

Shock と Free Radical Damage

三宅 有*

本年2月1日、肌を刺す大寒の寒い日であった。我が国で最も古いとされる大和の国・大神神社に、学会の無事平安を祈願した。古来より神の鎮まりますお山といわれ、本殿を設けず、拝殿の奥にある三つ鳥居を通して、ご神体であるお山を拝するのである。

即ち、原初の神祀りの様式を今に伝えている。この時、元元本本ゲンゲンホンホン、ハジメをモトとしモトをモトとする、という言葉が教えられた。元元・本本ともに根本という意義を有するが、物事の根源を常に忘れることなく、大切に、守り努めるということである。我が国の麻酔学の発展経過を顧みる時、戦後欧米に立ち遅れた時代から、先人の多くの苦闘により、極めて短期間に先進国のレベルに追いつくことができた。さらに、今日では手術部における麻酔は麻酔学の仕事領域の一端となり、集中治療学、蘇生学、救命学、疼痛学など広汎な領域に展開され、目覚ましい発展を遂げている。

しかし、その反面、本来の学問の基盤がどうなっているのか、少々、気懸りとなるところである。この時こそ、麻酔学の基本或いは原点をひる返してみることも、今後の麻酔学進展の糧になると考えれば、その成果を期待することができるかもしれない。麻酔学会総会のプログラムを計画するにあたり、外国の招待講演には米国・英国・西独のほか、ベルギー・フィンランド・オランダから夫々代表的な方々に講演を依頼したが、その際、夫々の国における麻酔の歴史や発展過程を含め発言されるようお願いをした。また、記念品として、華岡青洲先生顕彰会のご好意により、我国の麻酔のパイオニアである青洲先生の起死回生之術の掛軸

およびその図をモディファイしたテレフォンカードや計算器を利用させていただいたことも、元々本々とかかわりがある。今や shock 学は近代医学のメスにより広く深く、解明の方向にあるが、shock のルーツを求め、その病態学的基盤を悉く識りつくすことは至難の業である。現在では細胞レベルでの詳細な追求が論議されているが、未だその本質は未解決であり、今後の推進がまたれる。最近の shock 病態の一知見について聊か触れてみたい。

shock 時、active oxygen が free radical として、生体に如何に関与しているのか、また、抗酸化剤としての治療効果の研究が以外にも尠い現況のように思える。生体細胞でおこる mitochondria や microsome のエネルギー代謝や Hb による酸素の運搬・貪食作用など生理反応は free radical を介する機序、要するに、free radical 反応は生体にとって、極めて本質的な重要な役割りを演じている。しかし、生体内で free radical に弱い部位では過剰な反応がみられるときには、代謝過程が強く影響を受け、次の如き、細胞機能の障害を惹起するにいたる。1) 生体膜の不飽和脂肪酸の過酸化反応がおこると、細胞膜の透過性・細胞の容積・細胞内の Na と K イオン濃度比の変化・筋小胞体における Ca イオン取り込みの減少・mitochondria の膨化・赤血球膜の脆弱化、2) 蛋白質の変性・細胞膜内や膜内側のグリコサミノグリカン(ヒアルロン酸)の脱重合・コラーゲン変性に伴う血管透過性の増加、3) ライソゾーム膜の膜障害により種々の分解酵素の遊離、4) 生成した過酸化水素ラジカル(OH)によってホスホリパーゼ活性が亢進すると細胞アラキドン酸カスケードの活性化、5) アラキドン酸の過酸化によりエンドパーオキサイド・トロンボキサン・ロ

*東京医科大学麻酔学教室

イコトリエンに転化する、これら過酸化物は血管の透過性を増加、血管収縮・血小板凝集などを惹起する。free radical が関与する病的状態としては代表的には DIC や ARDS などが注目されている。低酸素やアシドーシスでは SOD が減少することや、カタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼ活性が低下し $O_2^{\cdot -}$ や OH^{\cdot} 生成が促進することが報告されている。細胞 mitochondria では、モノオキシゲナーゼ/チトクロムオキシダーゼが増加し、 $O_2^{\cdot -}$ が過剰生産される。アラキドンカスケードで生産される HETE や HHT は多核白血球に対し chemotactic activity を促進する。かくの如く、free radical の生成が増加すると生体膜破壊、分解酵素の遊離、補体活性の亢進、顆粒細胞の凝集反応、血液凝固カスケード反応の亢進などがみられる。

次に mitochondria の electron transport chain (ETC) 酸化障害と組織 hypoxia による過酸化 radical 生成が、循環 shock 時に生ずる組織障害と密接に関連していることが重視されている。mitochondria の ETC 酸化能は Gohil らの方法によりチトクロム酸化酵素 (COX) とコハク酸チトクロム C 還元酵素 (SCR) 活性を測定することによりその様相を推定することができる。shock 後、COX や SCR は正常に比し早期から3時間まで低下しつづけるが、以後は mitochondria の ETC 酸化能は略一定に留まり、それ以上の減少をつづけないことが示されている。循環 shock の経過中、COX や CoQ_{10} の活性の低下することは、細胞の酸素圧による代謝上の適応変化によるのかもしれないが、mitochondria 内膜のリン脂質が構造的或は機能的に障害されて、電子伝

達系の酸素複合体を不活性化することも重要であると考えられる。mitochondria 内膜の酸化障害は free radical oxygen の中間物質によって促進され、この酸化障害が循環 shock の可逆的乃至は不可逆的な相を決定づけることになる。循環 shock 時には mitochondria 酸化能は可成り低下するが、mitochondria ETC の或る部位における成分が酸化障害を受けると free radical としての active oxygen が mitochondria 電子伝達系のどの部位に作用するかについては未だ解明されていない。ユビキノン、 α -トコフェロール、SOD、ヒドロペルオキシド、還元グルタチオンなどが酸化障害の程度を抑制することが知られている。ユビキノンは mitochondria での過酸化障害に対し、脂質遊離反応や脂質膜二重層の構造維持に影響を与えるといわれる。 α -トコフェロールは抗酸化剤であり、free radical oxygen の補足剤として役立っている。殊に、free radical 反応を連鎖的に破壊し、リン脂質二重層膜の保持に重要な役割りを働き、shock 経過中、抗酸化剤としての活性を維持する。また、shock 反応の開始後、健常人に比し高い値を示すことがあるが、細胞内での free radical oxygen の量が増加する反応として、 α -トコフェロールの代謝速度が亢進したためと推測されるのみならず、過酸化反応過程の間接的指標になるとして重視されている。

active oxygen や free radical attack の解明が進むにつれ、細胞内レベルでの病態がより一層うき堀りにされ、shock に対するより本質的な新しい概念と治療法の開発が期待されるであろう。

62年4月30日