

大腸穿孔症例に対する好中球エラスターゼ阻害薬の使用経験

東京女子医科大学 東医療センター 外科（指導：小川健治教授）

アイザワ	マサキ	ヨシマツ	カズヒロ	イシバシケイイチロウ	ヨコミノ	ハジメ
会澤	雅樹	吉松	和彦	石橋敬一郎	横溝	肇
ツチヤ	アキラ	オカベ	トシヒロ	イノセ	サトシ	カオル
土屋	玲	岡部	聡寛	猪瀬	悟史	道本
ヤマシタ	ヒサキ	ヒラマツ	ユウキ	オガワ	ケンジ	
山下	久幾	平松	有紀	小川	健治	

(受理 平成18年3月23日)

Use of a Neutrophil Elastase Inhibitor in Patients with Large Intestine Perforation

Masaki AIZAWA, Kazuhiko YOSHIMATSU, Keiichiro ISHIBASHI, Hajime YOKOMIZO,
Akira TSUCHIYA, Toshihiro OKABE, Satoshi INOSE, Kaoru DOMOTO,
Hisaki YAMASHITA, Yuuki HIRAMATSU and Kenji OGAWA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

In six patients who were found to have acute lung injury after emergency surgery for large intestine perforation, we used a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium hydrate) immediately after operation. Favorable outcomes were achieved in these patients. To describe our experiences of using the drug and its effects, here we present a representative case from these six large intestine perforation cases. Sivelestat was given during postoperative ventilation, and the decreased ratio of PaO₂/FiO₂ noted after surgery improved over time following administration of the drug. Although one patient died from multi-organ failure on the day of operation, the remaining five patients were extubated. Two patients had three failed organs: one died on the day of operation and the other died on the 81st day of hospitalization. The remaining four patients improved and were discharged from the hospital. Our experiences have shown that a neutrophil elastase inhibitor may be effective in the treatment of acute lung injury after surgery for large intestine perforation. However, further investigation is necessary to determine dosage and administration of the drug as well as available concomitant therapies in patients with multiple organ disorders.

Key words: perforation of large bowel, systemic inflammatory response syndrome, acute lung injury, neutrophil elastase, sivelestat sodium hydrate

はじめに

大腸穿孔はしばしば細菌性腹膜炎から種々の臓器障害を引き起こし、敗血症性ショック、播種性血管内凝固症候群さらには多臓器不全へ至ることもあり予後は不良である¹⁾。これら一連の過程は、感染症や手術などの生体への過剰侵襲が引き起こす全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)に始まる。

SIRSの病態は高炎症性サイトカイン血症で、好中球が活性化し、その好中球由来の細胞障害物質が臓

器を傷害する。細胞障害物質は多くあるが、主に好中球エラスターゼの役割が重要で²⁾、臓器障害として最も頻度の高い急性肺障害(acute lung injury; ALI)あるいは急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS)に対し、その阻害薬が有効と報告されている^{3)~8)}。

著者らは、大腸穿孔に対する緊急手術後の急性肺障害にこの好中球エラスターゼ阻害薬を使用し、比較的良好的な治療成績を得ている。本稿では、その使用経験や効果につき、文献的考察も加えて報告する。

表1 シベレスタットナトリウム使用例

症例	年齢(歳)	性別	原疾患	穿孔部位	PMX	CHDF	発症～手術(時間)	APACHE-II	SIRS期間(日)	不全臓器(数)	呼吸器管理期間(日)	P/F比(mmHg)			転帰
												術直後	第1病日	離脱時	
1	60	M	縫合不全	直腸	+	-	48	16	14	1	5	182	330	298	第70病日軽快退院
2	73	M	大腸憩室症穿孔	S字状結腸	-	-	5	9	10	1	1	302	456	410	第15病日軽快退院
3	55	M	後縫合不全	回盲部	+	+	168	18	87	3	25	270	360	293	第87病日在院死亡
4	80	F	突発性大腸穿孔	S字状結腸	+	-	15	評価不能	9	1	2	182	188	210	第99病日軽快退院
5	69	M	大腸憩室症穿孔	S字状結腸	+	-	9.5	27	5	1	6	69	161	385	第31病日軽快退院
6	71	M	突発性大腸穿孔	横行結腸	+	-	6	9	2	3	1	301	93	離脱不可	第1病日在院死亡
平均	68						41.9	15.8	21.2	1.7	6.7	217.7	264.7	319.2	

PMX：エンドトキシン吸着療法，CHDF：持続血液透析，SIRS：systemic inflammatory reaction syndrome，P/F比：PaO₂/FiO₂比。

表2 入院時血液生化学所見

WBC	2,000 /μl	BUN	23.6 mg/dl
RBC	539×10 ⁴ /μl	Cre	0.76 mg/dl
Hb	17.9 g/dl	Na	147 mEq/l
Ht	53.6 %	K	3.3 mEq/l
Plt	19.7×10 ⁴ /μl	Cl	103 mEq/l
TP	5.8 g/dl	PaO ₂	50 mmHg
alb	3.6 g/dl	PaCO ₂	33.8 mmHg
GOT	18 IU/l	HCO ₃	22.2 mEq/l
GPT	17 IU/l		
T-Bil	1.3 mg/dl		

対象と方法

2004年4月から2005年3月の間に、当科で緊急手術を施行した大腸穿孔・汎発性腹膜炎症例のうち、急性肺障害のため呼吸器管理を必要とした6例を対象とした。

症例は平均年齢68(55～80)歳，男性5例，女性1例であった。穿孔部位はS状結腸3例，横行結腸1例，回盲部1例，直腸1例であり，原因疾患は術後縫合不全，大腸憩室，特発性大腸穿孔が各2例であった。術式は全例にハルトマン手術を含む人工肛門造設と洗浄ドレナージを施行した。

選択的好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットナトリウム(注射用エラスポール100[®])は，術後の呼吸器使用と同時に300mg/body/dayで投与を開始し，気管内チューブ抜去まで継続した。6例中5例はエンドトキシン吸着療法(endotoxin adsorption by polymixin B affinity column; PMX)を併用し，うち1例はさらに持続血液濾過透析(continuous hemodiafiltration; CHDF)も併用した。

検討項目は，大腸穿孔発症から手術までの時間，術前APACHE IIスコア，SIRS期間，不全臓器数，呼吸器管理期間，呼吸機能の評価としてPaO₂/FIO₂比(P/F比；術直後，術後第1病日，呼吸器離脱時)，短期予後(転帰)とした。

結果

シベレスタットナトリウム使用6例の結果を表1に示す。大腸穿孔発症から手術までの平均時間は41.9(5～168)時間，術前APACHE IIスコアは評価できた5例の平均で15.8(9～27)点，重症例(8～11点)2例，予後不良例(12点以上)3例であった。SIRS期間は平均21.2(2～87)日，不全臓器数は4例が呼吸不全のみ，残りの2例は肝不全と腎不全も伴っていた。呼吸器管理期間は平均6.7(1～25)日，1例が呼吸器より離脱できなかった。P/F比は術直後の217.7(69～302)mmHgから，第1病日264.7(93～456)mmHg，呼吸器離脱時319.2(210～410)mmHgと改善をみた。転帰は4例が軽快退院，肝不全と腎不全を伴った2例は在院死した。

症例

症例5：69歳，男性。

主訴：腹痛，黒色便。

既往歴：白内障，前立腺肥大。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：突然上腹部痛と黒色便が出現し来院した。来院時，腹部理学的所見で強い腹膜刺激症状を認めた。

現症：体温36.9℃，血圧102/70mmHg，脈拍100/分。意識は清明。顔貌は蒼白であったが眼瞼結膜に貧血なく，黄疸も認めなかった。腹部は板状硬で，

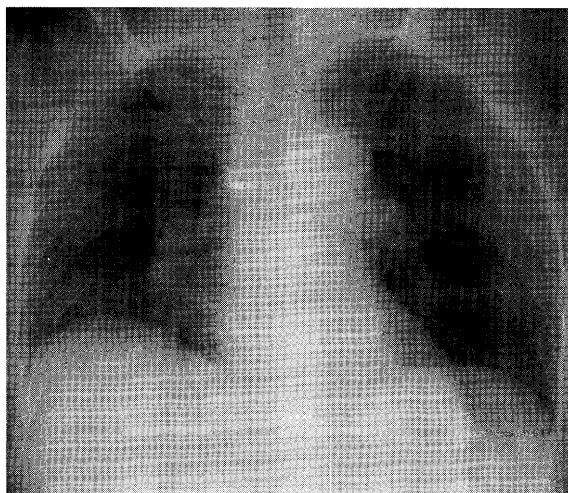


図1 来院時胸部単純 X 線所見
肺野の透過性は良好で、胸水は認めない。

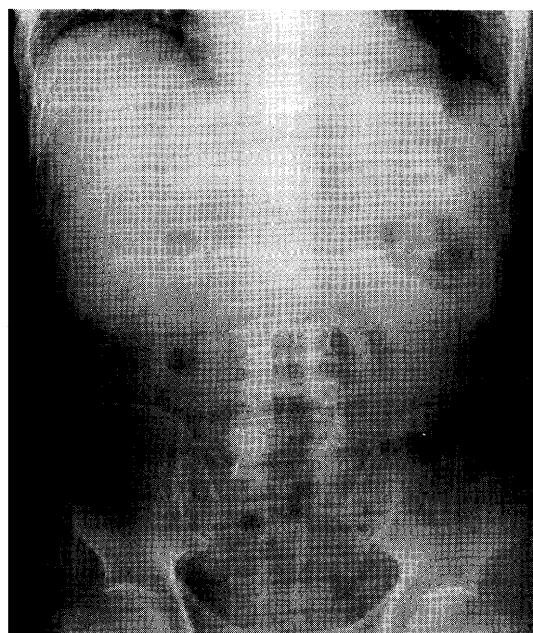


図2 来院時腹部単純 X 線所見
消化管通過障害を疑わせる腸管拡張像や鏡面像は認めない。

全体に筋性防御を伴う強い圧痛を認めた。

血液生化学所見：入院時の血液生化学所見を表2に示す。白血球数は $2,000/\mu\text{l}$ まで低下し、敗血症が疑われた。生化学所見に明らかな異常値はみられなかった。

単純 X 線所見：胸部では、肺野の透過性は良好で胸水はなかった。また、横隔膜下の遊離ガス像は認めなかった(図1)。腹部では、消化管通過障害を疑わせる腸管拡張像や鏡面像はなかった(図2)。

腹部 CT 検査所見：肝表面や右傍結腸窩に iso-

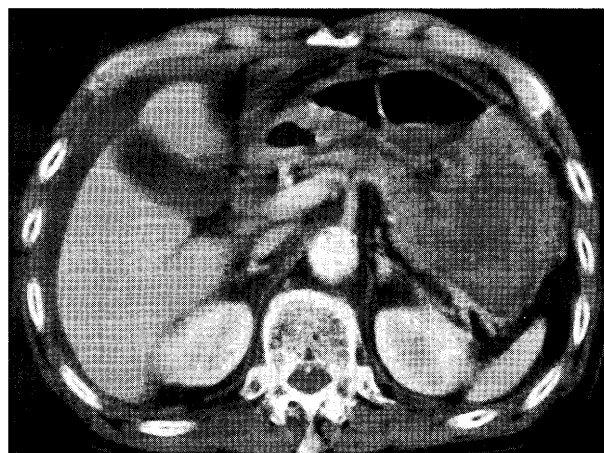


図3 腹部 CT 検査所見
腹腔内遊離ガス像はなく、肝表面や右傍結腸窩に iso-density area を認める。

density area を認め、混濁した腹水の貯留が疑われた。また、腹腔内遊離ガス像はなかった(図3)。

手術所見：上記の所見より、消化管穿孔による汎発性腹膜炎、敗血症と診断し、同日緊急手術を施行した。開腹時、腹腔内に糞便を混じた血性腹水を少量認めた。穿孔部位の検索では S 状結腸に憩室がみられ、約 1cm の穿孔を認めた。S 状結腸部分切除術、人工肛門造設術を施行した。術中、脈拍 100~140/分と頻拍がみられ血圧は 80 台まで低下し、循環動態は不安定であった。また、低酸素血症もあり、術後は呼吸器管理のまま集中治療室に入室した。

術後経過 (図4)：術後も循環動態は不安定で、ドーパミン、ノルアドレナリンを使用して血圧のコントロールを継続した。集中治療室入室時の呼吸器設定は CPAP モードで PEEP 3cmH₂O、FiO₂ 0.7、呼吸数は 24 回/分で自発呼吸がみられた。しかし、PaO₂ 48mmHg (P/F 比 69mmHg) と重度の低酸素血症であったため、ミタゾラム (ドルミカム[®])、臭化パンクロニウム (ミオブロック[®]) で鎮静を図り、呼吸器設定を CMV モード、呼吸回数 18 回/分、一回換気量 0.5l、PEEP 5cmH₂O に変更した。この時点の胸部 X 線所見で肺野全体に肺胞性浮腫像を認め、直ちにシベレスタットナトリウム (300mg/body/day)、ウリナスタチン (ミラクリッド[®], Total 70 万単位) の投与を開始し、1 回目の PMX を施行した。第 1 病日には P/F 比が 161mmHg まで改善し、第 3 病日には胸部 X 線所見の改善がみられ、第 6 病日には P/F 比が 385mmHg まで上昇した。同日シベレスタットナトリウム投与を終了し、呼吸器からも離脱した。第 9 病日にはドーパミン、ノルアドレナリン

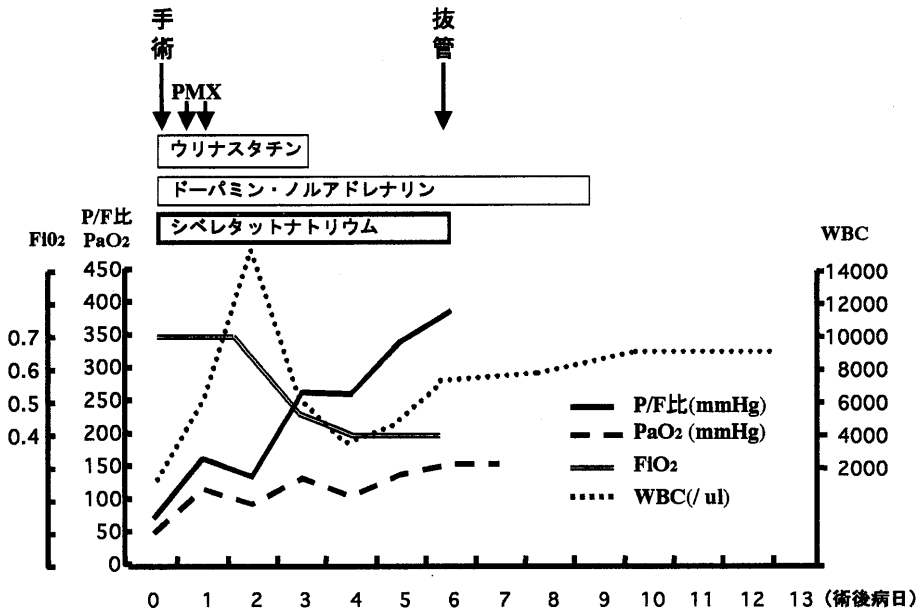


図4 症例5 術後経過

投与も終了し、第10病日からは食事が可能となった。それ以後も順調に回復し、第31病日に軽快退院した。術後7ヵ月で人工肛門閉鎖術を行い、現在外来通院中である。

考 察

大腸穿孔による汎発性腹膜炎の予後は不良で、死亡率は21~30%と報告されている¹⁾⁹⁾¹⁰⁾。予後不良因子として高齢、白血球減少、ショック、糞便性腹膜炎が挙げられ¹⁾、発症から手術までの時間も死亡率と関係する¹⁰⁾。治療は原疾患のコントロールに加え呼吸、循環動態など全身管理が基本であるが、ほとんどの症例で多臓器不全への対策が必要となる。近年、こうした臓器障害が発生するメカニズムが解明され、病態に応じた新しい治療法が開発され効果がみられている。とくにグラム陰性菌由来のエンドトキシンや炎症性サイトカインの除去を目的としたPMXやCHDFの有効性は多く報告されている^{11)~13)}。しかし、これらの方法を加えて集中治療を行っても、予後不良因子を多く持つ症例の死亡率は依然高いのが現状である¹²⁾¹⁴⁾。

臓器障害の発生から多臓器不全に至る一連の過程は、外傷、熱傷、重症感染症、手術など過大侵襲時の生体反応であるSIRSに始まるとされる²⁾。SIRSでは生体内にTNF- α やIL-8などの炎症性サイトカインが過分泌され、その刺激で好中球が重要臓器へ遊走、集積する。そこへ新たな侵襲が加わって炎症性サイトカインが再誘導され、さらに好中球が活性

化され、種々の細胞障害性物質を放出して臓器障害を引き起こす(second attack theory)²⁾。この好中球由来の細胞障害性物質として種々のプロテアーゼや活性酸素が挙げられるが、なかでも好中球エラスターゼが重要とされる²⁾。

好中球エラスターゼは好中球が貪食した細菌や異物を消化・分解する酵素として生体防御に働く一方、好中球の崩壊時¹⁵⁾や異物の貪食時¹⁶⁾あるいはエンドトキシンなどの刺激で一部が細胞外へ放出される。通常は血中に存在する α 1-プロテアーゼ・インヒビター(α 1-アンチトリプシン)や α 2-マクログロブリンなどによって阻害されるが、SIRSでは好中球由来の活性酸素などにより α 1-アンチトリプシンは不活化され、好中球エラスターゼは阻害されことなく臓器を傷害する。そして、さらなる炎症性サイトカインの分泌を誘導し、炎症反応の悪循環を形成するといわれる²⁾。つまり、好中球エラスターゼは生体防御と生体破壊という二面性を持つのである。

こうした理由から、好中球エラスターゼの阻害がSIRSに伴う臓器障害の新たな治療法として期待されてきた。シベレスタットナトリウムは選択的好中球エラスターゼ阻害薬で、第III相臨床試験ではSIRSに伴う急性肺障害を対象に肺機能正常化率や集中治療室からの退出率を改善することが確認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

著者らは、大腸穿孔に対する緊急手術後、急性肺障害を惹起した6例に対してこのシベレスタットナ

トリウムを使用した。代表的な症例を提示したが、本剤を術後の呼吸器使用時より投与したところ、術直後に低下したP/F比は、多臓器不全で死亡した1例を除く5例で翌日には改善し(5例のP/F比の平均値;術直後201,第1病日299),呼吸器からの離脱が可能となった(離脱時P/F比平均値;319)。不全臓器数が3臓器の2例は、各第81病日,第1病日に在院死したが、他の4例は軽快退院した。症例数が少なくさらなる検討は必要であるが、シベレスタットナトリウムは大腸穿孔に対する緊急手術後の急性肺障害の改善に有効と考えられる。

結 語

シベレスタットナトリウムは、大腸穿孔の緊急手術後にみられる急性肺障害の改善に有効な治療手段と考えられる。しかし、複数の臓器障害を伴う場合は、投与方法やタイミング、他の治療法との併用など、さらに検討が必要である。

文 献

- 1) 竹内邦夫, 都築 靖, 安藤 哲ほか: 大腸穿孔例の臨床的検討. 日本大腸肛門病会誌 49: 177-182, 1996
- 2) 小川道雄: 侵襲と好中球エラスターゼ. Prog Med 22: 1019-1035, 2002
- 3) 佐藤貴弘, 山口俊晴, 太田恵一朗ほか: Stage IV 胃癌穿孔症例に対し好中球エラスターゼ阻害薬を投与し, 救命し得た1例. Prog Med 23: 457-458, 2003
- 4) 佐々木淳一, 江川智久, 岩佐信孝ほか: 墜落外傷による大腸損傷術後に発症した全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の1例. Prog Med 23: 473-475, 2003
- 5) 加藤洋海: 術後胆汁漏を契機に全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害を発症した1例. Prog Med 23: 771-773, 2003
- 6) 伊藤 靖, 北村 宏, 岩瀬正紀ほか: 好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットナトリウムが有効であった大腸穿孔術後急性肺障害の1例. Prog Med 23: 1529-1533, 2003

- 7) 鈴木慶一, 勝又貴夫, 大野通暢ほか: 大腸穿孔に伴う急性肺障害に対する好中球エラスターゼ阻害剤の有効性についての検討. 臨外 59: 1601-1606, 2004
- 8) 石川紀行, 田中宣威, 横井公良ほか: S状結腸憩室穿孔による汎発性腹膜炎が原因で生じた急性肺障害に対してエラスポールが有用であった1症例. Prog Med 24: 2878-2880, 2004
- 9) 亀田久仁郎, 久保 章, 今井信介ほか: 非外傷性消化管穿孔症例の検討. 日腹部救急医学会誌 14: 913-916, 1994
- 10) 沼田典久, 長畑洋司, 黒田嘉和: 突発性横行結腸穿孔の1例—本邦特発性大腸穿孔187例の文献的考察—. 日本大腸肛門病会誌 51: 490-495, 1998
- 11) 長嶺弘太郎, 森村尚登, 内田敬二ほか: S状結腸穿孔性腹膜炎による敗血症にエンドトキシン吸着療法が有用と思われた1例. エンドトキシン血症治療研究会誌 3: 23-27, 1999
- 12) 松野直徒, 岩本 整, 濱耕一郎ほか: APACHE-IIスコア20以上を示した汎発性腹膜炎術後症例に対するPMX-DHP併用急性血液浄化療法の有用性. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 5: 164-167, 2001
- 13) 清水健次, 小山 薫, 宮尾秀樹ほか: 原疾患の異なる汎発性腹膜炎に対する持続血液浄化療法. 麻酔 50: 422-424, 2001
- 14) 蜂須賀康己, 岩川和秀, 梶原伸介ほか: 特発性大腸穿孔症例の臨床的検討. 外科 64: 199-204, 2002
- 15) Weissmann G, Zurier RB, Hoffstein S: Leukocytic proteases and the immunologic release of lysosomal enzymes. Am J Pathol 68: 539-559, 1972
- 16) Janoff A, Zweifach BW: Production of inflammatory changes in the microcirculation by cationic proteins extracted from lysosomes. J Exp Med 120: 747-771, 1964
- 17) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之ほか: 好中球エラスターゼ阻害剤; ONO-5046・Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第III相二重盲検比較試験—. 臨医薬 14: 289-318, 1998
- 18) 遠藤重厚, 手羽敬祐, 稲田捷也ほか: 好中球エラスターゼ阻害剤; ONO-5046・Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第III相一般臨床試験—. 臨医薬 14: 319-347, 1998