

## 2-6 新生児エンドトキセミアに対する血液浄化法

石田治雄\*, 林 夙\*, 鎌形正一郎\*

新生児胃破に代表されるように、新生児消化管穿孔は広汎な腹膜炎により、急激にショック症状を示し、DIC状態におちいる重篤な疾患であり、現在でもまだ予後は悪い。この治療成績を向上させるためには、術前・術後を通じての輸液や、呼吸の管理を確立すると共に、ショック症状の原因と考えられているエンドトキシンを、いかに除去するかが問題となるところである。

小児外科領域では、この方面の治療法として交換輸血がよく行われているが、我々は新生児胃破裂症例に人工透析を行い、著明な改善をみた症例を経験したので、エンドトキセミアに対して、血液透析または血液浄化法を行うことを基本方針としている。

今回は、エンドトキセミアに対する血液浄化法の効果を知る目的で、動物実験を行ったので、その結果について報告する。

### I. 実験方法

体重約3Kgの家兎にネブタール25mg/Kgの静脈麻酔のち、大腿動脈と静脈にカニューレションを行い、図1のごとく、ローラーポンプにて動脈より脱血を行い、吸着型血液浄化器（PHP）の中を通して静脈内に送り込む回路を使用した。

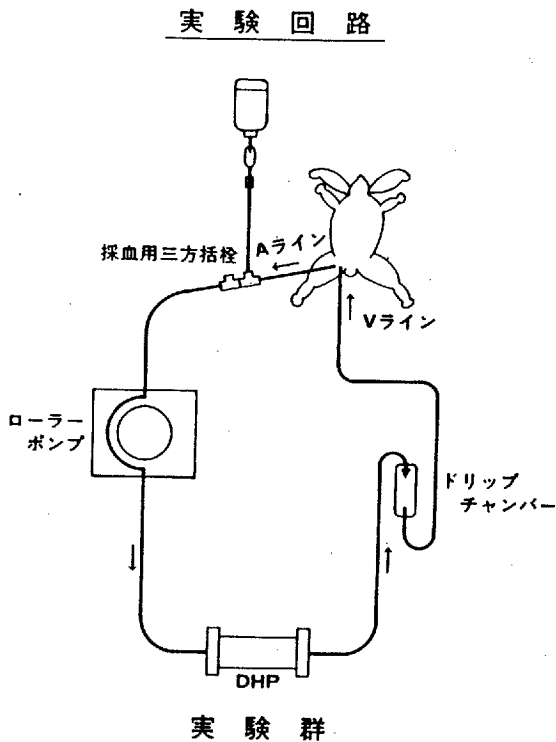
実験は第I群；吸着型血液浄化器を使用せず、血液を回路内を通し灌流した群、対象群、第II群；容量30mlの吸着型血液浄化器を使用した群、第III群；容量60mlの吸着型血液浄化器を使用した群の3群に分け、各群に5匹ずつ実験を行った。各群ともにエンドトキシン10mgを耳静脈よりone shotで注入し、静注直後から毎分20mlの速度で、30分間回路内に血液を循環させた。

エンドトキシン静注後30分と180分に採血を行

い、血中のエンドトキシン濃度、アドレナリン、ノルアドレナリン、ヒスタミン、セロトニン、血中濃度を測定した。

次いで、エンドトキシンによる組織学的変化を知る目的で、第一群；生理的食塩水静注後1時間回路内に血液を回わした群、対象群、第二群；エンドトキシン10mg静注後1時間回路内に血液を回わした群、非使用群、第三群；エンドトキシン10mg静注後1時間、吸着型血液浄化器を使用した群、使用群の3群にわけ実験を行い、それぞれ3時間後に屠殺し、肝、肺、腎より組織をとり検討した。

図1. 実験回路と実験群



- I 血液浄化法非施行群(対照群)
  - II DHP(容量30ml)使用血液浄化法施行群
  - III DHP(容量60ml)使用血液浄化法施行群
- (DHP: 吸着型血液浄化器)

\* 都立清瀬小児病院外科

## II. 結 果

### 1) 血中エンドトキシン濃度 (図2)

血中エンドトキシン濃度は、リムルス試験法による半定量法を用いた。

エンドトキシン静注後30分では、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をI群では40%、II群では45%、III群では25%であり、各群間に差異は認められなかったが、180分では、I群45%、II群30%、III群9%となり、III群が最も効果があることを示していた。

### 2) 血中アドレナリン濃度 (図3)

エンドトキシン静注30分後ではI群に較べII、III群がやや低い値を示していたが、180分後には3群共に上昇しており、各群の値の間には差異を認めなかった。

### 3) 血中ノルアドレナリン濃度 (図4)

エンドトキシン静注後30分では、II群がI、III群に較べて低い値を示しており、180分では、I群に較べII、III群が低い値を示していた。3群共に上昇傾向を示していたが、この傾向はIII群が最も少なかった。

### 4) 血中ヒスタミン濃度 (図5)

エンドトキシン静注後30分では、I群に較べII、

III群が低い値を示しており、180分後でも同様にI群に較べてII、III群が低値であった。各群共に30分値より180分値の方が高値であったが、その上昇傾向はI群が最も強く、III群が最も軽度であった。

### 5) 血中セロトニン濃度 (図6)

エンドトキシン静注後30分では、I群に較べII、III群がやや低い値であったが、有意差は示さなかった。180分値は各群共に上昇して高値を示していたが、I、II群に較べてIII群はわずかに上昇したのみで、この間には有意差が認められた。

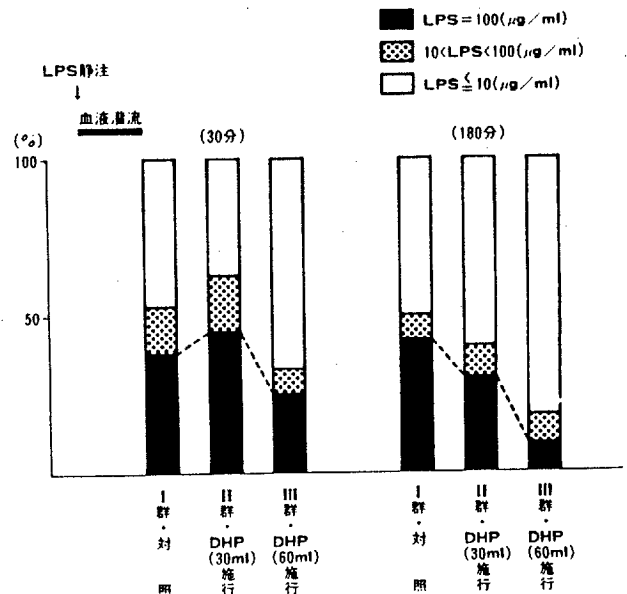
### 6) 組織学的変化

得られた肺、肝、腎の組織にヘマトキシリン、エオシン染色を行い、いくつかの組織学的変化をとりあげ、(-)、(±)、(+), (++)の4段階にわけて比較した。

肺の変化は表1に示すごとく、無気肺、気道末端の拡張、肺胞壁の充血、浮腫、肺胞内出血、血管周囲の浮腫、小動脈の変化について比較した。対象である第一群に較べると、第二群、第三群共に変化は強いが、第三群は第二群に較べその変化は軽く、第二群が全て(++)を示したのに対し、(-)や(-)~(±)が半分以上であった。

肝臓の変化は、表2に示すごとく、肝細胞の小

図2. エンドトキシン静注後の血中エンドトキシン濃度の変化



エンドトキシン静注後180分でIII群が最も低い値を示している。

図3. 血液灌流施行後の血中アドレナリン濃度の変化

Ⅲ群共に静注後30分より180分値の方が高値となっていた。

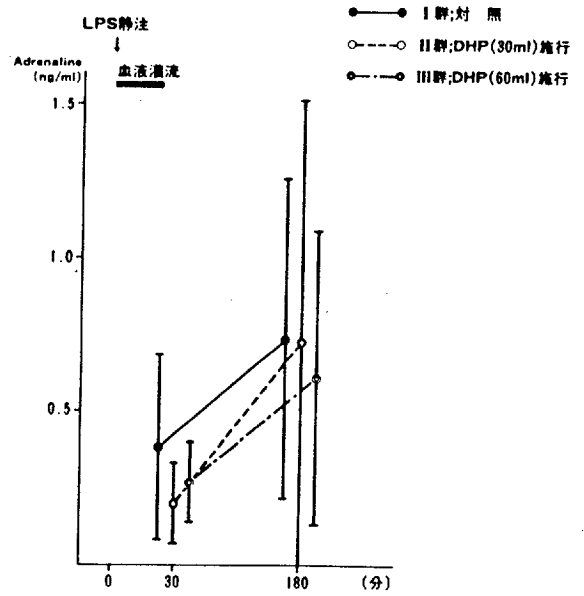


図4. 血液灌流施行後の血中ノルアドレナリン濃度の変化

各群共に30分値より180分値の方が高いが、Ⅲ群の上昇が少ない。

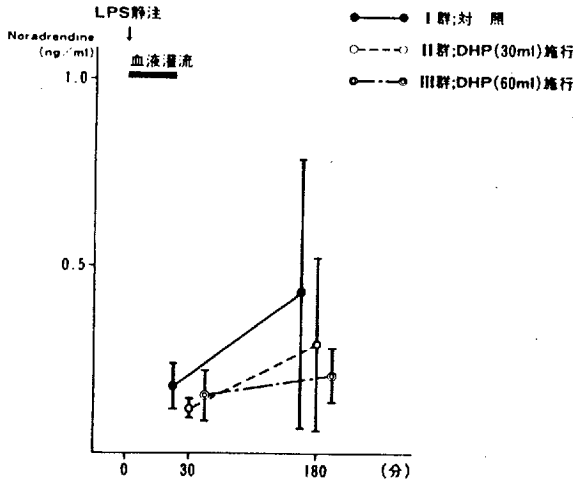


図5. 血液灌流施行後の血中ヒスタミン濃度の変化

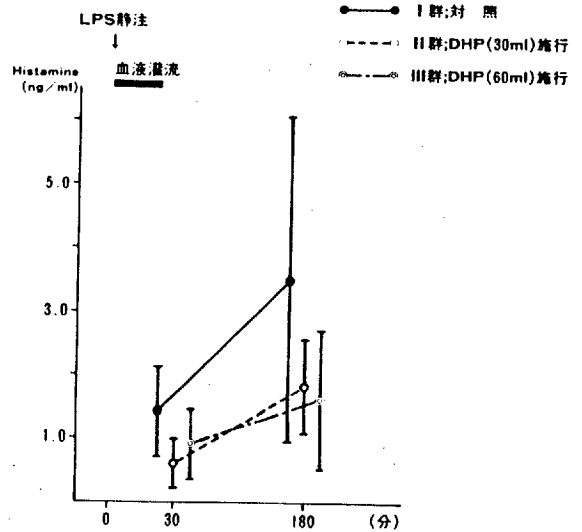
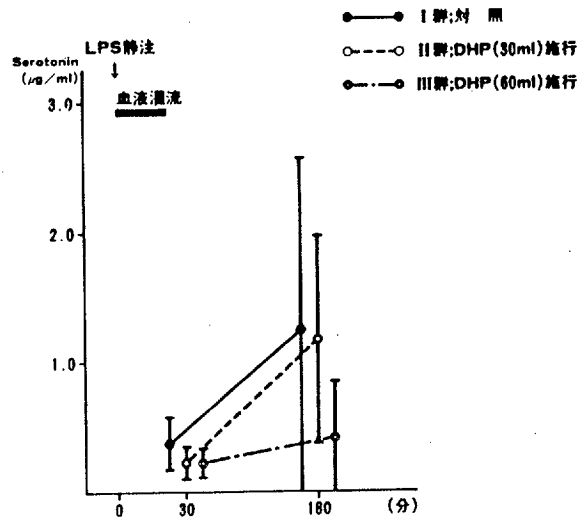


図6. 血液灌流施行後の血中セロトニン濃度の変化



30分値より180分値の方が3群共に高い値を示しているが、III群が変化は小さい。

表1. 肺の組織変化

肺の組織学的変化	第一群 対照群	第二群 エンドトキシン H.P.非施行群	第三群 エンドトキシン H.P.施行群
無気肺	-	+	+
気道末端の拡張	-	+~+	~+~+
肺胞壁の浮腫, 充血	-	+~+	~+~+
肺胞内出血	~±	+	~+~+
血管周囲の浮腫	-	+~+	-
小動脈の内皮細胞の 空胞状腫大	-	+	~±
小動脈の外膜の 浮腫性肥厚	-	+	~±

表2. 肝の組織変化

肝の組織学的変化	第一群 対照群	第二群 エンドトキシン H.P.非施行群	第三群 エンドトキシン H.P.施行群
肝細胞の小空胞変性	-	+	~+~+
散在性巣状壊死	-	+	~+~+
好酸性壊死	-	+	~+~+
グリコーゲンの消失	-	+~+	~+~+
類洞の拡張	±	+	~+~+
Kupffer細胞の腫大	-	+	~+~+

空胞変性, 散在性巣状壊死, 好酸性壊死, グリコーゲンの消失, 類洞の拡張, Kupffer細胞の腫大について比較した。肝臓でも血液浄化法非施行群である第二群の変化が最も強く, ++を示している

のに対して, 第三群ではいずれの変化も弱く, 散在性の巣状壊死が++にみられた例が少し認められた程度であった。

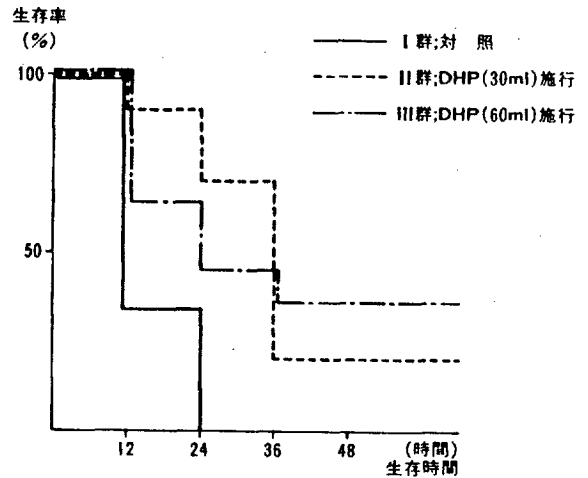
腎臓については, 表3に示すごとく, 間質の

表3. 腎の組織変化

腎の組織学的変化	第一群 対照群	第二群 エンドトキシン H.P.非施行群	第三群 エンドトキシン H.P.施行群
間質のリンパ管腔および 静脈系の拡張	—～±	＋～#	—～＋
髓質の急性充血	—～±	＋～#	—～＋
尿細管の proteinaceous material の存在	—	#	—～＋
糸球体の capillary fibrin thrombosis	—	#	—～＋

図7. エンドトキシン静注後の生存時間

第Ⅱ、Ⅲ群に生存例が認められ、長期生存は第Ⅲ群が多い。



ンパ管腔および静脈系の拡張、髓質の急性充血、尿管の Proteinaceous material の存在、糸球体の Capillary fibrin thrombosis について比較した。腎臓でも同様に第三群の変化が強く、特に糸球体、尿管の変化が著しかったが、血液浄化法施行群の第二群では、これらの変化は軽く認められた。

7) 実験終了後の生存時間 (図7)

吸着型の血液浄化法の効果を経合的に知る目的で、実験終了後の生存時間について比較した。第Ⅰ群では実験終了後12時間以内に約65%が死亡し、24時間以上の生存例はなかった。第Ⅱ群は時間と共に死亡率が高くなり、24～36時間での死亡例が多いが、48時間以上の長期生存は20%に認められた。第Ⅲ群では12時間以内の死亡が多く、この時期には第Ⅱ群よりも高い死亡率を示しているが、その後は死亡例が少なく、48時間以上の長期生存

例は36%と最も良い値を示した。

Ⅲ. 考 案

新生児胃破裂は最近症例数が少なくなっているが、広汎な腹膜炎、エンドトキシンショック、DICと短時間で重篤な状態におちいり、治療成績は約50%といわれている。一方、急激に変化する全身状態に対応し、体液バランスをとりながら、外科的治療にて治癒せしめることは、小児外科医にとって大きな目標の一つであり、また興味を示すところでもある。

現在、新生児胃破裂などによるエンドトキシンショックの治療としては、交換輸血が行われている施設が多いようであるが、その効果は未だ確立したものではなく、有効な治療法とも言いがたい。体内の異常物質を除去する方法としては、腹膜灌流、人工透析が最も一般に行われており、成人では第

一に選択される方法であるが、この他に血漿交換や血液浄化法も最近行われている。それぞれ目的が多少異なる方法であり、単に腎不全だけでなく、肝不全、薬物中毒など種々な方面に、選択され用いられているが、新生児では体外回路の容量に対して循環血流量が少なすぎ不可能とされてきた。

我々は、急性腎不全などで新生児の人工透析を行ってきており、新生児に適した道具を使うことにより、これらの治療法は可能であることから、エンドトキセミアの治療にこれら治療法を用いてみた。

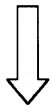
今回はこの中から、チャコールによる吸着型の血液浄化法が最も全身的影響が少ないと考えられるので、本法を用いてみた。予備実験として、エンドトキシンの入った生理的食塩水を用い血液浄化法を行ってみたところ、約30分でエンドトキシンは吸着されていたことから、回路を30分廻わして実験を行ってみた。

この操作時間が短かいか長いか、投与したエンドトキシン、10mgが多いか少いかなど問題はあろうと思われるが、この治療法の全体としての効果を示していると思われる長期生存時間をみると、血液浄化法を行った群には生存はあるが、行わない群では全て死亡しており、本法の有効性を表わしている。

本実験でマーカーとしたアドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミンについては異論のあるところであろうが、統計学的に有意差は認められてはいないものの、本法施行群の方が低い値を呈していたことも、評価することができると思われる。

今回一番問題としたことは操作の安全性の問題であり、このためには体外回路の容量が小さく、その上で十分な効果をあげるためには、何cc位のカラムがよいか知ることであった。今回使用した30mlと60mlのカラムを較べてみると、エンドトキシンやセロトニンといったマーカーとした物質の増減に関しては、大容量の60mlの方が効果的で、カラム容量は大きい方がよいといえる。しかし、死亡率をみると、長期生存率では60mlの方が率は高いものの、実験早期での死亡が多く、60mlのカラムを用いた体外回路では循環動態など、全身に与える影響は大きいものと言える。したがって今回の実験からは、3Kgの家兎では30mlのカラムが適当であり、延命率からみて十分に効果があるといえる。

本法は新生児でも比較的安全に行えるので、臨床面でも使用してゆくつもりである。



## 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



新生児胃破に代表されるように,新生児消化管穿孔は広汎な腹膜炎により,急激にショック症状を示し,DIC 状態におちいる重篤な疾患であり,現在でもまだ予後は悪い。この治療成績を向上させるためには,術前・術後を通じての輸液や,呼吸の管理を確立すると共に,ショック症状の原因と考えられているエンドトキシンを,いかに除去するかが問題となるところである。

小児外科領域では,この方面の治療法として交換輸血がよく行われているが,我々は新生児胃破裂症例に人工透析を行い,著明な改善をみた症例を経験したので,エンドトキセミアに対して,血液透析または血液浄化法を行うことを基本方針としている。

今回は,エンドトキセミアに対する血液浄化法の効果を知る目的で,動物実験を行ったので,その結果について報告する。