〔千葉医会誌 (1967) 43, 141～151〕

脳浮腫についてのわれわれの研究

Recent Studies on Cerebral Edema

新潟大学教授
新潟大学脳研究所長
植木幸明
KOMEI UEKI, M. D.*

脳浮腫を最もひろい意味にとってながめたとき，手術時に急速に発生する正に脳腫張といわれるものから，重篤な脳溢血，重篤な脳挫傷，急性頭蓋内出血，くも膜下出血，脳挫傷，脳腫瘍，炎症性疾患などから中毒性疾患に及ぶ広汎な疾患まであげることができる。そしてこれらの病態を考えたとき出血，血管床の増大，血管透過性の亢進，および細胞の異常代謝などが濃淡相混じて，その根本をなしていると思われる。

われわれはこの中で特に脳神経外科の立場から脳腫瘍，脳外傷などの際に発生する脳浮腫の本態を知らんとした。その方法としては，系統的研究に便ならしむるために動物実験を用い，これを電子顕微鏡的研究と生化学的研究方法とにより追求した。又現在脳浮腫の治療剤として代表的なものの作用機序をも明らかにせんとした。

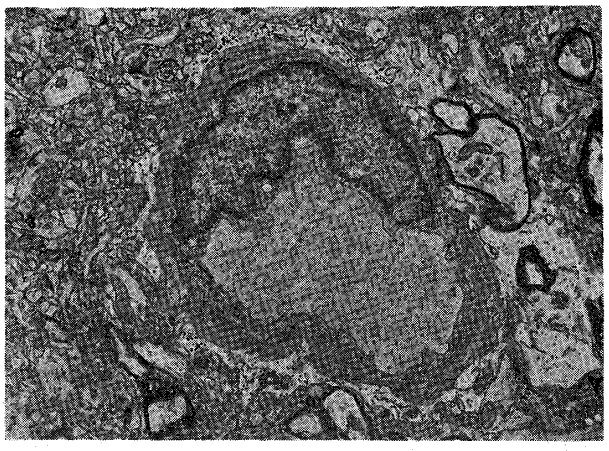
I. 電子顕微鏡的研究

(1) 硬膜外バルーン挿入圧迫法による研究

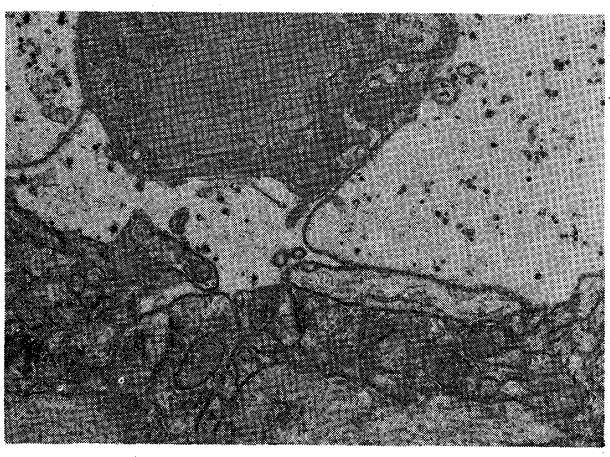
まずわれわれが知らんとする病態に比較的近いと思われるこの方法を採用し詳細にしらべた。実験方法としては猫を用い硬膜外にバルーンを挿入，生理的食塩水を注入圧迫し，48時間後内容を排除した。試料は注入後2時間より内容排除後6ヶ月にわたり経過を追って採取し検索した。

その結果を要約すると

圧迫を行なって2時間後の所見で皮質および白質に於て毛細血管周囲 astrocyte 突起の中に特殊顆粒が増加している。(図1) これにつづいて3～4時間後の所見では，その突起も膨化し胞体も膨化する。(図2) 更に白質に於ては24時間後になると細胞外腔が病的に開大してくる。(図3) 又圧迫直後から所々に軸索の変化がみられ organellae が著しく出現し髄鞘構造の乱れも時にみられる。(図4) 圧迫48時間後内容を排除すると以上の所見は何れもより著明となり，且つ毛細血管壁にも変化があらわれてくる。即ち毛細血管内皮細胞の pinocytosis の亢進，毛細血管周囲基底膜の著明な開離，そ



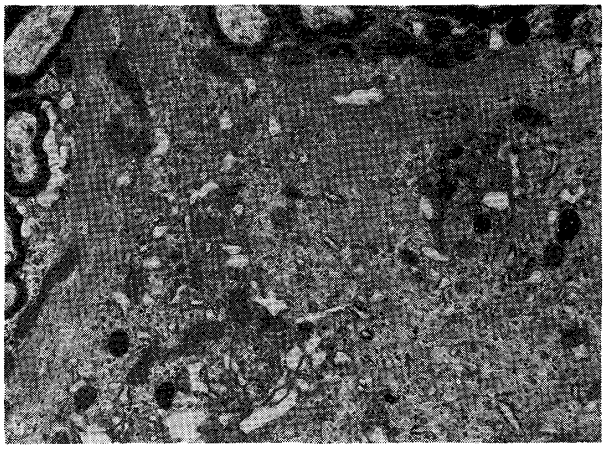
第1図　　×18000



第2図　　×39000

* Professor of Neurosurgery & Director, Brain Research Institute, School of Medicine, Niigata University

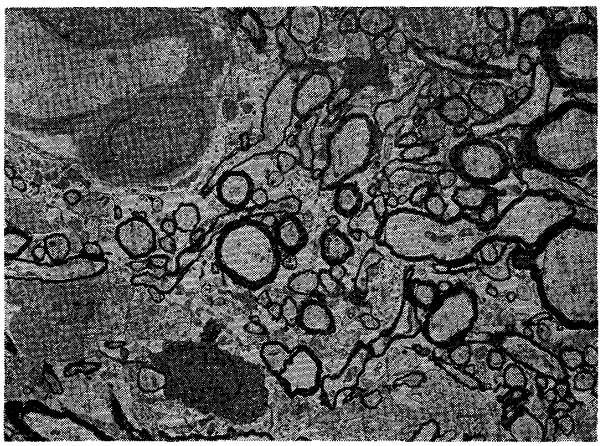
第3図 ×24000



第6図 ×16000

第4図 ×15000

第7図 ×15000



第5図 ×5600

の間への膠原線維の著しい出現がでてくる。細胞間隙の拡大も甚だしくこのような所見は3日目あたりまで続く（図5）。しかし7日乃至10日で以上の所見は修復を開始し，6ヶ月後ではastrocyte内の特殊顆粒の増加およびorganellaeの増加，（図6）軸索の濃縮溶解像，髄鞘の不規則，乱れが残る（図7）。

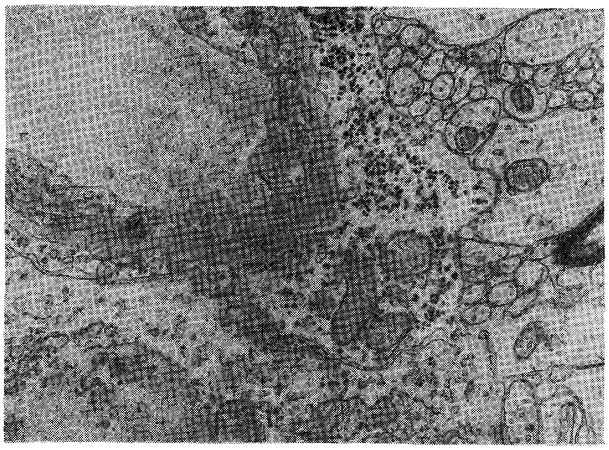
この間，白質に於ける著明な細胞間隙拡大の時期に於て時に細胞膜の断裂像が認められるが細胞間隙拡大の一義的原因とは考えられない。

astrocyte内のmitochondriaの変性，pinocytosisの亢進などはこの経過中に認められなかった。神経細胞は圧迫除去後にmitochondriaの膨化やcristaeの乱れ，ERの膨化などが認められた。

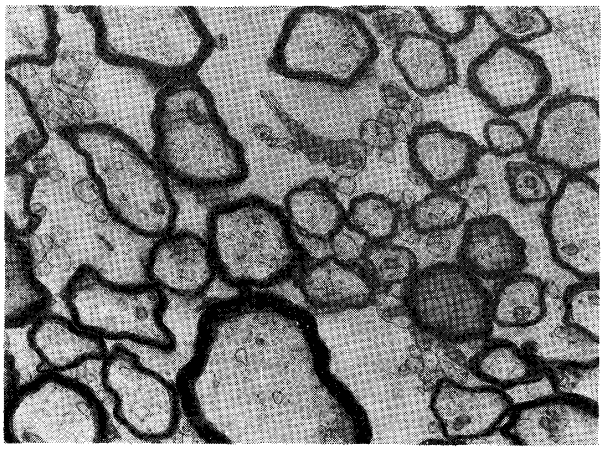
（2） 凍結法による研究

以上硬膜外圧迫法の所見と比較するために此の方法を用いた。即ちラットの硬膜外にdryiceの円柱をあて，その周囲の脳組織を24時間後および48時間後に採取し検索した。

24時間後では皮質に於てastrocyteの突起中に特殊顆粒が増加し，突起および胞体の膨化がみられる（図8）。毛細血管内皮細胞のpinocytosisの軽度の亢進，毛細血管周囲基底膜の軽度の開離がみられた。白質に於ては以上の変化の他に細胞間隙が著しく開大していた（図9）。48時間後の変化もほぼ之と同様であった。軸索



第 8 図　×26000



第 9 図　×22000

および髄鞘の変化は所々にみられ硬膜外圧迫法のそれと同様の像を示したが，程度がかるいようである。即ち凍結法により発生する脳浮腫の電顕像は硬膜外圧迫法によるそれと比較し変化にニュアンスの差があるが，本質的には異ならない。

(3) 特 殊 顆 粒

ここで変化の最初にあらわれる astrocyte 内の特殊顆粒を検索してみると，大量に出現した例で形態学的態度をみると，脂肪や蛋白を分離しているごときものがみえる（図 10)。所謂 glycogen 顆粒とよく似ており，鉛染色で染色され，過マンガン酸カリ固定で出現し，醋酸ウランで染色されること，又光学顕微鏡標本で PAS-positive であり，Amylase に消化される。などのことから glycogen と蛋白と脂肪の compound と思われ，異常代謝のあらわれと思考される。

第 10 図　×34000

(4) トリエチル錫中毒による研究

以上の脳浮腫と対比するためトリエチル錫中毒による脳浮腫を検索した。ラットの腹腔内へトリエチル錫を注入し四肢麻痺の起こるのを待ち試料を採集した。この著明な変化は白質の髄鞘にみられる。即ち層構造の inter-periodic region に分離がおこり major dense line をお互いに分け，裂け目と大きな空胞を形成する。この空胞をとりまく myelin 層は正常で，軸索も正常である（図 11)。astrocyte に変化なく，細胞間隙も開大しない。この空胞は髄鞘の発達過程に於ける細胞間隙に相当するものであるが，現在の所細胞間隙との交通は観察されない。

第 11 図　×17000

(5) ま　と　め

まづ最初に astrocyte，殊に血管周囲の突起の部に代謝異常があらわれ，それと関連して水分が細胞内へとり入れられ，その中にとめおかれる。細胞内に水分をとめおくものは滲透圧の関係から電解質が主役を演ずるの

で，電解質の分布異常が推定される。浮腫がすすむと毛細血管内皮細胞，毛細血管周囲基底膜の変化がおこり蛋白などの高分子化合物も透過するようになり，この時期に trypan blue により生体染色を行なうと浮腫と思われる部が青染する。この時期と前後して白質の細胞間隙が開大してくるが，これは膨化した astrocyte の細胞膜の断裂によるものではなく，白質に於ける機能的，解剖学的構造上の問題であろう。一方早期に軸索の変化も所々にみられ，これは V-E 欠乏，Waller 変性，血行遮断などの際にみられる変化に一致しているので，この部に於ても早期に広義の異常代謝が発生したと考えられる。しかしトリエチル錫による脳浮腫は全く異なり直接 myelin に toxic に作用し interperiodic line を形成する要素がおかされ滲透圧条件を変えて水分および電解質の侵入をゆるし空胞を形成するのではなかろうか。

II. 生 化 学 的 研 究

組織中に水分が異常に貯溜することが，脳浮腫の根底をなすので，水分の動きをみると共に，水分は電解質につれて受動的に動くことから電解質をみなければならない。又電解質の動きには当然能動輸送，エネルギー代謝が問題となり，脂質の代謝が関係する。一方水分を貯溜せしめる面から，電解質と同時に蛋白質の変動もみなければならない。

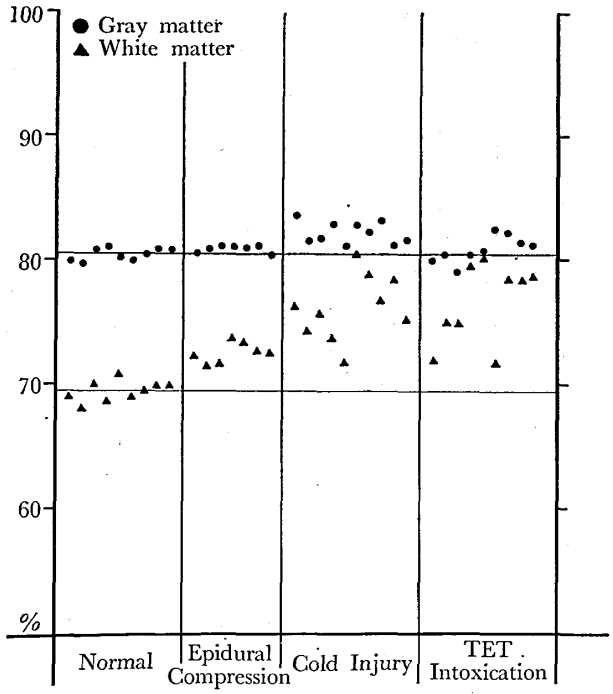
(1) 水 分 の 変 動

硬膜外圧迫法では皮質の水分増加は僅かで白質に於ても軽度である。凍結法に於てはこれより著明で殊に白質に於ける増加が著しい。

トリエチル錫中毒に於ては皮質に於て変化なく白質に於て著明な増加がみられる。ラットに於て全脳の水分量を測定すると凍結法に於て最も増加しており，ついでトリエチル錫中毒，超音波照射の順であった（図 12)。

(2) 電解質の変動

電解質の動きは水分の変動と密接に関連しているので何れも湿重量と乾重量に分け測定した。Na は硬膜外圧迫法で白質に有意の増加を示し，凍結法で白質に更に著明な増加を示し，トリエチル錫中毒に於ては白質に於て最も著明な増加を示した。Cl は硬膜外圧迫法で皮質に於て減少し，白質に於て著明な増加を来し，凍結法に於ては白質に於てほぼ 2 倍という増加を示し，トリエチル錫中毒に於ては白質で 2 乃至 2.5 倍という著しい増加を来した。かく Na と Cl の変動はよく一致し水分の動きと軌を一にし，電顕像の白質に於ける細胞間隙の拡大と平行し，細胞外の水分貯溜と密接に関係していることを物語る。K は硬膜外圧迫法に於ては皮質で増加を示し白質では減少し，凍結法に於ては皮質に於て軽度に増加し，トリエチル錫中毒に於ては皮質に於て増加し白質に於て減少を示した（表 1)。次いでラットに於て Na および K をその全脳に於て測定した。凍結法，トリエチル錫中毒および超音波照射法による結果は猫に於ける前実験結果と矛盾するものではなかった。



第 12 図 正常および浮腫脳の含水量
（湿重量当り百分率）

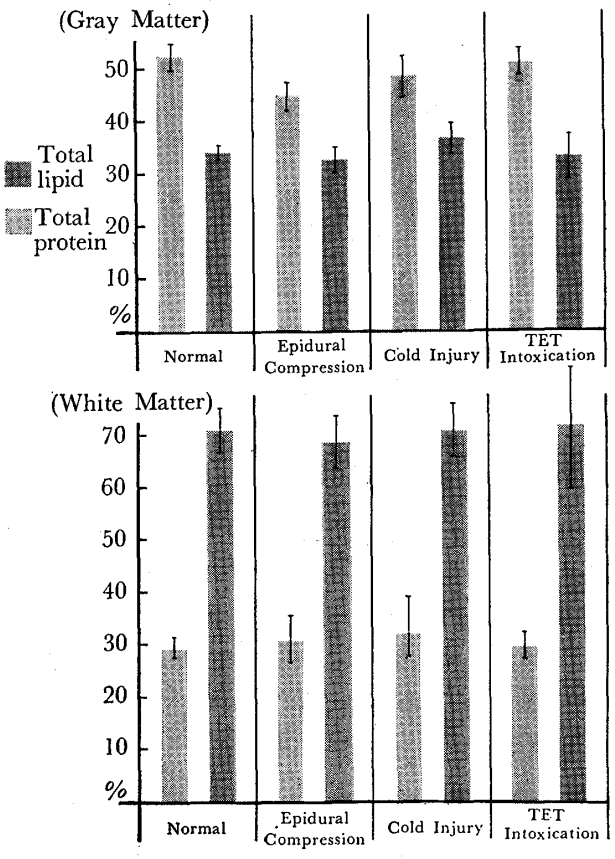
(3) 蛋白質の変動

総蛋白量は総脂質量も同時に検討した。総蛋白量は皮質に於て減少する傾向があり，総脂質量は白質に於て減少する傾向がみられる。しかし総脂質量と総蛋白量との間に著しい解離はなかった（図 13)。可溶性蛋白は皮質に於ても白質に於ても増加していた。これは灌流脳および血清蛋白添加の電気泳動により比較検討し，且つ double diffusion method により，最も著明な増加を示す分画は血清由来の albumin であることが確認された（図 14, 15, 16)。又浮腫組織中の全血量を測定し，それより理論的に算出した血清由来の albumin 値と電気泳動像より測定した albumin 値を比較し，出血によったものではなく血管の透過性亢進により浸入してきたものであることを確認した。次に凍結法による脳浮腫

第1表　正常及び浮腫脳の電解質値

		Normal		Epidural Compression		Cold Injury		TET Intoxication	
		μmoles/g wet tissue wt.	μmoles/g dry tissue wt.	μmoles/g wet tissue wt.	μmoles/g dry tissue wt.	μmoles/g wet tissue wt.	μmoles/g dry tissue wt.	μmoles/g wet tissue wt.	μmoles/g dry tissue wt.
Na	Gray Matter	55.3	286.4 * 4.8	51.3	269.3 12.9	48.6	278.5 9.3	56.5	286.5 6.7
	White Matter	55.9	183.2 2.1	59.0	209.0 21.8	67.6	270.7 14.9	79.3	330.8 57.3
K	Gray Matter	91.7	474.8 2.8	96.9	510.6 24.3	93.5	508.2 14.5	97.1	492.0 45.5
	White Matter	91.0	297.3 9.6	67.8	246.9 29.6	77.7	295.0 5.7	60.5	252.8 22.2
Cl	Gray Matter	40.5	209.6 6.4	31.8	168.3 16.8	33.3	190.5 20.5	36.4	184.7 30.5
	White Matter	28.9	95.5 4.7	41.6	147.7 14.2	51.9	208.1 17.3	59.8	264.0 16.3

* Standard deviation



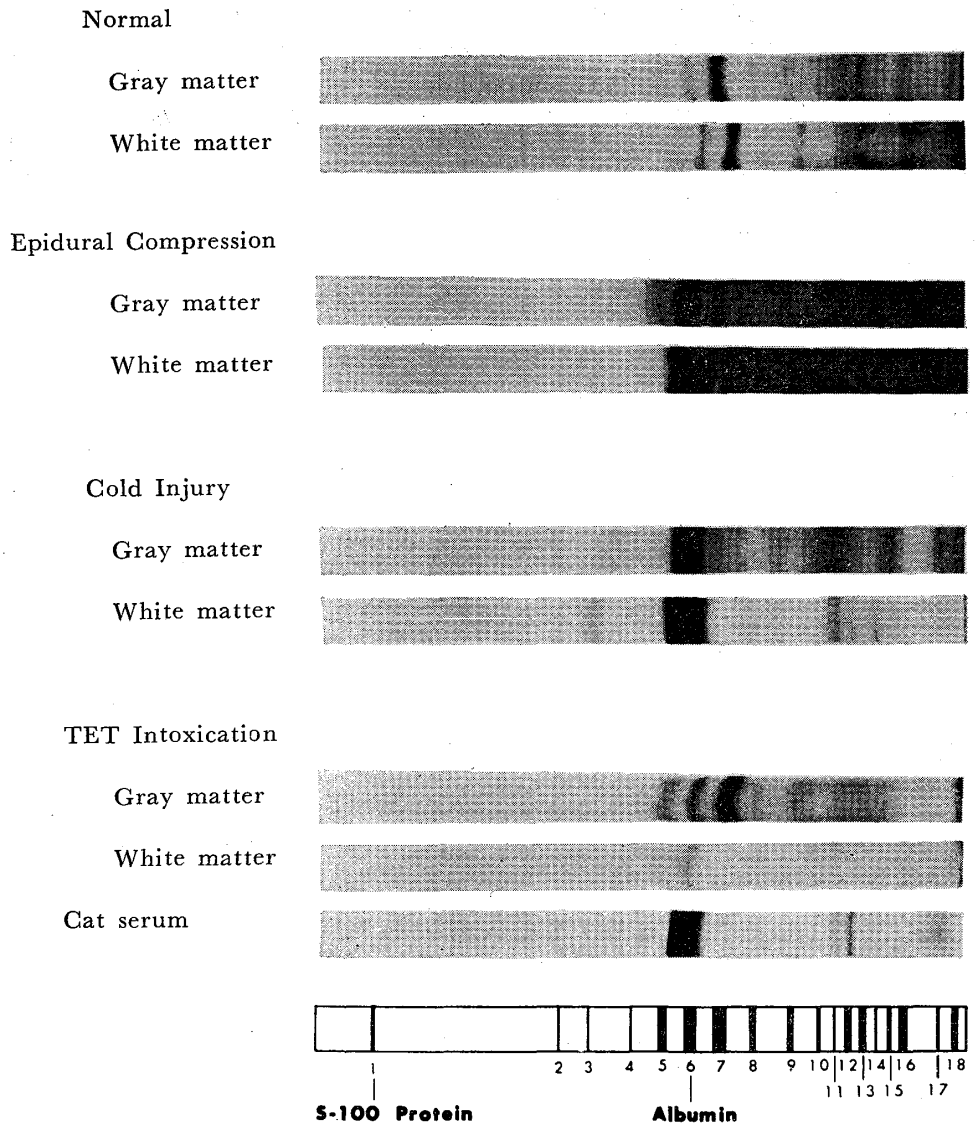
第13図　正常および浮腫脳の総蛋白質量と総脂質量
（乾燥重量当り百分率）

液の可溶性蛋白を免疫電気泳動法により検し，それが血清から選択性のあることを知り（図17），又シアノガム電気泳動法によると血清の pattern と異なるので（図18），組織蛋白由来のものの混入も存在すると思われる。

（4）脂質の変動

総燐脂質，cerebroside および cholesterol につき皮質と白質に分けて検べた。燐脂質は皮質に於て変化なく白質に於て減少傾向をしめした。このものが細胞膜の構成成分をなし，且つ単に胞体の膜のみならず，mitochondria，ER，核膜などの構成成分ともなり，これらの膜の生理的機能と結びついているといわれることから，この若干の減少は膜機能の障害，能動輸送，エネルギー代謝，蛋白代謝などの障害と結びつけては考えられないだろうか。

cerebroside は変化がなかった。cholesterol も皮質および白質に於て減少傾向を示した。いうまでもなく cholesterol は髄鞘の構成成分といわれるが脳浮腫の際のかかる変動は電顕像でみられる髄鞘構造の乱れ，splitting などに関係しているものであろうか。



第 14 図 可溶性蛋白質の電気泳動像
— Polyacryl amide gel electrophoresis —

III. エネルギー代謝・能動輸送

以上示してきた結果からエネルギー代謝・能動輸送が問題となる。

(1) 不安定燐および乳酸の変動

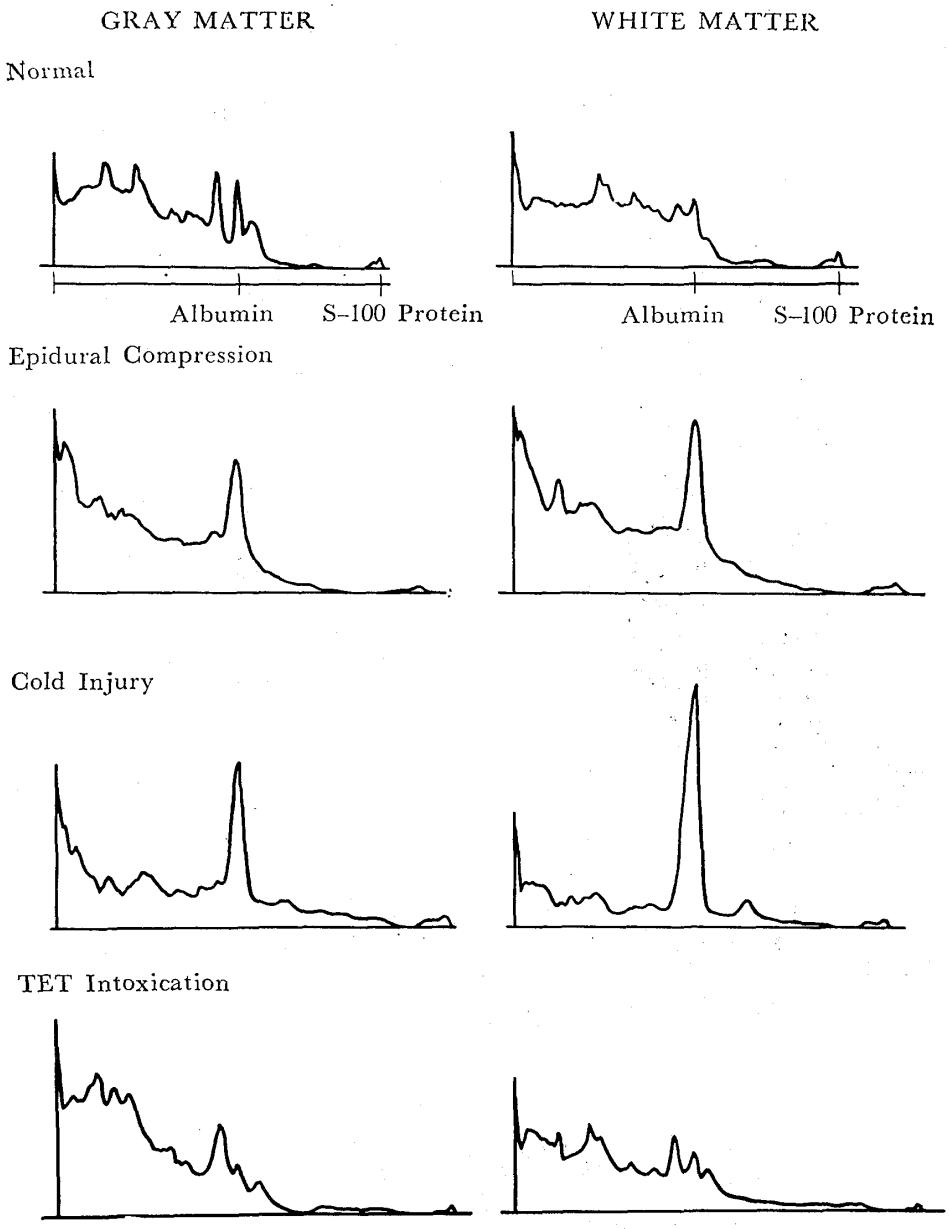
ラットを用いて液体窒素による全身凍結法により測定した。クレアチン燐酸と ATP は減少を示した。その結果として無機燐に於ては何れの脳浮腫に於ても有意の増加を示し，又乳酸は無機燐の態度と一致し，何れに於ても増加していた。この事実は好気的エネルギー代謝の障害とそれに伴う嫌気的解糖を示すものであり，電顕像で認められた特殊顆粒の増加との関連を示すものと思われる。

(2) ATP-ase 活性

ラット大脳皮質に於て ATP-ase 活性を測定すると Mg^{++} activated ATP-ase, Mg^{++}–Na^{+}–K^{+} activated ATP-ase, および Na^{+}–K^{+} activated ATP-ase 何れも減少はしていなかった。しかしこの結果から直ちに生体内の機構を論ずるのは危険で，生体内の環境に於て果たしてこれがあてはまるかどうか疑問である。

(3) 刺 激 呼 吸

そこで膜機能に関するといわれる刺激呼吸を検べた。ラットの大脳皮質切片で K-効果と電気刺激効果を検べた。K-効果は medium に K イオン 5 mM を加えたものでは正常脳切片も浮腫脳切片も差がないが，K イオン



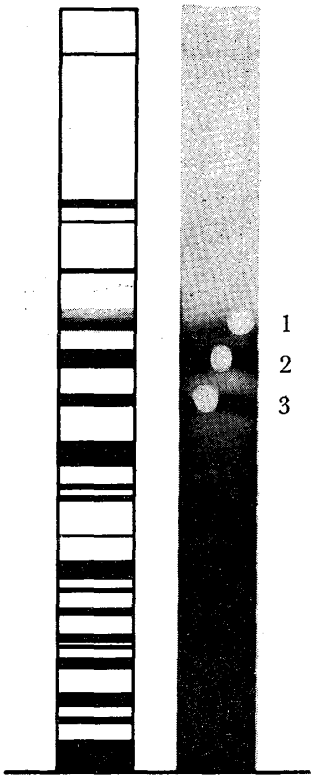
第 15 図　脳可溶性蛋白質の電気泳動デンシトメトリー図
— Polyacryl amide gel electrophoresis —

100 mV を加えると正常脳切片に於ては，酸素消費が急激に直線的にたかまるのに，浮腫脳切片に於ては殆んど消失している。一方 homogenate で行なってみると正常脳でも浮腫脳でも差がない（図 19)。K-効果はいうまでもなく細胞の膜現象と理解されているので homogenate ではおこらず，浮腫脳切片では膜機能の障害をあらわしているといい得よう。更に凍結法により静止呼吸および電気刺激呼吸を凍結側半球と対側半球で比較してみると，静止呼吸に於ては両者とも殆んど抑制がみられないのに，電気刺激に於ては，両側，殊に凍結側に著明な呼吸抑制がみられた。且つ浮腫の程度と平行していた（図 20)。この事実は K-効果でみられた酸素消費の減少と同様，膜機能の障害を示す証左と思われる。

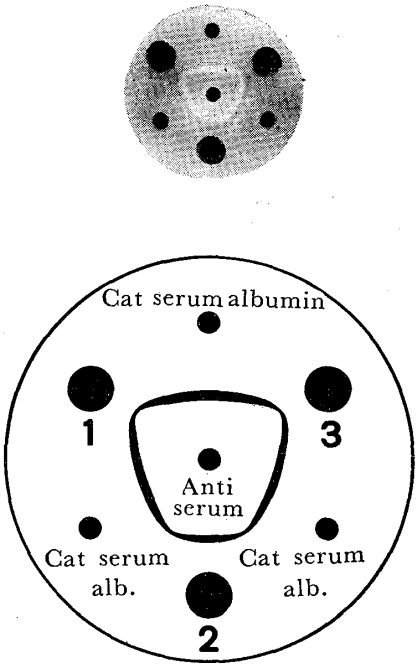
（4） Ouabain による膜 ATP-ase 阻害

そこで膜の能動輸送を障害したならば浮腫を発生せしめうるかを検討した。即ち能動輸送と直接関係する ATP-ase を阻害することを考え，Na^+-K^+ activated ATP-ase を阻害するといわれる ouabain を用いてみた。

即ち猫の一側大脳半球表面に ouabain を immersion した。皮質に於て水分量が増加し，又 Na^+, Cl^-, K^+ す

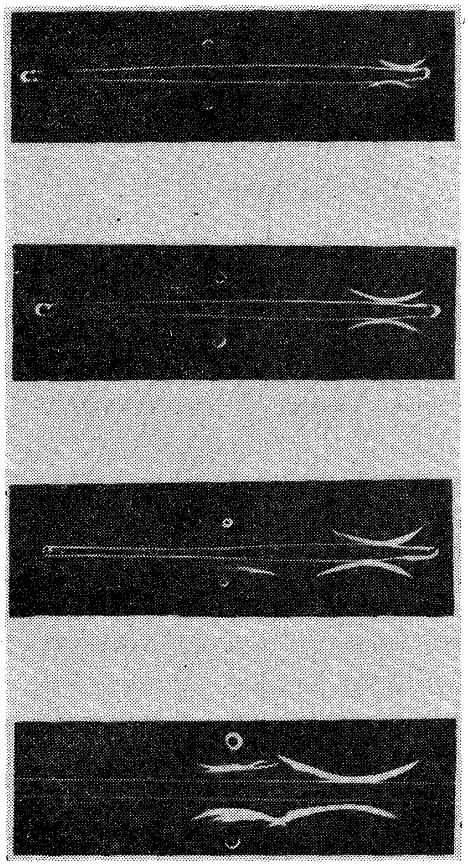


Polyacryl amide gel electrophoretogram
of brain soluble protein

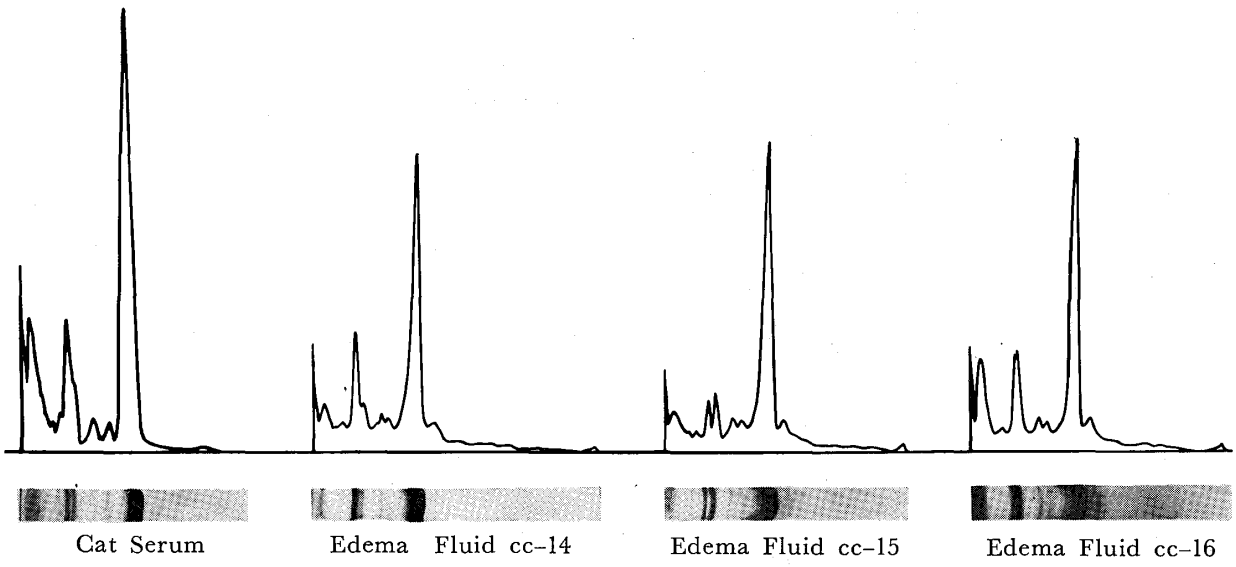


Immunodiffusion by Ouchterlony's
double diffusion method

第 16 図　脳可溶性蛋白質中の血清アルブミンの免疫学的同定



第 17 図　浮腫液蛋白質の免疫電気泳動像



第 18 図　浮腫液蛋白質の電気泳動像
— Polyacryl amide gel electrophoresis —

べて著明な増加を示した。白質では水分増加はなく Cl^- と Na^+ が著明に増加していた。可溶性蛋白の増減はなかった。電顕像では極めて特異な変化を示した。即ち神経細胞の突起の膨化，内容の溶解である。mitochondria の変化は著しく，膨化し，cristal は乱れ，溶解している。その周囲にみられる astrocyte には特殊顆粒の増加は認められるが，その他の著明な変化は認められない（図 21)。これは他の脳浮腫の像と全く異なる。神経細胞とグリアの膜 ATP-ase の性質が異なるといわれているが，おそらくそれを物語るものであろう。皮質に於て水分量が増加し電解質が増している所見と一致する。

IV. 脳浮腫治療剤の作用機序

ここで脳浮腫治療剤の作用機序にふれてみよう。即ち現在最もひろく使用されている Prednisolone と Mannitol（あるいは高張尿素）を投与し電子顕微鏡的に微細構造を追求した。猫を使用した。

（1） Prednisolone

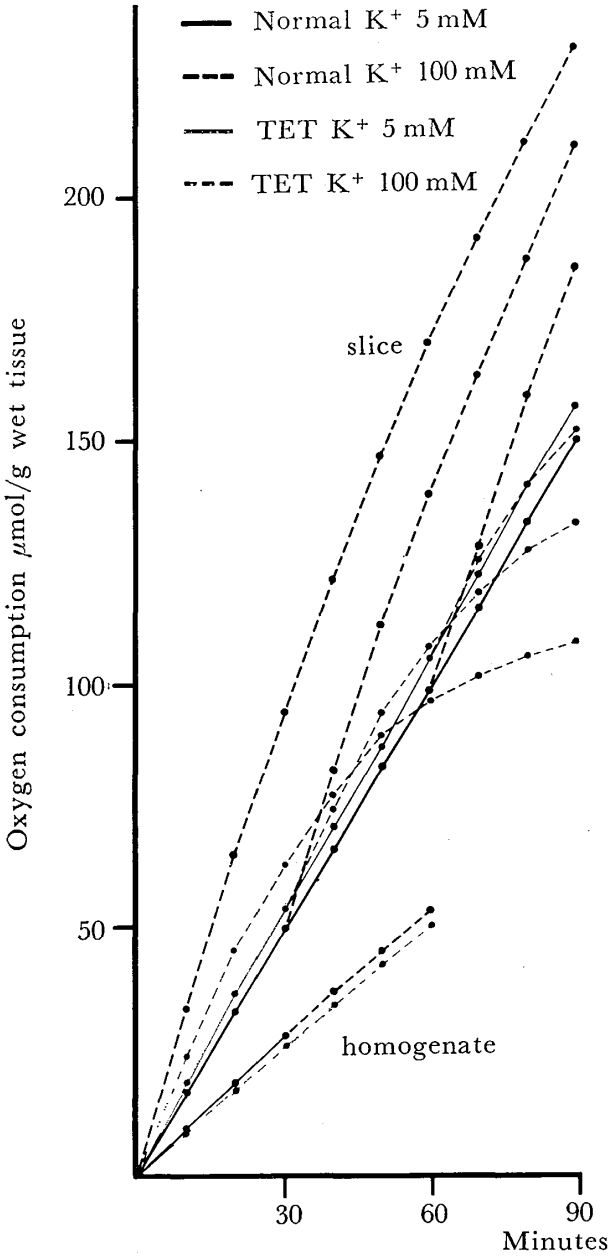
まづ Prednisolone を予防的に投与すると，毛細血管周囲 astrocyte の突起および胞体の膨化はおこらず，astrocyte 突起内に特殊顆粒の軽度増加，mitochondria の増加がみられる。毛細血管内皮細胞および毛細血管周囲基底膜は正常である。白質に於ては astrocyte 突起の膨化は起らず，細胞間隙は正常例に比し軽度開大し，毛細血管周囲内皮細胞および毛細血管周囲基底膜は正常に近い。毛細血管周囲 astrocyte 突起内の特殊顆粒は増加の傾向がある（図 22)。即ち浮腫発生が抑制されている。Prednisolone を浮腫発生後に投与すると予防的投与に比し，白質に細胞間隙の開大のみられる部があり，毛細血管周囲 astrocyte 突起の膨化がしばしばみられるなど浮腫の像が残る傾向を示したが治療的効果も充分あることが確認された。

（2） Mannitol（高張尿素）

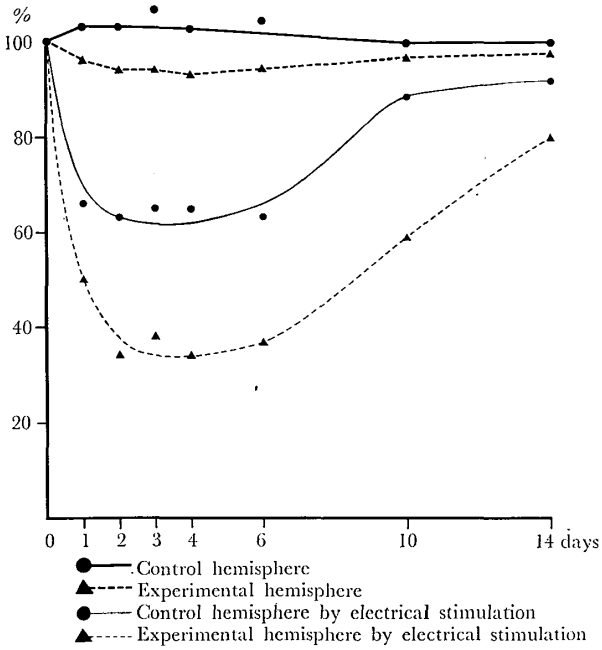
Mannitol と高張尿素では同様の所見が得られたので一括する。皮質に於ては毛細血管周囲 astrocyte の突起および胞体の膨化はみられないが他の所見は浮腫像と異ならず（図 23)，白質に於ても同様毛細血管周囲 astrocyte の突起および胞体の膨化はなく，細胞間隙も縮少していたが，他の所見は浮腫像と異ならなかった。以上の所見から Prednisolone は膜透過性の正常化へと働くことが主であり，Mannitol（高張尿素）は osmotherapy であると思われる。

（3） Mannitol の脳内分布

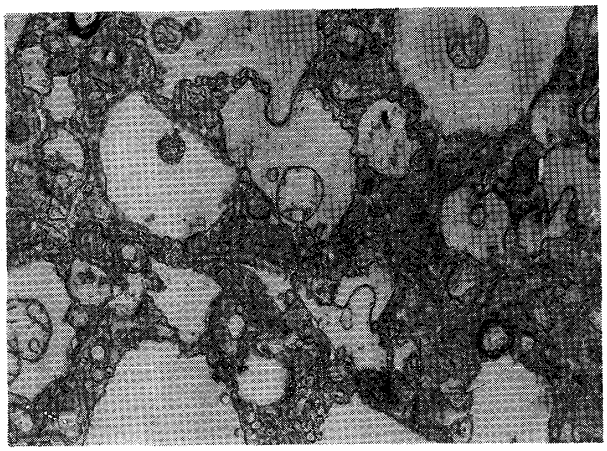
Tritium を Mannitol にラベルして腹腔内へ注入し，15 分，30 分，1 時間，6 時間および 12 時間と電顕レベルで autoradiography で検索してみた。この方法に若干問題があるが，その結果脳実質内へ大部分が入る。その中でも白質の髄鞘に多くみられた。



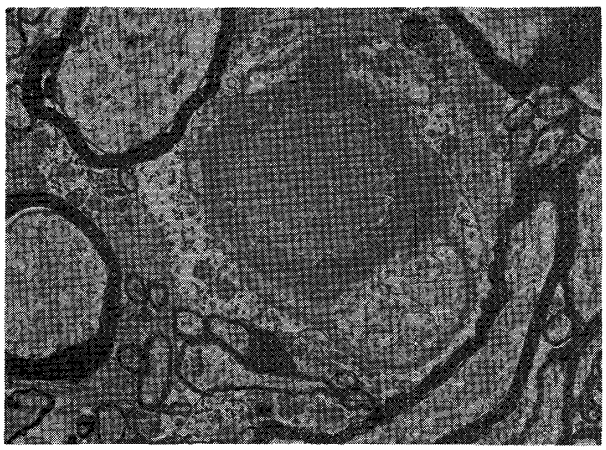
第 19 図　正常および TET 浮腫脳の静止および刺激呼吸
（白ネズミ大脳皮質）



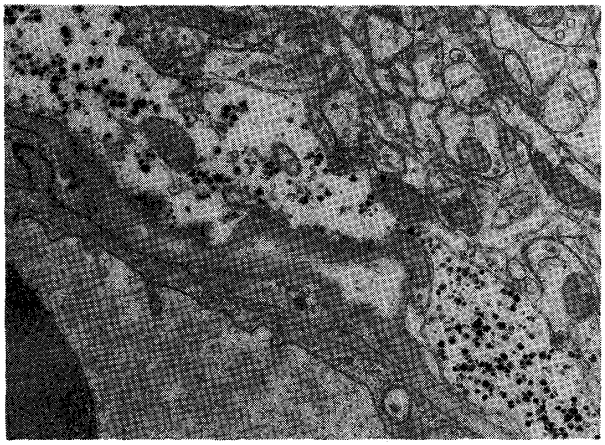
第 20 図　浮腫脳 (Cold lnjury) の静止および刺激呼吸
（白ネズミ大脳皮質）



第 21 図　×15000



第 22 図　×10000



第 23 図　　×30000

V. まとめ—結　語

1. 脳浮腫を電子顕微鏡的に検索すると，その水分増加，容積増大は皮質に於ては astrocyte の膨化であり，白質に於ては初期には astrocyte の膨化がおこるが，やがて細胞間隙の拡大がおこりこれが主役をなす。細胞外腔の拡大は膨化せる細胞膜の断裂によるものではない。

水分の増加は電解質殊に Na^+ および Cl^- の増加と平行した。

蛋白質は可溶性蛋白が増加する。これは血清由来を主とし，構造性蛋白の可溶性化もこれに関与していると思われる。

白質に於て燐脂質が減少傾向を示す。これは膜障害を示すものと思われる。

クレアチン燐酸および ATP が減少し，無機燐および乳酸が増加する。これはエネルギー代謝の障害を物語る。

呼吸の K-効果および電気刺激効果が低下しており膜機能の障害を示す。

膜 ATP-ase 阻害剤の一種である ouabain の immersion により脳浮腫を発生せしめ得た。但しこれは神経細胞突起の膨化を主とした特異なかたちであった。

結局脳腫瘍や外傷性頭蓋内血腫などの際にみられる脳浮腫の発生にはエネルギー代謝・能動輸送の障害，血管透過性の亢進が原因をなすものと結論される。

2. トリエチル錫中毒に於ては髄鞘内空胞形成のかたちをとり特殊の浮腫である。

3. Prednisolone の大量投与は膜障害を阻止，あるいは改善し，Mannitol（高張尿素）は osmotherapy である。

以上の研究は電顕的研究に於ては，本学第 3 解剖山元寅男（現九大），本学脳研小宅洋，生田房弘教授の御指導により，教室岡田耕坪，早野信也，田中隆一により，生化学的研究に於ては，本学脳研，佐武明，高橋康夫教授の御指導により，教室古沢善文，谷村憲一，駒井裕一およびモントリオール，マギル大学留学中の中沢省三により行なわれたものであり，記して深く感謝の意を表する。