

脳梗塞（急性期）の病理学

梗塞とは動脈が閉塞してその還流組織に壊死が起こること、その限局性壊死を梗塞という。血流の遮断の後、数分から数週間に亘って、エネルギー産生障害、カルシウム過負荷、酸化ストレス、血液脳関門破綻、微小血管損傷、止血活性化、炎症および免疫応答、ならびに神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞を含む細胞死が複雑に関連し病態が進展する。同時に、組織修復、再構築の反応も進行している（図1）。

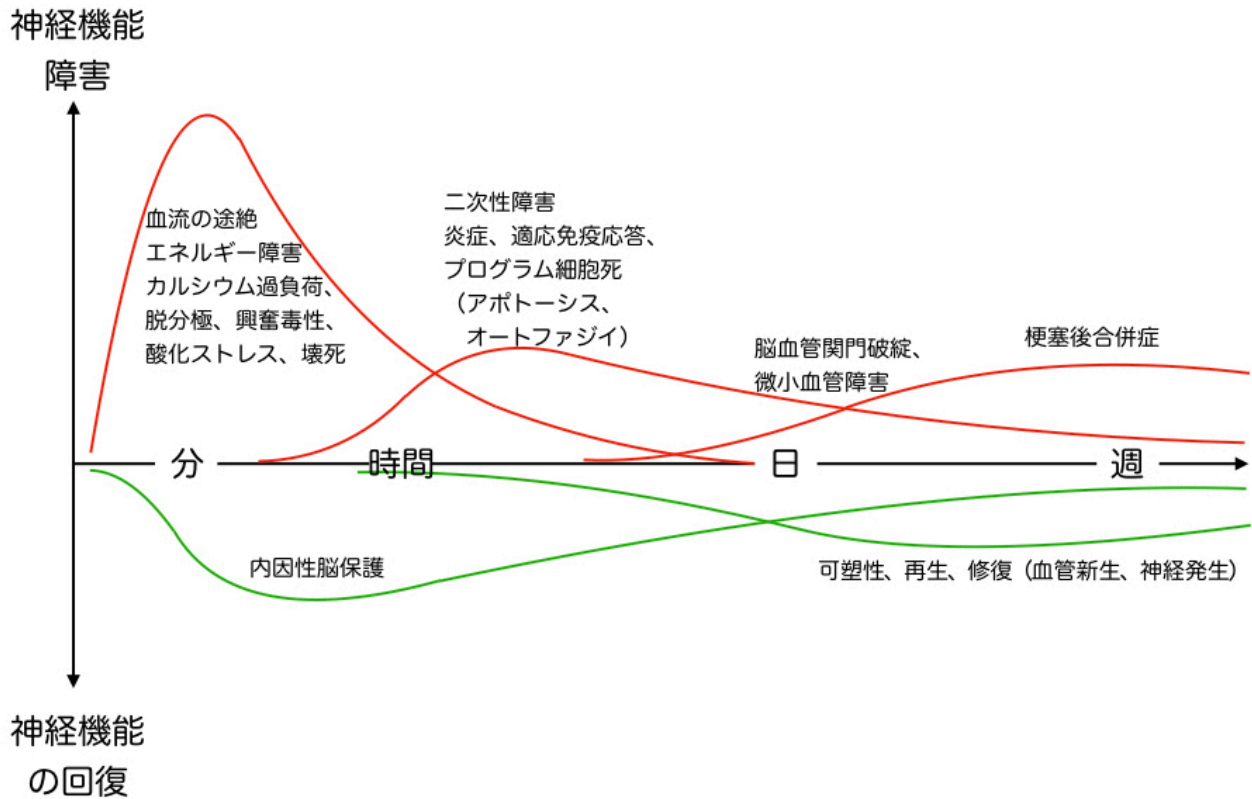
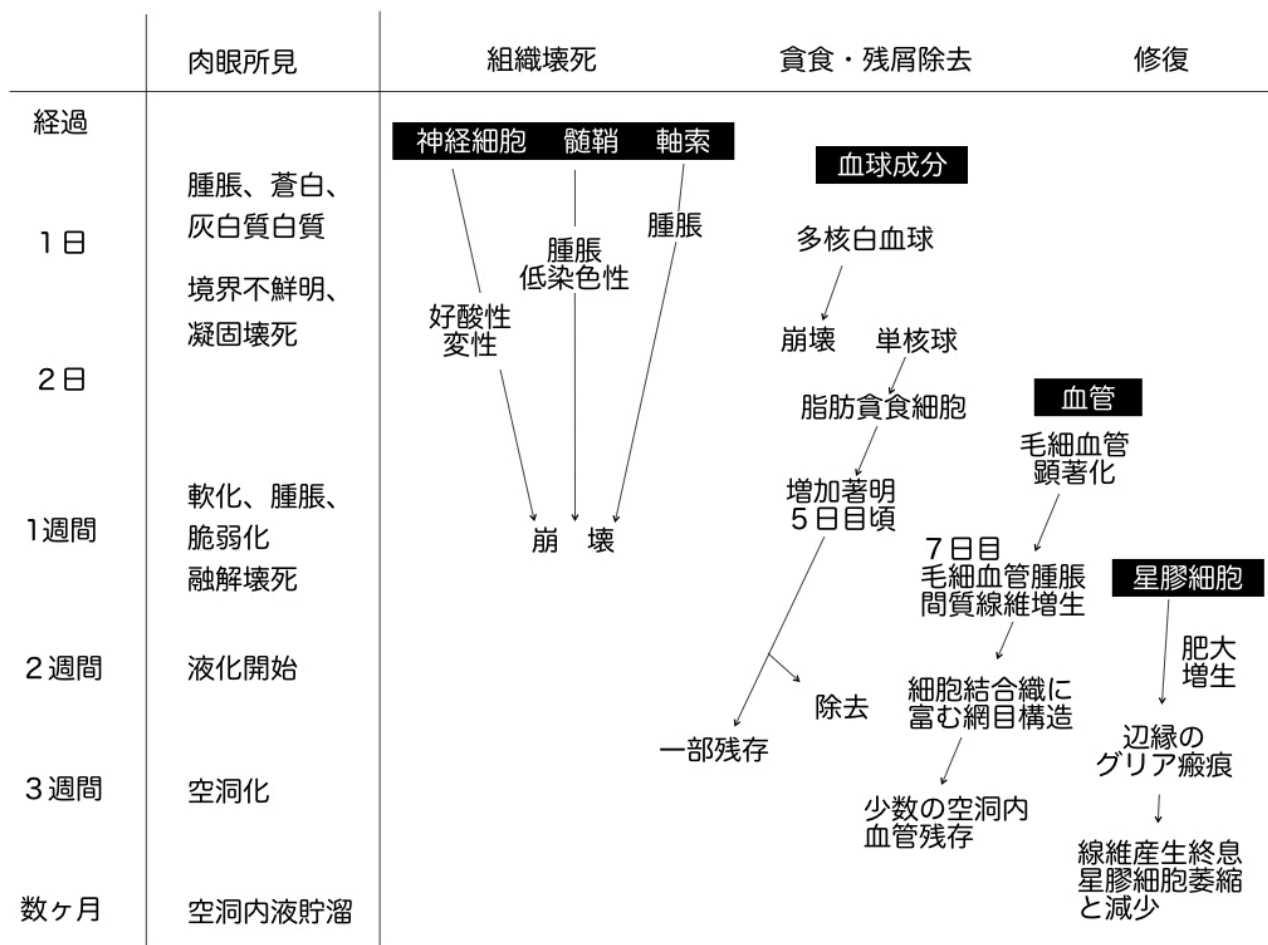


図1 脳梗塞の時間的経過 (Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A (Eds). Greenfield's Neuropathology, 9th Edition. CRC Press Taylor & Francis Group: FL. 2015 p139 Fig. 2.81 改変)

動脈穿通枝は、繰り返し分岐し、毛細血管になるまで細くなる。毛細血管は脳の代謝率の高い領域で豊富に分布し、白質よりも灰白質の密度が高く、酸素消費量が多い。成人脳における脳血流量は灰白質では80mL/100g/分以上であり、白質の20-25mL/100g/分で、脳全体の平均は50mL/100g/分である。年齢や体温、血糖値、虚血の程度や時間など様々な要因により、脳血流量の閾値を規定することは難しいが、15-18mL/100g/分を下回ると脳梗塞に陥ると推察されている。中枢神経系を構成する細胞成分のうち虚血に対して最も脆弱なのは神経細胞である。神経細胞の活動は糖と酸素の供給に依存しており、脳血流量が正常の50-60%に落ちると蛋白合成が障害されるが、40%程度までは、神経細胞の電気活動はなんとか保持されている。30-40%に減少すると、細胞外が酸性となり、神経伝達に支障が出始め、30%を切ると神経伝達が出来なくなる。25%では脳浮腫が生じ、全般的な神経細胞代謝が障害される。15%を切ると、膜透過性が破綻し細胞内からカリウムイオンが流出し、細胞内へナトリウムイオンやカルシウムイオンそして水が流入し、

脂質・蛋白融解から不可逆的神経細胞障害を起こす。中枢神経系に酸素や糖の貯蔵は無いため、血流の途絶は神経細胞に致命的な障害を与える。グリア細胞では、髄鞘を形成する乏突起膠細胞が星状膠細胞よりも虚血に対して脆弱である。血行の途絶えた血管も障害を受ける。梗塞の周囲には、梗塞に至っていない虚血状態にあるペナンプラ領域が存在し、組織障害の程度に勾配が存在する。ペナンプラ領域は適切な治療により梗塞の回避が期待される。虚血後の神経細胞死は主に壊死に起因するが、プログラム細胞死（アポトーシス）やオートファジーの関与も重要であると考えられている。特にペナンプラ領域では、カスパーゼ関連アポトーシスが活性化されている。

図2 脳梗塞組織の時間的経過 (Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. 2nd Edition. Igaku-Shoin: Tokyo, 1989. p38 Table 1-5 改変)



急性期脳梗塞組織の経時的変化（図2）

梗塞後1時間で、腫脹したミトコンドリアである微小空胞が神経細胞胞体内で見えるようになり、星膠細胞突起の腫脹により神経細胞周囲腔が広がる。これらの変化は細胞内に水分が蓄積する細胞毒性浮腫を表している。4-12時間後には、神経細胞の細胞質は好酸性となり、ニッスル小体は消失。核は初期にはクロマチンが高密度に萎縮（濃縮）し核小体が消失するが、その後は好塩基性が低下し、最終的には消滅する（図4 a）。血液脳関門は破綻し、血液内水分が血管外に浸出し細胞間隙に貯留し、血管性浮腫を呈する。浮腫液は白質に貯留しやすく、脳浮腫で体積が増加するのは主に白質である。

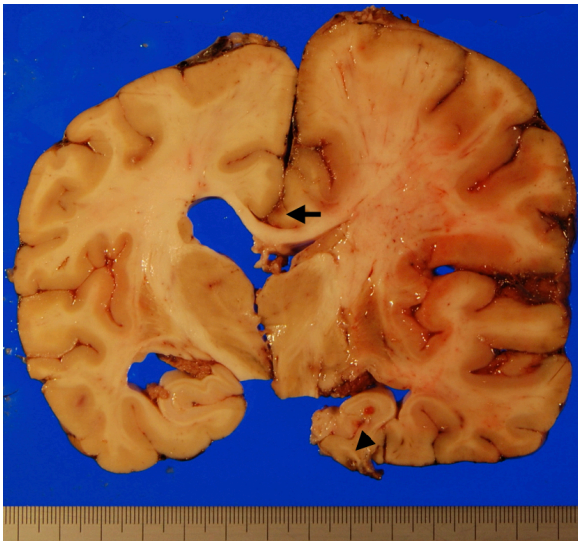


図3 左内頸動脈還流領域脳梗塞の脳前額断
左大脳半球が腫脹軟化し、帯状回ヘルニア
(→)と鉤ヘルニア(▶)を生じている。
左側脳室は圧排狭小化。

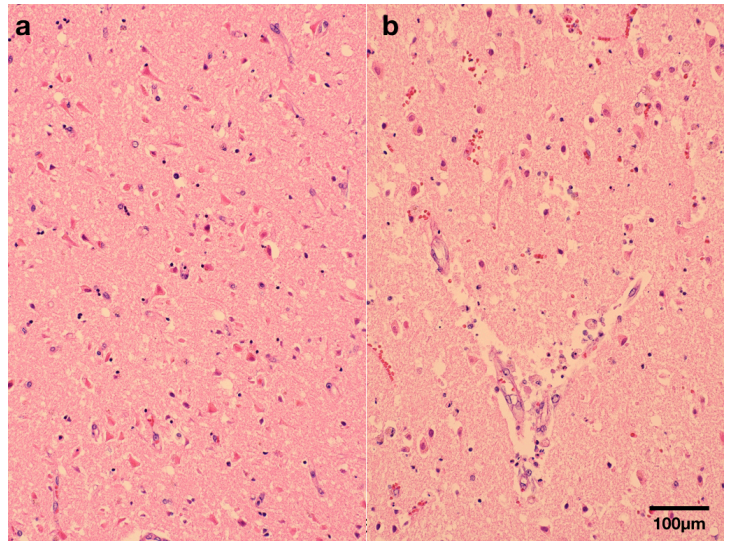


図4 急性期脳梗塞の病理 a. 神経細胞の細胞質は
好酸性となり、ニッスル小体は消失。核は好塩基性が
低下。神経細胞周囲腔は拡大している。b. 毛細血管の
内皮細胞は腫大し、血管周囲および脳実質内に泡沫
マクロファージが浸潤している。

炎症反応として12-24時間後に、好中球は組織に浸潤するが、5日間ほどで消失する。24-72時間で脳浮腫が顕著になると組織は軟化し、断面では脳梗塞の部分が浮腫液のために透明度が増し、灰白質と白質の境界が不明瞭となる(図3)。組織学的には病巣の染色性が低下し、髄鞘の腫大・分解、軸索のビーズ化、星膠細胞突起の断片化、乏突起膠細胞脱落が観られる。2日目より、泡沫マクロファージが浸潤し壊死組織を貪食する(図4b)。より大きな梗塞では、マクロファージは数ヶ月間存在し続ける。脳実質内ミクログリアや血管周囲マクロファージ、肥満細胞、樹状細胞の活性化を認め、組織の免疫応答に関与している。約1週間後には、梗塞中心部周囲に胞体の肥大化した星膠細胞が増加。血管は内皮肥厚を示し(図4b)、新生血管形成が始まる。

出血性梗塞は塞栓性脳梗塞では51-71%、非塞栓性脳梗塞では2-21%に起こりうる。その機序は、壊死あるいは脆弱化した血管に再灌流が起きた場合と静脈還流の閉塞が考えられている。再灌流は、塞栓塊が線維素溶解酵素により自然に、または血栓溶解療法によって分解された場合に起こる。

脳浮腫が顕著になり、あるいは出血性梗塞となった場合、内圧が亢進し脳ヘルニアに発展する場合がある。ヘルニアにより脳幹圧迫をきたす場合、意識障害や脳神経麻痺、呼吸異常、除脳硬直など、生命予後に影響する。脳ヘルニアには、帯状回(大脳鎌下)ヘルニア(図2→)、中心性(テント切痕)ヘルニア、鉤(テント切痕)ヘルニア(図2▶)、小脳扁桃ヘルニアがあり、後三者は脳幹圧迫障害を来す。

参考文献

Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A (Eds). Greenfield's Neuropathology, 9th Edition. CRC Press Taylor & Francis Group: FL. 2015

Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. 2nd Edition. Igaku-Shoin: Tokyo, 1989.

Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe JS, Vinters HV, Brandner S, Yong WH (Eds). Neuropathology. a reference text of CNS pathology. 3rd Edition. Elsevier Mosby: NY. 2013

