

総説

ショック時の心機能

岡田和夫*

はじめに

ショックの原因はいろいろだが心臓自身の機能が抑制される心原性ショックは当然として、他のショックでその進行の途中で心機能の抑制がくるのか、または静脈還流の低下、血圧の低下による冠循環での灌流圧の低下が原因となって二次的に心機能が抑制されるのかに関していろいろ論議されている。Wiggers¹⁾、Zweifach²⁾ のがそれを代表するすぐれた論文と思える。

さて臨床に於て出血性ショックからは迅速、適量の輸血、輸液により比較的離脱でき心機能の回復もみられるが、敗血症ショックは難治性であるが心機能自身も hyperdynamic, hypermetabolic type の時点から抑制がくるのか、hypodynamic type に陥った時に心抑制が生じてくるのかに関しては基礎、臨床での研究が進んでいる。本論文ではこれらの最近の研究をまとめてショック時の心機能の研究の進歩を紹介する。

I. 出血性ショック

1. 歴史的考察

ショックの研究はまず出血性ショック・モデルで主に行なわれ、Wiggers³⁾ が1942年にこのショックが心不全がもとで非可逆性にいたることを示したのは当時として画期的な研究であった。これに対して末梢循環が原因でショックが増悪するとの説が対立してあった。この機序には vasomotor tone の低下による末梢血管への血液貯留、静脈還流の減少、冠灌流圧の低下などがあげられた。

Forrester⁴⁾ はショックでの心機能の異常を問題

にする時には心のポンプ機能と筋肉機能 (myocardial function) とに分けて分析する重要性を発表したが、出血性ショックで Vmax で示される心収縮力は末期近くまで維持されるのに、ポンプ機能 (cardiac performance) は次第に低下していわゆる非可逆性に陥ることを発表した。ただ今では Vmax に関する評価は前負荷、後負荷、心拍数の影響を全く受けないとはいえないと考えられるようになった。Vmax は maximal velocity of shortening の略称であるが、等容収縮期の左室内圧とその微分値より算出される短縮速度から圧-速度曲線を描き、これを外挿して無負荷状態での収縮速度 Vmax を求める⁵⁾⁶⁾。これは前述のように仮定をいくつかおいての指標で、前、後負荷、心拍数とは無関係とは言いきれない欠点がある。

これに対し end-systolic pressure-volume rela-

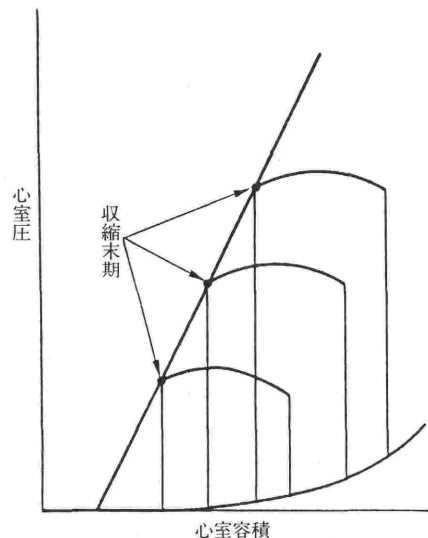


図1 左心室圧、容積図

*帝京大麻酔科

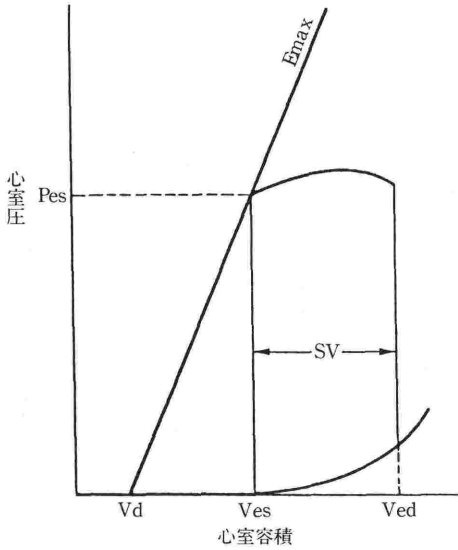


図2 Emaxの計測図

tionship (ESPVR), end-systolic elastance (E_{ES}), 又は maximal elastance (E_{max}) と呼ばれている指標がある。これは佐川, 菅⁷⁾らにより提唱された概念で, 心収縮力評価の上でこの有用性が広く認められている。これは心室の圧-容積関係をみるもので, これは一定の変力作用を持った心臓での異なった負荷条件下で, 収縮末圧-容積曲線を書いて, 夫々の収縮終末の圧-容積点を結んで求められる関係を意味している(図1)。この収縮終末圧点を結んだ点は直線として収縮終末期圧(P_{ES})と収縮終末期容量(V_{ES})との間にはこの直線の勾配を m とすれば次の関係式が成り立つ(図2)。

$$P_{ES} = m(V_{ES} - V_d)$$

V_d : 収縮終末期圧が零になる時の収縮終末容積

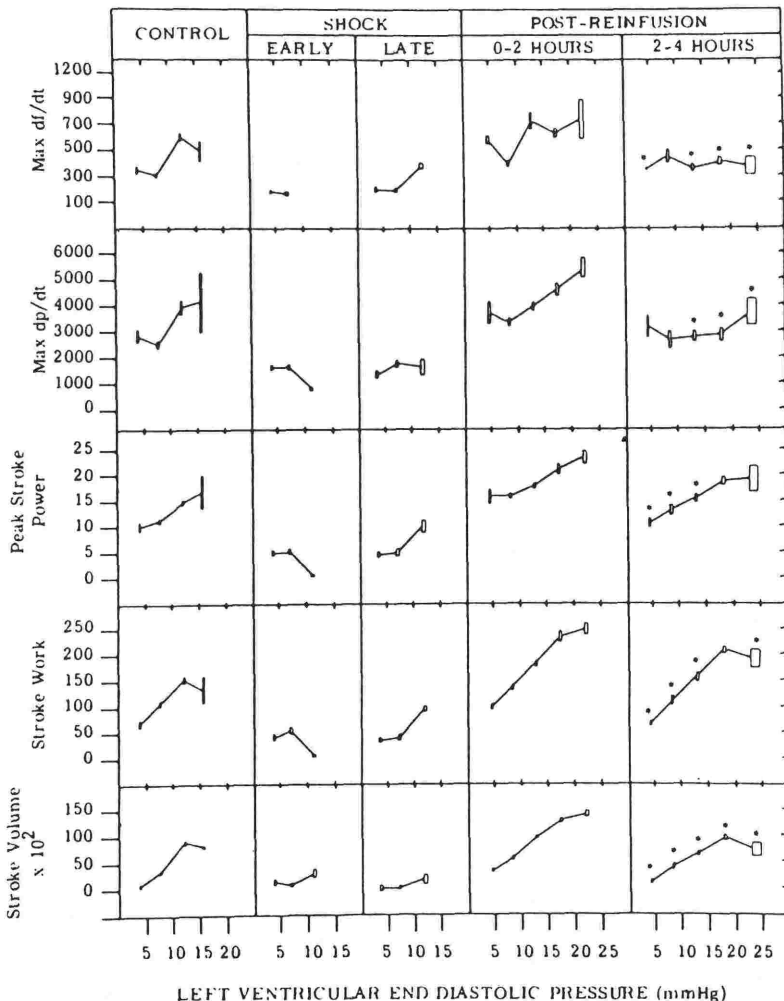


図3 出血ショックでの前負荷を変えての経時的な心機能の変化

この式をみると拡張終末期容積は含まれていないので前負荷の影響は考えなくてよい。また後負荷の因子も考慮しなくてよい。mで示されるこの直線の勾配が心収縮力を示すことになり、後負荷を変えて圧-容量関係のループを何通りか画いて夫々の収縮末期の点からmの勾配を持った直線を求めるようにする。前負荷、後負荷、心拍数が刻々と変るショックでのこの Emax の応用はショックでの心機能の研究の上で有力な武器になってきた⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

Circulatory shock の1985年に“Myocardial function following injury and in low-flow states”⁹⁾¹⁰⁾の特集がくまれたが、ここでも Emax がとりあげられ Goldfarb⁹⁾はこの指標がショックでの ventricular performance をみるのに有用で、これが例えばエンドトキシン・ショックの進行につれて次第に低下しているとの発表をした。しかし Emax 自身にでも批判がみられ Kober¹⁰⁾はこの Goldfarb の成績に反論を同じ号の Cir. Shock に発表し、Emax はむしろエンドトキシン・ショックでは上昇をつづけ死の末期に到ってのみ低下するとしてここでは Emax の測定法自身に立ちいたった論争がみられた。ついでだが Kober¹⁰⁾は血中カテコラミンの上昇がこの時みられて、このため前負荷が減少して ventricular performance の下降がきても、Emax からみた心機能は抑制されないのだと説明している。

2. 心臓の機能と形態的考察

出血性ショックでの心機能に関する最近目についた研究を紹介する。出血ショックで還血後に心室機能曲線で抑制がみられるのは報告されていた⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。Abel¹³⁾は出血性ショックで 80 mmHg の血圧（後負荷）で前負荷値を変動させた時の心室機能曲線を書いて図3のような結果をえている。出血から還血を行った後0～2時間では cardiac performance は上昇しているが、その後2～4時間するとすべてのパラメーターが低下してくる（※は0～2時間値に比べての有意の低下を示す）。対照時の値と比較して低下が少くて、cardiac performance としてみた心機能はよく維持されたまま、出血性ショックの結果死亡するのはこの4～5時間後であった。これは冠血流が回復して動脈血酸素含量も正常に戻っている状態である。この死亡はショックで体内で産生される心

筋抑制因子による心筋抑制や交感神経系の関与、副腎髓質よりのアドレナリンの枯渇などが原因と考えられる。この点をより詳しく分析した報告が Alyono¹⁴⁾によりなされたが、心室機能曲線は心収縮力の変動、後負荷の変化だけによる移動だけでなく、心室のコンプライアンスによって変ることを示した。この成績では出血性ショックで死亡する群では心室コンプライアンスは低下したままであるのに、回復群ではこの値が正常に戻っていて、心室コンプライアンスの因子が出血性ショックの心機能を左右するとした。これは Forrester⁴⁾が心筋収縮力と心ポンプ機能とが出血性ショックで解離してくるとした所見の説明にもなる。

この論文で心収縮力の指標として Emax が用いられ、後負荷、前負荷、心拍数の変動の影響をうけずに心収縮力が求められたとしたが、図4のようにこの Emax の低下はみられず、死亡例ではその死の直前になってのみ低下している。

この心室コンプライアンスの低下の機序としては、冠血流の低下¹⁵⁾¹⁶⁾、心筋内血流分布異常¹⁷⁾に伴う心筋内膜層の出血、壊死の発生があげられる。

出血性ショックでの心筋に形態学的変化がくるかどうかに関しては Hackel¹⁸⁾の研究が引用される。数時間の出血性ショックで心内膜層に出血、壊死が生じ、心筋では局所的に“zonal lesion”が発生するとした。これは intercalated disc に近接する sarcomer が過収縮し、z-Band が

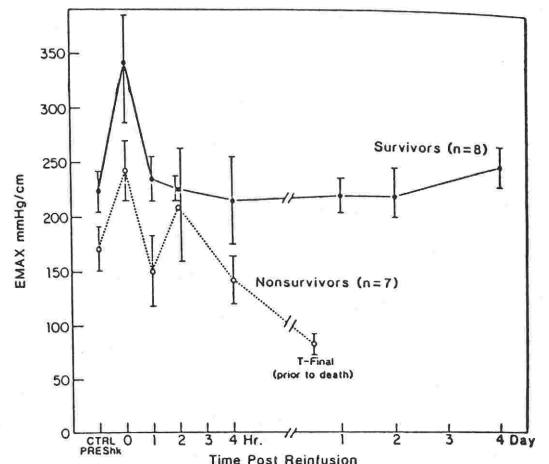


図4 Emax の生存群、非生存群での比較（出血性ショック）

fragmentation を起し、ミトコンドリアがその構造は変わらないまま移動させられた状態を示す。この所見は出血性ショックの心筋に特有であって心筋がカテコラミンの過剰な刺戟にさらされた時に出現するし¹⁹⁾、心室容量が減少した状態で心拍数が頻回で強い時にみられる²⁰⁾。これは心筋の contractile element の機械的崩壊を意味して、このために cardiac performance が障害されることになる。Alyono²¹⁾ はこのために心筋コンプライアンスが低下してくると示唆している。Varga²²⁾ も同様な形態学的変化を出血性ショックの心筋で認めていて不可逆性に移行した心筋では心筋壊死があり、これが過収縮の型であって、細胞の Ca⁺⁺代謝の変動がアシドーシス、カテコラミン上昇により起ったことと関係があるとしている。

出血性ショックが心不全だけで不可逆性にいたるとの考えに対し、出血時には心機能の低下が駆出量分画比 (EF) の低下、dp/dt の下降などで認められても次第に回復してきて、むしろ末梢血管抵抗の減少によりショック増悪となるとする末梢循環障害説が最近でも発表²³⁾ されていることをあげておく。

II. 敗血症ショック、エンドトキシン・ショックの心機能

1. 生理学的検討

敗血症ショックの予後は重篤で多臓器不全の像を示すことが云われている。しかもこのショックは循環不全で死亡し、この病態が難治性なものも広く認められている。

この病態で心機能がどう変化するかの研究が最近とみに進んだのでこれに焦点をあててみる。Siegel²⁴⁾、Hoffman²⁵⁾ らは臨床成績で末梢抵抗が低下して心拍出量が増加する hyperdynamic type でもすでに cardiac performance が低下していることを示しているし、Hinshaw²⁶⁾、McCaig²⁷⁾ なども心機能抑制を強調している。Parker²⁸⁾ らは心拍出量が正常又は上昇し、末梢血管抵抗が低下した hyperdynamic type で駆出量分画 (EF) の減少を認めている。死亡群での EF が正常範囲でむしろ生存群で EF が低下している所見も示し、前者では末梢血管抵抗の低下により後負荷が減少したため心収縮力は同じように低下していても駆出量分画では正常の値を示したと考案している (図

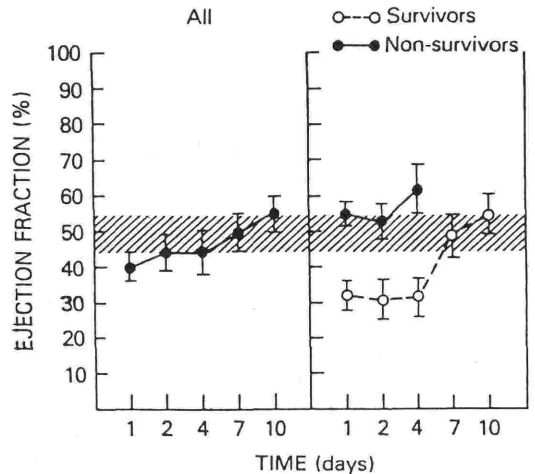


図5 敗血症ショック患者での駆出分画の経時的变化 (生存群<死亡群となっているのが特異な所見)

5).

これは in situ での敗血症ショックでの心機能を cardiac performance としてとらえてその抑制がくるのをみた報告であるが²⁸⁾²⁹⁾、近年の循環生理の研究の進歩により前負荷、後負荷の影響を除いて心収縮力、心仕事量の変動をみる研究もふえてきた^{30,31,32,33,34)}、この in vivo での心筋抑制の

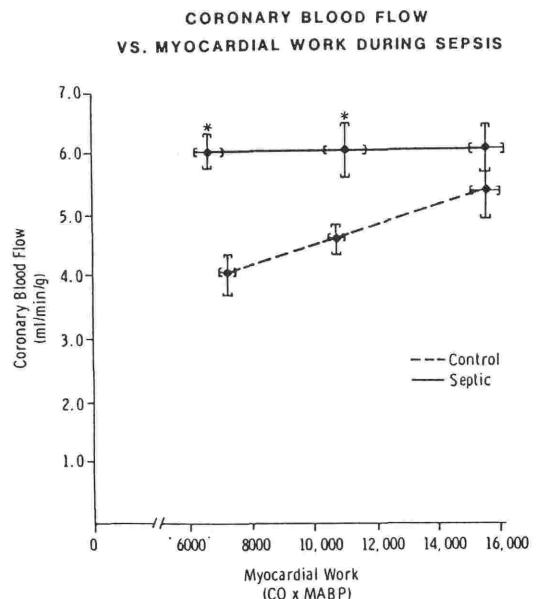


図6 敗血症ショックでの心仕事量増加に対する冠血流の変動

説明として冠血流量の減少が云われているが、図6に示すように対照群とエンドトキシン群の両群で心仕事量が少ない時点では冠血流は維持されているが、エンドトキシン群では心筋酸素需要の増加に応じた冠血流の増加がみられない³²⁾。冠血流は autoregulation 機構が働いて血圧下降、冠灌流圧下降時にも維持されるのが生体の homeostasis であるが、エンドトキシン・ショック時にはこの機構が破綻して心機能低下がくるとしている³⁵⁾³⁶⁾。この機序としてはカテコラミン、心筋抑制因子、プロスタグランデンなどの液性因子の関与³⁷⁾もあるし、血小板、白血球などの凝塊による機械的閉塞も考えられる³⁸⁾。

Artman³⁹⁾⁴⁰⁾らは遊離心による実験でエンドトキシン血の灌流により冠血管抵抗の上昇を認めた。これは *in vitro* で灌流血にエンドトキシンが加わった時の冠循環への影響をみたもので、エンドトキシン・ショックで冠血流低下による虚血がトリガーになって心機能抑制がくる可能性を実験的に示したものである。

エンドトキシン・ショックの心筋についての *in vitro* の研究はより精密になってきた⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾。さらにショックに陥らない敗血症の状態では心拍出量

がどう変動するかをみるだけでなく、この状態で輸液を行って前負荷を増加させても心拍出量や stroke work index の上昇が少ない所見なども示されている²⁴⁾²⁹⁾⁴⁴⁾。

しかしこの型のショックでは心拍出量低下、血圧下降が必ずしも出現しない機序は、血中カテコラミンの上昇のためだとする成績がある²⁴⁾⁴⁵⁾。ラットの hyperdynamic sepsis 時の血中カテコラミン濃度を McDonough³²⁾は測定しているがノルアドレナリン 477 $\mu\text{g/ml}$ (対照時は 150 $\mu\text{g/ml}$ 以下)、アドレナリン 504 $\mu\text{g/ml}$ (対照時は 150 $\mu\text{g/ml}$ 以下)であった。Cann⁴⁶⁾は敗血症犬に β -ブロッカーを投与しておいて、輸液や β -刺激薬を投与しても心拍出量の増加は認められなくて、hyperdynamic な時期では交感神経の緊張が高まり心機能が保たれていることを支持する成績を示した。このような交感神経緊張状態では一定の心仕事量を達成するために心筋酸素消費量が著明に増加し、心筋の仕事効率が低下することになる⁴⁷⁾¹⁷⁾。エンドトキシン・ショックの動物実験の成績でも心機能の抑制をみているが⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾、この実験方法はエンドトキシン・ショック又は敗血症ショック状態の動物から摘出した心臓の

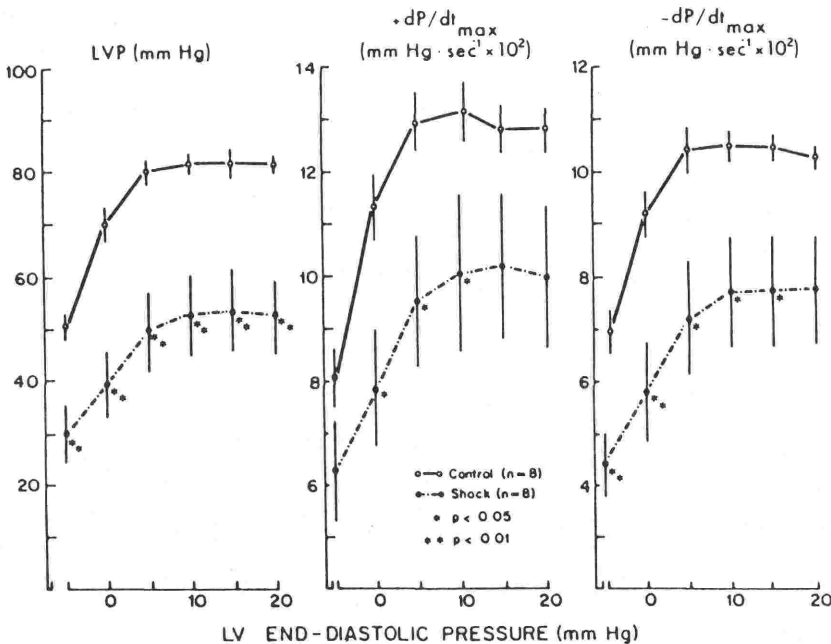


図7 a 摘出心での +dp/dt, -dp/dt へのエンドトキシンの影響

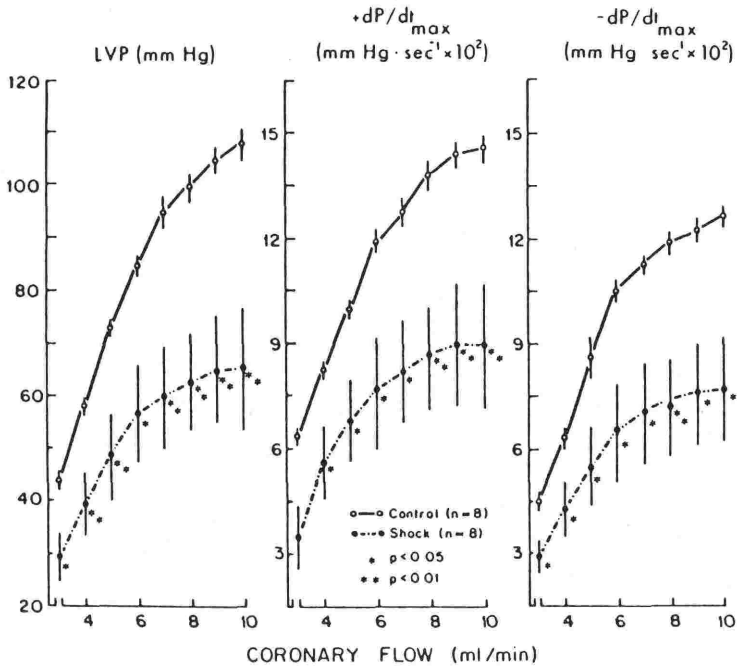


図7 b 冠血流量上昇に対するLVP, $+dp/dt$, $-dp/dt$ の反応. エンドトキシン群で低下している.

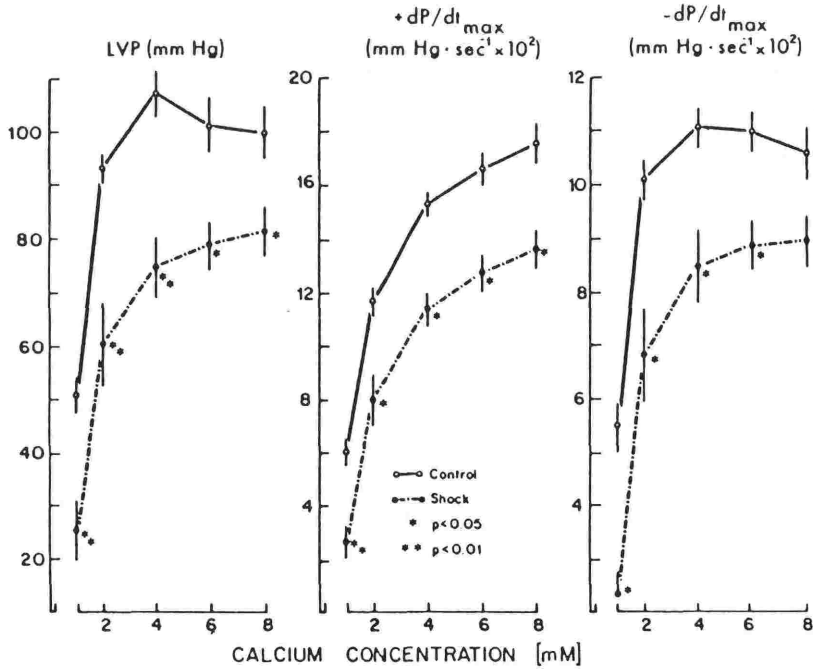


図7 c Ca^{++} 上昇に対するLVP, $+dp/dt$, $-dp/dt$ の反応. エンドトキシン群で低下している.

Langendorf 標本, 右心房筋又は乳頭筋について行っている. これらの成績では初期の hyperdynamic state でも心筋の機能低下が認められるが, ここでは pressure generation (収縮圧) より volume generation (心拍出量) の抑制が著しい. この抑制の機序は inotrope の抑制と心室弛緩相の抑制 ($-dp/dt$ の抑制で左室拡張末期圧の上昇を招く) とにより拡張末期圧-容量関係が変り, 拡張末期容量の減少がくるためとする説明が多い. 図7は Parker⁵¹⁾ らの灌流心標本で左心室での所見だが, エンドトキシン投与ラットの摘出心で $+dp/dt$, $-dp/dt$ がいずれも低下し, これに冠血流上昇, Ca^{++} 上昇の対策を試みても諸パラメーターは対照値まで回復しないことが示されている.

2. 肺循環の影響

敗血症ショックでは肺循環系の微少循環に異常が生じ, 肺血管抵抗上昇, 肺動脈圧上昇がくることから, 右心不全の発生もショックでの病態として注目される^{25, 52, 53)}. この機序としては肺血管抵抗の上昇により右心不全が招来されるとするのと⁵²⁾, 心嚢内に右心室, 左心室があって右室圧又は右室容量が増大すると左室側に心室中隔が圧迫され, 右心室の拡張につれて左心室容量が減少してくる. このため左心室機能が二次的に抑制された状態になるとする考えとがある^{54) 55)}.

Schneider⁵⁶⁾ はこのショックで輸液で左心の前負荷を増加させて左心機能を改善しても, 右心にとっては後負荷が増大してきて, 右心不全の姿が前面に出た病態となり, 全体としては心不全が進行するのではないかとした. 図8は心室容量をセンチメートルで測定して右心, 左心機能曲線を横軸を圧の代りに容量でプロットして, エンドトキシン・ショックで輸液の負荷がこの曲線上にどう影響するかを検討した所見である. 輸液による前負荷の増大につれて右下方向に両心室の機能曲線が移動して, 両心室機能が共に抑制されている. 肺動脈圧上昇を伴った右心不全は Laver⁵⁵⁾ らの説明とは異なり, 右心室の冠血流が輸液, 心室内圧の上昇に鋭敏に反応して低下し, このため右心機能が低下してくる機序⁵⁷⁾ が示唆されている. 輸液の過剰により Laplace の原理で説明できる右心室壁張力の増大により, 右心室の心室内膜側の血流が減少することもそのメカニズム⁵⁵⁾ にな

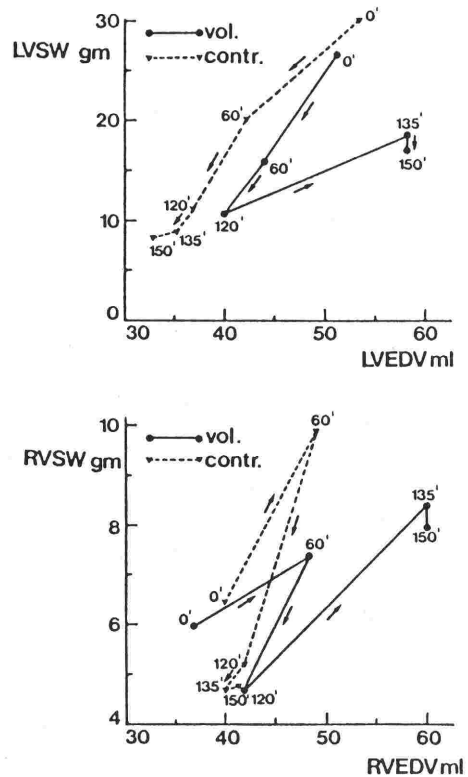


図8 敗血症ショックでの左心, 右心両室の Frank-Starling 曲線への輸液の影響

らう.

3. エネルギー代謝より

McDonough⁵⁸⁾ は心筋のエネルギー代謝に異常がきて心筋収縮力の低下がくるのではないかと検討した. hyperdynamic sepsis モデルで冠循環での脂肪酸, ブドー糖, 乳酸の利用比率が対照群とショック群とは差がなく, 且つ高エネルギー磷酸化物, クレアチニンの心筋内濃度にも差が認められなくて, 心筋虚血これにもとづく高エネルギー磷酸の低下が原因になっての心収縮力の抑制はみられないとした. しかし Romanosky⁵⁹⁾ はエンドトキシン・ショック状態の動物から摘出した心筋について次のように検討した. 同じ心仕事量を達成するのにショック群は対照群に比べ心筋での酸素消費量, ブドー糖利用量が多くないと心仕事量が維持できないことを示した (図9). さらに心筋内 cyclic AMP はエンドトキシンの心筋で上昇しているが, 図10にみるように心仕事量は対照群の50%しか前負荷を上昇させても増加できな

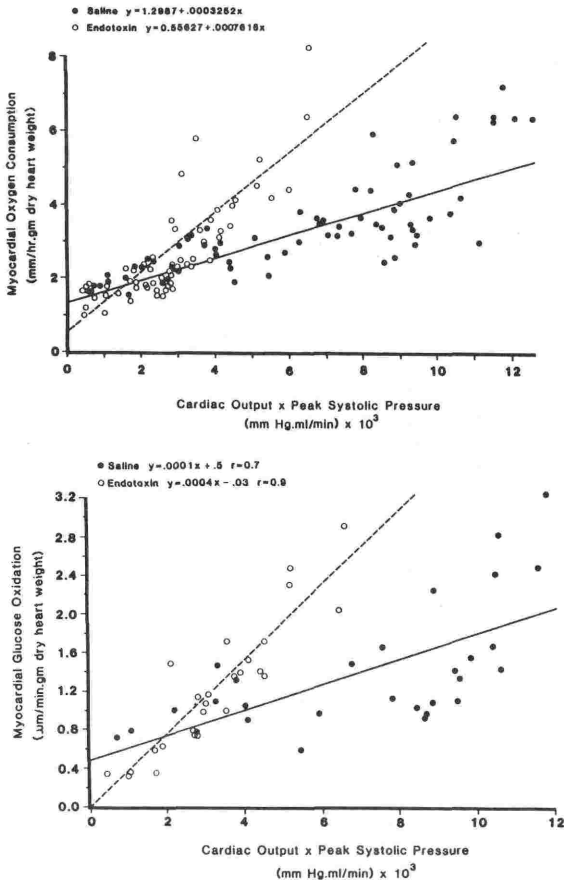


図9 遊離灌流心でのエンドトキシンの酸素消費量, 糖利用率への影響 (対照群との比較)

い。この時にイソプロテレノールを投与すると cyclic AMP レベルは対照群にイソプロテレノールを投与した時のレベルまで戻るが、心筋の pressure work は70%までの回復にとどまり、対照群でイソプロテレノールを投与しない時のレベルまでの回復にとどまった (図10)。これはエンドトキシンにより心筋は mechanical performance が抑制されることを支持する所見である。

カテコラミンに対する心筋の感受性の低下がくることはあっても、ショック時には血中のカテコラミン濃度が上昇していてこれで循環動態がある程度維持されているというこれまでの所見⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾は支持できる。

cyclic AMP の増減を心機能と結びつける研究に目を向けてみよう。心収縮力の調節は β -受容体刺激による adenylyate cyclase の活性亢進、こ

れによる cyclic AMP の上昇、次で cyclic AMP 依存性 protein kinase の活性亢進、これによる Ca^{++} を介しての心収縮力の増大となる。図11は ATP から cyclic AMP が産生される機序を示すが、adenylyate cyclase の活性低下により cyclic AMP の産生が低下することと、この adenylyate cyclase の機能の調節因子、すなわち guanine nucleotide regulatory component の機能低下という両因子により β -刺激が細胞膜の β -受容体に及んでも、この adenylyate cyclase の機能低下があると cyclic AMP の産生が低下し心機能の低下につながる。

4. カテコラミン受容体レベル

本誌の誌上シンポジウムでも β -受容体の各種病態での変動はとりあげられているし⁶³⁾、エンドトキシン・ショックでのこの面の研究はまさに最先端の研究ではないかと思う。1988年6月にアメリカのショック学会が Fontana で開催されたが、そこでの白熱した討議を思い出す⁶⁴⁾とこの分野は今後まさしく基礎各分野及び臨床とのクロスした研究が進められると思う。

カテコラミン上昇によって心筋の β -受容体の数が減って、 β -刺激能低下がきてカテコラミン感受性の低下の像がみられるという研究が in vitro⁶⁵⁾ 及び in vivo⁶⁶⁾⁶⁷⁾ でみられる。筆者⁶⁸⁾も出血性ショックで出血時間が延びた時に心筋 β -受容体の数の低下を認めたが、Romano⁶⁹⁾らはエンドトキシン・ショックの心筋の cyclic AMP の量が死直前になってはじめてイソプロテレノールによっても増加しないとした。

このショックでの心筋の β -刺激への低下を Shepherd⁷⁰⁾らはより詳しく検討した。すなわちこれが β -受容体の数の減少 (down regulation) か β -刺激に対する adenylyate cyclase の活性の低下 (β -感受性の低下)かを検討している。エンドトキシン・ショック状態の動物の心臓を摘出して、その心筋でのイソプロテレノールに対する cyclic AMP の増加をみると図12のようで、対照群に比して著しく増加が抑制されている。左は cyclic AMP phosphodiesterase 阻害剤の isobutylmethylxanthine (IBMX) の加わらない時、右側はこれが加わった時である。両者で cyclic AMP の産生がエンドトキシン心筋細胞で著しく抑制されている。さらに β -受容体を介さ

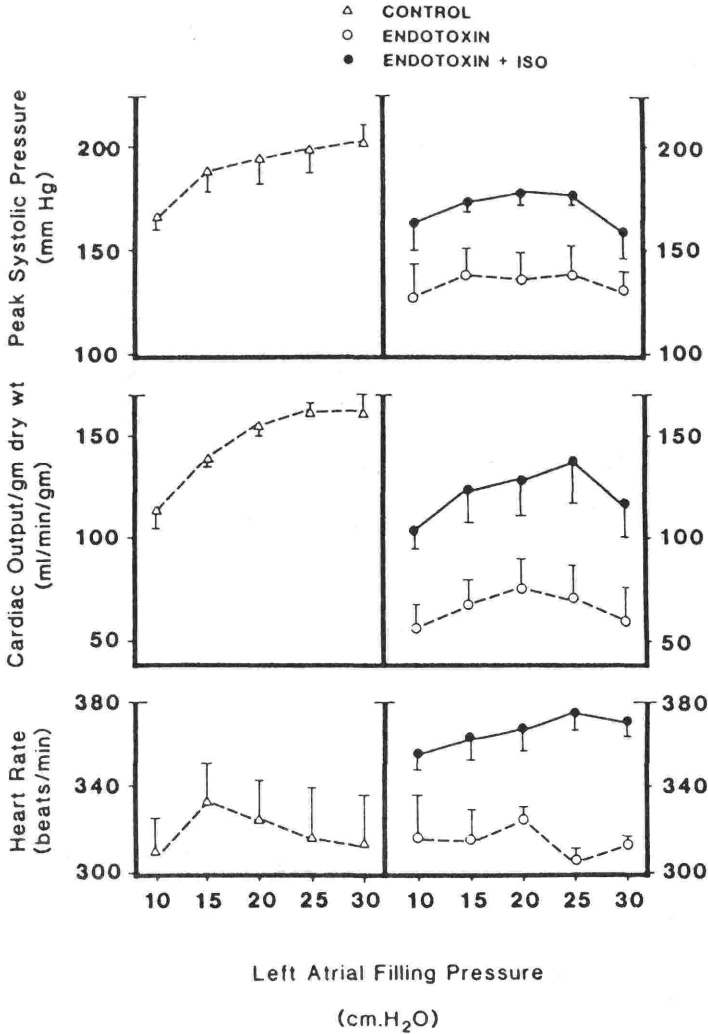


図10 エンドトキシン投与の遊離灌流心でのイソプロテレノールによる心機能回復の状況 (左側は対照群)

ずに直接に adenylate cyclase を刺戟する作用のある forskolin によつての cyclic AMP の上昇が対照群よりも抑えられている所見も示している。

この時の β -受容体の数をみると図13でみるように β -antagonist の ^3H -dihydroalprenolol (^3H -DHA) の結合能で測定した結果では受容体数の密度は対照群の $65 \pm 2 \text{ fmol/mg}$ 蛋白から $56 \pm 2 \text{ fmol/mg}$ 蛋白へと僅かに減少しているが、図の右下に示す Scatchard プロットによる β -拮抗薬への親和性では両者で差がみられないことが示されている。

エンドトキシン・ショックでは血中カテコラミ

ンが上昇しているが、この状態での心機能の抑制には β -受容体の数の減少 (down regulation) と共に adenylate cyclase 活性の低下が大きく関与していることを示したものである。

さらにエンドトキシン・ショックの心筋収縮蛋白変動から収縮力の変動を Hess⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾ らが検討している。Ca⁺⁺ 代謝異常により excitation-contraction uncoupling を生じ、心筋収縮蛋白の機能低下によって心収縮力が抑制されることを示した。さらに心筋外膜層より内膜層でその異常が著しいことも示された。ショックでの心収縮力低下に対する心筋での細胞レベルでの研究がこれから

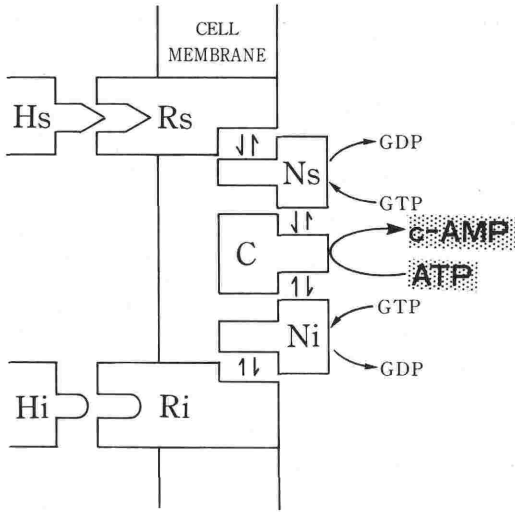


図11 adenylyate cyclase 系
 H : ホルモン, R : 受容体, V : guanine nucleotide regulatory 因子, C : catalytic unit, GTP : gnanosine 5'-triphosphate

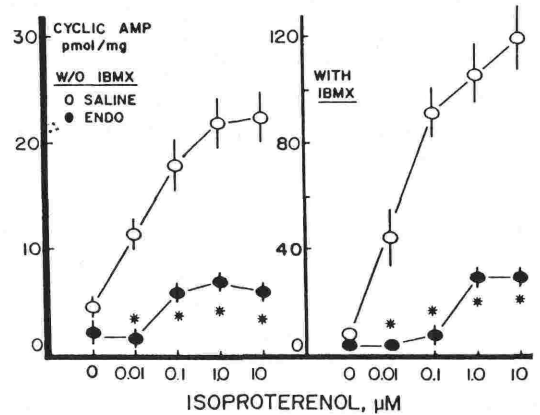


図12 エンドトキシン・ショックの心筋でのイソプロテレンオールによる cyclic AMP の変動 (対照群に比べ低下している)

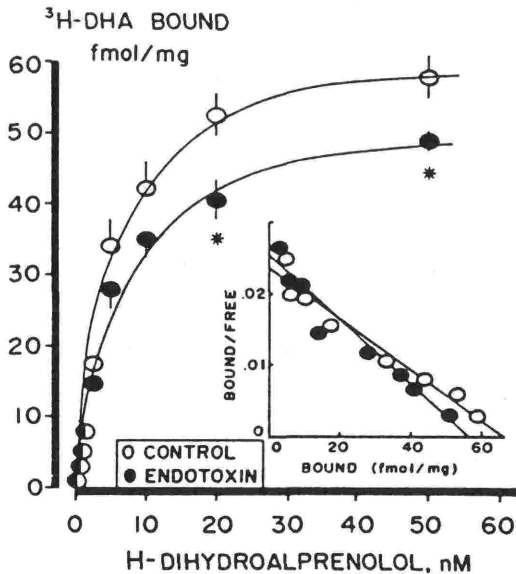


図13 エンドトキシン・ショック心筋の ³H-dihydroalprenolol assay による β -受容体の変動

進められ、分子生物学的レベルからの治療法の開発も今後期待できよう。

III. Humoral mediator (MDF)

1. 1970年代までの流れ

ショックで心機能の抑制を含めてショック増悪に体内で各種の mediator が産生、放出が関与するという機序も注目されている。Fed. Proc. の1985年に“Mediator mechanisms in shock”のシンポジウム^{74)~78)}が特集されているし、1987年の第一回国際ショック学会のシンポジウムでも“Humoral mediators in shock”⁷⁹⁾がとりあげられている。この中から心筋抑制因子 (Myocardial depressant factor) をショック時の心機能の抑制とからめて紹介する。

ショックの血漿中に心筋抑制を来す物質が出現することは1934年に Blalock が外傷性ショックで胸管リンパ液中に認めたが注目されずにすぎた。1960年代に入って Baxter, Lefler が別々に出血性ショック時の血漿中に心筋抑制作用のある物質を証明して、両グループともこれを“myocardial depressant factor”と呼んだ。

Lefler⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾ を中心にして MDF は1970年代に研究が進んだが、前述のシンポジウムでスウェーデンの Haglund⁷⁹⁾ がまとめた論文でもそれ程目新しい内容はなかった。この内容も含めて以下に紹介する。

表1にこれまで発表された心筋抑制因子 (MDF) の産生部位、化学的性状、生物学的活性

表1 心筋抑制因子についての各研究者の報告
ショックでの心筋抑制因子

因子の名称	種 族	ショックのタイプ	化学的性状	起源	生物学的作用	予防法
Lefer-Glenn 因子	ネ コ イ ヌ モルモット ヒ ヒ ヒ ト	出血性 エンドトキシン 心原性 内臓虚血 膵 炎 火 傷	小サイズの peptide 分子量=600	膵	陰性変力作用 内臓血管収縮 網内系抑制	グルココルチ コイド, トラ ジロール
Nagler-McConn 因子 (PTLF)	ネズミ ヒト	出血性 心原性	peptide 分子量>10000	血球	陰性変力作用	グルココルチ コイド
Blattberg-Levy 因子 (RDS)	イ ヌ ネ コ	出血性 内臓虚血	糖-peptide 結合 分子量=700	内臓 領域	貪食作用抑制, 陰性変力作用	グルココルチ コイド*
Goldfarb-Weber 因子	イ ヌ	内臓虚血	peptide 分子量250~1000	膵	陰性変力作用	不明
Haglund-Lundgren 因子	ネ コ	内臓虚血	①500~1000の分子 量* ②脂肪性高分子物 質*	内臓 領域	陰性変力作用	グルココルチ コイド
奥田-細野因子	イ ヌ	心原性	peptide 分子量=1000	膵	陰性変力作用	グルココルチ コイド
岡田-小杉因子	イ ヌ	出血性 エンドトキシン	peptide 分子量=700~1000	膵	陰性変力作用 網内系抑制	グルココルチ コイド*, トラ ジロール
Rogel-David 因子	イ ヌ	出血性, 心原性*	不明	膵	陰性変力作用	トラジロール
McArdle-Ledingham 因子	イ ヌ	出血性	分子量500~900	不明	陰性変力作用	不明

(*は Lefer の原表を筆者が改めた)

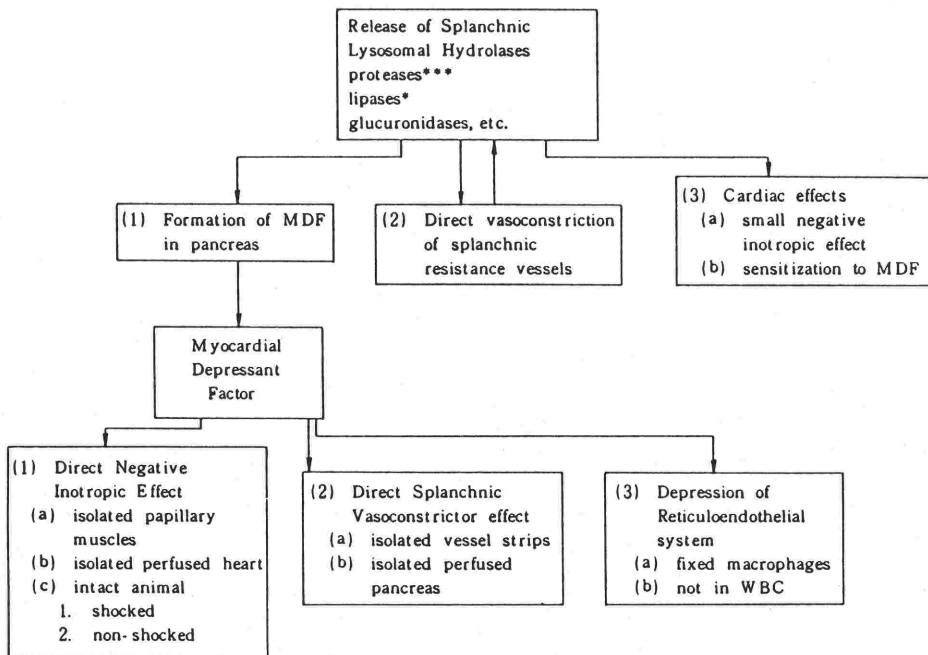


図14 The lysosomal protease-MDF system in circulatory shock

および産生防止法などの主な特徴を示す。これで見ると毒性因子は分子量250~1000の小 peptide (または peptide 含有) と思われる⁸¹⁾⁸²⁾⁸³⁾。

ショックでの心拍出量の体内血流分布をみると内臓領域の血流減少が著明で、この部の臓器は虚血、酸素欠乏に最もさらされ易い。膵臓はこの MDF 産生臓器と考えられるが、細胞が虚血になり含有 lysosome 膜が崩壊し含有水解酵素が放出、活性化され、膵での zymogen 顆粒よりの蛋白水解酵素の活性化と相まって acinar cell の細胞質に働き特有の peptide が産生される⁸⁴⁾。

図14に Lefer⁸¹⁾⁸³⁾ が示した MDF の心筋抑制も含めた生体への作用を示す。心筋には陰性変力効果を及ぼすがそのほか血管収縮作用がことに内臓血管領域で強く、これもショックを増悪させることになる。

この毒性因子に心筋抑制効果のあるのを確かめる方法は、ショックの状態の血漿を *in vitro* でネコの心臓乳頭筋を用いる bioassay 法で、その等容性収縮の抑制をみている。正常時の収縮を100%として、この抑制の%の数値をもって MDF 単位として表現している⁸²⁾。Raffa⁸⁵⁾ は敗血症患者の血液で心室中隔を灌流する実験モデルで収縮抑制を認めて、エンドトキシンや生菌での灌流でもって抑制が起らないことを示した。Goldfarb⁸⁶⁾ も心筋抑制物質が血中に存在することを示している。Rogel⁸⁷⁾ らは膵臓からショックという状態で心筋抑制物質が産生されることを冠灌流と体灌流の交叉灌流実験で示した。冠血流、冠灌流圧を正常に維持しても末梢組織がショック状態に陥っている血液で交叉灌流すると、心収縮力を抑制する humoral factor の影響で、冠灌流が正常で心筋虚血がなくても心収縮力が抑制されることを示した。そしてあらかじめ膵臓摘出をしてから体組織をショックにした血液の交叉灌流では心機能がよく維持されていることを確認して、MDF は膵で産生されると推論した。Sagher⁸⁸⁾ は最近犬の膵を正常状態で摘出、37°C で2時間 incubate すると MDF が産生されることを報告している。

2. 1980年代での MDF

1970年後半から80年代に入って Lefer の流れとは別に、ヒトの敗血症ショックで心抑制をもたらす humoral substance の存在を示唆する発表が

みられ²⁸⁾⁸⁹⁾⁹⁰⁾⁹¹⁾⁹²⁾、これに Lefer の唱えた MDF とは異なった化学的性状、心筋抑制機序がみられるのは興味深い。

Carli⁹²⁾⁹³⁾⁹⁴⁾ は敗血症ショック発症24時間後の患者の血漿がラットの心筋細胞を培養して行う bioassay 法によって、その心筋細胞の収縮を抑制するし、イソプロテレノールに対する反応性も抑えることを証明している。この bioassay 法は乳頭筋を用いる方法と異なり心筋の反応を正確に観察しようとする試みであり今後注目されてよい。この研究対象の敗血症ショックの患者は中等度ショックで、死の直前の状態でないのが特徴である。この抑制のメカニズムはこの血中物質により心筋細胞の細胞質での Ca^{++} 代謝に異常がきたためと考えられている。この心筋抑制物質はこれまでの MDF とは別で血清の脂溶性分画に存在して、ショックに陥り低血圧となる以前の血液中にすでに増加している⁹⁴⁾。

この化学的構造をクロマトグラフにより分析してステロイド構造を有し oestrone 様物質と分析している。

Parrillo, Parker²⁸⁾⁹⁰⁾⁹¹⁾ は前述の II でふれたが敗血症ショックの患者で hyperdynamic state を示し心拍出量が正常か増加し、血圧は不変な時に駆出量分画が著減して心室の拡大像を認めた。この心機能抑制がみられる時の血漿を分析して心筋抑制作用のある物質の存在を示した。この bioassay 法はラットの心筋細胞を培養して、その単一心筋細胞の収縮をみる装置で抑制作用を証明した(図15)。駆出量分画が0.33に低下した時にこの bioassay による心筋細胞の収縮が33%抑制され、収縮速度が25%抑制されるという相関がみられた。

しかも敗血症ショック以外の重症患者での血漿ではこの抑制はみられず、さらに敗血症ショックの発症前又は回復時で駆出量分画が正常値を示す時は、血漿中から抑制物質が消失することが *in vitro* の所見でみられた。この抑制物質の血中出現がショック発生の早期(発症数時間以内、最も早いのは敗血症ショック発症2時間後)、且つ血中から2~3日で消失できる性状も確認され、敗血症ショックでは心抑制が可逆的に発症早期にみられ、これに特異な心筋抑制物質も関与している可能性を示した。この物質の分子量は500から

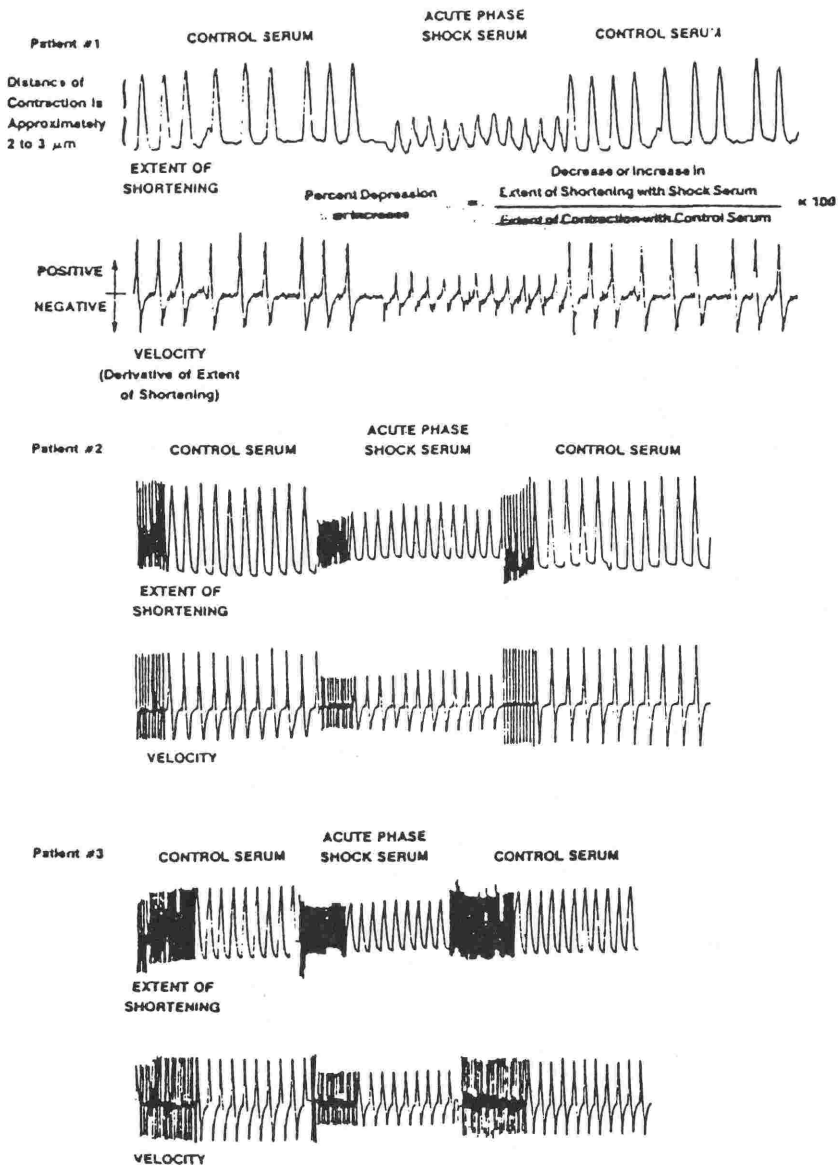


図15 敗血症ショック患者での血漿が心筋細胞の収縮度、収縮速度の抑制を招く成績

5000の間ということで今後さらにこの化学的性状の分析が待たれる。

これと関連して外傷、敗血症で血中に蛋白分解を促進する物質（多分 peptide）が出現して、このために筋肉の proteolysis が亢進するとの報告⁹⁵⁾や、白血球由来の polypeptide の Interleukin-1 も含めてこの蛋白分解促進因子⁹⁶⁾や Carli⁹²⁾⁹³⁾⁹⁴⁾らの唱えた物質との関係も今後解明されねばならない。

3. 腸管起源性毒性物質

ショックのタイプが異なっても内臓領域ことに腸管が虚血状態に陥り、これが原因になってショックが非可逆性になることは Fine⁹⁷⁾⁹⁸⁾ がとなえたすべてのショックも終末はエンドトキシン・ショックになるというショック一元説で注目された。彼はショックが重症化すると腸管血流が低下し腸管粘膜の機能が低下し、barrier の役が果せず腸管内細菌が血中に移行しエンドトキシン・シ

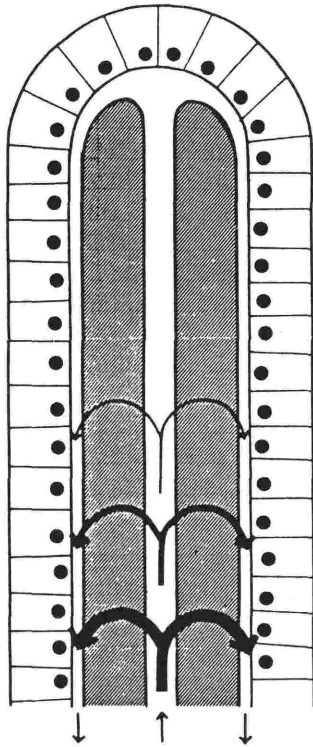


図16 腸管血流低下時の酸素の移行方式

ショックが発生するとした。しかしこのプロセスはあまりに単純化しすぎているとしてその後注目されていなかったが、最近血漿エンドトキシンの測定法の進歩により⁹⁹⁾、重症患者では敗血症状態が慢性的におこっているという Fine の考えを支持する論文もみられる¹⁰⁰⁾。

さらにショック時に小腸から心筋抑制物質が産生されるとする研究が Williams¹⁰¹⁾、Haglund, Lundgren¹⁰²⁾¹⁰³⁾、Falk¹⁰⁴⁾ らから相ついで発表された。小腸静脈中の物質の化学的性状を局所腸管虚血後に採取、分析した成績を Lundgren¹⁰³⁾ らが発表している。腸からの抑制物質とはやや異なっており分子量500~1000の水溶性分画と分子量10000以上の脂溶性分画の2つから成っているとした。これが腸管で産生される機序は次のようである。

ショックでの腸管血流の低下で腸粘膜の villous tip の上皮細胞が正常レベル活性の intraluminal protease 殊に trypsin により消化され易くなって、上述の小腸由来の心筋抑制物質が産生されてくるとした¹⁰⁵⁾。しかしショックでその腸

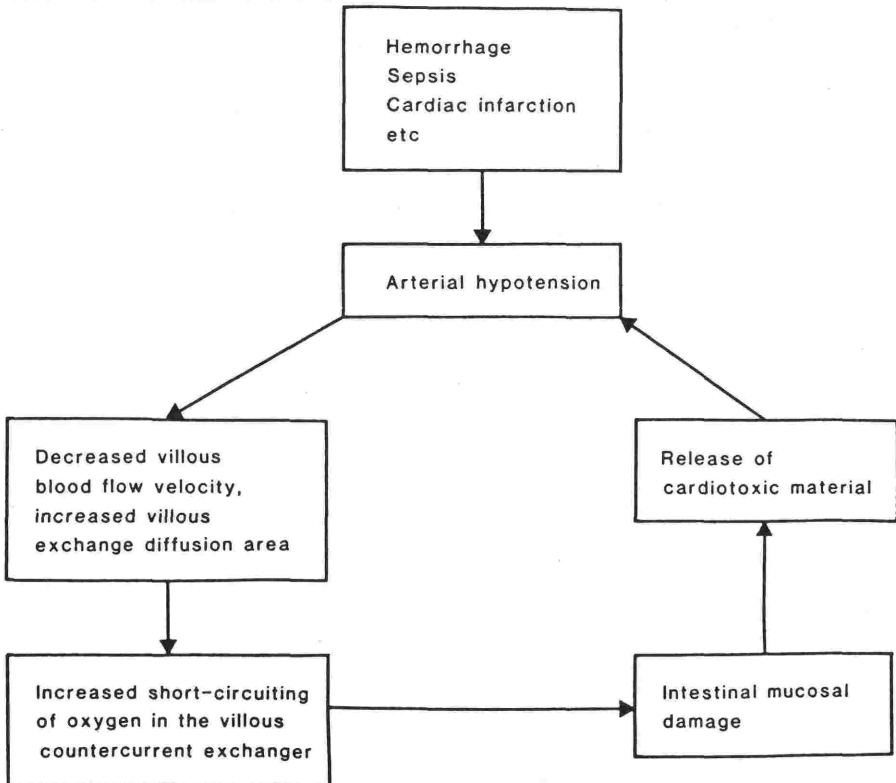


図17 腸管起源性毒性物質の産生メカニズム

管血流がそれ程減少しないのに腸粘膜障害が生じることをみた Haglund¹⁰⁶⁾ は低血圧により腸粘膜の villous tip が酸素欠乏になることが毒性物質産生の最大の機序であって、その酸素欠乏は腸管粘膜部を灌流している血液量の減少でなくその血流速度がゆっくりになることで発生すると提唱した(図16)。矢印のように動脈から静脈へ酸素が先端の毛細血管を通過せずに移行してしまうのである。図17は Haglund らの説の腸管虚血にひきつづいて毒性因子が腸管で産出される状況を図式図で示したものである。

さらに Granger¹⁰⁷⁾ らは腸管血流の虚血を解除した後の再灌流時に腸管障害が発生する機序を重視した。再灌流前に活性酸素 scavenger の superoxide dismutase (SOD) の前投与、又は xanthine oxidase 阻害剤の allopurinol の前投与¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾ によって再灌流後の障害が予防できる論文も xanthine oxidase により hypoxanthine から xanthine, 尿酸に分解されるが、この時に活性酸素も小腸で産生され、これが腸管毒性物質の産生につながるとした興味ある機序である。下図のようなステップで虚血により hypoxanthine が産生され、xanthine dehydrogenase が酸素欠乏の状態では hypoxanthine oxidase になり、この作用で hypoxanthine が代謝され O₂ が利用され活性酸素の産生となる。

Pittman¹¹⁰⁾ はイヌの出血性ショックでショックが不可逆性になった状態で採取した血液が in vitro で心筋抑制作用があり、動脈血、空腸静脈血で同じような抑制作用がみられて空腸組織又は腸管領域にトラップされた赤血球から心筋抑制作

用のある物質が産生、放出されるとしている。Grisham¹¹¹⁾ は小腸で虚血、再灌流時に異常に粘膜に浸潤した白血球がこの産生源だとしているが、トラップされた白血球中の補体、蛋白水解酵素が腸管で活性が高まり活性酸素が白血球及び腸管粘膜から産生されてくると説明した。

いずれにしろ Haglund の intestinal factor は Lefer の唱えた MDF と次の点で異なっている。

1) 腸管因子は MDF と異なり脾で産生されず、逆に MDF は腸管で産生されない。2) MDF の産生には lysosome 酵素の活性化が必須で、脾からの lysosome 酵素の血中遊離も同時にみられる。しかし腸管血では lysosome 酵素の出現はみられず、毒性因子のみが上昇している¹¹²⁾。

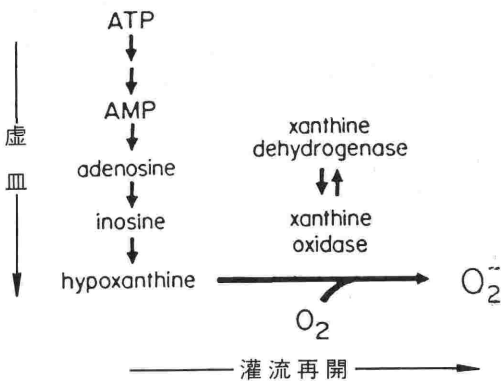
Fine⁹⁷⁾ のエンドトキシン説では、ショックで腸管から血中に移行したエンドトキシンを毒性因子とみなすが、これは分子量20万以上で水溶性であり、これによる循環不全の病態は肺循環系を含めて末梢血管その他循環系全般に働く点で差がある。ただこの心筋抑制物質の化学的性状の同定ができず、批判的な意見もかなりあり、今後データを示しての裏りある討論が望まれる。

4. 白血球起源物質

Nagler, Levenson が passively transferable lethal factor (PTLF) と記載して、出血性ショックの動物の血液を健康動物に投与すると心抑制を示す物質があることを示した¹¹³⁾¹¹⁴⁾。

これは分子量10000以上の物質であり、白血球含有酵素の働きにより凝集ガンマ・グロブリンであろうとの仮説を出した。これは Lefer らの MDF とは化学的性状、産生源なども異なったものであった。他方 Clowes¹¹⁵⁾ らは ARDS が招来される病態でも液性因子が血中出现しこれが肺うっ血、肺胞浮腫、白血球凝集を招き、このためにガス交換の異常がくることを示唆した。Kernstein¹¹⁶⁾ らはこれを肺の病理学的検索によりショック時の又は他のショック動物の血液を投与された時に、同様に肺間質浮腫、無気肺などが出現して、他の動物に transferable な液性因子が血中に存在するのを示した。

小沢ら¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾ はショック殊に恐傷時に白血球(好中球)からリノール酸からそのエポキシド、すなわち9, 10-エポキシ-2-オクタデセン酸が合成されることを記明した。これが強力な細胞毒



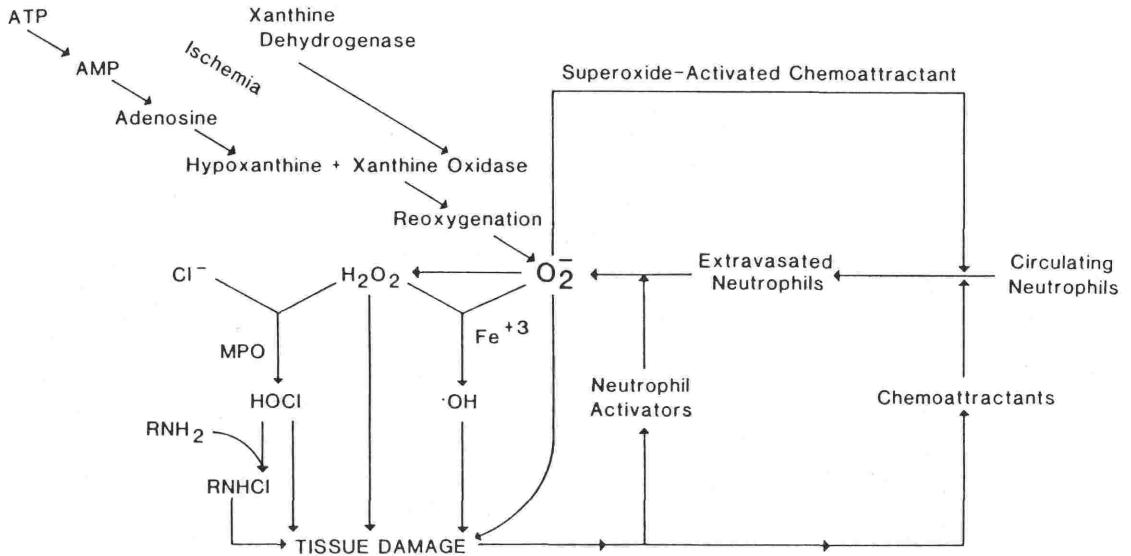


図18 xanthine oxidase による活性酸素への白血球由来の因子の影響により腸管障害が招来される

性を有するのでロイコトキシンと呼んだが、心筋だけでなく肺血管内皮の障害を招くことを記明した。Clowes¹¹⁵⁾らの提唱した物質と異なるものだが、肺循環系で白血球が特有の有害物質を産生することを示す興味ある発表である。前述の如くGrisham¹¹¹⁾らは xanthine oxidase, 活性酸素の産生をおこす腸管虚血の時に、この腸管毛細管に浸潤した白血球が腸管自身で産生されるプロセスをさらに増悪するように働くことを示した。これらは白血球が防御機点として、ある時点までは有用だがある極限の状況では生体に悪影響があることを示すものである。myeloperoxidase がこの白血球から分泌されるのが機序になるので酵素阻害剤のミラクリドの効果が注目されている¹¹⁹⁾のもこのような論点から理解できよう。

おわりに

ショック時の心機能は広い命題であり、本論文でその全般を論じるには広範すぎる。しかしショックが多臓器不全にいたった時に心臓がそのターゲットの1つの臓器になることは間違いないことであり、この治療をする時に病因、病態生理の理解のために最近のこの方面の研究の進歩をまとめてみた。治療の進歩に関する面までは言及できなかったが、ショック時の心臓の研究のために本論

文がいささかでも貢献できれば筆者の幸甚とする次第である。

文 献

- 1) Wiggers, C. J.: The physiology of shock, New York: Commonwealth Fund, 1950.
- 2) Zweifach, B. W., Fronek, A.: The interplay of central and peripheral factors in irreversible hemorrhagic shock, *Prog. Cardiovascular Dis.* 18:147, 1975.
- 3) Wiggers, C. J.: The present status of the shock problem, *Physiol. Rev.* 22:74, 1942.
- 4) Forrester, J. S., Amsterdam, E. A., et al.: Dissociation of myocardial contractility and pump performance in hemorrhagic shock, *Cardiology* 57:333, 1972.
- 5) Tayler, R. R., Ross, J., et al.: A quantitative analysis of left ventricular myocardial function in the intact, sedated dog, *Cir. Res.* 21:99, 1967.
- 6) Urschel, C. W., Vokonas, P. S., et al.: A comparison of indices of contractility derived from the isovolumic force-velocity relation, *Circulation* 42:suppl. 3, p. 115, 1970.
- 7) Sagawa, K.: The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: Definition, modifications and clinical use, *Circulation* 63:1223, 1981.
- 8) Goldfarb, R. D., Tambolini, W., et al.: Canine left ventricular performance during LD₅₀ endotoxemia. *Am. J. Physiol.* 244:H370, 1983.
- 9) Goldfarb, R. D.: Evaluation of ventricular performance in shock, *Cir. Shock* 15:281, 1985.

- 10) Kober, P. M., Thomas, J., et al.: Increased myocardial contractility during endotoxin shock in dogs, *Am. J. Physiol.* 249:H715, 1985.
- 11) Crowell, J. W., Guyton, A. C.: Further evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock, *Am. J. Physiol.* 203:248, 1962.
- 12) Gomez, O. A., Hamilton, W. F.: Functional cardiac deterioration during development of hemorrhagic circulatory deficiency. *Cir. Res.* 14:327, 1964.
- 13) Abel, F. L., Kessler, D. P.: Myocardial performance in hemorrhagic shock in the dog and primate. *Cir. Res.* 32:492, 1973.
- 14) Alyono, D., Ring, S. R., et al.: Characteristics of ventricular function in severe hemorrhagic shock, 94:250, 1983.
- 15) Sarnoff, S. J., Case, R. B., et al.: Insufficient coronary flow and myocardial failure as a complicating factor in late hemorrhagic shock, *Am. J. Physiol.* 176:439, 1954.
- 16) Siegel, H. W., Downing, S. E.: Reduction of left ventricular contractility during acute hemorrhagic shock, *Am. J. Physiol.* 218:772, 1970.
- 17) Carlson, E. L., Selinger, S. L., et al.: Intramyocardial distribution of blood flow in hemorrhagic shock in anesthetized dogs, *Am. J. Physiol.* 230:41, 1976.
- 18) Ratliff, N. B., Hackel, D. B., et al.: Myocardial zonal lesions. *Cir. shock* 3:77, 1976.
- 19) Hackel, D. B., Ratliff, N. B., et al.: The heart in shock, *Cir. Res.* 35:805, 1974.
- 20) Warner, M., Smith, J. M., et al.: The excitation-contraction coupling system of the myocardium in canine hemorrhagic shock, *Cir. Shock* 8:563, 1981.
- 21) Alyono, D., Ring, W. S., Anderson, R. W.: The effects of hemorrhagic shock on the diastolic properties of the left ventricle in the conscious dog, *Surgery* 83:691, 1978.
- 22) Varga, T., Reffy, A., Vandor, E.: Myocardial lesions in hemorrhagic hypotension, *Z. Reichtmed.* 84:99, 1980.
- 23) Horton, J. W., Colu, D., et al.: Left ventricular volumes and contractility during hemorrhagic hypotension: Dimensional analysis and biplane cinefluorography. *Cir. Shock* 11:73, 1983.
- 24) Siegel, J. H., Guercio, L. R.: Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock, *Ann. Surg.* 165:504, 1967.
- 25) Hoffman, M. J., et al.: Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann. Surg.* 198:307, 1983.
- 26) Hinshaw, L. B., Archer, L. T., et al.: Myocardial function in shock, *Am. J. Physiol.* 226:357, 1974.
- 27) McCaig, D. L., Kane, K. A., et al.: Myocardial function in feline endotoxin shock: A correlation between myocardial contractility, electrophysiology, and ultrastructure, *Cir. Shock* 6:201, 1979.
- 28) Parker, M. M., Parrillo, J. E.: Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis, *JAMA* 250:3324, 1983.
- 29) Weisel, R. D., Vito, L., et al.: Myocardial depression during sepsis, *Am. J. Surg.* 133:512, 1977.
- 30) Fish, R. E., Alartair, H., et al.: Myocardial dysfunction in a nonlethal, nonshock model of chronic endotoxemia, *Cir. Shock* 16:241, 1985.
- 31) Abel, F. L.: Myocardial function following injury and in low-flow states. *Cir. Shock* 15:221, 1985.
- 32) McDonough, K. H., Lang, C. H., et al.: The effect of hyperdynamic sepsis on myocardial performance, *Cir. Shock* 15:247, 1985.
- 33) Archer, L. T.: Myocardial dysfunction in endotoxin- and *E. coli*-induced shock: Pathophysiological mechanisms, *Cir. Shock* 15:261, 1985.
- 34) Parker, J. L., Adams, H. R.: Contractile dysfunction of atrial myocardium from endotoxin-shock guinea pigs. *Am. J. Physiol.* 240:H954, 1981.
- 35) Bohs, C. T., Turbow, M. E. et al.: Coronary blood flow alterations in endotoxin shock and the response to dipyridamole. *Cir. Shock* 3:281, 1976.
- 36) Bruni, F. D., Komwatana, P., Hess, M. L.: Endotoxin and myocardial failure: Role of the myofibril and venous return, *Am. J. Physiol.* 235:H150, 1978.
- 37) Wilson, M. F., Brackett, D. J.: Release of vasoactive hormones and circulatory changes in shock, *Cir. Shock* 11:225, 1983.
- 38) Jacob, E. R., Bone, R. C.: Mediators of septic lung injury. *Med. Clin. North Am.* 67:701, 1983.
- 39) Artman, M., Jackson, J. P., Boerth, R. C.: Coronary vascular resistance (CVR) increases in isolated hearts perfused with blood from endotoxemic rabbits. *Fed. Proc.* 44:1577, 1985.
- 40) Artman, M., Jackson, J. D., et al.: Effects of endotoxin on coronary vascular resistance in the isolated blood-perfused rabbits heart, *Cir. Shock* 19:13, 1986.
- 41) Hess M. L., Krause S. M. et al.: Myocardial failure and excitation-contraction uncoupling in canine endotoxin shock: Role of histamine and the sarcoplasmic reticulum. *Cir. Shock* 7:277, 1980.
- 42) Cho Y. W.: Direct cardiac action of *E. coli* endotoxin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 141:705, 1972.
- 43) Hinshaw L. B., Archer L. T. et al: Effects of coronary hypotension and endotoxin on myocardial performance. *Am. J. Physiol.* 227:1051, 1974.
- 44) Siegel, J. H., Cerra, F. B., et al.: Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 86:163, 1979.
- 45) Ryan, N. T.: Metabolic adaptations for energy

- production during trauma and sepsis. *Surg. Clin. North Am.* 56:173, 1976.
- 46) Cann, M., Stevenson, et al.: Depressed cardiac performance in sepsis. *Surg. Gyne, Obst.* 134:759, 1972.
 - 47) Braunwald, E.: Control of myocardial oxygen consumption. *Am. J. Cardiol.* 27:416, 1971.
 - 48) Adams, H. R., et al.: Contractile function and rhythmicity of cardiac preparations from *Escherichia coli* endotoxin-shocked guinea pigs. *Cir. Shock* 13:241, 1984.
 - 49) McDonough, K. H., Lang, C. H., et al.: Depressed function of isolated hearts from hyperdynamic septic rats. *Cir. Shock* 12:241, 1984.
 - 50) McDonough, K. H., Brumfield, B. A., et al.: In vitro myocardial performance after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am. J. Physiol.* 250:H240, 1986.
 - 51) Parker, J. L., Adams, H. R.: Isolated cardiac preparation: Models of intrinsic myocardial dysfunction in circulatory shock. *Cir. Shock* 15:227, 1985.
 - 52) Olson, C. C., Tyson, G. S., et al.: Dynamic ventricular interaction in the conscious dog. *Cir. Res.* 52:85, 1983.
 - 53) Teule, G. J. J., Lingen, A. V., et al.: Left and right ventricular function in porcine *Escherichia coli* sepsis. *Cir. Shock* 15:185, 1985.
 - 54) Badke, F. R.: Left ventricular dimensions and function during right ventricular pressure overload. *Am. J. Physiol.* 242:H611, 1982.
 - 55) Laver, M. B., Strauss, H. W., et al.: Right and left ventricular geometry, adjustments during acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 7:509, 1979.
 - 56) Schnider, A. J., Teule, G. J., et al.: Biventricular function during volume loading in porcine *E. coli* septic shock, with emphasis on right ventricular function. *Cir. Shock* 18:53, 1986.
 - 57) Kleinman, W. M., Krause, S. M., Hess, M. L.: Differential subendocardial perfusion and injury during the course of Gram-negative endotoxemia. *Advance Shock Res.* 4:139, 1980.
 - 58) McDonough, K. H., Henry, J. J., et al.: Substrate utilization and high energy phosphate levels of hearts from hyperdynamic septic rats. *Cir. Shock* 18:161, 1986.
 - 59) Romanosky, A. J., Giaimo, M. E., et al.: The effects of in vivo endotoxin on myocardial function in vitro. *Cir. Shock* 19:1, 1986.
 - 60) Davies, C. L., Newman, R. J., et al.: The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. *J. Trauma* 24:99, 1984.
 - 61) Jones, S. B., Romano, F. D.: Plasma catecholamines in the conscious rat during endotoxemia. *Cir. Shock* 14:189, 1984.
 - 62) McKechnie, K., Dean, H. G., et al.: Plasma catecholamines during endotoxin infusion in conscious unrestrained rats: Effects of adrenal demedullation and/or guanethidine treatment. *Cir. Shock* 17:85, 1985.
 - 63) 管 弘之ほか: 心機能をめぐって. 循環制御 7:949, 1986.
 - 64) Bond F.: *Perspectives in shock research*: Alan R. Liss., Inc, New York, 1988.
 - 65) Harden, J. K., Cotton, C. U., et al.: Catecholamine-induced alteration in sedimentation behavior of membrane bound β -adrenergic receptors. *Science* 210:441, 1980.
 - 66) Chang, H. Y., Klien, R. M., et al.: Selective desensitization of cardiac beta adrenoceptors by prolonged in vivo infusion of catecholamines in rats. *J. Pharmacol Exp Therp.* 221:784, 1982.
 - 67) Fraser, J., Nadeau, J., et al.: Regulation of human leucocyte beta receptors by endogenous catecholamines. Relationship of leucocyte beta receptor density to the cardiac sensitivity to isoproterenol. *J. Clin. Invest* 67:1777, 1984.
 - 68) Yahagi, Mizumachi, K., et al.: Downregulation of cardiac β -adrenergic receptors in hemorrhagic shock. *Cir. Shock* 21:295, 1987.
 - 69) Romano, F. D., Jones, S. B.: Beta-adrenergic stimulation of myocardial cyclic AMP in endotoxic rats. *Cir. Shock* 17:243, 1985.
 - 70) Shepherd, R. E., McDonough, K. K., Burns, A. H.: Mechanism of cardiac dysfunction in hearts from endotoxin-treated rat. *Cir. Shock* 19:371, 1986.
 - 71) Hess, M. L.: Concise Review: subcellular function in the acutely failing myocardium. *Cir. Shock* 6:119, 1977.
 - 72) Soulsbay, M. E., Bruni, F. D., et al.: Influence of endotoxin on myocardial calcium transport and the effect of augmented venous return. *Cir. Shock* 5:23, 1978.
 - 73) Hess, M. L., Krause, S. M.: Contractile protein dysfunction as a determinant of depressed cardiac contractility during endotoxin shock. *J. Mol. Cellular Cardiol.* 13:715, 1981.
 - 74) Bond, R. F.: Mediator mechanism in shock. *Introduction. Fed. Proc.* 44:273, 1985.
 - 75) Lefer, A. M.: Eicosanoids as mediators of ischemia and shock. *Fed. Proc.* 44:275, 1985.
 - 76) Bond, R. F., Johnson, G.: Vascular adrenergic interactions during hemorrhagic shock. *Fed. Proc.* 44:281, 1985.
 - 77) Bernton, E. W., Long, J. B., et al.: Opioids and neuropeptides: mechanisms in circulatory shock. *Fed. Proc.* 44:290, 1985.
 - 78) Filkins J. P.: Monokines and the metabolic pathophysiology of septic shock. *Fed. Proc.* 44:300, 1985.
 - 79) Haglund, U.: The splanchnic organs as the source of toxic mediators in shock. In "Perspectives in Shock Research p.135, Alan R. Liss Inc., New York, 1988.
 - 80) Lefer, A. M., Barenholz, Y.: Pancreatic hydrolases and the formation of a myocardial depressant factor in shock. *Am. J. Physiol.* 223:1103, 1972.
 - 81) Lefer, A. M.: Blood-borne humoral factors in

- the pathophysiology of circulatory shock. *Cir. Res.* 32:129, 1973.
- 82) Lefler, A. M.: Properties of cardioinhibitory factors produced in shock. *Fed. Proc.* 37:2734, 1978.
 - 83) Lefler, A. M.: Toxic factors in shock. *Fed. Proc.* 37:2717, 1978.
 - 84) Litvin, Y., Leffler, J. H., et al.: Factors influencing the in vivo production of a myocardial depressant factor, *Biochem. Med.* 8:199, 1973.
 - 85) Raffa, J., Trunkey, P. D.: Myocardial depression in sepsis. *J. Trauma* 18:617, 1978.
 - 86) Goldfarb, R. D.: Cardiac dynamics following shock: Role of circulating cardiodepressant substances, *Cir. Shock* 9:317, 1982.
 - 87) Rogel, S., Hilewitz, H.: Cardiac impairment and shock factors *Fed. Proc.* 37:2718, 1978.
 - 88) Sagher, U., Rosen, H., et al.: Studies on a pancreatic cardiodepressant factor. *Cir. Shock* 19:319, 1986.
 - 89) McConn, R., Greineder, J. K., et al.: Is there a humoral factor which depresses ventricular function in sepsis. *Cir. Shock, Suppl* 1:9, 1979.
 - 90) Parker, M. M., Skelhamer, J. H., et al.: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann. Int. Med.* 100:483, 1984.
 - 91) Parrillo, J. E., Burch, C., et al.: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J. Clin. Invest* 76:1539, 1985.
 - 92) Carli, A., Auclair, M.-C., et al.: Reversal by calcium of rat heart cell dysfunction induced by human sera in septic shock. *Cir. Shock* 6:147, 1979.
 - 93) Carli, A., Auclair, M.-C., et al.: Evidence for an early lipid-soluble cardiodepressant factor in rat serum after a sublethal dose of endotoxin. *Cir. Shock* 5:301, 1981.
 - 94) Benassayag, C., Christeff, N., et al.: Early released lipid-soluble cardiodepressant factor and elevated oestrogenic substances in human septic shock. *Eurep. J. Clin. Invest* 14:288, 1984.
 - 95) Clowes, J. G. H. A., George, B. C., et al.: Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma, *N. Eng. J. Med.* 308:545, 1983.
 - 96) Baracos, V., Rodemann, H. P., et al.: Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E₂ release by leucocyte progen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *N. Eng. J. Med.* 308:553, 1983.
 - 97) Fine, J.: The intestinal circulation in shock, *Gastroenterology* 52:454, 1967.
 - 98) Fine, J., Frank, E. D., et al.: The bacterial factor in traumatic shock. *N. Eng. J. Med.* 260:214, 1959.
 - 99) Olofsson, P.: Application of a quantitative spectrophotometric endotoxin assay on lymph and plasma from the rat. *Eur. Surg. Res.* 18:112, 1986.
 - 100) Carrico, C. J., Meakins, J. L., et al.: Multiple-organ-failure syndrome. *Arch. Surg.* 121:196, 1986.
 - 101) Williams, L. F., Goldberg, A. H., et al.: Myocardial effects of acute intestinal ischemia. *Surgery* 66:138, 1969.
 - 102) Haglund, U., Lundgren, O.: Cardiovascular effects of blood borne material released from the cat small intestine during simulated shock conditions. *Acta Physiol. Scand.* 89:558, 1973.
 - 103) Lundgren, O., Haglund, U.: On the chemical nature of the blood borne cardiotoxic material released from the feline small bowel in regional shock. *Acta Physiol Scand* 103:57, 1978.
 - 104) Falk, A., Myrvold, H. E., et al.: Cardiopulmonary function as related to intestinal mucosal lesions in experimental septic shock. *Cir. Shock* 9:419, 1982.
 - 105) Bounous, G.: Acute necrosis of the intestinal mucosa. *Gastroenterology* 82:1457, 1982.
 - 106) Haglund, U., Jodal, M., et al.: The small bowel in arterial hypotension and shock, In "Physiology of the intestinal circulation", Shepherd A. P. ed. Raven Press, New York, 1984.
 - 107) Granger, D. N., Rutili, G., et al.: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81:22, 1981.
 - 108) Parks, D. A., Bulkley, G. B., et al.: Ischemic injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 82:9, 1982.
 - 109) Schoenberg, M. H., Fredholm, B., et al.: Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. *Acta Physiol Scand* 124:581, 1985.
 - 110) Pittman, R. P., Senko, J. T., et al.: Release of cardio-depressants from the canine jejunum in irreversible hemorrhagic shock, *Cir. Shock* 11:149, 1983.
 - 111) Grisham, M. B., Hernandez, L. A., et al.: Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am. J. Physiol.* 251:G567, 1986.
 - 112) Haglund, U., Lundgren, O.: Intestinal ischemia and shock factors, *Fed. Proc.* 37:2729, 1978.
 - 113) Nagler A. L., Levenson S. M.: Presence of a passively transferable lethal factor in the blood of rats in hemorrhagic shock. *J. Trauma* 12:608, 1973.
 - 114) Nagler A. L., Levenson S. M.: The nature of the toxic material in the blood of rats subjected to irreversible hemorrhagic shock. *Cir. Shock* 1:251, 1974.
 - 115) Clowes G. H.: The pulmonary response to circulating agents in post traumatic and septic states. In "New Aspects of Trasylol therapy", p. 71, Schattauer Verlag, Stuttgart 1973.
 - 116) Kerstein M. D., Dang C. V. et al.: A humoral factor in the plasma of dogs with hemorrhagic hypotension causing histopathologic changes

- when infused into normals. *J. Trauma* 21:22, 1981.
- 117) Ozawa T, Sugiyama S et al.: Neutrophil microsomes biosynthesizes linoleate epoxides (9, 10-epoxy-12-octadecenoate), a biological substance. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 152: 1310, 1988.
- 118) Ozawa T, Nishikimi M. et al.: Cytotoxic activity of leukotoxin, a neutrophil derived fatty acid epoxide, on cultured human cells. *Biochem. Int.* 168:369, 1988.
- 119) 小川道雄他：好中球エラスターゼとその活性阻害—今後の展望—。「術後管理とミラクリッド，メディカルトリビューン企画，1988.

* * * * *

* * * * *

* * * * *

* * * * *