

## 原著

## ラット局所脳虚血病変への脳静脈還流障害の影響

安留輝之\*

## 要 旨

局所脳虚血急性期における虚血病変や脳浮腫の進展に対する脳静脈還流障害の影響を、高血圧自然発症ラットを用いて検討した。脳静脈還流障害は両側外頸静脈遮断により作製し、脳虚血は総頸動脈および中大脳動脈を遮断するモデルを用いた。その結果、脳静脈還流障害単独では、局所脳血流量、脳組織酸素分圧に影響を与えることなく、静脈性梗塞を発生させないが、虚血性脳血管障害が合併した状況下では、脳浮腫および梗塞巣を増大させた。虚血進展に影響する最大因子である酸素供給の面から差を認めないにもかかわらず病変の悪化が観察された事実は、軽度の脳静脈圧上昇でも、虚血巣と周囲組織間の静水圧差拡大による脳水分含量の増加や血液脳関門の破綻が、二次的に神経機能、代謝に影響する可能性があることを示唆した。

## 緒 言

局所脳虚血急性期における虚血病変の進展や不可逆性組織障害の有無を決定する因子として、血流遮断時間、血流再開通の有無、虚血中心部および周囲組織の循環動態、体血圧、血糖値、脳温などが重要視されている<sup>1-6)</sup>。しかし、脳虚血に関する過去の研究のうち、脳循環動態を論じた報告の多くは、主に動脈循環に視点をおいたもので、静脈循環系の影響をみたものは少ない。特に、脳静脈圧上昇が虚血性脳血管障害の予後に及ぼす影響を検討した研究は、Mchedlishviliら<sup>7)</sup>、由良ら<sup>8)</sup>、宮本ら<sup>9)</sup>の報告があるだけで、その本態については不明な点も少なくない。

本研究は、脳静脈還流障害が局所脳虚血急性期に合併した場合、虚血病変の進展に及ぼす影響を及ぼすかということを知る目的で、局所脳血流量および脳組織酸素分圧の変化、血液脳関門の破綻、虚血性脳浮腫の発現の各面から病態を検討し、不可逆性脳組織障害の成り立ちを考察した。

## 実験方法

## 1. 実験材料および実験準備条件

10~12週齢の雄性高血圧自然発症ラットを用いた。Anesthetic chamberを用いて、セボフルラン5%・笑気50%・酸素50%で麻酔導入し、気管切開により気管内カニューレを挿管した。以後は、セボフルラン濃度を1.5~2.0%に減じて麻酔を維持した。レスピレータ (Model 680, Harvard, USA) に接続し、動脈血ガス分析 (ABL-30, Radiometer, Denmark) により炭酸正常状態に保つよう一回換気量および呼吸数を調節した。右側大腿動脈にカテーテルを留置し、圧トランスデューサ (P23XL, Spectramed, USA) に接続して平均動脈圧 (mean arterial pressure: MAP) をレコーダに連続記録した。同時に動脈血ガス分析、ヘマトクリットおよび血糖値測定 (アクトレンド、山之内製薬) 用の採血路としても使用した。また、左側大腿静脈にもカテーテルを留置し、パンクロニウムを0.048 mg・ml<sup>-1</sup>溶解した乳酸加リンゲル液をシリンジポンプ (201B, Atom) を用いて3.0 ml・h<sup>-1</sup>で実験終了まで投与した。

頸部皮膚切開を加えて、ラット頸部における脳静脈還流路のうち最大の血管である外頸静脈 (external jugular vein: EJV)<sup>10)</sup>を両側とも鎖骨上で明示し、4-0ナイロン糸を掛けて結紮に備えた。さらに、右側の総頸動脈 (carotid artery: CA) にも4-0ナイロン糸を掛けた後、腹臥位

\*大阪歯科大学歯科麻酔学講座

にして定位脳固定装置 (SR-5, 成茂科学) に頭部を固定した。直腸温をモニターし, 体温維持装置 (ATC-101, Unique Medical) を用いて 37.5°C に維持した。以上の準備終了後, 以下の三実験を行った。

## 2. 実験1: 頸部静脈血流遮断時の硬膜静脈洞圧の変化 (n = 6)

脳静脈還流障害を, 由良ら<sup>8)</sup>の方法に準じて両側の EJV 血流遮断により作製し, この場合の矢状静脈洞圧 (sagittal sinus pressure: SSP) の変化を観察した。

硬膜損傷がないように bregma より尾側 3 mm の頭頂正中部に直径 2 mm の骨窓を開け, 24 G テフロンカテーテルを硬膜上から上矢状静脈洞内に静脈洞交会の方向に穿刺した。開頭部を歯科用石膏で封鎖した後, カテーテルを圧トランスデューサ (P23XL, Spectramed, USA) に接続して SSP を連続記録した。各測定項目が安定したところを対照値として, 準備しておいた両側 EJV のナイロン糸を同時に結紮し, 以後 60 分間の SSP の変動を観察した。

## 3. 実験2: 脳循環動態と脳梗塞発現の関連 (n = 24)

中大脳動脈 (middle cerebral artery: MCA) 血流遮断, 再灌流による脳梗塞発現に対する脳静脈還流障害の影響を, 局所脳皮質血流量 (regional cerebral blood flow: r-CBF), 脳組織酸素分圧 (Pto<sub>2</sub>), および血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) の機能的破綻状況の面から検討した。

### 1) 測定項目

頭部皮膚切開後, 右側の側頭筋の一部を切除し, 側頭骨頬骨弓基部より前方の骨を露出した。手術用顕微鏡 (Model 700, Konan Medical) 下に, 歯科用バーを用いて同部の骨を直径 5 mm の円形状に削除し, 右側 MCA と同動脈灌流領域の大脳皮質<sup>1)</sup>を硬膜上より明示した。その後, この部位に, ①脳波 (electroencephalogram: EEG), ②r-CBF, ③Pto<sub>2</sub>, ④脳表温, の各プローブを取り付けた。①の EEG は, 鼻尖を基準電極とした単極誘導で導出し, MCA 灌流領域大脳皮質の硬膜上に針電極を設置した。得られた波形データをサンプリング周波数 100 Hz で生体情報解析プログラム (BIMUTAS, Kissei) に取り込んだ。②の r-CBF は, レーザーフローメータ (ALF-2100, Advance,

USA) を用いて硬膜上から測定, 連続記録し, 対照値を 100% として % 変化率で表した。③の Pto<sub>2</sub> の測定は, ポーラログラフィ法を応用した Pto<sub>2</sub> 測定装置 (POG-203, Unique Medical) を使用し, 補正用の温度センサーを封入したクラークタイプのプローブを使用した。測定前にプローブを蒸留水中に浸し, 大気のパプリングによりキャリブレーションを行った後, 電極が MCA 灌流領域の大脳皮質内に位置するようにマニピュレータ (SM-15, 成茂科学) を用いて上方から鉛直方向に挿入した。測定値の評価は, 対照値からの変動量を絶対値で表した。さらに, ④の脳表温は, Pto<sub>2</sub> 測定装置 (POG-203, Unique Medical) に内蔵された体温測定装置を使用し, 対照値測定時には 36.5°C となるように温熱ヒーターを用いて頭部周囲の環境温を保った。

### 2) 局所脳虚血の作製

下大脳静脈と MCA の交叉する部位よりも頭頂側の硬膜に小切開を加え MCA を露出させた。マニピュレータ (SM-11, 成茂科学) に装着した自家製の金属製 L 字形フックを, 脳実質を可及的に損傷させないように MCA に掛け, マニピュレータの微動操作によるフック移動で血流遮断と再開を可能にした。局所脳虚血の作製は, Brint ら<sup>12)</sup>の方法に準じ, CA のナイロン糸と MCA の同時牽引により, それぞれの血流を遮断した。虚血状態の確認は, r-CBF の減少および EEG の低振幅徐波化の観察で行った。

### 3) 実験群

ラットを以下の四群に分類した。すなわち, A 群: KCl 静注による心停止後, 120 分間観察する完全全脳虚血群 (n = 6), B 群: 両側 EJV を 60 分間遮断する脳静脈還流障害群 (n = 6), C 群: MCA・CA 遮断による局所脳虚血状態を 60 分間持続し, その後, 遮断を解除して 60 分間の再灌流を行う不完全局所脳虚血群 (n = 6), D 群: MCA・CA 遮断と同時に両側 EJV を遮断し, 60 分後に MCA・CA のみを解除して 60 分間再灌流する不完全局所脳虚血 + 脳静脈還流障害群 (n = 6), とした。

### 4) BBB 破綻と梗塞巣の確認

測定終了後に A 群以外の群ではアルブミン結合トレーサである 2% エバンスブルー (EB) 溶液を 0.5 ml 静注し, 5 分後に KCl の静注にてラッ

トを屠殺した。直ちに大脳を摘出して肉眼的にEBの血管外漏出の有無を観察した後、幅2mmに冠状断し、37℃に加温した2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロライド (TTC) の2%溶液に30分間浸漬して染色反応<sup>13)</sup>で梗塞巣形成の有無を確認した。

#### 4. 実験3：虚血性脳浮腫発現状況 (n=24)

脳静脈還流障害が急性期の虚血性脳浮腫発現に及ぼす影響を検討した。

##### 1) 測定項目

実験2と同様としたが、研究主旨を配慮して脳実質損傷を可及的に少なくするため、Pto<sub>2</sub>の測定は避けた。

##### 2) 実験群

ラットを対照群としてのA'群 (n=6) およびE群 (n=6), F群 (n=6), G群 (n=6)の四群に分類した。この場合のA'群は、KCl静注による心停止直後に摘脳したものとし、E群, F群, G群は、実験2のB群, C群, D群とそれぞれ対応するように同様の手順で血管操作を行ったものとした。

##### 3) 脳組織比重の測定

各群とも測定終了後に大脳を摘出、冠状五分割した。吻側より第二切片から両側の尾状核とそれに隣接する大脳皮質 (前大脳皮質) を、それぞれ約2mm<sup>3</sup>の大きさに切り出した。また、第四切片からも同様に両側大脳皮質 (後大脳皮質) を、約2mm<sup>3</sup>の大きさに切り出した。これらの脳組織片について、Marmarouら<sup>14)</sup>のspecific gravimetric techniqueを用いて脳組織比重を測定した。すなわち、液体比重計 (SD-120 L, Mirage) を用いて、ブロモベンゼンとケロシンの比重を測定し、両者を混合することで比重の異なるA液 (比重: 0.9750) とB液 (比重: 1.0650) を作製した。さらに、これら二つの溶液を静水圧を応用し混合することで、連続して比重の変化する100 mlのgradient columnを作製した。五種類の硫酸カリウム溶液 (比重: 1.0450, 1.0400, 1.0350, 1.0300, 1.0250) をcolumn内に滴下し、静止した位置のcolumn底からの高さを測定して高さとの関係性を求め、一次回帰式および相関係数を算出した。この時、相関係数が0.990以上であることを確認し、この条件を満たさないcolumnは使用しなかった。このcolumn内に脳組織片を落下させて正確に1

分後の高さを測定し、回帰式を用いて脳組織比重を算出した。

##### 4) 脳水分含量の測定

吻側より第三切片の大脳半球を乾燥重量法<sup>15)</sup>による脳水分含量測定に用いた。すなわち、切片を右側の虚血側および左側の非虚血側に正中分割し、それぞれの湿重量を測定 (SD-120 L, Mirage) 後、乾燥器 (DX 300, Yamato) を用いて110℃で90時間乾燥した。乾燥後に再度重量を測定し、次式を用いて脳水分含量を算出した。

$$\text{脳水分含量 (\%)} = \frac{\text{湿重量} - \text{乾燥重量}}{\text{湿重量}} \times 100$$

##### 5. 統計処理

以上の実験で得られた結果のうち、二群間の比較はStudent t-testを、多群間の比較は分散分析の後、Fisher's PLSDを用いて統計学的に検定した。また、実験2のEBおよびTTCによる評価は $\chi^2$ 独立性の検定を用いた。いずれも、有意水準を危険率5%とし、それ未満を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 背景因子 (表1)

実験1, 2, 3の対照値測定時におけるMAP, 動脈血ガス分析値 (pH, Pco<sub>2</sub>, Pao<sub>2</sub>), ヘマトクリット, 血糖値, および脳表温は、いずれも群間に有意差がなかった。

### 2. 実験1：頸部静脈血流遮断時の硬膜静脈洞圧の変化 (図1)

EJV結紮前のSSPは平均4.4 mmHgであったが、結紮により急激に上昇し、ピーク値は平均13.7 mmHgに達した。以後、緩徐に低下したが60分後でも平均7.7 mmHgであり、結紮前と比較して有意差を認めた。

### 3. 実験2：脳循環動態と脳梗塞発現の関連

#### 1) r-CBFの変化 (図2-a)

B群では両側EJV結紮前後に変化は認められなかった。C群, D群ではCA・MCA遮断直後に対照値の20%まで急激に減少し、虚血操作中の60分間持続した。再灌流後は両群とも対照値よりも増加したが、C群の方がD群よりも高値となる傾向がみられた。しかし、どの時点でも両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

#### 2) Pto<sub>2</sub>の変化 (図2-b)

A群は心停止により緩徐に減少し、その減少量

は60分後には平均値で27.6 mmHg, 120分後には31.6 mmHgであった。しかし, 実測値ではいずれもゼロにはならなかった。B群では変化は認められなかった。C群およびD群の60分後の値は, それぞれ平均4.0 mmHg, 5.2 mmHgの減少にとどまり, A群の変化の20%以内であった。再灌流後は対照値に復したが, すべての時点を通じてC群およびD群間に有意差は認められなかった。

3) EB, TTCによる判定(表2)

B群ではEBの漏出, およびTTC染色反応による脳梗塞巣の発現は認められなかった。また, C群もTTC所見にて6例中2例(33.3%)に梗塞巣を認めたのみで, EBの漏出はみられなかった。一方, D群ではEB漏出が全例にみられ, TTC所見でも6例中5例(83.3%)に梗塞巣が観察された。これらの結果を統計学的に比較する

と, D群は他群に比較して有意に発現率が高かった。

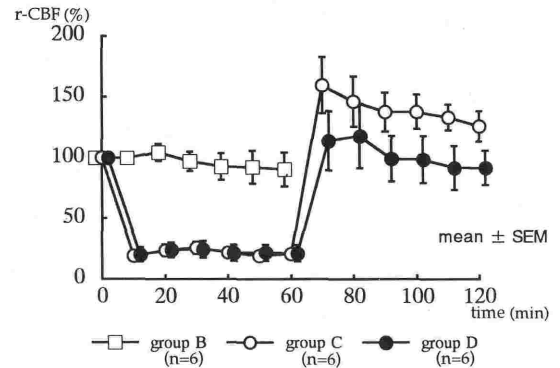


図2-a 局所脳皮質血流量(r-CBF)の変化

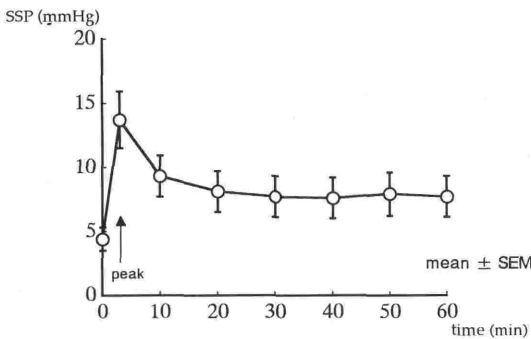


図1 矢状静脈洞圧(SSP)の変化

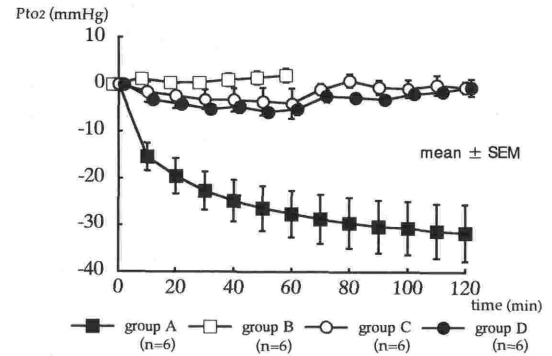


図2-b 脳組織酸素分圧(PtO<sub>2</sub>)の変化

表1 各実験の対照値測定時における平均動脈圧(MAP), 動脈血ガス分析, ヘマトクリット(Ht), 血糖血(BS), および脳表温(BT)

	experiment 1(6)		experiment 2				experiment 3			
	group A (6)	group B (6)	group C (6)	group D (6)	group A (6)	group E (6)	group F (6)	group G (6)		
MAP(mmHg)	163.3±4.8	169.2±5.5	152.5±8.7	162.5±5.3	161.7±11.5	165.3±6.3	168.7±5.8	156.3±7.5	159.7±6.3	
pH	7.43±0.01	7.45±0.01	7.42±0.01	7.44±0.01	7.42±0.01	7.38±0.01	7.43±0.02	7.41±0.02	7.44±0.01	
Paco <sub>2</sub> (mmHg)	37.3±0.5	39.8±0.7	37.9±0.9	37.0±1.4	38.3±0.8	37.1±1.9	40.6±0.7	37.7±1.3	38.9±1.2	
Pao <sub>2</sub> (mmHg)	234.2±5.1	258.0±4.3	228.1±6.4	262.7±5.3	217.7±23.8	233.0±12.6	240.4±13.6	241.8±14.6	270.1±8.4	
Ht(%)	39.1±0.8	41.8±0.7	38.7±1.8	40.5±1.3	39.5±0.7	40.8±0.8	40.3±0.7	40.3±0.5	41.8±1.5	
BS(mg/dl)	154.4±6.8	151.7±6.1	158.5±5.0	174.2±13.2	171.0±9.2	138.8±9.9	143.5±6.7	130.0±4.7	150.7±3.4	
BT(°C)	36.5±0.1	36.6±0.1	36.5±0.2	36.6±0.2	36.4±0.1	36.5±0.1	36.5±0.1	36.6±0.1	36.6±0.1	

Values are mean ± SEM  
 MAP: mean arterial pressure  
 Ht: hematocrit  
 BS: blood sugar  
 BT: brain temperature

4. 実験3：虚血性脳浮腫発現状況

1) 脳組織比重 (表3-a)

虚血側では、いずれの部位においてもG群の値が最も低値となる傾向があり、脳水分含量の増加を示した。特に、後大脳皮質では、F群との間に有意差を認めた。一方、非虚血側では、G群の後大脳皮質を除いて群間に有意差はみられなかった。なお、脳静脈還流障害のみのE群では、虚血側後大脳皮質のみがA'群に対して有意に低値を示した。

2) 脳水分含量 (表3-b)

A'群における脳水分含量は、虚血側、非虚血側でそれぞれ78.7%および78.9%と有意差がなかった。E群でも虚血側と非虚血側間に有意差はみられなかったが、F群およびG群においては、虚血側の脳水分含量が非虚血側のそれよりも高値を示し有意差を認めた。

考 察

1. 脳静脈還流障害による脳循環動態の変化と局所脳虚血病変への影響

虚血性脳血管障害に関する報告は、血流遮断時間<sup>1)</sup>、血流再開後の虚血中心部および周囲組織の

循環動態<sup>2,3)</sup>、体血圧との関係<sup>4)</sup>など、動脈系を中心とした病態解明が多く、脳静脈循環系の影響を検討したものは少ない<sup>7-9)</sup>。一般的に、高度の脳静脈還流障害は、出血性脳梗塞、脳内血腫、脳浮腫などのBBB透過性亢進に起因する不可逆性脳障害を引き起こすといわれている。これまでの実験的な研究によると、いずれも、50 mmHg以上の脳静脈圧亢進を呈したものの<sup>16,17)</sup>や、塞栓物による閉塞範囲が皮質静脈に及んだもの<sup>18,19)</sup>に限り器質病変が発現しており、軽度の静脈圧上昇では静脈性梗塞はみられない<sup>16)</sup>と報告されている。本研究においても、頸部静脈血流遮断による脳静脈還流障害は、r-CBF、Pto<sub>2</sub>に大きな影響を与えることなく、単独では静脈性梗塞は発生しなかった。しかしながら、虚血性脳血管障害が合併した状況下では、梗塞巣を増大させることが明らかとなった。なお、本実験で用いたTTCによる梗塞巣判定の原理は、酵素反応に基づいており、ミトコンドリア活性を有する場合は脱水素酵素によりTTCがフォルマザンに変換されて赤く染色するが、梗塞が生じ酵素レベルが低下すると染色されない<sup>13)</sup>。TTC法での結果と組織学的検討による梗塞範囲の間には良い相関がみられるといわ

表2 Evans' blue (EB)による血液脳関門の破綻およびtriphenyltetrazolium chloride (TTC)による脳梗塞巣の出現率

groups	EB(+)	TTC(+)
B	0/6 (0%)	0/6 (0%)
C	2/6 (33.3%)	0/6 (0%)
D	6/6 (100%)*	5/6 (83.3%)*

\*P<0.05 compared with other groups

表3-b 乾燥重量法による脳水分含量の比較

groups (n)	ipsi. (虚血側)	contra. (非虚血側)
A' (6)	78.7±0.2	78.9±0.1
E (6)	78.6±0.3	78.6±0.3
F (6)	79.6±0.4*	78.9±0.2
G (6)	79.1±0.3*	78.6±0.3

Values are mean ± SEM

\*P<0.05 compared with contra.

表3-a Specific gravimetric techniqueによる脳組織比重の比較

groups (n)	posterior cortex		anterior cortex		caudate	
	ipsi.	contra.	ipsi.	contra.	ipsi.	contra.
A' (6)	1.0448±0.0005	1.0447±0.0004	1.0433±0.0010	1.0431±0.0010	1.0422±0.0006	1.0429±0.0005
E (6)	1.0423±0.0004#	1.0427±0.0003	1.0421±0.0003	1.0425±0.0004	1.0416±0.0007	1.0419±0.0008
F (6)	1.0387±0.0007#*	1.0431±0.0013	1.0377±0.0013#*	1.0431±0.0012	1.0411±0.0008	1.0417±0.0010
G (6)	1.0362±0.0012#*†	1.0413±0.0006#	1.0365±0.0013#*	1.0422±0.0008	1.0386±0.0013#	1.0408±0.0006

ipsi.: ipsilateral (虚血側), contra.: contralateral (非虚血側)

Values are mean ± SEM

P<0.05 compared with group A' (#), contra (\*) and group F (†)

れている<sup>20)</sup>。

著者と同じ視点で、虚血性脳血管障害の進展に対する静脈循環動態の重要性を指摘した宮本<sup>9)</sup>は、ネコ MCA 閉塞モデルを用いて、さらに脳静脈還流障害を加えることにより生じる脳軟膜血管反応、r-CBF の変化、病理学的変化を検討した。その結果、静脈還流障害負荷群では血管反応性障害の増悪、r-CBF の減少、脳梗塞巣、脳浮腫の拡大などがみられ、生命予後、機能予後に大きな影響を及ぼすと述べている。彼らは、この機序について、脳静脈圧上昇による相対的な脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure: CPP) 減少に起因する脳血流量の減少が梗塞巣を拡大させると解釈している。しかし、今回の実験では、彼らと同様に脳梗塞巣、脳浮腫の拡大を示唆する結果を得たものの、C 群、D 群間で r-CBF の差異は認められず、動脈循環の面からは虚血条件が同一であることを示した。さらに、循環動態を間接的に反映していると考えられる Pto<sub>2</sub><sup>21)</sup> も、両群間で差を認めなかった。Pto<sub>2</sub> は血流による酸素供給と組織における酸素消費のバランスを示すが、完全全脳虚血の A 群において減少が緩徐であったことや最終的な絶対値がゼロにならなかったのは、外気からの酸素拡散の影響と考えられた。したがって、C 群、D 群における Pto<sub>2</sub> の減少値は、実際には測定値より大きいことが予測されるが、手技的な問題があるにせよ、虚血進展に影響する最大因子である酸素供給の面から差を認めなかったという事実は重要と考えられる。

そこで、脳静脈還流障害に伴い r-CBF が減少することを観察したこれまでの報告<sup>16, 22)</sup> との相違点を考察すると、これらの多くは、静脈内に逆行性にゲル状物を注入する方法を用いているため、注入操作に随伴して大きな脳内侵襲が負荷されていることが推察される。この方法は、比較的良好に用いられるモデル作製法<sup>18, 19, 22)</sup> であり、高い脳静脈圧上昇を惹起させることが可能であるが、手動的に塞栓物を注入する際に、急激な逆行性静脈圧上昇が起こり、血管壁の物理的損傷や血管透過性の亢進を生じさせる危険性がある。今回の両側 EJV 結紮による脳静脈圧上昇は、ピーク値でも 15 mmHg 以下の上昇にとどまり、同様の方法で検討した由良<sup>8)</sup> の報告ともほぼ一致した。この結果は、還流障害の程度としては大きいものではない

が、臨床での静脈血栓による脳静脈血流停止状態に近似しているという利点がある。

なお、CPP への脳静脈圧上昇の影響に関しては、脳動脈圧低下による同程度の CPP 減少の場合と比較して、脳内の血流分布などが相違することが予測される。したがって、全脳レベルあるいは障害を受けた病巣局所とで、各々どのように作用するかを検討することは今後の課題であろう。

## 2. 虚血性脳浮腫発現との関連

脳静脈圧亢進時における血管透過性の変化は、脳浮腫や出血性梗塞の発現と関連して重要な問題である。

脳浮腫は、基本的には、血管内皮細胞の障害から BBB 透過性亢進により血清蛋白の漏出に伴って細胞外に水分が貯留する血管原性浮腫 (vasogenic edema) と、神経細胞膜のエネルギー代謝障害により細胞内液の貯留が生じる細胞毒性浮腫 (cytotoxic edema) の二型に分類されている<sup>23)</sup>。しかし、BBB が破綻されずに細胞間隙の水分含量が静水圧差のみにて増加する静水圧性浮腫 (hydrostatic edema) という概念も存在し<sup>24)</sup>、この場合の浮腫液の蛋白濃度は著しく低い。脳静脈圧亢進時における血管透過性亢進は、静水圧性浮腫の発現に関与するものと考えられ、今回の静脈還流障害のみの群において、一部に脳比重の低下を認めたもののアルブミン結合トレーサである EB の漏出が認められなかったことは、この現象の発現を示唆している。

一方、局所脳虚血に伴う脳浮腫の病態は、細胞毒性浮腫から血管原性浮腫に進展すると考えられている<sup>25)</sup>、その程度は虚血巣における虚血中および虚血後の血流量、虚血時間により異なる<sup>1, 2)</sup>。従来からいわれているように、虚血性脳浮腫の発生機序としては、血管内外および細胞内外の浸透圧較差と、虚血巣と周辺組織の間に生じる静水圧差の二つが考えられている<sup>24)</sup>。今回の結果で、虚血操作に静脈還流障害を負荷した群において、脳組織比重が最も低値を示したこと、EB の血管外漏出が全例にみられたことから、静脈うっ滞による虚血巣と周囲組織間の静水圧差が推進力となり、BBB 破綻部位から組織圧の勾配を形成して、血管原性浮腫を助長したものと考えられる。

さらに、D 群および G 群で病変の増悪度と脳浮腫の発現程度に関連性を認めたことにより、脳

浮腫自体が虚血病変の増大に強く関与していることが推察される。すなわち、虚血性脳浮腫は単に虚血病変の一つの結果に過ぎないのではなく、浮腫そのものも二次的に悪影響を及ぼすことが示唆された。このように、脳虚血時に随伴する脳浮腫が、局所の循環、神経機能の面で二次的に作用するという考えは、大脳半球全体に及ぶ広汎な脳浮腫において、脳ヘルニアによる脳幹損傷をきたして重篤化する例がみられるという臨床的事実に基づいている<sup>26)</sup>。しかし、脳局所の浮腫が、脳虚血病態をさらに悪化させるかどうかについて、明らかな根拠を示した報告はみられない。本研究により、虚血侵襲下では、15 mmHg 以下という比較的小さい静脈圧変化でも、一旦障害を受けた末梢の pial vein などの血管透過性に大きな影響を及ぼし、さらに、これによって生じた浮腫が、その後の血流、代謝、神経機能などの障害の進展をも規定する可能性があることを示した。

## 結 語

局所脳虚血急性期における虚血病変や脳浮腫の進展に対する脳静脈還流障害の影響を、r-CBF, Pto<sub>2</sub>, 脳組織比重, 脳水分含量, TTC 染色による組織障害, EB による BBB の破綻状況などを指標に検討した。その結果、15 mmHg を越えない硬膜静脈洞圧の上昇でも、虚血巣と周囲組織間の静水圧差拡大が原因と考えられる脳水分含量の増加や脳虚血の病態進展を示唆する所見が得られ、虚血性脳血管障害における脳静脈圧の重要性を明らかにした。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を頂きました本学歯科麻酔学講座上田 裕教授に深く感謝の意を表します。また、実験に当り直接ご指導頂きました本学歯科麻酔学講座小谷順一郎講師に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第22回日本歯科麻酔学会総会 (1994年10月7日, 札幌), 第42回日本麻酔学会総会 (1995年4月20日, 浜松), 第16回日本循環制御医学会総会 (1995年5月26日, 京都), 第443回大阪歯科学会例会 (1995年8月5日, 大阪) において発表した。

## 文 献

- 1) Hossmann KA, Schuier FJ: Experimental brain infarcts in cats I. Pathophysiological observations. *Stroke* 11: 583-592, 1980
- 2) 田村 晃, 佐野圭司: 脳虚血における血流再開の意義—脳局所血流量と組織傷害の関連—. *脳神経* 31: 1005-1015, 1979
- 3) Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia—The ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723-725, 1981
- 4) Cole DJ, Matsumura JS, Drummond JC, et al: Focal cerebral ischemia in rats: Effects of induced hypertension, during reperfusion, on CBF. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 64-69, 1992
- 5) Dietrich WD, Alonso O, Busto R: Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 24: 111-116, 1993
- 6) Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al: The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: Histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 380-389, 1992
- 7) Mchedlishvili G, Kapuściński A, Nikolaishvili L: Mechanisms of postischemic brain edema: Contribution of circulatory factors. *Stroke* 7: 410-416, 1976
- 8) 由良茂貴, 佐古和廣, 米増祐吉: 脳静脈還流障害の局所脳血流および虚血性脳浮腫に及ぼす影響. *脳神経* 42: 269-275, 1990
- 9) 宮本和典, 辻本正三郎, 富永正夫ほか: 静脈還流障害を伴った局所脳虚血に関する実験的検討. *脳神経* 44: 621-627, 1992
- 10) Greene EC (望月公子監修): ラットの解剖図譜 学窓社, 東京, 1983, pp117-132
- 11) Yamori Y, Horie R, Handa H, et al: Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke* 7: 46-53, 1976
- 12) Brint S, Jacewicz M, Kiessling M, et al: Focal brain ischemia in the rat: Methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 474-485, 1988
- 13) Isayama K, Pitts LH, Nishimura MC: Evaluation of 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride staining to delineate rat brain infarcts. *Stroke* 22: 1394-1398, 1991
- 14) Marmarou A, Poll W, Shulman K, et al: A simple gravimetric technique for measurement of cerebral edema. *J Neurosurg* 49: 530-537, 1978
- 15) Kogure K, Busto R, Scheinberg P: The role of hydrostatic pressure in ischemic brain edema. *Ann Neurol* 9: 273-282, 1981
- 16) 黒川泰任: ラットにおける一次的脳静脈圧上昇モデルの作製と脳組織障害の局所的検討. *札幌医誌* 56: 171-185, 1987
- 17) 中川俊男, 黒川泰任, 上出延治ほか: 脳静脈洞閉塞による脳静脈還流障害超急性期の血液脳関門の変化. *脳神経* 46: 955-961, 1994
- 18) 関貫聖二, Cervós-Navarro J, 松本圭蔵: 大脳皮質静脈うっ滞による脳梗塞と脳浮腫の進展—上矢状静脈

- 洞閉塞による実験的検討一. 脳神経 41:1225-1231, 1989
- 19) Fujita K, Kojima N, Tamaki N, et al: Brain edema in intracranial venous hypertension. In: Inaba Y, Klatzo I, Spatz M eds, Brain edema, Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer-Verlag, 1985, pp228-234
- 20) Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, et al: Evaluation of 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. Stroke 17:1304-1308, 1986
- 21) Halsey JH, Conger KA, Garcia JH, et al: The contribution of reoxygenation to ischemic brain damage. J Cereb Blood Flow Metab 11:994-1000, 1991
- 22) 島本佳憲: 脳静脈血行障害による脳浮腫に関する実験的研究 —  $\alpha$ -methyl cyanoacrylate monomer の上矢状静脈洞への投与による検討 —. 慶應医学 70:11-22, 1993
- 23) Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropath Exp Neurol 26:1-14, 1967
- 24) 伊藤梅男: 脳浮腫の病態生理 — 総論的考察 —. 脳神経 47:219-237, 1995
- 25) Ito U, Ohno K, Nakamura R, et al: Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow: Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. Stroke 10:542-547, 1979
- 26) Ng LKY, Nimmannitya J: Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. Stroke 1:158-163, 1970

## Effect of Impairment of the Cerebral Venous Return on Cerebral Focal Ischemic Lesions in Rats

Teruyuki Yasutome

Department of Anesthesiology, Osaka Dental University  
Osaka, Japan

Effect of impairment of the cerebral venous return by ligation of bilateral jugular veins on the progression of ischemic lesions and cerebral edema in the acute period of focal cerebral ischemia were evaluated in spontaneous hypertensive rats. A model of focal cerebral ischemia was prepared by ligation of the right common carotid artery and middle cerebral artery, and changes in the cerebral tissue oxygen pressure and regional cerebral blood flow during ischemia and reperfusion were studied. The

severity of cerebral edema was evaluated by measuring the specific gravity and water content of the cerebral tissue. The results suggested that increases in the cerebral water content were due to an increase in the gradient of the static hydraulic pressure between the ischemic foci and surrounding tissues, and cerebral edema progressed in cerebral ischemia. These observations underline the importance of cerebral venous pressure in ischemic cerebrovascular disorders.

**Key Words** : Focal cerebral ischemia, Brain edema, Cerebral blood flow, Tissue oxygen pressure, Cerebral vein

(Circ Cont 17:57~64, 1996)