

# 脳虚血の形態と機能

坂部 武史\* 武下 浩\* 藤原 義樹\*

## はじめに

脳虚血とは脳血流障害により脳酸素供給量が消費量に見合わなくなった状態をいい、その病態は脳低酸素である。脳が低酸素に対し抵抗が弱いことは古くから知られており、すでに四半世紀前、常温のヒトで4-5分間心停止が起こると、脳機能の完全な回復は望めないとされている。その後の膨大な基礎的研究にもかかわらず、この時間の壁は臨床的には破られていない。しかし、近年の脳虚血研究をふり返ると、虚血による脳機能障害が虚血中に起こる変化以外に、虚血後に血流を再開したとき、すなわち再灌流時に起こるいろいろの血流、代謝変化に由来するとする見解が強調されているのに気付く。虚血自体を一次的要因とすれば、後者は二次的障害要因といえる。これが事実であれば、この二次的障害要因を予防あるいは治療することにより脳はより長い虚血にも耐えうるであろう。このような観点から、近年の研究では虚血後の二次的障害要因と脳機能障害との関係を追及するものが多い。

本稿では主に全脳虚血の形態と機能変化に関する最近の知見をまとめ、今後の研究の方向と臨床との関連にもふれたい。しかし、形態と機能に密接に関連するものとして血流と代謝の論議を避けては通れないので、血流と代謝に関する事項も組込んだ。

## 1. 脳虚血の形態

### 1) 脳虚血の分類

Brierley, Graham<sup>1)</sup> は脳低酸素を古典的低酸素

の分類にしたがって分類している。虚血は stagnant hypoxia に相当する。虚血は全脳的に起きるときと局所に起きるときとがあり、血流が完全に停止する完全虚血 (ischemic anoxia) と、いくらかの血流が保たれる不完全虚血 (oligemic hypoxia) とがあるが、ヒトでの不完全虚血の量的定義は難しいが、動物モデルで不完全虚血というときは正常時の血流の約10%の場合が多い。局所脳虚血の代表は脳梗塞で、一般には副血行によりいくらかの血流が残る不完全虚血である。

同じ脳低酸素でも脳血流に相違があるので、虚血以外の原因による脳低酸素にもふれておく必要がある。Hypoxic hypoxia, anemic hypoxia では、脳血流量の代償性増加により、その状態がたとえ虚血の場合と同じ時間続いても心機能低下、全身血圧の低下を伴わない限り脳低酸素を起こしにくい。一言に脳低酸素と言っても、脳血流量が脳低酸素に伴って増加しうるときと、そうでないときがあることを意味し、脳低酸素の議論をするとき注意すべき点である。

### 2) 脳虚血による組織学的変化

一般に虚血に対し神経細胞が最も敏感で、ついで稀突起膠細胞、星状細胞の順に障害され、小膠細胞、血管は比較的障害されにくい<sup>2)</sup>。虚血による神経病理学的変化は、すべての型の脳低酸素の病理の基本とみなされている。

観察される形態学的変化が虚血によって起こった病変か、標本を作るため脳を固定する過程で起こった人為的変化かの区別は必ずしも容易でない。これに関して多くの議論がなされてきたが<sup>3,4)</sup>、Brown, Brierley<sup>5,6)</sup> によれば虚血で次のような変化が起こるとしている(図1)。すなわち、虚血後最も早期にみられる組織変化は、ミト

\*山口大学麻酔科

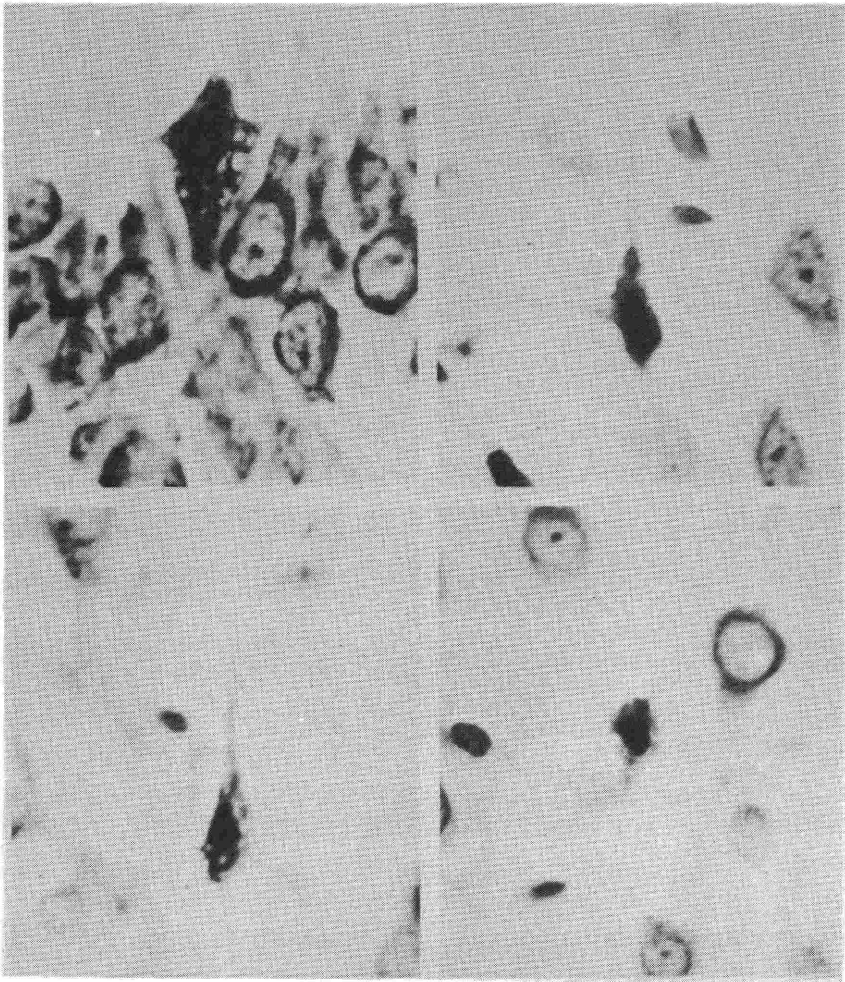


図1 虚血による脳の組織学的変化 (Levy et al<sup>6)</sup>.)

- 左上：原形質内に空胞 (microvacuole) を持った神経細胞がみられる (中央の細胞)
- 右上：典型的虚血性神経細胞変化 (ischemic cell change). 細胞体は角ばった形に変形し、核が濃染している。
- 左下：microvacuolation と ischemic cell change との移行期のものと思われる細胞。
- 右下：小さな不整形の小体が細胞の表面に付着している (ischemic cell change with incrustation)

コンドリアの膨化で、細胞体の中に多数の小胞体として認められる。これは変形した crista と考えられ、この変化を microvacuolation という。ラットでは5-15分の虚血で起こる。この時期には、細胞体や核の膨化は認められず、神経細胞周囲あるいは血管周囲にある星状細胞にもほとんど異常を認めない。15分あるいはそれ以上の虚血で細胞体と核に変化がみられるようになる。細胞体は縮小し濃く染まり、核は丸みを失い三角形に似た形に変わる (ischemic cell change)。この時期には

障害された神経細胞周囲、あるいは血管周囲の星状細胞の突起の膨化がみられることがある。虚血後ある期間動物が生存した場合、障害をうけた細胞体の表面を不整形の小体が覆うのがみられるようになる (incrustation)、その後 incrustation は消失し、細胞の染色性は著しく低下し均質化する (homogenization)。Levy ら<sup>6)</sup>によると incrustation は虚血後2時間、homogenization は虚血後数日経過した後にみられるとしている。

ここで注意すべきは、組織学的変化が起こる虚

表1 選択的易障害部位と障害されやすい細胞の順序

海馬	: CA 1, CA 4 > CA 3 > 顆粒細胞
小脳	: プルキンエ細胞 > 星状細胞 > バスケット細胞 > 顆粒細胞 > Golgi 細胞
線状体	: 小多形細胞 > 大型細胞
大脳皮質	: 3, 5, 6層錐体細胞 > 2, 4層

血時間が報告者によって必ずしも一致しないことである。3-5分の虚血ではすでに著しい変化をきたすとするものから<sup>7)</sup>、15分の虚血でも<sup>8,9)</sup>、さらには30分、60分の虚血でも比較的軽度の変化しか起きないとするものもある<sup>10,11)</sup>。Microvacuolationをともなった早期にみられる組織学的変化が、可逆性が不可逆性かについても議論があり<sup>12)</sup>、現在なお未解決である。

組織学的変化の検討で今一つ注意を要することは、脳虚血後早期には変化が無くても、動物をある期間生存させた後に調べると、組織変化が明らかになることである(病変の maturation)<sup>13)</sup>。したがって、虚血後早期の組織障害程度の判定は障害を過少評価する可能性がある。脳低酸素の組織変化に関する文献をみる場合、脳低酸素の持続時間のみならず侵襲後どれくらい経過して組織標本をとっているかを考慮に入れる必要がある。この点を考慮した系統的研究により、はじめてどれくらいの虚血で脳の組織学的変化が起こるかが明らかになる。

### 3) 選択的易障害性

前節で脳細胞の中でも神経細胞が膠細胞より障害され易いと述べたが、神経細胞の中でも虚血に対する抵抗性は脳の部位により差がある。表1に易障害性が高いとされている細胞をまとめた。何故これらの特定部位の神経細胞が障害され易い—選択的易障害性 (selective vulnerability)—のであろうか。大きく分けて2つの考え方がある。一つは Spielmeyer<sup>14)</sup> の血管原説 (vascular theory) といわれるもので、脳の解剖学的、生理学的特性による説明である。他の一つは Vogt<sup>15)</sup> の特異的感受性説 (pathocllisis) からの流れで、ある特定の神経細胞の物理化学的特性を原因とする考えである。

血管原説を支持する根拠の一つとして、障害が主な血管支配から遠い領域に起こることを重視するものがある。このような領域を boundary zone あるいは watershed area という(図2)<sup>16)</sup>。これらの部位では、血流が完全に停止しなくても、血

圧が自己調節の下限以下になると容易に障害をうける。しかし、これだけでは神経細胞の易障害性の説明はむづかしい。特異感受性説の流れといえるかどうかは別として、最近の研究でこれら易障害性細胞の持つ特徴に関して次のようなことが判かってきた。虚血で障害され易い部位では、興奮性アミノ酸を伝達物質とする神経支配が多く、これらのアミノ酸は主としてアスパラギン酸とグルタミン酸とされている<sup>17)</sup>。Meldrum ら<sup>18)</sup> は N-methyl-D-aspartate receptor に拮抗的に作用する 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid を海馬背側に投与すると、虚血後の神経の異常発火を抑制でき、Ca の細胞内蓄積が抑制できると報告している(後述 Ca の項参照)。また、海馬 CA 1 (易障害性の高い部位) に入力する entorhinal cortex からの線維 (perforant path) や中隔核からの線維を切断すると、虚血による CA 1 の錐体細胞の障害を軽減できるといわれる<sup>19,20)</sup>。以上の事実も易障害性の決定的説明にならないが、易障害性の高い部位の細胞がなんらかの生化学的、神経生理学的特性を有することは容易に想像できる。脳虚血の研究で易障害性の機序に関する研究は、今後さらに注目を集めるであろう。

### 4) 虚血による脳障害発生機序

虚血による脳障害発生には虚血中の酸素欠乏によるエネルギー障害が引金になっていることに疑問はないが、最近では再灌流後の二次的障害要因が注目されており<sup>21)-23)</sup>、形態と密接な関係があると考えられる。

#### (1) 虚血中および再灌流時の代謝障害

虚血により嫌気性代謝が進むと組織には乳酸が蓄積し、アシドーシスになる。アシドーシスが細胞機構を障害する機序は明らかではないが、アシドーシスがミトコンドリアの呼吸機能の回復を障害すること<sup>24)</sup>、微小血管床の腫張および構造変化をきたすことは知られている<sup>25)</sup>。Rehncrona ら<sup>26)</sup> は乳酸が 20-25 mmol/kg を越えるとエネルギー代謝の回復がみられないとしている。これら

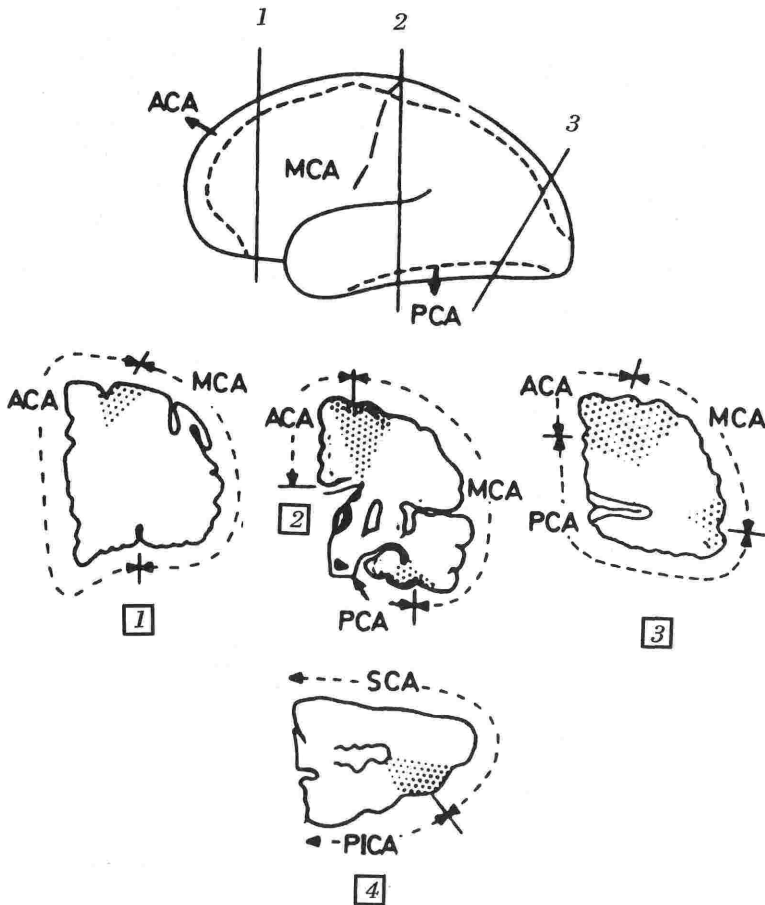


図2 Boundary zone の分布 (Graham<sup>16)</sup>)

①～③は、上段に示す実線1, 2, 3に沿って脳を切断した場合の右大脳半球切断面, ④は小脳半球. 点で占められる領域が boundary zone. ◀.....▶は各動脈の支配範囲を示す.

ACA : 前大脳動脈 MCA : 中大脳動脈  
 PCA : 後大脳動脈 SCA : 上小脳動脈  
 PICA : 後下小脳動脈

アシドーシスの影響について、完全虚血、不完全虚血の障害の差と関連して議論が多い(後述)。

細胞内 Ca の増加が脳低酸素による細胞障害の引金になるとする考えが、最近の研究で明らかとなり注目を集めている<sup>21),22),27)</sup>。Ca の細胞内蓄積は、Ca 依存性の phospholipase を活性化し、細胞膜の phospholipid の分解を促進し、遊離脂肪酸が増加する。遊離脂肪酸とくに多不飽和脂肪酸には細胞毒性があり、ミトコンドリア機能の抑制、膜の透過性変化、細胞膨化をきたす。さらに、再灌流時組織に酸素が供給されはじめると、蓄積し

た遊離脂肪酸が代謝され、その代謝産物により障害がさらに進む。たとえば、アラキドン酸が代謝され、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、フリーラジカルの産生が起る。これらの物質は血管攣縮、血液凝固亢進による血流障害や膜障害、透過性亢進をきたす。そのほか、Ca は蛋白代謝にも重要な役割を果している。Ca の代謝障害は neurofilament, neurotubulin などの細胞構築を障害することも注目されている。このように、Ca 蓄積が引金となって起こるいろいろの変化が細胞障害の発生機序とする考えは極めて

魅力的であるが、なお今後の研究を必要としている。

虚血後遅発性脳血流減少の出現とほぼ同時期に、脳酸素消費量増加がみられるという報告がある<sup>28)</sup>。血流減少に加えて脳酸素消費が増加することは、虚血後の脳障害を助長する因子となりうる。易障害部位での虚血後の神経発火亢進や、脳代謝の亢進がみられること<sup>29)</sup>、前述の興奮性アミノ酸に対する拮抗薬の投与、神経入力遮断で海馬の神経活動を抑制すると障害が少ないことなどから、機能亢進にともなって代謝の異常亢進が起こり、脳障害が進展するという考えは否定できない。

## (2) 再灌流時の血流障害

### ① No-reflow

脳虚血後に血流を再開したとき、血流が認められない領域が出現し (no-reflow), Ames ら<sup>30)</sup>はこの現象が、虚血後脳細胞の不可逆性障害の大きな要因とした。彼らによると、ウサギでは虚血が5-7分以上になると no-reflow がみられはじめ、その領域は虚血時間に比例して広がり、30分の虚血では脳の切断面の95%にみられるという。好発部位は大脳基底核、視床、脳幹、小脳であり、大脳皮質では軽度である。しかし、no-reflow の好発部位が選択的易障害部位と一致しないこと、あるいは10-15分の虚血で no-reflow が認められないにもかかわらず、明らかな組織障害が起こりうることなどから、no-reflow 現象の存在を批

判するものもある<sup>31)</sup>。しかし、No-reflow がみられなかったとする報告の中には、不完全虚血あるいは脳幹部が虚血にならないモデルを用いているものもあり、no-reflow を否定してしまうには根拠が十分でない。Kågströme ら<sup>32)</sup>はラットで autoradiography を用いて虚血後の no-reflow の存在を確認し、その部位が選択的易障害部位と一致することを報告している。また、Ginsberg ら<sup>33)</sup>の no-reflow 部位と神経症状とは良い相関を示している。Fischer ら<sup>34)</sup>は、虚血後、血圧を充分上昇させることにより no-reflow がみられなくなること、および、虚血時間が長くなる程 no-reflow を起こさないようにするために血圧を高く維持しなければならないことから、no-reflow 発生に虚血後低血圧の関与を示唆した。しかし、前述の Kågströme ら<sup>32)</sup>は、虚血後血圧を速やかに充分なレベルに回復させても no-reflow を認めており、低血圧のみでは no-reflow は説明できない。現在、血液の性状変化 (血液粘稠度上昇、凝血塊・血栓形成) により血流障害が起こるとするものが多い<sup>34)35)</sup>。血管周囲の膠細胞の浮腫、血管内皮細胞の浮腫、血管内 bleb による微小血管の閉塞を報告したグループも、その後の再検討で膠細胞の浮腫はみられるものの、血管内皮細胞の膨化、あるいは bleb は認められないとしている<sup>36)</sup>。新井<sup>37)</sup>は no-reflow 現象に関するいろいろの意見の相違は、実験方法、動物などの違いとし

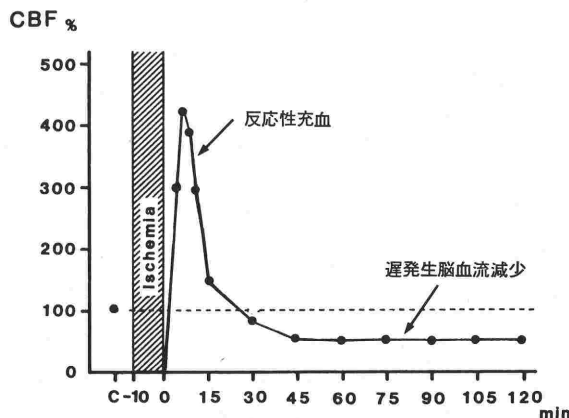


図3 全脳虚血後の反応性充血と遅発性脳血流減少 (イヌ)  
10分間の全脳虚血後、脳血流量 (CBF) は一過性に著しく増加し (反応性充血)、約30分すぎから低灌流が続く (遅発性脳血流減少)

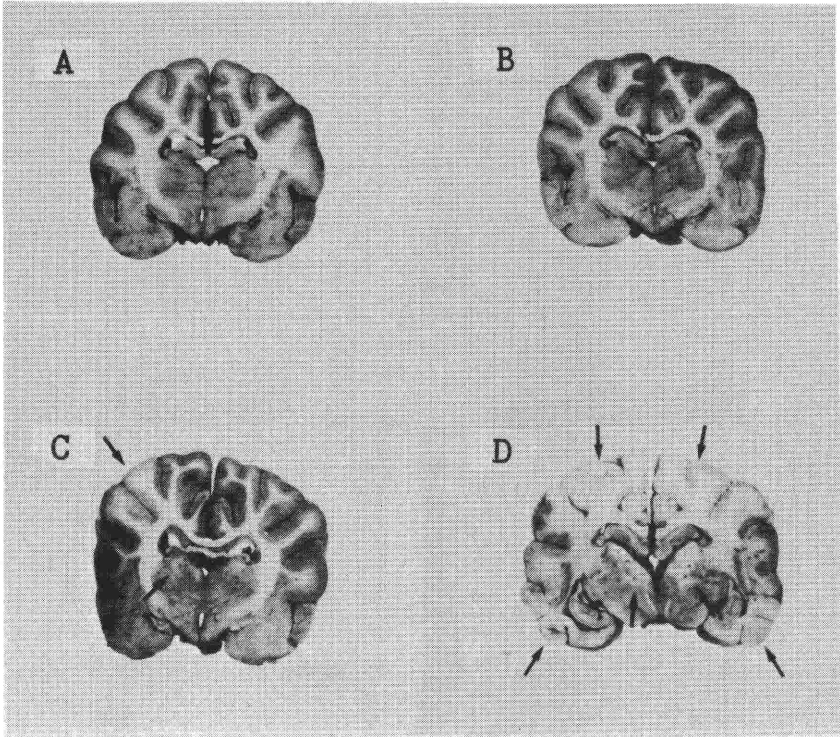


図4 全脳虚血後の血流障害 (イヌ)  
 10分間の全脳虚血後、再循環48時間後にカーボン灌流を行った脳の切断面。Aは虚血していない正常犬。B, C, Dは虚血後の神経機能がそれぞれほぼ正常, 中等度障害, 重度障害を示したもので、神経障害の程度が強いものほどカーボンの灌流欠損域が広い。

ている。No-reflow 現象が実験方法の差でなく、種属差によるとしたら重大で、ヒトではどうかということになる。No-reflow 現象の評価は変遷しつつ今日に及んでいる。

② 虚血後遅発性脳血流減少 (delayed hypoperfusion)

最近 no-reflow 現象以外に、もう一つの二次的障害因子として虚血後遅発性脳血流減少が注目されている<sup>21),38),39)</sup>。すなわち、脳虚血後、血流再開時の一過性血流増加 (反応性充血) に引き続き、血流が虚血前よりも減少することをいう (図3)。反応性充血は、脳組織の pH 低下、代謝産物の蓄積などにより脳血管が拡張するために起こると考えられている<sup>38)</sup>。遅発性脳血流減少の発生機序としては、脳血管収縮、血液の粘稠度、凝固亢進などが考えられている<sup>40),41)</sup>。われわれは、イヌで10分間の全脳虚血後再循環48時間後脳のカーボン灌流状態を検討し、神経障害の程度と灌流異常の程

度との相関を認めた (図4)。遅発性脳血流減少は異なった時期に no-reflow と同じ現象をみているのかなお明らかでない。no-reflow あるいは遅発性脳血流減少の有無を確認後、動物の長期的神経機能を検討することが可能になれば、このような虚血後の循環障害の神経機能に及ぼす意義がより明らかになろう。いずれにしても虚血後遅発性脳血流減少が神経学的予後に影響していると考えている研究者は多く、当分は脳虚血研究の重要な領域となるだろう。

2. 脳虚血と機能

脳虚血でわれわれの最も大きい関心は、虚血後の脳がその機能を回復しうるかかどうかである。いろいろな種属、モデルを用いてさまざまな脳機能を指標として検討がなされている。普通脳機能という場合、神経学的機能と脳の電気活動が最も重視される。動物モデルで神経学的機能をみること



ができないときは、脳電気活動の回復で機能が回復したとする文献も多い。しかし、脳電気活動が正常近くに回復してもその動物が行動的に正常になったかどうかは判定できず、ここに脳虚血研究の困難がある。また、人によっては代謝の回復をもって機能回復の指標とするときがある。この場合は機能の指標として脳電気活動をとりあげるよりさらに事態は複雑で、代謝と機能との間に大きいギャップがあることは周知の事実である。これらの問題を念頭にいれつつ、本稿では脳電気活動、エネルギー代謝、神経学的機能について考察する。

どのような指標をとるにせよ、動物の種属の差（たとえば副血行路に差があるときがある）、虚血法の差（脳への血流だけを遮断しているのか、全身の血行を停止させているのか）、虚血の程度の差（完全か不完全か）、で結果がことなる可能性がある。これらの要因以外に、同じモデルで行っても虚血解除後の全身管理が極めて重大な影響を持つ。一つの実験グループについては可能な限りの均一な全身管理が必要となる。種属、虚血モデルの違いを考慮しても、機能回復可能な虚血時間がさまざまなのは、虚血後の機能予後に影響する因子の制御がいかに関難かを示している。

### 1) 脳電気活動

常温下で脳血流が完全に停止すると10秒前後で意識が消失することは臨床でよく知られている。古典的業績として完全虚血後の脳波変化は Sugar, Gerard<sup>42)</sup>によれば、数秒の latent period の後まず低振幅速波に移行し、次いで高振幅徐波化し、次第に振幅が減少しつつは平坦化する。脳波の平坦化は通常15-25秒で起こるが、意識はそれ以前に消失する。回復はほぼこれと逆の過程をとる。ヒトでの詳細な検討は不可能に近いが、頸動脈手術時の頸動脈閉塞（不完全脳虚血）による脳波変化が参考になる。頸動脈閉塞で局所脳血流量が 16-17 ml/100 g/min に低下すると脳波は平坦化し、これ以下の血流が5-10分続くと神経障害を残すとされている<sup>43)</sup>。

動物実験で完全脳虚血の場合、Hossmann, Kleihues ら<sup>44)</sup>はネコ、サルで60分間の完全虚血後も電気生理学的に脳機能の回復が認められることを報告した。この場合の回復とは、自発脳波あるいは誘発脳波の回復を意味している。回復する群では再循環時反応性充血がみられ、回復しない

群では血流再開後の脳血流が減少しており、虚血後の脳血流の良否が機能回復に影響するとした。このような電気生理学的回復には少なくともエネルギー代謝の回復が必要で、energy charge が0.5以下、ATP が 0.8  $\mu\text{mol/g}$  以下では脳波は出現しない。脳の電気生理学的回復が必ずしも臨床的脳機能の回復を意味しないとの批判は当然だが、脳が60分の完全虚血後も再循環を充分行うことで従来考えられたよりももっと長い虚血に耐える可能性を示したものとして多くの関心をよんだ。多くの臨床家、研究者の関心は蘇生後の脳灌流障害を含むさまざまな二次的要因を改善することにより、脳機能の回復をはかることに寄せられている。

### 2) エネルギー代謝

虚血により10秒以内に PCr, ATP は有意に低下し、ADP, AMP, 乳酸が増加する。Energy charge は5-7分でほとんどゼロに近くなる。ところがこのエネルギー代謝障害は虚血後比較的早期に回復することが明らかにされてきた。15-60分の虚血後でもミトコンドリアのリン酸化能力は障害されず、エネルギー産生機能は回復しうる。したがって、実験動物では15分、場合によっては30-60分の虚血後、エネルギー産生低下が原因で不可逆性障害が起こるとは考え難い。Steen ら<sup>46)</sup>はイヌで ATP, ADP, AMP は虚血後比較的早期に回復するのに対し、脳酸素消費量の回復が遅れることから、虚血後エネルギーを利用する過程に障害が起こるとした。エネルギーレベルの回復のみでは脳細胞障害を防ぐに不十分であることは、選択的易障害部位でも明らかにされている<sup>47)</sup>。

アシドーシスが脳エネルギー代謝を障害しやすいことと関連して、脳虚血に関する基礎研究の中で不完全脳虚血（正常の10%以下の脳血流量）の方が完全全脳虚血よりも脳電気活動、あるいは脳代謝の面から予後が悪いという報告がある<sup>48),49)</sup>。その理由として、血流残存によりブドウ糖供給が持続し、乳酸産生がより多くなり、アシドーシスが強くなること、暖かな血流のため凝集塊が形成されること、低酸素（無酸素ではない）によりフリーラジカルが産生されるなどがあげられている<sup>50)</sup>。しかし、Steen ら<sup>46)</sup>は、10分間の完全虚血と不完全虚血では不完全虚血の方が神経学的機能が明らかに良いと報告している。おそらく全脳虚血ではわずかの血流がある方が、全くない時よりも

表2 神経学的評価法

Goldstein et al. (イヌ)	
1度(正常);自ら摂食でき,運動失調なく正常に行動する.	
2度(中等度障害);自力で起立できる.しかし失調性であるか盲目.	
3度(重度障害);自力で起立できない.あるいは昏睡.	
4度(死亡);48時間以内に死亡.	
Safar et al. (イヌ)	
1. 意識レベル	
正常=0, 混濁=2, せん妄=4, 昏迷=6, 昏睡=8	
2. 反射, 運動機能	
a. 瞳孔径 正常=0, 中等度異常=2, 重度異常=4	
b. 眼瞼反射 正常=0, 緩慢=2, なし=4	
c. 角膜反射 正常=0, 緩慢=2, なし=4	
d. 対光反射 正常=0, 緩慢=2, なし=4	
e. 疼痛反応 正常=0, 緩慢=2, なし=4	
f. 筋緊張 正常=0, 異常=2, なし=4	
g. 麻痺 なし=0, 中等度=2, 重度=4	
3. その他	
a. 燕下運動, 咽頭反射 正常=0, なし=4	
b. 音刺激に対する反応 正常=0, 異常=2, なし=4	
c. 自力ですわれる 良好=0, 不十分=2, 不能=4	
d. 自力で立てる 良好=0, 不十分=2, 不能=4	
e. 自分で水を飲む 良好=0, 不十分=2, 不能=4	
f. 運動失調 なし=0, 中等度=2, 重度=4	
4. 呼吸	
a. 回数 正常域=0, 異常=2, 無呼吸=4	
b. パターン 正常=0, 異常(喘ぎ呼吸, 不整)=4	
c. 気道反射 あり=0, なし=4	
総計=100(昏睡もしくは死) 正常=0	

予後が悪いという考えの臨床的意義は少ないのではなからうか。

### 3) 神経学的機能

ヒトでの  $\text{PaO}_2$  低下と神経症状の関連をみると,  $\text{PaO}_2$  が 70 mmHg 程度になると暗順視力が低下する.  $\text{PaO}_2$  が 60-70 mmHg では複雑な仕事の学習能力が低下, 55 mmHg 以下で簡単な記憶ができない, 50 mmHg 以下で判断力の低下, 以後次第に意識が混濁し, 30 mmHg 程度になると意識が消失する<sup>51)</sup>. Cohen ら<sup>52)</sup>によれば,  $\text{PaO}_2$  が 35 mmHg (脳静脈血の  $\text{PaO}_2$ は 27 mmHg) では脳酸素消費量は変化しないが, 脳ブドウ糖消費量および乳酸産生が増加し, 脳で嫌気性代謝が起こっているという. ヒトの虚血時の症状を経時的に見ることはできないが, Rossen ら<sup>53)</sup>の古い報告では, 頸部を駆血 (600 mmHg) すると5-6秒で眼球が中央に固定し, 6-7秒で意識消失, 10秒以内に角膜反射消失が起こる. 虚血が100秒

まででは完全な機能回復がみられる. 動物での実験ではウサギ, ネコ, イヌでは虚血により15-25秒で脳波消失, 10-90秒で角膜反射消失, 35-95秒で対光反射消失, 39-120秒で自発呼吸が消失する<sup>51)</sup>.

前2項で述べた虚血後の脳電気活動あるいは代謝機能の回復は, 必ずしもその個体の神経機能が虚血前の状態に回復したことを意味しない. 虚血後の神経学的機能予後を観察した動物実験の報告結果をみると, 神経障害度の判定方法はいろいろで, 行動を詳しくみる方法もあるが, 大部分は主に意識状態, 運動障害の程度, 簡単な反射をみる方法がとられている(表2)<sup>54), 55)</sup>. 虚血モデルで注意すべきは, 脳の選択的虚血か, 心停止すなわち全身性虚血かである. 後者では脳以外の臓器の虚血による障害の影響で二次的に脳機能障害が起こることを考慮する必要がある. 神経学的に障害なしに機能が回復しうる最も長い時間を revival time という. 文献的には, ウサギの選択的脳虚血では, revival time は15-20分以下であろう<sup>56), 57)</sup>. イヌでは Steen ら<sup>46)</sup>によれば8-9分の選択的完全全脳虚血ではほとんど障害を残さずに回復するが, 10分になると障害を残す. 不完全虚血の場合, この時間は長くなり, 12分でも回復するものがみられる. イヌで25分の虚血(頭蓋内圧を血圧以上に上昇させる)後障害なしに回復したとの報告があるが<sup>58)</sup>, 低体温の影響を否定できない. Nemoto ら<sup>59)</sup>はサルで頸部駆血全脳虚血モデルで15分の虚血後12-24時間後に4頭中2頭に完全な脳機能の回復を認めた. 16分では重度神経障害を認め, 彼らは revival time を15分とした. しかし, 20-24分でもほとんど神経障害を残さずに回復することも報告されている<sup>60)</sup>. Hossmann ら<sup>61)</sup>は一連の研究で60分の虚血後脳波, 誘発電位, 代謝の回復を示したが, 最近の研究ではネコで60分間の完全虚血後でも神経障害を残さないで回復するという.

ひるがえって臨床をみると, たとえ心肺蘇生はできても残存する神経機能障害のために社会復帰できないことが多い. これら神経機能障害は低酸素後脳症とよばれ, 徐皮質, 様々な程度の運動失調・麻痺, ミオクロヌス, 言語障害, 痴呆, 精神障害などである. われわれが経験した来院時心停止症例49例中, 心肺蘇生法により心拍動が再開



した14例（蘇生率29%）の予後も極めて不良で、社会復帰できたものはなく、死亡をまぬがれたものでも中等度から重度障害を残すか植物状態となった。蘇生後一般には平坦脳波が24時間以上続くものの予後は悪い、蘇生1時間後の深昏睡も予後不良で、24時間後、収縮期血圧が90 mmHg以下、疼痛刺激に無反応、瞳孔散大、対光反射消失がそろそろものは99.9%死亡するともいわれる<sup>62)</sup>。蘇生後の脳波について Hockaday ら<sup>63)</sup> の分類がよく知られているが、われわれの蘇生例の検討で、回復例では24時間以内に脳波が軽度ないし中等度(Hockaday の分類 I, II) に回復し、死亡例のほとんどは最初から高度以上が持続した<sup>64)</sup>。

虚血後の循環障害がヒトでもその神経学的機能回復に影響すると想像されるが、ヒトで蘇生後の脳循環・代謝を検討した研究は少ない。Beckstead ら<sup>65)</sup> は蘇生後2-6時間は脳血流量、酸素消費量とも正常の50%に減少するが、6時間以降では脳酸素消費量に対して脳血流量が多くなり、この状態が少なくとも6時間つづくという。われわれの検討では心停止蘇生後一次性頭蓋内病変のため早期に著しい頭蓋内圧亢進をきたした例を除くと、蘇生後72時間までは脳血流量は正常か、やや低値をしめす程度であった<sup>64)</sup>。明らかにいえることは、脳酸素消費量低値が持続するものは予後が悪い。臨床で、心停止蘇生後頭蓋内圧上昇による脳灌流障害が予後に影響するとする報告もあるが<sup>66)</sup>、われわれの症例では特定の症例を除き頭蓋内圧の上昇はみられなかった<sup>67)</sup>。

もともと健康な動物で、一定時間の虚血後循環を再開したときと違い、臨床では心停止前の低血圧、低酸素、さらに、蘇生後の呼吸・循環維持の困難さなどを考慮すると、虚血後の脳機能の回復の現実には厳しいといわざるをえない。

虚血の病態解明に動物における基礎的研究が重要であることはいままでもないが、動物実験の結果と臨床との隔たりが大きいことを考えると、臨床で今後、positron emission tomography, NMRなどを用い、心肺蘇生後の脳循環・代謝変化を局所脳について検討することはヒトでの蘇生後脳障害の病態解明に役立つ。

## 要 約

脳虚血は脳低酸素の代表的なもので、その基礎

的研究の進歩はめざましい。しかし、いろいろな虚血モデルについて得られた動物実験結果の解釈には注意を要する。全身虚血モデルか選択的脳虚血モデルか、後者では完全虚血か不完全虚血かにより大きくことなる。虚血による形態学的変化の特徴は一応整理されてきたが、最近、虚血後早期に無変化でも後で組織学的変化が出現することが明らかとなり、系統的再検討が必要である。脳虚血の研究で現在最も注目されているのは易障害性と二次的障害因子である。前者ではとくに海馬の生化学的、神経生理学的特性についての知見が集積されつつある。後者は再灌流後の no-reflowあるいは遅発性脳血流減少が主なものである。No-reflow についてはなお議論が続いているが、遅発性脳血流減少が機能の回復と関係していると考えられる研究者は多い。虚血による脳障害の発生機序として、Ca の細胞内蓄積が引金となって起こるさまざまな変化も注目されており、形態学的変化との関連を明らかにする必要がある。虚血後の脳機能の回復をみるには神経学的所見によるのが最もよいと思われるが、動物モデルによっては困難な場合がある。脳電気活動、エネルギー代謝をみるかぎり、脳が従来考えられてきたより長い虚血にも耐えるようである。しかし、これは必ずしも神経学的機能回復と結付かない。神経学的機能が正常に回復してはじめて脳蘇生に成功したといえる。虚血の病態、治療についてはなお多くの基礎的研究が必要な段階である。

## 参 考 文 献

- 1) Brierly, J. B., Graham, D. I.: Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system In: Greenfield's Neuropathology, 4th ed. (Adams, J. H., Corsellis J. A. N., Duchen, L. W., eds) pp. 125-207, Edward Arnold, London, 1984.
- 2) Jacob, H.: Vulnerability of the Brain in Hypoxaemia, p. 153. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963.
- 3) Cammermeyer, J.: Is the solitary dark neuron a manifestation of postmortem trauma to the brain inadequately fixed by perfusion. Histochemistry 56:97-115, 1978.
- 4) Duchen, L. W.: General pathology of neurons and neuroglia. In: Greenfield's Neuropathology, 4th ed. (Adams, J. H., Corsellis, J. A. N., Duclen, L. W., eds) pp. 1-52, Edward Arnold, London, 1984.
- 5) Brown, A. W., Brierley, J. B.: The earliest alterations in rat neurons and astrocytes after anoxia-

- ischemia. *Acta Neuropath* 23:9-22, 1973.
- 6) Levy, D. E., Brierley, J. B., Silverman, D. G., Plum, F.: Brief hypoxia-ischemia initially damages cerebral nervous. *Arch Neurol* 32:450-456, 1975.
  - 7) Weinberger, L. M., Gibbon, M. N., Gibbon, J. H.: Temporary attest of the circulation to the central nervous system. I. Physiologic effects. *Arch Neurol Psychiatry* 43:961-986, 1940.
  - 8) Miller, J. R., Myers, R. S.: Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. *Neurology* 22:888-904, 1972.
  - 9) Marshall, L. F., Graham, D. I., Durity, F., Lunsbury, R., Welsh, F., Langfitt, T. W.: Experimental cerebral oligemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part 2: Brain morphology. *J. Neurosurg.* 43:318-322, 1975.
  - 10) Arsenio-Nunes, M. L., Hossmann, K.-A., Farkas-Bargeton, E.: Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischemia. *Acta Neuropath* 26:329-344, 1973.
  - 11) Hossmann, K.-A., Sato, K.: The effect of ischemia on sensorimotor cortex of cat: electrophysiological, biochemical and electromicroscopic observations. *J. Neurol* 198:33-45, 1970.
  - 12) Negovsky, V.-A.: General problems of the post-resuscitation pathology of the brain. *Resuscitation* 7:73-81, 1979.
  - 13) Ito, U., Spatz, M., Walker, J. T.: Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. I. Light microscopic observations. *Acta Neuropath.* 32:209-223, 1975.
  - 14) Spielmeyer, W.: *Zentrale, Veränderungen infolge von zirkulationsstörungen, Histopathologie des Nervensystems.* pp. 362-405 Berlin Springer-Verlag. 1922.
  - 15) Vogt, O.: *Ber Begriff der Pathoklise.* *J. Psychol Neurol* 31:245-255, 1925.
  - 16) Graham, D. I.: The pathology of brain ischemia and possibilities for therapeutic intervention *Br. J. Anaesth.* 57:3-17, 1985.
  - 17) Wieloch, T.: Neurochemical correlates to selective neuronal vulnerability. In: *Progress in Brain Research. Vol. 63 Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage.* Kogure, K., Hossmann, K.-A., Siesjö, B. K., Welsh, F. A. (Eds) pp. 69-85 Elsevier Science Publishers, B. V., Amsterdam, New York, Oxford 1985.
  - 18) Meldrum, B., Evans, M., Griffith T., Simon, R.: Ischemic brain damage: The role of excitatory activity and of calcium entry. *Br. J. Anaesth* 57:44-46, 1985.
  - 19) Wieloch, T., Lindvall, O., Blomqvist, P., Gage, F.: Evidence for amelioration of ischemic neuronal damage in the hippocampal formation by lesions of the perforant path. *Neurol Res* 7:24-26, 1985.
  - 20) Pulsinelli, W. A.: Deafferentation of the hippocampus protects CA 1 pyramidal cells against ischemic injury. *Stroke* 16:144, 1985.
  - 21) Siesjö, B. K.: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 1:155-185, 1981.
  - 22) Raichle, M. E.: The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 13:2-10, 1983.
  - 23) Hossmann, K.-A.: Treatment of experiental cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metabol* 2:275-297, 1982.
  - 24) Hillerd, L., Ernster, L., Siesjo, B. K.: Influence of in vitro lactic acidosis and hypercapnia on respiratory activity of isolated rat brain mitochondria. *J. Cereb Blood Flow Metabol.* 4:430-437, 1984.
  - 25) Paljärvi, L., Rehncrona, S., Söderfeldt, B.: Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: quantitative ultrastructural changes in capillaries of rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol. (Berl)* 60:232-240, 1983.
  - 26) Rehncrona, S., Rosen, I., Siesjö, B. K.: Excessive cellular acidosis: an important mechanism of neuronal damage in the brain. *Acta Physiol Scand* 110:435-437, 1980.
  - 27) White, B. C., Winegar, C. D., Wilson, R. F., Hoechner, P. J., Trombley, J. H.: Possible role of calcium blockers in cerebral resuscitation: A review of the literature and synthesis for future studies. *Crit Care Med*: 11:202-207, 1983.
  - 28) Hossmann, K.-A., Sakai, S., Kimoto, K.: Cerebral uptake of glucose and oxygen in the cat brain after prolonged ischemia. *Stroke* 7:301-305, 1976.
  - 29) Suzuki, R., Yamaguchi, T., Inaba, Y., Wagner, H. G.: Microphysiology of selectively vulnerable neurons. In: *Progress in Brain Research Vol. 63, Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage.* Kogure, K., Hossmann, K.-A., Siesjö, B. K., Welsh, F. A. (Eds) Elsevier Science Publishers. pp. 59-68, Amsterdam, New York, Oxford, 1985.
  - 30) Ames, A. III., Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, J. M., Majno, G.: Cerebral, ischemia II, The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol* 52:437-453, 1968.
  - 31) Brierley, J. B., Meldrum, B. S., Brown, A. W.: The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. *Arch Neurol* 29:367-374, 1973.
  - 32) Kågströme, E., Smith MajLis, Siesjö, B. K. Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb Blood Flow Metabol*, Vol. 3 170-182, 1983.
  - 33) Ginsberg, M. D., Myers, R. E.: The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest. *Neurology* 22:998-1011, 1972.
  - 34) Fischer, E. G., Ames, A. III, Lorenzo, A. V.: Cerebral blood flow immediatery following brief circulatory stasis. *Stroke* 10:423-427, 1979.
  - 35) Hossmann, K.-A., Takagi, S.: Osmolarity of brain in cerebral ischemia. *Exp Neurol* 51:124-131, 1976.

- 36) Fischer, E. G., Ames, A. III., Hedley-Whyte, E. T., O'Gorman, S.: Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 8:36-39, 1977.
- 37) 新井達潤: 虚血後の血管原性二次性脳障害因子。ICU と CCU 9:1149-1156, 1985.
- 38) Hossmann, K.-A., Lechtape-Grüter H., Hossmann, V.: The role of cerebral flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z Neurol* 204:281-299, 1973.
- 39) Snyder, J. V., Nemoto, E. M., Carrol, R. V., Safar, R. Y.: Global ischemia in dogs: intracranial pressure, brain blood flow and metabolism. *Stroke* 6:21-27, 1975.
- 40) Siemkowicz, E.: Cerebrovascular resistance in ischemia. *Pflüegers Arch* 388:243-247, 1980.
- 41) Hossmann, V., Hossmann, K.-A., Takagi, N.: Effect of intravascular platelet aggregation on blood recirculation following prolonged ischemia of the cat brain. *J. Neurol* 222:159, 1980.
- 42) Sugar, O., Gerard, R. W.: Anoxia and brain potentials. *J. Neurophysiol* 1:558-572, 1938.
- 43) Boysen, G., Engell, H. C., Pistolesse, G. R., Fiorani, P., Agnoli, A., Lassen, N. A.: On the critical lower level of cerebral blood flow in man with particular reference to carotid surgery. *Circulation* 49:1023-1025, 1974.
- 44) Hossmann, K.-A., Kleihues, P.: Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 29:375-384, 1973.
- 45) Siesjö, B. K., Wieloch, T.: Cerebral metabolism in ischemia: Neurochemical basis for therapy. *Br. J. Anaesth* 57:47-62, 1985.
- 46) Steen, P. A., Michenfelder, J. D., Milde, J. H.: Incomplete versus complete cerebral ischemia: Improved outcome with minimal blood flow. *Ann. Neurol* 6:389-398, 1979.
- 47) Pulsinelli, W. A., Duffy, T. E.: Regional energy balance in rat brain after transient forebrain ischemia. *J. Neurochem* 40:1500-1503, 1983.
- 48) Hossmann, K.-A., Zimmermann, V.: Resuscitation of the monkey brain after 1 hour complete ischemia. I. Physiological and morphological observations. *Brain Res.* 81:59-74, 1974.
- 49) Nordström, C. H., Rehncorona, S., Siesjö, B. K.: Restitution of cerebral energy state after complete and incomplete ischemia of 30 min duration. *Acta Physiol Scand* 97:270-272, 1976.
- 50) Siesjö, B. K.: Metabolic aspects of cerebral hypoxia-ischemia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 78:261-269, 1977.
- 51) Siesjö, B. K.: *Brain Energy Metabolism*, John Wiley, New York, Brisbane, Toronto, 1978.
- 52) Cohen, P. J., Alexander, S. C., Smith, F. C., Reivich, M., Wollman, H.: Effects of hypoxia and normocapnia on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J. Appl Physiol* 23:183-189, 1967.
- 53) Rossen, R. H., Kabat, H., Anderson, J. P.: Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiat* 50:510-528, 1943.
- 54) Goldstein, A., Wells, B. A., Keats, A. S.: Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital. *Arch. int. Pharmacodyn* 161:138-143, 1966.
- 55) Safar, P., Stezoski, W., Nemoto, E. M.: Amelioration of brain damage after 12 minutes' cardiac arrest in dogs. *Arch Neurol* 33:91-95, 1976.
- 56) Marshall, L. F., Duiry, F., Lounsbury, R., Graham, D. I., Welsh, F., Langfitt, T. W.: Experimental cerebral oligemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part I: Pathophysiology, electroencephalography, cerebral blood flow, blood-brain barrier and neurological function. *J. Neurosurg* 43:308-317, 1975.
- 57) Kolata, R. J.: Survival of rabbits after prolonged cerebral ischemia. *Stroke* 10:272-277, 1979.
- 58) Neely, W. A., Youmans, J. R.: Anoxia of canine brain without damage. *JAMA* 183:1085-1087, 1963.
- 59) Nemoto, E. M., Bleyaert, A. L., Stezoski, S. W., Moosy, J., Rao, G. R., Safar, P.: Global brain ischemia: A reproducible monkey model. *Stroke* 8:558-564, 1977.
- 60) Miller, J. R., Myers, R. E.: Neurological effects of systemic circulatory arrest in the monkey. *Neurology* 20:715-724, 1970.
- 61) Hossmann, K.-A.: Post-ischemic resuscitation of the brain: selective vulnerability versus global resistance. In: *Progress in Brain Research Vol. 63 Molecular Mechanism of Ischemic Brain Damage*. pp. 3-17 (Eds. Kogure, K., Hossmann, K.-A., Siesjö, B. K., Welsh, F. A., Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1985).
- 62) Erhardt, L. R., Sederholm, M., Gertz, I.: Emergency room resuscitation of patients with cardiac arrest outside hospital. *Acta Med. Scand.* 206:55-59, 1979.
- 63) Hockaday, J. M., Potts, F., Epstein, E.: Electroencephalographic changes in acute anoxia from cardiac and respiratory arrest. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 18:575-586, 1965.
- 64) 前川剛志, 武下 浩, 坂部武史, 宮内善豊, 立石彰男, 松本桂子: 蘇生時の脳波と脳循環・代謝. *臨床脳波* 27: 703-709, 1985.
- 65) Beckstead, J. E., Tweed, W. A., Lee, J., Mackeen, W. L.: Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke* 9:569-573, 1978.
- 66) Senter, H. J., Wolf, A., Wagner, F. C. Jr.: Intracranial pressure in nontraumatic ischemia and hypoxic cerebral insults. *J. Neurosurg* 54:489-493, 1981.
- 67) Sakabe, T., Tateishi, A., Miyauchi, Y., Maekawa, T., Matsumoto, M., Tsutsui, T., Takeshita, H.: Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* (in press).