

# 酸素輸液の安全性と人工赤血球としての効果



早稲田大学 理工学総合研究センター  
**土田 英俊**

●土田先生のプロフィール

早稲田大学大学院、工学博士。早稲田大学名誉教授。日本血液代替物学会前会長。日本化学会学術賞、高分子科学功績賞などを受賞、1998年紫綬褒章受章。

## 新着想への積極的支援を！

先頃、仙台で開催された日本人工臓器学会第四十一年会において、元会長の渥美和彦教授から「国際的に見た我が国の優れた人工臓器研究の歴史」について講演があった。

この分野は既に一九六〇年代から我が国で活発な展開となり、その積極果敢な試行情報は世界の先導的役割を果たしたと、具体例を挙げ説明された。

当時新進気鋭の研究者として渥美先生ご自身が「医用電子」の分野開拓を担当されたのが大変革を遂げ、今日の医療と成っているのはよく知られている。

世界への発信が刺激となり実現したのではあるが、日本が具体的貢献と認められている実例は、発信数に比較し

残念ながら少数に留まっている、この事実をどうみるべきか。

「過去を省みて思うことは、緊急課題や興味ある具現性の高い新着想には思い切った支援措置（技術協力、経済支援）を惜しまない、更には民間団体も含め、産官学の協力など 地方自治体参加による共同、国際協力なども含め、積極態勢を強力にすることが肝要で、今後そのような組織強化を計りたい」と、渥美教授は結ばれた。

実は渥美先生より、講演で人工赤血球の近況紹介をしたい、最近の進歩を示す図表が欲しいとのことで、早速お届けし話題提供に利用戴いた。

本稿では紙数がきわめて限られているので要点を絞り、酸素輸液としてのヘモグロビン小胞体およびヘアルブミン（ヘム）の研究の現況を報告して、読者の御関心に応えたい。

## 酸素輸液の実現に向けて

「生理塩水にヘム脂質誘導体を分散させ、空気曝露すると赤色溶液となる」この発見が、可逆的に酸素の結合解離を私共の研究室で観測した世界で最初の例（一九八三年）。

これを契機に、分子集合科学と高分子錯体科学を基礎とした酸素輸液実現の絶え間ない努力が、漸く最近になって満足できる機能と物性値を持つ物質

系が特定できた。この場合の要求項目は、投与による急性低酸素症からの蘇生は当然として、

- 人体投与して安定（安全）
  - 血液型と感染の心配が無い
  - 溶液粘弾性や膠質浸透圧がヒト血液と同等に調整できる
  - 緊急時に人体換算で二〜三リットルの投与でも毒性が低く代謝排泄容易
  - 製造経費（原価）も安価で且つ長期間保存が可能
- などの特徴が期待されている。

## ヘモグロビン小胞体の製造

日赤輸血センターから期限切れ献血血液の提供を受け、加熱処理と限外濾過膜処理を経て、ヒトヘモグロビン（Hb）溶液を厳密に精製する。

精製ヒトヘモグロビンは血液型物質や異種蛋白質を一切含まない。この高濃度精製ヒトヘモグロビンを脂質二分子層膜で被覆したのがヘモグロビン小胞体（HbVc：粒径二五〇ナノメートル）である（図一）。

ヘモグロビン小胞体の溶液物性は、血液と同等に調節する。水溶性高分子で粒子表面を修飾すると分散安定度が向上し、凝集融合なしで、室温下に二年間保存可能となる。

動物投与と試験では血液希釈や出血シヨック蘇生液としての効果が実証され、

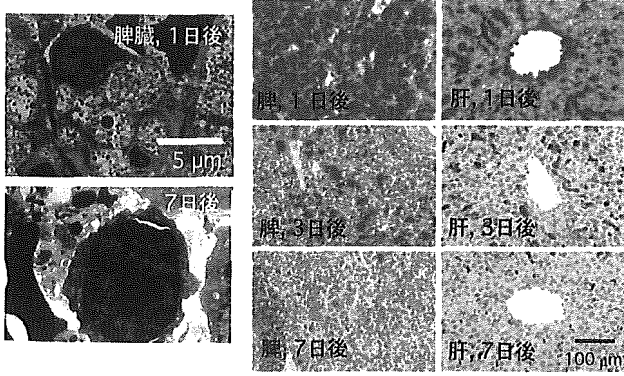


図2.ヘモグロビン小胞体の肝・脾代謝過程。

(左) Hb小胞体投与後のmacrophageの透過型電子顕微鏡写真 (Rat脾)。食胞 (phagosome) 中にHb小胞体粒子多数を認め、7日後にはほぼ消失。(右) Hb小胞体投与後ラット肝・脾の顕微鏡写真。抗ヒトHb抗体染色による赤染はヒトHbの存在部位を示す。投与1日後で多量のHbの存在を認めるが、7日後には殆ど消失、蓄積は全く認めない。

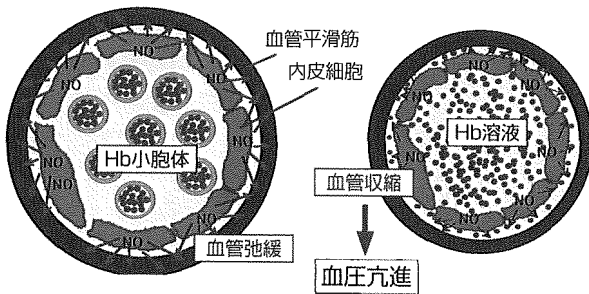


図3.小動脈(内径約150μm)の断面図

Hb分子は血管内皮と平滑筋の間にまで浸透し、血管内皮弛緩因子(NO)を捕捉するため血管が収縮(径の縮小はこの場合1/3)、血圧が上昇する。Hb小胞体ではそのようなことはない。

アルブミン-ヘムは、赤血球代替物としてだけではなく、酸素治療法(腫瘍酸素化など)にも有効である。体内分布や代謝過程など安全性に関する知見も集積されており、間もなく最適分子構造も確定される見通しである。

本研究の最終展開はアルブミン-ヘムと遺伝子組み替えヘモグロビン小胞体として完成、上市させることを目標としている。

現在、ニプロ(株)(佐野 誠 社長) 医薬品研究所(佐藤 誠 所長)が臨床を目指した展開を強力に推進中である。

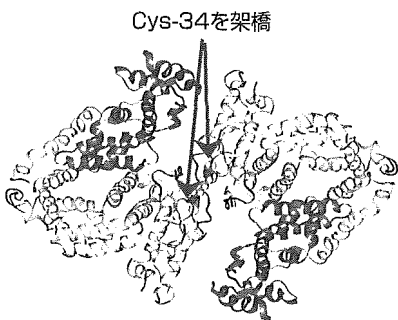


図5.二量体rHSAの構造。

この場合は膠質浸透圧は20Torr (HSA 5%溶液と同じ)を維持したまま、酸素運搬量が二倍となる。二量体では分子量増大に応じた血中半減期の延長が可能。

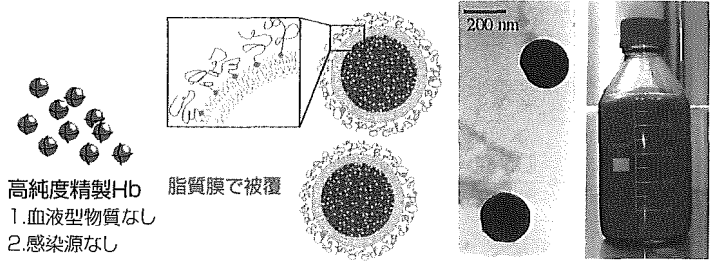


図4.ヘモグロビン小胞体(電顕観察:揃った粒径250nmφを確認)。

安全度に関しても、体内動態、細網内皮系への捕捉と代謝(図2)、血液生化学、血液凝固などの検査項目に問題は無い、霊長類への投与試験でも安全度と性能は既に確認されている。

ヘモグロビン小胞体投与は血管収縮を生起せず(図3)、血液循環維持と組織酸素化に有効である。現在GMP基準に沿って製造と臨床試験開始の準備を進めている。

### アルブミン-ヘムの有効性

本邦でも遺伝子組み替えアルブミン(HSA)の生産が進行している。興味深いことに、アルブミン1分子当たり、分子内塩基型ヘム誘導体八個を包接でき、

このアルブミン-ヘム(HSA-heme)が酸素輸液としても機能する(図4)。

ヒトヘモグロビンは血管内皮由来弛緩因子(NO)を捕集し、血管収縮(血圧亢進)をもたらす。アルブミンは周知のように等電点(pI:4.8)であり、血管壁透過度はヒトヘモグロビンの百分の一程度と低く、血管収縮は全く生起しない。

アルブミンは血管内許容濃度5%を超えると膠質浸透圧が通常の生理条件を逸脱するので、酸素運搬量増大にはアルブミン二量体を用いた膠質浸透圧の調節が有効であり、二量体は合計十六個のヘム誘導体を包接(酸素運搬量は二倍)となる(図5)。

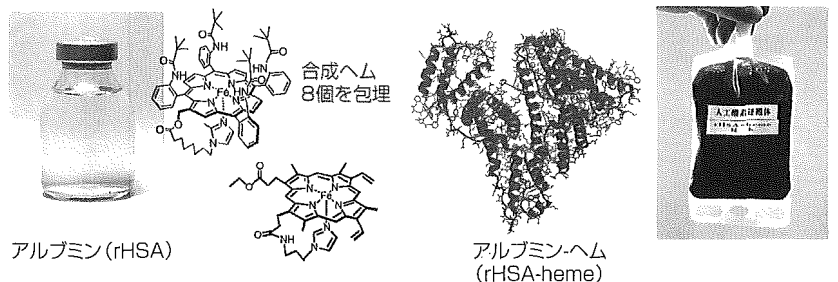


図4.ヒトアルブミン(HSA)1分子当たり、分子内塩基型ヘム誘導体の8個が包接可能。このアルブミン-ヘムは酸素輸液系として機能(血液と同じ赤色となる)。



## 最近の小児心臓手術における治療戦略および術式

慶應義塾大学医学部 外科 (心臓血管)

森 光晴 饗庭 了 加藤木利行 四津良平

【要旨】 先天性心疾患に対する心臓外科の歴史は1938年の動脈管結紮術に始まり、20世紀後半になり急速な発展を遂げてきた。小児心臓外科手術における最大の到達目標は先天性心疾患の患者の発育、および長期予後を正常心である一般人にできるだけ近いものにするることである。その目標に対し、これまで多くの著名な心臓外科医が各疾患に対し様々な術式や治療戦略を立ててきた。その結果、手術成績および遠隔予後が向上し安全に行われるようになった手術もあれば、未だ治療成績が不良であり様々な手術手技や治療戦略が現在もなお模索されている疾患や術式も数多く存在する。ここでは、今までの試行錯誤の歴史を経て現在行われている先天性心疾患に対する治療戦略および手術法の中から、今もなお様々な手技や治療戦略が改善、工夫されている疾患や手術法のなかから主なものを取り上げ示す。

**Key words:** 大血管転位症, ダブルスイッチ手術, Fontan手術, Norwood手術, Ross手術

### I. 完全大血管転位症

(TGA: Transposition of the Great Arteries)

—Jatene手術およびRastelli型手術—

#### 1. 疾患について

完全大血管転位症は心房と心室の連結は正常であり、解剖学的左室から肺動脈が、解剖学的右室から大動脈が起始するいわゆる心室大血管連結錯位を示す奇形で、新生時期にチアノーゼを呈する疾患である。全先天性心疾患の約5%を占める。その形態により大きく3つの型に分類される。

I型: VSDなし

II型: VSDあり

III型: VSD+PS (肺動脈流出路狭窄)

このうち、I型とII型は大血管転換手術、いわゆるJatene手術の対象となる。以前はMustard手術やSenning手術などの心房内転換術も施行されていたが、機能的修復術であり右室を体循環系心室としているため術後遠隔期に右室機能不全や上室性不整脈の発生が多く現在では稀にしか行われない。III型はRastelli型手術の対象となる。

#### 2. 手術適応

##### 1) Jatene手術

I型とII型のTGAが対象となり、最も重要なのは左室機能が体循環を維持できるかどうかである。現在では心臓エコー検査で最終診断を行うことがほとんどである。左室拡張末期容積が正常の80%、左室心筋厚が3.5~4.0mm以上が適応と言われている。左室流入路および左室流出路に有意な狭窄病変がないことを確認することが重要で

ある。冠動脈の走行(形態)が移植に際し特殊な技術を要する場合がある。I型の場合、VSDがないため生後2週間以内の根治手術が望ましい。生後2週以降で条件を満たさないような症例では肺動脈絞扼術(PA banding)、BTシャント術を先行し、左室をトレーニングした後に2期的にJatene手術を行う Staged Operationが必要となる。

##### 2) Rastelli型手術

III型のTGAが適応となる。この場合も左室が体循環心室となるため左室容量が充分にあることが重要である。通常乳児期から小児期にかけて手術を行う。

#### 3. 術式

##### 1) Jatene手術

大動脈を冠動脈起始部より高位で切断し肺動脈も同レベルで切断する(図1)。冠動脈をもとの大動脈基部よりボタン状にくり抜き、もとの肺動脈基部(新たな大動脈基部)に移植する。新大動脈を端々吻合し、多くの場合Lecompt変法(図2)を用いて新肺動脈の吻合を行う。これは、Lecomptが1982年に肺動脈を大動脈前方へ移動させ肺動脈の直接吻合を容易にする方法を発表したもので、以来そのLecompt変法が広く行われるようになった。

肺動脈の再建には異種心膜や人工材料を用いる方法と自己心膜や自己肺動脈のみで再建する方法がある。異種心膜を用いる方法では術後遠隔期に肺動脈狭窄を来し、再手術が必要となる率が高いことがわかってきた<sup>2)</sup>。そのため自己組織のみ

**解説**

での再建が再手術回避に有効であるとされている<sup>3)</sup>(図3)。VSDを伴なうII型の場合にはVSDパッチ閉鎖も施行し、心房間交通がある症例ではこ



図1 上行大動脈の切断および肺動脈の切断線(点線)。

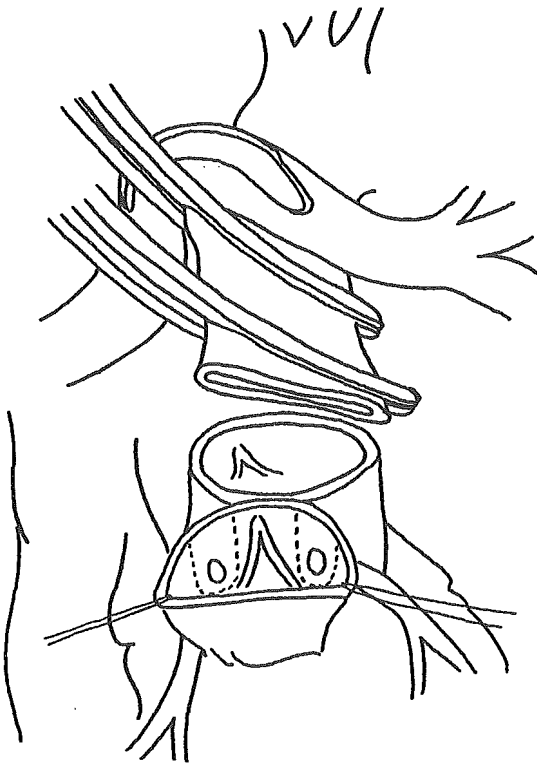


図2 Lecompte法 肺動脈を大動脈の前面に移動させる。点線は冠動脈切断線。

れも閉鎖する。

冠動脈の移植法も多く考案されているが(図4,5), Jatene手術では、冠動脈を吻合する際その角度によっては冠動脈が捻れ、屈曲することがあり、術後のcoronary eventの原因となり得る。これは術後早期の致命的合併症となるため最も注意が必要である。Trap door法(図6)では無理の

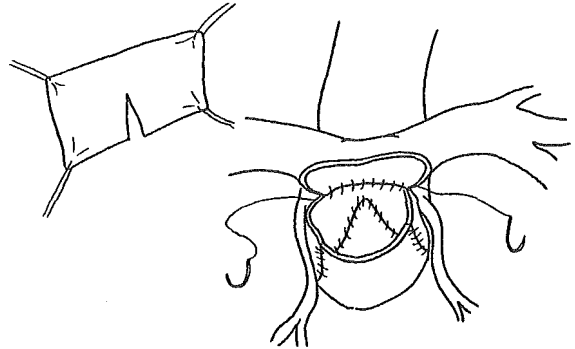


図3 自己心膜を用いた肺動脈再建(左が自己心膜)。

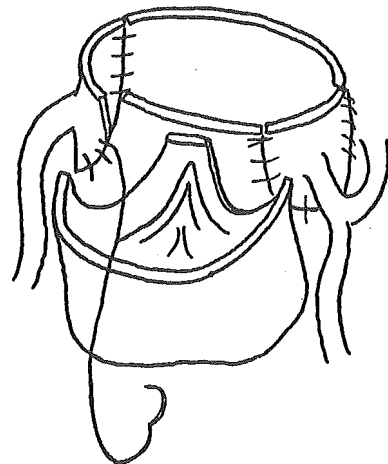


図4 冠動脈移植法 舌状に吻合する方法。

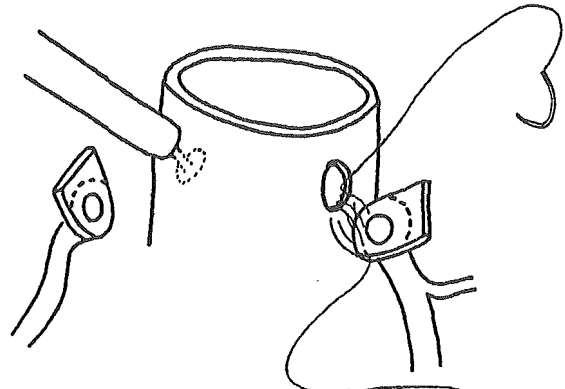


図5 冠動脈移植法パンチアウトし吻合する方法。

ない角度で冠動脈吻合が可能であり捻れを予防する方法として有効である。また遠隔期の問題としては大動脈弁逆流がある。新しく大動脈弁となる

肺動脈弁の耐久性の問題や冠動脈移植時に伴うValsalva 洞の変形によるものである。ST 接合部より遠位での冠動脈移植を行うことによりこの問題は解決可能なことが多い。

2) Rastelli 型手術

心外導管を用いる従来からのいわゆる Rastelli 手術と右室肺動脈直接吻合による右室流出路再建法 (REV or modified REV 法) がある。

心外導管を用いる方法では、肺動脈を起始部で切断し近位部断端を閉鎖する。心外導管を肺動脈遠位端に連続縫合で端々吻合し、大動脈弁直下の右室流出路を切開し右室からの流出口を形成する。大動脈遮断、心停止後に VSD を利用して心室内の rerouting を行なう (図 7)。VSD の径が大動脈弁輪径よりも小さい場合、左室流出路狭窄となっ

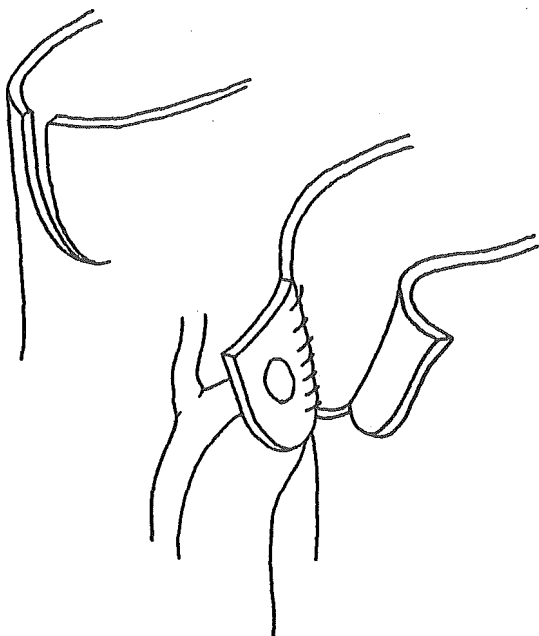


図 6 Trap door 法 左のように動脈壁に切開を入れて吻合する (図は右冠動脈の吻合)。

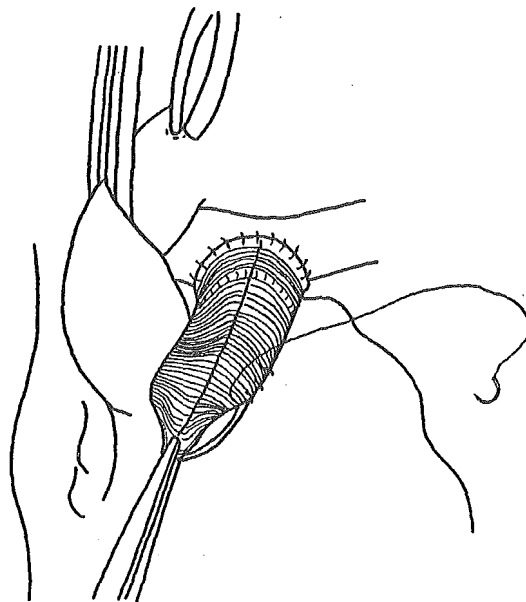


図 8 心外導管の吻合 右室前面に導管を吻合している。

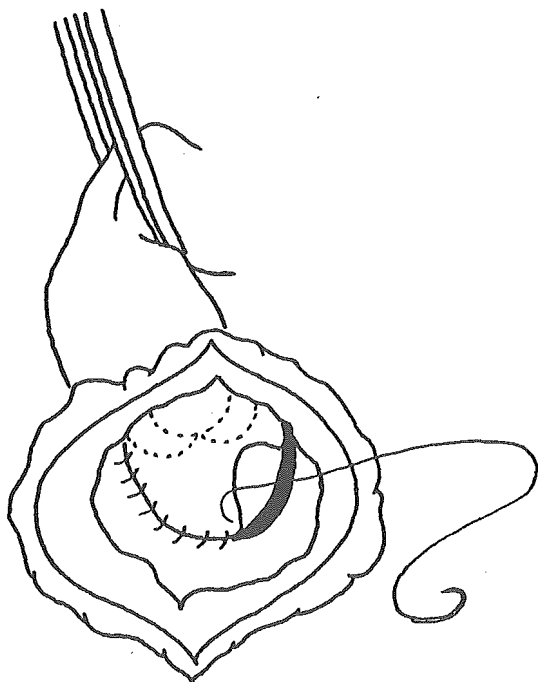


図 7 心室内 rerouting 右室前面を切開し VSD を利用しパッチを縫着して左室-大動脈間の交通を作る (点線は大動脈弁を示す)。

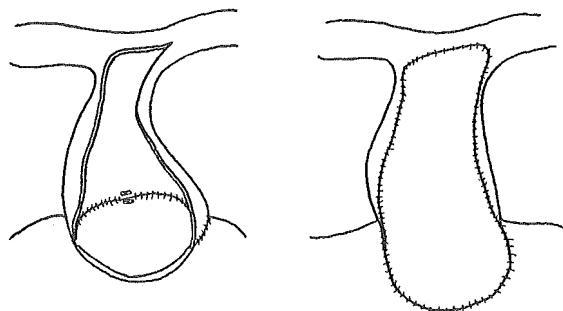


図 9 modified REV 法 (右室肺動脈直接吻合) 左のように主肺動脈前面に切開をおき流出路後面に吻合し右室前面はパッチを用いて再建する。

## 解説

てしまうため、漏斗部中隔の切除を行い拡大する。そしてパッチを用いて心室内導管を縫着する。次に心外導管近位端を、作成した右室からの流出口に縫着する(図8)。心外導管に弁が必要な場合は機械弁、異種心膜弁、自己心膜で作製した弁などを利用する。異種心膜弁を用いると術後遠隔期に弁の石灰化から狭窄をきたしPSの状態となり再手術が必要となることがわかっているため現在はあまり用いられない。

REVやModified REV法<sup>4)</sup>(図9)では、心室内操作は心外導管を用いる場合と同様である。肺動脈を直接右室流出口に吻合するため左右の肺動脈を十分に剝離し可動性が得られるようにする。その後、主肺動脈の基部から左肺動脈に向かってその前壁を切開する。この自己肺動脈を右室流出口の後壁とするように右室流出口に縫着する。前面はパッチを使用して再建する。この方法では、遠隔期にPSのために再手術となる症例はほとんどなく、良好な成績が報告されている。

### 4. まとめ

完全大血管転位症の予後は安定した術式が確立されたため良好になってきており、Jatene手術、Rastelli手術どちらにおいても遠隔期の再手術の回避が今後の課題となっている。

## II. 修正大血管転位症

(corrected transposition of the great arteries)

### —Double switch operation—

#### 1. 疾患について

心房位が正常で心房心室連結が逆位、心室大血管連結も逆位となる。つまり、形態的右房が僧帽弁を介し形態的左室に結合し肺動脈が起始する。形態的

左房が三尖弁を介し形態的右室に結合し大動脈が起始する。そのため心内合併症がなければ静脈血は肺循環に、動脈血は体循環に流れ、形態異常はあるが機能的には修復されている状態である。しかし右室が体循環系心室として機能しているため遠隔期に右室機能不全を起こし、長期予後は不良であるとされている。大動脈は肺動脈の左前方に位置しこの大血管関係からL-TGAとも言われる。約8割にVSDの合併がみられ、約5割に肺動脈狭窄の合併を認める。冠動脈の走行異常が多く見られると言われている。比較的稀な疾患で全先天性心疾患の1%弱を占める。

#### 2. 手術適応

従来治療としては心内合併症であるVSD、肺動脈狭窄のみを外科的に修復する機能的修復術が行われていたが、右室が体循環系心室となるため、遠隔期に三尖弁逆流を伴った右室機能不全となり予後不良であるとされている。そのため最近では解剖学的根治手術である心房心室関係、心室大血管関係の両方を転換するダブルスイッチ手術(DSO)が選択枝の一つに挙げられるようになった<sup>5)</sup>。ここではこのDSOについて述べる。ダブルスイッチ手術には心房内スイッチ手術と動脈スイッチ手術(Jatene手術)を行うものと、心房内スイッチ手術と心室大血管スイッチ手術(Rastelli型手術)を行うものの2種類があり、それぞれに適応が異なる。

#### 1) 心房内スイッチ+動脈スイッチ(Jatene手術)

肺動脈弁が大動脈弁として使用可能であること、左室機能が体循環系心室に転換可能であること、若年者であることの3点が適応として挙げられる。正常肺動脈弁を持つことが絶対条件で、大きい

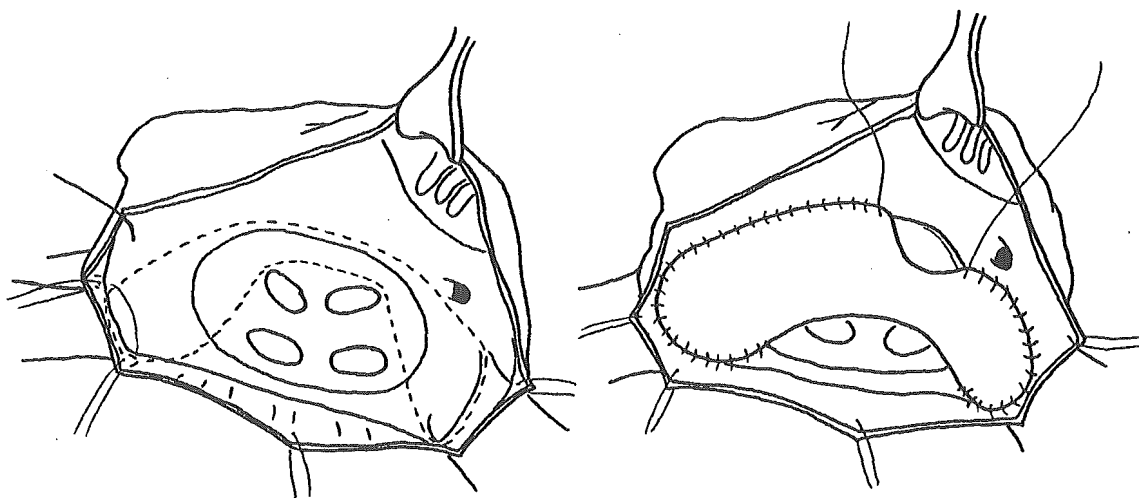


図10 Mustard手術 心房中隔を大きく切除しパッチを用いて静脈還流血を左房-右室へ、肺静脈血を右房-左室へ流れるようにする。左の点線はパッチの縫着部位を示す。

VSDがあり高度のPHを呈する乳幼児やPA banding 後で両心室が等圧であるものに主に行われる。左室機能の適応条件としては先述した Jatene 手術とほぼ同様である。この疾患では冠動脈走行異常が多く見られると言われており、術前冠動脈造影を行い動脈スイッチが可能かを決定する。

2) 心房内スイッチ+心室大血管スイッチ (Rastelli 型手術)

左室機能が体循環系心室に転換可能であること、VSDが大きく大動脈弁に近いこと、心室内 rerouting の妨げとなるような構造物がないこと、手術可能な肺血管条件を持つこと、若年者であることの5点が挙げられる。肺血流量の少ない症例では術後 LOS をおこすリスクがあり、 $Qp/Qs = 1.0$  以下で左室容量が小さい場合は B-T シャントを先行させる。手術時期は、自己組織を用いた Rastelli 型手術、いわゆる REV あるいは modified REV 手術は乳幼児期早期から可能であり、弁付き心外導管を用いる Rastelli 手術は3歳前後から可能である。

3. 術式

1) 心房内スイッチ+動脈スイッチ (Jatene 手術)

まず、心房内スイッチ手術として Mustard 手術 (図 10) あるいは Senning 手術 (図 11) を行う。VSD の合併がある場合は同時にパッチ閉鎖を行う。その後、Jatene 手術を行う。Jatene 手術に関しては前述の通りである。術前、三尖弁逆流がある症例に対しても弁形成は不要な場合が多い (図 12)。

2) 心房内スイッチ+心室大血管スイッチ (Rastelli 型手術)

まず心房内スイッチとして Mustard あるいは

Senning 手術を行う。その後心室内 rerouting と RVOTR (右室流出路再建術)、つまり Rastelli 型手術を行う (図 13)。

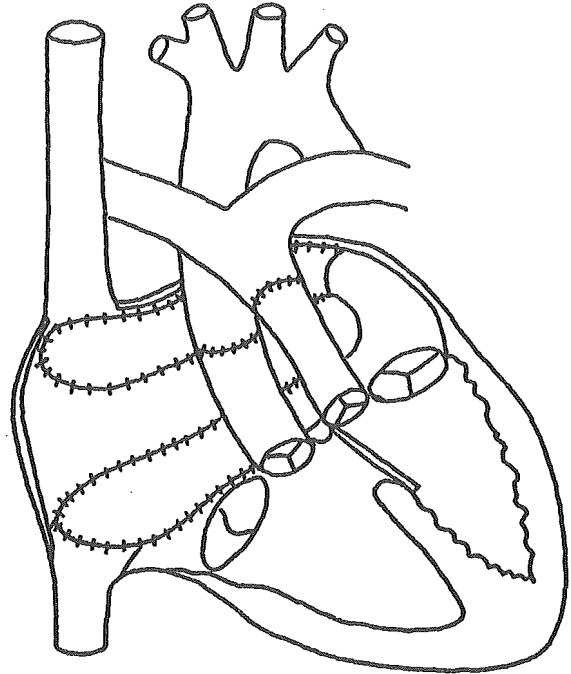


図 12 心房内スイッチ+Jatene 手術 (向かって右側の心室が右室)。

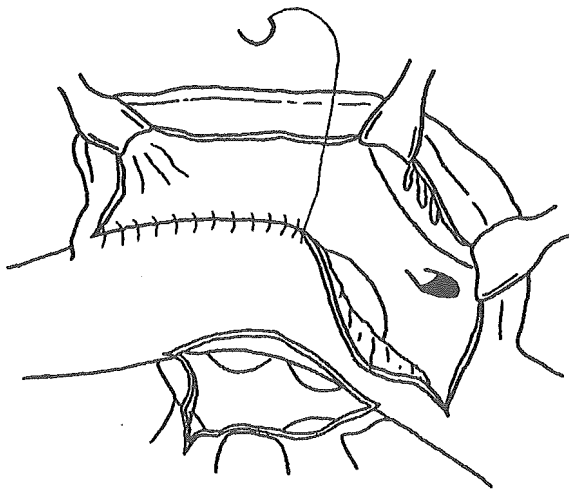


図 11 Senning 手術 自己の右房壁を利用して心房内スイッチを行う。

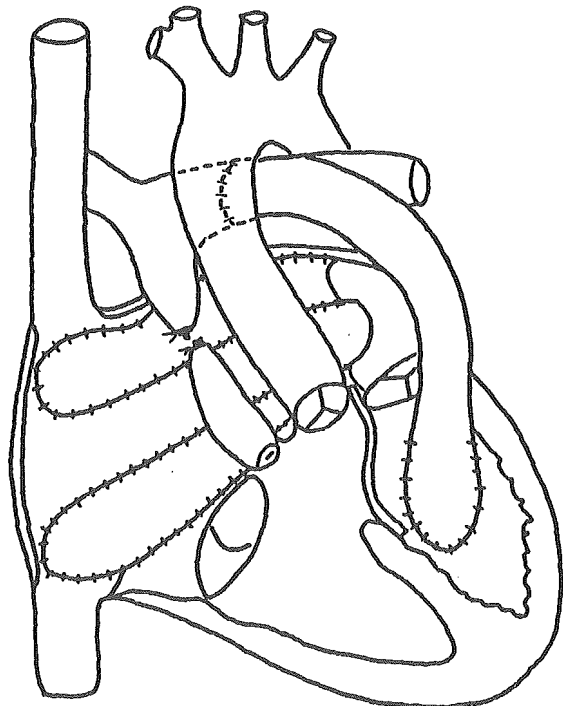


図 13 心房内スイッチ+Rastelli 型手術。

## 解説

### 4. まとめ

Double switch 手術は非常に侵襲の大きい手術であり長時間の人工心肺および心停止の影響による術後心不全や心房操作の影響である上室性不整脈、心房スイッチ部の狭窄などを起こしやすい。今後、体外循環時間の短縮や心房スイッチの影響に対する対策など手術手技や周術期管理の改善により、更なる手術成績の向上が期待される。

## III. 単心室症

### —Fontan operation—

#### 1. Fontan 手術について

Fontan 手術は静脈血を直接肺動脈へ還流させる手術であり現在、機能的単心室における最終的手術である。最終的な手術ではあるが、肺循環における心室が欠如した状態で非生理的な血行動態をとり、根治術というより機能的姑息術と言える。

Fontan 手術は三尖弁閉鎖症に対し 1971 年に初めて施行された<sup>9)</sup>。以後様々な変法が報告され、その適応疾患、条件も拡大されてきた。現在では段階的手術などの治療戦略や周術期管理の発展により安定した成績が報告されるようになった。

#### 2. 手術適応 —Fontan 一期的手術—

大きくわけて、年齢・肺血管条件・心室機能・合併奇形の 4 項目がある。

##### 1) 年齢

一般的に乳児期早期には肺血管抵抗が高く、Fontan 術後の循環が成立しないため困難であり、幼児期以降に行うことが多い。ただ年齢の基準は、はっきりしたものはなく他の条件が良ければ 1 歳前後での手術も可能とされている。

##### 2) 肺血管条件

肺動脈圧・肺血管抵抗・PA index が挙げられる。従来の基準では平均肺動脈圧 15 mmHg 以下を安全としていたが最近では 19 mmHg 以上を危険因子とする報告があり<sup>7)</sup>、それをもとに各施設により独自の基準が設けられている。肺血管抵抗は従来 4 Wood units 以下を手術適応とされてきたが、最近では 2~2.5 Wood units 以下が安全とされている。しかし、肺血管抵抗は測定誤差や房室弁逆流など肺静脈圧の上昇を伴う場合の過小評価の可能性があり、それを念頭においた上で他の肺血管条件 (PA 圧, PA index など) と合せて検討する必要がある。PA index に関しては明確な基準はなく、単独では適応条件として必要なものではないとする報告もある。一般的に 150~200 以上が基準とされる。

##### 3) 心室機能

駆動心室の EF 50% 以上, EDP (拡張末期圧) 15 mmHg 未満などとされる。心室機能の低下や房室

弁逆流による心房圧上昇があると肺循環の停滞をきたし Fontan 循環が成立しない。

#### 4) 合併奇形

pl SVC (両側上大静脈), 下大静脈欠損症など Fontan 手術原法では困難であった症例も現在広く行われている TCPC 法では可能である。また, TAPVR (総肺静脈還流異常症) の extra cardiac type も手術可能である。

### 3. 手術適応—staged approach (二期的手術)—

staged approach, すなわち BDG (両方向性グレン手術) あるいは Hemi-Fontan 手術を中間手術として行い risk を軽減させた後に、最終的に Fontan 手術に到達させる方法がとられることが次第に一般化してきた。staged approach により手術成績が改善することが多く報告されている<sup>8)</sup>。これは、BDG では肺血流増加, 心室容量負荷の増大を伴わない SaO<sub>2</sub> の適正化をもたらし、術後 PA 圧や心室の EDP が有意に減少し、肺血管抵抗の正確な評価を可能にするためであると言われている。また、合併疾患である房室弁逆流や肺静脈還流異常などに対する修復術も、同時に行うことにより最終 Fontan 手術の適応の判定に役立つ。

#### 4. 術式

##### 1) Atriopulmonary connection

##### (Fontan 手術原法)

1971 年に三尖弁閉鎖症に対し初めて行われた Fontan 手術原法である。心房—心室間の交通を

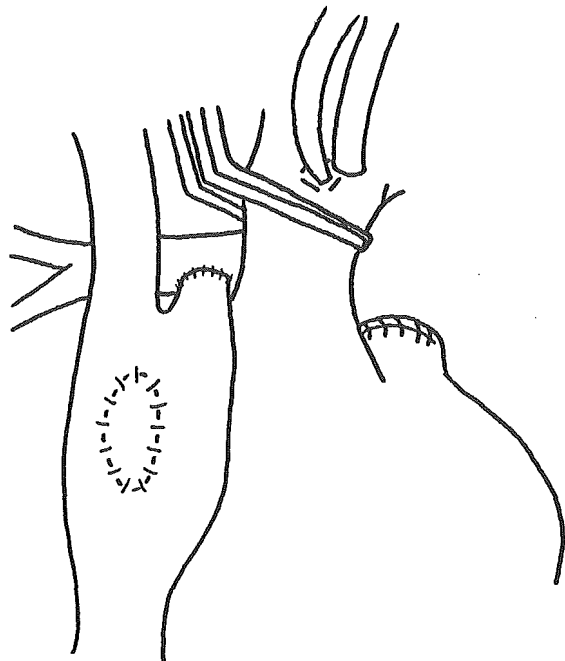


図 14 Atriopulmonary connection 法。



閉鎖し心房-肺動脈の直接吻合を行うものである(図14)。

2) Total cavopulmonary connection (lateral tunnel 法)

現在広く行われている TCPC の 1 術式である。上大静脈を切断し右 PA に直接端側吻合する。BDG や Hemi-Fontan を中間手術として行っていればこれ以下の操作のみとなる。右房を切開し右房内に SVC と IVC をつなぐように自己心膜や人工材料のパッチでトンネルを作る(図15)。術後、上室性不整脈の出現などの問題がある。

3) Total cavopulmonary connection (extra cardiac conduit 法)

TCPC のもう 1 つの術式である。上大静脈を切断し右肺動脈に直接端側吻合する(BDG 後の 2 期的手術ではこの操作は不要)。IVC を心房から切断し人工血管などの心外導管を IVC と吻合する。右肺動脈下縁に心外導管を吻合する(図16)。最近では off pump でこの手術を施行する術式が報告され行われるようになった。術後血栓による導管閉塞、発育による導管の相対的狭小化などの問題点がある。

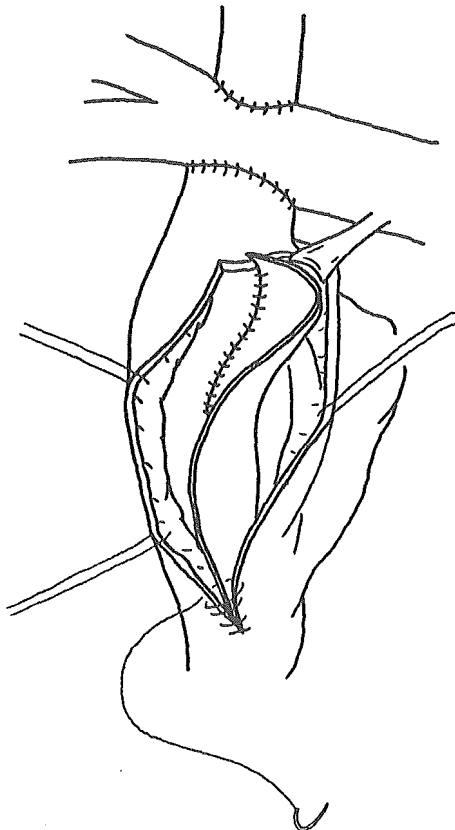


図15 TCPC (Lateral tunnel 法) 右房内に自己心膜や PTFE パッチでパッフルを作る。

4) Bidirectional Glenn 手術 (両方向性グレン手術)

Fontan 手術の前段階手術として行う。肺動脈基部を切断し、心臓側の断端を縫合閉鎖する。上大静脈を切断し右肺動脈に端側吻合する(図17)。右房の SVC 切断端を縫合閉鎖する。上大静脈の還流血は肺動脈に、下大静脈の還流血は体循環へと流れる。

5) Hemi-Fontan 手術

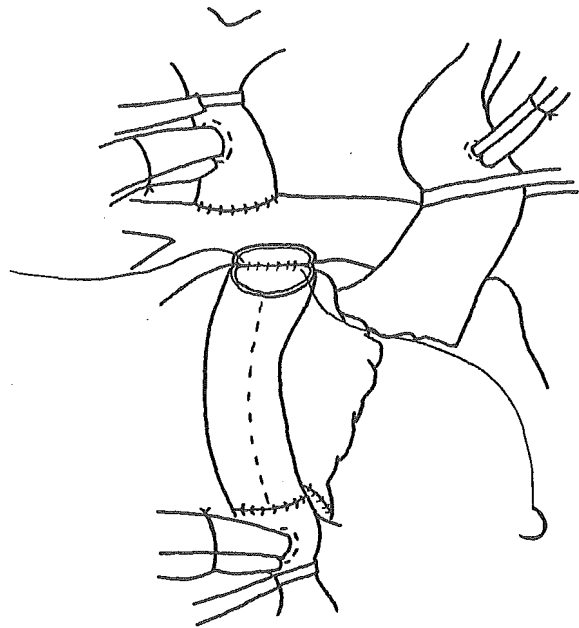


図16 TCPC (Extracardiac conduit 法) 心房外に心外導管をおき IVC と右 PA に吻合する。

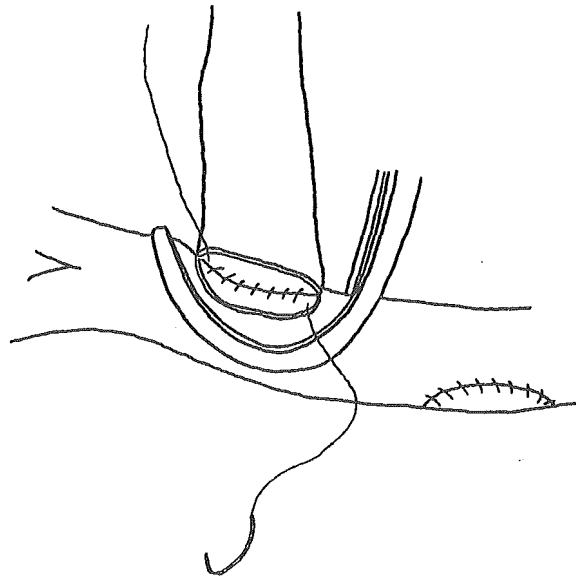


図17 Bidirectional Glenn 手術 右 PA に SVC を吻合する。

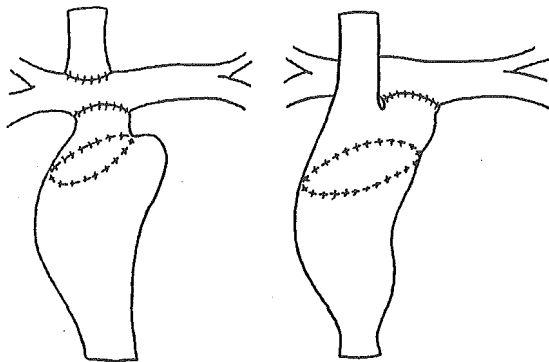


図 18 Hemi-Fontan 手術  
左が TCPC 型, 右が Atriopulmonary connection 型。パッチで隔壁を作る。

これは、Staged approach における最終的手術である Fontan 手術の際に、より手術時間(体外循環時間)を短縮させ、リスクを軽減させるための術式である。術後血行動態は BDG と同じであるが、最終 Fontan の際に吻合しなければならない Cavopulmonary root を予め作製するものである。即ち、SVC と IVC の血流が直接肺動脈に還流するように吻合した後に、IVC の血流は肺動脈に還流しないよう心房内に PTFE パッチで隔壁を作るものである(図 18)。これにより最終 Fontan 手術時の人工心肺時間は BDG と比較し有意に短縮される。

最終的に Fontan 原法である Atriopulmonary connection にもっていくか、lateral tunnel TCPC 法にもっていくかで Hemi-Fontan 手術の術式も 2 通りある。

#### 5. 周術期管理

術後、人工心肺の影響による肺血管抵抗上昇への対策として、最近では広く行われるようになった Modified ultra filtration(MUF)<sup>9)</sup>や NO 吸入療法<sup>10)</sup>があり、これらの普及により術後管理が容易となった。従来から行われている肺血管拡張剤の持続投与、人工呼吸器からの早期離脱なども術後管理を容易にする重要な因子である。また、特に Fontan 手術後は上室性不整脈による頻脈は血行動態に大きな影響を与え、薬物投与での治療が困難な場合があり、鎮静および軽度低体温を保つことにより予防しうる。

#### 6. まとめ

Fontan 型手術はその術式や術後管理法の発展、改善に伴ないその適応疾患が拡大され、単心室 physiology を持つ幅広い疾患に対し行われるようになった。更に、high risk の症例に対し Staged Fontan を行うことにより手術 risk を分散させ、また肺血管条件・心室機能の改善をもたらす最終 Fontan 手術時の手術成功率の改善が得られる。術

後遠隔期における心室機能低下や上室性不整脈などの合併症に対する対策や予防など課題は多いが術式や治療戦略、周術期管理法の発展に伴ない更に成績の向上が望まれる。

### IV. 左心低形成症候群 (Hypoplastic left heart syndrome)

#### —Double switch operation—

#### 1. 疾患について

左心低形成症候群(HLHS)は字の如く左心系の低形成を伴う疾患である。大動脈弁および僧帽弁の閉鎖あるいは狭窄があり、左心室の低形成、上行大動脈および大動脈弓の低形成を認める。大動脈縮窄症(CoA)を 80% に合併する疾患である。出世時よりチアノーゼ、頻呼吸を認め外科治療を行わない場合、95% が 1 ヶ月以内に死亡すると言われる。比較的発生頻度が高く、生後 1 ヶ月以下の心臓死の原因として最も多い疾患である。診断は心エコー検査で行う。カテーテル検査は通常不要とされる。診断確定から早期外科的治療までの間の術前管理が非常に重要である。この疾患では体血流は動脈管に依存するため診断確定時より PGE<sub>1</sub> の投与を行う。ヘマトクリットを 45% に維持し、肺体血流バランスを維持することが重要である。生後早期の生理的肺血管抵抗低下により肺血流の増加が起こるため FiO<sub>2</sub> を 0.18~0.21 に保ち SaO<sub>2</sub> で 70~75% を維持する。また PCO<sub>2</sub> は 40~50 と少し高めに維持する。心房間交通が狭小な場合、肺血流が著明に減少し低酸素となるため緊急手術が必要となる。

#### 2. 治療戦略

1981 年に Norwood が HLHS に対する初回手術(Norwood stage I procedure)と、最終手術である Fontan 手術の成功例を報告した<sup>13)</sup>。しかし当初は他施設での成績は極めて不良であった。1990 年代になりこの術式での救命率が向上し、治療戦略として Staged therapy (3 段階手術) が広まり遠隔成績の向上につながってきた。つまり① Norwood stage 1 procedure, ② Bidirectional Glenn, ③ Fontan procedure の 3 段階手術である。それぞれ、新生児期、4~8 ヶ月時、12~24 ヶ月時に施行する。また、欧米では移植の対象とする施設もある。

#### 3. 術式

この手術の意義は体循環、冠動脈血流量の確保、肺血流の確保、十分な心房間交通の確保による救命および二期手術である BDG への橋渡しである。

#### 1) 大動脈形成(再建)

大動脈縮窄部よりも遠位部まで大動脈弓部に長軸方向に切開を加え、ホモグラフト(本邦では供給が少ない)や異種心膜、人工心膜、あるいは処理した自己心膜を用いて拡大、再建を行う(図

19)。最近では手術部位の再狭窄回避や循環停止時間の短縮、患児の成長とともに再建した大動脈の成長も期待できるといった観点から自己組織のみでの大動脈再建法も行われる<sup>14)</sup>(図20)。これは動脈管組織、大動脈縮窄部を全て切除し上行大動脈と肺動脈幹、大動脈弓部、下行大動脈を直接吻合するものである。自己組織のみでは足りない場合はパッチを補填する。

2) 肺血流路作成

適切な肺血流を維持することはこの Norwood 一期手術の成績を決定付ける重要な因子である。従来肺血流路は B-T シヤントを作成しているが、そのサイズについては明確な基準が確立されていない。これは人工心肺離脱直後は肺血管抵抗が高く、その後約2時間程度で肺血管抵抗が低下し容易に肺血流量増加による心室容量負荷の状態になりうるといった循環動態の急激な変化が起こりうるためである。そのためグラフト径を3mmあるいは3.5mmといった小口径のものにすることが行われている。ただ、小口径の人工血管の問題

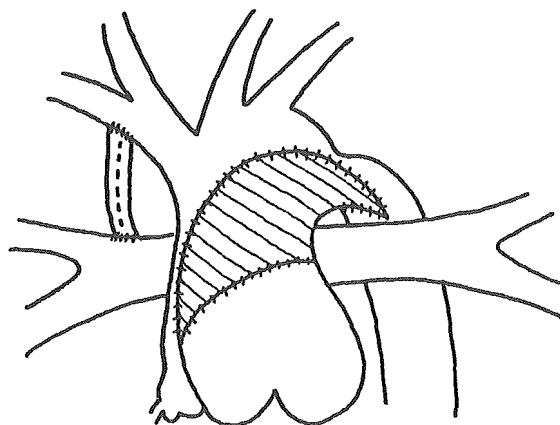


図19 大動脈再建法 パッチを用いる。

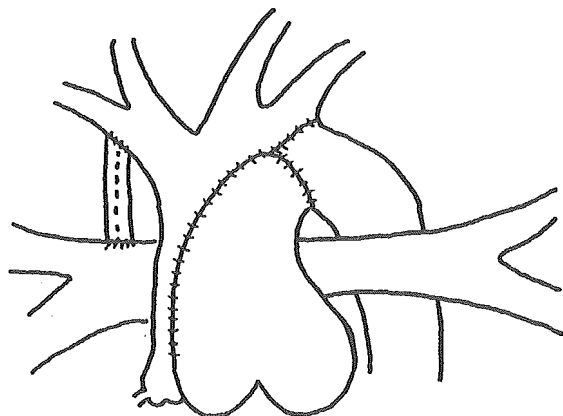


図20 自己組織のみでの大動脈再建法。

点として早期に閉塞しやすいといったことが挙げられる。これに対し、条件を充たせば早期に二期手術である BDG を行うという対策がとられるようになった。また、近年本邦で報告された右室-肺動脈間に心外導管を置く RV-PA conduit 法<sup>15)</sup>(図21)は拡張期大動脈圧が高く保たれ、術後の冠動脈血流や心機能の点から優れた方法であるとされている。欠点としては体循環系の心室を切開するという点である。

4. 術後管理

術前、術中に引き続き体-肺血流のバランスを維持することが重要である。術後肺血流増加に対しては吸気中への CO<sub>2</sub> ガスあるいは窒素ガスの添加が有用であるとの報告があり、行われている。肺血流低下に対しては NO ガスの吸入が有用である。また、術後の急激な血行動態の変化をもたらすような誘因を取り除くことが重要である。つまり、十分な鎮静や気管吸引などの刺激を極力加えないことが必要である。

5. 段階的手術における成績

Norwood stage 1 procedure における手術死亡は施設により異なるが全体で10~30%とされている。また、二期手術の BDG および最終手術である Fontan 手術における手術死亡はそれぞれ5%といわれる。1年生存率50~60%と報告されており他の先天性心疾患と比較し未だ成績は不良である。また心移植における成績は、待機中の死亡が20~30%、2年生存率が75%とされておりドナーは少ないが移植まで到達すればその予後は良好といえる。

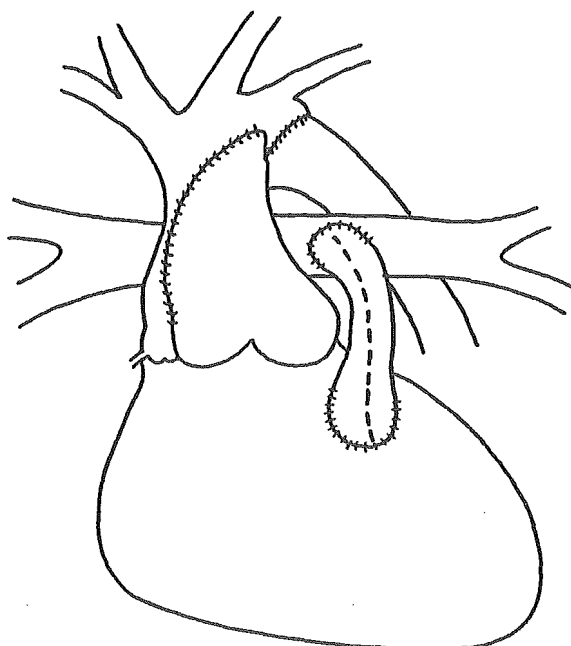


図21 RV-PA conduit 法による肺血流路作成。

## 解説

### 6. 術後合併症

術後の合併症は早期死亡、あるいは二期手術の適応を決定する上で重要な因子となる。大動脈形成後の大動脈狭窄(縮窄遺残)、心室機能不全、三尖弁閉鎖不全、精神知能発達遅滞などがある。大動脈狭窄に対してはバルーン拡大術を行うことがあり、有効であるとされている。三尖弁逆流に対しては二期手術の適応があればその手術時に同時に形成術を行う。三尖弁逆流の改善は心室機能の改善にもつながる。精神発達異常に関しては初回手術時の循環停止時間との相関を指摘する報告があり<sup>19)</sup>循環停止時間を極力短縮することによりこの合併症を軽減させ得ると考えられる。

### 7. まとめ

左心低形成症候群における手術成績は未だ不良であり、この疾患に対する治療戦略は今後も改善や工夫が必要である。欧米においても心移植のドナーの増加が見込めない現時点では Norwood staged procedure による手術成績の改善が左心低形成症候群患児の救命率を向上させる唯一の手段である。一期手術の技術的改善、術後管理の工夫、体外循環の工夫、新しい手術手技の開発などによる全体的な本疾患の長期予後の改善が望まれる。

## V. 大動脈弁疾患

### —Ross Procedure—

#### 1. Ross 手術について

1967年、自己肺動脈弁を用いた大動脈弁置換術が Ross らにより報告された<sup>11)</sup>が手技的に難易度が高

く普及しなかった。しかし、1991年に Ross 手術の遠隔期成績<sup>12)</sup>が報告され、その成績が非常に優れていたので世界中でこの術式が再認識され行われるようになった。この術式の利点は自己組織による修復のため、小児の場合移植肺動脈弁の成長が期待されること、抗凝固療法が不要であること、感染性心内膜炎に対する抵抗性、人工弁における合併症の回避、再手術の回避、生理的な弁機能などがある。

#### 2. 手術適応

本邦での適応疾患としては、先天性大動脈弁狭窄症が主で、他に妊娠希望のある若年女性の大動脈弁疾患、感染性心内膜炎活動期の大動脈弁置換、人工弁不全などが挙げられる。欧米においてはその適応は非常に幅広く、成人例に対しても積極的に行われる。本邦では右室流出路再建に際しホモグラフトの入手、使用が困難であり、その適応に関しては上記のようなものに限るべきであるとする意見が多い。

#### 3. 術式

##### 1) Ross 原法

肺動脈弁のみを大動脈弁切除後の大動脈弁輪に移植する方法で、弁のみの移植であるため弁形態を維持したまま移植する技術的に難易度が高いものである。そのため術後、合併症として弁を通過する血流に乱流が起こり感染性心内膜炎を起こす率が高いという報告もある。

##### 2) Intra aortic cylinder 法

近位部大動脈を温存し大動脈弁切除後、肺動脈弁グラフトを大動脈の内側に挿入する方法。

##### 3) Total aortic root replacement

最も広く行われている術式である。肺動脈弁輪径と大動脈弁輪径のミスマッチがある程度認められる症例でも施行可能である。大動脈近位部を離断し両側冠動脈をボタン状にくり抜く(図22)。大動脈弁を切除し、弁輪部までバルサルバ洞を切除

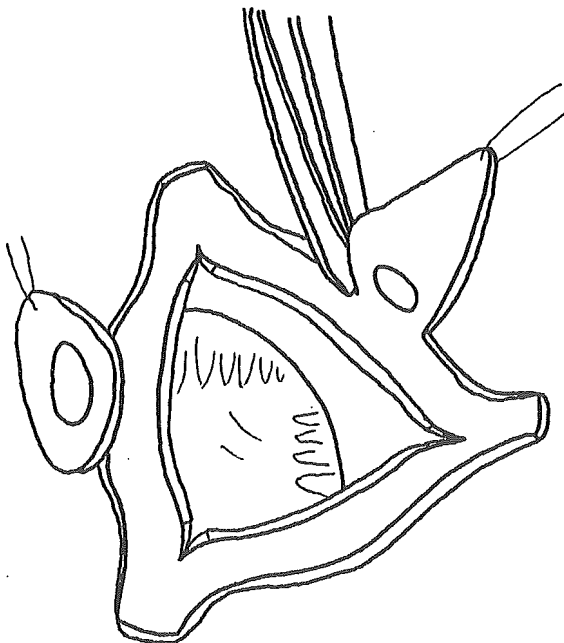


図22 大動脈の離断及び冠動脈のくり抜き。

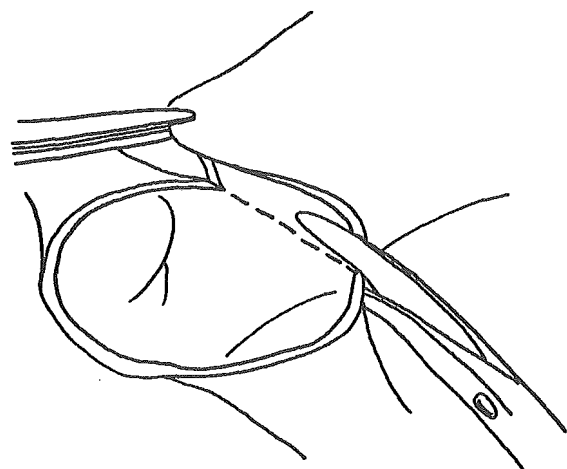


図23 肺動脈遠位端の切断。

する。自己肺動脈弁は遠位端は左右肺動脈分岐付近で切断する(図23)。近位端は肺動脈弁輪部より6~8mm下方(右室流出路心筋の一部と一塊にして)で切断する(図24)。弁輪部に近すぎると弁尖を損傷する危険性があり注意が必要である。自己肺動脈弁グラフトの右室流出路心筋部をもとの大動脈弁輪部に縫着し(図25)、両側冠動脈を移植する(図26)。

大動脈弁輪径が肺動脈弁輪径と比較し、拡大著明な場合はバルサルバ洞組織を全切除せず温存し、交連部3ヶ所を縫縮した後に自己肺動脈弁グラフトを縫着する。

逆に大動脈弁輪が狭小な場合はKonno手術と組み合わせたRoss-Konno手術を行うことがある。つまり、自己肺動脈弁グラフトの弁輪径に一致するところまで弁輪拡大を行い、縫着する。

右室流出路再建法はHomograftを用いるのが一番であり、欧米ではそのように行われているが

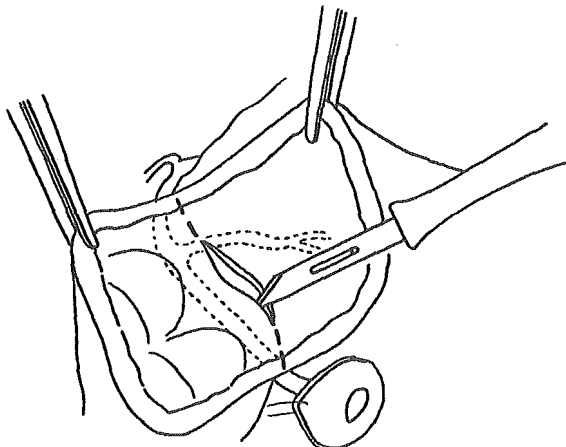


図24 自己肺動脈弁グラフトの採取 太い点線が切断線で弁輪部から6~8mm離す。

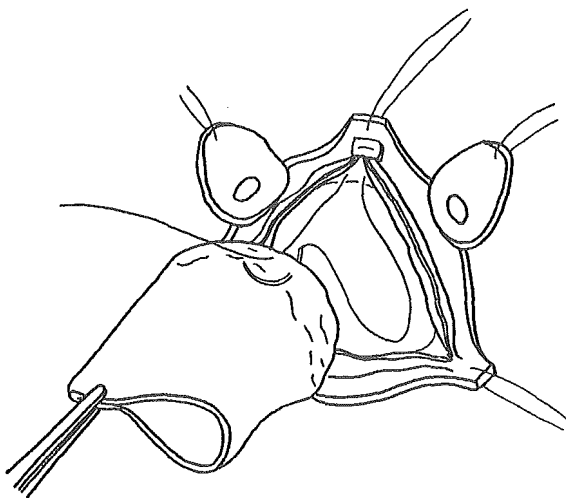


図25 肺動脈弁グラフトの縫着。

本邦ではHomograftの入手が困難である。そのため弁付異種心膜導管や自己組織で流出路後壁形成を行い、前壁に弁付パッチを使用する方法などが主に施行されている。

4. まとめ

諸家の報告ではRoss手術の遠隔成績につき優れた成績が多く報告されている。遠隔期に問題となってくるのは主に大動脈弁(移植肺動脈弁)閉鎖不全症であり、本邦の場合は更に右室流出路再建部の狭窄も重要な問題である。

閉鎖不全症に関しても諸家の中期遠隔成績では1度から2度のもので10%以下という報告がされており、この成績を見る限りでは自己肺動脈弁の耐久性は問題ないと思われる。しかし、長期遠隔期の成績が出るまで慎重な観察が必要である。

右室流出路再建法はHomograft入手が困難である本邦では様々な術式が行われるが、もともと肺動脈および右室流出路に病変がない疾患が対象の術式のため、更に長期的に狭窄を来さないような術式の検討およびHomograftの確保が今後の重要な問題である。

●参考文献

- 1) Lecompt Y, Neveux JY, Zanni L, et al.: Reconstruction of the pulmonary outflow tract without prosthetic conduit. J Thorac Cardiovasc Surg 84: 727-733, 1982.
- 2) 益田宗孝, 安井久喬: 完全大血管転位症根治術後の再手術. 日外会誌, 99: 78-83, 1998.
- 3) 井本 浩, 角 秀秋, 麻生俊英, 他: 動脈スイッチ手術時の肺動脈再建術式と術後肺動脈狭窄の発生に関する検討. Pacifico 変法とパッチ拡大法の比較. 胸部外科, 48: 433-437, 1995.

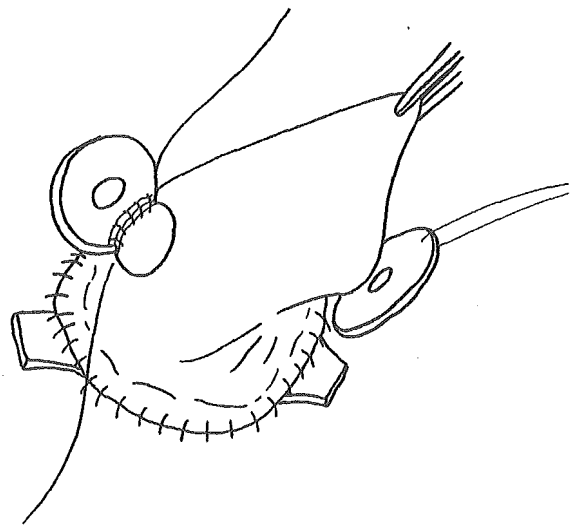


図26 冠動脈の移植。

- 4) Imai Y, Takanashi Y, Hosino S, et al. : The equine pericardial valved conduit and current strategies for pulmonary reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 7 ; 157-161, 1995.
- 5) Ilbawi MN, Deleon SY, Backer CL, et al. : An alternative approach to the surgical management of physiologically corrected transposition with ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 100 ; 410-415, 1990.
- 6) Fontan F, Baudet E, : Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 26 ; 240-248, 1971.
- 7) Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K, et al. : Fontan operation in five hundred consecutive patients ; Factors influencing early and late outcome. *J thorac Cardiovasc Surg*, 114 ; 376-391, 1997.
- 8) Pridjian AK, Mendelsohn AM, Lupinetti FM, et al. : Usefulness of the bi-directional Glenn procedure as staged reconstruction for the functional single ventricle. *Am J Cardiol*, 71 ; 959-962, 1993.
- 9) Elliot MJ : Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 56 ; 1518-1522, 1993.
- 10) Zobel G, Gamillscheg A, Schwinger W, et al. : Inhaled nitric oxide in infants and children after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg*, 39(1) ; 79-86, 1998.
- 11) Ross DN : Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*, 2 : 956-958, 1967.
- 12) Ross DN, Jackson M, Davis J : Pulmonary autograft aortic valve replacement. longterm results. *J Cardiac Surg*, 6 ; 529-533, 1991.
- 13) Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, et al. : Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 82 ; 511-519, 1981.
- 14) Bu'Lock FA, Stumper O, Jagtap R, et al. : Surgery for infants with a hypoplastic systemic and severe outflow obstruction ; Early results with a modified Norwood procedure. *Br Heart J*, 73 ; 456-461, 1995.
- 15) Kishimoto H, Iino M, Kume Y, et al. : The Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome using a valved pericardial roll between the right ventricle and pulmonary artery. *Cardiol Young*, 3 ; 162, 1993.
- 16) Kern JH, Hinton VJ, Nereo NE, et al. : Early developmental outcome after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 102 ; 1148-1152, 1998.
- 17) 黒澤博身, ほか : 小児心臓外科の最前線. *Cardiovasc Med-Surg*, 3 : 17-92, 2001.

症 例

血小板輸血後に敗血症性ショックを呈し, *Morganella morganii* 菌  
による輸血後感染症が強く示唆された1例

石田 明<sup>1)</sup> 上村 知恵<sup>1)</sup> 橋詰 賢一<sup>2)</sup> 饗庭 了<sup>2)</sup>  
加藤木利行<sup>2)</sup> 四津 良平<sup>2)</sup> 半田 誠<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法部

<sup>2)</sup>同 心臓血管外科

(平成 16 年 5 月 11 日受付)

(平成 16 年 6 月 14 日受理)

A CASE OF SEPTIC SHOCK CAUSED BY *MORGANELLA MORGANII*  
AFTER SINGLE DONOR-DERIVED PLATELET TRANSFUSION

Akaru Ishida<sup>1)</sup>, Tomoe Uemura<sup>1)</sup>, Ken-ichi Hashizume<sup>2)</sup>, Ryo Aiba<sup>2)</sup>,  
Toshiyuki Katogi<sup>2)</sup>, Ryohei Yozu<sup>2)</sup> and Makoto Handa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy,

<sup>2)</sup>Department of Cardio-vascular-surgery, Faculty of Medicine, Keio University

We report a baby with septic shock caused by *Morganella morganii* (*M. morganii*) after a single donor-derived platelet transfusion. A 7-month old boy was admitted to Keio University Hospital and operated on to repair a hereditary cardiac defect. The cardiac failure and respiratory failure did not improve, and a second operation was performed about six months after the first. Twenty days post-operation, he received a single donor-derived platelet transfusion due to thrombocytopenia caused by disseminated intravascular coagulation. Chill and skin rash appeared one hour after the starting of transfusion, followed by a high-grade fever, hypotension and tachycardia at two hours, at which time the transfusion was stopped. Bacterial culture of the patient's blood and platelet concentrate were performed. Three days later, *M. morganii* was detected from both samples. Following the administration of ceftazidime, the fever gradually decreased and plasma CRP levels decreased, leading to the strong suspicion of *M. morganii* contamination of the platelet concentrate. To our knowledge, this is the first case reported of bacteria-contaminated blood transfusion by *M. morganii*. Outcome in this patient would not have been successful of the bacterial contamination of blood products had not been suspected.

**Key words** : bacteria, infection, *Morganella morganii*, blood product

はじめに

輸血後細菌感染症の発症頻度は決して高くないものの、一定の頻度で起こり得る致死の合併症であり、正しい知識と適切な対応策が不可欠である。今回我々は、血小板輸血後に敗血症性ショック

を呈し、*Morganella morganii* (*M. morganii*) 菌による輸血後細菌感染症が強く示唆された症例を経験した。*M. morganii* 菌による輸血後細菌感染症は過去に報告がなく、また本例は適切な対応によって病態の改善が得られた貴重な症例と考えられたの

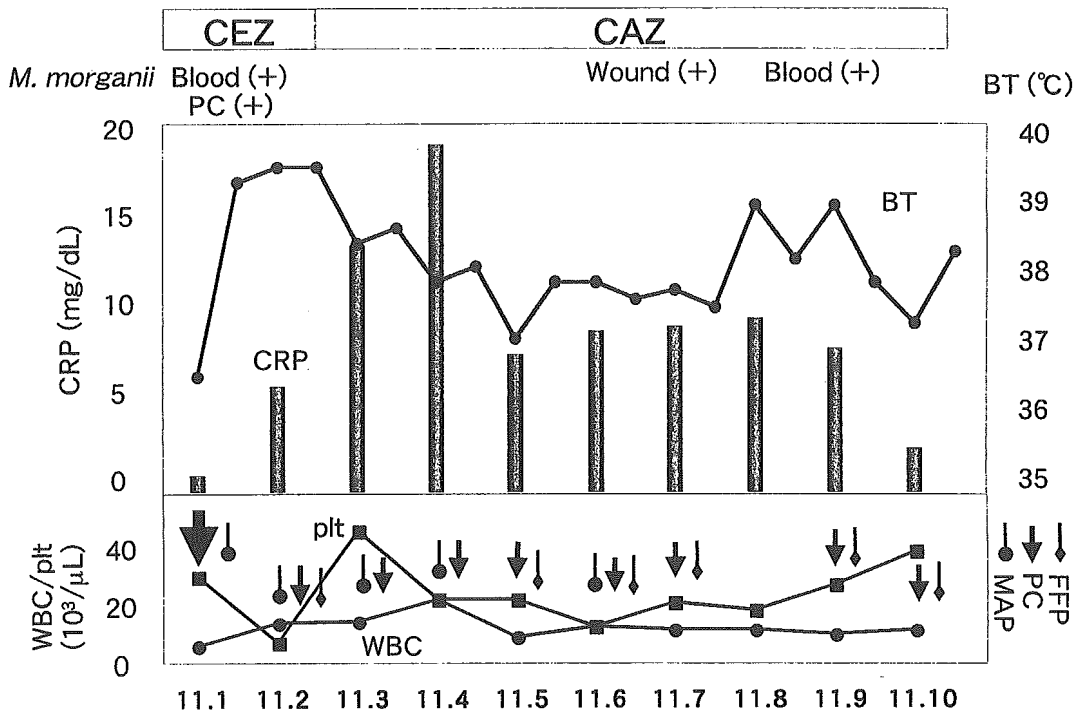


図 Fever developed and plasma CRP levels increased after platelet transfusion. *M. Morganii* were detected just after the transfusion from both the patient's blood and the platelet concentrates used. *M. Morganii* had not been detected before this. The patient improved two days after the transfusion, when ceftazidime was started.

で、ここに報告する。

症 例

症例は7カ月の男児。平成10年3月3日に近医で出生、出生時体重は2,568g、Apgar scoreは8点、出産は妊娠39週4日目の自然分娩であった。出生時よりチアノーゼを認め、心エコーでファロー四徴、肺動脈弁閉鎖症、大動脈管開存症と診断、プロスタグランジンE<sub>2</sub>療法などの保存的治療が無効なため、手術目的で4月1日に当院転入となった。入院同日に動脈管閉鎖術ならびに右室流出路形成術を施行したが心不全は改善せず、同年10月14日に右室流出路拡大術を施行した。同28日頃より播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation syndrome ; DIC) が出現し、11月1日に血小板数が3.1万/μLに低下したため、血小板製剤 (platelet concentrates ; PC) を輸血した。製剤は成分採血由来10単位の濃厚血小板「日赤」であり、輸血時に白血球除去フィル

ター (セパセル PLX-10A-W) を使用した。

輸血開始の時点で体温36.5℃、血圧90/50、脈拍116/分、輸血開始1時間後に顔面と体幹部の紅斑様発疹に気付くも、体温36.8℃、血圧120/60、脈拍125/分と安定していたため、輸血速度を遅くして経過観察した。輸血開始2時間後に紅斑が全身に広がって悪寒と戦慄が出現、体温38.5℃、血圧80/40、脈拍170/分となったため、輸血を中止した (輸血総量35mL)。残りの製剤は無菌的に保冷庫に保存した。輸血中止1時間後、体温38.1℃、血圧75/40、脈拍172/分と改善しないため、昇圧剤投与などの対症的治療を開始し、患者自身の血液 (動脈血) 培養検査を提出した。抗生物質は術後から予防投与中のCefazolinを継続投与した。同日、一連の経過を主治医と当輸血・細胞療法部で相談し、製剤の一部を細菌培養検査に提出した。出庫時と回収時の2回行った製剤の肉眼的観察では、いずれも外観異常は確認出来なかった。翌々日 (同3



日)に、患者血液と血小板製剤の両者で多数の *M. morgani* 菌が検出され、直ちに同菌に感受性がある Ceftazidime の投与を開始した。本患者から同菌が検出されたのはこの時が最初であった。

WBC と CRP は輸血後上昇したが、同 4 日の 22,000/ $\mu$ L, 17.98mg/dL をピークに改善傾向を示した。*M. morgani* 菌はさらに同 7 日に手術創部から、同 9 日に動脈血液から検出されたが、以後全て陰性化した。DIC は一時増悪傾向にあり、口腔内、上気道～気管内から粘膜出血が続いたため、濃厚赤血球 MAP, PC, 新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma; FFP) を輸血した。これらの輸血に伴う合併症はみられなかった。同 10 日に右半身痙攣が出現し、CT で左側頭葉の梗塞巣と硬膜下血腫の所見が確認された。輸血後経過を図に示す。

翌平成 11 年 2 月に *Escherichia Coli* による腹膜炎を併発し、敗血症性ショックのため 2 月 12 日に死亡した。

平成 10 年 11 月 2 日に採取した本患者血液を日本赤十字血液センターに提出し、抗 human leukocyte antigen (HLA) 抗体を lymphocyte cytotoxicity test (LCT 法) で、抗 human platelet antigen (HPA) 抗体を mixed passive hemoagglutination test (MPHA 法) で、抗血漿蛋白抗体をオクタロニー法と enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法) で行ったが、いずれも陰性であった。また本患者に投与した血小板製剤と同一献血者由来の FFP 製剤を用いた、塗抹検査、細菌培養検査、エンドスピーシーによるエンドトキシンテストも全て陰性であった。

### 考 察

本例は血小板輸血後に敗血症性ショックを呈し、血液培養と輸血製剤培養の両者で *M. morgani* 菌が検出された 1 例である。血小板輸血を開始後早期に全身性の発疹様紅斑、悪寒、戦慄を伴う 38°C 台の発熱が出現し、血圧低下、脈拍増加を認めた。患者血液と血小板製剤から同時に *M. morgani* 菌が検出され、その後さらに術創部と血液から同菌が検出された。

米国の輸血副作用報告システム<sup>1)</sup>を用いて解析した BaCon study は、輸血後細菌感染症の現状を

提供する、非常に信頼性の高い調査研究である<sup>2)</sup>。報告によれば、輸血後細菌感染症の発症頻度はシングルドナー由来血小板製剤 100 万単位当たり 9.98 とされている。国内情報では、赤十字血液センターの医薬情報部が実施している輸血副作用調査が唯一である<sup>3)</sup>。この 1998 年から 2001 年までの 4 年間の集計では、輸血後細菌感染疑いは 40 例、うち 27 例で患者検体から細菌が検出された。ただし、同一献血者由来の FFP 製剤から同一菌が検出されたのはわずか 3 例しかない。一方日本赤十字血液センターが行った血小板製剤の無菌試験では、10,750 回に 1 回陽性 (陽性率 0.01%) であった<sup>4)</sup>。本例は BaCon study の診断基準を全て満たしており、輸血後感染症が強く示唆された。

*M. morgani* 菌は腸内細菌科 Morganela 属の通性嫌気性グラム陰性桿菌である。鞭毛を有して運動性を示すことが特徴であり、健常人の便から検出されるが、ヒトで菌血症を起こすことは稀である<sup>5)</sup>。重症感染症の報告は、新生児敗血症<sup>6)7)</sup>、新生児脳膿瘍<sup>8)</sup>、造血器腫瘍に合併した髄膜炎<sup>9)</sup>等の免疫不全患者に限られ、輸血後感染症の報告はない。

### ま と め

アフエレーシス血小板製剤の輸血後に発症し、輸血後細菌感染症の可能性が強く示唆された症例を経験した。本例は血小板輸血後の経過ならびに動脈血液培養と輸血血小板製剤培養の結果から、輸血後 *M. morgani* 感染症に伴う敗血症性ショックを起こしたものと推察された。

追記：2004 年の Transfusion Medicine に献血者由来 *M. morgani* 菌による致死的敗血症例の症例報告が掲載されたので追記致します。

謝辞：本報告に際し、輸血副作用検査にご協力いただきました日本赤十字血液センターに深謝致します。

### 文 献

- 1) Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. : Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion, 41 : 1493-1499, 2001.
- 2) Roth VR, Kuehnert MJ, Haley NR, et al. : Evaluation of a reporting system for bacterial contamination of blood components in the United States. ,

- Transfusion, 41 : 1486—1492, 2001.
- 3) 日本赤十字血液センター医薬情報部：輸血情報 0203-70, 2003.
  - 4) 日本赤十字血液センター医薬情報部：輸血情報 0203-69, 2003.
  - 5) O' hara CM, Brenner FW and Miller M : Classification, identification and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*, *Clin Microbiol Rev*, 13 : 534—546, 2000.
  - 6) Rowen JL and Lopez SM : *Morganella morganii* early onset sepsis., *Pediat Infect Dis J*, 17 : 1176, 1998.
  - 7) Casanova-Roman M, Sabchez-porto A and Casanova-Bellido M : Early-onset neonatal sepsis caused by vertical transmission of *Morganella morganii*, *Scand J Infect*, 34 : 534—535, 2002.
  - 8) Verboon-Maciolek M, vandertop WP, Peters CB, et al. : Neonatal brain abscess caused by *Morganella morganii*, *CID*, 20 : 471, 1995.
  - 9) Samonis G, Anatoliotaki M, Apostolakou H, et al. : Fatal septicemia and meningitis due to *Morganella morganii* in a patient with Hodgkin's disease., *Scand J Infect Dis*, 33 : 553—555, 2001.
-

Kazuhiko Sekine · Seitaro Fujishima · Naoki Aikawa

## Plasma hepatocyte growth factor is increased in early-phase sepsis

Received: July 30, 2003 / Accepted: January 9, 2004

**Abstract** To elucidate the involvement of hepatocyte growth factor (HGF) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis, we investigated the plasma levels of HGF, as well as those of various proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, in 50 patients who visited our emergency department (ED). The patients were divided into four groups, depending on the existence of SIRS and infection: group 1 (G1), no infection and no SIRS; group 2 (G2), infection and no SIRS; group 3 (G3), no infection and SIRS; and group 4 (G4), infection and SIRS (e.g., sepsis). We found that plasma HGF levels in G4 were significantly higher than those in the groups without infection (G1 and G3). However, the correlations between HGF and other cytokines were comparatively low compared with those between any other pairs of cytokines, suggesting independent regulation of HGF production *in vivo*. High plasma HGF was significantly correlated with the presence of infection and with serum total bilirubin (TB) level on multivariate logistic regression analysis. Considering HGF's known functions, we speculated that high plasma HGF levels may indicate the occurrence or necessity for tissue protection and regeneration after acute systemic insults in sepsis.

**Key words** Hepatocyte growth factor (HGF) · Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) · Sepsis · Tumor necrosis factor (TNF) · Interleukin-10 (IL-10) · Liver dysfunction

### Introduction

Sepsis is now recognized as a systemic response to local or systemic infection,<sup>1</sup> and the involvement of many endog-

eous mediators, including cytokines, has been implicated in its pathogenesis. Among proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin-6 (IL-6), and IL-8<sup>2–4</sup> are well established; not only for their augmented production but also for their pathogenetic roles in inducing various local and systemic inflammation and tissue injuries. Among anti-inflammatory cytokines, IL-10 is the most potent and is well established for its negative feedback inhibitory role in the production of proinflammatory cytokines.<sup>5</sup>

Hepatocyte growth factor (HGF) was originally identified as human scatter factor, or tumor cytotoxic factor, and its involvement has been reported in sepsis and septic shock.<sup>6–8</sup> However, both its regulation of production *in vivo* and its correlation with other proinflammatory and anti-inflammatory cytokines are poorly understood. To clarify these points, we investigated the plasma levels of HGF and various cytokines in patients who visited our emergency department (ED).

### Patients, materials, and methods

#### Patients and clinical data

The study was conducted at the ED of Keio University Hospital, Tokyo, Japan. We prospectively enrolled 50 patients, whose parameters for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria were assessed at the ED according to the initial diagnosis and data. Informed consent was obtained from patients or family members before enrollment in the study.

SIRS was defined as the presence of two or more of the following criteria: temperature less than 36°C or more than 38°C; heart rate more than 90 beats/min; respiratory rate more than 20 breaths/min or PaCO<sub>2</sub> less than 32 Torr (4.27 kPa); and white blood cell (WBC) count more than 12000 cell/mm<sup>3</sup> or more than 10% immature forms. Additional clinical data concerning basic demographics, comorbidity, and culture results were also collected.

K. Sekine · S. Fujishima (✉) · N. Aikawa  
Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of  
Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo  
160-8582, Japan  
Tel. +81-3-3225-1323; Fax +81-3-3353-2232  
e-mail: fujishim@sc.itc.keio.ac.jp

Diagnosis of infection was made based on fever, clinical signs and symptoms, and radiographic imaging; respiratory tract infection was diagnosed by productive cough and infiltrative shadows on chest X-ray; peritonitis and soft-tissue infections were diagnosed by local pain and tenderness; urinary tract infection was diagnosed by flank pain, tenderness, and pyuria; gastrointestinal tract infection was diagnosed by abdominal pain, vomiting, and diarrhea; and retroperitoneal abscess was diagnosed by flank pain, tenderness, and abdominal computed tomography (CT) scan.

Patients enrolled at the ED were divided into four groups. Group 1 (G1) were subjects with an acute illness but having no evidence of infection and not fulfilling the SIRS criteria; group 2 (G2) had clinical symptoms or signs of infection, but did not fulfil the SIRS criteria; group 3 (G3) had no signs of infection, but fulfilled the SIRS criteria; and group 4 (G4) showed clinical symptoms or signs of infection and fulfilled the SIRS criteria (sepsis, following the definition of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [ACCP/SCCM]). As soon as a diagnosis and ward allocation was determined, venous blood was collected in sterile polypropylene tubes, containing ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), and immediately centrifuged at 1500g at 4°C for 10 min. The plasma was divided into individual aliquots and stored at -70°C until the assays were performed.

Assays for TNF alpha, IL-6, IL-10, and HGF

Sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) were used to measure cytokines. The kits used for the assays were: TNF alpha (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), IL-6 (R&D Systems), IL-8 (TFB Tokyo, Japan), IL-10 (Wako Pure Chemical Industries, Tokyo, Japan), and HGF (Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan). The investigator performing the assays was blinded to the identity of each specimen and the clinical scenario. The investigator performing screening, enrolling, phlebotomy, and chart review was blinded to the results of the individual assays.

Statistical analysis

Cytokine levels were quite variable among patients, and seemed to follow a log-normal distribution. Thus, the log-transformed value of each cytokine level was used for statistical analysis; the unpaired *t*-test was used for comparison of two groups, Fisher's protected least significant difference (PLSD) test was used for multiple comparisons, the  $\chi^2$  test was used for proportional comparisons, and Pearson's test was used for correlation. To compare the slope of the regression lines, we performed covariance analysis with interaction with the logarithmic transformation of the variables. We further studied the association of high HGF levels with several independent variables, including age, sex, presence of SIRS or infection, serum total bilirubin (TB), and serum alanine aminotransferase (ALT) by using multivariate logistic regression analysis. Results of logistic regression were indicated with odds ratios (ORs), 95% confidence intervals

(CIs), and *P* values. Differences were considered statistically significant at *P* < 0.05. Values for continuous variables were reported as means  $\pm$  SEM.

## Results

Table 1 provides the clinical description of the study population classified into the respective groups. Of the 50 patients, 26 were admitted to the intensive care unit, and 9 died. In one-third of the patient deaths, the cause was due to the failure of more than two vital organs; namely, multiple organ dysfunction syndrome. There were no significant differences in the survival rate among the four groups examined. The patients in non-infectious groups (G1 and G3) died mostly from exacerbation of the major illness which existed on admission. In two comatose patients, however, the cause of death was bacterial pneumonia acquired after admission.

Positive culture results in more than one clinical specimen were obtained in 15 patients (62.5%) in the groups with infection (G2 and G4) at the time of admission. The bacteria isolated were as follows: *Staphylococcus aureus* in 4 patients, *Escherichia coli* in 4, *Bacteroides fragilis* in 2, *Staphylococcus species* in 1, *Streptococcus pneumoniae* in 1, *Streptococcus species* in 1, *Pseudomonas aeruginosa* in 1, and *Klebsiella oxytoca* in 1. There were no specific correlations between the site of infection and bacterial species. Although the most frequent focus of infection was the respiratory tract, there was no significant difference in the rate of respiratory tract infections between G2 and G4 (2/4 vs 7/20; *P* = 0.48). Nine patients with positive blood cultures, were included in G4, with the most frequent focus being the respiratory tract, followed by the urinary tract, retroperitoneum, peritoneal cavity, and undetermined (3, 2, 2, 1, and 1 patient, respectively).

The levels of TNF alpha, IL-6, IL-8, IL-10, and HGF in the four groups are shown in Figs. 1 and 2. The levels of TNF alpha, IL-6, and IL-8 in G4 (sepsis) were significantly higher than those in the other groups (Fig. 1). IL-10 was detectable in 1/11 patients (9.1%) in G1, 1/4 (25%) in G2, 8/15 (53%) in G3, and 13/20 (65%) in G4; and the IL-10 levels in G1 were significantly different from those in G4. Plasma HGF levels in G4 were also significantly higher than those in the non-infectious groups (G1 and G3), but were not higher than those in G2.

Because the functional roles of HGF have not been clarified in SIRS and sepsis, we analyzed the correlations between HGF levels and levels of other cytokine (Table 2). Although significant linear correlations were found in all pairs of cytokines examined, the correlation coefficients between HGF and the other cytokines were lower than those between other pairs.

Next, all patients were divided into two subgroups, depending on HGF levels higher (*n* = 16) or lower (*n* = 34) than the upper limit of the normal range (0.39 ng/ml) and were analyzed by multivariate logistic regression for the contribution of six independent parameters: age, sex, pres-