

第20回米国ショック学会印象記

岡田和夫*

米国ショック学会は毎年6月のオフ・シーズンにリゾート地で開催される。この学会は、M.D.とPh.D.が半々の構成で、basicな研究が非常にしっかりしていて日本では生化学会、免疫学会の内容に相応するものが多い。学会が規模が大きくなく、大都会を離れて開催されるので家庭的なアット・ホームな学会で集った人が殆ど会場につめているのもいわゆる国際、世界と名の付く学会と異なって実り多い学会である。

今年は第20回のメモリアルな会であるがカリフォルニアのIndian WellsのHyatt Hotelで開催された。6月15日から18日までであったがInstitution, Departmentが多岐にわたっていて基礎の分野の発表もより免疫、分子生物学的手法を用いた発表になった。

会長はSouth Carolina大Cook教授であるが、日本からの留学生も多く採用しトロンボキサン阻害薬の、プロスタサイクリンのショックでの意義を明らかにした業績を残したジェントルマンである。

シンポジウムが3題、ワークショップが2題、ミニ・シンポジウムが4題、これに一般演題(ポスター・セッションのみ)227題であった。若手研究者推薦論文のコンクールがあり4題が最終選考に残っていて、これをレフリーを含めて聴衆の前で発表する形式であるが、レベルの高い内容の発表である。

シンポジウムIは、“transcription factors”でサイトカイン、iNOS, NO, apoptosisはこの出現を制御するプロセスのtranscription(転写), signal transduction pathwayが働いて、どの遺伝子がactivateされるかを定める究極のregulatorであるの

かを明らかにしようとしたシンポジウムで、iNOS, NOの制御も遺伝子レベルでのtranscriptionがkey pointになることが浮き彫りにされた。5人のシンポジストのうち3名がM.D.で、2名がPh.D.であったが、この分野にM.D.が参加していることは医学研究の幅、深さのいずれもが途方もない進歩を遂げていると我が身に照らして絶望感も持たされた。

ワークショップ1は、clinical trials symposiumで、これまでに敗血症ショックに対しエンドトキシン抗体、サイトカイン抗体の各種が前臨床では好成績をあげたが、臨床治験ではさんざんな成績に終わっている現状で、かつsmall biomedical companiesとlarge pharmaceutical corporationsが協同して臨床の最終段階治験に入ったり、臨床で使用されはじめている薬物の紹介に入った。

「① Procystein for ARDS」 「② Potential of rhIL-11 in severe infection and sepsis」 「③ Rh Paf-H」 「Rescue and attenuation of septic shock by tissue factor pathway inhibitor in two models of lethal bacteremia and sepsis」 「Coagulation abnormalities in sepsis: Protein-C correlation with mortality」で、①白血球よりのfree radicalの産生抑制が機序で、1993年、第Ⅱ期試験でプラセボ、pro-cysteine, N-acetyl cysteineの比較を行い、 PaO_2/FiO_2 の改善などとARDSによる次のnew organ failureの減少をみてclinical benefit, laboratory benefitの将来が期待される発表であった。②IL-11はanti-inflammatoryサイトカインで臓器保護、down regulation of NO, proinflammatory mediatorが期待できるとした。③はPAFがpathological mediatorであり、PAF acetylhydrolaseは4500 Daの新しいenzymeでPAFをinactive formにする働きがあり、これが低下する疾患に先天性疾患(日本人の小児

*帝京大学医学部麻酔科

の喘息), 後天性疾患では敗血症があることが示された。この対策として PAF-AH の sequence のクローニング, さらに第2相試験が ARDS, 喘息, 壊死性腸炎で行われている状況が報告された。

興味ある一般演題を主題に沿ってまとめたミニシンポジウムでは, 「Molecular mechanisms in shock」 「Endotoxemia and sepsis」が初日にあった。筆者は前者を覗いたが, Szabo が NO の作用本態といわれる peroxynitrite とエンドトキシン・ショックで血管収縮反応が低下し血管内皮の機能低下がくること, これが内因性グルタチオンで修復されることの発表が興味深かった。

2日目は「Historical perspectives in shock research」のシンポジウムで, Deitch EA の司会で進められた。① Myocardial dysfunction from MDF to signal transduction (Parker) ② Reperfusion injury: from oxidants to genes (Clemens) ③ Uses and abuses of animal models in shock and sepsis research (Deitch) ④ Clinical trials in sepsis: where have we gone wrong? (Dellinger) ⑤ The changing face of mediators (Holaday)で①では MDF (Lefer)から始まった心筋抑制の出現, 機序に関して Parker, Parrillio らの成績, 心筋虚血が主因であるとした研究から O₂ radical, サイトカインなどによる抑制が発表されたが, iNOS の阻害, 増加によっても心機能不変とする流れがつづき最近では Ca⁺⁺代謝の破綻により心機能抑制がくること, SR の Ca の移動 (流入) の低下があること, iNOS による NO 産生増加によりミトコンドリア機能が低下してくることなどが発表された。

②ではこの病態の歴史をわかり易く説明してくれた。gene expression の変動が肝虚血, 再灌流でみられることが頭に残った。

③は動物実験の意義を Deitch が報告の実例を示しながら発表した。実験は up stream sampling → down stream sampling → clinical effect と流れるが, IL-1, TNF, IL-6, Cb11などが Marker になることを示した。Spitzer が動物実験の意義に関して予想した結果があつてのトライアルだけでないと

するコメントをしたのも印象に残った。

3日目は apoptosis のシンポジウムがあった。細胞, 分子レベルで apoptosis の概念の解明が急速に進み, ショックでのこの出現の意義に関心が持たれているので興味深いシンポジウムであった。

① Overview: Apoptosis and pathway to organ injury (Buchman) ② PMN apoptosis in trauma/shock (Simms) ③ Immune cell apoptosis in trauma/shock/sepsis (Ayala) ④ Apoptosis as manifestation of oxidant-mediated organ injury (Cobb) の構成であった。

①の Buchman は実に見事な発表で, 内容は “apoptosis appears to be a prominent mechanism of cell death following resuscitation from circulatory shock” を結論とするが, cytochrome C, heat shock protein などが機序となることも示したが, スライドの画像が動いてビデオのような形式で更に理解しやすいプレゼンテーションで今後の発表方式の流れを示しているようであった。②は白血球 Apoptosis の機序がつっこんで発表され TNF で Apoptosis 亢進, IL-6で抑制, ヒトで火傷血漿が PMN Apoptosis 抑制, SIRS で低下することも興味深かった。

午後はワークショップで, 「Potpourri of pros and cons」で題名のみ挙げておく。Pro: Hypotensive resuscitation prior to surgery for hemorrhagic shock, Con: Full volume resuscitation is best, Pro: Antibiotics influence survival in critically ill / MOF, Con: Antibiotics do not influence survival in critically ill / organ failure patients などであった。ミニシンポジウムには「Nitric Oxide」 「Issues in cell signaling」があった。

以上のように当初の学会の出発点は臨床であったのが, 20回を迎えて全く学際的な会になった。日本からの若い参加者が数は少なかったが熱心に聴いていたのが印象に残った。今後日本の研究が世界に遅れをとらないためにも, より多くの人の参加を期待したい。