

副腎皮質ホルモン投与後の出血性ショックの 不可逆性に関する実験的研究

九州大学温泉治療学研究所外科（指導：八田 秋教授）

辻 秀男・中村泰也・和田浩一・望月次雄

（原稿受付：昭和41年5月30日）

Experimental Studies on Hemorrhagic Shock in Rabbits Pretreated with Large Dose of Cortisol

by

HIDEO TSUJI, YASUYA NAKAMURA, KOICHI WADA
and TSUGIO MOCHIZUKI

From the Department of Surgery, Institute of Balneotherapeutics, Kyushu University

With regards to the clinical observations that surgical shock is apt to develop in the patients who have received large dose of corticosteroids, experimental studies were carried out to elucidate the underlying metabolic defects and preventative actions of some drugs.

Rabbits were bled by standard technique and systolic blood pressure was maintained 30 mmHg for 30 min. followed by returning the blood exsanguinated.

Rabbits administered with large dose of cortisol (12.5 mg/kg, 10 day) tend to develop metabolic acidosis and hyperglycemia which recovery was slow comparing with that of control animals. Blood pressure showed a same pattern of recovery.

Cortisol pretreated rabbits showed higher mortality rate during the 7 days observation after the experiment.

Prior to the hemorrhagic experiment, the following drugs were given to 5 groups of the cortisol pretreated rabbits respectively and their effects were compared: TTFD (Alinamin) 25 mg, Adenosine monophosphate (generously supplied by Takeda Co.) 40 mg, Adenosine triphosphate 20 mg, Sodium succinate 0.5 g, and Insulin 5 i. u. intravenously.

Recovery of blood pressures, changes in blood pH and Base Excess were more or less normalized by administering the drugs. Hyperglycemia induced by both cortisol and hemorrhagic experiment was remarkably lowered by insulin.

Post-experimental survival of the animals was prolonged mostly by sodium succinate and insulin. TTFD, ADP and ATP also showed a slight prolongation of the survival time, difference being unremarkable between the three.

Disturbance of the carbo-hydrate metabolism was thus suspected as a possible cause of the shock tendency induced by large dose of corticosteroid administration.

副腎皮質ホルモンを長期大量に投与された患者は、手術などに際して血圧下降やときにはショック状態に陥ることがある。このことは外科医、麻酔医が日常留意すべきこととされている。

予猶がある場合には手術を延期して皮質ホルモンの影響を除き、また緊急手術では術前後に大量の皮質ホルモンを投与するなどの処置によつて、これら患者の術後経過は必ずしも不良ではない。

しかし、これらの患者ではどうしてショックが発生しやすいかという点は臨床的に重要な問題であるにかかわらず決して明かにされてはいない。Feed back mechanism による下垂体副腎系の機能不全が一般的な説明として与えられているが、われわれが調査した限りでは、長期大量投与と必ずしも下垂体副腎系の不全を来すとは限らないようである。それよりむしろ糖代謝系における障害ということがより普遍的に認められる所見のように思われる。これらに関連して、副腎皮質ホルモン投与とショックの発生について実験的研究を行なっているが、皮質ホルモン処置動物の脱血ショックの様相や、これに対する2,3薬剤の予防的効果を、生存率、血圧変動、糖代謝、酸・塩基平衡などを指標として観察した。

これは皮質ホルモン投与のショック発生における役割を解明するとともに、ショック一般の病態生理並びに、その治療に寄与しようとしたものである。

実験方法

体重2kg前後のかとを各群5匹あての8群に分け、それぞれ以下の処置を行なつた。

1. 無処置対照群
2. Cortisol 12.5mg/kgを10日間筋注し、最後の Cortisol 投与後48時間目に脱血実験
3. Cortisol 前処置を同群に行ない、脱血直前にTTFD (Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide) 12.5 mg/kg静注
4. Cortisol 前処置、脱血直前に ATP 10mg/kg静注
5. Cortisol 前処置、脱血直前に AMP (Adenosin Monophosphate) 20mg/kg静注
6. Cortisol 前処置、脱血直前にコハク酸ソーダ0.25 g/kg静注
7. Cortisol 前処置、脱血直前にインシュリン 2.5u/kg静注

脱血実験は、背位に固定した無麻酔下のうさぎの一侧股動脈にポリエチレンチューブを挿入し、ヘパリン

を入れた注射筒に毎分10ccの速度で脱血した。平均血圧が30mmHgに低下したとき、注射筒のピストンを以つて脱血量を加減しながら平均血圧30mmHgを30分間維持させ、その後ヘパリン加した同一動物の血液を脱血と同一速度で還血した。

この間、他側股動脈を通じて大動脈圧を連続的に監視記録（日本光電製多用途監視記録装置）し、また股動脈より採血したヘパリン加血について血糖を Glucomesser 法により、血液pH, Standard bicarbonate, Base Excessなどを Micro-Astrup 法によつて測定した。

還血後は1時間血圧、心電図を観察したのち、一定環境で1週間の経過を観察し生存期間をしらべた。

実験成績

1. 無処置対照かたと Cortisol 処置かとの比較

1) 血圧 (図1, 2)

毎分10ccの速度で動脈より脱血すると、血圧は図のように急激に低下し、平均血圧が30mmHgに低下するまでの脱血量は50~70cc、5~7分であつた。この間両群の間には著差は認められず、Cortisolの前投与によつてショック血圧になりやすいという所見は得られなかつた。

しかし還血後の血圧変動にはかなりの差が認められた。すなわち、平均血圧30mmHgを30分間維持させた後、脱血と同一速度で還血すると、対照かとは血圧は徐々に恢復し、約1時間後には脱血前の値にかへつたが、Cortisol前処置かとは、血圧の恢復がおくれ、1時間後にも前値に復さないものが多かつた。

2) 脱血実験後の経過 (図3)

脱血実験が終つた後、一時的に元気を恢復したよう

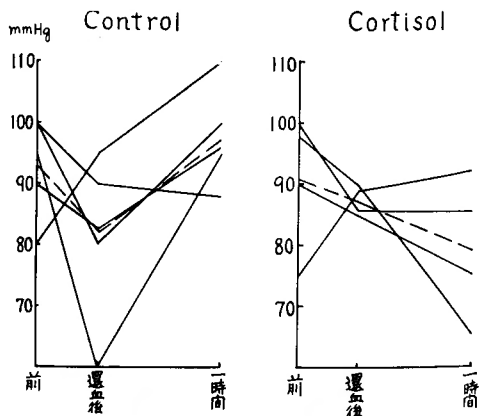


図1 脱血実験と血圧変動 (平均血圧)

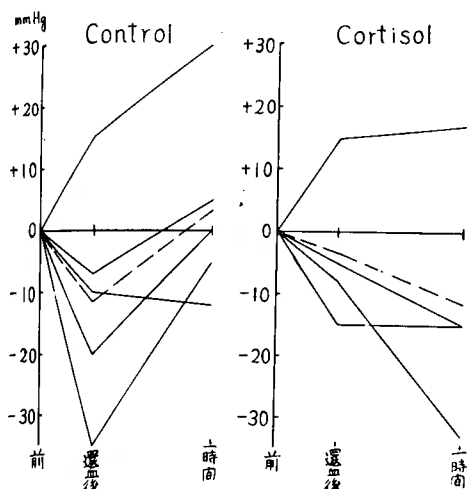


図2 脱血実験と血圧変動

に見える動物の中には、その後の経過中に次第に弱つて死亡するものがある。その時間的経過を両群で比較すると図3のように、対照群では1週間の観察期間中に死んだものは1例もなかったが、Cortisol 前処置かとは4例中3例が3日以内に死亡した。

3) 血液の酸・塩基平衡 (図4, 5)

血液pHは還血直後、かなり低下するが、これは代謝性アシドーシスを反映するものである。このような代謝性アシドーシスは対照群では比較的急速に恢復したが、Cortisol 前処置群では還血直後のpH下降もより著明であるが、1時間後の恢復も著るしく遅延するものが多かつた。

Base Excess は Cortisol 前処置でやや増加しているものが多かつたが、これは Cortisol によるいわゆる低カリ性アルカローシスと 考えられる。脱血実験後の

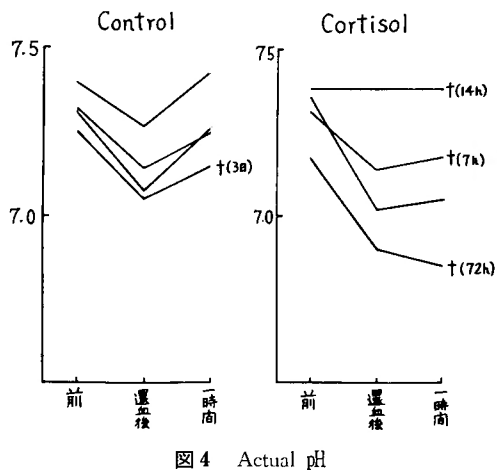


図4 Actual pH

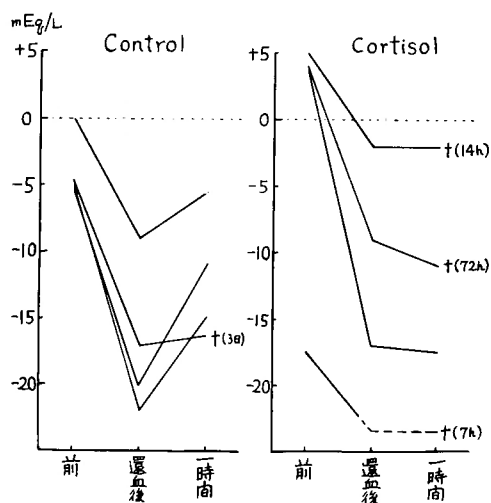


図5 Base Excess

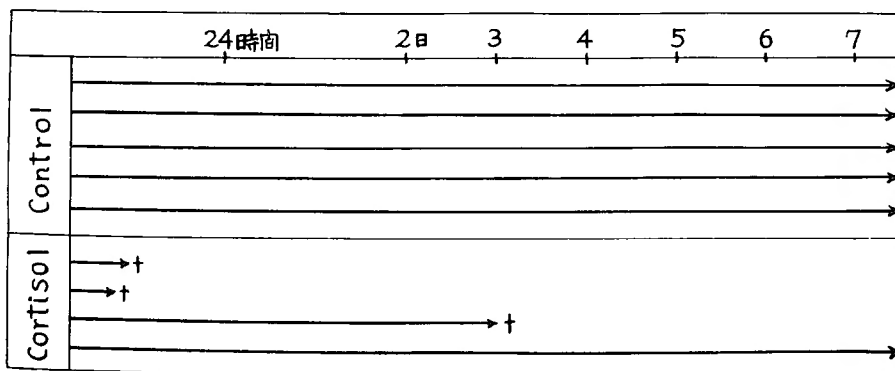


図3 脱血実験後生存時間

B.E. の低下は Cortisol 投与群により著しく、恢復傾向も少なく、pHのそれと平行している。

しかし死亡率との関係は明かでなかった。

4) 血糖の変化 (図6)

無処置対照かとは、還血直後に軽度の血糖上昇を示すものが多く、1時間後にはおおむね恢復する傾向であつた。

Cortisol 前処置群では、還血直後の血糖上昇は極めて著しく、特異的な所見を示した。1時間後にも実験前値に復帰せず、Cortisol 投与群では糖代謝に大きな障害のあることがうかがわれた。

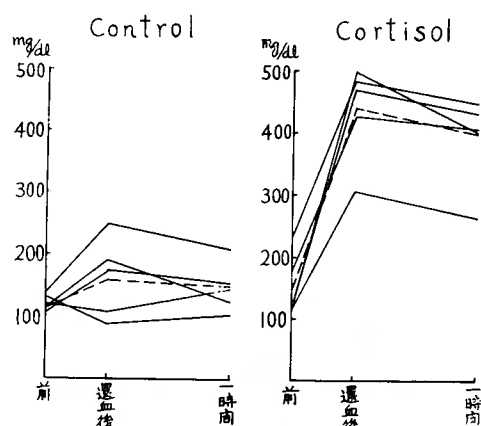


図6 脱血実験と血糖値

5) 小 括

上述実験成績に見られるように、Cortisol 大量投与されたかとは、脱血ショックからの血圧恢復が遅延

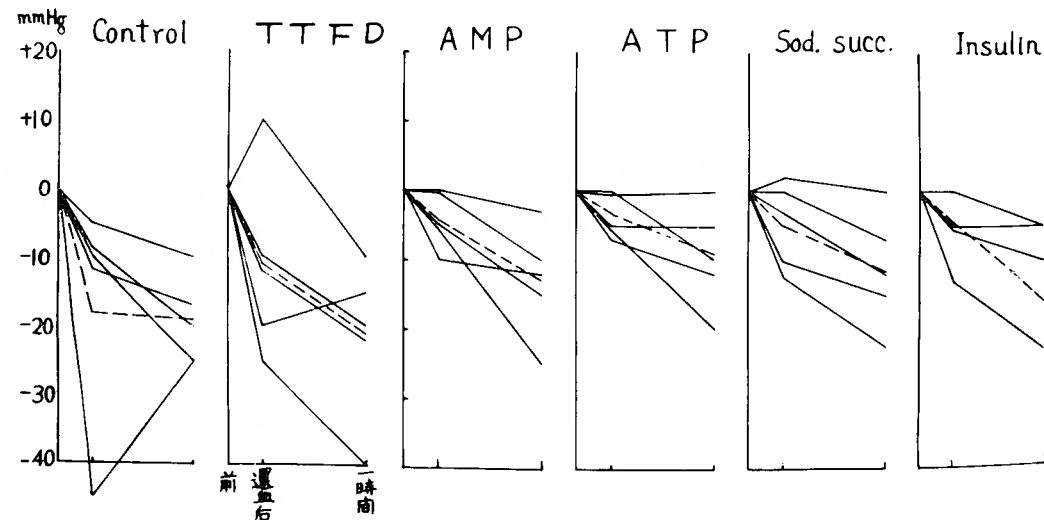


図7 脱血と血圧変動

し、その死亡率もまた高い。脱血ないし低血圧に由来する代謝性アシドーシスにも無処置対照かとは異なるパターンが認められたが、最も著しい変化が認められたのは血糖の上昇であつた。

これらの所見は、Cortisol 前処置によつて糖利用の障害が惹起され、これが更には不可逆ショック発生への1つの要因をなしていることを推察させるものと考えられる。

2. Cortisol 前処置かとの脱血ショックに対する各種薬物の影響

1) 血 圧 (図7)

前値を0とする血圧変動で見ると、Cortisol 前処置だけを行つたかとは還血直後に平均20mmHgの血圧低下が認められ、1時間後更に多少の下降が見られた。

TTFD 12.5mg/kgの投与は大した改善を示さず、還血直後の血圧下降がわずかに軽度となつただけである。

ATP, AMP, コハク酸ソーダ、インシュリンなどでは、前2者に対してある程度の改善が見られた。すなわち還血直後の血圧下降は平均5mmHg程度となり、1時間後に更に血圧下降する点は対照と同様であつたがその程度はかなり軽くなつた。

2) 実験後の経過 (図8)

実験後の生存期間には各群ともに大きな個体差があつて、数時間後に死亡するものから1週間以上も生存するものまでさまざまであつた。しかし各群の間には著明な差が認められるものがあつた。

Cortisol 前投与かとは、4日目までに大部分が死

亡し、1週間以上生存したのは1例にすぎなかつた。

TTFDはある程度の延命効果があつたがその差は僅微であり、AMP、ATPでは更に延長されて1週間以上生存が2例となつたが、平均生存時間の上では大した改善はなかつた。

これらに対してコハク酸ソーダ及びインシュリンは著しい延命効果があり、殊に前者では1週間以内の死亡は1例もなかつた。インシュリンはこれに次ぎ、平均生存時間は対照に比べて約72時間長かつた。

3) 血液酸、塩基平衡 (図9, 10)

pHはCortisol前処置群では先に述べたと同様に、

還血直後の低下が著しく、1時間後にも平均1の低下が続いた。

これに対して各種薬物の投与を行つた群では何れもpH低下の軽減が認められた。還血直後の低下は軽微であり、1時間後には前値に近く恢復するものが多かつたが、各薬物の間には著差がなかつた。

Base Excessは実験前からすでに-3~-10の低下を示すものが多く、これは後述のCortisol前処置かとのそれとは異なる所見でありその理由は明らかでない。脱血実験による変動は、おおむね血液pHの変化と平行的であつたが、インシュリン投与群の成績が比較的良好

(●平均値)

		1	2	3	4	5	6	7日
Control	○	○	○ ● ○					○
TTFD	○○			●	∞			○
AMP	○		○○	●				○○
ATP		○	○○	●				○○
Sod. succ.								○○○
Insulin			○			●	○	○○

図8 脱血実験後生存期間

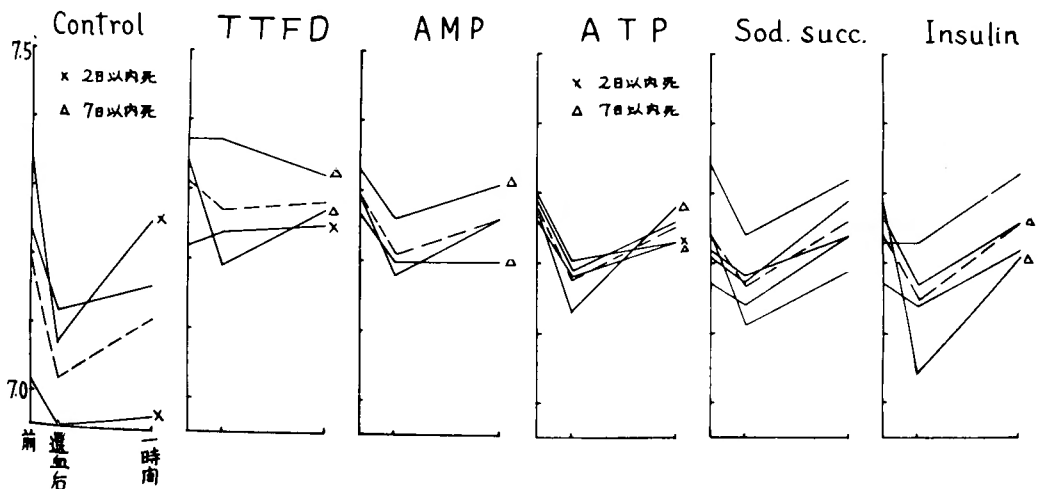


図9 脱血と Actual pH

と思われた。

4) 血糖の変化 (図11)

Cortisol 前処置と脱血処置によつて一般的に高血糖が起ることは前述の成績と同様であつた。

脱血後の高血糖に対してもつとも抑制効果を示したものはインシュリンであり、ATP、AMP にも或程度の抑制が認められた。これらに比較すれば TTFD、コハク酸ソーダの成績はややおとと思われるがその差は著明ではなかつた。

5) 小 括

Cortisol 大量投与かたにおける 脱血ショックに際して、TTFD、ATP、AMP、コハク酸ソーダ、インシュリン等は多かれ少なかれある程度の効果があつた。すなわち血圧に対しては ATP、AMP、コハク酸ソーダ、

インシュリンが、酸、塩基平衡については著差がないがインシュリンが、血糖ではインシュリン、ATP、AMP が変化を軽減させた。

しかしコハク酸ソーダは延命効果の点で他を押し、インシュリンがこれに次いだ。

総括および考察

副腎皮質ホルモンを長期大量投与すると、しばしば下垂体副腎系の機能不全を来し、これがショック準備状態をつくることは臨牀的によく指摘されるところである。

1952年、Fraser, C. G.¹⁾ 等によつてコルチゾン投与に由来する 術後ショック死がはじめて報告されて以来、多くの外科医が副腎皮質ホルモン投与後の患者の

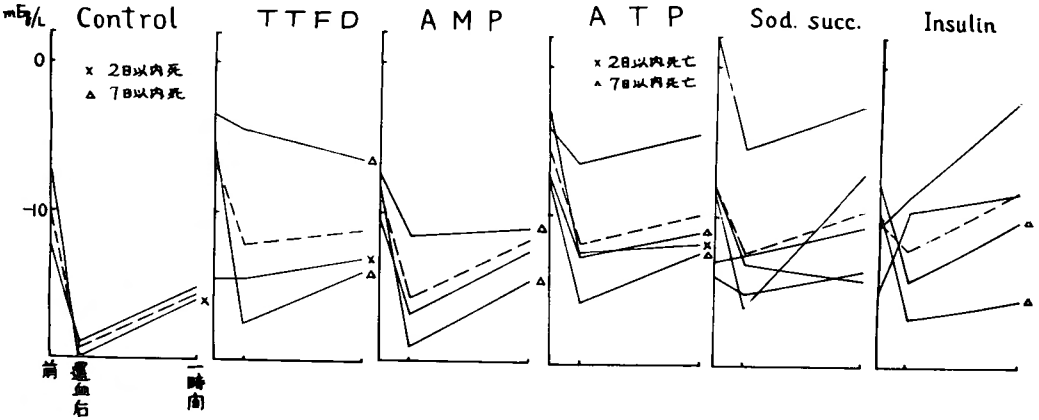


図10 脱血と Base Excess

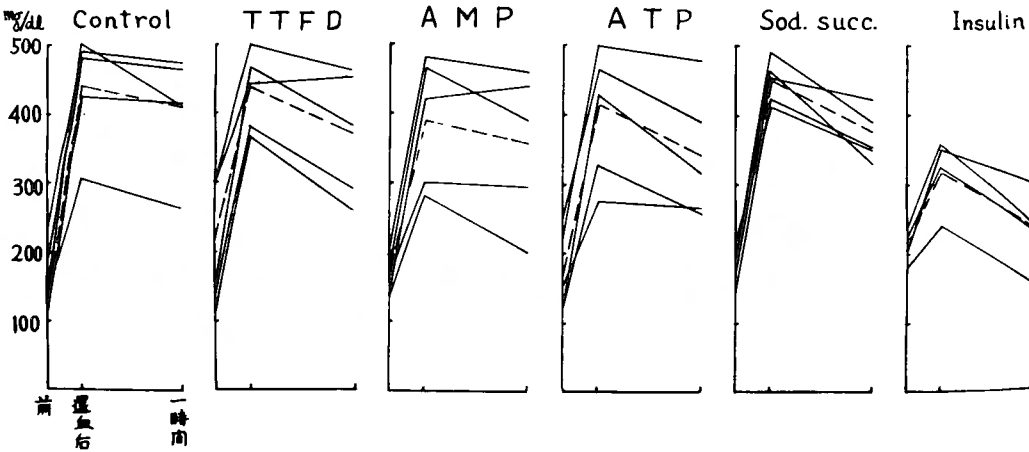


図11 脱血と血糖値

術中、術後におこるショックの危険性について警告し始めた。

Fraser, C. G.,¹⁾ Salassa, R. M.,²⁾ Slaney, G.³⁾等の意見を総合すると、副腎皮質ホルモン投与患者の手術に際しては2年以内の既往があれば、corticoids coverが必要であるとのべている。

又、不可逆性ショックとなつて死亡した症例の剖検所見より、adrenal atrophyにその主因がおかれ Salassa, R. M.²⁾等は副腎重量の減少からやはり副腎に原因を求め、ショック時の対策として、副腎皮質ホルモンがすすめられている。

しかし、このショック症例をよくみると、術前副腎機能が正常であつたり、剖検例で副腎重量で全く正常であつた症例や、ショック予防的に術前より術後にわたつて副腎皮質ホルモンが投与された症例や、頻回の副腎皮質ホルモン投与に拘らず救命し得なかつた死亡例などが含まれており、ショックを誘発する直接の原因が、adrenal atrophyにのみ由来するとは、直ちに納得出来ない点がある。

Sampson, P. A.⁴⁾⁵⁾等は、2年以内に副腎皮質ホルモン療法をうけた18例の潰瘍性大腸炎の患者に、主として全結腸切除術を行い、3例のみにショック例をみている。

この事実をみても、副腎皮質ホルモン投与に拘らず85%の症例は全く正常の術後経過を辿っているし、副腎皮質ホルモン投与期間、投与量、投与中止より手術までの期間などが、非ショック例にショック例を上回る症例も少なくない。

元来、副腎皮質ホルモン投与が、adrenal atrophyを起すということは、確実な機能検査法がないこともあつて、その投与量、投与期間との相関性についても、今なおたしかなる結論を得ていない。

ある程度 Adrenal atrophy があるとしても、そればかりではなく、副腎皮質ホルモンがその他の代謝に及ぼした影響の終末についても考慮が払われるべきであろう。

さきにわれわれ⁶⁾は、副腎皮質ホルモンをかなり大量長期投与された臨床例について、検討を試みたが、下垂体副腎系の機能低下がごく少数例に限られたのに反し、主として糖代謝異常が普遍的に大きな副作用として残されている事実を指摘し、動物実験でもこれをたしかめた。

またかたに Corticoid 投与と SU-4835投与とを行い、脱血ショックにより比較検討したところ、SU-4885群

は比較的正常群に近いパターンを示したが、Corticoid 投与群では血圧の回復が遅延し、不可逆性となつたものが多かつた。

すなわち、この不可逆性ショックは、ただ単に Cortisol poor のみが原因するものではないことを示唆するものと思われる。

またこのショック時に副腎皮質ホルモンが奏効したから、副腎機能低下ないし不全があるとはいえないであろう。

たとえば副腎皮質ホルモンには、血管のカテコールアミン感受性を増強する作用⁷⁾がみとめられており、たとえば、心筋硬塞症によるショックでノルアドレナリンに対する反応がよくないときでさえ、本剤を併用すると効果のある場合があるということなどからも、この間の関係がうかがわれる。

さて、一般にショックとは、末梢性の循環不全と定義されているが、これは病態生理学的説明であつて病因的な説明ではない。

病因論的には、血管ことに細小血管のトーンスを低下させるようなあらゆる直接的、間接的機作が関与し、一次的原因には共通性が少ないが、終局的には細胞呼吸の不全に帰一される。

何れにしても、ショック状態が重篤であるか、または軽度でも一定時間以上継続すれば、いわゆる不可逆性ショックとなつて、現在のわれわれの知識と技術では救い得ないものとなる。

不可逆性ショックは、しばしば指摘されるように生体が死んで後にはじめて下される診断であつて、相対的かつあいまいな概念といわねばならない。

しかし今日の常識からして、不可逆性にならない限りショックの治療は左程困難なものではなくなっている。

問題は如何にしてショックが不可逆性ショックに移行することを防ぐかということであり、これは臨床的に極めて重要な問題と思われる。

心原性ショックを除けば、早期かつ急速に血液または代用血漿を輸注して、血圧を維持し、末梢組織への酸素供給を図るのが治療の根本原則である。

これに附随して、心筋アノキシアに対する強心剤、組織アノキシアに由来する代謝性アシドーシスの矯正、酸素吸入や Hyperbaric oxygenation chamber の使用などが、何れも重要な補助的治療手段として推奨されている。

さらに細小血管における sludging や aggregation に

重要な意義がみとめられ、heparin や低分子デキストランが少なからぬ治療的意義を持つことも明らかにされている。

不可逆性ショックの発生機序は、なお詳細に明らかではないが、代償期に起つている広汎かつ強度の血管収縮が、各種臓器、組織で持続的アノキシアをひきおこし、この結果、物質代謝異常ないし中毒性変化を招来し、ショックを不可逆性にするといわれる。

副腎皮質ホルモン投与は、我々の実験結果が示したように、糖代謝異常を中心とする代謝異常がショック時に大きな影響をもたらすものと考えられ、ことにショック肝ではグリコーゲンの減少、高エネルギー磷酸結合の欠乏がみられることなどから、この状態は持続性の組織アノキシアにおちいりやすく、もしアノキシアが改善される機転が働き初めても、すでに物質代謝異常や中毒症状が不可逆性となり、不可逆性ショックにおちいるものと思われる。

現に副腎皮質ホルモンを前に投与したかとは、出血性ショックに対し死亡率が高く、不可逆性ショックとなりやすく、還血後の血圧の回復の遅延にともなつて、糖代謝異常が続き、代謝性アシドーシスも回復の兆がみられない。

従つて、このショック時には、特にかような代謝異常の是正に治療の方針がむけられねばならない。

この意味から、組織細胞のアノキシアに対する抵抗力を増強して、不可逆性ショックを防止しようとする試みがある。

Talaat⁸⁾等はATPを予め投与することによつて、脱血ショック後の不可逆性ショックを防止し、実験動物の死亡率を低下させている。

かつてわれわれ⁹⁾は、かゝるに副腎皮質ホルモンを投与した後、各種臓器の好気性ならびに嫌気性解糖の様相より、組織呼吸の変動をしらべたことがあるが、両解糖系の低下が証明され、ことに好気性過程に著しい低下がみられた。

これらの点よりわれわれは、組織呼吸低下の是正、或は糖代謝異常の改善が、不可逆性ショックの予防ならびに治療に重要な因子であると考え、糖代謝に関連の深い薬剤につき検討を試みたものである。

インシュリン、コハク酸ソーダについては、出血ショック後生命を維持するものが殆んどで、今回われわれが用いた薬剤中、最も不可逆性ショック防止作用を示した。

この両剤については、すでに各方面よりの検討を重

ねて来たが⁹⁾¹⁰⁾、ことに副腎皮質ホルモン投与後の組織呼吸低下に対しては、各臓器共通に組織呼吸を助長する結果⁶⁾¹¹⁾を得ている。

インシュリンは、本質的な作用として、細胞膜の透過性を高め、糖の利用を計るものであり、組織代謝の面から、ショック防止に役立つものと思われる。

またコハク酸ソーダはTCA-cycleに働いてエネルギー代謝を促進させるもので、副腎皮質ホルモン投与後のショックの不可逆性の主因が組織代謝異常に求められるならば、より本質的なものと思われ、その効果は当然のことであろう。

組織アノキシアことに肝臓のアノキシアにおいては⁷⁾、コカルボキシラーゼや乳酸脱水素酵素の破壊により、乳酸、ビルビン酸の利用が阻害され、これがアシドーシスの要因といわれており、また好気性糖代謝は著しく阻害をうけるため、嫌気性解糖が促進されることもグリコーゲン減少の一因とされている。

又一方、先程のべたように副腎皮質ホルモン投与後は、組織呼吸ことに好気性解糖が主として障害をうけるということと考え合せてみると、コハク酸ソーダが最も有効であつたことは決して偶然ではないものと解される。

TTFDはショック不可逆性防止にはやや効果があつたと思われる結果であつた。

ビタミン不足ことにビタミンB、Cの不足はショック準備状態といわれており、解毒作用と相まつて速効性ビタミンTTFDはショック防止的となるものであらう。

さきにわれわれは¹²⁾、急性呼吸不全時の心機能に対するTTFDの効果を観察し、心筋のエネルギー代謝系に好影響をもたらす事実をみとめたが、末梢組織呼吸の原動力たる心機能の保護作用からもその効果はうなずけるところであらう。

ATP、AMPでは、TTFDを上廻る延命効果とこれを証明する実験結果が得られ、コハク酸ソーダやインシュリンにつぐ不可逆性ショック防止作用がみられた。

ATPに関しては、ショック時の毛細管運動障害の誘因として、Green¹³⁾によるATP遊離説もあるが、ATPはエネルギー代謝の終末的なエネルギー・リベレーターであることはすでに周知のところであり、AMPもATPに匹敵する効果がみられた。

以上われわれは、副腎皮質ホルモン投与後の実験的出血ショックの不可逆性とその予防法について種々検

討を試みた。

有効とみとめられたこれら薬剤は、広く一般に不可逆性ショックの防止と組織代謝改善の意味から効果あるものとする。

結 語

われわれは、かたに予め副腎皮質ホルモンを投与し、出血性ショックをおこさしめ、生存日数、血圧変動、血糖、酸・塩基平衡を指標として、この場合のショックの本態に検討を加え、数種の薬剤を使用、不可逆性の防止を試み、次の結果を得た。

1) ショックが不可逆性となるものでは、血圧の回復がおそく、これに平行して代謝性アシドーシスや糖代謝異常が続くことから、副腎皮質ホルモン投与後の出血性ショックの不可逆性は、副腎機能低下もさることながら、糖代謝異常によるところが大きい。

2) このショックの本質からして、予防剤として、TTFD、ATP、AMP (Adenosin monophosphate)、インシュリン、コハク酸ソーダなどを使用した結果、インシュリンやコハク酸ソーダ殊にコハク酸ソーダに著しい延命効果がみとめられ、血圧の正常値への復帰にともなつて、血糖、酸・塩基平衡の異常が早期に改善された。

その他では、ATP、AMP、TTFD にもある程度の効果がみられ、AMPはATPに匹敵する生命維持作用を示した。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師八田教授に深謝する。又、TTFD、AMPの提供をいただいた武田薬品株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) Fraser, C. G. et al. : Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. J. Amer. Med. Ass., **149** : 1542, 1952.
- 2) Salassa, R. M. et al. : Postoperative adrenal cortical insufficiency occurrence in patients previously treated with cortisone. J. Amer. Med. Ass., **152** : 1509, 1953.
- 3) Slaney, G. et al. : Postoperative collapse due to adrenal insufficiency following cortisone therapy. Lancet, **1** : 1167, 1957.
- 4) Sampson, P. A. et al. : Biochemical confirmation of collapse due to adrenal failure. Lancet, **1** : 1377, 1961.
- 5) Sampson, P. A. et al. : Adrenal function in surgical patients after steroid therapy. Lancet, **18** : 322, 1962.
- 6) 八田秋他 : Corticoid withdrawal syndrome の研究. ホルモンと臨床, **12** : 952, 1964.
- 7) 小林太刀夫他 : 急性循環不全 (ショック) 現代内科学大系, 循環器疾患 II ; 4, 中山書店, 1962.
- 8) Talaat, S. M. et al. : Effects of ATP administration in irreversible hemorrhagic shock. Surgery, **55** : 813, 1964.
- 9) 八田秋他 : 副腎庇護の研究. 日新医学, **47** ; 489, 昭35.
- 10) 八田 秋他 : 手術後副腎機能不全. 診療, **15** ; 373, 昭37.
- 11) 中村 泰也 : 各種臓器組織の好気性並びに嫌気性解糖に及ぼす副腎庇護剤の影響. 温研紀要, **14** ; 181, 昭37.
- 12) 辻 秀男他 : 急性アノキシアの心機能に及ぼすアリナミンの作用. アリナミン文献集, No. 3, 1966.
- 13) 沢沢喜守雄他 : ショック. 日本外科全書, **V** ; 165, 金原出版株式会社 昭29.