

脳動脈瘤の成因ならびに増大・破裂機序に
関するバイオメカニクス的研究

第2部 脳動脈分岐部および脳動脈瘤内の血流動態
に関する血行力学的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田 隆 教授)

森 竹 浩 三

〔原稿受付: 昭和50年1月20日〕

Biomechanical Studies on the Pathogenesis of Cerebral Aneurysms
and the Mechanism of Their Growth and Rupture
Part II Hemodynamics at Cerebral Arterial Bifurcations
and in Cerebral Aneurysms

by

KOUZO MORITAKE

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The hemodynamic flows at cerebral arterial bifurcations were studied experimentally to investigate the initiation, growth and rupture of cerebral arterial aneurysms.

1. Effects of vascular distensibility on pulsatile flows

The sinusoidally oscillating flows were let run through elastic tubes with the same diameter but with different distensibility. Pressures at the inner surfaces of the tubes were measured. It was found out that pulse pressure became larger as the tubes became stiffer.

2. Pressure distribution in the neighborhood of arterial bifurcation

Steady flows were let run through glass models with symmetrical bifurcations as well as model aneurysms. Pressures at the apex of bifurcations, at the fundus of model aneurysm and at the side walls just proximal and just distal to bifurcations were measured. Power laws were obtained between the flow velocity and the pressure difference at two points (at side walls and apex or fundus). The pressure difference was estimated to be about 5 mmHg at the flow velocity of about 100 cm/sec corresponding to the peak velocity of blood flow in large cerebral arteries.

Key words: cerebral aneurysm, vascular distensibility, stagnation pressure., boundary layer separation.

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, Japan. 〒606

The animal experiments were also performed to measure the blood pressure at the bifurcations of abdominal aortas of five dogs. Pressure differences at two points were 3 to 7 mmHg for systolic pressure and 4 to 10 mmHg for pulse pressure.

3. Flow visualization at the bifurcation

Flow patterns were observed at the bifurcation of the glass model, simulating blood flow in cerebral arteries. Axial stream impingement at the apex and boundary layer separation at the lateral angles were observed.

Finally, a hypothesis of the pathogenesis and the mechanism of growth and rupture of cerebral arterial aneurysms was proposed from the biomechanical and morphological viewpoints.

第1章 緒言

本研究の第1部においては、脳動脈の組織構築を材料力学的観点から検討し、脳動脈瘤の発生等の問題との関連性を追求した。そして脳動脈壁に弾性線維が乏しく、特異的に伸展性に乏しいことを見出し、このstiffな性質が拍動流下に何らかの形で脳動脈瘤の発生や増大・破裂に関与することを示唆した。また中膜欠損部を覆い脳動脈瘤の発生や破裂を防ぐと考えられた脳動脈分岐部や脳動脈瘤茎部の intimal pads の本態を血流動態の面から解明することが、上記の問題の解決に寄与すると考えた。

第2部ではこのような脳動脈や脳動脈瘤の特異な組織構築や、それに基づく特異な力学的性質と関連した問題を流体力学的観点から検討するほか、分岐部の立体的形態³⁰⁾に関係した流れの問題を取り扱った。そして第1部の結果と合わせて脳動脈瘤の成因ならびに増大・破裂機序を仮説した。

第2章 拍動流における動脈変形特性の意義

I 弾性管内の拍動流実験

A 研究材料と方法

内径約5mm、長さ2mの伸展性を異にする3本の弾性管を選んだ (Table 1)。ここで各弾性管の伸展性

は第1部の方法で求めたパラメータ β を用いて表わしており、3本の弾性管のうちもっとも伸展性に富む管を elastic tube, もっとも伸展性に乏しい管を stiff tube, そしてその中間の伸展性を有する管を medium

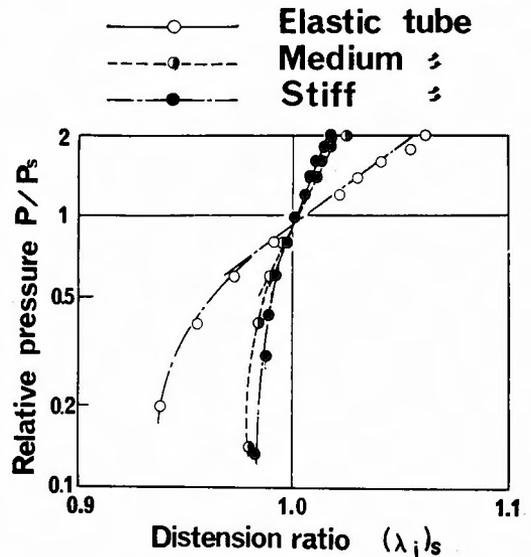
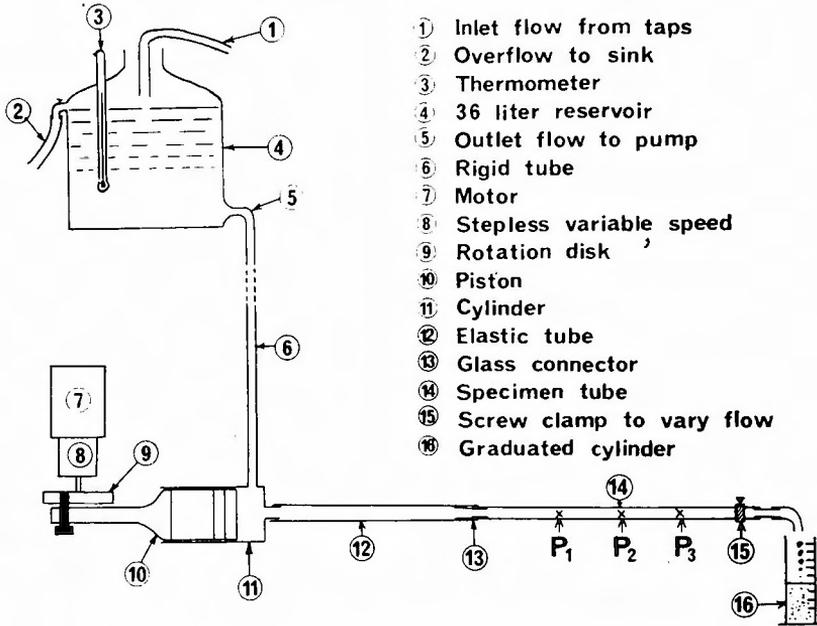


Fig. 1 Relations between distension ratio and relative pressure of three kinds of elastic tubes

Table 1 Dimensions and distensibilities of three kinds of tubes

	Material	Internal		Wall thickness t cm	Distensibility β
		diameter D_i cm	radius R_i cm		
Elastic tube	Rubber	0.47	0.23	0.117	15
Medium tube	Synthetic polymer	0.50	0.25	0.092	44
Stiff tube	Synthetic polymer	0.46	0.23	0.211	51



- ① Inlet flow from taps
- ② Overflow to sink
- ③ Thermometer
- ④ 36 liter reservoir
- ⑤ Outlet flow to pump
- ⑥ Rigid tube
- ⑦ Motor
- ⑧ Stepless variable speed
- ⑨ Rotation disk
- ⑩ Piston
- ⑪ Cylinder
- ⑫ Elastic tube
- ⑬ Glass connector
- ⑭ Specimen tube
- ⑮ Screw clamp to vary flow
- ⑯ Graduated cylinder

Fig. 2 Schematic diagram of the testing apparatus used for hemodynamic experiments

tube と称した。Fig. 1は各弾性管の β 算出のために行った内圧試験の結果を示しているが、第1部の動脈では外径 R_0 の変化から膨張率 $(\lambda_0)s$ を求めたのに対し、この実験では流量変化が重要な因子となることから、内径の変化から内径膨張率 $(\lambda_i)s$ を求め、これより β を算出した。

これらの3本の弾性管内に、定常流装置とポンプを組み合わせた Fig. 2 に示すような拍動流装置を用いてほぼ正弦波状の拍動流を実現させた。流速 V (cm/sec)は一定容量のメスシリンダーに溜るに要した時間から算出した。ポンプ装置の拍動数はそれが装備する無段変速機を調節して変化させた。脈圧 ΔP はポンプの1回拍出量の相対値(stroke volume ratio)であるピストンの stroke n (mm)を変化させて調節した。ポンプを心臓に、試料弾性管を末梢動脈にたとえ、両者の間に介在させた内径約1cmの弾性管⑫は大動脈に相当し、試料弾性管内の圧脈波を正弦波状とするために用いた。

弾性管上で50cm間隔の3点、 P_1, P_2, P_3 で血圧測定用 transducer に直結した 19 gauge 針を刺入し、管壁面上の内圧を測定した。なお1部の実験では生理的食塩水を流し、試料管末端部で電磁流量計 (Medicon

FM-6R) による流速測定を行った。

B 結果

stroke volume ratio n と流速 V の関係を Fig. 3 に示す stroke volume ratio n が増加するとともに流速記録波形から求めた peak velocity (max. V)は増加し、最低流速 (min. V)は減少した。両者の差を流速変動巾 flow fluctuation (ΔV)と定義すると、これは n とほぼ正比例の関係にあった。

Fig. 4 下段は次式で求まる平均 Reynolds 数 Re が約 700 の、脳底部動脈血流に相似させた拍動流を各試料弾性管に流したさいの P_2 点の圧力と stroke volume ratio n の関係を示すグラフである。 $Re = VD/\nu$ (V は管内平均流速, D は管の内径, ν は流体の動粘性係数を表わす)。 Fig. 4 下段左は最高圧、平均圧および最低圧を示し、右は脈圧を示す。伸展性に乏しい stiff tube の内圧は伸展性に富む elastic tube の内圧に比べて、最高圧はより高く、最低圧はより低く、また脈圧はより大であった。この傾向は stroke volume ratio n を増大すると、より著明となった。弾性管内の圧力波形の例として、 n が8の場合の記録を Fig. 4 上段に示した。

ところで Fig. 4 下段右のグラフで、脈圧 ΔP_2 が

Pulse rate : 70 cpm Re : 1900

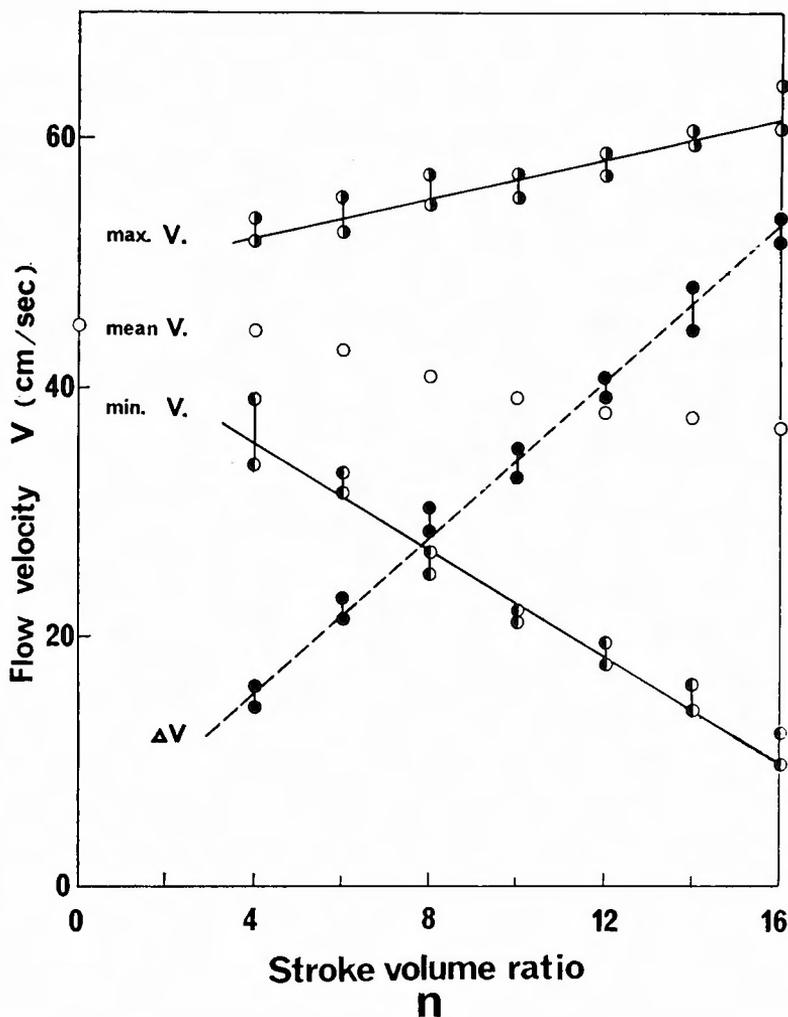


Fig. 3 Relations between flow velocity and stroke volume ratio

Fig. 3 に示した流速変動中 ΔV と同様に, n とほぼ正比例の関係にあったことから, 脈圧と流速変動の間にもほぼ正比例関係が成立すると考えられる. 従って以下の一連の内圧測定の実験結果から, 流速の拍動性もある程度定量的に把握しようと考えられる.

Fig. 5 は弾性管上の測定部位の違いによる内圧の差を示したグラフである. P_1, P_2, P_3 の順に, すなわち末梢側ほど最高圧がより高く, 最低圧がより低く, 脈圧がより高くなる傾向が認められた.

最後に拍動数の変化に伴う内圧変化を調べた. Fig. 6 は平均 Reynolds 数 Re を約 700 とし, 上段は n を 4, 下段は n を 8 として拍動流を流したさい, 拍動数の変化が内圧に及ぼす影響を示したグラフである. Fig. 6 の左のグラフは最高圧, 平均圧, 最低圧の結果で, 右のグラフは脈圧の結果である. いずれも拍動数が増加するに従い最高圧は上昇し, 最低圧は低下し, 脈圧は増大していた.

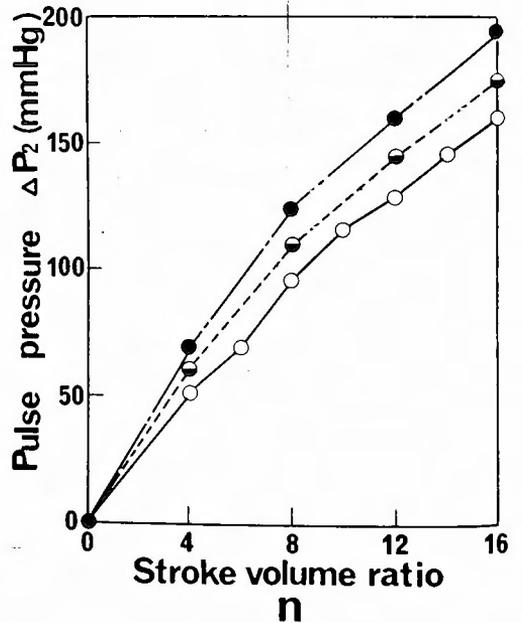
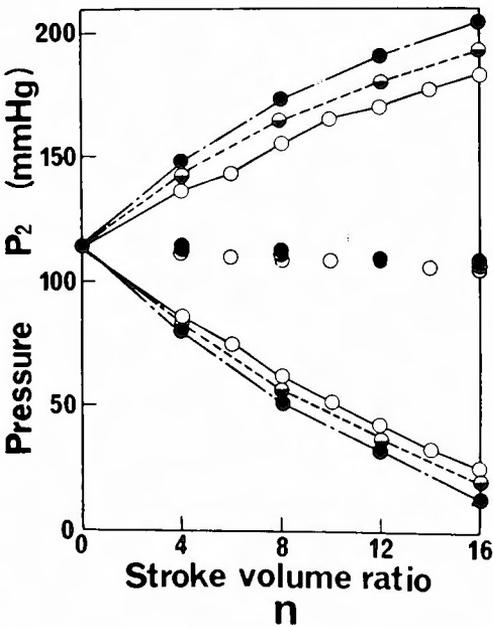
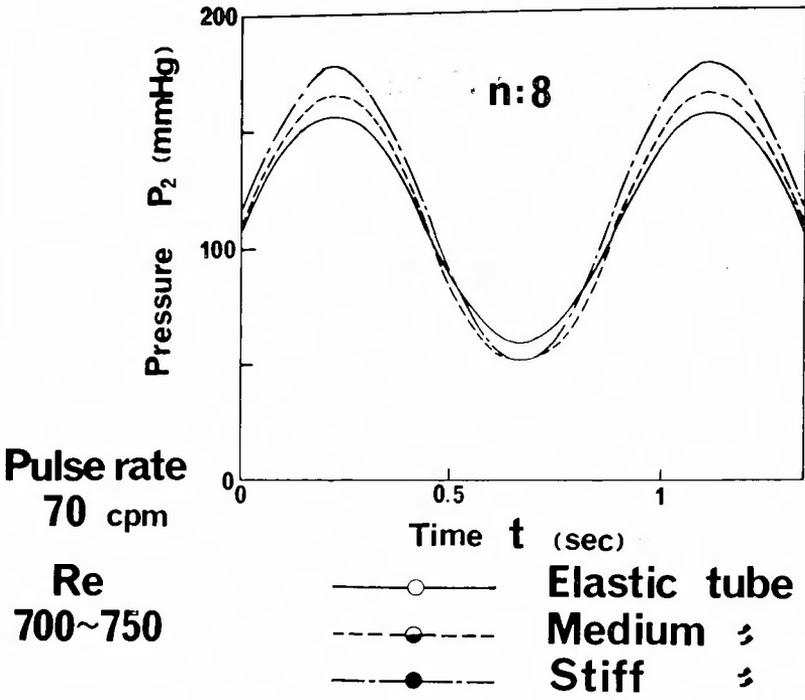


Fig. 4 Relations between pressure and stroke volume ratio (the bottom) and an example of comparison of pressure waves in three elastic tubes (the top)

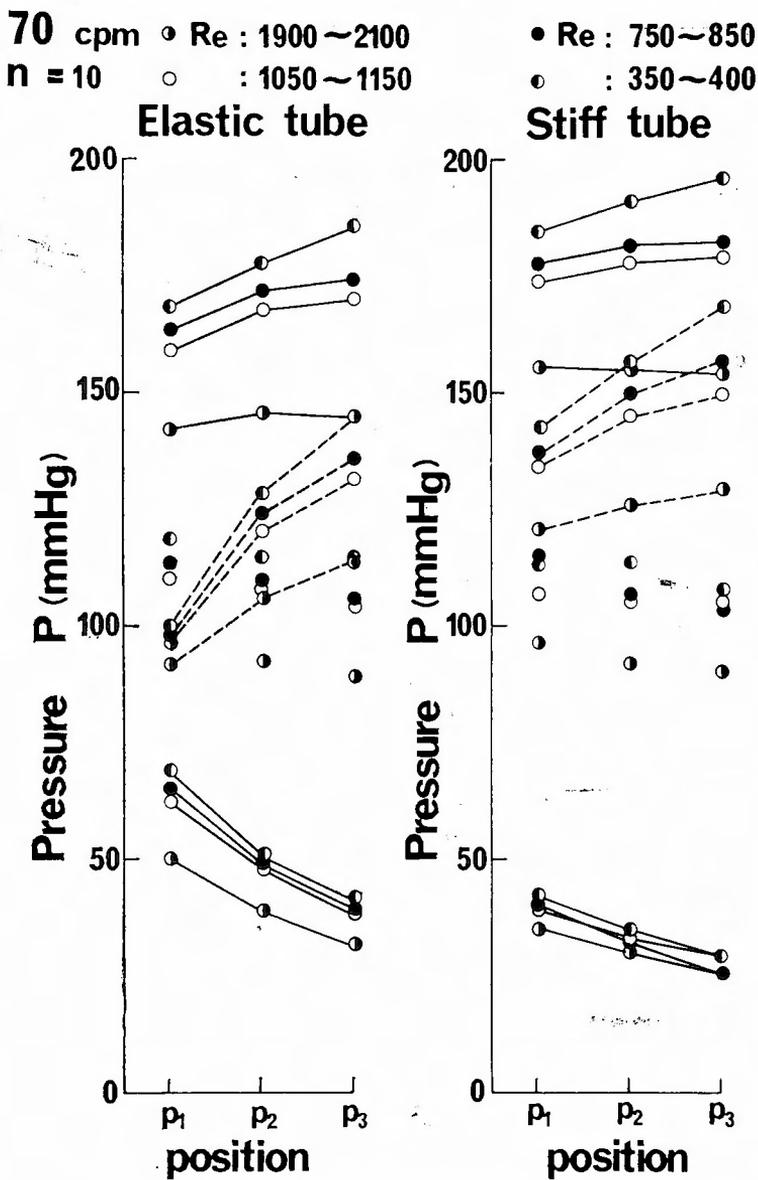


Fig. 5 Pressure gradients along three points of tubes

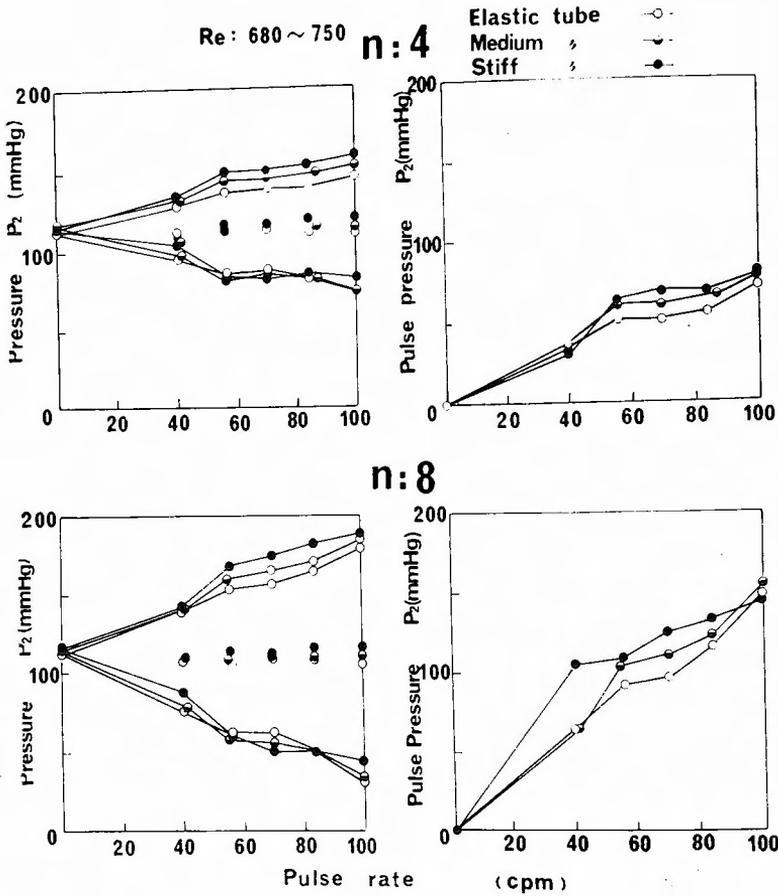


Fig. 6 Relations between pressure and pulse rate

第3章 動脈分岐部の内圧分布

I 分岐ガラス管内の定常流実験

A 研究材料と方法

Fig. 7 のグラフ中に模式的に示すような、種々の角度で対称分岐し、apex 部が近位本管の中心軸に一致する分岐ガラス管モデルを pyrex glass 管を用いて製作した。また Fig. 8 のグラフ中に示すような、apex 部に内径が約 10mm と約 20mm の球状の模擬動脈瘤を有し、分岐角度が 90 度の分岐ガラス管モデルも用意した。いずれも分岐管内腔断面積の和を本管のそれにほぼ等しくして、分岐前後での流速変化を少なくしてある。これらの分岐ガラス管モデルに Fig. 2 に示した拍動流装置からポンプを除去した定常流装置により約 50-300 cm/sec の範囲の速度の定常流を本管側から流した。分岐部の apex 部あるいは模擬動脈瘤底部、お

よび分岐部より約 20mm 近傍の近位本管と遠位分岐管側壁の各 3ヶ所に設けた、内径約 1.5mm の側管に 19 gauge 針を挿入し、各部の管内壁面上の内圧を血圧測定用 transducer (日本光電) により測定した。流速調節は分岐管に接続した Y 字形ゴム管の本管部のネジ鉗子により、拍動流実験に準じた方法で行なった。

次に圧測定用の側管のない、同様の分岐ガラス管モデルを製作し、本管近位側より皮下針で trypan blue dye を注入して分岐部の流れの状態を色素系流の流れ模様で観察した。このさい脳底部動脈の血流の範囲で求める Reynolds 数 Re を有する定常流を流した。

B 結果

Fig. 7 は apex 部の圧力 (P_A) と近位側壁の圧力 (P_P) の差 (左図)、ならびに P_A と遠位側壁の圧力 (P_D) の差 (右図) を平均流速との関係で対数グラフ

$$\Delta P = \gamma \cdot V^\mu$$

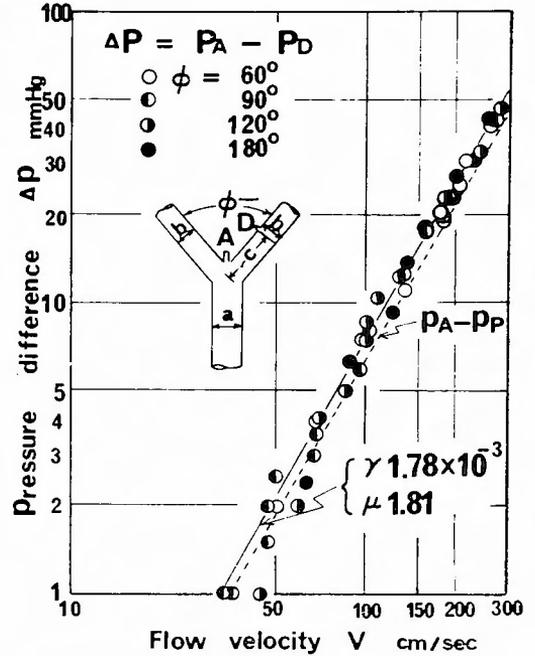
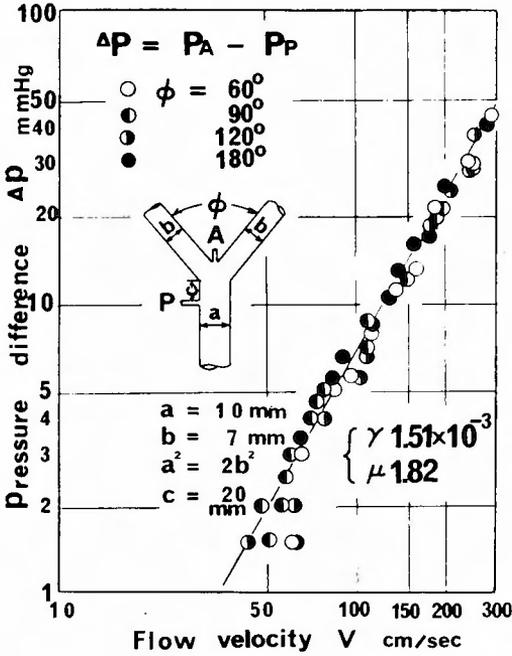


Fig. 7 Changes in pressure difference between the apex and the just distal or proximal to bifurcation

$$\Delta P = \gamma \cdot V^\mu$$

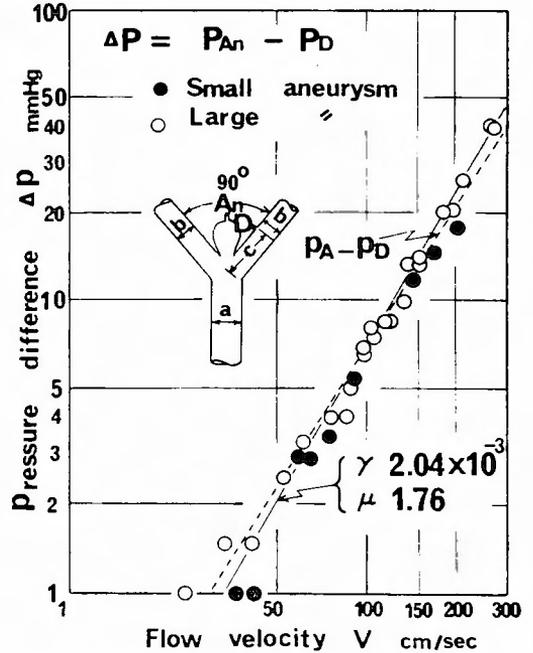
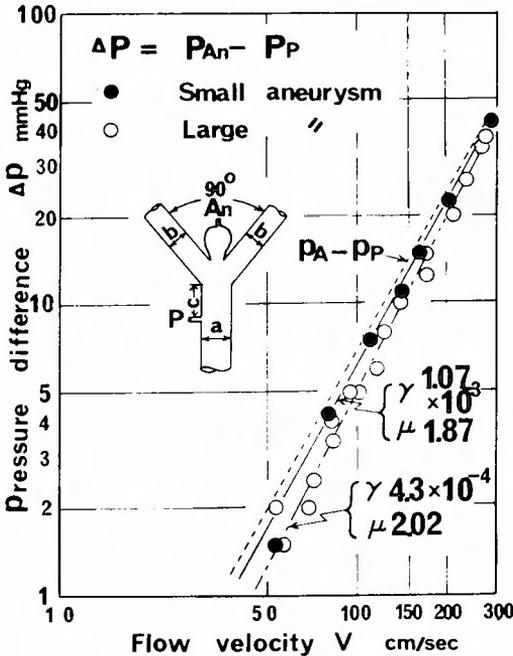


Fig. 8 Changes in pressure difference between the aneurysmal wall and the just distal or proximal to bifurcation

上に plot した結果である。いずれも対数グラフ上で直線関係が成立し、圧差 (ΔP) と流速 (V) の間には次式が成立した。

$$\Delta P = r \cdot V^2 \quad (1)$$

ガラス管の分岐角度の違いによる ΔP の差は認めなかった。ところで脳底部動脈の平均流速は約 50 cm/sec と報告¹²⁾¹⁵⁾されており、また通常の動脈レベルでの血流の最高流速 (peak velocity) は平均流速 (mean velocity) の約 3 倍に達し得ると考えられている⁶⁾。従って仮にこれが約 2 倍としても、脳底部動脈血流の peak velocity は 100 cm/sec を超え得ることになる。従ってこの実験からは、脳底部動脈 apex に近位動脈を流れる血流の軸流が直撃する際にはその周辺より平均流速時で約 2 mmHg, peak velocity 時には 5 mmHg 以上高い圧力が apex に加わると想定される、また一方、模擬動脈瘤を持つ分岐ガラス管では Fig. 8 に示すように動脈瘤底部の圧力 P_{An} と P_P の差および P_{An} と P_D の差がいずれも流速と (1) 式で表わされるべき関数の関係にあった。そして模擬動脈瘤内の圧力 P_{An} がもっとも高く、 P_P , P_D の順に低い圧力であった。 P_{An} と P_P の圧力差については大径の模擬動脈瘤の内圧の方が小径の動脈瘤の内圧より低い傾向を示したが、 P_{An} と P_D の圧力差に関しては両者の圧力差は僅かであった。

分岐ガラス管内の色素系流実験では apex 部で近位本管の流れの軸流が衝突する流れ模様が観察された (Fig. 9)。脳底部動脈の平均流速 (約 50 cm/sec) 時の Reynolds 数 Re は脳底部動脈の内径を約 4mm とする

と約 750¹²⁾ であるが peak velocity を前述のように平均流速の約 2 倍と仮定すると、そのさいの Re は約 1500 に達する。この脳底部動脈血流の peak velocity に近い流れに相似させた場合に、この apex 部における軸流の衝突する流れ模様が特に著明に認められた。一方、lateral angle 部では常に流れの淀みが観察された。

Ⅱ イヌ動脈分岐部の血圧分布

A 研究材料と方法

ネブタール麻酔 (25mg/kg 体重, iv) した 8-12kg の雑種成犬 5 匹を用いて、低分子デキストラン (Rheomacrodex[®]) 点滴静注下に開腹し以下の実験を行なった。Fig. 10 上段に模式的に示すように、内腸骨動脈と深回旋腸骨動脈に 19 gauge のテフロン管をそれぞれ大動脈長軸方向と半径方向に挿入し、先端部を腹部大動脈分岐部内腔の壁面上に置いた。圧測定は温度ドリフトが少なく、小型で圧力減衰が小さくてすむ SFT transducer⁴⁷⁾ に上記テフロン管を直結させて行なった。Fig. 10 下段は測定時の写真で、測定には定位手術台を利用しており、圧較正には水柱を用いた。

B 結果

イヌの腹部大動脈分岐部の apex の血圧、すなわち内腸骨動脈内に挿入したテフロン管からの血圧と、近位側壁、すなわち深回旋動脈に挿入したテフロン管からの血圧を同時記録した波形を Fig. 11 に 2 例示した。いずれも apex 部より記録した血圧波形は近位側圧に比べてより sharp な peak を有しており、収縮期圧

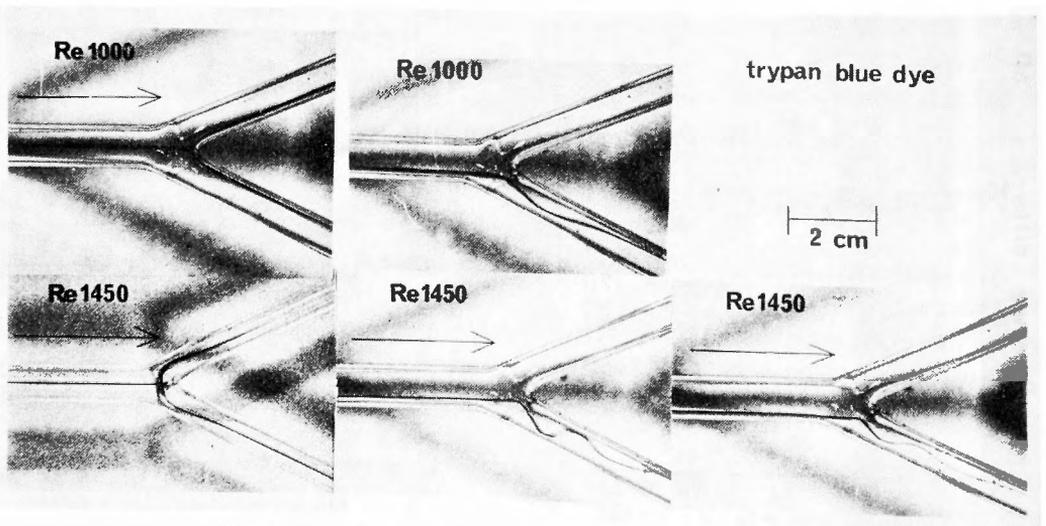


Fig. 9 Flow visualization at bifurcations of glass tube model

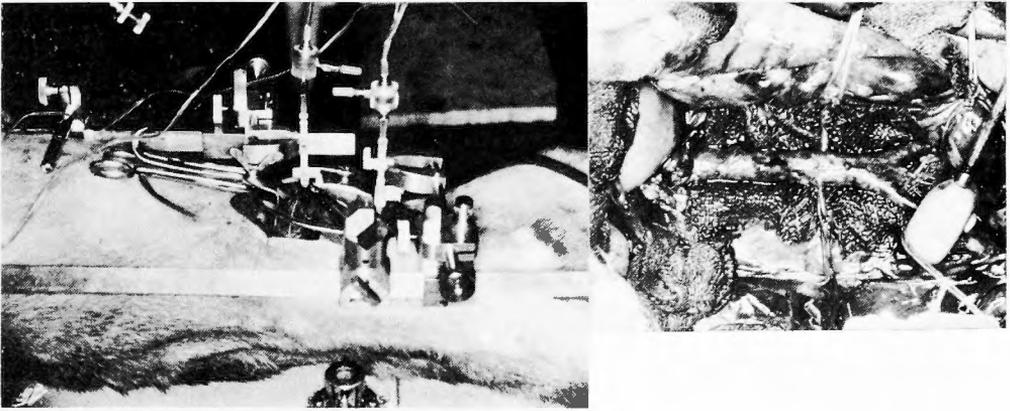
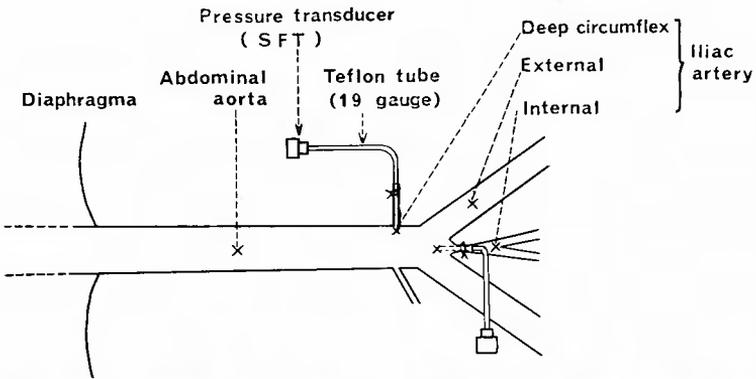


Fig. 10 Schematic diagram and photographs of hemodynamic experiment using a canine abdominal aorta

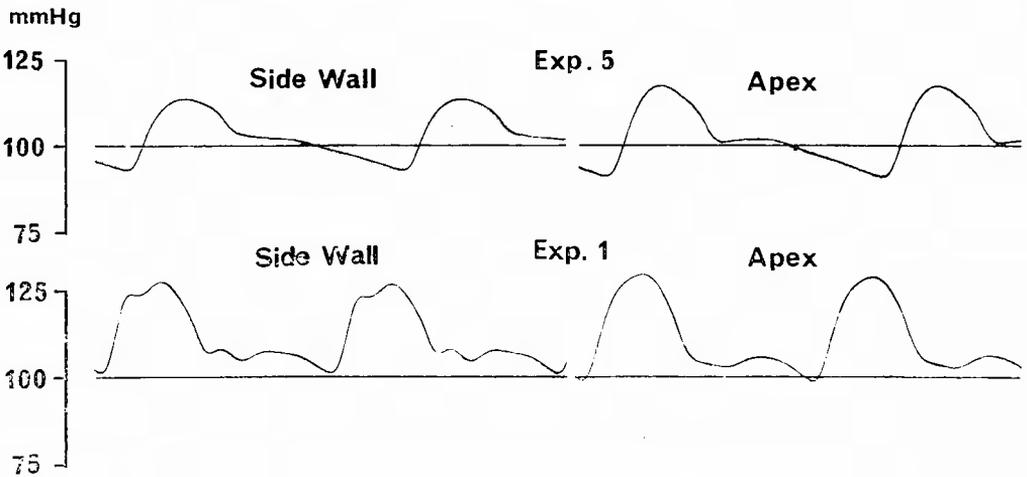


Fig. 11 Experimental records of pressure at bifurcations of abdominal aortas of two dogs

Table 2 Comparison of blood pressure at apex and at proximal side wall

Exp. No.	Dog No.	Pulse cpm	Systolic Press. of Proxim. Side Wall mmHg	Difference Systolic Press. \pm S. D. mmHg	Difference Pulse Press. \pm S. D. mmHg
1	1	163	127~135	3.4 \pm 0.4	4.6 \pm 0.8
2	〃	161	137~143	3.2 \pm 0.3	4.0 \pm 0.3
3	2	133	107~112	4.0 \pm 0.8	4.6 \pm 0.8
4	〃	136	113~115	3.8 \pm 0.1	4.4 \pm 0.4
5	3	136	113~116	3.0 \pm 0.2	5.9 \pm 0.3
6	〃	150	136~141	2.7 \pm 0.2	3.0 \pm 1.7
7	4	153	135~138	3.4 \pm 0.8	5.7 \pm 0.3
8	〃	144	135~147	5.8 \pm 1.2	7.4 \pm 1.8
9	5	139	145~154	7.3 \pm 0.4	10.7 \pm 0.4
10	〃	126	138~143	7.0 \pm 0.7	7.1 \pm 1.0

がより高く、拡張期圧がより低く、脈圧はより大であった。このような圧波形状から測定した収縮期圧および脈圧の、apex部と近位側壁での圧力差をTable 2に示す。apex部には近位側壁より収縮期圧で約3-7 mmHg、脈圧で約4-10 mmHgだけ高い血圧が記録された。

第4章 考 察

脳は他の臓器と比べて、臓器重量の割合からすると大量の血液供給を受けており²⁸⁾⁴³⁾、脳動脈瘤好発部である Willis 動脈輪前半部に血液を送る内頸動脈系にはとくに大量の血液が流れている⁴³⁾。また脳底部動脈は異形(variation)度が高く³⁰⁾³²⁾、その多くは脳底部動脈における血流分布の不均衡を招来し、その1部に偏して大量の血流が生じる結果になると思われる。そしてこのような部位に、脳動脈瘤が高率に発生することが報告されている¹⁾³⁰⁾³⁷⁾。さらに動物実験でも、頸部動脈結紮により血流が代償的に増加した部位に中膜欠損の拡大や壁の動脈瘤様膨隆がみられることも報告されている²⁴⁾。以上の事実は、脳動脈瘤の発生に、その部を流れる血流が密接に関係することを示唆している。

I 拍動流における脳動脈変形特性の意義

動脈壁の伸展性と拍動性血流の関係は Windkessel 作用として理論的には広く知られている¹⁸⁾。すなわち心臓より駆出された大きな拍動性を有する動脈血流は、伸展性に富んでいる心臓近位部大動脈の高度な伸展性と弾性的復元(elastic recoil)により定常流に近づけられ、途絶することなく流されると考えられてい

る。

本研究では拍動流が伸展性に乏しい弾性管を流れる場合、その拍動性が比較的大であることを実験で示した(Fig. 4)。従って、第1部で示したように特異的に伸展性に乏しい脳動脈の中を流れる拍動性血流の拍動性は比較的大であると想定され、脳動脈壁に生ずる応力も大であると考えられる。そして加齢により伸展性が低下すると、この効果は更に著明となり、中年以後のヒトの脳動脈に、嚢状動脈瘤が好発する間接的な要因になると考えられる。実際に脳動脈の血圧を茎部の動脈の血圧と比較した研究²⁾⁴⁾⁴⁵⁾では、有意の圧降下を認めなかったことが報告されている。一方、脳動脈瘤内血圧は、その測定が技術的に困難であり、危険も伴うことからほとんど行なわれていない。Wright⁴⁶⁾は全身血圧に比べて脳動脈瘤内の血圧が低く、拍動性の点でもはるかに劣る結果を得たが、その後の研究で Ferguson¹³⁾は両者に差のないことを証明し、Wrightの研究における測定技術の問題点を指摘している。

以上のように、脳動脈瘤の発生する脳の主幹動脈の血圧は、少くとも全身血圧と比べて、絶対圧力の点でも、拍動性の点でも小さくはないことを念頭に置いて脳動脈瘤の発生や破裂を考えねばならない。

II 脳動脈分岐部の内圧分布と流れの状態

嚢状脳動脈瘤の発生は比較的大い脳底部主幹動脈にみられ、分岐部 apex (or distal carina) に限られる。しかもその近位動脈血流の軸流の直撃を受けると想定される apex に発生する傾向のあることが認められている¹⁾²³⁾³⁰⁾。そして、apex の中膜欠損部にこの

direct line of "fire" of main stream が一致することが動脈瘤発生に重要な意義があると考えられる研究者は多い^{11),14),16),23),24),30)}。

一般に血流の保有するエネルギーは圧力エネルギーと運動エネルギーに大別されるが、軸流の直撃を受ける部位では運動エネルギーが圧力エネルギーに変換される。従って上述のような脳動脈 apex には本来の血圧(静圧 static pressure)に加えて動圧(dynamic pressure)が重畳されて加わることになる。

Forbus¹⁶⁾ は分岐ガラス管モデルを用いて定常流実験を行い、分岐部の apex を中心とした各部の側圧を比較した。そして apex に最高の圧力が負荷され、分岐角度を増すと apex と他の周辺の圧力差が増大することを示した。しかし彼の実験では、このような淀み点圧(stagnation pressure)に密接に関係する流速値が無視されているため、淀み点圧の脳動脈瘤発生における意義をその結果から定量的に判断することはできない。本研究では分岐部の内圧分布を流速との関係を中心に検討した結果、apex と周辺部の圧力の差が流速とべき関数の関係にあることを見出した。そして、脳底部動脈の流速範囲でも無視できない動圧が発生することを知った。ただし、著者らの実験でも Reynolds 数 Re を用いて脳底部動脈の血流状態に相似させていないため、分岐角度と動圧の関係については確定的な結論は出し得なかった。生体でも動脈の apex に軸流が衝突するような場合には、そこに無視しえない範囲の動圧が生じ、最高血圧のみならず脈圧も大なることを証明した(Table 2)。このような動圧発生に対応する流れ模様は分岐ガラス管モデル内の色素糸流実験¹²⁾で観察されるが(Fig. 9)、分岐部の応力状況をさらに具体的に捉えた研究がある。Rodbard³⁵⁾ は分岐部にシリコンゴムで coating し、apex 部にシリコン膜の凹みを観察し、この部で応力が大なることを実証した。Hassler²³⁾ もほぼ同様の実験を行い同様の所見を得ている。このような apex に生じる動圧は、第 1 部で述べたように apex が中膜欠損という locus minoris resistentiae と考えられる構造であることや、時間因子などを考慮すると、その存在は脳動脈瘤の発生に重要な役割りを果たしていると思われる。

第 1 部において、脳動脈瘤の発生機序を考えるうえで intimal pads の成因を追求していくことが必要と考えた。ところで、上に述べた分岐管モデルを用いた流れ模様の観察¹²⁾ やシリコン膜の変形観察^{23),35),47)}

のさい、脳動脈分岐部の intimal pads に部位のみならず形状も類似する淀み^{23),35),47)} (Fig. 9) あるいはシリコン膜の突出像を認めている。従って、血流の淀みが intimal pads の発生に何らかの形で関与している様である。そこで次に、血流の淀みと intimal pads の関係について考察をすすめる。

Ⅲ アテローム性病変と intimal pads

成人の脳動脈分岐部に観察される intimal pads とアテローム性病変は区別しがたい。そして初期アテローム性病変が intimal pads に先行して生じること、またアテローム性病変の初期像の定義そのものが明確でないことなどの理由から、両者を同一視する場合が多い⁴⁰⁾が、著者もこのような考えに立っている。ところで、intimal pads が中膜欠損部の強度を補なっていると考えられたことから、アテローム性病変が脳動脈瘤の発生を防いでいると推定される。この点は著者らの病理学的研究³⁰⁾において、脳動脈瘤の好発する年齢では、脳底部動脈のアテローム性病変は脳動脈瘤群よりむしろ対照群の方に高率に存在したことに一致する。そこで、以下は、intimal pads の発生機序をアテローム性病変の成因と関連させて考察をすすめる。

アテローム性病変の発生に血流動態的因子が密接に関係することは、Virchow の血漿浸潤説⁴⁴⁾をはじめとして多くの研究により支持され、様々な理論が展開されてきている^{22),31)}。最近、動脈壁の shear rate (剪断速度)と物質輸送速度(動脈壁より一定の物質を洗い流す速度)が流れの場において類似した分布を示すことに注目し、これらの分布をさらに初期アテローム性病変の分布に関連させて、その発生機序を論じた 2 つの相反する研究の流れがある。

Fry¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾ は血中に注入した色素が動脈壁に沈着する量が血圧やひずみの増加に伴って増加し、壁に生じる shear stress (剪断応力)や乱流発生傾向に併行して増加することを動物実験で示した。そして血流により動脈壁に局所的な shear stress (剪断応力)が生じると、その部位で内膜の変形や腫脹が起り、さらには内膜が剝離してアテローム性病変が始まると主張した。

一方 Caro ら^{7),8),9)} は血管内膜に力学的損傷を来すほど大きい shear stress は生じないと考えた。そして多数の剖検例で検索した結果、shear rate あるいは物質輸送速度の小さい部位に初期アテローム性病変が分布する傾向のあることを見出したことから、血流

の淀み部, すなわち shear rate の小さい static zone (死水領域) では壁の内部で造られたコレステロールなどが血流により十分運び去られず, アテローム性病変が発生してくると想定した。

著者らの研究³⁰⁾で, 脳底部動脈におけるアテローム性病変, すなわち intimal pads および intimal proliferations が血流が淀み易いと想定される部位に好発していたことや, 本研究の流れの観察の結果を総合した結果, 脳底部動脈分岐部の intimal pads の発生機序としては, Caro 等の説に代表される, 血流エネルギーの小さい部位に発生するとする考え^{7), 8), 9), 17), 27)}を支持する。従って, アテローム性病変と脳動脈瘤が病態の上では前者が動脈の内腔閉塞を, 後者が拡大, 破裂を問題とされるのと同様に, 成因に関しても動脈壁に負荷される血流エネルギーが前者では異常に小さく, 後者では大きいことを原因として発生し, 両者は相反する動脈病変であると言える。

乱流を脳動脈瘤の成因として重視して行なった研究も多い^{10), 12), 14), 39), 41)}。しかし生体血管内の血流の乱流については明確な定義づけが困難であり, またその存在を確かめる手段も十分確立されていない。実験的な研究が多いが, 結果の解釈もまちまちである。従って, 脳動脈分岐部の乱流発生の有無に関しても, また乱流が動脈瘤発生に関与するか否かについても依然議論が分れたままである。

しかし, 一般に動脈瘤内に乱流が発生することでは一致しており¹²⁾, 乱流が壁を振動させ, 動脈瘤壁に疲労, すなわち力学的性質の変化をもたらすことは, PSD (poststenotic dilatation) の成因と関連して研究^{3), 26), 33), 34)}がすすめられている。ただし, 脳動脈瘤の唯一の自然治癒機序で, また破裂防禦の働きのあると考えられる血栓形成を促進する作用もあるとの報告^{33), 42)}もみられるので乱流と脳動脈瘤破裂に関してもさらに検討が必要であろう。

第5章 総 括

1 脳動脈壁が伸展性に乏しいことが, 拍動性の脳血流に及ぼす影響を調べるため, 伸展性を異にする弾性管に拍動流を実現し, 管内圧を比較した結果, 伸展性に乏しい弾性管ほど内圧の拍動性が大きであった。

2 種々の角度で対称分岐するガラス管モデルに定常流を流し, apex 部とその周辺の内圧の差が流速とべき関数の関係にあり, 分岐角度の違いによる影響を受けないことを見出した。そして脳底部動脈分岐部で

はこの圧差が 5 mmHg 以上にも達しうることを示唆する結果を得た。また apex 部に設けた模擬動脈瘤内とその周辺の圧差についてもほぼ同様の結果を得たが上記の圧差よりは小であった。

3 イヌの腹部大動脈分岐部における血圧測定でも, その apex からは近位側壁に比べ収縮期圧で約 3-7 mmHg, 脈圧で約 4-10 mmHg 高い圧が記録された。

4 分岐ガラス管モデルに脳底部動脈の血流に相似させた色素系流を流すと, apex 部には近位軸流が衝突する流れ模様を認め, lateral angle 部には intimal pads の形状に類似した淀みが観察された。

本研究全体の総括と結論

脳動脈瘤の成因ならびに増大, 破裂の機序を力学的側面から解明することを目的としてバイオメカニクスの立場から研究を行なった。そして概略次のような結果を得た。

動脈壁の静的変形特性は静的内圧試験で求めた 100 mmHg を基準内圧とした内圧比 P/P_s と外径膨張率 (λ_0) の間に成立する次式から求める β をパラメータとして表わしうることを見出した。

$$\ln P/P_s = \beta((\lambda_0)s - 1)$$

イヌの動脈では, パラメータ β とマイクロフォトメータを用いて光学的に測定した動脈中膜の弾性線維の割合 Fe あるいは膠原線維の割合 Fc のいずれとも一次の関係にあり次の 2 式が成立したことから, 材料試験の困難な動脈の静的変形特性をその組織標本から求めた β を用いて定量的に知ることができると考えられた。

$$\beta = 26.10 - 0.51Fe, \quad \beta = -4.60 + 0.49Fc$$

ヒトの動脈では, β の値と壁要素割合の両面から, 加齢と共に動脈壁の伸展性が減ずることを, また脳動脈が他のほぼ同径の動脈に比べて伸展性を欠くことを確かめた。拍動流下の動脈壁の伸展性を欠くことの意義を確かめるために行なった弾性管内拍動流実験では, 動脈壁が伸展性を欠くと, その中を流れる拍動流の拍動性が増大することを示唆する結果を得た。

ヒトの脳底部動脈分岐部の中膜欠損部は材料力学的にみて抵抗減弱部とみなされたが, これをしばしば覆う intimal pads は膠原線維を多量に含むことから強固な組織であり, 中膜欠損部の強度を十分に補うると考える。動脈瘤基部における破裂の頻度が低いのは, 同様の intimal pads が基部に存在するためと考えられた。

分岐ガラス管内の定常流実験ならびに動物実験にお

いて、脳底部動脈分岐部 apex に近位血流の軸流が直撃する際には動圧が生じ、apex には周辺部の壁に加わる血圧より約 5mmHg にも達する圧が本来の血圧に重畳されて加わることを示唆する結果を得た。また分岐ガラス管モデル内の色素糸流の観察で、apex 部には動圧発生に相当すると思われる軸流の衝突する流れ模様を、また lateral angle 部には intimal pads に位置と形状が類似する淀みを認めた。

以上の材料力学的あるいは流体力学的観点から行なった研究結果ならびにその考察から、脳動脈瘤の発生ならびに増大・破裂の機序を次の如く仮説した。

脳底部動脈が特異的に stiff なため、そこには比較的大きな拍動性血流が流れている。さらに局所的に血流量の多い分岐部 apex に近位動脈血流の軸流が直撃すると、この部に無視できない範囲の動圧が重畳され、大きな拍動性内圧が負荷される。このような apex では shear rate が大なるため、apex の中膜欠損を膠原線維を高率に含み、強固な組織である intimal pads が発達せず、これを補強しない。従ってこの部の壁は主として伸展性に富む内弾性板からなるため、隣接する stiff な脳動脈とは対照的に拍動性内圧負荷により大きな繰り返しひずみが生ずる。その結果、この部では局所的に壁の疲労が促進され、壁は内圧により引き伸ばされ次第に中膜欠損は拡大する。そしてそれまで弛緩していた外膜が伸展されるようになり、伸展性を大きく異にする内弾性板と、膠原線維からなる外膜が中膜を介さず接しているため両者の間に大きな shear stress が発生する。そしてこのようにして外膜組織にも疲労が及んでくると、ついには内圧に抗しきれなくなり内弾性板は断裂し、壁は膨隆し、初期動脈瘤が形成される。このようにして発生した動脈瘤内の血圧は依然、動圧分だけ高いうえに壁の厚さの不均一性のために、局所的に応力集中が生じる。しかも動脈瘤壁を構成する膠原線維が本来の強度を有していないことから応力の集中する部分で動脈瘤壁が伸展され、動脈瘤は増大する。内腔の増大により壁張力はさらに大となり、乱流発生傾向も増大し動脈瘤が再び拡大するという悪循環を生み、内腔の拡大に壁の補強が追いつかなくなると、ついには破裂する。

本論文の要旨は第31回、第32回、および第33回日本脳神経外科学会、ならびに第13回および第15回日本脈管学会の各総会において発表した。

なお本研究は昭和49年度文部省科学研究費（一般研究 B）ならびに厚生省特定疾患調査研究班脳脊髄血管異常研究班研究費の補助によるものである。

稿を終えるに臨み、ご指導ご校閲を賜った半田隆教授に深甚の謝意を表します。また終始ご指導ご協力いただきました京大機械工学教室林紘三郎博士、佐藤正明氏、同航空工学教室新見英幸博士、同病理学教室榎間章忠助教授、ならびに同脳神経外科学教室米田俊一博士、奥村厚学兄の諸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Alpers, B. J. and Berry, R. G. : Circle of Willis in cerebral vascular disorders. Arch. Neurol., 8: 398-402, 1963.
- 2) Bakay, L. and Sweet, W. H. : Intra-arterial pressures in the neck and brain. J. Neurosurg., 10: 353-359, 1953.
- 3) Black, S. P. W. and German, W. J. : Observations of the relationship between the volume and the size of the orifice of experimental aneurysms. J. Neurosurg., 17: 984-990, 1960.
- 4) Bloom, B. M., Odom, G. L. and Woodhall, B. : Direct measurement of intravascular pressure in components of the circle of Willis. Arch. Surg. (Chicago), 63: 821-823, 1951.
- 5) Boughner, D. R. and Roach, M. R. : Effect of low frequency vibration on the arterial wall. Circ. Res., 29: 136-144, 1971.
- 6) Burton, A. C. : Physiology and Biophysics of the circulation. Chicago, Year Book Med. Publ. Inc., 1972.
- 7) Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M. and Schroter, R. C. : Arterial wall shear and distribution of early atheloma in man. Nature, 223: 1159-1161, 1959.
- 8) Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M. and Schroter, R. C. : Atheloma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. Proc. Roy. Soc. Lond. B., 177: 109-159, 1971.
- 9) Caro, C. G. and Norem, R. M. : Transport of ^{14}C -4-cholesterol between serum and wall in the perfused dog common carotid artery. Cric. Res., 32: 187-205, 1973.
- 10) Coulter, N. A., and Pappenheimer, J. R. : Development of turbulence in flowing blood. Am. J. Physiol., 159: 401-408, 1949.
- 11) Crompton, M. R. : The pathogenesis of cerebral aneurysms. Brain, 89: 797-814, 1966.
- 12) Ferguson, G. G. : Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. J. Neurosurg., 33: 485-497, 1970.

- 13) Ferguson, G. G.: Direct measurement of mean and pulsatile blood pressure at operation in human intracranial saccular aneurysms, *J. Neurosurg.*, **36** : 560-563, 1972.
- 14) Ferguson, G. G.: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.*, **37** : 666-677, 1972.
- 15) Fischgold, H., Dilenge, D. and Metzger, J.: Quantitative and qualitative methods in the study of cerebral blood flow. *Progr. Brain Res.* Vol. 30. Amsterdam, Elsevier Publ. Co., 1968.
- 16) Forbus, W. D.: On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull. Hopkins Hosp.* **47** : 239-284, 1930.
- 17) Fox, J. A. and Hugh, A. E.: Localization of atheroma: A theory based on boundary layer separation. *Brit. Heart J.*, **28** : 388-399, 1966.
- 18) Frank, O.: Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z. Biolog.* **71** : 255-272, 1900.
- 19) Fry, D. L.: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ. Res.*, **22** : 165-197, 1968.
- 20) Fry, D. L.: Certain chemorheologic considerations regarding the blood vascular interface with particular reference to coronary artery disease. *Circulation*, **39** (suppl. 4) : 38-59, 1969.
- 21) Fry, D. L.: Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ. Res.*, **24** : 93-108, 1969.
- 22) Gessner, F. G.: Hemodynamic theories of atherogenesis. *Circ. Res.*, **33** : 259-266, 1973.
- 23) Hassler, O.: Morphological studies on the large cerebral arteries with reference to the aetiology of subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Scand.*, **36** (suppl. 154) : 1-145, 1961.
- 24) Hassler, O.: Experimental carotid ligation followed by aneurysmal formation and other logical changes in the circle of Willis. *J. Neurosurg.* **20**: 1-7, 1963.
- 25) Hollin, S. A. and Gross, S. W.: Changing size of an aneurysm. Report of a case. *J. Neurosurg.*, **24** : 573-575, 1966.
- 26) Hutchison, K. J.: Effect on vibration of transmural pressure on the frequency response of isolated segments of canine carotid arteries. *Circ. Res.*, **35** : 742-751, 1974
- 27) Keller, K. H.: Mass transport phenomena in biological system in biomaterials, edited by L. Stark and J. Agarwal. New York, Plenum Press, 1969.
- 28) Kety, S. S. and Schmidt, C. F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure, and normal values. *J. Clin. Invest.*, **27** : 476-483, 1948.
- 29) McDonald, D. A.: The occurrence of turbulent flow in the rabbit aorta. *J. Physiol.*, **118** : 340-347, 1952.
- 30) Moritake, K., Handa, H. and Hazama, F.: Pathological study of cerebral aneurysms. in preparation.
- 31) 中島輝之: 動脈硬化の血行動態. *綜合臨床*, **21** : 2656-2661, 昭47.
- 32) Riggs, H. E. and Rupp, C.: Variation in form of circle of Willis. *Arch. Neurol.* **8** : 8-14, 1963.
- 33) Roach, M. R.: An experimental study of the production and time course of poststenotic dilatation in the femoral and carotid arteries of adult dogs. *Circ. Res.*, **13** : 537-551, 1963.
- 34) Roach, M. R.: Changes in arterial distensibility as a cause of poststenotic dilatation. *Am. J. Cardiol.*, **12** : 802-815, 1963.
- 35) Rodbard, S.: Vascular modifications induced by flow, *Am. Heart J.*, **51** : 926-942, 1956.
- 36) Rotter, W., Wellmer, H. K., Hinrichs, G. and Müller, W.: Zur Orthologie und Pathologie der Polsterarterien (sog. Verzweigungs- und Spornpolster) des Gehirns. *Beitr. Path. Anat.*, **115**: 253-294, 1955.
- 37) Sah, A. L.: Observations on the pathology of saccular aneurysms. *J. Neurosurg.*, **24** : 792-806, 1966.
- 38) Smith, R. L., Blick, E. F., Coalson, J. and Stein, P. D.: Thrombus production by turbulence. *J. Appl. Physiol.*, **32** : 261-264, 1972.
- 39) Stehbens, W. E.: Turbulence of blood flow, *Q. J. exp. Physiol.*, **44** : 110-117, 1959.
- 40) Stehbens, W. E.: Focal intimal proliferation in the cerebral arteries. *Amer. J. Pathol.*, **36** : 289-294, 1960.

- 41) Stehbens, W. E. : Discussion on vascular flow and turbulence. *Neurology (Mineap)*, 11 : 66-67, 1961.
- 42) Stein, P. D. and Sabbah, H. N. . Measured turbulence and its effect of thrombus formation. *Circ. Res.*, 35 : 608-614, 1974.
- 43) Toole, J. P. and Patel, A. N. : *Cerebrovascular disorders*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1967.
- 44) Virchow, R. : *Phlogose und Thrombose in Gefässsystem*. Gesammelte Abhandlung zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Medinger Son und Co., 1856.
- 45) Woodhall, B., Odom, G. L., Bloor, B. M. and Golden, J. : Studies on cerebral intravascular pressure: further data concerning residual pressure in components of the circle of Willis and in blind arterial segments. *J. Neurosurg.*, 10 : 28-34, 1953.
- 46) Wright, R. L. : Intraaneurysmal pressure reduction with carotid occlusion. *J. Neurosurg.*, 29 : 139-142, 1968.
- 47) Yoneda, S., Matsuda, Y., Shimizu, Y., Handa, J., Handa, H., Oda, F, Matsuo, K. and Taguchi, N. : SFT - a new device for continuous measurements of intracranial pressure. *Surg. Neurol.*, 1: 13-15, 1973.