

討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 臓器虚血の特異性（脳虚血） ＝

討 論 風 景



シンポジスト	桐野高明	先生
	吉峰俊樹	先生
	松本昌泰	先生
	坂部武史	先生
	片山泰朗	先生
	前田稔	先生
モデレータ	田村晃	先生
オブザーバ	岡田和夫	先生

日 時 : 平成3年4月20日(土)
 場 所 : 経団連会館



桐野高明先生

岡田(帝京大学医学部・麻酔科) 私, 循環制御の編集委員をやっております, 今回のテーマに関して企画の立案にかかわった者です。モデレータを田村先生にお願いし, 誌上シンポジウムに先生方をお願いするというのも田村先生にお願いしました。その企画に参加したということで, 編集委員の一人として, オブザーバという格好でこの会に出席させていただくことになりました。

司会の田村先生にすべてお任せして進行していただきますので, 今から田村先生にお願いしたいと思えます。先生, ひとつよろしくお願ひいたします。

田村(帝京大学医学部・脳神経外科) 臓器虚血と言っても, これは脳だけの話ですので, ほかとの比較はなかなか難しいわけですが, まず初めに, それぞれの方に簡単に自分の部分をサマライズしていただき, それに対して少しディスカッションしていただく。それを6人の方にそれぞれお願いして, その後で総合的にディスカッションをお願いするという形になるかと思えます。

臓器特異性と言っても, ほかとの比較は非常に難しいと思えますので, 脳虚血の今一番新しいことは何なのかということについてそれぞれ組織, 循環, 代謝, 浮腫, 頭蓋内圧の問題, それと坂部先生からはそういうものから見て蘇生をどう考えるかという問題についてお話をさせていただきたいと思えます。

それでは, 桐野先生からお願ひいたします。

桐野(帝京大学医学部・脳神経外科) 形態の特異性ということで文章を書くようにとおっしゃられたんですけれども, 何を書いていいかわからぬので, こういうのを書いてみたんですけれど

も, 脳虚血で脳がやられる現象の大きな問題は多分4つあると思うんです。1つは, 血管がなぜ閉塞するかという問題で, これは全身の動脈硬化とか血管の老化の問題とか, かなり一般性の強い問題であろうと思うんです。

それから2番目の問題は, 脳は, 全身の中では虚血という事態に非常に脆弱であるということが言われていますし, 事実一部の神経細胞はとても脆弱ですので, なぜそういうふうに神経細胞が虚血に弱いのかという, つまり神経細胞の細胞死というものを支配しているメカニズムは何なのかということが2番目の問題だろうと思えます。

物すごく強い虚血で脳がやられてしまった場合に, 神経細胞がなぜやられるかという議論はほとんど意味がないと思うんです。手だって, 足だって死ぬわけですから, ですから, 3番目は, そういう場合に, 脳に特有に問題になるのは massive な脳の壊死が起きた場合の脳浮腫の発生だろうと思うんです。その脳浮腫の発生のメカニズムと, それが脳の健常部分に及ぼす影響が一番大きな問題だろうと思えます。

その後は, 今度はそういうものが全部終わって, 戦線が終了してしまった後で, 脳は再生する能力はないんですけれども, 果たして機能を回復するときにどういうことが脳の実質内で起きているかということが問題だろうと思うんです。それがわかれば, 回復を早めたり, 到達可能なゴールをもっと高くしたりすることも可能になるわけです。これはまあ独りよがりですけれども, その4つのテーマを解決するために虚血研究はあるのではないかと思うんです。第1のテーマは非常に巨大なテーマで, ちょっと脳虚血の枠をはみ出してしまおうので, 第2と第3と第4の問題を議論すればいいんじゃないかと思うんですが, ぼく自身は, 特にその中で第2のテーマについて言及をしたいんです。しかし, これも形態を主にというわけにはだんだんいなくなってきたんですね。

虚血研究というのが, どういうわけか知らないけれども, 多分動物実験モデルが, 小さな動物でできなくて, 大量にできないということがあったらと思うんですけれども, ほかの領域に比べると多少おくらしているようなところがあって, 形態学的にやれば, 今まで知られていないような現象が少しずつ明らかになってくるというこ

とがあったことは事実です。しかし、現状ではそれを利用して、そういう現象をもとに神経細胞死のメカニズムになるべく迫りたいという風潮が非常に強いので、それを混ぜ合わせたような話をせざるを得ないので、形態の特異性を言うのは難しいんで、ただ一つだけ、形態で細胞死が判断できるかという問題には一言言っておかないといけませんと思うんですが、形態では細胞死は判断できないというのがぼくの考え方です。結局形態を見るときは細胞は死んでいる状態で見えるわけですね。培養細胞とか、そういうものを除けば固定して殺して見ているわけで、それは避けたい制約があるんですけども、それにしても1つ1つの細胞の死は、個体の死に近いくらい複雑でして、例えばミトコンドリアが膨れているからとか、核のfragmentationが非常に進んでいて核が濃縮しているからとかということ単純に言いたいところがあるんです。

そういう意味では、形態というのは全体の像を目で見るときのモニタリングの手段としてはとても素晴らしいし、非常に解像力もいいんですけども、それだけでは物足りないところにどうしてもいかにざるを得ないと思うんです。

急に話をしろと言われてたのでまとまらないんですが、形態では細胞死が判断しづらい。つまりいざいざのところで、もう確実に死んでしまった細胞とほとんど間違いなく生きている細胞との間が非常に漠然としているということを申し上げたかったわけで、脳虚血を考えるとときに、臓器としての脳の特異性は、だれでも考えつくことで、まず脳は虚血などの緊急事態に対して非常に脆弱であるということと、2番目に、分化していて機能が局在していて、局所が壊されるとその局所の担当していた機能もなくなってしまうということと、3番目に、それにもかかわらず、破壊されると再生はしないという、極めてまずい背水の陣をしいたような状態の臓器になっているわけです。

しかも、これが正しいかどうかはぼくはわかりませんが、最近のポピュラーな仮説は、その中でも脳の脆弱な神経細胞はグルタミン酸の興奮作用によって、カルシウムが細胞の中に入り込んできて、そのカルシウムが細胞の中で悪いことをすることによって死ぬんだということが信じられているわけです。それを支持するような実験事実もか



吉 峰 俊 樹 先生

なり集まっているんですが、そうすると正常な神経細胞はどうなっているかと振り返ってみますと、実際は正常な神経細胞の細胞体の中には、物すごく高濃度のグルタミン酸が入っています。それは、neurotransmitterとして存在するだけじゃなくて、中間代謝系の物質としてグルタミン酸が含まれているわけです。

したがって、その細胞内に入っているグルタミン酸が細胞外に漏れ出てくるとまずいわけですね。それから、逆に細胞外にはミルモルのオーダーのカルシウムがあって、細胞内にはその1万分の1のカルシウムしかない。つまりグルタミン酸の場合とは逆で、細胞外からカルシウムが細胞内にフリーのイオンの形で入ってくるとまずいというように、極めて不安定な均衡の上で機能を営んでいるわけです。そういう非常に壊れやすい、ちょっとした膜の透過性の変化で、場合によっては細胞の生存が脅かされるという状態に進化しているというか、そういうものとしてできてきているということが非常に大きな特徴だろうと思うんです。そういう特徴があるので、一部の、特にカルシウムの出入りが激しくて、もしかしたらグルタミン酸に対する受容体を非常に豊富に持っているような神経細胞は弱くならざるを得ない。それは、若い哺乳動物では非常に綱渡り的な均衡だけれども、物すごくよく保護されていて、カルシウムのbufferingもグルタミン酸の外に出たときのuptakeも非常に高度に行われていて大丈夫なようになっている。だから普通の野性の動物では虚血血が問題になるようなことはないし、そういうことがselectionにかかるという条件じゃなかったんだろうと勝手に解釈するわけです。



松本昌泰先生

したがって、もし今言ったような仮説が正しいとするなら、非常に高度な脳虚血で、脳浮腫が発生してくるような非常に強い虚血で、有無も言わず細胞が *passive* に壊れていくような状態とは違って、何か正常の機能が非常に活性化されたために起きている可能性があるのです。そのいろいろな段階に *blocker* みたいなものを使って、もしかしら治療が可能になるのではないかということが期待されていると言えると思います。

それから、脳の組織としての特徴は、脳が物すごく不均一で、それぞれの神経細胞は全部それぞれが一匹狼みたいに特徴を持っていて、神経細胞の代表だと言えるような神経細胞はどこにもないという不均一性が非常に問題で、しかも局所脳虚血とか局所脳損傷ということはあっても、神経細胞学的に見れば局所脳損傷ということは本当はないので、局所が傷つけば、その軸索はずーっとやられていくし、場合によっては軸索がついている神経細胞がさらに他段階のシナプスを超えて変性を起こしてくるという現象も知られているので、いろいろな複雑な現象が、脳損傷の後に起きてくるだろうということを最後にちょっと触れさせていただきました。

問題提起ができたかどうかわかりませんが、これで終わります。

田村 どうもありがとうございました。

それではディスカッションをお願いします。

片山 (日本医科大学附属第一病院・内科)
今までは虚血の急性期という血流をふやすとか、脳代謝を維持するとか、何とか急性期での細胞死を防ぐということに目をとられていました。その後、桐野先生らによって報告されました

現象すなわち細胞はエネルギー代謝が正常になったかのごとく回復したものが、数日を経て細胞死を起こしてくることや脳は部位により虚血に対する *vulnerability* が異なることが発表されて非常に注目を浴びました。先生のペーパーの *Fig* を見させていただくと、*vulnerability* が高いところのもの(部位)が図示されているんですけども、これは単に興奮性アミノ酸の関与ということを先生はおっしゃられたんですが、興奮性アミノ酸の *receptor* の *distribution* (の差異)だけで説明できるのかどうかということについて先生にもご意見があったら伺いたいと思います。

桐野 ぼくのやった研究じゃないんですけども、虚血になるとあらゆる *neurotransmitter* が出てきてグルタミン酸が出てくるのは海馬に特徴的なことでも何でもなくて、あらゆるところに高濃度に出てきますし、出てくるものは主に *transmitter pool* じゃなくて、*metabolic pool* からも出てくる。つまり、やたらと出てくると考えていいと思います。

そういう状態で大部分の神経細胞が、短時間の虚血では全く大丈夫なわけですから、やられる神経細胞は、*receptor* の違いによるだろうと考えるのが自然だろうと思うんですけども、そのためには、やはり *receptor* をブロックすることによって、神経細胞死が防止できるという非常に固い証拠がなければ、それは言えないと思うんですね。一部そうかもしれないと思われる発表が現在出ているんですけども、例えば *non-NMDA type* の *receptor* に対する *blocker* を使ったら、虚血に対する損傷が、ラットにおいて軽減されて、しかもそれは幾つかの *labo* で追試されて、確かにそのとおりであるということが言われていますので、その可能性は高いだろうと思うんです。ただし、それは海馬の *CA1* について言えることであって、ほかのところについてもすべてあてはまれば一番きれいでいいんですけども、それはまだ解決ついていないだろうと思います。

片山 そうすると、*vulnerability* が異なるということが、*NMDA receptor* だけではなくて、いろいろな *receptor* があって、その *distribution* が異なるであろうと……。それが *selective vulnerability* というか、そういうものにつながっていくというふうに考えてよいのでしょうか。

桐野 ぼくもわからないんですけども、虚血と血流再開直後に細胞の生存は一番脅かされるわけです。そこで何かとんでもないことが起こっていて、それが正常な神経細胞の回復を阻害しているのだろうと考えられるわけです。急には細胞を殺さないけれども、それがある程度変化を受けると、結局は長い目で見ると細胞は生存していけないという現象は、少なくとも現時点ではたくさんは知られていないわけですね。1つは、タンパク代謝が非常に強く制限される。多分それは、タンパク代謝の initiation factor に問題があるだろうということが一つわかってきたこと。

もう一つは、タンパクキナーゼCが強く down regulation されてなくなってしまうということがわかっていて、それが細胞の生存を脅かしているんだらうということが言われているわけですね。

そのほかに幾つか可能のメカニズムは知られていますけれども、それもととも証明されたという段階にはいっていないと思います。

前田(順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院・脳神経外科) ちょっと教えていただきたいと思っただけなんですけれども、vulnerability というところで、検索されているのは、どちらかという大きい細胞で言われているんですけども、CA1 では、pyramidal cell ということで excitatory neuron の方が早くやられるんだらうかなという予想をしていたんですけども、小脳の purkinje cell もやはりやられやすいということになってくると、どうも excitatory とか inhibitory とか neuron の性質からでは決められないと。そこで大きな neuron の近傍には特に short axon の interferon が多数存在しますが、それらも同じ場所ではやられているのかどうか。あるいはそうじゃなくて、大きい細胞も selective vulnerability というのがあるのらうかと日ごろぼくは疑問として持っていたもので、この機会にちょっと教えていただきたいんですが。

桐野 GABA neuron が虚血にやられやすいというのは魅力的な仮説で、例えば子供のときに一時的に GABA neuron が弱い時期に、出産期にやられてそれがてんかんの原因になるというペーパーは60年代に出て話題になったんですけども、海馬の場合も CA4 の細胞が最初に死んで、それ自身は excitatory なんですけど、抑制性の



坂部 武史 先生

neuron に興奮性の入力をしているので、効果としては inhibitory の効果を持っているんです。それが死ぬためにサーキット全体の activity が高まって、海馬の CA1 が最後に結局全部を引き受けて死んでしまうのではないかという仮説があったわけですね。

ところがそれは否定的で、まず第一にサーキット全体の活性化はしていないんです。CA3 から CA1 にいく Schaffer collateral はむしろ silent であって、CA3 は非常におとなしい状態でありながら CA1 は死ぬんです。だから、CA1 自体の neuron の個性によって死ぬとしか言いようがない。2番目に、今度は CA1 自体にも basket neuron があって、それは GABAergic であって、よく知られている inhibitory の入力を加えるんですけども、それは死なないんです。

ですから、今のところ海馬で見る限りは inhibitory neuron は弱くはない。小脳は、先生のおっしゃるとおりで、inhibitory neuron の親玉みたいな neuron で、非常に弱いんですね。それを唯一説明できるのは、両方とも receptor としてはグルタミン酸に対する receptor を非常に豊富に持っていて、CA1 は NMDA が多いんですけども、カルシウムの出入りが、カルシウム transient が非常に盛んな細胞で、カルシウムがスパイクを出すという現象があって、CA1 の方はそれを使って、LTP という現象が発生します。それが一つの海馬の記憶のメカニズムだと言われています。小脳では、long-term depression、むしろ inhibitory にいっちゃ、それがまた小脳の記憶のメカニズムであって、ある意味では逆さみたいなんだけれども、ある側面ではとても似て



片山 泰朗 先生

いるというふうに言われているようなんです。

前田 今の long-term potentiation (LTP) のメカニズムを見てみると, delayed neuron death のメカニズムと重なった部分が非常に多いんです。細胞が死ぬメカニズムに対し一方は, 記憶の機序に直結するかも知れない LTP のメカニズムの仮説でして, 非常に興味深いですね。

桐野 そのとおりだとぼくは思いますけど, ただそれは仮説の域はでませんけどね。

吉峰 前田先生も最初言われたように大きい neuron の方が弱そうだという点ですが, 桐野先生のお話にあります pyramidal cell も大きいですし, Purkinje cell も大きいわけですね。あと脳幹を見ますと, 前庭核の大きい neuron も小さい neuron より早く MAPs の染色性が落ちるように思えますが, 何か大きい neuron の方が弱いという傾向とか意味は考えられますか。

桐野 どうなんでしょうか。脊髄の全角 neuron なんかもっと大きいかもしれませんね。古典的に言えば, 大きい neuron の方がたくさん軸索を流しているし, エネルギー消費も多いかもしれないし, タンパク代謝の負担も大きいからということはあるかもしれないけれども, そういう考えは今ちょっと否定的なんじゃないかと思うんですね。

前田 ただ, dendrite の広がり方が receptor のことを考えると問題になると思うんですけどもどうも CA1 にしましても, dendrite の発達(広がり)は非常に大きいですね。その辺が関与しているのかなと思っていますんですけども。

吉峰 それは, 前田先生言われるとおりだと思います。昨年の暮れに, CA1 の方の電顕的所

見から, 再開通にしる, 虚血中にしる, やはり dendrite の末梢の方から壊れていくという傾向を山本先生が発表されておまして, dendrite の広がりもやはり大きな要素かもしれないと思っています。

田村 それでは, 時間の問題もありますから, 次の脳循環に移らせていただきます。

吉峰先生, 簡単にひとつサマライズしてください。

吉峰 私は一般的なことをまとめさせていただきましたが, まず脳循環の特異性ということですが, 桐野先生も言われましたように細胞の障害過程, 障害(機序)一機序という面では各臓器間に共通性も多く, また特異性もあるというのが正しいと思えます。このどちらも非常に大事だと思いますが, 特異性の方をとくに考えながら振り返ってみました。

まず脳の循環量が多いということはよく言われているとおりです。とくにこの循環血液量がどれくらい reserve があるかという点も大事でして, ほかの臓器では必要酸素量に対して, 血流量は10倍ある臓器も多いといわれますが, 脳ではほとんど1対1といえますか, 酸素消費に見合った血流ぎりぎりしか供給されていないといわれています。これだけ多量の血流があっても reserve は非常に少ないという危険な面は脳循環の特徴の一つだと思います。

血管吻合, あるいは collateral であるとか, 完全虚血, あるいは部分虚血というのはほかの臓器でも同じようなものだと思いますが, 循環調節機構に幾つかの特徴があるのはご存じのとおりです。とくに autoregulation と炭酸ガス反応性がかなり際立った特徴ですが, autoregulation は脳だけのものかといえますと, 各臓器それぞれ相応の調節能は持っています。

Fig. 1 に, 脳に並んで自動調節能が進んでいると言われます腎臓などの血圧と血流の関係を示しています。腎臓などもかなり autoregulation を備えた臓器といえます。

ネコの中枢神経系での autoregulation を佐藤先生が検討されていますが, これは非常におもしろい結果だと思います。中枢神経系を大脳と小脳, あるいは脊髄と分けて3カ所の血圧と血流の関係を調べていますが, 大脳と脊髄の flow と

pressure の関係は似かよっているのに対し小脳の曲線は少しずれています。小脳だけ autoregulation がより発達している様でして、血圧が50以下に下がりましたが血流はかなり保たれております。これは前田先生も引用しておられますが、小脳を含めた椎骨動脈系の autoregulation が発達していると考えると重要な意味をもつものと思います。例えば虚血という事態に陥って、大脳とか脊髄は多少血流が落ちて、脳幹の様に生命維持に重要な部分の血流を調節する能力はより強力であることを示しており、中枢神経の中でも autoregulation の強弱に差があるといえます。

次に炭酸ガスの反応性ですが、恐らく筋肉とか皮膚では炭酸ガスがふえると flow は減ると思いますが、脳では逆に hypercapnia となると血流がふえます。この点、実際は炭酸ガス自身が血管壁に作用するのではなくて、水に溶けた後にできる水素イオン、それも細胞内の水素イオン濃度が重要な役割をもつとされています。

そのほか、酸素などはほとんど循環に影響しないと言われておりますが、ただ Fig. 3 の様に、低酸素状態になった場合には、血流が増加します。ここでは動脈血酸素分圧が35以下になりますとたんに血流がふえております。このメカニズム等につきましても、hypoxia の状態で増加する adenosine が関与しているのではないかと考えられます。虚血の場合でも adenosine が増加しますので、これは血流増加に役立つのではないかと考えています。

次に虚血の血流閾値というのが大きい問題ですが、これは皆さんご存じのとおりです。逆に私の方ではほかの臓器ではどうかという点を教えていただけたらと思います。

脳に特異的なことばかり話しますと、神経線維連絡と血流の関係も脳に特異的なことといえます。いわゆる diaschisis であるとか、あるいは田村先生が言われています様に逆に抑制系の連絡を絶つとその遠隔部位で血流が増加するという、どちらの方向も考えられており非常におもしろいと思います。

余り時間ありませんので、以上で終わります。

田村 どうもありがとうございました。

どなたか、質問その他ございますか。

時間の問題もありますので、先に話していただ



前田 稔 先生

いて、ちょっと質問があれば受けて、あと最後のディスカッションに少し時間を回したいと思います。

岡田 質問ではないんですが、先生の書き間違いではないかと思うんですけども、6ページの下から4行目に過呼吸と書いてあるんですけども、これは……。

吉峰 あっ、逆ですね。直しておきます。有難うございます。

坂部 (山口大学医学部・麻酔科) 炭酸ガス反応性ですけども、局所脳虚血の場合病巣と健常部では炭酸ガス反応性が異なるからスティールやインバスティールが起こると言われますけれども、全脳虚血の場合、回復期、急性期からかなり時間がたったとき炭酸ガスに対する反応性はどのようなふうな変化をしているんでしょうか。

といいますのは、我々のところでやった研究では、10分間の全脳虚血後ですけども、急性期2時間後では全脳血流でみるかぎり反応性がない。炭酸ガスを吸わせても血流はふえないという現象が見られるんですが。

田村 血流自体は hyperemia になっているんですか。

坂部 一たん hyperemia になった後血流が減少してくる時期です。その辺に関して先生何か示唆されることはありますでしょうか。局所脳虚血の急性期、慢性期と対比していつごろになると炭酸ガス反応性が正常に戻るのでしょうか。

吉峰 全脳虚血はかなり強い虚血をかけているわけですか。

坂部 そうです。

古峰 どうでしょうかね……。



田村 晃 先生

田村 その反応性は均一に落ちるんでしょうかね。

坂部 なぜ質問したかったかといいますと、先生の後の問題にも関係してくると思うんですけども、そういう患者さんの管理で、炭酸ガスをどういふレベルで維持するのか、急性期と慢性期では維持するレベルが違うのか、反応性があれば、たしかに過換気すればいいし、そうでなければむしろ過換気は場合によっては悪いかもしれない。そういうことがありますので、頭蓋内圧をモニターしていればいいですけども、そうでない場合には一体いつごろどういふふうな CO_2 の管理をすればいいかということなんです。

前田 臨床的には、例えば大きな血腫をとった後、頭蓋内圧を見ながら見ていますと、少なくとも最初の5時間、6時間、あるいは7時間あたりの CO_2 responsibility は相当な acute brain swelling が起きていない限りあると思います。

田村 かなり頭蓋内圧が高くても血流が下がりますね。反応性があるみたいに見えますね。

ぼくは全脳虚血ではやったことないですけども、focal ischemia で表面の血管の反応性を window で見ていますでしょう。そうすると場所によって全部違うんですね。反応性があるところとないところとある。

それから回復してくると逆転したり、非常にばらつきが大きい。ですから、全体として本当に homogenous かどうかわからないですね。特に測定法がみんな、例えば水素クリアランス法だとワンポイントです。脳表から見れば表面しかわからないしという非常に難しいところはありますね。

循環の問題は、もう一つは、もう少し微小なレ

ベルの循環の機能と関連した非常に microcirculation のレベルでの循環の調節はかなり大きな問題が出てくるかもしれませんね。神経細胞の興奮とか、そういうのに合わせた形での循環の制御とその消失というのも大きな問題かもしれない。

あとのディスカッションでまた回すとして、ほかに何か今この場でご質問があればお願いします。

ないようですので、松本先生お願いします。

松本 (大阪大学医学部・第一内科) 脳代謝の特異性という題をいただいて、私自身、脳代謝となると脳すべてを語るような感じがいたしました。非常に大変だなということで「はじめに」で断らせていただいたわけです。要するに今まで脳虚血という問題から考えた場合に、脳代謝としては、やはりエネルギー代謝が非常に注目されて、主としてその面から代謝ということが論じられてきたということがあるわけです。確かに、脳のエネルギー需要という問題は基本的な代謝特性といえますが、実際脳の臓器特性を考慮すると、これは先ほども桐野先生のお話の中でも出ましたが、脳自身が非常に不均一であるということを見逃し得ないと思います。

例えば代謝と申しましても、それぞれ神経細胞の代謝、グリア細胞の代謝、さらには内皮細胞の代謝はというぐあいに、そこに培養液があって各種培養細胞があるというモデル系を考えて脳の事象を考えていけばどうなるだろうかという具合に、私自身としては常に考えていたわけです。そのような意味でまとめているのが表3になるわけです。つまりそういう培養系にストレスが起きている事象という、より一般化した系を考えますと、そこで起きている事象は、各種の神経細胞があり、そしてグリア細胞があり、あるいは髄液・循環系というものがあろうという具合に、脳自身を特徴づけるいろいろな系が存在します。

一方、このような培養系におけるストレスとしての虚血は、生化学的には hypoxia プラス hypoglycemia でありますし、そして同時にちょうど洗い出し効果ができないというような状態であると定義できます。つまりそのようなストレスが脳を構成する各種細胞系に負荷された状態が脳虚血状態といえます。

しかも培養液で考えた場合には、例えばグルコースだけじゃないですね。これはもちろん浮腫

の問題にも絡んでくると思うんですけども、アルブミンを含み、そして sodium を含む培養液が細胞系に到達しない。そういうような細胞系に対する各種ストレスと応答という形式で考えますと、例えば先ほどの脳循環の特異性とも関わるんじゃないかと思うんですけども、生理的な条件下においても、micro なレベルでは局所での虚血ストレスやそれに対する応答現象が常にダイナミックにあり得るだろうと思っています。ただ、そういう生理的レベルでの事柄と、それからどかっと起こる血流遮断という事柄は同列には論じられません。後者の場合には少なくとも中心部ではなくともエネルギー代謝が一番義的に大きいであろうと考えられます。しかしながら虚血周辺部などではいろいろなレベルの負荷が脳の各部位であり得ると思われ、そのような状態では各細胞系の特徴が結局おのおの臓器のストレスに対する応答とか、そうしたときの障害過程を特徴づけると思われます。しかしながら、かりにそのような脳の各系に特有の各種特徴が存在しても、それを我々がどういう方法論でもって detect できるかということによって、これまで計測できる事柄に限られてきて、それによって論じられる点も順次変わってきているのではないだろうかというのが私の一般的な考えでございます。

したがって、例えば表5にありますような考え方は、要するに各系をいろいろなレベルでコンパートメントとして考えていった場合に、そのコンパートメント、コンパートメントの変化をどう同定して、あるいは計測していくかということによって、つまびらかになる事象が違ってくる。しかもそのコンパートメント間は、ただ単に一つの細胞として、あるいは一つの organela としてあるのではなくて、その間には interaction がある。そういう事柄になってきますと、非常に限りなく diverse してまいりますので、申しわけないんですけども、まずはそういう事柄が背景にあるということを考えながら、その中で、いろいろなストレスレベルにおいて critical な事象は何であろうかという考え方で追究していくのは一つの姿勢ではないかというのが私の考え方です。

脳には神経細胞、グリア細胞、そしてその他の細胞があるわけですけども、特に脳を特徴づける一番重要なものは当然ながら神経細胞です。そ



岡田 和夫 先生

の特徴としては、私は5つのポイントが重要と考えています。すなわち、1つは energy reserve が少なく、エネルギーのサプライが断たれた場合非常に弱いということですね。

それから神経細胞自身が非常に特殊な構築すなわち突起を持って極性を持つということ。

それからお互いに非常に密接な連絡がある、まさに情報の臓器であるということ。

そして同時に、それぞれの情報に応ずるような代謝系が当然ながら特異的なものがあるだろうということ。

さらに、神経細胞と心臓の細胞は人間が100歳まで生きれば100年まで生きる非常に特異な細胞であり、いろいろな山あり谷ありのストレスに対して耐え忍ぶ何らかの strategy を持っているのではないかということです。

そういう分裂しない神経細胞にとっての動的 turnover というのは、場合によったら synaptic contact とか、そういうものかもしれないと思うわけです。いづれにしてもそのような5つの特徴があります。一方、もともと代謝系としては脂質、糖、アミノ酸、核酸の代謝が基本的な要素でありますけれども、その中で生命現象を特徴づけるものは大分子としての変化であり、その中でも特にタンパク系が重要です。蛋白質は当然ながら代謝の大きな control の役割をしておりますし、また脳ではいろいろな新しい蛋白質が見つかってきています。これはコンパートメント、コンパートメントの特徴を担うような物質であったり、関係を担うような物質であったりするわけですけども、表2に挙げておりますのは、要するに脳において3万個以上の新しい gene というものが、ほ

かの臓器と比べましても多彩なタンパク質の発現が、もちろんその中にはペプチド等もあるかもしれませんが、あるであろうということ。

そしてそういうものの役割としては、表4に、それぞれのレベルでのコンパートメントやそのコンパートメント間の相互作用を担う要因とこれらに対して果たしてどのような影響があるのかということの回復を左右する虚血病態という形で示しているわけです。この表もレベル、レベルで、今まで考えられてきた病態での新しい事象も整理して考えていく必要があるという意味でまとめたものです。

結局、神経細胞やグリア細胞などを特徴づけるものとして、コンパートメントマーカーをどうとらえ、そしてそのマーカーがどう変化していくかということを見るのが、いずれそれを *in vivo* のレベルで、ヒトでもってとらえて、それを *control* するというのを考えるときには、非常に役立つであろうと考えています。その意味で、図1に示しましたようないろいろな特異タンパク、この特異タンパクが先ほど言いましたいろいろな細胞に共通するハウスキーピングタンパクとは違って、その細胞を特徴づけるものでしょうから、そういうものの中で特に *critical* なものをどう見出していかという事がストレスに対する障害応答等をも考慮に入れた脳の細胞系の特異性を見ていく上で役立つのではないかと考えている次第です。

その中で、私どものやりました仕事として、1つは細胞間の連絡にかかわるシナプス領域の障害されたときの反応のあり方や神経細胞の虚血ストレスに対する応答現象という仕事を紹介させていただいたという形で、最終的には逃げさせていただいたというわけです。話がまとまらなくて申しわけないんですけども、脳代謝の特異性とはやはり脳全体の問題じゃないでしょうか。悲鳴のようなしゃべり方になってしまったわけですけども。

田村 非常にユニークなおもしろい、代謝で通常のことから考えるとユニークな文章で非常におもしろかったですけれども、どなたかご質問ありますか。

桐野 先生、*diverse* になってとおっしゃって、それはもう当然なんで、かつての神経生化学の問題がそのまま脳虚血の研究にも当てはまると

思うんです。ただ、今の神経生化学は、部分的には解決しているんですね。それは、細胞としての一般性と、それから脳の神経細胞としての特殊性は、細胞としての一般性は DNA の構造であって、脳の組織としての特殊性はその構造としての DNA の発現の特異性だというふうにもうすっきりと言っていると思うんです。ですから、かなりの実験がそういうところにいっちゃうとか、だんだんぼくのわからないところにいっちゃうとか、ただ非常にすっきりしてきていると思うんです。

そうすると病気の場合どうかというと、例えばハンチントン *Huntington's chorea* とか、そういうものだと非常にすっきりしていて、研究の戦略もやらないかんというところですよっきりしているんですけども、虚血の研究で、非常に強い虚血の場合は *necrosis* であって、*passive* の *cell death* であって、その *passive* の *cell death* が起こった後の臓器の、例えば浮腫が、それがどうなるかというのが大きな問題だと思うんですけども、軽い脳虚血であって、生き残った場合は松本先生たちのグループが見つげられた虚血耐性の問題とか、遺伝子の発現とか、そういうことが非常に大きな問題だろうと思うんです。軽い虚血で死んじゃったような場合に遺伝子の発現とか、DNA とか、そういうものが関与することがあるだろうかというのが非常に大きなテーマなんだと思うんです。その点は、先生どうなんでしょうか。

松本 虚血によって死んじゃった場合とか…

桐野 死んじゃうような場合でも、やはり *gene* の発現が関与しているんだという説もあるわけでしょう。

松本 ありますね。

それは、例えば神経細胞が死ぬときに、一体どういうやられ方でもって死ぬのかによるんだと私は思うんです。というのは、先ほどもストレスで申しましたけれども、*oxygen stress*、あるいは *glucose deprivation* のようなストレス、それからもっと物理的な *heat* によるストレス、それから UV とか、そういう物理的な要素によるいろいろなストレスもあるでしょうし、それに対して、その中の、確かに虚血と一言で言ったときに、どこ

がかかわって、細胞のしかもどの部分が一体やられて死を導くかによっていろいろなルートがあるんじゃないかとぼくは考えているわけです。

例えば神経細胞のように非常に空間的な広がりを持つ細胞を考えました場合には、axon の途中が完全に遮断された場合でも、あるいはそこが今申しました虚血ということでやられた場合でも、細胞はどう *struggle* して生きようとしているかというときに、多分各種の *response* がありうるだろうと思われるんです。どういう *response* の仕方があるかという、例えばタンパク合成系そのものが障害される、あるいは核そのものがやられてしまうという場合と、それからミトコンドリアのたくさんあるところがやられてしまうという場合では異なると思うわけです。「DNA は生きようとしている」という形で言われているように、核の DNA が生き延びるために別の DNA を持っているミトコンドリアと共生しているという状況があると思うわけですけれども、そうした場合には、ミトコンドリアの障害に対して、核は何とかそれを修復するように働こうとするであろうし、そのときに十分な体制を持って *response* できるかどうかによって細胞の生死が決まってくる。つまり、虚血による障害死というものを一言で言い切れない要素が非常に多い。つまり *synaptic terminal* の1個だけがやられてもどうもないかもしれないですけれども、それが幾つかやられると、それは細胞にとって耐えがたい障害になることもあるでしょうし、どの *organelle* がやられると一番 *critical* なのかということ、そしてその修復は不可能なのかということが結局は関係しているんじゃないかと思ってます。まあ、今の質問に対する十分なお答えにはなっていないかと思うんですけれども。

田村 ストーリーがかなり限られているのか、それともたくさんあるのかですね。先生はかなり限られてきているんじゃないかという……。

桐野 いやあ、そうでもないと思いますけどね。ただ、細胞はなかなか死なないんですよ、普通は。だから普通の状態では殺さないといけないわけですね。で、殺す機構を細胞内で持っているわけですよ。なかなか死なないものだから、DNA を介して殺すものをつくって殺しているわけですよ。neuron の場合、そういうことが必要

なわけですよ。

田村 死んじゃ困るわけでしょう。

桐野 その辺のところはぼくにはよくわかりません。

松本 それは、*killer protein* とか、あるいは細胞自体が死ぬことによって次の細胞と入れかわるということが生命が生き残っていくものであると。神経細胞はほかの細胞と違って、自分が死ぬことによって他を生かすということができないわけです。逆に神経細胞において特筆すべきことは、私は *synaptic turnover* における死ではないかと思うわけです。つまり情報の細胞ですから *synaptic contact* がその細胞の生命だと思うんですね。私の考えとしては、それがころころ変わるというのは、回数は限られているかもしれないという発想なんですけれども、どれだけのところと *contact* して、そしてつぶれて、また別の *contact* をつくる。神経細胞の各々により異なるとは思いますが *critical* なレベルの *contact* を形成し得ない神経細胞は死に等しく、また実際に死んでしまうわけです。

田村 発生過程では死んでいくようなプログラムがあるわけでしょう。それがあるところまでいってしまったらもう死んだら困るわけですね。

桐野 その *gene* はブロックされるわけですね。

田村 だから、同じものを持っているとすれば、どこかでは *cell death* のプログラムがあって、どこかではそれがブロックされているわけですね。当然、例えば *retrograde* にしろ、*anterograde* にしろ、何か一部が傷ついたときに死んでいくものもあるし、死なないで済むものもある。死なないものが今度は発芽とか、そういうような発生過程を持っているわけだから、それが同じようなメカニズムで起こっているのか、全然違うのか、吉峰さん、どうなんでしょうか。

吉峰 ちよっと……。

田村 余り言い出すととまらないので、次に坂部先生、お願いします。

坂部 脳蘇生と脳死ということでテーマをいただきましたが、脳死があると全体のテーマとマッチしないといいますが、脳死そのものは、一番最後に書きましたように医学的にはほぼ解決しています。今日問題になっているのはむしろ社会的

な問題で、ここで取り上げるようなものではない。きょう討論しますようないろいろな蘇生を行った後、なおそれが我々の力ではいかんともしがたい状態になったときが脳死であるので、その後の医学的な問題は、そのヒトの蘇生術をいつまで続けるか、それからそのヒトの臓器が、移植臓器として適応があるかどうか、もしそうだとすればどういうふうに保護すればいいか、そういう問題に限られてきますので、きょうの発表からはその辺は一切カットすることにしまして、題を「脳蘇生」という形にさせていただきました。

脳蘇生ということで非常に荷が重いんですけども、一応脳虚血の基礎としまして、脳が虚血に弱いとされてきた理由、これは既に循環、代謝の特異性から明らかなわけで、余り詳しく述べる必要はないと思います。

それから脳の神経細胞、グリア、そういうものの障害がどの程度でどういう順番にやられるかということもよくわかっておりまして、神経細胞が一番易障害性が高いということは明らかなんですけども、細胞の中でも細胞の持つ特性によって障害性が違う、これが現在だんだん明らかになってきている。これが脳蘇生という観点から希望の見えるところであります。また同時に、障害が発生する時間的経過において我々医療現場で働くものとしてアプローチする時間がない限りは処置できないわけで、細胞が侵襲直後に死んでしまえばどうしようもないのですが、ただ現在桐野先生ほかいろいろの研究から、細胞が死ぬまでに時間がありそうだということが明らかにされてきています。もしその時間の間に、実際の死に方がはっきりわかるなら蘇生ができるだろうという、そこに我々の期待があるわけです。現実是非常に難しいんですけども、そういうところを願っているいろいろな蘇生術を行うわけです。

障害発生機序についてごく簡単にまとめますと、虚血後の再循環のときの循環が不十分であるということ、たとえば No-reflow とか delayed hypoperfusion とかが一つの大きな要素であるということだれしも皆認めているところであります。そのほか代謝障害に関しましてはエネルギー障害が trigger になっていることは間違いないんですが、エネルギー障害は比較的早期に循環が再開されれば回復する。それでもなおかつ細胞が死

んでいくということでほかのメカニズムがあるだろうということは、ごく最近では皆さん認めているところであります。

その中で、主にカルシウム代謝異常、それから先ほどから出ております興奮性神経伝達物質、glutamate というもの、それからタンパクの合成障害、これは先ほどの松本先生のお話に非常に感銘を受けたんですが、そのほかアシドーシスが非常に具合が悪い。それから、私自身はこの方法は研究していないので弱いんですけども、フリーラジカルによる細胞の障害等が非常に注目されています。こういう basic な研究から障害発生機序がだんだん明らかにされてきており、それぞれの障害過程に対するアプローチはすべて脳蘇生法につながる可能性があるわけです。もしこれが臨床に応用できれば脳蘇生法につながるんだらうと思うわけです。現時点では臨床と大きなギャップがあるということは否めないわけですが。

脳に傷害が加わる場合、それが全脳的におこる場合と局所的におこる場合の2通りありますが、きょうお話しすることは主として心停止に代表されるような全脳虚血の場合です。全脳虚血の場合には、蘇生法の第1は、何と言っても早く自己の心拍を再開させて、脳への血流を速やかに回復させるということです。循環がうまくいって初めて後に引き続くいろいろな代謝障害を含めたステップの治療が重要なのであって、蘇生の第1は循環を早く再開させるということで、心肺蘇生ということになるわけです。心肺蘇生で、最近注目されているのは心マッサージの仕方ですね。心マッサージのうちでも、特に体外式の心マッサージを行う場合、血液が脳、あるいは他臓器へ駆出される機序が、心臓のポンプ機序ではなくて脳腔内圧を上げるということ、すなわち胸郭ポンプ機序が非常に重要視されていまして、血流をふやすマッサージの仕方を表2に簡単にまとめました。たとえば胸骨を圧迫するときに人工呼吸を同期させる、あるいは腹部をうまく圧迫し、カウンターパルゼーションにするとか、あるいは持続的に圧迫して胸腔内圧を持続的に上げるとか、あるいは胸に大きなチョッキを着せまして、pneumatic にその圧を変化させる、そうすることによって胸腔内圧を上げて、脳への灌流圧を上昇させ、冠動脈の血流をふやす、そういうふうな新しい循環維持、

心マッサージの方法が考えられています。表にも示しましたが、まだいろいろな問題点があって、直ちに臨床応用ができるかどうかについては今後検討が必要です。

それから第2番目としては、最近非常に進歩しているのは緊急の人工心肺（体外循環）です。これは blood access のカテーテル類が非常に改善されていますし、それから長期にわたる体外循環ができるような膜型肺が改善されています。これが今後一刻を争う蘇生時の循環維持として非常に重要な位置を占めるのではないかと考えています。

それから蘇生中の薬物の選択ですが、これはやはりエピネフリンが第一で、その α 作用が非常に強調されているのは皆さんご存じだと思います。その他の薬物では、アシドーシスが非常に具合が悪いので、アシドーシス改善薬がこういふとき重要なんですけれども、救急蘇生における重炭酸ソーダの使用に関して非常に見直しがされています。それから昔は、蘇生時にはカルシウムは必ず使っていたんですけども、カルシウムが虚血障害を起こすということが明らかになりまして、これも最近では非常に問題視されています。重曹とカルシウムを心肺蘇生時に使うのは非常に慎重でなくてはならぬというのが最近注目されている点です。

このようにして自己心拍が一刻も早く再開されるということが重要ですが、次は血流が再開された後の治療についてです。最近の基礎研究で虚血の病態がかなりはっきりしてきまして、いろいろな治療法が考えられています。その主なものは血流をさらに改善する方法ですね。これは global な血流改善のみならず、先ほどちょっと言われました微小循環をどうやって改善するかが問題です。それには血圧の維持、血液希釈、抗凝固薬、抗浮腫薬、あるいはカルシウム拮抗薬もその中に入るかもしれません。

代謝異常に関する治療では、代表的にはカルシウム拮抗薬、それから興奮性アミノ酸の拮抗薬があげられます。それから、最近 α_2 受容体拮抗薬、あるいは α agonist がいいとか、逆に自律神経節遮断薬がいいという議論があります。これは非常に難しい問題で、臨床応用になるまでにはいろいろな問題を含んでいるのではないかと考えています。アシドーシスの治療薬に関しましては、アシドー

シス自身はいろいろミトコンドリアに障害を起こすと同時に free radical 産生も非常に増強させるということからも適切な治療をしないとけない。先ほど言いました重曹を投与することは、細胞内のアシドーシスの改善に余りよろしくないということで、むしろトリスバッファーとか、ほかのアシドーシス改善薬を試みる、あるいは pyruvate dehydrogenase (PDH) complex に作用しまして、乳酸産生を抑えるような薬物を実験的にやりますと、確かに動物の生存率がいいというデータが出ております。臨床応用という面では、薬物の別の問題点が入ってきますので難しいと思いますけれども、そういう組織のアシドーシスの治療も重要であると思われます。

それから free-radical の産生抑制、あるいは清掃薬も期待されます。

それから脳代謝の抑制薬、バルビツレート的位置は、局所脳虚血に対しては有効であるということのはっきりしておりますが、全脳虚血の後でも使い方がいいによっては効果があるのではないかと考えてます。桐野先生のデータでもたしかそういう結果が出ていたと思います。そのほかニゾフェノンも最近注目されています。

低体温は昔から脳を保護することはよく理解されていますけれども、蘇生後に低体温にすることの意義に関してはいろいろ議論がありますが、最近のデータを見ますと、蘇生後の低体温も効果があがるのではないかと、特に興奮性アミノ酸の release に関しても、低体温が抑えるのではないかとはいわれています。実際に動物で、虚血しますと脳温が下がります。また、いろいろな薬物効果を見るときに、その薬物の特異的な効果じゃなくて、薬物を投与したことによる体温の低下が保護しているんじゃないかという議論もあります。例えば NMDA 拮抗薬でもそういうデータが出ております。実際にやってみますと、虚血で脳温が下がる状態をそのまま放置して海馬 CA1 のカルシウム沈着を見てみますと非常に少ない。虚血中も脳温を37度に維持してやると、カルシウムが沈着して障害が起こってくるという結果が出ておまして、低体温を蘇生後非常に早期に始められるかどうかは、問題がありますけれども、先ほど言いましたような体外循環を直ちにできるような状態ということであれば、全身の循環も維持でき、

脳も冷やせるということが可能となり、今後の蘇生という面でも希望が持てるのではないかと思います。

最後に我々が ICU で重症脳障害患者を管理するときに全身管理が極めて重要です。いろいろ基礎研究から、この薬が有効ではないか、この薬が有効ではないかということがたくさん出てきますけれども、それをいつどういうふうに臨床で使えるかということになるとまだまだ難しい問題が多く残されています。現実には Safar が言っています brain oriented intensive care, すなわち脳に十分注意を払ったごく当たり前の管理(表5)で少なくとも循環面でベストと思われるような患者の状態を維持する。それから酸素運搬の面とか代謝の面とか、いわゆる全身管理を十分に行う。このような管理のうえに現実には新たな薬が、将来的にこういう薬はこういうふうに使えばいいということが入ってくるのではないかと、それを期待しておる次第です。

非常に簡単で、しかも真新しいということがなくて、我々自身も脳蘇生に苦慮している現状ですけれども、以上で私のまとめとさせていただきます。

田村 ありがとうございます。

どなたかご質問はありませんか。

岡田 さっき松本先生が言われたことと関係があるので先生にもお聞きしたかったですけれども、global ischemia と言われたのは心臓がとまったようなときですね。先生も今ストレスというところで、虚血は hypoxia と hypoglycemia と、それからそこに溜まっているものの洗い出しができない、ナトリウムが到達しないということで、これらが ischemia ということで代表されると思うんですけれども、もし flow はあり虚血でないが hypoxia があるという状態があるとしたらどっちがストレスとしては大きいんでしょうか。私ども臨床で、実はそういう現象をたまたま経験することがあるわけです。flow はあるんですけども、非常に強い anoxia の状態が続く時と、心臓がとまってしまった場合とで蘇生の予後に差があるかどうか、対策にも差があるかどうか。先生が ischemia はこうだと定義なさったときに、もし hypoxia だけのときは何か差があるのかわかを私ども臨床で知りたいなと思っていただ

ろなんですけれどもね。

松本 現実的に私どもは in vivo モデルでの hypoxia の研究は充分には行なっておりませんが、エネルギー代謝と hypoxia の関係で実施した教室のうらだらの研究結果では酸素の濃度が非常に critical です。例えば酸素濃度を4.5%にすると大丈夫だけれども、4.4%にしたらだめであるという結果を得ていますが、これはある一つの critical point を超えればある程度 chain reaction 的にいろいろな破綻の事象が起こってしまうことを意味していると考えています。hypoxia であってもそういう事柄はあるだろうと思うんですけれども、さらに ischemia になって、hypoglycemia が重層する、あるいはその他のことが重層すれば、より以上に事態は悪くなっていくだろうとは思っています。その意味では、hypoxia だけの障害は ischemia の障害に比べるとより軽いのではないかとこのように思いますけれども。

吉峰 Hypoxia と ischemia の比較というのは非常に面白い問題だと思います。アデノシンヌクレオチドを見ますと、hypoxia でも ischemia でも同じように ATP が減ってアデルドシンがでてきます。ただその程度の比較には難しい問題があります。動物実験では、松本先生も言われているとおり5%酸素ではエネルギー代謝に影響がみられず4%くらいでは死んでしまいます、つまり重症の hypoxia では血圧も下がって脳の ischemia の影響も出ると考えています。ただ臨床的には hypoxia から hypotension を経て心停止をきたした例は突然の心停止と比べると蘇生も難しいように思います。蘇生もしにくいし、脳障害も大きいように思いますが。

松本 ちょっと発言させていただければ、ストレスということを考えるときに、虚血ストレスの場合に、先ほども threshold の問題もございましたけれども、要するに threshold というのもなかなか難しく、瞬時の時間だけそのレベルに下がっても、また瞬時に戻れば、それは果たしてどれほどのストレスになるのかという問題です。つまり応答との関係で考えれば、それがどれだけ持続するか、あるいはどれだけ急速にそのレベルに落ちるかというストレスの規定要因を考えておかないと response は当然それぞれによって違ってくだろうという具合に思われるんですね。

だから、今まで述べている虚血、あるいは hypoxia にしましても、結局そのストレスをどういう形で負荷しているモデルであるかということによって、当然ながら起こってくる事象、あるいは chain reaction のあり方でも違ってくるだろうと思われまので、それが非常にややこしいことになるんですけれども、やはり我々臨床家としては、臨床で見られるストレスはどのようなストレスかを分析しながら、そういうものとの対応を basic なレベルから見えていくということになるのではないかとは思っています。

さらに、坂部先生のお話の中でもありました hypothermia, これは昔から私も、確かに低体温にすれば維持されやすいし、そして現在それがいろいろな薬剤を検討する上でも問題にはなっています。しかしながら、脳の中の温度を我々が本当に計測できているかということがない限り、余りにそれによって事柄を制約してしまい過ぎると事が進行しないという negative な面がより出過ぎることになるのではないかと恐れているわけです。確かに物理的な条件としての hypothermia は非常に大きな意味を持っておりますけれども、脳局所での計測法は確立していないわけです。例えば虚血になれば温度が到達しない。それだけでも hypothermia にするわけですから、虚血の中には、先ほど hypoglycemia, hypoxia と言いましたけれども、さらにそこでは hypothermia も起こるだろうという事柄も、ある意味では含まれるわけです。血液という温かいものが到達しなければ、当然脳は冷えるわけです。だから、ストレスを構成するものにはいろいろな要素がありますので、その各要素に関してうまく control できない以上、一つの事象として考えながら考慮に入れることは大事なんですけれども、実験的なレベルでの薬剤効果を考えていく場合でも、計測できないものをどう control するかということをやりに出過ぎますと、すべての事象を control してある input factor だけの効果を見るというのはなかなか難しいというのが現実であろうと思われるんですね。その点は、私自身としてはいつも気になっているところです。例えばカルチャー系でも細胞全体を hypothermia の状態に置けば、いつが死でいつが死でないかと、ある瞬間でフリーズすることができるかもしれないという冬眠のよ

うな考えになりますけれども、一つの変動要因を強制的に control すれば他の要因に相当な変化が起こり得ますし、それが今現実にはいろいろな実験レベルで虚血というものを考えていく場合には、逆に問題になっていることもあるかなと思っているわけです。

坂部 先生のおっしゃるとおりだと思います。虚血にすると血液が流れないから脳温が下がるというのはごく自然なことなんですけれども、実は我々のところで直腸、線条体、それから側頭筋に温度サーミスターを入れまして、虚血中、経時的にどういう変化をするか調べてみましたら、虚血中、直腸温を維持しても脳温が下がってくる。そこで、脳の線条体の温度が十分維持されるような heating をしましてやった実験結果をさっき紹介したわけです。

やはりある薬物の効果を見るときには、いろいろな制約はありますけれども、脳温を考慮しておく必要があると思います。側頭筋の温度は脳温と並行して変化しますのでモニターとして使えます。それでやってみますと、例えば barbiturate 投与で脳温の低下がなくても CA1 のカルシウムの沈着が抑えられるというデータが出ております。実験的にはいろいろ制約はありますけれども、そういうパターンで研究すればいいかなというふうに考えています。

田村 体温の問題は、それなりに重要な問題ではあると思うんですね。ただ、なぜかという話に持っていくとまだ解決されていない問題が大きいと思います。

それでは、次へ進ませていただきます。片山先生、お願いいたします。

片山 私に与えられましたテーマは脳浮腫でありまして、私たちがやった成績を主に話させていたいただきたいと思います。

まず最初に、脳浮腫というのは、ご存じのように脳組織の水分の異常な増加により体積の増加した状態でありまして、脳はほかの臓器、あるいは組織と違いまして、頭蓋骨という semiclosed の頭蓋の中に置かれているということが、脳浮腫という特別な言葉をもってその病態について研究される大きな理由だろうと思います。組織が腫れるということは、打撲とか炎症という現象において一般には生体でよく起こることでありますけれど

も、脳においては半閉鎖的なスペースのために組織が腫れるということが致命的な問題を引き起こしてくるわけであります。そのために脳浮腫のメカニズム、あるいは脳浮腫の研究を行うことは非常に重要な意味を持ってまいります。

次に、脳浮腫の分類について書きましたが、脳浮腫の分類は、1967年に Klatzo 先生が脳浮腫を vasogenic edema と cytotoxic edema に分類されました。そのほか、Manz らが水頭症で見られるような hydrocephalic edema, すなわち interstitial edema というものがあるということそれぞれ論じられてまいりましたけれども、さらにそれだけでは脳浮腫のメカニズムは説明できないんだと。例えば Rapoport らは BBB をオープンして、血管外に血液成分を漏出させても浮腫は起こってこないんだと述べております。その後いろいろ脳浮腫のメカニズムが明らかとされ、同一原因であっても発生時期によって浮腫のメカニズムは違うんだということがわかってまいりました。

そこで、次に脳浮腫の発生及び進展に関与する因子にはどういふものがあるんだということについて挙げてみました。まず第一は静水圧についてです。脳浮腫は、血液と脳組織の静水圧差と、血液と組織との浸透圧差のバランスによって水分成分が移動して生じます。正常な状態では動的バランスをとられていると考えられているわけですが、例えば静水圧差が0であるところの完全虚血では脳浮腫は生じない。一方、一般的に臨床的によく見られる脳血栓症(静水圧差の増加した状態)では、閉塞した周囲からの collateral circulation を介して浮腫液が送られてくる。そのために浮腫液が虚血の core の部分(静水圧が低下した部位)にだんだんと集まってくる。このように静水圧というものが一つの factor として考えられます。

それから次に、先ほども言いましたが、BBB をオープンにしても細胞の組織が正常であれば水の貯留は時間がたてば起こっていないということが知られておりますが、虚血になりますと、組織浸透圧が上昇してまいります。その浸透圧は lactate とかブドウ糖、ピルビン酸および電解質の浸透圧が関与しますが、それを合計した浸透圧の増加よりも大きな浸透圧増加を起こすことが知られています。それは何か、まだ我々が知らないメカニズム、あるいは物質があるのであろうというこ

とが考えられています。他方、脳浮腫の発生に関しましては、lactate の蓄積ということが重要な役割をしてくれるだろうということも考えられています。lactate の蓄積によって、アシドーシスに陥って、例えばライソゾーム酵素の活性化を起こしたり、あるいはタンパク構成の変化を起こすということも考えられてまいります。それから pH の低下によって酵素活動が変わってくるということも起こってまいります。

そのほか、乳酸は、ここで乳酸を強調し過ぎるかもしれませんが、in vitro の系でやられたいろいろな実験がございますが、乳酸と同じ pH に調整した無機酸を投与しますと、細胞毒性が非常に強いとか、細胞腫脹が非常に強く起こってくるとか、同じ pH であっても、乳酸は非常に毒性が高いということもわかってまいりました。

それから3番目の脳浮腫を進展させる因子として、脳代謝障害と電解質を挙げました。細胞の homeostasis を維持するのは当然ながらエネルギーが必要でありまして、そのエネルギーが障害されれば、当然細胞内と外とのイオン勾配を保つことができなくなってまいります。よく知られている事実として、ナトリウムの流入、カリウムの排出、それからその前にアシドーシスが起こってまいります。H⁺・Na⁺ antiporter の緩衝効果によって Na⁺ が流入してくるという事実もございます。先ほどから問題になっておりますが、ナトリウムが細胞内に流入してまいりますと、細胞内は脱分極をおこし、voltage dependent のカルシウム gate が開いて、カルシウムの流入が起こってまいります。それが細胞の機能障害、あるいはカルシウム依存性の種々のタンパク酵素の活性を変化させて、その後いろいろな反応を起こしてくる。それがその後の細胞死とか、あるいは先ほど松本先生がおっしゃったようなタンパクの合成にかかわることなどもつながってくるのではないかと考えております。また、それが細胞障害、あるいは浮腫につながるのではないかと考えます。

そのほかカルシウムの流入と関連しまして、アラキドン酸代謝が関連して重要ではないかと考えております。近年アラキドン酸 cascade というものが明らかにされまして、それによって産生される prostaglandins とか leukotriene というものが

生物活性が非常に高く、脳虚血の進展、あるいは脳浮腫の進展に重要なかわりを持っているのではないかということが報告されておりますし、また私どももそれについて検討してまいりました。TXA₂が増加するとか、あるいはTXA₂/6ketoPGF_{1α}比が増加するとか、leukotrieneが増加するとか、そういう事実を明らかにしてまいりまして、またそれらに対する拮抗薬、あるいは阻害薬が非常に有効であったこと。今後これらの薬剤が臨床的に使われるようになるだろうと思われませんが、その成績を表1に示しておりますので、参照していただければありがたいと思います。

そのほか脳浮腫に関連する増強因子としまして、free-radical, chemical mediatorsなどを考慮しております。私どもはbradykininと虚血性脳浮腫との関連について検討を行いました。末梢での浮腫を起こす原因にchemical mediatorsが密接に関連しております、その一つにbradykininというのがございます。透過性をこう亢進させる作用を持っておりますが、末梢での浮腫の形成の原因としてbradykininが非常に重要だと言われております。ある種の消炎剤はbradykininの産生を抑える作用によって末梢での浮腫を抑えると報告されていますが、それにヒントを得まして、私たちが末梢で浮腫を起こす炎症というできごとは、もしかしたら虚血での浮腫の形成と同じようなメカニズムが働いているのではないかというように考えまして、bradykininを測定し、plasma、および、脳組織中にbradykininが増加することを認めました。あるいはbradykinin産生をinhibitするaprotininとかSBTI (soybean trypsin inhibitor)などを投与しますとbradykininの増加が抑制されて脳浮腫が軽減するということがわかりました。脳の浮腫の発現においても末梢の浮腫の発現と同じような機序が起っているのだということ私たちは推測しております。

そのほか、serotonin, histamineなどが関与しているのではないかと考えております。

簡単ですが、私たちの成績を主に紹介させていただきました。

田村 どうもありがとうございました。

どなたかご質問はございますか。

吉峰 非常によくまとめていただいて、今まで私どもが疑問に思っていたことがよくわかって

きたように思います。浮腫というのを根本的に見直しますと、第1に、脳に損傷があったときに浮腫が起こってくるというのがわかっております。

2番目に、確かに浮腫が起こっているような状態では、脳組織損傷もかなり強く、両者がある程度並行関係にあるということもいえると思います。

3つ目が疑問ですが、浮腫の定義を一番正確に言いますと、先生言われましたように水分含量の増加です。そうすると、純粋に水分含量が増加しているということ自身が組織に障害をもたらさるものでしょうか。

片山 水分含量がふえたときに細胞障害性があるかどうかということですが、最初の種類でinterstitial edemaという、水頭症のような髄液が増加して、髄液圧の亢進のために脳が水浸しのような状態では、長期にわたらなければそれほど障害はないと。あるいは水分を脳の中にたくさん注入した場合も、その後細胞側に何も障害を加えなければ、それは吸収されてしまうということから考えますと、あるいはBBBをオープンして、血液成分を漏出させても浮腫は消失していく。そういうようなことから考えますと、細胞側に大きな障害がなく、細胞膜、あるいはエネルギーのサプライというものが正常に保たれておれば、水がふえたために大きな障害は生じないというふうに考えています。

ですから、脳浮腫というのは水分含量の増加と脳細胞、あるいは脳組織側の何らかのダメージが必要ではないかと考えております。

吉峰 水頭症の場合は、CT上edemaがあってもシャントするとよくなるとか、転移性脳腫瘍の場合でも、浮腫はあっても取ればよくなるというので、非常によくわかります。

田村 そういう場合の水分含量の増加というのは主に灰白質領域ですよ。元来スペースの問題が随分ありますけれどもね。

片山 水分成分が移動するのは白質の線維に沿っておくとされているのですが、灰白質にたまった場合はダメージがないかということに関しては検討していないので何も言えないんですが、基本的には細胞側に障害がなければ、あるいは二次的に循環を圧迫するとか、長期にわたって水がとどまっていなければ、回復されるんじゃないかと考えています。先生はどうお考えですか。

田村 普通はくみ出し機構がありますからね。非常にそれが活発なわけですから、当然そういうことだろうと思うんですね。その道としての白質というのがかなりあるわけでしょう。まあこれは難しいですね。ただただただだけでは、確かに障害はないと……。

吉峰 そういう場合は、組織圧として余り上がっていない場合が多いでしょうかね、浮腫があっても。

片山 よくわかりません。組織圧または ICP 等と浮腫との関連については検討していないので、ちょっとお答えできないんですが、基本的には細胞・組織側にダメージがあるかないかが重要な因子だと考えています。

田村 それでは、続いて前田先生お願いします。

前田 全体は、よく知られたことしか書いていないんですけども、既にお話のあったように *semiclosed box* の中にこの臓器があるということが特異性であると。一言で言えばそういうことなんですけれども、脳血管の特異性、あるいは脳組織、あるいは髄液、ほかの臓器ではないような特異性があるとは思いますが。

そこで、脳血管の特異性というところで、脳血管の血流の自動能、*autoregulation* のことを少し歴史を踏まえて書いたんですけども、この中で、*neurogenic control* というのが、ほかの臓器でもいろいろ、例えば腎臓でもそういうことはよく言われておるんですけども、脳におきましては *neurogenic control* というのは定義としては非常に難しく、例えばある脳の一部の活動が活発になる、あるいは低下すると脳の血流がふえたり、減ったりするんですけども、それが果たして *pure* な脳の血管の *neurogenic control* かという、なかなかそうは言い切れないんです。いずれにしても、脳血管に関しましては末梢性のシステムと、もう一つは *Locus Coeruleus Complex* (青斑核複合体) 及び下部脳幹を *origin* とする *central noradrenergic system*, この2つは恐らく間違いないことじゃないかと思えます。ただ *Locus Coeruleus Complex* にしろ、下部脳幹からの *neuron* の *axon terminal* が血管とどういように *contact* しているかというのが実は問題です。いろいろな人の仕事では神経終末と血管が

cross しているから恐らくそれは関与しているんだろうと解釈しているんですけども、ただ *neurogenic control* に関しましては、脳の血管の径を変えると同時に透過性に対する関与が問題になっています。

いずれにしても、脳の血管の自動能ということに関しましては、ここでは、例えば血圧に関する自動能、あるいは頭蓋内圧の変化に関する、いわゆる *CPP (cerebral perfusion pressure)* の変化に対する自動能ということを少し数字を当てはめて書きました。

それで、次に頭蓋内圧と脳血流というところなんですけれども、これは、昔から頭蓋内圧を上げる方法としてはバルーンによる方法とか人工髄液を入れる方法とか、いろいろあります。あるいは、凍結巢に上る浮腫作製で頭蓋内圧を上げる方法、いろいろあります。いずれにしても、例えば *CPP* が *50 mmHg* くらいから恐らく血流は減ってくるというところは間違いないと思います。ただし、例えば人工髄液を注入して圧を上げるような場合と、局所にバルーンを入れて圧を上げるような場合に、脳血流が変化し始める *CPP* の域値に少し差が出ています。それがどうしてだろうかというのが問題になっていたんですけども、それは恐らく *tissue pressure* をはかってみるとそういう差はないだろうというところで、我々も現在 *tissue pressure* も同時に測定するような方法で研究を行っています。

あとの問題は、頭蓋内圧亢進が、例えば頭蓋内の占拠性病変によって起きたような場合、それを取った後でどういう経過をたどるか。例えば急性硬膜外血腫にしましても、硬膜下血腫にしましても、血腫を除去した後で脳が再び腫れてくる。脳圧迫除去後の *acute swelling* のような病態と、*delayed swelling* の病態が存在します。

ぼくらの実験によると、*balloon inflation* によって例えば *10 mm* ずつ頭蓋内圧を上げていきまして、*thalamus* の血流がほぼプラトーになって、脳波がフラットになるような状況を5分間つくったような例では、例えばバルーンを除去した後、5時間から9時間後くらいから膨れてくるんです。大体膨れるのが6割、膨れないのが4割くらいにできるんです。

バルーンによる脳圧迫除去後、*CBF* は一過性

の reactive hyperemia の後に secondary delayed hypoperfusion の状態におちいり、この時期に一致して high energy utilization rate が上昇している状態が考えられ、CBF と energy demand の不均衡状態が持続すると swelling に移行するものと考えられます。そこで barbiturate 等をすぐに用いますと、100%膨れてこないわけです。

臨床的に、例えば血腫を除去した後にすぐに barbiturate を使えばいいかというわけですけれども、将来膨れてこないものには使う必要はないわけで、その辺の見分けは実際どうしたらいいかというのは今苦慮しているところです。

最後に、頭蓋内圧の圧波のことを少し書いたんですけれども、他の臓器でこういう圧波のようなものがあるかどうか知りませんが、恐らくこれは脳の頭蓋内に起きている非常に特異な現象ではないかと思えます。頭蓋内が tight であるような条件下で、このように急に圧が上がるといった現象があり、恐らく脳幹、特に noradrenergic system の機能と関係しているだろうということが最近わかってきました。

田 村 どうもありがとうございます。

圧というのは血管床の変化と考えていいんですか。

前 田 これまでの data から判断しますと、脳血管床の変化として考えていいと思えます。例えば即ち、pressure-volume 曲線が急峻なところでは、同じ血管床の変化でも圧としては顕著な変化が起きますよね。頭蓋腔が tight でない場合、同じ血管床の変化が起きてても緩衝系が働き大きな頭蓋内圧の変化としては現われなと思っています。

田 村 神経細胞というのは、圧が上がったときには弱いんでしょうか、強いんでしょうか。

前 田 神経細胞に関する圧の実験は、例えば血流が何も関与しない圧だけの実験系は、末梢神経では一般によく行われていますね。圧迫実験で。ただ、頭蓋内の neuron に関しては知りません。

田 村 頭蓋内の neuron では実際にはできないわけですよね。だから培養系とか、そういうような形になるわけでしょう、ある意味では。

前 田 そうですね。

田 村 どうでしょう。

前 田 いや、ぼくは知りません。

田 村 どなたかご質問はありませんか。

吉 峰 圧迫除去後の swelling と圧の上昇というのは非常におもしろいと思います。といいたすのは、頭蓋内血腫を全部取ってしまうと、その後に swelling が起りやすいのであれば、血腫除去は半分くらいでやめておく、つまり全部取らずに、悪影響がない程度だけ取って、あとは意図的にそーっと置いておくという治療法も考えないとだめなんじゃないかと思いますが、それはどうでしょうか。

前 田 今の実験系に関しましては、厳しい荷重をかけているわけですね、脳波がフラットになって、血流がゼロになるような。そのとき取るのが悪いのかということなんですけれども、それよりもぼくは圧迫中のことが悪さをしていると。取ることで、現象として見られるのは、30分から1時間くらい続くような、reactive hyperemia の状態ですね。それに関しては、完全に減圧しないである圧で抑えている方が、それはいいかもしれないけれども、それが起きた原因を考えると、やはり圧迫中に既にそういう障害は起きているだろうと思えます。

吉 峰 圧迫除去後の swelling は、取ったために余計悪くなるということはないわけですか。

前 田 圧迫を取ったため……、いやそれはよくわかりませんね。例えば徐々に圧を下げていった方がよりいいかどうかというのはよくわかりません。

松 本 話が全然変わってくるかもしれませんが、圧波の関係と頭蓋内圧が変わったときの血流の control を考える時に、眼の場合の眼圧がモデルになるのではないのでしょうか。つまり、眼での房水液の産生とか、脳における髄液産生とも少し似ているような面があると思うんですけれども、その血管でもやはり autoregulation の問題とかがありますし、事実報告もされているわけです。眼には確かに網膜の神経系と血管があって、しかも sclera という硬い膜に包まれたある意味での closed cavity を形成している臓器だと思います。また、眼はもともと脳から派生したものでありますし、そういうものと脳における頭蓋内圧との関連に関して先生何かご意見ございませうでしょうか。

前 田 確かに今先生おっしゃいますように発

生学的にも、流入側、流出側、どちらをみましても、頭蓋内から出、頭蓋内に入ってますから、非常に似たところはあるんですけども、ただ1点違うのは、眼窩内圧としては全体が覆われていないもので、外へ、特に前方に突出し得る、いわゆる緩衝能としては、非常にあると思います。

ただ一つ、頭蓋内圧と連関するとすれば、流出系の静脈系の圧が上がるだろうということは恐らく間違いないと思うんですけども、等価に考えられるかどうかは、ぼくは *semiclosed box* と眼の *open box* のような、完全な *open* じゃないですけどもやはり緩衝能が相当違うんじゃないかと思うんですけども。

田村 それでは、今まで皆さんにお話しただいたんですが、最後にまとめたディスカッションをしていただきたいと思います。組織、循環、代謝その他ときても、話としてはやはり神経細胞の脆弱性、神経細胞の死に方という問題と、もう一つはやはり *edema* の問題、こういうようなところに話がいくと思うんですが、そういうものに対して、今度は治療面からの蘇生という話ですね。

まず最初に、先ほどかなりディスカッションが出ていましたけれども、虚血性神経細胞壊死に関して、部位的な差、それからそれぞれの神経細胞が死ぬとき、何が問題なのか。桐野先生の非常に明快な話もありましたけれども、そういう問題に関して、初めにまずディスカッションしていただきたいと思いますが、先ほど話を途中で打ち切ってしまったんですけども、どなたかございますか。

吉峰 さらにその前段階になってしまいますけれども、神経細胞でしたら *hippocampus* であれ、また坂部先生も言われています尾状核の背側部も虚血から再開通した後、徐々に死んでいくというようなことがあります、ほかの臓器や細胞でも、そういうことはありますでしょうか。

坂部 臓器相関という表現で言われるんですけども、例えば肝腎症候群、肝臓が悪いと腎臓が悪くなる。そういう現象はほかのいろいろな臓器間で注目されてきました。もちろん脳に障害があれば脳は中枢ですから、二次的にはいろいろな、ほかの臓器障害を起こしてくるだろうと思うんですけども。逆に全身疾患例えば、敗血症を起こすと、なぜか患者さんは意識障害に陥る。または

つきりわからないんですけども、これは *neurotransmitter* の影響があるんじゃないとか、肝不全のときに脳に障害が起こる、これも一つの臓器相関ではないかと思うんですね。

その機序については、肝障害のときは *false neurotransmitter* が出るとか、いろいろ言われています。代謝産物の蓄積、アンモニアの増加だけでは説明できないということも言われています。

心停止の後、循環は戻っても脳がやられるのを *postresuscitation disease* と言って、ソ連の *Negovsky* はこれを非常に強調して、例えば血液浄化法を蘇生に応用したらどうか、そんなことまで言っておりますので、恐らくある臓器が障害されることによってほかの臓器へ波及する。それがお互いに相関を持って進行するということはあると思うんですけども、非常に漠然とした、具体的に何かということは挙げられないんですけども、そういうことは起こり得るのではないかと、脳だけと思って考えるのではなくて、そういう目で、全身管理の中にも、恐らくそういうことを含めた考え方が今後必要かなという感じはしております。非常に漠然として申しわけないんですけども。

吉峰 個々の臓器ではどうでしょうか。たとえば腎臓を一度疎血した後、血流を再開するといった機能が戻っても遅れてまた腎機能が低下するというような……。つまり *delayed cell death* が起こるような臓器が脳以外にあるかどうかという点ですが。

岡田 脳ほど *delayed response* はないんじゃないかと思うんですけども、ただ、今坂部先生がおっしゃったように、トータルとしてある臓器から出てきた何かが全体を抑制するということはやはりある。それが、例えば敗血症ショックが *multiple organ failure* につながるときに、*oxygen radical* は脳だけじゃなくて、いろいろな臓器でダメージを進行させます。例えば肝不全の発生も言われていると思うんです。

ただ、虚血、または疎血といいますか、そこを乗り越えた後で起こる障害に関しては対策を構うべきであると思うんです。ただ脳ほど *vulnerability* が強いものはないということも事実だと思います。

松本 心臓では *stunned myocardium* とい

うのが最近注目されていますけれども、一度虚血になった後再灌流するとパワーが落ちてしまう。これもメカニズム的には十分わかっていない事象だろうと思うんですけども、脳の方で起こっている事柄とも類似性をもつような事柄があり得るかなとは思っております。

田村 ああいう場合は何かが問題になるんですか。

松本 それはちょっと私には……。

田村 実際に、例えば萎縮してしまうとか、そういうことはあるんですか。

松本 萎縮してしまうというデータは出ていないですけども、私どもの教室でもそれについて詳しく研究がされておるんですけども、energy 代謝での ATP-ADP 交換反応の阻害や Ca overload にみあう ATP 供給の不足などの energy 代謝障害やフリーラジカルの関与などが言われていますけれども。

ほかの臓器の話になり過ぎるとややこしいですけども、非常に細かいデータは出つつあります。

ただ、心臓の方での脳と analogy があるような事柄としては、例えば、細胞内カルシウムが上がってくるのが問題になる。さらにミトコンドリアでみられるカルシウムを含有する dense deposit とか calcium paradox, oxygen paradox ということがやはり心臓の方でも問題になっておりますよね。そういう事柄は、やはり類似性を持ったことが脳でもあるのかなと。特に myocardium なんかも同じように、人間が一生生きておれば、一生生きていような細胞ですので、そういう面での共通性を持ったメカニズムはあるかもしれないと思えますけれども。

田村 桐野先生、さっき話していらしたグルタメート、カルシウムの問題ですね。かなり話としては単純になってきているんですけども、そうすると、selective な部位差というのは、グルタメートを介してのカルシウムの流入の量の問題、細胞内のカルシウムがふえたときの中での感受性の問題……。

桐野 問題が単純になってきたんじゃないかと、無理やり単純にしているんだと思うんですね。結局最初から難しいと言っていたら話が進まないの、最初は極めて単純な仮説で進まなければいけないということでやっているんだろうと思うん

です、多くの人は。

海馬のことだけにかぎりますと話に一般性がないようになるんですけども、それはこの中にも書いていたんですけども、それは一般性があるという前提で話をさせていただくとすれば、大事なことはカルシウムは主役なんだろうと思うんですけども、最初に入ってきた後は、しばらくは外見上は強烈にふえない状態で時間が経過するわけですね。最初の虚血のときと、血流再開直後にはグルタミン酸が大量に出て、カルシウムももしかしたら大量に入ってその後は正常化してしまうんです。正常化するけれども、細胞は死ぬ。虚血5分とか10分かけた後は、5分から10分後は相当細胞内、細胞外の環境は変だけれども、その後は正常化していった、数時間から、場合によっては24時間、48時間、ずーっと細胞は生きているように見えるんですが、結局何なのかということが、グルタミン酸、カルシウムのみでは説明がつかないんです。

ただ言えることは、仮説としては細胞外のグルタミン酸が、膜を隔てて細胞内のカルシウムというシグナルに転換される。だから細胞外はグルタミン酸かどうかわからぬけれども、一応グルタミン酸。細胞内はカルシウム。カルシウムが細胞内でどういう信号に転換されているのかというのはよくわからないんです。当初は、カルシウムがふえるというイメージでもって、カルシウムによって活性化される酵素とかタンパク質分解をする酵素、場合によっては核酸を分解する酵素が活性かされる。それで細胞は構造が壊れて死ぬというのでは、ちょっと説明がつかないわけです。そうすると、次の可能性としては、細胞内のいろいろな記録をとってみると、細胞内のカルシウム濃度が測定するのはとても難しいけれども、正常の5倍か10倍くらいのところでふらふらしている証拠が見つかるわけです。ということは、カルシウムの正常のレベルがリセットされている可能性がある。そのリセットを何がしているのかということで、タンパクキナーゼがカルシウムを入れる receptor を本当は feed back で抑えないといけないのに、タンパクキナーゼがなくなってしまうためにできないというのが一つの考えです。そうじゃなくて、タンパクキナーゼが、簡単に言えば、タンパクキナーゼが悪いことをしているのだとい

うのと、正義の味方なのになくなるからまずいというのとあって、言い方によっては、タンパクキナーゼはやはりですから、単なるやはりなのかもしれませんけれども、ぼくは魅力的な仮説だと思うんですね。

田村 そうすると、それは細胞内の問題であって、受容体の問題ではない？

桐野 いや、そうじゃないんです。受容体が活性化されるんだけど、受容体を燐酸化すると普通は抑制されるわけですね。受容体は燐酸化されると活性が下がるわけですから、燐酸化しなければいけないわけだけども、それができないと。

田村 部位による vulnerability の違いというのは、受容体の問題なんですか。

桐野 ぼくがやった研究じゃないですから、余り大きな顔して言うのも変なんですけど、人のやった研究をそのまま受け売りで言いますと、受容体は、細胞外のグルタミン酸を細胞内のカルシウムに転移するシグナルの転換のためには必要なわけです。じゃあその次に細胞内でできる現象を持続するためには何が次の方法なのかということを探さないといけない。Choi という人が、excitotoxicity には段階があって、グルタミン酸によって initiate されて、カルシウムによってそれが増幅されて、増幅されたものが発現するためには次の段階を想定しなければ説明がつかないと言っているものの受け売りなんですけれども、その最後のところに、多分何人かの人は PKC を持ってきたんだろうと思うんですね。つまり、グルタミン酸、カルシウム、PKC という図式ですね。ただ、ぼくはよくわかりません。

田村 今質問した理由は、神経細胞の脆弱性の部位差が最初の initiation であるところにあるのか、それとも細胞内の……。

桐野 initiation は、最初に言ったように nonspecific に全部くるわけですから関係ない。

田村 そうすると、むしろそれは細胞内で増加したカルシウムが何らかの問題を initiate すると。

桐野 だから、カルシウムが増加しても死なない細胞もあるわけですから。

田村 そうすると、細胞内自体の messenger であるかもわからないし、タンパク合成の in-

itiate であるかもしれないし、PKC であるかもしれないし。

桐野 PKC だという仮説で言えば、PKC ガンマーを持っている細胞は弱いということになる。だから、例えばブルキンエ細胞とか、CA1 は PKC のガンマーがすごく多いですから、それが弱いと。

坂部 教えてほしいんですけども、同じような侵襲が加わっても、脆弱細胞とほかの脆弱性でない細胞のカルシウムの上昇においてカルシウムのレベルに差があるのか、あるいは同じようにカルシウムが上がっても、今のような細胞の中で次のステップで差があるのか、どちらなんでしょうね。

桐野 多分言い過ぎたんだと思うんですけども、カルシウムは一過性にしか上がらないですね。ですから、ほかの神経細胞も一過性に上がっている。ただ、海馬の CA1 は一過性に上がっているのが多いのかな……。それもわかっていないんですね。ただ、増幅された信号が次に、巨大に増幅される機構が海馬……。だから第1段階の initiation は全部同じですね、グルタミン酸どこも出るわけですから。グルタミン酸だけだという一応の仮説ですよ。次の増幅は、海馬は多少増幅されるかもしれないけれども、その3段階目で、第2段の増幅のところでも強烈に増幅されれば効果は物すごく強いわけですし、カルシウムも同じように増幅されても次の増幅が弱ければ、信号としては弱くなってしまふということじゃないかと思うんですけどね。

片山 今グルタメートの増加のお話が出たんですが、例えば桐野先生のペーパーの図のところの、caudate nucleus のところも vulnerability が非常に高い部位で、dopaminergic な neuron があるわけですね。microdialysis で見てみますと、一過性に虚血のときに上がって、また下がっていくという、アミノ酸と同じようなパターンが見られる。

それで、今アスパラテートとかグルタメートとか、そういう興奮性のアミノ酸の方に目を向けておりますが、例えばドーパミンのようなカテコールアミンは、興奮性アミノ酸の作用を修飾しているとか、あるいは増強しているとか、そういうような可能性はどうでしょうか。

桐野 ぼくは余りわからないんですけども、わかっていることは caudate にドーパミンを注射したら細胞は死ぬということです。それに対して、例えばアミノ酸の受容体を抑えてしまえば死なくなるということですから、ドーパミンが何かを経由して、グルタミン酸のシグナルに増幅しているという仮説で一応いいんじゃないかと思うんですけども、本当のところはわかりません。

例えば substantia nigra なんか、稲村先生がやってこられた、あそこなんかよくわからないですね。グルタミン酸に対する receptor はそんなにないようですし。ですから、何でもかんでもグルタミン酸というのは、作業仮説ですから、それを余りにも言い過ぎているかなと思うんですけども、もちろんそれだけではないかと思えます。ただ、今のところはそれで押していった方が有利だろうということです。

前田 基本的なことなんですけれども、ちょっと教えてほしいのは、例えば最初グルタメートが出ると、そういう neuron は物すごく悪化すると。例えばカルシウムがふえて、5倍にもふえたようなときも細胞の興奮性、いわゆる spike が出るか出ないかということに限りますと、そういう状態がずーっと続いて、例えば7日目に死亡するとしますね。そうしますと、最初は非常に spike が出ていると。その後は、完全に出なくなったような状態が続くんでしょうか。

桐野 細胞の電気的な性質ですか。

前田 電気的な性質に変えられると思うんですけども。

桐野 細胞は過興奮が起きているというのは鈴木龍太先生のペーパーがあって、ただ、それはスナネズミではそうなんですけれども、ラットでは必ずしも過興奮自体も起きているかどうかかわからないですね。スナネズミでの研究ですけども、膜の性質は浅い方向にいて、膜の input resistance が非常に低下しているということがあって、spike が出るとすると、それはカルシウム spike なんですね。それは、言い切れるかどうかかわからないんですけども、例えば EDTA とか BAPTA とか、そういうのを細胞内に注入すればぱたっとなくなってしまうということがあって、ですから膜の性質は物すごく変わっていると思えます。例えば LTP は出ないんです、先生

がさっきおっしゃったことなんですが、LTP が CA1 では出なくなるけれども、CA3 では虚血後も LTP は出るんです。ですから、虚血という侵襲で、何らかの変更を受けているだけけれども、それを治すことができなくて、そういう状態の神経細胞に tetanic な stimulation をぱっと加えてあげると、段階的に depolarize して、ゼロまで depolarize して、あと興奮しなくなっちゃうんですね。その時期に神経細胞は死んだと考えると、非常に刺激に対して敏感な状態に虚血後になってしまうと電気生理学的には言えると思います。

ですから、そういう状態の神経細胞はとにかく安静に、興奮しないようにしてやれば、もしかしたらいいかもしれないという考えが、それは余り成功していないと思うんですけどね。

片山 グルタメートの興奮を抑制するというところで MK801 とか、そういう拮抗剤を投与して効いたと、あるいは効かなかったという報告もあるんですが、投与時期によって効くか効かないか、あるいは温度を下げるという先ほどの温度のことがありましたが、それについて先生は投与時期は、もし効くとするならばどういう時期にやらなくちゃいけないかと。あるいは温度は二次的な効果であるのか、あるいはそれが本質的に働いたのかということですが。

桐野 全部受け売りですが、まず虚血の therapeutic window という言葉を使いますが、それは、ぼくらがやったり、Hossmann がやったり、いろいろな先生方がやっていて、30分から1時間以内に何をやっても効かなくなるというのが一応のコンセンサスだと思うんです。おもしろいことは、虚血直後に、虚血は同じようにかけているんだけど、虚血直後に34度くらいの低体温にするとか、それに似たような治療をすれば、死ぬべき細胞がかなり死なくなるということはかなり同意がある。少なくとも温度に関しては同意があると思うんです。だから、温度を下げるということは、そこに起きている現象の本質的な部分をやはり反映しているだろうと思っているんですけども、また PKC が好きな人は35度くらいのところで生体膜の相転移が起きて、PKC が膜に潜り込もうとしても潜り込めなくなる突然の温度変化が35度か36度くらいのところにあるんだと言っていますね。それが本質的だと。

片山 therapeutic window と先生おっしゃったんですが、それは虚血直後から虚血の間が一番いいと。

桐野 虚血前が一番いいです。

片山 もちろん……、虚血を起こしてからでは直後が。

桐野 直後が一番いいと思いますね。

片山 Reperfusion 後では, reperfusion 30 分くらいまでなら OK ということでしょいか…

桐野 直後から30分から1時間くらいまで許容範囲で、あとは薬物は効かんだろうと。

片山 というと、例えば脳血管性痴呆とか、そういう問題になると、clinician としては薬の投与時期は非常に難しく限られてくるということになるでしょうか。

桐野 いい薬ができて、救急車の中で投与しないとだめなんではいなかね、わかりません。

田村 今のような短時間の虚血でも、非常に早い時期に勝負が決まってくる。もっとそれを短くして、場合によっては虚血耐性、松本先生が言われたようにね。虚血耐性の問題と selective な死に方との問題はいかがですか。

松本 非常に難しい問題なんですけれども…

田村 あるところまでは耐性を持たせる。それも時間的问题がありますよね。最初の虚血から、2番目にかかる虚血までの時間差がありますよね。いずれにしても、ある小さな虚血は逆に耐性を持たせるし、それをオーバーしたときには逆に、非常にゆっくりであっても死んでいく。そこで最初に起こっていることは同じことですよ。何らかの neurotransmitter の非常に過剰な分泌が起こって、細胞内に多分カルシウムが入っているだろう。そこから耐性の獲得へいく場合と死へ至る場合と2つに分かれてくる。松本先生、いかがですか。

松本 この問題につきましては、桐野先生、あるいは田村先生も耐性の誘導に関して警告されておられますし、私だけでお答えするのが難しければ桐野先生の方にもお助けいただければと思うんですけれども、ただ考え方としましては、各先生がおっしゃられましたように selective に vulnerable な細胞というのは、やはり非常に短い

虚血負荷によっても耐性が出てくる。つまり虚血負荷そのものを、細胞が果たしてストレスとして感じるかどうかというのが、先ほど申しましたストレスの規定要因からみた特徴にもよるわけですけれども、ストレスが非常に短ければ、それは一過性に過ぎ去った事柄であって何ら対応する必要もないわけですけれども、それがあるレベルに達してくると、細胞として、それに対して対処するような形をとってくるであろうと。これは非常に一般的な言い方になってしまっ申しわけないんですけれども、それは何も虚血負荷のみと限らずに、その他のストレスであってもそういう事柄は既に研究されているわけです。その意味では、桐野先生の delayed neuronal death のモデルを使って、私どもは非常に短い虚血負荷でもってそういう現象が発現されてくるということを見たわけですけれども、私の考えとしましては、多分遺伝子発現を介するレベルでのストレス応答を要求されるときが、そのような対応を示してくるときであろうという具合には考えております。

と申しますのも、起こってくる事象そのものが、代謝レベルでも、遺伝子発現を介さずにできるレベルと、それから結局は immediate early gene というような、ストレスに対して反応していくような gene 系が活動し出す場合を抜きには語れないのではないかと考えております。

田村 虚血耐性の問題は、何らかの clinical な意義というのはどうなんでしょうね。

松本 非常に難しいと思うんですけれども、先ほどもお話しありましたように、例えば虚血障害が非常に強くなってしまうと、そして時間がたてばどうしようもない面があると思うんです。ただ、そういう非常に massive な虚血ということ抜きに考えますと、現在起こってきておりますような、例えば小さな梗塞、あるいは多発性の梗塞という病態では、虚血のイベントがあるところで次々と起こってくる可能性を持っている状態の患者さんは何人もいらっしゃるわけで、そういうときの治療としては、ある意味では投薬とか内科的治療で、予防的な意味合いでの虚血に対する保護効果を持っている薬剤も効果を持つかもしれません。また、あるいは focal な虚血があるときに、その周りには、ちょうど gradual な変化でも、penumbra でなくても、血流が fluctuate してい

ような状態があれば、虚血の非常に早期に働くような radical 産生の問題も関係するかもしれないし、さらに少し進展した問題も関係するという事で、そういうものに対する therapeutic な trial というものは、少なくともやられてしまえば回復しようのない脳を何とか守ろうという立場からすれば、当然なされていいものであろうとぼく自身は思っております。そのような考え方に立ちますと、虚血負荷があって、それに対して細胞側が応答するという事象は、私いつも思っているんですけども、孫子の「敵を知り己を知れば百戦危うからず」という兵法からしますと、虚血という敵が余りにも大きいときにはどうしようもなく負けてしまうでしょうけれども、短期間の敵であるならば、それに対してどれくらいの応答能を持っているかということ調べていくこと自体は、個々のものの応答能とともに、組織としての応答能というところでもって、それをどう補強してやるかということは、敵に備える上でも大事ですし、そしてまた襲われたときに、捲土重来を期するという意味でも、脳組織側の応答能を見ていくのは大事になるであろうと思っております。

坂部 非常におもしろいといえますか、そういう可能性はありますね。

新潟の下地先生の仕事でも、脳のある一部に、いわばストレス負荷ですか、microinjury をかけておいて、数週間後に虚血にさらすと障害が軽減されています。それから Buchan Pulsinelli さんも fimbriae, fonix の切断をやっておくと、直後は虚血に対して耐性はできないけれども、2週間くらいすると虚血に対する耐性ができると言われていますので、先生のおっしゃるような細胞の応答とか、それに対するいろいろな防御機構は何らかの形で出ているんだらうと思うんです。非常に興味のあるところですよ。

ただ、実際に臨床で、例えば脳にストレスをかけてトレーニングするという事になると非常に難しいと思うんですけども、細胞が防御できるような反応、医学の上でそういうストレス負荷が可能になるものでしょうか。

松本 それはストレスをどうとらえるかにもよるんだと思うんですけども、例えば小脳の血管構築にしましても、いろいろなバリエーションを持った運動をさせている動物とそうでない動物

では、小脳の毛細血管のレベルでの血管密度が違うと言われてはいますけれども、それは組織としてのストレス応答なんですね、実際上考えると、我々が勉強をするとか、そういうこと自体も神経細胞にとってはストレスだろうと思うんです。そこでもってストレスに対応していわゆる synaptic contact が生成されてくるという考え方が当然生理的なレベルであるだろうと思うわけです。

虚血という大きなストレスに対してどこまで耐えられるかは別問題になるかもしれないんですけども、少なくとも micro のレベルでのストレスは、毎日のようにかかっていると思われまして。特に、一生神経細胞が生きていくとするならば、それなりに microcirculation レベルでも血液が足りないという事態もあるでしょうし、あるいは先ほどのグルタメドにしましても、記憶に関係するようなところは、常にそういうところに集約されたストレスを受けている場合であろうとも思われますし、そういうところでの事象を知っておくことは、やはりいろいろな意味で、それをどういう具合にすれば増強してやれるかという、我々が細胞を救う側に立って考えた場合に非常にいいのではないかと思うわけです。時にはストレスをかけないことが細胞を死に追いやることもあるんじゃないかと思われまして。というのは、contact のない細胞は死んでいきますし、そんな話を生化学から離れて言うと申しわけないんですけども、ストレスをかけ過ぎればだめになりますし、軽度にかければ適度に成長してまいりますから、それを勉強しておくことは、大きなストレスがきたときに、どういう組織立てにしてやるかということを考える上でも大事であらうと。変な比喻で申しわけないんですけども。

田村 吉峰先生、いかがですか。

吉峰 坂部先生が言われますように、臨床的に負荷というのはちょっと難しいですから、障害となるようなストレスをかけなくても虚血耐性ができるような薬剤ができるのがいいでしょうね。

田村 例えばストレスを加えていったときに、常に耐性を持つような状態にできるかどうかは、これまた別の問題ですよ。

吉峰 そうですね。耐性は短いですからね。

田村 ほかに何かございますか。

松本 もう一つだけ言わせてもらえば、生体

内の細胞とストレスという事象は、私が非常に興味を持っている問題ですけれども、肺における細胞は当然ながら酸素にかなりさらされて、それに対応するような能力を持っておりまして、また pluripotential な細胞としての endothel というものを考えましても、endothel は、例えば副腎の髄質のところだと、普通の血中の100倍の濃度の cortisol にさらされるというような、随分違う環境にさらされながら生きているわけですね。だから、それぞれの場所、場所で endothel はストレスに適応して生きて、そしてその細胞と手を握り合って変わったものになっているわけですから、そういう意味では、生体系そのものがストレスを形成していますので、そういう意味で生理的な物事を見ていく上で、いろいろな細胞に対してストレスをかけてみるというのは非常におもしろいことにはなると思うわけです。ただ、その clinical な意味合いは、生理のレベルを超えたストレスに対して、どこまでの対応ができるかにかかっており我々も解明されるべき非常に難しい問題だろうと思っております。

田村 edema の問題があれば、少しお願いします。

片山先生、例えば全脳虚血と局所虚血では edema の発現は大大違いますよね。全脳虚血の場合に、本当に物すごい massive な edema は出るんですか。

片山 私は人間での全脳虚血の症例にはあまり遭遇したことはないんですけども、動物では、スミス (マイリス) モデルの一過性虚血とか、プルシネリの four vessel occlusion (全脳虚血) など、虚血の強いものであればあるほど、やはり虚血が起きているときには edema の発生は少ない印象をもっておりますが、全脳虚血であっても不完全虚血であれば、循環を介して浮腫液が供給されて浮腫は増大してくるだろうと考えております。

それから、話はちょっとずれますが、lactate の蓄積も、完全虚血ではグルコースが供給されないためにふえない。むしろ collateral circulation がある不完全虚血において lactate はどんどん蓄積してくる。そういうように、循環により浮腫液が供給されるということが重要だと思いますが、むしろ cardiac arrest のときに生じる全脳虚血の状況については麻酔科の坂部先生にお聞きしたい

と思うんですが。

坂部 本文にはちょっと書いていたんですけども、実は、これは浮腫を臨床で見ているわけでも何でもありませんが、心肺蘇生後の患者さんの頭蓋内圧をはかったことがあるんですけども、それが意外と上がってこないですね。脳に primary に何か障害がない患者で、ほかの原因で心臓がとまって入院してきた患者を蘇生して、1週間、10日と見てみますと、頭蓋内圧は余り上がらないわけです。おかしいなと思って、いろいろ論文を調べてみましたら、上がるという論文ももちろんあるんですけども、どうしても理解できないので一応それは報告したんですけども、その後縊首で入ってきた症例で何例かはかかったら、今度は結構上がっているんです。

それで、前言ったことと今度言うことが違うと非常に具合が悪いので困っているんですけども、全脳虚血の場合でも、頭蓋内圧が上がらない症例も結構ある。中には上がる症例もある。この説明が、ちょっと今の段階ではできないんですけども、頭蓋内圧上昇が浮腫によると仮定すれば、全脳虚血でもそれが強いこともあるが、必ずしも強くないこともある。今の段階ではその程度くらいしか臨床例からはわからないんですけども。

桐野 ぼくも経験は余りないんですけども、DOA のケースで物すごい強い虚血が加わった後で、何とか心肺蘇生に成功したような、結局はそのケースは死ぬんですけども、そういうケースで low density が急激に進展して、脳室がつぶれて、頭蓋内圧が上がるというケースがあるんじゃないかとぼくは思うんですけども、そういうことを無理やり実験動物とあわせると、結局脳の組織崩壊が、血流は再開するけれども、組織が梗塞になるような、つまり全脳梗塞に近いような状態では頭蓋内圧が上がってくるんじゃないかと思うんです。だから動物でも、Smith モデルで1時間くらい加えて、それができるかどうかわかりませんけれども、心臓を何とかもたせれば、脳浮腫になってくるんじゃないかと思うんですけども。つまり、全脳虚血と局所虚血は何も違いはなくて、ただ、局所虚血は1カ所に強烈にかかるでしょう。それが全脳にかかってしまったら同じだというふうにぼくはいつも思うんですけども。

田村 それが強ければ回復しないわけでしょう

う。

桐野 死にます。

田村 回復しないから、respirator がなければ、おこらないのですが resuscitation はうまくいったけれども頭蓋圧が物すごく上がってくるケースがあるんですね。それは、非常に重篤なケースで、神経細胞がほとんどやられているようなケースで、元来死亡するようなケースです。そうすると、全脳虚血で助かるようなケースで、massive な edema でハーニエーションを起こして死んでしまうが edema さえなければ助かったかもしれないということは本当にあるんですね。

坂部 ちょっと追加したいんですけども、今言った頭蓋内圧が上がらない症例も全例死んでいるんです。だから、もちろん侵襲が強度の場合 edema の強さは先生の言われるとおりでと思うんですけども、これらの患者は edema で死んだのではない。要するに頭蓋内圧が上がってこない症例も、最終的には死ぬか、あるいは植物状態になっています。だから、先生が今言われたように、edema がなくても死ぬ場合は死ぬと。

田村 それは、神経細胞の障害が非常に強い。だから、脳死の考えの中で、必ず no-flow という考えがありますけれども、あれは必ずしもそうでないんじゃないかと思うんですよね。だから、血流が残っていても十分に死に得るから、竹内先生の図表は誤りじゃないかと思うんですけどね。

全脳虚血で edema が起きてこないという意味は、例えば Pulsinelli のモデルにしても、スミスのモデルにしても、通常、死なないで生かせるような条件のときには、水分含量の増加は少ないですよ。だから respirator で管理してやれば edema が出てくると思うんです。だけれども、普通死なないような awake な状況においては、少なくともハーニエーションを起こすような edema はみられず、水分含量の増加もせいぜい 1, 2% ですね。

だから、massive な edema が出てくるような状況は、結局神経細胞はほとんどダメージを受けていて、edema が悪いんじゃないかと、初めに神経細胞が既にやられている状況じゃないかと。

あとは範囲の問題でしょうね。

前田 ただ、範囲の問題とすれば、全脳の虚

血のときに、余り edema がこないというのはどういうようにお考えですか。

田村 全脳の領域で edema がくるような状況、血管床がかなり障害されるような状況というのは、神経細胞がかなり広範に障害されているから、そういう状況では、既に動物自体が resuscitation できない。要するに respirator を外せない状況だろうと。だから、edema はきても、edema を除いてやれば生き返るかということ、そういう状況ではもうないんじゃないかと。

話が大幅ずれましたが。

桐野 そういう意味で、脳浮腫は局所虚血の問題であると。

田村 全脳虚血では、脳浮腫は余り大きな問題を占めないんじゃないかと。ほかにいかがでしょう。

松本 生田先生の、脳浮腫に合目的性があるんじゃないかというようなこともありますよね、組織修復との関連で。余りにも massive にやられたときに、そして necrosis になるようなところに出てきたものは、これはもういたし方がないと思うんですけども、浮腫液が出てくること自体は、先ほどの炎症という考えが成り立つとするならば、仮に頭蓋骨が closed cavity でなくて、圧というものにおいてかなり許容性があつた場合は、ある面、浮腫というものはいい働きもしているということが当然想定できますよね。まるで胎生期のように神経系の再構築をする意味でも、あるいは血中からくる栄養因子の問題にしましても、ちょうどカルチャー液がわーっと入ってきてくれる。合目的に endothel が開くということもあってもいいでしょうし、事実そういうこともあるだろうと私どもも思っているわけです。脳浮腫そのものが positive に働くという点についてはいかがでしょうか。

田村 例えば梗塞の急性期に出てくるものはありますか。

松本 最初のときにですか。

田村 当初のダメージを受けて、その時点で起こってくる edema にそういう意義があるか。腫瘍とか、ちょっと時間がたって細胞浸潤が出てくるような時期とはかなり違いますよね。いかがでしょうか。

松本 私が今申しましたのは、私どもの教室

での実験結果に基づいているわけですが、例えば5分の全脳虚血を負荷して、神経細胞だけが selective になくなった場合、そういうときに4日目くらいからちょうどアルブミンが漏出してくるわけですね。endothel そのものは、虚血に対して、多分神経細胞よりも強い。それは、BBBが虚血によって破壊されて出てきたのではなくて、むしろ神経細胞が死ぬことに対して、周りのグリアなり、そういう細胞が response して、そしてその response の一つの形として endothel の BBB opening が起こるといような、そういう破壊に伴う次の reaction としての BBB 透過性亢進が起こりうるわけです。これは浮腫と言えるかどうかというのは別問題になってくるわけなんですけれども、ただ、現実的に、病理像を見ていくときに、神経細胞が死んでいるとき、そこに露出現象が起きているのを見たときに、露出によって神経細胞が障害されたのであるということ、慢性的な経過の中で見る神経細胞死と浮腫液の漏出という問題を考えるときには、常に細胞死に伴う炎症としての機作もやはり考慮に入れておく必要があるのではないかと思うわけです。

というのは、虚血そのものが起こって、それからしばらくたってから起こってくる流入という問題に関しては、確かに endothel そのものが障害されて起こってくるところもあるでしょうけれども、それ以外に reaction として起こってくるところもあるかもしれないということなんですけれども。

片山 浮腫が、悪い面だけではないのではないかと、いい面もあるのではないかとということですが、グリア細胞は、虚血に陥ります細胞内に CO_2 がふえてまいります、プロトンと HCO_3^- が産生されるわけですが、それが $\text{Na}^+\cdot\text{H}^+$ アンチポーターの機序により、プロトンを排出することによって Na^+ も引き込んで、水も入ってきて swelling を起こすと。それは、ある意味では細胞をアシドーシスから守る作用なわけですが、そのために swelling が起こるといことは、細胞をアシドーシスから保つということが行われていると考えられるわけで、それを無理やりに、例えば高張溶液で水分を引いてしまうことが、本当に脳にとって、あるいはグリア細胞、神経細胞にとっていいことなのかどうかということも一つの疑

問として残るわけですが、

前田 ただ、今の高張液で、例えばグリセオールで水を引く場合に、問題点としては、どこから水を引いているかというのが一つあると思うんですね。少なくとも BBB がほぼ正常のところから引いているのであろうと。だから、圧の緩衝を少しよくしている点はありますよね。だから、今の脳浮腫で、水の出方は、脳固有の血管が、BBB が壊れての水の出方と、そうでなくて、例えば何か腫瘍があつての水の出方と、それは明らかに違うし、例えば腫瘍があつたときの水の出方が、今言われたように何かいい面があるだろうかということ、よくわかりません。いずれにしてもグリセオール様のもので水を引くことは、ぼくは悪いことをしているとは思えないんですけれどもね。一つは頭蓋内圧の問題、一つは脳の血流、いろいろな microcirculation をよくするという問題はあろうと思うんですけれどもね。

田村 個々の細胞にとっていいか悪いかということと、全体としてマイナスがあってもプラスが多ければいいわけですから、個々のレベルでどうかという問題でしょう、ただいま先生がおっしゃったのは。

前田 そうですね。個々の問題で、実際に高張液を入れたときに、そういう浮腫液を引いているんでしょうかね。

田村 それはいろいろと問題があるんですけども、例えばラットの MC でやってみると、やはり梗塞部位の水分含量が一番下がりますよね。だから、そういうところからも引いているとは思いますが、ただ、周りを引いて、周りへ移っているという可能性ありますでしょう。

岡田 蘇生をするというところでお聞きしたいんですけども、脳は、虚血が4分たったら戻らないということが一応教科書的に書いてあると思うんですけども、例えばきょうのお話を聞いてまして、そうじゃなくて、テキストブックは変えてもいいという suggestion はいただけますでしょうか。

桐野 4分ということはないでしょう。ヒトの脳ではどうだかわかりませんが、再灌流さえきちっといくなったら30分くらいは大丈夫じゃないかと思うんですけど。

岡田 動物実験でいろいろな話は聞いていま

すけれども、4分以内に脳の死はくると。だから、なるべく早く蘇生しろと。坂部先生が言われたような循環の再開が一番だと言われてますし、それを含めて、例えば温度を下げるのが非常に大切だということもきょうよくわかったんですけれども、実際の現場で温度を冷やすということとはなかなか難しいと。それじゃその次にアプローチは何かなというと、さっきの中でこだわったのが、*hyperglycemia* です。これはアシドーシスに関係して *lactate* の増加につながるし、脳の浮腫の *trigger* にもなるのかなということも思いながらきいていたんです。*hyperglycemia* は今回は *topics* にならなかつたんですけれども、*global ischemia* が問題になった時に、いかがなんでしょうかね。

坂部 4分とか6分というのは、教科書を書きかえるまでには臨床ではいっていないと理解した方が安全じゃないかと思います。もう少し長くても助けられる可能性はあるんだということのみんな理解はしていても、第一線では4分といっても循環が戻った後もそんなにみごとに元のおりに血圧が戻っていない、循環が戻っていないということはありますので。

岡田 蘇生法の完璧さが無いということですね。

坂部 はい。だから、教科書のレベルで書きかえる段階ではないと思いますね。

田村 意外に延びる可能性は持っている、例えばホスマンの実験にしても案外持つんじゃないかと。特に低体温の問題は1時間、2時間、かなりの長時間で助かっている人たちがいるわけですから、これは大きいですね。

坂部 それから *hyperglycemia*、私、本文には書いているんですけれども、実際の話のときには言いませんでしたけれども、基礎的な研究からすると、*hyperglycemia* が悪いというのは、これはもう大丈夫ではないかと私自身は思っているんですけれども、ただ臨床で実際に患者が飛び込んできまして、血糖をはかりますと400とか400以上だとか、そういう患者が随分あります。低いのもおれば、高いのもおる。臨床例で血糖をどのレベルまで *control* したらいいかというのは非常に難しいですね。動物実験で150以上はよくないと言いますけれども、臨床で150以下をコンスタント

に維持するという事は、蘇生後の患者に非常に難しい。カテコラミンをどんどん入れます、ステロイド入れます、そういうことをしていると非常に難しい。それをインシュリンで厳密にびちっと *control* するのがいいのかというのは非常に難しいですね。

岡田 今の4分間をもっと延長する点に關しまして、*hyperglycemia* の *control* を *intensive* にやることを *marker* にすれば *prolong* できるのではないかなということはどうでしょうかね。

坂部 インシュリンを投与して血糖を *control* すれば予後がいいという動物実験は確かにありますけれども。

田村 低血糖になれば、これもまた悪いということにははっきりしていますから。

坂部 *hypo* にしない程度のインシュリンの *control* は恐らくいいんじゃないかと。でも、臨床でやるのは難しいということですね。

岡田 *hyperglycemia* が現象として起こっているということも、その状況では大体考えられることになるわけですね。

坂部 心停止、蘇生後の *hyperglycemia* の予後が悪いという報告をした人たちは、その後どうもそれは *hyperglycemia* が悪いんじゃないかと、心停止のストレスの状態が長くて高いんじゃないかということを行っている人さえもありますので、この辺、臨床と基礎の間のギャップがあるように思えますけれども、少なくとも高過ぎるというのは、恐らくよくないだろうという印象を持っています。

片山 *hyperglycemia* で一言だけ、私たちの実験なんですけれども、虚血をつくる直前に *hyperglycemia* をつくったものは神経細胞に対しても悪いし、*lactate* の蓄積とか、そういう面においても非常に悪いです。それからジャービルに *hyperglycemia* を負荷して虚血をつくりますと、*seizure* を起こして死んでしまうわけですね。稲村は *substantia* を検討しているんですけれども、*hyperglycemia* では非常にダメージが強いというデータを出しているんですけれども、*hyperglycemia* の程度と *hyperglycemia* を起こさせる時期（虚血の直前とか虚血後とか）が脳細胞のダメージに非常に影響します。最近私たちもやりましたが、九大の藤島先生のところでもやっ

ておりますが、ラットにて糖尿病状態を数カ月つくって置いて虚血をつくりましても、正常血糖と比べた場合に予後とか edema とか lactate の蓄積、あるいは ATP の産生に関しましては、長期間の hyperglycemia ではそれほど差がないというデータを持っております。長期間の高血糖状態ではグルコースの代謝経路の酵素など、metabolism がそのように適応しているのではないかというふうに考えます。これらの事実を考慮しますと、急性で起こす hyperglycemia は脳虚血にとって非常に悪いのではないかと考えています。

田村 動物実験の hyperglycemia は物すご

く差が大きいですね。データに非常にばらつきがある。それから上げ方が物すごく違うものですから、臨床例にそのまま対応させるというのはなかなか難しいですね。

それでは、最後に岡田先生から簡単におまとめいただきます。

岡田 本日は、私、オブザーバとして専門家の先生方のお話を聞かせていただきまして、この分野の研究が進んでいるということがわかりました。本『循環制御』誌にとってまことに有益で stimulant なシンポジウムであったと思います。

シンポジストの先生及び司会をなさってくださいました田村先生、ありがとうございました。