

検査データからみた老衰に伴う多臓器不全の検討 視床下部機能不全に伴う低ナトリウム血症出現の意義の観点から

今井 邦英^{1,2}・田中 弘¹・田中 政春¹・瀬尾 弘志³

¹ 楽山会 三島病院 精神神経科, 内科

² 友愛会 ペイシアガーデンクリニック

³ 友愛会 友愛クリニック

Investigation of the Multiorgan Failure (MOF) from the Laboratory Data Mainly Hyponatremia due to Insufficiency of Hypothalamus

Kunihide IMAI^{1,2}, Koh TANAKA¹, Masaharu TANAKA¹ and Hiroshi SEO³

¹Department of Neuropsychiatry of Rakuzankai Mishima Hospital

²Yuaikai Pasia Garden Clinic

³Yuaikai Yuai Clinic

Abstract

[What state is multi-organ failure (MOF) ?] It is not so easy to answer this question.

It is true that almost all the organ including heart, liver, kidney can not function simultaneously. However, the data of this state has not been analyzed yet exactly at this time. MOF is identified mainly in the terminal stage of the various diseases and disorders such as malignancy, acquired immune-deficiency syndrome (AIDS), serious head trauma, starvation, pancreatitis, heat stroke and senile decay which is induced by aging and is the main theme of this report, etc.

In general, senile decay involves the various critical states including pneumonia, congestive heart failure, renal failure. Now, we noticed that hyponatremia (LNa) is often emerged in the terminal stage of senile decay and tried to investigate the relationship between this symptom (LNa) and the critical state (senile decay) ①. Moreover, we analyzed whether this symptom may be the index of the grade of senile decay and how it emerged by using Odds rate in addition to another factors associated with MOF due to senile decay such as ② hemoglobin, ③ thrombocyte, ④ liver function (Aspartic acid aminotransferase AST, ⑤ liver function Alanine aminotransferase, ALT), kidney- function (⑥ blood urea nitrogen, BUN, ⑦ creatinine, Cr), ⑧ hypothermia (under 36 °C), ⑨ opportunistic infection ⑩ pneumonia induced by MOF ⑪ CRP, ⑫ low proteinemia. As the result of analysis, we got the significant data in eight factors including LNa as presented Table1.

キーワード：多臓器不全, 老衰, 低ナトリウム血症, 生命予後

Reprint requests to: Kunihide IMAI
Department of Neuropsychiatry of
Rakuzankai Mishima Hospital,
1713-2 Hujikawa,
Nagaoka 940-2302, Japan.

別刷請求先：〒 940-2302 長岡市藤川 1713-2
特定医療法人 楽山会 三島病院 精神神経科
今井邦英

はじめに

「多臓器不全(以下, MOF)とは何か。」この問いに対する正確な答えを見出すのは必ずしも容易ではない。心, 肝, 腎, 膵をはじめとする全身の臓器がほぼ同時に機能しなくなった病態であることには間違いはないが, 現時点では, 検査データ上の解析はなされていないのが現状である。MOFが見られるのは, 癌を中心とする悪性疾患, 後天性免疫不全症候群(以下 AIDS), 頭部外傷を含め重症多発外傷末期, 飢餓の終末期, 重症の急性膵炎, 重症熱中症, 本稿の主題となる俗に「老衰」と呼ばれる加齢に伴う終末期の病態など多岐にわたる⁴⁾。もちろん, 老衰に伴う MOF の誘因には, 肺炎, 鬱血性心不全, 腎不全などが指摘される。我々は, MOF 症例において, 低ナトリウム血症(以下 LNa)が頻回にみられることに注目し, その予後の指標になりうるかの検討を試み, その出現メカニズムについて, 考察した。さらに, 本稿においては, 検査データの観点から, 老衰に伴う MOF の検査項目において, LNa の他に, 出現しやすいものに関して, 対象と方法の項で述べる 12 項目について, オッズ比が 1 を超えかどうかについて検索を行い, 老衰に伴う MOF の予後を占う検査項目の指標となりうるか見極め, その病態生理に対するアプローチを試みた。

対象と方法

1993 年 1 月から 2011 年 10 月まで, 楽山会三島病院にて入院, 加療, 死亡に至った 1,350 症例である。年齢は, 45 歳から, 107 歳まで(平均 82.92 ± 8.74 歳) 男性 567 名, 女性 783 名である。教育歴は 6.5 ± 1.4 年であった。提示症例の年齢は, 死亡した時点のものである。死因は, 基本的には, 老衰に伴う多臓器不全に限定し, その死亡時の年齢, 教育歴, 喫煙歴, 飲酒歴, 高血圧, 糖尿病合併の有無, 経口投与薬剤の種類, 主たる輸液製剤の種類も検索したが, MOF の病態生理を把握すべく, 以下, ①血清ナトリウム値, ②ヘモグロビン(以下, Hb) 値, ③血小板数, 肝機能(④

Aspartic acid aminotransferase 値, 以下 AST, ⑤ Alanine aminotransferase 値, 以下 ALT), 腎機能(⑥尿素窒素, 以下 BUN, ⑦クレアチニン値 Cr), ⑧低体温(36 度以下)の有無, ⑨日和見感染の有無, ⑩ MOF の誘因となりうると思われる肺炎, ⑪ CRP の上昇, ⑫ 低蛋白血症について, 各平均値, 出現頻度, 各オッズ比, 指摘された時点から死亡時までの期間について検討を行った。また, 特に, 症例の LNa の発現機序は, バソプレッシン分泌過剰症(以下, SIADH)の診断基準に基づき, その除外診断を行った。そして, これらの出現頻度, オッズ比が, 1.0 を超えているものについて, 老衰に伴う MOF の診断にあたっての指標となりうるかと判断した。終日臥床の対象症例のほぼ全例に, 肺炎およびそれに伴ううっ血心不全の合併を見たため, フロセマイドを始めとする利尿剤の投与を受けていた。LNa の出現に関してはそれに注意し, 持続的かつ長期的に見られる症例は, 薬剤性のもではなく, 症候性のものであると判断した。対象症例には, 十分な個人情報保護の下, 研究の対象になることに関し, 全身状態, 意識レベルの観点から, 同意を得ることは困難であると判断される症例が多かったため, 家族より口頭ならびに文書にて同意を得た。また, 本稿は投稿にあたり, 楽山会三島病院の倫理委員会の厳格な審査を経ている。

各検査項目の MOF の指標としての意義

- ①低ナトリウムあるいは, 高ナトリウム血症は, 人体各種臓器の機能不全をもたらす, この状態の持続は, 人体を容易に死に至らしめることになると考えられる。
- ②貧血: 悪性腫瘍, 後天性免疫不全症候群(以下 AIDS) など消耗性疾患においては, 比較的初期の段階から認められると考えられる。老衰はいわば生理的な病態であるが, この項目については例外ではないと判断される⁵⁾。
- ③血小板数は: 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation, 以下 DIC) の早期予見に有用である⁷⁾。血小板数の

維持は電解質バランスと同様に、生命維持に不可欠な要因であり、この減少が認められることは取りも直さず、致命的な時期の到来が近いと判断した。

- ④肝機能障害の指標：Aspartic acid aminotransferase(以下AST)および⑤Alanine aminotransferase(以下ALT)を用いた。Lactate dehydrogenase(以下LDH)ならびに glutamate transferase(以下 γ -GTP)も、肝機能障害においては、有用な指標と考えられるが、これらは全例において採血されているわけではなく、MOFのいわゆるパラメーターの個数の増加に伴う煩雑さを避けるために、前二者を採用した。
- ⑥尿素窒素(以下BUN)、⑦クレアチニン(以下Cr)：腎機能障害の目安となるばかりではなく、潜在的に消化管出血の存在の可能性も示唆され、両者の鑑別は必ずしも容易ではないが、消耗性疾患の指標となりうる。例えば重症の他疾患(肺炎など)では、致死的な症例の多く発症早期からBUNおよびCrの異常な上昇をみることが多いとの報告もある²⁾。また、BUNとCrの有無の検討も試みた。BUN/Cr>10にて脱水が示唆され、MOFのに至る要因と考えたからである⁷⁾。
- ⑧体温は、生体が生きてゆくために、最も基本的な条件であり、間脳に中枢がある。もし、これが破綻した場合、極めて短期的に死に至ると考えられる。

⑨日和見感染：全例において、methicillin-resistant staphylococcus aureus(以下, MRSA), pseudomonas aeruginosa(以下PA), klebsiella pneumonia 以下(KP) candida albicans(CA)などによる日和見感染の有無を検索した。日和見感染は取りも直さず、対象症例の緩徐進行性の免疫の低下を示唆するものと考えられ、この中でとりわけ、MRSAを重視した。

- ⑩肺炎はMOFをはじめとするあらゆる消耗性疾患の直接的な死因となりうるために採用した。
- ⑪C-reactive protein(以下CRP)：周知のことだが、炎症や感染のマーカーである。CRPの上昇は、MOF末期に特異的なものではないが、肺炎や敗血症の重症度を知る有用な指標である²⁾。
- ⑫低蛋白血症：貧血と同様のメカニズムで出現する。消耗性疾患においては、比較的初期の段階から認められ、老衰でも例外ではないと判断される。

結 果

オッズ比が、1を超えたものは、①血清ナトリウム値、②Hb値、⑥BUN値、⑦Crea値、⑨日和見感染の有無、⑩MOFの誘因となりうると考えられる肺炎、⑪CRPの上昇、⑫低蛋白血症の8項目であった。概要は、表1に示す。

認知症発症から死亡までの期間は、99.75±

表1 (オッズ比が、1を超えた項目)

平均値	出現頻度	オッズ比	生命予後
① LNa 129.53± 8.00 (meq/l)	1,350 例中 915 例 (67.8%)	4.43	13.2±24.5 ケ月
② Hb 値 10.031. ±69mg/dl	1,350 例中 1,168 例 (86.5%)	41.1	9.20±11.20 ケ月
⑥ BUN 38.97±30.08mg/dl	1,350 例中 781 例 (57.9%)	1.89	9.15±15.27 ケ月
⑦ Crea 1.51±4.29mg/d	1,350 例中 694 例 (51.4%)	1.12	11.30±16.17 ケ月
⑨ 日和見感染	1,350 例中 789 例 (58.5%)	1.99	12.78±16.70 ケ月
⑩ 肺炎	1,350 例中 837 例 (62.0%)	2.66	3.93±9.78 ケ月
⑪ CRP 10.01±6.57mg/dl	1,350 例中 854 例 (63.3%)	2.97	9.65±14.93 ケ月
⑫ 低蛋白血症 5.61±0.94mg/dl	1,350 例中 1,107 例 (82.0%)	20.8	19.55±25.24 ケ月

56.70ヶ月であった。SIADHの診断に該当する症例はなかった。

- ① LNaの値は、 129.53 ± 8.00 (meq/l)、出現頻度は、1,350例中915例であり(67.8%)、オッズ比は、4.43であった。LNaの出現後、死亡までの平均値は、 13.2 ± 24.5 ヶ月であった。
- ② 貧血の有無(Hb値)(平均値 10.031 ± 69 mg/dl)の出現頻度は、1,350例中1,168例86.5%であり、オッズ比は41.1であった。貧血出現後、死亡までの平均値は、 9.20 ± 11.20 ヶ月だった。
- ⑥ BUN異常値(平均値 38.97 ± 30.08 mg/dl)の出現頻度は、1,350例中781例57.9%であり、オッズ比は1.89であった。BUN異常値出現後、死亡までの平均値は、 9.15 ± 15.27 ヶ月だった。
- ⑦ Crea異常値(平均値 1.51 ± 4.29 mg/dl)の出現頻度は、1,350例中694例51.4%であり、オッズ比は1.12であった。Crea異常値出現後、死亡までの平均値は、 11.30 ± 16.17 ヶ月だった。
- ⑨ 日和見感染の出現頻度は、1,350例中789例58.5%であり、オッズ比は1.99であった。日和見感染出現後、死亡までの平均値は、 12.78 ± 16.70 ヶ月だった。
- ⑩ 肺炎の罹患頻度は、1,350例中837例62.0%であり、オッズ比は2.66であった。肺炎罹患後、死亡までの平均値は、 3.93 ± 9.78 ヶ月だった。
- ⑪ CRP上昇を来した症例(平均値 10.01 ± 6.57 mg/dl)の出現頻度は、1,350例中854例であり(63.3%)、オッズ比は、2.97であった。CRP上昇後、死亡までの平均値は、 9.65 ± 14.93 ヶ月であった。
- ⑫ 低蛋白血症を来した症例(平均値 5.61 ± 0.94 mg/dl)の出現頻度は、1,350例中1,107例であり(82.0%)、オッズ比は、20.8であった。低蛋白血症出現後、死亡までの平均値は、 19.55 ± 25.24 ヶ月であった。

オッズ比が、1を超えなかった項目

- ③ 血小板数の異常を示した症例は、235例17.4%とオッズ比は、1を超えなかった。
- ④ AST値の異常を示した症例は、495例36.7%

であり、オッズ比は、1を超えなかった。

- ⑤ ALT値の異常を示した症例は、414例30.7%であり、オッズ比は、1を超えなかった。
- ⑧ 対象症例中、低体温を示した症例は、33例2.4%であり、オッズ比は、1を超えなかった。

考 察

序説で述べたように、MOFは、原因疾患は異なっても種々の悪性疾患を含む消耗性疾患の終末期に共通して見られる普遍的な病態である²⁾⁵⁾。その中で今回、我々が最も注目したのは、かつて十分な検討がなされてきた心、肝、腎などの主要臓器の機能不全を、提示した12個の検査項目のデータで推し量ろうと考えたが、特にLNaを示す症例の予後に着目した。血清ナトリウム値を含むこれらのデータはありふれてはいるものの、生体が恒常性を維持するにあたって、根幹の機能を為すものと考えられる。特に、MOFの定義は、各臓器の機能不全を具体的に表す電解質バランス、血液凝固能、(低)体温の三つが、12項目の中で重要であると考えた。LNaは、この特異なMOFにおいて比較的早期より見られ、出現率のオッズ比も高いものの、同兆候が見られてから、一定の生存期間を見られる。一方、血小板数の現象や低体温は必ずしも高いものではなく、この両所見が見られてより、当該患者は極めて短期間に死亡すると考えられ、この2項目の異常値は、経過中、出現頻度も低く老衰に伴うMOFの長期予後の指標足りえないと考えた。また、AST、ALT、BUN、Crなどは、MOFに至る基礎疾患が、それぞれ、肝不全、腎不全の場合に異常値を来するのが一般的であり、これらの基礎疾患がMOFの誘引となり、オッズ比の上昇をみたのであろう。貧血、低蛋白血症のオッズ比が異常に高いのは、消耗性疾患や老衰におけるMOFでは、当然、予測可能な病態である¹⁰⁾。

血中ナトリウムの短期間での急激な低下は、当該症例に意識障害を来するのが一般的である。しかし、本検討群のように、緩徐に血中ナトリウムが低下する病態では、一定の恒常性(homeostasis)を

保ちつつの段階的な低下であるため、急激な意識レベルの低下ならびに全身状態の悪化は見られない症例がほとんどであった。

MOF に関しては各臓器の機能によって、様々な考察がなされているものの、同病態に高い頻度で見られる LNa の解析を試みた報告は少ない。LNa 発症のメカニズムとして、著者らは文献的に渉猟し得た限り、以下の 2 説を取り上げたい。一つは、このメカニズムは MOF の中でも、副腎皮質機能不全症の一症候であり、心不全により副腎の灌流障害に伴い、副腎由来ステロイドホルモンの欠乏状態を来す。さらに、副腎一下垂体のネガティブフィードバックによる諸症状を呈する。その結果、ミネラルコルチコイド（主にアルドステロン）欠乏によって、LNa を来すという古村らの報告に説得力がある³⁾⁶⁾。もう一つは、高齢者においては、低蛋白、低アルブミン血症、慢性炎症性疾患に伴う二次性貧血の理由で、血清浸透圧の低下があるため、血管内に水分、電解質を保持できずに、容易に浮腫として細胞外に漏出し、血管内脱水となる場合である⁹⁾。

MOF において見られる LNa 出現の機序の正確な解明は、今後のさらなる研究の結果を待たなければならないが、われわれは、前者であるフィードバック機構は MOF において、さらに上位中枢である間脳、視床下部の機能不全に起因するものであり、今回の LNa の検討結果、はこれに起因するものと考えた。いずれにせよ、電解質異常は中枢神経系のみならず、各臓器の横紋筋、平滑筋の機能不全ならびに神経伝達の障害を引き起こすことが、早晚、致命的な要因となって来ることに違いはなく、老衰における MOF においては、電解質異常 (LNa) が出現、進行するにあたっては緩徐な経過を辿るものの、確実に恒常性の破綻を来し、LNa 出現後、約 1 年前後で確実に死亡することは注目に値する¹⁾。

一方、日和見感染（肺炎を中心とする）、肺炎、CRP の上昇は、病態としては、表裏一体であり、感染、特に肺炎が、いかに終日臥床の高齢者にとって致命的で重要な要因であることに気づかされる。肺炎を併発後、わずか 4 ヶ月足らずで、死に

至っている経過をみれば、自明である⁴⁾。日和見感染の頻発発症は、対象症例において、種々の免疫機構の破綻を意味し、MOF の根幹を為す要因と評価できる。

貧血は著しく高度のものでない限り、高齢者に認められるのは生理的なことである。検討を開始する前から、オッズ比も非常に高い値を示すことが予想された。貧血においては、特段、消化管出血などの器質的疾患がないにも拘わらず、血中ヘモグロビン値（以下、Hb 値）が 11.0g/dl を下回る場合は生理的な状態とは言い難い。そこで、我々は、緩徐に進行する MOF の一端のメカニズムとして、貧血の存在を考慮した。低蛋白血症発現のメカニズム、さらにその出現の意義も、同様である。

BUN の上昇がすべて腎不全を意味するわけではないが、Crea も同時に上昇している場合、これらの上昇を考慮する時、MOF は、死に至る通過点として、多くの場合、腎不全という病態が存在することを意味していると考えられる。さもなくば、BUN の上昇は、MOF が消耗性疾患の末期の状態であることを示唆していることの証左といえよう。

今回我々が提言を試みたいのは、MOF の概念は、心、肝、腎などの機能不全の合併に留まらず、その結果としての本稿で検討を試みた各検査項目の推移である。上述の通り、多臓器不全は各臓器ひいてはその検査データにおいて、多彩な様相を呈することを示した⁷⁾⁸⁾。

結 語

老衰に伴う多臓器不全症例で重要となるのは、①血清ナトリウム値、② Hb 値、⑥ BUN 値、⑦ Crea 値、⑨ 日和見感染の有無、⑩ MOF の誘因となりうると考えられる肺炎、⑪ CRP の上昇、⑫ 低蛋白血症の 8 項目であった。これらは、老衰に伴う多臓器不全症例の長期予後を占う上で、重要な指標となりうると考えられた。

文 献

- 1) Cao L, Kim S, Xia C, Wang RH, Coumoul X, Wang X, Li WM, Xu XL, De Sato JA, Takai H, Mai S, Elledge SJ, Motoyama N, Deng CX; ATM-Chk2-p53 activation prevents tumorigenesis at expense of organ homeostasis upon Brca1 deficiency. *EMBO J* 25: 2167-2177, 2006.
- 2) 今井邦英, 安保 徹, 樋掛尚文, 田中政春: 高度痴呆患者における摂食困難の検討. *老年精神医学雑誌* 16: 579-585, 2005.
- 3) Imai K, Yamaguchi K, Watanabe M and Kainuma E: Crucial role of thalami and Basal ganglia in emotional memory and cognition; Associated with the recognition of Niigata Ken Chuetsu, Earthquake 2004, *Phycogeriatrics* 7: 58-63, 2007.
- 4) Imai K: Radiographical investigations of organic lesions of the hypothalamus in patients suffering from neurogenic pulmonary edema due to serious intracranial diseases; Relationship between radiographical findings and outcome of patients suffering from neurological pulmonary edema. *No Shinkei Geka* 31: 757-765, 2003.
- 5) Kipling D, Davis T, Ostler EL, Faragher RGA; What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science* 305: 1426-1431, 2004.
- 6) 古村南夫: 皮膚, 粘膜色でわかる内科疾患. *Medicina* 10: 1652-1655, 2006.
- 7) 前野哲博: 重症度の判定に必要な検査. *Medicina* 10: 1586-1688, 2000.
- 8) 武田和憲: 重症のサインは? どんな検査値に注目するか? *Medicina: 肺炎のマネジメント*: 416-419, 2009.
- 9) 改訂, 老年精神医学講座; 総論: 82.
- 10) 山本 昇, 大田久美子: 高齢化に伴う多臓器不全症(老年病)発症メカニズムに関する研究: 89-94 (国立長寿医療センター研究所早期老化研究室)

(令和2年1月28日受付)