

## 第4章

肺癌手術における手術侵襲軽減目的としての14員環マクロ  
ライド投与の有用性の検討

## 1.研究目的

本研究では肺癌手術において臓器不全のtarget organとなる可能性が最も高い肺の特殊性を考慮し、手術侵襲の軽減を目的とした生体反応制御が14員環マクロライドである clarithromycin (以下CAM)の投与により可能か否か、炎症性サイトカインのIL-6, IL-8, G-CSFを評価の指標の中心とし、その効果と有用性の検討を行なうことを目的とした。

## 2.研究対象

対象は1999年2月から1999年9月までの竹田総合病院呼吸器科における肺癌肺葉切除術症例10例（2葉切除術を含む）とした。麻酔は全例に全身麻酔および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。手術はいずれも後側方開胸下で、縦隔リンパ節郭清 (R2a)を施行した。これらの症例をCAM投与群として、前章で検討した肺癌肺葉切除術症例20例をCAM非投与群として比較検討した。

## 3.研究方法

CAM投与群に対して手術予定が決定次第、術前5日間以上CAM200mgを1日2回経口投与(400mg/日)し、手術当日は麻酔導入6時間前に200mgを経口投与することとした。さらに、術後1日目の昼食後よりCAM 経口投与を再開した。

Douglas N. らによるとCAMの安定した血中濃度を得るためには12時間毎の最低5回すなわち2.5日間のCAM経口投与が必要であった<sup>96)</sup>とされ、今回の検討では年齢差などを考慮してその倍の5日間以上の術前投与とした。

これらの症例について、前章で検討したCAMを投与していない肺癌肺葉切除術症例(以下CAM非投与群)と同様に術直前、開胸直後、閉胸直前、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。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も同様に測定した。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、ELISA法にてCAM非投与群と同じ測定キットにて同様に測定した。他の血液検査も血算(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。SIRS 診断基準項目である心拍数、体温、呼吸数、手術そのものの定量である手術時間、出血量も同様に評価検討した。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。

## 4.研究結果

### a.周術期IL-6およびG-CSFの推移

末梢動脈血中IL-6はCAM投与群も、CAM非投与群と同様に術後24時間に最高値を認め、その後低下した。術後24時間のIL-6 (pg/ml)はCAM投与群が $310 \pm 54$ 、CAM非投与群が $439 \pm 71$ でCAM投与群が低値で、非投与群と比べ約30%の低下が認められた。ただし統計学的有意差は認めなかった。(図30) またCAM非投与群には周術期IL-6の最高値が1000pg/ml以上の症例も10%に認めたのに対し、CAM投与群は1例も認めなかった。

末梢動脈血中G-CSFにおいてはCAM投与群は、手術終了時-術後6時間に最高値を認めその後低下した。術後6/12時間のG-CSF (pg/ml)はCAM投与群が $217 \pm 80/208 \pm 33$ 、CAM非投与群が $260 \pm 37/284 \pm 41$ でCAM投与群が低値の傾向がみられ、術後12時間値はCAM投与群が非投与群に比べ約30%の低下が認められた。ただし、統計学的有意差は認められなかった。(図31)

CAM投与群におけるIL-6の術後24時間値は前章で検討した非肺癌開胸術症例の群とほぼ同等であり、実際両群には統計学的有意差は認めなかった。(図32) また、CAM投与

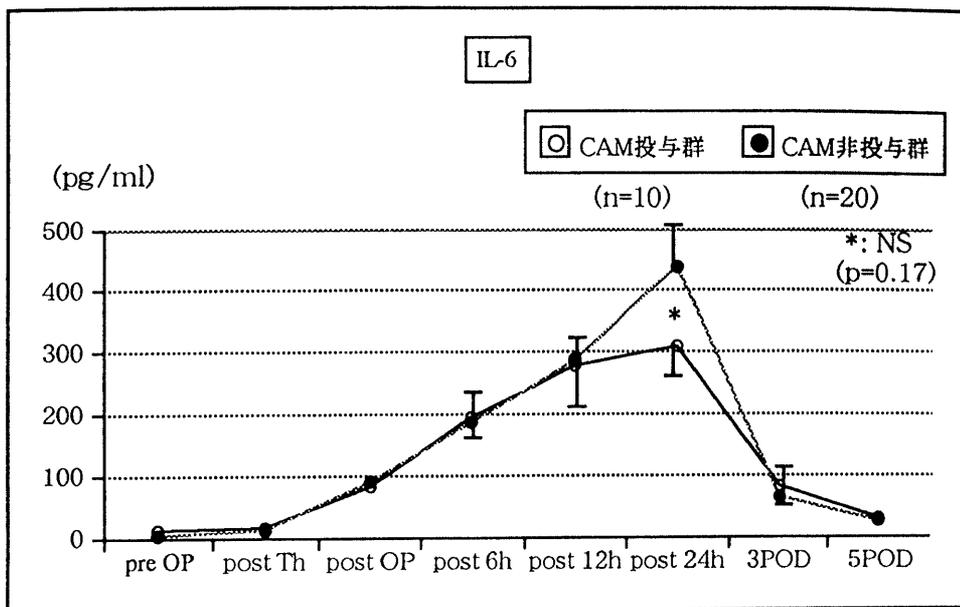


図30. CAM投与群と非投与群の周術期末梢動脈血中IL-6の推移

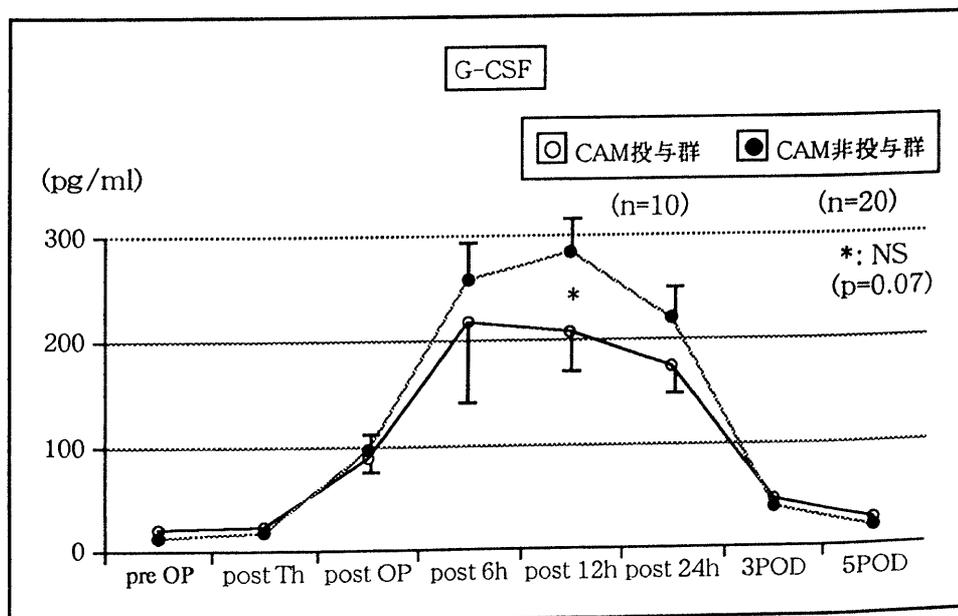


図31. CAM投与群と非投与群の周術期末梢動脈血中G-CSFの推移

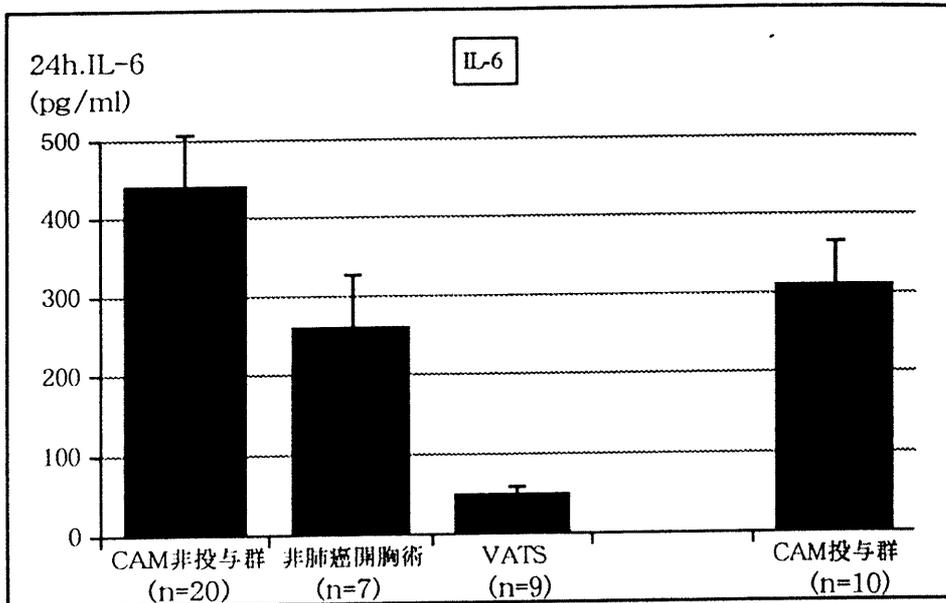


図32. 術後24時間末梢動脈血中IL-6の比較

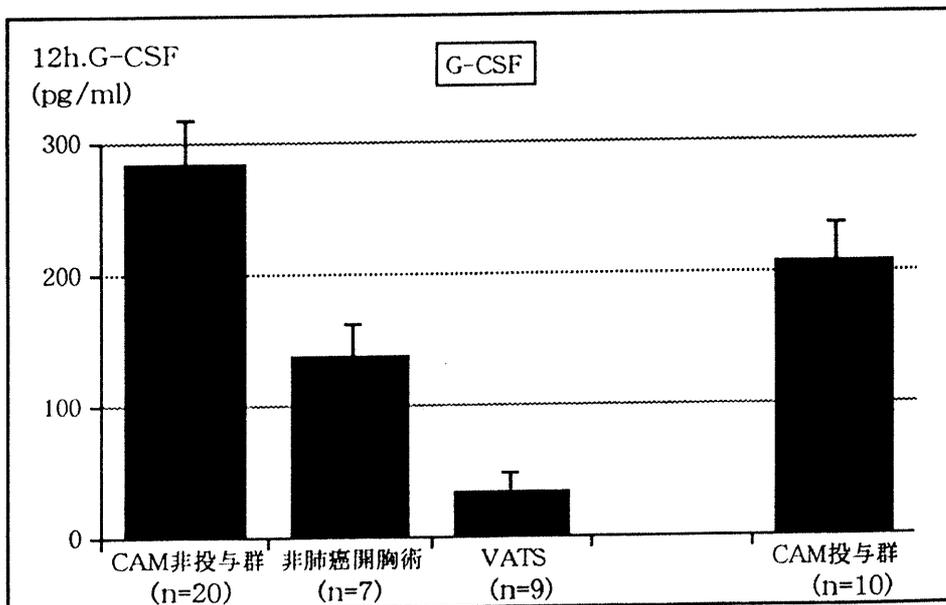


図33. 術後12時間末梢動脈血中G-CSFの比較

群におけるG-CSFの術後12時間値も前章で検討した非肺癌開胸術症例と統計学的有意差を認めないものであった。(図33)

#### b. 周術期IL-8の推移

末梢動脈血中IL-8はCAM投与群も、CAM非投与群と同様に全経過中40pg/ml以上の高値を認めなかった。

#### c. 周術期CRPの推移

CRP (mg/dl)はCAM投与群もCAM非投与群と同様に、術後3日に最高値 $22 \pm 2.5$ を認めその後低下した。CRPは術後3日の最高値を含め、周術期においてCAM投与群とCAM非投与群に差はなかった。(図34)

前章の研究結果で認めた統計学的に有意な呼吸器外科手術での術後24時間の末梢動脈血中IL-6, G-CSFと術後3日のCRPの相関性は、このCAM投与群の肺癌症例のみでは認めなかった。(図35) ただし前章においても肺癌肺葉切除術症例 (CAM非投与群) のみでは統計学的に有意な相関性は認めなかった。

#### d. 周術期白血球数、好中球数およびリンパ球数

白血球数/好中球数 ( $/\mu$ )はCAM投与群もCAM非投与群と同様に、術後24時間に最高値 $12237 \pm 952/10730 \pm 981$ を認めその後低下した。白血球数/好中球数は周術期においてCAM投与群とCAM非投与群に差はなかった。(図36) リンパ球数の推移もCAM非投与群と同様に術後6時間で最低値 $599 \pm 128$ を認め、 $800/\mu$ 以下となり以後徐々に回復した。(図37)

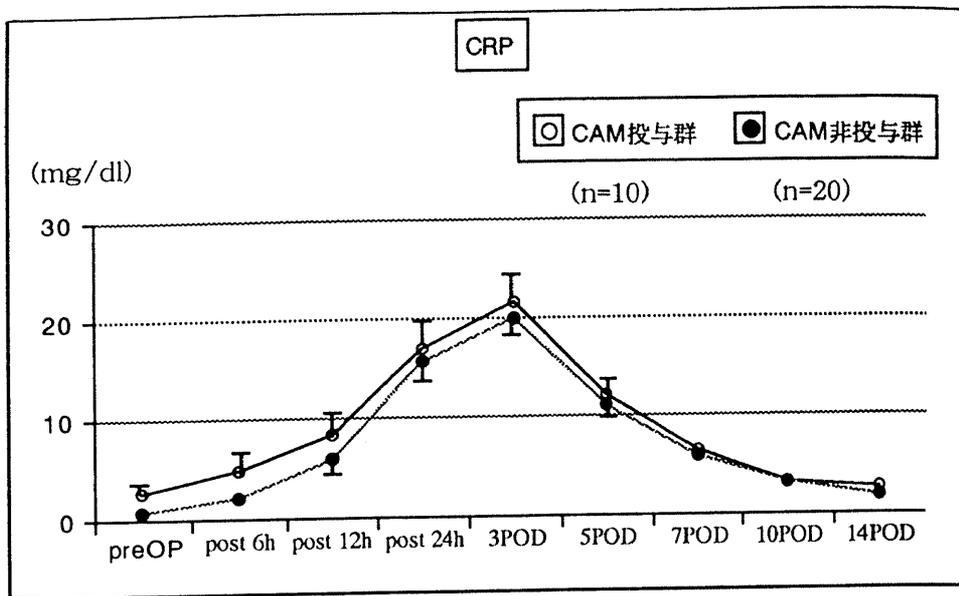


図34. 周術期CRPの推移について

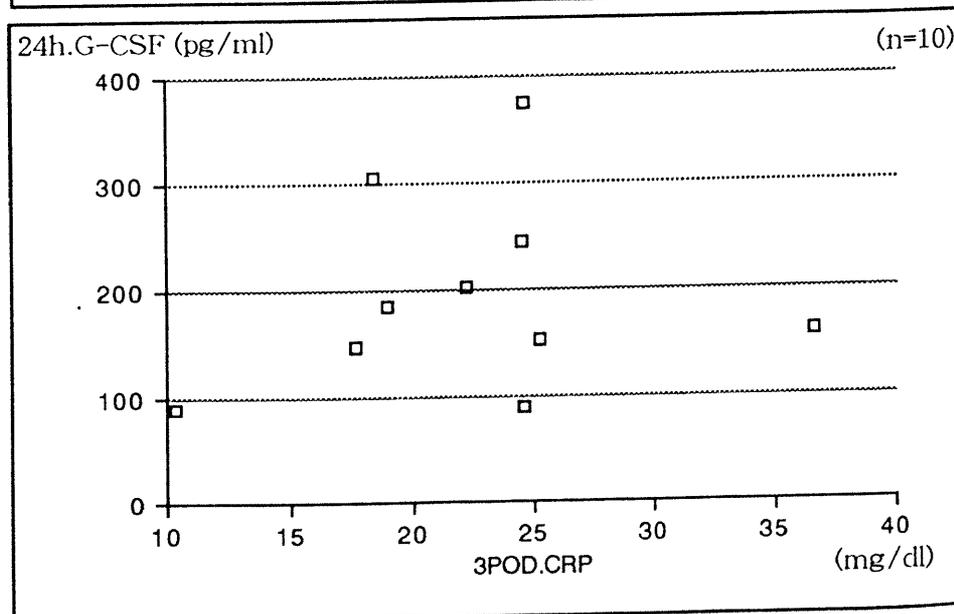
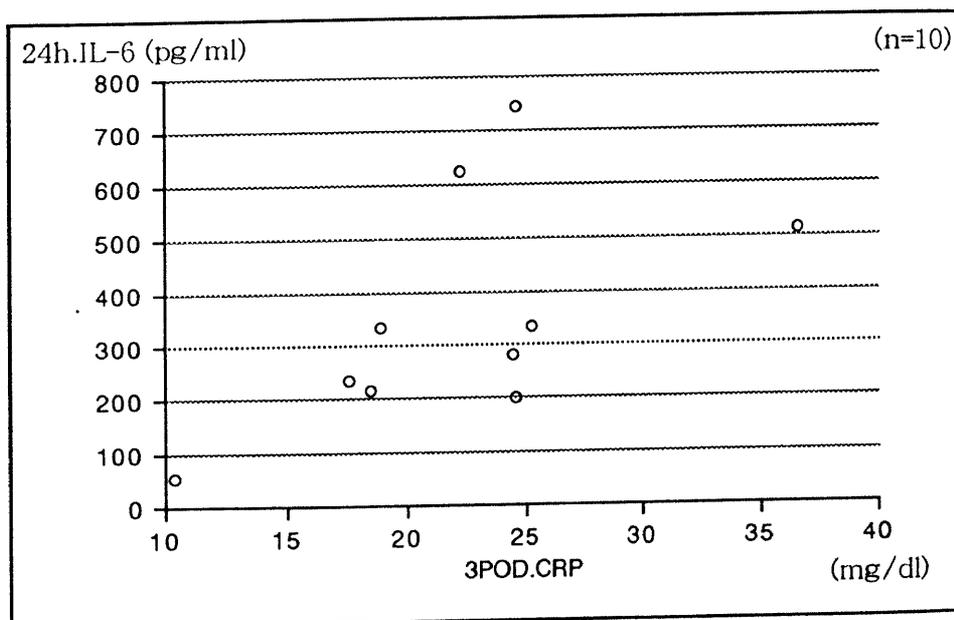


図35. CAM投与群の術後24時間末梢動脈血中IL-6, G-CSFと術後3日のCRPの関係

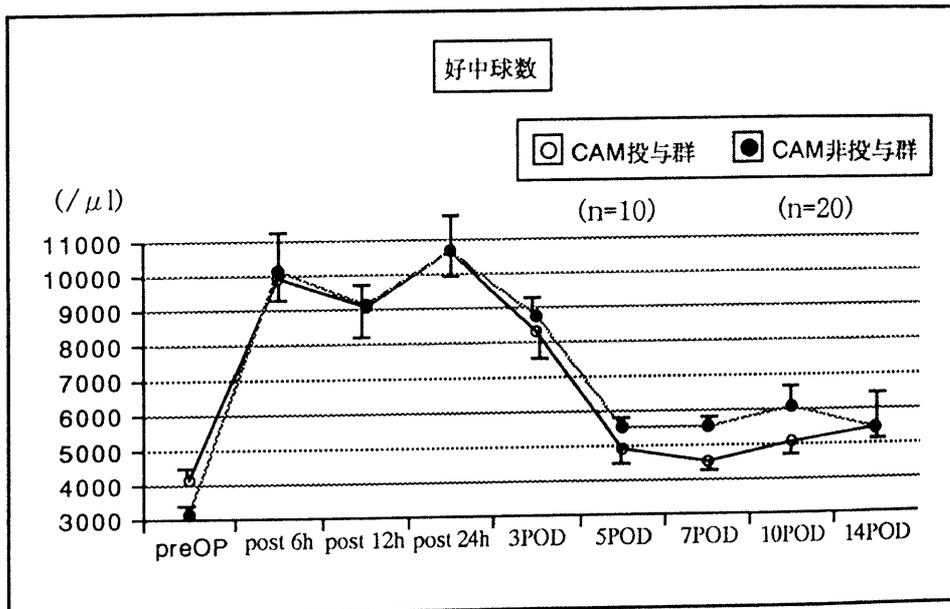
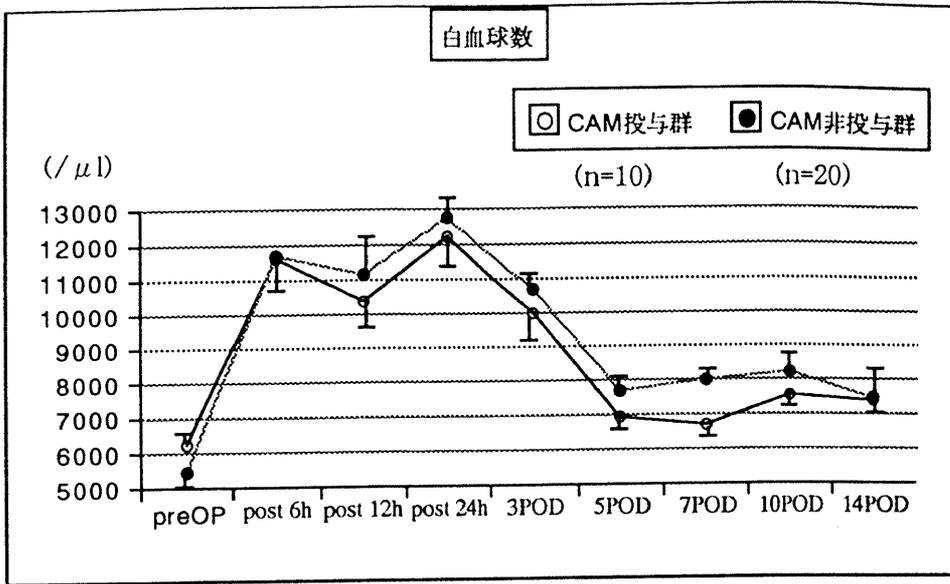


図36. 周術期白血球数、好中球数の推移について

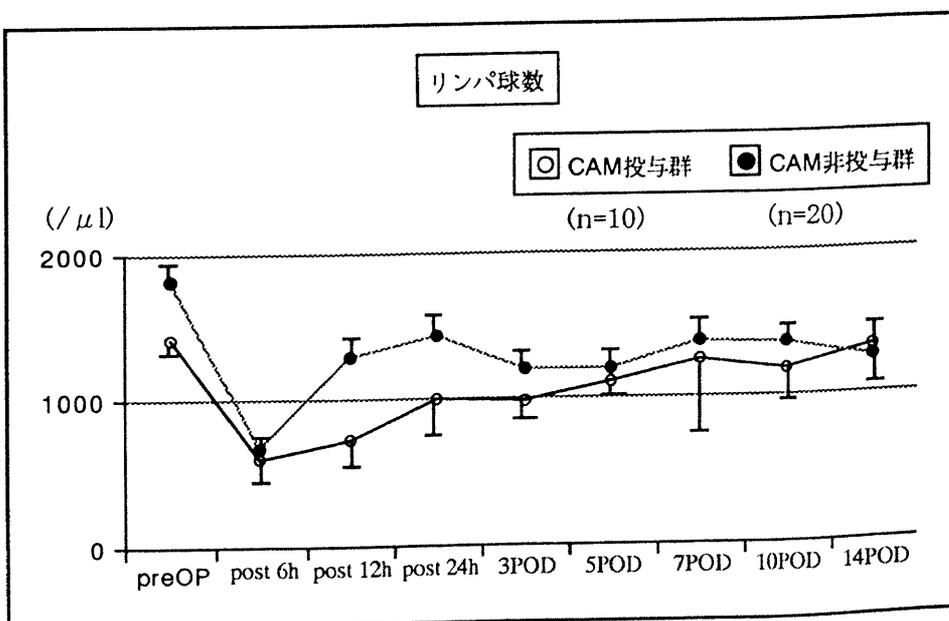


図37. 周術期リンパ球数の推移について

#### e.SIRS発生期間

SIRS発生期間はCAM投与群が $2.4 \pm 0.8$ 日、CAM非投与群が $2.9 \pm 0.4$ 日でCAM投与群がやや短い傾向がみられたが、統計学的有意差は認めなかった。(図38)

#### f.手術時間および出血量とサイトカイン

手術時間はCAM投与群で $243 \pm 13$ 分、CAM非投与群で $252 \pm 15$ 分で統計学的有意差はなく、また出血量もCAM投与群で $360 \pm 78$ ml、CAM非投与群で $390 \pm 42$ mlで統計学的有意差はなかった。

末梢動脈血IL-6の最高値と手術時間はCAM投与群においても相関係数0.71、危険率5%以下で有意な正の強い相関を示した。(図39) だが、末梢動脈血G-CSFの最高値と手術時間は相関を認めなかった。CAM投与群において、CAM非投与群には認めなかった末梢動脈血IL-6の最高値と出血量の有意な正の相関性が、相関係数0.67、危険率5%以下で認められた。(図40) だが、末梢動脈血G-CSFの最高値と出血量は相関を認めなかった。

#### g.末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中サイトカインの変動

CAM投与群もCAM非投与群と同様に、閉胸直前のIL-6(pg/ml)は末梢動脈/肺動脈/肺静脈に順に、 $81.3 \pm 18.6/79.4 \pm 17.2/130.3 \pm 36.8$ で、それぞれいずれも開胸直後の末梢動脈/肺動脈/肺静脈値の、 $16.5 \pm 4.8/14.8 \pm 3.8/24.0 \pm 9.5$ より統計学的有意差をもって高値であった。(図41) G-CSF(pg/ml)も末梢動脈/肺動脈/肺静脈の順に、閉胸直前が $90.3 \pm 9.9/91.7 \pm 12.0/104.1 \pm 11.4$ で、開胸直後が $22.6 \pm 4.3/20.8 \pm 4.6/23.4 \pm 4.5$ とそれぞれいずれも統計学的有意差をもって閉胸直前が高値であった。(図42) 開胸直後の末梢動脈、肺動脈、肺静脈血中IL-6の3者については、CAM投与群はCAM非投与群と同様に統計学的有意差を認めなかった。(図43) G-CSFも同様であった。(図44)

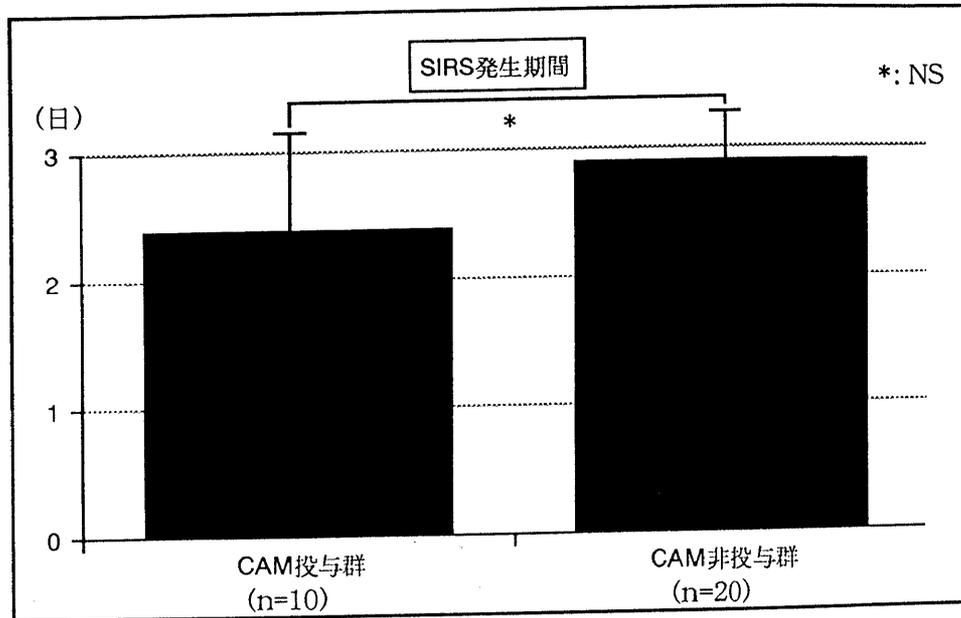


図38. CAM投与群とCAM非投与群のSIRS発生期間について

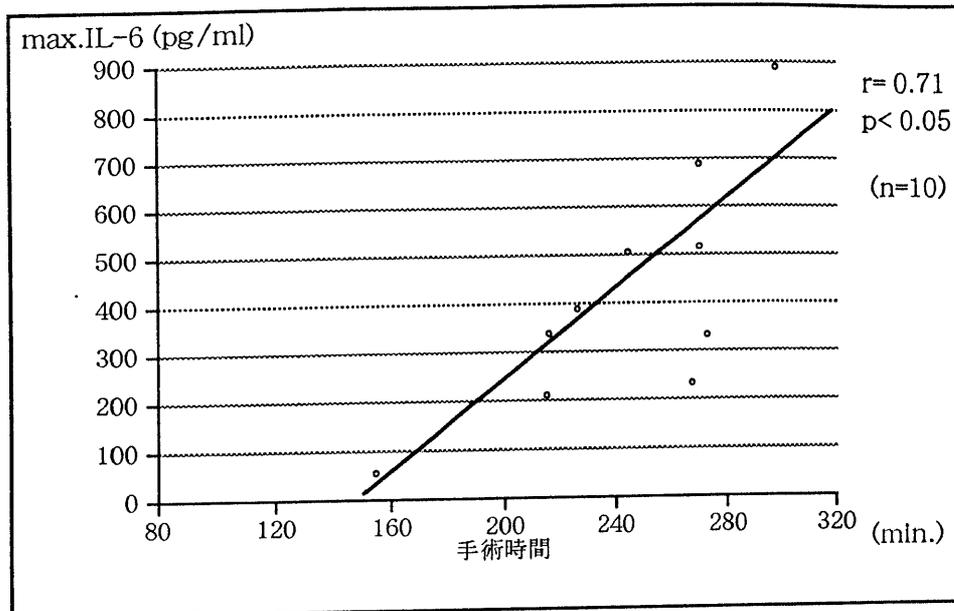


図39. CAM投与群における手術時間と末梢動脈血中IL-6の関係

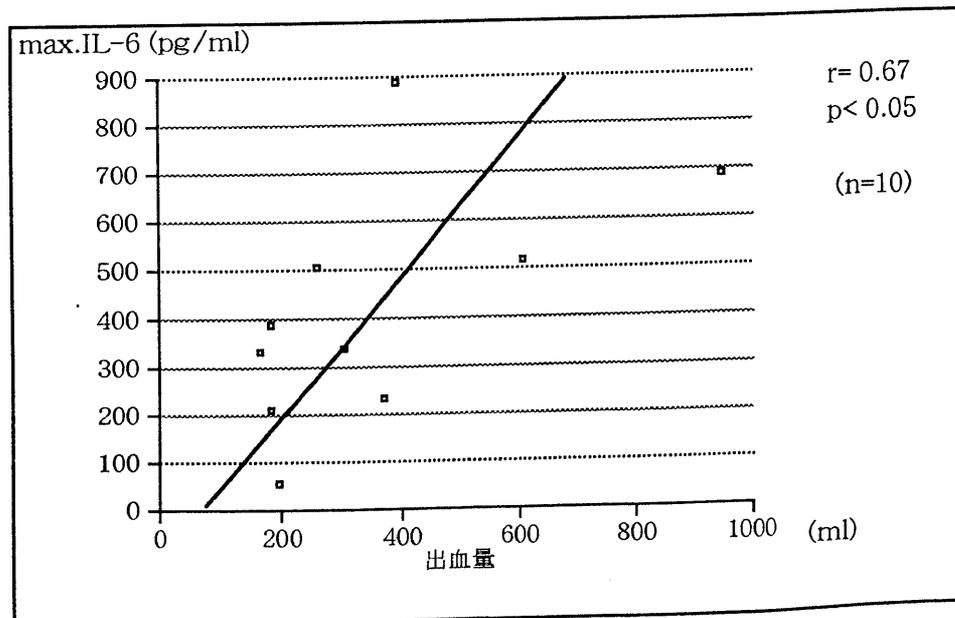


図40. CAM投与群における出血量と末梢動脈血中IL-6の関係

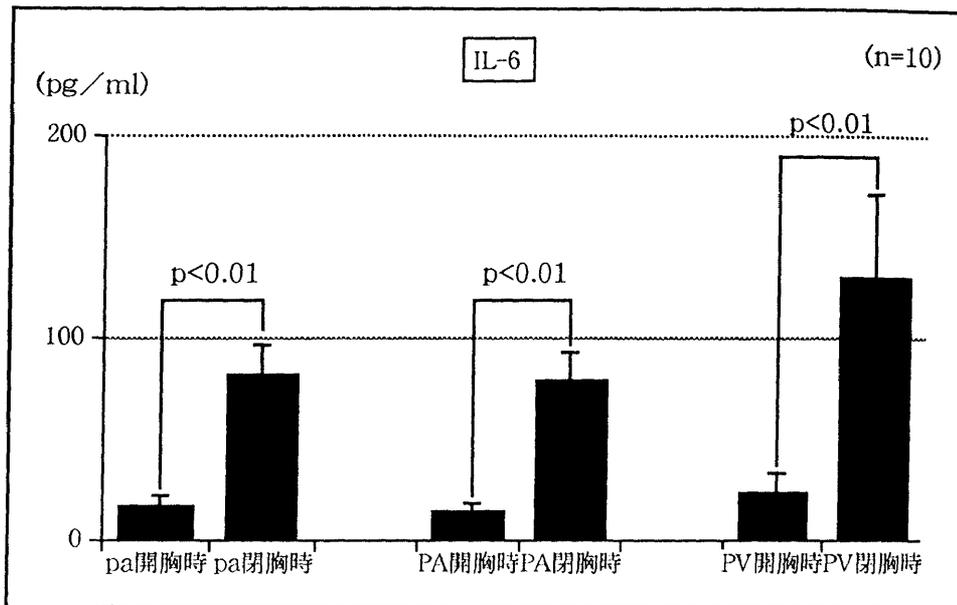


図41. CAM投与群における開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中IL-6の変動①  
(pa: 末梢動脈血、PA: 肺動脈血、PV: 肺静脈血)

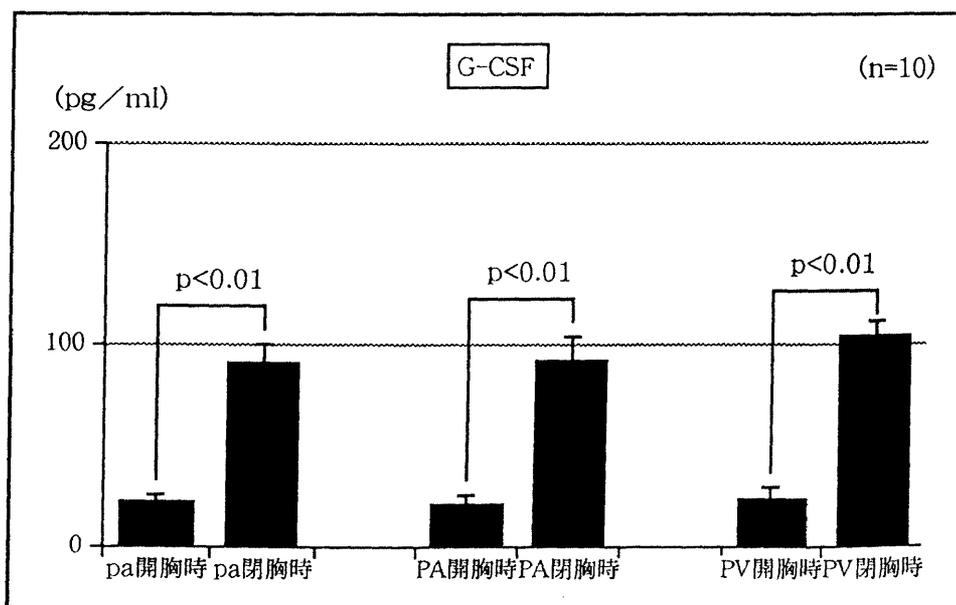


図42. CAM投与群における開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中G-CSFの変動①

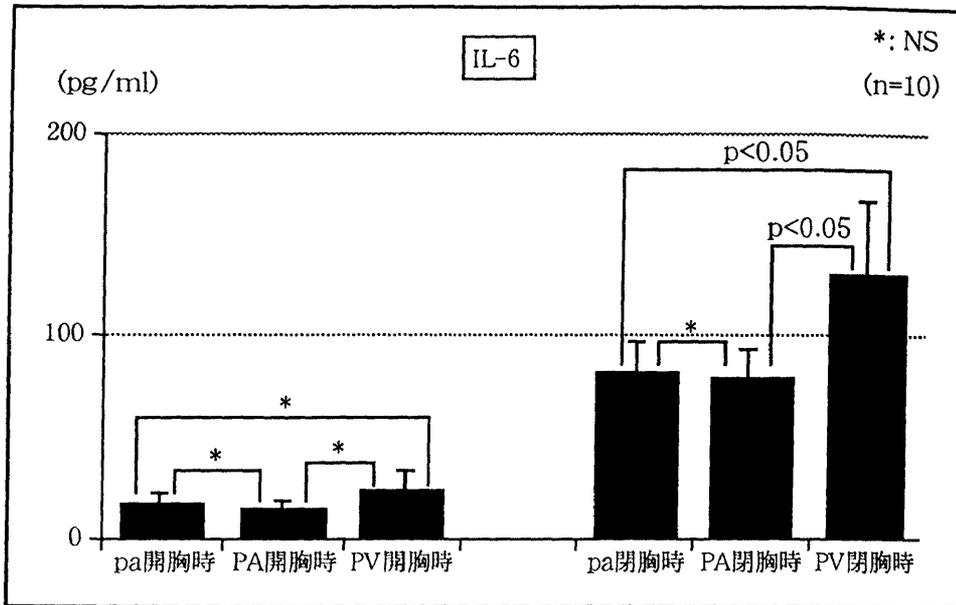


図43. CAM投与群における開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中IL-6の変動②

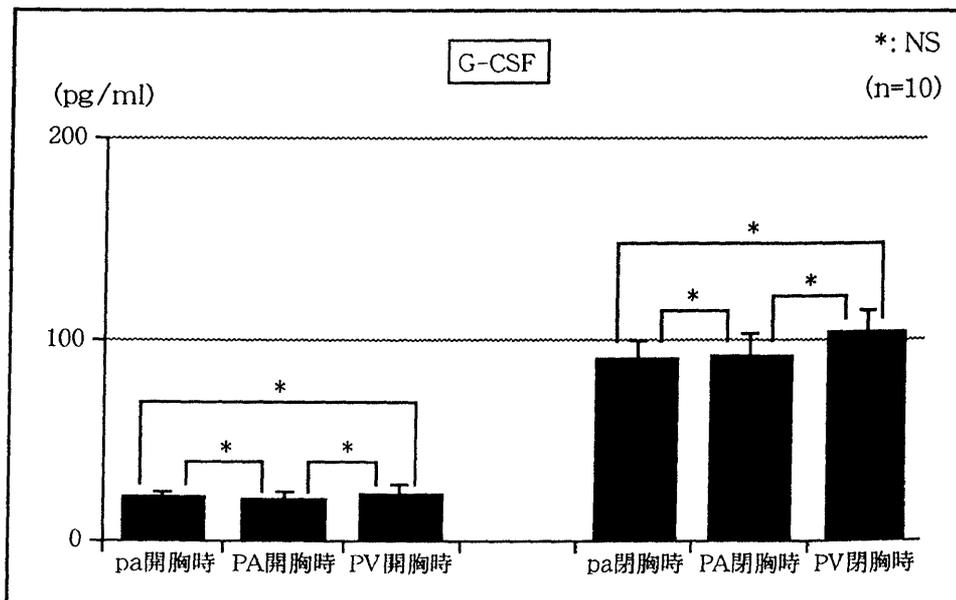


図44. CAM投与群における開閉胸時の末梢動脈、肺動脈および肺静脈血中G-CSFの変動②

閉胸直前の肺静脈血中IL-6は、末梢動脈血と肺動脈血中IL-6の2者より統計学的有意差をもって高値でCAM投与群も、CAM非投与群と同様であった。(図43) 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なく、これもCAM投与群は、CAM非投与群と同様であった。(図44) ただし、肺静脈血中IL-6と末梢動脈血および肺動脈血中IL-6の2者との差はCAM投与群で少ない傾向にあった。G-CSFも同様に肺静脈血中値と、末梢動脈血および肺動脈血中値の2者との差は少ない傾向にあった。

#### h.合併症とサイトカイン

CAM投与群において術後肺炎、IIP急性増悪、ALI、ARDSなどの呼吸器障害や他の臓器障害を合併することはなかった。術前に腫瘍による閉塞性肺炎と喘息を合併していた症例を1例認め、術前の末梢血中IL-6も19pg/mlとやや高値であったが、この症例も術後合併症なく経過は良好であった。ただし、術後5日のIL-6が113pg/mlと軽度の高値遷延を認めた。CAM投与群の他の症例では創部の縫合不全を1例に認めたが、サイトカインの再上昇や高値遷延、臓器障害の併発は認めなかった。

### 5.考察

#### a.CAM投与にともなう周術期サイトカインの推移の変化

CAM投与群においてIL-6は術後24時間、G-CSFは手術終了時-術後6時間に周術期の最高値を認めた。いずれも統計学的有意差は無かったがCAM投与群がCAM非投与群より低値であった。IL-6においては、非CAM投与群では周術期の最高値1000pg/ml以上の症例を10%に認めたが、CAM投与群では認めなかった。また、閉胸直前のすでに手術侵襲を受けた段階である肺静脈血中IL-6と、末梢動脈血中および肺動脈血中IL-6の差はCAM投

与群で少ない傾向を認めた。この傾向はG-CSFについても同様であった。以上の結果はCAM投与が、手術侵襲にともなう肺内の炎症性サイトカイン産生を抑制した可能性を疑わせた。

ただし、第1章で述べたようにマクロライドの炎症免疫担当細胞に対する作用を考えるとCAM投与による生体反応制御の効果判定には、今回検討したIL-6,IL-8,G-CSFの他にも測定感度や精度において安定した検出が可能であればサイトカインネットワークの最も上流に位置する一次性の炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ や好中球エラスターゼなどの測定も考慮すべきと考えられた。

## b. 生体反応制御のバランス

本来正常な生体反応である手術侵襲初期における炎症性サイトカインの誘導が極度に抑制された場合、初期反応に引き続いておこる内因性の抗炎症性サイトカイン産生反応 (antiinflammatory response) が相対的に、より強い術後免疫抑制を惹起する可能性がある。また免疫抑制状態に移行した段階での炎症性サイトカインの抑制は、感染症などの病態を悪化させる危険性もある<sup>37)</sup>。過大な手術侵襲による過剰な炎症性サイトカイン産生の modulationが目的であることを考えると、個々の症例における周術期の最高値をある程度まで、すなわち抗炎症性サイトカインとのバランスが保たれるレベルでの適度な modulationにとどまらせる必要性もあると思われる。この点を考慮すると今回の術前からのCAM投与による炎症性サイトカインの modulationはその程度は軽度ではあるが、結果としてSIRS発生期間も短く、術前に閉塞性肺炎を合併していた1症例を含め、HIPの急性増悪を含む呼吸不全や他臓器障害の併発も認めず、術後の回復過程に良好な効果をもたらす可能性が認められた。

高度侵襲を伴う手術に際し、少量のステロイドやprotease inhibitorを術前から投与することにより炎症性サイトカインの過剰産性が抑制され、術後合併症発生率の低下などが

ら臨床的に有用性をもつという報告はあるが<sup>18) 31) 34-38) 41-42)</sup>、実際にサイトカインネットワークが動き始めてからでは有効性は低いと思われる。また、ステロイドによる手術侵襲修飾効果に関して、佐山らはステロイドの術前投与によりIL-6の術後最高値を示す時点も不明確になるほどの著しい抑制を報告している<sup>34)</sup>が、いつ、どのサイトカインをどの程度抑えることが有効かを判断することは、現段階では非常に困難である。炎症性サイトカインが優位になるSIRSの時期と、抗炎症性サイトカインが優位になるCARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome)<sup>95)</sup>の時期の存在も指摘され、CARSから多臓器不全への移行も指摘されており、手術侵襲修飾には、術後合併症が起こった時点での炎症性と抗炎症性サイトカインのバランスを十分に把握することが重要であると考えられる。

## 6.小括

肺癌肺葉切除術において、術前より14員環マクロライドであるclarithromycin (CAM)を投与し、手術侵襲にともなう臓器障害などの合併症の軽減の可能性をIL-6, IL-8, G-CSFの周術期における経時的変化を中心に検討し、次の結論を得た。

- ・CAM投与群において末梢動脈血中IL-6は術後24時間、G-CSFは手術終了時-術後6時間に最高値を認め、いずれもCAM投与群がCAM非投与群より低値の傾向があった。
- ・IL-6においては、非CAM投与群では周術期の最高値1000pg/ml以上の症例を10%に認めたが、CAM投与群で認めなかった。
- ・閉胸直前のすでに手術侵襲を受けた段階での肺静脈血中IL-6およびG-CSFと、末梢動脈血中・肺動脈血中IL-6およびG-CSFの差はCAM投与群で少ない傾向を認めた。

従って、術前からのCAM投与は手術侵襲にともなう炎症性サイトカイン産生を抑制し、臓器障害などの合併症を軽減する可能性があると思われた。