

## 関連学会印象記

# アメリカ・ショック学会印象記

岡田和夫\*

ショック学会はアメリカの国内学会であるが、最も先端的研究発表がなされる学際的な学会である。去年は第十回で国際学会としてカナダのモントリオールで開催されたが、今年は6月5日から8日まで Wisconsin 州の Fontana のホテル「Abbey on Lake Geneva」で開催された。

ここはリゾート地で周囲は緑にかこまれてテニス、ゴルフ、水泳などで過せる静かな所であった。

去年の国際学会に比べアメリカ以外からの発表は少なかったが、中国の発表が多いのが目立っていた。一般演題は166題でシンポジウムは“Organ blood flow and metabolism in shock”, “The effects of endotoxemia in humans and in experimental shock”, “Molecular and immunological response to injury”の3つがあり、一般演題の中で同じような内容を集めてミニ・シンポジウムが企画され“Mediators of cardiac output”, “Carbohydrate metabolic needs of tissue during sepsis”, “Oxygen free radicals in shock”, “Tumor necrosis factor in shock”の4つがあった。

昼食をとりながら討論をするパネル・ディスカッションが“When critical illness interferes with informed consent”, “Molecular and immunological response to injury”の2つあり、これにワーク・ショップが“Animal models that simulate circulatory shock in humans: Fact or fantasy?”, “Use of hypertonic solutions for shock resuscitation”の2つが加わった。

一般演題は午前7時30分～9時30分にポスター・セッションとしてとりあげてこなしており、こ

れが終る9時30分から上記のシンポジウムなどが開始されるようになっていて、時間の無駄がなく朝から夕方までぎっしりのスケジュールであった。次期会長に選ばれたルイジアナ州立大の Spitzer 教授（生理学）はショック学会の過去、将来を展望した会長講演を初日の開会式で行ったが、アメリカでのショックの研究の歩み、アメリカのショック学会の特徴などをわかり易く説明し、将来への道を考察した。

1981年の学会と比べると研究が sophisticated となり、基礎研究と臨床研究とがうまくバランスされた割合である。学会の構成が基礎分野が多いのもあって50% MD, 50% PHD であるがこれは数あるアメリカの学会でもユニークであり、新会員もこの割合で加入しているとのことである。日本、ヨーロッパにもショック学会が創立され国際学会が持たれるようになったのも誇りに思うとしている。研究費はアメリカでは NIH のグラントが主流となっているが、癌、循環器病のグラントに比べ1～5%にしか達せず、今後ショックという共通の分野で学際的なグラントの獲得、活動が必要だと訴えた。国内学会との関聯では網内系学会、エンドトキシン学会、Crit, care society などとの連携が望まれるとした。製薬会社との協同研究としては cytokine antibody など fund が期待できようとした。

ショックの研究でこれから発展が期待される分野は分子生物学、免疫応答学、cytokine、各種受容体、白血球・喰食機能、遊離酸素基、PAF（血小板凝集因子）、消化管の透過性、hemorheology、neuroendocrine 系などが考えられるとした。

以下に興味あるトピックを記してみる。一般演題の50%は出血ショック、20%が敗血症ショック、

\*帝京大学医学部麻酔学教室

18%がエンドトキシン・ショック, のこりが酸素欠乏その他となり, 30%が臨床研究, 70%が動物実験である. これらはポスター発表でなされ主題別に次の六つに分けてあった.

1. Mediators of cardiovascular dysfunction
2. Hypertonic fluid infusion, renal fluids and electrolytes
3. Liver function and metabolic alterations in shock
4. Pulmonary dysfunction in shock
5. Models and clinical applications
6. The immune response and cellular factors in shock

この発表は玉石混交の感があったが, アメリカでの研究を人に強く印象づけようとする努力がポスター展示の工夫にもみられ, 2時間の時間がとってあるので充分の討論が行われていた.

“臓器血流と代謝”のシンポジウムで Case Western Reserve 大の Fry は消化管血流と代謝について興味する発表をした. エンドトキシン・ショックで肝表面  $P_{O_2}$  は 21 mmHg から 2 mmHg と下降し内臓血流が著減するが, ミトコンドリア機能, 細胞機能は不変で肝血流は肝動脈, 門脈のいずれも低下してくることを示し, 補体活性がこの血流低下のトリガーになることを示した. このシンポジウムで活性酸素亢進もショック進行の機序として注目されていた.

南カリフォルニア大の Tempel は Eicosanoid のショックでの内臓血流への影響について, ①これが局所で産生されるか, ② 阻害剤が効くか, ③ 体外から投与したもので同じ現象がえられるか, の3点から検討したが, 阻害剤として TXA<sub>2</sub> 阻害剤, ロイコトリエン系阻害剤 CGS-8515, ロイコトリエン受容体拮抗剤の LY-171883, SKF-104353 が血流改善の効果があることを示した.

ルイスビル大の Garrison はショックでの筋肉の微小循環の成績を発表したが, 微小循環が出血, 敗血症ショックで大きく障害されることを顕微鏡下の所見で示した. 出血で代償相では細動脈を太い順に A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> と分けてみると A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> の太い細動脈が収縮, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> は拡張しているが, 非代償期になるとこれが増大するし, 細動脈はノルアドレナリンへの感度が低下してくることも示

した. ショックでの組織アシドーシスでは A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> が影響うけ tonus を失うが, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> の拡張には影響ないことを示した. エンドトキシン・ショックでは hyperdynamic, hypodynamic state でも血管平滑筋反応は同じように保たれることを示した. 微小循環のデータでこれほど明解に示した発表ははじめてであった. EDRF の問題にもふれプロスタグランデンも血管収縮のモデュレーターであることを示した. 微小循環で太い血管は神経性調節, 小血管は局所因子により調節されると考えてよからう.

ジョンズ・ホプキンス大の Bulkley は “free radical mediated reperfusion injury” のテーマの講演をした. これによる障害は polyunsaturated lipid の酸化と膜崩解, 赤血球溶解で虚血による微小血管の透過性亢進に対しインドメサシン, H<sub>2</sub>-ブロッカー, SOD, allopurinol が治療効果を示さぬこと, 遊離酸素産生部位を chemoluminescence 法でみて血管内皮細胞, 白血球, 血管壁の実質細胞の順に関与することなど興味ある所見を示した.

昼食をとってのパネルでは重症患者での臨床知見を行う時に, 法的根拠などがどうなるかについて判事なども参加してアメリカでの国情を反映する真剣な討議が行なわれた.

午後は Young investigator award session で, 最終に残った4論文が発表された. 題各のみをあげるが, いずれもすぐれた内容であった.

1. Ca-free reperfusion prevents mitochondrial Ca accumulation but exacerbates injury
2. Pulmonary quantitative ultrastructural changes in chronic sepsis
3. Oxidant induced endothelial leak correlates with decreased cellular energy
4. Cardiac response to sepsis: does dysfunction occur before septic shock?

でこれは例年になく秀れた論文なので全員が表彰された.

“Mediators of cardiac output” のミニシンポジウムでは心収縮力と心仕事に対するエンドトキシンの効果について Loyola 大の Raymond が dp/dt, E<sub>max</sub> の比較をして後者が前負荷, 後負荷, 心拍数の影響を受けず心収縮力の指標となることを述べて, 心拍出量, Ejection Fraction など

正常な hyperdynamic state でも  $E_{max}$  は低下しはじめることをみている。H<sub>1</sub>-ブロッカーがエンドトキシンでの心肺異常を抑えること、モルヒネより  $\delta$ -agonist の方がより心抑制の効果が著しいこと、PAF (血小板凝集因子) 拮抗薬 (CV-3988) が菌血症での心機能を改善すること、PAF 自身の腎循環動態への影響を検討した成績より、全身血行動態の変化が主となって腎循環が変動することなどが発表された。

7日午前は“The effects of endotoxemia in humans and in experimental septic shock”のシンポジウムがあった。ショックの中で最も難治性で且つ確実にある割合で発生している病態について、歴史的な overview を研究、臨床の両方から Vanderbilt 大の Fletcher が行って、興味あるトピックスが紹介された。Louisiana 大の Spitzer (次期会長の奥さん) が endotoxemia での各種受容体の変動について述べた。

ショック治療での受容体拮抗薬にはロイコトリエン D<sub>4</sub>, オピエート, adrenergic  $\alpha$ ,  $\beta$ , H<sub>1</sub> のブロッカーが注目されているとし、次にエンドトキシン・ショックでの受容体の変化としてインシュリン受容体、肝の  $\alpha_1$ -受容体 (数が減り、親和度も低下)、血管内皮受容体も数が減り、心筋  $\beta$ -受容体も同様に变化した。肝の vasopressin 受容体の数が減り、親和性は不変であったが、さらに protein C kinase の変動にまでふれて受容体という分野の研究が進んでいるのを印象づけた。

Chernow (Harvard 大) は Ca<sup>++</sup> 濃度の低下が問題だとした。Wilmore (Harvard 大) は正常人のボランティアにエンドトキシンの投与を行って体温上昇、頻脈、酸素消費量の増大を認め、この時に血中 ACTH, コルチゾール, エピネフィリン, ノルエピネフィリン濃度の上昇を認め、イブプロフェン前処置で抑えられる反応があることを示した。TNF がエンドトキシンによりマクロファージユから放出されることがこの本態ではないかと考えて TNF 投与についても同様の反応をえている。Parrillo (NIH) は内科病棟での敗血症ショックの血行動態を Ejection Fraction の低下をエコーで認め、エンドトキシンをボランティアに投与した時の血行動態をみている。かかる研究が倫理委員会です許可されたこと自体がおどろきである。これに volume load を行って成績をみた

が、心係数は3時間で上昇、容量負荷でさらに上昇し、EF は3時間で上昇、6時間で下降し、輸液により A-aDO<sub>2</sub> が増加するし、血中 TNF 上昇がおこってしばらくしてから心係数が下降しているなど興味深い内容であった。彼の研究は論文ではみていたが口演も迫力のあるものであった。

8日はシンポジウムⅢがあったが、Saba が“Plasma fibronectin and lung vascular injury”について ARDS は predisposing factor→肺毛細管リーク→VA/Q ミスマッチ→ARDS のパターンで進み、敗血症で fibronectin 欠乏状態がリークを起すのみをみた。Grossman (Wisconsin 大) は fibronectin 療法が必しも有効ではないとの成績を示し、直前に日本で開催されたエンドトキシン国際シンポジウムの成績とは異なっている点について製品の差なども含めて討論された。Proctor (Wisconsin 大) は“Endotoxin biosynthetic precursors: Biologic and therapeutic activities”の発表でエンドトキシンにより TNF が量依存的に増えること、lipid X によりエンドトキシンによる死亡率が減ることなどから、lipid X が monocyte の procoagulant activity を抑える作用があることを示した。その他白血球の血管障害での役割、Macrophage の産生物質についてリポポリサッカライドの二回投与で anti-TNF が産生され、TNF が down regulation を示すことなどが発表され、さらに Interleukin-I, TNF との関係、Macrophage 由来の成長因子についての興味ある発表があった。

ワークショップで高張食塩水のショックでの効果が論議され、細胞外液の維持は期待できる成績が多く発表されたが、細胞内液の減少には配慮しなくてよいのかとの疑問も残った。

ブラジルのサンパウロ大の生理学の Rocha-Silva の高張 Na の液による中枢交感神経反応に関する研究は Am. J. Physiol などに発表したデータをもとにしっかりした内容であった。

最後は“Oxygen free radicals in shock”と“Tumor necrosis factor in shock”のミニシンポジウムが同時に開催され、前者ではマニトールが活性酸素による膜障害を防ぐ作用があるのを膜電位測定でみた発表、塩酸誤飲による肺障害に活性酸素も関与しているとの発表、活性酸素によりミトコンドリアからの Ca<sup>++</sup> efflux が2通りの機序

で発生することなどが発表された。ミトコンドリアで early, late の2相で  $Ca^{++}$  efflux がおこるが、これが SOD, catalase によってどう影響されるかを検討したが、この発表が理論的つめと方法論が確固としていて非常に喝采をうけた。TNF の方では、エンドトキシンの少量により cytokine

が産生されると、敗血症ショックに耐性ができるとした発表など興味ある発表が多かった。

以上ショック学会は学際的であってショック研究者の巾が広がったのと、TNF など免疫、分子生物学の手法がどんどんとり入れられていることを痛感した。

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*