

症例報告

Sivelestat Sodium Hydrateとエンドトキシン吸着療法との併用療法が有用であった ARDS の 1 例

兼田 裕司, 矢田 清吾, 山口 剛史, 宮内 隆行, 倉立 真志, 余喜多 史郎

徳島県立三好病院外科

(平成19年3月5日受付)

(平成19年3月9日受理)

患者は88歳, 女性。腹痛を主訴に当院受診。腹部CT所見にてS状結腸穿孔と診断し, 開腹術を施行。腹腔内は糞便で満たされていた。またS状結腸癌とS状結腸穿孔を認めたためHartmann手術, 腹腔洗浄ドレナージを施行した。術後にSeptic shock, ARDSを認めたためエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)とSivelestat Sodium Hydrate(SSH)投与を開始し, Septic shock, ARDSは改善した。PMX-DHPはEndotoxinとCytokineを除去するため, 肺組織への好中球の遊走を抑えるといわれている。その結果, 肺組織のElastaseへの暴露が抑制され, 肺血管内皮細胞障害が抑えられると考えられる。また, SSHは好中球が放出するElastaseを阻害し, 肺血管内皮細胞障害を抑えることにより肺障害を抑制するとされている。本症例ではPMX-DHPとSSHとの併用により, Elastaseによる肺血管内皮細胞障害を二重に抑制し, 呼吸機能障害が改善したと考えられる。下部消化管穿孔に起因する呼吸機能障害に対して, SSHとPMX-DHPの併用療法は有用と思われた。

下部消化管穿孔症例はSeptic Shockに陥ることが多く, 急性肺障害(Acute Lung Injury: ALI), 急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome: 以下ARDS)を併発した場合, 治療は困難で死亡率は高く, 70~83%と報告されている¹⁾。今回われわれは大腸穿孔性腹膜炎の術後にSivelestat Sodium Hydrate(以下SSH)(エラスポール[®])とエンドトキシン吸着療法(Polymyxin-B Immobilized Direct Hemoperfusion: 以下PMX-DHP)とを併用し, Sepsisに起因するARDSが改善した1例を経験したので報告する。

症 例

【患者】88歳, 女性。

【主訴】腹痛。

【家族歴】特記事項なし。

【既往歴】高血圧症。

【現病歴】平成14年11月下旬に腹痛が出現したため, 翌日(発症から15時間後)当科へ受診された。

【入院時現症】

意識清明, 血圧115/61mmHg, 脈拍121回/分, 体温38.1と全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS)の状態であった。腹部全体に圧痛を認め, 筋性防御, Blumberg徴候を認めた。

【入院時血液検査所見】

CRP 3.39mg/dlと炎症反応を認めたが, WBCは3350/ μ lと低値であった。また, T. Bil 1.8mg/dl, BUN 27.7mg/dl, Cr 1.3mg/dlと軽度の肝機能障害, 腎機能障害を認めた。PaO₂ 57.8mmHg, PaO₂/FiO₂比(以下P/F比)は289と低値で肺酸素化能が低下していた(表1)。

表1 入院時血液検査所見

Peripheral Blood		Chemistry	
WBC	3,350 / μ l	AST	24 IU/l
RBC	491×10^4 /mm ³	ALT	11 IU/l
Hb	15.8 g/dl	T. Bil	1.8 mg/dl
Ht	47.5 %	D. Bil	0.6 mg/dl
Plt	21.6×10^4 /mm ³	TP	6.1 g/dl
		Alb	3.8 g/dl
Blood Gas Analysis	room air	LDH	244 IU/l
pH	7.409	ALP	173 IU/l
PaCO ₂	25.7 mmHg	γ -GTP	16 IU/l
PaO ₂	57.8 mmHg	BUN	27.7 mg/dl
BE	6.8 mmol/l	Cr	1.3 mg/dl
PaO ₂ /FiO ₂	289	CRP	3.39 mg/dl

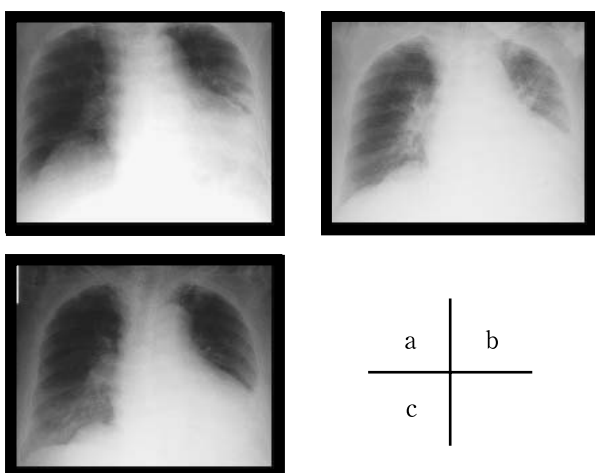


図1 胸部単純写真像

a (受診時): 左下肺野, 右上肺野の浸潤影を認めた。
 b (術後1日目): 両肺野の透過性がさらに低下した。
 c (術後14日目): 両肺野の透過性が改善した。

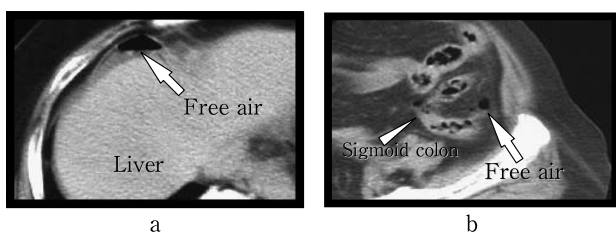


図2 腹部CT検査所見

a: 肝前面に free air を認めた。
 b: S 状結腸近傍に free air を認めた。

【画像所見】

入院時胸部単純写真: 右上肺野, 左下肺野に浸潤影を認めた (図1a)。

入院時CT検査所見: 肝前面に free air を認め (図2a), S 状結腸近傍にも free air を認めた (図2b)。

以上の所見より, S 状結腸穿孔による汎発性腹膜炎と診断し, 開腹術を施行した (発症から17時間後)。

【手術所見】

腹腔内は糞便で満たされていた。腹腔内を洗浄し検索を進めると, S 状結腸に腫瘍を認め, その口側約 8 cm の部位に穿孔部を認めた。Hartmann 手術, 1 群リンパ節郭清, 腹腔洗浄ドレナージを施行した。

【切除標本肉眼所見】

S 状結腸に 3.5 × 3.5 cm の 2 型病変を認めた。腫瘍より口側 8 cm の部位に穿孔部を認めた (図3)。

【病理組織学的所見】

病理組織学的所見は大腸癌取扱い規約上²⁾, Adenocarci-

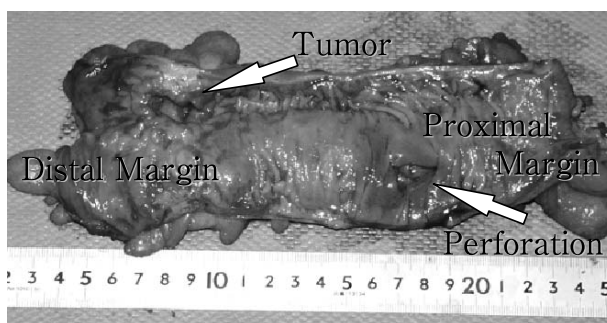


図3 切除標本肉眼所見

S 状結腸に 3.5 × 3.5 cm の 2 型病変を認め, その口側 8 cm の部位に穿孔部を認めた。

noma, tub2, S, 2型, SS, P0, H0, M0, Jy1, v1, N1, PM0, DM0, RM0, Cur A, Stage a であった。

【術後経過】

術後血圧が低下し, 80mmHg 前後で推移していた。手術所見から, E. coli を中心とするグラム陰性菌による Endotoxin Shock と診断し, 術直後 (発症から 22 時間後) と術後 1 日目に PMX-DHP を施行した。また術直後の P/F 比が 84.7 と著明に低下していた。術前の胸部単純写真で両肺野に浸潤影を認め, 術後の心臓超音波検査上, 心不全は否定的であったため ARDS と診断した。よって, 術直後より SSH の投与 (250mg/day, 0.2mg/kg/hr) を開始した。術後 1 日目の胸部単純写真で両肺野の浸潤影は術前より増悪していたが, P/F 比は 141 まで改善した (図1b)。その後 P/F 比, 両肺野の浸潤影は時間経過とともに改善し (図1c), 術後 14 日目に抜管可能となり (図4), 術後 24 日目に経口摂取を開始した。しかし, 術後 73 日目に癌性腹膜炎に伴う腸閉塞が出現し, 術後 94 日目に永眠された。

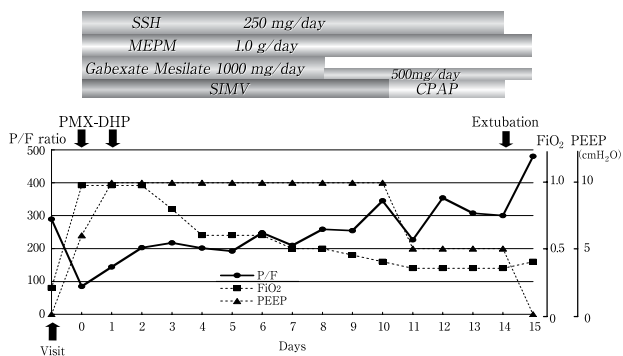


図4 術後経過

PMX-DHP, SSH 併用療法開始後, 経過と共に P/F 比は改善した。

考 察

本症例では治癒切除が可能であったにもかかわらず、術後短期間で癌性腹膜炎が出現した。大腸癌治癒切除例、Stage aでの再発率が24.1%，S状結腸癌 Stage aでの5年生存率が81.4%であることを考慮すると³⁾，S状結腸穿孔により癌細胞が腹腔内に散布され、腹膜播種をきたしたものと思われる。

下部消化管穿孔症例において、グラム陰性桿菌の細胞壁に存在するEndotoxin=Lipopolysaccharide (以下LPS)に Macrophage, 血小板が刺激され、Anandamide (以下 AN), 2 Arachidonyl Glyceride (以下 2 AG) が放出されることにより血圧が低下するといわれている⁴⁾。PMX-DHPを施行することにより血圧低下の原因である AN, 2 AGが吸着・除去され、血圧が上昇するといわれている⁵⁾。本症例でも PMX-DHP 施行後速やかに血圧が上昇し、循環動態が安定した。また Macrophage が LPSに刺激され、Cytokine が放出される。Cytokineにより好中球が Elastase を放出し、臓器の血管内皮細胞が障害され、早期では特に肺が傷害されやすいといわれている^{6,7)}。本症例では、受診時より呼吸機能障害を認め、術直後に増悪を認めたが、PMX-DHPとSSHとの併用療法開始後からP/F比の改善を認めた。PMX-DHPは一連の反応の原因物質である Endotoxin と Cytokine を除去するため、肺組織への好中球の遊走を抑えるといわれている⁸⁾。その結果、肺組織の Elastase への暴露が抑制され、肺血管内皮細胞障害が抑えられると考えられる。また、SSHは好中球が放出する Elastase を阻害し、肺血管内皮細胞障害を抑えることにより肺障害を抑制するとされている⁹⁾。以上の機序を考慮すると、本症例ではPMX-DHPとSSHとの併用により、Elastaseによる肺血管内皮細胞障害を二重に抑制し、呼吸機能障害が改善したと考えられる(図5)。

結 語

下部消化管穿孔に起因する呼吸機能障害に対して、SSHとPMX-DHPの併用療法は有用と思われた。

本論文の要旨は2003年11月、第65回臨床外科学会総会(福岡)にて報告した。

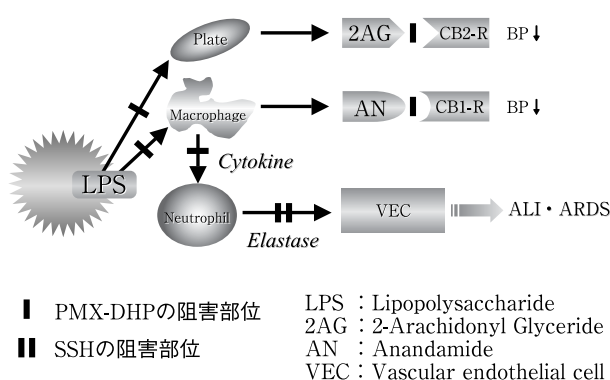


図5 SSHとPMX-DHPの作用機序

PMX-DHPにより Anandamide, 2 Arachidonyl Glyceride が除去され血圧が上昇する。PMX-DHPにより Endotoxin と Cytokine が除去されるため、肺組織への好中球の遊走が抑えられ、肺血管内皮細胞障害が抑えられる。SSHは好中球が放出する Elastase を阻害し、肺血管内皮細胞障害を抑える。

文 献

- 1) Zilberberg, M. D., Epstein, S. K. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. ,157 : 1159 1164 ,1998
- 2) 大腸癌研究会 編：大腸癌取扱い規約・改訂第7版，金原出版，東京，2006
- 3) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン．2005年版，金原出版，東京，2005
- 4) 丸山征郎：エンドトキシンショックにおけるパラダイムシフト 早期メディエータ：アナンダマイドと後期メディエータ：HMG 1 .臨床，24 : 1477 1485 , 2000
- 5) 鹿瀬陽一，小幡 徹，西田英明，桜井淑男 他：PMX-DHP 前後での内因性大麻と血行動態．エンドトキシン血症救命治療研究会誌，7 : 30 35 2003
- 6) 窪田達也：急性呼吸窮迫症候群．日本臨床，60 : 64 76 2002
- 7) 小川道雄：侵襲と好中球エラスターゼ，メジカルセンス，東京，2003 pp 26 29
- 8) 津島健司，若松俊秀，小泉知展，久保恵嗣：ARDS およびラット塩酸肺水腫モデルに対する PMX-DHP の治療効果についての検討．エンドトキシン血症救命治療研究会誌，6 : 137 142 2002
- 9) 小川道雄：侵襲と好中球エラスターゼ，メジカルセンス，東京，2003 pp .70 73

A case of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to perforation of the sigmoid colon : effective therapy with sivelestat sodium hydrate (Elaspol[®]) and polymyxin-B immobilized direct hemoperfusion (PMX-DHP)

Yuji Kaneda, Seigo Yada, Takeshi Yamaguchi, Takayuki Miyauchi, Masashi Kuratate, and Shiro Yogita

Department of Surgery, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report here a case of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to perforation of the sigmoid colon, for which therapy with Sivelestat Sodium Hydrate (SSH, Elaspol[®]) and Polymyxin B-immobilized Direct Hemoperfusion (PMX-DHP) was shown to be effective. An 88-year-old woman was admitted to our hospital because of abdominal pain. Abdominal computed tomography showed free air present in the liver and near the sigmoid colon. These results suggested sigmoid colon perforation, and we performed Hartmann's operation and drainage. After operation, her blood pressures and the PaO₂/FiO₂ ratio decreased. The patient was then diagnosed septic shock and ARDS ; and PMX-DHP was performed, followed by the initiation of SSH administration. After therapy, she showed improvements in her conditions of septic shock and ARDS. It is inferred that therapy with PMX-DHP and SSH is effective for ARDS in view of an observed two-fold suppression in vascular endothelial cell damage.

Key words : sivelestat sodium hydrate, elaspol, PMX-DHP, ARDS, perforation of colon