

敗血症における多臓器不全

札幌医科大学第1外科

江端 俊彰 小林 謙二 伝野 隆一
後藤 幸夫 戸塚 守夫 早坂 滉

MULTIPLE ORGAN FAILURE IN SEPSIS

Toshiaki EBATA, Kenji KOBAYASHI, Ryuichi DENNO, Yukio GOTOH,
Morio TOTSUKA and Hiroshi HAYASAKA

The 1st Department of Surgery, Sapporo Medical College

消化器外科領域では種々の原因により敗血症を併発し、敗血症性ショックに陥ることがある。敗血症に伴う多臓器不全は種々の治療に抵抗し、死亡率も高く、とくに注目を集めている症候群である。最近5年間で教室における敗血症は27例であり、25例は臓器不全を合併した。腎不全68%、DIC 48%、肝不全36%、肺不全32%、消化管出血28%であり、単発臓器障害では50%、多臓器障害では88%の死亡率を示した。多臓器不全は敗血症、敗血症性ショックとの関係が強く示唆されており、治療は各臓器不全に対する対症的治療と敗血症、敗血症性ショックに対するショック治療であり、多臓器不全に対する有効な治療および予防に関する研究が待たれる。

索引用語：敗血症，敗血症性ショック，多臓器不全，敗血症性ショックの治療

はじめに

消化器外科領域では種々の原因により敗血症を併発し、敗血症性ショックに陥ることがある。敗血症性ショックを引き起こすと生体が受ける器質的障害は極めて大きく、重篤な場合が多い。また、敗血症性ショックは不可逆性ショックに陥る場合が多く、種々のショック治療が行われているが、死亡率が高いのが特徴である¹⁾。

敗血症などに伴い重要臓器が機能不全に陥り、次々に他の重要臓器が機能不全を生じ、多くの場合、死の転帰をとる病態を多臓器不全 multiple organ failure (以下MOF)といわれている²⁾。単独臓器不全は治療法の進歩に伴い、治療成績は著しく向上してきたが、MOFは今日もなお種々の治療に抵抗して、とくに注目を集めている症候群である。ここでは敗血症とMOFについてわれわれの経験をもとに述べることにする。

肺血症と多臓器不全

1. 多臓器不全の発生原因

MOFの発生原因としてEiseman³⁾は1) severe

metabolic injury (出血、ショック、大量輸血)、2) clinical error (術中術後の合併症)、3) 敗血症を上げている。MOFは基盤に重症感染症が存在している場合に出現頻度が高く、MOF発生例の予後不良なことが理解できる。敗血症性ショック発生に合併するMOFはとくに予後不良と考えられる。

2. 多臓器不全の診断基準

MOFの診断はFry⁴⁾、Eiseman³⁾らの診断基準に従った。Fryは肺不全、腎不全、肝不全、消化管出血の4つを上げているが、予後を左右する重要因子であるDICも加え、5つとした。1) 肺不全：少なくとも5日間以上、呼吸器による補助呼吸を要するもの、2) 腎不全：血清クレアチニン値が2mg/dl以上のもの、3) 肝不全：血清ビリルビン値が2mg/dl以上で、GOT、LDHが正常の2倍以上のもの、4) 消化管出血：24時間以内に400ml以上の輸血を必要とするもの、5) DIC：血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下で、FDP 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、TEGで凝固線容障害のあるものとした(表1)。

3. 敗血症における臓器不全症例

最近5年間で札幌医大第1外科教室で扱った敗血症

表1 Definition of organ failure

| |
|---|
| Pulmonary failure — hypoxia that warranted respirator-assisted ventilation for at least five days. |
| Renal failure — a serum creatinine level of greater than 2 mg/dl. |
| Hepatic failure — a serum bilirubin level of greater than 2 mg/dl with elevation of the s-GOT and lactic dehydrogenase levels about twice normal values. |
| Gastrointestinal tract bleeding —the requirement of 400 ml of blood replacement therapy with 24-hour period. |
| D.I.C — FDP level of greater than 10µg/ml and thrombocytopenia $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ |

表2 Primary site in 27 patients with septic complications

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| peritonitis & intra-abdominal abscess | 11 |
| biliary infection | 10 |
| urinary infection | 2 |
| mesenteric vascular occlusion | 2 |
| strangulation of intestine | 1 |
| subcutaneous abscess | 1 |
| total | 27 |

Dep. of Surg. Sapporo Medical College(1978.1~1980.12)

は27例で、全例敗血症性ショックに陥った症例である。27例はすべて Limulus test (定性, 定量法) 陽性で、内訳は腹腔内感染症11例, 胆道感染症10例, 尿路感染症2例, 上腸間膜動脈血栓症2例, 絞扼性イレウス1例, 皮下膿瘍1例の27例である(表2)。Limulus testは1978年までは従来のゲル化反応による定性を行ってきたが、1979年からは MCA 合成基質を用いた新しい定量法を行い、微量検出が可能となった⁵⁾。

菌血症は27例中3例(11%)にしか検出できず、他の症例では胆汁, 腹水, 尿などにグラム陰性桿菌が検出されており、内訳は表3のごとくである。

4. 臓器不全の発生頻度

臓器不全は敗血症症例27例中25例(93%)にみられた。25症例中53の臓器障害を生じ、腎不全17例(68%), DIC12例(48%), 肝不全9例(36%), 肺不全8例(32%), 消化管出血7例(28%)であった(表4)。Sepsisでは腎不全を合併することが最も多く、DICも約半数に認められた。

単発臓器障害は25例中8例(32%), 二臓器障害は8

表3 Incidence of Gram-negative bacteria in various infections

| | |
|-------------------------------|----------|
| Escherichia coli | 3 |
| Klebsiella pneumoniae | 3 |
| Pseudomonas aeruginosa | 2 |
| Proteus vulgaris | 1 |
| Serratia liquefaciens | 1 |
| Enterobacter cloacae | 1 |
| Citrobacter freundii | 1 |

表4 Incidence and mortality of organ failure by organ system in sepsis

| System | No. of patients | No. Dead | Mortality % |
|---------------------------|-----------------|----------|-------------|
| Lung | 8 | 8 | 100 |
| Liver | 9 | 7 | 78 |
| Kidney | 17 | 13 | 76 |
| Gastrointestinal bleeding | 7 | 7 | 100 |
| D.I.C. | 12 | 9 | 75 |

表5 Incidence and mortality of multiple organ failure in sepsis

| Organ failure | No. of patients | No. Dead | Mortality % |
|---------------|-----------------|----------|-------------|
| 1 | 8 | 4 | 50 |
| 2 | 8 | 7 | 88 |
| 3 | 6 | 5 | 83 |
| 4 | 3 | 3 | 100 |
| 5 | 0 | | |

例(32%), 三臓器障害は6例(24%), 四臓器障害は3例(12%), 五臓器障害は0であり、MOFは25例中17例(68%)にみられた(表5)。

5. 臓器不全の死亡率

各臓器障害による死亡率は、DIC12例中9例(75%), 腎不全17例中13例(76%), 肝不全9例中7例(78%), 肺不全8例中8例(100%), 消化管出血7例中7例(100%)であった(表4)。肺不全, 消化管出血は敗血症においては単独に臓器不全に陥ることは少なく、また、敗血症性ショックの後期に肺不全, 消化管出血に陥る場合が多いため死亡率が高いものと思われる。

次に臓器障害の数と死亡率は、単発臓器障害では8例中4例(50%), 二臓器障害は8例中7例(88%), 三臓器障害は6例中5例(83%), 四臓器障害は3例中3例(100%)であった(表5)。二臓器以上のMOFで

は17例中15例、88%の死亡率であり、単独臓器障害による死亡率50%と比較しても極めて高率を示した。

6. 典型的な多臓器不全症例

1) 症例1. 71歳, 女性.

昭和51年に直腸癌にて腹会陰式直腸切除術を施行, 昭和55年に局所再発にて腫瘍を摘出, 術後膀胱腔瘻となり, 昭和56年2月に腎瘻設置術を行った。腎瘻設置術後1カ月後頃より尿路感染症を発症し, 起因菌として *Enterobacter cloacae* が検出された。BUN 57mg/dl, 血清クレアチニン3.9mg/dl となり腎不全を発症し, さらに血清総ビリルビン値が5.9mg/dl, GOT 106, LDH 1018となり肝不全を発症し, 血小板数 $7.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$, FDP 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となりDICによる出血傾向も出現した。敗血症性ショックとなりさらには肺不全を併発し, 人工呼吸器による補助呼吸, その他種々のショック治療を行ったが死亡した。Limulus test 陽性で600 pg/ml 検出された。本症例は尿路感染症より敗血症, 敗血症性ショックを発症し, 腎不全, DIC, 肝不全, 肺不全のMOFを併発した症例であった。

2) 症例2. 43歳, 男性

昭和55年7月頃より心窩部痛があり, 汎発性腹膜炎の診断にて当科へ転科, 開腹術により胃癌の穿孔による腹膜炎であった。術後3病日目にショックに陥り, 消化管よりの出血, FDP 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 血小板数 $9.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ となりDICによる出血傾向, さらにBUN 100 mg/dl, 血清クレアチニン2.7mg/dl の腎不全となり, 血清総ビリルビン2.2mg/dl, GOT 117の肝不全をも併発し, 種々のショック治療を行ったが死亡した。Limulus test 陽性で1357pg/ml 検出された。本症例も腹膜炎による敗血症性ショックに陥り, DIC, 消化管出血, 腎不全, 肝不全のMOFを併発した症例であった。

3) 症例3. 26歳, 男性

急性虫垂炎にて虫垂切除術, 術後腹腔内膿瘍にて排膿, さらに皮下膿瘍を発症し, 敗血症性ショックに陥った。BUN 49mg/dl, クレアチニン2.0mg/dl と腎不全を併発したが, ショックより離脱し軽快した。膿瘍よりグラム陰性桿菌 *Citrobacter freundii* が検出され, Limulus test 陽性 (32ng/ml) であり, 本症例は敗血症性ショックによる単独臓器不全より回復した症例である。

4) 症例4, 44歳, 男性

心窩部痛, 嘔吐の急性腹症にて開腹, 上腸間膜動脈血栓症の診断にて小腸切除, 術直後より敗血症性ショックとなり, 血小板数 $8.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$, GOT 1000,

GPT 197, LDH 1500, 消化管出血を併発, さらにBUN 83mg/dl, 血清クレアチニン6.4mg/dl の腎不全をも併発して死亡した。Limulus test 陽性で, 本症例は上腸間膜動脈血栓症より敗血症性ショックを発症し, MOFにて死亡した症例であった。

5) 症例5. 76歳, 男性

5カ月前に胃癌にて胃全摘, 術後経過良好にて観察。突然, 腹痛, 嘔吐のイレウス症状があり, 敗血症性ショックに陥った。開腹術では索状物による絞扼性イレウスであったが, 術後, FDP 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, TEGにてDIC, BUN 35mg/dl, 血清クレアチニン2.1mg/dl の腎不全を併発して死亡した。Limulus test 陽性で, 本症例は絞扼性イレウスによる敗血症性ショックを発症し, DIC, 腎不全のMOFにて死亡した症例であった。

7. 敗血症, 敗血症性ショックにともなう多臓器不全の治療

MOFは敗血症, 敗血症性ショックとの関係が強く示唆されており, MOFは敗血症, 敗血症性ショックの一面と考えられる。MOFの治療は各臓器不全に対する対症的治療と敗血症, 敗血症性ショックに対するショック治療と考えている。ここではわれわれが行っている敗血症, 敗血症性ショックに対する治療とMOFを併発した場合の治療, 将来の治療の展望について述べたい。

敗血症性ショックはグラム陰性菌の感染(胆道, 腹腔内, 尿路, 子宮内, その他), 腸内細菌由来のエンドトキシン(イレウス, 腸間膜動脈血栓症など), RES機能の障害(末期癌, 白血病など)などにより発症する⁹⁾。敗血症性ショックの治療はまず第一にショックからの離脱とともに感染巣に対する外科的処置である。それには敗血症性ショックの早期発見をはかることである。初期症状は悪寒寒慄, 体温の急上昇, 暖い紅潮した皮膚, 四肢末梢ではcyanosis, 精神錯乱, 頻脈, 過呼吸などの臨床症状を呈し, 中心静脈圧上昇, 高心拍出量, 低末梢血管抵抗, 軽度血圧低下の循環動態にあり, さらに血小板減少, 高血糖のhyperdynamic stateを呈する¹⁾。この時期に適切なる治療, すなわちステロイドの大量投与, hydrocortisone 50~100mg/kg か dexamethasone 2~4mg/kg を one shot 静注, 感染巣の除去, 抗生剤, グロブリン製剤の投与, さらにキニン生成を抑制する aprotinin⁹⁾, FOY⁹⁾の投与, 循環動態の改善をはかるべく dopamine⁹⁾を使用している。また最近ではいくつかの抗ショック作用を呈する還元型グルタチオン¹⁰⁾をも投与, さらに強心剤, 利尿剤も併用し

ている。

MOFに対する治療として肺不全(ARDS)ではPEEPによる適切な機械的人工呼吸を行い¹¹⁾、腎不全に対してはfurosemide 20~100mg 静注し、効果がないうときは20% mannitol 50~100ml 静注する。しかしMOFを合併したもので、できるだけ早期に人工透析を行うべきである。肝不全に対してはとくに薬物療法の適応はないと考えられるが、GI(glucagon-ilsulin)療法は今後の課題であろう¹²⁾。消化管出血はstress ulcerによるものであるが、これに対する治療は、制酸剤の大量投与、さらにH₂-receptor antagonistであるcimetidineの投与も有効と考えている¹³⁾。DICの診断がつけば、heparin 5000単位を1日4回、aprotinin 100~150万単位かFOY 1000mg/日を使用している。将来はantithrombin III¹⁴⁾の投与も可能と考えている。

敗血症、敗血症性ショックにしても、またそれに併発するMOFの治療もとくに有効なものはなく、新しい治療法が待たれる所である。平沢はATP-MgCl₂¹⁵⁾を用いてRESの賦活を行っている。われわれは活性炭を用いたdirect hemoperfusionによりエンドトキシンを直接吸着することを行っているが、臨床応用、その他の問題も残っている¹⁶⁾。またresin¹⁷⁾による吸着や交換輸血¹⁸⁾なども試みられている。また、敗血症性ショックでは副腎は重要な役割を示しており、glucocorticoidだけでなくmineralcorticoidであるaldosteroneも抗ショック作用を呈することが知られており、今後の問題である¹⁹⁾²⁰⁾。

おわりに

敗血症、敗血症性ショックとMOFにつき、最近5年間にわれわれの教室で経験した症例を検討し、その関係とMOFの発症、予後について述べた。また、敗血症性ショックそれに合併するMOFの治療の実際と、将来の治療の展望についても述べた。敗血症に伴う臓器不全の予後は単独臓器不全例では比較的予後良好であるが、MOFでは種々の治療に抵抗して予後不良である。MOFは今後ますます増加する傾向にあり、MOFに対する有効な治療および予防に関する研究が待たれるところである。

文 献

- 1) 早坂 滉, 江端俊彰: エンドトキシンショックの臨床的特殊性. 日本臨床, 38: 1875-1878, 1980.
- 2) Baue, A.E.: Multiple, progressive, or sequential systems failure. Arch.Surg., 110: 779-781, 1975.
- 3) Eiseman, B., Beart, R., Norton, L.: Multiple

- organ failure. Sug. Gyn. Obst. 144: 323-326, 1977.
- 4) Fry, D.E., Pearlstein, L., Fulton, R.L. et al: Multiple system organ failure. Arch. Surg. 115: 136-140, 1980.
- 5) 小林謙二, 伝野隆一, 江端俊彰ほか: MCA合成基質を用いた新しいエンドトキシン定量法の検討. 織田敏次, 山本祐夫編, エンドトキシン血症の病態. 東京, 羊上社, 1981, p 27-33.
- 6) 早坂 滉, 江端俊彰: 外科的感染症とエンドトキシンショック. 最近医学, 35: 529-534, 1980.
- 7) 江端俊彰, 長内宏之, 小林謙二ほか: エンドトキシンショックにおけるステロイドと蛋白分解酵素阻害薬の併用について. 麻酔, 27: 463-466, 1978.
- 8) 江端俊彰, 小林謙二, 伝野隆一, ほか: エンドトキシンショックにおけるPGE₁とFOYの効果. 現代医療, 12: 366-368, 1980.
- 9) 田頭 勲, 千葉哲男, 西邑昌男: Dopamineの臨床的検討. 麻酔, 26: 471-476, 1977.
- 10) 江端俊彰, 小林謙二, 後藤幸夫ほか: エンドトキシンショックにおける還元型グルタチオンの効果. 麻酔, 29: 637-640, 1980.
- 11) 寒川昌明: 治療の実際. 一外傷とmultiple organ failure一. 臨床外科, 36: 765-772, 1981.
- 12) 武藤泰敏, 橋本 修, 川出靖彦ほか: 意識障害とその対策一肝性脳症一. 内科, 44: 584-493, 1979.
- 13) McDonald, A.S., Steele, B.J., Bottomley, M.G.: Treatment of stressinduced upper gastrointestinal hemorrhage with metiamide. Lancet, 1: 68-70, 1976.
- 14) 青木延雄, 吉田信彦, 山中桓夫: アンチトロンビンIII濃縮分画によるDICの治療. 青木延雄, 松田保, 森 亘, 玉熊正悦編, DICとその岡辺. 東京, 医歯薬出版, 1980, p 268-273.
- 15) 平沢博之, 田畑陽一郎, 大川昌雄ほか: ATP-MgCl₂およびglucose投与によるsepsisの治療, 一とくに肝細胞内ATP levelおよび細胞内皮系機能の変化を中心に一. 日外誌, 80: 164-172, 1979.
- 16) 江端俊彰, 小林謙二, 伝野隆一ほか: エンドトキシンショックにおける活性炭血液灌流について. 麻酔, 29: 542-546, 1980.
- 17) Nolan, J.P., McDevitt, J.J., Goldmann, G.S.: Endotoxin binding by charged and uncharged resins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149: 766-770, 1975.
- 18) 山崎洋次: エンドトキシンショックに対するarterio-venous line 交換輸血療法の実験的研究. 日小外誌, 16: 1027-1046, 1980.
- 19) Ebata, T., Hayasaka, H.: Effects of aldosterone and dexamethasone on blood chemical mediators in endotoxin shock. Jpn. J. Surg. 9: 79-85, 1979.
- 20) 江端俊彰, 小林謙二, 伝野隆一ほか: エンドトキシンショックにおける副腎の変化. 救急医学, 5: 929-933, 1981.