

## 6. ショックと生化学的モニタリング

吉武潤一\*

### I. ショックと生化学的变化

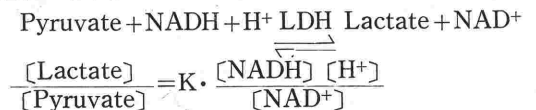
ショックは末梢循環不全の結果招来される臨床症候群であると一般に信じられている。この考えが正しければ人を含めたショック動物についてその生化学的变化を調べていけばどのような生化学的所見が全身的な循環不全の存在を示す指標になるかが確かめられるはずである。

今日どのようなタイプのショックにおいても常に認められる生化学的所見として、血中乳酸値の上昇と代謝性アシドーシスが挙げられている。とくに血中乳酸値のレベルは、ショック症例の予後がある程度予測させる指標となるという報告も出されている。したがってショック時のモニターのひとつとして血中乳酸値を無視することはできないようである。

ショック時に血中乳酸が増量する機序については次のような考えが一般的であると思われる。ショック時には組織は酸素不足状態にあり、生体はエネルギー産生を嫌氣的代謝に依存せざるを得なくなり、体内の糖原が動員され、解糖系が活性化されてピルビン酸の産生が増加する。酸素不足のためピルビン酸の完全酸化分解は抑制され、ピルビン酸から乳酸への移行が増加し、血中に乳酸値が上昇する。この考えは Huckabee<sup>1,2)</sup>によって提唱された excess lactate が酸素負債と平行するという考えにもよく一致するように思われる。ところで Huckabee は正常人について、呼吸性低酸素症と運動時の成績を基にこの説を出したのであり、ショックの時にも適用できると証明がなされている訳ではない。

### II. 糖質輸液と血中乳酸値

血中乳酸の変動は、ショック時や運動時に限って認められるものではない。図1は正常人にブドウ糖、果糖またはキシリトール(0.5 g/kg/30 min.)の点滴を行った場合の代謝の変動を示したものである<sup>3)</sup>。ブドウ糖投与では、乳酸とピルビン酸はほぼ平行して増加しておりL/P比はほぼ一定である。果糖投与では、乳酸とピルビン酸はいずれも著しく高値となり、乳酸の増加がピルビン酸のそれを上まわるためL/P比は上昇する。キシリトールの場合はピルビン酸値は低下し、乳酸値が上昇するのでL/P比は上昇する。このように異なった糖質投与によって乳酸値ならびにL/P比に差が出るのは低酸素症が原因とは考えられず、他の機序を考えてみる必要がある。細胞内での乳酸とピルビン酸のあいだの移行は、次式のように乳酸脱水素酵素(LDH)反応によるものである。



この関係式から見て、糖質投与時L/P比に差が出るのはLDH反応の行われる細胞質におけるNAD系の酸化還元状態(redox state)によると結論せざるを得ない。そこでショック時の細胞内NAD系のredox変化を調べてみた。

### III. 出血性ショックとNAD系のredox state

筆者らは出血性ショック動物の臓器のredox changeを見る目的でin situの臓器表面に紫外光(366 m)を当て、組織内の還元型pyridine nucleotide(NADHとNADPH)によって励起される蛍光(436 m)を測定し、細胞内redox stateを調べて見た<sup>4)</sup>。組織内ではNADPは普通ほと

\*九州大学医学部麻酔科

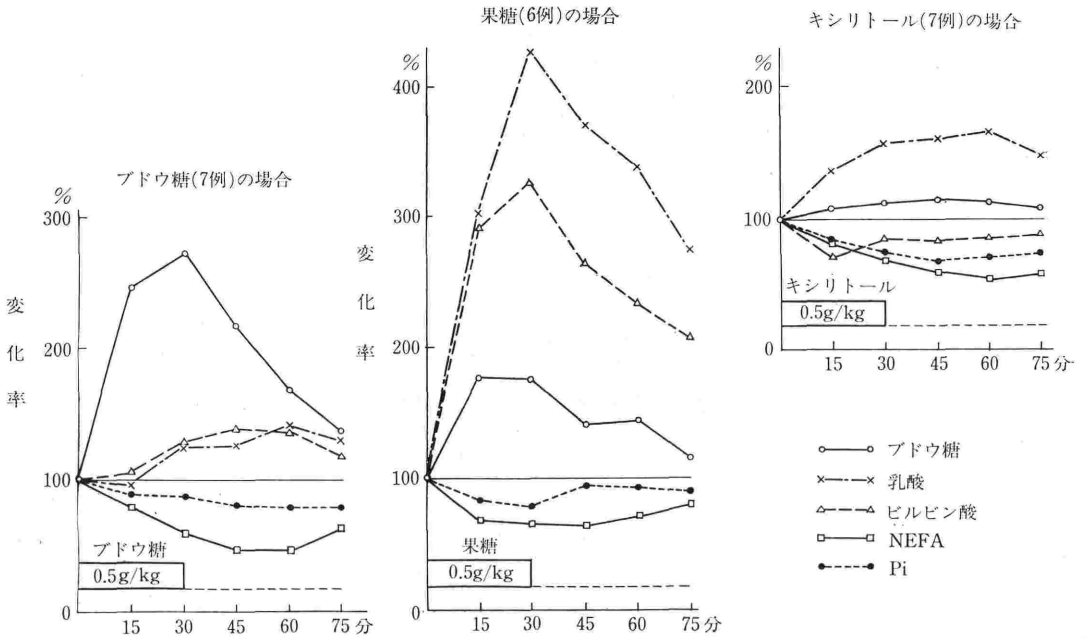


図 1. 点滴静注した糖の血中の糖, ビルビン酸, 無機リン, 遊離脂酸への影響

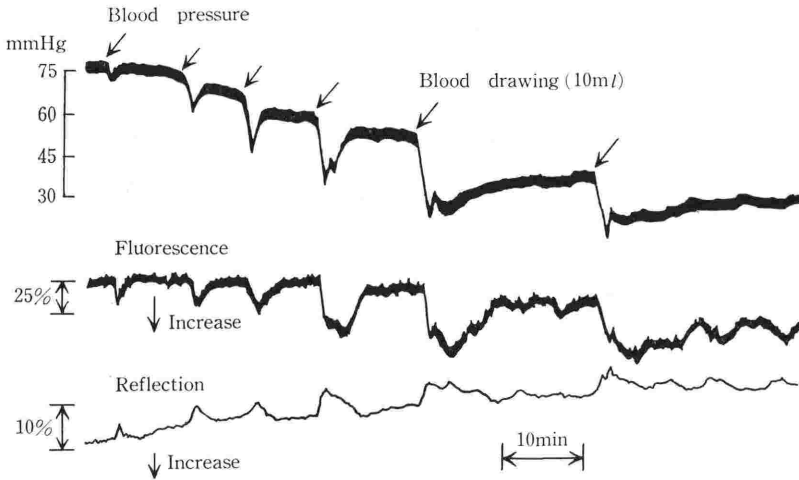


図 2. 繰り返し出血させた時の家兎の血圧ならびに肝からの蛍光量と reflection の変化

んど還元型で存在すると言われており, 蛍光量の増減は主として NAD 系の redox state によって決まるとされる. 図 2, 図 3 は家兎で脱血を行った時の腎と大脳皮質の蛍光変化を記録したものである<sup>5)</sup>. 図 2 に見られるように脱血によりはじは軽度の蛍光増加を見るが, 間もなくもとのレベルに回復する. 脱血を繰り返すと蛍光増大が強くなり, もとのレベルへの回復に時間がかかるよう

になる. さらに脱血してある血圧 (critical blood pressure) のレベルになると蛍光は増大したまま回復しなくなる. この血圧のレベルは表 1 に示すように各臓器ではほぼ一定している. 血圧以下に脱血すると蛍光量は一時的にさらに増加するが間もなく critical blood pressure における蛍光レベルに戻る. 血圧をさらに低下させると蛍光は著明に増大してやがて死亡する. 大脳皮質では平均血圧

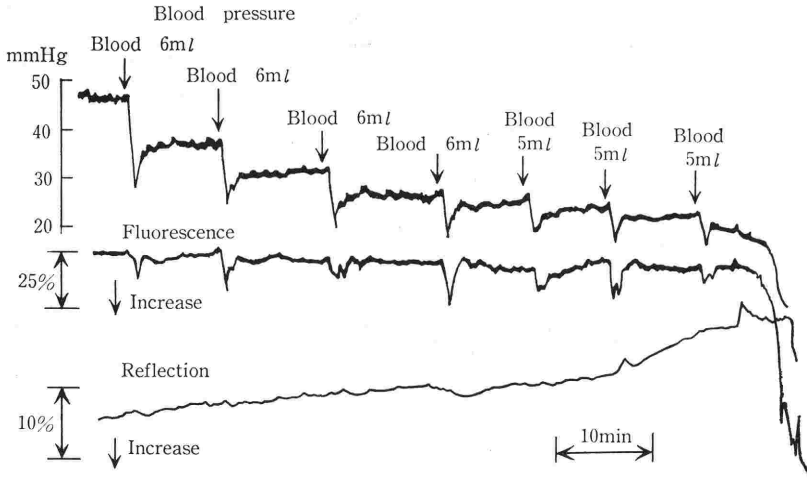


図 3. 繰り返し出血させた時の家兎の血圧ならびに大脳皮質からの蛍光とreflectionの変化

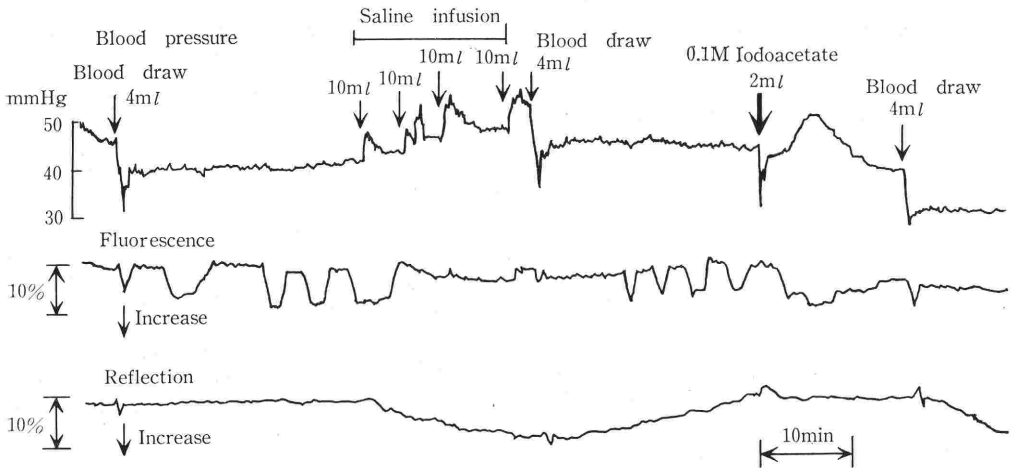


図 4. 繰り返し出血させた場合の家兎の血圧ならびに骨格筋からの蛍光とreflectionの変化

表 1. Critical blood pressure (mmHg)

Conditions	Brain	Liver	Kidney	Epididymal fat	Skeletal muscle
No treatment	15~20	30	30	50	40~45
Iodoacetate pretreatment		50~55	50~55		
NaF pretreatment		50~55	50~55		
Starvation		50	60		
Dexamethasone pretreatment		50~60	50~60		

が20 mmHg に至るまでは脱血しても蛍光は一過性に増大するのみで、もとのレベルに回復する。平均血圧が20 mmHgをきると 蛍光は著明に増大

しはじめ間もなく呼吸停止、死へと移行する。

図 4 は骨格筋についての記録である。

Critical blood pressure は40 mmHg 付近である。この例では血圧を40 mmHg 付近に維持していると、蛍光に一種の oscillation が自然に起きている。この場合輸液などで血圧を上昇させると蛍光は脱血前のレベルに戻る。このあと再び血圧を低下させ oscillation を起こさせておき0.1 M の iodoacetate を投与すると蛍光は増加したレベルで停止し、回復は見られていない。

細胞内の NAD 系は細胞質とミトコンドリアの両分画に分かれて存在しており、ミトコンドリア膜を通じて自由に行き来できず、またミトコンド

リア内の redox state は細胞質のそれより著しい還元側にあると言われている。

Microfluorometry で得られた成績がどの分画の NAD 系の変化を示すのであるか検討する必要がある。

本実験で動物を絶食状態においたり、3日間 dexamethasone 投与を行い、糖新生の促進と解糖の抑制状態においておくと、高いレベルの critical blood pressure が見られること(表1)ならびに iodoacetate (glyceraldehyde-3-P dehydrogenase の阻害剤)や NAF(enolaseの阻害剤)を投与しておくと同様の成績が得られることから、臓器の解糖活性が維持されている場合には、脱血による還元状態からの回復がよいものと思われる。また筋肉で示したように(図4) redox state の oscillation が、輸液によって血圧を上昇させることにより酸化側で停止し、iodoacetate 投与では還元側で停止することから、この oscillation の振幅は主として解糖に起因する細胞質の NAD 系の redox state の変化を示すもの

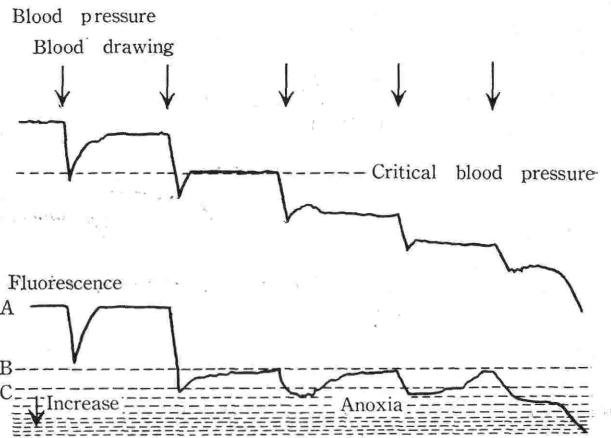


図5. 脱血時の蛍光量変化

と推定される。以上をまとめると、図5のようになる。A-B間の蛍光変化は主として細胞質のNAD系の redox state の変化を示し、解糖が抑制されるとBに近づくものと思われる。B以下の蛍光の変化は、主としてミトコンドリア分画のNAD系の redox change に由来するものと推定され、Bレベルから遠ざかるほど酸素不足状態を示

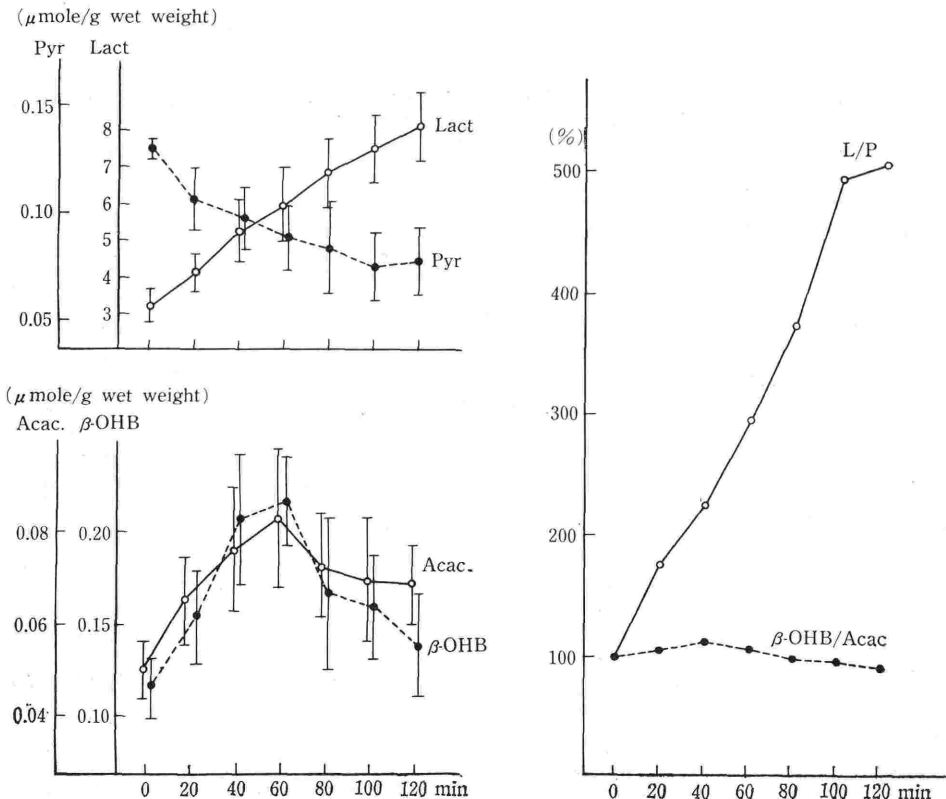


図6. 出血性ショック家兎の肝組織の乳酸、ピルビン酸、 $\beta$ -hydroxybutyrateとacetoacetate量の変化

可能性が高いと思われる。

#### IV. ショック動物における細胞質とミトコンドリアの redox State の生化学的測定

H. A. Krebs<sup>6)</sup>は細胞質とミトコンドリアの NADH/NAD<sup>+</sup>比は、組織レベルで測定された乳酸/ピルビン酸比 (L/P比) と  $\beta$ -hydroxybutyrate/acetoacetate 比 ( $\beta$ -OHB/Acac比) で示すことができることを報告している。出血させて平均血圧 40 mmHg に維持した家兎の肝について測定した小田の成績は図 6 のようであった<sup>7)</sup>。

明らかにショック動物では肝の細胞質の NADH/NAD<sup>+</sup> 比が上昇するのであって、ミトコンドリアのそれには有意の変化は認められなかった。Chance<sup>8)</sup>の報告では低酸素状態ではミトコンドリアの NAD は還元型に変わることが示されているので、本実験の程度の出血性ショックでは、組織の代謝変化は低酸素症によるものとは言えないことが示された。

#### V. 細胞質の NAD<sup>+</sup>/NADH とエネルギーレベル

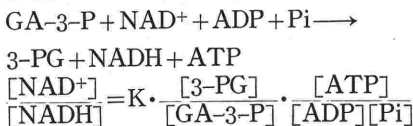
糖質輸液や脱血によって細胞質の NAD 系の redox state におもな変化が起こることを述べてきたが、その機序について考察してみよう。

H. A. Krebs<sup>9)</sup>の報告にあるように、次の2つの解糖系内の反応をまとめてみる。

1. Glyceraldehyde-3-P DH反応  

$$\text{GA-3-P} + \text{Pi} + \text{NAD} \longrightarrow 1,3\text{-diP-glycerate} + \text{NADH}$$
2. Phosphoglycerate kinase反応  

$$1,3\text{-diP-glycerate} + \text{ADP} \longrightarrow 3\text{-PG} + \text{ATP}$$



さらに細胞質に局在する LDH の反応を加えると、

$$\frac{[\text{NAD}^+]}{[\text{NADH}]} = K_1 \cdot \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{Pi}]}$$

$$= K_2 \cdot \frac{[\text{Pyruvate}]}{[\text{Lactate}]}$$

この式からショック時に細胞質の ATP が水解されて ADP に移行する割合が増加すると、

それが引き金となって細胞質の NAD 系を還元側に移行させ、その結果が L/P 比の上昇に反映されることを示している。

細胞では ATP のおもな産生場所はミトコンドリアであり、そこで産生された ATP は細胞質に移行し、筋の収縮とか、細胞内電解質の濃度勾配の維持のような生理機能の維持のために消費されている。このさい ATP は ADP と Pi に水解される。肝細胞の全 ATP の約 80% は細胞質に存在すると言われており、これが仕事のために消費され生じた ADP は再びミトコンドリアに移行し、ATP の再合成に預かる。

ショック時に肝細胞の adenine nucleotide がどのように変化するかを調べた成績が図 7 であり、下段には血中尿酸とアンモニアの変動を示している。平均血圧 40 mmHg に維持された家兎の肝では、ショックの進行に伴って ATP が急激に減少し、ADP も減少する。AMP は軽度上昇するのみであるので結局 total adenine nucleotide (ATP+ADP+AMP) が著しく減少する。このさい血中の尿酸とアンモニアが増加するので、次

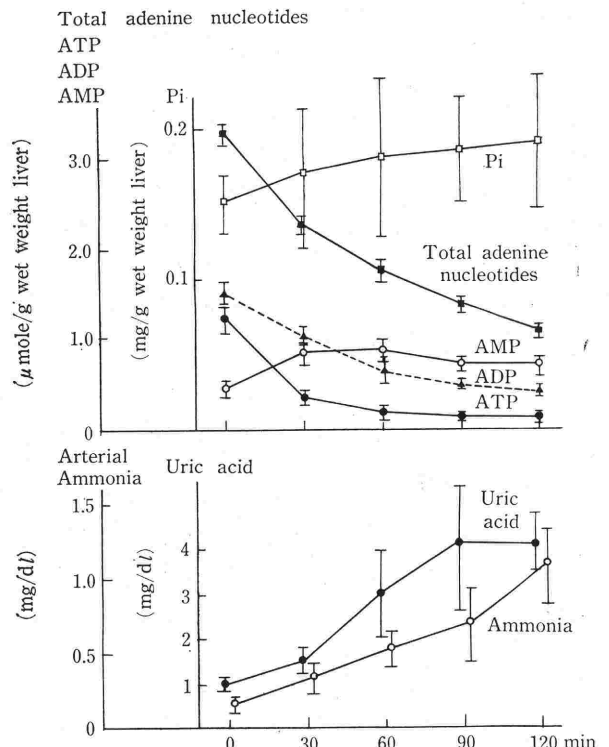
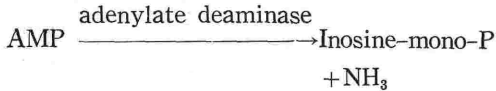
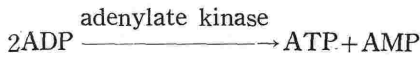


図 7. 出血性低血圧状態の家兎の肝の adenine nucleotides と無機リンの変化と動脈血中の尿酸とアンモニアの変化

のような反応が進行するものと推定される。



IMP → Hypoxanthine → Xanthine → 尿酸  
 侵襲をうけた細胞が代謝活性を上昇させ、ATPの産生を高めようとする反応が効果的に働かないと、細胞内ATPが減少しはじめるであろう。その場合はADPの分解によってATPを産生しなければならなくなると思われる。

ADPとAMPを分解して濃度を低下させることは、ショック時にATPが低下しても次式に示したenergy chargeをあまり低下させずに済むことも一つの利点となるのかも知れない<sup>10)</sup>。

$$\text{energy charge} = \frac{[\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

糖質輸注の場合について述べると、ブドウ糖はインスリン依存性であるので、投与量が増えてもその細胞膜通過に一種の制御機構が働き、細胞内に過量のブドウ糖が移行するとは考えられない。しかし果糖やキシリトールでは多量に投与されるとそれらの細胞内移行量が増大し、細胞内でATPによってリン酸化を受けるため、ATPの消費が高まり、細胞質のエネルギーレベルが低下するものと思われる。これが乳酸量とL/P比の上昇を来す原因となるものであろう。したがって果糖<sup>11)</sup>やキシリトール<sup>12)</sup>を急速に大量投与すると、肝内ATPの減少、尿酸の増加を来し、肝障害が起こるという報告も理由のないことではないようである。

## VI. ショック時の乳酸増加と代謝性アシドーシスの関係

生体内で進行する代謝反応にはH<sup>+</sup>を生成する反応とH<sup>+</sup>を消費する反応とがある。H<sup>+</sup>を生成する反応として重要なものは次の3つがある<sup>13)</sup>。

### 1. CO<sub>2</sub> 産生



CO<sub>2</sub>は一般に細胞から急速に拡散するので、循環が悪くてCO<sub>2</sub>の濃度上昇が起こる場所でのみ重要となる。

### 2. ATPの分解



ATP分解によって生じたH<sup>+</sup>の約30%はHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>によって摂取されH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>となる。

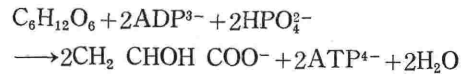
### 3. NAD<sup>+</sup>の還元



2と3の反応は非可逆性に進行する場合のみH<sup>+</sup>産生源として重要なものとなる。正常の代謝が進行している場合にはADPはATPの再合成に利用される。NADHは、

$\text{NADH} + 1/2 \text{O}_2 + \text{H}^+ \longrightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$  と再酸化されるさいにH<sup>+</sup>は消去される。

解糖によってブドウ糖から lactate を生成する反応は次のように表現される。



このように lactate が産生されてもH<sup>+</sup>の生成は起こらないはずである。しかしながらショックのさいの lactate 増加は、前述したようにATPの低下とNADHの増加を示す所見であり、このような状況ではH<sup>+</sup>の産生が見られ、代謝性アシドーシスが出現することになる。

## VII. 血中乳酸値は循環障害の指標となり得るか

生体がショック状態におかれた場合には、正常時とは異なった代謝活動が起こることは疑いのないところである。その中には侵襲に対する生体反応に由来するもの、あるいは循環障害による低酸素症に由来するものなどが含まれると推定される。そのいずれにせよ細胞の反応は、エネルギー産生を高めて細胞の機能を維持し続け、非可逆性の障害から免かれようとするものであり、本質的に区別できるものではない。

ショック時の生化学的モニターとして重要と思われる血中乳酸値ならびにL/P比の上昇は、細胞のエネルギーレベルの低下の程度を示す指標であり、必ずしも循環障害に由来する低酸素症の存在を示す指標とは言えない。しかし生体の機能の予備力、あるいは生体の viability に関する情報としては、細胞のエネルギーレベルの良否は“循環障害の有無”というような表現よりもはるかに明確な概念であると考えられるし、その指標となる乳酸値あるいは代謝性アシドーシスは今後ともショック時の重要な生化学的モニターとして使用

されるものと思われる。

#### 文 献

- 1) Huckabee, W. E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II: Exercise and formation of oxygen debt. *J. Clin. Invest.* **37** : 255, 1958.
- 2) Huckabee, W. E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III: Effect of breathing low oxygen gases. *J. Clin. Invest.* **37** : 264, 1958.
- 3) 古川哲二 : 五炭糖の可能性. *Clinician* **13** : 53, 1974.
- 4) Kobayashi, S., *et al.* : Microfluorometry of oxidation-reduction state of the rat kidney in situ. *J. Appl. Physiol.* **31** : 693, 1971.
- 5) 吉武潤一, 他 : 出血性ショックにおけるウサギの生体内臓器の酸化還元状態の変化. *臨床生理* **4** : 440, 1974.
- 6) Krebs, H. A. : The redox state of nicotinamide adenine nucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Adv. Enzyme Regul.* **5** : 409, 1967.
- 7) 小田利道 : 出血性低血圧家兎の肝内エネルギーレベルと酸化還元状態の変動. *麻酔* **30** : 574, 1981.
- 8) Chance, B. and Williams, G. R. : The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Adv. Enzymol.* **17** : 65, 1956.
- 9) Krebs, H. A. and Veech, R. L. : Equilibrium relations between pyridine nucleotides and adenine nucleotides and their roles in the regulation of metabolic processes. *Adv. Enzyme Regul.* **7** : 397, 1969.
- 10) Newsholme, E. A. : Theoretical and experimental considerations on the control of glycolysis in muscle. *Essays in Cell Metabolism. Hans Krebs Dedicatory Volume.* Willy-Interscience, London, New York, Sydney & Toronto, 189~223, 1970.
- 11) Yu, D. T., *et al.* : Pathogenesis of fructose hepatotoxicity. *Lab. Invest.* **30** : 85, 1974.
- 12) Wang, Y. M., *et al.* : Mechanism of xylitol toxicity in the rabbit. *Metabolism* **22** : 885, 1973.
- 13) Alberti, K. G. M. M. and Cuthbert, C. : The hydrogen ion in normal metabolism: a review. "Metabolic acidosis" Ciba Foundation Symposium 87, Pitman, 1~15, 1982.

\* \* \* \* \*