日消外会誌　26（9）：2308～2314，1993年

急性腹膜炎に伴う呼吸機能障害に及ぼす閉塞性黄疸の影響

香川医科大学第1外科
大森　吾朗　　浜本　　勲　　田中　　聰

急性腹膜炎による呼吸機能障害に及ぼす閉塞性黄疸の影響と機序を知る目的で，閉塞性黄疸に腹膜炎を併発させた成犬において，われわれの考案した経時的測定装置を用いて1回吸気・呼気の二酸化炭素分圧（$PICO_2$，$PECO_2$）と生理学的死腔率（VD/VT）（VD：死腔量，VT：1回換気量）を測定し，dobutamine hydrochloride 投与の効果について検討した．

雑種成犬（n＝30）を用い，閉塞性黄疸は総胆管を結紮切離し1週間経過することにより作製し，腹膜炎はS状結腸の半周切開法により作製した．黄疸群と非黄疸群との間で，腹膜炎発症前および発症後6時間の PaO_2，$PaCO_2$ の変動には有意差を認めなかったが，生理学的死腔率上昇率は，腹膜炎作製2時間後には，黄疸群で有意に上昇した（$p<0.01$）．dobutamine hydrochloride 投与（8μg/kg/min）により，生理学的死腔率の上昇は，黄疸群では非投与黄疸群に比べて有意に抑制された（$p<0.01$）．

Key words：physiological dead space rate, obstructive jaundice, acute peritonitis

I．緒　　言

閉塞性黄疸に感染症が合併した場合には，容易に多臓器不全，とくに呼吸不全状態に陥る症例をしばしば経験する[1)~3)]．しかしこのような状態下での呼吸機能障害の把握には，動脈血液ガス分析や胸部レントゲン検査に頼らざるをえないのが現状である．またその病態には複雑な要因が関連し，呼吸不全の解明には今なお不明の点も多い．

動脈血液ガス分析では，一定以上の有効肺胞換気量の減少がなければ呼吸機能障害の把握はできない．生理学的死腔率の経時的測定は，それより早期の有効肺胞換気量の減少を知るために有効である．

今回われわれは呼吸不全の病態の一端を知る目的で，吸気・呼気流量，吸気・呼気二酸化炭素分圧の0.05秒ごとの値をコンピューターに記録し，自動的に1回吸気・呼気二酸化炭素分圧を計算する装置を作製し，生理学的死腔率を経時的に測定し，閉塞性黄疸に腹膜炎を合併した病態での呼吸機能障害の発生機序について，実験的に検討した．

II．実験材料ならびに実験方法

A．実験動物および黄疸，腹膜炎の作製法

体重7.5～12kg の雑種成犬を用い，thiobarbiturate 静脈麻酔（20mg/kg）により開腹し，総胆管の結紮切離を行い1週間経過したものを閉塞性黄疸犬とした．腹膜炎の作製は，同様の全身麻酔による気管内挿管下に，Keith ら[4)]のS状結腸半周切開法によって行った．

B．生理学的死腔率の測定方法

1．吸気・呼気流量 f（dl/sec）の測定には日本光電社の抵抗管および差圧トランスデューサーを用いた（**Fig. 1**）．

2．吸気・呼気二酸化炭素分圧 g（mmHg）の測定には Biochem 社の $ETCO_2$ monitor を用いた（**Fig. 1**）．

3．測定装置の回路および記録法

気管内挿管チューブにレスピレーターを接続して調節呼吸を行い，その間に抵抗管，差圧トランスデューサー，$ETCO_2$ monitor を装着した．差圧トランスデューサー，$ETCO_2$ monitor を NEC PC9801AD コンバーターによりパーソナル・コンピューターに接続し，f および g の0.05秒ごとの値をコンピューターに記録した（**Fig. 1, 2**）．

4．1回吸気二酸化炭素分圧（$PICO_2$），1回呼気二酸化炭素（$PECO_2$）は次に示す式より求め，コンピューターで自動的に計算されるようにした．

$$PICO_2,\ PECO_2=\frac{\int f\times g\,dt}{\int f\,dt}$$

その後 $PECO_2-PICO_2$ の値を求め，その変動を記録した．

C．生理学的死腔率の算定法

生理学的死腔率（VD/VT）は，1回換気量を VT，

＜1993年5月11日受理＞別刷請求先：大森　吾朗
〒761-07　香川県木田郡三木町大字池戸1750－1　香川医科大学第1外科

Fig. 1 Measuring method of $PECO_2$ & $PICO_2$

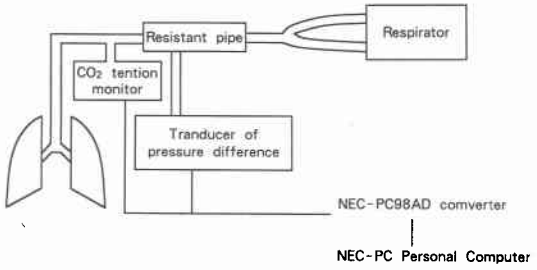
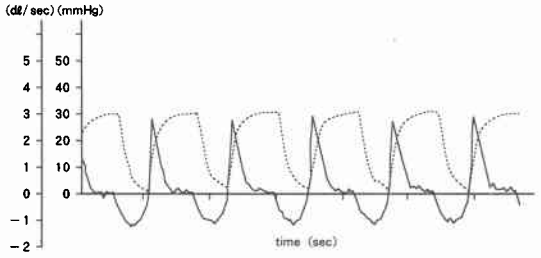


Fig. 2 Inspired-Expired CO_2 tension and flow. The solid line shows respiratory flow rate (dl/sec). in which the above the horizontal line means expiratory phase. The broken line shows CO_2 tention (mmHg) in expired and inspired air.



死腔量をVDとすると，下記のごとく，Bohr[5]の公式より求められ，コンピューターで自動的に計算されるようにした．

$$VD/VT=\frac{PaCO_2-PECO_2}{PaCO_2-PICO_2}$$

D．生理学的死腔率上昇率の算定法

腹膜炎作製前の死腔率をVD/VT(0)，腹膜炎作製後t時間の死腔率をVD/VT(t)とし，次式により求めた．

$$VD/VT(\%)=\frac{VD/VT(t)-VD/VT(0)}{VD/VT(0)}\times 100$$

E．動脈血ガス分析法

動脈血中の酸素分圧（PaO_2），二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）およびpH，HCO_3の測定には，Radiometer Copenhagen社製ABL3を用いた．

F．血中エンドトキシン値の測定方法

非黄疸群（n=4），黄疸群（n=4）で腹膜炎作製前，および腹膜炎作製後6時間に末梢静脈血を採血した．測定方法はendospecy testを用いた．

G．心拍出量（l/min./10kg）の測定方法

大腿静脈よりSwan-Ganz Catheterを挿入し，熱希釈法により測定した．

H．Dobutamine hydrochlorideの投与

黄疸犬に対し，腹膜炎作製直前から，インフュージョンポンプを用いて大腿静脈よりdobutamine hydrochloride（以下ドブタミン）8μg/kg/min.の連続投与を腹膜炎作製6時間後まで行った．

I．実験群を以下の4群に分けた．

1．黄疸群(n=10)：総胆管の結紮切離後，1週間経過して腹膜炎を発症させたもの

2．非黄疸群(n=10)：単開腹，総胆管結紮切離を行わないで腹膜炎を発症させたもの

3．ドブタミン投与黄疸群（n=5）：黄疸群にドブタミンを投与したもの

4．ドブタミン投与非黄疸群（n=5）：非黄疸群にドブタミンを投与したもの

以上の方法で，それぞれの値を腹膜炎作製前，および6時間後まで2時間ごとに測定した．測定中の輸液には乳酸加リンゲル液を用い，輸液量は術中のHt値が術前と同値になるように維持した．

測定値の有意差検定にはt検定を用いた．

III．成　績

A．腹膜炎誘発前の黄疸群，非黄疸群の血清ビリルビン値は，それぞれ7.73±2.23mg/dl，0.35±0.2mg/dlで黄疸群が有意に高値であった（$p<0.001$）．

B．同一症例でtidal volumeを200mlから300mlの範囲で変動させた場合の$PaCO_2$，PaO_2，VD/VTの変動についてみると，$PaCO_2$，PaO_2の値に関係なくVD/VTはほぼ一定であり，有意の変化はみられなかった（**Table 1**）．

C．腹膜炎発症後の$PaCO_2$およびPaO_2の変動

発症後6時間まで，黄疸群，非黄疸群ともに有意の変動はなく，また両群間における有意差も認められなかった．

D．腹膜炎発症後の死腔率の変動

腹膜炎発症後6時間までのVD/VTをみると，黄疸群では2時間後より上昇を認め，4時間後からは非黄疸群との間に有意差を認めた（**Fig. 3**）．

E．腹膜炎発症後の死腔率上昇率の変動

腹膜炎発症後6時間までの死腔率上昇率（VD/VT%）をみると，黄疸群，非黄疸群は2時間後26.9±18.4%，1.25±5.0%（$p<0.001$），4時間後33.4±14.7%，1.4±7.4%（$p<0.001$），6時間後42.0±13.0%，3.2±8.7%（$p<0.001$）であり，黄疸群では2時間後から有意の上昇を示し，非黄疸群との間に明

Table 1　The effect of the tidal volume on the VD/VT

	T.V.(ml)	R.R.(min.)	$PaCO_2$	PaO_2	$PECO_2$	$PICO_2$	VD/VT
dog 1	250	15	22.2	127.1	12.49	6.9	63.5
	200	15	34.1	117.8	21.84	15.25	64.96
dog 2	200	15	48.8	148.3	17.64	8.9	81.78
	250	15	33.2	168.5	13.67	8.9	79.99
dog 3	300	15	26.2	105.8	18.17	9.77	48.8
	200	15	26.7	110.1	18.62	10.46	49.76

Fig. 3　The time course of change in VD/VT after the onset of peritonitis

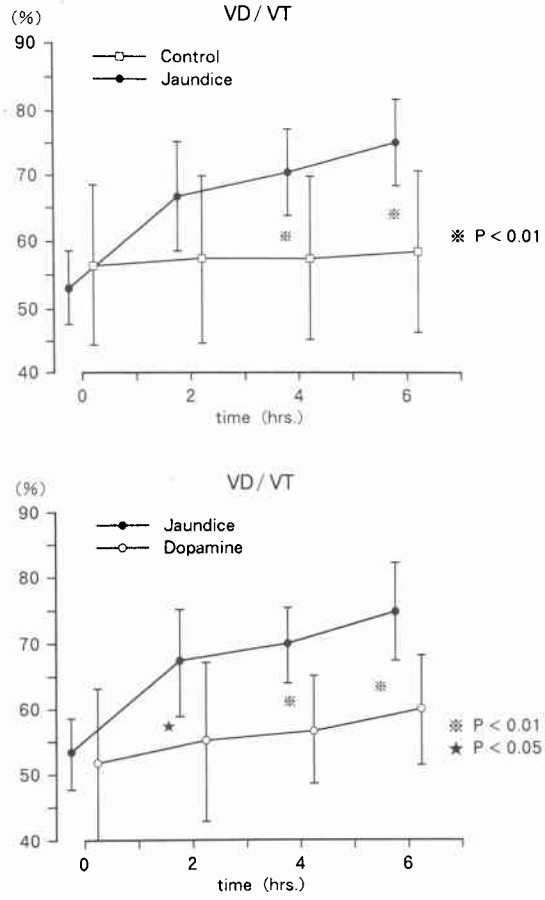
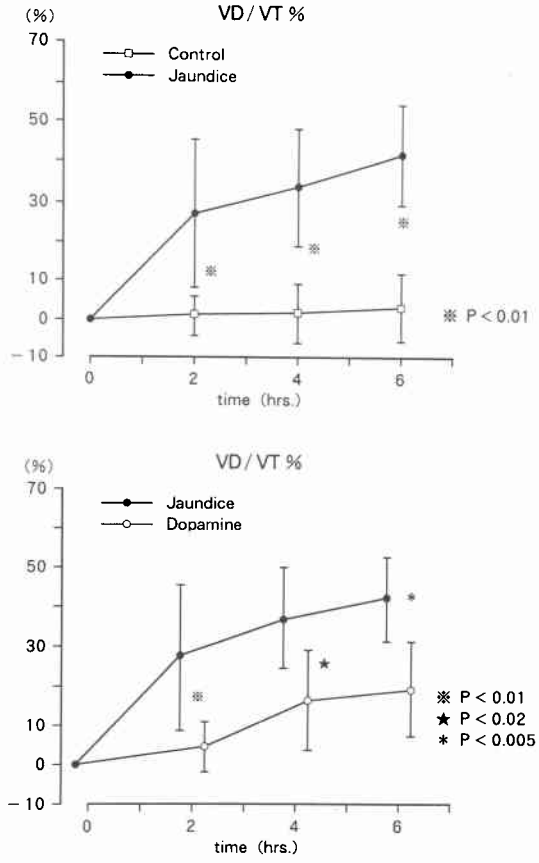


Fig. 4　The time course of change in VD/VT% after the onset of peritonitis



らかな有意差を認めた（**Fig. 4**）.

F. $PICO_2$および$PECO_2$の変動

$PICO_2$は，腹膜炎発症後2時間より，黄疸群で非黄疸群に比べやや高く推移するが有意差は認めなかった.

$PECO_2$は，黄疸群で非黄疸群に比べ低く推移するが，有意差は認めなかった.

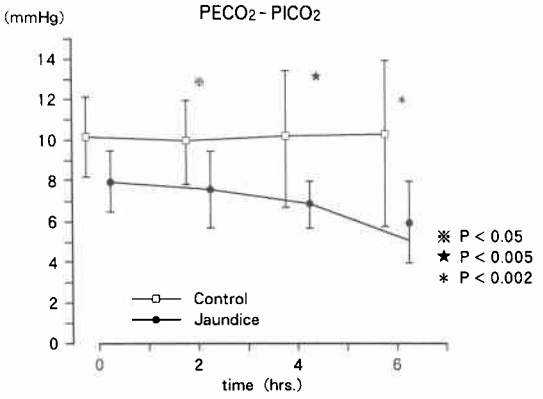
$PECO_2-PICO_2$の変動は，腹膜炎発症2時間後から黄疸群で有意の低下がみられた（**Fig. 5**）.

G. pHおよびHCO_3の推移

非黄疸群では，腹膜炎発症後もほとんど変化を示さないが，黄疸群では，腹膜炎発症2時間後より非黄疸群に比べ有意の低下を示した（**Fig. 6**）.

H. 静脈血中エンドトキシン値の変動

Fig. 5 The time course of change in $PECO_2-PICO_2$ after the onset of peritonitis



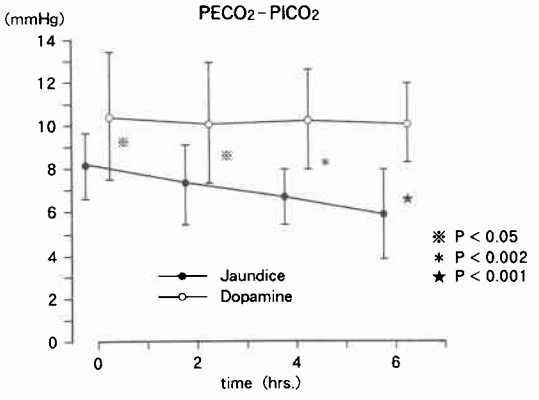
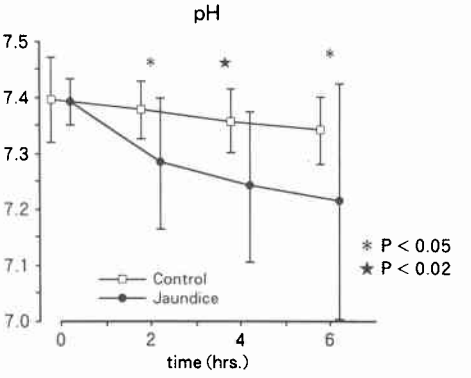
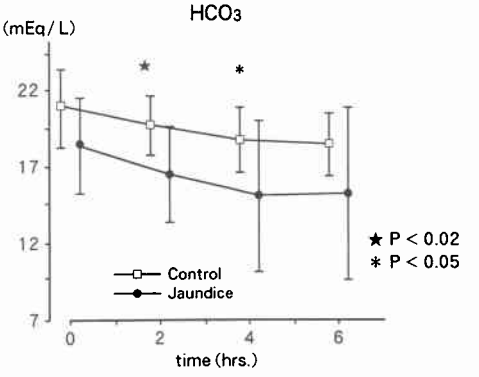


Fig. 6 The time coure of change in pH & HCO_3 after the onset of peritonitis





腹膜炎前および6時間後のエンドトキシン値は，非黄疸群で1.1±0.2，6.1±4.5pg/dl，黄疸群で23.8±28.3，366.2±476.6pg/dl であった．標準偏差が高値のため有意差は認められなかったが，腹膜炎発症前，6時間後ともに黄疸群のほうが高値を示しており，とくに黄疸群の腹膜炎発症6時間後の血中エンドトキシン値は著明に上昇していた．

I．ドブタミン投与の効果

1．死腔率

ドブタミン投与黄疸群は腹膜炎発症2時間後より，黄疸群に比べて上昇が有意に抑制された(**Fig. 3**)．ドブタミン投与非黄疸群の死腔率は，有意の変化は示さなかった．

2．死腔率上昇率

ドブタミン投与黄疸群は，腹膜炎発症2時間後より非投与黄疸群に比べて上昇が有意に抑制された（**Fig. 4**)．ドブタミン投与非黄疸群の死腔率上昇率は，有意な変化は示さなかった．

3．$PICO_2$および$PECO_2$

$PICO_2$は，ドブタミン投与非黄疸群，ドブタミン投与黄疸群，黄疸群ともに，腹膜炎発症後もほとんど変化を示さず，両者間に有意差も認めなかった．

ドブタミン投与非黄疸群，ドブタミン投与黄疸群の$PECO_2$は，腹膜炎発症後もほとんど変化を示さないが，黄疸群では低下傾向を示し，4時間後では投与黄疸群との間に有意差を認めた．

$PECO_2-PICO_2$は，ドブタミン投与群では腹膜炎発症後もほとんど変化を示さないが，黄疸群では低下傾向を示し，両者に有意差を認めた（**Fig. 5**)．

4．pH およびHCO_3

ドブタミン投与黄疸群，黄疸群ともに腹膜炎発症後低下傾向を示した．ドブタミン投与黄疸群で低下の抑制がみられたが，非投与黄疸群との間に有意差は認めなかった．ドブタミン投与非黄疸群は有意の変動は示さなかった．

5．心拍出量および血圧および脈拍数

心拍出量は，腹膜炎発症前には黄疸群では非黄疸群

Fig. 7 The time course of change in C.O./10kg after the onset of peritonitis

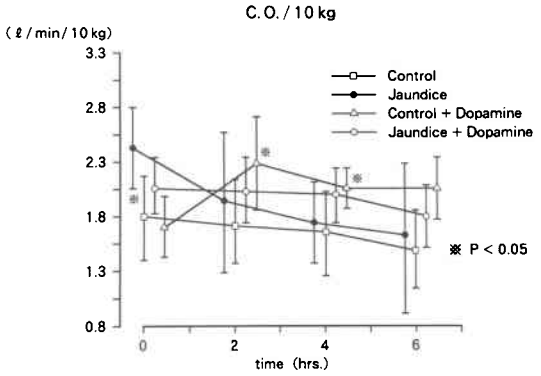
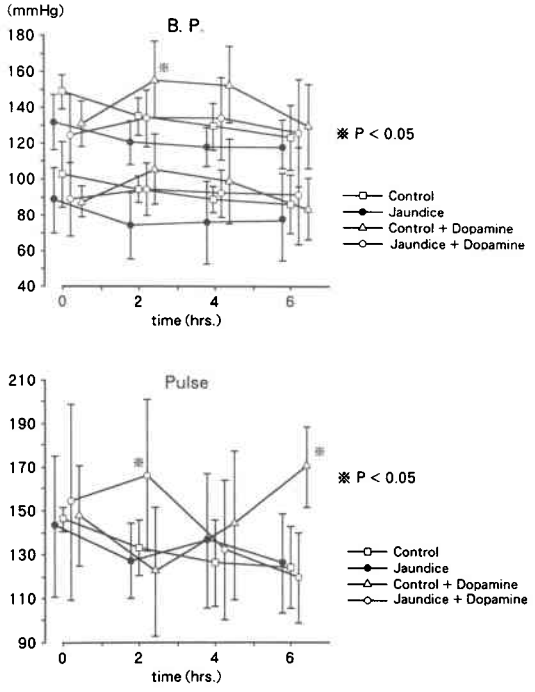


Fig. 8 The time coure of change in B.P. & Pulse after the onset of peritonitis



に比べて有意に高値であったが，腹膜炎発症後には有意差は認められなかった．しかし腹膜炎発症後，非投与群では低下傾向を示すが，ドブタミン投与黄疸群では，低下が抑制されており，非投与群に比べ高値を示した．ドブタミン投与非黄疸群では，投与後4時間まで有意に高値を示した（**Fig. 7**）．

血圧は，ドブタミン投与非黄疸群が2時間後に有意に高値を示したが，それ以外に有意差は認めなかった．

脈拍数は，ドブタミン投与黄疸群では腹膜炎作製2時間後で，ドブタミン投与非黄疸群では6時間後で非投与群に比べて有意に増加したが，その他では有意の変動は認められなかった（**Fig. 8**）．

IV. 考　察

実験群の構成については，非黄疸群では，約10cmの皮切による単開腹術後1週間で腹膜炎を発症させたもの（n=3）と，単開腹を行わずに腹膜炎を発症させたもの（n=3）の間で成績に有意差は認めなかったため，それ以後は単開腹は行わず，7例を追加し，合計10例として統計処理を行った．

閉塞性黄疸に細菌感染が合併した場合，急速かつ重篤な呼吸不全状態をきたすことが報告されている[1)~3)]．

われわれは閉塞性黄疸に腹膜炎を合併した際の$PECO_2$，$PICO_2$，$PaCO_2$，PaO_2，VD/VTなどを経時的に測定し，呼吸障害の機序について，実験的に検討した．

Shimadaら[6)]はadult respiratory distress syndrome（ARDS）の患者でダグラスバッグを使用して，生理学的死腔率を測定し，進行性に上昇する場合には死亡し，数日で低下する場合には救命しうると報告している．これからみても，生理学的死腔率は呼吸障害の予後の指標として重要であるが，その測定の手技が煩雑であることに難点がある．

また太田ら[7)]は，$PaCO_2$と終末呼気CO_2分圧の差がVD/VTと正の相関を示し，煩雑な手間をかけることなくVD/VTの増減が推定できるとし，呼気CO_2モニターの有用性を報告しているが，この値はあくまで肺胞死腔量の指標である．われわれの測定法では，$PECO_2$，$PICO_2$，VD/VTがコンピューターを用いて自動的に計算され，経時的に測定できる利点がある．

この方法で測定された生理学的死腔率（VD/VT）は，同一犬でtidal volumeを200mlから300mlの範囲で変動させた場合の$PaCO_2$，PaO_2の値に関係なくほぼ一定であり，有意の変化はみられなかったことから，われわれの測定方法で得られたVD/VTは，この範囲内では呼吸設定条件に左右されず，呼吸機能状態を把握できる値であると考えられる．

$PaCO_2$およびPaO_2は，黄疸群，非黄疸群ともに腹膜炎症後6時間では有意の変化は示さなかった．

これに対しVD/VT（%），$PECO_2-PICO_2$，pH，HCO_3は腹膜炎発症2時間後，VD/VTは4時間後にすでに黄疸群で有意な変動を示した．$PECO_2-PICO_2$

は1回呼気・吸気量が等しいと仮定すると，1回呼吸で排出されるCO_2量を反映する値である．VD/VT(%)と$PECO_2-PICO_2$，VD/VT，pH，HCO_3を比べると，VD/VT(%)のほうがより早期に明らかな有意差を示しており，最も有用な指標と思われる．

現在臨床的には呼吸機能障害の把握の指標としては，おもに動脈血液ガス分析が用いられている．しかし動脈血液ガス分析では，一定以上の有効肺胞換気量の減少がなければ呼吸機能障害の把握はできない．われわれの実験でも黄疸群では，腹膜炎発症2時間後でVD/VT(%)は有意の上昇を認め，有効肺胞換気量の減少を認めたが，$PaCO_2$，PaO_2は腹膜炎発症6時間後でも有意な変化は認められなかった．動脈血液ガス分析では早期の有効肺胞換気量の減少の把握は困難であり，VD/VT(%)の経時的測定は有効であると考える．Shimadaらの VD/VT の測定法は手技が煩雑であり，太田らの$PaCO_2$—呼気終末CO_2分圧の測定はVD/VTの推定値である欠点がある．

しかしわれわれの測定方法も，一定の換気条件の続く調節呼吸でなければ正確に測定できない問題点を有している．

閉塞性黄疸時に，感染が加わった場合の呼吸機能障害の一因として，肺血管の透過性亢進のために早期に肺水腫に移行することが報告されている[2)8)9)12)13)]．

静脈血中エンドトキシン値は，腹膜炎発症前，6時間後ともに黄疸群のほうが高値を示し，とくに黄疸群の腹膜炎発症6時間後は著明な上昇を示した．細網内皮系の主要部分は肝の Kupffer 細胞にあるが[10)]，閉塞性黄疸時には肝の細網内皮系機能が低下するといわれている[9)12)]．そこで肝臓で貪食を免れたエンドトキシンが全身を循環していわゆる spill over を起こしたと考えられる[11)]．その結果，肝の網内系に補足されえなかったエンドトキシンなどの血管障害因子が，肺の網内系に補足されて血管透過性亢進をもたらしている機序が推定される[9)12)13)]．そのため黄疸群では，腹膜炎発症2時間後には有効肺胞換気量の減少をきたして生理学的死腔率は有意の上昇を示したが，一定以上の有効肺胞換気量の減少がない間は，$PaCO_2$，PaO_2は有意の変動を示さなかったと考える．以上より呼吸機能障害の早期の把握に生理学的死腔率の測定は有用であると考える．

次に，生理学的死腔率が，腹膜炎発症後，黄疸群において早期にかつ高度に上昇する機序の1つとして，心機能，肺血行動態が関わると考え，ドブタミン投与の影響を調べた．

ドブタミン投与黄疸群では VD/VT，VD/VT(%)の上昇および$PECO_2-PICO_2$の低下が有意に抑制されており，ドブタミン投与黄疸群では1回呼吸で排出されるCO_2量の減少が有意に抑制されている．PH，HCO_3の低下は抑制はされたが有意差は認めなかった．なおドブタミン投与非黄疸群は呼吸機能に関し，有意の変化は示さなかった．

閉塞性黄疸では，心拍出量はむしろ増大し，hyperdynamic な状態にあるが[14)~16)]，カテコールアミンなどの昇圧因子に対する反応性低下などによって，末梢血管抵抗は低下し，循環血液量の減少に対する昇圧反応も減弱し，容易にショックに陥りやすいといわれる[17)]．われわれの実験でも，ドブタミン投与非黄疸群は投与開始後心拍出量は有意に上昇したが，黄疸群は腹膜炎発症前には心拍出量は増加を示していたが，腹膜炎発症後にはドブタミン投与にもかかわらず有意な上昇はみられていない．しかしドブタミン投与黄疸群では，非投与群に比べて腹膜炎発症後の低下が抑制されており，脈拍数も，ドブタミン投与黄疸群では腹膜炎発症2時間後で，非投与群と比べて有意に多く維持された．この点から，ドブタミン投与黄疸群で呼吸機能障害が抑制される機序には，ドブタミンの cardiac stimulant effect が関与していることが示唆されるが，有意差は認められず循環動態の改善のみでは説明できないと思われる．

この機序については，ドブタミン投与で肺動脈圧はあまり変化しないが肺血管抵抗は有意に低下するとの報告[18)]，および弱いながら気管平滑筋の弛緩作用を持つとの報告[19)]から，ドブタミン投与により有効肺血流量の増加と気管支の拡張が起こったものと推察される．

本稿の要旨は平成2年2月の第35回日本消化器外科学会総会，平成3年7月の第37回日本消化器外科学会総会で発表した．

文　献

1) 斎藤英昭，玉熊正悦，金高伸也ほか：肝切除後の呼吸不全に関する臨床的検討．日消外会誌 12：318—323，1979
2) 江端俊彰，平田公一，東　薫ほか：閉塞性黄疸ならびに胆道感染症とショック；閉塞性黄疸の臨床的・実験的研究．日消外会誌 17：610—614，1984
3) 大菅俊明：閉塞性黄疸の病態と問題点．胆と膵 91：1—4，1991
4) Keith AW, Arthur EB, Irshad H: Sepsis and

septic shock—A review of laboratory models and a proposal. J Surg Res 29：189—201, 1980
5) Rahn H, Farhi LE: Ventilation, perfusion, and gas exchange—The $\dot{V}_A/\dot{Q}$ concept. Edited by Fenn WO, Rahn H. Handbook of physiology. sec 3. Respiration. vol 1. Washington DC, American Physiological Society, 1964, p735—766
6) Shimada Y, Yoshia I, Tanaka K et al: Evaluation of the progress and prognosis of adult respiratory distress syndrome. Simple respiratory physiologic measurement. Chest 76：180—186, 1979
7) 太田憲宏, 大西健司, 森 重信ほか：重症呼吸不全時の呼気 CO_2 曲線のモニター. ICU と CCU 7：329—336, 1983
8) 佐々木一晃：閉塞性黄疸および減黄術後の病態に関する実験的研究. 札幌医誌 52：223—236, 1983
9) Katz S, Gosfeld JL, Gross K et al: Impaired bacterial clearance and trapping in obstructive Jaundice. Ann Surg 199：14—20, 1984
10) Mori K, Matsumoto K, Gans H: On the in vivo clearance and detoxification of endotoxin by lung and liver. Ann Surg 177：159—163, 1973
11) Pardy BJ, Dudlry HA: Posttraumatic pulmonary insufficiency. Surg Gynecol Obstet 144：259—269, 1977
12) Lanser ME, Saba TM: Neutrophil-mediated lund localizatin of bvacteria：A mechanism for pulmonary injury. Surgery 90：473—481, 1981
13) Drivas GG, James O, Wardle N: Study of reticuloendotherialphagocytic capacity in patients with cholestasis. Br Med J 26：1568—1569, 1976
14) Wait RB, Kahng KU: Renal failure complicatiing obstructive jaundice. Am J Surg 157：256—263, 1989
15) Hishida A, Honda N, Sudo M et al: Mechanisms of altered renal perfusion in the early stage of obstructive jaundice. Kidney Int 1：223—230, 1980
16) 斎藤英昭：閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究. 日外会誌 82：483—497, 1981
17) 今成朋洋, 山本登司, 黒田 慧：閉塞性黄疸と腎障害. 胆と膵 12：15—18, 1991
18) John DS, James LB, Donald CH: Comparison of dobutamine and dopamine in treatment of severe heart failure. Br Heart J 39：536—539, 1977
19) 堤内正美, 大谷弘一, 広瀬文明ほか：平滑筋におよぼす Dobutamine と諸種 Catecholamines の薬理作用. 日薬理誌 75：159—170, 1979

Effects of Obstructive Jaundice on Respiratory Dysfunctions due to Acute Peritonitis

Gorou Ohmori, Isao Hamamoto and Satoshi Tanaka
First Department of Surgery, Kagawa Medical School

In order to examine the effects of obstructive jaundice on respiratory dysfunctions induced from acute peritonitis,change of dead space rate (VD/VT) (VD: dead space volume. VT: single ventilation volume) was measured. We also studied the ameliorative effects of dobutamine hydrochloride on the pulmonary dysfunction. 30 adult male mongrel dogs were separated into four groups. Ligation of the common bile duct was performed followed by making diffuse peritonitis after one week (Group I). Next 10 dogs were underwent only the operation to make the peritonitis (Group II). VD/VT of these dogs were continuously monitored for 6 hours. To see the effect of dobutamine, 8 μg/kg/min. of dobutamine were administrated to half of Group I (Group III) or Group II dogs (Group IV) after onset of peritonitis. Peritonitis for 6 hours showed significant increase to 42.0 ± 13.0% in Group I, whereas that of Group II dogs was kept stable at 3.2 ± 8.7% ($p<0.001$). Administration of dobutamine significantly suppressed the increase of VD/VT Group III dogs ($p<0.005$). It was concluded that when peritonitis is associated with obstructive jaundice, VD/VT increases in the early phase of the pulmonary dysfunction and is a useful indicator of the dysfunction. In addition, dobutamine administration is effective for the treatment of pulmonary dysfunction due to obstructive jaundice and peritonitis.

Reprint requests: Gorou Ohmori First Department of Surgery, Kagawa Medical School
1750-1 Miki-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-07 JAPAN