

実験的脳動脈瘤の誘発

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田肇教授）

橋 本 信 夫

〔原稿受付：昭和54年8月20日〕

Experimental Inducement of Saccular Cerebral Aneurysms in Rats

NOBUO HASHIMOTO

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

Saccular cerebral aneurysms are extremely rare in animals. Furthermore, successful inducement of cerebral aneurysms has not been reported in animals. This study was designed on the hypothesis that if hemodynamic stresses were increased on the fragile, cerebral arterial wall of β -aminopropionitrile (BAPN)-fed animals, cerebral aneurysms might be produced.

1) *Experiment I*

Sprague-Dawley strain rats of various ages were used. Cerebral aneurysms developed in six among 55 rats treated with ligation of unilateral common carotid artery, deoxycorticosterone and salt hypertension, and BAPN. The results showed that saccular cerebral aneurysms were really inducible in experimental animals and suggested that adult rats were preferable for this type of study.

2) *Experiment II*

An experimental condition that permits easy inducement of cerebral aneurysms in rats was studied. Cerebral aneurysms developed in eleven of 30 rats four months old, which were treated with unilateral ligation of the carotid artery, experimental hypertension and BAPN. Aneurysms were found 11-21 weeks after the start of the BAPN feeding.

3) *Pathological study*

Key Words : Experimental cerebral aneurysm, β -aminopropionitrile, Hypertension, Carotid ligation.

索引語：実験的脳動脈瘤，ベータアミノプロピオニトリル，高血圧症，頸動脈結紮。

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

Induced aneurysms were studied macroscopically and with light-microscopy. The material consisted of 13 aneurysms located on the anterior cerebral-anterior communicating arterial complex and one on the posterior cerebral artery. Morphological features were similar to those of spontaneous lesions in man. Some were apparently originated from the apex of the arterial fork. The intima was thickened near the entrance to the aneurysmal sacs. The internal elastic lamina and the media of the parent artery ended more or less abruptly at the mouth of the aneurysm. The wall of the sac was composed of fibrous connective tissue, although some had cellular walls. On larger aneurysms, the cavity of the sac contained a thrombus. In some aneurysms daughter aneurysms were found. These findings were generally in accordance with those of cerebral aneurysms in man.

4) Experiment III

To analyze the effects of each treatment and to elucidate the etiology of induced aneurysms, rats were treated with different combinations of treatments. The results showed that ligation of one or both common carotid arteries with experimental hypertension was a minimal requirement for inducing cerebral aneurysms. Aneurysms developed where increased hemodynamic stresses were expected by carotid ligation. Hypertension predisposed aneurysmal formation probably not with increased intraluminal pressure but with other vascular changes caused by hypertension. BAPN increased the incidence of the lesion.

5) Conclusion

An appropriate experimental model for saccular cerebral aneurysms was produced. Macroscopic and microscopic findings were generally in accordance with those of spontaneous lesions in man. Etiologically they were closely related to hemodynamic stresses.

I. はじめに

Microsurgery の導入以来^{8,22)}, 嚢状脳動脈瘤の根治手術成績は飛躍的進歩をとげた。しかしながら, 今なお脳動脈瘤の成因, 増大から破裂, 血栓化に至る機序, 根治手術以外の治療法の効果などに関して不明な点が多い。成因に関しても, 大別して, congenital theory^{3,9)}, acquired theory^{11,26)}, combined theory^{5,6,29)}があり, 意見の一致はみられていない。これらを解明するための適当な動物モデルは未だ開発されておらず, またヒト以外の動物における脳動脈瘤はチンパンジーの数例が報告されているにすぎない^{11,26)}。

II. 実験仮説

動物の血管を何らかの方法で著しく脆弱化させ, その動物の脳血管に特に強い hemodynamic stress を負荷すれば locus minoris resistentiae が破綻, 膨隆する可能性がある。

β -aminopropionitrile (BAPN) は lathyrogen の一

種で, collagen 及び elastin の架橋結合を特異的に阻害することにより, 全身の結合組織を脆弱化させることが知られている^{17,24)}。離乳直後の rat に BAPN を投与すると, 大動脈破裂や脊椎の脱臼など重篤な全身性結合組織障害をきたす^{20,30)}。成熟 rat では何らの変化も認められず²¹⁾, これは BAPN が結合組織の生成, 成熟(架橋結合)過程においてのみ作用するためと考えられている。一方, 高血圧症において, 血管壁の結合組織が新たに増生することが知られている^{19,33)}。したがって, 年長 rat に高血圧症と BAPN 投与を併用すれば, 血管壁にはほぼ特異的に結合組織の脆弱化を生じさせることが可能と思われる。また高血圧症自体もさまざまな退行変性をもたらす。さらに一側頸動脈結紮を加えることにより, 脳底部動脈輪における hemodynamic pattern が変わり, 脳底部血管のある局所にさらに強い hemodynamic stress が負荷されると考えられる。

III. 実験 I, 脳動脈瘤の誘発

1. 材料及び方法

3週令から6ヵ月令の両性 Sprague-Dawley (SD) strain rat を使用した。実験的高血圧症として deoxycorticosterone (DOCA)-salt hypertension を用いた。Table 1 に示すごとく、rat を週令により4群に別け、それぞれの動物を pentobarbital 麻酔下 (40mg/Kg, intraperitoneal) に左総頸動脈結紮、片腎摘出を行った。1週間後より deoxycorticosterone acetate (2.5mg/100g rat, twice a week) を皮下注射し、同時に1% NaCl を飲料水として投与した。さらに1週間後より β -aminopropionitrile fumarate を0.12%の割合で飼料に混じ投与した。血圧は tail-cuff, auto-pick up method で週1回づつ測定した。実験期間は BAPN 投与開始後2ヵ月間とし、四肢麻痺、あるいは activity の低下など脳、神経障害を思わせる症状を呈した動物はすみやかに、また生存 rat は実験終了時に屠殺解剖し、肉眼的観察を行った。また実験期間中に死亡した rat もすべて同様に観察した。

2. 結果

4群ともに、血圧は DOCA-salt 処置開始後約2週間で150mmHg 以上となり、実験期間中の最高血圧は200mmHg 以上を示した。

各群における主な肉眼所見を Table 1 に示す。脳動脈瘤は全55匹中6匹に認められた。4匹はクモ膜下出血により死亡し、うち2匹 (Groups II & IV) は anterior cerebral-anterior communicating arterial complex (AC-ACom) に (Fig. 1)、他の2匹は大腦 (Group I) 及び小脳 (Group II) 表面に aneurysmal dilatation を認めた。Group IV の1匹は行動異常 (旋回運動) をきたし、剖検したところ、頸動脈結紮と同側の後大脳動脈に巨大動脈瘤を認めた (Fig. 2)。Group I の雌に右上肢の麻痺を認め、剖検により頸髄を圧迫する巨大な aneurysmal dilatation が認められた。また特に若年群 (Groups I & II) においては、大動脈破裂、胸髄の圧迫あるいは断裂をともなった胸椎の脱

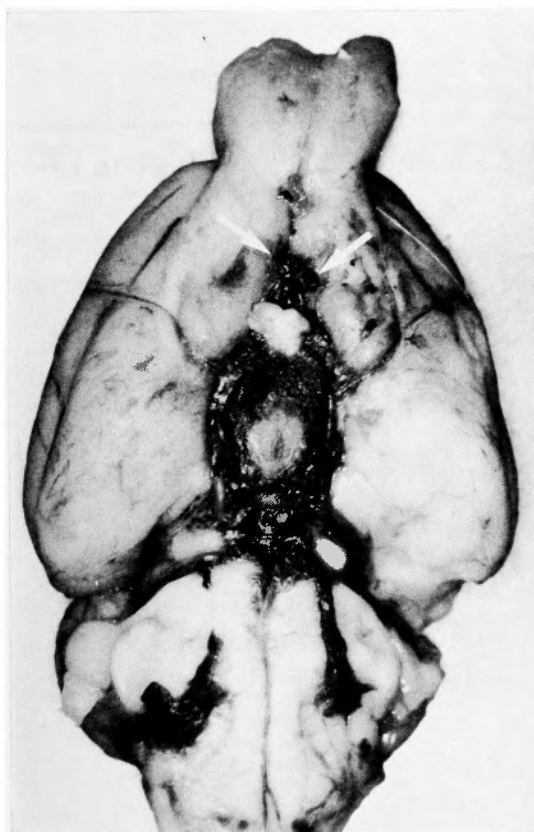


Fig. 1 Multiple aneurysms (arrows) on the AC-ACom complex. Note the hematoma in the basal cisterns.



Fig. 2 A huge aneurysm on the posterior cerebral artery.

白, 頸動脈結紮反対側大脳半球の脳梗塞が認められた。例外なく, 大動脈破裂例は胸腔内出血により突然に死亡し, 胸椎脱臼例は両下肢の麻痺と尿失禁をきたした。脳梗塞例の多くは activity の低下を認めた。また比較的長期生存例に腹腔内出血死亡例があり, periarteritis nodosa of the mesenteric artery (PN) の破裂による出血と判断した。

3. 結論

脳動脈瘤が上記3種の処置を行うことにより rat 脳底部動脈に誘発可能なことが明らかとなった。aneurysmal dilatation は全55匹中6匹に認めたが, 脳底部動脈の動脈瘤としてはうち3匹であった。若年群においては主として BAPN によると思われる大動脈破裂や脊椎の脱臼, また主として高血圧症によると思われる脳梗塞のため比較的早期に死亡した。これに対し, 成熟 rat はよく耐え, 動脈瘤誘発実験には好都合と思われた。

Ⅳ. 実験Ⅱ, 高頻度誘発条件

1. 目的及び方法

高頻度誘発条件, 及び動脈瘤発生に要する期間を確認するために, 実験Ⅰの結果より成熟 rat を用いて, ほとんどの動物が死亡するまで実験を継続した。4ヵ月令の両性 SD rat (各15匹) に実験Ⅰと同じ条件で, 一側総頸動脈結紮, DOCA-salt 高血圧症の誘発, 及び BAPN 投与を行った (Group I)。Group II として BAPN 投与を行わない群を設けた。他の条件は Group I と同じとした。実験期間中死亡 rat はすみやかに解剖し, また少数の実験終了時生存 rat は屠殺解剖し, 摘出脳を10% formalin にて固定後, 実体顕微鏡下に脳底部動脈を剝離し, 観察した。

2. 結果

結果を Table 2に示す。Group I は Group II よりも推計学的に有意に低い血圧を示した。実験開始後21週間で Group I 30匹中27匹が死亡した。死因の明ら

Table 1

Experiment I. Induced lesions and maximal blood pressure observed

	Number of rats	Cerebral aneurysm	Cerebral infarct	Aortic rupture	Dislocation	P. N.* Rupture	Maximal B. P.**
Group I (3w)	20(10)	1(1)	3(2)	2(1)	2(0)	2	220±2
Group II (4w)	20(10)	2(2)	3(2)	3(0)	3(0)	3(1)	224±5
Group III (6w)	10(5)	1(1)	0	0	0	0	210±6
Group IV (6mo)	5(1)	2(0)	1(1)	0	0	2(0)	216±15

number in parentheses: female rats

*periarteritis nodosa of the mesenteric artery

**mean±S. E. (mmHg)

Table 2

Experiment II. Induced lesions and maximal blood pressure observed

	Number of rats	Cerebral aneurysm	Periarteritis nodosa	Maximal blood pressure*
Group I (C+H+B)	30	11	22(16)	195±2
males	15	5	10(7)	194±3
femals	15	6	12(9)	196±3
Group II (C+H)	10	1	9(0)	229±3
males	5	1	5(0)	232±7
females	5	0	4(0)	232±3

C: unilateral carotid ligation; H: hypertension; B: BAPN

number in parentheses: rats which died from rupture of the lesion

*P<0.001 Group I vs. Group II

かなものは、腹腔内出血16匹、クモ膜下出血、脳内出血及び脳梗塞各1匹であった。大動脈破裂、脊椎の脱臼例は認めなかった。30匹中11匹に脳動脈瘤を認め(Fig. 3, 4), これらはすべて AC-ACom complex に存在した。動脈瘤は BAPN 投与開始後11~21週目に死亡、あるいは屠殺解剖した rat に認められたが、動脈瘤破裂による死亡例は1匹のみであった。雌雄差は認められなかった。Group II においては10匹中6匹が死亡し、死因の明らかなものはクモ膜下出血、脳梗塞各1匹、硬膜下出血2匹であった。クモ膜下出血の1匹にのみ AC-ACom complex に動脈瘤を認めた。PN は両群の大多数に存在したにもかかわらず、Group II においては PN の破裂例は1例もなかった。

3. 結論

上記 Group I の条件で脳動脈瘤は高率に誘発可能である。雌雄差は特に認めず、実験期間は3~5カ月を必要とする。両群の差、すなわち Group I における脳動脈瘤の好発、PN の破裂出血の好発、血圧の低値は BAPN による影響と考えられる。

V. 誘発動脈瘤の病理所見

1. 材料及び方法

実験 I 及び II において、一側総頸動脈結紮、DOCA-salt 高血圧症、BAPN 投与の3者を併用した rat に発生した脳底部動脈瘤を用いた。10% formalin に固

定された14例計15個の脳動脈瘤のうち2個の巨大動脈瘤は paraffin に包埋し、切片は hematoxylin and eosin, elastica-van Gieson, PAS-alcian blue 染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。他の動脈瘤は4% glutaraldehyde (buffered with 0.1M cacodylate at pH 7.3) 及び1% osmium tetroxide で再固定後、epon に包埋した。ultra-microtome で約1 μ の切片を作製し、toluidine blue で染色、観察した。

2. 結果

13個の動脈瘤は AC-ACom complex, 他の1個は後大脳動脈から発生していた。明らかに血管分枝部から発生しているもの3例、前交通動脈中央から発生しているもの4例、前交通動脈全体が膨隆したもの、多房性のもの、念珠状のもの、多発性のもの、それぞれ各1例であった。大型の動脈瘤3例においては、neck は perivascular connective tissue でおおわれ、また neck が太いために正確な origin は判定困難であった(Fig. 5)。

組織学的には、動脈瘤開口部の parent artery には内膜の肥厚を認め、内皮細胞の腫大、空胞化、または重層化あるいは剝離の傾向もみられた(Fig. 6)。これらの部位ではしばしば血球あるいは amorphous な血漿成分の附着を認めた。内弾性板は parent artery でやや肥厚し、動脈瘤開口部で突然に消失、あるいは tapering や fragmentation をきたしたのちに neck



Fig. 3 An aneurysm on the AC-ACom complex.



Fig. 4 A small aneurysm arising at the apex of the AC-ACom complex.

の部分で消失していた (Fig. 7). 中膜筋層も同様に動脈瘤開口部で突然消失,あるいは neck の部分で明瞭な境界なしに筋層から動脈瘤壁に移行していた. 動脈瘤壁は一般に,内弾性板,中膜筋層を認めず,主に線

維性結合織より成り立っていた. また動脈瘤壁には類線維素の沈着がしばしば認められた. また dome の部分に極めて壁の薄い daughter aneurysm を認めるものもあった. 比較的大型の動脈瘤においては,動脈瘤内腔の血栓化を認め,一部器質化の傾向が認められた (Fig. 8). paraffin 切片でみると,大型の動脈瘤においても,血栓,器質化の進んでいない例では動脈瘤壁は薄く,hyaline 変性を認めた. また血栓の器質化が進んだ例においては動脈瘤壁は厚く, fibroblast を主体とした細胞成分に富む構造を有していた (Fig. 9).

3. 結論

誘発動脈瘤は, i) 脳底部動脈に発生し, ii) 血管分枝部から発生したことが明らかなものも認められ, iii) 組織学的にもヒトの脳動脈瘤に極めて近い. また iv) 発生から成長, daughter aneurysm の形成, 破裂, 血栓化などヒトの場合と同様の運命をたどる.

Ⅵ. 実験Ⅲ, 実験条件の比較検討

1. 目的及び方法

各処置の意義を検討し, また誘発動脈瘤の成因を究明するために, 4カ月令の雄 SD rat を用いて, 各処置の組合せにより6群に別け動脈瘤誘発実験を行った (Table 3). Group II は実験IIにおける高頻度誘発条件, すなわち一側総頸動脈結紮(C), DOCA-salt 高血圧(H), BAPN 投与(B)を組合せたものである. DOCA 及び BAPN の投与量は実験I, IIと同じとした. Group I はさらに他側の総頸動脈結紮を加え, 両側総頸動脈結紮 (blt) を行った. すなわち Group I; blt+H+B, Group II; C+H+B, Group III; H+B, Group IV; C+H, Group V; C+B, Control; no treatment である. Group III, IV及びVは Group II における各処置の1つを省くのみとし, 他の条件は Group II と同じにした. 実験は5カ月を限度として, 死亡するまでできるだけ長く飼育した. 実験終了時まで生存した rat は屠殺解剖し, また実験期間中に死亡した rat はすみやかに解剖し, 摘出脳を10% formalin で十分固定後, 脳底部動脈を脳より剝離し, 観察した. また実験開始後約10週間目に各群5匹づつを2.5% glutaraldehyde で灌流固定し, 同様に脳底部動脈を脳より剝離して観察した.

2. 結果

高血圧群 (Groups I, II, III & IV) はすべて著明な高血圧症を呈したが, その中で BAPN 投与群 (Groups I, II & III) は非投与群 (Group IV) に比べ

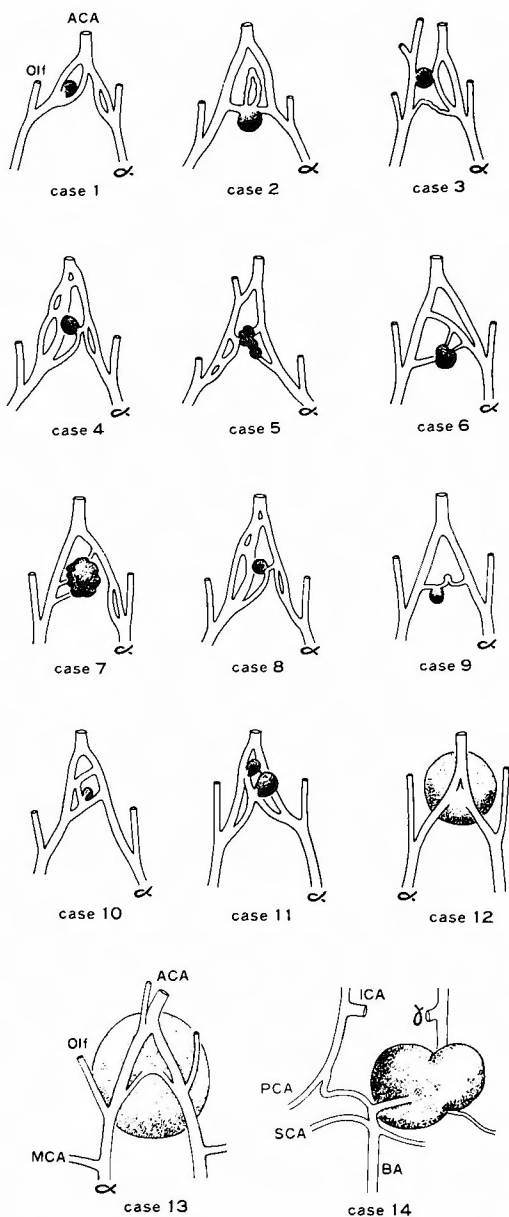


Fig. 5 Schematic drawing of aneurysms. ACA: anterior cerebral artery; Olf: olfactory artery; ICA: internal carotid artery; PCA: posterior cerebral artery; BA: basilar artery; α: side of carotid ligation.

Table 3

Experiment III. Location of aneurysms and maximal blood pressure

	Number of rats	AC-ACom aneurysm	Aneurysm on P. W.	Maximal B. P.
Group I (blt+H+B)	23	0	8	194±3
Group II (C+H+B)	22	9	4*	195±5**
Group III (H+B)	23	0	0	192±3
Group IV (C+H)	24	2	4*	208±4**
Group V (C+B)	12	0	0	116±3
Control (none)	10	0	0	115±2

blt: bilateral ligation ; C: unilateral ligation;

H: hypertension ; B: BAPN

P. W.: posterior half of the circle of Willis

*on the P-1 segment of the side of carotid ligation

** $p < 0.05$ Fig. 6 The entrance to aneurysmal sac.
(toluidine blue ×200)Fig. 7 An aneurysm originating at the apex
of a bifurcation. (toluidine blue ×50)

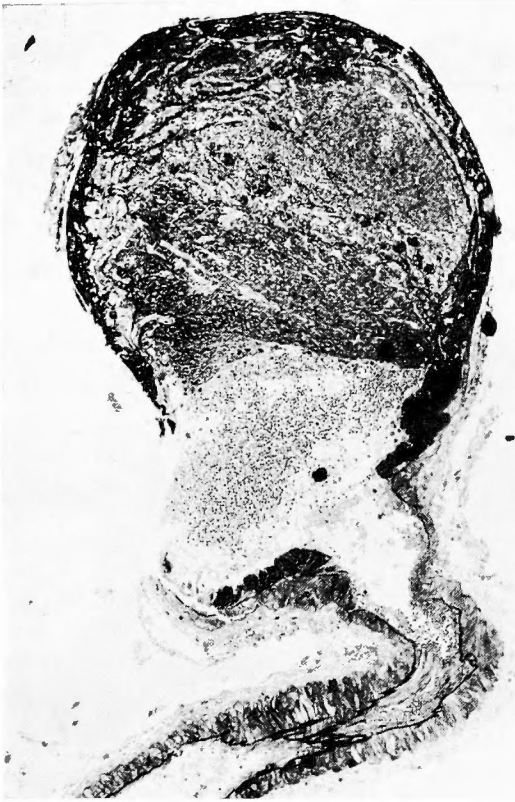


Fig. 8 An ruptured aneurysm. The cavity of the sac is partly thrombosed.
(toluidine blue $\times 50$)

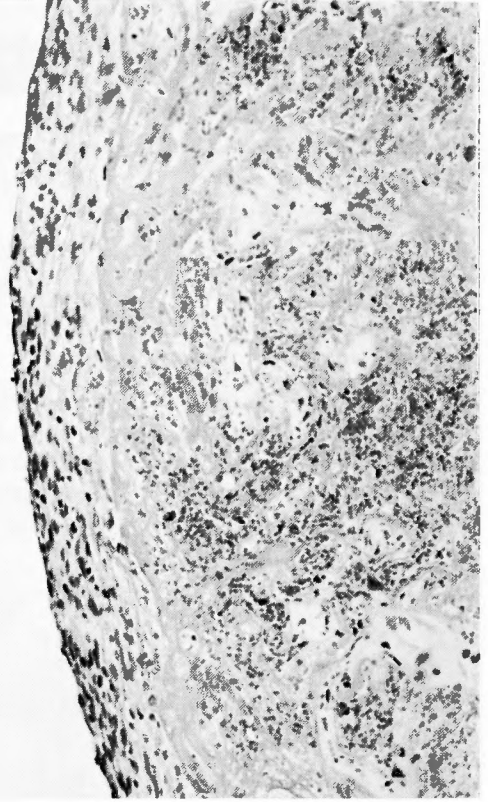


Fig. 9 The cavity of the sac is completely thrombosed. Note the cellular wall.
(H&E $\times 200$)

有意に低い血圧を示した。Group I, II 及び III の間に有意の差は認めなかった。非高血圧群 (Group V, Control) は血圧の上昇を認めなかった (Table 3)。

Group I においては23匹中5匹、計8個の脳動脈瘤の発生をみた。4個は後大脳動脈近位部 (P-1 segment) に、1個は上小脳動脈、他の3個は Willis 輪後半部からの perforating arteries から発生していた (Fig. 10 C)。Group II においては、23匹中10匹、計13個の動脈瘤を認めた。AC-ACom complex に9個、頸動脈結紮と同側の P-1 segment に4個であった。Group III, IV 及び Control 群には1例も動脈瘤の発生をみなかった。

Willis 輪の形態に関しては Control 群において hypoplasia や著明な asymmetry は認めなかった。但し、AC-ACom complex の形状や P-1 segment の origin に関しては若干の variation を認めた。P-1 segment は Willis 輪の他の segment よりも常に細

く、後大脳動脈は後交通動脈を介して内頸動脈から由来する形をとり、ヒトの場合の embryonic origin of the posterior cerebral artery に相当するものであった。頸動脈結紮を行わない group においては Willis 輪の肉眼的所見に Control 群との相異は見出せなかった (Fig. 10A)。一側総頸動脈結紮を行った Group II, III 及び V においては、頸動脈結紮と同側の P-1 segment が著明に拡大し、後交通動脈と同じか、それ以上の径を有する様になっていた (Fig. 10B)。他の segment に著明な変化は認めず、また Group II, III 及び V の間に肉眼的差異は認めなかった。両側頸動脈結紮を行った Group I においては、両側 P-1 segment 及び basilar artery が著明に拡大、蛇行していた (Fig. 10C)。上記6群間の Willis 輪の形態の差異は、灌流固定動物において動脈の絶対径が大きく、また形態の比較が安易であること以外は、死後 formalin にて固定した動物においても同様であった。

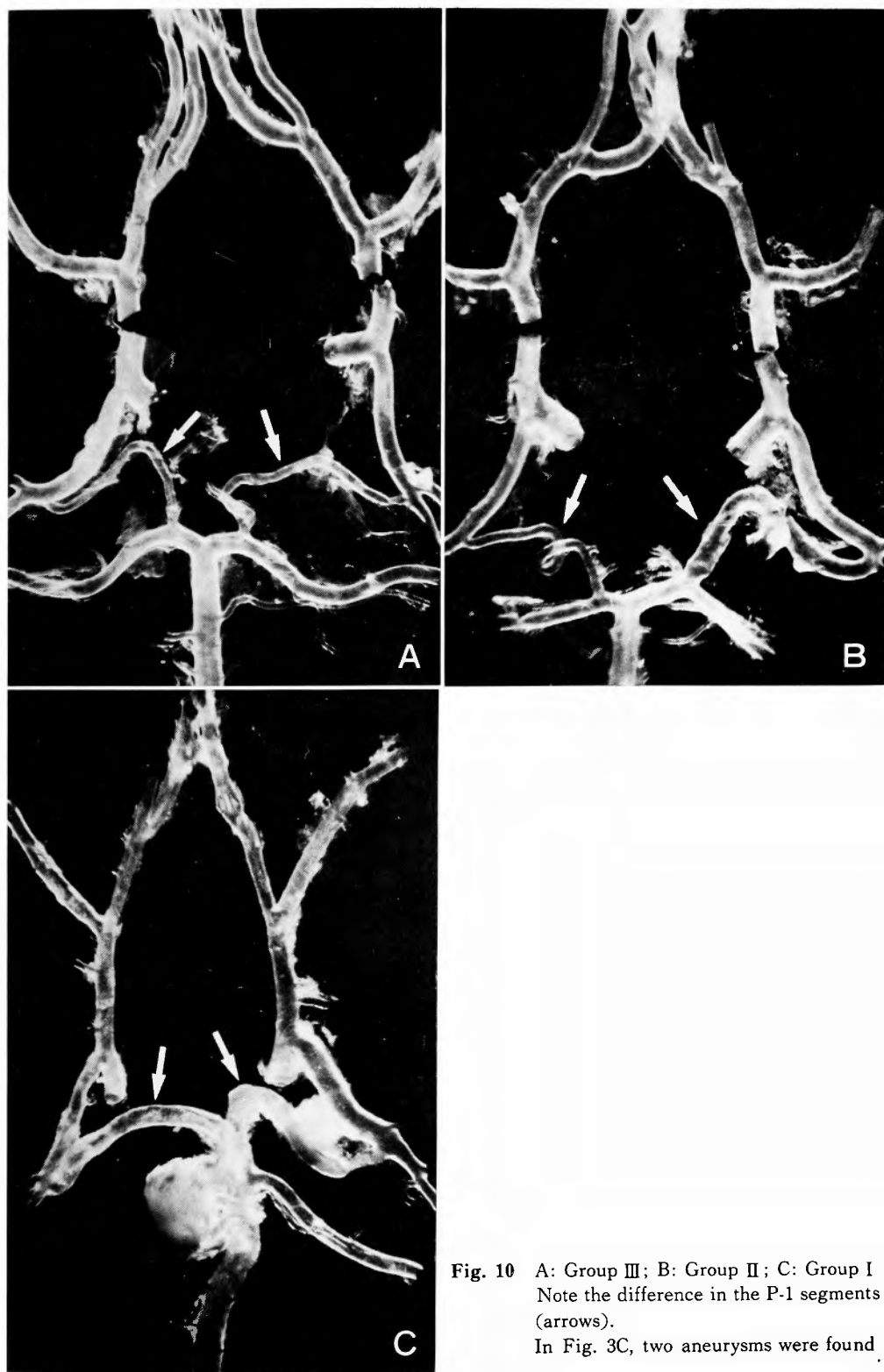


Fig. 10 A: Group III; B: Group II; C: Group I
 Note the difference in the P-1 segments (arrows).
 In Fig. 3C, two aneurysms were found.

3. 結論

i) 頸動脈結紮と高血圧の併用が動脈瘤誘発の必要条件である。 ii) BAPN はその発生頻度の向上に効果がある。 iii) 頸動脈結紮が動脈瘤の発生部位を規定する。

II. 考 察

囊状脳動脈の動物モデルを作製する試みは数多くなされてきたが、それらはその着想から2つに大別できる。第1は、動脈自体に直接損傷を加えたり、あるいは外科的に“aneurysm”を作製して局所の動脈瘤様膨隆を企てるものである^{10,12,16,18,27,28,31}。しかしながら、これらからは形態的類似性が期待できるにすぎない。第2は、動物に何らかの処置を加えることにより、操作とは別の部位に動脈瘤を誘発しようとする試みである。Stehbensはヒツジの頸動脈―静脈吻合を行うことにより、吻合部より心臓側の動脈に動脈瘤様組織学的変化を認め、動脈瘤の発生に hemodynamic stress が重要な役割をはたしていると推論した²⁵。Hasslerはウサギに一侧頸動脈結紮を行い、脳底部動脈血管分枝部に動脈瘤を認めたと報告しているが¹³、これは Stehbens のいう “small evagination”²⁶ すなわち組織学的にはじめて認められる、いわば “動脈瘤前状態” というべきものにすぎない。その他多くの試みにもかかわらず未だ適当な動物モデルは作られていない。

本研究は、まず実験Ⅰにより脳動脈瘤が脳底部動脈に誘発可能であることを実証した。さらに実験Ⅱにより、実験モデルとして使用するに十分な頻度の誘発条件を得た。さらに病理学的に囊状脳動脈瘤としての基本的特徴を有していることを確認し、実験Ⅲにおいて、頸動脈結紮、高血圧症及び BAPN の3者の意義を明らかにした。

実験Ⅲにより、頸動脈結紮は動脈瘤誘発の必要条件であり、同時に動脈瘤の発生部位を規定することを明らかにした。すなわち、一侧総頸動脈結紮と高血圧を処置した rat (with and without BAPN) においては動脈瘤は AC-ACom complex 及び結紮側 P-1 segment にのみ発生する。AC-ACom complex は両側内頸動脈間の唯一の major anastomotic channel であり、一侧頸動脈結紮により AC-ACom complex を介して反対側内頸動脈から結紮側へ多量の shunt flow が生ずる結果、同部に強い hemodynamic stress が加わると考えられる。一侧頸動脈結紮群にのみ AC-ACom complex に動脈瘤が発生し、無結紮、及び両側結紮群では著明な高血圧と BAPN 投与にもかかわらず同部に全く動脈

瘤が発生しない事実も AC-ACom complex に加わる hemodynamic stress が同部の動脈瘤の発生主因子であることを示唆している。

興味あることに、ヒトの前交通動脈瘤の約85%に前大脳動脈近位部 (A-1 segment) の asymmetry が認められている³²。そして前交通動脈を介して、太い側の A-1 segment から対側前大脳動脈末梢部に shunt flow が生じ、前交通動脈部に強い hemodynamic stress が加わる結果、動脈瘤が発生すると考えられている²⁶。しかしながら A-1 segment の asymmetry と前交通動脈瘤の存在の相関関係が、それだけで両者の因果関係をも説明できるものではない。ところで、一侧頸動脈結紮 rat においては A-1 segment の asymmetry は認めないが、これらの rat と A-1 segment の asymmetry を有するヒトの場合では AC-ACom complex における血行動態はおおよそ同じであると考えられる。したがって本実験の結果はヒトの前交通動脈瘤の成因に関して hemodynamic factor の関与を強く示唆するものである。

また一侧頸動脈結紮を行った群では、結紮側 P-1 segment は著明にその径を増していた。rat においては、例外なく後大脳動脈は内頸動脈から由来する、いわゆる embryonic origin of the posterior cerebral artery の形をとっているが、一侧頸動脈結紮によって後大脳動脈は主に脳底動脈から血流を受け、同側 P-1 segment に多量の shunt flow が生じる結果、径の増大をきたしたものと思われる。この拡張した P-1 segment に動脈瘤が発生する事実も、動脈瘤と hemodynamic factor の因果関係を示すものである。

また両側頸動脈結紮群においては Willis 輪後半部に血管の拡張を認め、動脈瘤発生が同部に限られること、無結紮群においては、著明な高血圧症と BAPN の投与にもかかわらず全く動脈瘤が発生しないことなども、頸動脈結紮による Willis 輪の flow pattern の変化、それによる hemodynamic stress の増強が動脈瘤発生の主因子であることを示している。

ヒトにおいて Willis 輪の variation と動脈瘤の発生に相関関係が認められているのは前交通動脈瘤のみである³²。たとえば内頸動脈瘤においては左右の内頸動脈に動脈瘤が symmetrical に存在する率が高いこと、中年以後の女性に圧倒的に多いことなど前交通動脈瘤と異なる点が多い¹⁴。勿論、種の特異性を考慮せねばならないが、一侧頸動脈結紮 rat において、対側内頸動脈は代償的に血流が増大していると考えられるにもか

かわらず、決して内頸動脈瘤が発生しない事実を考えあわせると、前交通動脈及び内頸動脈動脈瘤の発生に異った要因が関与している可能性が考えられる。もし、何らかの別の処置を加えることにより内頸動脈に動脈瘤が誘発されれば、ヒトにおける二種の動脈瘤の成因の違いを説明することが可能となるかもしれない。

ヒトの脳動脈瘤の発生に高血圧症が関与するか否か定説はないが、実験Ⅲの結果より、本モデルにおいては必要条件であると考えられる。ただし、高血圧症とBAPNの併用のみでは動脈瘤が発生しない事実を考慮すると、高血圧症は単に血管内圧を上昇させることに一次的重要性があるというよりも、むしろ高血圧症に基づくさまざまな血管変化が hemodynamic stress による動脈瘤発生のための条件づけを行っていると考えるのが妥当である。

BAPN は動脈瘤誘発の必要条件ではないが、動脈瘤発生頻度の向上に明らかな効果がある。しかしながらBAPNによる血管の組織学的変化は多彩であり²⁾、同様に多彩な病理学的変化をもたらす高血圧症が併用された場合、得られた情報の解析は極めて複雑なものとならざるを得ない。したがって、頸動脈結紮+高血圧症のみの rat も脳動脈瘤誘発モデルとして用いていく必要がある。

誘発脳動脈瘤は嚢状脳動脈瘤としての基本的特徴をそなえていることが明らかとなったが、この事実は、ヒトにおいても脳動脈瘤が後天的原因によって発生し得ることを示唆している。また、いわゆる medial gap (defect) と脳動脈瘤の発生に関しても古くから議論の対象であるが^{5,6,9,11,26)}、未だ定説はない。本モデルにおいて、apex に動脈瘤が発生する事実は、同部が locus minoris resistentiae あるいは最も stress を受けやすい部分でありうることを示してはいるが、これがすなわち medial gap が locus minoris resistentiae であるという説明にはならない。apex に生じる動脈瘤は単にその位置関係から medial gap を含んでしまうだけという可能性もあるからである。この動物モデルを用いた今後の研究から、ヒトにおける medial gap の意義も明らかになるものと思われる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師半田肇教授に深甚の謝意を表します。また終始御指導及び御協力いただきました京都大学公衆衛生学教室佐野晴洋教授、井口弘助手、滋賀医科大学病理学教室挾間章忠教授、ならびに京都大学脳神経外科学教室永田泉学兄に深謝致します。

引用文献

- 1) Andrus SD, Portman OW, et al: Comparative studies of spontaneous and experimental atherosclerosis in primates. II. Lesions in chimpanzees including myocardial infarction and cerebral aneurysms. *Prog Biochem Pharmacol* 4: 393-419, 1968.
- 2) Barrow MV, Simpson CF, et al: Lathyrism: A review. *Q Rev Biol* 49: 101-128, 1974.
- 3) Bremer JL: Congenital aneurysms of the cerebral arteries. *Arch Pathol* 35: 819-831, 1943.
- 4) Byrom FB: The hypertensive vascular crisis. An experimental study. London, William Heinemann, 1969, pp. 75-77.
- 5) Carmichael R: The pathogenesis of non-inflammatory cerebral aneurysms. *J Pathol Bacteriol* 62: 1-19, 1950.
- 6) Crawford T: Some observations on the pathogenesis and natural history of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 22: 259-266, 1959.
- 7) De Champlain J, Krakoff LR, et al: Catecholamine metabolism in experimental hypertension in the rat. *Circ Res* 20: 136-141, 1967.
- 8) Donaghy RMP: Patch and by-pass in micro-vascular surgery. In *Microvascular surgery*, Stuttgart, 1967, Georg Thieme Verlag edited by Donaghy RMP and Yasargil MG, St. Louis, C.V. Mosby, 1967, pp. 75-86.
- 9) Forbus WD: On the origin of miliary aneurysms of superficial cerebral arteries. *Bull Johns Hopkins Hosp* 47: 239-284, 1930.
- 10) German WJ, Black SPW: Experimental production of carotid aneurysms. *N Eng J Med* 250: 104-106, 1954.
- 11) Glynn LE: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. *J Pathol Bacteriol* 51: 213-222, 1940.
- 12) Handa H: The neurosurgical treatment of intracranial vascular malformations. Particularly with the use of plastic and polarographic measurements. *Clin Neurosurg* 9: 223-244, 1961.
- 13) Hassler O: Experimental carotid ligation followed by aneurysmal formation and other morphological changes in the circle of Willis. *J Neurosurg* 20: 1-7, 1963.
- 14) Locksley HB: Report on the Cooperative Study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V, Part I. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based of 6368 cases in the Co-

- operative Study. J Neurosurg **25** : 219-239, 1966.
- 15) McCormick WF, Schmalstieg EJ: Relationship of arterial hypertension to intracranial aneurysms. Arch Neurol **34**: 285-287, 1977.
 - 16) McCune WS, Samadi A, et al: Experimental aneurysms. Ann Surg **138**: 216-218, 1953.
 - 17) Miller EJ, Martin GR, et al: The biosynthesis of elastin cross-links. The effect of copper deficiency and lathyrogen. J Biol Chem **240**: 3623-3627, 1965.
 - 18) Moritake K, Handa H, et al: Experimental studies of intracranial aneurysms (a preliminary report). Some biomechanical considerations on the wall structures of intracranial aneurysms and experimentally produced aneurysms. Neurol Surg (Tokyo) **1** : 115-123, 1973.
 - 19) Ooshima A, Cardinale G, et al: Collagen biosynthesis in blood vessels of brain and other tissues of hypertensive rat. Science **28**: 898-900, 1975.
 - 20) Ponseti IV, Baird WA: Scoliosis and dissecting aneurysm of the aorta in rats fed with *Lathyrus odoratus* seeds. Am J Pathol **28**: 1059-1077, 1952.
 - 21) Ponseti IV, Shepard RS: Lesions of the skeleton and other mesodermal tissues in rats fed sweet-pea (*Lathyrus odoratus*) seeds. J Bone Joint Surg **36**: 1031-1058, 1954.
 - 22) Pool JL, Colton RP: The dissecting microscope for intracranial vascular surgery. J Neurosurg **25**: 315-318, 1966.
 - 23) Roach MR: A model study of why some intracranial aneurysms thrombose but others rupture. Stroke **9**: 583-587, 1979.
 - 24) Siegel RC, Pinnel SR, et al: Cross-linking of collagen and elastin: Properties of lysyl oxidase. Biochemistry **9**: 4486-4492, 1970.
 - 25) Stehbens WE: Blood vessel changes in chronic experimental arteriovenous fistulas. Surg Gynecol Obstet **127**: 327-338, 1968.
 - 26) Stehbens WE: Intracranial arterial aneurysms. In Pathology of the cerebral blood vessels edited by Stehbens WE, St. Louis, CV Mosby, 1972, pp. 351-470.
 - 27) Tominaga S: An experimental study of hemodynamic factors in the rupture of intracranial aneurysms. Arch Jap Chir **35**: 67-88, 1966.
 - 28) Troupp H, Rinne T: Methyl-2-cyanoacrylate (Eastman 910) in experimental vascular surgery with a note on experimental arterial aneurysms. J Neurosurg **21**: 1067-1069, 1964.
 - 29) Walker AE, Allègre GW: The pathology and pathogenesis of cerebral aneurysms. J Neuropath Exp Neurol **13**: 248-259, 1954.
 - 30) Wawzonek S, Ponseti IV, et al: Epiphyseal plate lesions, degenerative arthritis, and the dissecting aneurysms of the aorta produced by aminopropionitriles. Science **121** : 63-65, 1955.
 - 31) White JC, Sayre GP, et al: Experimental destruction of the media for the production of intracranial arterial aneurysms. J Neurosurg **18**: 741-745, 1961.
 - 32) Wilson G, Riggs HE, et al: The pathologic anatomy of ruptured cerebral aneurysms. J Neurosurg **11**: 128-134, 1954.
 - 33) Wolinsky H: Response of the rat aortic media to hypertension. Circ Res **26** : 507-522, 1970.