

ヒト脳血管のバイオメカニクスの研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田 肇教授)

長 澤 史 朗

[原稿受付: 昭和55年7月20日]

Biomechanical Study of Human Cerebral Arteries

SHIRO NAGASAWA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Human intracranial (vertebral and basilar) and extracranial (internal and common carotid, and vertebral) arteries were studied under passive and active conditions of smooth muscle component. Intracranial vertebral arteries subjected to subarachnoid hemorrhage were also employed to study the mechanics of cerebral vasospasm. Stiffness parameter (β), incremental elastic modulus (E_{inc}), wall thickness ratio (T/R_i), tangential wall stress (σ) and tangential mid-wall strain (ϵ_m) were calculated from the pressure-diameter relations observed in the pressure elevating process, which are given by the following equations:

$$\ln(P_i/P_s) = \beta(R_o/R_s - 1), \quad (1)$$

$$E_{inc} = 2(1 - \nu^2) (\Delta P_i / \Delta R_o) R_i^2 R_o / (R_o^2 - R_i^2), \quad (2)$$

$$\sigma = P_i R_i / (R_o - R_i), \quad (3)$$

$$\epsilon_m = (R_o + R_i) / (r_o + r_i) - 1, \quad (4)$$

where P_i is the intraluminal pressure, R_o the external radius, R_i the internal radius and R_s the external radius at the standard pressure, P_s ($P_s = 100\text{mmHg}$). r_o and r_i are the external and internal radii at 0mmHg , respectively, under the passive condition of smooth muscle component. Poisson's ratio is denoted by ν , which is estimated to be 0.5 according to the assumption of wall incompressibility.

The pressure-radius relations were expressed by equation (1) with extremely high correlation coefficients ($r > 0.98$) in the pressure range between 60 and 180 mmHg. While the incremental elastic modulus represents the elastic properties inherent to wall material, the stiffness parameter, β , expresses the indistensibility of a tubular segment comprehensively, including both wall dimensions such as wall radius and thickness (T) and elastic modulus

Key words Biomechanics, Cerebral aneurysm, Cerebral vasospasm, Elastic modulus, Vascular smooth muscle.

索引語: バイオメカニクス・脳動脈瘤・脳血管攣縮・弾性係数・血管平滑筋.

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

like Einc. These two parameters are convertible into each other by the following equation at the intraluminal pressure of around 100 mmHg :

$$\beta = (R_o - R_i) E_{inc} / 0.75 P_i R_i. \quad (5)$$

The results obtained are :

1. The value of stiffness parameter (β) increases with age, which is well known as "sclerosis". However, there exists a considerable difference between the intracranial and extracranial arteries in the aging change of wall stiffness. The extracranial arteries are relatively distensible (low β -value) with little change in the wall stiffness under 40 years of age. On the contrary, the intracranial arteries are already stiff at birth and increase their wall stiffness gradually after birth, which results in a large difference of wall stiffness between the intracranial and extracranial arteries in the middle age. From the biomechanical point of views, these specific features found in the intracranial arteries correspond well with the common occurrence of cerebral arterial aneurysms not only in the elderly but also in the middle aged persons.

2. The intracranial arteries under 45 years of age have significantly high tangential wall stress (σ), two to three times higher than the extracranial ones. The stresses of both intracranial and extracranial arteries over 45 years converge to almost the same range of value. There might be some stress-sensitive mechanism in vascular walls which changes their wall thickness so as to sustain a similar low value of wall stress after aging.

3. The intracranial arteries under 45 years of age have tremendously higher value of incremental elastic modulus (Einc) than the extracranial arteries of the same age, and decrease the value largely with age. The extracranial arteries show almost no change of their moduli throughout all ages. The development of "sclerosis" in the intracranial arteries is not attributable to their increase of elastic modulus but to their remarkable thickening of wall with age. As a matter of fact, the elastic modulus of the intracranial arteries decreases with age, which is compensated by the marked thickening of wall.

4. These arteries manifest vaso-constriction by the activation with KCl 50 mM. The pressure-diameter curves become biphasic and have sharp flexion, termed flexion points, at around 20-30 mmHg. The wall is very stiff and has high elastic modulus below the flexion point, while above the flexion point, the wall becomes very distensible, having fairly decreased elastic modulus. The appearance of the flexion point is possibly attributable to the compressive stress developed in the connective tissue by the contracted smooth muscle.

5. The maximum diameter response of the intracranial vertebral artery is significantly higher than those of the extracranial arteries, while there is no significant difference in the maximum active stresses between these two groups of arteries. There should be some mechanism by which the vascular smooth muscle works more efficiently in producing constriction in the intracranial artery than in the extracranial one.

6. The intracranial vertebral artery subjected to the subarachnoid hemorrhage manifests a tremendous vaso-constriction and has a flexion point at the intraluminal pressure as high as 181.3 ± 9.6 mmHg. The existence of the flexion point at high pressure level in the

case of subarachnoid hemorrhage is considered to be an important mechanical feature in the development and treatment of the cerebral ischemia produced by the vasospasm.

7. The induced hypertension might be effective to improve the cerebral ischemia due to the vasospasm when the blood pressure is maintained above the pressure level of the flexion point.

I. 序 論

血管壁は主として弾性線維 (elastic fiber), 膠原線維 (collagen fiber), 平滑筋 (smooth muscle) の3要素から構成されている^{6,19,26,53,54}。このうち弾性線維は相対的に変形しやすく (弾性係数が小さい), 膠原線維は変形しにくい (弾性係数が大きい) という相異なった物性を有するが, 両者とも血管内圧などの外力によって変形を生じる受動的構成要素である。これに対し平滑筋はその活性化により応力の発生 (active stress) あるいは血管外径の減少 (constriction) をきたす能動的構成要素である^{9,14,27,42,49}。血管壁におけるこれら各要素の力学的関連性は必ずしも明らかにされてはいないが, 平滑筋は弾性線維, 膠原線維といった血管結合織成分を媒介として, その機能を発現するものと考えられている^{9-12,43,51}。弾性線維や膠原線維が血管壁に占める割合や配列は血管部位によって異なり¹⁷, 従ってこれらによって規定される血管壁の受動的変形特性も異なる⁹⁻¹²。また平滑筋は末梢血管ほどその占有率が大きくなり, 従って平滑筋の活性化による血管壁の変形特性への影響も大きくなると考えられている。

これらの結果は, 近年の血管壁の変形特性についてなされた多くの研究成果に依拠しているが^{3,4,6,9-12,14,52-54}, 概して血管壁の strip や ring 状試料を研究材料として用いている場合が多く, 詳細な材料力学的解析にはいくつかの方法論的問題点を内在している^{24,25,27,29,56}。すなわち実験時に試料に負荷される張力あるいは応力が生理的な範囲か否か不明であること, 平滑筋活性時に生じる等尺性張力は必ずしも等圧性収縮とは一致しないこと, 生じた張力や血管収縮は血管壁に負荷される歪みや張力に依存して変化すること, さらに本来円筒状である血管試料を strip や ring 状試料とする操作自体の影響が明らかになっていないこと, などである。

ところでこれまでの血管壁の変形特性に関する研究では, おもに大動脈, 総頸動脈, 大腿動脈などの大口徑の動脈が使われており, 頭蓋内動脈に関する研究は

著しく少ない^{7,16,20,24,38,39,55}。頭蓋内動脈については, 形態学的にも血行動態的にも他の部位と比較して特徴的であることが知られており, おそらくこれらの理由により動脈硬化, 動脈瘤, 血管攣縮といった血管障害が脳に多発するのではないかと推測されている^{21,50,57}。頭蓋内動脈の変形特性は, その内腔を循環する血行力学的諸因子と相互に影響を及ぼし合うので, このような脳血管系の生理および病態生理を決定する重要な因子の1つと考えられている^{18,33,48}。

本研究では上述のような理由からヒト剖検例より抽出した頭蓋内および頭蓋外動脈の円筒状試料を用いた。加齢にともなう血管壁の伸展性の減少を動脈硬化の力学的側面として把握し^{41,62}, その血管部位による変化, 加齢による影響を検討した。また血管平滑筋が血管壁の変形特性におよぼす効果を調べ, 頭蓋内動脈の特徴ならびに血管攣縮の力学的機構につき検討した。

II. 対象および方法

1 実験操作

心臓血管系疾患の既往をもたない19剖検例より死後10時間以内に脳底動脈(BA) 9標本, 頭蓋内および頭蓋外椎骨動脈(VA(i), VA(e))それぞれ18, 10標本, 内頸動脈(ICA) 8標本, および総頸動脈(CCA) 17標本を円筒状試料として抽出した。剖検例の年齢構成は0~5歳: 1例, 6~15歳: 1例, 16~25歳: 3例, 26~35歳: 1例, 36~45歳: 3例, 46~55歳: 7例, 56~65歳: 3例であった。これらの標本群とは別に, 脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後, 脳血管攣縮により死亡したと考えられる52歳および55歳の2剖検例より, 頭蓋内椎骨動脈4標本を抽出し, クモ膜下出血群とした。抽出に先立って血管外膜を十分に剝離したのち, in situ で血管軸方向に5mm間隔で gentian violet の点列をつけ抽出後の軸方向短縮率の測定の指標とした。試料血管を Krebs-Ringer 液* (以下KRS

Krebs-Ringer 液* · NaCl 115.3mM, KCl 4.6mM, CaCl₂ 2.3mM, MgSO₄ 1.1mM, NaHCO₃ 22.1mM, KH₂PO₄ 1.1mM, glucose 7.8mM.

と略す)を満した tissue bath 中に摘出前につけた点列を指標にして生体中の長さになるように固定した。KRS は 37°C に保持され、 $95\% \text{O}_2-5\% \text{CO}_2$ 混合ガスにより環流されている。試料血管の一端よりその内腔に KRS を空気圧で圧送することにより血管内圧の加圧、減圧を行った。試料血管の他端は圧変換器に連結し、血管内圧の測定を行った (Fig. 1)。

試料血管の外径の測定にはL字形のアームを有する2個の回転式線型変圧器 (Clifton 社, 米国) を利用

した変位計を用いた²²⁾。2本のアームで試料血管をはさみ、両者のなす角度から血管外径を計測するようになっている (Fig. 1)。この変位計の直線性は血管外径 1.0mm から 10.0mm の範囲での誤差が 0.2% 以下と小さく、また試料血管に及ぼすアームの接触力を 0.5g 以下におさえ外径測定による血管壁の歪みが極小となるように設計されている。2個の変圧器からの出力は加算器 (新光電機社) により加算され X-Y 記録計に表示される。

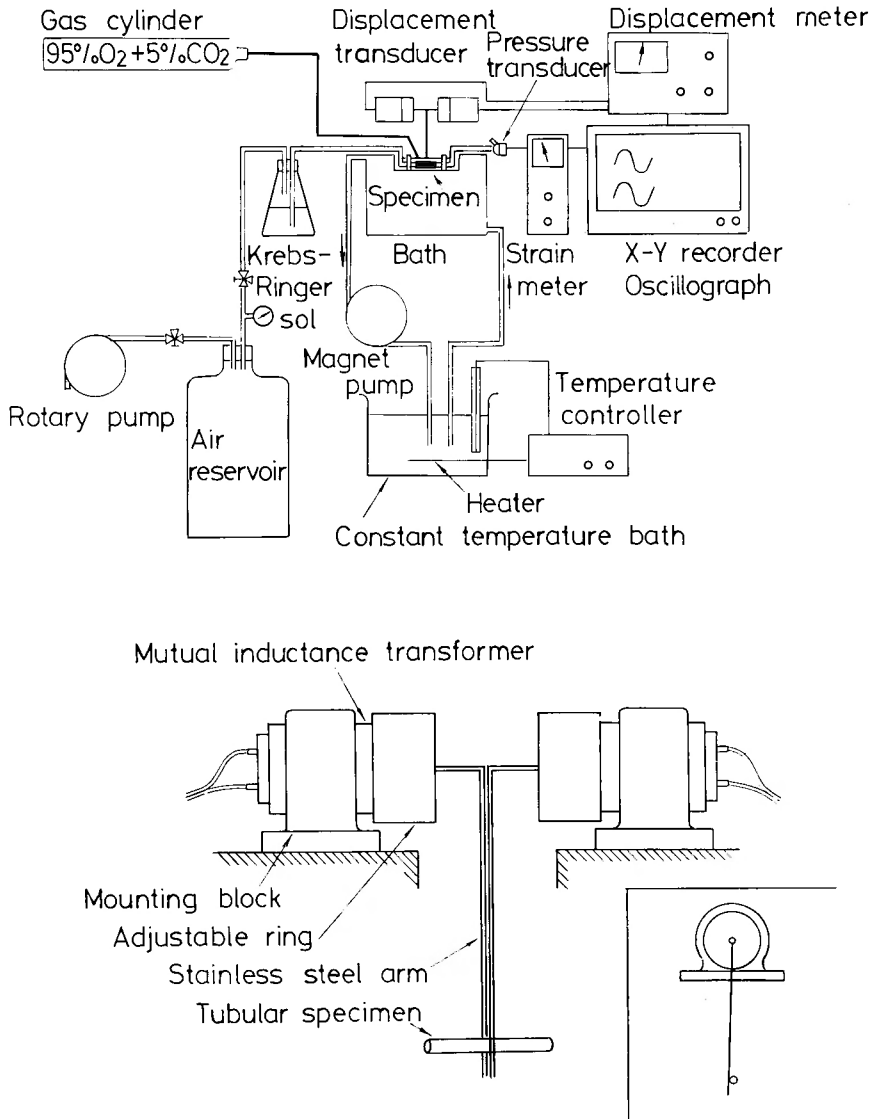


Fig. 1 Schematic view of the testing apparatus and the detail of the displacement transducer.

試料血管を内圧 100 mmHg 負荷下に少なくとも 30 分間 incubate して安定させた後, K^+ の最終濃度が 50 mM となるよう KCl を tissue bath 中に投与した. 30 分以内に血管が最大に収縮するのを確認した後, 血管内圧を 0 mmHg から 200 mmHg あるいは 220 mmHg の範囲で 1 mmHg/sec の速度で連続的に加圧し, 得られた内圧—外径曲線を平滑筋活性時の曲線とした⁹⁾. 血管収縮剤として KCl を用いた理由は norepinephrine, serotonin などと比較して頭蓋内および頭蓋外動脈のいずれをも適度に収縮させ, 血管収縮力の血管部位による特異性が小さいからである⁵⁾. 次に試料血管, tissue bath を生理的食塩水 (0.9%

NaCl 溶液) で十分に洗浄し, この溶液を tissue bath に満たして血管内圧 100 mmHg 負荷下に少なくとも 30 分間 incubate した. 内圧を 0 mmHg から 200 mmHg あるいは 220 mmHg の範囲で 3 mmHg/sec の速度で連続的に加圧減圧の操作を反復した. この操作を 3~4 回繰り返すと安定した再現性のある内圧—外径曲線が得られ, これを平滑筋非活性時の曲線とした⁴⁰⁾ (Fig. 2).

内圧—外径試験後ただちに試料血管を装置より取りはずし, その中央部から輪状薄片を切り出し, 拡大鏡を用いて無負荷時の外径, 内径を測定した.

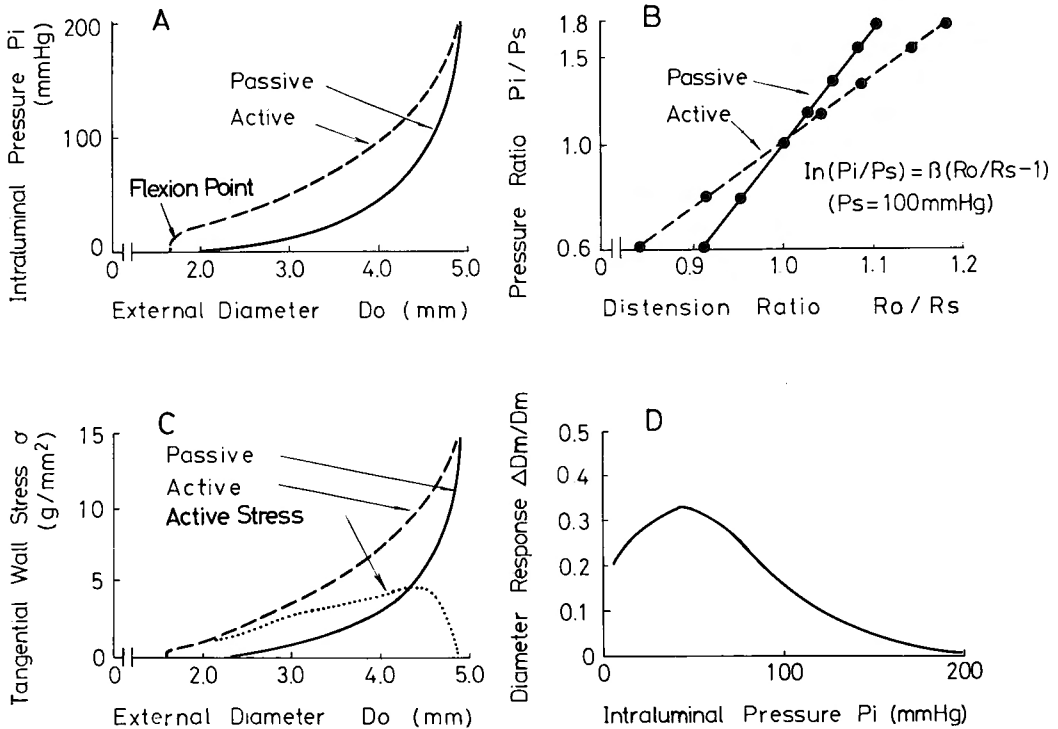


Fig. 2 Schematic representation of the methods utilized to evaluate the effects of vascular smooth muscle activation. (A) Basic pressure—diameter curves under passive and active conditions of vascular smooth muscle, represented by the solid and broken lines, respectively. (B) Linear relations between $\ln(P_i/P_s)$ and R_o/R_s under the passive (solid line) and active (broken line) conditions, whose slopes give β -values. (C) Relation between tangential wall stress and external diameter under the passive (solid line) and active (broken line) conditions. Active stress (dotted line) is the stress difference between these two conditions. (D) Relation between diameter response and intraluminal pressure, the former of which is the ratio of the mid-wall diameter difference between the passive and active conditions to the diameter under the passive condition.

2. 解析方法

血管壁の力学的性質を検討する時、血管壁材質の弾性 (elasticity) と血管壁の伸展性 (distensibility あるいは stiffness) とを明瞭に区別する必要がある²⁴⁾。材質の弾性とは血管壁材料そのものの物性であって単位断面積に加わる力 (応力) と伸び (歪み) との関係を規定するものである。いっぽうここで使う伸展性とは血管壁を構築する材料そのものの弾性のみならず、血管壁の厚さや径などの形状の効果をも含んでおり、血管内圧の変化によって生じる血管径の変化の程度を意味する。したがって両者の大小は必ずしも一致するものではなく、たとえば血管壁の材質が変形しやすい、すなわち弾性係数が小さい場合でもその壁が厚ければこれが効いて伸展性に乏しい、すなわち大きな stiffness を示すことがありえる。

Fig. 2A は平滑筋非活性時 (実線) および活性時 (破線) に得られた内圧-外径曲線の模式図である。これらの曲線から血管壁の stiffness を定量的に把握するために、血管内圧 P_i の基準内圧 P_s (本研究では $P_s = 100\text{mmHg}$ とした) に対する比 (pressure ratio : P_i/P_s) の対数値と、基準内圧 (P_s) 時の外半径 R_s に対する各内圧 (P_i) 時の外半径 R_o の比 (distension ratio : R_o/R_s) との関係を調べた。両者の間には Fig. 2B に示すように、60mmHg から 180mmHg までの生理的内圧範囲では、高い相関関係 ($r > 0.98$) をもって直線関係が成立することを見出した。この関係は

$$\ln(P_i/P_s) = \beta(R_o/R_s - 1) \quad (1)$$

で表わされる。係数 β は Fig. 2B の各直線の勾配であり、血管壁の stiffness を表わすことになるので、これを stiffness parameter とよんでいる^{24, 38, 49)}。

血管壁は Fig. 2A から推察されるように応力と歪みとの関係が非線型であるため^{6, 14)}、その弾性の表示には Hooke の法則 (応力と歪みの関係が線型であるとする法則) をもとに規定される Young の弾性係数を用いることはできない。この点を考慮して Bergel¹⁹⁾ は血管壁材質の弾性を表示するために、応力-歪み曲線の各歪み段階における接線の勾配を表わす増分弾性係数 (incremental elastic modulus : E_{inc}) を提案した。これは内圧と外径の関係から次式で計算される。

$$E_{inc} = \frac{\Delta P_i}{\Delta R_o} \frac{2(1-\nu^2)R_i^2 R_o}{(R_o^2 - R_i^2)} \quad (2)$$

ここで ΔP_i , ΔR_o はそれぞれ内圧、外半径の微小範囲における増分である。血管壁は非圧縮的に変形する

ことが明らかになっているので⁸⁾、Poisson 比, ν , は 0.5 とおける²³⁾。また内半径 R_i は各内圧段階における外半径 R_o 、無負荷時の血管断面積および軸方向短縮率より非圧縮性を考慮して計算できる。stiffness parameter, β および incremental elastic modulus, E_{inc} との間には内圧 100mmHg 近傍では次式の関係が成立する⁴⁰⁾。

$$\beta = \frac{1}{0.75P_i} \frac{R_o - R_i}{R_i} E_{inc} \quad (3)$$

これら血管壁の力学的性質を表わすパラメーターとは別に、血管内圧によって血管壁に生ずる接線方向壁応力 (tangential wall stress : σ) および歪み (tangential mid-wall strain : ϵ_m) を次式で計算した^{23, 58)}。

$$\sigma = P_i R_i / (R_o - R_i) \quad (4)$$

$$\epsilon_m = (R_o + R_i) / (r_o + r_i) - 1 \quad (5)$$

ここで r_o , r_i はそれぞれ平滑筋非活性時の内圧が零の時の血管外半径、内半径である。

血管壁の変形特性におよぼす平滑筋の影響を検討するために β 値変化率 ($\Delta\beta/\beta$)、発生応力 (active stress) および外径変化率 (diameter response : $\Delta D_m/D_m$) を用いた。 β 値変化率は平滑筋活性化による β 値の変化分 ($\Delta\beta$) の、平滑筋非活性時の β 値に対する比である。発生応力は各外径値における、平滑筋活性時および非活性時の応力差であり、平滑筋の等尺性収縮力を表わす^{2, 27)} (Fig. 2C)。外径変化率は各内圧段階における mid-wall diameter, D_m ($D_m = R_o + R_i$)、に対する、平滑筋活性化による D_m の変化分 (ΔD_m) の比であり、平滑筋の等尺性収縮度を表わす⁹⁻¹²⁾ (Fig. 2D)。

Ⅲ. 結 果

1. 平滑筋非活性時の血管壁の変形特性

A. 血管壁の伸展性の加齢変化

頭蓋内、頭蓋外動脈とも加齢により stiffness parameter, β , は増加する (Fig. 3)。すなわち血管壁は加齢により stiff となるが、両群の血管壁ではその進行に著しい差異が認められる。頭蓋内動脈は生下時に既に著しく stiff で、加齢により次第にその程度を増している。いっぽう頭蓋外動脈は生下時には伸展性に富み、これがほぼ30歳まで保たれている。そしてそれ以後特に50歳以上では急速に硬化する。血管部位別にみると、各年齢層を通じて総頸動脈、内頸動脈、頭蓋内椎骨動脈、脳底動脈の順に末梢にいく程 stiff となる傾向が認められる。

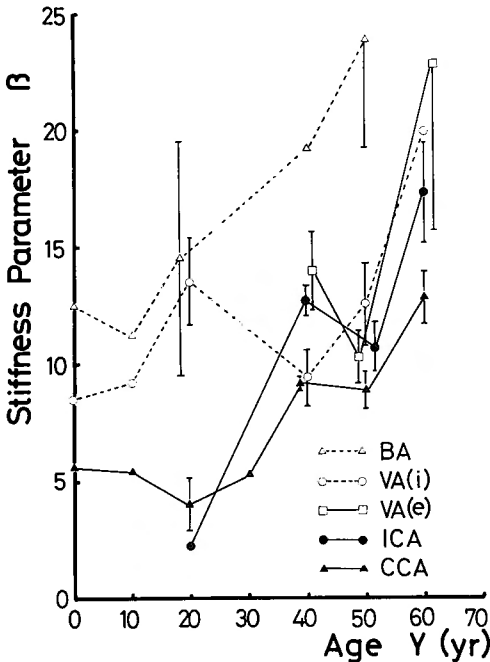


Fig. 3 Change in stiffness parameter, β , with age, expressed as means \pm SE in every ten years of age. VA(i) = intracranial and VA(e) = extracranial vertebral artery; BA = basilar artery; CCA = common carotid artery; ICA = internal carotid artery.

B. 壁厚比の加齢変化

(3)式が示すように血管壁の stiffness は、血管壁の厚さや半径などの形態学的寸法、血管材質そのものの弾性係数および内圧の3変数によって決定される。血管壁の変形特性に対する血管部位や加齢の影響を詳細に研究するためには、これらの変数を別個に取り扱って検討するのが有効である²⁴⁾。血管壁の形状を表わす指標として壁厚 (T) の内半径 (Ri) に対する比をとって壁厚比 (wall thickness ratio: T/Ri) とした^{30,40)}。内圧 100mmHg における壁厚比の加齢変化を Fig. 4A に示す。頭蓋内動脈の壁厚比は40歳まで頭蓋外動脈に比較して非常に小さく、以後加齢とともに著しく増加している。これに対して頭蓋外動脈の壁厚比は生下時に既に大きく、加齢により漸増している。

C. 壁応力および弾性係数の加齢変化

血管内圧 100mmHg 時の接線方向壁応力を Fig. 4B に示す。頭蓋外動脈壁に生じる応力値は年齢の影響を

ほとんど受けないで 5~10 g/mm² に保たれているのに対して、頭蓋内動脈では、40歳までは頭蓋外動脈と比較して著しく大きな応力が生じている。40歳以上では加齢とともに急激に減少し、50歳以上では頭蓋外動脈のそれとほぼ同じ値におちつく。

血管内圧 100mmHg 時の弾性係数を Fig. 4C に示す。頭蓋内動脈の弾性係数は生下時より40歳まで著しく大きい、これ以後激減する。頭蓋外動脈では加齢により増加の傾向を認めるものの著しい変化はなく、40~70g/mm² に保たれている。

2. 平滑筋の血管壁変形特性に及ぼす影響

脳底動脈を円筒状試料とする場合には、多くの分枝の結紮に時間を要し、おそらくそのために十分な血管収縮が得られなかった。したがって他の4種の血管を対象にして、平滑筋収縮の血管壁変形特性におよぼす影響を検討した。

A. 内圧-外径曲線の変化と屈曲点の出現

Fig. 2A に示したように、KCl 50mM により平滑筋を活性化すると、内圧-外径曲線は内圧軸方向に移動して血管収縮がおこったことがわかる。この例では内圧約 20mmHg を屈曲点 (flexion point)^{42,43)} として内圧-外径曲線は2相性となっている。屈曲点までの内圧増加にともなう外径変化は著しく小さいが、この点をすぎると急激に大きな外径変化を生じ始めた。屈曲点が出現する平均内圧には、血管部位による差異は認められず、20~35mmHg である (Table 1)。

B. β 値変化率

Fig. 2B からわかるように、平滑筋活性化によって β 値は減少し、血管壁の伸展性が増す。この β 値の変化を検討するため、 β 値変化率 ($\Delta\beta/\beta$) を用いた (Table 1)。 β 値変化率は頭蓋内椎骨動脈が最も大きく、0.63であった。

Table 1 Relative change in β -values by the smooth muscle activation, $\Delta\beta/\beta$, and intraluminal pressure, P_i , at the flexion points (F point) expressed as means \pm SE.

| | $\Delta\beta/\beta$ | P_i at F point (mmHg) |
|-------|---------------------|-------------------------|
| VA(i) | 0.63 \pm 0.09 | 25.6 \pm 7.9 |
| VA(e) | 0.44 \pm 0.07 | 32.8 \pm 2.9 |
| ICA | 0.35 \pm 0.05 | 24.0 \pm 2.1 |
| CCA | 0.38 \pm 0.05 | 21.0 \pm 4.8 |

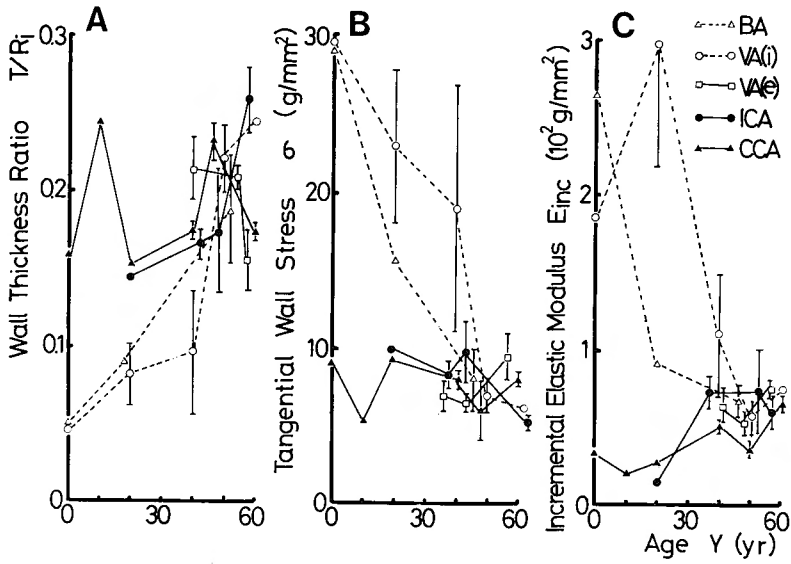


Fig. 4 Aging change of wall thickness ratio, T/R_i (A), tangential wall stress, σ (B) and incremental elastic modulus, E_{inc} (C) at 100 mmHg. Values are expressed as means \pm SE in every ten years of age.

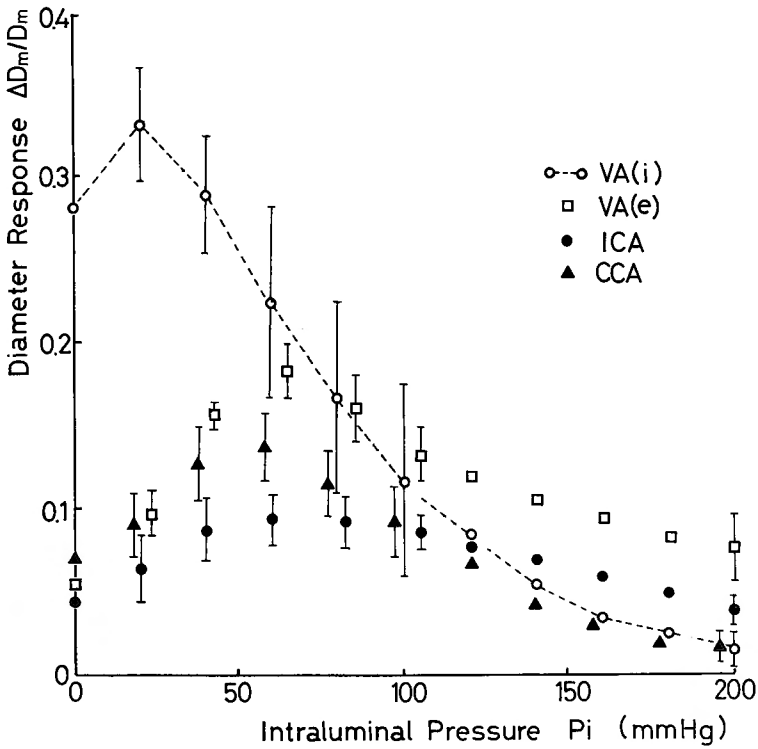


Fig. 5 Change in diameter response by pressure. Some values of diameter response are expressed as means \pm SE.

C. 血管外径変化率

等圧性収縮度を表わす血管外径変化率 ($\Delta D_m / D_m$) は血管内圧に著しく依存する。頭蓋内椎骨動脈は内圧 80 mmHg までは他の血管と比較して大きな血管収縮を示すが、80 mmHg 以上では内圧の増加とともに外径変化率は急速に減少している (Fig. 5)。

D. 最大外径変化率および最大発生応力

等尺性収縮力を表わす発生応力の最大値 (最大発生応力: σ_{max}) は、各血管ともほぼ同じ値をとり、4~6 g/mm² である。しかしながら最大外径変化率は血管部位により異なり、頭蓋内椎骨動脈は他の頭蓋外動脈と比較して有意に大きい値をとる (Fig. 6)。

3. クモ膜下出血による変形特性の変化

52歳および55歳の2剖検例より摘出した頭蓋内椎骨動脈4標本をクモ膜下出血群とした。既に示したように、血管壁の厚さや弾性係数は40歳代で著しく変化するので、対照群としては45歳以上の頭蓋内椎骨動脈8標本を用いた。

A. 内圧-外径曲線および屈曲点の変化

対照群およびクモ膜下出血群の内圧-外径曲線の例を Fig. 7 に示す。平滑筋非活性時における両群の内圧-外径曲線 (実線) の形状は類似しており、 β 値もほぼ等しい。KCl 50mM による平滑筋活性時の内圧-外径曲線 (破線) では、両群の間に著しい差異が認められた。Fig. 2A で模式的に示したのと同様に、対照群の例では内圧 20mmHg 近傍に屈曲点を持ち、

20 mmHg 以下の内圧では血管壁は変形しにくい、20 mmHg 以上では著しく伸展性に富んでいる。いっぽうクモ膜下出血群の例では屈曲点は 180 mmHg と

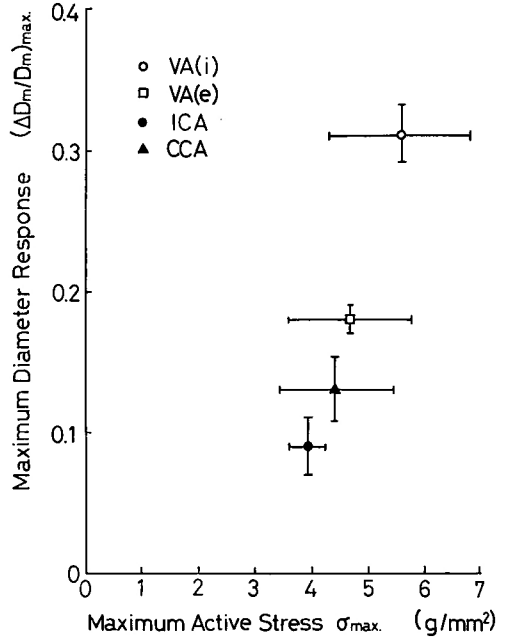


Fig. 6 Maximum diameter response versus maximum active stress of four kinds of arteries. Values are expressed as means \pm SE.

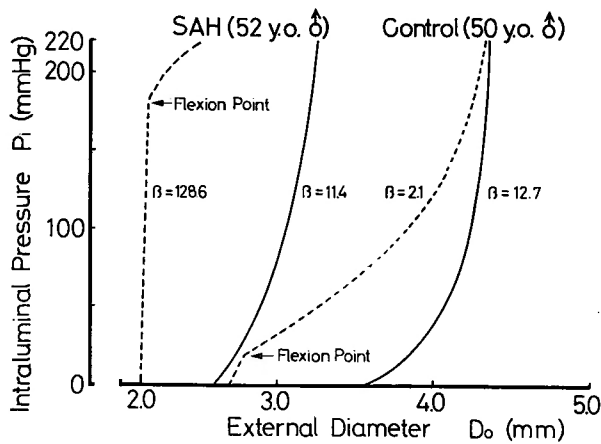


Fig. 7 Examples of pressure-diameter curves of the intracranial vertebral arteries obtained from the cases of brain tumor (Control) and subarachnoid hemorrhage (SAH). Solid lines are for the passive condition of smooth muscle component in saline solution, while dotted lines are for the active condition with KCl 50 mM.

Table 2 β -values of the intracranial vertebral arteries over 45 years of age under the passive and active conditions (means \pm SE). Intraluminal pressure, P_i , tangential wall stress, σ , at the flexion point (F point) and incremental elastic modulus, E_{inc} , at 100 mmHg are also shown as means \pm SE.

| | β -value | P_i at F point (mmHg) | σ at F point (g/mm ²) | E_{inc} at 100 mmHg (g/mm ²) |
|---|------------------|-------------------------|--|--|
| Passive Condition (Control & Subarachnoid Hemorrhage) | 13.7 \pm 1.3 | | | 72.1 \pm 9.2 |
| Active Condition (Control) | 4.1 \pm 0.5 | 22.7 \pm 6.5 | 0.32 \pm 0.10 | 16.9 \pm 2.4 |
| Active Condition (Subarachnoid Hemorrhage) | 113.0 \pm 15.6 | 181.3 \pm 9.6 | 2.40 \pm 0.27 | 154.9 \pm 34.7 |

いう高い内圧段階に存在し、180 mmHg 以下では外径はほとんど変化していない。しかし 180 mmHg 以上の内圧を负荷すると血管壁は急激に伸展し始める。屈曲点が出現する内圧値およびその時の壁応力はそれぞれ対照群では 22.7 mmHg, 0.32 g/mm², クモ膜下出血群では 181.3 mmHg, 2.40 g/mm² である (Table 2)。

B. β 値の変化

平滑筋非活性時では両群の血管壁の変形特性に有意な差異が認められなかったので、以下ではまとめて扱うことにした。平滑筋非活性時の β 値の平均は 13.7 である。平滑筋を活性化すると、対照群では 4.1 に減少し血管壁は伸展性を増す。しかしクモ膜下出血群では 113.0 と著しく高い β 値を示し、血管壁は極めて stiff となる (Table 2)。

C. 応力-歪み関係および弾性係数の変化

平滑筋非活性時における血管壁の応力-歪み曲線は下に凸の非線型の曲線となる。平滑筋を活性化すると、対照群の血管壁は内圧 0 mmHg から 50 mmHg に対応する低応力域 (0~2.3 g/mm²) で大きい歪みを生じ、内圧 200 mmHg を负荷した状態では、同じ内圧時の平滑筋非活性時の応力値および歪み値とはほぼ同じ値をとっている。いっぽうクモ膜下出血群の血管壁は低応力域 (0~1.7 g/mm²) ではほとんど歪み変化を生じずに、内圧 100 mmHg 以上、すなわち 1.7 g/mm² 以上の応力値において徐々にその歪みを増している。しかし内圧 200 mmHg を负荷した状態でも、対照群と比較して小さい応力値および歪み値しかとらない (Fig. 8)。

弾性係数は応力-歪み曲線における接線の勾配に対応する。平滑筋活性時、屈曲点近傍で弾性係数が減少

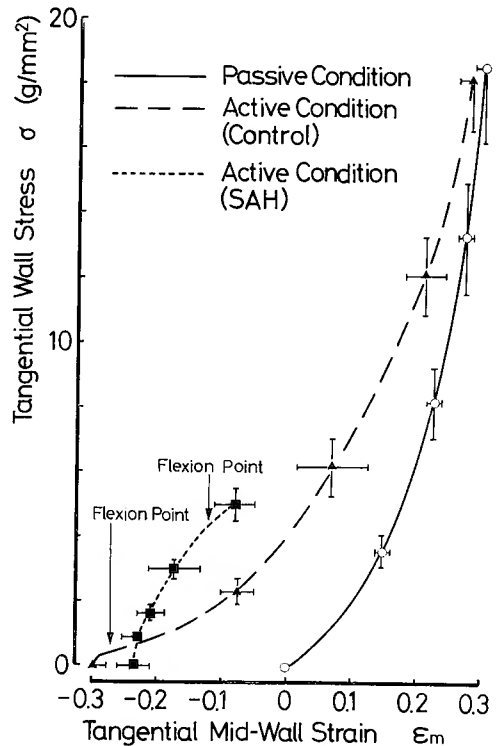


Fig. 8 Tangential wall stress versus tangential mid-wall strain of the intracranial vertebral arteries under the passive condition (solid line), and the active conditions of the control arteries (broken line) and of the arteries subjected to subarachnoid hemorrhage (dotted line). The values at 0, 50, 100, 150 and 200 mmHg are expressed as means \pm SE.

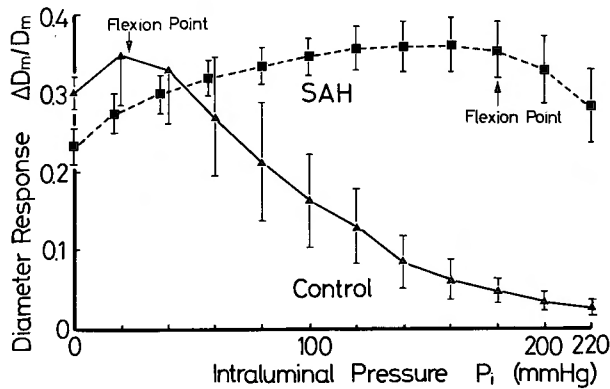


Fig. 9 Change in diameter response with intraluminal pressure in the control arteries and the arteries subjected to subarachnoid hemorrhage. Values are expressed as means \pm SE at every 20 mmHg.

することがわかる。内圧 100 mmHg における弾性係数を Table 2 に示す。クモ膜下出血群の血管壁は 154.9 g/mm^2 と著しく大きい弾性係数を有する。

D. 血管外径変化率

対照群の血管外径変化率は内圧に大きく依存し、屈曲点が存在する内圧 20 mmHg 近傍で最大値 0.35 をとったのち、内圧の増加につれて急激に減少する (Fig. 9)。すなわち等圧性血管収縮は内圧の上昇により速やかに解除される。いっぽうクモ膜下出血群では内圧の増加にしたがって外径変化率は漸増し、内圧 160 mmHg で最大値 0.36 をとり、屈曲点が存在する内圧 180 mmHg 付近から減少している。このことは生理的内圧範囲ならば、クモ膜下出血群の血管収縮は内圧の増加にもかかわらず保持されることを意味している。

IV. 考 察

1. Stiffness parameter, β の臨床的意義

本研究では種々の条件下における血管壁の stiffness を検討するために stiffness parameter, β , を、また血管壁材質の弾性を検討するために増分弾性係数, E_{inc} , を用いた。(1)式, (3)式からわかるように β 値の算定には、測定が困難な血管壁の厚さは必要でなく、内圧と外径の関係から容易に求められ、かつ内圧に依存しないという特徴をもつ。また血管壁の弾性係数のみならず壁の相対的な厚さの効果も含んでいるため血行動態の変化³⁶⁾と容易に関係付けられるので臨床的利用価値が高いと考えられる²⁴⁾。たとえば動脈硬化の疫学的調

査⁶²⁾で用いられている脈波速度 (PWV) との間には血圧 100 mmHg の時に $(PWV)^2 = C \cdot \beta$ (C : 定数) なる関係が成立するので、脈波速度の計測から血管壁の stiffness を容易に知ることができる。

2. β 値の加齢および血管部位による変化

血管壁の stiffness には加齢および血管部位により著しい相違が認められた。すなわち頭蓋内動脈では生下時に既に伸展性に乏しく、加齢によりさらに伸展性が漸減するのに対して、頭蓋外動脈は30歳までは伸展性に富んでおり、50歳以後急速に減少する。したがって頭蓋内外では、特に中年層において動脈の stiffness に著しい差異が生じる (Fig. 3)。このように伸展性に乏しい頭蓋内動脈は、大動脈を代表とする弾性血管に認められる Windkessel 作用に乏しく、したがって最高血圧や脈圧を減衰させることなく、むしろ増加傾向を有して末梢まで伝えると考えられる³⁸⁾。この高い最高血圧と脈圧とは脳動脈分岐部の中膜欠損部に大きい応力および歪みを生じ、同部に材料の疲労を引きおこして脳動脈瘤の形成に影響を及ぼすものと推定される。既に森竹^{38,39)}が指摘したように、中年層における β 値の頭蓋内、頭蓋外動脈の間の著しい差異は、脳動脈瘤が老年層のみならず中年層にも多発する事実^{32,57)}と対応する。

このような加齢による β 値の増加、すなわち血管壁の伸展性の低下は、動脈硬化の力学的側面と考えられる。しかしながら血管壁の病理組織学的変化と、力学的な変形特性の変化との対応については今後の研究をまたねばならない^{44,45,62)}。

3. 加齢による壁厚比および壁応力の変化

加齢による壁厚比 (T/R_i), 壁応力 (σ) の変化を統計的に比較するため, 頭蓋内動脈の壁厚比が著明に増加し, また頭蓋外動脈の β 値が著しく増加する45歳で若年群と老年群とに分類した (Fig. 10). 血管内圧 100 mmHg 時において若年群の頭蓋内動脈, 特に椎骨動脈の壁厚比は若年群の頭蓋外動脈, 老年群の頭蓋内および頭蓋外動脈と比較して有意に小さい値をとる (Fig. 10A). これに対応して若年群頭蓋内動脈には著しく大きい壁応力が生じているが, 加齢とともに頭蓋外動脈の応力値に近づくようである (Fig. 10B). 壁厚あるいは壁厚比と壁応力との関係についてはいくつかの興味深い研究がある. Wolinsky^{60,61}) は, rat に高血圧をおこすと大動脈壁の応力は一時的に増加するが, これに対応して生じる血管壁の肥厚により応力は次第に高血圧前の値にもどることを示した. さらに高血圧を解除した追跡観察でこの反応が可逆的であることをも示した. McCloskey³⁵) は rabbit の大動脈を用いて, 生後の血圧上昇期に一致して血管壁の結合繊組成が変化することを明らかにした. Leung³¹) は rabbit の大動脈および肺動脈のコラーゲン, エラスチンの絶対量は壁張力と相関があることを示し, 壁応力が中膜

細胞の結合繊成分の産生を調節すると考えた. 若年時のヒト頭蓋内動脈では, 血管壁が非常に薄く, したがって血管内圧によりそこには著しく大きな応力が生じているが, これらの生理的意義は明らかではない. しかし加齢により壁が肥厚し壁応力が頭蓋外動脈のそれに近づく過程には, 壁応力の中膜細胞に対する作用があるものと推定される.

4. Stiffness の加齢変化をきたす主要因子

(3)式からわかるように, 内圧が 100 mmHg 近傍では, 血管壁の stiffness は壁厚比および弾性係数の関数である. すなわち壁厚が増加するか, 血管壁の材質の弾性係数が増加して変形しにくい性質になるか, のいずれかが起これば血管壁の stiffness は増加する. Learoyd³⁰) は加齢にともなうヒトの血管壁の硬化の研究において, 大動脈, 大腿動脈および総頸動脈の壁厚比, 弾性係数を検索した. それによれば胸部大動脈は加齢により弾性係数は著しく増加するが壁厚比は不変であり, 腹部大動脈より末梢では加齢により弾性係数は減少し壁厚比が著しく増加する. また総頸動脈では弾性係数は変化せずに, 壁厚比が軽度増加すると報告している. 本研究における総頸動脈, 内頸動脈および頭蓋外椎骨動脈の結果は Learoyd の総頸動脈のそれ

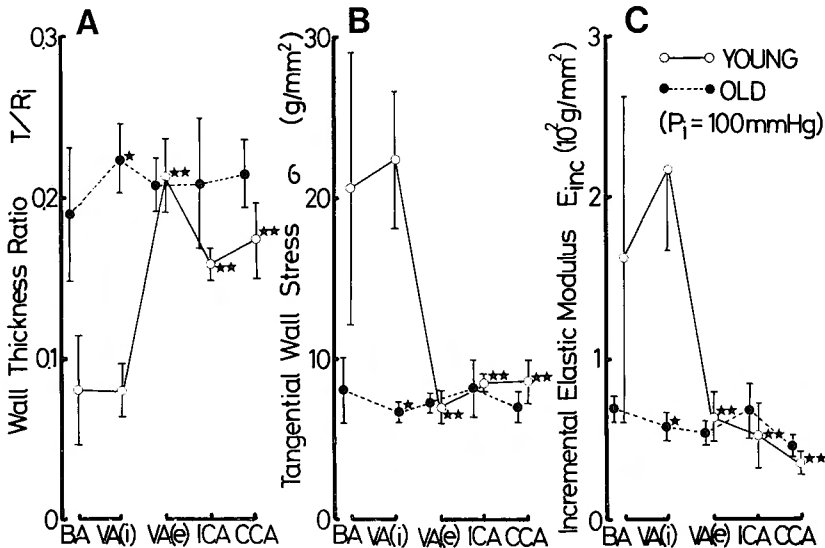


Fig. 10 Averaged values of wall thickness ratio, T/R_i (A), tangential wall stress, σ (B) and incremental elastic modulus, E_{inc} (C) at 100 mmHg in "YOUNG" (less than 45 years of age) and "OLD" (over 45 years) groups. Single star indicates significant difference from the value of "YOUNG" in each arterial site. Double stars mean significant difference from the value of VA (i) in each group.

とはほぼ一致している (Fig. 10)。いっぽう頭蓋内動脈では、特に椎骨動脈においては壁厚比は有意に増加し、弾性係数は有意に減少している。したがって加齢にともなう頭蓋内動脈の stiffness の増加は、血管壁の材質が変形しにくくなることによるのではなく、壁が著しく肥厚することによる。材質的には加齢によりむしろ変形しやすくなっており、壁厚の増加がこれを代償していると考えられる。Márk ら³⁴⁾はヒトの前大脳動脈を年齢ではなく病理組織学的に中膜のコラーゲン増加が著しい群と正常群とに分類し、その変形特性を検索し、同一内圧時には前者は後者と比較して血管壁の伸展性は乏しいが弾性係数はむしろ小さいことを示した。

このような血管壁材質の弾性係数は、平滑筋非活性化時にはコラーゲン、エラスチンといった結合織成分により決定されると考えられている^{6,14,26,52,53)}。鳴尾ら⁴⁶⁾は頭蓋内、頭蓋外動脈のコラーゲン量およびエラスチン量を化学的に定量し、頭蓋内動脈は著しくコラーゲン優位であり、この傾向は加齢とともに増強され中年層で最大になることを示した。しかしながら血管壁材質の弾性係数の変化が結合織成分の量的変化とは必ずしも一致しない場合も報告されており、従って結合織成分の質的变化すなわち各線維の配列や slackness などの関与^{7,30)}も推定される。

5. 頭蓋内動脈の収縮性の特徴

平滑筋活性化により stiffness parameter, β , の減少、すなわち血管壁の伸展性の増加が認められたが、実験動物においてもこの結果と一致する多くの報告がある^{9-12,42,43,49)}。平滑筋活性化にともなう β 値の変化は頭蓋外動脈と比較して頭蓋内椎骨動脈で最大となっている (Table 1)。これは血管外径変化率の変化 (Fig. 5) と対応している。平滑筋活性化により生じる最大発生応力は頭蓋内、頭蓋外動脈ではほぼ同じ値を示したが最大外径変化率では頭蓋内椎骨動脈が有意に大きな値をとる。血管壁の平滑筋量を血管重量と結合織成分重量^{40,46)}との差と仮定しても、頭蓋内および頭蓋外動脈の間に認められる最大外径変化率の差異を説明するのに十分な平滑筋量の差は認められなかった。従って頭蓋内椎骨動脈には平滑筋活性化がより有効に血管収縮を生ずる機構の存在が推定される。Cox^{10,11)}は実験動物の血管壁平滑筋の機能を詳細に検討し、弾性係数が大きい血管程、血管収縮の程度も大きいことを示している。

6. クモ膜下出血群の血管壁の変形特性

本研究ではクモ膜下出血後の血管攣縮により死亡したと考えられる剖検例より死後10時間以内に10標本を摘出したが、そのうち2剖検例より摘出した4標本のみが KCl に反応し血管収縮を示した。この4標本は全て死後1時間以内に摘出したものである。従って対照群と比較してクモ膜下出血条件下の血管壁は死後早期にその反応性を失うものと推測される。

クモ膜下出血群の血管平滑筋を活性化すると著しい血管収縮が認められ Fig. 7, Fig. 9 で示したように、この血管収縮は 180 mmHg という高い内圧段階まで保持され、血管壁は著しく stiff となる。この内圧を越えると血管壁は急激に伸展性を増し、その弾性係数も減少する。対照群の血管もほぼ同様の変形特性を認めたが、屈曲点が 22.7 mmHg という低い内圧段階に存在するために、生理的内圧範囲では血管壁は伸展性に富むことになる。このように内圧—外径曲線上認められる屈曲点が高い内圧段階に存在し、したがって血管収縮が高い内圧まで保持されることが攣縮血管壁の変形特性の特徴と考えられる。

7. 屈曲点の出現機序および決定因子

内圧—外径曲線上認められた屈曲点は血管壁の弾性係数 (Fig. 8)、血管外径変化率 (Fig. 9)、 β 値 (Table 2) と密接に関連している。従って屈曲点の出現機序や決定因子を検討することは、血管壁特に平滑筋の機能を知るためや血管攣縮の機序を理解するために極めて重要と考えられる。

平滑筋の変形特性については多くの研究^{9-12,42,43,56)}がなされているが、内圧—外径曲線上屈曲点が 180 mmHg 以上の内圧値に存在するという報告は犬の伏在動脈と家兎の耳動脈だけであり^{12,56)}、これらの研究においても屈曲点が高い内圧に存在することの生理的意義についての考察は十分にはなされていない。著者らは犬伏在動脈を用いて、その平滑筋を種々の程度に活性化すると屈曲点が出現する内圧値も変化することを報告した⁴³⁾。これらの結果をもふまえて、平滑筋と結合織成分の力学的関係を考慮して屈曲点の出現機序を以下のように考えている。Fig. 11 は結合織成分と平滑筋が50%ずつ並列に配列していると仮定した血管壁の応力—歪み曲線の模式図である。平滑筋非活性化時には平滑筋の弾性係数は著しく小さく結合織成分の変形特性の特徴が血管壁のそれとして出現する (Fig. 11A)。平滑筋活性化時 (Fig. 11B, C), Fig. 8 からわかるように対照群と比較してクモ膜下出血群では著しく大きな等尺性応力が発生する。平滑筋の活性化によ

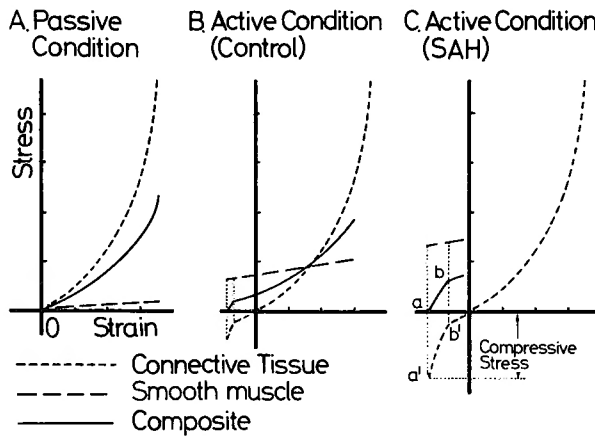


Fig. 11 Schematic diagrams of stress-strain curves of the connective tissue, smooth muscle, and their composite under the passive (A) and active (B and C) conditions.

り血管壁は全体として次第に収縮するが、著しく収縮が進むと結合織成分はその非圧縮性の効果によってこれに対応する圧縮変形を生じることができなくなり、この結果結合織成分には大きい圧縮応力 (a') が発生するものと考えられる。内圧 0 mmHg 時には血管壁内の応力之和は零である (a)。この状態 (a) から内圧を次第に負荷していくと、壁全体に加わる引張り応力によって結合織成分に存在していた圧縮応力は次第に解放されていくが、結合織成分に非圧縮性の効果が効いている範囲 ($a \rightarrow b$) では外径変化はほとんど生じない。結合織成分内の圧縮応力がほとんど解放されるまでに内圧が増加すると (b)、平滑筋非活性時の内圧—外径曲線と同じ様式で大きな引張り変形を始めるが、この推移点が屈曲点と考えられる。頭蓋内椎骨動脈の応力—歪み曲線 (Fig. 8)、屈曲点における応力値 (Table 2) は、模式的に示した応力—歪み曲線 (Fig. 11) とよく一致する。

この仮説に従えば屈曲点の出現は、(1)血管結合織成分によって決定される平滑筋非活性時の血管壁の変形特性、(2)血管平滑筋の変形特性、の両者によって決定されると考えられる。実験的血管攣縮の研究において、平滑筋の収縮によって生じる張力あるいは血管径の変化を測定している場合が多い^{1,2,15,59}。しかしながらクモ膜下出血後には血管内膜や中膜の肥厚といった組織学的変化が報告されており³⁷、このような血管壁構築上の変化が結合織成分に由来する変形特性を変え、屈曲点の出現を修飾する可能性がある。本研究ではこのような変化を認め得なかったが、鳴尾ら⁴⁷は実

験的クモ膜下出血後の脳底動脈壁の結合織成分を定量し、コラーゲン・エラスチンとも著しく増加するが後者の増加が優位であり、また平滑筋非活性時の血管壁の変形特性も結合織成分の変化に対応して変化することを示している。

8. 屈曲点の臨床的意義

現在のところ脳血管攣縮に対する確実な治療法は発見されていないが、血管攣縮による脳虚血の改善を目的として人為的高血圧療法が提唱されている²⁸。De Araujo ら¹³は脳血管攣縮の症例に同療法を施行し、その時脳血管撮影で計測された血管径と全身血圧との間の興味深い関係を報告している。それによれば患者の血圧を 180/100 mmHg に高めると、虚血症状は改善し、また責任病巣であった中大脳動脈も良好に造影されていた。しかしこの撮影直後に最高血圧が 90 mmHg に低下した時には、症状の再現とともに同血管の造影が認められなくなったということである。本研究の結果をこの症例にあてはめると、この患者の攣縮血管の屈曲点は内圧 180 mmHg と 90 mmHg との間に存在したものと推定される。本研究ではクモ膜下出血後の頭蓋内椎骨動脈の屈曲点は 180 mmHg の内圧値に存在していたが、攣縮の程度や血管部位によりこの内圧値は異なることが予想される。血流量は血管径の 4 乗に比例することが明らかにされているので³⁶本研究の結果は攣縮状態の血管にその屈曲点が存在する以上の内圧を負荷し得れば血管径が増加し、ひいては血流量の増加が得られることを意味するものと考えられる。

V 結 語

1. ヒト頭蓋内、頭蓋外動脈試料をバイオメカニクスの観点より検討した。

2. 頭蓋内、頭蓋外動脈の間には動脈硬化の進展態度に著しい相違がある。頭蓋外動脈は30歳までは伸展性に富むがそれ以後硬化する。頭蓋内動脈は生下時に既に伸展性に乏しく、加齢により次第にその傾向を強める。

3. 若年群頭蓋内動脈に生じていた有意に大きい壁応力は加齢にともなう血管壁の肥厚のために減少し、頭蓋外動脈の小さい応力値に収束した。壁応力が中膜細胞の結合織産生を調節する機構が推定される。

4. 頭蓋内動脈における動脈硬化の本態は壁の肥厚であり、若年群頭蓋内動脈に生じている高い応力や加齢にともなう血管壁材質の弾性係数の減少を代償していると考えられる。

5. 平滑筋の活性化により内圧-外径曲線は2相性となり屈曲点が出現する。屈曲点までの外径変化は著しく小さく、この点を過ぎると急激に大きな外径変化を生じ始める。屈曲点の出現は平滑筋の収縮によって結合織成分に生じる圧縮応力によるものと考えられる。

6. 平滑筋活性化の血管壁変形特性に対する影響は、頭蓋外動脈より頭蓋内椎骨動脈において著しい。最大発生応力値は両群ともほぼ同じ値であるが最大外径変化率は後者で有意に大きく、頭蓋内動脈においては血管平滑筋がより有効に血管収縮をおこす機構の存在が推定される。

7. 血管平滑筋活性時、クモ膜下出血群では屈曲点は約 180 mmHg という高い内圧値に出現し、生理的内圧範囲では血管壁は著しく stiff となる。また血管収縮もほぼ同じ内圧値まで保持される。これらの点がクモ膜下出血後の攣縮血管壁の変形特性の特徴と考えられる。

8. 血管攣縮時の血管壁の変形特性を決定する因子としては血管平滑筋の変形特性のみならず、結合織成分によって決定される平滑筋非活性時の血管壁の変形特性も重要である。

9. 人為的高血圧療法は、攣縮血管に屈曲点以上の内圧を負荷し得れば血管径が増加し有効であると考えられる。

本稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った半田肇教授に深謝いたします。また終始御指導、御協力いただきました

神戸製鋼病院脳外科奥村厚博士、国立循環器病センター研究所林絃三郎博士、同新見英幸博士、京都大学医学部脳神経外科森竹浩三博士ならびに鳴尾好人学兄に謝意を表します。

文 献

- 1) Alksne JF, Smith RW : Experimental models of spasm. *Clinical Neurosurg* **24**: 216-227, 1978.
- 2) Allen GS, Henderson LM, Chou SN, French LA: Cerebral arterial spasm. Part 1. In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. *J Neurosurg* **40** 433-441, 1974.
- 3) Azuma T, Hasegawa, M : A rheological approach to the architecture of arterial walls. *Japan J Physiol* **21** : 27-47, 1971.
- 4) Bergel DH : The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol (London)* **156** : 445-457, 1961.
- 5) Bohr D, Goulte PL, Taquin AC : Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiology* **12** : 478-485, 1961.
- 6) Burton AC : *Physiology and Biophysics of the Circulation : An Introductory Text*. 2nd ed, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972.
- 7) Busby DE, Burton AC : The effect of age on the elasticity of the major brain arteries. *Can J Physiol Pharmacol* **43** : 185-202, 1965.
- 8) Carew TE, Vaishnav RN, Patel DJ : Compressibility of the arterial wall. *Circ Res* **23** 61-68, 1968.
- 9) Cox RH : Mechanics of canine iliac artery smooth muscle in vitro. *Am J Physiol* **230** : 462-470, 1976.
- 10) Cox RH Effects of age on the mechanical properties of rat carotid artery. *Am J Physiol* **233** : H256-H263, 1977.
- 11) Cox RH : Comparison of carotid artery mechanics in the rat, rabbit and dog. *Am J Physiol* **234** H280-H288, 1978.
- 12) Cox RH : Differences in mechanics of arterial smooth muscle from hindlimb arteries. *Am J Physiol* **235** : H649-H656, 1978.
- 13) De Araujo LC, Zappulla RA, Yang WC, Hollin SA : Angiographic changes to induced hypertension in cerebral vasospasm. *J Neurosurg* **49**: 312-315, 1978.
- 14) Dobrin PB : Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev* **58** 397-460, 1978.
- 15) Echlin F : Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J Neurosurg* **35** : 646-656, 1971.
- 16) Ferguson GG : Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial

- saccular aneurysms. *J Neurosurg* **37** : 666-677, 1972.
- 17) Fischer GM, Llauro JG : Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* **19** : 394-399, 1966.
- 18) Gessner FB : Hemodynamic theories of atherogenesis. *Circ Res* **33** : 259-266, 1973.
- 19) Goto M, Kimoto Y : Hysteresis and stress-relaxation of the blood vessels studied by a universal tensile testing instrument. *Japan J Physiol* **15** : 169-184, 1966.
- 20) 半田肇 : 脳血管のバイオメカニクスの研究. 脳外, **3** : 363-373, 1975.
- 21) 半田肇 : 脳神経外科. 第7版. 大阪. 永井書店. 昭54.
- 22) 林絃三郎, 奥村 厚, 森竹浩三, 新見英幸, 半田肇 : 血管径測定のために試作した変位計. 医科学, **48** : 567-571, 1978.
- 23) 林絃三郎, 半田 肇, 森 惟明, 森竹浩三 : バイオメカニクスの基礎としての血管壁の力学的性質. 材料, **20** : 1001-1011, 1971.
- 24) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K : Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomechanics* **13** : 175-184, 1980.
- 25) Herlihy JT : Helically cut vascular strip preparation : Geometrical consideration. *Am J Physiol* **238** : H107-H109, 1980.
- 26) Hoffman AS, Grande LA : Sequential enzymolysis of human aorta and resultant stress-strain behavior. *Biomater Med Dev Art Org* **5** : 121-145, 1977.
- 27) Johansson B : Determinations of vascular reactivity. *Fed Proc* **33** : 121-126, 1974.
- 28) Kosnik EJ, Hunt WE : Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* **45** : 148-154, 1976.
- 29) Kuschinsky W, Wahl M : Local chemical and neurogenic regulation of cerebral resistance. *Physiol Rev* **58** : 656-689, 1978.
- 30) Learoyd BM, Taylor MG : Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial wall. *Circ Res* **18** : 278-292, 1966.
- 31) Leung DYM, Glagov S, Mathew MB : Elastin and collagen accumulation in rabbit ascending aorta and pulmonary trunk during postnatal growth. Correlation of cellular synthetic response with medial tension. *Circ Res* **41** : 316-323, 1977.
- 32) Locksley HB : Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section 5, Part 1. *J Neurosurg* **25** : 219-239, 1966.
- 33) Matsuda I, Niimi H, Moritake K, Okumura A, Handa H : The role of hemodynamic factors in the arterial wall thickening in rats. *Atherosclerosis* **29** : 363-371, 1978.
- 34) Márk G, Hudetz AG, Kerényi T, Monos E, Kovách AGB : Is the sclerotic vessel wall really more rigid than the normal one? *Prog Biochem Pharmacol* **13** : 292-297, 1977.
- 35) McCloskey DI, Cleary EG : Chemical composition of the rabbit aorta during development. *Circ Res* **34** : 828-835, 1974.
- 36) McDonald DA : Blood flow in arteries. Williams and Wilkins, Baltimore, 1974.
- 37) Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y : Is angiographic spasm real spasm? *Acta Neurochir* **34** : 247-259, 1976.
- 38) 森竹浩三 : 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の研究. 第1部, 脳動脈の組織構築と力学的特性に関する研究. 日外宝 **44** : 87-107, 1975.
- 39) 森竹浩三 : 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の研究. 第2部, 脳動脈分岐部および脳動脈瘤内の血行動態に関する血行力学的研究. 日外宝 **44** : 108-123, 1975.
- 40) Nagasawa S, Handa H, Okumura A, Naruo Y, Moritake K, Hayashi K : Mechanical properties of human cerebral arteries. Part 1 : Effects of age and vascular smooth muscle activation. *Surg Neurology* **12** : 297-304, 1979.
- 41) 長澤史朗, 奥村厚, 鳴尾好人, 森竹浩三, 岡本新一郎, 林絃三郎, 半田肇 : 脳動脈のバイオメカニクスの研究. 第1報 : 脳動脈の硬化. 脳と神経 **31** : 919-925, 1979.
- 42) 長澤史朗, 鳴尾好人, 奥村厚, 森竹浩三, 林絃三郎, 半田肇 : イヌ大腿動脈平滑筋の力学的性質. 脈管学 **20** : 221-226, 1980.
- 43) 長澤史朗, 鳴尾好人, 奥村厚, 森竹浩三, 林絃三郎, 半田肇 : イヌ伏在動脈平滑筋の力学的性質. 脈管学 **20** : 313-320, 1980.
- 44) Nakashima T, Tanikawa J : A study of human aortic distensibility with relation to atherosclerosis and aging. *Angiology* **22** : 477-490, 1971.
- 45) 中島輝之, 谷川純二, 山本秀雄, 矢野広志 : 人大動脈の硬化と老化. 脈管学 **12** : 85-91, 1972.
- 46) 鳴尾好人, 長澤史朗, 奥村厚, 半田肇, 竹田俊男 : 頭蓋内・外動脈壁のコラーゲン量. エラスチン量の化学的定量, 結合組織 **11** : 154, 1980.
- 47) 鳴尾好人, 長澤史朗, 奥村厚, 森竹浩三, 半田肇, 林絃三郎, 竹田俊男 : クモ膜下腔自家血注入犬における脳底動脈の結合成分ならびに変形特性の経時変化について. 日本バイオレオロジー学会論文集 : 87-90, 1980.
- 48) 新見英幸, 半田肇 : バイオレオロジーからみた血

- 栓形成, 脳外 7 : 125-130, 1979.
- 49) 奥村厚 : 血管平滑筋の変形特性に関する実験的研究. 日外宝 46 : 244-257, 1977.
- 50) 大根田玄寿 : 脳出血の病理. 東京, 文光堂, 昭49.
- 51) Park JB, Hoffman AS : Interaction of collagen and smooth muscle cells in aortic biomechanics. *Annals Biomed Engineering* 6 : 167-171, 1978.
- 52) Remington JW : Hysteresis loop behaviour of the aorta and other extensible tissues. *Am J Physiol* 180 : 83-95, 1955.
- 53) Roach MR, Burton AC : The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem* 35 : 681-690, 1957.
- 54) Roy CS : The elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 3 : 125-159, 1880/1882.
- 55) Scott S, Ferguson GG, Roach MR : Comparison of the elastic properties of human intracranial arteries and aneurysms. *Can J Physiol Pharmacol* 50 : 328-332, 1972.
- 56) Speden RN, Freckelton DJ : Constriction of arteries at high transmural pressure. *Circ Res Suppl* 2 : 99-111, 1970.
- 57) Stehbens WE : *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. Saint Louis, C. V. Mosby Co., 1972.
- 58) Timoshenko S, Young DH : *Elements of Strength of Materials*. 5th ed. Princeton, D. Van Nostrand, 1968.
- 59) Toda N, Ozaki T, Ohta T : Cerebrovascular sensitivity to vasoconstricting agents induced by subarachnoid hemorrhage and vasospasm in dogs. *J Neurosurg* 46 : 296-303, 1977.
- 60) Wolinsky H : Response of the rat aortic media to hypertension. *Circ Res* 26 : 507-522, 1970.
- 61) Wolinsky H : Effects of hypertension and its reversal on the thoracic aorta of male and female rats. *Circ Res* 28 : 622-637, 1971.
- 62) 吉村正蔵, 長谷川元治, 中山淑, 八木晋一, 林知己夫, 駒沢勉, 矢部喜正, 荒井親雄, 相倉義弘, 相沢義則, 川崎健, 阿部正威, 木下重博 : 動脈硬化に関する研究. 脈波速度法による大動脈硬化の定量的評価と病態について. *脈管学* 18 : 863-870, 1978.