2. 新生児，敗血症，抗ショック療法

2－1 新生児外科におけるエンドトキシン血症の検討

大沢義弘*，岩淵 真*

新生児腹膜炎の予後は，新生児外科管理の進歩しつつある現在でも，いまだ予後不良であり，特に新生児胃破裂の生存率は50%程度にすぎない。我々の施設の成績でも，最近の3年間では，10例中9例の生存を得ているものの，全体では37例中19例，51%の生存にすぎない。

この予後不良の最大の要因として，高度の腹膜炎が影響しているが，直接の死因としては，起炎菌であるグラム陰性菌によるエンドトキシン血症が強く関与していると考えられる。

そこで，新生児胃破裂症例を主とする新生児腹膜炎症例における血中エンドトキシンの有無を検索し，予後に及ぼす影響につき検討し，更にエンドトキシン測定上の問題点に触れたい。

I. 対象と方法

昭和51年より59年までに当施設で経験した新生児腹膜炎13例（胃破裂11例，巨大結腸症の盲腸穿孔2例）と，新生児腹膜炎以外ではあるが，乳児4例（小腸閉鎖術後の腹膜炎2例，巨大結腸症の大腸炎1例，胆道閉鎖症術後の胆管炎1例），幼児1例（腸軸捻転症），以上18例の小児症例を検索し，これとは別に同時期の成人例，新潟大学第一外科症例77例も検索し，対照とした（表1）。

エンドトキシン検査用の採血は，新生児例は入院時術前に行い，一部では同時に血液培養にも供した。無菌的にヘパリン採血を行った後，多血小板血漿を分離し，Levin[1] の方法で，血中反応阻害物質を除去した。

エンドトキシンは，帝国臓器製プレゲルを用いるリムルステストにより半定量的に判定した。（表2）。

コントロールとしてエンドトキシン（E. coli 0111－B4）を用い，$1\times10^{-3}\mu g/ml$ に調製し，プレゲルと反応させ，ゲル形成を確認し（＋）とし

表1. エンドトキシン検索小児症例

症例			診断	E.T	予後
1.	2日	♀	胃穿孔	(－)	生
2.	5日	♀	胃破裂	(－)	生
3.	3日	♂	〃	(－)	生
4.	1日	♀	〃，気胸	(－)	生
5.	4日	♂	〃，軸捻転	(－)	死
6.	4日	♂	〃	(－)	死
7.	4日	♂	〃	(－)	死
8.	4日	♂	〃	(＋)	死
9.	2日	♂	〃，軸捻転	(＋)	死
10.	5日	♂	〃	(＋＋)	死
11.	5日	♀	〃，NEC	(＋＋)	死
12.	3日	♂	盲腸穿孔，H病	(－)	生
13.	5日	♀	〃，〃	(－)	死
14.	1月	♂	小腸穿孔，小腸閉鎖	(－)	死
15.	1月	♀	〃，〃	(＋＋)	死
16.	3月	♀	大腸炎，H病	(－)	死
17.	8月	♂	胆管炎，CBA	(－)	生
18.	3才	♀	軸捻転	(－)	生

表2. エンドトキシン検出法（リムルステスト）

1. ヘパリン採血 3ml～
2. 遠沈 3000 r.p.m 40秒
3. 血漿1ml＋クロロホルム 0.2ml加，1時間振盪
4. 遠沈 2500 r.p.m 10分
5. 中間層 0.1ml＋ライセート 0.1ml（プレゲル）
6. 37℃ 1～4時間 静置
7. ゲル形成を判定

* 新潟大学医学部小児外科

た。更に，$1\times10^{-2}\mu g/ml$の際のゲル形成を(++)とし，半定量的に測定した。

II. 結　　果

検索小児症例とエンドトキシンの有無，予後を表1に示す（表1）。

エンドトキシン陽性例は5例（胃破裂4例，小腸穿孔1例）で，陽性率28%で，全例死亡した。陰性は13例で，この内6例（胃破裂3例，盲腸穿孔1例，小腸穿孔1例，大腸炎1例），46%は死亡した。

小児では陽性例は腹膜炎症例のみで全例死亡したが，成人77例では，18例23%が陽性であり（腹膜炎14例，肝不全2例，胸膜炎1例,胆管炎1例），この内11例61%が死亡するに留った。

エンドトキシン陽性小児例の症状と予後をみると，ショックに陥ったもの4例，DICを呈したもの4例，胃十二指腸潰瘍1例であり，ショックやDICに陥ったものは成人例の各々8例，7例をも含め全例死亡した。

陽性小児例中，血液培養を施行したのは4例で，全例菌が証明され，E. coli 2例，Klebsiella 2例，Serratio 1例であり，殊にSerratioは成人菌陽性例4例中3例に認められた。

ここで，典型的なエンドトキシン血症を呈し，術後早期に死亡した1例を提示する（症例11）。

症例　4日女児，双胎の第2子として在胎37週で出生。生下時体重1500gで生直後チアノーゼを認めた。生後3日目に呕吐があり，4日目より腹部膨満とチアノーゼをきたし，腹部レ線上大量の腹腔内遊離ガス像を認め，胃破裂が疑われた。血圧40mmHg，脈拍190/分，努力呼吸で，検査にてHt 69%と高度の脱水，pH 7.150，BE−13.4と代謝性アシドーシスを示した。

腹腔穿刺を行い，輸液により利尿を得た後，発症後約12時間で手術を行った。

広範な壊死性腸炎を合併した破裂孔5cm大の胃破裂で，汎発性腹膜炎を伴っており，手術は破裂部の修復と脾切除の後，結腸の部分切除を加え，人工肛門を造設した。

しかし，術中より出血傾向が強まり，術後もドレンからの出血に下血や肺出血も加わり，利尿も得られず，DIC，ショックを呈し，術後16時間で死亡した。

術前の血液培養にてKlebsiellaが検出され，エンドトキシンは(++)（$1\times10^{-2}\mu g/ml$）であった。

III. 考　　案

胃破裂11例につき，エンドトキシン血症と予後の関係をみると，まず，陽性例4例は全てショックやDICを呈し，いずれも早期に死亡しており，本症の予後不良な要因の一つにエンドトキシン血症が関与していると推測される。一方，陰性例7例をみると4例（症例.1,2,3,4）の生存例は，いずれも順調な経過をとり治癒したものであり，3例の死亡例の内，1例（症例6）は肝損傷による出血死，1例（症例7）は麻酔中の輸液のトラブルが主たる死因と考えられ，これらはエンドトキシンの直接の関与は少ないと推測されたが，他の1例（症例9）は経過からみてエンドトキシンの関与が強く疑われた。

このように，我々の施設で測定されたエンドトキシンは，一応予後との相関は得られているが，なお，問題点は多く，

① 精度が鋭敏でないこと。本法は半定量法でコントロール検定上では$1\times10^{-3}\mu g/ml$の濃度で(++)の判定が得られているが，判定がゲル形成を肉眼判定するもので，必ずしも明確でないこと，ライセイト（プレゲル）の製品の相違や，時間の経過による力価の低下が言われていること，実施法による精度の低下等が考えられ，胃破裂以外の症例も含め，臨床上エンドトキシン血症が疑われる症例にも，必ずしも検出されないことがよく経験された。逆に，陽性例の予後は極めて不良で，いずれも死亡しており，現在のところ本法による陽性は死の判定になりかねないのが現状である。

② 血中阻害物質等の問題。阻害物質はLevinの方法で除いているが，この方法では測定時間を最低4時間以上要し，緊急の判定には利用し難く，治療法の選択にも供し得ない。また，高度黄疸例や血小板減少例では陽性に出にくいとされ，この点も陽性率を下げている原因となっている。更に，

代謝性アシドーシスが強い症例が多く，検体のpHの調整を要することも多く，反応性を低下させていると思われる。このような血小板減少や，アシドーシスの強い症例にこそエンドトキシンが関与している場合が多く，一層の精度の向上が必要である。

③ 治療との関連。精度の面より，陽性例は重篤なショックに陥っており，それらより脱却が困難であること，ある程度の測定時間を要すること等より，retrospectiveに病態におけるエンドトキシンの関与は明かにし得るも，今のところ直接の治療法の選択の基準になり得ていない。一般的にエンドトキシンショックの治療には，ステロイドを始めとする各種薬剤が使用されており，更には血液透析や小児の全血液量が少ない点を利用した交換輸血療法も行われつつある[2)3)]。しかし，これらによっても，一旦重篤なエンドトキシンショックの状態に陥ったものを回復させることは困難であり，より早期に治療を開始することが推奨されている。この点からもエンドトキシン血症を初期の段階で診断し得なければ，本症の治療には役立て得ないと考えられ，今後，測定精度の一層の向上と，より迅速に阻害物質を処理する方法(加熱処理法等)を検討しなければならないだろう。

IV. まとめ

胃破裂を主とする新生児腹膜炎の病態には，エンドトキシンが関与することが多く，エンドトキシン血症が予後を不良にする一因となっている。

エンドトキシンの検出は，精度が高く，迅速に判明しなければ治療上の有効性は少ないと思われる。

§ 文献

1) Levin. J., et al.: Detection of endotoxin in human blood and demonstration of an inhibitor. J. Lab. Clin. Med., **75**: 903, 1970.

2) 遠藤昌夫，他：新生児術後 Septic Shock に対する交換輸血の効果．小児外科，**9**: 1301, 1977.

3) 猪原則行，他：エンドトキシンショックに対する血液浄化法；血液透析の施行経験．日小外会誌，**18**: 275, 1982.

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

Ⅳ.まとめ

胃破裂を主とする新生児腹膜炎の病態には,エンドトキシンが関与することが多く,エンドトキシン血症が予後を不良にする一因となっている。エンドトキシンの検出は,精度が高く,迅速に判明しなければ治療上の有効性は少ないと思われる。