

—— 症例報告 ——

急性心筋梗塞に伴い大脳皮質層状壊死を 示した一剖検例

長 沼 廣, 滑 川 明 男*, 小田倉 弘 典*
 八 木 哲 夫*, 大 友 淳*, 石 田 明 彦*
 北 本 哲 之**, 村 山 晴 喜, 佐 藤 真 一
 湯 田 浩 司

はじめに

脳の虚血性変化には a) stagnant hypoxia (ischemic and oligemic), b) anoxia and hypoxic hypoxia (airway obstruction, drowning, reduced inspired oxygen content), c) anemic hypoxia (CO intoxication), d) histotoxic hypoxia affecting cellular respiratory enzymes (cyanide intoxication), e) hypoglycemic hypoxia (insulin coma) などが挙げられる¹⁾。前述の成因, 病態の如何を問わず, 一定の損傷好発部位は大脳皮質第3, 5, 6層, 海馬, 尾状核, 被殻, 扁桃核, 視床, 基底核, 小脳皮質, 脳幹など, 主として灰白質領域において強調される²⁻⁷⁾。大脳皮質では境界域の壊死は起こりやすいが, び慢性皮質層状壊死は比較的少ない。境界域皮質の壊死は循環障害に起因するが, 大脳皮質のび慢性層状壊死は脳循環の低下だけで起こるとは限らず, その成因についてはまだ議論の多いところである。本例は糖尿病性腎症, 動脈硬化症を基礎疾患に持ち, 急性心筋梗塞による急性循環不全状態に発生した。大脳皮質層状壊死はDOAなど急性心停止の患者においてMRI検査ではしばしば認められる⁸⁾が, 病理解剖においてその組織像を見ることは少ない。今回, 大脳皮質層状壊死による遷延性意識障害と考えられる症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

〈症例〉 63 歳男性

〈主訴〉 息切れ, 呼吸困難

〈既往歴〉 糖尿病

〈家族歴〉 特記すべきことなし

〈現病歴〉 平成7年11月20日頃から歩行時や会話時に息切れを自覚していたようだった。11月27日も朝から調子が悪く, 病院へ行く予定であった。同日夕方仕事から帰って休んでいたが, 入浴後より呼吸困難を訴え, 家族が救急車を要請した。救急車内で息子と会話をしていたが, 当院敷地に到着した頃より呼吸状態が悪化し, 救急センターの玄関に到着したときには下顎呼吸で, 脈も触れなかった。到着後直ちに気管内挿管を行ったが, 口, 鼻から大量の泡沫状喀痰を排出した。人工呼吸, 心マッサージを施行し, 約10分後に心拍が再開し, その後自発呼吸も再開したが, 瞳孔は散大し, 対光反射も消失した。

〈入院時現症〉 眼瞼結膜には貧血, 黄疸は見られず, 瞳孔は散大していた。胸部聴診上, 心雑音は聴取されなかったが, 肺の湿性ラ音が聴取された。腹部膨隆はなく, 上下肢の浮腫は認められなかった。血圧132/74 mmHg, 脈拍130/分

〈入院時検査成績〉 尿糖0 g/dl, 尿蛋白5 mg/dl, ケトン体0 mg/dl, WBC 26,100/ μ l, RBC 320×10^4 / μ l, Hb 9.4 g/dl, Ht 28.9%, platelet 42.7×10^4 / μ l, Na 141 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 107 mEq/l, Ca 7.7 mEq/l, P 3.7 mEq/l, GOT 66 IU, GPT 21 IU, ALP194 IU, LDH 710 IU, ChE 270

仙台市立病院病理科

* 同 循環器科

** 東北大学医学部病態神経学講座

IU, total bilirubin 0.2 mg/dl, CK 573 IU, CK-MB 55 IU, 総蛋白 5.7 g/dl, アルブミン 2.8 g/dl, A/G 比 0.97, BUN 54 mg/dl, クレアチニン 4.6 mg/dl, 総コレステロール 158 mg/dl, 中性脂肪 156 mg/dl, 血糖 148 mg/dl, Hb-A1c 6.8%

胸部 X-p: 心胸比増大し, 薔血像を認めた。

心電図: 頻脈であるが, 洞リズムで, ST 上昇は認めなかった。

〈入院経過〉 蘇生後, 弱い対光反射が見られたり, 縮瞳が現れたが, 初期には除脳硬直も見られた。脳波検査では Coma (grade 4a) で, 回復の見込みがなかったため, 輸液のみで経過を観察していた。脳 CT 検査では, 正常範囲であった。入院時から腎機能障害は見られたが, 次第に腎機能が悪化し, 12 月 18 日 ECG 上 QRS 幅の増大, VT を繰り返し, 洞停止となり死亡した。

〈病理解剖所見〉 剖検は死後 1 時間 10 分後に行われた。身長 173 cm, 体重 60 kg, 体表に特に問題はなく, 黄疸は見られなかった。心重量は 510 g で求心性肥大を示していた (図 1)。左室後側壁の一部に線維化巣を認め, この部にわずかに出血巣も見られた。冠動脈は動脈硬化性の壁肥厚による内腔狭窄が見られた。大動脈弁, 肺動脈弁, 僧帽弁, 三尖弁は特に問題はなかった。

組織学的には左冠動脈, 左前下行枝, 左回旋枝, 右冠動脈に動脈硬化性の線維性内膜肥厚が見られ, 20~50% の狭窄を示していた。その中で, 左回旋枝の末梢に 80% 以上の狭窄を示す部分が見られた (図 2)。左室後壁の乳頭筋の一部に古い線維化巣を認め, 左室側後壁には炎症細胞, 線維芽細胞を混じえた新しい線維化巣を認め, 残存心筋の新しい壊死も認められた (図 3)。約 3 週間前に発症した左回旋枝支配領域の心筋梗塞巣と考えて良い像であった。

腎重量は左 170 g, 右 180 g。腎表面は粗な凹凸が見られ, 皮質と髄質の境が不鮮明で (図 4), 右腎動脈の硬化性内腔狭窄 (90% 以上) も認められた (図 5)。

組織学的には動脈硬化性の糸球体傷害に伴った腎硬化症を見るが, 残存する糸球体には結節性硬化像, fibrinoid cap, び慢性基質増加, 輸入, 輸出



図 1. 心臓肉眼像: 摘出心臓の水平断面像であるが, 求心性肥大を伴い, 重量は 510 g であった。



図 2. 左冠動脈回旋枝組織像: 動脈硬化性変化により 80% 以上の狭窄を認める (エラスティカ・マッソン染色, 中拡大)。

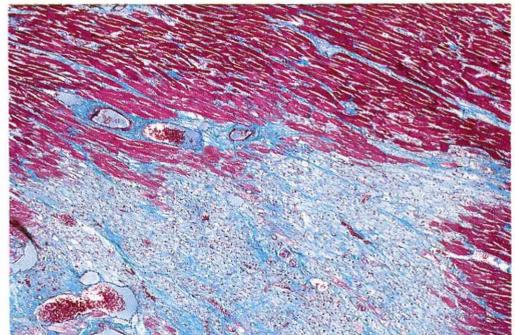


図 3. 左心室心筋組織像: 左室側後壁には線維化巣と比較的新しい肉芽組織の形成が認められ, 残存する心筋にも新しい心筋壊死像を認める (エラスティカ・マッソン染色, 弱拡大)。

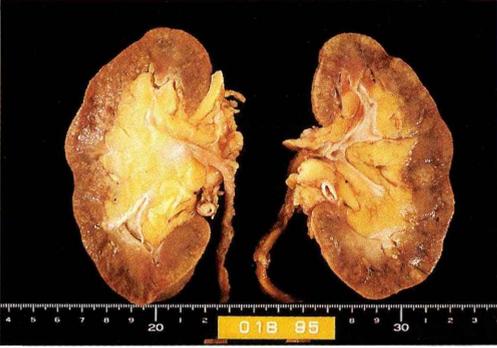


図4. 腎臓肉眼像：左170 g, 右180 g, 表面は粗な凹凸が見られ, 皮質と髄質の境界は不鮮明である。

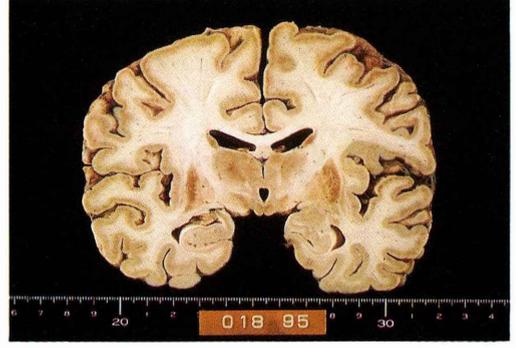


図7. 大脳肉眼像：脳回の拡大があり, やや萎縮性である。左右の頭頂葉前中心回の大脳皮質に帯状の軟化病変を見る。



図5. 右腎動脈組織像：動脈硬化性変化による90%以上の内腔狭窄像を認める（エラスティカ・マッソン染色, 中拡大）。

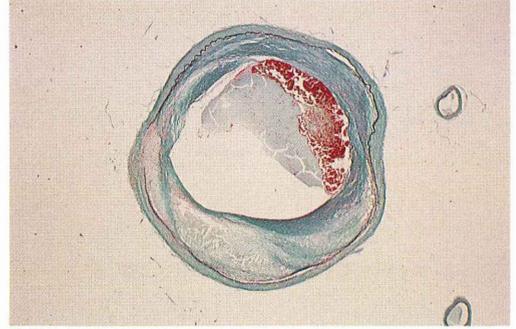


図8. 中大脳動脈の組織像：動脈硬化性肥厚により内腔の狭窄を見る（エラスティカ・マッソン染色, 中拡大）。

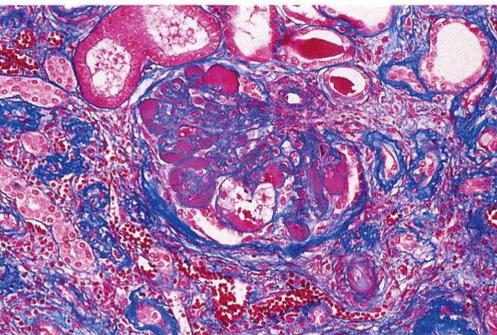


図6. 腎皮質組織像：腎硬化症による糸球体の硝子化を見るが, 残存する糸球体には結節性硬化像, fibrinoid cap, び慢性基質増加を認める（アザン・マロリー染色, 強拡大）。



図9. 頭頂葉前中心回組織ルーペ像：皮質に典型的な層状壊死を認める（ヘマトキシリン・エオジン染色）。

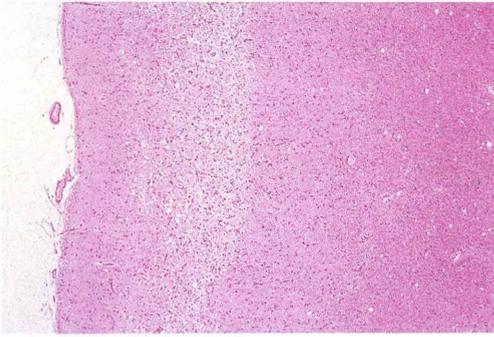


図 10. 頭頂葉前中心回組織像強拡大：皮質第3, 4層に神経細胞の脱落を見る層状壊死が認められる(ヘマトキシリン・エオジン染色, 中拡大)。

動脈のフィブリノイド変性を認め(図6), 糖尿病性腎症と考えられた。

脳重量は1230 g。脳回の拡大があり, やや萎縮性であるが, 特に脳浮腫は強くなく, テント切痕ヘルニア, 小脳扁桃ヘルニアは認めない。脳底動脈の硬化性変化は軽度～中程度であった。肉眼的に前及び中大脳動脈領域を中心として広範囲に大脳皮質の帯状の軟化病変を認めた(図7)。

組織学的には, 脳底動脈は壁の動脈硬化性肥厚により内腔の狭窄を示していたが(図8), 内腔を閉鎖するほどの変化は認めなかった。前頭葉の皮質の第3層を中心に虚血性変化による毛細血管の増生を認め, 皮質深層には中等度のグリオシスを見た。頭頂～側頭葉の皮質第3～4層では典型的な層状壊死を認めた(図9, 10)。尾状核, 被殻に急性虚血性変化, 視床, 橋, 中脳には古い小さな梗塞巣, 橋には新しい梗塞巣が認められた。

その他の所見として, 軽度塵肺症及び肺浮腫(左280 g, 右320 g), 肝鬱血(1780 g), 全身動脈硬化症, 副腎皮質結節性過形成を認めた。

糖尿病, 動脈硬化症を基礎疾患とし, 冠動脈硬化症に伴う急性心筋梗塞による急性循環不全により大脳皮質層状壊死を合併し, 腎動脈狭窄を伴う糖尿病性腎症に腎前性ショックが加わり, 腎不全をおこし死亡したと判断した。

考 察

当院では突然死或いはDOA例に頻繁に遭遇す

る。DOAの症例は救命が難しく, 蘇生率は30～40%で, 社会復帰率は1～3%と言われる⁹⁾。本例は当院到着までは意識があり, 到着時に急変したが, 直ちに蘇生された。しかし, 蘇生後, 全身状態が改善するのにも関わらず, 遷延する意識障害が認められた。大脳に致命的な障害が起こったことは推察されたが, その原因がつかめないまま剖検された。

本例は脳波上はGrade 4aのcomaで, 回復不能の状態であった。しかし, CT所見からは著変が認められず, 剖検の結果, 大脳皮質層状壊死をはじめとする虚血性脳症の所見が認められた。大脳層状壊死は臨床的にはMRI検査で発見されることが多い¹⁾が, 剖検による大脳の検索が十分行われている症例は少ない。

中枢神経への血流が途絶, または著しく低下したときに選択的に脆弱性を示す神経細胞群が存在することは, ヒトでは一時心停止を来した後再び蘇生した例や, 著明な全身血圧の低下が一時期にあった例などの脳を形態的に検索することで知ることが出来る。すなわち, 大脳皮質の第3層, 次いで第5, 第6層, アンモン角のCA1, 次いでCA4, そして線条体の神経細胞, 小脳プルキンエ細胞などが, 乏血に対し特に弱いことが指摘されている²⁻⁷⁾。前述の如く, 脳虚血の大きな成因には低血圧(血流停滞), 低酸素, 低血糖が挙げられる。

ヒトの剖検例を考えた場合, 決して純粋な酸素欠乏のみで死に至る例はなく, 例外なく血流停滞を生じ, 乏血性低酸素の状態を持続した後に死に至る例が多い⁹⁾。通常, 致命的な循環不全では大脳全体の虚血性変化により脳死の状態になるが, 本例は病理学的に脳死ではなかった。また, 本例は他院にて糖尿病として加療されていた。剖検の結果からも糖尿病性腎症が認められ, 長年の糖尿病経過を示していた。全身の動脈硬化性変化も糖尿病の経過に伴う変化として考えられ, その一部として冠動脈の強い内腔狭窄像も見られた。臨床的に心筋梗塞を強く疑う所見は認められなかったが, 組織的には左室心筋の線維化, 心筋内の肉芽組織の形成が見られ, 本例の急変は急性心筋梗塞による急性循環不全と考えられる。したがって, 本

例においては急性心筋梗塞による低血圧、急性肺浮腫に伴う低酸素、糖尿病に伴う低血糖などが成因と推察され、組織学的所見との対比からその説明が望まれた。

虚血の成因別に見た検討において、血流障害、無酸素、低血糖で病変に大きな差がないとする検討結果と、それぞれの成因で病変が異なるとする報告がある。すなわち、1) いずれの原因においても大脳皮質、被殻、尾状核、アンモン角、小脳皮質は脆弱であるが、視床下部諸核、とりわけ視索上核、室傍核の神経細胞は比較的抵抗性がある^{2,3)}。2) 無酸素と血流障害では病変の障害に差があるが、最終的には血流障害が加わるため、病変に差が出にくい。3) 低血糖では皮質第2層の障害が目立つ⁶⁾などの違いである。本例においては、病理学的検討による脳障害部位から成因を断定することは難しいが、臨床的には低血糖を示す検査成績がないので、低血糖は考えにくい。したがって、血流障害、無（低）酸素に起因するものと考えられる。

低酸素性脳症における灰白質並びに特徴ある脱髄過程を示す白質病変の病理組織成因について、主として血管因子、それをとりまく微小環境、血行動態の変動の重要性が強調される²⁾。本症例における脳障害の発生には血流停滞が重要な因子であることは間違いない。しかし、前述の如く、血流停滞例がすべて大脳皮質層状壊死を引き起こすわけではない。また、動物実験によって神経細胞死の中に急性神経細胞壊死と遅発性神経細胞死が存在することが明らかになってきており^{10,11)}、ヒトにおいてもこの遅発性神経細胞壊死が考えられているが、これに関する報告は少ない^{12,13)}。神経細胞壊死のメカニズムには様々な要因があるものと推察される。

近年、中枢神経細胞の壊死が単なる循環不全によるものではないという知見も報告されている。例えばアシドーシスが進行するためであるとか、活性酸素などのフリーラジカルが発生して、構造蛋白や構造脂質を破壊するためであるとか、グルタミン酸の放出が神経細胞の受容体を介して細胞内にカルシウムを流入させることによって神経細

胞が死ぬとかの機構が考えられている¹⁴⁾。グルタミン酸などの興奮性アミノ酸神経伝達物質の細胞外濃度上昇による神経細胞障害作用、すなわち興奮毒性が知られるようになり、神経細胞の死およびその選択的脆弱性について新たな説明が図られている¹⁵⁻¹⁷⁾。

更に、最近のアポトーシスの概念も注目されている^{14,18,19)}。すなわち、虚血や高熱などの状態に細胞がさらされると、極端に悪い状態では細胞は壊死に陥る。生存可能であれば、生き延びて回復し、細胞はその後ずっと生き続ける。その中間の段階には細胞が自分で自分を殺してしまうような状況（アポトーシス）が起こり、細胞の壊死が進むという考え方である。本例の場合、組織学的にはアポトーシスを示唆する所見は得られなかったが、長期生存例においては十分考えられることである。

本例の大脳皮質層状壊死の成因について、前述の如く完全に解明することは困難である。ここでは、急性循環不全による低血圧、肺浮腫に伴う低酸素血症、合併する大脳動脈の動脈硬化性変化による不完全な血流遮断が大脳皮質の循環不全をおこし、更に代謝性の異常が加わり、遅発性神経細胞壊死として層状壊死を起こしたものと推察したい。また、心肺蘇生後、約3週間生存したことが、病理学的に典型的な大脳皮質層状壊死を検出した理由でもあると考えられた。

おわりに

糖尿病経過中に糖尿病腎症、動脈硬化性病変を発症し、急性心筋梗塞による急性循環不全後、大脳皮質層状壊死を認めた剖検例を報告した。大脳皮質層状壊死は比較的特殊な循環不全状態で発生するもので、病理学的組織像を確認できる症例は比較的少ないと考えられた。

文 献

- 1) Brierley, J.B. et al.: Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. In: Adams, J.H. et al., eds. Greenfield's neuropathology. 4th ed. London, : Edward Arnold, p. 125-156, 1984.

- 2) 倉田明彦 他：低（無）酸素性脳症。兵庫医科大学誌 **2**, 135-146, 1977.
- 3) 檜前 薫 他：乏血，無酸素および低血糖に対する視床下部と脊髄神経細胞の抵抗性。神経進歩 **36**, 261-270, 1992.
- 4) Howkins, J. et al.: Neuronal damage from temporary cardiac arrest. *Lancet* **1**, 488-492, 1946.
- 5) Brierley, J.B. et al.: Neocortical death after cardiac arrest: A clinical, neurophysiological and neuropathological report of two cases. *Lancet* **2**, 560-565, 1971.
- 6) 武田茂樹 他：低エネルギーとくに低酸素，低血糖状態と神経細胞の Vulnerability。神経進歩 **36**, 236-260, 1992.
- 7) Neuburger, K.T.: Lesions of the human brain following circulatory arrest. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **13**, 144-160, 1954.
- 8) Takahashi, S. et al.: Hypoxic brain damage: cortical laminar necrosis and delayed changes in white matter at sequential MR Image. *Radiology* **189**, 449-456, 1993.
- 9) 小濱啓次：DOA の現状と今後の課題。救急医学 **15**, 250-256, 1993.
- 10) Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Brain Res.* **239**, 57-69, 1982.
- 11) Pulsineli, W.A. et al.: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient fore-brain ischemia. *Ann. Neurol.* **11**, 491-499, 1982.
- 12) Petit, C.K. et al.: Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology* **37**, 1281-1286, 1987.
- 13) Horn, M. et al.: Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. *Acta Neuropathol.* **85**, 79-87, 1992.
- 14) 桐野高明：虚血による脳障害と脳蘇生の可能性について。蘇生 **14**, 33-38, 1996.
- 15) 西村 淳：新生仔期大量グルタミン酸投与ラットにおける大脳皮質層状変性と大脳皮質層状壊死との類似性に関する組織学的研究(会議録)。脳と発達 **21**, 196, 1989.
- 16) Choi, D.W.: Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. *Neuron* **1**, 623-634, 1988.
- 17) Siman, R. et al.: Excitatory amino acids active calpain and induce structural protein break down in vivo. *Neuron* **1**, 279-287, 1988.
- 18) 桐野高明：脳虚血と神経細胞死。実験医学 **10**, 58-60, 1992.
- 19) Tominaga, T. et al.: Endonuclease activation following focal ischemic injury in the rat brain. *Brain Res.* **608**, 21-26, 1993.