遅発性脳血管攣縮の病理学的検討

榊 寿右・谷掛 龍夫・京井喜久男・内海庄三郎
村田 吉郎*・日浅 義雄*・菊池 晴彦**

Pathological Study of Late Arterial Spasm

TOSHISUKE SAKAKI, TATSUO TANIGAKE, KIKUO KYOI, SHOZABURO UTUMI,
YOSHIO MURATA*, YOSHIO HIASA* and HARUHIKO KIKUCHI**

Division of Neurosurgery, Nara Medical University

**First Division of Pathology, Nara Medical University*

***Division of Neurosurgery, National Cardiovascular Center*

Summary

It is well known that cerebral vasospasm following ruptured cerebral aneurysm affects the prognosis very seriously after direct surgery. However, the pathogenesis of cerebral vasospasm remains obscure. Furthermore, the precise brain damage following it has not been made clear histopathologically.

The histopathological postmortem studies of intracranial arteries with angiographically demonstrated arterial narrowing have been carried out in 44 cases.

The cerebral arterial wall corresponding to the angiographic vasospasm showed various structural changes, which could be divided into five groups according to histological findings.

In Group 1, the intraluminal size of arterial wall was reduced even though the medial thickening, marked corrugation of the internal elastic lamina and intimal edema were demonstrated. In Group 2, necrosis of smooth muscle cells in the tunica media, partial break of internal elastic lamina and the profuse deposition of acid mucopolysaccharides were seen. In Group 3, marked intimal thickening and the medial atrophy were seen. In Group 4, dilatation of luminal size with improvement of the intimal thickening and the remarkable medial atrophy were noted. In Group 5, regeneration of smooth muscle cell in the tunica media was observed.

These histological findings suggest the time course of cerebral arterial spasm from onset to remission.

Key words: subarachnoid hemorrhage, late arterial spasm, aneurysm

I はじめに

1951年, Ecker and Riemenschneider⁶⁾ がクモ膜下出血後に動脈内腔の狭窄現象の発生を初めて血管撮影上に認めた。破裂脳動脈瘤急性期の病態が明らかにされるにつれ, その狭窄現象の発生頻度の高いこともわかり, 脳血管攣縮と把握されるに至っている。このいわゆる脳血管攣縮の継時的推移も分析され¹⁾¹²⁾¹⁸⁾²⁰⁾, これが脳動脈

瘤破裂後の患者の予後を左右する重要な因子と考えられている²⁾²¹⁾。したがって, 再出血防止の手段としての頭蓋内直達手術が脳動脈瘤の治療法として確立されつつある現在, この脳血管攣縮に対する対策こそ, 大きな課題といわねばならない。しかし, いまなおこの脳血管攣縮の本態さえ解明されていない。

従来, この脳血管攣縮は血管撮影像上の血管の狭窄と拡張, つまり脳動脈の機能的な収縮と弛緩であると考え

奈良県立医科大学脳神経外科

*奈良県立医科大学第一病理

**国立循環器病センター脳神経外科

[連絡先: 〒634 橿原市四条町840, 奈良県立医科大学脳神経外科, 榊 寿右]

1979年5月7日 受稿

られ、動脈瘤からの再出血防止のための防衛的機能的生理現象と思われていた⁸⁾²⁰⁾。だが単なる機能的な収縮にしては、収縮の時間が長すぎること、攣縮の寛解を示した動脈には、収縮以前の状態より拡張がみられることなどから攣縮血管に病理組織学的変化が発生もしくは随伴している可能性が十分に考えられる。そこで著者らは、この機能的変化と思われていた脳血管攣縮と病理組織学的変化との関連性を追究するため、出血発作で発症し、脳血管撮影により血管攣縮が確認され、その後種々の時期に死亡した症例について、脳血管を病理学的に検討した。その結果、病理学的にも血管撮影所見の推移を裏づける成績をえた。

Ⅱ 研究対象

昭和47年4月から昭和53年10月までに、奈良県立医科大学脳神経外科およびその関連病院において、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血の発作後死亡し、かつ剖検しえた症例のなかで、脳血管撮影、臨床経過によりいわゆる脳血管攣縮を認めた44症例を対象としている (Table 1)。これらの症例は34才から68才までの男性20例、女性24例であり、クモ膜下出血発作から死亡までの期間は10日以内8例、11日から20日まで17例、21日から50日まで9例、51日以後半年まで6例、半年以後3年の症例が4例である。また、動脈瘤の部位は内頸動脈11例、中大脳動脈13例、前交通動脈18例、椎骨動脈2例であり、これらのうち動脈瘤への直達手術が行われたものは24例である。また、対照群として30才から70才までの脳以外の病変で死亡した22症例の脳血管も検索した。

Ⅲ 研究方法

1. 脳血管撮影像の検討

脳動脈の病理学的変化をみる時、それが脳血管撮影像上のどのような所見の時のものなのかを知る必要があるため、まず44症例中内頸動脈系に動脈瘤を有し、血管撮影で攣縮が証明された39症例における血管撮影像の時間的推移について検討した。

脳血管撮影における攣縮の分類は、通常①先細り型の tapering, ② smooth な narrowing が 2 cm 以上におよぶ diffuse narrowing, ③ 2 cm 以下の segmental narrowing, ④局所的に不規則な内腔狭窄を示す nodular narrowing, の4型の分類²⁰⁾が用いられている。しかし、本研究では便宜上、前2者を diffuse narrowing, 後2者を irregular narrowing と2群に分類し、発症後の時間的推移との関係をみた。

2. 脳動脈の組織学的検索方法

剖検後、摘出脳は直ちに10%中性ホルマリンで2週ないし1カ月固定し、その後 Willis 輪を中心に脳主幹動脈基始部 (内頸動脈・椎骨動脈頭蓋内起始部) から皮質動脈の末梢に至るまで、可能なかぎり長く血管を採取した。これを5 mm 間隔で切断し、脱水後パラフィン包埋した。なお、血管分枝部は検索の対象から除外した。

パラフィン包埋された各組織はそれぞれ2~3μの厚さで薄切し、ヘマトキシリンエオジン、アザンマローリー、ワンギーソンエラスチカ、PAS、アルシアンブルーの各染色法で染色した。そして、これらの標本を血管撮影において示された攣縮部位と対応させながらその組織所見について光顕的に検討した。

また PAS、アルシアンブルー染色にて陽性であった標本に対しては、酸性ムコ多糖類の種類を目的として、Sasai の方法²³⁾により0.02 Mol 酢酸緩衝液 (pH 5.0) に0.1 Mol 食塩液と放線菌ヒアルロニダーゼ30 TRU/ml を加え、37℃12時間の消化処理を施行した。

Ⅳ 結 果

1. 血管撮影上における攣縮の時間推移

血管撮影像からまったく攣縮のないものを○, diffuse narrowing を示すものを●, irregular narrowing を示すものを◐, そして攣縮寛解を◎と表示して攣縮の時間的

Fig. 1 Time course of angiographic vasospasm.

Table 1 Summary of 44 cases of SAH with evidence of cerebral artery spasm

Case No.	Sex, Age	From SAH to death	Site of aneurysm	From SAH to ischemia	Operation
1	F 68	3 days	rt-MCA	3 days	+
2	M 50	4 days	lt-MCA	4 days	—
3	M 42	6 days	ACoA	5 days	+
4	F 63	8 days	ACoA	4 days	+
5	M 43	8 days	rt-MCA	5 days	+
6	F 60	10 days	ACoA	6 days	—
7	M 64	10 days	ACoA	5 days	+
8	F 41	10 days	rt-ICA	7 days	—
9	F 54	11 days	rt-MCA	7 days	+
10	F 62	11 days	ACoA	5 days	—
11	F 64	12 days	ACoA	7 days	+
12	M 43	12 days	ACoA	5 days	—
13	M 43	12 days	VA	8 days	—
14	M 68	13 days	rt-MCA	8 days	+
15	M 54	13 days	ACoA	8 days	—
16	M 50	13 days	rt-MCA	4 days	+
17	F 56	14 days	ACoA	10 days	—
18	F 56	15 days	ACoA	9 days	—
19	M 53	15 days	ACoA	6 days	—
20	M 43	15 days	lt-ICA	7 days	—
21	F 46	16 days	lt-MCA	8 days	+
22	F 48	17 days	lt-MCA	7 days	+
23	M 50	17 days	ACoA	12 days	—
24	F 68	18 days	rt-MCA	12 days	+
25	M 58	20 days	ACoA	7 days	+
26	F 53	21 days	rt-MCA	7 days	+
27	M 40	22 days	lt-ICA	8 days	—
28	F 62	25 days	ACoA	7 days	—
29	M 56	26 days	ACoA	8 days	—
30	F 51	30 days	lt-MCA	10 days	+
31	F 62	30 days	rt-MCA	10 days	—
32	F 57	33 days	lt-ICA	10 days	+
33	M 34	43 days	ACoA	15 days	+
34	F 68	49 days	rt-ICA	14 days	+
35	F 55	53 days	rt-ICA	13 days	+
36	M 43	57 days	rt-VA	10 days	—
37	F 57	60 days	rt-ICA	10 days	+
38	F 48	62 days	lt-ICA	11 days	—
39	M 44	72 days	lt-ICA	9 days	+
40	F 59	160 days	rt-ICA	10 days	+
41	F 62	195 days	lt-ICA	8 days	+
42	M 67	2 years	ACoA	10 days	—
43	M 66	3 years	ACoA	8 days	—
44	F 55	3 years	rt-MCA	8 days	+

SAH: subarachnoidal hemorrhage

MCA: middle cerebral artery

VA: vertebral artery

ICA: internal carotid artery

ACoA: anterior communicating artery

Operation: direct surgery to aneurysm

Fig. 2

Table 2 Histological findings of large artery with angiospasm

Histology Group	Tunica Intima	Tunica Elastica	Tunica Media	Tunica Adventitia
1	slightly edematous	markedly irregular	cloudy swelling of muscle cells thickening	edematous
2	edematous	irregular partial break	myonecrosis macrophages deposition of AMPS	edematous plasma cells lymphocytes hemosiderin-deposits
3	subendothelial thickening	atrophy flattening	atrophy fibrosis	slight increase of collagen fibers
4	remission of thickening	atrophy flattening	atrophy fibrosis	slight increase of collagen fibers
5	slightly thickening	irregular	muscular regeneration	no change

推移をみたのが Fig. 1 である。クモ 膜下出血後 48 時間以内に攣縮像を認めたものは 1 例もない。Diffuse narrowing が出現してくるのは出血発作後 4 日目頃からであり、10 日前後にピークに達する。そして、14 日目頃から 25 日目頃にかけて irregular narrowing を示すようになり、以後攣縮の寛解を示している。

2. 脳動脈の病理学的変化

1) 主幹動脈の変化

a. 攣縮部分の血管壁の病理学的変化

44 症例の攣縮部分における血管壁の病理学的所見はきわめて多彩である。しかし概観してみると、中膜の肥大を主景とする群と中膜の萎縮ないしは正常像を主景とする群に大別される。前者の中膜肥大を示す群では、内弾性板の著明な屈曲蛇行、内腔の狭窄を伴っており、44 症例中

26 例がこれに該当し、さらに中膜平滑筋細胞に壊死の存在するものとそうでないものがみられる。残りの 18 例は後者に該当し、中膜萎縮、内膜肥厚のみられるものとはほぼ正常所見に近いものに別けられ、さらにこれの前者では内膜肥厚の程度が強く内腔狭窄を呈するものと、内腔肥厚が軽微で内弾性板との間に fibrinolysis をおこしているものがある。しかもこれらの諸所見は出血から死亡までの期間との間に明らかな相関を示している (Fig. 2)。

以上から 44 症例の病理学的所見は 5 群に分類できるが、その要点を Table 2 に示す。以下それぞれについて詳述する。

第 1 群：血管内腔の狭窄があり、内弾性板は著明な屈曲蛇行を示す。中膜は全体の血管径に比して厚く、各中膜平滑筋細胞は収縮膨化し、混濁腫脹を示し、細胞質の

Fig. 3 Histology of middle cerebral artery in Group 1 (Case No. 5). The tunica media is thick and the internal elastic lamina is markedly corrugated. The cloudy swelling of the medial smooth muscle cells is remarkable. (HE stain. $\times 200$)

Fig. 4 Histological picture of internal carotid artery in Group 2 (Case No. 14). The tunica media is thick. The internal elastic lamina is markedly corrugated and partially broken down. Necroses of smooth muscle cells and infiltrations of phagocytes are seen. (HE stain. $\times 200$)

好塩基性が失われ好酸性を示す (Fig. 3). 外膜には特に変化を認めない。これらの変化を示す症例は Case No. 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 13 の9例で出血発作4日から12日の間に死亡している。

第2群: 内膜は浮腫状を呈し、一部に軽度の肥厚がみられ、また内皮細胞の脱落も高頻度である。内弾性板はなお屈曲蛇行が著明であるが、第1群の場合より断裂の頻度が高くなり、症例によっては完全な断裂を示すものも存在する。本群のもっとも著明な変化は中膜にみられ、中膜平滑筋細胞は染色性が低下し、その核は本来の形態を失い、暗く濃縮している。また筋線維は円くなくなり断裂したりしているところもある。外膜の所見は浮腫状でリンパ球、プラズマ細胞の軽度存在、ヘモジデリ

Fig. 5 Histological picture of middle cerebral artery in Group 3 (Case No. 33). The tunica elastica is flat. The tunica media is atrophic. The hypertrophy of tunica intima is remarkable. (Azan-Marolly stain. $\times 40$)

ンの沈着がみられる (Fig. 4).

さらに中膜筋細胞の壊死が存在する血管には、PAS、アルシアンブルー染色で陽性を示す物質が中膜の内側1/3から内弾性板周囲にかけて存在している。この第2群の変化は44例中17例 (Case No. 6, 7, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28) に認められ、これらの症例は出血発作後10日から25日の間に死亡している。

第3群: もっとも特異的な変化は内膜の肥厚と中膜萎縮である。内膜は内皮細胞下において同心状の線維性増殖が生じている。この肥厚部分は膠原線維、線維細胞、貪食細胞から成り立っており、内腔狭窄がみられる。内弾性板は萎縮、扁平化し、断裂を認めるところもある。また、中膜は萎縮が著明で中膜平滑筋細胞の減少が明らかとなっており、膠原線維の増加が目立つ。外膜はやや萎縮を示すがそれほど強いものではない (Fig. 5)。この第3群の知見は44例中8例 (Case No. 25, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36) に認められ、これらの症例は出血発作後20日から57日の間に死亡している。

第4群: 内膜の線維性肥厚が少なくなり、特に内膜と内弾性板の間で浮腫状となって非常に粗な組織構造を示す。そのためパラフィン切片では内膜が内弾性板から剝離しているような所見を呈する。また血管内腔は明らかに拡大しており、壁在血栓の形成もまったくみられない。そして内弾性板、中膜の萎縮も強い (Fig. 6)。この第4群の所見は44症例中6例 (Case No. 34, 37, 38, 39, 41, 44) にみられ、それらは出血発作後49日目から3年の間に死亡している。

第5群: 内膜の肥厚も軽度で内腔もほとんど正常の大きさであり、内弾性板もほぼ正常構造を呈している。中

Fig. 6 Histological picture of middle cerebral artery in Group 4 (Case No. 39). The tunica elastica is flat and the atrophy of tunica media is marked. The subendothelial thickening is improved by fibrinolysis. (Azan-Marolloy stain. × 40)

Fig. 7 Histological picture of middle cerebral artery in Group 5 (Case No. 43). The regeneration of smooth muscle cells in tunica media is seen. (HE stain. × 100)

G1 : muscle contraction (cloudy swelling of muscle cell)
G2 : myonecrosis
O : occlusion (thrombosis)
D : dilatation (loss of vascular tonicity)

Fig. 8 A schema of angiographical diffuse narrowing and localization of pathological changes of diffuse narrowing.

N : unremarkable change except slight intimal thickening
G3 : remarkable intimal thickening and medial atrophy
G4 : slight or moderate intimal thickening and medial atrophy
O : occlusion (thrombosis)

Fig. 9 A schema of angiographical irregular narrowing and localization of pathological changes of irregular narrowing.

膜はなお萎縮が存在するものの、中膜平滑筋細胞の増生がみられ、膠原線維は減少している。また、外膜もほとんど正常である (Fig. 7)。これは出血後160日、2年、3年で死亡した症例 (Case No. 40, 42, 43)にみられ、さらに出血発作3日後に死亡した症例 (Case No. 1) もほぼ正常所見に近い動脈構造を示し、第5群に該当するものである。

b. 攣縮近傍部からの連続的变化

血管撮影で narrowing を示した動脈には、上記のような病理学的変化が認められる。しかし、同一血管のどの部分でも同一所見がみられるのではなく、さまざまな所見が混在している。ここで血管撮影像の narrowing 部およびその近傍部分の連続的な変化を検討するため、最終血管撮影から1～2日の早期に死亡した症例を選び、その所見について検討してみる。なおこの該当症例はCase No. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 23, 30の18例である。

Diffuse narrowing の血管 (Fig. 8) : Case No. 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12の8例においては、narrowingの近傍部ではほぼ正常所見を呈し、次第に中膜肥大部が増加し、narrowingの部分に一致して第1群の変化が存在している。そして、遠位部では後述する皮質動脈にみられるような血管の拡張を伴っている。一方同じ diffuse narrowing を示す症例でも、Case No. 6, 7, 11, 14, 15, 17, 19, 23の8例では、narrowingの近傍部はほぼ正常だが、narrowingの部分では第1群の変化と第2群の変化が混在している。

Irregular narrowing の血管 (Fig. 9) : この目的の該当症例は Case No. 29, 30であるが、narrowing 近傍部では中膜平滑筋も比較的良好に保たれ、内膜肥厚も軽度である。次第に内膜が肥厚し、narrowingの部分に一致して強い内膜肥厚と中膜萎縮が存在する。

2) 皮質動脈の変化

Fig. 10 Time course of pathological findings.

ここに言う皮質動脈とは、前大脳動脈では半球間槽より半球内側面に分布する血管、中大脳動脈ではシルビウス裂から弁蓋部以遠の皮質に分布する血管、そして後大脳動脈では側頭葉・後頭葉皮質に分布する血管である。これらの血管は上記主幹動脈とは異なる所見を示している。

第1・2群の皮質動脈：主幹動脈の病理学的変化が第1・2群であった動脈の遠位部にあたる皮質動脈では、いずれの部分でも内腔が拡張し、内弾性板は緊張を失って弛緩しており、内膜が内弾性板から剝離し、その間に浸出液の貯留している部分も存在する。また、主幹動脈の narrowing が特に著明であった症例では、その末梢部の皮質動脈の1～2本に拡張した腔内に新鮮な血栓の形成がみられる。

第3・4群の皮質動脈：主幹動脈の病理学的変化が第3・4群であった症例の遠位部皮質動脈はほとんど正常所見のもの、血管腔内に器質化した血栓を有するもの、融解傾向を示す血栓の存在を示すもの、そして主幹動脈と同様、内膜の線維性増殖のみられるものが存在する。

第5群の皮質動脈：対照群の皮質動脈とほぼ同様の所見であり、病的変化を認めない。

3. 第2群の病理変化を示す標本にみられる PAS, アルシアンブルー染色陽性物質の同定

第2群の病理学的所見を有する標本の64.7%において、PAS, アルシアンブルー染色で強陽性を示し、他の所見を有する標本（対照群では、わずか13.6%においてのみ陽性である）よりきわめて高い陽性率を有している。これらの標本に対して放線菌ヒアルロニダーゼを用いた消化試験を行ったが、その結果、全標本において染色性の消失を認めている。以上の点より、この陽性物質は主としてヒアルロン酸であるといえる。

V 考 察

脳血管の病理学的所見は、その組織像の特徴から5群に大別することができた。その所見の推移は、出血発作から死亡までの期間とかなり密な相関を有している。

クモ膜下出血後短時日の間は第1群変化への準備状態

にある。本研究において、第5群の所見を有する出血発作後3日目の早期に死亡した Case No. 1 は血管撮影ですでに中大脳動脈水平部の2cm以上にわたる diffuse narrowing を示すものであるが、組織学的にはほぼ正常所見を示した。

第1群の主要変化は、中膜が血管径に比して厚く、中膜平滑筋も収縮状態を示すことでこれは出血後種々の原因¹⁶⁾¹⁷⁾²⁶⁾により、まず中膜平滑筋に収縮が生じてくる。さらに、この状態が長く続くことによって中膜平滑筋に変性壊死が生じ⁸⁾⁶⁾¹⁰⁾²⁸⁾、第2群の所見へと移行する。Tanabe ら²⁷⁾ は実験的に中膜平滑筋細胞に壊死が生じてくることを証明し、人体材料では榊ら²³⁾、Conway ら⁴⁾、金ら¹¹⁾、Schianchi ら²⁴⁾ もクモ膜下出血後、攣縮動脈に中膜筋壊死を認めている。さらに Hughes ら⁹⁾ も3週以内に死亡した症例で攣縮動脈の中膜筋細胞に中等大の細胞出現を認め“plump cell”と呼んでいる。そして食食細胞の可能性を示唆しているが、我々も第2群の変化を示す標本に同様の細胞の存在を認めた。以上のように諸家が早期変化としている所見はすべて著者の第2群の所見に対応しており、血管の収縮状態を示すと思われるもっとも早期の変化、つまり著者らの第1群の変化についてはまったく注目していない。しかし治療を考える上で、この第1群の変化は重要である。なぜなら、我々の結果からもわかるように、攣縮の持続時間さえ短ければ、あるいは適切に治療されるなら、第2群、第3群へと移行することなく寛解しうる変化であると考えられるからである。

第2群へと進行してしまった部分は不可逆性で、さらに第3群へと進行してゆく。これは diffuse narrowing を示す時期でもっとも narrowing の強かった部分が irregular narrowing の時期でも narrowing として残存すること、また第2群の内膜変化は強く、中膜には平滑筋壊死と酸性ムコ多糖類の蓄積があり、線維細胞や膠原線維の増加をきたすに十分な所見を有していることなどからも証明できる。

内膜の変化に関し、第1群では軽度浮腫状、第2群では明白な浮腫状肥大、内皮細胞脱落、壁に血栓の存在をみる。Tanabe ら²⁷⁾ の実験でも早期に内皮細胞の変化を

認めている。第3群の変化は、内膜の線維性肥厚と中膜萎縮である。中膜萎縮については平滑筋壊死の部分が膠原線維に置換された結果で当然と思われるが、内膜の肥厚については、諸説が存在している。Samedaら²⁵⁾は血栓の器質化したものを考え、Hughesら²⁶⁾は内膜損傷の結果生じる内皮細胞下での線維性増殖を考えている。我々はこの内膜肥厚について、血栓の器質化と考えるには肥厚のみられる時期が早すぎること、この内膜肥厚はsegmentalにみられそれはdiffuse narrowingのもっとも強度のところと一致してみられること、一度血栓が器質化してしまえばその寛解はみられないのに⁷⁾、この内膜肥厚には軽快がみられることなどから、攣縮による内膜損傷の結果生じる一時的な線維性増殖と考えている。

第3群でみられる内膜肥厚が時間の経過とともに軽快し、内弾性板との間で線維融解が生じて肥厚の減少を示すものが第4群の変化である。この所見は出血後49日目以後に死亡した症例にみられており、もちろんこの時期に行われた血管撮影でも血管のnarrowingはみられていない。

ここで一度増殖線維化した組織が可逆性を示すかという問題が生じる。一般に内膜の線維性増殖は動脈硬化症を初めとして、種々の血管病変や血管外傷でもみられる変化であり、一度線維化がおこれば可逆的な変化は生じない¹⁰⁾。これに反し、攣縮により生じた内膜肥厚は出血発作から日数を経るに伴い軽快している。それは血管撮影像のnarrowingの寛解からも、晩期死亡例の病理像からも裏づけできる。Conwayら⁴⁾はこの線維性肥厚が永久的変化であるとしながらも、自らの実験結果から正常に復する可能性を考慮しており、Tanabeら²⁷⁾も4カ月以降のイヌの攣縮動脈にはこの内膜変化をまったく認めないことから、完全に可逆的な変化とみている。

内膜肥厚の可逆性ととともに、中膜平滑筋細胞の再生に関する問題がある。Tanabeら²⁷⁾の実験では出血後3～7日に生じた筋細胞壊死が1年以上の期間を要して修復されることを示している。また、我々の第5群の所見がきわめて大きな意味をもってくる。これらの3例では160日～3年を経て死亡したものであり、内膜肥厚が軽微で中膜平滑筋にも明らかな再生所見をみとめており、病変の治癒した所見とみなしうる。すなわち前項でとりあげた内膜の線維性肥厚、この中膜の萎縮は共に可逆的な変化であると考えざるをえない。

以上の諸問題をまとめてみると、いわゆる脳血管攣縮を示した脳動脈におこる病理学的変化の時間的推移はFig. 10のような解釈ができる。

次に第2群の所見を示す標本に存在するPAS、アル

シアンブルー染色陽性物質の問題がある。この両染色で陽性を示すのは酸性ムコ多糖類である。この物質は結合組織中に広く存在しており、血管壁の中にももちろん存在している。しかしその量はきわめて少ない。一方我々の第2群の所見を有する部分の血管には異常に多くの蓄積がみられている。Linzbach¹⁴⁾は組織に栄養障害があれば、崩壊した結合組織からムコ多糖類の遊離が生じると述べているが、この意見からみると、我々の第2群の血管にこの異常増加がみられるのも理解できることである。

実験的に血管線維症の研究を行ったLorenzen¹⁵⁾は病変の初期には代謝回転が速いためヒアルロン酸の増加が主に認められると述べており、Klynstra¹⁹⁾の研究も同様の結果を示している。したがって、酸性ムコ多糖類の中でもヒアルロン酸は急激な組織変性を示す過程に重要な役割を果たすものと考えられる。本研究で第2群の標本にみられた酸性ムコ多糖類もヒアルロン酸が主役をなしており、この時期の中膜における変化が急性の代謝障害によるものであることが裏づけられる。

Ⅶ 結 論

昭和47年4月より昭和53年10月まで奈良医大脳神経外科およびその関連病院において、いわゆる脳血管攣縮が示され、かつ剖検しえた44症例を対象として、脳血管の病理学的変化について調べた結果、次の結論を得た。

脳血管撮影所見では、クモ膜下出血発作後、3日目より15日頃まではdiffuse narrowingを呈し、それ以後25日頃まではirregular narrowingを示す。また生存例ではその後に攣縮の寛解がみられる。これらの脳動脈の病理学的所見は5群に大別できる。

第1群：中膜肥大、平滑筋の混濁腫脹、内弾性板の著明な屈曲蛇行。

第2群：中膜の平滑筋壊死、内弾性板の断裂、酸性ムコ多糖類の異常増加。なおこの酸性ムコ多糖類はヒアルロン酸である。

第3群：内膜の著明な線維性肥厚、内弾性板の断裂・萎縮扁平化、中膜萎縮。

第4群：内膜肥厚の軽快、中膜萎縮。

類5群：中膜平滑筋の再生。

以上の第1群から第5群までの病理学的変化は、いわゆる遅発性脳血管攣縮を起こした脳動脈に生じる、発症から治癒までの病理学的変化を示すものである。

本論文の要旨は第37回脳神経外科学会総会（1978年熊本）において発表した。

文 献

- 1) ADAMS, C. B. T., FEARNSIDE, M. R. & O'LAOIRE, S. A.: An investigation with serial angiography into the evolution of cerebral arterial spasm following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 49: 805-815, 1978
- 2) 相羽 正: 脳動脈瘤の手術適応と手術手技. 神経外科16: 467-478, 1976
- 3) ALKSNE, J. F. & GREENHOOT, J. H.: Experimental catecholamine-induced chronic cerebral vasospasm. Myonecrosis in vessel wall. *J Neurosurg* 41: 440-445, 1974
- 4) CONWAY, L. W. & McDONALD, L. W.: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 37: 715-723, 1972
- 5) ECKER, A. & RIEMENSCHNEIDER, P. A.: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951
- 6) FEIN, J. M., FLOR, W. J., COHAN, S. L. & PARKHURST, J.: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J Neurosurg* 41: 49-58, 1974
- 7) FISHER, C. M. & ADAMS, R. D.: Observation on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 10: 92-94, 1951
- 8) GURDJIAN, E. S. & THOMAS, L. M.: Cerebral vasospasm. *Surg Gynecol Obstet* 129: 931-948, 1969
- 9) HUGHES, J. T. & SCHIANCHI, P. M.: Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48: 515-525, 1978
- 10) KAMIO, A.: Ultrastructural studies of experimental arteriosclerosis. Arterial lesions produced by repeated contraction. *Acta Med Nagasaki* 16: 59-78, 1972
- 11) 金 弘, 水上公宏, 荒木五郎, 吉田洋二: いわゆる脳血管攣縮の病理学的研究. 神経外科16: 115-125, 1976
- 12) KIM, H., MIZUKAMI, M., KAWASE, T., TAKEMAE, T. & ARAKI, G.: Time course of vasospasm—Its clinical significance. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 95-102, 1979
- 13) KLYNSTRA, F. B., VANDER LAAN, J. & LINDERS, H. J.: Methods for the separation of acid mucopolysaccharides of the human aorta. *J Atheroscler Res* 7: 257-264, 1967
- 14) LINZBACH, A. J.: Vergleich der dystrophischen Vorgänge an Knorpel und Arterien als Grundlage zum Verständnis der Arteriosklerose. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 311: 432-508, 1944
- 15) LORENZEN, I.: Biology in fibroblast. Academic Press, New York, 1975, 601 p
- 16) 宮岡 誠, 野中利房, 渡辺 博, 千ヶ崎裕夫, 石井昌三: 脳血管攣縮の成因と治療に関する実験的臨床的研究. 神経外科18: 29-37, 1978
- 17) 長久雅博: 脳血管攣縮実験的研究—特に血色素成分の攣縮作用について—. 大阪市医学会雑誌24: 211-221, 1970
- 18) 新妻 博, 郭 隆嶽, 大井隆嗣, 片倉隆一, 溝井和夫, 鈴木二郎: 脳動脈瘤破裂に伴う脳血管攣縮に関する脳血管攣縮発現の時期. 脳外6: 749-755, 1978
- 19) 大根田玄寿: 血管の病変. p44-97, 宮地徹(編): 臨床組織病理学. 杏林書院, 東京, 1975
- 20) 太田富雄, 川村純一郎, 苅坂邦彦, 梶川 博, 半田 肇: “いわゆる” 脳血管攣縮の形態学的分類—その予後との相関関係について—. 脳神経24: 427-435, 1972
- 21) 斉藤 勇, 佐野圭司: 脳神経外科における Microsurgery. 脳動脈瘤手術に対する応用. 外科治療27: 275-281, 1972
- 22) 榊 三郎, 尾藤昭二: くも膜下出血剖検症例の臨床病理学的研究. 脳神経23: 143-151, 1971
- 23) SASAI, Y.: Identification of individual acid mucopolysaccharides in tissue sections. *Tohoku J Exp Med* 105: 101-110, 1971
- 24) SCHIANCHI, P. M. & HUGHES, J. T.: Cerebral artery spasm: Histological changes in necropsies of cases of subarachnoid hemorrhage. *Adv Neurol* 20: 521-534, 1978
- 25) SOMEDA, K., MORITA, K., KAWAMURA, Y. & MATUMURA, H.: Intimal changes following subarachnoid hemorrhage resulting in prolonged arterial luminal narrowing. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 83-93, 1979
- 26) 園部 真, 鈴木二郎: クモ膜下出血後の脳血管攣縮原因物質とその運命. 神経外科18: 29-37, 1978
- 27) TANABE, Y., SAKATA, K., YAMADA, H., ITO, T. & TAKADA, M.: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. An experimental study *J Neurosurg* 49: 229-238, 1978
- 28) TANI, E., YAMAGATA, S. & ITO, Y.: Inter-cellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 48: 179-189, 1978