

東医大誌 48(1): 51~57, 1990

多臓器不全 (MOF) の病理組織学的所見からの検討

山田省一* 三宅 有** 佐々 弘***

* 自衛隊中央病院外科, 東京医大麻酔医学客員助教授

** 東京医大麻酔学教授

*** 東京医大第2病理学教授

Review of Multiple-Organ Failure (MOF) in View of Pathohistological Findings

Shoichi YAMADA*, Tamotsu MIYAKE**, Hiroshi SASA***

* Assist Prof. of Tokyo Medical College, Department of Surgery, SDF Central Hospital

* Prof. of Anesthesiology, Tokyo Medical College

*** Prof. of Second Pathology Department, Tokyo Medical College

A retrospective review has been made mainly in pathohistological changes in 16 cases of MOF, classified into groups of hemorrhagic shock, septic shock and heat stroke, regarding the pathohistological findings of MOF organs, etiology of MOF, and problematic points in treatments. As a result, the observed changes/lesions were similar to those in shock, but the lesions showed more complicated figures by overlapping of basic disease and therapeutic changes. The cause or etiology of MOF can be estimated from the clinical course. However, the need for a retrospective review was suggested, because there were some cases deeply related to the fatty block, or severe diabetes or some accidental immuno-disease. A future problem of MOF seems to be the control of lungs connected to a respirator and the prevention of time-serving infections due to microbes.

はじめに

今日の外科学の発展とともに大きな侵襲が加わる手術も可能となり, 一方 ICU, CCU などの確立によって救命救急の進歩も著しく, 結果として risk の大きい手術の救命率も非常に高くなって来ている。しかしながらその反面高度の医療に関連する医原性疾患や長期にわたる集中治療に基づく臓器への不自然な影響も発生し, 多臓器不全 (MOF) の発症を促す場合が生ずる。この MOF については 1973 年 Tilney¹⁾ らによって腹部大動脈瘤の術後に, 急性腎不全から発症した多臓器にわたる機能不全を

sequential systemic failure として報告したのが始まりで, 以後 Baue²⁾ や, Eisman³⁾ らによって multiple organ failure (MOF) なる臨床的概念が確立された。本邦においては玉熊⁴⁾ らを始めとする主として外科領域からの検討報告が行なわれてきているが, なおその病像などの詳細については十分に解明されているとは言えないうえに, さらに治療上 mechanical support などが加わることによってその病態はより一層複雑なものとなりつつある。今回われわれは MOF 発症に当たって Tilney らの報告の如く何らかの形でショックが関与しているものと考え, 東京医大剖検例におけるショックに関連すると

(1989 年 11 月 14 日受付, 1989 年 12 月 1 日受理)

Key words: 多臓器不全 (Multiple organ failure), ショック (Shock), 感染 (Infection), 病理組織 (Pathological tissues)

思われる MOF 症例について retrospective にショックから MOF の発生原因, 背景因子, 治療上の問題点などについて検討を行なった。

I. 検索の対象と方法

1976 年から 1987 年までの東京医大剖検例から基礎疾患のほかにショックが関与し MOF に陥ったと思われる 16 例を選び, ショックの type 別に分類 (hemorrhagic shock 型 7 例, septic shock 型 7 例, heat stroke 2 例) しそれぞれの臨床成績の概要と剖検所見について検討した。

II. 結 果

1. 剖検例の臨床的事項 (表 1)

hemorrhagic shock (A 群) の発症原因は術中大出血が 3, 胃潰瘍大出血 2, 分娩後大出血 1, 外傷 1 であった。侵襲から MOF 発現までは短く, また死亡までは最高 27 日で 10 日以内が 3 であった。不全臓器は肝が 6, 肺が 5, 腎が 4 で初発臓器では肺が 4 を占めもっとも多かった。また DIC が 5 症例に見られた。

septic shock (B 群) の発症原因は手術例 5 うち穿孔, 縫合不全が 3 であり全例重症感染症をともなっていた。この他広範皮下膿瘍, 中毒性表皮壊死症

表 1 MOF 剖検例の臨床的事項

症 例	年齢	性	臨床診断	既応症	臨床特記事項	手術	信襲から MOF 発現 まで(日)	MOF から死まで (日)	不全臓器 (発現順)	DTC
A 群 循環血液量減少性ショック群 (H)	1	62	♀	後縦靱帯胃 化症	術中大出血	頸椎	4時間	16時間	肺, 心	+
	2	16	♀	外 傷	全身打撲 (とびおり)	—	4	3	肺, 肝	
	3	68	♀	胆のう総胆 管結石	胃潰瘍 術後胃潰瘍出血	胆	15	7	肝, 腎, 肺	+
	4	53	♀	頸部食道癌	術後呼吸不全 respirator 25日	頸部 食道	1	27	肺, 肝	+
	5	34	♂	後腹膜腫瘍 (褐色細胞腫)	ポリオ 術中大出血	後腹膜	1	2	肺, 肝, 腎	+
	6	81	♂	胃潰瘍	胆石症	—	3	14	腎, 肝	
	7	32	♀	弛緩出血	—	分娩 子宮	1	19	腎, 肝	+
B 群 細菌性ショック群 (S)	1	29	♂	胆石症	術後胃潰瘍穿孔	胆	8	23	肝, 肺 中枢系	
	2	29	♀	中毒性表皮 壊死症	毒物中毒の疑い	—	2	6	肺, 肝, 腎	
	3	62	♂	膀胱癌	胃潰瘍 肝炎	膀胱 前立腺	7	58	腎, 肺	+
	4	57	♂	胃癌	高血圧 症	胃	22	15	肝, 腎 肺, 心	
	5	92	♂	胆のう炎	アルゴンレーザ 一照射 cryopro- statectomy	胆	2	28	肝, 腎	
	6	56	♂	肛囲および 陰部膿瘍	アルゴンレーザ 一照射術後縫合 不全	—	10	4	腎, 肺, 肝	
	7	59	♂	胃癌	糖尿病 (重等度) 右肺結核 高血圧症	胃	9	18	脾, 肺, 肝	
C 群 熱中症	1	18	♂	ミオグロビン血症	山中歩行訓練中 発症 respirator 25日	—	/	28	腎, 肝, 肺	
	2	18	♂	ミオグロビン血症	ランニング中発 症 respirator 19日	—	/	10	腎, 肝, 肺	

表 2 A 群剖検主要病変概要

	腎	肝	肺	胆膵系	消化管	その他	MOF の 要因
1 後縦靱帯骨化症	慢性腎盂腎炎	肝細胞壊死	脂肪塞栓症			心筋壊死	頸椎手術 脂肪塞栓
2 外 傷	下部尿細管腎症, 微小血栓		水腫, 出血, 混合型肺炎, 脂肪塞栓, 微小血栓				外傷, 出血 肺腎, 脂肪塞栓
3 胆のう総胆管結石	下部尿細管腎症	肝細胞壊死 間質炎, 黄疸 微小線維化		胆のう総胆管結石手術	胃潰瘍 (出血)		術後胃潰瘍 出血
4 頸部食道癌	下部尿細管腎症	脂肪化 黄疸	混合型肺炎, 線維化, 脂肪塞栓, 微小血栓			出血性素因	頸部食道癌 手術 脂肪塞栓
5 後腹膜腫瘍	両腎皮質壊死	肝細胞壊死	うっ血, 水腫 気管支肺炎			心筋壊死	後腹膜腫瘍 摘出術, 出血
6 胃潰瘍	下部尿細管腎症, 微小血栓	肝細胞壊死 間質炎	うっ血, 水腫, 虚脱, 右肺癌, リンパ節転移, 肺動脈血栓		十二指腸潰瘍出血		消化管出血 高齢
7 弛緩出血	下部尿細管腎症 細菌集落	肝泡沫状壊死, 黄疸 細菌集落	水腫			心, 脾, 細菌集落	分娩, 出血 子宮剥出, 感染

各 1 であった。侵襲から (MOF) 発現迄は 2 日から 22 日で多くは 10 日前後であった。死亡までは 4 日から最長 58 日であった。不全臓器は肝 6, 肺 5, 腎 5 などで, 初発臓器は肝 3 がもっとも多かった。

heat stroke (C 群) は共に運動中の発症で, 急激な発症に始まり 10 日から 28 日の経過であった。不全臓器は腎に始まり肝, 肺へと続いた。

2. 剖検主要病変概要

A 群 (表 2)

腎：下部尿細管腎, 腎皮質壊死, 微小血栓などショックに伴う変化が主で, 細菌集落も 1 認められた。

肝：肝細胞壊死, 肝泡沫状壊死, 間質炎, 脂肪化や細菌集落が見られた。

肺：出血, 水腫, 肺炎などで特に脂肪塞栓が 3 見られた。

その他の臓器：心筋壊死 2 や心, 脾に細菌の集落が認められた。

B 群 (表 3)

腎：全例に下部尿細管腎症が認められた。腎盂腎炎 2, 微小血栓 2, 糸球体硬化症, 及び真菌症 1 が見られた。

肝：肝細胞壊死 4, 黄疸 4, 膿瘍と間質炎がそれぞれ 1 見られた。

肺：うっ血, 水腫, 虚脱, 間質性肺炎や混合型肺炎, 更に微小血栓, 繊維化などが見られた。また特に candida, aspergillus, cytomegalo virus など微生物の感染による病変が多く認められた。

その他の臓器：膀胱壁穿孔, 広汎な前立腺周囲膿瘍, 腹膜炎などが見られた。

C 群 (表 3)

共に腎は下部尿細管腎症を見, 1 例に軽度の糸球体硬化症が認められた。肝には微小繊維化と黄疸, 肺には広範高度の間質性肺泡性肺炎や肺梗塞が見られた。その他では 1 例に広範な横紋筋融解壊死, 心筋壊死繊維化などが見られた。

III. 考 察

以上の検索結果を踏まえて 1. MOF 症例の病理組織学的変化, 2. MOF の retrospective な面からの発生要因, 3. MOF と感染などについての考察を行なった。

1. MOF 症例の主要臓器の病理組織学的変化において MOF 臓器に特有な変化と言えるものは認められない⁵⁾が, 各臓器はいずれも時期的な差異はあるがショックに相応した病変を示しており, さらにそれに加えて各症例の基礎疾患や, MOF の原因と思われる変化, 治療上の変化などが見られた。腎で

表 3 B 群剖検主要病変概要

	腎	肝	肺	胆膵系	消化管	その他	MOF の 要因
1 胆 石 症	下部尿細管 腎症	肝細胞壊 死, 黄疸	うっ血, 水腫, 虚脱 間質性肺炎 微小血栓	膵細胞 壊死	十二指腸潰 瘍穿孔, 穿 孔性腹膜炎		胆のう手術 術後十二指腸 潰瘍穿孔, 穿 孔性膀胱炎
2 中毒性表皮 壊死症	下部尿細管 腎症	肝細胞壊 死 黄疸	間質性肺炎			広範表皮内 膿瘍	膿瘍
3 膀 胱 癌	腎盂腎炎 下部尿細管 腎症	黄疸	うっ血, 水腫, 虚 脱線維化, 気管支 肺炎, 真菌症 Candida, Aspergillus			後腹膜膿瘍	膀胱壁穿孔 後腹膜膿瘍
4 胃 癌	腎盂腎炎 下部尿細管 腎症 真菌症 (Candida)	肝帯状壊 死	うっ血, 水腫, 虚 脱線維化, 混合型 肺炎, 真菌症 Aspergillus Cytomegalo virus		腹膜炎	心真菌症 (Candida) 胸膜炎	
5 胆のう炎	下部尿細管 腎症 微小血栓	肝微小膿 瘍	老人肺 微小血栓	化膿性胆 のう炎			化膿性胆のう 炎 高齢
6 肛 門 膿 瘍 陰 部 膿 瘍	下部尿細管 腎症, 微小 血栓, 糸球 体硬化症	肝亜広汎 壊死	真菌症 Candida 微小血栓			広汎皮下前 立腺周囲膿 瘍	広汎膿瘍 重症糖尿病
7 胃 癌	下部尿細管 腎症	間質炎 黄疸	水腫, 虚脱, 線維 化, 混合型肺炎 陳旧性肺結核腫 瘍瘍塞栓, 微小血栓	膵液漏出	横隔膜下膿 瘍		術後縫合不全 膵液漏出, 膿瘍

C 群剖検主要病変概要

1 熱 中 症	下部尿細管 腎症	肝微小線 維化	広汎高度間質性 肺胞性肺炎			広汎横紋筋 融解, 壊死 心筋壊死線 維化, 微小 脳軟化症	熱中症, 横紋 筋崩壊, ミオ グロビン血症 (自己免疫疾 患?)
2 熱 中 症	下部尿細管 腎症 糸球体硬化 症	間質炎 黄疸	肺硬塞, 気管支 肺炎 微小血栓	間質性膵 炎 線維化			熱中症 糖尿病

はショック腎すなわち組織学的に尿細管の拡張と間質の浮腫, 時に下部尿細管上皮の壊死を伴う下部尿細管腎症が主体となっている変化 8 (図 1) が検索のほぼ 90%に見られた。中でも C 群の heat stroke 例では横紋筋の崩壊による高度のミオグロビン尿柱が認められており, これが腎不全の原因と考えられた。また DIC や腎不全の症状の激しい症例では皮質壊死を見ることがあるとされている⁹⁾が, 本検索においても微小血栓 4, 皮質壊死が 1 例あり, 後者は高度の全身性虚血それに対する大量輸血に関連するものと考えられた。肝においてはショックに伴う低酸素血症のための実質細胞の空泡変性, 脂肪変

性, 小葉中心部の帯状壊死などが見られる⁷⁾とされているが, 本検索においても概ね一致した結果が示されていた。肝細胞壊死の程度は種々であり (図 2), 中には泡沫状壊死, シュワルツマン反応⁹⁾を示唆する様な広範な壊死の見られるものもあった。また肝内胆汁うっ滞を示すものが 7 認められ, この成因については明確ではないが, 間質炎や細菌の集落が見られるものもあることから, 何らかの炎症性変化の関与が疑われた。さらに MOF の経過の長い症例で肝に微小繊維化巣の見られるものがあり, 臨床的に肝機能は改善されており, 肝障害の修復像と解された。肺に関してはショックあるいはそれに関連

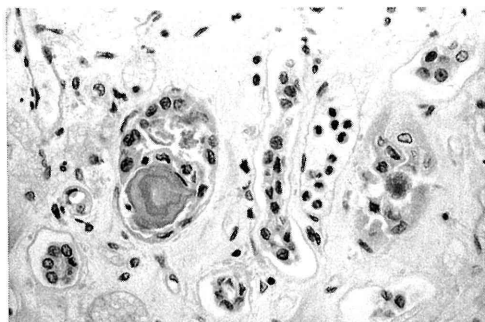


図 1 腎，下部尿細管腎症。髓質は高度の浮腫，下部尿細管上皮は膨化，壊死傾向，色素円柱 (HE 染色 強拡大)。

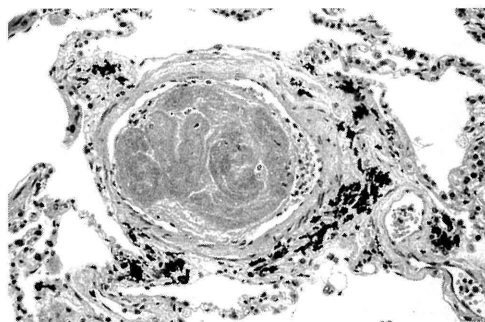


図 4 肺，肺胞内硝子様血栓 (HE 染色 中核大)。

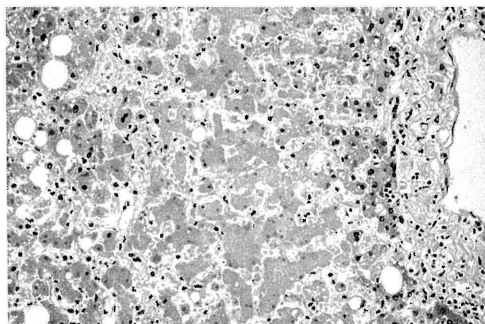


図 2 肝，帯状細胞壊死，類洞拡大し，多核白血球の散在 (HE 染色，中核大)。

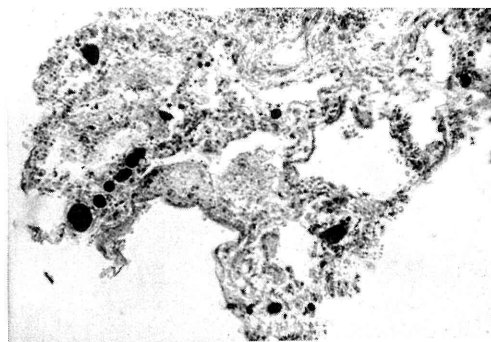


図 5 肺，肺胞内に脂肪塞栓 (Sudan III 染色 中核大)。

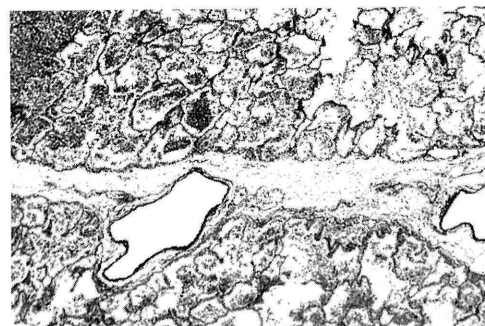


図 3 肝，うっ血，水腫，無気肺，線維化，気管支肺炎 (masson 染色 弱拡大)。

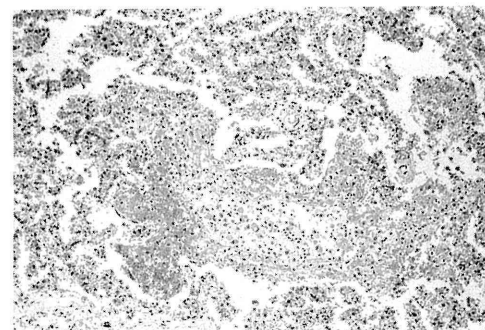


図 6 肺，混合性肺炎 (HE 染色 弱拡大)。

する病変として以前よりショック肺や ARDS (adult respiratory distress syndrome) が知られており，最近では respirator lung などがこれと重なるなどしてより一層の複雑多彩な変化を呈する。肺の組織学的変化は，うっ血水腫，フィブリン血栓，硝子膜形成，無気肺，繊維化 (図 3，図 4) などである⁹⁾とされている。本検索においては比較的経過の短い A 群では概して著しい変化は少なかったが，

脂肪塞栓症 (図 5) が 3 見られ注目された。B 群 C 群においてはほとんどの例でショックに関わる変化が見られているが，更にその大部分の例で肺炎と間質性および混合性肺炎 (図 6) が認められ広範かつ繊維化の傾向を示すものもあって注目された。その他の臓器の変化については表に示すとおりあり広範な膿瘍や胸腹膜炎あるいは横紋筋の融解など主として基礎疾患に関連するものであった。DIC について

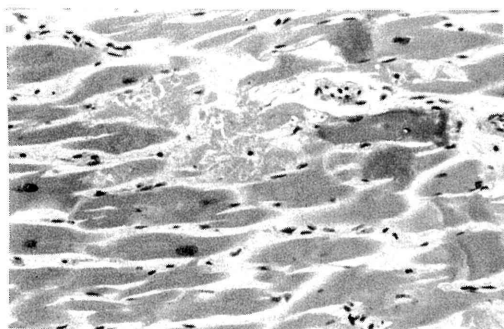


図 7 心筋，巢上，膨化，崩壊，壊死 (HE 染色 中拡大).

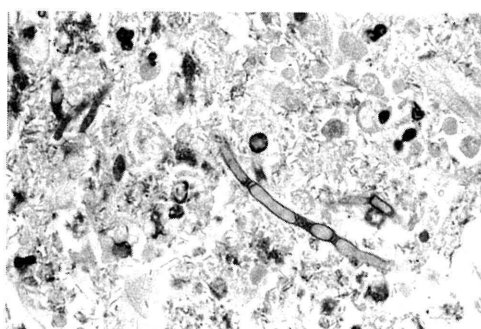


図 10 肺胞内 candida (クロム酸シッフ染色 強拡大 油浸).

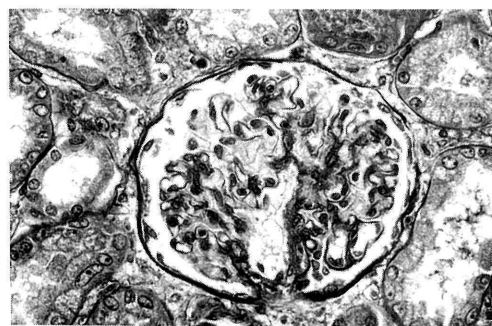


図 8 腎，軽度糸球体硬化症 (Azan 染色 強拡大).



図 11 肺胞内 cytomegalovirus (HE 染色 強拡大 油浸).

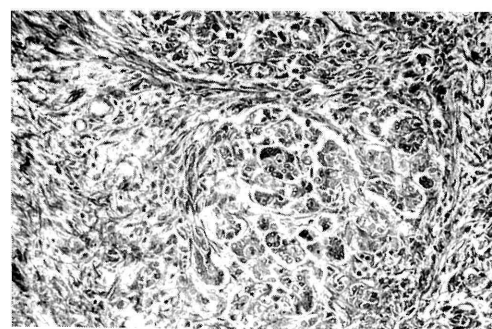


図 9 肝，線維化 (Azan 染色 中拡大).

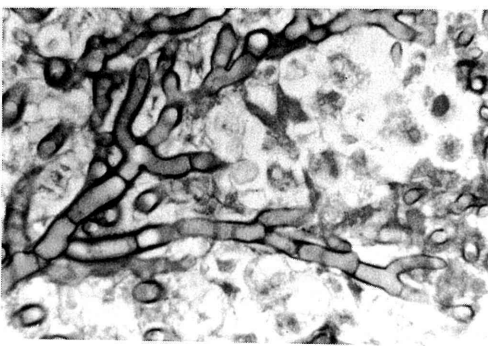


図 12 肺胞内 aspergillus (クロム酸シッフ染色 強拡大 油浸).

ては組織学的に微小血栓として判明したもの7で特にB群に4見られた。

2. MOF の retrospective な考察からの発生要因を表2と3に示した。A群では出血が主であり，術中原因不明の大出血2におけるMOFの要因の1つとして脂肪塞栓が考えられた。B群では重症感染症例でその原因に術後の縫合不全2，胆のう摘出後

の十二指腸潰瘍穿孔1，膀胱壁穿孔1と医原性と思われるものが4あった。そのうちアルゴン色素レーザー照射例が2あり何らかの因果関係の可能性を示唆しているようにも思われたが，詳細は不明である。また広汎な膿瘍2のうち1に腎糸球体硬化症にうらづけられる重症糖尿病の関与が推察された。C群では heat stroke から MOF に陥った要因として

の広範な長期にわたる横紋筋の融解壊死 (図 7) について、自己免疫の可能性もかんがえられ、また他の 1 例は軽度の腎糸球体硬化症 (図 8) と脾の繊維化 (図 9) を認めることから若年性糖尿病の関与が推測された。

3. MOF と感染は治療上の重要な課題である。Fry¹⁰⁾ らは MOF とは制御に失敗した感染巣の終末像であるといい、また石山¹¹⁾ らは MOF とグラム陰性菌と敗血症とは同義語といえると述べている。更に Alexander¹²⁾ らは感染を契機に免疫能が低下して、感染が重篤化する病態を *consumptive opsonopathy* と称し、免疫能の低下を重視している。いわゆる日和見感染として認められる深在性真菌やウイルスなどの微生物感染は、MOF 治療上の大きな問題である。本検索においても *candida*, *aspergillus*, *cytomegalo virus*, *norcadia* などの感染巣を検出し *candida* は腎、肺、心に、他は肺に見られた (図 10, 図 11, 図 12)。

以上より MOF の今後の治療の際の問題点として、呼吸管理に欠かせない *respirator* 装着肺の管理と、感染症特に日和見感染の予防が重要な課題であると考えられた。

ま と め

MOF 症例を *hemorrhagic shock* 群, *septic shock* 群, *heat stroke* 群とに分類した 16 例の病理組織学的変化を中心に、MOF 臓器の病理組織学所見、MOF の発生要因、治療上の問題点などについて *retrospective* な検討を行なった。結果は概ねショックに準じた変化を基盤としてそのうえに基疾患や治療上の変化が加わり複雑多彩な様相を呈していた。MOF の発生要因は臨床経過とほぼ一致していたが、脂肪塞栓や重症糖尿病が深く関与したと思われる例や、更に自己免疫を疑わせるものもあったことなど *retrospective* な検討による個々の症例についての総合的把握とその集積の重要性が示唆された。MOF の今後の治療上の問題点として日和見感染症など微生物感染の予防とそれと密接に関連する

レスピレーター装着肺の管理などが重要であると思われる。

文 献

- 1) Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* **178**(2): 117~122, 1973
- 2) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential system failure. *Arch Surg* **110**: 779~781, 1975
- 3) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. *Gyne. Obst. Surg* (3): 323~326, 1977
- 4) 望月英隆, 玉熊正悦, 斉藤英昭他: 開腹術後合併症としての Multiple organ failure. *救急医学* **4**(4): 465~470, 1980
- 5) 浦野順文他: 特集 病理学よりみた MOF. *病理と臨床* **5**(5): 517~571, 1987
- 6) 大西義久, 京極方久, 綿貫 勤編: エッセンシャル病理学 p278
- 7) 相沢 幹, 菊地浩吉編: 新病理学 p165. 第 14 版. 1987. 南山堂
- 8) Mori W, Siga J, Irie H: Schwartzman reaction as apathogenetic mechanism in fulminant hepatitis. *Seminars in liver disease* **6**(3): 267~276, 1986
- 9) 大西義久, 京極方久, 綿貫 勤編: エッセンシャル病理学 p30
- 10) Fry DE, Pearlstein I, Fulton RL et al: Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* **115**: 136~140, 1980
- 11) 石山 賢, 望月英隆, 斉藤英昭他: 感染と MOF. *外科* **44**(11): 1174~1180, 1982
- 12) Alexander JW, McClellan MA, Ogle CK et al: Consumptive opsoninopathy: Possible pathogenesis in lethal and opportunistic infections. *Ann Surg* **184**(6): 672~678, 1976

(別刷請求先: 〒154 世田谷区池尻 1-2-24

自衛隊中央病院外科 山田省一)