

## エンドトキシン血症における多臓器不全

矢島 義昭, 大平 誠一, 目黒 真哉  
 渋谷 大助, 宮崎 敦史, 桜田 弘之  
 森 洋子\*, 沢田 秀明\*, 酒井 信光\*  
 平 幸雄\*, 奥山 和男\*\*

### I. はじめに

多臓器不全(MOF)は、元来、外科領域より提唱された概念である<sup>1)</sup>。多発外傷や消化管手術後に合併した感染症が、制御できなかった場合の終末像としてMOFは発生する<sup>2)</sup>。しかし、手術に伴うMOF例では、手術侵襲や種々の薬剤の影響が考えられ、グラム陰性菌敗血症、エンドトキシン血症の病態を解析する上で困難を伴うことがある。今回我々は、主として内科領域で遭遇するエンドトキシン血症例を対象として、MOFの病態を解析することにした。

### II. 対象および方法

当院および救命救急センターに入院し、経時的に血中エンドトキシンの測定が可能であった21例を対象とした。基礎疾患の内訳は、悪性腫瘍末

期例が8例、消化管手術後が5例、急性腹症が4例、糖尿病2例、白血病1例、肝不全1例である。エンドトキシン特異テストとしては、和光純薬製のLAL-ESを用いた比濁時間分析法<sup>3)</sup>を使用した(検出限界<10 pg/ml)。エンドトキシン血症の病態を明らかにするために図1のモデルを用いた。すなわち、エンドトキシン血症に一次的な病態を、① endotoxin shock, ② DIC, ③ septic cholestasis とし、その他の病態は二次的障害、あるいは臓器相関の結果として把握するという立場である。ARDS (adult respiratory distress syndrome) については一次的病態に準じて扱った。

### III. 結 果

#### 1. エンドトキシン血症に発生する各種病態の合併状況(表1)

血中エンドトキシン値は経過中の最大値を示した。一般に死亡群に血中エンドトキシン値は高い傾向が見られたが、予後を左右する最重要因子は基礎疾患であった。血液培養でグラム陰性菌が検出された症例は14例で、67%であった。DICは全例に合併しており、Shockはほぼ2/3に、肝内胆汁うっ滞は約半数の症例に認められた。ARDSの合併は比較的稀であった。尤も、人工呼吸器の必要はないまでも単なる低酸素状態(PaO<sub>2</sub><60 mmHg)は高頻度に見られた。

#### 2. 症例提示

症例1: 91歳、女性

患者は激しい背部痛を主訴として当院救命救急センターに搬送されてきた。20年前より経口糖尿病薬を服用していたが、入院4日前に悪寒を伴って発熱し、入院前日には軽度の意識障害も見られ

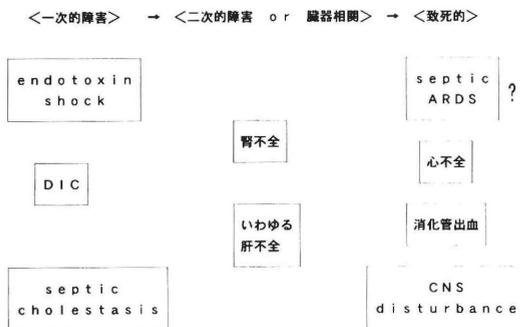


図1. エンドトキシン血症における臓器障害の機序

仙台市立病院消化器科

\* 同 外科

\*\* 同 中央検査室

表 1. エンドトキシン血症に発生する各種病態の合併状況

診 断	血 培	Et (pg/ml)	DIC	shock	chole- stasis	ARDS	予後
1 悪性腫瘍末期	Pseudomonas	2,025	+	+			死亡
2 悪性腫瘍末期	Citrobacter	1,251	+	+	+		死亡
3 悪性腫瘍 ope 後	(-)	674	+	+	+	+	死亡
4 悪性腫瘍末期	Serratia	662	+	+			死亡
5 急性化膿性胆管炎	Klebsiella	185	+	+			死亡
6 悪性腫瘍末期	Bacteroides	39	+	+			死亡
7 悪性腫瘍末期	E. coli	36	+	+			死亡
8 悪性腫瘍末期	(-)	27	+	+			死亡
9 肝不全	(-)	26	+	+	+		死亡
10 悪性腫瘍末期	(-)	24	+	+			死亡
11 急性化膿性胆管炎	(-)	320	+	+			救命
12 小腸穿孔 ope 後	Enterobacter	205	+	+	+	+	救命
13 悪性腫瘍 ope 後	(-)	142	+	+	+	+	救命
14 肝破裂 ope 後	Enterobacter	142	+		+		救命
15 肝腫瘍	Klebsiella	80	+	+			救命
16 白血病	(-)	48	+		+		救命
17 悪性腫瘍末期	Enterobacter	46	+		+		救命
18 DM	E. coli	46	+	+			救命
19 悪性腫瘍 ope 後	Enterobacter	35	+		+		救命
20 肝膿瘍	Klebsiella	35	+		+	+	救命
21 DM	E. coli	32	+	+			救命

た。入院当日には意識は清明であったが、血圧は 64/36 mmHg、脈拍 80/分で warm shock 状態であった。口唇にチアノーゼを認めた。出血傾向は明らかではなかったが血小板は  $1.4 \times 10^4$  と減少し、凝固因子も高度に低下しており、DIC 状態であった。直ちに Shock, DIC に対する対策を講じた結果、数時間後には循環系は安定した。入院時の超音波検査では肝右葉の殆どを占めるガスエコー像が発見され、ガス産生肝膿瘍が疑われた。CT 像でも肝右葉から左葉内側区にかかる、径 10 cm の巨大な低吸収域が認められ、内部は air-density で蜂窩織状を呈しており、ガス産生肝膿瘍の診断が確定した。血小板は激減していたが、エコー下に肝膿瘍のドレナージを行なった。膿瘍の size の割りには排除できた膿汁は少なく、代わりに無臭のガスが吸引された。ドレナージ tube からの造影では、CT 所見と同様な蜂窩織状の構造が示された。膿汁からは *Klebsiella pneumoniae* が

検出された。血液培養は陰性であったが血中エンドトキシンは 80 pg/ml と陽性であり、グラム陰性菌敗血症の診断が確定した。血中エンドトキシンはドレナージ後漸減し、第 5 病日には正常域に入った。以後、血小板は順調に増加し、一般状態の改善をみた。第 14 病日の CT では、膿瘍内のガス像は見られなくなり、約 2 カ月後には画像上、膿瘍は消失した。しかし、経過中に両側の全眼球炎を併発し、眼球摘出をせざるを得なかった。眼窩の膿汁より *Klebsiella pneumoniae* が検出されており、敗血症を介して糖尿病性の血管病変の存在する眼球内に感染が成立したものと思われる。本例における血中エンドトキシンの推移は、Shock, DIC の病態と良く相関した (図 2)。

#### 症例 2: 73 歳, 男性

総胆管胆石発作に合併した AOSC (acute obstructive suppurative cholangitis) 例である。来院時 Shock 状態であり、DIC も合併していた。

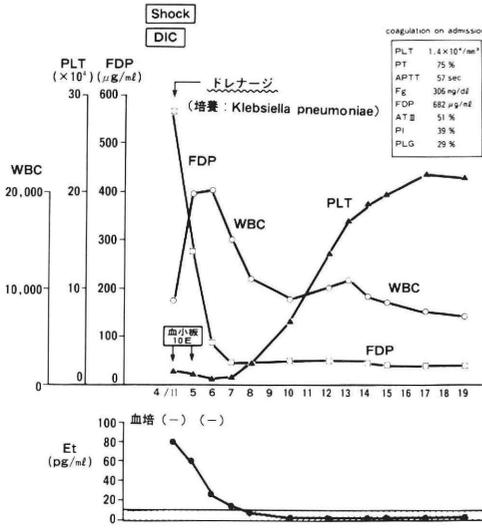


図2. Shock と DIC の合併をみたガス産生肝膿瘍 (91歳, 女性)

直ちに PCTD が施行され、一般状態の改善をみた。血液培養は陰性であったが、胆汁からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。来院時の血中エンドトキシンは 320 pg/ml と高値であったが、ドレナージ後は速やかに減少し、ほぼ 3 日の経過で正常化した。その後、血小板数は急激に上昇し、EDP も正常化した。PCTD よりの胆汁排泄量は十分に維持されていたにもかかわらず、総ビリルビンは第 7 病日まで上昇し以後減少した (図 3)

症例 3: 71 歳, 男性

患者は交通事故で腹部を強打して、当院救命救急センターに搬送されてきた。来院時、強く腹痛を訴え、shock 状態にあった。また、血小板は高度に低下し、DIC の合併が疑われた。その後、腹膜炎を起こしていることが判明し、第 2 病日に開腹手術をおこなった。トライツ靭帯から約 2 m 肛側に穿孔部が発見され、腹腔内を洗浄した後に小腸穿孔部の切除、縫合をおこなった。腹水の培養から *Enterobacter cloacae* が検出されたが、血液培養は陰性であった。血中エンドトキシンは第 2 病日には 26 pg/ml であったが、第 3 病日には 205 pg/ml に上昇し、以後は急激に減少した。血中エンドトキシンの正常化に伴って、血小板数の急激

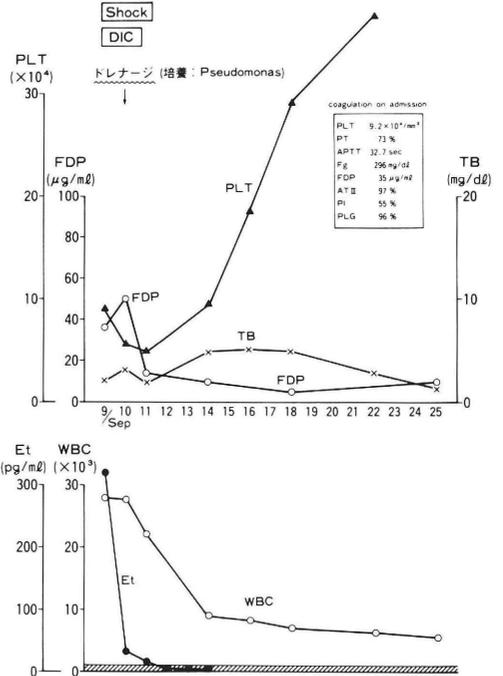


図3. 総胆管結石発作に合併した AOSC 例 (73歳, 男性)

な改善が見られた。

入院時より総ビリルビンの軽度上昇がみられたが、エンドトキシン血症の改善にもかかわらず第 14 病日まで次第に上昇した。また、第 5 病日から ARDS の発生がみられた (図 4)。

症例 4: 21 歳, 女性

患者は 1987 年 6 月より東北大学付属病院第 2 内科において、急性骨髄性白血病の治療を受け寛解していた。翌年 3 月には白血病が再燃し、再入院となった。入院後、急性骨髄性白血病の再燃に対する化学療法が行なわれた結果、骨髄抑制が著明となり入院 3 週目に Nadir の状態となった。その後、骨髄の回復がみられ白血球数が増加したが、発熱が続き、血小板数の増加が見られず、頻回に血小板輸血がなされた。入院 4 週目には黄疸、肝脾腫が著明となり 1988 年 4 月 4 日に当科に紹介となった。肝機能検査では総および直接ビリルビン、胆道系酵素の上昇がみられたが、GOT, GPT の上昇はみられなかった。凝血学的検査では血小板数の減少の他にプロトロンビン活性の低下、

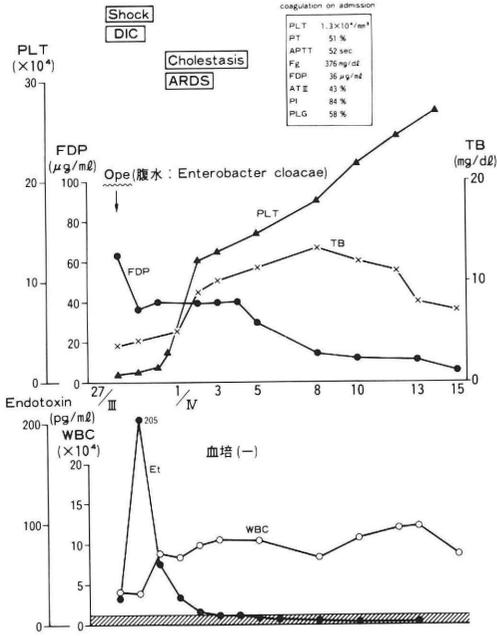


図4. 交通事故を原因とする小腸穿孔例(71歳, 男性)

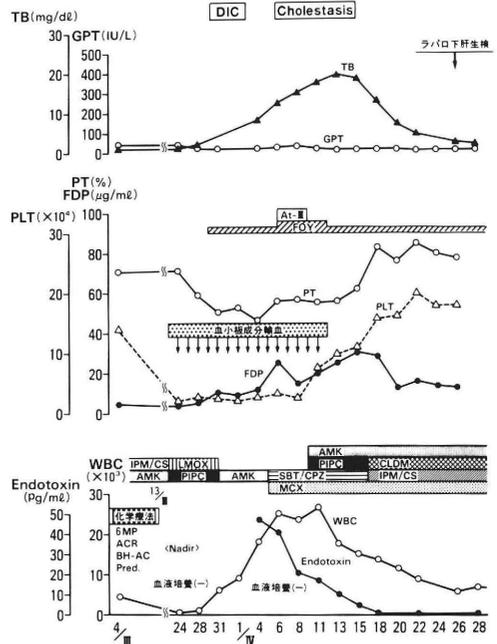


図5. グラム陰性菌敗血症を合併した急性骨髄性白血病(21歳, 女性)

FDPの増加がみられ、DICを示唆する所見であった。敗血症の存在を疑い頻回に血液培養を行なったが菌は検出されなかった。しかし、血中エンドトキシンを測定したところ、48 pg/mlと高値であったので、グラム陰性菌敗血症とそれによるDICの合併を考え、抗生剤による治療を強力に行なった。その後、血中エンドトキシン値は漸次減少し、それとともに黄疸およびDICの改善がみられた(図5)。

血液培養から *Klebsiella oxytoca* が、胆汁からは *Aeromonas hydrophila* が検出された。血中エンドトキシンは185 pg/mlと高値を示した。胆道ドレナージの結果、総ビリルビンは減少したが血中エンドトキシンは高値を持続し、shock, DICが悪

4月26日に黄疸の原因を調べるため腹腔鏡および肝生検を行なった。腹腔鏡による肉眼所見では緑色肝を認めた。肝生検により組織所見では小葉内に focal necrosis を認めたが、門脈領域の炎症は軽微であった。所々に bile pigment の沈着を認めたが、その程度は軽かった。全体として、腹腔鏡下肝生検の所見は肝内胆汁うっ滞を示唆するものであった。

症例5: 89歳, 女性

総胆管結石発作に合併したAOSC例である。来院時 shock 状態で、DICを合併していた。循環系が安定せず、胆道ドレナージは翌日に延期された。

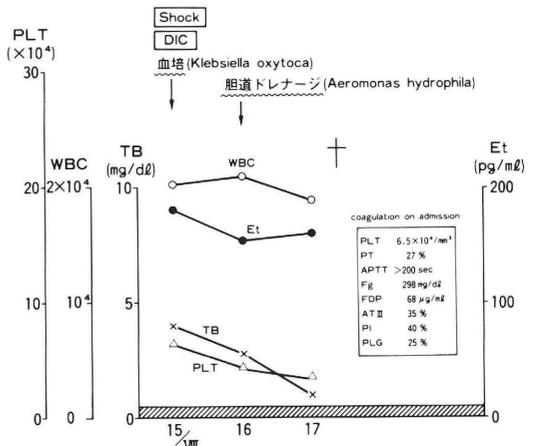


図6. Shock状態で来院したAOSC例(89歳, 女性)

化して第3病日に死亡した(図6)。

#### IV. 考 案

MOFは今日なお死亡率の高い病態であり、現代医学に残された課題の一つである。しかし、その原因は様々であり、また、実際の病像も異なる。重症肺炎に続発するMOFと多発外傷後のMOFは当然病態が異なり、アプローチが変わってくる。かつて、[急性肝不全研究会]で急性肝不全をMOFとしてとらえるべきか否か議論されたことがあった<sup>4)</sup>。その時の結論は、確かに急性肝不全では、肝不全、腎不全、意識障害、DIC等が合併し、多臓器不全ではあるが、敢えてMOFの概念を持ち出す必要はない。それぞれの臓器不全が、肝不全との因果関係において、あるいは臓器不全相互の因果関係において明解に把握されているからである。MOFの概念は臓器不全数を並列的に並べあげるが、肝不全の概念においては臓器不全がその因果関係において有機的に結合されている。重症肺炎に合併するMOF、多発外傷後のMOF等についても病態把握に基づく同様な理解がなされるべきである。

一般に、MOFは多発外傷や消化管手術後に合併した感染症が、制御できなかった場合に終末像として発生する。この場合、グラム陰性菌敗血症が介在し、病態の本質と見做されることが多い。しかし、外傷そのものによる侵襲や、全身麻酔、その他の薬剤の影響等が病態を修飾し、グラム陰性菌敗血症=エンドトキシン血症の病態を解析する上で困難を伴うことがある。この意味において主として内科領域で遭遇する症例は、比較的純粋な形でエンドトキシン血症の病態を解析することができるので好都合である。

MOFの診断基準として多くのものが公にされているが、次第に厳しくなっているようである。特に、肝不全の基準に関してこの傾向は著しい。当初、総ビリルビン値とトランスアミナーゼ値で定義されたが、最近ではプロトロンビン活性が加味される傾向にある。元来、肝臓病学会において肝不全(特に、急性肝不全)は明確に定義されてきた。

“全般的な肝の代謝不全”の指標として、肝性脳症の出現と、プロトロンビン活性<40%を共に満たすことが必要とされる<sup>5)</sup>。一般に、敗血症時にはグラム陰性、陽性を問わず、黄疸が出現することが古くから知られていた<sup>6,7)</sup>。黄疸の原因は肝内胆汁うっ滞であり、実験動物にエンドトキシンを注入することによって再現することができる<sup>8)</sup>。従って、今回の検討においては、肝不全はあくまでも肝臓病学会の基準に従うこととし、黄疸のみの場合には肝内胆汁うっ滞(intrahepatic cholestasis)とすることにした。

今回の検討より、エンドトキシン血症時のMOFの病態について以下のように考えたい、エンドトキシン血症が成立する結果、まずDICが惹起される。DICとエンドトキシン血症の密接な関係については動物実験でも良く知られている。特に血小板はエンドトキシンの血管内投与によって時間単位で減少するという<sup>9)</sup>。実際の臨床例においては、発病初期に見られるであろうこの減少過程を記録することはできないが、血中エンドトキシンの正常化を待つて血小板数が増加に転じる回復過程が明らかとなった。

shockを伴う場合とそうでない場合があるが、恐らくはエンドトキシンの血中への出現が比較的緩徐であったかどうか、あるいはある種のサイトカイン(ex. TNF)の関与の仕方の違いによるものであろう<sup>10)</sup>。

cholestasisが出現するには、ある一定期間以上、エンドトキシン血症が持続する必要がある、血中エンドトキシンの正常化後もdcholestasisは悪化し、改善に向かう迄に一週間程遅れることがある。

ARDSが発生するためには更に特殊な条件が必要である。尤も、人工呼吸器の必要はないまでも、単なる低酸素状態( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ )は高頻度に見られる。

その他の臓器不全や病態は2次的に、または臓器相関の結果生起するものと考えられる。

#### V. おわりに

エンドトキシン血症に一次的、本質的な病態は、

DIC, shock, cholestasis であり, その他の臓器不全, 病態は2次的に発生するものと思われる。エンドトキシン血症における多臓器不全の解析においても種々の病態, 臓器不全の相互連関を明らかにすることが重要であろう。

## 文 献

- 1) Tilney, L.N. et al.: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann. Surg.* **178**, 117-122, 1973.
- 2) Fry, D.E. et al.: Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. *Arch. Surg.* **115**, 136-140, 1980.
- 3) 土谷正和 他: 大過剰のカルボキシメチル化カドランによるG因子系阻害作用を利用したエンドトキシン特異的リムルステストの開発とその応用. *日本細菌学雑誌* **45**, 903-911, 1990.
- 4) 第13回急性肝不全治療研究会, 主題(1)多臓器不全における肝不全の意義についての検討. 1987.
- 5) 高橋善彌太 他: 劇症肝炎の全国集計—初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討—, 第12回犬山シンポジウム記録, p. 116-125, 中外医学社 東京, 1981.
- 6) Farlander, H. et al.: Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections. *Gastroent.* **47**, 590-599, 1964.
- 7) Rooney, J.C. et al.: Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **122**, 39-41, 1971.
- 8) Utili, R. et al.: Inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase by endotoxin: A possible mechanism for endotoxin-induced cholestasis. *J. Infect. Dis.* **136**, 583-587, 1977.
- 9) Shimamoto, T. et al.: Bacterial endotoxin on the number of circulating platelets. *Proc. Japan Acad.* **34**, 444-449, 1958.
- 10) Tracey, K.J. et al.: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* **234**, 470-473, 1986.