

特殊病態下での栄養

—Bacterial Translocation に着目した実験的検討—

杏林大学救急医学

三島 史朗, 行岡 哲男, 松田 博青
島崎 修次

緒 言

近年, critical care の領域において, 外傷や熱傷等の侵襲に伴って発生し, 敗血症や多臓器不全の病態生理に関与する現象として, bacterial translocation (以下 BT) が内外の注目を集めている。以下の研究では BT に着目し, critical care における病態の解析と新しい栄養法に関する検討を行った。

対象と方法

1. Two hit model

対象は平均体重400 g の Wistar 系ラット。24匹の対象を無作為に対照群・熱傷群・低血圧群および熱傷+低血圧群の4群に分けた。熱傷群および熱傷+低血圧群には pentobarbital sodium (0.05 mg/g) の腹腔内投与による全身麻酔下に, Walker 法に準じて¹⁾剃毛した背部に体表面積の15%程度の深部熱傷を作成した。対照群および低血圧群には同様に偽熱傷を作成した。

実験期間中は絶食とし, 飲水のみ与えた。72時間後再度全麻下に右内頸動脈に22G テフロン針を挿入。リザーバーに脱血し, Wigger 法により²⁾平均血圧80mmHg程度の脱血性低血圧に30分間曝した。対照群と熱傷群は動脈圧のモニターのみを同様に行った。

返血後1時間において, Deitch の方法に準じ³⁾無菌的に開腹し, 腸間膜リンパ節 (Mesenteric Lymph Nodes; MLNs) を採取した。組織は homogenize し, 羊血液寒天培地と CLED 培地に塗布して24時間の定量培養を行った。陽性コロニー数をカウントし, 組織単位重量あたりの colony

forming unit (CFU) を算出した。BT の評価は MLNs の CFU で行なった。

統計学的検討は, Student-t-test または Welch-t-test を行い, 多群間にわたる比較には Bonferroni 検定を用いた。

2. ケトン体経口投与

対象は平均体重250 g の Wistar 系ラット22匹。まず前述のごとく全麻下に体表面積の20%程度の深部熱傷を作成した。対照群・糖質群・ケトン体群の3群に分け, 72時間の絶食においた。ケトン体群は, 4.9% β -hydroxybutyrate を1回2.5mlで1日2回, 計6回ゾンデで間欠的に経口投与した。同様に, 糖質群はケトン体溶液と単位容量あたりのカロリーが等しい10% glucose 溶液を与え, 対照群はケトン体溶液とナトリウム濃度が等しい0.9% NaCl 溶液を投与した。

実験期間中飲水は自由に与えた。前述のごとく MLNs を採取し, 培養を行った。また, 盲腸の一部を摘除し, 同様に培養して盲腸内細菌数を定量した。

結 果

1. Two hit model

熱傷群と低血圧群では, それぞれ MLNs への BT は対照群と有意差を認めなかった (Fig. 1)。これは各々の侵襲が BT を引き起こすには無視できる程度に軽微であったと考えられる。一方, 熱傷+低血圧群では他の群に比べ有意に高い CFU を認めた。各群における細菌種はいずれも E. coli と他に少数の Proteus mirabilis や Enterococcus faecalis であり, 群間に明らかな差は認められなかった。

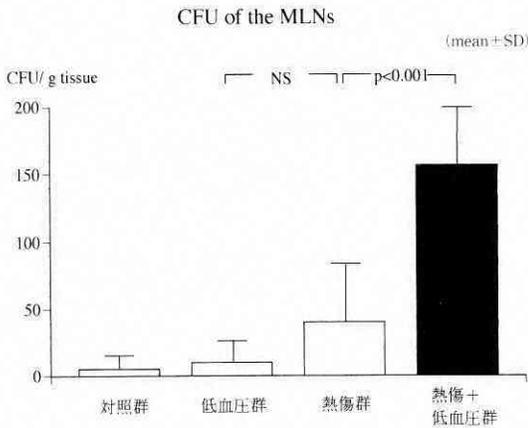
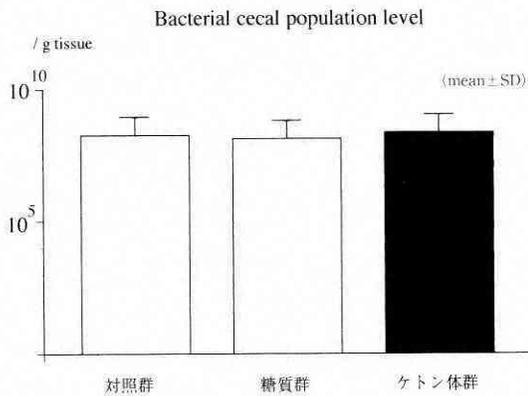


Fig. 1



CFU of the MLNs

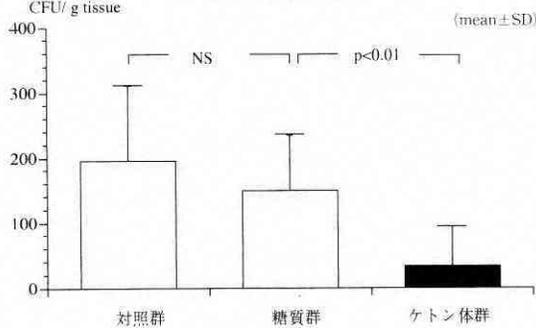


Fig. 2

3. ケトン体経口投与

腸内細菌数は各群間で有意差を認めなかった (Fig. 2)。MLNsの天均陽性コロニー数は対照群と糖質群では有意な差はなく、ケトン体群ではこ

の両者より有意に減少していた。

考 察

Two-hit phenomenonとは、最初の侵襲が生体を“prime”し、2次的あるいは引き続いて加わった侵襲に対する反応を増大させる現象をいう⁴⁾。同様に小川は、MOFの発生機序に関して第1の侵襲により primingされた炎症反応担当細胞が遠隔臓器に集積し、第2の侵襲に応じて重要臓器を傷害する second attack theory を提唱している⁵⁾。

いずれも本来合目的なはずの生体反応が侵襲時に何故過剰な反応を示し、臓器不全に到るかという疑問に対する仮説である。本実験における2つの侵襲は、それぞれは、MLNsへのBTに関して言えば対照群と明らかな差を認めなかったのに対し、続けて生体に加えられたことにより大きな反応を引き起こした。すなわち熱傷は first hit として局所の炎症細胞を primingすると同時に、よりマクロなレベルでは腸管を“priming”し、BTが起りやすい状態にしたといえる。

この増幅されたBTが遠隔臓器の障害に関与しているならば、これは ACCP/SCCM committeeのいう⁶⁾2次的臓器不全の発生に他ならない。このように、重度外傷においては続発する侵襲が病態の著しい悪化を引き起こす可能性があり、これをいかに防止するかは今日の critical careにおける重要な課題である。

さて、その解答のひとつとして、BTを敗血症や臓器不全の増悪因子として重視する立場からは早期経腸栄養の開始があげられる⁷⁾。しかし侵襲期には腸管蠕動が低下しやすく、早期から充分量の栄養を経腸投与することはしばしば困難となる。また侵襲時には、glucoseは腸管上皮で利用されることなく通過してしまうので⁸⁾、投与基質の選択も重要な問題となる。

そこで次に、腸管の良好なエネルギー基質としてのケトン体に着目し、その少量かつ経腸投与がBTに及ぼす影響を検討した。そもそもケトン体は、腸管においては glutamineと同様 glucoseや NEFA などより重要なエネルギー源であると考えられている⁹⁾。本実験で使用した β -hydroxybutyr-

ateは安定かつ廉価であり、ケトン体群における投与カロリー量は約9.8Cal/kg/dayと比較的少量であるが、侵襲時のBTは抑制された。

一般にBTの起こる背景には、腸内細菌の増殖、宿主の免疫機構の破綻、そして腸粘膜のバリア機能の喪失の3要因が関与しているものと思われる⁹⁾。本実験におけるケトン体の作用機序は明らかでないが、各群間の腸内細菌数に有意な差が認められなかったことを考えると、腸粘膜のバリア機能が保護された可能性が指摘できる。今後は、形態学的な評価を含め、さらなる検討が必要になることと思われる。

結 語

侵襲時のBTに着目した動物実験で、critical careにおける病態の解析とケトン体を利用した新しい栄養法の可能性を検討した。

Reference

- 1) Walker HL and Mason AD : A standard animal burn. *J Trauma* (1968) 8, 1049-1051.
- 2) Whigham H and Weil MH : A model for the study of hemorrhagic shock in the rat: development of the method. *J Appl Physiol* (1966) 21, 1860-1863.
- 3) Deitch EA, Maejima K and Berg R : Effect of

oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract microflora in burned rats. *J Trauma* (1985) 25, 385-391.

- 4) Deitch EA : Multiple organ failure. *Pathophysiology and potential future therapy. Ann Surg* (1992) 216, 117-134.
- 5) 小川道雄 : 多臓器不全の予防. 第1回日本救急医学会認定医セミナー, 日本救急医学会, 1994年.
- 6) Members of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Car Med* (1992) 20, 864-874.
- 7) Moore EE and Jones TN : Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma — a prospective, randomized study. *J Trauma* (1986) 26, 874-879.
- 8) Wilmore DW : The Gut: a Central Organ after Surgical Stress. *Surg* (1988) 104, 917-923.
- 9) Windmueller HG and Spaeth AE : Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels *in vivo* for post-absorptive rat small intestine. *J Biol Chem* (1978) 253, 69-76.