

「Agressologie への提言と展望」

岡田和夫*

はじめに

「侵襲時の体液，代謝管理」研究会が発足した。生体に侵襲が加わった時の巾広い生体反応を研究する場が持てたことは，分野は異なるがこのテーマに興味を持つ研究者が一堂に会して話しあえる機会と場所が持てることになり誠に喜ばしい。フランス政府留学生としてフランスに留学しフランスの医学を学んだ一人とし Laborit がクロールプロマジンショック患者に応用して「侵襲に対する生体反応とショック」の著書を出し，「Agressologie」という雑誌を創設した流れがこれに受けつがれたのだという深い感慨をおぼえる次第である。

最新の研究手段により発展が期待されるこの分野の研究会が発足するにあたり，彼の哲学を侵襲学の流れとして考察してみるのも意義あることと思ひ歴史的考察を含めてまとめてみることにする。さらに現時点で生体の homeostasis に関する 2, 3 のトピックを侵襲とからめてとりあげてみた。

筆者らがこれまで行った研究を中心にしたトピックであるが，Laborit の唱えた侵襲学という哲学をいささかでも浮ばりにできればと思って以下にまとめてみる。

§ 侵襲学と Cannon の homeostasis

生体にストレスが加わった時に内部環境の恒常性を維持することが高等動物の生命というものの基本であることがフランスの十九世紀の偉大な生理学者 Claude Bernard により提唱されたことは有名なことである。

生命現象は化学反応で説明でき，生体の内部環境はその化学的組成を環境の変化とは無関係にきわめて一定の値を保つように神経・内分泌調節が行われて，外界の影響が生体内部に直接及ぶのをできるだ

け少なくして内部環境の恒常性を維持することが，その活動性を保つことにつながるとしている。Claude Bernard が1878年に唱えた内部環境 (fluid matrix) とは水，酸素，栄養物，温度の恒常性であった。

アメリカの Cannon はこの考えをひきつぎ，1929年の Physiological Review に "Organisation for physiological homeostasis" なる総説を発表して，Claude Bernard のとなえた内部環境の維持が生体の機能として重要なのを次のように強調した。

高等生物は外部環境との交流をもつが，呼吸器，消化器，皮膚その他の感覚器，神経，筋肉，骨などがすべてこれにかかわっている。

外部環境の変化がこれらの系を刺激，又は直接に影響してこの内部の各器官が乱された状態になる。ふつうはこの変動巾は狭い範囲にとどまるので，この変動に対し各々の器官の調節能が働いて，この振動の振幅を抑えて内部環境を一定に維持しようとする。これは物理化学的な“平衡”の維持というのではなく，生理学的協調反応によりこのような恒常性を維持する機構で生体内での特有な機能であって，Cannon はこれをホメオスターシス (homeostasis) と呼んだ。

Cannon のストレスへの緊急反応について述べる。Claude Bernard の内部環境とは体液成分で，その量と組成が狭い範囲に維持されているが，Cannon はこの compartment を fluid matrix¹⁾ と呼んで，この恒常性の維持を homeostasis と呼んだ。この維持がどのようにして生体内で行われているかを次のようなストレス・モデルを作成して説明した。

1) 外部環境への反応

外部環境の変動，異常に対して生体は感覚器を動

* Kazuo Okada

帝京大学 医学部 麻酔科 教授

〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

貝し、危険から避けようとする。その一方で内部臓器たとえば心臓、血管、消化器、肝が自律神経系を介して内部環境の維持のために動員される。交感神経は興奮すると心拍出量、心拍数を増加させ、血管を拡張または収縮させ、気管支収縮に働き血糖値上昇に働く。

副腎髄質からのアドレナリン分泌を促すが、この分泌されたアドレナリンは血中に増加し、交感神経刺激と同じように働き、彼はこの両者の作用を *sympatho-adrenal mechanism* と呼んだ²⁾³⁾⁴⁾。

この *sympatho-adrenal system* は、ひどく刺激され興奮すると1つのユニットとして全身反応として現われるようになるのが重要な点である。

内部環境の恒常状態が乱されるようなストレスが加わったときに、このホメオスタシスを維持するのにこの交感神経—副腎髄質系の果たす役割は大である。しかし Cannon はストレスが加わらない安定環境で生活する時には、交感神経系摘除を行ってもなんら支障なしに生活できることも示した⁵⁾。

a. 低温、高温環境への反応⁶⁾

恒温動物が寒冷環境に放置されると、熱は外部に向かって失われ、内部環境の温度も下降してくる。毛髪、毛で覆われた動物はこれを逆立てて空気の流れのない層をつくり、体温が外部に失われるのを防ぐようにする。また体表面の血管が収縮して、体内の温かい血液が冷却されるのを防止している。そしてアドレナリンの分泌により生体での異化が亢進して熱産生を増加させる。すなわち熱の保持と熱の過剰産生により体温を一定に保とうとする。

ここであらかじめ交感神経の *denervation* を行っておくと⁵⁾、体内からの熱の喪失を防ぐ機序（立毛、血管収縮）が失われ、またアドレナリン分泌の抑制で体内での熱産生も増加してこない。この状態では *shivering* のみで体温下降を防ぐことになる。この状態は *sympatho-adrenal mechanism* が欠除してしまった状況である。高温環境にさらされた動物でも、体温を一定に保つことは、交感神経切除動物のほうが困難になってくる。

b. 酸素濃度の低下環境での反応⁷⁾

Cannon は高地登山、高空飛行に対する順応の状

態をみているが、低酸素濃度環境に置かれた動物での呼吸、循環の順応の仕方は交感神経緊張反応として示されているとした。

吸気酸素分圧が低下すると、肺から血中に取り込まれる酸素量が減少してくる。このために組織は嫌気性代謝状態に陥る。酸素の供給が充分だと産生された乳酸は炭酸ガスにまで代謝され、代謝性アシドーシスは消失するが、さもないと極度なアシドーシスのために昏睡状態となり死亡する。これを代償するために組織に酸素を十分に送り込む機序が働かねばならないが、心臓、血管、脾でこの働きがみられる。

心拍動が速くなり、各臓器の血管は収縮の度合いには差があるが収縮してくる。これで血圧上昇、心拍出量増加がみられ時間当りに組織に到達する赤血球数が増してくる。この対応でもってしても酸素欠乏に最もさらされるのは脳である。また心臓はたえずしかも正常以上に拍動し続けねばならないので、心筋への酸素の供給はなんとしても維持しなければならない。そのため脳、心筋の血管は酸素供給を維持するために血管収縮はみられず、むしろ拡張してくる。このような所見は現代でも *homeostasis* として重視される機序であるがこれを1927年に示した Cannon の慧眼には驚かざるをえない。脾は収縮してここに貯蔵される赤血球が全身循環に動員され、酸素の運搬を担う赤血球の数が増してくる。

考えてみるとこれら心拍促進、血管収縮、脾収縮はすべて交感神経—副腎髄質系の働きによっている。この反応を交感神経をあらかじめ *denervation* した動物と正常動物とで比較すると、神経摘除動物での耐久力が著しく低下するのを Cannon の研究室から Sawyer, Schlossberg⁷⁾ が発表している。

彼等の研究によると正常動物が低酸素状況（6%酸素濃度）にさらされると、最低一時間は呼吸促進ぐらいの症状のみで、その他には異常所見を呈することなく生存できる。これに対して交感神経の *denervation* を行った動物では、より短時間のうちに意識喪失、循環虚脱に陥る。

この酸素欠乏の場合も、生体内の *fluid matrix* が危険なアシドーシス環境に陥るのを防ぐように交感

神経系が働いているのが示されている。

2) 内部環境の変動への反応

生体の内部環境が変化して生体の機能が障害されようとした時は、これを防ぐように働く homeostasis がみられる。Cannon は交感神経摘除後の動物と正常動物とでストレスが加わったときの反応を比較した⁶⁾。出血に対する反応でのこの点の比較を彼の論文から紹介してみる⁸⁾。

ショックで血圧下降、心拍量低下がみられる時に、これを代償しようとして血管収縮が現われ、灌流圧を維持して重要臓器の血流を確保するホメオスタシスが働くのは現在の生理学の教科書にも記載されている。1930年代前半にすでに Cannon は原著⁸⁾、総説²⁾において、脳は酸素欠乏に鋭敏であり、この血流はよく維持されているし、心筋の酸素供給もたえることのないように維持されているが、酸素欠乏に強い平滑筋では血流の減少が著しいことを示唆して、血流の再分布がショックで起こるいわゆる“centralization”が homeostasis として重要だとしたことは驚きである。

そして、交感神経節切除を施行してから日常生活が行なえるようにした慢性ネコと、交感神経の無傷なネコとで出血に対する反応を比較している⁸⁾。1933年での出血モデルはどのようなであったかは興味深いので紹介する。人工呼吸のために気管内にカテーテル挿入、大腿動脈の一侧にカニューレを入れ脱血し、他側の大腿動脈に水銀マンノメーターを接続してこれから血圧をキモグラフの上に連続記録している。抗凝固剤として蔞酸を使用し、貯留瓶に脱血した血液を体内に戻す時はヘパリン血にして戻す工夫をしている。脱血で血圧が70mmHg以下に下降すると血管収縮という反応で血圧を維持する機序が失われるために、血圧が70mmHgになるまで脱血し、この血圧が血管収縮で回復してくると再び脱血をくり返すという方法をとって、一回の脱血量は総血液量の13～15%で15～45分の間隔をおいて3回脱血をくり返している。

この実験を行った Schlossberg⁸⁾らの原著の図を引用する(図1)。上段のAの成績が正常猫を脱血した時の経過だが、左から右へと記録が示されている。

3時29分に血液量の13.5%の量の脱血をして経過観察すると、15分以内に血圧は開始前値に回復してそれが維持されている。ふたたび3時48分に循環血液量の15%を脱血したが、その後15分以内に血圧は元に戻った。さらに4時29分に循環血液量の5.4%を脱血したが、これで血圧はかなり低いレベルに下降し、そのままの状態がつづき回復してこなかった。この実験モデルで循環血液量の38%を脱血したら、血管収縮という代謝機点による血圧の回復がみられなくなった。

交感神経節切除手術を施行して数ヵ月経過したネコについて同様の脱血実験を行ったが、静脈麻酔時で脱血前の血圧が対照群と比べて低かった。ここで脱血を開始すると脱血という侵襲に対して異常に敏感となった。図のCがその1例だが、循環血液量の12～15%の脱血ですでに著明な血圧下降がきてそのまま下降して回復はみられなかった。

図1のBはエルゴタミンで交感神経系のブロックを行ったネコでの脱血の成績である。初回の脱血

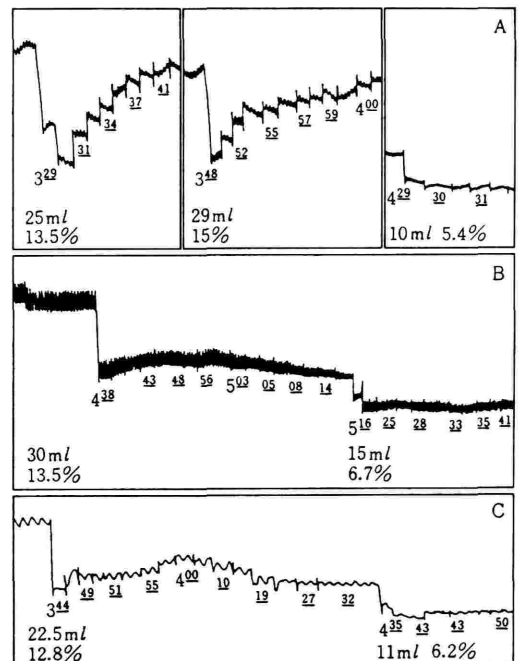


図1. 脱血による血圧変動をキモグラフに記録
(A: 正常動物、B: エルゴタミン投与後、C: 交感神経摘除動物)

(12~15%の量)を行った後、さらに第2回の脱血(6.7%)を行った後でも血圧の回復は交感神経切除の場合よりも緩やかであった。

この血圧維持に血管収縮が重要な役割を果たしていることを、このように交感神経系をブロックした時の成績から説明した。さらに Cannon は脳、心筋の灌流圧を維持するための血管収縮が homeostasis として重要なことをあげた。脳、心筋への血流維持には血圧レベルとともに血流分布の面で vital organ に血流が集中する "centralization" の機序の重要性を提唱した Cannon はさらに交感神経節切除動物についての観察をつづけて、切除動物が数年間は恒温状態の環境条件下では健康に生活できるが、外部環境の各種の変動たとえば寒冷、高温という温度変化に敏感になり、恒常状態の維持能が低下し、吸入酸素濃度の低下に対しても意識レベルの低下の出現が早く、又インシュリンによる血糖値低下の度合いも著しく、低血糖の症状、昏睡、死も来しやすいなどの観察を行った。さらに出血に対する反応も敏感になり、血圧下降がすぐ現われるなど homeostasis 維持には交感神経系の関与が必要なることを示す発表をした。

§ Selye の adaptation syndrome

Hans Selye は1936年に Nature に "A syndrome produced by diverse noxious agents" という題で発表した題文で、ストレス学説を世に問うた。

原因の如何に係らずに共通にみられる症候群が存在することに気付いて実験した成果から、一般適応症候群 (general adaptation syndrome) という概念を発表したのである。

彼は学生時代(1926年)に大量に出血した後とか、感染症あるいは進行癌の人では食欲がなく気力や筋力が低下し、体重が減少し、表情も一見して病に冒されている印象をうけ、これらを "Syndrome of just being sick" として示した。これで見られる病理学的変化として1)副腎皮質の肥大2)胸腺、脾、リンパ節その他のリンパ組織の委縮3)胃および上部消化管の出血性潰瘍一と相互に関聯がない変化からなっていることを実験的に証明した。

これは現在ストレスに対する副腎皮質ホルモンの

分泌の増大ということを経験したことを1936年の時点で予見したすばらしい発見です。

外部環境に適応することは生命維持に必要な反応であるが、この適応ホルモンとして副腎皮質ホルモン、成長ホルモン、インシュリン、アドレナリンなどが分泌されて適応することになるが、この適応状態を保った時の反応が逸脱すると生じる疾病が適応病 (disease of adaptation) と呼ばれた。

アドレナリン、ノルアドレナリンが中心の交感神経系の関与につづいて、比較的早期に下垂体-副腎皮質系が作動してくることが反応の主体である。

この Selye のストレスに対する生体反応を警告反応期 (stage of alarm reaction), 抵抗期 (stage of resistance), 疲弊期 (stage of exhaustion) と分けて、これらをすべてまとめて general adaptation syndrome (全身適応症候群) と呼んだ。

図2のように第1期の警告反応期は2相に分かれ、ショック相 (phase of shock) と反ショック相 (phase of antishock) に分けられる。

ショック相の特色はショックに対する適応反応がまだ発現しない段階であって体温低下、低血圧、血液濃縮、毛細血管透過性の亢進、異化的な組織崩壊、低Cl血症、高K血症、アシドーシス、白血球の減少に続く増加、好酸球減少、急性胃腸びらんなどが出

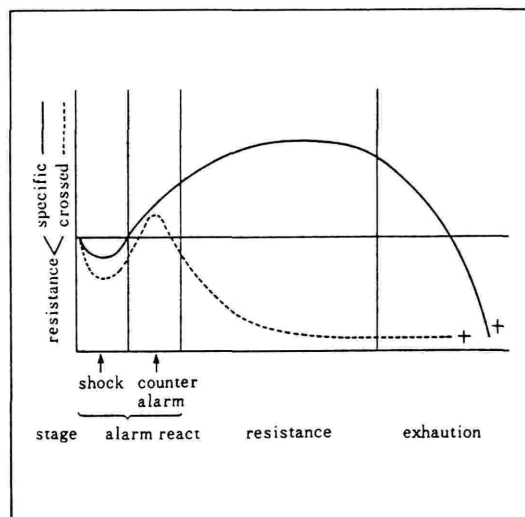


図2. 全身適応症候群の stage

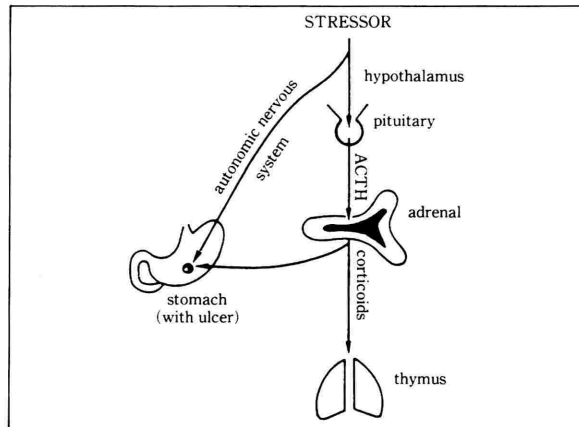


図3. Principal pathways mediating the response to a stressor

現するが、数分から一日ぐらいつづいて、反ショック相となる。

反ショック相の特色は、ショックに対する生体防禦反応が高度に出現する時期にあたり、副腎皮質ホルモンの分泌、肥大、その結果として胸腺リンパ組織の急性な退縮、そして前のショック相への代償のパターンとして血圧の上昇、高Cl血症、高血糖、血液量の増加、アルカローシス、体温の上昇がみられる。

ここでの生体反応には、交感神経系の emergency reaction も混存している。自律神経系の刺激によって分泌されるエピネフィリンは生体をストレスに対して身構えさせ、生体にストレスをもたらしたストレスラーに対して戦うか、又はこれから逃避するかを選択をする準備をあたえてくれる。副腎皮質機能の活性化はすこし遅れて出現してくるし、より metabolic な適応を指向した持続的な反応と考えられる。

抵抗期はもし2～3日の警告反応期を耐えた場合にみられる積極的な生体反応である。この時期では副腎皮質から血中へコルチコイドがたえず分泌される状態になってくる。全身所見として血液稀釈、高Cl血症、組織の同化作用がみられるようになる。

ここではストレスの原因が異なると他のストレスに対しての抵抗力が減退する現象も云われている。ストレスが内部環境であれ外部環境であっても、その変化に対応する抵抗力を獲得するのに生体のエネ

ルギーが動員される。ここで一つのストレスに対する適応に対して高度のエネルギーを消費すると、他のストレスに対して適応能力を獲得するためのエネルギーが不足してくる。これを adaptation energy の不足として説明した。このように生体の適応のエネルギーの総和は有限でそれが一つの反応に消費されると他への抵抗力が低下してくるのである。

疲弊期は適応期にひきつづいてみられる現象である。ストレスが長びくと alarm reaction のあるゆる徴候がみられ、体重も減少して死にいたる。これも前述の adaptation energy の量が有限であって、ストレスに対して消費されてその消費のために適応反応がみられず死にいたると考えられる。

セリエはこのストレスに対して生体反応が起こる機序として視床下部、下垂体系の関与を注目した。図3はこのストレスが生体に加わった時に、視床下部、下垂体、副腎皮質がどう活性化されるかを示したものである¹¹⁾。今日ストレスが加わった時に ACTH と共に neuropeptide (endorphin など) の分泌がこの部でみられ、循環抑制に働くことが云われているが、図3の発表された1973年以後のこの分野の急速な進歩で neuropeptide が加えられる時代に入ったような気がする。

§ Laborit の侵襲学の流れ

1940年から1950年にかけて、ショック症状を呈する患者に遭遇した外科医はこれは生体の“防禦機能”の失調のために生じると考えていた。ショックに輸

血療法が行われはじめたが、これだけではこの病態生理が明快に説明できないし、この治療法にも限界がありこれに関連して非可逆性ショックという概念も示されるようになった。

その頃からフランス学派は自律神経系がもつて血管運動失調がくることを主張しはじめた。Laborit はフランスで開発された phenothiazine 誘導体を用いてこの神経系を抑制することを考えてみた。当初この誘導体の中で promethazine は抗ヒスタミン作用が強いのを利用してアレルギーの治療にのみ応用され、diethazine は錐体外路系への作用があるのでパーキンソン病の治療にのみ応用されていた¹²⁾。しかし Laborit はその当時殆ど無視されていたこの誘導体の特有な挙動に注目した実験成績とその外科領域での臨床応用について画期的な考え方を発展させた¹³⁾¹⁴⁾。この系の薬物には“ataraxie”と呼ばれる状態を惹起できる作用があり、患者は周囲の環境に無関心になる状態になり、これで睡眠が容易になり麻酔にあたって全身麻酔薬の量が減らせることを示した。これを“強化麻酔”という概念で提唱して、麻酔という内容に鎮痛、narcose, ataraxie 及び狭義の麻酔(意識喪失)の含まれることを強く主張した¹⁴⁾。

Laborit が phenothiazine 誘導体の研究をこの方向に進めるのに決定的影響をあたえたのが、フランスのローンプーラン社が“4560RP”の名前で開発したより強力な phenothiazine 誘導体の chlorpromazine の出現である。これは全身麻酔の強化作用が著明なものとして注目されたが、彼はこれを麻酔、外科、産科さらには精神科領域でも応用して行った。向精神薬の新たな発展がここに始まったのであるが、その後の精神科領域ではなばなしい進歩のかけには Laborit がいたことを忘れてはならない。

彼は生体に侵襲が加わった時にみられる“防禦反応”を強めて治療効果をあげるという考え方とは全く逆の立場の治療を主張したのである。phenothiazine 誘導体は侵襲に対する生体の防禦反応を脳幹網様体だけでなく末梢自律神経系レベルでも抑制する働きがあることを示し、生体が防禦反応を示すことがかえって生体に悪影響を及ぼすのでは

ないかと考えた。そして生体が防禦反応をする時に何を防禦しようとするのかとの本質的な問題提起も行った。

この非常に哲学的な見解にもとづいて生体の反応を抑制する研究が外科¹⁵⁾、内科¹⁵⁾、産科¹⁶⁾領域で Laborit により発展された。この chlorpromazine の色々の応用の考えと経験から新しい麻酔法が導入された。ここで麻酔は単に睡眠を求めるだけでなく、外科手術に対して患者を保護することを旨とした。さらにこの考えは上げられ環境に生体を順応させる立場をとり、その新しい順応の病態生理の概念を導入することが発表された¹⁷⁾。

1) 系としての考察

この当時は薬理学の中で neuro-vegetative aspect に関する知見や薬剤の血管運動系への悪影響に関する知見はごく限られたものであった。

生体に侵襲が加わった時に生じる生体側の障害には、侵襲そのものが直接組織を障害するために生じる“losional syndrome”と、血管運動反応により生体内に惹起される“reactional syndrome”とが区別されねばならないことが強調された。皮膚、内臓領域の血管収縮により肝血流が低下し、腸管虚血、酸素欠乏、腎、副腎機能低下が招来される。

この結果体内の血流分布は生命の維持に欠かせられない臓器(脳、心、肺など)の機能の維持をはかるようになるが、この状態がつづくとも臓静脈系に血液貯留が進み非可逆性ショックへと進行していく。しかしこの血管収縮の抑制は“neuroplegie”と呼ばれる自律神経系の多面的な抑制を旨とする phenothiazine を含むカクテルによる治療の最大の目的となっている。この場合あくまでも原疾患の治療がなされた時にのみ、血管収縮反応の抑制を目的とした薬物療法を行うことにしている。

出血ショック¹⁸⁾を例にとるとここでの障害は循環血液量の減少である。neuroplegie によって循環系容積を正常に回復させるだけで、循環血液量は不足したままならば、脳などの重要臓器の酸素欠乏は増強し循環虚脱、死へと進んでいく。ここでは輸血を主にしながら次第に neuroplegie が効いてくるようにする。この neuroplegie は決して輸血の代わりにな

るのではないが、正確な輸血量の決定がこの neuroplegie の状態下では行なえて、内臓での血液貯留が避けられるのが利点である。

しかし症例によっては原因になった障害部を急に治療することができないことがあるが、ここでも生理学的平衡状態に生体をもっていくことが治療の指針として大切なことを念頭に置いて対処するようにする¹⁹⁾。

2) 細胞面よりの考案

細胞代謝は水素分子のイオン化で終わる過程である。ここで酸化的磷酸化が進行して高エネルギー磷酸化合物が細胞に供給され、これが細胞構築及び各種のエネルギー放出に役かってくる。酸素が充分にある好氣的酸化では H^+ は細胞外液に H_2CO_3 の形で放出される。酸素欠乏状態の組織では、嫌気性解糖により生じる乳酸、焦性ブドウ酸のようなより H^+ を解離した酸として H^+ が放出される。この細胞外液は血液循環により運ばれ排泄されるし、肺と腎とで細胞外液の pH の調節が行われる。もしも細胞での酸化過程が障害されたり（急性中毒）、 H^+ の体内での運搬、排泄にかかわる臓器（循環血液量の減少、心拍出量の低下、呼吸機能の低下）が障害されたり、これらの各系を調節する中枢神経系が障害されると、これらのすべてはアシドーシスを生じ、そのために死にいたる。この状況下では細胞からの H^+ の放出を抑えることが大切になる。これは低体温によって達成できる。これで生体の酸素消費量を減少させるのが目的となるが、細胞毒の薬物でも酸素消費量はより一層減少できるので、むしろ低体温は生体にとって好ましくないアシドーシスの進展をおくらせることにその目的があると考えてよい。これでもって H^+ の産生、運搬、排泄の平衡が維持できると考えられる。²⁰⁾

1953年以来、Laborit の研究は自律神経、血管運動神経のような系の単位から次第に細胞レベルでの機能の分析に向かったが、chlorpromazine のような薬剤の作用に関しても同様な点から検討した。種々の病態における神経筋の興奮性とその時の水分電解質平衡についての研究が薬剤のこれらに及ぼす影響とともに検討された²¹⁾。

この方向でなされた研究で血管緊張、心機能、筋緊張は生体内では膜の内外の両側のイオン濃度差で決定されることが明らかになった。これは今日では明白な生体现象だがこの当時はかなり批判的な目で眺められた。

生体では細胞が再分極の状態になることが細胞機能、ひいては生体機能の維持には大切だが、生体内ですぐ利用できる基質を大量に供給することで再分極が達成できることが示された。²¹⁾²²⁾ 30%ブドウ糖とインシュリンの併用療法がアルジェリア戦争でショック患者の全症例に応用された。

この組合せは心循環系の réanimation に応用されるし、心筋梗塞の治療に有効だとする意見までみられるようになった。この治療法はフランスでは Nancy の Michon, Larcen²³⁾ によりさらに上げられ、彼等はすべての重篤な侵襲に対してこの方法が応用でき、禁忌となる症例はないとまで云いきった。生体全体として臓器毎に休息状態を保つことが有利に働くということになれば、細胞レベルに於てもこの方向に向けた治療をすることが有益だと考えられてもよからう。

この治療法で異化を抑え、膜の脱分極を抑え、負の K 平衡も抑えられる¹⁵⁾。ブドウ糖、インシュリン、K の 3 者療法で再分極した細胞内に K を直接送り込むという治療法が非常に有効なことがわかった。さらに強調しておきたい点はこの 3 者併用療法によってある程度の "neuroplegie" 状態が惹起されてきて、しかもこれでアドレナリンの作用が中枢神経及び末梢神経レベルで拮抗されるような状態になってくる。

3) 細胞代謝での考案²⁴⁾

生体の臓器のレベル、膜電位のレベル、イオン平衡のレベル、細胞代謝のレベルと対象をしばってみても、侵襲に対する治療法として提唱した考えはエネルギー、カロリーの放出を促進しようとするのではなく、細胞を休憩状態におくようにし K を細胞内にチャージさせ、H 分子を還元物質の産生のために予備としてリザーブしておくようにする対策をたてることとなる。

侵襲が加わるとカテコラミンが放出され、これが $\frac{(ATP)}{(ADP)(Pi)}$ を減少させ、細胞レベルではグリコー

ゲンを燃焼させ、血糖値の上昇をもたらす。

臓器でみると内臓領域での血管収縮が著明となり生体の homeostasis が乱されてくる。

neuroplegie はすべての段階でこの反応を抑えてくれる。全身でみると網様体系の抑制と内臓血管収縮の抑制がくると、chlorpromazine は ATPase の抑制を来すし、phenothiazine, プドウ糖, インシュリンなどは NADPH_2 の酸化により glucose-6 磷酸から 5 単糖回路へと代謝を回転させる。

細胞代謝の抑制, 殊に Krebs 回路の抑制剤は避けるようにするが, これで酸素消費量は維持されるが, これはその測定により確認できる。chlorpromazine では安静状態での酸素消費の減少は決してみられない。しかし刺激状態でもこの増加がみられないのは chlorpromazine により酸化的磷酸化が促進されないためであることが強調され, 生体の代謝回路が環境に対する応答反応として変動するというユニークな考えが提唱された。小生²⁵⁾が1942年に, 本邦に紹介したのだが, 彼はさらに NADPH 回路の優位な細胞と Embden-Meyerhof 回路の優位な細胞, さらに両者の共存する細胞構造があり, これを考慮した特異な metabolic therapy を提唱した。

4) 侵襲後の振動応答の概念⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾

Laborit は生体に侵襲が加わると生体側の反応は

経時的に一定の変化を示し, この原因が外傷, ショック, 感染と異なっても共通の像として "reaction oscillante post-agressive" (侵襲後の振動応答) を紹介した。ストレスが加わった後は図4のように時間とともにアドレナリン, 血糖, ステロイドホルモンなどが変動してくるが, ストレス直後はその振動巾が大きいが次第にそれぞれの変動巾が狭くなり, ついに元のレベルに戻る事が示されている。

この反応の初期段階はアドレナリンが主役になったもので, Cannon の提唱した緊急反応がこれにあたる。この反応はホメオスターシスの維持に欠くことができないが, 侵襲の度合いが強すぎるか, ストレスに対する反応が強すぎるとこの交感神経反応によって生体に致命的の病変が生じることがある。

すなわち過剰興奮反応により強度の血管収縮が持続すると, このために組織は酸素欠乏, アシドーシスに陥って, これに引き続いて毛細血管反応が起こる。毛細血管前括約筋の緊張がとれ血管拡張となり, 血管透過性も亢進し組織間質浮腫状態になる。この他にアドレナリンは生体の他の機能に広く影響を及ぼしこれは生体の防御機構と考えられたが, これが持続すると逆にホメオスターシスの破綻を招くことになる。

Laborit はこのように生体へのストレスは直接作

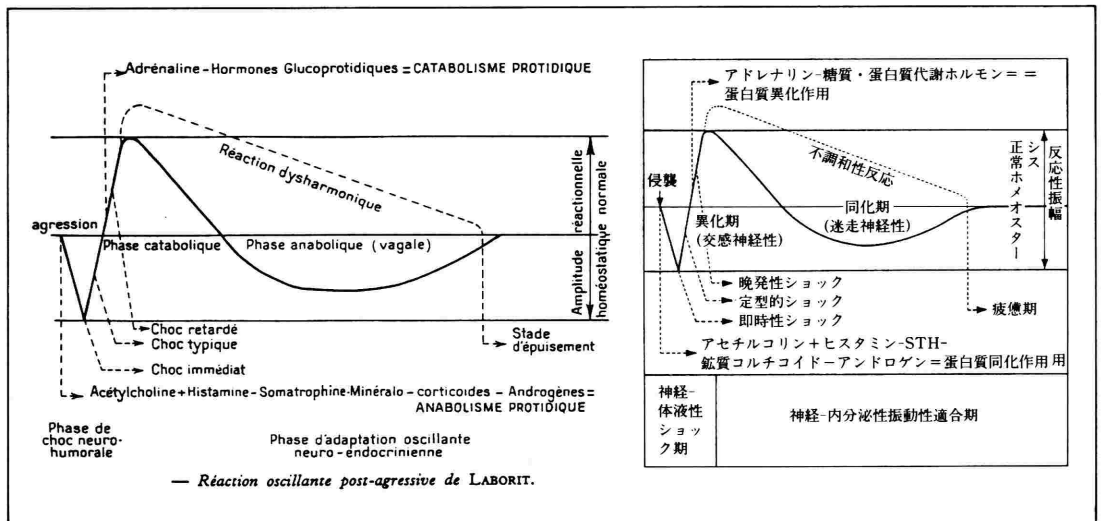


図4. 侵襲後振動反応 (ROPA)

用“lesional syndrome”とこの血管運動神経反射による反応性症候群“reactional syndrome”とに分けて考えることを提唱した。この器質的病変症候群(lesional syndrome)への対策を講じながら reactional syndrome を治療することが治療の根本であり、過剰刺激による reactional syndrome を抑えることは lesional syndrome による生体への障害を抑えることにつながるとまで強調している。ストレスによる生体の示す反応性症候群のために二次的な器質的病変症候群が生じることもあるからである。

ストレスによる反応性症候群が病状を増悪する主因となる例として、出血性ショックでの腎不全発生をあげてみる。出血性ショックでは腎血管収縮、腎虚血、腎の器質的变化の発生となり腎不全がくるが、ここで交感神経緊張による血管反応を抑制し腎虚血が防止できれば、これに引き続き発生する器質的病変群(急性腎不全)が防止できる。

この場合内部環境維持のために輸液、輸血、水、電解質平衡、肺でのガス交換改善などの対策のみを施して、積極的には reactional syndrome の発生そのものに対しては対策を講じない立場と、血管収縮を招く交感神経緊張を主体とした生体の緊急反応を抑制しながら時間かせぎをして、生体が前述の対症療法による器質的症候群の回復をはかるという2通りの立場がある。

Laborit は後者の立場であるが、さらにストレスが主因で内部環境に異常が生じて、もしこれに対する生体反応を神経遮断薬で抑えることができるならば、ホメオスタシスの維持はより容易になるとしている。彼がここで云う神経遮断薬(neuroleptica)とは広く神経-内分泌系遮断を目ざすものであって、交感神経緊張の抑制のみという狭い範囲のものではない。侵襲そのもののために生じる器質的症候群の他に、生体が反応性症候群に長い間さらされると、その結果として器質的症候群が生じることはフランスの Leriche が示した。

Laborit の考えによると意識、運動、血管運動、自律神経、内分泌(ACTH-副腎皮質系が中心)機能の抑制という中枢神経機能面の抑制を意味する。1950年代前半に彼が紹介したクロールプロマジン

それにぴたりの薬剤であり、人工冬眠、カクテル麻酔などに使われ侵襲の度合いが大きい時にも広く応用され世界中で注目された。しかしこの中枢抑制作用が重要だとした Laborit の考えは、現時点で一般にストレスを受けた生体の緊急反応の抑制のために重要だとする点に関して批判もないことはない。

すなわち末梢、中枢神経、内分泌系と広範囲に作用しその持続時間も長い神経遮断薬を投与して反射性神経活動を抑制してしまうと、侵襲に対して生体が均衡回復に努めねばならない時点になっても、その回復機構まで抑制されてしまうからである。

しかし Cannon が提唱した極度の緊急反応がストレス直後に発生し持続するようだと、生体に悪影響を及ぼすという考えには異論はなく、またこの反応が持続した時には積極的にこれを抑制することが大切なことは理解だけよう。

図5はハンガリーの Suteu²⁶⁾が1977年に出版したモノグラフから引用したものだが Selye の adaptation syndrome, Laborit の post-aggressive oscillating reaction, Moore の response to traumaなどをまとめている。Aは侵襲後の生体反応がある範囲内にとどまっていた、lesional 及び reactional syndrome が平衡に達してくる。Bは侵襲が大で生体反応があらゆる面で過剰でこれでもって homeostasis を維持しようとする方向に向かっている。Cは侵襲が大で生体が防御反応を起しえないほどの状況である。

Aは生体が侵襲に対する生体反応を示して危機に陥らなくて過せる場合であり、Bはショックを経過した場合であり、Cは死に直行した場合である。図6はさらに、Suteu が postaggressive systemic reaction とショックの相との関係を示したものである。侵襲に対する生体反応の不適合と治療の内容とにより、ショックが非可逆性に向ってくるし、離脱して回復してくる関係が説明されている。これですべてが説明できないが侵襲とショック、さらに生体反応の関係の理解に役立つ。

§ 侵襲時の血糖値の変動の意義

1) 出血による変動

血糖値は生体では正常時にはうまく調節されてい

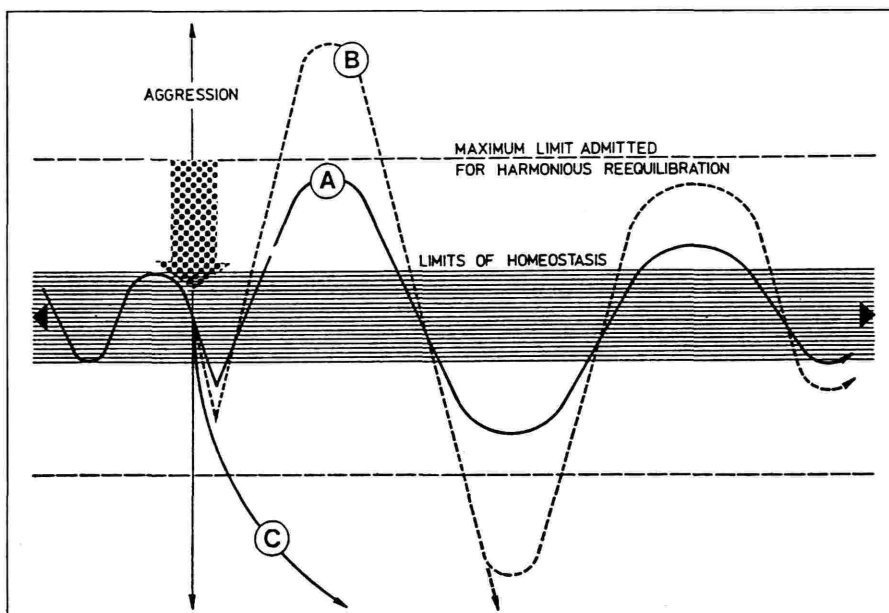


図5. 生体の侵襲に対する反応がA、B、Cと分けられる

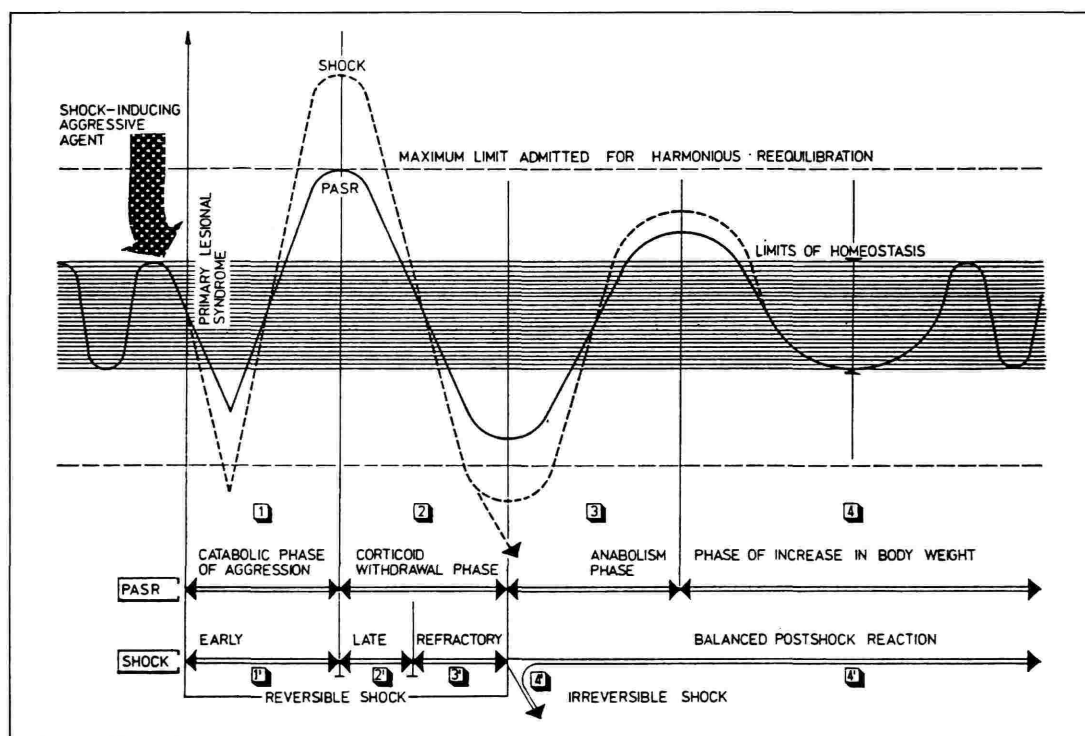


図6. Postaggressive system reactionからみたショックの進行

て、生体の servo-control のよい例である。血糖値とインシュリンは正常時は密接に関係しているが、ショック時でも両者の関係はそのまま保たれるのか、血糖値はどう変動するのか、血糖値のレベルがショックの予後をうらなうのに役立つかなどが注目される点である。

ショックになると初期ではカテコラミンの血中濃度が増加し、肝での解糖が亢進する。したがってショック初期では血糖値上昇がくる。さらに末梢血流低下のための酸素欠乏で細胞での酸化的リン酸化過程が抑制され、エネルギー産生が低下したのを嫌気性解糖での ATP 産生で補おうとして基質のブドウ糖が増加するという考えもある。Egdahl²⁷⁾らは副腎皮質のみを薬物で抑制した後でショックにすると過血糖になるが、副腎全摘後でショックにしても高血

糖にならぬことから、両者の差すなわち副腎髄質の存在がショック時の血糖上昇に大きく関与していることを示した。

ショックが進行すると低血糖になるのは末梢でのエネルギー代謝が亢進して、解糖が進行して肝の貯蔵グリコーゲンが枯渇したからだと説明された。ショックではアシドーシスが亢進してくるが、アシドーシスの進行につれてカテコラミンによる脂肪分解、血中乳酸上昇効果は抑制されるし、カロリー産生効果も抑制されるが、血糖上昇効果は抑制されない。

その機序はアシドーシス自身が細胞でのブドウ糖利用を抑制して血糖値が上昇することと、カテコラミンがインシュリン分泌抑制作用を示し末梢での糖利用が低下することも加わってくる。

カテコラミンは肝のグリコーゲン分解を亢進させ

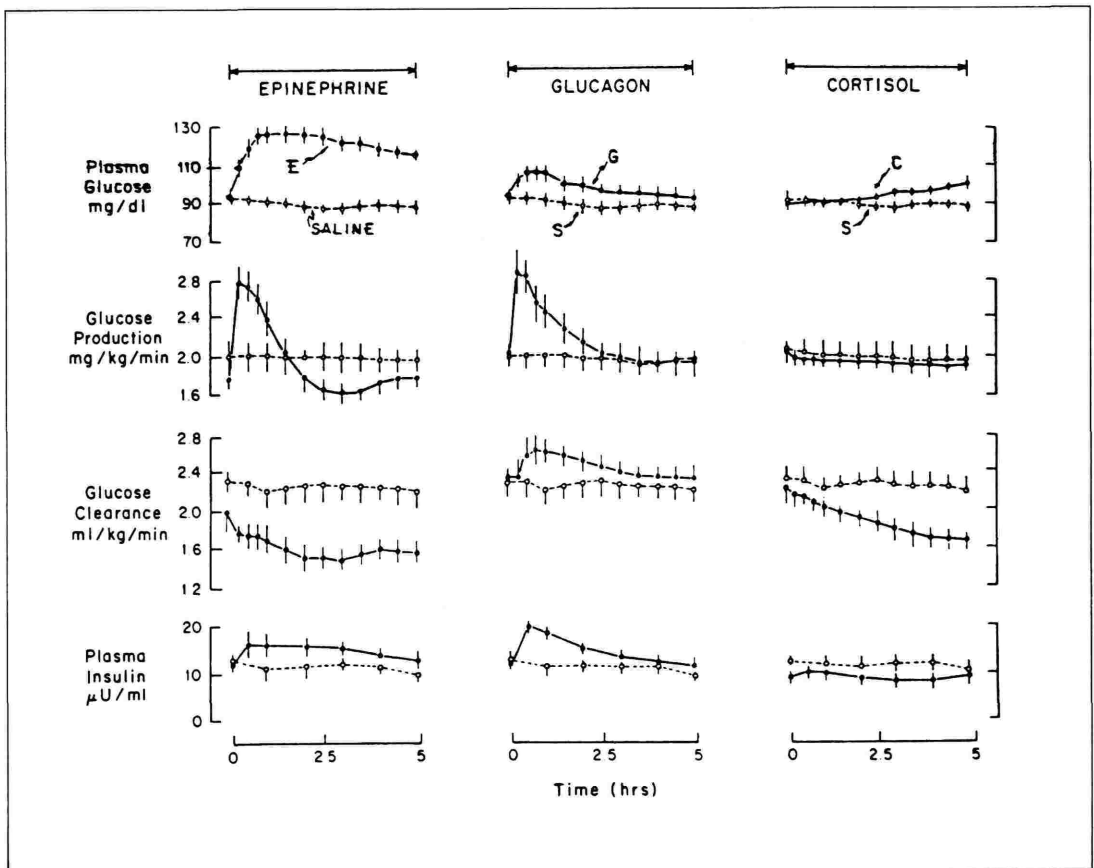


図7. エプネフィリン、グルカゴン、コルチゾール単独投与後の血糖値、インシュリン値などの変動

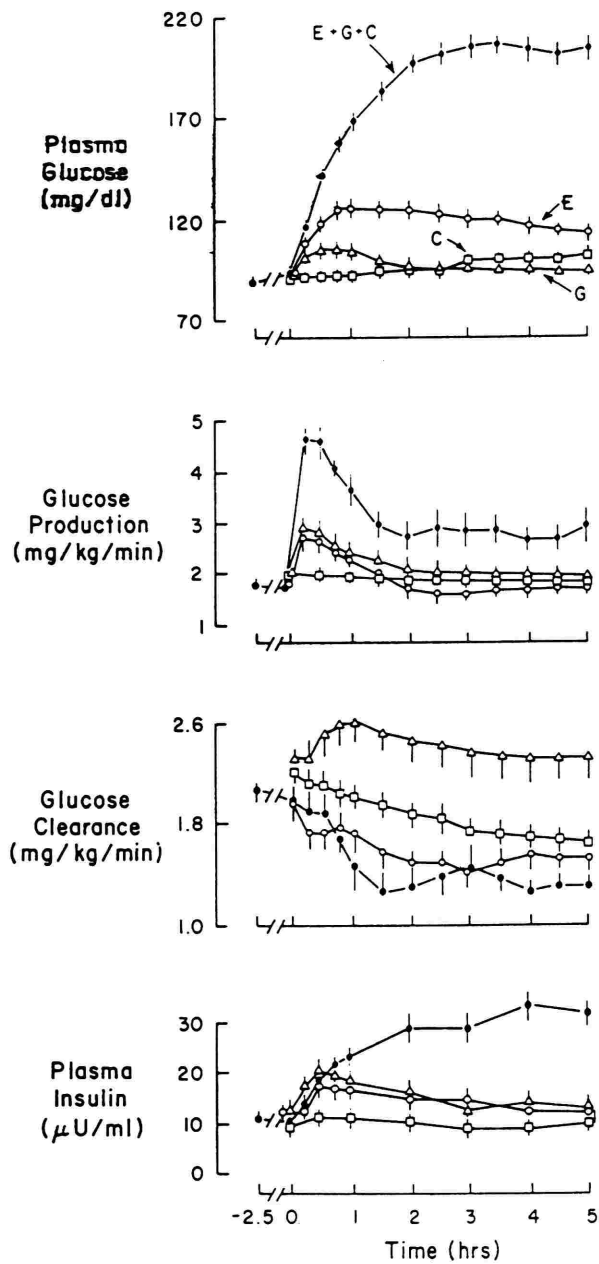


図8. エピネフィリン、グルカゴン、コルチゾール併用時の血糖値、インシュリン値などの変動

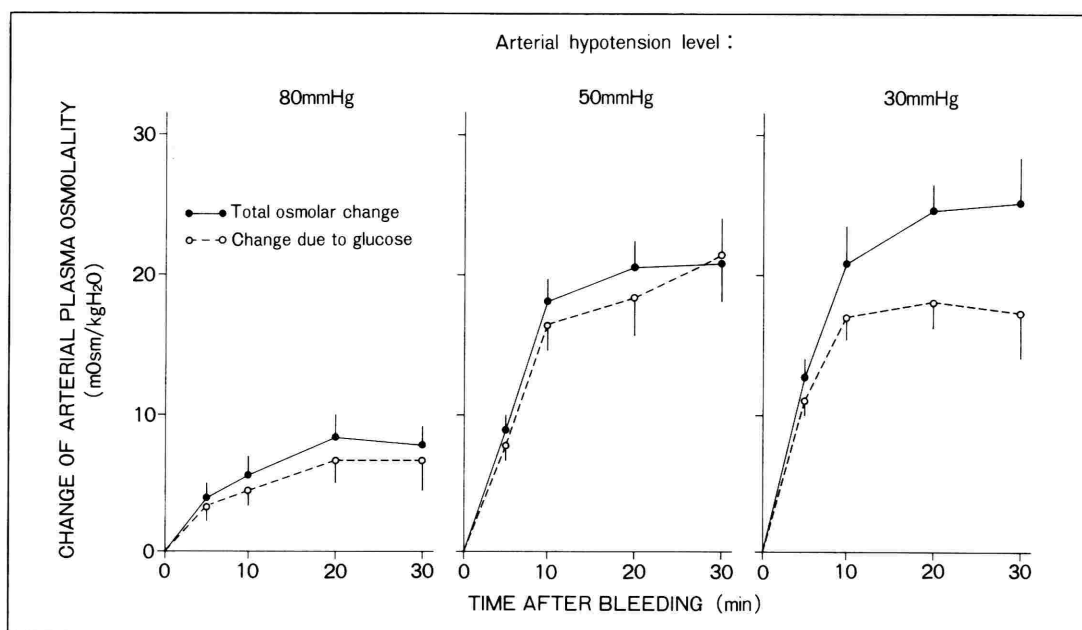


図9. 出血の度合いに応じた血糖値とosmolalityの変動

て血糖値を上昇させるが、一方膵でのインシュリン分泌を直接抑制する作用がある²⁸⁾。また血中インシュリンの効果を減弱させる機序も云われている²⁹⁾。

興味ある所見がShamoon³⁰⁾らにより最近発表されている。外傷、手術、火傷などでカテコラミン、グルカゴン、コルチゾールが血中に上昇し、これが抗インシュリン作用を発揮するのをヒトで検討して、臨床のストレス状況でみられる程度の血中濃度でこれらのホルモンが相乗的に働いてブドー糖産生過剰、ブドー糖利用の抑制、血糖値が200mg/dlになることを示している。図7には個別にエピネフリン、グルカゴン、コルチゾールを投与した時の血糖値、ブドー糖産生、血中インシュリン濃度が示されているが、エピネフリンによって血糖値の上昇がみられるが130mg/dlまでである。

図8はエピネフリン、グルカゴン、コルチゾールの3者を投与した時の所見であるが、3者が加わるとインシュリン産生が増えているのに糖産生の増加が持続するようになり、糖のクリアランスが低下し血糖値が200mg/dl以上となっている。

いずれにしても“pseudodiabetes”, “glucose intolerance”, “insulin resistance”という状態がみら

れ高血糖を示すのに末梢での糖利用は抑制された所見がみられる。Embden-Meyerhof経路でfructose-6-リン酸のリン酸化がこの経路の代謝速度を調節している。アシドーシスになるとこの律速酵素であるphosphofructokinase活性が抑制されて高血糖になることも考えられる。代謝性アシドーシスの補正は大切だし、生体での嫌気性代謝の度合はショックの重症度に比例することも示されている。

2) 高血糖と体液バランス

出血ショックでの高血糖の生理的意義を強調したJärhult⁽³¹⁾⁽³²⁾の一連の論文は興味深い。出血ショックでの高血糖で血液の浸透圧が上昇すると、血管が間質液に対し高浸透圧状態となり組織間液から血管床に水分移動が殊に出血早期におこり、出血で減少した血液量を補充していることを示している。これは筋肉で特に著しい現象である。

Wiggersの方法で平均血圧を50mmHgに保って動静脈血の血漿浸透圧を経時的に測定した。

動脈の血漿浸透圧は出血後まもなく上昇し始め、約20分後には最高値となり(約20mOsm/kgH₂Oの上昇)、90分後でもこの値が維持された。他方大腿静脈血では血漿浸透圧の上昇は徐々に60分後になって

動脈血浸透圧と一致した。図9は出血ショックで低血圧の度合に応じて高血糖が著しくなり、これによって血漿浸透圧の上昇が決まってくることが示されている³²⁾。30mmHgでは血糖値以外の因子が末梢では働くがショックでの乳酸、Kの血中増加によると考えられる。

出血早期に末梢とくに筋肉領域で動静脈間血漿浸透圧較差が生じるのは何を意味するかの解明を次のように行なった。ネコの後肢筋をおのの一本の動脈、静脈のみで灌流するような標本を作成し、後肢筋標本での血管系への交感神経支配および血中カテコラミンの影響を除外して静水圧の低下による水分の血管内外の移動の因子を除いた。こうした状態で出血を行って50mmHgの血圧を維持しながら動脈、静脈の血漿浸透圧を経時的に測定した。同時にplethysmographyを用いて後肢筋標本で毛細血管内外での水分移動を記録した。この結果、出血初期より動静脈間血漿浸透圧較差が出現するが、その較差は約20分で最大となり60分後にはほぼ零となった。この時の筋組織より毛細管内への水分の流入量の経時的变化をみると、動静脈間の血漿浸透圧較差の経時的变化と一致していた。

こうして Järhult³³⁾は出血ショックの早期での高

血糖によって筋肉での組織液が血管内への移行及び細胞膜を介して細胞内液から細胞外液に、細胞外液の高浸透圧のために水分が移行する機序が働いていることを強調した。出血ショックでは肝血流が比較的維持されているが、出血ショックで肝でのブドウ糖新生が亢進していることと密接に関係している所見である。

Menguy³⁴⁾はこの点をさらに進めて血糖と循環血液量の関係を検討した。栄養良好群と飢餓群の2群で出血をさせて、体重の25%にあたる出血後の血圧の回復の度合いと血漿量の回復状態をみた。図10にみるように60分後には血漿増量効果は栄養良好群では消失してくるが、はじめの60分までは血漿の増加が認められた。この説明として高血糖による高浸透圧が出血初期にみられるが、60分後には間質液中にも糖が移行して高血糖は続いて、血液と間質液間の浸透圧勾配が消失して間質から血管内への水分移動が停止するためだと説明している。

これに対して飢餓状態での出血では高血糖がことなく脱血直後からの血圧上昇も遅いし、血漿量の回復も僅かである。

これも出血ショックで高血糖の生体の homeostasis としての意義が、エネルギー補給の基質とし

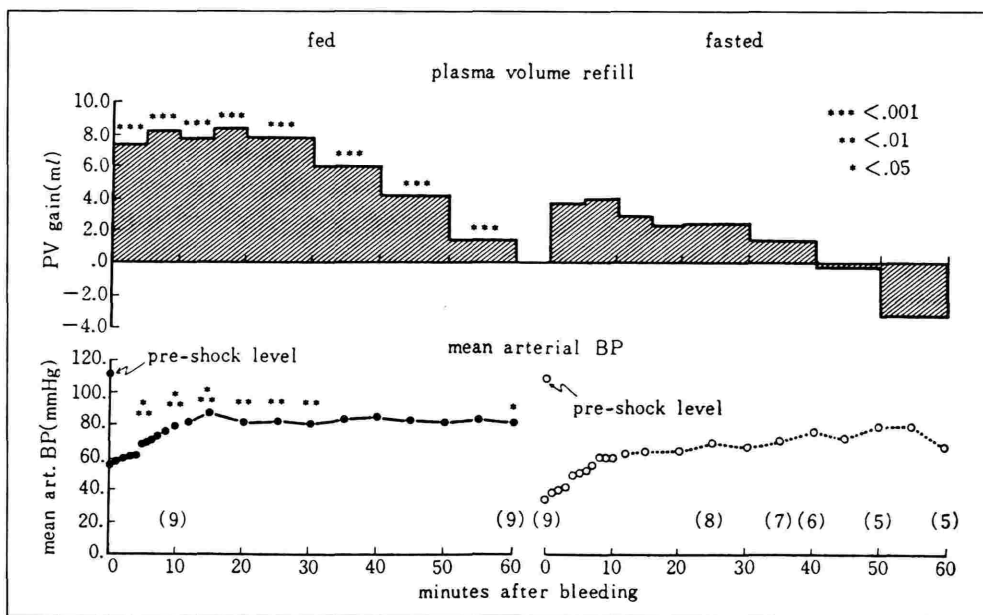


図10. 絶食時および動物での出血後の血圧変動の差と血漿量の変動³⁴⁾

だけでなく、溶質として働いて循環血液量の維持の面でも大きな役割を果たすことを示した報告である。ショックでの高血糖に関する homeostasis の立場からみてもこのように考え方が変わることが示唆されて興味深い。

§ 血流分布と homeostasis

1) 全身血流分布

循環血液量が低下し血圧が下降すると、末梢循環調節機構が働いて組織灌流を回復させて、組織 hypoxia を防ごうとする。出血性ショックでは末梢血管収縮が著明になるが、交感神経刺激状態が血圧受容体刺激を介して出現する。ただこの血管収縮が必ずしも全身で均等に起こるのでなく、臓器により血管収縮の度合いが異なってくる。血流分布の "centralization" と呼ばれる次のような所見がみられ

る³⁵⁾³⁶⁾。ショック発現当初は筋肉、皮膚の血管の収縮の度合いが著しく手足が冷感、蒼白、湿潤になる。ショックで減少した心拍出量を体内で少しでも重要な臓器により多く配分しようとして、各臓器毎への血流の配分状態が変わってくるためである。腎血管抵抗の増加も著しいが、内臓臓器も軽度血管抵抗が上昇する。脳、冠血管抵抗はごく僅かしか変化しない。

ショックでこの血管収縮の差は末梢血管壁でのカテコラミンの α , β 受容体の数と密度とその感受性に差があることや、組織ごとの酸素需要度や酸素欠乏や代謝産物 (CO_2 , 乳酸など) が血管緊張度に及ぼす度合の差などがあげられる。

出血性ショックの血流分布に関する研究は数多く発表されているが筆者らの成績を示す³⁷⁾³⁸⁾。貯留びんに採血してその高さを調節して血圧を 50mmHg

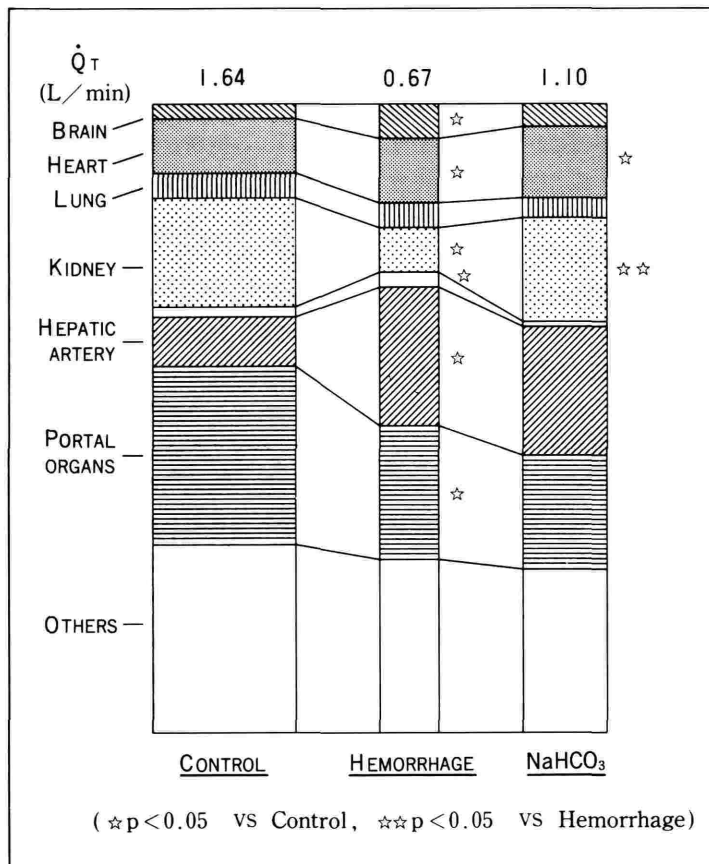


図11. 出血ショック及び重曹補正での血流分布率，血流量の変動

に維持するようにして一時間放置した。対照時、脱血60分後の血流分布率、血流量をそれぞれの時点で左心に注入したradioactive microsphereの放射能の総量と各臓器毎の放射能との比から求めた分布率及びこれにそれぞれの心拍出量を掛けて求めた血流量として算出した。このmicrosphereは15~50ミクロンのサイズで左心に注入すると末梢でトラップされ、再循環しない。血流量をこのトラップされる粒子の量、すなわちその放射能のカウントから求める方法である。さらに60分後に代謝性アシドーシスを重曹で補正した後の心拍出量、血行動態と共に血流分布率、血流量も求めた。

アシドーシス補正直前の60分経過後の測定値を出血時点としてとり、出血直後の血流分布のデーターは省略する。

アシドーシスの補正により出血で下降していた循環動態が明らかに改善された。血流分布率及び血流量の変動をみると図11のようになり、出血ショックで心拍出量が低下した時は心筋、脳の血流分布率が増し、腎、内臓の分布率が低下して肝（動脈）血流分布率の増加も著しいが、その他の部の筋肉、皮膚などは減少している。

2) 腎血流分布、腎内血流分布

重曹によるアシドーシスの補正により心拍出量が出血時より改善されるが、腎血流分布率は出血時に比べ増加し、心筋の血流分布率も対照的に比べ出血時と同様に増加している。

腎血流の特異的な増加は重曹投与により HCO_3^- が増加してbuffer actionが働き、アシドーシス状態が改善して心収縮力が改善することに加えて、ショックに陥って血中に上昇してくるカテコラミンに対する血管反応性が増加したことが考えられる。さらに他の臓器血流よりもこの腎血流の増加の度合いが著しいのは、重曹が7%と高張でこの Na^+ が体内に負荷されたことに対する腎の Na 排泄機能の亢進により腎血流も増加したことが考えられる。ただこの反応が重曹投与後の早い時期から起りうるかどうかの疑問はこのころ。

腎血流が出血ショックで低下するが、これは出血による心拍出量低下、腎血管の特異的収縮、灌流圧

の低下の3因子のために起こってくる。急性腎不全は重症出血での合併症として警戒されているが、これは腎組織虚血による重大な結果と考えられる。乏尿性腎不全がその特徴である。腎内臓器血流分布も変化してくるが、出血で腎での血流は皮質表層から旁髄質部、髄質外層へと血流の移動が起こる³⁹⁾。この機序は交感神経活動の亢進⁴⁰⁾、レニン-アンギオテンシン系の関与⁴¹⁾、血管内皮細胞の腫脹、血管内フィブリン沈着などがいわれる。出血ショックで腎血流量の減少よりもさらにGFRの減少の度合いが大きいことの説明として、糸球体が数多く存在する皮質表層から糸球体が少ない旁髄質部方向へ血流再分布が起こり、腎血流全体としての減少の程度に比べGFRの減少度が強くなることがあげられる。

これはouterおよびinner cortexにあるcortical nephron部を流れる細動脈のmyogenic toneに差があり、inner cortexの細動脈では血中カテコラミン上昇や腎神経の直接刺激による血管収縮に打ちかって、血管抵抗を下げて血流を維持するauto-regulation機構が働くためであろうとされている⁴²⁾。

3) 肝血流、肝内血流分布

肝は肝動脈と門脈の両方から血液を受けているが、肝動脈30%、門脈70%の血液配分だが酸素供給は50%づつと云われる。各種ショックで門脈系血流が減少しても、肝動脈血流量は不変又は肝動脈血流分布率は増加した状態がみられる。図12は筆者らの出血ショック、エンドトキシン・ショック及び交感神経遮断剤のtrimeptaphan (Arfonad[®])による低血圧時の総肝血流、門脈血流及び肝動脈血流の心拍出量に対する分布率を対照時に対する変化率として示した成績である⁴³⁾。この3型とも門脈血流分布率の低下と肝動脈分布率の増加がみられ総肝血流分布率は対照時と変わらない。

このように肝動脈血流がショック時に比較的良好に保たれている間は肝への酸素供給も維持され、またショック時の代謝障害による各種中間代謝産物の解毒、分解も行われる。肝動脈血流がショック時に門脈系よりもよく維持されるのは交感神経刺激に応じてこの血管反応が相対的に少ないためかもしれないが、ショックでの各種代謝産物の解毒のため網内系

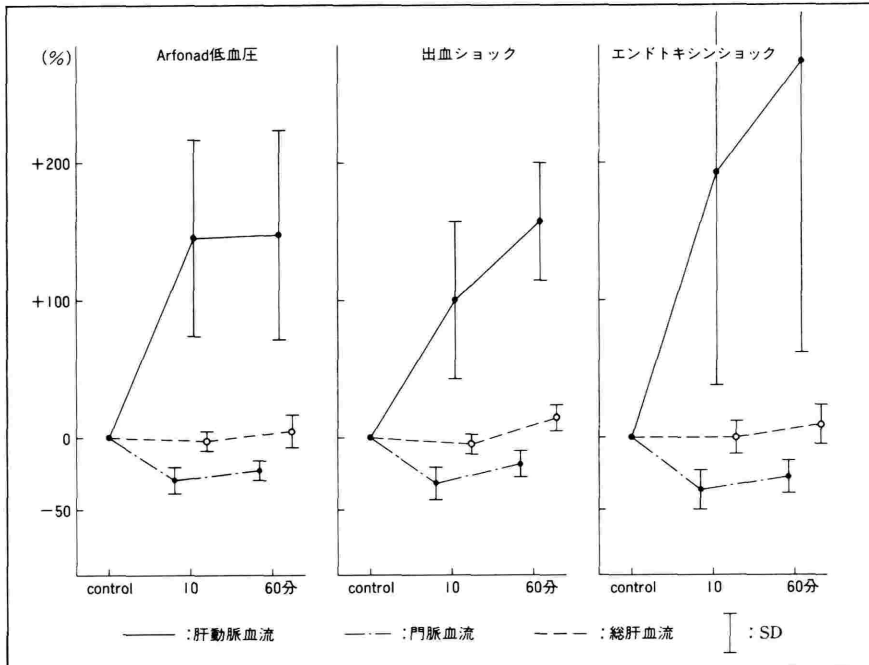


図12. ショックでの総肝血流，肝動脈および門脈血流分布率の変化

賦活が起ったことも機序と考えられる。

Slater⁴⁴⁾は図13に示すように出血ショックでの総肝血流，門脈血流，肝動脈血流を出血ショック中及び還血後と経時的に追っている。Aは対照時，Beは出血直後，B_{late}は出血ショックの続いた時，D₁は還血直後，D₈は還血8時間後であるがそれぞれの時期の心拍量に対する割合でみると，出血の進行につれて肝動脈血流の割合は増加し門脈血流の割合は減少するが，総肝血流の割合は増加していて還血後もこの所見がみられた。ショックという生体への侵襲の影響が還血後も残っていると考えられる。血流量自身の変動をみると図14のようであり，心拍量は出血で減少し還血で完全ではないが回復してくるが，門脈血流の出血時の減少はその時の心拍量の減少度より大である。この時に肝動脈血流が増加し（ショックが進行しても増加している），このために総肝血流量は出血時及び還血時でも心拍量の低下よりも多めに維持されている。この肝血流が出血初期及び進行期でも維持される機序は，初期では交感神経刺激に対して他の臓器の血管に比べこの部の血管平滑筋が収縮しないためであり，ショック進行時には

代謝産物による血管拡張が加わるのだろうと考察している。

出血ショック時及び還血時の肝内血流分布も検討されているが，出血ショックが進行すると肝の長い動脈枝の末梢葉にいたる血流配分率が減少し，しかも還血後もこの傾向がつづいている。これに対し短い動脈枝の肝門部の血流配分率が増している（図15）。これはショックで肝動脈血流が増加するように働いても必ずしも均等な肝内血流分布を示さないことは，ショックでの網内系機能障害を招く因子として肝血流の量だけでなく分布という質的因子も考慮する必要があることを示す所見である。

4) 門脈系

消化管，脾などの門脈系血流はショックの進行につれて減少してくるが，この面でのショック進行に関するトリガーとして動物実験で腸管粘膜纖毛の壊死，これによる腸内細菌の血中移行による菌血症の出現がFine⁴⁵⁾らにより云われたが，これも腸管血流の低下，これに引き続く組織酸素欠乏の証明にされている。これとは別に腸管壁の虚血により心筋抑制能のある因子が産生されたとした Haglund⁴⁶⁾の "in-

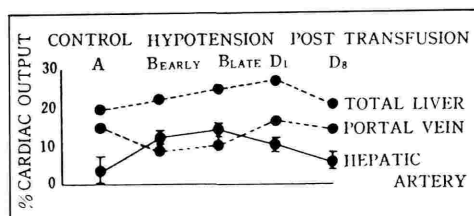


図13. 出血ショック及び還血時での肝動脈、門脈、全肝血流の血流分布率の変動

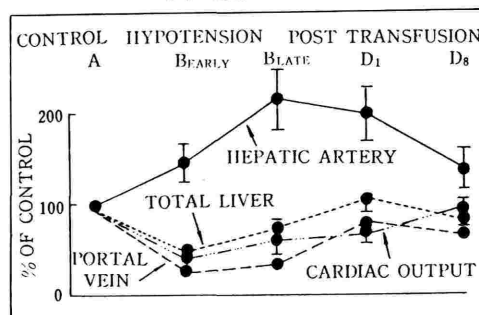


図14. 出血ショック及び還血時での心拍出量、肝動脈、門脈、全肝血流の変動

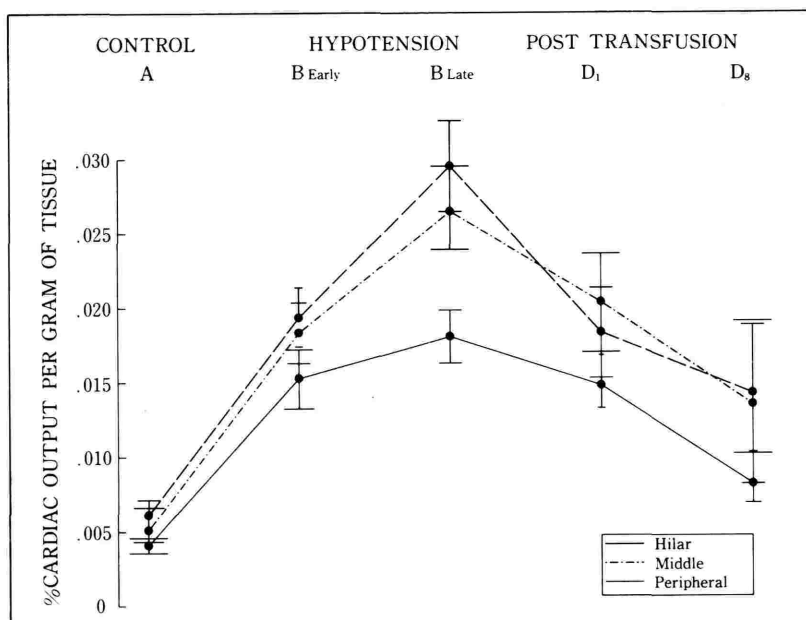


図15. 出血ショックでの肝内血流分布

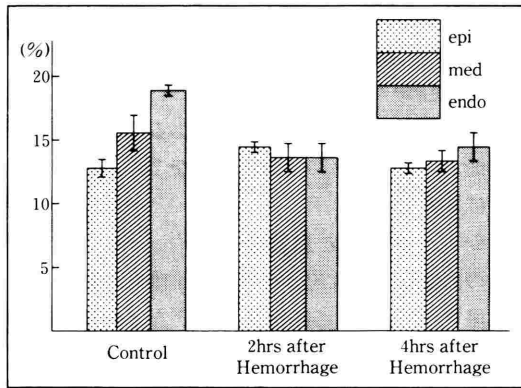


図16. 出血ショック時の心筋内血流分布

testinal factor”の説明にもなる現象である。しかしこれは MDF とは分子量、起源などで異なっている。脾の虚血が MDF (心筋抑制因子) の産生をもたらし心筋抑制を起しショックを増悪させる悪循環を招くとされている。この詳細は文献を参照されたい⁴⁷⁾。Nagler, Levenson⁴⁸⁾らは PTLF (passively transferable lethal factor) を提唱したが白血球をその起源としている点では異なるが心機能抑制による悪循環を起す点は同じ考えである。網内系の血流低下のためにショックでは網内系機能が抑制されるが、この他に特異的に網内系機能を抑制する毒性物質 (RDS=reticuloendothelial depressing substance) がショック時に門脈系で産生される機序⁴⁹⁾と血漿オプソニンの減少による機序⁵⁰⁾が加ってくる。

5) 冠血流

ショックでは冠灌流圧が低下してくるし、心室拡張圧は不変かショックが進行して心不全がくると上昇してきて、このため冠血流はショックの進行につれて減少する。さらにこの血流量減少は心筋内で均一に生じるのではなく冠血流は不均等な血流分布を呈してくる。冠血流は心筋の心外膜側 (外層) から心内膜側 (内層) に向けて流入しているが、冠灌流圧の低下と心室内圧の上昇により心内膜部の心筋血管抵抗が増大して、外層からの血液の流入が減少してくる。出血ショックでの心筋内血流分布の変動を図16に示す⁴³⁾。これでわかるようにショックの発生直後から内層への血流低下が起こっている。これは冠灌流圧の低下によって起った結果で、心室内圧の上

昇はきてなくても内層の血流量は減少してくることを示している。

Hackel⁵¹⁾, Ratliff⁵²⁾らはショック時の心筋の病理所見として zonal lesion と内膜側の心筋での出血斑が特徴だとしているが、この出血斑が血流分布の減少した内層部に多いという点は、心筋内血流分布の異常の発生という病態生理学的所見を支持するものである。ショックは心不全と異なり左室充満圧上昇により心内膜層への血流低下がくるのではなく、拡張期での myocardial tissue pressure⁵³⁾の低下により心筋内血流分布が変り、内膜層血流/外膜層血流比 (I/O 比) が低下することも示されている。Carlson⁵⁴⁾らも出血性ショックでの心筋内血流分布をみてショックの進行につれて I/O 比が1.0から0.76と低下してくることを示し出血ショックでは心筋浮腫がきて心筋内膜層が虚血になることを示した。

6) 横隔膜血流

ショックは過換気を示す臨床像が多い。さらにショックの進行につれて呼吸の異常が生じる。これは肺内での異常すなはち ARDS と称される肺胞、気管支及び肺循環での異常が主になると考えられている。他方心源性ショックでの呼吸の異常は呼吸筋疲労により呼吸が維持できなかった状態だと云はれる。すなはち横隔膜血流がショックで低下して、横隔膜筋のエネルギーの維持が困難になってきて呼吸不全がおこることが Aubier⁵⁵⁾らにより提唱された。その後 Viires⁵⁶⁾らは心源性ショックでの血流分布をみて、人工呼吸を行って呼吸に要する仕事が減ると呼吸筋への血流が減ることを次のように示した。自発呼吸に放置すると心拍出量の21%が呼吸筋血流となるが、人工呼吸にすると3%だけとなる。この結果人工呼吸を行うと肝、脳、呼吸筋以外の筋肉への血流配分がより多くなることが示されて、血流分布からみてもショックでは呼吸管理で全身状態が改善されることが示された。出血ショックでも横隔膜血流が減少してそこの酸素消費量も低下してくることを示されている。⁵⁷⁾Hussain⁵⁸⁾⁵⁹⁾らは、エンドトキシン・ショックでも呼吸筋疲労により呼吸不全の発生がくることを強調し、呼吸筋を休ませることが唯一の治療であることと、横隔膜血流を人工呼吸で減

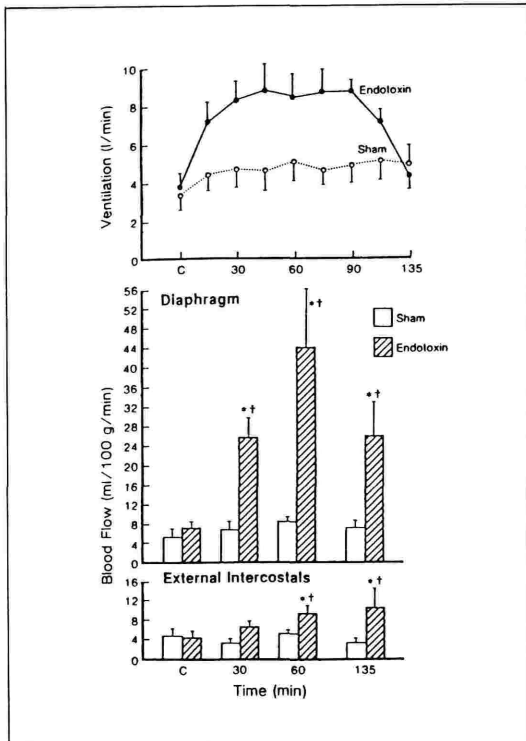


図17.エンドキシン後の換気量(上段)、横隔膜血流(中段)、肋間筋血流(下段)の変動。エンドキシン60分後に横隔膜血流は著明に増加している。

少させて他の臓器に血流が配分できるとショックの全身管理としても有効だとしている。図17は Hussain の示したエンドトキシン・ショックで呼吸量の増加がはじまり(自発呼吸)、これに応じて横隔膜血流が著明に上昇してくることが示されている。さらにこの血流増加だけでは $\dot{V}O_2$ の増加においつけない時には血液からの酸素の放出を増やす機序が働くが、これでもおいつかないと筋肉は嫌気性代謝に陥って呼吸筋疲労によって呼吸不全に陥ることが同様に強調された。

ショックでは呼吸の異常(コンプライアンス低下、気道抵抗上昇)のために、呼吸筋を異常に動かす努力が要求される状況が生じてくる。この時に無理に自発呼吸を続けると呼吸筋殊に横隔膜の疲労がくるが、それはその血流量の維持が困難になってくるからである。呼吸筋の仕事が増すとそれにみあって呼吸筋の血流も増加しなければならないのに、ショックでは心拍出量がもともと減少していて脳、心筋

などの重要臓器への血流の維持が困難になっているのに、さらに横隔膜血流が増すとますます重要臓器の血流維持が難しくなる。循環と呼吸の接点としての横隔膜機能と人工呼吸などによる横隔膜血流量の調節が、ショックの治療上大切なことが最近浮きぼりにされてきた。

7) ショック治療と血流分布

この出血による血流分布の異常が輸血、輸液により治療されて血圧、心拍出量、CVP などの日常臨床で観察するパラメーターが正常に回復した時に、血流分布はショック前の状態に回復するかどうかを McNamara⁵⁵⁾が検討している。

図18は McNamara の microsphere 法による血流分布の論文から引用したものが心拍出量、脳血流、腎血流、腸管血流をショック前(対照値)、出血ショック時、治療直後及び20時間後にわたり観察した成績である。実線は輸液、輸血により血圧を出血前値まで回復させた場合、破線は輸血により左房圧が出血前値にまで回復した場合の成績である。左房圧をショック前値にまで回復させるような輸液量は臨床では行われていないが、輸液をより補充して心臓にオーバー・ロードにならぬ量の規準として選んでいる。その結果では血圧は正常に維持されても心拍出量は減少して回復しないが、この時の血流分布では脳血流は回復したが、腎、腸管血流は減少したままで殊に腸管血流の減少は血圧を正常に維持した実線群だけでなく、左房圧を維持した大量輸液群(破線群)でも減少したままであった。この成績は出血ショック後は輸液療法が施されても内臓血流の回復がおそく、これが MOF に移行する誘因になりえることを示したものであり、この機序はカテコラミン、アンギオテンシンその他の内分泌機能による影響もあるが広い意味での細胞ショックといわれる細胞機能、膜透過性の亢進も関与しているかもしれない。

出血ショックでは循環血液量の減少により細胞外液から血管内に水分が移動してくるが、血液粘度は Ht 濃度により変り Ht 値が高いと粘度が増し、この流体力学的抵抗は血管径の変動による血管抵抗と共に血流抵抗の増加となってくる。末梢への酸素運搬は Ht 濃度で決まる血液酸素含量とそこを流れる血

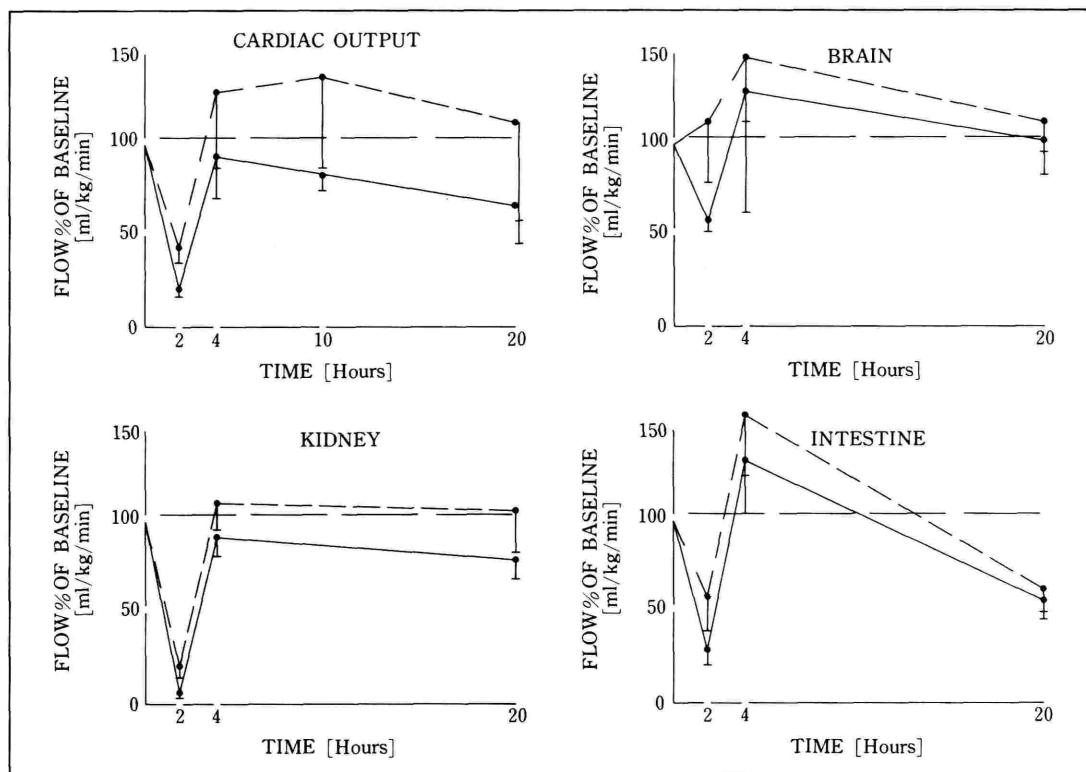


図18. 出血ショックの輸液による治療後の心拍出量、腎、脳、腸管血流の変化、実線は血圧を対照値に輸液で回復させた時、波線は左房圧が対照値まで回復するよう輸液した時

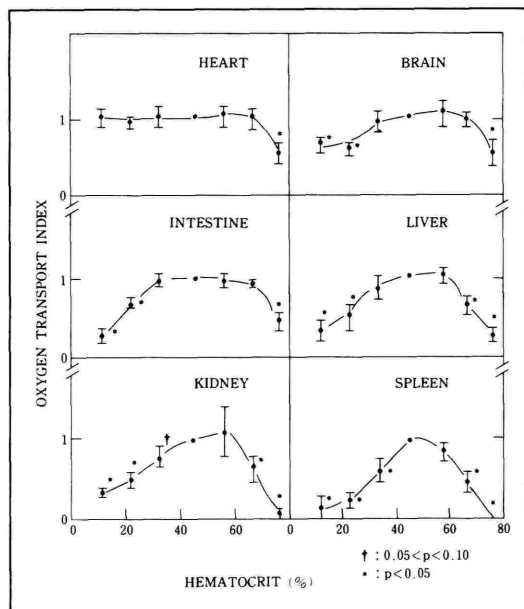


図19. 各臓器毎でのHt値変動による O_2 供給量の変動

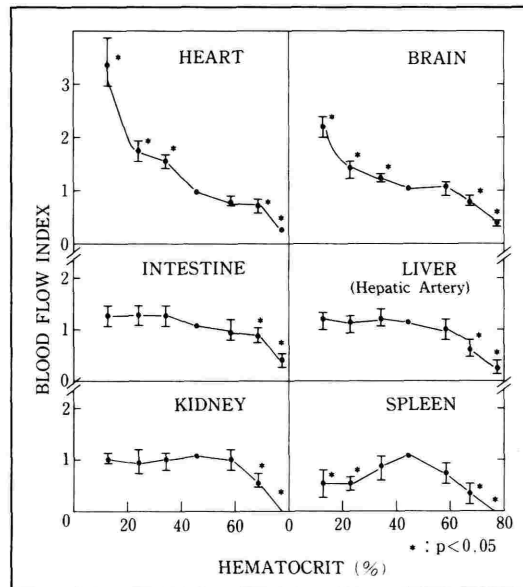


図20. Ht値変動による各臓器毎の血流量変動

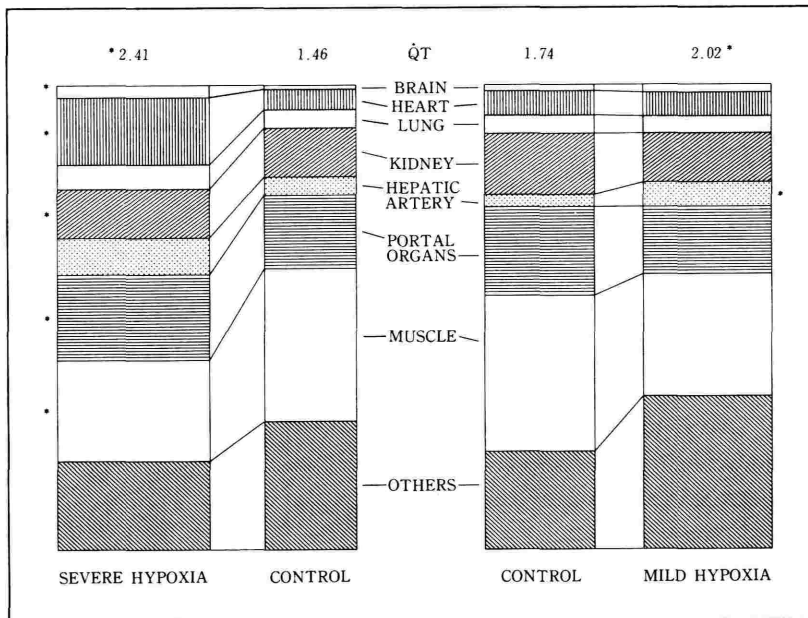


図21. Mild 及び severe hypoxia での血流分布率, 血流量の変動

流量とによって決まってくるが、この Ht 濃度の増減による血流抵抗の変動のために血流量が変わってくることで酸素運搬量も変わってくる。このため各臓器毎で Ht 値により血流量が変わるが、Ht 値の増減で血流量が大きく変る臓器と比較的一定の血流を保持する臓器とがある。酸素供給量（動脈血酸素含量×血流量）からみて最も効率のよい Ht 値を“optical Ht”と呼んでこれが臓器毎で同じかどうかを検討した。この実験では循環血液量は一定のままで Ht 値を変えて血流分布をみている⁶²⁾。

図19にみるように血液稀釈や濃縮で Ht 濃度が変わり単位血液当り酸素含量が増減しても、血流量、すなわち血管抵抗を調節して脳、心筋の酸素供給量は一定に維持されている。縦軸は Ht 値45%の時の酸素運搬量を1とみて変動率を示している。しかし消化管、腎などの他の臓器では酸素供給面で正常値を保てる Ht 値の範囲がかなり狭いことがわかる。

図20は図19を逆にみて血流量が Ht 値変動によりどう増減するかをみたものである。各臓器血流を Ht 値45%の時の各血流量を1として変動値をみているが、脳、心筋の血流量の増加が血液稀釈により著しくなるのがわかる。腸管、腎は Ht が低下しても血流

はあまり変わっていない。ショックでみられた血流分布の“centralization”が血液稀釈でもみられる点は興味深い。

§ 組織の酸素欠乏

1) 酸素欠乏の循環反応

酸素欠乏がくると血圧上昇、心拍出量増加が発生直後にみられる。これは中枢性因子によるが体循環系は血管拡張、肺循環系は血管収縮の反応を示すが、これで末梢への酸素供給が増し、肺での酸素摂取が効率よく行われるように働く。このときに末梢血管は均等に拡張するのではなく、臓器毎で拡張の度合いが異なってくる。局所の酸素需要に応じて血管拡張がくると、細動脈前括約筋が収縮するのに酸素が必要なのに、この酸素が欠乏するために括約筋が開いて血流の増加がくるといわれる。

ショックと酸素欠乏の生体反応に差があるか、homeostasisはどう働くかは興味ある点である。ショックでの血流分布と同じく酸素欠乏での血流分布を microsphere 法で検討した。

図21は Adachi⁶³⁾の急性酸素欠乏にしたときの血流分布である。軽度 hypoxia (10% O₂吸入)、重度 hypoxia (5% O₂吸入) 時の normoxia に対しての

各臓器毎の血流量の変動及びその血流分布率をみている。この実験は $Paco_2$ を一定にするよう人工呼吸を行って O_2 欠乏のみの影響をみている。

心拍出量は10% O_2 吸入で15%, 5% O_2 吸入で65%の増加となるが、この時の臓器血流の変化を normoxia と比較すると冠血流の変化が最も著明で軽度酸素欠乏で37%増加, 重度酸素欠乏で285%の増加であった。脳血流も増加するが、皮膚、筋肉の血流量は減っている。これを血流分布率でみると減少するのは内臓及び腎であるが、これは心筋、脳の血流分布率が大きこちらにシフトするためである。

筆者ら⁶⁴⁾は自発呼吸に放置して hypoxia を作成したが、この状態では過換気となり $Paco_2$, Pao_2 の両者が低下してくる。この時の血流分布率、血流量の変化を図22に示す。血流分布が有意に増加するのは肝、冠、筋肉であり、腎では減少するが、脳では血流分布は変わらなかった。ARDS のような病態では血液ガスは Pao_2 , $Paco_2$ が両者共に下降するが、脳血流は $Paco_2$ の下降のため減少傾向となり酸素供給面でもクリテカルになる。逆に慢性呼吸不全または CO_2 蓄積を伴った hypoxia では CO_2 による血管拡張のため脳の血流はかなり保たれると考えてよからう。さらに臨床では hypoxia がつづくことがあるが、この hypoxin が慢性になったら、この血流分布

のシフトが失調して重要臓器への血流の集中化が失われる autoregulatory escape⁶⁵⁾の発生を Wyler⁶⁶⁾らは検討した。慢性の hypoxia では急性の hypoxia の時に減少した消化管、肝の血流は開始前の値に戻っているが、hypoxia による局所での O_2 需要に応じた血管拡張と交感神経緊張のバランスで保たれている合目的的な血流分布が、くずれてくる可能性のあるのが示されたことになる。

2) 組織酸素分圧の意義と測定

血液中の PO_2 , PCO_2 を連続的に直接測定する方法が目ざされ開発が進められた。これを組織ガス分圧の測定に応用した装置が開発されてきた。組織ガス測定にあたってはこれが局所での組織ガスの性状だけでなく血流量によって変るとい点を忘れないでおきたい。

組織酸素分圧を決定する因子は血液による組織への酸素供給量と組織での酸素消費量とにより規定され、両者の差のような値と考えられる。図23に示すようにその部位での酸素供給量はそこでの血流量とその血液中の酸素含量により決まる。さらにその部位の血流量は心拍出量とその分布率により規定される。また血液酸素含量はヘモグロビン濃度、 Pao_2 , $Paco_2$, pH, 2,3DPG などによって決まってくる。これらの因子で規定される酸素供給量がプラス側に働き、その部の酸素消費量がマイナス側に働きこのバランスによって組織酸素分圧が決まってくる。

筋肉の酸素分圧の測定が臨床でも簡単に行われる。運動負荷などで酸素消費が高まるのでなければ、消費量は大きな変動がこない。この酸素分圧に対しプラス、マイナスに働く因子は個々に働くのではなく相互に影響しあっていることを忘れてはならない。たとえば過換気は動脈血酸素分圧、炭酸ガス分圧を変えるだけでなく、心拍出量、その体内分布率を変えてくる。さらに末梢組織での酸素消費量も変化させるなど多面的に働く。

組織の酸素消費をみると組織の虚血、ショックからの回復時には、虚血状況下での酸素欠乏状態から回復するためには正常以上の酸素の消費が要求され酸素消費量が増してくる。これは次項で詳しく述べる。エンドトキシン・ショックは組織での酸素利用が低下した状態であるが、逆に末梢循環で毛細血管

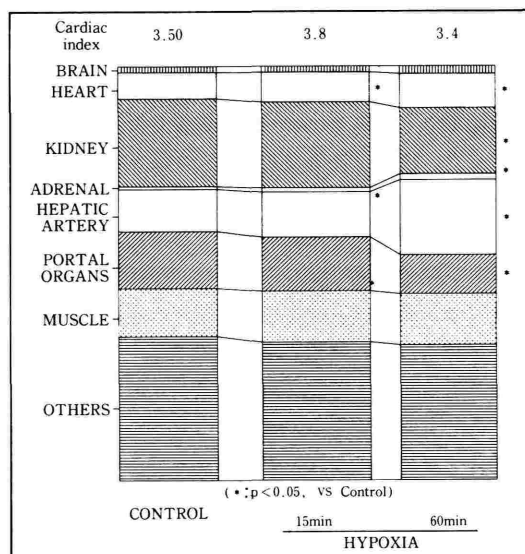


図22. Hypoxia, hypocapniaでの血流分布率、血流量の変動

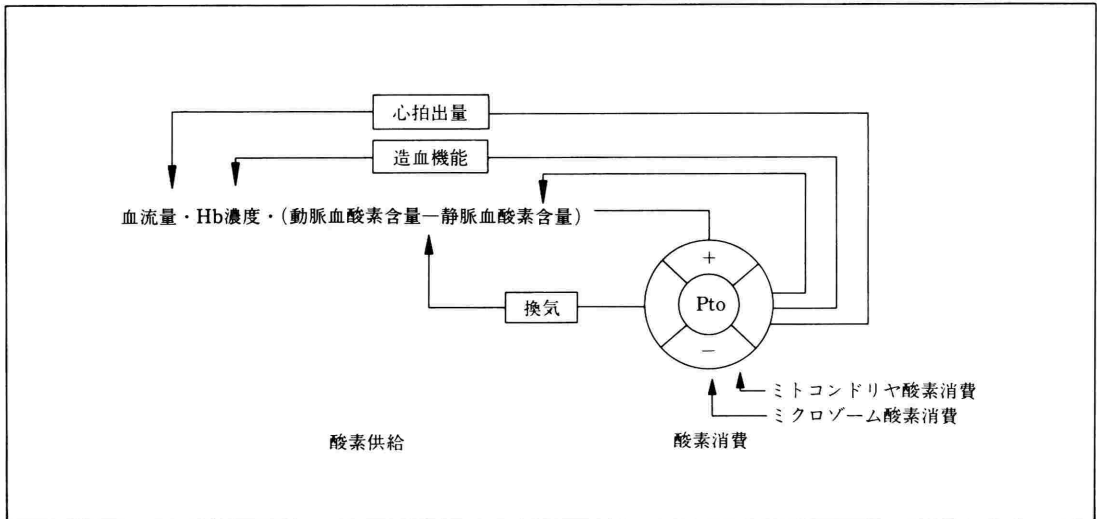


図23. 組織酸素分圧を規定する因子

をバイパスするシャントが開くことも組織 P_{O_2} に影響してくる。この場合は静脈血 P_{O_2} は高い値をとるのに組織 P_{O_2} は低値を示すことになり、これは P_{tO_2} の測定によらねば組織の酸素化状況はわからない。

組織炭酸ガス分圧は酸素分圧とは逆の関係で決まる。すなわち組織で産生される炭酸ガスの量とそこから静脈系に洗い出される量の差と考えられる。そこで血流量が低下すれば産生量と同じでも組織炭酸ガス分圧は上昇してくる。出血ショックでは組織酸素分圧は筋血流の低下を反映して下降したままであるが、筋肉組織炭酸ガス分圧はショック初期に動脈血炭酸ガス分圧の下降に応じて一過性に下降するが、その後は直線的に上昇してくる。これは末梢血流の低下による組織から静脈への炭酸ガスの移行が減少して貯留したためと、酸素供給の低下により嫌気性代謝に移行して乳酸産生の増加に対して HCO_3^- が利用されて、 $H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$ となり CO_2 がそのまま組織に貯留する機序も云われている。

組織ガスの異常所見としては組織酸素分圧が下降し、組織炭酸ガス分圧が上昇するパターンが多いがこれには次のような原因が考えられる。① 局所の血流量の減少がその原因になる。このため酸素供給量が減少し組織酸素分圧は下降するし、また静脈への炭酸ガスの洗い出しが少なくなり組織炭酸ガス分圧は上昇する。② 換気が減少すると動脈血酸素分圧

は下降し、炭酸ガス分圧は上昇してくる。すると組織への酸素が低下し組織酸素分圧は低下するし、動脈血炭酸ガス分圧の上昇により組織炭酸ガス分圧との較差が狭まり組織炭酸ガス分圧は上昇してくる。

③ 組織の代謝が亢進して酸素消費量が増し、炭酸ガス産生が増した場合。

しかし組織ガス測定はそのセンサーの挿入された部位の状態を測定するもので、生体の組織すべての状態の情報ではない。これが逆にこの測定によりえられる情報の特長であり、個々の組織の変化を比較することで血流分布、代謝変動まで含めた総合指標にもなりうる。

組織 P_{O_2} 、 P_{CO_2} センサーには質量分析計がまず応用された。これは呼気ガス分析の手段として開発されたが、このガス・サンプリングの先端を拡散膜でおおって血液ガスを連続モニタする開発がなされた。シリコン膜で先端をおつっていたが、組織ガス用にはテフロン膜を拡散膜として応用される。このセンサーは挿入部位の周囲組織からのガスのサンプリング量を低くおさえており組織のような流れの少ないところでも測定できる。これはセンサー1つで酸素、炭酸ガスその他のガスを同時に測定できる利点もある。ただ質量分析計の本体が高価、センサーの耐久性、センサーの太さなどの問題で次のポラログラフィ電極の原理の装置が主流になってきた。

1. Reduced Pulmonary O₂ Uptake
 - A. Reduced ambient Po₂
 - B. Global alveolar hypoventilation
 - C. Regional reduced ventilation, perfusion intact
 - D. Absent regional ventilation, perfusion intact—alveolar shunts
 - E. Pulmonary intravascular shunts
 - F. Intracardiac right to left shunts
 - G. Reduced cardiac output with right to left shunts
 - H. Diffusion limitation—probably does not exist
 - I. Spurious hypoxemia related to altered temperature
 - J. Spurious hypoxemia related to leukocyte larceny
 - K. Decreased affinity of Hb for O₂
2. Reduced Blood O₂ Delivery
 - A. Reduced pulmonary O₂ transport
 - B. Reduced effective Hb concentration
 - a. Reduced erythrocyte mass
 - b. Reduced hematocrit
 - c. Increased carboxyhemoglobin
 - d. Increased methemoglobin
 - e. Cyanohemoglobin
 - C. Global hypoperfusion (reduced cardiac output)
 - D. Regional hypoperfusion
 - a. Maldistribution of cardiac output
 - b. Ischemia
 - i. organic
 - ii. functional
 - c. Systemic arteriovenous shunts
 - E. Abnormal rheologic properties of the blood
 - a. Individual erythrocyte abnormalities
 - i. reduced surface/volume
 - ii. abnormal erythrocyte content
 - iii. stiff erythrocyte membranes
 - b. Bulk erythrocyte changes: viscosity
 - c. Leukocyte abnormalities
 - i. leukocyte aggregates
 - ii. bulk leukocyte changes: massive increase in number
 - F. Increased affinity of Hb for O₂
3. Reduced Capillary O₂ Transport
 - A. Reduced capillary cross-sectional diameter
 - i. absolute reduction
 - ii. relative reduction
 - B. Thickened capillary walls
4. Reduced Interstitial O₂ Transport
5. Reduced Transcellular or intracellular O₂ Transport

表1. Hypoxic dysoxiaの分類

ポーラログラフィ電極では電極の小型化，応答性の向上が重要な課題になる。組織酸素分圧測定用として三菱レーヨン社製が市販されている。分離型の

ポーラログラフィ電極である。その他ユニーク・メデカル社とエム・ティ技研社がOxigraph Monitorを市販している。センサーの原理は電気分解反応を利用したポーラログラフィ法で膜付白金電極を使用している。外国製ではOrange Medical Instruments社が血管内酸素分圧連続測定用装置を市販している。組織表面酸素分圧測定用電極は眼の結膜の酸素分圧測定用がつくられていて，さらに他の臓器，組織の表面酸素分圧測定用センサーも開発されている。

3) dysoxia

末梢にまで酸素が運ばれば必然的に組織で酸素が利用されるのか，あるいは末梢にとどいても利用がうまくいかないことがあるのではないかと疑問が出された。この組織レベルでの酸素利用の異常はBarcroftが“histotoxic anoxia”として紹介したが，組織での酸素代謝の異常は組織中毒(histotoxic)な状況でなくても発生するので，これは必ずしも適切な名称とはいえない。

“hypoxemia”とは血中の酸素不足を意味するのであって，血中酸素含量が減少して組織での酸素の利用が低下しても，組織での酸素代謝が異常になっていることを意味しない。このhypoxemiaの表現では組織酸素の利用能の異常を示すことは難かしい。

“hypoxia”は組織での酸素の減少または酸素減少状態を意味するが，この組織での酸素代謝の異常は酸素が正常かむしろ十分ある状態でも起こりうるし，逆に組織の酸素利用は中等度のhypoxiaでも正常に行いうる。

組織での酸素利用の異常を他の病態と区別した病態として示すのに“dysoxia”なる名称がRobin⁶⁷⁾により提唱された。彼はこれで患者の機能低下を招く一義的な異常を明確にできるとし，異なった原因も統一できるアプローチになるとした。

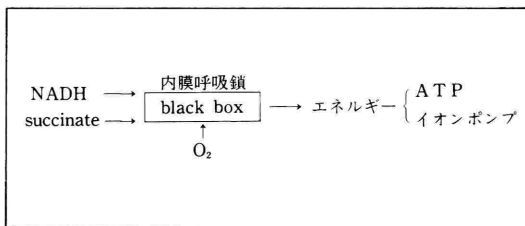
Dysoxiaはhypoxic dysoxiaとnormoxic dysoxiaとに大別できるが，前者の分類を表1のようにしている。hypoxic dysoxiaは酸素の運搬，供給が減少して細胞での酸素利用が低下した場合である。これは①，肺での酸素交換異常 ②，血液の酸素運搬異常 ③，末梢毛細管での酸素交換異常 ④，間質組織での酸素交換異常 ⑤，細胞膜及び細胞内で

の酸素交換異常と分けられる。

Normoxic dysoxia は細胞内の酸素代謝異常で、酸素の供給は正常なのに組織での酸素利用が抑制された場合である。細胞の酸素消費の70～80%はミトコンドリアで消費されるが、ミトコンドリアの機能、構造の変化により酸素が利用できないために起こるのだが、Robin⁶⁸⁾はこのために生じる疾患を数多く分類、記載しているのも参考になる。エンドトキシン・ショックはミトコンドリアの機能低下のために $\dot{V}O_2$ が低下する⁶⁹⁾と考えられこの分類の中に入る。これらの疾患では O_2 供給が正常に維持されても $\dot{V}O_2$ の低下がつづくので、 $\dot{V}O_2$ が O_2 delivery により規定されなくなる。このような normoxic dysoxia の改善は単に呼吸、循環の改善だけでは不十分だし、その予後も悪く今後さらに研究、解明されるべき分野である。

4) ミトコンドリア機能と酸素欠乏

酸化的代謝は自由エネルギーの主な産生源で、酸素欠乏により細胞機能には重大な障害が生じる。



この細胞でのミトコンドリアの内膜機能は上のようになるが、black box として内膜機能が示されている。この black box は内呼吸の場で、NADH から酸素にまで電子が伝達される直列の酸化・還元反応と考えられる。酸素は最終の電子の受容体なので、この酸素が利用できないと呼吸という過程が停止してしまう。このミトコンドリア呼吸とリン酸化とが共役した状態で進むので、もし呼吸が止まるとエネルギーの産生が止まり細胞の死となる。

酸素の直接の反応は cytochrome oxidase (cyt a₃) との間で行われるが、この oxidase は酸素を直接還元する還元剤となってくる。

この酸素欠乏についての研究は臓器を摘出してミトコンドリアを分離して機能を見るようにする方法

がとられたが、呼吸鎖の各構成因子の酸化還元状態の定量的測定がなされている。酸素欠乏ではこの呼吸鎖のチェーンが cyt a₃ から逆方向に順次還元型の割合が増してきて、やがて NAD にいたるすべてが還元状態になってしまう。

このミトコンドリアの酸素欠乏状況を in vitro だけでなく in vivo で呼吸鎖の最後に位置する cyt a₃ の redox level からみる試みがなされた。NAD の蛍光測定は小林⁷⁰⁾、吉武⁷¹⁾、Jöbsis⁷²⁾が開発している。NAD の in vivo での酸化還元状態の測定から、この還元側への移行がミトコンドリアの PO_2 のクリテカルな低下を示す指標と考えられる。ただこの NAD、NADH の redox level はミトコンドリア以外のチトプラズマの影響を受けるほかに（この因子は比較的少なく全体の80%はミトコンドリア由来といわれる）、① PO_2 レベルの影響による変化、② ミトコンドリアの電子伝達系とエネルギー変換能の能力自身の異常によって変ってくる。したがって NAD の redox の変動の解釈にあたってはこの両者の影響をも考慮せねばならない。

in vivo で cytochrome C oxidase の redox state を測定する試みもなされている。Kariman⁷³⁾⁷⁴⁾らは anoxia にしたときの脳 PO_2 と脳 cyt a₃ の redox state を比較した。図24は横軸に組織 PO_2 、縦軸に cyt a₃ の還元状態をとり比較している。短期間(15分)の anoxia にして空気呼吸に切り換えた時の経過を追っている。anoxia 時は phase I、空気呼吸に切替った回復期が phase II A、II B、III の3段階をとっている。phase I の anoxia では Pto_2 の低下と cyt a₃ の還元%の増加がみられるが、cyt a₃ の還元の割合が Pto_2 の低下よりも先行している。したがって in vivo で cyt a₃ の redox state が測定できれば Pto_2 より組織 anoxia の指標としてより鋭敏だといえよう。

興味あるのは anoxia からの回復初期には cyt a₃ は anoxia 開始前の redox level よりさらに酸化側へと移行し (phase II B)、 Pto_2 がコントロール値に戻った時に最大の酸化状態が生じることである。

この説明に Chance⁷⁵⁾ の in vitro でのミトコンドリアでの $\dot{V}O_2$ を決定する次の関係式が参考になる。

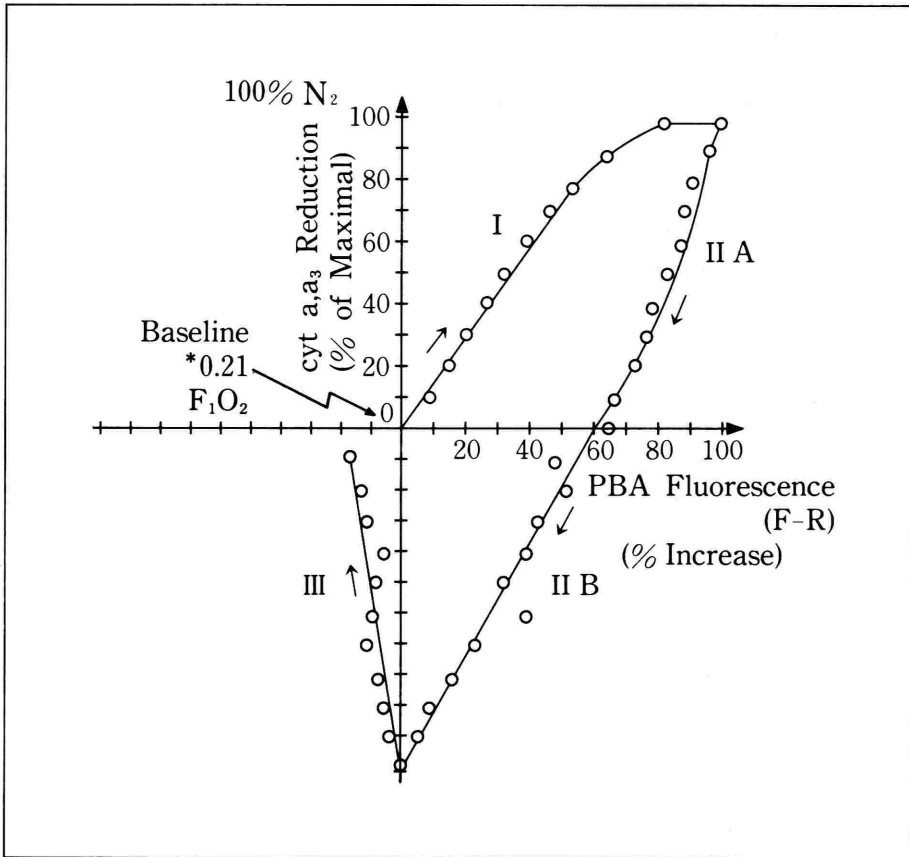


図24. Anoxia および回復時のPtO₂, cyt a₃の還元状態の比較。

$$\frac{d(O_2)}{dt} = \text{const} \times [O_2] \times [\text{cyt } a_3^{++}]$$
 の関係により組織酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) が決まること、すなわち還元型 cyt a₃ (cyt a₃⁺⁺) と酸素との反応で $\dot{V}O_2$ が決まることを意味する。ATP が ADP と Pi に分解されると、これに伴い電子伝達速度が増して cyt a₃⁺⁺ の産生が増す。もしここで O₂ が減少していると O₂ との反応が進まず cyt a₃⁺⁺ の形で蓄積してくる。このため O₂ 濃度が低下しても代償された状態になり、 $\dot{V}O_2$ が減少してこない。ヒトでの成績で PaO₂ が 35mmHg と低下しても⁷⁶⁾、210mmHg と上昇して⁷⁷⁾も脳酸素消費量の変化がこないのはこの“cushioning effect”のためといわれる、anoxia のストレスが加わった後で O₂ 供給が再開されると cyt a₃ の O₂ 利用能が上昇してくるのが phase II である。この説明は cyt a₃ と O₂ との親和性が anoxia

後で増大したためと考えられる。さらに anoxia 後に Pto₂ が増加するのは血流増加がくるためと、anoxia 後の急性期をすぎると cyt a₃ の O₂ 親和性が正常になってきて、O₂ 供給がこのため相対的に過剰になる (phase III) ためであろう。

出血ショックについてもこの in vivo での測定がなされている⁷⁸⁾。出血ショックによる虚血、酸素欠乏後に回復する群では虚血期間中に生じた障害を代償するために血流回復後のある期間は $\dot{V}O_2$ が増大することが必須となる。このためには cyt a₃ が hyperoxidation の状態になることが要求される。逆にショック後に死亡する群では cyt a₃ の酸化が十分でなく、cyt a₃ の酸化という adaptation がみられなかったことが示された。

侵襲が加わった後ではミトコンドリア呼吸のレベ

1. Neural event monitoring (NEM)
2. Nuclear magnetic resonance (NMR)
3. Microelectrodes for intracellular pH
4. Noninvasive monitoring of oxidation-reduction state of cyt a₃
5. Tissue Po₂ electrodes
6. Pyrene butyric acid Po₂ activities
7. Nuclear imaging of intracellular pH using labeled tertiary amine selenium
8. Combined intracellular O₂-K⁺ electrode
9. NADH-flavoprotein fluorometer
10. Flying spot scanner for flavoproteins
11. Positron imaging for deoxyglucose
12. Rhodamine dyes to examine mitochondrial transmembrane potential

表2. Some approaches to monitoring dysoxia

ルの面からも $\dot{V}O_2$ を正常以上に維持することが重要なことが示された。このようなより精密な生化学的手段も組み込んで侵襲に対する生体反応を測定することが今後進んでいくと思われる。表2はRobin⁶⁷⁾が dysoxia をモニターする手段として今後期待されるアプローチを示したものである。ごく近い将来この中の幾つかは臨床での患者管理で実際に導入が期待できるであろう。

おわりに

NHK の The brain の特集で昭和60年 H.Laborit は神経薬理学者として紹介され、老いてますますかくしゃくとしている姿に接したが、20年前に来日した当時熱心に侵襲学の意義を唱えた彼をなつかしく思い出した。はからずも本研究会も侵襲という名をとって出発したのも何かの縁であろうが、Laborit の侵襲学の考えが本邦でも幅広く注目されることになれば有難いと思っている。フランス学派は Leriche, Reilly, Roussy, Mosinger らが Claude Bernard の内部環境という概念から立脚して脈々と侵襲と生体反応の研究をつづけ、最後に Laborit, Huguenard が人工冬眠療法を提唱し、「Agres-sologie」の創刊となったと思う。哲学者を思わせる今の Laborit の風貌をテレビでみた後で、今この研究会がスタートしたことを考えると歴史はくり返すようにつくづく感じている次第である。

Laborit の提唱した生体の膜電位、イオン勾配などが生体モニターとして容易に測定できるようにな

り、AG システムを例にとってみても酸塩基平衡、電解質、浸透圧、血漿乳酸などの測定とその解釈がよりシステム化され、さらには、非侵襲的な cytochrome oxidase の測定も行われようとしている。

循環、呼吸のモニターと組みあわせて生体のより多方面にわたり、且つ細胞レベルに近い深い面までの情報が求められることが期待できるのではなかろうか。本研究会ではこの線に沿った発表が今後なされ大いなる発展が期待されているが、この小論文がいささかでもこの研究会の方向性を示唆することになれば等者の幸甚とする次第である。

参考文献

- 1) Cannon W.B. : Organization for physiological homeostasis, *Physiol Review.* 9 : 397, 1929.
- 2) Cannon W.B. : Stresses and strains of homeostasis *Am. J. Med. Sci.* 189 : 1, 1935.
- 3) Cannon W.B. : Chemical mediators of autonomic nerve impulses. *Science.* 78 : 43, 1933.
- 4) Cannon W.B. : The argument for chemical mediation of nerve impulse. *Science.* 90 : 521, 1939.
- 5) Cannon W.B., Newton H.F., Bright E.M., Menkin V., Moore R.M. : Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulse. *Am. J. Physiol.* 89 : 84, 1929.
- 6) Sawyer, M.E., Mackay, Schlossberg T. : Studies of homeostasis in normal, sympathectomized and ergotaminized animal. I. The effect of high and low temperatures. *Am. J. Physiol.* 104 : 172, 1933.
- 7) Sawyer, M.E., Mackay, Schlossberg T., Bright E.M. : Studies of homeostasis in normal and sympathectomized animals. II. The effect of anoxemia. *Am. J. Physiol.* 104 : 184, 1933.
- 8) Schlossberg T., Sawyer M.E., Mackay : Studies of homeostasis in normal, sympathectomized and ergotaminized animals. IV. The effect of hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 104 : 195, 1933.
- 9) Selye H. : A syndrome by diverse noxious agents. *Nature.* 138 : 32, 1936.
- 10) Selye H. : The stress of life. Mc Graw-Hill, New York, 1956.
- 11) Selye H. : The evolution of the stress concept. *Am. Scientist.* 61 : 692, 1973.
- 12) Laborit H. et al. Utilisation de synthèse en chirurgie. *Sem. Hôp. Paris.* 69 : 3646, 1950.
- 13) Laborit H. : Réaction organique à agression et choc. Masson, Paris, 1955.
- 14) Laborit H. et al. : Un nouveau stabilisateur végétatif : le 4560 RP (chlorpromazine) *Presse méd.* 61 : 206, 1952.
- 15) Laborit H., Huguenard P. : Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Masson, Paris, 1954.
- 16) Laborit H. : Sur l'emploi des ganglioplégiques en pathologie obstétricale, *Presse med.* 60 : 140, 1952.
- 17) Laborit H. : Thérapeutique neuroplégique en hibernation artificielle. Essai d'elucidation d'une équivoque. *Presse méd.* 62 : 359, 1954.
- 18) Laborit H. : La vasoplégie progressive dans la conduite de la transfusion au cours des déséquilibres vaso-moteurs post-agressifs. *Presse méd.* 60 : 693, 1952.
- 19) Laborit H. : Bases physiobiologiques et principes généraux de réanimation. Masson, Paris, 1958.
- 20) Laborit H. : La place actuelle de l'hypothermie contrôlée dans le traitement du choc traumatique. *Acta Chir. Belg. suppl.* 1, 1962.
- 21) Laborit H. et al. : Sur la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique. *Presse méd.* 65 : 1567, 1957.
- 22) Laborit H. : Intérêt majeur du glucose hypertonique en réanimation. *Presse méd.* 66 : 444, 1958.
- 23) Michon P., Larcan A. : Aggression et réanimation en médecine interne, Masson, Paris, 1961.
- 24) Laborit H. : Les régulations métaboliques-Aspects théorique, expérimental, pharmacologique et thérapeutique. Masson, Paris, 1965.
- 25) 岡田和夫, 吉竹毅 : 侵襲学よりみたショック, 呼吸と循環 15 : 636, 1967.
- 26) Suteu I. et al. : Shock. Pathology, metabolism, shock cell, treatment. Abacus Press, 1977.
- 27) McCormick JR., Egdahl RH. : Glucose and insulin metabolism during shock in the dog. *Surg Forum.* 20 : 12, 1969.
- 28) Porte D.Jr., Williams RH. : Inhibition of insulin release by norepinephrine in man. *Science.* 152 : 1248, 1966.
- 29) Chaudry IH et al. : The effect of insulin on glucose uptake in soleus muscle during hemorrhagic shock. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 53 : 67, 1975.
- 30) Shamoon H., Hendler R. et al. : Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J. Clin. End. Met.* 52 : 1235, 1981.
- 31) Järhult J. : Osmotic fluid transfer from tissue to blood during hemorrhagic hypotension. *Acta Physiol. Scand.* 89 : 213, 1973.
- 32) Järhult J. : Osmolar control of the circulation in hemorrhagic hypotension. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 423, 1975.
- 33) Järhult J. et al. : Hyperglycemic and

- hyperosmolar responses to graded hemorrhage. *Acta Physiol. Scand.* 97 : 470, 1976.
- 34) Menguy R. et al. : Influence of hyperglycemia on survival after hemorrhagic shock. 「Advances in shock research」 Lefer AM. (ed), Alan R. New York, 1979.
- 35) Forsyth RP et al. : Redistribution of cardiac output during hemorrhage in the unanesthetized monkeys. *Cir Res.* 27 : 311, 1970.
- 36) Vatner SF : Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J. Clin. Invest.* 54 : 225, 1974.
- 37) 岡田和夫他 : ショック時の血流の体内分布—脱血およびイソプロテレノール投與時の血流分布—臨床生理 2 : 109, 1972.
- 38) 小杉功他 : ショック時の血流の体内分布(4)—アシドーシス補正の影響—臨床生理 2 : 476, 1972.
- 39) Stein JH et al. : Mechanism of the renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J. Clin. Invest.* 52 : 37, 1973.
- 40) 本田西男 : ショックと腎機能. 臨床生理 2 : 17, 1972.
- 41) Scornik OA et al. : Angiotensin blood levels in hemorrhagic hypotension and related condition. *Am. J. Physiol.* 206 : 553, 1964.
- 42) Rector JB., Stein J. H. et al. : Effect of hemorrhage and vasopressor agents on distribution of renal blood flow. *Am. J. Physiol.* 222 : 1125, 1972.
- 43) Okada K et al. : Pathophysiology of shock. *Jap Cir J.* 41 : 346, 1977.
- 44) Slater G. et al. : Sequential changes in hepatic blood flow during hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 223 : 1428, 1972.
- 45) Fine J. : The intestinal circulation in shock, *Gastroenterology.* 52 : 454, 1967.
- 46) Haglund U. et al. : Intestinal ischemia and shock factors. *Fed. Proc.* 37 : 2727, 1978.
- 47) Lefer AM. : Properties of cardioinhibitory factors produced in shock. *Fed. Proc.* 37 : 2734, 1978.
- 48) Nagler AL et al. : The nature of the toxic material in the blood of rats subjected to irreversible hemorrhagic shock. *Cir. Shock.* 1 : 251, 1974.
- 49) Blattberg G., Levy M. N. : A humoral reticuloendothelial-depressing substance in shock. *Am. J. Physiol.* 203 : 409, 1962
- 50) Saba T. M. : Reversing multiple organ failure. *J. Trauma* 19(Suppl) : 883, 1979
- 51) Hackal DB et al. : The heart in shock. *Cir. Res.* 35 : 805, 1974.
- 52) Ratliff NB : Ultrastructural comparison of myocardial zonal lesions and myofibrillar degeneration in cats subjected to hemorrhagic shock. *Cir. Shock.* 2 : 221, 1975.
- 53) Adiseshiah M. : Correlation of the changes in diastolic myocardial tissue pressure and regional coronary blood flow in hemorrhagic and endotoxic shock. *J. Surg. Res.* 24 : 20, 1978.
- 54) Carlson EL et al. : Intramyocardial distribution of blood flow in hemorrhagic shock in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 23 : 41, 1976.
- 55) Aubier M. Trippenbach T., Roussos C. : Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock, *J. Appl. Physiol.* 51:499, 1981
- 56) Viïres N., Sillye G., Aubier M., Roussos Ch. : Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output-spontaneous breathing versus artificial ventilation-. *J. Clin. Invest.* 72: 935, 1983
- 57) Scharf S. M., Bark H., Einhorn S., Tarasiuk A. : Blood flow to the canine diaphragm during hemorrhagic shock. *Am. Rev. Resp. Dis.* 133:205, 1986
- 58) Hussain S. N. A., Simkus G., Roussos C. : Respiratory muscle fatigue : a cause of ventilatory failure in septic shock. *J. Appl. Physiol.* 58:2033, 1985
- 59) Hussain S. N. A., Roussos C. : Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *J. Appl. Physiol.* 59:1802, 1985
- 60) Hussain S. N. A., Graham R., Rutledge F., Roussos C. : Respiratory muscle energetics during endotoxic shock in dogs. *J. Appl. Physiol.* 60:486 1986
- 61) Mc Namara JJ et al. : Resuscitation from hemorrhagic shock. *J. Trauma.* 23 : 552, 1982.
- 62) Fan FC et al. : Effects of hematocrit variation on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am. J. Physiol.* 238 : H545, 1980.
- 63) Adachi H. et al. : The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Cir. Res.* 39 : 314, 1976.

- 64) 吉川秀康他：Hypoxia と全身臓器血流分布，
麻酔 26：1222, 1977.
- 65) Mellander S. et al.：Control of resistance,
exchange and capacitance functions in the
peripheral circulation. Pharmacol. Rev.
20：117, 1968.
- 66) Wyler F：Effects of hypoxia on dis-
tribution of cardiac output and organ blood
flow in the rabbit. Cardiology. 60：163,
1975.
- 67) Robin E.D.：Of men and mitochondria：
Coping with hypoxic dysoxia. Am. Rev.
Resp. Dis. 122：517, 1980.
- 68) Robin E.D.：Dysoxia：abnormal tissue O₂
utilization, Arch. Int Med. 137：905, 1977.
- 69) Chaudry L.H. et al.：Alteration in cell
function with ischemia and shock, and their
correction, Arch Surg. 116：1309, 1981.
- 70) Kobayashi S et al.：Microfluometry of
oxidation reduction of the rat kidney in
situ. J. Appl. Physiol. 31：693, 1971.
- 71) 吉武潤一：組織レベルでのhypoxia, 臨床生理
3：148, 1973.
- 72) Jöbsis FF：Non-invasive, infra-red moni-
toring of cerebral and myocardial oxygen
sufficiency and circulatory parameters.
Science. 195：1264, 1977.
- 73) Kariman K. et al.：Cytochrome a₃ re-
oxidation J. Clin. Invest. 72：180, 1983.
- 74) Kariman K. et al.：In vivo comparison of
cytochrome a₃ redox state and tissue Po₂
in transient anoxia. J. Appl. Physiol：
Resp. Environ. Exercise Physiol. 55：1057,
1983.
- 75) Chance B. et al.：Respiratory enzymes in
oxidative phosphorylation. V. A mecha-
nism for oxidative phosphorylation. J.
Biol. Chem. 217：437, 1955.
- 76) Cohen PJ et al.：Effects of hypoxia and
normocarbica on cerebral blood flow and
metabolism in conscious man. J. Appl.
Physiol. 23：183, 1967.
- 77) Lambertsen CJ et al.：Oxygen toxicity.
Effects in man of oxygen inhalation at 1
and 3.5 atmospheres upon blood gas trans-
port, cerebral circulation and cerebral
metabolism. J. Appl. Physiol. 5：471, 1953.
- 78) Kariman K et al.：In vivo comparison of
cerebral tissue Po₂ and cytochrome a₃
reduction-oxidation state in cats during
hemorrhagic shock. J. Clin. Invest. 68：21,
1981.