

## 2. 潰瘍性大腸炎手術症例での ESP 法でのエンドトキシン推移の検討

清水 智治<sup>1)</sup>, 小幡 徹<sup>1)</sup>, 園田 寛道<sup>1)</sup>, 三宅 亨<sup>1)</sup>, 遠藤 善裕<sup>1)</sup>  
谷 徹<sup>2)</sup>, 谷 眞至<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学外科学講座, <sup>2)</sup>同 バイオメディカル・イノベーションセンター

### はじめに

グラム陰性菌の細胞壁成分であるエンドトキシン (ET) は非常に強い急性炎症反応を引き起こす物質とされており, マクロファージなどの免疫担当細胞を刺激して, 種々の炎症性サイトカイン, 血小板活性化因子, 一酸化窒素などを産生し, 致死的な循環不全や多臓器不全の原因となると考えられている<sup>1)</sup>。

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : UC) は, 原因不明の炎症性腸疾患であり, 大腸に広範囲の潰瘍性病変を形成して, 出血などの症状を来す。大腸粘膜の荒廃により腸内細菌に含まれる ET が生体内へ流入してくる可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。

今回, UC で手術を必要とした症例での新しい高感度 ET 測定法<sup>3-4)</sup>である ESP 法での ET の推移を検討したので報告する。

### 1. 症例 1

36 歳女性, 5 年前に UC・全大腸型を発症した。慢性持続型でステロイド投与, シクロスポリン持続投与されるが寛解に至らず, 外来にて内服薬にて治療を行われていた。ステロイド副作用により圧迫骨折を併じたため手術適応と判断された。手術直前の臨床的重症度分類は中等症, Seo's index : 212.3 (中等症) の診断であった。下部消化管内視鏡検査では, 粘膜は深い潰瘍

はみられないが易出血性で浅い潰瘍や顆粒状粘膜が連続性に広がり, Matts Grade 3-4 と判断された (図 1)。

腹腔鏡下大腸全摘術, 回腸 J 型囊肛門吻合術, 一時的な小腸人工肛門造設術が施行された。手術時間 715 分, 出血量 850 mL であった。術前には発熱なく, 敗血症様の症状は認めなかった。術前の ESP 法での ET 値は高値を示したが, 手術直後, 術後 1 日目には低下した (表 1)。従来法での ET 値は検出限界以下であった。術後経過は良好であり, Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の項目も 2 ポイント以下で合併症なく術後在院日数 18 日で退院となった。

### 2. 症例 2

42 歳女性, 1 年前に UC・全大腸型を発症した。3 カ月前に内科入院となり免疫抑制剤などにより治療されたが, 免疫抑制剤によるコントロールも困難であり, 手

表 1 各種検査所見 (症例 1)

	術前	術直後	POD1	POD5	POD7
ESP (pg/mL)	32.1	3.8	10.7	—	—
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5,300	13,800	8,900	8,100	7,400
CRP (mg/dL)	1.74	17.29	18.34	1.22	2.68
SIRS 項目数	0	1	1	0	0

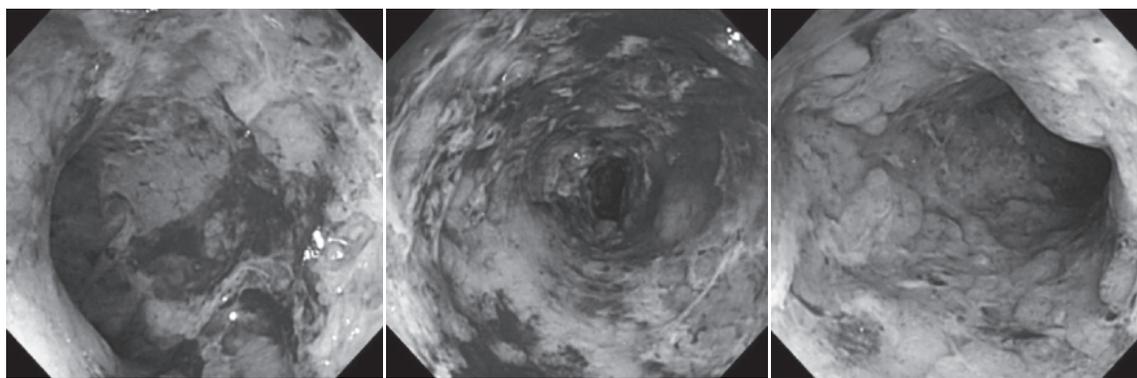


図 1 下部消化管内視鏡検査所見 (症例 1)



図2 下部消化管内視鏡検査所見（症例2）

表2 各種検査所見（症例2）

	術前	術直後	POD1	POD5	POD7
ESP (pg/mL)	62.5	11.8	3.6	—	—
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6,200	14,600	11,200	4,300	4,800
CRP (mg/dL)	0.1	8.96	12.48	2.41	1.01
SIRS 項目数	0	1	1	0	0

表3 各種検査所見（症例3）

	術前	術直後	POD1	POD5	POD7
ESP (pg/mL)	302	3.2	163	—	—
WBC (/mm <sup>3</sup> )	22,100	20,100	18,800	26,800	15,800
CRP (mg/dL)	16.04	15.84	14.45	17.89	1.31
SIRS 項目数	4	4	2	3	3

術適応と判断された。手術直前にはタクロリム点滴、ペンタサ、プレトニゾロン 10 mg、白血球除去療法が施行されていた。臨床的重症度分類は、入院時に中等症であったが、手術前には重症と診断された、Seo's index は入院時 256.8 (重症) から手術前 218.7 (中等症) と変化していた。下部消化管内視鏡検査では、全周性に小顆粒状の粘膜があり、易出血性で、明らかな潰瘍形成は認めず、Matts grade 3 であった (図 2)。腹腔鏡下大腸全摘術、回腸 J 型囊肛門吻合術、一時的な小腸人工肛門造設術を施行、手術時間 404 分、出血量 510 mL であった。症例 1 と同様に術前に敗血症様の症状は認めず、術前の高値を示した ESP 法での ET 値は手術後には低下し、従来法では検出されなかった (表 2)。術後経過は良好であり、術後在院日数 9 日で退院となった。

### 3. 症例 3

62 歳男性、2 週間前に下血にて他院を受診し、潰瘍性大腸炎・全大腸型と診断され、入院加療を受けていた。腹痛憎悪があり、意識レベルの低下を認めたため、当院に転院となった。転院時の腹部 CT 検査にて、中毒性巨大結腸症と診断され、緊急手術となった。臨床的重症度分類は劇症型、開腹結腸全全摘術、小腸人工肛門造設術を施行、手術時間 171 分、出血量 1,315 mL であった。術前から敗血症性ショックの状態であった。術前の非常に高値を示した ESP 法での ET 値は手術後には低下し、術翌日に再上昇を認めた。術後集中治療管理を必要とした。術後在院日数 100 日で退院となった。

## 4. 考察

ESP 法での健常人での ET は中央値 0.0738 pg/mL (0.0312~0.3445 pg/mL) であった。比濁時間分析法では、健常人では ET は検出されないと報告されている。ESP 法は高感度であるので、感染徴候のない“健常”と考えられている人でも数十 pg/mL の Et 値を検出することがあるが、その意義については今後の検討を要する<sup>3)</sup>。

先行研究では、UC 患者での血中 ET の上昇の報告がされている。Aoki らは 1978 年にラジオイムノアッセイを用いて活動性 UC 患者の血漿中 ET の上昇を報告している<sup>5)</sup>。この報告以降では、リムルス試薬を用いて UC 患者の ET は健常コントロールと比較して軽度上昇<sup>6)</sup>もしくは高い傾向にあるが有意差がないとの報告が多い<sup>7)</sup>。われわれの観察との違いは、血液採取のタイミングや測定方法の違いによると考えられる。

UC の重症症例で高 ET 血症を観察し、トレミキシン<sup>TM</sup>による ET 吸着療法を 2 回施行したところ、その 2 週間後に症状が緩解した報告がある<sup>8)</sup>。今回の検討では、重症症例で ET の高値を認めたことから、トレミキシンが難治性重症患者の治療のターゲットとなる可能性が考えられる。

### おわりに

少数例の検討ではあるが、UC における ESP 法による血中 ET 測定は、術前の病勢を評価できる可能性が示唆された。今後、UC や敗血症患者に対する大規模な

症例検討と一般の医療施設でも測定が可能となるように汎用機器や ESP 法に最適な測定キットの開発が必要であると考えている。

## 謝 辞

本研究の一部は学術研究助成基金助成金基盤研究 (C) (一般) 課題番号 16K10536 による。

## 文 献

- 1) Shimizu T, Obata T, Sonoda H, et al. : Diagnostic potential of endotoxin scattering photometry for sepsis and septic shock. *Shock* 40 : 504-511, 2013
- 2) McGuckin MA, Eri R, Simms LA, et al. : Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 15 : 100-113, 2009
- 3) 小幡徹 : 臨床試料における新しい高感度エンドトキシン測定法. *日血栓止血会誌* 20 : 66-71, 2009
- 4) 清水智治, 小幡徹, 赤堀浩也, 他 : Endotoxin scattering photometry (ESP) 法による血中 ET 測定の現状と課題. “エンドトキシン・自然免疫研究 15” 筒井ひろ子, 他編. 医学図書出版, 2012, p31-34
- 5) Aoki K : A study of endotoxemia in ulcerative colitis and Crohn's disease. I. Clinical study. *Acta Med Okayama* 32 : 147-158, 1978
- 6) Gardiner KR, Halliday MI, Barclay GR, et al. : Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease. *Gut* 36 : 897-901, 1995
- 7) Kruis W, Schussler P, Weinzierl M, et al. : Circulating lipid A antibodies despite absence of systemic endotoxemia in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 29 : 502-507, 1984
- 8) Nakamura T, Kawagoe Y, Ueda Y, et al. : Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in a patient with active ulcerative colitis. *ASAIO J* 51 : 471-473, 2005