

## 巻頭言

## 舞台の場면을展開させる役者たち

## —エンドトキシン・ショックの場合—

鹿取 信\*

オペラやドラマでは舞台の上で場面が次第に移り、役者が次々と登場して物語が進行していく。炎症もそうであるが、敗血症からエンドトキシンによる循環ショックにおちいる過程でも同じ様に考えることが出来る。今までは一般にこの場面の進行を必ずしも念頭におくことなく、一括して「複雑」な過程として捉えることが多かった。血管拡張物質の関与にしてもブラジキニン (BK), プロスタグランジン (PG), PAF (血小板活性化因子) など多くの物質があげられているが、これがどの様な時間経過で遊離し、どの時点の全身血圧下降に関与するか不明なまま全体として考えられる傾向があった。しかしよくみると実はコンピューターのプログラムの様にそれは詳細にまた緻密に組立てられ、連鎖のある場合もあれば、増悪因子として因果関係をなし、死に致らしめる場合もある。次にラットの例をあげ考えてみよう。

E. Coli のエンドトキシンをラットの静脈内に注射しておこる全身血圧の下降は、直後に一過性の下降がおこり回復後30分頃から再び二次の下降がおこる。結論から言うと一次の下降はブラジキニンにより、二次は PGE<sub>2</sub>, あるいは PGI<sub>2</sub> によると考えられる。

血中ではブラジキニンは、前駆体の高分子キニノゲンに血漿カリクレインが働いて遊離される。エンドトキシンの静脈内投与により直ちに血液凝固系 XII 因子の活性化が起り、血漿カリクレインが活性化されてブラジキニンが生成され、これにより血圧下降がおこる。これらの事実はエンドトキシン投与後の血中の血漿プレカリクレク、高分子キニノゲンが消費されることによって

\*北里大学医学部薬理

もみることが出来るが、活性化された血漿カリクレインも、ブラジキニンもすぐ失活するので、エンドトキシン静注1分後の血液中でしか証明出来ず、それを過ぎて採血しても活性は検出出来ない。これが今までエンドトキシン・ショックでのブラジキニンの関与の明確な証明の欠けていた理由である。しかし半減期17秒のブラジキニンに代り、その分解物の des-Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup>-BK を測定すれば少なくとも5分まで検出することが出来る。さらに血漿カリクレイン阻害物質の大豆トリプシン・インヒビターを同時に静注すれば一次の全身血圧下降が完全に抑制されることから、この一次の血圧下降が遊離したブラジキニンによることは明らかである。

一方、30分以後におこる二次の全身血圧下降はシクロオキシゲナーゼ阻害薬のインドメタシンを予め投与するとほぼ完全に抑制される。従ってアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ生成物とくに PGE<sub>2</sub> あるいは PGI<sub>2</sub> によっておこる可能性が強い。これが一次の血圧下降と全て独立しておこることはインドメタシンによって一次の下降が全く抑制されないことでも明らかである。

よく知られているように血管内圧は直径20~100 μm の「細動脈」までは全く変わらず、微小循環レベルのこの部分を通過すると急に約10 mmHg となり右心房までほぼ一定である。従って全身血圧は「細動脈」によって保たれている。細動脈の緊張度は臓器毎に異なり、皮膚、腸間膜領域、腎臓は臓器の中でも緊張度が強い。従って例えば PGE<sub>2</sub> を腹腔大動脈の末梢に注入するのに比べ、腹腔動脈、腎動脈より心臓側の横隔膜付近に注入した方が著しく血圧下降度が大きい。これ

は腸間膜領域や腎臓の血管拡張が大きく全身血圧を左右することを示している。

イヌのエンドトキシンによる血圧下降の場合、血管造影でみるとエンドトキシン注入後15～30分頃から腸間膜動脈及び腎動脈の直径は拡大し始め、これらの拡張と腎静脈の PG 増加はインドメタシンによって完全に抑制された。アンギオテンシン II 拮抗薬によっては抑制されない。

この PG 産生を別な方法で調べると、ウサギの空腸をオーガンバスに吊し、このバス中にエンドトキシンをいれても PGE<sub>2</sub> の産生はない。しかしエンドトキシン注射ウサギの空腸を吊すと、灌流液中に PGE<sub>2</sub> の産生がおこる。このことはエンドトキシンにより腸管から PGE<sub>2</sub> の産生があることを示している。しかも30～60分後に PG 産生があることは、例えば生体内で補体の活性化を介して腸管から産生される可能性を示す。E. Coli が腸管に常在し、これにエンドトキシンが結合して全

身血圧下降がおこることが考えられる。PAF も関与する可能性もあるが、その関与の時間帯は必ずしも充分明らかでない。

最近血圧下降がよくコントロールされても急に破綻が生じ、これは多臓器障害にもとずくとして研究が進められ、多形核白血球をその原因とする考え方もある。しかし簡単にそのリゾゾーム酵素に原因を求めることは危険である。これらの酵素は pH 5.0 より酸性でしか働かないからである。致死的原因臓器を明確にし、確実な知識をもってその仕組みを一つ一つ解いていかなければ、病態の解明も治療もあり得ない。舞台の上の劇は決して「複雑」でなく、理論整然と進行している筈だからである。

(個々の文献については総説 鹿取 信：ショックの機構。産婦人科 Mook No. 16, p. 16, 1981. をご参照下さい。)