

〈ニセコ(札幌)カンファレンス〉

## 脳動脈瘤の発生機序からみた 非手術的治療法の可能性

京都大学医学部 脳神経外科 橋本信夫

Summary : Cerebral aneurysms were induced in rats, later in monkeys too, by ligating the common carotid artery on one side, making the animals hypertensive, and feeding them the lathyrogen  $\beta$ -aminopropionitrile. On analysis of this animal model, hemodynamic stress, hypertension and metabolic disorder of connective tissue proved to be of primary importance as etiological factors. The experimentally induced aneurysms resemble those in man both in location and in microscopic structure. The initial change leading to the formation of aneurysms occurred on the distal side of the major branch adjacent to the apex, and distal to the intimal pad. The most interesting finding was that there was no apparent intimal proliferation responding to wall injury at the site of aneurysmal development. We hypothesized that the loss of proliferative response to intimal injury was the essential part of aneurysm development. By giving the animals blood coagulation factor XIII, induced aneurysms were filled with proliferated smooth muscle cells and collagen. This might be a proof of our hypothesis and this result indicates a nonsurgical therapeutic way of the disease in the future.

### 1. はじめに

脳動脈瘤に関する基礎的研究、あるいは根治手術以外の治療法の効果に関する研究は、脳動脈瘤の解剖学的、病態生理学的特殊性から多くの制約を受けてきた。すなわち、脳動脈瘤の発生から破裂に至る経時的観察はほとんど不可能であり、標本採取も剖検を除けば極めて限られている。さらにヒト以外の動物における脳動脈瘤は極めて稀とされており、明らかな囊状脳動脈瘤としてはチンパンジーの数例が報告されているにすぎない。したがって根治手術のほぼ確立した現在においても脳動脈瘤の成因、増大から破裂に至る機序に不明な点が多い<sup>12)14)</sup>。ここに適当な動物モデルの必要性が痛感され、事実多くの試みがなされてきたが、明らかな脳動脈瘤を誘発したという報告はわれわれの一連の報告及びその追試実験以外にはない。

今回、われわれの開発してきた動物モデルについて紹

介するとともに、動物モデルから得られた知見から脳動脈瘤の発生、増大機序について考察する。また発生、増大機序を明らかにするというのが、脳動脈瘤の予防、非手術的治療への第一歩であるとの観点から発生機序に基づく脳動脈瘤の非手術的治療の可能性について動物実験の結果を報告する。

### 2. 脳動脈瘤誘発の実験仮説

囊状脳動脈瘤は一般に脳底部血管分岐部に発生する。実験動物の脳血管をなんらかの方法で著しく脆弱化させ、脳血管に強い hemodynamic stress を負荷すれば、脳血管の最もストレスを受ける部分、あるいは最も抵抗の弱い部分が破綻、膨隆する可能性があると考えた<sup>8)</sup>。逆に、もしそのような方法で脳血管分岐部に動脈瘤が発生すれば、そこが最もストレスを受ける部分、あるいは locus minoris resistentiae であるという証明になり、ヒトの脳動脈瘤の成因解明の手がかりになるであろうと考

京都大学医学部 脳神経外科

えた。

実験的に血管脆弱化を起こすために beta-aminopropionitrile (BAPN) と実験的高血圧症の組合せを考えた。BAPN は lathyrogen の一種で、コラーゲンおよびエラスチンの架橋結合を特異的に阻害することにより、全身の結合織を脆弱化させることが知られている。離乳直後のラットに BAPN を投与すると重篤な全身性結合織障害をきたし死亡する。成熟ラットではなんらの変化も認めず、これは BAPN が結合織の生成、成熟 (架橋結合) 過程においてのみ作用するためである。他方、高血圧症発症によって血管壁の結合織が著しく増加することが知られている。

従って、成長期をすぎたラットに実験的高血圧症と BAPN 投与を併用すれば、血管壁に新生される結合織の架橋結合が阻害され、結果的に血管壁にほぼ特異的に脆弱化を起こさせることが可能であろうと考えた。また高血圧症自体も血管の退行変性をもたらし、さらに一側頸動脈結紮を加えることにより、脳底部動脈輪の血行動態

が変化し、側副血行路として機能する部分にさらに強い hemodynamic stress が負荷されるであろうと考えた。

### 3. 脳動脈瘤誘発

上記仮説に基づいて、種々の年齢の S D ラットに一側総頸動脈結紮、実験的高血圧症及び BAPN 投与の三者を併用して実験を行ったところ、まず低頻度ではあるが、クモ膜下出血で死亡し (Fig. 1)、剖検で脳底部動脈に動脈瘤を認める例が見つかった<sup>8)</sup>。

更に色々な条件下で実験を行い、高頻度に脳動脈瘤が誘発される条件を見出した<sup>9)</sup>。

具体的には 4 ヶ月齢の S D ラットを用い、ネンブター麻酔下に一側総頸動脈結紮、一側腎臓摘出を行う。1 週間後より deoxycorticosterone acetate (DOCA) を 2.5 mg / 100 gr の割で週 2 回皮下に注射し、1 % 食塩水を飲料水として投与する。この方法で実験開始後 3 ~ 4 ヶ月以内に 30 ~ 70 % の頻度で脳底部動脈に囊状脳動脈瘤の発生をみる。

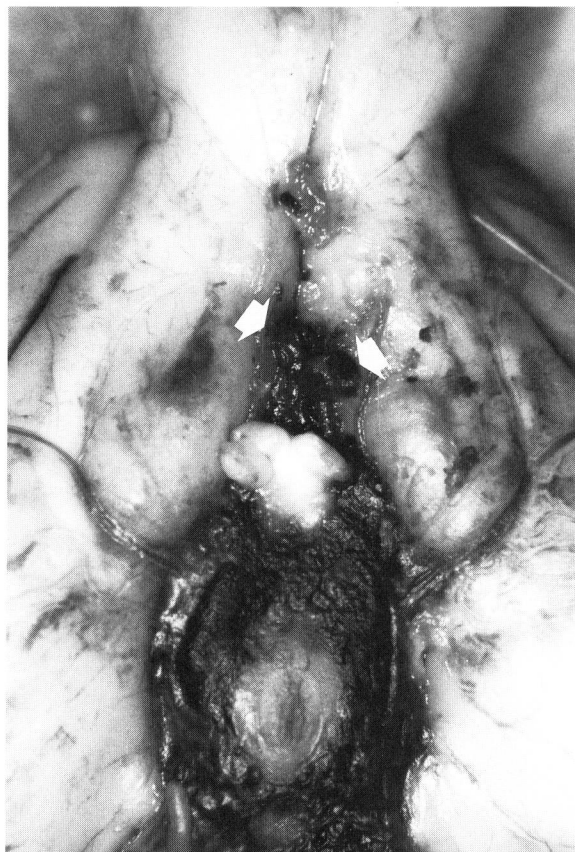


Fig.1 Multiple aneurysms (arrows) on the anterior communicating arterial complex. Note subarachnoid bleeding in the basal cisterns.

いろいろな条件下での実験結果から、実験条件に関しては、以下のように要約できる。

(1) 実験的高血圧症として DOCA-salt hypertension も renal infarction hypertension も同様の効果をもつ<sup>21)</sup>。

従来、ヒトにおける脳動脈瘤と高血圧症の関係については定説はない。前述のごとく、脳動脈瘤誘発にあたり、実験的高血圧症を用いた理由は BAPN との併用により血管結合織に選択的に脆弱化を起こさせることにあった。しかしながらその後の実験で BAPN を用いなくても脳動脈瘤が発生することが明らかとなり、高血圧症自体の効果も少なくないことが解った。

これらの実験から、高血圧症は動脈瘤の発生、増大に関する aggravating factor として重要であると考えられる。

(2) BAPN

実験条件の再検討の結果、BAPN は動脈瘤発生頻度を著明に高めることが明らかとなった<sup>9)</sup>。

BAPN 投与による血管の脆弱化が動脈瘤発生頻度を高めるという事実は、血管結合織と脳動脈瘤の関係を解明するための一つのモデル条件として意義がある。結合織疾患を有する患者に脳動脈瘤が頻発することはよく知ら

れているが、臨床的に結合織疾患を認めない脳動脈瘤患者の結合織を調べると、多くの例で type III コラーゲンが少ないか欠損しているという報告もある。血管結合織と脳動脈瘤の関係は今後に残された課題の一つである。

(3) 脳動脈瘤と血行動態

この動物モデルにおいて、一側総頸動脈結紮を行った場合、動脈瘤は前交通動脈、非結紮側前大脳動脈-嗅動脈分岐部、及び結紮側後大脳動脈近位部などに発生する<sup>11)</sup>。両側頸動脈結紮を行うと動脈瘤は椎骨-脳底動脈系にのみ発生し、Willis 輪前半部には発生しない (Fig. 2)。以上のことから、実験的脳動脈瘤の発生は頸動脈結紮に規定されていることが明らかである。そしてその発生部位は側副血行路として機能する、あるいは代償的に血流を増大する部位である。

ヒトの場合においても、前交通動脈瘤は一侧の近位前大脳動脈から両側の遠位前大脳動脈が血流を受けている症例に多いこと、脳動脈静脈奇形の流入血管もしくはその近位動脈に動脈瘤が頻発することなど、hemodynamic stress と動脈瘤発生の因果関係を示唆するデータは多い。この動物モデルはこの因果関係を実験的に再現、証明するものである (Fig. 3)。

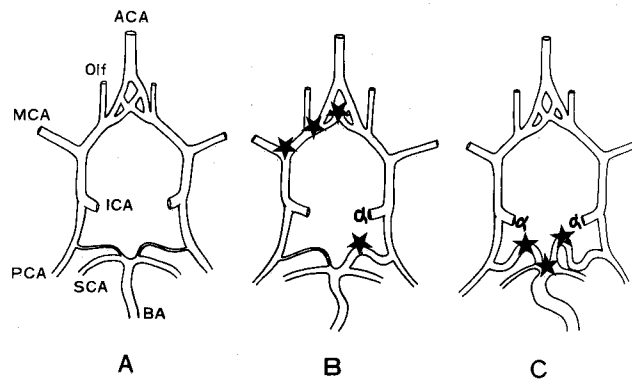


Fig.2 Schematic drawings of the circle of Willis. α: site of ligation of the carotid artery. ☆: sites of aneurysm development.

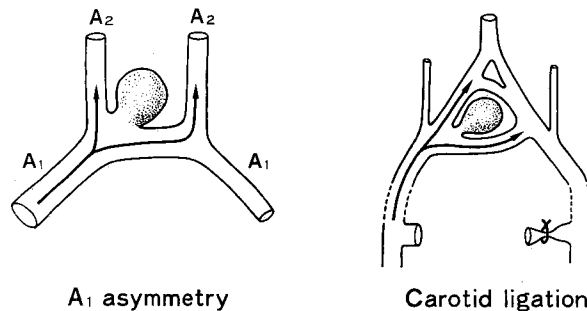


Fig.3 Similarities of human cases and animal model.

#### 4. 誘発動脈瘤の病理所見

大型の動脈瘤においては母動脈との関係が分かりにくい(Fig. 4)、小型の動脈瘤は明らかに血管分岐部より発生している<sup>8)9)10)</sup>(Fig. 5)。ただし、後大脳動脈動脈瘤の場合は、血管分岐と関係ない場合が多く、これらの例で

は血流の軸方向に向けて動脈瘤が発生する傾向がある。

光顕レベルでは、母動脈の内弾性板、中膜筋層は動脈瘤開口部で断裂、消失し、動脈瘤壁へと移行する<sup>10)</sup>。動脈瘤壁は正常血管構成要素を欠き、主に結合織から成る(Fig. 6)。フィブリノイド沈着、ヒアリン変性も認められる。内膜は動脈瘤開口部で肥厚し、動脈瘤内腔では腫大

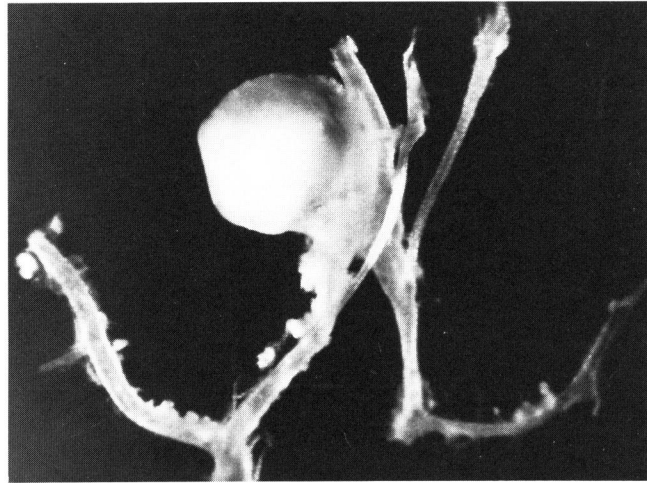


Fig.4 Macroscopic appearance of a large aneurysm.

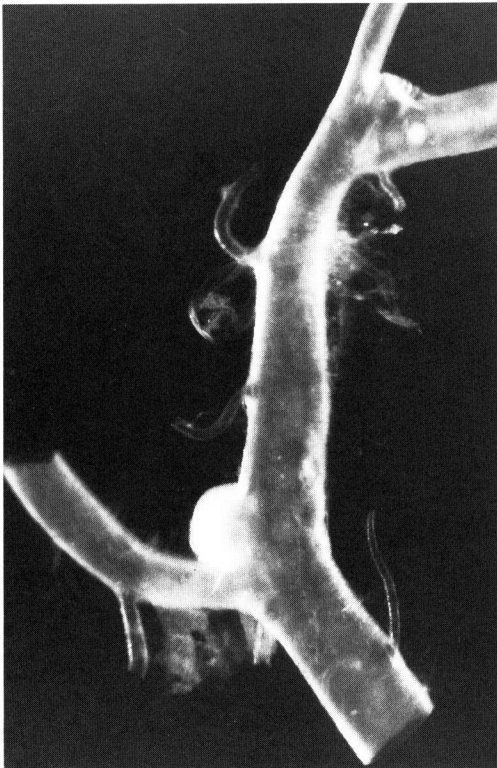


Fig.5 A small aneurysm originating at the apex of bifurcation.



Fig.6 Photomicrograph of an aneurysm originating at the apex of a bifurcation.

した内皮細胞を認めることもあるが、多くの場合、特に大型動脈瘤においては内皮細胞を認めないことが多い。外膜は動脈瘤柄部で肥厚し、動脈瘤全体を覆う。また動脈瘤に極めて壁の薄い限局性の突出 (bleb) を認める場合もあり、破裂前状態であると考えられる。大型の動脈瘤では多くの場合は血栓化を認め、器質化している場合もある。

これらの点からこの誘発動脈瘤は肉眼的にも組織学的にもヒトの脳動脈瘤と類似しており、脳動脈瘤の動物モデルとしての要素を満たしているものと判断される<sup>7)13)15)17)19)</sup>。

またこの誘発脳動脈瘤はヒトの脳動脈瘤と非常によく似た自然経過をたどる。多くはクモ膜下出血で突然に発症するが、大型の動脈瘤の場合などに、周囲クモ膜の肥厚、ヘモジデリン沈着など、少量の出血発作を繰り返していたと思われる例もある。また大型の動脈瘤では血栓化を示す場合が多いこともヒトの脳動脈瘤と同じである。

## 5. 脳動脈瘤初期変化

脳動脈瘤の発生機序を明らかにするためには、極めて初期の変化を観察する必要がある。しかしながらヒトの剖検標本から得られた微細な病理学的変化がはたして将

来脳動脈瘤に発展するものであるか否か証明する手だてはない。

われわれの動物モデルにおいては、ある特定の脳血管分岐部にのみ高頻度に動脈瘤が発生することから、きわめて初期の変化を初期変化として連続的に捕らえることが可能である。

脳動脈瘤誘発モデル動物を灌流固定後、脳動脈瘤好発部位の一つである頸動脈非結紮側の前大脳動脈-嗅動脈分岐部 (ACA/OA)、および動脈瘤の発生しない対側 ACA/OA 分岐部を切りだし、光顕および走査電顕 (SEM) にて観察した。

この脳動脈瘤初期変化の検討から、動脈瘤の発生は apex そのものから起るものではなく、apex から ACA 側に存在する intimal pad 遠位側に起こることが明らかとなった<sup>2)18)</sup>。この部分は無処置動物においても光顕上浅い陥凹 (juxta-apical depression) として認められ、走査電顕では明瞭な陥凹 (juxta-apical groove) として認められる<sup>6)</sup>。

従来、ヒトの脳動脈瘤の発生には血管分岐部における medial defect の関与が重要視されてきたが、少なくとも動物モデルにおいては medial defect に関係のない、intimal pad の遠位側に存在する浅い陥凹部が実験的処置によって増大することを示している (Fig. 7)。

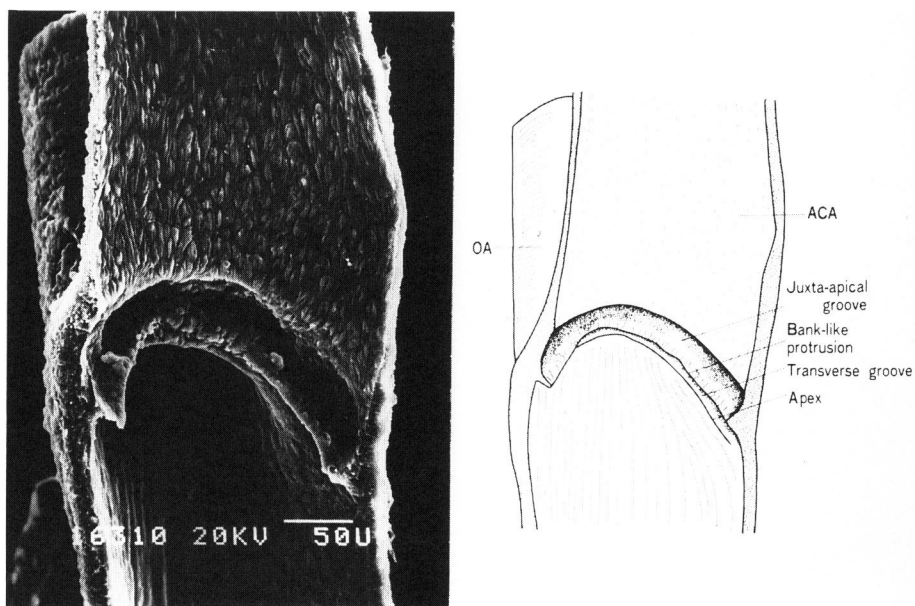


Fig.7 Scanning electron micrograph of the luminal side of a bifurcation of the non-ligated side in the treated rat.

Intimal pad は初期には壁膨隆に対して防衛的に働くもののやがて動脈瘤にとりこまれていく (Fig. 8)。

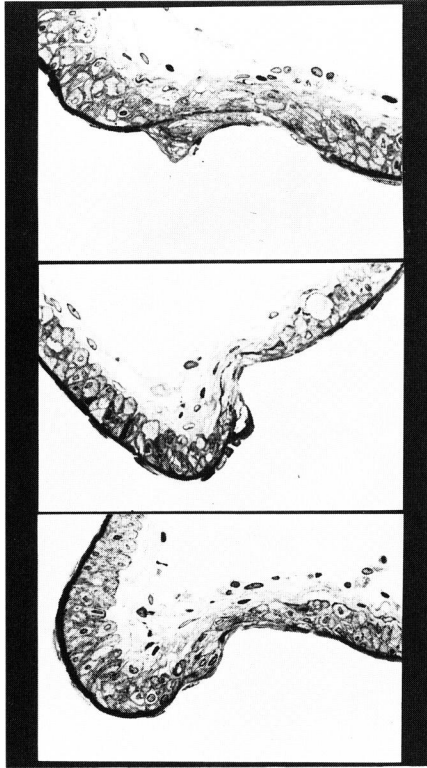


Fig.8 High-power views of the apical portion of a bifurcation showing the process of early aneurysmal development.

この動脈瘤発生母地である juxta-apical depression (or groove) では極めて初期より、あるいは全く動脈瘤の発生しない無処置動物においても、明らかな内弾性板の退行変性が認められた<sup>2)24)25)</sup>。

同部においては無処置動物においても、幼若型の内皮細胞を多数認め、また内皮細胞の退行変性所見も認められる<sup>6)</sup>。juxta-apical groove の増大に従い、内皮細胞の退行変性はさらに著明となる<sup>6)20)</sup>。中膜筋層の菲薄化も同時に起こっている。

これらの事実は、脳血管分岐部動脈瘤発生部位においては、全く動脈瘤の発生しない状況においても、おそらくは hemodynamic stress により内皮細胞の障害と再生が常に起こっており、ある定常状態を保っているものと思われる。実験処置による stress 増大の結果退行変性優位へと傾くことが動脈瘤発生の基盤となると考えられる。

## 6. 流体力学的検討

上記のように脳血管分岐部は intimal pad, juxta-apical groove を含め複雑な構造をしていることが明らかとなった。したがって単純な Y 字型ガラス管モデルとは異ったジオメトリーを有している。またヒト摘出脳血管は、そのジオメトリーが将来脳動脈瘤発生母地となるか否か不明のため、脳動脈瘤との因果関係を必ずしも反映しない。また脳動脈瘤をすでに有する血管分岐部は、動脈瘤存在下での血行動態を示しても、発生原因としての流体力学的関与を示し得ない。本動物モデルの ACA/OA 分岐部を用いれば、動脈瘤前段階、初期段階での流体力学的検討が可能である。

モデル動物の摘出脳血管 (ACA/OA junction) に latex particle を浮遊させた灌流液を定常流として流し、拡大高速シネカメラおよびビデオにて particle の流れを撮影し、個々の particle の動きを追跡することで、動脈瘤発生部位における流体力学的検討を行った<sup>23)</sup>。

比較的小さな particle (血小板相当の size) は intimal pad の distal、すなわち juxta-apical groove に集積する傾向があり、この部では血流の停滞があることを示している。初期病変を示す例においては、groove あるいは小動脈瘤開口部の近位側で急激な粒子の減速があり、この部で大きな圧隔差があることを示す。groove 内壁を粒子はゆっくりと流れ、この部においても血流の停滞があることを示す (Fig. 9)。groove の遠位側ですり応力は最大となり、これらの要素が内皮細胞障害に関与しているものと思われる。

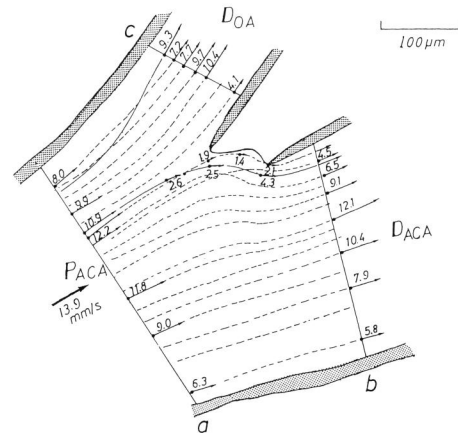


Fig.9 The streamlines in a bifurcation with a small aneurysm. The number indicates the flow velocities of the particles (mm/second).

## 7. サルを用いた脳動脈瘤誘発動物モデル

ラットを用いた動物モデルから得られる知見をそのままヒトにあてはめることができるか否かは疑問である。またラット脳血管の微小さは種々の実験に不適當である場合がある。したがってよりヒトに近い動物種で、より大きな脳血管を有する実験モデルが必要である。

われわれは、ラットでの脳動脈瘤誘発と同じ仮説で、同じ方法を用いてカニクイザルに脳動脈瘤を誘発することに成功した<sup>16)</sup>。ラットと同様に、全麻下に一側総頸動脈結紮、両側腎動脈後枝結紮、BAPN 経口投与、食塩水投与を行うことにより、約1年後に高頻度に脳動脈瘤を誘発できる。最高血圧は処置前の約100 mmHg から200 mmHg を超え、著明な高血圧症となる<sup>3)</sup>。動脈瘤はラットと同様、前交通動脈、結紮反対側の内頸動脈などに発生する。動脈瘤の外観及び組織所見はヒトの動脈瘤に極めて似ており (Fig. 10)、また初期変化の観察から、動脈瘤の発生はラットと同様のプロセスをとることが確認された<sup>4)</sup>。特にサルにおいては、いわゆる medical defect が明らかなことが多く、初期変化はこの部からでなく、さらに遠位側からはじまることが明らかであり、中膜欠

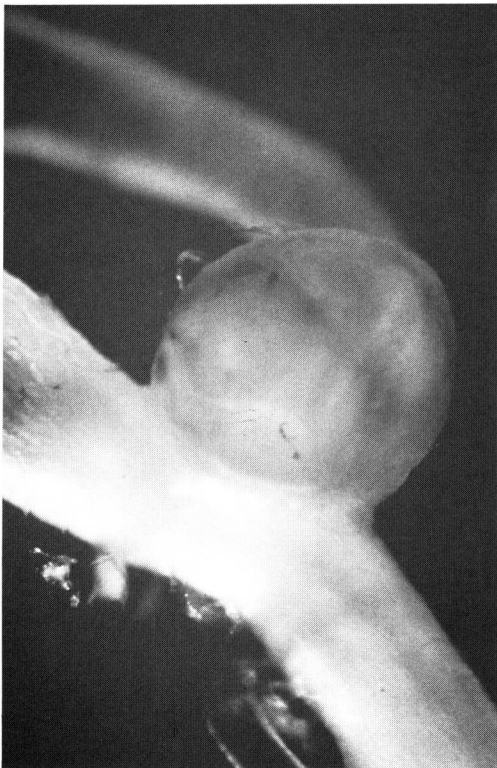


Fig.10 An anterior communicating aneurysm induced in a monkey.

損と脳動脈瘤の発生には直接の因果関係がないことを示すものである。これらの実験結果は、ラットから得られた知見がサルにおいてもほぼあてはまることを示しており、ヒトの動脈瘤を考える場合、サルのみならずラットから得られる知見も重要であることを示している。

サルの場合、ラットに比べてはるかに容易に、しかも繰り返し脳血管撮影を行うことができる<sup>5)20)</sup>。未だ症例数は少ないが、サルの例からは脳動脈瘤は徐々に大きくなるというよりも、比較的突然に増大する事実も認められている。サルを用いた誘発モデルからは、さらに多くの臨床に直結した実験あるいは観察が可能である。

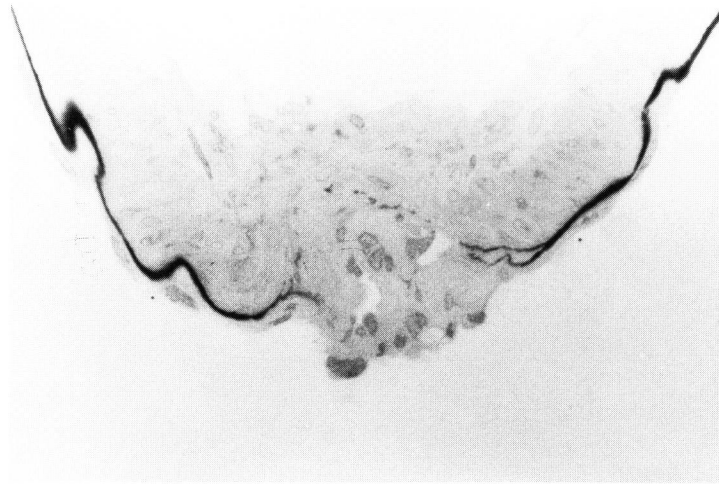
## 8. 脳動脈瘤の非手術的治療に関する実験的研究

動物モデルおよびヒト剖検標本の検討から、脳動脈瘤は脳血管分岐部の内膜損傷によって起こると考えられる。内膜障害に対しては通常反応性増殖性変化が伴うが、脳動脈瘤の発生、増大過程においては、この増殖性反応がほとんど認められないことが極めて特徴的である。すなわち、内膜損傷に対して反応性増殖反応が起らず、退行変性優位となることが動脈瘤発生の根本的要因であると考えられる。

上記仮説に基づき、動脈瘤誘発モデル動物に創傷治療促進物質を投与すれば、動脈瘤の発生、増大が阻止できるのではないかと考えた。また逆にそのような実験結果が得られれば、上記仮説が証明されることとなる。

最近多くの増殖因子が解明されるに至ったが、われわれは血液凝固第XIII因子に注目し、動物に投与した。血液凝固第XIII因子は止血のみならず創傷治療に重要な役割を有していると考えられている。

ラットに動脈瘤誘発処置を行って4週後に第XIII因子を尾静脈より体重100 gあたり10 Uの割で5日間連続投与し、さらに7日間後に灌流固定の上、脳動脈瘤好発部位 (ACA/OA junction) を顕微鏡で観察した<sup>1)</sup>。21匹の脳血管分岐部に12個の動脈瘤の発生をみた。12個の動脈瘤中7個に脳動脈瘤内腔に明らかな内膜増殖反応を認めた。顕著なものでは、動脈瘤内腔は完全に細胞成分と不定形物質で充満されていた (Fig. 11)。動脈瘤の発生を認めなかった9個の分岐部中5個に同様の内膜増殖を認めた。この内膜増殖部は、動脈瘤の初期変化の起こる部分のみ認められ、他の部分には検索した限り認められなかった。これら内膜増殖部を電顕で検討した結果、活動型 (増殖型) の平滑筋細胞と collagen より成ることが判明し



**Fig.11** The lumen of the aneurysm in a Factor XIII treated rat is completely filled with intimal proliferation.

た。XIII因子を投与しなかった11匹中7匹に脳動脈瘤を認めたが、動脈瘤のない4例を含め全例内膜増殖は認めなかった。

今回の実験で観察された内膜増殖は、脳血管分岐部で intimal pad に連続、あるいは intimal pad を含んで遠位へ伸び、動脈瘤が誘発される部分、あるいは動脈瘤そのものに限られていた。この部位は内皮細胞の退行変性が著明な部位であることは初期変化の検討からすでに確認されている。またこの内膜は増殖した活動性の平滑筋細胞 (synthetic phenotype) 及び多量の collagen を主とする結合織で構成されていた。動脈硬化性病変も内皮細胞障害を前提として、内膜増殖をきたすものであり、また同様の構成成分から成り、この点で今回の増殖内膜は動脈硬化性病変における増殖内膜と類似するものである。

第XIII因子の創傷治癒促進因子としての作用は fibrin の安定化が最も重要なものであるが、fibronectin の fibrin への結合、fibroblast の遊走、増殖、fibrin net への結合、collagen 産生促進などがあり、これらが創傷治癒反応に促進的に働くと考えられている。

これまでXIII因子による fibroblast の増殖は報告されているが平滑筋細胞に対する報告はない。今回の実験により平滑筋細胞の増殖も促進され得ることが初めて確認された。XIII因子投与による内膜肥厚の促進が動脈瘤発生部位局所におけるXIII因子活性低下によるものか、過剰投与が有効なのかさらに検討を要するが、本来存在する再生修復機構が賦活化されることにより内膜増殖が起こったと考えられる。これはまた脳動脈瘤の発生が脳動脈瘤誘

発のための実験条件の負荷によって、脳血管分岐部における内膜の退行変性と再生修復機構のバランスが退行変性優位へと傾くことが原因であるとの仮説を間接的に証明するものである。

ヒトの脳血管分岐部を調べると、血管分岐部が厚い内膜肥厚で被われているものと、極めて薄く、動脈瘤初期変化と考えられる場合とがある。動脈瘤の発生を考える場合、内膜障害に対する2つの異った反応が何故起るのかを究明することが極めて重要と考えられる。

いずれにせよ、XIII因子の投与は、少なくともラットにおいては、誘発動脈瘤の内腔を増殖組織で完全に充満し、あるいは動脈瘤発生部分を増殖内膜で被うことによって、おそらくその発生、増大を阻止できると考えられる。これをそのままヒトに応用することはできないが、脳動脈瘤の発生予防、あるいは動脈瘤の非手術的治療の方向性を示す重要な実験結果であると考えられる。

## 文 献

- 1) Kang Y, Hashimoto N, Kikuchi H, Yamazoe N, Hazama F: Effects of blood coagulation Factor XIII on the development of experimental cerebral aneurysms in rats. *J Neurosurg* 73: 242-247, 1990.
- 2) Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, Kojima M, Kang Y, Hazama F: Involvement of internal elastic lamina in development of induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 19: 507-511, 1988.



- 3) Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, Hazama F, Kataoka H : Establishment of the experimental conditions for inducing saccular cerebral aneurysms in primates with special reference to hypertension. *Acta Neurochirur (Wien)* 96 : 132-136, 1989.
- 4) Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, Hazama F : Histopathological study of induced cerebral aneurysms in primates. *Surg Neurol* 32 : 45-50, 1989.
- 5) Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, Hazama F : Angiographic study of induced cerebral aneurysms in primates. *Neurosurgery* 27 : 715-720, 1990.
- 6) Kojima M, Handa H, Hashimoto N, Kim C, Hazama F : Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Scanning electron microscopic study. *Stroke* 17 : 835-841, 1986.
- 7) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, Hazama F : Saccular cerebral aneurysms in rats : A newly developed animal model of the disease. *Stroke* 14 : 857-866, 1983.
- 8) Hashimoto N, Handa H, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 10 : 3-8, 1978.
- 9) Hashimoto N, Handa H, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part II. *Surg Neurol* 11 : 243-246, 1979.
- 10) Hashimoto N, Handa H, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part III. *Pathology. Surg Neurol* 11 : 299-304, 1979.
- 11) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol* 13 : 41-45, 1980.
- 12) Hashimoto N, Handa H : The fate of untreated symptomatic cerebral aneurysms : Analysis of 26 patients with clinical course of more than five years. *Surg Neurol* 18 : 21-26, 1982.
- 13) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F : Saccular cerebral aneurysms in rats. *Am J Pathol* 110:397-399, 1983.
- 14) Hashimoto N, Handa H : The size of cerebral aneurysms in relation to repeated rupture. *Surg Neurol* 19 : 100-111, 1983.
- 15) Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F : Animal model of cerebral aneurysms : Pathology and pathogenesis of induced cerebral aneurysms in rats. *Neurol Res* 6 : 33-40, 1984.
- 16) Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F : Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* 67 : 903-905, 1987.
- 17) Hashimoto N, Hazama F, Kojima M, Kim C, Yamada E, Handa H : Animal model of cerebral aneurysms : On the origin of induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke and Microcirculation* (eds. , Cervos-Navarro J & Ferszt R) Raven Press, New York, 1987, pp481-485
- 18) Hazama F, Kataoka H, Yamada E, Kayembe K, Hashimoto N, Kojima M, Kim C : Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. Light-microscopic study. *Am J Pathol* 124 : 399-404, 1986.
- 19) Hazama F, Hashimoto N : An animal model of cerebral aneurysms. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13 : 77-90, 1987.
- 20) Nagata I, Handa H, Hashimoto N : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part IV. Cerebral angiography. *Surg Neurol* 12 : 419-424, 1979.
- 21) Nagata I, Handa H, Hashimoto N, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part VI. Hypertension. *Surg Neurol* 14 : 477-479, 1980.
- 22) Nagata I, Handa H, Hashimoto N, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part VII. Scanning electron microscope study. *Surg Neurol* 16 : 291-296, 1981.
- 23) Nakatani H, Hashimoto N, Kang Y, Yamazoe N, Kikuchi H, Yamaguchi S, Niimi H : Flow patterns at major vessel bifurcations and cerebral aneurysms in rats. *J Neurosurg* 74 : 258-262, 1991.
- 24) Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, Kang Y, Nakatani H, Hazama F : Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animals and human vessels by scanning electron microscopy. *Stroke* 21 : 765-770, 1990.
- 25) Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F : Elastic skeleton of intracranial cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 21 : 1722-1726, 1990.