

討 論

循環障害の生化学的モニタリング

出席者 (発言順)

吉武潤一 (司会者)

九州大学医学部麻酔科

小沢高将

名古屋大学医学部第二生化学

田村 晃

帝京大学医学部脳神経外科

多田道彦

大阪大学医学部第一内科・病理病態

平澤博之

千葉大学医学部第二外科

山田一夫

広島大学医学部第一生化学

小田利道

鹿児島大学医学部麻酔科

岡田和夫 (オブザーバー)

帝京大学医学部麻酔科

座談会場 昭和58年8月6日(土)開催 山の上ホテル



前列左より：

岡田先生 吉武先生 小沢先生 多田先生

後列左より：

小田先生 平澤先生 田村先生 山田先生

吉 武：今日は，“循環障害の生化学的 モニタリング”というテーマで，座談会を行うわけですが，私の方から先生方に原稿をお願いしたり，この座談会に出席していただくということで，いろいろご迷惑をかけたと思いますが，ご協力いただきまして，大変ありがたく思っております。

それぞれの原稿は既にお目通しいただいたと思っておりますので，それについてディスカッションをしていきたいと思っております。

私，麻酔関係で，実は本日初めてお目にかかる先生方もおいでですので，最初に自己紹介をかねて，出していただいたテーマのごくポイントになるところを2，3分お話しただければと思います。

また，今日は，岡田先生に特にオブザーバーとして出席いただいております。

先生は，循環の方，代謝の方，いちゆる病態生理的なことを詳しくやっておられますので，私どものディスカッションにいろいろかんでくださるのではないかと期待しております。岡田先生，よろしく願いいたします。

では，まず最初に，小沢先生からお願いいたします。

小 沢：名古屋大学，第二生化学の小沢です。私どものところは，おもに心筋の虚血と，それ

に伴う生化学的な変化，それも特に，脂肪酸代謝の方から見ているわけです。

虚血に伴って酸素供給量が減り脂肪酸の β 酸化が抑えられて，アシルCoAが蓄積する。このアシルCoAがATPのミトコンドリアから細胞質への転出を阻害されるので，さらにミトコンドリア障害がひどくなるということです。

もう1点は，細胞質内のATPレベルの減少に伴って，当然のことながらカルシウム・ポンプが動かなくなって，細胞内のカルシウムが上がることによって，ホスホリパーゼが活性化されるということです。

実際，心筋組織からとってきた脂肪酸を分析すると，各種の脂肪酸とも，それぞれ著明な増加をしていて，細胞膜のホスホリパーゼによる消化ということが，同時並行的に起きてきて，その膜の消化というものが，さらに虚血組織の代謝を増悪してくるのではないかということ，いまやっている最中です。

田 村：帝京大学脳神経外科の田村です。

私たちは，脳外科医ですのでおもに脳虚血の仕事をしていまして，その中で，血管閉塞に伴う脳のraversibilityの限界ということに興味を持っています。

そのために，ミトコンドリアの呼吸色素である

ピリジンスクレオタイドの還元型 (NADH) を螢光的にはかるということ、ファイバースコープ型レドキシメーターで以前からやっていたが、今回発表したようなテレビカメラを用いてはかると、非常にビジュアルに分かるということで、最近はそれに手をつけ出しています。まだプリミナリーな段階ですが、パターンとして、組織のどの部分で、どのように NADH の 光が増えてくるか、すなわち還元型がどこでどう増加してくるかということ、外科医的な立場から見られるということ、非常に興味を持って始めています。それらについて、簡単に書いてみました。

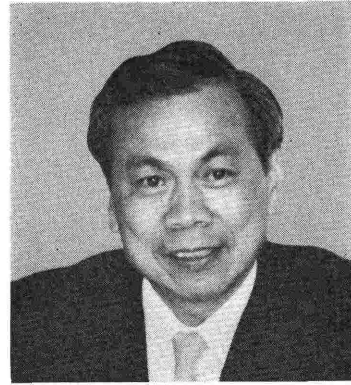
多 田：大阪大学第一内科・病理病態の多田です。

第一内科でもに循環器病の仕事に携っており、特に心筋虚血の問題に興味を持っております。本日紹介する私どもの内容は、心臓の冠循環の病態ということが中心になろうかと思えます。心筋細胞の虚血現象そのものをモニターすることはもちろん肝腎なことです。その現象の一手手前で冠循環障害が招来されるにさいして、最近問題になってきた血管の挛縮あるいは血小板凝集・血栓症というものをプロスタグランディンの立場からなめた仕事を紹介したいと考えています。

平 澤：千葉大学第二外科の平澤です。

私は外科で、救急医療、あるいは肝臓外科をやっている関係で、肝の虚血というテーマを与えていただいたと思います。

ここ数年来、われわれは肝の虚血のモデルを主としてラットおよびイヌにて作製し、これもわれわれがずっと研究を続けている ATP-MgCl₂ で治療する実験的研究に関して、報告してきましたが、最近はその臨床に應用するようになり、その臨床應用につき肝虚血に対する ATP-MgCl₂ 投与にさいしていかなる parameter を用いてその indication を決定するかということに関していろいろ検討してまいりました。肝虚血の程度を示す各種パラメーターのなかで臨床應用可能という点から考えますと、京都大学の小沢先生一派が提唱している動脈血中ケトン体比、つまり acetoacetate, β -hydroxybutyrate の比が、非常によいという結論に達し、現在はそれを使って適応を決定し、更に ATP-MgCl₂ 投与後ケトン体比の変



吉武潤一先生

化を見てその効果を判定しています。肝は多彩な機能を営んでいる臓器ですから、虚血に陥るといろいろな肝機能が障害されるわけです。その障害の程度からも、肝虚血の程度をうかがい知ることができるわけですが、直接に肝虚血のモニタリングということになると、現時点では、臨床的には動脈血中ケトン体比が一番よいのではないかと、私は思っています。

肝細胞の中の energy charge は、臨床的にはなかなか測定しにくいのですが、ついこのあいだ行われた消化器外科学会総会で、京都大学から分派なさっておいでになった島根大学の先生方は、臨床でも肝の細胞を biopsy して、その中の energy charge を測定できるということ、発表されました。しかし、non-invasive な方法としては、動脈血中ケトン体比を測定するのがよいのではないかと思ひ、論文にはそういうことを中心に簡単に書かせていただきました。

山 田：広島大学第一生化学の山田です。

私は、阻血細胞障害のモデル実験としてラットの腎臓、肝臓、あるいは SHR の総頸動脈クリッピングによる不完全虚血を、実験モデルとして用いて、虚血細胞障害機構と、その細胞障害に対する保護手段ということを目標として、実験を始めました。

小沢先生とは若干立場が違うわけですが、一応細胞障害機構をフリーラジカル説というところに基盤を置いて、フリーラジカルを消去する Co-enzyme Q₁₀ あるいは α -tocopherol が、いかに細胞障害を保護するかということ、腎臓、肝臓を用いて実験しました。



小沢高将先生

今回のテーマである循環障害のモニタリングということに関しては、全く実験をやってませんで、セルの viability に関しては、虚血後、血液を再開した後の ATP の再合成能、言いかえると、ミトコンドリア機能の保持が一番いい指標になると、私は思っています。

しかし、これは臨床には全然応用可能ではないので、臨床応用可能な実験系としては、ATP から分解して、ANP ができて、その後の xanthine, hypoxanthine の測定が可能であろうという書き方でこの中に書いてありますが、確実なデータはいまのところ得られていません。

仕事の内容としては、虚血臓器の保護を探すというところは、平澤先生と共通しているとは思いますが。

小 田：鹿児島大学麻酔科の小田です。

DIC の生化学的モニタリングということですが、われわれは麻酔科ということもあって、悪性腫瘍に合併する DIC などというのを、直接管理することは比較的少ないのですが、術後、あるいは循環障害のときの血液凝固障害が、どのように起こってくるかというところに、興味を持っています。

血液凝固障害の生化学的モニタリングというのは、すなわち血液の生化学的検査とってよいと思いますが、DIC の診断というより、おもに DIC の病態の変化をどのように追跡していけばよいかということに関心を持っています。

もうひとつは、血液の検査にとどまらず、細胞機能障害とか、臓器障害が血管内の凝固系なり、いろいろな要素にどのような影響を与えているかということ、すなわち、臓器障害と血液凝固

障害とのつながりという点にも関心を持っています。

病態を追跡するパラメーターに、これというよいものはないのですが、ご紹介した中にフィブリノペプチドとか、血管系の障害ということで、たとえば、von Willebrand 因子というものに着目して、こういうもので DIC、血液凝固障害の病態を追跡できないかと考えています。

吉 武：九州大学麻酔科の吉武です。

本日は司会をさせていただいております。

私の書きましたのは、ショックと生化学的モニタリングということですが、これは個々の臓器だけではなくて、生体全体に血行障害的な状態が起こった場合に、どのような代謝の変化が起こってくるかということをおもなテーマとして、研究を進めてきたものの一環をお示ししたわけです。

従来は、血行障害のために代謝障害が起こるといって、パッシブな意味の考え方が強かったわけですが、必ずしもそうではなくて代謝の面からの調節機構が、非常に早い時期から働いてくる。それをどのようにつかまえて理解するかということが、ひとつの重要な問題ではなからうかと考えています。

代謝全体を統一的に考える意味から、生体内の酸化還元状態の変化ということに、ひとつ基準を置いて、ほかのファクターがどのようにそれと対応していくかということ調べてみたわけです。

そうすると、各代謝の変化の方向は、決してバラバラなものではなくて、ある統一された方向に動いていく、その基礎になるのは、細胞内の酸化還元状態であるというのが、おもな骨子です。

したがって、ここで述べている細胞内 NAD, NADH の比の変化が分かれば、それによって、細胞内のエネルギー・レベルの変化が、ある程度予測できるということ、またそれによって、個々の代謝の方向がどちらに向くかということが、予測できるということです。

そういうことを通じながら、われわれがどのような治療手段をとれるかというところがおもなテーマですが、実際の治療のところまでは、書いてありません。その点ディスカッションでもあれば、少し述べさせていただきたいと思っています。

皆様方に一応ポイントを示していただきました。

私なりに皆様方のお仕事をまとめてみますと、循環障害があれば、組織の demand, 血流の supply にアンバランスが起る。すなわち酸素不足、あるいは基質の不足が起って、それからエネルギー不足という状態が細胞の中に起こってくる。その状態が進めば臓器の機能の障害、更に進んで機質的な障害になる。したがって、その辺を検討すれば、viability の問題なども、ある程度明らかにすることができるということだと思います。

問題となる指標としては、循環障害という、従来から hemodynamic な変化が取り上げられており、その点は無視できない問題であろうと思います。

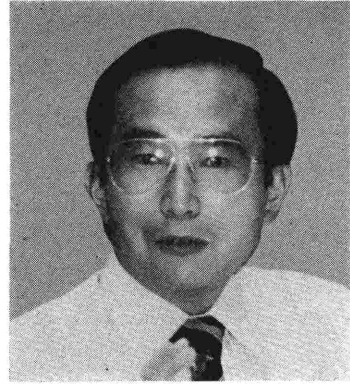
ただ、組織の demand, supply の話ですから、たとえば血流が減ったからといって、demand も落ちているような状態であれば、必ずしも循環障害といえないかも知れない。そういう意味では、組織サイドで実際に血流や PO_2 あるいは pyridine nucleotide の fluorometry などどのような変化が出るかが問題となると思われますし、エネルギー不足が起れば ATP の減少、次いでカルシウム代謝の異常などが起こると思われませんがその辺はブランクにしています。

臓器機能の障害に関しても、臓器の解剖学的な特徴が当然重要であると思います。これは、血流 supply の面からの解剖学的な特徴とか、あるいはそれを構成している細胞の heterogeneity などによって、特にどこが影響を受けやすいかという問題が、当然あるだろうと思います。それを、解剖学的特徴と書いているわけです。

また、各臓器には機能の特性というのがあって、循環障害を機能的な障害からつかもうとすると、心臓などでは EKG のような機能的なつかみ方があると思います。脳では脳波などがありますが、肝臓とか腎臓とかいうことになる、何が機能の把握によいかという問題も、当然あると思います。

また、各臓器には代謝の特異性があります。たとえば、脳では glucose が比較的優先的に使われるし、心臓では脂肪代謝が優先するので血行障害があるときに、代謝基質の preference によってたとえば不整脈発生などの問題を起こしやすい点があり得ることを書いております。

それから、機質的な障害の有無には酵素の



田村 晃先生

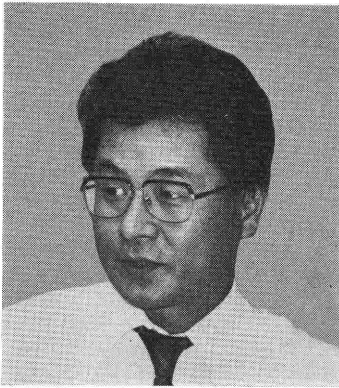
release その他の指標があると思います。また全体として、どの場所においても血液凝固系の異常を無視することはできませんがそれもスペースの関係で書いてありません。それ以外にもいろいろなものがあり得ると思いますが、討論の最後にまとめて頂きますと理解しやすいと思いますので、追加をしていただければと思います。

最初に、酸素不足、基質欠乏という状態が起こったときに、生化学的にどのような変化が起こってくるのかということ、確実につかんでおくことが、指標を探していく上の重要な手がかりになると思います。その点、基礎の小沢先生、山田先生にディスカッションをしていただければと思います。

小 沢：心臓について、局所血流量を水素クリアランス法で計りながら、同時に組織の ATP を蛍光法で計ると、その局所における血流と ATP の量が、ほぼ平行に動きます。

たとえば、LAD を結紮した場合、虚血の中心部と辺縁部とは、局所血流量は 80% ダウンしてみたり、20% ダウンするにとどまったりするわけですが、ATP の量というのは、ほぼ局所血流量に比例します。それは実際に測定して、循環器学会などで発表しているわけです。

もうひとつは、酸素不足の度合いによって、プライマリーに起きてくる生化学的変化というのは違ってきます。これは、山田先生や多田先生が精力的にやっている過酸化脂質の問題がかんてくるわけです。これは九大の水島先生のところでも精力的にやっちらっしゃいますが、酸素を全く断ったような状態ですと、過酸化脂質は当然落ちて



多田道彦先生

きます。しかし酸素の supply が半減したような状態ですと、ミトコンドリアの NADH 量がぐっと上がります。そういう状態では、電子伝達系の途中のコンポーネントが還元型になって、そのコンポーネントは多分アイアンサルファープロテインだろうと言われているのですが、そこから電子がリークして酸素へ渡されて、スーパーオキシド・ラジカルというものができて、それが脂肪に渡されて過酸化脂質ができてきます。

過酸化脂質はいろいろありますが、プロスタグランディンとかトロンボキサンとかで、これは多田先生のお得意のところですよ。

できる量も報告によって違いますが、われわれが消費する酸素のおよそ10%が、スーパーオキシド・ラジカルに変換するわけです。われわれが使用する酸素を、全部ミトコンドリアが使うと仮定すると、その10%程度が変換してしまうわけです。

吉 武：これは正常な状態で臓器を調べるとそういう状態が起こっているということですか。

小 沢：それは、ミトコンドリアを取り出してきて、人工的に anoxic な状態をつくって、電子伝達系の途中を、阻害剤を入れてブロックすると、基質の supply はあるので、NADH を還元型の状態に保つと、普通の呼吸機能の約10%相当の酸素が、スーパーオキシド・ラジカルになり、過酸化水素になり、それから過酸化脂質になるということが証明されています。

したがって、酸素の供給がゼロではそういうことはないのです。

吉 武：いくらかでも酸素が必要であるわけ

ですね。

小 沢：ええ。途中の段階では、過酸化脂質のタネである酸素が20%なり30%供給される。それで、ミトコンドリアの NADH が上がった状態で、酸素が過酸化物の方へ移行していくという状態が起こるわけです。

山 田：いまの過酸化脂質が増える状態というのは、血流があった方が少ない。完全虚血の方が多におっしゃったのですか。

小 沢：いいえ。完全虚血だと酸素が供給されないですから。ミトコンドリアの電子伝達系がある程度還元状態にあって、かつ酸素が供給される状態です。つまり、酸素供給が、オリジナルの30%なり40%程度のところですよ、過酸化物の生成があるわけです。

山 田：それは同感です。

小 沢：ですから、虚血のイニシアルの、非常に早い時期においては、過酸化物の生成というものがあるわけです。それから完全虚血になってしまうと、過酸化物のタネの酸素がこないですから、もっと別のプロセスで……。

吉 武：小沢先生のいまのお話で、局所の血流は ATP とかなり並行するということですが、普通のときでも、局所の血行を何がどのように調整しているかという問題があります。組織中の ATP の量が調節因子として重要なのか、あるいはそれは結果であって、ほかに調整因子があるのかという問題については、いかがですか。

小 沢：局所の血流の調節というのは、私が申し上げているのは心臓だけですからね。

冠動脈のストリップの収縮をいろいろ見ているのですか、肺の気管支の平滑筋よりもはるかに感受性が鈍いです。ですから濃度が大幅違うわけですよ。

したがって、心臓については、何が局所の血流をコントロールしているか、よく分かりません。逆に言えば、かぜひいて心筋梗塞にならないということなんでしょうが、これは多田先生の方がよく知っておられるのではないのでしょうか。

吉 武：極端な言い方をすれば、酸素センサーみたいなものがあって、それからインフォメーションが常に供給されていくという機構があれば、もっと分かりやすいような気もするのですが、そ

の辺のことについて、岡田先生、何かありますか。

岡 田：私は、血流の調節は、各臓器において特異性があるのではないかと考えています。

心筋は demand と supply がクリティカルな臓器ですから、わずかの供給の減少が、すぐ壊死につながります。Supply が十分あるものと、そうでない臓器では血流をコントロールする因子とそれの対応性が違っていると思います。

ショックのデータを見てると、最後まで血流が保たれる臓器は、心筋と脳だと思います。生体の homeostasis として、アウトプットが減ったという状況では、血流を欲しかっている臓器に優先的に流れるような気がします。個々の臓器に関する特異性としては心筋に関しては冠灌流圧、大動脈拡張期圧、脈拍数などを見ていかなければならないと思います。

田村先生の脳循環の問題でも、autoregulation は脳に非常に強いといわれていますが、coronary についても強いといわれています。個々の autoregulation に関しては、別々のファクターをとらえて autoregulation といっているのではないかという気もしていて、そこら辺をお伺いできたらと思っています。

吉 武：非常にむずかしい話のようですが、どなたかご意見ありませんか

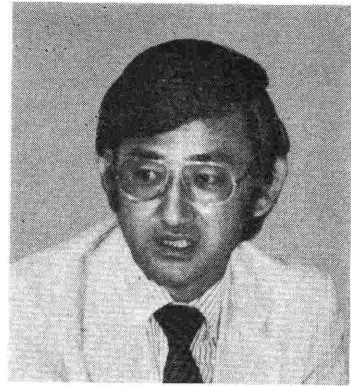
小 沢：脳の場合は、脳底動脈のネットワークがあって、アテypicalなのです。typical といつか、酸素供給が全くゼロのような状態の虚血というのは、実験的にむずかしいですね。

吉 武：先ほどの図でひとつ小沢先生にお伺いしたいのは、酸素消費量のうち、エネルギー産生に使われる部分が相当大きいと考えてよろしいと思うのですが、酸素を使う反応には、dehydrogenase 反応、oxidase 反応あるいは oxygenase 反応などがあります。

酸素を必要とする代謝系でエネルギー産生ではなく、pentose cycle のように NADPH を産生し、細胞構築に関与する系があります。

そうすると循環障害による機質的な障害はエネルギー産生系の障害によるのか、細胞構築に関与する代謝系の障害によるのかということが問題になるとは思います。

小 沢：それは、ある臓器を虚血にして時間の



平澤博之先生

スケールをとった場合に、分ないし分以下で出てくるのは、過酸化脂質の発生ですね。1時間以内で出てくるのは脂肪酸代謝です。

吉武先生がおっしゃるような、構築的な代謝の障害というようなことは、日の段階になります。要するに臓器が虚血にさらされたときから後のタイム・スケールによって、いろいろなものが交代に表面に出てくるのではないかと考えられます。

それから、さっきおっしゃった酸素の問題ですが、99.9%はエネルギー・サプライのために使われています。いわゆるミトコンドリアですね。これは脱水素酵素から供給される水素と酸素が反応して水をつくります。いわゆる水素エンジンの形で、われわれの個体を維持しているわけです、ほとんどそれに使われていると考えてもいいと思います。

ですから、臓器を非常に低温にもっていけば、エンジンは余り動かす必要がないから、酸素の demand をある程度抑えられます。そして、oxygenase とかそういうことに使われる酸素というのは酸素のシェア全体から見れば、パーセントは非常に少ないと思います。

吉 武：小沢先生の論文の中に carnitine の話が出ていますが、私どももショックのときに carnitine の測定などをやり、あるいはそれを治療に使おうとしています。低血圧状態をつくっておいて肝臓の組織中のフリーの carnitine の量を計ると、うんと減少してくるのですね。

小沢先生のはミトコンドリアですが、かなり増えてきているというデータが出ていて、われわれが考えていることと少し違うような気もするので



山田一夫先生

すが、その点何かありますか。

小 沢：carnitine は、細胞質にフリーにある carnitine です。それが脂肪酸と結合してミトコンドリアなどを選び込んで、脂肪酸 CoA に渡し、自分はまた出てくるとい、いわゆる普通の状態でシャトルをやっているわけです。

心筋のように糖質より脂質にプレファランスがあって、脂肪酸を非常によく燃やして自分を維持していくという臓器ですと、シャトルの速度というのはかなり速いのです。ところが、虚血にするとどう理由が分かりませんが、一旦ミトコンドリアの中に入った carnitine が出てこなくなるのです。普通は、細胞質に85、ミトコンドリアに15という分布で平衡しているのですが、虚血にすると細胞質の carnitine がミトコンドリアの中に入って、そこでストップしてしまうのです。ですから、carnitine は細胞質中で減ってミトコンドリア中に増えるということなのです。

吉 武：小沢先生のお示しになったのは結合型の carnitine ではないのでしょうか。

小 沢：：そうです。ミトコンドリアの中の carnitine というのは増えます。

吉 武：それで、外から carnitine を入れてやるとそれでいいということが、余りよく理解できなかったのですが……。

小 沢：それは結局、carnitine が細胞質からミトコンドリアへ移って、平衡点がずれるわけです。たとえば、85・15というのが、50・50くらいになってしまって、そこでとまってしまうわけです。ですから、carnitine を外から注入して細胞質のレベルを高くしてやると、もう少し分布が変わる

ということですよ。

吉 武：それでは次に、田村先生の脳の話に入りたいと思います。田村先生のところは血流、 PO_2 、fluorometry とか、いろいろなことをやっておられるのですが、そういうことから、一応の結論として fluorometry に一番早い変化が見られるというお話でしたね。

田 村：われわれの目的は、脳の reversibility がどこにあるかということです。

特にいかに早く組織のダメージをつかまえられるかということです。 O_2 、血流というのは組織の側ではないですから、組織の側から見る方法はないだろうかということで、fluorometry に手を突っ込んだのです。

従来の方法で測定すると計っている部分の全体の平均の変化でしか示されないのですが、今回発表した TV システムによる fluorometry で見ると、大脳半球全体の虚血をつくった場合その変化というのは必ずしも全体が homogeneous ではなくて、非常に inhomogeneous に変化していくのです。もちろん脳流の落ち方も恐らく inhomogeneous なのだろうと思うのですが、非常に inhomogeneous に変化してきて、patchy な変化が出てきます。それがある点から急に homogeneous な変化に移行していくわけです。そういう変化が起こるのはかなり critical な点があり、autoregulation がなくなる点と同じ付近にあるように考えられます。

従来、たとえば NADH の蛍光などを、凍結切片で見ると、ATP それからほかのいろいろなパラメーターの変化が柵状に起こってくるのと同じように、表面で見えても、ある程度斑状の変化として起こってきています。

ただ問題なのは、NADH の蛍光増加が確かに起こっているのですが、組織そのものが回復しないような状況でも、こういうものは回復してくるのです。生化学的なものが回復してこなければだめなのでしょうが、回復してきてもやはりだめな場合があります。すなわち、生化学的な面で回復が見られても脳組織は梗塞に陥ってしまうということがかなりあるものですから、その辺に生化学の面からの reversibility と、総合的な機能の reversibility と、やはり違いがあるのではないかと思います。

吉 武：ここで PO_2 と書いてあるのは、組織電極を使われて……。

田 村：白金電極を使って計っています。何を計っているかというのは非常にむずかしいのですが、一応組織の PO_2 を反映しているものと思われれます。

吉 武：その辺が、この測定方法自体に問題があるということですね。

田 村：血流などでも同じことが言えまして、電極をだんだん小さくして、たとえば数十マイクロンくらいの白金電極などで計ることもしたことはあるのですが、小さくなればなるほど、どこを計っているかということと、刺して計る方法というのは、小さくなればなるほど、障害の部位しかとっていないわけですから、非常にむずかしい問題があると思います。

吉 武：水素クリアランス法についてはいかがですか。

田 村：それも確かにいい方法で組織血流量を絶対値で連続的に何回も計れるということがあります。組織障害との関連で、非常に大きな問題があります。

慢性実裁で、たとえば1週間埋め込みなどでやってみると、周辺にかなり fibrosis が出てきます。電極を小さくして周辺の組織の障害を小さくしても、計っている周辺にはどうしてもそういう部分ができます。急性期の場合には、電極が拾っている範囲くらいは浮腫性の変化が出ていますから、そういう点の問題は尽きないです。

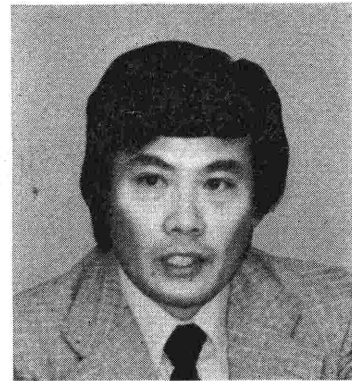
いま、autoradiography と対照してやっているのですが、血流はかなり違うのではないかと思います。

吉 武：実際に測定された結果を、どう解釈するかということに問題があるということですね。

小 田：柵状に変化が出てくるとか、パッチーな変化が出てくるといふことと、脳のグリア細胞とか、ほかの細胞との違いとか、そういう解析といふのはあるのですか。

田 村：そこまで細かいところは、方法論的に無理なのです。

そういう問題はずいぶんいろいろな人がやっていて、たとえばニューヨークのトーマス・ダフィーなどがずいぶんやっていますが、血管の構築と



小田利通先生

非常に関係あるだろうと思うのです。

私もこれとは別な方法でビデオカメラを使って脳表の microcirculation の変化を見ると、ほかの臓器で見られるような vasomotion みたいな変化が見られるのです。ですから、血流の減り方というのは、局所虚血においては inhomogeneous で、ある血管はパーッと流れるかと思うと、あるところはストップしているという変化がありますから、血管の構築と非常に強い関係を持っているのだらうと思います。

ただ、脳にはやられやすい場所というのがありますから、それだけでは解決できないと思います。

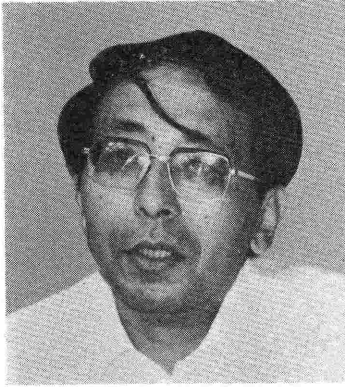
吉 武：Fluorometry をやられたので、細胞内 NAD 系にはミトコンドリアと cytosole と2つのプールがあるわけですが、その辺で田村先生はどちらをごらんになって……。

田 村：私はそこが全然分からないので、当初は両方一緒にとらえているだろうと考えていたのですが、Chance のところから出るものは、みんなミトコンドリアのものであるというふうにしてあり、私もはそういうことを前提にして機械を使っていますので……。

小沢先生、ああいうもので拾うものというのは、本当にミトコンドリアだけなのでしょうか。

小 沢：Chance はいつも断定的に言う癖がありますが、しかし、細胞質の NADH とミトコンドリアとは、シャトル系で、ある程度平衡状態にありますので、ほぼミトコンドリアの状態を映しているといっていると思います。

たとえば、蛍光が100あって、それが全部ミトコンドリアから出ている蛍光とは言い切れないと



岡田和夫先生

は思います。100のものが200に増えた場合は、ミトコンドリアに酸素の供給が弱くなったからで、その原因はすべてミトコンドリアに対する酸素供給の減少であるといえますね。

吉 武：私どもも出しているのですが、ショックの場合肝臓で低血圧状態にすると、fluorescenceは増えてくるのです。そのときにL/P比と、 β -hydroxybutyrate/acetoacetate比をとって一緒に調べてみると、L/P比はずっと上がってくるのです。 β -hydroxybutyrate/acetoacetate比は、場合によって少し変動があるのですが、そんなに変わらないのです。

ですから、cytosoleのNAD系の方がかなり優勢にfluorometryに出ているのではないかと、私は思うのです。

もっと極端な低血圧状態にした場合に更に増加を示すfluorescenceはミトコンドリアに由来するという解釈をとっているのです。そういう意味で、田村先生のおっしゃるように、cytosoleとミトコンドリア間にシャトル系があるのが、ショックのときにはうまく働かなくなってくるのではないかと考えているのです。

田 村：直接的にそういう形でのことはやっておりませんので、そういう面に関しては分かりません。

この方法の場合、一番問題となるのは血流をいかにcancelしているかということだと思います。

吉 武：大体うまくcancelされていそうだという結論でしたね。

田 村：そうだとは思いますが、恐らく血流と

組織の障害との関係が、血流が増えて脳が虚血になるような状況、たとえば、窒息させたときに血流がものすごく増えますね。そのときに組織は PtO_2 が下がってきています。そういうときの状況と、血流が減ってanoxiaになってくるのでは大きな違いがあります。血流との関係は、S字型に変わるものですが、cancelする式というのはどうしても直線になってしまうのです。ですから、片方に合わせると片方が合わなくなってしまうという形で、cancelできない部分が出てくると思うのです。

吉 武：田村先生の論文の中で理解できなかったところは、蛍光が120%ほど増えるという、その120%というのはどういう意味ですか。

田 村：これは、方法論としては絶対値の測定ができないので、最初のレベルを基準にして考え、電気的にそこより何倍に増えているかということで計算せざるを得ないのです。

ですから、最初にとっている蛍光量を100と考えて、それをベースにして、それが200に増えたという形で、絶対値としては距離の問題とかいろいろな問題で変わりますから測定できないわけです。

もとなる蛍光量を100として、それが2倍に増えたとか、半分に減ったという形でしか言えないというところに、問題があると思います。

吉 武：たとえば、そこにあるNADがすべて還元型になるのを100%還元とするという意味とは違う内容ですね。

田 村：それとは違います。最終的に殺して、脳光量が一番増えたところで見ると、動物によってかなり違いますが、全体から見ると100%から150%蛍光量が増加し大体120~130%の増加ということになります。ですから、蛍光量が倍くらいに増えたところというのは、恐らく完全に還元型に移行した部分だろうと考えています。できるだけ最後に殺して最大値をとるようにして、それと比べてどうかということで見えていくようにしています。

吉 武：ショックの実験で動物を出血をさせると脳の蛍光量が増えるのですが、血圧低下がそれほどでもないうちは間もなく大体きちんともとのレベルに返ってくる。それがもとに戻らなくなる

と死んでしまう。脳にはそういう特徴があるように思うのです。

ほかの臓器ですと、蛍光が増加した状態を維持していても間もなく死ぬということはないのに脳に関する限りは、血圧が非常に下がってしまうまで蛍光はほぼ正常に維持されており、蛍光量増加が回復しなくなると死ぬ。

田 村：それは光生のおっしやるとおりだと思います。特に脱血による場合にはボンと下がって、また戻りますね。血圧が mean pressure で大体40から50ぐらいのあいだまではそういう状況で、そこから先がパッと悪くなるようですね。これはほかの臓器でも、たとえば腎臓などもそうらしいですが、ある程度 autoregulation のある臓器というのは、そういう点があるのではないかという気がします。

吉 武：脳の局所の血行障害について臨床の場で実際に使えそうなモニターが具体的にありますか。

田 村：われわれは外科医で頭を開けますから、そのときにある血管を結紮してよいかどうかとか、血管の閉塞などがある患者などを低血圧麻酔したというときに、どこまで安全かということで、モニターできるのではないかということを考えているわけです。

そういうとき、画像的に見た方がいいだろうということで、テレビカメラで見て、範囲が分かるような装置を考えたのです。普通の状況でただ撮ったときには、先ほどのように絶対値が計れませんから分かりませんが、そういうときにちょっと血圧を下げたやっ、クリティカルな部分が出てくるかどうか。あるいは血管を閉塞してみたときに、クリティカルな変化が出てくればその血管の閉塞は危険だということが分かるのではないかという感じがします。

これはほかの臓器、たとえば心臓などの閉塞などでも使えるのではないかという気がしています。

山 田：私どもも SHR を使って脳虚血モデルを使っているわけですが、蛍光の増加と結紮をはずした後の viability その他、神経症状のあらわれ方の違いとか、あるいは脳の中で部位によってどういうふうに違うかということは、やられたこ

とあります。たとえば片側だけ結紮されたとき、反対側の影響はどうかとか……。

田 村：片側の結紮をやっても、普通、血流はほとんど下がりません。ですから、そういう場合にはほとんど蛍光の変化はありません。蛍光増加の戻り方に関しては、われわれが急性実験でやっている範囲においては、きわめていいようです。砂ネズミの総頸動脈結紮で、1時間の虚血で、明らかにその後死んでしまうような状況でも、血流再開すると NADH 蛍光はきれいに戻ります。

ただ、戻り量が必ずしも元の値ではなくてただらしたような戻り方をするのがひとつと、もうひとつは、明らかにオーバーシュートして反対側へいくようなものがあります。それが何を意味するかは分かりません。たとえば、組織の過酸化であるという意見もありますが、そういう現象があることは事実です。また、その時点では、血流はパッと増えますから、そういう形での血流の増加(いわゆる reactive hyperemia)を cancel できているかどうかというのは、非常にむずかしい問題です。

ただ、脱血、低血圧を繰り返した場合、現在の画像による蛍光観察では、まだら状に蛍光が戻らない部分が出てくるのです。そういう部分というのは、明らかに組織障害というか、蛍光が戻り得ない部分というのができてくるのだらうと思います。

Fluorescein angiography などで見ると、漏れる部分というか、BBB が壊れてくる部分というのが、patchy に起こってくるのと同じような変化だと思います。

山 田：私どもは、動物を一匹一匹殺して、homogenize して ATP を計っているのですが、非常に手間もお金もかかるのですが、田村先生の装置が使えればいいなど思ったわけです。

吉 武：いま、頭を開けて紫外光を当てる話だったのですが、この4月にやった日本麻酔学会で、レーザー光などでやれば、骨を通して同じようなことができるという話が出ましたが、最近のこの方面の進歩についていかがですか。

田 村：Duke 大学の人たちが、赤外を使ったそういう機械を売ろうとしたことがあります。3、4年前に私が向こうへ行ったとき、そういうコマ

ーシャルの話がきていましたが、実際にそれを使った論文が出ていないところを見ると、そう簡単にいかないのではないかと思います。

小 沢：部分的に見るには、NMR-CTの方がいいのではないですか。

吉 武：使えないのではないかとということですね。

では次に多田先生ですが、先生は、先ほどからトピックになっている、free radical に関係して起こってくる問題を取り上げておられるわけですが、ここの中で一番問題になっているのは、thromboxane, あるいはプロスタサイクリンとのバランスというふうに拝見させていただきました。先生はいろいろな仕事をされておられるので、書かれたことはごくその一部だと思うのですが、もう少し敷衍してお話いただけませんか。

多 田：心臓の循環障害について臨床的な立場では、不安定狭心症という非常に興味深い病態が知られています。その詳しい病態は、CCU が一般化した現在、大変よく分かってきました。

また、循環障害も昔の考え方と違って、障害された状態そのものが不安定で、治療抵抗性の状態と、治療によく反応する状態があるということが分かってきたわけです。

現時点では、循環障害の不安定さは、どうも血小板とか、血管壁機能の調節機構が、非常に不安定になっているせいではないかと考える人が多くなってきました。

いま申し上げた不安定な状態というのは、従来の循環障害治療法、たとえば、カルシウム拮抗剤で血管を拡くようにするとか、抗血小板剤を与えるというやり方では治療し切れないということに言いかえることができると思います。

現在、私どもがねらっているのは、冠循環の不安定な状態を安定化させる一番近道は、prostaglandin の代謝異常を是正することによってある程度達成できるということに尽きるわけです。

吉 武：多田先生の論文を拝見していて prostaglandin の異常代謝が非常に問題だということは分かったのですが、いまのお話だと、場所として血管壁と血小板というお考えなのか、あるいは心筋そのものなのかという点に関してはいかがですか。

多 田：吉武先生がおっしゃったように、いろいろな問題点があると思います。たとえばトロンボキサンの生成が多くなっている。あるいはプロスタサイクリンがどうかという場合果たしてそれが、虚血の原因として作用しているのか、それとも、虚血の結果を見ているのかという根本的な問題がひとつあります。

第2点としては、先生がいまご指摘になった場所の問題もあると思います。臨床的な測定の立場では、それに対して答えは必ずしも得られないわけで、動物実験等の結果を参考にする必要があります。そのさい、トロンボキサン、プロスタサイクリンの生成場所はやはり血管壁、血管内腔というごく限られた場所であって、それらが、心筋細胞そのものでつくられることはなさそうだと思います。

ただし、虚血の指標として酵素の流出がありますが、それで心筋細胞の虚血状態を反映させておいて、それと血管腔内で産生されるトロンボキサンを、もうひとつの指標として比較すると、両者はよく並行します。つまり、トロンボキサン流出が多ければ多いほど、それがもたらした虚血の結果としての酵素流出量が多いということがあります。いずれにせよ、現在のところトロンボキサンが産生される場所は血管内腔らしく、それが心筋細胞の虚血に深く絡んだ因子であるということだと思います。

吉 武：多田先生のところでは臨床的には小田先生の話にもありますように血液凝固学的あるいは DIC 的なものの考え方に即した治療法とか、あるいは検査法とかを普通は一緒にやられるものですか。

多 田：実は、私ども DIC と遭遇する機会が余りないのですが、私どもが虚血性心疾患で見ている現象というのは、DIC のときの血小板の病態とは、性質が違うのではないかと思います。私自身はこの二つの病態における血小板を直接比較した経験がないものですから、これについては小田先生のコメントをいただきたいと思います。

小 田：白血球の動きというのは、何か観察されたことはありませんか。

多 田：私自身は、白血球とほかの現象と直接比べてはいないのですが……。

小 田：Prostaglandin, トロンボキサン代謝, たとえば, 私は, prostaglandin を臨床で使用するときには懐疑的というか, 躊躇するのですが, それは, 体内にある内因性の物質を, 体外から安易に役与すると, その代謝自体が乱れてくるのではないかと思うのです。

たとえば, OKY などを役与してトロンボキサンの代謝を抑えてやるということが I_2 の代謝を促進することになるのか, それが病態の改善につながるのか, それともトロンボキサン自体が減ってくるのが, 代謝の改善につながっているのか, 阻害剤を使うといい方に流れればという期待感はあるのですが prostaglandin とか, トロンボキサン自体の代謝の流れがどちらの方に向いているのだろうかということを考慮していかないと, 病態というものをかえって悪化させてしまうようなことになりはしないかと思うのですが, その点, お考えありませんか。

多 田：基礎医学方面の研究者の方で, 酵素の阻害剤を薬などに使うのはもってのほかだという考えを持っていらっしゃる方がいるそうです。私自身の代謝学での経験に照らしても, 小田先生のおっしゃるとおり, 酵素の阻害剤を薬として使う場合には, 大変慎重にやるべきだと思います。

短時間で, 小田先生のいまのご質問に納得できる答えができるかどうか分かりませんが, 端的に申しますと, ブラック・ボックスの中をはからないで, どうも血小板が増えるようだから抑えてみようという立場では確かに危険なのですが, 私として自信を持っているのは, 現実問題として増えてはいけないうろろトロンボキサンがやたらと増えている。それが血管とか血小板の機能的に不安定な状態をもたらしているかなり大切な要因であり, それを何とか減らしてみたらどうなのか。減らしてみた結果として, 不安定な状態が改善されることが慎重なモニタリングで判明するならば, もろ刃の刃物のいい方を使っていることになるのではないかということに尽きるのです。

吉 武：多田先生のところは pacing をずっとやって, 心拍を増やされるとトロンボキサンが増えてくるとしてありますが, これはたとえば心筋の方の anoxia が強くなるとか, あるいは血行が余計悪くなってその結果, 血小板障害などが引き

起こされるというふうなお考えですか。

多 田：はい。いまご指摘いただいた pacing の問題ですが, 冠動脈に器質的な狭窄部位のある, 古典的な労作性狭心症の場合の狭心痛を誘発する確立された方法とされていますが, これを使って lactate の取り込み率その他, いろいろな因子を測ることは心カテーテル検査中一般的によく行われます。

したがって, そういうカテーテルの場において, ある程度評価できるような発作誘発, しかも安全にできるというものなので, その場において, 他のいろいろな因子と一緒にトロンボキサンを測ったわけです。

結論としては, 血管の病態が不安定な状況にある部分を血液が通過するときに, 血小板がある感作を受ける。そのためにトロンボキサンというようなものが増えてくるという結論を持っています。実はこれが, 器質的狭窄のある狭心症なのですが, もうひとつは, たとえ器質的狭窄がなくても, 血管が積極的に挛縮する異型狭心症があります。この場合は別に pacing しなくても薬剤などで自然誘発が起きるのですが, このときはいまの話と少し様子が異なりまして, どうも局所で血小板が感作を受けるのではなくて, もう少し全身的に, 血小板機能の亢進した状態というか, 血小板の凝集閾値がすでに下がっている状況があります。

すなわち, 器質的狭窄のある労作性狭心症では, 動静脈のトロンボキサンを比べると, 静脈系が断然多いものですから, これは冠循環の中でできたという解釈が単純にできますが, 異型狭心症という挛縮を主体とする狭心症では, 不思議なことに逆で, 動脈側が高く静脈側が低いのです。

ですから, 冠循環のどこかで, もうすでにトロンボキサンが高い状態が成立しているようだという解釈です。

小 田：私は以前, 生体顕微鏡で, 微小循環をのぞいていたことがあるのですがそのとき, 血管に障害を与えると, 血小板塊ができますが, 最初に起こるのはそれではなくて, 白血球がまず血管壁に, 粘着するところから始まるように思うのです。

微小循環系の血流を障害する要素として血小板血栓なり, 血液凝固系の異常というのが話に上る

のですが、むしろ最初に起こるのは、白血球異常が起こって、それからほかの異常が起こるのではないかという印象があるのです。

そういう意味でプロスタノイド代謝にしても、むしろロイコトリエンの方が大きな役割を持っているのではないか、それは循環障害の非常に初期なのかどこかの時相で起こるのか全然分かりませんが、そういう印象があるのですが……。

多田：私も、実は時間があれば、その点で触れさせていただきたいと思っていました。自分自身で白血球をきちんとやった経験がないので、何とも申し上げにくいのですが、可能性としていま小田先生が言われた lipoxigenase 系代謝産物とは切っても切れない縁があり、大変興味を持っております。

私の資料の図1ですが、これは、アラキドン酸カスケードを全体的にながめたものであり、ロイコトリエンの生成も含まれています。これはたまたま vascular wall & platelets と書いてありますが、他の細胞を想定していただいてもいいと思います。多少とも変わったかっこうで、白血球でも成立するであろうというわけです。

先ほどから私が主に申し上げているのは右端の方で、アラキドン酸が遊離されて、後で TXA₂、PGI₂ ができるという、いわばひとつの cascade reaction としては末端の方の話です。

TXA₂ が増えるという現象は、どうしてもアラキドン酸遊離自身が増えることが根本になっています。ですから、治療という立場においても TX 合成だけをちょっと抑えているということは、洪水の場合に水を、一方から他の方に流しているだけの話であって、本当は洪水の根っこを止めるには、アラキドン酸遊離を止めることが根本になるというわけです。

理由はいかにせよ、虚血のときにこういう遊離があるとすれば、右へ流れれば TXA₂、PGI₂ をつくるわけですが、それがたまたま左へ流れていくと lipoxigenase 活性で、ロイコトリエンができる。恐らく白血球では、lipoxigenase の左の流れというのが、非常に強いのではないのでしょうか。

吉武：アラキドン酸の話も出ていましたので、小沢先生から何か……。

小沢：アラキドン酸が出てくるのを触媒する酵素が phospholipase ですね。最近の生化学の知見ですと、ステロイド・ホルモンというのは核に働いて phospholipase を阻害するタンパクすなわちリポモジュリンを合成します。したがって、このアラキドン酸の遊離を結果的に抑えるわけです。リン脂質からアラキドン酸を遊離する酵素を抑えるタンパクを合成するのが、ステロイドというわけです。ですから、ステロイドの抗炎症作用というものは、lipoxigenase によって作られるロイコトリエンのように、白血球を局所に集めるような物質を抑えたり、トロンボキサンを抑えたりという作用ではないかということです。

ただ、phospholipase を全般的に抑えてしまうと、prostaglandin I₂ のように、血管を開くような善玉の prostaglandin も抑えてしまうので、いろいろむずかしい面があるのでしょうかけれどもね。

吉武：Phospholipase というのは5種類ぐらいあると書いてありましたが、たとえば PGI₂ の方はなるべく残しておくというふうに、phospholipase のところで操作できるものなのですか。

小沢：Phospholipase の段階では望みはないです。あるのは PGH₂ から分けられるところだけです。Thromboxane synthetase だけ抑えるというようなものが、若干開発的な研究が行われていると思いますが、ここの枝分かれのところが酵素だけしか望みはないですね。

吉武：余り抑えてしまうのもよろしくないもので、アラキドン酸の遊離が少しはないといかないことですか。

小沢：個体全体としてはでしょうね。

ですから、局所なんかですと、ステロイドホルモンで炎症がパッとおさまってしまうわけですね。全身だと、飲んだ場合、いろいろな副作用が出てくるというのは、そういうところがあるのではないのでしょうか。多田先生どうですか。

多田：TXA₂ 生成と PGI₂ 生成の違いについてももっと深く考察してみる必要があります。最近の情報では、PGI₂ ができる過程には自動調節系として、負のフィードバック機構が備わっていると考えられます。したがって刺激に対応して一挙に PGI₂ が多量生成されるというようなこと

はないように仕組んであるようです。

PGG₂がPGH₂になるときに酸素が1個出ますけれども、それが酵素に阻害的に作用して負のフィードバックがかかるのです。それに比べて、血小板の方の酵素ですが、こちらにはいまのような負のフィードバックは存在しない。

ですから、血小板が活性化された場合には、TXA₂が一挙に大量産生されることが可能となります。PGI₂産生系でのフィードバック機構により、PGI₂産生の恒常性が保たれて、でき過ぎず、できなさ過ぎずという、ひとつの microhomeostasis が成立していると考えられます。

小 沢：アスピリンはアラキドン酸から PGH₂ のところを抑えるというので、ほどほどに使えばいいという研究も大分ありますね。

平 澤：いま小沢先生がおっしゃったステロイドは、どういう種類ですか。メチルプレドニソロンでも、プレドニソロンでも、ヒドロコルチゾンでも、特に種類は関係ないですか。

小 沢：ステロイドの種類別にリポモジュリンがどの程度できるかという研究は、まだやってないですね。

吉 武：先ほどの多田先生のお話で、あちこちブロックすると、変なふうになるのではないかといいことがありましたが、たとえばアスピリンをやると、lipoxigenase の方に非常に傾く、いわゆるロイコトリエンみたいなのが増えてきて悪いということはないですか。

多 田：大量のアスピリンをやった結果として、狭心症が悪化したという報告が幾つかあります。ロイコトリエンは測定されていませんが、lipoxigenase の活性化により狭心症の不安定度が増したと考えることも出来るでしょう。すなわち、アラキドン酸の右側へ流れるのを、アスピリンが完全にブロックすることによって lipoxigenase が活性化されるということが、大いに考えられると思います。アスピリンの cyclooxygenase 阻害作用が、血管壁においては血小板よりも弱いことが解っています。したがって、ほどほどの量のアスピリンでは、PGI₂ 産生は抑制されず、TXA₂ 産生のみが、抑制されるという事はあり得ます。

吉 武：私たち endotoxin を動物に注射して測定した結果では、トロンボキサンがかなり増え

てきます。そして PGI₂ はむしろ減ってくる。ですから cyclooxygenase 系が非常に問題なのではないかと思っていたのです。小田先生のところでは、endotoxin をやると白血球などがものすごく減る。もちろん血小板も減少するという事で lipoxigenase 系が重要という考えが出されたように思います。

それについて小田先生、何かありますか。

小 田：私も lipoxigenase には注目しております。Endotoxin をやると白血球が非常に減りますし、白血球を増やしていたグループではたとえば肺動脈圧が非常に上がるとか、病態としては非常に悪くなる方向にいくようです。

Prostaglandin の系の関係したものは、私自身としては、白血球の影響というのがむしろ大きいのではないかというふうに想像しているのですが、確証というのはまだ全然持っていません。

平 澤：小田先生にお聞きしたいのですが、最近実験的に endotoxin を投与したときの leukostasis つまり白血球凝集に関して complement の activation がかなり関与しているということが言われています。私どもも実験的に complement の activation を抑えるような protease inhibitor の一種で FUT というのを試してみ、肺の血管をはじめ臓器内で白血球がトラップされることが少なくなるということを実験発表いたしました。Complement の activation と、それから prostaglandin 系の関与というのは、おたがいになんかどうにかかっているものなのでしょう。

Complement を研究している人々は complement が大切だということを盛んに言うわけですね。Prostaglandin 系をおやりの先生は、prostaglandin の関与がかなりあるとおっしゃるのですが、その2つの学派というか、それはどこで接点を見つければいいものなのでしょう。

吉 武：ここに出された論文には余り complement は出てこなかったのですが、どなたかご意見ありますか。岡田先生いかがですか。

岡 田：立場が全然違ってくるということの結果として見ているのではないかと思います。

平澤先生がおっしゃったような Jacob 派の complement 活性化は endotoxin ショックで白血球が減るというようなことから分かってきて、

ショックでの肺における肺循環動態異常, ARDSの一番のものは血小板凝集ではなく, 白血球がくっついて凝集が起ると, そこから complement がいろんな悪いことを起こすということが, 言われるようになりました。

小田先生の言われた白血球が少ない状態にした場合は, 比較的 endotoxin に耐え得るということも, 白血球が悪さをしているという立場にあてはまると思います。

ただ, この絵を見ると, 相手はひとつですから, どこかで prostaglandin との接点がなければいけないと思うのですが, その意味ではこの絵は説明がつくのではないかと思います。

PGをやっている方は, complement にウェートを置かない研究になるし complement をやっている方は, PG は別の世界だと思っているので今回のディスカッションで共通のテーマになればいいなと思います。

ステロイドがホスホリパーゼを抑えるということがショックで非常によいということはこれがステロイドの安定効果のひとつの機序ではないかと思っ、お聞きしたのです。

また, coenzyme Q というのも, ホスホリパーゼを抑えるということで非常にいいと言われているのですが, ショックのときにこの両者を投与したらアラキドン酸の産生がますます抑えられてよくなるのか, または, PGI_2 が産生されないということが悪いか。

それでは, アスピリンと一緒にやればどうなるのか。その辺の関連をコメントしていただきたいと思うのですが……。

小 沢: Endotoxin ショックの肺での生化学を少しやらしているのですが, endotoxin をやると, 肺の microsome のホスホリパーゼが非常に活性化されます。アラキドン酸なんかもずいぶん増えます。ですから, アラキドン酸からずっと prostaglandin, ロイコトリエンの方に流れるのだらうと思うのです。

その結果, 白血球が集まって, そこから complement の話が出てくるのではないかと思います。

いずれにしても, ホスホリパーゼが活性化されますから, Q を前投与する, もしくはクロルプロマヂンを前投与する。これもホスホリパーゼの

inhibitor なのですね。そうしておいて, control 群のラットが 100% 死亡する, endotoxin を投与して, 全体的に見ているのですが, Q ないしはクロルプロマヂンを前投与しておく, 死亡率は 30% 程度に落ちます。この成績はもうじき『Lung』という雑誌に掲載されます。

岡 田: いま小沢先生がおっしゃったのは, この絵のホスホリパーゼを抑えられると, 左側と右側と, 両方とも抑えられるということですか。

小 沢: そうですね。

吉 武: 最近 lipoxigenase 系を選択的にブロックできるというブロッカーが, 発表されているようです。もしそうなってくると, 臨床的に使えるかどうかは分かりませんが, その辺がかなり詰められる可能性がありますね。

小 沢: そうですね。ロイコトリエンに A, B, C, D, E とありますが, その純品をメルクがつくってしまって, ドライアイス詰めにして成田へ送りつけてくるのをもらって, その作用を, 試験管とか個別的な実験動物でやっている最中です。

吉 武: 多田先生のところはいろいろご発表いただきましたが, 臨床的に生化学的なモニタリングというのは頭の中でやることで, 何か代謝的な変化が出たからどうということは, いまのところはかなりむずかしいそうですね。ただ, いろいろな機構というのが相当解明されてきているという点は, 治療方針を決めていくためのひとつの大きな進歩であるというふうには考えられますね。

多 田: 一応, 心臓に限って言えば, 循環障害の種類分けと, それぞれの病態に基づいた治療をするという立場では役に立ちますが, リアルタイムのモニター云々というのは, 今一步というところだと思います。

吉 武: では, 今度は平澤先生の肝の方の話にいきたいと思います。先生の論文では短期間の循環障害ということは離れて, viability にかかなり比重を置いた話が出ております。ここではケトン体比がモニターの意味から非常に役立つのではないかとということです。

これは, 血液の中でも直接測定できるわけですし, ケトン体をつくる臓器としては, 肝臓が選択的に重要であるという面からものはなはだ合理的な考えだと私は思いますが……。

平 澤：まず最初に申し上げておきたいのは、いままで私どもが漠然と考えていた以上に臨床の場においては、肝の虚血というのはしばしば遭遇する病態であるわけです。特に肝臓外科が一般化した現在においては肝虚血というものはそれほど珍らしいものではありません。

そこでわれわれは、そういう患者さんを選んで、ケトン体比を計っているのですが、それと同時にさまざまな肝機能を、代謝、排泄、食能の面から分けて測定して検討しています。その結果、一般に肝虚血による障害により低下するといわれている rapid turn over protein の血中濃度などよりももっと早くケトン体比の方が動く場合があるのです。逆に言えば、ケトン体比の方が、他の代謝の parameter より鋭敏な指標であるわけです。

ですから、ケトン体比が下がってきて、特別な artificial liver support をやらなければ、それから12時間から24時間ぐらいのタイムラグをもって、rapid turn over protein とかで示される肝機能自体も悪くなってくるということで、いまわれわれが行っている ATP-MgCl₂ 療法の適応決定やその効果の判定には、ケトン体比が役に立つということ、われわれ自身も経験しています。

いま申し上げたのは、動脈血中のケトン体比です。このケトン体比は京都の小沢先生一派のオリジナルですが、彼らの論文によれば、動脈血中のケトン体と、肝臓の細胞の中の energy charge は非常によく相関する。だから、肝細胞の中の energy charge をはかる代わりに、動脈血中のケトン体比をはかっても、臨床においては大体用が足りるのではないかということだと思います。

吉 武：先ほど書いた、臓器の機能障害と機質的な障害という問題からいくと、肝臓はその臓器の機能をどのようにつかんだらいいかということがむずかしい臓器のひとつだろうと思いますね。

平 澤：先ほど Introduction のところで申し上げたように、多彩な機能を営んでいるものですから、どれをはかればいいのかということがあると思うのです。

それともうひとつ厄介なことは、虚血でなくても、普通の虚血以外の一般的な疾患によって障害を受けるとき、病態としては、たとえば逸脱酸素の上がりぐあいとかいうのは同じなわけです。

ですから、specific に虚血だけのパラメーターとなると、非常にむずかしいと思います。

吉 武：その辺を加味すると生化的モニタリングも重要なものとなると思われます。ただ、cytosole の酸化還元状態を示す L/P 比と比べてやはりミトコンドリアの状態を主として示すと考えているケトン体比の方がいいのかという問題があり、われわれは L/P 比の方が敏感に早く異常を示すのではないかという気もしているのですが、その辺の平澤先生のご意見を聞かせていただきたいと思います。

平 澤：私は肝臓に関しては L/P 比をはかっていないのですが、腎臓に関しては、動脈血中ではなくて、組織の中のケトン体比をはかっています。それから energy charge, L/P 比, blood flow をはかると、この四者は表裏一体をなしていて、あるものがよくなるときは、すべてがよくなるということで、吉武先生がおっしゃるように、ケトン体比は余り変わらずに保たれているけれども、L/P 比だけが悪くなっているというのは、もちろんモデルが違うからでしょうが、われわれがやった範囲では、90分ぐらいの完全虚血の後の病態モデルでは、そういうことは経験していません。

吉 武：Viability という意味からいうとケトン体比が非常によろしい。しかしもう少し早い時期のことについては別の考え方があるかも分からないということでしょうか。

平 澤：そういうことです。

ただ、臨床の場においては、血中の lactate というのをわれわれも測定してみたのですが、これは臨床的なことになってしまいますが、補液の種類とか、患者さんのガス交換とかそういうことでものすごくバラバラになって余り意味をなさないのですね。

吉 武：ケトン体というのは、細胞外にわりに出やすいものなのですか。

平 澤：そうだと思います。

腎虚血の患者さんがいましたので、その人に ATP を入れて、ケトン体比をはかってみても、腎臓が悪いときには、動脈血中のケトン体比はほとんど変わらないのです。動脈血中のケトン体のおもなるリースは、肝臓であると考えていいと思

います。

吉 武：小沢先生にお伺いしたいのですが、ケトン体ができるということは、恐らく脂肪酸の代謝の結果で、その過程では、酸素を要求するプロセスが含まれるのではないかと思います……。

小 沢：脂肪酸が β 酸化を受けてアセチルCoAになるのですね。酸素があればパラパラに水と炭酸ガスになってしまうわけですが、酸素の供給がある程度悪いと、アセチル CoA が蓄積して、それからケトン体ができる。つまり酸素供給がある程度抑えられたときに、ケトン体がたくさんできるといことだと思えます。

吉 武：普通、脂肪酸が分解されるときに、酸素の要求量が高くなることは知られているわけですが、ケトン体をつくる時点までに、消費される酸素の量としては、かなり必要だと言われているのではないですか。

小 沢：そうではないのです。それは要らないのです。

脂肪酸があって、それに水の分子がくっついて、OH 基ができて、それがまた脱水素されるものですから脂肪酸にケトンのOがぶら下がった形になるのですが、その酸素は水の方からくるのです。

吉 武：そうですか。

小 沢：ですから分子状の酸素、いわゆるわれわれが呼吸している酸素の方は要らないのです。

吉 武：ケトン体ができるときは、呼吸商がうんと下がってきて、たとえば0.3ということもあるという書き方がされていたように思うのですが、それは酸素の消費がありながら、炭酸ガスの産生が非常に落ちてくるということではないかと思ったのですが……。

小 沢：脂肪酸が分解されて、アセチル CoA になって、酸素があればクエン酸回路で代謝されそこから炭酸ガスが出るのです。

吉 武：酸素がないとケトン体にいくということですね。

平 澤：もうひとつ教えていただきたいのですが、ケトン体の総量というのもかなり問題だと思うのです。われわれが acetoacetate/ β -hydroxybutyrate の比をはかってみても、片方は余り動かないのです。Acetoacetate の方は余り動かないので、 β -hydroxybutyrate の方が一般状態

が悪くなれば多くなって、結果としてケトン体総量は、ischaemia の後などは多くなっているわけです。

京都の先生方は、ケトン体比ということをかかなり問題にしておいでなのですが、われわれはそれ以外に、当然のことかもしれませんが、ケトン体の総量というものもかなり重要ではないかと思っていますのですが、その点いかがですか。

小 沢：それは総量がかかなり大事な点だろうと思います。

要するに、脂肪酸代謝が停滞して、高速道路で渋滞が起きたように、いろんな道へ車が逃げて、いろいろなところで渋滞を起こすのと同じ現象ですね。だから、細胞内の NADH 量が低ければ acetoacetate ができ、NADH 量が高ければ β -hydroxybutyrate ができてみたりということになってくるわけですね。

β -hydroxybutyrate の代謝酵素については、いまバンデビルデンにいる シドニー・フライシャーと瀬屑さんという阪大理学部の方ですが、この二人がやっておられたのですが、瀬屑さんが亡くなられたので、 β -hydroxybutyrate の dehydrogenase の研究が止まっているので、ratio について生化学的意義を断定的に申し上げられないのですが、総量は大事だと思います。

吉 武：平澤先生のところの、たとえば、ATP-マグネシウム、それがよいという話ですが、たとえば substrate としてグルコースなどをうんと負荷すると、viability とか、肝の機能の維持など、変化する可能性がありますか。

平 澤：ごくあたりまえのことですが、細胞が機能を営むためには、酸素と energy substrate が必要なわけですが、そのときにその細胞がどのくらいダメージを受けているかということによってどんな種類の substrate を使い得るかということが規制されてくるような気がするのです。

ですから、ischaemia でかなりダメージを受けているような細胞だったら、直接 energy として使えるような形のをやってあげる方が、細胞にとって親切ではないかと思っていますのです。したがって、細胞のダメージが軽ければ、energy substrate としてグルコースをやることもいいでしょうし、inosine みたいなものをやって、腎の

虚血によかったということを発表している方もありますし、それは構わないのではないかと思います。

ただ、ダメージが強いときには、エネルギーを ATP の形で与えるのがいいのではないかと私は思っています。それが degradate されたにしても、salvage されていく距離が短くて済むというふうに思っているのです。

吉 武：言い方がまずかったかもしれませんが、グルコースをやるということは、代謝基質として脂肪の比重を軽くするという意味で、それによってアセチル CoA からケトン体への移行を少なくする、という考え方にはならないかという意味だったのですが……。

平 澤：そういう考え方は成り立つと思うのですが、ケトン体比をやっておいでのほかのグループの先生方は、肝臓のケトン体比に対して、ケトン体比が0.2から0.4のあいだは、energy substrateとしては、こういうものがよいという表を出しておいでです。

吉 武：ダメージされているときは、substrate を余りたくさんやると悪いというふうな……。

平 澤：やっても使われないということだと思います。

吉 武：平澤先生の場合に、先ほどからしきりに問題になっている組織の anoxia の問題と、prostaglandin とか、それに付随する DIC とかいうこともひっかかってくると思うのですが、その方のことを検討されていることはないですか。

平 澤：私どもは ATP の面から見ているもので、肝の虚血に関して、prostaglandin 系がどうなっているかについては一切コメントする立場がないということです。

吉 武：DIC はいかがですか。

平 澤：DIC は clinical な面で、肝臓がだめになってくれば、最終的な病態としての MOF のひとつの形として、必ずといっていいほど関与していると思うのです。

小 田：ATP-Magnesium をやって energy charge がもとの戻る、改善するというメカニズムは、ATP が増えるからと考えてよろしいのですか。

平 澤：結果的には ATP が増えているのです。

ただ、与えられた ATP が関与しているから増えているのですが、それを契機に、また細胞の中の ATP の合成が再開していると考えています。

そうでないと、私どもが energy charge を測定しているのは、ATP を入れてから90分ぐらいたってからですから、その時点では、入れた ATP は当然のことながら影も形もないのです。ですが、90分たってからも、なおかつ細胞の中の energy charge が増えているということは、入れた ATP を契機に、細胞の中の energy 代謝が、また改善されつつあるというふうに考えた方が、自然ではないかと思えます。

小 田：そうすると ATP を与えて ATP が増えることと energy charge が改善するということが、ケトン体比とは、どういう直接的な関係があるのですか。

平 澤：それは energy 代謝の測定の各 parameter を見ているということだと思います。

小 田：モニタリングをする際に、もし ATP-Magnesium を、細胞内の ATP を増やすという目的でいけば、ATP とか、energy charge というのが優先する指標になるのではないかと思います。血中のケトン体比とかいうのは、代謝の改善で、改善したと考えていいのですか。

平 澤：いや、ATP を入れて energy metabolism を見るのには、energy charge をはかれば一番いいわけです。それはあたりまえのことですが、energy charge をはかするためには、先ほど言いましたように、肝の細胞を biopsy してこなければいけないのです。そうすると clinical になかなか行えないわけです。そこで、それに代用する、それとパラレルな動きをするパラメーターはないかということでいろいろ検討して、出てきたのがケトン体比であるということです。

小 田：Energy charge を規定する、adenine nucleotide の、量的なコンパートメンテーションを考えると、ミトコンドリアの中の要素と、細胞質の中の要素と分けて考えると、それが離れているのではないかと思います。

平 澤：ATP-Magnesium chloride をやって、細胞の中のミトコンドリアを分離して、いろいろ機能を測定した仕事を、最近、共同研究者が American Journal of Physiology に発表したの

ですが、それによると、ATP-MgCl₂をやった後のミトコンドリアの機能そのものが改善しているということで、ミトコンドリアそのものがよくなって、energy代謝がよくなると考えていいと思うのです。

小 田：そうすると、ATP-Magnesiumを投与する場合も一回ポンとやっておけばいいというふうな、そういう投与方法でもよろしいということですか。

平 澤：投与方法に関しては、血圧が下がったりするものですから、ボーラスといっても2時間ぐらいかけて投与しているのですが……。

小 田：細胞内のATPを維持するようなやり方ではなくて、きっかけをつくるというか……。

平 澤：ええ、きっかけをつくるという感じでやっています。繰り返し投与ということもだめになってきたときはやっていますが、考え方としては、いま小田先生がおっしゃったようなことです。

吉 武：ミトコンドリアでのNAD/NADH比は普通は還元型の方に傾いていると言われており、それがanoxiaになると、もっと還元型の方に傾くというのが平澤先生の結論と思うのですが、逆にこれが、酸化型の方に傾くということは、むしろenergy産生の方からいくと、マイナスの効果もあるのではないかと思うのです。ですから、酸化の方に傾き過ぎるということで、上がり過ぎるというご心配はないですか。

平 澤：酸化の方に傾き過ぎるということはたとえばどういう状態で起こると……。

吉 武：状態は別として、肝細胞のNAD/NADH比にoptimumな状態がどこかにあるのだと考えていらっしゃるのか、あるいは上がり過ぎるということは普通はないので、なるべく上げるように、というお話をしておられるのかということですか。

平 澤：実際問題として、上がり過ぎて困るということは、余り起こり得ないと思うのですが、いかがなものでしょうか。

吉 武：代謝基質が十分supplyされないような状態でそういうことがある時期起こり得やしないかという気が……。

小 沢：NADHが生理的にある程度存在するのはNADHから酸素へ電子を流す酵素がたくさん

ありますが、各所にボトルネックのところがあって酸素が十分供給されても、NADHが完全に酸化されることはないのです。一方、krebs cycleから水素のsupplyは十分にありますので、ある程度のNADHが生理的に存在するというこのようになります。

NADHと酸素の化合物としての酸に還元potentialが、絶対値として決まっています。NADとNADHのratioがATP生成をdriveするのではなくて、化合物自身の中の酸化還元potentialの差が、ATPを作る。つまりpotentialの差がダムの水面と発電機の高さになっているということですね。

吉 武：Chanceのmetabolic stateではミトコンドリアでは、substrateのsupplyが不足すると、酸化の方にくるとい話がありますね。それ自体が生体で起こるかどうかわかりませんが。

小 沢：それは、単離したミトコンドリアだできますね。

岡 田：京都の外科の方は、肝虚血、それからケトン体というのを、平澤先生と同じように出されているのですが、先生のはどちらかという、網内系ということを言われたと思うのです。網内系の機能というのは肝虚血のときに問題になると思うのですが、それとケトン体の関係はどうですか。それもindicatorとして役に立つのでしょうか。

平 澤：肝の虚血のときのケトン体比と網内系は、パラレルの動きをするかということですか。

岡 田：はい。

平 澤：その相関関係を直接に調べたものではありませんが、虚血の後には、私どものデータでも、京都大学の人たちのデータでも、網内系は非常に抑制されます。

論文の中に引用しましたが、DiLuzio一派の基礎的な研究によると肝虚血の後、生存群と死亡群の間で有意の差があったのは、網内系食能だけだったと言っている論文もありますので、機能の中では網内系というのは、かなり大きなウェートを占めていると思います。

岡 田：それは後の時点で分かるのですが、ケトン体の変動しているその値を見て、いま網内系

はどうなっているかということ、1対1の対応では見ることはできないわけですか。

平澤：そこらあたりの検討はなされていないと思います。

岡田：そうすると、先生のやられたような別個に網内系機能の clearance を見ないといけないわけですね。

平澤：ケトン体比そのものから、網内系がどうなっているかということは、直接にはうかがいられないと思います。

岡田：肝臓の機能というのは、肝臓の代謝という肝細胞実質の機能と、網内系という異物を食うという作用が別々のような気がします。これら2つは異なった機能と考えて対処すべきでしょうか。

平澤：そうですね。肝臓の機能に比べて網内系はもっとほかに規制される因子があると思いますので、そういうものの関与も考えなければいけないと思います。

岡田：網内系というのは、虚血という因子が一番大きいのでしょうか。

平澤：虚血になれば、ひとつは Kupffer 細胞自身の activity がおちるでしょうし、虚血を再開した場合に、肝の血流量がどうなっているかということによっても貪食能が規制されるでしょうし、opsonic protein が産生されてくるかどうかということもありますので、その3つのファクターが複雑に絡まり合っているのではないかと思います。

吉武：では、山田先生の方に移りたいと思います。先生のところは、平澤先生がおっしゃったのとかなり似たようなものになっているようですね。

山田：非常によく似てますが、物の考え方として、うちの教室の場合には、虚血によって起こる障害を未然に防ごうということで、あらかじめ投与しています。平澤先生のところの物の考え方は、障害が起きた後、いろいろなエネルギー源として、ATP-Magnesium を投与されているということで、物の考え方は全く違うわけです。

ただ、臨床的に応用可能かと問われるといろいろな障害が起きた後に効く薬剤の方が薬として有効ではないかと私は思います。

ですから、私どもがやっている過酸化脂質防止

剤としての抗酸化作用を示す CoQ₁₀、 α -ToC はあらかじめ投与しておいて、障害が起こった後で保護するという事です。たとえば、いろいろな病気が起こったときには、後からやってもこれは効かないわけですから、間に合わないという可能性があります。ですから、あらかじめ分かっている手術をやる前に投与するという事は可能だと思います。

吉武：平澤先生のところと少し様子が違うかと思うのは、腎の機能との結びつきを調べておられる点だと思います。

機能を drive するという意味で、ATP は非常に重要なものと考えられますが、ATP がゼロになるまで機能は維持されていて、ATP がゼロになると機能が急に止まるというものでもないでしょうし、そうかといって、ある程度 ATP が減るまでは、機能は十分維持されるということもあり得るだろうと思われるのですが、その辺についていかがですか。

山田：私どもは、腎機能と細胞内 ATP レベル、あるいはエネルギー代謝について検討したことはありません。ただ、生存率からいくと ATP レベルの下がりつつあるところは、血流を再開すると recovery します。下がりきったところでも、ある程度のところまでは recovery しますが、critical point のところまでいけば、血流を再開しても戻りません。

細胞内エネルギー状態と腎機能に関しては、平澤先生のところの方がやっておられるのではないかと思います。うちは、腎臓と肝臓と脳をやってまして、腎臓が余り実験が進んでいないところなのです。その理由は、腎臓が多岐にわたって function しているということと、構造的にもヘテロジェニティーが高いということで、いまのところ細胞障害機構として用いている実験系は肝臓なのです。ですから、腎臓に関しては、虚血、あるいは循環障害の生化学的モニタリングに関してはやっておられませんので、何もコメントできません。

吉武：これは概念的な質問ですが、あらかじめ利尿剤、たとえば mannitol などを持っておくと、比較的よいのではないかということが書いてあります。先生のところは脳もやっておられるということですが、脳の蘇生の場合、脳の機能をバ

ルビツレートみたいなので抑えておく方が、蘇生がいいという話もあるわけですが、腎に関する限りは、腎の機能というのは維持していた方が、viability はいいのかどうか……。

山田：利尿剤を与えて、その後の viability を見た実験は多いのですが、効くという人と効かないという人と二通りに分かれていて、私自身、利尿剤を与えた経験はありません。

これは推測ですが、利尿剤を与えることによって、腎血流量を増やしてダメージを少なくしようとする試みではないかと思うのですが、実際のところ分かりません。

吉武：それに見合う demand が増えてくると、viability はむしろ落ちるかもしれないという恐れはないですか。

山田：私どもがいま見ているのは、細胞障害機能として、過酸化脂質をまず考えているわけです。過酸化脂質をトラップする抗酸化剤を与えておけば、私どもの実験データでは腎臓、肝臓のいづれも、Coenzyme Q₁₀、あるいはビタミンEによって保護されているわけです。それ以外の実験というのは、ちょっと答えられません。

吉武：岡田先生、その辺どうですか。

岡田：臓器の特異性がものすごくあるのではないのでしょうか。

これを読ませていただくと、腎臓というのは、臨床で使われているように、死体腎やってもいいし、アメリカから持ってきても、冷やしておけばいいという時代なのに、脳の方は、何分かたてば脳自身の機能が死んでしまうというふうに、すごく差があるから、何とも言えないと思うのです。

血流を維持する、または mannitol を使っておくと、感覚的にいいような気が私はしているのですが、田村先生どうですか。

田村：余り変わらないようですね。

Metabolism を抑えるということで、低体温とかわいらしいことがなされていますし、バルビツレートもさんざんやられた末に、最近では効かないのではないかという話になっていますしね。

吉武：田村先生のところは、抗酸化剤にはどういう評価をなさいますか。

田村：抗酸化剤は、山田先生のとちょっとニュアンスが違って後投与というのは、余り役に立

たないだろうということ……。

山田：障害が起こった後は、与えてもだめということですか。

田村：直後ということで使うと、やはりだめですね。同時投与ぐらい……。

吉武：たとえば、クモ膜下出血などの場合、血液が血管外に出て、それからヘモグロビンが遊離され $Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$ の移行にさいし過酸化脂質ができるのではないかという話がありますが、そういうことだと、後で使っておいても役に立つという気もするのですが。

田村：クモ膜下出血というのは、発症してから虚血がくるまでのあいだにタイムラグがありますので、そういうものを使うスタディーをある程度やっていますが、ある程度効くかもしれないが、それほど効かないということですよ。

先ほどトロンボキサンの話が出ていましたが、そういうことをやっている人たちもいますが、最近では lipoxigenase 系を抑える方が効くのではないかという話が出てきて、cyclooxygenase よりも lipoxigenase の方が問題ないのではないかという考えになっているようです。

というのは、indomethacine などを使うと、効くのと効かないのと出てくるのです。再開通を起こした場合には indomethacine は効きますが、永久閉塞群は余り効かないですね。かえって悪くなるのです。

吉武：それには、blood brain barrier との関係はないですか。たとえば imidazole などは、普通ですと効きそうですが、

田村：Imidazole は余り使っていません。虚血になる、それから酸素が戻ってくるということが重要だろうと思うのです。再開通が起こって、血流がある程度戻ってくる場合と、そのまま虚血が持続する場合は、かなり差があるのではないかと思います。

もうひとつは、虚血になったときに、組織の中で虚血が強い部分と、周辺部のある程度酸素が戻ってくる部分とで起こっている現象と、薬の作用というのは違ってくるのではないかと思います。

平澤：山田先生の論文の7ページに、reperfusion の後の障害の発生の機序として、過酸化脂質の関与ということがありますが、これは es-

ublish された説であると思うのですが、腎臓に関しては、山田先生もお引きになっている Flores の論文で no-reflow phenomenon という名前のもとに、cell swelling の関与ということをかかなり重要視している論文がありますが、この過酸化脂質によって、生体膜が障害されて、それから後、cell swelling が起こってくると考えてよろしいのでしょうか。

山 田：どちらが先かということはよく分かりませんが、確かにノーリフロー現象というのは言われています。

そのできる理由が、ATPの減少によってATPSが阻害される。あるいは過酸化脂質ができた後、カルシウムの動きがあって、セルスウェリングブレードというのができて詰まると言われていますが、どちらか先か後か分かりません。

ただ、私どものやった実験系では、CoQ₁₀ を与えると効果があって、血流の再開も非常によく、ノーリフロー現象というのは起こっていない実験系でした。

平 澤：というのは、私どもが、morphologicalにはかってみると、ATPを入れて効いているときには、確かに cell swelling がとれているのです。それから、同様に細胞の中の sodium の量とか水分の量も減っています。したがって機能が回復しつつあるときには確かに cell swelling が軽減して来つつあるという結果を得ているものですから、過酸化脂質と cell swelling というのはどういう関係があるかとお尋ねしたわけです。

山 田：過酸化脂質というのは、大体どの細胞にも起こると思いますので、血管上皮細胞に起こっても構わないと思います。血管の内皮細胞のスウェリングを CoQ₁₀ が抑えているというデータは持っていませんが、抑えていてもいいのではないかと思います。

吉 武：次は、小田先生の DIC の話です。先ほどからフリーラジカル、プロスタグランディン、白血球の問題、そういう場合に常にこのことは考えておかなければいけないファクターになるのだらうと思いますが、これについてディスカッションを進めたいと思いますが、小田先生何かありますか。

小 田：臨床でまず考えるのは、DIC であるか

どうかということ診断するというところからかかると思うのですが臨床的な観点からすると、比較的容易に DIC と診断しうる場合も多いと思うのです。

われわれが DIC 患者を管理していて一番困るのは、DIC がどういう状況になっているのか、治療を進めるさいにどういうふうに入手を入れていっていいのかというものを教えてくれるような指標というのが乏しいのではないかとこの点です。

DIC が何らかのきっかけで起こったとして、それがどんどん進行していくためには、加速するような因子が必要ではないかということで、いろいろ考えてみたわけです。そういう中心的な役割りをしているののひとつとしてトロンビンがありますが、そのトロンビン作用を検出する目的でフィブリノペプチドというのに注目してみたわけです。

フィブリノペプチドは、フィブリノーゲンからフィブリンに転換するさいに、トロンビンが作用してできるわけですが、そのトロンビンの量が少ないと、フィブリノペプチド A が比較的たくさんできますし、量が多いと B がたくさん出てくるということらしいです。

DIC の検査に使われる指標というのは、ほとんど消費される物質で、臨床ではそれを補充したりするのでデータがかなり修飾されます。それに対しフィブリノペプチドは、病態の悪化に伴い増加する因子です。臨床的な病態の変化と、フィブリノペプチドを見ると、ほかのデータがかなりおさまったたとえば FDP などがそう変わらないとか、むしろ減少しているときにフィブリノペプチドだけが非常に増えている、DIC の臨床的な病態の悪化と、よく一致しますので注目すべきだと考えています。

半減期などもかなり短いですし、病態を追うという意味で使えるのではないかと考えています。

吉 武：最近では、この方面でも予防的な処置などもされているようです。先ほど出たアスピリンをトライしているようなところもあるようですが、平澤先生のところは、何か配慮しておられますか。

平 澤：われわれのところは、いま小田先生の言われたようなパラメーターもあるのですが、いま、臨床のレベルで一番注目しているのは platelet

の数です。Platelet が8万を切るような感じになりますと、われわれはヘパリンを使っています。

吉 武：肝の切除などをされるケースでは、ふだんから10万以下のケースというのはかなり多いのではないですか。

平 澤：そうですね、そういうケースも確かにあります。そういうケースは、術前の値と比較して、それを割り込んでくるようなときには slow infusion pump を用いてヘパリンを使っています。

吉 武：血沈をはかられることはないですか。

平 澤：血沈も遅延しているようなときには要注意ということで、ICU に入院してきたような患者さんは、血沈を測定するようにしていますが、一たんヘパリン療法を始めてしまいますと、値がおかしくなるみたいです。

吉 武：ヘパリン療法はいつ始められるのですか。

平 澤：血小板を目安に行います。

吉 武：うちは、hypersplenism がどうか知りませんが、初めからかなり減っているケースが多いように思うので、10万以下になると始めておかなければいけないということになるかなと思ったもので、お聞きしたわけです。

小 田：血小板の機能は調べておられますか。

平 澤：いえ、はかっています。

小 田：血小板数はある程度あっても、血小板機能がものすごく落ちていようなケースがあって、特に血小板輸液みたいなのでどんどん入れていっても、十分な効果を得られないこともあるので、血小板機能も十分注意していかなければいけないのではないかと思います。

吉 武：機能とは何を見ておられるのですか。

小 田：凝集能、粘着能、簡単に指標として手に入れられると思います。

吉 武：Thromboelastogram はどうですか。

小 田：DIC の全体的な経過を追うという意味では、TEG は非常に有力な指標だと思います。

吉 武：臨床的には非常に重要なファクターですが、緊急にやりにくいというか、ある程度の知識を持ってやらないと、めったなことではできないというような治療上の問題もありますし、今後、注意されなければいけない問題であろうと考えます。

次は、ショックの話ですが、いままでも大分出ましたので、先生方の方から、ここを言えということがあれば、指定していただければと思います。

多 田：前に出た話に多少関係があるのでお尋ねしたいのですが、循環障害の中で、白血球の問題をどのように位置づけるかということは、今後大変重要になって来ます。最近では、心筋梗塞などにおいて、白血球浸潤は、梗塞進展の積極的因子であることが提起されているほどですから。

そこで、図1が小田先生のストーリーの展開だと思うのですが、この中で白血球とロイコトリエンの位置づけということをお教えいただければと思います。つまり、この循環障害の発生のさいのキーポイントになっているということなのですね。

小 田：ショックの病態を考えるさいには、時間的な要素が非常に大きくかかっていると思います。たとえばエンドトキシンを投与して血小板の動きを見ますと短時間内に凝集が起こって、次いでかなり早い時間にそれが解離されるというようなことが見られます。これなどを見ておきますと循環障害を引き起こす反応と、それを促進する系との係わりを時間的な要素も含めて検索する必要があります。循環障害を引き起こすという意味からすると、血管壁、血小板、白血球が関与する反応がもっとも早い時期に作動するでしょうし、そのあたりのアラキドン酸代謝は非常に早い時期に活性化され循環障害発生の引き金的な役割を果たしていると思います。ただ、それが単に引き金が引かれるのにとどまるのか、それともその先の反応が加速されて循環障害が更に促進されてゆくのか、それには他のいろいろな要因が絡んでいると思います。白血球の系にしても補体系などの関与がなければ、ある程度活性化されても病態に大きな影響を与えずに終わるということになるのだと思います。その辺がどのように関与しているかということは、まとまったものとしてはまだお話しできませんが、いずれにせよ、単一の系のみではなく、他の系との係わりを見てゆく必要があると思います。

吉 武：小田先生のところでは、抗酸化剤など、ショックのときに好んで使われますか。

小 田： α -Tocopherol の欠乏状態などをつく

ってやっていますが、まだ始めたばかりで、大したデータは持っていません。そういう方面からのアプローチは、細胞障害という点から、非常に大きな問題だとは思っています。

吉 武： α -Tocopherol そのものが、血中から減っている。たとえば、DIC を起こす時期などにそういうデータはないですか。

小 田：エンドキシンを投与すると、肝組織の α -tocopherol は減少し、血中では一時増加しますが、全体の経過としては減少するという報告があります。しかし、組織の細胞膜での状態がどうなっているかということは知りません。

吉 武：そのほか、どなたか何かありますか。

岡 田：吉武先生の図5ですが、fluorometry をなさって、先生の説明によると、AからBのあたりのところはサイトプラズマというか、その辺の NADH の変動を示していて、もっと下の方に下がってきたというときは、ミトコンドリアを示しているのだと述べられているのですが、ショックというのは、ミトコンドリアのレベルでの anoxia または酸素欠乏という状態がきているのではなくて、サイトプラズマあたりのところの変化を、ショックとして扱うのだというふうに逆に定義をし直されるのかなという気がしたのですが、いかがですか。

田村先生の話だと、fluorometry というのは、ほとんどミトコンドリアを見ているのだということだったと思ったのですが。

吉 武：出血による臓器の蛍光量変化について、いくらかのブロッカーや自然に起こるオキシレーションの観察から図5のように推定したわけですが、細胞質の NADH/NAD の増加は論文中の理論にありますように細胞質の ATP の減少と連動しています。細胞質の ATP が細胞の機能をサポートする、非常に重要なものであるというふうに考えますと、先生のおっしゃることとほぼ近い状況なのではないかと思えます。

ただ、これもわれわれがつくった実験的なレベルでそうであったので、ショックというのはもっと長く続く可能性がありますから、そうなってくると、ミトコンドリアの NAD 系がさらに還元型の方に移行する状況が加わってくるということは考えられます。しかし、そこまでいけば、ある意

味で viability が失われてくる状況というふうに考えた方がいいのではないかと、私は思っています。

岡 田：ショックはだんだん治るから可逆的、非可逆的という区別はないと思うのですが、もしイレバシビリティーということが指標で言えるのであれば、そこをショックのイレバシビリティーと定義できるのかという気がしているのですが……。

吉 武：私もそれに近い考え方でいるのですが、確かめる方法がないので、はっきり言ってはおりません。

岡 田：虚血というのは、ショックのひとつパターンとして、臨床の場で非常に大切な治療の対象になると思うのですが、個々の臓器の ischemia という場合と、ショックとちょっとニュアンスが違うと思ったのですが。

吉 武：それは確かに言えるのではないかと私も思います。

岡 田：もしそうであれば、抗酸化剤は、いろいろな reperfusion の現象で作用しますが、ショックの場合も reperfusion の影響を受けると考えて対処してよいのかなと考えています。

吉 武：それも当然あると思います。

それで、還元型の glutathione をショックのときになんかなり大量にやると、効果があると考えられているようですが、それは抗酸化剤として役に立っているかどうかということについてはいかがですか。

小 沢：還元型の glutathione が還元型のままで細胞質の中に入ってくれば、それは考えられますね。その辺の証明については、私は知らないのですが。

山 田：還元型 glutathione を静脈注射しても、すぐ分解されて、たとえば肝臓の細胞の中に取り込まれるというのは、非常に少ないと言われてます。

Ribosome も、lipids の二重層をつくってその中に組み込ませて若干成功した例はありますが、いろいろな臓器細胞に還元型の glutathione を与えるというのは、非常にむずかしいと思います。逆に、いろいろな代謝促進剤を加えて、肝臓の中で増やすという方法がとられています。しかし、現実的に増やすというのは非常にむずかしくて、

ある障害があったときには、その glutathione が減るというデータはあります。

ですから、薬としては使えると思いますが、投与方法が、いかに分解されずに細胞に到達させるか、取り込ませるかというところが問題だと思います。

吉 武：いままでいろいろな話の中で、血管系、これは内皮細胞だと思いますが、血小板あるいは白血球というのが、循環障害のトリガーになる可能性がかなり強いのではないかと、あるいは促進する因子として非常に強く働くのではないかとということが出てきているわけです。そういう場合ですと、血小板の膜の安定化とかそこが過酸化されることに対して、還元型グルタチオンが保護的に働いてくれるかどうかということについてはいかがでしょうか。

山 田：それは、還元型の DSH が、そのもの自身よりも、生体内ではグルタチオンパーオキシデースを介して、抗酸化作用を示すという方が大きいと思うのですが、血液中にグルタチオンパーオキシデースがあるかどうか、私は知らないのですが。

小 沢：過酸化がどういうふうにしてできるかというのが、ミトコンドリアの方の大問題であるわけです。

最初の酸素のスーパーオキシド、 O_2^- という形のもは、ミトコンドリアでできることは間違いないのです。

それを壊すのが、グルタチオンレダクテースであるという説もあります。この前、ジョンズ・ウィリーから分担執筆を頼まれて、ずいぶん文献を調べたのですが、さっき言った、グルタチオンパーオキシデースが、酸素消費量の10%の割で出来る O_2^- の一部を壊していることは確かなのです。

もっと大事なものは、チトクローム・オキシデースにパーオキシデース作用があるということが分かってきたことです。ミトコンドリアがインタクトで二重膜構造を保っているときは、相当多量に出来るスーパーオキシドもミトコンドリアの中で壊されてしまうわけです。しかし、障害がひどくなってミトコンドリアの二重膜がはぜたりすると、非常に多量の過酸化物が細胞質に拡散するというこのようになります。

グルタチオンパーオキシデースは、ミトコンドリアの中である程度のことはやっているのですが、むしろ、このごろ分かってきた主役は、チトクローム・オキシデースではないかと思えます。グルタチオンパーオキシデースの連想で、還元型のグルタチオンを投与するというのもやられているのでしょうが、山田先生のお話で、組織へ移行するかどうかは問題ですね。

吉 武：移行していなくても効くのではないかという気もするのですが、その辺は余り賛成がいただけないようです。いろいろご意見も出てきたのですが、要するところ、酸素不足という状態が起こってくると、それで活性型の酸素が増えてくる、それがいろんな……。

小 沢：酸素の供給が悪くなると、電子伝達系の流れが悪くなって、NADH が増えるわけです。電子伝達系の途中から漏れ出して、酸素に電子がひとつくっついた O_2^- というラジカルができるわけです。これをスーパーオキシド・ラジカルというのですが、それが脂肪酸などと反応すると、過酸化脂質ないしはプロスタグランディン、ロイコトリエンというものができてくるわけです。

吉 武：そうすると、それで膜の障害が起こってくる、それによってミトコンドリアの機能の障害が起こってくる。それが更に機能を悪くし、機質的な障害まで進んでいくということになっていく一連の考えは、皆様似たようなお考えなのでしょうね。

山 田：リピッドパーオキシレーションのような過酸化反応で障害が起こるといふふうに私もはフリーラジカル説をとっていますが現実問題としてそれがプライマリーな原因かという確実な証拠はありません。ですが、少なくとも増悪因子であることは確かだと思います。

生体膜の中には、脂溶性な α -Tocopherol とか CoQ_{10} の抗酸化物質を持っています。ですから、もし過酸化物ができればそれらが減るわけですが、私どもの肝臓を用いた実験で、虚血にすると α -Tocopherol の内在性の含量が減ります。血流を再開すると、 CoQ_{10} 、 α -Tocopherol の両方が減ります。

ということは、逆にいえば、 CoQ_{10} 、 α -Tocopherol の作用点が違うのではないかと。というこ

とは、スカベンジするものが違う可能性があるのと、虚血の間にもラジカルができてきている可能性があります。

ただ、虚血といっても、内在性の酸素を含んでいますので、その酸素を利用している可能性があります。ですから、まるっきり無酸素の状態のできるのかどうか分かりませんが、虚血のあいだ何らかの電子の引き抜きが起こって、過酸化脂質ができて、そのあいだに、それを消費するために、 α -Tocopherol が減り、血流を再開させると CoQ_{10} , α -Tocopherol の両方が減ってくるというデータを持っていますので、そういうスペキュレーションをしています。

吉 武：そこで膜がやられてくれば、膜の中いろいろな酵素などがはめ込まれていて、そういうものがさらに障害されてくる……。

山 田：それはそうだと思います。

吉 武：田村先生、どういうふうにお考えか分かりませんが、たとえば脳の蘇生をするというときに、従来から ATP の量というのが viability というか、蘇生の可能性を示すひとつの重要な指標になるのではないかという考え方もあります。

それとは逆に、比較的小さな動物ですと ischemia によって早く ATP がなくなるけれども、蘇生は大きい動物とほぼ同様にできるということもあります。それは、ATPase によってどの程度 ATP が破壊されるかによって、ATP レベルは規定されることになると考えられます。ですから、ATP がそこにあるかないかということと、viability あるいは蘇生の可能性ということとは、必ずしも一致する問題ではないということも言う人もあるわけです。

その辺について、そうではなくて、ATP が物を動かす基礎なのだから、それがなければいけないのだ、あるいはそれが機質的なものを維持していくためにも、必要な条件なのだという考え方でよしいかどうかということは、いかがでしょうか。

山 田：ATP そのものよりも、血流再開されて、酸素がきて、機質がきて、そしてミトコンドリア機能が正常に働いていれば、当然 ATP ができるわけで、ミトコンドリア膜が完全にインタクトでなくても、働き得る状態であれば、リバーシ-

ブルに戻ってきます。ですから、組織内の ATP レベルそのものは、余り指標にはならないと思います。

吉 武：いまは viability の話ですが、生命が維持できるかできないかという急激な酸素不足などの状態のときには、ATP がいい指標になるかどうか……。

田 村：確かに ATP が戻らなければだめですが、戻ったからといって、細胞自体が生きかえるかということ、必ずしもそうではないです。生化学的なパラメーターがほとんど戻っているにもかかわらず死亡したり、高次の機能が戻ってこないという実験データがありますから、戻ってくることで、障害を残していないということは同じではないと思います。ただ、戻らなければ絶対にだめだと思います。

多 田：心臓の場合も同じことで、細胞の死と ATP の枯渇というのは、必ずしもすべての場合に当てはまらないのです。

吉 武：それは、細胞の中でいうとコンパートメントというか、あるいは heterogeneity というか、ある種の細胞には ATP が残るけれども、ある種の細胞には残らないというふうな面の評価についてはどうでしょうか。

多 田：ご指摘の通り、測定された細胞内 ATP レベルは平均値を表わしているにすぎません。クリティカルな位置を占めている特定の ATP が枯渇するか否か、また、それが細胞死とどのよに関係するかなど、まだ多くの疑問点が残ると思います。

これは今日まだどなたもおっしゃっていませんが、細胞死と直接関係するのは、ATP よりもむしろカルシウムだと思うのですが……。

細胞の viability に関係するカルシウムのことを、心臓に限って申し上げると、2種類のカルシウムの流れがあることを前提とした話をする必要があります。心臓は運動器官なので、細胞興奮のための電氣的刺激に対応して、興奮収縮連関が活性化され、カルシウムが細胞内に流入します。これは生理的なカルシウムの動きですが、これとは別に病的条件の下に別のルートで細胞外より流入し、細胞機能を障害するようなカルシウムがあると考えられております、ATP 枯渇がもたらすのは、

カルシウム汲み出し機構の失調のために、カルシウムが細胞内に異常に増加すると考えられ、これが細胞機能にとって不利な種々の作用を、急激にもたらすと考えられます。

吉 武：小沢先生の方も心臓で、ミトコンドリアの中にカルシウムが増えてくるのですか。

小 沢：いま多田先生が言われたように、細胞内のカルシウム量というのが、かなりクリティカルな指標になっています。ATP というのは、供給する能力と、これを使う方の能力と両方がある、そのあいだでクルクルと回っている量ですから、ある一点で切った場合は、いろいろな値を示すわけです。

われわれのところは、冠動脈を結紮して心電図をモニターしながら ATP の量を見ているのですが、局所血流量を20%以下にするというのは、実験的に結紮の方法その他むずかしい面があります。

心電図の回復という側面で見ていると、結紮時間の長さには比例するのです。20分結紮して解除した場合と、30分結紮して解除した場合と、40分結紮して解除した場合とでは、回復時間は大体それと比例するようです。

細胞内の ATP の量そのものは、局所血流量に比例していますが、局所血流量の低下がどれくらい継続するかということが、その後の臓器全体の機能に直結してくると思います。その場合、一番大きく変動するのがカルシウム量だと思います。

吉 武：カルシウムと、先ほどから出ているフリーの過酸化脂質、あるいは活性酸素とは、いま言うような、一方は膜を障害して、そのために余計入りやすくなるとか、あるいは中にたまっていたのが余計出やすくなる。そういうこととしてつかまえてよろしいということになりますか。

山 田：うちはそう考えています。

過酸化脂質ができると、カルシウムの細胞外から内への流入が起こります。

吉 武：また、中に蓄えられているのも……。

山 田：そういった意味で、またミトコンドリアにずっと蓄積されて、ミトコンドリア機能が阻害されますから、ATP がますます下がります。

逆に、カルシウムがあると、過酸化も促進されます。そういう悪循環が起こっているのではないかと思います。

小 沢：多田先生の図1にあったように、ホスホリパーゼはアラキドン酸カスケードの最初の酵素です。これはアプソリュートにカルシウムを必要とする酵素です。ですからイギリスのハース先生などは、最初に少量のカルシウムの流入があって、それからこういった遊離脂肪酸の増加があって、それでまた、prostaglandin のある種のものは、カルシウムを増す作用があるという見解ですね。

吉 武：カルシウムアンタゴニストというのは、細胞の膜のレベルの話で、ミトコンドリアの話かどうか知りませんが、心臓の方でそういう目的で使われることもありますか。

多 田：本誌で、去年特集された座談会を来る前に読ませていただいたのですが、カルシウム拮抗剤の作用は多様な面を持っていて、一言では言いがたいのです。

心臓について私見を言わせていただくと、カルシウム拮抗剤について、何種類もあるカルシウム流入のうちのどれかをブロックできるでしょうが、すべての流入を完全にブロックできないように仕組まれているように思います。

したがってカルシウム拮抗剤の作用は用量にも依存するでしょうし、どこをブロックするかによっても異なってきます。山田先生が言われた病的な状態で細胞内に流入するカルシウムはブロックできないのではないかと思います。どうでしょうか。

吉 武：昨年度のアメリカの麻酔学会で、脳の蘇生にカルシウムアンタゴニストがかなり有効なのではないかということがあったのです。その理論は、内皮細胞などの浮腫を防ぐという意味であったように思うのですが……。

多 田：カルシウム拮抗剤の心筋保護作用は確かに認められておまして、特に予めカルシウム拮抗剤で処理しておくと、虚血のさいの心筋細胞へのカルシウム流入が減少し、viability が保たれると考えられます。虚血のさいの細胞内のカルシウム洪水のとき、ミトコンドリアが大量のカルシウムを汲み上げること、そして血流再開のとき、このカルシウムが、かえって、細胞機能に不利に働くことなども知られて来ました。

吉 武：時間も詰まってきましたが、このシン

ポジウムを企画された方は、循環が悪くなっていく過程で、不全ということになるとそこで急に代謝に特有の変化が起こるのでそれを生化学的に調べれば、いま循環不全が起こったということが言えるという、物の考え方をされているのではないかという気もするわけです。生化学的検査といっても臨床的には調べられる範囲はおのずから制限されていて、血液を調べるのが全体にあると思いますが、それによって循環不全の有無の判定ができるかできないか、一言入れておいていただきたいのです。どなたかお願いしたいのですが、いかがですか。

私はショックの場合のことを取り上げたのですが書かなければいけないことはもっとたくさんあったと思います。

ショック時の循環障害の進行状況をモニターしていく場合、従来から乳酸とピルビン酸の比とか、乳酸量である程度推定できるのではないかという考えが、かなり根強くあったと思います。そのことについてどのように考えたらよいかを取り上げてみたわけです。L/P比は viability まで判定できるかどうか分かりませんが全体として重篤な方向へ進んでいるかどうかの判定にはある程度役に立つのではないかと考えています。

ただ、ショック実験のようにまるごとの生体を取扱う場合には色んな段階で調節機構が働いて、たとえば一番循環障害に弱いはずの脳などは、ショックの場合、長く機能を残すというかっこうになってきます。そういう意味で各臓器の循環障害とか、局所的な血行障害とは、かなり違ったニュアンスがあります。もし、ショック時血中のL/P比を丹念に追っていければ循環障害の進行、あるいは細胞内代謝の変動の進行をある程度評価できると思うのです。ただ循環障害のさいの代謝の変化には組織 demand と血流 supply のアンバランスが、起こりはじめたための代謝調節反応に基づくものと、酸素不足による代謝変化とが含まれており、しかも両者がいずれもL/P上昇という同じ方向の変化をひき起こすため、いつ循環不全になったかを結論することは非常にむずかしいのではないかと思います。しかしL/P上昇があれば生体はトータルとして悪い状態に向かっており、いつかは致命的な状況になることを示すひと

つの指標になるという意味のことを書いております。何かお考えはありませんか。

多田：心臓の循環障害のモニタリングという立場では、心電図、心力学などの生理学的指標が主流を占めるのは研究の流れからして当然だだと思います。ただ、その背景にある underlying mechanism を理解し、病態を頭の中で再構築していくさいに、代謝・生化学的観点が必要ですが、これを臨床的指標として捉えるには、技術あるいは理論が十分熟していなかったと思います。

したがって、たとえば心電図を凌駕するような生化学的なファクターを求めるというよりも、この面から病態を的確に把握するというものを見出して、臨床像理解の一助にすることがまず先決ではないかと思えます。

田村：皆さんの論文に少しずつ触れておられますが、きょうは余り触れられていない NMR-CT が一番期待されているパラメーターになるのではないかと思います。実際にモニタリングという意味をなすかどうかというのはむずかしいと思うのですが、組織の pH やリンなどを見ることができるし、非常に期待されています。またそういう段階には至っていないと思いますが、将来的にはかなり大きな問題となるのではないのでしょうか。

吉武：小沢先生の論文では触れておられますが、将来の展開について一言お願いします。

小沢：NMR-CT は細胞内 pH と遊離のリン酸量水分量と ATP 含量を、ノンインベーシブルにリアルタイムに測定できますので、きわめて有効ではないかと思うのです。

私の同級が、NMR-CT を入れて、生化学的な意味づけをしてくれと言われているのですが、脳などは固定できますので、かなりはっきりしたイメージが出てます。

また日本ではあまりないのですが、ポジトロン-CT を使うと、細胞の糖代謝がイメージになって出てくるということ、ソーベル教授のところや UCLA の方でやっています。それによると梗塞部があって、その周辺部の糖代謝がかなり活発で赤くイメージになってくるケースでは生存率がいい、そして、糖代謝が悪くて灰色の場合は生存率が悪いという写真が、報告されています。こういう新しい生化学的知見が得られるということで

は、ポジトロンCTが一番いいのではないでしょう
うか。

吉 武：ベッドサイドなどで使えるような可能性
があるわけですか。それは無理ですか。

小 沢：名大の佐久間教授が、いろいろなCT
のことを検討しておられます。

多 田：Sobel 教授がこのあいだ来日したとき、
ベビー・サイクロトロンを用いて、実際に臨床検
査室で使用した例を沢山示しておりました。

小 沢：このあいだの医学会総会にも出ていま
したが、ミニサイクロトロンの開発がされてます
ね。

吉 武：有望な結果が期待できそうだという話
です。それが出た後でこういうディスカッション

をすると、もっとクリアカットな結論を引き出せ
たかも分かりません。

本日は、循環に関係して、しかも代謝や機能に
も関係がある接点のところの一番むずかしく、し
かも重要な問題についてディスカッションして頂
きました。

私、司会などさせられて、どうなるかと心配し
ていましたが、所定の時間、何とか務めさせてい
ただきまして、皆様のご協力に厚く感謝申し上げ
ます。

今後とも、その方面の進歩はきわめて重要で
すし、先生方が将来の発展に貢献して下さいます
ことをお願いいたしまして、これで終わりたいと
思います。有難うございました。

* * * * *
* * * * *