化を表現するものである。Fig. 1はその模式図である。以下、それについて詳述する。

1. マンニトールの薬物動態モデル

薬物動態モデルを構築する手法としてコンパートメントモデルや生理学モデルがある⁵⁾。本研究では二つの手法を結合し、生理学に基づいたコンパートメントモデルを構築する。

マンニトールの分布特徴を考慮し、細胞外液をもとに薬物動態モデルを構築する。まず、マンニトールは投与された後、速やかに血液、脳以外の組織の間質に分布し、濃度平衡に達すると仮定する。一方、脳には脳血液関門があるため、正常の脳間質に到達できるマンニトールの量は毛細血管の1/10に過ぎない⁶⁾。それゆえ、マンニトールが分布する細胞外液全体は脳を除く細胞外液 (C_{ecf})、灰白質毛細血管 (C_{gm}^{cap}) と灰白質

間質 (C_{gm}^{isf})、白質毛細血管 (C_{wm}^{cap}) と白質間質 (C_{wm}^{isf}) の5区画のコンパートメントに分割される。また、各コンパートメントは均一の生理パラメータをもち代表濃度によって表せるものとする。また、脳脊髄液は中枢神経系の組織間液と直接連絡している⁷⁾ので、脳脊髄液は灰白質間質と白質間質コンパートメントに含まれるとする。

よって、各コンパートメントにおけるマンニトールの変化速度を物質収支式およびFickの拡散法則から、以下の五つの微分方程式で表すことができる。すなわち、

細胞外液コンパートメント (脳を除く)

$$V_{ecf} \frac{dC_{ecf}}{dt} = Q_{wm} C_{wm}^{cap} + Q_{gm} C_{gm}^{cap} - Q_{br} C_{ecf} - K_{dc} C_{ecf} + I \quad (1)$$

灰白質毛細血管コンパートメント

$$V_{gm}^{cap} \frac{dC_{gm}^{cap}}{dt} = Q_{gm} (C_{ecf} - C_{gm}^{cap}) + PS_{gm} (C_{gm}^{isf} - C_{gm}^{cap}) \quad (2)$$

白質毛細血管コンパートメント

$$V_{wm}^{cap} \frac{dC_{wm}^{cap}}{dt} = Q_{wm} (C_{ecf} - C_{wm}^{cap}) + PS_{wm} (C_{wm}^{isf} - C_{wm}^{cap}) \quad (3)$$

灰白質間質コンパートメント

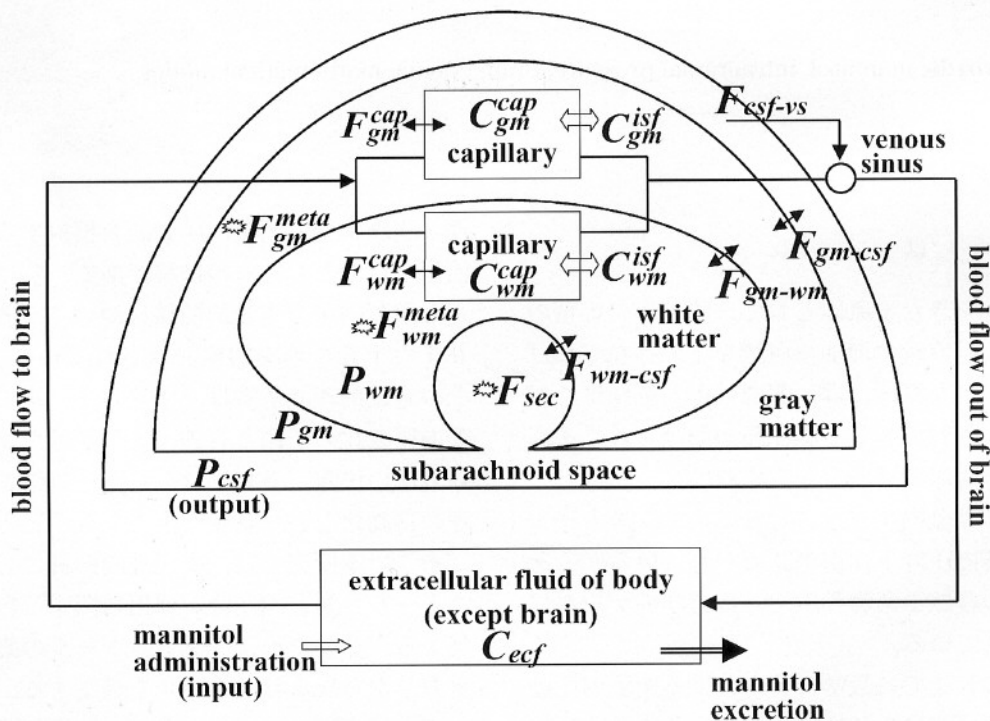


Fig. 1 Diagram of the intracranial pressure model. Double-headed hollow arrow represents permeation of mannitol across the blood-brain barrier. Double-headed solid arrow represents movement of water between compartments. The input and output of the model is administration of mannitol and cerebrospinal fluid pressure (ICP), respectively.

$$V_{gm}^{isf} \frac{dC_{gm}^{isf}}{dt} = PS_{gm} (C_{gm}^{cap} - C_{gm}^{isf}) \quad (4)$$

白質間質コンパートメント

$$V_{wm}^{isf} \frac{dC_{wm}^{isf}}{dt} = PS_{wm} (C_{wm}^{cap} - C_{wm}^{isf}) \quad (5)$$

である。ただし、各記号の意味とその値を Table 1 にまとめて示した。なお、式の中で、下付き文字と関係なく、 Q と C の積、 PS と C の積はそれぞれ血流により、拡散によるマンニトールの変化速度を表す。また、 K と C の積はマンニトールの排泄、 I はマンニトールの投与を意味する。

これらの方程式をまとめると下記の各コンパートメントの濃度に関する状態方程式を得る。

$$\frac{dC}{dt} = A.C + B.I \quad (6)$$

ただし、 C (5×1) は各コンパートメントのマンニトールの代表濃度からなるベクトルであり、 A_c (5×5) と B_c (5×1) は Table 1 に示したパラメータより計算できる係数行列である。

2. 脳の水力学モデル

頭蓋腔の解剖学構造を基に、Rapoport の脳浮腫モデル¹⁰⁾を参考にし、脳の水力学モデルを構築する。

まず、仮定条件として、Fig. 1 に示したように、脳組織を均一な灰白質と白質で表す。灰白質と白質には、それぞれ毛細血管があり、脳室と頭蓋内くも膜下腔の脳脊髄液については区別しないで脳脊髄液と呼び、頭蓋腔を灰白質、白質および脳脊髄液で表すものとする。また、灰白質間質、白質間質および脳脊髄液の圧力はそれぞれ P_{gm} 、 P_{wm} 、 P_{csf} の代表値で表せるとする。なお、本研究では脳脊髄液の圧力を以下では頭蓋内圧とよぶことにする。

次に、各コンパートメントの水の収支について考える。灰白質間質と白質間質における水の収支は、主に毛細血管の濾過・吸収による水分の移動、代謝性水の

産生、コンパートメント間の水の移動によると考えられる。また、頭蓋内くも膜下腔については、脳脊髄液の分泌・吸収、コンパートメント間の水の移動を考慮する。

水の移動 F による各コンパートメントの圧力 P の変化は圧力-容積関係に基づいて表現することができる。すなわち、

灰白質間質の圧力変化

$$\frac{dP_{gm}}{dt} = K_{gm} (F_{gm}^{cap} + F_{gm}^{meta} - F_{gm-wm} - F_{gm-csf}) \quad (7)$$

白質間質の圧力変化

$$\frac{dP_{wm}}{dt} = K_{wm} (F_{wm}^{cap} + F_{wm}^{meta} + F_{gm-wm} - F_{wm-csf}) \quad (8)$$

頭蓋内圧の変化

$$\frac{dP_{csf}}{dt} = K_{csf} (F_{sec} + F_{gm-csf} + F_{wm-csf} - F_{csf-rs}) \quad (9)$$

である。ただし、 K は組織弾性、 F_{gm}^{cap} は灰白質毛細血管の水分移動速度、 F_{wm}^{cap} は白質毛細血管の水分移動速度、 F_{gm}^{meta} は灰白質代謝性水の産生速度、 F_{wm}^{meta} は白質代謝性水の産生速度、 F_{gm-wm} は、灰白質間質と白質間質の間の水の移動速度、 F_{gm-csf} は灰白質間質と頭蓋内くも膜下腔の間の水の移動速度、 F_{wm-csf} は白質間質と頭蓋内くも膜下腔の間の水の移動速度、 F_{sec} は脳脊髄液の分泌、 F_{csf-rs} は脳脊髄液の吸収を意味する。

さらに、毛細血管の濾過・吸収および脳脊髄液の吸収による水分の移動速度は Starling の仮説に基づいて、数学的表現が可能である。例えば、灰白質の毛細血管について式 (10) が成立する。

$$F_{gm}^{cap} = L_{gm}^{cap} [(P_{cap} - P_{gm}) - \sum \sigma_i (\Pi_{cap}^i - \Pi_{gm}^i) - \sigma_{ma} RT (C_{gm}^{cap} - C_{gm}^{isf})] \quad (10)$$

ここでは、 L_{gm}^{cap} は灰白質毛細血管の水力学的伝導係数、 P_{cap} は毛細血管の内圧、 $\sum \sigma_i \Pi$ はアルブミンなど浸透圧物質による浸透圧の和、 $\sigma_{ma} RTC$ はマンニトールによる浸透圧を意味する。

Table 1 Parameters for the pharmacokinetic model of mannitol.⁶⁻⁹⁾

Variables	Values	Variables	Values
V_{ecf}	1.40×10^4	Q_{wm}	2.50
V_{wm}^{cap}	2.00×10	Q_{gm}	1.00×10
V_{gm}^{cap}	8.00×10	Q_{br}	1.25×10
V_{wm}^{isf}	1.02×10^2	PS_{wm}	5.0×10^{-3}
V_{gm}^{isf}	1.68×10^2	PS_{gm}	2.0×10^{-2}
K_{cle}	1.06×10		

V : volume [ml], ecf : extracellular fluid, cap : capillary, wm : white matter, gm : gray matter, isf : interstitial fluid, K_{cle} : total clearance of mannitol [ml/s], Q : blood flow [ml/s], br : brain, PS : PS product of mannitol [ml/s].

なお、コンパートメント間の水の移動については、文献(10および11)を参考に、静水圧の差に従うものとし、数式表現が可能である。例えば、灰白質間質と白質間質間について式(11)が成立する。すなわち、

$$F_{gm-wm} = L_{gm-wm} (P_{gm} - P_{wm}) \quad (11)$$

ただし、 L_{gm-wm} は灰白質間質と白質間質の間の水力学の伝導係数を表す。式(7)~(11)に関する各記号の意味とその値をTable 2にまとめて示した。

さらに式(7)~(9)の方程式をまとめて、灰白質間質、白質間質および頭蓋内圧に関する下記の状態方程式を得ることができる。

$$\frac{dP}{dt} = A_p P + B_p C + D \quad (12)$$

$$P_{csf} = EP \quad (13)$$

ただし、 P (3×1) は代表値で表した各コンパートメントの圧力からなるベクトルである。 D (3×1) はパラメータより計算できるベクトルであり、 A_p (3×3) と B_p (3×5) はパラメータより計算できる係数行列である。 C は式(6)の状態変数ベクトルと同様に各コンパートメントの濃度からなり、ここでは、入力ベクトルとみなせる。 $E = [0, 0, 1]$ である。

なお、式(12)のベクトル C の各要素を0としたとき、すなわちマンニトールの投与がない場合の頭蓋内圧の初期値を算出することができる。本研究で用いたTable 2のデータからそれを24.53 mmHgとした。パラメータの値を変えることによって、他の初期値をも得ることができるが、初期値の違いはマンニトールの投与に対する頭蓋内圧降下の動特性に影響しないの

で、同じような結果になると考えられる。

モデルの検証

併せて、マンニトールの頭蓋内圧降下作用に関する数学モデルは上述した状態方程式(6)、(12)、(13)で表すことができる。すなわち、

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= A_c C + B_c I \\ \frac{dP}{dt} &= A_p P + B_p C + D \\ P_{csf} &= EP \end{aligned} \right\} \quad (14)$$

ここでは、各コンパートメントのマンニトールの濃度と、灰白質間質、白質間質の圧力および頭蓋内圧が状態変数である。また、マンニトールの投与 I がモデルの入力、頭蓋内圧 P_{csf} がモデルの出力である。以下、この三つの式を利用し、マンニトールの投与による頭蓋内圧降下作用のシミュレーションを行い、その結果を臨床の知見と比較し、本数学モデルの有効性を検討する。

まず、脳毛細血管の透過性の増加や破綻による血管原性脳浮腫は脳の容積を増大させ、頭蓋内圧亢進を引き起こすことから¹⁾、ここでは、血管原性脳浮腫による頭蓋内圧亢進状態を実現するために、Starlingの仮説に基づき、脳毛細血管の水力学の伝導係数と内圧を、それぞれ正常値の2倍、通常の25 mmHgより10 mmHg高く設定した。また、脳脊髄液の流出伝導係数を文献(12)のデータを用い、静脈洞の圧力を4 mmHgとする。なお、他のパラメータはTable 1、2に示した生理値を使う。ただし、体重を70 kgとす

Table 2 Parameters for the hydraulic model of brain.^{6,8,11-13)}

Variables	Values	Variables	Values
L_{wm}^{cap}	3.0×10^{-4}	$\Sigma \Pi_{cap}^i$	5.13×10^3
L_{gm}^{cap}	3.0×10^{-4}	$\Sigma \Pi_{wm}^i$	5.10×10^3
L_{gm-wm}	9.4×10^{-5}	$\Sigma \Pi_{gm}^i$	5.10×10^3
L_{gm-csf}	1.9×10^{-4}	σ_{ma}	$0.9^*/0.5^\#$
L_{wm-csf}	1.9×10^{-4}	σ_i	1.0
L_{csf-vs}	1.0×10^{-4}	F_{wm}^{meta}	1.4×10^{-4}
K_{wm}	5.0×10^{-2}	F_{gm}^{meta}	5.6×10^{-4}
K_{gm}	5.0×10^{-2}	RT	1.8×10^4
K_{csf}	4.0×10^{-1}	F_{sec}	4.0×10^{-3}

L : conductance [ml/mmHg/s], cap : capillary, wm : white matter, gm : gray matter, csf : cerebral spinal fluid, vs : venous sinus, $-:$ between, K : elastance [mmHg/ml], Σ : sum, Π : osmotic pressure [mmHg], i : solute i ($i=1, 2, 3, \dots$), σ : reflection coefficient, ma : mannitol, F : water movement [ml/s], $meta$: metabolism, RT : product of gas constant and absolute temperature [ml mmHg/mmol], sec : secretion, $*$: blood-brain barrier, $\#$: arachnoid villi membrane.

る。

また、臨床ではマンニトールで頭蓋内圧亢進を治療する際、マンニトールの副作用を配慮し、0.25～2.0 g/kg を 10～30 min の 1 回投与を 4～12 hr に反復することが主流である¹⁴⁾。マンニトールの半減期が 0.25～1.7 hr¹⁵⁾ であること、投与後 3～8 hr で頭蓋内圧が元に戻る¹⁶⁾ などの臨床経験を念頭に、構築したモデルを用いて、マンニトールの 1 回投与の頭蓋内圧降下経過と異なる 1 回投与量による頭蓋内圧降下作用についても検討した。

1. 1 回投与のシミュレーション

シミュレーションでは、マンニトール 0.1 g/kg/min の 15 分間 1 回投与を入力とし、各コンパートメントにおけるマンニトールの濃度および頭蓋内圧の応答を求める。その結果を Fig. 2 と 3 に示した。

Fig. 2 から分かるように、脳を除く細胞外液、灰白質毛細血管および白質毛細血管のマンニトール濃度は投与終了時点で、すなわち 15 min にピークに達し、その後、指数関数的に減少した。このような特徴は Kobayashi らによる臨床実験でも示されている¹⁷⁾。一方、灰白質間質および白質間質の濃度はゆっくりと上昇・減少し、最大濃度は血中最大濃度の 1/7 ぐらいであった。また、マンニトールの半減期は 30 min であり、Jackson らの経験データである 0.25～1.7 hr¹⁵⁾ と一致する結果である。Fig. 3 では、マンニトールの 1 回投与に対する頭蓋内圧の応答を示している。頭蓋内圧はマンニトール投与開始後 2 min から速やかに降下し、約 1 hr で最小値に達した。その後、ゆっくりと

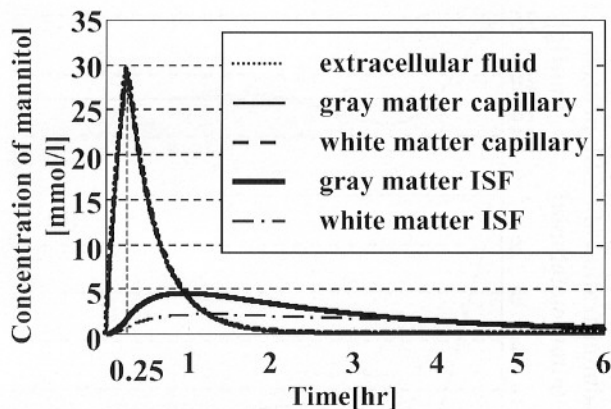


Fig. 2 Concentration of mannitol corresponding to a 15 min administration. The concentration of extracellular fluid, gray matter capillary and white matter capillary almost overlap each other. ISF: interstitial fluid.

上昇し、8 hr で最初の値の 94% まで戻った。マンニトールの頭蓋内圧降下作用について投与開始後 15 min 以内に、頭蓋内圧が降下し始め、投与後 3～8 hr 持続することが一般的に知られている¹⁶⁾。また、小川は静脈内への急速投与により通常 1～5 min 以内に頭蓋内圧の低下をみとめ、20～60 min で最大効果が期待される結果を示している¹⁸⁾。本数学モデルによるシミュレーション結果はこれらの知見と矛盾しないことが明らかである。

2. 異なった投与量による頭蓋内圧変化の比較

マンニトール 0.25～2.0 g/kg/dose (0.017～0.133 g/kg/min) の五つの異なった量で、それぞれ 15 分間 1 回投与を入力とし、頭蓋内圧降下を比較する。

Fig. 4 に示すように、投与量が多いほど頭蓋内圧の最小値は低く、10.1～60% の降圧効果が得られた。また、投与量によらず最小値に達するまでの時間は等しく約 1 hr であった。これらは James¹⁹⁾ の臨床結果とよく一致する。彼は頭蓋内圧が 25 mmHg 以上の 60

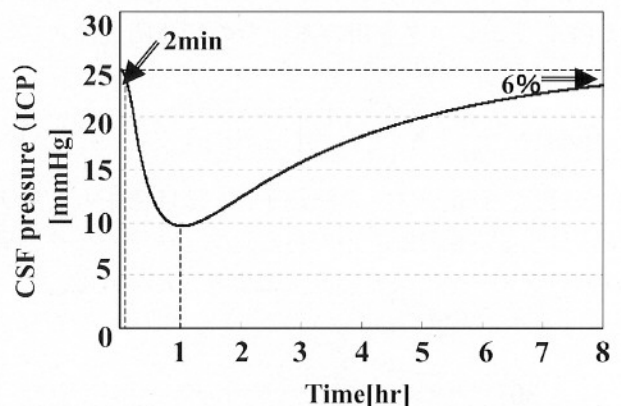


Fig. 3 Change of intracranial pressure in response to a 1.5 g/kg/15 min administration of mannitol.

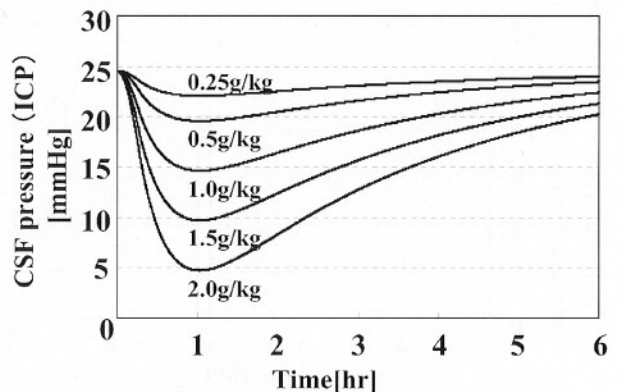


Fig. 4 Change of intracranial pressure in response to different amount administration of mannitol.

名患者に対して、0.18~2.5 g/kg/dose のマンニトールを bolus injection 方式で投与した結果、投与量と関係なく圧力が最小値までなるには 18~120 min (平均 44 min) が必要であり、また、全体的に 12~98% の頭蓋内圧降下効果があったと報告している。

モデルの応用—頭蓋内圧の追値制御

まず、構築したモデルで、臨床の間歇投与を参考に、マンニトールを 6 hr ごとに 15 min 間投与の頭蓋内圧の応答を求める。マンニトールの投与量を 12.82 mmol/min (0.5 g/kg に相当) とした。Fig. 5 はそのシミュレーションの結果である。同図 (a) から分かるように、頭蓋内圧はマンニトールの投与とともに 19 mmHg まで下がったが、投与が中止した間、元に戻る傾向を示し、次の投与の開始に再び降下した。

次に、頭蓋内圧を一定値に維持できるようにフィードバック制御を試みる。

臨床では頭蓋内圧を 20 mmHg 以下に降下させるのが頭蓋内圧亢進の治療目標としているため、ここでは、18 mmHg を目標圧力とする。また、制御方法としては PI レギュレータを用いる。その伝達関数は次式となる。

$$G_{PI}(s) = \frac{I(s)}{e(s)} = K_p \left(1 + \frac{1}{T_i s} \right) \quad (15)$$

ただし、 s はラプラス演算子、 e は目標圧力とモデルにおける頭蓋内圧の差である。フィードバック制御の各パラメータは限界感度法により、 $K_p = 0.02$ 、 $T_i =$

1.43 hr と与えた。Fig. 6 は制御シミュレーションの結果を示している。Fig. 6 (a) は頭蓋内圧が一定値に追従する曲線である。同図から分かるように、頭蓋内圧が約 2.15 hr で目標値の 5% 以内に収めることができた。一方、Fig. 6 (b) は Fig. 6 (a) と対応するマンニトールの投与速度を示している。最大速度が 8.42 mmol/min (0.33 g/kg に相当) での 1.2 hr の投与に続いて、平均 1.2 mmol/min (0.047 g/kg に相当) の投与を持続した。

考 察

本研究で構築したマンニトールの頭蓋内圧降下作用に関する数学モデルに用いた 8 個の微分方程式を 3 個の状態方程式に整理し、モデルの入出力関係を簡潔に表すことにより、シミュレーション実験や制御も容易に行うことができた。

Fig. 2, 3, 4 のシミュレーション実験の結果から、マンニトールの投与量に応じた濃度および頭蓋内圧の応答特性が臨床の知見と一致することが確認された。したがって、構築したモデルに用いられた仮定条件とパラメータの設定が妥当であり、それを用いてマンニトールの頭蓋内圧降下作用の理論解析に有効であることが期待できる。

なお、Fig. 2 に、脳を除く細胞外液、灰白質毛細血管と白質毛細血管の三つのコンパートメントの濃度は差があるものの、ほぼ一致した結果が得られている。その原因は「マンニトールが速やかに血液、脳以外の

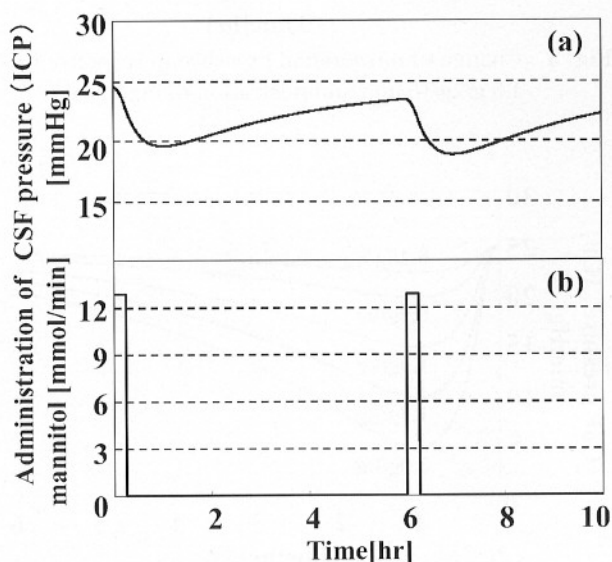


Fig. 5 Change of intracranial pressure in response to a 15 min administration of mannitol every 6 hr.

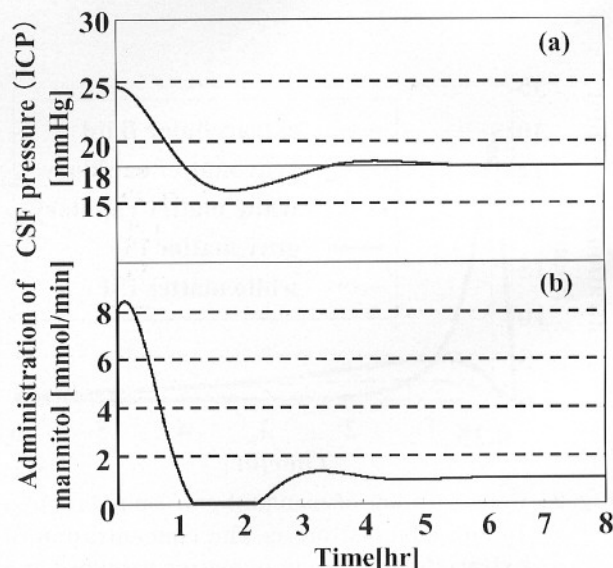


Fig. 6 Feedback control of intracranial pressure. The target pressure is given 18 mmHg.

組織間質で濃度平衡に達する」というモデルの仮定条件の一つによるものと考えられる。これについては薬物動態学でも一致した結果が得られる。その理由は、臨床実験データから見て、マンニトールの薬物動態は2-コンパートメントモデルで表現できることにある⁹⁾。このため、マンニトールの薬物動態を2-コンパートメントモデルで構築する場合、本モデルの脳を除く細胞外液、灰白質毛細血管と白質毛細血管の三つのコンパートメントは一つのコンパートメントに相当することになる。

Fig. 6 のシミュレーションの結果から、フィードバック制御によって、降下させた頭蓋内圧を目標値に維持することができた。これはPIレギュレータのパラメータを変えることによって得られた結果の中で最も速く目標値に追従でき、しかも行き過ぎの小さいものである。この結果を得るためのマンニトールの投与は、Fig. 6 (b) から投与の最大速度が8.42 mmol/min (0.33 g/kg に相当) と分かり、臨床用量としては比較的少ないほうに属する。この結果はモデルの正当性を検証した上で得られたものであり、システム工学の視点から頭蓋内圧制御の特性を反映する。

マンニトールの過量投与は急性腎不全や電解質異常などの副作用を招く恐れがあると知られている。それゆえ、同様の圧力降下効果をもたらすには、マンニトールの最小投与が望ましい。これを実現させるには最適制御理論は有力な方法と考えられる。

本モデルはマンニトールの頭蓋内圧降下作用について検討するものであるが、マンニトールに類似するグリセオール、アルブミンのような浸透性脱水作用をもつ薬物に対して、薬物動態モデルを相応なものに変えれば、それらの頭蓋内圧降下作用の検討も可能である。

おわりに

本研究はマンニトールの頭蓋内圧降下作用に関する数学モデルを構築し、その妥当性を検証した。そして、モデルを用いて頭蓋内圧のフィードバック制御シミュレーションを行った。その結果、本研究で構築した数学モデルはマンニトールの頭蓋内圧降下作用の理論検討に妥当かつ有効であり、臨床に有益な頭蓋内圧制御の可能性が理論的に確認された。

ABSTRACT

Theoretical Analysis of the Intracranial Pressure Change Corresponding to Mannitol Administration

Hidetoshi WAKAMATSU, Ji Nan

Biophysical System Engineering, Graduate School of Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Background: Brain edema is one of the important factors that cause intracranial hypertension. It is well accepted that mannitol is useful to treat intracranial hypertension originating from brain edema. However, the theoretical study on the quantitative relation between mannitol and intracranial pressure is necessary, as the mannitol administration only depends on the experience of clinicians. **Objectives:** The purpose of this study is to theoretically analyze the intracranial pressure change corresponding to mannitol administration by using the proposed mathematical model. **Methods:** A linear lumped parameter model of mannitol pharmacokinetics and brain hydrodynamics is proposed. Using the model, the change in intracranial pressure corresponding to a bolus administration of mannitol is theoretically studied, which is confirmed by the clinical experience. In addition, the intracranial pressure is tried to have the clinically desirable dynamics by an appropriate dose according to the PI-feedback regulation. **Results:** In the case of a bolus infusion of mannitol, the more administration of mannitol gave the lower minimal pressure. The minimal pressure was observed about 1 hour after its administration. However, there is no relationship between amount of dosage and response time. Not only the results from the simulation were consistent with clinical practice, but also the intracranial pressure could be regulated to have the clinically desirable dynamics by PI-feedback regulation. **Conclusion:** The proposed mathematical model is appropriate for the theoretical study of the intracranial pressure dynamics corresponding to the mannitol administration.

文 献

- 1) 坪川孝志, 高倉公朋, 菊地晴彦編: 最新脳神経外科学. 朝倉書店, 東京, 1996.
- 2) Ursino M, Lodi CA: A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol* 1997, **82**(4): 1256-1269
- 3) Ursino M: A mathematical study of human intracranial hydrodynamics. Part 1. The cerebrospinal fluid pulse pressure. *Ann Biomed Eng* 1988, **16**: 379-401
- 4) Kadas ZM, Lakin WD, Yu J, Penar PL: A mathematical model of the intracranial system including autoregulation. *Neurol Res* 1997, **19**: 441-450
- 5) 粟津荘司: コンパートメントモデルと生理学的モデル: 薬物速度論の基礎—体内動態の考え方 (粟津荘司, 渡辺 淳共著). 廣川書店, 東京, 1988, pp. 1-70
- 6) Grande PO, Asgeirsson B, Nordstrom CH: Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, **46**: 929-941
- 7) William D, Willis JR: The nervous system and its components: Physiology (ed. by Berne RM, Levy MN), 3rd Ed. Mosby Year Book, St. Louis, 1993, pp. 93-108
- 8) Guyton AC: Cerebral blood flow, the cerebrospinal fluid, and brain metabolism: Textbook of medical physiology (ed. by Guyton AC, Hall JE), 9th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996, pp. 783-789
- 9) Cloyd JC, Snyder BD, Cleeremans B, Bundlie SR, Blomquist CH, Lakatua DJ: Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **236**(2): 301-306
- 10) Rapoport SI: A mathematical model for vasogenic brain edema. *J Theor Biol J Theor Biol* 1978, **74**(3): 439-467
- 11) Rapoport SI: A model for brain edema: Brain edema (ed. by Inaba Y, Klatzo I, Spatz M). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1984, pp. 59-71
- 12) Ekstedt J: CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978, **41**(4): 345-353
- 13) Rapoport SI: Roles of cerebrovascular permeability, brain compliance, and brain hydraulic conductivity in vasogenic brain edema: Neural trauma (ed. by Popp AJ). Raven Press, New York, 1979, pp. 51-62
- 14) Greenberg MS: Head trauma: Handbook of neurosurgery (ed. by Greenberg MS), 5th Ed. Greenberg Graphics, Florida, 2001, pp. 626-685
- 15) Jackson EK: Diuretics: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (ed. by Hardman JG, Limbird LE), 9th Ed. McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 685-713
- 16) Reynolds JEF: Diuretics: The extra pharmacopoeia (ed. by Reynolds JEF), 29th Ed. Pharmaceutical Press, London, 1989, pp. 973-1007
- 17) Kobayashi T, Ichikawa T, Kondo R, Yoshiyama Y, Tomonaga F, Ohwada T: Pharmacokinetic study of mannitol in subjects with increased ICP. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994, **60**: 538-540
- 18) 小川武希: マニトール, グリセオール, 利尿剤の適応. 救急医学 2001, **25**: 1561-1564
- 19) James HE: Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir (Wien)* 1980, **51**(3-4): 161-172