— 原 著 —

実験的脳血管障害の脳浮腫に対する血圧の影響

添田 敏幸

日本医科大学第2内科学教室 (主任: 赫 彰 郎 教授)
指導: 新城之介特任教授)

The influence of blood pressure on brain edema of an experimental cerebrovascular disorder

Toshiyuki Soeda

The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

An experimental brain edema was produced by the cold injury method. Three kinds of rats were used; that is, stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP, Blood Pressure 194 ± 16 mmHg), stroke-resistant spontaneously hypertensive rats (SHRSR, B.P. 168 ± 14 mmHg) and normotensive Wistar rats (WR, B.P. 119 ± 8 mmHg).

Brain edema was assessed by measuring the brain water content. Blood-brain barrier permeability was studied by estimation of the transfer of ^{131}I -RISA from blood to brain tissue. Regional cerebral blood flow (rCBF) was measured by the hydrogen clearance method.

The experiment was carried out without anesthesia in order to exclude the effects of anesthesia.

The following results were obtained:

1) Three to six hours after the cold injury the water content in SHRSR and WR gradually began to increase in the damaged hemisphere. In the undamaged hemisphere the changes of the water content were slight. There was no significant difference between SHRSR and WR. However, in SHRSP the increase of the water content after the cold injury was remarkable compared to the other two groups.

2) The uptake of ^{131}I -RISA to the brain tissue rapidly increased among the three groups in the damaged hemisphere. But in the undamaged hemisphere these changes were slight. These changes suggest that the damage of the blood-brain barrier was induced after the cold injury. In SHRSP these changes were remarkable compared to SHRSR and WR.

In the three groups rCBF decreased rapidly immediately after the cold injury not only in the damaged hemisphere but also in the undamaged hemisphere. Disturbance of the brain metabolism caused by hypoxia was considered.

3) These results suggest that the presence of severe hypertension (B.P. over 190~200 mmHg) emphasizes the occurrence of brain edema.

Key words: experimental brain edema, blood pressure, stroke-prone SHR, blood-brain barrier, regional cerebral blood flow

緒 言

脳血管障害の急性期における直接死因としては、脳損傷そのもののほか、それに随伴して発生する脳浮腫が重要である。この脳浮腫は病巣部位にとどまらず病

巣周辺、対側脳半球にも及び、ひいては脳ヘルニアを引き起こし、脳幹障害をきたして脳死の主要因となるものである。

一方、脳血管障害のリスクファクターとして最も重要なものは高血圧である。脳出血はもとより脳梗塞も高血圧症例に多いことは、Kannelら^{1,2)}のFramingham studyの報告からも明らかである。また脳卒中急性期の患者に高血圧を示すものが少なくないのも事実であ

Present address: Department of Internal Medicine,
Nippon Medical School First Hospital, 3-5-5, Iidabashi,
Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

って、永積⁹⁾は脳卒中急性期に収縮期血圧 200 mmHg 以上のもの、拡張期血圧 120 mmHg 以上のものはいずれも予後が不良であったことを認め、篠野¹⁰⁾も同様の報告を行っており、Meyer ら¹¹⁾は高血圧性脳出血の急性期に降圧療法を施行した群が予後の良かったことを報告している。

すなわち、高血圧症の存在あるいは脳卒中急性期の血圧上昇は脳血管障害の病態に重要なかわりをもつものであるが、これが急性期の脳卒中病巣に伴って発生する脳浮腫に影響していることが考えられる。

脳浮腫の研究は数多くなされているが、血圧と脳浮腫との関係について検索したものは少ない。しかもこれまでの実験は正常血圧の動物を用い、薬剤負荷や手術により一時的に高血圧を作成して行われたものであり、また麻酔の影響を考慮していないものである。しかし脳血管障害は発症前すでに全身性因子としての高血圧症が長期間持続しており、それによる種々の血管障害性因子の存在を考慮しなければならない。

かかる観点から血圧の脳浮腫に及ぼす影響について検討する目的で、高血圧を有する自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat, 以下 SHR と略す)¹²⁾ および血圧正常な Wistar rat を用いて実験的脳浮腫を作成して、血圧と脳浮腫の程度としての脳含水量を、また血液脳関門の障害の指標としての脳組織への ¹²⁵I-RISA 移行率、さらに局所脳血流量をそれぞれ経時的に測定したので報告する。

研究対象および方法

(1) 研究対象

研究対象として体重 250~350 g の 3 種類のラット、すなわち高血圧を有する SHR のうち中等度高血圧の脳卒中難発症の SHR (stroke-resistant SHR, 以下 SHRSR と略す)¹³⁾ と高度高血圧の脳卒中易発症の SHR (stroke-prone SHR, 以下 SHRSP と略す)¹⁴⁾ と対照群として血圧正常の Wistar rat (以下 WR と略す) を各 120 匹ずつ用いた。

(2) 麻酔使用の可否の検討

動物実験を行う場合、麻酔の使用を必要とすることが少なくない。本実験においては、血圧がいかに脳浮腫に対して影響を及ぼすかを検索するものであるから、実験中の麻酔の血圧や脳血流量などに対する影響について検討することが必要であると考え、実験に先立って検討した。

Fig. 1, 2 に示すごとく、麻酔により血圧ならびに

Fig. 1 Effect of anesthesia (Pentobarbital 2.5 mg/100 g i.p.) on blood pressure in SHRSP

Fig. 2 Effect of anesthesia (Pentobarbital 2.5 mg/100 g i.p.) on rCBF in SHRSP

局所脳血流量とともに急激に下降する。血圧は約 3~6 時間以降で、局所脳血流量は 12 時間以降になって前値に復した。このように麻酔は実験施行の上で研究成績を修飾するおそれがあるため、種々の処置は前もって行い実験は無麻酔下で実施した。

(3) 脳浮腫の作成

Klatzo ら¹⁵⁾の方法に準じて凍結損傷法 (cold injury method) を用いた。すなわちあらかじめエーテルおよびペントバルビタール麻酔下で、ラットの左頭頂部に骨窓をあけ、24 時間後に無麻酔の状態でアセトンとドライアイスを入れ、 -40°C とした接面が直径 2 mm の銅製容器を 40 秒間骨窓部硬膜上に接触させ脳に凍結損傷を加えた。

(4) 血圧測定の方法

あらかじめ麻酔下で、観血的に内径 0.2 mm のポリエチレンチューブを大腿動脈に挿入し、皮下トンネルを通して項部に他端を露出する。ヘパリン加生食水でチューブ内を満たしておき、いつでも無麻酔下でトランスデューサーを用いて血圧の測定を可能にしておき測定した。

(5) 脳含水量の測定

脳浮腫の程度を明らかにするため、脳の含水量を経時的に測定した。脳含水量は、凍結損傷 1, 3, 6, 12,

24, 48, 72, 96 時間後に断頭し、直ちに脳を取り出して損傷側・対側別に大脳半球を分け、乾燥重量法で測定した。すなわち、採取直後の脳浸潤重量を a とし、さらにその脳を真空凍結乾燥器 (LABCON 社 Freeze dryer-III型) を用いて 48 時間乾燥した後の乾燥重量を b として次式より算出した。

$$\text{脳含水量} = \frac{a-b}{a} \times 100 (\%)$$

(6) ^{131}I -RISA 移行率の測定

あらかじめヨウ化ヒト血清アルブミン注射液 (ダイナボット・ラジオアイソトープ研究所製) $10 \mu\text{Ci}$ を腹腔内に注入しておき、その動物の脳に凍結損傷を加え損傷後脳含水量を測定したのと同じ時間に腹部大動脈にカニューレを挿入し採血する。その後、両側の頸静脈を切断し、挿入したカニューレから生理的食塩水 $1,000 \text{ ml}$ で十分灌流してから脳を取り出し、損傷側と対側の大脳半球に分けた。血液および脳の ^{131}I -RISA 量をウェルタイプの計数管を用いて測定し、脳組織 1 g 当たりの ^{131}I -RISA 量と血液 1 ml 当たりの ^{131}I -RISA 量の比から移行率を算出した。

(7) 局所脳血流量の測定

局所脳血流量の測定には水素クリアランス法^{9,10)}を用いた。すなわち凍結損傷 24 時間前に、内径 0.2 mm の白金電極 (ユニークメディカル社製) をラットの頭頂部頭蓋上から挿入固定し、不関電極は銀塩化銀電極を用い背部に固定した。測定回路は、ユニークメディカル PHG-200 を使用し自動平衡型記録計 (日本電子科学 U-626 DS) に水素吸入後のクリアランスカーブを記録した。クリアランス値を片対数グラフ用紙にプロットし、半減期 ($T_{1/2}$) を求め、次式より局所脳血流量を算出した。

$$\text{局所脳血流量} = \lambda \frac{0.693}{T_{1/2}} \times 100 \text{ ml/min/100 g}$$

$$\lambda = 1 \text{ (Aukland}^{11)})$$

成 績

1. 脳凍結損傷作成の再現性

Fig. 3 は、凍結損傷 24 時間後に Yamaguchi ら¹²⁾の方法に準じて、脳血管に墨汁 (Perican 社製 C11/1431 a) を注入して作成した脳組織標本である。左頭頂部の皮質に出血を伴った損傷巣が作成されている。この凍結損傷による脳損傷は、 -40°C にした銅製容器の接面と硬膜との接触時間を一定にすることによってほとんど常に同様のものが作成できる。

Fig. 3 Coronal section of the brain of WR killed after carbon-black perfusion at 24 hours after cold injury

*: significant difference compared to WR ($p < 0.01$)

** : significant difference compared to SHRSR ($p < 0.01$)

Fig. 4 Changes of blood pressure at different times after cold injury in SHRSP, SHRSR and WR

2. 血圧の変動

凍結損傷前の血圧は、SHRSP ($n=8$) では $194 \pm 16 \text{ mmHg}$, SHRSR ($n=8$) では $168 \pm 14 \text{ mmHg}$ であって、WR ($n=8$) は $119 \pm 8 \text{ mmHg}$ であった。これら 3 者の血圧について、それぞれの間に有意の差を認めた ($p < 0.01$)。Fig. 4 に示すごとく、凍結損傷直後はいずれのラットでもやや血圧は上昇するがその程度は軽度で、その後も著明な血圧の変動は認めなかった。

このように本実験では、無麻酔下で行い凍結損傷による血圧の著しい変化はなかった。

3. 脳含水量

凍結損傷前の脳含水量は, WR, SHRSR, SHRSP の3群の間に有意の差を認めなかった ($p > 0.05$). Fig. 5 に示すごとく, WR では凍結損傷側で損傷後 3~6 時間ころより脳の含水量は増加し始め, 24~48 時間後に最高に達する傾向を認めた. SHRSR でも同様に損傷側で損傷後 3~6 時間ころより脳含水量が増加し, 24~48 時間後に最高に達する傾向を認めたが, その程度は WR のそれとほぼ同程度であり両者の間で損傷後の経時的な脳含水量に有意の差は認めなかった ($p > 0.05$). しかし SHRSP においては, 他の2群より早く損傷1時間後より脳の含水量の増加傾向がみられ, 24~48 時間後に最高に達したが, 脳含水量の増加は他の2群に比べ, より著明であった.

対側においては Fig. 6 に示すごとく, 損傷側よりも軽度であるが, WR, SHRSR はいずれも損傷の 6~12 時間後より脳含水量は増加し始め, 24~48 時間後に最高に達した. しかし, SHRSP では損傷側と同様に損傷後, WR, SHRSR より早期に脳含水量は増

*: compared to the other groups at the corresponding time ($p < 0.05$)

Fig. 5 Changes of brain water content at different times after cold injury in the damaged hemisphere

*: compared to the other groups at the corresponding time ($p < 0.05$)

** : ($p < 0.01$)

Fig. 6 Changes of brain water content at different times after cold injury in the undamaged hemisphere

加する傾向を示し, その増加の程度も WR, SHRSR より著明であった.

このことは凍結損傷により, 早期から脳浮腫が発生することを示すものである.

4. 脳組織への ^{131}I -RISA の移行率

凍結損傷により脳毛細血管の透過性障害が引き起こされると考えられるが, その際の血液成分の脳組織への移行を ^{131}I -RISA を tracer として検索した.

Fig. 7 に示すごとく, 損傷側において WR, SHRSR, SHRSP ともに損傷直後より ^{131}I -RISA の脳組織への移行が認められ, WR と SHRSR ではその程度の差に違いは認めなかった. しかし SHRSP ではその程度は著しく, 損傷の 24~48 時間後ではより著明な ^{131}I -RISA の脳組織への移行が認められ, 他の2群よ

*: compared to the other groups at the corresponding time ($p < 0.01$)

** : compared to the other groups at 24 hours after cold injury ($p < 0.05$)

Fig. 7 Changes of the uptake of ^{131}I -RISA at different times after cold injury in the damaged hemisphere

*: compared to the other groups at the corresponding time ($p < 0.05$)

Fig. 8 Changes of the uptake of ^{131}I -RISA at different times after cold injury in the undamaged hemisphere

りも著しい血管透過性の亢進が起こることがうかがわれた。

対側においては、Fig. 8 に示すごとく損傷 3～6 時間後より脳組織への ^{131}I -RISA の移行が認められ、約 48 時間後に最高に達した。SHRSP はその程度が他の 2 者より著しい傾向を認めた。

これらは損傷直後より血液成分の溢出に加え、脳毛細血管透過性の障害による血漿成分を伴った水分の漏出が起こることを示すものである。

5. 局所脳血流量

水素クリアランス法により測定した局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, 以下 rCBF と略す) は、凍結損傷前では SHRSP (n=6) は $94 \pm 13 \text{ ml/min/100 g}$, SHRSR (n=6) は $91 \pm 11 \text{ ml/min/100 g}$, WR (n=6) では $101 \pm 10 \text{ ml/min/100 g}$ であった。これら 3 者の間で有意の差は認めなかった ($p > 0.05$)。

Fig. 9 に示すごとく、凍結損傷直後より急激に局所脳血流量は減少し、約 30 分後には最低となり、いずれのラット群でも 55～65% の減少を示した。しかも血流量の減少は多少回復傾向を示すが長時間持続し、特に SHRSP では低値が他の 2 群より長時間続く傾向がみられた。

Fig. 9 Changes of rCBF at different times after cold injury in the damaged hemisphere

Fig. 10 Changes of rCBF at different times after cold injury in the undamaged hemisphere

対側においても局所脳血流量の減少が認められたが、いずれの群でもその減少率は約 45% 程度で特に差はみられなかった。血流量が最低になるのは、損傷側よりやや遅く、1～3 時間後であった (Fig. 10)。

考 察

脳浮腫の病態を解明し、さらに治療指針に資するためには実験的研究が必要であり、それにはその研究に便利で合目的な実験方法および実験動物を用いなければならない。

脳浮腫を発生させる実験方法として凍結損傷法^{8,18-19}、硬膜外バルーン挿入法¹⁶、硬膜外振動法¹⁷、頭部振盪法¹⁸、その他薬物による方法としてトリエチル錫中毒、Ouabain 注入など種々の方法が試みられてきた。今回、著者が用いた凍結損傷法は、Klatzo らの方法に準じたものであるが、損傷によって損傷部皮質に出血を伴った病巣が得られ、また再現性が高く、十分な脳含水量の増加が得られ実験的脳浮腫モデル作成法として適切なものと考えられる。

さて脳浮腫の研究は数多くなされているが、脳浮腫と血圧との関係を検討した報告は少ない¹⁹。血圧の影響を検討する場合、実験動物の高血圧の程度、種類が重要である。実験的高血圧モデルには、実験動物の処置の仕方より神経性、腎性、副腎性 (内分泌性)、食塩性高血圧などが知られている²⁰。しかし今回の研究では血圧が高いということとともに、全身性因子としての高血圧症と脳浮腫の関係を検討するため自然発症的に高血圧症を有し、しかも高血圧性心血管病変を有する SHR を用いた。この SHR は生後 10 週以降より高血圧を発症し、心肥大特に左室肥大が特徴的で、対照の Wistar-Kyoto rats に比し心重量や左室重量の増加が認められ^{21,22}、また心筋の線維化や冠動脈壁の肥厚を伴う²³。腎臓においては腎硬化症を、脳においては動脈硬化の所見があり^{24,25}、本実験に有用であった。

なお、麻酔による実験結果への直接的影響を避けるため、あらかじめ前処置を麻酔下にて施行しておいて実験は無麻酔下で行えるようにした。

さて、脳浮腫とは脳組織の容積増大を伴った水分の異常な増加であるとされるが²⁶⁻²⁸、その浮腫液の由来については、まず第 1 に血液、第 2 には脳独特の様式である脳表と脳室・脊髓腔を灌流する脳脊髄液の二つをあげることができる。

Klatzo²⁷は、脳浮腫をその発生の病態生理の面から、すなわち脳血管壁に損傷が生じ血液脳関門が障害さ

れ、血管の透過性が亢進して血清蛋白の漏出を伴って水分が脳組織内に移行して発生する血管性脳浮腫 (vasogenic edema) と、細胞の代謝の障害によって脳細胞膜の sodium pump が異常をきたして細胞膜のイオンの出入が障害され、細胞内液の貯留による腫脹が起こる細胞性脳浮腫 (cytotoxic edema) とに分けた。さらに Manz²⁰⁾は、水頭症の際にみられるような髄液由来の脳浮腫を加え、これを Fishman⁸⁰⁾ は間質性脳浮腫 interstitial edema と呼んだ。

著者の行った凍結損傷法による脳出血に伴う浮腫は、Stark⁸¹⁾のいう毛細血管内圧の上昇に伴って起こる血管壁の透過性亢進によるものが主であって、これは血液脳関門の障害として把握されるものである。

したがって、脳毛細血管の透過性についての検索は、血液脳関門についての検索に当たるわけで、この検索に著者は tracer として ¹³¹I-RISA を用いた。Klatzo ら⁸²⁾は、螢光法による脳血管透過性に関する研究で正常時には血清アルブミンは内皮細胞を透過しないとしている。¹³¹I-RISA は、ヒト血清アルブミンを放射性ヨウ素¹³¹I で標識したもので、アルブミンと変わらない物質と考えて使用できる⁸³⁾。

こうした tracer による実験は、決して浮腫液そのものの態度を説明可能とするものではないが、正常では脳組織へは移行しない ¹³¹I-RISA が凍結損傷により移行するという著者の実験成績は、破綻した血管から漏出するとともに血液脳関門の障害により透過性が亢進したことを示すものであり、こうした蛋白の移動に伴って水分の移行が行われることが示唆される。

さらに、局所脳血流量は早期に急激に損傷前の 35～45% に減少し、脳は乏血 hypoxia の状態にあることが考えられる。Katayama ら⁸⁴⁾は、SHR を用いた実験で凍結損傷後早期に急激な脳組織 c-AMP の増加、それに引き続いて起こる c-AMP の減少、脳組織 ATP の枯渇および lactate の蓄積がみられ、凍結損傷後早期に脳は嫌氣的代謝の状態にあることを報告しているが、こうした代謝の障害は脳血流動態と関連していることが考えられる。

血圧の脳浮腫に及ぼす影響を検討するため、正常血圧の Wistar rat と高血圧の SHRSR, SHRSP を用い比較した。3 者の凍結損傷前の脳含水量にはほとんど差を認めなかった。

凍結損傷後の血圧の変動は、WR, SHRSR, SHRSP の各群で、損傷後いずれも血圧は早期に一時的にやや上昇するが、その程度は少なく、以後ほとんど損傷前

値と変わりなく経過した。

Nelson ら¹⁹⁾の報告でも、正常血圧のラット, SHR, 単腎摘出に Deoxycorticosterone acetate を負荷したラットの 3 群で、凍結損傷を作成した前後の血圧、心拍数に変動はなかったとしており、凍結損傷法による実験的脳浮腫発生の過程では血圧変動は考慮する必要のないことを示している。

他方、Johansson ら^{85,86)}によれば、急激な全身的な動脈血圧の上昇は脳において部分的ではあるが、多数の部位で蛋白の漏出を引き起こすといわれ、また急性高血圧は蛋白の脳血管透過性を亢進させることも報告⁸⁷⁾しており、この血液脳関門の障害による蛋白漏出は、高い血管内圧と血管の急激な伸張により引き起こされると述べている⁸⁸⁾。しかしながら Häggendal ら⁸⁹⁾は血圧を徐々に上昇させた場合は、脳における浮腫形成がみられなかったと述べている。

これらの実験は、正常血圧の動物で一時的に血圧を上昇させての実験で、機械的な血液脳関門の障害が起こり得ることを示しているが、本実験では血液脳関門の障害は血圧の変動、上昇をきたさなくとも、凍結損傷を加えることによっても起こることを示している。

さて、著者の実験でラットの脳に凍結損傷を加えると出血を伴った病巣が作成される。損傷により脳血管の破綻をきたし、血液成分がそこから溢出することは当然考えられることであり、それが浮腫液の一部をなすと思われる。また損傷後早期において、血圧の著しく高い SHRSP において脳含水量の増加、¹³¹I-RISA の移行率の増加が著明なことは破綻した血管から溢出する血液の量が血圧の著しく高いものほど多いことが考えられる。これとは別に、脳浮腫の発生に SHRSP, SHRSR, WR の間で差があるのは高血圧症のほかにそれに伴う心血管病変の存在の差も関係があると考えられる。前述したごとく、SHR は高血圧性心血管病変を伴っており、WR よりもより強調された形で脳浮腫の発現がみられた。

SHRSP と SHRSR の間で凍結損傷法による脳浮腫の発生に差がみられたのは、高血圧の程度の違いだけであろうか。

Yamori ら⁴⁰⁾は、高血圧発症がまだみられない時期の SHRSP と SHRSR について、Norepinephrine に対する昇圧反応と、trypan blue の脳実質内への漏出を指標とした一過性の血圧上昇に対する脳血管透過性亢進の程度について検索し、SHRSP のほうが SHRSR より血圧上昇がより著明で、trypan blue の

漏出もより多い傾向にあることを認めた。また SHRSP のほうが高血圧発現以前においてなんらかのストレスによって脳血管の透過性の亢進をきたしやすいとしている⁴³⁾。

このように SHRSP と SHRSR は高血圧の程度のみでなく、脳血管の透過性についても差があり、こうした全身的要因があるところに凍結損傷を加えることにより、SHRSP のほうが WR はもとより SHRSR よりも血液脳関門がより強く障害され脳浮腫も強く発生することが考えられる。

脳浮腫作成の過程で、凍結損傷を加えた損傷側のみならず、対側の健常脳半球においても、やや時間的な差はあるとしても軽度であるが脳浮腫の発生が認められた。

Hoedt-Rasmussen ら⁴²⁾は、脳血管障害において脳血流量を測定し病巣側のみならず、健常脳半球においても脳血流量の減少していることを指摘した。また脳幹部外傷や corpus striatum の腫瘍でも両側半球の脳血流量が減少することを報告し、対側の脳血流量の減少を transhemispheric depression と呼び、何か神経系を介してこのような現象が起こるのではないかとし、これを transneural depression ともいっている。また Meyer⁴³⁾はこの対側脳血流量の減少について、限局病巣の remote effect による健常脳半球の代謝低下が脳血流量減少の原因の一つではないかとした。

こうした考えは、古くは 1914 年 von Monakow が脳の病巣の局所症状のみならず、病巣から遠く離れた部位の局所症状が現れるのを見出し、こうした現象を diaschisis と呼んだが、今日では単に臨床症状のみならず、脳における循環・代謝についても diaschisis という言葉が使われるようになっていく。こうした現象の原因の一つとして、脳虚血時に神経伝達物質の両側脳半球全体での非生理的な放出があると考えられている。すなわち Kogure ら⁴⁴⁾は、ラットの局所的脳虚血の実験で脳組織の Norepinephrine が虚血後早期より減少することを認め、これは presynaptic terminal からの広汎な Norepinephrine の放出によるもので、これが直接あるいは間接の原因となり、脳の血管のトーンに影響を及ぼしているのではないかとしている。

こうした神経伝達物質を介し、損傷側のみならず対側においても脳血流量の減少、血管透過性の障害、ひいては亢進などをきたし脳浮腫を生ずるものとも考えることもできる。

しかしながら本実験の結果をみると、対側の脳含水量の増加は損傷側の変化と類似しており、血圧が高く脳含水量の増加の著しい SHRSP においては対側でも他の 2 群よりも強い脳浮腫を示しているが、局所脳血流量の減少は WR, SHRSR, SHRSP の 3 群で特に差が認められていないのである。したがって、このことから対側の脳含水量の増加は損傷側より少ないことと加えて、損傷側からの含水量増加に依存しているのではないかということが考えられる。すなわち単に対側の脳浮腫が、神経伝達物質を介しての循環障害・代謝障害により発生すると考えるよりも左右大脳半球をつなぐ脳梁部などを介し、損傷側から対側に水分の移動が起こる可能性を考えることもできる。しかし、今後なお検討を必要とする問題である。

以上、凍結損傷法による実験的脳浮腫における血圧の影響について、血圧が高いということにより破綻した血管から血液成分の溢出がより多くなること、また全身性因子としての高血圧が脳の毛細血管透過性の亢進を引き起こしやすく、血液脳関門の障害により脳浮腫がさらに進展増悪するものと考えられた。また損傷側のみならず、対側にも脳浮腫の出現する機序についても考察を加えた。

結 論

脳血管障害に伴う脳浮腫に対する血圧の影響を検討するため、SHRSP, SHRSR, WR の 3 種の血圧の異なるラットを用い、凍結損傷法による実験的脳浮腫モデルを作成し、血圧の脳浮腫に及ぼす影響について探索した。

1) 脳に凍結損傷を加えた後の脳含水量は、損傷後 3～6 時間で増加し始め、24～48 時間で最高に達した。また対側においても軽度ではあるが同様の変化を認めた。

これらの脳浮腫の発生は、収縮期血圧が 190～200 mmHg と著しく高い SHRSP で、特に著明で高度であったが、軽度高血圧の SHRSR では血圧正常の WR とほとんど同程度であった。

2) 腹腔内注入を行った ¹³¹I-RISA は損傷直後より脳組織へ移行することを認めたが、これは出血により血液脳関門の障害が起こり血液成分の溢出が起こることを示すものである。また、損傷後早期に局所脳血流量の減少が認められ、脳乏血によるエネルギー代謝の障害がうかがわれた。

これらの変化はいずれも軽度高血圧の SHRSR で

は血圧正常の WR とほぼ同様であったが、高度高血圧の SHRSP では前2者よりも著明で高度であった。

3) 以上より、脳血管障害急性期に起こる脳浮腫は収縮期血圧が 190~200 mmHg 以上の著しい高血圧である場合はより強く発現することが考えられる。

稿を終わるに当たり、本研究について御懇篤なる御指導を賜りました本学第2内科学教室伊與田浩介講師に心から感謝いたします。また本研究に御協力頂いた教職員各位に厚く御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は、第3回日本脳卒中学会(昭和53年6月)ならびに Satellite Symposium of the XXVIII International Congress of Physiological Sciences (July, 1980 in Tübingen, GFR) において発表した。

文 献

- Kannel, W.B., Wolf, P.A., Verter, J., and McNamara, P.M.: Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke; The Framingham study. *JAMA*, **214**, 301~310, 1970.
- Kannel, W.B., Dawber, T.R., Sorlie, P., and Wolf, P.A.: Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction; The Framingham study. *Stroke*, **7**, 327~331, 1976.
- 永積惇: 脳卒中中の生命ならびに麻痺予後に関する研究. *日医大誌*, **45**, 162~174, 1978.
- 篠野脩一: 脳血管障害の疫学. “脳卒中のすべて”(亀山正邦編), p. 51~66, 南江堂, 東京, 1978.
- Meyer, J.S., and Bauer, R.B.: Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology*, **12**, 36~47, 1962.
- Okamoto, K., and Aoki, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **27**, 282~293, 1963.
- Okamoto, K., Yamori, Y., and Nagaoka, A.: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ. Res.*, **34** (Suppl. 1), 143~153, 1974.
- Klatzo, I., Piraux, A., and Laskowski, E.J.: The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.*, **17**, 548~564, 1958.
- Fieschi, C., Bozzao, L., and Agnoli, A.: Regional clearance of hydrogen as a measure of cerebral blood flow. *Acta Neurol. Scand.*, **41** (Suppl. 14), 46~52, 1965.
- 田村晃, 浅野孝雄, 卓允佑, 間中信也, 平川公義, 佐野圭司: 水素クリアランス法による脳局所血流量の測定; 方法および Venous Out Flow 法との相関. *脳と神*, **30**, 47~54, 1978.
- Aukland, K., Bower, B.F., and Berliner, R.W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.*, **14**, 164~187, 1964.
- Yamaguchi, M., Shirakata, S., Yamasaki, S., and Matsumoto, S.: Ischemic brain edema and compression brain edema; Water content, blood-brain barrier and circulation. *Stroke*, **7**, 77~83, 1976.
- Clasen, R.A., Brown, D.V.L., Leavitt, S., and Hass, G.M.: The production by liquid nitrogen of acute closed cerebral lesions. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **96**, 605~616, 1953.
- Torack, R.M., Terry, R.D., and Zimmerman, H.M.: The fine structure of cerebral fluid accumulation. I. Swelling secondary to cold injury. *Am. J. Pathol.*, **35**, 1135~1147, 1959.
- Bakay, L., and Haque, I.: Morphological and chemical studies in cerebral edema. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **23**, 393~418, 1964.
- Ishii, S., Hayner, R., Kelly, W.A., and Evans, J.P.: Studies of cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J. Neurosurg.*, **16**, 152~166, 1959.
- 萩原徹, 有田泰夫, 中山幸雄, 円満字正通, 押阪坦, 黒岩純: 実験的脳浮腫作成法に関する一考案(電動式硬膜外振動法). *京都府医大誌*, **69**, 803~806, 1961.
- 里吉宮二郎, 青木郁子, 鎌田文子, 木下真男, 古和久幸, 村上慶郎, 栗津三郎: 脳浮腫に関する研究. *脳と神*, **13**, 165~173, 1961.
- Nelson, S.R., Dick, A.R., and Bunag, R.D.: Brain edema and blood pressure measurements in unanesthetized hypertensive rats with cortical lesion. “Dynamics of Brain Edema” (Pappius, H.M., and Feindel, W. eds.), p. 77~82, Springer-Verlag, New York, 1976.
- 曾我部博文: 実験高血圧症. “実験高血圧症入門”, p. 35~110, 英文堂書店, 東京, 1968.
- Yamori, Y.: Contribution of cardiovascular factors to the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart J.*, **15**, 194~196, 1974.
- Sen, S., Tarazi, R.C., Khairallah, P.A., and Bumpus, F.M.: Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, **35**, 775~781, 1974.
- Yamori, Y., Ohtaka, M., and Nara, Y.: Vectorcardiographic study on left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **40**, 1315~1329, 1976.
- 家森幸男, 堀江良一, 大高道也, 奈良安雄: 高血圧自然発症ラット (SHR) および Stroke-prone SHR における血管病変の臓器特異性. *動脈硬化*, **4**, 399~410, 1977.
- Yamori, Y., Horie, R., Ohtaka, M., Akiguchi, I., and Nara, Y.: Organ specificity of vascular lesions in SHR. *Jpn. Heart J.*, **18**, 590~591, 1977.
- Smith, J.F., McLaurin, R.L., Nichols, J.B., and Asbury, A.: Studies in cerebral edema and cerebral swelling. *Brain*, **83**, 411~424, 1960.
- Klatzo, I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **26**, 1~14, 1967.
- Katzman, R., Clasen, R., Klatzo, I., Meyer, J.S., Pappius, H.M., and Waltz, A.G.: Brain edema in stroke; Study group on brain edema in stroke.

- Stroke, **8**, 512~540, 1977.
- 29) Manz, H.J. : The pathology of cerebral edema. *Hum. Pathol.*, **5**, 291~313, 1974.
 - 30) Fishman, R.A. : Brain edema. *N. Engl. J. Med.*, **239**, 706~711, 1975.
 - 31) Stark, G. : Cerebral edema. *Dev. Med. Child Neurol.*, **14**, 814~816, 1972.
 - 32) Klatzo, I., Miquel, J., and Otenasek, R. : The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **2**, 144~160, 1962.
 - 33) Sterling, K. : The turnover rate of serum albumin in man as measured by ¹³¹I-tagged albumin. *J. Clin. Invest.*, **30**, 1228~1237, 1951.
 - 34) Katayama, Y., Atarashi, J., Terashi, A., Nagazumi, A., Hiki, H., Iyoda, K., Nakazawa, K., Sugimoto, S., Mizoguchi, M., and Soeda, T. : Studies on cerebral metabolism in experimental cerebral hemorrhage using SHR; Level change of c-AMP, ATP and lactate in cerebral tissue. "Cerebral blood flow and metabolism" (Gotoh, F., Nagai, H., and Tazaki, Y. eds.), p. 326~327, Munksgaard, Copenhagen, 1979.
 - 35) Johansson, B.B., Li Chou-luh, Olsson, Y., and Klatzo, I. : The effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **16**, 117~124, 1970.
 - 36) Johansson, B.B. : Water content of rat brain in acute arterial hypertension. "Dynamics of Brain Edema" (Pappius, H.M., and Feindel, W. eds.), p. 28~31, Springer-Verlag, New York, 1976.
 - 37) Johansson, B.B. : Brain barrier pathology in acute arterial hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **69**, 517~527, 1976.
 - 38) Johansson, B.B. : Blood-brain barrier dysfunction in acute arterial hypertension after papaverine induced vasodilatation. *Acta Neurol. Scand.*, **50**, 573~580, 1974.
 - 39) Häggendal, E., and Johansson, B.B. : Pathophysiological aspects of the blood brain barrier change in acute arterial hypertension. *Europ. Neurol.*, **6**, 24~28, 1971/1972.
 - 40) Yamori, Y., Fujikawa, J., Akiguchi, I., Nara, Y., and Ikeda, K. : Effect of acute arterial hypertension in stroke-prone and stroke-resistant SHR. *Jpn. Heart J.*, **19**, 606~608, 1978.
 - 41) Horie, R., Yamori, Y., and Handa, H. : An essential difference between stroke-prone SHR (SHRSP) and stroke-resistant SHR (SHRSR); Quantitative evidence obtained by Yamori's preparation II. *Jpn. Heart J.*, **19**, 630~632, 1978.
 - 42) Hoedt-Rasmussen, K., and Skinhoj, E. : Transneural depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. *Acta Neurol. Scand.*, **40**, 41~46, 1964.
 - 43) Meyer, J.S., Shinohara, Y., Kanda, T., Fukuuchi, Y., Ericsson, A., and Kok, U.K. : Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. *Arch. Neurol.*, **23**, 241~247, 1970.
 - 44) Kogure, K., Scheinberg, P., Matsumoto, A., Busto, R., and Reinmuth, O.M. : Catecholamines in experimental brain ischemia. *Arch. Neurol.*, **32**, 21~24, 1975.

(受付 : 1982 年 1 月 9 日)