

### 第3章 意識の発達と意識障害 下地 恒毅、武下 浩

研究要旨 意識成立の機序に関するこれまでの知見と、小児の意識の発生・成長、その傷害についての最近の知見を概説した。意識の成立には上行性網様体賦活系、視床・視床下部系が重要な働きをしており、アセチルコリン、ノルアドレナリン、GABA、オレキシンなどの伝達物質とそれによるNOの遊離が深く関わっている。しかし、個々の意識成立の機序については未だ解明されていない。生理薬理学的研究に加えて、物理化学的研究の融合が必須であろう。意識障害とは意識の成立の機序が傷害された結果であるから、その機序についても不明といわざるを得ない。しかし、意識成立や意識障害の機序が不明だからといって、意識障害の診断が不確実ということにはならない。小児の脳が成長段階とはいえ、小児の脳死診断の手技は成人の場合と基本的には変わらないといえる。重症意識障害の臨床的診断は従来の方法にしたがって確実に行うことができる。小児の場合、脳機能障害からの回復能は成人に比べ良いともいわれているが、損傷の程度や背景疾患により大きく影響される。小児の重症意識障害の結果生ずる脳死の診断については、十分な観察期間が必要である。

#### 1 意識に関する最近の知見

重度の意識障害すなわち昏睡は、脳死の重要なサインである。意識障害の病態を医療の現場で確認するのは臨床所見と種々の臨床検査で可能である。意識成立に関わる生理学的・薬理的知見は集積されつつあるが、意識がどのような機序で成立するかについて現時点では解明されていない。したがって、意識障害が発生する詳しい機序に関しても全貌は明らかではない。

本章では、意識の成立に関する最近の知見を概観し、小児の意識の発達・成長、さらに小児の意識障害について最近の文献から考察する。

##### 1-1 上行性網様体賦活系

意識があること、すなわち覚醒しているためには、神経生理学的に上行性網様体賦活系 (ARAS) の活動が重要であることが、1

949年Morruzzi & Magoun (1949)によって提唱された。睡眠時の脳波の同期化や紡錘波の生成に大脳-視床間回路が重要な役割を果たしており、コリン作動性ニューロン群である大脳基底核 (マイネルト基底核、大細胞性基底前脳核群) がARASの主要な核としてその回路を制御しているとMagounの後継者たちが提唱した (Siegel 2004, Buzsáki 1988, Buzsáki 1989, Starzl 1951)。

Magounに続いてフランスのJouvet (1965) は、自然睡眠でも脳波で覚醒様パターンを示し、眼球運動が活発になるが全身の筋活動は抑制される特異な睡眠の相があるのを発見し、逆説睡眠 (paradoxical sleep) と称した。英米の研究者はレム睡眠 (rapid eye movement sleep; REM) と呼ぶことが多い。Jouvet (1994) はその後、逆説睡眠の生理的意義をグルコース代謝に必要な相ではないかとの仮説を立てている。最近、フランスの研究者らは、レム睡眠へのオン

スイッチやそれを維持するノルアドレナリンニューロンが橋青班核にあり、覚醒時には活発に活動し、徐波睡眠時には活動が減少、レム睡眠時には活動が静止すると報告している。その機序として、中脳網様体のGABAニューロンからの持続性抑制が関係している(Luppi 2006, Verret 2006)。一方、Saper, Luらのグループは、中脳橋被蓋部にレム睡眠のオン・オフの切り替えスイッチの働きをする領域があると報告している(Lu 2006, Fuller 2007)。

その後、ARASの上行路にはコリン作動性とノルアドレナリン作動性のニューロン活動が必須であることが多くの研究者によって確かめられた。さらに生化学的手法と神経生理学的手法を同時に用いた研究により、覚醒（生理的に意識があること）と睡眠（生理的に意識がないこと）にはコリン作動性ニューロンの活動およびNOが重要な働きをしているのが明らかになった(Pape 1992, Mesulam 1995, Garcia-Rill 2007)。ARASにも機能分化があることも解かっている(Berlucchi 1997, Neylan 1995, Halpern 2000)。覚醒の保持には睡眠中のレム睡眠の十分な持続が必要で、清明な意識保持の裏には睡眠の質が重要な役割を果たしているらしい(Takakusaki 2004)。種々の精神疾患におけるARASの障害(Garcia-Rill 1997, Uc 2003)や、小児の覚醒・睡眠についてもARASが深く関わっていることが示されている(Franco 2004)。

#### 1-2 視床・視床下部系

上行性網様体賦活系に対し、Vincent (Vincent 2000)は生化学的立場から外背側および脚橋被蓋のコリン作動性ニューロンが

重要な部分を形成していることに着目し、脚橋被蓋から視床に至る神経終末からの神経ペプチド遊離によるNO濃度変化を覚醒時、睡眠時について検討した。その結果、NO濃度は覚醒時とレム睡眠時には上昇し、徐波睡眠時には低下した。視床におけるNO遊離はtype II cGMP-dependent protein kinaseを介しており、睡眠・覚醒には視床のNO-cGMPシグナル伝達系が重要な働きをしている。Kodamaら(2006)は、コリン作動性起始ニューロン群の存在する橋の外側背部被蓋核(LDT)におけるNOは、青班核からのノルアドレナリン作動性ニューロンに対し逆行性の抑制をかけている可能性を報告している。Cudeiroら(Cudeiro 2000, Mariño 2006)は、大脳皮質および視床ニューロン活動の細胞外導出とイオントフォーシス法を用いて、NO系と皮質および視床ニューロン活動が密接に関連しており、ニューロン活動の非同期化と覚醒、同期化と睡眠の関連をみている。老化による睡眠障害も、アセチルコリン等神経伝達物質によるNOの生成と関連しているらしい(Clément 2005)。大脳基底核のアデノシンがアデノシン受容体(A1)を介して覚醒・睡眠サイクルの調節に関与しており、NOがアデノシンの濃度を増大させることもわかっている(McCarley 2007)。このようにNOが睡眠・覚醒に対し重要な役割を果たしているのは明らかであるが、覚醒の保持に重要なのか睡眠の維持に重要なのかは異論がある(Cavas 2006, Cavas 2006)。

ドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質(Cavas 2006, Cespuglio 2005)も覚醒・睡眠に影響している。覚醒・睡眠サイクルには視床—大脳皮質—視床ループが重

要な働きをしているようであるが、このループに視床のGABA作動性ニューロンが深く関わっている (Steriade 1991)。視床一皮質回路の律動的な膜電位の発振 (オシレーション) と睡眠脳波の  $\delta$  波や紡錘波が同期して生ずることも知られており (Steriade 1993, Steriade 1993, Steriade 1993)、それにはコリン作動性ニューロンとノルアドレナリン作動性ニューロンの両者の関与が示唆されている (Steriade 1993)。

最近、視床下部から新しく発見された神経ペプチドであるオレキシン (Sakurai 1998) / ヒポクレチン (de Lecea 1998) が動物の摂食活動のみならず意識にも深く関わっていると考えられている (福田 2007, 廣田 2007)。オレキシン (ヒポクレチン) はコリン作動性ニューロン (福田 2007)、ノルアドレナリン作動性ニューロン、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) ニューロンなどを介して (Baumann 2005)、意識 (覚醒) の維持や睡眠に深く関わっている (図3-1)。人の意識の成立には、脳の局所のみではなく脳全体の機能の統合が必要であることも知られている (Cooney 2003, Rees 2007, Eriksson 2007)。

### 1-3 物理化学的アプローチ

生理・薬理学的研究では、意識がどのように発生するかという基本的問題の解決にはならない。物理学者 Penrose (2001) は麻酔科医 Hameroff (2001, 2002, 2006) と共に「ペンローズの量子脳理論」を展開している。生物物理学者 Koch (1994, 1996, 1999, 2004) は、DNA 発見者の一人 Crick (2005) と共に「意識の神経相関 (neuronal correlates of consciousness; NCC) 論」を展開している。ロボット工学の領域からは前野 (2005) のアプローチもある。これらの仮説を如何にしてこれまでに蓄積された生理薬理学的研究と結びつけていくかが、今後の課題である。

意識の科学的アプローチに関する国際学会として Association of the Scientific Study of Consciousness (ASSC) が11年前に組織され、毎年場所を変えて開催されている。本年 (2007) は6月22-25日、ラスベガスで11回目の会合が行われた。その中からキーノート・レクチャーを紹介する。Gazzaniga (2007) は「ヒト意識の構造」と題し、これまでの研究から意識の成立には神経機能が脳の一部の領域に集約することが重要であるとした。その集約的、集積的認知機能回路には対立する二つの神経回路網を考えなければならないとして、そのモデル回路網を提案している。Gopnik (2007) は「乳児は何故我々より意識があるのか」と題し、大人では鮮明な意識と神経可塑性、集中力には関連があり、それには他の意識の抑制が必要であるが、乳児では抑制機構がないからであるとしている。また、瞑想には小児と同様な神経機構が生ずるとした。Chun (2007) は、「fMRIを用いた無意識下

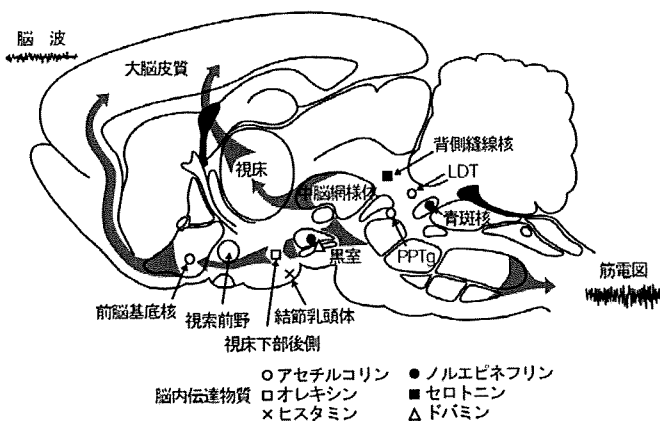


図3-1 意識の成立に関する系と脳内伝達物質

の認知（知覚）と記憶を探る」と題し、高度な認知が無意識下でも生じているのをfMRIイメージで示した。そして無意識下で生ずる認知が我々の記憶や行動に影響を及ぼす因子について検索する必要があるとした。Kouider (2007)も「無意識下の認知と関連する神経機構の展望」と題し、fMRIを用い無意識下の認知に影響を及ぼす条件を提示した。Rosenthal (2007)はヒトがものを認識し願望する状態は、単に意識が鮮明である神経機構のみならず、さらに高度な例えば言葉のような機能が同時に働かなければならないとした。

このカンファレンスから、ヒトの鮮明な意識の成立には強い神経抑制機構が働いており、高度な認識にはより高度な神経機構が加わっていることが示された。一方、無意識下でもある程度の認識が可能であることが示された。しかし、これらの研究も意識の成立の根本的な機序には答えていない。

## 2 小児における意識の発達

意識の成立の機序を研究する一つの方法として、胎児のどの時期から、どのようにして意識が発生してくるかをみていく方法がある（参考：Brain Development Symposium 2008年5月12-13日，Londonで開催される）。

卵の受精後16日で外胚葉から発生した神経板の一部がくびれて神経溝ができ、21日頃には次第に円筒状になり神経管を作る。この神経管がすべての神経組織の基盤となる。その中枢側が脳に、末梢側が脊髄に成長する。神経管の外側にある神経提は末梢神経に成長し、中枢側は胎生7週で終脳(前

脳)、中脳、後脳に分かれる(大脳化；encephalization)。触覚が最初に(胎生8週)に現れる感覚で、味覚は胎生12週、聴覚は14週で現れる(Hepper 2006)。

意識が発生するのは胎生期8ヶ月前後(30-35週)といわれている(Burgess 1996)。Rochat(2003)やNewmann(2006)は意識の発生と成長の過程をそれぞれ5つあるいは4つのステージに分けている。すなわち、ステージ1：触覚による自己と他との識別期(例えば、手を動かして自己の身体と母の身体を触れ、その違いを識別する；出生後1ヶ月月まで)、ステージ2：初期巡回反応(Circulatory Response)による身体的自己の形成期(例えば、手を動かし自己と母の手、躯幹、足などを何度も巡回して触れて、その関係を認識する；出生後1~4ヶ月)、ステージ3：第2期巡回反応による自己と他との関わりの形成期(例えば、視覚や手の動きによって自己と母の間を何度も巡回して、その関係を認識する；出生後4~6ヶ月)、ステージ4：成功による動機づけの時期(行動がもたらす快・不快や満足度の結果によって次の行動を決める；生後6ヶ月以降)、ステージ5：他者の意向を認識し言葉の学習を始める時期(生後9ヶ月)、としている。このように意識は段階的な過程を経て成立するようであり、小児の意識は発達の時期によって成人の意識と質的に異なるといえる。

成人の意識が確立するのは18歳から25歳と研究者によって異なるが、それにはその意味する内容が異なるようである。解剖学的には神経細胞の髓鞘が完成するのが25歳(Kempermann 2002, Thompson 2000)、しかし脳機能の面からは、言語学習の最も発達

するのは14-15歳であるという(Thompson 2000)。また、脳の成長は部位によっても異なり、注意欠陥・多動性障害(Attention Deficit/Hyperactive Disorder; ADHD)では特に前頭前野の発達が遅れ(Shaw 2007)、失読症の患者では左脳の発達が右脳に比し十分でないことが知られている(Casanova 2005)。脳の発達・成長は遺伝子によるところが大きいですが、最近のfMRIによる研究では環境の影響もかなりあることが解かっている(Giedd 2007, van't Ent 2007)。

意識の発生に関して、多くの研究者を惹きつけたのは免疫に関する抗原抗体反応でノーベル賞を受賞したEdelman(1987)の「神経ダーウィニズム(Neuronal Darwinism)」であろう。彼は共同研究者たちと共に意識の発生と成長に関し次のような仮説を立てている(Edelman 2007, Seth 2007, Seth 2006, Gally 2004)。すなわち、①脳の組織学的結合は、発生段階では無選択的な物理学的現象によって行われる。これが選択的発生前の多様性の初期段階である。②組織学的な多様性が確立されると、今度はニューロン群間のシナプス結合に後天的な力が作用し、出生以後に始まる意識の発生と成長時期(前述のステージ1～5)に第二の選択的過程が生じる。これが選択的増幅による多様性の第2段階である。③ニューロン群間での内向的なシグナルのやり取りが、環境からの種々の干渉に反応して時間空間的な連続性を持つようになる。

神経ダーウィニズムによれば、意識は視床-大脳皮質神経細胞群間の内的干渉作用によって生ずる。この干渉作用は、あらゆる可能な状況から高度な選択のみを採用するというやり方で、過去の価値ある経験を

現在の認識に照らし合わせて、その個体に有利な部分を選択取得する。意識の内容に関し、16の特性を設定している(Seth 2006)。すなわち、①意識には範囲がある、②意識には大脳全域への影響がある、③意識には情報内容がある、④意識下では急速に順応が消滅する、⑤意識には内的定常状態がある、⑥意識の容量には順位と制限がある、⑦知覚間の結合がある、⑧意識には自己回帰がある、⑨意識下では正確に報告可能である、⑩意識は自覚する、⑪意識には焦点周囲構造も重要である(意識は集中する対象があるが、その周辺の事象もまた重要である)、⑫意識が清明であると学習効果を促進する、⑬意識内容は安定性がある、⑭意識は他者に対しても向けられる、⑮意識があると能動的意識決定には有利である、⑯意識には視床-大脳皮質連関が核となっている。Edelman(1987)は人口頭脳とは異なった生物学的素材に基づいた自動能を有する装置を考案している。この装置は前もって教えることなしに周辺のシグナルを自動的に分別することが出来るという。このように、脳の発生・成長学的立場から演繹的な手法で脳の意識の問題を解明して行こうとする試みもある。

### 3 小児の不可逆性意識障害

重度の意識障害即ち深昏睡に無呼吸、脳幹反射消失が加われば脳幹を含めた不可逆性の全脳機能の喪失、即ち脳死に陥ったことを示す。それは小児においても成人の場合と同様であり、診断は基本的には成人の場合と変わらない。小児では脳低酸素や脳虚血、脳外傷などによって生ずる脳機能障

害からの回復能が成人に比し比較的よいことも知られている(Nikas 2008, Minelli 2007, Shankaran 2007, Grigoriadis 2007)。とはいえ、その回復能は損傷の程度によって異なり(Hymel 2007, Keenan 2007, McGuire 2007)、背景疾患が存在すれば予後はさらに芳しくなくなる(Jordan 2007, Nelson 2007)。新生児脳虚血の予後には遺伝的因子や外的因子も指摘されている(Nelson 2004)。

米小児科アカデミーの特別委員会(医学界及び法律家の代表者からなる委員会)が作成した小児の脳死判定に関するガイドラインは、特に患者の病歴と医学的検査の重要性を強調している(Task Force for the Determination of Brain Death in Children 1987)。基本的な臨床診断手技は成人の場合と変わらないが、1才以下の小児においては、年齢に応じた観察期間と脳波、脳循環検査を推奨している。特徴的なのは、とくに臨床診断手技を重要視している点である。多少の論議はあるものの(Greer 2008, Chang 2003, Okamoto 1995, Vardis 1998, Brill 1995)、本ガイドラインは概して公に認められてきていると見てよい(Ashwal 2006)。本ガイドラインでは生後7日以内の新生児と未熟児は省かれていたが、最近の研究では未熟児にも適応できるとしている(Ashwal 2006)。

## 引用文献

- American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 80: 298-300, 1987
- Ashwal S, Serna-Fonseca T: Brain death in infants and children. *Crit Care Nurse* 26: 117-28, 2006
- Baumann CR, Bassetti CL: Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter. *Sleep Med Rev* 9: 253-68, 2005
- Berlucchi G: One or many arousal systems? Reflections on some of Giuseppe Moruzzi's foresights and insights about the intrinsic regulation of brain activity. *Arch Ital Biol* 135: 5-14, 1997
- Brill R, Bigos D: Altered apnea threshold in a child with suspected brain death. *J Child Neurol*. 10: 245-46, 1995
- Burgess JA, Tawia SA: When did you first begin to feel it? -- locating the beginning of human consciousness. *Bioethics* 10: 1-26, 1996
- Buzsáki G, Bickford RG, Ponomareff G, et al: Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci* 8: 4007-26, 1988
- Buzsáki G, Gage FH: The cholinergic nucleus basalis: a key structure in neocortical arousal. *EXS* 57: 159-71, 1989
- Casanova MF, Christensen JD, Giedd J, et al: Magnetic resonance imaging study of brain asymmetries in dyslexic patients. *J Child Neurol*. 20: 842-7, 2005
- Cavas M, Navarro JF: Effects of selective dopamine D4 receptor antagonist, L-741,741, on sleep and wakefulness in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30: 668-78, 2006

- Cavas M, Navarro JF: Effects of selective neuronal nitric oxide synthase inhibition on sleep and wakefulness in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30: 56-67, 2006
- Cespuglio R, Rousset C, Debilly G, et al: Acute administration of the novel serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, S33005, markedly modifies sleep-wake cycle architecture in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 181: 639-52, 2005
- Chang MY, McBride LA, Ferguson MA: Variability in brain death declaration practices in pediatric head trauma patients. *Pediatr Neurosurg* 39: 7-9, 2003
- Chun M: Probing Unconscious Perception and Memory with Functional Brain Imaging. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11:34, 2007
- Clément P, Sarda N, Cespuglio R, et al: Potential role of inducible nitric oxide synthase in the sleep-wake states occurrence in old rats. *Neuroscience* 135: 347-55, 2005
- Cooney JW, Gazzaniga MS: Neurological disorders and the structure of human consciousness. *Trends Cogn Sci* 7: 161-5, 2003
- Crick FC, Koch C: What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 1271-9, 2005
- Cudeiro J, Rivadulla C, Grieve KL: A possible role for nitric oxide at the sleep/wake interface. *Sleep* 23: 829-35, 2000
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 322-7, 1998
- Edelman GM: Neuronal Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection. New York, Basic Books, 1987.
- Edelman GM: Learning in and from brain-based devices. *Science* 318: 1103-5, 2007
- Eriksson J, Larsson A, Ahlstrom KR, et al: Similar frontal and distinct posterior cortical regions mediate visual and auditory perceptual awareness. *Cereb Cortex* 17: 760-5, 2007
- Franco P, Seret N, Van Hees JN, et al: Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics* 114: e192-7, 2004
- Fuller PM, Saper CB, Lu J: The pontine REM switch: past and present. *J Physiol* 584: 735-41, 2007
- 福田悟, 朱正華, 森田茂穂: アセチルコリン覚醒システムにおけるオレキシンの役割. *麻酔* 56: 19-29, 2007
- 福田悟: 新しい神経ペプチド オレキシンの生体内での役割. *麻酔* 56: 2-8, 2007
- Gally JA, Edelman GM: Neural reapportionment: an hypothesis to account for the function of sleep. *C R Biol* 327: 721-7, 2004
- Garcia-Rill E: Disorders of the reticular activating system. *Med Hypotheses* 49: 379-87, 1997
- Garcia-Rill E, Heister DS, Ye M, et al: Electrical coupling: novel mechanism for sleep-wake control. *Sleep* 30: 1405-14, 2007
- Gazzaniga S: The Structure of Human Consciousness. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 38, 2007
- Giedd JN, Schmitt JE, Neale MC: Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins. *Hum Brain Mapp* 28: 474-81, 2007
- Gopnik A: Why Babies Are More Conscious Than We are. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 38, 2007
- Greer DM, Varelas PN, Haque S, et al:

- Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology* 70: 284-9, 2008
- Grigoriadis S, Gomori JM, Grigoriadis N, et al: Clinically successful late recanalization of basilar artery occlusion in childhood: what are the odds? Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 260: 256-60, 2007
- Halpern GJ, O'Connell BE: The security circuit: a proposed construct for the central nervous system. *Int J Neurosci* 102: 1-254, 2000
- Hameroff S: Consciousness, the brain, and spacetime geometry. *Ann N Y Acad Sci* 929: 74-104, 2001
- Hameroff S, Nip A, Porter M, Tuszyński J: Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness. *Biosystems* 64: 149-68, 2002
- Hameroff SR: The entwined mysteries of anesthesia and consciousness: is there a common underlying mechanism?, *Anesthesiology* 105: 400-12, 2006
- Hepper PG, Wells DL: Perinatal olfactory learning in the domestic dog. *Chem Senses* 31: 207-12, 2006
- 廣田和美: オレキシシンとノルエピネフリン覚醒システム. *麻酔* 56: 9-18, 2007
- Hymel KP, Makoroff KL, Laskey AL, et al: Mechanisms, clinical presentations, injuries, and outcomes from inflicted versus noninflicted head trauma during infancy: results of a prospective, multicentered, comparative study. *Pediatrics* 119: 922-9, 2007
- Jordan LC, van Beek JG, Gottesman RF, et al: Ischemic stroke in children with critical illness: a poor prognostic sign. *Pediatr Neurol* 36: 244-6, 2007
- Jouvet M: Paradoxical sleep--A study of its nature and mechanisms. *Prog Brain Res* 18: 20-62, 1965
- Jouvet M: Paradoxical sleep mechanisms. *Sleep* 17(8 Suppl): S77-83, 1994
- Keenan HT, Hooper SR, Wetherington CE, et al: Neurodevelopmental consequences of early traumatic brain injury in 3-year-old children. *Pediatrics* 119: e616-23, 2007
- Kempermann G, Gage FH: *New Nerve Cells for the Adult Brain*. Scientific American, NY, 2002.
- Koch C and Crick FC: Some further ideas regarding the neuronal basis of awareness. In: *Large-Scale Neuronal Theories of the Brain*. (edited by Koch C and Davis J ) MA: MIT Press, Cambridge, 1994, 93-110.
- Koch C and Tootell, RB: Stimulating brain but not mind. *Nature* 383: 301-3, 1996
- Koch C and Laurent, G: Complexity and the nervous system. *Science* 284: 96-8, 1999
- Koch C: *Quest for Consciousness? A Neurobiological Approach?* Roberts & Co Publ, Englewood, 2004, 1-19.
- Kodama T, Koyama Y: Nitric oxide from the laterodorsal tegmental neurons: its possible retrograde modulation on norepinephrine release from the axon terminal of the locus coeruleus neurons. *Neuroscience* 138: 245-56, 2006
- Kouider S: A neural perspective on the levels of processing associated with unconscious perception. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11:43, 2007
- Lu J, Sherman D, Devor M, et al: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441: 589-94, 2006
- Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al: Paradoxical (REM) sleep



- genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 100: 271-83, 2006
- 前野隆司: ロボットの心の作り方—受動意識仮説に基づく基本概念の提案—。日本ロボット学会誌 23: 51-62, 2005
- 前野隆司: 生命模倣ロボティクス—生命のボトムアップ的設計原理に学ぶ。日本デザイン学会誌デザイン学研究特集号 12: 24-32, 2005
- Mariño J, Cudeiro J: [How does the brain wake up? The nitric oxide blow] [Article in Spanish] *Rev Neurol*. 42: 535-41, 2006
- McCarley RW: Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med* 8: 302-30, 2007
- McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, et al: Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc* 23: 221-8, 2007
- Mesulam MM: Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 757: 169-79, 1995
- Minelli C, Fen LF, Minelli DP: Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke* 38: 2906-11, 2007
- Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 251-67, 1949
- Nelson KB, Lynch JK: Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 3: 150-8, 2004
- Nelson KB: Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 38(Suppl): 742-5, 2007
- Newman D: Crucial steps in the development of consciousness. 10th Annual Meeting of Scientific Study of Consciousness, 2006
- Neylan TC: Physiology of arousal: Moruzzi and Magoun's ascending reticular activating system. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 250, 1995
- Nikas I, Dermentzoglou V, Theofanopoulou M, et al: Parasagittal lesions and ulegyria in hypoxic-ischemic encephalopathy: neuroimaging findings and review of the pathogenesis. *J Child Neurol* 23: 51-8, 2008
- Okamoto K, Sugimoto T: Return of spontaneous respiration in an infant who fulfilled current criteria to determine brain death. *Pediatric* 96: 518-20, 1995
- Pape HC, Mager R: Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron* 9: 441-8, 1992
- Penrose R: Consciousness, the brain, and spacetime geometry: an addendum. Some new developments on the Orch OR model for consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 929: 105-10, 2001
- Rees G: Neural correlates of the contents of visual awareness in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362: 877-86, 2007
- Rochat P: Five levels of self-awareness as they unfold early in life. *Conscious Cogn* 12: 717-31, 2003
- Rosenthal D: Consciousness and Its Function. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 51, 2007
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-85, 1998

- Seth AK, Izhikevich E, Reeke GN, et al: Theories and measures of consciousness: an extended framework. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10799-804, 2006
- Seth AK, Edelman GM: Distinguishing causal interactions in neural populations. *Neural Comput* 19: 910-33, 2007
- Shankaran S, Laptook AR: Hypothermia as a treatment for birth asphyxia. *Clin Obstet Gynecol* 50: 624-35, 2007
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 19649-54, 2007
- Siegel J: Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften* 91: 355-65, 2004
- Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW: Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J Neurophysiol* 14: 479-96, 1951
- Steriade M, Dossi RC, Nunez A: Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci* 11: 3200-17, 1991
- Steriade M, Amzica F, Nunez A: Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3 Hz) oscillation in neocortical cells. *J Neurophysiol* 70: 1385-400, 1993
- Steriade M, Nunez A, Amzica F: A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13: 3252-65, 1993
- Steriade M, Nunez A, Amzica F: Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 13: 3266-83, 1993
- Steriade M, Contreras D, Curro Dossi R, et al: The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13: 3284-99, 1993
- Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, et al: Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience* 124: 207-20, 2004
- Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al: Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 404: 190-3, 2000
- Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, et al: The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 212: 1-5, 2003
- van't Ent D, Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Van Strien NM, Veltman DJ, De Geus EJ, Todd RD, Boomsma DI: A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain. *Neuroimage* 35: 1004-20, 2007
- Vardis R, Pollack MM: Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. *Crit Care Med* 26: 1917-9, 1998
- Verret L, Fort P, Gervasoni D, et al:

Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. J Comp Neurol 495(5): 573-86, 2006

Vincent SR: The ascending reticular activating system--from aminergic neurons to nitric oxide. J Chem Neuroanat 18: 23-30, 2000

## 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（ミクログリア）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

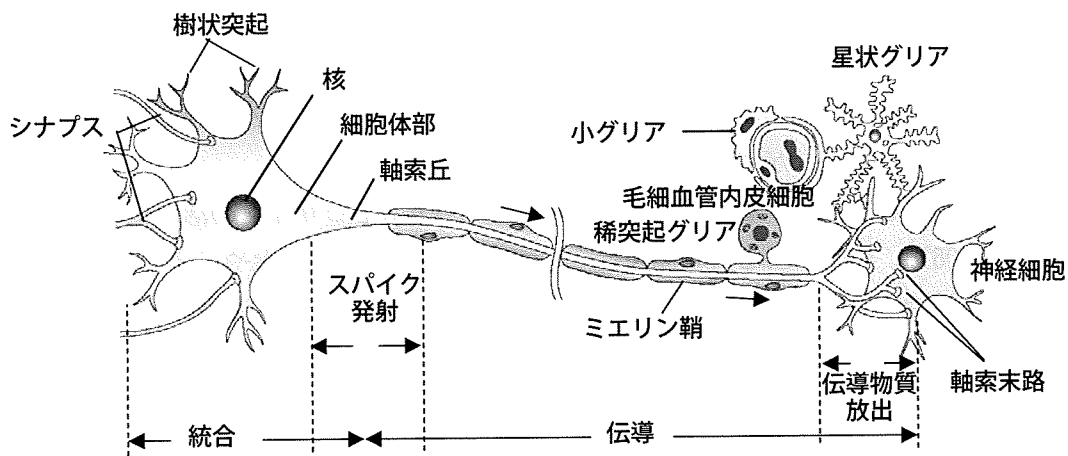


図4-1 神経細胞とグリア細胞

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援している。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。

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こることもあり、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気的な機能不全を来すレベルになると、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>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メートを放出する。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、Na<sup>+</sup>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 (VSR)  $Cl^-$  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变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、

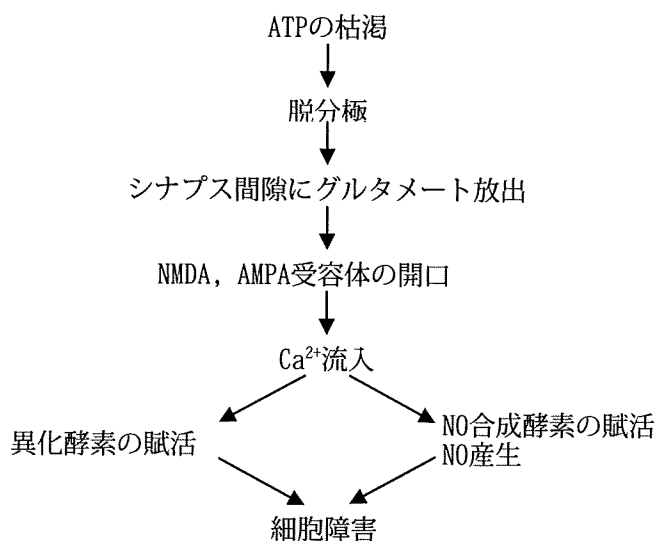


図4-2 興奮毒性神経細胞死のカスケード

神経栄養因子の放出などにより脳保護的に作用する。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Ca<sup>2+</sup>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	傍矢状洞部障害	選択的に脆弱なニューロン：海馬CA1錐体細胞
脳質上衣下出血	癍痕回	大脳皮質錐体細胞
橋核鉤状回壊死	分水嶺領域白質壊死	プルキニエ細胞
*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		線条体ニューロン 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現しやすい(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エ

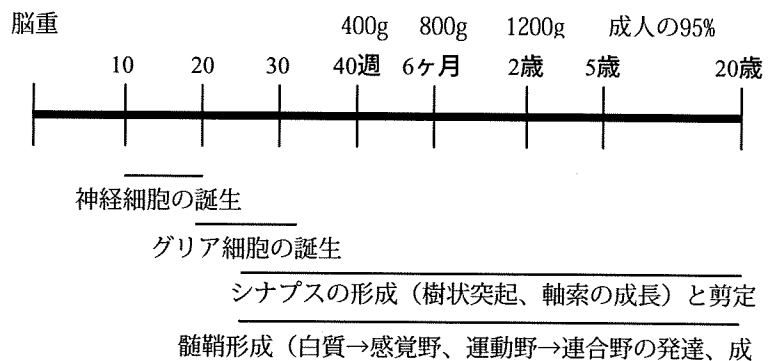


図4-3 脳の発達

シナプス形成と髄鞘形成は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、髄鞘形成の発達に伴い減じる。



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する報告もある (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(Shiomi2006)。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)。

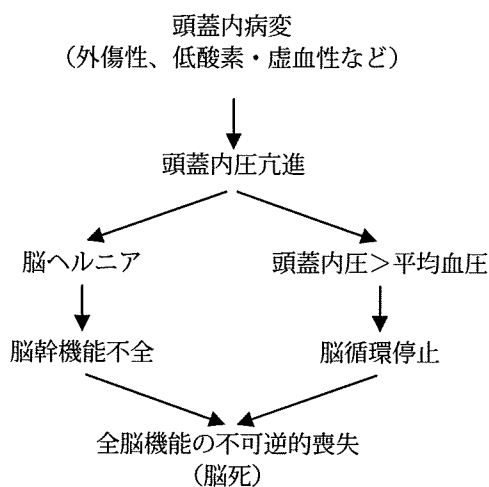


図4-4 脳浮腫から脳死までの経路

#### 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