

会長講演

消化器外科と septic shock

札幌医科大学第1外科
早 坂 滉

SEPTIC SHOCK IN GASTROENTEROLOGICAL SURGERY

Hiroshi HAYASAKA

First Department of Surgery, Sapporo Medical School

Septic shock はわれわれがしばしば経験し、その治療に難渋するものであるが、その本態を極めんとし病態生理について検索した。ここではわれわれの実験を中心としてその結果について述べた。

種々の検討結果からはその反応はエンドトキシンの直接作用であるとの結論は得られず、二次的な作用とみなされたが最近の研究では直接作用があるのかごとき結果も得ている。また外因性エンドトキシンの他内因性エンドトキシンの重要性、リンパ液の介在などについても述べた。

索引用語：内因性エンドトキシン, hyperdynamic state, chemical mediator, 上腸間膜動脈結紮, 上腸間膜静脈結紮

はじめに

消化器外科領域で septic shock を経験することはまれとはいえ、われわれは常にその危険にさらされているが、ひとたびこのショックに遭遇するとその処置に難渋するものである。私は長年この septic shock に注目し、とくにその病態生理につき研究を重ねてきた。ショックの起こるのはエンドトキシン (Endotoxin: 以下 ET) の直接作用であるのかあるいは間接作用であるのか、出血性ショックとの差はどこにあるのか、外因性 ET のみでなく内因性 ET がショックにかなり関与しているのではないかと、また、target organ は何であるのかなどの幾多の問題点があり、われわれの検討でも未だほんの一部しか解明出来ていないがここにその一端を述べることにする。

I. Septic shock の臨床

Septic shock は種々の原因により発生するが、われわれがもっとも多く経験するのはグラム陰性菌の感染にもとづく ET による場合であり、呼吸器感染症、腹腔内感染症、胆道、尿路、子宮内感染症などに併発する。また、腸内細菌叢に由来する ET により発症する

ものがあるが、これは腸内の ET が種々の疾患で門脈系に入り、肝での網内系機能低下のため貧食されずに血中に出現したり、腹腔内に漏出して吸収されたり、リンパ系により血中に出現することが考えられる。これらの疾患に腸閉塞症、肝硬変症、上腸間膜動脈血栓症、門脈圧亢進症などがある。一方、網内系機能の障害、すなわち免疫能の低下時にも septic shock がみられる。これは末期癌、白血病、悪性リンパ腫などに併発する場合である。このように septic shock は種々の原因により発生することが判明している。

次にわれわれが経験した septic shock の臨床例について検討してみた。臨床症状では高心拍出量、低末梢血管抵抗を示す hyperdynamic state に悪感戦慄、体温上昇、暖い紅潮した皮膚、精神症状、頻脈、また過呼吸の症状を示す。ショックがさらに進行すれば、一般に云うショック症状、循環状態では低心拍出量、高末梢血管抵抗の hypodynamic state に移行し、皮膚蒼白、四肢冷感、cyanosis 乏尿の症状を呈する。このように septic shock では2種の相反する循環動態を呈するのであるが、この hyperdynamic state は他のショックにみられない特有の状態である。

1975年1月から1984年12月までの10年間でわれわれの教室では3637例の開腹術を施行しているが、その合併症としての septic shock を41例 (1.12%) 経験して

※第26回日消外会総会

<1985年11月12日受理> 別刷請求先：早坂 滉

〒060 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学
第1外科

表1 敗血症性合併症を伴った41症例の原発部位

intra-abdominal infection	16
biliary infection	16
intestinal obstruction	3
mesenteric vascular occlusion	2
urinary infection	2
malignant lymphoma	1
subcutaneous abscess	1
total	41

Dept. of Surgery, Sapporo Medical College & Hospital
1975. 1 ~ 1984. 12

表2 単独臓器障害と死亡率

Organs	Total No. (%)	No. Dead
Kidney	6	2
Lung	4	1
Liver	1	0
D.I.C.	1	0

Dept. of Surgery, Sapporo Medical College & Hospital
1975. 1 ~ 1984. 12

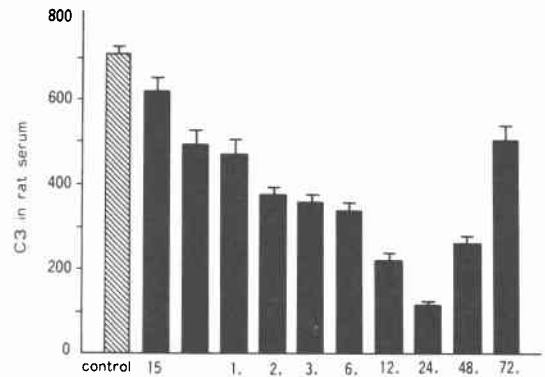
表3 敗血症中の MOF 発生頻度とその死亡率

Organ failure	No. of patients	No. Dead	Mortality %
One organ	12	3	25.0
Two organs	12	6	50.0
Three organs	7	5	71.4
Four organs	5	5	100
Five organs	2	2	100

Dept. of Surgery, Sapporo Medical College & Hospital
1975. 1 ~ 1984. 12

いる。その内訳をみると腹腔内感染症16例、胆道感染症16例、腸閉塞症3例、上腸間膜動脈血栓症2例、尿路感染症2例、悪性リンパ腫1例、皮下膿瘍1例である(表1)。

41症例中38例に臓器機能障害を示している。ひとつの臓器障害 single organ failure (SOF) は腎と肺に多いが25%の死亡率であるのに対して multiple organ failure (MOF) では障害臓器数が多くなるにしたがい、死亡率は上昇し4臓器以上では100%となり、平均69%の死亡率であり、したがって septic shock に起因する MOF は重篤であり予後が悪いと云える(表2, 3)。

図1 ローレルロケット免疫電気泳動による補体(C₃)

II. 病態生理

次に septic shock の病態生理につき、教室での研究を中心に述べることにする。

1. 補体

Septic shock では補体系、カリクレン-キニン系、凝固線溶系が関与しているが、ET 投与後の CH₅₀ の変化をみると alternative pathway と同様の経過をとり、classical pathway では変化が少く、ET 投与後24時間でも対照群との有意差はなかった。また C₃ は ET 投与後15分後より低値をとり、24時間では最低となり、以後生き残った動物だけが上昇をみている(図1)。これより C_{3a}、C_{5a} なる anaphylatoxin が産生され、mast cell や血小板などに作用し、chemical mediator を放出する。

2. chemical mediator

流血中の ET は RES の防壁を通り白血球、血小板と作用し、ここに chemical mediator を遊離するといわれる。われわれは家兎を用い ET 投与後の血漿ヒスタミン、セロトニン、ブラディキニン、アドレナリン、ノルアドレナリンを測定した。何れも ET 投与後上昇を示すが、ブラディキニンは二相性のカーブを画いて上昇している。このことは臨床例についてみられ、リムルテスト陽性のエンドトキセミアの sepsis 患者ではヒスタミン、セロトニンともに有意の上昇を示しており(表4)、したがって ET は生体内に入り補体を活性化する、あるいは中枢葉系の細胞に作用し、2次的にこれら chemical mediator を遊離するものと思われる。

このように chemical mediator の放出により、血管透過性が亢進し、末梢循環不全が生ずる。すなわち、

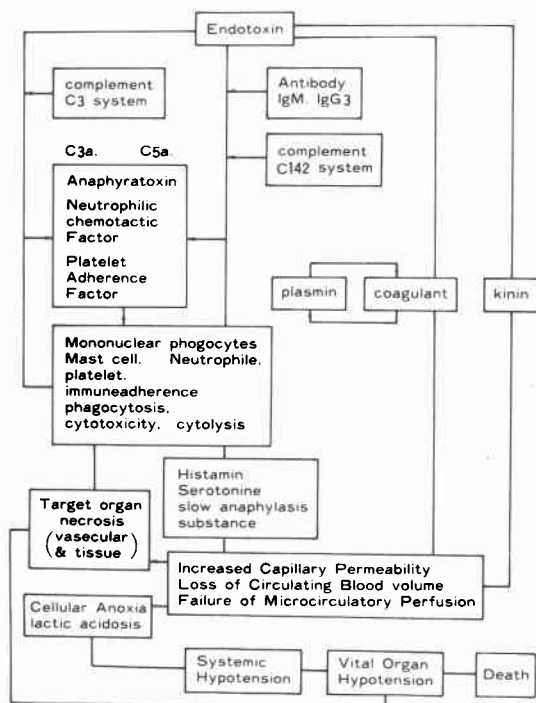
表4 エンドトキシン血症における血管作動性物質の変動

	HISTAMINE	SEROTONIN
LIMULUS (+)	0.487 ± 0.033 ⁺	1.284 ± 0.257 ⁺⁺
LIMULUS (-)	0.344 ± 0.035	0.553 ± 0.073

MEAN ± SE (mcg/ml)

+ P (0.01)
++ P (0.05)

表5 免疫学的にみたエンドトキシンショックの機序



組織の末梢血流を構成する毛細管網の小血管, precapillary arteriole と postcapillary venule は平滑筋線維により括約作用の制御が行われている。しかし, chemical mediator の作用により arteriole と venule 間の血液循環が障害され, 末梢循環不全により venous return の減少を伴い, 循環血液量の減少を示す。また, ET 投与によりブラディキニン濃度は上昇を示すが, キニンは細動脈の拡張および細静脈収縮を生じ, 血管透過性を高めショックの引き金となり, 一方, プラスミンは Cl_s, C₃ および factor B を活性化する。

われわれはエンドトキシンショック発来の機序に関して表5のごときシエマを考えている。そのひとつ

は凝固線溶系, キニン系と補体系との関係を系統発生的にグラム陰性菌において共同目的に作用する生体防御系の system であると考えている点と他の一点は特異性の高い抗原抗体反応や, C₁₄₂ system よりもむしろそれ以前にもっと原始的な細菌捕捉殺菌レベルの反応, すなわち C₃ system 好中球, マクロファージの食作用, 血小板, 凝固線溶キニン系の作用が反応の主体を占めているという二つの点にあると思われる。生体防御系の抵抗力減弱や異常の量の ET が血中や組織内に侵入してくると, 生体防御系はあたかも ET を処理するがごとく種々の系が作用する。まず, 補体系が激しく動き C_{3a}, C_{5a} なる anaphylatoxin が産生され, ET 補体の complex の形成, MNP 系細胞や血管内皮細胞への immunoadherence, 好中球, 血小板への adherence, これらから血管作動性の物質, すなわちヒスタミン, セロトニン等を産生し, これらが毛細血管の透過性の亢進や循環血液などの喪失, 細胞の微細循環障害を起こし, これらにより細胞低酸素状態, 乳酸性のアチドーシス, 重要臓器の機能不全などをおこしショックになり死亡する。一方, MNP 系の phagocytosis, cytotoxicity, 補体系の cytolysis および coagulant の亢進, Hageman factor を介してキニンの作動と激烈な血圧低下, 末梢循環不全を呈することになる。これら種々の作用の量的, 時間的総合による target organ の壊死, および vital organ の dysfunction によって死の道をとることになる。

3. 代謝面の変動

次に septic shock 時の代謝面での変動について検討を加えた。糖代謝では糖新生の抑制, 糖解糖の亢進により低血糖を示した。肝糖中間代謝産物では glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate の減少, fructose-1, 6-diphosphate, pyruvate, lactate の増加を認めている。解糖系の key enzyme である phosphofructokinase (PFKase), pyruvatekinase (PKase), 糖新生系の key enzyme である glucose-6-phosphatase (G6Pase), fructose-1, 6-diphosphatase (FDPase) につき検討したところ, septic shock では PFKase, PKase が有意に増加したが, G6Pase, FDPase は有意差を認めなかった。

Adenine nucleotides では ATP 値の減少 ADP, AMP 値の増加, energy charge の減少を認め, 肝での嫌気性解糖の亢進が認められた(表6)。アミノ酸代謝では肝における合成能の低下により, 多量のアミノ酸が放出されるが, 一方, 筋肉では側鎖アミノ酸の代謝

表6 ラット肝におけるエネルギー代謝の変動

Adenine Nucleotides	Control (Sham-operated)	Peritonitis (Cecal incision)
	μmole/g wet tissue ± S.D.	
ATP	3.255 ± 0.456 (n=10)	2.455 ± 0.712 (n=10) ^a
ADP	0.140 ± 0.023 (n=10)	1.914 ± 0.126 (n=10) ^a
AMP	0.088 ± 0.018 (n=10)	0.190 ± 0.139 (n=10) ^b
Energy Charge ^a	0.954 ± 0.007 (n=10)	0.742 ± 0.053 (n=10) ^a

^a Energy Charge (ATP + 1/2 ADP) / (ATP + ADP + AMP)
^a: Significant to P < 0.01 compared to controls
^b: Significant to P < 0.05 compared to controls

が亢進し、筋蛋白の崩壊を中心とした異化も認められる。septic shock 時には筋蛋白分解、主として側鎖アミノ酸の酸化によりショック時のエネルギーがまかなわれる。通常は筋蛋白より放出される芳香族アミノ酸、含硫黄アミノ酸は肝により代謝されるが、ショック時には肝障害により蛋白代謝は低下しアミノ酸は蓄積される。

脂質代謝においても、septic shock 時には TCA 回路の回転が阻害されるため、ケトン体が合成される。ショックでは細胞への酸素とエネルギー基質の供給が低下するためにエネルギーを産生する細胞構成物質を消費し、さらにショックの進行とともに細胞機能を維持すべくエネルギーを産生することが不可能となり細胞が破壊される。

4. 肝ミトコンドリアの機能

ミトコンドリアの機能をみる目的で肝ミトコンドリアを取り出し、その呼吸調節能、リン酸化能、ADP/O

をみたのであるが、これらは2時間を過ぎてから急激に機能が落ちることから、やはり肝のダメージがかなり進んでからその機能が低下することが示唆された(図2)。

5. ライソゾーム酵素活性

ET はライソゾームの labilizer であることから ET 投与後、肝実質細胞内の lysosome に直接作用し、肝実質細胞の変性、壊死が生ずることが従来から考えられていた。われわれはこれらのことから肝 lysosome 酵素活性を細胞起源から分析し、同時に形態学的に検索した。ラットを用い肝実質細胞および非実細胞とに分け、acid phosphates 活性を測定した。acid phosphatase にはアイソザイムが存在し、肝では phenyl phosphate (PhP) に作用するアイソザイムは kupffer 細胞に、cytidine monophosphate (CMP) に作用するアイソザイムは肝実質細胞に分布している。ET 投与後の酵素活性の上昇は2相性で非実質細胞に高い活性を示すアイソザイムが早期に活性化を示し2時間のところにピークがあるが、肝実質細胞に高い活性を示す酵素活性のピークは4時間のところにある(図3, 4)。Cellulose acetate 膜上における acid phosphate アイソザイムは基線を境に陽極に1本、陰極に2本存在し、前者はクッパー細胞に後者は肝実質細胞に由来する。ET 投与後のこれらアイソザイムの変化は、陽性側アイソザイムの上昇に引き続き陰極側アイソザイムの上昇が認められた。すなわち、クッパー細胞の活性化、

図2 エンドトキシンショック時のラット肝におけるミトコンドリアの機能

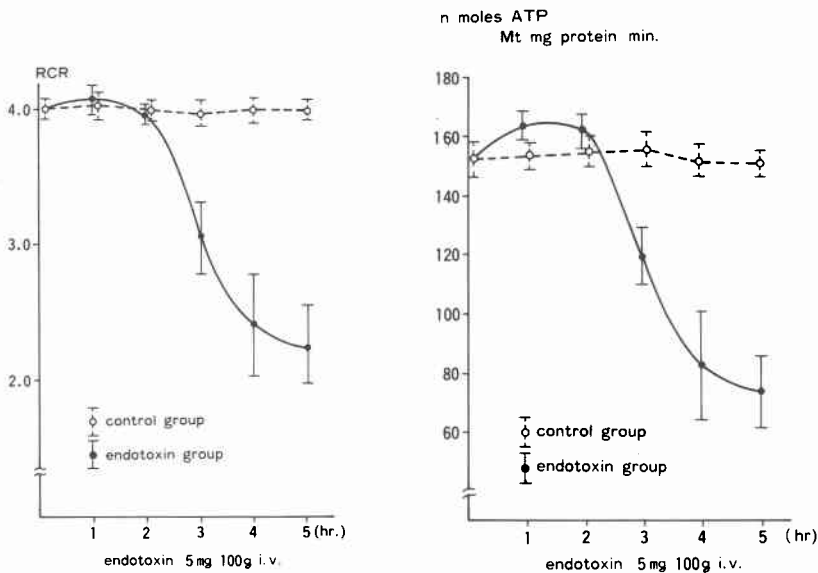


図3 エンドトキシン血症時の全肝酸ホスファターゼ活性の変化

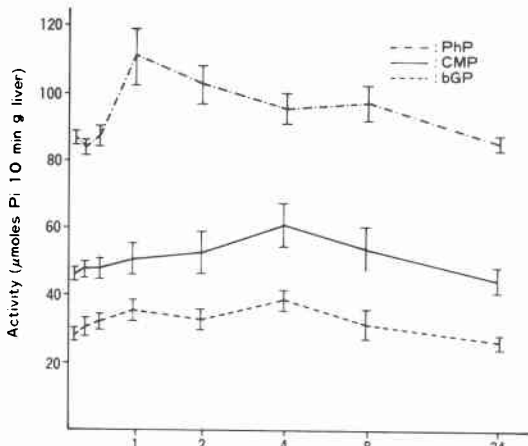
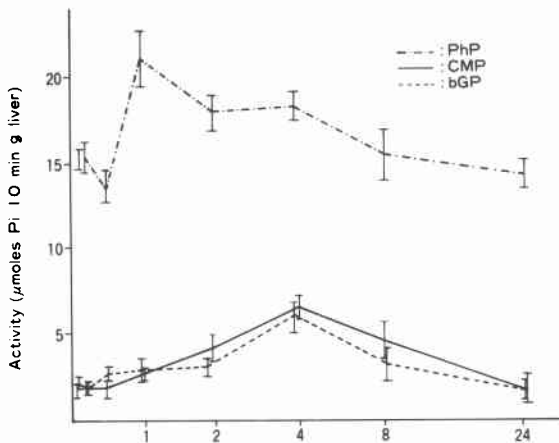


図4 エンドトキシン血症時の細胞内遊離酸ホスファターゼ活性の変化



変性が開始してから肝実質細胞の変性を生じていると考えられる。また形態学的にも早期に類洞内細胞浸潤を認め、アイソザイム酵素活性の第一のピークに一致してクッパー細胞内にアイソザイムと貧食空胞が著しく増加している。その後、類洞内血栓形成が起りこれとはほぼ平行して肝実質細胞の変性が始まり、アイソザイム酵素活性の上昇が起る。また肝スライスの器官培養では、ET添加によっても非特異的变化を起こさず、これらのことからETの直接作用でなく類洞内血栓形成による低酸素が主因であると考えられる。

6. 肝・副腎の微細構造

次にET投与時の肝・副腎の超微細構造の変化を

ラットを用いて検索した。まず、肝では30分で実質細胞のグリコーゲンの減少、類洞では血小板の増量が見られ、1~3時間で細胞内ミトコンドリアの腫張、クッパー細胞に空胞化、フィブリンの析出、血小板凝集が見られ、内皮細胞の剝離や類洞内Diss腔の膨満が見られる。また、4時間後ではクッパー細胞の変性壊死あるいは実質細胞の壊死が見られ、類洞には血栓形成が見られる。したがって、ETによる血栓形成が肝細胞壊死の発生に重要な役割を持っているものとする。

副腎の変化では、間質全域の類洞内皮下腔に間葉系細胞が認められる。この細胞には脂肪滴を有するものと有しないものがあり、ET投与により脂肪を有しない細胞が目立つようである。また類洞内細胞の障害が見られ、この部に血小板の付着が起こって、フィブリンが類洞内にみられるようになる。フィブリンは血球成分と血栓を形成し、出血および実質細胞の変性、壊死へと進行する。以上のことより、ETで誘発された副腎の出血病変は、血栓形成に伴う循環障害によることが示唆された(表7)。

7. 内因性エンドトキシン

Septic shockでは感染症などに起因する外因性エンドトキシンと腸内細菌叢内の内因性エンドトキシンによるショックがある。内因性エンドトキシンが流血中に入る経路には現在三経路が考えられている。第1は門脈内に流入したETが肝で食されずに血中出现する場合であり、第2に腸管から直接遊離して腹腔内より吸収され血中出现する場合、第3は腸管リンパ経路で胸管より血中出现する場合である。われわれは実験的にその事実を確認し、またどの経路が主となるかを検索した。

家兎に単純性イレウス、扼絞性イレウス等の腸閉塞を作製し、またSMAOの場合についても門脈血中、末梢動脈血中のET濃度をみたのであるが、単純性、扼絞性イレウスでは門脈血中に高濃度のET値を認め、また末梢動脈血では門脈血中よりも低いET値を認めている。SMAOでは前二者に比べて門脈血のET値はむしろ低いが、かなりの量のETを認めている(図5~7)。一方、イレウスの際、腸管から漏出するであろう内因性エンドトキシンを検出するため、図8のごとき腸閉塞のモデルを作成し実験を行った。水槽に遊離してくるETを測定したのであるが、末梢動脈血中エンドトキシン値はやや増加するが有意差は認められず、体外に引き出された腸管から直接遊離してくるETは血圧の低下と前後して3時間後に有意の増加を

表7 エンドトキシン投与時の肝・副腎の経時的超微細構造変化

After endotoxin treatment		30 min	1 - 3 hr	4 hr -
PARENCHYMAL CELL	Liver	1 Significant decrease of glycogen 2 Appearance of lipid droplets	1. Increase of lipid droplets 2 Mitochondria swelling 3 Increase of lysosome 4 Change and decrease of microvilli 5 Increase of SER 6 Degenerative change of RER	1. Significant degeneration 2 Destruction of cell membrane 3 Necrosis
	Adrenal gland	No change		
MACROPHAGE	Liver	No change	1 Appearance and increase of phagolysosome 2 Significant phagocytosis of fibrin, white blood cell, red blood cell and debris 3 Aggregation with platelets	Degeneration or necrosis
	Adrenal gland			
ENDOTHEL	Liver	No change	1 Exfoliation 2 Loss of continuity in cellular arrangement	1 Increase of floating cell 2 Degeneration and necrosis
	Adrenal gland			
SINUSOID	Liver	Increase of platelet	1 Dilatation of Disse's lumen 2 Appearance of fibrin 3 Congestion 4 Aggregation of blood cells and platelets	1 Significant dilatation of Disse's lumen 2 Formation of thrombosis 3 Destruction 4 Bleeding
	Adrenal gland			

図5 単純性腸閉塞症におけるエンドトキシン濃度の変動

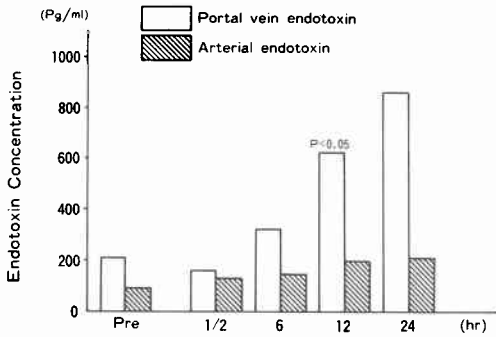


図7 上腸間膜動脈結紮によるエンドトキシン濃度の変動

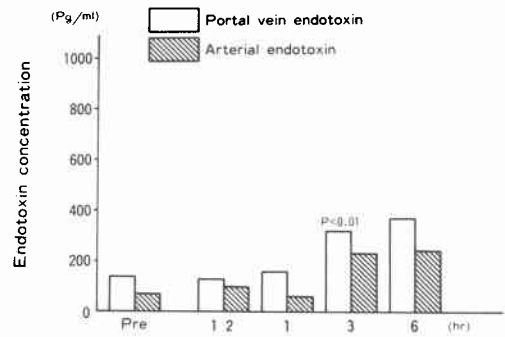


図6 絞扼性腸閉塞症におけるエンドトキシン濃度の変動

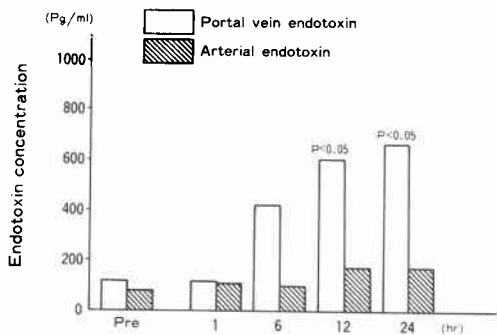
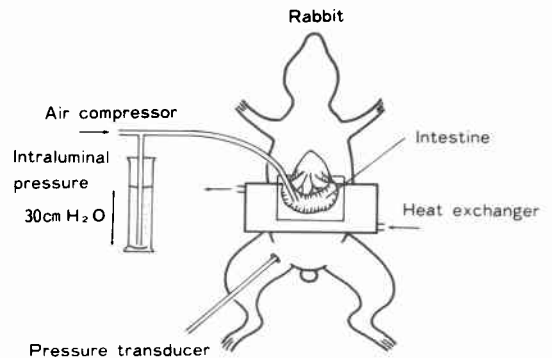


図8 腸管より漏出する内因性エンドトキシン測定の実験装置



示した(図9)。

8. 内因性エンドトキシンの吸収

第3の腸管リンパ経路であるが、家兎を使用し、胸

管を露出し胸管リンパドレナージ群とドレナージをしない群とを作成し、上腸間膜動脈閉塞(SMAO)上腸間膜静脈閉塞(SMVO)をそれぞれ行い、胸管リンパ

図9 内因性エンドトキシン濃度

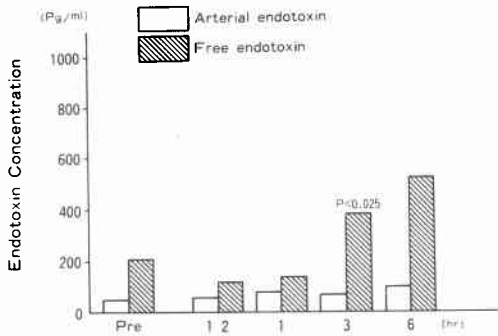
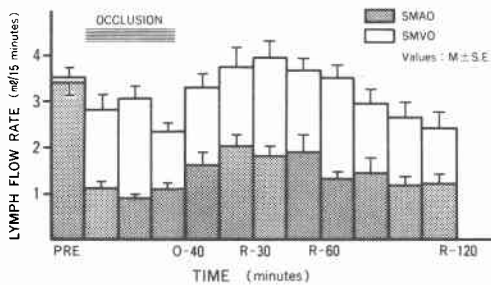


図10 胸管リンパ流量の経時的変動



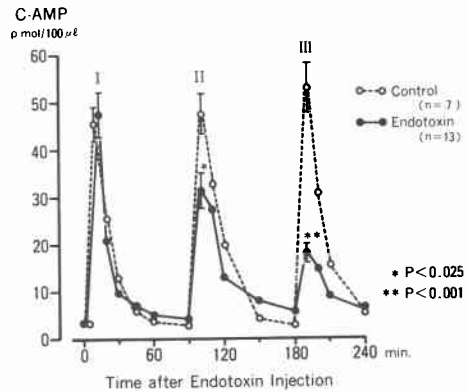
流量、門脈血、末梢血、および胸管リンパ液中のエンドトキシン量を測定した。SMAOでは門脈血エンドトキシン量はリンパ液のそれより有意に高値を示し、また、末梢動脈血エンドトキシン量は胸管リンパドレナージをした群より、非ドレナージ群が有意に高値を示した。SMVOではSMAOとは逆に胸管リンパ液中のエンドトキシン量は門脈血のそれよりも有意に高値を示したが、末梢動脈血エンドトキシン量は、SMAOと同様リンパドレナージ群より、非ドレナージ群の方が有意に高値を示した。また各エンドトキシン値はSMVOの方がSMAOよりはるかに高値であった。また、リンパ流量はSMAOよりSMVOにおいて有意に増加していた(図10)。以上のことより、腸管リンパ経路が内因性エンドトキシン血症発現に関しても重要な役割を演ずる可能性が示唆された。

われわれは septic shock の病態を解明するべく、以上述べた種々の面から検索してきたのであるが、ETの間接的な作用という結果のみで直接作用ということを示明しえなかった。しかし、最近の研究で直接作用を示唆する結果を得ている。

9. グルカゴンテスト

肝細胞膜にはグルカゴンリセプターが存在し、ET

図11 エンドトキシン投与時のグルカゴンテストの変動



はこれに作用し血中 C-AMP 量の上昇を阻害するというグルカゴンテストを行った。本実験では少量の ET (LD₀)を使用しているが、その結果 ET 投与180分後のグルカゴンテストでは高度の血中 C-AMP 量の上昇阻害をみており、肝組織阻害の程度に比較し血中 C-AMP 量の上昇阻害が著しい。したがって、肝実質細胞障害に先行して ET が細胞膜に直接作用し、グルカゴンレセプターを阻害するものと思われた(図11)。

おわりに

以上、われわれの研究を中心として septic shock の病態生理に関して述べた。治療に関して、Dr. Hinshaw の特別講演もあり、時間の関係で触れることはできないが、消化器外科を取り扱う者にとって、とくに septic shock に遭遇し困惑することがしばしばである。したがって、エンドトキシンの生物活性やその特異性を理解し、これに対処しなければならない。いうまでもなく、他の疾患と同様に septic shock の早期発見治療がさげばれているが、この意味においても病態生理を早く解明し、septic shock に対処することが必要と思われる。

文 献

- 戸塚守夫, 山本直也, 早坂 滉: エンドトキシンショックにおける補体の意義. 外科治療 43: 230, 1980
- 江端俊彰: エンドトキシンの病態に関する研究—Chemical mediator からみたアルドステロンドキサメサゾンの効果—. 札幌医誌 47: 186—203, 1978
- 長谷川格, 江端俊彰: 腹水炎に起因する多臓器不全時の糖代謝—エンドトキシンショック時の肝・腎・心筋糖代謝及びエネルギー代謝—. 札幌医誌

54 : 167—177, 1985

- 4) 鍋田光一, 小西裕蔵: エンドトキシンのラット肝ミトコンドリアに及ぼす影響についての研究. I. 分離肝ミトコンドリアに及ぼすエンドトキシンの影響およびエンドトキシンショック時の肝ミトコンドリア機能について. 札幌医誌 49 : 511—527, 1980
- 5) 平田公一, 金子愛子: エンドトキシン投与時におけるラット肝病変の研究. (II) リソソーム酵素活性ならびに形態学的変化からみた初期肝変化の解析. 札幌医誌 47 : 374—390, 1978
- 6) 平間敏憲, 小川勝洋: エンドトキシン投与時におけるラット肝疾患の電子顕微鏡的研究. 札幌医誌 46 : 425—447, 1977
- 7) 横川金爾, 森 道夫: エンドトキシンによるラット副腎変化に関する光顕的ならびに電顕的研究. 札幌医誌 51 : 69—89, 1982
- 8) 傳野隆一: 腸閉塞の病態に関する実験的研究. 札幌医誌 51 : 43—58, 1982
- 9) Azuma K: Experimental study of endogenous endotoxin absorption. 札幌医誌 52 : 559—575, 1983
- 10) 古家隆司: 肝実質細胞膜に対するエンドトキシンの影響—グルカゴン負荷後の血中 Cyclic AMP の変動を指標として—. 札幌医誌 53 : 569—581, 1984