日消外会誌　18（1）：66～75，1985年

肝切除術後の感染に対する自己防御機構の変化とその対策
―特に細網内皮系（RES）貪食能及び血中 cold insoluble globulin（CIG）レベルの変化を中心に―

千葉大学第2外科教室（主任：佐藤　博教授）
菅　井　桂　雄

A STUDY OF SELF-DEFENSE MECHANISMS AGAINST POSTOPERATIVE INFECTION AFTER MASSIVE HEPATECTOMY
―THE TREATMENT OF DEPRESSED RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM (RES) FUNCTION AND DEPLETED COLD INSOLUBLE GLOBULIN (CIG)―

Takao SUGAI
2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
(Director : Prof. Hiroshi Sato)

肝切除23例，一般消化器手術15例を対象とし感染症における自己防御機能低下の機序を解明し，その予防を目的とした．肝切除術後細網内皮系（RES）貪食能低下は60％に見られ，一般消化器手術群の20％に比べ有意に高率であった．RES 貪食能低下例の術後感染症発生率は89％と高率であった．以上より肝切除後感染症多発の一因は RES 抑制にあると考えられた．肝切除術後の血清 cold insoluble globulin（CIG）値は術前に比較し有意（$p<0.01$）に低下しており，CIG 低下が RES 貪食能抑制の一因たることが示唆された．一方，新鮮凍結血漿（FFP）投与は CIG レベルを回復及び RES 貪食能を賦活せしめ肝切除術後感染症発生の予防に有効であると考えられた．

索引用語：肝切除術，肝切除後感染症，自己防御機構，細網内皮系（RES）貪食能，cold insoluble globulin（CIG）

I. はじめに

近年抗生物質の発展及び患者管理の進歩にもかかわらず，外科領域における術後感染症の発生は依然として高い．これは手術適応が拡大され，高齢者及び poor risk 患者，特に易感染性を示す compromized host の手術症例が増加し，いわゆる opportunistic infection の発生が増加したためと考えられる．そして，compromized host に発症した opportunistic infection に対しては，感染巣の除去，抗生剤の投与のみならず，低下している自己防御機能の賦活というアプローチの必要性に目が向けられ始めている[1)~3)]．

われわれは手術侵襲が感染に対する各種防御機構に与える影響及び自己防御機能のいかなる component の低下が術後感染症発生と重要な役割を果しているかを知る目的で，消化器手術患者を対象に，各種自己防御機構の術前後の変化を測定し検討してきた[4)~6)]．その結果，細胞性免疫能判定の目的で施行した skin test にて anergy と判定された症例[4)5)]及び食菌能の代表としての細網内皮系（以下 RES）貪食能測定により術後24時間目の RES 貪食能が術前に比べ低下している[4)6)]症例の2群に術後感染症の発生率が高いことが判明した．これらの結果は，細胞性免疫能の低下[4)5)]及び RES 貪食能の低下[4)6)]が，術後感染症発生に重要な役割を果している事を示唆している．

一方，肝切除術は，最近積極的に行われる様になってきたが，術後感染症の発生は，他の消化器手術に比べ高頻度であり，かつ，一度発生すると重篤になる事が多い．又，肝切除術に肺合併症，腎不全，さらには多臓器不全等が発生しやすいとの報告もある[7)8)]．RES

＜1984年10月17日受理＞別刷請求先：菅井　桂雄
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第2外科

はその構成因子の80～90%は肝臓に存在しており[9)10)]，流血中の微細異物を処理するfilterとして自己防御機構の一翼を担っており[8)9)]，その処理する異物としては，細菌，virus，腫瘍細胞，変性蛋白，微細組織片，fibrin, endotoxin，内因性・外因性のtoxic factorなどが知られている[9)11)~14)]．ところが肝のRES貪食能が障害されると，血流中の異物は長時間血中に存在する事となり（Spill-over現象）[15)]，細菌も増殖し，これが感染症発生につながり[9)12)]，さらに微細異物やtoxinが諸臓器に流入し，直接的に，又は種々のchemical mediatorを介して間接的に各臓器を障害し，多臓器不全の原因となる事が示唆されている[6)12)15)~17)]．又，RESが異物を貪食するには，opsonic proteinが異物をopsonizeする事が必要であり[9)8)]，opsonic proteinとしてはimmunoglobulin, complement, cold insoluble globulin（CICないしfibronectin）などが考えられている[9)16)]．Immunoglobulin及びcomplementは，細菌に対するopsoninであり[19)]，CIGは膠原質の微細異物（collagen, fibrinogen, fibrin, actinなど）に対するopsoninである事が認められている[20)]．そして，これらopsoninの中でもCIGは，RESが血中の微細異物を貪食し，全身的な防御機構として働くために特に重要だと考えられている[13)]．又，CIGの変化とRES貪食能の変化が相関する事が認められており[21)]，CIGがRES貪食能を左右する最重要因子である事も示唆されている[22)]．以上の事実をふまえ，本研究はRESに多大の侵襲が加わると考えられる肝切除術に目を向け，術前後に感染に対する各種自己防御機構の変化を測定し，特にRESの自己防御機構としての重要性につき検討し，肝切除術によるRES貪食能の抑制と術後感染症発生との関係及びその抑制の機序を解明する目的で同時に測定したCIGレベルとの相関，さらに肝切除術後のRES貪食能抑制の対策につき検討を加えたものである．

II. 研究方法

1. 対象

昭和54年8月より昭和58年2月までの間に当科で施行された手術のうち，諸検査結果が検索可能であった肝切除症例23例，一般消化器手術症例15例の38例．対象とした．これらの症例を手術術式により，一区域以上肝切除群，肝部分切除群，一般消化器手術群の3群に分類した（**表1**）．

2. 方法

感染に対する自己防御機構を以下の4つのcomponentに分け検討した．液性免疫として，immunoglobulin定量，細胞性免疫としてskin test, 食菌能の一部としてRES貪食能及びopsoninであるCIGの定量，補体系では血清補体価CH50及びC3, C4の定量などである．これらのうち，skin testは術前1週間以内に，他のパラメーターは術前日と術後24時間目に測定した．各種パラメーターの測定法はIgG，IgA，IgMのimmunoglobulin, CIG及び補体成分C3, C4は共に免疫一元拡散法を用いた．血清複体価CH50は50%溶血法により測定した．Skin testはPPD（purified protein delivertive），Candida菌体エキス及びStreptokinase-Streptdornaseの3種のrecall antigenを用い，上腕及び前腕屈側に対照液と共に4カ所に接種した．判定は24時間目と48時間目に行い，発赤の長径5mm以上を陽性とした．Skin testによる免疫能判定は2種以上の抗原に対し陽性であった者をnormal（N）1種の抗原に対して陽性であった者をrelative anergy（RA），すべての抗原に対して陰性であった者をanergy（A）と3群に分類した．

表1　対象症例に施行された手術術式

肝切除群 23例		
一区域以上 15例	拡大右葉切除術	4例
	右葉切除	4
	左葉切除	6
	左外側区域切除	1
部分切除 8例	右葉部分切除術	6
	左葉部分切除	2
一般消化器手術 15例		
胸部食道全摘胸壁前食道胃吻合術		4例
胃切除術		7
gastric patch		1
結腸右半切除術		1
腹会陰式直腸切断術		2

RES貪食能はKimら[23)]の方法をもとに，われわれが改良した検査法[6)]により施行した．すなわち，10% lipid emulsion 50mlを一側上肢より2分間で静注，静注終了後2分間隔では反対側上肢より5回採血，遠心分離にて血漿を得，分光光度計を用い580nmの波長で各時間の血漿の混濁度よりlipid emulsionの濃度を測定，computerを用いlipid emulsionの半減期（分）を求め，log 2/半減期（分）の式よりRESの貪食指数（phagocytic index）を算出する方法である．

3. 術後感染症の定義

今回検討対象とした術後感染症は肺炎，胸膜炎，腹膜炎，腹腔内膿瘍などの感染巣をX線，理学的所見などにて臨床的に認めるか，あるいは細菌学的に感染巣を証明したもの，あるいは38℃以上の不明熱が5日以

上持続し感染巣の存在が疑われたものであり，明らかな縫合不全によるものは除外した．

4．新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma, FFP）投与の効果判定

術後低下した血中CIGレベルの回復に対するFFP投与の有効性につき検討した．FFP及び保存血液中に含まれるCIGレベルを，それぞれ任意に抽出した5 packsにつき測定，比較した．FFP投与による血中CIGレベルの上昇を確認する目的で，一般消化器外科症例10例を対照に，術後FFP 400mlを約2時間で点滴静注し，その前後の血中CIG，総蛋白（TP），アルブミン（Alb）レベルを比較検討した．

III．結　　果

術前後のimmunoglobulinの変化を示す（図1）．一区域以上肝切除群においては，他の2群に比べ，IgG, IgAの術前後と変化は大きく，特に肝硬変合併例で著しかった．しかし，術後低下したとはいえ，正常範囲内に保たれていた．一般消化器手術群では術後やや低下したものの，その変化は小さく，正常域内の変化に止どまった．

術前後のimmunoglobulinの変化が著明な一区域以上肝切除群において，術前後のimmunoglobulinの変化と術後感染症発生との関係を検討した（図2）．両群とも術後に低下傾向が見られたが，術後感染症の有無による変化の差は認めなかった．

術前後の補体系の変化を比較すると（図3），血清補体価CH50の変化は，一区域以上肝切除群の肝硬変非合併例において著しかった．また，肝で生成される補

図1　術前後の免疫Globulinの変化の比較

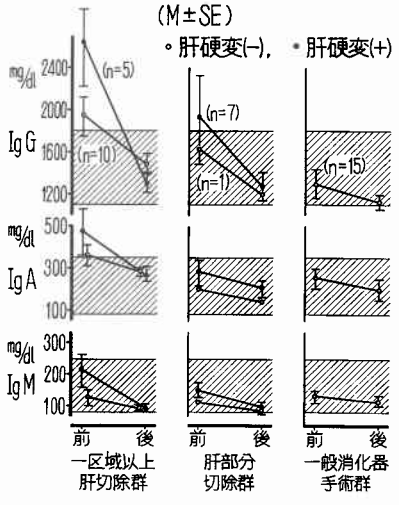


図2　術前後の免疫Globulinの変化と術後感染症発生との関係——区域以上肝切除症例—

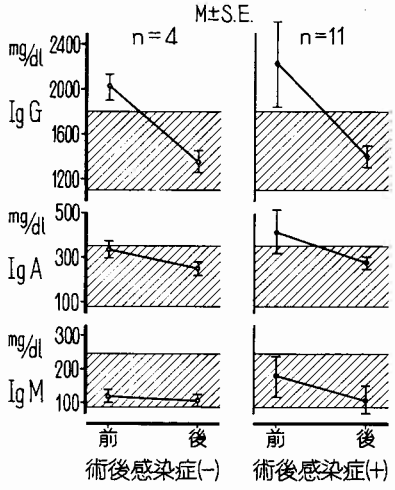
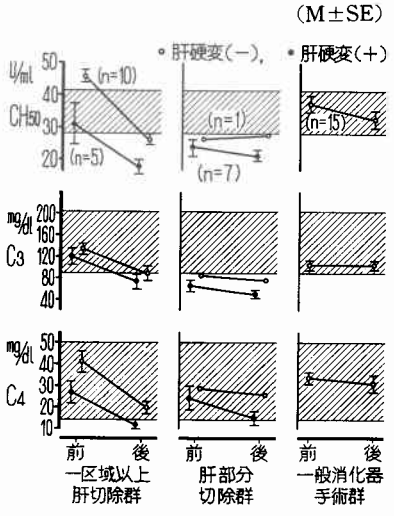


図3　術前後の補体系の変化の比較

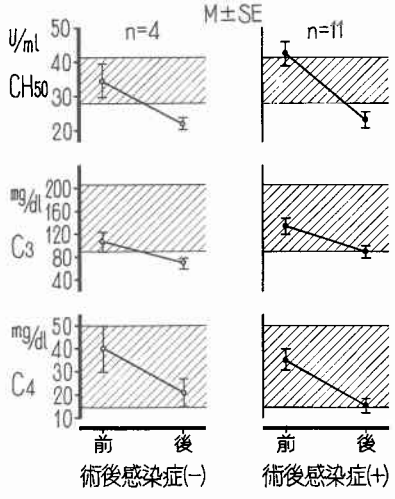


体成分C3, C4も血清補体価と同じ傾向の変化を示しており，肝切除群，特に一区域以上肝切除群では，一般消化器手術群に比べ，その変化の程度は大であった．

一区域以上肝切除群における術前後の補体系の変化と術後感染症発生との関係を図4に示す．この群においても，術後感染症発生の有無による血清補体価CH50及び補体成分C3, C4の変化の差は認められなかった．

術前に施行したskin testと術後感染症発生との関係は，3群ともanergy及びrelative anergyと判定された患者の術後感染症発生は，75%以上の高率であっ

図4　術前後の補体系の変化と術後感染症発生との関係――区域以上肝切除症例―



た（**表2**）．しかし，normal responderの術後感染症の発生をみると，一区域以上肝切除群では50%，肝部分切除群では29%，一般消化器手術群では0%となっており，肝切除術後ではnormal responderにおいても高率に術後感染症の発生を見た．今回検索した肝切除及び肝部分切除両群における肝硬変合併症12例中，skin testによりanergy, relative anergyと判定された患者はそれぞれ1例づつであり，肝硬変症での細胞性免療能低下例は高率ではなかった．

術前後のRES貪食能の変化を見ると，一区域以上肝切除群では，術後24時間目のRES貪食能低下例が15例中9例60%であり，一般消化器手術群の低下例15例中3例20%に比べ有意に高率であった．又，肝部分切除群では，RES貪食能低下例は，一区域以上肝切除群に比べ低率であった（**図5**）．

術前後のRES貪食能の変化と術後感染症発生との関係を**表3**に示す．一区域以上肝切除群では，術後感染症発生率は73%と高率であった．術後RES貪食能

表2　術前skin testと術後感染症発生との関係

	skin test		術後感染症発生例	術後感染症発生率
一区域以上肝切除群 15例	Anergy	5例	5例	100 %
	Relative Anergy	2	2	100
	Normal	8	4	50
肝部分切除群 8	A	—	—	—
	RA	1	1	100
	N	7	2	29
一般消化器手術群 15	A	2	1	50
	RA	2	2	100
	N	11	0	0

図5　術前後の細網内皮系（RES）貪食能の変化の比較

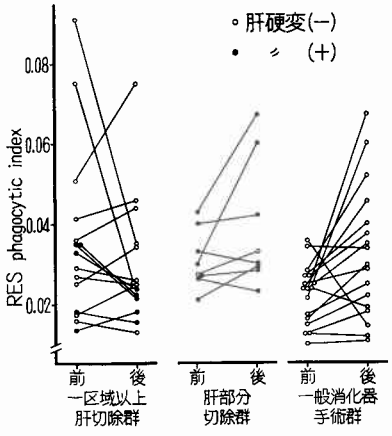


表3　術前後の細胞内皮系（RES）貪食能の変化と術後感染症発生との関係

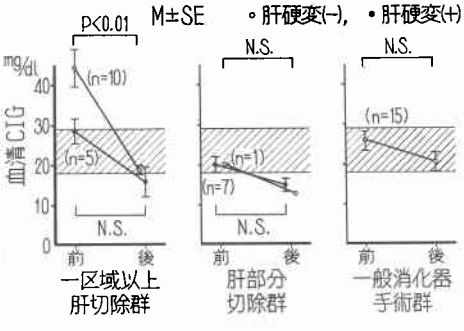
	術前後のRES貪食能の変化		術後感染症発生例	術後感染症発生率	
肝切除（一区域以上） 15 (5)	↑ 6 (1)	40%	3 (1)	50 (100%)	73 (80%)
	↓ 9 (4)	60	8 (3)	89 (75)	
肝部分切除 8 (7)	↑ 6 (5)	75	3 (2)	50 (40)	37.5 (29)
	↓ 2 (2)	25	0	0	
一般消化器手術 15	↑ 12	80	1	9	20
	↓ 3	20	2	67	

( ) 硬変合併例

低下をみた9例中8例89%に術後感染症が発生している．また，肝硬変合併例では80%に術後感染症の発生を見た．肝部分切除群では，2例においてRES貪食能の低下が見られたが，術後感染症の発生はみられなかった．一般消化器手術群においては，RES貪食能低下3例中2例67%に術後感染症の発生がみられた．

血清CIGレベルの術前後の変化を比較検討すると（**図6**），一区域以上肝切除群では血清CIGレベルの変

図6　術前後の血清CIG（Fibronectin）レベルの変化の比較



化は他の2群に比較し顕著であり，肝硬変非合併例においては，術後有意差をもって低下していた．又，肝部分切除群及び一般消化器手術群では，ほぼ全例に低下がみられたが有意差はなかった．

一区域以上肝切除群における術前後のRES貪食能の変化と，血清CIGレベルの変化との関係をみると(図7)，RES貪食能向上群，低下群ともに血清CIGの低下がみられ，RES貪食能の変化と血清CIGレベルの変化の間に相関関係はみられなかった．しかし，いずれの群においても術後の値は正常値以下まで低下していた．

Opsonin効果をもつCIGは現在のところ患者に投与可能な精製された製剤としては存在せず，いまだ臨床応用されていない．しかし，新鮮血[24]，FFP[3]はopsonin効果を持つと報告されている．そこでわれわれは新鮮全血よりも投与容易で，入手も容易なFFPの投与による血中CIGレベルの回復につき検討した．FFPと保存血液中のCIGレベルを比較すると，保存血中のCIGレベルは正常値以下まで低下しているのに対し，FFP中のCIGレベルは正常レベルに保たれており，低下したCIGの補給にはFFPの投与は有効と考えられた．そこで一般消化器手術患者を対照に，FFP 400ml投与し，投与前後の血清CIGレベル，TP及びAlbの変化を見ると(図8)，TP, Albの上昇の程度は軽度であるが，血清CIGレベルは有意に上昇しており，FFPの大量投与は血清CIGレベルの回復に有効であった．

図7　術前後の細網内皮系（RES）貪食能の変化と血清CIG（Fibronectin）レベルの変化との関係——区域以上肝切除症例—

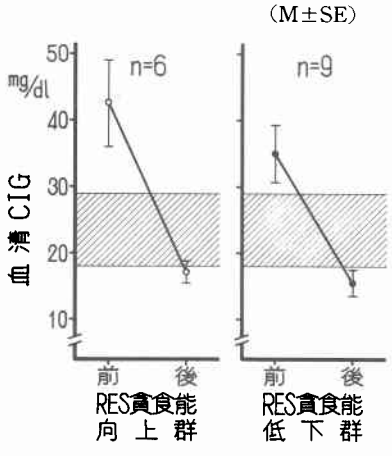
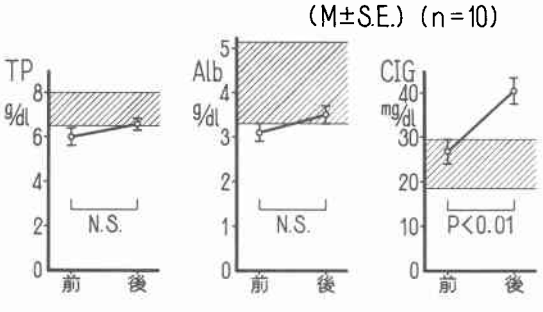


図8　新鮮血凍結血漿（FFP）400ml投与前後の血中TP, Alb, CIGレベルの変化



IV．考　　察

感染症は宿主の自己防御機構，細菌，感染症の起る環境の3因子のバランスの破綻によって発症する．外科領域においても，poor risk患者の手術後に見られる常在弱毒菌による感染症は，宿主の防御機構の低下が原因となることが知られており[2)~4)]，一般消化器手術症例の場合は，自己防御機構のなかでも特に細胞性免疫能の低下及びRES貪食能の低下が術後感染症発生に大きく関与している事が判明してきた[4)~6)]．なかでも手術対象臓器が肝臓又は脾臓など自己防御機構及び免疫系に関連している場合には，自己防御機構に加わる侵襲はさらに大きくなり，術後これらの機能もより抑制されるものと考えられる．本研究においては，感染に対する自己防御機構として重要な臓器である肝に直接侵襲が加わる肝切除による各種自己防御機構の変化を，一般消化器外科手術による変化と比較検討し，特にRES貪食能を中心に，その抑制と術後感染症発生との関係及びその抑制の原因とその対策につき検討した．

「液性免疫—immunoglobulin」

肝切除群においては，他の2群に比べ術前のIgG, IgAが高値であり肝部分切除群でも硬変合併例のIgG値は高値であった．Norton等も肝硬変患者で同様の結果を得ている[25]．かかる肝硬変をはじめとする肝障害患者におけるimmunoglobulin高値の機序については，肝のKupffer細胞が障害されており，抗原が肝のRESに貪食されずに体内を廻り[26]，又は腸管由来の抗原を含む門脈血流が側副血行路を通り，肝をbypassし[27]，抗体産生を刺激しB-cellのoveractivationを促していることによるとの説が有力である．肝切除術後のIgG, IgAの低下は他の群に比べ著しいが，術後も正常範囲内にあった．又，術後感染症の有無による差は認められなかった．しかし，高γ-globulin血症発生の

機序から考え，肝障害患者においては，血中 γ-globulin レベルを高値に維持する事は感染に対する防御の意味で重要であり，その対策として術後の γ-globulin 製剤の投与は必要と考えられた．

〔細胞性免疫—skin test〕

われわれは skin test を古典的な意味での細胞性免疫能検査というより，むしろ感作リンパ球の存在，抗原の認知，lymphokine の放出，そして非特異的食菌細胞の遊走・貪食機能等の宿主側の防御機能の全段階を総合して検査する方法と考え用いており，術後感染症に対し high risk な患者を術前に予知する有効な検査法である事を報告している[4)5)]．今回の検索例38例においても，anergy 7例，relative anergy 5例，normal 26例であり，術後感染症の発生率は，それぞれ36%，100%，23%となっており，術前に anergy，relative anergy と判定された患者の術後感染症の発生は高率であった．しかし，今回検索中の normal responder の術後感染症発生率が，23%と高率であったのは，一区域以上肝切除群中 normal responder においても8例中4例に術後感染症が発生したためであり，この群での術後感染症発生には，細胞性免疫能以外の自己防御機能の低下の関与が示唆された．一方，肝硬変患者における細胞性免療能の低下の報告もある[25)]が，今回検索中の肝硬変合併患者12例において，細胞性免療能の低下は，skin tert による判定法では明らかにされていない．

〔補体系—CH50, C3, C4〕

補体の活性化，特に alternative pathway の活性化は，抗体の存在なしでも起りうるため，病原菌の侵入初期の防御機構として重要な意味を持っている[28)]．又，complement を消費させた後 Pneumococcus を負荷とすると，血中からの消失速度は遅くなり，肝の RES での取り込みが減少すると報告されており[29)]，これらは complement は RES にとって細菌に対する opsonin として重要であることを示唆している．血清補体価 CH50，補体成分 C3, C4ともに肝切除術後著明な減少が見られた．この様な変化は，一般消化器手術群では見られない事より，単に手術侵襲の大きさの差のみならず，補体成分 C3, C4の産生の場である肝組織に直接障害が加えられた結果と考えられ[30)]，肝切除術に特徴的な変化である．一区域以上，肝切除症例において補体の変化と術後感染症発生との間に相関は見られなかったが，CH50, C3ともに術後正常値以下に低下していた．補体成分，特に C3の低下時に感染症が多発する事，C3の低下が S. aureus の opsonization 障害につながる事[32)]，さらに肝の Kupffer 細胞は，その表面に C3b の receptor を持つ事[33)]などより考え，肝切除後の補体系の機能低下は，感染に対する自己防御機能低下の一因となりえよう．

〔食菌能—RES 貪食能と CIG〕

RES の自己防御機構としての重要性は，各種侵襲後の生存率と RES 貪食能との関係についての実験により明らかにされている．これらの実験によると，RES 貪食能の低下に伴い，外傷[34)]，火傷[35)]，出血性 shock[36)37)]，endotoxin shock[38)]などの各種侵襲後の生存率の低下が見られ，RES 貪食能を賦活すると，これらの侵襲に対する抗抗力が増すと報告されている[21)34)]．感染症及び sepsis と RES 貪食能との関係については，感染のごく初期の段階での抵抗性は RES によるところが大きいと報告されており[11)]，炭素粒子で RES を block しておいて脱血性 shock を起こすと，正常な動物に比べ，sepsis になる率が高いという[36)]．さらに出血性 shock 時に E. coli を負荷すると100%の死亡率であるのに対し，正常犬に負荷すると0%であり，この原因は，RES 貪食能の抑制だと報告されている[38)]．さらに，sepsis 時には，RES 貪食能は抑制され，肝における異物の取り込みが低下し，それに伴い，肺での取り込みが有意の差で増加しており，この事が sepsis 時の肺合併症，いわゆる septic lung の発生原因になっていると考えられている[39)]．これらの実験は，RES 貪食能の低下が感染症の発生及び感染症の重症化に重要な役割を果している事を示している．今回の結果では，一区域以上肝切除群は，そのほかの手術群に比べ，術後 RES 貪食能の低下する症例が高率に見られ，肝切除術は，一般消化器手術群に比べ，肝の RES に及ぼす侵襲が大きい事を示唆していた[7)]．又，一区域以上肝切除群では，術後 RES 貪食能が術前に比べ低下していた症例9例中8例89%に術後感染症が発生しているが，全検討例38例においても，術後 RES 貪食能低下例に高率に術後感染症の発生が見られており，術後24時間目の RES 貪食能が術前に比べ低下している症例は術後感染症に対して high risk な患者であると考えられた．

CIG は fibronectin 又は α-2-surface binding glycoprotein 等とも呼ばれていた蛋白で分子量440,000～450,000の glycoprotein であり，線維芽細胞[42)]，肝細胞[43)]，血管内皮細胞[20)]などで産生される．そして，RES が血中の膠原質の微細異物を貪食する際の

opsonin として働き[20], 好中球が S. aureus を貪食する際の opsonin である C3の co-factos として重要である事が知られている[44]. CIG は外科手術[45], 火傷[46], 外傷[47], 出血性 shock[41], sepsis[16)22], DIC[39)48]などの RES 貪食能を抑制するような侵襲時には低下する事が明らかにされており, 実験的には, CIG の低下と RES 貪食能の低下が相関し, 低下した CIG を正常化すると RES 貪食能が回復する事も見られている[21]. Scovill らは, 血中 CIG レベルの測定により RES 貪食能の測定が代行できる事を示唆しているが[46], 軽度の外傷性 shock を想定したモデルでは, RES 貪食能と血清 CIG レベルとの解離が見られ, RES 貪食能を左右するのは CIG のみでなく, Kupffer 細胞の activity も重要である事が判明してきた[49)50]. われわれの知るかぎりでは, 臨床において手術前後に RES 貪食能とそれを規制する因子としての CIG を同時に測定, 検討した報告はまだ見あたらない. 一区域以上肝切除術後には, 他の消化器手術に比べ, CIG の低下が著しいが, 術後24時間目の RES 貪食能が向上した群においても, 血清 CIG レベルは術前に比べ低下しており, 肝切除術の RES 貪食能の変化は, CIG レベルの変化のみでは規制されず, 他の要素の検討も必要と考えられた. 肝切除術後の RES 貪食能抑制の要因としては, Kupffer 細胞数の減少, Kupffer 細胞自体の機能低下, 肝血流量の減少, そして opsonin (CIG) の減少などが考えられる.

肝切除による Kupffer 細胞数の減少は避けられないが, ラットを用いた肝切除の実験によれば, 34%の肝切除では術後24時間目には RES 貪食能は賦活されており, 肝の Kupffer 数の量的減少が直接 RES 貪食能抑制にはつながらないという[51]. 一方, 68%肝切除24時間後の RES 貪食能は個体全体でも, また, 単位肝重量あたりでも低下しており, 広範囲肝切除術による RES 貪食能の低下には, Kupffer 細胞数の減少はもとより, 残存肝の Kupffer 細胞自体の機能低下も示唆されている[51].

Kupffer 細胞の機能低下はいわゆる肝障害の一端として発生しうるが[52], 肝切除直後のそれは, critical condition における重要臓器形成細胞の一般的反応として細胞内 energy capacity の減少, すなわち energy crisis[50]によって起こりうるし, 又, 腸管虚血や膵虚血などにより分泌される RES depressing substance[14] さらに手術により血流中に fibrin, 組織片などが増加し, 貪食すべき物質の overloading などにより引き起こされる可能性も考えられる.

肝血流量, 特に門脈血流の低下が RES 貪食能の低下につながる事は, 広く知られるところである[53]. Saba らは, 肝切除後10分では, total sinusoidal blood flow (ml/min) は低下し, RES 貪食能は低下したが, 残存肝単位重量あたりの RES の異物取り込みは逆に増加しており, これは残存肝の重量あたりの sinusoidal blood flow (ml/min/g) の増加によると報告している[54]. しかし, Norman らは RES 貪食能が sinusoidal blood flow (ml/min/g) に比例するのは, 非生理的に血流量が低い場合のみであるとし, 生理的条件下で RES 貪食能を規定するのは Kupffer 細胞自体の機能と opsonin の量だと報告している[55].

血清 CIG レベルは通常術後24時間目には低下しており, 術後48～72時間後に回復する事が認められている[16)47]. かかる一過性の低下は opsonin の消費によるものであり, その後の回復は血中に, ある種の蛋白(ホルモン) が出現し, CIG 産生細胞を刺激すること, 又は CIG の体内貯留より血中への遊離を促す事によるとされている[56]. 又, この蛋白レベルを調節している臓器は腎臓であろうと考えられている[57].

RES 貪食能は以上述べたごとく, Kupffer 細胞の数及び個々の Kupffer 細胞の activity, 肝血流量, 血清 CIG レベル等, 少なくとも 4 因子の総和として表わされる. 一区域以上肝切除術のごとく, Kupffer 細胞数は減少し, 血清 CIG レベルが術後有意に低下する場合には, そのほかの要素に少しでも侵襲が加わると, RES 貪食能は容易に低下する可能性がある事が示唆された.

〔RES 貪食能抑制の対策〕

Opsonin (CIG)の投与が, RES 貪食能抑制を改善するという報告は多数ある[58)59]が, 臨床において投与可能な opsonin 製剤は現在のところ存在しない. 4℃で供存した全血は, 21日後も opsonin 活性がほぼ保たれていると報告も[24)60]あるが, 一方, CIG は室温中で活性を失うという報告もある[2].

臨床において cryoprecipitate を投与して血清 CIG レベルを回復せしめたという報告もある. これらの報告によると sepsis 患者に cryoprecipitate を投与し, CIG レベルの回復及び心肺機能の改善が見られており[61], 又, 多臓器不全患者の creatinine clearance も改善したという[17]. しかし, 一方では cryoprecipitate 中では CIG は著しく変性しており, 見かけ上 CIG レベルは回復しても, opsonin 活性は改善されない事があるため, 全血漿の投与を推奨する報告もある[62]. そこ

でわれわれは，FFPの投与による血中CIGレベルの回復，保持を介してのRES貪食能賦活につき検討した．その結果，FFPにはACD加保存血に比べ有意に大量のCIGが含まれており，FFPの大量投与により血清CIGレベルの上昇が明らかにされた．したがって，一区域以上肝切除術のごとく，術後CIGの低下が著しく，RES貪食能を低下せしめる可能性のある症例に対しては，FFPの大量投与はCIGレベルの保持を介してRES貪食能を賦活せしめ術後感染症の予防，ひいては術後多臓器不全の予防に有効である事が示唆された．

低下したKupffer細胞機能を賦活する方法としては，実験においてcritical condition下で低下している細胞内energy代謝を改善する目的で$ATP\text{-}MgCl_2$を投与し効果が認められており[63)64)]，臨床でもその有効性が証明されている[7)8)]．そのほか，choline chloride[37)]，glucan[65)]，zymosan[66)]などの投与がRES貪食能を賦活するとの報告もある．少量のheparinが低下しているRES貪食能を賦活するとの報告もあるが，このheparinの効果はCIGによりopsonizeされた異物をmacrophageが取り込むのを助ける事にあると思われる[40)67)]．

V. まとめ

肝切除術を対象に各種自己防御機構の変化を測定した結果，術後RES貪食能が容易に抑制され，この事が術後感染症の多発の一因と考えられる事，さらにRES貪食能抑制の原因となっている血清CIGレベルの回復維持には，FFPの大量投与が有効であると考えられたので報告した．

稿を終るにあたり御指導，御校閲を賜った千葉大学第2外科佐藤博教授に深甚なる感謝の意を表しますとともに，直接御指導，御援助をいただきました小高通夫助教授，平澤博之助教授に心から謝意を表します．又，研究に御協力いただいた千葉大学第2外科人工内臓研究室の諸先生に感謝の意を表します．

尚本稿の要旨の一部は第27回日本麻酔学会（名古屋，1980），第17回日本外科栄養代謝学会(千葉，1980)，第16回European Society For Surgical Research (Garmisch-Patenkirchen, 1981)，第17回日本肝臓学会（岐阜，1981）において発表した．

文献

1) Alexander JW, Meakins JL: A physiological basis for the development of opportunistic infection in man. Ann Surg 176：273—287, 1972
2) Alexander JW: Emerging concepts in the control of surgical infection. Surgery 75：934—946, 1974
3) Howard RJ: Prospects for the control of host defenses. Surgery 92：138—145, 1982
4) 平澤博之，菅井桂雄，小林弘忠ほか：外科領域における感染に対する自己防御機構の検討と免疫不全に対する対策．外科 44：1125—1132, 1982
5) 菅井桂雄，平澤博之，小林弘忠ほか：術後感染症に対する自己防御機構の検討（I）—Skin Testの有用性およびAnergyの治療について—．外科 42：1560—1564, 1980
6) 平澤博之，菅井桂雄，林 春幸ほか：術後感染症に対する自己防御機構の検討（II）．細網内皮系機能の検討とその抑制に対する対策．外科 43：47—52, 1981
7) 大竹喜雄，平澤博之，菅井桂雄ほか：術後肺合併症発生に対する細胞内皮系の関与—特に肝切除術後症例を中心に—．日臨麻会誌 3：200—202, 1983
8) 平澤博之，大竹喜雄，小林 進ほか：肝切除後の免疫不全と感染—とくに細網内皮系の変化とその対策—．臨外 39：331—336, 1984
9) Saba TM: Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. Arch Inter Med 126：1031—1052, 1970
10) Benacerraf B: Functions of the Kupffer cells. In: The Liver Morphology, Biochemistry, Physiology, Edited by C Roulier, New York, Academic Press, 1964, p37—62
11) Mitsuyama M, Takeya K, Nomoto K et al: Theree phases of phagocyte contribution to resistance against Listeria monocytegenes. J Genel Microbial 106：165—171, 1978
12) Saba TM, Scovill MA, Powers Jr SR: Human host defense mechanisms as they relate to surgery and trauma. Surg Annu 12：1—20, 1980
13) Saba TM: Plasma fibronectin and hepatic Kupffer cell function. In: Progress in Liver Disease. vol. 7. Edited by H Popper and F Schaffner. New York, Grune & Stratton, 1982, p109—131
14) Lefer AM: Blood-borne humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock. Circ Res 32：129—139, 1973
15) Nolan JP: Endotoxin, reticuloendothelial function and liver injury.Hepatology 5：458—465, 1981
16) Richard WO, Scovill WA, Shin B: Opsonic fibronectin deficiency in patients with intra-abdominal infection. Surgery 94：210—217, 1983
17) Annest SJ, Scovill WA, Blumenstock FA et al: Increased creatine clearance following cryoprecipitate infusion in trauma and surgical patients with decreased renal function. J Trauma 20：726—732, 1980

18) Saba TM, DiLuzio NR: Kupffer cell phagocytosis and metabolism of a variety of particles as a function of opsonization. J Reticuloendothel Soc 2: 437—453, 1966
19) Brown EJ, Hosea SW, Frank MM: The role of complement in the localization of pnemococci in the splanchnic reticuloendothelial system during experimental bacteremia. J Immunol 126: 2230—2235, 1981
20) Saba TM, Jaffe E: Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. Am J Med 68: 577—594, 1980
21) Kaplan JE, Saba TM: Humoral deficiency and reticudoendothelial depression after traumatic shock. Am J Physiol 230: 7—14, 1976
22) Lanser ME, Saba TM: Opsonic fibronectin deficiency and sepsis. Cause or effect. Ann Surg 195: 340—345, 1982
23) Kim DK, Pfeifer J: Measurement of phagocytic activity of reticuloendothelial system by Intralipid: Effect of C Parvum treatment. Surg Forum 28: 85—87, 1977
24) McClellan MA, Alexnder JW: The opsonic activity of stored blood. Transfusion 17: 227—232, 1977
25) Norton L, Moore G, Eiseman B: Liver failure in the postoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. Surgery 78: 6—13, 1975
26) Triger DR, Wright R: Hyperglobulinemia in liver disease. Lancet 1: 1494—1496, 1973
27) 土屋雅春, 土本寛二, 高木　敏ほか：アルコール性肝障害. 浪久利彦, 山田祐夫, 織田敏次編, 肝と免疫, 第1版, 東京, 中外医学社, 1981, p245—259
28) Pnagburn MK: Activation of complement via alternative pathway. Fed Proc 42: 139—143, 1983
29) Brown EJ, Hosea SW, Frank MM: Reticuloendothelial clearance radiolabelled pneumococci in experimental bacteremia: Correction of changes in clearance rats, sequestration patterns, and opsonization requirments at different phases of the bacterial growth cycle. J Reticuloendothel Sco 30: 23—31, 1981
30) 森藤隆夫, 渡辺　進, 吉田　浩ほか：自己抗体と補体. 浪久利彦, 山田祐夫, 織田敏次編, 肝と免疫, 第1版, 東京, 中外医学社, 1981, p8—84
31) Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD et al: A sequential, prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury. Ann Surg 188: 809—816, 1978
32) McCafferty MH, Saba TM: The effect of intravenous particles and Staphyrococcus aureus on serum opsonin. Curr Surg 39: 256—258, 1982
33) Atkinson JP, Frank MM: Studies on the in vivo effect of antibody. Interaction of IgM antibody and complement in the immune clearance and destruction of erythrocytes in man. J Clin Invest 54: 339—348, 1974
34) Kaplan JE, Saba TM, Cho E: Serologic modification of reticuloendothelial capacity and altered resistance to traumatic shock. Circ Shock 3: 203—210, 1976
35) Loegering DJ, Garrett LJ: Reticuloendothelial system depression with hemolized blood and susceptibility to endotoxin shock and thermal injury. Circ Shock 8: 473—482, 1981
36) Pardy BJ, Spencer RC, Dudley HAF: Hepatic reticuloendothelial protection against bacteremia in experimental hemorrhagic shock. Surgery 81: 193—197, 1977
37) Altura BM: Role of spleen in cholin stimulation of reticuloendothelial system and resistance to acute hemorrage. Proc Soc Exp Biol Med 158: 77—80, 1978
38) Esring BC, Frazee L, Stephenson SF et al: The predisposition to infection following hemorrhagic shock. Surg Gynecol Obstet 144: 915—917, 1977
39) Niehaus GD, Schumacker PR, Saba TM: Reticuloendothelial clearance of blood-borne particulates. Relevance to experimental lung microenbolization and vascular injury. Ann Surg 191: 479—487, 1980
40) Molnar J, Gelder FB, Lai MZ et al: Purification of opsonically active human and rat cold-insoluble globulin (plasma fibronectin). Biochemist 18: 3908—3916, 1979
41) Blumenstock FA, Saba TM, Weber P: Purification of alpha-2-opsonic protein from human serum and its measurement by immunoassay. J Reticuloendothel Soc 23: 119—134, 1978
42) Mosher DF: Labeling of a major fibroblast surface protein (fibronectin). catalyzed by blood coagulation XIIIa. Biochem Biophys Acta 491: 205—210, 1977
43) Owens MR, Cimino CD: Synthesis of fibronection by isolated perfusion rat liver. Blood 56: 1305—1309, 1982
44) McCafferty MH, Saba TM: Comparative influence of blood-borne nonbacterial particles and Staphlococcus aureus on fibronectin, complement and immunoglobulin. Ann Surg 196: 715—719, 1982
45) Scovill WA, Saba TM: Humoral recognition

deficiency in the etiology of reticuloendothelial depression induced by surgery, Ann Surg 178 : 59—64, 1973
46) Lanser ME, Saba TM, Scovill WA : Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury : Relationship to extent of burn and development of sepsis. Ann Surg 192 : 776—782, 1980
47) Scovill WA, Saba TM, Kaplan JE et al : Disturbances in circulating opsonic activity in man after operative and blunt trauma. J. Surg Res 22 : 706—716, 1977
48) Kaplan JE, Saba TM : Enhancement of reticuloendothelial activity by low dose heparin during intravascular coagulation. J Reticuloendothel Soc 29 : 381—393, 1981
49) Richard PR, Saba TM : Alteration of fibronectin and reticuloendothelial phagocytic function during adaptation to experimental shock. Circ Shock 10 : 187—198, 1983
50) 平澤博之, 菅井桂雄, 小林弘忠ほか : 免疫網内系不全の病態と治療. 救急医 7 : 1429—1438, 1983
51) 林 春幸, 平澤博之, 小高通夫ほか : 広範囲肝切除後の細網内皮系貪食能の抑制とその治療に関する実験的研究. 肝臓 24 : 1170—1174, 1983
52) Galante D, Andreana A, Perna P et al : Decreased phagocytic and bactericidal activity of the hepatic reticuloendothelial system during chronic ethanol treatment and its restoration by levamisole. J Reticuloendothel Soc 32 : 179—187, 1982
53) Grün M, Brölsch CE, Wolter J : Influence of portal hepatic blood flow on RES function, In : The Reticuloendothelial System and Pathogenesis of Liver Disease. Edited by H Liehr and M Grün. Elsevier, North-holland Biomedical Press, 1980, p149—157
54) Saba TM : Liver blood flow and intravascular colloid clearance alterations following partial hepatectomy. J Reticuloendothel Soc 7 : 406—417, 1970
55) Normann SJ : Reticuloendothelial system function V. Studies on the correction between phagocytic rate and liver blood flow. J Reticuloendothel Soc 12 : 473—484, 1973
56) Roccario E, Saba TM, Cho E : Humoral regulation of plasma opsonic fibronectin levels : Its role in reticuloendothelial recovery after RE blockade. Adv Shock Res 5 : 57—66, 1981
57) Cho E, Saba TM : Effect of bilateral nephrectomy on plasma fibronectin response to trauma and RE bockade. Adv Shock Res 8 : 99—110, 1982
58) Billon BC, Saba TM, Cho E et al : Opsonic fibronection deficiency in the etiology of starvation-induced reticuloendothelial phagocytic dysfunction. Exp Molecul Pathol36 : 177—192, 1982
59) Saba TM, Niehaus GD, Scovill WA et al : Lung vascular permeability after reversal of fibronectin deficiency in septic sheep. Correlation with patient studies. Ann Surg 198 : 654—662, 1983
60) McClellan MA, Carter SJ, Quie PG : Preservation of opsonic activity aganinst Staphylococcus aureus and Escherichia coli in bank blood. J Lab Clin Med 76 : 886—892, 1972
61) Scovill WA, Annest SJ, Saba TM et al : Cardiovascular hemodynamics after opsonic alph-2-surface binding glycoprotein therapy in injured patients. Surgery 86 : 284—292, 1979
62) Brown RA : Failure of fibronectin as an opsonin in the host defense system : A case of competitive self inhibition. Lancet 5 : 1058—1060, 1983
63) Hirasawa H, Ohkawa M, Odaka M et al : Improved survival, RES function, and ICG test with ATP-$MgCl_2$ following hepatic ischemia. Surg Forum 30 : 158—160, 1979
64) Chaudry IH, Kupper TS, Schleck S et al : Impairment of reticuloendothelial function following thermal injury and its restoration with ATP-$MgCl_2$ administration. Circ Shock 9 : 297—305, 1982
65) Wooles WR, DiLuzio NR : The phagocytic and proliferative respense of the reticuloendothelial system following glucan administration. J Reticuloendothel Soc 1 : 160—169, 1964
66) Joyce LD, Hau T, Hoffman R et al : Evaluation of the mechanism of zymosan-induced resistance to experimental peritonitis. Surgery 83 : 717—725, 1978
67) Blumenstock FA, Saba TM. Roccario E et al : Stimulation of peritoneal macrophage phagocytosis by gelatinized fixed sheep erythrocytes by purified human and rat plasma fibronectin (opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein). Fed Proc 39 : 1034, 1980