

脳浮腫とフリーラジカル

池田 幸穂

東京医科大学八王子医療センター脳神経外科

Brain Edema and Free Radicals

Yukio Ikeda

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

Abstract

This review outlines the basic concepts and pathophysiological aspects of the chemistry of free radicals in all forms of brain injury and brain edema. Brain edema, defined as an abnormal accumulation of fluid associated with volumetric enlargement of the brain, is complicated and multifactorial, and it is still a serious complication of strokes, brain tumors, brain abscesses and hypoxic injury. Recent experimental studies have demonstrated that free radicals play an important role as chemical mediators in causing brain edema and brain damage. Pharmacological antagonism of free radicals with free radical scavengers shows beneficial therapeutic results. Future research into brain edema and optimal combinations of therapeutic regimens is expected to improve the management of patients with brain edema.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 120-129)

Key words: brain edema, brain injury, free radicals

はじめに

フリーラジカルが頭部外傷、脊髄損傷、脳虚血、さらに慢性の神経変性疾患（Alzheimer病、Parkinson病、Huntington病）など、多くの神経疾患の病態に深く関与していることが指摘されている。一方、脳梗塞、頭部外傷および脳腫瘍に伴う脳浮腫は、現在もお克服しなければならない重要な病態であり、その病態形成の1つにフリーラジカルの役割が注目されている。脳浮腫は、脳実質の細胞内および細胞外腔、ときにはその両者に異常な水分量の貯留・増加をきたす病態である。脳浮腫は頭蓋内圧亢進を起し、脳ヘルニアを生じ、脳幹機能障害そして死へと至らしめるもの

である¹⁻³。1967年、Klatzo⁴は、脳浮腫を血液脳関門（blood-brain barrier, BBB）の破壊の有無により vasogenic edema（血管原性浮腫）と cytotoxic edema（細胞障害性浮腫）に分類し、さらに1975年、Fishman⁵は、interstitial edema（間質性浮腫）を追加し、3型に分類している。

私は、昭和52年に日本医科大学を卒業し、開講間もない脳神経外科学教室に入局した。教室の中澤省三教授は、「日本の脳神経外科の創始者」である中田瑞穂教授（新潟大学脳研究所初代所長、第1回日本脳神経外科学会総会の会長）のお弟子さんであり、研究テーマが「脳浮腫および意識障害の生化学的研究」であった（写真1）。入局後、現在の日本医科大学高度救命救急センターに年代を変えて計3回出向したが、私の

研究テーマとなった「脳浮腫・脳腫脹」を臨床の場で数多く経験し、その病態の解明と治療手段の重要性を肌で感じた。日本で始めていた脳浮腫研究の展開をさらに米国留学に求めた。あくまで脳神経外科医の視点からの研究の方向性であり、その目的に合致したのが、Johns Hopkins 大学脳神経外科の Donlin M. Long 教授であった。Long 教授は臨床と基礎研究のバランス感覚に富んだ、私が最も畏敬する脳神経外科医である（写真 2）。昭和 61 年から 63 年の 2 年間米国留学の機会を得た。Long 教授から、「脳浮腫におけるフ

リーラジカル（free radical：FR と略す）の役割とフリーラジカルスカベンジャー（free radical scavenger：FRS と略す）の治療効果」の研究テーマをいただき、その後の私の研究の方向性が決まった。

本稿では、著者の関与した実験的知見も含めて、脳浮腫の病態と治療について、特に FR の視点を中心に論述したい。

活性酸素・フリーラジカルと神経障害

脳は酸素消費量が多く酸化ストレスを受けやすく、また大量の不飽和脂肪酸を含んでいるために、FR が産生されやすい環境下にある。FR は、生体の構成成分である膜脂質、蛋白、DNA などを攻撃して、種々の損傷を引き起こす^{6,7}（図 1）。脳血管障害、特に脳虚血に関する基礎的研究が現在まで精力的になされ、活性酸素・FR がその病態に深く関与し、治療的視点から、種々の FRS の有効性が指摘されてきた^{8,9}。しかし、FRS が臨床的な有効性を得ることによってはじめて、活性酸素・FR の学問体系が臨床の現場での市民権を確立できるものと考えられる。幸いなことに、本邦で開発された FRS である edaravone が臨床の場に登場し、新たな段階に入った。



写真 1 中田瑞穂教授と中澤省三教授



写真 2 Long 教授と Johns Hopkins 大学 脳神経外科（1987 年）

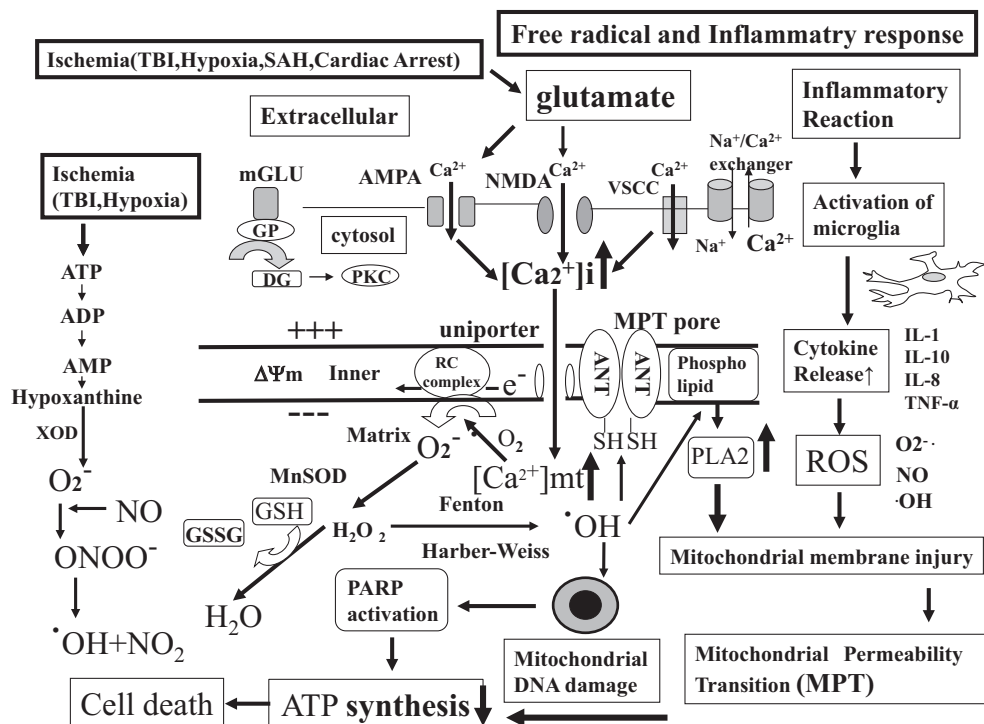


図1 脳浮腫および脳虚血の分子メカニズム

外傷性脳浮腫とフリーラジカル

重症頭部外傷後に発生する外傷性脳浮腫の病態は、BBBの傷害と考えられている。BBBの傷害により血漿蛋白と水分が脳の細胞外腔に漏出し、細胞外腔の Na^+ は水とともに増加し、 K^+ は減少する。この変化は主として灰白質よりも白質に著しく認められる。また、血管内皮細胞における血管透過性亢進は、頭部外傷の代表的実験モデルである脳凍結損傷で明らかな脳浮腫の生成に先立ってみられ、凍結損傷後のごく早期の変化であることが指摘されており、その病態に種々のchemical mediatorの存在が注目されている。BBBの透過性を亢進させるchemical mediatorとして、bradykinin, serotonin, histamine, arachidonic acidそしてFRが報告されている¹⁰。これらの中で、Kontosら¹¹は頭部外傷における精力的な実験的検討から、FRの重要性を報告している。彼らは、fluid-percussionによる頭部外傷モデルを用い、損傷部位でsuperoxide radicalsが産生されることを指摘し、特にarachidonic acidの代謝過程でFRが産生されるとしている。しかもsuperoxide radicalsの産生は受傷後1時間においても持続しており、FRSによる実際的な治療上の意義が論じられている。また頭部外傷によりFRが過剰産生されると、内因性FRSであるsuperoxide

dismutase (SOD)などが消耗され、枯渇する可能性が考えられるが、実際、alpha-tocopherol(vitamin E), retinoic acid(vitamin A), ascorbic acid(vitamin C), ubiquinones (coenzyme Q)などの内因性FRSが、実験的頭部外傷や脊髄損傷後に枯渇することが報告されている。治療的な視点から、Longら¹²は、すでに1972年、外傷性脳浮腫に対してFRSによる治療の可能性を指摘していたが、当時実用的なFRSがなかったため、十分な検討を施行するに至らなかった。Superoxide radicalの消去剤であるSODの出現は、FRの概念を化学から生化学の領域に大きく前進させた点で、その意義は大きい。Chanら¹³は、free SODにより脳凍結損傷モデルで生じる外傷性脳浮腫を軽減しえなかったが、liposome SODで脳浮腫抑制効果を認めたと報告し、またSODを過剰発現したトランスジェニックマウスでも、外傷性脳浮腫を軽減させた¹⁴。FRSが適材・適所に機能することにより治療効果をあげること、このことはFRが本病態に深く関与していることを示唆している¹⁵。

【外傷性脳浮腫の実験的検討】

①脳凍結損傷モデルの作成

ネコおよび雄性Wistarラットを用い、ドライアイスによる脳凍結損傷を作成した(図2)。脳含水量の測定は、specific gravity (SG)法あるいは乾燥重量

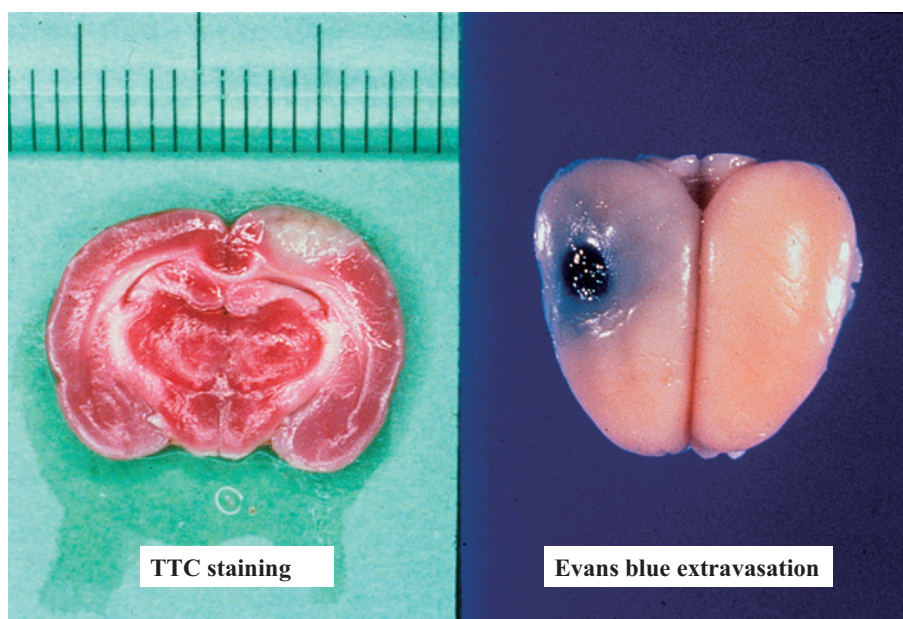


図2 脳凍結損傷モデル（ラット脳冠状断）—損傷部梗塞壊死巣（TTC 染色），脳血液関門破綻（Evans blue 漏出）

法により行った。BBBの機能については、脳損傷作成前、Evans blueを静注し、検討を行った。脳含水量の増加およびEvans blueの漏出は損傷直下の白質を中心に広く認められた。特に白質主体に発生するvasogenic typeの脳浮腫を論じる場合、ヒトの脳は白質の占める割合が多く、その点、ネコの解剖学的特徴がヒトに近く、より安価であるラット脳は白質の部分が少なく、動物の選択はネコが好ましい。

②脳損傷部位におけるsuperoxide radicalの定性的検出

損傷部位におけるsuperoxide radical発生の検出は、両側に骨窓を作成し、nitroblue tetrazolium (NBT)法により行った。NBTは元来、yellowの水溶性の色素であるが、superoxide radicalと反応すると不溶性のblueの沈殿物へと変化し、この反応を利用してsuperoxide radicalの検出を試みた。一側大脳半球に脳凍結損傷を作成後、NBT溶液を脳表塗布したところ、患側大脳表面はblueへと変化し、脳凍結損傷でsuperoxide radicalの発生が確認された^{16,17}。

③ラット脳凍結損傷モデルにおけるsuperoxide radical消去能の測定

凍結損傷脳におけるsuperoxide radical消去能の経時的変動を後述する電子共鳴スピン法（electron spin resonance；ESR法）で検討すると、対側に比較し、損傷後早期より患側のsuperoxide radical消去能の低下が明らかになり、内因性FRSシステムが脳外傷後の早期の標的になることが示唆された¹⁸（図3）。

④SODの効果

SODの半減期を延長したpolyethylene glycol (PEG)-SODを損傷前に腹腔内投与し、損傷24および48時間後に屠殺した。また、free SODを損傷時静脈内投与し、以後20分間にわたりSODを持続投与し、損傷6時間後に屠殺した。FreeおよびPEG-SODは、損傷後6、24、48時間での脳含水量増加およびEvans blueの広がりを抑制しなかった¹⁷。

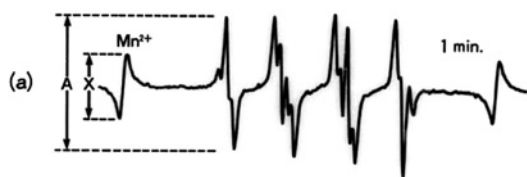
⑤鉄キレート剤deferoxamine (DFO)の効果

鉄イオンを介したHarber-Weiss反応により生成され、もっとも反応性に富むとされているhydroxyl radicalの消去剤である鉄キレート剤DFOの効果を検討した。DFOを損傷前から投与した群では、脳含水量増加およびEvans blueの広がりを有意に抑制した。DFOを損傷後から投与した群では6時間において脳含水量増加およびEvans blueの広がりを有意に抑制したが、24時間では抑制効果は認めなかった¹⁹（図4）。この結果は、外傷性脳浮腫の発生に鉄イオンを介した、いわゆるHarber-Weiss反応により生成されるhydroxyl radicalの存在が重要であり、hydroxyl radical消去剤の有効性が確認された^{20,21}。

腫瘍性脳浮腫とフリーラジカル

腫瘍性脳浮腫は臨床上重要であり、生命予後や神経症状の発現に直接影響を与える。腫瘍性脳浮腫の病態は、腫瘍内血管透過性の亢進の関与が想定されている²²

Determination of Superoxide Dismutase Activity By Electron Spin Resonance Spectrometry Using the Spin Trap Method



ESR spectrum of DMPO-O₂⁻ spin adduct produced by xanthine oxidase. Relative signal intensity is expressed in the following equation

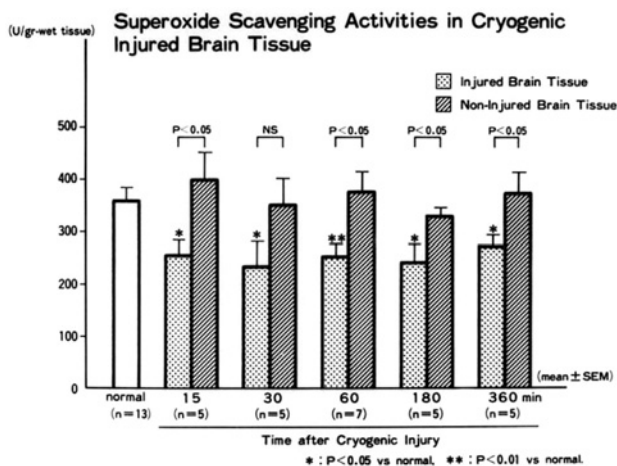
$$\frac{\text{signal intensity (A)}}{\text{Mn}^{2+} \text{ marker intensity (X)}}$$


図3 脳凍結損傷部における脳内 superoxide 消去能の経時的変化

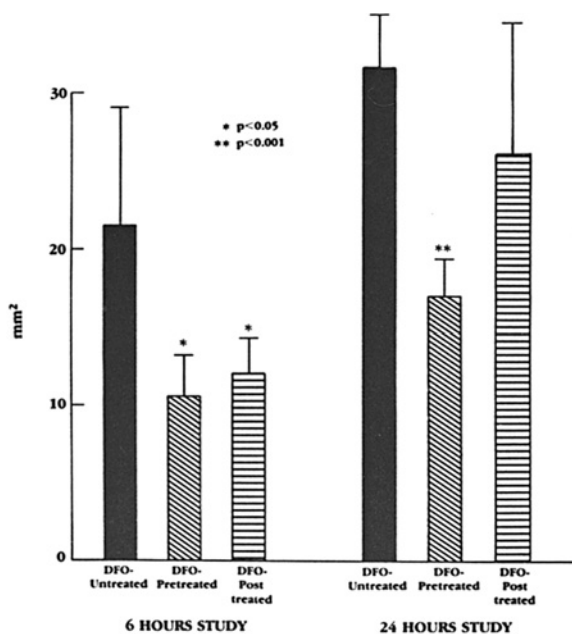


図4 脳凍結損傷に対する鉄キレート剤 deferoxamine の脳保護効果

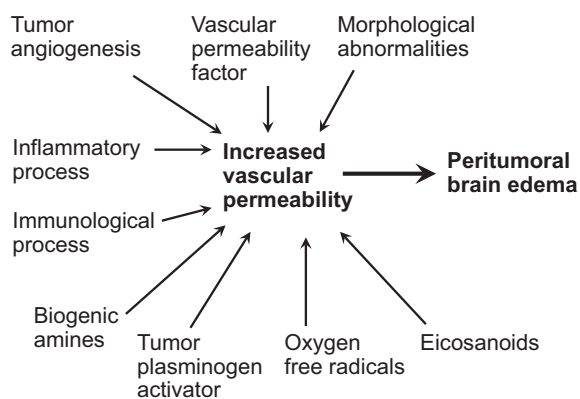


図5 腫瘍性脳浮腫の病態

(図5). 腫瘍内血管透過性亢進には、まず腫瘍の持つ形態学的異常をあげることができる。腫瘍が成長発育するために必要な新生血管は、腫瘍より産生されるいくつかの tumor angiogenesis factor によるものと考えられている。この新生血管は、immaturity を示し、endothelial fenestration, tight junction の破壊, cytoplasmic vesicles の増加を認め、これらの所見は腫瘍内血管に BBB が存在しないことを示唆している。一方、腫瘍が産生する種々の生化学的物質も腫瘍内血管透過性亢進に関係するものと考えられている。それらの物質として、serotonin, arachidonic acid, bradykinin, vascular permeability factor, tissue

plasminogen activator などをあげることができる。FR が本病態の発生にどの程度関与するかについては不明であるが、tumor promotion に FR が関与し、FR が腫瘍を抑制する報告²³ が散見されている。また、興味ある報告として腫瘍細胞に superoxide radical の産生能のあることが指摘されている。また、Oberley ら²⁴ は、腫瘍細胞の一般的特徴として Mn-SOD や CuZn-SOD 値の低下と superoxide radicals の産生をあげており、SOD を投与することにより腫瘍細胞の増殖を抑制すると報告している。また、SOD 以外の catalase や glutathione peroxidase といった FRS のレベルが低値に傾いているとの報告もなされている。一方、SOD をはじめとする腫瘍内の FRS の動態は、化学療法や放射線療法の感受性を左右することも考えられている。

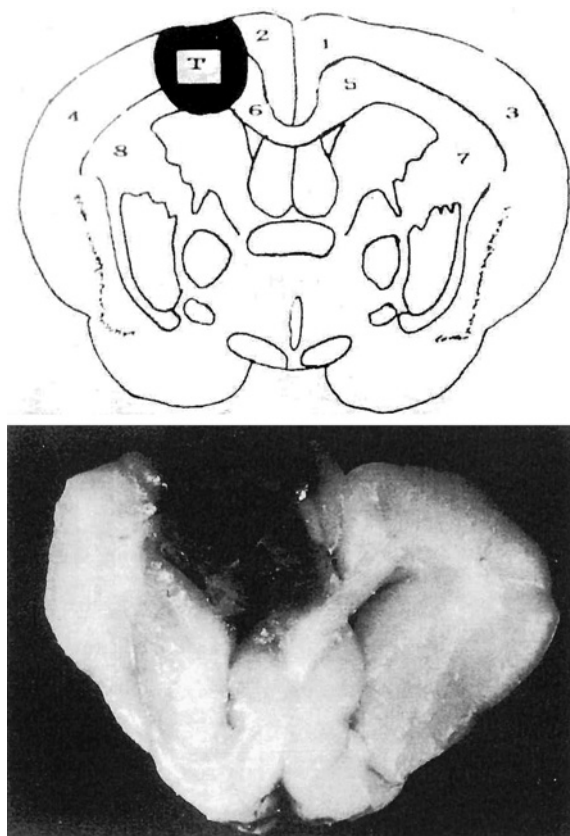


図6 実験的脳腫瘍と脳含水量測定部位

【腫瘍性脳浮腫に関する実験的検討 (I)—SOD の効果】

①ウサギの右大脳半球に VX 2 carcinoma 細胞を移植し、実験的脳腫瘍を作成した。本腫瘍は、移植後1週間目に腫瘍の発生を認め、以後急激に増大し、約2週間目に死亡する。動物を無処置群、PEG-SOD 初期投与群、PEG-SOD 後期投与群の3群に分類し、移植13日目に屠殺した。脳含水量はSG法により測定した。腫瘍移植13日目で直径5~7mmの脳実質内腫瘍の発生を見た。(図6)。脳腫瘍に隣接した白質を中心にSG値の低下を認め、中等度の腫瘍性脳浮腫が発生していた。しかし、PEG-SODの初期および後期投与による各部位におけるSG値の変化は認められなかった。すなわち、PEG-SOD投与による本モデルにおける腫瘍性脳浮腫抑制効果は認められなかった¹⁶。

②VX 2 carcinoma 細胞および9 L glioma 細胞の superoxide radical 産生能の検出を前述のNBT法により施行した。さらに、free SOD、PEG-SODの直接投与により腫瘍細胞内の superoxide radical 産生能を抑制しうるかどうかにについて検討した。VX 2 carcinoma および9 L glioma 細胞の cytoplasm, nucleus が blue に染色され、superoxide radical 産生

が確認された。しかし、free SOD、PEG-SOD投与による腫瘍内NBT反応を阻止することができなかった。腫瘍細胞からの superoxide radical 産生能は、FRが一般的に血管透過性亢進の病態に深く関与していることを考慮すると、腫瘍血管透過性亢進により発生する腫瘍性脳浮腫の一因となりうる可能性はあるものの、FRの主たる産生部位である腫瘍細胞内へのSODの移行が必要であると考えられた(図7)¹⁶。

【腫瘍性脳浮腫に関する実験的検討 (II)—ステロイドの腫瘍内直接投与の効果】

腫瘍性脳浮腫に対しステロイドは有用であり、それはステロイドの持つ多面的機能が治療効果を生んでいるものと考えられている²⁴。しかし、長期間の投与や大量投与は全身の副作用が生じ、使用期間や投与量に限界のあることもよく知られた事実である。一方、種々の疾患に対する関節腔内や髄腔内投与さらに皮膚への直接塗布など、すでに臨床的に局所投与がなされており、ステロイドの全身の副作用を軽減し、より長期間にわたる投与法を勘案した脳内直接投与も可能と考える。

今回、osmotic pumpを使用して、脳腫瘍床内に dexamethasone を持続的に注入し、腫瘍性脳浮腫に対する有効性を検討した。前述と同様に、ウサギの右大脳半球に VX2 carcinoma 細胞を移植し、実験的脳腫瘍とした。動物は3群に分類した。無治療群、dexamethasone 全身投与群、dexamethasone 腫瘍床内局所投与群(osmotic pumpを使用して微量の持続投与)。Dexamethasoneの全身および局所投与は、腫瘍移植3日目と7日目の2つのタイミングとして、移植後13日目に屠殺し、SG法にて含水量測定を施行した。両治療群では、いずれも同等の腫瘍性脳浮腫抑制効果を認めた。また移植後3日目からの投与群では、有意に腫瘍抑制効果も認めた(図8)。また、生存期間を観察した検討では、無治療群に比べ、両治療群で有意に生存期間の延長が認められた。腫瘍性脳浮腫に対する dexamethasone 腫瘍床内局所投与の可能性が示唆された²⁵。

脳虚血再灌流障害・虚血性脳浮腫とフリーラジカル

脳虚血後の再開通によって病態が悪化する脳虚血再灌流障害は、臨床的に重要である。この病態に果たすFRの役割が指摘されている。

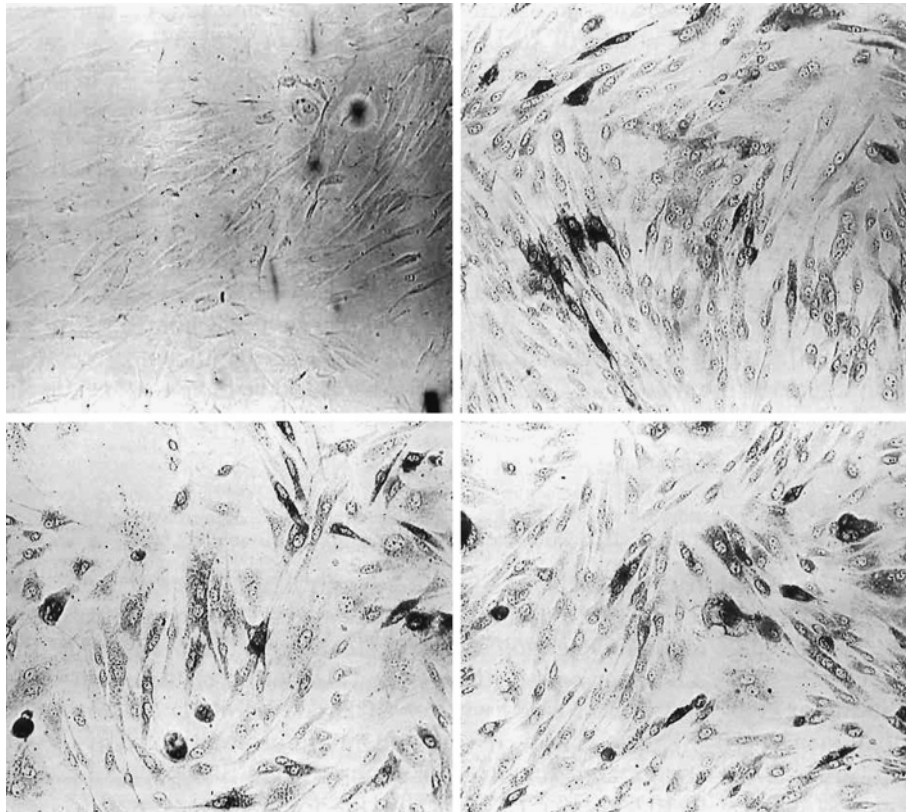


図7 腫瘍細胞の superoxide 産生能の検出 (nitroblue tetrazolium ; NBT 法)

A : 未治療 VX2 carcinoma 細胞

B : 未治療 VX2 carcinoma 細胞 + NBT

C : VX2 carcinoma 細胞 + NBT + free superoxide dismutase (SOD)

D : VX2 carcinoma 細胞 + NBT + polyethylene glycol-superoxide dismutase (PEG-SOD)

[脳虚血性再灌流障害に関する実験的検討]

①戸田らは、脳虚血—再灌流が可能な Pulsinelli らのラット脳4血管閉塞モデルをさらに再現性のあるモデルに改良し、その有用性を検討した。雄性 Wistar ラットを用い、第2頸椎部分で椎骨動脈を顕微鏡下に電気凝固・切断し、24時間後両側総頸動脈を15分、30分および45分閉塞した後再灌流した。このモデルを用い、脳血流、脳波、脳エネルギー代謝(6.3 T NMR 装置)、脳浮腫の動態(脳含水量測定を乾燥重量法)を測定した。脳血流は虚血により90%以上の血流低下を示し、再灌流で虚血前の状態に回復した。脳波では虚血後平坦となり、再灌流12時間以内で正常に回復した。脳のエネルギー代謝も虚血により低下し、再灌流により回復した。また、再灌流1時間後と48時間後に二相性の脳含水量増加を示した。今回の改良モデルは、椎骨動脈を顕微鏡下に確認して切断することで、椎骨動脈の血流を完全に遮断することが可能であり、極めて再現性に富むモデルとなることを証明した²⁶。

②細胞障害性の強い hydroxyl radical に継続して生

じる脂質過酸化反応を介して一重項酸素が産生されることが指摘されている。L-histidine は、分子量155.2の塩基性アミノ酸であり、強力な一重項酸素消去能が指摘されており、すでに心保護薬として臨床応用されている。Rose Bengal/光照射反応で一重項酸素の産生を ESR 法で確認し 25 mM 以上の L-histidine により、その産生を抑制した。L-histidine に一重項酸素消去能の存在を in vitro ESR 法にて確認した²⁷。

③川本らは、上記ラット4血管閉塞改良モデルにおける L-histidine の細胞外 glutamate 濃度に対する作用および遅発性神経細胞壊死に及ぼす影響を検討した。細胞外 glutamate 濃度を microdialysis 法で計測し、海馬 CA-1 領域の細胞脱落の程度を 1 mm あたりの神経細胞密度として計測した。L-histidine は、細胞外 glutamate 濃度および遅発性神経細胞壊死を抑制した²⁸。この結果より脳虚血再灌流障害における FR と興奮性アミノ酸との相互作用の存在が示唆された。

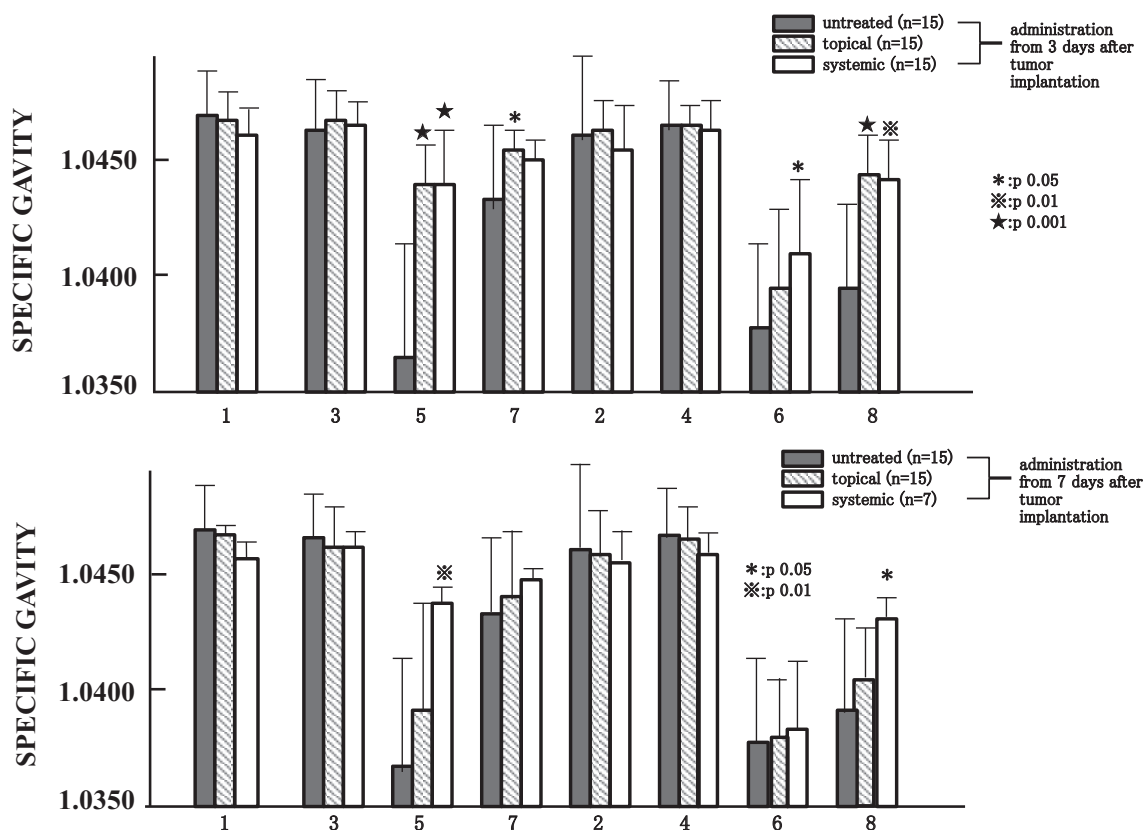


図8 腫瘍性脳浮腫 (8カ所) に対する dexamethasone 全身投与と局所投与の効果

電子スピン共鳴法 (ESR 法) による
フリーラジカル消去能測定

ESR 法は FR を特異的に検出・測定する方法である。ESR 法には、in vitro, in vivo の 2 つがあり、両者を駆使することから多くの知見が集積されつつある。一般に FR は生物学的濃度が低く、半減期が短いことから直接の測定が困難である。スピントラップ法は不安定な FR をスピントラップ剤と反応させ、より安定な FR 種 (スピニアダクト) に変換し検出することで、不安定な FR 種を同定する手法である。

[In vitro ESR 法による FR の検出に関する実験的検討]

① Superoxide radical および hydroxyl radical 消去能の測定

DMPO をスピントラップ剤として使用し、ESR spectrometer にて DMPO-superoxide スピニアダクトおよび DMPO-hydroxyl radical スピニアダクトを分析した。

② 一酸化窒素 (NO : nitric oxide radical) 消去能
NOC-7-(1-hydroxy-2-oxo-(N-methyl-3-amino-propyl)-3-methyl-1-triazene) から放出される NO ラジカルを ESR 法により検出した。スピントラップ剤 carboxy-PTIO(2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-1-oxyl 3-oxide) を使用した。

③ 一重項酸素 (singlet oxygen) 消去能の測定
一重項酸素を発生させるため、光増感剤 Rose bengal (100 mM) に光照射 (6,000 Lux, 30 分) した。冷光源のケーブルを反応槽に装着し、反応槽内の照度をモニターした。反応メジウム内で発生する一重項酸素を ESR 法で検出することを試みた。スピントラップ剤として TEMP (2,2,6,6-tetramethylpiperdine) を用いた。

④ edaravone の FR 消去能の測定
edaravone は、わが国で開発され、世界初の脳保護薬 (FRS) として、臨床実地場で使用されている。適応として、脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作傷害、機能障害の改善である。脳卒中ガイドラインでも、edaravone に脳梗塞 (血栓性、塞栓性) 急性期の治療法として脳保護作用が期待される薬剤として推奨されている。In vitro ESR 法から、edaravone に hydroxyl radical 消去能の存在が確認された。また、

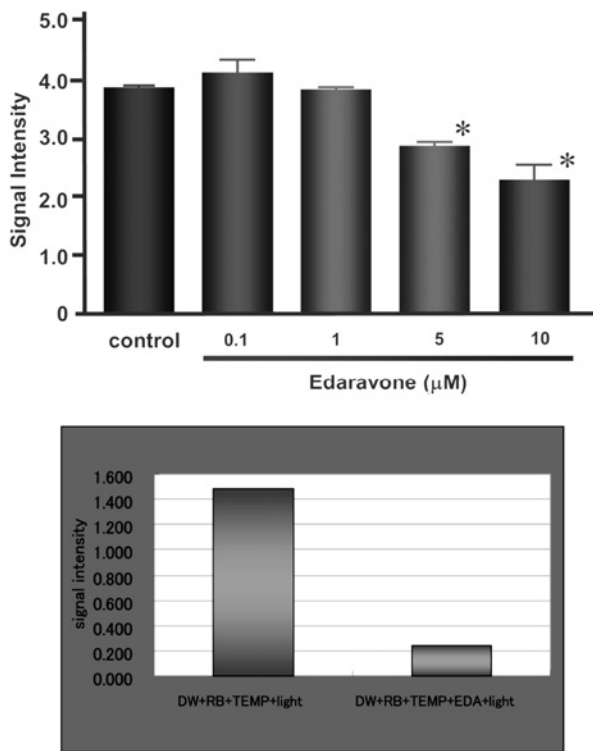


図9 Electron spin resonance (ESR 法) による Edaravone のフリーラジカル消去能測定
 <左上: hydroxyl radical 消去能, 左下: singlet oxygen 消去能, 右: NO 消去能>

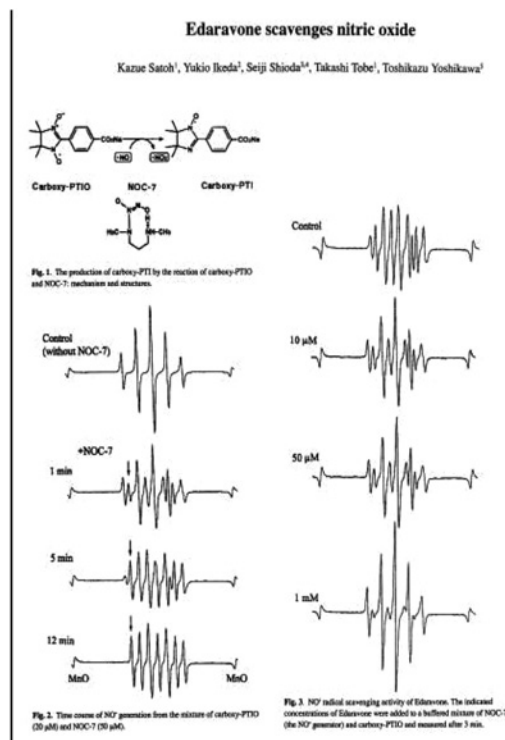


Fig. 1. The production of carboxy-PTI by the reaction of carboxy-PTIO and NOC-7: mechanism and structures.
 Fig. 2. Time course of NOC-7 scavenging activity of Edaravone. The indicated concentrations of Edaravone were added to a buffered mixture of NOC-7 (the NO⁺ generator) and carboxy-PTIO and measured after 3 min.
 Fig. 3. Time course of NOC-7 scavenging activity of Edaravone. The indicated concentrations of Edaravone were added to a buffered mixture of NOC-7 (20 μM) and NOC-7 (20 μM).

表1 脳卒中患者における酸化ストレス・マーカー

I. Biomarker of lipid peroxidation
Aldehydes: malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynonenal (HNE)
Alkanes: n-pentane, ethane
Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARs)
Lipid hydroperoxides
Isoprostanes
II. Biomarker of DNA oxidation and protein oxidation
8-hydroxy-2-deoxy-guanosine (8-OHdG)
Protein carbonyls
3-nitrotyrosine
III. Antioxidants
Superoxide dismutase (SOD)
Vitamin A (retinol)
Vitamin C (ascorbic acid), ascorbate radicals
Vitamin E (α-tocopherol)
Uric acid
Glutathione (GSH)
Coenzyme Q ₁₀
IV. Oxidative stress induced proteins and other metabolites
Thioredoxin (TRX)
Heat shock protein
Heme oxygenase-1 (HO-1)
Bilirubin

一重項酸素消去能, さらに NO radical 消去能の存在を報告した²⁷ (図9)。

酸化ストレス・マーカーの臨床的有用性

頭部外傷, 脳梗塞やくも膜下出血に伴う脳損傷に関するバイオマーカーの検討が注目されている。その代表的なマーカーとして, S-100 蛋白, neuron-specific enolase (NSE), creatine phosphokinase isoenzyme BB (CPK-BB), myelin basic proteinなどをあげることができる。一方, 酸化ストレスのバイオマーカーとして, 表1のごとく, その臨床的有用性に関するデータが最近集積されつつある²⁹。今後, さらなる開拓が期待されている。

おわりに

脳浮腫の病態と治療法の開拓について, 特にFRの視点を中心に概説した。脳浮腫は, 古くから脳神経疾患の根幹をなす病態であり, 現在もその存在は脳神経外科臨床の重要な課題である。病態解析が, 常に新しい視点から展開されているが, 臨床実地に還元される治療法の開拓はまだまだ十分とはいえない。「脳浮腫研究の歩み」は, いつも slow but steadyである。近い

将来, より有効な治療法の開拓が望まれる.

文 献

1. 中沢省三: 脳浮腫の生化学. 神経進歩 1984; 28: 589-598.
2. 池田幸穂, 中沢省三: 脳浮腫とフリーラジカル. フリーラジカルの臨床 1990; 5: 133-140.
3. 池田幸穂: 脳浮腫の治療: 最近の進歩. 神経進歩 2006; 50: 291-304.
4. Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropath Exper Neurol 1967; 26: 1-14.
5. Fishman RA: Brain edema. New Engl J Med 1976; 293: 706-711.
6. Lewen A, Matz P, Chan PH: Free radical pathway in CNS injury. J Neurotrauma 2000; 17: 871-890.
7. Ikeda Y, Long DM: Review article. The molecular basis of brain injury and brain edema. Neurosurgery 1990; 27: 1-11.
8. 池田幸穂, 松本 清: 脳保護療法: フリーラジカルスカベンジャー. 分子脳血管病 2002; 1: 133-140.
9. 池田幸穂, 中島 智, 大野晋吾ほか: 脳神経外科領域におけるフリーラジカルスカベンジャー応用の現状と展望. 東医大誌 2004; 62: 246-252.
10. Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, Scilling L: Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb Blood Flow Metab 1988; 8: 621-634.
11. Kontos HA, Povlishock JT: Oxygen free radicals in brain injury. CNS Trauma 1986; 3: 257-263.
12. Long DM, Maxwell RE, Choi KS, Cole HO, French LA: Multiple therapeutic approaches in the treatment of brain edema induced by a standard cold lesion. In Steroids and Brain edema. (Reulen HJ, Schurmann K, eds), 1972; pp 87-94, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York.
13. Chan PH, Longar S, Fishman RA: Protective effects of liposome-entrapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. Ann Neurol 1987; 21: 540-547.
14. Chan PH, Yang GY, Chen SF, Carlson E, Epstein CJ: Cold-induced brain edema and infarction are reduced in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. Ann Neurol 1991; 29: 482-486.
15. 池田幸穂, 望月由武人, 松本 清: 頭部外傷とフリーラジカル. Clin Neurosci 2001; 19: 578-580.
16. Ikeda Y, Anderson JA, Long DM: Oxygen free radicals in the genesis of traumatic brain edema and peritumoral brain edema. Neurosurgery 1989; 24: 679-685.
17. Ikeda Y, Brelsford KL, Ikeda K, Long DM: Oxygen free radicals in traumatic brain oedema. Neurological Res 1989; 11: 213-216.
18. Ikeda Y, Toda S, Wang M, Nakazawa S: Early changes of blood-brain barrier and superoxide scavenging activity in rat cryogenic brain injury. Acta Neurochir [Suppl] 1994; 60: 136-138.
19. Ikeda Y, Ikeda K, Long MD: Protective effect of the iron-chelator deferoxamine on cold-induced brain edema. J Neurosurg 1989; 71: 233-238.
20. Ikeda Y, Ikeda K, Long MD: Comparative study of different iron-chelating agents in cold-induced brain edema. Neurosurgery 1989; 24: 820-824.
21. Ikeda Y, Long MD: Comparative effects of direct and indirect hydroxyl radical scavengers on traumatic brain oedema. Acta Neurochirgica (Suppl) 1990; 51: 74-76.
22. Ikeda Y, Matsumoto K: Peritumoral brain edema—pathogenesis and therapeutic implications—. Showa Univ J Med Sci 1989; 11: 149-154.
23. Cerutti PA: Prooxidant states and tumor promotion. Science 1985; 227: 375-381.
24. Oberley LW, Buettner GR: Role of superoxide dismutase in cancer. a review. Cancer Res 1979; 39: 1141-1149.
25. Ikeda Y, Carson BS, Lauer JA, Long DM: Therapeutic effects of local delivery of dexamethasone on experimental brain tumors and peritumoral brain edema. J Neurosurg 1993; 79: 716-721.
26. 戸田茂樹, 池田幸穂, 中沢省三: ラット脳4血管閉塞改良モデルの開発と脳虚血再灌流における代謝動態の研究. 脳神経 1995; 47: 369-375.
27. 池田幸穂: 電子スピン共鳴 (ESR) 法を用いた医薬品の脳疾患への有効評価. 日薬理誌 2006; 128: 298-302.
28. 川本俊樹, 池田幸穂, 寺本 明: ラット一過性前脳虚血時における L-histidine (singlet oxygen scavenger) の脳保護効果. 脳神経 1997; 49: 612-618.
29. Ikeda Y, Hayashi M, Dohi K, Matsumoto K: Biochemical markers for brain damage. Neurosurgery Quartely 2001; 11: 173-180.
30. Ikeda Y: Biomarkers of oxidative injury in stroke patients. 蘇生 2007; 26: 1-9.

(受付: 2017年2月14日)

(受理: 2017年4月3日)