

## 関連学会印象記

# ショック学会（アメリカ）印象記

岡田和夫\*

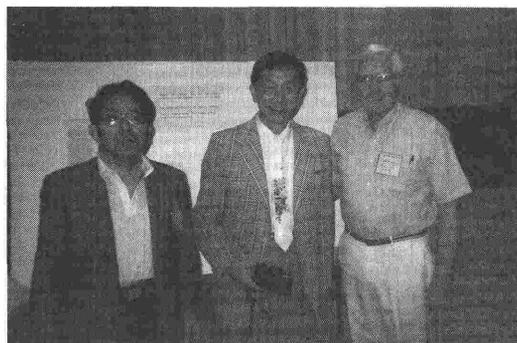
6月13日から16日までアメリカのショック学会が New Mexico 州の Santa Fe で開催された。筆者は International Conference on Shock が 1995年に日本で開催される時の世話をする役をおおせつかったこと、及び国際ショック連合 (International Federation of Shock Societies) の創立にあたっての交渉もかねて出席した。

ロスアンゼルス、デンバーと乗りつぎアルバカーキ空港まで長い旅路であった。Santa Fe はバスでアルバカーキから70分の所にあるが、草原のつづく中でアメリカ開拓での歴史に名をとどめた面影を残した、インディアン、メキシコの面影が残ったエキゾチックな町である。この学会は毎回アメリカ国内でリゾート地をめぐるが、アメリカ人にとっても今回の Santa Fe は興味ある土地であるようである。

三日間にわたる学会を通して見て、アメリカのショック研究が幅広く、且つ基礎から臨床までの深い研究内容がみられたと思う。

敗血症ショック患者の発生数10万人及び死亡数が全米で年間1.2万人という数字があり、敗血症ショックは医療費の上でも濃厚治療のため大変な負担になっているため、グラントなどが通り易く研究もどんどん進んでいるのだと思った。敗血症ショック患者は平均入院30日、ICU 滞在20日というデータは医療費の膨大さを示すものである。

“Health reform in the academic medical center” の特別講演を Dallas の Southwestern Medical School の Rice 教授が行ったが、アメリカ経済で医療費が GNP の12%を1990年に越し1995年に16.4%、2000年には21.1%になると予測し、日本は1991年で6.5%だが近い将来日本もア



メリカに近づくことなどの警告を示し、GNP の12%以内に医療費はとどまるべきで医療のあり方の根本的対策が医療サイドに今こそ求められているとした。クリントン大統領がヒラリー夫人をトップにすえて全力で解決にあたっていることももっともであろう。医療費の内訳からアメリカの医療のあり方を自己批判し、医療保健制度が日本と根本的に異なっていて、保険でのカバーがごく限られた人達だけで、その額も不十分なことが説明された。アメリカで病気になったら大変だという現実をしみじみ感じさせられた。

シンポジウムが3つあり、“Biological roles of nitric oxide in sepsis and tissue injury” が第一日であった。NO が EDRF であり血管拡張に強く関係している程度の知識で聴いていたが、NO は内因性の immunomodulator であること、治療として NO 投与が ARDS の治療で有用であるとの発表、敗血症でみられる血管反応での NO が果す役割などが発表された。

NO synthase 阻害策が禁忌か？ADP と EDRF の関係で、L-NAME で ADP による平滑筋弛緩が抑制される点などが論議された。

NO synthase の反応は血管内皮で  $Ca^{++}$  依存性に L-Arginine から NO を産生するいわゆる con-

\*帝京大麻酔科

stitutive と云われる型と、リポポリサツカライド、TNF、IL-8 が刺戟となりマクロファージュ、Kupffer 細胞での NO synthase 活性が高まり NO 産生となる inducible 型とに分けられることが知られるようになった。NO は血管反応だけでなく免疫反応の modulator であることを知った上で、NO synthase の constitutive isoform に対してはエンドトキシン、cyokine は抑制的に働くという発表があった。NO がエンドトキシンでの病態生理面で今後注目されてくることを示唆する内容であった。

2 日目には “Molecular mechanisms in shock” のシンポジウムがあった。エンドトキシン受容体の話、G-蛋白がエンドトキシンに反応する状況が説明され、Western blott 法により Guanine nucleotide regulating (G) protein, 膜 GTPase 活性低下の所見を示した。さらに phospholipase A<sub>2</sub> がショックでの反応として大きな役割を果たすことの発表がなされた。次に TNF の役割についてストレス→TNF 産生増加→TNF の組織結合→臓器障害と進むこと、LPS-LBP complex により CD14, protein kinase 活性亢進となる機序が説明された。CD14 の抑制を来すものとして cAMP, pentoxifylline, araminone, dexamethasone を上げている。ステロイドに関して N. Eng. J. Med. に Multi-center double blind 試験で敗血症ショックで有効性を認めない発表があったが、今回 TNF の病態を考えて Slusher がケニアで再度敗血症ショックでの dexamethasone の効果を double blind 試験で行った。対照群との間で生存率で差がなかったことを報告した。gene therapy も考えられていて DNA の lipofection を気道にエアゾール吸入又は静注するという発表までがみられた。

一般演題の口演はミニ・シンポジウムとして出血、虚血・再灌流の演題がまとめてあった。Bond 教授の司会で非常にききごたえのある発表が多かった。出血ショックは今さら研究することがあるかと思ったが生体への侵襲反応としてとらえること、遷延するとショックの病態としてエンドトキシン・ショックの像を示してることが何人かの発表で強調された。

3 日目にシンポジウム “New insights into mediator interactions in sepsis and ARDS” で5

人のシンポジストが、1) 補体、特に soluble human recombinant complement receptor type 1, 2) interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, 3) leucotrien-4, 4) prostaglandin と cytokines の相互作用, 5) eicosanoid と lipopolysaccharide による IL-6 の産生機序をとりあげた。基礎的ショック研究面でメデエイターに関する研究がこの一年で急速に進んだのをひしひしと感じさせられた。

午後はワークショップで “Controversies in shock research” というセッションで興味深く聴くことができた。第一の主題は「Cost/benefit issues in critical care medicine」ということでアメリカの医療がコストがかかるという構造上の問題点をかかえていることを前提にして、敗血症ショックの患者の積極医療の問題点、限界などが討議された。あくまでアメリカという国自体の国内問題ということをも前提としての討論なので日本人には理解しきれない点もあった。

第二の主題は「Role of tumor necrosis factor in the pathogenesis of sepsis」でオクラホマ大の Hinshaw 教授はこれが敗血症を増悪させるメデエイターとしたが、反論した人は敗血症での有益なサイトカインであるとの発表をした。Hinshaw 教授はヒヒのエンドトキシン実験で TNF 抗体を投与し、その量依存的に生存率が改善することを示して TNF 悪玉であるとした。反論した Smith 氏は TNF inhibitor は無効、TNF は host defense を刺戟する、顆粒球刺戟などの効果があり善玉であるとした。演壇から降りた2人が口もきかず握手もせず別れたのは後味の悪い気がしたが、こんなドライな場面をつくり出すアメリカは何とも云えぬ無気味さをひめているものだと感じた。

第三の主題は「Role of neutrophils in the pathogenesis in sepsis」で白血球を beneficial とする人と、白血球が host tissue destruction を招くという人との間で、白血球を善玉とする立場と悪玉とする立場の論争が行われた。前者は肺障害と白血球は関係ない。G-CSF で白血球を enhance させても犬のショックモデルで死亡率が改善されることなどから善玉としたが、悪玉とする論拠としては従来からの白血球附着、補体活性、活性酸素というプロセスを強調していた。午後は

ミニシンポで“Mediator”を聞いたが、NO についての Traber らの発表は興味深くきけた。エンドトキシンを点滴投与し hyperdynamic state をつくり、ここで NO synthase 阻害剤の L-NAME を投与して hyperdynamic な状態を抑え血管拡張も抑えた時に、各臓器の血流配分はどう変り、酸素消費量は低下するかどうかをみた。この実験で対照群（エンドトキシン投与のみで L-NAME は投与しない）は何故ないのかとの質問があったが、ベルギーから敗血症ショックの臨床でメチレン・ブルーを点滴投与するという発表に対し、新薬をヒトで開始するのにヨーロッパではしぼりは無いのか、ここでも対照群との比較は行わなかったのかの質問があった。ヨーロッパからはドイツ、フランスからの発表がありポスターで肥満者ではショック時の脂肪の生体利用回転が高く、TNF のない時にはこのために肝壊死、死亡になり易いとした。中国からは漢方薬虎杖（ホー

チヤン）の抽出成分がショックでの心機能亢進、末梢循環改善の両面で有効で、この成分の同定などを行っているとした発表がポスターでみられた。写真は中国の趙教授、アメリカの Baue 教授と筆者である。アメリカ麻酔学会のように世界各国のショック研究者がここで発表するよう努力している感がした。

全般を通しての印象は各発表者が聴衆に内容を理解してもらうよう非常な努力をしていて、発表原稿を読むという人はごく稀であった。さらにショック研究の幅が広く基礎分野で何が専門なのかわからぬ人がどんどん発表していた。

2日目の午後はフリー・タイムで Santa Fe 周辺で気分を切りかえた excursion に参加した。アメリカ人がよく学んだ後で生活を enjoy する様子は見事なものであった。ショック研究は未だやらねばならぬことが残されていることを、痛感させられた学会であった。