

## 脳血管攣縮による中膜筋細胞壊死の病理

山嶋 哲盛・林 実\*・佐藤 一史・早瀬 秀男・山本信二郎

### *Pathology of Myonecrosis following Cerebral Vasospasm*

Tetsumori YAMASHIMA, Minoru HAYASHI\*, Kazufumi SATO, Hideo HAYASE  
and Shinjiro YAMAMOTO

*Department of Neurosurgery, University of Kanazawa, Kanazawa; \*Department of Neurosurgery, Fukui Medical School, Fukui*

#### Abstract

Histological changes of the cerebral arteries taken from 3 patients who died of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage were investigated and compared with those of 10 dogs with experimental vasospasm induced by a subarachnoid injection of 0.15-0.20 mg/kg of epinephrine.

The cerebral arteries of the human autopsy cases known to have undergone spasm exhibited a wide lumen with thin media resulting from necrosis of the smooth muscle cells. These necrotic smooth muscle cells were replaced by scattered, eosinophilic cellular debris, especially in the outer layer of the media. In the experimental study, the subarachnoid injection of epinephrine produced frank necrosis of the smooth muscle cells and marked dilatation of the arterial lumen, especially in 5 dogs, and was associated with hypothalamic infarctions and inflammatory swellings of small subarachnoid arteries. Dogs sacrificed artificially revealed myonecrotic changes that were uniformly and intensely stained with eosin, whereas those of spontaneous death revealed myonecrosis similar to human autopsy cases.

It is suggested that myonecrosis might be formed as a result of prolonged, intense contraction induced by epinephrine as well as by vasoactive exudates from the hypothalamic lesions or the small subarachnoid arteries.

**Key words:** myonecrosis, smooth muscle cell, cerebral vasospasm, subarachnoid hemorrhage, epinephrine

### I はじめに

クモ膜下出血後の脳血管攣縮により生ずる中膜筋細胞壊死については、Crompton<sup>3)</sup>以来、臨床剖検例<sup>7,12,14)</sup>と実験モデル<sup>1,5,16)</sup>とを対象に詳細な病理学的検索がなされている。しかし、従来の報告をみるかぎり、脳血管攣縮後に生ずる中膜筋細胞壊死の程度について、臨床剖検例と実験モデルとの間に大きな差異がある。その理由は、臨床剖検例には既存の動脈硬化がみられること、および従来の光顕レ

ベルで観察しうる中膜筋細胞壊死の実験モデルがなかったことの2点である。

臨床剖検例を対象に、脳血管攣縮後に生ずる中膜筋細胞壊死の典型的所見を初めて記載したのは Mizukami ら<sup>12)</sup>である。一方、最近我々<sup>19)</sup>は、エピネフリンを雑種成犬の視交叉槽内へ注入することにより、臨床剖検例でみられるものに似た中膜筋細胞壊死を実験的に作製しうることを報告した。臨床剖検例でみられる中膜筋細胞壊死と実験モデルでみられるものとを比較検討することは、脳血管攣縮の成

金沢大学脳神経外科 \*福井医科大学脳神経外科

Address reprint requests to: T. Yamashima, M.D., Department of Neurosurgery, University of Kanazawa, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920.

受稿 1983年10月17日 受理 1984年2月20日

因を知る上できわめて重要であると思われる。そこで、本論文において両者を対比しつつ、脳血管攣縮後に生ずる中膜筋細胞壊死を病理学的に検索した。

## II 対象および方法

### 1. 臨床剖検例

我々は過去2年間に、クモ膜下出血に合併した脳血管攣縮により死亡した48才女性1例および39才男性2例の計3例を経験した。これら3例に対しては、脳室一体外ドレーナージ以外に開頭手術はなされなかった。剖検に際しては、ウイリス輪に対するホルマリンの浸透をよくするため、流水を注ぎクモ膜下腔の血腫を大まかに除去したのち、摘出脳を10%ホルマリン中で1週間浸透固定した。その後、ウイリス輪をはずし頭蓋内起始部より皮質動脈の近位部に至るまで、約1 cmごとに標本を作製した。これらの標本を10%ホルマリンでさらに1週間固定したのち脱水し、パラフィンに包埋した。薄切は約5  $\mu$ mの厚さに行い、Hematoxylin-eosin (HE)染色を施し光学顕微鏡で観察した。

### 2. 実験モデル

モデル作製に際し、体重10 kg前後の雑種成犬10頭を用いた。50 mg/kgのnembutal (pentobarbital)を静注し、太さ0.8 mm、長さ70 mmのルンバール針により視神経管経路で視交叉槽を穿刺した。自然落下により2~3 mlの脳脊髄液を排液した上で、0.15~0.20 mg/kgのエピネフリンを手動的に注入した。10頭のうち2頭は実験後3日目と6日目に自然死亡したため、その数時間後に解剖を行った。また、残り8頭は、実験後3日~8週間日までに脱血により人為的に死せしめた。解剖に際しては、脳底部を損傷しないよう可及的丁寧に脳を摘出した。ウイリス輪と周辺のクモ膜下腔とを肉眼的に観察したのち、摘出脳は10%ホルマリン中で2週間固定し、視交叉より橋まで3 mmごとに前額断標本を作製し、脱水後パラフィンに包埋した。標本は約5  $\mu$ mの厚さに薄切し、HE染色を施し光学顕微鏡により脳底部の主幹動脈と視床下部とを観察した。

## III 結 果

### 1. 臨床剖検例

<症例1> 48才、女性

**臨床経過:** 1981年8月8日、突然眼前の暗黒感を訴え意識を消失し、5分後に応答が可能となったが頭痛が続くため翌日当科に入院した。入院時、意識は清明であるが項部強直がみられ、CTスキャンにて左シルビウス裂を中心にクモ膜下出血がみられた(Fig. 1A)。家族の希望で手術を待機していたところ、発症1週間目頃より意識障害(II-3)および上肢に強い右片麻を呈し、CTスキャンでは左中

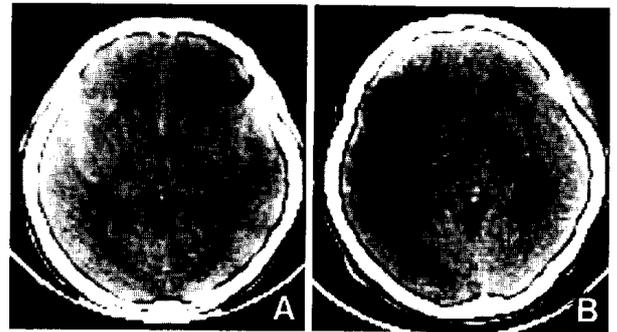


Fig. 1 CT scans in Case 1. A: On the following day after subarachnoid hemorrhage (SAH), a high-density area is shown in the left sylvian fissure. B: Eleven days after SAH, a low-density area is shown in the territory of the left middle cerebral artery.

大脳動脈領域に低吸収域の出現をみたが、脳室の圧排像や偏位はみられなかった。8月19日には意識障害はさらに進行して瞳孔不同が出現し、CTスキャンでは低吸収域が拡大し左中大脳動脈領域全体に及んでいた(Fig. 1B)。また左側脳室は圧排され、第三脳室は右へ7 mm偏位しており迂回槽は両側とも消失していた。患者はしだいに四肢麻を呈し、翌日には昏睡となり、発症2週間目に死亡した。

**病理所見:** 大脳は特に左半球が腫張しており、左の帯状回と鈎回のヘルニアがみられた。クモ膜下出血は、視交叉槽の前半分と左シルビウス裂に中等量、両側の大脳穹窿部と右シルビウス裂に少量みられ、出血源は左の内頸後交通動脈瘤であった。剖面をみると、左中大脳動脈領域では軟化が強く、脳幹に二次的な出血がみられた。中膜筋細胞壊死は、左中大脳動脈で高度に(Fig. 2)、また両側前大脳動

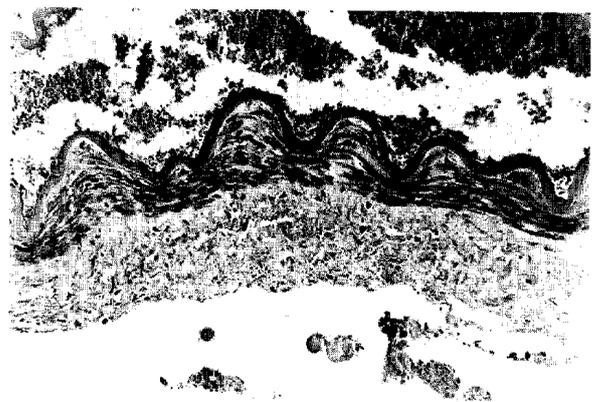


Fig. 2 Microphotograph of the left middle cerebral artery of Case 1. Necrotic smooth muscle cells are replaced by scattered, eosinophilic cellular debris. HE stain,  $\times 90$ .

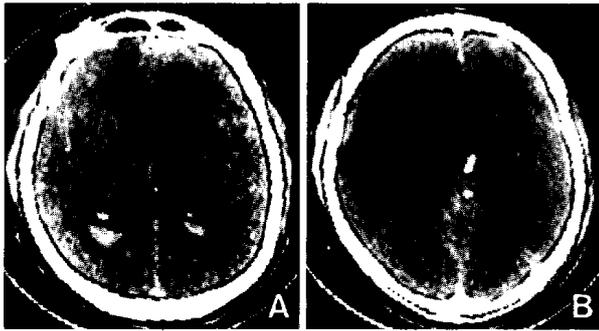


Fig. 3 CT scans in Case 2. A: On the day after SAH, high-density areas are seen in both bilateral sylvian fissures and occipital horns. B: Nine days after SAH, a low-density area is seen in the territory of the left middle cerebral artery.

脈で中等度にみられた。すなわち、中膜の薄い部分では全層にわたり、また厚い部分では中膜の外層を主体に筋細胞の核は消失しており、好酸性を示す円形あるいは楕円形の凝固壊死物質の集積をみた。また、中膜筋細胞が壊死を呈した部分では、内弾性板は平坦化していた。

#### <症例2> 39才、男性

**臨床経過：**1981年10月13日就寝後、突然頭痛を訴え繰り返すため、当科に緊急入院した。患者は不穏状態を呈し、両側の硝子体出血がみられ、CT スキャンでは脳底槽やシルビウス裂などにクモ膜下出血が認められた。また、発症2時間後に呼吸停止を伴う再出血発作があった。翌日のCT スキャンでは中等度の脳室拡大と脳室内出血とがみられ、シルビウス裂の出血は右よりも左に多かった (Fig. 3A)。その後意識障害が進行し(Ⅲ-1)、右片麻痺が出現したため前角穿刺による脳室一体外ドレナージを行ったところ、頭蓋内圧は1,000 mm 水柱を越えていた。術後、意識レベルは上昇し(Ⅰ-2)右片麻痺も軽快したが、発症1週間目頃より再び意識レベルは低下し(Ⅲ-1)、発症10日目には右片麻痺は増悪した。その際のCT スキャンでは、左中大脳動脈領域は全般に低吸収域を呈し (Fig. 3B)、左側脳室は圧排され、第三脳室は右へ5 mm 偏位していた。以後、瞳孔不同が出現し、患者は発症12日目に死亡した。

**病理所見：**脳重は1,615 g で、大脳は特に左半球が腫張しており、左の鈎回ヘルニアがみられた。クモ膜下出血は、視交叉槽から脳底槽にかけては多量、左シルビウス裂に中等量、右シルビウス裂に少量みられ、出血源は左椎骨動脈の3 mm 大の解離性動脈瘤であった。左中大脳動脈領域では軟化が強く、断面ではシルビウス裂に面する側頭葉と外包において顕著であった。ウイルス輪は全般に強いア



Fig. 4 Basal view of the brain of Case 2 after removal of the clots shows dilatation of the left middle cerebral artery and atherosclerosis of the circle of Willis.

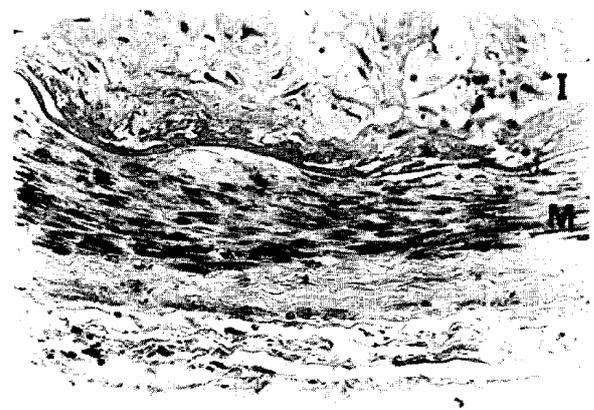


Fig. 5 Microphotograph of the left middle cerebral artery of Case 2. The media (M) is thin, resulting from both atherosclerosis and necrosis of the smooth muscle cells, whereas the intima (I) is thickened. HE stain,  $\times 190$ .

テローム性硬化を示し、左中大脳動脈は肉眼的に右よりも拡張していた (Fig. 4)。アテローム性硬化の強い部分では内膜の線維性肥厚が著明であり、内弾性板は消失し中膜は著明に菲薄化していた。中膜筋細胞壊死は、左中大脳動脈と左椎骨動脈に中等度、脳底動脈と左後大脳動脈に軽度のみられた。すなわち、左中大脳動脈では動脈硬化により中膜は菲薄化しているが、残された少数の中膜筋細胞は好酸性に染まる短楕円形または紡錘形の凝固壊死を示した (Fig. 5)。

#### <症例3> 39才、男性

**臨床経過：**1982年4月6日起床後、突然頭痛とめまいが出現し嘔吐した。ただちに某医に入院したが、頭痛は続き午後になって項部強直が出現し、腰椎穿刺にて圧は230 mm 水柱で、髄液は血性を呈した。CT スキャンでは、視

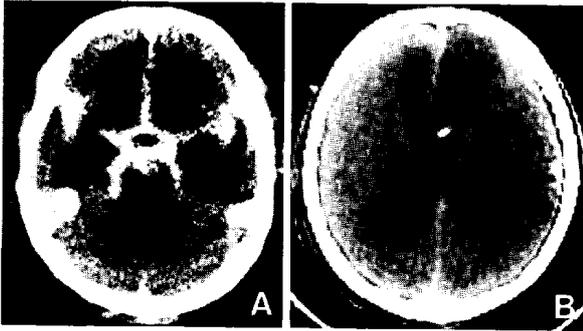


Fig. 6 CT scans in Case 3. A: On the day of SAH, high-density areas are seen in the bilateral sylvian fissures, interhemispheric fissure, and basal cistern. B: Two weeks after SAH, low-density areas are seen in the territories of both the bilateral anterior cerebral arteries and the right middle cerebral artery.

交叉槽と脳底槽を中心にシルビウス裂や半球間裂などにクモ膜下出血がみられ、脳室系は全般に軽度の拡大を呈した (Fig. 6A)。翌日より患者は軽度の意識障害 (II-2) を呈したが、発症4日目より意識清明となった。しかし、発症9日目より再び意識障害が出現し、うっ血乳頭がみられ、CT スキャンにて、右前頭葉に低吸収域が出現してきたため、脳血管攣縮を疑い4月16日当科へ転院した。意識障害 (III-1) と左片麻痺がみられ、両側の Babinski 反射は陽性であった。ただちに脳室-体外ドレナージを行い脳血管攣縮に対する治療を開始したが、症状は進行性であり4月20日には除皮質姿勢を呈するようになった。CT スキャンでは、両側特に右前大脳動脈領域に明瞭な低吸収域がみられ、右頭頂葉内にも一部低吸収域がみられた (Fig. 6B)。その後、瞳孔不同が出現し、発症19日目に死亡した。

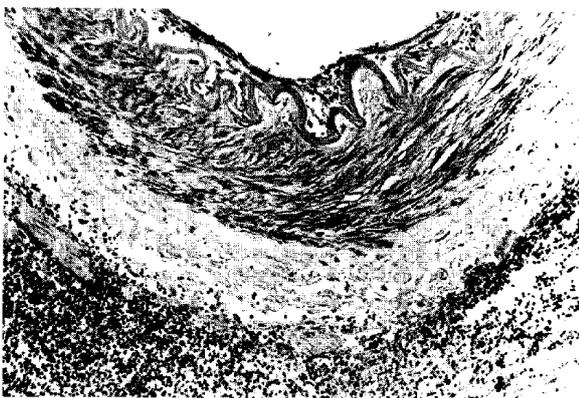


Fig. 7 Microphotograph of the right anterior cerebral artery of Case 3. Myonecrosis is seen especially in the outer layer of the media. HE stain,  $\times 90$ .

**病理所見：**大脳は全般に腫張しているがやや右半球の腫張が強く、右の帯状回と鉤回のヘルニアがみられた。クモ膜下出血は、視交叉槽に多量、シルビウス裂に中等量、脳底槽に少量みられ、出血源は左後大脳動脈と上小脳動脈にはさまれた8 mm 大の脳底動脈瘤であった。右前頭葉と両側頭頂葉の軟化が強く、断面では両側の前頭葉に多数の点状出血を認め、両側の側脳室は特に体部付近が圧排されており、二次的な脳幹出血がみられた。両側前大脳動脈は半球間裂部において明らかな血管径の左右差を呈し、右のほうが拡張していた。中膜筋細胞壊死は、〈症例1, 2〉と同様に好酸性で不規則に凝集する凝固壊死として中膜の外層に優位にみられた (Fig. 7)。これらの中膜筋細胞壊死は、右中大脳動脈に強度に、また左中大脳動脈、両側前大脳動脈、ならびに脳底動脈に中等度にみられた。

## 2. 実験モデル

中膜筋細胞壊死は程度の軽いものをも含めるとほぼ全例に認められ、特に実験3日目 (Fig. 8A)、6日目 (Fig. 8B) の自然死亡犬、および実験1週目 (Fig. 8C)、3週目 (Fig. 8D)、7週目の人為的死亡犬に顕著であった。それらの多くは、内頸動脈の終末部を初め、前大脳動脈や中大脳動脈の近位部などにみられた。また、中膜筋細胞壊死が著明な部分では血管腔は拡張し、内弾性板の平坦化と中膜の菲薄化がみられた (Fig. 8, Fig. 9B)。中膜筋細胞壊死は一般に中膜の外層に優位にみられ、核や胞体は完全に消失し帯状の膠原線維束となっており (Fig. 8A・C, Fig. 9B)。一部には核の崩壊後産物と思われる好塩基性顆粒の沈着がみられた。臨床剖検例でみられたような不規則に凝集した好酸性の凝固壊死は人為的死亡犬ではみられなかったが、自然死亡犬では同様の所見が認められた。すなわち、自然死亡犬では中膜が壊死をきたした部分は円形、あるいは短楕円形、紡錘形など不規則な形に凝集した凝固壊死を呈し (Fig. 8B)。それ以外の部分でも好酸性の膠原線維束は断裂していることが多く、人為的死亡犬にみられたような帯状の規則正しい中膜筋細胞壊死とは対照的であった。

中膜筋細胞壊死をきたした脳主幹動脈の周囲では、クモ膜下腔や血管壁などに著明な炎症性病変がみられた (Fig. 8A・C・D, Fig. 9B)。すなわち、実験後3週以前に解剖された場合は肉眼的には血管壁は白色調を呈し、3週以降に解剖された場合は血管壁を含め周囲のクモ膜下腔は白濁・肥厚していた。また組織学的には、実験後2～3週間目まではクモ膜下腔には少量の出血と大食細胞・形質細胞・小円形細胞・線維芽細胞などの炎症細胞が多数みられた (Fig. 8A・C)。一方、実験後3週以降は出血や炎症細胞は減少し、主幹動脈を中心にクモ膜下腔の線維化が進行しており、増加した膠原線維と血管の外膜が連続しているた

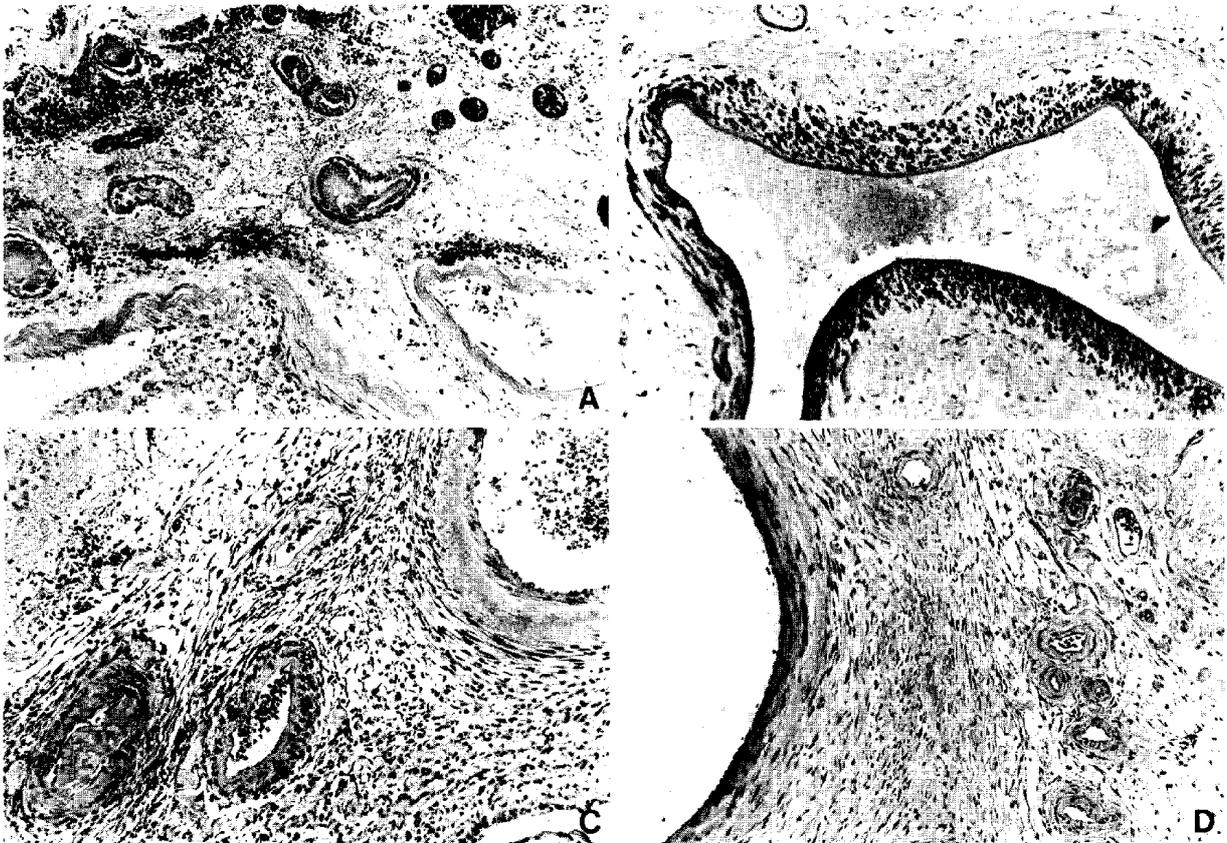


Fig. 8 Microphotographs of the experimental animals that received epinephrine injection into the chiasmatic cistern. A: Dog that died spontaneously 3 days after injection. There is myonecrosis of the large subarachnoid arteries, inflammatory swellings of the small subarachnoid arteries, and numerous red blood cells in the subarachnoid space. HE stain,  $\times 100$ . B: Dog that died spontaneously 6 days after injection. The necrotic smooth muscle cells are replaced by scattered, eosinophilic cellular debris. HE stain,  $\times 100$ . C: Dog sacrificed 1 week after injection. Myonecrosis is dominant, especially in the outer layer of the media. A mixed population of red blood cells, fibrinoid substance, and inflammatory cells is seen within the swollen wall of small subarachnoid arteries. HE stain,  $\times 100$ . D: Dog sacrificed 3 weeks after injection. The adventitia can hardly be differentiated from the fibrous tissue, which almost completely obliterates the subarachnoid space. HE stain,  $\times 100$ .

めに両者を識別しえないこともあった(Fig. 8D). クモ膜下腔の炎症反応が顕著である実験3日目～3週間目には、クモ膜下腔の小動脈は著しい肥厚を示し、血管壁には多数の赤血球や類線維素物質あるいは炎症細胞などの沈着をみた(Fig. 8A・C・D).

エピネフリンの視交叉槽内注入では、全例に程度の差はあるが、前部視床下部の出血性あるいは虚血性の脳梗塞がみられた(Fig. 9). 脳梗塞は、中膜筋細胞壊死が強くみられた5頭で特に著明であり、3頭は出血性、2頭は虚血性の脳梗塞を示した。梗塞部においては、実験3日目には神経細胞の壊死(Fig. 9A)、髄鞘の消失ならびにミクログリアの集積がみられ、実験1週間後には、脂肪を貪食した大食細胞が多数出現し、axonal swellingや毛細血管の増殖がみられた(Fig. 9B). 一般に、自然死亡犬では人為的死亡

犬よりも視床下部の梗塞巣が広範囲で、出血の程度が強かった。

#### IV 考 察

##### 1. 中膜筋細胞壊死の病理

クモ膜下出血後にみられる中膜筋細胞壊死の原因としては、脳血管攣縮以外にも加齢に伴う動脈硬化や脳血管攣縮により末梢血管に二次的に生ずる虚血の影響などが考えられる。Klassenら<sup>9)</sup>は、加齢とともに中膜筋細胞は減少し、好酸性に染まる線維成分が増加するとし、小島原ら<sup>10)</sup>も加齢に伴い外膜側の中膜筋細胞を中心に壊死や変性などが生ずるとした。Hughesら<sup>11)</sup>は、クモ膜下出血後3週間以内に脳血管攣縮のために死亡した症例には中膜筋細胞壊死がみられると報告したが、彼らがFig. 3として示した所見

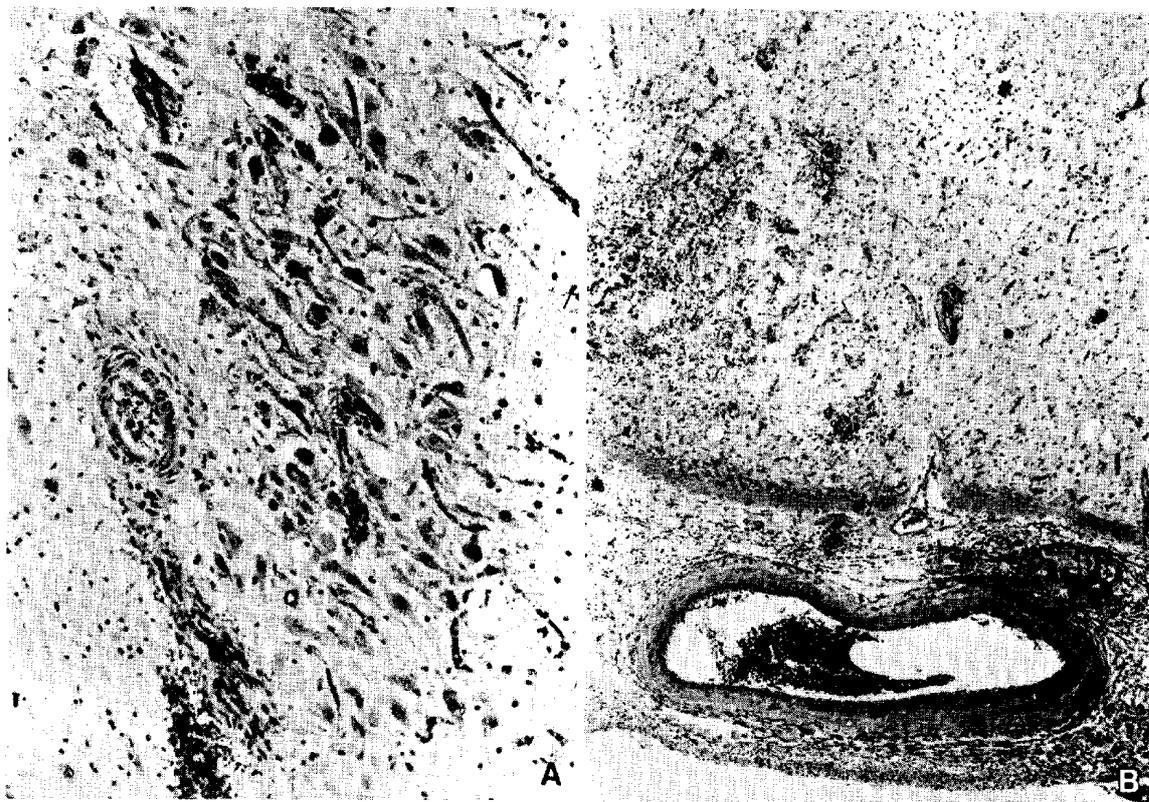


Fig. 9 Microphotographs of the epinephrine-injected animals. A: Dog that died spontaneously 3 days after injection. Neurons of the hypothalamus show necrosis and central chromatolysis associated with hemorrhage. HE stain,  $\times 270$ . B: Dog sacrificed 1 week after injection. Myonecrosis of the large subarachnoid artery is seen associated with hemorrhagic infarction of the adjacent hypothalamus, which shows accumulation of numerous red blood cells, foamy granular cells, and blood protein, as well as astroglial proliferations. HE stain,  $\times 55$ .

はこのような動脈硬化性の病変である可能性が強い。また、Crompton<sup>3)</sup>がFig. 3に示したクモ膜下出血のなかに埋没した小動脈にみられた壊死についても、脳血管攣縮そのものによる病変とは考えがたい。純粋に脳血管攣縮に起因する中膜筋細胞壊死を報告したのはMizukamiら<sup>12)</sup>であり、クモ膜下出血後2週間を過ぎると脳血管攣縮を呈した血管は中膜が筋細胞壊死により菲薄化し、血管内腔は拡張しているとした。

実験動物において中膜筋細胞壊死を作製することは、とりもなおさずヒトの脳血管攣縮を再現することであるため、これまで多くの研究がなされてきた。すなわち、Feinら<sup>5)</sup>はサルの内頸動脈を針で穿刺することにより二相性の脳血管攣縮を作製し、電顕的に中膜筋細胞の空胞化や濃染像、および細胞内器官の変性像などをみた。またAlksneら<sup>1)</sup>は、サルの脳底槽に2mgのnorepinephrineを注入することにより二相性の脳血管攣縮を作製し、電顕的に筋線維の変性や消失、細胞膜の融解さらに高電子密度の封入体

の出現などの所見を観察した。さらにTaniら<sup>16)</sup>も、イヌの視交叉槽に動脈血やnorepinephrineを注入することにより、電顕的に中膜筋細胞の一部に壊死像をみた。最近Liszczakら<sup>10)</sup>は、イヌの大槽内に48時間の間隔で各4mlの自家血を注入することによりヒトの脳血管攣縮に似た実験モデルを作製し、電顕的には中膜筋細胞壊死の初期像がみられるとした。これらの研究者が作製した筋細胞壊死は、いずれも中膜筋細胞のごく一部に限定されたもので、しかも電子顕微鏡でしか観察することができない。

Peerlessら<sup>14)</sup>は、臨床剖検例と実験モデルとでは脳血管攣縮による血管病変に本質的な差異はないが、その程度には著しい差異があり、後者の病変は前者のそれよりもはるかに軽微であるとした。最近我々<sup>19)</sup>は、イヌの視交叉槽にエピネフリンを注入することにより、臨床剖検例と同程度のしかも光顕で観察しうる中膜筋細胞の広汎な壊死を作製することに成功した。そこで、本論文において臨床剖検例でみられた中膜筋細胞壊死と実験モデルでみられたそれと

を光顕的に比較検討した。本論文で供覧した臨床剖検例は、いずれも脳血管攣縮が直接の死因となった典型例であり、組織学的には3症例とも中膜の外層に優位な筋細胞壊死がみられた。すなわち、中膜筋細胞の核は消失し、代りに好酸性を示す円形、または短楕円形、紡錘形の凝固壊死がみられ、凝固壊死の強い部分では内弾性板の平坦化や中膜の菲薄化さらに血管内腔の拡張などがみられた。一方、実験モデルにおいては、中膜筋細胞壊死は人為的死亡犬と自然死亡犬とは様相を異にしており、中膜筋細胞壊死の部分には人為的死亡犬では帯状を呈する膠原線維束となっていたのに対し、自然死亡犬では膠原線維間が不規則に断裂し、臨床剖検例と同様に散在性に凝集する凝固壊死状となっていた。自然死亡犬では人為的死亡犬と比べると死戦期が長く、また死亡から剖検までの時間的な遅れがあったために自己融解が進み、線維化の所見が修飾されたものと思われた。したがって、臨床剖検例でみられた不規則に凝集する中膜筋細胞の壊死像についても、死戦期に進行する自己融解や死後変化の影響があるものと推定された。

## 2. 脳血管攣縮の成因

脳血管攣縮が発現するために多量のクモ膜下出血が不可欠であることは、今回の臨床剖検例からも明らかである。しかし、実験動物のクモ膜下腔に血液を注入するだけでは光顕的に認めうる中膜筋細胞壊死は作製しえず、エピネフリンの単独注入により臨床剖検例と同様の所見を作製するという事実<sup>19)</sup>は、脳血管攣縮の発現、維持には血液以外にいろいろな要因が関与していることを示唆している。

脳血管攣縮は、前交通動脈瘤や内頸後交通動脈瘤などウイリス輪の前半部に生ずる動脈瘤の破裂によるものが多く、これらは特に前部視床下部の穿通枝を損傷する危険が大きい。またクモ膜下出血後には、高血圧や不整脈、心電図の異常など交感神経系の興奮を示唆する臨床症状がみられる。Neil-Dwyer<sup>13)</sup>は、クモ膜下出血では発症後2週間にわたり、特に出血当日および第2週において尿中カテコラーミン値が高いとし、Benedict<sup>2)</sup>もクモ膜下出血後の症例では血清カテコラーミンが高値を示すとした。Doshi<sup>4)</sup>は、クモ膜下出血の剖検例において視床下部と心筋の両者に組織病変を認めた。今回の実験でも、著明な中膜筋細胞壊死がみられたイヌには、必ず前部視床下部の脳梗塞が合併していた。それでは、脳血管攣縮の発現に視床下部の障害はどのような役割を果すのであろうか。Wilson<sup>18)</sup>は、イヌのクモ膜下腔に視床下部の抽出物を注入すると、長時間持続する脳血管攣縮が生ずることより、視床下部にはプロスタグランディンFやカテコラーミンなどの血管作動物質が含まれていると推定した。一方Wilkins<sup>17)</sup>は、前部視床下部の障害により交感神経の中枢

である後部視床下部が優位となり、交感神経系の興奮と副腎からのカテコラーミンの分泌増加が生ずるために脳血管攣縮が発現すると推定した。またFox<sup>6)</sup>、およびMizukami<sup>11)</sup>は、クモ膜下出血後数日以内に造影剤を静注してCTスキャンを行うと、ウイリス輪の周囲に造影剤の漏出が起こる現象を認め、Pia<sup>15)</sup>も同様の現象を観察し、クモ膜下出血後には血液—髄液関門の破綻が生ずるとした。

以上の事実より、クモ膜下出血後に増加した血中のカテコラーミンは、クモ膜下腔に持続的に漏出しているものと推定される。今回の実験モデルでは、エピネフリン注入後3週間目まで、クモ膜下腔の小動脈の血管壁には多数の赤血球や類線維素物質あるいは炎症細胞などが沈着しており、この所見はこれら小動脈からの血液成分の漏出を示唆していた。エピネフリンが臨床剖検例にみられるのと同様の中膜筋細胞壊死を惹起した理由として、以下のことが推定される。すなわち、実験当初エピネフリンはウイリス輪にきわめて強度の攣縮をもたらすと同時に、前部視床下部の穿通枝にも強度の攣縮をもたらし、したがって前部視床下部は脳梗塞をきたしたために後部視床下部が優位となり、血中のカテコラーミンが増加した。さらに、クモ膜下腔の小動脈の攣縮により二次的な血管壁の透過性亢進が生じ、血中に増加したカテコラーミンがウイリス輪の周辺に持続的に漏出するために強度の脳血管攣縮が続き、中膜筋細胞は壊死をきたした。もちろん、視床下部の梗塞後産物が脳血管攣縮の原因となっていたとも考えられる。脳血管攣縮が一般に1~2週間続いたのちに自然寛解するのは、長時間続いた攣縮により小動脈の血流が減少するためカテコラーミンなどの血液成分の漏出が絶えるのと同時に、視床下部の病変が器質化の時期に入るためであろう。さらに、中膜の外層より筋細胞壊死が進行するに従って中膜筋細胞の絶対数が減少し、物理的に血管攣縮を維持することが不可能となることも考えられる。

## V 結 語

クモ膜下出血後に致死的な脳血管攣縮を合併した臨床剖検3例と、イヌの視交叉槽にエピネフリンを注入して作製した脳血管攣縮の実験モデル10例とを病理学的に比較検討し、以下の結論を得た。

1. 臨床剖検例では、攣縮をきたした血管は中膜が菲薄化し、外層に優位な筋細胞壊死がみられた。すなわち、中膜筋細胞は核が消失し、不規則に凝集した好酸性の凝固壊死を呈した。

2. 実験モデル犬では、視床下部の梗塞巣とクモ膜下腔の小動脈の炎症性肥厚を合併した5例において、特に著明

な中膜筋細胞壊死がみられた。

3. 人為的死亡犬と自然死亡犬とでは中膜筋細胞壊死は様相を異にし、前者では帯状の膠原線維束が、後者では臨床剖検例と同様の凝固壊死がみられた。

4. 脳血管攣縮後に生ずる中膜筋細胞壊死の原因としては、エピネフリンのみならず、視床下部の梗塞巣やクモ膜下腔の小動脈壁から持続的に漏出する血管作動物質が重要な働きをなすものと推定された。

## 文 献

- 1) Alksne JF, Greenhoot JH: Experimental catecholamine-induced chronic cerebral vasospasm. Myonecrosis in vessel wall. *J Neurosurg* 41: 440-445, 1974
- 2) Benedict CK, Loach AB: Clinical significance of plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 113-117, 1978
- 3) Crompton MR: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510, 1964
- 4) Doshi R, Neil-Dwyer G: Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 821-826, 1977
- 5) Fein JM, Flor WJ, Cohan SL, Parkhurst J: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J Neurosurg* 41: 49-58, 1974
- 6) Fox JL, Ko JP: Cerebral vasospasm: A clinical observation. *Surg Neurol* 10: 269-275, 1978
- 7) Hughes JT, Schianchi PM: Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48: 515-525, 1978
- 8) Klassen AC, Sung JH, Stadlan EM: Histological changes in cerebral arteries with increasing age. *J Neuropath Exp Neurol* 27: 607-623, 1968
- 9) 小島原將保, 大根田玄寿: 血管の病理と老化. *細胞* 11: 610-618, 1979
- 10) Liszczak TM, Varsos VG, Black PM, Kistler JP, Zervas NT: Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. *J Neurosurg* 58: 18-26, 1983
- 11) Mizukami M, Kawase T, Tazawa T, Nagata K, Yunoki K, Yoshida Y: Hypothesis and clinical evidence for the mechanism of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 97-106
- 12) Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y: Is angiographic spasm real spasm? *Acta Neurochir (Wien)* 34: 247-259, 1976
- 13) Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stott A, Brice J: The urinary catecholamine and plasma cortisol levels in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Sci* 22: 375-382, 1974
- 14) Peerless SJ, Kassell NF, Komatsu K, Hunter IG: Cerebral vasospasm: Acute proliferative vasculopathy? II. Morphology, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 88-96
- 15) Pia HW: Aneurysm surgery-grading and timing, in Sano K (ed): *Neurosurgeons: Proceedings, First Annual Meeting of the Japanese Congress of Neurological Surgeons*. Tokyo, 1982, pp 89-104
- 16) Tani E, Yamagata S, Ito Y: Intercellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 48: 179-189, 1978
- 17) Wilkins RH: The possible role of the hypothalamus in the development of intracranial arterial spasm, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 266-269
- 18) Wilson JL, Feild JR: The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract. *J Neurosurg* 40: 473-479, 1974
- 19) Yamashima T, Yamamoto S: Cerebral arterial pathology in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 58: 843-850, 1983

[別刷請求先: 〒920 金沢市宝町13-1, 金沢大学脳神経外科, 山崎哲盛]