

## エンドトキシン除去治療の併用が奏功した重症敗血症の2手術例

産業医科大学第1外科

轟木 秀一 日暮愛一郎 永田 貴久

岡本 好司 永田 直幹 伊藤 英明

重症敗血症では、エンドトキシンが様々なメディエータを介してその病態を形成している。今回、我々は重症敗血症に対して手術とエンドトキシン除去治療が有効であった2症例を経験したので報告する。症例1は62歳の女性。直腸穿孔による敗血症性ショックと3臓器障害を合併していた。症例2は60歳の女性。急性胆嚢炎、急性閉塞性化膿性胆管炎による敗血症性ショックと6臓器障害を合併していた。これらの症例に対して術後2回にわたりエンドトキシン除去治療を行ったところ臓器障害の改善を認めた。また血中インターロイキン-6、-8値は低下し、白血球数の正常化を認めた。重症敗血症に対してエンドトキシン除去治療を行う時期および吸着治療の回数の決定には、血中インターロイキン-6、-8値と末梢血中白血球数の変化が参考になると考えられた。

**Key words:** sepsis, endotoxin eliminating therapy, multiple organ dysfunction

### はじめに

感染や外傷、手術、熱傷、急性肺炎などでは局所での炎症反応に加え、炎症性メディエータを介した全身性の変化を来すことが知られており、このような全身性炎症反応を systemic inflammatory response syndrome (以下、SIRS と略記) と呼ぶことが提唱されている<sup>1)</sup>。これらの病態のうち特に重症感染症においてはエンドトキシンが単球・マクロファージ、血管内皮細胞から様々なメディエータの産生を誘導し、多彩な症状を引き起こす<sup>2)</sup>。最近、固定化ポリミキシン B を用いたエンドトキシン除去治療 (以下、PMX と略記) が開発され、その有用性が報告されている<sup>3,4)</sup>。我々は重症敗血症に対し手術後に PMX を併用し、救命した2例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

### 症 例

症例1: 62歳, 女性

主訴: 左下腹部痛

既往歴, 家族歴: 45歳, 卵巣嚢腫にて手術施行

現病歴: 平成6年12月8日, 検診にて上部消化管造影 X 線検査施行。12月10日, 左下腹部痛にて当科を受診した。

入院時現症: 血圧92/58mmHg, 脈拍120/分, 呼吸数24/分, 体温38.9°C。血圧はまもなくさらに低下し, 聴

診不能となった。眼瞼および眼球結膜に貧血黄疸なし。胸部所見に異常なし。腹部は膨隆し左下腹部に圧痛および筋性防御を認めた。腸雑音は聴取しなかった。

入院時検査成績: 白血球数 $1,600/\text{mm}^3$ , 血小板数 $9.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少していた。生化学検査では特に異常を認めなかった。

腹部立位単純 X 線検査: 左下腹部にわずかにバリウムを認めるも free air はなかった。

腹部 CT 検査: 傍直腸に固形便を疑わせる像を認めた。

以上の所見から大腸穿孔などによる汎発性腹膜炎および敗血症性ショックと診断し, 緊急手術を施行した。

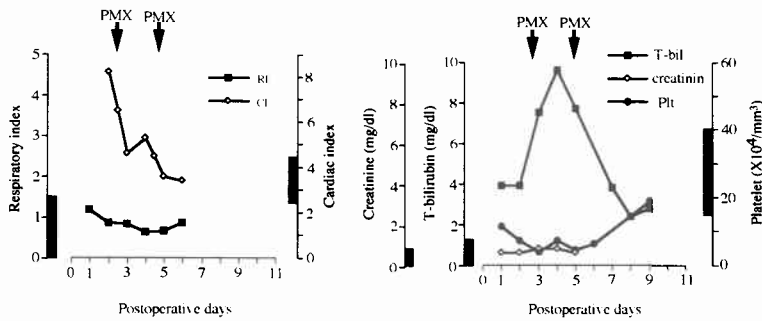
手術所見: 混濁した腹水200ml と腹膜反転部より2cm 口側の直腸に直径3cm の穿孔部を認めた。バリウムは腹腔内へ漏出していなかった。炎症は主に後腹膜組織へ及んでいた。直腸切除術およびストーマ造設術 (Hartmann 手術) を施行した。術中採取した腹水および動脈血培養では, 大腸菌が検出された。

病理所見: 穿孔部を中心に直腸筋層, 漿膜面への中等度の好中球の浸潤を認めたが, 細菌の混在はなかった。

術後経過: 手術後約48時間におよび敗血症性ショック状態が遷延し肝障害, 凝固異常も出現したため術後第2, 4病日に PMX を行った。肝障害, 凝固異常は術後第4~5病日を境に改善に転じ, 術後第7病日にはショックから離脱し, その後経過良好にて第

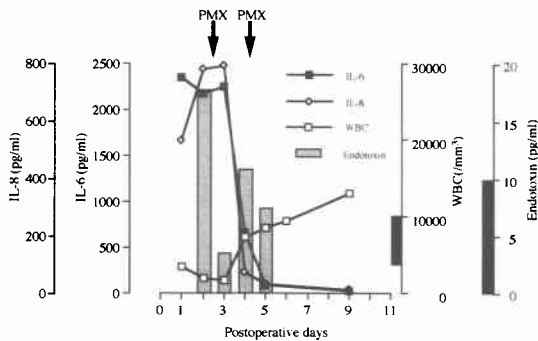
<1996年9月11日受理>別刷請求先: 轟木 秀一  
〒807 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業医科大学第1外科

Fig. 1 Change in indices of organ dysfunction (Case 1)



PMX: endotoxin eliminating therapy using polymyxin B immobilized fiber column

Fig. 2 Change in Endotoxin, IL-6, -8 and WBC (Case 1)



PMX: endotoxin eliminating therapy using polymyxin B immobilized fiber column

38病日に退院した (Fig. 1)。血中エンドトキシン濃度 (6日目以降は未測定) とインターロイキン-6 (以下, IL-6と略記), インターロイキン-8 (以下, IL-8と略記) の増加は PMX を行った後速やかに低下し, 著明に減少していた白血球数は徐々に増加した (Fig. 2)。

症例 2: 60歳, 女性

主訴: 右上腹部痛

既往歴, 家族歴: 25歳, 交通事故にて全盲。33歳, 子宮脱にて手術施行。57歳, 総胆管結石症 (保存的治療にて軽快)

現病歴: 平成7年6月24日, 右上腹部痛にて近医受診。腹部超音波検査にて胆嚢壁の肥厚と debris の貯溜を認め, 急性胆嚢炎の診断にて抗生剤投与などの保存的治療を受けたが改善なく, 当科に転院となった。

入院時現症: 血圧56/-mmHg, 脈拍82/分, 呼吸数28/分, 体温36.6°C。意識は混濁。眼瞼および眼球結膜に黄疸あり, 貧血はなかった。胸部所見に異常なし, 腹

部は平坦, 圧痛は不明, 筋性防御を認めず。腸雑音は聴取しなかった。

入院時検査成績: 白血球数26,200/mm<sup>3</sup>と増加, 血小板数 $1.7 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>と減少を認めた。生化学検査では総ビリルビン5.4mg/dl, aspartate aminotransferase 843IU/L, alanin aminotransferase 526IU/Lと肝機能障害, 尿素窒素80mg/dl, クレアチニン3.9mg/dlと腎機能障害を認めた。

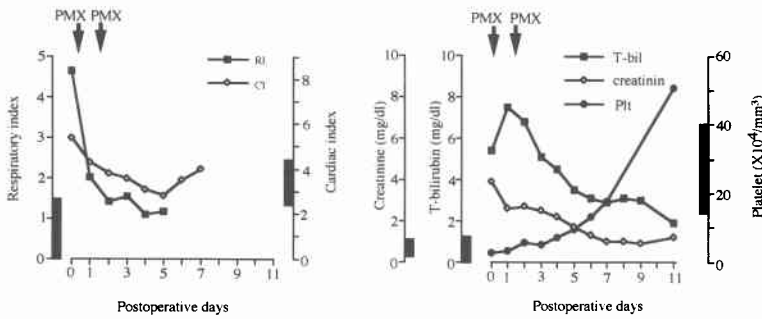
以上の所見から急性胆嚢炎 (acute cholecystitis: 以下, ACと略記) および急性閉塞性化膿性胆管炎 (acute obstructive suppurative cholangitis: 以下, AOSCと略記) に引き続き発症した敗血症性ショックと診断した。経皮的胆道ドレナージ術を試みるも内容が粘稠で十分ドレナージ出来ず, 胆道内出血も疑われたため緊急手術を施行した。

手術所見: 胆嚢は緊満し, 壁は肥厚していた。総胆管も拡張し, とともに凝血塊とムチン様物質が充満していた。総胆管および胆嚢内に明らかな腫瘍病変は認めなかった。手術時に確認はできなかったが, 以前より指摘されていた総胆管結石によるものと考えられた。胆嚢摘出術, 総胆管切開後, 充満していた凝血塊とムチン様物質を排除し, Tチューブドレナージ術を行った。術中採取した胆汁から Enterococcus faecalis が検出された。動脈血培養は行っていない。

病理所見: 胆嚢壁全層にわたり, 著明な好中球, 形質細胞, リンパ球の浸潤が認められたが, 細菌の混在はなかった。

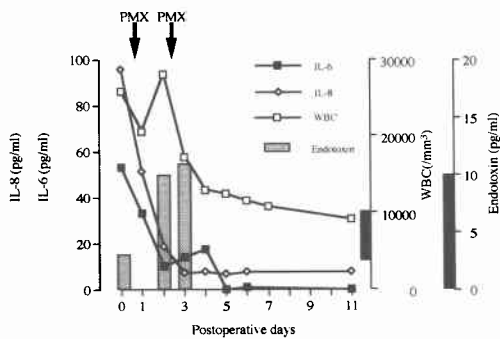
術後経過: 術前より重篤な敗血症性ショックの状態であったため術当日および術後第2病日に PMX を行った。第5病日には気管内チューブを抜管, 第7病日にはショックから離脱し, その後経過良好にて第37

Fig. 3 Change in indices of organ dysfunction (Case 2)



PMX: endotoxin eliminating therapy using polymyxin B immobilized fiber column

Fig. 4 Change in Endotoxin, IL-6, -8, and WBC (Case2)



PMX: endotoxin eliminating therapy using polymyxin B immobilized fiber column

病日に退院した (Fig. 3). 血中エンドトキシン濃度 (4日目以降は未測定) は正常値であったが, IL-6, IL-8および白血球数は増加していた. PMX を行った後, これらはすみやかに減少した (Fig. 4).

考 察

PMX は小玉らが開発した, ポリミキシン B を化学的に固定化した繊維からなる血液浄化器である<sup>3,4)</sup>. 臨床治験にてエンドトキシン濃度の低下にともない敗血症症候群の診断条件となる症状や異常値が改善するなど有効性が確認されている.

最近敗血症における臓器不全発生機序について白血球・血管内皮細胞の相互作用が重要視されている. 侵襲やエンドトキシンが単球・マクロファージ, 血管内皮細胞などでのサイトカイン産生を誘導し, それにより白血球は遊走, 活性化され血管内皮細胞に接着, 最終的に白血球からの逸脱酵素や活性酸素が臓器障害を

引き起こすというものである<sup>5)</sup>.

今回, PMX の治療について適応時期, 必要回数などのより詳細な検討のためにエンドトキシンとともにサイトカイン測定を行った. 敗血症に関与するサイトカインとして TNF, IL-1が病態を引き起こしていると考えられているが, その血中濃度は多くの報告で測定限界以下となっている. そこでこれらにより引き続いて誘導され, しかも血中で比較的安定して測定できるといわれる IL-6, IL-8について検討を行った. IL-6は侵襲の強さに応じて炎症局所で産生され, 急性相反応物質産生などを起こし, その値は敗血症患者の死亡率とよく相関することが報告されている<sup>6)</sup>. 一方, IL-8は好中球の遊走・活性化を引き起こすことが知られている<sup>7)</sup>.

症例 1 は大腸穿孔性腹膜炎による敗血症の症例で術前よりショック, 凝固異常, 著明な白血球減少を呈していた. 村上ら<sup>8)</sup>は重症腹膜炎症例では術前から好中球の減少と著明な高サイトカイン血症を認め, このような症例は術後臓器不全のハイリスク群であると報告している. 症例 1 に対し PMX を行ったところ, 小玉ら<sup>3,4)</sup>の報告のようにエンドトキシン濃度の正常化とともにエンドトキシン注入実験でみられる warm shock と同様の血圧, 心係数, 体血管抵抗などの循環系パラメーターの異常は著明に改善した. さらに IL-6, IL-8も急激に低下し, 少し遅れるようにして白血球は増加, 臓器障害の改善を認めた. このことはエンドトキシンによるサイトカインの誘導, 白血球の集積, 臓器障害というプロセスを PMX が改善することを確認したと思われる.

症例 2 は AC, AOSC の症例で来院時すでに心, 肺, 肝, 腎, DIC, 中枢神経系の 6 臓器障害を呈していた. 小野山ら<sup>9)</sup>は AOSC で 4 臓器障害以上を示した症例の

100%が死亡したと報告している。AOSC では胆道内圧の上昇と細菌の増殖により肝小葉内に多発性の微小膿瘍を形成し、これを介して汚染胆汁が血中へ流入する結果、エンドトキシン血症が発症する。また胆汁の detergent 作用による腸管内での bacterial translocation 阻害作用が低下し、エンドトキシン血症は起こるものと考えられている<sup>10)</sup>。そしてこのようにして生じるエンドトキシン血症が AOSC での高サイトカイン血症、臓器障害の原因の1つであると考えられる。術前の検討は出来なかったが、術直後にはすでにエンドトキシン、IL-6、IL-8ともに著明な増加は認められなかった。このことは胆道ドレナージ術によりエンドトキシンの低下、サイトカイン産生の誘導低下がもたらされ、結果的には PMX は不要だった可能性を示唆する。しかし、一方で次のようにも考えられる。Rothstein<sup>11)</sup>はマウスを用いた実験で、エンドトキシンとサイトカインがそれぞれ同モデルでの致死量以下であっても同時に存在すれば、相乗的効果で重篤な病態を形成すると報告している。本症例でも PMX によりエンドトキシンを除去したことで相乗効果を抑制できたものと思われる。いずれにせよ一般に救命が難しいといわれる6臓器障害をおこした重症敗血症患者の治療に好影響を与えた可能性はあると考えている。

現在、PMX の治療について適応時期、回数などのより詳細な検討が行われている。各種の症状や検査値とともに、今回測定したサイトカイン値や末梢白血球数の変化がその決定の有力な材料となりうるものと思われる。さらに多くの症例について検討を重ねていきたい。

#### 文 献

- 1) Members of the College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus

Conference Committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: Difinitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864-874, 1992

- 2) Remic DG, Kunkel SL: Toxic effects of cytokines in vivo. Lab Invest 60: 317-319, 1982
- 3) 小玉正智, 谷 徹, 前川和彦ほか: 重症敗血症に対する流血中エンドトキシン除去治療. 日外会誌 96: 277-285, 1995
- 4) Hanasawa K, Tani T, Kodama M: New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. Surg Gynecol Obstet 168: 323-331, 1989
- 5) 斎藤英昭, 福島亮治, 安原 洋ほか: SIRS のメデイエータとその対策. 消外 18: 209-217, 1995
- 6) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: SIRS 患者の一般管理. 消外 18: 219-224, 1995
- 7) Baggioline M, Walz A, Kunkel SL: Neutrophil activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest 84: 250-256, 1987
- 8) 村上義昭, 横山 隆, 今村祐司ほか: 腹部救急の生体反応—血中サイトカイン・好中球数の変動とその意義. 日腹部救急医学会誌 15: 1069-1075, 1995
- 9) 小野山裕彦, 山本正博, 山崎 巖ほか: 急性閉塞性化膿性胆管炎と SIRS. 消外 18: 185-191, 1995
- 10) Cahill CJ, Pain JA, Bailey ME: Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. Surg Gynecol Obstet 165: 519-522, 1987
- 11) Rothstein JL, Schreiber H: Synergy between tumor necrosis factor and bacterial products causes hemorrhagic necrosis and lethal shock in normal mice. Proc Natl Acad Sci USA 85: 607-611, 1988

### Two Cases of Severe Sepsis Treated by Operation and Endotoxin Eliminating Therapy

Hidekazu Todoroki, Aiichiro Higure, Takahisa Nagata, Kohji Okamoto,  
Naoki Nagata and Hideaki Itoh

Department of Surgery I, University of Occupational and Environmental Health

Endotoxin is an important pathogenetic factor in severe sepsis via the release of various mediators. We experienced two cases of severe sepsis treated effectively by surgery and endotoxin-eliminating therapy using a polymyxin B-immobilized fiber column. In case 1, the patient was a 62-year-old woman, who was suffering from complicating septic shock and failure of three organs due to rectal perforation. In case 2, the patient was a 60-year-old woman, who was also suffering from complicating septic shock

and from failure of six organs due to acute cholecystitis and acute obstructive suppurative cholangitis. Endotoxin-eliminating therapy was given twice to these patients postoperatively, resulting in improvement in the organs. The interleukin-6 and -8 concentrations in the plasma were decreased and the leukocyte count improved soon after endotoxin-eliminating therapy. We therefore concluded that when one performs endotoxin-eliminating therapy for severe sepsis, changes in the interleukin-6, -8 concentrations in the plasma and leukocyte count will furnish much information for the proper timing and number of endotoxin-eliminating treatments for severe sepsis.

**Reprint requests:** Hidekazu Todoroki Department of Surgery I, University of Occupational and Environmental Health  
1-1, Isegaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807 JAPAN

---