脳梗塞急性期における血行再開に伴う出血性梗塞

—実験的研究—

甲州 啓二・吉本 高志・鈴木 二郎

Experimental Study on Hemorrhagic Infarction following Recirculation in Thalamic Ischemic Lesion

KEIJI KOSHU, TAKASHI YOSHIMOTO and JIRO SUZUKI

Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases, Tohoku University, Sendai 982

Summary

Brain infarction confined to the anterior half of the thalamus can be produced in dogs by simultaneously occluding 4 main arteries ipsilaterally at the base of the brain (the internal carotid, the anterior cerebral, the middle cerebral, and the posterior communicating arteries). Using this "thalamic infarction model in the dog", hemorrhagic infarction following recirculation was investigated.

In animals undergoing 6-12 hour occlusion, a high incidence of hemorrhagic infarction was found following recirculation. Notably, in brains autopsied 1 hour after recirculation, hemorrhagic infarction was seen in all (100%) of the dogs.

Key words: hemorrhagic infarction, thalamus, dogs

I はじめに

近年、脳血管閉塞性疾患に対する血行再建術の開発が進み、それに伴って、脳梗塞の病態生理も次第に解明しつつある。しかし、血行再建術の適応については未だ確たる定説は無い。特に、その手術時期は、血行再開による臨床症状の悪化等もあって、暗中模索の状態である¹²⁾¹³⁾。その悪化の原因としては、血行再開後の脳浮腫および出血性梗塞の発現等が挙げられているが、そのよってくる病態生理の本質の解明は、未だまったく不十分である。

本論文は、出血性梗塞の病態の解明を目的として、すでに開発した“視床梗塞モデル犬¹⁴⁾”を用いて、2~24時間の血流遮断後の脳梗塞巣に血行を再開させる実験を行い、出血性梗塞巣を高頻度に作製することに成功した

ので、まずその事実を報告して考察を加えた。

II 実験方法

1. 実験動物および方法

実験動物として、22頭の、体重約10kgの雑種成犬を用い、まず、“視床梗塞モデル犬¹⁴⁾”を作製した。その詳細は省略するが、Nembutal (35 mg/kg)の静脈麻酔下に気管内挿管し、自発呼吸のまま右側頭開頭を行い、顕微鏡下に、内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、および後交通動脈の4動脈を、Scoville型クリップにて同時に遮断し、全例に視床脳波を記録し、血管遮断後、脳波上虚血性変化を示したもののみを用いた⁹⁾。血管遮断後代用硬膜で脳表を保護し、筋層、頭皮の縫合を行った。遮断時間は、2, 3, 6, 9, 12および24時間とし、各々の時間の遮断後、再度 Nembutal 静脈麻酔下に遮断クリップを解

除し、血行を再開させた。剖検脳の採取は、血行再開後5分または1時間の時点で、腹部大動脈よりカテーテルを挿入し、先端を下行大動脈の位置におき、上行大動脈を結紮し、同時にあらかじめ露出しておいた頸静脈を両側切断、約37℃の生理的食塩水約500 ml、次いで、4% paraformaldehyde-5% glutaraldehyde 液500~800 mlを、灌流圧120 mm Hgで注入、脳を灌流固定した (Table 1)。固定後室温にて2時間放置した後、脳を摘出し、再び固定液に浸透し、一部は電顕標本、残りを光顕標本用に供した。なお、全例自発呼吸下に、血圧は大脳動脈の cannulation を用い、持続測定し、術中の血圧変動の無いことを確認した。

2. 出血性梗塞の判定

剖検脳は、視交叉部より5 mm後方の前額断面で、右視床前半部に出現する梗塞巣を次の三つの Grade に分類して検討した (Table 2)。すなわち Grade 0 は、肉眼的にも光顕上でも出血の認められないもの、Grade I は、肉眼的には出血は無いが光顕上では出血が認められるもの、そして Grade II は、肉眼的にも明らかな出血を認めたものである (Fig. 1)。

Ⅲ 実験結果

2時間遮断例では、血行再開5分後、および1時間後の剖検脳それぞれ2例とも、Grade 0 であった。3時間遮断例では、血行再開5分後の1例は Grade 0 であり、1時間後の4例では、1例が Grade 0、3例が Grade I であった。6時間遮断例では、血行再開5分後の3例中1例が Grade I、他の2例は Grade II であり、血行再開1時間後の1例は Grade II であった。9時間および12時間遮断例では、血行再開時間に関係なく、4例とも Grade II であった。24時間遮断例では、血行再開5分後の2例は、おのおの Grade I、Grade II であり、血行再開1時間例は、3例中2例が Grade I、1例が Grade II であった (Fig. 2)。

Ⅳ 考 按

従来より脳梗塞の実験モデルとしては、種々の動物を用いて数多くの実験が行われている。このうち出血性梗塞を扱ったものとしては、Globus⁴⁾、Harvey⁶⁾、Hain⁵⁾、Faris³⁾らの報告が見られるが、それらは microsurgical technique を用いていない時期のものであり、また、Globus、Faris は、昇圧の上での病態解明ということで問題が多い。

最近 Crowell ら²⁾は、サルの中大脳動脈を遮断し、4時間以内に血行再開した群と、永久遮断群では、梗塞巣

Table 1 Numbers of dog used in the experiment.

Occlusion time	Recirculation time	
	5 min.	60 min.
2 hrs	2	2
3	1	4
6	3	1
9	1	1
12	1	1
24	2	3

Table 2 Grading of hemorrhagic infarction

Grade 0:	pale infarction without microscopical bleeding
Grade I:	pale infarction with microscopical bleeding
Grade II:	hemorrhagic infarction

Fig. 1 Thalamic infarction of Grade II produced by temporary clipping for 6 hours followed by 1 hour recirculation.

を作るものの出血は認められず、6~24時間の遮断後に血行再開を行った群では、半数に出血性梗塞が認められたと報告している。また Kamiyo ら⁸⁾は、ネコの中大脳動脈遮断1時間後の血行再開では出血性梗塞はまったく認められず、6時間後に血行再開を行った群では40%、24時間後では60%に出血性梗塞が認められたとしている。また柴田ら¹⁰⁾は、イヌの中大脳動脈遮断後、脱血によって1時間血圧を50 mm Hgに低下させ、その後その血液を体循環に戻して復圧し、経時的に梗塞巣を検討しているが、その24時間後には全例に出血性梗塞が認めら

Fig. 2 Correlation between occlusion time and hemorrhagic infarction. G: Grade

れたとしている。

一般に動物の脳は、collateral circulation が発達しており、中大脳動脈のみの遮断では、一定部位に高頻度に梗塞巣を作製することは困難であり、したがって、出血性梗塞を高頻度に発現させるモデルとしては不十分であると思われる。さらに低血圧操作を加えることは、出血性梗塞の発現頻度は高いが、脱血という非生理的な操作を要する点が難点である。

今回、“視床梗塞モデル犬¹⁴⁾”の特長、すなわち梗塞発生部位が一定しており、脳波を併用することによりほぼ100%に梗塞巣が得られること⁹⁾、さらに、血行再開が比較的容易に行いうることなどの利点を用いて、出血性梗塞の作製を試みた。その結果、2時間および3時間の血流遮断後に血行再開を行った群では、全例梗塞巣に出血は認められず、6～12時間遮断後に血行再開を行った8例中7例(87.5%)には明らかな出血性梗塞が認められ、特に血行再開1時間の剖検脳では、全例に出血性梗塞が認められた。一方、24時間遮断後に血行再開を行った群では、5例中2例に出血性梗塞巣が認められていたにすぎず、6～12時間遮断後の血行再開群と比べるとその発現頻度は低かった。この事実は興味のあることであり、さらに長時間遮断後の血行再開の場合、梗塞巣がどのような態度を示すものか今後の検討に期待したい。

出血性梗塞のメカニズムは今なお不明な点が多いが、今回用いた“視床梗塞モデル犬”では、6～12時間の血流遮断後に1時間の血行再開を行えば、100%出血性梗塞犬を得ることが判った。この事実から本法を用いれば、出血性梗塞のメカニズムその他の究明が可能であると考え。すでに我々は“視床梗塞モデル犬”を用いて、15分～24時間の永久遮断実験を行い、脳梗塞巣の神経細胞¹¹⁾および血管系の経時変化¹²⁾を追求したが、これらの永久遮断群では、出血性梗塞は一例も認められなかった。今後さらに、出血性梗塞巣の組織学的変化、局所脳

循環、CT スキャン等の経時変化についても追求し、稿を改めて報告したい。

V 結 語

1. 我々がすでに発表している、イヌ脳底部一側4動脈(内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、後交通動脈)を同時に遮断して、視床前半部に脳梗塞巣を限局的に出現させることができる“視床梗塞モデル犬”を用いて、血行再開後の出血性梗塞の発現について検討した。

2. 遮断時間が6～12時間の群では、血行再開後高頻度に出血性梗塞が発現した。特に血行再開1時間後の剖検脳では、100%に出血性梗塞が得られた。

本論文の要旨は第38回日本脳神経外科学会総会(1979年10月、於東京)において発表した。

文 献

- 1) CAPLAN, L. R., SKILLMAN, J., OJEMANN, R. & FIELDS, W. S.: Intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy: A hypertensive complication? *Stroke* 9: 457-460, 1978
- 2) CROWELL, R. M., OLSSON, Y., KLATZO, I. & OMMAYA, A.: Temporary occlusion of the middle cerebral artery in the monkey: Clinical and pathological observations. *Stroke* 1: 439-448, 1970
- 3) FARIS, A., HARDIN, C. A. & POSER, C. M.: Pathogenesis of hemorrhagic infarction of the brain. 1. Experimental investigation of role of hypertension and of collateral circulation. *Arch Neurol* 9: 468-472, 1963
- 4) GLOBUS, J. & EPSTEIN, A.: Massive cerebral hemorrhage: Spontaneous and experimentally induced. *J Neuropathol Exp Neurol* 12: 107-131, 1953
- 5) HAIN, R. F., WESTHAYSEN, P. V. & SWANK, R. L.: Hemorrhagic cerebral infarction by arterial occlusion. *J Neuropathol Exp Neurol* 11: 34-43, 1952
- 6) HARVEY, J. & RASMUSSEN, T.: Occlusion of the middle cerebral artery. An experimental study. *Arch Neurol Psychiat* 66: 20-29, 1951
- 7) 入野忠芳: 脳血管閉塞の再開通現象。脳神経 30: 135-151, 1978
- 8) KAMIJO, T., GARCIA, J. H. & COOPER, J.: Temporary regional cerebral ischemia in the cat. A model of hemorrhagic and subcortical infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 36: 338-350, 1979
- 9) 坂本哲也, 田中 悟, 吉本高志, 渡辺孝男, 鈴木二郎: 実験的脳梗塞(第2報)一視床梗塞モ

デル犬の局所脳波の変化とその応用. 脳外 6 : 453-457, 1978

- 10) 柴田尚武, 安永暁生, 森 和夫: 脳梗塞に関する実験的研究 (第 1 報) —出血性梗塞の発生機序について—. *Neurol Med Chir* 18: 377-383, 1978
- 11) 渡辺孝男, 吉本高志, 田中 悟, 嘉山孝正, 坂本哲也, 鈴木二郎: 脳梗塞の形成過程—実験的, 電顕的研究—第一報 神経細胞の変化. *Neurol Med Chir* 19: 279-285, 1979
- 12) 渡辺孝男, 吉本高志, 甲州啓二, 坂本哲也,

関 博文, 鈴木二郎: 脳梗塞の形成過程—実験的, 電顕的研究—第二報 小血管の変化. *Neurol Med Chir* 19: 811-816, 1979

- 13) WYLIE, E. J., HEIN, M. F. & ADAMS, J. E.: Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute stroke. *J Neurosurg* 21: 212-215, 1964
- 14) 吉本高志, 坂本哲也, 鈴木二郎: 実験的脳梗塞 (第 1 報) —視床梗塞モデル犬の作製—. 脳外 6 : 355-359, 1978