

# 脳 浮 腫

片山泰朗\* 柏木史彦\* 赫 彰郎\*

## I. はじめに

脳浮腫は、脳組織の水分の異常な増加による脳体積の増加した状態であり、その発生機序は複雑で今日なお未解決の問題が多い。半閉鎖領域である頭蓋内での水分の増加は、必然的に頭蓋内圧を亢進させ、脳循環障害さらには脳代謝障害をひきおこす。これは一層脳浮腫を増悪させる連鎖を生じ、脳ヘルニアの発生へと進展する。このように脳浮腫の発生は半閉鎖的な頭蓋内ゆえに重篤な病態を招く。本稿では脳浮腫の分類およびその発生・進展因子について述べる。

## II. 脳浮腫の分類

脳浮腫には血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の障害に伴って発生するものとそうでないものがある。1967年、Klatzo<sup>1)</sup> はそれを vasogenic edema と cytotoxic edema として分類した。vasogenic edema の特徴は、血管透過性の亢進とそれによる血清蛋白の漏出である。細胞間隙に水分成分の増加を認める。これに対して cytotoxic edema は細胞膜障害に基づく限外濾液の細胞内への移動により細胞自体の腫張を惹きおこす細胞内水分の増加である。この分類に従えば、vasogenic edema は脳出血、脳腫瘍でみられ、cytotoxic edema は脳梗塞、一酸化炭素中毒等で認められる。その他、Manz<sup>2)</sup> は水頭症でみられる hydrocephalic edema (interstitial edema) を加えている。これは髄液圧の上昇に伴って髄液が脳室周囲に浸潤したものと考えられている。一方、Rapoport<sup>3)</sup> らは lactamide を用いて可逆的な BBB 障害を起こし、血液成分を血管外へ漏出さ

せても脳浮腫は生じないことを観察している。それは脳の低いコンプライアンスのため、水の蓄積をきたさないためであるとしている。このように血管透過性の亢進のみで vasogenic edema が生ずるわけではないことが示されている。

脳浮腫の発生機序は発生原因により異なるが、同一原因においても発生後の時期により異なった病態を呈するものと考えられる。

以下、虚血性脳浮腫の発生および進展に関する因子についていくつか挙げて述べる。

## III. 脳浮腫の発生およびその進展に関する因子

### (1) 静水圧差

脳浮腫液は主として脳血流より供給されるため、脳虚血において血流が完全に遮断されると脳浮腫は発生しない<sup>4)</sup>。しかし、完全虚血であっても浮腫液が存在するときは虚血脳の浸透圧の上昇<sup>4)</sup>により脳浮腫が発生<sup>5)</sup>する。一方、臨床的によく認められる不完全脳虚血(脳梗塞)では collateral circulation を介して浮腫液が次々と供給されるため脳浮腫が発生してくる。これは浮腫液が虚血中心部とその周辺の開存血管(側副血管)との間に生ずる静水圧差(hydrostatic pressure)<sup>6)</sup>によりもたらされるためである。上記のごとく静水圧差は虚血早期の脳浮腫の形成に重要な因子となっている。

### (2) 組織浸透圧

脳組織浸透圧は虚血数時間で 20~25 mOsm 程度増加することが報告されている<sup>7)</sup>。その増加は乳酸、ブドウ糖、ピルビン酸、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> および陰イオンによる浸透圧の増加よりも大きいことから他の未知の物質の存在が想起されている(idiogenic osmole)。他方、乳酸の蓄積が脳浮腫の

\*日本医大第二内科

進展に重要であるとする報告も多くある。脳血流が遮断されると脳細胞への酸素およびブドウ糖の供給が停止または減少する。脳細胞はミトコンドリアでの好氣的解糖を維持することができなくなり、エネルギー効率の悪い嫌氣的解糖が行なわれ、ブドウ糖はピルビン酸を経て LDH により乳酸に合成される。著者らの高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた両側総頸動脈結紮による不完全脳虚血モデルでは、脳組織乳酸値は虚血前 1.58  $\mu\text{mols/g}$  であったのに対して虚血後3時間では約20倍に増加して 27.3  $\mu\text{mols/g}$  と著増することを観察した。また、乳酸の蓄積は細胞内 pH を低下させ、各種の酵素活性を変化させる。ライソゾームに含有される多種の加水酵素も活性化され、血中へ逸脱してくる。これらのライソゾーム酵素は細胞傷害性に働き、ミトコンドリアの呼吸障害をおこす。また、これらの酵素は細胞構成蛋白の変

化をもたらし、細胞内浸透圧を一層増加させる。従って静水圧差の増加または BBB の透過性亢進によりもたらされた細胞外の水分は細胞内へ移行して蓄積することになる。

乳酸の蓄積は浸透圧の上昇のみならず、同じ pH に調整した無機酸に比べて細胞毒性が強く、細胞腫張をより強く惹起させることが *in vitro* の実験で明らかにされている<sup>8)</sup>。

(3) 脳代謝障害と電解質

虚血脳組織において水分含量の増加とともに  $\text{Na}^+$  が蓄積し、 $\text{K}^+$  が減少することは多くの報告<sup>5,6,9)</sup>がある(図1<sup>5)</sup>)。Gotoh<sup>9)</sup>らは水分含量の増加と  $\text{Na}^+$  の増加は脳虚血急性期から慢性期に至る全期間を通じて高い相関をもつことを示している。

虚血の強さが十分で、ある程度以上であり、また、ある時間以上継続されると、虚血部位の細胞はアシドーシスとなり、次いでエネルギー代謝障害をきたす(図2)。この時、膜の内外の電解質の移動は、細胞膜の  $\text{H}^+\text{-Na}^+$  antiporter の緩衝効果によって  $\text{H}^+$  は排出され、代わって  $\text{Na}^+$  が流入してくる。しかしながら代謝障害のため ATP dependent である  $\text{Na}^+$  ポンプは働かず、細胞内の  $\text{Na}^+$  濃度が上昇し、あるレベルに達すると細胞膜は脱分極をきたす。その結果、細胞膜は電位差依存性 (voltage dependent) の  $\text{Ca}^{2+}$  gate が開き、細胞内に  $\text{Ca}^{2+}$  が流入する。 $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内濃度は  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプによって調節を受けてい

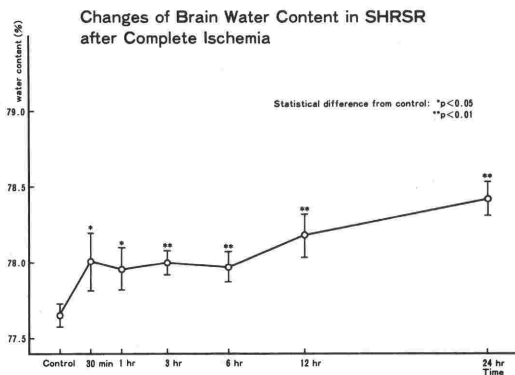


図1 浮腫液の存在する時の完全虚血脳における脳含水量(上段)および電解質( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) (下段)の経時的変化。脳含水量の増加とともに脳組織  $\text{Na}^+$  の増加と  $\text{K}^+$  の減少が認められる。

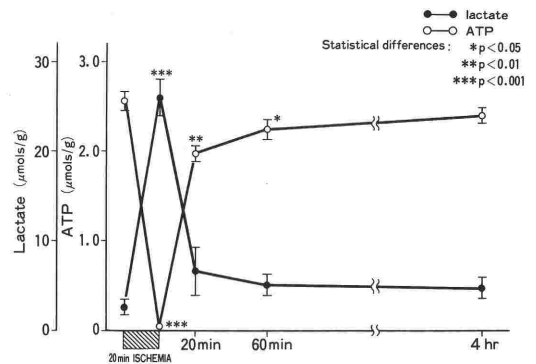


図2 20分間の脳虚血を負荷したモンゴリアン・ジャービルにおける脳代謝の経時変化。乳酸は虚血により著しく増加し、再開通により速やかに低下した。一方、ATP は虚血により急速にゼロとなり、再開通により速やかに回復した。

るが、エネルギー代謝障害によって  $Ca^{2+}$  は排出されず、 $Ca^{2+}$  の細胞内濃度の上昇が起こる。そのため  $Ca^{2+}$  依存性の種々の酵素が活性化され、細胞膜傷害や細胞機能障害を生じ、結果として ion homeostasis の維持が困難となり、脳浮腫が発現してくる。

脳虚血における  $Ca^{2+}$  の流入障害に対して、dihydropyridine 誘導体の nimodipine や cinnarizine 誘導体の flunarizine が細胞に保護的に

働くことが示されている<sup>10)</sup>。また、新しく開発された dihydropyridine 誘導体である PN 200-110 (isradipine)<sup>11)</sup> は  $Ca^{2+}$  流入を阻止し、脳浮腫を軽減する作用があることが示されている。

(4) アラキドン酸代謝産物

前述のごとく  $Ca^{2+}$  の細胞内流入により活性化される phospholipase  $A_2$  は細胞膜より アラキドン酸 (AA) を遊離する。AA は図3で示されるごとく、cyclooxygenase により  $PGG_2$ ,  $PGH_2$  へ

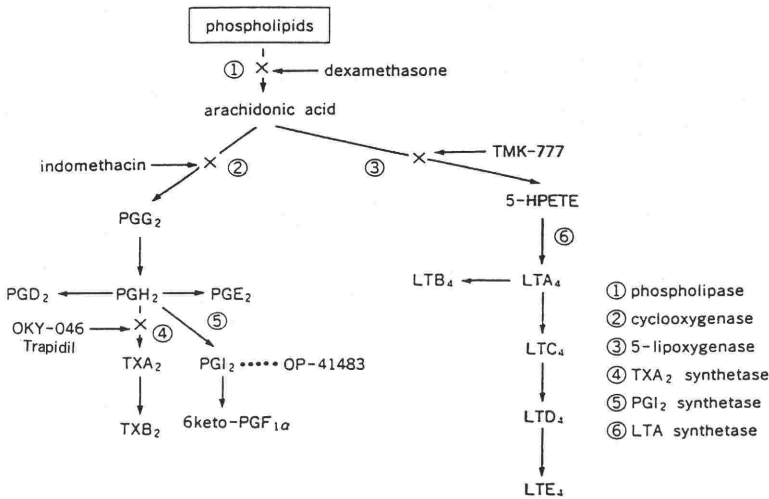


図3 アラキドン酸カスケードと種々の酵素に影響する薬剤

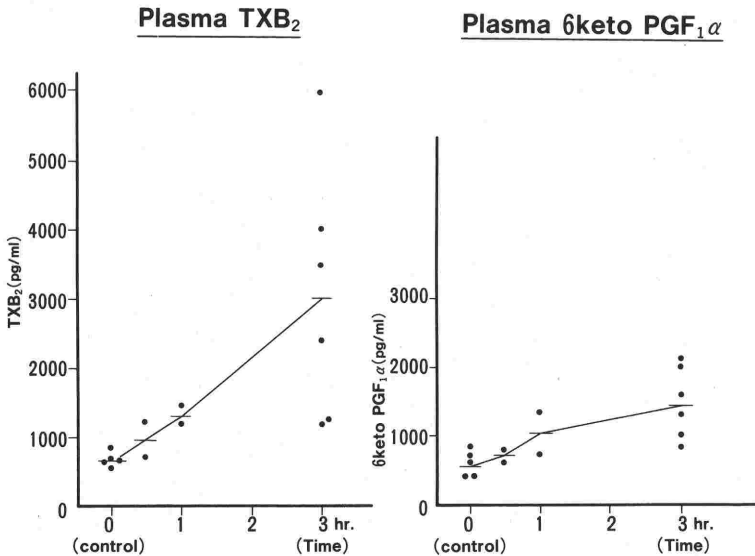


図4 脳虚血における plasma  $TXB_2$  および 6 Keto  $PGF_{1\alpha}$  の経時的変化。虚血の進展に伴い、 $TXB_2$  および 6 Keto  $PGF_{1\alpha}$  の増加が認められる。 $TXB_2$  の上昇が著しいことが観察される。

と代謝される。産生された PGH<sub>2</sub> は種々の細胞・組織において各種の prostaglandins (PGs) に合成される。

脳虚血においては AA 代謝の亢進が認められているが、Gaudet ら<sup>12)</sup> は砂ネズミを用いた両側総頸動脈閉塞後の再開通モデルにて、脳組織 PGs を検討し、再開通により PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> が著しく増加することを報告した。著者ら<sup>13)</sup> は SHR を用いた脳虚血において脳含水量の増加とともに脳組織および血漿にて TXB<sub>2</sub>, 6 KetoPGF<sub>1α</sub> の増加および TXB<sub>2</sub>/6 KetoPGF<sub>1α</sub> の上昇を観察した (図4)。このような強力な血管収縮作用または (および) 血小板凝集作用をもつ PGs の増加や不均衡の発生は虚血に陥った脳の血流をさらに低下させ、脳代謝障害を増悪させる。血管内にて凝集した血小板から放出される TXA<sub>2</sub>, PG endoperoxides, serotonin 等の血管作動物質は血管透過性亢進作用をもつものもあり脳浮腫を助長すると考えられる<sup>14)</sup>。著者らは AA カスケードに参与する種々の酵素に対する阻害薬 (phospholipase 抑制剤, cyclooxygenase 阻害剤, TXA<sub>2</sub> 合成阻害剤) および PGI<sub>2</sub> 誘導体を脳虚血ラットに投与し、その効果につき脳含水量, 脳代謝諸量を測定し検討した (表1)。phospholipase 阻害および TXA<sub>2</sub> の阻害は虚血性脳浮腫の発生の抑制や脳代謝障害の軽減に有効であった。ま

た、PGI<sub>2</sub> 誘導体の投与も脳浮腫・脳代謝障害に有効であった。これは虚血によりもたらされる

表1 アラキドン酸カスケードに影響を及ぼす薬剤の脳浮腫・脳代謝に及ぼす効果の検討

薬剤名 (薬理作用)	脳浮腫抑制作用	脳代謝改善作用	
		ATP	乳酸
デキサメタゾン (ホスホリパーゼA <sub>2</sub> 抑制)	(+)	(+)	(+)
インドメタシン (シクロオキシゲナーゼ阻害薬)	(-)	(-)	(-)
OKY-046 (トロンボキサンA <sub>2</sub> 合成酵素阻害薬)	(+)	(-)	(-)
トラピジル (トロンボキサンA <sub>2</sub> 合成阻害)	(+)	(+)	(+)
OP-41483 (プロスタサイクリン誘導体)	(+)	(+)	(+)
TMK-777 (5-リポキシゲナーゼ阻害薬)	(+)	(+)	(+)

(-), (+), (++) は対照群と治療群の統計的有意差による改善度を示す

(-) : 有意差なし, (+) : 危険率5%以下, (++) : 危険率1%以下

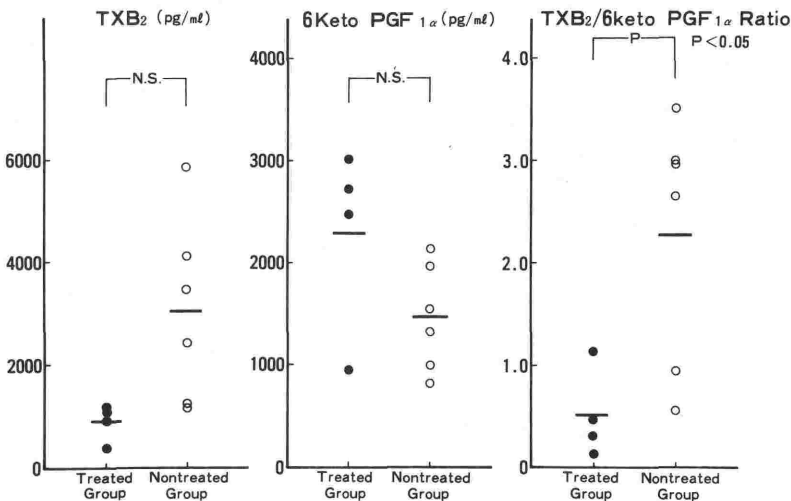


図5 脳虚血ラット (3hr) における Trapidil の plasma TXB<sub>2</sub> および 6 Keto PGF<sub>1α</sub> に及ぼす影響。Trapidil 投与により TXB<sub>2</sub> は減少傾向を、6 Keto PGF<sub>1α</sub> は増加傾向を示し、また TXB<sub>2</sub>/6 Keto PGF<sub>1α</sub> の比は有意に減少した。

TXA<sub>2</sub> の増加の抑制や TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> の不均衡を是正することによって改善したものと考えられる (図5)。

一方, cyclooxygenase とは別の系である lipoxigenase 代謝の経路 (図3) のうち, 5-lipoxigenase を介してつくられる 5-HPETE からは, 一連の leukotriene (LT) がつくられる。その強力な血管透過性亢進作用から脳浮腫との関連性が示唆された。南澤ら<sup>15)</sup> は SHR を用いた再開通モデルにおいて脳組織 LTC<sub>4</sub> の著しい増加を認めている。著者らは脳虚血ラットに 5-lipoxygenase 阻害薬の一つである TMK-777 を投与し, 脳浮腫および脳代謝障害の改善を認めている (表1)。

#### (5) フリーラジカル反応

虚血状態において酸素の供給が減少すると, ミトコンドリア内の電子伝達系の末端酵素からの電子を処理することができなくなり, 電子があふれ出ることになる。そこに酸素分子が存在するとフリーラジカルが発生してくる。また, 虚血時には細胞膜より cyclic AMP および phospholipase A<sub>2</sub> を介して遊離脂肪酸が放出されるが, その一つである AA は前述のごとく AA カスケードを経て代謝されるが, その過程で多くのフリーラジカルが発生する。これらのフリーラジカルは細胞膜の構成成分である不飽和脂肪酸と反応し, 脂質過酸化物を生成する。これは隣接する脂質分子を連鎖反応的に過酸化をひきおこす。これらのフリーラジカル反応が細胞膜のみならずミトコンドリア, ライソゾーム膜の傷害を起し, 脳浮腫の発生の一因となってくる。

著者ら<sup>16)</sup> はフリーラジカル捕捉作用をもつ VitaminE が虚血性脳浮腫に有効であることを示した。また, 新しい抗酸化剤である MCI-1861<sup>17)</sup> や 21-Aminosteroid (U74006F)<sup>18)</sup> が脳浮腫に有効であることが報告されている。

#### (6) Chemical Mediators

末梢において炎症の発現物質の一つとして bradykinin (BK) がある<sup>19)</sup>。BK は末梢血管拡張, 血管透過性亢進, 平滑筋収縮および弛緩, 血圧上昇など多彩な生物学的反応に関与する。一方, 脳において BK が BBB の透過性を亢進させ, また血管拡張作用を有することが報告されており<sup>20)</sup>, BK が脳浮腫の発現に密接に関連をもつことが示唆された。また神谷<sup>21)</sup> は SHR を用いた再開通モ

デルにて, 虚血3時間および再開通30分にて脳組織および血中において BK の有意の増加を観察し, kallikrein enzyme inhibitor である aprotinin および SBTI (soybean trypsin inhibitor) を投与し, 脳浮腫の発生を抑制することを認めた。

以上のごとく BK は脳浮腫の発生および進展に重要な役割を果たしていることが示されている。

その他, serotonin, histamine 等の chemical mediators が脳浮腫発現物質としてその関連性が示唆されている。

#### IV. おわりに

虚血性脳浮腫の発生および進展にかかわる因子につき著者らの成績を含めて述べた。今後, 細胞レベルでの基礎的研究がすすめられ, 脳浮腫の発生機序の解明がさらになされることがのぞまれる。

#### 文 献

- 1) Klatzo I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 26:1-14, 1967.
- 2) Manz H. J.: The pathology of cerebral edema. *Hum. pathol.*, 5:291-313, 1974.
- 3) Rapoport S. I., Matthews K. and Thompson H. K.: Absence of brain edema after reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Dynamics of brain edema.* ed. by Pappius H. M. and Feindel W., Springer-Verlag, Berlin, pp. 18-22, 1976
- 4) Hossman K. A.: Total ischemia of the brain. *Brain and heart infarct.* ed. by Zülch K. J., Kaufmann W., Hossmann K. A. et al., Springer-Verlag, Berlin, pp. 107-122, 1977.
- 5) 片山泰朗, 赫彰郎, 永積惇, 他: 完全虚血脳に発生する脳浮腫の成因に関する研究。脈管学, 24: 1271-1274, 1982.
- 6) Kogure K., Busto R., Scheinberg P.: The role of hydrostatic pressure in ischemic brain edema. *Ann. Neurol.*, 9:273-282, 1981.
- 7) Matsuoka Y., Hossmann K. A.: Brain tissue osmolality after middle cerebral artery occlusion in cats. *Exp. Neurol.*, 77:599-611, 1982.
- 8) Staub F., Baethmann A., Peters J. et al.: Effects of lactoacidosis on glial cell volume and viability. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 10:866-876, 1990.
- 9) Gotoh O., Asano T., Koide T. et al.: Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in rats. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to <sup>125</sup>I-Albumin. *Stroke*, 16:101-109, 1985.
- 10) Alps B. J., Calder C., Hass W. K. et al.: Comparative protective effects of nicardipine, flunarizine, lidoflazine and nimodipine against

- ischemic injury in the hippocampus of the mongolian gerbil. *Br. J. Pharmacol.*, **93**:877-833, 1988.
- 11) Abe K., Kogure K. and Watanabe T.: Prevention of ischemic and postischemic brain edema by a novel calcium antagonist (PN200-110). *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **8**:436-439, 1988.
  - 12) Gaudet R. J., Alam I., Levine L: Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common artery occlusion. *J. Neurochem.*, **35**:653-658, 1980.
  - 13) 片山泰朗, 鈴木悟, 清水純, 他: 自然発症高血圧ラット (SHRSP, SHRSR) および正常血圧ラット (WKY) を用いた実験的脳虚血における prostaglandin (TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) レベルの検討, *脳神経*, **38**: 571-578, 1986.
  - 14) Katayama Y., Terashi A., Shimizu J. et al.: Role of platelets as a factor aggravating cerebral ischemia. *Jpn. Circ. J.*, **54**:1511-1516, 1990.
  - 15) Minamisawa H., Terashi A., Katayama Y. et al.: Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion: Leukotriene C<sub>4</sub> as a possible cause of brain edema. *Stroke*, **19**:372-377, 1987.
  - 16) 稲村憲治, 添田敏幸, 赫彰郎: 脳梗塞と free radical reaction; 虚血モデルから見た TBARS の変化. *脳卒中*, **6**: 103-105, 1984.
  - 17) Abe K., Yuki Satoshi, Kogure K.: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke*, **19**:480-485, 1988.
  - 18) Young W., Wojack J., DeCrescito V.: 21-Aminosteroid reduces ion shifts and edema in the rat middle cerebral artery occlusion model of regional ischemia. *Stroke*, **19**:1013-1019, 1988.
  - 19) Rocha e Silva M.: Chemical mediators of the acute inflammatory reaction. *Ann. NY Acad. Sci.*, **116**:889-911, 1964.
  - 20) Unterberg A., Dautermann C., Baethmann A. et al.: The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 3. Inhibition of the kallikrein-kinin system in traumatic brain swelling. *J. Neurosurg.*, **64**:269-276, 1986.
  - 21) 神谷達司: 虚血性脳浮腫発生における bradykinin の関与に関する研究. *日医大誌*, **57**: 180-191, 1990.