遅発性脳血管攣縮の免疫学的研究

蛍光抗体法による頭蓋内動脈壁における免疫グロブリン，補体第3成分の検出

星 妙子・清水 隆・鬼頭 健一・山崎 直美・高橋 研二・高橋 信
岡田 隆晴・糟谷 英俊・喜多村孝一

Immunological Study of Late Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage

Detection of Immunoglobulins, C3, and Fibrinogen in Cerebral Arterial Walls by Immunofluorescence Method

Taeko HOSHI, Takashi SHIMIZU, Kenichi KITO, Naomi YAMASAKI,
Kenji TAKAHASHI, Makoto TAKAHASHI, Takaharu OKADA, Hidetoshi KASUYA
and Koichi KITAMURA

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Abstract

Although the occurrence of so-called late cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH) due to ruptured cerebral aneurysm is well-known, its etiology still remains obscure. The authors previously reported that C1q (q-subfraction of the first complement component) binding substance, formed in blood-stained cerebrospinal fluid, might trigger the activation of the complement system in the subarachnoid space and develop cerebral vasospasm. This time, the authors investigated constricted cerebral arterial walls after SAH by immunofluorescent technique to see what immunological changes they were subject to, following the activation of the complement system and in the course of the possible production of chemical mediators (anaphylatoxin, etc.). One hundred and thirty-eight major intracranial arterial specimens obtained from patients with and without central nervous system disorders at autopsy were examined for deposits of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), the third complement component (C3) or fibrinogen in the arterial walls. In cases of SAH with definite or probable vasospasm, deposits of both IgG and C3 in the arterial media were observed in 74% of the arterial specimens examined. However, these deposits could not be found at all in the patients who died within 48 hours after aneurysmal rupture. The frequency of the deposits of both IgG and C3 was 42% in hypertensive intracerebral hematoma, 44% in cerebral infarction, 42% in brain tumor, 75% in meningoencephalitis. Deposits of IgA, IgM or fibrinogen were also observed in the media, but with much less frequency than those of IgG or C3 in all cases. The significance of deposits of IgG and C3 in the media found in cases with late vasospasm after SAH is unclear at present, but it is thought that they represent an antibody to degenerated arterial smooth muscles due to constriction and complement bound to the antibody. In other words, it is highly likely that those deposits indicate arteritis or an inflammatory process in the arterial wall.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm,
immunofluorescence method, arteritis

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

Address reprint requests to: T. Hoshi, M.D., Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, 10 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162.

受稿 1983年10月26日 受理 1984年4月6日

I 緒 言

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後発生するいわゆる遅発性脳血管攣縮(以下 late vasospasm)は、患者の予後に大きな影響を与え、脳動脈瘤患者の治療上重要な課題の一つであるが、まだその本態は十分解明されていない。種々の脳血管攣縮物質(以下 spasmogen)が *in vitro*, *in vivo* で見出し出されているが、late vasospasm の本態は脳動脈平滑筋の持続的収縮だけでは十分に説明できず、したがって一元的に spasmogen の存在と late vasospasm の発生を結び付けることはできない。また、クモ膜下出血の場合も他部位の出血の場合と同様に、血管外へ逸脱した血液は異物として作用し、出血局所に炎症を惹起すると考えられる。一方他の出血と異なり、髄液の存在のためクモ膜下腔で血液と髄液が混合し、血性髄液という新たな産物を生ずることになる。前回我々は、*in vitro* において血清と髄液の混合孵置液中に C1q binding substance を検出し、また脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後 late vasospasm を呈した患者の髄液中には late vasospasm を認めなかった患者髄液中に比べて有意の差をもって高率に C1q binding substance が存在することを報告した^{5,13,18)}。C1q binding substance の存在は補体系活性化を示すが、これは炎症反応の存在を意味する。つまり、late vasospasm の本態と炎症反応とは密に関連していると考えられる。

今回、補体結合能を持つ免疫グロブリン G, M, および補体第 3 成分(C3)の脳動脈への沈着の有無を脳動脈瘤 21 例、高血圧性脳内出血 8 例、脳腫瘍 9 例、脳脊髄膜炎 4 例、脳梗塞 6 例、心不全 2 例、腹膜炎ならびに直腸癌各 1 例の剖検時採取した頭蓋内脳底部主幹動脈について蛍光抗体直接法で検索し、late vasospasm を炎症という観点から追及し、興味ある知見を得たので報告する。

II 研究対象および方法

1. 対象

剖検にて頭蓋内脳底部主幹動脈を採取しえた 52 症例を対象とした。症例と検体数は次の通りである(Table 1)。

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血 21 例(平均年齢 54 才)より 48 検体を採取した。この 21 例を生存期間および late vasospasm の有無により 3 群に分けた(Table 2)。I 群は、脳動脈瘤破裂後 48 時間以内に死亡した急性期死亡群 4 例 9 検体である。II 群は発症後 4 日以後の死亡例であり、II a 群は術前の脳血管撮影で vasospasm を認めた例および術後あるいは手術待機時に症状が悪化し脳血管撮影で vasospasm を認めた 9 例、また脳血管撮影は施行しなかったが CT スキャンで初回認めなかった低吸収域を新たに認めた

Table 1 Summary of cases

Diagnosis	Group*	No. of cases	No. of specimens	Age (yrs)**
SAH		21	48	54
	I	4	9	
	II a	11	27	
	II b	6	12	
ICH		8	24	47
	I	3	11	
	II	5	13	
Brain tumor		9	33	34
Meningoencephalitis		4	8	26
Cerebral infarction		6	16	68
Others***		4	9	65

*SAH Group I indicates patients who died within 48 hours after aneurysmal rupture; Group II, patients who lived four days or more after onset. In II a, vasospasm was observed radiologically. In II b, patients showed Grade 4 (after Hunt and Kosnik⁷⁾) subarachnoid hemorrhage on admission. Cerebral angiography performed within 24 hours after onset showed no vasospasm. ICH Group I indicates patients who died within four days after onset; Group II, patients who lived six days or more after onset. **Age indicates the mean age at diagnosis. ***Heart failure, peritonitis, and rectum carcinoma. SAH indicates subarachnoid hemorrhage due to aneurysms; ICH, hypertensive intracerebral hemorrhage.

2 例の合計 11 例 27 検体である。II b 群は入院時 Grade 4 (Hunt & Kosnik 分類⁷⁾)で発症後 24 時間以内の脳血管撮影で vasospasm を認めなかったが術後 4・6 日で死亡した 2 例、および手術を行わず発症後 5~11 日で死亡した 4 例の合計 6 例 12 検体である。高血圧性脳内出血 8 例 24 検体(平均年齢 47 才)も生存期間により 2 群に分けた。I 群は発症後 4 日以内死亡例で 3 例 11 検体、II 群は 6 日以後死亡例で 5 例 13 検体である。脳腫瘍は 9 例 33 検体(平均年齢 34 才、手術から死亡までの期間は 4 ヶ月~7 年)であり、内訳は astrocytoma 2 例、meningioma・pituitary adenoma・cranio-pharyngioma・neurinoma・germinoma 各 1 例、metastatic tumor 2 例である。細菌性脳脊髄膜炎は 4 例 8 検体(平均年齢 26 才、発症から死亡までの期間は 3~24 日)、脳梗塞は 6 例 16 検体(平均年齢 68 才、発症から死亡までの期間は 6~57 日)である。中枢神経疾患以外で死亡した 4 例 9 検体(平均年齢 65 才)の内訳は心不全 2 例、腹膜炎 1 例、直腸癌 1 例であり、前者 3 例は発症後 24 時間以内に死亡、直腸癌の 1 例は診断確定日から 3 ヶ月で死亡した症例である(Table 3)。

2. 方法

死後 1~4 時間の剖検にて内頸動脈、前大脳動脈、中大

Table 2 Summary of clinical data in 21 patients with SAH

Group	Case No.	Age (yrs), Sex	Site	Survival* (days)	Grade**	Operation	Angiography	
							Time (days)*	Narrowing
I	1	45, M	lt. MCA	2	5	+	1	—
	2	45, F	ACoA	2	5	+	1	—
	3	55, F	BA	2	5	+	1	—
	4	75, M	BA	2	4	—	1	+
II a	5	64, M	rt. PICA	5	2	—	2	+
	6	63, F	rt. ICA	8	3	+	1	+
							5	+
	7	55, M	ACoA	43	1	—	6	+
	8	32, M	rt. MCA	14	4	+	1	—
							10	+
	9	69, M	rt. ICA	9	4	+	3	+
	10	69, F	ACoA	31	2	—	10	+
							16	+
							24	+
	11	44, M	rt. PICA	50	3	+	2	—
							14	+
	12	29, M	lt. MCA	3 yrs	2	+	7	—
							14	+
	13	50, M	rt. SCA	8	1	—	2	+
	14	49, M	ACoA	5	2	—	1	—
	15	73, F	bil. ICA	2 yrs	3	—	25	—
II b	16	40, M	ACoA	5	4	+	1	—
	17	57, F	rt. ACA	11	4	—	1	—
	18	48, F	lt. MCA	6	4	+	1	—
	19	44, M	ACoA	5	4	—	1	—
	20	71, F	rt. PICA	7	4	—	1	—
	21	48, F	rt. PICA, rt. SCA	7	4	—	1	—

*Interval after initial subarachnoid hemorrhage. **Clinical grading according to Hunt and Kosnik.⁷⁾ SAH indicates subarachnoid hemorrhage; MCA, middle cerebral artery; ACoA, anterior communicating artery; BA, basilar artery; PICA, posterior inferior cerebellar artery; ICA, internal carotid artery; SCA, superior cerebellar artery; ACA, anterior cerebral artery.

脳動脈, 脳底動脈, 椎骨動脈のいずれかを採取した。検体は生理食塩水で洗浄後ただちにアセトンドライアイスで凍結し, その後クリオスタットで4 μ mに薄切し, 95%エタノールで固定乾燥後リン酸緩衝食塩水(phosphate buffer solution: PBS)で1回, 蒸留水で3回洗浄し乾燥した。次にPBSで4倍希釈したFITC標識抗ヒトIgG/ γ -chain(抗IgG)ウサギ血清, 抗ヒトIgM/ μ -chain(抗IgM)ウサギ血清, 抗ヒトIgA/ α -chain(抗IgA)ウサギ血清, 抗ヒトC3c(抗C3c)ウサギ血清, 抗ヒトフィブリノーゲン(抗Fib.)ウサギ血清(Behring社)を被覆し, 4 $^{\circ}$ C下に24時間静置した。静置後標本をPBSで十分に洗浄し, さらに蒸留水で2回洗浄後蛍光顕微鏡下に観察した。また, クモ膜下出血II a群の5例12検体にはHematoxylin-Eosin染色,

Elastica-Masson染色も行った。

III 結 果

動脈壁へのIgG, IgM, IgA, C3c, Fib.の沈着は主に動脈中膜に認められた。各疾患群の動脈中膜へのIgG・IgM・IgA・C3c・Fib.沈着率およびIgG, C3cがともに沈着している割合(以下IgG-C3c沈着率)をTable 4に示す。

まず, クモ膜下出血I群(以下SAH I群)では, IgG沈着率22%, IgM沈着率0%, IgA沈着率11%, C3c沈着率11%, Fib.沈着率38%, IgG-C3c沈着率0%であり, クモ膜下出血II a群(以下SAH II a群)ではIgG沈着率85%(Fig. 1), IgM沈着率22%, IgA沈着率37%, C3c沈着率74%, Fib.沈着率50%, IgG-C3c沈着率74%, クモ膜下

Table 3 Summary of clinical data in 31 patients without SAH

Case No.	Age (yrs), Sex	Etiology	Survival*
22	47, M	ICH	1 day
23	52, M	ICH	4 days
24	59, M	ICH	4 days
25	33, M	ICH	6 days
26	52, M	ICH	7 days
27	12, M	ICH	8 days
28	50, M	ICH	9 days
29	73, M	ICH	4.5 mos
30	31, M	astrocytoma Grade III	1 yr
31	8, F	astrocytoma Grade III	4 mos
32	30, F	pituitary adenoma	2 mos
33	18, M	meningioma	7 yrs
34	18, F	neurinoma	1.5 mos
35	14, M	germinoma	5 yrs
36	64, M	craniopharyngioma	1 yr
37	75, M	metastatic brain tumor	3.5 mos
38	34, F	metastatic brain tumor	1.2 yrs
39	7, M	meningoencephalitis	12 days
40	9, F	meningoencephalitis	24 days
41	27, F	meningoencephalitis	3 days
42	59, M	meningoencephalitis	7 days
43	60, M	cerebral infarction (BA)	9 days
44	66, M	cerebral infarction (rt. PCA)	57 days
45	68, M	cerebral infarction (lt. PCA)	6 days
46	70, F	cerebral infarction (rt. ACA)	20 days
47	75, F	cerebral infarction (lt. MCA)	11 days
48	71, F	cerebral infarction (rt. ICA)	7 days
49	64, F	heart failure	1 day
50	62, F	heart failure	1 day
51	65, M	peritonitis	1 day
52	70, M	rectum carcinoma	3 mos

*Interval after diagnosis. SAH indicates subarachnoid hemorrhage; ICH, hypertensive intracerebral hemorrhage; BA, basilar artery; PCA, posterior cerebral artery; ACA, anterior cerebral artery; MCA, middle cerebral artery; ICA, internal carotid artery.

出血Ⅱb群(以下SAHⅡb群)ではIgG沈着率83%, IgM沈着率50%, IgA沈着率42%, C3c沈着率75%, Fib.沈着率60%, IgG-C3c沈着率67%であった。一方、高血圧性脳内出血Ⅰ群(以下ICHⅠ群)ではIgG沈着率64%, IgM沈着率0%, IgA沈着率36%, C3c沈着率45%, Fib.沈着率78%, IgG-C3c沈着率45%であり、高血圧性脳内出血Ⅱ群(以下ICHⅡ群)ではIgG沈着率46%, IgM沈着率23%, IgA沈着率38%, C3c沈着率46%, Fib.沈着率82%, IgG-

C3c沈着率38%であった。また、脳腫瘍群(以下BT群)ではIgG沈着率64%, IgM沈着率36%, IgA沈着率48%, C3c沈着率48%, Fib.沈着率50%, IgG-C3c沈着率42%, 脳梗塞群(以下CI群)ではIgG沈着率56%, IgM沈着率6%, IgA沈着率19%, C3c沈着率44%, Fib.沈着率33%, IgG-C3c沈着率44%, 細菌性脳脊髄膜炎群(以下ME群)ではIgG沈着率88%, IgM沈着率38%, IgA沈着率50%, C3c沈着率75%, Fib.沈着率25%, IgG-C3c沈着率75%であった。さらに、中枢神経系疾患以外の疾患群(以下Others)ではIgG沈着率44%, IgM沈着率33%, IgA沈着率11%, C3c沈着率33%, Fib.沈着率17%, IgG-C3c沈着率33%であった。

IgG沈着率は、ME群88%, SAHⅡa群85%, SAHⅡb群83%, BT群・ICHⅠ群64%, CI群56%, ICHⅡ群46%, Others 44%, SAHⅠ群22%の順であった。Fisher直接確率法により各疾患群の間で有意差($P < 0.05$)の検定を行ったところ、IgG沈着率に有意差の認められた関係はME群・SAHⅡa群・SAHⅡb群>SAHⅠ群、SAHⅡa群>ICHⅡ群であった。一方IgM沈着率はSAHⅡb群50%, ME群38%, BT群36%, Others 33%, ICHⅡ群23%, SAHⅡa群22%, CI群6%, SAHⅠ群・ICHⅠ群0%の順となり、有意差の認められた関係はBT群>SAHⅠ群・ICHⅠ群であった。またIgA沈着率はME群50%, BT群48%, SAHⅡb群42%, ICHⅡ群38%, SAHⅡa群37%, ICHⅠ群36%, CI群19%, SAHⅠ群・Others 11%の順となり、有意差の認められた関係はME群・BT群・SAHⅡb群>SAHⅠ群、BT群>CI群であった。C3c沈着率はME群・SAHⅡb群75%, SAHⅡa群74%, BT群48%, ICHⅡ群46%, ICHⅠ群45%, CI群44%, Others 33%, SAHⅠ群11%であり、ME群・SAHⅡb群・SAHⅡa群・ICHⅡ群・ICHⅠ群・CI群>SAHⅠ群、SAHⅡa群>Othersの関係が有意であった。Fib.沈着率については、各疾患群の間にFisher直接確率法では有意の差は認められなかった。IgG-C3c沈着率はME群75%, SAHⅡa群74%, SAHⅡb群67%, ICHⅠ群45%, CI群44%, BT群42%, ICHⅡ群38%, Others 33%, SAHⅠ群0%であり、有意差の認められた関係はME群・SAHⅡa群・SAHⅡb群・ICHⅠ群・CI群・BT群>SAHⅠ群、またSAHⅡa群>BT群・ICHⅡ群・Others・SAHⅠ群であった。

SAH群とICH群において生存期間によるIgG沈着率、C3c沈着率、IgG-C3c沈着率を比較した(Table 5)。SAHⅠ群、ICHⅠ・Ⅱ群の沈着率はすでに述べたごとくであり、SAHⅡ群(Ⅱa+Ⅱb)ではIgG沈着率85%, C3c沈着率74%, IgG-C3c沈着率72%であった。すなわち、SAHⅠ群とⅡ群ではIgG-C3c沈着率に有意差が認められたが、

Table 4 Comparison of the detection of Ig, C3, and fibrinogen in vessel walls by immunofluorescence

Diagnosis	Group*	No. of specimens	IgG(%)	IgM(%)	IgA(%)	C3(%)	Fib. (%)	IgG & C3(%)
SAH	I	9	2/ 9(22)	0/ 9(0)	1/ 9(11)	1/ 9(11)	3/ 8(38)	0/ 9(0)
	II a	27	23/27(85)	6/27(22)	10/27(37)	20/27(74)	10/20(50)	20/27(74)
	II b	12	10/12(83)	6/12(50)	5/12(42)	9/12(75)	3/ 5(60)	8/12(67)
ICH	I	11	7/11(64)	0/11(0)	4/11(36)	5/11(45)	7/ 8(78)	5/11(45)
	II	13	6/13(46)	3/13(23)	5/13(38)	6/13(46)	9/11(82)	5/13(38)
Brain tumor		33	21/33(64)	12/33(36)	16/33(48)	16/33(48)	16/32(50)	14/33(42)
Cerebral infarction		16	9/16(56)	1/16(6)	3/16(19)	7/16(44)	2/ 6(33)	7/16(44)
Meningoencephalitis		8	7/ 8(88)	3/ 8(38)	4/ 8(50)	6/ 8(75)	1/ 4(25)	6/ 8(75)
Others**		9	4/ 9(44)	3/ 9(33)	1/ 9(11)	3/ 9(33)	1/ 6(17)	3/ 9(33)

*For definition of group see Table 1. **Heart failure, peritonitis, and rectum carcinoma. Ig indicates immunoglobulins; C3, the third complement component; Fib., fibrinogen.

ICH 群では I・II 群の間に有意差は認められなかった。

SAH II a 群 5 例よりの 12 検体に蛍光抗体法と同時に Hematoxylin-Eosin 染色, Elastica-Masson 染色を行い, 動脈中膜への IgG-C3c 沈着と内膜浮腫・肥厚, 内弾性板

の屈曲蛇行・断裂, 中膜平滑筋細胞の膨化・壊死・萎縮, 外膜への炎症性細胞浸潤などの変化との関連を検討した。IgG-C3c の中膜への沈着が上記いずれかの光顕上の病理変化を伴っていた検体は 9 検体, IgG-C3c 沈着は認めら

Fig. 1 Immunoglobulin deposits in the intracranial arterial walls in a patient with late cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. A: Deposits of immunoglobulin G (IgG) are seen in the media. B: Deposits of immunoglobulin M (IgM) are not seen. Direct immunofluorescent staining using fluorescein isothiocyanate labeled anti IgG or IgM, $\times 100$.

Table 5 Relation between survival period and detection of IgG and C3 in vessel walls of patients with SAH or ICH

Diagnosis	Group*	IgG(%)	C3(%)	IgG & C3(%)
SAH	I	2/ 9(22)	1/ 9(11)	0/ 9(0)
	II	33/39(85)	29/39(74)	28/39(72)
ICH	I	7/11(64)	5/11(45)	5/11(45)
	II	6/13(46)	6/13(46)	5/13(38)

*For definition of group see Table 1. IgG indicates immunoglobulin G; C3, the third complement component; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, hypertensive intracerebral hemorrhage.

れたが光顕上の変化を伴わなかったもの1検体, IgG-C3c沈着は認められなかったがわずかな内膜肥厚を認めたもの2検体であった。

IV 考 察

我々はこれまでに, *in vitro*において髄液と血清成分を混合することにより C1q binding substance が生成され, これが vasospasm の発生に強く関与することを報告してきた¹⁸⁾。つまり, 髄液と自家動脈血各成分(全血, 血球成分, 血清, 非働化血清), aggregated IgG を無菌的に混合孵置したところ, 髄液+血清ならびに髄液+非働化血清混合孵置液中に白色沈澱物形成が認められ, これらの混合孵置液上清では免疫電気泳動で IgG 沈降線がコントロールおよび沈澱液に比べ少なかった。また白色沈澱物は FITC 標識抗ヒト IgG 血清, 抗ヒト C3c 血清による蛍光抗体直接法で強い蛍光を発し, さらに髄液+血清混合孵置液中には 1.6~4.6 $\mu\text{g/ml}$ の C1q binding substance が検出された。このことは補体活性化能を持つ免疫グロブリンが髄液と血液の混合により形成されることを意味する。また, 血管作動性という観点から髄液+血清混合孵置液をラット腸間膜血管に塗布したところ, 強い血管収縮作用が認められた。臨床的にも, 脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後 late vasospasm を呈している患者髄液中での C1q binding substance 検出率は76%であったが, late vasospasm を認めなかったクモ膜下出血では18%であった⁵⁾。上記 *in vitro*の実験結果, および late vasospasm を呈した患者髄液中に炎症惹起物質である C1q binding substance が高率に認められたことより, late vasospasm はクモ膜下腔での炎症反応の一つの表現とも考えられる。Liszcak ら¹⁰⁾は動物実験で, Peerless ら¹⁴⁾は剖検例で, クモ膜下出血後 late vasospasm を呈した動脈外膜に炎症所見としての細胞浸潤が認められたと報告している。今回の頭蓋内主幹動脈に対する FITC 標識抗ヒト IgG・IgM・IgA・C3c・Fib. 血清での蛍光抗

体直接法の結果では, IgG・IgM・IgA・C3c・Fib. 沈着は主に動脈中膜に認められ, IgG・C3c・IgG-C3c 沈着率は ME 群と SAH II 群で高値を示した。つまり, クモ膜下腔に明らかに炎症が存在し, 著明な血管透過性亢進が考えられる ME 群の動脈中膜の反応と類似の反応が SAH II 群に認められた。水上¹²⁾も late vasospasm にクモ膜下腔での炎症が関与している可能性を報告しているが, 今回の動脈中膜における C3c を伴う IgG 沈着も血管壁における体液性免疫の関与(血管炎)を示唆すると考えられる。

SAH I 群と II 群を比較すると, IgG・C3c・IgG-C3c 沈着率はすべて II 群が I 群より有意に高い値を示し, クモ膜下出血における頭蓋内動脈中膜への IgG・C3c 沈着は出血後少なくとも48時間を経てから起こると考えられる。一方 ICH I 群と II 群の間には沈着率の有意差は認められず, IgG・C3c 沈着は脳内出血後の経時的変化を反映するものではないと思われる。また脳内出血と同様に, 脳腫瘍, 脳梗塞, 中枢神経疾患以外の疾患においても頭蓋内動脈中膜に免疫グロブリン・C3c 沈着が低率ではあるが認められた。Mekori ら¹¹⁾も, 腎動脈において systemic immune complex disease 以外の糖尿病, 本態性高血圧において低率ではあるが動脈中膜に IgG・C3c 沈着を報告しており, 軽度の IgG・C3c 沈着は非特異的にも起こりうると考えられる。

SAH II a 群の動脈壁にはこれまで報告されているような光顕上の変化^{2,3,6,8,9,16,17,20)}, つまり内膜浮腫・肥厚, 内弾性板の屈曲蛇行・断裂, 中膜平滑筋細胞の膨化・壊死・萎縮, 外膜への細胞浸潤などの変化がみられたものもあったが, Eldevik ら⁴⁾も報告しているように, 臨床上 late vasospasm を呈しても上記の病理変化が認められない症例もあった。このような病理変化の認められない症例においても動脈中膜には IgG-C3c 沈着が高度に存在し, IgG, C3c の中膜への沈着は光顕上の形態学的変化より先行する可能性が強い。

以上より我々は, 現時点でクモ膜下出血後の late vasospasm の病態について次のように理解している(Fig. 2)。すなわち, いずれの動脈からの出血でも出血後ただちに出血部位および近接の動脈はブラディキニン, セロトニンなどにより収縮し, 血管破綻部位には凝血塊が形成され, 一次的止血がなされる。そして, 引き続き凝固系, 線溶系, キニン系, 補体系が相互に反応し^{15,19,21)}凝血塊を分解する。クモ膜下出血の際も同様の過程を経ると思われる。しかしクモ膜下腔には髄液が存在し, 脳血管は髄液に露出しているため, クモ膜下出血時に破綻部位で凝血塊が形成されるまでにはかなりの血液が髄液と混合され, その結果 *in vitro*の実験と同様に C1q binding IgG が形成される。ま

Fig 2 Possible mechanisms of the development of late vasospasm. CSF indicates cerebrospinal fluid; C1q, q-subfraction of the first complement component; IgG, immunoglobulin G; C3a, a-subfraction of the third complement component; C5a, a-subfraction of the fifth complement component.

た C1q binding IgG, 出血により活性化された凝固系, 線溶系, キニン系は補体系を活性化し, C3a, C5a などのアナフィラトキシンが生成され, これらはキニン系とともに血管壁の透過性亢進と生体の防御反応としての vasoconstriction を起こす。これら一連の反応は炎症反応と考えられる。すなわち, クモ膜下出血はクモ膜下腔での炎症反応の出発点と理解できる。しかし出血量が多量で生体の処理能力を越える場合は, 凝固系, 線溶系, キニン系の破綻および C3a, C5a の過剰生成により過度の vasoconstriction が引き起こされる。こうした生理範囲以上の

vasoconstriction を起こした動脈では, Alksne ら¹⁾, 川崎⁸⁾, Tani ら²⁰⁾ が報告したような電顕上の変化—内皮細胞 tight junction の破壊, 筋細胞辺縁の不規則化, 胞体内空胞形成の増加, sarcolemma の裂開, myofibril の断裂など—が高度に起こると考えられる。これらの変化はただちに生体に認識され, IgG 補体が沈着し myonecrosis が起こる。すなわち, ここで新たに動脈中膜を場とする炎症(血管炎)が引き起こされる。そのため中膜は膨化し, 血管腔の狭窄が起こるのであろう。これが临床上 late vasospasm と捉えられている可能性が強い。今回の剖検例においても, 48時間以内死亡群では IgG・C3c 沈着がほとんど認められず, 一方4日以後死亡群で高率であり, このことから以上のような経時的变化が示唆される。いわゆる late vasospasm の本態は, 生理範囲以上の vasoconstriction, それに引き続き動脈中膜における器質的变化によるものと考えられる。すなわち我々は, late vasospasm をクモ膜下腔での血管炎として捉えている。

V 結 語

1. 脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血, 細菌性脳脊髄膜炎, 高血圧性脳内出血, 脳腫瘍, 脳梗塞, 心不全, 腹膜炎, 直腸癌で死亡した52例より剖検時頭蓋内主幹動脈を採取し, FITC 標識抗ヒト IgG・IgM・IgA・C3c・フィブリノーゲン血清で蛍光抗体直接法を行った。
2. クモ膜下出血後 late vasospasm を呈した症例では, C3c 沈着を伴う IgG 沈着率がクモ膜下出血急性期死亡例および他疾患群に比較し高値を示した。
3. 動脈中膜への C3c 沈着を伴う IgG 沈着は動脈中膜を場とする炎症(血管炎)を意味しており, late vasospasm は血管炎として捉えられる。

文 献

- 1) Alksne JF, Greenhoot JH: Experimental catecholamin-induced chronic cerebral vasospasm. Myonecrosis in vessel wall. *J Neurosurg* 41: 440-445, 1974
- 2) Conway LW, McDonald LW: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 37: 715-723, 1972
- 3) Crompton MR: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510, 1964
- 4) Eldevik OP, Kristiansen K, Torvik A: Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm. Morphological study of intracranial arteries based on animal experiments and human autopsies. *J Neurosurg* 55: 869-876, 1981
- 5) 星 妙子, 清水 隆, 鬼頭健一, 喜多村孝一: 遅発性脳血管攣縮と髄液中 C1q binding substance. 第11回脳卒中の外科

- 研究会講演集. 東京, にゅーろん社, 1982, pp 27-31
- 6) 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
 - 7) Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* 21: 79-89, 1974
 - 8) 川崎昭一: 実験的クモ膜下出血後の攣縮脳血管壁における微細構造の経時的変化. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 237-245, 1980
 - 9) 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. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 16 [Part II]: 115-125, 1976
 - 10) Liszczak TM, Varsos VG, Black PM, Kistler P, 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) Mekori YA, Steiner P, Farkash R, Moalem T, Klajman A: Deposits of immunoglobulins and C3 in the walls of human renal arteries. *Clin Exp Immunol* 43: 254-259, 1980
 - 12) 水上公宏: くも膜下出血における脳血管攣縮の成因に関する仮説とその予防法. *脳卒中* 3: 146-149, 1981
 - 13) 中村敏男, 横山 博: C1q solid-phase enzyme immunoassay による immune complex の測定. *臨病理* 27(補冊): 336, 1979
 - 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) 斉藤英彦: 補体, 凝固, 線溶, キニン系の相互関係. 青木延雄, 岩永貞昭(編). 凝固・線溶・キニン. 東京, 中外医学社, 1980, pp 435-441
 - 16) 神 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: 遅発性脳血管攣縮の病理学的検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 1085-1093, 1979
 - 17) Schianchi PM, Hughes JT: Cerebral artery spasm: Histological changes in necropsies of cases of subarachnoid hemorrhage, in Cervós-Navarro J, Betz E, Ebhardt G, Ferszt R, Wüllenweber R (eds): *Advances in Neurology*, vol 20. New York, Raven, 1978, pp 521-534
 - 18) 清水 隆, 鬼頭健一, 星 妙子, 山崎直美, 高橋研二, 高橋 信, 山根冠児, 沈 晴雄, 喜多村孝一, 仙頭 茂: 遅発性脳血管攣縮の免疫学的研究 —CSF と血清混合孵置液中の免疫学的活性物質の検出—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22: 613-619, 1982
 - 19) 高田明和, 高田由美子: 補体と血液凝固. *臨免疫* 13: 42-56, 1981
 - 20) Tani E, Yamagata S, Ito Y: Intercellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 48: 179-189, 1978
 - 21) Wells JV: Immune mechanisms in tissue damage, in Fundengerg HH, Stites DP, Caldwell JL, Wells JV (eds): *Basic & Clinical Immunology*. Canada, Lange Medical, 1976, pp 225-241
- [別刷請求先: 〒162 東京都新宿区河田町10, 東京女子医科大学 脳神経センター脳神経外科, 星 妙子]