

特 集

敗血症性多臓器不全 (septic MOF)

平澤博之* 菅井桂雄*
大竹喜雄* 織田成人*

I 緒 言

抗生剤が進歩した現在においても重症感染症は依然として救急・集中治療領域では減少せず、重要な問題である。さらに最近では、MRSA 感染症など新しいタイプの感染症が増加する傾向にある。

これら重症感染症はしばしば敗血症、敗血症性ショックを引き起こし、さらには敗血症性多臓器不全 (septic MOF) へと進展してしまう。我々の施設において、過去5年間に発生した MOF 患者のうち、その発症原因が比較的はっきりと特定出来る患者70名につき、臓器不全の発症に関与した因子を検討したところ、表1に示すごとく、実に75%は重症感染症がその発症原因であった。

したがって敗血症及び敗血症性ショック患者の治療において、septic MOF に対する予防ないし治療は、これらの患者の救命を左右するカギであると位置付けることができよう。

表1 臓器不全の発症に関与した因子
(千葉大学救急部・集中治療部)

臓器不全の発症に関与した因子	症例数
重症感染症	53(75%)
大量出血	8(11%)
低心拍出量状態・低血圧	4(6%)
低酸素血症	4(6%)
DIC	1(2%)
	70(100%)

*千葉大学医学部救急部・集中治療部

II Septic MOF の発症機序

我々は septic MOF をはじめとする MOF 患者の治療を重ねるにつれ、図1の概念図に示すごとく MOF とは結局は各不全臓器を形成している細胞の機能不全の総和であるとの考えをもつにいたった¹⁾⁻³⁾。

そして、敗血症をはじめとする各種侵襲により、各重要臓器内の細胞が機能不全におちいる機序は、最終的には、tissue hypoxia と、各種の humoral mediator の二因子に整理出来る^{4),5)}。そして tissue hypoxia が発症すれば、humoral mediator も産生されるし、humoral mediator はまた、vasodilation による nutrient flow の減少等を介して、tissue hypoxia の原因ともなる関係にあると考えられる⁶⁾⁷⁾。

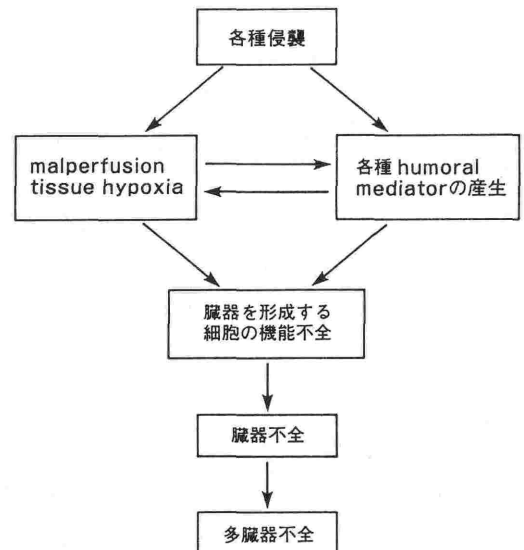


図1 敗血症等の侵襲による臓器不全発症の機序

したがって septic MOF の治療及び予防という観点からも、これら tissue hypoxia と humoral mediator の面から細胞機能不全発症の病態を明らかにし、それらをふまえて、細胞機能不全への対策を検討することが、第一義的であるといえよう。

III Hypoxia と細胞機能不全

敗血症患者はしばしば、hyperdynamic state を示すため、組織レベルにまで酸素は充分供給され、tissue hypoxia は発生しがたいとも考えられる。しかし例えば Bihari ら⁸⁾ は、敗血症患者に prostacyclin を投与すると組織での oxygen uptake がさらに増加することにより、これらの患者においては、潜在的に oxygen debt, すなわち相対的な tissue hypoxia があることを報告している。

我々もこれらの点につき検討した。まず、septic MOF 患者では、その発症時点で酸素代謝が亢進しているにもかかわらず、我々が提唱している cellular injury score (CIS)¹⁾⁻³⁾ からみた細胞障害がすでに発症していた。また図2に示すごとく、さらに検討すると、術後経過順調な対照群においては、oxygen delivery ($\dot{D}O_2I$) と oxygen consumption ($\dot{V}O_2I$) は正の相関を示すのに対して、septic MOF 群では $\dot{V}O_2I$ と $\dot{D}O_2I$ の間には相関がなかった。つまり、septic MOF 患者においては、oxygen delivery, すなわち、心臓を出ていく血液中にふくまれている酸素量が増加しても、oxygen consumption, すなわち体内全体での酸素消

費量は必ずしも増加しないことを示している。

同様の現象は他の研究者によっても最近報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。これらの報告及び我々自身のデータを検討してみると septic MOF におちいるような患者では、酸素を含んだ血液が心臓から拍出されても、例えば non-nutrient flow の増加により、重要臓器の細胞まで到達出来ないとか、細胞に到達してもその細胞が血液中から酸素を uptake できないといった病態が発症していると推測される¹¹⁾。

そして結局は図3に示すごとく、CIS が6以下の、中程度の細胞障害を示す例では、 $\dot{V}O_2I$ は

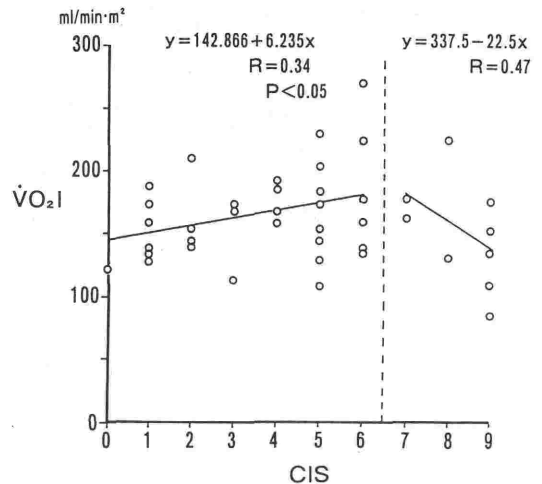


図3 Septic MOF 患者における細胞障害度 (CIS) と酸素供給量 ($\dot{V}O_2I$) の相関

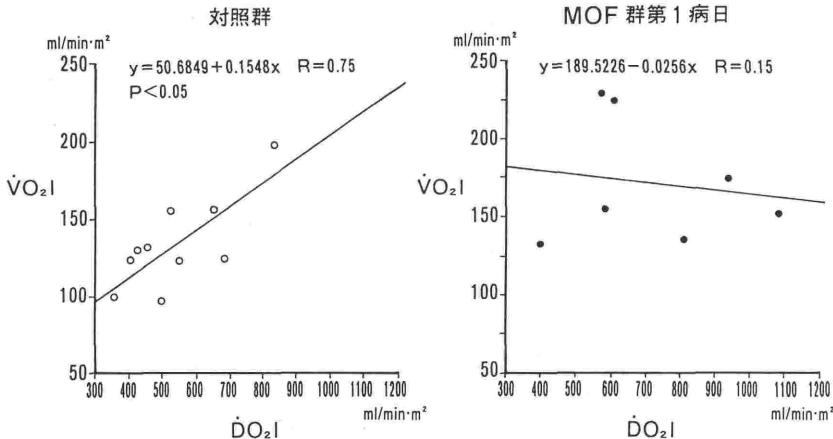


図2 酸素供給能 ($\dot{D}O_2I$) と酸素消費量 ($\dot{V}O_2I$) の相関

CIS の上昇にともない上昇し、障害を受けた細胞は代謝を亢進して、あたかも障害を修復しつつあるかのような状態を示すが、さらに CIS が高値になり細胞障害が進むと、酸素消費量も低下し、細胞は死亡することになり、MOF は増悪していくものと考えられる。

上に述べた DO_2I が上昇しても $\dot{V}O_2I$ が上昇しない病態の発症には、humoral mediator による血管調節機構の破綻や、同じく humoral mediator による血管内皮さらには細胞膜の機能障害も関与しているものと考えられる¹¹⁾。

IV Mediator と細胞障害

敗血症等の侵襲による細胞障害発症機序のひとつとして、humoral mediator は、最近とみに注目を集めている¹⁾²⁾¹²⁾。かかる mediator は多種多様に及ぶが、それらをまとめると表2のごとくなる。なかでも thromboxane や leukotrien に代表されるいわゆる lipid mediator¹³⁾、tumor necrosis factor (TNF) や interleukin-1 等の cytokine¹⁴⁾¹⁵⁾、oxygen free radical¹⁶⁾、そして protease¹⁶⁾ 等が注目されている。

我々も septic MOF 患者において、その発症時点で各種の humoral mediator 血中濃度を測定したが、 β -glucuronidase, granulocyte elastase, lipid peroxide, さらには図4に示すごとく TNF 等は、MOF 群で対照群より有意に高く、細胞障害、ひいては MOF の発症に、これら humoral mediator が関与していることを示唆する結果であった。

敗血症患者においては、体内で各種 humoral mediator が産生され、それらが細胞機能不全を惹起している事は、容易に理解できるものの、各種 humoral mediator のなかで、どれが key mediator であるのか、あるいは mediator どちらがどのように影響を与えあっているかという点に

関しては、未だ充分解明されていない。

例えば、Michie ら¹⁴⁾ は、endotoxin を投与した後 TNF が上昇し、それにともない臓器障害が発症することを報告しているが、かかる TNF を介しての臓器障害は、cyclooxygenase inhibitor を投与することで予防できることより、thromboxane 等がいわば second mediator として作用していることを同時に示唆している。

また oxygen free radical による reperfusion injury の発症機序のなかで、xanthine dehydrogenase が xanthine oxidase へと変換されるには、protease が必要であることも知られている¹⁷⁾。さらに TNF と interleukin-1 の間に強い相乗作用があることも報告されている¹⁸⁾。多くの mediator につき、このような相関関係を明らかにすることは、病態生理のより正確な理解のためにも必要である。

そもそもこれら humoral mediator は体内に、正常な状態でも存在するものであり、これらの血中濃度が一定量を越えると、病因物質となるものである。さらに生体内には oxygen free radical に対する superoxide dismutase, protease に対す

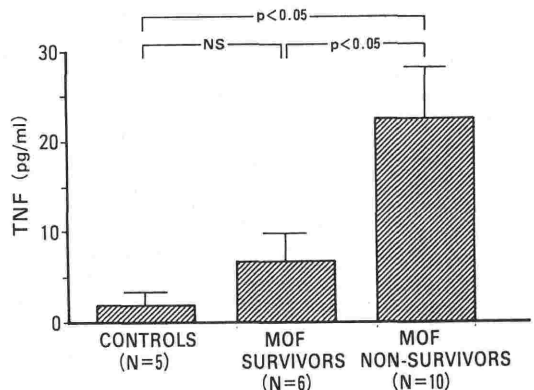


図4 Septic MOF 患者における TNF (tumor necrosis factor) 血中濃度 (M ± SE)

表2 臓器障害発症の mediator

1) lysosomal enzymes and proteases	beta-glucuronidase, elastase
2) neurohumoral factors and hormones	endorphin, aldosterone
3) free radicals	oxygen-derived free radicals
4) lipid mediators	thromboxanes, leukotrienes
5) immunological factors	anaphylatoxins (C _{3a} , C _{5a}), cytokines (TNF)
6) other toxic substances	MDF, burn toxin, endotoxin

る α_1 -trypsin inhibitor 等の, humoral mediator に対する拮抗物質が存在しており, この二者間のバランスがくずれると, humoral mediator は, 細胞障害を発症すると考えられる.

V Septic MOF の治療

以上のことより, septic MOF に対する治療ないし予防としては, tissue hypoxia 及び humoral mediator を介して発症する細胞機能不全に対する対策が, 第一義的なものであるといえよう^{1)~3)}. その方法としては, 表3のごときもの

表3 Septic MOF の予防及び治療法としての細胞障害の治療

- 1) Malperfusion 及び tissue hypoxia の治療
dopamine, dobutamine, noradrenaline, PGE₁, prostacyclin, ATP-Mg
- 2) 各種 humoral mediator に対する対策
blocker, inhibitor, antagonist, 血液浄化法, 特異的免疫療法

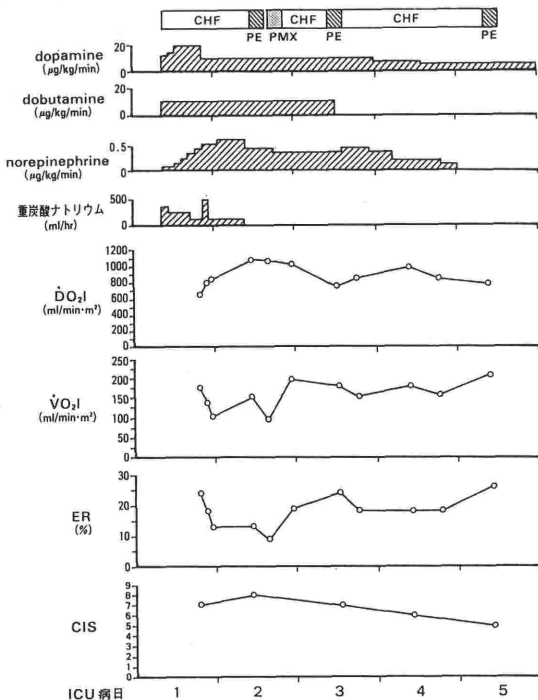


図5 18歳♂, MRSA 敗血症による MOF
CHF: 持続的血液濾過, PE: 血漿交換, PMX: polymyxin B 固定ファイバーによる endotoxin 吸着

が考えられる.

細胞レベルでの酸素代謝を改善するには, まず DO₂ を増加させることが第一であり, これには cardiac output をふやす一方, oxygen content を増加させることである. しかし問題はそれから先で, dopamine や dobutamine, あるいは PGE₁, prostacyclin 等により nutrient flow を増加させ^{8), 19)}, nonadrenaline にて non-nutrient flow を低下させる方法等²⁰⁾ が考えられる.

さらに何らかの mediator により, nutrient flow の減少, non-nutrient flow の増加, ないしは, oxygen uptake の低下といった病態が発症していることも考えられるので, これら humoral mediator に対する対策が結局は酸素代謝をも改善する可能性もある.

図5は最近経験した MRSA 敗血症による MOF 症例であるが, 持続的血液濾過 (CHF) 等に加え, endotoxin 吸着を企図して polymyxin B 固定ファイバー²¹⁾ による血液浄化法を施行したところ, DO₂ は上昇しないにもかかわらず, oxygen extraction ratio (ER) 及び VO₂ が上昇した. この事実は, endotoxin を吸着除去することにより, 何らかの mediator の産生が抑制され, これら mediator による組織酸素代謝障害が改善されたことを示唆するものである.

Humoral mediator に対する対策として, もっとも手軽なものは, blocker, inhibitor, antagonist 等の薬物療法であり, 我々も protease inhibitor を投与することにより, CIS からみる細胞障害度が改善されることを報告した¹²⁾. 前述したごとく, 敗血症等の重篤な病態下で, 体内で産生される humoral mediator は多種多様に及ぶので, ある特定の mediator に対する antagonist や inhibitor を投与しても, 細胞障害防止という点からはあまり期待がもてない面もある. しかし一方では, これも先に述べたごとく, 各種の mediator はお互いに影響を与えあっているので, 特定の mediator への対策が, 結局は他の mediator に対する対策にもなるという面もある¹²⁾. また mediator 対策として monoclonal antibody も近い将来臨床応用されることが期待されている¹²⁾.

Humoral mediator に対するもうひとつの対策として, 何らかの血液浄化法で, 血中から non-selective に除去してしまうおうとするアプ

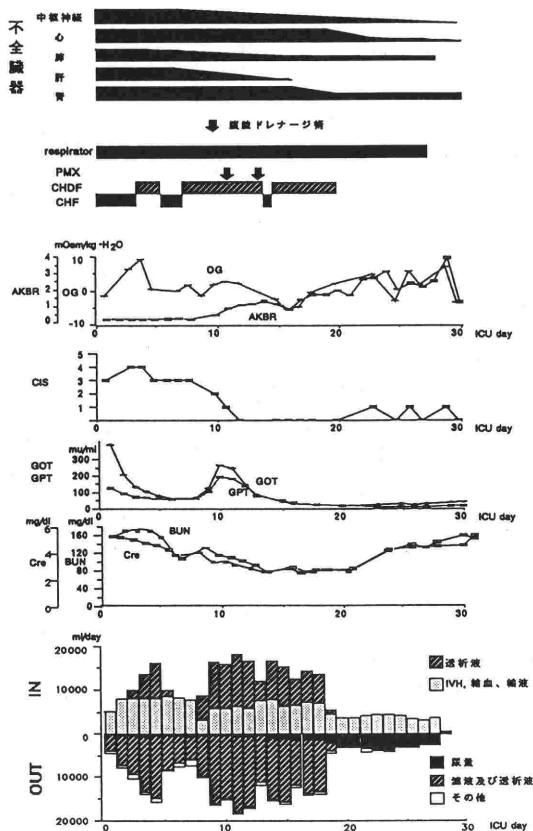


図6 68歳♂, MRSA 敗血症によるMOF
CHF: 持続的血液濾過, CHDF: 持続的血液濾過透析, PMX: Polymyxin B 固定ファイバーによる endotoxin 吸着, AKBR: 動脈血中 ketone 体比

ローチも当然考えられる¹²⁾。とくに最近広く臨床応用されるようになった CHF や持続的血液濾過透析 (CHDF) などの持続的血液浄化法は、この目的のためには、理にかなっている^{22), 23)}。

図6は、やはり MRSA 敗血症による MOF の一例であるが、polymyxin B 固定ファイバー、CHF、CHDF 等の各種血液浄化法が、人工腎としてだけでは、humoral mediator の除去手段としても有効に作用し、救命できた症例である^{22, 23)}。

IV おわりに

以上敗血症や敗血症性ショックに持発する septic MOF に関し、細胞障害からみた病態と治療につき述べた。敗血症と細胞障害発症の間をつなぐ病態としては、tissue hypoxia と各種 humoral mediator の二因子が考えられるので、治療も、

この二因子に対する対策を介して行われるべきである。

またこの領域で、経口摂取していない患者や、上部消化管出血予防のために、H₂-blocker の投与されている患者における intestinal bacterial overgrowth と、それともなり bacterial translocation が新たな病態として最近注目を集めており²⁴⁾、我々は、この内なる敵にももう少し関心をもちなければならないと痛感している。

文 献

- 1) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 細胞レベルにおける蘇生—MOF 患者における細胞障害度の検討—。蘇生 6: 49-57, 1988.
- 2) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 細胞代謝からみたショックの病態と治療。日外会誌 90: 1382-1385, 1989.
- 3) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: MOF の重症度。救急医学 13: 1765-1773, 1989.
- 4) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 術後敗血症性多臓器不全の発症機序とその対策。腫瘍と感染 2: 117-123, 1989.
- 5) 平澤博之, 菅井桂雄: 敗血症性多臓器不全患者の病態と治療。医学のあゆみ 148: 504-506, 1989.
- 6) Vadas, P. D., Pruzansk, W., Stefansk, E. et al.: Pathogenesis of hypotension in septic shock: Correlation of circulating phospholipase A₂ levels with circulatory collapse. Crit. Care Med. 16: 1-7, 1988.
- 7) Lalonde, C., Demling, R. H., Goad, M. E. P.: Tissue inflammation without bacteria produces increased oxygen consumption and distant organ lipid peroxidation. Surgery 104:49-56, 1988.
- 8) Bihari, D., Smithies, M., Gimson, A. et al.: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. N. Engl. J. Med. 317:397-403, 1987.
- 9) Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B.: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. Crit. Care Med. 16:1117-1120, 1988.
- 10) Ottosson, J., Persson, T., Dawidson, I.: Oxygen consumption and central hemodynamics in septic shock treated with antibiotics, fluid infusions, and corticosteroids. Crit. Care Med. 17:772-779, 1989.
- 11) Taylor, A. E., Hernandez, L., Perry, M. et al.: Overview of tissue oxygen utilization. In "Oxygen Transport and Utilization" ed Bryan-Brown, C. W., Ayres, S. M., Society of Critical Care Medicine, California, pp.13-24, 1987.
- 12) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 腹部感染症に合併する臓器障害と Humoral Mediator. 腹救診 8: 643-650, 1988.
- 13) Lefer, A. M.: Significance of lipid mediators in shock states. Circ. Shock 27:3-12, 1989.

- 14) Michie, H. R., Manogue, K. R., Spriggs, D. R. et al.: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N. Engl. J. Med.* **318**:1481-1486, 1988.
- 15) Schirmer, W. J., Schirmer, J. M., Fry, D. E.: Recombinant human tumor necrosis factor produces hemodynamic changes characteristic of sepsis and endotoxemia. *Arch. Surg.* **124**:445-448, 1989.
- 16) Schirmer, W. J., Schirmer, J. M., Naff, G. B. et al.: Contribution of toxic oxygen intermediates to complement-induced reductions in effective hepatic blood flow. *J. Trauma* **28**:1295-1300, 1988.
- 17) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 蛋白分解酵素阻害薬の効果. *ICU と CCU* **12**:739-747, 1988.
- 18) 奥沢星二郎: 敗血症ショックのメディエータとしてのインターロイキン1 と TNF. *医学のあゆみ* **152**: 230, 1990.
- 19) Bihari, D. J., Tinker, J.: The therapeutic value of vasodilator prostaglandins in multiple organ failure associated with sepsis. *Intensive Care Med.* **15**: 2-7, 1988.
- 20) Desjars, P., Pinaud, M., Potel, G. et al.: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit. Care Med.* **15**:134-137, 1987.
- 21) 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.
- 22) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: MOF に対する CHF (continuous hemofiltration) 療法. *救急医学* **12**: 1713-1720, 1988.
- 23) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 安全かつ簡便な Continuous Hemofiltration (CHF) 施行法. *腹救診* **9**: 703-709, 1989.
- 24) Deitch, E. A., Ma, W. J., Berg, R. et al.: Endotoxin-induced bacterial translocation: A study of mechanisms. *Surgery* **106**:292-300, 1989.