

敗血症性ショックと薬物療法

垣花泰之*，岡山奈穂子*，森山孝宏*，菊地忠*
 尾前毅*，川上雅之*，国吉保**，磯脇純和**
 當房和己**，永田悦郎**，恒吉勇雄**，上村裕一**

はじめに

敗血症とその関連病態の概念と定義を統一する必要性から、1991年に開催された American College of Chest Physicians と Society of Critical Care Medicine の 2 学会合同の合意委員会 (ACCP/SCCM Consensus Conference) の結果、1992年に SIRS (Systemic inflammatory response syndrome: 全身性炎症反応症候群) の診断基準が示され、敗血症とその関連病態について定義された^{1,2)}。つまり SIRS とは、全身性炎症反応 (体温, 心拍数, 呼吸数, 白血球数) の 4 項目の中で、2 項目以上に異常がある状態であり、その中で「感染が原因となっておこる SIRS」を敗血症とした。さらに、敗血症関連病態として臓器機能障害、循環不全を合併する重症敗血症 (severe sepsis) と、適切な補液でも血圧低下が持続する敗血症性ショック (septic shock) が定義された。一方、敗血症の病態は、菌体成分や外毒素、その他の抗原刺激に対して、マクロファージや単球より産生されたサイトカインが、それ自身、あるいは二次性メディエータを介して、血管内皮細胞を含むさまざまな細胞の機能を変化させ、敗血症性ショック、さらには多臓器不全を惹起させると理解されるようになった。

多くの研究により敗血症の病態が次第に解明され、病態の主因であるメディエータを制御するという新たな治療法も試みられ始めているが³⁾、この治療法にはまだ不確実な要素もあり、一般臨床

で使用されるには、未だ時間が必要である。そこで、本稿では、現時点において臨床現場で行える敗血症性ショックに対する薬物療法を、著者らの知見も含めて紹介したい。

敗血症性ショックの管理

敗血症性ショックに対する治療の第一は、感染巣の除去 (手術, ドレナージ) であり、感染巣がコントロールされない限り、どのような治療も無効である。さらに、血液培養や感染巣から起因菌を同定し、適切な抗菌薬を早期に開始することも必要である。感染巣のコントロール、抗菌薬の治療が開始され、その治療効果がみられるまでの間、我々は、敗血症性ショックに対し全身・局所・微小循環管理を綿密に行い、多臓器不全への移行を回避しなければならない。

全身循環管理

心原性ショックと異なり、敗血症性ショックでは、末梢血管拡張や血管透過性亢進により、相対的な循環血液量の減少が存在しており、十分な輸液量の投与が必要である。敗血症性ショックの初期にはこのように末梢血管抵抗は低下し、高心拍出量の病態 (warm shock) を呈しているが、末期になると末梢血管抵抗は上昇し、心拍出量が低下する病態 (cold shock) に移行する。心機能が低下した状態での volume load は禁忌であるため、循環動態が明確でない場合は肺動脈カテーテルを挿入し循環動態を評価しながら循環管理を行う必要がある。

循環動態の改善の主たる目的は適切な組織酸素代謝を維持することであり、高心拍出量の敗血症

* 鹿児島大学医学部附属病院集中治療部

** 同 麻酔・蘇生学教室

性ショックでは、見かけ上の酸素供給量（酸素含量（心拍出量）は十分に保たれている。しかし、末梢血管拡張に伴う重篤な血圧低下のため、組織灌流に必要な圧が維持できず、結果として適切な組織酸素代謝を維持することも困難となる。Landryら⁴⁾は、敗血症性ショック症例の内因性バゾプレッシン濃度が有意に低いことを報告している。著者らは、敗血症性ショックでみられるカテコールアミン抵抗性の低血圧が、内因性バゾプレッシンの低下に起因すると考え、十分な補液とノルアドレナリン投与（0.2 μg/kg/min）でも血圧が維持できない敗血症性ショック16症例を対象に、バゾプレッシンの少量持続投与（0.04 U/min）を試みた。図1に示すように、バゾプレッシンは、末梢血管抵抗の増加と、体血圧の上昇に極めて有効であり、さらに抗利尿ホルモンであるはずのバゾプレッシンが、今回の検討では逆に尿量を増加させるという興味深い結果を得た⁵⁾。バゾプレッシンは生体内のV1,V2receptorと結合し、血圧上昇や抗利尿ホルモンとして作用する。しかし、今回投与したバゾプレッシンは極めて少量であり、測定したバゾプレッシンの血中濃度から考えてもV1,V2receptorを介した反応（血圧上昇や抗利尿

がそれほど強く現れるとは考えられない。それではなぜこれほど有意に血圧が上昇したのであろうか。

Hamuら⁶⁾は、摘出した人の胃大網動脈による実験から、ノルアドレナリン投与後のバゾプレッシンが、少量でも血管収縮反応を数倍上昇させる（相乗効果）ことを確認している。これは、バゾプレッシンが生体内カテコールアミンの感受性（主にα作用）を増強させることを示すものである。血圧低下に難渋する敗血症性ショックにおいて、バゾプレッシンは、少量で体血圧の上昇と尿量の増加をもたらす、驚くほど劇的に循環動態を改善する。少量のバゾプレッシンが各臓器に及ぼす影響（特に腸管血流の低下作用など）は、今後検討されるべき課題であるが、不足した生体ホルモンを補充するという考えで始まったこのバゾプレッシン少量投与法は、カテコールアミン抵抗性の敗血症性ショックにおいて、今後確立した治療法の一つとなる可能性を秘めている。

局所循環（腹部臓器血流）管理

図2は敗血症群と対象群（術後症例）の全身と腹部臓器の酸素需給バランスを比較したものであ

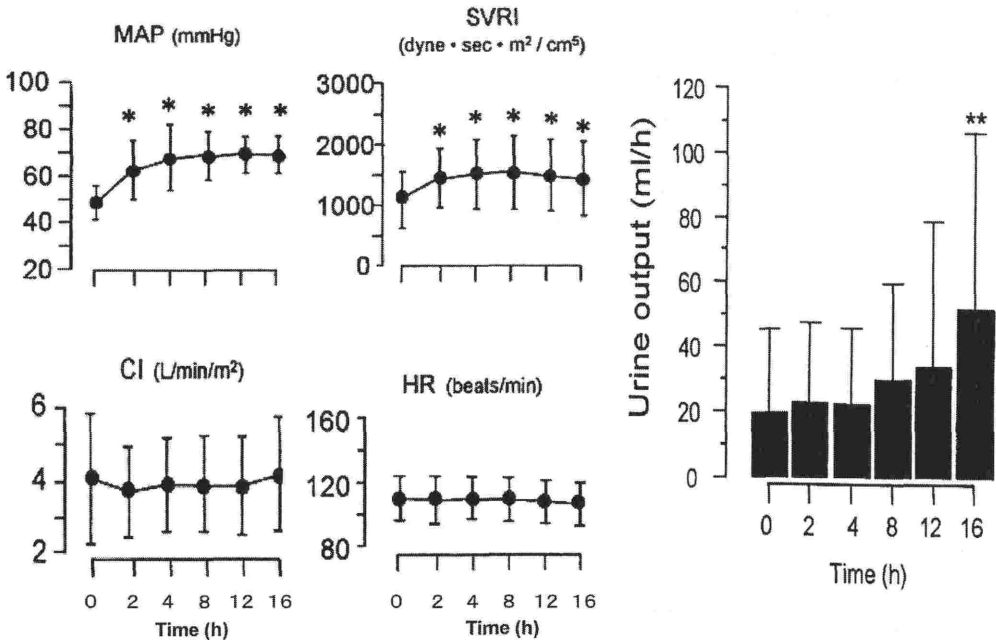


図1 バゾプレッシン投与後の循環動態と尿量の変化（文献⁵⁾より改変）

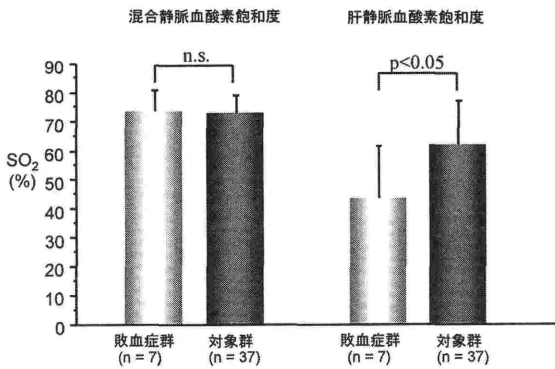


図2 敗血症群と対象群(術後症例)の混合静脈血酸素飽和度と肝静脈血酸素飽和度の比較

る。一見すると、敗血症群においても全身酸素需給バランスは正常以上に維持され、組織酸素代謝は特に問題ないようにみえる。しかし、腹部臓器の酸素需給バランスを示す肝静脈血酸素飽和度は、敗血症群において有意に低値を示し、全身からみると一見正常に維持されているようにみえる組織酸素代謝が、腹部臓器ではすでに何らかの障害の発生を示唆している。

Shoemakerら⁷⁾は、敗血症において全身の酸素供給量を supranormal にすることで、全ての重要臓器(特に腹部臓器)に十分な酸素が供給され、予後が改善できると報告した。すなわち、oxygen delivery supranormalization theory である。ところが、その後の臨床研究においてドブタミンを用いて酸素供給量を supranormal まで増加させても、かえって死亡率は増加したという論文⁸⁾も報告され、現在ではその治療戦略は見直されている。確かに全身酸素供給量が低下すれば、各臓器、組織への酸素供給量を十分に保つことはできないが、全身酸素供給量を増加させたからといって、各臓器、組織レベルでの酸素供給量を真の意味で増加させるには不十分である。敗血症においては、酸素供給量が十分に保たれていてそれに伴って酸素消費量が高くてはなお、細胞障害、臓器障害が発生してくる場合が多く⁹⁾、全身と局所(各臓器)、さらには微小循環レベルでの酸素供給量は全く異なった反応により制御されていることが図2からも容易に想像できる。

敗血症性ショックでは、腸間膜動脈の血流量、すなわち腸管粘膜血流量が減少することは周知の

とおりである。粘膜血流量が減少すると1時間以内に腸管粘膜の透過性が亢進し、2時間以内に形態学変化も認められる¹⁰⁾。このような腸管粘膜の障害は bacterial translocation の直接的な原因となる。そこで、敗血症においては腹部臓器指向型の管理が要求されるが、臨床において腸管血流を有効に増加させる薬物療法の報告はあまりみあたらない。著者らは、腹部内臓血流を増加させる薬物として、Shoemakerらが全身酸素供給量を増加させるために推奨したドブタミンに注目した。

Germannら¹¹⁾は、ドブタミン投与は全身の酸素供給量を有意に増加させるが、その増加分は骨格筋にシフトするため、腸管の酸素化は改善しないと報告した。しかし、敗血症で低下した腸管の血流をドブタミンが有意に増加させたとの報告もある¹²⁾。著者らは、ブタにエンドトキシンを持続投与し150分後にドブタミンを追加する実験を行った。その結果、ドブタミンにより全身の酸素供給量は有意に上昇し、エンドトキシンで減少した腸管血流(門脈血流)も有意に増加した。しかし、肝動脈血流量は減少するため、トータルでみた肝酸素供給量の増加効果はみられなかった(図3)。

Iribeら¹³⁾は、術後患者に3薬(アムリノン、ミルリノン、オルプリノン)のフォスフォジエステラーゼⅢ阻害薬(PDEⅢ阻害薬)を投与し、心拍出量と腹部臓器血流の反応を検討したところ、3剤のPDEⅢ阻害薬の中でオルプリノンだけが腹部内臓血流を有意に増加させるという結果を得た。敗血症では血液の再配分が起これ、腸管血流が有意に減少することは上述したとおりであるが、オルプリノンが敗血症の病態においても腹部内臓血流を増加させるのであれば、画期的な薬物となり得る。著者らは、動物実験でエンドトキシン投与下にオルプリノンを投与し全身酸素供給量と門脈血流、肝動脈血流の変化を経時的に測定したところ、敗血症においてもオルプリノンは腹部内臓血流、肝酸素供給量を有意に増加させる作用が示された(図4)¹⁴⁾。

PDEⅢ阻害薬を臨床で用いる際の問題点は、血管拡張による血圧低下である。特にオルプリノンは3剤のPDEⅢ阻害薬のなかで最も血管拡張作用が強いため、血圧低下が前面に出てくる可能性がある。今回対象となっている敗血症性ショックでは血圧低下が病態の大きな特徴であり、その

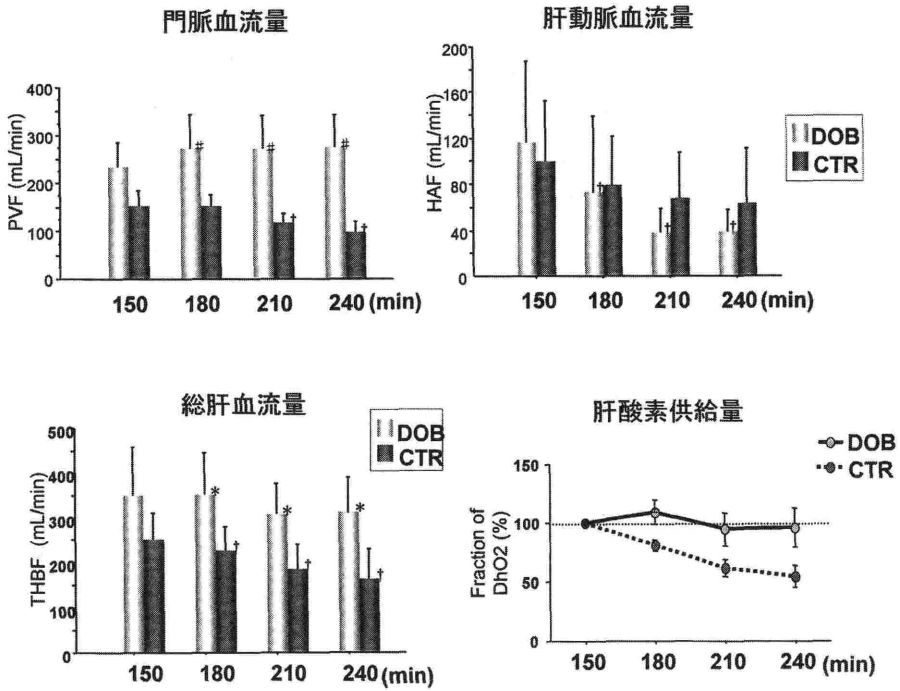


図3 ドパミンの肝血流と肝酸素供給量に及ぼす影響 (エンドトキシン投与下)
DOB: ドパミン, CTR: コントロール

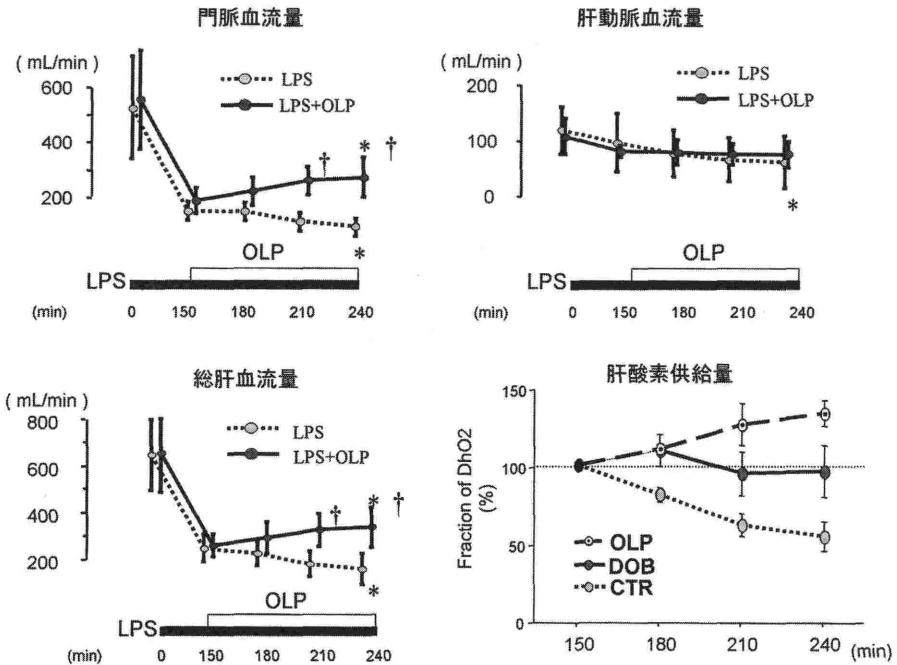


図4 オルプリノンの肝血流と肝酸素供給量に及ぼす影響 (エンドトキシン投与下) (文献¹⁴)より改変
LPS: エンドトキシン, OLP: オルプリノン, DOB: ドパミン, CTR: コントロール

管理に難渋することはすでに述べたとおりである。そのことから敗血症性ショックへのオルプリノンの使用には厳重な注意が必要である。実際の臨床での敗血症性ショックの管理は、まず全身の血圧管理を最優先し、その管理が達成できた時点でオルプリノンをを用いた腹部臓器管理に移行すべきであろう。図5は、敗血症症例においてドブタミンとオルプリノンを投与した際の全身酸素需給バランス（混合静脈血酸素飽和度）と腹部臓器酸素需給バランス（肝静脈血酸素飽和度）の経時的变化を示したものである。ドブタミンにより混合静脈血酸素飽和度は高値を示しているが、肝静脈血酸素飽和度の上昇はみられなかった。それに対し、オルプリノンは肝静脈血酸素飽和度を有意に上昇させることができた。

微小循環管理

敗血症において最も重要な病態は、微小循環障害である。微小循環系は、細動脈、毛細血管網および細静脈から構成され、組織における酸素、物質代謝を司る重要な機能的循環の最小単位である。その血流調節機構の破綻は、各臓器に重篤な障害を引き起こすことから、微小循環の変化を掌握し治療を行うことが、重症患者の病態を把握し予後を改善する最も近道であるといっても過言ではない。動物実験で有効性が確かめられた多くの敗血症治療薬（メチエータ制御薬や循環作動薬等）が、これまで大きな期待とともに臨床に導入

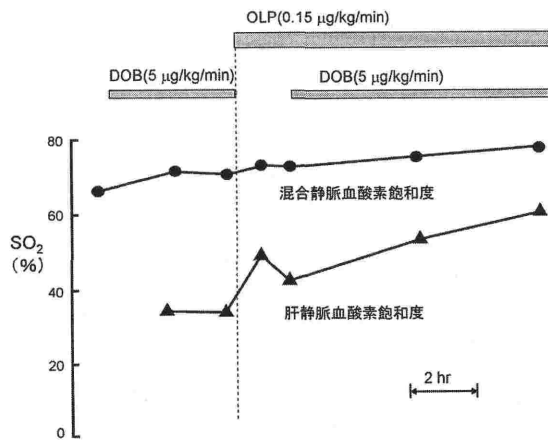


図5 ドブタミン、オルプリノン投与による敗血症例の混合静脈、肝静脈酸素飽和度の経時的变化

されたが、予想に反して敗血症患者の予後を全く改善させることはできなかった。近年、敗血症の病態が微小循環障害であるという認識のもと、生理的抗凝固物質である活性化プロテインC (APC) のリコンビナント製剤が大規模臨床試験に導入され、世界で初めて敗血症患者の予後を改善することに成功した¹⁵⁾。

敗血症においては、さまざまな炎症性メディエータにより、細動脈が収縮し、浮腫形成により細静脈が圧迫され、細静脈内の血流速度が低下するような、いわゆる血液の鬱滞が生ずる。その結果、微小循環系では運搬される酸素が減少し、実質細胞への酸素供給が障害される他、シャントの増大なども考慮する必要がある。そこで著者らは、血管内および細胞内の酸素化状態を評価する目的で、近赤外線分光法による肝組織内ヘモグロビン濃度とミトコンドリア内チトクロームオキシダーゼの酸化-還元状態を測定した^{16,17)}。図6はブタにエンドトキシンを投与した際の肝の組織内ヘモグロビンとミトコンドリアの変化である。肝血流量の低下に伴い、組織内のヘモグロビン濃度が上昇している。これは血液の鬱滞を示す所見であり、微小循環障害を反映している。微小循環障害は細胞実質への酸素供給低下を引き起こすため、図6に示すようにエンドトキシン投与120分後よりミトコンドリアは還元されはじめる¹⁸⁾。

オルプリノンが肝血流量を増加させることは前述

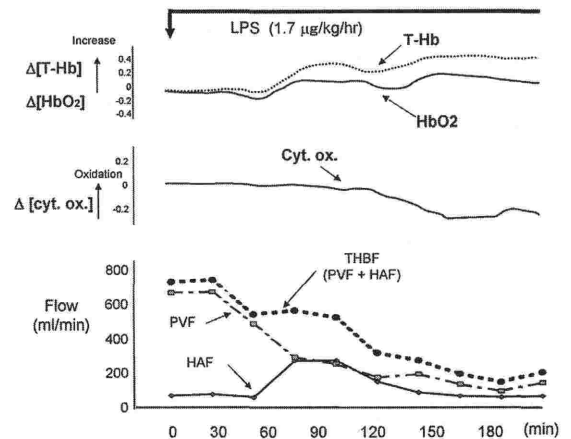


図6 エンドトキシンの肝血流、肝組織内ヘモグロビン、肝ミトコンドリア還元状態に及ぼす影響（文献¹⁸⁾より改変）

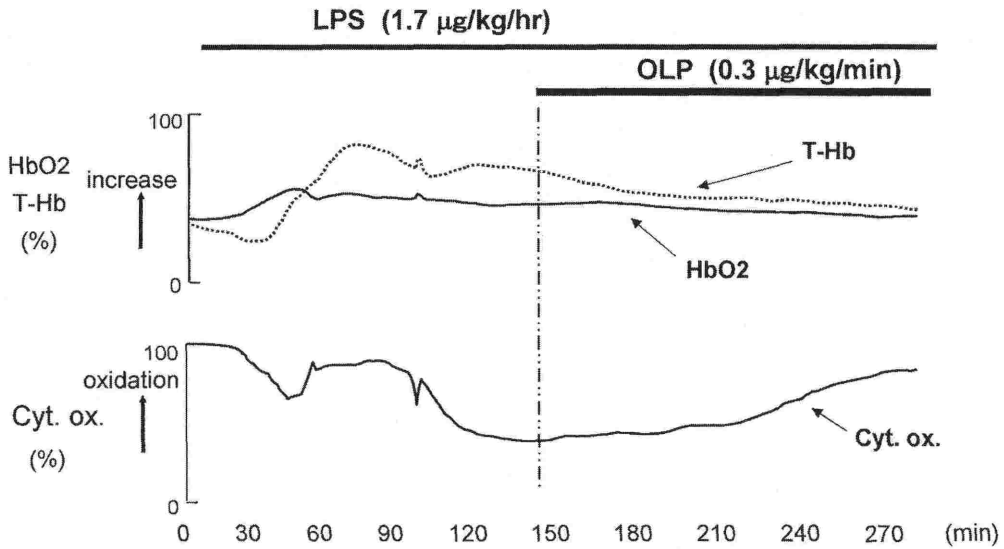


図7 オルプリノンの肝組織内ヘモグロビン，肝ミトコンドリア還元状態に及ぼす影響 (エンドトキシン投与下)

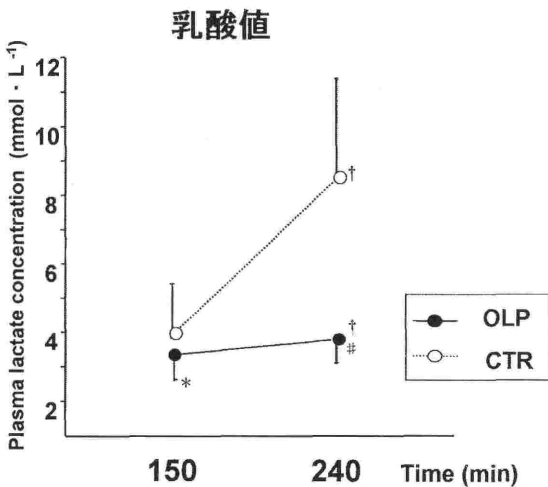


図8 オルプリノン投与による血中乳酸値の変化 (エンドトキシン投与下) (文献¹⁴⁾より改変)
OLP:オルプリノン, CTR:コントロール

したが、肝組織においてシャントが増大していると仮定すると、肝血流増加は肝細胞実質への酸素供給増加を意味しない。そこで、オルプリノンの肝酸素化状態に及ぼす効果を検討した。図7はエンドトキシン投与後にオルプリノンを投与した際の肝組織酸素化状態の変化である。オルプリノンは、収縮した細動脈を拡張させることで血液滯留の改善（組織内ヘモグロビン濃度の減少）、微小循環改善にともなう肝血流増加と、ミトコンドリ

アの再酸化を示し、高乳酸血症を改善した(図8)。以上のことから、オルプリノン投与による肝血流増加は、シャント血流の増大を示すものではなく、肝実質細胞への酸素供給を増加させているといえる。オルプリノンは内皮細胞を介さず直接的に細動脈を拡張させるため¹⁹⁾、内皮細胞障害がみられる敗血症でも有効に作用するものと思われる。また、オルプリノンは他のPDE III阻害薬と同様に、炎症性サイトカインを抑制し抗炎症性サイトカインを増加させるとの報告もあり^{20,21)}、敗血症の病態の中で腹部臓器血流と微小循環を考慮した管理をする際の理想的な薬物の一つであると思われる。

おわりに

敗血症性ショックにおける組織酸素代謝失調に対する対策として、全身、局所(腹部臓器)、微小循環をターゲットとした薬物療法に関して著者らの知見を含めて報告した。全身管理では、組織灌流圧を維持し組織酸素供給量を確保することが重要である。敗血症における低血圧の原因の一つとして、内因性バゾプレッシン濃度の低値が考えられ、確かに少量バゾプレッシンの補充療法は血圧上昇に効果的であった。腹部臓器指向型の薬物管理の一つとして、オルプリノン(PDE III阻害薬)を紹介した。オルプリノンは肝酸素供給量を

有意に増加させ、肝組織酸素化状態を改善する効果を示した。しかし、敗血症性ショックの病態は時間経過とともに実にさまざまに変化し、臓器障害が加わるとさらに複雑な病態を呈してくる。敗血症性ショックの病態を的確に把握し、それぞれの病態に応じた適切な薬物療法を行うことが重篤な患者の予後を改善することに繋がるものと考えらる。

文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101 : 1644-1655, 1992
- 2) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee : definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 : 864-874, 1992
- 3) 伊藤規雄, 篠澤洋太郎 : SIRS・ショック・MODS, 血液分布異常性ショック, 感染性ショック (相川直樹, 青木克憲編) 医学書院, 東京, pp.128-137, 2001
- 4) Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al : Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95 : 1122-1125, 1997
- 5) Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakahana Y, et al : Hemodynamic and metabolic effects of low- vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29 : 487-493, 2001
- 6) Hamu Y, Kanmura Y, Tsuneyoshi I, et al : The effects of vasopressin on endotoxin-induced attenuation of contractile responses in human gastroepiploic arteries in vitro. *Anesth Analg* 88 : 542-548, 1999
- 7) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB : Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: Dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 19 : 672-688, 1991
- 8) Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al : Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330 : 1717-1722, 1994
- 9) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ら : 臓器血流, 酸素拡散ならびに細胞代謝の制御. 集中治療 7 : 399-407, 1995
- 10) Haglund U, Bulkley GB, Granger DN : On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 153 : 321-324, 1987
- 11) Germann R, Haisjackl M, Schwarz B, et al : Inotropic treatment and intestinal mucosal tissue oxygenation in a model of porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 25 : 1191-1197, 1997
- 12) Neviere R, Changnon JL, Vallet B, et al : Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 25 : 1371-1377, 1997
- 13) Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, et al : Effects of the phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on hepatosplanchnic oxygen metabolism. *Crit Care Med* 28 : 743-748, 2000
- 14) Nagata E, Kakahana Y, Tobo K, et al : The effects of olprinone (a phosphodiesterase III inhibitor) on hepatic vascular bed in a porcine model of endotoxemia. *Anesth Analg* 92 : 676-680, 2001
- 15) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al : Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344 : 699-709, 2001
- 16) Hoshi Y, Hazeki O, Kakahana Y, et al : Redox behavior of cytochrome oxidase in the rat brain measured by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 83 : 1842-1848, 1997
- 17) 垣花泰之, 星 詳子, 松永 明 : 近赤外線による体内物質測定 - 生体内酸素指示物質チトクロームオキシダーゼについて -. *呼吸* 18 : 595-602, 1999
- 18) 當房和己 : エンドトキシン投与時の肝障害の発生機序に関する検討. *鹿児島大学医学雑誌* 51 : 61-65, 2000
- 19) Fujimoto S, Ohasi M, Hiramoto A et al : Vasorelaxant effect of olprinone, an inhibitor of phosphodiesterase 3, on mesenteric small artery and vein of rabbits. *Eur J Pharmacol* 353 : 239-246, 1998
- 20) Okuda K, Kudo H, Ohishi K et al : Effects of olprinone on IL-6 and IL-10 production during and after cardiac surgery. *Masui* 46 : 1580-1584, 1997
- 21) Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H, et al : Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). 90 : 72-80, 1999