

## 脳静脈血行障害時の脳循環動態と 病理学的変化に関する研究

奈良県立医科大学第2外科学教室

辻 本 正 三 郎

### A STUDY OF HEMODYNAMICS AND PATHOLOGICAL CHANGES IN CIRCULATORY DISTURBANCE DUE TO VENOUS OCCLUSION

SYOZABURO TSUJIMOTO

*The 2nd Department of Surgery, Nara Medical University*

Received March 29, 1990

*Summary* : In cerebral circulation, there are many detailed reports of arterial circulatory disturbance but few reports of venous circulatory disturbance.

In Experiment I, regional cerebral blood flow (rCBF) and intracranial pressure (ICP) response to transient superior sagittal sinus (SSS) occlusion were measured in twenty-one anesthetized cats. Cats were divided into three groups according to the duration of SSS occlusion (1, 3, 6 hours). Irreversible changes, such as no recovery of rCBF, thrombosed parenchymal vessel, and loss of neuronal cell, were observed in groups with more than 3 hours' occlusion. Consequently it was suspected that the time limit of transient cerebral venous occlusion was 3 hours.

In Experiment II, diameter of pial vessels and ICP response to complete cerebral venous occlusion were measured continuously in thirty anesthetized cats. 0.3 ml of cyanoacrylate were injected into anterior SSS to occlude the SSS and cortical veins. Six hours after injection the state of blood-brain-barrier disruption and pathological changes were evaluated.

As for the response of pial arterioles in early stages, 2-24 % contraction of arteriole was observed in fifteen cats and 2-16 % dilatation was observed in six cats. In later stages, 1-87 % dilatation of arteriole was observed in ten cats. The elevation of ICP and dilatation of arteriole were observed in the same period.

Pathologically intracerebral hematoma (ICH) was observed in eight cats. These were all in the white matter of suprasylvian gyrus. In all ICH cases, two marginal veins surrounding the gyrus were occluded by cyanoacrylate.

The dominant mechanism of CBF control is metabolic, not myogenic. According to this theory, the contraction of arteriole cannot be explained. This suggests that pial arterioles contract on very high venous pressure (transmural pressure). Consequently it was suspected that with very high venous pressure, more than 30-100 mmHg, the dominant mechanism is myogenic. Occlusion of adjoining two marginal veins causes severe circulatory disturbance such as brain swelling and ICH.

## Index Terms

sinus occlusion, experimental study, hemodynamics, pathology, hemorrhagic infarction

## 緒 言

静脈洞血栓症の頻度は、一連の剖検によると9.3%に認められ<sup>1)</sup>、小児の脳血管撮影を施行した例では3.75%に認められ<sup>2)</sup>、決して希な病態ではない。静脈洞閉塞症では無症状の例から、局所神経症状がなく頭痛と乳頭浮腫を示す“pseudotumor cereberi”を呈する例や、激症に経過して死に至るものまである<sup>3)4)5)6)7)</sup>。また、手術時に止むを得ず静脈を切断することがあるが、同じ部位の静脈を切断した場合でも術後全く無症状のものから局所の脳腫脹や脳内出血をきたすものまである<sup>8)9)</sup>。

脳循環障害の中でも、脳動脈血行障害時の循環動態や病理学的変化は臨床的にも実験的にも詳細に検討されているのに比して、脳静脈循環障害については臨床的な分析も十分におこなわれておらず、実験モデルにおいても確立されたものがないのが現状である<sup>10)11)12)13)</sup>。したがって、静脈血行障害時の血管反応性および脳血流量の変動、そしてそれらの変化にともなう生じる脳実質の病理学的変化を対比検討する事は、脳への病態生理学的影響を解明し、さらにはこのような患者の治療方針の確立にもつながる問題である。

本研究では実験Iで猫上矢状洞閉塞再開通モデルを用い、大脳皮質局所脳血流量の変化、一過性静脈洞閉塞の許容時間を検討する目的で、閉塞時間の差異による局所脳血流量の回復状況・頭蓋内圧(ICP)の変化・病理学的所見を検討した。さらに高度な静脈循環障害を検討する目的で、実験IIでcyanoacrylate(アロンアルファ®)の静脈洞注入による猫上矢状洞完全閉塞モデルを用い、脳軟膜動静脈の血管径・ICPの変化を計測することによって静脈閉塞時の血行動態を、皮質静脈閉塞範囲と病理学的変化、特に予後に大きく影響する脳内出血との相関を検討した。また、静脈洞閉塞時の全身管理上問題となってくる脳血流の自動調節能の変化について脳軟膜動脈のCO<sub>2</sub>に対する反応性を調べることによって検討した。

以上、本研究において脳静脈血行障害の脳循環動態・脳実質に及ぼす影響が極めて大なる事を述べ、静脈血行障害が脳に不可逆的な変化を起しうる限界時間を明かにすると共に治療に対して有用な知見を得た。

## 実験方法

## 1. 実験I(一過性静脈洞閉塞実験)

実験動物には、2.8Kg—4.3Kgの雑種成猫21匹を、1時間・3時間・6時間閉塞の3群各7匹ずつ雌雄の区別なく使用した。

麻酔は、気管内挿管をおこない pancuronium bromide (Mioblock®)にて無動化、respirator (Harvard apparatus Model 607, Harvard社製, U. S. A.)を用いて調節呼吸をおこなった。維持には比較的脳血流量に影響が少なく脳保護作用もすくない isoflurane (0.5%—1.0%)を用いた<sup>14)</sup>。体温は直腸温を持続的に測定、heating blanketを用いて調節した。実験中は30—60分毎に動脈血を採血、血液ガス・Htを測定し換気量・7w/v% NaHCO<sub>3</sub> (メイロン®)で補正し、一定条件下で実験をおこなった。

猫は仰臥位に固定し、平均動脈圧(SMAP)・脈拍(PR)の測定と動脈血の採血用のチューブを大腿動脈から腹部大動脈まで挿入、薬剤注入および補液路としてのチューブを大腿静脈から下行大静脈に挿入した。ついで、伏臥位で東大脳研式動物固定台、頭部正中に約5cmの縦切開を加えた。正中で冠状縫合の前方5mmと後方30mmの2カ所にdental drillを用いて直径約5mmの骨窓を開け、上矢状洞上部の硬膜を露出し上矢状洞閉塞部とした。ついで、冠状縫合の後方約15mmで矢状縫合の左外側約7mmの部位にもdental drillを用いて直径約4mmの骨窓を開け、水素クリアランス式組織血流量計用のニードルタイプエレメント(UHE-100:ユニークメディカル社製)を脳表に垂直にマイクロマニピュレーターを用いて硬膜から2mm挿入、先端を皮質内に固定した。またICP測定用ポリエチレンチューブ(PE10:i.d. 0.28mm, o.d. 0.61mm Becton Dickinson社製, U. S. A.)を右頭頂部に骨窓を設け硬膜下腔に挿入した。ICP測定部はcyanoacrylateで他の部位は骨蠟でシールし髄液の漏れを防いだ(Fig. 1)。

猫の上矢状洞は前部で顔面の静脈と吻合があるため、上矢状洞を前後2カ所でzen式クリップを用いて閉塞した。閉塞の直後・30分後・その後は1時間毎に局所脳血流量・ICPを測定、1時間・3時間・6時間閉塞後にクリップを解除して血流を再開させた。再開後は30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 720分後に局所脳血流量・ICPを測定した。再開通12時間後に還流固定をおこない屠殺。optic chiasmaを中心とした冠状断面で厚さ5μmの切片を作成し、Hematoxylin-Eosin(H. E.)

ならびに Luxol-Fastblue (L. F. B.) にて染色を施し、病理学的変化を光学顕微鏡で観察した。

2. 実験II (完全静脈洞閉塞実験)

実験動物には、2.3 Kg—4.5 Kg の雑種成猫 44 匹を雌雄の区別なく使用した。実験 I と同様に動脈・静脈にカニューレションと麻酔を施行し、ついで伏臥位で東大脳研式動物固定台に固定、頭部正中に約 5 cm の縦切開を加えた。冠状縫合の前方 5 mm の正中に、dental drill を用いて直径 10 mm の骨窓を開け上矢状洞に後向きに cyanoacrylate 注入用のポリエチレンチューブ (PE50: i. d. 0.58 mm, o. d. 0.965 mm Becton Dickinson 社製, U. S. A.) を挿入。実験 I と同様に硬膜下腔にカニューレションを施行。左頭頂部で冠状縫合の後方 15 mm で正中から外側 7 mm の矢状静脈洞近くに、脳軟膜血管観察用の直径 10 mm の cranial window を Auer の方法<sup>13)</sup> に順じて作製。以上の操作は手術用顕微鏡を用いて行い、骨窓は総て cyanoacrylate でシールし髄液の漏れを防いだ (Fig. 2)。

実験は、30 匹について脳軟膜微小血管が CO<sub>2</sub> reactivity の検定も含め生理的状态にあることを確認したのち、上矢状洞に cyanoacrylate 0.3 ml を 3—5 秒間かけて注入、閉塞した。閉塞前、閉塞後 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300,

360 分に脳軟膜微小血管径・ICP を測定した。屠殺 30 分前に 2% Evans' blue 1.5 ml / kg を静注のうえ、6 時間後に還流固定を施し屠殺、病理学的変化を実験 I と同様に光学顕微鏡で観察した。

また、10 匹については閉塞後の CO<sub>2</sub> reactivity の有無をみるため、3 例について 5% の CO<sub>2</sub> を 30 秒間吸入させ 30 秒毎に血液ガス分析をおこない PaCO<sub>2</sub> が最大となる時間とその最大値を測定残りの 7 例について静脈洞閉塞後 30—60 分毎に CO<sub>2</sub> reactivity 有無を判定した。

4 匹はコントロール群とし sham operation を施行した。

3. 測定法

ICP・SMAP・PR は庄内トランスデューサー (TP-400T: 日本光電製) を用いて連続的に測定、血液ガスは動脈血を acid-base analyzer (ABL-330: Radiometer 社製, Denmark) を用いて測定、同時にヘマトクリット (Ht) も 1 時間間隔で測定した。

局所脳血流量は水素クリアランス式組織血流量計 (PHG-203: ユニークメディカル社製) を用いて測定した。

脳軟膜微小血管径は生体顕微鏡下にビデオシステム (C2400: Hamamatu Photonics 社製) で連続的に記録し、画像解析装置 (Micro Computer Imaging Device

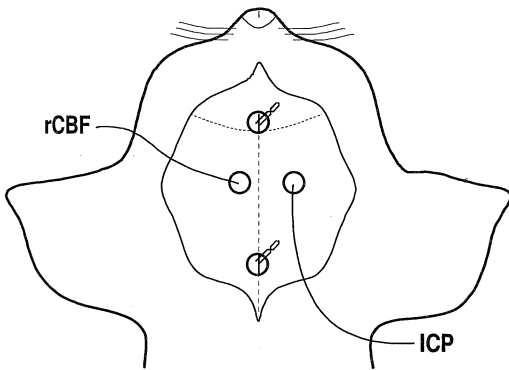


Fig. 1. The schema of experiment I. About 5 mm burr holes were made at the midline of frontal and occipital region. PE-10 polyethylen tube was inserted in the right parietal subdural space to monitor ICP. Regional cerebral blood flow was measured with H<sub>2</sub> clearance method at the left parietal cerebral cortex. Superior sagittal sinus was occluded using small temporaly clips. The change of ICP and regional blood flow were monitored.

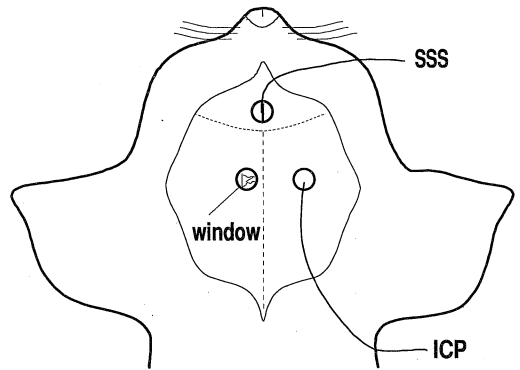


Fig. 2. The schema of experiment II. About 5 mm burr were made at the mid line of frontal region. Superior sagittal sinus was exposed and canulated. The cranial window for measuring vessel diameter was made in the laft parietal region near the sinus. PE-10 polyetylen tube was inserted in the right parietal subdural space to monitor ICP. Sinus was occluded using cyanoacrylate. The changes of ICP and the vessel reactivity was measured through the window.

(MCID), Imaging Research 社製, Canada) を用いて計測した。

結 果

1. 実験 I (一過性静脈洞閉塞実験)

1) Parameter の変化

1・3・6 時間閉塞各群の SMAP・pH・PaCO<sub>2</sub>・PaO<sub>2</sub>・Ht の推移を Table 1 に示した。すべて正常範囲内でほぼ一定に保たれていた。

2) 脳局所脳血流量の変化, および回復状況

1・3・6 時間閉塞各群の局所血流量の平均と標準偏差を Fig. 3 に示した。上矢状洞閉塞前の局所脳血流量は 47.4±7.3 ml / 100 g / min を示した。局所脳血流量は閉塞 30 分後に前値の 37-70% に減少した。閉塞 1 時間以後も軽度ながら局所脳血流量は減少し閉塞後 6 時間では前値の 29% に減少するものもみられた

局所脳血流量の再開通後の回復状況は再開通 12 時間後の値が閉塞前値の 90% 以上を good, 89% 未満 60% 以上を fair, 60% 未満を poor と分類した。1 時間閉塞群 (Fig. 3a) では再開通 30 分で急速に回復し, 7 例全例で 1 時間でほぼ閉塞前の値に復し, 以後 12 時間まで持続した。3 時間閉塞群 (Fig. 3b) では 4 例に再開通後の局所脳血流量の回復がみられたが, 回復の遅れや, 閉塞前の値に復さない fair 1 例, poor 2 例の合計 3 例認められた。6 時間閉塞群 (Fig. 3c) では, 2 例は漸次局所脳血流量は回復し再開通 5 時間後で閉塞前値の 90% 以上まで回復し, その後血流に変化は認められなかった (good)。残

る 5 例は局所脳血流量の回復は認められず 12 時間後も閉塞前値の 23-59% の低値を維持した (poor)。

Table 2 に再開通後 12 時間の局所脳血流量の回復状況を表にした。静脈洞閉塞再開通後の脳血流量の回復は静脈洞閉塞時間と密接に関係し, 3 時間以上の閉塞では血流量が不可逆的に障害される例のあることを示している。

3) 頭蓋内圧 (ICP) の変化

閉塞前の ICP は平均 7.3 mmHg を示し閉塞後 30 分では 8.2 mmHg と平均 0.9 mmHg の上昇を示した。Fig. 4 に示すごとく閉塞 30 分以後も, 漸次 ICP は上昇し 6 時間後には平均 12.6 mmHg を示した。ICP の回復状況は, 1 時間閉塞群では再開通 1 時間後には平均 7.8 mmHg とほぼ前値に復した (Fig. 4a)。3 時間 (Fig. 4b)。6 時間閉塞群 (Fig. 4c) の中で局所脳血流量の回復が悪いものでは ICP はさらに上昇した。6 時間閉塞群の中で局所血流量の回復が悪い 5 例では 12 時間後の ICP は, 32・27・21・18・17 mmHg を示し, 血流の回復の悪い例では ICP がさらに上昇することを示している。

4) 病理学的変化

Table 2. Recovery of regional blood flow in experiment I

	good	fair	poor
1 hour occlusion	7	0	0
3 hours occlusion	4	1	2
6 hours occlusion	2	0	5

Table 1. Changes of PaCO<sub>2</sub>, pH, SMAP and Ht in experiment I (mean±SD.)

Parameters	Resting	Occlusion		Recirculation				
		1h	1h	2h	3h	6h	12h	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	a	29.7±1.8	31.4±0.7	31.4±1.3	30.7±0.7	31.5±1.2	30.9±1.9	29.8±0.7
	b	28.5±1.7	29.3±0.5	29.7±0.5	30.4±1.1	30.3±0.6	29.7±1.3	30.2±1.0
	c	29.1±0.3	29.5±0.4	30.2±1.6	29.8±0.9	29.9±1.7	29.5±0.6	31.4±1.1
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	a	109± 4	122± 5	126± 8	131± 6	134± 3	135± 5	133± 4
	b	121± 6	126± 7	124± 5	133± 7	121± 5	118± 6	120± 5
	c	120± 9	128± 4	119±11	124± 7	128± 5	120± 3	124± 4
pH	a	7.42±0.05	7.44±0.03	7.43±0.04	7.44±0.05	7.41±0.04	7.39±0.03	7.41±0.02
	b	7.38±0.01	7.39±0.02	7.36±0.03	7.41±0.02	7.38±0.05	7.37±0.04	7.39±0.04
	c	7.36±0.01	7.38±0.01	7.39±0.03	7.37±0.02	7.40±0.04	7.42±0.03	7.39±0.02
SMAP (mmHg)	a	125±20	127±16	125±20	122±19	123±14	113±22	126±26
	b	129± 9	142±11	131±18	146±14	138±20	137±17	136±12
	c	126±24	122± 7	117± 8	119± 8	120± 4	131± 7	133± 7
Ht (%)	a	35.5±3.3	37.0±2.9	36.5±2.4	35.9±3.2	34.7±3.9	34.3±2.4	34.4±3.1
	b	34.3±2.8	35.1±3.6	36.4±2.6	35.6±3.5	34.1±2.5	34.8±2.6	34.6±3.3
	c	36.3±2.1	36.5±3.1	36.1±3.9	35.1±2.9	34.7±1.7	35.7±2.5	34.8±2.7

a : 1 hour occlusion group    b : 3 hours occlusion group    c : 6 hours occlusion group

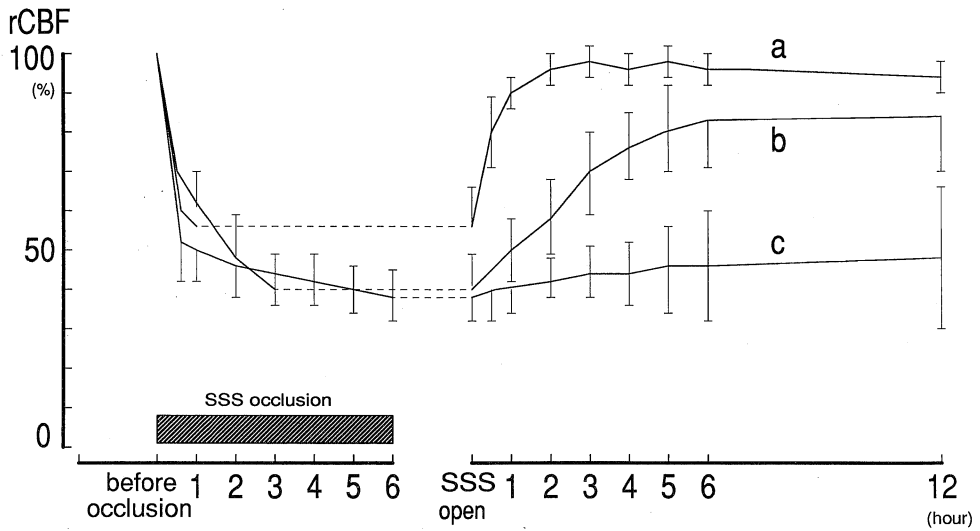


Fig. 3. Changes of regional blood flow in experiment I (mean  $\pm$  S.D.). a) 1 hour occlusion group (n=7). b) 3 hours occlusion group (n=7). c) 6 hours occlusion group (n=7).

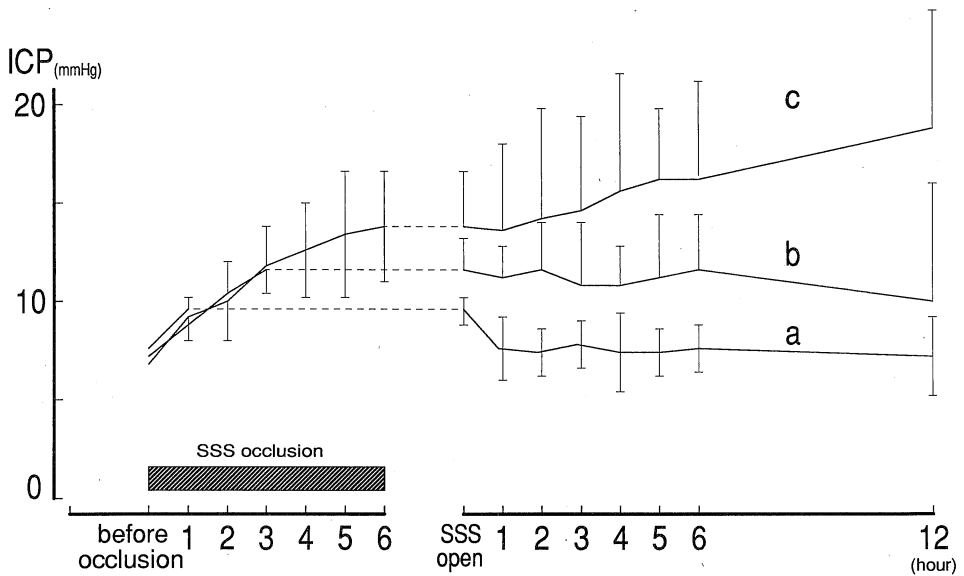


Fig. 4. Change of ICP in experiment I. (mean  $\pm$  S.D.) a) 1 hour occlusion group (n=7). b) 3 hours occlusion group (n=7). c) 6 hours occlusion group (n=7).

Table 3 に各群の病理学的所見を示した。皮質静脈の血栓は、1時間閉塞群では認められなかったが、3時間閉塞群では7例中1例に、6時間閉塞群では7例中4例に認められた (Photo 1)。浮腫は各染色にて染色性の低下を認める部位を浮腫と判定、梗塞は細胞内核の消失もしくは核の pyknosis を認める部位を梗塞と判定した。

1時間閉塞群では、くも膜下出血を生じたものは7例中1例、浮腫は3例に主として両側の頭頂部に生じていた。しかし閉塞時間が3時間以上の群ではいずれも組織学的にくも膜下出血の所見を認めている。2例ではくも膜下出血のみであり、12例でもくも膜下出血に浮腫をとまない、6例では梗塞を伴い、そして4例ではさらに点状出

血を認めた。また4例で白質を中心とする脳内出血を認めたが灰白質には点状出血を認めるのみであった。閉塞時間との関係については、3時間閉塞群ではくも膜下出血のみ、または浮腫も軽度であったのに対し6時間閉塞のものでは浮腫・梗塞の程度も強く(浮腫5/7例・梗塞4/7例が半球の30%以上)さらに点状出血(3/7例)も著明であった。

静脈洞閉塞開通後の病理学的所見は静脈洞閉塞時間と密に関連していることを示し、3時間以上の閉塞では梗塞・出血・静脈血栓などの不可逆的な変化が出現する。また皮質静脈に血栓の認められた5例は全例で血流の回復状況は poor であった。

2. 実験II (完全静脈洞閉塞実験)

1) Parameter の変化

SMAP・pH・PaCO<sub>2</sub>・PaO<sub>2</sub>・Ht の推移を Table 4 に示した。すべて正常範囲内ではほぼ一定に保たれていた。

2) 脳静脈閉塞部位

上矢状洞、横静脈洞は30例で完全に閉塞していた。皮質静脈の閉塞は17例で認められ、このうち9例は1側の閉塞、8例は両側の皮質静脈の閉塞を認めた。閉塞部位は上矢状洞前方の橋静脈から皮質静脈に広がり、閉塞の範囲が広がるにつれ外側に向かって広がっていた。

皮質静脈の閉塞範囲・病理学的結果は、閉塞された皮質静脈の分布の左右差が大きいため、大脳半球毎に集計した。

皮質静脈閉塞範囲は、大脳半球で marginal vein などの比較的太い静脈が一本閉塞された場合を small (Photo 2)、2本閉塞された場合を medium (Photo 3)、3本以上のものを extensive (Photo 4) の3段階に分類、

small が8半球、medium が9半球、extensive が8半球であった。閉塞された静脈は marginal vein や superficial cerebral vein 等<sup>28)</sup>の比較的太い静脈で、更に細かい central vein や peripheral vein の閉塞はほとんど認めなかった (Table 5)。

3) 頭蓋内圧 (ICP) の変化

矢状静脈洞閉塞前の ICP の平均値は 6.9±1.8 mmHg を示した。Fig. 5 に cyanoacrylate 注入後の ICP 変化を示した。ICP は閉塞直後から上昇し10-20秒後に peak を示し、以後は徐々に低下し1-2分後に安定した。

Table 5 に各例の ICP の閉塞前、閉塞後5分、経過中の最大値を示した。ICP の安定した閉塞5分後の平均値は 10.5±5.1 mmHg で、ICP は平均 3.7±4.6 mmHg の上昇を示している。閉塞5分以内で最も ICP の上昇したのは case 18 の 23 mmHg で、上昇のすくないものでは閉塞前の ICP と変化のないものもみられた。閉塞後の変化では、一定の ICP を示すもの、しばらく一定の ICP を示した後上昇するもの、最初から上昇し続けるものの3種類の pattern に大別された (Fig. 6)。ICP は屠殺前に 20 mmHg を越える値を示したものと、20 mmHg 以下のものに分類、20 mmHg を越えて上昇したものは10例であった。

4) 病理学的変化

脳実質では Evans' blue の漏出を30例中14例で傍矢状洞部の皮質灰白質を主体に認めた。白質への Evans' blue の漏出は灰白質の漏出に比較して少量であった。半球の断面積に対して 1/3 未満の局所的 (small) な脳浮腫を60半球中23半球で認め、2/3 以上の広範 (exten-

Table 3. Pathological findings in experiment I

	cortical vein thrombosis	SAH	edema	infarction	petechial hemorrhage	hematoma
1 hour occlusion	0	1	3	0	0	0
3 hours occlusion	1	7	5	2	1	0
6 hours occlusion	4	7	7	4	3	4

Table 4. Changes of PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, pH, SMAP and Ht in experiment II (mean±SD.)

Parameters	Resting	Occlusion				
		30 min	1h	2h	3h	6h
PaCO <sub>2</sub>	28.8±1.4	29.6±0.7	29.6±1.7	30.6±0.4	31.6±1.5	31.8±0.5
PaO <sub>2</sub>	136±1.2	131±5	125±9	128±4	133±8	125±7
pH	7.41±0.06	7.42±0.06	7.38±0.04	7.39±0.03	7.43±0.05	7.41±0.04
SMAP	120±4	135±10	129±7	122±20	131±17	136±16
Ht	34.3±2.8	33.8±2.7	33.4±1.3	34.5±3.7	34.5±2.2	35.9±1.9

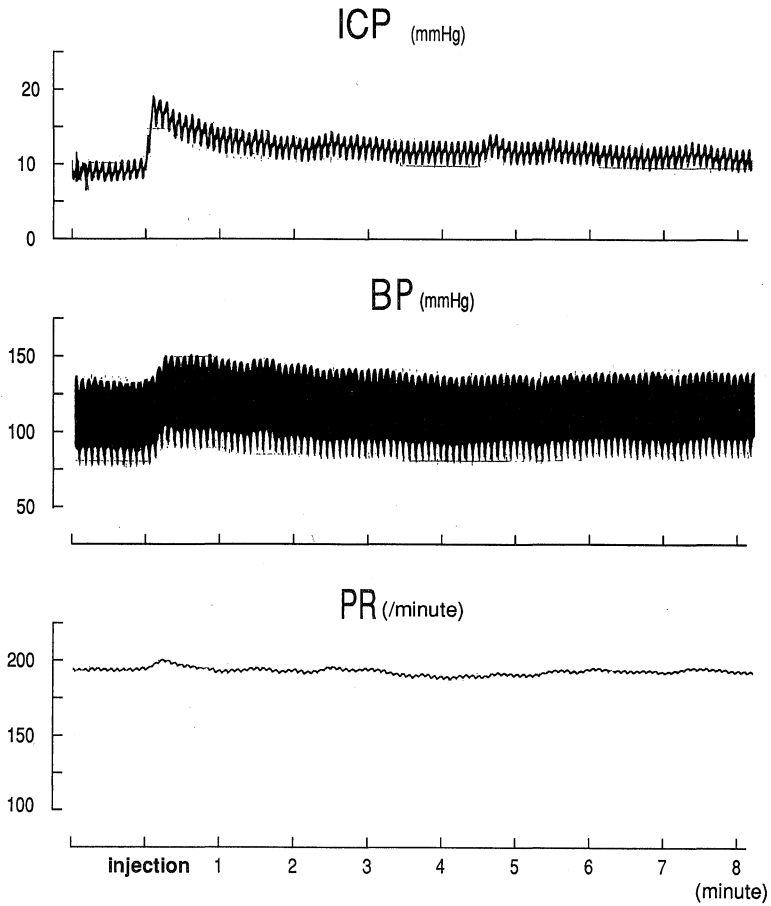


Fig. 5. The changes of ICP, BP and PR after superior sagittal sinus occlusion.

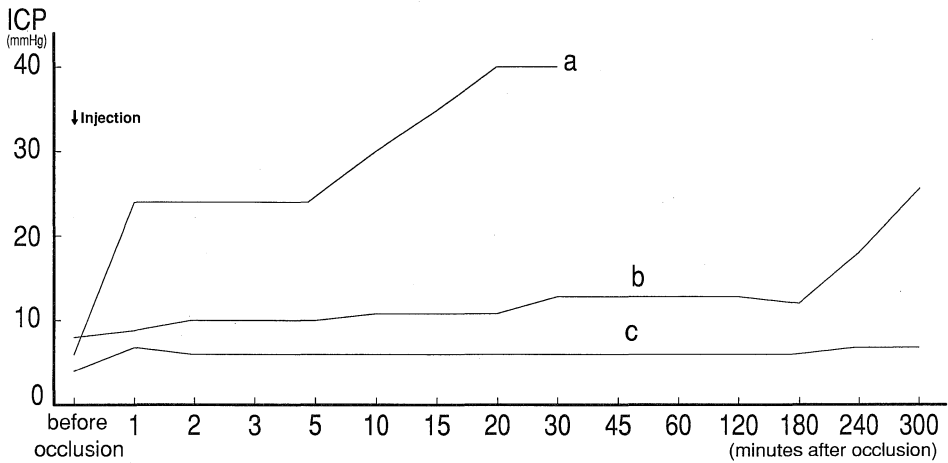


Fig. 6. Changes of ICP in experiment II. a) ICP increase continuously after injection of cyanoacrylate. b) late increase type. c) constant type.

Table 5. Pathological findings, ICP and vessel reactivity in each case

No	occluded cortical vein		edema		pathological findings				ICP (mmHg)		vessel reactivity (%)		window bleed infarct (min)	classification ICP vessel >20mmHg react.				
	lt.	rt.	lt.	rt.	lt.	rt.	lt.	rt.	before 5 min	after	artery 10 min. 6 hour	vein 10 min.						
1	A	A	-	-	-	-	-	-	7	7	8	8	93	83	105	-	-	C
2	A	A	-	-	-	-	-	-	8	8	7	7	88	86	104	-	+	C
3	A	A	S	S	-	-	-	-	6	7	7	7	107	125	139	-	+	D
4	A	M	-	-	S	-	H	-	7	15	23	15	97	110	135	-	+	D
5	A	M	S	S	S	-	P	+	6	6	16	6	97	110	135	-	+	D
6	A	A	S	S	-	-	-	-	10	12	12	12	97	110	135	-	+	D
7	A	A	-	-	-	-	-	-	6	8	8	8	93	83	105	-	-	C
8	A	A	-	-	-	-	-	-	6	7	12	7	95	77	114	-	-	C
9	S	E	S	E	-	-	H	-	3	6	>20	6	116	124	113	-	+	D
10	E	S	E	-	E	-	P	-	6	7	>20	6	104	115	117	-	+	D
11	A	M	-	-	E	-	H	-	6	7	13	7	94	101	106	-	+	D
12	A	E	S	S	S	-	-	-	7	9	10	9	77	84	102	-	+	C
13	A	A	S	S	S	-	-	-	4	6	7	6	86	132	132	-	+	C
14	A	A	-	-	-	-	-	-	8	10	22	7	92	93	124	-	+	C
15	A	A	S	-	S	-	-	-	6	22	40	6	75	66	153	-	+	C
16	S	M	S	S	S	-	H	+	8	10	22	40	96	108	114	-	+	D
17	E	A	E	S	E	S	H	-	10	23	25	8	96	108	114	-	+	D
18	A	M	S	E	S	S	-	-	8	7	8	8	109	111	127	-	+	D
19	A	A	S	S	S	-	-	-	8	10	>20	8	85	77	108	-	+	C
20	S	A	S	-	S	-	P	-	10	15	16	16	102	111	126	-	+	D
21	S	A	S	-	S	-	P	+	10	16	>20	10	76	86	132	-	+	C
22	A	M	-	-	-	-	-	-	5	12	13	5	80	187	155	-	+	D
23	E	E	S	E	-	S	P	-	7	7	12	7	105	83	139	-	+	C
24	S	S	S	E	-	E	H	+	7	7	12	7	96	75	109	-	-	C
25	E	E	E	E	E	E	P	+	7	7	12	7	95	86	117	-	-	C
26	E	E	E	E	E	E	P	+	7	7	12	7	95	86	117	-	-	C
27	M	A	-	-	-	-	-	-	5	6	30	5	98	107	107	-	+	D
30	S	M	S	S	S	-	-	-	7	15	12	7	95	86	117	-	-	C
31	A	A	-	-	-	-	-	-	7	15	12	7	95	86	117	-	-	C
32	A	A	-	-	-	-	-	-	7	15	12	7	95	86	117	-	-	C
33	M	S	E	-	S	-	P	+	5	6	30	5	98	107	107	-	+	D

A : absent  
S : small  
M : medium  
E : extensive  
P : petechial hemorrhage  
H : massive hemorrhage  
C : contraction  
D : dilatation



sive)な浮腫を13半球で認めた。局所的 (small) な梗塞を24半球で認め、広範 (extensive) な梗塞を5半球で認めた。また window 部の大脳皮質に10例で梗塞を認めた。浮腫・梗塞は傍矢状洞付近の脳に認められる場合がほとんどであった。petechial hemorrhage や microscopic hemorrhage は8半球で主に傍矢状洞部に認められた (Photo 5)。脳内出血は8半球に認められ、すべて suprasylvian gyrus の白質部に認めた (Photo 6)。

皮質静脈の閉塞範囲と病理所見の関係では、皮質静脈が1本閉塞された場合 (small) その静脈にそって、脳皮に淡く Evans' blue の漏出や点状出血を認める (Photo 2)。しかし、隣接する2本以上の皮質静脈が閉塞した場合は (medium・extensive) 皮質静脈に囲まれる部位と外縁1mm程度の部位に濃く Evans' blue の漏出を認め、また灰白質への Evans' blue の漏出を認めた (Photo 3)。

また出血の周囲に梗塞像を認めないもの、血管の周囲への出血 (Photo 5) や pyknosis をおこした神経細胞と正常の神経細胞像の混在した不均一な部位 (Photo 7) も認められた。

Table 6 に皮質静脈の閉塞範囲と病理所見を表にした。皮質静脈の閉塞を認めない absent の場合、局所的な浮腫を37% (13/35) に局所的な梗塞を34% (12/35) に、点状出血を1例3% (1/35) に認めるが、広範 (extensive) な浮腫や梗塞と脳内出血は認めていない。これに反して皮質静脈の3本以上閉塞した extensive の場合は、全例 (8/8) に浮腫を認め75% (6/8) は2/3以上の広範な浮腫を示し、梗塞は63% (5/8) に認め50% (4/8) は広範な梗塞を示した。また脳内出血例は全例で皮質静脈の閉塞が2本以上の medium・extensive 例で、さらに全例で出血部の脳回の両側の皮質静脈の閉塞を認めている (Photo 3, 4, 6)。以上より病理学的異常所見の頻度と皮質静脈閉塞範囲との相関は明かである。

5) Window 部の所見

Window から観察した上矢上洞閉塞時の脳軟膜動静脈の所見は静脈血流速度の低下を認め、血流方向の反転するものや反転を繰り返すものが見られた。なお4例で

脳表からの出血が観察された。静脈血管径は閉塞直後より全例で拡張し、拡張率は2%—55%であった。以後屠殺までの6時間は静脈血管径に大きな変化を認めていない。Table 5 に閉塞10分後の静脈血管径を示した。

一方動脈血管径についてみると、閉塞初期(10分以内)では2—25%の収縮を15例で、2—16%の拡張を6例で認めた。全経過を通して、動脈血管径の変化は大きく分けて、収縮したままのもの、収縮後拡張するもの、初期より拡張し続けるものの3種類の pattern がみられた。Fig. 7 に代表例を示し、Photo 8 に収縮後拡張する例のビデオ写真を示した。動脈の拡張は ICP の上昇とほぼ同期していた。脳軟膜細動脈血管径の変化は屠殺前の血管径が静脈洞閉塞前値と比較して収縮 (C: contraction) したものと、拡張 (D: dilatation) したものに分類、拡張したものは10例、収縮したものは12例であった。Table 5 に10分後と6時間後の動脈血管径を示した。

Table 7 は静脈閉塞範囲の左右で広範な方と動脈血管径の変化・ICP を表にしたものである。動脈血管径の変化と ICP をみると、収縮を示したものの91% (10/11) が ICP は20 mmHg 以下を示したのに対し、拡張を示したものでは80% (8/10) が ICP が20 mmHg を越える値を示した。さらに動脈の拡張と ICP の上昇が同期していたことから、非常に強い相関関係が認められている。動脈の拡張を認めた例の window 部の皮質には10例中6例 (60%) で梗塞を認め、動脈の拡張を認めないものは12例中3例 (25%) に梗塞を認めた。

皮質静脈の閉塞範囲と ICP の関係は、皮質静脈の閉塞を認めない absent では6例全例が ICP は20 mmHg 以下であるのに対し、1本が閉塞した slight では50%、2本が閉塞した medium では57%、3本以上が閉塞した extensive では67%が ICP は20 mmHg を越える値を示した。これらは、脳表静脈の閉塞範囲が病態に非常に重要な意義を持つことを示している。Table 8 に ICP・動脈血管径の変化と出血所見を表にした。massive hemorrhage を認めた例では71% (5/7) に動脈の拡張を認め、さらに ICP が20 mmHg を越える値を示し

Table 6. Occluded vein and pathological findings in experiment II

cortical vein	No.	edema		infarction		hemorrhage		Evans' blue
		small	extensive	small	extensive	petechial	massive	
absent	35(58%)	13(37%)	0 (0%)	12(34%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	4 (11%)
small	8 (13%)	5 (63%)	1 (13%)	5 (63%)	0 (0%)	3 (38%)	0 (0%)	3 (38%)
medium	9 (15%)	3 (33%)	6 (67%)	6 (67%)	1 (11%)	3 (33%)	4 (44%)	7 (78%)
extensive	8 (13%)	2 (25%)	6 (75%)	1 (13%)	4 (50%)	1 (13%)	4 (50%)	6 (75%)
total	60	23	13	24	5	8	8	20

Table 7. Area of occluded cortical vein and classification

vessel reactivity cortical vein	contraction		dilatation	
	ICP $\leq$ 20mmHg	ICP $>$ 20mmHg	ICP $\leq$ 20mmHg	ICP $>$ 20mmHg
absent	6	0	0	0
small	1	0	0	1
medium	2	1	1	3
extensive	1	0	1	4
total	10	1	2	8

Table 8. Pathological findings and classification

vessel reactivity pathological finding	contraction		dilatation	
	ICP $\leq$ 20mmHg	ICP $>$ 20mmHg	ICP $\leq$ 20mmHg	ICP $>$ 20mmHg
infarction of window	3	0	2	3
petechial hemorrhage	2	0	0	3
massive hemorrhage	1	1	1	4

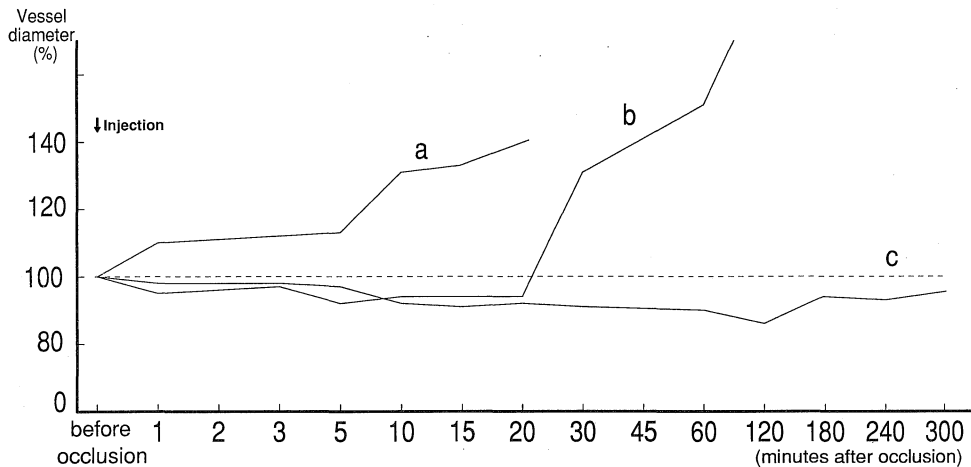


Fig. 7. Reactivity of arteriole in experiment II. a) continuous dilate type. b) late dilate type. c) constant type.

た例は71% (5/7)であった。

#### 6) CO<sub>2</sub> Reactivity

PaCO<sub>2</sub> は吸入終了後60秒で最大値約60mmHgを示したことから、残り7匹は5%のCO<sub>2</sub>を30秒間吸入させ、吸入が終了して60秒後の脳軟膜細動脈の血管径を測定、30%以上の拡張の確認にてCO<sub>2</sub> reactivity有と判定した。

脳軟膜動脈のCO<sub>2</sub>に対する反応性は、ICPが20mmHg以下では閉塞前の反応性と同様で142.4±4.3%の拡張を示した。しかしICPが20mmHgを越えるとCO<sub>2</sub> 負荷前から血管径の拡張を認めることが多く、拡張時の最大径はほぼ等しいが拡張率としては低下し平均

117.3±4.6%の拡張率を示した。静脈閉塞急性期ではCO<sub>2</sub> に対する反応性は頭蓋内圧の上昇が著しくないときには保たれていた。またCO<sub>2</sub> 負荷時にはICPの20mmHg以上の著明な上昇を認めた (Fig. 8)。

#### 7) Sham-operation 群について

Sham operation では病理学的に異常所見を認めず、ICP、脳軟膜動脈血管径に大きな変化を認めなかった。

## 考 察

静脈洞閉塞症の特徴としては、多様な臨床像が挙げられ、無症状の例から激症に経過して死に至る例もある<sup>10)</sup>。その死亡率は近年10-30%といわれ<sup>9)</sup>、死亡は平均する

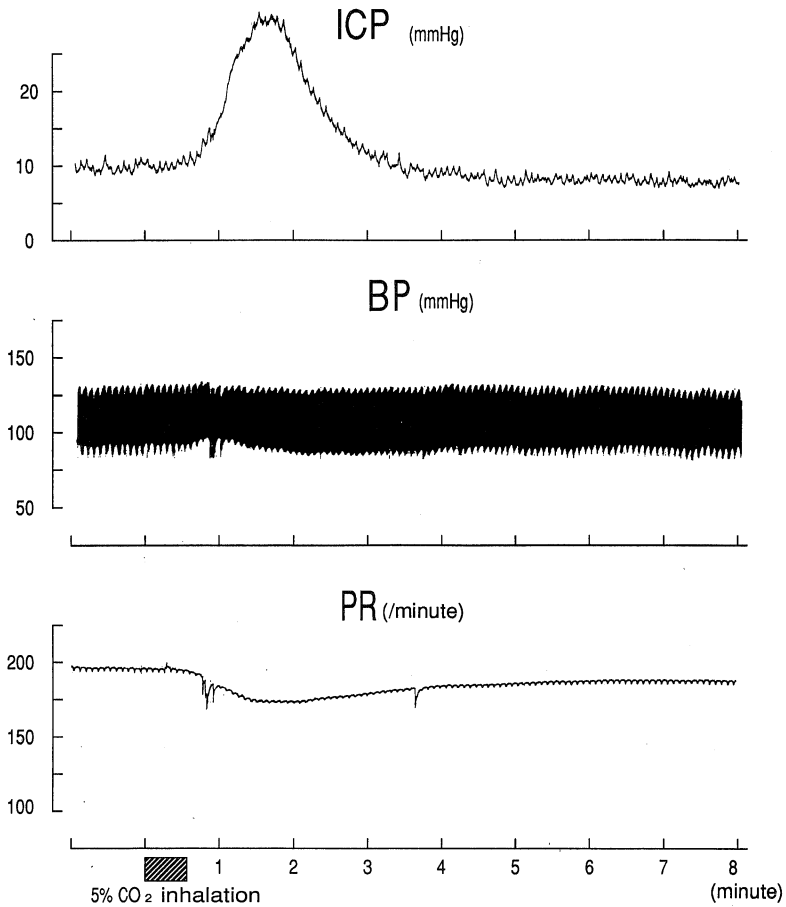


Fig. 8. The changes of ICP, BP and PR after 30 seconds inhalation of 5% CO<sub>2</sub>.

と発症より1週間以内の<sup>7)</sup>比較的早期におこる。しかし、急性期を生存したものでは側副血行の発達にともなって症状はすみやかに改善し<sup>17)18)</sup>、機能予後も良好で<sup>7)19)20)</sup>脳動脈閉塞より予後がよい<sup>18)21)</sup>といわれている。予後不良の徴候は、発症や進行が急激なもので<sup>7)22)23)24)</sup>、CT上は出血像のみられる症例に死亡例が多い<sup>5)22)25)</sup>。

閉塞範囲も予後と関係し、静脈洞単独の閉塞は脳に重大な障害を与えないが<sup>4)7)23)</sup>静脈洞閉塞に加えて皮質静脈が閉塞されたときに重大な還流障害がおこることが強調され<sup>4)5)7)24)</sup>、さらに閉塞静脈還流域と出血性梗塞の局在の相関性が指摘されている<sup>26)</sup>。Banerjee の39例の剖検所見<sup>7)</sup>でも全例で脳表静脈または深部脳静脈の閉塞が認められており、静脈洞だけの閉塞で死亡に至った例は1例も認められず、脳梗塞の分布は左右不均一で片側性のものが13例に認められ特徴とされている。以上のよ

うに、脳静脈洞閉塞症の予後不良例は静脈洞から皮質静脈に血栓がおよび脳内出血をおこした症例であり、これには血栓の進展速度、側副血行が密接に関連している。

人間の脳の血管の吻合は、動脈の場合、脳表に豊富に認められ深部でもすこし存在するといわれている<sup>27)</sup>。これに反して、脳静脈の吻合は脳表では脳回によって異なり存在する部位と存在しない部位があり、皮質内では側副血行となるような吻合は存在しないと報告されている<sup>28)</sup>。反面、脳静脈は四肢の静脈と異なり逆流防止の弁がなく、血流方向が決っていないという点で側副血行として有利であり、また動脈閉塞時に比較して静脈閉塞時には静脈圧が上昇する点でも側副血行として有利である。

実験IIで血流方向の逆転が観察されたことは、側副血行の存在を証明している。また、皮質静脈の marginal vein が1本閉塞された場合 (small) その静脈のに沿っ

て少量の Evans' blue の漏出を認めるのみで脳内出血は認めなかったが、隣接する2本以上の皮質静脈が閉塞された場合 (medium・extensive) には Evans' blue の漏出範囲は2倍になるのではなく、さらに広範な2本の静脈に囲まれた部位に漏出を認め、さらにその白質部に脳内出血を47%で認めた。このことは脳静脈吻合の特徴から説明できる。すなわち、1本の皮質静脈が完全に閉塞した場合は隣接する皮質静脈に脳表の吻合を介して流出できるが、2本以上の隣接する皮質静脈の完全閉塞では脳表の側副血行は完全に閉塞され、脳表下にはほとんど吻合が存在しないため、2本の静脈で囲まれた部位の静脈還流は完全に遮断されたためと考えられる。しかし、上矢状洞と marginal vein が閉塞された場合に病理学的所見が乏しい原因は不明確であるが、下矢状静脈洞や脳梁周囲静脈が側副血行として働くためと推測される。手術時の静脈切断に関しても同様のことが推測され、1本の橋静脈の切断でも marginal vein が2本以上分岐している場合は術後の脳腫脹や脳内出血の可能性があり、静脈切断可非の判断の参考にできる。しかし、この場合初期は切断部だけの閉塞であり以後の血栓形成も重要な factor となってくる。

実験 I の結果では3時間以上の静脈洞の閉塞では、血行再開後も局所血流障害は持続し浮腫や血流の回復しない例も認められた。病理学的には血流の回復の悪いものでは皮質静脈に血栓の認められることが多く、皮質静脈血栓の形成が約3時間の静脈閉塞で形成され始めることを意味しており、手術時の脳の圧迫による一過性の静脈閉塞の限界は3時間以内と考えられる。また、近年 parasagittal や interh emispheric approach 時の切断した静脈の再建術も報告されているが<sup>6)</sup>、再建が必要と考えられる場合は切断後3時間以内に完了することが必要であろう。

静脈洞閉塞症の病理学的所見では浮腫・梗塞 (neuron pyknosis, deeply stain)・出血 (petechial hemorrhage, hemorrhagic infarction, ring hemorrhage, ball hemorrhage)・静脈血栓などを認め<sup>4)7)22)</sup>、時間と共に leukocyte・macrophage reaction<sup>7)</sup>等の反応性の浸潤所見がみられるようになってくる。静脈洞閉塞症の早期変化の報告はすくないが、うっ血性心不全をともなった早期死亡例の剖検所見では脳表は cyanotic で腫脹し浮腫様であり、顕微鏡的にはさまざまな程度の神経細胞の消失と障害を示すと Towbin<sup>7)</sup>によって報告されている。梗塞は脳表からさまざまな程度で深部に広がる<sup>7)</sup>。出血は白質部に多く<sup>4)</sup>、その理由として白質の組織抵抗が灰白質に比べて弱く容易に融合し massive な出血になりやすいとされ

ている<sup>29)</sup>。

著者の今回の実験結果は、発症後6—18時間であるため、反応性の浸潤などの後期的変化はみられなかったが、さまざまな程度の浮腫を認め、梗塞像も部位による違いと同一部位でもさまざまな程度の神経細胞障害が認められた。出血についても、petechial hemorrhage は白質・灰白質の両方に認めたが、血腫は全例で白質内に認め病理学的所見としては、臨床例の急性期病理学的所見と極めて類似している。また、高血圧性脳症では急激な動脈圧の上昇に自動調節機能が追従できず静脈圧の上昇をきたし、その結果静脈壁からの蛋白の漏出や出血を来すとされているが<sup>30)31)</sup>、実験で認めた周辺に梗塞像をとまわらない出血例は従来からいわれている出血性梗塞ではなく、静脈圧上昇時の血管壁損傷による漏出性出血と考えられる。

また、病理学的所見は静脈系の variation の影響よりも皮質静脈への cyanoacrylate の伸張が重要な factor であり、静脈洞閉塞時の皮質静脈血栓形成が病態上非常に重要であることを示している。近年血栓の進行を予防し、出血を防ぐ有用な治療法として heparin 等の抗凝固剤の適応が問題になっている<sup>5)22)32)</sup>。今回の実験では cyanoacrylate を0.3 ml 注入したため皮質静脈が一瞬に閉塞してしまい、脳表静脈の血栓形成に関する実験としては不適當である。しかし cyanoacrylate の注入量と注入時間の調節によって、上矢状洞だけが完全に閉塞するモデルの作成が可能であり、治療法の検討にも用いることができよう。

血流の自動調節能とは、血圧等の変化で細動脈等の血管径が変化し血流量が一定に保たれる機能の事をいう<sup>33)</sup>。この作用機序として、血管壁の圧によって調節される myogenic mechanism<sup>33)34)</sup>、代謝産物によって調節される metabolic mechanism<sup>35)36)37)38)</sup>、交感神経などで調節される neurogenic mechanism<sup>39)40)41)42)43)</sup>やその他種々の因子があげられている。循環動態の面からは myogenic mechanism は transmural pressure (血管内圧—組織圧)の変化により、metabolic mechanism は perfusion pressure (動脈圧—静脈圧)の変化によって反応し静脈圧上昇時に血管が収縮すれば myogenic mechanism が優位であり、拡張すれば metabolic mechanism が優位である。

末梢循環等での実験結果では、静脈圧上昇時には動脈は収縮し、静脈圧の上昇は動脈圧の上昇の6—10倍血管抵抗を増加することから、比較的強い myogenic response がみられると説明されている。全体的な調節機序は myogenic mechanism が capillary pressure を一定に

保つように働き、metabolic mechanism がこれに break をかけるように働くような feed back mechanism で、さらに交感神経系やさまざまな要因が関与しているが、myogenic mechanism が循環調節の重要な部分をしめていると考えられている<sup>44)</sup>。

しかし脳循環では頭蓋という硬い殻で囲まれた腔であり静脈圧が頭蓋内圧の影響を受けることや交感神経系の影響がすくないなど他臓器の循環と比較して特殊な点が多く、dominant mechanism が metabolic か myogenic か明確な結論は出されていない。

脳循環において myogenic mechanism が優位であるとする報告は2種類あり、一つは脳循環に対する静脈圧上昇の影響を調べた Ekström-Jodal の報告<sup>45)</sup>で、犬で頭蓋を大きく解放し脳圧の影響を取り除き静脈圧上昇時の脳血流量から脳血抵抗を計算した。その結果6匹の内3匹で静脈圧上昇時に血管抵抗が上昇し血管の収縮が考えられた。また残りの3匹は軽度の血管抵抗の減少を認めたがこの減少は動脈圧減少による血管抵抗の減少に比べて極めてすくなく dominant mechanism は myogenic であるとした。

もう一方の myogenic mechanism が優位であるとする説は、動脈圧上昇時の循環抵抗の変化を調べた Symon et al.<sup>46)</sup>の報告である。この実験の結果、血圧上昇に対し3—5秒で循環抵抗が上昇した。この早い反応時間は metabolic mechanism では考えられず myogenic mechanism dominant であるとした。この2つの報告によって1970年代は脳血流の自動調節は myogenic mechanism が優位であるというのが主流をしめていた。しかし皮質静脈圧上昇時には、脳血流は増加し、従って脳血管抵抗は低下しているとした報告もある<sup>47)</sup>。

一方、静脈圧上昇時の脳軟膜血管径の変化を直接観察したものでは Raisis et al.<sup>48)</sup>が Rhesus monkey で一定の頭蓋内圧下で静脈圧上昇時の pial arteriole を直接観察し動脈の拡張を観察した。Wei & Kontos<sup>49)</sup>も静脈圧を猫の上大静脈の圧を上昇させた結果、全ての脳軟膜動脈が拡張した。他に静脈圧上昇時の脳血流量を測定した Moyer et al.<sup>50)</sup>の結果も脳血流量は不変であった。また、犬で髄液圧と血圧を一定に保った時の静脈圧上昇時の脳血流量と、血圧・静脈圧を一定に保って髄液圧上昇時の脳血流量を測定した結果では、髄液圧に関係なく perfusion pressure が 60 mmHg 以上では脳血流は一定に保たれ、60 mmHg 以下では脳血流は著明に減少し transmural pressure ではなく perfusion pressure によって血流量が調節されていることを示した<sup>51)</sup>。さらに Ekström の結果は<sup>45)</sup>、静脈圧の上昇によって測定部の血液

は anastomotic venous drainage cannel を通って流出し見かけ上減少した脳血流を測定していることが、直接静脈還流量を測定する方法と radiomicrosphere を用いた方法を併用することによって証明され、静脈圧上昇時も脳血流量に変化のないとする結果が得られている<sup>52)</sup>。

一方、1980年に軽度の乏血状態でも脳組織の強い血管拡張作用のある adenosin が1秒以内に増加し<sup>35)38)53)</sup>、血圧低下時の110%に血管が拡張するまでの反応時間は3—7秒で<sup>54)</sup>あることから myogenic dominant という Symon<sup>46)</sup>の説も否定され、現在では脳循環の自動調節では metabolic mechanism が dominant mechanism であると推測されている<sup>52)</sup>。また、rat 後大脳動脈を用いた in vitro study で myogenic reaction の強さを測定した結果、血圧上昇時の脳血流量調節に必要な血管収縮の17%の収縮しか示さないという結果が得られている<sup>34)</sup>。しかし、metabolic mechanism が優位とすると血圧上昇時の急激な血管の収縮反応が説明できず、今後の課題として残されている<sup>55)</sup>。

ここでもう一つの問題点は頭蓋内圧(髄液圧)・皮質静脈圧・組織圧の関係である。頭蓋内圧と静脈圧の関係は、正常時では上矢状洞の内圧は頭蓋内圧と関係なく 50—75 mmH<sub>2</sub>O と一定であり<sup>56)</sup>、皮質静脈圧は頭蓋内圧にともなって変化し頭蓋内圧より 50—200 mmH<sub>2</sub>O 高い圧に保たれている<sup>57)</sup>。皮質静脈圧は静脈洞の lacuna で調節され、lacuna から静脈洞に入った部位で圧が急激に低下する<sup>57)</sup>。また静脈は静脈洞に血流と反対向きに入り Venturi effect で collapse しないような構造となっている。脳血流などを論じる場合は、頭蓋内圧(髄液圧)=皮質静脈圧=組織圧と近似的に用いられている。頭蓋内圧が上昇すれば値域までは脳血流量は一定に保たれ、perfusion pressure (平均動脈圧—頭蓋内圧)が 60 mmHg 以下になると脳血流量は減少する<sup>58)59)</sup>。

以上の知見から、静脈洞閉塞時の動脈の反応を推測すると、平均動脈圧不変、静脈圧上昇、脳圧上昇、組織圧上昇し脳血流量は実験 I の結果より減少し、いずれの parameter をみても、metabolic response が優位であれば動脈は拡張するはずである。しかし実験結果では、CO<sub>2</sub> reactivity は保たれているにもかかわらず静脈洞閉塞にて脳動脈は収縮した。

ここで興味ある知見が Denny Brown et al.<sup>60)</sup>によって報告されている。彼は静脈圧上昇時の動脈の収縮による虚血で脳梗塞を作成している。この実験は、monkey の脳表静脈に注射針を挿入し 2.5 ml の液体を逆行性に 3—5秒で注入しその結果、静脈還流域は precapillary vessel の収縮によって、瞬時に蒼白となり血流が障害さ

れ数分で血行は再開され蒼白部がうっ血状態となった。また血管壁には強度の壊死性の変化が観察された。この現象はやはり静脈圧・動脈圧の急激な上昇による収縮であり、血流が増加したためでないことは明かである。この時の注入圧について Wei & Kontos<sup>(49)</sup>は同様の実験を注入時に圧を計測しながらおこなった結果、圧は300 mmHg を越えていた。これは自動調節の域を越えており正常の自動調節能の評価には用いられないことを指摘している。しかし、静脈圧上昇時の動脈の収縮は metabolic mechanism が優位では説明できず、なんらかの機構により myogenic reaction が働いたためと推測される。

実験Ⅱでの注入時の圧は、上矢状洞に注入したこと、0.3 ml を3—5秒かけたことを考慮すると、注入時の静脈圧上昇はそれほど高くはないと考えられる。

また CO<sub>2</sub> 負荷で血管の拡張反応が閉塞前と同様に観察されたことから、血管の necrosis や自動調節能の障害は考えられない。組織圧は直接測定していないが、不均一な静脈圧の上昇を来しており、頭蓋内圧=組織圧の等式は成立しておらず、傍矢状洞部では capillary pressure > 組織圧 > 髄液圧の関係が成り立っている。一方静脈圧は、静脈が完全に閉塞された部位では流動体ではなく、Pascal の法則にしたがい最高でも動脈圧(完全閉塞の中核側の圧)となり 100—110 mmHg である。正常の毛細血管動脈側の圧は 34 mmHg であるから、transmural pressure のかなりの上昇が推測される。したがって、静脈圧上昇時に一定の transmural pressure を限界として、myogenic reaction の働く上限があると考えられる。また、一定の頭蓋内圧下で静脈圧上昇による動脈の拡張が観察されているのは、静脈圧が 30 mmHg までの上昇の結果であることから、30 mmHg から 100 mmHg の間に静脈圧上昇によって動脈が収縮するような現象がおこる、換言すれば myogenic mechanism が優位となる限界値が存在すると考えられる。そして、この反応は血管内圧の上昇による血管壁損傷を防ぐ意味で重要な防御反応と考えられる。

また、頭蓋内圧の上昇をともなった動脈の拡張は 1) 脳腫脹などの組織圧の上昇によって transmural pressure が低下した 2) 同部に梗塞像を認めたことから、metabolic な要素が強力に作用した等の原因が推測され、80% が 20 mmHg を越える頭蓋内圧を示し、60% が同部に梗塞像を認めた。このことから、transmural pressure の関与がおもであると推測される。また、動脈の拡張は末梢の血管内圧の上昇を来し出血などを助長する可能性がある。

呼吸障害が予後不良因子として挙げられているよう

に<sup>7)</sup>、静脈洞閉塞後の CO<sub>2</sub> 負荷は頭蓋内圧の著明な上昇を来し、脳ヘルニアを誘発する可能性があり、静脈洞閉塞時の換気障害が非常に危険なことを示唆している。

## 結 論

一過性静脈洞閉塞モデルを用いて、脳局所脳血流量の変化と一過性静脈閉塞の限界時間を病理学的所見とともに検討し、さらに静脈洞完全閉塞モデルを用いて脳軟膜血管径・頭蓋内圧・病理学的所見・CO<sub>2</sub> reactivity を検討した結果、次の結論を得た。

- 1) 静脈血行障害時には脳血流量は減少し、3時間以上の閉塞では皮質静脈の血栓形成や脳梗塞などの不可逆的な変化が出現し、また血流量の回復の悪いものみられ、一過性の静脈閉塞の限界は3時間以内と考えられた。臨床的には静脈洞血栓症患者に対し、3時間以内なら外科的血栓除去術の可能性を示唆し、もしそれより進行したものについては増悪因子の除去をおこなうことが大切なことを明らかにしていると考えられる。
- 2) 皮質静脈の閉塞が静脈洞閉塞症の病態上重要であり、隣接する2本以上の皮質静脈の閉塞は局所の重篤な血流障害を来し脳腫脹や脳内出血の原因となる可能性がある。
- 3) 静脈圧上昇時には脳軟膜細動脈は拡張し脳血流量を一定に保つが、静脈圧が30—100 mmHg 以上に上昇した場合は脳軟膜動脈は収縮を示した。この機序として静脈圧がある限界を越えると metabolic mechanism で調節されていた局所脳血流が myogenic mechanism 優位に調節されるようになる可能性を示唆するものである。そしてこの反応は静脈圧上昇時の血管壁の破壊による出血などを防御する点で意義があると推察された。

本論文の要旨は、第45回、第46回脳神経外科学会総会(1986, 東京, 1987, 東京)、第1回循環代謝学会(1989, 東京)において発表した。

稿を終えるに臨み、研究の機会を与えてくださり終始御懇篤なる御指導を賜った恩師内海庄三郎教授に深甚の謝意を捧げます。さらに御助言、御指導いただいた第2外科学教室京井喜久男助教授、榊 寿右講師、多田隆興講師に感謝致します。最後に実験の助手を快く引き受けてくださった森本かおる実験助手に感謝致します。

## 文 献

- 1) Towbin, A.: The syndrome of latent cerebral venous thrombosis, its frequency and relation to age in congestive cardiac failure. *Stroke* 4: 419—430, 1973.
- 2) Scotti, L. N., Goldman, R. L., Hardman, D. R.

- and **Heinz, E. R.** : Venous thrombosis in infants and children. *Radiology* **112** : 393-399, 1974.
- 3) **Gabrielsen, T. O., Seeger, J. F., Knake, J. E. and Stilwill, E. W.** : Radiology of cerebral vein occlusion without dural sinus occlusion. *Radiology* **140** : 403-408, 1981.
- 4) **Brierley, J. B. and Graham, J. H.** : Thrombosis of the veins and dural sinuses of the brain. *in* Green Field Neuropathology (Adams, J. H., Corsellis, J. A. N. and Duch en, L. W., eds.). Edward Arnold, London, p. 188-190, 1984.
- 5) **Boussier, M. G., Chiras, J., Boriws, J. and Castaigne, P.** : Cerebral Venous Thrombosis, A Review of 38 Cases. *Stroke* **16** : 199-213, 1985.
- 6) **Foley, J.** : Benign forms of intracranial hypertension : "toxic" and "otic" hydrocephalus. *Brain* **78** : 1-41, 1955.
- 7) **Chopra, J. S. and Banerjee, A. K.** : Primary intracranial sinovenous occlusion in youth and pregnancy. *in* Handbook of Clinical Neurology (Vinken, P. J., Bruyn, G. W. and Klawans, H. L., eds.). vol. 54, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, p. 425-452, 1989.
- 8) **Sakaki, T., Morimoto, T., Takemura, K., Miyamoto, S., Kyo4, K. and Utsumi, S.** : Reconstruction of cerebral veins using silicone tubing. *J. Neurosurg.* **66** : 471-473, 1987.
- 9) **Benoist, G. and Pasztor, E.** : Analysis of 177 operated cases of parasagittal meningioma from the point of view of venous disturbances. *in* The Cerebral Veins. An Experimental and Clinical Update (Auer, L. M. and Loew, F., eds.). Springer-Verlag, Wien New York, p. 357-364, 1983.
- 10) **Kurokawa, Y., Hashi, K., Okuyama, T. and Sakai, S.** : An experimental model of cerebral venous hypertension in the rat. *Neurol. Med. Chir.* **29** : 175-180, 1989.
- 11) **Fujita, K., Kojima, N., Tamaki, N. and Matumoto, S.** : Brain edema in intracranial venous hypertension. *in* Brain Edema. Berlin, Springer, p. 228-234, 1985.
- 12) **Owens, G., Stahlman, G., Capps, J. and Meirowsky, A. M.** : Experimental occlusion of dural sinuses. *J. Neurosurg.* **14** : 640-647, 1957.
- 13) **Auer, L. M.** : The Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy. *Acta Neurochirurgica suppl.* **27**, Springer-Verlag, Wien, p. 5-20, 1978.
- 14) **Sarwar, M., Virapongse, C. and Carbo, P.** : Experimental production of superior sagittal sinus thrombosis in the dog. *AJNR* **6** : 19-22, 1985.
- 15) **Spetzler, R. F. and Nehls, D. G.** : Cerebral protection against ischieria. *in* Cerebral Blood Flow (Wood, J. H., ed.). McGraw-Hill, New York, p. 651-676, 1987.
- 16) **Lefkowitz, D.** : Cortical thrombophlebitis and sinovenous disease. *in* Handbook of Clinical Neurology (Toole, J. F., ed.). vol. 10 (54), Elsevier, Amsterdam, p. 395-423, 1989.
- 17) **Matuda, M., Matsuda, I., Sato, M. and Handa, J.** : Superior sagittal sinus thrombosis followed by subdural hematoma. *Surg. Neurol.* **18** : 206-211, 1982.
- 18) **Kalberg, R. M.** : Cerebral venous thrombosis. *in* The Cerebral Venous System and Its Disorders (Kapp, J. P. and Schmidek, H. H., eds.). Orlando, F. L., Grune and Stratton, p. 505-536, 1984.
- 19) **Estanol, B., Rodriquets, A., Conte, G., Alman, J. M., Loyo, M. and Pizzuto, J.** : Intracranial venous thrombosis in young women. *Stroke* **10** : 680-684, 1979.
- 20) **Srnivasal, K.** : Cerebral venous and arterial thrombosis in pregnancy and puerperium. A study of 135 patients. *Angiology* **34** : 731-746, 1983.
- 21) **Swanson, H. S. and Fincher, E. F.** : Experience involving superior longitudinal sinus and rolandic veins. *Neurology* **4** : 801-810, 1954.
- 22) **Gates, P. C. and Barnett, H. J. M.** : Venous Disease : Cortical Veins and Sinuses. *in* Stroke (Barnett, H. J. M., Stein, B. M., Mohr, J. P. and Yatsu, F. M., eds.). vol. 2, Churchill Livingstone, New York-Edinbrgh-London Melbourne, p. 731-743, 1986.
- 23) **Kalbag, R. M. and Woolf, A. L.** : Thrombosis and thrombophlebitis of cerebral veins and dural sinuses. *in* Hand book of Clinical Neurology (Vinken, P. J. and Bruyn, G. W., Eds.). vol. 12, North-Holland, Amsterdam, p. 422-446, 1972.
- 24) **Krayenbühl, H. A.** : Cerebral venous and sinus

- thrombosis. *Clin. Neurosurg.* **14**: 1-24, 1966.
- 25) **Fishman, R. A.**: Cerebral veins and sinuses. *in* Merritt's Textbook of neurology (Rowland, L. P., ed.). eighth edition, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 243-247, 1989.
- 26) **Noetzel, H. and Jerusalem, F.**: Die Hirnvenen und Sinusthrombose. Springer-Verlag, Berlin-Heiderberg-New York, p. 5-42, 1965.
- 27) **Ruckes, J.**: Die arterielle Vascularisation der Pia mater des Neugeborenen. Frankfurt. Z. Pathol. **76**: 227-234, 1967.
- 28) **Duvernoy, H. M.**: Cortical veins of the human brain. *in* The Cerebral Veins. An Experimental and Clinical Update (Auer, L. M. and Loew, F., eds.). Springer-Verlag, Wien New York, p. 2-38, 1983.
- 29) 関貫聖二, **Navarro, J. C.**, 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. 脳神経 **41**: 1225-1231, 1989.
- 30) **Mayhan, W. G. and Heistad, D. D.**: Permeability of blood-brain-barrier to various sized molecules. *Am. J. Physiol.* **248**: H712-H718, 1985.
- 31) **MacKenzie, E. T., Strandgaard, S., Graham, D. I., Jones, J. V., Harper, A. M. and Farrar, J. K.**: Effect of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain-barrier. *Circ. Res.* **39**: 33-41, 1976.
- 32) 榑 寿右, 角田 茂, 森本哲也, 川田和弘, 辻本正三郎, 内海庄三郎: 非細菌性上矢状洞血栓症の治療. 静脈学 **1**: 113-124, 1990.
- 33) **Bevan, J. A. and Hwa, J. J.**: Myogenic tone and cerebral vascular autoregulation: The role of a stretch-dependent mechanism. *Ann. Biomed. Engineer.* **13**: 281-286, 1985.
- 34) **Halpern, W. and Osol, G.**: Influence of transmural pressure on myogenic response of isolated cerebral arteries of the rat. *Ann. Biomed. Engineer.* **13**: 287-293, 1985.
- 35) **Winn, H. R., Rubio, R. and Berne, R. M.**: Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am. J. Physiol.* **241**: H235-H242, 1981.
- 36) **Kuschinsky, W., Wahl, M., Bosse, O. and Thureau, K.**: Perivascular potassium and pH as determinants of local pialarterial diameter in cats. *Circ. Res.* **31**: 240-247, 1972.
- 37) **Miller, J. D., Ledingham, I. M. and Jenett, W. B.**: Effects of hyperbaric oxygen on intracranial pressure and cerebral blood flow in experimental cerebral oedema. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **33**: 745-755, 1970.
- 38) **Winn, H. R., Rubio, R. and Berne, R. M.**: Brain adenosine production in the rat during 60 seconds of ischemia. *Circ. Res.* **45**: 486-492, 1979.
- 39) **Wei, E. P., Raper, A. J., Kontos, H. A. and Patterson, J. L.**: Determinants of response of pial arteries to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation. *Stroke* **6**: 654-659, 1975.
- 40) **Ponte, B. J. and Purves, M. J.**: The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. *J. Physiol.* **237**: 315-340, 1974.
- 41) **Flkow, B.**: Nervous control of the blood vessels. *Physiol. Rev.* **35**: 629-663, 1955.
- 42) **Barry, D. I., Strandgaard, S., Graham, D. I., Svendsen, U. G., Braendstrup, O. and Paulson, O. B.**: Cerebral blood flow during dihyralazine-induced hypotension in hypertensive rats. *Stroke* **15**: 102-108, 1984.
- 43) **Heistad, D. D., Marcus, M. L., Ehrhardt, J. C. and Abboud, F. M.**: Effect of stimulation of carotid chemoreceptors on total and regional blood flow. *Circ. Res.* **38**: 20-25, 1976.
- 44) **Johnson, P. C.**: The myogenic response. *in* Handbook of physiology-The cardiovascular system (Geiger, S. R., ed.). vol. 2, American Physiological Society, Mayland, p. 409-443, 1980.
- 45) **Ekstörn-Jodal, B.**: Effect of increased venous pressure on cerebral blood flow in dogs. *Acta Physiol. Scand. (suppl)* **350**: 51-61, 1970.
- 46) **Symon, L., Held, K. and Dorsch, N. W. C.**: A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke* **4**: 139-147, 1973.
- 47) **Jacobson, I., Harper, A. M. and McDowall, D. G.**: Relationship between venous pressure and cortical blood flow. *Nature* **200**: 173-175, 1963.
- 48) **Raisis, J. E., Kindt, G. W., McGillicuddy, J. E. and Giannotta, S. L.**: The effects of primary



- elevation of cerebral venous pressure on cerebral hemodynamics and intracranial pressure. *J. Surg. Res.* **26**: 101-107, 1979.
- 49) **Wei, E. P.** and **Kontos, H. A.**: Responses of cerebral arterioles to increased venous pressure. *Am. J. Physiol.* **12**: H442-H447, 1982.
- 50) **Moyer, J. H., Miller, S. I.** and **Snyder, H.**: Effect of increased jugular pressure on cerebral hemodynamics. *J. Appl. Physiol.* **7**: 245-247, 1954.
- 51) **Wagner, E. M.** and **Traystman, R. J.**: Effects of cerebral venous and cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow. *in* The Cerebral Veins. An Experimental and Clinical Update (Auer, L. M. and Loew, F., eds.). Springer-Verlag, Wien New York, p. 223-230, 1983.
- 52) **Wagner, E. M.** and **Traystman, R. J.**: Cerebral venous outflow and arterial microsphere flow with elevated venous pressure. *Am. J. Physiol.* **244**: H505-H512, 1983.
- 53) **Winn, H. R., Welsh, J. E., Rubio, R.** and **Berne, R. M.**: Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am. J. Physiol.* **239**: H636-H641, 1980.
- 54) **Kontos, H. A., Wei, E. P., Navari, R. M., Lévassieur, J. E., Rosenblum, W. I.** and **Patterson, J. L.**: Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am. J. Physiol.* **234**: H371-H383, 1978.
- 55) **Strandgaard, S.** and **Paulson, O. B.**: Cerebral autoregulation. *Stroke* **15**: 413-416, 1984.
- 56) **Yada, K., Nakagawa, Y.** and **Tsuru, M.**: Circulatory disturbance of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* **39**: 723-729, 1973.
- 57) **Nakagawa, Y., Tsuru, M.** and **Yada, K.**: Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* **41**: 427-434, 1974.
- 58) **Shulman, K.** and **Verdier, G. R.**: Cerebral vascular resistance changes in response to cerebrospinal fluid pressure. *Am. J. Physiol.* **213**: 1084-1088, 1967.
- 59) **Miller, J. D., Stanek, A. E.** and **Longfitt, T. W.**: Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression. *J. Neurosurg.* **39**: 186-196, 1973.
- 60) **Denny-Brown, D., Horenstein, S.** and **Fang, H. C. H.**: Cerebral infarction produced by venous distension. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **15**: 146-180, 1956.

## Explanation of photographs

- Photo 1. Pathological findings of 6 hours occlusion group in experiment I. H. E stain slice shows distended and partially thrombosed cortical veins. (Hematoxylin-Eosin stain  $\times 40$ )
- Photo 2. Cortical vein was occluded in the slight area. The leakage of Evans' blue and petechial hemorrhage were observed along the occluded cortical veins. This is classified as slight area occlusion.
- Photo 3. In left side one bridging vein was occluded. And two marginal vein, the branch of the bridging vein, were occluded. The area of Evans' blue leakage were surrounded by two marginal veins. In right side, two bridging veins and three marginal veins were occluded. The area of leakage is larger than the right. This is classified as medium area occlusion.
- Photo 4. In right side two bridging vein and whole marginal vein were occluded by cyanoacrylate. Severe subarachnoid hemorrhage was observed especially along the marginal vein. This is classified as extensive area occlusion.
- Photo 5. Hemorrhage around the vessel and ball hemorrhage was observed. (Hematoxylin-Eosin stain  $\times 100$ )
- Photo 6. Coronal section of the cerebrum. Subarachnoid hemorrhage around the cortex and hematoma in the white matter of the suprasylvian gyrus were observed. Leakage of Evans' blue was mainly in the graymatter.
- Photo 7. Cerebral cortex near the sagittal sinus shows normal neurons and pyknotic neuronal cells. (Hematoxylin-Eosin stain  $\times 200$ )
- Photo 8. An example of vessel reaction after injection of 0.3 ml cyanoacrylate to superior sagittal sinus. a) Before occlusion. b) 5 minutes after occlusion, the cortical vein showed marked dilatation immediately after occlusion of the sinus. The pial arteriole showed contraction. In this case, hemorrhage from the vein was observed. c) 45 minutes after occlusion. Diameter of the vein did not show remarkable change compared with 5 minutes after occlusion but artery showed marked dilatation. ICP showed 5 mmHg before occlusion, 18 mmHg 5 minutes after occlusion and 39 mmHg 45 minutes after occlusion.

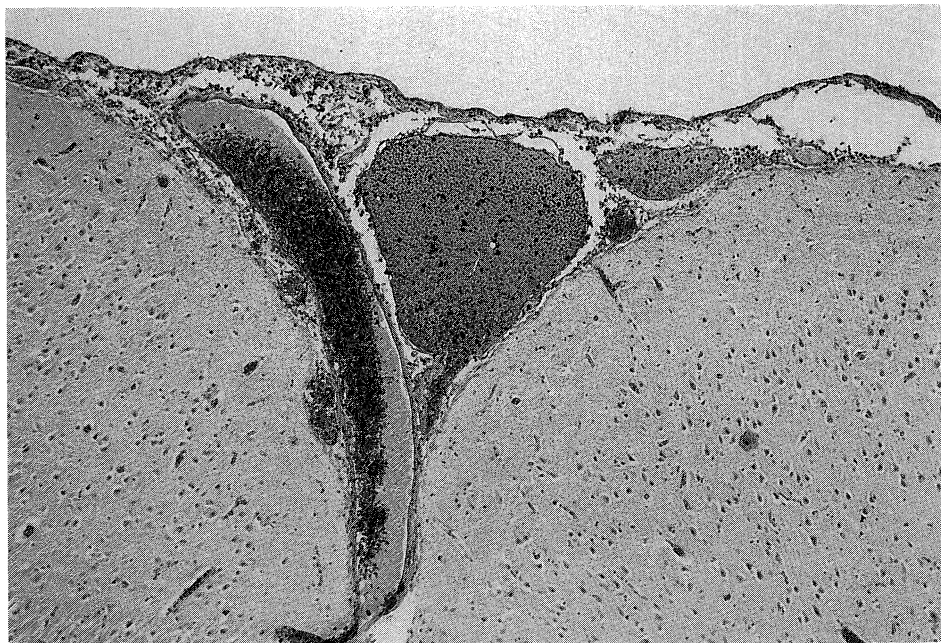


Photo 1.

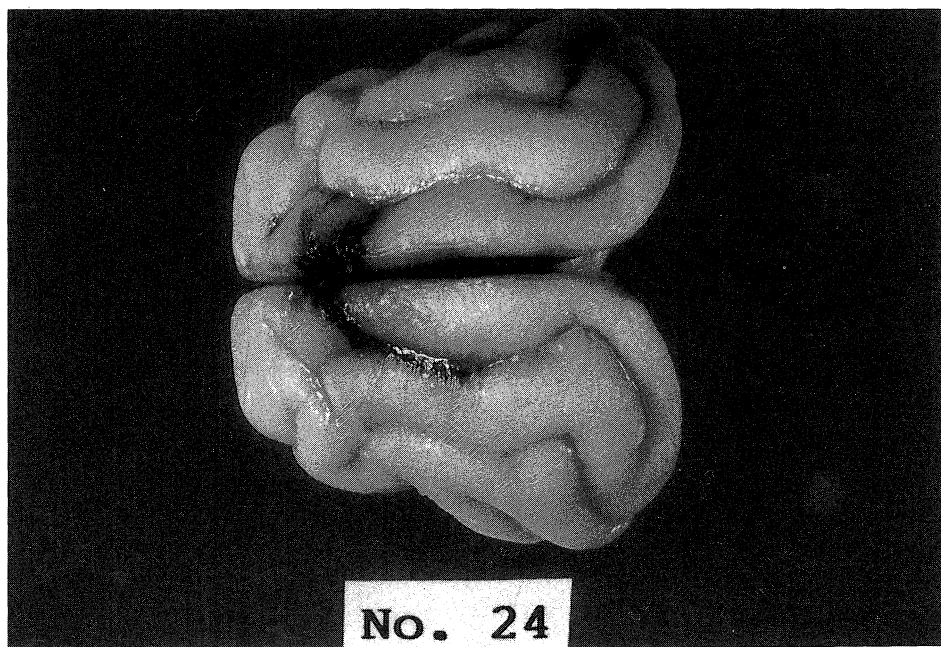


Photo 2.

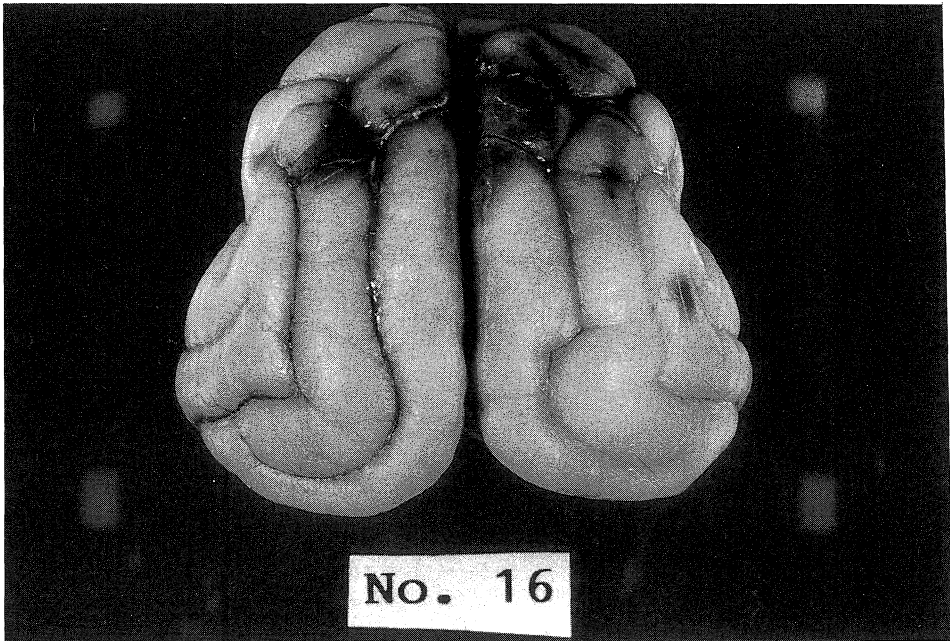


Photo 3.

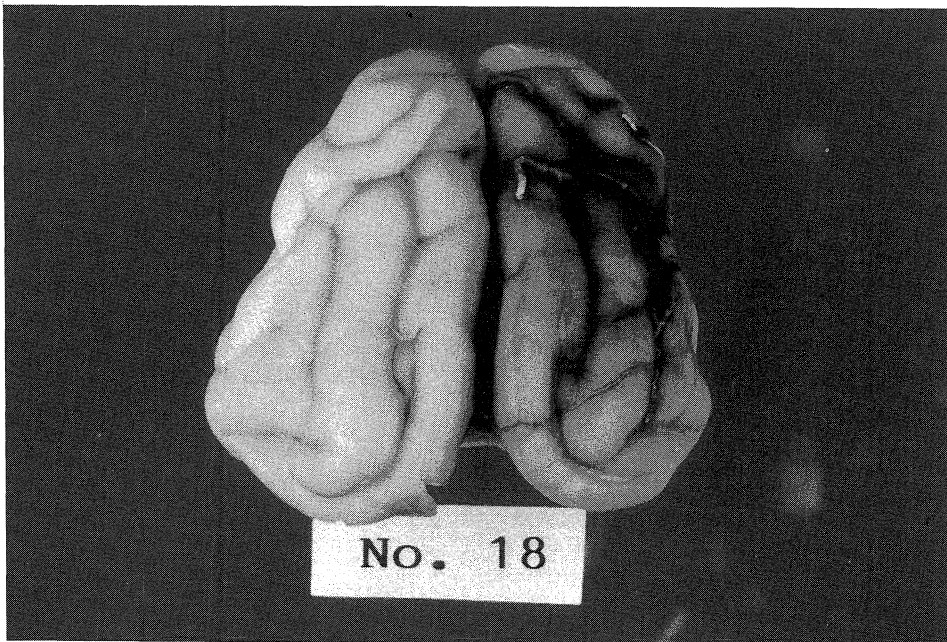


Photo 4.

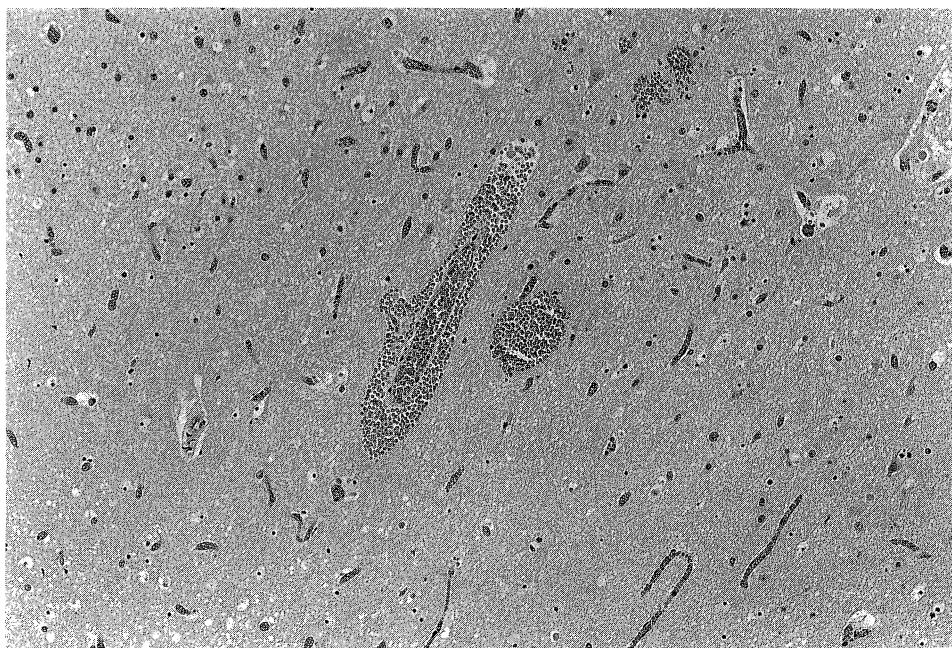


Photo 5.

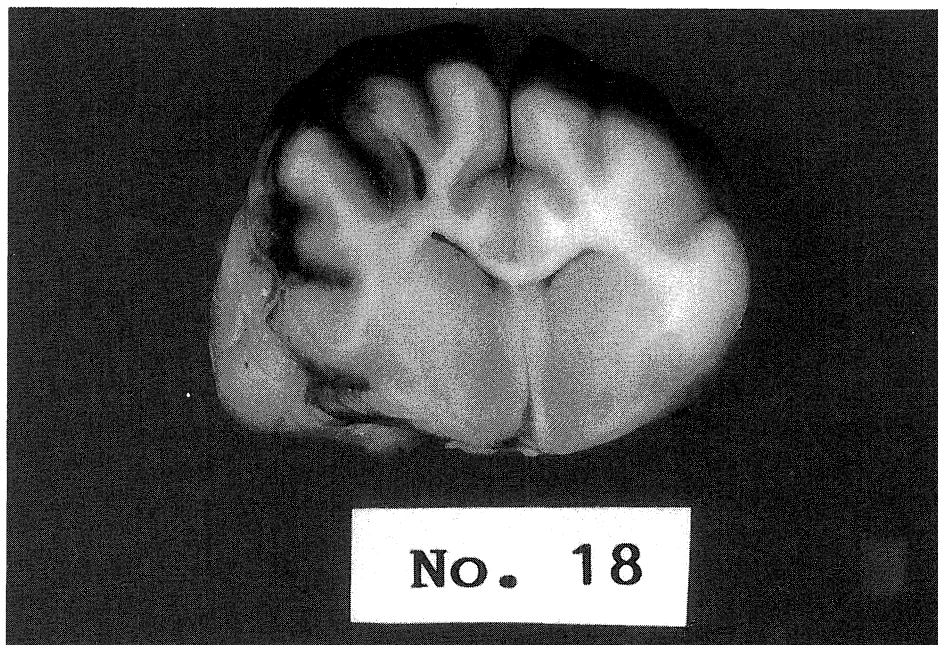


Photo 6.

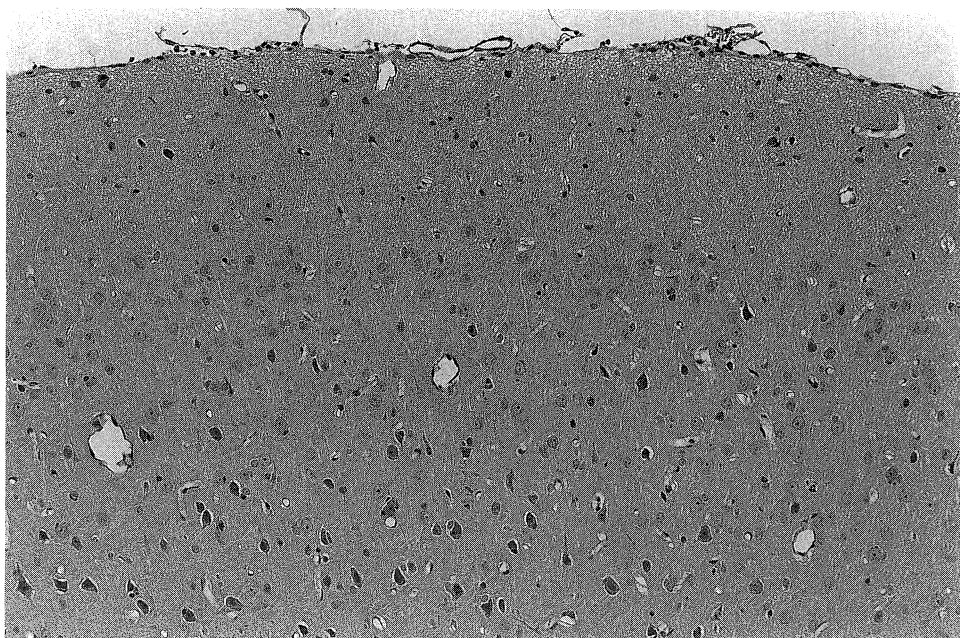


Photo 7.

Photo 8a.



Photo 8b.



Photo 8c.

