

原 著

食道静脈瘤および肝癌患者における術後感染防御能の検討

大分医科大学第1外科

中島 公洋 下田 勝広 小林 迪夫

HOST DEFENSE IMPAIRMENT IN RELATION TO POSTOPERATIVE INFECTION OF THE PATIENTS WITH ESOPHAGEAL VARICES AND HEPATOMA

Kimihiko NAKASHIMA, Katsuhiko SHIMODA and Michio KOBAYASHI

First Dept. of Surgery Medical College of Oita

肝硬変症の易感染性に着目し、食道静脈瘤44例、肝癌68例、胆石症25例について、好中球 superoxide 産生能 (SOP)、血漿 fibronectin (FN) を術前、術後にわたって測定し、その変動と術後感染発生との関連を検討した。肝硬変症を中心とする肝障害例においては、術前すでに SOP, FN が低く、術後 FN がさらに低下した状態において、SOP の上昇反応遅延あるいは低下が観察され、このことが肝障害例の術後感染準備状態につながるものと考えられた。しかし、いったん感染が発生すれば、FN は低迷するのに対して、SOP は充分に上昇反応をおこすことが示された。

索引用語：好中球 superoxide 産生能、血漿 fibronectin、食道静脈瘤、肝癌、感染防御能

I. 緒 言

肝硬変患者の外科治療の予後を左右するものとして、本症に特有な高度肝障害とともに、感染防御能の低下に基づく易感染性の問題が挙げられる。事実、肝硬変患者においては、術後感染を契機とする肝不全への移行がしばしば経験され、本症の手術適応決定や術後管理と関連して、臨床的に重大な問題といえることができる。感染は、病原細菌と宿主抵抗力との力関係の上に成り立つものであるが、肝硬変症では明らかに抵抗力の減弱した宿主側に感染発生の要因があり、この点に関しては“肝障害例の網内系機能低下”という観点から、種々の成績が報告されている¹⁻⁷⁾¹⁵⁾²³⁾。これに対し、好中球は感染防御機構の中で網内系以前に位置し、近年その殺菌機構について、superoxide をはじめとする活性酸素の関与する系が重視されつつある。しかも現在までのところ、易感染症を示す病態のひとつである肝硬変症に対して好中球 superoxide 産生能 (superoxide production; SOP) の面から検討した成績はほとんど報告されていない。今回著者らは、食道

静脈瘤手術症例、肝癌切除症例を中心に、肝障害を有する生体の感染防御能の一端を評価する目的で、好中球殺菌能を反映すると考えられる SOP の測定を試みた。さらに近年、非特異的オプソニン蛋白である fibronectin (FN) が、血漿オプソニン活性の推移とよく一致するといわれているので⁸⁾²¹⁾、FN を SOP と併せ測定することにより、肝障害例における感染防御能の低下とその手術による変動、術後感染発生との関連について検討した。

II. 対 象

1985年11月から1988年2月までの2年4か月間に大分医科大学第1外科で入院治療した137症例を、担癌の有無・肝障害の有無により以下の4群に分け検討した。
①食道静脈瘤44例：男性25例、女性19例、平均年齢56.1歳。食道静脈瘤の原因疾患は肝硬変症34例、特発性門脈圧亢進症10例であった。また手術例は27例で、術式の内訳は経腹的食道離断術11例、左胃静脈下大静脈吻合術10例、遠位脾腎静脈吻合術2例、Hassab氏手術4例であった。
②硬変併存肝細胞癌57例：男性42例、女性15例、平均年齢60.8歳。切除例は22例ですべて一葉未満の肝部分切除であり、術式の内訳は区域切除8例、亜区域切除9例、腫瘍核出5例であった。
③硬変非併

存肝細胞癌11例：男性7例，女性4例，平均年齢46.8歳。切除例は8例で，すべて一葉以上の広範肝切除であり，術式の内訳は拡大右葉切除2例，定型的右葉切除5例，定型的左葉切除1例であった。④胆のう結石症25例：男性10例，女性15例，平均年齢52.0歳。全例に対して胆のう摘出術を行った。また対照として，⑤健康成人16例を用いた。

III. 方 法

1. 好中球 SOP 測定法

SOP の測定は，術前には上記137例全例に行い，手術を施行した82例については経時的に術後1，3，7，14，28日目に測定した。ただし胆のう結石症例では術後14日目までとした。

1) 好中球浮遊液の作成

プラスチック製20ml用ディスポ注射器に少量のヘパリンを入れ，朝食前の患者末梢静脈から10mlを採血後，同注射器に3%Dextran 生食10mlを混和して室温で30分間静置し，赤血球を沈降させた。上層の leucocyte rich plasma を採取し，1,000rpm，10分間遠沈して上澄みを棄て，pellet に pH 7.4 の Hanks 液5ml を加え，よく pipetting した後，比重 1.077 の lymphoprep (第一化学薬品) 3ml のうえに静かに重層し，1,500 rpm，30分間遠沈した。リンパ球および単球分画を含む band と，その上層の Hanks 液，下層の lymphoprep を，駒込ピペットを用いて静かに取り除き，好中球分画を含む pellet を残した。この pellet に蒸留水3.5ml を勢いよく加えて Vortex で25秒間かくはんして溶血し，直ちに1.8%食塩水3.5ml を加えた。これを Hanks 液で2回洗浄した後に cell count を行い好中球数を 1.0×10^6 個/ml に調整して，測定まで氷冷下に保存した。

2) SOP の測定

中川原³³⁾⁵²⁾の方法に準じて行った。すなわち好中球を Phorbol myristate acetate (PMA; SIGMA) で刺激して superoxide を発生させ，これが酸化型チトクロム C (SIGMA) を還元型に変えていく経時変化を二波長分光光度計 (日立557) で測定した。二波長分光光度計の setting は λ_1 を 540nm， λ_2 を 550nm，full scale を 0.2，chart speed を 12mm/min とし，thermostated cuvette holder の温度は 37°C とした。3mm 光路幅の黒色石英 cell に，① pH 7.4 の Krebs Ringer Phosphate Buffer with Glucose (KRPBG) 400 μ l，② 1.0×10^6 個/ml の濃度で好中球を浮遊させた Hanks 液 100 μ l (この中には 1.0×10^5 個の好中球が含まれる)，③ 80 μ M の酸

化型チトクロム C 20 μ l を入れ 8 分間 incubate した後に，④ PMA 10 μ l を加えて反応を開始させた。PMA はあらかじめ 100 μ g/ml の濃度で dimethyl sulfoxide (DMSO; 和光純薬) に溶解し，その 0.1ml ずつをマイクロチューブに分注して -80°C で凍結保存しておき，使用時には生食 0.9ml を加えその 10 μ l を取り出して cell 内に混和した。したがって PMA の cell 内での最終濃度は約 190ng/ml となった。チトクロム C の molar extinction coefficient を $19.1 \times 10^{-3} \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ とし，1 分間に何モルのチトクロム C が，好中球 1.0×10^5 個の発生する superoxide によって還元されるかを計算した。したがって，好中球 SOP の単位は nmol/ 10^5 cells/min で表わされた。

2. 血漿 FN 測定法

FN の測定については食道静脈瘤 27 例 (肝硬変 23 例，手術例 14 例)，硬変併存肝細胞癌 31 例 (肝部分切除 20 例)，硬変非併存肝細胞癌 7 例 (広範肝切除 5 例) に対し，SOP と同様のスケジュールで測定，検討した。また対照として健康成人 10 例を用いた。

朝食前の患者末梢静脈から，EDTA 採血 2ml を行い，遠沈後血漿を採取し，-80°C に凍結保存して，2 週間以内に測定した。測定は FN 測定用キット (Boehringer Mannheim 山之内) を用い，免疫比濁法により行った。

3. 統計的手法

各測定値は Mean \pm SD で表わし，平均値の差の検定は t 検定で行った。危険率 5% 以下を有意とした。

IV. 結 果

A. 好中球 superoxide 産生能の検討

1. 健康成人および各群の術前 SOP 値

健康成人の SOP 値は $0.90 \pm 0.46 \text{nmol}/10^5 \text{cells}/\text{min}$ ($n=16$, Mean \pm SD)，胆のう結石症 0.87 ± 0.46 ($n=25$)，硬変非併存肝細胞癌 0.80 ± 0.30 ($n=11$)，硬変併存肝細胞癌 0.61 ± 0.35 ($n=57$)，食道静脈瘤 0.53 ± 0.25 ($n=44$) であり，肝障害を有する群において SOP の有意な低下が認められた。食道静脈瘤 44 例を原因疾患別に分けると，肝硬変症 34 例では 0.50 ± 0.23 ，特発性門脈圧亢進症 10 例では 0.64 ± 0.30 であり，有意差はないもの前者の方が低値をとった。一方，担癌者と非担癌者の間には SOP 値の有意な差は認められなかった (図 1)。

2. 術前 SOP 値と肝機能検査

対象 137 例中，胆石症 25 例を除く 112 例について，SOP 値と，ICG15 分停滯率 (ICG-R₁₅)，プロトロンビ

図1 健常成人および各群の術前SOP値 (Mean±SEM)

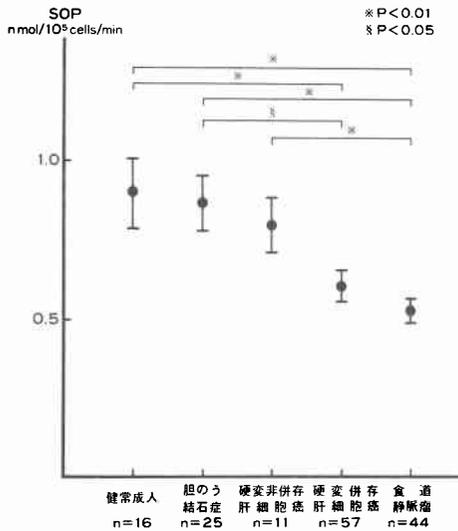


表1 術前SOP値・FN値と各種肝機能検査の相関係数rと両側確率P

	SOP (nmol/10 ⁹ cells/min)			FN (μg/ml)		
	n	r	P	n	r	P
ICG-R ₁₅ (%)	112	-0.275	<0.01	63	-0.538	<0.01
PT (%)	112	0.236	<0.05	63	0.475	<0.01
HPT (%)	60	0.060	>0.05	34	0.574	<0.01
LCAT (U/ml)	87	-0.058	>0.05	57	0.244	>0.05
γ-G (%)	52	-0.215	>0.05	32	-0.523	<0.01
WBC (/mm ³)	106	0.077	>0.05	60	0.118	>0.05
PLT (/mm ³)	106	0.184	>0.05	60	0.418	<0.01
C ₃ (mg/dl)	27	0.096	>0.05	26	0.634	<0.01
CH ₅₀ (U/ml)	63	-0.018	>0.05	58	0.249	>0.05

ン時間 (PT), ヘパプラスチンテスト (HPT), lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), ガンマグロブリン (γ-G), 白血球数 (WBC), 血小板数 (PLT), C₃, 血清補体価 (CH₅₀) などの検査値や, 肝障害度をあらわす Child 分類との関係を検討した (表1)。その結果 SOP 値と各種肝機能検査値との間の相関係数は小さかったが, ICG-R₁₅, PT, Child 分類については, さらに詳細な検討を行ない次の結果を得た。

1) SOP 値と ICG-R₁₅ との関係

術前 SOP 値と ICG-R₁₅ は, $r = -0.275$, $p = 0.0034$ で, 統計学的に相関ありとはいえないものの, ICG-R₁₅ が35%未満の70例と, 35%以上の42例の SOP 値を比較すると, $p = 0.0127$ で, 後者の方が有意に低値をとった (表2)。

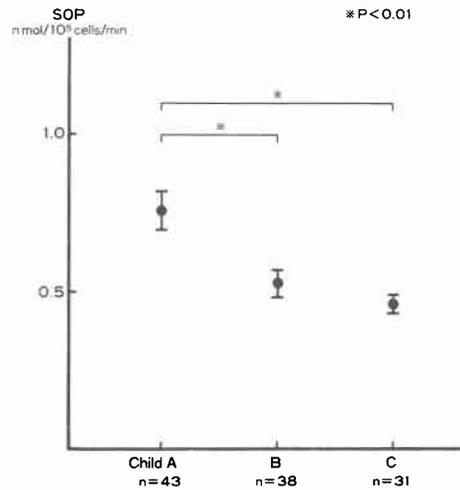
2) SOP 値と PT との関係

術前 SOP 値と PT は, $r = 0.236$, $p = 0.0122$ でこれ

表2 術前SOP値と ICG-R₁₅・PT

	SOP (nmol/10 ⁹ cells/min)	
ICG-R ₁₅ <35%	0.66 ± 0.34 (n=70)	$P = 0.0127$
≥35%	0.51 ± 0.26 (n=42)	
PT ≥70%	0.65 ± 0.35 (n=73)	$P = 0.0261$
<70%	0.51 ± 0.22 (n=39)	

図2 術前SOP値と Child 分類 (Mean±SEM)



また相関ありとはいえないものの, PT が70%以上の73例と, 70%未満の39例の SOP 値を比較すると, $p = 0.0261$ で, 後者の方が有意に低値をとった (表2)。

3) SOP 値と Child 分類との関係

Child A の術前 SOP 値は 0.76 ± 0.39 (n=43), Child B は 0.53 ± 0.22 (n=38), Child C は 0.47 ± 0.19 (n=31) であり, Child 分類の進行とともに SOP 値は低値をとった。Child B, C 間に有意の差はないものの, Child A, B 間, Child A, C 間には有意の差が認められた (図2)。

以上から, 肝硬変症を中心とする肝障害例の SOP 値は低く, しかも肝障害の増悪に伴って低値をとる傾向が認められた。

3. SOP 値の術後変動

1) 胆のう摘出術

胆のう結石症に対して胆のう摘出術を行った25例の SOP 値は, 術後1日目に 1.14 ± 0.64 と, 手術侵襲に対して反応性に頂値をとった。しかし術前値との比較では $p = 0.134$ で有意差はなかった。3日目はほぼ術前値に復帰した (図3)。

2) 食道静脈瘤手術

図3 SOP値の術後変動 (Mean±SEM)

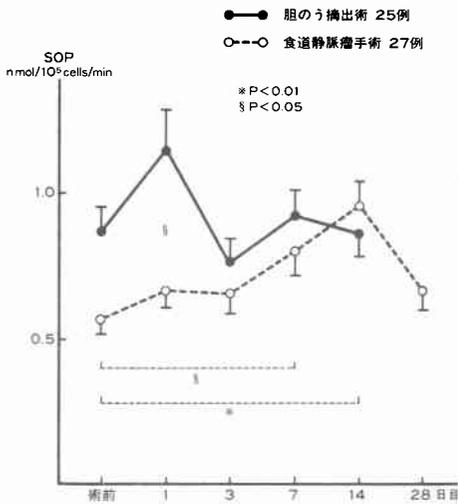
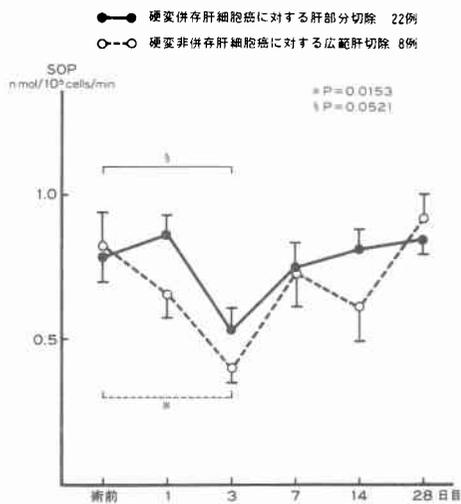


図4 肝切除とSOP値 (Mean±SEM)



食道静脈瘤手術27例における術後SOP値の上昇反応は、術直後でなく、7～14日目に認められ、28日目になってほぼ術前値に復帰した。術式のちがいによるSOP値術後変動パターンの差はなかった(図3)。

以上より、食道静脈瘤症例のSOPは手術侵襲に対する上昇反応が遅延する傾向にあることが示唆された。

3) 肝切除術

硬変併存肝細胞癌の肝部分切除22例のSOP値は、術後3日目に低下の傾向が認められたが、術前値に比べp=0.0521で有意差はなかった。これに対し硬変非合併肝細胞癌の広範肝切除8例では、術後3日目まで、

表3 術後感染発生症例

症例	年齢	性	疾患	Child分類	手術	感染源	転帰
1	48	女	肝硬変症による食道静脈瘤	C	Hassab氏手術	腹腔内膿瘍	軽快
2	53	男	※	B	左胃静脈下大静脈吻合術	尿路感染	※
3	70	男	※	B	※	不明(脾臓熱?)	※
4	38	男	※	A	※	※	※
5	46	男	※	A	経路的食道離断術	※	※
6	53	男	※	C	※	※	※
7	56	男	硬変併存肝細胞癌	B	右葉後区域切除術	敗血症	死亡

明らかなSOP値の低下があり、3日目のSOP値は術前値と比較してp=0.0153と有意に低下した(図4)。

以上、広範肝切除後早期のSOP値は明らかな低下を示し、肝切除という肝細胞機能の量的減少によってもSOP値は低下することが示唆された。

4) 術後感染とSOP値

a) 術後感染発生症例

術後感染の臨床的基準として、①発熱：術後1か月の間に3週間以上にわたり38.0以上の発熱をきたしたものを、②白血球数：術後1週、2週、4週目の白血球数がいずれも 1.0×10^4 個/mm³を上回るものを、③抗生剤の使用：術後1か月の間に2週間以上にわたり抗生剤の使用を要したものを、このうち2項目以上を満足するものを術後感染発生症例として取り上げた。その結果、食道静脈瘤手術中6例、硬変併存肝細胞癌の肝部分切除例中1例がこれに該当した。前者6例中、1例は腹腔内膿瘍、1例は尿路感染、4例は種々の臨床検査によっても感染源不明で、いわゆる脾臓熱と称されるものである。症例7の1例は、硬変併存肝細胞癌に対して右葉後区域切除を行なった後、敗血症から肝不全へ移行し死亡した症例である(表3)。これらの症例について、術後のSOP値の変動を比較検討した。

b) 食道静脈瘤術後感染とSOPの変動

食道静脈瘤手術27例を、経過順調の21例と術後感染発生例の6例に分けて、SOP値の術後変動を比較した。両者ともSOP値は次第に上昇し14日目になって頂値をとったが、感染発生群のSOP値は経過順調群に比べて高値で推移し、3、14、28日目には有意の高値をとった。さらに28日目のSOP値は、経過順調群ではほぼ術前値に復帰したのに対し、感染発生群では依然高値を保っていた(図5)。

c) 肝切除術後感染とSOP値の変動

硬変併存肝細胞癌の肝部分切除22例中1例に術後感染の発生を認めた。症例は56歳男性、Child Bの硬変併

図5 食道静脈瘤術後感染とSOP値の変動 (Mean±SEM)

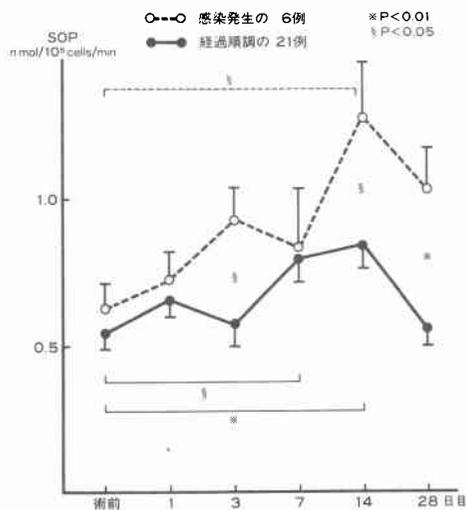
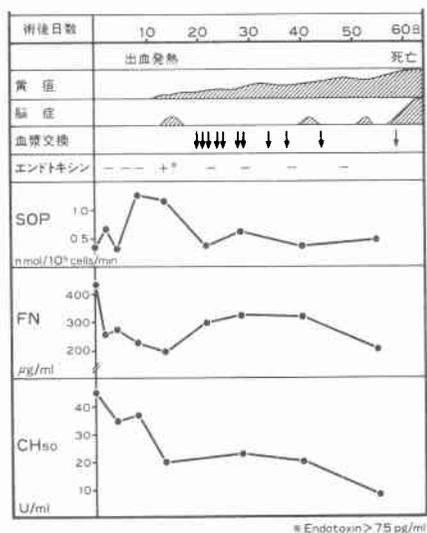


図6 56歳, 男性, 硬変併存肝細胞癌→右葉後区域切除



存肝細胞癌であり, 右葉後区域切除後2週目に敗血症から肝不全へ移行し, 11回の血漿交換を行ったが, 術後9週目に死亡した。SOP値は, 敗血症発生時に一過性の急上昇を示したが, その後感染の持続にもかかわらず死亡時まで低値で推移した(図6)。

以上より, 術後感染発生例のSOP値は感染の発生および遷延化とともに, 経過順調例よりも大きな上昇反応を示しこれが持続した。しかし, 感染を契機に肝不全から死亡へ至るような症例では, 感染発生時の

SOP高値は持続せず低値をとることが示された。

B. 血漿 fibronectin の検討

1. 健常成人および各群の術前 FN 値

健常成人のFNは, $326 \pm 76 \mu\text{g/ml}$ (n=10), 硬変非併存肝細胞癌 407 ± 95 (n=7), 硬変併存肝細胞癌 277 ± 98 (n=31), 食道静脈瘤 232 ± 74 (n=27) であり, 後2者においてFNの有意な低下を認めた(図7)。また表1のように, これらの症例の術前FNは各種肝機能

図7 健常成人および各群の術前FN値 (Mean±SEM)

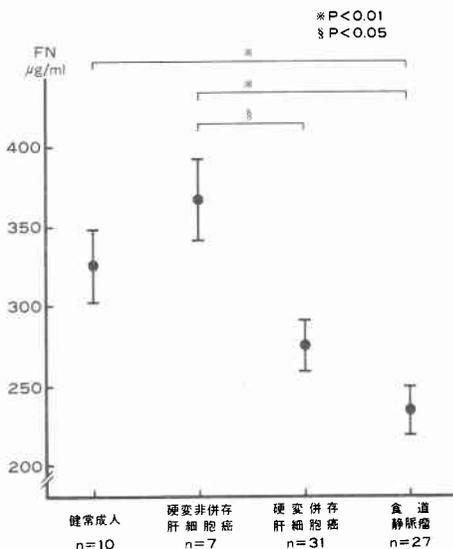
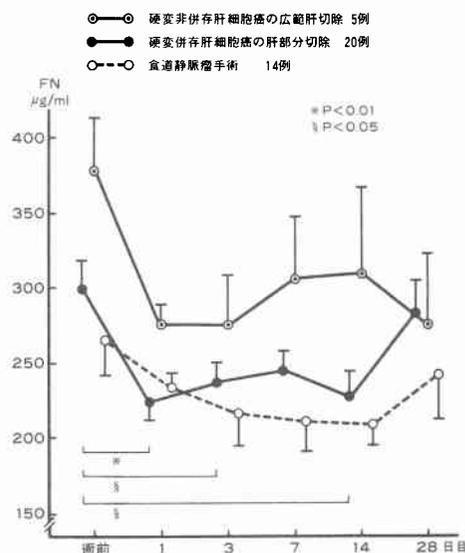


図8 FNの術後変動 (Mean±SEM)



検査値との間に高い相関を示し、肝障害の増悪に伴って低値をとることが示された。

2. FNの術後変動

硬変非併存肝細胞癌に対する広範囲肝切除5例、硬変併存肝細胞癌に対する肝部分切除20例、食道静脈瘤に対する手術14例について、FNの術後変動を検討した。前者のFNは術後に低下したが正常域を保持しており、重篤な合併症は経験されなかった。後2者のFNは術直後から14日目にかけて200~250 $\mu\text{g/ml}$ の低値をとり続け、28日目にはほぼ術前値に復帰した(図8)。

3. 術後感染とFN

食道静脈瘤に対する手術14例を、前述のように、経過順調の8例と、術後感染発生の6例に分けて、FN値の術後変動を比較検討した。前者では術後FN値の低下幅は小さく、28日目には術前値まで復帰したが、後者では3日目で降200 $\mu\text{g/ml}$ を下回る低値が持続し、28日目になっても術前値に復帰しなかった。28日目のFN値は、両群間に有意の差が認められた(図9)。

また図6のように、硬変併存肝細胞癌の肝部分切除後に術後感染をきたした1例のFN値は、敗血症発生と前後して著明に低下し、血漿交換により回復したものの、死亡時には再び低下した。

以上、肝硬変症を中心とする肝障害例の術前FN値は低く、術後はさらに低値で推移し、感染発生群では

著明なFN血症が持続することが示された。

V. 考 察

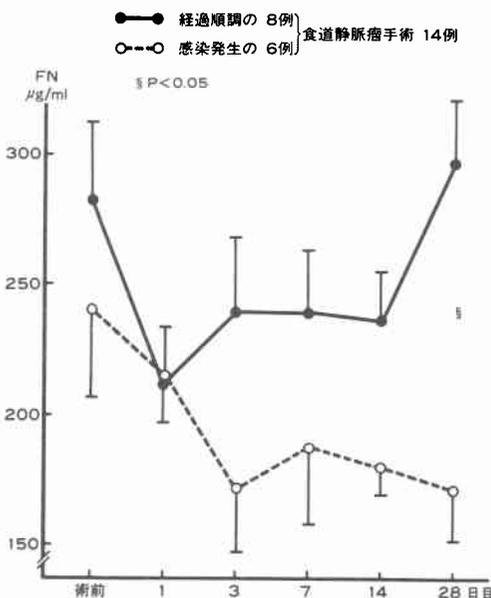
慢性肝疾患患者が感染症に罹患しやすいことは古くより経験的に知られており、特に肝臓外科領域では、食道静脈瘤術後および広範囲肝切除術後の感染症発症が問題となっている。Garrison¹⁶⁾は、肝硬変患者に対する腹部手術100例中30例が死亡しうち26例は多臓器不全を伴う敗血症がその原因であり、また生存者70例中術後合併症をきたした30例もその大半が感染であったと述べている。Norton¹⁷⁾は、73例の術後肝不全患者のうち27例に先行する敗血症を認めて、肝障害例における術後感染防止の重要性に触れている。

肝臓の網内系機能については臨床的に適当な評価項目が少ないが、lipid emulsionやコンドロイチン硫酸鉄を用いて、網内系全体としての貪食率が測定され、肝硬変症においてその低下が証明されている³⁷⁾。Kupffer細胞は肝の総細胞数の6%を占めるにすぎない¹⁹⁾が、網内系構成細胞としては重要で、個体の網内系の総貪食能の80~90%を占めるといわれており²⁰⁾肝の荒廃はそのまま網内系機能の低下につながるものと考えられる。また近年、非特異的オプソニン物質として注目されているFNの血中レベルが、血漿オプソニン活性の推移とほぼ一致し、網内系機能に影響を及ぼすこともSaba⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾らにより報告されている。

好中球は網内系には属さないものの、外来異物の貪食という点では網内系と同等の役割を担っており、末梢血中あるいは末梢組織中で強力な貪食・殺菌を行っている細胞群である。現在のところ、肝障害時の網内系機能に関する報告に比べ、好中球機能に関する報告は少ない。

Maggiore²⁴⁾は、慢性肝疾患の小児31例について好中球の遊走能を測定し、うち12例に低下を認め、顕性感染症を発生した4例ではいずれも好中球遊走能の低下があったと報告している。Rajkovic²⁵⁾はアルコール性肝疾患患者の好中球の遊走能・凝集能について検討し、28例中16例に遊走能の低下を認め、遊走能低下のある10例中9例に、 C_{5a} により引き起される好中球凝集能の低下をみたと報告している。またKelly²⁶⁾はアルコール性肝硬変患者12例に対して、好中球および単球のnylon fiber microcolumnへの付着能を検討し、その低下と、易感染性との関連について言及している。さらにRajkovic²⁷⁾は、アルコール性肝硬変患者40例に対して、好中球の黄色ブドウ球菌および大腸菌に対する貪食能と殺菌能を検討し、貪食能の低下を26例に、殺菌

図9 術後感染とFN (Mean \pm SEM)



能の低下を25例に認めた。またこれに付随する事実として①リボゾームなどの殺菌に必要な酵素を含む好中球細胞質内酵素顆粒の枯渇と脱顆粒の起こりにくさ、② O_2 放出能力の低下、③Hexose monopentose shunt (以下HMPSと略す)の活性低下、④還元型グルタチオンの減少と H_2O_2/O_2^- 比の上昇による好中球内酸化的ストレスの上昇、を挙げ、肝障害例における好中球内の生化学的变化を詳細に検討している。以上のように、肝障害時における好中球機能は、遊走能・付着能・食食能・殺菌能ともに低下しているという報告が行なわれている。

この過程の中で最も重要と考えられる殺菌機構は大別して、酸素に依存しない系と酸素に依存する系の2つの機構に分けられる²⁸⁾³⁰⁾。前者は、リゾチーム・ラクトフェリンなどを含む好中球細胞質内顆粒が、細菌をとりこんだ食胞に融合し、脱顆粒をおこして殺菌を行なう機構である。後者は一重項酸素、superoxide(O_2^-)、過酸化水素(H_2O_2)、ハイドロキシンラジカル($OH\cdot$)のような活性酸素の関与する系である。Allen²⁹⁾⁵²⁾は好中球の食作用時にHMPSから供給された電子が、好中球細胞膜上に存在する食細胞特異的NADPH oxydaseを介して酸素分子に与えられ O_2^- という強い還元力をもった分子が生ずることを明らかにした。 O_2^- は、さらに H_2O_2 、 $OH\cdot$ のような活性酸素誘導体へ変化し、実際に殺菌に際して働いているのはこれら H_2O_2 、 $OH\cdot$ 、あるいはそのハロゲン化分子であるといわれている³⁰⁾。したがって O_2^- は、これら一連の活性酸素分子種産生過程の先頭に位置しており、SOPの測定は好中球の殺菌能を評価する上で、大きな意義を有するものと考えられる。小児の慢性肉芽腫症は好中球細胞膜上のNADPH oxydaseを欠損しているため、活性酸素産生能が欠落して生ずる疾患であり³¹⁾³²⁾、患児が重症感染症を反復するという事実は、感染防御における好中球SOPの重要性を示唆するものと考えられる。

中川原³³⁾⁵²⁾は薬物により好中球膜を刺激することによって O_2^- を発生させ、これがチトクロムCをモル比1:1で酸化型から還元型へ変化させることを利用したSOP測定法を紹介した。それ以降、担癌患者の単球・好中球SOPの低下と感染による上昇³⁴⁾³⁵⁾、肝硬変患者の単球SOPの低下³⁶⁾、先天性胆道閉鎖症患児における好中球SOPの低下³⁷⁾、ラット肝Kupffer細胞SOPのOK-432投与による上昇³⁸⁾などが報告されてきた。しかし、肝障害を有する患者の好中球SOPを、術前術後にわたって検討した報告はまだない。本研究で

は、肝硬変患者あるいは肝切除を受けた患者を中心に、好中球殺菌能を評価する目的で、SOPを術前術後にわたって連続的に測定してその変動を検討し、術後感染発生との関連を追求した。

その結果、まず肝硬変患者の好中球SOPは低下しており、しかも肝機能リスクの悪化とある程度の相関を有することが示された。その原因として、肝硬変患者血清中の貪食細胞機能抑制因子の存在が当然考えられ、これを示唆する報告もみられるが、SOPに関しては、健常者由来好中球を肝硬変患者由来血清中でincubateしてもSOPは低下しなかったとの報告²⁷⁾⁴²⁾もあり、一定の見解はまだ得られていない。富樫⁴³⁾は肝硬変患者の末梢血中superoxide dismutase(SOD; O の消去酵素)の高値を指摘しており、このことがSOP低値の有力な原因になるとも考えられる。一方、肝硬変患者の循環血液中には細菌・エンドトキシン・collagenous debris・老廃細胞など、種々の貪食処理されるべき粒子が、健常者に比べてより多く存在することは容易に想像され、好中球は絶えずこれらの刺激を受けて“exhaustion”の状態にあるとの考え方もある²⁷⁾⁴⁴⁾。好中球はその旺盛な活性酸素放出能のため自らも傷害されていくこと⁴⁵⁾、遊走刺激物質とpreincubateした好中球は第2の刺激に対してもはや正常に反応しないこと⁴⁶⁾などからも、肝硬変患者血中に存在する好中球の消耗状態が想像される。Rajkovic²⁷⁾は非代償性アルコール性肝硬変患者における好中球機能の著しい消耗低下を指摘し、これにアルコール性肝炎を合併した症例では好中球機能が良好になることを示し、炎症により骨髄からの新しい好中球の供給が増加したためであろうと述べている。この考えにしたがうと、好中球SOPの高低は、網内系で処理されずに循環血中をめぐる種々の好中球膜刺激物質の多寡と、炎症により骨髄からどれだけの新しい好中球が動員されたか、という2点に大きく依存していると考えられる。

この仮説の上に乗ってSOPの術後変動を検討すると、胆石症手術直後のSOPの上昇は、網内系機能が正常な環境における骨髄からの好中球動員によるものであると思われるし、食道静脈瘤手術後のSOP上昇反応の遅延は、肝障害という、その機能を消耗低下させるような環境に好中球が動員された結果であると考えられる。さらに広範肝切除後には、網内系の最大器官である肝の量的減少により、網内系機能は一気に低下して血中異物が増し、好中球の動員にもかかわらずSOPは逆に低下したものと理解することができる。こ

これらの過程には、肝障害例における骨髄の好中球供給能力の問題⁴⁷⁾や、肝切除により肝組織から逸脱したSODの関与などの問題が複雑に絡み合っているものと考えられる。

次に術後感染とSOPの変動についてみると、食道静脈瘤手術27例中6例に術後感染を認めたが、その経過中SOPの持続的高値がみられ、死亡に至らなかった。一方、硬変併存肝細胞癌に対して右葉後区域切除を行った1例では、術後2週目の敗血症発生時にSOPの一過性急上昇をみたが、その後感染の持続にもかかわらずSOPは低値で推移し、術後9週目に肝不全で死亡した。術後に感染が発生した場合には、たとえ肝硬変患者であってもSOPが上昇することが通常の反応であると考えられるが、感染の持続、すなわち定常状態を上回る好中球の持続的供給があるにもかかわらず、SOPが逆に低下を示すのは、網内系機能の著しい低下による循環血中環境の劣化を意味し、critical stageへの移行を示すものと推察される。

FNは非特異的オプソニン蛋白として注目され、Saba, Lanserら⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾²¹⁾⁴⁸⁾らにより、手術・火傷・敗血症・DIC・肝障害などによるFNの低下と、新鮮凍結血漿やcryoprecipitate投与によるFNレベルの回復、臨床像の改善が報告されてきた。本研究でも、血漿オプソニン活性を反映する指標として、食道静脈瘤手術症例、肝切除症例に対して、術前術後にわたってFNを測定した。その結果、肝硬変患者の術前FNは低く、しかも肝機能リスクの悪化と高い相関関係を有することが示された。さらには術後早期に低値をとり、術後感染発生例ではFNの低値が持続することも示された。これらの成績は、従来の報告⁵¹⁾とほぼ一致するものである。

以上のように、術後早期のFNが低下した状態において、食道静脈瘤手術症例の好中球SOPは上昇反応を欠き、肝切除症例の好中球SOPは逆に低下することが本研究によって示され、このことが肝障害例の術後感染準備状態につながるものと考えられた。また、いったん感染が発生すれば、FN値は低迷するものの、好中球SOPは十分に上昇反応をおこすことも示された。肝障害例の感染防御能低下に基づく術後合併症への対応策として、OK-432³⁾、levamisole⁴⁹⁾、glucan⁵⁰⁾などのbiological response modifierを用いた網内系貪食細胞機能の賦活、ATP-MgCl₂⁶⁾⁵¹⁾を用いた肝Kupffer細胞内エネルギー代謝の改善、新鮮凍結血漿²⁾⁵¹⁾、cryoprecipitate⁸⁾¹⁰⁾⁴⁸⁾を用いた血漿オプソニン

蛋白の補充のような基礎的臨床的成績が報告されつつあるが、これらの処置が、好中球機能とりわけ好中球SOPにどのような影響を及ぼすのか、またそれが臨床的改善にどう結びつくのか、今後の興味ある問題と考えられる。

VI. 結 語

肝障害を有する生体の感染防御能の一端を評価する目的で、①好中球殺菌能を反映すると考えられるSOP、②血漿オプソニン活性を反映すると考えられるFNを、食道静脈瘤手術症例、肝切除症例を中心に、術前術後にわたって測定し、次の結果を得た。

1. 肝硬変患者の術前SOP、術前FNは低値をとり、しかも肝機能リスクの悪化に伴って低下した。
2. 術後のSOPは、胆石症の術直後に上昇反応がみられたのに対し、食道静脈瘤手術症例ではこの上昇反応が遅延し、一方、広範肝切除症例では術後早期に有意の低下を示した。
3. 術後のFNは、食道静脈瘤手術症例、肝切除症例ともに、術後早期に低下した。
4. 術後感染発生例ではその経過中、SOPの持続的高値と、FNの持続的低値が認められた。
5. 以上より、肝硬変症を中心とする肝障害例においては、術前すでにSOP、FNが低く、術後FNがさらに低下した状態においてSOP上昇反応の遅延あるいは低下が観察され、このことが肝障害例の術後感染準備状態につながるものと考えられた。しかし、いったん感染が発生すれば、FN値は低迷するのに対して、SOPは十分に上昇反応をおこすことが示された。

本論文の要旨は第29回日本消化器外科学会総会（昭和61年2月、名古屋）、第20回日本門脈圧亢進症研究会（昭和62年10月、仙台）において発表した。

文 献

- 1) 水本龍二, 横井 一: 外科的疾患における網内機能と術後合併症—特にKupffer細胞機能を中心として—。肝・胆・膵 10: 229—237, 1985
- 2) 神本行雄, 山口卓雄, 平岡武久ほか: 消化器手術後の細網内皮系貪食能および血中fibronectinの解析。日消外会誌 20: 2593—2598, 1987
- 3) 小林 進: 肝硬変症の細網内皮系機能低下に対する網内系賦活剤投与の基礎的臨床的検討。日外会誌 88: 715—725, 1987.
- 4) 柴垣昌史: 肝諸病態下における細網内皮系動態の解析—stage分類の試みとその意義—。日外会誌 86: 802—807, 1984
- 5) 中川国利, 小山研二, 浅沼義博ほか: 硬変肝切除時における網内系賦活の意義に関する実験的研究。

- 肝臓 26 ; 445—452, 1985
- 6) 林 春幸, 平沢博之, 小高通夫ほか: 広範囲肝切除後の細網内皮系貪食の抑制とその治療に関する実験的研究. 肝臓 24 : 1170—1174, 1983
 - 7) Rimola A, Soto R, Bory F, et al: Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and its prognosis. *Hepatology* 4 : 53—58, 1984
 - 8) Saba TM: 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 : 557—594, 1979
 - 9) Saba TM: Reticuloendothelial systemic host-defense after surgery and traumatic shock. *Circ Shock* 2 : 91—108, 1975
 - 10) Scovill WA, Saba TM, Blumenstock FA et al: Opsonic α_2 surface binding glycoprotein therapy during sepsis. *Ann Surg* 188 : 521—529, 1978
 - 11) Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT: Biological defense mechanisms. The production by leucocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J Clin Invest* 52 : 741—744, 1973
 - 12) Babior BM: Oxigene-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 298 : 659—668, 1978
 - 13) Lancer ME, Saba TM: Opsonic fibroectin deficiency and sepsis. cause or effect?. *Ann Surg* 195 : 340—345, 1982
 - 14) Peter SR, Saba TM: Effect of endotoxin on on fibronectin and kupffer cell activity. *Am Assoc Study Liver Dis* 5 : 32—37, 1985
 - 15) Larnborg G, Friman L, Berghem L: Reticuloendothelial function in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 16 : 481—489, 1981
 - 16) Garrison RN, Cryer HM, Howard DA et al: Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 199 : 648—655, 1984
 - 17) Norton L, Moore G, Eisemann B: Liver failure in thepostoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery* 78 : 6—13, 1975
 - 18) 中西 豊, 倉田邦男, 吉村嘉男ほか: 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて. (第1報) 物理化学的性質と薬理学的意義. 薬誌 86 : 46—50, 1966
 - 19) 宮崎耕治, 高木良三郎, 安蘇正和: 肝臓の単離細胞培養法. 組織培養 7 : 46—52, 1981
 - 20) Saba TM: Liver blood flow and intravascular colloid clearance alterations following partial hepatectomy. *J Reticuloendothelial Soc* 7 : 406—417, 1970
 - 21) Lancer ME, Saba TM, Scovill WA: Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury—Relationships to extent of burn and development of sepsis. *Ann Surg* 192 : 776—782, 1980
 - 22) Saba TM: Prevention of liver reticuloendothelial systemic host defense failure after surgery by intravenous opsonic glycoprotein therapy. *Ann Surg* 188 : 142—152, 1978
 - 23) Saba TM, DiLuzio NR: Reticuloendothelial blockade and recovery as a function of opsonic activity. *Am J Physiol* 216 : 197—205, 1969
 - 24) Maggiore G, DeGiacomo C, Marconi M: Defective neutrophil motility in children with chronic liver disease. *Am J Dis Child* 137 : 768—770, 1983
 - 25) Rajkovic IA, Yousif-Kadau AGM, Wyke RJ et al: Polymorphonuclear leucocyte locomotion and aggregation in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Immunol* 58 : 654—662, 1984
 - 26) Kelly MK, Brown JM, Thong YH: Neutrophil adhesion to monocyte adherence in diabetes mellitus, alcoholic cirrhosis, uremia and elderly patients. *Int Archs Allergy Immun* 78 : 132—138, 1985
 - 27) Rajkovic IA, Williams R: Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 6 : 252—262, 1986
 - 28) Klebanoff SJ: Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. *Semin Hematol* 12 : 117—142, 1975
 - 29) Allen RC, Stjernholm RL, Steele RH: Evidence for the generation of an electronic excitation state in human polymorphonuclear leucocytes and its participation in bactericidal activity. *Biochem Biophys Res Commun* 47 : 679—684, 1972
 - 30) 分山博志, 竹重公一朗: 好中粒の殺菌機構. 免疫と疾患 7 : 19—26, 1984
 - 31) Curnutte JTM, Whitten DM, Babior BM: Defective superoxide production by granulocytes from patients with chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 290 : 593—597, 1974
 - 32) Karnovsky ML: Chronic granulomatous disease—pieces of a cellular and molecular puzzle. *Fed Proc* 32 : 1527—1533, 1973
 - 33) Nakagawara A, Minakami S: Generation of superoxide anion by leucocytes treated with cytochalasin E. *Biochem Biophys Res Com-*

- mun 64 : 760-767, 1975
- 34) Nakagawara A, Ikeda K, Inokuchi K, et al : Deficient superoxide-generating activity and its activation of blood monocyte in cancer patients. *Cancer Letters* 22 : 157-162, 1984
 - 35) 中越 享 : 消化器担癌患者における好中球 superoxide 産生能に関する研究—とくに低栄養患者での検討—. *日外会誌* 87 : 375-386, 1986
 - 36) Nakagawara A, Inokuchi K, Ikeda K, et al : Decreased superoxide (O_2^-)-generating activity of blood monocytes from patients with hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 31 : 201-203, 1984
 - 37) 岩永正彦, 中川原章, 松尾 進ほか : 先天性胆道閉塞症患児好中球の酸素依存性殺菌能の評価に関する研究. *日小兒外会誌* 19 : 1153-1159, 1983
 - 38) Matuso S, Nakagawara A, Ikeda K : Enhanced release of reactive oxygen intermediates by immunologically activated rat Kupffer cells. *Clin Exp Immunol* 59 : 203-209, 1985
 - 39) Maderazo EG, Ward PA, Quintiliani R : Defective regulation of chemotaxis in cirrhosis. *J Lab Clin Med* 85 : 621-630, 1975
 - 40) DeFerdandez MA, Clark A, Triger DR : Neutrophil phagocytic and bactericidal function in primary biliary cirrhosis and other chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 67 : 655-661, 1987
 - 41) van Oud Alblas BA, Janssens AR, Leijh PCJ et al : Functions of granulocytes and monocytes in primary biliary and alcoholic cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 62 : 724-731, 1985
 - 42) 岩永正彦, 中川原章, 松尾 進ほか : 高ビリルビン血症による好中球機能の抑制—とくに胆道閉塞症患児好中球の Myeloperoxidase H_2O_2 -halide system について—. *臨免疫* 15 : 904-907, 1983
 - 43) 富樫 整, 新沢陽英, 若林博人およびウイルス性肝疾患における肝組織および血清中 SOD 活性の検討. *肝臓* 28 : 681-686, 1987
 - 44) Territo MC, Davidson WD, Tanaka KR : A circulating activator of granulocytes in liver disease. *Experientia* 30 : 302-303, 1974
 - 45) Hamers MN, Roos D : Oxidative stress in human neutrophilic granulocytes : Host-defense and self-defense. Edited by Seis H. *Oxidative stress*. Academic Press, London, 1985, p351-389
 - 46) Nelson RD, McCormack RT, Fiegel VD et al : Chemotactic deactivation of human neutrophils : Possible relationship to stimulation of oxidative metabolism. *Infect Immun* 23 : 282-286, 1979
 - 47) Cambiaghi G, Paina S : Defect of bone marrow granulocyte reserve in liver cirrhosis. *Acta Haemat* 60 : 291-295, 1978
 - 48) Lanser ME, Saba TM : Correction of serum opsonic defects after burn and sepsis by opsonic fibronectin administration. *Arch Surg* 118 : 338-342, 1983
 - 49) Galante D, Anderana A, Perna P : Decreased phagocytic and bactericidal activity of the hepatic reticuloendothelial system during chronic ethanol treatment and its restoration by levamisole. *J Reticuloendothelial Soc* 32 : 179-187, 1982
 - 50) Lahnborg G, Hedstrom KG, Nord CE : The effect of glucan—A host resistance activator—and ampicillin on experimental intrabdominal sepsis. *J Reticuloendothelial Soc* 32 : 347-353, 1982
 - 51) 平沢博之, 小林 進, 小高選夫ほか : 硬変肝に対する肝切除後のフィブリネクチンの動態と文策. *最新医* 39 : 2113-2116, 1984
 - 52) 中川原章 : マクロファージの活性酸素産生能. 日本細菌学会教育委員会編. *マクロファージの機能と機能測定法*. 菜根出版, 東京, 1985, p87-97