日消外会誌　19（3）：694～697，1986年

消化器外科手術によるエンドトキシン血症と多臓器機能不全

札幌医科大学第1外科
江端　俊彰　戸塚　守夫　伝野　隆一　長谷川　格
東　薫　南田　英俊　平池　則雄　早坂　滉

MULTIPLE ORGAN FAILURE AND ENDOTOXEMIA IN THE DIGESTIVE SURGERY

Toshiaki EBATA, Morio TOTSUKA, Ryuichi DENNO, Itaru HASEGAWA, Kaoru AZUMA, Hidetoshi MINAMIDA, Norio HIRAIKE and Hiroshi HAYASAKA
Dept. of Surgery, Sapporo Medical College

消化器外科手術によるエンドトキシン血症はしばしば経験する病態である．エンドトキシン血症に合併する臓器機能不全は出現頻度が高く，予後不良である．1975年より1984年までの10年間でわれわれの教室では3,637例の開腹術を経験している．そのうち敗血症性合併症は36例（0.99%）である．エンドトキシン血症に起因する臓器不全は71例中34例，48%と高率であり，71の臓器障害を認めている．多臓器機能障害では23例中18例，78%の死亡率であり，単独臓器障害による死亡率36%と比較してもきわめて高い死亡率を示した．多臓器機能不全に対する対策は，早期診断と予防をふくめた治療が必要である．そのためにも感染症に対する慎重な対応が重要であろう．

索引用語：敗血症性術後合併症，MOFの死亡率，エンドトキシン血症とMOF，MOFの対策

はじめに

消化器外科手術によるエンドトキシン血症はしばしば経験する病態である．エンドトキシン血症に合併する臓器機能不全は出現頻度が高く，予後不良である．エンドトキシン血症は種々の原因により発生することが解明されてきた．グラム陰性菌の感染症に伴う，腹腔内感染症，胆道感染症，呼吸器感染症，尿路感染症，子宮内感染症にみられるものである．また腸内細菌叢に由来するエンドトキシンにより発生することや，網内系機能障害時にもエンドトキシン血症が認められている[1]．

エンドトキシン血症に起因する臓器不全はとくに多発する傾向にあり，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，多臓器機能不全は今日でも種々の治療に抵抗して，注目を集めている[2]．ここではエンドトキシンがtriggerとなり引き起こされる多臓器機能不全につき，最近の話題を中心として，われわれの臨床経験につき述べることにする．

＜1985年10月9日受理＞別刷請求先：江端　俊彰
〒060　札幌市中央区南1条西16丁目　札幌医科大学第1外科

I. 消化器外科とエンドトキシン血症，MOFの検討

1. 対象および方法

教室で昭和50年1月より昭和59年12月までの10年間で3,637例の開腹術を経験している．そのうちseptic complicationは36例であり，全例，臓器機能不全を呈した．エンドトキシン血症とMOF，MOFの対策について検討する．

2. 成績

1）エンドトキシン血症の病因

消化器外科におけるエンドトキシン血症はグラム陰性菌の感染に併発する場合が最も多くみられる．胆道感染症，腹腔内感染症が多いが，尿路感染症，呼吸器感染症，子宮内感染症時にも発生する．しかし最近ではグラム陰性菌単独よりも嫌気性菌との混合感染が高頻度に発生している．また，腸内細菌叢に由来するエンドトキシンにより発生するものもある．これは腸管

表1　敗血症性合併症の原疾患

胆道感染症	16
腹腔内感染症	10
腸閉塞症	4
上腸間膜動脈血栓症	2
悪性リンパ腫	2
尿路感染症	1
皮下膿瘍	1
計	36

札幌医科大学第1外科
1975.1—1984.12

表2　臓器機能不全の診断基準

肺不全	少なくとも5日間以上レスピレーターによる補助呼吸を要するもの
腎不全	血清クレアチニン値が2mg/dl以上のもの
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
消化管出血	24時間以内に400ml以上の輸血を要するもの
DIC	血小板数が$10\times10^4/mm^3$以下でFDP 10 μg/ml以上，Thromboelastogram (TEG)で凝固線溶障害を認めるもの

札幌医科大学第1外科

内のエンドトキシンが門脈系に入り，肝での網内系機能低下のため貪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，胸管リンパ系より胸管を経て血中に出現することが考えられる．これらの疾患には腸閉塞症，上腸間膜動脈血栓症，門脈圧亢進症，肝硬変症などが知られている．免疫能の低下時，すなわち網内系機能障害によってもエンドトキシン血症が認められる．これは癌末期，悪性リンパ腫などに併発する場合である[10]．

2）エンドトキシン血症の原疾患

1975年より1984年までの10年間でわれわれの教室では5,542例の手術を経験している．このうち開腹術は3,637例である．Septic complicationは36例(0.99%)あり，胆道感染症16例，腹腔内感染症10例，腸閉塞症4例，上腸間膜動脈血栓症2例，悪性リンパ腫2例，尿路感染症1例，皮下膿瘍1例である（**表1**）．

3）多臓器機能不全（MOF）

1980年より，われわれは**表2**のごとき診断基準により臓器不全を定義している．肺不全，腎不全，肝不全，消化管出血，DICの5つの臓器機能不全を対象としている．肺不全は5日間以上のレスピレーターによる補助呼吸を要するもの．腎不全は血清クレアチニン値が2mg/dl以上のもの．肝不全は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．消化管出血は24時間以内に400ml以上の輸血を要するもの．DICは血小板数が$10\times10^4/mm^3$以下で，FDP 10 μg/ml以上のものとした[11]．MOFの診断基準については施設により差がみられる．MOFは重篤で，死亡率も高いことより，診断基準を緩和した方が，良好な結果が期待できるように思われる．

表3　各臓器機能不全の死亡率

	症例数	死亡数	死亡率%
肺	12	9	75
肝	15	8	53
腎	21	15	71
消化管出血	8	8	100
DIC	15	11	73

札幌医科大学第1外科
1975.1—1984.12

表4　単独臓器機能不全の頻度

	症例数 (%)	死亡数
腎	6 (55)	3
肝	4 (36)	1
DIC	1 (9)	0

札幌医科大学第1外科
1975.1—1984.12

MOFの発生原因としてEiseman[12]はsevere metabolic injury（出血，ショック，大量輸血），clinical error（術中術後の合併症による），Sepsisをあげている．われわれの経験でも感染症，とくにエンドトキシン血症に原因するMOFが高頻度に認められている．エンドトキシン血症に起因する臓器不全は71例中34例，48%と高い出現率であった．34例の臓器不全を呈した症例では71の臓器障害を認めている．肺不全12例，肝不全15例，腎不全21例，消化管出血8例，DIC 15例である．消化管出血はMOFの未期に生ずる場合が多いために，死亡率が高いと考えている（**表3**）．

Single organ failure (SOF) は腎，肺に多くみられており，とくに肺不全は適切なる処置を行えば，予後良好と考えられる．SOFは，現代の医療技術を駆使すれば充分に救命可能である（**表4**）．

臓器障害数と死亡率をみると，SOFでは11例中4例(36%)，2臓器障害13例中9例(69%)，3臓器障害6例中5例(83%)，4臓器障害3例中3例(100%)，5臓器障害1例中1例(100%)であった．MOFでは23例中18例，78%の死亡率であり，SOFによる死亡率36%と比較してもきわめて高い死亡率を示した（**表5**）．

MOFは種々の原因により発生するが，エンドトキシン血症に原因するものが，最も高頻度にみられた．

表5　臓器障害数と死亡率

臓器不全を起こした臓器数	症例数	死亡数	死亡率%
1	11	4	36
2	13	9	69
3	6	5	83
4	3	3	100
5	1	1	100

札幌医科大学第1外科
1975.1－1984.12

II. 考　　案

多臓器機能不全に対する対策としては，早期の診断と予防をふくめた治療法が必要であると考えている．そのためにもMOFの診断基準の緩和が必要であり，さらに感染症に対する慎重な対応が重要であろう．

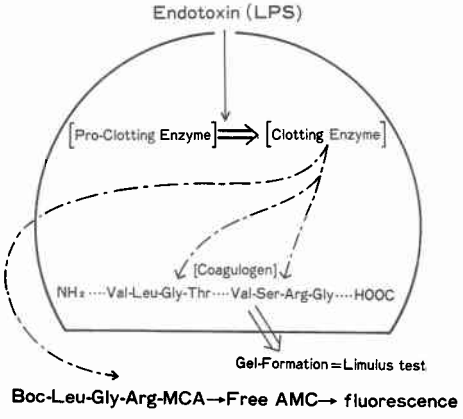
1. エンドトキシン定量法の検討

エンドトキシンの検出法として，epinephrine skin test, chick embryo test, pyrogen testなどが行われていたが，臨床に応用すべき検出法はなかった．1956年Bang[3]はカブトガニの血球がエンドトキシンと特異的に反応して凝集することを発見した．1964年，1968年Levin and Bang[4)5)]は，この反応の本態はカブトガニ血球成分のグラム陰性菌内毒素によるゲル化であることを明らかにし，このゲル化反応を利用したエンドトキシン検出法を開発した．中村ら[6]は，このゲル化反応がlysate中の前駆体酵素のエンドトキシンによる活性化，その活性化された凝集酵素による凝固蛋白質のゲル化といった2段階の反応から成っていることを明らかにした．原田ら[7]，Iwanagaら[8]によると，エンドトキシンにより濃度依存性に活性化される凝固酵素の活性を，coagulogenのアミノ酸配列をもとに作られた合成基質の水解活性で数値化することにより，エンドトキシン濃度を定量化することができる．小林[9]は，MCA合成基質を用いた新定量法を行い，標準エンドトキシンとしてE. coli 0127：B8を使用した場合，6.25pg/mlから2.5μg/mlの範囲で定量している．新定量法は，エンドトキシン定量法として，鋭敏性，客観性，定量性に関して優れた方法である(図1)．われわれの教室ではこれらの方法によりエンドトキシン血症をこの10年間に71例経験している．

2. エンドトキシン血症に対する対策

MOFのうち敗血症性ショックによるものはとくに高頻度であり，エンドトキシン血症を呈した症例では48%の臓器不全がみられている．とくに消化器外科手術の合併症として敗血症性ショックを示した症例では，実に94%と高率に臓器機能不全に陥っている．胆道感染症では黄疸を合併するものがほとんどであり，PTCDその他のドレナージをする必要がある．消化器外科術後の縫合不全に対しては，適切なドレナージとTPNやEDに栄養管理が重要である．消化管穿孔に対しては，開腹手術による穿孔部の処置と腹腔内洗浄，ドレナージが必要である．一般に感染のみられる症例に対しては，細菌感受性の高い抗生物質の投与が重要である．腸内細菌叢のエンドトキシンが関与している腸閉塞症では，早期に開腹術による適切な処置が必要となる．すなわち，腸閉塞症によるエンドトキシン血症では血行障害を伴う場合や悪性腫瘍によることが多く，早期手術が救命への道である．また上腸間膜動脈血栓症によるエンドトキシン血症では診断が困難な場合も多く，開腹術が遅れがちであるが，適切な処置が必要であろう．悪性リンパ腫や末期癌にみられるエンドトキシン血症に対しては適切な処置を施しても臓器不全に移行する場合が多い．

図1　新しいエンドトキシンの定量法



3. 多臓器機能不全時の栄養

MOFの対策として栄養の補給は不可欠と考えている．障害された細胞の回復には，蛋白合成が必要であり，ブドウ糖とアミノ酸の投与が重要である．カロリーは45～50Kcal/kgが必要であり，0.32～0.40g/kgの窒素量とともに高カロリー輸液は必須である．肝不全に対しては分岐鎖アミノ酸（BCAA）を多く含み，芳香族アミノ酸（AAA）を少量含むFischer液[13]が有効であると考えている．腎不全に対しては必須アミノ酸の投与が非常に重要である．MOFに対するアミノ酸輸液も病態別に異なったものを投与すべきである．高濃度のブドウ糖を投与するためにインシュリンの併用は必要である．

4. 食菌系に対する対策

生体の防御能としての網内系機能とくに肝の重要性が認められており，網内系機能の低下がMOFの助長を促すものと考えられる．網内系機能の低下の機序として，肝血流量の低下，エンドトキシンの直接作用，opsoninの低下，reticuloendothelial depressing substanee（RDS）の産生放出などがあげられている．また，Richardsら[14]は腹腔内感染症でfibronectinの減少を認め，その減少により術後のMOFが生ずることを報告している．このようにfibronectinの減少は，MOFのtriggerとなることが示唆されており，fibronectinを含むfresh frozen plasma（FFP）の投与が有効と考えている[15]．

5. 各臓器不全に対する治療

肺不全に対してはPEEPによるレスピレーターの使用，腎不全に対してはfurosemide, 20%mannitolを使用し，効果がないときには，dialysisを行うべきである．肝不全時にはglucagon-insulin療法（glucagon 1 mg＋insulin 10U）を行い，効果のない時にはdirect hemoperfusion（DHP）とPlasmapheresisにより治療法が考えられるが，MOFの中でとくに肝不全の治療は困難を感ずる．消化管出血に対してはH_2-receptor antagonistの投与とmaaloxの経口投与を行っている．DICに対しては，gebexate mesilate（FOY）1mg/kg/hrとFFP, heparinの投与を行い効果を得ている．

エンドトキシン血症に起因するMOFは頻度も高く，一度MOFに陥ると，種々の治療に抵抗し，困難をきわめるものである．その意味においてもエンドトキシン血症の病態生理を充分に理解し，MOFへと発展する前に適切な処置を行うことが大切と考えている．

おわりに

多臓器機能不全は今日の治療技術でも救命困難な部分が残されており，これをいかに防止し，いかに治療するかはきわめて重要な問題であろう．MOFはエンドトキシン血症で，とくに高頻度に発生することから，エンドトキシン血症を早期に適確に診断し，適切な治療を行うことがMOFの予防の上からも大切なことである．

本論文の要旨は第25回日本消化器外科学会総会（横浜，昭和60年2月）にて発表した．

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，日臨　38：1875—1878，1980
2) 江端俊彰，小林謙二，伝野隆一ほか：敗血症における多臓器不全．日消外会誌　15：74—77，1982
3) Bang FB: A bacterial disease of Limulus polyphemus Bull. Johns Hopkins Hosp 98：325—351，1956
4) Levin J, Bang FB: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of Limulus blood. Bull Johns Hopkins Hosp 115：265—274，1964
5) Levin J, Bang FB: Clottable protein in limulus: Its localization and kinetics of its coagulation by endotoxin. Thrombo Diathes Haemorrh 19：186—197，1968
6) 中村　伸，岩永貞昭：カブトガニの血液凝固系—内毒素によるゲル形成機序を中心に—．蛋・核・酵　23：277—290，1978
7) 原田敏枝，森田隆司，岩永貞昭：カブドガニの凝固酵素を用いた内毒素の新しい定量法．医用酵素 3：44—60，1978
8) Iwanaga S, Morita T, Harada T et al: Chromognic substrates for horseshoe crab clotting enzyme: Its application for the assay of bacterial endotoxins. Haemostasis 7：183—188，1978
9) 小林謙二：4-Methylcoumarine Amide合成基質を用いた新しいエンドトキシン定量法の実験的応用．札幌医誌　50：173—186，1981
10) 早坂　滉，江端俊彰：ショックとその対策—とくに敗血症性ショックについて—．近藤達平編，消化器外科合併症とその処置．外科Mook　41：86—93，1985
11) 早坂　滉，江端俊彰：エンドトキシン．救急医 7：1555—1561，1983
12) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. Surg Gyencol Obstet 144：323—1977
13) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 80：77—91，1976
14) Richard WO, Scovill WA, Shin B: Opsonic fibronection deficiency in patients witn intra-abdominal infection. Surgery 94：210—217，1983
15) 早坂　滉，江端俊彰：感染症とフィブロネクチン．最新医　39：2090—2092，1984