日消外会誌　20（7）：1648～1653，1987年

食道癌術後のエンドトキシン血症

東北大学医学部第2外科
北村　道彦　西平　哲郎　平山　克　河内　三郎
加納　正道　赤石　隆　標葉隆三郎　関根　義人
実方　一典　吉田　和徳　葛西　森夫
同　第3内科
矢島　義昭　森　和夫

POSTOPERATIVE ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CARCINOMA

Michihiko KITAMURA, Tetsuro NISHIHIRA, Katsu HIRAYAMA, Saburo KAWACHI, Tadamichi KANOH, Takashi AKAISHI, Ryuzaburo SHINEHA, Yoshihito SEKINE, Kazunori SANEKATA, Kazunori YOSHIDA and Morio KASAI
The Second Department of Surgery Tohoku University School of Medicine
Yoshiaki YAJIMA and Kazuo MORI
The Third Department of Internal Medicine Tohoku University School of Medicine

開胸手術を受けた食道癌25例について，術前，術後の血中エンドトキシン（Et）値を合成基質法により測定した．術後にEtは全例陽性となり，その最高値はいずれも15pg/ml以上と高かった．Et値は術直後ないし第1病日に最高値をとり，その後は比較的すみやかに低下する傾向がみられた．第7ないし第14病日にEt値が再上昇する例には高頻度で合併症がみられた．血中Et値の術後の増加の推移は，血小板数，血清蛋白の減少の推移と類似した変動パターンを示した．分割手術の検討で，食道再建術の方が食道切除術より術後のEt値が高値をとることから，再建臓器に対する手術操作や，再建臓器の循環障害がEt血症の発生に関与しているものと思われる．

索引用語：食道癌，エンドトキシン，エンドトキシン血症

I. はじめに

食道癌の手術は，頸，胸，腹部に操作がおよび，その侵襲は一般の消化器外科手術に比べて大きく，術後に心肺肝腎機能の低下や血液凝固系の異常をきたしやすい[1)~4)]．実際に一見順調に経過したと思われる症例でも血液ガス分析で動脈血酸素分圧（以下PaO_2）の低下や，心拍出量の低下，血小板数の減少やFDP（fibrinogen degradation products）の上昇などがしばしば観察される．これらの各機能低下に対してエンドトキシン（以下Et）が関与しているか否かを検討するため，術前，術後の血中Et値を測定したので報告する．

＜1986年10月15日受理＞別刷請求先：北村　道彦
〒980　仙台市星陵町1－1　東北大学医学部第2外科

II. 対象および方法

対象は昭和59年12月より昭和60年7月までに当科で開胸手術を受けた食道癌25例である．このうち22例は1期手術を受けており，3例は2期分割手術を受けている．患者の年齢は51歳から76歳までで平均61.9歳であり，男女比は22：3であった．

比較検討の目的で，全身麻酔下で開腹手術を受けた症例（以下全麻開腹例）11例についても測定を行った．症例の内訳は**表1**に示す通りである．

血中Et値の測定は岩永[5)]の開発した合成基質法により，すでに著者のひとりである矢島らが報告[6)~8)]し

表1　対象症例

①	食道癌		25例
	一期手術	22例	
	分割手術	3例	
	年齢	51歳～76歳	平均61.9歳
	男女比	22：3	
②	全身麻酔開腹手術例		11例
	胃癌	3例	胆石症　2例
	直腸癌	2例	腸管皮膚瘻　1例
	結腸癌	1例	試験開腹　2例
	年齢	39歳～75歳	平均63.6歳
	男女比	6：5	

ている通り以下の方法で行った．患者よりdisporsable syringeにて4mlのヘパリン採血し，150×G，10分間冷却遠心し，多血小板血漿を取り出す．－80℃に保存した後perchloric acidにて前処理を行い，生化学工業制のトキシカラーテスト®を用いて測定した．すべての測定は手技に習熟した同一測定者によって行われた．測定はすべてduplicateで行い，判定は既報[6]の通り5pg/ml以上を陽性とした．

採血は術前，第1，第3，第7病日に行い，症例によっては術直後，第5，第14病日を追加して行った．また第1病日には動脈血培養も合せて行った．血液凝固系検査は9例についてEtの採血と同時に行った．

III. 結　果

(1) 食道癌患者ならびに全麻開腹例の血中Et値の推移

食道癌1期手術を受けた22例では全例，術後血中Etが陽性であった．その最高値は術直後ないし第1病日にあり，いずれの症例でも15pg/ml以上と高値を示した．その後は比較的すみやかに低下する傾向を示したが，第7病日でも20例が陽性であった．また第7ないし第14病日に再上昇する例もみられた．術前値の平均は6.8±10.2pg/ml（平均±標準偏差）であり，最高値の平均は41.3±19.8pg/mlであった．術前値が5pg/mlを越えた例は22例中6例あり，そのうち10pg/mlを越えたのは4例でそれぞれ14, 29, 30, 30pg/mlであった（図1）．

食道癌2期分割手術を受けた3例でも全例Etが陽性であったが，2次手術すなわち食道再建術の方が高値を示した（図2）．

他疾患の全麻開腹例では11例中7例と比較的高頻度でEtが陽性であった．Et値の推移をみると，食道癌の症例と同じく，第1病日に最高値をとり，その後は急激に低下する傾向を示し，第7病日には11例中10例では陰性化していた．術前値の平均は1.8±3.4pg/ml，最高値の平均は11.7±10.8pg/mlであった（図3）．

なお，第1病日に動脈血培養を同時に行った食道癌症例は13例あったが，全例陰性であった．

(2) Et値の推移と検査成績との関連について

図1　血中エンドトキシンの術後の変化—食道癌1期手術例（n＝22）—（＊印のつけたものは第7ないし第14病日にEt値の再上昇がみられた例）

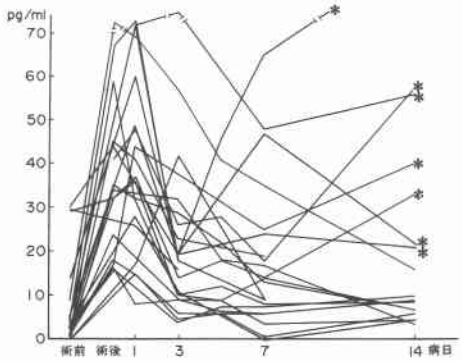


図2　血中エンドトキシンの術後の変化—食道癌分割手術例（n＝3）—

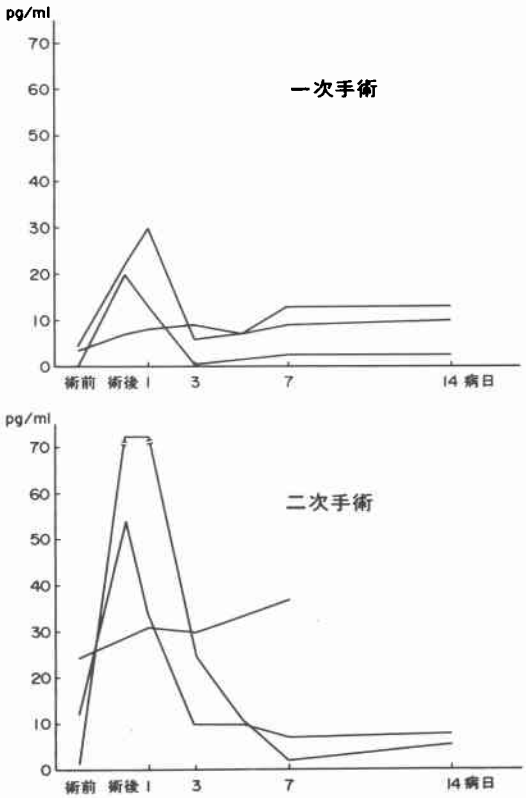


図3　血中エンドトキシンの術後の変化—全麻開腹例（n=11）—

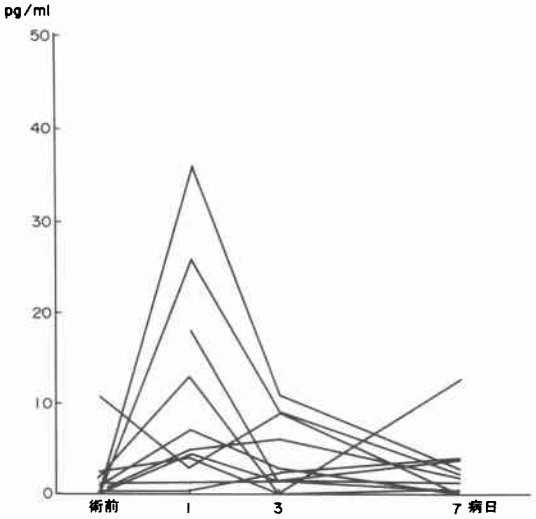
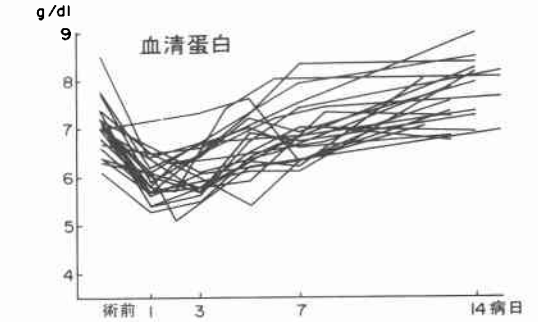
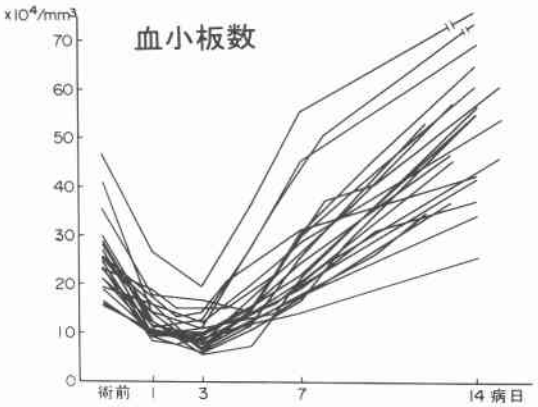


図4　術後の血清蛋白，血小板数の変化—食道癌1期手術例（n=22）—





食道癌術後に全例Et血症が発生することが明らかになったため，Et値の推移と各検査値との間に関連があるか否かを検討した．検査値としては血小板数，白血球数，血清蛋白，PaO_2，血液凝固系検査値を取り上げた．

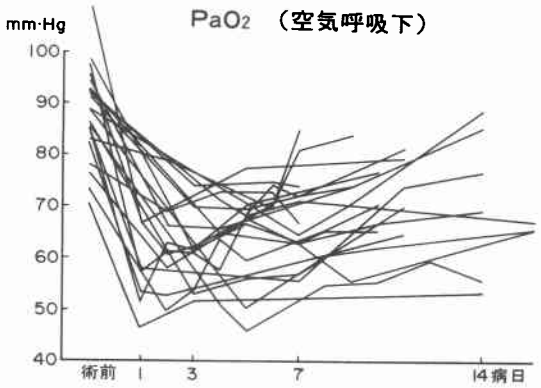
まず血小板数の変動をみると，術直後より急激に低下がみられ，その最低値は第3病日にあり，その後は急激に回復し，第14病日には術前値を越えて増加した．最低値の平均は前値の25.1%と低く，$10\times10^4/mm^3$以下になった症例は1期手術を受けた22例中15例にみられた（図4）．

血清蛋白の変動は，第1から第3病日に低下し，その後は回復し，第7病日にはほぼ術前値にもどる傾向がみられた．

白血球数は術後当然上昇するが，その変動は症例ごとのバラツキが大きく，はっきりした傾向はみられなかった（図5）．

PaO_2は術後急激に低下し，第7病日でもなお低値が遷延し第14病日前後になってやや回復する傾向がみら

図5　術後のPaO_2，白血球数の変化—食道癌1期手術例（n=22）—



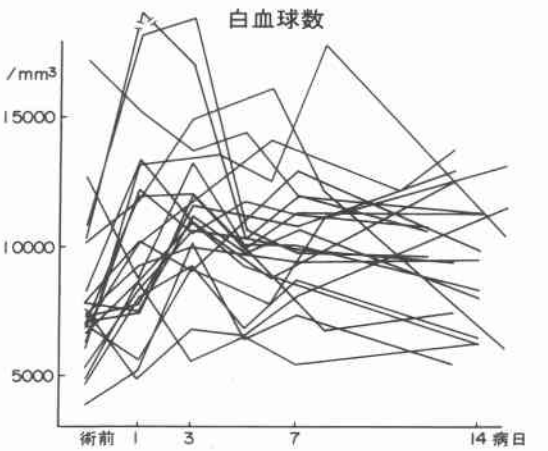
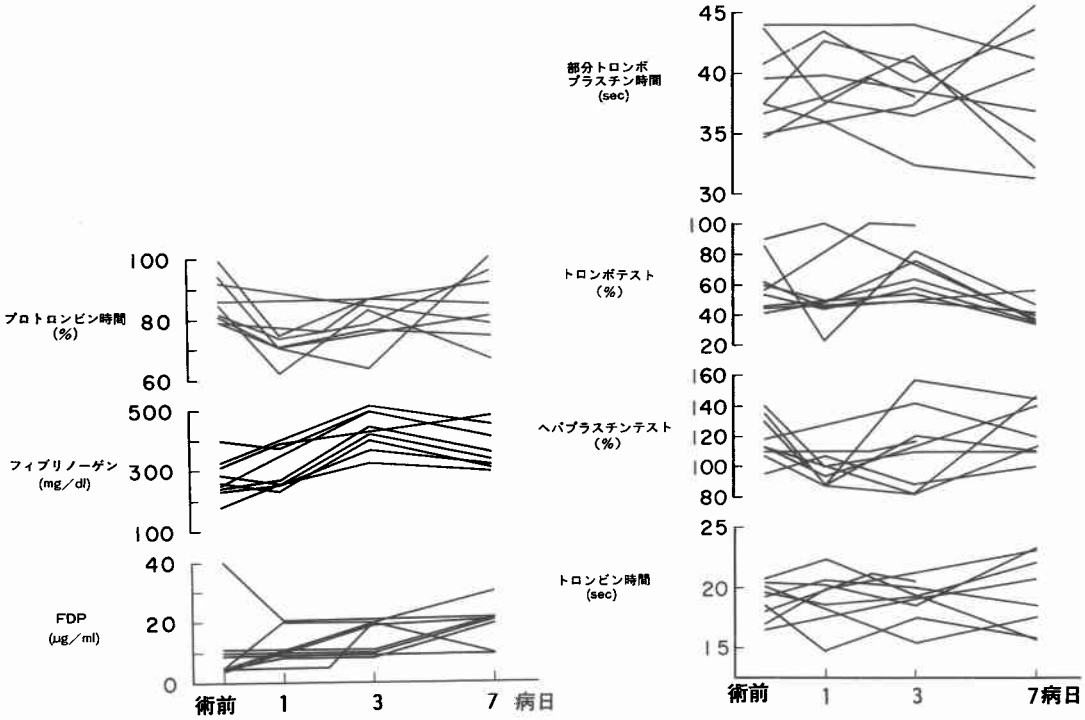


図6　血液凝固系検査—食道癌1期手術例（n=9）—



れた．

血液凝固系検査では，プロトロンビン時間，ヘパプラスチンテストで第1病日に低下する傾向がみられた．FDPは20μg/mlまで軽度上昇する例が多く，フィブリノーゲンは術後上昇する傾向がみられた．そのほかの項目については症例ごとのバラツキが大きく，一定の傾向はみられたかった（図6）．

以上より，血小板数と血清蛋白の術後の減少の推移と血中Et値の増加の推移が類似した変動パターンを示した．

(3) Et血症と臨床経過との関連について

術直後ないし第1病日にみられる血中Et値の最高値と，術前の肝機能障害の有無，手術時間，術中出血量の多寡，術後の肺合併症の有無，縫合不全の有無との関係をみた．結果は表2に示す通り，術後肺合併症発生例で術後のEtの最高値が高い傾向がみられたが，推計学的には有意の差はなく，その他の項目についても差はみられなかった．次に第7ないし第14病日に血中Et値が再上昇する症例に注目すると，再上昇を示した7例中6例と高頻度で合併症がみられた．合併症の内訳は縫合不全3例（頸部食道胃吻合部2例，頸部に挙上した有茎空腸断端埋没部1例），両側気管支肺炎1例，頸部創化膿1例，膵炎1例であった．

表2　臨床経過と術後のEtの最高値との関係
—食道癌1期手術例（n=22）—

		術後のEtの最高値 平均±標準偏差(pg/ml)
術前肝機能障害		
有	n= 9	38.0±18.8
無	n=13	42.9±21.8
手術時間		
9時間以上	n= 8	43.1±29.7
9時間未満	n=14	40.3±12.5
術中出血量		
1500ml以上	n= 5	45.0±28.3
1500ml未満	n=17	40.2±17.6
術後肺合併症		
有	n= 7	48.1±22.6
無	n=15	38.1±18.4
縫合不全		
有	n= 8	37.1±22.9
無	n=14	43.7±18.3

IV．考　察

食道癌症例を対象として，その術前術後の血中Et値測定を行った報告は今までみられない．今回の結果より，食道癌の術後には全例血中Etが陽性であり，その値も対照とした全麻開腹例より高値をとることが明

らかとなった．術後の推移も術直後ないし第1病日に最高値をとり，その後は比較的すみやかに低下するという一定のパターンをとる傾向がみられた．

消化器外科の術後に血中Et値が上昇することはすでに報告[9)~12)]されているが，われわれの測定値より低く，また何らかの合併症に伴って上昇しているという報告が多い．玉熊[13)]はEt血症の発生機序として，(1) 大量のEtが偶然血中に入る場合，(2) 重篤な感染症に必然的に伴う場合，(3) 腸管粘膜関門の破綻による場合，(4) 細網皮皮系機能障害に伴う場合，と4つの場合をあげている．食道癌術後のEt血症がいかなる機序で発生したかを断定することは今回の検討からは困難であった．しかし，分割手術例の検討で2次手術（食道再建手術）の方が侵襲は小さいのにもかかわらず，食道切除を行う1次手術よりもEt値が高い傾向があることから，再建臓器に対する手術操作や再建臓器の循環障害がEt血症の発生に関与していることが示唆された．また，Etの測定と同時に施行した動脈血培養が全例陰性であったことより，術直後のEt血症は，少なくとも現時点の通常の培養技術の範囲ではnon septicemic endotoxemiaであると言える．

術直後のEt値の最高値と，手術時間，術中出血量などの臨床事項との間に関連性がみられなかったが，第7ないし第14病日に血中Et値が再上昇する例には高率に合併症がみられた．このことから血中Etの測定の臨床的意義は，術直後の急上昇をチェックするのではなく，その後の経過を追い，Et値が再上昇する症例に対し合併症の発生を予測して厳重な管理を行うことにあると思われる．

各種検査成績のうち術後，血小板数と血清蛋白の減少の推移と血中Et値の増加の推移の変動パターンが類似していたことは興味深い．しかしこれらの結果を含め，Et血症と，検査成績との関係を臨床的に究明することは困難であり，今回は事象の提示にとどまった．

今回の検討のなかからいくつかの疑問が生まれた．1つは，食道癌術直後のEt値が非常に高値をとることであり，しかも高値をとっている症例のなかにまったく合併症がなく経過する症例が多くみられることである．

最近，臨床的，血行動態的に明らかにEt血症と診断してよい症例を経験したが，血中Et値は13pg/mlであり，食道癌術後の値と比べてむしろ低値である．ここにみられるEtの絶対値と臨床経過とのdiscrepancyをいかに説明するかは困難であった．また術前にEtが陽性の例もみられ，これが単に採血，測定過程のcontaminationなのか，あるいはすでに報告[12)]されているごとく悪性腫瘍に伴って発生しているのかも不明であった．

Etの測定法やEtの生物学的活性についても検討を要する問題があることは指摘されており[7)12)14)~18)]われわれが疑問に思った点を含め今後さらに検討する必要があろう．

食道癌手術は，消化器外科手術の中で最も侵襲の大きい手術の1つであり，術後に各種機能不全をきたすことが多く，またその機能不全の発生機序もはっきり明らかにされているとはいえない．近年食道癌手術の直接成績は飛躍的に進歩したが，術後の合併症の発生率は決して低下してはおらず，消化器癌に対する手術が拡大の方向に向かっている現在，今後さらに増加することも十分予測される．術後の機能不全の発生機序を考える場合，Etは重要な因子の1つであり，今後症例を重ねて検討してゆきたい．

V. 結　語

(1) 食道癌術後には測定した25例全例血中Etが陽性であった．その最高値は術直後から第1病日にありいずれも15pg/ml以上と高く，その後は比較的すみやかに低下する傾向を示した．

(2) 血中Et値の増加の推移は，血小板数と血清蛋白の減少の推移と類似した変動パターンを示した．

(3) 第7病日ないし第14病日に血中Et値が再上昇する例では7例中6例と高頻度で合併症がみられた．

(4) 分割手術例の検討で，2次手術すなわち食道再建術の方が術後のEt値が高値をとることから，再建臓器に対する手術操作や，再建臓器の循環障害がEt血症の発生に関与していることが示唆された．

文　献

1) 葛西森夫：食道癌の外科的治療—成績向上の道程．日外会誌　81：845—853，1980
2) 西平哲郎，加納正道，北村道彦ほか：食道癌術後合併症の管理．臨胸部　3：507—511，1983
3) 丹　正義，阿部力哉，葛西森夫ほか：消化器癌．特に食道癌における術後血液線液系動態について．日輸血会誌　30：555—556，1984
4) 北村道彦，加納正道，豊田統夫ほか：Swan-Ganzカテーテルを用いた食道癌術前術後の循環動態の検討—特に輸液量，水分出納との関係について—．臨と研　62：3877—3881，1985
5) Iwanaga S, Morita T, harada T et al: Chromogenic substrates for horseshoe crab clotting enzyme: Its apolication for the assay

of bacterial endotoxins. Haemostasis 7：183—188, 1978
6) 矢島義昭, 大概昌夫, 鈴木勃志ほか：肝疾患および敗血症におけるエンドトキシン血症（合成基質法による）. 日消病会誌 81：2538—2543, 1984
7) 矢島義昭, 福田一郎, 大槻昌夫ほか：リムルスゲル化法（LGT）と合成基質法（LCT）の比較. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシン臨床研究会記録. 東京, 羊土社, 1985, p51—56
8) 福田一郎, 矢島義昭, 大槻昌夫ほか：消化器外科領域におけるエンドトキシン血症—合成基質法による. 医のあゆみ 134：385—386, 1985
9) 滝沢隆雄：外科腹部疾患のリムステストの検討. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシンの基礎と臨床. 第1回エンドトキシン臨床研究会記録. 東京, 羊土社, 1979, p129—134
10) 安達秀雄, 久保琢自, 大谷五良ほか：消化器外科におけるエンドトキシン血症の臨床的検討. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシン血症の基礎と臨床. 第2回エンドトキシン臨床研究会記録. 東京, 羊土社, 1980, p131—135
11) 長谷川浩, 高田忠敬, 安田秀喜ほか：胆道疾患の手術前後の血中エンドトキシンの変動について—PNA合式基質法を用いて—. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシン臨床研究の進歩. 第6回エンドトキシン臨床研究会記録. 東京, 羊土社, 1985, p81—87
12) 黒澤 努：外科領域におけるエンドトキシン血症—PNA合成基質法によるサブクリニカルエンドトキセミアの診断—. 肝・胆・膵 12：579—585, 1986
13) 玉熊正悦：第40回総会パネルディスカッション, ショックの対策, 2. 細菌性ショックを中心に. 日臨外医会誌 40：220—223, 1979
14) 矢島義昭：合成基質発色法によるエンドトキシンの測定—ヘパリンは反応を促進し, かつ安定化する. 医のあゆみ 126：745—746, 1983
15) 大林民典, 田村弘志, 田中重則, 河合 忠：リムルステスト（合成基質法）のための種々の酸による血液検体前処理法の比較検討. 医のあゆみ 126：747—748, 1983
16) 上原総一郎, 半田 洋, 平山亮夫：合成基質を用いるエンドトキシン測定の再検討. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシン臨床研究の進歩. 第6回エンドトキシン臨床研究会記録. 羊土社, 1985, p35—41
17) 岩崎至利, 福田定男, 吉益 均ほか：合成発色基質を用いた血中endotoxin定量法の基質的研究—血液前処理法の比較を中心に—. 織田敏次, 山本祐夫監修. エンドトキシン臨床研究の進歩. 第6回エンドトキシン臨床研究会記録. 東京, 羊土社, 1985, p43—49
18) 矢島義昭, 福田一郎, 大槻昌夫ほか：患者血中のエンドトキシンはエンドトキシン不活化因子（EIF）に対して安定であること. 織田敏次監修. エンドトキシン研究の新しい展開. 東京, 羊土社, 1986, p65—71