

## ショックとNO

太田善博\*, 劔物 修\*

### はじめに

生体における一酸化窒素 (NO) は、主要な情報伝達物質の一つとして広範囲にわたる生理機能の発現・維持に関与している。また、様々な疾患の発症および進展に重要な役割を演じていることが明らかになってきた<sup>1)</sup>。敗血症性ショックや出血性ショックを含め、種々のショックの病態生理を理解し、それに基づく治療の上でも、NOの生成および作用のメカニズムを解明することが重要となってきた。本稿ではショックとNOの関わりについて最近の知見をまとめてみた。

### NO 発見の歴史

1981年、Tannenbaumらにより、それまで細菌によってのみ産生可能とされてきた窒素酸化物が哺乳類の代謝経路の生成物であること、その産生量が炎症により増加することが明らかにされた<sup>2)</sup>。1985年、StuehrとMarlettaは、免疫刺激に反応してマクロファージが大量の亜硝酸塩および硝酸塩を産生することを発見した<sup>3)</sup>。その後、亜硝酸塩や硝酸塩は、特殊な酵素 (NO合成酵素) によって、L-アルギニンからL-シトルリンを副産物として生成されることが明らかになった<sup>4)</sup>。さらに、マクロファージによる細胞障害反応はL-アルギニンに依存し<sup>5)</sup>、N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) により抑制されることが明らかになった<sup>6)</sup>。今やNOは、宿主防衛および免疫系において中心的役割をもつマクロファージ由来の主要な細胞障害分子と考えられている。

一方、Katsukiらは、ニトログリセリンや硝酸塩による血管拡張のメカニズムには、NOによる

可溶性グアニリルシクラーゼの活性化と、それによる guanosine 5'-triphosphate (GTP) からサイクリック GTP (cGTP) への変換が関与していることを示した<sup>7)</sup>。

1980年 FurchgottとZawadzkiらは、アセチルコリンやブラジキニンが正常な血管内皮の存在下でのみ血管平滑筋を弛緩することを発見した<sup>8)</sup>。これが端緒となり世界中で血管内皮由来弛緩因子 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) を探し求める研究が始まった。1987年 Moncadaらによって、生体における EDRF の効果を説明するのに十分な量の NO が血管内皮培養細胞から放出されることが検出され、EDRF は NO であることが確認された<sup>9)</sup>。

中枢神経系では、N-methyl-D-aspartate の刺激によりラットの小脳から EDRF 様物質が放出されることが示された<sup>10)</sup>。その後、SnyderとBredtは、中枢神経系で EDRF 生成酵素の分離に成功し、この酵素の機能と局在を確立するというバイオニア的研究を成し遂げた<sup>11)</sup>。

このように、NOは免疫系、心血管系そして中枢、末梢神経系において、その機能維持に重要な調節因子であることが明らかにされてきた。NOの産生量が炎症状態で増加することや、NOの産生が血管平滑筋を含むマクロファージ以外の細胞によっても産生されるという事実は、NOの産生過剰が様々な炎症状態および循環性ショックにおいて重要な役割を演じているという概念をもたらした。

### NO合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS)

これまで、血管内皮型 endothelial cell NOS (eNOS)、神経型 neuronal cell NOS (nNOS) およびマクロファージ型 macrophage NOS (mNOS)

\*北海道大学医学部麻酔学講座

の3種類のNOSが同定されている<sup>1)</sup>。eNOSおよびnNOSは通常時に存在しており構成型 constitutive NOS (cNOS) として包含される。mNOSは細菌毒素やサイトカインにより合成されてくることから誘導型 inducible NOS (iNOS) ともよばれる。すべてのNOSはカルモジュリン依存性であるが、iNOSはカルモジュリンと強固に結合した型として存在している<sup>12)</sup>。

### 1) 血管内皮型 NOS

eNOSは分子量133kDの単量体で、そのN末端のグリシンがミリスチル化して細胞膜と結合している。この局在により高濃度のNOが血球や血管平滑筋に作用する。eNOSによるNOの産生は細胞内カルシウムにより調節されている。したがって、細胞外カルシウムの流入を促進したり細胞内貯蔵庫からカルシウムを放出させる薬物は様々な血管において内皮およびNO依存性の血管拡張をもたらす。このような内皮依存性の血管拡張物質にはアセチルコリン、ADP、ATP、サブスタンスP、ブラジキニン、セロトニン、ノルエピネフリン、カルシウムイオノフォアA 23187および血小板賦活化因子 platelet-activating factor (PAF) がある。生理学的に重要な点として、拍動流は血管内皮からのNO産生を促す強力な刺激因子であることがあげられる<sup>13)</sup>。NOは血小板の粘着能や活性化を阻害し、多核白血球の付着能も抑制する。

### 2) 神経型NOS

nNOSは中枢神経系および末梢神経系において分子量166kDの2量体として存在しており、カルシウム-カルモジュリン依存性である。nNOS由来のNOは神経伝達物質として生理的に重要な役割を担っており、また、神経系の代謝と脳血流量のカップリングに重要な物質と考えられている。NOの過剰産生は神経障害に重要な影響を及ぼすと考えられている。

### 3) 誘導型 NOS

哺乳類では通常時 iNOS は存在しない。しかし、細菌性リポポリサッカライド (LPS)、および、サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1や IFN- $\gamma$ ) などの炎症起因物質により発現してくる。iNOS は 131kD のユニットが二つからなる 2 量体として活性化される。iNOS は eNOS や nNOS のようにカルモジュリンを必要とするが、カルモジュリンと強固に結合しているため、その生理作用の発現に

は外因性のカルモジュリンを必要としない。したがって、iNOS は細胞内カルシウムの調節を受けずに大量の NO を産生できる。また、eNOS や nNOS が NO を短時間しか放出しないのに対し、iNOS は NO を長時間にわたり産生する<sup>14)</sup>。

iNOS の誘導には新たな mRNA の転写と蛋白合成が必要なため、その発現には数時間を要する。iNOS の誘導は様々な物質によって抑制される。これには、糖質コルチコイド、トロンピン、マクロファージ不活化因子、形質転換増殖因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )、血小板由来増殖因子、IL-4、IL-8、IL-10、および IL-13 などがある。

### NO 作用のメカニズム

NO の生理作用の多くはグアニレートサイクレース (GC)/cGMP 系を介する。脂溶性の低分子である NO は隣接した細胞へ拡散し、容易に細胞内に浸透する。GC ペプチドに結合しているヘムの鉄に NO が反応すると、鉄がポルフィリン環の外に移動して GC が活性化される。cGMP レベルの上昇は、カルシウムの細胞外への排泄と細胞内貯蔵庫への移送により細胞内カルシウム濃度の減少が起こる。これにより、血管や他の平滑筋の弛緩、血小板粘着能の抑制、多核白血球遊走阻止、および中枢、末梢神経系における信号伝達がもたらされる<sup>15)</sup>。

NO はまた、cGMP に依存しない多くの作用をもつ。腫瘍細胞に対する NO の細胞障害作用は、主要なミトコンドリアの Fe-S 酵素の抑制による<sup>16)</sup>。マクロファージや睪丸細胞において NO はシクロオキシゲナーゼを活性化するが高濃度では抑制する<sup>17)</sup>。さらに、NO はチトクローム P 450 も抑制し、この酵素に依存する代謝の抑制に関与する<sup>18)</sup>。

### エンドトキシンショックと NO

#### 1) エンドトキシンショックにおける初期相と後期相

エンドトキシンショックは初期相と後期相に分けられ、それぞれの時期における循環動態の変化に相違があることが指摘されている<sup>12)</sup>。初期相では、エンドトキシン、PAF、その他の化学伝達物質によって eNOS が活性化される。初期相にお

ける NO の大量産生は、ノルエピネフリンによる血管収縮反応の減弱および急激な血圧低下をもたらす。エンドトキシンショックの後期相では、様々な臓器や血管壁において iNOS が誘導される。この誘導は TNF- $\alpha$ 、IL-1 および PAF によりもたらされる。これらの物質と iNOS は相乗的に作用し、遅発性の血圧低下をもたらす (図 1)。

2) ラットでのエンドトキシンショックモデル (図 2)<sup>19)</sup>

ラットの敗血症性ショックモデルでは、急性期 (大腸菌リポポリサッカライド LPS の静注より 5 分以内) の血圧低下に続いて、一時的な血圧回復と、その後の血圧低下が認められ (図 2 a)、頻脈も伴っていた (図 2 b)。ノルエピネフリン

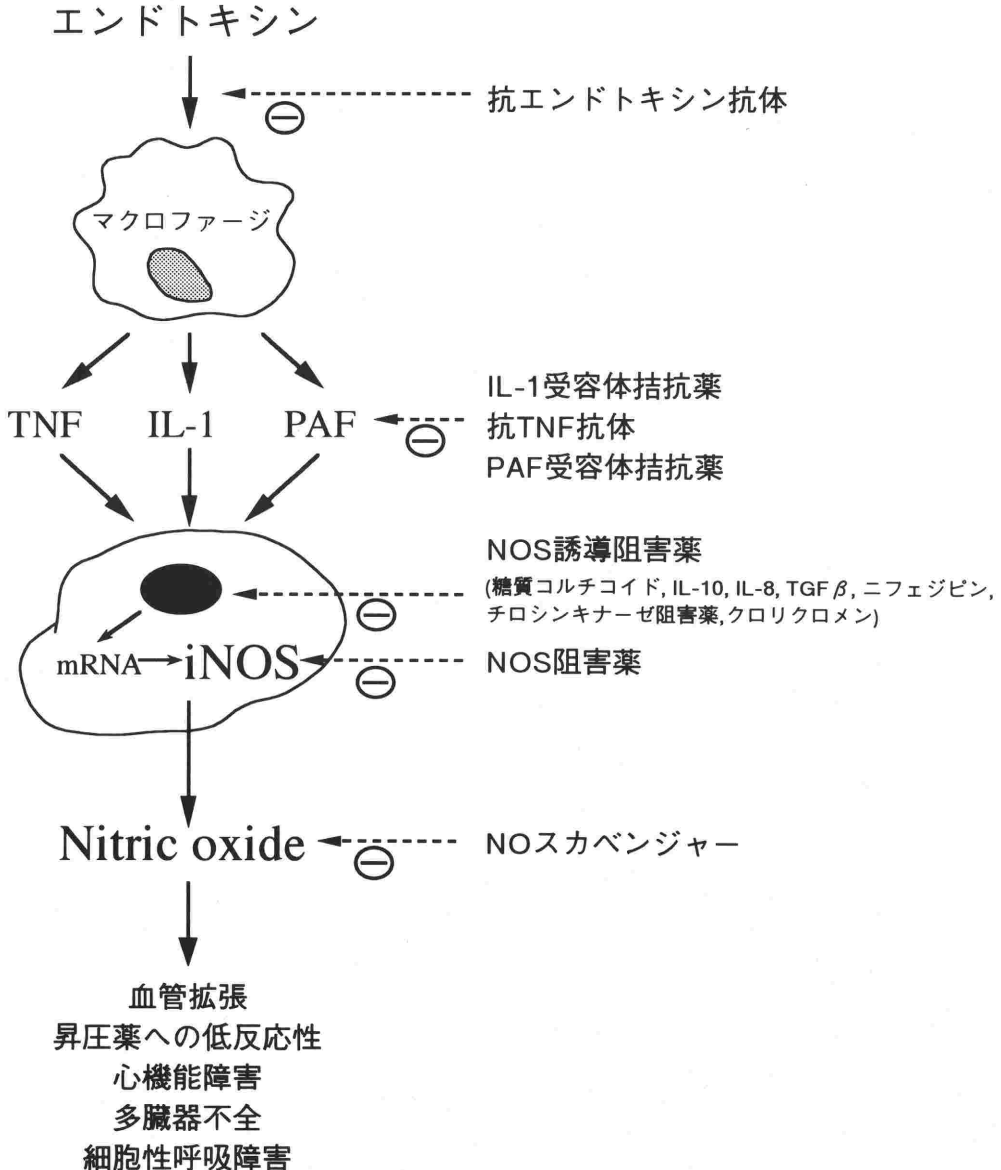


図 1 エンドトキシンショックにおける iNOS 誘導のメカニズム  
NO の過剰産生に対する対策をマイナスで示した。iNOS; inducible nitric oxide synthase (文献12より引用, 改変)

の昇圧効果は減弱したままである (図 2 c). LPS 注入60分後の N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME) の投与 (1 mg/kg) は血圧の上昇とノルエピネフリンに対する昇圧反応を回復した. この L-NAME の効果は L-アルギニンの大量投与により阻害された. この成績より, エンドトキシンショックの初期相での低血圧およびノルエピネフリンに対する低反応性は, 血管内皮での

eNOS の活性化による NO の放出促進によってもたらされることが示唆された. デキサメタゾンは in vivo および in vitro で LPS による iNOS の誘導を阻害することが知られている. デキサメタゾンで処置したラットにおいて, LPS 誘発の180分時点での低血圧を抑制し (図 2 a), また, 初期相では優位に減弱していたノルエピネフリンの昇圧反応は, 180分の時点では正常に回復した (図 2 c). このことから, デキサメタゾンは L-NMMA と同様にエンドトキシン血症における遅発性のノルエピネフリンへの低反応性を改善する.

### 3) 初期相における NO 産生

初期の eNOS の賦活化は出血性ショックやアナフィラキシーショックにおいても認められる<sup>20)</sup>. ラットにおいて, iNOS の誘導は LPS 暴露の数時間後に生ずるのに対し<sup>21)</sup>, アドレナリン受容体作動薬に対する血管の低反応性 (NOS 阻害薬で拮抗される) はエンドトキシン血症発症から60分以内に生ずる<sup>22)</sup>. この eNOS の活性化には PAF が関与している. 加えて, LPS の注入は血清カテコラミン, セロトニン, アンギオテンシン-II, およびヒスタミンも急速に上昇させた<sup>23)</sup>. これらの物質は内皮細胞からさらに NO を放出させる刺激として作用する. NO による初期の心血管系変化が eNOS の活性化と関係していることが, ラット大動脈リングを用いた実験でも明らかにされた<sup>24)</sup>.

### 4) 後期相における NO 産生

長時間にわたるエンドトキシン血症は iNOS の誘導を促し, この過程はデキサメタゾンにより抑制される. デキサメタゾンおよび L-NMMA とともにエンドトキシンショックにおける遅発性の心血管系の虚脱を抑制する<sup>19)</sup>. このことは iNOS による NO 生成の促進が, エンドトキシン血症に伴う末梢血管の虚脱をもたらすことを示唆する. したがって, エンドトキシンショックにおいては eNOS と iNOS の両方が活性化する. iNOS によって生じた大量の NO への長時間暴露は自己および近傍の細胞障害をきたし, 細胞性呼吸をも抑制する. NO によるミトコンドリア呼吸の破綻は細胞の酸素利用障害をきたし, 静脈血酸素分圧の上昇と動静脈酸素含量較差の減少をもたらす<sup>25)</sup>. さらに, 血管壁それ自体へのエネルギー供給が不十分となるため, その収縮機構が障害され, さらに血管の

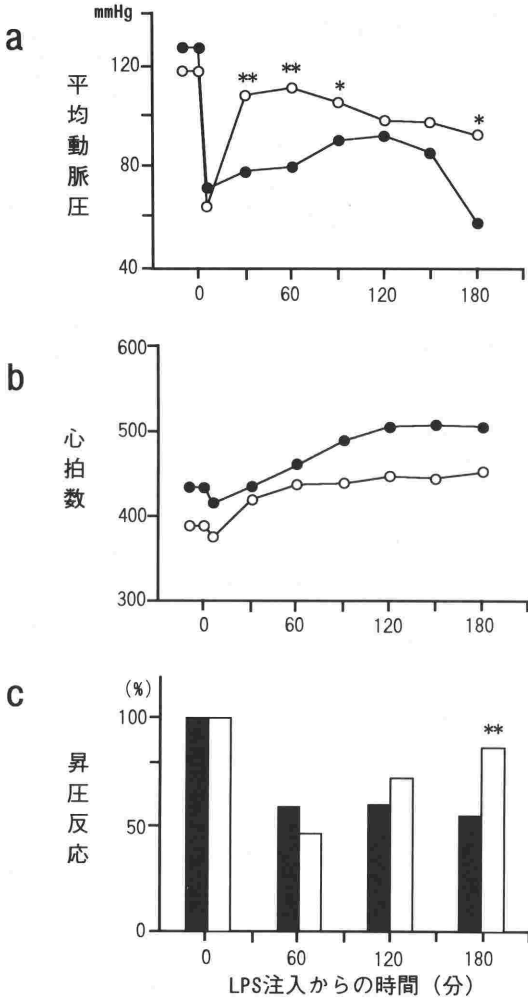


図 2 LPS (リポポリサッカライド) 注入によるラットのエンドトキシンショックモデルでの反応 (文献 19 より引用, 改変)  
LPS (10mg/kg, iv) 注入後の平均血圧 (a), 心拍数 (b) およびノルエピネフリン (1 μg/kg) に対する昇圧反応. 黒は対照群, 白はデキサメタゾン (3 mg/kg, iv) 投与群. 測定時点での対照群との有意検定 (\*p < 0.05, \*\*p < 0.01)

緊張性に異常をきたす。このように血管壁における NO の過剰産生は、細胞レベルでのエネルギー枯渇をもたらし、最終的には、多臓器不全の発生から死へと伸展する<sup>12)</sup>。

5) エンドトキシンショック時の血管内皮障害

エンドトキシンショックにみられる血管内皮の機能障害は、一部、炎症性サイトカインにより生じる。さらに、多核白血球の活性化による血管内皮への付着が、血管内皮障害に重要な役割を演じている。多核白血球の付着や活性化を抑制する薬物、炎症性サイトカインの生成や活性化を阻害する薬物、および NO やプロスタサイクリンなど内皮由来の細胞保護にかかわる因子は、虚血や再灌流による内皮障害の発生を防止する。

6) iNOS 誘導による臓器不全

eNOS により産生される低レベルの NO は臓器によっては保護効果を持つのにに対し、エンドトキシン血症で iNOS により産生される大量の NO は有害作用をもたらす。iNOS の誘導は肝、脾、腸間膜、心および大動脈において生じるが、最も著明な誘導は肺においてみられる (図3)。ラットにおいて、L-NMMA は LPS 誘発性腎障害に影響しなかった<sup>26)</sup>。これは腎における iNOS 誘導の程度が他の臓器に比較して少ないことがあげられる (図3)。腎においては、eNOS は保護的 (抗血栓) 作用があるので、敗血症性ショックのときは NO は腎機能に有利に作用すると思われる<sup>27)</sup>。

敗血症性ショック時、IL-1、IL-2、IL-6 や TNF- $\alpha$  のようなサイトカイン、および内因性の NO は心筋収縮力を減弱させる。ハムスターの摘出心筋に TNF- $\alpha$  を作用させると急速に収縮性が減弱する<sup>28)</sup>。この効果は NOS 阻害薬の L-NMMA により抑制される。IL-1 を長時間培養心筋に暴露すると iNOS の誘導が生じ、心筋の収縮力が減弱し、拍動数も減少する<sup>29)</sup>。このことから、eNOS や iNOS 由来の NO とも心筋に抑制的に作用すると考えられる。iNOS 誘導による遅発性の心筋抑制は、エンドトキシンショックやその他のショックにおける長期的予後を決定する上で極めて重要であろう。

NO および iNOS は敗血症や敗血症性ショックのときの遅発性の循環不全の発症に重要である。NOS 阻害薬の使用は循環動態、臓器障害、および生存率といった点からみて、保護的であり有利

に作用すると思われる。しかしながら、大量の L-NMMA はその保護効果を失い、有害となる。これは、この薬物が直接血管を収縮し、組織虚血を生じることによる<sup>30)</sup>。いくつかの NOS 阻害薬は中枢神経系に対して副作用を持つ。例えば、NG-アミノアルギニンはいすで痙攣を誘発する<sup>31)</sup>。

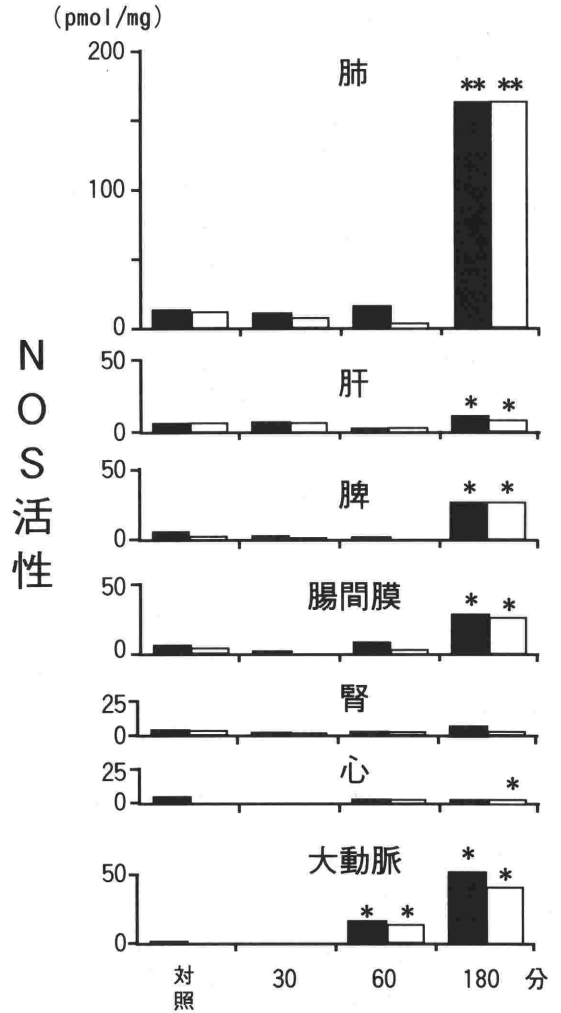


図3 エンドトキシンショックにおける遅発性 iNOS 誘導 (文献19より引用、改変)  
LPS (10mg/kg) 静注後の iNOS 活性。黒柱は全 NOS 活性、白柱は iNOS 活性を示す。\* p<0.05, \*\* p<0.01。

## 7) エンドトキシンショック時の iNOS の誘導とその阻害

### a) TNF- $\alpha$ , IL-1および INF

TNF- $\alpha$  および IL-1はエンドトキシンショックの鍵となるメディエータである。これらは, *in vitro* および *in vivo* で iNOS を誘導する<sup>32)</sup>。iNOS 誘導に伴う NO 産生促進は心血管系の機能不全をもたらす。ラットのエンドトキシンショックモデルにおいて, 抗 TNF 抗体 (TNFab) や IL-1受容体拮抗薬 (IL-1ra) で前処置された動物は, 後期相での血圧がより高く維持され, 肺での iNOS 活性も有意に低値であった<sup>12)</sup>。大動脈摘出標本においても TNF- $\alpha$  や IL-1の中和により LPS による血管の低反応性が減弱した。このことから, TNFab や IL-1ra は LPS による iNOS の誘導を減少させ, 遅発性の血圧低下に対し有意な保護作用をもつ。

最近の研究では, IFN- $\gamma$  も iNOS の誘導に関与していることが確認されている。モノクローナル抗体で INF を中和することにより iNOS の誘導を阻止できる<sup>33)</sup>。さらに, IFN 受容体あるいは IFN 遺伝子を欠如するマウスから得られたマクロファージは, LPS で刺激しても NO を産生しない<sup>34,35)</sup>。

### b) PAF

PAF (1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) は様々な細胞で生成され, 種々の生理的プロセスに関与している<sup>36)</sup>。また, PAF は, ショックの病態生理にかかわっている。PAF の投与はショックに特徴的な低血圧, 末梢血管拡張, 血漿成分の血管外漏出および心不全等の反応をもたらす<sup>37)</sup>。エンドトキシン血症において血中 PAF レベルの上昇がみられ, WEB2086などの PAF 受容体拮抗薬は動物のエンドトキシンショックモデルにおいて保護効果を示す<sup>38)</sup>。PAF は eNOS を活性化することにより血管内皮から急性に NO を遊離する。WEB2086は LPS 注入に反応して生じる即時性の低血圧を防止する。

PAF およびある種のサイトカインはポジティブフィードバックサイクルにより, お互いの遊離あるいは自らの産生を促進する<sup>39)</sup>。たとえば, LPS, IL-1または TNF- $\alpha$  により PAF が放出され, PAF はこれらサイトカインの作用を誘発したり, 促進したりする。

### c) グルココルチコイドによる iNOS 誘導の調節とエンドトキシン耐性

グルココルチコイドの前処置はエンドトキシンショックに対し予防効果がある。副腎除去動物における LPS による重篤な循環ショックは, グルココルチコイドをあらかじめ投与することにより予防できる。グルココルチコイドは iNOS 誘導およびシクロオキシゲナーゼ II の強力な抑制薬である<sup>40,41)</sup>。グルココルチコイドはまたホスホリパーゼ A<sub>2</sub> を抑制することによりプロスタグランジンの生成も抑制する<sup>42)</sup>。

エンドトキシンに対する耐性が少量の LPS を動物に反復投与した後に発現する。これは, その後, 大量のエンドトキシンを投与しても心血管系に対する作用が減弱し, 死亡率が減少していることで特徴づけられる<sup>12)</sup>。初期耐性についてはよく分かっていないが, エンドトキシンに暴露して 24 から 96 時間後に生じる。後期耐性は数週間で発現し, 抗エンドトキシン抗体の産生を伴う。エンドトキシン耐性ラットでみられる血清コルチコステロンレベルの上昇から, 副腎皮質ステロイドがエンドトキシン耐性発現の中心的役割を演じていることが考えられる。エンドトキシン耐性ラットにおいて, RU-486 によるグルココルチコイド受容体の抑制は, LPS による心血管反応や iNOS 誘導を促進する<sup>43)</sup>。

## 出血性ショック

軟部組織や骨の損傷または長時間にわたる広汎な手術操作による大量出血は, 難治性の循環不全や多臓器不全をもたらすことがある<sup>44)</sup>。出血性ショックでは, 末梢血管抵抗の減少による遅発性の血管虚脱, 心機能障害など, エンドトキシンショックと同様の特徴が認められる。最近まで, 出血による血管虚脱は血管平滑筋そのものの変化, あるいは, 神経血管接合部の変化によると考えられてきた。出血性ショック時の血管反応の低下は血中カテコラミンレベルの変化やアシドーシスによるものではない<sup>45)</sup>。出血性ショックは心拍出血量の分布にも著名な変化をもたらす, 脳や腎の血流量の減少を伴う<sup>46)</sup>。

### 1) 出血性ショックとサイトカイン

出血性ショックの病態に TNF- $\alpha$  や IL-1 のような炎症性サイトカインの関与が明らかになってきた<sup>45)</sup>。出血による低血圧が生じて 30 分以内に血漿 TNF- $\alpha$  レベルは上昇し, それに続いて, IL-1 レベルが上昇する。TNF- $\alpha$  や IL-1 に対するモノクローナル抗体あるいは遺伝子組み替えによる

IL-1受容体拮抗薬は、動物の出血性ショックモデルにおいて心血管系の機能不全の発現を押さえ、生存率を上昇させる<sup>47,48)</sup>。

**2) 出血性ショックと多核白血球**

出血性ショックの病態で重要なもう一つの鍵は毛細血管内皮への多核白血球の付着である。多核白血球の賦活化は酸素由来のフリーラジカルあるいはライソゾーム酵素の遊離をもたらす。多核白血球の関与は出血性ショックの後期相でより顕著となり、この賦活化は可逆性から不可逆性ショックへの移行に重要である<sup>49)</sup>。

**3) 出血性ショックと NO 産生**

出血性ショックにおける NO 過剰産生は、出血性ショックラットの血液サンプルにおいて NO-ヘモグロビン複合体を電子スピン共鳴スペクトロスコピーにより直接測定することにより初めて明らかになった<sup>50)</sup>。ショック初期の NO の産生促進は eNOS の活性化による<sup>51)</sup>。カテコラミン、バソプレシン、アンジオテンシン II および PAF が血中に放出され、これらの受容体を介する eNOS の賦活化により血管内皮からの NO 放出が始まる。出血が直接 TNF- $\alpha$  や IL-1 のような炎症性サイトカインの放出を促し、iNOS の誘導をひきおこす。この iNOS による NO の過剰産生が出血性ショックにおける遅発性血管虚脱および血管収縮薬に対する低反応性をもたらす。低血圧あるいは組織虚血それ自体だけでは iNOS の誘導を引き起こさない。

一方で、出血性ショックでは PAF、炎症性サイトカインや多核白血球の活性化により内皮の機能不全が生じる<sup>52)</sup>。脳や腎の血管床における eNOS による NO 産生障害は脳血流量や腎血流量の減少をもたらす。それが冠動脈で起これば冠動脈の収縮および心筋虚血が生じ心収縮力が減弱する。

出血性ショックに陥った動物において NOS 阻害薬は有用であり<sup>53)</sup>、心拍出量の増加、腎血流量と糸球体濾過率の改善、また、血中心筋抑制因子活性の低下および胃病変発現に対する保護が認められた。eNOS による腸管および胃の微少循環における NO の基礎産生は腸管の統合作用を維持するのに重要である。エンドトキシンショックの時と同様に、局所における大量の NO 産生は自らの細胞性呼吸を抑制し、心筋抑制を引き起こす。出血性ショックにおける心筋機能障害がデキサメタゾンにより阻止できる。

**その他のショック**

**1) グラム陽性細菌によるショック**

グラム陽性細菌によっても iNOS は誘導される。したがって、iNOS による NO の産生亢進はグラム陽性細菌によるショックでの遅発性の心血管系不全にも関与していると考えられる。また、NO の産生亢進は、癌の免疫療法 (IL-2 注入など) に伴う低血圧の病態生理と関連している<sup>54)</sup>。肝硬変や血液透析で生じる低血圧におけるハイパーダイナミックな循環動態は、循環ショックの特徴を示している。この病態には iNOS 誘導後の NO 産生亢進が考えられている<sup>55)</sup>。

**2) アナフィラキシーショック**

アナフィラキシーショックにおいて、循環不全を誘発するメディエータは上記のショック状態のものとは異なる<sup>12)</sup>。全身性アナフィラキシーはヒスタミン、ロイコトリエン、および PAF の急性放出を伴うが、炎症性サイトカイン生成の増加は報告されていない。全身性アナフィラキシーを生じたラットにおいて有意な iNOS 誘導が認められない。他方、eNOS の活性化による初期の NO 産生亢進があり、これはアナフィラキシーショックでの初期の低血圧や血管収縮薬にたいする血管反応の低下をもたらす<sup>20)</sup>。PAF、ヒスタミンあるいはロイコトリエン C<sub>4</sub> および D<sub>4</sub> による eNOS の活性化が、アナフィラキシーショックにおける即時性の NO 放出をもたらすという仮説が示されている。

**ショック治療薬としての iNOS 誘導阻害薬**

グルココルチコイドのような iNOS の誘導を阻害する薬物、あるいは、TNF- $\alpha$ 、IL-1 や PAF の生成および作用を中和する薬物は、ショックにおける心血管不全に対し保護作用がある<sup>12)</sup> (表 1)。

ショックの後期においては iNOS 誘導が既に生

表 1 iNOS 誘導の阻害薬

デキサメタゾン
抗 TNF 抗体
抗 IL-1 抗体, IL-1 受容体拮抗薬
PAF 拮抗薬
ジヒドロピリジン型カルシウムチャネルブロッカー
クロリクロメン
チロシンキナーゼ阻害薬
IL-10

じているので、NOS 活性を直接抑制する薬物の方が iNOS の誘導を抑制する薬物より好ましい。(図1)。これらの薬物にみられる副作用のほとんどは eNOS の抑制によるので、iNOS に選択的な抑制薬が望ましい。アミノグアニジン (iNOS にいくらか選択的な化合物) は、ラットのエンドトキシンショックにおいて、血管収縮薬に対する遅発性の反応性低下を改善する。しかし、急性の低血圧には無効である<sup>56)</sup>。しかし、アミノグアニジンは、効果発現が遅いことと、効力が比較的弱いこと、また数多くの NOS 以外の酵素を抑制することから、in vivo で iNOS を標的とした場合、選択すべき薬物ではない。より強力で比較的 iNOS に選択性のある NOS 阻害薬である S-メチルイソチオウレア硫酸は、齧歯類の敗血症性ショックモデルにおいて循環動態の諸量を急速に改善し、肝および腎障害の程度を減少、生存率を改善する。

したがって、様々なショックにおいて特定の組織や臓器、あるいは、特定の NOS アイソエンザイムを「選択的に標的」とし、NO の生体利用を薬理的に修飾することは、重傷患者の治療上の新たな戦略となる可能性がある。

## 文 献

- 1) 大柳善彦: NO と疾患 — 生体での一酸化窒素作用, 東京, 医歯薬出版 1994, pp23-45
- 2) Green LC, Tannenbaum SR, Goldman P: Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 212 : 56-58, 1981
- 3) Stuehr DJ, Marletta MA: Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7738-7742, 1985
- 4) Iyengar R, Stuehr DJ, Marletta MA: Macrophage synthesis of nitrite, nitrate and N-nitrosoamines: precursors and role of the respiratory burst. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987: 6369-6373, 1987
- 5) Hibbs JB, Vavrin Z, Taintor RR: L-arginine is required for the expression of the activated metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 138: 550-565, 1987
- 6) Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z: Macrophage cytotoxicity: a role for L-arginine deiminase activity and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 235 : 473-476, 1987
- 7) Katsuki S, Arnold W, Mittal C, et al: Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effect of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 3: 23-25, 1977
- 8) Furchgott RF, Zawadzki JW: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 286: 373-376, 1980
- 9) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived releasing factor. *Nature* 325 : 524-525, 1987
- 10) Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R: Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336: 385-388, 1990
- 11) Snyder S, Bredt DS: Biological roles of nitric oxide. *Scientific American* 166: 28-35, 1992
- 12) Szabó C: Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horizons* 3: 2-32, 1995
- 13) Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 250: H1145-H1149, 1986
- 14) Green SJ, Nacy CA: Antimicrobial and immunopathologic effects of cytokine-induced nitric oxide synthesis. *Current Op Infect Dis* 6: 384-396, 1993
- 15) Schmidt HHHW, Lohmann SM, Walter U: The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action. *Biochem Biophys Acta* 1178: 153-175, 1993
- 16) Stuehr DJ, Nathan CF: Nitric oxide: a macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. *J Exp Med* 169: 1543-1555, 1989
- 17) Stadler J, Harbrecht BG, DiSilvio M, et al: Endogenous nitric oxide inhibits the synthesis of cyclooxygenase products and interleukin-6 by rat Kupffer cells. *J Leukocyte Biol* 53: 165-172, 1993
- 18) Khatsenko O, Gross SS, Rifkind AB, et al: Nitric oxide is a mediator of the decrease in cytochrome P450-dependent metabolism caused by immunostimulants. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 11147-11151, 1993
- 19) Szabó CS, Mitchell JA, Thiemermann C, et al: Nitric oxide mediated hyporeactivity to norepinephrine precedes nitric oxide synthase induction in endotoxin shock. *Br J Pharmacol* 108: 786-792, 1993
- 20) Osada S, Ichiki H, Oku H, et al: Participation of nitric oxide in mouse anaphylactic hypotension. *Eur J Pharmacol* 252: 347-350, 1994
- 21) Salter M, Knowles RG, Moncada S: Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of calcium-dependent and calcium-independent nitric oxide synthesis. *FEBS Lett* 291: 145-149, 1991
- 22) Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I et al: Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 259: H1038-H1043, 1990
- 23) Parratt JR: Neurohumoral agents and their release in shock. *Handbook of Shock and Trauma*. Edited by Altura BM. New York, Raven Press 1983, pp311-336
- 24) Schott CA, Vetrovsky P, Stoclet JC: Cationic amino acids inhibit the effects of L-arginine in rat aorta exposed to lipopolysaccharide. *Eur J Pharmacol* 236: 155-157, 1993
- 25) Thiemermann C: Role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol* 28: 45-79, 1994
- 26) Nava E, Palmer RMJ, Moncada S: The role of nitric ox-



- ide in endotoxic shock: effects of NG-monomethyl-L-arginine. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 12) : S132-134, 1992
- 27) Schultz PJ, Raji L : Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 90 : 1718-1725, 1992
  - 28) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al : Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257-387 : 398, 1992
  - 29) Roberta AB, Vodovots Y, Roche NS, et al : Role of nitric oxide in antagonistic effects of transforming growth factor-beta and interleukin-1 beta on the beating rate of cultured cardiac myocytes. *Mol Endocrinol* 6 : 1921-1930, 1992
  - 30) Nava E, Palmer RMJ, Moncada S : Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? *Lancet* 338 : 1555-1557, 1991
  - 31) Cobb JP, Natanson C, Hoffman WD, et al : N<sup>ω</sup>-amino-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *J Exp Med* 176 : 1175-1182, 1992
  - 32) Billiau A, Vandekerchove F : Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 21 : 559-573, 1991
  - 33) Evans T, Carpenter A, Silva A, et al : Differential effects of monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha and gamma interferon on induction of hepatic nitric oxide synthase in experimental Gram-negative sepsis. *Infect Immun* 60 : 4133-4139, 1992
  - 34) Huang S, Hendriks W, Althage A, et al : Immune response in mice that lack the interferon-gamma receptor. *Science* 259 : 1742-1745, 1993
  - 35) Dalton DK, Pitts-Meek S, Keshaw S, et al : Multiple defects of immune function in mice with disrupted interferon-gamma genes. *Science* 259 : 1739-1741, 1993
  - 36) Braquet P, Toqui L, Shen TY, et al : Perspectives in platelet activating factor research. *Pharmacol Rev* 39 : 97-145, 1987
  - 37) Sanchez-Crespo M, Fernandez-Gallardo S : Pharmacological modulation of PAF : a therapeutic approach to endotoxin shock. *J Lipid Med* 4 : 127-144, 1991
  - 38) Szabó C, Wu CC, Mettchell JA, et al : Platelet-activating factor contributes to the induction of nitric oxide synthase by bacterial lipopolysaccharide. *Circ Res* 73 : 991-999, 1993
  - 39) Valone FH, Epstein LB : Biphasic platelet-activating factor synthesis by human monocytes stimulated with IL-1 beta, tumor necrosis factor, or IFN gamma. *J Immunol* 141 : 3945-3950, 1988
  - 40) Rodamski MW, Palmer RMJ, Moncada S : Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 10043-10047, 1990
  - 41) Masferref JL, Seibert K, Zweifel BS, et al : Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *proc Natl Acad Sci USA* 89 : 3917-3921, 1992
  - 42) Flower RJ, Blackwell GJ : Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 278 : 456-459, 1979
  - 43) Szabó C, Thiemermann C, Wu CC, et al : Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. *Proc Natl Acad Sci, USA* 91 : 271-275, 1994
  - 44) DeCamp MM, Demling RH : Post-traumatic multi-organ failure. *JAMA* 260 : 530-534, 1988
  - 45) Perbeck L, Hedquist P : Blood pressure responses associated with hemorrhagic shock in anesthetized rats. *Acta Physiol Scand* 148 : 3-8, 1982
  - 46) Altura BM, ed, *Handbook of Shock and Trauma*. New York: Raven Press, 1983
  - 47) Ertel W, Morrison MH, Ayala A, et al : Chloroquine attenuated hemorrhagic shock induced suppression of Kupffer cell antigen presentation function and major histocompatibility class II antigen expression through blockade of tumor necrosis factor and prostaglandin release. *Blood* 78 : 1781-1788, 1991
  - 48) Pellicane JV, DeMaria EJ, Abd-Elfattah A, et al : Interleukin-1 receptor antagonist improves survival and preserves organ adenosine-5'-triphosphate after hemorrhagic shock. *Surgery* 114 : 278-284, 1993
  - 49) Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW : Transformation of neutrophils as an indicator of irreversibility in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 267 : H846-852, 1989
  - 50) Westenberger U, Thanner S, Ruf HH, et al : Formation of free radicals and nitric oxide derivative of hemoglobin in rats during shock syndrome. *Free Radi Res Commun* 11 : 167-178, 1990
  - 51) Thiemermann C, Szabó C, Mitchell JA, et al : Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 267-271, 1993
  - 52) Wang P, Zheng F, Chaudry IH : Endothelial cell dysfunction occurs very early following trauma-hemorrhage and persists despite fluid resuscitation. *Am J Physiol* 65 : H973-979, 1993
  - 53) Klabunde RE, Slayton KJ, Ritger RC : NG-methyl-L-arginine restores arterial pressure in hemorrhaged rats. *Circ Shock* 40 : 47-52, 1993
  - 54) Kilbourn RG, Griffith OW : Overproduction of nitric oxide in cytokine mediated and septic shock. *J Natl Cancer Inst* 84 : 827-877, 1992
  - 55) Vallance P, Moncada S : Hyperdynamic circulation in cirrhosis: role for nitric oxide? *Lancet* 337 : 776-778, 1991
  - 56) Thiemermann C, Wu CC, Piper J, et al : Aminoguanidine attenuates the delayed circulatory failure in endotoxic and hemorrhagic shock in the anesthetized rat. *Can J Physiol Pharmacol* 72(Suppl 1) : 471, 1994