

脳動脈瘤の発生，増大に関する流体力学的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室

(指導：菊池晴彦教授)

中 谷 英 幸

〔原稿受付：平成3年8月26日〕

Rheological Study on the Development and Growth of Cerebral Aneurysms Using an Experimental Animal Model

HIDEYUKI NAKATANI

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School and Hospital
(Director: Prof. Dr. HARUHIKO KIKUCHI)

To clarify the pathogenesis of saccular cerebral aneurysms, it is essential to study hemodynamic influences on the development and growth of these aneurysms. Up to now, a number of experimental flow studies have been done using a variety of glass models of cerebral arterial bifurcations with or without aneurysms.

Blood flow at the bifurcation can be readily influenced even by subtle changes of the intraluminal geometry. But, it is quite difficult to obtain the accurate geometry of the lumen artificially.

Using the bifurcation of animal model of the disease, this limitation can be overcome.

In the present study, using cerebral arterial bifurcations in rats which were treated to induce experimental cerebral aneurysms, flow patterns were studied to elucidate the pathogenesis of cerebral aneurysms from the rheological point of view.

〈Experiment-1〉

Microscopic flow visualization at the bifurcation of major cerebral arteries in control rats was done. After perfusion and fixation, a right anterior cerebral and olfactory artery (ACA/OA) junction was extirpated from the base of the brain and served for laboratory preparation. A suspension of small latex particles in various sizes was subjected to constant flow rate through the preparation, recorded on videotapes and 16 mm cinefilms. The results of flow analysis were: 1) Small particles accumulated at the region just distal to the apical intimal pad on the side of daughter ACA, where the initial changes of aneurysm formation are known to occur. This finding indicates a flow stagnation. 2) The apical intimal pad, not the apex itself, acted as the flow divider. 3) Flow disturbances existed both in the daughter ACA and in the OA.

Key words: Cerebral aneurysm, Experimental aneurysm, Rheology, Pathogenesis Hemodynamic stress.

索引語：脳動脈瘤，実験的動脈瘤，流体力学，病因論，血行力学のストレス。

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

〈Experiment-2

Using ACA/OA bifurcations with shallow invaginations and small aneurysms, which were obtained from the rats treated to induce experimental aneurysms, flow patterns were obtained by the same methods as mentioned in 〈Experiment-1〉. Flow characteristics were: 1) Particles entering the dome from the proximal end of the aneurysmal orifice markedly decreased their flow velocity at that site. 2) Particles running along the luminal surface of the dome were in low flow velocity. This indicates a tendency of stagnation there. 3) The wall shear stress was highest at the distal end of the aneurysmal orifice, which may be responsible for the development of these lesions.

〈Experiment-3〉

A technique was developed to visualize the flow at the major cerebral arterial bifurcation in living rats which were prepared to induce experimental cerebral aneurysms. Flow patterns at the ACA/OA bifurcation with an aneurysm were analyzed. The bifurcation was exposed through the oral cavity by removing the underlying soft tissue and the skull base bone. A suspension of small fluorescent latex particles diluted in isotonic saline was injected through the inferior vena cava. The particle motions were detected through the fluorescence microscope and the silicon intensified target (SIT) camera and were recorded with a videocassette recorder. The motions of the particles were seen as comet-shaped short lines or streaks. In the bifurcation with an aneurysm, a spiral flow was observed in the parent ACA proximal to the bifurcation. Some streamlines crossed each other in the distal branches just after the parent vessel was bifurcated. Flow in the aneurysm was more complicated than a simple spiral flow pattern. This newly established flow visualization technique may facilitate further study on the development and growth of cerebral aneurysms.

はじめに

ヒト囊状脳動脈瘤の発生, 増大に関しては従来より先天的中膜欠損や内弾性板の退行変性^{6,9,30)}, あるいは内膜障害²⁹⁾等の病理組織学的変化が注目されてきた。又, ガラス管等を用いた血管分岐部での流れの実験結果から, 血行力学的な種々のストレスについての検討がなされてきた^{5,15,22,23,27,31~33)}。

他方, 1978年に橋本らにより実験的誘発動物脳動脈瘤モデルが開発されてから¹²⁾, 微細な初期変化から肉眼的に明らかな動脈瘤までの一連の発生, 増大の過程を病理組織学的に^{16,20)}, あるいは走査電子顕微鏡レベルで²¹⁾捕える事が可能になった。特に走査電子顕微鏡所見では, その脳血管分岐部内腔の幾何形状は非常に複雑である事が示された。血液の流れは血管内腔形状の微細な変化に極めて影響されやすく, 高度な鋳造法を用いてもガラス等の人工的材料によってそれを精密に再現する事は容易ではない。動脈瘤の増大していく過程での流れの変化は動物モデルを用いて初めて可能となると考えられる。

本研究では, 実験的誘発動物脳動脈瘤を有する血管

分岐部を用いてまず *in vitro* での流れの実験を行ない, 次に *in vivo* での流れの可視化を行なって, 脳動脈瘤の発生, 増大につき流体力学的見地からその成因を明らかにする事を目的とした。

実験 1

ラット脳底部摘出脳血管分岐部の流れの可視化 (対照群実験)

ラット脳動脈瘤誘発モデルでは前大脳動脈 (ACA)/嗅動脈 (OA) 分岐部は動脈瘤好発部位のひとつである¹⁶⁾。そこでまず動脈瘤誘発処置 (後述) を行っていないラットでの同分岐部を用いて流れの可視化を試みた。

I. 対象と方法

6-7 週齢の雄 Sprague-Dawley ラット14匹 (最高血圧: 102 ± 9 mmHg) を用い, pentobarbital 麻酔下 (40 mg/kg, 腹腔内投与) に腹部大動脈, 下大静脈に 21 gauge のエラストマー針を挿入し, 大動脈より瀉血しつつ, 下大静脈よりヘパリン加リン酸緩衝液 (pH=7.4, 0.15 M) を注入し, 動脈圧が低下した所で, 大動脈よりリン酸緩衝液を生理的圧にて注入しつつ,

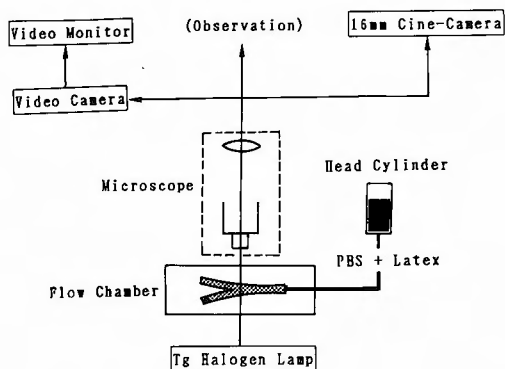


Fig. 1 Experimental system for in vitro flow visualization and recording.

下大動脈より瀉血して頭部血管を灌流した。その後 0.15 M リン酸緩衝液にて調整した 2%ホルムアルデヒド液にて、固定した。実体顕微鏡下に、脳底部より右 ACA/OA 分岐部を内頸動脈終末部を含めて剝離摘出し、標本とした。

テーバー先端をもつポリエチレンチューブ（先端外径は 0.20–0.25 mm）を内頸動脈終末部より挿入し、分岐後 ACA (daughter ACA) と OA 以外の分岐は結紮した。このポリエチレンチューブを Head Cylinder に

接続し流路系とした。

作業流体として 0.15 M リン酸緩衝液（粘度： $1.0 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{sec}$, 21°C ）内に直径 5, 8, 15, 25, $47 \mu\text{m}$ の polystyrene latex 粒子（密度： 1.06 g/cm^3 , Polysciences Inc., Warrington, PA）を分散させたものを用いた。

血管分岐部に作業流体を定常流状態で流し、300 W tungsten-halogen lamp による照明下で実体顕微鏡にて拡大観察しながら、video cassette recorder (AG-7300, Matsushita Electric Inc., Kadoma) にて録画をおこない、さらに毎秒64コマの速さで 16 mm cine camera (H16RX, Bolex Co., Geneva, Switzerland) 撮影をおこなった (Fig. 1)。

得られた film data を用いて血管径を計測し、管腔内を流れる latex 粒子の経路をコマ毎に追跡して粒子の速度、速度分布、及び流線を決定した。

II. 結果

以上の方法を用いれば、管腔内を流れる latex 粒子が個々に明瞭に観察され (Fig. 2), cinefilm data を film-to-video converter (TRV-16, Elmo Co., Nagoya) にて、video data に変換した後、トレース機能を有する画像改善装置 (DVS-3000, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu) にて処理する事により個々の latex 粒子



Fig. 2 A frame of pictures obtained from 16 mm cinefilm. Flowing latex particles in the lumen are clearly observed like short rods (arrows). Arrowheads indicate particles outside the lumen.



Fig. 3 A picture reconstructed by superimposing several frames of 16 mm cinefilms. Long and short arrows indicate the sequence of particle movements.

の動きが追跡可能であった (Fig. 3). 個々の粒子の動きをトレースして血管分岐部での流線を作成すると (Fig. 4), apex 自身よりむしろ apical intimal pad が flow divider として働いている事がわかった. Daughter ACA, OA 内に共に, 主流線を横切って外側壁へ向かう流れを認め, “流れの攪乱” が確認された.

Daughter ACA 側で apical intimal pad のすぐ遠位部に, 径の小さな粒子が貯留する例が散見された (Fig. 5). この所見は, 分岐前 ACA (parent ACA) 内の流速が大きいほどより顕著であった.

得られたデータより, Reynolds number (Re) を以下の数式を用いて²⁴⁾ 算出した (Table 1).

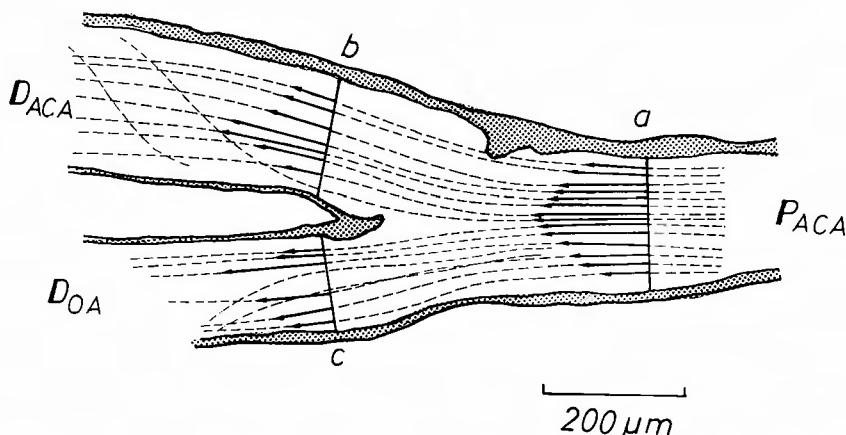


Fig. 4 Streamlines and velocity profiles in a control bifurcation. Arrows indicate the velocity vectors on each streamline. ACA=anterior cerebral artery, P_{ACA} =parent ACA, D_{ACA} =daughter ACA, D_{OA} =olfactory artery. a, b, and c indicate the points where the diameter of each vessel was measured.

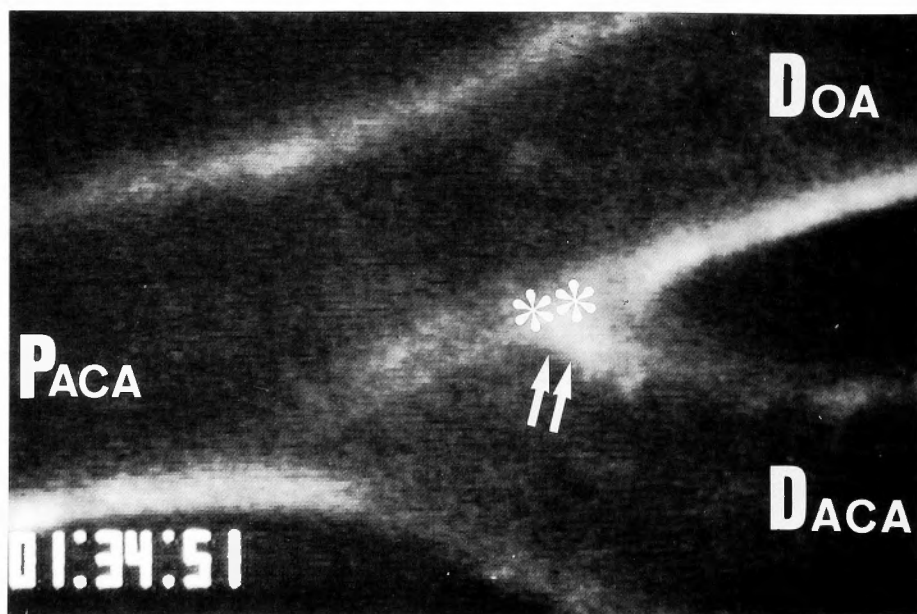


Fig. 5 A control bifurcation with accumulation of small latex particles (arrows), which is located just distal to the intimal pad (asterisks) on the side of daughter anterior cerebral artery (D_{ACA}). P_{ACA} =parent ACA, D_{OA} =olfactory artery.

Table 1 Details of representative bifurcations. C=the control bifurcation, SI=the bifurcation with a shallow invagination, SA=the bifurcation with a small aneurysm, ACA=anterior cerebral artery, P_{ACA}=parent ACA, D_{ACA}=daughter ACA, D_{OA}=olfactory artery, D=diameter, U_{max}=the maximum flow velocity, Re=Reynolds number, θ =angle of bifurcation, Q=flow rate, Measurements obtained at points a, b, and c in Figs. 4 and 7.

		D (μ m)	U _{max} (mm/s)	Re	Flow Ratio Q _{DACA} /Q _{DOA}	θ
C	PACA	180	15.3	2.8	1.6	22°
	DACA	160	14.1	2.3		
	DOA	130	13.6	1.8		
SI	PACA	360	13.9	5.0	4.8	38°
	DACA	280	11.2	3.2		
	DOA	130	10.4	1.4		
SA	PACA	320	14.7	4.8	3.2	41°
	DACA	220	13.1	3.0		
	DOA	150	8.2	1.2		

$$Re = \rho \cdot U_{max} \cdot d / \eta$$

(ρ : 作業流体の密度 [g/cm³], U_{max}: 最大流速

[mm/sec], d: 管腔径 [μ m], η : 作業流体の粘度 [Pa · sec])

Re は parent ACA で最大値を示した (Table 1).

実験 2

実験的誘発脳動脈瘤を有する血管分岐部での流れ (動脈瘤誘発群実験) —in vitro study

上述の如く流れの可視化が実現されたので，次に実験的誘発脳動脈瘤を有するラット脳底血管分岐部を用いてその流れを解析，検討した.

I. 対象と方法

6-7 週齢の雄 Sprague-Dawley ラットを用い，pentobarbital 麻酔下 (40 mg/kg, 腹腔内投与) に左総頸動脈結紮，両側腎動脈後枝結紮をおこない，処置 1 週間後より 1% NaCl を飲料水として投与した. さらに 1 週間後より lathyrogen の一種である β -aminopropionitrile fumarate (BAPN; Tokyo Kasei Co., Tokyo) を 0.12% の割合で配合した飼料で飼育した.

約 3 ヶ月後に処置ラット 12 匹 (最高血圧: 154 $\pm$ 13 mmHg) に対し，〈実験 1〉と同様の方法で，全身麻酔下に脳血管を灌流，固定し右 ACA/OA 分岐部を摘出した. 標本の作成，流れの可視化，及び流れの解析

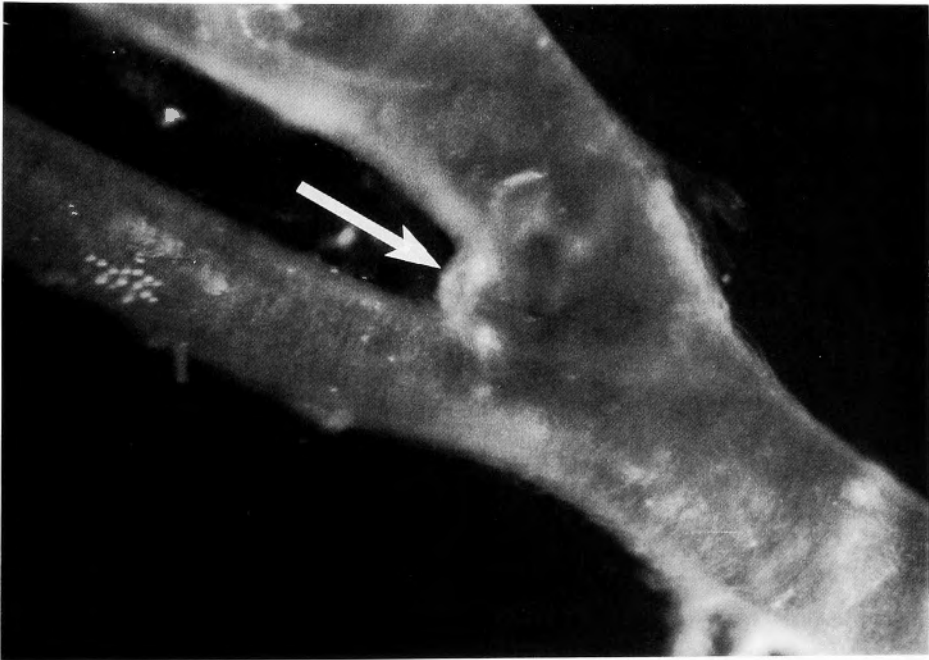


Fig. 6 A photograph of an anterior cerebral artery and olfactory artery junction with a small aneurysm (arrow).

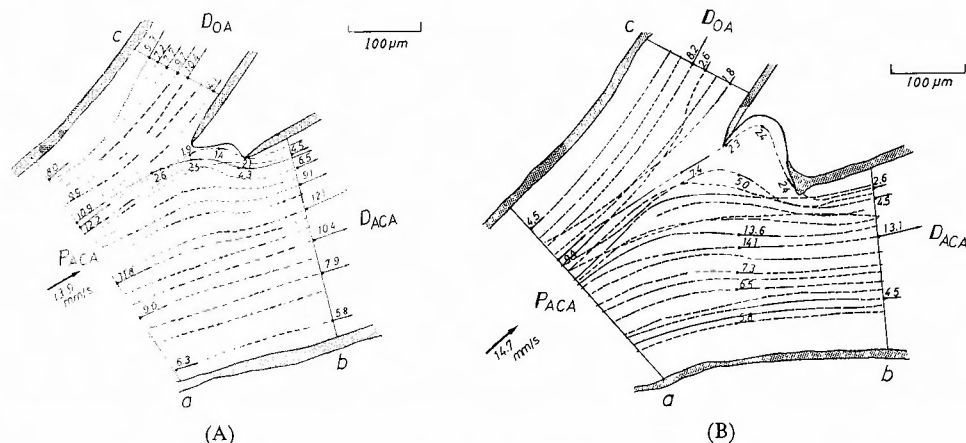


Fig. 7 Streamlines in a bifurcation with a shallow invagination (A) and with a small aneurysm (B). The numbers and small arrows indicate the flow velocities of the particles (small arrows). ACA=anterior cerebral artery, P_{ACA}=parent ACA, D_{ACA}=daughter ACA, D_{OA}=olfactory artery. The maximum flow velocity in the parent ACA is shown under the large arrow. a, b, and c indicate the points where the diameter of each vessel was measured.

は〈実験1〉と同じ器具, 方法を用いておこなった。

II. 結果

ACA/OA 分岐部の daughter ACA 側で, apical intimal pad のすぐ遠位部に, 種々の段階の動脈瘤初期病変, 即ち軽度の陥凹 (shallow invagination), 及び小半球状の壁膨隆 (small aneurysm) 等を認めた (Fig. 6). これらの分岐部では parent ACA の径は対照群のそれと比して約2倍に増大していた (Table 1). Cinefilm data をコマ毎に観察し, 個々の粒子の動きを追跡する事で以下の所見を得た。

(1) Shallow invagination を有する血管分岐部では, parent ACA 内で中心より OA 寄りを流れる粒子が, 動脈瘤開口部近位端より動脈瘤腔内へ著明に減速しながら進入した. その後粒子は, 瘤壁に沿ってほぼ一定速度でゆっくりと進み, 動脈瘤開口部遠位端より腔を出て, daughter ACA の内側壁 (proximal side wall) 近傍の流れに合流した (Fig. 7A).

(2) Small aneurysm を有する分岐部では, OA 寄りを流れる parent ACA 内の粒子が, lateral angle 近傍で流れの方向が変え, 動脈瘤開口部近位端に達した. その後の粒子の動きは, shallow invagination を有する分岐部の場合と同様であった (Fig. 7B). 動脈瘤腔内, 及び開口部近傍部の流れは daughter ACA の主流と平行でなく, 動脈瘤の fundus 又は orifice に向かって偏位していた. 偏位のパターンは動脈瘤の大きさや形により様々であったが, 粒子が動脈瘤に近い程, 偏位の程度

が強かった. 又, daughter ACA, OA 内のみならず, parent ACA 内にも主流と交叉する流れを認めた。

上に述べた shallow invagination を有する分岐部の場合につき, 粒子の動脈瘤壁及び daughter ACA の proximal side の血管壁の壁近傍速度を用い, これらの速度分布が放物線状であるとして, 以下の4点でそのずり速度 (γ) を求めた. 1: 動脈瘤開口部近位端, 2:

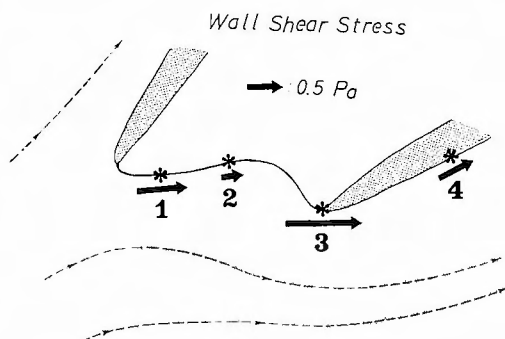


Fig. 8 Drawing showing the wall shear stress at and just distal to the shallow invagination shown in Fig. 7-(A). The arrows indicate the vectors of wall shear stresses. The length of the scale (upper arrow) represents a wall shear stress of 0.5 Pa. The wall shear stress was: 1=0.74 Pa; 2=0.34 Pa; 3=0.88 Pa; and 4=0.61 Pa, respectively. Note that the wall shear stress was highest at the distal end of the invagination.

fundus 近傍, 3:動脈瘤開口部遠位端, 4:daughter ACA の proximal side wall で動脈瘤開口部遠位端のすぐ遠位部。

さらに次式より各点での壁ずり応力を計算した。

$$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

(τ : 壁ずり応力 [Pa], η : 作業流体の粘性係数 [Pa · sec], $\dot{\gamma}$: 壁ずり速度 [sec⁻¹])

各点での壁ずり応力は 1: 0.74 [Pa], 2: 0.34 [Pa], 3: 0.88 [Pa], 4: 0.61 [Pa] であった。すなわち動脈瘤開口部遠位端でずり応力は最大であった (Fig. 8)。

Ⅲ. 考 察

1) 実験的誘発動物脳動脈瘤モデル

ヒト脳動脈瘤の病因については様々な要因が考慮され検討されているが、未だ明確な結論は得られていない²⁸⁾。実験的動物脳動脈瘤は、ラット及びサルで誘発可能であり^{12,14)}、形態学的にも、病理組織学的にも又、その自然経過もヒトのそれと極めて類似している事が示されている¹³⁾。これらの実験の中で、動脈瘤の成因に関し、後天的要因の重要性、特に hemodynamic stress の関与が示唆されてきた¹¹⁾。又、頭蓋外あるいは全身的操作により、頭蓋内、特に脳血管分岐部に動脈瘤が誘発される事から、脳血管分岐部の特殊性も動脈瘤発生に深く関与していると考えられる。従って本動物モデルの脳血管分岐部における流体力学的な検討を行なえば、動脈瘤の発生、増大の原因をさらに明らかにする事が可能になると考えられる。

2) 流れの可視化

従来の血管分岐部での流れのモデル実験では、ガラスに代表されるような透光性のある材料を用いて人工的に血管分岐部を模倣、作成して流れの可視化を得てきた。しかし血液の流れは、血管内腔の幾何形状に容易に影響され易く、またその形状を人工的に正確に再現する事は非常に困難である。

今回実験に用いた血管分岐モデルは、ラット脳血管分岐部自身なので、内腔の形状はそのまま保たれている。又、標本血管径は 150 μ 程度の細小標本であるが、顕微鏡拡大下で64コマ/秒の速さの高速 cine camera 撮影をおこなう事により、管腔内を流れる血球大の latex 粒子の動きを可視化、追跡する事ができた。〈実験1〉に示した如く、灌流固定後すぐ摘出した血管分岐部を用いれば、標本血管壁が非常に薄くほぼ透明なので、サリチル酸メチルを用いる等の特別な処置を加えて血管壁の透明化をはかる¹⁸⁾ 必要がない。

3) Flow patterns

未処置 (対照) 群実験で得られた特徴的所見は daughter ACA 側で apical intimal pad のすぐ遠位部への径の小さな粒子の貯留現象である。これは同部での流れの停滞傾向を示している。流れの淀みや粒子の貯留は同部での内皮細胞の低酸素状態や代謝障害を惹起しうる。実際、このモデルを用いた走査電子顕微鏡所見では、preaneurysmal state でこの部位に一致した内皮細胞の膨化や変性を認めており²¹⁾、同所見では、血管分岐部における内皮細胞障害の原因を流体力学的見地から説明するものである。又、貯留する粒子を生体内の血小板や白血球にあてはめると、これらの血球が、内皮になんらかの直接的な障害因子として働いている可能性もあり、この点についてはさらなる検索が必要であると思われる。

動脈瘤を有する血管分岐部及び対照群分岐部において主流に対する流線の交叉を認めたが、このような spiral flow の存在は、ガラス管モデル実験でも示されている^{8,17,26)}。

Shallow invagination, 及び small aneurysm を有する血管分岐部 (動脈瘤誘発群) での流れの特徴的所見のひとつは、動脈瘤開口部近位端より瘤腔内に進入する粒子は同部で著明な減速を示した事である。Bernoulli の定理²⁾ (ρ : 流体の密度, g : 重力加速度, h : 高さ, v : 流体の速度, P : 圧力として、一般に

$$\rho gh + 1/2 \rho v^2 + P = [\text{一定}]$$

の形で表される) をこの流線上に適用すれば (この場合 $h=0$ であり上記式は、 $1/2 \rho v^2 + P = [\text{一定}]$ となる)、瘤開口部近位端では、動脈瘤腔内外で、かなり大きな圧較差が生じている事が推測される。この局所的な腔内“高血圧”は、同部の動脈瘤壁の変性障害を進行させ、また動脈瘤自体の増大を促す方向に働くものと考えられる。

瘤壁に沿って流れる粒子の速度は、daughter ACA の主流最大速度の15%程度にしかすぎなかったが、このような流れの停滞傾向は、瘤壁での血栓形成を助長し、ひいては瘤壁の代謝障害や壁の脆弱化をもたらし⁴⁾、動脈瘤の増大を促進する結果を招くものと考えられる。

壁ずり応力 (wall shear force or stress) は、圧力と同様、流動血液が血管壁に及ぼす力のひとつであり、壁ずり応力の内皮細胞障害作用はすでに知られる所である⁷⁾。Small invagination を有する血管分岐部で、瘤壁及びその近傍での壁ずり応力を計算した所、動脈瘤開口部遠位端で最大であった。初期動脈瘤性病変は、そ

の開口部遠位端がさらに膨隆していく事により増大していく事がすでに確かめられている¹⁰⁾。壁ずり応力が最大となる部位が病変の伸展部位と一致する事実は、壁ずり応力の内皮細胞への障害作用が、動脈瘤の増大と密接に関与している事を実験的に証明するものであると考えられる。

実験 3

実験的誘発脳動脈瘤を有する生体ラット脳底部血管分岐部での流れの可視化—in vivo study

上に述べた実験1, 及び2では, 対象となった標本分岐部は, 灌流固定後摘出したものであり, 内腔の幾何形状は保たれているがその血管の弾力性は失われ, 流速や血管抵抗, 圧波形など流れを決定する種々の因子の再現性に制約がある。そこで生体下での脳底部血管分岐部での流れの可視化を試み, 検討した。

I. 対象と方法

6-7 週齢の雄 Sprague-Dawley ラットに対し, 脳動脈瘤誘発処置 (実験2にて既述) を施し, 約3ヶ月後に3匹 (最高血圧: 162 ± 8 mmHg) を実験に供した。

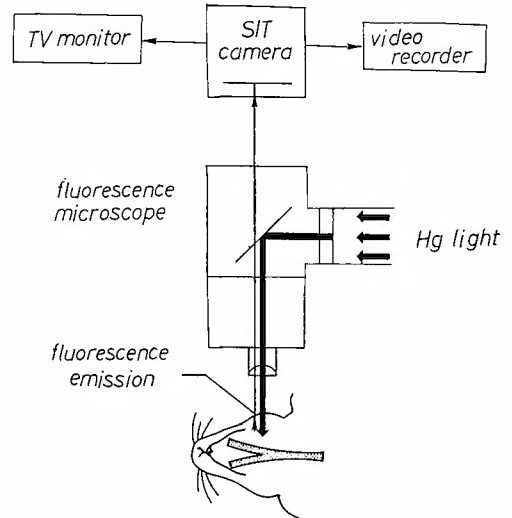


Fig. 9 Schematic drawing of epi-fluorescence video microscopic system for flow visualization and recording.

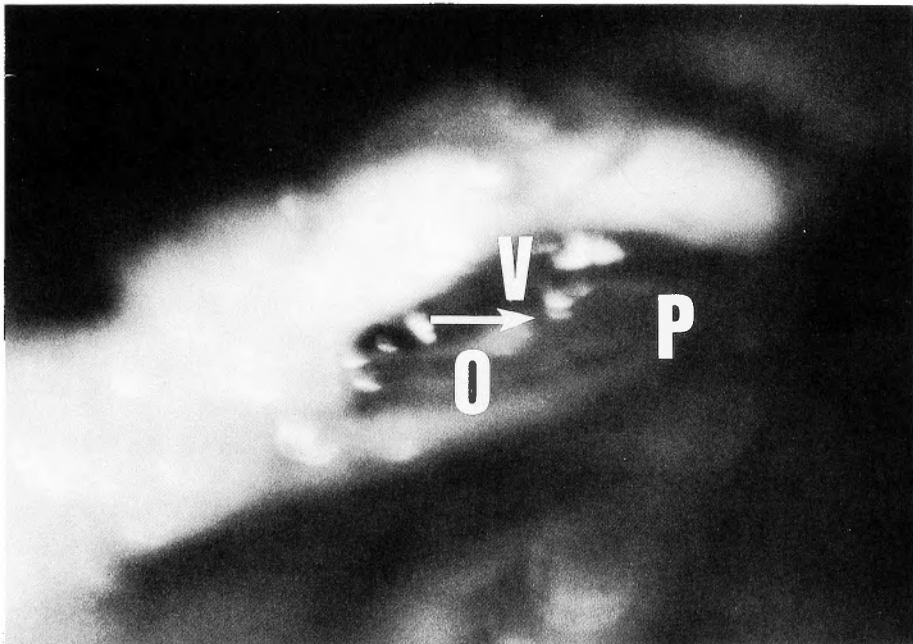


Fig. 10 A photograph of a right anterior cerebral-olfactory artery junction with an experimentally induced aneurysm (arrow) exposed in living state. The large vein (V), seated just lateral to the right optic nerve, covered the distal portion of the daughter anterior cerebral artery to put it out of sight. P=parent ACA, O=olfactory artery

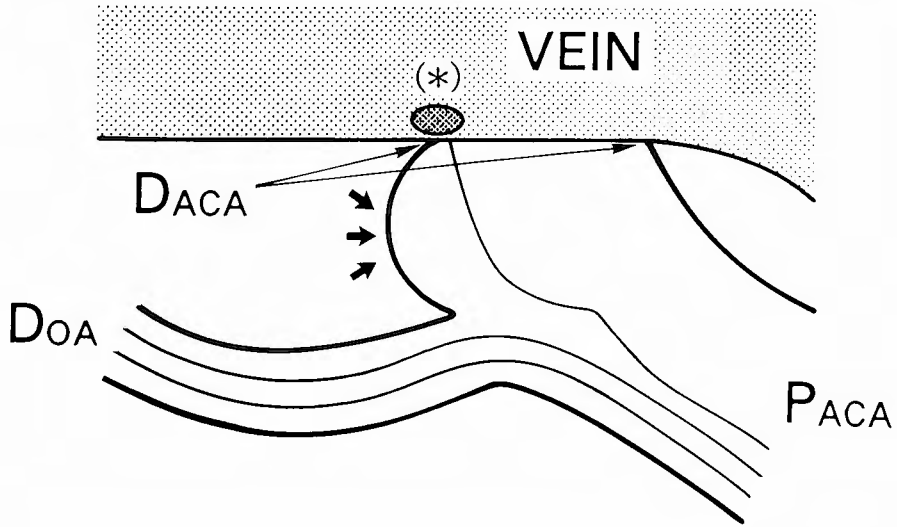


Fig. 11 A frame of pictures obtained from videorecords. White lines in the lumen (in the upper photo) represent the pathlines of the particles. Black arrows (in the lower drawing) indicate the dome of the aneurysm. (*) indicates the aggregated particles in the vein. ACA=anterior cerebral artery, P_{ACA} =parent ACA, D_{ACA} =daughter ACA, D_{OA} =olfactory artery.

Pentobarbital 腹腔内投与 (40 mg/kg) 及び, atropin sulfate 皮下投与 (0.01 mg/kg) による全身麻酔下に, 気管切開後, 仰臥位にて両側口角より口腔内粘膜, 広頸筋, 及び咬筋群を顎関節近傍まで切開し, 側頭筋下顎附着部を切離した. さらに下顎骨弓部及び舌を切除し, 軟及び硬口蓋を共に広く露出した. 同口蓋部を除去して蝶形骨に達し, これを air drill にて削除し, 大きさ $2\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ の骨窓を作成して頭蓋底部硬膜に到達した. 硬膜切開にて総頸動脈非結紮側の右 ACA/OA 分岐部を露出した.

開腹にて下大静脈を露出させた後, 上述の露出分岐部がほぼ水平になるようにラットを蛍光顕微鏡台に置いた. 生理的食塩水に直径 1 及び $3\text{ }\mu\text{m}$ の蛍光 latex 粒子 (Polysciences Inc., Warrington, PA) を浮遊させ, この浮遊液 2 cc を 1 分かけて下大静脈より注入した.

Mercury epifluorescence illuminator (EFD-2, Nikon, Tokyo) より発せられた青色光 (波長は 450 nm – 490 nm) を ACA/OA 分岐部に落射照明し, 蛍光顕微鏡及び silicon intensified target (SIT) camera (C2400-08, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu) を通して得られた latex 粒子の動きを TV-monitor (C1846-03,

Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu) にて観察しながら, videocassette recorder (NV-FS 65, Matsushita Electric Inc., Kadoma) にて videotape に録画収録した (Fig. 9).

得られた video data を, フレーム毎に, 30 frames/second の速さで再生し, 粒子の動きを追跡した.

II. 結 果

上記方法にて, 右視神経外側縁と右前頭葉内側面との間に, 生体下での ACA/OA 分岐部が明瞭に観察可能であった (Fig. 10). Daughter ACA は, 視神経の裏 (下) を走行する事や, 視神経の外側を伴走する静脈の走行の影響でその遠位部は十分には見えなかったが, 分岐部を流れる個々の粒子は, 線状 (Fig. 11), あるいは彗星状 (Fig. 12) の輝跡として, 個々に明瞭に観察できた.

この分岐部での個々の粒子の流線を決定して (Fig. 13), 流れの解析をおこなった. 諸流線は, parent ACA 内での粒子の運動方向により, 以下の 3 群に大別可能であった (Fig. 14).

A 群: Parent ACA の血管壁に平行に流れる粒子の流線群—この群に分類される流線を描く粒子は分岐部

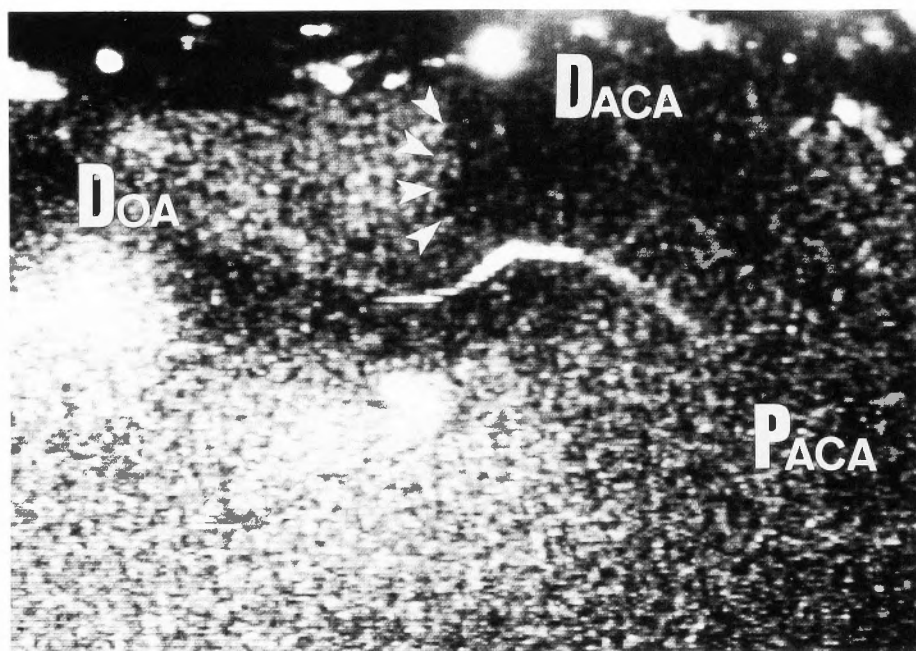


Fig. 12 A frame of pictures obtained from videorecords showing the pathlines in the bifurcation with an experimentally induced aneurysm. A comet-shaped short white line represents the pathline of a particle. Arrowheads indicate the dome of the aneurysm.

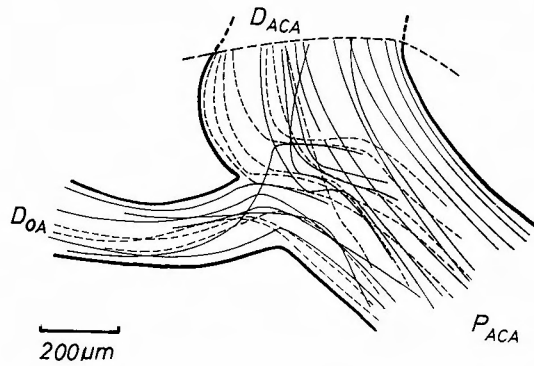


Fig. 13 Drawing showing a family of pathlines in the bifurcation with an aneurysm. Spiral flows were observed in the proximal sites of the daughter anterior cerebral artery (D_{ACA}) and the olfactory artery (D_{OA}). Note that spiral flow was also observed in the parent ACA proximal to the bifurcation.

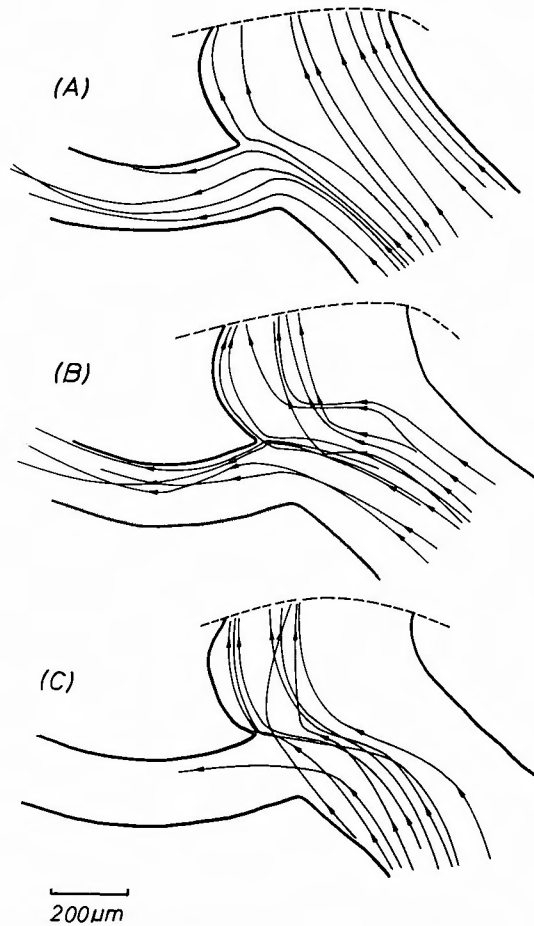


Fig. 14 Drawing showing the major three types of pathlines in the parent vessel shown in Fig. 13.
 (A): pathlines parallel to the wall of the parent anterior cerebral artery (P_{ACA}).
 (B): pathlines crossing the ones classified into (A), from the side of the daughter ACA (D_{ACA}) toward the side of the olfactory artery (D_{OA}).
 (C): pathlines crossing the ones in (A), from the side of D_{OA} toward the side of D_{ACA} .

を通過して daughter ACA, OA 内に入ってもやはり各々の血管壁と平行に流れたが, OA の遠位部で, 一部の流線の交叉を認めた (Fig. 14A).

B 群: A 群に属する流線群を daughter ACA 側の壁から OA 側の壁に向かって横切る粒子の流線群—この群に属する流線を描く粒子の多くは, 動脈瘤間口部近位端又はその近傍で, OA 側から遠ざかる方向へ流れの向きを変えながら動脈瘤腔内へ進入し, その一部は, parent ACA 内の daughter ACA 寄りから動脈瘤腔内に進入する粒子と, 瘤腔内で交叉した. Parent ACA 内の OA 寄りを流れる粒子は, OA に入ってからその内側壁寄りを流れ, parent ACA の中央部から OA 内へ流れる粒子の流線と交叉した. Daughter ACA 内で互いに交叉する粒子は少なかった (Fig. 14B).

C 群: A 群に属する流線群を OA 側の壁から daughter ACA 側の壁に向けて横切る粒子の流線群—この群に属する流線を描く粒子は動脈瘤間口部に達する前にその流れの向きを変え, daughter ACA 側の壁から遠ざかりながら, 動脈瘤腔内に進入した. その後再び daughter ACA 側の壁に近づく様向きを変えながら瘤腔をながれた. 瘤腔内, daughter ACA 内で互いに交叉する粒子も少なからず認めた. この群に属する流線をとる粒子で, OA 内へ流れていくものは極めて少なかった (Fig. 14C).

動脈瘤腔内にも螺旋流を認めたが, 単一でなく, 多数の流線が複雑に交叉しあった流れになっていた.

Ⅲ. 考 察

1) 生体脳底部血管分岐部モデル

脳動脈瘤の pathogenesis を流体力学的見地から明らかにする理想的な方法は脳動脈瘤が存在する分岐部での実際の流れを観察, 検討する事である. <実験 1, 2> の様な, 分岐部標本を摘出して行なう in vitro study では, geometry 以外の流れに影響する因子, 即ち流速, 血管壁の弾性, 末梢血管抵抗, 流体の均質性, さらには圧波形等の重要な因子のうちのいくつかは, 生体のそれを十分には再現していない. 今回実験に用いた ACA/OA 分岐部モデルはその制約の大部分を解決していると考えられる.

2) Flow patterns

Fluorescence microscope による flow visualization technique¹⁹⁾ が確立されてから, 蛍光ラベル赤血球や蛍光 latex 粒子¹⁰⁾ を用いて, 生体動物脳脊筋内血管³⁵⁾ や冠動脈毛細管部³⁾, 脳表細動脈の流れ³⁶⁾ の可視化が報告されているが, 脳底部血管分岐部の, 特に動脈瘤

を有する分岐部での flow pattern の報告はない. この例の解析結果では, 分岐直前の parent ACA, 分岐後の daughter ACA 及び OA 内に螺旋流を認めた. これは摘出血管分岐部を用いた実験結果にも認めている. 動脈瘤腔内には単純な螺旋流だけでなく複雑な流線の交叉を認めた. この様な flow pattern は摘出血管分岐部の動脈瘤腔内には認められず, その差異は標本分岐部の geometry, 分岐部での流速, pulsatility の有無等の差異によると考えられる.

3) Flow pulsatility 及び flow velocity

この実験では分岐部を通過する流体は拍動流であり, 血管管腔径や流速は周期的に変化する. しかし, 流体の拍動性による管腔径の変化は無視できるほど小さい範囲である²⁵⁾.

文献的には, ラットの心拍数は約300/分であり³⁾, 解析した video data の frame rate は30/秒なので, 1 frame 内に1心拍の1/6周期のみの速度変化が現れる. これは1 frame 内での粒子の平均速度と真の流速とはほとんど差がないと仮定しても無理のない範囲であると考えられる. 従って粒子の流速は, frame 毎の粒子の移動距離を計測して近似的に求める事ができると考えられる. この実験ではゆっくりと流れる粒子については流速は計測可能と考えられるが, parent ACA の中央部から daughter ACA の中央部を通して流れる粒子に関してはその速さが大きい為, 計測不可能である. 又, 観察系に対して直角な単一平面上を走行する血管内の flow tracer の流速, 速度分布は報告されているが³⁴⁾, 今回実験に用いた血管分岐部での動脈瘤の軸は ACA/OA 分岐部の作る平面上にはなく, 得られる flow velocity は分岐部の作る平面上に投射したもので, その方向や大きさの解釈に困難があり, 以上の問題点については1) frame rate がより小さく再生できる recording system 2) 同時に2方向以上から観察可能な装置があれば, さらに精細な流体力学的検討が可能になると思われる.

ま と め

1) ラットを用いた実験的脳動脈瘤誘発モデルの脳底部血管分岐部 (前大脳動脈—嗅動脈, ACA/OA) に in vitro 及び in vivo で latex 粒子を流し, その flow pattern を解析検討した.

2) 動脈瘤誘発処置を施してない対照群では, 分岐後 ACA (daughter ACA) 側で分岐部内膜隆起のすぐ遠位部に径の小さな粒子の貯留を認め, 同部での流れの停

滞傾向を示唆した。(in vitro study)

3) 動脈瘤を有する分岐部では, 分岐前 ACA (parent ACA), daughter ACA 及び OA 内いずれにも螺旋流を認めた。(in vitro 及び in vivo study)

4) Shallow invagination 及び small aneurysm を有する分岐部では動脈瘤開口部近位端で腔内外に大きな圧較差の存在が示唆された。瘤壁近傍では流れの停滞傾向を認めた。動脈瘤開口部遠位端で壁すり応力は最大であった。(in vitro study)

以上の所見は脳動脈瘤の発生, 増大を流体力学的見地から説明するものである。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました恩師菊池晴彦教授に深甚の謝意を表します。また終始御指導, 御協力頂きました橋本信夫講師, 並びに国立循環器病センター共通実験室(微小循環科学部門)新見英幸博士, 山口三郎博士に心からの謝意を表しますそして実験に多くの御協力を頂いた姜 裕博士, 山添直博博士に感謝の意を表します

参 考 文 献

- 1) 芦川鉦一, 滝島 任, 関口展代, 他: 拍動心筋微小循環の血流動態と評価法. 脈管学 29(5): 337-341, 1989.
- 2) Batchelor GK: Bernoulli's theorem for steady flow of a frictionless non-conducting fluid, in: An introduction to Fluid Dynamics. London: Cambridge University Press, 1967, pp 156-164.
- 3) Bivin WS, Crawford MP, Brewer NR: Morphophysiology, in Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH (eds): The Laboratory Rat, ed 1. New York: Academic Press, 1979, Vol 1, pp. 74-103.
- 4) Crompton MR: Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. Br Med J 1: 1138-1142, 1966.
- 5) Ferguson GG: Physical factors in the initiation, growth and rupture of human intracranial saccular aneurysms. J Neurosurg 37: 666-667, 1972.
- 6) Forbus WD: On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. Bull Johns Hopkins Hosp 47: 239-284, 1930.
- 7) Fry DL: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. Circ Res 22: 165-197, 1968.
- 8) Fukushima T, Azuma T: The horseshoe vortex: a secondary flow generated in arteries with stenosis, bifurcation, and branchings. Biorheology 19: 143-154, 1982.
- 9) Glynn LE: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. J Pathol Bacteriol 51: 213-222, 1940.
- 10) Hale SL, Vivaldi MT, Koner RA: Fluorescent microspheres: a new tool for visualization of ischemic myocardium in rats. Am J Physiol 251: 863-868, 1986.
- 11) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, et al: Saccular cerebral aneurysms in rats: A newly developed animal model of the diseases. Stroke 14: 857-866, 1983.
- 12) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Surg Neurol 10: 3-8, 1978.
- 13) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part III. Pathology. Surg Neurol 11: 299-304, 1979.
- 14) Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, et al: Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. J Neurosurg 67: 903-905, 1987.
- 15) Hassler O: Physiological intimal cushions in the large cerebral arteries of young individuals. Acta Pathol Microbiol Scand 55: 19-27, 1962.
- 16) Hazama F, Kataoka H, Yamada E, et al: Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light microscopic study. Am J Pathol 124: 399-404, 1986.
- 17) Karino T, Goldsmith HL: Flow behavior of blood cells and rigid spheres in an annular vortex. Philos Trans R Soc Lond 279: 413-445, 1977.
- 18) Karino T, Motomiya M: Flow visualization in isolated transparent natural vessels. Biorheology 20: 119-127, 1983.
- 19) Kasten FH: The origin of modern fluorescence microscopy and fluorescent probes, in Kohen E, Hirschberg JG (eds): Cell Structure and Function by Microspectrofluorometry. New York: Academic Press, 1989, pp 3-50.
- 20) Kim C, Hashimoto N, Kikuchi H, et al: Involvement of internal elastic lamina in development of induced cerebral aneurysms in rats. Stroke 19: 507-511, 1988.
- 21) Kojima M, Handa H, Hashimoto N, et al: Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. scanning electron microscopic study. Stroke 17: 835-841, 1986.
- 22) Liepsch DW, Steiger HJ, Poll A, et al: Hemodynamic stress in lateral saccular aneurysms. Biorheology 24: 689-710, 1987.
- 23) Niimi H, Kawano Y, Sugiyama I: Structure of blood flow through a curved vessel with an aneurysms. Biorheology 21: 603-615, 1984.
- 24) 岡 小天: バイオレオロジー. 東京, 裳華房,

- 1984.
- 25) Patel DJ, Greenfield JG Jr, Fry DL. In vivo pressure-length-radius relationship of certain blood vessels in man and dog, in Attinger EO (ed): *Pulsatile Blood Flow*. New York: McGraw-Hill, 1964, pp 293-305.
- 26) Pinchak Ac, Ostrach S: Blood flow in branching vessels. *J Appl Physiol* 41: 646-658, 1976.
- 27) Roach MR, Scott S, Ferguson GG: The hemodynamic importance of the geometry of bifurcations in the circle of Willis (glass model studies). *Stroke* 3: 255-267, 1972.
- 28) Sekher LN, Heros RC: Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms. A review. *Neurosurgery* 8: 248-260, 1981.
- 29) Stehbens WE: Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 8: 272-285, 1963.
- 30) Stehbens WE: Intracranial arterial aneurysms, in: *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. St Louis: CV Mosby, 1972, pp 351-470.
- 31) Stehbens WE: Flow in glass models of arterial bifurcations and berry aneurysms at low Reynolds numbers. *J Exp Physiol* 60: 181-192, 1975.
- 32) Steiger HJ, Poll A, Liepsch DW, et al: Basic flow structure in saccular aneurysms: a flow visualization study. *Heart Vessels* 3: 55-65, 1987.
- 33) Steiger HJ, Poll A, Liepsch DW, et al: Haemodynamic stress in terminal aneurysms. *Acta Neurochir* 93: 18-23, 1988.
- 34) Tangelor GJ, Slaar DW, Muijtens AMM, et al: Velocity profiles of blood platelets and red blood cells flowing in arterioles of rabbit mesentery: *Circ Res* 28: 180-196, 1984.
- 35) Tsang HG, Granger HJ, Ihler GM: Visualization of fluorescent erythrocytes in the microcirculation. *Exp Hmetaol* 13: 811-816, 1985.
- 36) Yamakawa T, Yamaguchi S, Niimi H: Cerebral microcirculatory hemodynamics after microembolization with fluorescently labeled microspheres: in vivo studies using a fluorescence TV microscope, in Hori M, Naritomi H, Niimi H, et al (eds): *Microcirculatory Disorders in the Heart and Brain*. New York: Harwood, Academic Publishers, 1991, pp 103-120.