

第3章

呼吸器外科周術期における炎症性サイトカインの推移と周
術期管理における有用性の検討

1.研究目的

呼吸器外科領域においては手術侵襲を評価する指標として、サイトカインを周術期に測定した報告は少なく^{31) 40-42)}、その検討もまだ十分にはなされておらず、有用性についても結論は出ていない。また、手術にともなう肺からのサイトカイン産生あるいは肺への集積の程度の評価は全くされていない。本研究では、今後さらに手術症例、拡大手術が増加すると考えられる肺癌を中心とした呼吸器外科手術周術期の炎症性サイトカインの測定を経時的に行い、周術期管理における有用性すなわち炎症性サイトカインが呼吸器外科領域の手術侵襲の客観的評価の指標となりえるか否かを検討すること、併せて肺癌手術においては手術にともなう肺からのサイトカイン産生あるいは肺への集積の有無とその程度の評価を行なうこととした。

サイトカインは IL-6, IL-8, G-CSFを経時的測定の対象とした。局所において細胞破壊、炎症などによります産生される一次的な炎症性サイトカインはIL-1 β ,TNF α などであり、次いで IL-6, IL-8, G-CSFなどが産生されるのであるが^{43-46) 48)}、今回 IL-6, IL-8, G-CSFを炎症性サイトカインの指標としたのは、測定感度、精度において比較的安定した検出が可能であること⁴⁷⁾ や、特にIL-6は消化器外科領域など他臓器の手術侵襲、術後臓器不全の検討において安定した手術評価法として用いられ、多くの報告もされておりこれらとの比較検討も可能であることを考慮した。二次的な炎症性サイトカインである IL-6, IL-8, G-CSFを測定し有意に高値を示すことは、すなわちその背後に一次的なIL-1 β 、TNF α などが誘導されていることを示していることになる。

今回測定を行ったサイトカインであるIL-6, IL-8, G-CSFについて以下にまとめた^{43) 44) 48)}。

IL-6: IL-6は平野らによってB細胞に作用して免疫グロブリン産生を促す因子 (B cell stimulatory factor-2: BSF-2)として、単核球培養上清中から分離同定された⁴⁹⁾。誘導刺激因子としてIL-1 β ,TNF α ,platelet derived growth factor (以下PDGF),interferon- β

(以下IFN- β)などのサイトカインやLPS, passive hemagglutination (以下PHA)などがある。産生細胞は多彩で、肺ではマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、Tリンパ球の他、II型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞なども産生する。IL-6はB細胞を免疫グロブリン産生細胞へと分化誘導する他、肝に働くCRP、fibrinogen, α 1-antitrypsinなどの急性相反応蛋白質を産生させる。

IL-8: IL-8はLPSで刺激した単核球の培養上清中の好中球活性化を指標に発見されたサイトカインのため、Interleukinと命名されてはいるものの、他の炎症性サイトカインとは異なり、好中球や単球の遊走と活性化をきたすケモカイン（白血球走化性活性化サイトカイン）としての作用が主体である。ケモカインにはCXC型とCC型の2種類のタイプがあるが、IL-8はCXC型に属する。誘導刺激因子はIL-1 β , TNF α , LPS, phorbol 12-myristate 13-acetate (以下PMA), PHAなどがある。産生細胞はマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、Tリンパ球、上皮細胞などである。IL-8は好中球の遊走活性が強く、炎症局所に好中球を浸潤させる。経静脈投与すると、好中球は肺に集積し、末梢血中の白血球が著減する現象が認められる。生体に侵襲が加わると肺、肝などの重要臓器に好中球が浸潤する現象が認められるが、IL-8はこの好中球浸潤の重要なmediatorである。

G-CSF: G-CSFは強力な好中球の分化成熟作用を有し、成熟した好中球の末梢血中への流出を促進する。誘導因子はendotoxin, IL-1 β , IL-3, TNF α , GM-CSF, M-CSF, LPSなどがある。産生細胞はマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞などである。外科的侵襲や感染により、血中のG-CSF濃度の著明な上昇が認められるとされる報告がある³³⁻³⁴⁾。

2.研究対象

対象は1998年5月から1999年1月までの竹田総合病院呼吸器科における手術症例で、肺癌肺葉切除術症例20例（2葉切除術を含む）および非肺癌開胸術症例7例、胸腔鏡下肺部

分切除術9例（以下VATS：video assisted thoracoscopic surgery）の3群とした。麻酔は全例に全身麻酔と硬膜外麻酔を併用した。予防的抗菌薬は、術直前から第1世代セフェム剤あるいはペニシリン系剤を選択した。肺癌肺葉切除術例は、いずれも後側方開胸下で縦隔リンパ節郭清（R2a）¹²⁾を施行した。非肺癌開胸手術症例は縦隔腫瘍3例、炎症性肺疾患2例、他臓器癌肺転移2例でいずれも縦郭リンパ節郭清は施行していない。VATS症例は炎症性肺疾患の1例以外は自然気胸のプラ切除術例であった。（表4）

3.研究方法

手術直前、手術終了時、術後6, 12, 24時間、術後3, 5日の末梢動脈血中の炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, G-CSF）を測定した。肺癌肺葉切除術症例には、手術侵襲を受けた術側肺からのサイトカイン産生あるいは残存肺へのサイトカイン集積の有無やその程度を評価するため、開胸直後と閉胸直前の肺動脈血および肺静脈血中のサイトカインを併せて測定した。

測定はいずれも採血後、速やかに冷却遠心分離した血漿を-70℃にて凍結保存後解凍し、Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay（以下ELISA法）にて行った。IL-6はR&D systems社測定キットを使用し、検出感度は0.156-10pg/ml、（上限値は希釀して測定し無限大。）健常者参考値は0.221-4.62pg/mlである。IL-8は東レ社測定キットを使用し、検出感度は10.0-600pg/ml、健常者参考値は10.0pg/ml未満である。G-CSFは中外製薬社測定キットを使用し、検出感度は1-1000pg/ml、健常者参考値は3.7-32.3pg/mlである。

また、各臓器機能の状態を把握するために血液検査として血算（血液像を含む）、生化学（TP, GOT, GPT, LDH, ALP, BUN, Cre, CK, Na, K, Cl, CRP）、動脈血液ガスを測定した。臓器不全の基準は、MOF（multiple organ failure）診断基準（案）⁵⁰⁻⁵¹⁾を参考にして、呼吸器：PaO₂/FiO₂<250mmHgあるいは人工呼吸器を要した場合、肝：GOT/GPT100以上、

表4. Characteristics of Patients (n = 36)

Diseases	Operative procedures		
	Open thoracotomy		
Lung cancer	20	Lobectomy	20
Mediastinal tumor	3	Tumor removal	3
Inflammatory disease	2	Partial resection of lung	2
Metastatic lung tumor	2	Partial resection of lung	2
	VATS*		
Pneumothorax	8	Partial resection of lung	8
Inflammatory disease	1	Partial resection of lung	1

* VATS : video assisted thoracoscopic surgery.

腎:Cre3以上あるいはBUN50以上、循環器:CVP>10mmHgあるいは血圧低下に対し昇圧剤を2時間以上要した場合とした。vital signの中では全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome (以下SIRS) 診断基準項目である心拍数、体温、呼吸数をあわせて評価した。SIRSとは具体的には(表5)の条件のうち2つ以上を満たす場合、と定義されている²⁸⁾。SIRSは炎症性サイトカイン産生の結果としてまねかれる状態と考えられており、その項目は実際 vital signとして日常把握しているものでもあり、あわせて検討することとした。また、背景因子の年齢、性別、呼吸機能および術後病理病期と、手術そのものの定量として手術時間、出血量をあわせて評価した。測定値は平均値(mean)±標準誤差(S.E.)で示し、統計処理はWelch's t-test, paired t-testおよびSpearman's correlation coefficient by rank testを用い、危険率5%以下を有意差ありとした。術式、術後病理病期は肺癌取扱い規約に従った¹⁰⁾。

4.研究結果

a.術式別にみた周術期IL-6およびG-CSFの推移

全症例で末梢動脈血中IL-6は、術後6-24時間に最高値を認め、その後低下した。また平均値では全術式で術後24時間に最高値を認めた。術後24時間の IL-6 (pg/ml) は肺癌肺葉切除術症例が 439 ± 71 、非肺癌開胸術症例が 261 ± 66 、VATS症例が 52 ± 11 で統計学的有意差をもって肺癌肺葉切除術症例が他の2群より高値であった。また、非肺癌開胸術症例も有意差をもってVATS症例より高値であった。(図4) 肺癌肺葉切除術症例の最高値は全例200pg/ml以上で、400pg/ml以上が35% (20例中7例) を占め、うち1000pg/ml以上も10% (20例中2例) に認めた。

末梢動脈血中G-CSFは、肺癌肺葉切除術症例で術後6-24時間に最高値を認め、その後低下した。他の2群は手術終了時-術後12時間に最高値を認めた。術後12時間の G-CSF (pg/ml) は肺癌肺葉切除術症例が 284 ± 41 、非肺癌開胸術症例が 138 ± 20 、VATS症例が

表5. SIRSの診断基準

1.体温	<36°Cか>38°C
2.脈拍	90回/min以上
3.呼吸数	20回/min以上、PaCO ₂ <32mmHg
4.白血球数	12000/mm ³ 以上か4000/mm ³ 以下 または10%以上のimmature cell
2つ以上を満たすとき、SIRSと診断する。	

(文献29より引用)

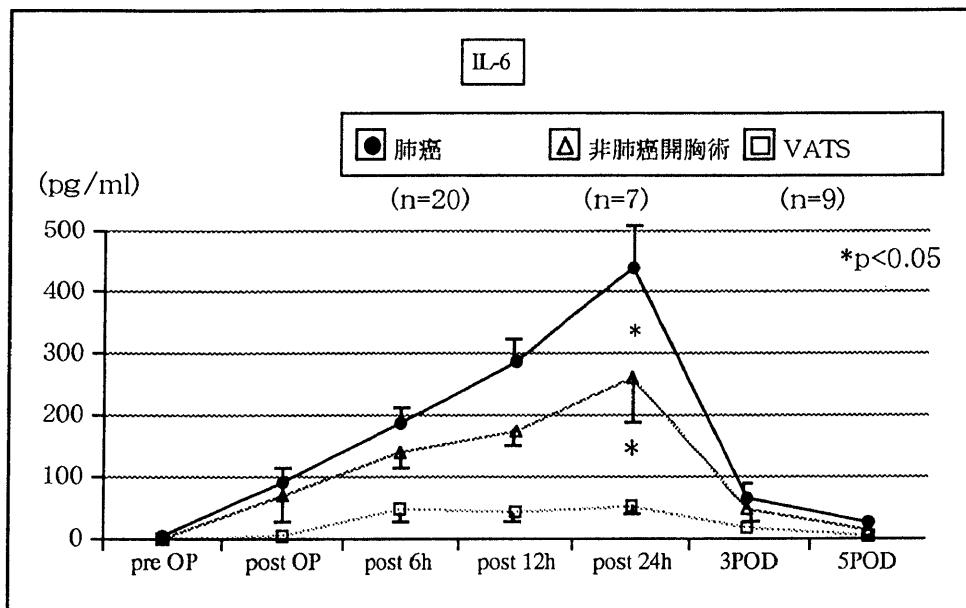


図4. 術式別にみた周術期末梢動脈血中IL-6の推移

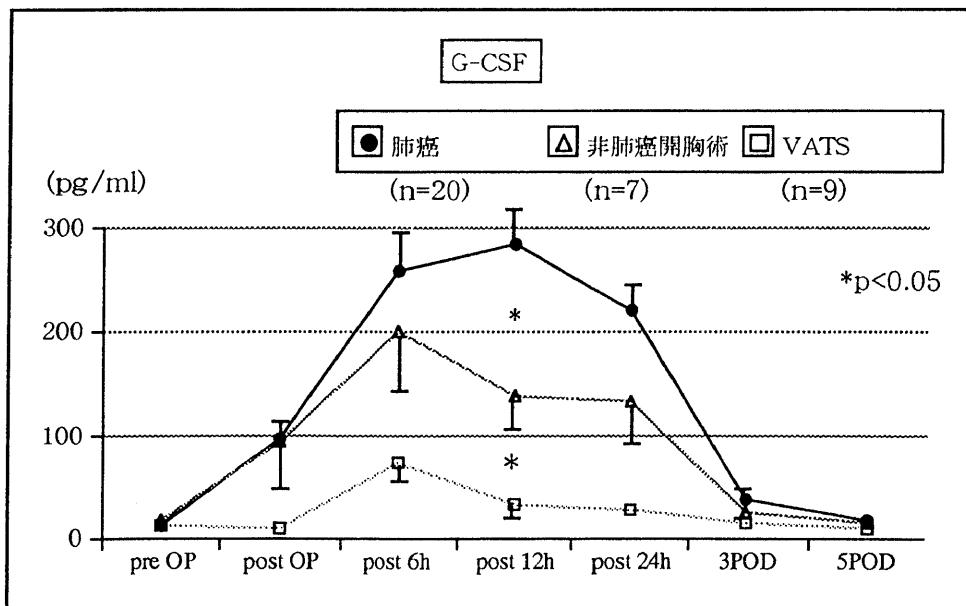


図5. 術式別にみた周術期末梢動脈血中G-CSFの推移

33±5 で統計学的有意差をもって肺癌肺葉切除術症例が他の2群より高値であった。また、非肺癌開胸術症例も有意差をもってVATS症例より高値であった。（図5）

肺癌肺葉切除術例においては、開胸操作時の胸筋切離によって血中IL-6は高値を示すとの報告もある⁴¹⁾が、肺癌肺葉切除術症例で開胸時の胸筋切離の影響が最も強く反映されると思われる検査所見のCPKの周術期最高値と、末梢動脈血中IL-6の周術期最高値の相関係数は0.019で相関は認めなかった。（図6）

b.術式別にみた周術期IL-8の推移

末梢動脈血中IL-8は、全術式における全測定時において40pg/ml以上の高値を認めた症例は無く、VATS症例は全例10pg/ml以下であった。

c.術式別にみたCRPの推移

全術式でCRPは術後3日に最高値を認め、その後低下した。CRP (mg/dl) は術後24時間/術後3日/術後5日の順に肺癌肺葉切除術症例では15.6±1.1/19.9±1.1/11.2±0.9、非肺癌開胸術症例では12.9±1.4/18.6±2.0/10.2±1.8、VATS症例では5.5±1.1/6.1±1.7/2.4±0.6 でVATS症例に比べ、他の2群の開胸術症例が有意差をもって高値であった。肺癌肺葉切除術症例と非肺癌開胸術症例に差はなかった。（図7）

また全術式の術後24時間の末梢動脈血中IL-6と術後3日のCRPは相関係数 0.69、危険率1%以下で有意な正の相関を示し（図8）、末梢動脈血中IL-6周術期最高値と術後3日のCRPも相関係数0.72、危険率1%以下で有意な正の強い相関を示した。G-CSFも全術式の術後12時間および24時間値と術後3日のCRPはそれぞれ相関係数 0.59および 0.62、危険率1%以下で有意な正の相関を示し（図9）、末梢動脈血中G-CSF周術期最高値と術後3日のCRPも相関係数 0.58、危険率1%以下で有意な正の相関を示した。

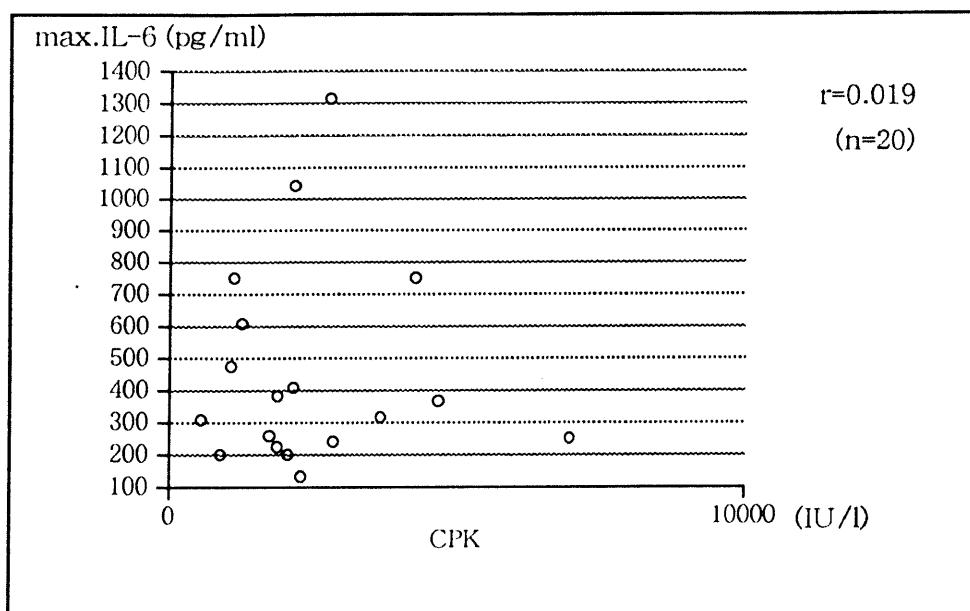


図6. 肺癌肺葉切除術症例における末梢動脈血中IL-6とCPKの関係

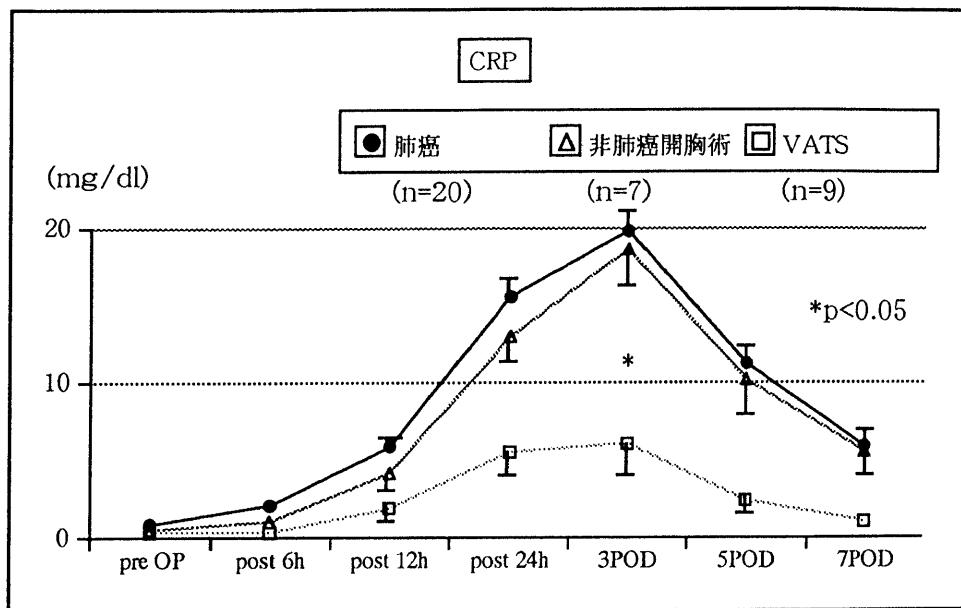


図7. 術式別にみたCRPの推移

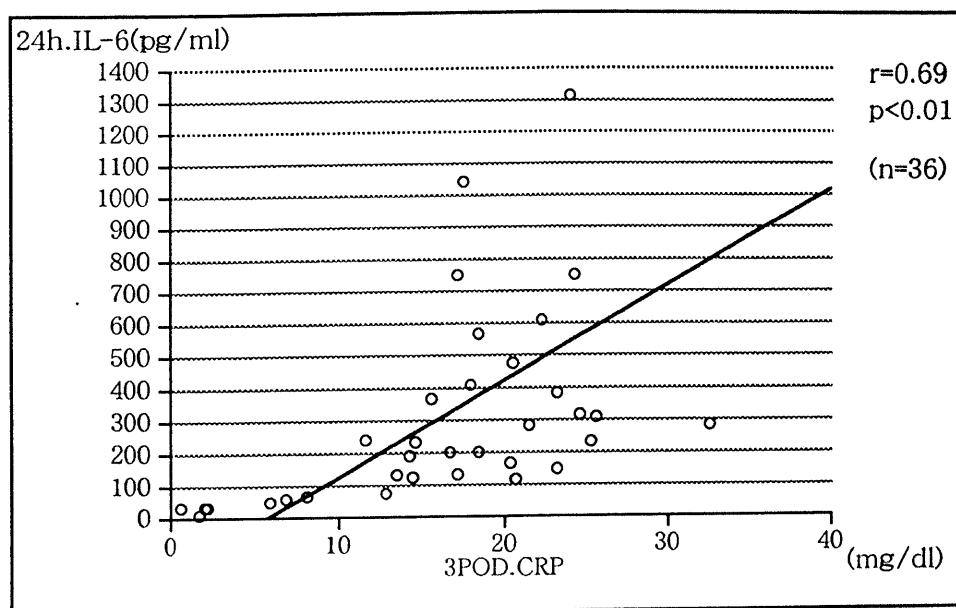


図8. 術後24時間末梢動脈血中IL-6と術後3日のCRPとの関係

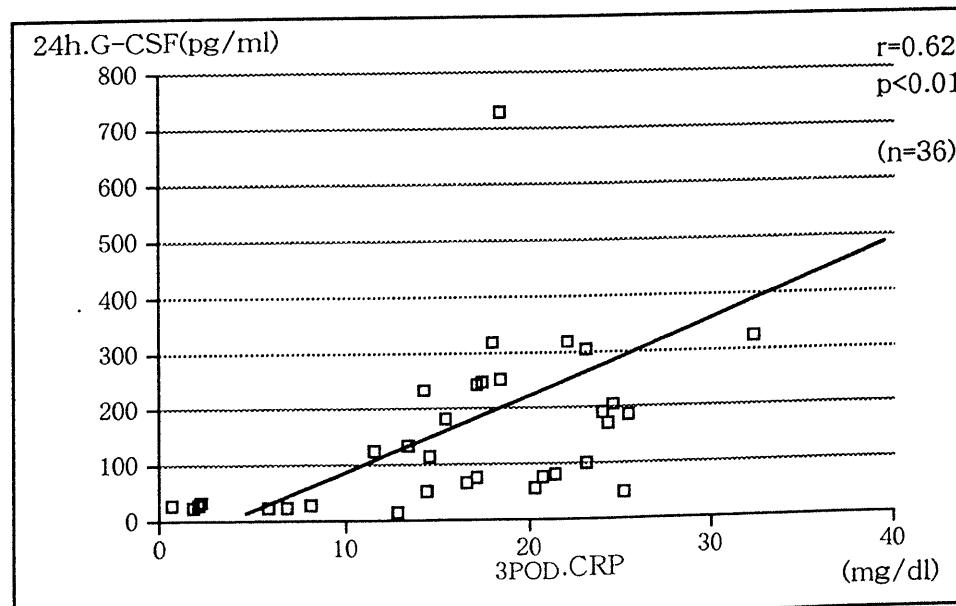


図9. 術後24時間末梢動脈血中G-CSFと術後3日のCRPとの関係

d.術式別にみた白血球数、好中球数およびリンパ球数

白血球数/好中球数 (μ/l) は肺癌肺葉切除術症例では術後24時間に最高値 $12737 \pm 428/10709 \pm 463$ を認め、その後低下した。非肺癌開胸術症例、VATS症例は術後6時間に最高値 $14260 \pm 1116/13396 \pm 1278$ 、 $13055 \pm 1454/11459 \pm 1555$ をそれぞれ認め、その後低下した。術後24時間以後はVATS症例がやや低値であったが有意差は認めなかつた。 (図10)

リンパ球数 (μ/l) は肺癌肺葉切除術症例、非肺癌開胸術症例で術後6時間が最低値 669 ± 65 、 530 ± 139 をそれぞれ認め $800/\mu l$ 以下となった。VATS症例は術後24時間が最低値 1004 ± 169 を認めたが $1000/\mu l$ 以下になることはなかった。 (図11)

e.術式別にみたSIRS発生期間

術式とSIRS発生期間の関係では、肺癌肺葉切除術症例が 2.9 ± 0.5 日（ただし多臓器不全例を除く）、非肺癌開胸術症例が 1.7 ± 0.6 日、VATS症例が 0.6 ± 0.2 日で、肺癌肺葉切除術症例が他の2群より長期間であった。ただし、統計学的有意差はVATS症例に対してのみであった。(図12) SIRS発生期間3日間以上を認めたのは非肺癌開胸術症例では1例のみで、VATS症例では認めず、いずれも呼吸不全をはじめ臓器障害を認めなかつた。肺癌肺葉切除術症例の60% (20例中12例) がSIRS発生期間が3日間以上、そのうちの8例で肺癌症例の40%が5日間以上で、1例が呼吸不全から多臓器不全をきたし在院死亡した。

肺癌肺葉切除術症例のうち、SIRS発生期間が5日以上の症例のIL-6 (pg/ml) は 614 ± 128 、5日未満の症例は 331 ± 53 で、G-CSF (pg/ml) は5日以上の症例で 524 ± 201 、5日未満の症例で 326 ± 57 といずれもSIRS発生期間が5日以上の症例が高値であったが、統計学的有意差は認めなかつた。 (図13)

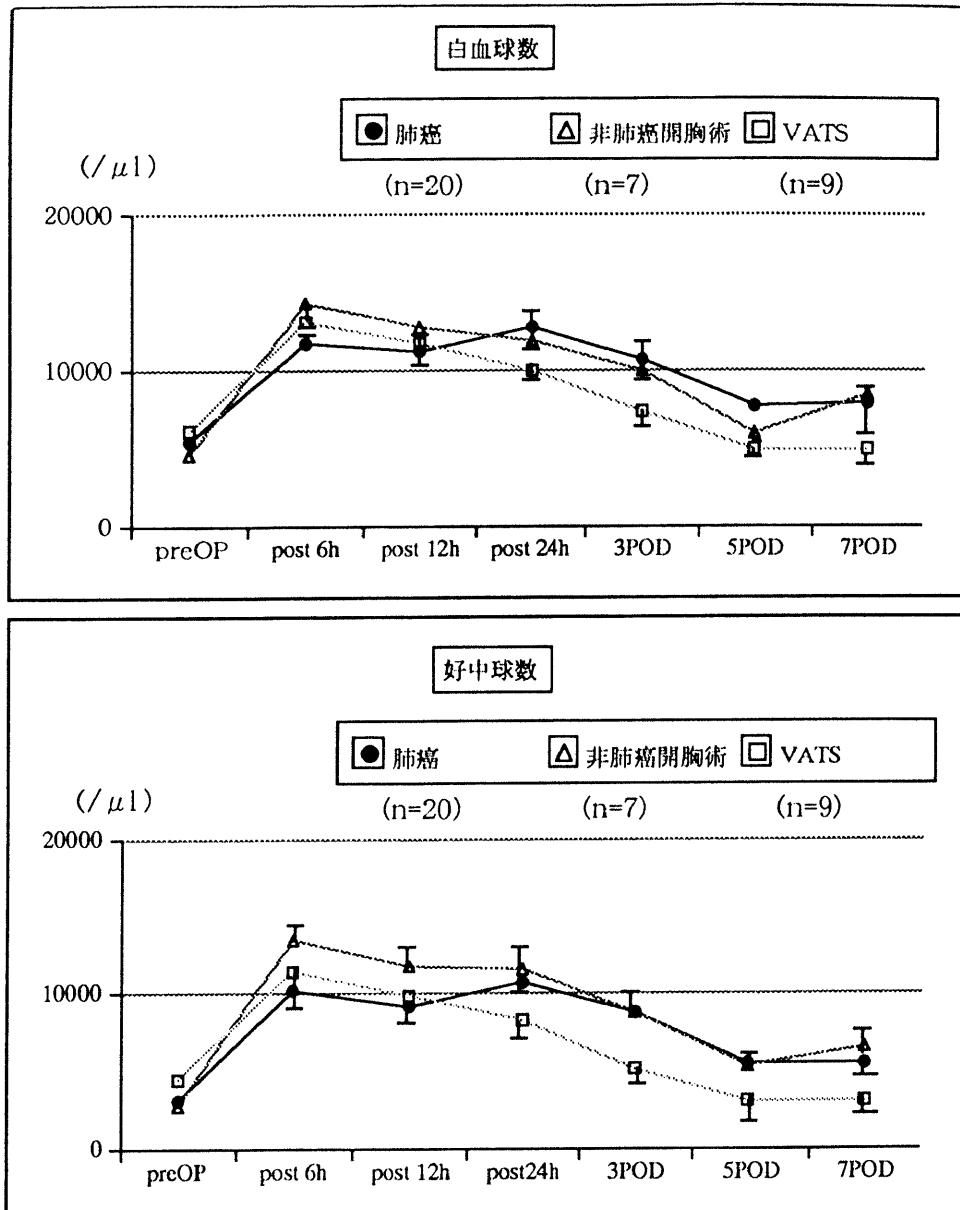


図10. 術式別にみた白血球数および好中球数の推移

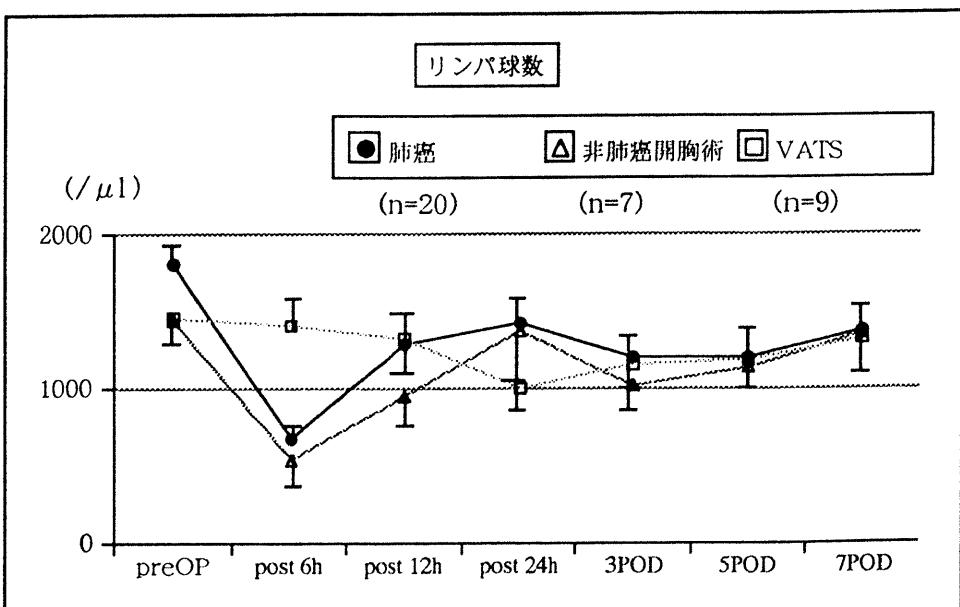


図11. 術式別にみたリンパ球数の推移

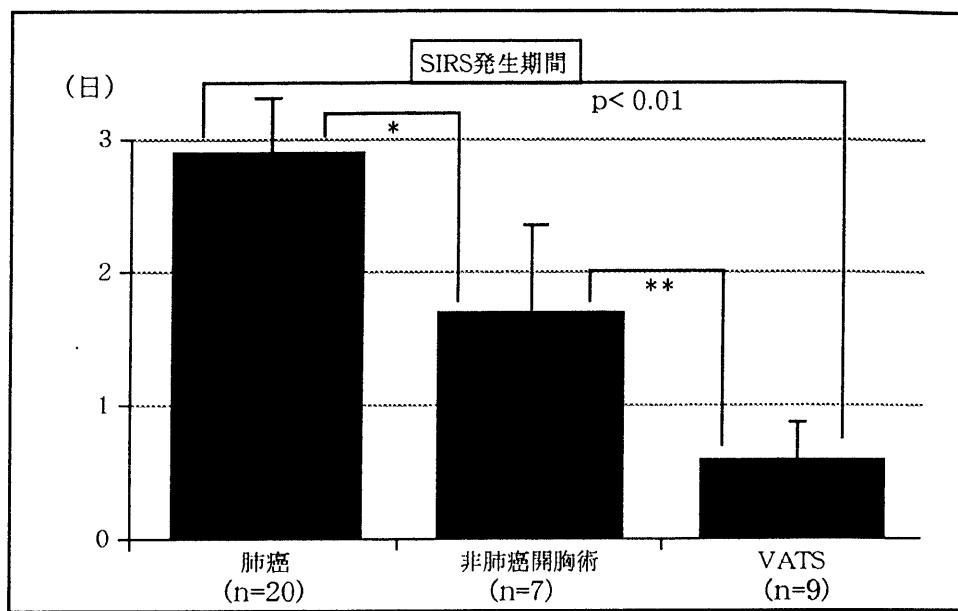


図12. 術式別にみたSIRS発生期間

* : NS ($p=0.16$)

** : NS ($p=0.15$)

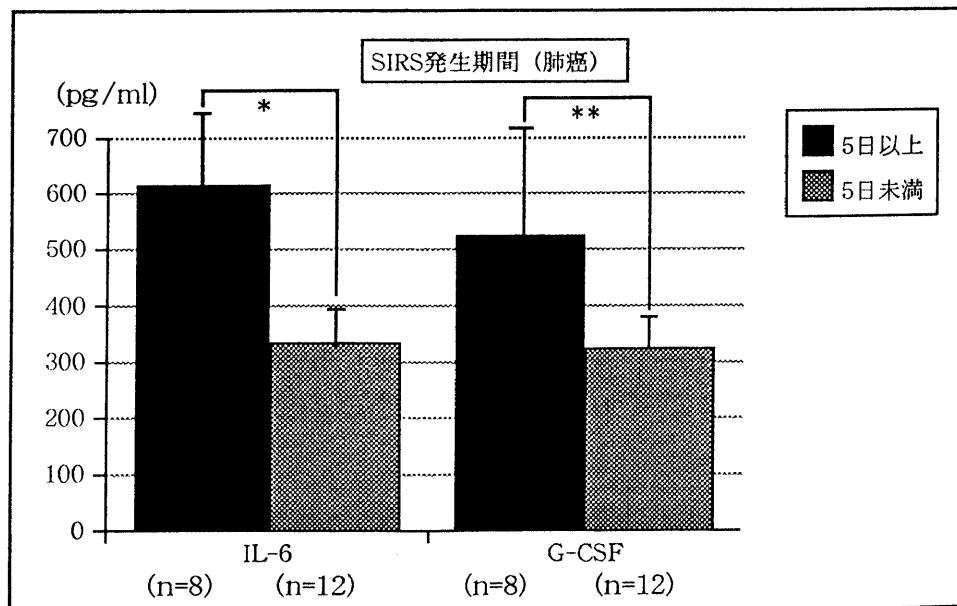


図13. 肺癌症例におけるSIRS発生期間とIL-6およびG-CSFの関係

* : NS ($p=0.058$)

** : NS ($p=0.34$)

f.手術時間および出血量とサイトカイン

全術式の末梢動脈血中IL-6の最高値と手術時間は相関係数 0.73、危険率1%以下で有意な正の強い相関を示した。(図14) また、G-CSFの最高値も手術時間と相関係数 0.66、危険率1%以下で正の相関を示した。(図15)

一方、全術式の末梢動脈血中IL-6およびG-CSFの最高値と出血量はともに相関性を認めなかった。対象を肺癌肺葉切除術と非肺癌開胸術症例のみに限ってもやはり相関性を認めなかった。

g.背景因子とサイトカイン

肺癌肺葉切除術症例を背景因子である年齢（70歳未満と70歳以上）、性別、呼吸機能（1秒率70%以上と70%未満）、術後病理病期（病期2B以下と3A以上）で分類してそれぞれの群間のIL-6とG-CSFの推移を検討した。年齢の違いでは、術後12時間のIL-6 (pg/ml)が70歳以上で 381 ± 66 、70歳未満で 236 ± 41 、術後12時間のG-CSF (pg/ml)が70歳以上で 400 ± 91 、70歳未満で 227 ± 32 といずれも70歳以上の群が高値であった。(図16)(図17) 性別の違いでは、術後24時間のIL-6が男性で 549 ± 120 、女性で 338 ± 81 と男性の群が高値であった。G-CSFは男性の最高値が手術終了時-術後6時間と早期に認められた。(図18)(図19) 1秒率の違いでは、術後24時間のIL-6が1秒率70%以上の群で 482 ± 105 、70%未満の群で 386 ± 63 と1秒率70%以上の群がやや高値で、一方術後12時間のG-CSFは1秒率70%以上の群で 275 ± 37 、70%未満の群で 375 ± 164 と1秒率70%未満の群が高値であった。(図20)(図21) 術後病理病期の違いでは、IL-6の推移にはほとんど差が無く、G-CSFは術後6時間で病期3A以上の群が 339 ± 125 、2B以下の群が 236 ± 31 と病期3A以上の群が高値であった。(図22)(図23)

ただし、いずれの背景因子の違いにおいても分類した群間のIL-6とG-CSFに統計学的有意差は認めなかった。

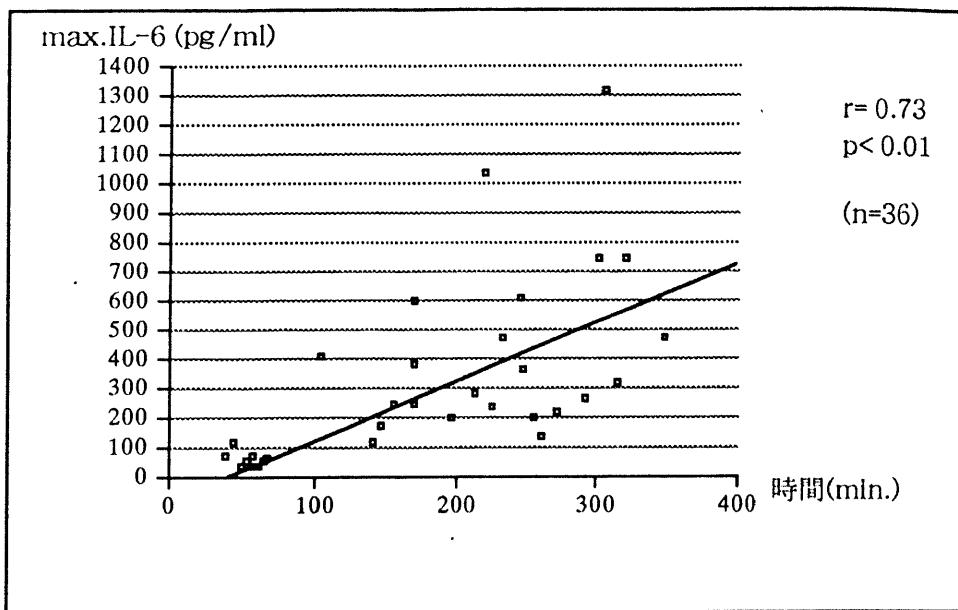


図14. 手術時間と末梢動脈血中IL-6の関係

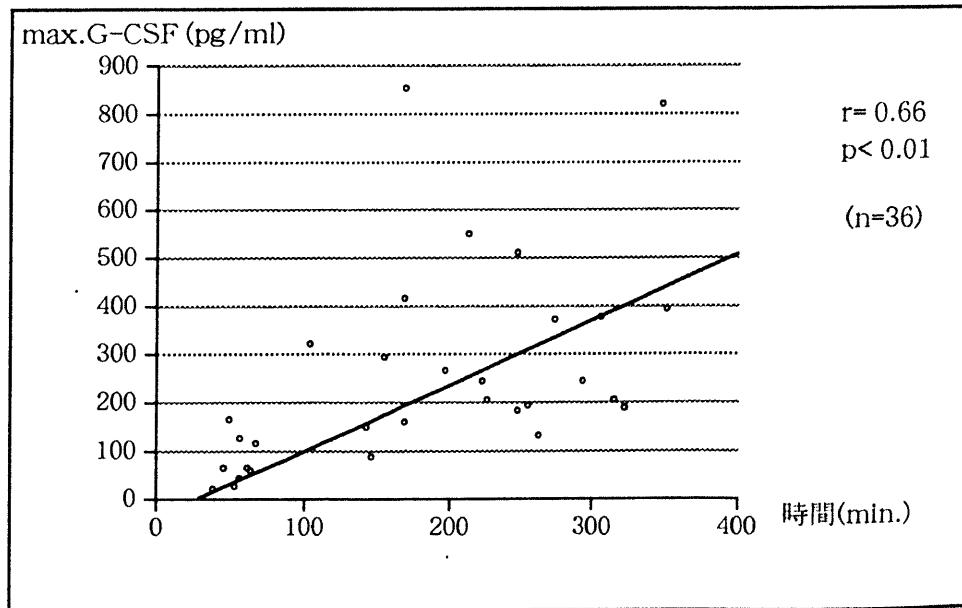


図15. 手術時間と末梢動脈血中G-CSFの関係

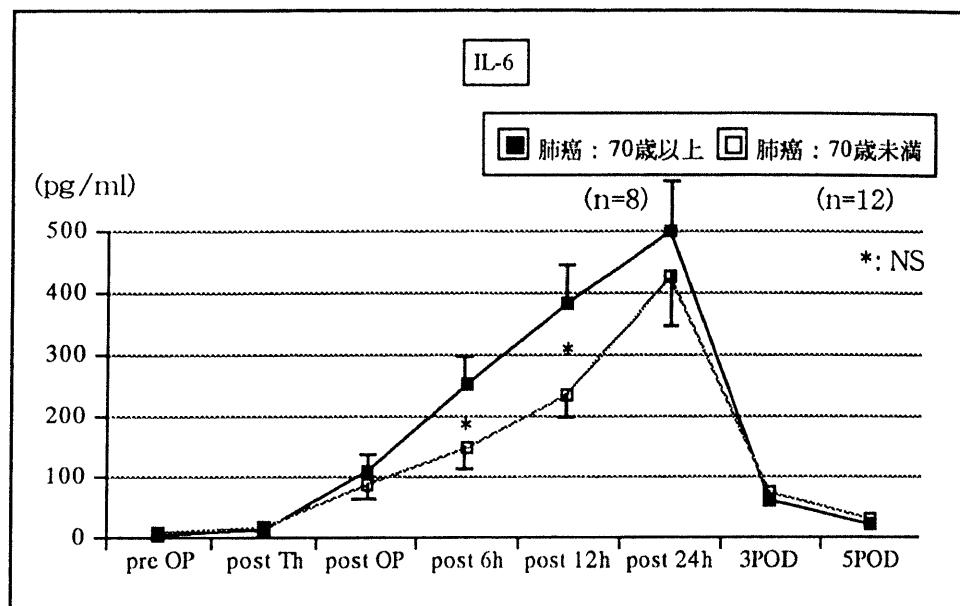


図16. 肺癌手術における末梢動脈血中IL-6の年齢別の推移
(post Th : post open thoracotomy)

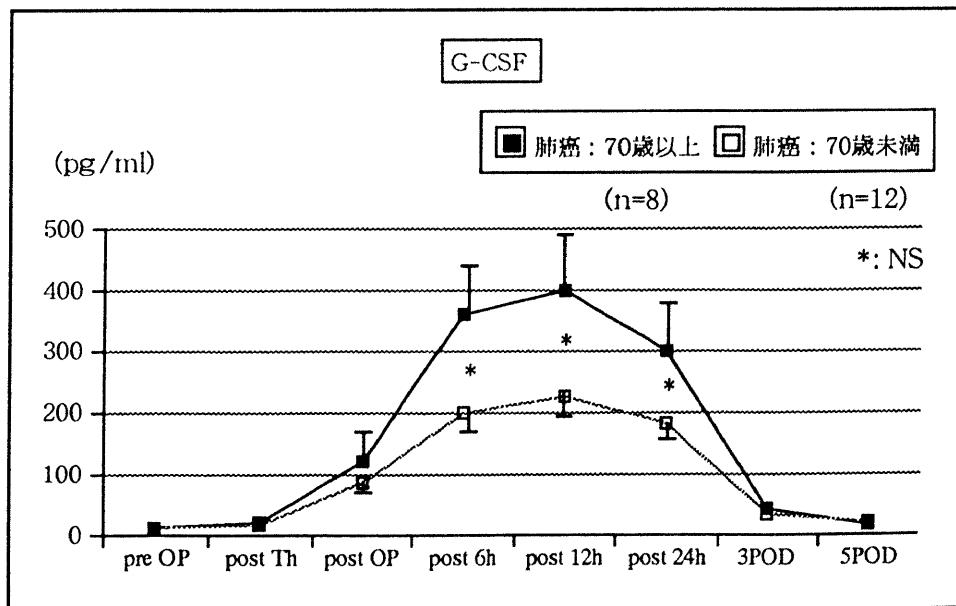


図17. 肺癌手術における末梢動脈血中G-CSFの年齢別の推移

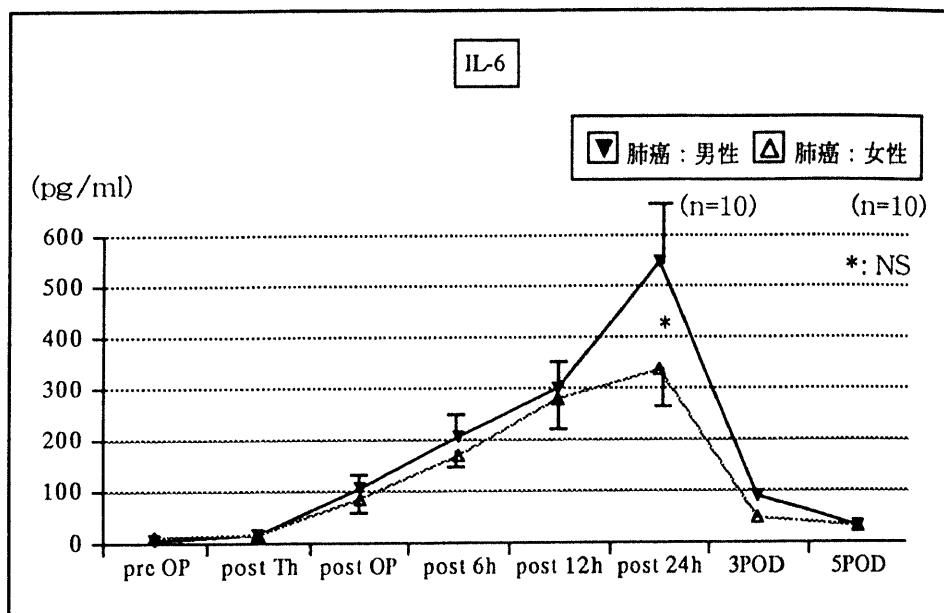


図18. 肺癌手術における末梢動脈血中IL-6の性差による推移

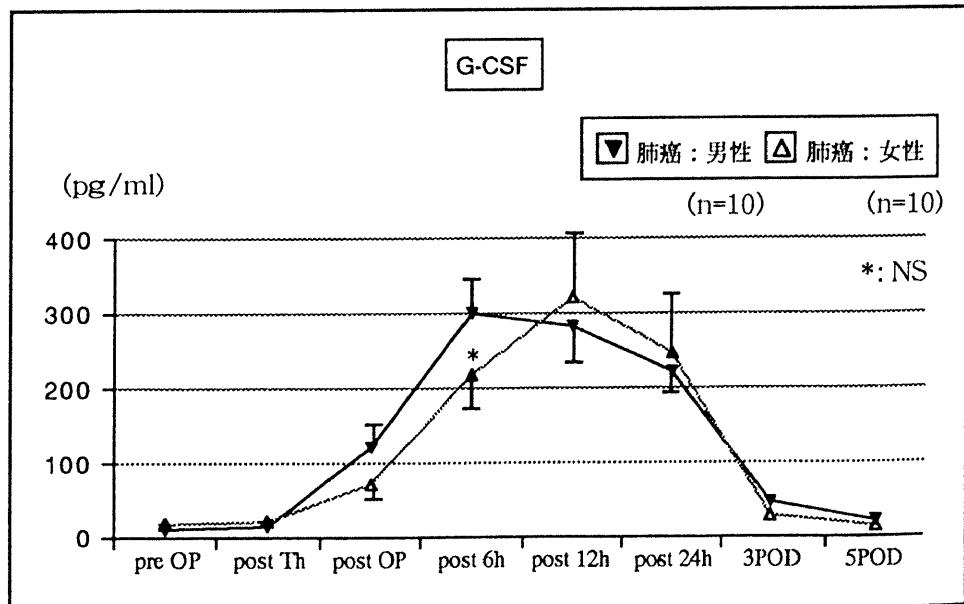


図19. 肺癌手術における末梢動脈血中G-CSFの性差による推移

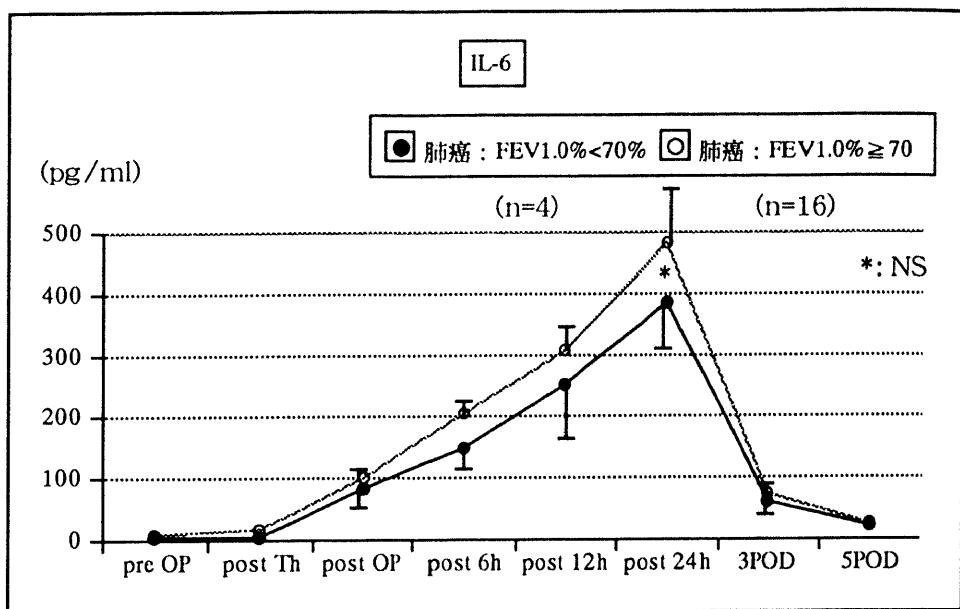


図20. 肺癌手術における末梢動脈血中IL-6の1秒率の差による推移

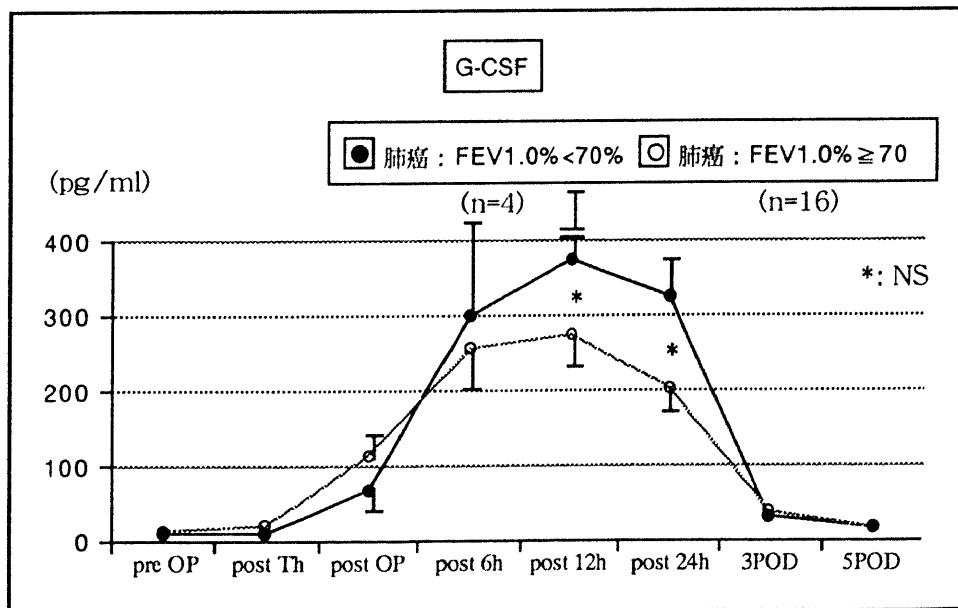


図21. 肺癌手術における末梢動脈血中G-CSFの1秒率の差による推移

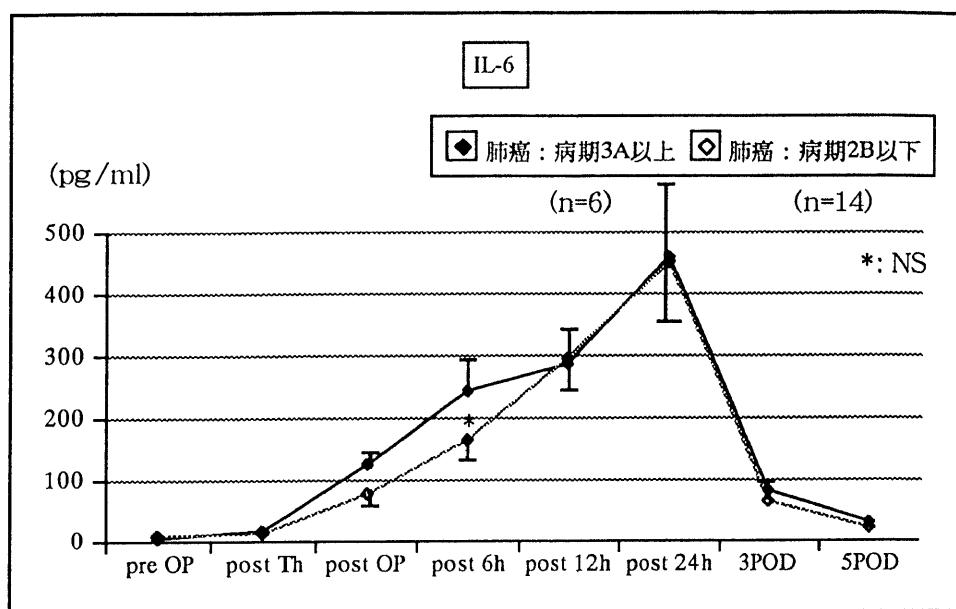


図22. 肺癌手術における末梢動脈血中IL-6の病期別の推移

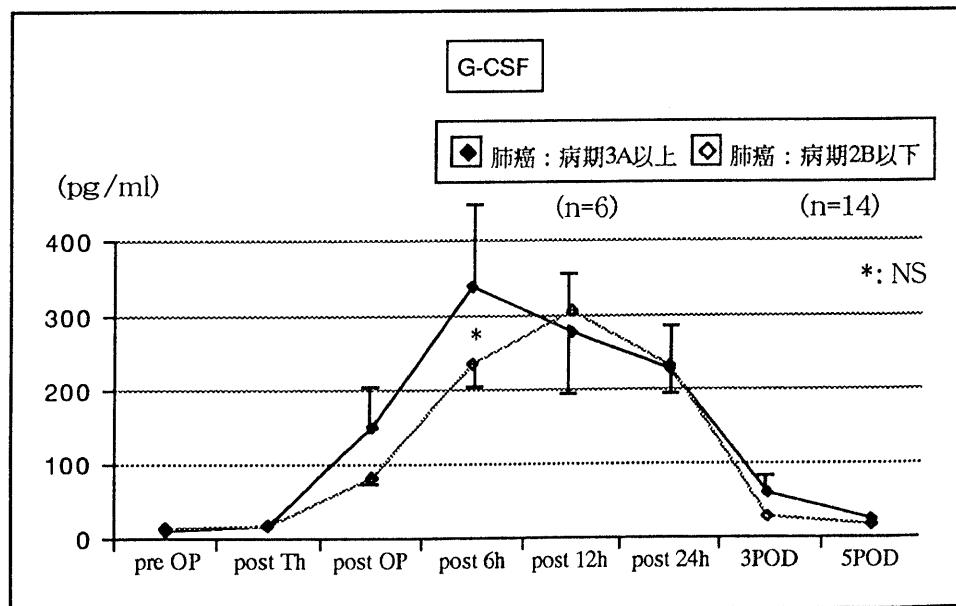


図23. 肺癌手術における末梢動脈血中G-CSFの病期別の推移

h. 末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中サイトカインの変動

肺癌肺葉切除術症例の閉胸直前のIL-6 (pg/ml)は末梢動脈/肺動脈/肺静脈の順に、 $96.0 \pm 12.1 / 91.2 \pm 11.7 / 154.5 \pm 20.6$ で、それぞれいずれも閉胸直後のIL-6(pg/ml)末梢動脈/肺動脈/肺静脈値、 $14.7 \pm 3.5 / 14.1 \pm 3.0 / 17.6 \pm 5.1$ より統計学的有意差をもって高値であった。(図24) G-CSF (pg/ml)も末梢動脈/肺動脈/肺静脈の順に、閉胸直前が $118.0 \pm 23.5 / 113.8 \pm 21.2 / 146.4 \pm 37.7$ 、閉胸直後が $17.4 \pm 3.2 / 15.9 \pm 2.3 / 16.3 \pm 2.0$ とそれぞれいずれも統計学的有意差をもって閉胸直前値が高値であった。(図25)

閉胸直後の末梢動脈血、肺動脈血、肺静脈血中IL-6の3者に有意差は認めなかった。G-CSFも同様であった。一方、閉胸直前の肺静脈中IL-6は、末梢動脈血と肺動脈血中IL-6の2者より有意に高値であった。末梢動脈血中IL-6と肺動脈血中IL-6の両者には差を認めなかった。(図26) G-CSFも肺静脈血中値が、末梢動脈血と肺動脈血中値の2者より高値であったが有意差は認めなかった。末梢動脈血中G-CSFと肺動脈血中G-CSFの両者には差を認めなかった。(図27)

i. 合併症とサイトカイン

肺癌肺葉切除術症例に、術後間質性肺炎を合併して呼吸不全から多臓器不全をきたし在院死亡した1例を認めた。この症例は術後5日にIL-6は 11.2 pg/ml まで低下したが、術後10日に 29.9 pg/ml と軽度再上昇を認めた。他には1週間以上の治療的抗菌薬投与を要した明らかな感染症合併症例は認めず、肺癌肺葉切除術症例と非肺癌開胸術症例に創部の縫合不全が1例ずつ、肺癌肺葉切除術症例に術後気胸と乳び胸が1例ずつ、非肺癌開胸術症例に肺塞栓症が1例発症したが、サイトカインの再上昇や高値遷延、臓器不全の併発は認めなかった。

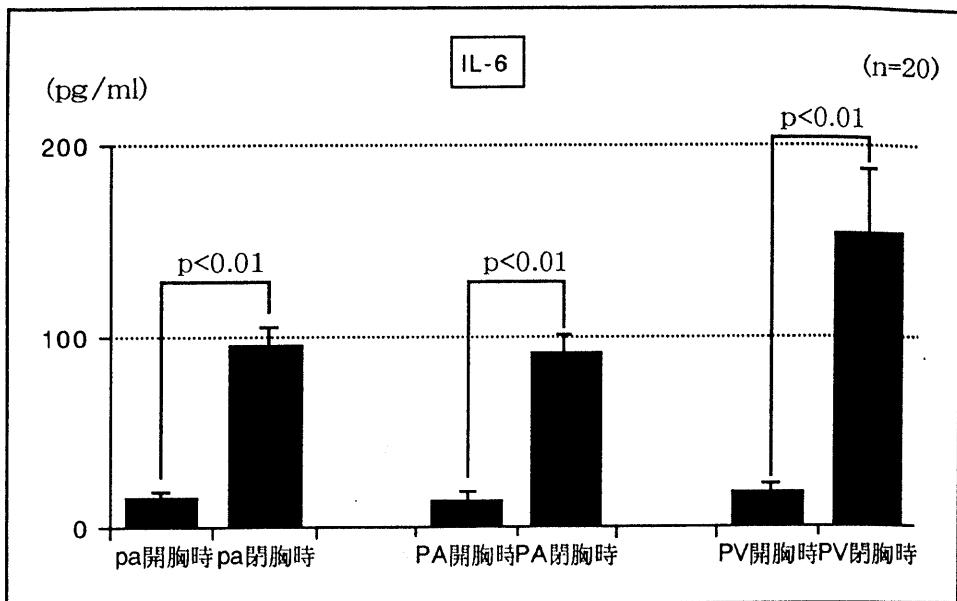


図24. 肺癌手術開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および
肺静脈中IL-6の変動①
(pa: 末梢動脈血、PA: 肺動脈血、PV: 肺静脈血)

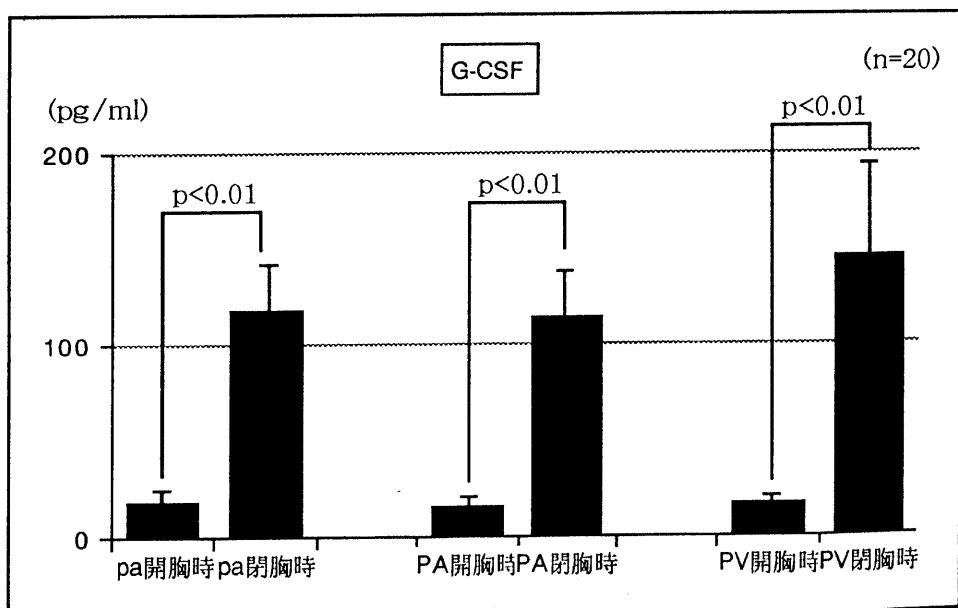


図25. 肺癌手術開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および
肺静脈中G-CSFの変動①

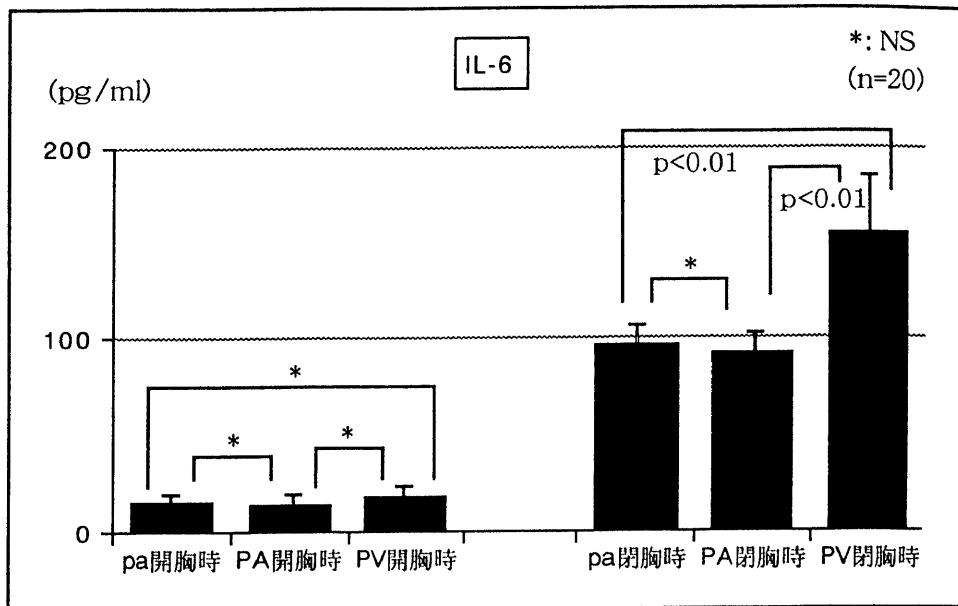


図26. 肺癌手術開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈中IL-6の変動②

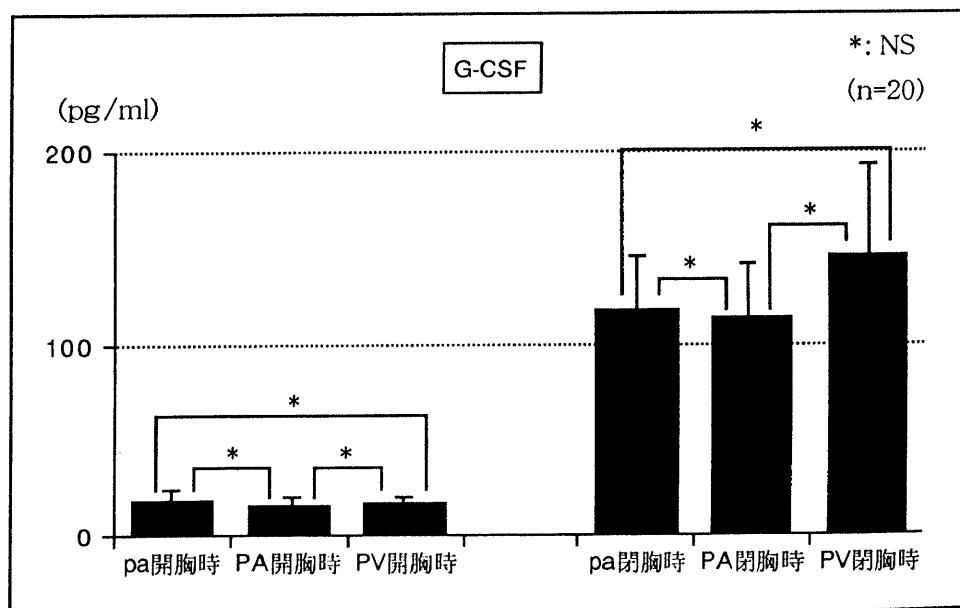


図27. 肺癌手術開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈中G-CSFの変動②

5. 考察

a. 術式別にみた周術期IL-6およびG-CSFの推移

本研究では肺癌を中心とした呼吸器外科領域における手術侵襲を評価する指標として周術期のサイトカインの測定を行い、その推移と周術期管理における有用性を検討した。その結果、呼吸器外科手術症例を肺癌肺葉切除術症例、非肺癌開胸術症例、VATS症例の3群に大きく分類し群間の手術侵襲を考慮すると、炎症性サイトカインであるIL-6とG-CSFが手術侵襲の定量化の指標になりうると考えられた。開胸をともなう手術においては、まず開胸操作そのものが大きくIL-6とG-CSF産生に影響を与えていたと考えられた。さらに肺葉切除が加わるとその侵襲は肺動脈圧をはじめ循環動態に影響をおよぼすだけではなく、手術にともなう肺血流の低下、肺虚脱および再膨張、肺組織の物理的破壊損傷などがacute lung injury (ALI)やARDSの病態と考えられる血管透過性亢進による肺水腫の発症要因にもなりうるものと考えられた。一般に、肺への侵襲のうちALI, ARDSの危険因子としては、敗血症、誤嚥、重症外傷、ショック、重症肺炎、肺炎などが挙げられるが⁵²⁾、肺葉切除の手術操作はこのうち重傷外傷や肺炎、ときにショックなどと同様の危険因子を含むと思われる。平田らは肺癌肺葉切除術例においては、開胸操作時の胸筋切離によって血中IL-6は高値を示す⁴¹⁾と報告しているが、本研究においては肺癌肺葉切除術症例で開胸時の胸筋切離の影響が最も強く反映されると思われる検査所見のCPKの周術期最高値と、末梢血中IL-6の周術期最高値の相関係数は0.019で相関は認めず、IL-6産生が開胸時の胸筋切離のみによるものではないと考えられた。このように術式の異なる3群のIL-6とG-CSFの差は、開胸操作に加えて肺葉切除術にともなう手術操作の有無による差が大きいと考えられた。

b. 術式別にみた周術期IL-8の推移

消化器外科領域等において手術侵襲の評価の指標として血中IL-8の有用性も報告され

ている^{36-37) 54)}。青笹らによると食道癌における右開胸開腹1期的食道切除術においてIL-8は術直後（集中治療室帰室時）に最高値150pg/ml以上を認め、以後徐々に低下するとされている。この食道癌手術は肺癌肺葉切除術より手術侵襲が大きいとの報告もあり⁵³⁾同様に評価はできないと思われるが、本研究では末梢血中IL-8は全術式における全経過中40pg/ml以上の高値を認めた症例は無く、VATS症例は全例10pg/ml以下であった。呼吸不全から多臓器不全を合併した症例も、術後6時間の14.9pg/mlが最高値で、術後24時間には10pg/ml以下となり、本研究においては手術侵襲の指標としてその有用性を認められなかった。

c.術式別にみたCRPの推移

従来より手術そのものの定量化因子とされてきた手術時間やCRPと、IL-6およびG-CSFに相関を認めたことも、周術期のIL-6とG-CSFが手術侵襲の定量化の指標になりうることを支持すると思われた。また術後24時間のIL-6およびG-CSFが術後3日のCRPと相関を認めたことは、IL-6およびG-CSFが過大侵襲を受けた患者をより早期に発見し、周術期管理を行うのに有用な指標であると思われた。CRP自体は術後24時間以降、開胸術症例の2群がVATS症例群より周術期高値を示したが、肺癌手術症例と非肺癌開胸術症例には差がなく、手術侵襲を定量化する指標としては不十分と考えられた。

d.術式別にみた白血球数、好中球数およびリンパ球数

本研究では白血球数、好中球数は3群に差はなく変動し、手術侵襲の指標にはならなかった。リンパ球数は術後6時間で開胸術症例の2群は800/ μ l以下となり、VATS症例群は周術期において1000/ μ l以上を維持したが、両開胸術症例群間には差がなく、いずれも手術侵襲を定量化する指標としては不十分と考えられた。手術侵襲によって高度な免疫抑制効果や、術後の著しいコルチゾール増加などがおこり生体のリンパ球の免疫応答が低

下することが以前より報告されているが^{34) 55-57)} が、開胸をともなった2群にはVATS症例群と比べるとその傾向が認められた。

e.術式別にみたSIRS発生期間

SIRS発生期間はIL-6やG-CSFと同じく3群に差が認められた。また肺癌肺葉切除術症例の中で、SIRSが5日間以上の症例と5日間未満の症例のIL-6の最高値を比較すると、統計学的有意差は認められなかったが5日以上の方がIL-6は高値の傾向であった。これらは“SIRSが高サイトカイン血症である”³⁹⁾ ということを裏付けるものと思われる。ただしSIRS発生期間による侵襲の評価は、IL-6の術後24時間値の測定による評価などに比べると、手術侵襲の定量化の正確さおよび早期診断にはやや劣ると思われた。

f.手術時間および出血量とサイトカイン

手術侵襲の因子となる手術時間や術中出血量とIL-6値に相関があるという報告⁵⁸⁾ や同じくG-CSFが相関を示すという報告³⁷⁾ がみられるが、逆に平田らは肺癌手術で手術時間や術中出血量とIL-6には相関性は認めなかった³¹⁾ としている。本研究では全術式の末梢動脈血中IL-6の最高値と手術時間は相関係数0.73で有意な正の強い相関を示し、またG-CSFの最高値も手術時間と相関係数0.66で同じく有意な正の相関を示した。

一方、全術式の末梢動脈血中IL-6およびG-CSFの最高値と出血量はともに相関性を認めなかった。対象を肺癌肺葉切除術と非肺癌開胸術症例のみに限ってもやはり相関性を認めなかった。手術時間の長期化で肺血流の低下、肺虚脱および再膨張、剥離等による肺組織の物理的損傷などの危険因子は、手術操作と平行して直線的に増加するものと考えられる。このため侵襲の指標と考えられるIL-6およびG-CSFの最高値が手術時間と正の相関を示すのは妥当と考えられる。術中出血については開胸術、特に肺癌症例において肺動静脈等の血管損傷により短時間で多量の出血をまねくことがある。短時間の多量の出血も手

術侵襲であることに違いはないが、たとえば長時間にわたる肺剥離操作による同量の出血に比べると肺および生体全体のサイトカイン反応が少なく、そのためにIL-6およびG-CSFは出血量と相関性が見られなかつたのかもしれない。

g.背景因子とサイトカイン

本研究では肺癌手術症例の背景因子による分類では、いずれも統計学的有意差こそ認めなかつたが、年齢による分類では70歳以上の高齢者に血中サイトカインが高値の傾向がみられた。高サイトカイン血症が術後合併症に結び付くならば、高齢者に術後合併症の頻度が高くなるわけだが、これは我々が現在まで周術期管理を行ってきた経験とも矛盾しない。一般に生体諸機能が若年者に比べ低下している高齢者では、術後合併症を発症した場合急速に全身状態の悪化をきたす⁵⁹⁻⁶⁰⁾。その原因として高齢者の加齢にともなう各臓器の予備能低下に加えて、侵襲に対する生体反応の特異性も指摘されている⁶¹⁾。加齢により多くの生理機能は低下し免疫能も同様ではあるが、免疫系のなかでも顆粒球やマクロファージ系細胞は出生後早くから機能し加齢にともなう変化が少ないとされ、一方リンパ球系の免疫能は加齢とともに低下し、特にT細胞系機能の低下は著しいとされる。広川らはマクロファージ、B細胞、T細胞からのサイトカイン産性能について評価し、T細胞の増殖に関するIL-2の産生は加齢とともに低下するが、B細胞の増殖に関するIL-4、IL-6の産生は逆に増加し、さらにマクロファージからのTNF α 産生能も加齢とともに増加している⁶²⁾。またFagioloらはPMA刺激末梢血単核球細胞からのTNF α 、IL-6産生は高齢者で増加し、T細胞が主な産生細胞であるIFN γ は差がなかったとしている⁶³⁾。小野らは幽門側胃切除術を施行した術直後単球からのTNF α 産生能は、LPS非刺激単球では差がないが、LPS刺激単球では高齢者の方が有意に高かったとしている⁶¹⁾。これらの報告は手術侵襲に対する高齢者の特異性としての炎症性サイトカイン反応の亢進を支持するものと思われる。

h. 末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中サイトカインの変動

肺癌肺葉切除術症例において閉胸直前のIL-6とG-CSFが開胸直後より高値であったのは手術侵襲に対するサイトカイン反応の迅速さと鋭敏さを示すものと思われる。また閉胸直前の肺静脈中IL-6とG-CSFが、末梢動脈血および肺動脈血より高値であったのは、手術侵襲を受けた臓器そのものである術側肺からのサイトカイン産生を示すものと思われる。術側肺は手術侵襲により局所臓器不全（自臓器不全）をおこす可能性が当然あり、対側肺はまた遠隔臓器不全（他臓器不全）をおこす対象となる可能性もある。小川らは成因からみた術後臓器不全の新しい分類として、不全臓器から局所臓器不全（自臓器不全）と遠隔臓器不全（他臓器不全）とに分け、これをさらに手術そのものとの関係から術直後からあらわれるprimaryの臓器不全と、術後経過中に感染などを合併して発症するsecondaryの臓器不全とに分けて分類することを提唱している⁶⁴⁾。primaryの局所臓器不全は手術を受けた臓器の組織破壊、血行障害、阻血、大量切除が原因であり、primaryの遠隔臓器不全は過大侵襲によるサイトカインの大量誘導で好中球が血管内皮細胞を攻撃して破壊するものである。一方、secondaryの臓器不全は手術侵襲そのものは軽度ないし中等度であっても、術直後の高サイトカイン血症によりprimingされた好中球、マクロファージ、血管内皮細胞などが感染を主とした合併症のsecond attackで再活性化されて臓器障害を生ずるものである（second attack theory）⁶⁴⁾。primingとは、好中球がもう一度刺激因子や活性化物質によって刺激を受けた際に反応して、直ちに proteaseや活性酸素で攻撃する態勢にある状態をさす。つまりこのprimingは次の刺激に対して好中球が容易に反応して臓器を攻撃する状態であり、その一つとして好中球の血管内皮細胞への付着、重要臓器への集積が起こる。これはサイトカインが重要臓器のマクロファージや血管内皮細胞を活性化し、それがさらに好中球を遊走させるサイトカインを産生することによるものである。肺癌手術において手術対象となる肺はprimaryおよびsecondaryの臓器不全、

局所および遠隔臓器不全いずれのtarget organにもなる重要臓器であるといえる。ARDS発症時にみられるように、自臓器あるいは他臓器由来の活性化した好中球は細胞の変形能が低下し集簇して多数が肺の毛細管網に捕捉される⁵²⁾ため、肺は好中球の集積関与、高サイトカイン血症の関与を受けやすい臓器といえる。

i.合併症とサイトカイン

肺癌肺葉切除術後に、呼吸不全から多臓器不全をきたし在院死亡した症例を1例認めた。この症例は73歳の男性で、術前の呼吸機能は正常であり、明らかな肺の線維化像も認めなかつたが、LDHは434 IU/lとやや高値であった。右肺上葉原発の腺癌の診断で上葉切除術および縦隔リンパ節郭清を施行したが、既往歴の胸膜炎のためと思われる全肺にわたる強い癒着を認め、術中出血が多くまた手術時間も長かった(出血447ml、手術時間5時間48分)。術後病理病期はT2N2M0で3A期であった。術後2日より対側の下葉を中心とした間質性肺炎像、LDHおよびCRPの上昇、血液ガス所見の悪化を認めたため、同日よりステロイドパルス療法施行(3日間のmethylprednisolone 1g/日投与)し、さらに術後6日目に人工呼吸器管理となった。術後12日目に呼吸状態が改善し呼吸器より離脱したが、その後MRSA感染も合併して術後25日目に再び呼吸状態が悪化したため、再度人工呼吸器管理を開始した。その後呼吸状態は徐々に悪化、多臓器不全を合併し術後34日に死亡した。この症例を検討すると、直接の手術侵襲(肺葉切除術、手術時間、出血量)そのものは中等度であったと思われるが、特発性間質性肺炎の急性増悪の活動性の指標でもあるLDHが術前軽度上昇していたことから、術前より軽度のprimingが起きていて手術自体がsecond attackとなった可能性や、術中全身麻酔下の酸素濃度が60%以上の時間が約5時間にわたったこと、高度の癒着に対する剥離操作が通常の肺葉切除以上に生体に過大な侵襲と認識されて、サイトカイン反応がより急激で顕著だった可能性がある。このため術後2日目という早期にprimaryの局所臓器(術側残存肺)およびprimaryの遠隔臓器

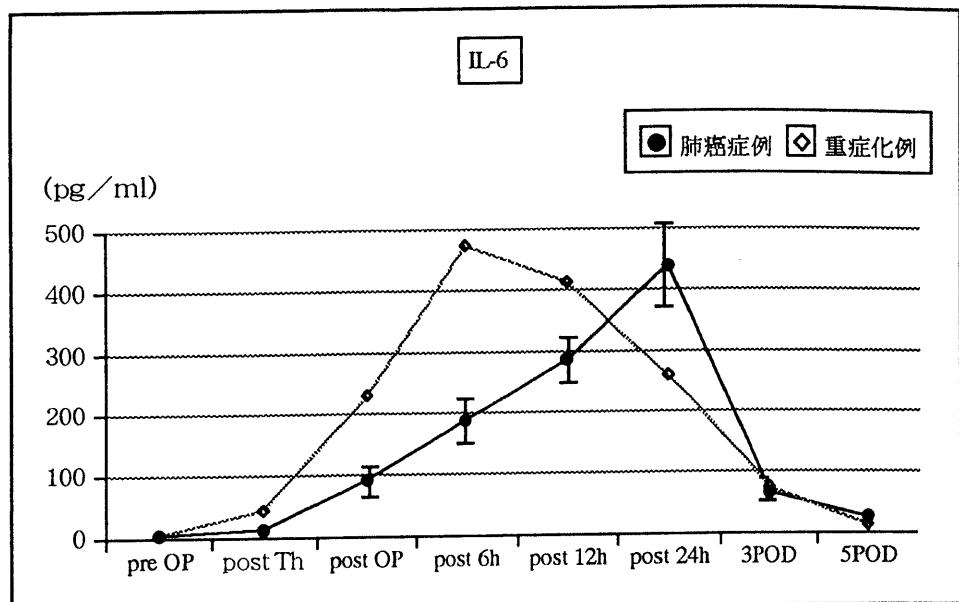


図28. 肺癌全症例平均と重症化例の末梢血動脈中IL-6の推移の比較

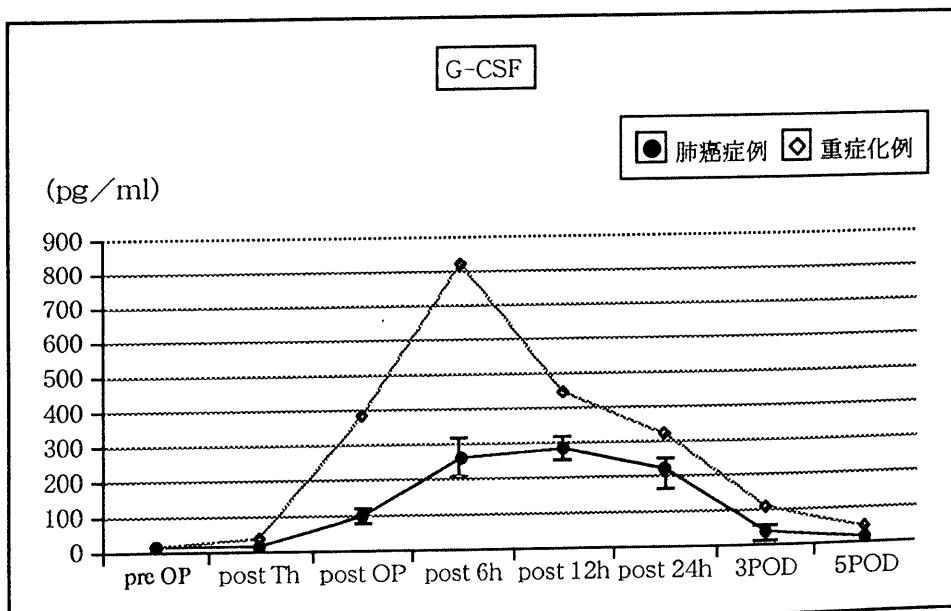


図29. 肺癌全症例平均と重症化例の末梢動脈血中G-CSFの推移の比較

(対側肺) 障害をきたし、一時軽快するもMRSA感染を合併したためこれがsecond attackとなり、secondaryの臓器障害をきたしたと考えられる。サイトカイン反応がより顕著だった可能性は、手術終了時/術後6時間の末梢動脈血中IL-6が230/476 (pg/ml)、G-CSFが383/824 (pg/ml)と肺癌肺葉切除術症例中最も高く、また手術終了時-術後6時間という早期に周術期中の最高値を認めた症例が他になかったことからも考えられる。(図28)(図29) 同様にCRPも術後24時間が21.6mg/dl、術後3日が32.5mg/dlと肺癌肺葉切除術症例中最も高値であった。肺癌肺葉切除術症例において手術侵襲は、直接的な肺葉切除、手術時間、出血量等ばかりではなく、術前や術中の生体反応、特にサイトカイン産生に影響すると思われる因子（術前の肺線維症の活動性、術中の酸素濃度oxygen toxicity、肺剥離操作など）を含むものであろうし、そのような要因が高度に合併するときに高サイトカイン血症はより顕著なものとなり、primary, secondaryの臓器障害は併発しやすくなると思われる。

7.小括

呼吸器外科周術期における炎症性サイトカインの推移と周術期管理における有用性の検討により、次の結論を得た。

- ・呼吸器外科手術症例を肺癌肺葉切除術症例、非肺癌開胸術症例、VATS症例の3群に分けて比較してみると、末梢動脈血中IL-6とG-CSFの術後24時間値が手術侵襲の定量化の指標になりうる可能性が認められた。
- ・術式の異なる3群の末梢動脈血中IL-6とG-CSF産生の差は、開胸操作および肺葉切除術にともなう手術操作の有無による差が大きいと考えられた。
- ・末梢動脈血中IL-6とG-CSFの最高値と手術時間が正の相関を示したことは、末梢動脈血中IL-6とG-CSFが手術侵襲の定量化の指標になりうることを示唆すると思われた。
- ・術後24時間の末梢動脈血中IL-6とG-CSFは術後3日のCRPと相関を認め、過大侵襲を

受けた患者の早期発見や周術期管理に有用であると思われた。

- ・閉胸直前の肺静脈中IL-6とG-CSFが末梢動脈血、肺動脈血中より高値であ
手術侵襲を受けた臓器である術側肺からのサイトカイン産生を示すものと思わ
・呼吸不全を合併した症例が唯一、手術終了時-術後6時間という早期にIL-6と
周術期中最高値を認めた。この症例は術前より軽度のprimingがあり、手術が
attackとなった可能性も疑われた。

従って、呼吸器外科手術周術期における炎症性サイトカインは手術侵襲の定
な指標になりうると思われた。また、肺癌手術症例においては臓器不全の発症
感染症等 second attackの予防はもちろん手術侵襲による過剰なサイトカイン
を術前あるいは術中から必要とする場合もあると思われた。