原 著

血小板凝集起因の脳血管傷害と循環障害の発生

藤本 司* 稲葉 穰* 本宮 武司** 津久井菱子**
榊原千枝子** 渡辺 節子** 山崎 博男**

Cerebrovascular injury and circulatory disturbances caused
by platelet aggregation

Tsukasa FUJIMOTO*, Yutaka INABA*, Takeshi MOTOMIYA**,
Ryoko TSUKUI**, Chieko SAKAKIBARA**,
Setsuko WATANABE** and Hiroh YAMAZAKI**

Key words: platelet aggregation, cerebrovascular injury, prostaglandin peroxide, thromboxane A₂, arachidonic acid

Thirty rabbits were injected with 0.7 mg/kg of sodium arachidonate into the right carotid artery to produce intravascular aggregation of platelets. Cerebral surface was observed through the skull window, and blood pressure, respiration, electrocardiogram and electroencephalogram were recorded continuously. Platelet count and volume were studied before, immediately, 10, 30 and 60 minutes after the injection. Evans blue was injected 10 minutes after the injection. One hour after, animals were perfused with formaldehyde or glutaraldehyde solution for light or scanning electron microscopic examination. Shortly after the injection, white thrombi were noticed in the vessels. Prominent blue staining of the brain were observed on the injected side. Histologically, extravasation of plasma substances from arteries, thick wall with convoluted internal elastic lamina and degeneration of the vascular walls were noticed on the injected side. The scanning electron micrograms showed disarrangement of arterial endothelial lining associated with remarkable platelet adhesion. The result suggests that intravascular aggregation of platelets produced not only the simple obstruction but constriction and damage of the cerebral arteries. The result suggests the participation of potent platelet aggregating and vasoconstricting substances, prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and serotonin released from the activated platelets in the genesis of cerebral insufficiency.

* 東京医科歯科大学脳神経外科 (〒113 東京都文京区湯島1-5-45), Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

** 東京都臨床医学総合研究所循環器部, Division of Cardiovascular Research, The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan.

はじめに

血小板凝集は種々の虚血性脳循環障害における病態形成に重要な役を演じている。凝集塊は脳血管を閉塞する一方、活性化した血小板から放出、分泌される、セロトニン、プロスタグランディンペルオキシド (PG), トロンボキサン A_2 (TXA $_2$) 等が病態形成において重視されている。特に注目されている, PG, TXA $_2$ は血小板膜から遊離されるアラキドン酸 (AA) からつくられる。Furlow and Bass¹⁾²⁾³⁾ は AA をラットの頸動脈に注入し、脳血管内に血小板血栓を認め、脳波上著明な抑制をみた。しかし血管壁の変化は観察していない。私達は血小板起因物質による血管壁傷害の可能性を検討した。

I. 対象と方法

30匹の白色家兔を、22および8匹の2群とし、後者の8匹には抗ウサギ血小板ヒツジ血清を反復静注し、血小板数約5万の血小板減少動物を作成した。全麻下で、右側舌動脈から逆行性にポリエチレンチューブを挿入し、先端を頸動脈分岐部の高さとした。気管切開をおき必要時ベンチレーターへ接続した。右大腿動脈および内頸静脈にもチューブを挿入し採血用とするとともに、大腿動脈圧を連続記録した。100単位/kgのヘパリンを注入し、さらに脳波、呼吸、心電図を連続記録した。アラキドン酸 Na 0.7 mg/kg を右頸動脈に、3~4秒で注入した。注入直前、直後、10分、30分、60分後に採血し、血小板数および容積分布を測定した。注入10分後に2% Evance blue 1.0 ml/kg を注入。5例に頭蓋骨窓を設け脳表血管を観察した。AA 注入60分後、光顕あるいは走査電顕的検索のために灌流固定を行った。

II. 結 果

注入直後、注入側の目は蒼白となり縮腫した。脳表は蒼白となり、白色血栓が出現し、脳表動脈の分岐部で狭窄がみられた。注入直後より呼吸抑制が強く出現したが、10~20分以内に回復した。70%の動物で脳波上著明な低電位徐波化、それに続く平坦化が注入側でみられたが

Fig. 1 Remarkable extravasation of Evans blue are seen only in the injected side of sodium arachidonate. Brain swelling at the same side are also clearly recognizable.

徐々に回復した。血小板数は注入後約70%にまで減少し、10~30分で回復したが、血小板減少動物では有意な変化を認めなかった。血小板容積分布では一過性に小側へ偏位したが、血小板減少群では有意な変化はなかった。血小板非減少群では80%に Evance blue による注入側脳の青染がみられ、減少動物では50%と少なく程度も軽度であった。光顕上では、100~200 μ の動脈の血管壁、特に中膜の構造の乱れ、プラズマ成分のもれ出しが著明であった。血小板血栓や著明な血小板の付着がみられ、部位により毛細血管や小血管の充血が認められた。中大脳動脈の壁は肥厚し、壁内面の細かい規則的な突出がみられた。血管周囲では、神経細胞の核濃縮や染色性の変化が、そして間質には浮腫性変化が著明であった。走査電顕上では、注入側大血管の内面には活性化血小板の付着が著明で、その周辺では内皮細胞の配列が乱れ、不規則な凹凸が目立った。これらの光顕的、電顕的に観察された変化は注入側のみでみられ、対側ではみられなかった。一方血小板減少動物では、極く軽度にしき認められぬか、あるいは全く認められなかった。

III. 考察と結語

Fuplow and Bass¹⁾²⁾³⁾ の脳血栓塞栓モデルを

Fig. 2 Medium sized artery in the injected side. Adhesion of platelets and extravasated amorphous substance, probably plasma, are seen. Edematous changes with irregular thickness of the vessel wall are seen (Fig. 2-1). Larger sized artery in subarachnoid space. Thickened arterial wall and regular, fine protrusions are seen on the inner surface (Fig. 2-2).

Fig. 3 Scanning electronmicroscopic findings of inner surface of the middle cerebral artery in the injected side. Adhesion of platelets are remarkable and derangement of endothelial lining are seen under or near to the adhesion (Fig. 3-1). Remarkably changed area in the inner surface of the middle cerebral artery of the injected side (Fig. 3-2). Inner surface of the middle cerebral artery of not-injected side (Fig. 3-3), and injected side of thrombocytopenic animal (Fig. 3-4).

用いたが、内頸動脈の血流障害が生じないように改良した。心肺機能および脳波上の変化は彼らの報告と同様であったが、私達は血小板凝集に伴った脳血管の傷害を見出した。すなわち、①Evan blue のもれ出しで示される脳血管関門の破綻、②走査電顕上認められた血小板付着を伴った血管内面の、内皮細胞の配列の著明な乱れ、③中等および大血管の壁、特に中膜の構造の変化、血漿成分のもれ出し、壁の肥厚、等を特徴としており、注入側のみでみられ、同一動物の対側ではみられなかった。血小板減少動物では、極く軽度の変化か、あるいは全くみられなかった。最近、活性化された血小板が脳血管障害の病態形成において重視されている⁴⁾。各種の血管作動物質を遊離あるいは分泌するからであり⁴⁾⁵⁾⁶⁾、特に PG と TXA₂ が注目されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。これらは強力な、血管収縮作用、血小板凝集作用、血管壁透過性亢進作用を有しており⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、これらの作用により血管壁の傷害が惹起されるものと考えられる。当然のことながら、血小板凝集塊による虚血性変化、および AA 自身の非特異的 detergent agents としての毒性による作用¹²⁾を除外しなければならないが、以上の結果は、ここに観察した血管壁の傷害が、血小板凝集起因物質によって惹起された可能性を強く示していると考えられる。

文 献

- 1) Furlow, T. W. and Bass, N. H.: Fatty acids, platelets, and microcirculatory obstruction. *Science*, **190**; 491, 1975.
- 2) Furlow, T. W. and Bass, N. H.: Stroke in rats produced by carotid injection of sodium arachidonate. *Science*, **187**; 658~660, 1975.
- 3) Furlow, T. W. and Bass, N. H.: Arachidonate-induced cerebrovascular occlusion in the rat. *Neurology*, **26**; 297~304, 1976.
- 4) Mustard and Packham, M. A.: The role of blood and platelets in atherosclerosis and the complication of atherosclerosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **33**; 444~457, 1975.
- 5) Haslam, R. J.: Role of adenosine diphosphate in the aggregation of human blood-platelets by thrombin and by fatty acids. *Nature*, **202**; 765~768, 1964.
- 6) Hovig, T.: Release of a platelet aggregation substance (adenosine diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendon. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **9**; 264~278, 1963.
- 7) Smith, J. B. and Willis, A. L.: Formation and release of prostaglandins by platelets in response to thrombin. *Br. J. Pharmacol.*, **40**; 545, 1970.
- 8) Hamberg, M., Svensson, J., et al.: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Sci. USA*, **71**; 345~349, 1974.
- 9) Hamberg, M., Svensson, J., et al.: Thromboxanes, a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Sci. USA*, **72**; 2994~2998, 1975.
- 10) Eliss, E. F., Oels, O., et al.: Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets, evidence. *Science*, **193**; 1135~1137, 1976.
- 11) Majno, G., Shea, S. M., et al.: Endothelial constriction induced by histamin-type mediators. An electron-microscopic study. *J. Cell. Biol.*, **42**; 647, 1969.
- 12) Spector, A. A. and Hoak, J. C.: Fatty acids, platelets and Microcirculatory obstruction. *Science*, **190**; 490~491, 1975.