圧迫脳における病理組織学のおよび酵素組織化学的検討

鈴木 幹男

Histopathological and Enzyme-histochemical Changes after Brain Compression

MIKIO SUZUKI

Department of Neurosurgery, Hirosaki University, Hirosaki 036

Summary

Effects of compression of the brain at various pressures were studied histopathologically and enzyme-histochemically. Sixty two adult mongrel dogs were used under general anesthesia with pentobarbital sodium. After craniotomy, the frontal lobe was compressed for an hour directly by a plastic disc 10 mm in diameter, which was connected to a spring.

(1) Degree of brain damage under various compression pressures. Eighteen dogs were divided into three groups. For each group, the brain was compressed with pressures of 60 mmHg, 100 mmHg and 240 mmHg respectively. The brains compressed with a 60 mmHg pressure showed vasogenic brain edema histopathologically. Those with a 100 mmHg pressure showed mainly softening and necrosis due to venous infarction and they were dominant in the white matter. The brains compressed with 240 mmHg demonstrated venous infarction and hemorrhagic infarction secondary to pericapillary diapedetic hemorrhage.

(2) Effect of subarachnoid hemorrhage on the compressed brain. In eight dogs, 1 ml/kg of autogenous blood was injected into the cisterna magna. Two days later, these dogs underwent brain compression under 240 mmHg of pressure. Histopathologically the brains showed no significant differences compared to the brains without subarachnoid hemorrhage which were compressed with the same pressure.

(3) Effect of cortical vein section on the compressed brain. In 12 dogs, bridging veins were sectioned before brain compression with 240 mmHg of pressure. Five of them showed macroscopic hematomas predominant in the white matter. Seven of them showed microscopic hemorrhage. In another five dogs, bridging veins were sectioned but compression was not performed. Two of them showed only scattered pericapillary hemorrhage without hematoma or infarction. The rest showed neither edema, infarction nor hemorrhage. These data demonstrated that disturbance of the venous return aggravated the degree of brain damage by brain compression, and suggested that bridging veins should be preserved whenever possible during any operation.

(4) Enzyme-histochemical changes were investigated with phosphorylase (P-Pase), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (Al-Pase), adenosine triphosphatase (ATPase) and cytochrome oxidase (Cyt. ox.). The infarcted area showed decreased activities of all these enzymes except LDH in some cases. Edematous and peri-infarctic areas demonstrated increased activities of P-Pase, G6PD and LDH in the astroglial cells, and increased Al-Pase in the capillary walls, but decreased activities of ATPase and Cyt. ox. in the astroglial cells. These enzyme-histochemical findings indicated increased aerobic glycolysis, disturbed metabolism in the mitochondria, and permeability changes in the astroglial cells and the capillary walls, mainly due to the impaired blood-brain barrier.

(5) Effects of therapeutic agents were investigated by the enzyme-histochemical technique in 19 dogs. Ten percent glycerol (5 ml/kg/day i.v.) reduced the activity of G6PD and increased the activity of LDH and ATPase.

弘前大学脳神経外科

〔連絡先：〒036 弘前市在府町5，弘前大学脳神経外科，鈴木幹男〕

1980年4月4日 受稿

Glycerol seemed to be utilized to preserve enzyme activity and energy metabolism. Dexamethazone (2 mg/kg/day i.m.) increased the activity of LDH which could accelerate the glycolysis. Therefore it had the effect of improving the metabolism. Dimethyl sulfoxide (DMSO, 4 ml/kg/day i.v.) had no effect on the compressed brain. Histopathologically, however, these three agents had no effect on the infarcted brain.

Key words: brain compression, brain injury, enzyme-histochemistry, cerebral vein

I はじめに

脳組織に圧迫が加わることによって引き起こされる脳損傷には、臨床上経験する外傷、頭蓋内新生物や血腫などによる脳内外からの圧迫によるものや、開頭手術中に術者がやむをえず行う脳表よりの脳圧排によるものなどがある。前3者の頭蓋内占有物によるものは頭蓋内圧亢進を伴い、また、従来の脳圧迫による実験的脳損傷の作製法は、硬膜外パルーン法⁶⁾¹⁴⁾³⁴⁾、異物の脳内埋没法や頭蓋内への血液等の注入法などがあるが³⁴⁾³⁹⁾⁴⁷⁾、これらの方法はいずれも閉鎖された頭蓋内で作製され、頭蓋内圧亢進を伴い、脳全体に頭蓋内圧亢進の影響が及び、圧迫部の組織変化は必ずしも圧迫自体によるものとは限らない。脳手術において、時に経験する脳圧排によって生ずる局所の脳組織損傷の病態と、先に述べた頭蓋内占有物が局所の組織に与える変化を観察する目的には、頭蓋内圧が開放された条件下での圧迫が必要と思われる。

また、開頭手術において、時に視野の確保などの目的で静脈の切断が必要とされる場合や、クモ膜下出血などの条件が加わった脳に対し圧排が行われ、時に重篤な結果を招く場合があるが、静脈還流障害やクモ膜下出血と脳圧迫との関連についての検索は、従来ほとんどなされていない。また、圧迫脳における酵素組織化学的検討も従来ほとんどなされていない。

頭蓋内圧開放下で脳圧迫による局所の脳組織の変化と、静脈還流障害やクモ膜下出血などの因子が加わった場合の影響について検索するために、本研究ではイヌの頭蓋骨窓より合成樹脂円板により一定時間圧迫を行い、病理組織学および酵素組織化学的に検討した。

II 実験材料と方法

1. 脳圧迫および材料の採取

実験には体重5.6~12.3kg、平均7.6kgの雑種成犬62頭を用いた。ペントバルビタールナトリウム（ネプタール）25~30 mg/kgの静脈内投与による全身麻酔のもとに気管内挿管し、一側開頭を行い、脳表を脳外科用綿片で覆い、直径10mmの合成樹脂円板でばね力により1時間にわたり脳に圧迫を加えた。単極誘導による脳波記録を行い、圧迫解除後 silastic 製の人工硬膜を用いてアロンアルファ（aron alpha cyanoacrylate系接着剤）にて骨

窓を閉じ、脳表への血液や筋組織などの影響を避けた。創を閉じ、抗生物質（セファロリジン50 mg/kg）を筋肉内投与し、2~3日間生存後全身麻酔下に大腿動脈切断または大腿動脈より心臓側へカテーテルを挿入し、急速に脱血死させ速やかに脳を摘出し組織の検索に供した。圧迫脳組織における色素の血管外漏出の有無を観察するために、25% Evans blue 1 ml/kgを脱血15分前に静脈内投与した。

2. 実験群の種別

脳外科臨床において遭遇する諸条件を次の各群によって模式化して比較検討を進めた。

1) 圧迫力と脳損傷の程度との相関を調べる目的で、18頭を6頭ずつ3群に分け、それぞれに60, 100, 240 mmHgの圧迫力を加えた。

2) クモ膜下出血が圧迫脳に対して与える影響について検索するために、8頭には圧迫に先立ち、全身麻酔後大腿動脈より採取した自家血1 ml/kgを直ちに大槽内に注入し、人工的クモ膜下出血犬（SAH犬）を作製し、2日後に240 mmHgの圧迫を1時間加えた。

3) 静脈還流障害の影響を調べる目的で、12頭に対して、開頭後 dorsal sagittal sinus に入る部分すなわち橋静脈を焼灼切断し、その後に240 mmHgの圧迫を加えた。また、静脈還流障害のみの影響を調べるために、5頭については橋静脈の切断のみを行い圧迫を加えなかった。

4) 薬剤の圧迫脳に対する影響を調べる目的で、19頭の240 mmHg圧迫犬を7頭、6頭、6頭の3群に分け、①デキサメサゾン 2 mg/kg/dayを術前に静脈内投与し、手術翌日より筋肉内に同量投与、②10%グリセロール（CGA 30）5 ml/kg/dayを圧迫後より点滴静注、③50% dimethylsulfoxide（以下DMSOと略称する）を圧迫直後より点滴静注した。

いずれのイヌも2~3日間生存後に前述の方法で屠殺した。

3. 病理組織学的検索法

摘出脳は血液や生食などの付着を避け、可及的速やかに圧迫部とその周辺の正常組織を含むよう、また、非圧迫側の灰白質と白質を含めて約10 mm×10 mmの大きさで厚さ5 mm程度の切片を切り出し、一部は酵素組織化学的検索用とし、残りの脳は10%ホルマリン固定を行い、小標本と前額断面の大型標本作製に供した。ホルマ

Fig. 1 Histology of a 60 mmHg compressed brain.

A: Reactive gliosis in the compressed cortex. FAN $\times 200$

B: "Spongy appearance" in the white matter. Fragmentation of the myelin is present in this spongy area. KB $\times 200$

リン固定標本はパラフィン包埋し、hematoxylin eosin法 (以下 HE 法と略称す), Klüver Barrera法 (以下 K B 法と略称す), Holmes 法, Holzer 法の各染色を行い光学顕微鏡下に検討を加えた。

4. 酵素組織化学的検索法

切り出された未固定の切片のうち、1個は4℃のformol calcium に18~24時間固定後、冷蒸留水で30分水洗を3回行い、gum acasia mixture (sucrose 300 gr+gum acasia 10 gr+蒸留水1,000 ml) に24時間以上浸漬する。次に30分間蒸留水に浸漬した後に凍結切片とする。

未固定の別の切片と、formol calcium にて固定された切片を、ドライアイス添加アセトンに浸漬されて冷却されている銅製 cup内のドライアイス添加イソペンタンで凍結切片とする。-20℃のクリオスタット内12μの薄切切片を作製し可及的速やかに、formol calcium 固定切片は adenosine tri-phosphatase の染色に、新鮮凍結切片はそれ以外の酵素染色に供した。酵素染色は、糖代謝または血液脳関門と関連すると考えられる以下の6種について行った。これらの方法を列記するが、処方や染色手順等については省略する。

① Glycogen phosphorylase (以下 PPase と略称す) : Takeuchi and Kuriaki 法⁴²⁾。② Glucose-6-phosphate dehydrogenase (以下 G6PD と略称す) : Nitro-BT による tetrazolium 法²⁵⁾。③ Lactate dehydrogenase (以下 LDH と略称す) : Nitro-BT による tetrazolium 法²⁵⁾。④ Cytochrome oxidase (以下 Cyt. ox. と略称

す) : Burstone 法³⁾。⑤ Adenosine tri-phosphatase (以下 ATPase と略称す) : Wachstein and Meisel 法⁴⁶⁾。

⑥ Alkaline phosphatase (以下 Al-Pase と略称す) : Burstone 法⁴⁾。

なお、以上いずれにおいても incubationの際には常に非圧迫側の脳の切片も行い対照とし、また、酵素活性部位の同定のため、HE 法と FAN 法を同一凍結切片で行い、光学顕微鏡下で検討を加えた。

II 実験結果

1. 圧迫力の強弱による差異

60 mmHg 圧迫群の脳表は圧迫部に一致して膨隆して軟かく、Evans blue 注入後の剖面では、圧迫部の白質に lake 状の色素の漏出が肉眼的に観察され、灰白質には認められなかった。光顕では、FAN 法で星状膠細胞の増加と胞体の膨化がみられ reactive gliosis の像を呈し、KB 法で髄鞘の断裂と間隙の開大 "spongy appearance" が認められ (Fig. 1)、乏突起膠細胞の変化はほとんど認められなかった。以上の所見より 60 mmHg 群は単純な脳浮腫の状態と思われる。

100 mmHg 群では、圧迫部の剖面で白質の軟化が触知され、光顕では好中球および貪食細胞が混在して海綿状構造をなし、周囲の組織には reactive gliosis がみられた。これらの所見は灰白質にもみられるが、白質により著明で皮質下の白質に局限している場合もある。硬塞像と考えられる (Fig. 2)。硬塞巣の周囲の組織では、血管

Fig. 2 Histology of a 100 mmHg compressed brain. Infarction is shown in the subcortical white matter. KB×1

腔内に赤血球がうっ滞し、一部血管外へ漏出している像も散見された。

240 mmHg 圧迫群では100 mmHg圧迫群の所見に加えて、毛細血管よりの漏出と思われる多数の小出血巣が特徴的であった。出血は灰白質より白質に著明であったが、血腫は形成されず硬塞巣の周囲には浮腫像が認められた。

2. 橋静脈切断またはクモ膜下出血に対する圧迫の影響

対照として圧迫を加えず橋静脈切断のみを行った5頭のうち、2頭の脳は開頭窓に沿って腫大していたが、肉眼で Evans blue の漏出はみられず、光顕で灰白質と白質の血管内の赤血球うっ滞と、毛細血管周囲の漏出が観察されたが、硬塞像や髄鞘の変化はほとんどみられなかった。他の3頭の脳は肉眼的にも光顕にても血管腔内の赤血球うっ滞以外特記すべき所見は得られなかった。

橋静脈を切断した後に 240 mmHg の圧迫を加えた 12 頭については、5 頭に血腫が形成された (Fig. 3, 4)。血腫は白質を中心に広がり、大きさは最大直径 6 mm から 25mm と種々であったが、このような血腫形成は、橋静脈切断のみの群および圧迫のみの群にはみられなかったものである。大血腫を形成した例では、血腫は圧迫側の脳室内、半卵円中心や皮質にかけて、また、脳梁を越え

Fig. 3 A 240 mmHg compressed brain after cutting of the bridging veins shows hematoma localized in the white matter and perivascular hemorrhage predominant in the white matter. HE×1

Fig. 4 A slice of 240 mmHg compressed brain after cutting of the bridging veins shows a massive hematoma due to infarctic hemorrhage. Brain tissue is still observed in the hematoma. HE×1

て対側の帯状回から脳室へ穿破していた (Fig. 4)。血腫塊の中には脳組織が含まれ硬塞性出血の像を呈している (Fig. 4)。周囲の白質には浮腫と小出血像がみられた。

SAH 犬に圧迫を加えた脳では、白質に優勢な硬塞巣と周囲の小出血巣がみられ、非 SAH 圧迫犬との間に差異

Fig. 5 Phosphorylase

A: Control white matter.

B: Increased activity in astrocytes in the compressed white matter.

Fig. 6 Lactate dehydrogenase

A: Control grey matter.

B: Increased activity in enlarged astrocytes in the compressed grey matter.

を認めなかった。

3. 酵素組織化学的検討

PPase は、正常脳の白質の星状膠細胞に活性がみられ、圧迫脳の浮腫部で活性の増加がみられた (Fig. 5)。100 mmHg 以上および SAH 後の圧迫脳で硬塞巣の活性は著しく低下したが、硬塞周囲の組織の活性は増加した。

G6PD は、神経細胞で軽度の星状膠細胞で微かに活性を示し、圧迫脳では浮腫組織および硬塞周囲組織において星状膠細胞の活性増加が観察された。硬塞巣内では、島状に活性増加を示す部分もあったが、他の部位では活性は低下していた。圧迫の強さによる差異は認めなかった。

LDH は正常脳では神経細胞、星状膠細胞や乏突起膠

Fig. 7 Cytochrome oxidase

A: Control grey matter.

B: Decreased activity in enlarged astrocytes in the compressed grey matter.

Fig. 8 Adenosine triphosphatase

A: Control gray matter.

B: Decreased activity in enlarged astrocytes in the compressed gray matter.

細胞の細胞体に主として活性がみられ、圧迫脳の浮腫部や硬塞巣の周囲の組織において星状膠細胞の活性増加がみられた (Fig. 6).

Cyt. ox. は正常脳では灰白質に活性が強く白質に弱い。神経細胞はほとんど活性を示さず、星状膠細胞の特に細胞質の辺縁に強い活性がみられるが (Fig. 7)、圧迫脳の星状膠細胞の活性は減少した。

ATPase は神経細胞の活性はほとんど示さず、星状膠細胞の細胞質、突起および毛細血管壁に活性がみられ、圧迫脳において浮腫部の星状膠細胞の活性低下がみられたが、毛細血管壁の活性は不変、硬塞巣ではいずれも活性を示さなかった (Fig. 8).

Al-Pase は正常脳の毛細血管壁に一樣な活性がみられ、神経細胞や膠細胞には活性が示されなかった。毛細

Fig. 9 Alkaline phosphatase

A: Control white matter.

B: Increased activity in the capillary wall in the compressed white matter.

Table 1 Changes in enzyme activity (1)

Pressure	Histology	PPase	G6PD	LDH	Cyt. ox.	ATPase	Al-Pase
Control	normal	+++	—	—	++—	++—	++
60 mmHg	edema	++~++++	++	—+	++	++	+++
100 mmHg	infarction	++~++++	—+	—+	++	++	+++
240 mmHg	hemorrhagic infarction	—++	++	++	++	—	+++
SAH+ 240 mmHg	hematoma	—++++	++	++~++++	++	—	+++

— mild, —+ moderate, +++ strong, ++++ very strong

血管壁の活性は、圧迫による浮腫部でその活性の増加が観察された (Fig. 9).

以上のように、正常脳の酵素活性は膠細胞、特に星状膠細胞に活性が高い場合が多く、圧迫により Al-Pase は毛細血管壁で、その他の酵素では主に星状膠細胞において活性の変化が観察された。各圧迫力および SAH 後の圧迫における酵素活性変化を Table 1 に要約した。

4. 薬剤投与による影響

デキサメサゾン、グリセロールおよび DMSO 投与例では、いずれも組織学的には硬塞像を示し、非投与群との間に差異を認めなかったが、酵素組織化学的には Table 2 に示すように、デキサメサゾンでは LDH の増加、グリセロールでは G6PD の低下と LDH と ATPase の増加がみられた。DMSO の投与例では差異を認めなかった。

IV 考 察

1. 圧迫脳における病理組織学的検討

実験的に脳に圧迫を加えることにより脳損傷を発生せしめる方法としては、脳出血を想定した方法以外では硬膜外バルーン法⁶⁾¹⁴⁾³⁸⁾、頭蓋内に異物を埋没する方法³⁴⁾³⁹⁾⁴⁷⁾等があるが、いずれも頭蓋内圧亢進を発現せしめ、圧迫部位のみならず、脳全体にその影響を及ぼすものである。脳手術において脳を圧排する際は、頭蓋内圧が開放された状態にある。したがって開頭下に脳表を圧迫する方法は、脳の局所に対する圧迫による組織の変化をとらえるのに有効な方法といえる。

圧迫力と脳組織の病理組織学的変化は、60 mmHg で脳浮腫、100 mmHg を越えると出血性硬塞がみられる。Albin ら¹⁾ のイヌの脳に対し retractor による圧迫を 1

Table 2 Changes in enzyme activity (2)

Pressure 240 mmHg & treatment	PPase	G6PD	LDH	Cyt. ox.	ATPase	Al-Pase
Control	++-	+	+	+++	+++	++
Lesion	+++	++	++	++	+	+++
Dexamethazone	++++	++	+++	++	+	+++
Glycerol	++++	+~++	+++	++	+~++	+++
DMSO	++++	++	++	++	+	+++

+ mild, ++ moderate, +++ strong, ++++ very strong

時間加え、72時間後の検索では retractor の圧が20mmHg 以上で体感覚性誘発電位の測定で autoregulation が低下し、30 mmHg で脳浮腫が発生し、40~50 mmHgを越えると硬塞を生じるとしている。本実験の圧迫力の程度と組織像との相関と比較して、圧迫力の違いがあるが、それはばね力を利用しているために、脳に加わる圧が圧迫当初と終期では異なるためと考えられる。しかし、臨床的に retractor による脳圧排は当初強い圧が加わるのが常であり、より臨床に近い圧迫法といえよう。

圧迫によって生ずる脳浮腫は、色素の漏出が白質に優勢であること、後述するように酵素組織化学的に毛細血管壁の透過性の障害が示唆されることなどから、Klazo が分類したところの vasogenic edema に属するものと思われる。

圧迫力が100 mmHg を越えると生ずる硬塞と、240 mmHg でみられた出血性硬塞像は白質に優勢で、血管周囲漏出性出血も白質に著明である。脳の micro-circulation は表在静脈へ流出する pial vessels と、深部へ流出し大脳静脈へ集合する transcerebral vessels があり、両者は皮質下の白質にその源を発する³⁹⁾。この2つの静脈還流系に吻合静脈が存在するにしても⁴⁰⁾、圧迫力により灌流圧の低い静脈が選択的に循環障害を生じ、解剖学的に灰白質に比べ血管床の小さな白質が、しかも表在静脈へ流出する pial vessels と transcerebral vessels の接点である皮質下の白質が、圧迫に対してもっとも易損性をもつものと考えられる。

動脈性硬塞は、灰白質の酸素需要が白質に比べて5倍多く、そのために灰白質の毛細血管の内皮細胞が損傷を受けやすく、毛細血管周囲の出血が灰白質に主にみられる³⁸⁾のに対し、静脈性硬塞では灰白質に比べて白質に出血傾向が強いとされる⁴⁰⁾⁵⁰⁾。したがって、圧迫脳で生じる硬塞は静脈性硬塞といえる。静脈性の硬塞性出血の病因については不詳とされている⁴⁰⁾。動脈性の硬塞性出血の発生機序は、頭蓋内圧亢進による高血圧、組織の高CO₂症による血管拡張、局所の血管壊死による血管破

綻、血液再開通によるものなどの説がある²¹⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾。頭蓋内圧亢進時の脳幹部の組織変化の研究では、頭蓋内圧が700~800 mmH₂O (51.5~58.0 mmHg) で血管内への赤血球のうっ滞、1,000 mmH₂O (73.55 mmHg) で径20μ以下の血管よりなる microcirculation hemorrhage、1,100 mmH₂O (80.90 mmHg) 以上で200 μ以上の血管よりなる macrocirculation hemorrhage がみられるようになる⁵¹⁾とされている。限局性圧迫で100 mmHg で血管内の赤血球うっ滞と毛細血管周囲の漏出性出血が一部にみられ、240 mmHg では小出血が著明であった結果と、組織学所見はほぼ類似しているものと思われる。脳幹部の macrocirculation hemorrhage の原因は組織の distortion と推論されているが⁵²⁾、頭蓋内圧亢進が脳幹部へ加わる圧のメカニズムから納得しうるものである。本実験は圧迫が解除されており、機械的歪の影響よりも、圧迫による循環障害のため局所の anoxia が生じ、血管の透過性が亢進することと圧迫解除による血管の一部が再開通することが関連しているものと思われる。

臨床的静脈還流障害は上矢状洞血栓によるものももっとも多く、表在静脈や他の静脈洞や深部静脈洞血栓がこれに続くとされる⁴⁰⁾。実験的にも上矢状洞血栓が古くから注目されている³³⁾。開頭術の際に視野を確保するためにやむをえず橋静脈を切断する場合があるが、橋静脈切断自体の脳組織に対する影響や、他の因子が加わった場合にひき起こされる脳組織の損傷については必ずしも明らかにされていない。イヌでは、橋静脈切断のみを行った脳では全例肉眼では著変みられず、光顕で血管腔の拡大と赤血球のうっ滞が、一部の脳の白質に小出血がみられたが硬塞の所見は認めない。臨床例のような上矢状洞血栓においてみられる浮腫や硬塞の所見がみられないことは興味深い。

橋静脈切断後に圧迫を行った場合に、非切断群では認められなかった血腫が形成されたことは、静脈還流障害が圧迫脳に対し重篤な障害をもたらすことを示唆する。臨床的にも、老人脳の橋静脈切断と脳圧排により脳内血

腫が形成される場合があるとして、橋静脈切断を厳にいましめている報告もある⁴¹⁾。橋静脈切断単独群と圧迫単独群の脳に共通する病理組織所見は、血管腔内の赤血球うっ滞と血管周囲漏出性出血である。両因子が相加的に脳に損傷を与え、血管壁の透過性の障害と、圧迫解除により血管の再開通が起こり、圧迫解除後に壊死巣内に出血し血腫が形成されるものと思われる。

クモ膜下出血 (SAH) が圧迫脳に与える影響を検討するために、実験的 SAH 犬に圧迫を加えた脳の病理組織所見は、非 SAH 犬と有意の差を認めなかった。臨床的に SAH 発症後の脳循環は低下し、脳循環の autoregulation の喪失も起こるとされる⁴¹⁾。そこへ圧迫による循環障害が加わった場合、さらに重篤な損傷を生じることが推測されたが、病理組織学的にも酵素組織化学的にも有意差が認められなかった。今後さらに検討を要するものと思われる。

2. 圧迫脳における酵素組織化学的検討

脳組織が高い酵素消費を示し酵素の欠乏に対し特に敏感で、血液循環によるブドウ糖と酸素の供給が脳の機能のために不可欠であることは明らかである⁴³⁾。脳の機能は神経細胞とその突起、すなわちニューロンの連鎖に基づくもので、酸化代謝においても膠細胞は大きな部分を占めておらず、神経細胞は皮質の膠細胞より平均16~50倍の呼吸活性を示しているとされている¹⁹⁾。しかしながら脳組織の大部分を占めるのは膠細胞であり、脳全体としてはおよそ10対1以上の割合で膠細胞の数の方が多いといわれる⁴³⁾。しかも酵素の活性においても、一般に神経細胞のエネルギー生成酵素の活性は脳全体の平均よりも低く、特に解糖系においては、灰白質の他の構成成分に比べてほとんどの酵素が明らかに低く、神経細胞は余り関与していないだろうとされている²⁴⁾。たとえば前角細胞における測定では、LDH および G6PD は脳組織全体の半分以上とされている²⁴⁾。星状膠細胞は毛細血管と神経細胞間に介在し、養分は星状膠細胞の細胞体を通して神経細胞へ伝達されと考えられており、膠細胞特に星状膠細胞の代謝は、神経組織の中で重要な役割を担っていることは多くの支持を受けている²⁵⁾²²⁾。

圧迫脳において硬塞巣ではほとんどの酵素活性が低下し、周囲の浮腫部の活性の増加がみられる。特に LDH の活性分布は好氣的代謝を営む酵素の分布と類似し、好氣的代謝との関連もあるとされるが、大部分においては嫌氣的代謝の盛んな部位に強い活性を示し、嫌氣的代謝の重要な役割を担っている²⁷⁾。圧迫により局所の循環障害のために組織の酵素欠乏が生じ、Cyt. ox. の活性低下に示されるように、ミトコンドリアの機能障害¹⁵⁾²²⁾のた

Fig. 10 Glycolysis and certain enzymes.

めエネルギー捕捉が障害され、それに対する反応として嫌氣的解糖が亢進するものと考えられる。

ATPase については、浮腫組織と正常組織の境界で活性が増加⁴⁸⁾、あるいは実験的脳損傷で増加する場合³⁶⁾と低下する場合とがある³⁵⁾。ATPase はミトコンドリアの機能を示す場合と、細胞膜における活性を示し膜の透過性と関連があるとされる場合があるが³⁵⁾⁴⁸⁾、今回の方法による ATPase 検出法は細胞膜における活性を示すとされ⁴⁶⁾、血液脳関門で重要な意味をもつとされる²⁸⁾⁴³⁾星状膠細胞と毛細血管壁である内皮細胞と基底膜の障害を示唆している。

毛細血管壁における AI-Pase の役割は血管壁の透過性と free energy の供給に関係している²⁾。圧迫脳において血管壁の活性増加をみたが、これまでの報告では活性増加する場合と⁵⁾低下する場合¹⁶⁾²²⁾とがあり、議論の分かれるところである。いずれにせよ血管壁の代謝異常を示すものと思われる。

3. 圧迫脳における薬剤の効果

圧迫脳に対するデキサメサゾン、グリセロールおよび DMSO の効果を検討したところ、病理組織学的にはいずれも圧迫部の出血性硬塞像を主所見とし、非投与群との間に差異を認めない。酵素組織学的にはデキサメサゾンとグリセロールに差異が認められた。

グリセロールは1961年 Virno⁴⁵⁾が、実験的脳浮腫に対し静脈内投与が優れた効果のあることを報告して以来、頭蓋内圧亢進、脳浮腫²⁹⁾や動脈性硬塞²⁶⁾に対し臨床的効果のあることが認められている。脳組織が高い酸素消費

を示し、それによって消費される基質はもっぱらブドウ糖であって、ブドウ糖以外に血液から脳内に取り込まれることが確実に証明されている物質はないとされていたが⁴⁴⁾、Geiger らの ^{14}C -glucose を用いた研究により、生成された非放射性 CO_2 の主な源泉の 1 つにグリセロールがあるということが明らかになった。グリセロール投与による LDH 活性増加は、グリセロールが脳内で代謝され、基質としてのピルビン酸が増加すること (Fig. 10)、グリセロールの酵素活性保持作用によるものと思われる。グリセロールは脳浮腫に対しては高浸透圧効果があげられるが、必ずしもそれだけでは説明しえず²⁹⁾³⁰⁾、その脳内における詳細な代謝についてはいまだ明らかにされていない²⁸⁾²⁹⁾。Lipogenesis も 1 つの代謝結果とされているが²⁸⁾²⁹⁾、LDH および ATPase の増加より酵素活性を保持し、糖代謝およびエネルギー代謝の改善に寄与する作用をもつものと考えられる。

デキサメサゾンは一般的に脳浮腫に対して、毛細血管壁や基底膜、膠細胞の変化を抑制し血液脳関門を安定させ、また、星状膠細胞のミトコンドリアを増加し、高いエネルギーを産生させる効果があるとされる³¹⁾。酵素では、LDH の増加がみられ、嫌気性解糖系酵素の活性増加をもたらすその機序は不明であるが、酵素合成を促し、代謝改善を行おうとする合目的な効果をもつものと考えられるが、今回の圧迫による硬塞発現には効果を示さなかった。

DMSO は血流増加、呼吸量の増加、利尿作用やライソゾームの膜の安定化などの作用¹⁹⁾により脳損傷に効果があるとする報告⁹⁾や、臨床的に無効であるとする報告²³⁾もあり意見の分かれるところであるが、圧迫脳においては酵素組織化学的にも効果を示さなかった。

V 結 語

1. 圧迫による実験的脳損傷を作製し、圧迫力の程度および 2, 3 の影響因子が局所の脳組織に与える変化について、病理組織学および酵素組織化学的に光顕により検討した。

2. 圧迫力が強くなるに従い脳浮腫、静脈性硬塞、出血性硬塞が生じる。

3. 橋静脈切断により静脈還流障害を生ぜしめた脳に圧迫を加えると、硬塞性出血により血腫が形成され脳損傷が高度になることから、脳手術において静脈の切断は可能な限り避けるべきであることを強調した。

クモ膜下出血は圧迫脳に対し著明な変化は認めなかった。

4. 酵素組織化学的には特に膠細胞の嫌気的解糖系酵

素の活性増加と、星状膠細胞と毛細血管壁の酵素活性変化がみられ、嫌気的解糖系の亢進と血液脳関門の障害が示唆された。

5. デキサメサゾン、グリセロールおよび DMSO 投与が圧迫脳に与える影響について検討したところ、病理組織学的には著変を認めず、酵素組織化学的にはグリセロールとデキサメサゾンが酵素活性に変化を与え、脳組織に対しエネルギー供給に促進的に働く可能性が示唆された。

本稿を終えるに際し、御指導と御協力を賜った脳研成因部門 高屋豪瑩教授に感謝いたします。

なお本論文の要旨は、第38回日本脳神経外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) ALBIN, M. S., BUNEGIN, L., DUJORN, M., et al.: Brain retraction pressure during intracranial procedures. *Surg Forum* 26: 499-500, 1975
- 2) BOURNE, G. H.: Histochemical demonstration of phosphatases in the central nervous system of the rat. *Exp Cell Res* 5: 110-117, 1958
- 3) BURSTONE, M. S.: New histochemical techniques for the demonstration of tissue oxidase (cytochrome oxidase). *J Histochem Cytochem* 7: 112-122, 1959
- 4) BURSTONE, M. S.: Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasm. Academic Press New York and London, 1962
- 5) CUMINGS, J. N.: Water soluble proteins and enzymes in normal and in edematous brain tissue. In Proceedings of Fourth International Congress of Neuropathology, Stuttgart George Thieme Verlag, 1962, pp 157
- 6) DELA TORRE, J. C., ROWED, D. W., KAWANAGA, H. M., et al.: Dimethylsulfoxide in the treatment of experimental brain compression. *J Neurosurg* 38: 345-354, 1973
- 7) GEIGER, A., KAWAKITA, Y. & BARKULIS, S. S.: Major pathways of glucose utilization in the brain in brain perfusion on experiments in vivo and in situ. *J Neurochem* 5: 323-338, 1960
- 8) GILSANZ, V., REBOLLAR, J. L., BUENCUERPO, J., et al.: Controlled trial of glycerol versus dexamethazone in the treatment of cerebral edema in acute cerebral infarction. *Lancet* 7915: 1049-1051, 1975
- 9) GOODMAN, S. J. & BECKER, D. P.: Vascular pathology of the brain stem due to experimentally increased intracranial pressure: Changes noted in the micro-and macrocirculation. *J*

- Neurosurg* 39: 601-609, 1973
- 10) HASSLER, D.: Deep cerebral venous system in man. *Neurology* 16: 505-511, 1966
 - 11) HATANAKA, M., KODAMA, N., SAKURAI, Y., et al.: Aneurysm surgery in the older patients. *Neurol Surg* 7: 229-232, 1979
 - 12) HESS, H. H.: Regional neurochemistry. pp 200-212. In Kety, S. S. & Klkes, J.(eds): Pergamon Press, Oxford, 1961
 - 13) HUANG, Y. P. & WOLF, B. S.: Veins of the white mater of the cerebral hemispheres (the medullary veins). *Am J Roentogen* 92: 739, 1964
 - 14) ISHII, S., HAYNOR, R., KELLY, W. A., et al.: Studies of cerebral swelling. II Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J Neurosurg* 16: 152-166, 1959
 - 15) ITO, T., ALLEN, N. & YASHON, D.: A mitochondrial lesion in experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 48: 434-442, 1978
 - 16) KALSBECK, J. E., KLAZO, I. & MIQUEL, J.: Histochemical observations on oxidative enzymes activity of glial cells in a local brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 21: 116, 1962
 - 17) KLAZO, I.: The relationship between edema, blood brain barrier and tissue elements in a local brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 17: 548-564, 1958
 - 18) KLAZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 1-14, 1967
 - 19) KLOGMAN, A.: Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide. *J Am Med Sci* 192: 309-313, 1965
 - 20) KRAYENBÜHL, H. A.: Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurol* 14: 1-23, 1967
 - 21) LAURENT, J. P., MOLINARI, G. F. & OAKLEY, J. C.: Primate model of cerebral hematoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 35: 560-568, 1976
 - 22) LIU, H. Ch., LEE, J. C. & BAKKEY, L.: Experimental cerebral concussion. *Acta Neurochir* (Wein) 47: 105-122, 1979
 - 23) LONG, D. M.: A new therapy regimen for brain edema. pp 293-300. In Pappius, H. M.(ed): Dynamics of brain edema. Springer Verlag, 1976
 - 24) LOWRY, O. H.: Mechanism of the nervous system. Richter, D.(ed), Pergamon Press, New York, 1957, pp 323
 - 25) LUBINSTEIN, L. J., KLAZO, I. & MIQUEL, J.: Histochemical observations on oxidative enzyme activity of glial cells in a local brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 21: 116-136, 1962
 - 26) MATHIEW, N. T., MEYER, J. S., TIVERA, V. M., et al.: Double blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 7791: 1327-1329, 1972
 - 27) MATSUNAMI, T.: Histochemical study of lactiv dehydrogenase in the brain. *Med J Osaka Univ* 11: 3617-3631, 1959
 - 28) MCILWAIN, H. & BACHELARD, H. S.: Biochemistry and central nervous system. London Churchill livingston, 1971, pp 322
 - 29) MEYER, J. S., CHARNEY, J. Z., RIVERA, V. M., et al.: Treatment with glycerol of cerebral edema due to acute cerebral infarction. *Lancet* 7732: 993-997, 1971
 - 30) MEYER, J. S., ITO, Y., OKAMOTO, S., et al.: Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. *Circulation* 51: 701-712, 1965
 - 31) OKADA, K.: An electron microscope study on the brain edema, with reference to the effect of hypertonic solution and steroid hormone. *Brain Nerv* (Tokyo) 17: 1025-1039, 1965
 - 32) OSTERBERG, K. A. & WATTENBERG, L. W.: Oxidative histochemistry of reactive astrocytes. *Arch Neurol* 7: 211-218, 1962
 - 33) PUTNUM, T. J.: Studies in multiple sclerosis: Encephalitis and sclerotic plaques produced by vascular obstruction. *Arch Neurol Psychiatry* 33: 929-940, 1935
 - 34) REID, W. L. & CONE, W. V.: The mechanism of fixed dilatation of the pupil resulting from ipsilateral cerebral compression. *J Am Med Assoc* 112: 2030-2034, 1939
 - 35) ROBINSON, N.: Histochemical change in neocortex and corpus callosum after intracranial injection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32: 317-323, 1969
 - 36) ROBINSON, N.: Enzyme response of traumatized tissue after intracortical injection into 5 day old rat brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35: 865-872, 1972
 - 37) ROMAUL, F. C. A.: Selective infarction of gray or white mater caused by occlusion of large arteries. *Clin Dev Med* 39/40: 41-46, 1971
 - 38) SCHLESINGER, B.: The venous drainage of the brain, with special reference to the Galenic system. *Brain* 62: 274, 1939
 - 39) SPERI, M. P., SVIEN, H. J., GOLDSTEIN, N. P., et al.: Experimental production of local cerebral edema by an expanding intracerebral mass. *Staff Meeting of the Mayo Clinic* 32: 744-749, 1957
 - 40) STEHBENS, W. E.: Pathology of the cerebral blood vessels. C.V. Mosby, 1972, pp 131-206
 - 41) SYMON, L.: Disordered cerebro-vascular physiology in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 41: 7-22, 1978
 - 42) TAKEUCHI, T. & KURIKI, H.: Histochemical detection of phosphorylase in animal tissues. *J Histochem Cytochem* 3: 153-160, 1955
 - 43) TORACK, R. M., BESEN, M. & BECKER, N. H.: Localization of adenosine-triphosphatase in

- capillaries of the brain as revealed by electron microscopy. *Neurology* 11: 71-76, 1962
- 44) TSUKADA, U.: Biochemistry of the brain. Igaku Shoin, 1964, pp 85-115
- 45) VIRNO, M., CHIAVARELLI, S. & CANTORE, G. P.: Azione del glicerolo sull' edema cerebrale nel coniglio dopo craniectomia. *Gazz Int Med Chir* 66: 3509-3515, 1961
- 46) WACHESTEIN, M. & MEISEL, E.: Histochemistry of hepatic phosphorylases at a physiologic pH. *Am J Clin Pathol* 27: 13-23, 1957
- 47) YANAGIHARA, T., GOLDSTEIN, N. P., SVIEN, H. J., et al.: Enzyme histochemical study of experimental cerebral edema. *Trans Am Neurol* 90: 130-140, 1965
- 48) YANAGIHARA, T., GOLDSTEIN, N. P., SVIEN, H. J., et al.: Experimental cerebral edema, enzyme-histochemical study. *Neurology* 17: 669-679, 1967
- 49) ZÜLCH, K. J.: In Pathology of Nervous System. Minckler(ed), McGrawhill, 1971, pp 1499-1548
- 50) ZÜLCH, K. J.: Neuropathology of intracranial hemorrhage. *Prog Brain Res* 30: 151-165, 1968