日消外会誌 13（8）：956～960，1980年

特 集 5*

消化器外科と術後感染症
とくに感染に続発する諸問題の検討

東京大学第1外科
石 山 賢 磯 山 徹
渡 辺 千 之 玉 熊 正 悦

SURGICAL PROBLEMS FOLLOWING POSTOPERATIVE INFECTION IN GASTROENTEROLOGICAL SURGERY

Masaru ISHIYAMA, Toru ISOYAMA, Chiyuki WATANABE and Shoetsu TAMAKUMA
1st Department of Surgery, University of Tokyo, Faculty of Medicine

索引用語： 術後感染症，エンドトキシン血症，Hyperdynamic state，血清補体価，低リン血症

I 緒 言

消化器外科における感染症は，手術を中心とする諸外科治療上不可避的に起り，優秀な薬剤の開発，術前，術後の管理法が著しく進んだ今日でもその頻度は減っていない．しかもその中には続発的に起った感染症が致命的な原因となるきわめて重篤で難治な病態，すなわち細菌性ショック，へと進む例が含まれており，近年注目されている．しかし細菌性ショックは複雑な諸要因から成り立ち，その病態生理は必しも明らかではない．

そこで本研究は細菌性ショックの背景となる外科的感染症の今日の実態の検討から始め，エンドトキシン血症，hyperdynamic state，補体および血清無機リンの低下，といったこれに続発する現象を分析し，それらの本病態における病態生理学的意義を明らかにすることを目的とした．

II 教室における術後感染症の実態

最近3年間（1976—78）に教室で施行された手術921件のうち術後に諸種感染症を併発して処置の必要であった例は235例，全手術件数の25.5%に当る．これは同じ教室の12年前の2年間（1963—64）の手術件数1316件中209例，15.9%に比して大幅な増加といえる．235例の術後感染症のうちわけは，創感染61，縫合不全51，瘻孔形成34，肺炎29，尿路感染17，腹膜炎23，胆道感染症14，などであり，感染巣個々についての増加率には特別の傾向はない．術後感染症のこのような全般的な増加傾向の原因には幾つかの要素が考えられるが，まず第1に侵襲の大きな手術数の増加があげられる．

前後両期間における各種手術件数の変化としてはソケイヘルニア106→35，虫垂切除術161→17のように比較的小規模な手術の件数が激減した反面，開胸開腹による食道癌根治術5→25，胃全摘23→40，膵頭十二指腸切除1→6，総胆管あるいは肝内結石に対する根治術8→42，肝切除1→25，腹会陰式直腸切断術9→22，小大腸切除吻合41→63，と侵襲の大きな手術の件数がそれぞれ著しく増えているのが特徴である．

これらの感染の炎症巣から培養検出された細菌を**表1**に示すが，それを前後期について比較すると，Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Bacteroides，など腸管常在菌およびそれに近縁の Pseudomonas, Serratia，などが著増を示しているのに対し，Staph. aureus, Strept. pyogenes，などかって感染症の起因菌として主勢を占めた菌種はほぼ横這いもしくは減少の傾向がある．また特異的病原菌は皆無である．すなわち前期においてもグラム陰性桿菌の占める割合は51.2%であり，後期ではさらに77.1%と増えている．これに対しグラム陽性菌のうちで

* 第15回日消外会総会シンポ1
消化器外科と感染

表1 感染巣から培養検出された細菌

		1963～1964	1976～1978			1963～1964	1976～1978
G (−) 菌	G (−) rods	55	18	G (+) 菌	G (+) cocci	28	11
	Escherichia	21	121		Staphylococcus	19	
	Klebsiella	7	99		Staph aureus	47	18
	Proteus	13	16		Staph epidermidis	52	39
	Enterobacter	6	35		Streptococcus	1	
	Citrobacter	1	18		Strept viridans	9	25
	Aeromonas	0	11		Strept haemol	1	6
	Paracolon	22	0		Strept faecalis	5	
	Hafnia	1	0		Enterococcus	11	37
	Bacteroides	1	18		G (+) rods	3	
	Pseudomonas	50	83		Bacillus subtilis	1	
	Serratia	0	16		others	1	3
	G (−) cocci	2	0		(Yeast like cell Actinomyces Candida alb)	(7 1 1)	(20)
	G (−) diplococci	1	0				
	Neisseria	7	14				
	others	0	18				
	total	187	467		total	178	139

も Staph. aureus, Strept. pyogenes の占める割合は前期でも13%，後期では8%と低い．

また最近10年間の菌血症63例の延べ74株の細菌でも60株はグラム陰性菌であり，14株のグラム陽性菌もほとんどが Staph. epidermidis, Enterococcus, など腸内常在菌であってしかもその75%が血中エンドトキシン（以下 Et）陽性であることから，血中からグラム陽性菌が検出された例でもその病像を支配しているのはグラム陰性菌であるといってよいであろう．すなわち消化器外科における感染症の焦点はグラム陰性菌であり，敗血症病態を発来させる因子としてその Et を重く見なければならない．

III エンドトキシン血症

1972—79年の8年間に教室および関連病院の入院患者で血中 Et 陽性となった症例は142例あり，そのうち128例（90.1%）は腹膜炎，胆道感染症，及び術後肺炎，尿路感染症，などの重症感染症である．その臨床症状としては，発熱，頻脈，呼吸促迫，発汗，といった敗血症症状が80—90%に見られるのは原疾患から当然のことと言えるが，さらに血圧低下，乏無尿といった循環障害による症状が約60%に，意識障害，四肢厥冷，などの重篤な末梢血流不全症状が40—50%に見られ，いわゆる細菌性ショックの病像を示すものが多いことが特徴である．

一般臨床検査では白血球増多，血小板減少，血清トランスアミナーゼ，BUN，の上昇，血清 Ca, P，の低下などが顕著であり，敗血症に基づく Et 血症の病態が，ショック，末梢循環不全あるいは肺，肝，腎，などをはじめとする諸臓器，組織の広汎な機能障害を含むものであることを示唆する．Et 血症全体の死亡率は45%である．

IV Hyperdynamic state の検討

雑種成犬8頭を用い，胆嚢管および胆嚢動脈を結紮した後，胆嚢内へ自己糞便約5g を注入し3日後に Swan-Gang カテーテルを用いてその血行動態を測定した．前値に比し心指数は 3.0±0.2→4.0±0.3l/min. m², 平均大腿動脈圧150±3→122±4mmHg, 総末梢抵抗3890±377→2326±271dyne, sec/cm⁵・m²（いずれも $p<0.01$），と心拍出量の増加，血圧下降，総末梢抵抗低下，というヒトの敗血症の初期に特徴的とされる hyperdynamic state に類似の病態を，1頭を除く7頭に再現することができた．なお左室1回拍出仕事指数はやや増加の傾向を示したものの有意差はなかった．またこの時点で全ての動物の血中から Et が検出された．

本実験モデルにおいて末梢組織のエネルギー需要の変化を知るために以下の検討を行った．まず血糖値は112±4→97±4mg/dl とわずかながら有意（$p<0.02$）の低下が見られ，敗血症患者にしばしば見られる低血糖を裏付ける結果を得た．また血中インシュリンは11.2±2.3→4.6±1.6μu/ml とさらに大幅な低下を示した（$p<0.05$）．しかし末梢組織への糖の取込みは，大腿動静脈間の血糖較差から見ると1.83±1.4→6.33±0.76mg/dl とむしろ増しており（$p<0.02$），末梢の糖需要の増加を示唆した．さらに各静脈間のアミノ酸濃度の比較から，筋蛋白分解の指標とされる phenylalanine，糖新生に関与する alanine の放出増加，直接酸化されてエネルギー源となる leucin, isoleucin, valine，など側鎖型アミノ酸の取り込み増加傾向が見られた．

V　血清補体価の変動

Ⅳの実験において血清補体価（CH_{50}）を腹膜炎作成の前後で比較すると，24.8±4.8→38.7±3.7CH_{50}/ml と明らかな（$p<0.05$）増加を示し，毒物に対する体液性防禦機構の動員が開始されていることを示唆した．一方敗血症患者86例を対象として CH_{50} を検討すると，Et 陰性の54検体は健康成人男子対照血清の 43±2CH_{50}/ml に対し45±2CH_{50}/ml とやや高い傾向を示したが，Et 陽性32検体は 37±3CH_{50}/ml と陰性検体より低い値を示した（$p>0.05$）．

Et に対する補体の反応のもう1つの面，すなわち anaphylatoxin の生成による過敏反応も細菌性ショックの病態を考える上に無視できない．ショック症状と補体活性化の関連を検討するため次のような症例の分析を行った．

15例の PTC 施行例を選び，PTC 造影操作の前後で患者の血液リムルステストと CH_{50} 測定を行った．その結果11例が造影剤注入後血中 Et が陽性となり，**図1**に示すように5例の血圧下降，悪寒戦慄などのショック症状を示した例は一過性の著しい CH_{50} 値の低下を伴った．同様に Et 陽性でありながら無症状で CH_{50} 値低下を示さなかった6例に比べ，この5例は事前の感染病悩期間が長く，症状も著しい傾向が見られた．すなわち Et による感作状態が準備されていたと考えられる．しかし全例敏速なショック治療により回復せしめ得た．

VI　敗血症に伴う低リン血症

図2は49歳主婦のS状結腸癌に対する切除吻合術を施行後の経過を示したものである．術後5日目頃から縫合不全による発熱と局所症状があり，直ちに再開腹しドレナージおよび吻合部空置を目的とする横行結腸瘻造設を行ったが，なかなか消炎せず，術後19日目より膿排出が増し，血中 Et が陽性となった．この頃から血清リン濃度が次第に低下し始め，同時に開始した絶食，高カロリー輸液がこれに拍車をかけ，輸液開始後3日目には0.6mg/dl と異常な低値を示した．これと期をいつにして呼吸困難，知覚障害，筋力低下，意識障害，など定型的な低リン血症症状の発現を見た．本例はリンの投与と呼吸循環に対する補助療法が成功して回復させ得たが，このような事例に遭遇したのをきっかけに，日常の術後管理上 Na, K, Cl，ほどには省みられていない血清無機リンの動向について検討してみた．

表2は教室における1973—75年の3年間の入院患者1546例中血清リン濃度が2mg/dl 以下となった症例の一覧でる．全89例のうち33例が開腹術後の一過性低リン血症であり，30例が重症感染症である．ことに後者は52例

図1　Serum CH_{50} level after PTC

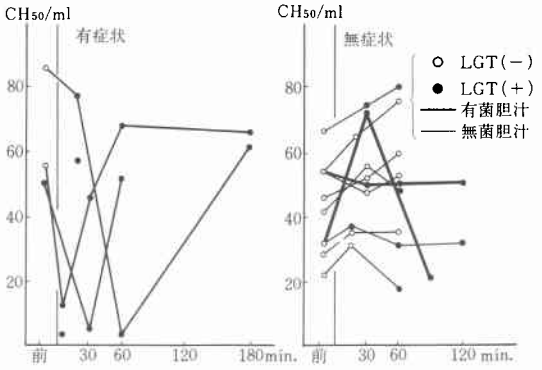

図2　S.T. No. 760086　49♀　RectosigmoidCa.

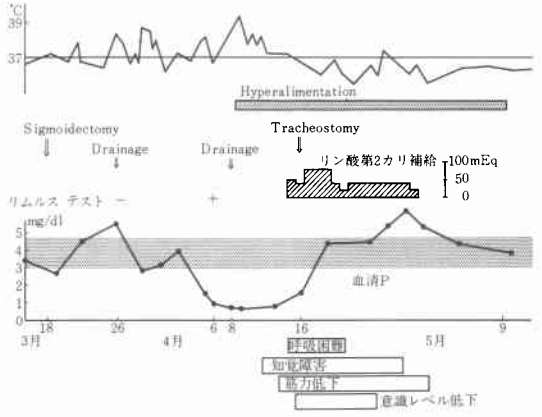

表2 胃切除後縫合不全症例の予後

	治療	1963～1967	1968～1971	1972～1975	1976～1978
部分切除	保存的	7(2)	2(1)	3(0)	11(0)
	再手術	15(4)	9(3)	11(5)	3(1)
全摘	保存的	4(2)	0(0)	5(1)	9(0)
	再手術	6(1)	1(1)	1(1)	1(1)

( ) 内は死亡例数

中30例，57.8%と発生率も高く，しかも critical level といわれる1mg/dl 以下の10例は全てこの中に含まれている．前者が手術後の回復，経口摂取の開始，と並行して濃度が上昇する一過性の低リン血症であるのに比し，敗血症のそれは遷延する傾向があり，とくに血清リンの回復の悪い例ほど予後不良である．

VII 考 察

侵襲の大きな手術の増加が術後感染症の発生頻度を大にしていることは明らかであるが，これらの大手術が老齢や低栄養，貧血，などいわゆる poo risk あるいは高血圧，動脈硬化，肝や腎の機能障害，呼吸器疾患，などの合併症を有する患者に施行されることが必然的に多く，手術侵襲そのものの大きさとともに，このような患者側の悪条件の術後感染症の発生および難治性に寄与していることに疑いは無い．

これらの感染症の起因菌は Altemeier[1] の指摘するように近年グラム陰性菌がその大部分を占めるようになってきた．実際に起因菌として頻度の高い菌種は平素生体と共生もしくは身近かに常に存在しており健康な生体には害を及ぼさない．それ故非病原菌あるいは弱毒菌などと称されて来た．こうした類の細菌が感染症の起因菌となるのは，opportunistic infection あるいは nosocomial infection，の条件を備える場合である．すなわち手術侵襲，各種消耗性疾患の合併，ステロイド，抗腫瘍剤，免疫抑制剤，などの長期投与あるいは放射線療法，などによる場合も含め一般に生体の細菌に対する抵抗性が弱体化すること，また常在菌の平穏な共生形態を毀すような変化，例えば抗生物質の濫用による菌叢バランスの変化もその1つであるが，胆石による胆汁の鬱滞，喀痰排出障害，のように分泌物の自然な排出が不十分となって細菌繁殖の温床を作る，手術時の組織汚染，カテーテル類など検査治療用器機やその操作を介して平素棲息していない組織への細菌の導入がなされる，などが感染症成立の条件である．このような条件下に起こる感染症は炎症巣が拡大しがちであり，膨大な細菌増殖が起こる．それに加えてその影響の全身的波及すなわち敗血症への移行がしばしば起こりがちである．

細菌や毒物に対する生体の抵抗力は，大きく2つの範疇に分けて考えられる．第一は侵襲による種々な程度の臓器，組織の機能障害にどれだけ耐えられるか，すなわち組織機能の予備力の問題である．しかしこの問題の対策に関しては近年の医学は多大な進歩を遂げた．優れた人工呼吸器による呼吸管理，人工腎，各種救急蘇生法や術後管理理論の発達などである．経口摂取不能患者への経静脈栄養法の応用もその1つである．**表2**は教室における胃切除後縫合不全症例数とその予後の年次推移を示したものである．その発生率は最近ほど寧ろ増加の傾向があるが，特筆すべきは死亡率の低下である．その理由としては早期診断と適切な処置ということも無視し得ないが，栄養補給法の確立とその積極的応用が成績向上に貢献していることは，死亡率の改善と応用開始の時期が一致していることから明らかである．

第2は細菌や毒物の侵入に対する生体個有の排除処理能である．しかしこれを具体的に表わす臨床的指標は未だに乏しい．この点に関して血中 Et 検出の意義を考えてみたい．血中に Et が検出されることは，敗血症の証明であるとともに患者の予後を示す重要な指標の1つである．それは単に血流を介して Et が全身に波及する，あるいは Et が現在の病像を支配している原因である，ということを示すのみならず，毒物を処理すべく本来生体が持っている排除機能の弱体化をも示す場合があるためである． Et 血症症例の死亡率45%はこうした敗血症の致死因子としての Et の役割を如実に示すが，一過性の Et に比し敗血症の経過中しばしば連続して Et が検出されるような持続的 Et 血症の予後がきわめて不良であるという臨床的事実がさらにそれを裏付けるものである．

Et が検出されるような敗血症の初期には，しばしば

その血行動態の特徴としていわゆる hyperdynamic state が注目される．イヌを用いた実験でこの事実を確認できた．この hyperdynamic state の成因についてはもっぱら炎症巣から産生される血管拡張因子が重視されるが，末梢血管拡張のみでは心拍出量が2～3倍にも増加する現象を十分には説明できない，この実験では末梢血流増大の理由を組織エネルギー需要の増大から来るものであることを立証した．すなわち低血糖は Et による肝からの糖放出減少と末梢での消費の増大によるものであり[2]，血中インシュリンはストレス反応に基づくカテコラミンの抑制作用によって低下するものと考えられ，糖取り込み増加とさらに筋蛋白の分解やアミノ酸の消費の増加が糖の不足を補っている現象ととらえられる．したがって hyperdynamic state は末梢組織のエネルギー需要の増大を補う代償生理反応であると考えられる．このような代償期における血清補体価は侵襲に対する十分な抵抗力を示し寧ろ平素より高値となり，それは補体の動員現象と推定される．これに対し多くの敗血症患者では補体価が低い．これは侵入した毒物に対する防禦反応としての補体活性化による消費，すなわち consumptive opsoninopathy[3] の状態を示している．しかしこの補体活性化に伴って生ずる anaphylatoxin が惹起する過敏反応も，広く臨床で見られる多様な細菌性ショックの症状の一部として顕著となる例が少くない．ウサギに Et を注射したさいの急激な初期血圧下降が CH_{50} の低下と密接な並行関係にあること，さらにウサギをあらかじめ感作しておくと，Et を注射したさいに抗原抗体反応が起ってこの現象がさらに著しくなることを渡辺[4] が報告しているが，PTC 造影時に見られるショックがこの事実と全く相容れるものであることを立証した．

敗血症における低リン血症の原因には，1つに絶食によるリンの補給不足とブドウ糖輸液にさいして細胞外液中のリンが細胞内へ移行する[5]，という現象がまず考えられるが，術後あるいは敗血症時の catabolism がもう1つの大きな要因と考えられる．体蛋白分解亢進の結果生じた分解産物は，リン酸塩，硫酸塩の形となり尿中に排泄される．侵襲下で尿中のリン排泄が増えるのはこのためである．またリンが糖代謝と密接な関係を有することから敗血症による糖代射異常がこの低リン血症発現に寄与しているであろう，との推論もある[6]．

いずれにせよ外液中のリン濃度が低下すると，実験的には 1mg/dl 以下になると，遊走細胞の機能と形態の維持ができなくなり，赤血球の変形と溶血，血小板破壊，白血球の走化性および貪食能の低下，などを来たし，貧血，出血傾向，感染あるいは毒素に対する抵抗力の低下が顕著になるといわれている[7]．また赤血球の2, 3 DPG 減少は酸素運搬能の障害を来たし，高エネルギーリン酸化物の減少，など様々な障害が生ずる．また本症例に見られる特異な神経症状は中枢神経細胞の浮腫が原因とされている[8]．このような低リン血症から発来する様々な障害は，敗血症の病態を考える上で決して無視し得ない，と同時に著しい低リン血症が敗血症における生体の抵抗力減退の1つの指標とも考えられる．

文　献

1) Altemeier, W.A., et al.: Changing patterns in surgical infections. Ann. Surg., **178:** 436—445, 1973.
2) 杉浦有重：エンドトキシンショック時の肝血行動態並びに糖代謝に関する研究．日外会誌, **79:** 453—471, 1978.
3) Alexander, J.W., et al.: Consumptive opsoninopathy, Ann. Surg., **184:** 672—678, 1976.
4) 渡辺千之，他：エンドトキシン血症における免疫学的機序の意義に関する研究．術後代謝研究会誌，**13**：66—71，1979.
5) Miller, M., et al.: Mechanism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects. J. Clin. Invest., **31:** 115—125, 1952.
6) Froesch, E.R., et al.: Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase. Amer. J. Med., **34:** 151—167, 1963.
7) Jacob, H.S., et al.: Hyperalimentation hypophosphatemia. Hematologic-neurologic dysfunction due to ATP depletion. Trans. Assoc. Amer. Physicians, **86:** 143—153, 1973.
8) Silvis, S.E., et al.: Paresthesias, weakness, seizures, and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. Gastroenterol., **62:** 513—520, 1972.