

腹部手術後多臓器障害の発生要因と対策

帝京大学第1外科

三浦 誠司 大瀧 和彦 宮川 貞昭 四方 淳一

ETIOLOGICAL FACTORS CAUSING MOF AFTER ABDOMINAL OPERATIONS AND ITS MANAGEMENT

Seiji MIURA, Kazuhiko OHTAKI, Sadaaki MIYAKAWA
and Jun-ichi SHIKATA

The 1st Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

消化器外科手術後多臓器障害 (multiple organ failure; MOF) 34例について発生要因, 経過を分析し, その予知と早期対策の可能性を検討した。肺不全初発例が大半を占め, 原疾患の臓器は食道, 胃, 小腸, 大腸で, 誘因は腹膜炎, 縫合不全, 肺炎, 創膿瘍などの感染が多く, 第2不全臓器は心が多かった。肝不全初発例は原疾患は肝・胆道・膵が多く, 誘因は感染に次いで大量出血も多くみられ, 第2不全臓器は肺が多かった。死亡例のうち腹膜炎, ショック例, 65歳以上の症例は有意に経過が早かった。肺不全, 凝固不全の予知にはおのおの PaO₂, 血小板数の早期低下が有用と思われた。食道癌, 胃癌術後の縫合不全発生例で, 術後に persistent endotoxemia がみられ, 感染巣の存在を早期に疑う一助となった。

索引用語: 多臓器障害, 術後感染症, エンドトキシン

はじめに

Tilney ら¹⁾が最初に報告し, Eiseman ら²⁾が命名した多臓器不全 (multiple organ failure, MOF) は, 近年, 消化器外科領域でも腹膜炎や癌の手術後, 特に高齢者や high risk 患者に多くみられるようになった。しかし本症の救命率は各種薬物療法, 血液浄化法, 人工呼吸器を駆使してもなお低い。そこで本研究では消化器外科手術後 MOF の発生誘因, 経過のパターン, 発症時の臨床データの変化を検討し, その結果に基づいて MOF の予知, 早期治療の可能性について考察した。

対象と方法

対象は1977年1月から1986年12月迄の10年間に当教室で全身麻酔下に手術した消化器疾患1,669例である。臓器不全の基準は望月ら³⁾のものを一部改変して用いた(表1)。MOF の診断は2臓器以上の不全とし, “同

表1 臓器不全の診断基準

肺	レスピレーター使用
腎	BUN > 50mg/dl and Creatinine > 3mg/dl
肝	T. Bilirubin > 3mg/dl and GOT, GPT > 100U
心	梗塞 or 停止 or CVP > 20cmH ₂ O
消化管出血	吐血 or 胃管による血流, コーヒー様残渣の回収
凝固	血小板 < 10万/mm ³ and FDP ≥ 20 μg/ml
中枢神経系	痛み刺激にのみ反応
上記2臓器以上の不全	
但し	肝疾患で肝不全を伴う時は3臓器以上の不全とする
	発症から24時間以内の死亡例は除く

時に, あるいは短時間のうちに連続的に, 複数の臓器やシステムが機能不全に陥る状態⁴⁾”との概念に従って症例を選択した。経過日数の比較にはt検定を用いた。また併存症の一つとして“凝固異常”を設け, 血小板数10万/mm³未満, フィブリノーゲン値が150mg/dlより低値, あるいは350mg/dlより高値, のうち1項目以上を満たすものとした。血中エンドトキシンの定量⁵⁾はPNA合成基質法(トキシカラール・テスト, 生化学工業)によった。

結 果

1. MOF 症例の検討

※第29回日本消外会総会シンポ3: 多臓器障害の病態と治療

<1987年6月8日受理> 別刷請求先: 三浦 誠司
〒173 板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部第1外科

表2 MOFの不全臓器

	不全臓器数	初発臓器	第2臓器
肺	26	19	6
腎	14	2	4
肝	17	6	4
心	17	2	9
消化管	7	0	3
凝固	17	4	5
中枢神経	8	1	3
	106	34	34

1例当り不全臓器数は3.2臓器

術後MOFは34例で同期間における消化器全麻手術症例の2.0%に相当した。内訳は男22例、女12例、年齢は24～85歳で平均64歳であった。不全臓器数は2臓器6例、3臓器18例、4臓器7例、5臓器3例で、1例当たりの不全臓器数は平均3.2臓器であった。全体の死亡率は82.4%に上った。手術からMOF発症までの平均日数は3.4日、初発臓器障害発症から第2臓器障害発症まで3.7日、MOF発症から死亡まで19.3日、生存例でのMOF発症から離脱まで22.1日であった。

全症例をみると不全臓器は肺が最も多く、肝、心、凝固系は同数で2番目に多かった。中枢神経障害、消化管出血は少なかった。初発臓器は肺が大半を占め、肝が次に多かった。第2臓器では心がもっとも多かった(表2)。初発臓器が肺の時は心が第2臓器となることが多く、肝や凝固系で初発する時は肺が第2臓器になることが多かった。3臓器以上不全症例での3臓器の組み合わせをみたところ、肝・凝固系・肺(6組)、肝・凝固系・腎(5組)、肝・腎・肺(5組)、肝・腎・心(5組)など、肝と腎とを含む組み合わせが多かった。

原疾患は癌22例(胃10、胆道6、食道4、大腸2)、穿孔による腹膜炎9例(消化管8、胆嚢1)、胆嚢・胆管炎2例、膵炎2例、消化管出血1例であった(重複あり)。原疾患臓器別に不全臓器の違いをみた。肝・胆・膵癌で肝が初発臓器になっている他は、肺不全で初発することが最も多かった。

併存症は肝14例(肝硬変5、黄疸4、肝機能異常5)、腎7例、心・血管6例、糖尿病6例、肺5例であった。凝固異常は20例に存在し、癌13例が含まれていた。併存症の臓器がMOFの臓器に含まれる頻度は平均66%、初発臓器となる頻度は30%であった。

考えられる発生誘因は各症例について単一とは決め難く、1例平均2.6項目となった。術前の誘因では穿孔性腹膜炎を主とする感染が約半数にみられ、ショックも7例にみられた。手術に関する誘因では大量出血が

表3 MOFの発生誘因

1. 術前からの誘因			
感染	穿孔による腹膜炎 9 胆管・胆嚢炎 2	(48%)	
ショック			7
吐血		3	
肺炎		2	
2. 手術、外科的処置に関する誘因			
出血3000ml以上		14	
再手術		5	
処置(PTCD、瘻管術など)		5	
3. 術後の誘因			
感染	肺炎 17 縫合不全 10 創感染 9 菌血症 4	(95%)	
縫合不全			10
創感染			9
菌血症			4
心不全		2	

最も多かった。術後の誘因では肺炎、縫合不全などの感染が95%を占めた(表3)。発生誘因による不全臓器の違いをみた。初発臓器は腹膜炎、縫合不全、創感染、肺炎などの感染症では肺が最も多く、第2臓器は心が多かった。大量出血例では肺初発7例に次いで、肝初発が4例にみられた。

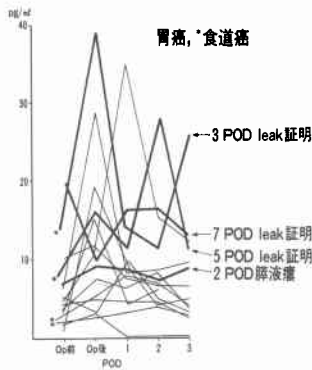
手術からMOF発症までが4日以内の早発型と5日以上の変発型との比較では、誘因、経過、生存率に有意差を認めなかった。生存例6例と死亡例28例との比較ならびに不全臓器数3以下の25例と4以上の9例との比較では、いずれも後者で肝、腎不全が多くみられたが、有意差ではなかった。

MOF発症から死亡までの平均日数は19.3日であったが、腹膜炎を伴った例(同8.2日)、ショックを経た例(同8.1日)、65歳以上(同14.0日)は死亡までの経過が早かった(いずれも対照と比べ $p < 0.05$)。

2. 非MOF例における検討

MOFに移行する可能性が考えられながら、MOFを発症していない肺不全のみ、凝固不全のみ、縫合不全のみで臓器不全なし、のいずれも生存例の経過を観察した。初めに肺不全5例はすべて感染(腹膜炎3、縫合不全2)を伴っていたが、術前から一般状態が不良であったため予防的人工呼吸を行っており、おのおの術後6、7、9、24、40病日にレスピレーターから離脱しえた。次に凝固不全の2例は大量出血を誘因として感染を伴っておらず、約3日間で凝固不全から離脱していた。最後に縫合不全10例について、発生前後の血液ガス、凝固系の異常を検索した。症例は平均52歳と若く、術前値に異常を認めなかった。縫合不全の発症前後に3例でPaO₂ 70mmHg以下の低下、7例で血小板減少やフィブリノーゲン代償性増加を主とした

図1 血中エンドトキシンと術後腹腔内感染



凝固異常を認めたが、2例を除いていずれも約4日で正常値に復していた。

3. 術後感染症と血中エンドトキシン

末梢血中エンドトキシン値を食道癌、胃癌の手術後、術後1, 2, 3病日に測定した。寡血小板血漿を用いており、正常値上限は健常人でのデータから7~8 pg/mlとしている。感染症や肝硬変のない例では、血中エンドトキシン値は術後一過性に上昇し、3日以内に術前値に復する⁹⁾が、縫合不全の4例では高値が遷延した(図1)。

考 察

術後 MOF の発生要因としては、腹膜炎や大手術後に hypermetabolic state が続いて代謝、免疫、網内系が疲弊した患者に、更に systemic infection や shock が作用すること、などが考えられている³⁾⁷⁾⁸⁾。教室例では併存症の臓器が後に不全臓器になる率は66%で、さらに初発臓器となる率は30%であった。既往障害臓器が初発臓器になることは少ないことから、併存症が MOF の原因ではないとの考え⁹⁾や、高度の臓器障害があっても必ずしも術後不全臓器とはならないとの考察²⁾がみられる。Sun ら¹⁰⁾は癌患者の98%に sub-clinical coagulopathy を見出しており、他にも癌患者に凝固亢進の状態がみられるとの報告は多い¹¹⁾¹²⁾。教室例でも術前に凝固異常を認めた20例のうち13例が癌であった。しかし MOF 42例中で癌は3例のみであったため汎発性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) や MOF の準備状態とは考えにくい。

Fry ら¹³⁾は、肺炎、腹腔内感染を MOF の主因と考えており、hypovolemic shock も後に感染を併発しやすいとしている。Eiseman ら²⁾も術後合併症としての感

染を、誘因として重視している。誘因の大部分は systemic infection であったとし、このほかに大動脈瘤破裂を代表例とする高度循環障害、急性肺炎を代表例とする広範な組織壊死を挙げた報告もある⁸⁾。

臓器不全の発生順のパターンを知ることは、本症の予知、早期治療のためにも重要である。Cerra⁹⁾は感染を誘因とした MOF は初期には肺から中枢神経に及び、やがて肝が、最後に腎が不全になるとし、また循環障害を誘因とした MOF では腎不全が早期に現れると述べている。Sepsis 後の臓器不全の発生順を、Fry ら¹³⁾は肺、肝、消化管出血、腎の順とし、McMenamy ら¹⁴⁾は肺、肝、心の順としている。教室例でも大半は肺初発であり、大量出血例で肺初発に次いで肝初発がみられた。腎は障害臓器に含まれる頻度は高いが、発症は遅かった。死亡例や4臓器以上不全症例は肝、腎不全を含む頻度が高かったことから、この2臓器の不全は MOF の最終的な病像とも考えられた。消化管出血例は少なく、発症も遅かった。ところで肝、凝固系などでは臓器不全の基準以下の軽度障害がしばしばみられ、これらを不全臓器の数や種類を決める時に評価できなかった。今後、こうした軽度障害を評価し、さらに artificial support の使用や予防的使用の適応を決めるためにも、SSS¹⁵⁾や APACHE II¹⁶⁾のような段階評価とスコアによる診断基準の作成が望まれる。

凝固不全で初発した MOF が、教室例でも大量出血後にみられた。感染後の MOF で、DIC が MOF に先行または同時発生するとして重視した報告^{17)~19)}と、DIC はむしろ遅れて発症するとの報告⁹⁾²⁰⁾とがある。また hypercoagulant state を DIC と MOF との出発点と考えると、pre-DIC からの抗 DIC 療法を説く論文もある²¹⁾。

Knaus ら⁷⁾は MOF は重症感染症、ショック、65歳以上の例で多いとしているが、教室例では MOF の中でも腹膜炎、ショック、65歳以上は死亡までの経過が早いとの結果を得ている。

術後 MOF は肺不全での初発が多いことから、その予知には PaCO₂ の低下に続く PaO₂ の低下²²⁾を早期に見出し、早期治療として high risk 患者で手術が過大侵襲であったと思われる時は予防的挿管が望ましく、教室例でも良好な予後を得ている。望月ら⁹⁾は3,000ml 以上の出血、7時間以上の手術を予防的挿管の適応としている。凝固不全の予知には血小板数の低下は有用と思われたが、フィブリノーゲンの低下は著明でなく、overcompensation としてのフィブリノーゲン上昇例

も見られた。血小板低下は予後不良との成績²³⁾や、より早期での兆候としてアンチトロンビンIII低下も報告されている¹⁸⁾。

合成基質法によるエンドトキシン微量定量により、術後の persistent endotoxemia の検出が可能であった。感染巣の種類によらず、systemic infection の存在を疑わせるサインとして有用と思われた。

結 語

消化器外科術後 MOF の発生誘因は腹膜炎、術後の縫合不全、肺炎などの感染が多く、大半が肺で初発していた。肝、胆、膵疾患で、また大量出血例では2番目に、肝初発がみられた。肺不全の予知に PaO₂ の早期低下が、また縫合不全などによる隠れた感染巣の存在を疑うためにエンドトキシン微量定量が、有用と思われた。

文 献

- 1) Tilney LN, Bailey GL, Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg* 178 : 117-122, 1973
- 2) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 144 : 323-326, 1977
- 3) 望月英隆, 玉熊正悦, 斎藤英昭ほか: 開腹術後合併症としての Multiple Organ Failure. *救急医* 4 : 465-470, 1980
- 4) 平澤博之, 菅井桂雄, 稲葉英夫: MOF 患者の管理—最近の考え方と問題点. *臨外* 41 : 1625-1633, 1986
- 5) 黒澤 努, 前島一淑: エンドトキシンの測定. *実験動物* 34 : 113-122, 1985
- 6) 黒澤 努: 外科手術における血中エンドトキシンの変動. 織田敏次, 本間 遜, 玉熊正悦編. *エンドトキシン研究の新しい展開*. 東京, 羊土社, 1986, p73-81
- 7) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202 : 685-693, 1985
- 8) Cerra FB: Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 101 : 1-14, 1987
- 9) 望月英隆, 初瀬一夫, 玉熊正悦: 消化器外科手術後に合併した multiple organ failure の検討—発症誘因の分析を中心に—. *日消外会誌* 18 : 2476-2482, 1985
- 10) Sun NCJ, McAfee WM, Hum GJ et al: Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. *Am J Clin Pathol* 71 : 10-16, 1979
- 11) Donati MB, Poggi A: Annotation—Malignancy and hemostasis. *Br J Haematol* 44 : 173-182, 1980
- 12) 前川 正: Oncologic emergencies—出血 (DIC を含む). *癌と治療* 10 : 204-210, 1983
- 13) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL et al: Multiple system organ failure, the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115 : 136-140, 1980
- 14) McMenamy RH, Birkhahn R, Oswald G et al: Multiple systems organ failure: I. The basal state. *J Trauma* 21 : 99-114, 1981
- 15) Stevens LE: Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 118 : 1190-1192, 1983
- 16) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 : 818-829, 1985
- 17) 小縣正明, 橋本 隆, 服部泰章ほか: 大腸穿孔21例の臨床的検討. *日臨外医会誌* 46 : 1163-1168, 1985
- 18) 金子弘真, 柴 忠明, 竹内節夫ほか: エンドトキシン症例における DIC と MOF の関連. *日臨外医会誌* 46 : 148-154, 1985
- 19) 柴 忠明: MOF 増悪因子としての DIC. *外科診療* 25 : 29-36, 1983
- 20) 玉熊正悦, 望月英隆, 初瀬一夫ほか: DIC と MOF—病態と治療. *消外* 8 : 569-574, 1985
- 21) 竹末芳生, 横山 隆, 三好信和ほか: Septic shock 症例の検討—とくに endotoxin 血症と MOF, DIC の関連について—. *日臨外医会誌* 46 : 1531-1536, 1985
- 22) 藤田秀春, 能登啓文, 宮崎逸夫: MOF としての術後呼吸障害. *外科診療* 25 : 37-43, 1983
- 23) 佐藤元通, 酒井 堅, 小野仁志ほか: 術後腹腔内感染症と凝固・線溶系の変動. *日消外会誌* 19 : 2246-2252, 1986