

### 13. 高圧酸素による Endotoxin Shock の治療に関する実験的研究

隅田幸男 八木博司\*

#### 目 的

Endotoxin shock の後半(hypodynamic stage)に極度に進行する嫌気性代謝によって生体は致命的な acidosis に陥入り、生体内では凝固線溶系、補体系、kinin 系のいずれも急激に活性化し、shock を難治性に導く。この研究では高圧酸素が endotoxin shock にどの程度有効であるかどうかを、血漿キニン値と生存率をパラメーターとして検討したものである。

#### 方 法

ラット (350~450 g) に大腸菌 endotoxin 液を 0.5ml/100g 体重(Difco B4 1mg を 0.9% NaCl 液 1.0ml に含むもの) を尾静脈より注射しショックを作成した。Endotoxin 静注30分後にラットを高圧酸素タンクに入れ 2.5atm 20分間の条件を与えた。高圧酸素の効果を比較検討するために抗 shock 剤として glutathione, FOY, および aprotinin などを endotoxin 投与直前に尾静脈より注入した。

Endotoxin 投与から60分後にポリエチレン製使い捨て注射器で右心房内挿入チューブから抗凝固剤を使用せずに 5ml 採血した。Kinin 測定法は Brocklehurst と Zeitlin (1967) らの方法で測定したが、詳細はすでに報告した通りである (隅田 1979)。

実験成績の有意性の決定は student "t" test および  $X^2$  test で行い、95%以上を有意差ありとし

**Table 1 Free plasma kinin as bradykinin (ng/ml blood) in the blood of endotoxin (ETX) shock rats**

CONTROL	20.0	46.7±21.8(3)
ETX=1.0mg/100g b.w.	46.7	
	73.3	
GLUTATHIONE	12.3	8.8±5.9(5)*
ETX=1.0mg/100g b.w.	2.1	
GSH=10mg/100g b.w.i.v.	18.5	
	7.4	
	4.1	
HYPERBARIC OXYGEN (OHP)	22.6	18.1±6.3(3)**
ETX=0.5mg/100g b.w.	22.6	
2.5atm O <sub>2</sub> 20min.	9.2	
FOY	2.2	2.0±0.5(3)*
ETX=0.3mg/100g b.w.	2.4	
FOY=0.1mg/100g b.w.	1.2	
APROTININ	0.4	1.2±0.5(5)*
ETX=0.3mg/100g b.w.	1.3	
A=500KIE/100g b.w.	1.8	
	0.8	
	1.6	

\*p<0.05, \*\*p: NS

た。

#### 成 績

治療策を全く行っていない対照ラットでは血漿

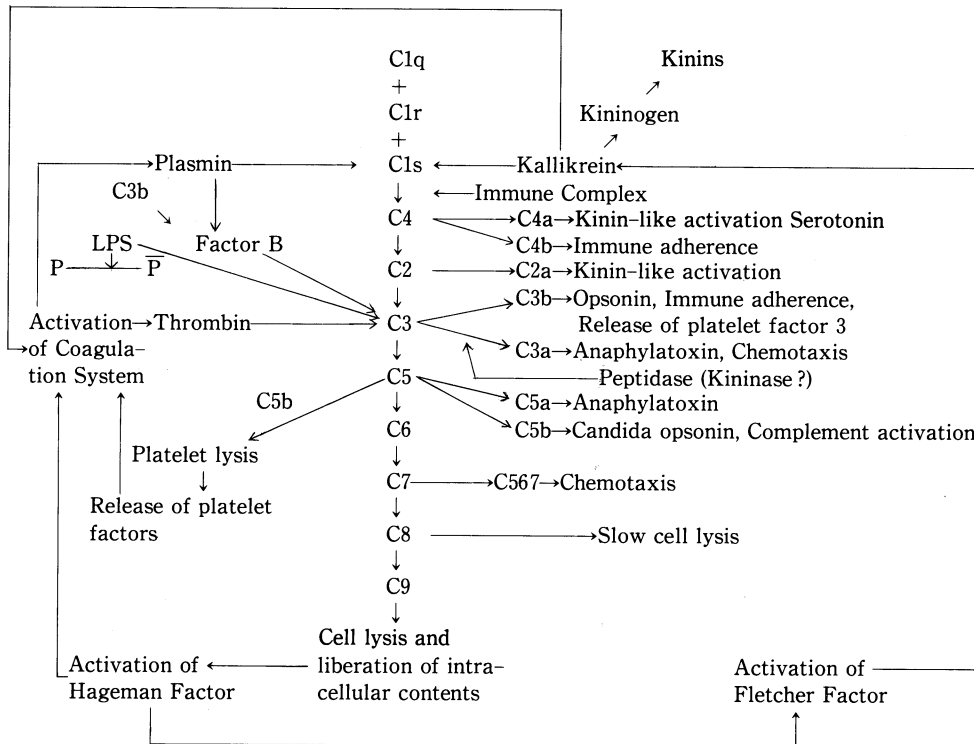


Fig 1. Activation of cascade systems in endotoxin shock. LPS : lipopolysaccharide.

Table 2 Survival of Endotoxin Shock Rats

Controls	4% (2/52)
Glutathione	40% (4/10)*
Hyperbaric oxygen	33% (3/9)*
Trasylol	31% (5/16)*
FOY	33% (6/18)*
FOY+Hydrocortisone	69% (9/13)*
FOY+Hydrocortisone+Heparin	73%(11/15)*

(Glutathione: 100mg/100g body weight intraperitoneally. Hydrocortisone: 1mg/100g body weight intravenous. Aprotinin: 10<sup>3</sup> U/100g body weight. Heparin 0.1mg/100g body weight. FOY: 0.5mg/100g body weight intravenous) \*p<0.01

遊離 kinin 値は46.7±21.8 (n=3) と著しく上昇した。治療薬の中では蛋白分解酵素阻抑制剤 (FOY と aprotinin) を投与したラットでは kinin 値の上昇はほとんど認められなかった。Glutathione も FOY や aprotinin ほどではないが kinin の遊離を抑制した。

高圧酸素は以上の3者ほど著明ではないが対照に比べると著しく kinin 値の上昇を抑制した。以

上の成績は Table 1 に示す通りである。

生存率は対照 0%, 高圧酸素33%, glutathione 20%, FOY 33%, aprotinin 31%であった。

考 按

Endotoxin shock 時には kinin 系はもちろん、凝固線溶ならびに補体系も活性化する (Fig. 1)。低酸素血症は毛細管内膜の虚血性損傷を招き、Hageman 因子を活性化するため、Fig. 1 に示す連鎖反応系はますます活性化し、endotoxin shock はたちまち hyperdynamic から hypodynamic stage に移行し、shock は難治性となってしまふ。高圧酸素がこの shock の進行を阻止するのに有効であるという事実が kinin 値を測定することによって得られた訳であり、向後臨床応用の上で極めて興味深い事実であるといえる。

ただし、shock 治療の上で重要な生存成績の向上が、steroid 剤に匹敵するほどは得られなかったとはいえ、他療法との併用 (Table 2 に示すように例えば hydrocortisone や heparin との併用) によって生存成績の向上は可能なのであるから、本

実験では高圧酸素が血漿 kinin 値の上昇を有意に抑制するという事実を示しただけでも意義があると思われる。

臨床的には高圧酸素室内での患者の呼吸管理も可能であり、より多くの効果が期待できよう。

#### 結 論

Endotoxin shock ラットを 2.5atm, 20分間の高圧酸素下に置くことによって、対照に比べて生存率を向上させ、血漿 kinin 値の増加を有意に抑制した。Glutathione, F O Y, および aprotinin は高圧酸素に比べて、血漿 kinin 値の増加をより強力に抑制したが、生存率の点では有意差は認めら

れなかった。

#### 【参 考 文 献】

- 1) Broklehurst, W.E., and Zeitlin, I.J.: Determination of plasma kinin and kininogen levels in man. *J.Physiol.* 191: 417-426, 1967.
- 2) Sumida, S.: Experimental study on the effect of prophylactic proteindse inhibitor therapy on endotoxin shock. *In Kinin II*: ed. Fujii, S., Moriya, H., and Suzuki, T., Plenum Publ. Corp. p.395-401, 1979.
- 3) 隅田幸男, 八木博司: 血漿遊離 kinin 値から見た endotoxin shock の治療に関する研究。「エンドトキシシヨックの基礎と臨床」羊土社, 近刊.