

質疑応答

フリーラジカルの臨床的効果についてお教え下さい？

解答：坂本真人* 木下和彦*
鶴原由一* 徳永皓一*

最近、活性酸素を初めとするフリーラジカルと様々な疾患との関連性が注目されており、白血球、虚血再灌流障害、癌、炎症、呼吸器障害、放射線障害などその範囲は多岐にわたっている。フリーラジカルとは最外軌道に対をなさない電子を有する分子の総称であり、フリーラジカルの中で特に問題にされるのは活性酸素である。活性酸素は酸素を含むフリーラジカルの事で、superoxide anion radical (O_2^-), 過酸化水素 (H_2O_2), hydroxyl radical ($OH\cdot$), 一重項酸素 (1O_2) とこれらと脂質との反応から生じる過酸化脂質 (LOOH), peroxy radical ($LOO\cdot$), alkoxy radical ($LO\cdot$) などが含まれる。これらの分子は非常に反応性が強く、発生した現場において他分子の水素を引き抜く酸化反応を惹起する。特に不飽和脂肪酸はこの反応を受け易く、その結果過酸化脂質が生成される。細胞膜に脂質過酸化がおこると細胞膜の組成が変化し、膜流動性の低下、膜酵素の活性低下などをもたらす細胞に有害に作用する。生理的状态においても生体内ではミトコンドリア、アラキドン酸カスケードなどにおいて活性酸素は産生されているが、細胞は superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase などの free radical scavenger や α -tocopherol, ubiquinone などの抗酸化剤を有しており、活性酸素の有害性に対処している。

活性酸素による細胞障害は活性酸素が細胞の防御系を侵襲したり、あるいは細胞内の防御系が低下するなど攻撃因子と防御因子の平衡が崩れた場合に出現する。こうした状態において体外から free radical scavenger を投与すれば細胞を活性

酸素の障害から守れるのではないかという考えからの多くの実験が行われてきた。心筋の虚血再灌流障害に対しても表¹⁾に示した活性酸素に関する薬剤の効果が実験的に確認されている。これらの薬剤のうち mannitol²⁾, ubiquinone³⁾ は既に臨床に应用されており、SOD は現在、開心術大動脈遮断前後の虚血再灌流障害に対する臨床治験が

Table Approaches to therapy for presumed free radical-induced myocardial injury

Free radical scavengers

O_2^-

Superoxide dismutase,
N-2-mercaptopropionyl glycine

H_2O_2

Catalase, Peroxidase

$OH\cdot$

Mannitol, Dimethylsulphoxide,
Dimethylthourea

Xanthine oxidase inhibitors

Allopurinol, Oxipurinol

Iron chelator

Deferoxamine

Leukopenic agents

Polymorphonuclear leukocyte antiserum,
Hydroxyurea

Inhibitors of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis and accumulation

Ibuprofen, PGI_2 , Nafazatrom, BW755c,
Propyl gallate

Blocker of polymorphonuclear leukocyte adherence

Anti-Mol antibody

Antioxidants

Alpha-tocopherol, Glutathione, Coenzyme Q₁₀

Glutathione precursor

N-acetylcysteine

*九州大学心臓外科

進んでいる段階である。本稿では活性酸素の最上流に位置する superoxide anion の消去剤である SOD の心臓外科開心術における臨床効果を中心に言及する。

開心術を必要とする心臓外科手術においては弛緩した無血静止視野の確保のために心筋に虚血を余儀なくする大動脈遮断が必要不可欠の手段となっている。現在行われている大動脈遮断時の心筋保護法は、大動脈遮断後迅速な弛緩性心停止を得るための高カリウム組成心筋保護液の冠血管内注入と虚血時の心筋代謝を抑制するための局所冷却法との併用が一般的である。この心筋保護法は虚血時における高エネルギーリン酸化合物の低下を抑制することに主眼がおかれている。しかしながら、一旦虚血にさらされた細胞を再灌流することにより細胞の虚血障害が増悪する場合があるという Jennings の報告⁴⁾以来、数多くの再灌流障害に対する研究報告がなされており、ある条件下においては再灌流障害が心筋虚血障害を増悪させ、さらに重症な心不全を惹起する可能性が考えられる。従って、より完全な心筋保護法の確立のためには再灌流障害に対する対策も考慮しなければならない。

Hearse ら⁵⁾はラット摘出灌流心において短時間の低酸素灌流の後再酸素化を行えば心筋細胞障害を示す CPK 流出が抑制されるのに対し、低酸素灌流が長時間にわたった場合再酸素化を行うことによって再酸素化後の CPK 流出が増加することを報告している。また、Stern ら⁶⁾は単離心筋細胞を用いて細胞形態を指標とし同様な結果を報告している。これらの実験結果は再灌流障害の発生には酸素分子が重要な役割を果たしており、またある程度の虚血障害が前提となることを示唆している。したがって、大動脈遮断が長時間にわたった場合再灌流によって虚血心筋障害を増悪し術後の心不全を重症化することが考えられる。また、Ferrari ら⁷⁾は再灌流障害発生の素地として再灌流時の活性酸素発生の増加よりはむしろ虚血による細胞内の活性酸素に対する防御系の低下が重要であることを報告している。Marubayashi ら⁸⁾もラット肝を用いた実験ではあるが、虚血再灌流によって細胞内の抗酸化機構が低下することを報告しており、再灌流障害に対するその重要性を示唆している。慢性の心不全例においては細胞内の重

要な抗酸化剤である ubiquinone が低下することが知られており⁹⁾、こうした症例においては虚血再灌流による活性酸素に対する防御系の低下と相俟って再灌流障害が顕性化することが考えられる。このように長時間の大動脈遮断例や術前より重症の心不全が進行している症例においては再灌流障害によって術後の心不全が増悪する可能性があり、特にこうした症例において free radical scavenger の効果が期待される。

このような考えから当教室において弁置換術症例を対象に開心術大動脈遮断時の心筋虚血再灌流障害に対する SOD の効果を臨床的に検討した。大動脈遮断時間60分以上の弁置換術症例18例に対し SOD 10000単位/kg を人工心肺回路血中に投与し、非投与例を対照として術後の心機能および free radical の細胞障害を示す脂質過酸化に対する影響を比較した。術後心機能には有意な差を認めなかったが、過酸化脂質反応の指標である TBA 法にて測定した malon dialdehyde (MDA), methylene blue 誘導体にて測定した LPO 値および心筋逸脱酵素 (CPK および HBD) は SOD 投与群において低い傾向を示した。この結果からは SOD が大動脈遮断時の心筋虚血再灌流障害に対し著効を示したとは言いがたい。しかしながら、本研究の対象となった症例の平均大動脈遮断時間は約90分と従来の心筋保護法によっても重症な心不全を惹起するほどのものではなく、free radical による有意な再灌流障害が起こっていない可能性が考えられた。したがって、SOD の臨床効果を明らかにするためには長時間の大動脈遮断症例や術前より重症心不全を有している症例においてさらにその効果を検討することが必要であると思われる。

これまで心筋虚血再灌流障害を free radical という側面からのみ論じてきた。多くの実験結果から free radical が心筋虚血再灌流障害に関与していることは明かであるが、カルシウムを初めとするイオン動態の変化やカテコラミンを初めとする神経体液的側面の関与も十分に考えられ、再灌流による心筋障害を一元的に解釈することは困難である。また、free radical という側面においても細胞障害をもたらす free radical がどこに由来するものか、水溶性の高分子物質である SOD がいかに作用するかということは解明されていない。

今後、再灌流障害をも配慮したより完全な心筋保護を行うためには再灌流障害の実態、成因が解明されることが望まれる。

参考文献

1) Cohen, M. V.: Free radical in ischemia and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials? *Ann Int Med* 111:918-931, 1989.

2) 徳永皓一：心筋保護，朝野献一・川島康成編：循環器講座7 心臓病の外科治療。丸善 東京，151-180，1986。

3) Tanaka, J., Tominaga, R., Yoshitoshi, M., et al: Coenzyme Q₁₀: The prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement. *Ann Thorac Surg* 33:145-151, 1982.

4) Jennings, R. B., Sommers, H. M., Smyth, G. A., et al: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 70:68-78, 1960.

5) Hearse, D. J., Humphrey, S. M., Chain, E. B.,:

Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J. Mol Cell Cardiol* 5:395-407, 1977.

6) Stern, M. D., Chien, A. M., Capogrossi, M. C., et al: Direct observation of the "oxygen paradox" in single rat ventricular myocytes. *Circ Res* 56:899-903, 1985.

7) Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., et al: Oxygen-mediated myocardial damage during ischaemia and reperfusion: Role of the cellular defences against oxygen toxicity. *J. Mol Cell Cardiol* 17:937-945, 1985.

8) Marubayashi, S., Dohi, K., Yamada, K., et al: Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, α -tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q₁₀. *Biochim Biophys Acta* 797:1-9, 1984.

9) Folkers, K., Littarru, G. P., Ho, L., et al: Evidence for a deficiency of coenzyme Q₁₀ in human heart disease. *Internat J. Vit Res* 40:380-390, 1970.

* * * * *

* * * * *

* * * * *