

脳血管攣縮

——その成因の再検討——

神戸大学医学部脳神経外科学教室

亭 坂 邦 彦

〔原稿受付：昭和52年3月13日〕

Cerebral Vasospasm

——Re-evaluation of the factors which have
been claimed to be the cause of vasospasm——

KUNHIKO OSAKA

Deptment of Neurosurgery, Kobe University School of Medicine

“Cerebral vasospasm” is a narrowing of the lumen of the major cerebral arteries which is often observed in cerebral arteriograms in the patients with subarachnoid hemorrhage, especially after rupture of cerebral arterial aneurysms. This narrowing of the arterial lumen is considered to affect significantly the prognosis of these patients. Extensive clinical and experimental studies on its pathogenesis have been done already and numerous factors have been claimed as its cause. Present report is to re-evaluate these factors especially in respect to “persistency” of the arterial narrowing induced by such factors.

A cat's basilar arteries were exposed and the change of their caliber in response to various stimulations was observed under operative microscope. Mechanical stimulation induced severe arterial narrowing, but the narrowing relaxed in thirty minutes. Fresh subarachnoid bleeding resulted in arterial narrowing which relaxed in three hours, but the narrowing occasionally recurred six hours after the bleeding. In an analysis of the vasoconstrictive substances in the blood, a potent vasoactivity was demonstrated in whole blood, heparinized whole blood, platelet-rich plasma, serum, lysed red cells and serotonin solution, whereas plasma, intact red cells and heparin solution did not show vasoconstrictive activity. After incubation, serum and platelet-rich plasma lost their vasoconstrictive activity, whereas lysed red cells retained their vasoconstrictor. After incubation, intact red cells lysed and showed a potent vasoactivity. Serum-induced-vasoconstriction relaxed in one and half hours

Key words : Cerebral vasospasm, Subarachnoid hemorrhage, Cerebral aneurysm.

Present address Department of Neurosurgery, Kobe University School of Medicine, Ikuta-ku, Kobe, 650, Japan.

whereas vasoconstriction induced by fresh and incubated lysed erythrocytes lasted for more than 24 hours.

From above findings, the initial “vasospasm” should be induced by mechanical stimulation or vasoactive substances in the platelet (probably serotonin), whereas late persisting “vasospasm” should be made by vasoconstrictors released by lysis of the extravasated red cells. Histological examination of the narrowed arteries revealed that an intraluminal narrowing is induced by arterial constriction, not by accumulation of platelets along the arterial wall.

Noradrenalin in the basilar artery as determined by FALCK's fluorescence method disappeared one week after both superior cervical sympathetic ganglions were removed. Even in such denervated basilar arteries, severe arterial narrowing was induced by application of fresh and incubated lysed erythrocytes. The vasoactive substances should work, not on the sympathetic nerve, but on the smooth muscle of the arterial wall.

はじめに

“脳血管攣縮”とは主として脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者の脳血管写で認められる頭蓋内主要血管の一過性（通常1カ月で消失）血管内径減少である²⁾ (7/26/36/44)。この現象は最初 Ecker ら (1951)¹⁸⁾により報告され、多数の研究者によって確認された。“脳血管攣縮 (cerebral vasospasm)”との用語には「この脳血管写上認められる動脈内腔狭窄は動脈壁平滑筋の強い収縮によるものである」とする考えが根底にある。しかしこの脳血管写上の動脈内径減少が血管壁平滑筋収縮のみによって生じているとの確証はまだなく、この現象を直ちに“脳血管攣縮”と決めつけるには慎重であらねばならない。

この脳血管内径減少は当然脳血流の減少をきたし、患者の予後を悪化せしめると考えられている^{2/18/20/26)}。またこのいわゆる“脳血管攣縮”が発現し脳血流量が減少している時期には開頭術による脳動脈瘤のクリッピングなどの侵襲はなるべく控えるべきと主張する者もあり、脳神経外科医達によって古くから問題にされてきた⁴⁵⁾。この臨床学上重要な意義をもつ現象の解明のためにはすでに数多くの臨床的および実験的研究がなされてきたが、残念ながらまだ結論を得るに到っていない。しかも多数の研究者によりその原因および発生機序に関して多くの仮説が提唱されたためにかえってこの現象に対する理解に混乱をきたしている傾向も認められる。本論文では従来提唱されてきた多くの仮説の追試を行うと共に、それら仮説の妥当性を時間的側面、すなわち本現象の原因と目されてきた要因によって作

られる脳血管内径減少の持続性に焦点をあてて再検討を行った。

実験方法

実験動物として成猫80匹を用いた。ネブタール 30mg/kg 腹腔内投与による麻酔を行った後、猫を仰臥位で固定台に固定し、下顎骨より胸骨に至る頸部正中切開を行う。胸骨上縁より約2横指上方で気管切開を行い、気管切開部より気管内チューブを挿入する。気管および食道を一方に圧排して腹頭直筋を露出、この腹頭直筋を斜台骨の附着部から切断、取り除き、斜台骨下半分と環推前縁を露出する。斜台骨下半分をロングジュールで切除すると薄い硬膜および脳底槽を透して左右椎骨動脈と脳底動脈が認められる。ここで Zeiss 手術用顕微鏡を導入し、眼科用の cystotome を用いて血管に富む硬膜外層のみを硬膜内層から剝離切除する。この処置はクモ膜を切開した際に、硬膜縁からの出血が脳底動脈と接触する事を防ぐために行うものである。硬膜内層とクモ膜は一括して切開、左右に開き脳底動脈を露出する。この操作の際、脳底動脈に機械的刺激を与えない様細心の注意が必要である。脳底動脈が露出された後は術野の乾燥を予防するために 37°C に保温した生理的食塩水を適時滴下した。約30分間待機した後、脳底動脈に種々の刺激を加え、脳血管内径の変化を Zeiss 手術用顕微鏡で観察すると同時に適時 35mm スライド用カラー写真に撮影記録した。後にスライドをスクリーン上に拡大して血管径の変化を百分率にあらわした。

実験(1)；猫脳底動脈内径の生理的変動範囲の測定、

およびクモ膜下出血による“脳血管攣縮”の作製

目的 猫の脳底動脈の生理的変動範囲を確定すると共に、猫にもクモ膜下出血によって“脳血管攣縮”が発生する事を確認する。

方法 10匹の猫を用い、脳底動脈露出直後より30分～1時間脳底動脈内径の変化を観察記録した。その後脳底動脈の細小枝を cystotome で切断、人工的にクモ膜下出血をおこした。出血を放置すると凝血塊によって血管がおおわれ、血管径の観察が不可能になるので適時37°Cに保温した生理的食塩水を滴下し、過度の凝血塊の蓄積を排除した。

結果 4例で血管露出後20分以内に血管内径は10～30%の増大を示し以後、血管径の変化は安定した。これら軽度の血管内径増大は手術操作中の軽度機械的刺激による血管内径減少が緩解したものと考えられた。10例共30分以後の測定では血管径の変化は±10%以内であった。

細小血管枝切断後数秒でその周囲に軽度の血管内径減少を認めたが、その範囲は血管切断部より2～3mmに限られていた。出血当初は血管内径減少は殆んど見られないが、出血血液が脳底動脈に接触すると共に血管内径が減少した。出血停止5分後の血管径の変化をFig (1), Fig (2) に示した。出血前と比較して脳底動脈は20～70%, 平均46%の減少を示した。血管内径と共に血管外径も減少したが、同時に血管壁の厚さも増大した。

小括 脳底動脈径の10%以下の変動は生理的変動の範囲内と考えられる。猫の脳底動脈は人工的クモ膜下出血によって血管内径減少、いわゆる“脳血管攣縮”をきたす。

実験(2)；クモ膜下出血時に脳血管内径減少をきたす要因の分析

目的 実験(1)で猫の脳底動脈はクモ膜下出血に反応して血管内径減少を来たす事が証明された。この血管

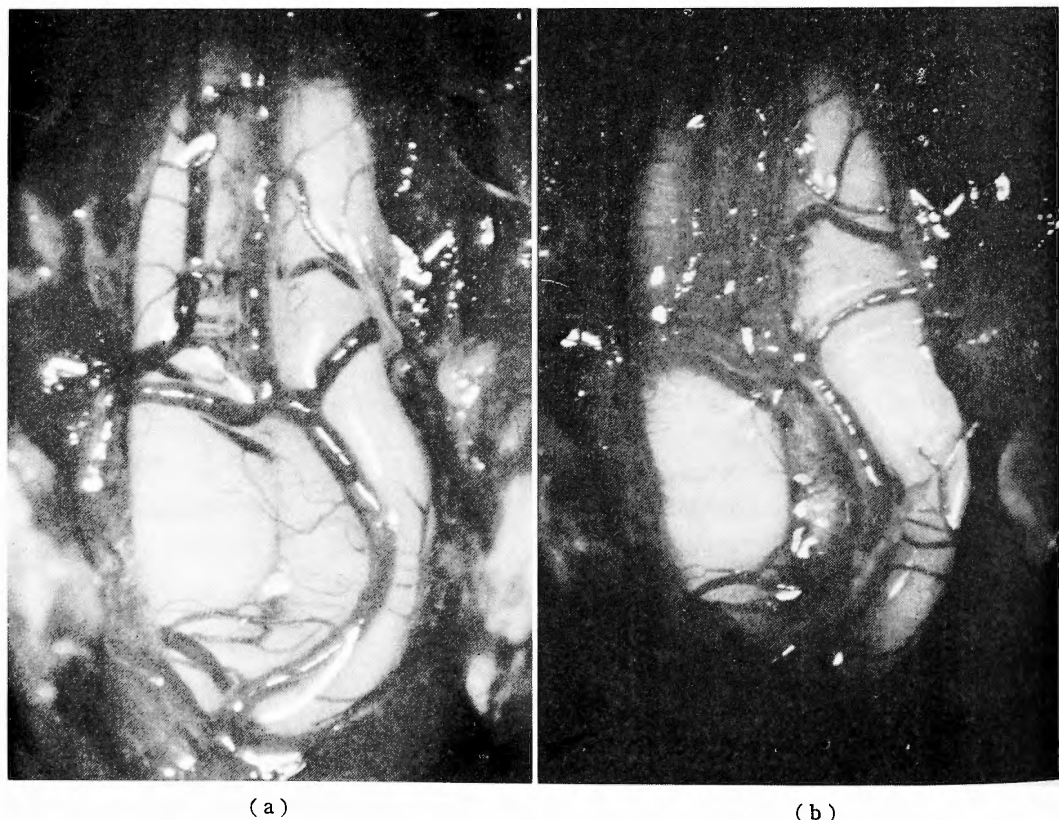
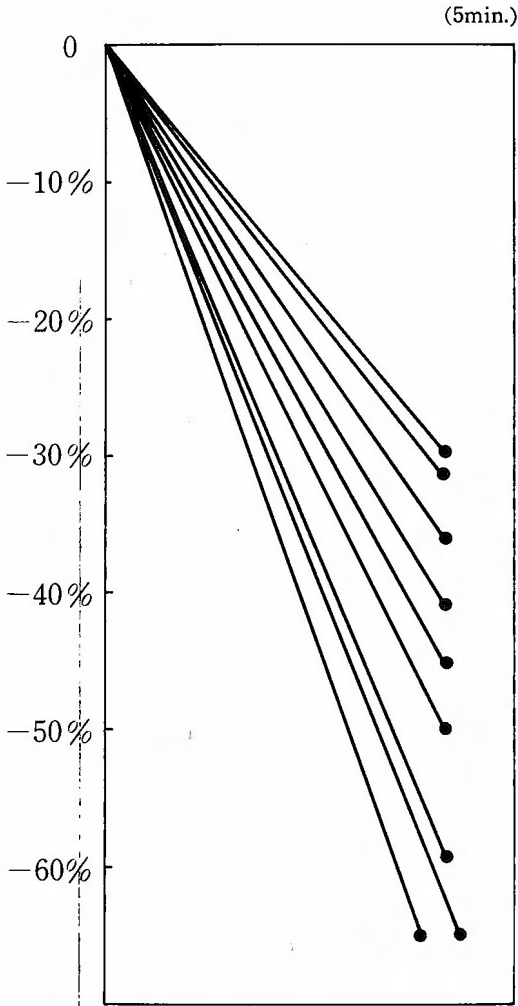


Fig. 1. (a) Control. (b) Marked decrease of the lumen of the basilar artery after subarachnoid bleeding induced by section of the small branch artery.

Fig. 2 Percentage change in the caliber of the basilar artery after subarachnoid bleeding.



内径減少をきたす原因としては、(1)細小血管枝切断又は噴出する出血血流等による機械的刺激、(2)クモ膜下腔に流出した血液中の血管作動性物質の存在、の2つの要因が考えられる。もし血液内に血管作動性物質が存在しているならば血液中のどの分画に存在しているかを検討する必要がある。

方法 機械的刺激としては(1)小フックで脳底動脈をひっかけ動脈に対して直角方向に引っ張る (traction)、(2)小フックで血管壁を軽くこする (scrubbing)、(3)小ピンセットで軽く動脈をつまむ (pinching) などを行った。血液に関しては、(1)全血 (whole blood)、(2)ヘパリン全血 (heparinized whole blood)、(3)血小板浮遊血漿 (platelet rich plasma)、(4)血漿 (plasma)、

(5)血清 (serum)、(6)赤血球 (erythrocyte)、(7)溶血赤血球 (lysed erythrocyte) の各分画、さらに(8)セロトニン溶液 (serotonin solution)、(9)ヘパリン附加生理的食塩水 (heparinized saline) を作製し、これらを静かに脳底動脈周辺に滴下してその血管作動性を検した。

(1)全血分画は注射針による大腿動脈穿刺で得た新鮮血を直ちに使用した。残った新鮮な全血を1時間室温で放置し、その上澄を(5)血清分画として用いた。(2)ヘパリン全血は大腿動脈内にポリエチレン管を挿入し、氷水中で冷却した試験管内に静かに出血せしめ 10ml 血液につき100単位のヘパリンを加えて作製した。このヘパリン全血を4°Cの低温内で15分間 105G で遠沈しその上澄を(3)血小板浮遊血漿分画とした。この分画には約 340,000/mm³ の血小板を含むが非常にわずかな白血球および赤血球も混在している。さらにヘパリン全血を 2500G で30分間遠沈しその上澄を(4)血漿とした。遠沈管底部より赤血球を取り出し10倍体積の生理的食塩水での遠沈洗浄を3回行い、(6)赤血球分画とした。赤血球分画の1部を細い試験管に移し、-78°Cに冷却した溶液と37°Cに保温した水中に交互に3回浸し、凍結溶解による赤血球溶血をおこさしめ、それを遠沈し上澄を(7)溶血赤血球分画として用いた。ヘパリン全血の分離操作では、血小板の附着破壊を予防するためすべての器具にシリコンコーティングを行った。(8)セロトニン溶液は生理的食塩水に0.1%のセロトニンを溶解せしめたものである。(9)ヘパリン液は10ccの生理的食塩水に100単位のヘパリンを加えたものである。

上記の各分画を脳底動脈に作用せしめてから5分後の血管内径変化を記録した。同一脳底動脈で3~4種類の血液分画の検査を行ったが、その際1血液分画の検査後野野を生理的食塩水で洗浄し動脈径が正常に復帰してから約30分待機、観察し動脈径の安定を確認した後に次の血液分画の検査を行った。

結果 pinching, traction, scrubbing いずれでも中等度以上の血管内径減少をきたした。強い機械的刺激をあたえた場合、小フックまたは小ピンセットが直接接触した脳底動脈壁内面に小さい白色塊ができやがて血流中に放出される場合があった。

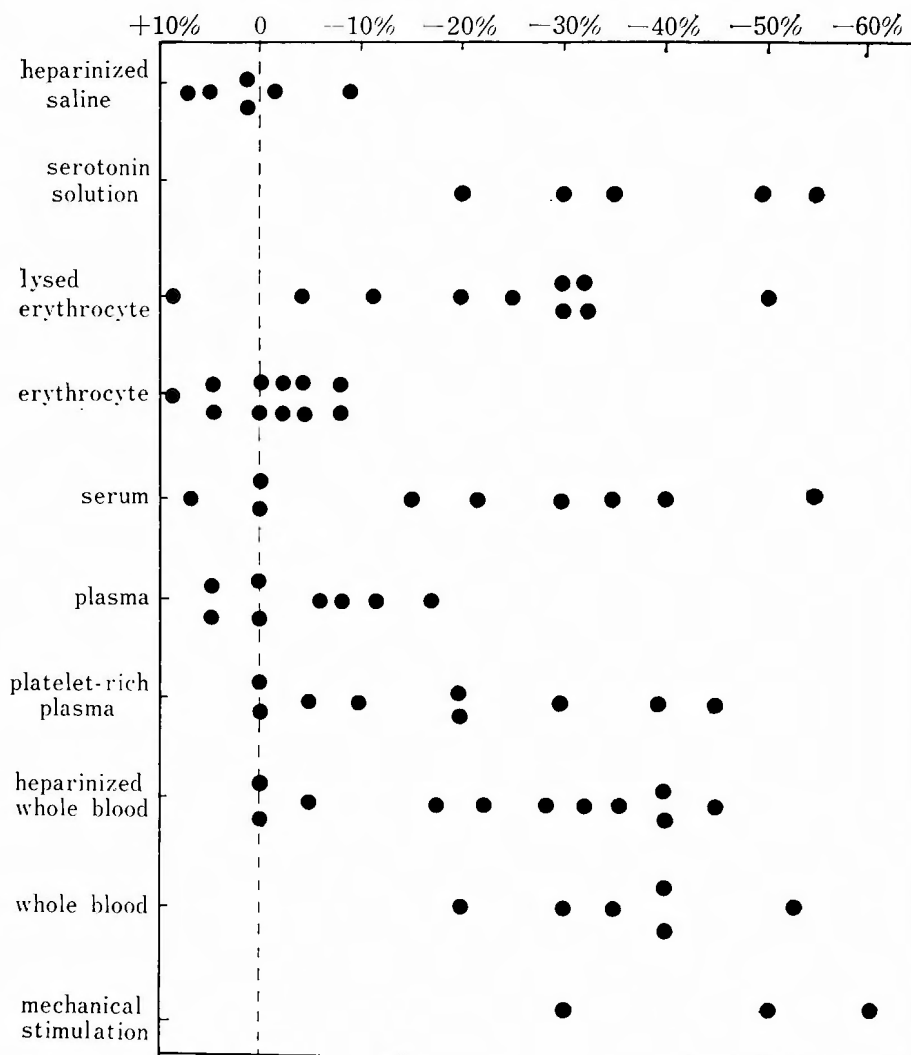
各血液分画滴下後の血管内径減少率を Fig. 3 にまとめた。ヘパリン全血の血管作動性はヘパリンを含まない全血 (Fig. 3) よりやや弱い傾向が認められた。その他血小板浮遊血漿、血清 (Fig. 5)、溶血

赤血球およびセロトニン溶液に明らかな血管内径減少を来す作用を認め、赤血球、血漿、およびヘパリン溶液には血管作働性を認めなかった。個々の猫脳底動脈には刺激に対する反応性に相当な個体差があり、1つの刺激に対して血管内径減少率が少い猫では他の血液分画に対する反応も少なかった。

小括 機械的刺激、血液自身共に血管内径減少を来す作用を有している。血液中の血管作働性物質は血漿中にはなく、赤血球、血小板等血漿中に浮遊する細胞内に存在する。

実験(3)：血管内径減少をきたす各種因子の持続性に関する検討

Fig. 3 Percentage change in the caliber of the basilar artery after various stimulations



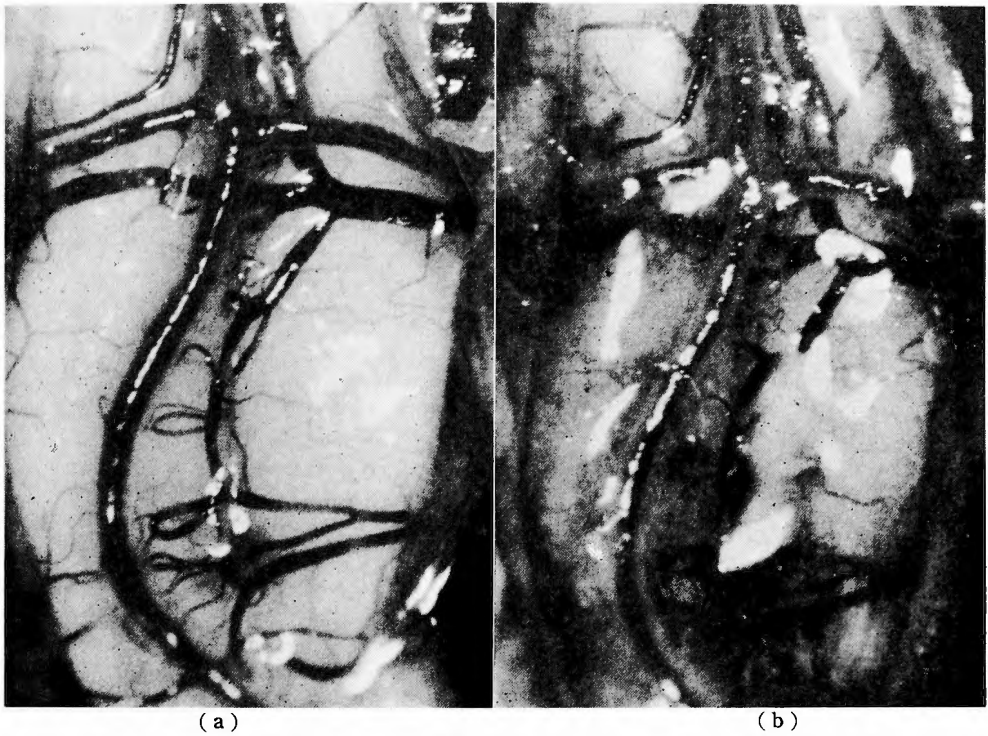


Fig. 4. (a) Control. (b) Fresh whole blood was dripped on the basilar artery. Decrease of the arterial caliber is apparent. Note that the arterial wall seems much thickened.

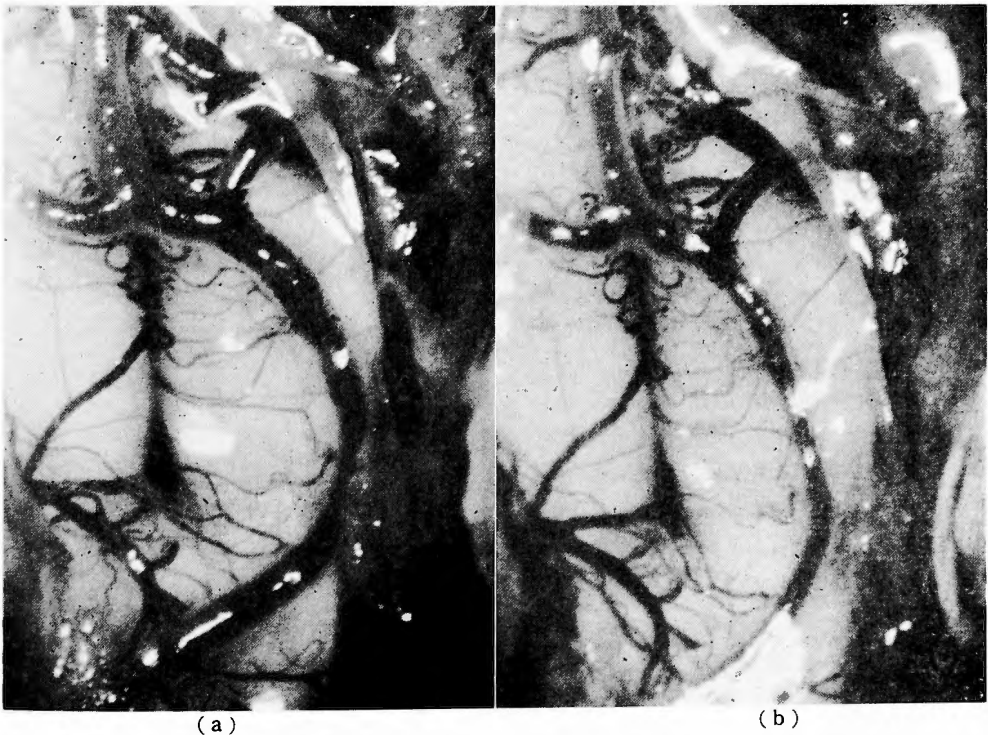
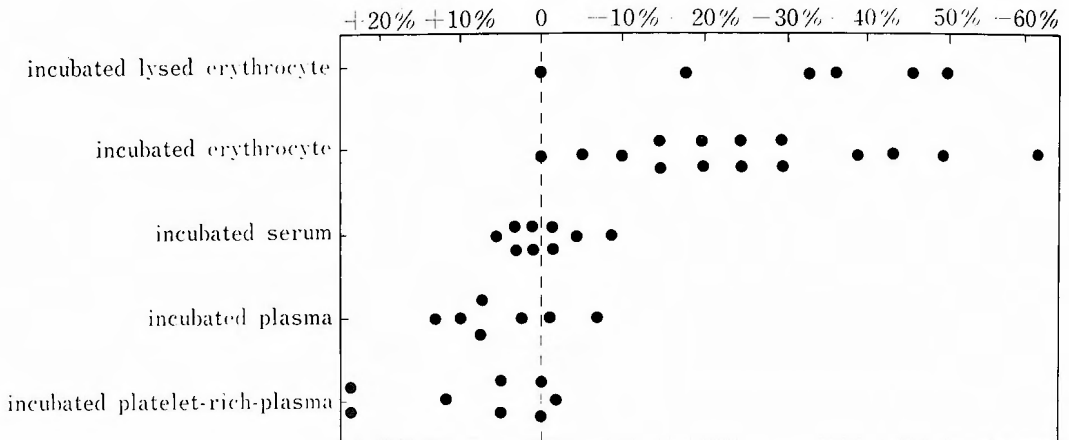


Fig. 5. (a) Control. (b) Fresh serum was applied to the basilar artery.

Fig. 6. Percentage change in the caliber of the basilar artery after topical application of various incubated fractions of blood.

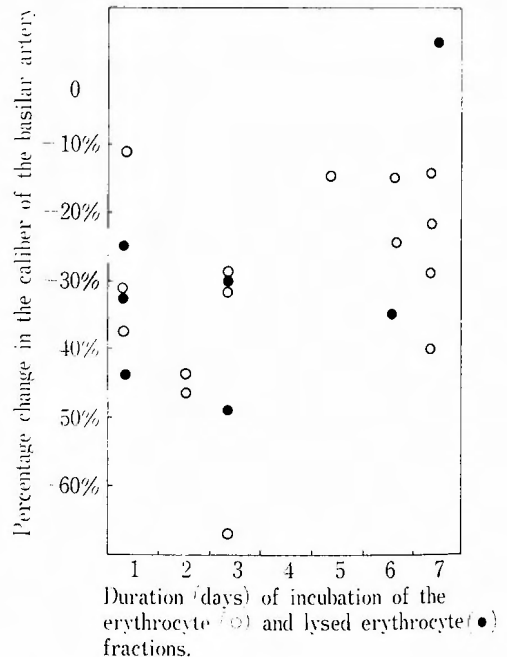


目的 実験(2)で血管内径減少は多数の因子で惹起され得ることが証明された。しかしクモ膜下出血患者で見られるいわゆる“脳血管攣縮”は数日間以上、時には1カ月の長期にわたって持続する現象である。したがってこれら多数の因子がいわゆる“脳血管攣縮”の原因とされるためには、これら因子による血管内径減少が長時間持続せねばならない。もし血液内に含まれる血管作動性物質が原因であるならば、その物質は体温である37°Cでは安定しておりその作用は数日間変化しないはずである。

方法 血液より分離した各種分画を1~7日間37°Cで保温貯蔵した。保温貯蔵すべき血液分画の作製にあたってはすべての操作を無菌的に行なった。保温貯蔵中水分蒸発による成分の凝縮、または細菌による汚染を防ぐために各種血液分画を貯留した試験管はparafilmで密閉した。これらの24時間以上保温貯蔵した各種血液分画を実験(2)と同様の方法で脳底動脈に作用せしめ、その血管作動性を検索した。さらに機械的刺激、細小血管枝切断によるクモ膜下出血、新鮮な血清および溶血赤血球、保温貯蔵後の溶血赤血球による血管内径の経時的変化を観察した。

結果 保温貯蔵後の血清、血小板遊離血漿、血漿分画滴下では血管内径減少は来たさなかった。保温貯蔵後の溶血赤血球分画は、保温貯蔵前同様血管内径減少をきたす作用を示した (Fig. 6, Fig. 10.)。赤血球分画は保温貯蔵後には明らかに溶血しており、溶血赤血球分画とほぼ同様の血管作動性を示した。溶血赤血球

Fig. 7. Relation between duration of incubation, and vasoconstrictive activity of erythrocyte and lysed erythrocyte fractions.



分画および赤血球分画共に24時間以上7日間にわたる保温貯蔵期間中、その血管作動性に著明な変化を認めなかった (Fig. 7)。

経時的観察では、機械的刺激による血管内径減少は30分以内にすべて緩解した。機械的刺激量はコントロ

ールされていないが、長時間持続する脳血管攣縮をつくる目的で非常に強い刺激を与えると、血管壁を傷つけて出血するか、または血管壁の平滑筋を傷つけてかえって血管内径の拡大をきたした。機械的刺激のみで30分以上持続する血管内径減少は生じなかった。

クモ膜下出血による血管内径減少は出血停止直後が最大で以後徐々に緩解し、ほぼ3時間で大部分消失している。しかしうち2例では6時間後に血管内径が再

び減少する傾向を示した。血清による血管内径減少は当初から軽度であり、30分～1時間半後にはほぼ正常径に復した (Fig. 8)。

新鮮および保温貯蔵後溶血赤血球分画による血管内径減少は共に滴下5分後は中等度であるが、時間の経過と共に血管内径減少の程度が増強する傾向があり、24時間の観察中1度も緩解しなかった (Fig. 9)。

小括 血液中の血管作動物質で37°C 24時間以上の保温貯蔵で効力を失なわなかったものは溶血赤血球の

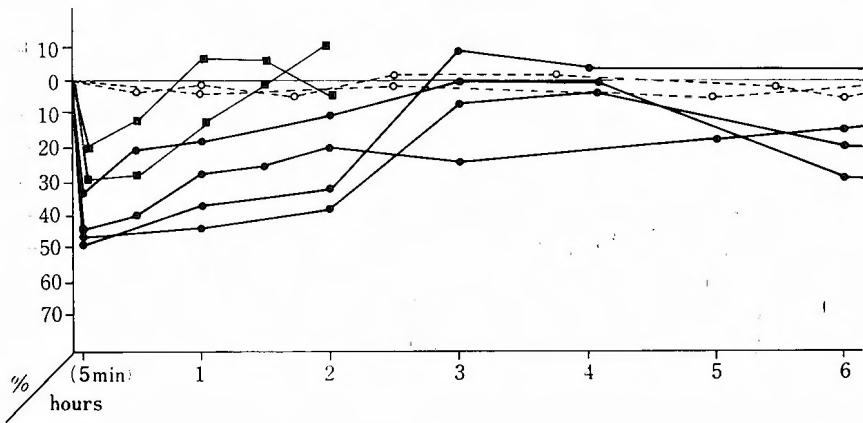


Fig. 8. Sequential change in the caliber of the basilar artery following subarachnoid bleeding (●-●), and topical application of serum (■-■). Control (○-○)

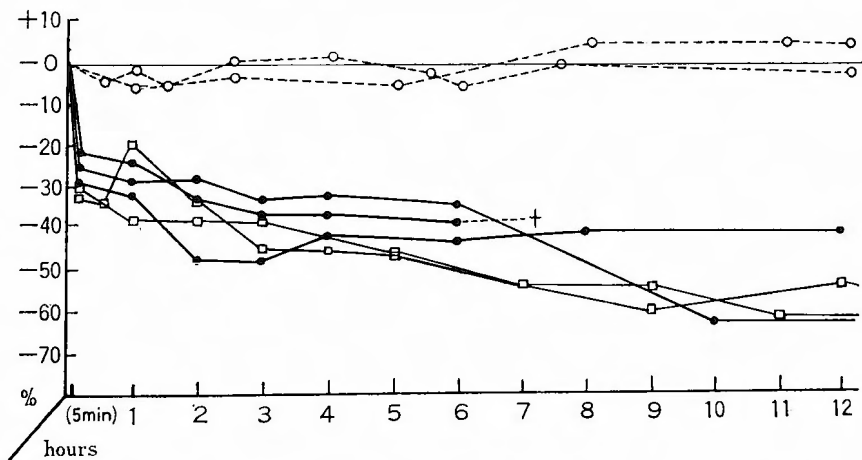


Fig. 9. Sequential change in the caliber of the basilar artery following topical application of lysed erythrocyte fraction (□-□) and incubated lysed erythrocyte fraction (●-●). Control (○-○).

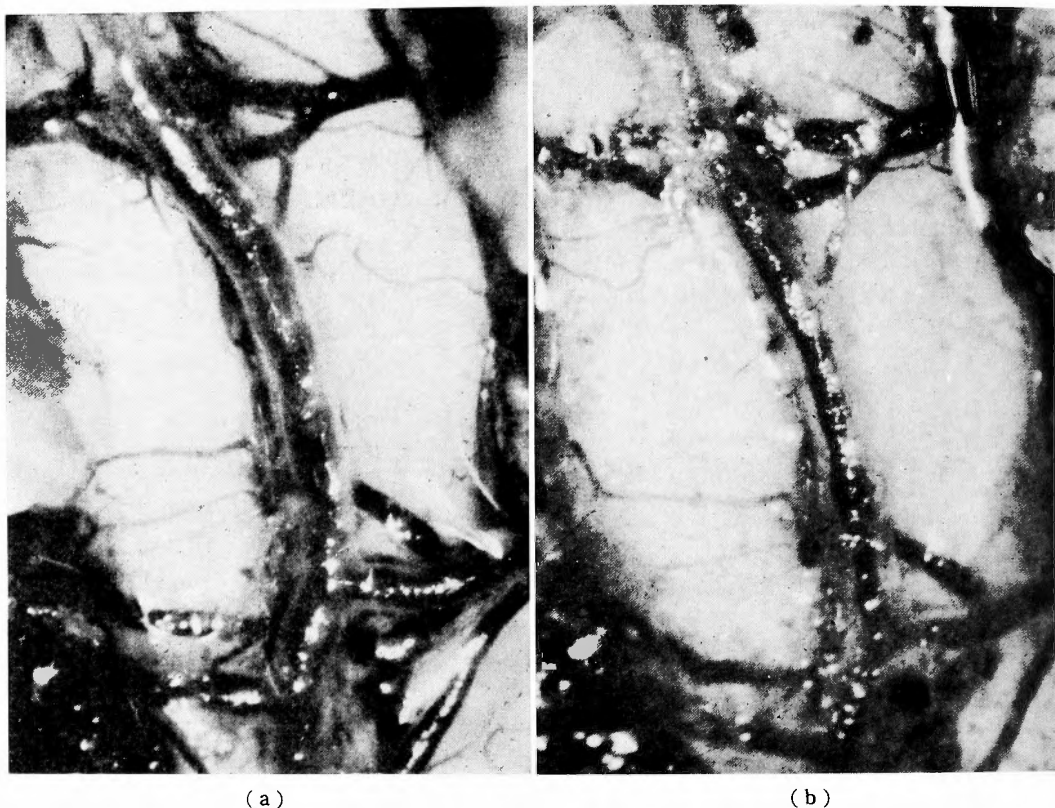


Fig.10. (a) Control. (b) One hour after topical application of incubated lysed erythrocyte fraction.

みである。溶血赤血球による血管内径減少は24時間以上持続するのに対して機械的刺激および血小板放出物質による血管内径減少は短時間で緩解する。——新鮮なクモ膜下出血、血清分画による血管内径減少は主として血小板内血管作働性物質の放出によると考えられる(考按参照)。

実験(4): いわゆる“脳血管攣縮”をきたした脳血管の組織学的検討

目的 各種の刺激で血管内径減少をきたした脳血管壁の幅は逆に増大した如く見える。この増大が単に血管収縮の結果であるのか、または血小板などの血管壁への附着が合併したものであるのか、を検討する。

方法 20匹の猫を用い、(1)機械的刺激、(2)セロトニン、(3)細小血管枝切断によるクモ膜下出血、(4)保温貯留した溶血赤血球滴下など4種類の刺激によって血管内径減少を生ぜしめ、その脳動脈を組織学的に検索した。固定は以下に述べる2種類の方法で行った。第1は猫を大量のネンブタール静注によって屠殺すると

同時に術野を10%ホルマリン液でみだし、2~3時間放置し、屠殺前およびホルマリン固定後の血管の状態が大きく変化していないことを手術用顕微鏡で確かめた後に脳組織と共に脳底動脈をとりだし、更に十分なホルマリン固定を行った。第2は猫を大量のネンブタール静注によって屠殺すると同時に術野にドライアイスで冷却した溶液を流し込み血管を急速凍結し、中が空の円形のみで脳底動脈を含む延髄を打ち抜きこれをホルマリン固定した。共にパラフィン包埋後、主として hematoxylin-eosin 染色を行った。

結果 第1の方法によるホルマリン固定では固定中に、血管攣縮の程度が軽減したり、血管中の血液が脱失して血管が collapse するなどの変化はさけられなかった。第2の急速凍結による方法では組織中水分の氷結および溶解による或程度の組織破壊はさけられなかったが血管内壁への血栓附着の有無は十分判定できた。

セロトニン、新鮮なクモ膜下出血、保温貯蔵後溶血

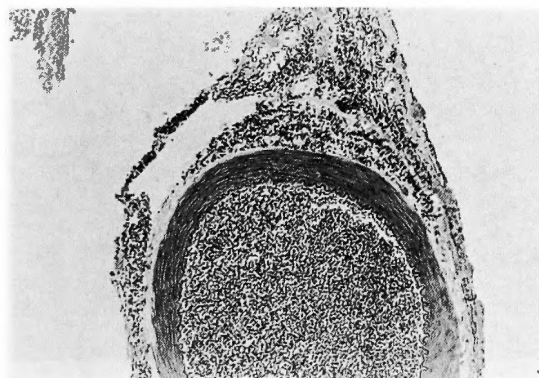


Fig. 11

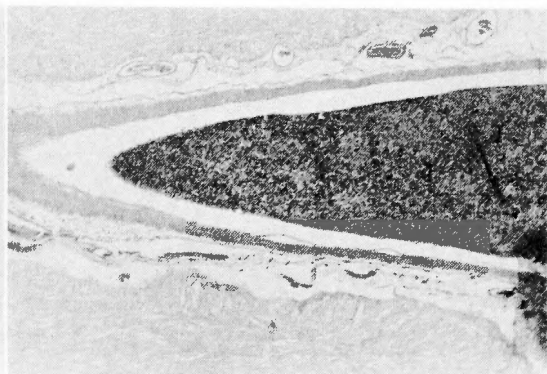


Fig. 12

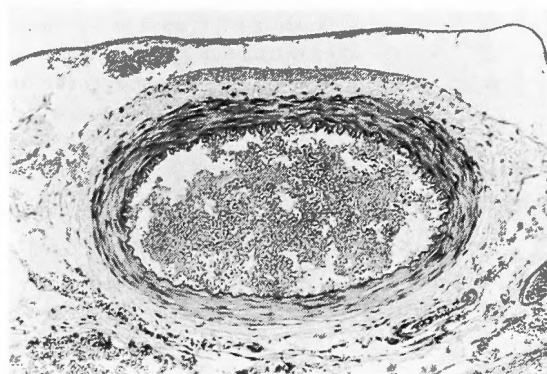


Fig. 13

- Fig.11.** Microscopic section of the basilar artery which is in "vasospasm" following subarachnoid bleeding (Hematoxylin-eosin stain). The artery was fixed by "rapid freezing." There is no thrombus in the arterial lumen.
- Fig.12.** Microscopic section of the basilar artery which is in "vasospasm" following subarachnoid bleeding (fixed by 10% formalin solution, sectioned horizontally to the arterial axis, and stained by Hematoxylin-eosin).
- Fig.13.** White thrombus which appeared after repeated mechanical stimulation. (Fixed by 10% formalin solution. Hematoxylin-eosin stain).

赤血球による血管内径減少には血栓の合併は認められなかった (Fig.11, 12). しかし強い機械的刺激をあたえた場合は局所に白血栓が発生する場合があります, 1例では血管内腔の完全閉塞をきたした (Fig. 13). 白血栓による血管内径狭窄は常に直接機械的刺激がかかった部分のみに限局しており他の刺激による血管内径減少とは明らかに異なっていた.

小括 当実験による血管内径減少は主として血管収縮によるものであり, 血管壁血栓附着によるものではない.

実験(5); 神経性因子の関与について

目的 脳動脈の収縮は交感神経を通じてなされと考えられている. いわゆる脳血管攣縮における動脈収

縮はこの交感神経を通じて行われているのか, または刺激物質が直接脳動脈壁平滑筋に作用しているかを検する目的で次の実験を行った.

方法 3匹の成猫を用い, 両側上頰交感神経節を手術用顕微鏡下に切除し, 1週間後に脳底動脈を露出し, 新鮮血および保温貯蔵した溶血赤血球分画を滴下しその反応を調べた. 実験終了後以下に述べるFalck-藤原の螢光法¹⁹⁾²³⁾によって脳底動脈壁交感神経の状態を検討した.

実験終了後, 大量のネブタール静注により屠殺, 直ちに(10分以内)脳底動脈を取り出し, -78°C に冷却した isopentane 溶液で急速凍結を行った. 凍結標本は $-30\sim-35^{\circ}\text{C}$ で1週間真空乾燥を行い, 十分に脱

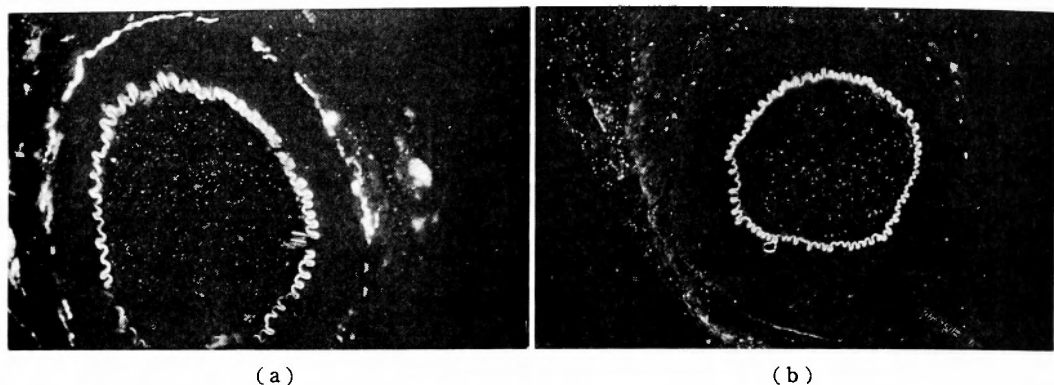


Fig. 14. (a) The basilar artery of cat. Note numerous fluorescent dots of noradrenalin surrounding the layer of the smooth muscle. (b) The basilar artery one week after extirpation of the bilateral superior cervical sympathetic ganglia. The fluorescent dots of noradrenalin are absent.

水された標本を80°Cの温度でフォルマリンガスに1時間接触せしめた。当標本をパラフィン包埋し8μの組織切片を作製し、xylene と entellan (Merck) の等量溶液を作用せしめて、螢光顕微鏡下に観察、撮影を行った。交感神経節切除を行わず、新鮮血および保温貯蔵溶血赤血球分画により血管内径減少を示した脳底動脈に全く同様の処理を加えて control とした。

結果 両側上頸交感神経節切除猫の脳底動脈も新鮮血および溶血赤血球分画滴下によって強度の血管内径減少をきたした。

上頸交感神経節切除を行わなかった control 猫の脳底動脈平滑筋層外縁には noradrenalin の緑色螢光を発する多数の点を認めたが、交感神経節切除猫の脳底動脈ではこの螢光が全く消失していた (Fig. 14)。

小括 交感神経が機能していないと思われる状態においても新鮮血および保温貯蔵溶血赤血球分画の作用により、脳底動脈の内径減少は発生する。

考按

いわゆる“脳血管攣縮”の原因ではないかと考えられてきた主な原因を列挙すると、機械的刺激¹⁸⁾²¹⁾³¹⁾⁴³⁾、クモ膜下腔に流出した血液¹⁶⁾¹⁷⁾³¹⁾³⁵⁾、その血液中の血小板より放出されるセロトニン³⁾⁵⁰⁾⁵³⁾⁶³⁾、プロスタグランディン¹⁴⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾、または成分不明の polypeptide³²⁾、赤血球より放出される oxyhemoglobin⁴⁰⁾ などである。これらの仮説はすべてその刺激または刺激性物質を脳血管に作用せしめると、脳血管径が減少するという実験

結果にもとづいたものである。しかしある刺激または刺激物質がクモ膜下出血患者にみられるいわゆる“脳血管攣縮”の原因であるとされるためにはそれらによって脳血管径が減少するという実験結果だけでは不十分で、それらによって惹起された血管径減少が長時間持続することを証明しなければならない。何故ならばクモ膜下出血患者にみられるいわゆる“脳血管攣縮”といわれる現象は少くとも数日間、時には1ヶ月も持続すると考えられているからである²⁾⁷⁾²⁰⁾²⁶⁾³⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

上述した多くの実験および仮説ではこのもっとも重要な点を殆んど考慮に入れていない。本実験はまず従来諸家が提唱してきた各種要因により、脳血管内径減少が惹起されることを確認したのち、それらの要因によってもたらされた血管内径減少の持続性について検討を行ったものである。ヒトの脳動脈瘤破裂時と同様、猫においても人工的なクモ膜下出血により主要脳血管である脳底動脈の内径は著しい減少を示す。この脳底動脈内径減少をもたらした原因としては当然出血をおこさしめた、または出血そのものによる機械的刺激が想定される。もちろん諸家の指摘の如く⁶⁾²¹⁾⁴³⁾、機械的刺激によって猫の脳底動脈は明らかな血管内径減少をきたしたが問題は機械的刺激による血管内径減少の持続時間である。本実験では機械的刺激による脳血管内径減少はすべて30分以内に緩解し、機械的刺激のみによってそれを30分以上持続せしめることはできなかった。この事実から、機械的刺激がいわゆる“脳血管攣縮”の原因であるとは考え難い。もしあくまで機

機械的刺激が“脳血管攣縮”の原因であるとするならば、何等かの機械的刺激が持続的に脳血管に作用していなければならないが、臨床的にこの可能性は殆んどないと考えられる。

Echlin¹⁶⁾の報告同様、新鮮血の滴下により血管内径減少が生じた事実は血液中に血管作動性物質が内在する事を示している。各種血液分画の検査により血管作動性物質は血小板と赤血球内に含まれていると考えられた。血小板中にはセロトニン⁵⁰⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾、プロスタグランディン¹⁴⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾などの血管収縮物質が含まれており、血液が凝固する際血小板は破壊されてこれらの物質を放出する。血漿に血管作動性はなく、血清に認められるのは、血小板により放出された物質が血清中に混入したためと思われる。血小板浮遊血漿分画の血管作動性も血管外壁附着により血小板の破壊が促進されたものであろうと考えられる。血小板中の血管作動性物質としてはプロスタグランディンも指摘されているが¹⁴⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾、本実験でも明らかな如くセロトニンには強力な血管収縮力があり⁴⁾⁴⁵⁾⁵⁰⁾⁶³⁾、その果たす役割は無視できない。これらの所見は従来の諸家の説と一致するものである。しかしこの血小板中の血管収縮物質はその“持続性”に問題があり、临床上見られるいわゆる“脳血管攣縮”の原因とは考え難い。すなわち血清および血小板浮遊血漿分画は24時間の保温貯蔵後にはその血管収縮性を全く失っている。この事実から従来重要視されてきたセロトニン、プロスタグランディンなど血小板内の血管作動物質は、もしそれらが作用するとしても24時間以内ということになる。事実血清による血管内径減少は1時間30分以内に緩解した。

赤血球は血管作動性物質を含んでおり、溶血によりその物質を放出する。赤血球により放出された血管作動性物質は7日間の保温貯蔵によってもその作用を減じず、溶血赤血球によって惹起された血管径の減少は時間と共にかえって増強する傾向がある。著者はこの溶血赤血球がいわゆるクモ膜下出血患者で認められるいわゆる“脳血管攣縮”の原因であろうと考える。溶血赤血球に血管収縮作用のあることは他の研究者によってすでに指摘されている。Zucker⁶⁴⁾は溶血赤血球の血管収縮力は血小板の1/80の微力であるとの理由で重要視しなかった。しかし赤血球は血液中に血小板の何百倍という多量に存在することを忘れてならない。Kapp³⁾は血液中の血管収縮物質を系統的に分析し、10倍に希釈された溶血赤血球溶液にも強力な血管収縮性を認めたが、彼もこの事実を軽視し、血小板

中の polypeptide が脳血管攣縮の原因であろうと主張した³²⁾。Willkins は溶血赤血球成分を含んだ血漿、脳脊髄液、および保温貯蔵によって溶血した赤血球成分が混入した血清には血管収縮力があるが、溶血赤血球を含まない血漿、脳脊髄液および血清には血管収縮力の無い事実から、溶血によって血管収縮を来す物質が放出されている可能性を示唆したが、それ以上の追及を行っていない。

クモ膜下出血により、クモ膜下腔に放出された赤血球は血管壁またはクモ膜柱などに附着、沈澱後に破壊、溶血されて白血球に貪食される。Bradford⁸⁾はこれらの赤血球の一部は溶血されることなくそのままの形で血流中に還流することを報告したが、この報告は多くの研究者によって疑問視されている¹⁾³⁸⁾⁵⁴⁾。いわゆる“脳血管攣縮”にとってこれらクモ膜下腔に沈着した赤血球が溶血しその血管作動性物質を放出する時期が問題となる。赤血球溶血による脳脊髄液の淡黄色化はクモ膜下出血後4時間以内にすでに認められるが³⁷⁾、大部分の赤血球は12~16時間後においてもまだ溶血されていない⁵⁾²⁵⁾。組織学的にヘモジリン沈着の発現など最初に溶血が認められるのは出血後12~23時間頃といわれ、以後溶血は徐々に進行して出血後約1週間で頂点に達すると考えられている⁵⁾²⁵⁾。多くの赤血球は軟膜およびクモ膜より延長された繊維性の帯によって分画された小塊としてクモ膜下腔に滞留し、やがて徐々に macrophage によって浸潤され、破壊されるがこの過程は出血後35日を経てもまだ続行されている場合がある。これらの赤血球溶血の時間的経過と、クモ膜下出血患者にみられるいわゆる“脳血管攣縮”発現時期とは良く一致する。すなわち“脳血管攣縮”は出血後1~2日よりもかえって1週間後に発現することが多く、以後1~2週間持続する²⁾⁷⁾¹⁸⁾³⁶⁾⁴⁵⁾⁵⁶⁾。Tourtellete⁵⁸⁾はクモ膜下出血患者の80%で10~20日以内に腰部脳脊髄液が透明になると報告しており、腰部脊髄液中の赤血球は動脈瘤周辺にくらべてより早く消失する様である。

Brawley⁹⁾は犬を用いて人工的にクモ膜下出血を惹起せしめ、主要脳血管の外径を持続的に記録した。彼によればクモ膜下出血直後に脳血管攣縮をきたすが、この脳血管攣縮は短時間で一旦緩解し、後に再び脳血管攣縮が発生してくると報告、脳血管攣縮には初期および後期の2相があると考えた。我々の実験でもクモ膜下出血後の脳血管内径減少は出血停止5分後に最も著明であり以後徐々に緩解し、うち2例は6時間後

に再び血管内径が減少する傾向を示した。これらの所見は Brawley の 2 相説を支持するものと考えられる。赤血球の溶血は出血直後には殆んど起っていないので、初期の“脳血管攣縮”は主として血小板より放出された血管作動性物質によるものと考えられる。機械的刺激による脳血管径減少は30分以内に緩解するのに対して初期“脳血管攣縮”は少くとも2～3時間持続すると考えられ、初期“脳血管攣縮”に機械的刺激が働いているとしてもその役割は限られたものであると云えよう。血小板中の血管作動性物質は不安定であり遅くとも24時間以内にその効力は消失して初期“脳血管攣縮”は一旦緩解し、後に赤血球の溶血開始と共に後期“脳血管攣縮”が出現するものと考えられる。Wilkins はクモ膜下出血による“脳血管攣縮”の経時的観察で Brawley の 2 相変化を認めなかった。もし大量の出血により、血小板性血管作動性物質の放出量が多く初期“脳血管攣縮”が長びき、赤血球の溶血もより大量におこれば、脳血管攣縮の緩解期を経る事なく初期脳血管攣縮から直ちに後期脳血管攣縮に移行する場合も当然想定される。

以上のごとく溶血赤血球がクモ膜下出血患者にみられるいわゆる“脳血管攣縮”の原因であるとするならば、脳血管攣縮の予防としてはクモ膜下腔の赤血球を溶血する以前に排除すれば良いわけである。しかし頻回の腰推穿刺によって赤血球を排除せんとする試みはクモ膜下腔内赤血球のほんの一部しか取り出せず意味が無い³⁹⁾⁵⁵⁾。最近積極的にクモ膜下腔内を洗浄する方法も提唱されているが³³⁾、血管壁などに附着した赤血球がどの程度排除され得るのかとの疑問があり、今後の研究を待つべきであろう。

本実験中の血管内径減少では、血管外径も共に減少しており、血管壁平滑筋の収縮すなわち血管収縮によることは明らかである。しかしクモ膜下出血による血管収縮時に太田⁴⁵⁾が peripheral pallor と呼んだごとく血管壁は異常に肥大したごとく観察され、血管収縮と同時に血管内壁に血小板などが附着して血管内径を更に減少せしめている可能性も考えられる⁵⁷⁾。ただ本実験中血管径減少をきたした脳血管の組織学的検査では血管内径減少部に一致した血小板の附着は認められなかった。例外的に機械的刺激によって生じた血栓は、機械的刺激の加えられた血管壁に局限し、peripheral pallorとは異なった形をとった。すなわち本実験での血管内径減少は血管収縮によるものであるが、我々の観察は最高24時間までであり、数日ないし数週

間持続するクモ膜下出血患者でのいわゆる“脳血管攣縮”で血栓を合併している可能性は否定できない。

脳血管周囲には多数の有髄および無髄神経繊維の存在が証明されており、このうち血管収縮に機能する神経は一般に adrenergic fiber である交感神経と考えられている¹³⁾²²⁾⁴¹⁾⁴⁷⁾。梶川²⁹⁾³⁰⁾によればラットの脳底動脈を支配する交感神経は上頚交感神経節を経由して分布しており、上頚交感神経節切除後4～5日以内に交感神経末端に存在する noradrenalin は Falck-藤原¹⁹⁾²³⁾の螢光法で観察される限りでは完全に消失する。電顕による知見でも、上頚交感神経節切除後48時間以内に、脳動脈壁の adrenergic axon は消失すると報告されている²⁸⁾⁵¹⁾。猫の脳底動脈でも上頚交感神経節切除一週間後には交感神経中の noradrenalin は消失している。このように少くとも脳動脈壁 adrenergic fiber が機能していないと考えられる状態でも新鮮血および溶血赤血球によって血管内径減少は、交感神経節切除を行っていない猫と同様に発生した。この事実からこれらの刺激による血管収縮は交感神経を介した神経性のものではなく、血管壁平滑筋の刺激による筋原性のものであろうと推定される。

脳血管攣縮を示す患者に対して交感神経節切除を行い臨床症状の改善が得られたとの報告があるが²⁷⁾、本実験結果からは交感神経節切除がいわゆる“脳血管攣縮”に直接著効を示すとは考え難い。臨床症状の改善は主として脳血管攣縮をおこしていない他の脳血管の拡張により脳血流量が増大したものであろうと考えざるを得ない。また近年 α -および β -adrenergic blocking agent による治療が試みられているがその効果が思わしくないのも当然と云えよう。

ま と め

脳動脈瘤破裂時に認められるいわゆる“脳血管攣縮”の発生機序を解明するため、猫の脳底動脈を露出し、種々の刺激を加えて血管内径の変化を観察、従来の諸説の追試を行うと共に、それらの諸説の妥当性をその時間的な持続性の面から再検討した。

機械的刺激による血管内径減少は30分以内に緩解し、いわゆる“脳血管攣縮”の原因とは考えられない。

セロトニン、プロスタグランディンなど血小板より放出される血管作動性物質は不安定で24時間の保温貯蔵によりその効果を失い、それらの物質を含む血清分画によって惹起された血管内径減少は1時間半以内に

緩解した。

細小血管枝切断後の新鮮なクモ膜下出血による血管内径減少も主として血小板性血管作動物質によると考えられるが、この血管内径減少もほぼ3時間で緩解した。血小板中の血管作動物質はいずれもクモ膜下出血直後にしか作用しないと考えられる。赤血球内の血管作動物質は安定しており、それによって惹起された血管内径減少は24時間以上持続する。いわゆる“脳血管攣縮”の原因は溶血赤血球であると考えられる。交感神経節切除猫でも血管内径減少は発生する事からこれらの刺激は血管平滑筋に直接作用しているものと推定される。

本実験での血管内径減少は血管壁血栓の合併によるものではなかったが、クモ膜下出血患者における血栓の合併は否定出来ない。

参 考 文 献

- 1) Adams JE, Prawirohardjo S : Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. *Neurology* **9** : 561-564, 1959.
- 2) Allcock JM, Drake CG : Ruptured intracranial aneurysms……the role of arterial spasm. *J Neurosurg* **22** : 21-29, 1965.
- 3) Allen GS, Henderson, LM, Chou SN, et al : Part 2, In vitro contractile activity of serotonin in human serum and CSF on the canine basilar artery, and its blockage by methylsergide and phenoxybenzamine. *J Neurosurg* **40** : 442-450, 1974.
- 4) Allen GS, Gold LH, Chou SN, et al . Part 3, In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood, and its reversal by phenoxybenzamine. *J Neurosurg* **40** : 451-458, 1974.
- 5) Alpers BJ and Forster FM . The reparative processes in subarachnoid hemorrhage. *J Neuropath Exp Neurol* **4** : 262-268, 1945.
- 6) Arutiunov AI, Baron MA, Majoroa NA : The role of mechanical factors in the pathogenesis of short-term and prolonged spasm of the cerebral arteries. *J Neurosurg* **40** : 459-472, 1974.
- 7) Bergvall U, Galera R : Time relationship between subarachnoid hemorrhage, arterial spasm, changes in cerebral circulation and post-haemorrhagic hydrocephalus. *Acta Radiol (Diagn)* **9** : 229-237, 1969.
- 8) Bradford FK, Johnson PC : Passage of intact iron-labelled erythrocytes from subarachnoid to systemic circulation in dogs. *J Neurosurg* **19** : 332-336, 1962.
- 9) Brawley BW, Strandness DE Jr, Kelly WA : The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **28** : 1-8, 1968.
- 10) Chow RWB, Newton TH, Smith MC, et al : Cerebral vasospasm induced by subarachnoid blood and serotonin — an angiographic study. *Invest Radiol* **3** : 402-407, 1968.
- 11) Conway LW, McDonald LW : Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **37** : 715-723, 1972.
- 12) Cummins, B. H. and Griffith, H. B. : Intracarotid phenoxybenzamine for cerebral arterial spasm. *Brit. Med J* **1** : 382-383, 1971.
- 13) Dahl, E. and Nelson, E. : Electron microscopic observations on human intracranial arteries. II Innervation. *Arch Neurol* **10** : 158-164, 1964.
- 14) Denton IC Jr, White RP, Robertson JT : The effects of prostaglandins E_1 , A_1 and F_{2a} on the cerebral circulation of dogs and monkeys. *J Neurosurg* **36** : 34-42, 1972.
- 15) Dupont J. R, Wart C. W., and Kraitz L. : The clearance of major component of whole blood from cerebrospinal fluid following simulated subarachnoid hemorrhage. *J Neuropath exp Neurol* **20** : 450-458, 1961.
- 16) Echlin FA : Spasm of basilar and cerebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **23** : 1-11, 1965.
- 17) Echlin FA : Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J Neurosurg* **35** : 646-656, 1971.
- 18) Ecker, A. and Riemenschneider, P. A. : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* **8** : 660-667, 1951.
- 19) Falck, B. : Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol Scand* **56** : Suppl 197, 1-25, 1962.
- 20) Fletcher, T. M., Taveras, J. M. and Pool, J. L. : Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch Neurol* **1** : 38-47, 1959.
- 21) Florey H : Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral cortex. *Brain* **48** : 43-64, 1925.
- 22) Forbes, H. S. and Wolff, H. G. : Cerebral circulation III. The vasomotor control of cerebral

- vessels. Arch Neurol Psychiat **19** : 1057-1086, 1928.
- 23) Fujiwara, M., Tanaka, C., Honjo, T., and Okegawa, T.: Histochemical demonstration of noradrenalin in rat salivary glands. Jap J Pharmacol **15** : 369-377, 1965.
 - 24) Gump, F. E., Margil, T., Thal, A. P. and Kinney, J. M.: Regional adrenergic blockade by intra-arterial injection of phenoxybenzamine. Surg Gynec Obstet **127** : 319-326, 1968.
 - 25) Hammes EM : Reaction of the meninges to blood. Arch Neurol Psychiat **52** : 505-514, 1944.
 - 26) Handa H, Ohta T, Osaka K, et al : Filling-abnormality (so-called vasospasm) following rupture of intracranial aneurysm — its classification and relation between different patterns and their prognosis. Neurol Medico-Chirurg **9** : 86-89, 1967.
 - 27) 岩淵隆 鈴木二郎
脳血管攣縮に対する頸部交感神経切除術,
「脳血管攣縮」第5回脳神経外科学特別問題懇話会講演録 119~209. 昭47.
 - 28) Iwayama, T. Ultrastructural changes in the nerves innervating the cerebral artery after sympathectomy. Z Zellforsch **109** : 465-480, 1970.
 - 29) Kajikawa, H. Fluorescence histochemical studies on the distribution of adrenergic nerve fibers to intracranial blood vessels. Arch Jap Chir **37** : 473-484, 1968.
 - 30) Kajikawa, H.: Mode of the sympathetic innervation of the cerebral vessels demonstrated by the fluorescent histochemical technique in rats and cats. Arch Jap Chir **38** : 227-235, 1969.
 - 31) Kapp J. Mahaley MS Jr. Odom GL: Cerebral arterial spasm—Part 2, experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. J Neurosurg **29** : 339-349, 1968.
 - 32) Kapp J, Mahaley MS, Odom, GL Cerebral arterial spasm — Part 3, partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. J Neurosurg **29** : 350-356, 1968.
 - 33) Kennady JC: Investigations of the early fate and removal of subarachnoid blood. Pacif Med Surg **75** : 163-168, 1967.
 - 34) La Torre E, Patrono C, A, et al: Role of prostaglandin F in human cerebral vasospasm. J Neurosurg **41** : 285-292, 1974.
 - 35) Landau B, Ransohoff J Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. Neurology **18** : 1056-1065, 1968.
 - 36) Marshal WH: Delayed arterial spasm following subarachnoid hemorrhage. Radiology **106** : 325-327, 1973.
 - 37) Matthews WF, Frommeyer WB : The in vitro behaviour of erythrocytes in human cerebrospinal fluid. J Lab Clin Med **45** : 508-515, 1955.
 - 38) McQueen JD, Northrup BE, Leibrok LG : Arachnoid clearance of red blood cells. J Neurol Neurosurg Psychiat **37** : 1316-1321, 1974.
 - 39) Meredith JM: The inefficacy of lumbar puncture for the removal of red blood cells from the cerebrospinal fluid. Surgery **9** : 524-533, 1941.
 - 40) Miyaoka, M., Nonaka, T., Watanabe, H., Chigasaki, H., and Ishii, S. : Etiology and treatment of prolonged vasospasm; Experimental and clinical studies. Neurologia Medico-Chirurgia **16** : 103-114, 1976.
 - 41) Nelson, E. and Rennels, M : Innervation of intracranial arteries. Brain **93** : 475-490, 1970.
 - 42) Norwood, C. W., Poole, C. J., and Moody, D.: Treatment of experimental delayed cerebral arterial spasm with a beta₂-adrenergic stimulator and a phosphodiesterase inhibitor. J Neurosurg **45** : 491-497, 1976.
 - 43) Ohta T, Baldwin M: Experimental mechanical arterial stimulation at the circle of Willis. J Neurosurg **28** : 405-408, 1968.
 - 44) Ohta T, Kawamura J, Osaka, K, et al : Angiographic classification of so-called cerebral vasospasm — correlation between existence of vasospasm and postoperative prognosis in subarachnoid hemorrhage. Brain Nerve **21** : 1019-1027, 1969.
 - 45) 太田富雄, 長久雅博, 西村周郎, 宇坂邦彦, 梶川博, 脳動脈瘤破裂と脳血管攣縮—臨床のおよび実験の考察— “脳血管攣縮”第5回脳神経外科学特別問題懇話会講演録, 37-68R.昭47.
 - 46) Osaka K: Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. Arch Jap Chir **38** : 349-379, 1969.
 - 47) Peerless, S. J. and Yasargil, M. G.: Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. J Neurosurg **35** : 148-154, 1971.
 - 48) Pelofsky S, Jacobson ED, Fisher RG : Effects of prostaglandin E₁ on experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg **36** : 634-639, 1972.
 - 49) Pennink M, White RP, Crockarell JR, et al : Role of prostaglandin F₂ in the genesis of experimental cerebral vasospasm — angiographic study in dogs. J Neurosurg **37** : 398-406, 1972.
 - 50) Raynor RB, McMurty JC, Pool JL : Cerebrovascular effects of topically applied serotonin

- the cat. *Neurology* **11** : 190-195, 1961.
- 51) 佐藤壯, 佐藤智彦, 遠藤俊郎, 鈴木二郎, 脳動脈攣縮における神経性因子の関与 —電顕的研究— “脳血管攣縮”第5回神経外科特別問題懇話会講演録.
 - 52) Simeone FA, Ryan KG, Cotter JR: Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* **29** : 357-366, 1968.
 - 53) Simeone FA, Vinall P: Mechanisms of contractile response of cerebral artery to externally applied fresh blood. *J Neurosurg* **43** : 37-47, 1975.
 - 54) Simmonds WJ : The absorption of labelled erythrocytes from the subarachnoid space in rabbits. *Aust J Exp Biol Med Sci* **31** : 77-83, 1953.
 - 55) Sprong W : The disappearance blood from the cerebrospinal fluid in traumatic subarachnoid hemorrhage — hemorrhage — the ineffectiveness of repeated lumbar punctures. *Surg Gyn Obst* **58** : 705-710, 1934
 - 56) 鈴木二郎, 鈴木重晴, 脳動脈攣縮の種々相 “脳血管攣縮”第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録 昭47, 69~79.
 - 57) Symon, L.: An experimental study of traumatic cerebral vascular spasm. *J. Neurol. Neurosurg Psychiat* **30** : 497-505, 1967.
 - 58) Tourtellotte W W, Metz LN, Bryan ER, et al: Spontaneous subarachnoid hemorrhage — factors affecting the rate of clearing of the cerebrospinal fluid. *Neurology* **14** : 301-306, 1964.
 - 59) White, J. C.: Nervous control of the cerebral vascular system. *Clinical Neurosurgery* **9** : 67-87, 1961.
 - 60) Wilkins RH, Wilkins GK, Gunnelis C, et al : Experimental studies of intracranial arterial spasm using aortic strip assays. *J Neurosurg* **27** : 490-500, 1967.
 - 61) Wilkins RH, Levitt P : Intracranial arterial spasm in the dog — a chronic experimental model. *J Neurosurg* **35** : 45-50, 1971.
 - 62) Yamamoto L, Feindel W, Wolfe LS, et al : Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. *J Neurosurg* **37** : 385-397, 1972.
 - 63) Zervas NT, Kuwayama A, Rosoff CB, et al : Cerebral arterial spasm — modification by inhibition of platelet function. *Arch Neurol* **28** : 400-404, 1973.
 - 64) Zucker MB: A study of the substance in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. *Amer J Physiol* **142** : 12-26, 1944.
 - 65) Zucker, M. B. Quantity, assay and release of serotonin in human platelets. *J Appl Physiol* **7** : 425-431, 1955.