

複合臓器不全患者における動脈血中酸化還元電位及び血漿中還元型グルタチオンの変動について

九州大学手術部 谷口省吾
同麻醉科蘇生科 岡部廣直、吉武潤一

はじめに

複合臓器不全とは心、肺、肝、腎、消化管などの重要臓器が同時にあるいは連続して機能障害に陥った病態であり個々の臓器障害に比べ重篤であるといわれている。その重症度の程度あるいは予後を推測することは、患者管理の上で非常に重要であり、そのためには臓器機能だけでなく個々の臓器を構成する細胞の機能を知ることが必要となる^{1)~3)}。細胞の機能を示す代謝のパラメーターとして、従来より酸塩基平衡、血清電解質、血中乳酸値あるいはL/P比等の測定が一般的検査として行われており、また最近では血中ケトン体比、Osmolarity Gapなどの測定が行われ、その有用性が報告されている^{4)~9)}。我々は重症患者の代謝の指標として血液や尿の酸化還元電位の測定を行っており、出血性ショックや代謝異常を呈する患者において重症度や予後を示唆する有用な指標となることをこれまでに発表してきた^{10)~12)}。今回、複合臓器不全時の血中の酸化還元電位と血漿中還元型グルタチオンの変動について、酸塩基平衡、血中乳酸値および動脈血中ケトン体比などの他のパラメーターの変動と関連させながら、複合臓器不全時の代謝異常について述べる。

1) 研究1：複合臓器不全時のBE、血中乳酸値及び血液酸化還元電位の変動

方 法

複合臓器不全を呈する患者について酸塩基平衡としてBase Excess、血清電解質、血中乳酸値及び酸化還元電位の測定を行った。表1にこれらの患者の臨床像を示す。患者の総数は20名（男性14名、女性6名、6歳～75歳）で死亡者11名、生存者9名であった。診断名、手術名は表に示すとおりである。臓器不全の基準は表2に示されるように臨床像、臨床検査値及びsupportive therapyの程度によって循環系、呼吸器、肝臓、腎臓、消化管、中枢神経系の各々について、臓器不全の有無を検討し、不全臓器の数により重症度を決定した。この臓器不全の基準としては種々のものがあり、これに血液凝

固系検査を加えるものもあるが³⁾、今回はここに示す基準に従った。

表-1 研究対象患者の臨床像（研究1）

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Length of ICU stay (day)	Course
1	85	F	IHD	CABG	49	S
2	75	M	Ruptured abdominal aortic aneurysm	Resection & Reconstruction	12	N
3	57	M	Hepatolithiasis & Biliary fistulopathy	Drainage	10	N
4	72	M	Gastric cancer, IHD	Exploratory laparotomy	3	S
5	67	M	Meningitis & Respiratory failure	None	10	S
6	58	F	Post CPR	None	4	N
7	57	M	Esophageal cancer	Resection & Reconstruction	12	S
8	34	F	Vertebral tumor	Tumor resection	18	S
9	41	M	AAV, MR	MVR, AVR, TAP	8	S
10	39	M	IE, MR	MVR	54	N
11	69	M	IHD, LOS	CABG	11	S
12	83	M	Aspiration pneumonia	None	5	S
13	84	M	ARDS	None	22	S
14	47	M	Nephrotic syndrome	None	12	N
15	34	M	P/O, MVR, AVR, TVR	MVR	12	N
16	63	M	Valvular failure	None	8	N
17	51	M	Crohn's disease	None	5	N
18	50	M	Post CPR	None	19	N
19	6	M	IND, LOS	CABG	3	N
20	72	M	Pontine hemorrhage	None	6	N
			Traffic accident	Hemostasis	37	N
			MS, TR	MVR		

表-2 臓器不全の診断基準

Cardiovascular system
1. Myocardial infarction
2. Cardiac arrest
3. Continuous iv infusions of inotropic agents to maintain blood pressure and/or cardiac output
Respiratory system
1. Mechanical support
Hepatic system
1. Total bilirubin > 3 mg/dl
2. GOT, GPT > 100 U
Renal system
1. BUN > 50 mg/dl
2. Creatinine > 3 mg/dl
Gastrointestinal system
1. GI bleeding
Neurologic system
1. Only respond to noxious stimuli

* OSF defined by meeting one or more criteria for a given system

結 果

図1は血中乳酸値の変化と不全臓器数との関係を示している。血中乳酸値の上昇は、組織灌流の低下によるtissue hypoxiaで嫌気性代謝が促進され、ピルビン酸からの乳酸の過剰生産が起こること、また臓器血流の低

下や機能低下により、肝、腎からの乳酸の排出が障害されるために増加するといわれている^{13), 14)}。出血性ショックなどでは血中乳酸値の急激な上昇、著明な代謝性アシドーシスが見られ、重篤なものでは血中乳酸値100mg/dl以上、BE -10mEq/l以下を示すものもある。したがって血中乳酸値の増加はショック患者の予後の判定に有用であるという報告も多数されている^{13)~16)}。しかし、この乳酸値も時間の経過とともに患者の状態に関係なく下がる傾向にあり、乳酸値と患者の重症度とは必ずしも一致しないことが多い^{10)~13)}。複合臓器不全の場合も図に示すように2~3の臓器不全では血中乳酸値はほとんど正常レベルにあり、臓器不全が進行し5~6臓器不全という重篤な状態になってようやく高値を示すようになるが、おそらくこれは肝不全や腎不全で乳酸排出が減少するためと思われる。このように臓器不全の重症度と血中乳酸値とは相関はなく必ずしも患者の重症度の指標とはならないことがわかる。

図-1 血中乳酸値と不全臓器数との関係
(研究1)

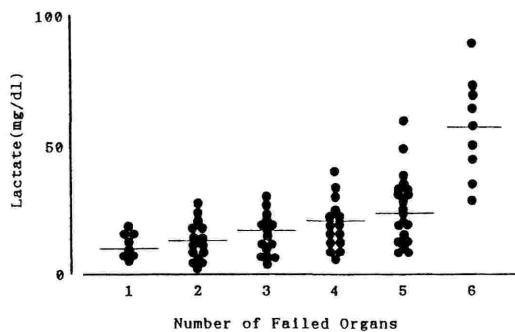


図2は酸塩基平衡の変化としてBEの変動を示したものである。ショック時には、低灌流、tissue hypoxiaにより細胞内K⁺低下、細胞内H⁺の増加により細胞内は代謝性アシドーシスとなり、細胞膜の脱分極性の変化、細胞内H⁺の細胞外への移行が起こる¹⁸⁾。このため、高乳酸血症による代謝性アシドーシスの影響と合わせ、血液は著明な代謝性アシドーシスを呈する。図に示されるように中等度の臓器不全では必ずしも代謝性アシドーシスを示さず、5~6臓器不全という重篤な状態で代謝性アシドーシスが顕著になるのがわかる。

図-2 BEと不全臓器数との関係 (研究1)

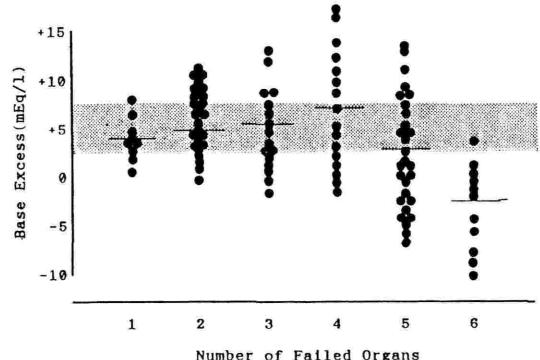
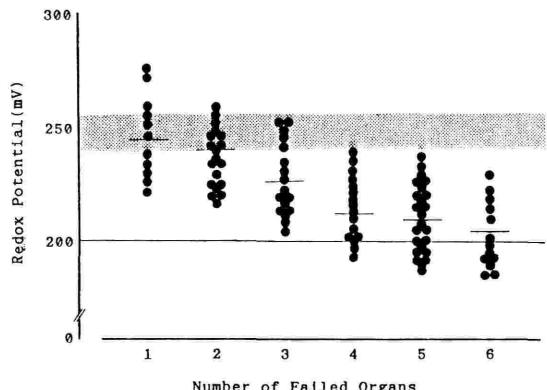


図3は動脈血の酸化還元電位(E)と臓器不全との関係を示したものである。動脈血のEの正常値は、我々の研究では243.0±12.6mVである。Eは、1、2臓器不全では正常あるいはやや高いレベルにあるが、臓器不全の進行とともに低下し還元状態に傾いていく。そして、Eが持続的に200mV以下を示す症例ではほとんど致死的であるといえる。このEの低下は細胞内エネルギー産生の減少、生体反応の低下を示していると考えられる。以前に報告したように出血性ショックにおいても、Eが正常あるいは軽度上昇している症例では生存する可能性が高く、Eが低下して200mVをきるような症例では致死的である^{10), 12)}。また、開心術においても体外循環後に血液のEの有意な低下がみとめられている¹¹⁾。このようにEは侵襲の程度に応じて変動し、連続的に測定することにより患者の状態を評価し最終的な予後を推測するのに有用であるといえる。

図-3 血液酸化還元電位と不全臓器数との関係 (研究1)



2) 研究 2: 複合臓器不全時の血中の酸化還元電位、ケトン体比及び血漿中還元型グルタチオン濃度の変動

方 法

患者は当院集中治療室(ICU)にて治療を受けた患者8名で、臓器不全に陥った患者4名(No.1～No.4)、対照として臓器不全をきたさず退出した患者4名(No.5～No.8)である。診断名、術式は表3に示すとおりである。臓器不全患者4名のうち、死亡者は2名であったがいずれもICU退室後であった。

表-3 研究対象患者の臨床像(研究2)

Patient	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Course
1	44	F	Acute Pancreatitis	Drainage	D
2	65	M	Oropharyngeal Ca	Tumor Resection	D
3	65	F	Infective Endocarditis Mediastinitis	AVR, CABG Drainage	S
4	59	M	IHD Wound Infection	CABG Drainage	S
5	63	F	AR, MR, TR	AVR, MVR, TAP	S
6	43	M	Esophageal Ca	Resection & Reconstruction	S
7	85	F	AR, MR, TR	AVR, MVR, TAP	S
8	48	M	IHD	CABG	S

測定項目として、酸塩基平衡、血清電解質、血中乳酸値、酸化還元電位(E)、動脈血中ケトン体比(AKBR)および血漿中還元型グルタチオン(GSH)の測定を行った。酸塩基平衡はCo-Oximeterにて、血液乳酸値はオムロン社製Lactate Analyzerにて測定した。AKBRは測定キット「Ketorex®」と測定機器「KETO-340®」にてacetoacet-ate/ β -hydroxybutyrateを求めた。GSHは当教室の岡部らにより高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法及び電気化学検出器(白金電極)(Irica Amperometer875)を用いて測定した¹⁹⁾。また、Eは前回と同様Med-Tronik社製BE-Vincent機器にてpHとrH₂の測定を行い、これらの値より計算した¹⁷⁾。これ以外に肝機能及び腎機能検査として、TBAにてBUN, Creatinine, TB, GOT, GPTなどの血液生化学的検査もおこなった。臓器不全は前回と同様心、肺、肝、腎、消化管、中枢神経系の各臓器機能について調べ決定した。

結 果

8名の患者の測定値より、前回と同様、不全臓器数と各パラメーターの関係をみてみた。図4はBE及び血中乳酸値の変動と不全臓器数との関係を示したものである。不全臓器数が増えると代謝性アシドーシスを示すものも増えてくるが値にバラツキがみられる。血中乳酸値は臓器不全を呈していても上昇はわずかであり、臓器不全の程度による差はほとんどなかった。前回のstudyと比

較すると乳酸値の上昇は少ないが、これは今回、測定対象の中でICUでの死亡者がなく重篤化して乳酸値の上昇する以前の測定であったためと思われる。

図-4 BE及び血中乳酸値の変動と不全臓器数との関係(研究2)

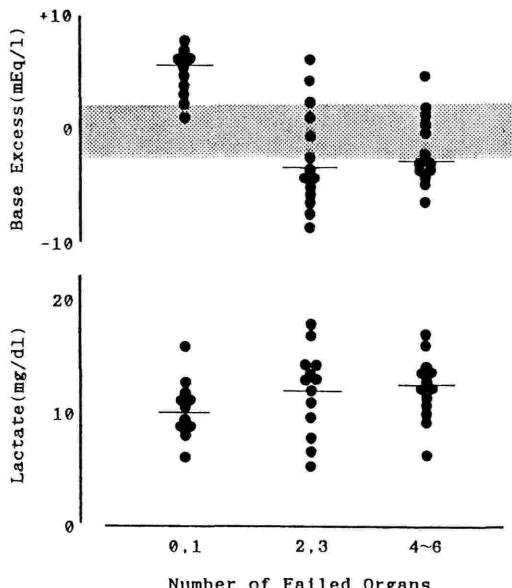


図5はAKBRの変動を示している。AKBRは阻血による酸素不足で好気性代謝の抑制により肝ミトコンドリの電子伝達系において酸化的磷酸化能が低下して、ミトコンドリア内にNADHが蓄積し、酸化還元状態が還元型に傾き、血中のacetoacet-ate/ β -hydroxybutyrateが低下することを利用している。細胞のエネルギー代謝の失調は細胞のエネルギー産生の低下を招き、それがAKBRの低下としてあらわれる。特に肝臓は複雑な代謝系や細網内皮系の中枢であり、代謝異常や臓器不全の発症と密接に関連している。したがって肝機能を指標とするパラメーターは日常の臨床の上で非常に重要なものであり、このAKBRは肝機能を示す有用なパラメーターであるといえる。一般にAKBRは正常レベルでは0.7～2.0の値をとり、肝機能不全に陥って複合臓器不全を呈して回復不能になると0.4以下を示すといわれている^{4), 6)}。今回のstudyでも不全臓器数が増えるにしたがい、ケトン体比の低下がみられる。

図-5 血中ケトン体比と不全臓器数との関係(研究2)

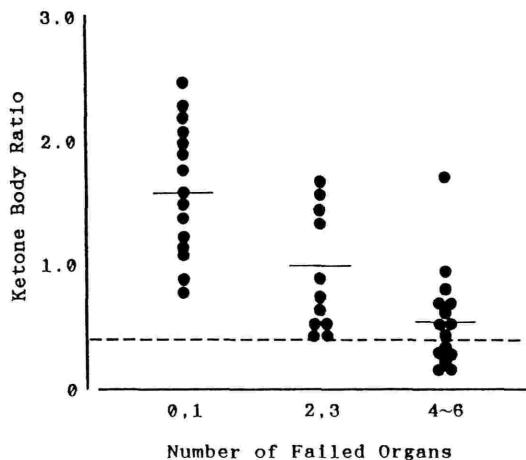


図6は血液の酸化還元電位の変動を示しているが、前回と同様、不全臓器数が増えるにしたがいEは低下する傾向にある。しかし、前回と違ってICUでの死亡者がいなかつたために測定値に前回ほど著明な低値はみられなかった。

図-6 血液酸化還元電位と不全臓器数との関係(研究2)

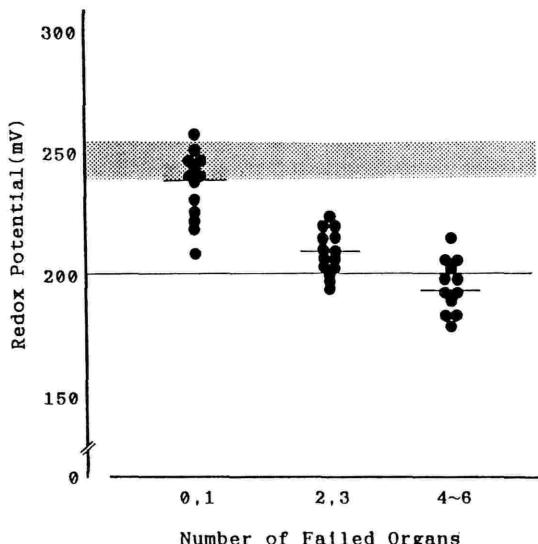
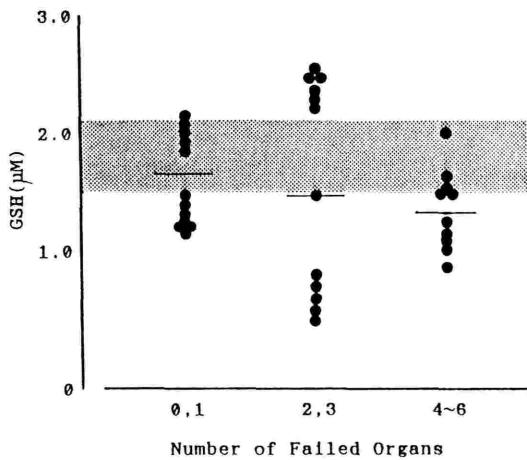


図7はGSHの変化を示している。先に述べたようにGSHは患者の状態の重篤化にともない低下する傾向にあるが、急性期の肝障害時には肝からのGSHの逸脱により、正常より高値を示すことがある。No.2における著明な肝不全の進行のためにその影響が出ており、重症時でもGSHは正常レベルを維持している。したがってGSHは単独の値をみるとより、連続的に測定して全体の経過から判断するのがよいと考えられる。

図-7 血漿中還元型グルタチオン濃度と不全臓器数との関係(研究2)



まとめ

生体が強い侵襲にさらされると細胞の恒常性を維持できなくなり、細胞のエネルギー代謝活性の低下、細胞レベルでの代謝の変化が起こる。この細胞の活性も侵襲の初期はほぼ正常に維持されるが、ショックが進行すると、時間の経過とともに細胞の活性も低下し、回復不能になってくる。この時期になると、不可逆性ショックとなる^{18), 20), 21)}。この細胞の活性を測る指標として測定したAKBR、E、GSHはいずれも複合臓器不全が進行した状態では有意に低下する。すなわち重篤な複合臓器不全に陥った生体では細胞の機能が低下し、エネルギーレベルの低下が起り不可逆状態となって本来の機能及び形態の維持ができなくなっているといえる。したがって、上記のパラメーターを連続測定することにより、細胞が可逆状態にあるか不可逆状態にあるかを判断できる。これらのパラメーターのうち、AKBRは肝機能を示す有用な指標であると同時に、全身の細胞障害を示す有用な指標であるといわれている^{4), 5)}。しかし、先に述べたよう、複合臓器不全では重篤な例では肝障害を合併する確率が高く、AKBRの低下がみられる。しかし、肝機能がいくらか保たれている例ではAKBRは低下しないこともある。また、我々が最近経験した体外肝切除手術2症例において無肝期にはAKBRは著明に低下するが、Eはほとんど有為な変化は示さなかった。我々の研究においても、一般に肝機能障害が著明な例でもEは低下を示さず、また、腎不全症例でもMOFをきたさない場合、有為な低下はみとめられていない。したがって、Eは肝機能、腎機能といった個々の臓器の機能に大きく左右されるものではないといえる。最初に述べたように、複合臓器不全では一連の重要臓器が同時にあるいは連続

しておかされ、個々の臓器障害というより全身性に細胞のエネルギー代謝障害が起こっている状態といえる。複合臓器不全時のEの低下はこのことをよくあらわしている。GSHについては、近年、GSHの全身代謝における重要性が認識されてきており^{22)~24)}、抗酸化剤として生体防御機構の一端を担っていると同時に、生体のEの調整に重要な役割を担っていると考えられている。外因性GSH投与は血液のEの調整に有用であり、その投与により栄養不足や代謝性アルカローシスで上昇していた血液の電位を正常化させる働きがあり、細胞代謝の正常化に有効であることは、前回の研究会で示した通りである¹¹⁾。血漿中は組織に比べてきわめて微量であり、正常値は $1.8 \pm 0.3 \mu M/l$ といわれている。また、栄養障害や慢性の肝機能障害時に低値をとることがわかっている^{25)、26)}、細胞代謝の指標として重要である。このように、血液酸化還元電位、動脈血中ケトン体比、血中乳酸値及び血漿中GSHは細胞の酸化還元状態を示す有用な指標といえるが、このうち血液酸化還元電位が最もよく細胞内の酸化還元状態及び細胞のエネルギー代謝障害の程度をあらわしているといえる。

結論

複合臓器不全時には個々の臓器障害というより、全身性に細胞のエネルギー代謝障害が起こっており、これをあらわす指標として血液の酸化還元電位、動脈血中ケトン体比および血漿中還元型グルタチオンを連続的に測定し、細胞レベルの代謝状態、細胞活性を確定し、患者の状態及び予後を推定することが患者管理において重要であると考えられた。

参考文献

1. Baue AF, Multiple, progressive, or sequential systems failure, Arch Surg 110, 779-781, 1975
2. Eiseman B, Bert R, Norton L: Multiple organ failure, Surg Gynecol Obstet 114, 323-326, 1977
3. Anthony P. Borzotta, Hirann C. Palk: Multiple system organ failure, Surgical clinics of North America 63, 315-336, 1983
4. Kazue Ozawa Biological significance of mitochondrial redox potential in shock and multiple organ failure, redox theory, Molecular and cellular aspects of shock and trauma, 39-66, 1983
5. Yamamoto M, Tanaka J, Significance of acetoacetate / β -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock, J Surgical Research 28, 124-131, 1980
6. Albert OD, Mayne MS, Assessing redox status in human plasma, Experience in critically ill patients, Crit Care Medicine 14, 942-946, 1986
7. Albert OD, Wayne MS, Nonequilibrium of two redox couplets in human plasma, Lactate - pyruvate and beta - hydroxybutyrate - acetoacetate, Crit Care Med 14, 936-941 1986
8. Hirasawa H, Odaka M, Kobayashi H, Prognostic value of serum osmolarity gap in patients with multiple organ failure treated with hemopurification, Artif Organs 12, 382-387, 1988
9. Hirasawa H, Odaka M, Kobayashi H, Serum osmolarity gap and ketone body ratio as indicators of the efficacy of plasma exchange in hepatic failure, Therap Plasmapheresis 6, 436-440, 1987
10. 谷口省吾、吉武潤一：大量出血時の redox state、侵襲時の体液・代謝管理 2 : 9-16, 1987
11. 谷口省吾、F.M.Tareen, 吉武潤一：代謝異常患者における酸塩基平衡とレドックス・ポテンシャル、侵襲時の体液・代謝管理 5, 1-6, 1990
12. 吉武潤一、谷口省吾： Bioelectronicsに基づいた体液と代謝の評価、侵襲時の体液・代謝管理 2 : 93-106, 1987
13. Cohen RD, Roy Schpson: Lactate metabolism, Anesthesiology 43, 661-673, 1975
14. Hans - Peter Schuster, Prognostic value of blood lactate in critically ill patient, Resuscitation 11, 141-146, 1984
15. Broder, Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients, Science 143, 1457, 1964
16. Peretz DI, Scott HM, Duff J, Prosser JB, Maclean LD & Mac Gregor M: The significance of lactacidemia in shock syndrome, Ann NY Acad Sci 119, 103, 1965
17. Taniguchi S, Yoshitake J et al: The bio - electronic factors of human body - fluids and intravenous replacement solutions. J Anesth 1:22-28, 1987
18. Hansbrough J, Shock and multiple organ

failure, Shock, edited by Robert MH, PSG

Publish company, Littleton,

Massaa chusetts, 1988, pp435 - 441

19. 芝田英生、古谷螢助、田川邦男：グルタチオンの高速液体クロマトグラフィーによる分離と定量、蛋白質核酸酵素 33 : 1392, 1988
20. Haliamae H, Pathophysiology of shock induced disturbances in tissue homeostasis, Acta Anesth Scand 29, 38 - 44, 1985
21. LH Chaudry, Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction, Am J Physiol 245, 117 - 134, 1983
22. Shan X, Aw TY, Jones DP:Glutathione - dependent protection against oxidative injury. Pharmac Ther 47:61, 1990
23. Deneke SM, Fanburg BL:Regulation of cellular glutathione. Am J Physiol 257: L163, 1989
24. 錦織浩治、前野弘夫：医薬品としてのグルタチオン・蛋白質核酸酵素、33:1625, 1988
25. Hahn R, Wendel A, Flohe L:The fate of extracellular glutathione in rat. Biochim Biophys Acta 539:324, 1978
26. Speisky H, Shackel N, Varghese G, et al:Role of hepatic - glutamyltransferase in the degeneration of circulating glutathione: Studies in the intact guinea pig perfused liver. Hepatology 11:843, 1990