

脳血管閉塞に関する実験的研究

犬の中大脳動脈閉塞における血行再開後の脳循環動態および病理組織学的所見について

岡山大学医学部脳神経外科学教室（主任：西本 詮教授）

松 本 章 傳

（昭和60年12月3日受稿）

Key words：脳虚血，出血性梗塞，脳循環動態
水素クリアランス法
Fluorescein angiography

緒 言

脳血管が閉塞した場合，その末梢領域に生じた虚血巣では最も循環条件の悪い中心部に細胞膜のイオンポンプ機能まで廃絶した部分があり，その周辺をまだ可逆性の保持された部分 (ischemic penumbra) が取り巻いていると想定されている¹⁾。これはわずかな血流の増加によって機能回復が可能であると考えられ，側副血行の改善，脳浮腫対策，血液粘稠度の低下などをはかることによりこの回復可能域を拡大し，梗塞巣を最小限に食い止める方策が期待される²⁾。しかしながら最も有効な方法としては，やはり閉塞した脳血管の血行を再開させ，充分な血流を供給するに勝る治療法はないと考えられる。

従来，閉塞性脳血管障害の手術療法としては頸部頸動脈内膜血栓除去術³⁾のほか，近年では1967年 Donaghy, Yasargil⁴⁾により紹介された浅側頭動脈・中大脳動脈枝間吻合術に代表される頭蓋外・頭蓋内バイパスや中大脳動脈の embolectomy⁵⁾などの外科的血行再開が行われている。頭蓋外・頭蓋内血行再建術は TIA (transient ischemic attack), RIND (reversible ischemic neurological deficit) に有効であることは衆知のところとなりこれら脳虚血発作の再発を予防する目的⁶⁾で行われている。また脳梗塞慢性期例においても梗塞周辺部の ischemic penumbra¹⁾に血流を再開することによって症状改善を期待しうると思われる。一方，

脳血管閉塞発症直後の超早期に血行再開することができれば脳梗塞への進行を未然に防ぎうることも明らかとなってきた^{7), 8)}。しかし，その一方では血行再開に伴って脳浮腫の増強や出血性梗塞の危険性があることも指摘されており^{9)~13)}，その手術適応，手術時期に関してはなお問題点を残している。

こうした観点から，閉塞性脳血管障害の外科治療を安全かつ効果的に行うためには，血行再建術のもつ危険性と有効性の両面を明らかにしていく必要があると考え，今回，著者は犬を用い，一側中大脳動脈起始部閉塞後4時間の急性期と1週間の亜急性期に血行を再開し，局所脳血流量の変化を測定し病理組織学的検討を行った。

実 験 方 法

1. 実験動物および麻酔・呼吸管理

体重8~13kgの健康な雑種成犬19頭を使用し，ketamine hydrochloride 5~10mg/kg, atropine sulfate 0.01~0.02mg/kgを筋肉内投与後，気管内挿管を行い，succinylcholine chlorideにて無動化し，respirator (ACOMA respirator AR-300)にて調節呼吸を行った。Room airに適宜CO₂を混合して吸入し，normocapnic hyperventilationとし，PaCO₂を35~40mmHgに保った。大腿動脈に，ポリエチレンチューブを挿入し，圧トランスデューサー（日本光電製MP-4）に接続して血圧測定を行い，大腿静脈から，ハルトマン液を5ml/kg/hrの速度で

点滴輸液を行った。なお、ガス分析は、Radiometer 社製 PHM, MK2 を使用した。

2. 一側中大脳動脈閉塞犬作成法

前述の術前準備ののち、左上側臥位にて犬固定装置に固定し、衣笠¹⁴⁾が開発した transorbital approach にて左中大脳動脈閉塞犬を作成した。手術操作はすべて無菌的に行い、できるだけ開口して下顎骨筋突起を前方へずらした状態とし、左側頭部に T 字型の皮膚切開を加え頬骨弓、下顎骨筋突起を切除した。眼窩内容を骨膜下に剝離し眼窩裂の部位で切断したのち、手術用顕微鏡下に視束管孔と眼窩裂の間の骨を air drill を用いて脳硬膜に達するまで切除開大し、硬膜を切開し直下の左中大脳動脈起始部を Scoville clip にて完全に閉塞した。この間、脳には全く侵襲を加えず、中大脳動脈起始部だけを露出し、閉塞することができた。

このようにして作成した左中大脳動脈閉塞犬 19頭を次の 2 群に分け、以下に述べる実験に供した。

a) 亜急性期血行再開群：8 頭 (dog No. 1

~ 8) においては、左中大脳動脈起始部閉塞後、硬膜切開部にスポンゼルの小片を補填しさらに骨ろうでおおって髄液漏出を防ぎ、創を縫合閉鎖し、麻酔覚醒後 1 週間飼育生存させ以後の実験に供した。

b) 急性期血行再開群：11 頭 (dog No. 9 ~ 19) においては、左中大脳動脈起始部閉塞後ひき続いて以下に述べる実験に供した。

3. 血行再開法

a) 亜急性期血行再開群

8 頭に対し、中大脳動脈起始部閉塞後 1 週間目に、頭蓋外・頭蓋内血行再建術を施行した。麻酔、呼吸管理、手術体位は前回と同様とし、頭皮切開を頭頂部に向って追加し、前頭、側頭部に新たに直径 3 cm 程度の円形開頭を行い、シルビウス溝を露出した。頭蓋外・頭蓋内血行再建術は浅利ら¹⁵⁾の方法に従い、顎動脈・中大脳動脈枝間端側吻合術とし、recipient artery としてシルビウス溝の部で中大脳動脈の M₂ segment を選び、donor artery として顎動脈翼突口蓋部を用いた。両血管の吻合は端側吻合とし、

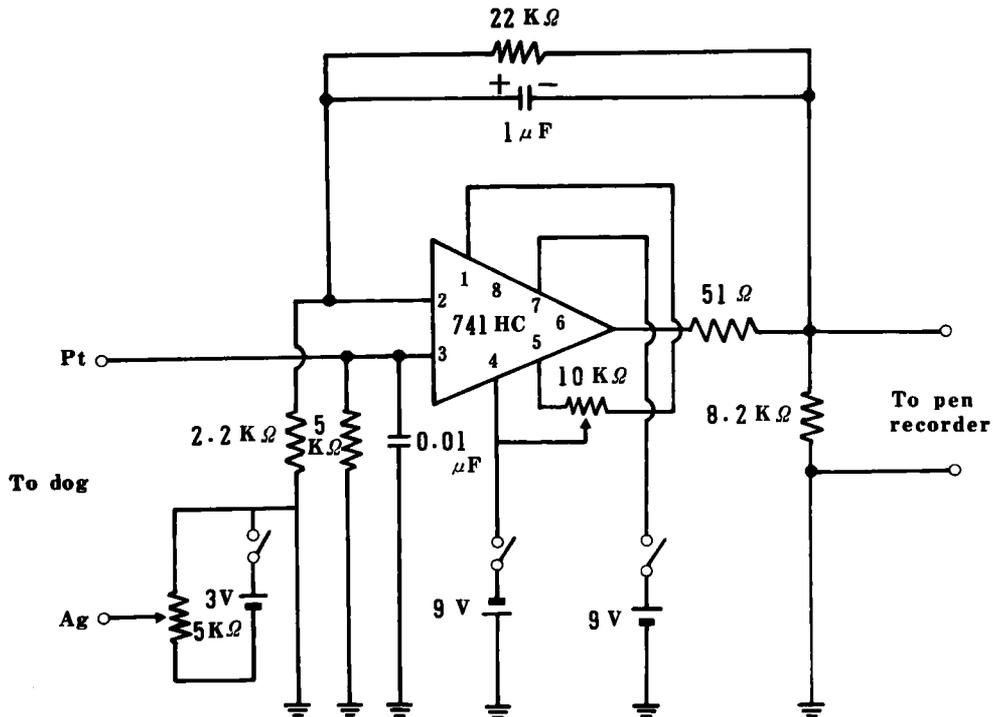


Fig. 1 Diagram of the apparatus used for measuring hydrogen clearance.

手術用顕微鏡下に、10-0 monofilament nylon suture で、10針程度の結節縫合を行った。

b) 急性期血行再開群

11頭に対し、中大脳動脈起始部閉塞後、4時間目に、Scoville clip をはずすことにより、順行性に血行を再開させた。

4. 局所脳血流量測定法

局所脳血流量 (local cerebral blood flow, 以下 ICBF) 測定は、水素クリアランス法^{16)~18)}にて行い、水素電極は、ユニークメディカル社製、直径300 μ の白金電極の先端0.5mmに白金黒を付着させたものを用い、不関電極は銀/塩化銀電極を用いた。吸入水素ガス濃度は8%とし、4分間吸入し、得られた電位を Fig. 1 に示す増幅回路にて増幅し、ナショナル電子計測計 VR-6541A にて記録した。クリアランスカーブの分析は、動脈血水素ガスの影響を除外するため、水素ガス停止後1分間を省略し、以後2分間の two minutes initial clearance^{19),20)}にて行った。

亜急性期血行再開群では、顎動脈・中大脳動脈枝間吻合術の際に作成した骨窓を利用し、吻合術前、術直後、15分後、30分後、1時間後の5回にわたって、中大脳動脈灌流領域の皮質 (posterior sylvian gyrus) および穿通枝領域の ICBF を測定した。皮質の ICBF は、水素電極が皮質中心部に達するように皮質内に刺入し、穿通枝領域は基底核部を目標とし、anterior sylvian gyrus から垂直に15mmの深部まで電極を刺入することにより測定した。

急性期血行再開群では、中大脳動脈起始部閉塞の際の皮切を頭頂に向かって延長し、側頭筋を切除したのち、左頭蓋骨円蓋部をできる限り広範囲に craniectomy を行った。脳表を傷つけないように、硬膜を注意深く切除して左大脳半球を露出し、生食で湿した綿花で覆って保護し、シルビウス溝近傍の皮質に、原則として3本の血流測定用水素電極を設置した。これらは相互干渉を避けるため5mm以上の間隔をあけるよう配慮した。ICBF 測定は、左中大脳動脈起始部閉塞前、閉塞直後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、血行再開直後、30分後に行った。

5. Fluorescein angiography (以下 FAG)

急性期血行再開群11頭に対し、左中大脳動脈起始部閉塞前、閉塞30分後、4時間後、血行再開30分後に FAG を行った。

FAG の具体的方法は河瀬ら²¹⁾の方法に準じ、以下のように行った。

a) カメラ及びフラッシュ

カメラはニコン F₂ を用い、毎秒2枚の連続撮影を行えるよう、ニコンモータードライブ MD-2 を装着した。フラッシュは、ストロボニコンリピーティング SB-6 を用い、モータードライブに同調させた。レンズは、ニコンメディカルニッコール (f=200mm) を用いた。

b) フィルター

フラッシュ前面には、朝日分光光学社製82 m/m 励起用干渉フィルター (420~485nm) を装着し、レンズ前面には、螢光フィルターとして、Kodak Wratten No. 12 を装着した。

c) フィルム

Kodak Tri-X (ASA 400) を使用し、増感現像を行った。

d) Fluorescein 液濃度及び注入量

10% fluorescein Na を生食水で稀釈して 0.5% fluorescein Na とし、左総頸動脈内に21 G エラスター針を刺入し、5ml を bolus として用手注入した。

e) 撮影

実験室に暗幕を張って暗室としたのち、fluorescein 注入と同時に撮影を開始し、毎秒2枚ずつ、連続36枚を撮影した。

6. 病理組織学的検索

亜急性期群、急性期群とも、血行再開後の ICBF 測定を行ったのち、KCl 飽和溶液10ml を大腿静脈内に投与し、実験動物を屠殺した。両側総頸動脈にポリエチレンチューブを挿入し、両側外頸静脈を切断した後、150cmの高さより、10%ホルマリン2000mlで、脳を灌流固定した。摘出した脳は、10%ホルマリンで2週間固定したのち5mm間隔の前額断を加え、さらに、厚さ8~10 μ の組織標本を作成して、hematoxylin-eosin 染色、Klüver-Barrera 染色を行い、光顕的に検索した。

亜急性期血行再開群、すなわち顎動脈・中大

脳動脈枝間吻合術を行った8頭では、屠殺灌流固定後、吻合部位を手術用顕微鏡下に観察し、吻合部開存を確認した。

実験結果

1. 亜急性期血行再開群

a) ICBF の変化

Table 1 に8頭すべてのICBF値を示す。血行再建術前の皮質のICBFは、 34.2 ± 9.2 (mean \pm standard deviation) ml/100g/min で、術後、大部分の例で増加がみられ、直後には 49.5 ± 14.4 ml/100g/min、1時間後には 64.7 ± 24.1 ml/100g/min に達した (Fig. 2a, 2b)。一方、皮質下穿通枝領域では、術前 37.4 ± 12.6 ml/100g/min で、術直後には 50.7 ± 11.2

ml/100g/min、1時間後には 53.8 ± 11.5 ml/100g/min に増加した (Fig. 3a, 3b)。

b) 病理組織学的検索

梗塞巣は8頭のうち6頭にみられ、皮質においては中大脳動脈灌流領域に相当しており、皮質下穿通枝領域では梗塞巣のひろがり様々であったがいずれも側脳室外側角に隣接する白質から半卵円中心にみられ、それに加えて lenticulostriate artery の支配領域の基底核を含みさらに側頭葉の扁桃核に及んでいた。梗塞巣のみられた6頭のうち2頭に massive hemorrhage を認めいずれも梗塞巣内に新鮮な出血をきたしていた (Fig. 4)。また4頭においては点状出血を認めておりいずれも新鮮な出血で出血巣はその梗塞巣内、特に正常領域に接する周

Table 1 Summary of ICBF (ml/100g/min) data

Dog No.		pre-anastomosis	post-anastomosis			
			immediate	15 min	30 min	60 min
1	cortex	33.8	33.8	31.5	36.5	31.5
	subcortex	28.3	40.5	42.0	46.8	43.9
2	cortex	26.6	34.7	34.7	33.3	31.8
	subcortex	30.9	49.5	41.8	48.5	60.3
3	cortex	46.2	63.0	88.9	71.4	64.8
	subcortex	32.2	48.5	48.8	36.5	32.2
4	cortex	16.3	66.0	88.9	86.6	92.4
	subcortex	25.7	43.3	52.1	43.3	55.0
5	cortex	33.8	69.3	78.8	74.5	78.8
	subcortex	37.5	62.4	69.3	64.8	63.0
6	cortex	40.8	40.8	49.5	51.3	56.8
	subcortex	49.5	36.5	53.3	58.7	53.3
7	cortex	39.6	42.5	69.3	77.0	93.7
	subcortex	32.2	55.4	63.0	63.0	53.3
8	cortex	36.5	45.6	66.0	67.9	67.9
	subcortex	63.0	69.3	71.4	67.3	69.3
mean	cortex	34.2 ± 9.2	49.5 ± 14.4	63.5 ± 22.7	62.3 ± 19.6	64.7 ± 24.1
±standard deviation (n=8)	subcortex	37.4 ± 12.6	50.7 ± 11.2	55.2 ± 11.5	53.6 ± 11.3	53.8 ± 11.5

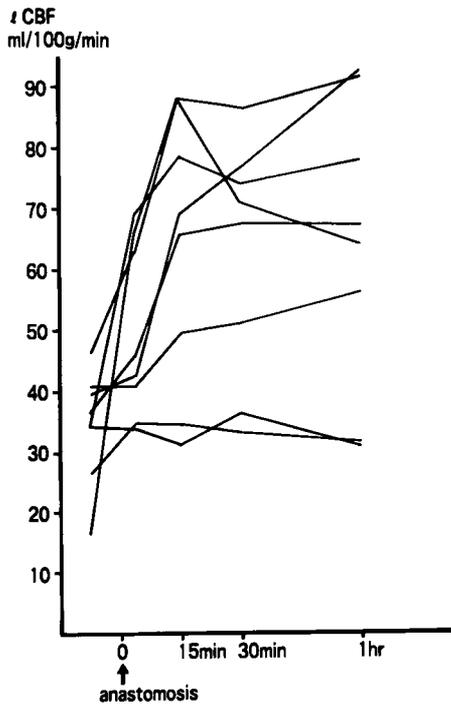


Fig. 2a Time course of the cortical ICBF values following maxillary artery-middle cerebral artery anastomosis.

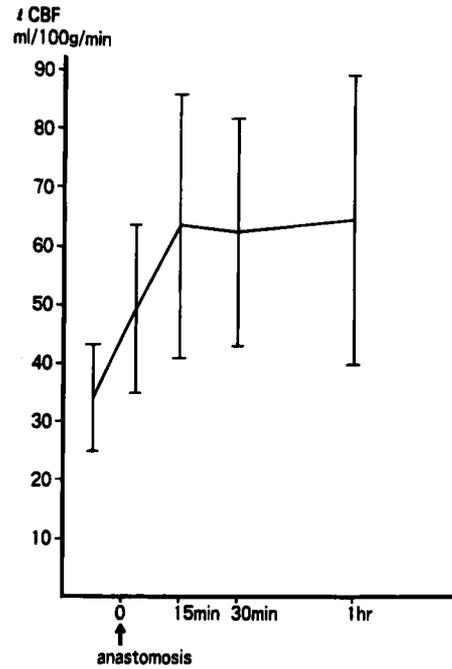


Fig. 2b Time course of the mean ICBF values in the cortex.

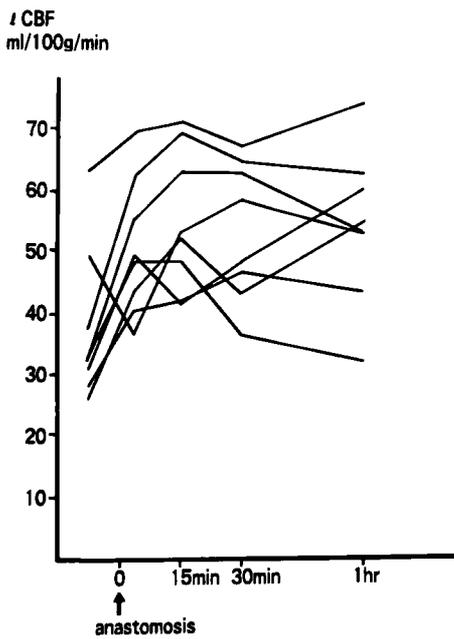


Fig. 3a Time course of the ICBF values in the subcortical regions following maxillary artery-middle cerebral artery anastomosis.

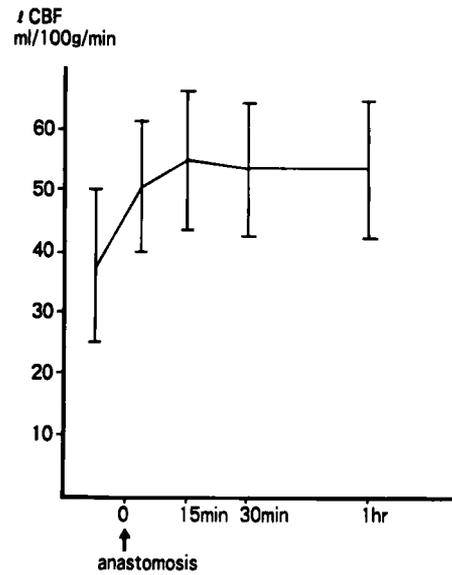


Fig. 3b Time course of the mean ICBF values in the subcortical regions.

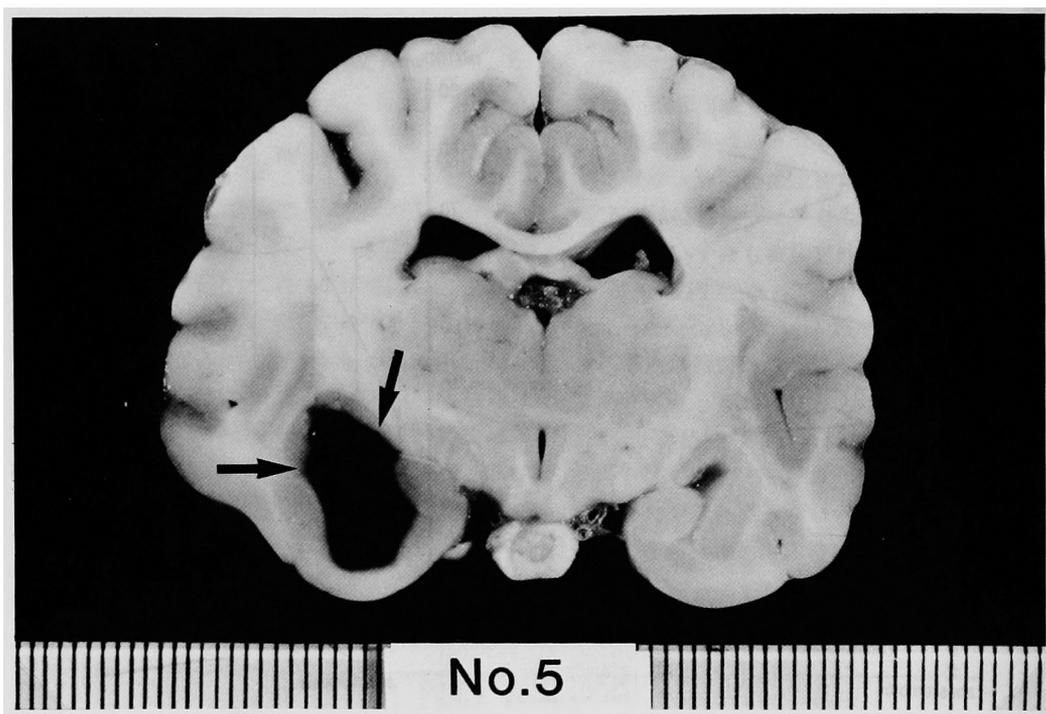


Fig. 4 Section of brain showing massive hemorrhage and infarction in the left hemisphere (Dog No. 5). Cerebral infarct is seen in the centrum semiovale, basal ganglia and cortex in the left hemisphere, and massive hemorrhage is seen in the infarcted area (arrows). Other regions were not affected.

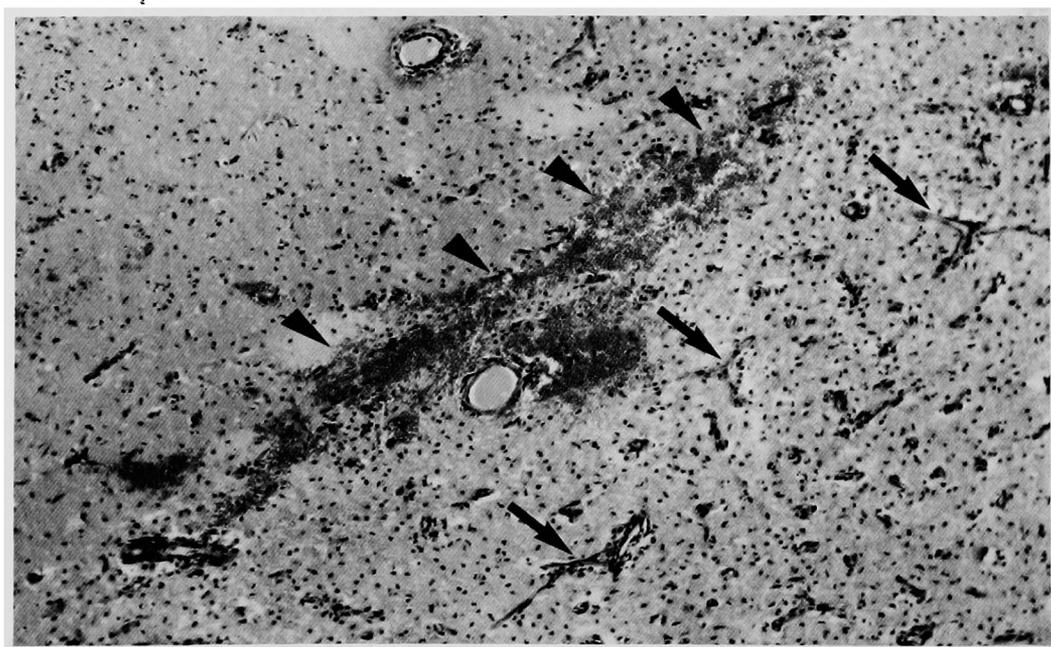


Fig. 5 Microscopic examination showing a fresh hemorrhage (arrowheads) in the perivascular regions at the periphery of the infarct and many macrophages infiltrating the infarct (Dog No. 2). Arrows indicate capillaries which developed in the infarcted area. HE stain, $\times 100$.

Table 2 Relationship of ICBF values following anastomosis and infarct to the macroscopic hemorrhage.

Dog No.	Infarct	ICBF (ml/100g/min)	Hemorrhage
1	Cortex	—	—
	Subcortex	—	—
2	Cortex	+	—
	Subcortex	+	+
3	Cortex	—	—
	Subcortex	—	—
4	Cortex	+	+
	Subcortex	+	+
5	Cortex	+	+
	Subcortex	+	+
6	Cortex	+	+
	Subcortex	+	+
7	Cortex	+	+
	Subcortex	+	+
8	Cortex	+	+
	Subcortex	+	+

辺部分に集中していた。当該部位を顕微鏡で検索すると神経細胞の脱落、変性、壊死が明らかで梗塞巣内には貪食細胞の出現、新生血管の増殖がみられ、この血管周囲に赤血球の集簇があり赤血球崩壊の所見はないことから、吻合術後出血したものと理解された (Fig. 5)。なお2頭には、いずれの部位にも梗塞巣、出血巣はみられなかった。

c) ICBF の変化と病理組織学的所見との対比

梗塞巣の有無及び血行再建後の ICBF 変化と出血巣の有無とを対比した (Table 2)。梗塞巣の分布については、脳皮質と脳深部に大別してその梗塞の有無をチェックし、ICBF の値は吻合術直後、15分後、30分後、60分後のうち最高値を選んだ。Dog No. 4, 5, 6, 7, 8 は、皮質から深部にかけて梗塞巣を認め、ICBF は 55.0 ml/100g/min から 93.7 ml/100g/min までの高値を示しており、全例、出血巣がみられた。このうち Dog No. 5, 6 の ICBF 中等度増加例は massive hemorrhage であった。Dog No. 1 は

梗塞巣はなく、また ICBF の増加も軽度であって出血巣はみられていない。Dog No. 2 は、皮質及び深部に梗塞巣が認められたが、ICBF が 60.3 ml/100g/min と増加した深部にのみ出血巣がみられ、34.7 ml/100g/min と低値を示した皮質には出血巣は認められなかった。また Dog No. 3 は、梗塞巣を認めず、皮質 ICBF が 71.4 ml/100g/min に増加したにもかかわらず出血巣は認められなかった。

以上より、出血例についてみると、あらかじめ梗塞巣が存在し、それに加えて血行再建により ICBF が 55.0 ml/100g/min 以上と大幅な増加がみられた点が特徴的であった。また、出血巣の大きさや血流増加の程度とは関係がなかった。

2. 急性期血行再開群

a) FAG および ICBF の経時的变化

撮影したフィルムは増感現像を行い、キャビネ版に焼付けて検討した。左中大脳動脈起始部の閉塞により出現した造影不良域を1頭ずつ脳模式図の上に重ね合わせて描記し11頭中8頭

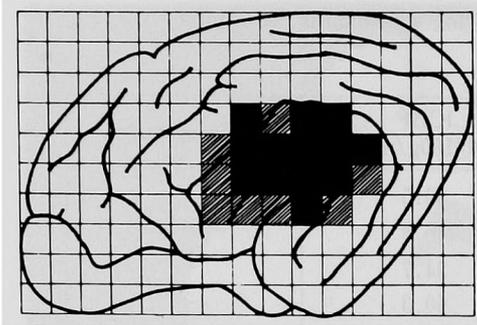


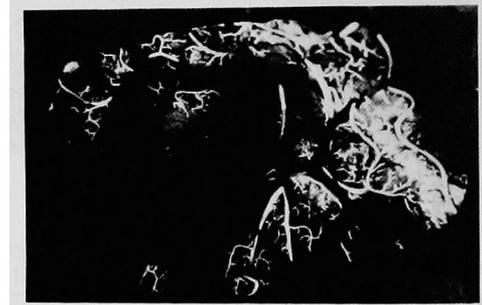
Fig. 6 Schema showing the areas of a filling defect demonstrated by FAG following the middle cerebral artery occlusion.

こうして FAG に基づいて造影不良域を同定し、造影不良域、造影良好域およびこの二者の境界領域のそれぞれから得られた皮質 ICBF の経時的变化を検討した。Table 3 に data を示す。造影不良域は●、造影良好域は○、境界領域は△で示した。

造影不良域の ICBF は、左中大脳動脈起始部閉塞前 42.3 ± 5.9 (mean \pm S.D.) ml/100g/min で、FAG で造影不良域が観察された閉塞30分後には 23.5 ± 7.4 ml/100g/min、1 時間後には 26.4 ± 6.8 ml/100g/min、2 時間後には 24.2 ± 8.1 ml/100g/min、3 時間後には 23.4 ± 8.4 ml/



before clipping



4 hrs after clipping



30 min after clipping



clip off

Fig. 7 Fluorescein angiograms showing a filling defect after the middle cerebral artery occlusion and reestablishment of filling following recirculation.

以上において造影不良を呈した部を黒、11頭中7頭以上において造影不良を呈した部を斜線で示すと Fig. 6 のようになり、シルビウス溝近傍の造影が不良となるのが観察された。4 時間後に血行を再開すると造影不良域は消失し、中大脳動脈起始部閉塞前とほぼ同様の造影が得られた。Fig. 7 に代表的な 1 例を示す。

100g/min、4 時間後には 24.1 ± 11.6 ml/100g/min となり虚血状態に陥り、血行を再開すると直後に 52.5 ± 28.0 ml/100g/min、30 分後には 42.7 ± 18.8 ml/100g/min と閉塞前値に復する傾向がみられ、この時 FAG で造影不良域は改善されていた (Fig. 8)。

境界領域の ICBF は閉塞前 47.8 ± 7.7 ml/100

Table 3 Summary of ICBF (ml/100g/min) data
A, B, C in the left column indicate the individual electrode for measuring ICBF.

Dog No.	FAG*	pre-occlusion	post-occlusion						post-recirculation	
			immediate	30min	1hr	2hrs	3hrs	4hrs	immediate	30min
9	●	44.7	30.8	31.5	34.7	33.0	34.7	36.5	54.1	49.5
10	A ●	40.8	33.0	37.5	37.5	43.3	43.9	44.4	61.9	71.4
	B ○	43.3	26.7	27.4	33.0	31.5	35.5	36.9	64.2	63.6
11	A ○	51.3	42.0	51.3	43.3	44.7	46.8	44.4	51.7	44.7
	B ○	48.2	49.5	42.8	38.5	34.5	38.1	42.0	43.3	50.2
12	A ▲	46.2	44.4	45.0	42.8	38.9	34.5	38.5	49.5	—
	B ●	47.8	30.1	35.0	34.7	37.5	31.5	37.5	72.9	70.7
13	A ○	60.3	55.0	54.1	47.8	44.1	42.0	53.3	50.2	47.8
	B ▲	61.3	39.2	40.0	36.7	41.3	32.2	57.8	53.3	40.8
	C ●	53.3	42.8	38.5	31.5	17.8	33.3	33.8	46.2	39.6
14	A ▲	46.5	43.3	30.4	33.3	33.9	23.5	6.9	64.8	77.0
	B ●	37.3	11.2	14.6	15.9	18.4	11.6	11.6	56.9	66.0
	C ●	42.0	26.7	26.0	34.7	27.3	30.5	37.5	53.3	—
15	○	34.7	37.7	39.6	42.0	35.7	34.7	33.8	35.5	27.7
16	A ●	44.7	27.2	21.0	23.1	23.5	26.1	—	67.9	56.3
	B ●	47.8	32.2	20.8	24.8	—	19.3	—	46.8	23.5
	C ●	37.5	16.9	10.6	20.4	—	21.7	—	13.2	16.9
17	A ●	40.8	26.7	24.8	—	17.8	17.2	12.4	43.3	40.8
	B ●	51.3	23.1	23.5	—	8.3	11.2	7.7	55.4	48.8
	C ●	44.7	24.8	20.1	—	20.7	26.4	18.2	77.9	55.4
18	A ●	37.5	25.5	27.5	20.7	22.0	19.5	17.5	20.7	26.7
	B ●	32.7	—	28.9	27.7	26.2	19.5	20.4	28.9	26.2
	C ●	36.5	12.9	13.9	17.1	19.5	10.2	12.5	12.4	13.6
19	A ▲	35.5	20.4	—	24.8	35.7	27.2	30.8	126.0	55.4
	B ●	37.5	27.7	—	21.1	34.7	33.0	36.5	144.4	44.7
	C ▲	47.5	18.7	—	35.5	36.5	36.9	35.2	32.7	42.8

* ●; the zone of filling defect
▲; the border zone between areas of normal filling and filling defect
○; the zone of normal filling

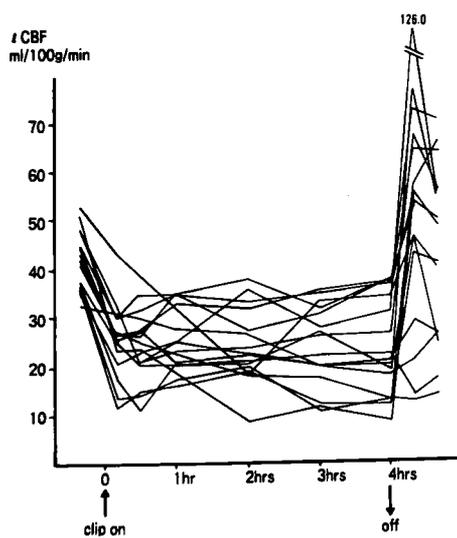


Fig. 8 The ICBF values of sixteen individual electrodes in the cortex in the region of a filling defect demarcated by FAG.

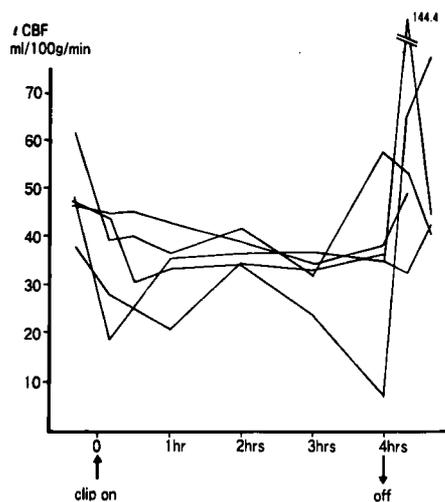


Fig. 9 The ICBF values of five individual electrodes in the cortex along the border zone between areas of a filling defect and normal filling defined by FAG.

g/min で、閉塞直後 34.7 ± 9.9 ml/100g/min, 30分後 38.5 ± 6.1 ml/100g/min, 1時間後 33.9 ± 7.1 ml/100g/min, 2時間後 37.1 ± 2.7 ml/100g/min, 3時間後 32.0 ± 4.6 ml/100g/min, 4時間後 35.0 ± 16.3 ml/100g/min で、造影不良域に比較すると、血流低下の程度は軽度であった。血行を再開すると、直後には 68.9 ± 39.1 ml/100g/min, 30分後には 51.3 ± 14.9 ml/100g/min となった (Fig 9)。

造影良好域のICBFは、閉塞前 47.1 ± 8.8 ml/100g/min で、閉塞直後 43.4 ± 7.9 ml/100g/min と変化なく、4時間後にも 43.6 ± 6.2 ml/100g/min で、血行再開直後 48.5 ± 8.8 ml/100g/min, 30分後 48.4 ± 14.0 ml/100g/min と、血行再開によっても著変を認めなかった (Fig. 10)。

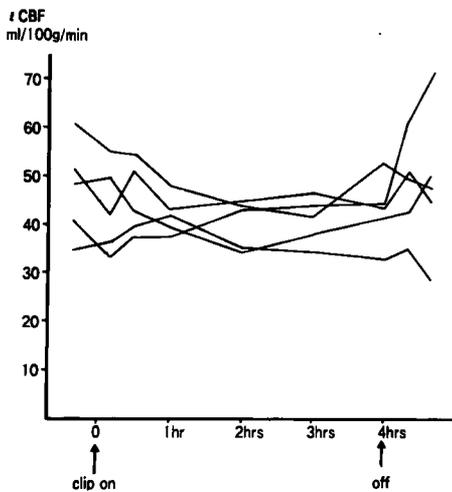


Fig. 10 The ICBF values of five individual electrodes in the cortex in the region of normal filling shown by FAG.

このように、左中大脳動脈起始部閉塞後、FAGにて同定された造影不良域の皮質ICBFは明らかに低下を示し、境界領域のICBF低下の程度は軽度であり、造影良好域はICBFの変化はほとんどなく、FAGによる造影状態とICBFはよく相関していた (Fig. 11)。

個々のICBF値を詳細に検討してみると、造影不良域のICBFは7.7, 8.3ml/100g/minなど、12ml/100g/min以下の低値がみられるが、いずれも持続時間は30分～1時間の一時的なも

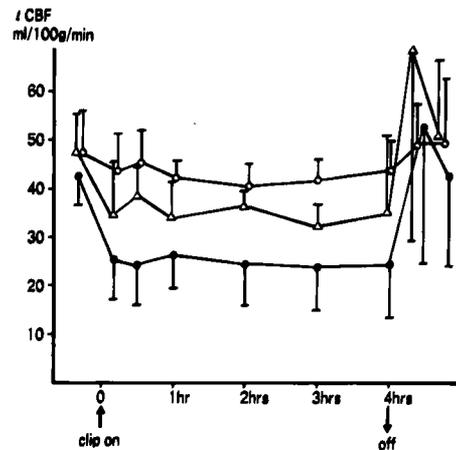


Fig. 11 Time course of the mean ICBF values in the cortex.
○: ICBF value in the cortex with normal filling by FAG.
●: filling defect. △: border zone.

ので、おおむね15ml/100g/min以上を示した。Dog No. 19Aは血行再開直後126.0ml/100g/minと非常に高値を示し、肉眼的にもややhyperemiaを呈していたが、30分後には55.4ml/100g/minにまで復した。

なお、血行再開後のICBFはバラツキが大きく不均一性がみられるが、血行再開前のICBFが低値を示しているものほど血行再開後ICBFが急増する傾向を示した。

b) 病理組織学的検索

全例、肉眼的検索、光顕的検索を行ったが、梗塞巣や出血性変化などの異常な所見を認めなかった。1頭 (Dog No. 19) で血行再開直後hyperemiaの傾向を示していたが30分後にはICBFはほぼ正常に復しており、病理組織学的検索では脳浮腫や出血性梗塞などの変化は認めなかった。

考 按

1. 実験方法について

a) 実験動物の選定について

脳虚血実験には、従来、各種動物が用いられてきているが、浅利⁹⁾は、犬の中大脳動脈閉塞により極めて高率に脳梗塞が生じることを報告し虚血性病変のモデルとして適当であることを証明した。また、技術的に頭蓋外、頭蓋内血行再

建術が可能であるという理由も含め、今回の実験では犬を用いた。

b) 左中大脳動脈起始部閉塞法について

脳虚血ないし脳梗塞の作成法に関しては、大別して、シリコン円柱等の異物を用いた embolization による方法²²⁾、または脳主幹動脈を直接閉塞させる方法^{11), 23)}がある。Embolization は、頭蓋内へ手術侵襲を加えることなく脳血管の閉塞が可能であるが、一定の部位へ梗塞を作成することは難しい。一方、脳主幹動脈を直接閉塞する方法は、目的とする部位に梗塞を作成できる利点を有するものの、手術侵襲を最小限にすることが条件となる。従来の subtemporal approach²³⁾や、retroorbital approach²⁴⁾に比べ、1970年 Hudgins²⁵⁾により発表された transorbital approach は脳には何ら手術侵襲を加えることなく脳血管を閉塞できる点で優れており、衣笠¹⁴⁾は本法をはじめて犬に応用し脳虚血のモデルとして有用との結果を得ている。本実験ではこの transorbital approach にて脳組織や他の脳血管に何ら損傷を与えることなく中大脳動脈起始部を完全に閉塞することができた。

c) 血行再開法について

亜急性期血行再開群 (8頭) においては、臨床で行われる頭蓋外・頭蓋内血行再建術として最も代表的な浅側頭動脈・中大脳動脈枝間吻合術と類似の血行動態を得る目的から、浅利ら¹⁵⁾により開発された顎動脈・中大脳動脈枝間端側吻合術を行い、血行を再開した。頭蓋外・頭蓋内血行再建術の実験モデルとしては、1967年 Yasargil⁶⁾により発表された浅側頭動脈・中大脳動脈枝間吻合術があるが、Crowell ら⁷⁾の報告では、犬を用いた実験で20頭中9頭に開存を認めたとどまり、その開存率は45%にすぎない。これに対し顎動脈・中大脳動脈枝間吻合術は donor artery である顎動脈の血流量が豊富で血管径も太く、また recipient artery の近くを走るため血管の剝離は少なくすむという利点を有し、浅利ら¹⁵⁾によると、中大脳動脈閉塞4時間後の急性期で88%、3週間後の慢性期で80%と高い開存率が得られており、実験モデルとして優れている。今回の実験では8頭全てに吻合部開存が確認された。

一方、急性期血行再開群 (11頭) においては中大脳動脈起始部閉塞後、経時的に ICBF 測定、FAG を行ったため実験進行上の関係から、顎動脈・中大脳動脈枝間吻合術は行わず、閉塞に用いた Scoville clip を除去することにより血行を再開させた。これは順行性の血行再開となり、臨床例での thromboembolctomy と同様の血行動態が得られたものと理解される。

d) 局所脳血流量測定法 (水素クリアランス法) について

1964年 Aukland¹⁶⁾により発表された水素の組織クリアランス法は、組織血流を絶対値で求められること、同時に2ヵ所以上で測定ができること等の利点を有しており、局所脳血流の検索にひろく用いられてきた^{17), 18)}。Pasztor¹⁷⁾は、吸入する水素ガスの濃度は7%から12%の間では局所脳血流値に変化なく、また、吸入時間は1分から7分の間で吸入時間による脳血流計算値の差は誤差範囲内であったとしている。田村ら¹⁸⁾は約10%で3~5分間が適当としており、著者は8%で4分間吸入する方法をとった。クリアランスカーブの解析にあたっては、水素ガス吸入停止後約40秒から1分間で動脈血水素濃度は10%以下になるため脳組織におけるクリアランスカーブへの影響は無視できるとされており^{17), 18)}、本実験では、初めの1分間を除いた2分間にて initial slope 法 (two minutes initial clearance)^{19), 20)}により脳血流値を算出した。なお、水素電極は直径300 μ の白金線を使用した。組織学的検索で刺入部位の組織損傷はごく軽微であり、梗塞あるいは出血性変化に影響はなかった。

e) Fluorescein angiography (FAG) について

脳虚血実験にあたっては、水素クリアランス法をはじめとした局所脳血流量測定により虚血の程度を正確に知ることができるとは虚血域の広がりを知ることは困難であり、この弱点を補う目的で本実験ではFAGを施行し、脳表の微細循環の観察および検討を行った。FAGは主に眼科領域で用いられてきたが、脳外科領域でも、1966年 Russell ら²⁶⁾により脳表血管の観察に有用であることが紹介されて以来注目されてい

る。Feindel ら²⁷⁾は積極的に臨床例に応用し、皮質の微細循環をよく観察することができ、閉塞性脳血管障害の場合、ischemic borderline と正常皮質の関係がつかめ、その他 vascular lesion を探すのにもよると、その有用性を強調している。本実験においても、中大脳動脈起始部閉塞後シルビウス溝近傍の皮質が造影不良域となるのが観察され、容易に虚血域の広がりを知ることができた。最近、虚血状態にはあるが、まだ梗塞へは到らない、いわゆる physiological paralysis の状態にあると考えられるところの虚血周辺部の病態が注目されてきている¹⁾。FAG は虚血巣の広がりや penumbra zone を直接みることができ、今後こうした虚血巣における機能的可逆性の検討に有用な手段となりうると考えられる。

2. 実験結果について

近年、閉塞性脳血管障害の外科療法が盛んに行われるようになり一応の成果を挙げているが、その一方では、血行再開に伴って、脳浮腫の助長、出血性梗塞の発生という危険性があることが指摘されてきた^{9)~13)}。Harvey ら²³⁾は、血行再開に伴って出血性梗塞が発生することを実験的に証明し、Crowell ら¹¹⁾は、猿を用いた実験で6時間以上の一時的中大脳動脈閉塞後血流を再開すると出血性梗塞が多発すると報告した。種子田ら¹³⁾は、猫で中大脳動脈起始部を2~24時間、一時閉塞したのち再開し高率に hyperemia とそれに続く脳腫脹が生じ、なかには出血性梗塞へいたるものも存在すると報告している。このように、出血性梗塞は血行再開の時期と密接な関係を有し、ある一定期間の虚血が続いたところへ血行が再開されると発生しやすいことが実験的にわかってきた。臨床例では、脳血管閉塞後数日経過した時点で外科的血行再開^{9),10),28),29)}、あるいは自然血行再開^{12),30)}された例に出血性梗塞の発生がみられている。今回の実験では、出血性梗塞の発生機序を明らかにする目的で中大脳動脈起始部閉塞後1週間目に血行を再開したところ高率に出血性梗塞が生じることを認め、しかもそれは ICBF が55.0 ml/100 g/min 以上と大幅に増加がみられた点が特徴的であった。ICBF 増加の程度と donor artery

の血流量との間には比例関係がある³¹⁾ことから、ICBF の上昇は recipient artery およびその流域における灌流圧の上昇とみなされる。Olsson ら³²⁾は、梗塞巣にみられる新生血管は血管透過性が亢進していると報告し、また、衣笠¹⁴⁾は脳血管閉塞後4~7日の亜急性期に hypervascularity の出現する時期があり、この時期においては増殖血管の脆弱性に基づく出血の可能性があると指摘している。本研究においては、1週間の虚血によって虚血巣に新生血管の増殖が認められたが、出血性梗塞の発生にはこうしたある一定期間の虚血によって生じた脆弱な血管が存在するという基礎条件に加え、血行再開による患部の灌流圧の上昇が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。ところで、Globus ら³³⁾、Meyer³⁴⁾、Faris ら³⁵⁾は実験的脳梗塞において血圧上昇が出血性梗塞をおこすと報告し、Kameyama³⁶⁾、Heros ら³⁷⁾は臨床例において出血性梗塞の発現に虚血症状発生後の高血圧が関与していると報告している。また、出血性梗塞はその多くが、血流自然再開通例ないしは、頸部内頸動脈閉塞症に対し内膜血栓除去術を施行した後、順行性に血行が再開された例にみられており、こうした血圧上昇や血行再開による患部の灌流圧の上昇は出血性梗塞発生の重要な因子と考えられる。内膜血栓除去術後の内頸動脈圧は総頸動脈圧と同じ圧まで急上昇する³⁸⁾と言われており、頭蓋内血管への灌流圧の上昇は急激でかつ著しいものと思われる。

今回の実験では、中大脳動脈起始部閉塞後1週間目に、臨床で行われる浅側頭動脈・中大脳動脈枝間吻合術と類似モデルの頸動脈・中大脳動脈枝間吻合術を行い、脳皮質にも脳深部穿通枝領域にも出血性梗塞の発生がみられた。したがって、脳血管閉塞後1週間の亜急性期には虚血巣に脆弱な新生血管が存在するため、いかなる方法によっても血行を再開することは高率に危険な合併症を伴う可能性があると言わざるをえない。

さて一方、主幹動脈閉塞後虚血に陥った脳は、できるだけ早期に血行を再開することにより脳梗塞への進行を防止し機能回復をはかることができるのではないかと仮説から、実験的な検

討がなされてきた。Crowellら⁷⁾は犬の中大脳動脈閉塞実験で、閉塞後約2時間の急性期に頭蓋外・頭蓋内血行再建を行い、吻合部開存が認められた9頭のうち8頭では全く神経脱落症状が認められないのに対し、血行再建を行わなかった11頭中10頭に神経脱落症状を認めている。このことから彼らは、閉塞後早期の血行再建により神経機能の脱落を防止することができ、出血性梗塞の危険性も少ないのではないかと結論づけている。浅利⁸⁾は、犬で、中大脳動脈起始部閉塞4時間後の急性期に頭蓋外・頭蓋内血行再建術を行った8頭のうち、1頭の吻合閉塞例を除いた全例で2週間の観察で神経脱落症状を認めず、病理学的にも梗塞巣を認めないか、ごく小さな梗塞を認めるだけであったのに対し、中大脳動脈起始部閉塞を行っただけのコントロール群11頭では、3頭死亡、8頭は神経脱落症状を呈し、病理学的にも明らかな梗塞を認めたと報告し、これらの結果から、急性期の血行再建は脳梗塞の発生予防ないし進展防止に有効であったとしている。このように、脳血管閉塞後急性期の、脳組織が虚血状態にはあるが可逆性は保たれている間に血行を再開すれば脳虚血を寛解し脳梗塞への進行を防止できることが実験的に証明されてきた。ここで、脳血管閉塞後はたしてどの程度の時間まで可逆性が保たれているかが問題となる。Crowellら¹¹⁾の猿を用いた実験では虚血時間が4時間までは大梗塞の形成はごくわずかで、出血性梗塞はみられなかったと述べ、またDujovny³⁹⁾は犬の中大脳動脈栓塞で5時間が可逆性が保たれている限界とし、Sundtら⁴⁰⁾は猿の実験で、2～3時間の中大脳動脈閉塞は可逆的であり、4時間では不可逆的となると述べている。このように、実験動物、実験方法の違いのため報告者により若干の差はあるものの、脳血管閉塞後、可逆性が保たれているcritical periodはせいぜい数時間であると言える。

さて、このcritical periodは、側副血行路を介して供給される⁴¹⁾遺残脳血流(residual flow)の多少により大きく左右されることは容易に理解されるところであり、虚血の程度すなわち虚血中の脳血流量は可逆性を論ずる上で重

要な問題である。Trojaborgら⁴²⁾は臨床例において脳血流と脳波を対比し、局所脳血流が16～22ml/100g/minになると脳波は徐波化し、11～19ml/100g/minでは平坦化すると報告している。Sundtら⁴³⁾は正常脳波を保つための局所脳血流量は18ml/100g/minが限界とし、Heissら⁴⁴⁾は微小電極による個々の細胞レベルでの活動電位の検討で、局所脳血流が18ml/100g/min以下になるとnormal activityが消失すると報告している。Astrupら⁴⁵⁾、Branstonら⁴⁶⁾によれば15ml/100g/min以下になると誘発電位が消失し、虚血の程度がさらに進み6～8ml/100g/min以下ではATPは減少し、細胞膜のNaイオンポンプが障害されK⁺の細胞外流出が生じるといふ。このように、脳の電気活動が停止する、即ちsynaptic transmission failureとなる閾値血流は15～18ml/100g/minであり、またNaイオンポンプが障害される、即ちmembrane failureとなる閾値血流は6～8ml/100g/minで、2つの閾値に多少の開きがみられる。そして、この2つの閾値間ではphosphocreatineの減少、lactateの増加がありenergy failureはあるものの残存血流によりATP濃度を正常に保つだけの酸素の供給があり可逆的であるとの意見がある^{1),47)}。Heiss⁴⁸⁾は18ml/100g/min以下では血流が低下すればするほど可逆性の保たれている時間は短縮すると報告しており、Astrupら⁴⁷⁾の言うsynaptic transmission failureとなる閾値血流すなわち15～18ml/100g/min以下になれば可逆的な時間には限界があると考えられる。ただ、これらの結果は電気生理学的ないしは生化学的側面からの検討によるものであり、病理組織学的検討による裏づけがなされていない。そこで、本実験では、FAG、ICBF、病理組織の対比により、脳血管閉塞後の虚血域を明らかにした上で可逆性の保たれているcritical periodおよびcritical flowを追究した。中大脳動脈起始部を閉塞するとシルビウス溝近傍の皮質で有意のICBF低下があることを認め、FAGで観察された造影不良域のICBFは閉塞前42.3±5.9ml/100g/minで、閉塞30分後には23.5±7.4ml/100g/minと減少した。個々のICBFを検討してみる

と、12ml/100g/min以下の低値を示す部位がみられたがいずれの部も持続時間は30分ないし1時間の一時的なもので、その他は15ml/100g/min以上の血流が保たれていた。4時間の一時的閉塞ののち血行を再開するとICBFの増加がみられ、閉塞中ICBFが低値を示したもののほど増加を示す傾向にあり、血行再開後一過性ではあったが肉眼的にも明らかなhyperemiaを呈した例が存在した。これらはICBFが低かった例において血管壁の緊張低下が起こっていることを疑わしめ、これには虚血により生じた局所のacidosis⁴⁹⁾が関与している可能性がありreactive hyperemia⁵⁰⁾と解釈される。本実験では血行再開直後にICBFの急上昇がみられても30分後には低下の傾向を示しており一過性のhyperemiaと考えられた。病理組織学的所見から、虚血に陥った脳細胞の可逆性を論じることは早計であろう⁵¹⁾が、少なくとも、本実験で得られた程度の、およそ15ml/100g/min以上のresidual blood flowが保たれた虚血ならば4時間以内に血行再開することによりICBFは回復し、脳浮腫、出血性梗塞などの新たな障害が生じる危険はなく、脳虚血に基づく脳梗塞の発生を防止しうるのではないかと期待される。Jonesら⁵²⁾は、猿の中大脳動脈閉塞および再開通実験で局所脳血流量と神経学的脱落症状、病理組織学的所見とを対比し、皮質血流が23(20—25)ml/100g/min以下になると麻痺が出現し、8—9ml/100g/min以下では完全麻痺となり、10—12ml/100g/min以下が2—3時間続くか、17—18ml/100g/min以下が長時間続けば梗塞巣が形成されると報告した。彼らの示した結果は本実験と非常に近い値であり、本実験結果を支持するものであろう。

以上述べてきたように、本実験により、脳血管閉塞後1週間の亜急性期の血行再開は高率に出血性梗塞をひきおこし危険であるが、その一方、15ml/100g/min以上のresidual blood flowがあれば発症後4時間以内の超早期に血行を再開することにより、虚血に基づく種々の障害がおこる危険はないであろうという重要な結論を得ることができた。しかしながら、実際の臨床例では脳血管閉塞後数時間以内に外科的

に血行再建を完成させることは非常に困難である。虚血状態にはあるが可逆性が保たれている時期に血行を再開することが最も妥当な治療法であるとするならば、この発症後数時間とされるcritical periodをできるだけ延長させる方策を見出すことが将来の課題であろう。

結 語

雑種成犬19頭を用い、transorbital approachによる一側中大脳動脈起始部閉塞を行い、亜急性期群(8頭)では1週間後に、急性期群(11頭)では4時間後にそれぞれ血行を再開させ、局所脳血流および病理組織学的変化を検討した。局所脳血流の検討には水素クリアランス法によるICBFの測定を行い、さらに急性期群では一側中大脳動脈起始部閉塞後における虚血領域の広がりや正しく把握する目的でFAGもあわせて行った。

1) 亜急性期群(8頭)において、1週間後に頸動脈・中大脳動脈枝間吻合術により血行を再建しICBF測定および病理組織学的検索を行ったところ、8頭中6頭に出血巣の出現を認めた。これは、あらかじめ梗塞巣が存在し、血行再建によりICBFが55.0ml/100g/min以上と大幅な増加がみられた点が特徴的であった。このことから、出血性梗塞の発生にはある一定期間の虚血により梗塞巣が生じ脆弱な血管が存在するという基礎条件に加え、血行再開などによる虚血部灌流圧の上昇が重要な役割を果たしていると考えられた。

2) 急性期群(11頭)においては4時間後に血行を再開しFAGとICBF測定を行って対比検討した結果、FAGの造影状態とICBFとが相関関係にあることが判明した。FAGにより同定された虚血領域の皮質のICBFはおよそ15ml/100g/min以上に保たれており、4時間後に血行を再開するとICBFは回復し病理組織学的検索においては虚血巣を認めなかった。この結果から、ICBFが15ml/100g/min以上に保たれていれば4時間以内に血行を再開することにより梗塞への進行を防止しうる可能性があることが示された。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導を賜った恩師、岡山大学脳神経外科西本 詮教授ならびに本研究につき直接御指導を戴いた香川医科大学脳神経外科大本堯史教授に深謝いたします。また本実験に際し御

助言、御協力いただいた衣笠和孜先生、山本祐司先生、宮田伊知郎先生、脇本秀輝氏をはじめ教室員各位に感謝いたします。

文 献

1. Astrup, J., Siesjö, B.K. and Symon, L.: Thresholds in cerebral ischemia — The ischemic penumbra. *Stroke* 12, 723—725, 1981.
3. 亀山正邦：閉塞性脳疾患の内科的治療の問題点。脳神経, 35, 51—60, 1983.
3. Thompson, J.E., Austin, D.J. and Patman, R.D.: Endarterectomy of the totally occluded carotid artery for stroke. *Arch. Surg.* 95, 791—801, 1967.
4. Yasargil, M.G.: Experimental small vessel surgery in the dog including patching and grafting of cerebral vessels and the formation of functional extra-intracranial shunts. In *Microvascular Surgery*, ed. R.M.P. Donaghy and M.G. Yasargil, G. Thieme, Verlag, New York & London, pp. 87—126, 1967.
5. Chou, S.N.: Embolectomy of middle cerebral artery. Report of a case. *J. Neurosurg.* 20, 161—163, 1963.
6. 米川泰弘, 半田 肇：閉塞性脳血管障害の外科的治療。脳神経, 32, 239—255, 1980.
7. Crowell, R.M. and Olsson, Y.: Effect of extracranial-intracranial vascular bypass graft on experimental acute stroke in dogs. *J. Neurosurg.* 38, 26—31, 1973.
8. 浅利正二：脳血管閉塞症に対する血行再建術の実験的研究。岡山医学会雑誌, 89, 273—298, 1977.
9. Wylie, E.J., Hein, M.F. and Adams, J.E.: Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J. Neurosurg.* 21, 212—215, 1964.
10. Rob, C.G.: Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery* 65, 862—865, 1969.
11. Crowell, R.M., Olsson, Y., Klatzo, I. and Ommaya, Y.: Temporary occlusion of the middle cerebral artery in the monkey: Clinical and pathological observations. *Stroke* 1, 439—448, 1970.
12. 入野忠芳：脳血管の再開通現象。脳神経, 30, 135—151, 1978.
13. 種子田護, 早川 徹, 岩田吉一, 郷間 徹：局所性脳虚血と血流再開—ハイペレミー・脳腫脹・出血性梗塞, その発生機序と意義—。脳神経, 30, 635—644, 1978.
14. 衣笠和孜：大脳の血管閉塞に関する実験的研究—犬における中大脳動脈血管閉塞後の microangiography 所見と病理組織学的所見について—。岡山医学会雑誌, (投稿中) 1986.
15. 浅利正二, 小原 進, 藤沢洋之, 景山敏明, 松本圭蔵：頸動脈・中大脳動脈枝間端側吻合術。犬における頭蓋外・頭蓋内動脈間吻合術の新しい実験モデルの試み。脳神経外科, 4, 549—556, 1976.
16. Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.* 14, 164—187, 1964.
17. Pasztor, E., Symon, L., Dorsch, N.W.C. and Branston, N.W.: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. *Stroke* 4, 556—567, 1973.
18. 田村 晃, 浅野孝雄, 卓 允信, 間中信也, 平川公儀, 佐野圭司：水素クリアランス法による脳局所血

- 量の測定—方法および Venous Out Flow 法との相関—, 脳神経, 30, 47—54, 1978.
19. Symon, L., Pasztor, E. and Branston, N.M.: The distribution and density of reduced cerebral blood flow following acute middle cerebral artery occlusion: An experimental study by the technique of hydrogen clearance in baboons. *Stroke* 5, 355—364, 1974.
 20. Doyle, T.F., Martins, A.N. and Kobrine, A.I.: Estimating total cerebral blood flow from the initial slope of hydrogen washout curves. *Stroke* 6, 149—152, 1975.
 21. 河瀬 斌, 佐野公俊, 大木 紘, 飯坂陽一, 戸谷重雄: 脳微細循環の研究における Fluorescein Serial Angiography の応用. I. 撮影法の基礎的研究. 慶応医学, 51, 351—360, 1974.
 22. Molinari, G.F.: Experimental cerebral infarction. I. Selective segmental occlusion of intracranial arteries in the dog. *Stroke* 1, 224—231, 1970.
 23. Harvey, J. and Rasmussen, T.: Occlusion of the middle cerebral artery: An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 66, 20—29, 1951.
 24. Sundt, T.M.Jr. and Waltz, A.G.: Experimental cerebral infarction: Retroorbital, extradural approach for occluding the middle cerebral artery. *Mayo Clin. Proc.* 41, 159—168, 1966.
 25. Hudgins, W.R. and Garcia, J.H.: Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirrel monkey: A technique for experimental cerebral infarction applicable to ultrastructural studies. *Stroke* 1, 107—111, 1970.
 26. Russell, R.W.R. and Simcock, J.P.: A new technique for examining the leptomeningeal circulation. *Lancet* 2, 942—943, 1966.
 27. Feindel, W., Yamamoto, Y.L. and Hodge, C.P.: The cerebral microcirculation in man: Analysis by radioisotopic microregional flow measurement and fluorescein angiography. *Clin. Neurosurg.* 18, 225—246, 1970.
 28. Bruetman, M.E., Field, W.S., Crawford, E.S. and DeBaKey, M.E.: Cerebral hemorrhage in carotid artery surgery. *Arch. Neurol.* 9, 26—35, 1963.
 29. Gonzalez, L.L. and Lewis, C.M.: Cerebral hemorrhage following successful endarterectomy of the internal carotid artery. *Surg. Gynecol. Obstet.* 122, 773—779, 1966.
 30. Fisher, M. and Adams, R.D.: Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 10, 92—94, 1951.
 31. 山本祐司: 頭蓋外・頭蓋内動脈吻合術における脳循環動態に関する実験的研究. 岡山医学会雑誌, 97, 783—803, 1985.
 32. Olsson, Y., Crowell, R.M. and Klatzo, I.: The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neuropathol.* 18, 89—102, 1971.
 33. Globus, J.H., Epstein, J.A., Green, M.A. and Marks, M.: Focal cerebral hemorrhage experimentally induced. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 8, 113—116, 1949.
 34. Meyer, J.S.: Importance of ischemic damage to small vessels in experimental cerebral infarction. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 17, 571—584, 1958.
 35. Faris, A.A., Hardin, C.A. and Poser, C.M.: Pathogenesis of hemorrhagic infarction of the brain. I. Experimental investigations of role of hypertension and of collateral circulation. *Arch. Neurol.* 9, 36—40, 1963.
 36. Kameyama, M.: A clinicopathologic study of hemorrhagic infarction of the brain. *Acta Med. Nagasaki* 22, 9—12, 1977.
 37. Heros, R.C. and Nelson, P.B.: Intracerebral hemorrhage after microsurgical cerebral revascular-

- ization. *Neurosurgery* 6, 371—375, 1980.
38. Crawford, E.S., DeBakey, M.E., Blaisdell, F.W., Morris, G.C. and Fields, W.S.: Hemodynamic alterations in patients with cerebral arterial insufficiency before and after operation. *Surgery* 48, 76—94, 1960.
 39. Dujovny, M., Osgood, C.P., Barrionuevo, P.J., Hellstrom, R. and Laha, R.K.: Middle cerebral artery microneurosurgical embolectomy. *Surgery* 80, 336—339, 1976.
 40. Sundt, T.M.Jr. and Michenfelder, J.D.: Focal transient cerebral ischemia in the squirrel monkey. Effect on brain adenosine triphosphate and lactate levels with electrocorticographic and pathologic correlation. *Circ. Res.* 30, 703—712, 1972.
 41. Denny-Brown, D. and Meyer, J.S.: The cerebral collateral circulation. 2. Production of cerebral infarction by ischemic anoxia and its reversibility in early stages. *Neurology* 7, 567—579, 1957.
 42. Trojaborg, W. and Boysen, G.: Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 34, 61—69, 1973.
 43. Sundt, T.M.Jr., Sharbrough, F.W., Anderson, R.E. and Michenfelder, J.D.: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J. Neurosurg.* 41, 310—320, 1974.
 44. Heiss, W.D., Hayakawa, T. and Waltz, A.G.: Cortical neuronal function during ischemia. Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch. Neurol.* 33, 813—820, 1976.
 45. Astrup, J., Symon, L., Branston, N.M. and Lassen, N.A.: Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8, 51—57, 1977.
 46. Branston, N.M., Strong, A.J. and Symon, L.: Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationship during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J. Neurol. Sci.* 32, 305—321, 1977.
 47. Astrup, J.: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J. Neurosurg.* 56, 482—497, 1982.
 48. Heiss, W.D.: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14, 329—331, 1983.
 49. Lassen, N.A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* 2, 1113—1115, 1966.
 50. Sundt, T.M.Jr. and Waltz, A.G.: Cerebral ischemia and reactive hyperemia. Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. *Circ. Res.* 28, 426—433, 1971.
 51. Cammermeyer, J.: "Ischemic neuronal disease" of Spielmeier. *Arch. Neurol.* 29, 391—393, 1973.
 52. Jones, T.H., Morawetz, R.B., Crowell, R.M., Marcoux, F.W., Fitzgibbon, S.J., DeGirolami, U., and Ojemann, R.G.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J. Neurosurg.* 54, 773—782, 1981.

**Restoration of blood flow after middle cerebral
arterial occlusion in dogs**

—Study of cerebral blood flow and histological findings—

Fumitsugu MATSUMOTO

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. A. Nishimoto)

A possible correlation between changes in local cerebral blood flow (ICBF) and histological changes was examined using the middle cerebral artery (MCA) occlusion model in 19 adult dogs. Local CBF was measured by the hydrogen clearance method. The most proximal portion of the left MCA was clipped through a transorbital approach. The animals were divided into two groups according to the duration of clipping. Group I (subacute group) consisted of 8 dogs in which an anastomosis of a maxillary artery to a middle cerebral artery branch was made seven days after the occlusion of the MCA. Group II (acute group) consisted of 11 dogs in which circulation to the brain was restored by releasing the clip which was applied on the MCA for 4 hours. In group I, the average ICBF value in the cortex rose from 34.2 ± 9.2 ml/100 g/min before anastomosis to 64.7 ± 24.1 ml/100 g/min following anastomosis. The average ICBF value in the subcortical regions before anastomosis was 37.4 ± 12.6 ml/100 g/min, and the value increased to 53.8 ± 11.5 ml/100 g/min following anastomosis. Hemorrhagic infarction was found by histological examination in 6 out of the 8 dogs. The hemorrhage was superimposed in the infarcted area only in the 6 dogs whose ICBF value was raised above 55 ml/100 g/min by the anastomosis. The cause of such hemorrhagic infarction may be related to a raised perfusion pressure of the infarcted region with increased vascular vulnerability. In group II, a filling defect in the cortex adjacent to the sylvian fissure was observed in fluorescein angiograms (FAG) after MCA occlusion. Recirculation was obtained following release of the clip. The average ICBF value in the cortex with a filling defect after MCA occlusion was 42.3 ± 5.9 ml/100 g/min, 24.1 ± 11.6 ml/100 g/min and 42.7 ± 18.8 ml/100 g/min before, during, and after the 4-hour occlusion of the MCA, respectively. Values of ICBF below 12 ml/100 g/min were rare during occlusion, and continued up to an hour at most. The usual values of ICBF were above 15 ml/100 g/min. The histological examination showed neither edema nor hemorrhage. The critical value of ICBF indicating safe revascularization after a 4-hour MCA occlusion is likely to be about 15 ml/100 g/min.