—特集(虚血性脳血管障害—病態—
よりみた治療への展望)—

脳虚血再灌流障害における活性酸素

池田 幸穂

日本医科大学脳神経外科学教室

Oxygen free radicals in cerebral ischemia reperfusion injury

Yukio Ikeda

Department of Neurosurgery, Nippon Medical School

はじめに

虚血自身により酸素供給が絶たれると、組織障害や、細胞死を最終的にきたすとされている。この障害を抑えるためには、虚血の早期解除、すなわち内科的あるいは外科的手段による血流の再開(再灌流)が必須である。しかしながら、血行再開に伴う再灌流あるいは再酸素化は、組織にとって必ずしも有利な状況を提供するばかりでなく、逆に組織障害の増大を招来してしまうことが知られており、これを虚血・再灌流障害 (ischemia-reperfusion injury) と呼んでいる¹⁾。再灌流障害には梗塞巣への出血(出血性梗塞)、細胞内あるいは間質の浮腫、組織代謝障害の増悪、その結果起こる梗塞容量の増大など、多彩な病像を呈する。本病態の機序として、活性酸素、calcium overload、白血球(接着因子)、nitric oxide (NO) などの関与が最近注目されている。本稿では、脳虚血再灌流障害における活性酸素の役割を中心に検討する。

1. 虚血再灌流障害の発生機序

虚血再灌流障害の発生機序について、図1のごとく、hypoxanthine-xanthine oxidase 系から産生される活性酸素の関与が報告²⁾されている。虚血により細胞内のATP量が低下する。ATPの低下により、細胞膜の機能維持が不可能となり、細胞膜の透過性が亢進する。この変化によって、細胞外から細胞内へのCaイオンとNaイオンの移

動が起こり、細胞内に入ってきたCaイオンによって、各種のproteaseが活性化される。この活性化されたproteaseによって、xanthine dehydrogenaseがxanthine oxidaseへと非可逆的に変換される。再灌流により酸素が供給されると、大量のsuperoxideが産生される。さらにsuperoxideからhydrogen peroxideが作られ、このhydrogen peroxideとfree ion, Fe^{2+} からhydroxyl radicalが産生される。hydroxyl radicalは生体の構成成分である脂質・蛋白・核酸を攻撃することになる。一方、この仮説に対する反論も多い。xanthine oxidaseの臓器分布は種によって大きく異なり、人の心臓・脳などでは、homogenateにおいてxanthine oxidase活性がほとんど検出されない³⁾。しかし、Betzら⁴⁾は、脳でも主として血管内皮細胞にxanthine oxidaseが存在することを報告しており、再灌流時における活性酸素および微小循環障害への可能性は十分あるものと考えられる。

2. 脳虚血再灌流障害の臨床

(1) 全脳虚血再灌流障害 (global ischemia reperfusion injury)

近年、救急医療体制の整備に伴い、クモ膜下出血患者が発作後きわめて早期に収容されるようになり、原因疾患の手術手技の確立も相まって、その治療成績が向上してきている。一方、それらの中で、激症型ともいふべき致死的な重症のクモ膜下出血が予想以上に多いことが報告されるように

図1 虚血再灌流障害の発生機序と活性酸素の産生

なってきた。その中で、病院到着時すでに心肺停止状態にあるもの（DOA：dead on arrival）および搬入直後、心肺停止をきたすか、あるいは病院到着後、心肺停止状態となった near DOA 症例について検討した。1975年4月から1991年12月まで

に、当科および救命救急センターに発症後3時間以内に搬入されたクモ膜下出血症例は1,189例あり、そのうち DOA, near DOA 症例は129例（10.9%）であった。本病態は、図2に示すごとく、クモ膜下出血発症直後、急激な頭蓋内圧上昇と平

図2 激症型くも膜下出血における急死の病態

行して脳幹周囲槽の狭小化が起こり、脳幹部に供給される穿通枝の血流障害に起因する脳幹部急性循環障害が生じ、意識消失、不整脈および呼吸不全により、心肺停止に至ると想定される⁵⁾。全例に心肺蘇生 (CPR) が試みられているが、CPR に成功したもの103例 (80%)、不成功26例 (20%) であった。しかし、予後については生存2例、死亡127例 (98.4%) であった。生存例については、2例とも心停止から心肺蘇生の実施までの時間が数分以内であり、心拍再開も短時間で得られ、呼吸循環動態安定後、急性期脳動脈瘤クリッピング術が施行された。2例とも前交通動脈瘤であったが、1例は社会復帰し、1例は植物状態であった。死亡例の発症から死亡迄の時間は、全例が7日以内に、半数近くが24時間以内に死亡している。DOA, near DOA に至る激症型クモ膜下出血症例では、死亡率98%と高く現状での治療と管理には限界のあることも事実である。迅速かつ適切な CPR がなされ、心拍再開が得られたとしても、クモ膜下出血による primary brain damage が病態の主体をなし、また蘇生後、多くの症例での脳循環動態は no-reflow あるいは hypoperfusion の状況にあ

ると考えられる。しかし、救命例が2例存在したことも事実で、発症から CPR 迄の時間およびそのときの脳幹障害の可逆性が重要と考えられる。本病態は心肺停止つまり全脳虚血ならびに、それに引き続く CPR 後の再灌流障害の視点からの治療法の可能性と開拓が必要と考えられる。また、最近、free radical scavengers の投与で no-reflow を軽減する可能性も指摘されており、この微小循環障害の一部は再灌流自体によるものであると考えられる。

(2) 局所脳虚血再灌流障害 (focal cerebral ischemia reperfusion injury)

クモ膜下出血の主たる原因疾患に破裂脳動脈瘤がある。症例は67歳、男性で、突然の意識障害、左片麻痺を主訴に、CT scan で脳内出血とクモ膜下出血を呈し来院した患者である。脳血管撮影で右中大脳動脈瘤と診断し、同日緊急手術を施行した。脳動脈瘤に対する頸部クリッピング、脳内血腫除去および外減圧術を行った (図3)。本例のごとく、脳動脈瘤のクリッピング手術の際、より安全かつ確実に手術を進める上で、親血管である中大脳動脈本幹の確保が手術の成否を左右する重要

術前

クリッピング手術後

なポイントである。しかし、脳動脈瘤の剥離が困難な症例などでは、親血管の一時的血流遮断 (temporary clipping) が長くなり、脳浮腫、出血性梗塞などを招来する可能性が生じてくる。この病態について局所脳虚血再灌流障害を念頭においた治療の対応が要求されよう。また、一時的血流遮断時間の延長という点からも、本病態をふまえた free radical scavengers の使用が臨床的に重要になるものと考えられる。

3. 実験的検討

猫を用い、顕微鏡下、経眼窩的アプローチにより左中大脳動脈を clip で遮断することにより、局所脳虚血再灌流モデルを作成した。局所脳血流量 (CBF) は 6 種類の核種 (^{153}Gd , ^{114}In , ^{113}Sn , ^{103}Ru , ^{95}Nb , ^{46}Sc) を用いた microsphere 法により測定した。somatosensory evoked potential (SEP)

図 4 中大脳動脈閉塞・再開通モデルにおける SOD の効果

図 5 病態面からみた treatment window 存在の想定

は、反対側の前足を刺激し、患側の somatosensory cortex 直上の硬膜に約2cm の骨窓を置き、ここから測定を行った。CBF, SEP, 血液ガス測定は中大脳動脈遮断前(コントロール)、虚血30分後、再開通後15, 60, 120分の計5回施行した。動物は、生食投与群と superoxide dismutase (SOD) 投与群(中大脳動脈遮断前より SOD 30000U/hr 投与)の2群に分類した。SOD 投与群は生食投与群に比し、有意に再開通後2時間迄の CBF, SEP の改善を認めた(図4)。この結果は SOD が局所脳虚血再灌流障害の機能的回復に有用であるとともに、本病態に活性酸素の関与が示唆された。

4. 考察とまとめ

脳神経外科臨床において脳虚血再灌流障害の病

態を認識することは重要である。出血性脳血管障害の代表であるクモ膜下出血の治療に際し、常に脳虚血の病態をふまえた対応が要求される。クモ膜下出血による DOA 症例の心肺蘇生、破裂脳動脈瘤手術の際の一時的血流遮断などが本病態と関係深い臨床的事例である。また、脳梗塞に対する血栓溶解療法や急性期血行再建術に対しても本病態の認識が要求される。脳虚血再灌流障害における活性酸素の役割りが近年指摘されてきたが、活性酸素の生物学的濃度が低く、半減期が短いため、直接的検出方法が未熟であるため、いくつかの問題点が残されている。どの種類の活性酸素種が本病態に関与しているのか、さらに、これらの主たる産生部位がどこであるのかといった基本的な問題の解決もみていない。一方、臨床応用でき

表1 Exogenous antioxidants: The pharmacologic approach to free radical ablation

Class of agent	Specific agent	Mechanism of action
Xanthine oxidase inhibitors	Allopurinol Oxypurinol	Inhibit superoxide generation by xanthine oxidase
NADPH oxidase inhibitors	Adenosine Calcium channel blockers Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Inhibit superoxide generation by NADPH oxidase in neutrophils and macrophages
Superoxide dismutase (SOD)	Native SOD Polyethylene glycol-SOD (PEG-SOD) Liposome-encapsulated SOD	Catalyze $O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
Catalase	Native catalase PEG-catalase Liposome-encapsulated catalase	Catalyze $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Free radical scavengers	Red blood cells Albumin Mannitol Dimethyl sulfoxide (DMSO) Aminosteroids (lazaroids) Glutathione Vitamin C Vitamin E β -Carotene	Scavenge oxidants, lipid peroxides Scavenge $OH^\bullet$ Scavenge oxidants, lipid peroxides Scavenge $OH^\bullet$, Fe^{3+} , $O_2 \cdot Fe^{2+}$ Scavenges O_2^- , lipid peroxides Scavenge H_2O_2 , $OH^\bullet$ Scavenges O_2^- , $OH^\bullet$ Scavenges O_2^- , $OH^\bullet$ Scavenges oxidants
Iron chelators	Deferoxamine Ceruleplasmin Transferrin	Bind free Fe^{3+}
Substances that augment endogenous antioxidant activity	Glutathione Acetylcysteine Selenium	Augment endogenous glutathione peroxidase reductase activity and glutathione levels
Anti-neutrophil agents	Anti-adhesion agents Monoclonal antibodies to CD 11/CD 18 Platelet-activity factor antagonists	Inhibit neutrophil adhesion to endothelium Inhibit neutrophil adhesion and extravasation

る free radical scavengers の開発も同時に進めなければならない。現在動物実験を通じて有効性の証明されている free radical scavengers を表 1 にまとめた。活性酸素の種類や産生系に対応したものである⁶⁾。また、治療上重要なのは treatment window の存在である (図 5)。再灌流障害自体に治療至適域をもつことであり⁷⁾、この範囲内で free radical scavengers をそれぞれ病態に応じて適材・適所に使用することが、治療効果を高め、そのことが活性酸素の役割りをより明確化していく上で重要と考えられる。

今回の実験的検討は米国留学中に行ったものであり、Johns Hopkins 大学医学部脳神経外科 Donlin M. Long 教授に深謝致します。さらに、御校閲いただきました中澤教授に感謝致します。

文 献

- 1) Ikeda, Y., and Long, D.M.: Molecular basis of

- brain injury and brain edema; Role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*, 27, 1~11, 1990.
- 2) Bulkley, G.B.: Free radical-mediated reperfusion injury; A selective review. *Br. J. Cancer*, 55(Suppl), 66~73, 1987.
- 3) 梅下浩司, 他: Reperfusion injury. *Surgery Frontier*, 1, 119~121, 1994.
- 4) Betz, A.L.: Identification of hypoxanthine transport and xanthine oxidase activity in brain capillaries. *J. Neurochem.*, 44, 574~579, 1985.
- 5) 諫山和男: 超急性期クモ膜下出血最重症例の検討. *日医大誌*, 53, 366~374, 1986.
- 6) 岸田明博, 小玉正智: Oxygen free radical. *Surgery Frontier*, 1, 128~131, 1994.
- 7) Hoshino, T., et al.: Ablation of free radical-mediated reperfusion injury for the salvage of kidneys taken from non-heart-beating donors. *Transplantation*, 45, 284~289, 1988.

(受付: 1994年 8月11日)