

## ●特集・高気圧酸素治療の現況と問題点 脳血管障害と高圧酸素障害

杉山弘行\* 佐々木 武\*\* 神山喜一\*\*\*

### はじめに

酸素毒性の本態である活性酸素については、最近、おびただしい研究が行われている<sup>12)</sup>。それによると、高圧酸素（略、OHP）環境下でもこの活性酸素は発生している可能性がある。しかし、発生しても瞬時の内に生体内にある、活性酸素消去系により処理されているという。正常状態ではこの消去系が作用しているが、この処理能力以上に活性酸素が発生したり、活性酸素に弱い組織があると、酸素中毒症状が現われる。いわゆる人、猫などの高圧酸素中毒とされている全身痙攣発作には、この活性酸素が何等かの作用をなしていると考えられる。そこで、古くから高圧酸素中毒モデルとされてきたマウスの高圧酸素痙攣について、この活性酸素の立場から、Vitamine E,C など活性酸素と関係のある薬物を使って痙攣にみられる活性酸素の役割について検討した。この活性酸素は同じ中枢神経系の病態生理である、脳血管障害のなかの、虚血による神経細胞崩壊時にも作用していると言われている<sup>9)</sup>。組織内の酸素中毒症状である。我々は脳血栓患者に臨床的にこの高圧酸素治療を行っているが、この場合に活性酸素による酸素毒性がどのような役割をしているのか、上記の高圧酸素痙攣時の活性酸素の役割に併せて、臨床的検討を行った。

### 方 法

実験的高圧酸素中毒モデルとしての高圧酸素痙

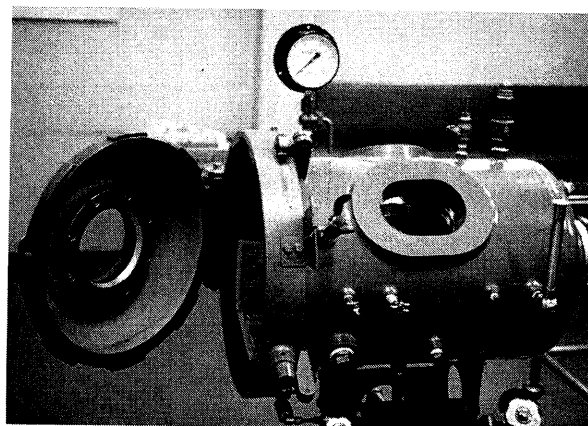


図1 動物実験用高圧酸素タンク（羽生田鉄工製）のぞき窓より、内部の動物を監視することが可能である。

攣マウスは ddY 系の生後第5週目、体重 18~20g の雄を使用した。実験用高圧酸素タンクは羽生田鉄工製のもの（図1）を使用している。タンク内が酸素で完全に置き換わったのを確かめた後、10分間で6ATAにまで加圧した。のぞき窓よりマウスを観察し、初回全身痙攣発作を起こすまでの経過時間、その後痙攣重積により死亡するまでの時間、血液中の過酸化脂質（Malon-di-aldehyde として）などを測定した。活性酸素に関係する薬物として、Vitamine E( $\alpha$ -tocopherol), Vitamine C(ascorbic acid), Pentobarbitalなどを腹腔内に投与し、痙攣時間や血中過酸化脂質の変化などを調べた。投与量は十分量を与えるため、Vitamine Eは250mg/kg, Vitamine Cは500mg/kg, Pentobarbitalは250mg/kgとし、それぞれ投与後1時間、15分、15分後にマウスをタンク内に入れた。

臨床的には、既往歴、現病歴、CT-Scan、脳血

\*都立荏原病院脳神経外科

\*\* 同 内科

\*\*\* 同 高圧酸素室

管撮影などにより脳梗塞と診断された患者を、羽生田鉄工型第2種大型高圧酸素治療装置内でデマンド形マスクより純酸素を吸入させた。10分間で2ATAとし、55分間この圧を維持し、15分間で減圧している。脳波、CT-Scan、神経症状の回復などにより高圧酸素治療の効果判定を行った。患者の状態により、必要な場合は医師あるいは看護婦が一緒に入っている。

## 結 果

マウスは8匹を1群として、対照群、Vitamine E群、Vitamine C群、Pentobarbital群など作成した。その結果、血液中の過酸化脂質は高圧酸素痙攣重積マウスと対照群ではそれぞれ、 $0.98 \pm 0.11 \text{ nmol/ml}$ 、 $0.58 \pm 0.06 \text{ nmol/ml}$ で、1%の確率をもって有意差がみられている。痙攣発現時間は対照群 $18 \pm 3$ 分、Vitamine E群 $26 \pm 3$ 分、Vitamine C群 $15 \pm 1$ 分であった(図3)。5%の確率をもって有意差がみられている。痙攣重積による死亡までの時間は、対照群 $69 \pm 30$ 分、Pentobarbital群 $90 \pm 12$ 分であった。

臨床的には昭和53年4月から57年4月までで、脳梗塞患者163人に高圧酸素治療を施した<sup>15)</sup>。しかし、これら患者の28%が何等の神経症状回復を示さなかった。前頭部痛、耳痛、眩暈感といった高気圧障害は1割前後にみられている。酸素中毒症状と思われる嘔気、痙攣などは全くみられず、また、高圧酸素による症状が悪化した人も全くいなかった。傾向として、若年であればあるほど神経症状の回復は良く、治療開始時間が早いほど症状の改善が得られる。発症後3カ月を過ぎると、自然の回復と同程度になる。障害部位として、脳幹部障害は治りにくく、意識障害が加わると、更に治療が困難となる。これは、失語症があれば回復の程度がおくれるのと同じことである。女性は治療を受ける人も少ない。総じて、男性に較べると、神経症状などの回復の度合いが遅い、65歳以上すぎると、一般的に言われているごとく、色々な合併症が起こりやすく、治療に抵抗し、症状の回復はおくれる。特に、肺、心臓などの障害が多く合併し、高圧酸素室への患者移動が困難になる場合が多い。

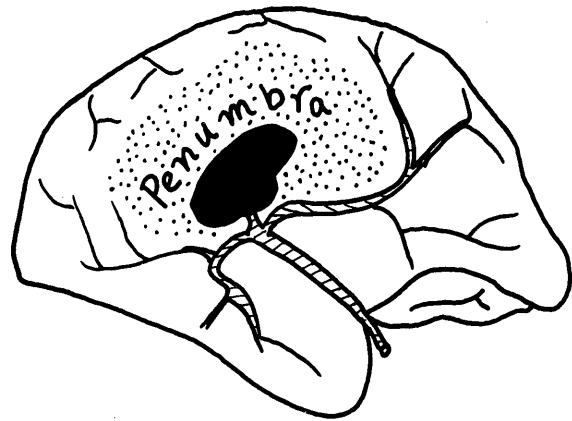


図2 虚血脳にみられる Penumbra  
黒い部分の神経細胞は既に崩壊している。

## 考 察

虚血脳に見られる脳血管の部分的な閉塞あるいは循環不全をおこした局所虚血では、障害部位の血管は周囲の脳代謝が障害されているため、発症後一定期間は、正常血管にみられる自己調節(Autoregulation)<sup>11)</sup>を失っていると考えられる。一方、高圧酸素下では正常な脳血管は血液内の高濃度の酸素のため、上記 Autoregulation によって血管攣縮を起こす。脳梗塞患者に高圧酸素を行うと、自己調節を失った虚血部脳血管は血管攣縮を起こさない。正常部の脳血管は血管攣縮を起こす。血管攣縮が起こればその部分の血管の血流抵抗が高まり、血流は攣縮のない虚血部に流れる。つまり、高圧酸素下では脳梗塞部の虚血脳に血流が多く流れることになる。これを逆盗塁現象と言っている<sup>9)</sup>。この現象により、脳梗塞部は高圧酸素下では脳血流量の増加が起これると考えられている。

虚血により脳梗塞になった部位の組織は、既に細胞崩壊が起こり、正常な働きを示さない部分と血流が少ないながら細胞が正常な働きをしている部分とに大きく分けられる。理論的には、この二つの組織の間に、虚血のため血流量が少なすぎ、細胞としての働きをするためにはエネルギーが少ない。しかし、まだ細胞崩壊は起こしていない部分が存在するはずである。これは各細胞間のシナプスが働きを停止した状態と考えられ、臨床では脳波が徐波化ないし平坦化し、神経症状が出現していると考えられる。Astrupはこの状態を

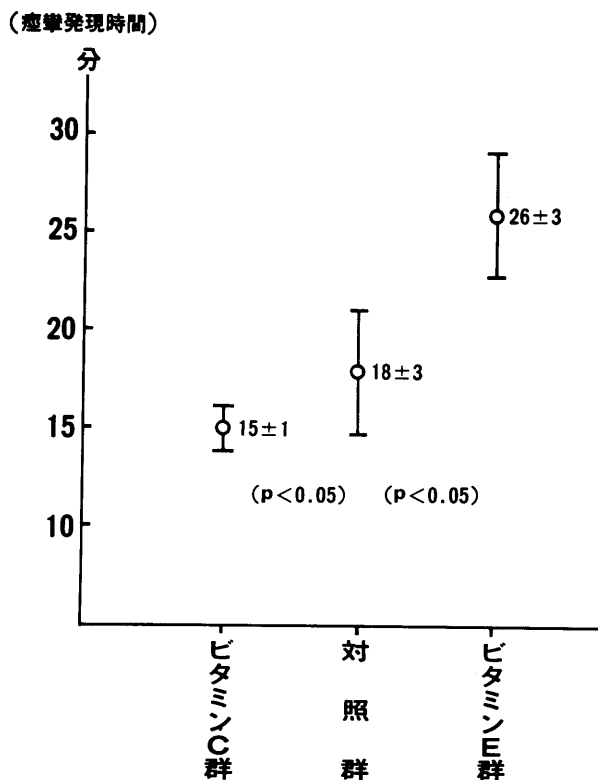


図3 Vitamine E, C投与による全身痙攣発現時間の変化

Penumbra (明暗濃淡の境)と名付けている<sup>1)</sup>(図3)。実際に高圧酸素下では脳梗塞の患者が今まで麻痺のため動きにくかった下肢などが、一時的に動くようになり、高圧酸素タンクを出ると再び動きにくくなるという現象がみられる。このことはAstrupのいうPenumbraが臨床的にも存在することを示していると考えられる。

梗塞部での細胞崩壊の始まりは、細胞膜の破綻である。この場合、細胞膜では膜のエネルギー代謝に関係しているNaK-ATPaseの変化から始まり、free radicalを含む崩壊過程が進行する。この部分での余分な酸素は活性酸素となり、更にfree radicalの発生を促し、細胞は崩壊が早まる。高圧酸素下では逆盗塁現象によりPenumbra領域の血流が増加し、虚血部酸素量が増加する。組織の処理能力以上に酸素が多くなれば、活性酸素発生がおこる。臨床的に高圧酸素によりPenumbraが正常に働く場合は、Penumbra領域へは細胞復活が起こる程度十分量の酸素が得られたことを意味する。全ての脳梗塞でこのようになるわけではないから、ある場合には高圧酸素によってPenumbraに活性酸素が発生し、細胞崩壊が生ず

ることも有り得ると考えられる。

高圧酸素下で発生する活性酸素には $O_2^-$  (Superoxide anion),  $O_2^{\cdot}$  (一重項酸素), OH (Hydroxy radical) などがある。生体内にはこの活性酸素消去系、例えば、 $O_2^-$ に対するSOD (Superoxide Dimutase)などが存在し<sup>13)</sup>、活性酸素による障害を防いでいる。この活性酸素による障害が脳ではどのように発生するかを調べるため、マウスの高圧酸素痙攣を取り上げた。高圧酸素痙攣を起こしたマウスでは血中の過酸化脂質の上昇がみられている。この過酸化脂質は活性酸素の影響を最初に受けやすい肺より、まず発生すると考えられている。この場合、高圧酸素下では脳実質内の過酸化脂質も上昇している<sup>20)</sup>。 $\alpha$ -tocopherolは $O_2^-$ や $O_2^{\cdot}$ と直接反応し、これを不活化する。他方、細胞膜の安定化をもたらす、脂質過酸化を防ぐと言われる<sup>19)</sup>。我々の実験結果からは、 $\alpha$ -tocopherolにより高圧酸素痙攣の発生が対照群と較べると抑えられているから、この高圧酸素痙攣には $O_2^-$ や過酸化脂質が関係していると言える。Ascorbin酸も抗酸化作用があり、高圧酸素下で生ずる肺細胞の脂質過酸化を防ぐと言われる。Ascorbin酸は $O_2^-$ ,  $O_2^{\cdot}$ などの活性酸素消去作用があり、結果として脂質過酸化を防ぐと考えられる。我々の高圧酸素痙攣マウスの血中過酸化脂質はascorbin酸投与によって発生が抑えられている。Ascorbin酸と $\alpha$ -tocopherolの異なる点は、ascorbin酸は $\cdot OH$ を発生して殺菌作用、抗癌作用、抗ウイルス作用などを示す点である。このVitamine Cの作用に関してはPaulingの著書がよく知られている<sup>3)</sup>。このascorbin酸の膜障害作用はラット脳のmicrosome膜上のNaK-ATPase活性を低下させることより起こると言われている。脳細胞は細胞内外の $Na^+$ ,  $K^+$ をATPaseにより調節し、膜の電位を保っている。NaK-ATPaseの働きが抑制されると、膜電位が保たれなくなり、痙攣が起こりやすくなる。我々の実験では、ascorbin酸を投与したマウスは高圧酸素下では痙攣の域値が下がり、発作がおきやすくなっている。高圧酸素痙攣では脳細胞膜のNaK-ATPaseの抑制が見られる<sup>10), 17)</sup>と言われ、ascorbin酸により更にNaK-ATPaseの働きの抑制が生じたと考えられる。この高圧酸素痙攣には活性酸素 $\cdot OH$ が関係している事実は高圧酸素痙攣にSODが全く無効であり、catalase

で痙攣発生が減少することより推論される<sup>7),6)</sup>。最近、頭部外傷、脳梗塞などの急性期の脳保護物質として pentobarbital 投与が臨床的に行われ、効果を上げている。この物質としての pentobarbital の作用は膜電位に関する  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  に作用するのではなく、シナプス伝達の抑制にあると言われている<sup>2)</sup>。また、このシナプス伝達の抑制作用に free radical が関与しているという、積極的な証明はみられないが<sup>5),16)</sup>、我々の高圧酸素痙攣によるマウスの死亡時間より判断すると、pentobarbital は細胞膜に発生する free radical 反応抑制剤として働いていると考えられる。

高圧酸素下では逆盗血現象によって Penumbra には血流増加がおり、活性酸素にさらされる。この活性酸素は free radical 反応を誘発し、free radical scavengers の働きを促す。Penumbra での上記酵素活性が正常範囲にあれば、活性酸素はその働きを失い、高圧酸素により脳細胞は正常活動を営む方向に作用する。一方、酵素活性の反応が不十分であると、高圧酸素によって活性酸素毒性が発生し、細胞膜の  $\text{NaK-ATPase}$  はその活動を減少させ、細胞膜はその痙攣の域値が低下する。この結果、Penumbra は細胞崩壊に向かう。これを臨床的にみると、脳梗塞に高圧酸素の療法を行うと、その28%はなんらかの神経症状の改善が見られず、高圧酸素によって、Penumbra の細胞崩壊が生じたと考えられる。この際、臨床症状としては Penumbra は元来無症状であり、Penumbra での細胞崩壊が生じたとしても、臨床的には悪化症状を示さない。

このように、脳梗塞などの治療に高圧酸素を利用する際、マウスの高圧酸素痙攣と同じような酸素中毒が脳の細胞レベルで起こっていると考えられる。Penumbra があるか否かは高圧酸素を行って始めて判明することであり、今後はこの Penumbra を脳梗塞発生後、少しでも多く残すような治療を考えるべきであると思われる。

#### 〔参 考 文 献〕

- 1) Astrup J, Siejo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke*, 12: 723, 1981
- 2) Astrup J: Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. *J Neurosurg*, 56: 482, 1982
- 3) Cameron E, Pauling L: *Cancer and Vitamin C*. Linus Pauling Institute of Science and Medicine, 1979
- 4) Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML: The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand*, Suppl 492: 91, 1980
- 5) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, Posen RG, Ransohoff J: Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke*, 9: 445, 1978
- 6) Jerrett SA, Jefferson D, Mengel CE: Seizures,  $\text{H}_2\text{O}_2$  formation and lipid peroxides in brain during exposure to oxygen under high pressure. *Aerospac Med*, 44: 40, 1973
- 7) Hilton JG, Brown GL, Proctor PH: Effects of superoxide dismutase and catalase on central nervous system toxicity of hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol*, 53: 50, 1980
- 8) Hoedt-Rasmussen K, et al: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy, The "luxury perfusion syndrome" of brain tissue. *Arch Neurol*, 17: 271, 1967
- 9) 小暮久弥: 脳虚血と活性酸素。脳虚血と細胞障害, 17, にゅーろん社, 1980
- 10) Kovachich GB, Mishra OP, Clark JM: Depression of cortical  $\text{NaK-ATPase}$  activity in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Brain Res*, 206: 229, 1981
- 11) Lassen NA: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet*, 2: 1113, 1966
- 12) 中野稔: 酸素の生化学。脳虚血とフリーラジカル, 3, にゅーろん社, 1983
- 13) 大八木善彦: スーパーオキシサイドと医学, 共立出版, 1981
- 14) Schaefer A, Komlos M, Sereigi A: Lipid peroxidation as the cause of the ascorbic acid induced decrease of adenosine triphosphatase activities of rat brain microsomes and its inhibition by biogenic amines and psychotropic drugs. *Biochem Pharmacol*, 24: 1781, 1975
- 15) 杉山弘行, 他: 脳卒中の予防と治療に関する研究, 東京都臨床研究紀要, 昭和53年, 54年, 55年
- 16) Smith DS, Rehn Crona S, Siejo BK: Barbiturates as protective agents in brain ischemia and as free scavengers in vitro. *Acta Physiol Scand*, Suppl, 492: 129, 1980
- 17) Sun AY: The effect of lipid oxidation on synaptosomal  $\text{NaK-ATPase}$  isolated from the cerebral cortex of squirrel monkey. *Bio-*

chim Biophys Acta (Amast), 266:350, 1972  
 18) 八木国夫, 五島雄一郎編: 過酸化脂質と疾患, 医学書院, 1981  
 19) 八木国夫, 錦見盛光: 酸素毒性とビタミン, 代謝,

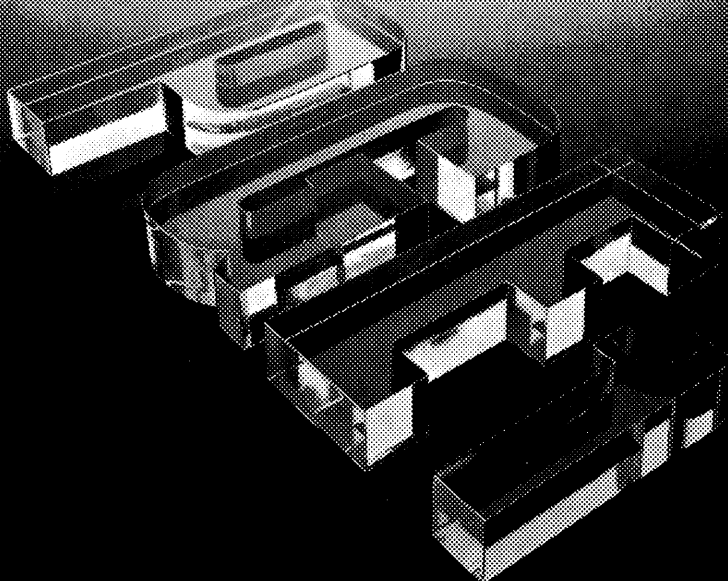
15:13, 1978  
 20) Zirkle LG, Mengel CE, Horton BD, Duffy EJ: Studies of oxygen toxicity in the central nervous system. *Aerosp Med*, 36:1027, 1965

循環器系のプロスタグランジン

# 難病に曙光!!

## パージャール病、閉塞性動脈硬化症の新しい治療薬

(厚生省指定疾患)



プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤

注射用 **プロスタンディン**  
**PROSTANDIN** for Inj.

薬価基準  
緊急収載

**組成** 1管中、アルプロスタジル20 $\mu$ gを含有。

**作用** 1.末梢血管拡張作用 2.血小板凝集抑制作用 3.潰瘍形成阻止作用 4.抗ショック作用 5.脳血管攣縮抑制作用 6.脂肪異化抑制作用

**適応症** 下記疾患における四肢潰瘍・壊死ならびに安静時疼痛の改善。慢性動脈閉塞症(パージャール病、閉塞性動脈硬化症)

**用法・用量** 1.通常成人1日量アルプロスタジルとして10 $\mu$ g~15 $\mu$ g(およそ0.1ng~0.15ng/kg/分)を生理食塩液5mlに溶かし、インフュージョンポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。2.症状により0.05ng~0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

**使用上の注意** 1.次の患者には慎重に投与すること。1)心不全の患者(心筋収縮力の低下を起すことがある)。2)緑内障、眼圧亢進のある患者(眼圧を亢進させる作用がある)。2.副作用 1)注入肢 鈍痛・疼痛、腫脹、発熱、ときに発赤、脱力感、痒痒があらわれることがある。2)その他 ときに頭痛があらわれることがある。また血漿蛋白分画の変動などの臨床検査成績に異常がみられることがある。3.適用上の注意 1)本剤投与により、注入肢に鈍痛・疼痛、腫脹、発熱、発赤等の症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、すみやかに投与速度を遅くすること。2)インフュージョンポンプ使用に際しては、バッグあるいはシリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。3)アンプルカット時にガラス微小片の混入を避けるため、カットする前にエタノール綿等で清拭すること。 **保険薬価** 1管(20 $\mu$ g) 3,611.00(54.9.27収載)



**小野薬品工業株式会社**  
 大阪市東区道修町2丁目14