

解説と要約

西野 卓*

この総説は、第20回日本呼吸療法医学会学術総会でDr. Sabah Hussainが行った特別講演をまとめたものである。本総説ではショック時、特に敗血症ショック時の呼吸筋収縮抑制のメカニズムを臨床的な所見から分子生物学的レベルまで掘り下げて詳しく解説している。

序説

ショックは広い意味で広範な細胞機能障害を招く循環灌流障害と定義づけられる。ショックの臨床症状は心原性、出血、アナフィラキシーおよび敗血症性ショックなどにみられる多様な病態を含んでいる。このような様々の種類のショックで呼吸不全が発生することは良く知られているが、とりわけ敗血症ショック患者の呼吸不全は重篤である。通常、敗血症ショックに伴う呼吸不全は肺損傷に起因すると考えられているが、最近、呼吸筋の収縮不全がショック状態と関連するとの報告がみられるようになってきた。敗血症ショック時の呼吸筋収縮不全が循環動態や代謝の異常に関連することは当然であるが、呼吸筋収縮不全の一部が細菌感染そのものに起因する可能性もある。事実、幾つかの動物実験によって大腸菌エンドトキシンが呼吸筋の収縮力を低下させること(図1)が報告されている。細菌性のエンドトキシンに加えて、全身性の菌血症も呼吸筋収縮力に影響を与える。Boczkowskiらはラットの皮下に3日間肺炎球菌を接種した後、横隔神経を刺激して横隔膜収縮力の変化について検討した。その結果、彼らは感染症ラットの筋力-頻度関係が右方に移動することを報告している(図2)。これは、感染によって横隔膜の収縮力が低下することを意味している。

筋収縮不全の部位

呼吸筋収縮不全の細胞レベルでの部位については様々な見解がある。すなわち、動物実験による横隔神経活動と横隔膜筋電図活動の分析から、エンドトキシンショック時の呼吸筋力低下が神経-筋接合部より末梢の部位で生じるという見解がある一方、神経-筋接合部で生じるという見解もある。ヒトの敗血症時の呼吸筋収縮不全がどの部位で生じるかについては今後の研究を待たねばならない。

筋収縮不全に関与するメディエーター

ショック時の呼吸筋力の低下をもたらす正確な要因については不明な点が多い。細菌性エンドトキシンは敗血症ショック時の循環動態に最も重要なメディエーターとして知られている。しかし、エンドトキシンがもたらす代謝性変化や循環動態変化が呼吸筋力低下に直接関係するかどうかについては明らかにされていない。TNF- α やインターロイキンのようなサイトカインも直接的あるいは間接的に敗血症時の呼吸筋収縮不全に関与する可能性が示唆されている。事実、Shindohらは3時間のエンドトキシン注入後にTNF- α のメッセンジャーRNAの上昇が横隔膜で生じること(図3)、抗TNF- α 抗体の前投与がエンドトキシンによって生じる横隔膜収縮不全に対して部分的に拮抗することを見出している。しかしながら、TNF- α による横隔膜収縮抑制のメカニズムは明らかではない。Diazらはラットの横隔膜を用いたin vitroの実験結果から、TNF- α が横隔膜収縮に直接的に影響する可能性を除外している。その他の可能性としてはTNF- α が活性酸素類のようなシグナル伝達分子を誘導し、これらが横隔膜収縮に関与する可能性が考えられている。活性酸素類の敗血症ショック時の呼吸筋収縮不全への関

* 千葉大学教授(麻酔学教室)；本誌編集委員長

与は抗オキシダント酵素やスーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼ、ジメチルスルフォキサイドのようなスクベンジャーの投与がエンドトキシン注入によって生じる横隔膜収縮抑制を軽減することからも示唆されている。しかし、活性酸素は一酸化窒素 (NO) のような他のメディエーターとともにペルオキシニトライトの形成を促し、これによってミトコンドリアレベルでの呼吸を障害する可能性も考慮しなければならない。細菌性エンドトキシンはアラキドン酸代謝にも影響を与える。これに関連して、インドメタシンの前投与が菌血症動物の横隔膜収縮力低下に拮抗することが報告されている。また、トロンボキサン A₂ 類似物質の投与が菌血症時にみられると同様の横隔膜収縮力低下を引き起こすことから、インドメタシンの効果がトロンボキサン A₂ の放出抑制によるとする見解もある。さらに、ショック状態そのものが筋線維内の NO 合成の促進と関連しているとの証拠もある。

呼吸性、代謝性、循環性の要因について

すでに述べたように、ショック時の呼吸筋収縮不全は筋のエネルギー代謝に関与する幾つかの要因が同時に働くことによってもたらされる可能性がある。

低血圧時には呼吸ドライブの増加と肺および気道の力学的変化によって換気需用は必然的に増加し、呼吸筋への血流量と酸素供給が増加する。従って、筋の血流量変化は筋収縮力低下の重要な因子となりうる。出血性ショック時の低血圧は筋血流量を低下させ、これによって筋収縮力低下が生じることは理解しやすい。しかし、敗血症時には血管拡張に伴い、筋血流量はむしろ増大する。このような筋の代謝需用につり合わない筋血流量の増加は“vascular decompensation”と呼ばれている。敗血症における vascular decompensation の発生に関与する因子として、エンドトキシンによる交感神経系の直接抑制、血管平滑筋代謝の抑制、代謝亢進と局所的な血管拡張物質の放出、NO 合成酵素の活性化に伴う NO 放出の亢進が挙げられる。vascular decompensation がどのようにして敗血症ショック時の呼吸筋収縮不全

に寄与するかは明らかではないが、血流分布不均衡などの発生によって筋収縮に携わる筋線維への必要エネルギー供給が不十分になる可能性はある。また、このような血流分布異常が毛細血管での微少な梗塞発生に寄与し、酸素供給に支障をきたす可能性もある。血流量分布異常による筋への酸素供給不足は嫌気性代謝を亢進し、乳酸の産生増加と筋グリコーゲンの枯渇をもたらす。さらに、敗血症ショックは炭水化物代謝や脂肪酸代謝にも影響を与える。一方、敗血症ショックはミトコンドリアの形態的および機能的変化を引き起こし、筋収縮を細胞レベルで障害する。

一酸化窒素の生成経路について

NO は NO 合成酵素の働きによって L-アルギニンが L-シトルリンに変換される際に生じる。NO 合成酵素には現段階では 3 つの型が知られており、そのうちの 2 つは内皮細胞に由来するものと神経細胞に由来するものであり、それぞれ ecNOS, nNOS と呼ばれている。もう一つの型は細菌性エンドトキシンやサイトカイン類の刺激によって多くの細胞に発現するものであり、誘導性 NOS (iNOS) と呼ばれている。NO 合成阻害薬 (NOS inhibitors) が筋内の血管抵抗を著しく上昇することから、NO が筋血流制御に重要な役割を果たしていることは明らかである。筋収縮力は内因性 NO 合成によって制御されている可能性があるが、そのメカニズムは明らかにされていない。しかし、NO 合成に伴って生じる cGMP のレベル変化が興奮収縮連関 (excitation-contraction coupling) で重要な位置を占めることは確実である。

敗血症ショック時の NO の役割

ショック時とりわけ敗血症ショック時の病態で NO が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。本論文の著者である Hussain はイヌの横隔膜標本を使用した実験で、エンドトキシン注入後 90 分後に酸素消費量が上昇するが、血管抵抗は低下することを認めている。また、NO 合成阻害剤の投与は血管拡張作用を抑制したが、酸素消費量には影響しないことも認めている。

従って、エンドトキシンによってもたらされる血管制御系への影響はNOを介して生じるが、酸素消費量の変化は別のメカニズムによって生じることが推察される。より最近の研究ではエンドトキシン血症時の呼吸筋と骨格筋でのNO放出増大は誘導型 (iNOS) および構成型 NO 合成酵素 (ecNOS, nNOS) の活性上昇を介して生じる (図4) ことが報告されている。敗血症ショック時のNO合成酵素の活性上昇が筋収縮に重要な意味を持つことは筋収縮不全がNO合成酵素阻害剤によって拮抗あるいは防止できることから確認されている (図5)。以上より、NOの産生増大が敗血症時の筋収縮抑制をもたらすメカニズムとしては以下の5つが想定できる。1) NOはシトクローム酸化酵素のような幾つかの酵素を抑制することでミトコンドリアでの呼吸を抑制する。2) NOはスーパーオキシドイオンと相互作用を働かせ、筋収縮を抑制するペルオキシニトライトの形成を誘導する。3) エンドトキシン血症時に

は血管平滑筋から誘導型NOが誘導され、これによって筋への血流と筋での代謝需用との間に不均衡が生じる。4) NOは糖代謝の要となるグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素を不活性化する。5) NOは筋小胞体からのカルシウムイオンの放出を抑制し、これによって筋収縮の抑制が生じる。

結論として、敗血症ショック時に呼吸筋収縮の抑制が生じるには2つの主要な経路が存在する。その一つは呼吸筋の代謝需用の増加であるが、この影響は比較的小さい。もう一つの主要な経路は細胞障害、免疫応答の変化、代謝や循環の変化を介して生じる筋収縮力発生への干渉作用である。この背景には細菌性エンドトキシン、炎症性サイトカイン、活性酸素、アラキドン酸代謝産物、NOなどの多くの分子の相互作用が存在すると考えられているが、その全容は未だに明らかになっていない。