

細胞障害よりみたM〇Fの病態と治療

千葉大学医学部救急部・集中治療部

織田成人、平澤博之、菅井桂雄、

大竹喜雄、志賀英敏、松田兼一、

北村伸哉

はじめに

多臓器不全（以下MOF）とは、中枢神経・心・肺・肝・腎・消化管・凝固系・免疫系等の重要臓器や系が同時にあるいは次々に機能不全に陥る病態であり、集中治療領域においてもっとも治療困難な病態である。表-1は当

表1 多臓器不全症例

症例	2-3臓器不全		4-6臓器不全		計	
	症例数	救命例	症例数	救命例	症例数	救命例
消化器外科	27	23(85%)	27	2(7%)	54	25(46%)
その他の外科系	11	8(73%)	6	1(17%)	17	9(53%)
内科系	28	16(57%)	12	2(17%)	40	18(45%)
計	66	47(71%)	45	5(11%)	111	52(47%)

ICUにおけるMOF症例を示したものであるが、全体の救命率は47%、とくに4臓器以上の不全臓器を持つ症例では救命率11%と、さまざまな治療法が発達した現在でもその救命率は依然として低い。

従来より我々はMOFとは各不全臓器を形成する細胞機能不全の総和であり、その原因として、組織のhypoxiaと各種のhumoral mediatorがありこれらが複雑に影響しあって細胞障害を引き起こすと考えている¹⁾²⁾。したがって、MOFを予防あるいは治療するには、原因に対する治療に加え、この細胞障害を適確に把握し治療することが重要となる。

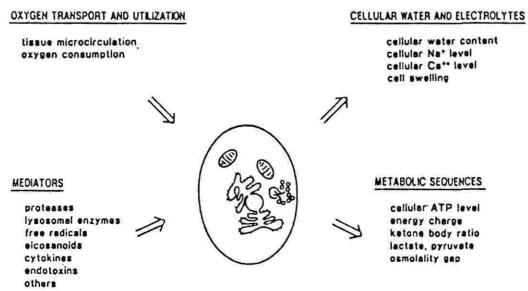
本稿ではこれらの考えに立ち細胞代謝よりみたMOFの病態につき検討を加えると共に、MOFの予防および治療につき報告する。

MOFにおける細胞障害度の評価

MOF患者における細胞障害度の指標となりうる因子は

図-1に示すごとく、4つに大別される。ひとつは発症

図1 細胞障害の指標となりうる因子



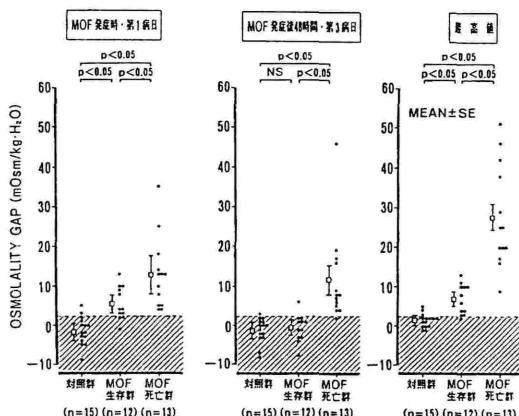
因子としての細胞レベルにおける酸素代謝を示す指標と細胞障害を引き起こす各種mediatorの存在あるいは量であり、一方はそれらの結果おこってくる細胞の変化を示す指標、すなわち細胞内の水分及び電解質の変化や細胞内代謝の指標である。

われわれはこれらの指標のうち細胞内代謝の指標として、肝ミトコンドリアのredox stateを示す動脈血中ケトン体比(AKBR)³⁾と障害された細胞より血中に流れ出たunmeasurable soluteの量を表すserum osmolalitygap(DG)⁴⁾⁵⁾をMOF患者において測定し、その有用性を報告してきた。

図-2はDGとMOF患者の転帰を示したものである。DGは血清浸透圧実測値と理論的予測値の差であり、この値が高いほど血中のunmeasurable soluteが多い、すなわち細胞障害度が大きいと考えられる。MOF患者においては対照群に比し高く、とくに死亡群で有意に高かった。さらに不全臓器数が多いほどDGは高く、DGはMOF患者の重症度を知り得る良い指標であると考えられた。

AKBRにおいても同様の結果が得られ、これら2つの細胞内代謝の指標はMOF患者の細胞障害度を知り得る上で非常に有用であると考えられる。

図2 OSMOLALITY GAPとMOF 患者の転帰



そこで細胞障害の重症度をより正確に評価するため、このOGとAKBRに嫌気性代謝の指標としてのblood lactateを加え、これら3つの異なる細胞内代謝の指標を表-2

表2 MOF患者におけるCellular Injury Score (CIS)

point	0	1	2	3
arterial ketone body ratio	~0.71	0.70~0.41	0.40~0.26	0.25~
osmolality gap (mOsm/kg·H ₂ O)	~2.2	2.3~10.0	10.1~20.0	20.1~
blood lactate (mg/dl)	~16	17~25	26~50	51~

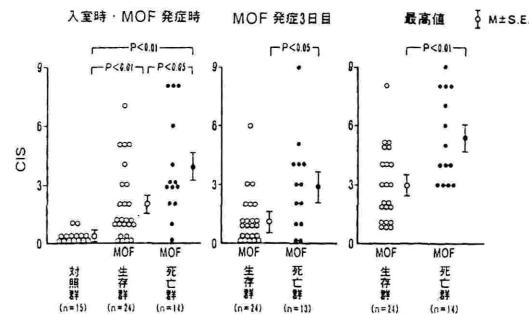
に示した如くscoringし、その総和をcellular injury score(以下CIS)としてMOF患者における細胞障害度の指標として用いている^{6) 7)}。すなわちCISが高いほど細胞障害は高度となる。

このCISをMOF患者において検討してみると、MOF患者では対照群に比し有意に高く、また不全臓器数が多いほどCISが高く重症度とよく相関していた。さらにCISとMOF患者の転帰をみると、図-3に示すごとく生存群に比しMOF発症時、MOF発症3日目、最高値とも死亡群で有意に高く、CISは予後を予測する指標ともなりうることを示していた。

このようにCISはMOF患者の細胞障害度を評価する上で良い指標であると考えられ、予後の予測や治療効果の判定にも有用であると考えられる。

つぎにこれら細胞障害の発症因子としての酸素代謝とhumoral mediatorにつき検討した。

図3 Cellular Injury Score (CIS) とMOF患者の転帰



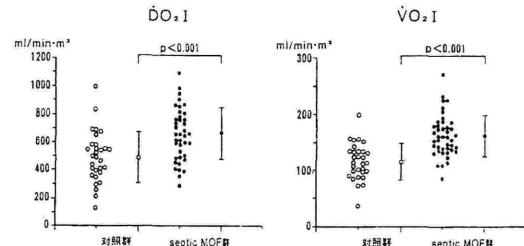
細胞障害と組織酸素代謝

組織血流の低下や低酸素血症によるtissue hypoxiaが細胞障害発症の重要な因子であることは明らかであるが、MOF患者における組織酸素代謝についてはいまだ十分に検討されていなかった。しかし、最近重症患者、とくにsepsisあるいはseptic shockの患者における酸素代謝面からの検討がなされ^{8) ~10)} その重要性が指摘されつつある。

われわれもseptic MOFの患者において血行動態および組織酸素代謝を測定し、その細胞障害に及ぼす影響について検討してきた^{11) 12)}。

septic MOFの患者の血行動態は心係数の上昇と末梢血管抵抗の低下といふいわゆるhyperdynamic stateが特徴的であるが、これらseptic MOF患者8例の経過中の酸素供給能($\dot{D}O_2$)と酸素消費量($\dot{V}O_2$)をみると、対照群とした心機能正常な術後ICU入室患者に比し、有意に高い値を示していた(図-4)。これは組織におけるhypermetabolismを反映した酸素需要の増大を示しているもの

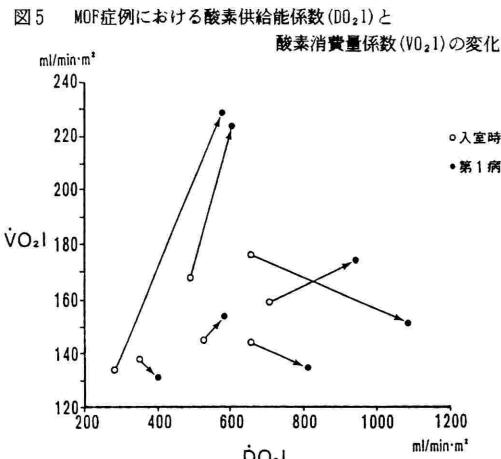
図4 Septic MOF症例における酸素供給能と酸素消費量



と考えられる。

しかしこの様な酸素供給能、消費量の増大にもかかわらずseptic MOF群の入室時のCISは、対照群の0.7 ± 0.3に比し、5.0 ± 1.0と有意に高く、組織における酸素不足、いわゆるoxygen debtの存在を示唆させる。

図-5はこれらseptic MOF 患者の入室時とfluid resuscitation



scitationとカテコラミンによる治療をおこなったあと

の $\dot{D}\text{O}_2\text{l}$ と $\dot{V}\text{O}_2\text{l}$ の変化を示したものである。これらの

治療に反応し $\dot{D}\text{O}_2\text{l}$ の増大に伴い $\dot{V}\text{O}_2\text{l}$ が上昇したのは

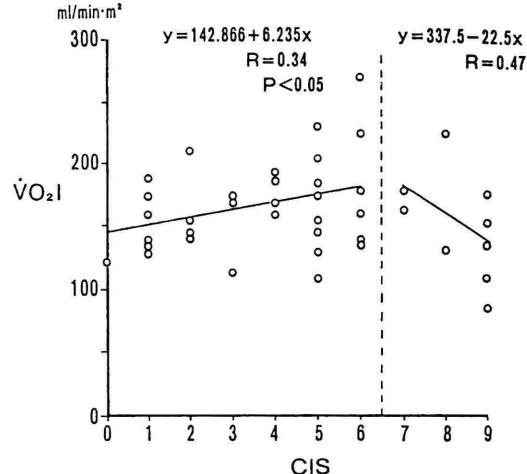
2例のみで、他は $\dot{V}\text{O}_2\text{l}$ の上昇はみられずむしろ低下したものもあり、酸素供給能と酸素消費量のimbalanceが認められた。このimbalanceはすでに細胞障害をおちいったための細胞レベルでの酸素摂取の低下やmalperfusionやcell swelling, microthrombusによるnutrient blood flowの低下によるものと考えられ、このような状態は、fluid resuscitationやカテコラミンの投与のみでは早期には改善されないことを示唆している。

これらseptic MOF症例の経過中のCISと組織酸素代謝の指標との関係を検討した。図-6はCISと酸素消費量の関係をみたものである。CISが高くなる、すなわち細

胞障害の進行と有意の相関をもって $\dot{V}\text{O}_2\text{l}$ の増加がみられるが、さらに細胞障害が高度となり7以上になると低下していた。

さらにCISと酸素供給能の関係をみると、酸素消費量と同様に細胞障害が発症する過程では酸素供給能は増加する傾向が認められるが、細胞障害が高度となると低下する傾向を示していた。

以上より、細胞障害が発症はじめると、組織の酸素需要は増加し、酸素供給能もconventionalな治療である程度増加させうるが、さらに細胞障害が進行すると酸素利用の障害がおこりこれがMOFの重要な背景因子となることが示唆された。これらseptic MOF症例8例中救命例

図6 MOF症例におけるCISと酸素消費量係数($\dot{V}\text{O}_2\text{l}$)の関係

は2例のみであり、高度細胞障害を示すMOF患者においては組織酸素代謝よりみた治療法の確立が重要であると考えられる。

これらMOF患者における組織酸素代謝の面より見た治療法をまとめると表-3のごとくである。細胞障害が発

表3 細胞障害より見たMOFに対する治療

- 1) inotropic agentsによる酸素供給の増大
dopamine, norepinephrine
- 2) vasodilative drugsによる末梢循環の改善
PGE₁, PGI₂
- 3) 細胞代謝の賦活
ATP-Mg

症する過程においては、ドーパミン等のinotropic agentにより酸素供給量を増加させると共にnorepinephrineにより、増加しているnon-nutritive blood flowを、低下している部分へ再分布させる治療や、細胞障害が高度な症例にたいしてはvasodilative prostaglandin等によりmicrocirculationの改善をめざした治療、さらには細胞レベルにおける酸素利用の障害を改善するmetabolic modulatorの投与等が今後検討されるべきであろう。

細胞障害とhumoral mediator

つぎにMOF発症因子としてのmediatorの重要性について述べたい。

表-4は今までに臟器障害発症の因子として考えられている各種のmediatorを大別したものである。lysosomal enzyme および protease に関してはおもに本邦で多く

表4 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 (C3a, C5a), cytokines (TNF)
6) other toxic substances	MDF, burn toxin, endotoxin

数の報告がなされ^{13) 14)}、それらに対する各種のprotease inhibitor が開発され実際に臨床で使用されている。さらにfree radicalやthromboxane, leukotrieneといったlipid mediatorに関してもこれらに対する特異的なscavenger やsynthetase inhibitor, receptor antagonistの開発によりその役割や重要性が認識されつつある。さらに最近tumor necrosis factor(TNF)やinterleukin 1などのcytokineが重要なmediatorとしてtopicとなっている。

図-7はMOF 患者における β -glucuronidase, granulocyte elastaseおよびlipid peroxideの血中濃度を対照群、MOF 生存群、死亡群にわけて示したものである。 β -glucuronidase, およびgranulocyte elastaseは対照群に比し、MOF 生存群、死亡群いずれにおいても有意に高かったが、MOF 生存群、死亡群の間で有意差はなかった。lipid peroxideは、MOF 死亡群で対照群と比し有意の高値を示したが、対照群とMOF 生存群、およびMOF 生存群と死亡群の間には有意差はなかった。

図-8はMOF 患者におけるTNF 血中濃度の経過中の最高値を示したものである。TNF は動物に注入した際エンドトキシンショックと同様のショックをおこすことや、人においてエンドトキシンを投与した際血中に出現することより、重症感染症における臟器障害の主要なmediator として最近注目を集めている。われわれのenzyme immunoassayによる結果でも、MOF 死亡群において著明な高値を示し、生存群と比較しても有意の高値を示したが、MOF 生存群と対照群間には有意差を認めなかった。

以上の如く、さきに述べた各種のmediatorはMOF 患者で高値を示すものが多く認められ、これらがMOF における細胞障害の一因となっていることは明らかである。さらにこれら各種mediatorは前述したtissue hypoxiaの

図7 MOF 患者における各種Humoral Mediator濃度

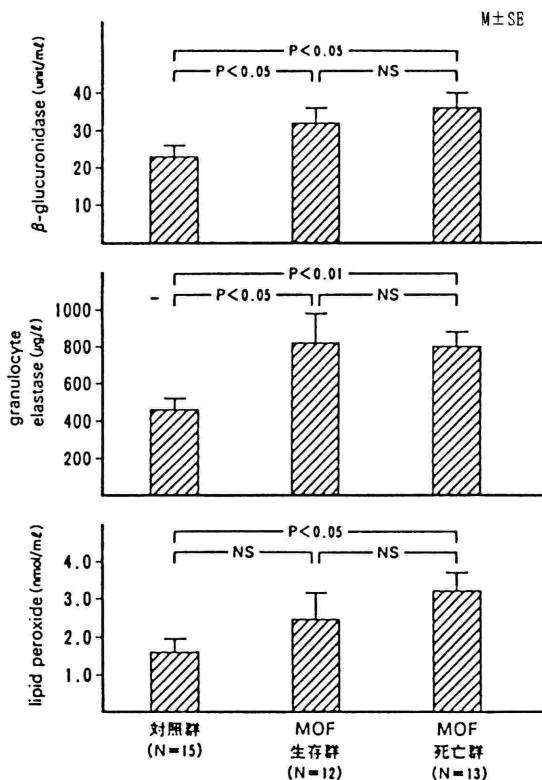
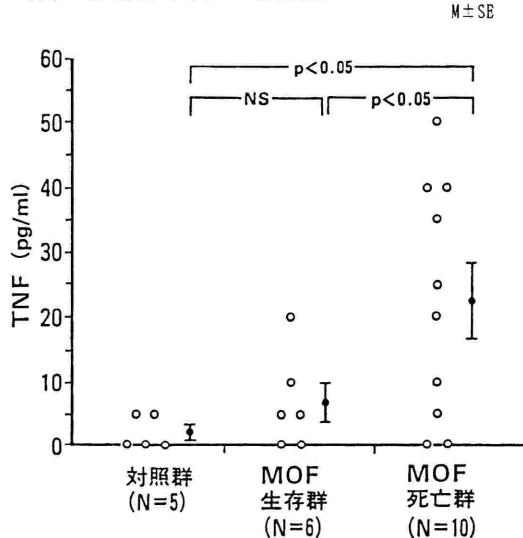


図8 MOF 患者におけるTNF 血中濃度



原因となったり逆にtissue hypoxiaによりさらにmediator が生産されるという具合にお互いに影響しあって細胞障害をさらに進行させると考えられる。

これら臟器障害発症のmediatorに対する対策を表-5に示す。まず細胞膜の安定化によるrelease の防止、

表5 臨器障害発症のMediatorに対する対策

- 1) release の防止
- 2) antagonist, inhibitor, blocker の投与
- 3) 特異的免疫療法
- 4) 血液浄化法による血中よりの除去
- 5) その他

またspecificなantagonistやsythetase inhibitor, receptor blockerの投与、さらには特異的免疫療法等である。しかし、MOF発症に関与するmediatorは多種多用にわたり、ひとつのmediatorに対する特異的なantagonistやblockerを投与したのみではMOFの発症、増悪を阻止することは不可能と考えられる。したがって各種の血液浄化法を用いて血中より除去するという治療法も重要であると考えられる。われわれはMOF患者に病態に応じた各種の血液浄化法を施行しているが、とくに持続的血液濾過(CHF)は比較的大きな分子量のものも濾過できるため、ある種のmediatorはCHFにより持続的に除去可能であることを報告しており、mediatorに対する対策として有効であると考えている¹⁵⁾。

以上、細胞障害発症因子としての組織酸素代謝とhumoral mediatorにつき報告したが、これらの発症因子はお互いに影響しあって、細胞障害の原因となっていると考えられ、この両者を考慮した集学的な治療が今後さらに検討されるべきであると考える。

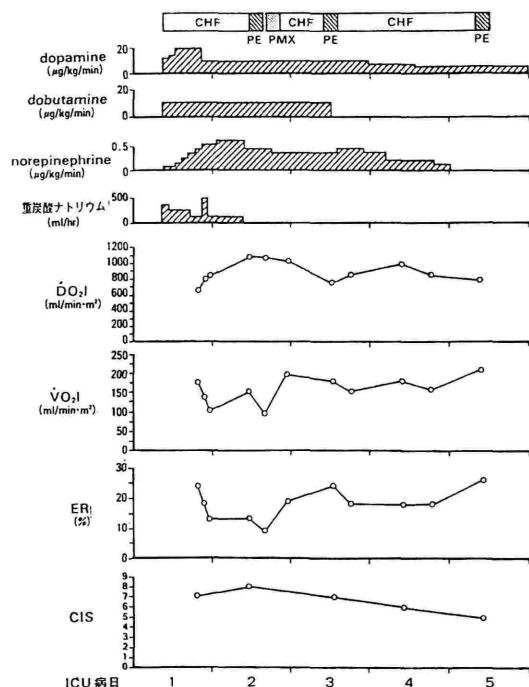
症 例

最後に症例を1例供覧する。症例は先天性胆管合流異常、汎血球減少症の治療中にMRSA敗血症となり、中枢神経・心・肺・肝・腎の5臓器不全に陥り、当ICUに入室した18才の男性である。入室時の血行動態は低血圧と心係数(CI)の上昇、末梢血管抵抗(SVRI)の異常低値を示していた。この症例に対しdopamine, dobutamineに加え、norepinephrineを投与し昇圧をはかるとともに、無尿を呈していたため、excess waterの除去とアシドシースの補正、各種mediatorの除去を目的に、持続的血液濾過(CHF)を開始した。さらにpolymyxin B固定fiberを用いたエンドトキシン吸着(PMX)と、肝不全に対し3回の血漿交換(PE)を施行した。またmediator対策として、

ulinastatin 30万単位/dayを投与した。

経過中の酸素代謝の指標とCISの変化を図-9に示す。

図9 症例 18歳 男性 MRSA敗血症



入室後fluid resuscitationとカテコラミンの大量投与により酸素供給能(DO₂)は上昇したが、酸素消費量(VO₂)、酸素摂取率(ER)はむしろ低下し酸素代謝のimbalanceが示唆された。さらに入室時のCISは7と高値を示し、高度の細胞障害がうかがわれた。これらの指標はPEとPMXの施行後改善し、VO₂、ERの上昇がみられ、CISも徐々に低下した。これらの治療により、循環不全の改善と、第4病日より利尿が認められ腎機能は回復にむかい、AKB、ヘパプラスチンテストも改善し、critical stageをのりきり、第13病日にICUを退室した。

高度細胞障害を示し、酸素代謝の異常を示したが、mediator除去を目的におこなった各種血液浄化法により、酸素代謝の指標に改善のみられた興味ある症例である。

結 語

MOFの病態を的確に把握するためには細胞障害度を評価することが重要である。そのために3つの異なる細胞内代謝より細胞障害度を評価するCISは、MOFの重症度判定、予後の予測にも有用であると考えられた。MOFの原因としての細胞障害発症因子として、組織酸素代謝お

より各種 'mediator' が考えられ、これらに対する対策の確立がMOF の予防および治療に重要であると考えられた。

参考文献

- 1) 平澤博之、菅井桂雄、稻葉英夫、他：MOF 患者の管理；最近の考え方と問題点、臨床外科、41：1625～1633, 1986
- 2) 平澤博之、菅井桂雄、大竹喜雄、他：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
- 3) 大竹喜雄、平澤博之、菅井桂雄、他：集中治療領域におけるarterial ketone body ratio(AKBR)測定の有用性とAKBR専用測定機の信頼性について、ICU とCCU, 13：35～41, 1989
- 4) Inaba, H., Hirasawa, H. and Mizuguchi, T.: Serum osmolality gap in postoperative patients in intensive care. Lancet, ii : 1331～1335, 1987
- 5) Hirasawa, H., Odaka, M., Sugai, T., et al : Prognostic value of serum osmolality gap in patients with multiple organ failure treated with hemopurification. Artif Organs, 12:382～387, 1988
- 6) 平澤博之、菅井桂雄、大竹喜雄、他：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、5：49～57, 1988
- 7) 平澤博之、菅井桂雄、大竹喜雄、他：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
- 8) Astiz, M. E., Rackow, E. C., Falk, J. L., et al : Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. Crit Care Med, 15:26～28, 1987
- 9) Shoemaker, W. C., Appel, P. L. and Kram, H. E. : Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. Crit Care Med, 16:1117～1120, 1988
- 10) Bihari, D. J., Smithies, M., Gimson, A., et al : The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. N Eng J Med, 317:397～403, 1987
- 11) 織田成人、平澤博之、菅井桂雄、他：腹膜炎の血行動態と組織酸素代謝。腹部救急の進歩、10：363～368, 1990
- 12) 織田成人、平澤博之、菅井桂雄、他：MOF における酸素運搬能、救急医学、14：439～445, 1990
- 13) 平澤博之、橋川征夫、菅井桂雄、他：炎症の各種 mediators とその阻止療法、救急医学、10：1345～1345, 1986
- 14) 平澤博之、菅井桂雄、大竹喜雄、他：ショックの薬物療法；蛋白分解酵素阻害薬の効果。ICU とCCU, 12 : 739～747, 1988
- 15) 志賀英敏、北村伸哉、松田兼一、他：術後他臓器不全の治療における新しい各種血液浄化法の有効性。日外会誌、91 (suppl) : 280, 1990