

綜 説

くも膜下出血後脳血管攣縮の発生機序と病態

本 郷 一 博

信州大学医学部脳神経外科学教室

**Mechanism and Pathophysiology
for the Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage**

Kazuhiro HONGO

*Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine***Key words:** cerebral vasospasm, subarachnoid hemorrhage, endothelium-derived relaxation, nitric oxide, protein kinase C

脳血管攣縮, くも膜下出血, 内皮依存性弛緩, 一酸化窒素, プロテインキナーゼ C

I はじめに

脳血管攣縮 (cerebral vasospasm) とは, くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) あるいは細菌性髄膜炎などの病態に伴って生ずる脳動脈の一過性の狭小化であり, その支配領域に脳虚血症状, 脳梗塞症状が出現する。基礎疾患としては他に, 頭部外傷, 下垂体卒中なども挙げられるが, 頻度的にも臨床問題となるのは, 脳動脈瘤破裂後の SAH においてである。

脳血管攣縮は1951年, Ecker と Riemenschneider¹⁾ により脳動脈瘤破裂の患者に行った脳血管撮影ではじめてその存在が明らかにされた。その後, 本病態の発生機序の解明, その予防および治療法が長年に渡り研究されてきているが, 多くの実験的臨床的研究にもかかわらず, 未だ解決がみられていない。

本稿では, 著者自身の研究結果を踏まえ, 脳動脈瘤破裂に伴う SAH 後脳血管攣縮の発生機序, 病態に関して概説する。

II 脳血管攣縮の頻度および病態

脳動脈瘤破裂による SAH の年間発生率はおよそ人口10万人あたり10~20人であり²⁾, その約50%に脳血管攣縮が生じ, 約15%に脳血管攣縮による脳梗塞が発生すると言われている^{3) 4)}。図1に血管攣縮の実例を提示した。

脳血管攣縮の特徴は, SAH 発症後, 数日間の潜伏期をおきおよそ6日から16日前後に, 7日後あたりをピークに出現することである。そして, 1~2週間持続した後に血管攣縮は回復し, 1カ月後にはほとんど消失する。この間の脳血管攣縮の影響により脳梗塞が永続的な後遺症として残る場合, あるいは致死的となる場合がある。脳血管攣縮は, 単なる血管の収縮と異なり, 出血後血管の狭窄までに数日間の遅延があり, さらにそれが1~2週間持続する点が特徴的である。

III 脳血管攣縮の本態は?

脳血管攣縮が, 血管の持続収縮か, あるいは器質的変化によるものであろうか。Smithら⁵⁾は, 血管撮影上狭窄している部分を病的に検索し, 著明な内膜肥厚を観察し, 血管攣縮は単なる血管の収縮ではなく, 内膜の肥厚性変化に伴った相対的な血管内腔の狭小化

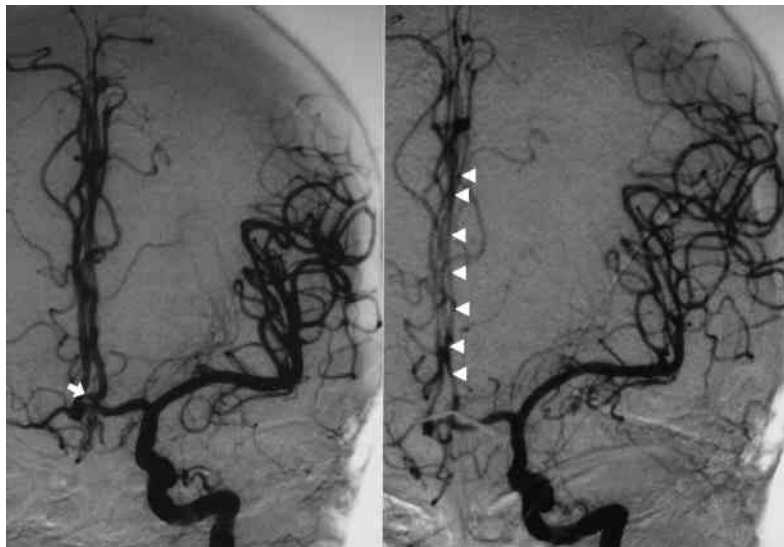


図1 左内頸動脈撮影前後像 左：術前、右：術後1週間
前交通動脈瘤(矢印)を認めており(左)、術後クリッピングにより動脈瘤が消失している。前大脳動脈全域にわたり血管の狭小化(矢頭)が認められる。

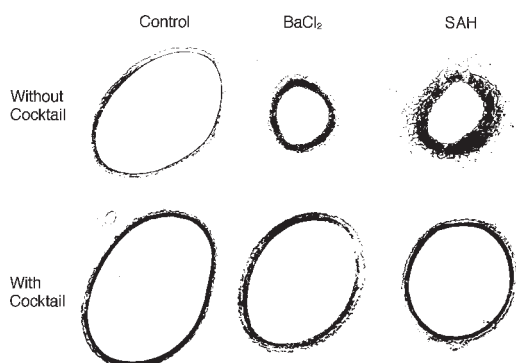


図2 家兎摘出脳底動脈の顕微鏡写真

左列が正常家兎摘出血管，中央列が摘出血管に BaCl_2 ($3 \times 10^{-3}\text{M}$) を作用させたもの。右列がくも膜下出血兎の摘出脳底動脈。Cocktail (10^{-4}M papaverine, $2 \times 10^{-4}\text{M}$ sodium nitroprusside, 10^{-5}M adenosine を含む Krebs 液) の投与前(上段)および投与後(下段)。くも膜下出血後摘出血管も血管拡張薬で拡張がみられている。Toruidin blue 染色。(文献7より)

と推察した。また、Mizukami ら⁹⁾は、ヒトの剖検脳で血管内膜下の線維化を伴う内膜肥厚および血管攣縮の寛解した血管平滑筋で中膜筋層の萎縮を認め、血管攣縮が、内膜肥厚による相対的な内腔の狭小化と考えた。

動物実験では、くも膜下出血後の摘出脳血管がパパペリン、アデノシンその他の血管拡張薬により拡張が

得られること(図2)^{7,8)}、また臨床上、塩酸パパペリンの選択的動注により血管攣縮の寛解が得られること^{9) 10)}などより、その本態は、主として血管平滑筋の持続収縮であると考えられる。

IV 発生機序

脳血管攣縮の発生機序に関しては多くの因子が考えられるが、その原因を、血管内膜肥厚による血管内腔の狭小化、血管平滑筋の異常収縮、血管拡張作用の障害に分けて考えることができる。

A 内膜肥厚に関して

先にも述べたが、くも膜下出血後、血管内膜の肥厚が起こることが示されている。また、Sasaki ら¹¹⁾は、犬においてくも膜下出血の際の急激な頭蓋内圧の上昇が血管内皮間接合を解離させ、血漿成分が血管壁内に透過沈着し、平滑筋細胞の増殖、内膜の肥厚、筋層の肥厚を来し、血管内腔の狭窄を生ずることを示した。

B 血管平滑筋の収縮に関して

血管平滑筋収縮機構に関しては細胞内カルシウムイオンが関与しているが、特に近年、細胞内シグナル伝達経路についての解明が進んでおり¹²⁾、 Ca^{2+} /calmodulin/myosin light chain kinase (MLCK) 系、protein kinase C (PKC) 系、mitogen-activated protein kinase (MAPK) 系などが主なものとして知られている(図3)。

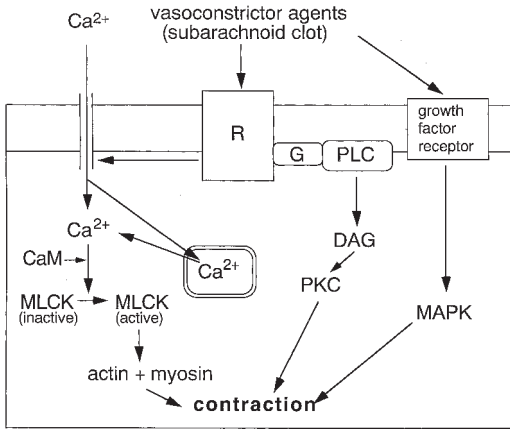


図3 脳動脈平滑筋収縮の細胞内メカニズム

R: receptor, G: G-protein, PLC: phospholipase C, CaM: calmodulin, MLCK: myosin light chain kinase, DAG: diacylglycerol, PKC: protein kinase C, MAPK: mitogen-activated protein kinase.

MLCK系による収縮は、古くから知られるもので、細胞膜にあるカルシウムチャンネルを介して流入したCa²⁺の細胞内濃度の急激な上昇により賦活されmyosin light chain kinaseが活性化され、actin-myosinの筋収縮が起こる。これが、血管平滑筋収縮の基本的な機序であると考えられる。

SAHにより血液から多くの血管収縮物質がくも膜下腔に放出される。脳血管に対する収縮作用を有する物質を表1にあげたが、これら多くの血管収縮物質が動物の血管攣縮モデルでMLCK系を介して収縮することは、多くのデータから支持されている。この中で、赤血球の溶解により産生、遊離されるoxyhemoglobinの関与が特に注目されている。Oxyhemoglobinの作用としては、血管収縮作用^{13)–15)}の他に、活性酸素の産生と白血球遊走を促進し、動脈壁内外におけるフリーラジカル反応、炎症反応を惹起する。フリーラジカル反応による脂質過酸化により動脈壁DAG含量が増加し、従ってPKC(後述)が持続的に活性化される^{16) 17)}。また、血管内膜に作用して内膜依存性の弛緩反応を抑制することによりさらに血管収縮を増強している。

血管攣縮の起因物質が確定できない状況であっても、カルシウムイオンの細胞内流入を阻止すれば、MLCK系が賦活されることなく、従って血管攣縮の発生を予防したり、あるいは寛解が得られると考えられ、カルシウム拮抗薬に関して多くの研究が行われ

表1 内因性脳血管収縮物質

amines:	adrenaline noradrenaline serotonin
proteinaceous:	angiotensin oxyhemoglobin fibrin degradation products histamine* thrombin* endothelin
lipids:	prostaglandins (F2 α , F1 α , A1, A2, B1, B2, D2, E1, E2) thromboxane A2 hydroperoxides
K+	

*: 内皮存在下では拡張を起こす

た¹⁸⁾。特に、nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, nifedipineなどのdihydropyridine系のカルシウム拮抗薬は、脳血管の拡張作用が強く、心機能には影響がより少ないため^{19)–21)}、多く臨床に用いられている。しかし、カルシウム拮抗薬の使用によっても、脳血管攣縮の十分な寛解は得られるに至っていない。

C 細胞内 protein kinase C (PKC) 系の関与

脳血管攣縮に際して、血管収縮は持続しているにもかかわらず細胞内のCa²⁺濃度がすでに減少していたり、収縮の程度とMLCKのリン酸化の程度が必ずしも一致しない^{22)–24)}ことより、血管平滑筋収縮の維持には細胞内Ca²⁺濃度の上昇が必ずしも必要ではないと考えられるようになった。

まず、Rasmussenら²⁴⁾により脳血管の持続的な収縮においてCa²⁺と連動しない収縮機構としてPKCが、脳血管攣縮に重要な役割を担っているという考えが提唱された。また、脳血管攣縮がカルシウムチャンネル拮抗薬に対して十分な効果が得られていないという事実は、脳血管攣縮が細胞膜の受容体やイオンチャンネルのみの異常ではなく、細胞内のシグナル伝達の異常も関与していることを示唆するものである。

その後、脳血管攣縮とPKCとの関連に関して多くの研究が行われている。Nishizawaら^{25) 26)}は、犬の摘出脳血管において、一酸化窒素(Nitric Oxide: NO)はPKCのactivityを抑制することにより血管の弛緩を惹起し、くも膜下出血に際してはこのNOによる

PKC activity の抑制が障害されることにより PKC 依存性の血管収縮が起こることを示した。Asano ら¹⁶⁾¹⁷⁾は、oxyhemoglobin のフリーラジカル反応により脂質過酸化が生じ、それにより動脈壁内 diacylglycerol (DAG) 含量が増加することを示し、従って oxyhemoglobin が PKC を持続的に活性化することに関与するとした。

D 血管拡張作用の障害

一方、血管は収縮と拡張とのバランスで緊張が保たれていることから、血管拡張の障害も血管攣縮の重要な因子となりうるだろうと考えられる。

E 血管内皮の血管壁緊張に対する役割

血管内皮から血管弛緩作用を持つ物質が放出されていることは、1980年 Furchgott と Zawadzki²⁷⁾の acetylcholine を用いた研究により明らかとなり、内皮依存性弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) と呼ばれ、その後、血管内皮に関する多くの研究がなされた。その後この弛緩因子は acetylcholine で誘発される以外に、bradykinin など他の血管作動性物質により誘発されることが示された²⁸⁾⁻³¹⁾。

犬および家兎の摘出脳底動脈の内皮を除去した血管標本で、KCl あるいは serotonin (5-Hydroxytryptamine : 5-HT), prostaglandin F_{2α} などの血管収

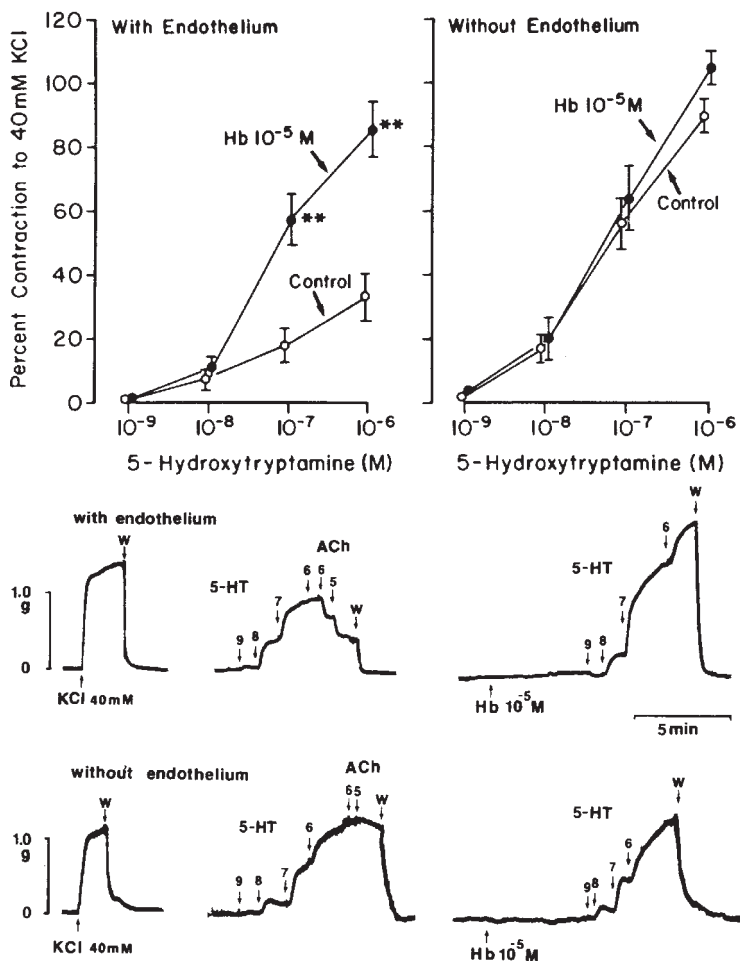


図4 上段は、正常家兎の摘出脳底動脈において Oxyhemoglobin (Hb) 前投与での 5-HT による収縮を内皮の有無で比較したもの。内皮の有無は acetylcholine に対する拡張反応の消失で確認している。下段は、5-HT の KCl 40mM に対する収縮比で内皮の有無でそれぞれプロットしたもの。(文献34より)

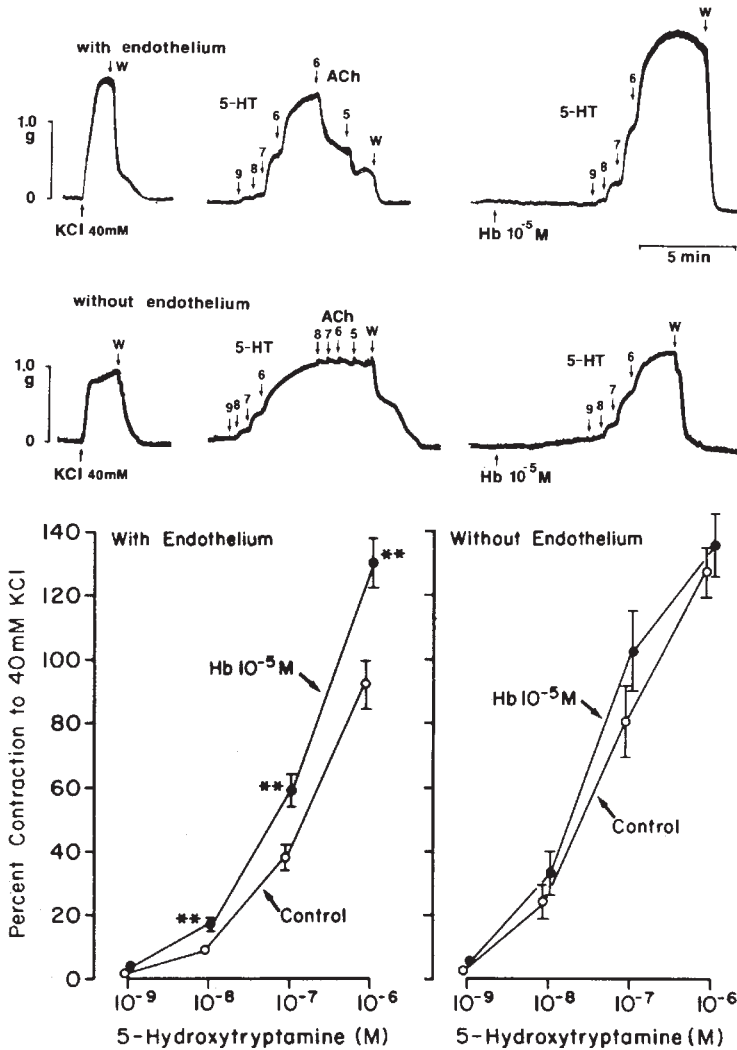


図5 くも膜下出血後の家兔の摘出脳底動脈において図4と同様の操作を行ったもの。(文献34より)

縮物質による収縮が増強することから³²⁾、これらの血管も内皮依存性に弛緩することが示された。さらにEDRFは、自発的にも放出されていることが示され³³⁾、このことは家兔の脳底動脈でも証明された(図4)³⁴⁾。さらに、SAHを惹起した家兔脳底動脈では、oxy-hemoglobinにより収縮が増強することより本因子の放出が抑制されていることが示された(図5)。また、頭蓋外血管と比較すると頭蓋内血管で内皮依存の血管拡張が強く現れることが家兔の血管で示された³⁵⁾。現在はこの内皮依存性の血管弛緩因子はNOであることが証明されている³⁶⁾⁻³⁸⁾。

F 実験モデルについて

*In vitro*の摘出血管での実験の際、従来の方法は血管をstrip³⁹⁾にしたり、ring状⁴⁰⁾にして等尺性の変化を測定するものであったが、この方法は決して生理的なものではなく、薬物は血管内膜側、外膜側いずれにも同時に作用する。くも膜下出血では、血管外に出た血液および血管作動物質が血管外より作用しており、*in vitro*の実験系においても血管外膜側からの作用の有無、内膜側外膜側の反応性の差などを明確にする必要がある。この点を考え、著者は、新たな実験システムを考案作成した(図6)^{41) 42)}。本実験システムを用

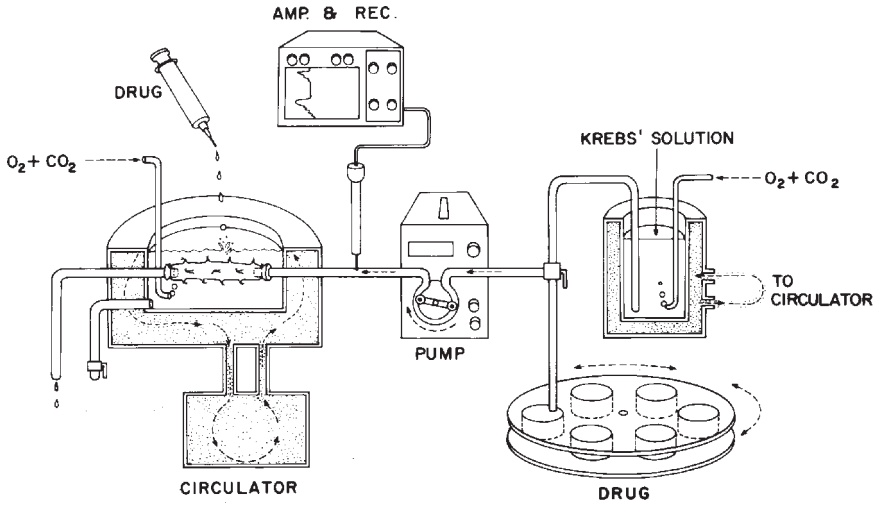


図6 摘出脳血管の内膜側外膜側分離環流システム

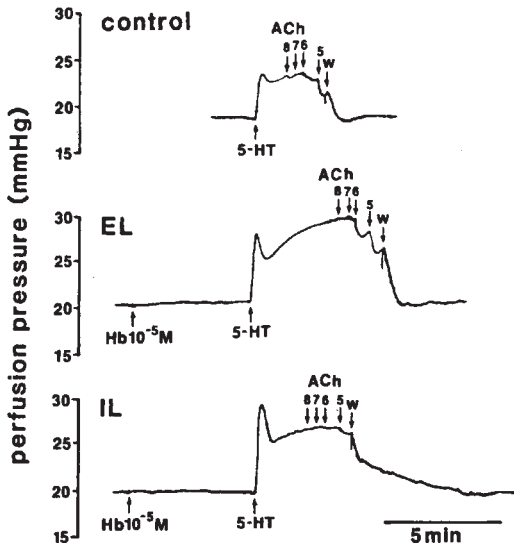


図7 Oxyhemoglobin (Hb) 前処置後、5-HT によって惹起した収縮を acetylcholine (ACh) により拡張させたもの。ACh を血管外膜側 (EL), 内膜側 (IL) より分離して投与した際の波形。(文献41より)

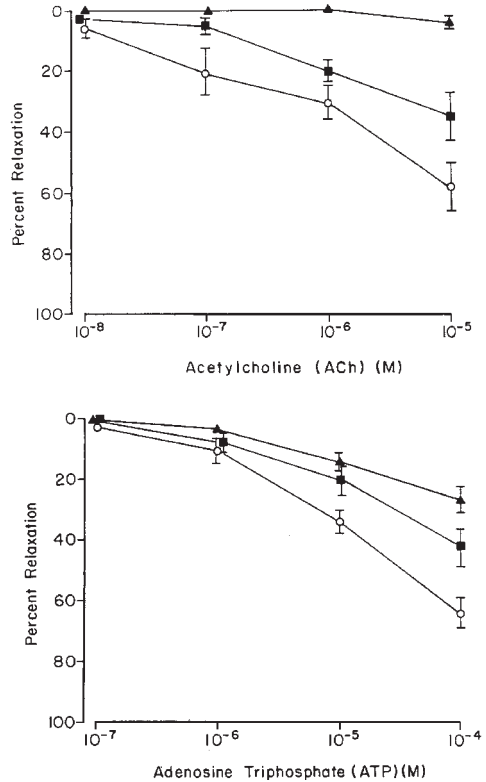


図8 図7で得られた結果をグラフ化したもの。血管外膜側 (■) および血管内膜側 (▲) より Oxyhemoglobin 10^{-5} M を前処理したもの。○: コントロール 上段は acetylcholine により血管拡張を惹起したもの、下段は adenosine triphosphate により血管拡張を惹起したもの。(文献41より)

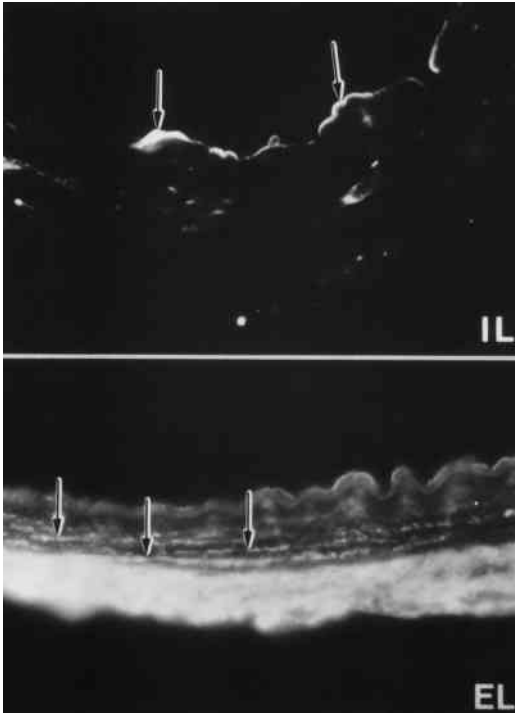


図9 家兔脳底動脈を環流システムで環流し、血管内膜 (IL) (上段) および外膜側 (EL) (下段) から oxyhemoglobin を投与した後、免疫組織学的染色を行ったもの。Hemoglobin の存在 (矢印) が高輝度に表示されている。(文献41より)

いることにより、KCl, serotonin などによる血管収縮は血管内外いずれからも惹起されることが確認された。

文 献

- 1) Ecker A, Riemenschneider PA : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurysms. J Neurosurg 8 : 660-667, 1951
- 2) Weir B : Aneurysm affecting the nervous system. 1st ed, pp 19-20, Williams & Wilkins, Baltimore, 1987
- 3) Weir B : Aneurysm affecting the nervous system. 1st ed, pp 505-517, Williams & Wilkins, Baltimore, 1987
- 4) Wilkins RH (ed) : Cerebral arterial spasm : Proceedings of the second international workshop. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980
- 5) Smith RR, Clower BR, Peeler DF Jr, Yoshioka J : The angiopathy of subarachnoid hemorrhage : angiographic and morphologic correlates. Stroke 14 : 240-245, 1983
- 6) Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y : Is angiographic spasm real spasm? Acta Neurochir (Wien) 34 : 247-259, 1976
- 7) Hongo K, Nakagomi T, Lehman RM, Ogawa H, Kassell NF : Intravascular agents reverse experimental vasospasm. Cerebral Vasospasm. pp 443-447, Raven Press, New York, 1988
- 8) Nakagomi T, Kassell NF, Hongo K, Sasaki T : Pharmacological reversibility of experimental cerebral vasospasm. Neurosurgery 27 : 582-586, 1990
- 9) Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K : Superselective intra-arterial infusion of papaverine

さらに本実験システムを用いて行った実験で、oxyhemoglobin は血管外からも有意に血管の弛緩反応を抑制することが示され (図 7, 8), また oxyhemoglobin が血管外より血管平滑筋層内に到達していることも免疫組織学的検索ではじめて明らかにされた (図 9)⁴¹⁾。

G 血管内皮依存性収縮物質, endothelin

血管内皮から血管拡張を惹起する物質 NO が放出されていることが明らかにされたが、血管収縮を起こす物質も内皮より放出されていることも知られており、これが endothelin というペプチドであることが証明され⁴³⁾、脳血管攣縮との関連が多く研究された。Endothelin がくも膜下出血後、血清中の濃度が上昇し⁴⁴⁾、犬において endothelin のくも膜下腔への投与により血管の収縮を来すことも示された⁴⁵⁾。さらに、endothelin は 10^{-11} 程度の低濃度でも血管収縮を惹起し、収縮の持続も長い⁴⁶⁾。また、endothelin 受容体の拮抗薬である TA-0201で血管攣縮が抑制されることより⁴⁷⁾、endothelin は脳血管攣縮の原因として関与している可能性もあると考えられている。

V おわりに

くも膜下出血後脳血管攣縮の発生の機序について、著者の研究結果を踏まえ、血管収縮の増強、拡張の障害という点を中心に発生機序につき概説した。多くの因子がその発生に関与しており、機序解明には、今後の更なる研究が必要である。

- for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 77 : 842-847, 1992
- 10) Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS : Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77 : 848-852, 1992
 - 11) Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, Fujiwara S, Zuccarello M : Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 63 : 433-440, 1985
 - 12) Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG : Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 76 : 967-1003, 1996
 - 13) Toda N, Shimizu K, Ohta T : Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. *J Neurosurg* 53 : 312-322, 1980
 - 14) Okamoto S, Handa H, Toda N : Role of intrinsic arachidonate metabolites in the vascular action of erythrocyte breakdown products. *Stroke* 15 : 60-64, 1984
 - 15) Toda N : Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries. *Am J Physiol* 258 : H57-H63, 1990
 - 16) Asano T, Matsui T : Current controversies concerning the pathogenetic mechanism underlying cerebral vasospasm. *Crit Rev Neurosurg* 4 : 369-379, 1994
 - 17) Asano T, Matsui T : The "radical view" of cerebral vasospasm. *Crit Rev Neurosurg* 6 : 268-280, 1996
 - 18) Hongo K, Kobayashi S : Calcium antagonists for the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage, review article. *Neurosurgical Research*. 15 : 218-224, 1993
 - 19) Rowland E, Evans T, Kriker D : Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. Intracardiac electrophysiological study. *Br Heart J* 42 : 124-127, 1979
 - 20) Ribeiro K, Brandon T, Debauche T, Marako PR, Miller RR : Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion : comparative effects of verapamil and nifedipine. *Am J Cardiol* 48 : 69-74, 1981
 - 21) Triggler D, Janis R : The 1, 4-Dihydropyridine receptor : a regulatory component of the Ca channel. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 : S949-S955, 1984
 - 22) Walsh MP : Calcium-dependent mechanisms of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol* 69 : 771-800, 1991
 - 23) Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG : Mechanism of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 75 : 967-1003, 1996
 - 24) Rasmussen H, Takuwa Y, Park S : Protein kinase C in the regulation of smooth muscle contraction. *FASEB J* 1 : 177-185, 1987
 - 25) Nishizawa S, Peterson JW, Shimoyama I, Uemura K : Relation between protein kinase C and calmodulin systems in cerebrovascular contraction : investigation of the pathogenesis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 31 : 711-716, 1992
 - 26) Nishizawa S, Nezu N, Uemura K : Direct evidence for a key role of protein kinase C in the development of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 76 : 635-639, 1992
 - 27) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
 - 28) De Mey JG, Vanhoutte PM : Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol (Lond)* 316 : 347-355, 1981
 - 29) Furchgott RF : The requirement for endothelial cells in the relaxation of arteries by acetylcholine and some other vasodilators. *Trends Pharmacol Sci* 2 : 173-176, 1981
 - 30) Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D : Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 2106-2110, 1982

- 31) Furchgott RF: The role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 53:557-573, 1983
- 32) Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T, Lehman RM, Torner JC, Hongo K, Lee J: Effect of removal of the endothelium on vasoconstriction in canine and rabbit basilar arteries. *J Neurosurg* 68: 757-766, 1988
- 33) Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Newby AC, Henderson AH: The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. *Nature* 308: 645-647, 1984
- 34) Hongo K, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Ogawa H, Vollmer DG, Lehman RM: Subarachnoid hemorrhage inhibition of endothelium-derived relaxing factor in rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 69: 247-253, 1988
- 35) Nakagomi T, Hongo K, Kassell NF, Sasaki T, Lehman RM, Vollmer DG, Torner JC: Pharmacological comparison of endothelium-dependent relaxation of isolated cerebral and extracerebral arteries. *J Neurosurg* 69: 580-587, 1988
- 36) Rapaport RM, Draznin MB, Murad F: Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic LGMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 306: 174-176, 1983
- 37) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-529, 1987
- 38) Ignaro LJ: Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 65: 1-21, 1989
- 39) Bohr DF, Goulet PL, Tauini AC: Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiol* 12: 478-485, 1961
- 40) Bevan JA: Some characteristics of the isolated sympathetic nerve-pulmonary artery preparation of the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 137: 213-218, 1962
- 41) Hongo K, Ogawa H, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Lehman RM: Comparison of the intraluminal and extraluminal inhibitory effect of hemoglobin on the endothelium-dependent relaxation of the rabbit basilar artery. - Pharmacological and immunohistochemical studies -. *Stroke* 19: 1550-1555, 1988
- 42) Hongo K, Kobayashi S, Kassell NF: In vitro perfusion system for the study of cerebral vasospasm. *Cerebral Vasospasm*, pp 203-206, University of Tokyo Press, 1990
- 43) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988
- 44) Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y, Emori T, Marumo F, Hirakawa K: Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 2: 1402, 1989
- 45) Ide K, Yamakawa K, Nakagomi T, Sasaki T, Saito I, Kurihara H, Yasizumi M, Yazaki Y, Takakura K: The role of endothelium in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 11: 101-104, 1989
- 46) Asano T, Ikegaki I, Suzuki Y, Saito S, Shibuya M: Endothelin and the production of cerebral vasospasm in dogs. *Biochem Biophys Res Commun* 31: 1345-1351, 1989
- 47) Kikkawa K, Saito A, Iwasaki H, Ban Y, Yasoshima A, Yamauchi-Kohno R, Hoshino T, Murata S: Prevention of cerebral vasospasm by a novel endothelin receptor antagonist, TA-0201, *Cardiovasc Pharmacol* 34: 666-673, 1999

(H 11. 12. 8 受稿)