

虚血による脳障害の特異性

桐野高明*

要 旨

ヒトを含めて、動物の体細胞は好氣的な代謝を営んでいる。従って、長時間の虚血には耐えることができない。しかし、他の臓器の細胞に比較すると、脳の細胞は特別虚血に対して脆弱である。この理由を明らかにすることは脳虚血に対する治療を進歩させる上でぜひとも必要である。神経細胞は脳を構成する細胞のなかでも特別に虚血に対して脆弱である。神経細胞の脆弱性は均一ではなく、海馬の錐体細胞や小脳のプルキンエ細胞のように短時間の虚血によって壊死に陥る細胞群をはじめとして一定のヒエラルキーがある。脆弱性の差異は、神経細胞の受容体、特に興奮性神経伝達物質に対する受容体の分布の特異性の差異に帰せられるという仮説が広く支持されている。興奮性神経伝達物質、特にグルタミン酸が細胞外腔に増加すると、細胞内の Ca^{++} が増加して細胞死に至るとする仮説である。しかし、そのメカニズムの詳細は不明であり、いまだ仮説の域にとどまっているといわざるを得ない。脳の機能は神経細胞の高度に分化した構造によって支えられている。虚血による神経細胞の壊死は、その神経細胞の細胞体が存在する局所に留らず脳全体に波及していく。その意味で脳には厳密な局所損傷は存在しない。このような脳の組織としての特異性が脳の虚血性障害の病態を複雑にしている。

脳の臓器としての特異性

ヒトを特徴づけているのは脳である。われわれの呼吸器、循環器、消化器などの臓器がきわめて巧妙にできていることは驚くべき事実ではある

が、本質的には他の哺乳動物（あるいは他の脊椎動物）と何ら差異はない。ヒトをヒトたらしめている臓器は脳を置いて他にはないであろう。しかしながら、この重要な臓器は大変困った弱点を抱えつつ進化してきたといえる。その弱点とはつぎの3点である。

- 1) 脳は虚血などの緊急事態に対して極めて脆弱である。
- 2) 脳は高度に分化した機能が局在していて、局所が壊されるとその局所の担当する機能も失われる。
- 3) 脳は一たび破壊されると再生しない。

脳が破壊されることは、ヒトだけではなくどの動物にとっても、その個体の生存に非常に不利である。にも拘らず、虚血のような事態に直面すると脳は容易に壊され、壊れた脳の機能は回復しない。この事実は何を意味するのであろうか。おそらく、脳は上記のような不利な条件下におかれているにも拘らず、現実の問題として虚血という事態に直面することは進化の歴史上ほとんどなかったのではないだろうか。動物の生存には、越えなければならない難関が数多く存在する。このような進化の過程では脳の脆弱性は、弱点として淘汰の対象にはならなかったに違いない。むしろ、虚血に対して極めて脆弱であっても、的確な情報処理のできる設計の脳が哺乳動物の進化を助けたと考えると間違いないだろう。

ヒトにおいて初めて脳の虚血が比較的多数の個体の生存をおびやかすようになったといえる。これは野性の動物では存在しない問題だったのであろう。ヒトの生活様式が現在の状態になり、平均寿命が80才に近くなった現代の先進諸国のヒトに特有の問題であるといっても過言ではないだろう。実際、3大死因のうちの2つは脳虚血が大きな意

*帝京大学脳神経外科

味を有している。虚血性心疾患での大きな問題点の一つが心停止時の全脳虚血であることを考慮に入れると、脳虚血がヒトの生存をおびやかす大きな問題であり、脳の虚血に対する脆弱性が現代人の弱点になっている。

虚血に対する脳の脆弱性

虚血は脳にとって重大な緊急事態である。脳虚血は脳を灌流する主幹動脈の閉塞によって発生する（心停止はもっとも根幹の動脈である大動脈が閉塞したのと同じことだからこの定義は一般性がある）。脳の重要な領域が虚血に陥るには大きな病変を必要としない。もし心原性の塞栓によって脳梗塞が発生するのなら、高々径数 mm の塞栓子が飛来すれば十分である。このような微小な病変により、一人の人間が生涯かかって積み上げた技巧や知識などの貴重な能力が不可逆的に失われてしまう。それも、多分虚血が数10分負荷されることによって運命が決められる。虚血はヒトの脳にとってまことに緊急事態である。

虚血による脳組織の破壊をおこさないためには、心停止や脳の主幹動脈の閉塞を来さないようにする以外にはない。しかし、程度の違いはある、血管閉塞は多くの場合避け得ない。すでに発生した虚血にどう対処するかを考えておくのが医師の務めであろう。最も有効で絶対に必要な治療法は脳の血流をできるだけ早く再開させることである。脳の血流が再開しないのならば、その血管が栄養する領域の脳には組織として生存していく望みはない。不可逆的な脳組織の破壊が進行する前に血流を再開することが重要である。もし血流再開の時機を失って、局所の脳組織が崩壊しているのなら、すでに血流を再開することが無駄であるばかりでなく、脳浮腫の発生を加速させることになって危険でさえある。虚血巣に血流をどのように再開させるか、また再開できるかは、脳虚血治療の大きな課題である。この課題は脳特有の問題というよりは、動脈硬化、血栓形成、線溶機構などのメカニズムの究明により解決していくべき一般的な課題であろう。

大きな問題は、脳においては血流が再開したとしても組織の破壊、神経細胞の壊死が進行するということである⁷⁾。脳だけではなく、他の臓器においても虚血後の再灌流障害の問題は重要なテ-

マとして研究がなされている。しかし、血流が再開されているにも拘らず細胞の壊死が進行する傾向は脳において著しい。

臨床的な脳虚血は脳の様々な部位に極めて不均一に加わるのが通例である。その結果、虚血による脳の傷害は極めて不均一に発生する。多くの場合は虚血性神経細胞壊死のパターンは虚血のパターンに依存して進行する。強い虚血にさらされた部位では強い組織破壊が発生し、虚血の軽い部位では傷害も軽い。このような複雑な病態を議論していたのでは『脳は虚血に弱い』という事実以外にはっきりしたことはなかなか把握できない。そこで、脳全体に短時間の虚血が均一に加わって、その後均一な血流再開がなされた場合の変化を検討する立場が好まれる。このような虚血が負荷されたあとの脳の病変を観察することにより、神経細胞はなぜ虚血に対して脆弱なのかをより分析的に調べることができそうである。

脳に均一の虚血が加わった後に、比較的短時間のうちに血流が再開して来る場合、脳の虚血に対する脆弱性が典型的にあらわれる。壊死に陥る神経細胞はきわめて不均一に分布する（図1）。虚血に対する脆弱性には一定のヒエラルキーが存在していて、どの神経細胞もおしなべて同様に虚血に対して脆弱なわけではない。この事実は実験動物でよく研究されていて、ヒトの脳でも実験動物と同一のヒエラルキーのパターンが存在すると考えてよい証拠が豊富に存在する。最も虚血に対して脆弱なのは海馬（図2）と小脳の神経細胞である。海馬では海馬 CA1 領域の錐体細胞の大部分と CA4 領域（erdfolium）の錐体細胞の一部が脆弱である⁸⁾。小脳では特にプルキンエ細胞が破壊されやすい¹¹⁾。さらに虚血が高度になると、大脳皮質の第3、5層の錐体細胞や線条体背外側部の神経細胞が壊される¹⁰⁾。このように、神経細胞の虚血に対する脆弱性には明らかなヒエラルキーが存在する。注意しておかなければならないことは、このヒエラルキーは部位的なヒエラルキーではないことである。脆弱性は個々の神経細胞が持つ特有の性質に基づいて個々の神経細胞に対して発生してくる。このため同一の虚血にさらされた脳の局所において、明らかに壊死に陥る神経細胞のすぐ隣に生きのびる神経細胞が残存するというきわめて不均一な病像が発生する（図3）。

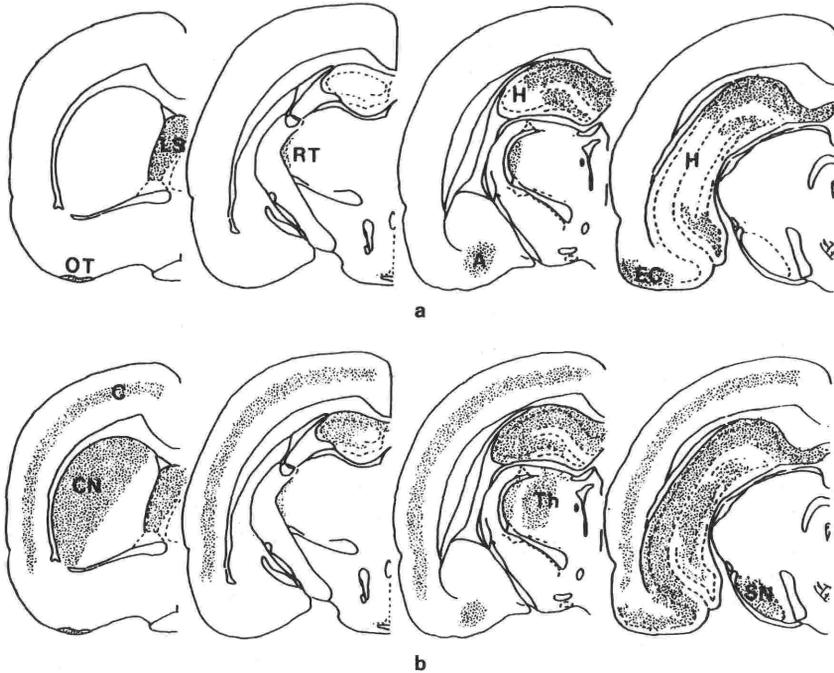


Fig. 1. The distribution of neuronal damage in the rat brain following brief ischemia (A:2-5 min, B:5-10 min) and 1 week survival. A: Amygdala; C: Cortex; CN: Caudate nucleus; EC: Entorhinal cortex; H: hippocampus; LS: Lateral septum; OT: Olfactory tubercle; RT: Reticular nucleus of the thalamus; SN: Substantia nigra; Th: Thalamic nuclei. Cited from Wieloch T: Prog Brain Res 63:69, 1985

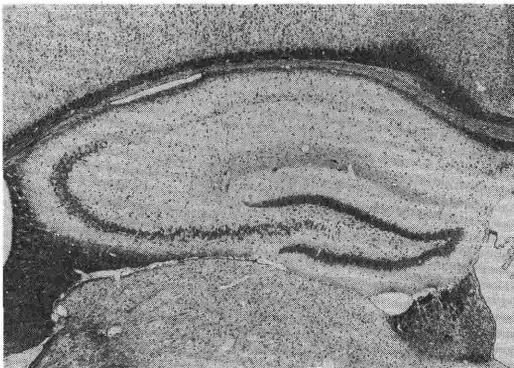


Fig. 2. A typical example of selective vulnerability of neurons to ischemia. Following 5 min of forebrain ischemia in the Mongolian gerbil, pyramidal cells in the CA1 sector in the hippocampus are mostly destroyed. The neurons in the CA3 sector, dentate gyrus, and cerebral cortex remain unchanged.

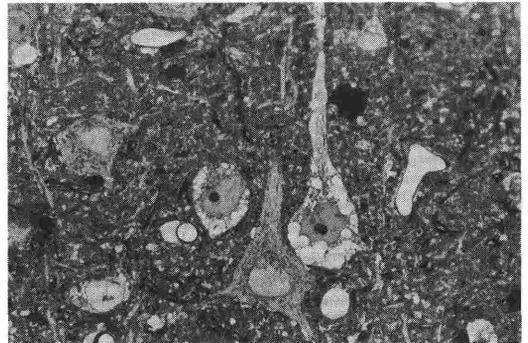


Fig. 3. The cerebral cortex of the Mongolian gerbil following 20 min of forebrain ischemia. The neuron in the center looks morphologically intact, whereas surrounding neurons contain numerous vacuoles and are severely affected by the ischemic insult. These injured neurons are inhomogeneously scattered in the cortex in this specimen.

脳虚血は前述したように血管の閉塞によって発生する。基本的には主幹動脈の閉塞によって局所の毛細管の灌流圧がある値よりも低下して局所の

灌流が保てなくなるのが第一原因である。従って、虚血性病変の複雑な病像の中には、血流分布の差異が一義的な意味を有するものがたしかに存在す

る。内頸動脈閉塞による境界領域梗塞はその典型的な実例である。この病変は血流が著しく低下する部位が不均一に分布することにより発生する。このような病変の分析から個々の神経細胞の虚血に対する脆弱性のメカニズムの分析をおこなうのは困難である。血流が著しく低下すれば神経細胞は生存できない、つまり『神経細胞は虚血に弱い』という結論を再確認することができるのとどまる可能性が高い。なぜ虚血に対して脆弱なのかという疑問を分析する対象とはなりにくい。この問題に対するアプローチの一つの方法は、やはり脳の全域にほぼ均一な虚血が加わりながら、その結果としてきわめて不均一な病変が発生してくるモデルを研究することである。つまり、血流の杜絶が第一原因でありながら、血流の要素をとり払ってしまうような系を分析することによって問題を単純化することができるのである。

ラット¹⁰⁾ やスナネズミ⁸⁾ の前脳虚血モデルは、実際の臨床で経験される脳虚血—脳梗塞のモデルとは大きな隔りがある。無理に臨床との関連を求めるとすれば心停止後の脳の病変(蘇生後脳症)ということになろう。それにもかかわらず、ラットやスナネズミのモデルが好まれるのは、神経細胞が虚血に対してなぜかくも脆弱なのかを知りうるモデルとして期待されているからであろう。

虚血による神経細胞壊死のメカニズム

近年、神経細胞の虚血に対する脆弱性のメカニズムとして最も注目されているのは、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸である^{3,4)}。細胞外液中のグルタミン酸濃度は低く、かつ生理的狀態では細胞内への取り込み機構が活発に働いていて、グルタミン酸濃度の上昇はごく一過性におさえられる(図4)。これに対し細胞内のグルタミン酸は豊富に存在している。細胞内のグルタミン酸は神経伝達物質としてより、むしろ中間代謝経路の物質として多量に含まれている。神経細胞が虚血にさらされると、細胞外へ大量のグルタミン酸が放出される¹⁾。この点については部位的な差はあまり重要ではなさそうである。脆弱性の差はグルタミン酸に対する神経細胞の感受性の差、すなわち受容体の分布の差と信じて良い理由は多数存在する。

細胞外のグルタミン酸の増加が細胞内の Ca^{++} の増加をひきおこすとするのが、最近最も好まれ

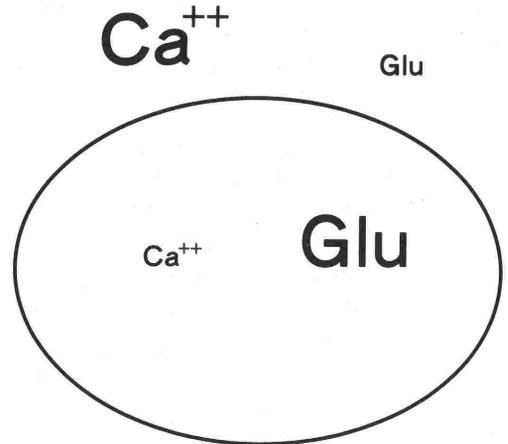


Fig. 4. The neuron contains only a small amount of free intracellular Ca^{2+} but the extracellular space contains relatively high Ca^{2+} . Intracellular Ca^{2+} is regulated at a very low concentration, and inappropriate elevation is believed to be detrimental to cell survival. Glutamate occurs in a high concentration in the neuronal cytoplasm. Extracellular glutamate, however, is maintained at a low amount by active uptake systems.

ている第2の仮説である¹²⁾。 Ca^{++} の方はグルタミン酸と異なり、細胞外には mM のオーダーで存在し細胞内にはきわめて少ない(図4, 100 nM のオーダーと言われている)。細胞の生理的な多くの機能は、このきわめて低濃度の Ca^{++} を変化させることによって調節されている。このため生理的な状態では、 Ca^{++} を上昇させないような機構が発達している。 Ca^{++} を別のコンパートメントに輸送するポンプやアンチポーターがある一方で Ca^{++} と結合してフリーの Ca^{++} を減少させる蛋白も数多く知られている²⁾。神経細胞は細胞内に危険なグルタミン酸を多量に含んでおり、危険な Ca^{++} がフリーな形で細胞外腔や細胞内コンパートメントに貯蔵されて存在している。このような危険なバランスの上で、神経細胞は巧妙な機能を営んでいると言えよう。

細胞内の Ca^{++} 濃度が上昇することが、どのようなメカニズムで神経細胞の壊死につながっていくのかはまだ分からないことが多い¹²⁾。細胞内の Ca^{++} が非常に高い濃度になれば、ありとあらゆる酵素系が活性化されて細胞の構造自体が破壊されて行くのは確実である。しかし実際には Ca^{++}

濃度の変化がどういうタイミングで発生するのはよくわかっていない。現在、妥当性を持っている仮説は虚血中および虚血直後のグルタミン酸の放出が一過性の細胞内 Ca^{++} の上昇をひきおこし、この段階で、神経細胞のある機能に不可逆的な修飾がおこり、このために細胞の虚血後の回復が障害され、細胞がきわめて不安定な状態になるとするものである。その結果、虚血の後には遅かに遅れて神経細胞壊死が発生する（遅発性神経細胞壊死⁸⁾）と考えることが可能である。不可逆的な修飾を受ける対象として注目されているものの一つは蛋白キナーゼ C である⁶⁾。しかし、蛋白キナーゼ C が神経細胞壊死を防止するほうに働くのか、あるいはそれを促進する方向に働くのかはよく分っていない。

より高度の虚血性脳傷害

神経細胞が虚血に対して脆弱である理由の一つの側面が興奮性神経伝達物質と Ca^{++} であるとする仮説について述べた。しかし、虚血が長時間に及ぶような場合の神経細胞壊死はどのように考えたらよいであろうか。われわれの身体の細胞は好氣的代謝を営んでいるのであるから、長時間の虚血にはいずれにせよ耐えられない。神経細胞のみならず、グリア細胞を含めて局所の組織が高度でかつ長時間の脳虚血によって崩壊するのは特に驚くに値しないとも言える。しかし全体の脳組織の崩壊も他の臓器に比較すると容易に進行することには注目しなければならない。つまり、脳は一般的な意味でも組織としては虚血に弱いのである。さらに、脳虚血の程度が高度であり、その局所脳組織の温度が高く維持された場合には、脳組織の全般的な壊死、すなわち脳梗塞が発生する。短時間の虚血で、神経細胞のみの壊死（選択的神経細胞壊死）に陥りやすい部位ほど脳梗塞に移行する傾向が強い。このことは、全脳虚血の代表的病変（選択的神経細胞壊死）と局所脳虚血の代表的な病変（脳梗塞¹³⁾）とが共通のメカニズムに関連している可能性を示唆している。

従来、局所脳虚血において脳の局所に強い虚血が負荷された場合には、局所のアシドーシスが梗塞発生の基本的メカニズムと考えられてきた⁹⁾。その仮説を支持するデータも多い。しかし、選択的神経細胞壊死の病巣がもう一段長い虚血にさら

されれば、そのまま梗塞に移行するという仮説にも妥当性がある。この場合、壊死に陥った細胞から多量のグルタミン酸が放出され、それが近傍の細胞を壊死に陥らせると言う悪循環のサイクルが最も考えやすい。この仮説を支持するデータとしては、梗塞巣でグルタミン酸が持続的に高値を示すこと、正常の脳にグルタミン酸を注入すると注入した場所の周辺は梗塞に成るという事実¹⁵⁾がある。このような仮説は、多分あまりに単純すぎるとの批判もあるだろうが、検討に値すると考えられる。

脳の組織損傷と脳の構造としての特異性

脳は極めて複雑な機能を営んでいるが、その組織を構成する細胞要素は単純である。神経細胞と数種のグリア細胞、それに血管内皮細胞が脳を形成している。脳が特別な構造を持っているのは、神経細胞がきわめて特別の分化をしているからと言っても過言ではないだろう。その対極にあるのが血液の中を循環している細胞である。血液の中に浮んでいる細胞同士の構造が重要となる側面はほとんどない。

脳のもっている構造の特異性が脳の機能を支えている。神経細胞の存在する部位はその細胞体の存在する部位であるが、その影響力が及ぶ範囲は極めてひろい。局所の狭い領域内に軸索が終る神経細胞も存在するが、なかには1メートルを越える軸索を持つ神経細胞も存在する。従って、ある神経細胞の壊死は脳全体に影響を及ぼす可能性がある。たとえば、大脳皮質の梗塞が脊髄錐体路の軸索の変性を起こしてくることはよく知られている。変化は壊死に陥った神経細胞を越えて拡大することもある。大脳皮質の梗塞が同側の視床の萎縮の原因となり得る⁵⁾。また、線条体の梗塞は同側の黒質の神経細胞壊死をおこす¹⁴⁾。このように他の部位に波及していく病変がどのような臨床的意義を有するかはよく分かっていない。多分大部分が受動的な病変であり、一次的病変が発生した以上必然的なものと考えられる。しかし、その進行を防止することにより、神経症状が軽減される可能性があるかも知れない。

脳組織が傷害を受け、神経細胞が壊死に陥ると、哺乳類では再生は期待できない。神経細胞は細胞分裂を終了した細胞であり、細胞分裂によってそ

の数を回復することはまず不可能と考えなければならぬ。神経細胞の突起、特に軸索が切断された場合には、軸索は再度成長する可能性がある。末梢神経（中枢神経の突起である！）は再生することが知られているが、これは軸索の伸張によって可能なのである。中枢での軸索の再伸張と有効なシナプスの再形成の可能性については、今後の発展の可能性が存在する。

神経細胞が壊死に陥って、その神経細胞が脱落すると、脱落した神経細胞の軸索に代って反応性のシナプス形成が起こる。これは脳の可塑性の表われであると信じられている。神経細胞の脱落に伴う反応性のシナプス形成がどのような部位で発生し、それが実際にはどのような意味を持つのか（症状を悪化させるのか、それとも症状の改善に役立つのか）はよく分かっていない。これも今後の発展に期待する他にはないであろう。

おわりに

以上脳（特に神経細胞）の特異性と虚血性の脳障害との関連について述べた。確かに神経細胞には他の臓器の細胞にない特殊性があって、それが脳の虚血・無酸素症・低血糖症・てんかん重積状態などのエネルギー代謝障害に対する脆弱性の原因となっていることはほぼ間違いないだろう。従って、神経細胞の特異性をとことん追及することによって病態のメカニズムに迫り得ると期待できる。一方、あらゆる細胞は神経細胞を含めて、一般的な細胞生物学的な原則に従っているはずであり、神経細胞の特殊性はどの細胞も持っている特性が特殊に強調された結果にすぎない可能性も考慮に入れておく必要があるだろう。特異性を考える一方で、一般性にも配慮する立場が必要となるように思われる。

文 献

- 1) Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH: Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 43: 1369-1374, 1984
- 2) Blaustein MP: Calcium transport and buffering in neuron. *Trend Neurosci* 11:438-443, 1988
- 3) Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1:623-634, 1988
- 4) Choi DW: Cerebral hypoxia: Some new approaches and unanswered questions. *J Neurosci* 10:2493-2501, 1990
- 5) Fujie W, Kirino T, Tomukai N, Iwasawa T, Tamura A: Progressive shrinkage of the thalamus following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 21:1485-1488, 1990
- 6) Hara H, Onodera H, Yoshidomi M, Matsuda Y, Kogure K: Staurosporine, a novel protein kinase C inhibitor, prevents postischemic neuronal damage in the gerbil and rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:646-653, 1990
- 7) Ito U, Spatz M, Walker JT, Klatzo I: Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils. I. Light microscopic observations. *Acta Neurophth (Berl)* 32:209-223, 1975
- 8) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 239: 57-69, 1982
- 9) Plum F: What causes infarction in ischemic brain?: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurol (NY)* 33:222-233, 1983
- 10) Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 11: 491-498, 1982
- 11) Sato M, Hashimoto H, Kosaka F: Histological changes of neuronal damage in vegetative dogs induced by 18 minutes of complete global brain ischemia: two-phase damage of Purkinje cells and hippocampal CA1 pyramidal cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 80:527-534, 1990
- 12) Siesjo BK, Bengtsson F: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:127-140, 1989
- 13) Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM: Focal cerebral ischaemia in the rat: 1, Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1:53-60, 1981
- 14) Tamura A, Kirino T, Sano K, Takagi K, Oka H: Atrophy of the ipsilateral substantia nigra following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Brain Res* 510:154-157, 1990
- 15) van Harreveld A, Fifkova E: Light-and electron-microscopic changes in central nervous tissue after electrophoretic injection of glutamate. *Exp Molec Path* 15:61-81, 1971