Limulus-Test からみた急性腹症の臨床経過

—とくに Endotoxin 血症を中心として—

昭和大学外科学教室（主任教授：石井淳一）

高尾資朗（助手） 帆刈睦男（助手）

高場利博（助教授）

STUDIES ON CLINICAL COURSE OF ACUTE ABDOMEN, FROM THE VIEW POINT OF LIMULUS-TEST WITH SPECIAL REFERENCE TO ENDOTOXEMIA

Shiro TAKAO, Mustuo HOKARI and Toshihiro TAKABA

Department of Surgery, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. Jun-ichi Ishii)

近年グラム陰性菌感染症の増加傾向がみられ、予後不良な例が多いことから注目をあびている。

著者らは最近3年間に急性腹症125例に対して Endotoxin (ET) の検出法である Limulus-Test (L-T) を行い、45例の ET 血症を経験した。うち28例が死亡している。

125例を L-T 陰性群 (80例)、L-T 陽性生存群 (17例)、陽性死亡群 (28例) の3群に分けて臨床経過、検査成績をもとに L-T の変動を加えてその臨床経過および予後について検討し、以下の結論を得た。

1) Endotoxin 血症は45例 (36%) にみられ、血中 Endotoxin 濃度は 10pg/ml 以上である。死亡例の血中濃度は 0.1μg/ml 以上の例が多い。

2) Limulus-Test 陰性群は臨床経過も安定し、検査成績もほぼ正常域で経過した。

3) Limulus-Test 陽性の生存群と死亡群では術後12~24時間の間に差が出現し、死亡群は Hypodynamic な状態に進行し、1~2日遅れて腎不全その他の合併症へと発展する。したがってこの時期の循環動態を中心とした管理が重要である。

4) 一方、Limulus-Test が陰性化し、生存する例は血圧上昇、脈拍数減少、高心拍出の維持が観察され、諸検査も正常化する。

5) 疾患別にみると穿孔性腹膜炎例は血中 Endotoxin は外科治療により陰性化する例が多く、膵・胆道系疾患では少ない。腸閉塞例はこの中間に位置するが、腸管壊死が絞扼部を越えている完全絞扼型では Limulus-Test 陽性率および死亡率が高い。

6) 年齢、治療開始までの時間、血中 Endotoxin 濃度、原疾患の重症度は血中 Endotoxin の消長と予後に関与する因子と思われる。

I. 緒言

各種抗生剤の発見、改良により感染症の治療成績は飛躍的な進歩をとげた現在とはいえ、外科領域における感

染症は全体の約60%を占め、その発生頻度は依然として高く、今なお感染症対策はその臨床経過において大きな比重を占めている。しかしその内容には著しい変化が

みられ、かつてはグラム陽性菌によるものが圧倒的に多かったのであるが、1955年以降、グラム陰性菌による感染症が増加し、その主役の座は交代したといわれている¹⁾²⁾。その理由として菌交代現象、高齢者および新生児を含む手術適応の拡大、人工臓器の使用、免疫抑制剤を中心とした各種薬剤の頻用など多くの誘因が考えられるが、術後の感染症は種々の臓器機能不全を伴って、難治性となる症例が増加してきた印象をうける。この中には全身感染症として Endotoxin の関与しているものが相当数含まれると考えられ、この Endotoxin が術後感染症の様相を複雑化し、さらに他臓器合併症をも引き起こし、患者の予後にも多大な影響を及ぼすものと考えられる。

血中 Endotoxin の検出は1964年 Levin ら³⁾がカプトガニの血球溶解液を用いて成功して以来、Limulus-Test として広く臨床応用されるに至っており、著者らは本法を用いて急性腹症として治療した症例に対して血中 Endotoxin の測定を行い、Limulus-Test 陰性群および Limulus-Test 陽性群を死亡群と生存群の3群に分け、血中 Endotoxin の消長と臨床経過、検査の変化について検討を加えた。

II. 対象 (表1)

昭和51年から昭和53年までの3年間に教室および関連施設で急性腹症として治療したもののうち、発熱、発汗、意識障害、腹膜炎症状などを有していた1歳から82歳までの男子76例、女子49例の計125例を対象とした。表1はそれを疾患別に表わしたもので Limulus-Test (以下 L-T と略す) 陽性は45例 (36%)、陰性例は80例 (64%) である。

表1 対象となった疾患および例数

() 内は死亡数

	L-T陽性(死亡)	L-T陰性	計(死亡)
穿孔性腹膜炎	13 (8)	30 (1)	43 (7)
胃	2 (2)	2 (0)	4 (2)
十二指腸	3 (2)	10 (0)	13 (2)
小腸	2 (0)	1 (0)	3 (0)
大腸	4 (2)	2 (0)	6 (2)
虫垂	2 (0)	15 (1)	17 (1)
腸閉塞症	14 (7)	28 (0)	42 (7)
完全絞扼型	8 (6)	5 (0)	13 (6)
不完全絞扼型	3 (0)	8 (0)	11 (0)
非絞扼・閉塞型	3 (1)	15 (0)	18 (1)
脾壊死	3 (3)	2 (0)	5 (3)
総胆管結石症	2 (2)	2 (0)	4 (2)
胆嚢炎・胆嚢内結石症	2 (1)	2 (0)	4 (1)
化膿性胆管炎	2 (2)	0 (0)	2 (2)
縫合不全	8 (8)	5 (0)	13 (8)
腹腔内膿瘍他	3 (1)	13 (1)	16 (2)
計	45 (28)	80 (2)	125 (30)

%)である。() 内は死亡数を示し、L-T 陽性群では28例 (62%) が死亡している。L-T 陰性群にも他病死例はあるが、Endotoxin によると考えられる死亡例はない。

III. Endotoxin 検出法 (表2)

Endotoxin (以下 ET と略す) の検出は帝国臓器社製プレゲルを使用した。検体の処理はすでに報告したが⁴⁾、ゲル化阻害因子除去のためのクロロホルム附加による撹拌には120分、フ卵器内保存には120から180分を費やした。ゲル化の判定は判定基準にしたがったが、これらは定性試験であるため、以下の検定試験を行い定量した。

すなわち、LPS, E-Coli O 127 : B8 (DIFCO 社製, MICHIGAN, USA) を使用して健康人の血漿 (2,500 r.p.m. 15分遠沈) および全血に 1mg/ml の上記 ET を加え、10倍稀釈法で稀釈し定量した。

その結果を表2に示したが、定性判定による (++) の血中 ET 濃度は0.1μgr/ml 以上で、(-) は10pg/ml 以下となり、著者らの L-T 陽性例は (±) である10 pg/ml 以上を L-T 陽性例として扱ったことになる。

IV. 測定項目および方法

術後経過を検討するために観察室では術後一般検査項目として血圧 (mmHg)、脈拍数、呼吸数、尿量 (24時間量) 測定を行った。血液検査からは BUN (ウレアーゼインドフェノール法)、白血球数、血小板数 (間接法) を検査項目とし、さらに栄研社製カルチャーボトル1号、2号を用いて動脈血培養を行った。血行動態の検索にはスワンガンツカテーテルを留置し、熱希釈法によって心拍出量を求め、心係数は心拍出量 (l/min) ÷ 体表面積 (m²) で表わし、肺動脈圧 (mmHg)、肺動脈楔入圧 (mmHg) を測定した。動脈血ガス分析はラジオメー

表2 血中 Endotoxin (ET) 濃度

	ET濃度 / ml	A	B
10 ⁻⁴	0.1 μgr/ml	++	++
10 ⁻⁵	0.01 μgr/ml	+ ~ ++	++
10 ⁻⁶	1 ngr/ml	+	+
10 ⁻⁷	0.1 ngr/ml	+	+
10 ⁻⁸	0.01 ngr/ml	±	±
10 ⁻⁹	1 pgr/ml	-	-

(+) コントロール: ++

(-) コントロール: -

A: 健康人血漿 + ET

B: 健康人全血 + ET

ター社製 ABL-I を用いて PaO_2 , PaCO_2 , pH, BE を測定した血中 ET は L-T にて術前, 術後病日で前述の方法で測定し, この L-T の結果と術中所見, 病後期間, 疾患別との比較検討も行った。

V. 結 果

検出菌

起因菌として検出したものは125例中52例であった。10例がグラム陽性菌, 42例がグラム陰性菌で, 動脈血培養ではグラム陰性菌14例 (E-Coli 9例, Klebsiella 4例, Pseudomonas 1例), グラム陽性菌3例 (Staphylococcus aureus 2例, Staphylococcus epidermidis 1例) でいずれも L-T 陽性群に認められ, L-T 陰性群では動脈血培養で菌を証明しえた例はない。

手術中に採取した腹水, あるいは尿より菌を検出したものは L-T 陽性群では27例に認められたが, グラム陰性菌は23例 (E-Coli 13例, Klebsiella 5例, Pseudomonas 4例, Enterobacter 1例), グラム陽性菌は4例 (Staphylococcus aureus 1例, Staphylococcus epidermidis 3例) であり, L-T 陰性群ではグラム陰性菌5例 (E-Coli 2例, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter 各々1例), グラム陽性菌3例 (Staphylococcus aureus 1例, Staphylococcus epidermidis 2例) であった。

集計すると検出された菌としては52例中, E-Coli が24例と最も多く, 次いで Klebsiella 10例, Pseudomonas 6例の順であった。

血圧, 脈拍数 (図1)

平均血圧で表わしたが, 術前後において L-T 陽性2群と陰性群に差がみられた。L-T 陰性群は血圧の変動は少なく, 80mmHg 以上を示すが, 陽性群では死亡群の方が低く, 術後24時間以後は明らかな差となった。

脈拍数にも血圧の変動と同様な傾向がみられ, L-T 陽性死亡群は全経過を通して100回/分以上の頻脈を示す。陽性生存群では術後早期には頻脈であるが, 24時間以後は死亡群とは有意の差 ($p < 0.02$) をもって減少する。L-T 陰性群は頻脈を示した例も多少あるが術前後を通して安定している。

呼吸数

L-T 陰性群は術前から呼吸頻数を示したものは少ないが, L-T 陽性生存群には25回/分以上の呼吸頻数が17例中4例にみられ, 陽性死亡群では28例中26例と高頻度にみられた。術後の呼吸状態不安定例に対しては呼吸器が装着されているが, L-T 陰性群は1例, L-T 陽性生存群は3例で, いずれも術後24時間前後に離脱できたが,

図1 血圧, 脈拍数の変動 (mean $\pm$ SrD. を示す)

L-T 陽性死亡群では20例に呼吸器を使用した, 呼吸器より離脱できた症例はない。

PaO_2 , PaCO_2 (図2)

125例のうち L-T 陰性群の80例中28例を除いて残り97例に対しては何らかの酸素療法が行われているが, PaO_2 は L-T 陰性群は術後良く酸素療法に反応して高いが, L-T 陽性群は低い。とくに死亡群は積極的な酸素療法にもかかわらず全経過を通じて低い。L-T 陽性生存群は術後24時間以後で高値となる。

PaCO_2 は L-T 陰性群と L-T 陽性生存群は35から40 mmHg の範囲で安定して経過しているが, 陽性死亡群は術前30mmHgと低く術後6から12時間値では45mmHgと高値を示し, 36時間以後は35mmHg 以下となり3群の間でもっとも低値で経過する。

pH および BE (図3)

pH は3群とも術前値は7.4以上であるが, L-T 陽性群は術直後は7.4以下となる。L-T 陽性生存群は術後6時間で7.4以上となり, 以後7.45以上となって経過する。L-T 陽性死亡群は術後6時間でやや改善されるが, 以後の経過で7.4以上となる例は少ない。これに対し, L-T 陰性群は術前後を通じて7.45以上を示す。

BE をみると L-T 陽性生存群は術前後を通じて (+) の範囲であり, 逆に死亡群は術後6時間で正常値近くまで回復するが, 全経過を通じて (+) になることはない。L-T 陰性群は術直後 (-) になるが, 術後6時間で

図2 PaO_2 , $PaCO_2$ の変動 (mean±S.D. を示す)

図3 pH, BE の変動 (mean±S.D. を示す)

図4 尿量, BUN の変動 (mean±S.D. を示す)

(+) となり以後安定する。

尿量および BUN (図4)

緊急手術例が大部分を占めるため術前値の尿量は不明だが、術後1日目から L-T 陽性死亡群の尿量は他2群に比較して有意に減少している。L-T 陰性群は十分な尿量が得られ、L-T 陽性生存群はその中間に位置するが、第7病日には L-T 陰性群とほぼ同じ尿量が得られている。

L-T 陽性死亡群の BUN は術前より他2群よりやや高値であるが、術後1日目にはその差は明らかとなり、5日目には100mg/dl となる。L-T 陽性生存群も術後3日目までは漸増するが、以後低下して7日目には L-T 陰性群は全経過を通じて20mg/dl 以下である。

白血球数および血小板数 (図5)

殆んど例は術前、白血球数は $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以上を示すが、L-T 陽性2群は陰性群に比較して多い。L-T 陽性群と L-T 陰性群は全経過中大きな変動はみられないが、L-T 陽性死亡群は術後1から2日目 $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ 前後の高値を示し、3日目には $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 前後となる。

血小板数は術前 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下を示した例はないが、術後経過からみると L-T 陽性2群は L-T 陰性群に比較して減少傾向がみられ、とくに死亡群では減少の

図5 白血球数, 血小板数の変動
(mean±S.D. を示す)

図6 心係数の変動 (mean±S.D. を示す)

程度が高い。また術後3日目以後生存2群では回復傾向がみられるのに対し、L-T 陽性死亡群はあまり増加しない。

心係数 (図6)

L-T 陰性群は術前 4.7 ± 0.4 l/min で術後の変動も少なく、ほぼ一定した値を示す。L-T 陽性群は 5.0 l/min 以上の高心拍出を示すが、術後6時間までは生存群と死亡群に差はない。しかし以後の経過をみると、生存群は高心拍出を維持しているのに対し、死亡群の心係数は低下している。

肺動脈楔入圧および肺動脈圧 (図7)

肺動脈楔入圧は術前 L-T 陽性2群と陰性群では差が

図7 肺動脈楔入圧, 肺動脈圧の変動
(mean±S.D. を示す)

あり陰性群の方が低い。術後は L-T 陽性死亡群が高値で経過している。L-T 陰性群はもっとも低値で経過する。

肺動脈圧は平均値からみると L-T 陽性死亡群が高いが、L-T 陽性2群間には有意の差はみられない。L-T 陰性群はもっとも低値である。

L-T の変動 (図8)

L-T 陽性群を生存群と死亡群に分けて血中 ET の消長をみると、生存群では術前 L-T (—) が1例ある。全例陰性化するがその時期は術後2, 3日目が多い。死亡群は全例術前から L-T 陽性であるが、その経過中に陰性化する例は少なく、(++) の例が生存群に比し多い。また術後2日目, 4日目, 5日目に死亡する例が多い。

疾患別にみた L-T の変動 (図9)

疾患別に検討してみると、図9に示すように穿孔性腹膜炎では術後3病日までに大部分が陰性化する。2日目に3例の死亡があるが、以後は死亡した1例のみが陽性である。

腸閉塞例では術後4病日では生存例中半数が L-T は陰性化し、5病日以後 L-T 陽性は死亡例のみである。

脾・胆道系疾患は死亡例が多く、生存例は2日目 L-T が陰性化した1例のみで、2日目一旦陰性化した1例も

図8 Limulus-Test の陽性度の推移

図9 疾患別にみた Limulus-Test 陽性度の推移

3日目再び陽性化して死亡した。

推定発症時から治療開始までの期間(図10)

発症時期は全例には確認できなかったが、穿孔性腹膜炎、その他の項に属したものは受診時期が早く、腸閉塞例では治療開始が遅れる傾向がみられた。

また発症から治療開始までの期間が3日以内のものは65例あり、L-T 陽性例は16例(25%)で、ETによると考えられる死亡は6例にみられた。4日以上を経過したものは57例で27例(47%)が L-T 陽性となり、死亡例

治療開始までの日数	1	2	3	4	5	6	7
穿孔性腹膜炎	△△△△△ (1)	△△△△△ (1)	△△△△△ (0)	△△△△△ (0)	△△△△△ (2)	△△△△△ (1)	△△△△△ (1)
腸閉塞	△△△△△ (0)	△△△△△ (0)	△△△△△ (1)	△△△△△ (1)	△△△△△ (1)	△△△△△ (0)	△△△△△ (4)
胆・胆道系疾患	△△△△△ (0)	△△△△△ (1)	△△△△△ (0)	△△△△△ (2)	△△△△△ (3)	△△△△△ (2)	△△△△△ (0)
その他	△△△△△ (1)	△△△△△ (1)	△△△△△ (0)	△△△△△ (0)	△△△△△ (2)	△△△△△ (0)	△△△△△ (2)
L-T 陽性例数	5	7	4	6	8	5	8
死亡数	2	3	1	3	8	3	7
計	28	24	13	15	18	8	16

図10 治療開始までの期間と Limulus-Test 陽性数と死亡数との関係

閉塞型式	L-T 陽性(死亡)	L-T 陰性(死亡)	計
完全絞扼性	6 (5)	0 (0)	6
不完全絞扼性	2 (1)	5 (0)	7
非絞扼性閉塞性	3 (0)	8 (0)	11
非絞扼性閉塞性	3 (1)	13 (0)	16

図11 腸閉塞の型式と Limulus-Test との関係

も21例となる。()内は死亡数を表す。

腸閉塞例の検討(図11)

ET 血症がもっとも多くみられた腸閉塞例について術中の腹腔内所見から閉塞型式を図11のごとく分類して検討した。腸管模式図の斜線部分は壊死性変化の存在を示すが、図の最上段の口側の腸管拡張があり、腸管の浮腫、阻血、壊死性変化が絞扼部を越えている完全絞扼型では6例全例が L-T 陽性で、うち5例(80%)が死亡している。同じ口側腸管に拡張がある完全絞扼型でも壊死性変化が絞扼部を越えていないものは7例あるが、L-T 陽性は2例(28%)で、うち1例が死亡した。不完全絞扼型は11例あるが L-T 陽性は3例(27%)で死亡はなかった。非絞扼性の閉塞型は16例あるが L-T 陽性は3例(18%)、死亡例は1例(6%)であった。

VI. 考 察

著者らは日常接する機会の多い疾患の1つである急性腹症125例に対して Limulus-Test を行い、45例の L-T

陽性例（生存17例，死亡28例）を経験した。これらの症例における血中 ET の臨床経過および予後に及ぼす影響について検討を加えた。

細菌性ショック，敗血症性ショックにおいてグラム陰性桿菌がその原因となっている場合が近年増加していると云われているが²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾，急性腹症患者においては腸管内細菌の存在を考えると一層グラム陰性菌の感染機会が多いと考えられる。まず今回の検討で菌を検出した症例は52例あり，そのうちグラム陽性菌は10例，グラム陰性菌は42例であった。グラム陰性菌の内訳は E-Coli 24例（57%），Klebsiella 10例（23%），Pseudomonas 6例（14%），Enterobacter 2例（4%）という結果が得られ，緒言で述べたごとく，今日の外科的感染症のうちでグラム陰性菌の占める位置，とりわけ E-Coli の占める割合の大きいことが認められた。近年臨床重症感染症の経過中に血行動態が不安定となって，突然重篤なショック状態となることがあり，Endotoxin によるショックとして注目されるようになった²⁾⁵⁾。この重篤なショックは多くは不可逆性ショックであり予後不良なことはよく知られている⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾。細菌性ショックは重症感染症が基礎にあり生体の防御機能が低下しているため全身各臓器の機能的あるいは器質的変化を伴い⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾，予後不良であるのもこのためとも考えられる。これら症例において，その経過中における血中 ET の全身各臓器に及ぼす影響は大きいものと推察されるが，現在まで実験的に検討された ET の作用のうちで臨床的にもっとも影響を与えているものは致死作用であろう²⁾⁷⁾。実験的に動物に致死量の ET を注入すると静脈還流の減少により急激な心拍出量の低下による血圧降下がみられ，一旦は回復する例もみられるが，やがては不可逆性のショックに陥って死亡する²⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。この循環動態の悪化が各臓器の血流不全をもたらす，臨床症状として呼吸不全，腎不全，意識レベルの低下などの所見として表われてくるものと考えられる²⁾⁵⁾⁹⁾¹³⁾。

ET の検出法である Limulus-Test は1956年 Bang¹⁴⁾によりアメリカ産カブトガニの血球抽出成分がグラム陰性菌の ET と特異なゲル化反応をおこすことが報告されて，1964年 Levin および Bang³⁾が検出法として報告したものである。著者らの使用した帝國臓器社製プレゲルは日本産カブトガニの血球より抽出精製されたもので，ゲル化の阻害因子をクロロホルムで抑えて測定するものであるが，本邦産のカブトガニも十分測定可能であることはすでに証明されている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

ET ショックの特徴として心拍出量，血圧の著しい低下と，末梢血管にみられる極端な血管収縮に加えて，進行性の Hypovolemia を示すと云われているが⁵⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾，ET の生体作用の1つであるカテコールアミンの大量遊出とそれに続く血管収縮，とくに2種の小血管の括約筋のトーンのバランスのみだれによって毛細管内圧は上昇し，血管内水分が組織間隙へと漏出することにより循環血漿量は減少し，Hypovolemic な状態になることが知られている²⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾。

ET ショック，ET 血症の症状として，発熱，発汗，血圧低下，頻脈，呼吸頻数，乏・無尿，意識障害，四肢冷感などがあるが²⁾，Borden ら¹⁹⁾によると，血圧低下，心拍出量，CVP の低下，静脈系のうっ血，末梢血管抵抗増加，血管収縮，悪感軟便，発熱，血性下痢，白血球の増加および減少，BUN の上昇などの所見，症状をあげている。著者例の L-T 陽性45例の一般臨床症状，検査成績として，発汗27例（84%），25回/分以上の呼吸頻数30例（67%），100回/分以上の頻脈24例（53%），収縮期血圧80mmHg 以下20例（44%），意識障害18例（40%），0.5ml/kg/hr 以下の乏・無尿17例（38%），38℃以上の発熱15例（33%），四肢冷感7例（15%），その他明らかなショック様症状を示したものの13例（29%）がみられた。またこの他にも白血球増多，血小板減少，BUN 上昇，肝機能低下などを示した例が多くみられ，諸家の報告とはほぼ一致していた。これに対し L-T 陰性群80例には呼吸頻数2例，38℃以上の発熱2例，頻脈3例と，L-T 陽性群と比較して少なく，またその症状も術後1病日内外で正常域に回復している。さらに意識障害，乏・無尿，血圧低下などはみられず，L-T 陽性群とは明らかな差がみられ，この血中 ET の存在は術後経過，予後にも大きな差を生じている。

ET 血症では複数の臓器機能障害のみられることが多いが，Rigby ら²⁰⁾は E-Coli による敗血症性ショック患者に急性呼吸困難，チアノーゼなどいわゆるショック肺がみられたことを報告し，Clowes ら²¹⁾は汎発性腹膜炎患者に呼吸頻数，PaO₂，PaCO₂ の低下，呼吸性アルカローシスがみられたことを報告している。さらに Fine，Cuevas ら²²⁾は実験的にショック肺の組織学的変化を分類して，臨床例におけるショック肺を検討しているが，肺の組織学的変化の強い例では ET 血症の関連性を強く示唆し，また肺の血行動態に及ぼす ET の影響として，肺血管抵抗増大と透過性亢進が考えられている⁹⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。そこで L-T 陽性の生存群と死亡群

の臨床症状と検査成績をもとにして、肺障害および術後経過と L-T の変動とを合わせて検討してみると、呼吸頻度は32例にみられたが、L-T 陽性群に30例（生存4例、死亡群26例）、陰性群2例と明らかな差がみられ、さらに低酸素血症のため呼吸器装着を余儀なくされた例は24例あるが、うち L-T 陰性群は1例、L-T 陽性生存群は3例（17%）であるのに対し、陽性死亡群は20例（71%）に装着されている。L-T 陰性例は即日、陽性生存群は L-T が陰性化している1乃至2病日まで呼吸器より離脱しているが、陽性死亡群では呼吸器より離脱できず死亡している。また呼吸器装着を行わなかった残り8例には酸素 TENT を使用しているが、それでも呼吸数、低酸素血症の改善は十分ではなかった。それに対し L-T 陰性群、陽性生存群は酸素療法によく反応した。この結果は ET の肺循環、肺組織へ及ぼす影響の大きいことを示すものと考えられるが、肺血圧についてみると L-T 陰性群と陽性群では差があり、L-T 陽性群においては肺血管抵抗の増加により、肺循環不全の存在することを示唆している。すでに報告したごとく²⁷⁾、死亡例における肺の病理組織学的検索では肺は肝様に腫大し、間質の浮腫、毛細管内皮の膨化、肺胞隔壁のうっ血、肺胞内滲出液の貯留、肺血管内の微小血栓などが高頻度に見られていることから、これらの変化は ET の直接作用あるいは循環不全を介しての呼吸不全の進行に大きな役割を演じたものと考えられる。L-T 陽性群における肺の組織学的変化は当然 L-T 陽性で生存し得た群にも発生していようが、Hypodynamic な循環動態にならなかったことが、重篤な呼吸不全への進展を防止し得たものであろう。

日常術後観察で行われている血圧、脈拍数の変動についてみると、全経過を通じて収縮期血圧が80mmHg 以下となったものは L-T 陽性群では20例にみられたが、L-T 陰性群にはみられなかった。L-T 陽性群の20例中生存例はわずか4例にすぎず16例は死亡しているが、この4例の生存例についてみても、低血圧を示したのは L-T 陽性期間にみられたもので、L-T が陰性化してからは低血圧状態はみられなかった。すなわち L-T の陰性化とともに血圧も安定してきた。

脈拍数についても同様の傾向がみられ、低血圧時には頻脈を示し、血圧の改善とともに脈拍数は正常化した例が多かった。しかし脈拍数の減少が血圧の正常化よりやや遅れる例もみられ、これは発熱、循環血漿量の不足などが関与していると考えられた。

スワングアンツカテーテルによる肺動脈楔入圧をみると、術前 L-T 陽性群は高く、術後生存群では低下しているのに対し、死亡群は高値である。肺動脈楔入圧は左房圧、左室終末拡張期圧とほぼ等しいと云われ²⁸⁾、左室拡張期圧の上昇は左室機能の低下の指標として用いられているが、死亡群が高値であることは左室機能失調を示唆するものである。この機能失調が ET の心筋に対する直接作用であるか、静脈還流量の低下を介しての作用であるかは不明であるにしても、ET の存在が心機能低下に及ぼす影響も大きいものであろう⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾²⁹⁾。この心機能失調は各臓器の循環障害を惹起し、やがては各臓器の機能障害を引き起こすことは容易に推察できる。L-T 陰性群は ET の影響がないために術後循環動態は安定しているが、L-T 陽性群では Hyperdynamic な状態と Hypodynamic な状態の2相が観察された。前者は生存群に、後者は死亡群に多くみられたが、L-T 陽性2群の Hyperdynamic な状態は術後6時間までみられ、12時間以後2群間に差が生じて死亡群は Hypodynamic state へ進行した。

腎臓は心拍出量の20%を供血され、ショック時、体内血行動態の変化、血流再配分の影響をもっとも受けやすい臓器であり⁹⁾¹⁰⁾、また ET ショックは出血性ショックと異なり輸液管理を行って血圧、心拍出量が回復し末梢抵抗が低下しても、腎血管抵抗は高く維持されると云われている⁷⁾⁹⁾³⁰⁾。Hinshaw ら³⁰⁾³¹⁾は少量の ET では腎血流量は一過性に増加するが、致死量の ET では交感神経を介しての直接作用により腎血管は収縮して腎血流量は減少し、また血圧、心拍出量低下による間接的血流減少も加わり、とくに腎の尿管機能低下すると述べている。著者例における L-T 陰性群は呼吸循環動態が安定しているため、BUN、尿量などに異常値をみた例は少ないが、尿量の得られなかった例でも Hypovolemia を改善することにより十分な尿量が得られるようになり、BUN でも高値となった例はない。L-T 陽性群の尿量は陰性群に比較して少なく、とくに死亡群では術後より有意に減少している。しかし全例に腎不全を合併しているわけではないので平均値で示した図4のごとく、尿量も500ml/日以下とはなっていない。

BUN は L-T 陽性2群は術後3日目までは漸増傾向を示すが、生存群は L-T の陰性化、循環動態の安定化にしたがって以後は低下してくる。一方死亡群では L-T の陰性化はみられず、BUN は上昇し、このうち7例に透析療法を行った。剖検所見では糸球体、尿管の変化

に加え、微小血栓、膿瘍などがみられた³²⁾。

以上のごとく本症例中の生存群における血中 ET の消滅は術後 2 日目、3 日目にそのピークがみられていることから、血圧の上昇、脈拍数の減少、心機能、肺機能など循環動態の改善や検査成績の改善に血中 ET 消滅が何らかの影響を与えていることが示唆される。もちろん循環動態の改善は各臓器の血流改善につながり、ショック臓器といわれる肺、腎、肝などの代謝障害も改善され、抗菌力も回復し、網内系の活性化がもたらされ、その結果の血中 ET 陰性化ともみることができよう³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。

一方、L-T 陽性死亡群の術後血中 ET の消長は生存群とは異なっている。すなわち短期間に死亡する例が多いが、L-T が (+) となる例が多いこと、いいかえれば血中 ET 濃度が $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の例が多いこと、なかなか陰性化しないことである。これらの結果からみると血中 ET の存在、全身状態の改善、予後は互に関連しあって経過しているものと解釈される。

以上述べたごとく L-T 陽性である ET 血症が臨床経過に及ぼす影響は大であり、また逆に術後経過が ET の消退に関与しているとも考えられるが、その他の Risk factor の影響も見逃すことはできない。

すなわちまず年齢についてみると、生存群の平均年齢は 46.0 歳、死亡群の平均年齢は 58.9 歳と約 13 歳の差がみられ、この年齢の差はすでに報告されていることではあるが¹³⁾、著者らの検討でも高齢者ほど ET の影響が強く表われるという結果が得られた。同様に疾患の重症度という点からみても同じ穿孔性腹膜炎例でも下部腸管例と虫垂例では下部腸管例の方が L-T 陽性率、死亡率が高く³⁶⁾、黄疸、肝機能障害の合併も予後を不良にしている。また血中 ET 濃度も表 2 に示したごとく、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の例は臨床症状は重篤であり、検査成績も悪く予後は不良であった。

重症感染症においては感染発症から治療開始までの期間の長短は以後の臨床経過を左右する大きな因子と考えるが、感染巣の早期の処置は全身の各臓器不全の合併を予防し、薬剤の効果、外科的処置の全身に及ぼす侵襲などにも差がみられてくる。図 10 に示したごとく、3 日以内に治療が開始された例の L-T 陽性率は 25%、死亡率は 9% であるのに対し、4 日以上を経てはじめて治療機会を得た例では各々 47%、36% と予後不良例が多かった。このように高齢者で血中 ET 濃度も高く、治療開始までに時間の経過している例は全身状態の改善はみられず、血行動態は不安定で死亡する例の多いことが示され

た。

次にこの血中 ET の消長と予後を疾患別に検討してみると、穿孔性腹膜炎例では生存例が多く、L-T 陰性化が比較的早い。これは発症が急激で症状も強いことと、そのため受診時期が比較的早く、また大部分が緊急手術になっていることから腹腔内の種々の毒性因子の貯留による腹腔内病変が原疾患の排除、ドレナージという外科治療により直接的な好結果をもたらしたものであろう³⁶⁾。この群には 6 例の死亡例があるが全例とも高齢者で平均年齢は 68 歳であった。

脾・胆道系疾患では L-T 陽性群で生存し得たのは 1 例のみである。脾・胆道系疾患から ET 血症が多く発生し、死亡率の高いことは本疾患では ET の血中移行が速やかに行われること、黄疸の存在、肝細網内皮系 (RES) の機能低下などにより説明されている³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。著者例でも黄疸の強い例、胆道内圧の減圧効果の不十分な例に ET 血症発生がみられた。

脾壊死は疾患自体が高度なショックを誘発するが、著者例 5 例中 3 例は L-T 陽性となり、死亡した。MDF の存在も報告されており⁴¹⁾、ET 以外の要素も多い疾患であると考えられる。

腸閉塞は ET 陽性率、死亡率ともに脾・胆道系疾患、穿孔性腹膜炎の中間に位置し、図 11 のごとく広範囲に腸管の浮腫、阻血、壊死のみられたものと、ほとんど壊死性変化のないものとは血中 ET 発生に差があった。すなわち腸管の壊死のみられた完全絞扼型のものほど L-T 陽性例も多く、死亡例も多い。とくに最上段に示した口側腸管壁の拡張があり、浮腫、阻血、壊死といった腸管の変化が絞扼部を越えて進行している例では 6 例全例が L-T 陽性で、うち死亡 5 例 (80%) と、陽性率、死亡率ともに高い。これに対して口側腸管の拡張のある完全絞扼型でも腸管の壊死性変化が絞扼部を越えていない例、あるいは不完全絞扼型のように腸管の壊死性変化のない例、非絞扼性の閉塞型では L-T 陽性率も低く、したがって死亡率も低い。このことは絞扼部を越えて腸管の壊死性病変があるものは腸管壁の膜透過性亢進に相まって腸管内の ET の直接的な血中移行、腹膜を介しての血中移行が比較的容易に行われるものと考えられる⁴²⁾。腸閉塞時の閉塞部およびその上下腸管からの大腸菌の腹水内、血中移行が臨床症状の増悪と一致すること、さらに無菌マウスと有菌マウスとの比較でも同様に腹水、血中から大腸菌を証明したという代田らの報告のごとく⁴³⁾、著者例でも絞扼部の壊死性変化の有無、その

範囲によって L-T 陽性率が異なり、経過および予後に強い影響を与えていることが示唆された。腸閉塞例では L-T の陰性化は術後 3 乃至 4 日目までにみられ、穿孔性腹膜炎例に比較すると、血中 ET の存在期間は長い傾向がみられた。

L-T 陽性で死亡した症例の死亡原因をみると、初診時からショック状態が改善しないまま死亡した例もあるが、一旦ショックからは回復した例や、経過中にショック症状を示さない例は徐々に全身状態が悪化したり、他臓器不全を合併して死亡した。

他臓器不全として呼吸不全、腎不全、心不全についてはすでに述べたが、消化管出血も高頻度にもみられた合併症である。ET 血症における消化管出血は上部消化管である胃・十二指腸に多いことが指摘され⁴⁴⁾、restraint stress によって誘発される急性胃潰瘍も ET 処理群の方が高頻度であると云われている⁴⁵⁾。また出血性ショックに比較して ET 処理群の方が胃潰瘍、ビランの発生頻度の高いことには心拍出量の低下、および組織血流の低下が大きな影響を与えていること⁴⁶⁾、局所の凝固機能の異常、血小板の減少などが報告されている⁴⁷⁾。著者例 16 例に消化管出血がみられ、これらの他臓器不全を合併している例が多いが、全例とも輸血治療を必要とした。プロトロンビン時間、出血・凝固時間は測定し得た例では全て延長していた。肝機能障害も当然関与してくるが、血小板の減少、FDP の増加、血沈の遅延、フィブリノーゲンの低下から DIC の発生も考慮に入れなければならないであろう。剖検し得た 12 例中 9 例に消化管出血が認められ、大部分が胃・十二指腸からの出血であった。

このように主要臓器に合併症がみられるが、これは単一にみられるよりも互いに関連して発生してくる例が多い。教室における術後腎不全の検討では胃腸管出血、感染、心不全の合併が高頻度であり⁴⁸⁾、感染、すなわち ET 血症を中心に考えてみると消化管出血、腎不全、心不全、呼吸不全が合併する頻度が高く、いわゆる多臓器不全へと進行していくものであろう⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

今回の検討から重篤な ET 血症の予後は不良で、確立された治療法はないが、穿孔性腹膜炎例にみられるごとく、病巣の早期排除は外科治療上極めて大きな意味をもち、また L-T 陽性となっても循環動態を Hyperdynamic な状態に維持することは術後管理を行う上で極めて大切なことと考えられる⁴⁹⁾。

VII. 結 語

最近 3 年間に経験した急性腹症 125 例に対して Limu-

lus-Test を中心に検討を加え以下の結論を得た。

1) Endotoxin 血症は 45 例 (36%) にみられ、血中 Endotoxin の量は 10 pgr/ml 以上である。死亡例は (++)、すなわち 0.1 μgr/ml 以上の例が多い。

2) Limulus-Test 陽性で生存群と死亡群では術後 12～24 時間の間に差が出現し、死亡群は Hypodynamic な状態に進行し、1～2 日遅れて腎不全その他の合併症へと発展する。したがってこの時期の循環動態の管理が重要である。

3) 一方、Limulus-Test が陰性化し、生存する例では血圧上昇、脈拍数減少、高心拍出の維持が観察され、諸検査も正常化する。

4) 疾患別にみると穿孔性腹膜炎例では血中 Endotoxin は外科治療により陰性化する例が多く、膵・胆道系疾患では少ない。腸閉塞例ではこの中間に位置するが、腸管壊死が絞扼部を越えている完全絞扼型では Limulus-Test 陽性例が多く、死亡例も多い。

5) 年齢、治療開始までの時間、血中 Endotoxin 濃度、原疾患および基礎疾患の重症度は血中 Endotoxin の消長と予後に関与する因子である。

稿を終るに臨み、終始格別の御指導と御校閲を賜った恩師、石井淳一教授に深く感謝の意を捧げると共に、本研究開始以来、適切な御教示をいただいた、藤原道夫先生に深く謝意を表し、併せて終始御協力いただいた研究室、村中栄子女史に感謝する。

なお、本論文の要旨は下記学会において発表を行ってきた。

第 39 回日本臨床外科医学会総会

第 40 回日本臨床外科医学会総会

第 41 回日本臨床外科医学会総会

第 78 回日本外科学会総会

文 献

- 1) 石山俊次：外科感染症の変貌。医学のあゆみ、89：161, 1974.
- 2) 石山 賢、玉熊正悦：エンドトキシン血症の病態と対策。日本臨床、35：1393, 1977.
- 3) Levin, J. and Bang, F.B.: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. Bull. Johns Hopkins Hosp., 115: 265, 1964.
- 4) 高場利博、高尾資朗、帆刈陸男他：Limulus-Test からみた急性腹症の臨床経過について。臨外、34：1297, 1979.

- 5) 早坂 潤, 西村 亘, 川山照雄: 細菌性ショックとエンドトキシン. 外科, 36: 1429, 1974.
- 6) Maclean, L.D., Mulligan, W.G., Mclean, A.P.H. et al.: Patterns of septic shock in man: A detailed study of 56 patients. *Ann. Surg.*, 166: 543, 1967.
- 7) Hinshaw, L.B., Solomon, L.A., Holmes, D.D. et al.: Comparison of canine responses to *Escherichia Coli* organisms and endotoxin. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 127: 981, 1968.
- 8) Thal, A.P., Robinson, R.G., T. Nagamine, et al.: The clinical relation ship of intravascular blood volume and vascular capacitance in sepsis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143: 17, 1976.
- 9) 玉熊正悦, 和田信昭, 杉浦有重: ショック臓器. 外科治療, 36: 212, 1977.
- 10) 玉熊正悦, 和田信昭, 磯山 徹他: ショックとショック臓器. 外科治療, 39: 479, 1978.
- 11) Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K., Bloch, J.H. et al.: The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Am. Surg.*, 160: 682, 1964.
- 12) Lillehei, R.C., Mills, L.C. and Moyer, J.H.: Hemodynamic changes in endotoxin shock, "Shock and Hypotension", Grune & Stratton, New York and London, p. 442, 1965.
- 13) 玉熊正悦, 石山 賢, 金山知新他: エンドトキシンショックに関する臨床ならびに実験的研究—29例のヒト endotoxemia を中心に—. 外科治療, 33: 228, 1975.
- 14) Bang, F.B.: A bacterial disease of *limulus polyphemus*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 98: 325, 1956.
- 15) 玉熊正悦, 石山 賢, 碓井 昌: 血中 *E-coli* エンドトキシンの測定—*Limulus Lysate Test* を中心に—. 内科, 30: 629, 1972.
- 16) 玉熊正悦, 石山 賢: エンドトキシン ショック. 外科治療, 31: 412, 1974.
- 17) 西村 亘, 川山照雄, 前仏都夫他: エンドトキシン 検出法としての *Limulus Test*. 診断と治療, 62: 1031, 1974.
- 18) 隅田幸男: 本邦産カブトガニによるエンドトキシンの定量分析. 脈管学, 17: 7, 1977.
- 19) Borden, C.W. & Hall, W.H.: Fatal transfusion reactions from massive bacterial contamination of blood. *New Eng. J. Med.*, 245: 760, 1951.
- 20) Rigby, R.A. and Christy, J.H.: Recovery following prolonged gram-negative shock and "Shock lung". *Am. J. Med.*, 45: 959, 1968.
- 21) Clowes, G.H.A., Zuschneid, W. and Turner, M.: Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. *Ann. Surg.*, 167: 630, 1968.
- 22) Cuevas, P., Maza, L.M., Fine, J. et al.: The lung lesion in four different types of shock in rabbits. *Arch. Surg.*, 104: 319, 1972.
- 23) 玉熊正悦, 鈴木宏彰: 細菌性ショックと肺障害. 呼と循, 21: 709, 1973.
- 24) 庄林 誠: Endotoxin ショックによる肺循環障害の発生機序. 日胸外会誌, 23: 1246, 1976.
- 25) 岩倉 集: Endotoxin ショックにおける肺循環障害の治療に関する 実験的研究. 日胸外会誌, 24: 111, 1976.
- 26) 星野正純: Endotoxin 投与による肺血管障害に関する実験病理学的研究—特にショック肺発生の関連性について—. 日外会誌, 78: 313, 1977.
- 27) 帆刈睦男, 高尾資朗, 高橋利博他: エンドトキシン血症と呼吸不全の関係について. 日臨外, 39 (特別号): 164, 1978.
- 28) Jenkins, B.S., Bradley, R.D. and Branthwaite, M.A.: Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an indirect estimate of left atrial mean pressure. *Circulation*, 42: 75, 1970.
- 29) 近藤芳夫, 森岡幹登, 沢谷 哲他: ショックの不可逆性進展に対する心臓の関与について. 日外会誌, 75: 29, 1975.
- 30) Hinshaw, L.B., Bradley, G.M. and Carlson, C.H.: Effect of endotoxin on renal function in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 196: 1127, 1959.
- 31) Hinshaw, L.B., Spink, W.W., Vick, J.A. et al.: Effect of endotoxin on kidney function and renal hemodynamics in the dog. *Amer. J.*

- Physiol., 201: 144, 1961.
- 32) 帆刈睦男, 高場利博, 高尾資朗 他: エンドトキシン血症と腎障害について. 日臨外, 40 (特別号): 172, 1979.
- 33) Jacob, S., Weizel, H., Gordon, E. et al.: Bacterial action in development of irreversibility to transfusion in hemorrhagic shock in the dog. Amer. J. Physiol., 179: 523, 1954.
- 34) Schweinburg, F.B., Shapiro, P.B. and Frank, E.D.: Host resistance in hemorrhagic shock. IX. Demonstration of circulating lethal toxin in hemorrhagic shock. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95: 646, 1957.
- 35) Levin, J., Tomasulo, P.A. and Oser, R.S.: Detection of endotoxin in human blood and demonstration of an inhibitor. J. Lab. Clin. Med., 75: 903, 1970.
- 36) 玉熊正悦, 石山 賢, 碓井 昌 他: 急性腹膜炎によるショックの治療対策. 臨床, 28: 1079, 1973.
- 37) 高田忠敬, 内田泰彦, 磯辺孝可 他: 胆道感染症における bile-blood fistula の検討. 日消誌, 73: 1137, 1976.
- 38) 嶋田 紘, 新明紘一郎, 佐藤一美 他: 胆道感染症におけるエンドトキシン血症—臨床成績を中心に—. 臨外, 32: 1445, 1977.
- 39) 玉熊正悦, 磯山 徹, 石山 賢 他: 閉塞性黄疸とエンドトキシン血症. 外科治療, 38: 375, 1978.
- 40) 石井淳一, 高場利博, 藤原道夫: 外科における臓器相関. 医学のあゆみ, 103: 551, 1977.
- 41) 岡田和夫, 小杉 功: MDF を中心とした心不全の考察. 医学のあゆみ, 92: 660, 1975.
- 42) 早坂 滉, 前仏郁夫: イレウスとそのショックの病態生理. 外科, 35: 1174, 1973.
- 43) 代田明郎, 大川共一, 恩田昌彦 他: 外科臨床におけるエンドトキシンショックの発来性について—とくにイレウスを中心として—. 外科治療, 26: 10, 1972.
- 44) Altemeier, W.A., Fullen, W.D. and McDonough, J.J.: Sepsis and gastrointestinal bleeding. Ann. Surg., 175: 759, 1972.
- 45) Nance, F.C., Kaufman, H.J. and Botson, R.C.: The role of the microbial flora in acute gastric stress ulceration. Surgery, 72: 68, 1972.
- 46) Richardson, R.S., Norton, L.W., Sales, J.E.L. et al.: Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer. Arch. Surg., 106: 191, 1973.
- 47) Spielvogel, A.R.: An ultrastructural study of the mechanisms of platelet-endotoxin interaction. J. Exptl. Med., 126: 235, 1967.
- 48) 高場利博, 善山金彦, 荒井 潔 他: 術後腎不全, 教室例を中心として. 昭医誌, 39: 135, 1979.
- 49) 高場利博, 帆刈睦男, 高尾資朗 他: Endotoxin の変動 からみた術後経過 について—とくに循環動態の変化を中心に—. 臨外, 34: 1465, 1979.