

総 説

急性循環不全から多臓器不全への進展

川 西 秀 樹

あかね会土谷総合病院

Multiple Organ Dysfunction Due to Acute Circulation Failure

Hideki Kawanishi

Akane-Foundation Tsuchiya General Hospital

Summary Acute circulation failure includes bleeding, cardiogenic, infective and neurogenic shock. This sudden decrease of blood pressure causes organ deficiency. Therefore to effect a breakaway from an initial state of shock is to grasp a survival key. In this review, I consider development from shock to organ dysfunction relation to blood purification therapies. A representative situation of shock is ischemia and reperfusion injury. The main mechanisms of this disorder are injury to tissue oxygenation and microcirculation. Several mediators such as inflammatory cytokine and cannabinoids contribute to this shock. The removal by blood purification therapies of these mediators offers hope, but still an essential treatment has not been developed.

Key words: ischemia, reperfusion injury, tissue oxygenation, microcirculation, blood purification

1. はじめに

急性循環不全とはショックのことであり、それには循環血液量減少、心原性、感染性、神経原性ショックが含まれる。この急激な血圧低下が臓器不全を引き起こし、死につながるものとなる。そのため、ショックの初期状態からの脱却が生存の鍵を握っていることとなる。本論文では、急性循環不全から臓器不全への進展を血液浄化療法の立場から考察する。

2. 臓器不全への進展

臓器不全を発症させる侵襲には大きく感染性侵襲と、非感染性侵襲がある。ともに密接に絡み合い臓器障害連鎖を引き起こすのであるが、初期の原因は異なっている。この非感染性侵襲の代表的なものが、急性循環不全による虚血とその後の再灌流障害である。

血流遮断による虚血は、組織の低酸素状態が第一段階である。これによりミトコンドリアでの TCA サイクルが障害され ATP 産生が減少する。この ATP の減少は比較的ゆっくりとしており¹⁾、この枯渇による障害というより、むしろ無機リンの増加や、嫌気性解糖による乳酸の増加による細胞内アシドーシスが解糖系の抑制を増長する。

また細胞内 H⁺ の増加は Na⁺/H⁺ 交換体の作用に

より、H⁺ の流出と Na⁺ の流入を起こす。さらに ATP 枯渇による Na⁺/K⁺-ATPase や Ca²⁺-ATPase の作用が低下し、細胞内 Na⁺ や Ca²⁺ が増加する²⁾。この細胞 Ca²⁺ の増加は、Ca²⁺ 依存性のプロテアーゼ (カルパイン) の活性化を起こし、細胞内構造の分解を起こす。またミトコンドリアへの Ca²⁺ の取り込みを促進し、ATP 利用が更に高まり ATP 枯渇を進行し、細胞死へといたる。

この虚血状態が急速に再開されると更に臓器障害が進行する。これが再灌流障害である。血流が再開すると、ATPase の機能回復が起こり、Na⁺/K⁺-ATPase や Ca²⁺-ATPase の作用により細胞内へ蓄積していた Na⁺ を排出、代わりに Ca²⁺ を大量に取り込み更に細胞内 Ca²⁺ が増加し細胞障害が加速する。

更に、虚血状態では ATP が分解し xanthine や hypoxanthine になるが、xanthine oxidase により再灌流、再酸素化の際に活性酸素が産生される³⁾。また細胞内 Ca²⁺ の増加は活性酸素の増加を促進するとされる。この活性酸素により細胞障害が進行する。

このような細胞内酸素化障害とともに、虚血再灌流障害は微小循環障害としても特徴付けられる。毛細血管網が静脈系に流入する集合細動脈領域は、壁ずり応力と shear stress が最も小さく白血球と血管内皮細胞の相互反応が起こりやすい。

この白血球-血管内皮細胞相互反応は、まず、単球、マクロファージ、リンパ球、血管内皮細胞、繊維芽細胞、クッパー細胞に対する侵襲刺激により TNF- α などの炎症性サイトカインが放出されることにより始まる。これらサイトカインは白血球の遊走活性化を起させると同時に、内皮細胞などに各種接着分子を発現させる。とくに白血球の遊走活性化作用をもつサイトカインはケモカインと称され、代表的なものが IL-8 である⁴⁾。これにより内皮細胞における接着分子であるセクレチンファミリーが発現し白血球の rolling 現象が惹起され、続いて内皮細胞上に発現された ICAM-1 などの免疫グロブリンスーパーファミリーや、白血球表面に発現が増強する Mac-1, LFA-1 などのインテグリンファミリーが相互に作用し、白血球の内皮細胞への接着が開始すると考えられる⁵⁾。

活性化した白血球は血管外へ遊走し、活性酸素、顆粒球エラスターゼなどの各種プロテアーゼを放出し組織障害を引き起こすとされる。またこれらのプロテアーゼは組織障害のみならず、凝固亢進、接着分子の発現増強、ケモカインの産生・誘導など上流の障害作用を増強し、さらに細胞障害を加速する。

3. 急性循環不全の評価

急性循環不全による組織障害の第一段階は、組織酸素代謝の失調である。それには、酸素供給の減少と、酸素利用の減少がある。

酸素はエネルギー基質をもとに、細胞内のミトコンドリア内で酸化的リン酸化を行うことにより ATP を合成する。そのため、まず細胞内へ効果的に酸素が供給されることが必要となる。細胞内の酸素供給へ関与するものは、1) 換気と肺での酸素化、2) 組織への酸素運搬、3) 組織内での酸素移動であり、このどの段階が障害されても細胞内への酸素供給が妨げられ、細胞障害が起こることとなる。

酸素化に関する評価、これには心拍出量と SvO₂ が連続して測定できるスワンガンツカテーテルの挿入が必要である。

1) 換気と肺での酸素化障害は、急性循環不全の際には容易に起こる。組織障害は当然肺組織においても起こっている。そのため肺の微小循環障害が起こり、拡散障害、換気/血流比不均衡、肺血流のシャントなどが発生し、酸素化障害が発生する。これがいわゆる ARDS である。

2) 組織への酸素供給は酸素供給量 ($\dot{D}O_2$) で表さ

れる。これは単位時間に心臓から排出される酸素の総量を表し、心係数 (CO) と動脈血酸素含有量 (CaO₂) の積で算定される。

$$\begin{aligned}\dot{D}O_2(\text{mL}/\text{min}) &= \text{CO}(\text{L}/\text{min}) \times \text{CaO}_2(\text{mL}/\text{dL}) \\ &\times 10 = 10 \times \text{CO}(\text{L}/\text{min}) \\ &\times \text{Hb}(\text{g}/\text{dL}) \times 1.34(\text{mL}/\text{g}) \\ &\times \text{SaO}_2(\%) / 100 \\ &(\text{正常人 } 1,000 \text{ mL}/\text{min}) \quad (1)\end{aligned}$$

これよりわかるように酸素供給量は、肺での酸素化障害が無い場合には心収縮力に依存することとなる。

3) 組織内での酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) は、運搬された酸素が十分利用されたかを評価する指標であり、心係数 (CO) と動静脈血酸素含有格差 (Ca-vO₂) の積で算定される。

$$\begin{aligned}\dot{V}O_2(\text{mL}/\text{min}) &= \text{CO}(\text{L}/\text{min}) \times \text{Ca-vO}_2(\text{mL}/\text{dL}) \\ &\times 10 = 10 \times \text{CO}(\text{L}/\text{min}) \\ &\times \text{Hb}(\text{g}/\text{dL}) \times 1.34(\text{mL}/\text{g}) \\ &\times \{\text{SaO}_2(\%) - \text{SvO}_2(\%)\} / 100 \\ &(\text{正常人 } 240 \text{ mL}/\text{min}) \quad (2)\end{aligned}$$

この式をみると、酸素消費量は心収縮力と動脈血酸素化能に多くを依存することがわかる。つまり心収縮力や動脈血酸素が減少すれば酸素供給量 ($\dot{D}O_2$) と酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) の両者とも減少することとなる。

正常状態では $\dot{D}O_2$ が一定範囲内で減少しても $\dot{V}O_2$ は保たれる (酸素供給非依存相)、しかし、心原性ショックで心拍出量が減少し $\dot{D}O_2$ が限界以下になると $\dot{V}O_2$ は $\dot{D}O_2$ の低下に伴って低下する (酸素供給依存相)。供給量がこの限界点以下になると、酸素需要量は供給量を上回り、嫌気性代謝となり乳酸が上昇する。これが急性循環不全である (図1, 実線)⁶⁾。

しかし、敗血症性ショックの場合にはこの両者の関係は変化する。敗血症ショックで組織への血流のシャントが発生した場合には、細胞に十分酸素が供給されず使用されない酸素が静脈血中へ還流するため、SvO₂ は上昇し酸素消費量は増加したようにみえる。しかし実際には組織には十分酸素がいかず嫌気性代謝が起こり組織障害が加速する (図1, 破線)。このような場合には、 $\dot{V}O_2$ と $\dot{D}O_2$ の比である酸素摂取率 (oxygen extraction rate, O₂ER) で評価しなければならなくなる。

$$O_2ER = \dot{V}O_2 / \dot{D}O_2 \times 100 \quad (\text{正常人 } 24\%) \quad (3)$$

このような、組織内でのシャントの発生、つまり微小循環障害は臓器障害の主要な要因となる。

これらを正確に評価するためにはスワンガンツカテ

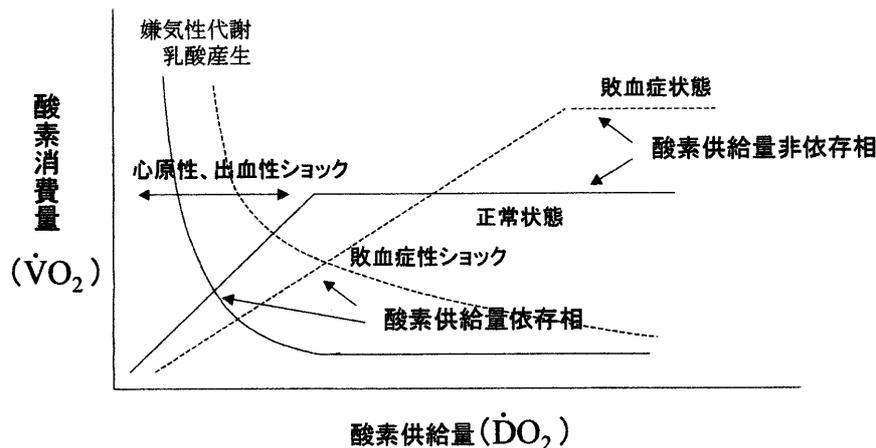


図1 酸素供給量と酸素消費量の相関 (文献6 一部改変)

ーテルの挿入が必須となる。この侵襲を避けるために簡便な方法は、式(3)を解くと、 $O_2ER = \{SaO_2(\%) - SvO_2(\%) / SaO_2\} \times 100$ となり評価が簡単となる。

その他、非観血的に、組織酸素代謝を評価する方法として、tonometryによる消化管粘膜内pHを測定する方法がある⁷⁾。これは消化管内(多くは胃や直腸)にバルーン付のカテーテルを挿入し粘膜にバルーンを接し、バルーンのシリコンを通じて移動した消化管粘膜表面のCO₂を測定しようとするものであり、このCO₂をHenderson-Hasselbalch式にてpHに変換、組織の酸素失調の程度を評価するものである。侵襲が少ない方法であるが、絶対値で評価が困難であり、経過をみるのに適している。

4. 急性循環不全時の臓器不全進展防止対策

ショックより離脱することが最初の療法であるが、これらは他を参考にされたい。急性循環不全から臓器不全へいたる経過を防止するためには、組織障害の悪循環を断ち切ることが重要である。これが血液浄化療法において可能かが論議となる。

急性循環不全に伴って、最初に現れる臓器不全は急性腎不全である。また、先に述べたように臓器不全への進展にはサイトカインに代表されるメディエーターが関与している。この腎補助とメディエーター除去の目的で血液浄化療法が行われるが、循環不全があるため血流量を得ることが困難となる。血液浄化量は血流量に依存しているため、十分な治療ができなくなる。そのため必然的に持続的治療が選択される。

この持続的血液浄化において、これまでよりも多くの浄化量を得ることにより血行動態の改善、ショックよりの離脱が早期に得られるとの報告がみられる。

Bellomoのグループは、8時間のHigh volume hemofiltration (HVHF, 後希釈2 L/hr, 前希釈4 L/hrの血液濾過)と通常のHF(前希釈1 L/hr)を無作為に比較し、HVHFでは血行動態が安定しノルエピネフリン使用量が有意に減少できたと報告している⁸⁾。また、国内では小野らが高透析液流量のCHDによる血行動態の安定効果を報告している⁹⁾。しかし、どのような物質除去を行った効果かについては、未だ明確ではない。CHDではサイトカインの除去は困難であり、最近、敗血症ショックの際の、早期メディエーターとして注目されているcannabinoids¹⁰⁾を除去した効果かもしれない。また、最近、新しく開発された吸着剤を用いてメディエーター除去が試みられている。代表的なものはエンドトキシン吸着剤であるPMXによるcannabinoidsの除去¹¹⁾、 β_2 -microglobulin吸着剤であるリクセルによるサイトカイン除去¹²⁾などがある。Roncoらは数種類のレジンを組み合わせて血漿灌流を行うcoupled plasma filtration adsorption (CPFA)システムを提唱している¹³⁾。

また、心原性のショックの場合、循環補助として経皮的心肺補助(PCPS)を用いることが多いが、長時間にわたると、その侵襲がその他の臓器不全を併発させる。そこで持続的血液浄化療法が必要となるが、われわれはPCPS回路内へ直接血液濾過器を組み込んで対処している(図2)。その際、PCPS回路は送血側が陽圧となっているため、濾過器は送血側から脱血側への逆方向の血流としている。またポンプを使用すると煩雑となるため、血液ポンプを用いず、回路の圧格差で血流を得ている。血液浄化はCHFを基本とし、通常の血液浄化装置を用いている。

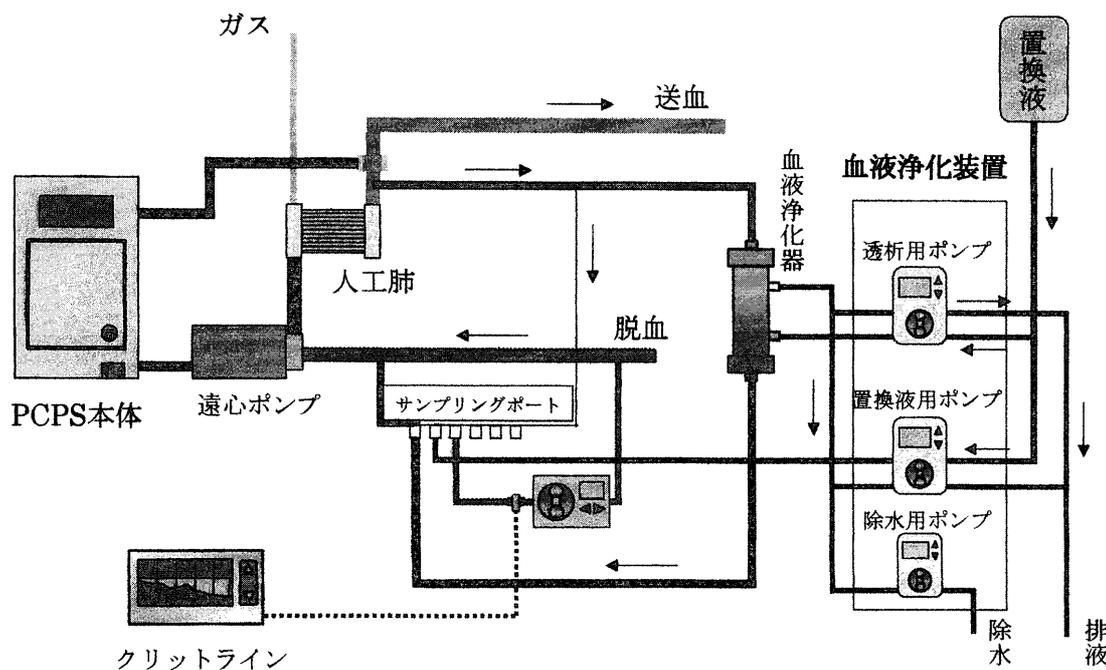


図2 PCPSとCHFの組み合わせ回路図

表1 ショックスコア (5点以上でショックの診断)

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------|----------|
| 収縮期血圧 (BP) (mmHg) | 100 < BP | 80 < BP < 100 | 60 < BP < 80 | BP < 60 |
| 脈拍数 (PR) (回/分) | PR < 100 | 100 < PR ≤ 120 | 120 < PR ≤ 140 | 140 < PR |
| base excess (BE) (mEq/L) | -5 ≤ BE ≤ +5 | ±5 < BE ≤ ±10 | ±10 < BE ≤ ±15 | ±15 < BE |
| 尿量 (UV) (mL/時) | 50 ≤ UV | 25 ≤ UV < 50 | 0 < UV < 25 | 0 |
| 意識状態 | 清明 | 興奮から軽度の応答の遅延 | 著明な応答の遅延 | 昏睡 |

5. 急性循環不全の重傷度評価

急性循環不全は急激な病態であり、初期治療を間違えると容易に臓器不全へと進行する。そのため、常に重傷度評価を行わなければならない。基本的な評価指数としてはショックスコア (表1)¹⁴⁾ が用いられる。このスコアは収縮期血圧、脈拍数、Base excess、時間尿量、意識状態を4段階でスコア化したものである。緊急時に特別な検査を必要とせず評価できるためきわめて臨床的である。

しかし、このショックスコアは重傷度の目安となるが、予後を反映するものとしては不十分である。臓器不全へ進展、あるいはその前段階 (いわゆる SIRS 状態) では、厳密に重傷度を評価することが、それ以後の治療方針を決定するために必要となる。臓器不全に関し多くの重傷度評価指数が作成されている (表2)。それぞれ特徴があり、それを熟知した上で選択しなければならない。また緊急状態であり、複雑な指数は評

表2 各種の重傷度評価指数

- 1) APACHE-II, IIIスコア
- 2) ショックスコア
- 3) septic severity score (SSS)
- 4) cellular injury score (CIS)
- 5) sequential organ failure assessment (SOFA)

価項目の欠落などが生じ不完全となりやすく、簡便なものが要求される。

以上のことを考え、われわれは APACHE-II スコア¹⁵⁾ と SOFA スコア¹⁶⁾ の両者を測定し、この二元評価を行って重傷度を判定している。APACHE-II スコアの特徴は年齢や慢性疾患などの不変項目を含んでおり予後判定に有用である。しかし肝機能や凝固系の項目がない。一方、SOFA は可変項目のみで構成されており、しかも単純に算定できる。そのため日々評価することが可能であり、重傷度の進展程度を判定できる。図3に敗血症症例での血液浄化療法開始時の APACHE-II スコアと SOFA スコア二元評価を示す。

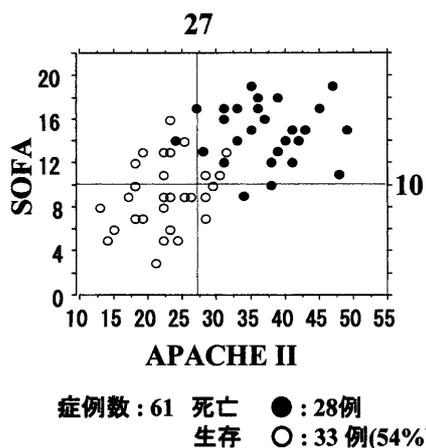


図3 敗血症症例の血液浄化療法開始時の APACHE-II と SOFA スコアと死亡症例との関連 (慢性腎不全合併例は省く)

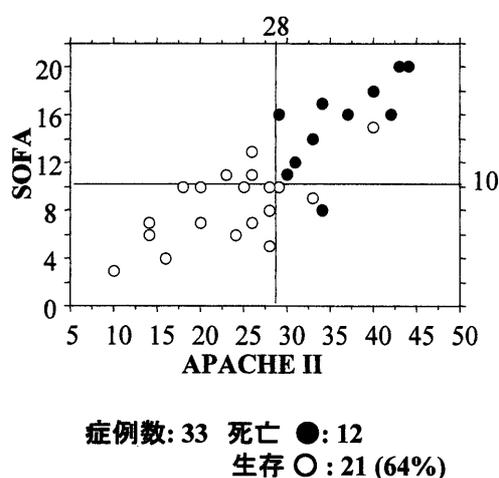


図4 AMI 症例の血液浄化療法開始時の APACHE-II と SOFA スコアと死亡症例との関連 (慢性腎不全合併例は省く)

この図3で APACHE-II 21点 SOFA 8点以上に死亡症例の95%が含まれており予後を判定することが可能となる。

同様の評価を、心原性ショックの代表である急性心筋梗塞 (AMI) を原因として多臓器不全におちいり血液浄化を要した症例で行った (図4)。救命率は64%であり、これは敗血症を原因とする臓器不全の救命率54%より良好である。しかも APACHE-II, SOFA スコアとも高い症例でも救命可能となっておりショックの病因が予後において重要であることを示している。

文 献

- 1) Marban E, Koretsune Y, Kusuoka H: Disruption of intracellular Ca²⁺ homeostasis in hearts reperfused after prolonged episode of ischemia. *Ann N Y Acad Sci* **723**: 38-50, 1994
- 2) Pike MM, Kitakaze M, Marban E: ²³Na-NMR measurement of intracellular sodium in intact perfused ferret hearts during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* **259**: H 1767-1773, 1990
- 3) Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* **74**: 1156-1164, 1984
- 4) Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines—CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* **55**: 97-179, 1994
- 5) 山口康雄, 小川道雄: 虚血再灌流障害における好中球と血管内皮細胞の interaction. *日外会誌* **100**: 319-324, 1999
- 6) Hankeln KB, Gronemeyer R, Held A, Bohmert F: Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiologies. *Crit Care Med* **19**: 642-649, 1991
- 7) 中西加寿也, 平澤博之, 織田成人, 他: tonometry 法による消化管粘膜内 pH のモニタリング. *救急医学* **23**: 190-195, 1999
- 8) Bellomo R, Baldwin I, Cole L, et al: Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int* **53** (suppl 66): S182-S185, 1998
- 9) 小野淳一, 横田喜美夫, 石川純子, 他: Continuous renal replacement therapy としての High volume continuous hemodialysis の意義. *ICU と CCU* **26** (別冊号): S72-S74, 2002
- 10) 丸山征郎: エンドトキシンショックにおけるパラダイムシフト. *臨床麻酔* **24**: 1477-1485, 2000
- 11) Wang K, Liu Y, Saeker KP, et al: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* **470**: 150-155, 2000
- 12) 夫 恩澤, 武本佳昭, 土田健司, 他: β2 MG 吸着筒リクセルによるサイトカイン吸着効果. *集中治療 (別冊号)* **11**: S47-S48, 1999
- 13) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* **30**: 1250-1255, 2002
- 14) Ogawa T, Fujita T: A scoring for a quantitative evaluation of shock. *Jpn J Surg* **12**: 122-126, 1982
- 15) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**: 818-829, 1985
- 16) Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* **26**: 1767-1768, 1998