

脳動脈瘤の成因ならびに増大・破裂機序に 関するバイオメカニクス的研究

第1部 脳動脈の組織構築と力学的特性に関する研究

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇 教授）

森 竹 浩 三

〔原稿受付：昭和50年1月20日〕

Biomechanical Studies on the Pathogenesis of Cerebral Aneurysms and the Mechanism of Their Growth and Rupture Part I Structures and Mechanical Behaviors of Cerebral Arteries

by

KOUZO MORITAKE

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

The pathogenesis of human cerebral arterial aneurysms and the mechanism of their growth and rupture were studied from the standpoint of biomechanics. Mechanical properties of cerebral arteries and their characteristics are discussed in this part on the basis of their structural observations. Part I is divided into 3 topics as follows:

1. Quantitative relationship between mechanical properties of arterial walls and their structural components

Static mechanical behaviors of walls of four different arteries of dogs were examined through the change in external radius due to distending pressure. In order to determine the distensibility, distension ratio, $(\lambda_0)s$, was defined as the ratio of external radius at each pressure, P , to that at the standard pressure of 100 mmHg, P_s . Quantitative relations were observed between the distension ratio and the relative pressure, P/P_s , and could be described in the following equation: $\ln(P/P_s) = \beta ((\lambda_0)s - 1)$, where β is a parameter representing the distensibility of vascular walls. Area fractions of each structural component occupied in the media were measured optically by means of a microphotometer. Mechanical properties were related to the histological observations by a linear relation between parameter, β , and area fraction of elastin, $Fe(\%)$, or of collagen, $Fc(\%)$, as follows: $\beta = 23.10 - 0.51Fe$ and $\beta = -4.60 + 0.49Fc(\%)$. These relations

Key words : cerebral aneurysm, biomechanics, intimal pad, medial defect

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

are useful to estimate the deformability of vascular walls from their histology.

2. Mechanical and histological characteristics of human cerebral arteries

Distensibility of human arteries was studied in terms of the parameter, β , which was obtained from the pressure-radius data. Arterial walls became stiffer with age, which corresponded to the increase in F_c and the decrease in area fraction of smooth muscle, F_m . An increasing wall stiffness towards the periphery was also found, although cerebral arteries were much stiffer than some other arteries of almost the same diameter. This distinctive feature of cerebral arteries was ascribed to the shortage of elastin.

3. Microscopic structures at cerebral arterial bifurcations and at cerebral aneurysmal walls

Microphotometric technique showed that much collagen was contained in intimal pads, which implies their high strength. If the medial defects at cerebral arterial bifurcations were covered with intimal pads, the vascular wall may be protected from the development of aneurysm. If not so, however, the apex with medial defect which consists of weak internal elastic lamina and thin adventitia will outpouch and result in an aneurysm. This hypothesis can be supported by the hemodynamic experiments included in Part II and also by the pathological observations whose results are to be reported elsewhere.

第1章 緒 言

嚢状脳動脈瘤（以下脳動脈瘤）の成因に関しては病理学的研究をはじめとして種々の観点から研究がすすめられてきたが、いまだに一致した見解はない。

一般に、血管系の機能は血管壁の力学的性質ならびにそれに加わる各種の力学的条件、すなわち血行力学的諸因子 (hemodynamic factors) が密接に関係しており、これらの異常により血管系障害が発生すると考えられ、脳動脈瘤も動脈壁の強度が血圧に抗しきれなくなり膨隆してきたものと云える。したがって脳動脈瘤に関連した成因などの問題を解決するには、従来の病理学を中心とした研究方法に加えて、力学的側面からの研究が必要と思われる。これまでも脳動脈瘤の成因や増大・破裂機転を力学的に扱った研究はあるが、理論的にも実際のにも深い考慮に基づいてなされた研究はむしろ少なく、力学的観点から改めて追求すべき問題が多く残されている。

本研究では脳動脈瘤の発生ならびに増大・破裂の機序をバイオメカニクス¹³⁾の立場から研究した。第1部では、一般に材料試験が困難な脳動脈や脳動脈瘤壁の力学的特性をその組織構築から定量的に把握することを目的として、まず比較の実験が容易なイヌの動脈を用いて、動脈の一般的な組織構築と変形特性の関係を

定量的に調べた。そしてヒトの動脈について行った実験結果と対応させてその妥当性を検討し、次いでこれらの結果をもとに脳動脈、とくに脳動脈瘤の発生する脳底部動脈分枝部や脳動脈瘤の組織構築から、これらの部位の材料力学的特徴を把握した。

第2章 各種イヌ動脈の変形特性と組織構築の定量的関係

I 研究材料と方法

A 動脈の静的変形特性の測定

ネンブタール麻酔下 (30mg/kg 体重, iv) の雑種成犬 (体重8-10kg) の胸部大動脈、腹部大動脈、総頸動脈および大腿動脈の4種の動脈を、分枝動脈を結紮切断し、周囲の結合織より剝離した。動脈長軸方向に gentian violet で 5mm 間隔に点列を打ち、in vivo で 3-5cm の長さの円筒試料として切り出した。直ちに 1 万分の 1 の濃度で merthiolate を含む生理的食塩水中に約 4℃ で保存し^{3), 31)}、摘出後 12 時間から 72 時間の間に以下の内圧試験に供した。

内圧試験は Wolinsky¹⁸⁾ の装置を参考にして製作した Fig. 1 に示す静的内圧試験装置を用いて行なった。2本のガラス管を試料血管の両端に挿入して結紮固定し、血管表面の点列を参考にして血管が撓れなく in vivo 長となるように調節しつつ、これらのガラス

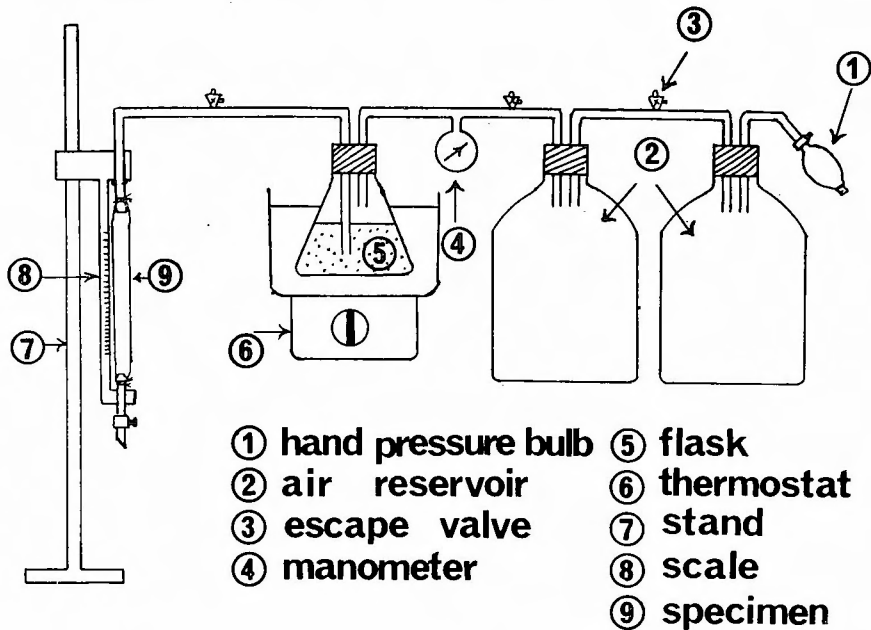


Fig. 1 Schematic diagram of testing apparatus.

管を試料支持スタンドに装着固定した。次に空気貯蔵槽の内圧を上げ、恒温フラスコ内の約37°Cの生理的食塩水を試料血管内腔に送り込み、血液や空気を十分に洗い流したのち他端を閉鎖し、試料の形状が安定する所定の内圧を負荷した。

内圧試験に先立ち、生体からの摘出により弛緩していた試料をできるだけ *in vivo* の状態に戻し、負荷と変形の関係が安定した状態で測定できるように¹⁷⁾、20 mmHg から 200 mmHg の間で緩慢な加圧・減圧操作を3回繰り返した。引き続き20 mmHgより10 mmHg間隔で200 mmHgまで加圧し、次いで同間隔で減圧し、各圧段階で5秒間保った直後の外径を測定した。試料の外径は、支持スタンドに置いた較正用スケールと共に試料を近接撮影し、そのフィルムを投影して測定した。なお各圧段階の加圧、減圧時の外半径を平均し、これを R_0 とした。

B 動脈壁構成要素割合の測定

内圧試験終了後に試料血管を100 mmHgの内圧負荷の状態ではホルマリン固定し、これをパラフィン包埋ののち、厚さ約10 μ の血管横断面切片を作成した。隣接切片に resorcin-fuchsin, hematoxylin-picric acid, acid alizarin blue の3種の単染色を施し、それぞれ弾性線維、膠原線維、血管平滑筋の組織標本を作成した。各染色標本の中膜を中心に顕微鏡撮影したネガ

ティブ・フィルム (Fig. 2) を、光電管を内蔵する自動記録式マイクロフォトメータ (理学電機 MP-3) の試料台に載せ、幅50 μ 、長さ1 mmのスリットを通して動脈半径方向に中膜全層を走査し、Fig. 3のような濃度分布曲線を描かせた。ネガティブ・フィルムを試料にしているため、染色された壁要素部分は Brightness 側のピークに相当する。染色された部分と、されなかった部分を分別するための境界線としては、便宜上、Brightness 側とDarkness 側のそれぞれの最大ピークレベルの中間の線、M、を選んだ (Fig. 3)。そのさい Brightness 側の最大ピークレベルに相当する部位が壁要素がもっとも濃く染色された部分に一致し、Darkness 側の最大ピークレベルがフィルムの撮影・現像条件に左右される標本上のバックグラウンドに相当することをフィルム上で確かめた。このようにして定めたMを壁要素割合算定のための基本線とし、この線上で Brightness 側のピークが交わる部分の長さ l_1 の合計と、中膜全層に相当する長さ l_t の比を % で表わし F とした。

$$F = \frac{\sum_{i=1}^n l_i}{l_t} \cdot 100 (\%) \quad (1)$$

各フィルム上の異なる3ヶ所で同様の測定を行い、その平均値を弾性線維、膠原線維あるいは平滑筋の3種の壁要素が壁断面上で中膜層に占める面積割合 (area

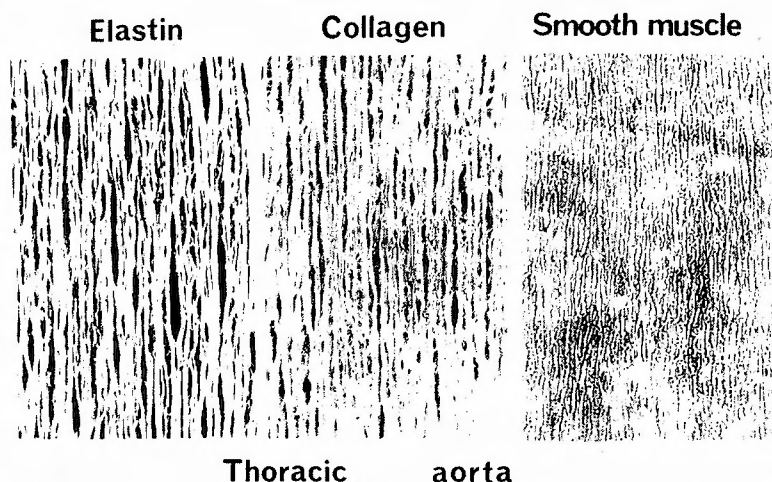
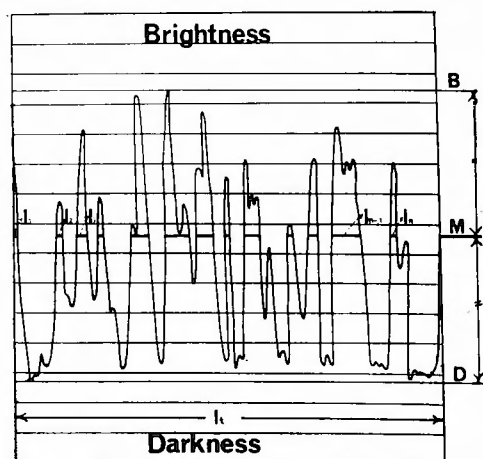


Fig. 2 Stained microstructures of thoracic aorta



$$F = \frac{\sum_{i=1}^n l_i}{l_t} \times 100 (\%)$$

Fig. 3 An example of distribution of brightness and the method for the calculation of area fraction of each structural component

fraction) として、それぞれ Fe, Fc, Fm で示した。

II 結果

1 例のイヌで得られた、上記 4 種の動脈の内圧 P と外半径 Ro の関係を Fig. 4 に示す。いずれも下に凸の曲線を描き、100mmHg 以下の低内圧域では外径は大きく変化するのに対し、高内圧域に移るに従い変形し

にくくなっていた。各動脈を比較すると胸部大動脈、腹部大動脈、総頸動脈、大腿動脈の順に、すなわち血管径の減少とともに変形能は失われていた。胸部大動脈の曲線のみは軽度の 2 相性を呈した。

次に、径を異にするこれらの動脈の静的変形特性を比較するために、標準的な生理的平均血圧である 100mmHg を基準内圧 Ps とし、基準内圧時の外半径 (Ro)s に対する各内圧段階の外半径 Ro の比を (λo)s で表し、これを外径膨張率 (distension ratio) と定義した。一方 Ps に対する各段階内圧 P の比を内圧比 (relative pressure) と定義した。Fig. 4 のデータをこのように表わし片対数グラフに整理すると、Fig. 5 のように約 50 から 150mmHg の生理圧範囲で両者はほぼ直線関係となり、次式が成立した。

$$\ln P/P_s = \beta((\lambda o)s - 1) \quad (2)$$

直線の勾配を表わす定数 β は動脈の静的変形特性を表わすパラメータとなり得る。すなわち、β が高値の動脈は変形しにくく、低値の動脈は変形能に富むと云える。

各動脈について求めた中膜の壁要素割合の合計は、いずれも約 90% から 110% の範囲にあった。Fig. 6 は、Figs. 4, 5 に示した各動脈の各要素の面積割合と、100mmHg の内圧負荷時の外径の関係を示している。動脈径の減少とともに弾性線維は減少し、逆に膠原線維は増加していたが、平滑筋の割合の変動は少なく 35 %前後であった。

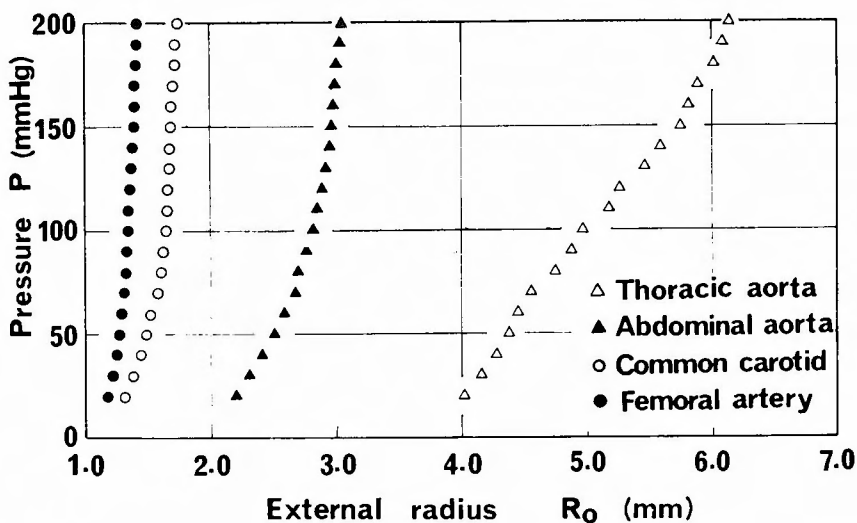


Fig. 4 Change in external radius due to distending pressure in four kinds of canine arteries

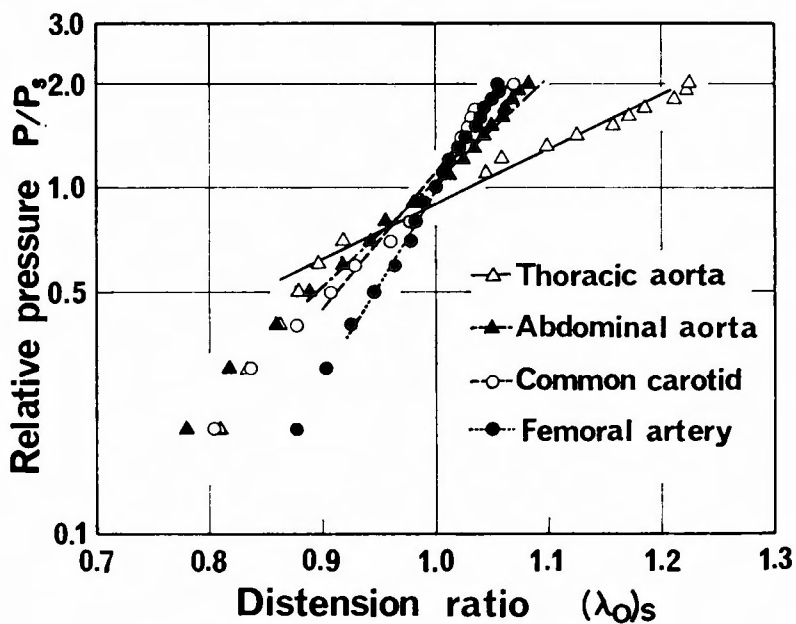


Fig. 5 Relations between distension ratio and relative pressure in four kinds of canine arteries

壁を構成する各要素はそれぞれ特徴的な変形特性を示すことから、それらの面積割合は血管壁の変形特性に直接影響を及ぼすことが予想されている。そこで(1)式で求めた β と Fe あるいは Fc の関係を調べたところ、Fig. 7 に示すように β は Fe 、 Fc のいずれとも

直線関係にあり、次の2つの一次式が成立した。

$$\beta = 26.10 - 0.51Fe \quad (3)$$

$$\beta = -4.60 + 0.49Fc \quad (4)$$

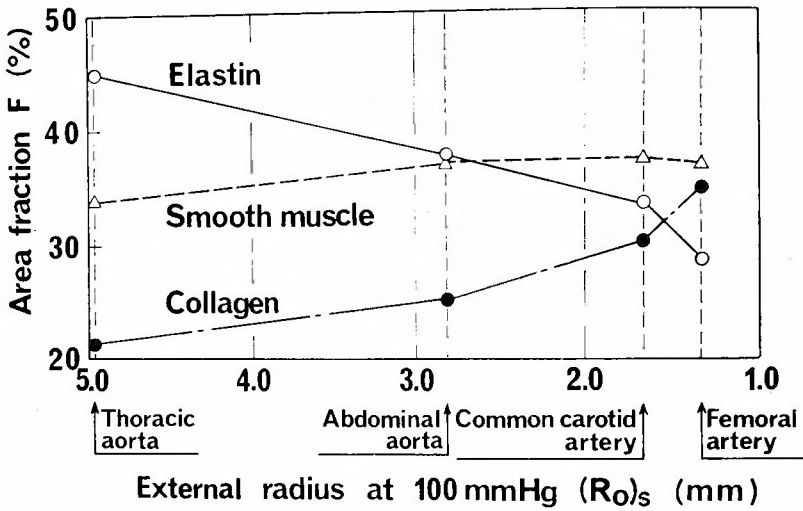


Fig. 6 Area fractions of elastin, collagen and smooth muscle in four kinds of canine arteries.

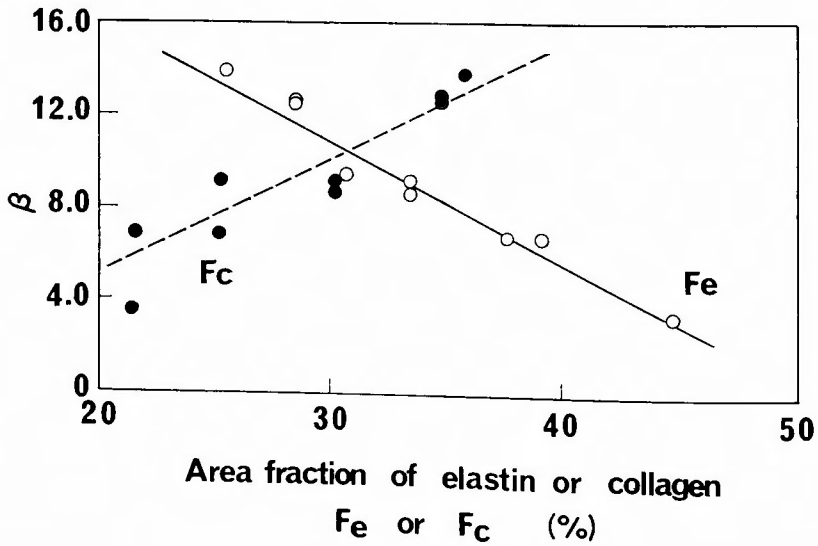


Fig. 7 Relations between the parameter, β , and area fractions of elastin or collagen.

第3章 ヒト動脈の変形特性

I 研究材料と方法

血管障害を死因としない32才と50才の2剖検例で、左総頸動脈、脳底動脈、および脳底動脈とほぼ同径の腎動脈ならびに腸間膜動脈の4種の動脈を摘出し、前章で述べたと同様の内圧試験により静的変形特性を調

べた。さらに、この2例とは年齢を異にする別の2剖検例から左総頸動脈と脳底動脈を摘出し、同様な内圧試験を行ない、この2種の動脈の加齢による静的変形特性の変化を検討した。

II 結果

それぞれ2例の動脈について行なった内圧試験の結果を内圧 P と外半径 R_0 の関係で Fig. 8 に示す。2

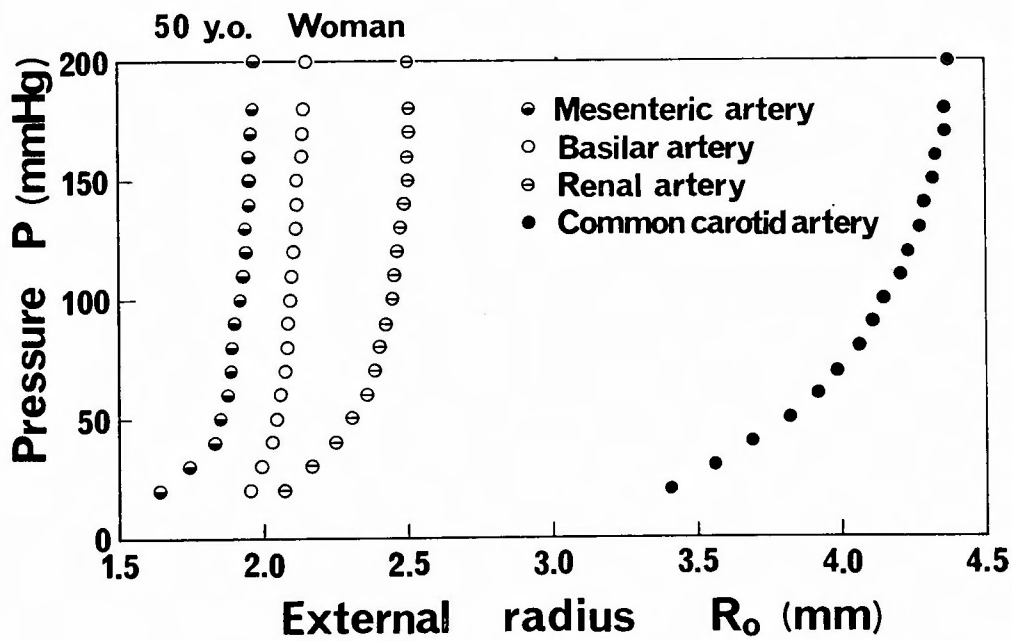
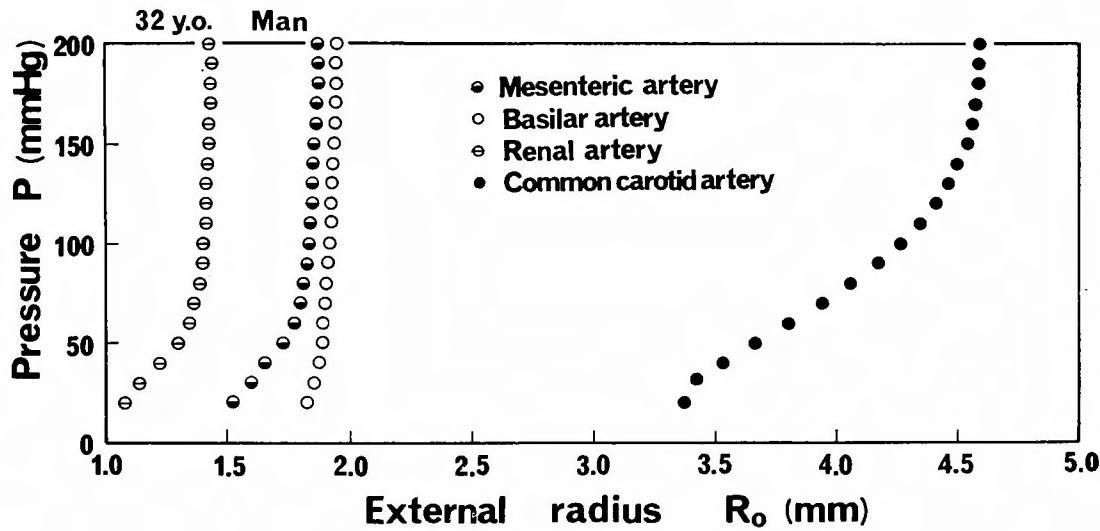


Fig. 8 Changes in external radius due to internal pressure in four kinds of human arteries.

例とも、小径の動脈ほど曲線の立ち上りは急で変形能に乏しく、しかも脳動脈はほぼ同径の腎動脈、腸間膜動脈に比べてはるかに変形しにくい傾向を示した。イヌの動脈と同様、 $(\lambda_0)_s$ と P/P_s の関係を片対数グラフに整理したところ、Fig. 9 に示すように、ヒトの動脈でも両者の間に片対数関係、すなわち(2)式が成立した。静的変形特性のパラメータとして、各動脈の β を求めるとグラフ中に示すように、いずれも脳動脈の β はほぼ同径の腎動脈、腸間膜動脈に比べて、明らか

に高値であった。すなわち、脳動脈が特異的に伸展性に乏しいことが β を用いて定量的に示された。

それぞれ年齢を異にする4例の剖検例から摘出した総頸動脈と脳底動脈の内圧試験の結果を Fig. 10 に示す。いずれの動脈も高令者のものほど高値の β をとる傾向があり、加齢により動脈壁の伸展性が低下することを確かめ得た。

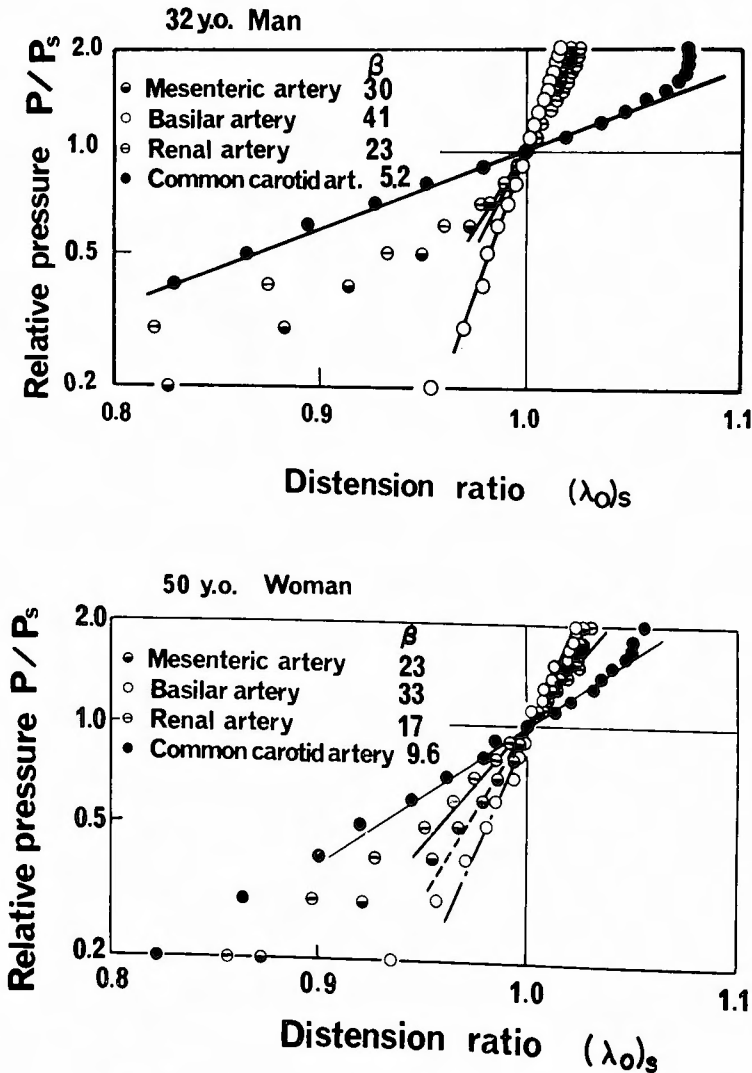


Fig. 9 Relations between distension ratio and relative pressure in four kinds of human arteries.

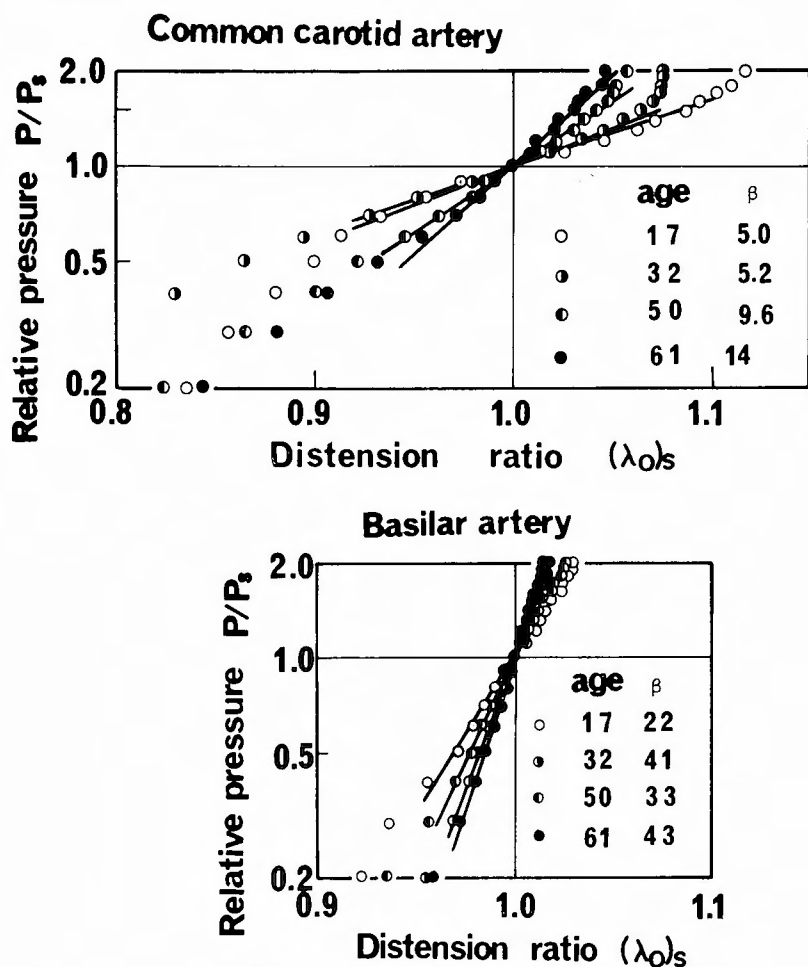


Fig. 10 Change in distensibility in two kinds of human arteries with age.

第4章 ヒト動脈の組織構築

I 研究材料と方法

前章と同じく血管障害を死因とせず、年齢分布のほぼ等しい剖検例を各動脈について5または6例選び、すでにホルマリン固定された内頸動脈終末部、中大脳動脈起始部、脳底動脈、左総頸動脈、さらに、脳底部動脈とほぼ同径（直径 3-4mm）の腎動脈、腸間膜動脈の、以上6種の動脈を摘出した。これらの動脈の壁要素割合を第2章で述べたと同様の方法により測定した。ただし、この場合の試料血管は第2章のものと異なり、内圧負荷の状態でホルマリン固定がされていない。

II 結果

Fig. 11, Fig. 12 は、それぞれ上記の頭蓋外動脈と脳底部動脈の壁要素別単染色標本の顕微鏡組織写真と、そのネガティブ・フィルムをマイクロフォトメータで半径方向に走査して得た濃度分布曲線を並列したものである。これらの濃度分布曲線より算出した頭蓋外動脈と脳底部動脈の壁要素割合をそれぞれ Table 1, Table 2 に示す。3要素割合の合計はイヌの動脈では100%に近い値であったのに対して、ヒトの動脈ではそれよりはるかに低値のものが多く、脳動脈や若年例の動脈でとくにこの傾向が著しかった。各動脈について年齢の違いによる壁要素割合の比較をすると、高齢者ほど膠原線維は多く、平滑筋は逆に減少する傾向を認めたが、弾性線維については加齢に伴う一定の変化はなかった。次に動脈の種類別に壁要素割合を比較す

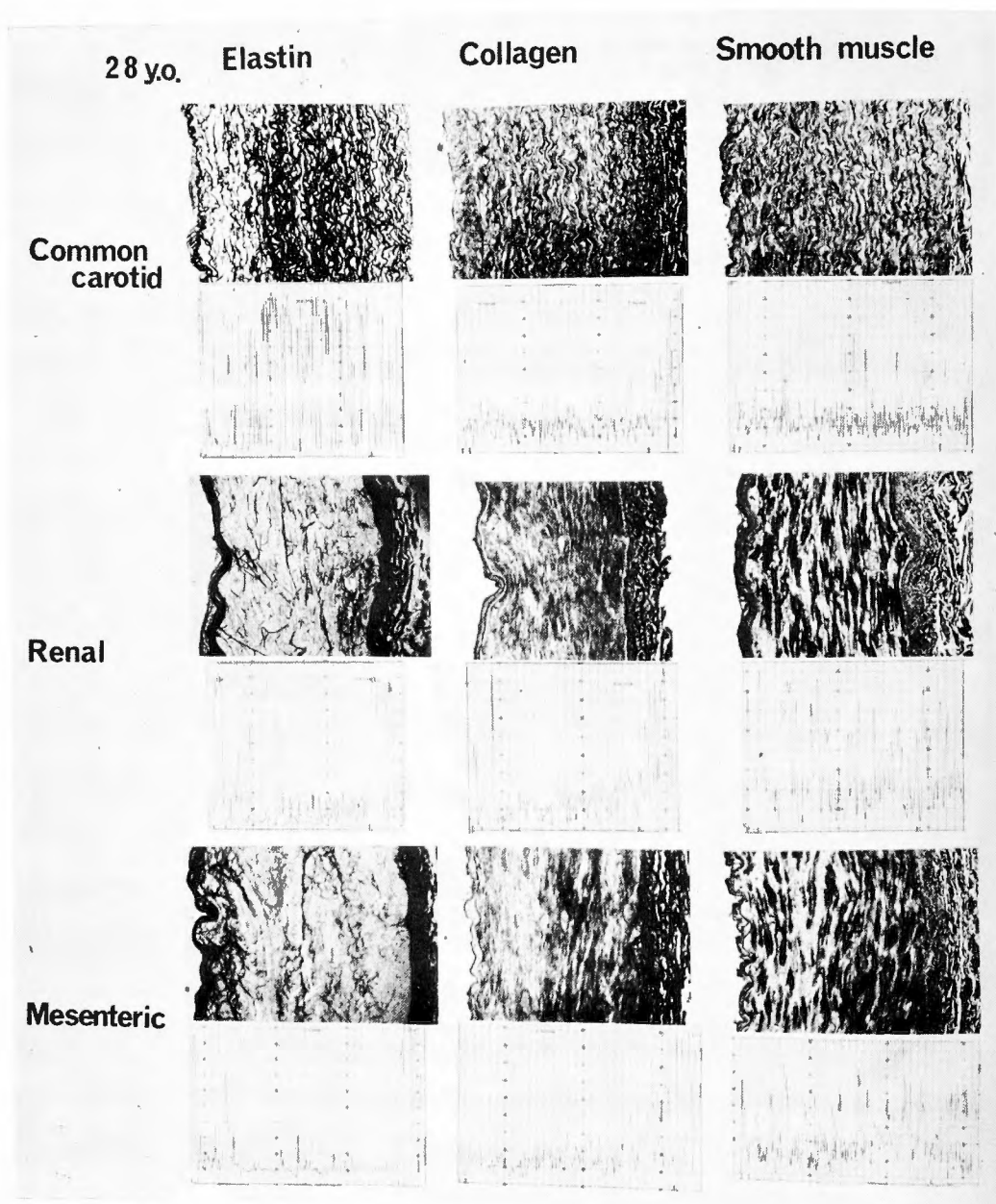


Fig. 11 Stained microstructures and their distributions of brightness in three extracranial arteries.

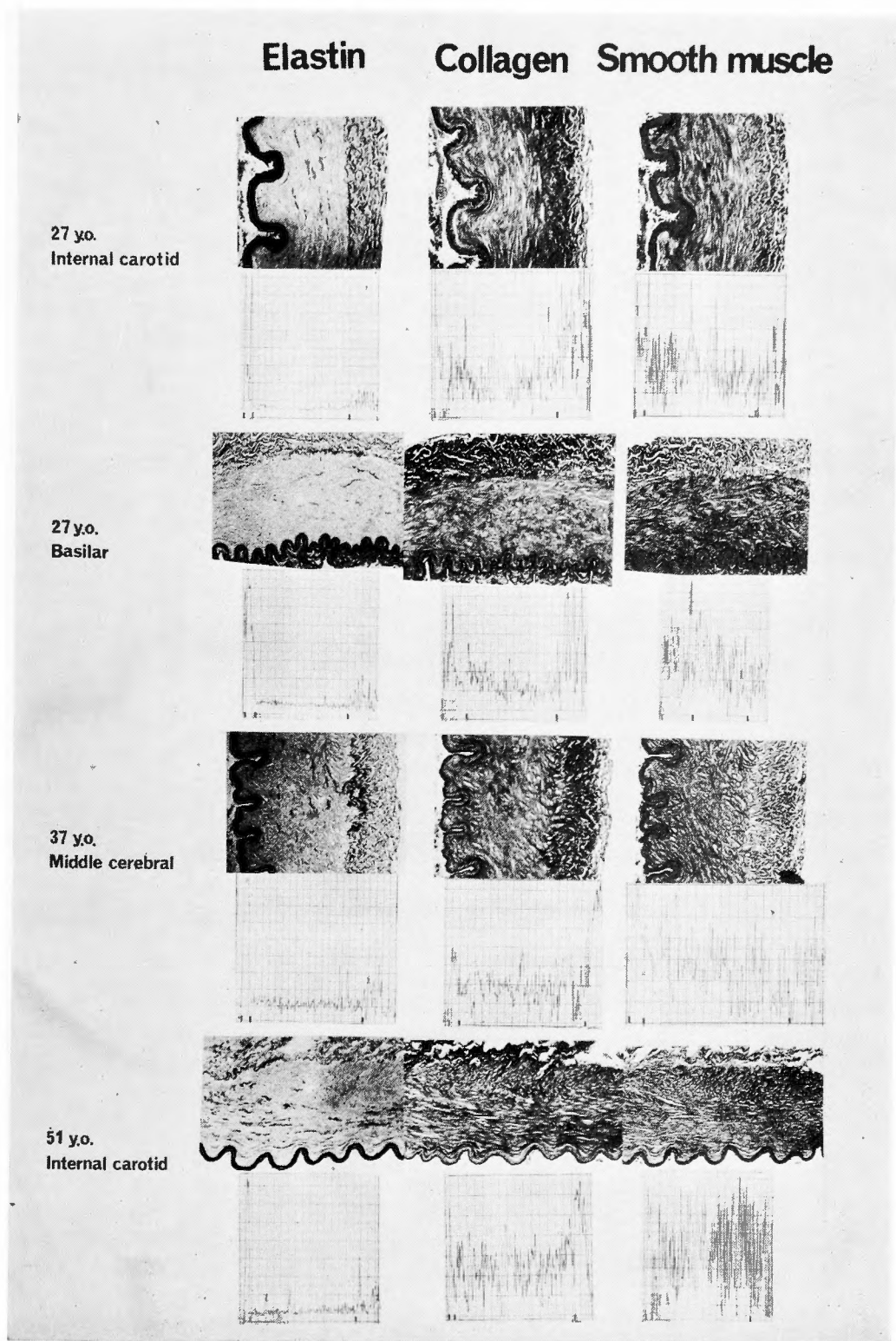


Fig. 12] Stained microstructures and their distributions of brightness of cerebral arteries,

Table 1 Area fractions of each structural component in media of extracranial arteries

Arteries	Age	Sex	Fe (%)	Fc (%)	Fm (%)	Total (%)	Fc/Fe
Common carotid (7-9mm in diameter)	28	male	48.1	10.0	25.0	83.1	0.21
	32	male	76.4	15.7			0.21
	45	male	69.5	18.3	10.4	98.2	0.26
	50	female	74.5	20.0	10.0	104	0.27
	56	male	71.5	30.1	15.5	117	0.42
Renal (3-4mm in diameter)	28	male	12.2	29.1	22.5	63.8	2.39
	32	male	11.3	40.0	24.7	76.0	3.54
	45	male	12.4	34.4	35.3	82.1	2.77
	50	female	18.4	57.5	21.2	97.1	3.13
	56	male	13.0	41.7	31.0	85.7	3.21
	60	male	10.5	50.1	29.3	89.9	4.77
Mesenteric (3-4mm in diameter)	28	male	10.6	17.1	22.6	50.3	1.61
	32	male	12.1	27.6	32.6	72.3	2.28
	45	male	32.5	65.5	20.4	118.	2.02
	50	female	9.00	49.1	9.50	67.6	5.46
	56	male	13.9	38.6	26.3	78.8	2.78
	60	male	8.20	44.3	21.7	74.2	5.40

Table 2 Area fractions of each structural component in media of cerebral arteries

Arteries	Age	Sex	Fe (%)	Fc (%)	Fm (%)	Total (%)	Fc/Fe
Basilar	27	male	4.0	12.5	37.5	54.0	3.13
	37	male	3.3	16.1	19.4	38.8	4.88
	38	male	3.2	34.2	16.7	54.1	10.7
	55	male	4.0	47.1	23.1	74.2	11.8
	64	female	3.0	53.1	25.9	82.0	17.7
Internal carotid	27	male	5.1	14.8	29.2	49.1	2.90
	37	male	4.1	24.3	33.3	61.7	5.93
	38	male	4.0	40.4	35.4	79.8	10.1
	51	male	3.7	52.0	38.5	94.2	14.1
	64	female	3.5	50.0	28.6	82.1	14.3
Middle cerebral	37	male	2.9	25.8	29.4	58.1	8.90
	42	female	3.4	30.7	32.9	67.0	9.03
	51	male	3.2	29.5	43.8	76.5	9.22
	55	male	3.8	42.5	20.0	66.3	11.2
	64	female	4.4	41.0	20.0	65.4	9.32

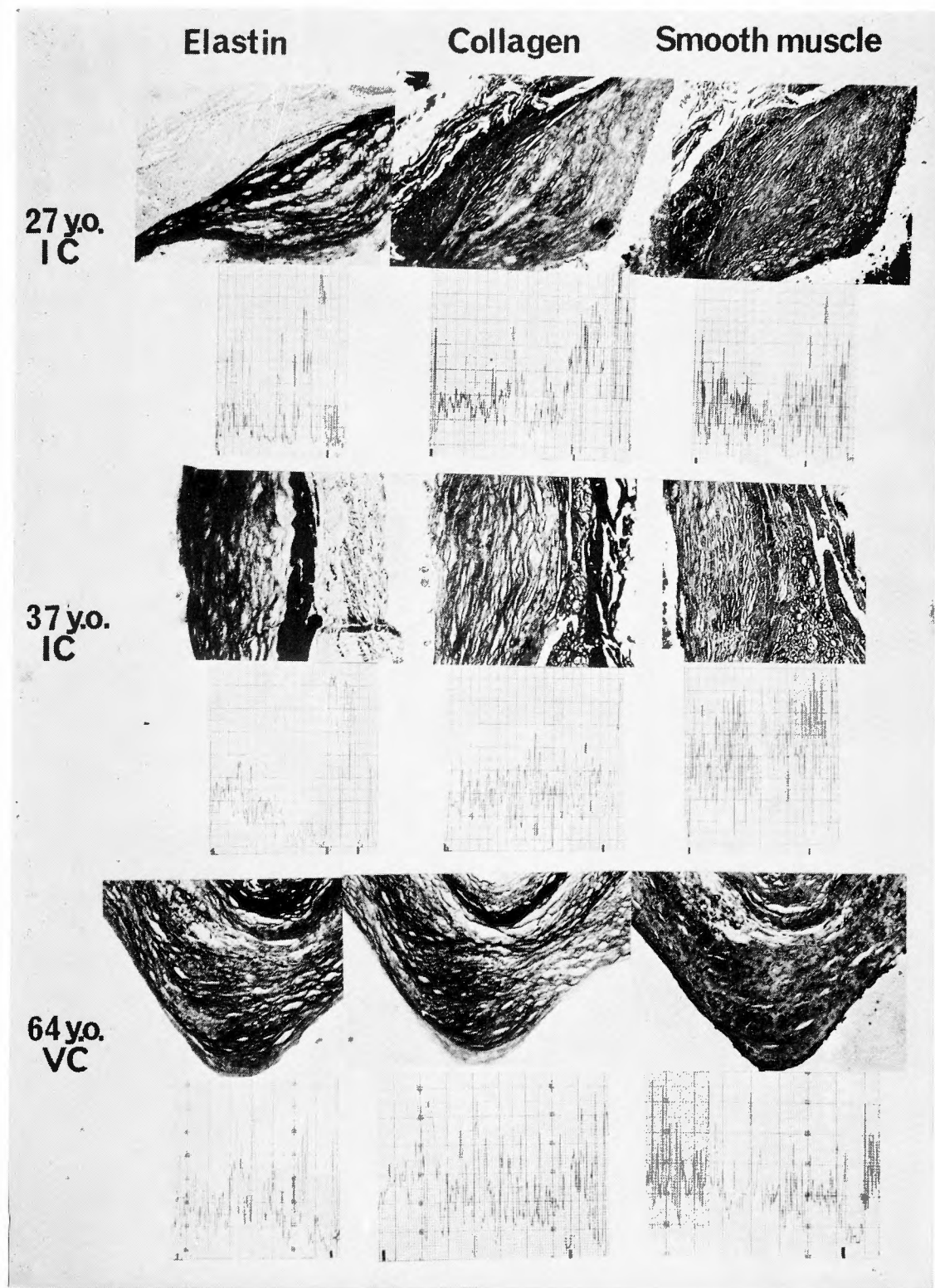


Fig. 13 Stained microstructures and their distributions of brightness of intimal pads covering medial defects at apex of cerebral arterial bifurcation

ると、大径の総頸動脈はその他の動脈に比べて極めて弾性線維を高率に含んでいた。また脳底部動脈と、それとほぼ同径の腎動脈ならびに腸間膜動脈を比較すると、前者では各年令層を通じて弾性線維が5%以下であったのに対して、後2者では10%を超える例がほとんどであった。しかし膠原線維の割合については両者間に明らかな差を認めなかった。

次に前章で検討した、動脈の静的変形特性にもっとも関係の深い弾性線維と膠原線維の2要素に限り検討するため、各動脈の弾性線維の割合に対する膠原線維の割合の比 F_c/F_e で比較した。(Table 1, Table 2). F_c/F_e は脳底部動脈ではほぼ同径の腎動脈、腸間膜動脈に比べて大であり、また脳動脈に限らず全ての動脈で高令者のものほど大となる傾向を認めた。

第5章 脳動脈分岐部の intimal pads と脳動脈瘤壁の組織構築

I 研究材料と方法

脳動脈瘤の剖検例3例について中大脳動脈分岐部

(MC)、内頸動脈終末分岐部(IC)および椎骨動脈合流部(VC)など脳底部動脈の主分岐部の組織観察を目的とした血管軸方向切片標本を作成した。そのうち apex (or distal carina) あるいは lateral angle (or proximal carina) において中膜欠損を intimal pads (or cushions) が覆う標本を選び、第2章の方法に従い intimal pads の壁要素割合を算出した。この場合マイクロフォトメータによる走査は、intimal pads のほぼ同心円状に並ぶ弾性線維層の接線方向に直角に近く、かつ apex あるいは lateral angle の中膜欠損部を通る線上で行なった。3個の脳動脈瘤の基部、体部および底部の壁構築についても同様の測定を行なった。

II 結果

Fig. 13, Fig. 14 はそれぞれ apex と lateral angle において中膜欠損部を覆う intimal pads の壁要素別単染色標本の顕微鏡写真と、その濃度分布曲線を並列したものである。Table 3 は濃度分布曲線より算出した intimal pads 全層の壁要素割合である。対象

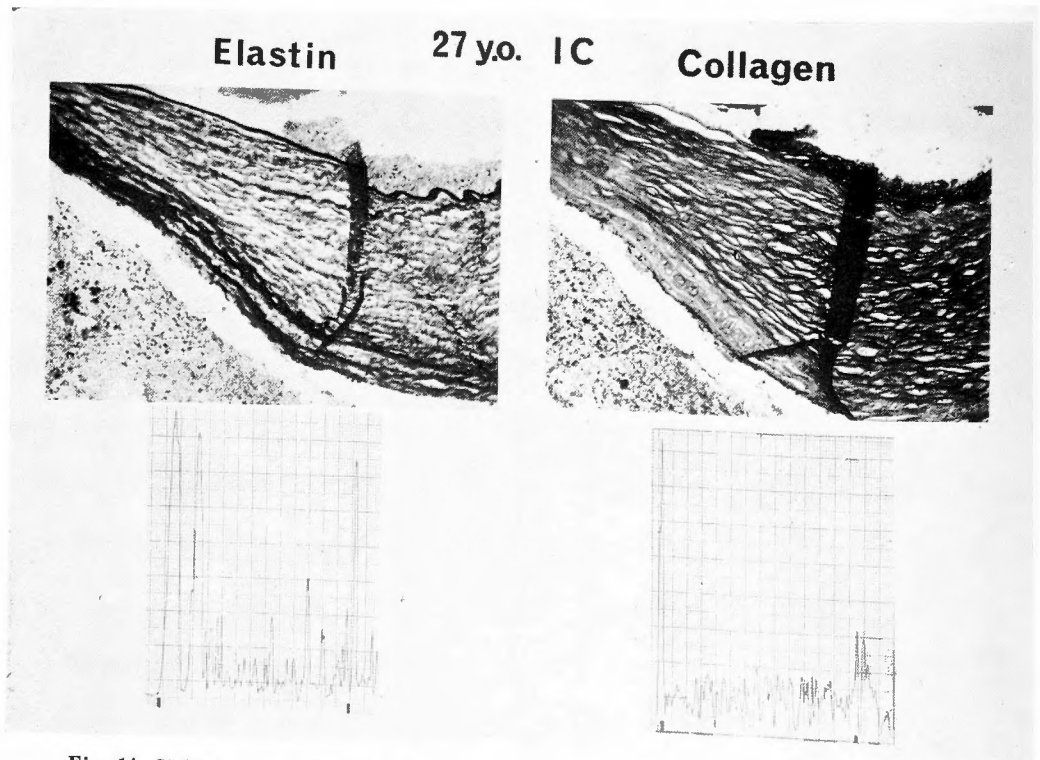


Fig. 14 Stained microstructures and their distributions of brightness of intimal pads covering medial defects at lateral angles of cerebral arterial bifurcations

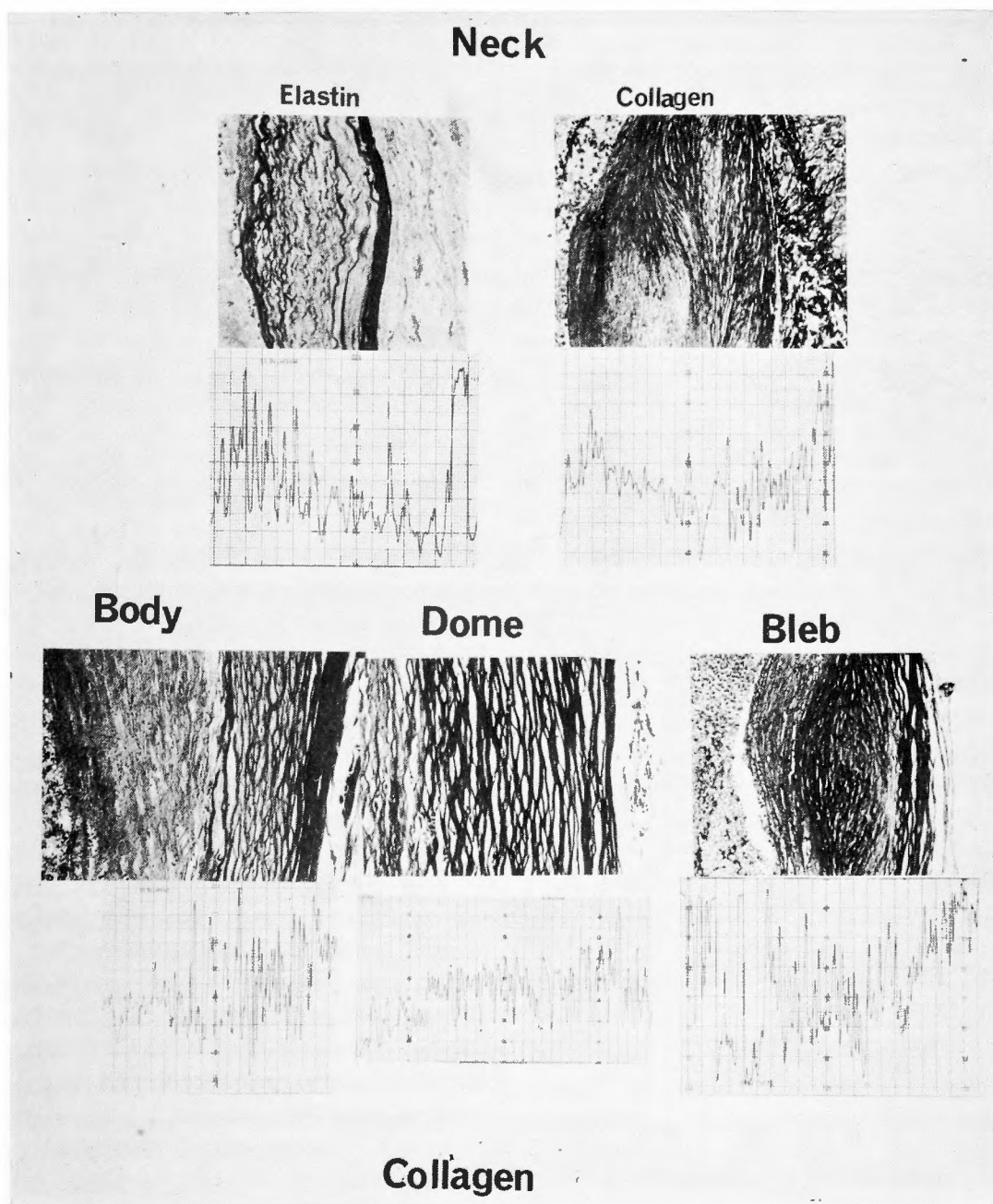


Fig. 15 Stained microstructures and their distributions of brightness of aneurysmal walls.

Table 3 Area fractions of each structural component of intimal pads

Arteries	Locations	Age	Sex	Fe (%)	Fc (%)	Fm(%)	Total(%)	Fc/Fe
Internal carotid	Apex	27	male	17.5	32.8	17.1	67.4	1.87
		37	male	36.7	49.7	20.6	107	1.35
		51	male	13.9				
		51	male	32.9				
		64	male	5.7				
	Lateral angle	27	male	20.0	54.3			2.71
Middle cerebral	Apex	55	male	30.0	54.5	21.6	106	1.82
		64	female	20.0	49.1	31.0	100	2.45
	Lateral angle	38	male	20.9				
Vertebral	Apex	64	female	14.6	32.2	12.9	59.7	2.21

例数が少ないため部位別，年齢別，あるいは apex と lateral angle の差を論議することはできないが，弾性線維と膠原線維をいずれも高率に含み，弾性線維の割合に対する膠原線維の割合の比はいずれもほぼ 1.5-2.5 の範囲にあった。

次に脳動脈瘤壁の組織構築を検討すると，まず茎部の壁は Fig. 15 上段の組織写真と濃度分布曲線からもわかるように Fig. 13, 14 で示した intimal pads とほぼ同様の組織構築を有した。一方，脳動脈瘤体部の壁は Fig. 15 下段左，中央に示すように，その大部分を膠原線維が占め，他の要素は痕跡的に存在するのみであった。しかも動脈壁の 3 層構造は明らかでなく，膠原線維の被染色性が各層で大きく異なるため，壁要素割合測定を前述の方法で行ない得なかった。そこで Fig. 15 下段に示す膠原線維染色標本の濃度分布曲線のみについて検討したところ，体部，底部の壁は外膜側ほど被染色性の高い膠原線維から構成される傾向を認めた。また娘動脈瘤とも呼ばれる脳動脈瘤壁の 2 次的膨隆部にみられた壁肥厚組織についてもほぼ同様な所見を得た (Fig. 15 下段右図)。

第 6 章 考 察

I 動脈壁の変形特性と組織構築に関する
一般的考察

動脈壁は主として弾性線維と膠原線維の 2 つの線維成分と，平滑筋の 3 つの要素から構成されているが，これらの要素はそれぞれ独自の力学的性質を有すると考えられている^{4), 31)}。このうち弾性線維と膠原線維は動脈壁の静的変形特性を支配し，平滑筋は能動性のない状態では極めて伸展性に富むため静的変形特性に及

ぼす影響は少ないが，粘弾性を有することから，むしろ動脈壁の動的変形特性に関して重要な役割を受け持つと考えられている^{1), 17)}。

本研究では研究対象とした脳動脈瘤の発生が，中膜筋層を欠き弾性線維と膠原線維を主体とする組織により構成される脳底部動脈分岐部 apex にみられ^{12), 14), 23), 34), 37), 39), 40)}，また脳動脈瘤壁の大部分を膠原線維が占めることから^{12), 14), 27), 34), 37), 39), 40)}，弾性線維と膠原線維が密接に関係する動脈壁の静的変形特性に焦点を絞り研究を行なった。

動脈の静的変形特性については，それが実験的に捉え易く，かつ動脈壁の基本的な力学特性であることから，すでに数多くの研究がある^{3), 4), 5), 17), 18), 19), 20), 22), 31), 32), 35), 42)}。Roach ら³¹⁾はヒトの外腸骨動脈を蟻酸あるいは天然トリプシン処理により，それぞれ動脈壁より膠原線維と弾性線維を選択的に除去した試料について得られた張力-円周方向ひずみ曲線を無処理の試料の曲線と比較し，弾性線維が伸展性に富み，膠原線維が伸展性に乏しいことを，また低内圧域では弾性線維に，高内圧域では膠原線維に内圧に抗する働きのあることを示した。著者ら²²⁾も collagenase または elastase を作用させたイヌの総頸動脈の内圧試験で同様の結果を得た。Wolinsky ら⁴⁸⁾，著者ら¹⁸⁾は動脈壁がこのような two-phase materials であることを形態学的に示した。Wolinsky ら⁴⁸⁾は家兎の，著者ら¹⁸⁾はイヌの摘出動脈を，それぞれ種々の内圧負荷の状態でホルマリン固定したのち作成した組織標本で各壁要素の配列や相互の関係を調べた。そして低内圧領域では弾性線維が伸展するのみであるが，高圧域では膠原線維も伸展し，その強度の大なることからいわゆる破裂防止の

ための“jacket”の役割りを果し、弾性線維がこの大きい応力を壁全体に均等に分布させていると考えた。

ところで内圧負荷により動脈円周方向に生ずる応力 σ_θ の計算式として、次に示す Laplace の式を用いた研究が多い⁴⁾³¹⁾

$$\sigma_\theta = PR_i/t$$

Pは負荷内圧を、 R_i 、 t はそれぞれ動脈の内半径と壁の厚さを表す。しかしこの式では壁内半径方向の応力分布を均等と仮定しているため、内半径に対する壁の厚さの比が10%を超える小径の動脈²⁹⁾に適用することには問題がある⁴⁾。そこで、より正確な動脈壁の応力解析を目的として、あるいは変形特性を表わすためのパラメータとして、様々な計算式が提案されている^{32), 37), 9), 28), 36), 42)}、すべての条件を満足させる式は現在のところないようである。

動脈壁の変形挙動が非線形な性質を有することから、その物性を代表するパラメータとして Hooke の弾性係数 E を用いることは適当でない。そこで本研究では生理的血圧範囲の静的内圧試験の結果から容易に導くことができ、動脈の静的変形特性を代表し得るパラメータ β を見出した。このパラメータ β と動脈の中膜内の弾性線維の割合 Fe および膠原線維の割合 Fc の間に(3)、(4)式が成立したことから、動脈の静的変形特性は中膜の2種の線維成分の割合のいずれとも定量的な関係にあることになる。従って、(3)、(4)式を求めておけば内圧試験の困難な試料や試料の局部についても、その組織標本から動脈の静的変形特性を推測することができるとともに、逆に内圧試験で求めた β から壁の線維成分の割合についての情報を得ることができる。

動脈壁の構成要素の定量的分析法としては生化学的方法が広く行なわれている^{21), 26)}。この方法は弾性素(elastin)あるいは膠原質(collagen)などの蛋白分子に特異な構成アミノ酸を定量分析するか、これらの蛋白分子の持つ特殊な化学的性質を利用して測定している。

本法は生化学的方法に比べて平滑筋の割合が直接測定でき、また試料の局所的な部分の測定も可能である。さらに濃度分布曲線から各要素の分布状態が組織標本の観察に比べてより単純化されて把握できるなどの利点がある。欠点としては後述するように平滑筋の被染色性が試料により必ずしも一様でない点や線維成分の走行の乱れた標本では精度が低下することなどが挙げられる。

Ⅱ ヒト脳動脈の材料力学的ならびに組織学的考察

A 頭蓋外動脈との比較ならびに加齢変化

脳動脈が他の同径の動脈と比べて組織学的に異なる点は^{10), 30), 40), 46)}、まず中膜および外膜が薄く壁全体も極めて薄いことである。第2に中膜、外膜の両層に弾性線維が乏しい点で、中膜と外膜を境する外弾性板の存在も明らかでない場合が多い(Fig. 12)。このような脳動脈の組織学的特異性は内頸動脈系³⁰⁾、椎骨脳底動脈系⁴⁶⁾のいずれについても、頭蓋内へ入る前後で出現するとされている。脳に限って囊状動脈瘤が発生する理由として、外膜が薄く、しかも膠原線維のみからなるために脆く、急激な伸展や動脈破裂に対する final defensive barrier としての機能を十分に備えていないことや、弾性線維が内弾性板に偏在することなどの組織学的特異性を挙げる者もある¹⁰⁾。

ところで、動脈壁を構成する内膜、中膜、外膜の3層のうちで、内圧に抗する働きのうえで、中膜がもっとも重要であると考えられている¹⁷⁾。本稿では脳動脈の中膜において弾性線維が乏しいことをほぼ同径の頭蓋外動脈との比較で定量的に示したが(Table 2)、この結果は脳動脈が静的変形特性のうえから特異的に伸展性を欠くことを示す Fig. 9 の結果に一致している。加齢により動脈壁の伸展性が低下することは、多くの動脈について認められている^{24) 32) 45)}が本研究ではこのことを総頸動脈と脳底動脈について確かめた(Fig. 10)。加齢に伴う動脈壁の組織構築の変化としては、Table 1, Table 2 に示すように膠原線維の増加する点は明らかである。弾性線維については一定の傾向を認めなかったが、この加齢に伴う動脈壁中の弾性線維の増減については異論があり、量的変化より質的变化を重視する研究が多い²⁴⁾。また平滑筋については減少の傾向があった。ただし、壁の3要素の割合の合計がイヌの動脈ではほぼ100%であったのに対して、ヒトの動脈ではその多くで、100%をはるかに下回っていた点に関連して、この傾向が脳動脈や若年者の動脈のように平滑筋を比較的多量に含むと考えられている動脈において著しかったことから、この方法で測定した平滑筋の割合はすべての動脈に適用できないことを示唆している。そこで、ここでは平滑筋を除く2つの線維成分のみを取りあげ、弾性線維の割合に対する膠原線維の割合の比 Fc/Fe を各動脈について求めて比較すると、脳動脈では他のほぼ同径の動脈に比べてこの比が大で、加齢と共にこの比は増大し、 β を用いて調べた静的変形特性の結果と良く対応していた。実際に

(3), (4)式よりほぼ次式が成り立つ.

$$\beta = (26Fc/Fe - 4.6) / (1 + Fc/Fe) \quad (5)$$

従って, この比 Fc/Fe も動脈の静的変形特性の1つのパラメータとして用いることができると思われる.

B 脳動脈分岐部組織構築の特徴

Forbus¹²⁾ は脳動脈瘤が発生する脳動脈分岐部 apex に, 強度的にもっとも重要な中膜がしばしば消失していることを見出した. そして脳動脈瘤壁にも中膜が存在しないことから, これを area of inherent weakness とみなして中膜欠損と呼び, 脳動脈瘤の成因として取り上げた. それ以来脳動脈瘤をこの先天性中膜欠損部から生じたものとする先天性説が支配的であった. しかし, その後の研究^{6), 8), 10), 14), 23), 34), 37), 39), 40)} で中膜欠損は, ヒトの正常の脳動脈分岐部 apex にも高率に存在し, 動脈瘤の発生しない lateral angle にも見出されること, さらに身体他の動脈や動物の動脈のように嚢状動脈瘤の発生がごく稀とされている動脈にも存在する^{7), 37), 40)} ことが明らかとなるにつれて, これを先天性欠損とする説は後退し, 脳動脈瘤の発生にさいしての一義的な役割りも否定される傾向にある. de Boulay¹⁰⁾ は脳動脈分岐部の中膜欠損が, 動脈収縮時に分岐動脈血流を維持するための生理的な構造である可能性を模式図で示した. また Glynn¹⁴⁾ は動脈が内弾性板のみでも約 600mmHg もの内圧に耐え得ることを実験的に証明し, 脳動脈瘤が中膜の欠損のために生ずるものでないことを主張した. しかし前者の説は根拠に乏しく, また後者の実験も定常圧負荷のもとで行なわれ, 時間因子が考慮されておらず, いずれも脳動脈瘤の発生における中膜欠損の存在の意義を否定するには十分でない. 著者は, 弾性動脈には認め難い¹⁶⁾ とされるこの中膜欠損が, 加齢と共に高率に存在するようになり, また拡大してくることから, 必ずしも先天性のものとは考えない. しかし脳動脈の中膜は壁の強度を支えるうえで, もっとも重要な部分であるとともに, 間葉系組織の母体とも云うべき平滑筋を多く含むことから, この中膜を欠くことが脳動脈瘤発生の基盤を為すとの説を支持する立場をとる.

脳動脈瘤に関する病理学的研究において, 中膜欠損が intimal pads により覆われる傾向のある部位には脳動脈瘤が発生しにくいことを示唆する研究が報告されている^{8), 16), 23)} 本研究において, intimal pads には膠原線維が比較的高い割合で含まれ Fc/Fe も約 1.5-2.5 の範囲であったことから (Table 3), intimal

pads は stiff な組織で強度的にも強靱なものと考えられ, 中膜欠損を覆うことによりその強度を十分補いうると考える. 従って intimal pads の本態の追求は, 脳動脈瘤の成因を解明するさいに, 重要な問題であると考えられる.

脳動脈分岐部の intimal pads に注目し, はじめて詳細な研究を行なった Rotter³³⁾ は, これが小児にも見出されることから生理的なものと考えた. また intimal pads に含まれる平滑筋の分布ならびに走行から, これが脳血流調節機構であることを示唆する報告^{8), 43)} もある. 一方, 加齢と共に厚さ, 底部の広さを増し, 膠原線維成分が増加すること, 初期アテローム性病変が好発する部位に一致することなどはすべての研究結果に共通しているが, このことから intimal pads をアテローム性病変と同一視する研究^{38), 40)} もある. intimal pads とアテローム性病変との異同については, 両者を区別する十分な根拠はない. 成人における intimal pads がアテローム性病変と区別できないことから, 著者は脳動脈瘤の成因との関連においては両者を同一視し, 第2部において血行力学的観点からその成因を追求する.

C 脳動脈瘤壁組織構築の材料力学的考察

脳動脈瘤茎部においては, 正常の分岐部にみられる intimal pads と区別し難い内膜肥厚組織が存在し, 壁要素割合からも同一のものと考えられる. 従ってこの部分の強度は高いと考えられ, 茎部における破裂が少い^{6), 34), 40)} ことの理由となつていようである. 脳動脈瘤開口部のこのような intimal pads の成因に関しても, これをアテローム性病変の初期像とみなし, 脳動脈瘤とは無関係に一次的に生じたものとする立場^{41), 44)} と, 脳動脈瘤の発生後に2次的に形成されたものとする立場¹²⁾ がある. Hassler¹⁵⁾ は 2mm 以下の微小脳動脈瘤の組織学的検索で, intimal pads がその直近位部に存在したことから, これが乱流を生じることなどにより脳動脈瘤の発生に何らかの形で関与すると考えた.

次に脳動脈瘤体部および底部の壁は, その主たる部分は本来の内膜層に相当し, その殆んどを膠原線維が占めていた. 強度の高い膠原線維を主体に構成される脳動脈瘤壁が増大, 破裂する機序として, 第2部で検討するこの部の特異な血流動態の因子の他に, 次のような壁構築の材料力学的な特異性が考えられる. まず第1に壁を構成する膠原線維は本研究において示された被染色性の異常や, 電顕所見の異常²⁷⁾ から推測さ

れるように、正常の膠原線維とは異なる分子構造の膠原質からなり、強度的にみても本来の強靱性を期待できないと推定される。第2に脳動脈瘤の壁の厚さが不均一な点である。このような場合、厚さが変化する部分の薄い側の壁内には応力集中²⁵⁾(stress concentration)が生じ、均一な厚さを有する場合に比べて局所的に数倍の応力が形成される可能性がある。また定性的に述べれば、壁の薄い部分には中空球体の接線方向壁応力に関する Laplace の式^{11),47)}

$$\sigma_{\theta} = PR_i/2t$$

から明らかなように単位断面積あたり最大の張力が生ずるため、この部分でまず動脈瘤が拡大すると考えるのは順当であろう。この式からも解るように動脈瘤が増大すると、さらに壁張力は増加し、また拡大するといった悪循環が生じることになるが、これが脳動脈瘤を破裂に導く重要な因子の1つであると考ええる。

脳動脈瘤の二次的内腔膨隆部(娘動脈瘤)の開口部周辺にしばしば認める壁の肥厚部は親動脈瘤壁同様の組織を示した。壁の薄い部分で脳動脈瘤が二次的膨隆を生じるため厚い部分がとり残されてさらに肥厚した組織とも考えられるが、この部に生ずる特異な血流動態が関係して生じたものとも考えられる。

第7章 総 括

1) イヌより摘出した4種の動脈の静的内圧試験を行ない、100mmHgを基準内圧 P_s とした内圧比 P/P_s と膨張率 $(\lambda_0)s$ の間に次式が成立することを見出した。

$$\ln P/P_s = \beta((\lambda_0)s - 1)$$

この式から求まる β は動脈の静的変形特性を代表する実用的なパラメータとなる。

2) イヌ動脈の横断切片の壁要素別単染色標本を顕微鏡撮影したフィルム上で中膜全層をマイクロフォトメータで走査し、得られた濃度分布曲線から、動脈の中膜に占める各要素割合を算出した。弾性線維の割合 Fe 、膠原線維の割合 Fc はそれぞれ上記 β と1次の関係にあった。

$$\beta = 26.10 - 0.51Fe$$

$$\beta = -4.60 + 0.49Fc$$

これらの式を用いて材料試験の困難な動脈の静的変形特性を、その組織標本から定量的に知ることが可能である。

3) ヒトの動脈についても上記対数関数の関係が成立した。 β の比較から脳動脈が他のほぼ同径の動脈に

比べて伸展性が乏しく、また加齢と共に脳動脈はstiffになることを示した。

4) ヒト脳動脈には弾性線維が5%以下と、他の同径動脈と比較して少なく、また加齢により膠原線維は増加し、平滑筋が減少していた。 Fc/Fe 比は、脳動脈では比較的高値をとり加齢とともに増加した。これらの結果は3)の結果とよく対応し、両者間に定量的関係の存在することを示唆した。

5) ヒト脳動脈分岐部の中膜欠損を覆う intimal pads には膠原線維を比較的多量に含み Fc/Fe 比も1.5-2.5で、中膜欠損の強度を補うに十分な組織であると考えられた。同様の組織構築を示す脳動脈瘤頸部の intimal pads は同部における破裂を防いでいると考えられたが、体部、底部の壁は本来の強度を失なっていると考えられる被染色性に乏しい膠原線維を主体としていた。

本稿第1部を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜った半田肇教授に深甚の謝意を表します。また終始ご指導ご協力いただきました京大機械工学教室林紘三郎博士、佐藤正明氏、同航空工学教室新見英幸博士、同病理学教室挾間章忠博士、ならびに同脳神経外科学教室奥村厚学兄の諸氏に深謝致します。

本研究の要旨は第31回、第32回、第33回日本脳神経外科学会各総会ならびに第13回日本脈管学会総会にて発表した。

なお本研究は昭和49年度文部省科学研究費(一般B)ならびに厚生省特定疾患調査研究班脳脊髄血管異常研究班研究費の補助によるものである。

文 献

- 1) Apter, J. T.: Correlation of visco-elastic properties of large arteries with microscopic structure. *Circ. Res.*, **14**: 104-121, 1966.
- 2) Azuma, T. and Oka, S.: Mechanical equilibrium of blood vessel walls. *Amer. J. Physiol.*, **221**: 1310-1318, 1971.
- 3) Bergel, D. H.: The static elastic properties of the arterial wall. *J. Physiol.*, **156**: 445-457, 1961.
- 4) Burton, A. C.: *Physiology and biophysics of the circulation*. 2nd ed. Chicago, Year Book Med. Publ. Inc., 1972.
- 5) Busby, D. E. and Burton, A. C.: The effect of age on the elasticity of the major brain arteries. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **43**: 185-202, 1965.
- 6) Crawford, T.: Some observations on the pathogenesis and natural history of intracranial aneurysms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **22**: 259-266, 1959.

- 7) Crompton, M. R.: The comparative pathology of cerebral aneurysms. *Brain*, 89: 789-796, 1966.
- 8) Crompton, M. R.: The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain*, 89: 797-814, 1966.
- 9) Doyle, J. M. and Dobrin, P. B.: Finite deformation analysis of the relaxed and contracted dog carotid artery. *Microvasc. Res.*, 3: 400-415, 1971.
- 10) du Boulay, G. H.: The natural history of intracranial aneurysms. *Amer. Heart J.*, 73: 723-729, 1967.
- 11) Ferguson, G. G.: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.*, 37: 666-677, 1972.
- 12) Forbus, W. D.: On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull. Hopkins Hosp.*, 47: 239-284, 1930.
- 13) Fung, Y. B.: Biomechanics. Its scope, history, and some problems of continuum mechanics in physiology. *Appl. Mechan. Rev.*, 21: 1-20, 1968.
- 14) Glynn, L. E.: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. *J. Path. Bact.*, 51: 213-222, 1940.
- 15) Hassler, O.: Physiological intima cushions in the large cerebral arteries of young individuals. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 55: 19-34, 1962.
- 16) Hassler, O.: Media defects in human arteries. *Angiology*, 14: 368-371, 1963.
- 17) 林 紘三郎, 半田 肇, 森 惟明, 森竹浩三: バイオメカニクスの基礎としての血管壁の力学的性質. *材料*, 20: 1001-1011, 昭46.
- 18) 林 紘三郎, 佐藤正明, 石井郁雄, 半田 肇, 森 惟明, 森竹浩三: 血管壁のバイオメカニクスの研究 (三種類の動脈壁の変形挙動と組織観察). *材料*, 21: 1030-1036, 昭47.
- 19) Hayashi, K., Sato, M., Handa, H. and Moritake, K.: Biomechanical study of vascular walls (Testing apparatus of mechanical behavior of vascular walls and measurement of volume fraction of their structural components). *Proc. 16th Japan Congress on Mat. Res.*, 240-244, 1973.
- 20) Hayashi, K., Sato, M., Handa, H. and Moritake, K.: Biomechanical study of the constitutive laws of vascular walls. *Experiment. Mech.*, 14: 440-444, 1974.
- 21) Jackson, D. S.: The determination of collagen and elastin. *Meth. Biochem. Anal.*, 15: 25-76, 1967.
- 22) 森竹浩三, 半田 肇, 林 紘三郎, 佐藤正明: 脳動脈瘤に関する実験的研究, 第1報 力学的にみた脳動脈瘤壁組織構築と実験的動脈瘤. *脳神経外科*, 1: 115-123, 昭48.
- 23) Moritake, K., Handa, H. and Hazama, F.: Pathological study of cerebral aneurysms. in preparation.
- 24) Nakashima, T. and Tanikawa, J.: A study of human aortic distensibility with relation to atherosclerosis and aging. *Angiology*, 22: 477-490, 1971.
- 25) Neuber, H.: *Kerbspannungslehre*, 2Aufl., Berlin, Springer Verlag, 1958.
- 26) Neuman, R. E. and Logan, M. A.: Determination of collagen and elastin by the hydroxyprolin content. *J. Biol. Chem.*, 186: 549-555, 1950.
- 27) Nyström, S. H. M.: Development of intracranial aneurysms as revealed by electron microscopy. *J. Neurosurg.*, 20: 329-337, 1963.
- 28) Peterson, L. H. and Jensen, R. E.: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ. Res.*, 8: 622-639, 1960.
- 29) Peterson, L. H.: Properties and behavior of living vascular wall. *Physiol. Rev.*, 42 (suppl. 5): 309-324, 1962.
- 30) Ratinov, G.: Extradural intracranial portion of carotid artery. *Arch. Neurol.*, 10: 66-73, 1964.
- 31) Roach, M. R. and Burton, A. C.: The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 35: 681-690, 1957.
- 32) Roach, M. R. and Burton, A. C.: The effect of age on the elasticity of human iliac arteries. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37: 557-570, 1959.
- 33) Rotter, W., Wellmer, H. K., Hinrich, G. and Müller, W.: Zur Orthologie und Pathologie der Polsterarterien (sog. Verzweigungs- und Sparnpolster) des Gehirns. *Beitr. Path. Anat.*, 115: 253-294, 1955.
- 34) Sah, A. L.: Observation on the pathology of saccular aneurysms. *J. Neurosurg.*, 24: 792-806, 1966.
- 35) Scott, S., Ferguson, G. G. and Roach, M. R.: Comparison of the elastic properties of human intracranial arteries and aneurysms. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 50: 328-332, 1972.

- 36) Simon, B. R., Kobayashi, A. S., Strandness, D. E. and Wiederhielm, C. A.: Large deformation analysis of the arterial cross section. *J. Basic Eng. (ASME)*, **93**: 138-146, 1971.
- 37) Stehbens, W. E.: Medial defects of the cerebral arteries of man. *J. Path. Bact.*, **78**: 179-185, 1959.
- 38) Stehbens, W. E.: Focal intimal proliferation in the cerebral arteries. *Amer. J. Pathol.*, **36**: 289-294, 1960.
- 39) Stehbens, W. E.: Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch. Neurol.*, **8**: 56-69, 1963.
- 40) Stehbens, W. E.: Pathology of cerebral blood vessels. Saint Louis, C. V. Mosby Co., 1972.
- 41) Sugai, M. and Shoji, M.: Pathogenesis of so-called congenital aneurysms of the brain. *Acta Path. Jap.*, **18**: 139-160, 1968.
- 42) 平 修二, 林 紘三郎, 佐藤正明, 半田 肇, 森竹浩三: 血管壁のバイオメカニクス的研究, 有限要素法による血管壁の応力解析. 材料, **23**: 437-443, 昭49.
- 43) Takayanagi, T., Rennels, M. L. and Nelson, E.: An electron microscopic study of intimal cushions in intracranial arteries of the cat. *Amer. J. Anat.*, **133**: 415-430, 1972.
- 44) Walker, A. E. and Allegre, G. W.: The pathology and pathogenesis of cerebral aneurysms. *J. Neuropath.*, **13**: 248-259, 1954.
- 45) Wiggers, C. J.: Physiology in health and disease, 4th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1946.
- 46) Wilkinson, I.M.S.: The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure. *Arch. Neurol.*, **27**: 392-396, 1972.
- 47) Wolf, A. V.: Demonstration concerning pressure-tension relation in various organs. *Science*, **115**: 243-244, 1952.
- 48) Wolinsky, H. and Glagov, S.: Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ. Res.*, **14**: 400-413, 1964.