

脳梗塞に関する実験的研究 (第5報)

梗塞巣分類について

柴田 尚武・堤 健二・森 和夫・安永 暁生*

Experimental Cerebral Infarction in the Dog (Part 5)

Four Categories of Infarction

Shobu SHIBATA, Kenji TSUTSUMI, Kazuo MORI and Akio YASUNAGA*

Department of Neurosurgery, Nagasaki University, Nagasaki; *Department of Neurosurgery, Yahata City Hospital, Yahata

Abstract

Experimental cerebral infarction was induced in 33 dogs by injecting a silicone rubber cylinder through the cervical internal carotid artery. The embolus was found to have obstructed the osseous portion of the internal carotid artery in 15 dogs, trifurcation of the internal carotid artery into the posterior communicating, anterior cerebral, and middle cerebral arteries in ten dogs, and the proximal portion of the middle cerebral artery in eight dogs.

The non-perfused areas in seven standard coronal sections of each brain were shown by carbon perfusion 24 hours after embolization. The following four different patterns of cerebral infarction were established: (1) Large sized infarction of the cerebral hemisphere showing a large carbon perfusion defect in the cerebral cortex, the subcortical and deep white matter, and in the basal ganglia. Area of the perfusion defect was larger than fifty percent of the total area of the hemisphere in each of three serial slices. One of six infarcts was hemorrhagic. (2) Small sized infarction of the cerebral hemisphere showing an area of perfusion defect smaller than fifty percent of the total area of the hemisphere. All of seven infarcts were ischemic. (3) Watershed infarction demonstrating multiple carbon perfusion defects in the arterial borderline and terminal zone of the cortex and white matter or in the basal ganglia. Eight of 17 infarcts were hemorrhagic. (4) Thalamic infarction showing a carbon perfusion defect in a wide area of the thalamus. Two of three infarcts were hemorrhagic.

This classification of infarction in the dog may play an important role in evaluating the computed tomographic findings of cerebral infarction in clinical cases.

Key words: animal experiment, cerebral infarction

I はじめに

脳梗塞巣の部位と大きさの表現法については、脳出血のように局在性がはっきりしないため、臨床、CT、病理および実験所見の記載においてまちまちの用語が使用されており、はなはだしい場合は明らかに間違った用語が使用されるなど混乱がみられる。

内頸動脈系塞栓による脳梗塞犬で各種の梗塞巣が作成されることを認めたので、梗塞巣の分類を試み、組織学的に

検討を加えた。対象は塞栓術24時間後に梗塞巣を認めた例のみとし、24時間以内に死亡した急性脳腫脹例や、明らかな梗塞巣を認めなかった例は除外した。また椎骨脳底動脈系梗塞については実験を行っていない。

II 実験方法

10kg前後の雑種成犬67頭を使用した。ネブプタール静脈麻酔(25 mg/kg)下に気管内挿管を行い、自発呼吸のまま頸部傍正中切開を加え、54頭で右総頸動脈から内頸動脈へ

長崎大学脳神経外科 * 北九州市立八幡病院脳神経外科

Request reprints to: S. Shibata, M. D., Department of Neurosurgery, Nagasaki University, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852.

受稿 1981年7月6日 受理 1982年1月14日

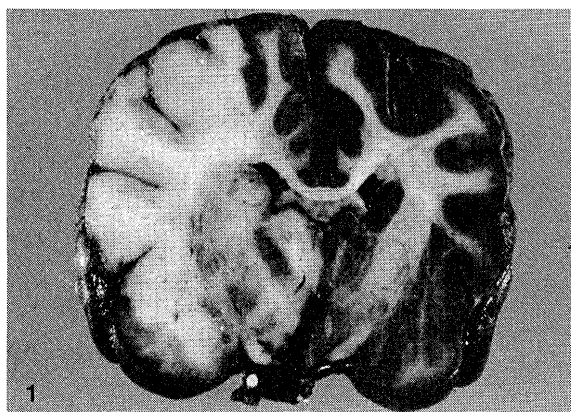


Fig. 1 Large sized infarction of cerebral hemisphere. Frontal slice at the anterior aspect of the mammillary bodies.

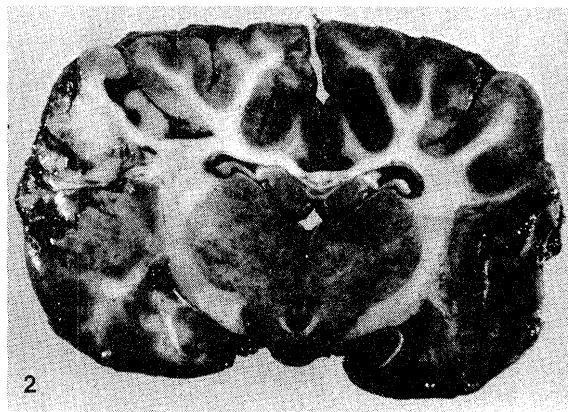


Fig. 2 Small sized infarction of cerebral hemisphere. Frontal slice at the posterior aspect of the mammillary bodies.

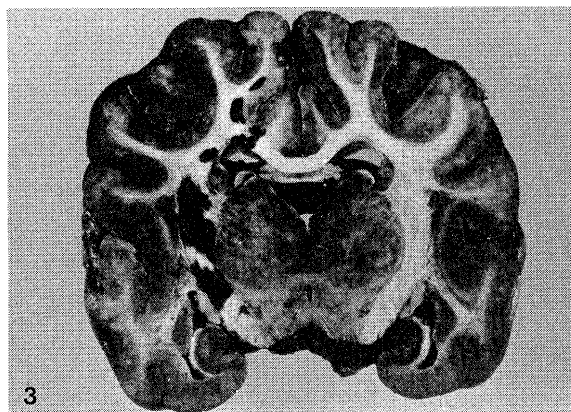


Fig. 3 Watershed infarction. Frontal slice at the anterior aspect of the mammillary bodies.

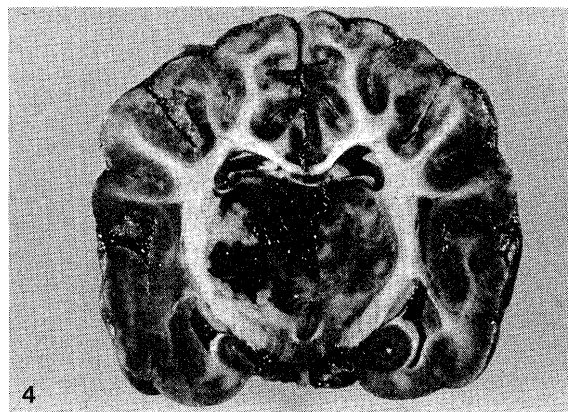


Fig. 4 Thalamic infarction. Frontal slice at the anterior aspect of the mammillary bodies.

18Gエラスト外筒(内径1.4 mm, 八光)を挿入し, シリコン円柱(直径1.1 mm, 長さ8 mm)1個を注入した. また13頭で, 注入後右外頸動脈結紮を加えた. 24時間後に carbon perfusion を施行し, 肉眼的観察を行ったのち, 光顕にて組織学的検索を行った.

シリコン円柱の材料には silastic 382 medical grade elastomer (Dow corning) を使用した. エラストマーベースに触媒を混ぜ, さらに造影性を与えるために硫酸バリウムを10:3の割合で攪拌混合し, 19Gエラスト外筒(内径1.1 mm)に注入後, 固まったものを長さ8 mmに切断して外筒より押し出して栓子とした. さらに acrylic resin repairsin-S (而至化学工業株式会社)の粉末と液剤を混ぜたものに栓子を浸し, ただちに取り出して表面を塗装した.

Carbon perfusion (CP) は, ハーバード動物実験用レスピレーターで人工呼吸を行いながら開胸し, カテーテルを左心室および上大静脈に挿入して下行大動脈を結紮後, ただちに10%ホルマリン500 mlと不易墨汁720 mlの混合液を120 mmHgで灌流したのち脳を取り出し, 10%ホルマリ

ンに7日間固定した. 固定脳を7個の冠状断とし肉眼的観察を行ったのち, パラフィン包埋して150 μ の切片を作製し, キシロールで脱パラフィンおよび透徹を行い光顕標本とし, 別に厚さ15 μ の切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行い光顕標本とした.

III 結 果

塞栓術を行った54頭のうち, 24時間後に明らかな梗塞巣を認めた33頭を対象とした. 24時間以内に死亡した急性脳腫脹の10頭, 梗塞巣を認めなかった11頭は除外した. また, 注入後右外頸動脈結紮を加えた13頭のうち24時間後に明らかな梗塞巣を認めた10頭を対象とした. 急性脳腫脹1頭と梗塞巣を認めなかった2頭は除外した.

1. 梗塞巣の確認

塞栓術24時間後のCPで, 肉眼的に carbon defect を認める部位は顕微鏡的には血管内の carbon non-filling の状態を呈した. HE 染色では浮腫性変化が著明で, 神経細胞は著明に縮小し, 所々に脱落している像がみられ, いわゆる

る incrustation の像を呈し、完全に壊死化していた。

肉眼的に carbon が塊状に血管外に流出しているものを出血性梗塞とした。顕微鏡的には虚血部周辺の拡張蛇行した血管の末端から carbon が流出しているのがみられた。Carbon の血管外流出の部分で蛍光顕微鏡で観察すると、蛍光を発する無数の血球成分がみられた。HE 染色では虚血部の神経細胞は壊死化し、多量の出血がみられた。

2. 梗塞巣の分類 (Fig. 1, 2, 3, 4)

梗塞巣の主病変部位により次の4型に分類した。

大脳半球大梗塞 (Large sized infarction of cerebral hemisphere): Carbon defect が皮質、髄質、基底核に及び、3個以上の冠状断でそれぞれ半球面積の50%以上を占めるもの (Fig. 1)。

大脳半球小梗塞 (Small sized infarction of cerebral hemisphere): 前述と同じタイプの梗塞で、半球面積に対する carbon defect の割合が50%以下であるもの (Fig. 2)。

分水界梗塞 (Watershed infarction): 皮質、髄質の borderline zone や、基底核の terminal zone に散在性に小さな carbon defect を生じるもの (Fig. 3)。

視床梗塞 (Thalamic infarction): 視床に局限して carbon defect を生ずるもの。また視床は前述の大脳半球大梗塞においても、ほとんど障害されず残っていた (Fig. 4)。

発生頻度は大脳半球大梗塞は33頭中6頭(18%)、大脳半球小梗塞は7頭(21%)、分水界梗塞は17頭(52%)でもっとも多く、視床梗塞は3頭(9%)でもっとも少なかった (Table 1)。

3. 梗塞型と閉塞部位 (Table 1)

大脳半球大梗塞は円柱が内頸動脈骨道部(IC)を閉塞したもの1頭、後交通動脈から前・中大脳動脈(PAM-C)にかけて閉塞したもの2頭、中大脳動脈本幹部(MC)の閉塞3頭で、MCがもっとも関与していた。

大脳半球小梗塞の閉塞部位は大梗塞とほぼ同じ頻度であった。分水界梗塞の17頭のうち、IC閉塞が12頭でもっとも多かった。視床梗塞はIC閉塞1頭、PAM-C閉塞2頭で、PCが関与していた。

4. 出血性梗塞の頻度 (Table 1)

出血性梗塞は33頭中11頭(33%)にみられた。梗塞型別にみると、大脳半球大梗塞6頭中1頭(17%)、同小梗塞7頭中0頭と低率であったのに対して、分水界梗塞17頭中8頭(47%)、視床梗塞3頭中2頭(67%)と高率にみられ、際立った相違を示した。

閉塞部位別ではMCが13%と低率であったのに対して、IC、PAM-Cは40%と高率であった。

5. 注入後右外頸動脈結紮例 (Table 2)

シリコン円柱注入直後に右外頸動脈結紮を加えた10頭の

Table 1 Correlation of the type of infarction with the location of a silicon rubber cylinder in dogs

Type \ Site	IC	PAM-C	MC	Total
Large sized infarction of cerebral hemisphere	1(1)	2(0)	3(0)	6(1)
Small sized infarction of cerebral hemisphere	1(0)	3(0)	3(0)	7(0)
Watershed infarction	12(5)	3(2)	2(1)	17(8)
Thalamic infarction	1(0)	2(2)	0(0)	3(2)
Total	15(6)	10(4)	8(1)	33(11)

IC: Internal carotid artery PAM-C: Origins of posterior communicating, anterior cerebral and middle cerebral arteries MC: Middle cerebral artery (): Hemorrhagic infarction

Table 2 Correlation of the type of infarction with location of an embolus following unilateral external carotid ligation in dogs

Type \ Site	IC	PAM-C	MC	Total
Large sized infarction of cerebral hemisphere	0	3(1)	2(0)	5(1)
Watershed infarction	2(1)	1(0)	0	3(1)
Thalamic infarction	0	1(1)	1(1)	2(2)
Total	2(1)	5(2)	3(1)	10(4)

*See Table 1.

結果の内訳は、大脳半球大梗塞5頭、分水界梗塞3頭および視床梗塞2頭であった。出血性梗塞は40%にみられた。

外頸動脈結紮により、大脳半球小梗塞よりも同大梗塞が作製されやすいことを示した。

IV 考 察

1. 従来の実験脳梗塞との対比

イヌ、ネコ、サル等の大動物を使用して、開頭法、経眼窩法、塞栓術等により実験脳梗塞が作製されているが、梗塞巣分類を試みた報告は見当たらない。Molinari⁶⁾、島ら⁸⁾は我々と同じ方法で脳梗塞犬を作製しているが、基底核、側頭葉、頭頂葉に大小さまざまな梗塞巣が高率にできたと報告しているのみである。鈴木ら⁹⁾は、イヌの脳底部主幹動脈の種々の組み合わせの遮断により、視床前部梗塞 (anterior thalamic infarction)、視床広範囲梗塞 (extensive thalamic infarction)、大脳外套梗塞 (cerebral mantle infarction)、大脳半球完全梗塞 (complete cerebral hemisphere infarction)、大脳半球広範囲不完全梗塞 (widespread incomplete cere-

bral hemisphere infarction) の5型の梗塞モデル犬を作製しているが、4ヵ所以上の多数の動脈を同時遮断しており、臨床例とかなりかけはなれていること、また大脳外套梗塞に基底核を、大脳半球梗塞に視床および視床下部を含めていることなど、用語の使用法に問題があるようである。Hayakawaら²⁾やLittle⁵⁾は覚醒状態のネコに経眼窩的に中大脳動脈を閉塞し脳梗塞を作製しているが、分類については尾状核、内包、頭頂葉、側頭葉に大、中、小の梗塞を認めたと報告しているのみである。

我々は、内頸動脈系塞栓により作製した脳梗塞巣を、大脳半球大梗塞、大脳半球小梗塞、分水界梗塞、視床梗塞の4型に分類することを試みた。大脳半球大梗塞と小梗塞は中大脳動脈本幹部閉塞でもっとも多く生じ、両者の差は虚血の程度、すなわち側副血行路の個体差によるもので、このことは、注入後右外頸動脈を結紮し側副血行路を減少せしめた群においては大梗塞巣のみを生じたことから証明された。分水界梗塞は内頸動脈骨道部閉塞によるものが多く、軽度の血流低下で皮質、髄質のborderline zoneや、基底核のterminal zoneに生ずるものと思われる。視床梗塞は後交通動脈閉塞で生じ、局限して生じることが多く、大脳半球大梗塞においても障害されず残っており、椎骨脳底動脈系からの血流支配が主であると考えられる。

出血性梗塞は大脳半球大梗塞17%、同小梗塞0%であったのに対し、分水界梗塞、視床梗塞で約半数の高率に認められた。このことにより、出血性梗塞は永久閉塞例では動脈のborderline zoneやterminal zoneに発生しやすいと思われる。また病理学的には、肉眼的に出血を認めないものを貧血性梗塞とし、出血性梗塞と区別される。しかし両者は常にはっきりと分類できるものではなく、肉眼的に貧血性梗塞でも光顕でごく小さな出血巣を認めることはよくあることであり⁷⁾、末梢動脈閉塞による小梗塞は別として、主幹動脈閉塞で発生する梗塞においては、程度の差こそあれ、当然出血を伴うものと考えられる。本実験でも、肉眼的にcarbonが塊状に血管外に流出しているものを出血性梗塞としたが、そうでない例でも光顕下に丹念に検索すれば、carbonや赤血球の血管外漏出は全例にみる事ができた。

現在までに多くの実験脳梗塞が報告されているが、作製された脳梗塞の部位と大きさを表現するためにはこの4型分類は有用であると考えられる。ただし椎骨脳底動脈系梗塞については実験を行っていない。

2. 臨床脳梗塞との対比

病理学上、Zülch¹⁴⁾は、側副血行路の差により脳梗塞巣の広がり非常に異なり、total infarctからminimal infarctまで種々な形をとることを模式的に示すとともに、さらにborderline infarctを加えた。矢島¹²⁾は大梗塞症と小

梗塞症に分け、さらに前者を基底核部を含む広範囲型、基底核部をさけている広範囲型、基底核部の大部分か全部を中心とする型の3つの基本型に細分した。亀山⁹⁾は穿通枝系梗塞、皮質枝系梗塞、および両者の混合に分類した。

以上の分類はいずれも我々の4型分類と基本的には相違なく、むしろ我々の分類が梗塞の部位と大きさを同時に簡明に表現しており有用性があると考えられる。ただし臨床例においては実験例と異なり、主幹動脈末梢枝でも梗塞が生じる可能性があるため、第5型として皮質皮質下梗塞を追加したほうが良いと考える。

脳梗塞のCT所見に関する研究はいろいろな面から行われており多数の報告があるが、梗塞巣分類に関する報告は見当たらない。わずかに水上¹⁰⁾が、基底核型、皮質、皮質下型、白質半卵円型、以上の2つ以上の所見のある混合型、半球型の5型を分類しているにすぎない。このことは、高血圧性脳出血のCT分類に関しては多数の報告があり、1978年の「高血圧性脳出血の外科的治療に関するGrading作成委員会」が統一見解⁴⁾を作成したことと比べれば不思議な現象であるとも思われる。しかし局在性のはっきりした出血と違って、閉塞部より離れた場所に病変が発生する梗塞の多様性を物語っているものと思われる。

我々¹³⁾は、すでに脳梗塞患者のCT所見と本実験の4型分類を対比検討し発表した。大脳半球大梗塞は、急激な閉塞が内頸、中大脳動脈に生じた場合にみられ、大脳半球に広範囲な低吸収域を認め、高度のmidline shiftを伴い、重篤な臨床経過をとった。大脳半球小梗塞は、中大脳動脈の本幹部が閉塞された症例でみられ、皮質、皮質下梗塞が主体を成すものと、基底核部梗塞が主体を成すものの組み合わせがみられた。分水界梗塞は内頸動脈閉塞例でみられた。Wodarz¹¹⁾は、内頸動脈狭窄または閉塞55症例中40%に本梗塞がみられたと報告した。視床梗塞は臨床例には比較的少なかった。Gotoら¹⁾は後大脳動脈閉塞24症例中10例に視床梗塞を認めた。以上のごとく、本実験による梗塞巣分類は、臨床例におけるCT分類にも有用と考えられる。

V 結 語

1. 内頸動脈系閉塞による脳梗塞犬で、各種の梗塞巣が作製されることを認めたので、梗塞巣の分類を試み、組織学的に検討を加えた。
2. 大脳半球大梗塞、大脳半球小梗塞、分水界梗塞、視床梗塞の4型に分類した。
3. 以上の所見は、臨床例におけるCT分類にも有用と考えられる。

本論文の要旨は、第39回日本脳神経外科学会総会(1980年10月、

金沢)および第6回日本脳卒中学会総会(1981年2月, 前橋)において発表した。

文 献

- 1) Goto K, Tagawa K, Uemura K, Ishii K, Takahashi S: Posterior cerebral artery occlusion; Clinical, computed tomographic, and angiographic correlation. *Neuroradiology* 132: 357-368, 1979
- 2) Hayakawa T, Waltz AG: Immediate effects of cerebral ischemia; Evolution and resolution of neurological deficits after experimental occlusion of one middle cerebral artery in conscious cats. *Stroke* 6: 321-327, 1975
- 3) 亀山正邦: 皮質枝系と穿通枝系—脳梗塞の部位とリスク要因—. *脳卒中* 1: 199-202, 1979
- 4) 金谷春之, 湯川英機, 神野哲夫, 伊藤善太郎, 桑原武夫, 加川瑞夫, 水上公宏: 高血圧性脳出血における新しい Neurological Grading および CT による血腫分類とその予後について. *脳卒中の外科研究会第7回講集*. 東京, にゅーろん社, 1978, pp 265-270
- 5) Little JR: Implanted device for middle cerebral artery occlusion in conscious cats. *Stroke* 8: 258-260, 1977
- 6) Molinari GF: Experimental cerebral infarction. II. Clinicopathological model of deep cerebral infarction. *Stroke* 1: 232-244, 1970
- 7) 柴田尚武, 安永暁生, 森 和夫: 出血性脳梗塞の follow-up CT. *CT 研究* 2: 291-296, 1980
- 8) 島 健, 岡田芳和, 石川 進, 魚住 徹, 横山 登, 佐々木潮: Embolization による 実験的中大脳動脈閉塞. *脳と神* 31: 671-677, 1979
- 9) Suzuki J, Yoshimoto T, Tanaka S, Sakamoto T: Production of various models of cerebral infarction in the dog by means of occlusion of intracranial trunk arteries. *Stroke* 11: 337-341, 1980
- 10) 柚木和太, 荒木五郎, 静 雅彦, 長田 乾, 水上公宏, 河瀬 斌, 田沢俊明, 松崎隆幸: 脳梗塞の CT 所見と脳血管撮影所見の比較. 第3回 CT 研究発表演題抄録集, 東京, にゅーろん社, 1980, 162 pp
- 11) Wodarz R: Watershed infarctions and computed tomography. A topographical study in cases with stenosis or occlusion of the carotid artery. *Neuroradiology* 19: 245-248, 1980
- 12) 矢島権八: 病理組織学より見た脳梗塞. *脳卒中* 2: 11-31, 1976
- 13) 安永暁生, 堤 健二, 柴田尚武, 森 和夫: 脳梗塞巢の CT 分類—実験モデルとの対比—. *CT 研究* (投稿中)
- 14) Zülch KJ: Hemorrhage, thrombosis, embolism. in Minckler J (ed): *Pathology of the Nervous System, vol 2*, New York, McGraw-Hill, 1971, pp 1499-1528

〔別刷請求先: 〒852 長崎市坂本町7-1, 長崎大学脳神経外科 柴田尚武〕