

脳 循 環 の 特 異 性

吉 峰 俊 樹* 早 川 徹*

1. はじめに

脳には全体でおよそ 750 ml/min の血流がみられ、体重の 2～3% の重量の臓器に総心拍出量の 15% の血流供給があることになる。代謝面でも脳は安静時の全身酸素消費量の 20% を消費している¹⁾。このような大きなエネルギー需要にみあう血液灌流が脳循環の特徴の一つである。これに加え、脳循環系には解剖学のおよび機能的にいくつかの特徴がある。これらの機能の変化や影響を含めて脳虚血病態を概観したい。

2. 脳血管系構築の特異性

(1) 血管吻合 (側副血行路)

脳血管では動脈間や動脈の末梢部において吻合がみられる。これは(1)外頸動脈と内頸動脈間、(2)ウィリス輪、および(3)脳軟膜血管に大別でき、脳幹動脈閉塞にさいし重要な側副血行路として働く²⁾。

(2) 全脳虚血と局所脳虚血

脳虚血は、大脳、小脳を含めた脳全体におよぶ全脳虚血と、一部に限局する局所脳虚血に分けられる。全脳虚血は心停止や全身低血圧にともなうものであり、心停止で血流が完全に途絶すると全脳完全虚血となる。これに対し、局所脳虚血は頸部ないし頭蓋内の脳血管閉塞ないし狭窄などによる。この際には前述の血管吻合 (側副血行路) を介する血流のため、様々の分布と広がりをもった不完全虚血巣が出現する²⁾。全脳虚血と局所脳虚血とは病態が大きく異なり、臨床的にみられる脳梗塞はほとんどが局所脳虚血である。

3. 脳血流調節機構の特異性

(1) 自動調節能 (autoregulation)

血流の自動調節能 autoregulation of flow とは灌流圧の変動にもかかわらず血流を一定に保つ機構であり、他の主要臓器に比べ脳そして腎でとくに発達している (Fig. 1)³⁾⁴⁾。ヒト脳では全身平均血圧が 60～150 mmHg の範囲で autoregulation がみられる⁵⁾。血圧がこの範囲以下となると脳血流量 (cerebral blood flow, CBF) は減少し、越えるると増加する。Autoregulation の機序として当初血管壁平滑筋自身が血管内圧に反応して収縮、拡張するためと考えられていたが (myogenic theory)⁵⁾⁶⁾。1970年代になり血管壁に分布する多くの神経線維による調節機構が注目されてきた⁷⁾⁸⁾。直径が 50 μm 以上の比較的太い血管では自律神経系線維による neural control が重要と考えられている⁹⁾。

(2) 炭酸ガス (CO₂) 反応性

脳血流量調節機構のもう一つの特徴は脳血管の CO₂ 反応性である。皮膚や筋肉などの末梢血管とは逆に脳血管は CO₂ の増加により拡張し、CBF は増加する (Fig. 2)⁴⁾。代謝亢進により CO₂ の産生が増加すると、血管を拡張して血流を増加することにより、循環と代謝のホメオスタシスを保つといえる。この反応は CO₂ そのものよりも [CO₂+H₂O→H⁺+HCO₃⁻] により血管壁平滑筋細胞内に生じる H⁺ により調節を受けていると考えられている¹⁰⁾。

なお、高圧酸素状態においては CBF は減少し、頭蓋内圧が低下する。これは酸素毒性に対する防御機構と考えられる¹³⁾。

(3) 酸素および adenosine

酸素分圧が上昇しても CBF を増加させない

*大阪大学脳神経外科

Passive Pressure-Flow Curve (A) and Autoregulation of Flow (B,C)

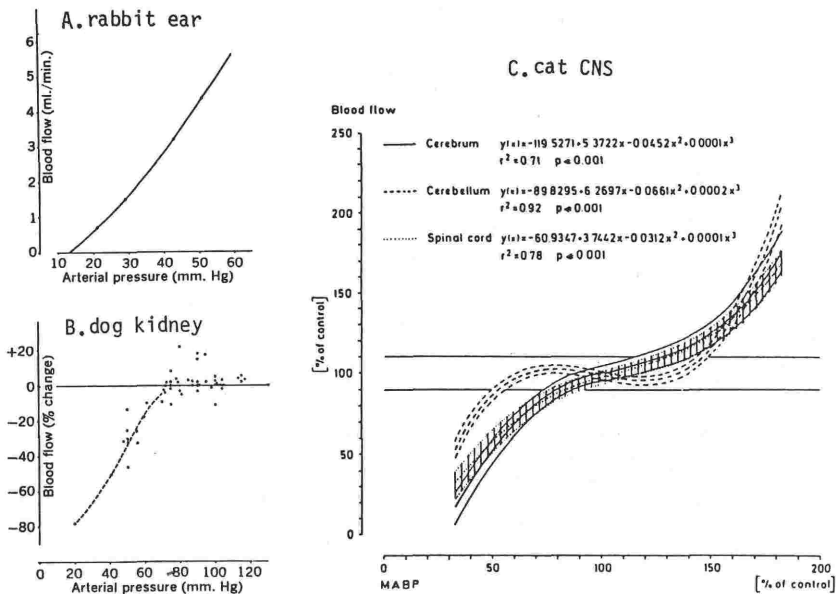


Fig. 1. Relationship between arterial blood pressure and blood flow in the rabbit ear (A), dog kidney (B) and cat central nervous system (C). Revised from Milnor (1968)³ (A, B) and Sato et al. (1984)⁴ (C).

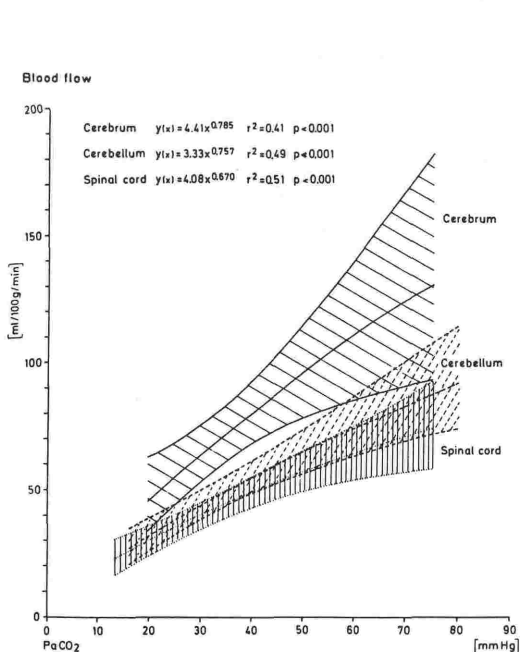


Fig. 2. Blood flow changes in response to arterial PCO₂ in the cat cerebrum, cerebellum and spinal cord. Regression curves and their respective 95 per cent confidence limits. From Sato et al. (1984)⁴.

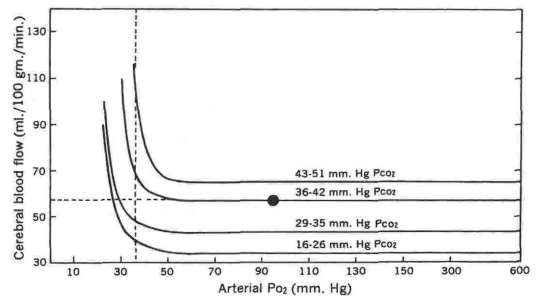


Fig 3. Cerebral blood flow (CBF) in response to arterial PO₂ and PCO₂ in man. (●) represents CBF at normal arterial gas tensions. From Lambertsen (1965)¹¹.

が、低下すると (hypoxia) これを増加させる (Fig. 3)¹²。最近, adenosine 受容体遮断物質である methylxanthine を用いるとこの反応が抑制されることから、hypoxia による脳血管拡張に adenosine が関与することが示唆されている¹³。Adenosine は hypoxia はもとより ischemia でも産生されるため脳循環調節におけるその役割は興味深い。

Table 1. Flow thresholds in cerebral ischemia.

A. flow threshold for reversible damage (functional threshold)

authors (year)	models	threshold* (changes)
Jones et al. (1981)	monkey (MCA)	<23 (muscle weakness)
Sharbrough et al. (1973)	human (IC)	<17 (EEG change)
Student et al. (1974)	human (IC)	<17 (EEG change)
Branston et al. (1974)	monkey (MCA)	<20 (SEP change)
Heiss et al. (1983)	cat (MCA)	<18 (SCA disappearing)
Shimada et al. (1989)	cat (MCA)	<18-23 (AEP change)

B. flow threshold for irreversible damage (morphologic threshold)

authors (years)	models	threshold* (duration of ischemia)
Morawetz et al. (1978)	monkey (MCA)	<12 (2-3 hrs)
Tamura et al. (1980)	cat (MCA)	<12-15 (2 hrs)
Jones et al. (1981)	monkey (MCA)	<10-12 (2-3 hrs) <17 (permanent)
Branston et al. (1977)	monkey (MCA)	<8-11 ($[K^+]_e$ increase)

MCA: middle cerebral artery, IC: internal carotid artery, SEP: somatosensory evoked potential, SCA: single cell activity, AEP: auditory evoked potential, $[K^+]_e$: extracellular potassium concentration, *: ml/100 g/min (revised after Yoshimine et al., 1991)¹⁴

4. 脳虚血と脳循環

(1) 虚血血流閾値 (ischemic flow threshold)

脳虚血には少なくとも2種の血流閾値 (flow threshold) がある。その一つは神経症状や電気生理学的変化を惹起する閾値 functional threshold である。シナプス伝達の障害を来すものの、可逆的、機能的障害にとどまる。もう一つは不可逆的損傷をもたらす閾値 morphological threshold である。前者はおよそ 17~23 ml/100 g/min, 後者は 10~15 ml/100 g/min 程度と考えられる (Table 1)¹⁴。細胞外 K^+ 濃度の上昇がみられる閾値 (8~11 ml/100 g/min) は後者に近い。これは細胞膜イオンポンプ障害を意味し、持続すると不可逆的細胞障害につながると考えられる。組織が梗塞をきたすには血流が morphological threshold 以下に低下し一定時間を経過することが必要である。前述の血流値は2~3時間持続した際に梗塞にいたる閾値である。より強度の虚血であっても短時間であれば梗塞をまぬがれ、逆に軽度の虚血であっても長時間持続すると梗塞に陥る。すなわち組織の運命は虚血の程度と持続時間の双方に関連している (Fig. 4)¹⁵。

(2) ischemic penumbra

局所脳虚血において虚血中心の血流が morphologic threshold 以下であっても周辺に、これより血流が多いが functional threshold 以下であ

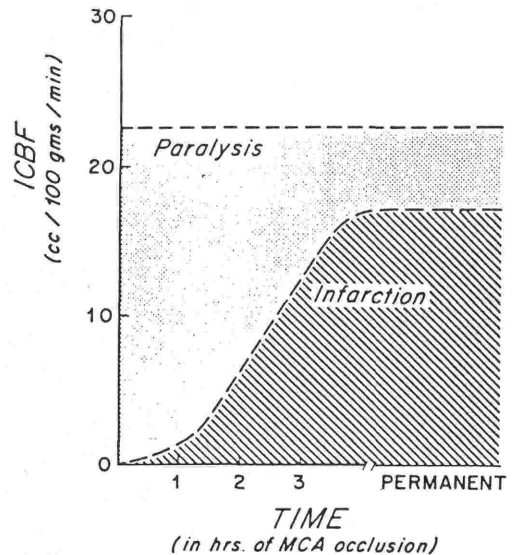


Fig 4. Schematic drawing of two ischemic flow thresholds in relation to the duration of ischemia. Dotted area (Paralysis) and dashed area (Infarction) represent reversible and irreversible cerebral damage, respectively. From Jones et al. (1981)¹⁵.

り、一時的に機能を停止している領域が想定され、penumbra と呼ばれた¹⁶。これは血行再建による脳虚血の治療の妥当性を支持する根拠とされるが、このような領域の存在が実際にどの程度期待されるかなど、未解明の点も多い¹⁷。

(3) CO_2 反応生と Diamox^R 負荷

前述のような CO_2 反応性は正常脳にみられる特徴である。一側頸動脈閉塞例などにおいて、常呼吸時には両半球の CBF に大きな相違はないものの、 CO_2 負荷により健常側の血流が増加するのに対し、病側では逆に減少する例がある (Fig. 5)。これは病側では脳血管の CO_2 反応性が障害されているため血管拡張が起こらず、血管が拡張した健常側への盗血 (steal) 現象がおこったものと想像される。このような現象は Diamox^R 負荷によっても観察することができ、ある程度強い虚血を示唆し血行再建術の適応とする考えがある¹⁸⁾。

(4) 脳血流量 (CBF) と脳酸素消費量 (CMRO_2)

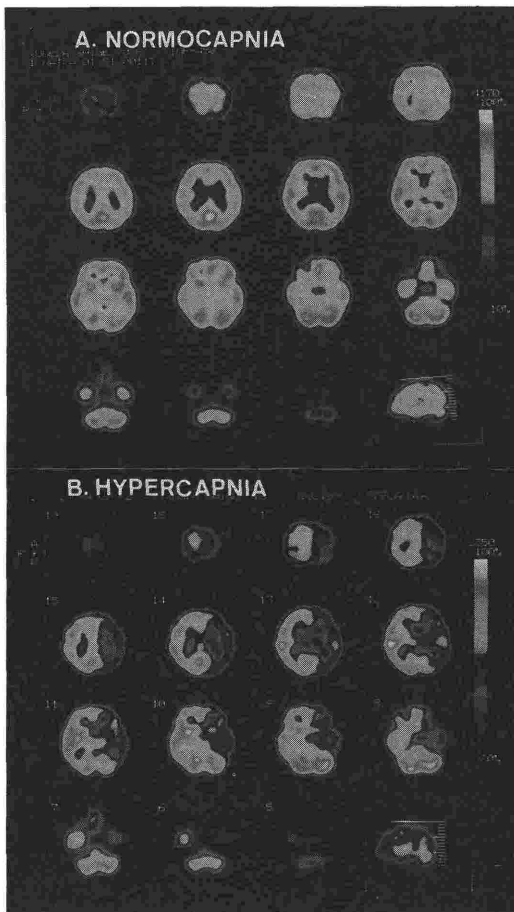


Fig 5. Cerebral blood flow (CBF) images (IMP-SPECT) of a patient with severe stenosis of the left internal carotid artery. Although CBF pattern is symmetric at normal respiration (A), CBF increase in response to hypercapnia is affected in the pathologic brain (B).

PET (positron emission tomography) により脳血流量 (CBF), 脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of O_2 , CMRO_2), 脳組織酸素摂取率 (oxygen extraction fraction, OEF) を測定すると正常脳では組織代謝量に相応した血流供給がみられる (matched or coupled perfusion). 虚血時には通常組織代謝に比べ相対的に血流不足の状態にあり (misery perfusion syndrome)¹⁹⁾. これに対し一過性虚血後、再灌流された場合などには必要以上の血流が供給され “luxury perfusion syndrome” と呼ばれる²⁰⁾. これは虚血中に惹起された組織の acidosis により脳血管が拡張するためと説明されている (postischemic reactive hyperemia). その他, hypoxia 時の血流増加や、代謝活動を停止した梗塞部への血流供給状態もこれに含まれることになる²¹⁾. これらは組織代謝量と血流量の均衡が崩れた状態といえる (mismatched or uncoupled perfusion). これらのパラメーターを追跡すると脳梗塞の各病期による病態の変遷を解析することができる (Table 2)²²⁾.

(5) 神経線維連絡と CBF

局所脳虚血においては本来の病巣部のみならず、対側大脳半球など遠隔部でも血流が低下することがあり diaschisis と呼ばれる^{23)–25)}. 一側大脳半球の梗塞例で対側小脳半球の血流が低下することもあり (Fig. 6), crossed cerebellar diaschisis と呼ばれる¹⁹⁾. この現象は神経連絡を介して惹起されるものと考えられる。遠隔部位で逆に血流が増加する場合もあり、その原因として抑制性線維連絡の障害が考えられる²⁶⁾.

(6) 脳血流量 (CBF) と血液量 (CBV)

脳局所の CBF と血液量 (cerebral blood volume, CBV) の両者を同時に測定すると脳循環動態の重要な側面が解析できる (Table 3)^{27), 28)}. すなわち通常の脳虚血では CBF, CBV 両者が減少するが (hypoperfusion ischemia), この状態が持続するうちに CBF は低値のまま CBV のみが徐々に増加することがある (low perfusion hyperemia)²⁹⁾. この一見矛盾した面を持つような hyperemia は脳静脈系への血液の pooling が原因と考えられている³⁰⁾. その他, 前述の postischemic reactive hyperemia や一部の luxury perfusion syndrome の状態は CBF, CBV 両者が増加する病態である (hyperperfusion

Table 2. Typical timecourse of cerebral flow-metabolism relations in cerebral infarction.

parameters	ultra-acute phase (~24h)	acute phase (1~5d)	subacute phase (1~3w)	chronic phase (1~2m)
CBF	↓↓↓	↓↓	↑~↓	↓↓
CMRO ₂	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
OEF	↑	→(~↓)	↓(~→)	→(~↓)
	(misery perfusion)	(coupled perfusion)	(luxury perfusion)	(coupled perfusion)

CBF: cerebral blood flow, CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen, OEF: oxygen extraction fraction (revised after Hayakawa, 1988)²²

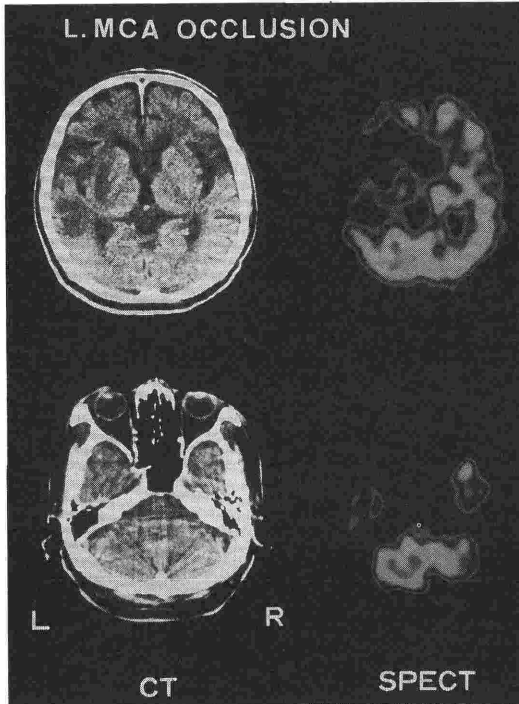


Fig 6. “Crossed cerebellar diaschisis” in a patient with occlusion of the left middle cerebral artery (MCA). CT scan demonstrates cerebral infarction is limited to the left MCA territory, whereas SPECT study reveals decreased CBF in the infarcted brain as well as in the contralateral cerebellar hemisphere.

hyperemia).

(7) 脳浮腫, 頭蓋内圧 (ICP) と脳循環

脳虚血は脳浮腫を惹起し, 頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) の亢進をもたらす. ICP が急速に上昇すると CBF は速やかに低下する. ICP 上昇による血管床の減少が関係すると考えられる⁹⁾. これに対し ICP が緩やかに上昇する場合にはある閾値を越えた際 CBF が減少しはじめる. この閾値はおよそ 40~50 mmHg 程度と考えられる. この際 ICP 上昇に伴い脳表静脈圧も上昇することが観察されており, 体血圧と ICP の差をおよその灌流圧と見なすことができる³¹⁾. そのため ICP 上昇初期には autoregulation により CBF が維持されるが, ICP が閾値を越えると灌流圧が autoregulation の範囲を外れて CBF の低下をきたすと考えられる. 40~50 mmHg という閾値は血管閉塞のみられないモデルにおけるものであり, すでに灌流圧が低下した虚血脳においてはこの閾値は低下し, 軽度の ICP の上昇でも血流を低下させるおそれがある.

5. おわりに

脳虚血でも他臓器の虚血同様, 側副血行路や血流閾値, また組織の浮腫などが問題となるが, 脳には脳固有の特徴がある. 血流の autoregulation 機構は特に脳で強力であり, 脳血管の CO₂ 反応性や神経連絡を介した遠隔部への影響は脳の構造, 機能の特異性にもとづく特殊な現象といえる.

Table 3. Cerebral blood flow (CBF) and blood volume (CBV) in various pathologic cerebral circulation. Based on the classification by Tomita (1990c)²⁸.

	decreased CBV	increased CBV
decreased CBF	hypoperfusion ischemia (simple ischemia)	hypoperfusion hyperemia (low perfusion hyperemia, venous congestion)
increased CBF	hyperperfusion oligemia (adrenalin application)	hyperperfusion hyperemia (luxury perfusion syndrome post-ischemic hyperemia)

また局所の血流と代謝の関連は今後も PET や SPECT など3次元的測定法による知見がさらに集積されてくるとと思われる。このような各種臓器虚血の特異性の比較検討を通して個々の虚血病態により即した治療法を見いだす努力が重要と思われる。

参 考

- 1) 大西晃生, 納 光弘, 岡崎晴雄 (訳): 臨床神経学の基礎。メイヨー医科大学教材, 第2版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 1989, pp. 219-220
- 2) Okazaki, H.: Fundamentals of Neuropathology, Morphologic Basis of Neurologic Disorders. 2nd ed., Igaku Shoin, New York, 1989, pp. 40-44.
- 3) Milnor, W. R.: Principles of hemodynamics. In: Mountcastle VB (ed.): Medical Physiology, 12th ed., C. V. Mosby, St Louis, 1968, pp. 101-117.
- 4) Sato, M., Pawlik, G., Heiss, W. D.: Comparative studies of regional CNS blood flow autoregulation and responses to CO₂ in the cat. Effects of arterial blood pressure and PaCO₂ on rCBF of cerebrum, cerebellum, and spinal cord. *Stroke* 15:91-97, 1984.
- 5) Lassen, N. A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39:183-238, 1959.
- 6) Johnson, P. C.: Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ Res* 14 (suppl. I): (I-2)-(I-9), 1964.
- 7) 後藤文男: 脳血管の神経調節をめぐって。臨床科学 55: 321-326, 1980.
- 8) 富田 稔: 脳循環と神経支配。最新医学 35: 1137-1146, 1980.
- 9) 富田 稔: 脳循環の特性。田村 晃, 早川 徹, 桐野高明編: 脳卒中ハンドブック, アイピーシー, 東京, 1990a, pp. 246-259.
- 10) 後藤文男: 脳循環調節機序。臨床神経 27: 1500-1510, 1987.
- 11) Lambertsen, C. J.: Therapeutic gasses, oxygen, carbon dioxide and helium. In: DiPalma JR (ed.): Drill's Pharmacology in Medicine, ed. 3, McGrawHill, New York, 1965.
- 12) Morii, S., Ngai, A. C., Ko K, Winn, H. R.: Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow; effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol* 253 (Heart Circ Physiol 22): H165-H175, 1987.
- 13) Hayakawa, T.: Hyperbaric oxygen treatment of neurology and neurosurgery. *T-I-T J Life Sci* 4: 1-25, 1974.
- 14) 吉峰俊樹, 中島 伸, 久村英嗣, 加藤天美, 早川 徹: 脳虚血による微小循環障害と細胞傷害の発生, 宮崎正夫, 武下 浩編: 虚血と臓器傷害—虚血によって何が起るか。へるす出版, 東京, 1991 (in press).
- 15) Jones, T. H., Morawetz, R. B., Crowell, R. M. et al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54:773-782, 1981.
- 16) Astrup, J.: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. *J Neurosurg* 56:482-497, 1982.
- 17) 田村 晃: 脳虚血と脳循環。田村 晃, 早川 徹, 桐野高明: 脳卒中ハンドブック, アイピーシー, 東京, 1990, pp. 259-283.
- 18) Vorstrup, S., Boysen, G., Brun, B., Engell, H. C.: Evaluation of the regional cerebral vasodilatory capacity before carotid endarterectomy by the acetazolamide test. *Neurol Res* 9:10-18, 1987.
- 19) Baron, J. C., Bousser, M. G., Rey, A., Guillard, A., Comard, D., Castaigne, P: Reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. *Stroke* 12:454-459, 1981
- 20) Lassen, N. A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis located within the brain. *Lancet* 19: 1113-1115, 1966.
- 21) 富田 稔: luxury perfusion syndrome. 田村 晃, 早川 徹, 桐野高明編: 脳卒中ハンドブック, アイピーシー, 東京, 1990b, pp. 796-798.
- 22) 早川 徹: 脳血管障害をめぐる脳循環動態。Clinical Neuroscience 6:772-775, 1988.
- 23) Meyer, J. S., Shinohara, Y., Kanda, T., Fukuuchi, Y., Ericsson, A. D., Kolk, N. K.: Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. Quantitative evidence for man. *Arch Neurol* 23:241-247, 1970.
- 24) Hoedt-Rasmussen, K., Skinhoj, E.: Transneuronal depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 40: 41-46, 1964.
- 25) Freeney, D. M., Baron, J. C.: Diaschisis. *Stroke* 17:817-830, 1986.
- 26) Tamura, A., Nakayama, H., Kirino, T., Tomukai, N., Sano, K., Kanazawa, I.: Remote disinhibition hypermia after focal cerebral ischemia. In: Tomita, M., Sawada, T., Naritomi, H., Heiss, W. D. (eds.). Cerebral Hyperemia and Ischemia: From the Standpoint of Cerebral Blood Volume, Excerpta Medica, Amsterdam, 1988, pp. 195-206.
- 27) Tomita, M.: Significance of cerebral blood volume. In: Cerebral Hyperemia and Ischemia-From the Standpoint of Cerebral Blood Volume, Tomita, M., Sawada, T., Naritomi, H., Heiss, W. D. (eds.), Elsevier Science Publ., Biomedical Division ICS 764, Amsterdam. 1988, pp. 3-31.
- 28) 富田 稔: Hyperemia. 田村 晃, 早川 徹, 桐野高明編: 脳卒中ハンドブック, アイピーシー, 東京, 1990c, pp. 798-799.
- 29) Tomita, M., Gotoh, F., Amano, T., Tanahashi, N., Tanaka, K.: "Low perfusion hypermia" following middle cerebral arterial occlusion in cats of different age groups. *Stroke* 11:629-636, 1980.
- 30) Kobari, M., Gotoh, F., Tomita, M., Tanahashi, N., Tanaka, K.: Vulnerability of cerebral venous flow following middle cerebral occlusion in cats. In: The Cerebral Veins, Auer LM, Loew F (eds.),

- Springer Verlag, Wien-New York, 1983, pp. 287-291.
- 31) Johnston, I. H., Roman, J. O.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 3. Venous outflow tract pressure and vascular resistances in experimental intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiat* 37:392-402, 1974.