

総 説

周術期生体反応の特性と感染性合併症対策

Perioperative Systemic Inflammatory Response and Postoperative Infectious Complications

小 野 聡
Satoshi ONO

東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部
Division of Critical Care Medicine, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

1. はじめに

生体は手術や外傷などの外科侵襲を受けると、生体の内部環境を回復して生存するための反応を起こす。このホメオスタシス維持のための生体反応は、侵襲の程度で量的な差はあるものの基本的には同じで、神経内分泌系、心血管系、代謝系、免疫系、凝固線溶系など各臓器や系がお互いに関連性をもちながら発動される。手術侵襲によって引き起こされる各種生体反応は、手術操作自体による直接的組織破壊による侵襲のみならず、手術中の出血、低血圧、麻酔、輸血、低体温など、様々な侵襲によって引き起こされる。このような手術侵襲によって惹起される生体反応を理解し、様々な手法によって軽減し改善させることが周術期管理にとって重要である。

2. 手術侵襲と生体反応 (SIRS と CARS)

手術侵襲をはじめとする外科侵襲後の生体反応は、従来、神経・内分泌系反応によって説明されてきた。つまり手術操作による局所の疼痛刺激が求心性知覚神経系を介して大脳-視床下部に伝達され、また循環血液量の減少や低酸素血症などはそれぞれ

の受容体を介して視床下部へ伝えられる。視床下部からの情報は、CRF (corticotrophin-releasing factor) により脳下垂体を刺激し ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)、ADH (抗利尿ホルモン)、GH (成長ホルモン) を分泌し、副腎皮質や腎臓などの臓器機能・代謝変化が起こる。またその一方で脊髄交感神経を介して副腎髄質、交感神経末端からエピネフリン、ノルエピネフリンが分泌され、脾臓や腎臓などの臓器機能・代謝変化が起こる。

しかし手術侵襲によって惹起される生体反応のなかには、神経内分泌反応だけでは説明できない反応、すなわち体温の上昇、急性相反応蛋白 (CRP など) の増加、各種凝固因子の合成亢進などがある。近年各種分子生物学的手法の進歩により様々なメディエータが発見され、それらが手術後の各種生体反応に深く関与していることが解ってきた。つまり手術操作によって、侵襲局所ではマクロファージ、好中球、血管内皮細胞、線維芽細胞などの炎症担当細胞が活性化され、炎症反応を惹起する各種炎症性メディエータが産生される。その中でも特に重要なメディエータとして炎症性サイトカインがある。サイトカインは細胞間を結ぶ情報伝達物質として、細胞

平成 27 年 10 月 23 日受付、平成 27 年 12 月 28 日受理

キーワード：外科侵襲、SIRS、CARS、炎症担当細胞、サイトカイン

(別冊請求先：〒 193-0944 東京都八王子市館町 1163 番地 東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部 小野 聡)

TEL : 042-665-5611 FAX : 042-665-1796 E-mail : sono@tokyo-med.ac.jp

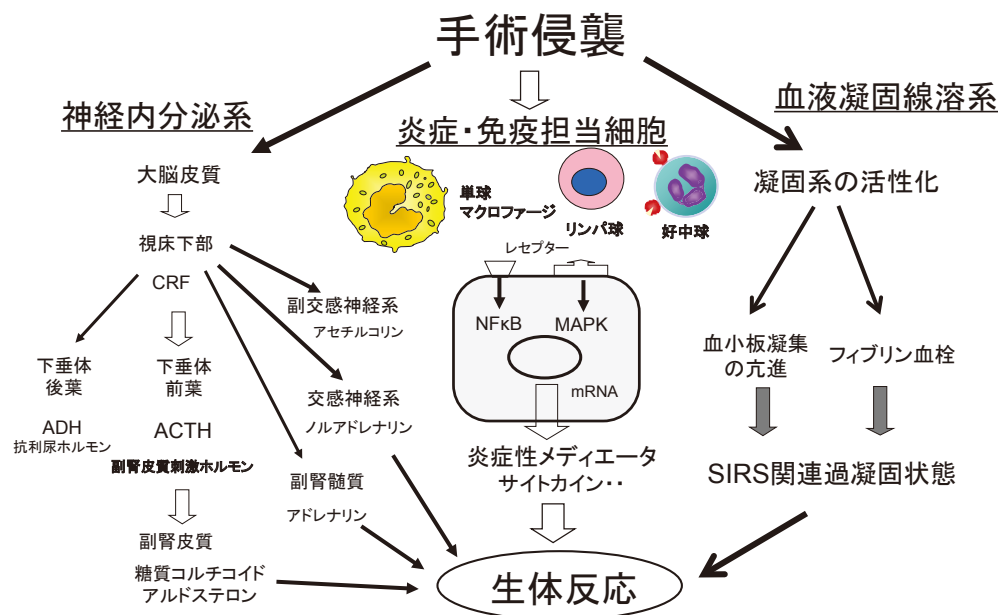


図1 手術侵襲と生体反応

の分化、増殖から免疫応答、炎症、代謝反応を調節し各種生体反応を調節する極めて重要な液性因子である。このような特徴をもつサイトカインの発見によって、今日では神経内分泌系反応では説明できなかった生体反応を理解することが可能となった。また血液凝固線溶系では凝固系の活性化によりフィブリン血栓の形成、血小板凝集の亢進など過凝固状態 (Hypercoagulable state) になる。最近の研究により、神経内分泌系反応、炎症免疫担当細胞、そして血液凝固線溶系はお互い密接に関連し合っていることが明らかになってきた (図1)。

また手術後の生体反応を理解する上で、SIRS (systemic inflammatory response syndrome)¹⁾ と CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome)²⁾ の病態を理解することは重要である。SIRSの本態は炎症性サイトカイン (pro-inflammatory cytokine) による高サイトカイン血症 (hypercytokinemia) であり、生体が侵襲によって過剰な炎症反応を惹起された状態である。一方 CARS の病態は代償性抗炎症反応症候群とも言えるべき状態で、強い侵襲を受けた生体で産生される炎症性サイトカインに拮抗する形で産生される抗炎症性サイトカイン (anti-inflammatory cytokine) が全身的に優位になった状態と言える。しかし CARS は SIRS とは違い具体的な診断基準や臨床症状が定義されていないため、いわば概念的病態ともいえる。近年の分子生物学的手法の発展に伴って免疫担当細胞でのサイトカイン産生能や

各種表面抗原、レセプターの解析が可能となりそれらの知見を総合すると、CARS とは抗炎症性サイトカインの産生過剰により免疫系が抑制され、感染に対する生体防御機構が低下している状態と定義できる。

3. 手術侵襲後の炎症反応とその客観的評価法

1) SIRS とサイトカイン

手術侵襲の程度を評価する上で以前から頻用されている項目として手術時間と出血量がある。実際同一の術式間で比較する場合、手術時間や出血量は侵襲の程度を評価する上で有用な指標である。一方手術侵襲の程度を評価するためには、侵襲の種類や大きさに限らず侵襲を受けた際の生体側の反応の程度を評価の方がより重要であるとも言える。このための生体反応のパラメータとして、ベッドサイドで容易に入手可能な SIRS による診断法として現在実地臨床に応用されている。SIRS の診断基準は、1) 体温、2) 脈拍数、3) 呼吸数、4) 白血球数、といった簡便なバイタルサインと検査値として白血球数の4項目からなり、2項目以上陽性的の場合に SIRS と診断される¹⁾。また SIRS の概念が報告された際に、感染症が原因で SIRS の診断基準を満たした場合は sepsis と呼ぶことになった。

開胸開腹操作による食道切除術、胃全摘術、骨盤内臓全摘術 (下腹部手術のなかで最も侵襲が大きい) を対象に、手術時間、出血量と術後 SIRS 合併率と

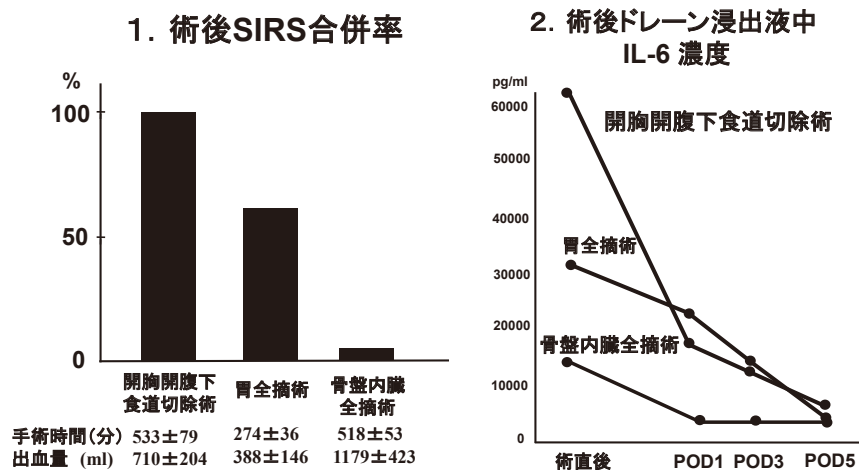


図2 術式別術後 SIRS 合併率と局所での IL-6 濃度の関連

の関連性について検討したところ、骨盤内臓全摘術は開胸開腹下食道切除術と比べ手術時間で差はなく、出血量はむしろ多いにもかかわらず、術後 SIRS 合併率は明らかに低率であった³⁾⁴⁾ (図2左)。一方手術後のドレーン中の炎症性サイトカインである interleukin (IL)-6 を術式で比較すると、食道切除術では骨盤内臓全摘術に比べ明らかに高値で SIRS の合併率と同様の傾向であった (図2右)。つまり術後の SIRS 合併率は手術時間や出血量ばかりでなく、手術操作部位によって大きく異なる炎症性サイトカイン濃度に影響を受けることは重要である。

一般に、手術操作によって局所の組織破壊が生じると、その侵襲局所ではマクロファージ、好中球、血管内皮細胞、線維芽細胞などの炎症担当細胞が活性化され、サイトカインが産生される。侵襲早期に局所において産生される代表的なサイトカインとして tumor necrosis factor (TNF) α や IL-1、6、8 がある。これらのサイトカインは、autocrine、paracrine 作用による反応を繰り返して自己の情報を増幅する。そして増幅された信号がさらなるサイトカインの産生を促し、全身性に情報を伝達する。したがってサイトカインは endocrine 的な作用も有し、そのような作用を有する代表的なサイトカインとして IL-6 と IL-8 がある。これらのサイトカイン濃度は侵襲の程度を良く反映することから、血中あるいは滲出液中のサイトカイン濃度を測定することによって侵襲の程度を客観的に評価することが可能となった。

また手術後の SIRS 合併率が高い術式や術後 SIRS 期間が長期に及ぶ場合は、術後合併症が高率に発生

することが指摘されている⁵⁾。開胸開腹下食道切除術や瘻頭十二指腸切除術などの手術侵襲が大きな手術では、ほとんどの症例が術直後には SIRS を合併するが、術後合併症もなく順調に経過する症例はほとんどが3日以内に SIRS から離脱する。しかし術後肺炎や縫合不全などの合併症を起こしている症例では、術後3日目においても SIRS から離脱できないことがほとんどである。一般的に術後の経過とともに SIRS の合併率は低下していくが、術後3日以降も SIRS を合併している場合には高率に術後合併症を発生している。このように術後経過における SIRS 合併の有無を評価することで手術後患者の臨床経過をある程度客観的に評価することが可能となった。

このような傾向は外傷患者や敗血症患者でも同様で、外傷後あるいは汎発性腹膜炎で手術をして SIRS が3日以上続く場合には、感染や臓器障害などの重篤な合併症を併発することが多い。したがって、SIRS 合併の有無や合併期間で患者の病態や重症度を的確に把握し、病因に基づいた対策を講じることが重要である。

2) 炎症担当細胞の活性化

手術後の炎症反応の程度を末梢血の炎症担当細胞である単球のサイトカイン産生能や好中球の接着分子発現量で評価可能か検討した。その結果、高度手術侵襲である開胸開腹下食道切除術では中等度侵襲である胃切除術に比べ末梢血単核球からの TNF- α 産生能が術後第1病日において有意に高値で、さらに末梢血好中球での Mac-1 (CD11b/CD18) 抗原の発現が有意に亢進していることが解った。さらにこ

の Mac-1 の発現量は単球の TNF α 産生能ならびに末梢血中 IL-6 濃度と正の相関関係を示す⁶⁾ ことから、侵襲が大きな手術では小さな手術に比べ、末梢血での炎症担当細胞は著明に活性化していることが明らかになった。

4. 手術侵襲後の免疫機能の評価

先述したように手術後早期には著明な炎症反応が惹起されるが、それとともに免疫機能低下状態が引き起こされる。この免疫機能低下は侵襲の大きさによって異なるものの一般的には術後第3～7病日に最も低下するため、この時期に感染性合併症を発症することが多い(図3)。手術後の免疫機能は、炎症のマーカーとは異なりそれを評価するための有用な血中のマーカーは存在しない。しかし昨今の研究成果により様々な解析が可能になってきた。

生体の免疫機構は抗原を認識するために、多くの抗体及びその関連類似分子は特有のレセプター構造を持ち、体液中や白血球表面に糖蛋白の形で存在している。免疫応答に重要な特異的抗原認識分子及びその複合体として、① クラス I 及びクラス II 主要組織適合性抗原複合体 (major histocompatibility complex: MHC)、② T 細胞レセプター (T cell receptor: TCR) などがある。

1) MHC クラス抗原

我々は炎症反応や免疫応答において重要な役割を果たしている単球の MHC class II (HLA-DR) に着目し検討した。単球の HLA-DR は、T 細胞のレセプターを介して抗原提示を行い T 細胞の活性化を引き起こす。特に外科手術などの侵襲下での免疫応

答には MHC クラス II 抗原と CD4⁺T 細胞との関係が重要な役割を果たしている(図4)。そこで周術期単球上の HLA-DR 抗原発現率を評価するため、手術侵襲の程度が異なる開胸開腹下食道切除術と胃切除術で比較した。その結果、開胸開腹下食道手術では胃切除術に比し単球上の HLA-DR 発現は術後著明に低下し第7病日まで低値の状態で推移し、その回復には約2週間を要した。さらに術後経過中に感染性合併症を来した症例では、HLA-DR 発現は低値のままで推移し、感染が制御されるまで回復傾向を認めなかった³⁾(図5a)。また sepsis 患者を対象に HLA-DR 発現率を重症度別に比較すると、septic shock 症例では sepsis 症例に比べ有意に低値であった(図5b)。なおこの単球の HLA-DR 発現率と APACHE II score、血中 IL-6 及び IL-10 濃度との相関関係をみると、APACHE II score や IL-10 濃度と有意に負の相関関係を認めた(図5c, d)。したがって単球の抗原提示機能低下には抗炎症性サイトカインである IL-10 が関与し、sepsis 症例の重症度を評価するうえで有用な指標である⁷⁾。

2) Natural killer (NK) 細胞

外科侵襲後の natural killer (NK) 細胞の役割も近年注目されている。我々は消化器外科手術症例を対象に末梢血単核球、特に NK 細胞の IFN- γ 産生能を評価したところ、術後合併症を起こさなかった症例では第5病日が最も低値で徐々に回復するのに対し、術後感染症例の IFN- γ 産生能は第5病日とほぼ同程度の低値であった⁸⁾(図6a)。次に IFN- γ の産生を誘導する血清中の因子としてクローニングされたサイトカインである IL-18 に注目した⁹⁾。IL-18

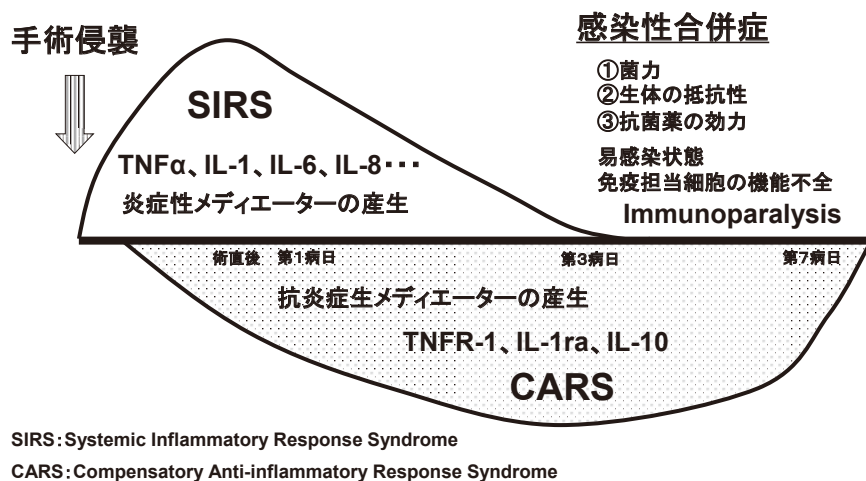


図3 手術侵襲後の SIRS と CARS の病態

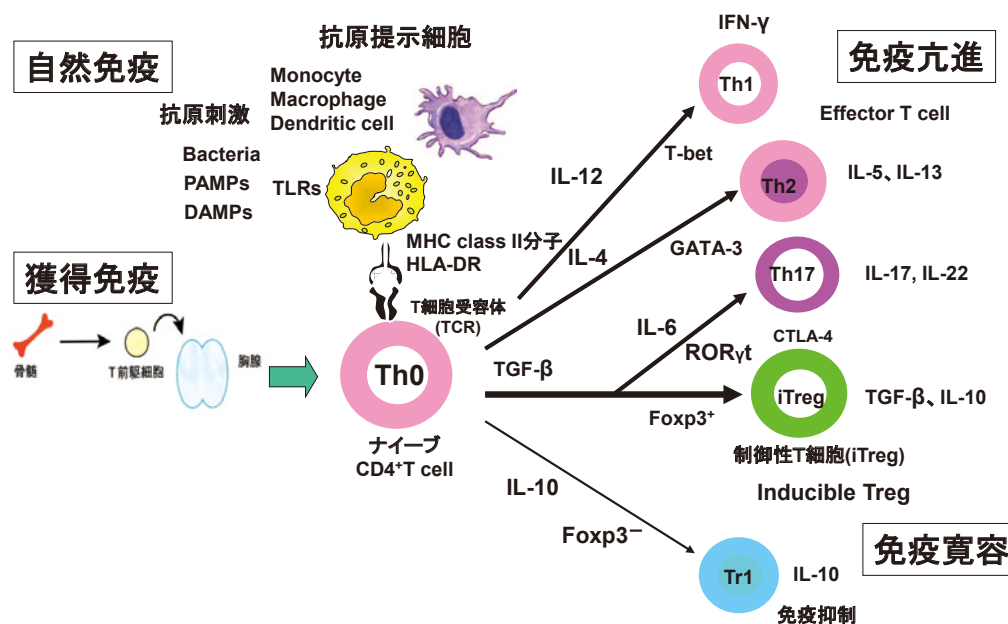


図 4 外科侵襲と免疫応答

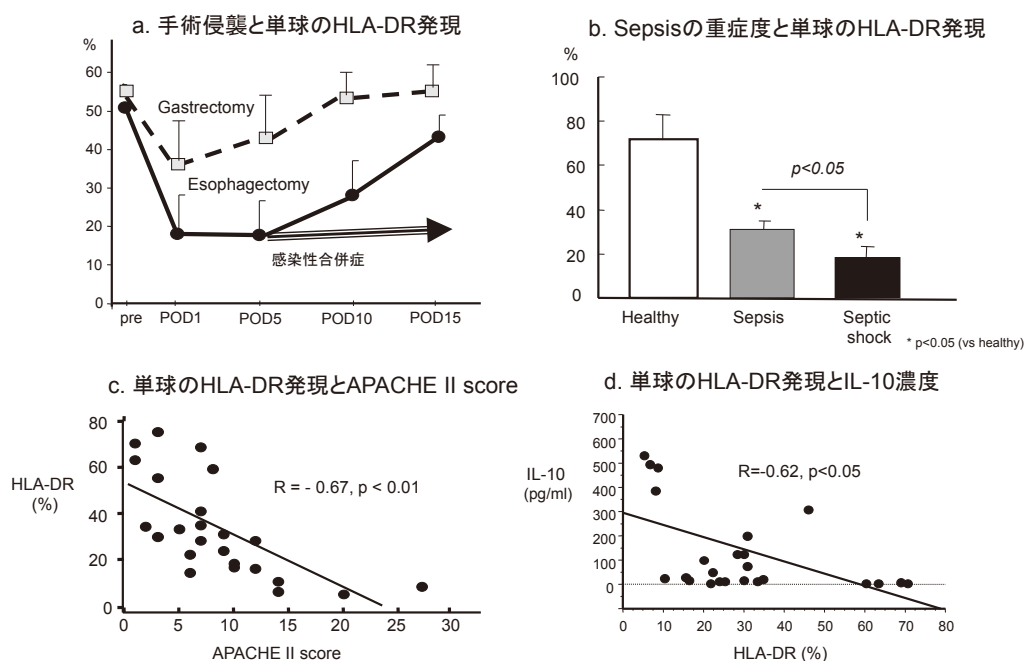


図 5 末梢血単球の HLA-DR 発現率と手術侵襲、sepsis 重症度、血中 IL-10 濃度との関連

は IL-12 との相乗作用により強力な IFN- γ 産生誘導能から、主に炎症反応や免疫応答に重要なサイトカインであると考えられている。そこで健常人、術後第 5 病日、sepsis 患者の末梢血単核球に IL-18 を追加刺激することによって IFN- γ 産生能が改善するかどうかについて検討した。その結果、健常人や術後患者では有意に改善するのに対し、sepsis 患者では全く改善しなかった (図 6b)。さらに NK 細胞での IL-18R (receptor) 発現をフローサイトメトリーで

解析すると、sepsis 患者では IL-18R の発現が有意に低下していることが明らかになった (図 6c)。したがって IL-18 は手術後や外傷、熱傷などの非感染性外科的侵襲後の免疫機能低下に対しては有効である可能性が示唆された。

3) T 細胞

T 細胞は骨髄で産生された後、胸腺で分化成熟し、発現する T 細胞抗原受容体 (TCR) の種類により $\alpha\beta$ 型 T 細胞と $\gamma\delta$ 型 T 細胞に分けられる。 $\alpha\beta$ 型 T

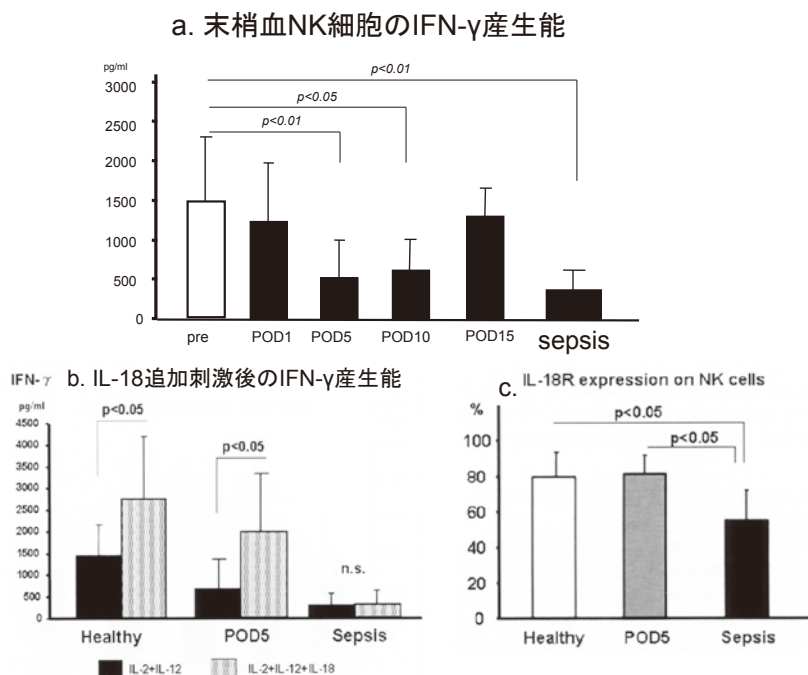


図6 周術期末梢血NK細胞のIFN- γ 産生能とIL-18に対する反応性

細胞は末梢血Tリンパ球の大部分を占め、発現する補助受容体の違いによりCD4⁺(ヘルパー)T細胞とCD8⁺(キラー/サプレッサー)T細胞に分けられる。T細胞の抗原認識機構は、細胞表面にある抗原レセプター(CD3分子)に抗原が結合して活性化されるが、この場合抗原提示細胞上のMHCとの組み合わせにより抗原認識がなされる。つまりT細胞中CD4⁺細胞はMHCクラスIIを、CD8⁺細胞はMHCクラスIを介して抗原認識する。

近年生体の免疫調節は2種類のヘルパーT細胞(Th1, Th2)の産生するサイトカインバランスによって成立していることが解ってきた。つまりナイーブヘルパーT細胞は抗原提示細胞からの抗原刺激やIL-12、IL-4などのサイトカイン刺激によってTh1あるいはTh2へと機能的に分化する。IL-2、IFN- γ に代表されるTh1系サイトカインは細胞性免疫の中心的役割を、IL-10、IL-13に代表されるTh2系サイトカインは体液性免疫の調節に重要な役割を果たし、それぞれのバランスによって免疫機能の恒常性が維持されている(図4)。しかし侵襲生体では交感神経が亢進するためノルアドレナリンの作用によりTh1細胞機能が抑制されること¹⁰⁾、単球のIL-12産生能抑制やCD4⁺T細胞のIL-4産生亢進などによりTh2優位の状態にある¹¹⁾。またナイーブヘルパーT細胞はTGF- β により制御性T細胞(Regu-

latory T cell: Treg)が誘導され、このT細胞集団は様々な免疫反応を抑制的に調節する機能に特化した特異なリンパ球集団で、自己免疫疾患やアレルギーなどの過剰な免疫反応を抑制する一方で、腫瘍免疫や感染免疫などの有益な免疫反応も抑制してしまうことが指摘されている¹²⁾。

外科侵襲後のTh1、Th2サイトカインバランスの失調にもTregの関与が指摘されている。TregはもともとCD25強陽性のCD4⁺T細胞として認識されていたが、近年その機能発現のマスター制御分子が転写因子Foxp-3であることが明らかになり、Foxp-3陽性CD25⁺CD4⁺T細胞として認識されている¹²⁾。またCD4⁺T細胞は、抗原刺激を受けるとさまざまな炎症性サイトカインを分泌するTh1、Th2、Th17などのeffector細胞に分化するが、Tregは炎症性サイトカインを分泌せず、むしろ免疫応答を抑制する働きを有する。したがってTregはCD4⁺T細胞の中で免疫抑制に特化した細胞集団であり外科侵襲の病態においては、Tregの増加により免疫機能が持続的に抑制されるためimmunoparalysisになり、致命的病態に陥ることが指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。またTregは単球のHLA-DR発現を直接低下させ、主にTh2サイトカインを産生しTh1サイトカインはほとんど産生しないため、外科侵襲時のTh2優位な病態形成に関与していることが推察される¹⁵⁾。図7上

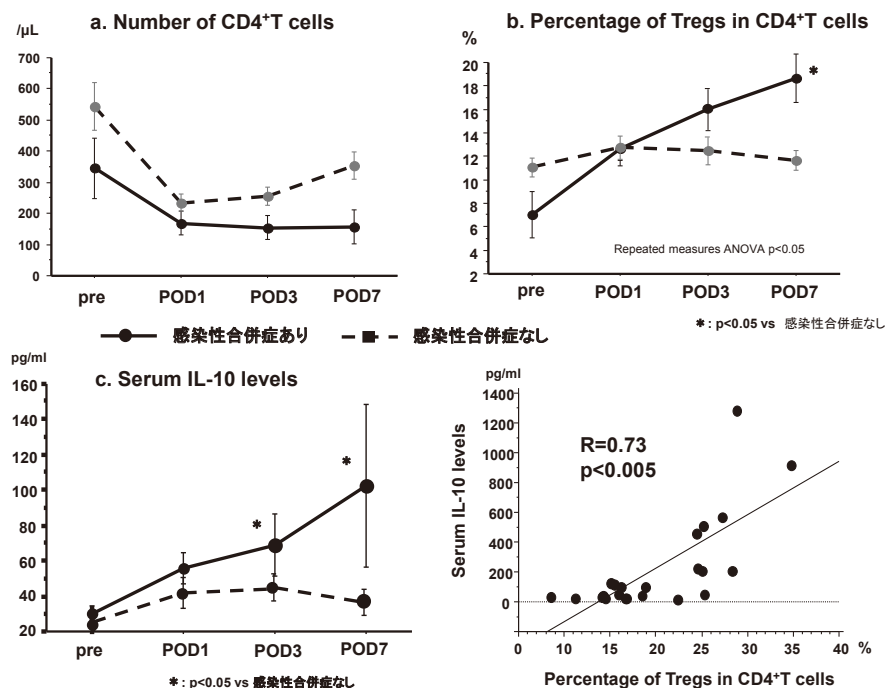


図7 手術後感染性合併症例と非合併症例でのTregの割合、血中IL-10濃度の推移

段に術後感染症症例でのCD4⁺T細胞数とTregの推移を示したが、CD4⁺T細胞数は減少傾向にあるが(図7a)、CD4⁺T細胞に占めるTreg細胞の割合が徐々に増加し(図7b)、血中IL-10濃度もほぼ同様の推移をしていることがわかる(図7c)。さらに血中IL-10濃度とTreg細胞の割合は有意に正の相関関係を示している¹⁶⁾。したがって外科的感染症時のimmunoparalysisの指標として、CD4⁺T細胞数、Treg細胞の割合や血中IL-10濃度を測定することは、新たな評価方法になる可能性がある。

5. 周術期生体反応の制御

1) 術後SIRSの制御

手術侵襲の程度を軽減するためには、①手術侵襲自体を小さくする工夫と、②周術期管理の工夫、に大きく分けられる(表1)。前者は鏡視下手術やsentinel node navigation surgeryによる縮小手術などがある。後者は麻酔管理の工夫やステロイドあるいはプロテアーゼインヒビターを投与することによって侵襲早期の炎症反応を軽減しようとする試みである。これらの薬剤は、手術侵襲の大きな開胸開腹下食道切除術や肝切除術症例を対象に多くの施設で投与され臨床的有効性が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。両薬剤には炎症担当細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用が認められている²⁰⁾。また食道癌に

表1 手術侵襲の軽減—SIRS対策

- | |
|-----------------------|
| (1) 手術侵襲自体を軽減する |
| ① 鏡視下手術(胸腔鏡、腹腔鏡下手術) |
| ② センチネルナビゲーション手術 |
| (2) 周術期管理の工夫 |
| ① 麻酔方法(硬膜外麻酔)、麻酔薬 |
| ② 薬物投与による |
| a) 少量のsteroid |
| b) Protease inhibitor |
| ③ 周術期の経腸栄養管理(免疫調整栄養剤) |

対する開胸開腹下食道切除術での術後早期の肺酸素化能低下($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)症例に対し、好中球エラスターゼ阻害剤(Sivelestat Na)を投与することにより、肺酸素化能の有意な改善を認めるため²¹⁾、食道癌手術に限らず術後急性肺傷害の薬物療法として有用であろう。また術前の栄養管理法として経口摂取を行う方が中心静脈栄養に比べ術後の炎症反応が少ないという報告があり、術後のSIRS対策の面でも術前はなるべく消化管を使う方が良いと言える。

2) CARS対策

待機手術などの周術期患者に対しては前述のSIRS対策によってある程度術後の免疫機能低下を抑制することが可能であろう。また術前から免疫賦活経腸栄養剤を投与すること(immunonutrition)に

よって術後感染性合併症の発生率を低下することができるとの報告があるが²²⁾、immunonutrition が術後の免疫機能低下を直接改善しているかどうかは明らかではない。また術後感染症が遷延し免疫不全状態にあるような重症例、つまり CARS とと思われる症例では生体の免疫機能を回復させることが重要であるが、実際には有効な治療方法がないのが実情である。

本邦においては septic shock の治療手段としてエンドトキシン吸着療法 (PMX: Polymyxin B-immobilized fibers: トレミキシン) が広く臨床の現場に浸透し、ショックからの早期離脱や尿量回復などその臨床的有効性は高く評価されている。さらに我々は septic shock 患者に対し PMX 治療を行うと免疫機能の回復、つまり PMX 治療終了後には単球の HLA-DR 発現が回復すること⁷⁾、また Treg 細胞を減少させ CD4⁺T 細胞機能を改善させること²³⁾ を報告しているが、septic shock 時の immunoparalysis 対策として PMX 治療は有用であると思われる。

6. 手術後の生体反応に影響を及ぼす因子

1) 術前化学放射線治療の有無

進行胃癌や食道癌に対する外科手術の前に抗癌剤や放射線治療を加えることによって腫瘍の down-staging を行い、その後手術を行うことは昨今の外科臨床において一般的に行われている。なかでも食道癌に対する術前化学放射線治療 (CRT: Chemoradiation Therapy) は多くの施設で行われその有用性が指摘されている。しかし、近年術前 CRT 症例の術後合併症発生率の増加などその問題点を指摘する論文も散見される。しかしこれらの術前治療が術後の生体反応に及ぼす影響については十分評価されていないのが実情である。そこで食道癌手術症例を対象に術前 CRT を施行したか否かで術後の生体反応について比較検討した。その結果、CRT 施行症例では周術期肺の酸素化能が有意に低値で、術後 SIRS 合併率が有意に高く SIRS 継続期間も有意に長かった²⁴⁾。また進行食道癌症例を対象に術後呼吸器合併症の発症に関与する因子を多変量解析したところ、術前 CRT 施行が有意な因子として抽出された²⁵⁾。したがって術前 CRT 症例では術後 SIRS 対策を考慮した周術期管理を行うべきであろう。

2) 性差

外傷後あるいは敗血症患者の予後は男性に比べ女

性が良く、その機序として性ホルモンが免疫担当細胞に影響を及ぼし、外科侵襲後の生体反応や予後にまで関与していることが明らかになってきた²⁶⁾²⁷⁾。そこで我々は若年外科手術患者を対象に、周術期末梢血単核球でのサイトカイン産生能や HLA-DR 発現について男性と女性とで比較した。その結果、男性では女性に比べ有意に術後の TNF- α 産生能の亢進、IFN- γ 産生能の低下、HLA-DR の低下を認めた²⁸⁾。また臨床データでも男性は女性に比べ術後 3 日目の CRP 値が有意に高値で SIRS 合併率も高率であった。このような外科手術侵襲が加わった後の免疫担当細胞の反応性が男性と女性では異なるという結果は、我々外科医が漠然と感じている女性は男性に比べ術後合併症が少なく周術期管理をしやすいと言う臨床的印象を裏付ける根拠になるであろう。

3) 術前の炎症、免疫応答と術後感染性合併症

大腸切除症例を対象に、術前及び術中の因子が術後感染性合併症に及ぼす影響について単変量・多変量解析を行った。その結果、多量出血及び術前 CRP 高値は有意に術後感染性合併症の発症に寄与する因子であった²⁹⁾ (表 2)。術前の CRP 高値が術後の感染性合併症への直接的な影響に関する機序は不明であるが、術前からの微小感染もしくは炎症状態の継続が術後感染性合併症の発症に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

次に免疫機能の客観的な免疫指標として、Programmed death-1 (PD-1) と CD4 陽性 T 細胞に着目した。PD-1 は 1992 年に同定され、T 細胞の活性化を抑制することで免疫寛容状態を誘導する分子として報告されている³⁰⁾。近年では自己免疫応答、感染免疫や腫瘍免疫など様々な免疫応答を制御することが明らかになり、国内外において高い関心を集めている。そこで消化器癌待機手術症例を対象に、CD4 陽性 T 細胞における PD-1 発現率と術後感染性合併症との関連について前向きに検討したところ、CD4 陽性 T 細胞における PD-1 発現率は術後感染性合併症を発症した症例において術翌日のみならず、術前の時点から有意に高率であった。また AUC 曲線においても CD4 陽性 T 細胞数よりも有用であることが明らかになった³¹⁾ (図 8)。

つまり周術期の炎症・免疫機能は術後感染性合併症発症や癌の長期予後との関連を認め、その機序の一つとして CD4 陽性 T 細胞の PD-1 発現率が関与している可能性が考えられた。

表 2 大腸癌待機手術における術後感染性合併症発症のリスク因子

| 単変量解析 | | | 多変量解析 | | |
|--|----------------------------|-------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|
| 臨床的因子 | オッズ比 (95% 信頼区間) | P | 臨床的因子 | オッズ比 (95% 信頼区間) | P |
| 年齢 (75 歳以上/75 歳未満) | 0.94 (0.58-1.51) | 0.90 | 性別 (男性/女性) | 1.15 (0.72-1.87) | 0.54 |
| 性別 (男性/女性) | 1.60 (1.40-2.46) | 0.03 | 切除部位 (直腸/結腸) | 1.16 (0.66-2.00) | 0.60 |
| 切除部位 (直腸/結腸) | 2.14 (1.41-3.24) | <0.01 | 術前白血球数 (/μl) | 1.01/100/μl (0.99-1.01) | 0.45 |
| 悪性度 (Stage III-IV・再発病変/良性・ Stage 0-II) | 1.10 (0.73-1.65) | 0.61 | 術前 CRP 値 (mg/dl) | 1.35/mg/dl (1.01-1.35) | 0.03 |
| Body mass index (25 kg/m ² 以上/25 kg/m ² 未満) | 0.82 (0.42-1.59) | 0.63 | 手術時間 (分) | 1.02/10 分 (0.95-1.04) | 0.91 |
| 糖尿病 (あり/なし) | 1.57 (0.89-2.74) | 0.13 | 出血量 (g) | 1.12/100g (1.05-1.22) | <0.01 |
| 喫煙 (あり/なし) | 1.05 (0.58-1.89) | 0.88 | 手術手技 (開腹手/術腹腔鏡下手術) | 1.36 (0.70-2.70) | 0.36 |
| 心疾患 (あり/なし) | 0.82 (0.42-1.59) | 1.00 | 人工肛門造設 (あり/なし) | 0.97 (0.50-1.87) | 0.93 |
| 術前白血球数 (/μl) | 1.013/100/μl (1.002-1.023) | 0.02 | | | |
| 術前好中球数 (/μl) | 1.009/100/μl (0.999-1.019) | 0.09 | | | |
| 術前リンパ球数 (/μl) | 1.015/100/μl (0.978-1.053) | 0.43 | | | |
| 術前アルブミン値 (g/dl) | 0.80/g/dl (0.56-1.14) | 0.22 | | | |
| 術前 CRP 値 (mg/dl) | 1.18/mg/dl (1.05-1.35) | 0.01 | | | |
| 手術時間 (分) | 1.06/10 分 (1.04-1.09) | <0.01 | | | |
| 出血量 (g) | 1.17/100 g (1.11-1.23) | <0.01 | | | |
| 手術手技 (開腹手/術腹腔鏡下手術) | 2.48 (1.47-4.17) | <0.01 | | | |
| 人工肛門造設 (あり/なし) | 2.71 (1.70-4.34) | <0.01 | | | |

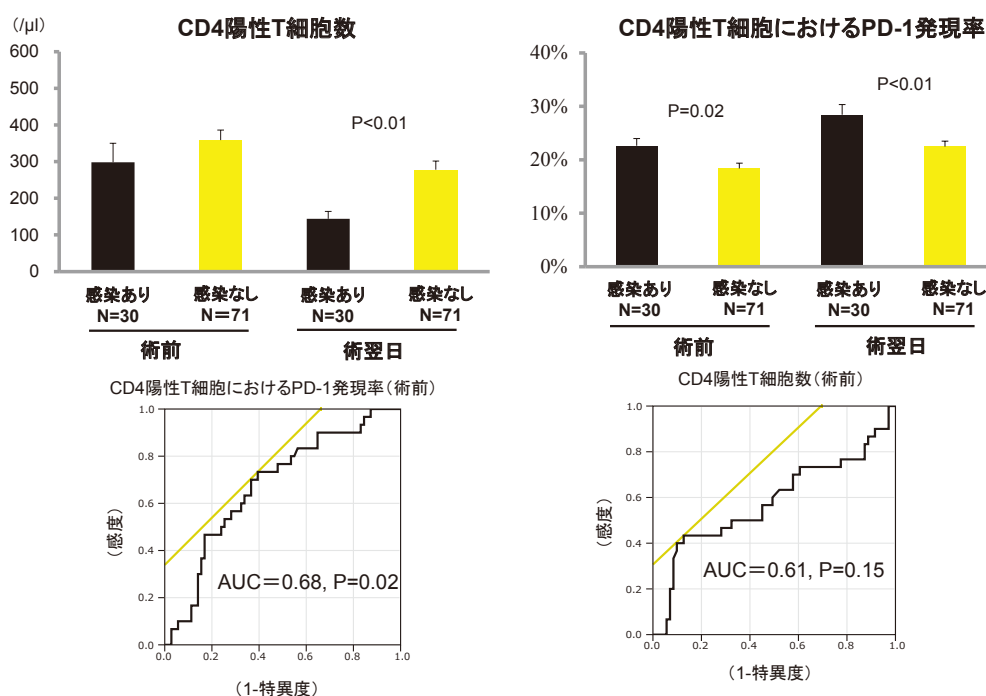


図 8 術後感染性合併症予測因子としての CD4 陽性 T 細胞の意義

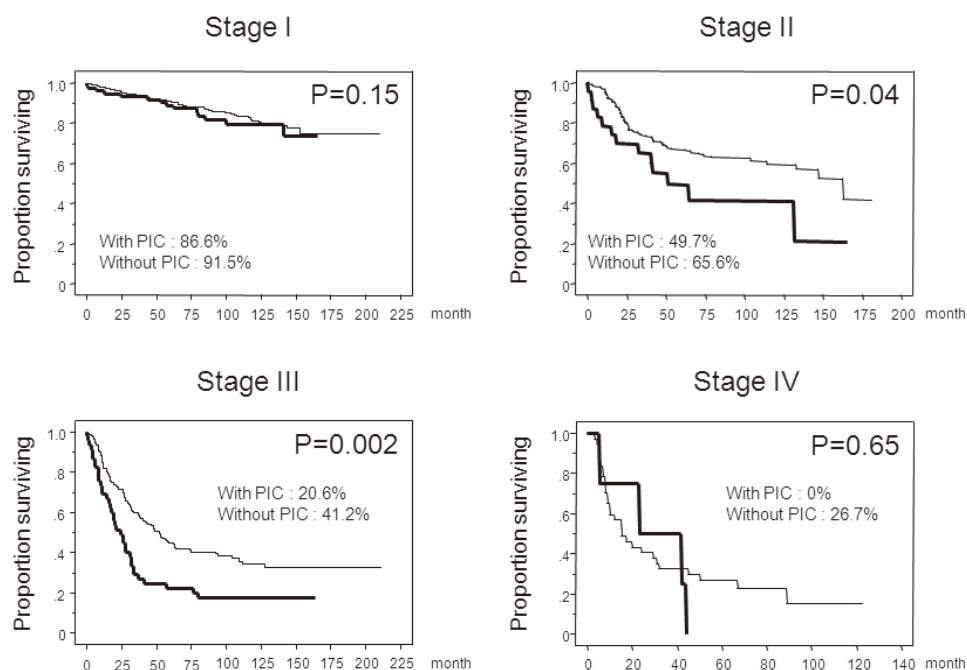
7. 術後感染性合併症と癌患者の長期予後

外科手術後にはある一定の割合で合併症が発症する。術後合併症を発症すれば当然のことながら入院

期間が長くなり医療費も余分に費やすことになる。これまで指摘されてきた術後合併症に関する検討は、在院時死亡率など短期的な視点での分析がほとんどであった。しかし最近になって術後合併症と癌

表3 癌待機手術での周術期合併症と長期予後に関する論文

| Cancer | Authors | Type of complications | Incidence of complications | p-value | Survival | Hazard ratio | 95% CI |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|------------|----------|--------------|-----------|
| Esophageal cancer | Hirai, et al. | Medical or surgical | 51.2% | $p<0.01$ | OS | NR | NR |
| | Lagarde, et al. | Medical or surgical | 63.3% | $p=0.062$ | DSS | 1.32 | 0.99-1.77 |
| | Rizk, et al. | Surgical | 27.0% | $p=0.008$ | OS | 1.41 | 1.22-1.63 |
| Gastric cancer | Tsujimoto, et al. | Infectious complications | 10.6% | $p<0.0001$ | OS | 1.88 | 1.50-2.94 |
| Colorectal cancer | Walker, et al. | Anastomotic leakage | 1.6% | $p=0.0002$ | OS | 1.6 | 1.3-2.1 |
| | Nespoli, et al. | Infectious complications | 29.4% | $p=0.0004$ | OS | 2.44 | 1.43-4.17 |
| | Varty, et al. | Intra-abdominal sepsis | 12.2% | $p=0.23$ | OS | 1.43 | NR |
| | Akyol, et al. | Anastomotic leakage | 19.2% | $p<0.001$ | DSS | NR | NR |
| | Law, et al. | Medical or surgical | 27.3% | $p=0.023$ | OS | 1.26 | 1.03-1.52 |
| | McArdle, et al. | Anastomotic leakage | 3.8% | $p=0.002$ | OS | 1.61 | 1.19-2.16 |
| | Fujita, et al. | Anastomotic leakage | 3.4% | $p<0.01$ | DFS | NR | NR |
| Oral cancer | de Melo, et al. | Medical or surgical | 50.0% | $p<0.001$ | OS | 6.27 | NR |
| Metastatic hepatic tumor | Ito, et al. | Medical or surgical | 42.0% | $p=0.10$ | DSS | 1.2 | 0.96-1.5 |



PIC: Postoperative infectious complication

図9 胃癌待機手術後感染性合併症と病期別長期予後の比較

手術患者の長期予後といった視点からの報告が散見される(表3)。つまり、大腸癌、食道癌待機手術において術後合併症を来たした場合には予後が有意に悪く、そしてその傾向は早期癌ではなく進行癌において顕著であるという大変興味深い報告である³²⁾³³⁾。そこで我々の施設でも胃癌待機手術症例を

対象に同様の検討を行った。その結果、先の報告と同様に病期 II、III の進行癌において術後感染性合併症を来たした症例で有意に予後不良であった(図9)³⁴⁾。その原因は明らかではないが、先述したように術後感染性合併症を来たした症例では免疫機能低下状態が持続するため、腫瘍免疫の観点からみると

肝転移形成(14日後)

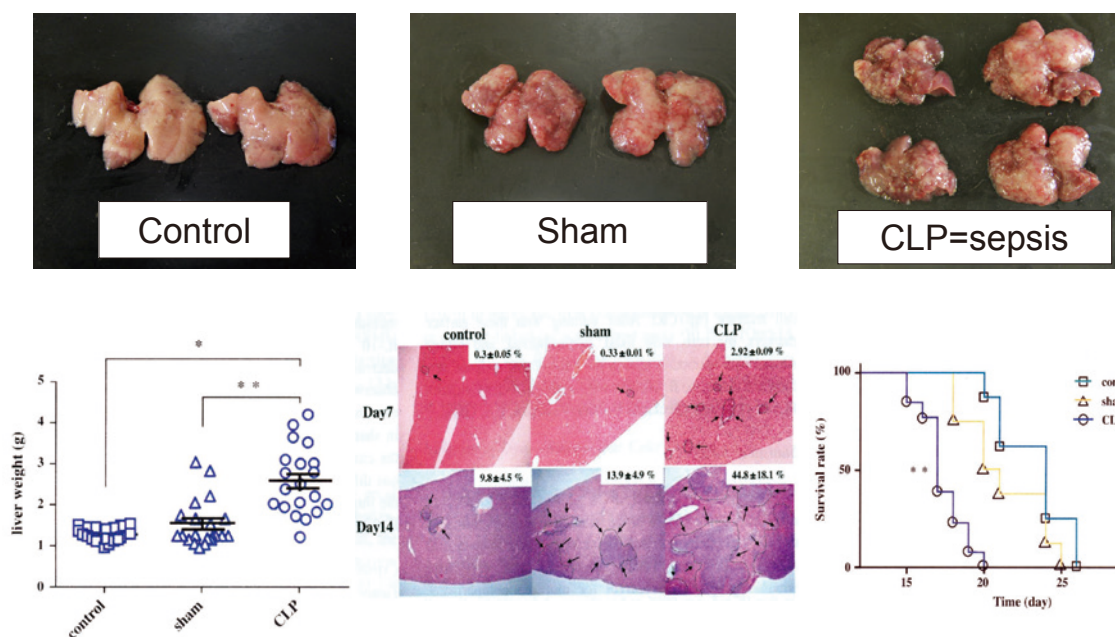


図 10 マウス肝転移モデルにおける感染性侵襲が及ぼす影響

当然癌の再発率が高くなることが想像される。そこで我々はマウスに大腸癌肝転移モデルを作成し、開腹だけの侵襲 (sham)、感染を来した侵襲 (腹膜炎) を作成し、肝転移の程度や予後について比較した。その結果、非侵襲マウスに比べ開腹マウスでは肝転移の軽度増加を認め、感染群では著明な肝転移数の増加を認め明らかに予後不良であった³⁵⁾ (図 10)。この現象を説明するためには免疫をキーワードに外科侵襲学と腫瘍学の何れもが係わる重要な研究領域であり、今後の発展が期待される分野である。

8. おわりに

手術侵襲と生体反応、特に炎症と免疫反応について免疫担当細胞でのサイトカイン産生、表面抗原やレセプター発現の観点から概説した。手術侵襲を軽減するために鏡視下手術の普及は重要であるが、周術期管理の工夫によって侵襲の軽減化を図ることも外科医として極めて重要である。特に癌待機手術において術後感染性合併症を起こした場合には予後が悪くなるという事実は、あらためて周術期感染対策の重要性が窺われる。さらに術前に患者の炎症・免疫反応を評価し、術後合併症発生の可能性が高い患者を前もって抽出することができれば、各患者個人それぞれに応じた周術期管理、つまり各個人に即し

たオーダーメイド周術期管理法が実現する可能性がある。これらの研究で得られた結果は、術後感染性合併症の発症や癌の長期予後を予測し得る新たな可能性を示すもので、臨床的に極めて大きな意義を有するものと考えられる。

文 献

- 1) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med **20** : 864-874, 1992
- 2) Bone RC : Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med **24** : 1125-1128, 1996
- 3) 小野 聡、望月英隆 : 外科侵襲とサイトカイン。日外会誌 **101** : 582-587, 2000
- 4) 小野 聡、市倉 隆、望月英隆 : 特集 ; 感染症と分子生物学。3. 手術侵襲とサイトカイン (SIRS, CARS)。日外会誌 **104** : 499-505, 2003
- 5) Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Ikei S, Ogawa M : Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. Crit Care Med **25** : 1994-2000, 1997
- 6) Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Osada S, Takayama E, Seki S, Hiraide H : Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress. World J Surg **24** : 10-16, 2000
- 7) Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, Ikuta S,

- Kinoshita M, Mochizuki H : Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* **188** : 150-156, 2004
- 8) Hiraki S, Ono S, Kinoshita M, Tsujimoto H, Seki S, Mochizuki H : Interleukin-18 restores immune suppression in patients with nonseptic surgery, but not with sepsis. *Am J Surg* **193** : 676-680, 2007
 - 9) Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nakada Y, Hattori K : Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* **378** (6552) : 88-91, 1995
 - 10) Ramer-Quinn D, Baker R, Sandes V : Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2 adrenergic receptor : A mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol* **159** : 4857-4867, 1997
 - 11) Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, Garcia ZC, Stein DS, Denny T, Deitch EA : Depressed interleukin-12 producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2 type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med* **31** : 1722-1729, 2003
 - 12) Sakaguchi S : Regulatory T cells : key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* **101** : 455-458, 2000
 - 13) Monneret G, Debard AL, Venet F, Bohe J, Hequet O, Bienvenu J, Lepape A : Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med* **31** : 2068-2071, 2003
 - 14) MacConmara MP, Maung AA, Fujimi S, McKenna AM, Delisle A, Lapchak PH, Rogers S, Lederer JA, Mannick JA : Increased CD4+ CD25+ T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity. *Ann Surg* **244** : 514-523, 2006
 - 15) Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, van Herwijnen MJ, John S, Taams LS : CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** : 19446-19451, 2007
 - 16) Hiraki S, Ono S, Tsujimoto H, Kinoshita M, Takahata R, Miyazaki H, Saitoh D, Hase K : Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor-beta decreases the percentages of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival. *Surgery* **151** : 313-322, 2012
 - 17) Ono S, Aosasa S, Mochizuki H : Effects of a protease inhibitor on reduction of surgical stress in esophagectomy. *Am J Surg* **177** : 78-82, 1999
 - 18) Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, Akiyama Y, Ishida K, Saito K, Endo S : Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg* **236** : 184-190, 2002
 - 19) Yamashita Y, Shimada M, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Sugimachi K : Effects of preoperative steroid administration on surgical stress in hepatic resection. *Arch Surg* **136** : 328-333, 2001
 - 20) Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Ueno C, Matsumoto A : Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor- α production of monocytes. *SHOCK* **15** : 101-105, 2001
 - 21) Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Takahata R, Kimura A, Kinoshita M, Ichikura T, Mochizuki H : Effects of neutrophil elastase inhibitor on progression of acute lung injury following esophagectomy. *World J Surg* **31** : 1996-2001, 2007
 - 22) Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O : Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* **229** : 467-477, 1999
 - 23) Ono S, Kimura A, Hiraki S, Takahata R, Tsujimoto H, Kinoshita M, Miyazaki H, Yamamoto J, Hase K, Saitoh D : Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery* **153** : 262-271, 2013
 - 24) Tsujimoto H, Ono S, Chochi K, Sugawara H, Ichikura T, Mochizuki H : Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer enhances the postoperative systemic inflammatory response. *Jpn J Clin Oncol* **36** : 632-637, 2006
 - 25) Takahata R, Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S, Yamamoto J, Hase K : Perioperative chemoradiation therapy for esophageal cancer is a risk factor for the elevation of high mobility group box-1, leading to an increase in postoperative severe pulmonary complications. *Dis Esophagus* 2014/8/21 (E pub)
 - 26) Kher A, Wang M, Tsai BM, Pitcher JM, Greenbaum ES, Nagy RD, Patel KM, Wairiuko GM, Markel TA, Meldrum DR : Sex differences in the myocardial inflammatory response to acute injury. *SHOCK* **23** : 1-10, 2005
 - 27) van Eijk LT, Dorresteyn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P : Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. *Crit Care Med* **35** : 1464-1469, 2007
 - 28) Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Takahata R, Kinoshita M, Mochizuki H : Sex differences in cytokine production and surface antigen expression of peripheral blood mononuclear cells after surgery. *Am J Surg* **190** : 439-444, 2005
 - 29) Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K : Elevated preoperative C-reactive protein levels

- are a risk factor for the development of postoperative infectious complications following elective colorectal surgery. *Langenbeck's Arch Surg* **398** : 965-971, 2013
- 30) Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, Kurosaki T, Honjo T : PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98** : 13866-13871, 2001
- 31) Kubo T, Ono S, Miyazaki H, Saitoh D, Yamamoto J, Hase K : Perioperative programmed death-1 expression on CD4+ T cells predicts the incidence of postoperative infectious complications. *Shock* 2015/6/3 (E pub)
- 32) Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL : Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* **240** : 255-259, 2004
- 33) Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJ, Busch OR, Obertop H, van Lanschot JJ : Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg* **247** : 71-76, 2008
- 34) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugawara H, Hiraki S, Sakamoto N, Yaguchi Y, Yoshida K, Matsumoto Y, Hase K : Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* **16** : 311-318, 2009
- 35) Matsumoto Y, Tsujimoto H, Ono S, Shinomiya N, Miyazaki H, Hiraki S, Takahata R, Yoshida K, Saitoh D, Yamori T, Yamamoto J, Hase K : Abdominal Infection Suppresses the Number and Activity of Intrahepatic Natural Killer Cells and Promotes Tumor Growth in a Murine Liver Metastasis Model. *Annals of surgical oncology*. Epub 2015/03/11