

脳虚血における脳白質傷害

中尾 慎一

近畿大学医学部麻酔科学教室

抄 録

神経軸索やグリアで構成される脳白質の病変は加齢と共に進行し、認知機能障害や歩行障害などの臨床徴候との強い関連性がある。白質傷害は慢性の脳低灌流が原因であるが、近年、急性の脳虚血でも白質保護の重要性が認識されてきている。われわれは、脳白質病変を主体とするラット脳慢性低灌流モデルを用いて、過換気による低二酸化炭素血症が線条体の白質病変増悪を引き起こすことを見出し、長期の過換気が高齢者や脳血管障害患者のせん妄の一因である可能性を示した。さらに、この増悪を静脈麻酔薬ケタミンが抑制することも見出した。また、心肺停止・再灌流モデルを用いたラット急性全脳虚血において、海馬 CA1 のミクログリアの活性化と神経細胞体傷害に遅れて神経軸索（広義の脳白質）の傷害が認められること、さらにエグラボン（ラジカット®）が、虚血再灌流60分後の投与でもこれらの傷害をほぼ完全に抑制することを見出した。

Key words : 脳白質, せん妄, 全脳虚血, エグラボン

* 白質病変の特徴

大脳白質の主な構成成分は軸索 (axon) やグリア (特にミエリン形成細胞であるオリゴデンドログリア) であり、神経細胞体やグリアが主である灰白質とは異なる。Hachinski らは CT で低吸収域, MRI の T2 強調画像で高密度域として観察される白質病変を leuko-araiosis と命名した¹。この病変は病理学的な白質病変とは必ずしも対応しない場合もあるが、多くの場合、脱髄、グリオシスや血管周囲腔の拡大など何らかの大脳白質の病理学的変化に対応しているといわれている²。大脳白質病変は認知機能障害や歩行障害などの臨床徴候との強い関連性が認められ、加齢とともに増加し65歳以上の高齢者では27%から87%と高率に認められている³。白質病変は、微小血管病変による慢性の脳虚血（脳低灌流）が第一の病因であり⁴、これらの病変を伴う高血圧や糖尿病患者では高度の進行が報告されている⁵。

* 慢性脳低灌流モデルと白質病変

急性脳虚血実験の多くはげっ歯類を用いて行われてきたが、げっ歯類の脳は元々白質の占める割合がヒトに比べて極端に少ないことや、これらを用いた急性脳虚血モデルは灰白質病変が主体であり、白質病変はほとんど認められないことが指摘されている⁶。しかし近年、白質病変を主体とするラット慢性脳低灌流モデルが作成された。これはラットの両側

総頸動脈結紮し慢性的に脳血流を通常40-70%程度に低下させることにより、約2週間で白質の稀薄化と白質のアストログリアおよびミクログリアの活性化を主体とした白質病変が観察される⁷。逆に、このモデルでは、灰白質病変は極軽微である。白質病変は視神経や視索にもっとも強く、脳梁、前交連、線条体に中等度に認められる。一般的に脳血流が正常の20%以下になると梗塞が生じることが知られているが、このモデルは顕著な急性神経傷害を引き起こさない範囲内で、慢性的な脳低灌流を来たすものと考えられている。

* 術後せん妄における脳白質病変増悪の関与

術後せん妄は、重篤な集中治療室や術後合併症の一つであり、多くは短期の意識障害や認知障害を主症状とする。しかし一部には症状の長期化や不可逆性の認知障害に発展する場合があり、それらは高齢者や脳血管疾患患者に多く認められる⁸。せん妄を起こす要因としては、高齢者や脳血管障害の患者、手術や麻酔の種類、術期の低酸素や低二酸化炭素血症などが指摘されている⁸。低二酸化炭素血症は脳血流を減らす、人工呼吸中は低二酸化炭素血症になりやすい傾向にある。さらに、麻酔中は麻酔薬により脳の血流自動能が障害を受けている可能性もあり、血圧の変動により容易に脳血流の変動する可能性がある⁹。

われわれは、高齢者や脳血管障害患者のせん妄の

一因に低二酸化炭素血症があるという仮説をたて、脳慢性低灌流ラットを用いて過換気により低二酸化炭素血症を作成し、白質病変の増悪が認められるかどうかを調べた¹⁰。正常ラットでは低二酸化炭素血症 (PaCO₂: 20-25 mmHg) 単独では脳白質、灰白質ともに傷害は全く認められなかったが、脳慢性低灌流ラットでは、すでに白質病変が進行している線条体でその増悪と軽度の灰白質 (神経細胞体) 傷害の進行も認められた (図 1)。線条体は前頭葉や側頭葉、頭頂葉からの入力を受け、淡蒼球や他の大脳基底核へ神経線維を投射している、認知機能やワーキングメモリーに深く関与していることが報告されているため¹¹、その傷害は認知機能障害につながる可能性が示唆される。さらに NMDA 受容体拮抗薬である静脈麻酔薬ケタミンの前投与が、この線条体白質傷害増悪を有意に抑制することも明らかにした¹²。しかし、臨床においては NMDA 受容体拮抗薬の急性脳虚血に対する有用性は否定されているため、投与量、投与時期や投与方法を再検討することが重要である。また、ケタミンを含む非競合性 NMDA

受容体拮抗薬は幻覚・妄想などの精神賦活作用を引き起こし¹³⁻¹⁶、耽溺性を有し^{17,18}、ラットのみならずヒトでも脳後帯状・脳梁膨大後皮質の神経細胞傷害を引き起こす可能性が示唆されている^{13,19}。このようなことを防ぐためには GABA_A 受容体を活性化するような薬剤、例えば吸入麻酔薬やプロポフォル、ベンゾジアゼピン誘導体の併用が必要であると考えられる^{20,21}。

*急性脳虚血時の白質と灰白質傷害の違い

ヒトの急性脳虚血による脳傷害においても白質傷害そのものの重要性が認識されてきている。その第一の理由は、動物 (特にげっ歯類) で有効であると判断された薬物のほとんどが、臨床の場では全く無効である原因の一つとして、有効性の判定の多くが灰白質に対する効果でなされ、白質に対する有効性がほとんど調べられていないことが挙げられている²²。実際、白質を構成する神経軸索やオリゴデンドロサイトも虚血に対して非常に脆弱であるが²³、虚血による白質傷害は灰白質傷害とはメカニズムや薬

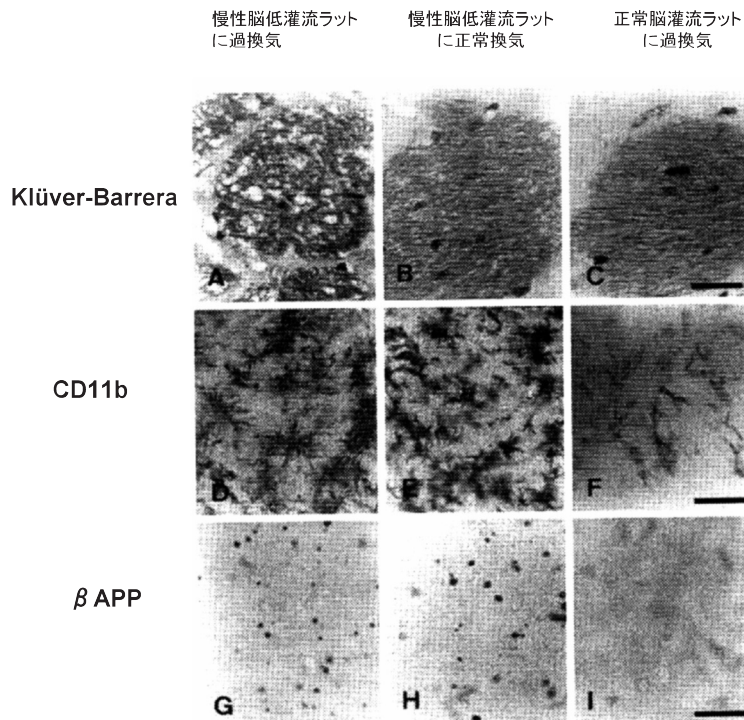


図 1 低二酸化炭素血症による慢性脳低灌流ラットの線条体白質病変増悪 (文献10より改変し引用)
 Klüver-Barrera 染色 (A-C), CD11b (D-F), β APP (G-H)
 慢性脳低灌流ラットに過換気 (PaCO₂: 20-25 mmHg) を行った群: A, D, G
 慢性脳低灌流ラットに正常換気 (PaCO₂: 35-40 mmHg) を行った群: B, E, H
 正常脳灌流ラットに過換気 (PaCO₂: 20-25 mmHg) を行った群: C, F, I
 慢性の脳低灌流により線条体のミクログリアの活性化 (D, E) や β APP の蓄積 (G, H), 神経線維の断裂 (B) が認められるが、過換気によりさらに傷害が進行し顕著な空胞変性が認められるようになる (A)。
 Bar = 30 μ m

物感受性において違いがあることが指摘されている。その違いの第一の理由は、軸索やミエリンではグルタミン酸 NMDA 受容体の発現が無いことである²⁴。すなわち、白質傷害においては NMDA 受容体ではなく、non-NMDA 受容体や Na チャンネルを介した細胞内 Ca^{2+} の負荷が主である²⁵。また、白質は脂質が豊富であり、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトが鉄イオンに富むために、よりフリーラジカルによる傷害を受けやすい可能性がある。

*急性脳虚血における白質傷害の機序とその保護

Schäbitz らは、ラットの一過性局所脳虚血モデル(脳梗塞モデル)を用いて、NMDA 受容体拮抗薬 CNS1102が灰白質同様に白質に対しても保護的に働くことを見出している²⁶。この理由として、白質に対して直接保護的に働くのではなく、灰白質を保護することにより、例えばワーラー変性を抑制するというように二次的に作用したのではないかと推測している。しかし Yam らは、脳が発達し白質の多いネコの急性局所脳虚血モデルでは、NMDA 受容体拮抗薬(MK-801)は灰白質障害を軽減したものの軸索傷害を軽減できないことを示し、このことが NMDA 受容体拮抗薬が臨床で無効である理由ではないかと推測している²⁷。急性全脳虚血モデルで白

質病変を調べた報告は非常に少ない。Lin らはラット前脳虚血モデル(両側内頸動脈結紮プラス低血圧)を用いて、軸索傷害マーカー β -APP が虚血1週間以降には新皮質に、2週間以降には海馬 CA1 に、という長い時間経過で(狭義の)白質以外に発現してくることを報告している²⁸。この理由として、 β -APP は神経細胞体で作られ、通常はすぐに運ばれたり除去されたりするため細胞質では検出限界以下であるが、虚血によりこの除去機能が低下したため細胞体でも検出されてくるのではないかと推測している。われわれは、ラットの心肺停止再灌流モデルを用いて、全脳虚血1週間後に海馬 CA1 領域において顕著なミクログリアの活性化と神経細胞傷害を認めるが、2週間後にさらなる増悪は認めないことを見出した。一方、海馬 CA1 領域の β APP の蓄積は虚血1週間後ではまだ軽度であるが、2週間後には有意に増加することも見出した。エダラボンは再灌流直後のみならず再灌流60分後投与でも、ミクログリアの活性化と灰白質および白質の傷害を有意に、しかもコントロールレベルまで抑制した(図2)²⁹。この結果は、エダラボンは現在脳梗塞のような急性局所脳虚血のみに適用となっているが、蘇生後脳症のような全脳虚血においても、虚血後の投与でも有効である可能性を示唆している。

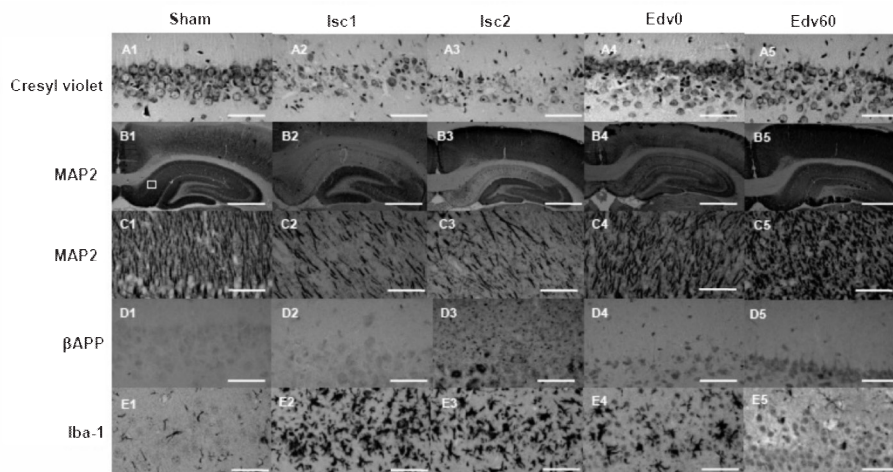


図2 心肺停止・蘇生1週間および2週間後の海馬 CA1 における各種マーカーの変化(文献29より改変し引用)

Sham 群, Isc1 群(蘇生後1週間), Isc2 群(蘇生後2週間), Edv0 群(蘇生直後にエダラボンを投与した2週間後)および Edv60 群(蘇生60分後にエダラボンを投与した2週間後)の代表的なクレシルバイオレット染色(A1-5)もしくはMAP2(B1-5とその強拡大C1-5), β APP(D1-5)およびIba-1(E1-5)の免疫組織染色の結果を示している。

心肺停止・再灌流1週間後に神経細胞傷害(A2, B2, C2)とミクログリアの活性化(E2)が認められるが、神経軸索傷害(β APPの蓄積)は認められない(D2)。2週間後には神経軸索傷害も認められようになる(D3)。エダラボンは再灌流直後(Edv0)に投与した場合のみならず60分後に投与した場合でも(Edv60)、ミクログリアの活性化(E4, E5)、神経細胞傷害(A4, A5, B4, B5, C4, C5)や神経軸索傷害(D4, D5)がほぼ完全に抑制されている。

Bar: 50 μ m

文 献

1. Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 44 : 21-23
2. Marshall VG, Bradley WG Jr, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH (1988) Deep white matter infarction: Correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 167 : 517-522
3. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fied L (1996) Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. *Stroke* 27 : 1274-1282
4. Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke* 28 : 652-259
5. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA (1996) Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 27 : 2262-2270
6. Richard Green A, Odegren T, Ashwood T (2003) Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents? *Trends Pharmacol Sci* 24 : 402-408
7. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Kimura J (1994) Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 87 : 484-492
8. Parikh SS, Chung F (1995) Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 80 : 1223-1232
9. 中尾慎一, 新宮 興 (2004) 脳血流の自動調節と麻酔薬. *臨床麻酔* 28 : 1464-1470
10. Miyamoto E, Tomimoto H, Nakao S, Wakita H, Akiguchi I, Miyamoto K, Shingu K (2001) Caudoputamen is damaged by hypocapnia during mechanical ventilation in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 32 : 2920-2925
11. Abdullaev YG, Bechtereva NP, Melnichuk KV (1998) Neuronal activity of human caudate nucleus and prefrontal cortex in cognitive tasks. *Behav Brain Res* 97 : 159-177
12. Miyamoto E, Nakao S, Tomimoto H, Wakita H, Yamada M, Masuzawa M, Takahira K, Sakamoto S, Shingu K (2004) Ketamine attenuates hypocapnia-induced neuronal damage in the caudoputamen in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Neurosci Lett* 354 : 26-29
13. Olney JW, Labruyere J, Price MT (1989) Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 244 : 1360-1362
14. Nishizawa N, Nakao S, Nagata A, Hirose T, Masuzawa M, Shingu K (2000) The effect of ketamine isomers on mice behavior and c-Fos expression in the posterior cingulate cortex. *Brain Res* 857 : 188-192
15. Nakao S, Miyamoto E, Masuzawa M, Kambara T, Shingu K (2002) Ketamine-induced c-Fos expression in the posterior cingulate and retrosplenial cortices is mediated not only via NMDA receptors but also sigma receptors. *Brain Res* 926 : 191-196
16. Yamada M, Nakao S, Sakamoto S, Takamori Y, Tamura Y, Mochizuki-Oda N, Kataoka Y, Yamada H, Shingu K (2006) Propofol acts at sigma-1 receptor and inhibits pentazocine-induced c-Fos expression in the mouse posterior cingulate and retrosplenial cortices. *Acta Anaesthesiol Scand* 50 : 875-881
17. Masuzawa M, Nakao S, Miyamoto M, Yamada M, Murao K, Nishi K, Shingu K (2003) Pentobarbital inhibits ketamine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg* 96 : 148-152
18. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M, Inada T, Maze M, Franks NP, Shingu K (2006) Differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg* 103 : 1459-1463
19. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, Zarumski CF, Olney JW (1998) Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 4 : 460-463
20. Nakao S, Adachi T, Murakawa M, Shinomura T, Kurata J, Shichino T, Shibata M, Tooyama I, Kimura H, Mori K (1996) Halothane and diazepam inhibit ketamine-induced c-fos expression in the rat cingulate cortex. *Anesthesiology* 85 : 874-882
21. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Powell S, Olney JW (2001) Propofol and sodium thiopental protect against MK-801-induced neuronal necrosis in the posterior cingulate/retrosplenial cortex. *Brain Res* 913 : 185-189
22. Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM (2002) Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke* 33 : 2123-2136
23. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA (1996) Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 27 : 1641-1647
24. Dewar D, Yam P, McCulloch J (1999) Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol* 375 : 41-50
25. Waxman SG, Black JA, Ransom BR, Stys PK (1994) Anoxic injury of rat optic nerve: ultrastructural evidence for coupling between Na⁺ influx and Ca²⁺-mediated injury in myelinated CNS axons. *Brain Res* 644 : 197-204
26. Schäbitz WR, Li F, Fisher M (2003) The N-methyl-D-aspartate antagonist CNS 1102 protects cerebral gray and white matter from ischemic injury following temporary focal ischemia in rats. *Stroke* 31 : 1709-1714
27. Yam PS, Dunn LT, Graham DI, Dewar D, McCulloch

- J (2000) NMDA receptor blockade fails to alter axonal injury in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 20 : 772-779
28. Lin B, Schmidt-Kastner R, Busto R, Ginsberg MP (1999) Progressive parenchymal deposition of β -amyloid precursor protein in rat brain following global cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 97 : 359-368
29. Kubo K, Nakao S, Jomura S, Sakamoto S, Miyamoto E, Xu Y, Tomimoto H, Inada T, Shingu K (2009) Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damage after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1279 : 139-146