

原 著

脂肪塞栓症候群 (FES) に於ける BAL の有用性

刑部 義美 高橋 愛樹

要旨：今回、我々は当院の救命センタ - に搬送された、骨折を伴った外傷患者に、気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行し、鶴田の分類から FES と診断できた F 群と、骨折だけで軽快した K 群、骨折と肺挫傷だけの KH 群の 3 群に分類し、BAL が FES (F 群) の補助診断法として有用性があると確信したので報告する。対象は 1989 年 4 月 ~ 97 年 3 月までに救命センタ - に入室した、外傷が原因で骨折を伴い BAL が施行できた 45 症例 (F 群 14 例、K 群 17 例、KH 群 14 例) である。方法は 3 群ともに非観血的処置後、48 時間以内に気管支鏡により BAL を行った。結果は、F 群の BAL は回収液の性状が全例血性、好中球は他の 2 群に比し有意に高値で、Tcell subset 値の CD 8 は低値、CD 4/8 は高値、P-III-P と LTB 4 及び顆粒球エラスターゼ値が高値であった。これらの結果より BAL が F 群と K、KH 群との鑑別に有用性があり、FES の補助的診断法として有効性がある検査法であると結論した。

キーワード：脂肪塞栓症候群、肺挫傷、気管支肺胞洗浄、顆粒球エラスターゼ、III 型プロコラーゲン末端ペプチド

Fat emboli syndrome ,Pulmonary contusion bronchoalveolar lavage ,Granulocyte elast-ase , Typelll procollagen N terminal pepti-de (P-III-P)

緒 言

脂肪塞栓症候群 (Fat emboli syndrome ・以下 FES と略す) の多くは主に外傷による骨折が原因となり多臓器に障害を生じる疾患¹⁾で、中でも最も障害の頻度が高いのが肺である²⁾。本疾患には特徴的な臨床症状や特有な臨床検査所見がないため、軽症例では見逃されたり肺挫傷や脳挫傷などを合併した時などは診断の遅れや、あるいは診断を誤り過剰な処置や投薬が行われる事もある。近年、我国に於いて、災害や交通外傷に対する救急医療体制の充実から FES が注目されるようになった。今回、我々は当院の救命センタ - に外傷を原因とした骨折症例に対し、気管支肺胞洗浄 (broncho alveolarlavage ・以下 BAL とする) を行い、鶴田の診断基準³⁾から FES と診断できた群、骨折だけで軽快した群、骨折と肺挫傷で経過した群の 3 群に分類し、BAL が FES と骨折群及び骨折と肺挫傷群との鑑別と FES の補助的診断になり得る事を確信したので報告する。

対象と方法

対象は 1989 年 4 月から 97 年 3 月迄に、当センタ - に入院した、外傷が原因で骨盤、大腿骨、下腿骨等の下肢

〒227 8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1 30

昭和大学藤が丘病院救急医学科

(受付日平成 10 年 1 月 19 日)

の骨折を生じ、症状の発症の有無に関わらず、家族に Informed consent が行われ、BAL が施行できた 45 症例のうち、鶴田の診断基準から FES と診断できた 14 例を F 群 (男 14 例、女 0 例、平均年齢は 24.0 ± 8.7 歳)、骨折だけで軽快し FES が発症しなかった 17 例を K 群 (男 13 例、女 4 例、平均年齢は 33.9 ± 14.3 歳)、骨折に肺挫傷で経過し FES は発症しなかった 14 例を KH 群 (男 10 例、女 4 例、平均年齢は 29.5 ± 11.5 歳) と分類し、これらの 3 群間で検討を行った (表 1)。

方法は 3 群ともに全例、ICU 入室直後に直達牽引等の非観血的処置後、24 時間から 48 時間以内に BAL を施行した。

BAL は全例、気管支鏡 (Olympus 1 T-20) を右中葉

Table 1 45 traumatic fracture patients receiving BAL

group	patients	sex	age (m ± SD)
group FES (group F)	14	M 14 F 0	18 ~ 52 yrs (24.0 ± 8.7yrs) *
group fracture (group K)	17	M 13 F 4	22 ~ 69 yrs (33.9 ± 14.3 yrs) *
fracture group + pulmonary contusion (group KH)	14	M 10 F 4	19 ~ 43 yrs (29.5 ± 11.5 yrs) *

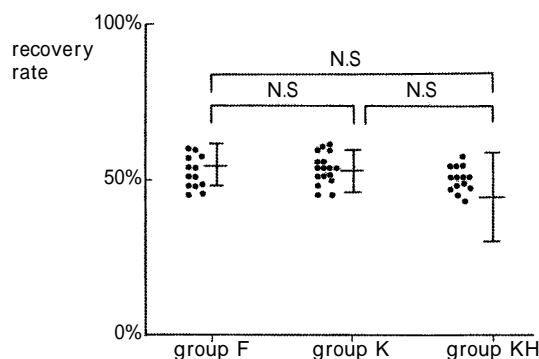
1989. 4 ~ 1997. 3

* N.S

Table 2 Comparison of history of smoking, chest x-p findings, and oxygenation index

group	case	history of smoking	chest x-p findings	oxygenation* index (P/F)
group FES (group F)	14	35%	43%	131 ~ 420 yrs (249.4 ± 88.6 yrs)
group fracture (group K)	17	41%	0%	380 ~ 466 yrs (427.9 ± 22.9 yrs)
fracture + pulmonary contusion (group KH)	14	38%	100%	188 ~ 380 yrs (240.5 ± 45.0 yrs)

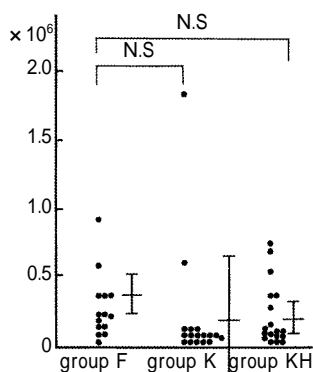
* PaO₂/FiO₂



features solution	group F	group K	group KH
colorless	0 patients (0%)	17 patients (100%)	3 patients (21%)
slightly bloody	4 patients (30%)	0 patients (0%)	5 patients (36%)
bloody	10 patients (70%)	0 patients (0%)	6 patients (43%)

The recovery rate did not vary significantly by group. The recovery solution was colorless in all patients from group K, but colored in all patients from group F and group KH.

Fig. 1 Comparison of features of BAL recovery solution and recovery rate



The total cell count did not vary significantly by group.

Fig. 2 Comparison of total count in BAL fluid

支の B 4 或いは B 5 に楔入し ,37 の生理食塩水 1 回 50 ml を 3 回注入し , 1 回目の回収液は廃棄し , 2 及び 3 回目の混合回収液を使用した . 混合回収液の検討項目は性状 , 回収量 , 総細胞数 , 細胞分画 , T-cell subset , 生化学検査 , LTB 4 , 顆粒球エラストラーゼ , 脂肪貪食細胞の測定を行った . 総細胞数 , 細胞分画は細胞沈澱法で , T-cell subset は flow cytometry 法 , 生化学検査の III 型プロコラーゲン末端ペプチド (以下 P-III-P と略す) は RIA 固相法 , LTB 4 は RIA-DCC 法 , 顆粒球エラストラーゼは EIA 法 , 脂肪染色は Sudan III 染色法で行った .

本論文の統計処理法は全て分散分析法を使用し p < 0.05 を有意差ありとして解析した .

結 果

3 群の喫煙歴及び入院時の胸部 X-P の浸潤影の有無 , 入院時の動脈血酸素化能としての Oxygenation Index (PaO₂/FiO₂ ・ 以下 P/F とする) の検討を行った (表 2) .

喫煙歴は 3 群ともに 40% 前後の喫煙率を示し , 胸部 X-P の浸潤影では KH 群は全例 (100%) に認められたが F 群は 6 例 (43%) , K 群では全例 (0%) 認められなかった . P/F 値は K 群は 427.9 ± 22.9 と F 群の 249.4 ± 88.6 , KH 群の 240.5 ± 45.0 に比し有意に K 群の酸素化は良好であったが , F 群と KH 群間では有意な差はなかった . BAL の回収率と性状の検討を Fig. 1 に示す . 回収率は F 群は 57.5 ± 8.0% , K 群は 54.9 ± 5.0% , KH 群は 50.3 ± 18.0% と 3 群ともに 50% 以上の回収率があり , 3 群間に有意差はなかった . また , 回収液の性状では K 群は全例 (100%) , 無色透明であったが , 逆に F 群は無色透明例は 1 例もなく血性例が 70% , 淡血性例が 30% の 2 種類であった . KH 群は F , K 群と違って無色が 21% , 淡血性が 36% , 血性が 43% と全色認められた .

回収した BAL の総細胞数の検討では F 群が (0.32 ± 0.21) × 10⁶/ml , K 群 (0.15 ± 0.16) × 10⁶/ml , KH 群 (0.24 ± 0.19) × 10⁶/ml で , 3 群間に有意な差はなかった (Fig.

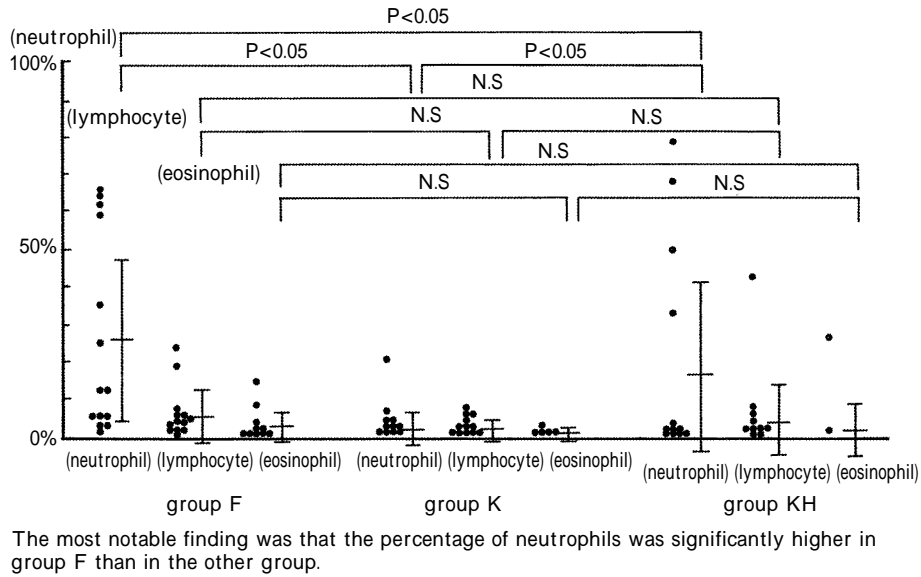


Fig. 3 Comparison of cell fraction in BAL fluid

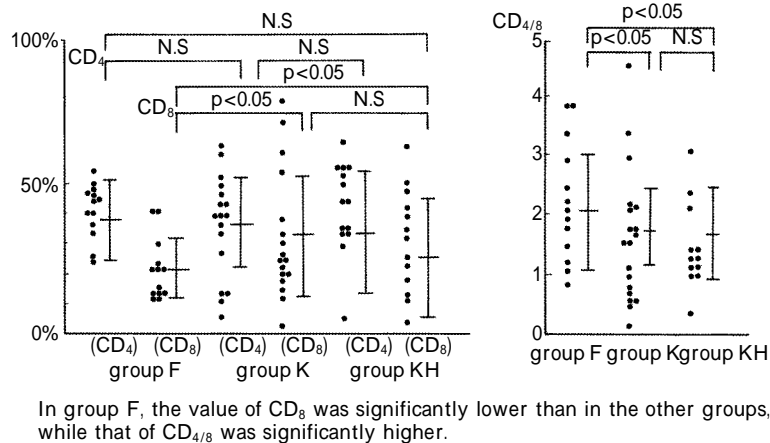
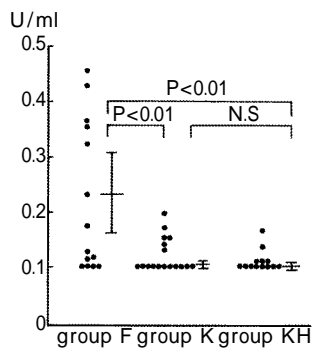


Fig. 4 Comparison of T cell subsets in BAL fluid



The level of P-III-P was significantly higher in group F than in the other groups.

Fig. 5 Comparison of type III procollagen N terminal peptide (P-III-P) in BAL fluid

2).

しかし、細胞分画中の好中球、リンパ球、好酸球の3種類について検討したところ (Fig. 3), 好中球はF群が $25.9 \pm 24.8\%$ でK群の $2.74 \pm 4.84\%$, KH群の $16.0 \pm 24.8\%$ に比し有意に高率であった。しかし、リンパ球と好酸球は3群間に有意な差は認めなかった。

BALのTcell subset値のCD4値とCD8値, CD4/8の検討を行った (Fig. 4)。CD4値とCD8値の結果は、CD4値は3群間に有意差を認めなかったが、CD8値は、F群が $20.3 \pm 11.0\%$ でK群の $32.7 \pm 20.5\%$, KH群の $29.8 \pm 18.4\%$ に比べ低値を示していた。また、CD4/8の結果でもF群は 2.03 ± 1.08 とK群の 1.62 ± 1.09 , KH群の 1.43 ± 1.15 と比較して有意差を持って高値を示している事も判った。

FESがARDSの類似疾患との考えから、BALの回収

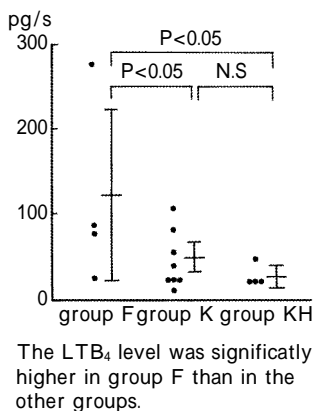
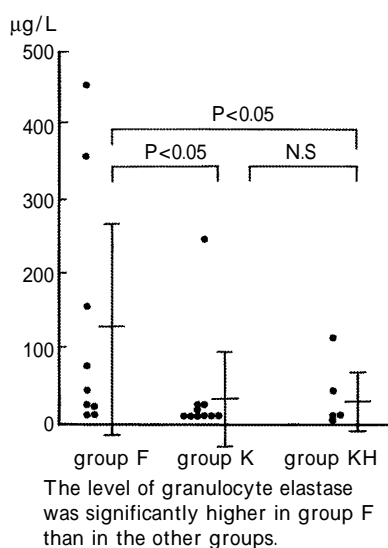
Fig. 6 Comparison of LTB₄ in BAL fluid

Fig. 7 Comparison of granulocyte elastase in BAL

液中,特にARDSに関連する生化学検査の検討を行った。最初に肺胞の線維化関連物質であり,線維化の活動性の指標ともなる Type III procollagen N terminal peptide (以下 P-III-P とする) を測定したところ F 群は 0.22 ± 0.13 と K 群の 0.12 ± 0.03 , KH 群の 0.10 ± 0.04 に比較して有意な差を持って高値である事が判った (Fig. 5)。

次に好中球の遊走作用を持ち ARDS の発症に関係する LTB₄ の測定では F 群が 118.3 ± 103.6 pg/ml と K 群の 44.3 ± 27.9 pg/ml, KH 群の 48.8 ± 42.6 pg/ml より,やはり有意に高値を示していた (Fig. 6)。

更に LTB₄ と関連して ARDS 発症に強く関与しているとされている,顆粒球エラスターゼは F 群が 124.7 ± 152.6 µg/L と K 群の 37.0 ± 65.0 µg/L, KH 群の 56.4 ± 47.8 µg/L に比し,やはり有意に高値である事が判った (Fig. 7)。最後に BAL 中の Sudan-III 染色陽性細胞の検討も行った (Table 3)。今回の検討では陽性の脂肪細胞

Table 3 Comparison of Sudan-III stain results for BAL fluid

	group F	group K	group KH
- *	0 case	9 case	2 case
+ *	0 case	4 case	8 case
++ *	4 case	2 case	8 case
### *	10 case	2 case	3 case

* - absence of lipophages

+ Presence of several lipophages in all fields

++ Presence of several lipophages in several fields

Presence of several lipophages per field

の存在の有無ではなく,陽性細胞数の測定を行った。この時,測定方法を簡略化するため(-)は脂肪貪食細胞が全く認められない,(+)は全視野に数個認める,(2+)は数視野に数個認める,(3+)は1視野に数個認めるの4分類した。結果は3群間に特有な徴候はなかったが,F群は陽性脂肪細胞が(-)となった症例は1例も存在しなかった。

考 案

多発骨折を合併した外傷患者のうち0.5~10%⁴⁾の症例がFESに陥り,特に受傷後,短時間の経過で発症する電撃型症例⁵⁾は死亡率も高く,たとえ生命は救えても精神障害や性格変化など中枢神経系に後遺症を残す事もある。この為,早期に診断し治療を開始する事は重要であるが,しかしFESは多彩な臨床症状を呈し,更に三次救急施設に搬送される症例の多くが脳挫傷や肺挫傷あるいは肝,脾,膵,腎挫傷などの腹部損傷を合併する症例も多く,早期に確定診断を下すのが困難な事も事実である。このような状況で,我々は外傷患者の中でも特に骨盤や長管骨等の下肢の骨折が主症状である2次及び3次救急を対象とした症例に対して,近年,び慢性肺疾患の病態解明に汎用されているBALを行い,BALがF群と他の骨折疾患であるK,KH群との鑑別と,FESの補助診断にも有用性がある事が判ったので報告する。

今回の対象症例の喫煙歴は3群ともに40%前後の喫煙率であった事から,BALの検討に際して喫煙条件は同一であるとの見解で行った。またBALの回収率が25%以下の場合にはBALではなく気管支洗浄(broncho lavage・BL)であり,肺胞病変を反映しないとの報告⁶⁾もあるが,我々の回収率の結果は3群ともに50%以上であり,手技的な問題はなかった。

回収液の色調の検討から,F及びKH群とK群の鑑別は容易であったが,F群とKH群との鑑別はできなかった。また,入院時の胸部X-P所見及び酸素化能の検討でも,K群とF及びKH群との鑑別は可能であっ

たが、F群とKH群との鑑別はできなかった。このため、我々はBAL中の総細胞数と細胞分画の検討を行ったところ、F群はK群及びKH群に比して好中球が有意に増加している事が判った。しかし、K群とKH群間でも同様の結果を示したために、Tcell subset値の測定を行った。結果は、CD4値は3群間に有意差はなかったが、CD8値とCD4/8がF群とK、KH群間だけに有意な違いを示した。この、Tcell subset値を測定する事は外傷初期の骨折症例において、臨床症状や胸部X-P、P/F値、BALの色調や総細胞数などの検討からは鑑別が困難であるF群とKH群を容易に鑑別する事ができる検査法と考えた。しかし、現在のところ、Tcell subset値の結果は通常的手段では短時間には判明しないため、早期の診断や鑑別に際しては、有効な検査法とは言えず、今後、検査方法の改善や検査室の充実などを行って検討していきたいと考えている。現在までのところFESの発生機序に関する確実な定説はないがmechanical theory⁷⁾、biochemical theory⁸⁾、intravascular coagulated theory⁹⁾などいくつかの有力な説が報告されている。しかし、近年、外傷や骨折によって生じるストレスなどが原因となって、生体内で脂質代謝障害を生じ、リパーゼによって加水分解を受けて産生された、遊離脂肪酸(FFA)¹⁰⁾や好中球から放出される、各種のchemical mediator¹¹⁾¹²⁾が全身の臓器や血管内皮細胞を障害¹³⁾し、全身に症状を発症させるとのbiochemical theoryが有力視されている。上記の説より、FESの気道系障害の成因を推察すると、肺胞上皮の毛細血管壁がchemical mediatorによって障害を受け、その結果、肺胞間質に浮腫や出血、肺胞上皮の肥厚を生じ、重篤な呼吸障害を発症¹⁴⁾させるのではないかと考えた。この病態がARDS関連疾患¹⁴⁾として、FESが捉えられている理由とも考えられた。我々のBALの検討からも、間質性肺疾患の線維化の過程で初期の線維化の活動性の指標となるP-III-P¹⁵⁾やARDSの発生機序に関与する好中球¹⁶⁾や好中球の遊走活性を促進するLTB4¹⁷⁾、好中球由来の顆粒球エラスターゼ¹⁸⁾値は、F群が他の2群に比し全ての値で有意に高値であった。この結果から、FESがchemical mediatorなどの各種cytokine(LTB4、顆粒球エラスターゼなど)によって引き起こされるとのbiochemical theoryや、またFESがARDS類似疾患であるとの説を、我々が今回測定したBAL中のcytokineによっても支持できた。Sudan-III染色法は安価で簡単に施行でき、また即座に結果が判明するため、臨床上、脂肪の存在を証明するには重要な検査法であるが、BAL中の脂肪陽性細胞の有無からFESの診断に利用している施設もあるが、しかし現在までのところ有用性があるとの報告¹⁹⁾と逆に全く有用性はないとの報告²⁰⁾がある。そこで、我々は脂肪陽

性細胞を検討する上で、細胞の有無だけでなく脂肪細胞数の検討を行ったが残念ながら3群間に特徴的な所見はなく、Sudan-III染色法はFESの診断には有用性が低いと考えた。

以上の検査結果から、二次及び三次救急を必要とする様な骨折症例に合併したF群とK、KH群との鑑別は、入院初期には胸部X-P所見、P/F値、BALの回収液の性状や細胞分画中の好中球値によってK群と、更にT cell subset値のCD8値、CD4/8値、生化学検査でのP-III-P、LTB4、顆粒球エラスターゼ値からKH群との鑑別が可能であると思われた。今後、外傷によって生じた長管骨などの骨折後に、呼吸困難や意識障害、胸部X-Pに浸潤影、P/F値の低下などの臨床症状を持った症例に対して、早急にBALを施行する事でFESを発症する事なく骨折及び肺挫傷と骨折だけで経過する症例とFES例との鑑別が可能で、更にFESと診断する際の有用な補助的検査法になり得るものと考えた。

文 献

- 1) Gurd AR: Fat embolism. An aid to diagnosis. J Bone Joint. Surg 1970; 52-B: 732-737.
- 2) Miller JD: Fat embolism. AFP 1987; 35: 129-140.
- 3) 鶴田登代志: 脂肪塞栓症候群 病態から診断、治療まで. 臨床麻酔 1986; 10: 1357-63.
- 4) Gossling HR, Pellegrini VD Jr: Fat embolism syndrome: A review of the pathophysiology and physiological basis of treatment. Clin Orthop 1982; 165: 68-82.
- 5) Sevitt S: The significance and pathology of fat embolism. Ann Clin Res 1977; 9: 173-180.
- 6) 山木戸道郎, 石岡伸一, 高橋浩一, 他: 間質性肺疾患における気管支肺胞洗浄検査の意味. 内科 1991; 67: 431-435.
- 7) Moylan JA: Fat embolism syndrome. Davis-christopher Text Book of 12nd Philadelphia. WB Saunders. Co 1981; 1851-1854.
- 8) Derks CM, Jacobovitz-Derks D: Embolic pneumopathy induced by oleic acid. A systemic morphologic study. Am J Pathol 1977; 87: 143-151.
- 9) Evalts CM: The fat embolism syndrome. A review. Surg Clin North Am 1970; 50: 493-507.
- 10) Fonte DA, Hausberger FX: Pulmonary free fatty acids in experimental fat embolism. J Trauma 1971; 11: 668-672.
- 11) 刑部義美, 高橋愛樹, 成原健太郎, 他: MRIが診断に有用と思われた脂肪塞栓症候群の1例. 関東救急医学会雑誌 1993; 14: 314-315.
- 12) Fowler AA, Hyers TM, Fisher BJ, et al: The adult respiratory distress syndrome Cell population and

- soluble mediators in the air spaces of patients at high risk. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 1225-1231.
- 13) Tanaka Takaya : The diagnosis and the treatment to crush syndrome and fat embolism. *Kotai Kansetu Jintai* 1988 ; 1 : 37-46.
- 14) Burgher LW, et al : Fat embolism syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 1974 ; 49 : 107-109.
- 15) Crystal RG, et al : Collagen and collagenase in occupational lung disease. *J UOEH* 1982 ; 4 (suppl) : 85-94.
- 16) Hogg J : C. Neutrophil kinetics and lung-injury. *Physiol Rev* 1987 ; 67 : 1249-1295.
- 17) McGuire WW, Spangg RG, Cohen AB : Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1982 ; 69 : 543-553.
- 18) Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al : Leukotrienes and lipoxins : Structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987 ; 237 : 1171-1176.
- 19) Chastre J, et al : Bronchoalveolar Lavage for rapid diagnosis of the fat embolism syndrome in trauma patients. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 583-588.
- 20) Vedrinne JM, et al : Bronchoalveolar Lavage in trauma patients for diagnosis of fat embolism syndrome. *Chest* 1992 ; 102 : 1323-1327.

Abstract

Utility of the Bronchoalveolar Lavage Procedure for the Diagnosis of Fat Emboli Syndrome (FES)

Yoshimi Osakabe, Yoshiki Takahashi

Department of Emergency and Critical Care medicine Showa University, Fujigaoka Hospital

In this study, we divided patients who were admitted to the Life Saving Center of our hospital with traumatic fractures into 3 groups : group F, including patients who were given diagnoses of FES according to Tsuruta's criteria ; group K, including patients whose fractures resolved without any complications ; and group KH, consisting of patients with fractures and pulmonary contusions. Broncho-alveolar lavage (BAL) was found to be useful for detecting FES in these groups. The subjects studied were 45 patients with traumatic fractures who were admitted to the Life Saving Center of our hospital and who underwent BAL procedures between April 1989 and March 1997 (group F : 14, group K : 17, group KH : 14) After noninvasive treatment, all patients received their first BAL by bronchoscopy within 48 hours of admission. Significant differences distinguished group F from groups K and KH in terms of features of BAL washout solution, total cell count, and values for lymphatic subsets, P-III-P, LTB₄, and granulocyte elastase. Based on these results, it was concluded that BAL is useful for detecting FES and differentiating patients in group S from those in groups K and KH.