

腸内細菌による敗血症におけるオプソニン活性 低下の意義とその治療法

東京大学第1外科

石山 賢 玉熊 正悦
渡辺 千之 望月 英隆

DETERIORATION OF OPSONIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH SEPSIS CAUSED BY ENTERIC FLORA

Masaru ISHIYAMA, Shoetsu TAMAKUMA, Chiyuki WATANABE and Hidetaka MOCHIZUKI
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

索引用語：オプソニンインデックス，腸内細菌による敗血症，血漿療法

I. はじめに

近年術後の感染性合併症の感染巣から臨床的に分離される細菌は腸管内常在ないし類縁のグラム陰性菌がその大勢を占める傾向となっている。教室の症例では分離された菌株の77%がこれらの菌種であり、その他23%のグラム陽性菌のうちでもそのほとんどがEnterococcus,あるいはcoagulase陰性Staphylococcusなどの腸内常在菌であり、その場合グラム陰性菌との混合感染の形となっていてcoagulase陽性Staphylococcus, Streptococcusなどの単独分離はわずか8%に過ぎない¹⁾。すなわち消化器外科領域の感染症の超因菌のほとんどがグラム陰性菌であるといつてよい。

これらの菌種は平素人体の腸管内を始め身体各所に常在しており、また一時的に体内へ侵入しても無制限な増殖は通常阻止され特異的な感染症を発症せしめるには至らない。しかしこのような侵入力、毒力ともにいわば弱い細菌が今日の感染症の超因菌として頻度が高く、しばしば致死的な敗血症病態を招来して外科領域における手術および治療成績を悪化させる大きな要因となっているのは事実である。その理由としては細菌の侵襲に対する宿主側の抵抗力の低下があげられる。またその点への配慮を欠けばいかに優秀な制菌薬剤による精力的な治療も一方的となり効果が半減する。著者らは最近1年間の術後症例を対象として感染に対する抵抗力の変化を古典的液性免疫という観点か

ら検討し、動物実験においては人工的にオプソニン活性を低下させた動物の腹膜炎の病態を分析してその意義と治療法に関する考察をしようとするものである。

II. 対象と方法

(1) 最近1年間の教室の手術症例を対象として術前術後の血清オプソニン活性の変動を測定した。方法は被検血清に一定量の健康人白血球と細菌(E. coli 075株)を混じり37°C, 3時間 incubateし、残った細菌を培養算定、前値との差から貪食された細菌数を計算、健康人血清での貪食細菌数との比からオプソニン指数(OI)を求めるHirsch-Straussらの方法²⁾を用いた。

(2) コブラ毒活性因子(CVF)を注射してオプソニン活性を低下させたモルモットの腹腔内にE. coli NIHJ-JC₂株を10⁸コ注入して作る実験的腹膜炎において以下の検討を行った。

(2)-1. 対照モルモットに対する死亡率の比較

(2)-2. 細菌にTSB培地を加えて注入して作った腹膜炎における死亡率の検討

(2)-3. この細菌に抗菌力を有するセフェム系抗生剤60mg/体重kgを同時投与した場合の死亡率に与える影響

(2)-4. 体重100g当り1.35mlの新鮮モルモット血漿を投与した時の治療効果

III. 結果

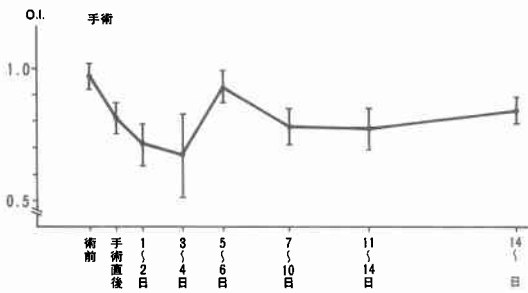
(1)-1. 術後順調に経過した20症例の44検体を対照として、血中エンドトキシン陽性となるような感染性の術後合併症を発生した19例の33検体のOIを比較するとその平均値は前者の0.96±0.44に対し、後者は0.77±0.27と明らかに低値を示した(P<0.01)。

※第20回日消外会総会シンポジウム
外科的消化器疾患と腸管内細菌

(1)-2. 手術侵襲のオプソニン活性に与える影響を検討するために15例の胃切除、乳癌手術症例と13例の食道及び膵頭十二指腸切除手術症例の術前および術後14日間にわたるOIの経日的変動を追ってみると、比較的侵襲の少ないと思われる前者群では術後1~4日の間に一過性のOI低下の傾向がみられるが術前値との有意差はない。ところが侵襲の大きい手術を行った後群では術後1~4日にみられる同様なOIの低下が著しく、術前値より有意差をもって低かった(図1)。

(1)-3. 症例1: 51歳女性で胃癌再発によるイレウ

図1 手術侵襲と Opsonic index (食道, 膵, N=13)

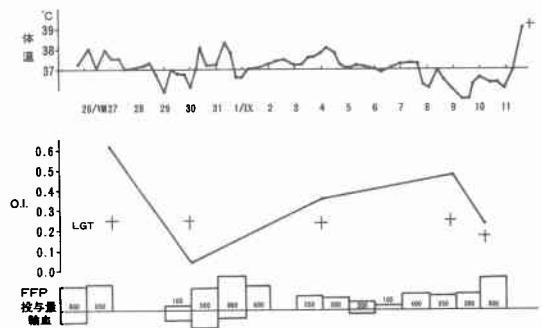


ス末期の状態、頻回の嘔吐、腹痛があった。39°Cに及ぶ敗血症様の弛張熱が1ヵ月続き、栄養状態が次第に悪化するにつれOIが並行して低下し最終的には正常人の約半分の0.52にまで至った。OIとともに同様な方法で測定した好中球機能指数(NFI)も著しい低下を示した。死後剖検では癌の腹膜播種とともに、肉眼的にははっきりした腸管の穿孔はないのに高度の汎発性腹膜炎の状態がみられた。

症例2: 71歳女性。悪性リンパ腫に対するヴァインクリスチン、エンドキサン、マイトマイシンC、ブレドニンのいわゆる4者併用療法が9週間にわたり強力に行われた結果、原病巣がほとんど消失するに至ったが、治療の終了頃から38°Cの発熱とショック症状を発症した。救急部へ転科し集中治療を行ったが、約2週間の経過中血中エンドトキシンはほぼ常に陽性で、腎障害、呼吸障害が進行して救命し得なかった。本例の死戦期における血清のOIは図2にみられるごとく0.04~0.61と著しく低い値であった。

症例3: 70歳男性、食道癌治療のため4,000radのX線術前照射を行い、その後開胸開腹による食道切除術が施行された。本例は術後2日目にOIが0.43と健康人の1/2以下の値を示したが順調な術後経過と並行してOIも回復した。

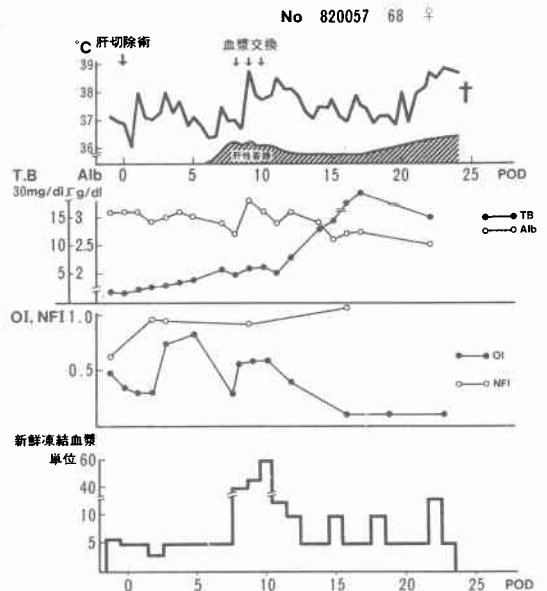
図2 No. 81137 (救急) 71 ♂ 悪性リンパ腫



症例4: 71歳女性、総胆管癌に対する膵頭十二指腸切除術を施行した。肝の蛋白合成能の示標とされる血清コリンエステラーゼおよびアルブミン値が術後一過性に低下し、これに並行してOIが低下を示した。これに対し新鮮凍結血漿の大量輸注、それに続いて1日1,500Cal程度の経静脈栄養によってOIは回復しその維持ができ、術後経過も順調な好結果を得た。

症例5: 68歳女性。肝硬変症を伴った原発性肝癌の破裂に対し救急手術で肝左葉外側区域切除を施行した。術後血清トランスアミナーゼの上昇、アルブミン低下、黄疸の発現など肝障害が表われ、6日目頃からSherlockの分類によるIV度に及ぶ重症の昏睡に陥いった。これに対し血漿交換療法を行って昏睡はIII~II度にまで回復したが、結局完全な効果は得られず肝不全の進行により死亡した。本例では図3に示すご

図3



とく好中球の貪食能(NFI)が比較的保たれているにもかかわらずOIが著しい低下を示しているのが特徴である。大量の交換血漿による一時的な上昇も維持できず血漿療法に限界を示すとともに、オプソニン活性の維持に肝機能が重要な役割を果たしていることを示唆する事例である。

(2) 動物実験

コブラ毒活性因子(CVF)を20単位投与されたモルモットは補体が消費され24時間後にはOIが0.2以下となりその状態が72時間以上持続する³⁾。このモルモットに

(2)-1. E. coli NIHJ-JC₂ 株の生理食塩水浮遊液を平均 2.7×10^8 コ腹腔内注入して7日間の死亡率を対照群と比較すると、対照群の20%に対しCVF処理動物は33%と高い傾向があるが有意の差はなかった。動物屍体の解剖所見では浸出液、膿汁の貯溜など腹腔内に典型的な腹膜炎の徴候はみられず、肝や腸管領域の鬱血、肺の出血壊死などちょうどエンドトキシン投与で死亡した動物の剖検所見に似た肉眼所見を呈した。なお細菌浮遊液注入後3時間での両群動物の腹水1 ml中細菌数は対照群が注入時より1/10~1/100と減少しているのにCVF処理群では逆に100倍ほど増加していた。

(2)-2. 同じく 1.1×10^8 コの細菌浮遊液に加え増菌用TSB培地5 mlを腹腔内へ注入して同様に7日間の死亡率を比較すると図4に示すごとく対照モルモットの死亡率14%に比べCVF処理群は55%と高い死亡率($P < 0.05$)を示した。死亡した動物の腹腔内は両群ほぼ同様で灰白色の膿汁が3~5 ml存在し、腹腔内臓器の漿膜には黄白色の膿苔が散在附着し顕著な汎発性腹膜炎の所見であった。この膿性腹水1 ml中の細菌数は $10^{11} \sim 10^{13}$ コと注入時より大幅に増加してい

た。一方生存群を7日目に屠殺してみると腹腔内は膿性腹水、膿苔などはほとんどみられず、遺残細菌も $0 \sim 10^2$ コ/mlと減少しておりほぼ自然治癒といつてよい状態であった。5例の生存モルモットの血液リムルステストは全て陰性であった。

(2)-3. 同じ実験モデルを用いてこの細菌に抗菌力を有し、特に殺菌力が強いとされているセフエム系抗生剤のヒトに対する常用量60mg/kg(体重)を同時に腹腔内投与してその治療効果をみた。その結果、7日間の死亡率はオプソニン活性低下群では81%と抗生物質を投与しなかった前記群よりむしろ高いという結果であった。対照群の死亡率は28.6%でこれも抗生物質非投与群の14.3%より高い傾向があるが有意差はなかった。死亡した動物の腹腔内は同様な汎発性腹膜炎の所見であったが、膿性腹水中の細菌数は $10^3 \sim 10^4$ コと減少していた。

(2)-4. CVF処理をしてオプソニン活性を低下させたモルモットに治療として体重100g当り1.35mlのモルモット血漿を静注するとOIは0.1以下から0.5程度にまで上昇する。これにE. coli 0.75株を 10^7 コ腹腔内注入して3時間後の腹水中の細菌数を算定すると、血漿投与を行わなかった群では $10 \sim 10^2$ 倍程度増菌するのに対し、血漿投与群では逆に 10^2 倍減少するという細菌のクリアランス促進効果がみられた。またこの実験では24時間死亡率を比較すると血漿非投与群が全例死亡に対し投与群では55%と改善効果を得た($P < 0.05$)。

IV. 考 察

貪食細胞が機能を発揮する上に必要な血漿中のオプソニン活性は感染防御に重要な役割を演じているが、その活性が低下する原因として、感染の進展あるいは血中エンドトキシンの作用によるオプソニン因子の消費、手術、抗腫瘍剤、放射線などの侵襲があることは以上の症例の検討からも明らかである。その上低栄養、肝の蛋白合成能の低下があると消費されたオプソニン因子を補充できず、オプソニンの減少の原因となる。例えば血清アルブミン値とオプソニン指数の関係を検討してみると、図5に示すごとく有意の相関がある。このような患者の対策には新鮮凍結血漿の投与や経静脈高カロリー輸液によるオプソニン成分や栄養の補給が効果を示す。しかし症例2や症例5のように極端なオプソニン活性の低下を来たすような原因を排除できない場合や、重症の肝機能不全といった例ではそれも限界がある。

病原微生物に対する生体側の防御能には、組織内へ

図4 TSB培地+E. coliを腹腔内注入したモルモットの死亡率

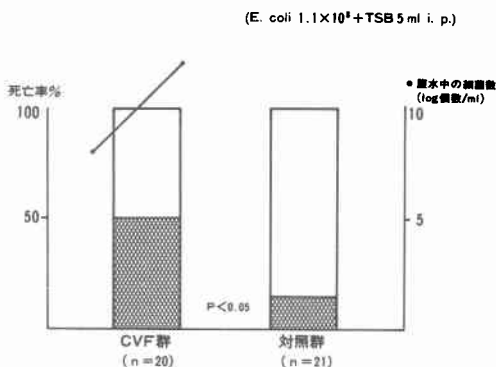
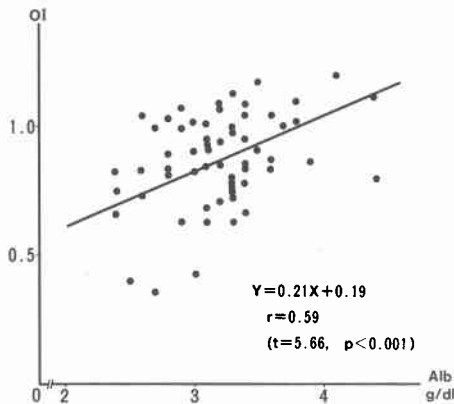


図5 血清 Alb とオプソニン活性



の侵入を阻止する上皮の壁、微生物が1カ処に停滞して増殖するのを防ぐように絶えず流れて外へ排出する各種分泌腺の働きなど物理的な機構の他に、一旦体内に侵入した微生物を殺したり、取り除いたり、その毒素を中和したりする重要な機能がある。E. coli を始めとする腸内常在の細菌あるいは類縁のグラム陰性菌はもともと侵入力、毒力が弱く生体に侵入しても仲々感染を発生しない。本動物実験(2)-1においてみられたように、 10^8 コというかなりの量の生菌生理食塩水浮遊液をモルモットの腹腔内に投入してもヒトの細菌性化膿性の汎発性腹膜炎のような腹腔内病変を起し難い、それは健全な腹膜上皮が存在し、多核白血球、macrophage などの貪食細胞が機能していればこれらの細菌はむしろ排除されるという感染防御の方向に進むためであり、感染が起るには例えば化学的あるいは物理的な損傷が腹膜上皮や腹腔内臓器にあったり、組織の血流不全、更に進んで壊死組織が存在したり、本実験の(2)-2で行った TSB 培地の同時注入のような細菌の増殖し易い環境を作ってやるのが条件である。しかもその上に細菌やその毒素を除去する各種貪食細胞が十分機能するために必要なオプソニン活性の低下があれば(2)-2の結果が示すごとく感染の進展が促進されしかも致死率が高い。

血漿中の特異抗体、補体、非特異的なオプソニン蛋白などから成るオプソニンが、感染発症、敗血症への進展にどの程度の役割をもって防御に関与しているか、また起因菌の種類によってその重要性が異なるか、など解明されていない点も多い。しかし少なくとも E. coli を始めとするグラム陰性菌の感染症の防御につい

てはかなり重要な意味を有していると考えられる。第1に実験(2)-1, (2)-2みられるごとく腹膜炎発症に関してオプソニン活性の低下は、腹水中細菌のクリアランスを低下させること、第2に同量の細菌注入で死亡率を高めること、から腹腔内での細菌増殖および化膿性炎症への進展、さらには敗血症すなわちその毒性の全身的波及によって動物を死に至らしめる上に大きな要因となっていることを示すものである。

実験(2)-1において腹腔内の炎症性病変が左程でないのに動物が死亡するのはむしろエンドトキシン of 致至毒性が強く表われたものと推定され、肺、内臓領域の肉眼的剖検所見は精製したエンドトキシンを投与した動物のそれとほとんど同様である。オプソニン活性の低下はエンドトキシンの毒性に対しても防御能の弱体化として表われ、それは補体コンポーネント欠落動物のエンドトキシンに対する感受性増大といった諸報告とも一致する現象である。

進行したグラム陰性菌感染症は大規模な炎症性化膿巣と大量のエンドトキシンを含む膿汁の存在が生体の生理機能を破綻に導く。膿汁の中に含まれる細菌は生菌も死菌も同様なエンドトキシン活性を有する。実験(2)-3にみられた結果は、不適切な殺菌がむしろ動物の死亡率を高めることを示している。このことはオプソニン活性が低下している生体にあっては大量の細菌が存在している時、原因菌の制圧のための強力な抗生剤投与方法が不適切であれば逆に細菌の致死毒性を引き出してしまうことを示唆しており、実際の患者の治療に当たっても考慮する必要がある。

オプソニン活性の低下した患者の治療には、オプソニン成分を消費する原因となるような諸侵襲を排除することが第一であるが、積極的に新鮮な健康人の血漿を投与する方法がかなり有効であることが分った。さらに経静脈高カロリー輸液、強化栄養なども行うべきであろう。血漿投与はかなりの量を要するが、近い将来血漿中のオプソニン成分の単離が行われ有効成分の製剤化が行われれば治療がやり易くなるであろう。

文 献

- 1) 石山 賢ほか：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。日消外会誌 13：957-960, 1980
- 2) Hirsch JG, Strauss B: Studies on heat-labile opsonin in rabbit serum. J Immunol 92: 145-154, 1964
- 3) 渡辺千之ほか：救急患者の免疫療法の現況。救急医 6: 527-531, 1982