

## 第4章 脳死の病態生理 加藤 浩子、武下 浩

研究要旨 脳の器質死に至る過程を詳述した。神経細胞、グリア細胞から成る脳細胞の死の形態にはネクロシスとアポトーシスがある。ネクロシスでは細胞質やミトコンドリアが水の流入により腫脹し核は融解するのが特徴で脳浮腫を招く。アポトーシスでは細胞質は縮小、核は断片化し食細胞により貪食処理される。低酸素・虚血による脳傷害には脳の成熟度が大きく影響し、脳の発達段階により脆弱な部位があり選択的に傷害される。未熟な脳ではアポトーシスが成人や若年の脳に比べ数倍著明である。脳の可塑性は出生後から大きくなり臨界期に最大になるが、周産期低酸素・虚血に対しても失われた細胞に対する修復機序が働いていることが動物実験で証明されている。全脳死では、たとえ未熟な脳であっても、可塑性には期待できない。種々の頭蓋内病変で脳浮腫が生じ頭蓋内圧は上昇する。頭蓋内圧>平均血圧になると脳循環停止の状態になり、最初の傷害で生き残った神経細胞も梗塞で二次的に死に至る。脳血流測定は脳の器質死を裏付ける検査の一つであるが、脳死後に頭蓋内圧が低下し脳の再還流が起こる可能性はある。しかし、細胞死に至っていれば再循環により基質が運ばれても利用することができない。脳死の病理像は脳全体の自己融解であるが、下垂体前葉や視床下部に一部壊死に陥っていない細胞を認めた報告もある。

### 1 器質死と機能死

脳細胞が生きるには、エネルギー産生の基質である酸素とグルコースを脳に供給するための呼吸と循環が維持されねばならない。呼吸や循環を人工的に維持することが可能になり、脳死という状態が存在するようになった。心停止による伝統的な死では短時間で全ての脳細胞は死滅するが（器質死）、脳死では判定された時点で全ての脳細胞の死が成立しているとは限らない。しかし、たとえ脳細胞が残存していたとしても、情報処理と伝達の機能が完全に不可逆的に失われたら（機能死）全ての脳細胞が死滅したと同じである（Bernat 1992）。臨床的脳死判定に脳細胞が死んでいることを証明するのは現在のところ不可能であるし、またその必要もないであろう。

### 2 脳細胞の死

脳細胞は、脳全体で千億～2千億個の神経細胞と数では神経細胞の10倍もあるとされる神経膠細胞（グリア細胞）により構成されている。グリア細胞には星状グリア（アストロサイト）、稀突起グリア（オリゴデンドロサイト）、小グリア（マイクログリア）があり、神経細胞に対して種々の役割を担っている。全脳が不可逆性に死に至るには、グリア細胞の変化も大きく影響している（図4-1）。

#### 2-1 神経細胞の死

脳死の肉眼的病理所見が自己融解という用語で表現されていることから、神経細胞死の形態はネクロシスであると考えられていた。ネクロシスは急性酸化ストレスにより起こる細胞死で、基質である酸素



とグルコースの供給が断たれて ATP が枯渇するのが原因である。細胞膜はポンプ機能

ーシスでは細胞は腫脹するのに対してアポトーシスでは縮小する。アポトーシスを制

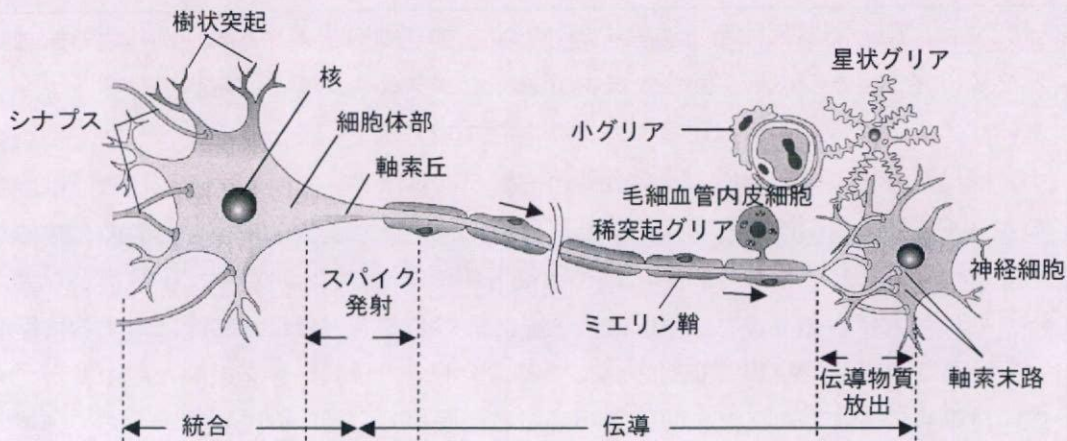


図 4-1 神経細胞とグリア細胞

神経細胞は細胞体、軸索、樹状突起からなり、軸索は髄鞘で覆われている。星状グリアは構造、栄養補給、代謝面から神経細胞を支え、神経細胞・星状グリア間のクロストークによりシナプス活動を支えている。稀突起グリアは軸索に髄鞘を形成し伝導速度を高め、小グリアは免疫細胞として働き死んだ神経細胞を貪食する。

を失い、Na の細胞内流入と共に水も流入し貯留する。その結果、細胞質やミトコンドリアは腫脹、細胞膜は崩壊し、局所に著明な炎症反応を引き起こす。

神経細胞死のもう一つの形アポトーシスは、本来遺伝子のプログラムによる能動的な死であり、神経系の正常な発達の過程にみられる現象でもある。アポトーシスでは死のシグナル分子となる腫瘍壊死因子 (TNF) や Fas リガンドが、細胞膜の表面にある「死の受容体」 Fas 受容体に結合することによりシグナル伝達が起こり、タンパク分解酵素であるカスパーゼが活性化され、細胞を構築しているタンパク質分子が切断される。その結果、細胞質は縮小、クロマチンの凝縮、細胞表面の膜の破壊、核内における DNA の断片化、アポトーシス小体の形成が起こり、これらはマクロファージなどの食細胞により貪食処理される。ネクロ

御しているのはミトコンドリア内在性タンパク質である Bcl-2 や Bax などの遺伝子である。細胞内からアポトーシスが起ることもあり、何らかの外的因子により遺伝子 DNA が障害されるとカスパーゼを活性化させる。ネクローシスにより惹起される炎症反応で種々のサイトカインが産生されるが、その中にもアポトーシスのシグナル分子となるものがありアポトーシスが誘導される (Martin 2001)。

脳の細胞死の第 3 の機序に興奮毒性神経細胞死がある。ATP の枯渇が細胞膜の崩壊を来すほどではないが電氣的な機能不全を来すレベルになると、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ポンプが障害されて脱分極が起こりシナプス機能や伝導は止まる。脱分極により神経細胞はシナプス間隙にグルタミン酸を放出する。グルタミン酸受容体 (NMDA/AMPA 受容体) の過剰刺激が長時間続くと、 $\text{Na}^+$ が細胞内に流入し浸



透圧で水が引き込まれ細胞体と樹状突起が膨張する。興奮毒性の初期には樹状突起に神経伝達物質を含む小胞による数珠状の膨らみ (varicosities) が形成される。この膨らみは回復して消退することもあるが (Zhang 2005)、興奮による脱分極が持続すると神経細胞は急速にネクローシスになる。これには容積感受性外向き整流性 (VSOR)  $Cl^-$  チャンネルも重要な働きをしており、 $Cl^-$  の流入が持続的な膨張に関与している (Inoue 2007)。放出されたグルタミン酸がシナプス後部の NMDA 受容体に結合すると、大量の  $Ca^{2+}$  が細胞内に持続的に流入し、異化酵素を活性化すると共に NO 合成酵素を活性化して活性酸素種や活性窒素種などのフリーラジカルを産生する。活性化された異化酵素やフリーラジカルは構造蛋白や膜の脂質、核酸などを破壊し、ミトコンドリアの機能不全で ATP が産生されなくなりネクローシスを来す (Choi 1987)。あるいはミトコンドリア内膜透過性亢進などによるミトコンドリアの障害で、アポトーシスを引き起こすこともある (Cheung 2005)。

以上のように肉眼的に見た脳死の病理像は融解壊死ではあるが、神経細胞死に至る機序には酸化ストレスまたは興奮毒性によるネクローシスと、ネクローシスに伴う炎症反応や興奮毒性で誘導されるアポトーシスが関与している。全脳虚血後に神経細胞は直ちに全滅するわけではない。多くの神経細胞は腫脹してネクローシスになり、一部がアポトーシスを惹起する。アポトーシスによる細胞死は脳傷害後数時間から数週間にわたって検出され、神経細胞だけでなくグリア細胞や炎症細胞でも起こる。アポトーシスによる細胞数の減少が、どの程

度神経学的機能障害に関与しているかはよく判っていない (Springer 2002)。(図 4-2)

## 2-2 アストロサイトの活性化と膨化

アストロサイトは水やイオンの恒常性、細胞外のグルタミン酸濃度の制御に重要な役割を果たし、構造、栄養補給、代謝面から神経細胞を支えて神経細胞・グリア細胞間のクロストークによりシナプス活動を調節している (Benarroch 2005)。細胞外グルタミン酸濃度はグリアのグルタミン酸・トランスポーターにより適正に維持されて、正常なシナプス伝達を支えグルタミン酸興奮毒性に対して神経細胞を守っている (Tanaka 2007)。

虚血をはじめとした種々の脳傷害で、アストロサイトは細胞骨格タンパクの再構成により肥大し細胞形質が変化する。この現象はアストロサイトの活性化と称されている。低酸素・虚血において活性化アストロサイトに変化したアストロサイトは、グルタミン酸の取込み、フリーラジカル消去能、神経栄養因子の放出などにより脳保護的に

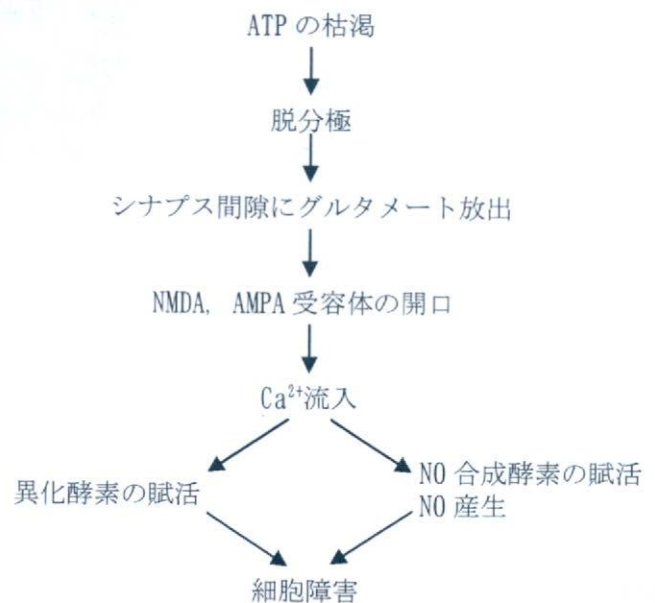


図 4-2 興奮毒性神経細胞死のカスケード



作用する。放出された神経栄養因子は損傷した神経細胞の突起の伸展やシナプス再形成を助ける。一方で、活性化アストロサイトは炎症性サイトカインや NO をはじめとした細胞毒性ラジカルの産生、放出を促し、神経細胞の機能障害や遅延性の神経細胞死に導く有害作用も有している。活性化アストロサイトのエネルギー障害が高度になると、アクアポリン-4 チャンネルの能動輸送は抑制されて脳浮腫を助長する (Swanson 2004)。

アストロサイトの細胞死にいたる過程は十分に解明されていない。アストロサイトが急性の死にいたる過程には神経細胞と同様に腫脹が大きく関与している。虚血部位では腫脹したアストロサイトがネクローシスとなり、その周辺部位は腫脹したアストロサイトに活性型アストロサイトが混在している (Chu 2007)。アストロサイトは神経細胞に比べ低酸素・虚血に強い。アストロサイトは神経細胞と異なり細胞呼吸が障害されると貯蔵しているグリコーゲンを利用して解糖能力を上げ、また細胞外の乳酸を取り込むことにより ATP 産生を維持できるからである。しかし、低酸素・虚血でグルタメートのアストロサイトへの取り込みが障害されると、興奮毒性による  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性の崩壊、活性酸素や NO の産生、ミトコンドリアの脱分極などがアストロサイトを死へ導く (Dallas 2007) (Dienel 2005)。アストロサイトは神経細胞と同様に正常な発達段階でアポトーシスを受ける。これは虚血によっても誘導され、とくに未熟な脳で著明なことが動物実験で確認されている (Giffard 2005)。

### 2-3 ミクログリアの活性化

ミクログリアは脳の免疫細胞として働き、脳虚血では活性化されて貪食作用を発揮する。ミクログリアが脳虚血後に、神経細胞の分化、増殖に重要な役割を果たす神経栄養因子の内因性貯蔵庫として脳保護的に働くという報告もある (Minghetti 2005)。一方で、慢性的に炎症反応を引き起こし活性化されたミクログリアからは、NO、活性酸素、毒性のプロスタノイド、炎症性サイトカインなどの細胞毒性分子が放出され神経細胞死を惹起することもある。ミクログリアが虚血にさらされた神経細胞に有益なのか有害なのかは未だに議論となっている (Dheen 2007)。

### 2-4 オリゴデンドロサイト

ミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトは酸化ストレス、興奮毒性、栄養因子の枯渇、アポトーシスなどを介する障害を受けやすい (Dewar 2003)。とくにオリゴデンドロサイトの分化の過程の後期オリゴデンドロサイト前駆細胞は低酸素虚血傷害でグルタメートにさらされるとフリーラジカルを介する細胞死を来しやすい (Oka 1993)。後期オリゴデンドロサイト前駆細胞は脳室周囲白質傷害の発生時期と一致して脳室周囲白質に多いことから、関連が示唆されている (Back 2001)。オリゴデンドロサイトは神経細胞と異なり、グルタメート受容体の中でも NMDA 受容体を欠くとされていたが、最近の研究ではオリゴデンドロサイトのミエリン形成過程で NMDA 受容体の存在が確認されている (Káradóttir 2005)。



表 4-1 低酸素・虚血に対する脆弱部位

未熟児	成熟児	成人
脳室周囲白質 脳質上衣下出血 橋核鉤状回壊死	傍矢状洞部障害 癍痕回 分水嶺領域白質壊死	選択的に脆弱なニューロン：海馬 CA1 錐体細胞 大脳皮質錐体細胞 プルキニエ細胞 線条体ニューロン
*重症仮死では未熟児、成熟児に関係なく基底核壊死、脳幹や深部灰白質が障害される		選択的に脆弱な部位：大脳皮質>線条体>視床>脳幹 *白質傷害は稀である

### 2-5 脳細胞死に及ぼす年齢の影響

低酸素・虚血による脳傷害の程度には、傷害の重症度や持続時間だけでなく脳の成熟度が大きく影響する。これは脳の発達段階により低酸素・虚血に脆弱な部位があり選択的な傷害をもたらすからである（表 4-1）。未熟児では皮質下白質（脳室周囲）が選択的に傷害されるが、これには時期特異的にその部位に存在する後期オリゴデンドロサイト前駆細胞やサブプレートニューロンが低酸素虚血に脆弱で細胞死を来しやすいことも関係している（McQuillen 2003）。脆弱な部位は脳の成熟に伴う代謝の活発な部位とよく相関し、ミエリン化の活発な部位に一致することが多い。

未熟な脳の神経細胞は成熟脳に比べ低酸素や虚血に、より長時間耐えうると一般に考えられていた。しかし、近年未熟な脳は成熟脳に比べ低酸素・虚血に弱いという研究結果は多い（Yager 1996）

（McDonald 1988）。発達途上の脳は不飽和脂肪酸の濃度が高い、酸素消費量が高い、抗酸化物質が低濃度である、フリーのレドックス活性鉄の利用が増しているなどの理由で、酸化ストレスに弱く細胞死に発展しやすい（McQuillen 2004）（Bayir

2006）。未熟な脳では酸化ストレスにより制御されているミトコンドリアからのアポトーシス実行因子がより重要な役割を果たしており（Buonocore 2001）（Blomgren 2006）、アポトーシスが成人や若年の脳に比べ数倍著明である（Blomgren 2001）（Vekrellis 1997）（Zhu 2005）。未熟な脳の神経細胞はグリア細胞に比べフリーラジカル損傷に弱く、興奮毒性もフリーラジカルの NO の産生を介してアポトーシスやネクローシスを惹起し、これらが周産期脳傷害の重要な機序となっている（Johnston 2005）（Delivoria-Papadopoulos 2000）。

### 3 脳の可塑性

#### 3-1 脳の発達と可塑性

生下時各神経細胞は約 7500 の神経回路を有しているが、出生後シナプス形成とミ

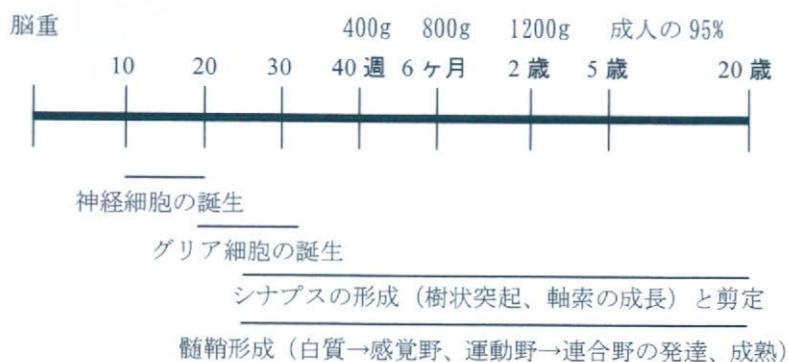


図 4-3 脳の発達

シナプス形成と髓鞘形成は 2 歳終わり頃まで急速に進み、シナプス結合は成人の脳の 2 倍になる。その後シナプスはアポトーシスにより剪定されてゆく。脳の可塑性は臨界期に最大になり、髓鞘形成の発達に伴い減じる。



エリン化が2歳終わり頃まで急速に進み、シナプス結合は成人の脳の2倍になる。その後16歳頃までアポトーシス(プログラム細胞死)により過剰なシナプスは剪定され続ける(Raff 1993) (図4-3)。

成長過程における脳の可塑性に関連して、強力な高頻度刺激を短時間与えると、その後シナプス前細胞に低い刺激を与えてもシナプス後細胞の反応が増強される現象が知られている(長期増強現象; long term potentiation) (Malenka 1999)。これには興奮性神経伝達物質のグルタミン酸が重要な役割を果たしている。AMPA受容体がグルタミン酸により賦活されるとNaチャンネルが開き脱分極を起こす。脱分極によりグ

ルタミン酸がシナプス後部のNMDA受容体に結合しCaイオンを細胞内に流入させる。それによりシグナルカスケードが起動し神経栄養因子の放出やシナプス結合を支える遺伝子転写が賦活される。出生時未熟なNMDA受容体の機能は生後増強し、脳の可塑性は出生後から大きくなり臨界期に最大になる。この間の経験、刺激、言語の学習がシナプス形成、ミエリン化、神経細胞の連結を決定する。

### 3-2 脳傷害に対する可塑性

周産期低酸素・虚血では神経細胞やオリゴデンドロサイト前駆細胞が傷害を受けやすい。新生児ラットでは失われた細胞に対する修復機序も働いていることが判っている。脳室下領域の神経前駆細胞が増殖して新しい脳細胞を産生し(Yang 2006)、梗塞内や周囲では肥大したアストロサイトや活性化されたミクログリアに加えて沢山の

新しいオリゴデンドロサイトが生まれている(Zaidi 2004)。正常の発育では胎生期のみで出生後は消えるネスチンの発現が、脳室周囲白質軟化の脳では増強していることでも脳障害に対する可塑性が裏付けられる(Okoshi 2007)。新生児ラットで一側の頸動脈を結紮後中等度の低酸素にさらすと、1ヶ月後に脳の構造的な再構築の要素である神経繊維、軸索、樹状突起の成長円錐の広範な流入、未熟なシナプスや小さな軸索のミエリン化などが多く認められた。それに対して、重症の低酸素虚血の1ヶ月後では未だ神経細胞やグリアの大量破壊がみられ、その後、長期間かかって神経細胞は内因性の特性を再現して解剖学的に回復する(Skoff 2007)。

脳傷害後の機能回復に関して可塑性の年齢による影響が考えられるが、結果は必ずしも年齢依存性ではない。未熟な脳は成人に比し低酸素虚血性脳傷害に弱い、中間の年齢層は低酸素虚血性脳傷害に耐性があると報告もある(Schaller 2007)。小児の前頭葉損傷は成人の場合に比し機能的回復が良いとされていたが、動物では回復は脳が代償できる皮質の発育時期のごく短い期間に限られている。この臨界期の前に損傷を受けると悲惨な結果になり、単に若いというだけでは十分ではない。人では、皮質の損傷で最も好ましくない時期は在胎期間の終わりから生後1ヶ月あたりで、逆に最も回復が良いのは1~2歳としている。解剖学的には皮質損傷後の機能回復は樹状突起の伸展や神経スパインが増加して残存している皮質回路が再構築されることで示される。(Kolb 2000)

虚血性脳傷害後の機能的行為は、どの年



年齢層でも形態学的傷害の程度と相関しない。未熟なラットは成熟したラットに比べより完全かつ急速に回復することから、脳の可塑性がより大きいと云える (Yager 2006)。幼少時の外傷性脳損傷は経験依存の可塑性に影響し長期の神経行動障害を起こすが、環境刺激による改善能力は受傷後の時間が早いほど良い (Giza 2005)。

脳の可塑性に関する基本的メカニズムは解明されていないが、残された神経回路の存在と分子レベルや神経活動などの変化があって成立している。全脳死ではたとえ未熟な脳であっても可塑性に期待はできない。

## 4 脳浮腫

### 4-1 血管原性浮腫と細胞障害性浮腫

脳浮腫は頭蓋内圧を亢進させ、脳虚血や脳ヘルニアから脳循環停止へ発展させる危険性がある。脳浮腫は成因から、主として血管原性浮腫と細胞障害性 (毒性) 浮腫に分類されている。血管原性浮腫は、脳の毛細血管にある血液脳関門が、その構成要素である内皮細胞やアストロサイトの障害により破綻する結果透過性が亢進して生じる。血液中の血漿成分が細胞外腔に漏れ出て浸透圧を上昇させ、水分を引き出すことにより細胞外腔の浮腫を来す。血管原性浮腫は灰白質より白質に多く生じやすい。細胞障害性浮腫はアストロサイトや神経細胞の細胞膜 Na/K イオンポンプが障害されて細胞内に水が貯留し腫脹を来すものである。脳虚血では ATP の枯渇が主因であるが、脳外傷では脳損傷と同時に起こる脱分極も関与して細胞障害性浮腫を招く。細胞障害性浮腫は灰白質、白質のアストロサイトや神経

細胞の樹状突起などに生じる。細胞障害性浮腫は脳傷害後数分から数時間で発展し可逆性のこともあるが、血管原性浮腫は数時間から数日かかって生じ不可逆的な損傷をもたらすことが多い (Kimelberg 1995)。

### 4-2 小児の脳浮腫

新生児期から乳児期早期の脳は、ミエリン化が未完成で脳実質の水分量が多く、脳浮腫初期の変化、浮腫の性質や動態の評価が難しい。低酸素・虚血や脳外傷による脳傷害では、びまん性脳浮腫や基底核に分布する特殊な浮腫を示す (長嶋 2006)。小児に多い急性脳症では、初期に脳浮腫が認められない場合でも、急速に脳浮腫が進行し脳ヘルニアを生じることがある。急性壊死性脳症では血管の透過性亢進による血管原性浮腫が特徴で脳表から深くなるにつれ増強し、両側の視床を含む脳の特定の領域に対称性に著明な浮腫を生じる (Mizuguchi 2002)。ライ症候群もびまん性脳浮腫を来すが、浮腫の成因は細胞傷害性である。HSE 症候群の脳浮腫は基底核と小脳が比較的免れることが多い (Jardine 1997)。熱性痙攣重積状態を伴う急性脳症では脳葉性浮腫 (lobar edema) と称される皮質限局性の浮腫が特徴である (Shiomi 2006)。このように急性脳症でも疾患により浮腫の性質や局在が異なる。

### 4-3 アクアポリン 4 と脳浮腫

脳浮腫の病態生理で最近注目されているのが、アクアポリン (AQPs) という細胞膜で水の移動に重要な働きをする水チャンネル蛋白である。脳ではアクアポリン 4 (AQP4) がアストロサイトの終足 (endfoot) に限局



して豊富に発現し、血液と脳、脳と脳脊髄液間の水の移動に関わっている (Nielsen 1997)。AQP4 を介する水の流れは双方向で、脳実質と CSF、血液間の水の出入りを調節している。AQP4 欠損マウスでは細胞障害性浮腫に対して保護的に作用し浮腫を軽減する一方、血管原性浮腫に対しては浮腫のクリアランスを減少させて脳腫脹を増悪させる (Papadopoulos 2004, 2007)。すなわち、AQP4 は浮腫形成に関わるのみならず、過剰な脳の水分を吸収することが明らかになっている。髄膜炎ではアストロサイトが最初に障害され、細胞内に水が貯留する細胞障害性浮腫が主体であり AQP4 が著明に上方制御されている (Papadopoulos 2005)。アストロサイトにおける AQP4 の発現増加は、脳腫瘍 (Saadoun 2002)、脳挫傷、細菌性髄膜炎 (Saadoun 2003)、脳梗塞 (Aoki 2003) で報告されている。

#### 4-4 外傷性脳傷害と脳浮腫

外傷性脳傷害後に生じる脳腫脹を伴う浮腫は、血管原性であると考えられていた。拡散強調 MR 画像を用いた最近の臨床研究では、細胞内浮腫が主体であることが明らかになっている (Marmarou 2006) (Unterberg 2004)。外傷性脳浮腫には血管原性浮腫と細胞障害性浮腫の両方が関与しているが、脳腫脹は脳内血液量ではなく浮腫が原因であることが示された (Marmarou 2003)。しかし、細胞障害性浮腫自体がどの程度頭蓋内圧の上昇に関与するのか明らかでなく、脳ヘルニアに至る致死的なレベルまで頭蓋内圧を上昇させるという証拠は現在のところない (Rosenblum 2007)。

## 5 頭蓋内圧亢進

### 5-1 頭蓋内圧亢進と脳循環停止

脳外傷、広範脳梗塞、低酸素・虚血性脳症など種々の頭蓋内病変で脳は腫脹し頭蓋内圧は上昇する。頭蓋内圧が亢進すると還流圧 (平均血圧-頭蓋内圧) は低下し脳血流は減少する。さらに亢進して頭蓋内圧 > 平均血圧になると、血液が頭蓋内に流入できなくなり脳循環停止の状態になる。血管内皮の腫脹と脳浮腫による毛細血管の閉塞が生じると考えられている。最初の脳傷害で生き残った神経細胞も、脳循環停止による梗塞で二次的に死に至る (図 4-4)。

頭蓋内圧亢進に伴う脳死は病態生理学的には脳循環停止による不可逆的な機能喪失であり、脳血流測定は脳死を裏付ける検査の一つとなる。しかし、脳循環検査の意義には限界がある。頭蓋内圧亢進による血流停止は全脳に均一に生じるとは限らない。脳死の臨床診断を確認するための放射性核種を用いた脳血管造影で、動脈血流が認められたのは極めて稀であるが、単独の静脈洞だけが描出され僅かな血流が残存している例はしばしばある。このように脳血流測定で偽陰性であっても、脳死の臨床診断が正確に施行されている限り、脳死から回復し生存した症例は 1 例もなかった (Flowers 1997, 2000, 2000)。脳死後に頭蓋内圧が低下して脳の再灌流が起こる可能性はあるが、細胞死に至っていれば基質が運ばれても利用することができない。心肺蘇生術後に脳死になった乳幼児突然死症候群の新生児の症例報告では、血管造影や経頭蓋ドップラー超音波でほぼ正常の脳還流が証明され、脳死の他の徴候が持



続するにも関わらず血流は日に日に増加した。脳の再灌流現象は脳死の診断と矛盾しないと結論している (Sanker 1992)。

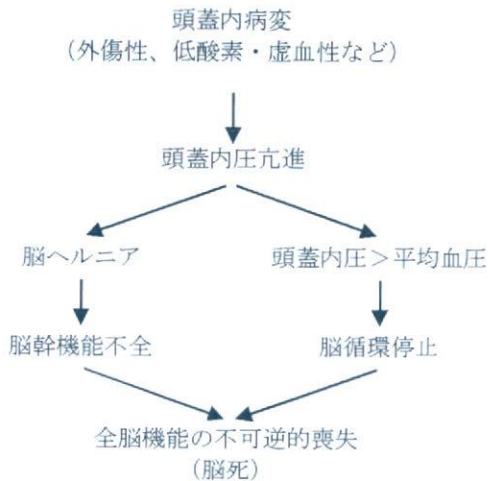


図 4-4 脳浮腫から脳死までの経路

#### 5-2 脳ヘルニアと脳幹死

頭蓋内腔は大後頭孔、小脳テント、大脳鎌により区分されている。正常な状態では頭蓋内圧は脳脊髄腔内の何処でも均一であるが、病的状態では占拠病変により区分間に圧差が生じ脳の一部が偏位する。脳幹死（中脳、橋、延髄）に発展する可能性の高いヘルニアはテント切痕ヘルニア、正中ヘルニア、上行性テント切痕ヘルニア、大孔ヘルニア（小脳扁桃ヘルニア）である。両側性テント切痕ヘルニアの正中ヘルニアでは、中脳が切痕から下方へ押し出され静脈うっ血が生じ、脳底動脈から分枝している中脳、橋への穿通枝が伸展され切れて出血を来すこともある。この場合も脳幹死になりやすい (Laine 1995)。低酸素性脳症では皮質の方が脳幹に比べ影響を受けやすく、下方に進展する浮腫で間脳や脳幹が下方偏位や圧迫円錐を起こして脳幹死を惹起する。大後頭孔レベルで圧迫円錐が生じると、静

脈還流が障害され脳幹死のみならず全脳死に移行しやすい。孤立性脳幹死では全脳死と異なり脳波や脳血流が残存している可能性がある。

## 6 脳死脳の病理像

### 6-1 病理像に影響する因子

脳死の病理像に影響する因子には、脳死に至った原因、脳死時間、死後の経過時間、保存温度などが考えられる。脳死の脳を病理解剖すると自己融解が脳全体に見られるのが究極の所見である。このような所見になるには脳循環停止後約 12 時間を要するが、人工呼吸中止から体を冷凍するまでの時間や剖検実施までの時間には影響されない (Leestman 1984)。自己融解の程度と脳死持続時間には相関が認められるが、脳死に至った原因疾患による差はない (Ujihara 1993)。これらは病理所見であって、自己融解の部位や程度は一定範囲をこえてはじめて画像検査などで診断できる。

Schröder は 190 例の脳死例から、時間依存性の脳の変化について報告している。神経細胞が壊死になる速度は大脳皮質と下部脳幹では異なり、脳死の細胞像は時間経過に大きく影響される。出血性髄膜脳炎反応は脳死後 4 日で起こるのに対し出血だけなら少なくとも 48 時間後に生じる。洗い出し組織像 (washed-out tissue picture) では、脊髄境界領域での変化は脳と同様に 48 時間後に急速に増す。脳死の脳では炎症反応や貪食反応、アストロサイトの増生などは認められないが、長期脳死後では炎症性変化がみられることがあり、高い頭蓋内圧が低下して部分的に再循環が起こるためと推



察している。比較的長い期間の脳死症例に時に出血や壊死の増加が見られるのも、血管造影で循環停止が証明されても完全な脳虚血ではないことを示唆している (Schröder 1983)。

### 6-2 肉眼的所見

脳死の肉眼的所見の特徴は、脳浮腫、脳全体の軟化、灰白質の黒色変性で、しばしば壊死した小脳扁桃ヘルニアを伴い、最終的には自己融解する (Oehmichen 1994)。このような変化は脳で均一に生じるのではない。上部脳幹、間脳、小脳が最も早く溶けるのに対して、大脳や延髄は比較的温存されやすい (Leestman 2001)。静脈怒張による脳表のうっ血や、時には皮質の静脈、上矢状静脈洞、静脈流出路に血栓が見られる。クモ膜下出血も死因とは無関係に見られることが多い。冠状断ではうっ血と明らかな皮質内出血があり分水嶺領域にしばしば見られる。白質は灰色で軟らかく血管周囲の出血を伴っており、これも脳死に至った原因とは無関係に見られる所見である。生田らによる臨床的脳死患者 84 例の剖検では、脳橋被蓋に二次性の出血を伴う著明な脳圧亢進状態を認め、自己融解がとくに脳幹に著明であった (Ikuta 1993)。氏平らは臨床的脳死患者 66 例の剖検で、肉眼的には脳浮腫、うっ血、ヘルニア、クモ膜下出血などを認め、自己融解は大脳皮質、視床、脳幹被蓋、小脳顆粒層、下垂体で最も著明であったと報告している (Ujihira 1993)。

### 6-3 顕微鏡的所見

氏平らの 66 例の脳死の病理組織では、大脳皮質、基底核、小脳、脳幹の神経細胞の

細胞質は蒼く影のように変化し、白質は髄鞘染色で粗鬆化、グリア細胞の核は縮小して核濃縮型細胞死を起こしていた。小脳皮質顆粒層の自己融解と下垂体前葉の壊死は全例で明らかだった。壊死組織やその周囲に反応性のアストロサイトの増生や細胞浸潤は認められない。8 例で大脳と脳幹の表層に層状になった好中球の浸潤があり、一過性あるいは部分的に再循環があったものと思われる。組織学的には脳死症例は、心停止による脳症や死後長時間を経過している検死例とは異なっていた (Ujihira 1993)。

脳に広範に自己融解が生じている一方で、脳死後 4 日で約 40% の症例で視床下部だけは生存していた可能性が指摘されている (Ikuta 1993)。横田らは厚生省脳死判定基準で脳死と判定された 6 例を対象に、心停止 2～6 時間後に剖検を施行した。その結果、下垂体前葉に関しては全例に壊死組織の中に正常腺管構造が認められ、視床下部の神経細胞は変性が高度であるものの壊死に陥っていない細胞もあった。いずれの症例も最終的には心停止に至ったことから、これらの細胞も壊死への経過の中にあると推察している (Yokota 1991)。

脳死ではないが、心停止後植物状態で生存した症例の神経病理像は虚血に対して選択的に障害されやすい部位を示唆している。大脳皮質と線条体は視床に比べ低酸素・虚血に弱く、視床は脳幹に比べ弱い。それに対して脊髄は脳の全ての部分が大きく障害されても温存されている (Taraszewska 2002) (Cole 1987)。

### 6-4 'respirator brain'

脳死の病理所見で特徴となっている自己



融解は、しばしば 'respirator brain' と称されている。この用語は誤解を招きやすい。自己融解は人工呼吸器によって生じたのではなく、脳循環停止の結果である。脳細胞が死んで脳が自己融解をし始める間に、脳以外の臓器組織は人工呼吸器と生命維持手段で死を免れている。この病的状態が 'respirator brain' を作っているのである。'respirator brain' はもろいだけでなくホルマリン固定でも堅くならないので、脳の固定の遅れは診断に影響しない (Moseley 1976) (Leestman 2001)。脳死の病理所見は脳で必ずしも均一ではなく、相当な部分が 'respirator brain' の像を呈していても一部比較的損なわれていない部分が存在しうる。

#### 6-5 長期脳死例の病理所見

4歳半で髄膜炎に罹患し脳死と診断され20年生存し続けた長期脳死例の剖検では、脳は石灰化した球状の構造物で、脳重は750g、石灰化した殻と嚢胞状の隙間から成り、神経要素は全く認められなかった (Repertinger 2006)。体全体の有機的統合は脳がなくても維持されるという問題を投げかけた症例である。長期脳死を論じる場合、その症例がどのような基準によって脳死判定とされたかが重要で、無呼吸テストが行われているか否か、どれだけの脳幹反射が検査されているか、補助検査に何をを用いているかなどの詳しい検討が必要である。この点について Shewmon の論文に対する厳しい反論がある (武下 2007)。

#### 引用文献

- Aoki K, Uchihara T, Tsuchiya K, et al: Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. *Acta Neuropathol (Berl.)* 106: 121-4, 2003
- Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al: Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 21: 1302-12, 2001
- Bayir H, Kochanek PM, Kagan VE: Oxidative stress in immature brain after traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 28: 420-31, 2006
- Benarroch EE: Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc* 80: 1326-38, 2005
- Bernat JL: How much of the brain must die in brain death?. *J Clin Ethics* 3: 21-6, 1992
- Blomgren K, Zhu C, Wang X, et al: Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia: a mechanism of 'pathological apoptosis'? *J Biol Chem* 276: 10191-8, 2001
- Blomgren K, Hagberg H: Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol Med* 40: 388-97, 2006
- Buonocore G, Perrone S, Bracci R: Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate* 79: 180-6, 2001
- Cheung EC, Melanson-Drapeau L, Cregan SP, et al: Apoptosis-inducing factor in neuronal cell death propagated by Bax-dependent and Bax-independent mechanisms. *J Neurosci* 25: 1324-34, 2005
- Choi DW: Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 7: 369-79, 1987



- Chu X, Fu X, Zou L, et al: Oncosis, the possible cell death pathway in astrocytes after focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1149: 157-64, 2007
- Cole G, Cowie VA: Long survival after cardiac arrest: case report and neuropathological findings. *Clin Neuropathol* 6: 104-9, 1987
- Dallas M, Boycott HE, Atkinson L, et al: Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J Neurosci* 27: 3946-55, 2007
- Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP: Mechanism of perinatal cerebral injury in fetus and newborn. *Ann N Y Acad Sci* 900: 159-68, 2000
- Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP: Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 263-74, 2003
- Dheen ST, Kaur C, Ling EA: Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem* 14: 1189-97, 2007
- Dienel GA, Hertz L: Astrocyte contributions to bioenergetics of cerebral ischemia. *Glia* 50: 362-88, 2005
- Flowers WM Jr, Patel BR: Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. *South Med J* 90: 1091-6, 1997
- Flowers WM Jr, Patel BR: Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. *South Med J* 93: 203-6, 2000
- Flowers WM Jr, Patel BR: Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J* 93: 364-70, 2000
- Giffard RG, Swanson RA: Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia* 50: 299-306, 2005
- Giza CC, Griesbach GS, Hovda DA: Experience-dependent behavioral plasticity is disturbed following traumatic injury to the immature brain. *Behav Brain Res* 157: 11-22, 2005
- Ikuta F, Takeda S: Neuropathology required from "brain death". *Rinsho Shinkeigaku* 33: 1334-6, 1993
- Inoue H, Okada Y: Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 27: 1445-55, 2007
- Johnston MV: Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol* 15: 234-40, 2005
- Jardine DS, Winters WD, Shaw DW: CT scan abnormalities in a series of patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Pediatr Radiol* 27: 540-4, 1997
- Káradóttir R, Cavelier P, Bergersen LH, et al: NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 438: 1162-6, 2005
- Kimelberg HK: Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *J Neurosurg* 83: 1051-9, 1995
- Kolb B, Gibb R, Gorny G: Cortical plasticity and the development of behavior after early frontal cortical injury. *Dev Neuropsychol* 18: 423-44, 2000
- Laine FJ, Shedden AI, Dunn MM, et al: Acquired intracranial herniations: MR imaging findings. *AJR* 165:967-73, 1995
- Leestman JE, Hughes JR, Diamond ER: Temporal correlates in brain death. EEG and clinical relationships to the respirator brain. *Arch Neurol* 41: 147-52, 1984
- Leestman JE: Pathological characteristics of respirator brain. 3. Neuropathology of brain death In: Wijdicks EFM, ed. *Brain death*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 51-7
- Malenka RC, Nicoll RA: Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 285: 1870-4, 1999
- Marmarou A: Pathophysiology of traumatic brain edema: current concepts.



- Acta Neurochir Suppl 86: 7-10, 2003
- Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, et al: Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 104: 720-30, 2006
- Martin LJ: Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med* 7: 455-78, 2001
- McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV: Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system. *Brain Res* 459: 200-3, 1988
- McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, et al: Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 23: 3308-15, 2003
- McQuillen PS, Ferriero DM: Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 30: 227-35, 2004
- Minghetti L, Ajmone-Cat MA, De Berardinis MA, et al: Microglial activation in chronic neurodegenerative diseases: roles of apoptotic neurons and chronic stimulations. *Brain Res Brain Res Rev* 48: 251-6, 2005
- Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al: Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiol.* 44: 489-93, 2002
- Moseley JI, Molinari GF, Walker AE: Respirator brain. Report of a survey and review of current concepts. *Arch Pathol Lab Med* 100: 61-4, 1976
- 長嶋達也: 小児の脳浮腫-その病態. *神経研究の進歩* 50: 281-90, 2006
- Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 17: 171-180, 1997
- Oehmichen M: Brain death: neuropathological findings and forensic implications. *Forensic Sci Int* 69: 205-19, 1994
- Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA et al: Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 13: 1441-53, 1993
- Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, et al: Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 36: 170-4, 2007
- Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al: Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 18: 1291-3, 2004
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J Biol Chem* 280: 13906-12, 2005
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* 22: 778-84, 2007
- Raff MC, Barres BA, Burne JF, et al: Programmed cell death and the control of cell survival; lessons from the nervous system. *Science* 262: 695-700, 1993
- Repertinger S, Fitzgibbons WP, Omojola MF, et al: Long survival following bacterial meningitis-associated brain destruction. *J Clin Neurol* 21: 591-5, 2006
- Rosenblum WI: Cytotoxic edema: monitoring its magnitude and contribution to brain swelling. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 771-8, 2007
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al: Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 262-5, 2002
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S: Water transport becomes uncoupled



- from K+siphoning in brain, bacterial meningitis, and brain tumours: Immunohistochemical case review. *J Clin Pathol* 56: 972-5, 2003
- Sanker P, Roth B, Frowein RA, et al: Cerebral reperfusion in brain death of a newborn. Case report. *Neurosurg Rev* 15: 315-7, 1992
- Schaller BJ: Influence of age on stroke and preconditioning-induced ischemic tolerance in the brain. *Exp Neurol* 205: 9-19, 2007
- Schröder R: Later changes in brain death. Signs of partial recirculation. *Acta Neuropathol* 62: 15-23, 1983
- Shiomi M, Togwa M, Ishikawa J, et al: Neuroradiological findings in the acute stage of influenza encephalopathy. *Nippon Rinsho*. 64: 1887-95, 2006
- Skoff RP, Bessert D, Barks JD, et al: Plasticity of neurons and glia following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *Neurochem Res* 32: 331-42, 2007
- Springer JE: Apoptotic cell death following traumatic injury to the central nervous system. *J Biochem Mol Biol* 35: 94-105, 2002
- Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM: Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med* 4: 193-205, 2004
- 武下浩: 小児脳死の課題. *臨床麻酔* 31: 49-57, 2007
- Tanaka K: Role of glutamate transporters in astrocytes. *Brain Nerve* 59: 677-88, 2007
- Taraszevska A, Zelman IB, Ogonowska W, et al: The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. *Folia Neuropathol* 40: 133-41, 2002
- Ujihira N, Hashizume Y, Takahashi A: A clinico-neuropathological study on brain death. *Nagoya J Med Sci* 56: 89-99, 1993
- Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al: Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129: 1021-9, 2004
- Vekrellis K, McCarthy MJ, Watson A, et al: Bax promotes neuronal cell death and is downregulated during the development of the nervous system. *Development* 124: 1239-1249, 1997
- Yager JY, Shuaib A, Thornhill J: The effect of age on susceptibility to brain damage in a model of global hemispheric hypoxia-ischemia. *Brain Res Dev Brain Res* 93: 143-54, 1996
- Yager JY, Wright S, Armstrong EA, et al: The influence of aging on recovery following ischemic brain damage. *Behav Brain Res* 173: 171-80, 2006
- Yang Z, Levison SW: Hypoxia/ischemia expands the regenerative capacity of progenitors in the perinatal subventricular zone. *Neuroscience* 139: 555-64, 2006
- Yokota H, Nakazawa S, Shimura T, et al: Hypothalamic and pituitary function in brain death. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 881-6, 1991
- Zaidi AU, Bessert DA, Ong JE, et al: New oligodendrocytes are generated after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rodents. *Glia* 46: 380-90, 2004
- Zhang S, Boyd J, Delaney K, et al: Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. *J Neurosci* 25: 5333-8, 2005
- Zhu C, Wang X, Xu F, et al: The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death and Differentiation* 12: 162-7



## 第5章 小児脳死の原因疾患 加藤 浩子、武下 浩

研究要旨 低酸素・虚血性脳症は周産期で最も多い死因で、未熟児では白質病変、成熟児では特定の灰白質と白質の壊死を起こす。脳室上衣下出血と脳室内出血も未熟児に多く脳死に発展しやすい。小児の外傷性脳傷害には交通事故、転落などの直接外傷によるものと、乳児揺さぶり症候群がある。びまん性軸索損傷は乳幼児の外傷性脳傷害で重要な病態で、必ずしも頭蓋内圧上昇を伴わずに脳幹の傷害により死亡する。外傷性脳傷害の補助診断には、血清や脳脊髄液中の神経特異的バイオマーカーの濃度測定が有用である。本邦で報告されている長期臨床的脳死例の原因疾患に急性脳症が散見される。インフルエンザや水痘などのウイルス感染に続発することが多いが、種々の病型があり鑑別が困難な場合は、単に急性脳症として報告されている。細菌性髄膜炎は6歳未満に多く、起炎菌として欧米に多い髄膜炎菌が本邦では少ない。脳浮腫による頭蓋内圧亢進から脳ヘルニアになり脳死に至る。

### 1 欧米における小児脳死の原因疾患

厚生労働省の人口動態統計によると、14歳未満の小児死亡数の85%は4歳未満で、死因で最も多いのは不慮の事故や交通事故となっている(厚生労働省年報)。欧米における小児脳死の主因も外傷で、次いで溺水、髄膜炎などが挙げられている(Fernández González 2004, Staworn 1994)。小児脳死ドナーが少ないために、細菌性髄膜炎も臓器提供の禁忌ではないとする報告がある(Mirza 2003, Paig 2000)。本邦では長期に臨床的脳死状態で生存している小児症例に急性脳症が多い。欧米で注目されている糖尿病性ケトアシドーシスは日本の小児死亡統計にはみられない。

### 2 小児脳死の原因疾患の病態生理

#### 2-1 低酸素・虚血性脳症

低酸素・虚血性脳症は周産期で最も多い死因で、その変化は脳の発達や成熟度に大

きく影響される(Chugani 1987)。新生児は年長児に比し低酸素・虚血に弱いという研究結果は多い。反面、頭蓋骨の縫合線が開いており泉門も開存しているので、頭蓋内圧上昇によるヘルニアと還流圧の減少というカスケードは生じにくい。そのために低酸素・虚血性脳症は乳幼児の方が新生児に比し脳死になる率が高いともいわれている(Ashwal 1989)。

未熟児の脳障害は白質傷害が多いのが特徴で、殆どの症例で周産期低酸素・虚血が原因となっている。白質病変の代表的なものは脳室周囲白質軟化で、この疾患自体で脳死に至ることは少ない。未熟児で白質病変が生じやすい理由として、妊娠第3期(29~40週)では大脳の穿通枝や細小動脈周囲の筋層が発達していないために、側脳室周囲は自己調節機序が働かず還流圧低下や血流減少の影響を受けやすい(Pryds 1991, Rorke 1992)。白質にある未熟なオリゴデンドロサイトが低酸素に弱く、フリーラジカルの傷害を受けやすいことも挙げら



れている (Volpe 1998)。側脳室周囲白質軟化で死亡した未熟児の壊死巣周辺では、軸索が軸索損傷のマーカーである  $\beta$  アミロイドタンパクにより広範に染まる (Deguchi 1999)。未熟児の軸索については解明されていない部分が多いが、成人の低酸素・虚血による白質傷害では興奮毒性によるオリゴデンドロサイトの死と同時に軸索も損傷されている (Tekkök 2001)。

未熟児に多いもう一つの病変に脳室上衣下出血と脳室内出血があり、脳死に発展しやすく生存例ではしばしば水頭症を合併する。この疾患は側脳室上衣下、尾状核付近にある胚基質層に分布する細静脈が低酸素に脆弱なために生じる出血性梗塞である。脳室周囲白質軟化が動脈側の障害であるのに対し、脳室周囲の出血性梗塞は静脈性であるのが特徴である。上衣の破綻により出血は脳室内穿破し、脳底部脳槽に進展することが多い。出血性梗塞は白質から流出する延髄静脈が合流して terminal vein に集まる脳室角付近に好発することから、terminal vein の閉塞が静脈梗塞を起こすと考えられている (Volpe 1998, Taylor 1995)。

周産期の橋核や鉤状回における pontosubicular neuron necrosis (PSN) は虚血、高酸素血症、低炭酸ガス血症、低血糖などが原因とされており、神経細胞に核の断片化、細胞の萎縮などのアポトーシスが生じグリアの活性化は見られない。Pontosubicular neuron は橋被蓋の網様体や海馬の錐体細胞層などに比べ成熟が遅いものに対して、この部位の脳血管の発達は早く、神経細胞の成熟と血管の発達の不一致が胎児や新生児を PSN にかかりやすくして

いる。病変部位の周囲には幹細胞に豊富なネスチンが増えており、局所の可塑性が活性化されていることが伺える (Takashima 2004-05)。

成熟児の低酸素・虚血脳症の原因には乳幼児突然死症候群や窒息、溺水があり、特定の灰白質と白質の壊死を起こす。成熟児の場合、軽度～中等度の低血圧では皮質の壊死からなる傍矢状洞部傷害、癥痕脳回と血管の分水嶺領域の白質の壊死を起こしやすい。出生時の臍帯脱出や胎盤早期剥離などの合併症で重度の低血圧にさらされると、基底核、外側視床、海馬、皮質脊髓路の障害が多く、血管の境界領域である大脳皮質や皮質下の白質は概して免れる。視床、基底核の傷害は最も予後が悪く、重症の灰白質傷害は最終的には多のう胞性脳症になる (Roland 1998)。

## 2-2 外傷性脳傷害

小児の外傷性脳傷害には交通事故、転落などの直接外傷によるものと、乳児揺さぶり症候群 (shaken baby syndrome) がある。硬膜下血腫やくも膜下出血、びまん性軸索損傷、脳挫傷などが主たる病理像である。

びまん性軸索損傷は乳幼児の外傷性脳傷害で重要な病態であり、頭部が急速に加速や減速される時に生じるずり応力の結果起こる。前後の力の直線運動量よりも捻れや回転力の角運動量が損傷として働くことが多い。びまん性軸索損傷自体は必ずしも頭蓋内圧の上昇を伴わない (Lee 1998)。乳児で脳幹や頭頸部接続部位に軸索損傷が起きると脳死になりうる。びまん性軸索損傷の証明には、死後の標本で  $\beta$  アミロイド前駆蛋白を免疫組織化学的に染色するのが感度



の高い方法である (Gleckman 1999, Gorrie 2002)。

乳児揺さぶり症候群は乳児を過度に揺さぶることにより生じ、びまん性軸索損傷を含めて網膜出血と硬膜下出血が特徴である。解剖学的要因が関係して6ヶ月未満の乳児に多い。虐待が関与していると、虐待による外傷性脳傷害 (inflicted traumatic brain injury) と表現されることもある。硬膜下出血に伴う著明な脳浮腫による頭蓋内圧の上昇が脳死の原因となり、顕微鏡的には低酸素・虚血性脳症と同様な所見である。(Geddes 2001)。

外傷性脳傷害の補助診断には、血清や脳脊髄液中の神経特異的エノラーゼ、S100Bタンパク質、ミエリン塩基性タンパク質などのバイオマーカーの濃度測定が有用である。いずれのマーカーも虐待の有無に関わらず外傷性脳傷害で上昇するが、虐待による場合は最高濃度に達するのが遅いのとミエリン塩基性タンパク質のみ初期にすでに上昇しているのが特徴である (Berger 2005)。血清のバイオマーカー濃度が最高に到達するまでの時間が長いほど予後不良とされている (Beers 2007)。

外傷性脳傷害後の二次的脳損傷には、サイトカインの脳内産生を介する神経・炎症機序が関与している。インターロイキン1ベータ (IL-1 $\beta$ ) は神経細胞傷害をもたらすのに対し、インターロイキン6 (IL-6) は神経栄養素の生合成を調節することから神経保護的に働く。脳脊髄液の神経成長因子の濃度は外傷性脳傷害後の脳損傷を見る上で有用なマーカーであり、これが上方制御され受傷後48時間のIL-1 $\beta$ の発現が低いと神経学的な予後は良い (Chiaretti 2007)。

### 2-3 急性脳症

急性脳症は本邦において長期に脳死状態を維持している症例に多い原因疾患である。インフルエンザや水痘などのウイルス感染の最も重篤な合併症であるが、種々の病型があり症例ごとの鑑別は必ずしも容易ではない。脳症では脳炎と異なり髄液検査で炎症所見は認められない。水口らは急性脳症を3つに分類している (Mizuguchi M 2007)。最初のグループはミトコンドリアの代謝障害によって引き起こされる脳症で、古典的ライ症候群がこれに含まれる。ライ症候群はサリチル酸系製剤 (アスピリン製剤) の服用が危険因子となることが判っており、急性脳症以外に肝臓のミトコンドリアも障害され肝の脂肪変性を引き起こす。細胞傷害性脳浮腫をもたらし、著明な脳浮腫から脳死に至ることもある。第二のグループはウイルス感染により過剰な炎症性サイトカインが産生、放出され、血液脳関門の障害による血管原性浮腫を来す脳症である。先天性代謝異常に合併するライ様症候群、出血性ショック脳症症候群 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; HSE 症候群)、急性壊死性脳症がこの範疇に入り、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) が増悪因子になりうる。HSE 症候群は乳児に多く、インフルエンザ感染に伴って、発熱、ショック、脳症、下痢、DIC (播種性血管内凝固症候群)、肝機能障害、腎機能障害などの症状を来す。急性壊死性脳症は水口らにより提唱された急性脳症で、本邦と台湾の乳児、小児に多いのが特徴である。原因はよく判っていないがインフルエンザ A ウイルスを始めとしたウイルス感染後に発症すること



が多い。発熱、意識障害、痙攣などの症状を呈し、髄液検査で蛋白が著明に増加していると予後不良である (Mastroianni 2006)。急性壊死性脳症の特徴は両側視床、脳幹被蓋、大脳側脳室周囲白質、小脳髄質などに左右対称性に浮腫性変化と点状出血を来し、二次的に神経細胞やグリア細胞が壊死に陥る。神経病理学的には血液脳関門の局所的な崩壊が認められ、灰白質、白質ともに病変部位に炎症細胞の浸潤はない。肝臓、腎臓にも病変がみられ、血管内皮細胞障害による血管透過性亢進が浮腫や壊死をおこすと考えられている (Mizuguchi 1997)。第3のグループは大脳皮質に限局した浮腫を特徴とする熱性痙攣重積型急性脳症で、両側前頭葉を傷害する乳幼児急性脳症も含まれる。テオフィリンが危険因子とされ、痙攣による興奮毒性と遅延性神経細胞壊死が病態と考えられている。てんかんをはじめとした神経学的後遺症を残すが脳死に発展することはない。

#### 2-4 細菌性髄膜炎

この疾患に関しては 2007 年に日本神経感染症学会が「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」を出しており、起炎菌、症状、治療について詳細にまとめられている (日本神経感染症学会細菌性髄膜炎治療指針作成委員会編, 2007)。1999 年～2004 年の細菌性髄膜炎全国サーベイランスの結果、起炎菌は出生直後～4 ヶ月未満では出生時の垂直感染による B 型溶連菌と大腸菌が多く、4 ヶ月～5 歳になるとインフルエンザ b 型菌、肺炎球菌が主となる。6 歳以降は免疫系が成人に近くなり細菌性髄膜炎の頻度は少なく、肺炎球菌が 80%を占めインフルエ

ンザ菌は激減する。本邦では起炎菌として欧米に多い髄膜炎菌が少ないのが特徴である。

病原菌が中枢神経系に侵入する正確な部位は判っていない。脳脊髄液に移行した起炎菌は毒性因子を産生、放出し、IL-1 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが産生され、血液脳関門の透過性を亢進させる。その結果、蛋白質や好中球がくも膜下腔に移行し強い炎症反応を引き起こし、脳浮腫や頭蓋内圧亢進へ導く (Tunkel 1993)。脳浮腫は血液脳関門の透過性亢進による血管原性のものと、好中球や細菌から放出される毒性因子による細胞障害性浮腫の両方が関与している。

細菌性髄膜炎はくも膜下腔を走る血管にも大きな影響を及ぼす。血管炎により狭小化し血栓化した動脈は支配下領域に梗塞を作る。脳脊髄液や血管壁由来の液性因子の放出により血管攣縮が器質的狭窄へ導くこともある (Yamashima 1985)。大きな皮質流出血管や硬膜洞の静脈炎により血栓が生じて、二次的に梗塞を起こすこともある (Fitzgerald 2007)。

細菌性髄膜炎では、頭蓋内圧の亢進や脳血管炎により脳血流に影響を受ける。細菌性髄膜炎で重篤な小児の約 1/3 で脳血流は減少しており、脳浮腫を伴って頭蓋内圧亢進による脳の低還流圧も関係して予後は悪い (Ashwal 1992)。脳死に発展する可能性には脳ヘルニアがあり、小脳のびまん性腫脹で上方のテントヘルニアと下方へ扁桃ヘルニアを起こした症例報告がある (Roulet Perez 1993)。



### 3 小児脳死の特性

国の内外を含め、長期に臨床的脳死状態を維持している症例の特徴として、小児に多いことが挙げられる。問題は、これらの症例の多くは無呼吸テストが実施されていないなど、適切な脳死判定を経していないことである。本邦では厚生省基準が6歳未満を除外しているために、法的脳死判定に準じた脳死判定が積極的に行われないことも関係している。実際に長期脳死が小児脳死の特徴であるか否かは、脳死判定の検証がなされた上で結論すべきである。一方、適切な脳死判定が下された小児の長期脳死例の報告もある(久保山 2000、松石 2001)。小児は成人に比し基礎疾患が少ないとは云え、脳死後も長期に心機能を維持している要素は何なのか判っていない。長期脳死例では当初循環動態の維持や尿崩症の治療に必要なカテコールアミンや抗利尿ホルモンから離脱できている症例も散見される。その意味では心血管系は呼吸と異なり中枢の調節がなくても調律を維持することは容易である。小児の長期脳死では高位脊髄横断損傷後のように胸腰髄に起始する交感神経系と骨盤内蔵神経で血行動態が制御され

ているのかもしれない(Mclachlan 2007)。脊髄自発運動が見られるのも小児脳死の特徴である。

長期脳死例で時に下垂体前葉機能の一部残存が認められている。副腎皮質刺激放出ホルモン(CRH)や成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)は末梢組織でも産生され、CRFは心筋細胞を含めて消化管や胸腺などで発現している(Kiaris 2005, Heldwein 1996)。古典的な神経内分泌系とは無関係に、末梢組織から分泌されるホルモンがautocrine/paracrine機構を介して何らかの作用を発揮していることも考えられる。

このように小児では脳死になっても条件が良ければ一定期間生体内のホメオスタシスを維持できるが、外部環境に反応することは全くできない。その意味では脳の機能の末梢組織での代償には限界がある。

新生児では大泉門の開存や骨縫合の離開が容易で脳死に発展する脳幹の圧迫が避けられるために脳機能完全停止の不可逆性を決定するのが難しい。新生児脳死の報告例が少なく、基本的資料に乏しいことが、新生児の脳死判定基準が未だに確立されていない大きな理由である。

表 5-1 小児脳傷害の特徴

1. 脳の発達段階により低酸素・虚血に対する選択的脆弱部位がある
2. 未熟な脳は成熟脳に比べ低酸素・虚血に耐性が少ない
3. 新生児の頭蓋は柔軟なために重度脳腫脹による脳幹圧迫が避けられると脳死になりにくい
4. 出生後の時期の脳は興奮毒性傷害にとくに脆弱である
  - ・ NMDA 受容体は未熟な脳に多い
  - ・ NMDA 受容体は新生児の脳では成人に比し活性化されている
  - ・ 生後1年興奮性アミノ酸受容体は皮質に多い
  - ・ 急速なミエリン化とシナプス形成が虚血に対する脆弱性を起こす
5. 乳児揺さぶり症候群は解剖学的要因により6ヶ月未満に多い
  - ・ くも膜下腔が大きく、揺さぶられることによる脳組織の移動が大きい
  - ・ 髄鞘化が未完成で脳実質の水分量が多い
  - ・ 脳表面の血管構築がよわく、架橋静脈が切れやすい
6. 脳傷害に対する可塑性は必ずしも年齢依存性ではない
  - ・ 皮質傷害で機能回復が最も悪いのは在胎期間の終わりから生後1ヶ月で、最も良いのは1~2歳
7. 長期脳死状態を維持している報告例は小児に多い



- Beers SR, Berger RP, Adelson PD: Neurocognitive outcome and serum biomarkers in inflicted versus non-inflicted traumatic brain injury in young children. *J Neurotrauma* 24: 97-105, 2007
- Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al: Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 103: 61-8, 2005
- Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, et al: Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol*, E pub 2007, Sep 18
- Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-97, 1987
- Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, et al: Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol* 20: 370-4, 1999
- Fernández González N, Fernández Fernández M, Rey Galán C, et al: Pediatric brain death and donation in Asturias. *An Pediatr (Barc)* 60: 450-3, 2004
- Fitzgerald KC, Golomb MR: Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *J Child Neurol* 22: 818-22, 2007
- Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH, et al: Neuropathology of inflicted head injury in children. I. Patterns of brain damage. *Brain* 124: 1290-8, 2001
- Gleckman AM, Bell MD, Evans RJ, et al: Diffuse axonal injury in infants with nonaccidental craniocerebral trauma: enhanced detection by beta-amyloid precursor protein immunohistochemical staining. *Arch Pathol Lab Med* 123: 146-51, 1999
- Gorrie C, Oakes S, Duflou J, et al: Axonal injury in children after motor vehicle crashes: extent, distribution, and size of axonal swellings using beta-APP immunohistochemistry. *J Neurotrauma* 19: 1171-82, 2002
- Heldwein KA, Redick DL, Rittenberg MB, et al: Corticotropin-releasing hormone receptor expression and functional coupling in neonatal cardiac myocytes and AT-1 cells. *Endocrinology* 137: 3631-9, 1996
- Kiaris H, Schally AV, Kalofoutis A: Extrapituitary effects of the growth hormone-releasing hormone. *Vitam Horm* 70: 1-24, 2005
- 久保山一敏、吉永和正、丸川征四郎、他. 300 日以上脳死状態が持続した幼児の一例. *日救急医学会誌* 11: 338-44, 2000
- Lee TT, Galarza M, Villanueva PA: Diffuse axonal injury (DAI) is not associated with elevated intracranial pressure (ICP). *Acta Neurochir (Wien)* 140: 41-6, 1998
- Mastroianni SD, Giannis D, Voudris K, et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 21: 872-9, 2006
- 松石豊次郎、山下裕史朗、市川光太郎、他. 小児の脳死. *小児科* 42: 880-7, 2001
- Mclachlan EM: Diversity of sympathetic vasoconstrictor pathways and their plasticity after spinal cord injury. *Clin Auton Res* 17:6-12, 2007
- Mizuguchi M: Acute necrotizing