

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 細菌性ショックを考える ＝

討 論 風 景



| | | | | |
|------------|---|---|---|----|
| シンポジスト | 石 | 山 | 賢 | 先生 |
| | 今 | 井 | 孝 | 先生 |
| | 小 | 山 | 省 | 先生 |
| | 戸 | 塚 | 守 | 先生 |
| | 平 | 澤 | 博 | 先生 |
| (司会) モデレータ | 小 | 川 | 龍 | 先生 |
| オブザーバ | 岡 | 田 | 和 | 夫 |

日 時：平成2年3月10日(土)
場 所：経団連会館



石山 賢 先生

小川(司会) 本日は誌上座談会「細菌性ショックを考える」のためお集まりいただきありがとうございます。私は日本医科大学麻酔科の小川ですが司会を務めさせていただきます。まず参加者の紹介をさせていただきます。話題提供の順に、自衛隊中央病院外科の石山 賢先生、群馬大学救急部の今井孝祐先生、信州大学生理学の古山省三先生、登別厚生年金病院外科の戸塚守夫先生、千葉大学救急部の平沢博之先生、を紹介させていただきます。なお討論にはオブザーバの帝京大学麻酔科の岡田和夫先生が加わります。

座談会の中心課題は細菌性ショックに見られます高心拍出量状態に置き、始めに簡単に話題提供をしていただき、続いて討論に移りたいと存じます。宜しく願いいたします。

まず発生機序について石山先生よりお願いいたします。

石山(自衛隊中央病院外科) 発生機序の前に細菌性ショックというのは一体どういう病態を指すのかということをお先ず考えてみたいと思います。

自分が経験しました数十例の、細菌性ショックと診断したものを思い起こしてみますと、その病像が非常にさまざまであるということが一つの特徴だと思いました。本文に「臨床的多様性」と書いておきました。私は endotoxin の動物実験を行っていたものですから、endotoxin による病態と臨床で見られる細菌性ショックとはどういう点で共通性があるのか、あるいは両者が違う点があるのかということが出発点で考えると後者は種々な病像が混在している、と感じました。

1970年以降に hyperdynamic state が細菌性シ

ョックの特徴であるという理論ができてからは、動物の endotoxin shock と細菌性ショックが違うものという印象が強くなってきたわけです。ところが、このごろでは、Thal とか Perbellini たちが hyperdynamic state を動物でつくることに成功し、今井先生も書いておられますけれども、endotoxin でも hyperdynamic state ができると。その hyperdynamic state と人間に見られる hyperdynamic state は同じだろうかというところも一つの問題点になると思います。

動物での特徴は、酸素消費が非常に増すという点です。これをずっとそのまま観察していくと、人間に見られるような酸素の consumption の障害が出てくるだろうか。私見ですが、基本的には、hyperdynamic state というのは、いわば非特異的な現象であろうと考えています。すなわち基本的に、代謝の亢進があります。これは酸素消費とまた別ですが、この現象はグラム陰性菌でも陽性菌でも同じように起こります。むしろ、グラム陽性菌の敗血症の方が特徴的であるようです。

これは今井先生にも聞いてみたいのですけれども、hyperdynamic の状態というのは、生理学的には、心拍数がふえるということと stroke volume がふえるというのと両方ありますが、どちらかという心拍数がふえていることが、かなり大きな要因ではないでしょうか。次に、組織の酸素消費が低下するのは一体どういうことなのかというのを考えてみますと、やはりこれは endotoxin に帰着すると思います。

最近ではいろいろな mediator、今井先生が書いておられますけれども、Interleukin-2 とか、LAK といったもので hyperdynamic state ができる。それから、この間の腹部救急診療研究会でも、IL1 とか、リコンビナントの TNF を投与して hyperdynamic state ができるという実験データを聞きまして、ますます、細菌、あるいは特殊な細菌による独特の現象ではないというふうに感じます。

小川 今、hyperdynamic state を起こすための endotoxin の役割といった点を概説されたけれども、endotoxin というのは、実験してもなかなかとらえどころのないものです。それ自体は細胞毒性もそれほど示さないのに、それによって重篤な循環動態の変動が起こり、また毒性を発

揮するという、非常に難しい物質ですね。菌体毒素そのものがどのような生理活性を持っているかという点で、少しご意見をお聞かせ願いたいと思います。

石山 Endotoxin の作用機序にはいろいろな mediator が動くのですが、その致死作用の経過では代謝の変化が一番大きいと思います。特に1950年代から、糖代謝障害が endotoxin の致死毒性の中心だと言われています。しかも特徴的なことに、嫌氣的解糖の亢進があります。実験上でも、出血性ショックに比べると乳酸の産生が非常に大きいのが特徴です。

小川 endotoxin が解糖系に作用するという点で、論文中にも、インシュリン類似作用というのが書いてありますが、その辺のところは。

石山 解糖の方へ向かうといいますか、ちょうど分岐点である phosphoenolpyruvate からピルベートの方へ促進する作用があると言われておりますが、逆の方向へはコルチコイドが作用します。またインシュリンとは相乗作用があるといわれています。臨床でもこの症例は endotoxin が非常に作用しているなと感じるものは非常に低血糖がみられます。

小川 動物実験ではなかなか hyperdynamic state を再現するのは難しいと言われていましたね。先生も論文でご指摘になっていますように、感染と輸液と、糖ですね。グルコースを投与することによってある程度それに似た状態をつくれるということですが、グルコースの具体的な役割というのはどんなことなんでしょうか。

石山 詳しくはわかりませんが、endotoxin を投与したときには、糖がどんどん使われるわけですね。それで、糖が非常に枯渇した状態になってしまいます。そこで糖を加えることによって心筋の働きを促進するのだというのが一般的な説ではないでしょうか。

小川 今井先生、先生の論文の中にも出てきますけれども、代謝が、energy expenditure が非常に上昇するということを書いてありますが、先生の経験などでは、代謝面はどのくらい亢進しているものですか。

今井(群馬大学医学部 救急部) 私ども、臨床でいろいろ見るわけですが、sepsis が原因で起こってくるショックは、ほとんど例外な



今井 孝 祐 先生

く hyperdynamic であります。それから、エネルギー消費量はいろいろな測定方法がありますが、Fick の方法、あるいは indirect calorimetry で測っても、正常者よりも高い。それから、窒素排泄量は例外なく非常に上昇しています。血糖値は大体高値でございます。terminal stage、死亡直前になりますと、血糖値が下がる場合も経験していますが、大体高値で推移して、insulin resistance であるのが大部分かと思えます。臨床的な見地からは大体そんなところかと思えます。

平澤(千葉大学医学部 救急部・集中治療部) 私どもが見ているのは、ショックの後の多臓器不全ということになるので、ショックの経過中ということではありません。しかし、私の立場から言えば、ショックの治療というのは、結局は多臓器不全の治療だと思っていますので、私共が日常診ております患者に対する治療も広い意味ではショックの治療と言ってもいいかもしれません。多臓器不全になってしまった septic shock の患者は、energy expenditure は Harris-Benedict の式から予測した basal energy expenditure の大体50%増しぐらいですね。

もう一つ、hyperdynamic state の話が出ました。今、oxygen metabolism をいろいろ検討しているところですが、hyperdynamic だからといって、全例が oxygen consumption が上がっているわけではないんですね。死んでいく患者さんは、oxygen delivery は hyperdynamic だから上がっていますけれども、それと平行的に oxygen consumption は上がっているとは限らない。だから、 DO_2I を上げてやって VO_2I も上がってくれる人はいいということなんですけれども、そうではな



小山省三先生

い人がいっぱいいるわけですね。死んでいく septic shock, septic MOF は、 $\dot{D}O_2$ と $\dot{V}O_2$ の間にインバランスが生じているということが一つあると思います。

それで、論文の中にも書きましたが、なぜそういうインバランスが起こるのかというのはいろいろなことが考えられると思うんですけども、一つは、non-nutrient-blood flow が上がるということがありますし、それからもう一つは、これは正確な機序はわかりませんが、何らかの mediator の関与によって、nutrient flow として臓器の細胞まで届いた oxygen を細胞が uptake できないという状態も起こっているのではないかと思います。ですから、hyperdynamic になっているからといって、必ずしも組織での oxygen consumption はそれにつられて上がっていくとは限らないというのが、今の私どもの考えているところです。

小川 その場合に、酸素消費量が上がらないのは、酸素がいかないから消費されないのか、あるいは、いけばもっと消費されるはずなのか、その辺のところですね。例えば、動静脈の酸素含量格差などを見ますと、論文によっては、開くという論文と、むしろ縮小するという論文がありますね。

平澤 Bihari の有名な論文があって、彼は oxygen debt という言葉を使っていますが、例えば prostacyclin で末梢を広げてやると、本当にそうなるかはわかりませんが、nutrient flow をふやしてやるような状況にしてやると、oxygen consumption も上がる人がいる。だから、そういう細胞は慢性的に oxygen が足

りない、相対的な oxygen 不足というのが、ずっと病態としてあるのではないかということを行っています。彼の立場をとれば、oxygen consumption が上がらないのは、酸素が十分いかないからだということになるのかもしれませんが、しかし、私は事はそんな簡単ではなくて、酸素がいても $\dot{V}O_2$ はふえない状態だっていると思いますし、その両方があるのではないかと思います。大体、oxygen delivery という言葉が、ちょっと聞くと、まるで酸素が細胞までいってくれるような感覚になってしまいますけれども、あれはもちろん先生方ご承知のように、また、私の論文の中でわざわざ書いたんですけども、心臓を出ていく酸素の量ですから、それが細胞まで届くかどうかということはまた別だと思っています。

小川 戸塚先生、酸素の取り込み、あるいは代謝の亢進と、患者さんの病気の進行状態との関係はありますか。

戸塚 (登別厚生年金病院院長) 一概には言えないんですけども、確かに実験的にはある程度傾向はあるんですが、臨床的にはなかなか、そのときのモニタリングもいろいろありますし、果たして並行しているかなという気もするんですけど。それから、平澤先生がおっしゃったようなことは、シャントという概念はもう考えなくてもいいのでしょうか。

平澤 シャントなんてうっかり言うとう岡田先生から怒られるので、わざわざ non-nutrient flow なんて言ったんですけども、頭の中では、シャントしてしまっているのではないかと考えているわけです。

小山 (信州大学医学部第2生理学教室) それは解剖学的なシャントという意味ですか。

平澤 いやいや、physiological でもいいですけども。

小川 小山先生から見て、non-nutrient flow とか、シャントという言葉であらわせる現象というのは、現われやすいものなのでしょうか。いつも私は疑問を持っているんですけども。

小山 私も昔 micro circulation をやっていたんですけども、本当に、私たちが観察したい micro circulation を見たのかどうかということに関して、私自身疑問といますか、わからない点が多いと思います。もちろんシャントがある

であろうと仮定しないとどうもその現象を説明し得ないということが起こってきます。生理学者というのは、いつも推論で論述することが多いのですけれども、どうもその辺の言葉の使い方と現実に起こっている問題とが、病態を理解していく場合に、概念が先行し、事実がどうもまだつかみ得ないというようなところに、たくさん不明なことが残っているのではないかと思います。

oxygen consumption の問題、ディマンド、インバランスと、いろいろ起こってくると思います。いずれにしても、平澤先生がおっしゃいましたように、細胞膜のレベルで、また膜の状態が変わります。それが直接的な endotoxin の作用なのかまたは secondary なものなのかはまだわからないんですが、非常に複雑な病態であるとは思っています。

小 川 シャント量観察に用いられるマイクロスヘアというのはどうなんですか。シャントを正確に把握できますか。

小 山 私よりも他の先生がよくご存じかと思えますけれども、あれは非常に誤差があり、補正をかなりしないといけないということははっきりしています。ただ、シャントがその臓器によって径が違ってまいりますから、想定する臓器、それからどの大きさを想定するかによってかなりデータがばらつくと思います。15 μ を使えば 15 μ の径の血管は栓塞されたという事実は事実だと思うんですが、それが本当にシャントとしての機能状態を示しているかどうかは、まだまだ問題があるのではないかと考えています。

小 川 石山先生、論文の中に動静脈の乳酸の濃度格差の増大というのが、致死的な作用の本質かということに触れていますけれども、乳酸の動静脈格差について付け加えて下さい。

石 山 イヌなどの動物に、endotoxin を投与して、深刻なショック状態になっていますと、そのときは、血中乳酸はそれほど高くありません。ところが、輸液をして血流を改善しますと、血圧も上がってくるんですが、そういうときの血中乳酸量を測ると、非常に多くなって来ます。これは組織から乳酸が洗い出されてくるのでしょうか、これは出血性ショックの場合より著しく高くなります。すなわち単に hypoxia による乳酸産生増大だけではないと考えられます。その辺に en-



戸塚守夫先生

dotoxin の鍵があるのではないかと考えました。

小 川 乳酸の産生の亢進は、酸素供給の低下よりも、むしろ解糖系の亢進によるのでしょうか。

石 山 そうです。

小 川 それでは次に、endotoxin について考えてみたいと思います。endotoxin というのは、免疫系、血液凝固系、アラキドン酸カスケード、その他サイトカインの遊離、いろいろな生理活性を持っているんですが、endotoxin そのものの構造その他からして、本当の毒性というのはどこなところにあるのでしょうか。

石 山 確かに mediator というのはいろいろあるわけで、それがいろいろな違った方向から細胞や組織に作用していくけれども、例えばそういうのは、我々の知識の範囲ではブロックすることができるわけですね。例えば、アラキドン酸で、特に PG 系であれば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤とかですね。確かにある現象は抑えられます。例えば、endotoxin を bolus で injection したときに血圧が急下降します。いわゆる初期血圧下降ですが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤で前処置した動物ではそれが全くなくなってしまいます。ところが、救命効果はどうかというと80%の致死量のエンドトキシンを投与したときに、幾分死亡率が改善されますがやはり半分ぐらいは死んでしまいます。他に補体を抑えるとか、いろいろな mediator を抑えることによってある程度成績は上がるんですけども、endotoxin の作用がゼロになるということはない。というところを見ますと、結局エンドトキシンの致死作用というのはこれらの mediator 機序の総和ではないかと、私は考えます。



平澤博之先生

小川 細菌性ショックのときには、細菌から菌体毒素が出てきますが、その endotoxin の定量はよく行われていますが、そのトータルの生産量という面に関して、何か情報はございませんか。

石山 今、toxicolor とか ES テストというのがありますが、血中の inhibitor 除去の手段にまだ問題がありまして、結局、あそこに出てくる値というのは、異常に少ないと思うんですね。例えば 40 pg/ml というような値は、気の遠くなるくらい少ない量ですね。それが、もっと低い値を有意にとって、10ピコグラムというふうにしますと、本当にこんなもので作用するのかというくらい、我々が動物に投与したときの現象を見てみると、非常に小さいわけですね。それから見ても、まだまだ定量法には問題があると思います。実は、私も20年前にリムルステストをやるときに、最初は酸で除タンパクする方法を使っていたんですが、あるときふっと気がついたのは、endotoxin というのは非常にタンパクとくっつきやすいことです。例えば組織のモジュネートしたようなものと一緒に混ぜてやって、酸で沈澱させますとほとんど上澄み中の Endotoxin はゼロになってしまいます。この問題がこの PCA の方法にはまだまだ残っていると思うんですね。ですから、inhibitor 除去法が、リムルステストが生まれて20年ぐらいつと解決できないままできているわけです。今の値で議論すると、一体何を議論しているんだろうということになってしまうんですね。そういうことで、残念ながら、まだ量的なものははっきりしたことは言えないと考えています。

小川 endotoxin に関しまして、我々腸管には 1 kg 以上の endotoxin を持っているとも言わ

れますので、エンドトキシンの動態がなかなかつかみ切れていないのが現状だと思います。

最後に、脱水、循環血液量の減少、心機能の低下などがそれにプラスされて、いろいろなショック状態が発生するという点について、一言お願いします。

石山 例えば、非常に遷延した腹膜炎に消化管出血が伴った患者は非常に重いショック状態になります。ただ、消化管出血といってもそんなに大量ではないのに、非常に重篤なショック状態になり、輸液とか、いわゆる当時使っていました昇圧剤などでもなかなか昇圧しない状態になります。考えてみると、細菌の毒性が加わった上に hypovolemia がちょっと起こると、非常に重篤なショックになるのではないかと思います。私の経験では一番多いパターンではないかと思います。中には、心筋梗塞を合併した細菌性ショックというのもありました。

小川 ありがとうございます。それでは、次に、細菌性ショックの循環動態の特徴ということで、今井先生にまとめをお願いします。

今井 私が書かせていただいたのは、細菌性ショックの際の循環動態の特徴ということでございます。

まず具体的に最近私どもが経験しました症例で、実際の臨床の場面で細菌性ショックがどういうふうにかかるかという具体例を提示させていただきました。ここに書いておきましたように、外科的に十分に原因病巣を除去できないような持続性の感染があり、その感染の憎悪に伴ってときどき循環動態がひどく落ち込んでくる。このような繰り返えず憎悪が細菌性ショックの一つの特徴ではないかと思います。

外科的、あるいはそのほかの方法によってショックをひき起こす病巣が除去できる、あるいは原因療法が十分できるようなものは、一時的なショックでおさまるわけです。原因病巣が除去できなくて、そこから持続的な刺激が加わると、循環動態は一時的にサポートできても、いろいろな臓器不全で結局は死亡してしまう。このような臨床像が細菌性ショック及びそれに引き続くいろいろな臓器障害の特徴かと思えます。

それでは、このような持続性の感染がありまして、ショックといえますか、急激に循環動態が悪

くなった際の、その循環動態の特徴をよく見てみますと、この表に載せておきましたように、心係数が非常に高い。9~10 l/m² ぐらいの hyperdynamic state が特徴であります。この際の循環動態の特徴は、heart rate も上昇している。同時に stroke volume index もふえておりまして、cardiac index の上昇は、heart rate 及び stroke volume 両方の上昇が特徴であります。これは、先ほど石山先生がちょっとお触れになりましたが、そういう意味では、両方のパラメーターがふえているのが、例外なく見られる特徴かと思えます。

もちろん、血圧が下がった際に hypodynamic な像を呈する場合もありますが、そのような症例は血液量を補正してやる、あるいは輸液量を十分に投与することによって、ほぼ例外なく hyperdynamic state に誘導できるのが通例であります。

このような症例は、昇圧性のカテコールアミンを主体にして、具体的には表に示した症例でみると、ノルエピネフリンを主体にしてサポートすることによって、臨床的にはほぼ問題ない循環動態が維持できる。Perfusion pressure や oxygen transport といいますか、先ほど平澤先生は慎重な表現を使われましたが、oxygen delivery と言ってよろしいと思えますけれども、それらは、生体が必要とするであろうと考えられる以上の較差をもって供給されている。それから、グリコースを初め、いろいろな nutrient も、それが果たして本当に nutrient flow になっているかどうかはまた別の問題かと思えますけれども、とにかく維持できる。それにもかかわらずいろいろな臓器障害が進展してくるのが、このような病態の特徴かと思っています。

それでは、このような細菌性ショックで、果たして心機能という面で見たらどうなのか。これが次の問題になるかと思えます。Hyperdynamic state では、果たして心機能は抑制されているのか、あるいは、hyperdynamic state でありますから、心機能は亢進しており、心機能自体は非常によい状態にあるのかどうか、その評価が重要になってくるかと思えます。

私どもの具体的なデータでまとめたものを引用させていただきました。それによりまして、Pulmonary Capillary Wedge Pressure も高いわ



小川 龍 先生

けではなく、まず正常値の範囲内にある。ただ特徴的なのは、このような肺動脈楔入圧と心係数は必ずしもよい相関を示さない。ですから、充満圧は重症病態での必ずしもよい心室の end-diastolic volume を範囲する指標とはなり得ないのではないかと考えております。

それでは、具体的に心機能が亢進しているのかどうか、あるいは障害されているのかどうか問題になります。左心系に関しては、私どもは十分なデータを持っておりません。これはハーバードのグループのデータを引用させていただきました。図2に示していたように、septic shock の患者の左心の ejection fraction を検討した結果でみると、non survivor と survivor との間に明らかな相違が見られる。両群ともに hyperdynamic で高心拍出量を示していますが、non survivorの方がより高心拍出量であって、しかも ejection fraction も高いという、注目すべきデータが示されております。survivorの方がむしろ ejection fraction は低くて、心拍出量も死亡した群に比べると有意差をもって低いというデータが示されております。ejection fraction は、ある意味での心筋の contractility と申しますか、収縮能をある程度反映する指標であると思えますが、それが survivor と non survivor とで差があるというのは、非常におもしろい現象だと思えます。

この説明としまして、このグループは、生存群の方が末梢血管抵抗がより高いこと、そのために心拡大が起こって、ejection fraction が十分に出不せない状態でも、Starling 効果で hyperdynamic state を維持しているのであろうと、推論しております。



岡田 和 夫 先生

小川 心機能についてちょっとディスカッションしたいと思います。今ご指摘のように、生存例の方が、ejection fraction がより低いんですね。逆のように考えておりました。末梢血管の様態によってそのような変化が出てくるというふうに受け取りました。

小山 あとで説明させてもらおうかなと思ったんですけども、今の臨床的に測定される心機能、いわゆる収縮力ですが、その indication を何で見るかが一つの大きな問題になってくると思うんです。近ごろ、菅先生たちがやられていますような、摘出心での検討で、oxygen consumption と心収縮力の関係がかなり明らかになってきています。昨年亡くなられましたが、Johns Hopkins の佐川先生のお話を聞いていまして、私たちが今考えています心機能の指標というのは、あくまでも正常範囲内という制限があるようであります。ショック状態とか異常状態になると、正常範囲よりも外れていて、exponential curve をとっていくということでもあります。いずれにいたしましても、endotoxin の臨床的なデータを見てみますと、心機能は非常に driving されてしまっているということが特徴だと思います。

あとでまたお話しさせてもらいますが、現在、私どもは心臓の交感神経活動を見たりしていますと、どうも交感神経による心臓の driving が endotoxin の状態では強いのではないかと思います。それが一つの target organ の心臓というものを見れば、こういう hyperdynamic state という状態の表現ができると思うんですが、生体全体としてどういうことが起こっているのか、またこの hyperdynamic というのは、いわゆる hyper-

pumping をしている心臓が、endotoxin といえますか、細菌性ショックになったときの生体側のとらざるを得ない生体防御の反応であるのか、それともそれが生体にとって悪いことなのかという、どちらの立場に立つかによって、かなり考え方が違ってくると思います。私は、この病態は、endotoxin が入ったときの、生体が耐えざるを得ない一つの表現型であり、結果ではないかなと想像しています。

小川 ICU の観察などで、死亡例の方がむしろ末梢血管の拡張が強く進んでいるために、末梢血管抵抗が少なくなっていて、心拍出量がふえていると考えてよいのでしょうか。

平澤 それは時期によるんだと思うんですけども、私どもの見ているような MOF を伴った患者さんは、最後になれば、hyperdynamic ではなくてなくなってしまいます。でも、初期には hyperdynamic です。ちょっと今井先生にお聞きしたいと思ったんですけども、先ほどのハーバードの人たちの検討というのは septic shock になった時点で測定しているんですか。

今井 septic shock になった時点から始まって、それから経日的に追っているわけです。

平澤 私たちのデータでは、今、小川先生がおっしゃっているように、生存例と死亡例で、もっと前に、例えば prognostic index にもつかえるというような感じで循環動態が変わるということは、私はないような気がするんです。そうではなくて、oxygen metabolism の面から見れば生存例と死亡例に差がありますけれども、循環系に関しては生存例も死亡例も大体は最初は hyperdynamic を示すと思うんです。

それと、一方では起炎菌によっても、hyperdynamic になる場合と、案外そうでない場合があるのではないかと思います。最近ちょっと気がついたことで、まだ preliminary なので慎重に発言しなければいけないんですが、MRSA 敗血症によって septic MOF になる人は、hyperdynamic の程度がほかの起炎菌より強いような気がするんです。MRSA というのはそんなにやたらあるわけではありませんから、まだ患者さんとして扱って循環系や oxygen metabolism をきちんと経時的に検討した例は3例しかないんですけども、その人たちは、そのような傾向がありました。

小 川 それは、抗生物質が無効のためでしょうか。

平 澤 それはわかりません。例えば MRSA からまた別な toxic substance が出ているのかもしれないし、現時点ではそれはわかりません。

小 川 石山先生、外科系で病棟の患者などを観察して、循環動態に何か特徴的なところは気がつきますか。

石 山 私は心臓のデータはあまり持ってないものですからちょっとわからないんですが、やはり今、平澤先生が言われたような印象は確かにありますね。それから、MRSA は確かにグラム陽性菌ですから、多少考え方を変えなくては行けないかもしれませんね。

戸 塚 今、平澤先生がおっしゃったように、確かに病気で違いますし、臨床ではいろいろなものが入ってしまっかなかクリアカットにいかないんですね。MRSA も私は1例ぐらしか経験してないんですけども、激烈な下痢から始まったりしまして、結局 hypovolemia がかなり進行するのではないかと思うんです。それが overlap してしまう、そのような印象を持っています。

平 澤 今、MRSA の toxin や endotoxin の話になりましたけれども、うちで、3例の MRSA の患者さんで endotoxin を測ってみると、全例 positive なんです。ですから、内因性の endotoxin といいますか、そういうものはかならずオーバーラップしてくると思うんです。つまり、グラム陽性の菌だからといって、endotoxin がないとは限らないと思いますし、相当出ていると思っていた方がいいと思うんです。そういうときに endotoxin 吸着カラムを使ってやりますと、MRSA が消えなくても、症状のある部分はそれでもよくなるんです。ですから、関係しているのではないかと思います。

小 川 グラム陽性菌単独ではなくて、混合された病態としてあらわれてくるのでしょうか。

平 澤 はい。blood カルチャーでひっかかるのは MRSA だけども、そのときに endotoxin を測ってみると positive になっているんです。

岡 田 小山先生がおっしゃっていたように、敗血症ショックでの心機能をどうやって評価したらいいかということが確かに問題であるというこ

とと、それから、日本ではそれほど注目されていませんけれども、今井先生の論文に多く引用されています Parker, Parrillo の論文があちこちに発表されているのは事実なんです。私は心機能が endotoxin shock のときにどうなるかということはやはり問題だと思うんです。それで、Emax と今おっしゃったんですけども、endotoxin shock のときにどうなるかというのが、2~3発表されています。それを見てみると、どうも上がっているんです。その上がっている理由というのは、カテコールアミンが出ているせいではないかということで、いわゆる cardiac contractivity としては下がらないだろうというデータがある。かたや、ここにあるように、non survivorの方が ejection fraction がいいということで、これは after load が下がっている、血管の拡張がもてるのが悪い証拠になる。hyperdynamic というのは血管が広がっていて、output もふえている。それはなぜかといったら、末梢で酸素を利用し切れないという状態を代償するため、鶏が先か卵が先かという論議になります。Parrillo たちは、結局、心機能はかなり前から non survivor と survivor の間で差がある。これは、私どもが言い出したことにも責任があるんですが、彼らはこの心機能抑制物質を MDF と言わないで、MDS と言っているんですね。そういうものが出現すると言っているはず。ですから、心機能に関しては、私たちが日本で考えているのとアメリカあたりではギャップがあるのかなという感じがしています。

それから、石山先生が、乳酸が非常にふえる。それから、糖代謝障害が先に進行して、そういうことで cell metabolism の中で酸素が取り込めないというニュアンスの発言があったと思うんですけども、私は、細胞レベル、その膜レベル、または non nutrient folw の発生で酸素が足らなくなれば一生懸命酸素を送ろうとする要求がある。だけど、結局嫌気性代謝に移行せざるを得ないから、乳酸産生というような、糖代謝の亢進というのが出てきたのではないかという気もしていたんです。

microcirculation に関しては、これも1987年ぐらいの論文でも結構ショックのときのパターンとして研究されていまして、もしもサラフロ・チャ

ンネルの流れが増すと、静脈からは、肺にトラップされることとなります。肺でのトラッピング量を見たら、方法の妥当性の大体の検討がつくと思うんです。50ミクロンだとダメージが大きくて、今は15ミクロンになりつつあるようですが、一応 estimate される blood flow distribution ではないかと思えます。

心機能は cardiac output が非常に問題になりますけれども、それがどういうふうに distribute されるかということも、organ function には非常に影響があることですから、体内の血流分布の動態も心機能とともに見ていった方がいい分野ではないかなと思っています。

小川次に、今井先生が、hyperdynamism を維持すべきかどうかという問題を提起していませんけれども、その点についていかがですか。

今井心機能が実際に抑制されているかどうかはともかくとして、hyperdynamic state で高心拍出量が得られることだけは確かで、しかもそれは、septic shock の重症度と相関がある。必ずしも、心拍出量が高ければ高いほど状態がいいというわけでは決してなく、病態が悪いから逆に末梢血管床の問題で高心拍出量がより得られるとも考えられます。それでは、このような hyperdynamic state は維持すべきなのかどうか。あるいは、むしろそれを何らかの形で修飾した方がいいのかどうか、そこが問題になると思います。そう考えていきますと、これはどうしても oxygen delivery と consumption の関係に関して触れざるを得ない。Oxygen delivery はヘモグロビン量に左右されますが、cardiac output の係数でもありますから、hyperdynamic になればなるほど、ある程度のヘモグロビン量が維持されていれば、oxygen delivery は必然的にふえていきます。

それでは、その際に oxygen consumption が実際に output dependent に変化するのかどうか。多くの報告は、sepsis の状態、あるいは重症状態では、正常状態で見られる oxygen consumption のプラトーが見られずに、oxygen delivery dependent に変化するという報告がほとんどであると思います。

果たして本当にそうなのかどうか、私どもが少し検討してみた結果では、oxygen consumption は測定方法によってかなり違ってくる。Fick の

方法をゴールデン・スタンダードと言ってよいかわかりませんが、Fick の方法で見た oxygen consumption は、動静脈酸素含量較差と心拍出量の積ですから、oxygen delivery との相関が、カップリングにより数学的な処理で高く出る可能性がある。これに反して、indirect calorimetry で測ってみると、これもまた方法論的に問題を残していますが、oxygen delivery dependent ではありますが、非常に程度が異なってきます。そのような結果から、hyperdynamic state での oxygen delivery と consumption の関係は、consumption は delivery dependent であるが、方法論をよほど慎重に検討しないと、簡単に結論は出せないという現時点では考えております。

それから、酸素が組織で利用できないというのはどういう状態を表現しているかが、もう一つの問題だと思います。先ほど来先生方からいろいろな意見が出ておりますが、それらを含めて整理すると細胞膜自体に変化がおこるのか、あるいは細胞内の metabolism が変化して、uptake できないのか、あるいは物理的シャント、毛細血管と細胞との間の edema が生じ、距離的な factor で diffusion がうまくいかない、などであると思います。しかし本当のところはいまだに明確になっていないと思います。シャント・フローと言っても、実際にそれを立証した人はいませんし、いかにも nutrient flow になっていないという説明しやすいですけれども、果たして本当にそうなのか、そこを私は疑問に思うわけです。

小川今井先生は、酸素消費量は酸素の供給量に依存するというをおっしゃいまして、それから導かれる結論としては、hyperdynamic state は維持すべき方向であるということですね。このところの、酸素消費量は酸素供給量に依存するという点、非常に重大な問題ですけれども、この辺のところを少しディスカッションしたいと思います。どうですか、ご意見ある方。

平澤私は、その点が、重症な患者さんは、 $\dot{D}O_2I$ と $\dot{V}O_2I$ はインバランスを生じているというデータなんです。ですから、ある程度は delivery が上がれば consumption も上がるでしょうけれども、重症になってきてしまうと、それがなくなってくると思います。

小川むしろ細胞の方の問題だということ

すね。

平澤 hyperdynamic state を維持することは、細胞における酸素代謝が正常化するための必要条件の一つであるけれども、必ずしも必要十分条件ではない。delivery がなくなってしまう話になりませんから、delivery をある程度以上に保つということは、必要条件ではあると思います。だから、外国の論文では、便利な言葉として、optimization ということがあります。必要以上に酸素をどんどん delivery してやっても、仕事量がふえるだけで、必ずしも consumption は上がってこないというデータです。

岡田 今井先生のデータはこういうふうになっているわけですね。(斜めに直線)、平澤先生のは、ある種の悪いやつはここまできたらまた下がるという感じですね。

平澤 とった時期にもよるんですけども、例えば、論文の図2にあるんですけども、対照群は DO_2I と VO_2I が相関するんですけども、MOF 群では相関しない、全然ばらばらだったんです。

岡田 例えば、ちょっと土台は違うかもしれませんが、ARDS の病態のときに supply dependent な場合とそうでなくなる場合とで、ARDS のさっきのオプトマイゼーションなどの治療法をどうするかという話が出ていますけれども、その図はちょっと違いますね。だから、肺が悪くて supply を改善するという場合とは違ったプロフィールですね。

平澤 これは体全体での oxygen consumption ですからね。

小川 そうすると、hyperdynamic state が必然的に生じてきているとなれば今度は hyperdynamic state を維持するのは当然です。さらに oxygen delivery は低下させないということが大事ですが、末梢循環がどんな状態になっているのが重要です。

石山 これを言い出したのは G. Clowes あたりだと思いますが、細胞膜機能とか、ミトコンドリアの機能の障害と考えられるわけで、それがどうしてかという点になると未だ分っている知識は少ないと思います。

小山 現実的には、Lelihei がきれいな図で示しました pre-and post-sphincter という概念

が入ってきていますが、いわゆる pre-and post-sphincter の話から、私たちはもっと違う言葉の unstressed volume が非常に、また逆にはあまいなのですが、解剖学的に位置づけた表現から、もっと functional な今までいわゆる容量血管系とかいう言葉を使ってきましたものと一致しています unstress という言葉でまた別の方向からの概念が入っているものですから、実際の血管床で何が起きているんだろうということに、興味はあります。

小川 Hardaway の DIC の模式図で、毛細血管が詰まってしまうと、その前のシャントが開くと説明しています。ああいう模式的な考えはどうなんですか。

小山 micro circulation のデータは、これは私の考えですけども、腸間膜とか、眼球結膜とか、いわゆる透過透視できる血管などの、目に見やすく観察できやすい場所での検討が非常に進められてきたんですけども、まだ私たちは実質臓器に対しては、本当にそれが起こっているかどうかはわからないと言ってもいいと思うんです。それが、概念や数式が先行して、それに基ずいてデータを集積しつつある。一方では細胞生理が進んでいるものですから、全体像の中から取り出したデータで、その小さな部分を話そうというところに、大きなシステムを解析する際に、私たちがお話しするのに困りますし、臨床の先生たちも説明するのに困られるところではないかと思っています。その埋め合わせが、今後の研究の課題にもなると思います。

平澤 去年、ショック学会に Louisville の Harris 先生が来て、生理学の話をなさいましたね。それから、彼が帰りに私どもの大学でまたレクチャーをやってくれたんですけども、彼の考えは、シャントというのではなくて、要するに彼は、酸素を含んでいる血液、もっと言えば酸素が血管壁をバイパスしていってしまうという考えなんです。その機序として、シャントを想定しているのではなくて、動静脈が伴走しているので、その壁を超えて酸素や何か、動脈から大事なところにいかないで、帰っていく静脈の中にいってしまっ、それで……。

小川 赤血球もですか。

平澤 違います。酸素がこうやって取り込ま

れていくんだという仮説を示していました。だから、それも酸素のシャントというかバイパスというか、そういうものの機序だというようなことを言っていました。

岡田 腸管の絨毛というんですか、この絨毛に関してスウェーデンの Haglund-派がしきりに腸管トキシソ説を言うときに、そういうふうなことが腸管の末梢循環で起こると。それで、平澤先生が言われたように、上の方が腐ってくるのは、動脈から静脈にシャント的に酸素が流れてしまうと。そういうことがオーバーオールに起こるということですね。

平澤 ですから、従来言っていたシャントというのは、要するに血流のバイパスですし、Harris の説は酸素の移動なのですね。

岡田 それでは、私一つ聞きたいんですが、酸素が動脈から静脈にいくんだったら、いつかも平澤先生と論争したことがあったと思うんですが、静脈血酸素含量は上がっていいはずでしょう。

平澤 そうですね。

岡田 AVO_2 較差というのは、広がるんですか、狭くなるんですか、変わらないんですか。endotoxin shock の hyperdynamic state のときの mixed venous はそういう状態だったら上がっていいはずだと思うんですね。

平澤 私は上がると思います。私どもの酸素消費量の測定は、混合静脈血を採取しまして、実際にそれを測定して、Aのものとの格差で出しているわけです。

岡田 そうすると、 VO_2 は……。

平澤 下がるわけですね。

岡田 でも、output がふえているでしょう。

平澤 ええ。ですから、output が同じぐらいでも、敗血症患者で重症になってくると血流がシャントイングしまして VO_2 は下がるということだと思います。Harris さんにそのときに、「では、あなたの説は、widely accepted なのか」と言ったら、「いや、これはまだ hypothesis の段階のことです」と言っていましたね。

小山 そう言っていましたね。Dr. Harris たちが見ている部分は、まだ非常に太い部分、私たちが本当に nutrient としての話をするレベルよりも手前側の状態なんですね。実際ここで起こっている細胞にすぐ近い場所での functional な観察

という点では、必要なことかと思います。

小川 動静脈の酸素分圧格差によって移るということは、結局、差が開いてきているということでしょうね。だから、動脈から静脈へいくというわけでしょう。

平澤 それとまた、その壁の透過性ということもあると思うんですね。

小川 岡田先生どうですか。酸素の拡散能力から言って、透過性の変化が酸素移動に影響しますか。

岡田 私は、Haglund の腸管説は、すごくきれいなデータをいっぱい発表していると思います。ちょっと太い血管かもしれないけれども、腸管の絨毛での変化がよくわかります。Harris はちゃんとした生理学者ですから、彼が言うんだから、ある程度基礎があるんじゃないかという気がします。

平澤 それもシャントの一つとして話をすれば……。

岡田 今の non nutrient とか、またはシャントと言ってもいいですけども、皆さん、イメージとして、ビジョンとして持っているけれども、見た人はだれもいない。だから、何か、解剖学的にこんな血管、血流があるとモルフォロジーがどうかとはっきり示せないで確立された説ではないかという気がしますね。

小川 その辺を証明するとしたらどんな方法があるんでしょうね。小山先生、何かいい方法はないですか。

小山 私は、余分なことを発言して、いつも怒られるんですけども、微小電極が穿入された細胞そのものは、pre-shock 状態の細胞を見ているのではないですかと発言しますと、いつも怒られます。私の言いたいのは、いわゆる血液が流れている状態で、計測技術も進んでいます点から、もう一度、今から20年ほど前の考えと同じアイデアを、新しい技術でトライをする必要があるのかなと、私は思っています。

小川 そうなると、組織の酸素分圧とか、細胞の酸素分圧が問題になってくるわけですね。細胞の酸素分圧というのはなかなか難しいんですが、細胞内電極をうまく入れるとか、trans membrane potential を測るとか、そういうことしかないでしょうか。

小 山 それをやっているのはどこでしたかね。Loyola 大学のグループで、膜電位をとった人たちのデータを見ていますと、やはり endotoxin では膜電位の変化が、endotoxin の直接的な作用でも起こるといようなことを論文にしている人がいましたね。

小 川 戸塚先生どうですか、細胞に近い末梢循環での病態をイメージするとしたら、どんな感じを持っていますか。

戸 塚 考えとしては、昔からのシャントのイメージが一番わかりやすいんですけども、ちょっと私もそういう基礎的なことはわからないんです。ただ、確かに臨床的にもそういうふうを考えれば、ある程度理解しやすいということですね。

今 井 酸素消費量というか、細胞まで酸素がいかないのか、細胞が酸素を uptake できないのかは非常に大きい問題だと思いますが、どうもよくわからない。最近、私が読んだものでおもしろいなと思ったのは、酸素が、毛細血管から細胞まで diffusion していく Krogh のモデルでありまして、毛細血管からの距離で酸素の diffusion をいろいろ数学的に解析したものであります。そういうモデルで考えてみますと、単純に距離が開けば diffusion しにくくなる。Septic shock,あるいは sepsis のとき、permeability が亢進して、edema が出現するのは共通の病態でありますから、単純に距離の factor もあり得るのかなと考えたこともあります。

小 川 確かに細菌性ショックになってくれば、細胞の膨化というのがあらわれますね。ナトリウムが細胞内に入って水がたまれば、ミトコンドリアと赤血球の距離はふえますから、酸素分圧はどんどん下がるということが考えられます。

岡 田 それは、間質のことは言っていませんか。

今 井 間質の膨化ですね。

小 川 間質浮腫も起こるけれども、細胞浮腫もまた起こるとも考えられますよね。

どうもありがとうございました。まだ循環動態の特徴に関してディスカッションすることがあるんですけども、次の小山先生が、交感神経活動の面から循環動態の動きを書いておられます。

小 山 臨床の先生方には、わかりづらい論文かと思いますが、私の書かせていただいたのは、

作業仮説の中でどういうふうになってくるだろうという、動物から得たデータからの仮説説明でございませう。

交感神経という言葉を私たちは簡単に使うんですが、ショックの中で本当に交感神経がダイレクトに測られ、また評価されたという報告は1962年の FASEB のアブストラクト以降2-3の論文を散見するのみでございました。実際問題、その交感神経活動の評価が今までのところ、末梢血管抵抗だとか、いわゆるコンプライアンスの問題、カテコラミンの血中濃度を測るとい、間接的な方法で検索されてきていたものですから、実際の電位活動が、今は簡単に測定できるものですからやってみようということ、仕事をずっと進めてきている現状です。

といいますのは、どうも交感神経活動というものには、循環調節ということがよく知られておりますように、血圧が下がる、下がれば交換神経が亢進し、末梢血管が締まるという negative feedback の非常にわかりやすい話で私たちは病態を理解しようとしていたと思います。出血の実験で見ましても、それで説明できない時期があるのではないかということで、endotoxin でも検討をはじめ出したわけです。

そうしますと、今までの末梢血管抵抗、カテコラミンで検討していますデータをもう一度見直しますと、一致するものは非常に少ない。本当に上がっているか下がっているかというのがあやふやな状態でございます。実験モデルとして、本日お話がありました hyperdynamic state を観察しているか否かわからないんですけども、動物に endotoxin を投与して低血圧を発生させますと、出血に比ばまして交感神経への圧反射は抑制された形で反応が起こってまいります。この抑制される部位がどこなんだろうということで、中枢レベルに入りまして、心血管運動中枢の中で検討しておりますと、どうも中枢中の α_1 receptor が endotoxin shock のときには関係してくるであろうと推察すべき成績が得られました。

先ほどからお話のありました心機能に関しましては、図の8ですか、各臓器に支配しています交感神経をもう一度スクリーニングをかけてみようということで、心臓と肝臓と脾臓、肝臓というふうに、多チャンネルで同時計測してみました。そ

うしますと、どうも抵抗血管系であります腎臓に関しましては、ずっとお話しさせてもらっておりますように、endotoxin の低血圧になりましても、交感神経の賦活はなくて、抑制されてくることは間違いないようです。

一方、昔から言われていますイヌでの venous pooling が起こります肝臓を見てみますと、肝臓も抑制されてまいります。非常に特徴的なのは、心臓交感神経の動きでございます。endotoxin で hypotension が起こりましても、一時的には圧反射は同じような形で抑制されてくるんですが、血圧の維持状態によって、心臓の交感神経は常にほかの交感神経活動に比べて高い動きをしてるのが、今までの5~6匹のイヌの実験での特徴ではないかと思っています。きょうお話を聞いていまして、この点がどうも hyperdynamic state の説明の一部になるのかなと思っています。あとのアナフィラキシーや出血を見ますと、このようなパターンは endotoxin の場合と全然違ってまいります。

心臓の交感神経活動が endotoxin を投与したときに高まってくるというのが、生体にとっていいことなのか悪いことなのかはまだわからないんですけれども、どうも心臓の交感神経活動が高まってきた状態のときは、イヌの生存ということが長持ちをしますし、心拍数は当然上がってまいります。心拍出量は測っていないんですけれども、多分この状態ではポンプ機能とすれば、かなり強く駆動されていると想像しています。私は、交感神経活動というのは、中枢を含めたレベルから各臓器の手前までを、もう一度今までの成書に書いてあることを検討してみたいなと思っています。検討しないと、システム全体が、Dr. Guyton 等の言っています negative feedback と positive feedback という概念にどうも当てはまらない現実が多過ぎ、成書記載のようにすっきり理解することはできないだろうというのが、現状でございます。

小川 小山先生のお話ですと、心臓へいく交感神経系の活動は endotoxin によっても高まりますけれども、内臓へいく交感神経系の活動は停滞している。それが細菌性ショック特有の hyperdynamic state と関係あるのではないかというお話です。

今井 小山先生にちょっと教えていただきたい

いんですけれども、先生のペーパーの骨子は、血管中枢が endotoxin shock で抑制されるということですか。

小山 ちょうど頭部を書いた模式図があるんですが、データ上はどうも延髄といいますが、中枢神経の上位脳にも endotoxin は作用するであろうし、同時に末梢の血管内腔かにも、endotoxin そのものの絡みが出てくるがために、ショックのステージによって血管のコンプライアンス等で交感神経活動を判断しようとするれば、オーバーラップした部分を見過ぎたのが今までの実験成績ではないかなと思います。中枢作用ということをもう一つの因子として入れ込みますと、今までたくさんありますデータをもう一度整理して考えることができるのではないかというのが、私の考えなんです。

今井 そうしますと、今、図8で部位によって異なってくるということをお教えいただいたんですけれども、もし上位の中枢でこういうふうに一様に inhibition がかかってくるとすると、部位によって差が出てくるのはどうしてなのでしょう。

小山 それは、今、生理の方では、いわゆる地域分配特性を決めている部位はどこなんだろうということで、自律神経の中で論争をしている現状です。Michigan State の人たちは、延髄の中で分配されるであろうという説、それから、どうもそうじゃない、末梢インプットによって分配形成が変わってくるだろうという人たち、私はまだそこまではっきりわからない状態ですが、いずれにいたしましても、出現していますパターンは、中枢での抑制は多分一方向性だと思います。解剖学的に、星状神経節は腹部に比べまして非常に複雑なものですから、星状神経節がもう一度一つの中継点になっているために、心臓そのもののコントロールは他の臓器とは違うことをするのではないかと思っています。2段階的なコントロールが心臓には起こって、ほかの腹部に関してはもう少しダイレクトに出力されていくんじゃないかと私は考えているんですけれども、そこはまだわからないところです。

今井 もう一つの骨子は、hemorrhagic shock では、adrenergic activity が亢進するけれども、endotoxin では、中枢からの抑制で低下す

るというものであると理解しましたが、ほかのショックではどうなのでしょう。例えば、アナフィラキシー、あるいはアナフィラクトイドとかです。

小 山 今、千葉大学から東大医科研に転出されました小島先生にお聞きして、豚回虫を使いまして IgE のチャレンジングしたもので hypotension のモデルを作成いたしますと、今持っています実験成績では、アナフィラキシーの場合は、心臓も腎臓も、5カ所測っている交感神経は全部抑制されます。どうも交感神経の反応パターンに何か違いがあるなというところまできているのですけれども、なぜだろうという点に関しては現在のところ不明であります。

今 井 そうすると、アナフィラキシーショックはむしろ endotoxin shock に近いということが出来るわけですか、アナフィラキシーショックには cardiogenic な部分がよく知られておりそれを別にしても。

小 山 hypovolemic hypotension よりも endotoxin, または anaphylactic hypotension は共通する部分が多いと思います。このような反応が、endotoxin の何を観察しているんだろうかと私にはストレスフルな問題点です。endotoxin と言いながらも、これは免疫反応を見ているのかなという不安は常に持っているんですけども、今まで言われましたセロトニン、ヒスタミン等のいわゆる chemical mediators をもう一度スクリーニングをかけて、このような現象が出るか出ないか観察しております。endotoxin で、このような心臓の交感神経活動が高まってきて、ほかの臓器の交感神経活動が下がるというのは、今一番近いものとすれば、PAF が私たちの観察の中では近いものです。

今 井 それから、先生のおっしゃっている中で、中枢に作用すると同時に血管内からも何か mediator が作用するんだろうということが出来るようですか。

小 山 その mediators のすべてについて観察していないんですが、たくさんの mediators が報告されているものですから早急には結論することができません。

今 井 こうした場合、中枢で作用するオーダーと血管内で作用する量的なオーダーは、ほぼ

パラレルなものでございますか。中枢ではごく微量でこういう効果が出てくると予測されますが、血管内で内側から作用するものは、それとは比較にならないようなオーダーと思いますが。

小 山 そうだと思います。ピコからナノの違いよりもっと大きな差ではないかと思っています。

今 井 そういうオーダーでこういうことが起こるのであろうと。

小 山 私はそう思っています。といいますのは、このような仕事を始める1980年前後に、別の研究領域で今までの概念とは異なったことが起こりました。pyrogen の発熱による体温調節の話と同じように絡んでまいりまして、体温調節で見ている人たちは、昔から pyrogen は脳-血液閾門を通るということでずっとやっていたんですが、あの人たちのデータを見ていますと、どうも一時期は endotoxin と同じような現象や、同じ機序について話している。私達は血圧調節の話をしていきますが、向こう側は体温調節の話をしているというようなことであります。pyrogen が今、interleukin 1 と同じ構造物であるということまではきましたし、その interleukin 1 によって出現します交感神経の反応様式も全く endotoxin と同じようなパターンをとるようであります。

今 井 こんなことをお聞きしていいかどうか分からないんですが、先生は今、血管内と中枢からの mediator は同じものが恐らく作用すると。具体的にはどんなものを想定なさっているんでしょうか。

小 山 岡田先生とはまた違うんですが、これからは本当に血液中の物拾いをしてみたいなと思っています。私は、ペプチド系の中でアミノ酸が5つか、2かという非常に小さいオーダーの中での物質が、偶然にも去年は pyrogen, pyrogen と一生懸命言っていたのが、interleukin 1 で構造式を合わすと一致したということが、このショック誘発物質の中にもあるのではないかなと想像はしています。

今 井 そうすると、そうしたものが非常に早いオーダーで、例えば endotoxin shock ですと、投与されてから数分のオーダーで顕著に出てくるであらうと……。

小 山 先生方もご経験があると思うんですが、

endotoxin はすぐ反応を起こすものと、しばらく時間がかかってから反応が出てくるものがあります。アナフィラキシーの実験を行ないましても、1分、2分というタイムラグを持つものとか、途端に、1分以内に急速に反応が出現するものとか、host 側の問題もこの病態にはかなり関係しているのかなと思っています。

小川 古い話ですが、細菌性ショックは、全身性シュワルツマン反応であると言われた時期がありました。anaphylaxie shock と何か共通点があるようですね。

小山 私は、動物にすぐ麻酔をかけてしまいますし、動物は何も言ってくれないですけれども、hyperdynamics の状態になった患者さんの意識レベルはいかがなものなんでしょうか。

今井 感染症の憎悪に伴って意識レベルは著明に低下します。意識レベル低下の診断がつかないときに、私ども、感染性ショックではないか、あるいは感染症の憎悪ではないかと疑う場合もあります。感染症で最初にあらわれてくる症状が意識レベルの低下という場合もあります。

小川 石山先生どうですか。septic shock のときの中枢神経系の状態は。

石山 私は、今お話を聞いていて目からうろこが落ちたという感じがしたんですが、中枢神経も何かの役割をしていることは確かだろうと思います。例えば endotoxin は、神経を全部取り払った血管には大した作用をしません。だから、何か mediator を介しているか神経を介しているか。私のボスであった J. Fine が非常に交感神経が大事だとよく言っていました。その意味が完全に私はわかっていなかったんですけれども、非常におもしろいと思いましたね。R. Lillehei の言っている、カテコラミンがどんどん上がって血管が過収縮するというような単純な考えではなくて、さっき distribution の話が出ましたけれども、人間の血管床の調節機構は、神経、血管作動物質に対する反応が一様ではありませんので、まだ我々がわからないようなメカニズムがあるのかなという気がします。

小川 そうですね。体液性因子と神経性因子をミックスしているような感じがしますね。

石山 endotoxin は、脊髄腔内に入れますと、ほんの微量でショックになりますので、中枢神経

を介する作用機序がかなり重要かも知れません。

小山 私は中枢性 α 受容体の関与を言っていますけれども、中枢性 α 受容体という中枢内のカテコラミン受容体がまた曲者でして、同じ catecholaminergic の中に、VIP, CCK, オピエートもオーバーラップした伝達物質として存在しているものですから、 α 受容体といましようか、この背後には何が動いているかわかりませんね。中枢内で α 受容体を刺激しますと、意識レベルとオリエンテーションが悪くなるというのは、麻薬の方でかなり研究されていますし、何か一致する点があるのかなと思っています。

小川 ショックの治療に関してクロニジンとの関係を研究した論文はあるんですか。

小山 中枢性 α 受容体の影響についての実験をやろうというのは1980年前後で、ちょうど clonidine の作用機序が、高血圧の治療では大変なことをやっているといって、プロジェクトが組まれた時期だったんです。それで低血圧についても検討してみただけの話なんですけれども、この後に Faden and Holaday がナロキソンの効果について発表し、また TRH について発表してくる時期につながってくると思います。

戸塚 先ほどの意識レベルの話ですけれども、確かにじわっとくるとじわっと落ちてくるし、激烈な急性の感染胆管炎とか、ああいうのはむしろ慄になってくるんですね。今、小山先生がおっしゃいましたように、そういうじわっと意識レベルが落ちてくるのはインターロイキンとか、内因性オピオイドの関係がかなりあるのかなという気がします。それと、IL-1 とか TNF が脳に作用するということと、脳ハイホキシヤや脳浮腫がどういうふうにつながるかというのは、ちょっとわからないんですが。

小川 感染症は意識レベルが落ちる。私どもは簡単に発熱のためだろうと思っていたんですけども、どうもそうでもない面が多いようですし、サイトカインやモノカインが関係しているような感じがしますね。

平澤 septic encephalopathy という言葉があるように、sepsis のときに意識障害が起こるということはあるんですけれども、それには humoral mediator も関与していると思いますが、もう一つはやはり metabolite ですね。metabolic

なものがすごく関与していると思います。今井先生も前に発表なさっていたことがありますけれども、septic encephalopathy を発症している患者のアミノグラムは、ある意味では hepatic encephalopathy と似ていて BCAA が下がっていて、AAA が上がっているというパターンをとります。私たちが測っている osmolality gap と意識障害もきれいに相関するんです。ですから、septic encephalopathy の発症機序としての metabolism というのも相当関与していると思います。

今井 意識レベルですが、septic encephalopathy,あるいは hepatic encephalopathy を見ていると、病像はほとんど臨床的には差がない、ごく似たように思います。脳波をとりましても、ひどい場合にはほとんどフラットに近い状態です。でも、このような septic encephalopathy,あるいは hepatic encephalopathy と呼ばれる範疇のものは、私どもは脳波がフラットになってもあきらめないで、とにかく治療を行います。状態が改善すれば、こうした病態ではまた意識も戻ってきます。それが特徴かと思いますが、平澤先生、いかがですか。

平澤 そういう面もあるし、また別に、hepatic encephalopathy が、flumazenil で意識が回復するというペーパーがあるんですね。そうすると、あれはベンゾジアゼピン系の拮抗薬ですから、何かやはり mediator が関与しているようなところもあるんですね。ですから、私は両方だと思っっているんです。

小川 これからは、ショックと中枢神経系との関係がまた重要になってくると思いますね。

岡田 小山先生、さっきナロキサン、TRHと言われたでしょう。それをこれへ使うとどういうことになるんですか。文献でもいいですが。

小山 1979年に Faden and Holaday が Science に出したんですが、私はちょうど学会で一緒になっていまして、彼等は、視床下部-副腎系の体液性機序でナロキシンの作用機序の説明に使ってまして、私たちは本当にそうかなと思いました。私たちは endotoxin の場合でデータが出ているんだけど、この点はオーバーラップしているせいじゃないかと議論しました。いわゆる、中枢内の細胞群に、catecholamines や opiates が

オーバーラップしているために、中枢の方からドライブングされているんじゃないかと議論し合いました、それじゃ、すぐ帰って調べるということになったんですね。私の方では、ナロキソンは視床下部や、下垂体の内分泌系を介すよりも、直接的にオーバーラップした受容体の catecholaminergic なニューロンに修飾がかかるのであろうと考えました。そのために、見かけ上は血圧を上昇してくる、交感神経活動も亢進してくるんですけども、修飾物質であるがために作用時間は短いから、多分これは治療薬にはなり得ないかと、彼らに言ったことがあるんですね。近ごろは、彼らも TRH にしてもナロキソンにしても、オーバーラップの問題で、交感神経系に driving out されてくるだろうということでは一致していると思います。しかし、たくさんのペプチドが報告されているものですから、さてどれかという点では全く不明であります。

小川 次に、平澤先生に MOF のことを話していただきたいと存じます。

平澤 私は、先ほど申し上げましたように、sepsis の治療というのは、結局は、MOF の治療ということになってしまうという立場を今までとってきたわけですが、それをさらに進めると、結局細胞を障害してしまうので、その細胞障害をとってやるのが MOF の治療の第一義的なことであると主張しております。そして、sepsis から細胞障害が起こる機序としては、私の論文の図1のように、tissue hypoxia と humoral mediator の2つの関与が考えられるので、この辺から攻めていくべきであると考えています。

tissue hypoxia に関しては、先ほど言いましたように、 $\dot{V}O_2$ と $\dot{D}O_2$ のインバランスということが生じるので、それを optimization してやるということが必要だと思います。一方 humoral mediator に関しましては、小山先生が先ほどおっしゃいましたように、何が key mediator なのかということがいまだわかりませんし、いろいろなものを測ってみますと、確かに MOF の患者は、発症時点で、あるいは発症直前でもいろいろな mediator の血中濃度は高いわけですね。ですから、確かに mediator が関与しているわけではありますが、これに反対する研究者は、それは結果なのか原因なのかというようなことを言っ

てくるわけです。

それからもう一つは、mediator があれば tissue hypoxia が起こる、tissue hypoxia が起これば mediator が起こるといふ、図の左右に書いてある矢印のような関係もあると思います。

日本では、どちらかというといふ製薬会社の意見を受けいれているような面もあって、細胞障害の機序としては、どうも mediator の方が注目を集めるのが早かったような気がするんですが、外国では、どちらかというといふ tissue hypoxia の方に重きを置きつつあるような気がいたします。そこでこの2つを書いておいたんですけども、それを介して細胞障害ひいては MOF が起こってくるという病態があるのではないかと思います。

小川 ありがとうございます。まずカテコラミンの問題から考えてみたいと思います。

今井 カテコラミンをこうした sepsis,あるいは septic MOF のときにどう使うかは、循環動態と密接な関係があると思います。Hyperdynamic state に共通する病態は、高心拍出でしかも低血圧である。灌流圧をある一定レベル以上に維持するのは、tissue perfusion のために必須の要件ですから、まず私は、ノルエピネフリンを中心として、灌流圧をとにかくあるレベル以上に維持する、ショックレベル以上に維持することをまず心がけております。

そうした上で、さらに心拍出量をもう少し高心拍出にもっていった方がいいとか、いろいろな factor を見ながら、さらに inotropic 作用の強いものを併用するかどうかを考えるという方針で行っています。

小川 石山先生、どうですか。実際の臨床的にカテコラミンを使うとしたら、いろいろなカテコラミンの組み合わせとか、量的な問題がありませんけれども、先生の方針は。

石山 実は、最近、血圧が深刻に低くて、仲々昇圧しないという深刻な細菌性ショックはあまり見なくなりました。むしろ循環動態がきわめて悪くなる前に、臓器不全がどんどん先に進行してしまうのが sepsis の特徴のように思います。もちろん、血圧がきわめて低い例には、やはりドパミンなどやりますね。状況に応じてですが。

小川 私のイメージですと、重症感染症があって、ショックになって MOF になるという流れ

を頭に置いてしまうんですが、臨床的に見てみますと、重症感染症の後にもう臓器不全が起こってくるというのが、実際には多いわけですね。そうなってくると、循環動態を保つということももちろん必要になってきますが、MOF への対策が必要となります。

戸塚 カテコラミンは、今、石山先生がおっしゃったように、我々もドパミンが第一選択で使っています。それを使いながら、悪性サイクルといひますか、臓器不全が徐々に出てくるというような進行の形が多いですね。ドパミンで解決するケースもありますけれども、後で私も触れていきますように、術後、低血圧になったというのは、あまり多くないですね。最近では、すぐに補液を始めるとか、そういうことが早くなったからではないかと思ひます。

今井 平澤先生のシェーマは大変わかりやすく、きれいに説明されていると思うんですが、ただ、tissue hypoxia は果たして本当にあるのか、それはいかがでしょうか。

平澤 言葉の問題ですが、oxygen transport といひますか、tissue hypoxia というのがどういう状態を概念に描くかということになりますけれども、ここに私が tissue hypoxia と書いたのは、組織レベルにおける酸素代謝の障害というような感じで書いたわけですね。ですから、その原因として細胞レベルにおける oxygen transport が悪くなっていることもあるし、それが tissue hypoxia なんでしょうけれども、それから、広い意味で酸素を細胞が使えないという状態も含まれているということなんです。ですから、そういう意味では確かにあると思ひます。

それから、ちょっと前に戻ってしまいますけれども、血圧が下がらないで、臓器不全がどんどん起こることだから、ショックは見なくなったというような言い方もできると思ひますけれども、私は、それがショックだと思ひています。ですから、ショックの概念はそこまで含んでいる。要するに、何らかの侵襲があって、細胞レベルでの代謝や機能が悪くなって、それで臓器障害が起こるといふのがショックであると思ひているんです。

もう一つ、実際的なこととして最近低血圧や何かがなくなったのは、私は、俗っぽいことですが

れども、シリンジポンプなどの普及がかなり影響していると思いますね。それから、ノルアドレナリンがいい薬だということがわかってきたのも、シリンジポンプが普及したのが大きいと思います。といいますのは、私どもが入局したとき、何となく、患者さん血圧が下がって全身状態が悪いというときに、ノルアドレナリン1/2アンプル静注などと先輩から言われて、bolus で注射すると、大体これは終わりのときの儀式みたいなことがありましたけれども、再評価で正確に投与量を決めて、ゆっくりやると、なかなかいい薬ですし、私どももほとんど全例にドパミン、ドブタミンとノルアドレナリンを併用しています。

それから、そういう薬をうまく効かせるためには、metabolic acidosis の補正が非常に大事ですね。我々のところは血液浄化法をよくやりますので、最初効きが悪かった人も、アンドーシスがほかの手段で取れてくると、結構カテコラミンの効きがよくなるということを経験しています。

小山 昇圧の問題も含めてなんですが、私が臨床の先生にお聞きしたいのは、MOF という言葉がある日突然に私の目の前に出てきて、一体この MOF というのは、どこで何がどういうふうに定義されてきたものであるか、いまだにぴんと来ないんです。私の整理が誤っているかもしれませんが、昔、不可逆という概念を使ったりし、また、それぞれの臨床での現場で臓器そのものをさらに検討することが出来るようになると、臓器というものがどうしても病因の主体になってきて、MOF という名前ができたのかなと思うんです。

また、ショックの定義づけになると思うんですけども、その時々モニターといいますか、持っている技術や概念上でショックの定義をしてきていることが、どうも今、治療技術がよくなり、技術がよくなったがために、今度は残存して来るものが目の前に出てしまうということで、非常にアナログのシステム、昔であればもうその時点で死亡していたものが、治療技術が進んだために次のものが顔を出してくる。死の過程の中のある1点を私たちは常に見て歩いているのかという気はするんです。ある時点では、中枢神経で生体全体を統合している。中枢神経からの支配から離れていくと、次の神経節の中で統御され、また神経節から離れていくと、今まで臓器相互に機能が

統御されていた各臓器が単独に動きだし、いわゆる細胞間だけのコミュニケートに入っていってしまうという、一つの階級性があるんじゃないだろうか、その階級構造の障害が、ショックを定義づける場合に時代時代によって異なった定義づけが異なってくるのではないかなと私は思っています。

小川 日本で MOF の概念を導入されたのは、玉熊先生が一番早い方だと思うんですけども、一緒に研究されている石山先生、その辺の概念の変遷とか、今はどんなふうにお考えですか。

石山 Baue がこういう概念を確立したんだろうと思います。私よりも、平澤先生が Baue のところに行っておられましたので、平澤先生からお願いしたいと思います。

平澤 アメリカの学会で MOF がシンポジウムみたいな形で取り上げられたのは、1976年の American College of Surgeons が最初で、そのときに Baue がモデレーターをやったんですけども、彼は、副題に「DISEASE OF 1970's」と、1970年代の病気であると言っているんですね。要するに MOF を通り過ぎて死んでいくということは以前からあると思いますが、MOF がこれほど注目を集めてきたのは、ICU の普及を抜きには考えられない。重症な患者で MOF となった例でもリバーシブルな人が出てきたので、それをもっと検討しようということになってきたんだと思います。

ですから、MOF という clinical entity は1976年ぐらいから始まりまして、MOF と言ってしまうと非常に便利なので使われている面もあるんですが、定義としては、ある侵襲があって、それは感染でも外傷でも手術でもいいと思いますが、その侵襲を契機に、幾つかの重要臓器が同時に、あるいは短期間に連続的に、お互いに関連性をもって機能不全に陥る状態というふうに、私どもは定義しています。

小川 今、MOF の原因として hypoxia の問題が出ましたが、次に chemical mediator の問題ですね。chemical mediator は沢山ありますが、oxygen free radical, サイカイン, モノカインに絞って話を進めたいと思います。

平澤 mediator business というのは非常に難しい。例えば、内因性のオピオイドなんか、あるとき Holaday たちが研究を進め脚光を浴びて

いたんですけども、今は mediator としてそういうものを言う人はあまりいなくなりまして、どれが key mediator なのかというのは、なかなか難しく、慎重であるべきだと思います。そういう中で、最近特に重みを置いて見られているのが、TNF を初めとするサイトカインと、あとは oxygen free radicals といいますか、そういうものだと思います。ですから、それを中心に論じられるのは非常にいいと思います。

TNF に関しましても、アメリカのショック学会で、Filkins は、last and most important humoral mediator というような感じで TNF を言っていましたけれども、これから10年たって、TNF がやはり key mediator であり得るかどうかというのは、まだわからないと思うんです。例えば TNF を monoclonal antibody でブロックしておく、endotoxin をやっても臓器障害が起こらない。endotoxin、あるいは感染症と言ってもいいかもしれませんが、それと臓器障害の発症の間をつなぐものとしては、TNF は確かに重要だと思いますが、endotoxin をやる前に、cyclooxygenase inhibitor で、アラキドン酸の方の pathway をブロックしておく、TNF の血中濃度は高くなるけれども、臓器障害は起こらないというようなペーパーもありますので、お互いに mediator 同士が複雑に影響を与え合っていると思います。TNF は、少量では、immunopotentiator みたいな働きもありますので、体の中にしよっちゅうあるものですし、too much になると悪さをするものとしては、重要なことは重要だと思います。ただ、これがすべてではないし、それがダイレクトに、例えば TNF を培養細胞系にぼんと入れてやればそれで細胞を悪くするかどうかということ、まだわかってないんじゃないでしょうか。

小川 MOF の問題についてディスカッションしていただいてますが、サイトカインにしる、oxygen free radical にしる、それに対する inhibitor や競合物質の治療効果の有無によってそういうものの役割が明らかになる面があると思います。次に全体的な治療と治療効果のメカニズムという面から追求した方がよろしいかと思えます。戸塚先生、細菌性ショック治療の新たな展開というところで、少しお話ししたいと思

ます。

戸塚 私に与えられたのは治療の話題ということでしたので、確かにこれは、今までディスカッションしたように、septic shock というのはとにかく複雑でございまして、どこから整理しようかなと思っていただんですけども、ちょっと大胆だったんですけど、要するにいろいろな mediator に対する薬剤といいますか、末梢の細胞、いわゆる下位の反応系に対応する薬剤と、さらに、endotoxin そのものを抑えるものを一応上位として整理してみたわけです。話題ということで、逆に、ふだん使っている、ポピュラーなものは落としたりしたんですけども、結局治療ということになりますと、感染症の処置が何といても根本でございまして、それを処置するチャンスをつくるために治療するんだと考えた方がいいのではないかというのが、私のまとめた流れでございまして。

ちょっと review 的になりましたけれども、最近話題になっているのはステロイドですね。ステロイドは、昔は決め手という感じで研究されたんですけども、最近、再評価ということで、とり上げてみました。それから、アラキドン酸の代謝産物とか酵素阻害剤などがあります。このうち、ここでは触れませんでしたけれども、やはり蛋白分解酵素阻害剤はどうしても臨床的には必要な薬剤だと思います。これはあまりポピュラー過ぎて、皆さんよくご存じだと思います。ただ、これも作用点がいろいろ違うので、一覧表でもつくればよかったですかという気はしたんですけども、これはポピュラーですから、あまり詳しく触れないでおきました。

それから、エンドルフィン、これも結論的には大した mediator にはならないだろうという感じですけども、一応話題としてその拮抗剤のナロキソンをあげました。それからあとは、endotoxin そのものを中和ないし除去する物質と、これもちょっと不安だったんですけども、いわゆる競合物質といいますか、もしかして endotoxin と結びつく、これを何と表現したらよいかと思ったんですけども、私は大胆にも receptor という言葉を使いましたが、これは訂正してもいいと思っています。とにかくそういう作用点に競合して、endotoxin が入らないという考え方はありまして、先ほど出ました免疫学的手法もかなりそこ

には入ってくるわけです。いわゆるモノクロナールの抗体をつくるとか、平澤先生のところもやっているとありますけれども、中和とか、hemoperfusion もありますね。

最近 LPS の合成が盛んになりまして、先ほどお話に出ました endotoxin の作用の本体は何だろうかという問題につながると思うんです。生理活性がどこの構造から来るんだろうかという問題とぶつかってくるんだろうと思いますけれども、実際に、私自身こういう形で使ったことのもいものばかり挙げてしまったんですけれども、その方が話題提供としてはよかろうということでした。

それからもう一つ、いろいろな代謝的な問題で、栄養学的なサポートがかなり進歩しました。これもモニタリングがよくなってきているいろいろなことがわかってきたことによります。先ほども触れましたけれども、実際に消費エネルギーを測りますと、昔我々が考えていたよりも意外と少なかったですね。昔は、基礎消費量の倍以上は消費しているんじゃないかと考えていたのが、実際測ると意外に消費量が少なく、40~50%増し位であり、過剰のエネルギー投与はむしろ病態を悪化させるということも一つの話題ということで触れておきました。

一番初めに言ったように、結局 septic shock の予後が悪いというのは、今井先生が前にお話になったように、感染巣がある、あるいは、それがわかっていながら、どうも処置ができないというような非常に重篤な、難治性というところがあると思います。それから個々の mediator に対応する薬剤も、実験的には効くけれども、臨床に使うと一時的にはデータがよくなるけれども、最終的には失うという、非常にやっかいな病態であることです。

ですから、これからの方向としては、末梢といいますか、個々の反応系に対する薬をもってきめ細かく選んで使っていく。それから、endotoxin そのものを抑えるものがないか。そして、さらに大事なことは、感染巣を処置するチャンスを早くつかむというような考え方でまとめてみたいということですね。

小川 septic shock, あるいは MOF というのは、統御されない感染症のなれの果てというこ

とになりますが、抗生物質や外科的処置で細菌の活動がコントロールできればそれでいいわけですが、それができないということからそもそもいろいろ始まっているわけですし、そういうところで、endotoxin の中和、除去というのは大変重要な問題だと思います。先生は4つ挙げておられまして、免疫学的中和、あるいは特異中和抗体を使う、吸着をする、競合物質ということですが、この辺のところについて、先生方のご経験、あるいは文献上の知識ということでディスカッションを願いたいと思います。免疫学的中和の方で、IgM とか IgG 製剤というのは、私はあまり臨床経験がないものですからわからないんですが、実際にどうなんですか。

石山 IgG 製剤は、endotoxin に関してはほとんど意味がないと私は思っています。それから、細菌感染におけるオプソニン効果にしても、動物実験の結果を参考にすると、あの程度の titer のものですと、とても fulminant sepsis の場合かなり大量に使わないと、とても及ばないのではないのでしょうか。ですから、私自身は現実にはあまり使わないです。

小川 IgMの方はどうですか。

石山 どうなんでしょう、あまり経験がないんですが。

戸塚 今、トライアル中ということですね。

平澤 効くとすれば、オプソニン効果だと思います。

戸塚 将来性はあるかもしれないということです。

小川 次に、特異中和抗体で E. coli J5 の抗体ですけれども、これも石山先生にデータを示していただいたように、効いているものもあれば、効かないものもある。私は特異中和抗体を知った時、これで septic shock はみんな治るんじゃないかと思ったんですけれども、そうはいかないという理由は何なんですか。

石山 私も詳しいことはわかりませんが、いわゆる J5 のモノクロナール抗体というのは、lipid A に対するものとされています。Endotoxin は高分子物質で、lipid A というのはそのほんの一部です。単純に考えても、そこに対する抗体が、中和するようにびたっとつくもので我々が手にできる recombinant の endotoxin でも分子量が200

万ぐらいですが、実際に体の中を泳いでいるのは、蛋白や何かがかくついてさらに大きいと思うんですね。そういうものに lipid A 抗体がどんな程度の効力を示すかというのは、ちょっと疑問だと思います。

それから、一般に我々が endotoxin に対する抗体といいますと、O antigen に対する抗体です。これは確かに動物実験では解毒効果があります。ただ、O antigen というのは種類が大変多いですから、実際の臨床では使えません。また Kunin の抗原のような共通抗原が O antigen にもありますので、このような治療法もこれから少しずつ発展していく可能性はあると思いますが……。

小川 次に polymyxin の吸着ですね。これは、腎毒性があったりしますから、体内に大量に投与するわけにはいきませんので、透析による polymyxin による endotoxin の吸着、あるいは polymyxino peptide による endotoxin の吸着除去というものの将来性はどうか。

平澤 一つは私のペーパーの図5を見ていただきたいんですが、ここで PMX と書いてあるのが polymyxin B 固定ファイバーで、これは透析ではなくて血液灌流をやったんですね。一つ非常に興味深かったのは、 $\dot{V}O_2I$ が変わらないのに、前後で測ってみると、 $\dot{V}O_2I$ は、PMX の後に上がっているんですね。PMX を3時間ぐらいやった以外は、特に何もやっていないんです。だから、すごく PMX の側に立った発言をすれば、これで endotoxin が取れることによって、細胞レベルでの酸素代謝がよくなったということを言おうと思えば言えるデータではあるわけですね。extraction ratio もよくなっていますから。

ただ、何にしてもそうなんです、polymyxin B 固定ファイバーというようなものを使ってやるのは血液浄化法で、読んで字のごとく血液をきれいにすることですから、extravascular の space にあるものはどうなのかということがあるわけです。でも、取れることは取れますね。それで、こういうところでちょっと endotoxin を取ってやれば、それを契機に良い方向にむかうというようなことはあると思います。ですから、将来的には、例えば人工的な細網内皮系というような感じで、持続的にずっと24時間続けるという形で血液浄化法をやれば、効果はある程度期待できると

思います。それには、抗凝固剤をどうするかとか、体外循環がそんなに長時間にもわたっていいかということはありません。しかし実際には私たちは持続的血液濾過 (CHF) とか、持続的血液濾過透析 (CHDF) というのを1週間も2週間も続けてやっているわけですから、polymyxin B 固定ファイバーも将来的にはそういう使われ方をしてくると思います。

戸塚 CHF を使いながらということを強調されていたと思うんですけども、CHF をやると、ほかの血小板などの吸着の問題はあまり出ないですか。

平澤 polymyxin B 固定ファイバーでは血小板数が減少しますが、CHF は、高分子膜でつくってあるファイバーの中を血液が通るだけです。血小板や何かは全然と言っていいほど変わらないと思います。

戸塚 それを組み合わせた場合ですね。

平澤 そうですね。長くやれば別なんですけれども、最初のときにぐっと下がって、あとは横ばいですから、時間的経過とともにどんどん下がってくるというわけではないので、大丈夫だと思います。しかし、それも改善しなければいけないところではあると思いますが。

小川 次に、これも有望だろうと一時は考えたんですが、lipid X を投与して、endotoxin と競合的に receptor を占拠させて、影響を排除するという考えがあるんですけども、これはどうですか。

石山 lipid A の生合成というのは日本で始められました。ただ、これを治療に使うということに関してはよくわかりません。

小川 将来どうなっていくかは、わからないということですね。

それでは、次にアラキドン酸の代謝産物ということで、戸塚先生は cyclooxygenase inhibitor のイブプロフェンの効果について言及していますけれども、この将来性はどうか。

戸塚 これは、石山先生のところは症例がたくさんあると思うんですが。

石山 私は動物実験ですけども、インドメタシンを、あれは実は溶かすのに、pH を非常に変えなければいけない。そういう注射用製剤はできないそうですが、動物に何とかして溶かして

10 mg/kg という量を注射しますと、確かに致死量の endotoxin を投与した動物の生存率がよくなります。やはり cyclooxygenase を抑制したために、何がよくなったかというのはわかりませんが、少なくとも、血圧の変動は非常にやわらぎます。

戸塚 PG 系の抑制ですから、本当言うと、悪玉と善玉がいると思うんですけれども、その辺はどうなのでしょう。

石山 ただ、PGI₂ が善玉でトロンボキサンが悪玉と考える論文がずい分出ました。PGI はちょっと特殊ですが、endotoxin shock のときに PGE が非常に悪いという論文もあります。血圧の下がる元凶は PGE であると。逆に今度、septic shock の ARDS に PGE₁ を 30 μg/kg とかなり大量を使うと、非常によくなるという shoemaker なんかの論文もあります。ですから、プロスタグランジンはショックに対して悪いのか、あるいは治療薬なのかという論文もあります。

小川 確かに動物実験モデルなどにインドメタシンなんかを使うと、血圧は保たれますけれども、最終的な生存率はあまり差がないという論文が多いですね。

平澤 私自身は、cyclooxygenase ではなくて、アラキドン酸カスケードのもう少し下でということで、最初は thromboxane synthetase inhibitor である OKY 046 を使ってクリニカルトリアルをやったんですけれども、トロンボキサン B₂ は確実に下げるんですけれども、臨床的にいいことは何も起こらないですね。それで今度は、トロンボキサンのアンタゴニストである ONO 3708 という薬剤を入手して、それも使ってやったんですけれども、やはり臨床的にはいい効果がなかったですね。

石山 投与量の問題で、非常に効くだろうと思う量をやると、出血傾向が出てきますね。

平澤 そうですね。ですから、mediator としてのアラキドン酸カスケードのうちのプロスタグランジン系の方はそれ程重要でなく、むしろロイコトリエンとか、そっちの方が悪さをしているのかなという気はしているんですけれども、これは自分でデータを持ちませんから。

小川 lipoxygenase の inhibitor というのは、まだ有効なものはないんでしょう。

戸塚 実験的にはあるんですけどね。

石山 あれは黄疸が出ると聞きましたか……。

小川 その先のロイコトリエンとか、そういうものに対するアンタゴニストはあるんですか。

石山 試験的にはあるということですけどね。

戸塚 うちで、腹膜炎のロイコトリエンを測って、使ったことはあるんですけども、確かに抑えることは抑えますが、まだ本当の動物実験のみでありまして、確立されてない段階ですね。

石山 もっとその上にステロイドがありますけれども、ステロイドが作用するに際してのリポコルチンですか、そういうものの製剤ができるという話は聞いていたんですが、いまだにできませんね。

平澤 phospholipase A₂ に対するものもできるような話も聞きましたけれども、あれもなかなかできませんね。

石山 できないですね。

小川 今、ステロイドの話が出ました。ステロイドについてはもうあまり話してもしようがないと思うんですけれども、ステロイドは効かないという Bone や Sprung の報告があって、日本でも広範囲な臨床試験をやっていますが、なかなか症例が集まらないということで問題になっています。ステロイドの将来性というのはどうなんですか。

石山 私は、いまだに使いますね。

小川 売上は減ってないようですね。

戸塚 我々も臨床的には、初期に使います。MOF ではだめですけども、急性のいわゆる septic shock という状態であれば、ほかにいいものないしということで、使ってしまいますね。

平澤 私はこのごろあまり使わないんですけども、例えば protease inhibitor や何かと比べてみると、steroid は効くか効かないかもありますけど、何となく、悪さをするんじゃないかなという、副作用ということがありますね。protease inhibitor は外国ではほとんど使われていなかったのが、日本でこれほど使われているのは、製薬会社に踊らされている面があると思うんですけども、もう一つの理由は、効かないにしても、悪さをあまりしませんね。だから、副作用の心配がないから、安全対策として使っておくと。そういう感じではステロイドは使えないんじゃないでしょ

うか。

石山 ただ、Bone たちの臨床治験でも、ちょっと使い方に問題があるのではないかという気がしますね。

平澤 彼らもそう言っていますし、あとは、与えるタイミングといいますか、そういうものを含みを持たせるような論文の終わり方をしていますね。

戸塚 これも、ショック発生後4時間以内に使えば効果があるということを言っていますけれども、最終的には生存率に差がない。

平澤 私は、ARDS のときなんかいいような気がするんですよ。

石山 そういう人が多いですね。

小川 使えば一時的にはよくなるんじゃないですか。

今井 ステロイドは、何を目的に使うかが一番大きい問題だと思います。ですから、実際の臨床の場合にあっては、何といっても救命できなければ意味がないですから、そういう意味では、septic shock にしろ ARDS にしろ、感染症をベースにして起きてきたものには非常に使いにくい。感染症を何とかコントロールして、そちらを治療に向けるのが目的であって、循環動態を安定化させるとか、そのほかの目的でしたらほかに手段がありますから、やはり使いにくいですね。

ただ、実際の endotoxin shock 等に効果があるのは、明らかな実験事実だろうと思います。どこが臨床と違うかというのは、やはり active な感染があるかないかだと思います。Endotoxin は死菌菌体成分で、一度だけのリスポンスであって、その後に感染が遷延するわけではないですから、その辺の一時的な反応には非常に効果があるのではないかと考えています。ですから、実際の臨床の場面でも、MOF への進展を予防するとか、生体のリスポンスを modulate するものとして、使用価値のある場面があるであろうと考えております。我々は何か見逃しているのではないかと考えています。

小山 私は門外漢なのですが、たまに相談を受けますと本当に困るんですけども、ステロイドそのものは非常にタイムスパンの長い薬剤で、特に代謝系に効くといいますか、影響を及ぼしやすい。今まで実験データを見ていますと、いい成

績を出しているものの大半は、pretreatment されています。あるショック状態をつくってから、実験的にステロイドを試しますと、本当にこれでいいのかなと思うほどの循環動態の改善を示してまいります。動物実験上で設定したモデルと、患者さんという現実ででき上がったモデルとの間に違いがある。逆に言えば、動物実験をする立場からは、私たちはもう少し歴史的な実験成績について考えないといけないと思っています。

もう一つ、在郷軍人病院でのステロイドの効果について厚生省よりイエローページが流れた時期の前ですが、私ちようどあのスクリーニングされますときに、Dr. Hivshaw の研究室におりまして、彼が非常に困りましたのは、いわゆる意識がなくなって、契約書にサインができなくなって、臨床試験に入れ込めないという理由で、脱落症例が多くあったはずであります。かなり select された状況で、日本での、何でもいからちよっと使っておこうなんていう気持ちに比べて、また社会的な基盤が違うところでのデータが出ているのではないかなと、私は理解していました。どうも抗ショック薬が世に出てきますのに、何か chemical なものが一つどこかで試験管の中で検討されると、すぐ利用され始め、我々大きな体の中でのメカニズムの答えを求めようとするところと、ショックという大きな症候群の治療的、また病態の解析に混乱が起きている。これはいつまでも続くことだと思うんですけども、どうもそこに時代の流れが常に存在しているのではないかというのが私の考えです。

先ほど平澤先生から catecholamines の down regulation の話も少し出たんですが、今、血圧が低下したという状態になると、臨床の先生は手持ちのもので何とか昇圧をかけたいということになる。ところが、catecholamines しか手持ちがない。catecholamines というのは当然、 α , β と、またお互いに subtype をつくってくるという薬理学での話で出てきていますし、私たちの体に存在しています receptor の分布状態というのは、必ず臓器に適合した、うまく円滑に動くように分布状態が違いますし、それをいかにうまく動かし得るかが臨床の先生の苦労されることだと思っています。どうも私たちには、この大きな病態を持ったショックという症候群をうまくコントロールでき

る薬剤をまだ持ち得ていない。そこに試験管レベルで出てきた物質に飛びついて、すぐ答えが出るだろうかというのが、私がいつも薬剤の効果について考えるときの疑問でもあるわけです。

小 川 本当に貴重なご指摘だと思います。最後に、栄養学的サポートですが、このポイントは、栄養を十分投与して、宿主の防衛能力を高めるところにあると思うんですけれども、その辺のところは私は全く門外漢でわからないんですが、今はどんな現況なんでしょうか。

石 山 敗血症で非常に強い catabolic phase のときは、栄養を投与しても蛋白合成が悪いせいか、オプソニン活性がなかなか上がってきません。こういうときはしょうがないから、生の血漿を入れてしのぐわけですけれども、少し慢性の状態のようになった sepsis のときは、IVH がほとんどですけれども、非常によい結果は得られると思います。特に、予防的効果といいますか、大きな手術をして、感染が危ないというものには、どうしても必要だと考えています。例外的には、肝硬変患者の手術ですね。これはいくら栄養をやってもだめなようです。

小 川 平澤先生どうですか、アミノ酸の問題を含めて。

平 澤 栄養管理に関しては、今から約20年ぐらい前に日本に IVH が入ってきたときに飛躍的に進歩した時代があったと思うんですけれども、今は、2回目の進歩の時期を迎えていると私は考えています。その一番大きな理由は、やはりベッドサイドで $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ を測って、energy expenditure を出すメタボリック・コンピューターがだんだん普及してきたことだと思います。私どものところも原則的に、毎朝測っているんですけれども、それで栄養管理をより密にするようになったということだと思います。

日常の施行法についても、幾つかの進歩があるんですが、一つは、septic MOF になってしまった患者さんに対してやるときは、やはり何らかの血液浄化法を使って、水を抜きながらやらないと現実にはできないということで、持続的血液濾過が普及してきたので、それも大分やさしくなったということがあります。それからもう一つは、病態別のアミノ酸製剤の開発が進んできて、今は、分枝鎖アミノ酸リッチのもので、一番多いのは、

全体のアミノ酸の中の BCAA が45%を占めるような製剤も出てきて、そういうのが使われるようになって、データを見てもいい。これはコントロールバーシャルで、BCAA はリッチのものをやってもそんなにはよくないんだという報告も確かにあるんですけども、全体としては BCAA の方に肩を持つようなペーパーが多いと思います。

それから、もう一つは、肝臓は何といっても体内最大の代謝器官ですので、肝臓の細胞がどのくらい元気があるかということが、全身の栄養代謝にすごく影を落とすわけですね。それで、現在困っていることの一つは、肝臓が悪くなってしまった患者さんにどういう方法で栄養をやれば、投与したエネルギーを全部使ってくれるかということなので、その metabolic modulator というようなことで、どうしようかということが今行われているところだと思います。私たちは ATP を使って、モデュレーターとしていいというようなデータを出しています。

それから、一番新しいことと言えば、lipid で何を使うかということですが、もうすぐ eicosapentaenoic の錠剤が発売されるんですけれども、アメリカの実験で、eicosapentaenoic を多量含んでいる fish oil でずっと養っていたラットからハーベストとしたクッパー細胞に endotoxin をかけても、TNF が出てこないというんですね。だから、感染症になった人たちに対して acid のリピッドエマルジョンみたいなものを作って、体内で産生されるサイトカインの量を少なくしようというようなアプローチが、あと5年ぐらいすれば一般的になるのではないかなと思っています。

石 山 そのエイコサペンタニン酸の前に、非常に糖の同化が悪いような状態のときに、脂肪を多くしろという説もありますね。いろいろな人が言うには、全カロリーの20%というのが多いんですけれども、例えば火傷のときは、50%にしても非常にいいというようなデータを出しておられる人もいますね。どうなんでしょうか。

平 澤 lipid に関して私はあまり好きではなくて、私自身は、200 cc を1週間に3回ぐらい使うだけなんですけれども、外国の人はそう言っていますね。

小 川 脂肪とか、その辺の問題はどうですか。
石 山 lipid の利用率がいいという報告は多

いんですね。それから、lipid でも、long chain ではなくて、medium chain を使った方がいいということです。MCT の製剤ができるようになれば、かなり使われると思います。

平澤 今回のロングチェーンのやつは、LCT は、人によっては、アラキドン酸のソースであると言っていますので、慎重に使うべきだと思います。

戸塚 全体で見ると総カロリーの20%から30%ぐらいを使う人が一番多いと思いますね。

今井 栄養に関して、ちょっと前までと最近で、私ども ICU でやっていて変わってきた点というのは、先ほど平澤先生もおっしゃったんですけども、エネルギー消費量を実際測って管理するようになった点であります。それ以前は、敗血症のようにストレスのかかった状態では、エネルギー消費は多いはずであると。したがって、ハリス・ベネディクトの公式から割り出した値に一定の補正係数を掛けて、それを忠実に投与しました。その時代と今とを比べてみますと、はっきり確立した臨床データはありませんが、昔は、やはり hepatomegaly, トランスアミナーゼの上昇、それからビリルビンの上昇をかなり高率に起こしてしまっような気がします。そうした頻度が最近明らかに減ってきている。これは、ハイカロリーというか、適切なエネルギーの投与量が影響しているのではないかという印象を持っています。何と云っても、MOF に進展させない、あるいは、MOF の治療で重要なのは、肝臓ですから、肝臓に負担をかけないというのはあまり適切な表現ではないですが、肝臓に iatrogenic にダメージを加えないことが大切ではないかと考えています。

Hepatomegaly を起こして、トランスアミナーゼが上昇してくる、あるいはビリルビンが上昇してくるとするのは、やはりいい状態ではなからうと考えています。臨床的に、MOF で、autopsy に回ったような方の所見を見ますと、必ず肝臓に micronecrosis がある。細胞浸潤はもちろんですが、肝臓にそういう所見がある人が非常に多い。感染が全身に波及してそうした変化が及んできたわけではない。Abscess があるわけでは決してないですから、何らかの原因——その原因を特定するのは非常に難しいですが、あるいは mediator かもしれませんが、あるいは hypoperfusion があ

ったのかもしれないですけども、そういう所見が非常に多いということは重要と栄養学的な管理は、むしろ最近では、実験的にはハイポカロリーに置いた方がいいんだというふうな研究者もいるぐらいです。ですから、適切というのはいまいいな表現ですが、それを心がけています。

戸塚 熱量測定ですね。例えば吸入酸素濃度がうんと高くなった場合は、最近は改良されたんですか。

平澤 いや、やっぱりためですね。FiO₂ が0.6以上だったり、high PEEP がかかっていたりすると、もうちょっと……。

戸塚 その辺が一番欲しいところなんですけどね。

今井 大体吸入酸素濃度0.5以下でやっております。

戸塚 今井先生がおっしゃった肝障害の問題ですけど、我々は、マクロファージから誘導されるリンフォカインがかなり悪さをしているんじゃないかなと思っています。例えば、cholestasis factor というようなものが誘導されるのではないかと考えているんですけども。もう一つは、抗原認識系の機能亢進状態といいますか、そういう状態になると、薬剤自体が抗原化するもので、抗生物質にしる、補液剤にしる、何を入れていいのかわからなくなる。例えばリンパ球刺激試験が強い陽性の薬剤をやりますと、薬剤性肝障害が非常に発生しやすくなってきます。できるだけよけいな薬剤を使わないようにすることが、MOF に入りかかってきた場合は必要ではないかという気がします。

平澤 栄養管理のときに、先ほど石山先生がおっしゃいましたけれども、IVH でいくか enteral feeding (ED) でいくかということがいつも問題になるんです。私は IVH 派なので、いつも旗色が悪いんですけども、実際には、なかなか ED でいける症例が少ないんですね。それで、1988年の Surgery 誌に Frank Cerra が発表していた prospective な研究は、費用は ED の方が安かったけれども、MOF の臨床経過に与える影響は ED と IVH で特に変わらなかったということでした。でも、一方では最近、ちょっと私一番最後に書いておいたんですけども、bacterial translocation ということをややうになっ

てきたので、腸管内で細菌を overgrowth させないために、腸管を使う方がいいんだということが言われていて、ED がよいという意見もあります。今後 MOF 用の elemental diet とか、そういうものができるのかもしれませんが、今のところは、実際問題として私のところも IVH でやっています。

戸 塚 先生は、IVH でこのまま押し通すというような感じで何かを書いていらっしゃいましたね。

平 澤 私の感じでは、ED でいける人は IVH でいける人よりも少し症状が軽い人ですね。だから、トライアルをやるとそっちの方がいいんですけどね。

戸 塚 消化器外科の患者というのは、ED を

使える患者は少ないですね。むしろ心血管系の手術をやった後で、そういう状態になれば非常にいい適用になります。一度、消化管の lavage をおこない、抗菌剤を投与し、クリーニングしてやると、非常に効果が出るというインプレッションがあります。ですから、平澤先生が言われたような、bacterial translocation という問題は確かにあるのではないかと思います。

小 川 どうもありがとうございました。この辺で打ち切らせていただきたいと思います。きょうは多彩な話題を非常に細かくご発言いただきまして、まことにありがとうございました。お忙しいところをわざわざおいでいただきましたことを、厚く感謝申し上げます。