日消外会誌　26（9）：2321～2325，1993年

周術期における血漿エンドトキシン濃度の推移および術前血清蛋白値との関連についての検討

東京慈恵会医科大学第1外科
藤田　哲二　　尾高　　真　　松本美和子　　桜井　健司

周術期における血漿エンドトキシン濃度の推移，および栄養状態がそれにおよぼす影響を検討した．対象は37人の消化器外科手術患者で，術中門脈血を採取しそのエンドトキシン濃度と術前血清アルブミン濃度との関連を検討した．本研究後半の連続した17人の患者に対しては，術前アルブミン以外にrapid transport proteinsの血清濃度を測定し，門脈血エンドトキシン濃度との関連の有無を求めた．さらに術前後の末梢静脈血漿エンドトキシン濃度の消長を追った．

術前血清アルブミン濃度と門脈血エンドトキシン濃度との間には有意な関係は認められなかったが，補体第3因子およびハプトグロビンの術前血清濃度と門脈血エンドトキシン濃度との間には負の相関があった．末梢静脈血漿エンドトキシン濃度は術中に術前の約3倍になったが，術後1日目には術前値に戻った．低栄養状態の患者では術中にエンドトキシンが門脈内に漏出しやすいと思われる．

Key words: changes in endotoxin levels in the perioperative period, effect of nutritional status on endotoxin levels

はじめに

明らかな損傷を伴わない腸管から常在菌が腸管外へ逸脱する現象，すなわちbacterial translocationはおよそ100年前から認識されていた[1]．そして1世紀を経た現在，bacterial translocationに対する関心が高まっている．外傷，熱傷，出血などの侵襲が生体に加わると侵襲の種類にかかわらず，侵襲の程度に比例して腸管内から所属リンパ節，さらには門脈血中へと細菌が受動的，あるいは能動的に遊走する[1)2)]．しかもbacterial translocationの多寡は予後を大きく左右し，ときには決定的である[3)4)]．

栄養状態の悪化は術後合併症を引き起こす一因であるが[5)6)]，bacterial translocation，およびグラム陰性菌の菌体成分であるエンドトキシンの漏出がそれに関与していることも考えられる．エンドトキシンは菌体自体よりも腸管外へ漏出しやすく健常人でもごく微量のエンドトキシンが絶えず門脈血中へ移行しているが[7]．手術侵襲によって血中へのエンドトキシンの漏出は増幅すると思われる．そこで消化器外科手術患者を対象として，周術期の血漿エンドトキシン値の推移，および術前栄養状態がそれにおよぼす影響を検討した．

＜1993年5月11日受理＞別刷請求先：藤田　哲二
〒105　港区西新橋3－25－8　　東京慈恵会医科大学第1外科

方　法

1．待機的に消化器外科手術を行った37人の患者を対象とした．胃切除を17人に，大腸切除を17人に，膵頭十二指腸切除を2人に，食道離断術を1人に行った（**Table 1**）．併存疾患は糖尿病を4例に（胃切除3例，大腸切除1例），慢性閉塞性肺疾患を大腸切除を受けた1例に認めた．また食道離断術を行った患者は肝硬変を併存していた．これらの患者に対して，手術開始からおよそ2時間後，対象臓器の切除前に門脈血を採取しエンドトキシン濃度を測定した．門脈血採血は右胃大網静脈や下腸間膜静脈などから門脈内までカニュレーションをすることによって実施した．全例手術は気管内挿管による全身麻酔下で行い，硬膜外麻酔は併用しなかった．エンドトキシン濃度は比色法によって測定したが，その測定感度は2pg/mlである．術前に栄養指標として血清アルブミンを測定し，門脈血エンドトキシン濃度と関連があるかどうか検討した．また門脈血エンドトキシン濃度と術後感染症との関係の有無も検討項目に加えた．対象患者のうち22例では門脈血採取と同時に末梢静脈血を採取しそのエンドトキシン濃度を測定したので，それらの濃度差の有無，相関の

Table 1　Characteristics and operative procedures in all patients enrolled in the study.

Operative procedures	N	Age(yr)*	Sex(M : F)
Gastrectomy		61.47±11.19 (61.43±13.04)**	10 : 7 (4 : 3)
Partial	8(3)		
Total	9(4)		
Resection of colon or rectum		58.59±11.96 (69.86± 8.51)	8 : 9 (2 : 5)
Rt. colon	3(2)		
Lt. colon	7(2)		
Rectum	7(3)		
Others		64.67±13.32 (64.67±13.32)	3 : 0 (3 : 0)
Pancreatoduodenectomy	2(2)		
Esophageal transection	1(1)		
Total	37(17)	60.41±11.52 (65.47±11.35)	21 : 16 (9 : 8)

Figures in parentheses show data in 17 consecutive patients enrolled in the later half of this study

有無を検定した．

2．本研究後半の連続した17人の患者に対してはアルブミン以外に各種血清蛋白の測定によって術前栄養評価を行い，さらに術中の末梢静脈血漿および門脈血漿エンドトキシン濃度同時測定に加えて，術直前，術後1，3，7，14日目に末梢静脈血漿エンドトキシン濃度を測定した（**Table 1**）．術前測定した血清蛋白はアルブミン，プレアルブミン，トランスフェリン，レチノール結合蛋白，補体第3因子，ハプトグロビンの6種類である．末梢静脈血漿エンドトキシン濃度の推移をみるとともに，それぞれの血清蛋白の術前値と手術中採取した末梢静脈血および門脈血エンドトキシン濃度との関連の有無を調べた．

得られた数値は平均値と標準偏差（SD）または標準誤差（SEM）で表した．平均値間の有意差の検定にはStudentのt検定，および小数例ではWilcoxonの順位和検定を用い，相関関係の有無は線形回帰分析によって検討した．そして危険率が5％以下であれば有意差があると判定した．

成　績

1．血清アルブミンの術前値と門脈血エンドトキシン濃度の間に有意な関係は認められなかった．そこで胃切除17例あるいは大腸切除17例に限定して検討したが，やはり有意な関係はなかった．胃切除症例における門脈血エンドトキシン濃度は45.61±30.11pg/ml（mean±SD）であり，大腸切除症例での46.29±54.19pg/mlと比較して有意差はなかった．

術後感染症を6例に認めたが，そのうち5例は胃全摘後に発生した．胃全摘後の術後感染症の内訳は，4例が腹腔内膿瘍，1例が肺炎である．腹腔内膿瘍を起こした患者いずれにも術後透視でmajor leakageを認めなかったが，4例とも膿瘍を形成したのは左横隔膜下腔であることからminor leakageもしくは膵断端からの膵液の漏出が引き金になったと考えられる．このうち3例が多臓器不全に移行し死亡した．胃全摘後に術後感染症を併発した5例と合併症なく経過した4例とで門脈血エンドトキシン濃度を含めた背景因子を比較した結果では，年齢，性別，術前血清アルブミン値，手術時間，術中出血量は両群間に有意差を認めなかったが門脈血エンドドキシン濃度は術後感染症併発群で有意に高かった（**Table 2**）．

手術中に採取した末梢静脈血のエンドトキシン濃度は44.22±25.29pg/ml（mean±SD）であり，同時に採取した門脈血エンドトキシン濃度の38.45±17.87pg/mlと比較して有意差はなかった．また末梢静脈血エンドトキシン濃度と門脈血エンドトキシン濃度の間には正の相関関係があった（**Fig. 1**）．

2．末梢静脈血漿エンドトキシン濃度は術前16.21±4.66pg/ml（mean±SEM）であったが，術中には48.48±6.45pg/mlと有意に上昇した．以降，術後1日目には24.96±5.29pg/ml，術後3日目には18.78±4.17pg/ml，術後7日目には21.33±4.93pg/ml，術後

Table 2 Comparison of variable factors between patients with and without postoperative complications following total gastrectomy

	Complicated (n=5)	Noncomplicated (n=4)	
Age (yr)	61.80±9.52	59.75±5.74	NS
Sex (M : F)	3 : 2	1 : 3	NS
Albumin (g/dl)	4.10±0.36	4.03±0.19	NS
Endotoxin (pg/ml)	45.68±12.21	31.38±3.67	*p=0.05
Operation time (min)	269.20±44.17	259.75±52.60	NS
Blood loss (ml)	638.80±144.56	655.25±117.55	NS

Values are expressed as mean±SD
NS : not statistically significant
* : Wilcoxon rank-sum test

Fig. 1 Correlation between the peripheral venous blood levels of endotoxin and portal blood levels simultaneously obtained

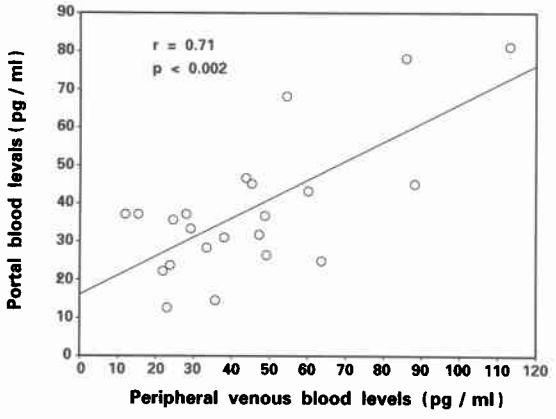


Fig. 2 Perioperative changes in the plasma endotoxin levels

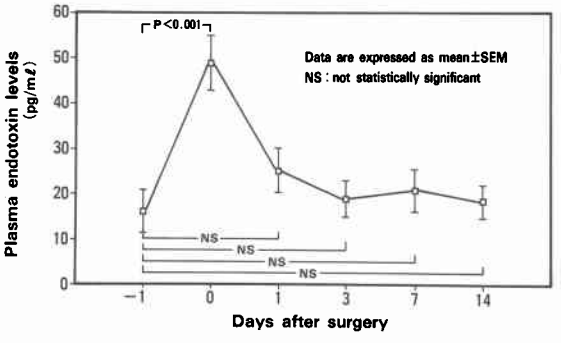


Fig. 3 Correlation between the preoperative levels of serum third component of complement (C_3) and endotoxin levels in the portal blood obtained during the operation

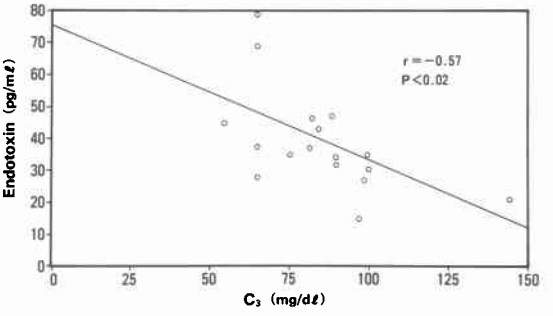
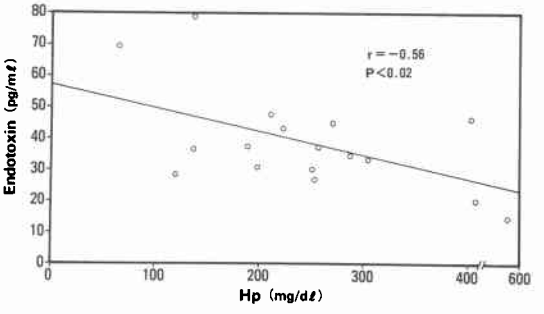


Fig. 4 Correlation between the preoperative levels of serum haptoglobin (Hp) and endotoxin levels in the portal blood obtained during the operation



14日目には18.28±3.74pg/ml と推移した (**Fig. 2**). 術前値と術後 1 日目以降の値との間には有意差はなかった. また上部消化管手術症例の術前, 術中末梢静脈血漿エンドトキシン濃度は23.63±10.17pg±ml, 60.54±13.02pg/ml と大腸切除症例の15.92±3.23 pg/ml, 38.12±5.76pg/ml と比較して高い傾向にあっ

たが有意差はなかった．

血清アルブミン，プレアルブミン，トランスフェリン，およびレチノール結合蛋白の術前値と手術中に採取した末梢静脈血あるいは門脈血エンドトキシン濃度との間には有意な関係は認められなかった．ところが補体第3因子の術前血清値と門脈血エンドトキシン濃度との間には負の相関があった(**Fig. 3**)．またハプトグロビンの術前血清値と門脈血エンドトキシン濃度との間にも負の相関関係が認められた（**Fig. 4**)．

考　察

腹腔内操作を伴う手術では，bacterial translocationは思いのほか容易に起こる．ラットを全身麻酔下に開腹し，10分間腸管を授動するだけで94%のラットの腸間膜リンパ節から細菌が培養されたという[8]．また同様の操作によって腸間脈リンパ節のみならず肺，肝，腎などの遠隔臓器にもbacterial translocationが認められる[9]．臨床例での報告も少なくない．腸管の壊死を伴わない腸閉塞患者17例のうち10例で手術時に採取した腸間膜リンパ節から細菌が培養されたという報告[10]や，明らかな腹腔内汚染のないクローン病患者46例の手術で，27%の患者の腸管漿膜から，また33%の患者の腸間膜リンパ節から細菌が培養されたという報告[11]がある．さらに驚かされるのは，腸管の閉塞や炎症を伴わない消化器外科手術患者25例中8例で，手術中採取した門脈血から細菌が培養されたというのである[12]．Wilmoreらはbacterial translocationおよび高エンドトキシン血症の原因を以下の3点に要約している[7]．すなわち，腸管粘膜透過性の亢進，2）免疫能，とくに細網内皮系機能の低下，3）腸管内細菌叢の変化(bacterial overgrowth）である．開腹手術では腸管およびその支配動静脈を操作するために腸管粘膜上皮への微細循環が障害され，腸管粘膜透過性が亢進するのではなかろうか．エンドトキシンは生菌自体よりも腸管外に逸脱しやすい[7]．エンドトキシンの逸脱経路は直接門脈内に入るものが主と考えられるが[7]，腸壁から腹腔内に漏れ，そこから血中に吸収される経路もある[13]．本研究で門脈血と末梢静脈血のエンドトキシン濃度との間に差が認められなかったのはそのためかもしれない．周術期の末梢静脈血漿エンドトキシン濃度の推移に関して諸家の報告が散見されるが[14][15]，いずれも術後1日目にエンドトキシン濃度は最高値をとっている．しかし，これらの報告をみると手術中にエンドトキシン濃度は測定されていない．手術中にそれを測定した本研究では，末梢静脈血漿エンドトキシン濃度は術中に術前の約3倍まで上昇したが，術後1日目には術前値まで戻っていた．開腹手術時短時間の腸管侵襲でbacterial translocationが起こること，肝Kupffer細胞で迅速に細菌，エンドトキシンが処理される[7]ことを考えれば，本研究の結果は納得できる．

マウスを1～3週間低蛋白食で飼育すると腸管内の細菌叢は変化し（嫌気性菌と乳酸桿菌数の減少，およびグラム陰性桿菌数の増加)[16]，zymosan[17]やエンドトキシン[18]投与によるbacterial translocationは低栄養状態では悪化する．すなわち比較的短期間の蛋白，カロリー制限によりbacterial translocationは起こりやすくなる．本研究において術前血清アルブミン濃度と手術中に採取した門脈血エンドトキシン濃度との間に有意な関係が認められなかったが，血清アルブミン濃度は短期間の栄養状態を反映しにくいということと関係しているのではなかろうか．というのはアルブミンの半減期は約18日と長く血管外プールが約60%と多いため，24日間の蛋白，カロリー制限でも血清アルブミンは有意な変化を示さず鋭敏性に欠けるからである[19]．補体第3因子とハプトグロビンの生体内半減期はアルブミンのおよそ1/4～1/3程度であり，重要な生体防御蛋白であり[20)~22]，しかもそれらの術前値は栄養指標として有用である[23]．本研究で術前血清補体第3因子およびハプトグロビン濃度と手術中に採取した門脈血エンドトキシン濃度との間に負の相関関係が認められたが，これらの蛋白がアルブミンよりも鋭敏な栄養指標であることを示唆していると思われる．

文　献

1) Edmiston CE, Condon RE: Bacterial translocation. Surg Gynecol Obstet 173：73—83, 1991
2) Mainous MR, Tso P, Berg RD et al: Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. Arch Surg 126：33—37, 1991
3) Moore FA, Moore EE, Paggetti RS et al: Postinjury shock and early bacteremia. Arch Surg 127：893—898, 1992
4) Fukushima R, Gianotti L, Alexander JW et al: The degree of bacterial translocation is a determinant factor for mortality after burn injury and is improved by prostaglandin analogs. Ann Surg 216：438—445, 1992
5) Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM et al: Instant nutritional assessment. J Parenter Enteral Nutr 3：157—159, 1979
6) Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC et al: Prognostic nutritional index in gastrointestinal

surgery. Am J Surg 139 : 160—167, 1980
7) Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al: The gut: A central organ after surgical stress. Surgery 104 : 917—923, 1988
8) Guzman-Stein G, Bonsack M, Liverty J et al: Intestinal handling facilitates enteric bacterial translocation. Surg Forum 38 : 75—76, 1987
9) Redan JA, Rush BF, Lysz TW et al: Organ distrivution of gut-derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. Am J Surg 159 : 85—90, 1990
10) Deitch EA: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg 124 : 699—701, 1989
11) Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW et al: Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. Br J Surg 71 : 623—625, 1984
12) Schatten WE, Desprez JD, Holden WD: A bacteriologic study of portal-vein blood in man. Arch Surg 71 : 404—409, 1955
13) Caridis DT, Reinhold RB, Woodraff PW et al: Endotoxemia in man. Lancet 1 : 1381—1385, 1972
14) Imura K, Fukui Y, Yagi M et al: Perioperative change of plasma endotoxin levels in early infants. J Pediatr Surg 24 : 1232—1235, 1989
15) 中川国利, 酒井謙次, 松原修二ほか：消化器外科手術時における血中エンドトキシンの推移について．日外会誌 88 : 675—679, 1987
16) Deitch EA, Winterton J, Berg R: Effect of starvation, malnutrition, and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation. Arch Surg 122 : 1019—1024, 1989
17) Deich EA, Ma JW, Ma L et al: Protein malnutrition predisposes to inflammatory-induced gut-origin septic states. Ann Surg 211 : 560—568, 1990
18) Ma L, Specian RD, Berg R et al: Effect of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. J Parenter Enteral Nutr 13 : 572—578, 1989
19) Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung ET et al: Rapid turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. Lancet 2 : 230—232, 1979
20) Alper CA: Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complemnt-mediated functions of the third component of complement (C_3). N Engl J Med 282 : 349—354, 1970
21) 井上 暁：補体 C_3濃縮分画投与による外科的低オプソニン血症についての基礎的研究．日外会誌 90 : 988—998, 1989
22) 大城 孟：無 haptoglobin 血症の臨床的意義．最新医 27 : 1144—1154, 1972
23) 藤田哲二：Serum protein profile による手術侵襲に対する生体反応力の術前評価．日消外会誌 25 : 834—841, 1992

Changes in Plasma Endotoxin Level in the Perioperative Period, and Relation between Preoperative Level of Serum Proteins and Endotoxin Level

Tetsuji Fujita, Makoto Odaka, Miwako Matsumoto and Kenji Sakurai
First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

The purpose of this study was to examine the changes in plasma endotoxin levels in the perioperative period, and to investigate the effect of nutritional status on endotoxin levels. Portal blood samples were obtained from 37 patients who underwent abdominal surgery, and the endotoxin levels were measured. The relationship between portal blood endotoxin level and preoperative serum albumin level was examined. In the 17 consecutive patients enrolled in this study, preoperative levels of several rapid transport proteins were measured, and their relation to portal blood endotoxin levels was determined. Furthermore, perioperative changes in the peripheral venous plasma endotoxin level were examined. No significant correlation was found between preoperative serum albumin level and portal blood endotoxin level, but the preoperative serum level of the third component of complement or haptoglobin was negatively correlated with the portal blood endotoxin level. The endotoxin level in plasma obtained during surgery were about 3 times higher than the preoperative values. These data suggest that malnutrition predisposes patients to increased endotoxin levels in portal blood during the abdominal surgery.

Reprint requests: Tetsuji Fujita First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN