

実験的細菌性腹膜炎および上腸間膜動脈結紮に
対する Heparin の効果について
(特に Heparin の腹腔内投与および静脈内投与の
意義について)

東京女子医科大学 外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

小 島 幸 次 朗
コジマ ヨウジロウ

(受付 昭和56年1月8日)

**The Effect of Heparin on Experimental Bacterial Peritonitis and Superior
Mesenteric Artery Occlusion, Especially the Significance of
Intraperitoneal and Intravenous Heparin Injection**

Kojiro KOJIMA, M.D.

Department of General Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

This study was carried out to elucidate the effect of heparin treatment on experimental peritonitis and superior mesenteric artery occlusion.

The purpose of this study was to find out whether an intraperitoneal heparin injection produces a decrease of intraperitoneal and arterial bacteria or not, and in addition, a possibility of Reticuloendothelial System acceleration by intravenous heparin injection.

Materials and Methods

Thirty adult mongrel dogs weighing 10~11 kg were anesthetized with pentobarbital sodium salt (30 mg/kg Body wt.).

The experiment was studied dividing into 6 groups.

6 groups:

A Group: Intraperitoneal injection of live *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

B group: A plus heparinization.

C group: Superior mesenteric artery occlusion and intraperitoneal injection of live *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*.

D group: C plus heparinization.

E group: Superior mesenteric artery occlusion only.

F group: E plus heparinization.

In group B, D, and F, heparin was injected intraperitoneally and intravenously with 50 units/kg.

The experiment was concluded as follows.

1. Mean survival time in heparinized groups was more prolonged for hours than that of control groups except for C and D groups.
2. In heparinized groups, hemodynamic state were improved.
3. In heparinized groups, serum sugar was normal through this experiment. Increase of lactate and Base Excess of control groups were lower than those of heparinized groups.
4. In heparinized groups, delay of Limulus lysate test was obtained comparing with control groups.
5. No significant difference was gained as to intraperitoneal bacterial numbers between heparinized and control groups.
6. Fibrin formation in ascites was not observed in heparinized groups.

Thus, intraperitoneal and intravenous administration of heparin proved to be effective against experimental bacterial peritonitis and superior mesenteric artery occlusion.

目 次

I. 緒言

II. 実験内容

1. 実験目的

2. 実験方法および材料

- 1) 実験動物および麻酔
- 2) 使用菌株と浮遊液作成方法
- 3) 腹膜炎作成と上腸間膜動脈結紮作成方法
- 4) heparin の投与方法
- 5) 実験群の内容
- 6) 採血時間
- 7) 検査項目および測定方法
 - ① 生存時間
 - ② 動脈圧, 脈拍, 中心静脈圧
 - ③ 血糖, 血中乳酸, Base Excess
 - ④ 腹水中白血球および総蛋白
 - ⑤ 動脈血中細菌数の測定
 - ⑥ 腹水中細菌数の測定および腹水中フィブリン析出量
 - ⑦ 血中 Endotoxin 検出
 - ⑧ 統計学的解析

III. 実験結果

1. *In vitro* での *E. coli*, *P. aeruginosa* への heparin の直接作用について
2. *In vivo* での実験結果
 - ① 生存時間
 - ② 平均動脈圧, 脈拍, 中心静脈圧
 - ③ 血糖, 血中乳酸, Base Excess
 - ④ 腹水中白血球数および総蛋白

⑤ 動脈血中細菌数測定

⑥ 腹水中細菌数測定, 腹水中フィブリン析出量

⑦ 血中 Endotoxin の検出

3. 小括

IV. 大腸穿孔と急性腸間膜血管閉塞症の臨床成績

V. 考按

1. Septic Shock と Endotoxin Shock

2. Endotoxin による DIC での heparin の効果

3. 細菌性腹膜炎および上腸間膜動脈結紮での細菌吸収経路

4. 腹膜炎における heparin の効果

① heparin の Fibrinolytic activity による腹腔内 Bacterial clearance の増加作用 (heparin の腹腔内投与)

② heparin の細網内皮系機能の賦活作用について (heparin の静脈内投与)

5. 上腸間膜動脈結紮における heparin の効果

IV. 結語

文献

I 緒 言

下部消化管穿孔性腹膜炎は発症早期から細菌性ショックあるいは Endotoxin shock 等の難治性ショックに陥りやすく, その原因として特に Gram (-) 菌の細胞壁成分である Lipopoly saccharide (リポ多糖体) の Endotoxin による Shock が問題視され, 現在でも不幸な転帰をとることが多い¹⁾²⁾. 近年外科で遭遇する細菌性ショックや Endotoxin shock は, 急性汎発性腹膜炎, 化膿性

胆管炎、腹腔内膿瘍、急性腸間膜血管閉塞症、イレウス、末期癌、肝不全等に伴うものが大部分であるが、特に急性汎発性腹膜炎の原因の中でも、大腸穿孔や急性腸間膜血管閉塞症によるものは、上記の中でも死亡率が依然として高く、最近の報告⁹⁾¹⁰⁾でも大腸穿孔については、29.7%~57%であり、また急性腸間膜血管閉塞症については、さんたんたる成績であり、両者とも決して満足する成績ではない。両疾患とも病原微生物の立場と宿主側感染防禦反応の両者の立場からみると、まず病原微生物の面では、化学療法の進歩で時代と共に種々の変貌がみられ、Opportunistic infectionの原因は、1950年後半より細菌感染症ではグラム陰性桿菌類で、その半ばは、*P. aeruginosa* が占め、その他に *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* 等が日常みられ⁶⁾、そのグラム陰性菌の菌体を構成するものは、Lipopolysaccharide と少量の蛋白の OEP (Original Endotoxin Protein) の複合体であり、これを Pfeiffer がはじめて Endotoxin (細菌内毒素) と命名したと言われ⁷⁾、また血中 Endotoxin の検出方法である Limulus test が 1964 年 Levin et Bang⁸⁾ によつて発表され Endotoxin shock の大きな原動力となつた。この Endotoxin が明らかになつた現在まだ血中 Endotoxin を直接 Detoxify する治療方法はなく、活性炭による吸着⁹⁾や Total Body Washout¹⁰⁾、Indomethacin¹¹⁾ の作用等が注目される場所である。次に宿主側感染防禦反応からみると、いわゆる細網内皮系の予備力の如何んによつて初期の Hyperdynamic State, 続く Hypodynamic State, Multiple Organ Failure となる経過時間は左右され、特にこの Septic Shock の病態は免疫現象が深く関与するのが特徴であるが、また Endotoxin の抗体にはその毒性を中和する力はない。Endotoxin が細網内皮系で処理されるとすれば、当然その細網内皮賦活物質が注目されるわけだが、現在臨床面では、ATP-MgCl₂¹²⁾、Heparin¹³⁾、Oponin¹⁴⁾、FFP (新鮮凍結血漿)¹⁵⁾ および新鮮血、静注用 γ -グロブリン製剤等がいまままでに報告され、それぞれの効果をあげている。

特に heparin に関し、DIC や循環動態の改善を目的とした使用だけではなく、heparin を腹腔内と静脈内投与により、腹腔内では Fibrinolytic Action により細菌増殖を Fibrin 内で抑え、そしてむしろ Fibrinolytic activity により細菌拡散をおこさせ、Bacterial clearance を上昇させ、また静脈内投与により細網内皮系の機能を賦活化し、細菌や Endotoxin に対する貪食作用を増強し、Endotoxin shock を防禦する可能性に注目し、われわれは、大腸穿孔による腹膜炎と急性腸間膜血管閉塞症の実験モデルを作成し、heparin の効果に関する種々の検索を行つた。

II 実験内容

1. 実験目的

細菌性腹膜炎および上腸間膜動脈結紮における heparin の腹腔内投与によつて Fibrinolytic action から細菌の拡散および細菌増殖を抑制し、静脈内投与により細網内皮系を賦活し細菌および Endotoxin に対し貪食および解毒作用を促し、hyperdynamic state から hypodynamic state そして Multiple organ failure への移行を阻止することを目的とし、その効果について生存時間、循環動態、血糖、血中乳酸、腹水中および動脈血中細菌数、血中 Endotoxin の検出等を検索した。

2. 実験方法および材料

1) 実験動物および麻酔

体重 10kg から 11kg の雑種成犬 30 頭を使用し実験犬は約 1 週間から 10 日間犬舎で飼育し、病的状態の犬や栄養状態の悪い犬は除外した。麻酔は Pentobarbital Sodium 30mg/kg を静脈内に投与し、カフ付きカニューレの気管内挿管下に、Respirator (ACOMA, R-300) によつて Room air で調節呼吸を行い、1 回換気量は 20ml/kg で 20回/min とし、実験中の体動時には、少量の Pentobarbital sodium を追加した。

2) 使用菌株と浮遊液作成方法

細菌性腹膜炎の作成に使用した浮遊液は、健康雑種成犬糞便より分離培養した大腸菌と M-77 人臨床分離株の緑膿菌を各々普通寒天斜面培地に純培養して 5℃ に保存し、これらを実験用大腸菌株

および緑膿菌株とした。また菌濃度については、平板培養法で菌数、光電比色計 (Erma. Model AE-11) で吸光度を測定し、菌数、吸光度の検量線を作成した。実験菌株を実験前日に普通寒天斜面培地に植え替え、37°C18時間培養し、生理食塩水菌浮遊液とし、光電比色計および検量線を用いて大腸菌および緑膿菌濃度0.2mg/mlの生菌浮遊液を作成した。

3) 腹膜炎作成と上腸間膜動脈結紮方法。

腹部を剃毛し、皮膚はヒビテンGアルコールにて消毒し、約10cmの腹部正中切開を加え止血を十分にし、E. coli, P. aeruginosa, 各々40mgの生菌浮遊液200ml注入、更に他のグループは、E. Coli, P. aeruginosa, 各々20mgの生菌浮遊液100ml注入、同時に上腸間膜動脈結紮を施行したが、結紮方法は、上腸間膜動脈の根部の周囲の腸間膜根部リンパ節をおとして上腸間膜動脈を剝離し、サテンスキーにて約2時間遮断し、次いで各々全てに腹膜灌流用多孔式シリコンカテーテルをダグラス窩まで挿入し、腹壁切開部は密に縫合閉鎖し、上腸間膜動脈結紮群は、全て2時間後再開腹して遮断解除を行い、再開腹した。腹腔内カテーテルは、クレンメシ腹水の採取はこのカテーテルによつた。

なお E. Coli, P. aeruginosa, の生菌浮遊液を同時に注入したのは、臨床にみられるグラム陰性桿菌の汎発性腹膜炎で分離培養される菌は、頻度的に両者が最も高く、2種類以上の混合感染の形であり、また両者の生菌浮遊液腹腔注入と同時に上腸間膜動脈結紮を施行したグループは、腸管穿孔を伴つた急性腸間膜血管閉塞症に似た重篤な実験モデルを作成できるからである。

4) heparin の投与方法

heparin の半減期は75分であるが、heparin の静脈内投与は、生菌浮遊液の腹腔内注入および上腸間膜動脈結紮の30分前、heparin の腹腔内投与については、生菌注入および上腸間膜動脈結紮と同時に heparin 各々50単位/kg を注入した。また Control 群は全てカテーテル凝固防止のための、heparin は全く使用しなかつた。

5) 実験群の内容

A群は E. coli, および P. aeruginosa, 各々40mgの生菌浮遊液200mlの腹腔内注入、B群はA群実験と heparin 投与、C群は E. coli, および P. aeruginosa, 各々20mgの生菌浮遊液100mlの腹腔内注入と上腸間膜動脈結紮、D群はC群実験と heparin 投与、E群は上腸間膜動脈結紮のみでF群はE群実験と heparin 投与を施行した。

6) 採血時間

採血は Vor のカテーテル挿入直後と次いで生菌浮遊液腹腔内投与と上腸間膜動脈結紮後、1時間、3時間、5時間、7時間、9時間、の6回行い、各々の検体の値を Vor, 1時間値, 3時間値, 5時間値, 7時間値, 9時間値とした。

7) 検査項目および測定方法

① 生存時間および血圧、脈拍数、中心静脈圧
右大腿動静脈より滅菌消毒したポリエチレンカテーテルを腹部大動脈および下大静脈まで挿入留置し、六方活栓を經由して各々 Straingauge 型 Transducer (M.P.U 0.5, 290型, 三栄測器) を用いて、Polygraph (Surgical monitor 125, 三栄測器) に接続し、実験犬の死亡するまで各々を測定した。

② 血中乳酸

血中乳酸は、紫外部法にて予め冷やした1規定の過塩素酸 1ml に全血 1ml を混和しながら加え、氷冷下1時間放置後遠心分離し、上澄のみ凍結する方法である。

③ 動脈血中細菌数および腹水中細菌数の測定
動脈血中細菌数の測定は、無菌的に大腿動脈より採取した血液0.2ml を、あらかじめ用意した1.8ml の滅菌生理食塩水で 10^1 , 10^2 , 10^3 …と倍数希釈しその各々を普通寒天培地で平板培養し、48時間後に生じたコロニーを数え、希釈倍数をかけて血液 1ml に含有される菌数とした。上腸間膜動脈結紮群についても同様にした。腹水中細菌数は、腹腔内にあらかじめ挿入したシリコンカテーテルより採取し、動脈血細菌数の測定と同様の方法で倍数希釈して個/ml で算出した。

④ 血中 Endotoxin の検出 (Limulus Test)

大腿静脈カテーテルより静脈血 5ml を heparin を加えて採取し、遠心分離器 (1,200G, 40秒) にて多血小板血漿を分離し、血漿 1ml にクロロホルム 0.25ml を加えて 1 時間攪拌して、更に遠心分離 (1,100G, 12分) し、再び 3 層の中間層から 0.1ml を採取し、カプトガニの血球抽出液 (プレゲル, 帝国臓器) の 0.1ml とアンプル内で混和し、37°C のふらん器内で約 2 時間静置して判定した。Endotoxin の有無の判定は、45°C の角度にアンプルを傾け、ゲル形成、流動性、粘度増大などの有無によつて次の 4 段階に分けて判定する。

(++) は固いゲルを形成し、アンプルを傾けてもゲルの形がくずれないで Endotoxin 過剰の状態
(+) はゲルを形成しているが、アンプルを傾けると塊りのまま動き、検液中にはほぼ Endotoxin $10^{-3} \mu\text{g/ml}$ の存在を示し、(±) は粗い顆粒状ゲルの形成および粘度の著るしい増大、(-) は液状のまま殆んど変化がない。麻酔導入直後採血分はマイナスコントロールとし、プラスコントロールとしては、E. Coli o111-B4 (Difco) を生理食塩水に溶解したもの 0.1ml を用いた。

⑤ 統計学的解析

実験結果の有意差については、 $p < 0.05$ をもつて有意差ありと判定した。

III 実験結果

1. In vitro での E. coli, P. aeruginosa への heparin の直接作用について

heparin が E. Coli, P. aeruginosa に対しての直接作用の有無について確かめるため、その各々の生菌浮遊液と heparin を加えた生菌浮遊液の普通寒天培地での平板培養で、コロニー数をみると、表 1 のように生菌浮遊液のみと、それに heparin を加えた群との間には、有意差は全くなく、両生菌に対し、heparin が全く直接作用のないことを In vitro で確証を得た (表 1)。

2. In vivo での実験結果

In vivo では 3 組の比較対照をし、6 群に分類した。A 群は E. coli 40mg と P. aeruginosa 40mg の生菌浮遊液 200ml を同時に腹腔内注入し、B 群は A 群実験と heparin 50 単位/kg を各々静脈内投

表 1 In vitro での E. coli, P. aeruginosa への Heparin の直接作用

生菌種類	菌 数 (コ/ml)		
E. Coli 浮遊液	1.2×10^{13}	3×10^{13}	5×10^{14}
E. Coli 浮遊液 + Heparin 500 単位	1.3×10^{13}	3.5×10^{13}	5×10^{14}
P. aeruginosa 浮遊液	2.1×10^{17}	1.21×10^{18}	1.68×10^{19}
P. aeruginosa 浮遊液 + Heparin 500 単位	2.15×10^{17}	1.19×10^{18}	1.79×10^{19}

与が菌注入 30 分前、腹腔内投与が菌の腹腔内注入と同時に投与し、C 群は E. coli, P. aeruginosa の各々 20mg の生菌浮遊液 100ml を腹腔内注入と同時に 2 時間の上腸間膜動脈結紮、D 群は C 群実験と heparin 50 単位/kg を B 群と同様に静脈内投与、腹腔内投与し、E 群は 2 時間の上腸間膜動脈結紮のみで、F 群は上腸間膜動脈結紮前 30 分に heparin 50 単位/kg を静脈内投与、また上腸間膜動脈結紮と同時に heparin 50 単位/kg を腹腔内投与した。

① 生存時間

実験犬の各群の生存時間を図 1 に示した。A, B 群 ($p < 0.01$) および E, F 群 ($p < 0.02$) で明らかに、両群間には有意差がみられ、heparin 群の方が 2 時間から 6 時間延長し、C, D 群では、ばらつきが大きく有意差はみられなかつた。

② 動脈圧, 脈拍, および中心静脈圧

循環動態についての時間的推移を図 2 に示すが、平均動脈圧は C, D, E, F 群が急激な血圧低下をきたしたが、両群間をみると Control 群が heparin 群より血圧低下は著明で、特に E, F 群においては、heparin 群では緩徐な血圧降下を示し、むしろ上腸間膜動脈結紮後 9 時間して血圧は上昇を示した。

平均脈拍数の低下についても全て heparin 群は緩徐でゆるやかな低下を示し、Control 群では、各群とも急な低下傾向を示していた。

平均静脈圧は、Control の C 群、E 群が急激な上昇を示し、heparin 群では 3 時間でむしろ低下して、その後は平均的な値で大きな変化はなく安定していた。

③ 血糖, Base Excess, 血中乳酸 (図 3)

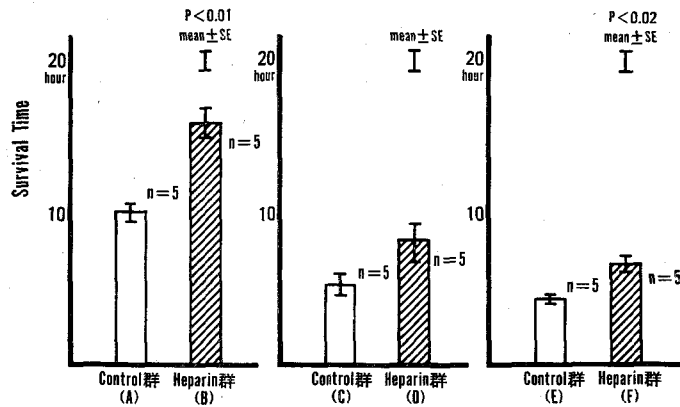


図1 Survival time

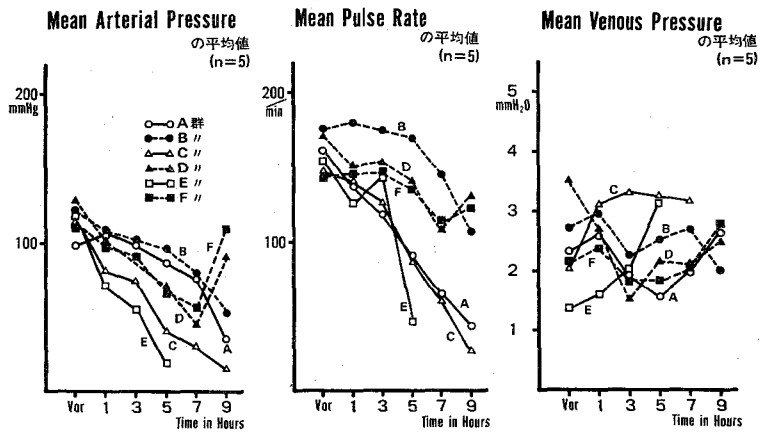


図2 循環動態の推移

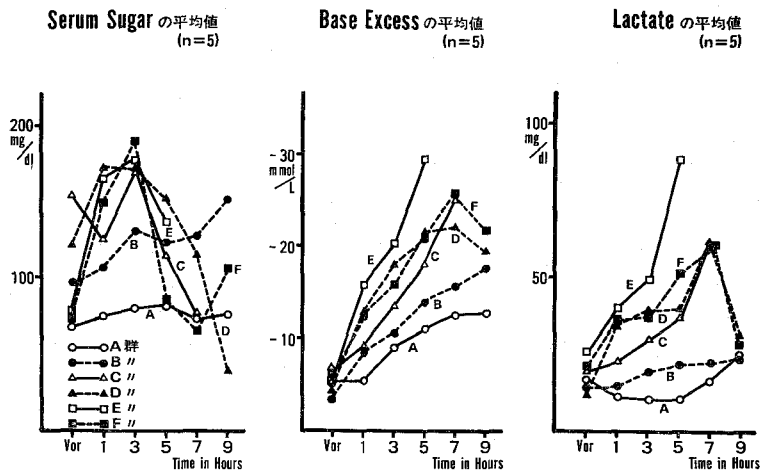


図3 血糖, Base excess, 血中乳酸の推移

血糖値は A, B 群では Heparin 群が経時的に高くしかも上昇傾向を示し, C, D 群では, Vor では Control 群が高かったが, 経時的に Heparin 群が高い値を示し, E, F 群では heparin 群が5時間値で急激な低下を示したが9時間値では再び上昇傾向を示した。

Base Excess と Lactate は大体相関関係にあつて, 上腸間膜動脈結紮群は全て A, B 群より高値を示し, EF 群を除いて Control 群より heparin 群の方がかえつて経時的に高値を示した。

④ 腹水中白血球数および総蛋白

腹水中の遊走白血球と総蛋白に関しては, 図4に示すが, 各グループとも明らかな有意差はなかつたが, 腹水中の総蛋白は経時的には, やや heparin 群が高値を示していた。

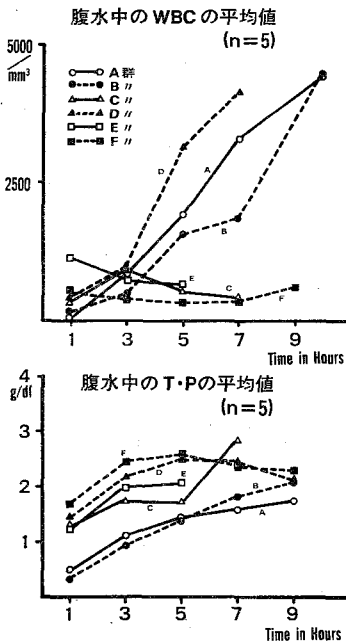


図4 腹水中の WBC と T-P の推移

⑤ 動脈血中細菌数

動脈血細菌数は A, B 群では $p < 0.1$ であり, 有意差はみられなかつたが, C, D 群では, E. Coli, P. aeruginosa を同定し, その結果, 有意差 ($p < 0.02$) をもつて対照群が減り, heparin 群が増加していた。E, F 群に関しては, 有意差はなく,

これは生菌注入をしていないので普通寒天培地に培養されたコロニーを数えて菌数とし, 同定はしなかつた。また各群に共通していることは, 腹膜炎および上腸間膜動脈結紮後1時間して, すでに血中に細菌がみられ, 次いで平均的な値をとりながら推移して, 9時間後も殆んどが変化がないというパターンである。また上腸間膜動脈結紮のみの E, F 群が最も動脈血中細菌数が多いが, これ

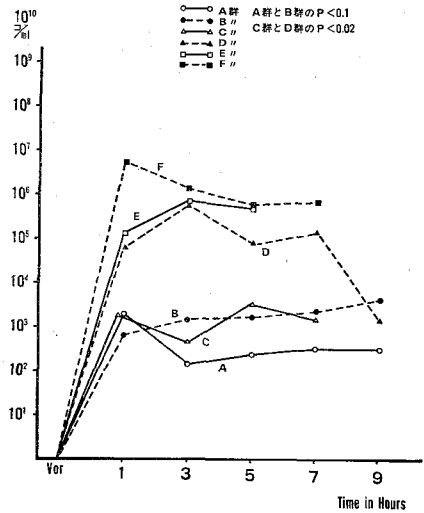


図5 動脈血細菌数平均値 (n=5)

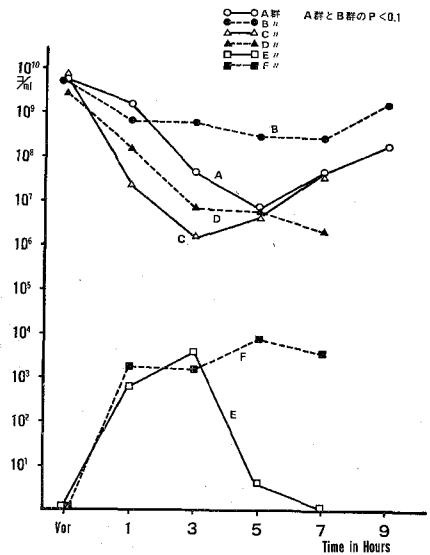


図6 腹水中細菌数平均値 (n=5)

は次の腹水細菌数の平均値からも E, F 群では腸管壁からの細菌の吸収と考えられた (図5).

⑥ 腹水中細菌数および腹水中 Fibrin 析出量
生菌浮遊液注入および上腸間膜動脈結紮後経時的に測定した腹水中細菌数は Control 群, heparin 群の間で, 有意差を見出すことは困難であるが, A, B, C, D 群では3時間から5時間で減少し, 7時間から9時間で増加する傾向を示し,

E, F 群では生菌注入群とは, 逆に1時間で上昇し, 3時間まで同値であり, E群ではその後低値, F群では高値を示していた (図6).

腹水中の Fibrin の析出量は, B, D 群の heparin 群では対照群に比べて, 容易に腹水が摂取でき, 死後の解剖でも全例腹水中には, Fibrin の析出はみられなかつた.

⑦ Endotoxin の検出 (Limulus Test)

表2 Limulus test (endotoxin detection reagent)

Group \ Time	Vor	1	3	5	7	9	16~18
A群1	-	-	-	±	+	+	
2	-	-	-	±	+	+	
3	-	-	+	+	+	+	
4	-	-	±	+	+	+	
5	-	±	±	±	+	+	
B群1	-	-	-	-	-	±	+
2	-	-	±	±	±	+	
3	-	-	±	±	±	+	
4	-	-	±	±	±	±	+
5	-	-	-	-	±	±	
C群1	-	-	+				
2	-	+	+	+			
3	-	±	+	+	+		
4	-	-	+	+	+		
5	-	-	-	±	±		
D群1	-	-	-	-	±		
2	-	±	-	-	-	-	
3	-	±	-	-			
4	-	-	-	±	+		
5	-	-	±	±	+		
E群1	-	±	+	+			
2	-	±	+	+			
3	-	±	+	+			
4	-	-	+	+			
5	-	±	+	+			
F群1	-	-	±	±	+	+	
2	-	±	±	+			
3	-	±	±	+	+		
4	-	+	±	+	+		
5	-	-	-	±	+		

麻酔導入直後採血 (Vor) をマイナスコントロールとした。A群では3時間から5時間で(+)となるのに対してB群では7~9時間して、ようやく(+)となり、また上腸間膜動脈結紮群では、特にA, B群より腸管壊死部から Endotoxin が速やかに血中に大量に移行することを示している。特にC群E群では、3時間で(+), おおよそ5時間で(++)となり、一方 heparin 群では、B群と同じく、特にD群では7時間経過して(+)が2例のみで、F群も5時間で(+)が3例みられただけであつた。また全ての heparin 群で、Endotoxin 過剰を示す固いゲル形成の(++)は、F群の一例のみにみられただけであつた(表2)。

3. 小括

heparin の腹腔内投与で Fibrinolytic activity が生じ、これにより Fibrin 内での細菌増殖の抑制、および細菌の拡散を生じ、Bacterial Clearance を増加させ、heparin の静脈内投与により、細網内皮系機能を賦活化し細菌や Endotoxin に対する貪食、解毒作用を増強することを目的とし、生存時間の延長、循環動態の改善、低血糖の阻止作用、Limulus test の陽性化の遅延作用、腹水中の Fibrin 析出の消失等の実験結果が得られたが、動脈血および腹水細菌数では期待した結果は得られなかつた。

IV 大腸穿孔と急性腸間膜血管閉塞症の臨床成績

強力な抗生剤の広範かつ大量療法、経中心静脈高カロリー輸液を中心とした栄養管理、GIK療法、また循環動態および呼吸系の各種の monitoring system による患者管理が行われるようになった現在でも、特に Shock の中で、細菌性 Shock や Endotoxin shock は治療方法の確立や、治療成績の向上がみられず、米国では年間約71,000のグラム陰性桿菌による Sepsis が発生し、そのうち18,000人が死亡しているという報告もある¹⁹⁾。

外科で遭遇する Endotoxemia は消化管穿孔による汎発性腹膜炎、腹腔内膿瘍、急性化膿性胆管炎、イレウス、急性腸間膜血管閉塞症、肝不全、

PTCD 時の Cholangiovenous reflux, 末期癌、熱傷、尿路感染等である。特に消化管穿孔でも上部消化管穿孔では、胃、十二指腸潰瘍が殆んどで、最近の報告では、手術死亡率は胃切除術が施行されるようになってからは、低くなり、三浦ら¹⁷⁾では胃潰瘍6.7%, 十二指腸瘍3.7%, 竹重ら¹⁸⁾では3.8%, 井手ら¹⁹⁾は4.3%, 外国文献でも殆んどが5%以下で、29.8%~57%の大腸穿孔死亡率に比べると良好な成績である。下部消化管穿孔のうちでも特に予後のわるい大腸穿孔、急性腸管膜血管閉塞症では、常に細菌性 shock や Endotoxin shock が背景にあり、小児や老人では、発症から手術までの時間が予後を左右し、重篤な疾患であるわりに、日常外科医が遭遇しているのである。

当教室でも上部はもちろん、下部消化管穿孔に対しても、人工腹腔の造設²⁰⁾²¹⁾、術中における約10,000mlの加温生理食塩水による腹腔内大量洗浄器を利用した腹腔内大量洗浄²²⁾、超音波による腹腔内洗浄等²³⁾²⁴⁾、手術方法に工夫を加え、また病室やICUにても簡単な手技で施行できる中心静脈カテーテル挿入の実施²⁵⁾、GIK療法²⁶⁾²⁷⁾など腹膜炎に対する治療方法に積極的に取り組んでいる。

当教室における1968年から1977年末までの10年間に198例の急性腹膜炎を経験したが、前半の5年間では78例中28例死亡(死亡率36%)後半の5年間では120例中8例死亡(死亡率7%)と著しく死亡率の低下を見ているが、穿孔部位による腹膜炎の死亡率は、他の施設と同様、上部消化管穿孔例に比し、大腸穿孔および急性腸間膜血管閉塞症等がひじょうに高い死亡率を示している。

当教室での1969年から1979年の10年間で22例の大腸穿孔例を経験し、死亡率は45%であり、死亡原因は Endotoxin shock が45%、その他は肺合併症、消化管出血、腎不全が各々18.1%であつた(表3)。

次いで1979年3月から1980年4月までの最近1年間にも6例の急性腸間膜血管閉塞症²⁸⁾があり、死亡率83%で死亡原因は、Endotoxin shock が40

表3 当教室における昭和44年より昭和54年までの大腸穿孔例
原因分類と死亡率

原疾患	症例数	平均年齢	性別		手術死亡率 (%)
			男	女	
I. 特発性大腸穿孔	8	68	4	4	4 (50%)
II. 続発性大腸穿孔	14	59	5	6	6 (42%)
1. 癌腫	4	61	1	1	1 (25%)
2. 潰瘍性大腸炎	2	55		2	1 (50%)
3. 急性大腸炎	2	65	2		1 (50%)
4. 大腸憩室炎	1	72		1	
5. 急性腸間膜血管閉塞症	2	73		1	2 (100%)
6. Behçet病	1	41	1		
7. Hirschsprung病	1	60	1		1 (100%)
8. その他	1	41		1	
合計	22	63	9	10	10 (45%)

死亡原因

	症例数 (%)
Endotoxin Shock	5 (45.0%)
肺合併症	2 (18.1%)
消化管出血	2 (18.1%)
腎合併症	2 (18.1%)
合計	11

%, その他脳塞栓, 心筋虚血, 胃痛による悪液質が各々20%であった(表4)。

消化管穿孔による腹膜炎患者の腹水中の細菌陽性率は下部消化管穿孔によるものほど高く, 穿孔から手術までの時間が長いほど高く, 柴田ら²⁹⁾によると下部消化管穿孔で90%, 上部消化管穿孔では27%の菌検出率で, 下部消化管では, グラム陽性菌は13%, グラム陰性菌は87%でそのうちわけは, *E. coli* 47%, *P. aeruginosa* 9%, 肺炎桿菌8%, 変形菌6%, *Enterobacter* 2%, *Citrobacter* および *Hafnia* が各々0.9%, その他のグラム陰性菌は27.1%であり, 玉熊³⁰⁾の報告では, 胃十二指腸穿孔では各々40%, 31.6%で大腸穿孔では100%検出されており, グラム陰性桿菌が93.5%であった。

V 考 按

1. Septic shock, と Endotoxin shock

さて Endotoxin shock とは, グラム陰性菌体

より抽出した Endotoxin=Lipopolysaccharide を動物に静注した際に生じる shock 症状に与えられた名称で, 臨床上の Septic shock とは病態が著るしく異なり, 全く関係のない循環動態を呈することが多い. 一方臨床において細菌による感染が, primary の原因となつて生じる shock 症状は従来から細菌性 shock (Septic or Bacterial shock) と呼ばれ, 他の shock と明らかに異つた clinical activity である. Limulus lysate test の普及で, この Septic shock 患者に Endotoxemia が確められ, 特に shock 研究者の興味を集めていることなどから, Endotoxin shock の名称が従来の Septic shock と同義語として広く用いられている³¹⁾. 玉熊ら³²⁾は従来から Septic shock の中で, 菌血症の確められたものを Bacteremic shock, Endotoxemia の確められたものを Endotoxin shockと呼んでいるが, これは動物での実験的 Endotoxic shock の Image がつきまとう臨床

表4 当教室の最近1年間における急性腸間膜血管閉塞症例

(S. 54. 3~S. 55. 4)

症例	年齢・性	生存期間	転帰
1	64・女	8カ月	死
2	18・女	生存中	生
3	78・女	13日	死
4	74・男	術中死亡	死
5	51・女	2.5カ月	死
6	62・女	4日	死

死亡率83%

術後合併症及び死亡原因

合併症	例数	死因
Shock	3(2)	症例1. 脳塞栓 2. 生存中 3. 心筋虚血 4. Endotoxin Shock 5. 胃癌(悪液質) 6. Endotoxin Shock
縫合不全	3(2)	
急性腎不全	3(2)	
心筋虚血	1(1)	
肺合併症	1(1)	
脳塞栓	1(1)	
消化管出血	2(1)	
Short Bowel Syndrome	1(0)	

()内は死亡例数

の Endotoxin shock とは例えグラム陰性菌感染症を共通母体としていても、同じ中心をもつ同一の大きさの円のように共通したものでないこと、血液中のグラム陰性の生菌が生体に及ぼす侵襲が、Endotoxin のそれと質的に異なることを Lillehei³³⁾ は明らかに区別している。

先に述べた臨床的 Septic shock と実験的 Endotoxin shock の病態の違いは、臨床的 Sepsis あるいは、Septic shock の大部分は、hyperdynamic state にあり、心拍出量が著しく増加し、全末梢抵抗が低下しているが、実験的 Endotoxin shock については、膨大な研究があるが、共通しているのは、急激な心拍出量および血圧の著しい低下と強い血管収縮であり、循環血液量は進行性に減少し、心拍出量は最初から下降し、全末梢抵抗は、代償的に上昇するが、やがて心拍出量の低下においつけず死にいたるといった経過をとるのが大部分である。

Endotoxin shock が臨床上的 Septic shock と全く違う反応を示す理由としては杉本³⁴⁾ は次の

3つをあげている。第1は、生菌を投与した場合には Endotoxin 以外の物質が菌体から出るため Endotoxin の作用を修飾する可能性があり、第2は動物による差であり、人間では Endotoxin の注射により hyperdynamic state ができるのではないかと、第3は Endotoxin そのものは、臨床上看られる Sepsis から Septic shock に際して大した作用をもっていないという可能性である。

このように Endotoxin 静注では臨床時の細菌性 shock や Septic shock との病態所見では一致しないことが判明し、臨床での shock により近いモデルを作るべく研究が続けられている。故に細菌性 shock は特に臨床では Endotoxin の他に hypovolemia, 抗原抗体反応, DIC, Endotoxin 以外の生菌体由来する Lethal factor が作用すると考えられ、少くとも細菌の感染を契機としての発生が多いことから、細菌そのものを静注したり、腹腔内投与のモデルが考えられ、Endotoxin モデルとの対比において追試が行われ、その結果が検討されているが、現在も定説はない。その点、生菌の腹腔内投与は、静脈内投与と筋肉内投与の中間の吸収速度であると言われ、結局は細菌性および Endotoxin の両者をかねあわせた Shock に近いモデルと思われ、更に著者は、グラム陰性桿菌の中でも shock 時高頻度に検出され、Endotoxin モデルでも多用されている E. Coli, P. aeruginosa の両者を重篤な混合感染の形で腹腔内投与を行い、また上腸間膜動脈結紮においても腸管穿孔を想定して、生菌と上腸間膜動脈結紮、またそうでない上腸間膜動脈結紮のみの実験モデルを作成したのである。

2. Endotoxin による DIC での heparin の効果

heparin は1960年前後では、Fibrinolysin と同様に腹膜癒着の防止に一時期用いられ、特に John³⁵⁾ は rats を用いて、Fibrinolysin と heparin の両者を3日間連続用いて癒着防止の効果を報告している。

また同時期に Endotoxin shock の実験が報告されその不可逆性 shock の病態の仮説が論じら

れ、その中で DIC 説³⁶⁾³⁷⁾が登場してくるのである。その後 Endotoxin には、血管内皮を損傷する作用³⁸⁾、組織損傷作用³⁹⁾、血小板に結合しこれを損傷する作用⁴⁰⁾があり、Endotoxin 注入により DIC が発生する機構は容易にうなずける。しかし DIC がこの shock に対しどのように関与するかについては、Attar ら⁴¹⁾は人間の shock の不可逆期では大きな役割を DIC は果たしていないとし、Lucas & Kitzmiller⁴²⁾も DIC は Endotoxin shock の不可逆性原因ではなく、Immunologic, Vascular, Metabolic, or Cellular process の副産物にすぎないとして未だに議論の多いところである。

Endotoxin が確に内因性および外因性凝固機序の trigger となつているのは確かであり、これを阻止する最も確実かつ強力な手段として、1960 年後半に heparin が注目されたのは、当然のことである。heparin はムコ多糖類硫酸エステルであり、強力な抗トロンビン作用や抗トロンボプラスチン作用があり、また血小板を増加、FDP を低下させるとも言われている。

Margaretten⁴³⁾や Horwitz⁴⁴⁾らはグラム陰性菌による Septic shock 実験で heparin の使用による死亡率の低下を報告し、Lillehei⁴⁵⁾や West ら⁴⁶⁾は septic shock に heparin を使用しても死亡率は低下しなかつたと報告している。

また小島⁴⁷⁾は雑種成犬にて E. coli Endotoxin を静脈内投与し、その際の heparin の効果を報告しているが、Control 群では血小板の減少、血漿フィブリノーゲン濃度の減少、プロトロンビン時間の延長がみられたが、heparin 群では血小板減少の回復は早く、血漿フィブリノーゲン濃度も Endotoxin 注入後 4 時間目で Control より高値を示し、プロトロンビン時間も短縮し、また組織検査で Control 群では、肝、腎、肺、小腸の血管内フィブリン沈着がみられたが、heparin 群ではみられず、生存率も Control 群より高いと報告している。

heparin は Endotoxin による DIC の発生や、DIC による組織損傷を阻止することは、確実に

あるが、最近ではトロンビン制御機構の阻止因子系だけでも Antithrombin III (At-III), α_2 -macroglobulin, α_2 -plasmin inhibitor, α_1 -antitrypsin, CI Inhibitor などが、関与するが、特に AT-III の抗トロンビン作用は液相(流血中)より固相(血管壁)でより強く、DIC に際しては AT-III の消費的減少のみならず、血管内皮障害に伴う AT-III の機能不全も考える必要がある。一方治療的にみれば heparin 作用の発現には、AT-III は不可欠であり、また過量の heparin 投与はむしろ AT-III を抑制する。従つて AT-III が 15mg/dl 以下の時には、90% の AT-III を含む新鮮凍結血漿を投与すれば、heparin の効果は確実に期待できるのである。

また最近では、Endotoxin による DIC での heparin の効果とは逆に、Bredenberg ら⁴⁸⁾は、実験的に Endotoxin shock で血小板が Endotoxin に対しての肺高血圧反応に重要な役割を演じており、血小板が直接的に Pulmonary capillary bed の機械的閉塞や 2 次的 vasoactive substance の遊離により肺高血圧をおこし、羊の Antiplatelet serum を筋注して、血小板 12,000 以下の血小板減少症の犬では Left arterial pressure と Pulmonary artery wedge は低下し、Pulmonary vascular-resistance も低下して、効果があると報告している。

3. 細菌性腹膜炎および上腸間膜動脈結紮での細菌吸収経路

われわれの施行した生菌浮遊液注入による腹膜炎作成に関する実験報告は、数知れないが、その中で小牧ら⁴⁹⁾は腹腔内よりの細菌吸収経路について調べ、E. coli 026, 5ml/kg を犬の腹腔内 Morrison 窩に投与し、菌投与後の胸管リンパ、門脈、大腿動脈における菌出現状態を測定すると、胸管リンパへの菌出現は、血圧変動とよく一致し、血圧低下の強いものほど、リンパ中菌数は低値を示す。一方血中細菌数は血圧変動とは無関係で門脈血中細菌の 95~98% は肝内、その他にて捕捉され、かつリンパ中細菌数は血中細菌数に影響を与えないことから、大腿動脈血中細菌の大半は非門脈性腹膜路より直接吸収されたものと結論している。

またわれわれの上腸間膜動脈結紮と生菌注入や上腸間膜動脈結紮のみでの大腿動脈血や腹水中の細菌数に関する報告はなく、われわれの Data から上腸間膜動脈結紮では、遮断解除とは関係なく、細菌は腹水中には漏出せず、壊死腸管に陥った腸管内の生菌体や Endotoxin が、壊死腸管を通じて吸収、循環するため、動脈血中細菌数が1時間値から上昇し、それ以後は変化せず約 $10^5 \sim 10^6$ 個/ml みられ、血中 Endotoxin も同様1時間から3時間で(+)も検出されている。

4. 腹膜炎における heparin の効果

① heparin の fibrinolytic activity による Bacterial clearance の増加作用 (heparin の腹腔内投与)

腹膜炎の癒着防止や DIC に対する治療薬ではなく腹膜炎そのものに対する治療薬として heparin がはじめて用いられた報告は1947年 Kay ら⁵⁰⁾によるもので、犬で腹膜炎をおこしてから12時間して heparin 2,000単位を全身投与したが、その効果は殆んど得られなかつた。次いで1952年 Zinser と Pryde⁵¹⁾は腹腔で細菌の拡散を heparin が増強し、これが Bacterial Clearance を増加させていることを証明し、更に腹膜表面に細菌がさらされるのを Fibrin の浸出液が局限化させていることを証明したのである。更に近年 Buckman ら⁵²⁾がもし heparin が投与されれば crush injury 後の rat の腹膜の fibrinolytic Activity は回復することを報告しているのである。

そしてわれわれの実験の引き金となつた実験的腹膜炎における heparin の効果については次の項目も入るが、Key Point が2つあり、その第1はまず Toni Hau ら⁵³⁾が行つたことで、彼等は24匹の雑種成犬を用い、Peritonitis は Rasato と同方法によつて Terminal ileum 10cm のところで一層縫合で閉じた遊離腸管をつくつて最後にその栄養血管を結紮し、24時間放置し、その後検索すると、Ischemic loop が原因となつて fibrinopurulent peritonitis を生じ、腹水細菌培養では、B. fragilis, E. coli, Streptococcus, D. diptheroid, Bacteria clostridia, であつた。実験1では、壊死腸管は24

時間後切除された。Control 群での生存は8匹のうち1匹のみが生存し、heparin 100単位/kg 腹腔内投与をしたグループの8匹のうち6匹が生存(14日間)し、皮下注を受けた8匹のうち7匹が生存(14日間)し、Autopsy では Peritonitis や腹腔内膿瘍は全くみられなかつた。

実験2では、壊死腸管はそのまま、Control 群は12匹のうち2匹のみの生存で heparin 50 単位/kg の皮下注のグループでは12匹のうち8匹が生存(14日間)し、特に全て生存した犬は Mesenterium と小腸、大網によつて被膜限局化された腸間膜膿瘍をつくり、特に heparin 群では膿瘍は小さく、peritoneal sepsis はみられなかつた。

また同様に Hau ら⁵⁴⁾は実験的腹膜炎での腹膜の fibrinolytic Activity について報告している。Hau らは2つの報告の中で実際に腹膜炎での heparin の作用は明らかでないとしながらも、抗凝固剤として fibrin の沈着を防ぎ、それによつて腹腔からの非食食的吸収や食食による細菌破壊をしやすい形にし、その結果菌の増殖を防ぎ、むしろ Bacterial clearance を促進させているのであるとしている。これに加え、血管系での凝固の防禦や補体系への相互作用や Peritoneal sepsis における腎不全への効果もあわせて述べている。

この点に関し著者らの実験では生存時間は有意差をもつて heparin 群では延命したが、heparin を腹腔内投与したにも拘らず腹水中細菌数では Control 群、heparin 群では有意差は見い出せなかつたが、動脈血細菌数では、むしろ Zinser, Pryde らと同様に細菌の拡散傾向のみで彼等が拡散によつて得られた Bacterial Clearance の増強は得られず、むしろ有意差をもつて heparin 群が増加していた。

また J.P. O'Leary ら⁵⁵⁾も heparin の Minidose で rats における腹膜炎での効果を Hau や Simmons と同様に近年報告している。

② heparin の細網内皮系機能の賦活作用について (heparin の静脈内投与)

著者らの第2の Key Point は、第1と異な

り、腹膜炎における heparin の効果を細網内皮系への賦活剤として求めることである¹³⁾。著者らはこの作用については heparin を静脈内投与して、細網内皮系機能を賦活し、Bacterial Clearance の増強を見ようとしたのであるが、前述したように有意差は得られなかつた。この作用についての報告は、Saba ら¹³⁾の実験であるが、彼等は、normal rat と開腹と小腸の Manipulation の処置をした rat を用いて heparin の全身投与し、細網内皮系によつて貪食される I^{131} -Colloid を用い Blood Borne 微粒子の組織分布と vascular clearance について調べ、特に肝の細網内皮系機能は Blood Borne 微粒子の分布に影響する全身的 heparin 投与の量や方法によつて影響されることを証明した。特に受傷後に続く細網内皮系機能の低下は一時的なものであるという証明が近年外傷後の細網内皮系機能状態について報告された。これに加えて外傷に続く肝の細網内皮系機能低下は、Blood Borne 微粒子が肺に局限して増加することと関係しているのである。細網内皮系による循環微粒子を規則的に貪食する要素は、すでに証明されている寒冷凝集グロブリンと同一である Opsonic- α_2 -surface binding glycoprotein と呼ばれる特異な血漿蛋白である Opsonin によつて左右されるのである。Kupffer 細胞の貪食能に関する血清の opsonic activity の特異性は (Invitro の生物学的分析でテストされているが) polyanionic な mucopolysaccharide である heparin に依存性があるとしている。故に Opsonic activity の欠除している invitro のテストのもとでは、heparin は肝の細網内皮系の貪食能に抑制的に働くのである。

一方平沢等は rat を Heparinization (1mg/kg) しておいて軽い侵襲を与えた場合、対照 Rat より有意の差で細胞内皮系の貪食作用が保たれることを実験的に観察している。更にこの結果より彼等は、原因不明の熱発患者や opportunistic infection に罹患している患者に heparin 1mg/kg/day を2回に分け、皮下注ないしは筋注し、大多数の例で解熱と共に細網内皮系の貪食作用の回復

に成功している⁵⁶⁾⁵⁷⁾。また彼等は最近、細網内皮系機能の抑制こそが Multiple Organ Failure の大きな原因の1つとしてとらえ、急性腎不全もその一分症にすぎず、この際も heparin 1mg/kg/day を2回に分け筋注あるいは皮下注している⁵⁸⁾。著者らも先に述べた急性腸間膜血管閉塞症の6例のうち3例に heparin 0.5mg/kg (50単位/kg) を投与している。

平沢等の細網内皮系機能の抑制こそが、多臓器障害の発生の原因の1つであるということから、腹膜炎および上腸間膜動脈閉塞から、Multiple Organ Failure にいたる移行過程を図7のようにまとめることができると思う(図7)。

5. 上腸間膜動脈結紮における heparin の効果

上腸間膜動脈結紮における heparin の効果の文献はないが、Peter ら⁵⁹⁾が1971年 Rabbit を用いて上腸間膜動脈結紮に対する Endotoxin の Titer を check し、非吸収性の抗生剤を腸管内に注入した上腸間膜動脈結紮群では Endotoxemia はみられず、Endotoxin shock や死亡を防ぎ得ると報告している。

また林ら⁶⁰⁾は、犬の上腸間膜動脈結紮解除後の小腸壁の熱クリアランス値を調べ、遮断時間が短いほど閉塞解除後の熱クリアランス値の回復が早く、完全であると述べている。

著者らの実験では、上腸間膜動脈結紮群では、A, B 群より経時的には上腸間膜動脈結紮後1時間、遮断解除後1時間で低血糖、代謝性 Acidosis、高乳酸血症、腹水中の総蛋白の高値がみられ、また上腸間膜動脈結紮後1時間で Hypovolemia となり、遮断解除後1時間で中心静脈圧の上昇がみられた。上腸間膜動脈結紮に関する Control と heparin 群の比較では腹水細菌数では有意差はないが、動脈血中細菌数では、C, D 群のみ $p < 0.02$ をもつて heparin 群が増加し、平均血圧では明らかに heparin 群が経時的に高値を示し、脈拍も Control では5時間(遮断解除後3時間)で徐脈傾向であり、循環動態では、heparin 群が安定していた。血糖は heparin 群が高く、血中乳酸は

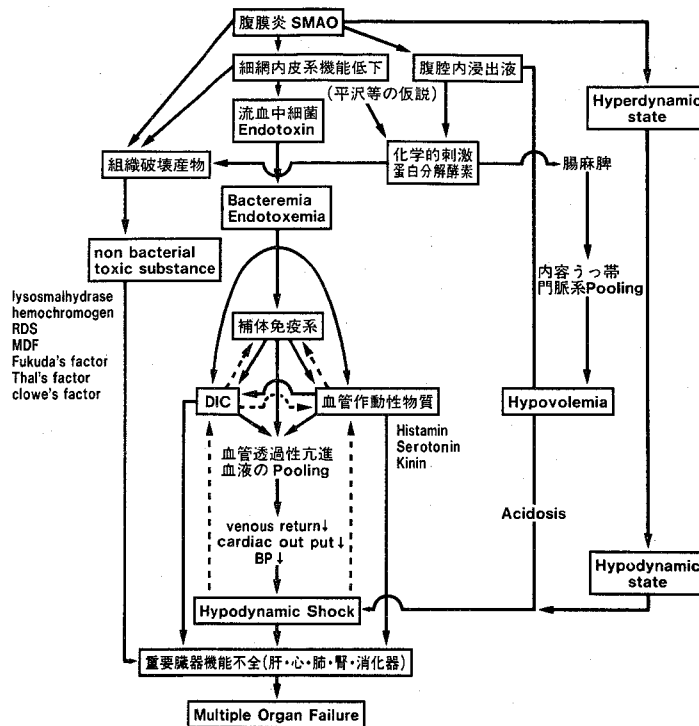


図7 腹膜炎, SMAO から multiple organ failure に移行するまでの過程 [文献58), 61) より引用]

E群が最高値で、C群はD、F群より低い傾向を示していた。heparin群では腹水中の総蛋白が各時間とも高値を示していた。

表2の如く血中 Endotoxin に関しては、明らかな差があり、Control群のC群では上腸間膜動脈結紮後1時間で(+)、遮断解除後1時間では殆んど(+)~(++)であり、それに比べて heparin群では遮断解除後3時間から5時間でようやく(+)で特に固いゲル形成の(++)はF群の1例のみであった。これは Endotoxin が細網内皮系で静毒されたためなのか、あるいは何らかの機序で detoxify されたのか疑問であるが、Endotoxemiaの明らかな遅延化傾向がみられた。過剰の Endotoxemia は全く heparin群では、みられなかったことは注目すべき事であろう。

また上腸間膜動脈結紮群でも腹水 Fibrin の析出は殆んどみられなかった。

VI 結 語

雑種成犬30頭を用い、E. Coli, P. aeruginosa の生菌浮遊液を使用し、大腸穿孔による腹膜炎と腹膜炎を伴う急性腸間膜血管閉塞症に似た実験モデルを作成し、これに対して heparin の腹腔内投与および静脈内投与を試み、死亡にいたるまで、経時的に生存時間、循環動態、血糖、Base Excess、腹水中白血球数および総蛋白、腹水および動脈血中細菌数、血中 Endotoxin について比較検討し、また当教室における臨床成績もあわせて検討し、次の結果を得た。

- 1) 生存時間は生菌浮遊液腹腔内注入群 ($p < 0.01$) および上腸間膜動脈結紮群 ($p < 0.02$) で明らかに Control と heparin 群とで有意差がみられ、heparin 群が2時間から6時間延命した。
- 2) 循環動態では、平均動脈圧では heparin 群がどのグループでも経時的に高値であり、9時間

値でも血圧低下は少く、平均脈拍数についても control に比べて heparin 群では徐脈傾向はゆるやかであった。平均静脈圧は、3時間値で上腸間膜動脈結紮と生菌浮遊液腹腔内注入群の両者をあわせておこなった Control 群と上腸間膜動脈結紮のみの Control 群が急激な上昇を示し、heparin 群では3時間でむしろ低下し、その後は平均的に変化なく安定していた。

3) 血糖は生菌浮遊液注入群で heparin 群は中々低血糖になりやすく、9時間値で上昇傾向を示したが、上腸間膜動脈結紮処置群の各々は早期から低血糖値を示した。

Base Excess と血中乳酸は大体相関関係を保ちながら上腸間膜動脈結紮のみの群を除いて Control 群より heparin 群が経時に高値を示していた。

4) 腹水中の遊走白血球数と総蛋白に関しては各々のグループとも有意差はなかつた。

5) 動脈血中細菌数は、生菌浮遊液注入群では $p < 0.1$ で有意差はなく生菌注入と上腸間膜動脈結紮の両者を施行した群では $p < 0.02$ をもって対照群が減少し、heparin 群は増加した。これは、heparin の拡散作用と思われた。上腸間膜動脈結紮のみのグループは有意差はなかつた。

6) 腹水中細菌数は全てのグループで有意差はなく、heparin 群での減少は得られず、むしろ heparin による細菌の拡散作用が著明であった。

7) heparin 群では Autopsy および腹水採取において、腹水中に明らかな Fibrin 塊の認められるような Fibrin 析出はなかつた。

8) 血中 Endotoxin は明らかに heparin 群で阻止および解毒され、5時間から7時間値でようやく (+) で Limulus test 陽性化の遅延傾向がみられ、また Endotoxin 過剰を示す固いゲル形成の (++) は上腸間膜動脈結紮のみの heparin 群の1例のみで注目すべき点であった。

9) 臨床的には当教室における22例の大腸穿孔例での死亡率は45%で6例の急性腸性膜血管閉塞症例の死亡率は83%で死因の第1位は両者とも Endotoxin shock であった。

以上の結果より適量の heparin 投与は実験的細菌性腹膜炎および上腸間膜動脈結紮に対し有効であるとの結論を得た。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師織畑秀夫教授に深甚なる謝意を捧げると共に種々の御教示と御援助をいただいた太田八重子教授、倉光秀磨助教授、中央検査室微生物部、長田富香助教授、中央検査室生化学部、荒木仁子助教授に心から感謝の意を表します。また実験に際して御助言、御協力下さった神崎、宮崎、高橋、山本、鹿児島、星野先生始め教職員各位に感謝いたします。

(尚本論文の要旨は、第8回日本救急医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 早坂 滉・他：細菌性 Shock 外科治療 36 (2) 197~203 (1977)
- 2) Cavanagh, D. et al.: Septic shock of endotoxin type. Am J Obst & Gynec 102 13 (1968)
- 3) John P. Welch, M.D. et al.: Perforative carcinoma of colon and rectum. Ann Surg 180(5) 734~740 (1974)
- 4) Melvin P. Weinstein, M.D. et al.: Spontaneous bacterial peritonitis. The Am J Medicine 64 592~598 (1978)
- 5) 小暮公孝・他：大腸穿孔の臨床. 外科 40 (8) 731~739 (1978)
- 6) 螺良英郎・他：Opportunistic infection. 最新医学 34 (7) 1417~1421 (1979)
- 7) 玉熊正悦・他：Septic shock と endotoxin. 最新医学 34 (7) 1412~1416 (1979)
- 8) Levin, J. and Bang F.B.: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. Bull Johns Hopkins Hosp 115 265 196 (1964)
- 9) 三条健昌・他：新たに開発した人工肝補助システムの Endotoxin 除去能の研究. 第77回日外総会 東京 1977. 3
- 10) Nakayama, Y. et al.: Total body washout for the treatment of endotoxin shock. Arch Surg 111 783~786 (1976)
- 11) Fine, J.: Personal communication.
- 12) 平沢博之・他：ATP-MgCl₂および glucose 投与による Sepsis の治療. 日外会誌 80 (2) (1979)
- 13) Saba, S.M. and T.G. Antikatzides: Heparin induced alterations in clearance and distribution of blood-borne microparticles follow-

- ing operative trauma. *Ann Surg* **189** 426~432 (1979)
- 14) **Scovill, W.A., S.J. Annest, T.M. Saba, et al.:** Cardiovascular hemodynamics after opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein therapy in injured patients. *Surgery* **86** 284~293 (1979)
 - 15) **Alexander, J.W.:** Emerging concepts in the control of surgical infections. *Surgery* **75** 934~946 (1974)
 - 16) **Wolff, S.M. and J.V. Bennett:** "Gram negative rod bacteremia" *N Engl J Med* **291**(14) 733 (1974)
 - 17) 三浦敏夫・他：胃十二指腸潰瘍穿孔の手術成績. 外科 **38** (1) 33~38 (1976)
 - 18) 竹重元寛・他：胃十二指腸潰瘍穿孔の統計的観察. 外科 **38** (3) 1558~1562 (1976)
 - 19) 井出裕雄・他：胃十二指腸潰瘍穿孔の臨床的考察. 外科 **39** (2) 146~150 (1977) (2)
 - 20) 織畑秀夫・他：急性腹膜炎の治療—抗生物質による修飾—外科 **35** (4) 378~384 (1973)
 - 21) 鈴木 忠：汎発性腹膜炎に対する人工腹腔の適応. 特に持続的腹腔内洗浄の検討. 東女医大誌 **44** (1) 68~100 (1974)
 - 22) 木村恒人・他：汎発性腹膜炎手術時における腹腔内大量洗浄法. 救急医学 **2** (7) 807~813 (1978)
 - 23) 平林 武：汎発性腹膜炎に対する超音波洗浄の実験的研究. 東女医大誌 **48** (4) 369~379 (1978)
 - 24) 岡崎武臣・他：急性汎発性腹膜炎の外科治療—とくに腹腔内超音波洗浄法について—臨外 **33** (7) 997~1001 (1978)
 - 25) 小島幸次朗・他：中心静脈カテーテルの挿入手技に関する合併症. 東女医大誌 **48** (8) 657~661 (1978)
 - 26) 酒井清太郎：急性汎発性腹膜炎の病態生理に関する研究 (特に病態生理とGIK療法について). 久留米医学会雑誌 **40** (10) 1093~1109 (1977)
 - 27) **G.H.A. Clowes, J.R., M.D. et al.:** Energy metabolism in sepsis. *Ann Surg* **179**(5) 684~696 (1974)
 - 28) 小島幸次朗・他：急性腸間膜血管閉塞症の6例. 第16回日本消化器外科学会総会 京都 (1980)
 - 29) 柴田清人・他：外科領域のグラム陰性桿菌感染症. 外科 **36** (13) 1421~1428 (1974)
 - 30) 玉熊正悦：穿孔性腹膜炎の化学療法. 外科 **40** (7) 689~694 (1978)
 - 31) 玉熊正悦・他：エンドトキシンショック. 外科治療 **31** (4) 412~421 (1974)
 - 32) 玉熊正悦・他：エンドトキシンショックの予防とその対策. 外科治療 **40** (1) 57~61 (1979)
 - 33) **Lillehei, R.C. and R.H. Dietzman:** Principle of surgery edited by Schwarz, S., McGraw Hill Book Co., (1974) p 133
 - 34) 杉本 侃・他：Shock 治療—最近の進歩について. 外科治療 **43** (1) 392~396 (1980)
 - 35) **John J Knightly, M.D., et al.:** The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesion. *Surgery* **52**(1) 250~258 (1962) July
 - 36) **Mckay, D.G., et al.:** Endotoxin shock and the generalized schwartzman reaction in pregnancy. *Am J Obst & Gynec* **78** 546 (1959)
 - 37) **Hardaway, R.M.:** Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. *Am J Cardiol* **20** 161 (1967)
 - 38) **McGrath, J.M. and G.J. Stewart:** The effect of eradotoxin on vascular endothelium. *J Exp Med* **129** 833 (1969)
 - 39) 早坂 滉：Endotoxin shock の病態生理. 治療 **53** 2018 (1971)
 - 40) **Des Prez, R.M.:** Effect of bacterial endotoxin on rabbit platelets. III. Comparison of platelet injury induced by thrombin and endotoxin. *J Exp Med* **120** 305 (1964)
 - 41) **Attar, S. et al.:** Intravascular coagulation reality or myth* *Surg* **68** 27 (1970)
 - 42) **Lucus, W.E. and J.L. Kitzmiller:** The role of intravascularcoagulation in feline endotoxin shock. *Surg Gynec Obst* **134** 73 (1972)
 - 43) **William Margaretten, M.D. et al.:** Heparin in endotoxin shock. *Am J Pathol* **51**(1) 61~66 (1967)
 - 44) **David L. Horwitz, M.D. et al.:** Heparin treatment of live escherichia coli bacteremia in rats; *Journal of Surgical Research* **3** 120~125 (1972)
 - 45) **Lillehei, R.C. et al.:** Physiology and therapy of bacteremic shock: Experimental and clinical observations. *Am J Cardiology* **13** 599 (1963)
 - 46) **West, R.L. et al.:** Effect of heparin on the decrease in blood coagulation factor activity associated with experimental endotoxemia. *Ann Surg* **165** 351 (1967)
 - 47) 小島茂嘉：実験的 endotoxin shock に対する heparin の効果について. 脈管学: Vol 15 (4) 293~309 (1975)
 - 48) **Carl E. Bredenberg, M.D. et al.:** The effect of thrombocytopenia on the pulmonary and systemic hemodynamic of canine endotoxin shock. *Surgery* **87**(1) 59~68 (1980)

- 49) 小牧文雄：腹膜炎における所謂 Shock factor の吸収経路に関する実験的研究。第1報 E. coli の吸収経路について。日消外会誌 11 (4) 341 (1978)
- 50) Kay, J.H. and J.S. Lockwood: Experimental appendical peritonitis. II. The significance of imbalance of circulating fibrinolytic and antifibrinolytic factors in the course of disease. Surgery 52 250 (1947)
- 51) Zinsser, H.H. and A.W. Pryde: Experimental study of physical factors, including fibrin formation, influencing the spread of fluids and small particles within and from the peritoneal cavity of the dog. Ann Surg 136 818 (1952)
- 52) Buckmann, R.F. et al.: Prevention of experimental postoperative adhesions by anicrod defibrinogenation. J Surg Res 18 337 (1975)
- 53) Toni Hau, M.D. et al.: Heparin in the treatment of experimental peritonitis. Ann Surg 187(3) 294~298 (1978) March
- 54) Toni Hau, M.D. et al.: Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritoneum. Surg Gynec & Obst 148 415~418 (1979)
- 55) J.P. O'Leary, M.D. et al.: The effects of a minidose of heparin on peritonitis in rats. Surgery Gynec & Obst 148 571~575 (1979) April
- 56) 平沢博之・他：重症感染症に対する adjuvant therapy としての heparin 療法。日本臨床外科学会雑誌 40 (Supple) 172 (1979)
- 57) 平沢博之・他：消化器外科における感染と細網内皮系について。日本消化器外科学会雑誌 13 196 (1980)
- 58) 平沢博之・他：急性腎不全に対する新しい治療法。一特に細網内皮系機能の賦活を中心に一救急医学 4 (7) 789~798 (1980)
- 59) Peter Cuevas, M.D. et al.: Demonstration of a lethal endotoxemia in experimental occlusion of the superior mesenteric artery. Surgery Gyne & Obst 81~83 (1971) July
- 60) 林 四郎・他：急性腸間膜血管閉塞症。診断と治療 68 (8) 1505~1511 (1980)
- 61) 玉熊正悦・他：エンドトキシンショック。診断と治療 68 (8) 1647~1650 (1980)