



Title	血液脳関門損傷のCTによる検討-特にその検出, 経時的推移ならびに修復に関する実験的研究-
Author(s)	芝切, 一平; 佐藤, 守男; 中塚, 春樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(3), p. 258-270
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15827">https://hdl.handle.net/11094/15827</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 血液脳閥門損傷の CT による検討

—特にその検出、経時的推移ならびに修復に関する実験的研究—

大阪市立大学医学部放射線医学教室（主任：小野山靖人教授）

芝切 一平 佐藤 守男 中塚 春樹 山田 龍作

(昭和56年6月9日受付)

### Demonstration of Blood Brain Barrier Injury by Computed Tomography

Ippei Shibakiri, Morio Sato, Haruki Nakatsuka and Ryusaku Yamada

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. Yasuto Onoyama)

---

Research Code No.: 504.1

---

**Key Words:** *Computed tomography, Blood-brain barrier, Angiographic contrast media, Hypertonic solution, Hydrocortisone*

---

No accurate method has been available to detect easily and quantitatively the injury of blood brain barrier (BBB) in vivo. Computed tomography (CT), characterized in its excellent density resolution, seems to provide a new possibility in the detection of the small amount of contrast media leaked into the brain parenchyma through injured BBB. The purpose of this paper is to study experimentally in dogs on the ability of CT to detect BBB injury by contrast CT scan.

BBB injury was evoked by the injection of hypertonic solution, 50% glucose or 80% sodium iothalamate, through the catheter placed in the common carotid artery of the adult mongrel dogs. Plain CT and then contrast CT were performed at 30 minutes intervals until 3 hours to determine the relationship between the degrees of contrast enhancement (CE) and the amount of injected hypertonic solution, and to examine the diminishing rates of CE according to time elapsed after the intravenous contrast injection. Another four groups of dogs received contrast CT immediately, at 1, 2 and 3 hours after the injection of hypertonic solution to examine the degree of repair of BBB injury. Influence of hydrocortisone, administered immediately after the injection of hypertonic solution, on the degrees of CE was also studied.

Contrast media, which was leaked through BBB injured by the injection of hypertonic solution, was recognized by CT, and the area of CE coincided exactly with the dyed area by Evans blue, injected intravenously after induction of BBB injury. Degrees of CE were found to correlate linearly to the amount of hypertonic solution within a certain range. These results indicate that CT can demonstrate BBB injury qualitatively and quantitatively. In sequential CT after the artificial injury of BBB, degree of CE diminished linearly with a half life of about 3 hours. Hydrocortisone accelerated this washout of leaked contrast media. Repair of BBB itself, determined by contrast CT which were performed at 1, 2 and 3 hours after the induction of BBB injury, has been accomplished until 3 hours, and not affected by the administration of hydrocortisone.

These experimental results suggest that CT is the most promising method to detect quantitatively and non-invasively the degree and the extent of BBB injury in clinical cases.

## 目 次

1. 緒言
2. 研究対象および方法
  - 1) 実験材料
  - 2) 実験方法
    - (1) 血液脳関門損傷の作製
    - (2) CTによる血液脳関門損傷の検出
    - (3) CTからみた血液脳関門損傷の修復
    - (4) 副腎皮質ホルモンの血液脳関門損傷修復に与える影響
3. 結果
  - 1) 血液脳関門損傷におけるCT所見とエバンスブルー色素による所見との対比
  - 2) 高張液注入量とcontrast enhancementとの関係
  - 3) contrast enhancementの経時的観察
  - 4) CTからみた血液脳関門損傷の修復
  - 5) 副腎皮質ホルモンの血液脳関門損傷修復に与える影響
    - (1) contrast enhancementの経時的变化に与える影響
    - (2) 血液脳関門損傷修復に与える影響
4. 考察
5. 結語
- 参考文献

**1. 緒 言**

脳にはその正常な代謝を保持するために、また有害物質の脳内侵入に対する防禦機構として血液と脳組織との間に一種の閂門があるといわれており、これは血液脳関門(blood brain barrier以下BBB)とよばれている。

BBBは種々の頭蓋内疾患において破綻をきたし、さまざまな神経機能の異常をおこす<sup>1,2)</sup>。破綻の定量的な把握は臨床的に重要な問題であり、従来、このBBB損傷の検出には色々な方法が用いられ試みられている<sup>3)~8)</sup>。しかしいずれも動物実験において応用されるのみで、実験的にも臨床的にもBBB損傷を定量的、経時的に把握する方法はほとんどみられない。

Hounsfieldら<sup>9)</sup>によって開発されたコンピュータ断層撮影装置(computed tomography、以下

CT)はすぐれたX線吸収値差分解能のため、特に頭蓋内病変の検出に有効な検査法である。著者はBBB損傷例に造影剤静注後にCTスキャンを行う、いわゆるcontrast CTスキャンを施行すれば、造影剤が脳実質内へ漏出しそれがCT像でX線吸収値の上昇(contrast enhancement)としてとらえ得ると考え、動物実験を行い、BBB損傷の定量的把握ならびに経時的観察にCTが有効であることを証明したのでその成績について報告する。

**2. 研究対象および方法**

- 1) 実験材料
  - (1) 雜種成犬(体重10~15kg)53頭
  - (2) 血管造影用カテーテル:Becton-Dickinson社製No.7644(内径0.140cm、外径0.191cm)
  - (3) 造影剤自動注入装置:Medrad社製Mark IV
  - (4) 造影剤:80W/V% sodium iothalamate(Angioconray), 60W/V% methylglucamine iothalamate(Conray)
  - (5) 麻酔剤:sodium pentobarbital(Nembutal)
  - (6) 50W/V%ブドウ糖溶液
  - (7) 副腎皮質ホルモン:hydrocortisone sodium succinate(Solu-Cortef)
  - (8) CTスキャナー:EMI 1010
  - (9) 色素:2%エバンスブルー溶液

## 2) 実験方法

- (1) 血液脳関門損傷の作製  
雑種成犬にsodium pentobarbital(Nembutal)を体重1kgあたり25mg静脈内投与による麻酔を行い、ソラリ部切開にて大腿動脈からカテーテルを送入し、X線透視下に一側総頸動脈内にその先端を留置した。同時に大腿靜脈より下大靜脈にカテーテルを送入し、contrast CTにおける造影剤および副腎皮質ホルモン投与の経路とした。

総頸動脈内に先端を留置したカテーテルより造影剤自動注入装置を用いて、高張液(50%ブドウ糖溶液あるいは80W/V% sodium iothalamate(Angioconray))を1秒間に3mlの速度で注入した。注入量はブドウ糖溶液の場合は体重1kgあた

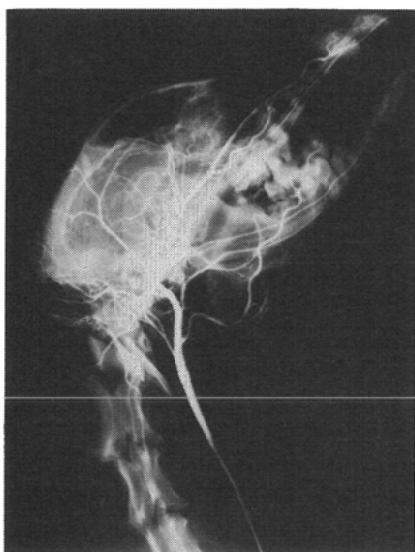


Fig. 1 Carotid angiogram of the dog. 1 ml/kg of Angioconray is infused into the common carotid artery.

り 2ml, 4ml, 6ml, Angioconray の場合は体重 1kgあたり 0.3ml, 0.5ml, 1ml, 2ml, 4ml とした (Fig. 1).

#### (2) CT による血液脳関門損傷の検出

高張液注入後、可及的速やかに犬を仰臥位または側臥位に固定し、頭部の CT スキャンを行った。犬の顔面骨の形態上、冠状方向の CT スキャンを施行し、頭部にはビーンズバックをまいてアーティファクトの軽減に努めた。X線管球電圧は 120kVp、電流 33mA、スキャンタイム 80 秒であった。Plain CT スキャン施行後直ちに 60W/V% methylglucamine iothalamate (Conray) を緩徐に静注し、contrast CT スキャンを行った。Conray の投与量はブドウ糖溶液を注入した場合は体重 1kg あたり 4ml とし、Angioconray を注入した場合は、ヨード投与量の全量がブドウ糖溶液投与群と同じになるように計算し不足分を Conray にて補った。

ブドウ糖溶液を体重 1kg あたり 4ml 注入した犬を用いて、同一犬で contrast CT スキャンとエバンスブルー溶液静脈内投与を行った。すなわち 2% エバンスブルー溶液を体重 1kg あたり 3ml

投与 15 分後に屠殺し、直ちに脳を取り出して視神経交叉部付近を通る冠状断面を肉眼的に観察し、同じ場所の CT 像との対比を行った。

また、plain CT 像、contrast CT 像における X 線吸収値の差から contrast enhancement の程度を求め、これと注入高張液量との関係を求めた。

次に、contrast CT スキャン施行後、30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分に CT スキャンを施行し、contrast enhancement の程度を経時に観察した。同時にブドウ糖溶液を体重 1kg あたり 4ml 注入犬において、採血した静脈血を自家製のファントムに入れて CT スキャンを行い (Fig. 2)，血中ヨード含量の経時的減少を調べた。

Control 群として総頸動脈に生理的食塩水を体重 1kg あたり 4ml 注入した犬の plain CT スキャンと contrast CT スキャンを施行し、contrast enhancement の程度をみた。Contrast CT における

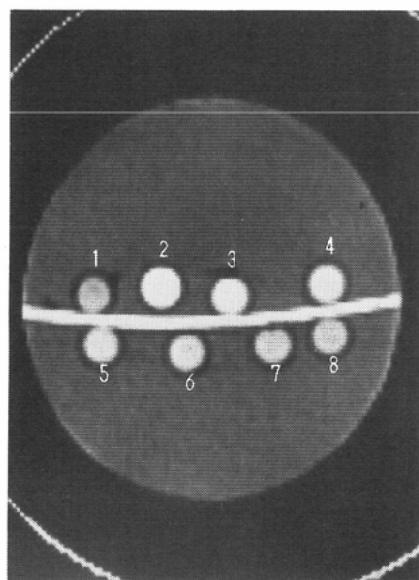


Fig. 2 CT scan of venous blood samples in the water phantom (after intravenous injection of Conray at the dose of 4 ml/kg)

1. Control
2. 0 minute
3. 30 minutes
4. 60 minutes
5. 90 minutes
6. 120 minutes
7. 150 minutes
8. 180 minutes after intravenous contrast injection

る造影剤としては Conray を体重 1kg あたり 4ml 用いた。

CT 画像はすべて  $160 \times 160$  マトリックスでプリントアウトし、高張液注入側の大脳半球に関心領域 (region of interest, 以下 ROI) を設定し、ROI 内平均 CT 値 (Hounsfield unit, HU, X線吸収値に対応) を求めた。すなわち、大脳半球の中央外側よりで CT 値 100 以上は骨と考え、頭蓋骨内側から 3 マトリックス除外し、上下方向に 5 マトリックス、左右方向に 4 マトリックスの長方形の ROI を設定し (Fig. 3), 合計 20 マトリックスの平均 CT 値を求め、contrast CT 像の CT 値から plain CT 像の CT 値をさし引いて contrast enhancement の程度を求めた。なお血中ヨード含量測定の場合は、静脈血シリジンの中央部に  $4 \times 4$  マトリックスの ROI を設定し、16 マトリックスの平均 CT 値を用いた。

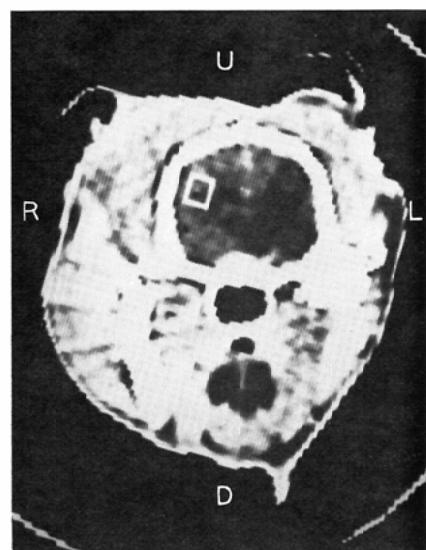
### (3) CT からみた血液脳関門損傷の修復

ブドウ糖溶液を体重 1kg あたり 4ml 注入した犬を用いて、注入直後に plain CT スキャンを行い、その直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後にそれぞれはじめて contrast CT スキャンを行う 4 群を作製し、各群における contrast enhancement の程度を求めた。

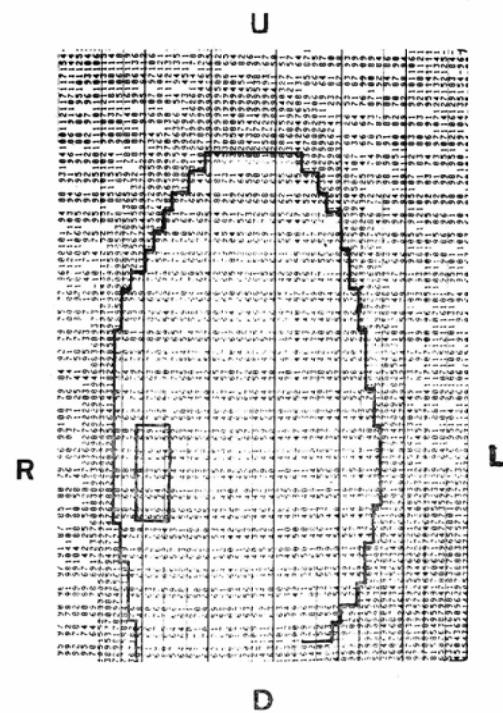
### (4) 副腎皮質ホルモンの血液脳関門損傷修復に与える影響

ブドウ糖溶液を体重 1kg あたり 4ml 注入し、その後に体重 1kg あたり 100mg の hydrocortisone sodium succinate を緩徐に静脈内投与し、直ちに plain CT スキャン、contrast CT スキャンを施行した。その後 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分に CT スキャンを行い、hydrocortisone の contrast enhancement の経時的变化におよぼす影響を検討した。

また同様に hydrocortisone の投与後 plain CT スキャンを施行し、その直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後にそれぞれはじめて contrast CT スキャンを行う 4 群を作製した。各群における contrast enhancement の程度を求め、BBB 損傷修復に与える hydrocortisone の影響を検討した。



(a)



(b)

Fig. 3 Region of interest (ROI)  
 (a) Location of ROI in the brain CT scan of dog.  
 (b) Location of ROI in the print out data.  
 R: right L: left U: up D: down

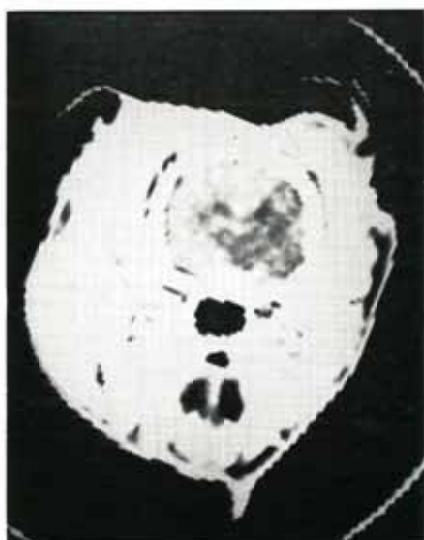
### 3. 結 果

#### 1) 血液脳関門損傷における CT 所見とエバンスブルー色素による所見との対比

ブドウ糖溶液注入犬 3 頭において検討した結果、いずれも注入側大脳半球と対側前頭葉の一部がエバンスブルー溶液に青染し、BBB 破綻の存



(a)



(b)

Fig. 4 BBB injury in experimental animal.  
 (a) The area of injured BBB is dyed by Evans blue.  
 (b) CT scan of the same dog. The region of injured BBB dyed blue corresponds with the high density area on CT scan.

在を示した。特に灰白質の青染が著明で、次いで白質が淡く青染し、視床部はほとんど染まらなかった。また同一犬の contrast CT 像では、ブドウ糖溶液注入側大脳半球の灰白質、白質および対側前頭葉の一部が contrast enhancement をうけており、エバンスブルー溶液に青染する部と contrast CT 像で contrast enhancement をうける部とが一致することがわかった (Fig. 4)。

#### 2) 高張液注入量と contrast enhancement との関係

高張液注入量を横軸、contrast enhancement の程度を CT 値 (Hounsfield unit, HU) で表わし縦軸に示したものが Fig. 5, Fig. 6 である。ブドウ糖溶液の場合 (Fig. 5)、使用した犬は体重 1kg あたり 2ml 注入群が 3 頭、4ml 注入群が 5 頭、6ml 注入群が 1 頭で、4ml 付近まで直線関係が成立し、6ml で実験犬は死亡した。Angioconray の場合 (Fig. 6)、体重 1kg あたり 0.3ml, 0.5ml, 1ml, 2ml の各注入群において 3 頭ずつの犬を使

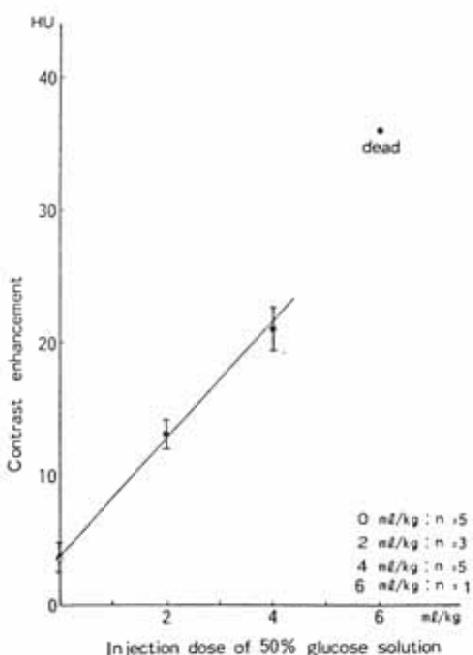


Fig. 5 Correlation between injection dose of 50 % glucose solution and degrees of contrast enhancement.

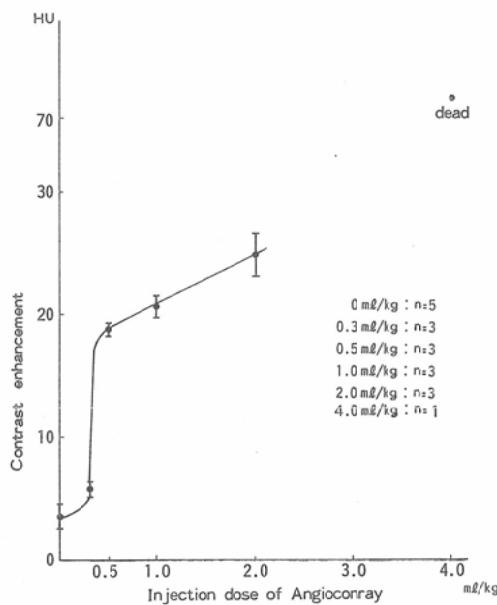


Fig. 6 Correlation between injection dose of Angioconray and degrees of contrast enhancement.

用し、4ml 注入は 1頭であった。この場合、0.3 ml 付近に閾値があり、それ以上で 2ml 付近まで直線関係が得られ、4ml で実験犬は死亡した。

死亡した犬はいずれも高張液注入直後に全身けいれんをおこし、呼吸が不安定となり、高張液注入後約30分で死亡した。

Fig. 5, Fig. 6 ともに高張液注入量が 0 の場合の contrast enhancement の値は、生理的食塩水注入の control 群 5 頭の平均値 (Table 1) を用いた。

### 3) contrast enhancement の経時的観察

Fig. 7, Fig. 8 の横軸は造影剤静注後の時間、

Table 1 Degrees of contrast enhancement after injection of physiological saline solution.

animals	contrast enhancement (HU)
1	4.0
2	4.8
3	2.4
4	3.9
5	2.2
mean ± S.D.	3.5 ± 1.0

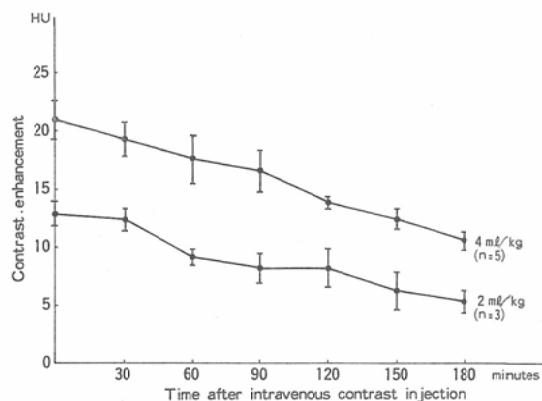


Fig. 7 Diminution of leaked contrast material (B BB was injured by 50% glucose solution.)

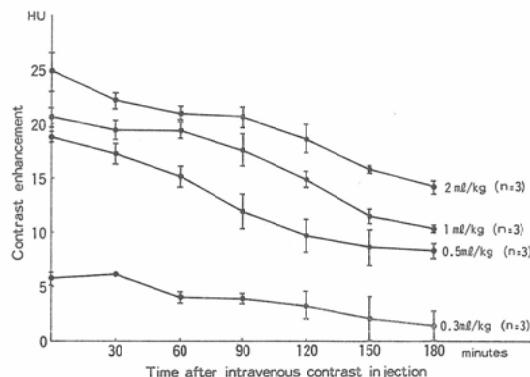


Fig. 8 Diminution of leaked contrast material (B BB was injured by Angioconray.)

縦軸は contrast enhancement の程度を表わし、各グラフは contrast enhancement の経時的变化を示している。ブドウ糖溶液注入の場合 (Fig. 7) 体重 1kg あたり 2ml 注入群では 3 頭、4ml 注入群では 5 頭の犬を使用し、Angioconray 注入の場合、(Fig. 8) 体重 1kg あたり 0.3ml, 0.5ml, 1ml, 2ml の各注入群において 3 頭ずつの頭を使用した。また各群において、contrast CT スキャン施行直後の contrast enhancement の程度を 100 % として、その後の減少の割合を % で表わしたもののが Table 2 である。

Contrast enhancement の程度は時間とともにほぼ直線的に減少し、その減少率は高張液の種類、注入量には関係なくほぼ一定で (Table 2), 3 時

Table 2 Diminution rate of leaked contrast material (%·min<sup>-1</sup>)

		0~3 hr	0~1 hr	1~3 hr
Glucose solution	(4 ml·kg <sup>-1</sup> )	0.28	0.27	0.28
	(2 ml·kg <sup>-1</sup> )	0.33	0.49	0.25
Angioconray	(2 ml·kg <sup>-1</sup> )	0.24	0.26	0.23
	(1 ml·kg <sup>-1</sup> )	0.28	0.10	0.37
	(0.5 ml·kg <sup>-1</sup> )	0.31	0.32	0.30
	$\bar{m}$	0.29	0.29	0.29
	(S.D.)	(0.03)	(0.13)	(0.05)

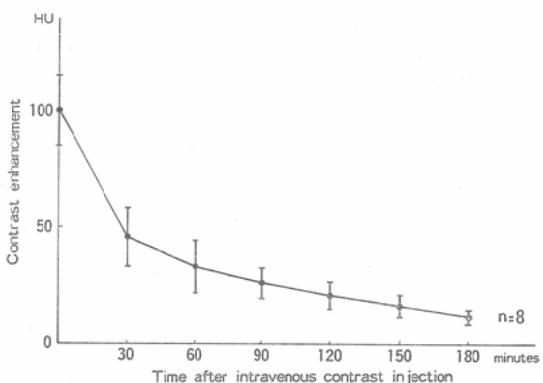


Fig. 9 Diminution of blood iodine

間後にはもとの値の約1/2となった。

Fig. 9 はブドウ糖溶液注入犬 8 頭の血中ヨードの変化を示したもので、横軸は造影剤静注後の時間、縦軸は静脈血の contrast enhancement の程度（血中ヨード含量に対応）を表わしている。血中ヨード含量は指数関数的減少を示した。つまり contrast CT スキャン施行直後から 1 時間後までに急激に減少し、その後はゆるやかな減少を示した。

#### 4) CT からみた血液脳閂門損傷の修復

ブドウ糖溶液注入後の各時間における contrast enhancement の程度より、BBB 損傷の修復を表わしたもののが Fig. 10 である。横軸はブドウ糖溶液注入後の時間、縦軸は contrast enhancement の程度を表わしている。使用した犬はブドウ糖溶液注入直後に contrast CT スキャンを行った群は 5 頭、1 時間後、2 時間後、3 時間後にそれぞれはじめて contrast CT スキャンを行った群は各々 3

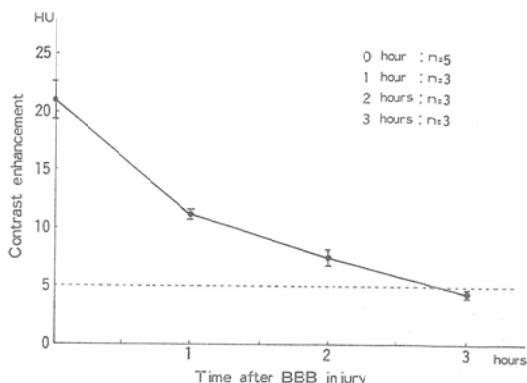


Fig. 10 Repair of BBB injury (BBB was injured by 50% glucose solution at the dose of 4 ml/kg.)

頭ずつであつた。1 時間後の contrast enhancement の程度はブドウ糖溶液注入直後の値の約1/2で、3 時間後では CT 値 5 以下となつた。

#### 5) 副腎皮質ホルモンの血液脳閂門損傷修復に与える影響

##### (1) contrast enhancement の経時的变化に与える影響

Fig. 11 は contrast enhancement の経時的变化を表わしており、横軸は造影剤静注後の時間、縦軸は contrast enhancement の程度をしめす。Hydrocortisone 投与群、非投与群において各々 5 頭の犬を使用した。Hydrocortisone 投与群の contrast enhancement は非投与群に比しその減少

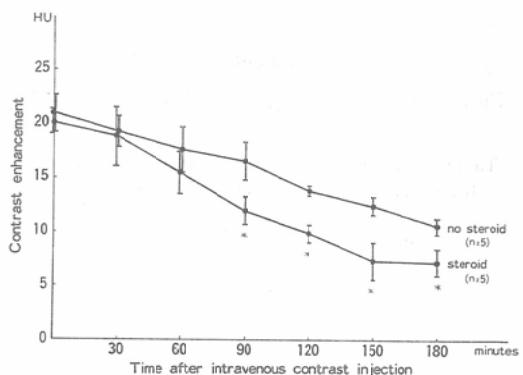


Fig. 11 Effect of hydrocortisone on leaked contrast material (BBB was injured by 50% glucose solution at the dose of 4 ml/kg.)

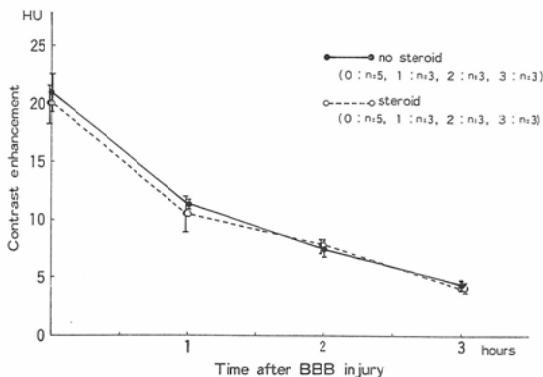


Fig. 12 Effect of hydrocortisone on repair of BBB injury (BBB was injured by 50% glucose solution at the dose of 4 ml/kg.)

が速く、90分以後で投与群と非投与群との間に有意の差（危険率0.5%）が認められた。

#### (2) 血液脳関門損傷修復に与える影響

Fig. 12は BBB 損傷の修復を表わしたものである。横軸はブドウ糖溶液注入後の時間、縦軸は contrast enhancement の程度を示している。実線は hydrocortisone 非投与群で、破線は投与群を表わす。投与群において、使用した犬はブドウ糖溶液注入直後に contrast CT スキャンを行った群は5頭、1時間後、2時間後、3時間後にそれぞれはじめて contrast CT スキャンを行った群は各々3頭ずつであった。Hydrocortisone 投与群と非投与群との間で、各時間における contrast enhancement の程度に有意の差を認めなかった。

#### 4. 考 察

BBB の概念は前世紀の終りに、サルバルサンが神經梅毒に対して効果がないこと、黄疸尿の病理解剖所見て脳が常に黄染されないこと、血中に注入されたメチレンブルー色素が他の体組織は染めるが脳だけは染めないことなどの事実によって形成されたと考えられる<sup>10)</sup>。そしてその局在の場合については意見のわかれることろであったが、近年の電子顕微鏡の進歩により BBB の存在を形態学的に裏付ける試みがなされるようになり、その本態がかなり明らかになってきた。すなわち脳内毛細管内皮細胞の構造は他の組織のそれと異なっ

ており、そこに BBB の存在が強く示唆されるに至った。脳内毛細管内皮細胞は隣接する内皮細胞との間に tight junction を有し、吸水小胞が非常に少なく、孔や有窓構造がなく、内皮細胞基底膜には perivascular astrocyte が突起を出してそれを取り囲んでいるなどの特徴がある<sup>11)</sup>。これらの構造によって有害物質の脳実質内侵入を阻止し、脳内物質の恒常性の維持、正常な代謝の保持が行われると考えられている<sup>11)</sup>。

BBB はさまざまな物理的、化学的刺激によつて損傷をうける。例えれば、実験的には脳に対する凍結損傷、刺傷、脳梗塞、脳動脈に対する高張液の注入などにより BBB は損傷される<sup>3) 6) 12)</sup>。臨床的には脳腫瘍、脳内出血、脳梗塞、脳炎、重金属中毒、頭部外傷など実にさまざまな原因によって BBB 損傷がおこるとされている<sup>13)</sup>。

BBB が損傷されると血中に注入された色素が脳実質を染めることは以前から知られていたが、最近の電子顕微鏡的検索によつても脳内毛細管内皮細胞の tight junction の開大、吸水小胞の増加、有窓構造の新生などの形態学的变化が BBB 損傷に伴つて起ることが確認され<sup>14)</sup>、tracer が毛細管内皮を通過して細胞外液腔に漏出することがわかった<sup>15)</sup>。したがつて BBB 損傷の存在を知るためにには、損傷部の毛細管内皮を通過し、かつその存在が検出されうる tracer が必要となる。現在まで知られているものとしては、Trypan blue<sup>3)</sup>、Evans blue<sup>16)</sup>などの色素、P<sup>32</sup><sup>4)</sup>、I<sup>131</sup> 標識血清アルブミン<sup>12)</sup>などの放射性同位元素、電子顕微鏡による検索には horseradish peroxidase<sup>15)</sup>などがある。しかしこれらはいずれも動物実験において応用されるのみで、臨床的に BBB 損傷を客観的、定量的に把握する方法はほとんどないというのが現状である。わずかに RI シンチグラフィーにて、BBB 損傷に起因すると考えられる RI の脳内取り込みが指摘されているにすぎない<sup>17) 18)</sup>。

一方、本研究の最も重要な装置である CT は、細くしぼったX線ビームとそれを受けた敏感な検出器および検出器からの情報を処理するコンピュータよりなっており、X線を透過させた物体につ

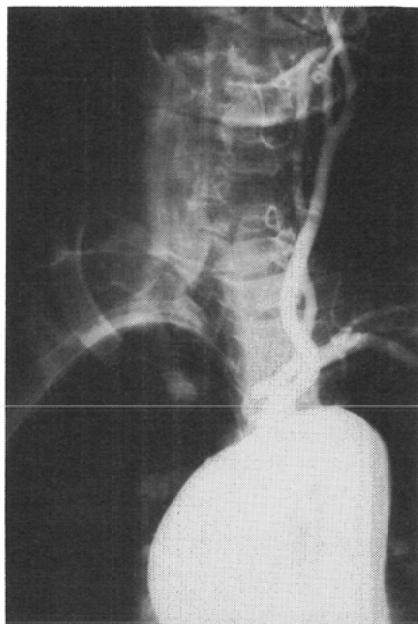
いて各部分のX線吸収値(CT値)の分布を断層像として表示するものである。したがってCTはその層内の各部分のもつX線吸収値のわずかな差異を鋭敏に検出することが可能である<sup>9)10)</sup>。また経静脈的にヨード造影剤を投与してCTスキャンを行う、いわゆるcontrast CTスキャンを施行すると、血流量の多少によりCT像において濃度差が強調される。頭蓋内では他の部位と異なりBBBが存在するために、contrast CTスキャンを行っても造影剤が脳実質内へ漏出せず、軽度のcontrast enhancement(CT値の上昇)が得られるのみである<sup>20)</sup>。しかしBBBのない部分または損傷された部分では造影剤が細胞外液腔へ漏出し、強くcontrast enhancementをうけるとされている<sup>21)~23)</sup>。

著者は、contrast CTにおける水溶性ヨード造影剤は損傷されたBBBを通過して細胞外液腔へ漏出し、BBB損傷部は損傷の程度に応じてcontrast enhancementをうけるのではないかと考えた。事実、臨床的にも大動脈弓部造影時に何らかの機転で左総頸動脈に多量の高張液である造影剤が流入したために(Fig. 13(a))、全身けいれん、右片麻痺、失語症が出現した例で直ちにCTスキャンを行ったところ、左大脳半球の後頭葉と視床の一部を除くほぼ全域が高吸収域となっており、左大脳半球のBBBが損傷されたと思われる症例を経験した(Fig. 13(b))。この症例においては、ヨード造影剤が直接BBBを損傷し、脳実質内へ漏出したものと考えられた。つまり高張液である造影剤がBBBの損傷物質であるとともに、BBB損傷の存在を示すtracerでもあることを示した臨床例といえる<sup>24)</sup>。

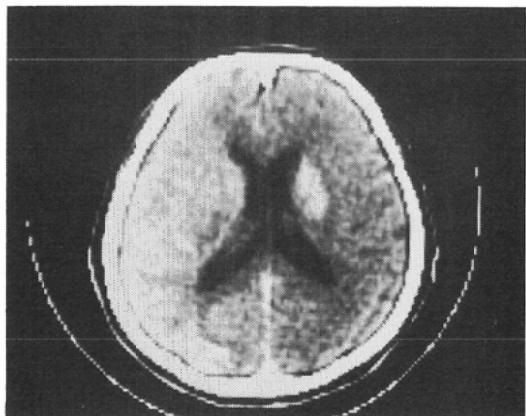
以上の臨床的経験から、contrast CTにおけるヨード造影剤はBBB損傷の存在を示すtracerとなり得る、したがってCTはBBB損傷の観察に非常にすぐれた方法たり得るとの示唆を得て、これを実験的に証明する目的で本研究を行った。

#### BBB損傷の確認

BBBは脳血管に注入された物質の滲透圧、脂溶性により損傷される。すなわち滲透圧の変化に



(a)



(b)

Fig. 13 A clinical case of BBB injury (70 years old male)

(a) A large amount of contrast media is accidentally injected into left common carotid artery during arch aortography.

(b) CT scan demonstrates abnormal high density in the left cerebral hemisphere. A high density spot in the right basal ganglia indicates the focus of infarction.

より tight junction が開き、その物質の脂溶性が細胞膜の透過性を亢進させるといわれている<sup>25)</sup>。

高張液を脳血管に注入することにより、BBB が損傷されるということはすでに知られたことであり、これは色素を用いる方法<sup>26)</sup>あるいは最近では電子顕微鏡<sup>15)</sup>によって確認されている。そこで著者は高張液(50%ブドウ糖溶液あるいはAngioconray)を犬の総頸動脈に注入することにより、BBB 損傷作製を試みた。そして從来から行われている色素法で BBB 損傷部が青染されることを確認するとともに、この青染部が同時に施行された contrast CT 像の contrast enhancement をうける部分とよく一致することを確認した。このことは CT が從来から動物実験で行われている色素法と同様に BBB 損傷を検出するのに役立ち、しかも CT は患者にはほとんど侵襲を与えることなく容易に実施しうる点、臨床例における BBB 損傷の唯一の検査法であることを示すものと言える。

#### 高張液注入量と BBB 損傷の程度

BBB は脳血管に注入された溶液の滲透圧、注入量などに応じてその閾門を開くといわれ、高張液の注入量と BBB 損傷の程度には相関のあることが知られている<sup>25)~27)</sup>。そこで BBB 損傷の程度と contrast enhancement の程度とがどの様な関係にあるかを知る目的で総頸動脈に注入する高張液の量を変化させて CT スキャンを行い、contrast enhancement の程度を調べた。Fig. 5, Fig. 6 に示すごとくブドウ糖溶液、Angioconray とともに一定範囲内で直線関係が得られ、BBB 損傷の程度と contrast enhancement の程度とは相関することがわかった。

また生理的食塩水注入の control 群で CT 値 3.5 の contrast enhancement が得られたことは、正常の脳組織でも contrast CT で軽度の contrast enhancement をうけることを示しており、これは造影剤による脳内血液の CT 値の上昇を反映していると考えられる<sup>20)</sup>。したがって本実験では CT 値 5 以上の contrast enhancement を示せば、BBB 損傷が存在すると考えた。

脳内毛細管内皮細胞の tight junction は毛細管

に注入された液の滲透圧に応じて開くといわれているが、用いられた tracer の分子の大きさによって BBB 損傷の検出には閾値が存在する。Rapoport(1973)<sup>10)</sup>はエバンスブルー溶液を用いた場合、ウサギの脳血管に対する Angioconray の閾値は 1.28osmol であったとのべているが、エバンスブルーよりも分子量の小さい tracer を用いればこの値はさらに小さくなることを示唆している。本実験で用いた Angioconray および contrast CT のための Conray の分子量はともに 1,000 以下であって、アルブミンと結合したエバンスブルーの分子量(68,500)よりもはるかに小さい。したがって CT はエバンスブルーで検出できる程度よりも軽度の BBB 損傷を検出できる可能性があるといえる。

著者の実験方法で Angioconray を用いた場合、体重 1kg あたり 0.3ml 付近に閾値が存在した。この値を犬とは逆に内頸動脈が外頸動脈より太い人間に、造影剤注入速度などを無視してあてはめると、例えば体重 60kg の成人では約 18ml 以上の Angioconray を総頸動脈に注入すると BBB 損傷を起す危険があるといえる。

以上の成績から、BBB 損傷の程度は CT における contrast enhancement の程度により定量的に観察できることがわかった。

#### 脳実質内漏出造影剤の経時的観察

脳実質内の細胞外液腔はくも膜下腔とつらなっており、細胞外液は脳脊髄液を経て最終的にはくも膜顆粒より静脈血に吸収される。この細胞外液の流れを bulk flow という。これが脳内の過剰な液体あるいは物質の除去に役立っており、この作用は sink action と呼ばれている<sup>28)~30)</sup>。

著者は当初 contrast enhancement の経時的漸減(Fig. 7, Fig. 8)を、単に BBB 損傷作製直後の contrast CT によって、脳実質内へ漏出した造影剤の sink action による消退を表わしていると考えた。しかし理論的には、BBB が修復されるまで損傷された BBB を通して、血中のヨードが持続的に再漏出しているという可能性を考慮に入れなければならない。つまり、造影剤の脳実質内

への流入と流出という二つの要素を考えなければならぬ。流出を規定するものは sink action であるが、流入を規定するものとしては血中のヨード含量と BBB 損傷の修復という二つの因子が考えられる。

血中のヨード含量は 1 時間で半分以下に減少しており (Fig. 9)，長期にわたって BBB 損傷部から脳実質内へ漏出し続けるかどうか疑問である。

また contrast enhancement の減少速度は毎分 0.29% (Table 2) とほぼ一定で、しかもこの割合はヒト脳脊髄液の交替度<sup>30)</sup> (turn over rate, 0.25 % · min<sup>-1</sup>) に近似する。したがって contrast enhancement の経時的減少は、その大部分が漏出造影剤の sink action による除去と思われるが、BBB 損傷の修復について知る必要がある。

#### BBB 損傷の修復

BBB 損傷の修復が損傷発生後どのような時間的経過をたどるのかを知る目的で、新たな実験を行った。すなわち BBB 損傷作製直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後の各々の時期にはじめて contrast CT スキャンを行う群を作り、各群における contrast enhancement の程度を求めた。これはそれぞれの時期における BBB 損傷の残存程度を示すもので、このようにして得られた Fig. 10 の値は純粋に BBB 損傷修復の時間的経過を示すものといえる。著者の方法で作製した BBB 損傷は、CT 上、3 時間で contrast enhancement が CT 値 5 以下となるので、この時点では修復されているものと考えられる。

したがって前述したように、血中ヨードの早期における消退、急速な BBB 損傷の修復ならびに脳脊髄液の交換度に近似する一定の減少速度とを考慮すると、Fig. 7, Fig. 8 の contrast enhancement の経時的減少はその大部分が漏出造影剤の sink action による除去を表わしていると考えられる。

BBB が可逆的な範囲で損傷されたのち、再びもとの状態にもどるまでの時間については種々の報告がみられる。Rapoport (1976)<sup>31)</sup> はうさぎの脳血管に 2mol の尿素を注入して BBB を損傷させ、エバンスブルーにより検索した結果、30 分

後には BBB が修復されたとのべている。また Studer ら (1974)<sup>32)</sup> のラットを用いて、放射性ヨード結合アルブミンを tracer にした実験では、修復に 4 時間を要したと報告している。これらの時間の差は実験方法や BBB の損傷程度により異なるが、損傷検出能の差によるところが大きいと考えられる。したがって CT は BBB 損傷の検出能においてエバンスブルーよりもすぐれているが、放射性ヨード結合アルブミンに比しやや劣ると思われる。

#### BBB 損傷における副腎皮質ホルモンの影響

脳浮腫には vasogenic edema と cytotoxic edema の二つのタイプがあり、前者は tight junction の開大と細胞外液の増加を特徴とするのに対して、後者は細胞内液の増加を特徴とする<sup>1)</sup>。したがって vasogenic edema は BBB の損傷を伴うとされている<sup>33)</sup>。

vasogenic edema、すなわち BBB 損傷に対して、副腎皮質ホルモンが臨床的にも実験的にも有効であるという報告は数多い<sup>6) 12) 34) ~ 36)</sup>。その機序については、内皮細胞の働きを活性化し、基底膜や astrocyte の突起を補修するといわれており<sup>6)</sup>、また予防的に細胞膜を保護するとともいわれている<sup>12)</sup>が不明な点が少くない。

著者は BBB 損傷に対する副腎皮質ホルモンの作用を知る目的で、まず脳実質内漏出造影剤の消退に hydrocortisone がどのような影響を与えるかを調べた。その成績は Fig. 11 に示すとく、hydrocortisone 投与群では非投与群に比べて contrast enhancement の減少が速く、両群には明らかな差が認められた。すなわち hydrocortisone の投与は脳実質内漏出造影剤の除去を促進させる、つまり sink action を促進させる働きを示した。

一方、BBB 損傷の修復に hydrocortisone がどのような影響を与えるかを調べた。結果は Fig. 12 に示すとく、hydrocortisone 投与群と非投与群との間に有意の差は認められなかった。

本実験における以上の結果から、比較的短時間で回復する高張液による BBB 損傷に対して、

hydrocortisone はむしろ sink action に作用し細胞外液腔に漏出した物質を速やかに除去すると考えられる。

端ら(1976)<sup>37)</sup>は hydrocortisone の大量投与によって交感神経が抑制され、脳血管抵抗が低下し、脳血流量の増加が認められたとのべている。著者はこの脳血流量の増加が hydrocortisone の sink action 促進効果をもたらすのではないかと考えているが、あくまで推論にすぎず今後の検討を待ちたい。

以上、CT を用いて BBB 損傷に対する検討を行い、CT が BBB 損傷の程度、範囲およびその経時的变化を簡単に知ることのできる極めて有用な検査法であることを知った。これは臨床上、脳神経放射線領域における CT の新しい用途を生みだすものと考えられる。

## 5. 結 語

CT のX線吸収値差分解能が極めて高いことから、BBB 損傷例に contrast CT スキャンを施行すれば、造影剤が脳実質内へ漏出し、それが高吸収域としてとらえられる、すなわち BBB 損傷を検出しうると考え、BBB 損傷犬を作製し、実験的検討を行い次の結果を得た。

contrast CT により BBB 損傷を検出しうることがわかった。また BBB 損傷の程度は脳実質内漏出造影剤の量(CT 値の上昇)として表現され、両者は一定範囲内で直線関係を示した。脳実質内へ漏出した造影剤はほぼ一定の速度で排泄除去され、3時間で漏出直後の約1/2となったが、BBB 損傷自身は3時間で修復された。さらに hydrocortisone の投与は BBB 損傷の修復を促進させるものではなく、漏出造影剤の除去を促進させたことがわかった。

以上の成績から、CT は BBB 損傷の程度、範囲および経時的变化を簡単にかつ定量的に知ることのできる有用な検査法であることが確認された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った小野山靖人教授に深甚の謝意を表します。また有益な御教示をいただいた本学脳神経外科学教室西村周郎教授なら

びに多大の御協力をいたいた 放射線医学教室の教員各位、CT 室の諸氏に感謝致します。

## 参考文献

- 1) Fishman, R.A.: Brain edema. *New Eng. J. Med.*, 293: 706-711, 1975
- 2) Horwitz, N.H. and Wener, L.: Temporary cortical blindness following angiography. *J. Neurosurg.*, 40: 583-586, 1974
- 3) Broman, T. and Olsson, O.: The tolerance of cerebral blood-vessels to a contrast medium of the Diodrast group. An experimental study of the effect on the blood-brain-barrier. *Acta Radiol.*, 30: 326-342, 1948
- 4) Gonsette, R.E.: The neurophysiologic action of contrast media. *Acta Radiol. Diagnosis*, 13: 889-904, 1972
- 5) Loberg, M.D., Corder, E.H., Fields, A.T. and Callery, P.S.: Membrane transport of Tc-99m-labeled radiopharmaceuticals. I. Brain uptake by passive transport. *J. Nucl. Med.*, 20: 1181-1188, 1979
- 6) Naruse, S. and Odake, G.: Histochemical study of dynamics of brain catecholamine in blood-brain-barrier damage and its change following glucocorticoid treatment. *Neurol. Med. Chir.*, 18: 831-837, 1978
- 7) Reese, T.S. and Karnovsky, M.J.: Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.*, 34: 207-217, 1967
- 8) 山田竜作: 高濃度水溶性造影剤の急速静注による諸臓器への影響. 大阪市立大学医学雑誌, 17: 147-167, 1968
- 9) Hounsfield, G.N.: Computerized transverse axial scanning (tomography). Part 1. Description of system. *Brit. J. Radiol.*, 46: 1016-1022, 1973
- 10) 竹内 正: 血管病変の発生理論. *脈管学*, 20: 109-120, 1980
- 11) Davson, H.: Review lecture. The blood-brain barrier. *J. Physiol.*, 255: 1-28, 1976
- 12) 畠中 坦, 佐野圭司, 喜多村孝一, 鎌野秀嗣, 益沢秀明: ステロイドと脳浮腫. *脳と神経*, 15: 624-633, 1963
- 13) Rapoport, S.I.: Blood-brain barrier in physiology and medicine. pp. 129-152, 1976, Raven Press, New York
- 14) 平野朝雄: 神經病理を学ぶ人のために. pp. 191-205, 1976, 医学書院, 東京
- 15) Rapoport, S.I.: Blood-brain barrier in physiology and medicine. pp. 108-110, 1976. Raven Press New York
- 16) Rapoport, S.I., Thompson, H.K. and Bidinger,

- J.M.: Equiosmolal opening of the blood-brain barrier in the rabbit by different contrast media. *Acta Radiol. Diagnosis*, 15: 21—32, 1974
- 17) Rosenthal, L., Ambhanwong, S. and Stratford, J.: Observations on the effect of contrast material on normal and abnormal brain tissue using radiopertechnetate. *Radiology*, 92: 1467—1472, 1969
- 18) Brownell, G.L., Correia, J.A. and Hoop, B. Jr.: Scintillation scanning of the brain. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 3: 365—386, 1974
- 19) 玉木正男, 村野寿昭, 井上佑一, 梅川智三郎, 芝切一平: CT スキャンの適応. 臨外, 33: 341—346, 1978
- 20) Zilkha, E., Ladurner, G., Iliff, L.D., Du Boulay, G.H. and Marshall, J.: Computer subtraction in regional cerebral blood-volume measurements using the EMI-Scanner. *Brit. J. Radiol.*, 49: 330—334, 1976
- 21) Gado, M.H., Phelps, M.E. and Coleman, R.E.: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. *Radiology*, 117: 589—593, 1975
- 22) Norman, D., Stevens, E.A., Wing, S.D., Levin, V. and Newton, T.H.: Quantitative aspects of contrast enhancement in cranial computed tomography. *Radiology*, 129: 683—688, 1978
- 23) Lewander, R., Bergström, M. and Bergvall, U.: Contrast enhancement of cranial lesions in computed tomography. *Acta Radiol. Diagnosis*, 19: 529—552, 1978
- 24) 芝切一平, 山田竜作, 伊丹道真, 佐藤守男, 中村健治, 中塚春樹, 福田照男, 山下 彰, 小野山靖人: 血液脳閂門損傷のCTによる検討. 日本医学会誌, 40: 497—499, 1980
- 25) Rapoport, S.I. and Levitan, H.: Neurotoxicity of X-ray contrast media. Relation to lipid solubility and blood-brain barrier permeability. *Am. J. Roentgenol.*, 122: 186—193, 1974
- 26) Bassett, R.C., Rogers, J.S., Cherry, G.R. and Gruzhit, C.: The effect of contrast media on the blood brain barrier. *J. Neurosurg.*, 10: 38—47, 1953
- 27) Rapoport, S.I.: Reversible opening of the blood-brain barrier by osmotic shrinkage of the cerebrovascular endothelium: Opening of the tight junction as related to carotid arteriography. Edited by Hilal, S.K., *Small vessel angiography*, pp. 137—151, 1973, The C.V. Mosby Company, Saint Louis
- 28) Oldendorf, W.H. and Davson, H.: Brain extracellular space and the sink action of cerebrospinal fluid. Measurement of rabbit brain extracellular space using sucrose labeled with carbon 14. *Arch. Neurol.*, 17: 196—205, 1967
- 29) Winkler, S.S. and Sackett, J.F.: Explanation of metrizamide brain penetration: A review. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 4: 191—193, 1980
- 30) Rapoport, S.I.: Blood-brain barrier in physiology and medicine. pp. 44—50, 1976, Raven Press, New York
- 31) Rapoport, S.I., Hori, M. and Klatzo, I.: Testing of an hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.*, 223: 323, 1972
- 32) Studer, R.K., Welch, C.M. and Siegel, B.A.: Transient alteration of the blood-brain barrier: Effect of hypertonic solutions administered via carotid artery injection. *Exp. Neurol.*, 44: 266—273, 1974
- 33) Fenske, A., Fischer, M., Regli, F. and Hase, U.: The response of focal ischemic cerebral edema to dexamethasone. *J. Neurol.*, 220: 199—209, 1979
- 34) Rosengren, L.E. and Persson, L.I.: Influence of ethanol and dexamethasone on blood-brain barrier dysfunction to albumin. *Acta Neurol. Scandinav.*, 59: 119—126, 1979
- 35) Maxwell, R.E., Long, D.M. and French, L.A.: The effects of glucocorticoids on experimental cold-induced brain edema. Gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J. Neurosurg.*, 34: 477—487, 1971
- 36) Long, D.M., Maxwell, R.E. and French, L.A.: The effects of glucocorticoids upon cold induced brain edema. Ultrastructural evaluation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 30: 680—697, 1971
- 37) 端 和夫, 松岡好美, 田中清明, 大川真澄, 西村周郎: Hydrocortisone 大量投与による脳循環の変化について. 脳と神経, 28: 1327—1333, 1976