

tissue dysoxia の画像解析とその蘇生法

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2010-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青木, 克憲, 間賀田, 泰寛, 吉野, 篤人, 山田, 信幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/843

tissue dysoxia の画像解析とその蘇生法

(18591981)

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金

基盤研究 (C)

研究成果報告書

平成20年3月

研究代表者 青木克憲

(浜松医科大学医学部教授)

<はしがき>

これは、文部科学省科学研究費補助金“基盤研究（C）”の研究成果報告書である。

研究組織

平成18年4月～平成18年12月

研究代表者：青木 克憲（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：間賀田泰寛（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：吉野 篤人（浜松医科大学医学部助教授）

研究分担者：山田 信幸（浜松医科大学医学部附属病院講師）

平成19年1月～平成19年3月

研究代表者：青木 克憲（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：間賀田泰寛（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：吉野 篤人（浜松医科大学医学部助教授）

平成19年4月～平成20年3月

研究代表者：青木 克憲（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：間賀田泰寛（浜松医科大学医学部教授）

研究分担者：吉野 篤人（浜松医科大学医学部准教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度（浜松医科大学医学部救急医学）	1,900	0	1,900
平成19年度（浜松医科大学医学部救急医学）	1,600	480	2,080
総計	3,500	480	3,980

研究発表

I 学会誌等

欧文

1. Nishina M, Yoshino A, Aoki K, Kawabe A. Our experience in medical helicopter systems for emergency medicine. J Japanese Society of Aeromedical Services 2006;6:12-14
2. Nishina M, Yoshino A, Aoki K. A report of two cases of suspected food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Chubu J of Acute Medicine 2006;1:6-8

邦文

1. 青木克憲。組織酸素代謝反応と酸素代謝失調の改善。救急医学 30(9):1091-1096,2006
2. 青木克憲、吉野篤人。創傷処置。外科治療。94、Suppl. 401-408, 2006
3. 青木克憲。食道穿孔。救急医学 30(11):1479-84, 2006
4. 青木克憲。Sequential organ failure assessment(SOFA)。救急医学 31(3):328-329,2007
5. 青木克憲。体液変動。木所昭夫編著；熱傷治療マニュアル、pp21~30、中外医学社、2007
6. 青木克憲。損傷。松野正紀監修、北島政樹、他編集、標準外科学、pp147-168、医学書院、2007

II 口頭発表

邦文

1. 青木克憲、吉野篤人。Tissue dysoxiaのモニタリングを行ったseptic shock症例の検討。第20回日本外科感染症学会、平成19年11月、東京

緒 言

tissue dysoxia（組織低酸素症）とは、細動脈まで運ばれてくる酸素含量の変化（ $\dot{D}O_2$ ）に対応して酸素の取り込みを調節する機能が低下した状態と定義される。この病態は、全身の低酸素血症（systemic hypoxia）に依存して生ずる tissue hypoxia とは区別される。すなわち、組織まで十分量の酸素が届いているのに関わらず、組織が酸素を利用できない状態である。このような状態が遷延すると、組織の要求する酸素量が満たされず、酸素負債を生じ、最終的に臓器不全に発展すると考えられる。代表的な病態は、感染性ショックであるが、このような組織酸素代謝失調が遷延する原因については、現在まで明らかになっていない。

われわれは、平成5～6年、集中治療室に入院した敗血症例を対象に、胃内腔の二酸化炭素分圧を測定し、胃粘膜組織のpH値を計算した。その結果、酸素負債による組織アシドーシス（ $pH < 7.3$ ）が72時間以上遷延したものは、多臓器の機能障害を合併することを報告した（科学研究費・一般研究 C—05671000）。組織pHと血中エンドトキシン濃度との間には、有意の相関が認められた（ $r = 0.679$ 、 $P = 0.0428$ ）。また、プロスタサイクリンの有効性が示唆された。

平成13～14年、大動脈穿刺による制御不能の出血性ショックモデルをビ

ーグル犬で作成し、止血確保までの45分間における低血圧蘇生（平均動脈圧60 mmHg）の有用性を証明した。しかし、低血圧蘇生法では、組織低酸素症の発生が避けられないことが分かり、低血圧蘇生群（平均動脈圧60 mmHg）に、100%酸素投与による Hyperoxia（動脈酸素分圧を約600 Torr に維持）を併置すると、胃粘膜組織のアシドーシスは改善し生存率の向上が得られた（基盤研究C（2）－13671613）。出血性ショックの初期では、微小循環の自動能は健常であり、血中の酸素分圧を高くすることにより、組織低酸素症の改善が得られることを証明した。残された臨床上的課題は、感染性ショックにおける組織低酸素症の克服である。

平成16～17年、ウサギを用いてエンドトキセミアの状態を作り、回腸の組織酸素代謝動態を検討した（基盤研究C（2）－16591809）。画像解析的生体酸素濃度測定装置（Oxy Map System）およびクラーク型電極の組織内刺入による組織酸素分圧測定装置を使って、回腸漿膜の組織酸素分圧を測定した結果、両装置の値はほぼ一致した。同部位の酸素摂取率は、動脈（PaO₂）および回腸静脈酸素分圧（PvO₂）から算出した（Oxygen Extraction Ratio = $(QO_2 \text{ arteriole} - QO_2 \text{ venule}) / QO_2 \text{ arteriole}$ ）。また、回腸漿膜酸素分圧（PtO₂）と回腸静脈酸素分圧（PvO₂）の較差（Oxygen Gap : O₂ Gap）を算出した。その結果、エンドトキセミアでは、組織酸素摂取率の低下と O₂

Gap のマイナスが観察され、動静脈シャント様効果の発生が見られた。しかし、組織酸素分圧 (PtO₂) の絶対値は、40 mmHg 前後に留まり、tissue hypoxia の状態とはいえないことが判明した。勿論、エンドトキシンの投与量や投与後の時間経過、fluid resuscitation の相違などについて再検討すべきであるが、感染性ショックにおける組織低酸素症の病態は、従来から考えられていた動静脈シャント様効果 (stagnant hypoxia) ではなく、cytopathic hypoxia、すなわち、細胞内の酸素運搬障害が主体であると考えられた。cytopathic hypoxia は、組織内で一様に発生するのではなく、不均一にいくつかの細胞で生じる結果、tissue dysoxia に発展して行くと考えられた。このため、組織内の二次元的な解析を経時的に追う必要があると考えられた。このシステムが確立されれば、細胞内の酸素運搬障害に基づく蘇生法の有効性を、画像診断的に判断できる。

以上の結果を踏まえて、本研究の目的は、以下を明らかにすることである。

1. 画像解析的生体酸素濃度測定装置 (Oxy Map System) の特性を利用して、小腸粘膜および漿膜の組織酸素代謝の不均一性 heterogeneity を明らかにする。漿膜下あるいは粘膜下に入った血管とその隣接組織の酸素分圧較差は、本装置により、画像診断的に測定可能である。
2. エンドトキセミア下 tissue dysoxia に対する種々の蘇生法の効果につ

いて検討する。とくに、少量エンドトキシン持続投与による感染性ショック下、粒子型の小さい人工酸素運搬体（リポソーム包埋型 Hb、粒子径 $0.2\ \mu\text{m}$ ）の蘇生効果、および、cytochrome oxidase を阻害する一酸化窒素の合成酵素阻害剤である $\text{N}^G\text{-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)}$ の蘇生効果を検討する。

組織局所の酸素分圧の測定には、酸素電極の刺入、Optode Microsensing、近赤外線スペクトロスコピー、MRI、Microspheres、Intravital microscopy などの方法が報告されている。画像解析的生体酸素濃度測定装置（Oxy Map System）は、光照射により励起しリン光を発する Palladium-Porphyrine を使用する。この物質は、酸素に対して強い消去作用を持ち、酸素濃度が高いほど、リン光は早く減衰し、酸素濃度が低いほどリン光の減衰は遅い。本試薬を静注後、リン光強度を遅延時間毎に CCD カメラで撮影し、リン光強度画像の減衰度を、Stern-Volmer equation を応用して、コンピューター演算し、酸素濃度を画像表示する装置である。本装置は、角膜の酸素代謝に使用されたが、腸管漿膜の酸素代謝の解析に応用された報告は無い。

LPS が、腸管粘膜の透過性亢進や微小循環の擾乱、酸素代謝の変動に関与することは、よく知られている。そのメカニズムには、ミトコンドリアの損傷、cytopathic hypoxia、ATP の産生低下、感染性ショックにおける多種類のメデ

イエータの関与、pyruvate dehydrogenase の不活化、NOの介在、peroxynitrite による呼吸鎖の障害などの現象が報告されてきた。蘇生法に関しては、NOの関与に注目し、NOS阻害酵素の効果を検討することとする。また、人工酸素運搬体の蘇生効果についての報告は未だ無いため、粒子型の小さい人工酸素運搬体（リポソーム包埋型 Hb、粒子径 $0.2 \mu\text{m}$ ）の蘇生効果についても検討することとした。

対象および方法

I 感染性ショックにおける tissue dysoxia の画像解析の確立

1. 雄性ウサギ(日本白色種 Std:JW/CSK) (3 kg) を実験動物とする (n=20)。
2. 測定の準備
 - (1) ケタラル、キシラジンの筋注。
 - (2) 気管切開を行い、ベンチレーター管理とし、イソフルレンを投与する。
 - (3) 耳静脈にカテーテルを挿入し輸液路とし、最初に、10 ml の生食を負荷し、のち、10 ml/h で輸液する。
 - (4) 内頸静脈に 4 Fr カテーテルを挿入し、中心静脈血の採血路、および中心静脈圧の測定回路とする。動脈および中心静脈の血酸素飽和度を測定し、全身の酸素摂取率 $O_2ER \cdot S(SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$ を算定する。
 - (5) 内頸動脈に 4 Fr カテーテルを挿入し、動脈血液ガス分析の採血、動脈圧測定に使う。
 - (6) 開腹し、回腸内にトノメーターを挿入し、回腸腔内の二酸化炭素分圧 ($PrCO_2$) を測定する。
 - (7) 回腸静脈に 4 Fr カテーテルを挿入し、回腸血の血液ガス分析用採血路とする。同様に門脈に 4 Fr カテーテルを挿入し、門脈血の血液ガス分析

用採血路とする。消化管組織の酸素摂取率 $O_2ER \cdot P(SaO_2 - SpO_2) / SaO_2$ を算定する

(8) クラーク型酸素電極を回腸漿膜に留置し、回腸漿膜酸素分圧 (PtO_2) を測定する。回腸漿膜回腸静脈酸素分圧較差 (Oxygen Gap : O_2Gap 、 $PtO_2 - PvO_2$) を算出する。

(9) Palladium-Porphine(Oxyphor R2, Oxygen Enterprises,LTD)を 3 ml / kg 静注し、画像解析的生体酸素濃度測定装置 (Oxy Map System) にて、回腸漿膜および粘膜の酸素濃度分布を解析する。

(10) 測定部位に近接した回腸内にバルンカテーテルを2本挿入し、口側カテーテルから $37^{\circ}C$ の生食を 6 ml / h で灌流し、エンドトキシン投与前および投与後4時間目に、肛門側カテーテルから、腸管内灌流液を回収する。2本のバルンカテーテルの間隔は、約 5 cm とする。回収液は直ちに $-80^{\circ}C$ に凍結し、後日、 NO_3^- 、 NO_2^- を測定した。

以上より、回腸測定部位の酸素摂取率 (O_2ER)、組織酸素分圧 (PtO_2)、シャント量 (O_2Gap) を計算し、同時に得られた回腸漿膜の酸素分圧分布に関する画像解析と対比する。すなわち、どの程度の範囲の tissue dysoxia の分布が、組織内酸素負債をきたすのか、また、血管領域と隣接組織の酸素分圧較差を解析することにより、tissue dysoxia の程度を推定することが可能である。

3. 画像解析的生体酸素濃度測定装置 (Oxy Map System)

酸素による Pd-Porphyrin phosphorescence の Quenching は、以下の原理によって行われている。すなわち、光により励起された Pd-Porphyrin は、吸収エネルギーを蛍光として遊離するか、酸素へエネルギーを転移する。その結果、蛍光を発しないで吸収エネルギーを遊離することから、蛍光の強さと崩壊時間は、酸素濃度に依存する。Stern-Volmer 式は、崩壊時間と酸素濃度の関係を表している。

$$\tau_0 / \tau = 1 + \tau_0 k_q [O_2].$$

τ_0 無酸素下の崩壊時間、 τ 酸素下の崩壊時間、 k_q Quenching 定数。

P02 は、以下から計算される。

$$[O_2] = (\alpha / V_m P_g) P_{O_2}$$

α Bunsen 定数、 V_m 0℃における酸素 1 モルあたりの量 (22.4 L/mol)、

P_g 標準圧 (760 mmHg)

回腸の腸管壁は、漿膜、筋層、粘膜下層、粘膜からなるが、どの層の微小循環が、P02 の測定に最も寄与しているか、1995 年、大腸についての Monte-Carlo Simulation による小腸壁の予測では、漿膜側から励起光を当てた場合、80% のエネルギーは、0.5 mm 下の粘膜下層を反映するものと考えられる。

4. Digital P02 Monitor

酸素電極による組織酸素分圧の測定に、Digital P02 Monitor (ユニークメディカル、POG203) を使用した。酸素電極は、ガス透過性のテフロンチューブ内に関電極と不関電極とを封入したクラークタイプを使用した。測定深度は、漿膜下の $15\ \mu\text{m}$ とされる。

5. 実験プロトコール

- (1) Baseline のデータ (T1 : 血圧、脈拍数、体温、 Sa-vO_2 、 PrCO_2 、 O_2ER 、 PtO_2 、 O_2Gap および血液データー代謝産物、血液ガス、 NO_3^- 、 NO_2^-) を採取する。
- (2) 静脈路から LPS (Escherichia coli-055:B5, DIFCO Lab.) $1\ \text{mg/kg}$ を投与する。その後、 $0.3\ \text{mg/h}$ をシリンジポンプで持続投与する。
- (3) LPS 投与1時間後より、1時間毎に5回 (T2～T6) 測定し、LPS 投与後5時間までの酸素代謝を測定する。
- (4) その後、犠死させ、左右腎、肝右葉、左右の肺中葉、小腸 (空腸・回腸) の一部を摘出し、10%ホルマリンで固定後、パラフィン方埋し、組織切片は、ヘマトキシリン・エオジン染色を行う。各臓器の障害については、以下の表に示す病変について、0～3 (0 : 変化無し、1 : 軽度の変化、2 : 中等度の変化、3 : 著明な変化) のグレードで評価し、各臓器の障害指数を集計する。Tissue dysoxia の組織学的判定を合わせて

行う。

表 1. 臓器障害の組織学的評価

臓 器	病理学所見
腎	内皮の膨化、皮質と尿細管壊死
肝	内皮細胞の膨化、Disse 腔の開大、肝細胞壊死、 中心静脈のうっ血および開大
肺	好中球の集積、内皮細胞の膨化、間質浮腫、肺 胞腔へのフィブリンの逸脱
小 腸	粘膜の出血、絨毛構造の消失

II tissue dysoxiaの蘇生法

1. 雄性ウサギ(日本白色種 Std:JW/CSK) (3 k g) を実験動物とする (n=15)。

2. 測定の準備は実験 I と同一である。

3. 実験プロトコール

(1) Baseline のデータ (T 1 : 血圧、脈拍数、体温、Sa-vO₂、PrCO₂、O₂ER、PtO₂、O₂Gap および代謝産物・血液ガス、NO₃⁻、NO₂⁻) を採取する。

(2) 静脈路から L P S (Escherichia coli-055:B5, DIFCO Lab.) 1 mg / kg

を投与する。その後、0.3 mg/h をシリンジポンプで持続投与する。

(3) 耳静脈の輸液路から 10 ml/h で生理食塩液を輸液する。

(4) LPS のボラス投与 1 時間後、投与薬剤の相違により次のグループに分ける。

I 群 (n = 5) 粒子型の小さい人工酸素運搬体 (リポソーム包埋型 Hb、粒子径 0.2 μ m) の投与 (10 ml/kg)

II 群 (n = 5) N^G-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)の投与 (5 mg/kg)

III 群 (n = 5) L-canavanine の投与 (20 mg/kg)

(5) 以後、1 時間毎に 5 回 (T2 ~ T6) 測定し、蘇生後 5 時間までの酸素代謝を検討する。

(6) 剖検については実験 I と同様とする。

4. 統計学的分析

各測定データは、断らない限り、平均値 $\pm$ 1 標準偏差 (SEM) で示した。

各時点の比較には、repeated measures ANOVA を用いた。生理学的データ、臓器障害数の比較に関しては、Mann-Whitney の U 検定を用いた。P < 0.05 を統計学的に有意と判断した。

結 果

I エンドトキシンショックにおける tissue dysoxia の画像解析の確立

1. エンドトキシンショックに対するバイタルサインの変動

(1) 平均血圧 (Mean Arterial Pressure:MAP, mmHg)

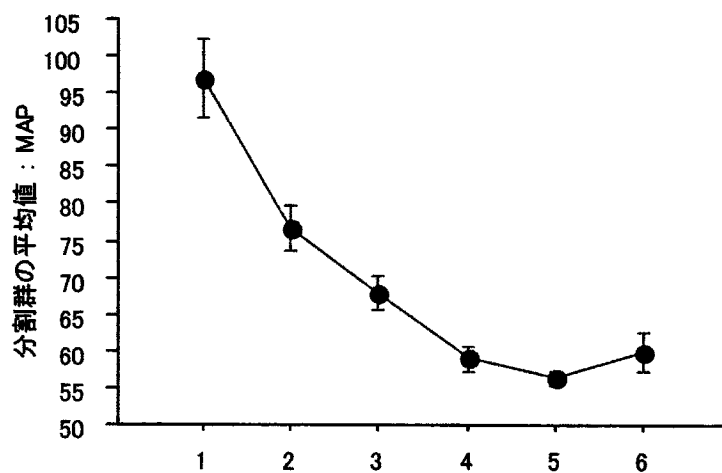


図1. 平均血圧の変動

T1: エンドトキシン投与前、T2: 投与後 1 時間、T3: 投与後 2 時間、T4: 投与後 3 時間、T5: 投与後 4 時間、T6: 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	MAP mmHg
T 1	97.0±5.4
T 2	76.8±3.0 *
T 3	66.0±2.2 **
T 4	59.0±1.8 ***
T 5	56.4±1.0 ***
T 6	60.0±2.7 ***

* P<0.05、** P<0.005、*** P<0.001 VS T1

平均血圧は、投与直後 1 時間から低下し、T6 まで持続的に低下した。

(2) 脈拍数 (b p m)

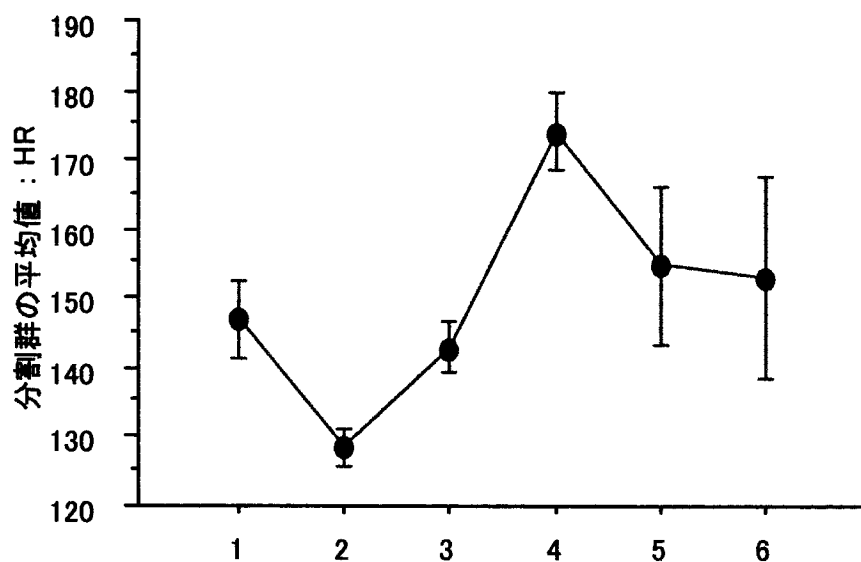


図 2. 脈拍数の変動

T1 : エンドトキシシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	HR b p m
T 1	1 4 7 . 0 ± 5 . 4
T 2	1 2 6 . 6 ± 2 . 6 *
T 3	1 4 3 . 0 ± 3 . 7
T 4	1 7 4 . 2 ± 5 . 5 *
T 5	1 5 4 . 8 ± 1 1 . 2
T 6	1 5 3 . 0 ± 1 4 . 5

* P < 0 . 0 5、V S T 1

投与後 1 時間では、脈拍数の減少を認めたが、以後回復し、T4 では、T1 値を上回り、170 台を呈した。T5 以後も頻脈が持続した。

2. 組織酸素代謝の変動

(1) El-PtO₂ (mmHg) 回腸漿膜の酸素電極による組織酸素分圧

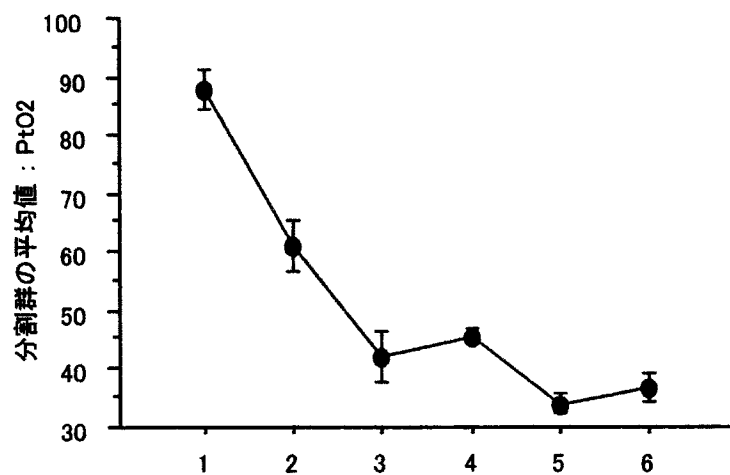


図 3. El-PtO₂ の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	P t O 2 mmH g	M±S E M
T 1	8 8 . 0 ± 3 . 4	
T 2	6 1 . 0 ± 4 . 3	**
T 3	4 2 . 2 ± 4 . 3	***
T 4	4 5 . 6 ± 1 . 2	***
T 5	3 4 . 0 ± 1 . 8	***
T 6	3 6 . 8 ± 2 . 6	***

* P < 0 . 0 5、** P < 0 . 0 0 5、*** P < 0 . 0 0 1 V S T 1

回腸漿膜の酸素電極による組織酸素分圧は、T2 から低下し、T3～T4 では、40 mmHg 台、T5、T6 では、35 mmHg 前後となった。

(2) PrCO₂ (mmHg) トノメータによる回腸腔内の二酸化炭素分圧

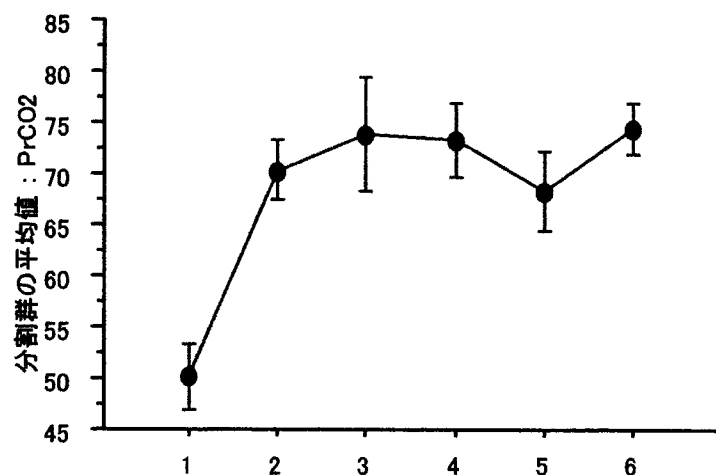


図 4. PrCO₂ の変動

T1: エンドトキシン投与前、T2: 投与後 1 時間、T3: 投与後 2 時間、T4: 投与後 3 時間、T5: 投与後 4 時間、T6: 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	PrCO ₂ mmHg	M±SEM
T 1	50.2±3.2	
T 2	70.4±2.9	*
T 3	73.8±5.6	*
T 4	73.4±3.6	*
T 5	68.4±3.8	*
T 6	74.4±2.5	*

* P<0.05 VS T1

PrCO₂ は、T2 から 70 mmHg 台に増加し、T6 まで同じ傾向が持続した。

(3) 回腸静脈酸素分圧 PvO₂

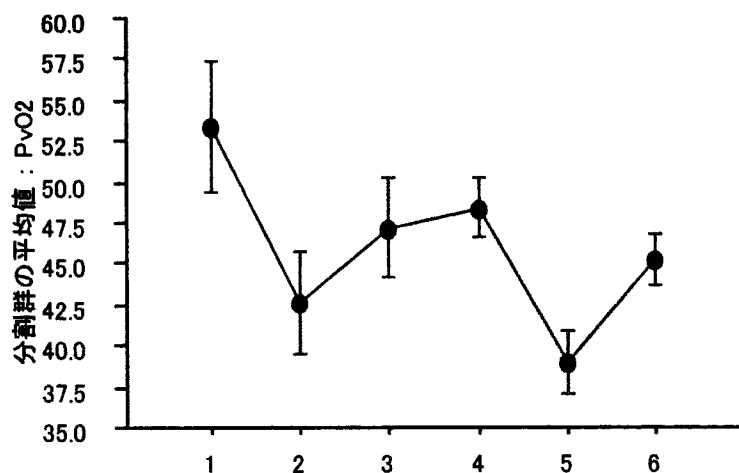


図5. 回腸静脈酸素分圧 PvO₂ の変動

T1: エンドトキシン投与前、T2: 投与後 1 時間、T3: 投与後 2 時間、T4: 投与後 3 時間、T5: 投与後 4 時間、T6: 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	P v O 2 mmHg M±S E M
T 1	5 3 . 4 ± 4 . 1
T 2	4 2 . 6 ± 3 . 1
T 3	4 7 . 2 ± 3 . 0
T 4	4 8 . 4 ± 1 . 6
T 5	3 9 . 0 ± 1 . 9 *
T 6	4 5 . 2 ± 1 . 6

* P < 0 . 0 5 V S T 1

回腸静脈の酸素分圧は、T 2 以後低下傾向を示し、T 5 において有意の低下を生じた。

(4) 回腸漿膜回腸静脈酸素分圧較差 Oxygen Gap (PtO₂—PvO₂) (mmHg)

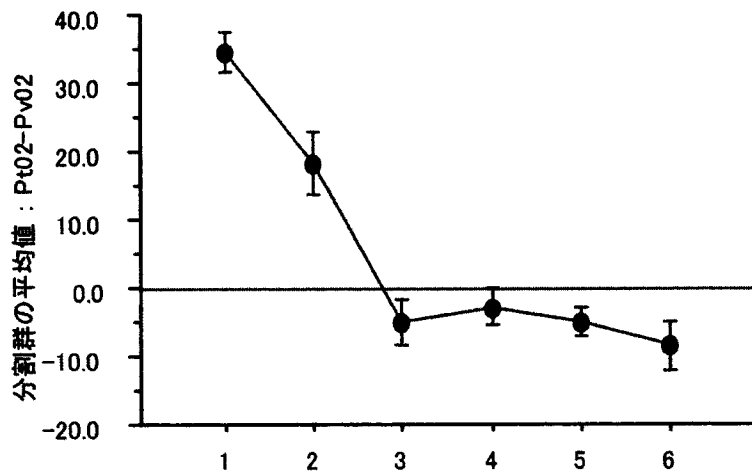


図 6. Oxygen Gap (PtO₂—PvO₂) の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	PtO ₂ —PvO ₂ mmHg	M±SEM
T 1	34.6±3.0	
T 2	18.4±4.7	*
T 3	-5.0±3.4	***
T 4	-2.8±2.8	***
T 5	-5.0±2.0	***
T 6	-8.4±3.5	***

T1 では、組織酸素分圧が 34 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持された。しかし、エンドトキシンショックにより、較差は縮小し、T3 以後、マイナス較差が持続した。

(5) 動脈血酸素飽和度 SaO₂

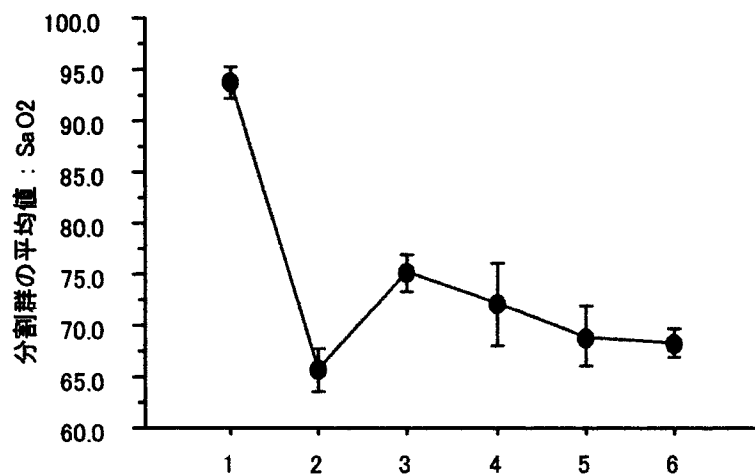


図7. 動脈血酸素飽和度 (SaO₂) の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	S a O 2 %	M±S E M
T 1	9 3 . 8 ± 1 . 5	
T 2	6 5 . 8 ± 2 . 1	***
T 3	7 5 . 2 ± 1 . 8	***
T 4	7 2 . 2 ± 4 . 0	**
T 5	6 9 . 0 ± 2 . 9	***
T 6	6 8 . 2 ± 1 . 4	***

動脈血酸素飽和度は、T 2 から有意に低下し、肺への直接的な傷害が考えられた。T 6 まで改善の徴候は見られなかった。

(6) 門脈血酸素飽和度 (SpO₂)

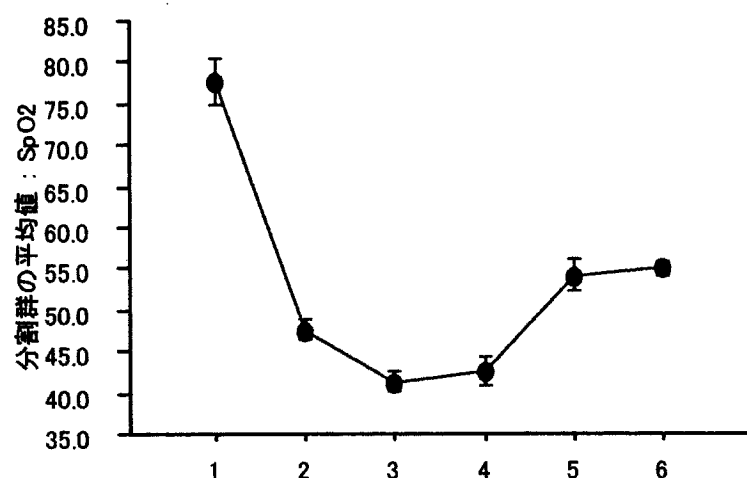


図 8. 門脈血酸素飽和度 (SpO₂) の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	S p O 2 % M±S E M
T 1	7 7 . 6 ± 2 . 8
T 2	4 7 . 6 ± 1 . 2 * * *
T 3	4 1 . 4 ± 1 . 3 * * *
T 4	4 2 . 6 ± 1 . 7 * * *
T 5	5 4 . 2 ± 2 . 0 * * *
T 6	5 5 . 0 ± 1 . 0 * * *

門脈血酸素飽和度は、T 2 から有意に低下し、以後、改善の徴候は見られなかった。

(7) 消化管の酸素摂取率 $O_2ER \cdot P(SaO_2 \cdot SpO_2)/SaO_2$

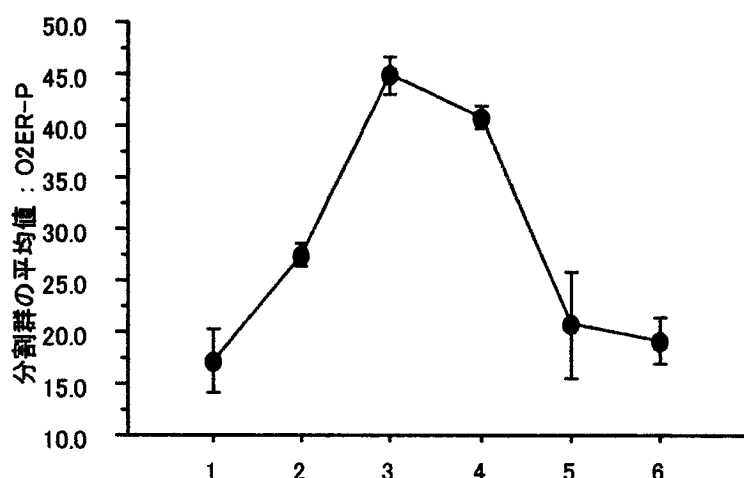


図9. 消化管の酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio : $O_2ER \cdot P$) の変動
T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	$O_2ER - P \quad \% \quad M \pm SEM$
T 1	17.2 ± 3.1
T 2	27.6 ± 1.2 *
T 3	44.9 ± 1.8 ***
T 4	40.8 ± 1.1 ***
T 5	20.7 ± 5.2
T 6	19.2 ± 2.3

門脈領域の消化管における酸素摂取率は、T1では、17.2%であったが、T2以後有意に増加し、T4まで続いた。しかし、T5以後、T1レベルになった。

(8) 中心静脈酸素飽和度 SvO_2

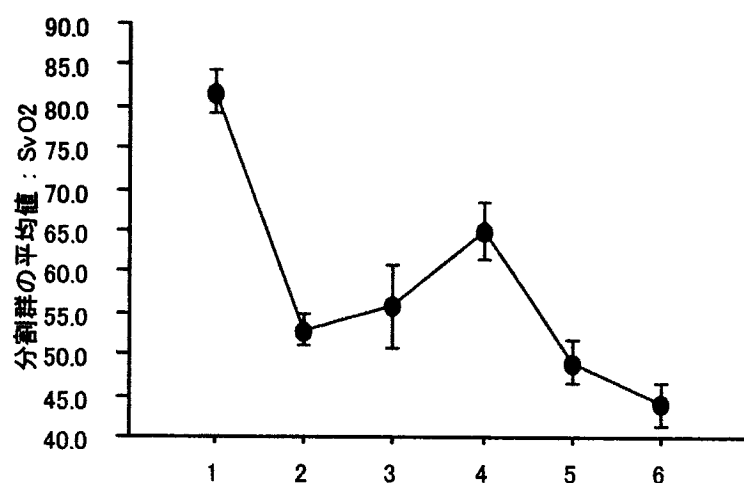


図10. 中心静脈酸素飽和度 SvO_2 の変動

T1: エンドトキシン投与前、T2: 投与後 1 時間、T3: 投与後 2 時間、T4: 投与後 3 時間、T5: 投与後 4 時間、T6: 投与後 5 時間 Mean $\pm$ SEM。

	SvO_2 %	M $\pm$ SEM
T 1	81.8 $\pm$ 2.7	
T 2	53.0 $\pm$ 1.9	***
T 3	55.8 $\pm$ 4.9	**
T 4	65.0 $\pm$ 3.4	*
T 5	49.2 $\pm$ 2.6	***
T 6	44.0 $\pm$ 2.5	***

中心静脈酸素飽和度は、T 2 以後、有意に低下し、T 6 までその改善は得られなかった。

(9) 全身の酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio : O₂ER-S) = (SaO₂ - SvO₂) / SaO₂ (mmHg)

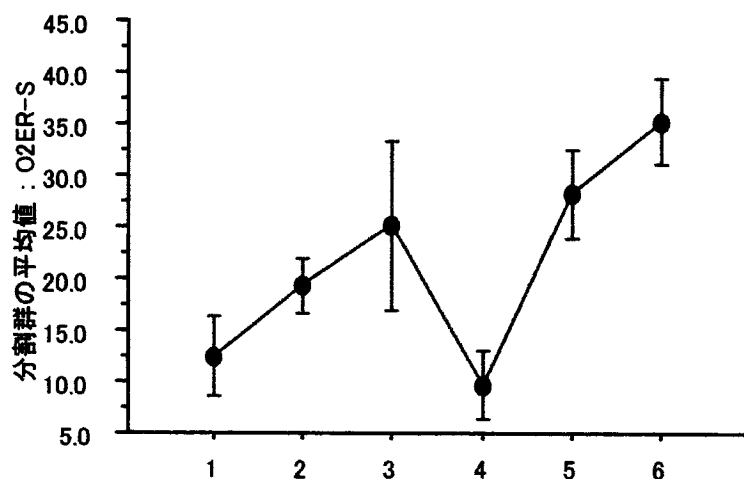


図 1 1. 全身の酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio : O₂ER-S) の変動
T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	O ₂ ER-S %	M±SEM
T 1	12.6±3.9	
T 2	19.3±2.5	
T 3	25.1±8.2	
T 4	9.7±3.3	
T 5	28.3±4.3	*
T 6	35.3±4.1	*

T1 では、組織酸素摂取率は、12 %前後であった。しかし、エンドトキシンショックにより、徐々に増加した。T 4 で低下したが、T 5 では、有意の高値となり、T 6 もこの傾向が持続した。

3. 全身酸素代謝の変動

(1) 動脈血 pH

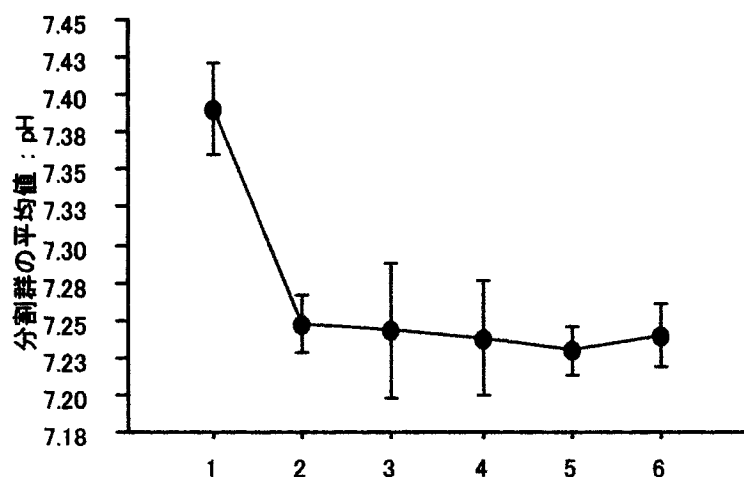


図 1 2. 動脈血 pH の変動

T1：エンドトキシン投与前、T2：投与後 1 時間、T3：投与後 2 時間、T4：投与後 3 時間、T5：投与後 4 時間、T6：投与後 5 時間 Mean±SEM。

	p H M±S E M
T 1	7. 3 9 1±0. 0 3
T 2	7. 2 4 8±0. 0 2 **
T 3	7. 2 4 3±0. 0 4 *
T 4	7. 2 3 8±0. 0 4 **
T 5	7. 2 3 0±0. 0 2 **
T 6	7. 2 4 0±0. 0 2 **

T1 では、7. 3 9 1であったが、投与後、7. 2 3～7. 2 4 台で推移し、有意の差が見られた。

(4) 乳酸値 (mmol/L)

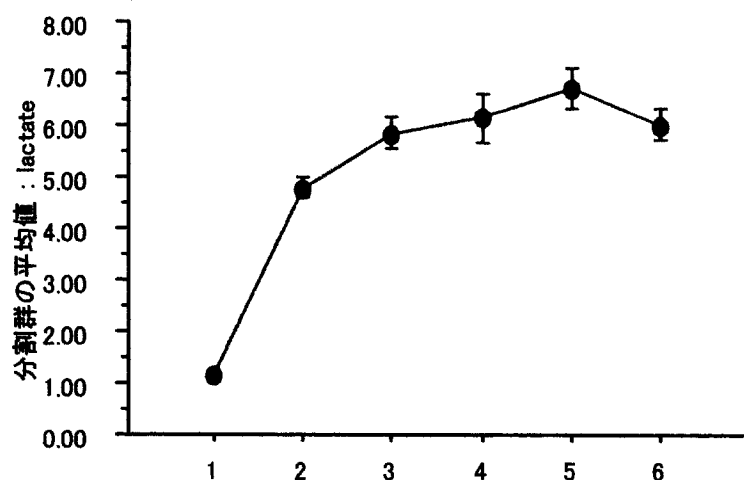


図 13. 乳酸値の変動

T1 : エンドトキシン投与前、T2 : 投与後 1 時間、T3 : 投与後 2 時間、T4 : 投与後 3 時間、T5 : 投与後 4 時間、T6 : 投与後 5 時間 Mean±SEM。

	乳酸値 mmmol/L	M±S E M
T 1	1. 2±0. 1	
T 2	4. 8±0. 2	***
T 3	5. 9±0. 3	***
T 4	6. 1±0. 5	***
T 5	6. 7±0. 4	***
T 6	6. 0±0. 3	***

T1 では、1. 2 mmmol/L であったが、エンドトキシン投与後、有意の高値を持続した。

4. 臓器障害の組織学的判定

小腸、腎、肺、肝の4臓器について、以下の所見を0～3（0：変化無し、1：軽度の変化、2：中等度の変化、3：著明な変化）のグレードで評価し、各臓器の障害指数を集計した。

小腸 粘膜の出血、絨毛構造の消失

腎 内皮の膨化、皮質と尿細管壊死

肺 好中球の集積、内皮細胞の膨化、間質浮腫、肺胞腔へのフィブリンの逸脱

肝 内皮細胞の膨化、Disse腔の開大、肝細胞壊死、中心静脈のうっ血および開大

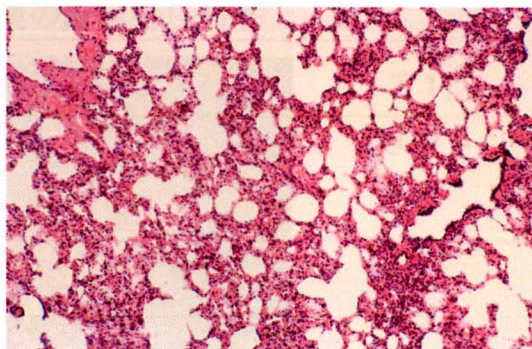
表2. 各群の臓器障害度指数

	小腸	腎	肺	肝
判定	1(0-1)	1(1-3)	2(2-3)	1(1-2)

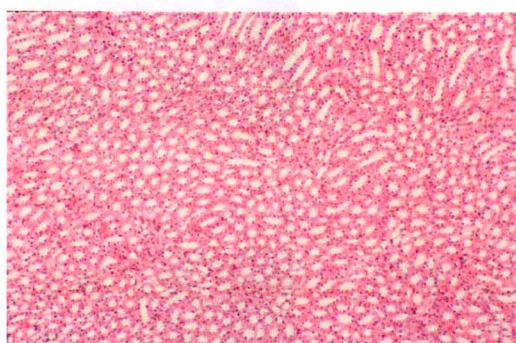
小腸の評価は、表層粘膜の壊死、絨毛上皮の脱落などを一部に認めた。腎については、一部に急性尿細管壊死を認めたが、全体的に経度の変化であった。肺は、一部に強い炎症性細胞浸潤、間質の浮腫、肺胞腔へのフィブリンの逸脱および無気肺を認め、臓器障害係数は、有意に高値を呈した。肝は、まれに、微小膿瘍、Disse腔の開大、肝細胞壊死、中心静脈領域の開大を認めたが、全体的に経度の変化であった。

図14. 組織図

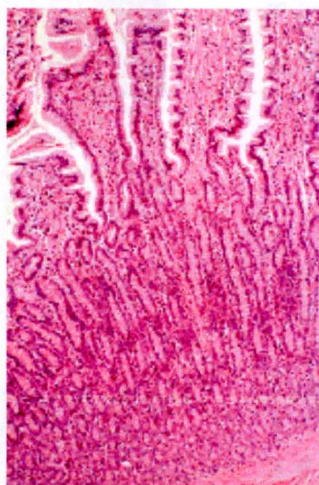
1) 肺



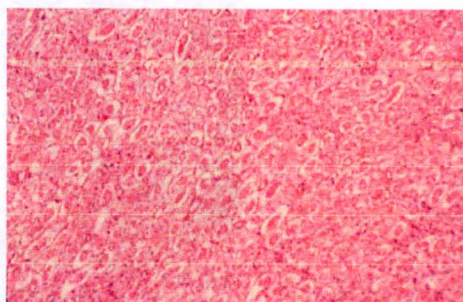
2) 肝



3) 小腸

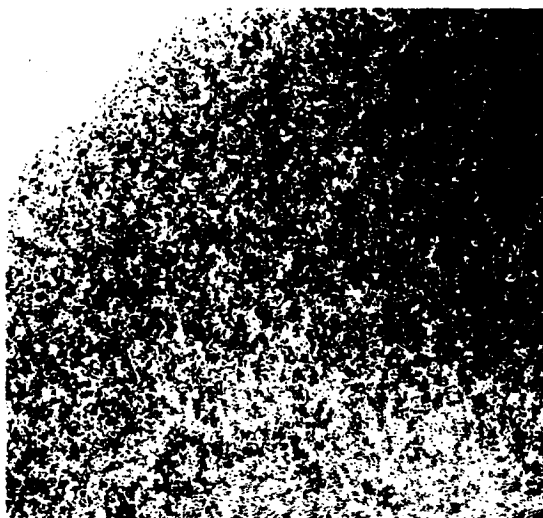


4) 腎



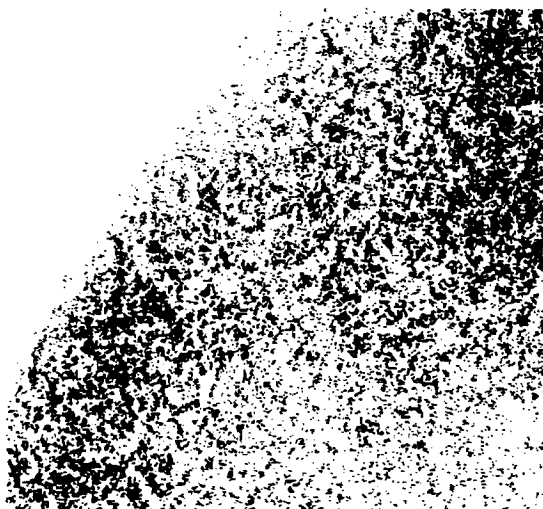
5. 回腸漿膜の酸素分圧分布

図 1 5. 回腸漿膜の酸素分圧分布



T 1

$102.1 \pm 121.9 \text{ mmHg}$



T 2

$38.5 \pm 89.5 (0 \sim 255) \text{ mmHg}$

エンドトキシン投与1時間後、濃淡の不均一な分布が広がる。



T 3

$36.9 \pm 87.5 \text{ mmHg}$

腸管の辺縁は濃く、中央部で薄くなる。



T 4

$20.8 \pm 58.2 \text{ mmHg}$

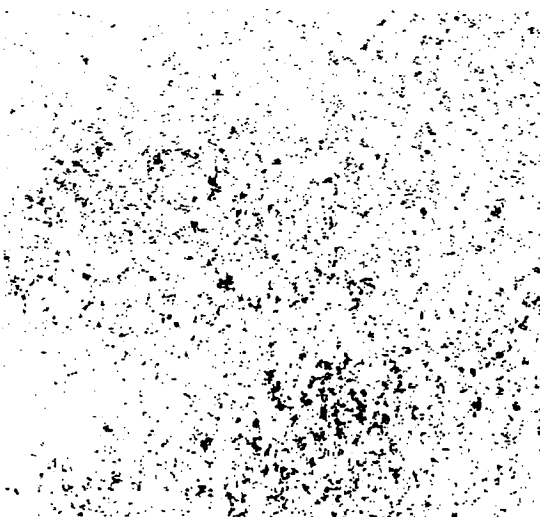
全体の平均値が低下し、不均一な分布が拡大する。



T 5

10.6 ± 50.4

同じ傾向が続く。



T 6

$9.5 \pm 48.0 \text{ mmHg}$

不均一な分布が著明となり、漿膜全体の酸素分圧が低下している。

6. 腸管内灌流液 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (NO_x)

エンドトキシン投与前、および投与後4時間目に、腸管内還流液の NO_3^- 、 NO_2^- を測定した結果、前者は、 $562 \pm 98 \mu\text{mol/l}$ 、後者は、 $298 \pm 112 \mu\text{mol/l}$ で、有意の減少が見られた ($P < 0.05$ 、 $M \pm SD$)。

小 括

エンドトキシン (LPS, *Escherichia coli*-055:B5) を 1 mg/kg の高用量投与を行った結果、平均血圧は、投与直後1時間から低下し、5時間まで持続的に低下した。また、投与後1時間では、脈拍数の減少を認めたが、以後回復し、3時間後では、前値を上回り、 $170/\text{分}$ 台を呈し、hyperdynamic state の状態が予測された。回腸漿膜酸素分圧は、投与直後から低下し、2～3時間後では、 40 mmHg 台、4～5時間後には 35 mmHg 台となった。一方、 PrCO_2 は、投与直後から 70 mmHg 台に増加し、最後まで同じ傾向が持続した。組織酸素分圧較差 Oxygen Gap ($\text{PtO}_2 - \text{PvO}_2$) の baseline data は、組織側が 35 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持されていた。しかし、エンドトキシンショックにより、較差は縮小し、とくに、2時間以後、マイナス較差となった。一方、組織酸素摂取率の baseline data は、 17% 前後であったが、エンドトキ

シンショックにより、40%へ急激に増加した。pHは、最初7.4前後であったが、投与後、7.2台へ低値が持続した。動脈血酸素飽和度の baseline data は、93%を示したが、エンドトキシン投与により低下し、65~75%台の低値が持続した。乳酸値は、始め、1 mmol/Lであったが、エンドトキシン投与後、高値をとり、最後は、6 mmol/Lに到達した。臓器障害の組織的検索では、肺に著明な炎症細胞の浸潤、間質の浮腫、肺胞腔へのフィブリンの逸脱および無気肺を認め、臓器障害係数は、有意に高値を呈した。エンドトキシン投与により血圧の低下と同時に、低酸素血症を認め、腸管領域における酸素運搬量も低下した。さらに、動静脈シャント様効果を伴う組織低酸素状態の画像解析では、漿膜面での酸素分圧の不均一分布が拡大している傾向が認められた。

II tissue dysoxiaの蘇生法

人工酸素運搬体（リポソーム包埋型 Hb、粒子径 $0.2 \mu\text{m}$ 、 10 ml/kg ）および $\text{NG-nitro-L-arginine methyl ester}$ (L-NAME、 5 mg/kg) の投与により、T2 以後の酸素分圧不均一分布が是正されるか検討中である。

考 察

Shock is now defined as circulatory insufficiency that creates an imbalance between tissue oxygen supply and oxygen demand¹⁾.

ショックの定義は病態の解明により、1世紀以上に渡って変遷してきたが、今日では、循環血液量と動脈圧のキーワードは消え、組織における酸素需給インバランスを生ずる循環不全という考えがある¹⁾。すなわち、循環血液量や動脈圧が正常であっても、組織における酸素需給バランスの失調により酸素負債が生じている病態はショックである。蘇生の ABC に加えて、 $D = \dot{D}O_2$ の増加、 $E = \text{Extraction}$ （酸素摂取率の向上）が必要である。ATP 産生の約 95% は好気性代謝による。

I. 全身の酸素代謝指標

1. 酸素運搬量 (oxygen delivery : $\dot{D}O_2$)

酸素運搬量は、心臓から全身へ運搬される酸素の総量である。動脈血酸素飽和度 (SaO_2) は主として酸素分圧 (PaO_2) によって規定される。37℃では 1.34ml の酸素が 1g の Hb と結合し、溶解酸素量は $\dot{D}O_2$ の約 1% しかない。 $\dot{D}O_2$ は微小循環の入り口である細動脈まで運搬される酸素量であり、全量がミトコンドリアまで到達するわけではない。 $\dot{D}O_2$ が低下した場合を hypoxia と称する。

貧血、低酸素血症の場合、心拍出量を増加させる代償機序により $\dot{D}O_2$ を維持できる。しかし、低心拍出量の場合は代償機序がない。敗血症の場合、 $\dot{D}O_2$ は高値となることが多い。

2. 酸素消費量 (oxygen consumption: $\dot{V}O_2$)

臓器の代謝量が動静脈血較差で測定されるように、生体全体の酸素消費量は、動脈と混合静脈血の酸素含量の差で算出される。すなわち、混合静脈血の酸素飽和度 (SvO_2) と静脈還流量 ($\equiv$ 心拍出量と仮定) により心臓へ戻ってきた酸素量を計算し、酸素運搬量 ($\dot{D}O_2$) との差から大循環で消費された酸素量 $\dot{V}O_2$ を計算する。 $\dot{V}O_2$ は間接カロリメトリー呼気カプノメーター分析からも算出されるが、その値は肺循環を含むことから、肺動脈カテーテル値より大きくなる。

低心拍出量でも $\dot{V}O_2$ は正常の可能性もある。一方、高心拍出量でも $\dot{V}O_2$ は不足している可能性がある。 $\dot{V}O_2$ が危機にさらされた時、生体はそれを維持するために、心拍出量の増加と組織での酸素摂取レベルの増加で対処する。最大代償値は、心拍出量で 1.5 L/min. /m^2 、酸素摂取率で 60% とされる。

3. 酸素摂取率 (Oxygen Extraction Ratio: O_2ER)

生体全体でどの程度の酸素が摂取されたかを示す酸素摂取率は、 $\dot{D}O_2$ と $\dot{V}O_2$ の比で推定される。 O_2ER は、また、 SvO_2 と SaO_2 の比から計算される。定常状態では、運搬された酸素の約 25% が消費される。言い換えれば、約 75% の酸素は

静脈側へシャントされており、酸素運搬は十分な予備量を備えている。異常に低い SvO₂ は、生体が必要としている酸素量が運搬されていないことを示す。SvO₂ が正常値であれば、酸素化は適切であることを示唆するが、100%保障はできない。敗血症あるいはシアン化合物によるミトコンドリア中毒では SvO₂ は増加する。SvO₂ の高値は、酸素摂取の代償が障害されている可能性を示し、組織ではより重篤な状態の発生が示唆される。

II. ミトコンドリアへの酸素の旅

大気から摂取された酸素は、滝を流れ落ちる水のように、酸素分圧の高低差に従って最下流のミトコンドリアにたどり着く。ミトコンドリアでは、1 Torr の酸素分圧が確保されれば電子伝達系が動き、ADP から ATP の再合成が維持される²⁾。しかし、ミトコンドリアに酸素が到着するためには、肺胞気から動脈血、毛細血管から組織への拡散が保障されなければならず、この拡散依存の流れが障害されたとき、hypoxic hypoxia と称する。また、酸素拡散には、各部位での酸素分圧が一定の値に維持される必要がある。とくに、終末毛細血管では、40 Torr 以上の酸素分圧が必要とされる²⁾。終末毛細血管の分圧は混合静脈血に反映されるので、混合静脈血の酸素飽和度が 60%以上であるならば、微小循環に到達している酸素の分圧は、組織の酸素需給に必要な条件を満たしていることを示す。

間質における酸素分圧は最低 15 Torr 必要とされる³⁾。活動している心筋および骨格筋の酸素需給は、酸素拡散に依存している。hypoxic hypoxia の進行による心筋酸素消費量の減少は、心筋収縮力を弱める。Hypoxia は、そのほかに、貧血による低酸素症 (anemic hypoxia)、循環調節の失調に基づく低酸素症 (circulatory hypoxia)、細胞内の酸素運搬あるいは利用障害による低酸素症 (cytopathic hypoxia) に分けられる。cytopathic hypoxia は、十分に酸素が供与されているにも関わらず、ミトコンドリア機能が低下し、供与された酸素を有効に使えない状態と理解されている。

III. ショックの酸素代謝

正常状態の臓器動脈圧は細動脈の部位で急激に低下するので、微小循環の灌流圧は細動脈で調節されていることが分かる。 $\dot{D}O_2$ が正常で個々の臓器血流の自動能が健全である場合、各臓器の酸素消費量は $\dot{D}O_2$ に依存することなく一定に維持される。

Anemic hypoxia による急性の酸素運搬能の低下は、全身的にまた同時に微小循環レベルでの生理学的な適応反応を生じさせる。すなわち、心拍出量の増加と組織での酸素摂取率の増加である。この適応は、ヘマトクリット値 10 ~ 15 % まで可能である。組織の O_2ER は定常時の 25% から最大 60% まで増加し組

組織の要求量を確保する。酸素摂取率の代償的増加は、細動脈の弛緩による組織灌流量の増加と、停止していた毛細血管床の再灌流による。 $\dot{D}O_2$ の低下が代償機序の限界を過ぎると、組織の酸素消費量はその時点の $\dot{D}O_2$ に依存して低下する (Physiologic O_2 -Supply Dependency)。

出血性ショックでは、神経内分泌反応による中心性機序が、臓器間血流配分を変更するため、腎・消化管・筋・皮膚等の臓器では細動脈が収縮し臓器虚血をきたしやすい。しかし、出血性ショックの初期段階では、血管内皮は傷害されていないので、酸素投与、ヘモグロビン値や循環血液量の是正により critical point まで改善すれば酸素負債は解消される。しかし、ショックから回復し全身の動脈圧が正常化しても、中心性機序により犠牲にされた臓器は、なおしばらくの間、酸素負債が解消されない代償性ショック状態が続くので、臓器サポートが必要である。

IV. T i s s u e D y s o x i a

Septic shock においては、微小循環の自動能の破綻のため酸素摂取の代償機転が作用せず、さらに組織の酸素要求量が増加するため、通常の $\dot{D}O_2$ で、容易に酸素負債を発生する (pathologic O_2 supply dependency)。この状態を改善するため、生体は心拍出量の増加と血管抵抗の減少、Hb からの酸素遊離の増大等、

一連の機序により各臓器の酸素運搬量を一律に増加させる反応を起こす (hyperdynamic response)。この結果、 $\dot{D}O_2$ の増加に対応して $\dot{V}O_2$ は増加し続け、そのピークは酸素需要の高い臓器の要求量にリセットされるため、定常状態よりも高い critical point で、 $\dot{V}O_2$ がプラトー化する。しかし、セプシスがさらに進行すると、 $\dot{V}O_2$ のプラトーは得られず、critical point は成立しなくなる⁴⁾。

Hyperdynamic response により各臓器の血流量が過剰になっても、微小循環失調により、消費量と要求量の乖離は進行し酸素負債を生ずる。このような微小循環不全による酸素拡散障害を dysoxia と呼ぶ。severe sepsis では、動脈血-混合静脈血酸素飽和度較差 ($\equiv O_2ER$) は小さくなる。tissue dysoxia は、細動脈まで運ばれてくる酸素含量の変化 ($\dot{D}O_2$) に対応して酸素の取り込みを調節する細動脈の機能が低下した状態で、その結果、組織の要求する酸素量が満たされず酸素負債を生ずる状態と定義される。

V. 微小循環機能失調の原因

tissue dysoxia の主因は、微小循環におけるシャント様効果といわれ、そのメカニズムには多岐の事象が推測されてきた。それは、細動脈から終末静脈への解剖学的シャント、細動脈静脈間の酸素拡散、微小血栓の形成などによる酸素運搬の不均等分布、赤血球変形能の低下・血管内皮の透過性亢進・細胞間質

の浮腫による毛細血管からの酸素拡散の低下等である。細動脈のどの分岐レベルでの障害であれ、組織酸素分圧が 15 Torr 以下に減少すると、tissue dysoxia が発生すると報告されている。

1. シャント血流の増加

微小循環の自動調節能は全身のメディエーターストームの影響を受け、組織灌流圧の低下、血管拡張・収縮物質の産生過剰、エイコサノイド濃度比の不均衡、 α 受容体の減少、などにより血流の不均等配分が生ずる。その結果、組織よりも静脈側で酸素分圧が高くなるシャント効果が生ずる。

2. counter- current shunting の増大

消化管粘膜の血管構築は、粘膜に入る動脈血流と粘膜から出ていく静脈血流は反対方向に位置し、相互の血管は並列走行している。約 80% の酸素および二酸化炭素は粘膜表層部へ着く前に途中の短絡路から拡散するので、粘膜表層部は虚血をきたしやすい。しかし、二酸化炭素の動脈側への拡散により酸素解離が助長される (Bohr's effect)。一方、xanthine oxygenase 活性は粘膜表層部に高いことから粘膜表層部は再灌流障害を来しやすい。また、sepsis においては、動脈圧の低下、門脈圧の増加が粘膜血流の通過時間を延長させ、counter-current shunting が増強する。したがって、ショックに対して蘇生が行われても、粘膜表層部は早期から虚血、アシドーシスとなり、腸管バリアー

の破綻による microbial translocation の一因となる。すなわち、粘膜レベルの蘇生までの所要時間が、gut barrier 機能を左右し、その後のエンドトキシンの放出量を規定する可能性がある。

3. 毛細管密度の低下

サイトカインや虚血再灌流障害によって誘導される好中球、マクロファージおよび血管内皮自体の活性化によるメディエーターの放出などにより、毛細血管内皮における血小板凝集、顆粒球接着、微小血栓等が形成され、毛細血管の閉塞、内皮損傷による酸素拡散の低下を生ずる。

4. 赤血球変形能および酸素解離能の低下

赤血球周囲の環境異常による赤血球膜の異常、赤血球変形能の低下が血液粘度の上昇や酸素拡散の低下をもたらす。このような変化をもたらす液性因子には、エンドトキシン、好中球エラスターゼ、NO などのメディエーター、IgG 製剤などの輸注による高マクログロブリン血症などがあげられる。

5. 毛細血管と組織細胞の距離の増大

NO 等のメディエーターによる毛細血管の透過性亢進が、局所代謝物質の放出・蓄積による細胞間間質の浮腫を招き、酸素拡散が低下する。

6. 細胞内酸素運搬障害

Cytopathic hypoxia、すなわち、細胞内からミトコンドリア・マトリックス

までの酸素運搬障害、あるいは、ミトコンドリアの酸素利用障害が考えられている。

VI. シャント様効果のメカニズム

本実験では、感染性ショックにより、 $Et\cdot PtO_2$ は、 $40\sim60\text{ mmHg}$ へ低下した。回腸粘膜における $PrCO_2$ は、感染性ショックにより高値を示し、ショックの影響が見られた。一方、Tissue Oxygen Gap の baseline data は、組織側で、 34 mmHg 高く、上流から下流への酸素勾配が維持されていたが、感染性ショックにより、較差は縮小し、とくに、T3 時点以後、マイナス較差となる現象が見られた。

全身の酸素代謝では、動脈血酸素分圧の baseline data は、 $80\sim90\text{ mmHg}$ にあり、出血により低下したが、 $65\sim80\text{ mmHg}$ の範囲内にとどまった。動脈血酸素飽和度についても同じ傾向であった。全身酸素摂取率は、T1 では、 12% であったが、感染性ショックにより、 $20\sim35\%$ に増加した。全身の酸素摂取率は、末梢組織との間に乖離が見られた。pH は、出血性ショックにより 7.24 のアシドーシスを呈した。回腸の組織酸素分圧は、動脈血酸素分圧より、静脈血酸素分圧の変動に近似し、感染性ショックでは、静脈血酸素分圧より低くなるシャント効果の出現が見られた。ショックの場合、正常状態に

観察される動脈から毛細血管、静脈への酸素分圧のゆるやかな減少は見られず、組織は静脈側よりも低下することが観察された。

エンドトキシンショック下の腸管粘膜損傷には、tissue dysoxiaに加えて、NOの関与が考えられているが、今回の腸管洗浄液のNO測定結果から、NOの関与は低いことが考えられた。したがって、エンドトキシンショック下の腸管粘膜損傷は、いわゆる cytopathic hypoxia が主因と考えられる。

エンドトキシンショック下におけるシャント様効果は、本研究で明らかなように、負の酸素分圧組織静脈較差で観察される。このメカニズムの説明については、毛細血管における赤血球濃度と流速の不均一性が提唱されている。この不均一性は、細動脈分岐あるいは毛細血管内皮における赤血球と血漿の分離により生じ、毛細血管間の酸素分圧の不均一性を生ずる。酸素分圧が高いエリアは、低いエリアよりも、酸素分圧の高い血液を静脈側に送ることになる。これにより、静脈よりも低い酸素分圧のエリアが生ずる。感染性ショックでは、この不均一性が顕著になる可能性がある。二つ目の可能性は、細動脈から集合血管への直接的な酸素拡散である。感染性ショックでは、細動脈側の酸素分圧は低下しない一方、静脈側の酸素分圧の低下は顕著であり、したがって、動静脈較差が大きくなる結果、直接拡散量が増大すると考えられる。三つ目の可能性は、赤血球からの酸素遊離の低下である。毛細血管末端より静脈側で多く酸素

遊離がなされるという説である。

Palladium-porphyrin の純度および投与量、動物側の呼吸運動の影響により、画像解析の精度は未だ不安定であるが、回腸漿膜面における酸素分圧分布の不均一性がエンドトキセミアで増強されることが観察された。漿膜下に入った血管とその隣接組織の酸素分圧較差は明らかに大きくなる傾向が見られた。cytopathic hypoxia は、組織内で一様に発生するのではなく、不均一にいくつかの細胞で生じる結果、動静脈シャント様効果に発展すると考えられる。この測定システムにより、tissue dysoxia の蘇生に関する有効性を画像診断的に判断できる。LPS が、酸素代謝を変動させるメカニズムには、ミトコンドリアの損傷、ATP の産生低下、pyruvate dehydrogenase の不活化、peroxynitrite による呼吸鎖の障害などに基づく cytopathic hypoxia、多種類のメディエータの関与、NO の介在などが報告されてきた。今後、これらをターゲットにした蘇生効果についての検討が必要と思われる。

VII. 組織酸素負債のモニタリング

1. 血液指標

$\dot{D}O_2$ や $\dot{V}O_2$ は心臓からの出入りを基本とした全身の酸素代謝の総決算であり、この数値から組織の酸素需給バランスは把握できない。われわれは、組織が必

要としている酸素要求量を正確に知る手段をまだ持ち得ていないので、酸素負債によって生ずる代謝物質のモニタリングで、組織の酸素需給バランスを評価している。乳酸値、乳酸/ピルビン酸比、動脈血中ケトン体比(AKBR)、osmolality gapなどのリアルタイム値が利用される。

2. 消化管トノメーター

消化管トノメーター法は、消化管粘膜表層の酸素負債を表示する⁵⁾。

生体の組織酸素代謝モニタリング候補として、皮膚・角膜・口腔・上部消化管・S状結腸・膀胱などが挙げられる中で、口腔および消化管粘膜が臨床的に応用された。組織酸素負債の程度は、消化管腔内CO₂分圧に相関するという仮説に基づいている。消化管トノメーターは、間接的に、粘膜側から粘膜表層の血流状態をリアルタイムにモニターできるので、ショック後、粘膜表層部の血流が最も遅れて改善することから、生体が代償性ショックから離脱したか否かを判定する上で有用な手段と考えられる。

このように、潜在的な組織の酸素負債を発見する一手段として提示されたものが消化管トノメーターである。その根拠は、酸素負債の進行により、細胞内ATPの分解および嫌気性代謝へのシフトによる乳酸の蓄積が水素イオンを増加させるが、増加した水素イオンは細胞間質の重炭酸イオンにより緩衝され、二酸化炭素が発生する。すなわち、酸素負債の進行により増加した組織レベル

での二酸化炭素分圧の定量が、組織の潜在的な酸素負債を発見するための一手段と考えられる。実際には、胃に、シリコンバルーンを留置し、消化管粘膜で発生した二酸化炭素が、このバルーン内へ受動拡散するという実験的事実を根拠に、このシリコンバルーン内の二酸化炭素分圧をカプノメーターで測定し、組織における二酸化炭素分圧として代用する（胃粘膜二酸化炭素分圧：PrCO₂）。このような tissue dysoxia は、ショックの回復後も潜在する。われわれは、出血性あるいは敗血症性ショックから回復後の患者が多臓器不全を発症する初期の段階で tissue dysoxia が形成されることを報告してきた。われわれは、全身のバイタルサインが正常化しても組織レベルでの酸素化が不十分な状態が遷延すれば、多臓器不全に発展する可能性が高いことを消化管トノメーターの解析で報告してきた。患者の予後を規定する重要な徴候は組織の十分な酸素化であるが、そのモニタリングは臨床の現場では実現していない。

IX. エンドトキシンショックにおける tissue dysoxia 対策

組織酸素代謝障害の治療には、DO₂ supranormalization、組織酸素拡散の改善策として十分な輸液による血流の確保、 β 2 agonist (dobutamine, dopexamine) の併用、新鮮血による赤血球変形能の確保、メディエーター活性の抑制およびサイトカイン・モジュレーション、間質における酸素拡散の是正、

消化管内酸素投与、人工赤血球などが提唱されてきたが、その成功率は低く臨床上の課題とされている。今回の研究では、特異的な治療手段の開発まで進めることができず、今後の課題である。

1. $\dot{D}O_2$ supranormalization

1988年、Shoemaker ら⁶⁾ は、385人のハイリスク手術症例を対象に、 $\dot{D}O_2$ を正常以上に増加させるグループと正常範囲にコントロールするグループに分け、その転帰を検討した結果、前者の死亡率の低下が見られ、また、術前から肺動脈カテーテルを挿入して $\dot{D}O_2$ の増加に努めた群は生存率の改善を認めた。

この結果から、心係数 >4.5 、 $\dot{D}O_2>600$ 、 $\dot{V}O_2>170$ を目標とする治療戦略の有効性を主張した。hyperdynamic state は、侵襲に対する生体の基本的な対応戦略であり、これを後押しする必要があるという点でこの理論は広く受け入れられた。

しかし、Hayes らは⁷⁾、sepsis あるいは septic shock を呈した78例を対象に、心係数、 $\dot{D}O_2$ 、 $\dot{V}O_2$ を目標値に増加させた群と正常範囲に維持した群に無作為に分け、その転帰を検討した結果、生存群は $\dot{D}O_2$ の増加に対応する $\dot{V}O_2$ の増加が観察されたが、死亡群では、 $\dot{D}O_2$ の増加に対してむしろ $\dot{V}O_2$ の低下が見られた。すなわち、 $\dot{D}O_2$ だけを増加させても酸素摂取率を改善させる別の治療法を考えなければ、セプシスの予後は良くなると結んだ。Rivers ら⁸⁾ は、 $\dot{D}O_2$ supranormalization の不成功の理由として、血行動態の正常化を開始する時間

が遅すぎたと考え、入院前、救急外来で severe sepsis あるいは septic shock と考えられた症例に中心静脈カテーテルを挿入し、6 時間以内に、中心静脈血酸素分圧 (ScvO₂) が、70%以上になるまで、輸液、カテコラミン、輸血等を投与する early goal-directed therapy (EGDT) を行った。発症後 6 時間以内に、酸素供給量を早めに立て直すことにより、組織の酸素需給不均衡をより迅速に改善させようとする試みである。263 例の対象が、EGDT 130 例、従来の標準治療 133 例に割付けられ、後者は、血圧、CVP、尿量を指標に治療した。EGDT 群には、最初の 6 時間で対照群より 3.5L 多い輸液がなされ、ICU 入室の頃はドブタミンからウイーニング可の症例が増えた。一方、標準治療群は、十分な輸液負荷がなされず、その後の 72 時間、カテコラミンの大量投与が続いた。また、EGDT 群は、ベンチレーター管理期間が短縮された。最終的に、院内死亡率は、EGDT で 30.5%、標準治療群で 46.5% となり、前者で有意に減少した。また、ICU 入院後 7~72 時間の間に、ScvO₂、乳酸値、Base Deficit、APACHE II のいずれも、EGDT 群で有意の改善が見られた。EGDT は、Sepsis Surviving Campaign⁹⁾ において、エビデンスレベル B として採用されている。

2. 組織酸素拡散の改善策

1) 十分な輸液による血流の確保

基本的に、組織還流を維持するために、十分な輸液負荷が至上命題である。

輸液量の目安となる指標は、 SvO_2 ($ScvO_2$) であり、 Hb 値ではない。 SvO_2 は、 $\dot{D}O_2$ と $\dot{V}O_2$ の不均衡を推測する上でよい指標である。多くの例で細胞外液量の不足が指摘され、大量輸液は、微小循環の不均衡配分の是正などに有効である。

2) β_2 agonist

臓器間、あるいは臓器内の不均等な血流分布の調整、あるいは組織灌流圧の上昇を目的として血管作動薬が用いられる。消化管血流を改善させるものとして、ドブタミン、ドペキサミン、ノルエピネフリンとドブタミンの併用などが報告されている。

3) 新鮮血による赤血球変形能の確保

新鮮血による赤血球変形能の確保により、血液粘度の低下、毛細管血流の改善 (shear stress の低下) が得られる。

4) メディエーター・モジュレーション

末梢血白血球数の増加が持続的に生じている SIRS においては、炎症性メディエーターの制御による炎症反応の抑制、とくに好中球活性化の抑制により血管内皮障害の改善を図る。

5) 間質における酸素拡散の是正

血管新生因子の投与に加えて、毛細血管から組織細胞への数ミクロンの拡散距離を是正するために、血液浄化法による組織浮腫の是正¹⁰⁾が報告されている。

6) 早期経腸栄養

腸粘膜防御機構の維持には必要カロリーの 30%が経腸的に行けば良いとする報告もあり、蠕動機能が確保されれば経腸栄養を早期に開始することが有効と思われる。

7) 消化管内酸素投与

虚血の初期段階に限り消化管内から酸素、人工血液を投与することにより、ストレス潰瘍の予防、粘膜内アシドーシスの防止、門脈内エンドトキシンの消失が確認されている。

8) 細胞エネルギー障害 (Cytopathic hypoxia)

細胞膜に達した酸素が、ミトコンドリアに到達するまでの細胞内酸素運搬障害の対策は未解決である。セプシスの予後を改善させる新しい戦略は、ミトコンドリア呼吸と細胞エネルギー産生の立て直しである。

結 語

エンドトキシンショックモデル (LPS、*Escherichia coli*-055:B5、1 mg / kg 投与) を作成し、tissue dysoxia の病態を検討した結果、

1. 回腸漿膜酸素分圧の低下、組織酸素分圧較差の持続的なマイナス較差が見られ、著明なシャント効果の出現を認めた。

2. 全身の酸素代謝は、血圧低下を反映し、著明な低下傾向が持続した。

3. エンドトキシンショックモデルにおける tissue dysoxia は、負の酸素分圧組織静脈較差によるものであり、そのメカニズムとして、組織中における毛細血管間の酸素分圧の不均一性が考えられた。

今後、種々の治療的手段の検証が、Pd-porphyrin phosphorescence による酸素代謝の画像的解析により、可能となることが明らかとなった。

以上より、Critical Care の病態解析において、組織酸素代謝の側面からの検討が今後も必要である。治療に当たっては、DO₂ を適切に維持することは必要であるが、病態により、これが単一の目標ではない。われわれは、ベッドサイドで、tissue dysoxia を適切に判断できる手段をまだ持ち合わせていない。したがって、臨床症状や、治療に対する反応を注意深く観察しながら、組織の酸素化を判断するべきである。

文 献

1. Rivers EP, Rady MY, Bilkovski R: Approach to the patient in shock. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Eds. Emergency Medicine, (5th ed) McGraw-Hill, New York, 2000; p215.
2. Goris J: Conditions associated with impaired oxygen extraction. In: Tissue oxygen utilization. Gutierrez G and Vincent JL (eds), Springer-Verlag, Berlin, 1992, pp350-69
3. Hofer SOP, van der Kleij AJ, Grundeman PF, et al: Critical tissue oxygen tension defines tissue oxygen debt in the isolated hindlimb of the pig during progressive ischemia. Crit Care Med 23:931-8, 1995
4. Bihari D, Smithies M, Ginson A, et al: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. N Engl J Med 317:397-403, 1987
5. Fiddian-Green RG, Hugland ULF, Gutierrez G, et al: Goals for the resuscitation of shock. Crit Care Med 21:S25-31, 1993
6. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. Chest 94:1176-86, 1988
7. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. Crit Care Med 25:926-36, 1997
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.
9. Dellinger Rp, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign

gaidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med
2004;32:858-873.

10. 松田兼一、平澤博之、菅井桂雄、他：組織酸素代謝失調に対する持続的
血液濾過透析(CHDF)による治療の有効性。集中治療 9：1189-90, 1997