

細菌性ショックの発生機序

石山 賢*

1. 細菌性ショックの臨床的多様性

細菌感染症がショックの原因として認識されたのは文献上19世紀初めである。Laennec の “A shock like state in association with infection” といった記述がある。またその後細菌に限らずウイルス・リケッチア・真菌など細菌以外の病原微生物による病変にみられるショックの記載もある。さらに19世紀末には Boise, Romberg らが出血性ショックと細菌性ショックの比較を行っている¹⁾。このように古い歴史があるが、この当時は如何なる病態をさして細菌性ショックと称したのであろうか。当時は恐らく clinical entity としてのショックそのものが未だ定義もその病態生理学的論理も確立していなかったのであり、まして細菌性ショックの概念がはっきりしていたとは考えられない。

医学文献上ショックという語は1743年 H. F. Le Dran が砲弾外傷を受けた瀕死の兵士の状態の表現に使ったのが最初とされているが、今日我々が知っている循環生理学上のショック理論はまだここに含まれてはいない。1895年、ショックの特異な臨床症状を Warren が記述（クリストファー外科学参照）しているが、外傷による多発骨折の瀕死の患者が示すもので、この中には今日ショックの Five Ps といわれる症状がすべて含まれている。

恐らく往時の致死性感染症の中には、臨床上の観察から、急性に経過し、Warren が記述したようなショックの臨床的特徴を持ったものがあっ

て、これを称して細菌性ショック (septic shock) といい、あるいは前述の Laennec の表現のようになったのであろうと考えられる。

ショックの定義について言えば、例えば「心拍出量と血管床の不均衡」、「循環血液量の低下による末梢血流不全」「末梢循環不全で多くは血圧低下を伴う」など種々あるが、その多くが、traumatic shock 外傷性ショックの定義である。すなわち今日の分類で言えば、hypovolemic shock の定義である。時代が進み、多様な病変を経験するに及んでその定義づけの難しさを裏付けるように様々なものがあり、究極的には「ショックとは死への過程の一瞬である」といったものがある。

ショックの診断基準として有名な Wilson の基準も主として traumatic shock を念頭に置いたものである。敗血症の致死性病態にみられるショック様病像は臨床病状の面からこの traumatic shock といくつかの共通点を有し、中でも特に血圧の低下という項目（最も临床上 routine に使われる診断基準の一つである）を持つ故に、ショックと呼ぶ習わしとなった。

1930年頃から循環動態の様々な指標を実際に測定する技術が進み外傷性ショックの病態は循環生理の面からはほぼ全面的に解明された。また今日、色素希釈法や thermodilution 法などによる心拍出量測定が臨床で広く行われるようになり、1970年以降には細菌性ショックの循環動態の特異性が注目された。すなわち敗血症における心拍出量増大という問題が提起されたのである。心拍出量及び循環血液量が増大しているながら血圧が低いという状態が ICU 管理、モニター下において一つの特徴として取り上げられた。高熱を発し、精神的

*自衛隊中央病院外科

あるいは意識状態もしばしば低下, 肉体的活動も弱っているが, 皮膚は温かく尿量も十分ないし多めであるというこの状態を血圧がしばしば低いということでショックと呼ぶことが妥当かどうかの議論はともかくとしてこの hyperdynamic shock あるいは warm shock という概念の出現によってショックの定義及び診断基準の設定がややこしくなったことは事実である。

さてわれわれが日常の臨床で実際に見る機会があるショック, それも細菌が, あるいは細菌が惹起する病変が原因で, ないし感染の経過中に, 起こるショック様状態の中には逆に皮膚温の低下した, 心拍出量の低いものも存在する. 細菌性ショックがその研究史上新たな脚光を浴びたのは1950年前後²⁾ からであるが, そのきっかけとなったのは Braude, Borden, Stevens らの細菌汚染輸血の報告である. この病態は直接静脈内に致死量のグラム陰性菌を注入する動物実験の, あるいはその細胞壁毒素エンドトキシン (Et) を bolus injection した動物の血行動態に酷似するものであった. その特徴は心拍出量, 血圧が激しく低下するいわゆる hypodynamic shock である. このような臨床的事例はその後は殆ど見られていない. しかし今日の臨床でも腹膜炎, 化膿性胆管炎, 化膿性髄膜炎といった原疾患の経過中に見られる深刻なショックの中には四肢皮膚温が冷たい, 尿量減少など hypodynamic shock を呈するものも少なくない. かくして hyperdynamic と hypodynamic という血行動態上相反する二つの型が浮かび上がった³⁾. MacLean⁴⁾ は細菌性ショックの基本的な形は hyperdynamic であり, hypodynamic なものは hypovolemia が併存するものであるという. また Morton⁵⁾ はこの二つの型を septic syndrome と toxic syndrome と表現した. そして今日ではいずれも動物実験で再現し得ることが分かっている. また血行動態の面は別として, 細菌性ショックの範疇にはいる病態の個々は, それぞれ異なる原疾患によって発生機序が多様である.

2. Hyperdynamic state に関する発生機序

細菌性ショックを細菌の毒素ないし細菌感染症が原因となって起こるショック状態, と定義付けるならば, 言い替えれば重症細菌感染症の経過中に見られるショックの略々全てを含むとすれば,

その血行動態上の特徴を hyperdynamic と断定することは必ずしも出来ない. これは前項にも述べたごとくである. それは細菌が作り出す病変が常に一樣であるとは限らないからである. 例えば細菌性ショックのものと病態である敗血症の起原菌として *E. coli*, *P. aeruginosa* などの感染症が必ずしも全てショックになるわけではない. *E. coli* の瘰癧, *P. aeruginosa* による創感染といったものはほとんどショックとは無関係と言ってよい. しばしばショックの原因としてあげられる病変はこうしたグラム陰性菌による化膿性汎発性腹膜炎, 化膿性胆管炎, 肝膿瘍, 髄膜炎あるいは広範囲熱傷の感染とそれに続く菌血症, 敗血症などで, である. これらの病変に共通することは, 全身の感染症であることである. すなわち感染炎症病巣が極めて大きい, 細菌の数量が莫大である, 大量の細菌毒素の影響がある, といった点である. 更に感染炎症の結果生じた生理活性物質や細菌菌体あるいは毒素が, 血中や稀には髄液腔中に入って全身的な作用をもたらす易いという状況でもある.

さてこのように細菌性ショックの基盤にある病変の中から, 血行動態に影響を与える因子を考えてみると, 1. 感染病巣が大きいための全身的影響, 2. 細菌あるいはその毒素が循環血流中に入って起こる全身的影響, 3. 1. 及び2. によって遊離される諸内因性活性物質の影響, に分けられる. これに強いて付け加えなければならないのが, 4. 輸液その他の治療による医原的な影響であろう.

Hyperdynamic state すなわち末梢血管床が開いて心拍出量が増える状態はどうして出来るか, については未だ満足な答えは用意できていない. 先ず炎症巣から遊離される生理的活性物質や毒素の作用によって primary に血管床が開くという考え方, であるがこのように末梢血管に直接作用する物質の影響は心への影響が少ないと考えるべきであろう. 例えば phenoxybenzamine や arfonad のような α -遮断剤投与の際には, 血圧の低下が著しいだけで心拍出量の増大は余り顕著ではない.

Hyperdynamic state に似た血行動態は, 普段我々の知る限りでは激しい運動をした時や甲状腺機能亢進症など末梢組織の代謝が亢進した時に見られる. 末梢の代謝亢進によるフィードバックが hyperdynamic な状態をもたらしている. このよ

病態を取り上げてこれが Et による病状あるいは病態であると指摘するのが困難である。

4. その他の因子

細菌が作る病像といっても、様々である。前に述べた細菌汚染輸血の事例のように直接に大量の細菌が血中に入ったようなもの、あるいは胆道を介して直接に血中に細菌やその毒素が急に入るといった例は、動物実験の観察からショックの起こることを容易に理解しうる。しかし多くの日常例は腹膜炎にしてもその他の重症感染症にしてもショックの起こる機序について複雑である。

こうした中に hypovolemia や心機能障害のあることを見逃してはならない。例えば穿孔性腹膜炎ではそれ自体ショックの原因となるほどの脱水が存在する。またしばしば敗血症の臓器障害の一つに数えられる消化管出血も hypovolemia の原因である。感染巣は多量の水が sequester される場所である。また発熱に伴う多量の発汗, high output failure の伴う多量の尿排泄なども脱水の背景となる。さらに胆道感染症の経過中に心筋梗塞の発作を起こし重篤なショックに陥るような例も存在する。これらはそれぞれ hypovolemic shock, cardiogenic shock というべきであろうが、その発生機序に細菌性因子が関与しているために極めて難治である。先にも述べたごとく敗血症の血行動態はきわめて susceptible である。その上加わった hypovolemia や心機能障害が如何なる意味を持つか自明のことであろう。

5. おわりに

今日では、感染症に伴って深刻な血圧低下を示すようなショックを余り経験しなくなった。これは恐らく循環動態に対する管理の徹底によるものであろう。敗血症の難治性はむしろ感染巣の難治性、とそれに伴う臓器障害の難治性に帰結するといつてよい。

Hyperdynamic state と進行する臓器障害、そしていよいよ terminal stage になってからの hypodynamic shock といった pattern が普通によくみられるタイプであろう。しかし敗血症の本質が変わったわけではない。

文 献

- 1) Shubin, H., et al, Septic shock, Shock and Hypotension ed. by L. C. Mills or J. H. Moyer, pp. 463, Grune or Stratton, N. Y. or London, 1965.
- 2) Waisbren, B. A., Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella: Clinical and therapeutic study, Arch. Int. Med., 88:467, 1951.
- 3) MacLean, L. D., ショック: 循環虚脱の原因と治療, クリストファー-外科学第2版, 石川浩一, 草間悟監訳, pp. 63, 医学書院, 東京, 1980.
- 4) MacLean, L. D., et al, Treatment of shock in man based on hemodynamic diagnosis, Surg. Gynecol. Obstet., 120:1, 1965.
- 5) Morton, A., Some observations on infective shock, Anaesth. Intens. Care, 3:95, 1975.
- 6) 元木良一ほか, Septic shock モデル犬の作成法について, 日外会誌 75:731, 1974.
- 7) Perbellini, A. et al, A new model for the study of septic shock, Surg. Gynecol. Obstet., 147:68, 1978.
- 8) 呉 達徳, エンドトキシン微量持続投与中の hyperdynamic state に関する研究, 日外会誌, 86:381, 1985.
- 9) Clowes, G. H., et al, Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body, Ann. Surg. 167:630, 1968.
- 10) 石山 賢ほか, ショックの毒性因子, エンドトキシン, 救急医学 5:291, 1981.
- 11) 石山 賢ほか, 細菌性ショック, 救急医学 6:1280, 1982.
- 12) 石山 賢ほか, ショックと代謝, プロスタグランディン, 救急医学 8:297, 1984.
- 13) 石山 賢ほか, 感染症と MOF, 最新医学 39:2547, 1984.
- 14) 石山 賢ほか, プロスタグランディンと肺機能, 救急医学 9:149, 1985.
- 15) 石山 賢ほか, ショックとプロスタグランディン, 外科10月増刊号:1267, 1987.