

脳動脈および脳動脈瘤における弾性線維構築に 関する実験的研究

京都大学医学部脳神経外科教室（指導：菊池晴彦教授）

山 添 直 博

〔原稿受付：平成 2 年 10 月 5 日〕

Study of the Elastic Skeleton of Intracranial Arteries in Animal and Human Vessels and Experimentally Induced Cerebral Aneurysms

NAOHIRO YAMAZOE

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. Haruhiko Kikuchi)

In an attempt to clarify the elastic skeleton of cerebral arteries in animals and human, and experimentally induced cerebral aneurysms, following experiments were performed.

Experiment (1): The elastic skeleton of major cerebral arteries in rats, monkeys, and one human were studied by scanning electron microscopy after hot-formic acid extraction followed by freeze-drying. For a comparative study, the thoracic aorta and femoral arteries of rats were also examined. The cerebral arteries of rats had one distinct internal elastic lamina connected with medial elastic tissue. This internal elastic lamina had fenestrations, which were less frequent in cerebral arteries than in extracranial arteries, and fold-like protrusions into the lumen. This finding has not been recognized before. Such protrusions were more prominent in cerebral arteries than in extracranial arteries. At the apical intimal pad, the internal elastic lamina appeared to be continuous, making a honeycomb-like structure there. These folds and fenestrations were numerous in the apical region. There were no essential differences between species.

Experiment (2): Cerebral aneurysms were produced by ligating unilateral carotid artery and bilateral posterior branches of renal arteries, and feeding β -aminopropionitrile fumarate. The first noted change was the loss of fold-like structures protruding from the internal elastic lamina. Morphological changes of the internal elastic lamina, considered to be primarily responsible for aneurysmal formation, occurred after the loss or disintegration of the media. The internal elastic lamina disappeared after these consequences. In a large aneurysm with a thick dome, the wall contained fine proliferated elastic lamellae.

The present study shows that the internal elastic lamina is not a simple sheet but part of the complicated architecture of the elastic tissue of the vessel wall. It seems probable that the complex elastic skeleton of the arterial wall may account for the mechanical properties of the artery and that growth of the aneurysm occurs due to disintegration of the elastic skeleton and not simply with rupture of the internal

Key words: Cerebral artery, Experimental aneurysm, Cerebral aneurysm, Elastic skeleton, Formic acid, Scanning electron microscopy.

索引語：脳血管，実験的脳動脈瘤，弾性線維構築，蟻酸，走査型電子顕微鏡。

Present Address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

elastic lamina. We believe that such changes in the elastic skeleton are a property of the functional state of cells that produce elastin.

はじめに

弾性線維は血管壁を構築する主要な成分であり、その弾性や張力に深く関与することが知られている^{1,8,36)}。また内弾性板は fibrinogen や low density lipoprotein の様な大きな分子が拡散する際に障壁としても働くことが実験的に証明されている^{30,31)}。内弾性板に存在する窓構造¹⁵⁾ は中膜と内皮間の細胞性成分及び非細胞性成分の交換に関与することも知られている。

弾性線維構築は種々の脳血管病変において変化を受ける。脳動脈瘤^{2,7,16,23,33)}をはじめとし、動脈硬化性病変^{11,19,28)}、クモ膜下出血後の脳血管攣縮¹⁴⁾、脳動静脈奇形²⁵⁾、fibromuscular dysplasia³²⁾、モヤモヤ病⁴⁾でも弾性線維構築の変化が認められている。

従来の脳血管の弾性線維構築に関する研究では、内弾性板のみが注目されてきたが、最近の走査型電子顕微鏡を用いた頭蓋外動脈の研究では、弾性線維構築は単純な層板構造ではないことが証明されている³⁵⁾。

本研究では脳動脈の弾性線維構築をより明らかにするために、ラット、サル、およびヒトの脳血管を蟻酸処理¹⁴⁾を施した後に、走査型電顕にて三次元的に観察を行った³⁸⁾。

さらに橋本らの方法¹¹⁾により誘発したラット脳動脈瘤の種々の段階についても観察を行い³⁹⁾、動脈瘤の発生、増大の機序についても検討を加えた。

実 験 (1)

ラット、サルおよびヒト脳動脈における弾性線維構築
1. 目 的

従来方法では、脳血管の弾性線維構築を選択的かつ三次元的に観察を行うことは困難であった。本実験では蟻酸処理により弾性線維以外の諸構造を溶解、除去することによって得られた標本を^{14,35)}、走査型電顕により三次元的に観察した。また脳動脈と頭蓋外動脈を比較検討するため、ラットの大腿動脈と大動脈の観察を行った。異種動物間の脳動脈を比較検討するため、サルおよびヒトの脳動脈についても観察を行った。この様にして従来より研究されていなかった脳血管の弾性線維構造を明らかにすることが、脳血管の特異性あるいは脳血管病変の病態解明の新たな手段となり得る

と考えられる。

2. 対象及び方法

8-24週齢、体重 250-520 g の雄 Sprague-Dawley ラット25匹を使用した。各々のラットは pentobarbital 麻酔下 (40 mg/kg、腹腔内投与) に腹部大動脈、下大静脈に 21 G エラスター針を挿入し、まず大動脈より瀉血しつつ下大静脈より 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を注入した。動脈圧低下後は下大静脈より瀉血しつつ、大動脈より 120 mmHg にてリン酸緩衝液を注入し、全身を灌流した。その後 0.1 M リン酸緩衝液にて調整した3% グルタルアルデヒド液にて灌流固定を行った。脳底部主要動脈、大腿動脈、胸部大動脈を実体顕微鏡下に剝離し、前述の固定液中に24時間 4°C にて浸漬固定した。固定後さらに実体顕微鏡下に両側の内頸動脈分枝部、前大脳動脈-嗅動脈分枝部、および前大脳動脈-前交通動脈分枝部を太い分枝の長軸に沿って切開した (Fig. 1)。大腿動脈、大動脈は横断面で半円状に切開した。Hass 等の方法に則り¹⁹⁾、脳動脈および大腿動脈、大動脈は90%の蟻酸に各々60時間および100時間、45°C にて浸漬した。

また推定年齢 5 才、体重 3.0 kg と 3.5 kg の雌カニクイザル 2 匹と明かな脳血管障害の既往のない52才の女性より脳底部主要動脈を摘出した。剖検時、脳動脈は脳底動脈より 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を灌流した後、3% グルタルアルデヒド液で灌流固定し、同液中に24時間浸漬固定後、実体顕微鏡下に両側内頸動脈-後交通動脈分枝部、内頸動脈-前脈絡動脈分枝部、内頸動脈分枝部、および前大脳動脈-前交通動脈分枝部を太い分枝長軸に沿って切開し、45°C の90%蟻酸に100時間浸漬した。

蟻酸処理を施した走査電顕用標本は 0.002 N HCl で数回洗浄した後、液体窒素にて急速凍結を行い、真空乾燥器を用いて凍結乾燥を行った。さらに標本は、Eiko IB-3 ion coater を用い血管内腔表面を gold palladium にて厚さ 10 nm のコーティングを行い、日立 S-570 走査型電子顕微鏡下に観察を行った。

蟻酸処理を施さなかったラット脳動脈の光顕用標本は、前述のリン酸緩衝液で洗浄、1% オスミウム酸にて後固定し、上昇アルコールにて脱水し、エポン包埋を行った。ウルトラマイクログームで準超薄切片作製

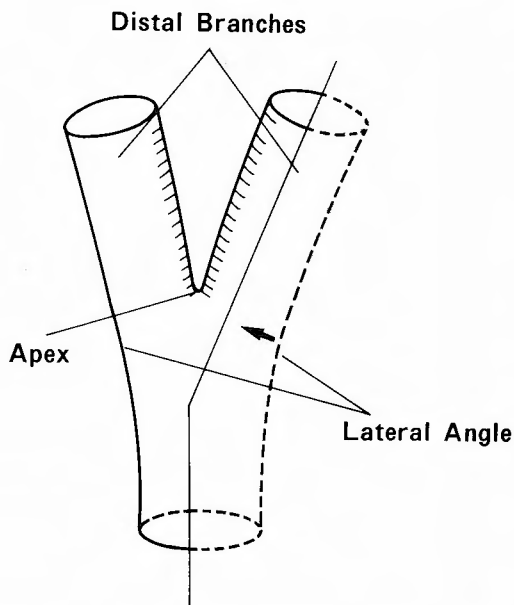


Fig. 1 Schematic drawing of cerebral arterial bifurcation. Preparation is cut along thin solid lines to expose luminal surface. Arrow indicates direction of observation by scanning electron microscopy.

し、トルイジンブルー液で染色し光顕的に観察した。

3. 結果

ラット脳底部主要動脈は、約 1 μm の厚さの一層の明瞭な内弾性板を有していたが、明かな外弾性板は存在しなかった。中膜には、内弾性板と薄い外膜を結ぶ糸状または隔壁状の弾性線維が存在した (Fig. 2)。内弾性板の内腔面には 3–4 μm の高さ、0.5 μm の幅を有するヒダ状構造物が、主として血管の長軸方向に沿って走行していた。この様なヒダ状構造物はしばしば分裂、癒合していた (Fig. 3A)。また内弾性板の表面には、2–10 μm の窓構造を所々に認めた。

血管分岐部においては、intimal pad が内膜の著明な隆起物として存在した。intimal pad は apex よりもやや遠位部の太い血管分枝上に位置しており (Fig. 2)、apex 近傍から face, dorsum を通り、更に lateral angle に向かう堤防状の隆起であった。apex 近傍ではその高さは低かったが、face, dorsum に向かうに従いその高さを増していった。通常の光顕では、intimal pad においては内弾性板は二層ないし三層に分裂しているように見えた (Fig. 4)。しかしながら、走査型電顕にて観察を行うと、断面は三角形であり、単純に二層ないし三層に分かれているのではなしに、各々の層板は

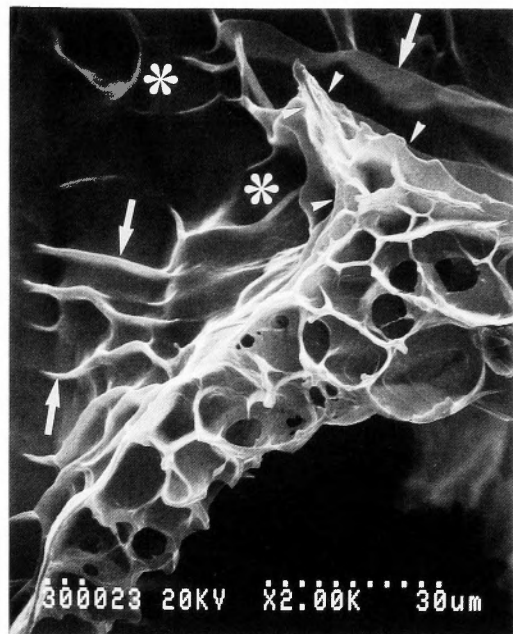


Fig. 2 Scanning electron micrograph showing elastic skeleton of internal carotid artery bifurcation of rat, cross sectional view. At apex, intimal pad (white arrowheads) protrudes into lumen. Divided laminae are connected with thin septa, making many chambers and showing overall honeycomb appearance, white arrows indicate fold-like structures and asterisks indicate fenestrations of internal elastic lamina. $\times 2,000$

薄い隔壁によって結ばれ、多くの小さな隔室をつくり、全体としてハチの巣状の構造をしていた (Fig. 2)。各々の隔室は、隔壁の欠損部を通じて交通していた。intimal pad 付近では、ヒダ状構造物は遠位部と比較しよく発達しており、分裂、癒合も著明であった。また内弾性板の窓構造も、より大きく数多く認められた (Fig. 3B)。これらの所見は基本的には観察したラット脳動脈分岐部の全てに共通していた。

ラットの大動脈は 8–9 層の、大腿動脈は 6–7 層の層板により構成されていた。最内層の層板が内弾性板であり、1–2 μm の厚さであった。最外層には厚さ 0.5–2 μm の外弾性板が存在した。内弾性板と外弾性板の間には、厚さ 0.5–2 μm の薄い層板が 10–20 μm の間隔で同心円上に認められた。これらの層板は各々独立したものではなく、互いに癒合したり、細い弾性線維によって結ばれていた。外膜には秩序だった方向性をもたない弾性線維が脳動脈と異なり、数多く認め

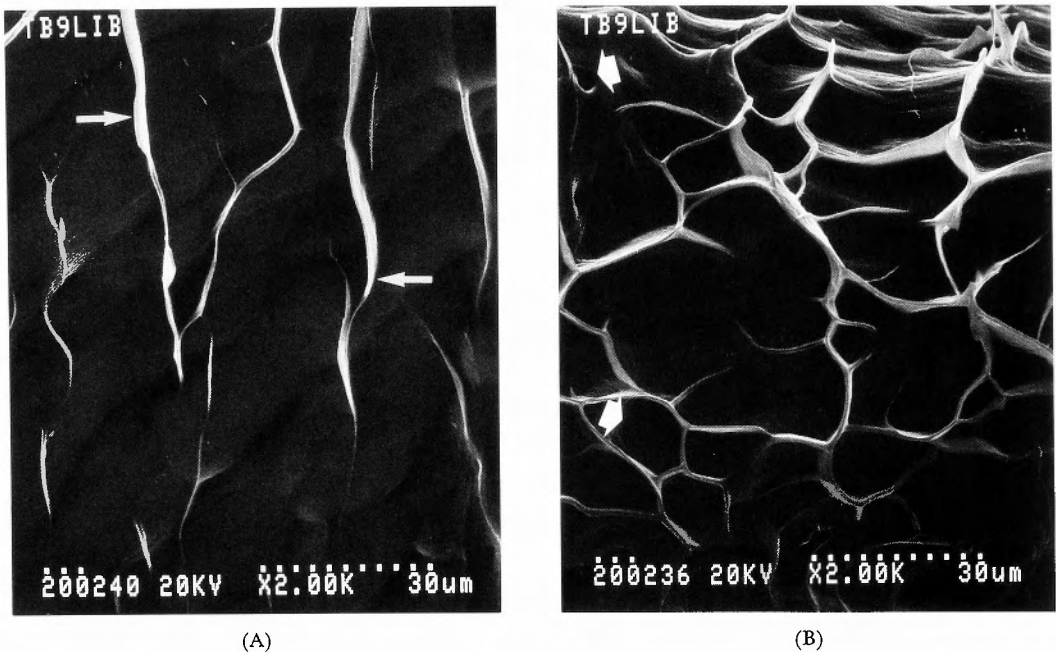


Fig. 3 Scanning electron micrographs showing elastic skeleton of internal carotid artery of rat, luminal views.
 A: Distal to apex. Fold-like structures (white arrows) run basically parallel to longitudinal axis of artery and are sometimes divided or fused with each other. Fenestrations of internal elastic lamina are rarely found. $\times 2,000$
 B: Near apex. Fold-like structures are more developed than in distal portion. Fenestrations of internal elastic lamina (white arrows) are not frequent. $\times 2,000$

られた (Fig. 5A). 内弾性板の内腔面には直径 2–20 μm の窓構造が、脳血管と比べ、大動脈では特に数多く存在した。高さ 2–6 μm のヒダ状構造も存在したが、脳血管ほど顕著ではなかった (Fig. 5B)。

サル及びヒトの脳血管でも厚さ 2–4 μm の内弾性板が存在したが、外弾性板は存在しなかった。内弾性板の重複が所々で認められた。ラットと比較すると、血管壁の厚さに比例し、中膜の糸状、隔壁状の弾性線維や外膜の無秩序に走行する弾性線維は豊富であった。intimal pad はラット程、顕著には認められないが、血管分岐部において窓構造、ヒダ状構造は遠位部と比較して数多く認められた (Fig. 6)。

4. 結論

蟻酸処理後、走査型電顕にて観察を行うことにより血管の弾性線維構築のより詳細な観察が可能となった。脳動脈と頭蓋外動脈との違い、また動物の種による多少の違いは認められるが、脳血管は、内膜の内弾性板、ヒダ状構造や窓構造、中膜及び外膜の弾性線維構築などの点で、基本的には種を越えて共通であると

考えられた。従来血管病変に際しては、窓構造を伴う内弾性板のみが注目されてきたが、ヒダ状構造、中膜及び外膜の弾性線維構築にも注意を払う必要があると考えられた。

実 験 (2)

脳動脈瘤における弾性線維構造

1. 目的

脳動脈瘤の発生、増大の機序については未だ議論のあるところであるが、多くの研究者は窓構造の増大を含む内弾性板の退行性変化が重要であると考えている^{2,7,16,23,33}。橋本らはラットの脳動脈瘤誘発に成功し¹¹、このモデルを用いて脳動脈瘤の発生及び増大の過程を光顕または走査型電顕下で検討してきた^{9,11,12,13,17,18,20,21,27}。実験 (1) において弾性線維構築の詳細な観察が可能となり内弾性板も複雑な弾性線維構築の一部分であることが判明した。従って本実験はラット脳動脈瘤誘発モデルを用い、蟻酸処理後、走査型電顕にて動脈瘤における種々の段階での弾性線



Fig. 4 Light micrograph of intimal pad in anterior cerebral artery-olfactory artery bifurcation of rat. At intimal pad, internal elastic lamina is fragmented into two or three layers. $\times 400$, toluidine blue stain.

維構築を観察し、脳動脈瘤発生、増大の機序について再検討した。

2. 対象及び方法

8週齢、体重 250–300 g の雄 Sprague-Dawley ラット19匹を使用した。各々のラットを 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行った。一週間後より1% NaCl を飲料水として投与した。さらに一週間後より0.12% β -aminopropionitrile fumarate (BAPN, 東京化成) を飼料に加えた。12匹の同週齢のラットを正常対照群として用いた。手術後4–16週に実験 (1) と同様の方法で灌流固定した。両側の内頸動脈分岐部、前大脳動脈–嗅動脈分岐部、および前大脳動脈–前交通動脈分岐部を実体顕微鏡下に太い分枝血管の長軸方向に切開し、内腔面の観察を可能とした。45°C の90% 蟻酸に60時間浸漬し、凍結乾燥、金コーティングを行った後、走査型電顕下に観察した。

3. 結果

1) 対照群

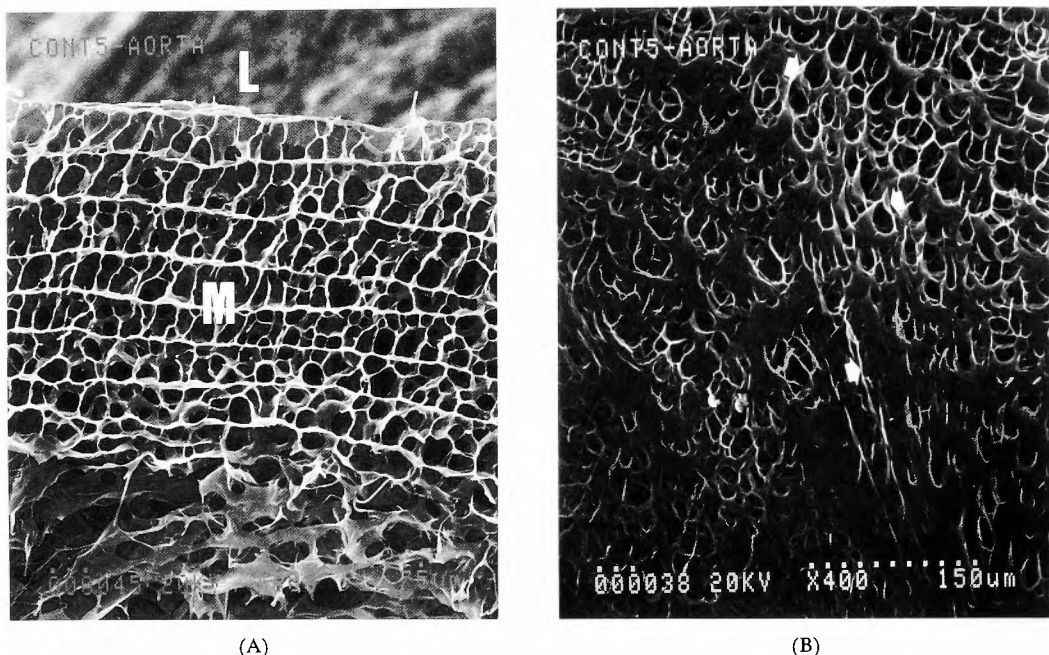
実体顕微鏡下では、明かな膨隆および脳動脈瘤性変化は1例も認められなかった。走査型電顕下では、実験 (1) のラット脳動脈と同様の所見が得られた。す

なわち一層の明かな内弾性板が、中膜の糸状、隔壁状の弾性線維と結ばれていた。内弾性板は窓構造、ヒダ状構造を有し、それらは分岐部で著明であった。intimal pad においては、弾性線維は隔室を形成していたが、内弾性板の連続性は保たれていた (Figs. 2, 3A, 3B)。

2) 実験群非結紮側 (右側)

実体顕微鏡下での所見に基づき、脳血管分岐部の変化は、明かな膨隆を認めないもの (Fig. 7A)、血管壁の軽度膨隆 (small evagination) を認めるもの (Fig. 7B)、およびほぼ半球状または嚢状の動脈瘤を認めるもの (Fig. 7C) の三群に分類した。

実体顕微鏡で明かな膨隆を認めない35分岐部のうち、8例において内腔面に浅い陥凹 (small depression) が存在した。このような浅い陥凹は太い血管分枝上で、intimal pad のすぐ遠位部に認められた。内弾性板のヒダ状構造は、この陥凹部では高さ、数とも減少し、残りのヒダ状構造が陥凹部を取り囲んでいた。内弾性板の連続性は保たれており、中膜の弾性線維構築には変化を認めなかった。窓構造の拡大、数の増加も認めなかった。また intimal pad 自体も著明な変化を受けていなかった (Fig. 8)。



(A) (B)
Fig. 5 Scanning electron micrographs showing elastic skeleton of rat aorta.
 A: Cross sectional view. Aorta is composed of 8-9 concentric laminae, connected by fibrous or septum-like elastic tissue. Adventitia is composed of randomly oriented elastic lamellae. L: lumen M: media. $\times 800$
 B: luminal view. Internal elastic lamina has numerous fenestrations and some fold-like structures (white arrows). $\times 400$

small evagination は計11個存在し、8個は前大脳動脈—嗅動脈分岐部に、2個は内頸動脈分岐部に、1個は前大脳動脈—前交通動脈分岐部に存在した。small evagination は、small depression と同様、血管分岐部の太い分枝血管上で、apex のすぐ遠位部に位置していた。内弾性板は菲薄化していたが、辛うじて連続性を保っていた。intimal pad はほとんど動脈瘤内腔に取り込まれていた。中膜は菲薄化し、その糸状、隔壁状の弾性線維は破壊されていた。動脈瘤の内腔においては、ヒダ状構造は著明に高さや数を減じ、その通常の走行方向に乱れが生じていた。しかしそれとは対照的に、small evagination 開口部周辺においては、ヒダ状構造はむしろ高さ、数の増加傾向があった。窓構造の増大は認められなかった (Fig. 9)。

動脈瘤は計11個存在し、7個は前大脳動脈—嗅動脈分岐部に、3個は内頸動脈分岐部に、1個は前大脳動脈—前交通動脈分岐部に存在した。動脈瘤は apex から太い血管分枝にかけて位置しており、大きなものでは apex を越え細い血管分枝をも巻き込んでいた。内

弾性板は菲薄化し、所々で断裂していた。intimal pad やヒダ状構造は完全に消失していた。中膜も菲薄化し、正常の中膜組織を同定することは困難であった。内腔面では所々で、断裂した内弾性板の間から、動脈瘤壁の弾性線維が露出して見えていた (Fig. 10)。

さらに大きな動脈瘤では、動脈瘤の壁の肥厚が認められ、通常の中膜の弾性線維とは異なる同心円状の多数の層板が認められた。内腔面では正常のヒダ状構造は消失し、細かい弾性線維の薄い層板が増生し、内腔面を覆っていた (Fig. 11)。

3) 実験群結紮側 (左側)

実体顕微鏡下では明かな膨隆および動脈瘤は1例も認めなかった。走査型電顕では、対照群と同様の所見が得られた。

4. 結 論

動脈瘤の発生、増大の種々の段階において、弾性線維は、その様々な要素が複雑に組み合わせ、多彩な変化を呈していた。従って内弾性板の変化のみで動脈瘤の発生、増大を捉えることは困難であると考えられた。

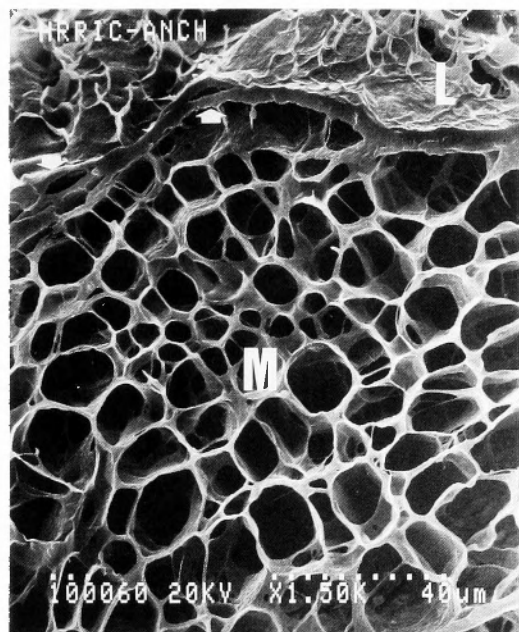


Fig. 6 Scanning electron micrograph showing elastic skeleton of right internal carotid artery-anterior choroidal artery bifurcation of human, cross-sectional view. Internal elastic lamina is duplicated at several portions (white arrows). Medial layer (M) shows honeycomb appearance. Fold-like structures are numerous. L: lumen. $\times 1,500$

考 察

頭蓋外動脈と同様に、脳動脈もまた複雑な弾性線維構築を有していることが明らかになった。従来の透過型電子顕微鏡でもかなりの詳細な観察が可能ではあるが、焦点深度、切片作製方向の問題から三次元的に捉えることは困難であった。立体的に観察するには走査型電顕が最も適していると考え、今回の実験に用いた。

走査型電顕下で弾性線維構築を観察するには、内皮細胞、平滑筋細胞等の細胞成分及び膠原線維、基質等の非細胞成分を取り除くことが必要不可欠である。この目的のために過去に様々な方法が用いられてきた^{5,14,24,29}。今回は Hass らの方法に則り¹⁴、蟻酸による抽出法を用いた。この方法は、灌流固定標本に利用でき、一段階の抽出法であるため標本への損傷が少なく、比較的長い時間をかけて抽出するため抽出時間の調整が容易であることなどから^{1,14,22,35}、ラットの動脈特に脳血管のように非常に脆弱な標本に対しては最適であり、今後脳血管病変の観察に幅広く応用され

うと考えられた。

本実験では内弾性板から突出するヒダ状構造が示された。これらのヒダ状構造は頭蓋外動脈よりも脳動脈で、血管遠位部より血管分岐部で著明であった。様々な抽出法を用いた頭蓋外動脈の弾性線維についての研究でもこの様なヒダ状構造については言及されていない^{1,5,10,26,35}。恐らく頭蓋外動脈では、脳動脈と比較しその数は少なく、または抽出方法が異なるため見過ごされていた可能性がある。ヒダ状構造の性質およびその意義については今後さらに検討を加える必要があるが、ヒダ状構造の大きさ、間隔そして明瞭な境界は、それらが内皮細胞間に存在することを示唆する。それらは内皮細胞の退行性変化及び再生性変化が著明である血管分岐部²¹）においてよく発達していることから、内弾性板を覆う細胞の増殖能力あるいは代謝能力を反映している可能性がある。また中膜には糸状、隔壁状の弾性線維構築が存在したが、それらは中膜平滑筋細胞の間に位置しており平滑筋細胞の活動性を反映しているものと考えられた。

ラット脳動脈の血管分岐部において intimal pad は内腔への著明な隆起として認められた。従来の光顕または透過型電顕による研究では、intimal pad は主として平滑筋細胞成分により構成され、内腔面は内皮細胞で覆われていることが証明されている^{18,21}。また光顕では内弾性板は二層ないし三層に分断されているように見えるが、走査型電顕では単純に分裂しているのではなく、薄い隔壁状の弾性線維により結ばれており、全体として複雑なハチの巣状構造をしていることが明らかになった。この様な複雑な構造をもつ intimal pad は hemodynamic stress または mechanical stress に対して抵抗する能力を有し、flow divider として作用すると同時に、その遠位部に turbulent flow を生じさせ、動脈瘤をはじめとする様々な血管性病変において重要な役割を果たすことが示唆された。

過去の光顕および走査型電顕を用いた実験で、動脈瘤の初期変化は apex それ自体に生じるのではなく、太い分枝血管上の intimal pad のすぐ遠位部より生じることが明らかにされてきた^{17,18,20,21}。今回の実験において弾性線維構築という点からも、最も初期の動脈瘤性変化はその部位に生じていた。

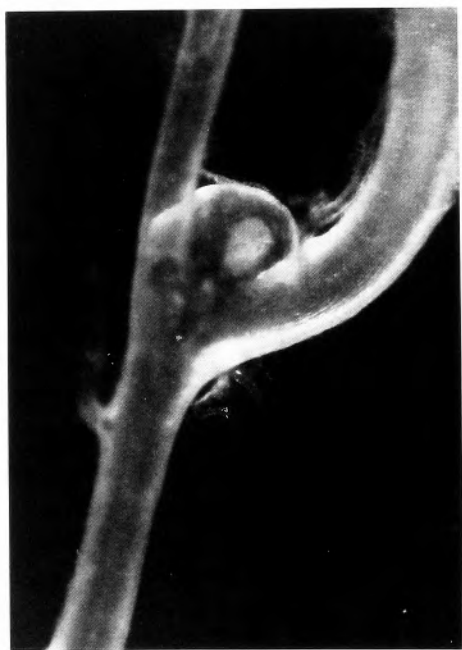
動脈瘤の最も初期の段階は、外観では明かな膨隆として認めないが、内腔面からの観察では浅い陥凹 (shallow depression) として捉えられた。陥凹部におけるヒダ状構造の高さ、数の減少が最も初期の動脈瘤性



(A)



(B)



(C)

Fig. 7 A: Bifurcation without apparent bulging.
B: Bifurcation with small evagination.
C: Bifurcation with aneurysm.

変化と考えられた。小さな膨隆 (small evagination) として捉えられる段階では、内弾性板はその連続性を保

っているにも関わらず、中膜の弾性線維は消失していた。ヒダ状構造は内皮細胞の、中膜の糸状、隔壁状構



Fig. 8 Scanning electron micrograph showing the earliest change of cerebral aneurysm at right internal carotid bifurcation. Shallow depression (asterisk) is located just distal to intimal pad. Fold-like structures in and around depressions decrease both in number and height. Internal elastic lamina (arrows), intimal pad and medial elastic skeleton preserve their normal structures. Fenestrations (white arrowheads) do not increase in size and number. $\times 1,500$

造は中膜平滑筋細胞の機能を反映していると考えられるため、これらの細胞の退行性変化が、エラスチン産生障害を引き起こし、弾性線維構築に変化を生じさせたのではないかと考えられる。

小島らはこの誘発動脈瘤において多くの白血球や血小板が内皮細胞間に付着していることを走査電顕下に観察し、報告した²¹⁾。Cajander と Hassler は細胞外由来のライソゾーム様顆粒が動脈瘤開口部において、弾性板の変化に深く関与していると述べている²⁾。これらの所見から白血球由来のエラスターゼが弾性線維構築に変化をもたらした可能性もある。さらに高血圧によって高められた血管壁のエラスターゼ活性が退行性変化に関与していることも否定できない³⁷⁾。

光顕を用いた過去の実験では、内弾性板は動脈瘤のきわめて初期の段階から断裂、消失するため、血管壁の張力を維持する上で最も重要な役割を果たすと考えられてきた^{17,18,20)}。今回の実験においては、内弾性板

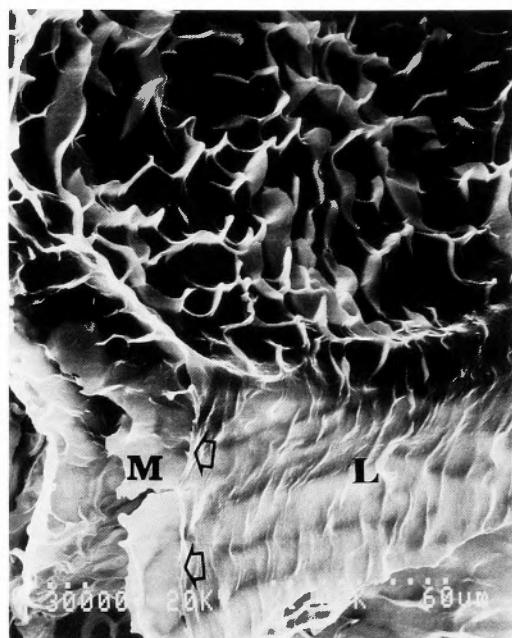


Fig. 9 Scanning electron micrograph showing small evagination at right anterior cerebral artery-olfactory artery bifurcation. Internal elastic lamina (arrows) is thinned but still continuous. Medial elastic structure (M) is destroyed. On the luminal surface of aneurysm (L), fold-like structures markedly reduce in number and height. $\times 1,000$

の断裂、消失は内膜のヒダ状構造、中膜の糸状、隔壁状構造の消失の後に出現した。光顕での早期の内弾性板の断裂、消失は、退行性変化が染色性の変化を引き起こしたことが一因であり、走査型電顕による観察からは必ずしも単純な断裂を意味するものではないと考えられる。

内弾性板の窓構造は、脳血管においても存在したが、大腿動脈、大動脈と比較しその数ははるかに少なかった。Hassler はヒトの動脈瘤開口部において窓構造は増大していたと報告した¹⁶⁾。Campbell らは窓構造の増大が脳動脈瘤の初期変化を引き起こすのであろうと述べている³⁾。動物の種差、固定方法の違いもあるが、今回の実験では、動脈瘤の極めて初期の段階においても、また比較的増大した段階においても窓の拡大を証明することができなかった。従って動脈瘤の発生、増大を、単に拡大した窓構造による血管壁の張力の減少で説明することは困難であると考えられた。窓構造はむしろ内膜と中膜間の細胞成分または物質の交換にお



Fig. 10 Scanning electron micrograph showing small aneurysm at right anterior cerebral artery-olfactory artery bifurcation. Through disrupted internal elastic lamina, elastic skeleton of aneurysmal wall (white arrows) is seen. $\times 700$

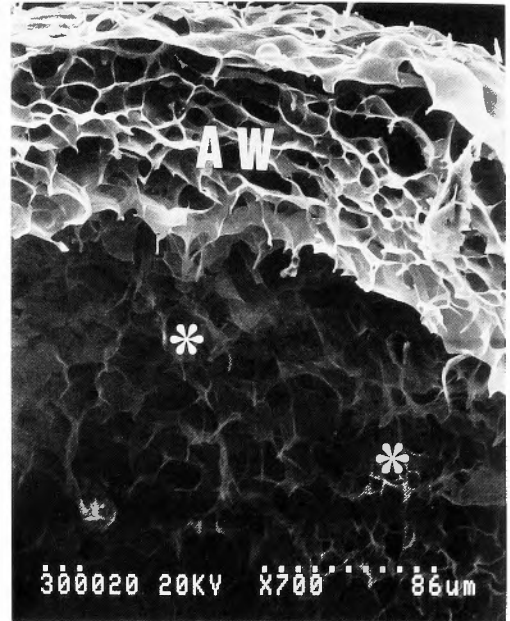


Fig. 11 Scanning electron micrograph showing large aneurysm at right anterior cerebral artery-anterior communicating artery bifurcation. Thickened aneurysmal wall (AW) is composed of multiple concentric lamellae. On luminal surface, fine elastic lamellae are newly formed (asterisks). $\times 700$

いて重要であると考えられた。

今回の実験は形態学的変化を明らかにするものであり、物理学的特性の変化を直接証明するものではないが、血管壁、動脈瘤壁の物理学的特性は単に内弾性板一層によって決定されるのではなしに、中膜、動脈瘤壁の弾性線維構築も深く関与しているものと考えられた。実際、大きな動脈瘤壁において、新たな弾性線維層板が増生していた。単に動脈瘤の壁の厚さではなしに、この様な増生した弾性線維層板が、破裂を予防する物理学的特性を動脈瘤にもたらしていると考えられた。

ま と め

正常ラットの脳動脈、大腿動脈、大動脈、サルおよびヒトの脳動脈に対し、蟻酸抽出法を用いて、それらの弾性線維構築を走査型電顕下に観察した。さらにラット脳動脈瘤誘発モデルを用い、同様の方法で動脈瘤の種々の段階を観察し、その発生、増大の機序について検討した。正常脳動脈では種差を越え、内膜には内弾性板およびヒダ状構造、窓構造を認め、中膜には糸

状、隔壁状の弾性線維を認めた。血管分岐部では intimal pad が著明な隆起として存在し、窓構造、ヒダ状構造も遠位部と比較し、よく発達していた。これらの構造物は独立したものではなく、弾性線維によって結ばれ、複雑な構造をしていた。大腿動脈、大動脈では窓構造はよく発達していたが、ヒダ状構造は脳血管ほど著明ではなかった。動脈瘤誘発モデルでは、ヒダ状構造の消失が最も初期より認められたが、内弾性板の断裂は中膜の破壊よりもおこれて出現した。窓構造の増大は、発生初期およびかなり増大した時期においても認められなかった。今回の一連の実験から、動脈瘤の発生、増大を内弾性板の断裂や窓構造の増大のみから説明するのは困難であり、中膜や動脈瘤壁の弾性線維を含めた弾性線維構築全体からとらえる必要があると考えられた。

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なる感謝の意を表します。また終始御示唆及び御指導いただきました橋本信夫講師並びに滋賀医科大学第二病理挾間章忠教授に心から謝

意を表します。そして実験に多くの御協力をいただいた金崔坤博士、姜裕博士、並びに京都大学医学部脳神経外科中谷英幸学兄に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ayer JP, Hass GM, Philpott DE: Aortic elastic tissue. *Arch Pathol* 65: 519-544, 1958.
- 2) Cajander S, Hassler O: Enzymatic destruction of the elastic lamella at the mouth of cerebral berry aneurysms. *Acta Neurol Scand* 53: 171-181, 1976.
- 3) Campbell GJ, Roach MR: Fenestrations in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries. *Stroke* 12: 489-496, 1981.
- 4) Carlson CB, Harvey FH, Loop J: Progressive alternating hemiplegia in early childhood with basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). *Neurology* 23: 734-744, 1973.
- 5) Carnes WH, Hart ML, Hodgkin NM: Conformation of aortic elastin revealed by scanning electron microscopy of dissected surfaces. *Adv Exp Med Biol* 79: 61-70, 1977.
- 6) Glagov S: Morphology of collagen and elastin fibers in atherosclerotic lesions. *Adv Exp Med Biol* 82: 767-773, 1975.
- 7) Glynn LE: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. *J Pathol Bacteriol* 51: 213-222, 1940.
- 8) Gosline JM: The physical properties of elastic tissue. *Int Rev Connect Tissue Res* 7: 211-249, 1976.
- 9) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, et al: Saccular cerebral aneurysms in rats. A newly developed animal model of the disease. *Stroke* 14: 857-866, 1983.
- 10) Hart ML, Beydler SA, Carnes WH: The fibrillar structure of aortic elastin, in O'Hare AMF (Ed): *Scanning Electron Microscopy*. Chicago, SEM Inc, vol 2, pp 21-26, 1978.
- 11) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 10: 3-8, 1978.
- 12) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part III. *Pathology*. *Surg Neurol* 11: 299-304, 1979.
- 13) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, et al: Animal model of human disease. Saccular cerebral aneurysms in rats. *Am J Pathol* 110: 397-399, 1983.
- 14) Hass GM: Elastic tissue. 1 Description of a method for the isolation of elastic tissue. *Arch Pathol* 34: 807-819, 1942.
- 15) Hassler O: The windows of the internal elastic lamella of the cerebral arteries. *Virchow Arch [A]* 335: 127-132, 1962.
- 16) Hassler O: Scanning electron microscopy of saccular intracranial aneurysms. *Am J Pathol* 68: 511-521, 1972.
- 17) 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.
- 18) Hazama F, Hashimoto N: An animal model of cerebral aneurysms in rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13: 77-90, 1987.
- 19) Kadar A: The elastic fiber-Normal and pathological conditions in the arteries. *Exp Pathol Suppl* 5: 1-130, 1979.
- 20) Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, 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 experimental induced cerebral aneurysms in rats: Scanning electron microscopic study. *Stroke* 17: 835-841, 1986.
- 22) Kuhn C: Lung, in Hayat MA (Ed): *Principles and Techniques of Scanning Electron Microscopy*. New York/Cincinnati/Toronto/London/Melbourne, Van Nostrand Reinhold Company, Inc, vol 2, pp 111-122, 1974.
- 23) Lang ER, Kidd M: Electron microscopy of human cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 22: 554-562, 1965.
- 24) Lansing AI, Rithenthal TB, Alex M, et al: The structure and chemical characterization of elastic fibers as revealed by elastase and electron microscopy. *Anat Rec* 114: 555-575, 1952.
- 25) McCormick WH: The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* 24: 807-816, 1966.
- 26) Merei FT, Gallyas F, Horvath Z: Elastic elements in the media and adventitia of human extracerebral arteries. *Stroke* 11: 329-336, 1980.
- 27) Nagata I, Handa H, Hashimoto N, et al: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part VII. Scanning electron microscope study. *Surg Neurol* 16: 291-296, 1981.
- 28) Ross R, Glomset JA: Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell-Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 180: 1332-1339, 1973.
- 29) Ross R, Bornstein P: The elastic fiber. 1 The separation and partial characterization of its macromolecular components. *J Cell Biol* 40: 366-381, 1969.

- 30) Sadoshima S, Tanaka K: Fibrinogen and low density lipoprotein in the development of cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* **34**: 93-103, 1979.
- 31) Smith EB, Staples EM: Distribution of plasma proteins across the human aortic wall-Barrier functions of endothelium and internal elastic lamina. *Atherosclerosis* **37**: 579-590, 1980.
- 32) Stanley JC, Gewerts BL, Bove EL, et al: Arterial fibrodysplasia: Histopathologic character and current etiologic concepts. *Arch Surg* **110**: 561-566, 1975.
- 33) Stehbens WE: Intracranial arterial aneurysms, in Stehbens WE (Ed): *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. St. Louis, CV Mosby Co, pp 351-470, 1972.
- 34) Tani E, Yamagata S, Ito Y: Intercellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg* **48**: 179-189, 1978.
- 35) Wasano K, Yamamoto T: Tridimensional architecture of elastic tissue in the rat aorta and femoral artery-scanning electron microscopic study. *J Electron Microsc (Tokyo)* **32**: 33-44, 1983.
- 36) Wolinsky H, Glagov S: Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res* **14**: 400-413, 1964.
- 37) Yamada E, Hazama F, Kataoka H, et al: Elastase-like enzyme in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Virchow Arch* **44**: 241-245, 1983.
- 38) Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, et al: Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animal and human vessels by scanning electron microscopy. *Stroke* **21**: 765-770, 1990.
- 39) Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, et al: Elastic skeleton of experimental intracranial cerebral aneurysms. *Stroke* (in press).