原 著

大腸穿孔症例に対するエンドトキシン吸着法の有効性について

順天堂大学順天堂伊豆長岡病院外科

前 川 武 男 矢 吹 清 隆 佐 藤 浩 一 三 島 吾 朗
玉 崎 良 久 河 井 健 関 根 庸

1989年より8年間に当外科で29例の大腸穿孔症例を経験した。これらの各群の systemic inflammatory response syndrome (SIRS)・術後7日までの白血球数・血小板数・尿素窒素について比較検討した。I群はSIRS陰性例、II群はSIRS陽性例で、うち生存例をII-1群、死亡例をII-2群、III群はSIRS陽性でエンドトキシン吸着(PMX)施行例。白血球数ではI群は術前 $7,400 \pm 4,100/\text{mm}^3$ に対し、II群は $8,800 \pm 6,600/\text{mm}^3$ であったが、II-1群は $12,900 \pm 5,200/\text{mm}^3$ と上昇しており、II-2群は $2,400 \pm 1,600/\text{mm}^3$ 、III群は $2,500 \pm 1,200/\text{mm}^3$ と極端に減少していた。PMX施行例は術後経過とともに上昇し、術後7日目には $9,800 \pm 4,300/\text{mm}^3$ とII-2群に比べ有意に増加した。また、SIRS陽性例にPMXを施行することは、血小板数・尿素窒素の改善に有効であった。

索引用語：大腸穿孔，エンドトキシン吸着法，白血球数，血小板数，尿素窒素

結 言

大腸穿孔症例は、外科的感染巣の除去にもかかわらず、術後重篤な合併症を併発し予後不良のことが多い。今回、われわれは、大腸穿孔症例でsystemic inflammatory response syndrome (以下SIRS)陽性症例に対し、ポリミキシンB固定化カラムを用い血中のエンドトキシン吸着法(以下PMX)を行い有効な成績を得たので報告する。

対象と方法

1. 対象

1989年1月から1997年12月迄に当外科で経験した29例の大腸穿孔症例を対象とした。これらの症例を3群に分け比較検討した。I群はSIRS陰性症例、II群はSIRS陽性症例で、うち生存例をII-1群、死亡例をII-2群とした。III群はSIRS陽性でPMXを施行した症例である。I群の症例数は7例(男性4例、女性3例)平均年齢67.8歳、II群は13例(男性8例、女性5例)平均年齢75.6歳、III群は9例(男性3例、女性6例)平均年齢73.6歳であった(表1)。I群の原因疾患は、大腸癌による腸閉塞のための穿孔2例、外傷性穿孔1例、特発性穿孔2例、憩室性穿孔2例であった。II群は大腸癌によるもの6例、外傷性穿孔1例、特発性穿

表1 各群の例数、性別、平均年齢

	例数	性別	平均年齢
I群	7例	♂ 4 ♀ 3	67.8歳
II群	13例	♂ 8 ♀ 5	75.6歳
III群	9例	♂ 3 ♀ 6	73.6歳
計	29例	♂ 15 ♀ 14	73.1歳

孔3例、憩室性穿孔1例であった。III群は大腸癌によるもの4例、特発性穿孔3例、外傷性穿孔1例、憩室性穿孔1例であった(表2)。

2. 方法

1) 血中エンドトキシン吸着法(PMX)

PMXは、東レ社製PMX-20Rを用い血流量100~120ml/minで2時間行い、抗凝固薬としてメチル酸ナファモスタットを30mg/hにて使用した。

2) 検討項目

検討項目は、各群のSIRSの判定、術前および術後7日までの白血球数、血小板数、尿素窒素について比較検討し、その他、III群についてはPMX前後の血中エンドトキシン値をトキシカラー法(TC法)(正常値10

表2 各群と疾患

	I 群	II 群	III 群	計
大腸癌	2	6	4	12
外傷性	1	1	1	3
特発性	2	3	3	8
憩室性	2	1	1	4
S状結腸捻転		1		1
宿便		1		1
計	7	13	9	29

pg/ml 以下) とエンドスピーシー法 (ES 法) (正常値 5pg/ml 以下) で測定した。

3) 統計処理

統計的検討は Student の t 検定にて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

成 績

1 各群の SIRS 判定と SIRS 項目の検討

1) SIRS の判定

I 群では SIRS 0 項目 3 例, 1 項目陽性 4 例であり, II 群では 2 項目陽性 10 例, 3 項目陽性 3 例であり, III 群では 2 項目陽性 5 例, 3 項目陽性 3 例, 4 項目陽性 1 例であった。I 群で死亡例は認められなかったが, II 群では 2 項目で死亡率 20%, 3 項目で死亡率 100% であった。また III 群で 2 項目の死亡例は見られず, 3 項目で死亡率 33.3% であった (表 3)。

2) SIRS 項目の検討

I 群では白血球数 $12,000/\text{mm}^3$ 以上の症例が 1 例, $4,000/\text{mm}^3$ 未満の症例が 2 例認められたが, 体温が 38°C 以上の症例はなく, 36°C 未満の症例が 1 例のみであった。脈拍, Pco_2 については全て正常であった。一方 II・III 群では各項目において陽性の方が多く, 特に白血球数において, II 群では 13 例中 7 例 (53.8%) が $12,000/\text{mm}^3$ 以上で, $4,000/\text{mm}^3$ 未満の症例が 38.5% に認められた。一方 III 群では, $12,000/\text{mm}^3$ 以上の症例は 11.1% と少なく, $4,000/\text{mm}^3$ 未満の症例が 66.7% に認められた (表 4)。

3) 各群の術前後の白血球数

I 群の術前白血球数は $7,400 \pm 4,100/\text{mm}^3$, II 群では $8,800 \pm 6,600/\text{mm}^3$, III 群では $2,500 \pm 1,200/\text{mm}^3$ であった。I・II 群とも術後の推移についてみると, 変化は認められなかったが, III 群では術前, 術後 1 日目迄は減少していたものの術後 2 日目には他の群と同様に白血球数は増加していた。また各群間に有意差はみ

表3 SIRS 項目数と死亡率

SIRS 項目数	0	1	2	3	4
I 群 n=7	0/3 (0)	0/4 (0)			
II 群 n=13			2/10 (20.0)	3/3 (100)	
III 群 n=9			0/5 (0)	1/3 (33.3)	1/1 (100)

() : %

表4 各群と SIRS 陽性例の比較

		I 群 (7例)	II 群 (13例)	III 群 (9例)
体温 ($^\circ\text{C}$)	≥ 38	0	2	2
	$38 > \geq 36$	6	8	4
	< 36	1	3	3
脈拍数 (/min)	≥ 90	0	0	5
	< 90	7	13	4
PCO_2 (mmHg)	≥ 32	7	3	2
	< 32	0	10	7
白血球数 (/ mm^3)	$\geq 12,000$	1	7	1
	$1,200 > \geq 4,000$	4	1	2
	$< 4,000$	2	5	6

られなかった (図 1)。一方 II 群を生存例 (II-1 群) と死亡例 (II-2 群) に分け III 群の PMX 施行例との白血球数を比較してみると, 術前の II-1 群では $12,900 \pm 5,200/\text{mm}^3$, II-2 群では $2,400 \pm 1,600/\text{mm}^3$, III 群では $2,500 \pm 1,200/\text{mm}^3$ であった。II-1 群と II-2 群および III 群間に有意差 ($p < 0.01$) が認められた。II-1 群は術後 $12,000 \sim 13,000/\text{mm}^3$ 台を推移していたが, II-2 群では術後 2 日目 $7,900 \pm 5,100/\text{mm}^3$ まで上昇するものの術後経過とともに減少し, 術後 7 日目には $2,100 \pm 500/\text{mm}^3$ まで減少していた。一方 III 群では術前 II-2 群間に有意差はないものの術後経過とともに増加し, 術後 4 日目以降には II-2 群に比べ有意 ($p < 0.01$) に増加していた (図 2)。

4) 各群の術前後の血小板数

術前の血小板数では, I 群は $(21.4 \pm 4.0) \times 10^4/\text{mm}^3$, II 群は $(21.3 \pm 10.3) \times 10^4/\text{mm}^3$, III 群は $(24.0 \pm 9.5) \times 10^4/\text{mm}^3$ であり, 各群間に有意差は認められなかった。術後推移を見ると各群とも術後急速に減少し, I 群は, 術後 4 日目には $(13.3 \pm 4.2) \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少したが, 術後 7 日目には $(14.2 \pm 3.9) \times 10^4/\text{mm}^3$ まで回復した。しかし, II 群では術後経過とともに減少し

図1 白血球数：I群・II群・III群間で比較すると、III群は術前減少していたが、I群・II群・III群間で有意差は認められなかった。

図3 血小板数：I群・II群・III群間で比較すると、各群間で有意差は認められなかった。

図2 白血球数：II-1群・II-2群・III群間で比較すると、II-2群に比べIII群が有意に増加していた。

図4 血小板数：II-1群・II-2群・III群間で比較すると、II-2群が他の群に比べ有意に減少していた。

ていた(図3)。一方III群のPMX施行例でもI、II群と同様に減少していたが、術後3日目には減少傾向も鈍化し、術後7日目には $(14.3 \pm 6.3) \times 10^4/\text{mm}^3$ まで回復した。また白血球数と同様にII-1群・II-2群およびIII群間で比較検討すると、II-1群およびIII群に比べII-2群は有意($p < 0.01$)に術後減少し、術後7日目には $(1.7 \pm 1.3) \times 10^4/\text{mm}^3$ まで減少していた(図4)。

5) 各群の術前後の尿素窒素

術前の尿素窒素では、I群は $25.5 \pm 16.5 \text{ mg/dl}$ 、II群は $26.9 \pm 14.6 \text{ mg/dl}$ 、III群は $22.2 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ と各群間に有意差は認められなかった。I・III群では術後経過から見ても上昇は見られなかった(図5)。一方II-1群・II-2群およびIII群間で比較検討すると、II-2群は他の群に比べ術直後より有意($p < 0.01$)に上昇し、術後7日目には $63.6 \pm 16.6 \text{ mg/dl}$ まで上昇していた(図6)。

図5 尿素窒素：I群・II群・III群間で比較すると、各群間で有意差は認められなかった。

6) PMX施行前後のエンドトキシン値の変動

大腸穿孔例に対し、PMX前後のエンドトキシン値を9例中8例に測定した。TC法ではエンドトキシン値が低下した症例は8例中7例(87.5%)であった。

図6 尿素窒素：II-1群・II-2群・III群間で比較すると、II-2群が他の群に比べ有意に上昇していた。

表5 PMX 施行前後のエンドトキシン値の変動

症 例	トキシカラー法		エンドスペースー法	
	前	後	前	後
1	10.2	6.6	3.0以下	3.6
2	12.3	7.2	3.0以下	3.0以下
3	6.0	3.0以下	3.0以下	3.0以下
4	45.6	42.6	5.0	3.0以下
5	9.6	15.6	3.0以下	3.0以下
6	15.2	8.4	4.2	3.0以下
7	11.7	10.2	3.5	3.0以下
8	13.5	8.4	3.0以下	3.0以下

そのうち施行前6例が10pg/ml以上の高値であったが、施行後4例(66.6%)は10pg/ml以下に低下した。また、ES法では1例のみが施行前5pg/mlであったが、施行後3pg/ml以下に低下していた。しかし、他の症例はすべて正常値であった(表5)。

考 察

大腸穿孔は、腹膜炎のなかでも生体に及ぼす侵襲は大きく、全身的な炎症症状を呈し sepsis となることが多い。sepsis は、ショックや多臓器不全を併発し予期せぬ結果を招くことがある¹⁾²⁾。1992年 Society of Critical Care Medicine と American College of Critical Physicians のもとで全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)なる概念が提唱された³⁾。SIRS なる概念は、1) 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$ 、2) 脈拍数 $\geq 90/\text{min}$ 、3) 呼吸数 ≥ 20 または $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、4) 白血球数 $\geq 12,000/\text{mm}^3$ または $< 4,000/\text{mm}^3$ または10%以上の未熟顆粒球の4条件のうち2項目以上を満たす場合を SIRS 陽性とするものである。そしてこの SIRS は全身的な侵襲、すなわち感

染、外傷、熱傷、肺炎などにより起こるが、そのうち感染により起こった場合を sepsis とするものである。

原因についてみると、大腸穿孔は、大腸癌による腸閉塞のため口側の穿孔例が多く29例中12例(41.4%)にみられ、次いで突発性27.6%、憩室性13.8%と腸管壁の脆弱によるものが41.4%であった⁴⁾⁵⁾。穿孔部位でみるとS状結腸が最も多かった。

われわれの施設でPMXを設置する以前、SIRS 陽性例は予後不良であったが、1995年より大腸穿孔により汎発性腹膜炎から sepsis を併発した SIRS 陽性例に対し、原因巣の除去はもちろんのことであるが、sepsis によって引き起こされる臓器不全の予防と治療のためにPMXを使用した。

一般に、消化管穿孔は、グラム陰性菌感染に伴うエンドトキシンにより臓器不全を併発する。Chervenick ら⁶⁾によればエンドトキシン投与により顆粒球が血管内皮細胞へ接着することにより減少したり、また血小板は凝集し、血管内壁に粘着し、結果的に減少すると述べている。自験例についてみると、術前の白血球数は、I群で術前の $7,400 \pm 4,100/\text{mm}^3$ であるのに対し、II群では $8,800 \pm 6,600/\text{mm}^3$ であったが、II-1群では $12,900 \pm 5,200/\text{mm}^3$ と上昇し、II-2群では $2,400 \pm 1,600/\text{mm}^3$ と極端に減少していた。松田ら⁷⁾は術前白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以下で43%の死亡例がみられたと報告している。自験例でみると、III群は術前の白血球数が $2,500 \pm 1,200/\text{mm}^3$ とII-2群と同じ様に減少していたが、術後7日目には $10,100 \pm 2,300/\text{mm}^3$ まで増加した。青木ら⁸⁾は、術前白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ 以上示した症例ではPMX後有意に低下し、また施行前 $1,000/\text{mm}^3$ 以下と減少している症例では有意に増加したと報告している。

血小板数は、sepsis 時に低下することが知られているが⁹⁾、自験例でも術前正常であった血小板数も減少していた。特にII-2群では術後7日目に88.9%まで減少していた。一方III群では術後7日目には55.0%まで減少したが、減少率ではPMXの有効性が示唆された。PMXによる副作用として血小板数の減少が挙げられるが、青木ら⁸⁾は血小板数が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例ではPMX後むしろ上昇する傾向がみられたと報告している。

一般に、汎発性腹膜炎から sepsis を併発し、急性腎不全に陥った症例に対しては、血液透析療法が用いられるが、高須ら¹⁰⁾や平良ら¹¹⁾は sepsis を伴った急性腎不全にPMXを施行することによっても、良好な成績

を得たと報告している。自験例でも SIRS 陽性で PMX を施行しなかった症例では術後尿素窒素の上昇がみられ、急性腎不全から MOF になった。しかし、PMX 施行例では有意に尿素窒素の低下が認められ、9 例中 7 例 (77.8%) を救命することができた。死亡した 2 例のうち、1 例は術後 43 日目には誤嚥性肺炎で死亡した。もう 1 例は術後 10 日目に MOF にて死亡した。PMX を施行することは、サイトカインカスケードの連鎖が絶たれ、それにより抑制されていた循環動態や組織酸素代謝が改善され、障害を受けた重要な臓器が回復し救命できたと推察する¹²⁾。

また、PMX の効果判定にエンドトキシン値を PMX 前後で TC 法と ES 法で測定した。TC 法でエンドトキシン値は PMX 前後で 8 例中 7 例 (87.5%) に低下がみられたが、PMX 施行前高値を示した 6 例中 4 例 (66.4%) は正常値まで低下した。しかし、ES 法で施行前 5pg/ml 以上を示した症例は 1 例のみで、他の症例はすべて正常値内であった。エンドトキシン値は PMX を施行することにより低下するが、その判定には TC 法が有用であった。石川ら¹³⁾もエンドトキシンの測定には ES 法に比べ TC 法の方が有用であると報告している。

このように大腸穿孔症例では白血球数や血小板数の減少さらには尿素窒素の上昇により DIC や MOF に陥り易い。術前 SIRS 陽性例に対しては術後直ちに PMX を施行することにより、より救命率を上げることができると思われた。

結 語

大腸穿孔症例 29 例を経験し、21 例を救命した。また、SIRS 陽性症例に、PMX を施行することは白血球数、血小板数および尿素窒素の改善に有効であったので報告した。

文 献

- 1) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄他: 多臓器不全 (MOF) と消化管。集中治療 3: 1097—1106, 1991
- 2) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄他: SIRS と敗血症。集中治療 6: 105—114, 1994
- 3) Members of The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

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

- 4) 紙田信彦, 佐々木喜一, 長堀順二他: 大腸穿孔 28 例の検討。日臨外医会誌 43: 1389—1397, 1982
- 5) Welch JP, Doualdson GA: Perforative carcinoma of colon and rectum. Ann Surg 180: 734—740, 1974
- 6) Cherenick PA, Boggs DR, Marsh JC, et al: Quantitative studies of blood and bone marrow neutrophils in normal mice. Am J Physiol 215: 353—360, 1968
- 7) 松田昌三, 福岡弘晃, 山本英博他: 大腸穿孔性腹膜炎に対する術前より抗ショック療法の有用性。腹部救急診療の進歩 8: 899—904, 1988
- 8) 青木裕彦, 谷 徹, 花沢一芳他: ポリミキシン B 固定化繊維を用いた血中エンドトキシン吸着療法による敗血症の治療。日外会誌 94: 775—780, 1993
- 9) Hinshaw LB, Jordan MM, Vick JA: Histamine release and endotoxin shock in the primate. J Clin Invest 40: 1631—1637, 1961
- 10) 高須伸治, 笹原恭一: 大腸癌手術後敗血症に伴う急性腎不全に対しエンドトキシン除去カラムと血液透析が有効であった 1 例。広島医 48: 765—766, 1995
- 11) 平良隆保, 飯塚一秀, 高山公洋他: 敗血症を伴った急性腎不全に対するポリミキシン B 固定化ファイバー (PMX-F) の効果。日透析療会誌 25: 578, 1992
- 12) 小玉正智, 谷 徹, 花沢一芳他: エンドトキシン除去用ポリミキシン B 固定化繊維充填カラム (PMX) の設計, 性能評価および臨床における有用性評価。基礎と臨 28: 1421—1432, 1994
- 13) 石川雅健, 今 真人, 泰川恵吾他: エンドトキシン吸着療法の循環動態に及ぼす影響について。薬理と臨 5: 1079—1082, 1995

EFFECTIVENESS OF THE EDNDOTOXIN ADSORPTION METHOD IN PATIENTS WITH PERFORATION OF THE COLON

Takeo MAEKAWA, Kiyotaka YABUKI, Koichi SATO, Gorou MISHIMA,
Yoshihisa TAMASAKI, Ken KAWAI and You SEKINE
Department of Surgery, Juntendo University, Izunagaoka Hospital

In a recent 8-year period since January 1989, 29 patients with perforation of the colon were treated at the department. The leukocyte count, platelet count, and urea nitrogen concentration up to postoperative day 7 were compared according to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) status. Group I (7 patients) was negative for SIRS. Group II (13 patients) was positive for SIRS and Group II patients were subdivided into group II-1, consisting of eight survivors and group II-2, consisting of five patients who died. Group III (9 patients) was positive for SIRS and underwent PMX. As compared with the preoperative leukocyte counts in group I ($7400 \pm 4100/\text{mm}^3$) and group II ($8800 \pm 6600/\text{mm}^3$), the value in group II-1 ($12900 \pm 1600/\text{mm}^3$) was high and those in group II-2 ($2400 \pm 1600/\text{mm}^3$) and group III were very low ($2500 \pm 1200/\text{mm}^3$).

Postoperatively, however, the leukocyte count increased with time to $9800 \pm 4300/\text{mm}^3$ on postoperative day 7 in patients who underwent PMX, which was significantly higher than the value in group II-2. Similar trends were seen for the platelet count and urea nitrogen concentration. Our results suggest that PMX is effective for improving the status of patients who are positive for SIRS.