エンドトキシンショックにおけるエネルギー代謝の研究：ことに糖質補給について

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 正司, 政夫
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8660

金沢大学十全医学会雑誌　第86巻　第2・3号　220－231　(1977)

エンドトキシンショックにおける エネルギー代謝の研究

（ことに糖質補給について）

金沢大学医学部外科学第2講座（主任：宮崎逸夫教授）
正　司　政　夫
（昭和52年1月21日受付）

本論文の要旨は昭和50年7月16日第12回術後代謝研究会（湯河原），昭和51年7月21日第13回術後代謝研究会（札幌）において発表した．また一部は昭和51年2月13日第16回日本消化器外科学会大会（久留米）において発表した．

エンドトキシンショックの治療に関しては，これまで，その病態が他のショックにおけると同様に組織への血流低下による酸素負債であろうという見地[1)2)]から，細胞外液量の保持を主眼として、循環血漿量の補充，心機能の維持，末梢循環の改善などが主たる治療法であった．しかし生体が一度重篤なショック状態に移行した場合には，energy compounds の需要と供給に変動をきたし[3)]，酸素療法を主とした従来の治療法のみでは十分な効果を期し難いことから，ショック時の代謝異常のすべてを hypoxia の結果とすることには疑問があり，Laborit[4)] のいうように酸素投与に加えて細胞代謝の改善，つまり"代謝蘇生"をはかることが必要である．

ところで，エンドトキシンがもつ生物作用は多彩で，生体に直接あるいは間接的におよぼす影響は数多く挙げられている．これらの中でことに顕著なものは，細胞代謝の異常とライソゾーム内に存在する蛋白融解酵素（水解酵素）の遊出による細胞機能の障害である．細胞の代謝異常は，肝糖原の涸渇と糖新生の抑制による生体へのエネルギー供給の不足によってひきおこされ[5)~8)]，水解酵素の遊出はエンドトキシンによるライソゾーム膜の破綻によるとされている[9)]．

従来からの治療法ではこのようなエンドトキシンの生物作用に対する十分な配慮がなされておらず，その成績も決して満足すべきものではなかった．

ところが，1968年 Moffat ら[10)] が出血性ショックに対して高張ブドウ糖液の投与を行なった結果，著明な治療効果が認められ，これがブドウ糖自体の plasma volume expansion 作用によるものでないことを実験的に明らかにして以来，ショックに対するエネルギー補給の問題が注目されるところとなった[11)~13)]．その後，エンドトキシンショックについても同様に高張ブドウ糖液投与の効果および機序に関する研究が実験的，臨床的に行なわれるようになり，その多くは良好な成績をおさめている[14)~18)]．

高張ブドウ糖液の作用機序として心血管系に対する糖の作用からみて，心機能や血行動態の改善を挙げるものが多いが[11)12)14)]，エンドトキシンショックの病態の特徴の1つとして，肝での糖新生を中心とする糖調節が阻害されることを考えあわせれば，貯蔵肝糖原の消費と新生エネルギー不足に対して代謝賦活剤，つまり，energy yielding substrate としての外因性エネルギー補給が重要な役割をはたしていると思われる．

また，糖新生の障害はショックに対する耐性に大きな影響をおよぼすことが明らかにされており[8)13)]，外因性エネルギー投与によって糖新生阻害による障害を除去することができれば，ショック治療の効果もさらにたかまるものと期待される．このように考えれば，外因性エネルギー投与がショック時の代謝面にどのような影響をおよぼすかについて検討することは極めて重要な課題と考えられる．

On the Energy Metabolism in Experimental Endotoxin Shock. Masao Shoji, Department of Surgery (II) (Director : Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

そこで著者は，実験動物にブドウ糖を外因性エネルギーの基質として補給し，1)ショック状態の改善に対する効果，2) 体内貯蔵エネルギー源の蓄積状態，3) 糖代謝の変化，4) 外因性ブドウ糖利用の可能性，ならびに，5) 細胞障害の指標としてのライソゾーム水解酵素とショック進行度との関係などについて検討を行なったので報告する．

実　験（その1）
—ブドウ糖液投与の延命効果におよぼす影響—

1．実験材料ならびに方法

1) 実験動物．

体重2～3kgの成熟家兎を使用し，実験開始の16時間前より絶食させた．採血，血圧測定用に股動脈へ八光製ベノチューブ（No 4）を挿入した．カニュレーションは浅いエーテルの吸入麻酔下で行ない，麻酔の影響をさけるため，カニュレーション終了2時間後より実験を開始した．

2) 糞便懸濁液の作成

抗生剤の投与をうけていない成人の新鮮な糞便をホモジネートしたのち，10%生食水懸濁液を作製し，2層の市販ガーゼで濾過して使用した．

3) 腹膜炎作製法

家兎の腹壁に約0.5cmの切開を加え，前述の糞便稀釈液を腹腔内に散布注入した．なお注入量は体重kg当り5mlとした．同液中に含まれるグラム陰性菌はEscherichia coli, Klebsiella, Bacteroides が主なものであった．

4) 輸　液

耳静脈に八光針（23G）を挿入した．輸液量は体重kg当り2.5ml/hで，注入には自動注入ポンプを用いた．

5) 実験群

実験動物を腹膜炎作製後の処置により，以下の3群に分けた．

i) A群：腹膜炎作製後，補液が施行されなかった群（以下無補液群という）．

ii) B群：腹膜炎作製直後より「乳酸加リンゲル液」を補液した群（リンゲル群）．

iii) C群：腹膜炎直後より「25%ブドウ糖＋ブドウ糖4g当りレギュラーインスリン1単位添加＋乳酸加リンゲル液の混合液」を補液した群（ブドウ糖群）．

6) 各種検査法

i) 生存時間

腹膜炎を作製してから死亡するまでの時間で表わした．

ii) 血圧

股動脈に挿入されたカニューレを用い，水銀マノメーターで測定した．

iii) 血　糖

Ames 製 Dextrostix Reflectance meter で測定した．

iv) 遊離脂肪酸

NEFA 試薬，栄研，を用い，前畑一中らの方法[19]で測定した．

v) インスリン

Phadebas Insulin Test（シオノギ）を用いて測定を行なった．

vi) ヘマトクリット

高速遠心法によって測定し，2本の平均値を求めた．

vii) 肝糖原理

死亡後直ちに300～500mgの肝切片をとり，Anthron 法[20]による測定を行った．

viii) 酸性フォスファターゼ

酸性フォスファターゼ測定用試薬S，三光純薬，を用い Kind-King 法[21]による測定を行なった．

ix) ロイシンアミノペプチダーゼ

血清ロイシンアミノペプチダーゼ測定用試薬，三光純薬，を用いアゾ色素比色定量法による測定を行なった．

x) 血清ナトリウムおよびカリウム

Flame Photometer にて測定した．

xi) 肝糖原の組織学的検索

ベスト染色[22]にて糖原染色を行ない，ジアスターゼ消却法で糖原であることを確認した．

経時的な各測定値はすべて算術平均値±標準誤差で表わし，統計的処理は Student の t-test によった．

2．実験成績[23]

1) 生存時間

A，B，C各群の腹膜炎後の平均生存時間はそれぞれ350±24分，371±28分，620±53分であり，C群では，A，B両群に比較して150%以上の延長がみられた（$P<0.001$）．しかしA群とB群は差を認めなかった（図1）．

2) ヘマトクリット

腹膜炎後，3群とも処理前値の37.2±0.6%から急激に上昇しA群は42.5±1.4%，B群は41.4±1.2%，C群は43.0±1.1%となり，そののちは横ばいの状態をたどり，全経過を通じ各群に差違はなかった（図2）．

3) 血　圧

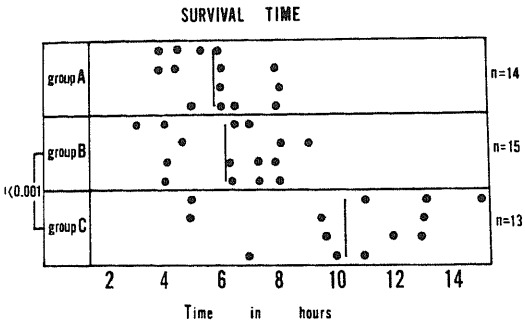


図1　生存時間

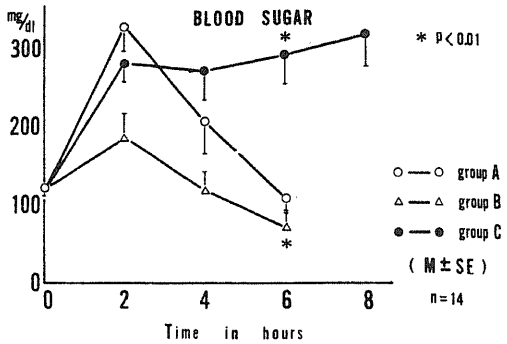


図4　血糖の変化

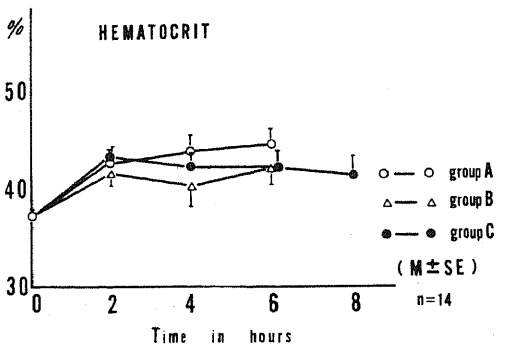


図2　ヘマトクリットの変化

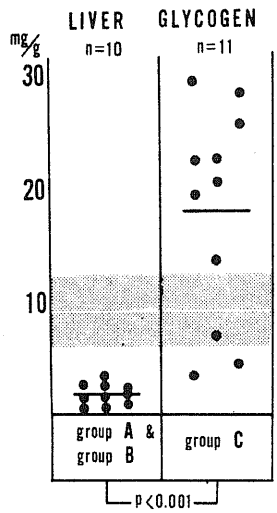


図5　死亡時肝糖原量

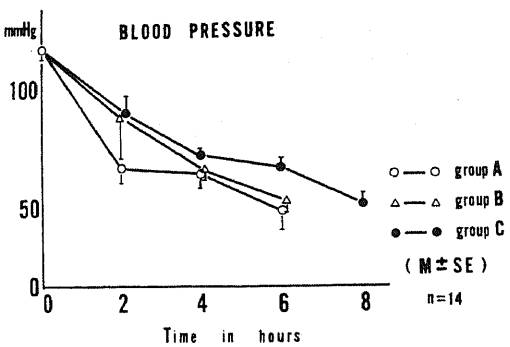


図3　血圧の変化

3群いずれにおいても腹膜炎2時間後より低血圧を認めたが，ことにA群で著明であった．C群では腹膜炎後2時間から4時間までの低下は緩慢で，6時間では69±6mmHgであり，A，B両群のそれぞれ47±9mmHg，53±6mmHgに比較して血圧の低下は軽度であった（図3）．

4）血　糖

処置前の血糖は122±7mg/dlである．腹膜炎後A群は324±30mg/dlと著明な高血糖を呈したのち潮次低下し，ショック末期に著明な低血糖になるものも認められた．B，C群でも血糖上昇のパターンはA群に似るが，初期高血糖反応は軽度で，ことにブドウ糖投与のC群では死亡まで血糖は269±33～312±39mg/dlの範囲内にとどまった．一方，B群ではA群と同様に処置6時間後には低血糖（70±18mg/dl）となり死亡した（図4）．

5）肝糖原含有量の定量

死亡直後肝小片を採取し，同小片に含まれる血液を濾紙にて十分排除したのち測定した．A，B両群の糖原量が1.8±0.4mg/gであったのに対し，ブドウ糖投

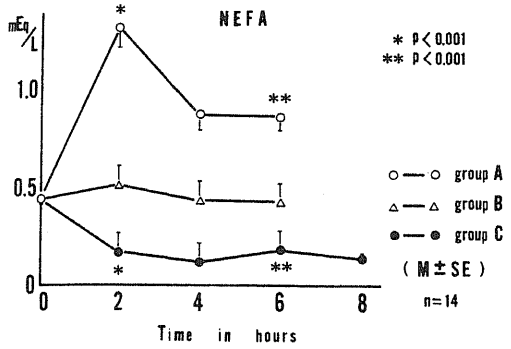


図6　遊離脂肪酸の変化

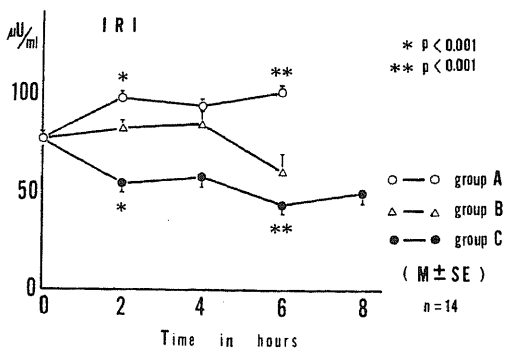


図7　インスリンの変化

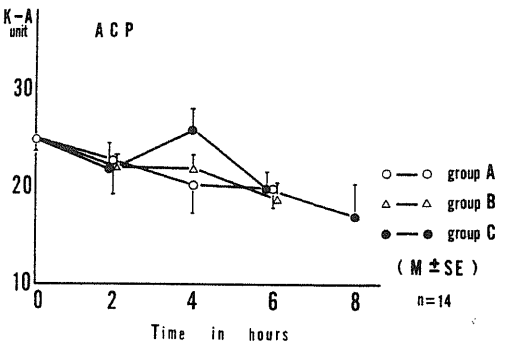


図8　酸性フォスファターゼの変化

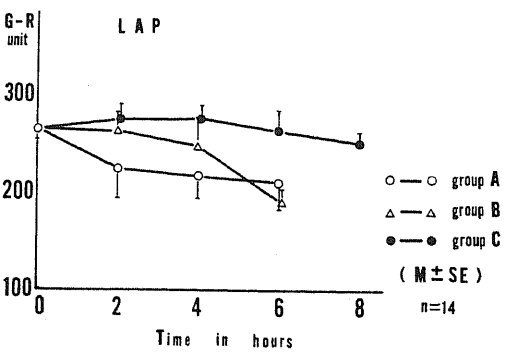


図9　ロイシンアミノペプチダーゼの変化

与のC群では18.0±0.3mg/gであり，同期間絶食のみ行なった正常家兎群の9.0±30mg/gに比較しても高値を示しており，A，B両群との差は顕著であった（P<0.001）．（図5）．

6）肝糖原の組織学的検索

定量の際同時に採取した肝小片で糖原の染色を行なった．A，B両群ではごく小量の糖原顆粒が小葉周辺部に存在したにすぎなかったが，ブドウ糖投与のC群では中心部を主として小葉全体にわたり多量に認められた（写真1．）．

7）遊離脂肪酸

A群は腹膜炎後2時間で0.43±0.03mEq/Lから1.03±0.1mEq/L と顕著な増加を示し，その後は徐々に減少したが，処置前値に比較してはるかに高値であった．一方，C群では腹膜炎後の上昇はなく経過とともにわずかに減少したが，いずれの測定時期においてもA群に比べて著しい低値を示した（P<0.001）．また，B群ではほとんど変化がなかった（図6）．

8）インスリン

A群では初期高血糖に反応して増加したのち，血糖と無関係にそのまま高いレベルが持続した．B群でも同様の増加があった後，死亡前に軽度な減少がみられた．一方，C群ではA，B両群とは異なり腹膜炎に対して反応はみられず低いレベルにあり，経過に従い，わずかな減少を認めたが，ほとんど不変であった（図7）．

9）酸性フォスファターゼ

処置後どの群もほとんど増加なく減少した．ブドウ糖投与後4時間で一過性のわずかな増加があったが，それ以外3群間には注目すべき有意の差はなかった（図8）．

10）ロイシンアミノペプチダーゼ

処置前値に比較して3群とも漸減傾向を示した．A群で最もその傾向が強く，C群は軽度の増加の後減少したがその程度は他群に比べて少なかった（図9）．

11）血清ナトリウム

3群とも腹膜炎後2時間までは低下したが，そののちは徐々に処置前値に回復する傾向があった（図10）．

12）血清カリウム

動物の個体差による変動が大きいため有意の差は表

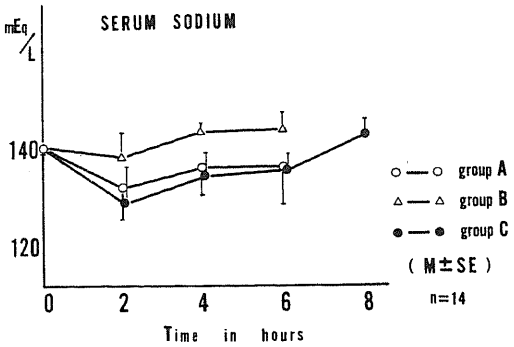


図10　血清ナトリウムの変化

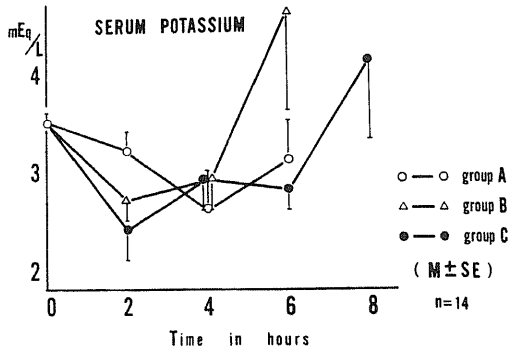


図11　血清カリウムの変化

われなかった．しかしB群では，腹膜炎4時間後より急激な増加がみられたのに対し，C群では増加の抑制が明らかであった（図11）．

3．小　括

無補液のA群では遊離脂肪酸の増加，耐糖能の低下，ショック末期における低血糖，死亡時の肝糖原の激減が特徴的であり，リンゲル投与のB群ではインスリン，遊離脂肪酸の増加はA群に比較して軽度であった．一方，ブドウ糖投与のC群においては，血糖値は一定の値を保持して低血糖をきたさず，遊離脂肪酸の増加も有効に抑制され，また，死亡時の肝糖原も極めて豊富であった．さらに注目すべき相違は生存時間がA，Bの2群に比較して著明に延長したことである．

実験（その2）
ブドウ糖液投与の糖新生系におよぼす影響

1．実験材料ならびに方法

1）実験動物

2）糞便懸濁液の作成

3）腹膜炎作製法

4）輸　液

以上の項目のすべて実験（その1）と同様に行なった．

5）実験群

実験動物を補液剤の相違によって次の3群に大別した．

(1)B群：腹膜炎作製直後より「乳酸加リンゲル液」を補液した群（以下リンゲル群という）．

(2)C群：腹膜炎作製直後より「25%ブドウ糖＋ブドウ糖4g当りレギュラーインスリン1単位添加＋乳酸加リンゲル液の混合液」を補液した群（ブドウ糖群）．

(3)D群：腹膜炎作製直後より「乳酸加リンゲル液」を3時間にわたって補液し，それ以降はC群と同様の「25%ブドウ糖＋ブドウ糖4g当りレギュラーインスリン1単位添加＋乳酸加リンゲル液の混合液」の補液に変更した群（リンゲルよりブドウ糖に変更した群）．

6）各種検査法

動脈から採血を行ない以下の項目について測定した．

i）乳酸

Sigma chemical company 製乳酸定量キット(No-826UV）を用い，吸光度340mμにて測定した．

ii）ピリビン酸

Sigma chemical company 製ピルビン酸定量キット（No-726UV）を用い，吸光度340mμにて測定した．

2．実験成績[24]

1）乳　酸

B群では腹膜炎後2時間まではほとんど増加は認められなかったが，それ以降急激に増加し，4時間後にいたるまでの2時間の増加率は約230%であった．その後も減少はなく増加の一途をたどり死亡した．C群においてもショック後の乳酸はやはり増加したが，B群に比較して程度は極めて軽度で，腹膜炎後8時間でもB群の4時間値と同じレベルであった．また，D群ではB群に比べて腹膜炎後4時間で33.3±6.9mg/dl（P<0.01），6時間で41.6±6.5mg/dl（P<0.02）と極めて有効に乳酸の蓄積が抑制され，C群とほぼ同様の経過であった（図12）．

2）ピルビン酸

C群の増加に比べB群では増加が著しく腹膜炎後4時間で2.6±0.2mg/dl（P<0.01），6時間では2.6±0.2mg/dl（P<0.02）であった．D群ではB群より明

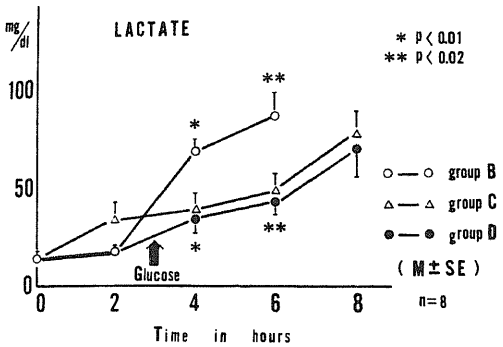


図12　乳酸の変化

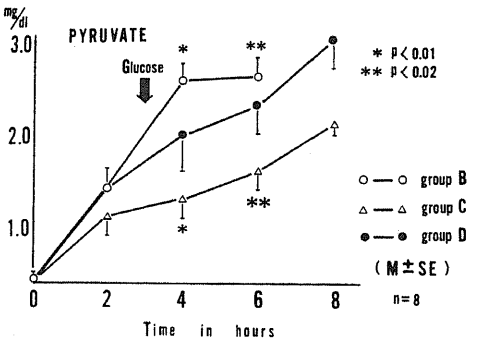


図13　ピルビン酸の変化

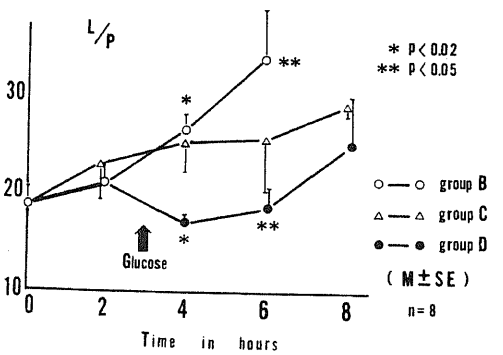


図14　乳酸・ピルビン酸比の変化

らかに抑制されているがC群のレベルにまでは達しなかった（図13）.

3）乳酸・ピルビン酸比

C群の上昇はゆるやかであったが、B群では腹膜炎後4時間で26.1±1.7，6時間で33.3±5.3と急激に増加した．一方，D群のそれはブドウ糖投与とともに一時減少傾向を示した後ゆるやかに上昇したが，それぞれ16.8±0.5（P<0.02），18.4±2.1（P<0.05）とB群のレベル以下であった（図14）.

3．小　括

リンゲル投与群ではショックの進行に伴い，乳酸，ピルビン酸，乳酸・ピルビン酸比のいづれもが著しく増加したのに対し，ブドウ糖投与群では乳酸，ピルビン酸の増加が強く抑制された．腹膜炎後3時間にわたってリンゲルを投与しその後ブドウ糖に変更した群では，乳酸の増加はリンゲル投与をそのまま継続したものに比べて劇的に抑制され，最初よりブドウ糖が投与されていた群に匹敵するまで低下した．また，乳酸・ピルビン酸比についても同様に上昇が抑制されていた．

総括ならびに考案

エンドトキシンショックの特徴的な病態は1つには肝糖原，糖新生におよぼす影響によって，代謝に必要なエネルギー源が早期に消費し尽され，そのため代謝の混乱が一段と増加することであり[3)5~8]．いま1つは特定組織を target として直接の細胞障害をひきおこす危険性をもつことである[9)].

このような状況の下で，著者はエネルギー消費に対する補充と代謝障害の阻止を目的として高張ブドウ糖液の投与（以下糖液投与と略す）を試みたところ，良好な効果が得られたので以下各項目について検討を加える．

血糖は，肝における貯蔵エネルギー源からの糖新生と組織での消費の平衡から成り立っている．本実験における対照群の血糖は初期高血糖反応ののち，死亡時まで漸次低下し，しかも死亡時に測定した肝糖原は極めて少量となっていた．これに対して糖液投与群の血糖はつねに満足すべき範囲内にあり，肝糖原の貯蔵は十分保持されていた．

肝剔除や飢餓で肝糖原の減少した動物では血糖の上昇はみられないが[25)26)]，このことは体内貯蔵型エネルギー源である肝糖原の予備量と血糖の間に密接な関係のあることを示唆しており，また，ショック時に初期高血糖反応を示さないものや，早期に低血糖に陥る動物のショックに対する低抗性が低いことは[10)]，侵襲時のエネルギー供給の重要性を物語っている．しかもショック時にはカテコールアミンを介した glycogenolysis が促進するので，肝糖原および血糖はショック状態の予後を判定するうえで重要な指標の1つになりうるといえよう[27)]．糖液投与によって生存時間の延長

と肝糖原消失を防止しえたことは，投与された糖が生体で効果的に利用されている可能性を示すとともに，血糖を一定のレベル以上に維持することが生体にとって極めて重要なことを考えられる[16]．

エンドトキシンショックが糖代謝を阻害し低血糖を招来する機序としては，1．糖新生の障害．2．末梢組織における糖利用の変化，3．インスリン分泌動態の変化の3つが挙げられている．

第1の糖新生の障害について，エンドトキシンショックでは糖新生に要するエネルギーが他の原因によるショックに比較して大きく，その障害が ATP 産生を減少させ，これがまた糖新生の低下を招来するという悪循環を成立させる．その結果エネルギー欠乏は極めて高度な状態になる．

糖新生の障害に関して，LaNoue ら[7]はピルビン酸からの糖新生の障害を，Groves ら[28]は肝糖原の消失や，乳酸，アラニンの増加から，乳酸，アミノ酸からの糖新生障害を推定したが，Schuler ら[3]，Williamson ら[29]は，さらにエンドトキシンの糖新生系鍵酵素におよぼす影響について検討し，phosphoenolpyruvate carboxykinase, fructose-1.6-di-phosphatase, glucose-6-phosphataseなどの阻害がその原因であろうとしている．そして Schuler ら[3]はステロイド (Dexamethasone sodium phosphate) の投与を試み，エンドトキシンショックの改善に効果が認められたことの機序として，ステロイドが糖新生系酵素の障害を防止したためであろうと述べている．

解糖により生じた乳酸はピルビン酸を経てTAC回路で CO_2 と H_2O に酸化分解されるか，あるいは糖合成に転換される処理がなされない限り，血中にますます蓄積するようになる．今回，糖液投与によって乳酸の蓄積が著明に抑制され，さらに蓄積していた乳酸が急激に減少したことは，糖液投与が乳酸処理能の改善をもたらしたためと考えられる．しかも肝糖原が豊富に維持されていた事実がからみて，この処理能の回復が1つには糖新生の方向に向ったことを示している．

このように，乳酸代謝に改善がもたらされた原因に関しては，外因性インスリン作用によって糖の細胞内への移行が増加すること[30]，停滞していた糖の中間代謝産物の代謝が円滑に進行するようになること[31]，糖新生に必要なエネルギーの獲得などが推測される．

第2の末期組織における糖利用については，Drucker ら[27]が出血性ショックで糖摂取の増加を報告しているが，エンドトキシンショックの場合には亢進するというもの[32]，不変，減少を主張するものなど[12,26,33]，はっきりとした意見の一致は認められていない．

著者の場合，対照群では絶食のみの家兎に比較して肝糖原の減少，血糖の低下など貯蔵エネルギー源の消費が著しいのに対して，糖液投与群では高血糖がなく，乳酸・ピルビン酸比の低下が認められたのは，末梢での糖利用の亢進を推測させる所見と考えられ，適当なエネルギー源の補給がなされなければ低血糖を招来するものと思われた．

低血糖に関する第3の問題はインスリンの分泌動態の変化についてである．本実験では無補液群のインスリンに減少はなく血糖は上昇したが，一般には今回のリンゲル投与群および糖液投与群にみられたごとく，ショック末期のインスリン低下を支持するものが多く，血糖はインスリン分泌抑制にもかかわらず低下するとされている[30,34]．

このインスリン低下の機序として，Crger ら[14,30]は α-adrenergic block によってインスリン分泌が低下しないことから，副腎由来のカテコールアミンによる膵からの分泌抑制を推測しているが，これが膵への血流減少のためか，あるいはインスリンの放出に抑制があるのかに関する詳細については不明としている．無補液群のインスリンには減少がないこと，およびリンゲル投与と糖液投与群のインスリン減少に差が生じたことは，Bauer ら[35]も述べているように，無補液群では末梢でのインスリン利用にかなりの障害のあることが推測され，糖液投与の場合にはその利用が極めて効率よくなされていることが示唆される．

投与された糖の利用に関しては，細胞内の NADH (dihydronicotinamide adenine dinucleotide) : NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) を反影し相関関係にあるといわれる乳酸・ピルビン酸比が，糖液投与あるいはリンゲルから糖液への変更によって急激に低下したことから，組織内での糖の酸化は増大していると考えられる[17,36,37]．Kun ら[33]，DePalma ら[38]はエンドトキシンによってTCA回路の酸化的燐酸化は障害されると報告したが，Hinshaw ら[16] Kinney[39] はショック状態においても外因性ブドウ糖の利用は可能であると見解を明らかにしているように，糖の酸化増大は外因性ブドウ糖が有効に利用され，エネルギー産大に大いに寄与していることを示している．

つぎに，最近ライソゾームはエンドトキシンショックにおいて重要な位置にあり，その水解酵素とショックの重症度や不可逆化との関連が注目されている．

Martini[9] はエンドトキシンがライソゾームを tar-

get にしている可能性を指摘し，Janoff ら[40][41] エンドトキシンのライソゾームを labilize する作用を生物作用の基本として重視している．酸性の状況下で活性化するとされるこの水解酵素は，正常時にはほかの組織成分より非活性な状態で隔絶されているが，種々の原因が labilizer として働くと膜の破綻ないし透過性が亢進して遊出し，ミトコンドリア障害，細胞の自己融解をおこすとされている．

エンドトキシンのライソゾーム膜を labilize する機序について，Janoff らは解糖の結果生じた乳酸が細胞内のpHを低下させることが原因であるとしたが，家兎の上腸間膜動脈を結紮すると腸粘膜より同じくライソゾーム酵素の血中への遊出が認められることから，組織の阻血による hypoxia だけでもライソゾーム膜の labilizer になりうるとしている．著者もこのような観点から，水解酵素の動向を知る目的で血中酸性フォスファターゼ，ロイシンアミノペプチダーゼを指標[42]として選び測定したが，エンドトキシンによる直接細胞障害を示唆する見解は得られなかった．これは実験動物，実験方法の相違によると考えられるが，玉熊ら[43]は閉塞性黄疸の肝ライソゾーム酵素を測定し，胆汁成分の labilizer としての可能性を指摘しており，エンドトキシンにより網内系細胞がより障害をうけやすいこと[44]，肝ではライソゾームが豊富なことから，肝ライソゾームを測定対象にした方がより明確な結果を得たであろうと考えられる．

糖液の血清電解質におよぼす影響はかなり大きいと考えられる．今回の実験では個体差が大きく有意の差を指摘しえなかったが，リンゲル群にみられたショック末期における血清カリウムの上昇はインスリン効果の減少によるとされている[30]．一方，糖液投与群での一時的な血清ナトリウムの低下，カリウム増加抑制は，異化期におけるブドウ糖およびインスリンによる治療が，ナトリウムの排泄を増加し，急性腎不全によるカリウムの上昇を防止するとされることから[45]，延命効果に好都合な作用であるともいえよう．Laborit[4]によれば，細胞内外の著しい電解質組成の相違は，細胞膜がエネルギー要求的 (endergonic) な特殊過程によって作り出されている以上，電解質異常のような障害に対する治療に際しても，エネルギー代謝の考えを導入しない限り根本的解決はなされないとし，あるいは，エネルギー代謝障害それ自体が電解質異常をひきおこす原因であろうと結論している．

延命効果をもたらす機序に関して，糖液それ自体の plasma volume expansion 作用が一過性に認められるとする見解もある[10]．しかし著者の場合では腹膜炎発症による明らかな血液濃縮を認めたが，各群間に相違がみられないことから補液との関連性に乏しく，補液の plasma volume expansion 作用は無視しえるものと推測される．Hinshaw ら[16]は plasma volume expansion 作用が同等となるように高張ブドウ糖液と dextran の投与を行ない延命効果について比較検討したが，dextran 投与では延命効果が認められなかったと述べており，著者の成績とよく一致している．

外因性の lactate の負荷が高乳酸血症あるいは lactic acidosis など不利な結果を招くのではないかという危惧の念もあるが，輸注された Na-lactate は Na-HCO_3 と lactic acid になり，酸素下において乳酸は代謝され，結果的には HCO_3^- を放出してpHを上昇させる[46]．Canizaro ら[47]は乳酸加リンゲル液をショック患者に投与し，血中乳酸値の下降およびアシドーシスの改善に有効であったことを報告しており，著者の場合も同様に血中乳酸値におよぼす影響はないと考えられた．

エンドトキシンショックでは高循環動態 (hyperdynamic circulatory state) から低循環動態 (hypodynamic circulatory state) への移行が難治性ショックの始まりとされる[12]．本実験では心拍出量や末梢抵抗などの血行動態に関する測定が行なわれていないために，不可逆化への移行時期は判然としない．Huckabee[48][49]が，乳酸の増加あるいは excess lactate の産生が嫌気性代謝の存在を示すことから，これが hypoxia のパラメーターになると述べ，Peretz ら[50]が乳酸の変化がショックの重篤さに深い関係をもつこと，および治療効果の判定に際し有効な指標になりうることを明らかにしているように，糖液投与による乳酸の劇的な減少は，末梢組織の循環改善などによるショックの軽減と理解することもでき，糖液投与の抗ショック作用の一面を表わしている．この反応が可逆的な状態におけるものであるか，あるいは Clowes ら[12]が指摘しているように，たとえ一時的でも不可逆的な状態が可逆的変化にまで回復しているのかは明確ではない．

ところで，注目すべきこととして Rosenberg ら[51]は出血性ショックのような "stagnant hypoxia" では乳酸は上昇するが，エンドトキシンショック時にはブドウ糖の嫌気的代謝は行なわれなくなると考えているが，著者の実験では乳酸はショックの進行に従い増加しており，Rosenberg らの見解は妥当とは考えられなかった．

以上の事実から，エンドトキシンショックにおいて

は，体内貯蔵エネルギー源の涸渇と，それに伴う低血糖，代謝の混乱ことに糖新生の阻害による低血糖および高乳酸血症が，生存にいよぼす影響は多大であるといえる．したがって，エンドトキシンショックの治療にあたっては，消費しつつあるエネルギー源を積極的に補給することが極めて重要であると考えられた．

結　　語

家兎を用い糞便性腹膜炎にてエンドトキシンショックを作製し，補液の相違により動物を，A群：腹膜炎後補液をまったく施行しなかったもの，B群：乳酸加リンゲルを投与したもの，C群：25%ブドウ糖＋レギュラーインスリン＋乳酸加リンゲルを投与したもの，D群：腹膜炎後3時間乳酸加リンゲルを投与し，以降C群と同様の25%ブドウ糖＋レギュラーインスリン＋乳酸加リンゲルを投与したものの4群に分けた．

血糖，ヘマトクリット，血中遊離脂肪酸，インスリン，ライソゾーム水解酵素，血清電解質，乳酸，ピルビン酸，肝糖原量，生存時間などを測定し，以下の結果が得られた．

1）ブドウ糖液投与群は，無補液，乳酸加リンゲル投与の2群に比べて1.5倍以上の延命効果があった．

2）腹膜炎にて程度の差はあれ高血糖反応がみられた．ショックが進行し末期になると，無補液，乳酸加リンゲル投与群では低血糖に陥るが，ブドウ糖液を投与した群では血糖はつねに一定のレベルに維持された．

3）腹膜炎後，無補液群の血中遊離脂肪酸は著明に増加したのに対し，ブドウ糖液投与群では増加が著しく抑制された．

4）インスリンは無補液群ではつねに高いレベルにあったのに対し，乳酸加リンゲルおよびブドウ糖液を投与した群では前者に比して低いレベルにあり，経過にしたがい軽度減少した．

5）腹膜炎によってヘマトクリットは著しく上昇したが，各群間には有意の差を認めなかった．

6）血中ライソゾーム水解酵素は3群間に著明な差を認めなかった．

7）血清電解質は，ナトリウム，カリウム両者ともに有意の差はなかったが，ブドウ糖液投与群ではカリウムの上昇が抑制される傾向がみられた．

8）死亡直後に測定した肝糖原はブドウ糖液投与群で正常近く保持されていたが，無補液群，乳酸加リンゲル投与群では著明に減少していた．

9）血中乳酸値は乳酸加リンゲル投与群では著明に増加したが，ブドウ糖液投与の場合には増加の抑制が顕著であった．また，乳酸加リンゲル投与から3時間後にブドウ糖液に変更すると，乳酸値はブドウ糖液投与群のレベルにまで減少した．

10）乳酸・ピルビン酸比もブドウ糖液投与群では乳酸加リンゲル投与群に比較して上昇が少なく，乳酸加リンゲルからブドウ糖液への変更によって明らかに低下した．

以上の事実から，外因性のブドウ糖はショックの重篤な状況下でもエネルギー源として利用され，また，エンドトキシンに直接にあるいは間接的に障害された糖代謝を改善させることが，延命効果をもたらしたものと推測される．

稿を終るに臨み，終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に謹しんで謝意を捧げます．また本研究のための御教示，御助言をいただいた藤田秀春博士をはじめ教室の諸先生に深謝致します．

文　　献

1) **Crowell, J. W., Smith, E. E.** : Am. J. Physiol., **206**, 313 (1964).

2) **Weil, M. H., Afifi, A. A.** : Circulation, **41**, 989 (1970).

3) **Schuler, J. J., Erve, P. R., Schumer, W.** : Ann. Surg., **183**, 345 (1976).

4) **LAborit, H.** :"ショックその基礎と臨床"（三枝正裕編），3頁，東京，真興交易，(1967).

5) **Berry, L. L., Smythe, D. S., Young, L. G.** : J. Exp. Med., **110**, 398 (1959).

6) **Thomas, L.** : Ann. Rev. Physiol., **16**, 467 (1954).

7) **LaNoue, K. F., Mason. A. D. Jr., Daniels, J. P.** : Metabolism, **17**, 606 (1968).

8) **Filkins, J. P., Cornell, R. P.** : Am. J. Physiol., **227**, 778 (1974).

9) **Martini, E.** : Experimentia, **15**, 182 (1959).

10) **Moffat, J. G., King, J. A. C., Drucker, W. R.,** : Surg. Forum, **19**, 5 (1968).

11) **McNamara, J. J., Molot, M. D., Dunn, R. A., Stremple, J. F.** : Ann. Surg., **176**, 247 (1972).

12) **Clowes, G. H. A. Jr., O' donell, T. F. Jr., Ryan, N. T., Blackburn, G. L.** : Ann. Surg., **179**, 684 (1974).

13) **Gump, F. E., Long, C. L., Wong, M., Kinney, J. M.** : Surg. Gynec. Obst., **136**, 611 (1973).

14) Cryer, P. E., Coran, A. G., Jonas Sode, Herman, C. M., Horwitz, D. L. : J. Lab. Clin. Med., 79, 622 (1972).

15) Drucker, M. R., Pindyck, F., Brown, R. S., Elwyn, D. H., Shoemaker, W. C. : Surgery, 75, 487 (1974).

16) Hinshaw, L. B., Peyton, M. D., Archer, L. T., Black, M. R., Coalson, J. J., Greenfield, L. J. : Surg. Gynec. Obst., 139, 851 (1974).

17) Peyton, M. D., Hinshaw, L. B., Greenfield, L. J., Elkins, R. C. : Surg. Gynec. Obst., 141, 727 (1975).

18) Pindyck, F., Drucker, M. R., Brown, R. S., Shoemaker, W. C. : Surgery, 75, 11 (1974).

19) 前畑英介，水口清美，黒沢侑子，中　甫：衛生検査，21，369 (1972).

20) 吉川春寿：臨床医化学，I，148頁，東京，協同医書，(1966).

21) Kind, P. R. N., King, E. J. : J. Clin. Path., 7, 322 (1954).

22) 影山圭三：病理標本の作り方，第4版，126頁，東京，医学書院，(1973).

23) 正司政夫，藤田秀春，能登啓文，上田　博，永田大利，沢崎邦広，宮崎逸夫：術後代謝研究会誌，10，74 (1976).

24) 正司政夫，藤田秀春，能登啓文，上田　博，永田大利，神村盛宣，宮崎逸夫：術後代謝研究会誌，投稿中.

25) 吉武潤一："ショック"その基礎と臨床（三枝正裕編），106頁，東京，真興交易，(1967).

26) Berk, J. L., Hagen, J. F., Beyer, W. H., Gerber, M. J. : Ann. Surg., 171, 400 (1970).

27) Drucker, W. R., Dekiewiet, J. C. : Am. J. Physiol., 206, 317 (1964).

28) Groves, A. C., Woolf, L. I., O' Regan, P. J., Beach, C., Hasinoff, C., Sutherland, W. H. : Surgery, 76, 533 (1974).

29) Williasson, H. R., Refino, C., LaNoue, K. : A Ciba Symposium. Ed. by R. Porter and J. Knight, p.145, London, J. & A. Churchill, 1970.

30) Cryer, P. E., Herman, C. M., Jonas Sode. : Ann. Surg., 174, 91 (1971).

31) McCormick, J. R., Lien, W. M., Herman, A. H., Egdahl, R. H. : Surg. Forum, 20, 12 (1969).

32) Long, C. L., Spencer, J. L., Kinney, J. M., Geiger, J. W. : J. Appl. Physiol., 31, 110 (1971).

33) Kum, E., Miller, C. P. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67, 221 (1948).

34) Griffiths, J., Groves, A. C., Leung, F. Y. : Surg. Gynec. Obst., 136, 897 (1973).

35) Bauer, W. E., Vigas, S. N. M., Haist, R. E., Drucker, W. R. : Surgery, 66, 80 (1969)

36) Friedemann, T. E., Barborka, C. J. : J. Biol. Chem., 141, 993 (1941).

36) 吉武潤一：医学のあゆみ，92，602 (1975).

38) DePalma, R. G., Harano, Y., Bobinson, A. V., Holden, W. D. : Surg. Forum, 21, 3 (1970).

39) Kinney, J. M. : Bull. N. Y. Acad., Med., 36, 617 (1960).

40) Janoff, A., Weissmann, G., Zweifach, B. W., Thomas, L. : J. Exp. med., 116, 451 (1962).

41) Weissmann, G., Thomas, L. : J. Exp. Med., 116, 433 (1962).

42) Barankay, T., Horpácsy, G., Gagy, S., Szabó, I. : Effect of Trasylol on Changes in the Plasma level of Enzymes and Metabolites after Reinfusion of Blood in Hemorrhagic Shock. In New Aspects of Trasylol Therapy, Ed. by G. L. Haberland and D. H. Lewis, p.211, Stuttgart-New York, F. K. Schattauer Velag, 1973.

43 玉態正悦，石山　賢，小泉澄彦，中山夏太郎，荷見秋彦，中野春雄，金山知新：外科診療，21，141 (1969).

44) Bell, M. L., Herman, A. H., Egdahl, R. H., Smith, E. E., Rutenburg, A. M. : Surg. Forum, 21, 10 (1970).

45) Hinton, P., Allison, S. P., Littlejohn, S., Lloyd, J. : Lancet, 1, 767 (1971).

46) Trinkle, J. K., Rush, B. F., Eiseman, B. : Surgery, 63, 782 (1968).

47) Canizaro, P. C., Prager, M. D., Thomas Shires, G. : Am. J. Surg., 122, 494 (1971).

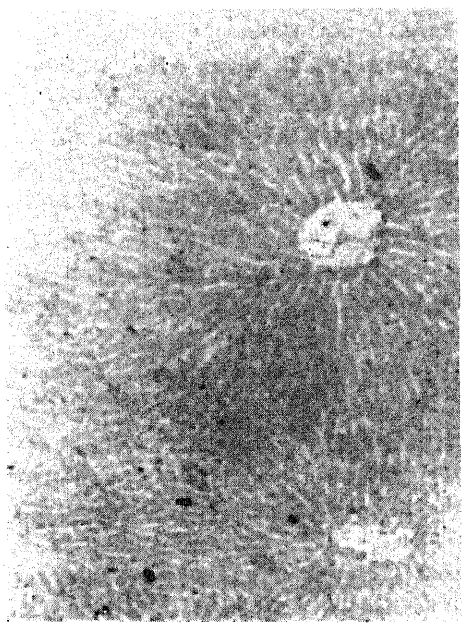
48) Huckabee, W. E. : J. Clin. Invest., 37, 244 (1958).

49) Huckabee, W. E. : Am. J. Physiol., 196, 253 (1959).

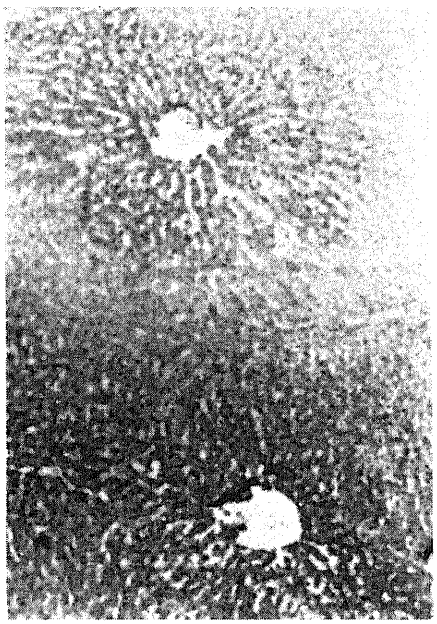
50) Peretz, D. I., Scott, H. M., Duff, J., Do-

ssetor, J. B., MacLean, L. D., McGregor, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 119, 1133 (1965).

51) Rosenberg, J. C., Rush, B. F. : Surg. Gynec. Obst., 126, 1247 (1968).



(a)



(b)

写真1

(a) 無補液群，リンゲル投与群にみられる肝糖原
(b) ブドウ糖液投与群にみられる肝糖原（×100）

Abstract

This study was undertaken in an attempt to determine the role of infusion of glucose and insulin for impaired carbohydrate metabolism and survival in endotoxin shock.

The endotoxin shock was induced by intraperitoneal injection of human fecal suspension into rabbits. Adult rabbits weighing 2-3 kilograms, were fasted for 16 hours prior to the experiment. The animals were divided into four groups; group A with no treatment, and group B with Lactate Ringer's solution(LR), group C with 25% glucose with regular insulin in Lactate Ringer's solution(GI), and goup D with LR followed by GI solution given 3 hours later.

The following parameters were measured; hematocrit, blood sugar, insulin, non-esterified fatty acid, lysosomal marker enzymes (acid phosphatase, leucineaminopeptidase), serum electrolytes (sodium, potassium), serum lactate and pyruvate, liver glycogen content and survival time.

Results are summarized as follows.

1. Endotoxemic rabbits treated with GI lived one and half times longer than those with no treatment (group A) and with infusion of LR alone (group B).
2. Rabbits showed hyperglycemia in the early stage of shock, and then profound hypoglycemia in the terminal shock in the groups untreated or treated with infusion of LR (A, B). However, the rabbits treated with infusion of GI kept the levels of blood sugar stable.
3. As soon as animals died the glycogen content in the liver was measured. The liver glycogen maintained a nearly normal level in the animals treated with infusion of GI, while remarkably decreased in the animals with no treatment or infusion of LR.
4. An administration of GI suppressed the elevation of the levels of arterial lactate, whereas that of LR alone strikingly increased them. Furthermore, when LR was followed by GI infusion given 3 hours later (group D), the levels of lactate returned near to those obtained with GI infusion alone.
5. Likewise, the infusion of GI alone less elevated the levels of arterial lactate to pyruvate ratio (L/P ratio) than that of LR alone did. Moreover, when LR was switched by GI infusion 3 hours later, the L/P ratio decreased below the levels of infusion of GI.
6. Thus, the administration of glucose appears to have benefits in the following two aspects; one is that the lactate behavior might promote glyconeogenesis as a energy store, and the other is that the L/P ratio behavior might mean the entry of lactate into TCA cycle, as an energy yield.

It would be concluded from these results and implications that exogenous glucose and insulin were able to be utilized as a source of energy, even under such a shock state, and their supply might improve critically derranged carbohydrate metabolism induced directly or indirectly by endotoxin, thus leading to a longer survival.