

## 蘇生後症候群 (post-resuscitation syndrome : PRS)

結城 禎一\*, 小川 龍\*\*

心肺蘇生成功後、一定以上の血圧を保つことができた以降も、数時間から数日間、低酸素症をはじめとする臓器、組織障害が全身的に存在し機能不全症状を起こしている。Negovsky がこれらの状態を蘇生後疾患 (post-resuscitation disease) と総称した<sup>1)</sup>。

この臓器障害の主なものは、脳神経系、循環系(心)であり、更に肝、腎、凝固系である。この中で特に重要なものは脳と心である。本編ではPRSの概念、病体生理について述べることにしたい。

## (1) 虚血性神経細胞死

虚血性神経細胞死は、ATPの涸渇やアシドーシス、グルタミン酸-Ca蓄積による細胞障害により起こることが知られている。

通常の脳血流量は45~60 ml/100 g (脳) /分である。脳重量としては全体重の2%にすぎないが、全身酸素消費量の20%、心拍出量の16~18%を占めている。

虚血により脳組織中の酸素は約10秒で消費され、その後は嫌気性代謝となり乳酸を産生しアシドーシスとなる。脳内のATPはその60%が神経活動、40%が構築維持に消費されている。ATPは虚血によりブドウ糖と酸素の供給が途絶えると3~5分で25%以下に減少しAMPとなり10分以内に涸渇する。そしてATPの涸渇により細胞内イオンポンプ(Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>システム)障害が生じ、そのためアシドーシスを更に増強させる。脳波は20~30秒後に平坦化し脳機能は停止する。また代謝性アシドーシスは脳浮腫を増強し脳障害を増悪する<sup>2)</sup>。

脳内では細胞の種類、部位により虚血に対する

感受性が異なっている。脳細胞の種類による脆弱性は、神経細胞>稀突起膠細胞>星状細胞>小膠細胞・血管内皮細胞の順である。いちばん脆弱な神経細胞でも部位により違いがみられる。海馬CA1,4錐体細胞>大脳皮質3,5,6層錐体細胞>線状体細胞>小脳プルキンエ細胞の順で虚血に対する感受性が大である<sup>3)</sup>。しかし神経細胞の電氣的、化学的活動は60分間の脳血流停止後も回復するという報告もあり、4~6分間の完全循環停止で脳が不可逆的に傷害されるという従来の考えは見直されている。

## (2) 蘇生後症候群の病態生理

PRSの病態生理としては、①末梢循環不全(微小循環障害)→嫌気性代謝による乳酸蓄積や酸素欠乏に代表される細胞障害、②虚血後の再灌流→血流再開後の再酸素化時の障害、③non-reflow phenomenon→血流の偏りに起因する障害、④遅発性脳血流減少、⑤各種chemical mediatorによる障害→エンドトキシン血症やDICが挙げられる。

虚血における末梢循環不全の主な点は、酸素欠乏、嫌気性代謝、顆粒球凝集などであり、更に引き続き反応を引き起こす(図1)。

## (3) 虚血後再灌流の病態

蘇生後の脳血流障害には、虚血回復後直ちにみられるnon-reflow phenomenonと数時間後に起きる遅発性血流減少がある。この時血流障害により十分な血流が保てない部位ではアシドーシスが更に進行する。

一方、血液循環再開に伴う組織の再酸素化の過程において、細胞内Caイオンと反応してフリーラジカル等の発生をみる。

虚血後再循環時の脳血流が維持されれば、虚血時間がある程度長く続いても脳機能の回復が期待

\*東京都職員共済組合青山病院麻酔科

\*\*日本医科大学麻酔科

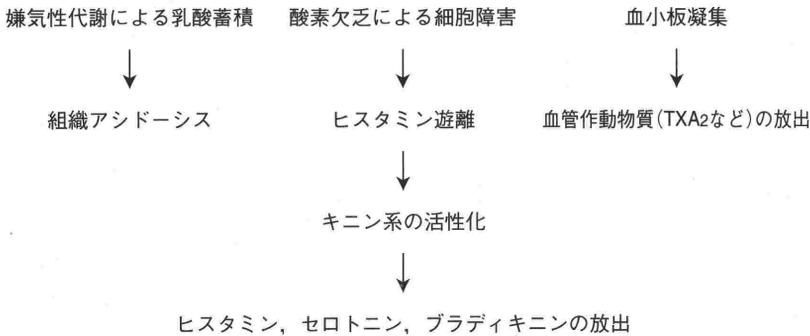


図1 末梢循環不全 (微小循環障害)

できる事が、電気生理学的に示唆された。また脳虚血後の神経機能が虚血後の脳灌流状態と何らかの関連を持つものと考えられる報告も見られる。

#### ① non-reflow phenomenon

脳虚血後循環が再開しても早期に血流のみられない領域が存在する<sup>4)</sup>。これが虚血後の不可逆性脳障害の原因とするものである。その内容は血液の性状変化 (血液粘度上昇, 凝血塊・血栓形成) や脳血管攣縮 (Ca, トロンボキサン, セロトニンなどが関与), グリア細胞の膨化が見られる。しかしこれに対し実験により短時間の血流遮断では発生しないとの報告もある。

#### ② 遅発性脳血流減少

脳虚血後に血流の再開した後一過性に血流が増加 (反応性充血期) するが、その後に徐々に血流が減少した状態にある<sup>5)</sup>。この反応性充血期は見られないこともある。

この血流減少は数時間すると血流の回復を見るがこの間に神経細胞の予後が決まってしまう可能性が高い。この原因として脳血管の攣縮や細胞腫脹による血管内狭窄, 血栓形成, 血液粘稠度の上昇, 血液凝固系の亢進, Ca イオンの蓄積などがあり、現在ではこちらが虚血後脳障害の本態であろうと考えられている。しかし脳血管攣縮を抑制する目的で Ca 拮抗薬を投与しても虚血後の脳低灌流は改善するが神経学的改善は必ずしも見られないことが解っている。

その原因として投与薬物の量や血流改善の不均一などが考えられる。また再循環後の脳内 Ca イオンの経時的蓄積も見られ、それは細胞障害の結

果として Ca イオンが蓄積するだけではなく Ca イオンの蓄積が細胞障害を引き起こすという考えが主流となっている。

細胞内 Ca 濃度の上昇で一連の細胞障害が発生する機序は、細胞内に増加した Ca イオンは①種々の蛋白分解酵素を活性化することにより蛋白分解を引き起こし、血管機能障害や浮腫, 細胞死を引き起こす。②蛋白磷酸反応により、遺伝子の表現形や蛋白質合成を変化させ、遅発性細胞死を引き起こす。③ NO synthase を活性化させることによりフリーラジカルを発生させ血管機能障害や浮腫を引き起こす。などというものである (図2)。

#### (4) Ca イオンの細胞内蓄積

##### ① 虚血による ATP の涸渇

ATP 減少により Ca イオンの汲み出しができなくなる。ATP 依存性の Ca イオンポンプ不全や Na ポンプ不全による Na 濃度が上昇すると、Na 細胞内外濃度格差を利用して行われる Ca イオン汲み出しの抑制が生じる。そして Ca イオン濃度の上昇が ATP の涸渇をさらに助長する。

##### ② 細胞内 Ca イオン濃度上昇と受容体

脳虚血によりグルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性アミノ酸 (EAA) がシナプス前膜より放出される。グルタミン酸受容体の分類としては、inotropic receptor と metabotropic receptor に分けられる。グルタミン酸が後膜のレセプター (inotropic receptor) と結合することにより Ca イオンチャネルが開き細胞内に Ca イオンの流入がおこる。このシナプス後膜にある EAA レセプターにはいくつかの種類が知られている。グルタ

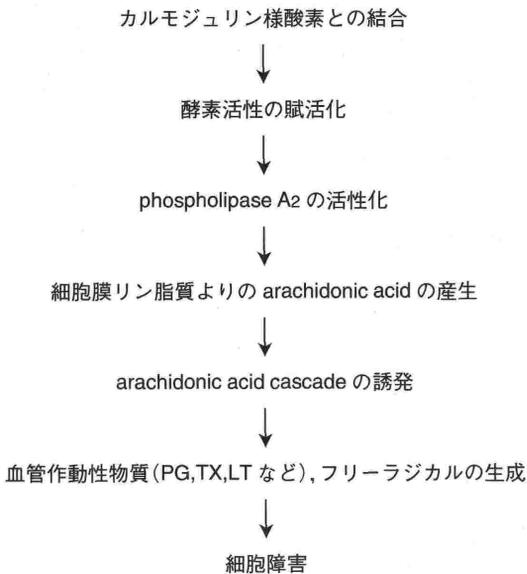


図2 細胞内 Ca 濃度の上昇

ミン酸受容体としては N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, カイニン酸 receptor,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptor (キスカル酸 receptor と呼ばれる) に分類される。NMDA receptor は受容体作動性 Ca イオンチャネルを直接開き、細胞外からの Ca イオン流入を招く (Mg イオンでブロックされる)。また カイニン酸 receptor と AMPA receptor は、グルタミン酸が作用することにより Na 及び K チャネルを直接開く。そして細胞は脱分極し膜電位依存性の Ca イオンチャネルを開口、細胞外より Ca イオンの流入が起こる。この膜電位依存性 Ca イオンチャネルは脱分極時の電位、開口時間差により L, T, N 型に分類されている。ニカルジピン等の Ca 拮抗薬は L 型のみ抑制する。

metabotropic receptor は、グルタミン酸が結合することにより phospholipase C が活性化され phosphatidylinositol-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) より inositol-triphosphate (IP<sub>3</sub>) を生成させる。これにより細胞内小胞体より Ca イオンが遊離する (InsP<sub>3</sub>-induced Ca release) (図3)。

Ca 拮抗薬を表に示す。このなかでジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬は BBB をよく通過するといわれているが、先に述べた L 型チャネルのみ

抑制し虚血後の Ca イオン濃度上昇を完全には抑制できない。力価は①フルナリジン②ベラパミル③ジルチアゼム④ジヒドロピリジン系といわれている<sup>6)</sup>。また非特異的 Ca 拮抗薬としての Mg が注目されている<sup>7)</sup>(表)。

### ③細胞内においての小胞体からの遊離

InsP<sub>3</sub>-induced Ca release; 前述。また細胞内での Ca イオン濃度の上昇ははそれ自体がアゴニストとなり更に Ca イオン濃度上昇となる (ryanodine receptor → Ca induced Ca release)。

### (5) Ca イオンやフリーラジカルによる細胞障害

Ca イオンによる細胞障害はフリーラジカルによる細胞障害を伴う。脳虚血により ATP の分解がおきると hypoxanthine が増加する。この hypoxanthine を xanthin oxidase が代謝することによりフリーラジカルが生成され、細胞障害が引き起こされる。この時再灌流が成立して酸素が供給されることにより Ca イオンは xanthine dehydrogenase を xanthin oxidase に変換しフリーラジカルを発生させる (xanthin oxidase, hypoxanthine 反応)。

Ca イオンの細胞内流入により phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) が活性化されることにより細胞障害が発生する。Ca イオンはカルモジュリン様酵素と結合して酵素活性を賦活させる (2 次的酵素群の生成; PLA<sub>2</sub> などこれらに含まれる)。次に細胞膜リン脂質よりのアラキドン酸が産生されアラキドン酸カスケードが誘発される。そして各種血管作動性物質や NO synthase 活性化、顆粒球の活性化、フリーラジカルの生成により細胞障害を来す。

Ca イオンによる細胞障害以外に他の機序によるフリーラジカルの細胞障害も挙げられる。フリーラジカルの発生機転として、虚血によるミトコンドリアの酸化還元電位の破壊による O<sub>2</sub><sup>-</sup> (スーパーオキシド) の発生がある。O<sub>2</sub><sup>-</sup> は Fe の存在下でより毒性の強い OH<sup>·</sup> (ヒドロキシラジカル) となりさらに細胞障害を増強する。

### (6) 蘇生後症候群の治療

蘇生後症候群の治療は循環の回復、維持と細胞保護につきる。そのために各種の治療法が試みられている。

虚血により傷害された神経細胞の回復には好気性代謝による ATP の産生が必要である。そのためには十分な循環の確保 (酸素供給) と酵素活性を回復させる。酵素活性の回復には全脳虚血によ

受容体作動性 Ca チャネル  
(receptor-operated calcium ion channels : ROC)

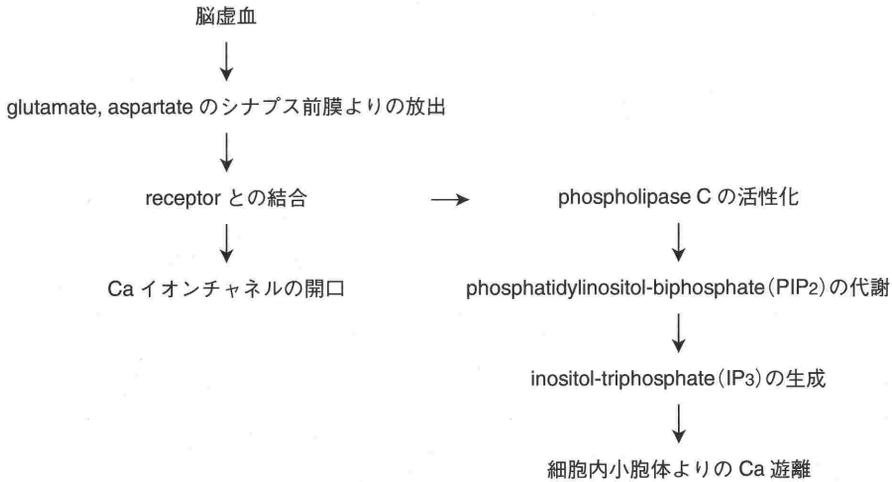


図3 カルシウムの細胞内蓄積

表 カルシウム拮抗薬

Dihydropyridine 誘導体	; ニフェジピン, ニモジピン, ニカルジピン
Benzothiazepin 誘導体	; ジルチアゼム
Diphenylalkilamin 誘導体	; フルナリジン, リドフラジン, ベラパミル
非特異的 Ca 拮抗薬	; Mg <sup>2+</sup> など

り生じたアシドーシスの補正も必要である。

脳蘇生を考えた場合、一時的な心拍再開は蘇生につながらないのが現状である。蘇生に要する時間が長くなることにより遅発性神経細胞死がより広範な領域で生じる。脳蘇生における最も重要なファクターが心肺蘇生までの時間であることは当然であるが、それをある程度延長できる可能性がある。一つは蘇生前後の薬物療法、もうひとつは低体(脳)温の保護効果である。これらの脳保護治療の如何によっては神経学的予後を改善しうる可能性が考えられている。

#### ① バルビタール

バルビタールは神経伝達系(シナプス伝導)の抑制や抗痙攣作用、ライソゾーム膜の安定化、フリーラジカル反応の抑制、遊離脂肪酸と c-AMP の減少、細胞内 Ca イオン濃度の低下などの作用

が見られるという。しかしバルビタールは細胞代謝そのものを抑えるものではなく、予防的投与は有効であるが一旦成立した虚血に対しては効果がないとの報告もある<sup>8)</sup>。

#### ② ステロイド

ステロイドの薬効は細胞損傷の発生予防や細胞のカテコラミンに対する感受性強化、血糖値の維持、貪食球の過剰反応阻害、炎症反応の抑制である。

ステロイドの蘇生後、ショック時における薬理作用は未だに確定していないが、リポコルチン合成促進による細胞損傷の発生予防や炎症反応の抑制、カテコラミンに対する感受性強化などが考えられている。リポコルチンは phospholipase A2 活性を阻害し、アラキドン酸生成を抑制する。

#### ③ 重炭酸ナトリウム

アルカリ化薬としての重炭酸ナトリウムへの評価は否定的な報告も多い。CPR 時は中心静脈血と動脈血間の炭酸ガス分圧格差や pH が拡大し、中心静脈血の高炭酸ガスアシドーシスが顕著となる。ここに重炭酸ナトリウムを投与することによりこの傾向が増大し髄液の pH も低下したとの報告もある<sup>9)</sup>。換気不良の影響も大であり炭酸ガスの排出には心拍出量の増加や過換気が必要となる。もし重炭酸ナトリウムを使用するならば少量ずつ

ゆっくりと投与しその効果を見るべきである。この欠点を補うには  $\text{HCO}_3^-$  や  $\text{CO}_2$  も発生しない薬物, Carbicarb ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  と  $\text{NaHCO}_3$  の合剤→本邦未発売) や THAM などの別の緩衝薬が必要となる。

#### ④ ジクロール酢酸 (DCA)

細胞内で pyruvate の代謝を亢進させる作用を持つ。pyruvate dehydrogenase (PDH) を分解する PDH kinase の反応を阻害することにより末梢組織での乳酸, pyruvate の酸化を促進し TCA 回路を円滑に作動させる。しかし長期投与で催奇性, 発癌性の報告もあり, さらなる研究が必要である。

#### ⑤ Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬投与は虚血前投与では虚血により誘発される細胞内 Ca イオン増加を阻止し著効を示すが, 既に増加してしまった細胞内 Ca イオンに対する虚血後投与による抑止作用は弱い。また Ca イオンに対するすべての receptor をブロックすることはできない。

#### ⑥ 興奮性アミノ酸 (EAA) 拮抗薬

完全脳虚血の治療には無効であるが部分虚血では有効との報告もある。一方虚血前の投与では有効性が認められている。この EAA の増加は虚血中～虚血解除直後でありその後速やかに低下する。一旦 EAA により誘発された Ca イオン増加などの細胞内代謝異常は後から EAA 拮抗薬が投与されても効果がない。

#### ⑦ 蛋白分解酵素阻害薬

心肺蘇生後のショック離脱期においては, 急性臓器不全や, 多臓器不全を発症する。この臓器不全は組織低酸素状態や灌流異常, chemical mediator による傷害である。ライソゾーム酵素の一つ, 蛋白分解酵素 (プロテアーゼ) は内皮細胞などの障害時と好中球の貧食, 殺菌作用時よりの流出が見られる。アプロチニン, ガベキセート, ウリナスタチン, ナファモスタットなどがあり, 各種の chemical mediator に作用する。

#### ⑧ 低体温療法

低体温療法など蘇生後の脳保護治療の如何によっては, 遅発性増加型などの症例で神経学的予後を改善しうる可能性が考えられる。低体温療法は脳の酸素要求量を低下させ低酸素脳を保護するだけでなく, 脳温上昇を抑えラジカル産生を抑制すること。また脳血液量の減少から頭蓋内圧を下げ, 血液凝固機能の減少から微小循環を改善させ, さらに神経シナプスの興奮に伴うシナプス脳損傷を軽減させることなどが目標とされ現在は多くの施設で試みられている<sup>10)</sup>。しかし蘇生後には循環動態の不安定があり低体温療法の施行には慎重さが要求される。

## 文 献

- 1) Negovsky VA : The second step in resuscitation-The treatment of the "post-resuscitation disease". Resuscitation 1 : 1-7, 1972
- 2) 坂部武史, 森本康裕 : 虚血性脳障害の病体生理, 脳蘇生—その現状と将来—(新井達潤編)真興交易医書出版部, 東京, 1993, pp. 29-53
- 3) Pulsinelli WA, Brierly JB, Plum F : Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol 11 : 491-498, 1982
- 4) Ames A III, Wright RL, Kowada M, et al : Cerebral Ischemia II, The no-reflow phenomenon. Am J Pathol 52 : 437-53, 1968
- 5) Hossmann KA, Kleihues P : Reversibility of ischemic brain damage. Arch Neurol 29 : 375-84, 1973
- 6) van Zwieten PA : Differentiation of calcium entry blockers onto calcium channel blockers and calcium overload blockers. Eur Neurol 25 : (suppl 1), 55-69, 1986
- 7) 大川雅廣 : 完全全脳虚血後の脳障害に及ぼす硫酸マグネシウムの効果に関する研究. 麻酔 41 : 341-55, 1992
- 8) Gisvold CM, Safer P, Hendrickx HHL, et al : Thiopental treatment after global brain ischemia in pigtailed monkeys. Anesthesiology 60 : 88-96, 1984
- 9) Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al : End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. JAMA 262 : 1347-51, 1989
- 10) 林 成之 : CPA に伴う全脳虚血患者に対する脳低温療法. 蘇生 14 : 61-6, 1996