

消化器外科手術侵襲の非特異的生体防御機構に及ぼす影響

広島大学医学部第1外科

児玉 節 沖田 光昭 竹末 芳生 藤本三喜夫
瀬分 均 村上 義昭 今村 裕司 津村 裕昭
宮本 勝也 松浦雄一郎

広島大学医学部総合診療部

横 山 隆 檜 山 英 三

手術侵襲が非特異的生体防御能に及ぼす影響を検討するため、胆石、胃癌、大腸癌の93例を対象に顆粒球機能、急性相蛋白を手術侵襲を起点に経日的に測定した。どの疾患でも手術侵襲に対し、術後早期には顆粒球機能は亢進し、その後正常化、急性相蛋白は低下後、増加という変動を示した。しかし疾患群間で変動幅に有意を認めた。胆石では、顆粒球機能の亢進および急性相蛋白の低下は軽度で術後3-5日で術前値に復帰した。胃癌、大腸癌では顆粒球機能の亢進は術前値比2-3倍、急性相蛋白の低下も0.7-0.8と高度で、術前値への復帰も胆石に比べ時間を要した。手術侵襲が大きくなるほど、顆粒球機能は亢進するのに反し、顆粒球の障害性を抑制したり、オプソニン作用を有する急性相蛋白は低下した。それゆえ手術侵襲が大きくなるほど臓器障害が引き起されやすいことが示唆された。

Key words: surgical aggression, granulocyte function, acute phase proteins

はじめに

外科領域において手術は最も重要な治療手段であるが、生体にとっては1つの侵襲として認識される。近年こうした侵襲に対する生体の反応として、顆粒球機能の亢進、急性相蛋白の産生などが報告¹⁾²⁾されている。顆粒球や急性相蛋白は侵襲や感染時における非特異的生体防御機構の一員として重要な役割を担っている。しかし顆粒球機能が過度に亢進することにより活性酸素や各種プロテアーゼが放出され生体の不活化作用が十分に対応出来なければ組織障害の原因となることが報告³⁾されている。また急性相蛋白も免疫応答もしくは免疫のフィードバック機構としての役割が報告⁴⁾されるようになってきた。このように二面性を有するものが手術侵襲の大小や、手術を受ける側の病態の違いにより、どの程度まで変動するのかを知ることは術後感染や術後臓器不全に対処する上で必要となってくる。そこで本研究では、手術侵襲および疾患部位による生体反応の差異を検討するため対象疾患を胆石症、胃癌、大腸癌にしぼり、顆粒球機能、急性相蛋白を経日的に測定すると共に外科感染症における、これ

らパラメーターを測定し、感染に対する生体の反応と手術侵襲との差異を検討したので報告する。

対象および方法

1987年より当科で経験した胃癌 (n=37)、大腸癌 (n=24)、胆石 (n=32)、穿孔性腹膜炎 (n=24) 症例計117例を対象とした。対象の背景を **Table 1** に示す。手術時間、出血量から手術侵襲の大きさをみると大腸癌 \geq 胃癌 $>$ 胆石の順であった。これら症例から術前、術直後、術後1、3、5日に採血、以下の項目を測定した。白血球数 (WBC)、顆粒球ルミノール依存性化学発光量から算出した平均化学発光量 (mean CL activity 値)、最大化学発光量 (CL peak 値)、全血を用いた関係上顆粒球1個当りの発光量をみるために顆粒球数で除した平均 CL activity/G、Peak/G 値、および顆粒球エラストラーゼ値、そのインヒビターである。血清 α_1 -anti-trypsin (α_1 -AT)、 α_2 -macroglobulin (α_2 -MG)、さらに血中オプソニンとして C₃ 値、Fibronectin 値および C 反応性蛋白 (CRP)

測定方法

平均 CL activity 値、CL peak 値全身血をヘパリン加注射器にて1ml 採血し、反応系はハンクス液1.2ml に全0.2ml を加え、ルミノール0.5ml、非オプソニン化サイモザン0.1ml を添加しルミホトメーター (ラボサ

Table 1 Demographic characteristics and type of surgery

Disease	age	No of case	operation (n)	Duration of the operation (min)	Volume of the bleeding (ml)
Cancer of the Stomach	63.6±11.0	37	subtotal gastrectomy 26	188 ± 40	649 ± 345
			total gastrectomy 11		
Cancer of the colon	63.5±14.3	24	colectomy 11	196.3 ± 65.2	977 ± 669
			low anterior resection 6		
			Miles' operation 7		
Gall stone	53.0±12.8	32	cholecystectomy 23	104 ± 43	116±88
			cholecystectomy with choledocotomy 9		

Values are expressed as mean±S.D.
*p<0.05, **p<0.01

イエンス社, TD-400)にて測定した。

顆粒球エラストラーゼはenzymed linked immunosorbent assay(PMN Elastase, メルク社), フィブネクチンはフィブネクチン測定用キット(ペーリンガー・マンハイム山之内株式会社)にて測定した。

推計学的処理はt検定にて行った。有意差は以下のごとく表示した。p<0.05……*, p<0.01……**

結果

1. 各病態における差異(手術前値)

① 白血球数

胃癌6575±1951, 大腸癌6533±2389, 胆石6709±2400/mm³とこれら疾患群間では有意差は認めなかったが, 穿孔性腹膜炎では12072±4552/mm³と有意に増加していた。

② 平均CL activity値

胃癌3.95±3.16, 大腸癌4.25±3.34, 胆石3.6±2.33 C/mm³/mとこれら疾患群間では有意差を認めなかったが, 穿孔性腹膜炎では8.75±7.56C/mm³/mと有意に上昇していた。

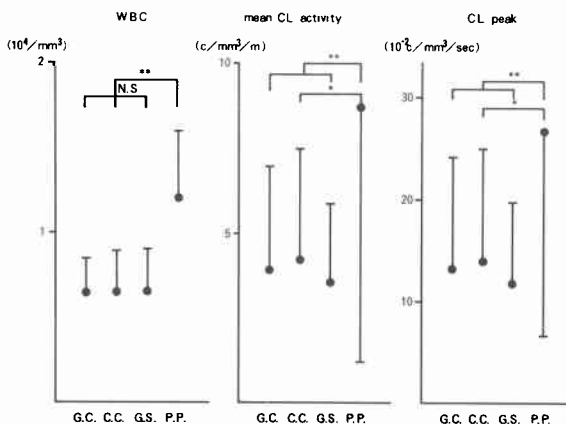
③ CL peak値

胃癌13.0±11.8, 大腸癌13.8±11.3, 胆石11.3±8.1 *10⁻²C/mm³/secとこれら疾患群間では有意差を認められなかったが, 穿孔性腹膜炎では26.8±21.3*10⁻²C/mm³/secと有意に上昇していた (Fig. 1)。

④ 平均CL activity/G値

胃癌9.5±5.7, 大腸癌8.6±5.4, 胆石7.9±4.6, 穿孔性腹膜炎9.6±13.3*10⁻⁴C/m/Gと各疾患群間で有意差を認めなかった。

Fig. 1 CL response of the patients with cancer of the stomach (G.C.), cancer of the colon and rectum (C.C.), gall stone (G.S.) or perforated peritonitis (P.P.) at preoperation. Values are expressed as mean±SD. *p<0.05, **p<0.01.



⑤ CL peak/G値

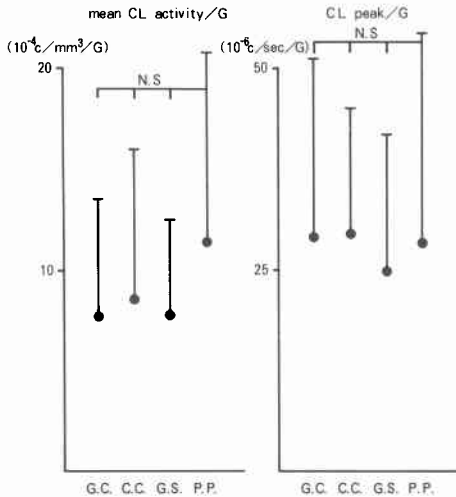
胃癌28.5±27.0±, 大腸癌30.0±15.2, 胆石25.0±17, 穿孔性腹膜炎29.0±36.0*10⁻⁶C/sec/Gと各疾患群間で有意差を認めなかった (Fig. 2)。

⑥ 顆粒球エラストラーゼ値

胃癌222±139, 大腸癌219±126, 胆石240±162mcg/lとこれら疾患群間では有意差を認めなかったが, 穿孔性腹膜炎では410±273mcg/mlと有意に上昇していた。

⑦ α₁-AT値

Fig. 2 CL/granulocyte response of the patients with cancer of the stomach (G.C.), cancer of the colon and rectum (C.C.), gall stone (G.C.) or perforated peritonitis (P.P) at preoperation. Values are expressed as mean±SD. *p<0.05, **p<0.01.



胃癌240±104, 大腸癌253±82, 胆石209±45, 穿孔性腹膜炎324±96mg/dlで, 穿孔性腹膜炎と, 他の3疾患群間に有意差を認めただけ, 大腸癌と胆石間にも有意差を認めた。

⑧ α₂-MG 値

胃癌161±51.8, 大腸癌178±52, 胆石192±77, 穿孔性腹膜炎162±74mg/dlで穿孔性腹膜炎と, 他の3疾患群間に有意差を認めただけ, 胃癌と胆石間にも有意差を認めた (Fig. 3).

⑨ フィブロネクチン値

胃癌252±95, 大腸癌258±106, 胆石293±136, 穿孔性腹膜炎162±74mcg/mlで, 穿孔性腹膜炎と, 他の3疾患群間に有意差を認めた。

⑩ C₃c

胃癌62.8±15.2, 大腸癌68.2±14.9, 胆石67.2±14.1, 穿孔性腹膜炎70.7±19.5mg/mlで各群間間に有意差を認めなかった。

⑪ CRP 値

胃癌0.7±1.8, 大腸癌1.6±3.3, 胆石0.7±1.5, 穿孔性腹膜炎13.9±11.0mg/dlで, 穿孔性腹膜炎と, 他の3疾患群間に有意差を認めた (Fig. 4).

2. 手術侵襲による変動

変動幅をみるために術前値を1.0とした。

有意差の検定は術前値を基準値として行った。

Fig. 3 Values of plasma PNME and proteinase inhibitors of the patients with cancer of the stomach (G.C.), cancer of the colon and rectum (C.C.), gall stone (G.S.) or perforated peritonitis (P.P) at preoperation. Values are expressed as mean±SD, *p<0.05, **p<0.01.

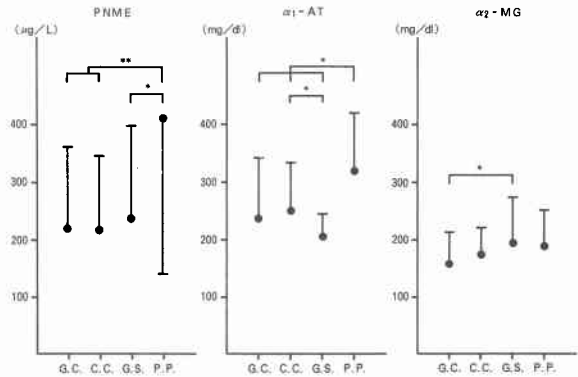
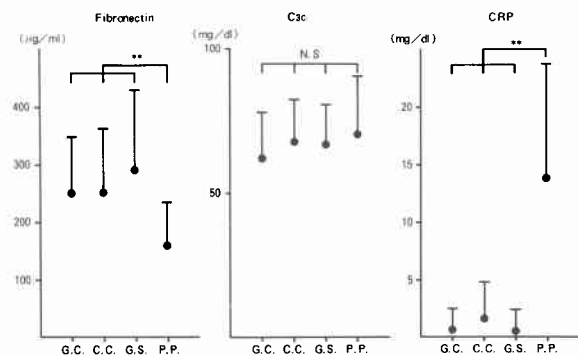


Fig. 4 Values of plasma non-specific opsonic proteins of the patients with cancer of the stomach (G.C.), cancer of the colon and rectum (C.C.), gall stone (G.C.) or perforated peritonitis (P.P) at preoperation. Values are expressed as mean±SD, **p<0.01.



① 白血球数

胃癌では術前直後より有意に増加し, 術後1日目にピーク値1.79となり, その後減少するも5日目でも1.41と有意に増加していた。大腸癌では3日目ピーク値1.63を示し, その後減少し3日目も有意の増加を認めるが, 5日目にはほぼ前値にもどった。胆石は大腸癌と同様の変動を示した。各疾患群間で同時期での変動に有意差を認めなかった。

② 平均CL activity 値

胃癌では術直後より有意に上昇し, 術後3日目に

ピーク値3.0を示し、5日目でも2.0と有意に高かった。大腸癌では術直後にピーク値2.4を示し、その後低下するものの5日目でも1.7と有意に上昇していた。胆石では術直後より有意に上昇し、1日目ピーク値2.2を示すが、以後低下し5日目には前値にもどった。各疾患群で同時期での変動をみると、術直後と5日目に胆石と

他の2疾患との間に有意差を認めた。

③ CL peak 値

胃癌では術直後より有意に上昇し、術後3日目にピーク値3.0を示し、5日目でも2.2と有意に高かった。大腸癌では術直後だけ2.5と有意に上昇していた。胆石では術直後、1日目に有意に増加していた。各疾患群で同時期での変動をみると1日目に胃癌と胆石、3日目に胃癌と大腸癌、5日目に胃癌と胆石間に有意差を認めた (Fig. 5)。

④ 平均CL activity/G 値

胃癌では術直後に1.53と有意に上昇するも、以後5日目までは1.3前後と高値を示すが有意差は認めなかった。大腸癌では2峰性を示し術直後1.6、5日目1.3と有意の上昇を認めた。胆石では1日目1.42と上昇するも有意差は認めなかった。各疾患群で同時期での変動をみると5日目に大腸癌と胆石間に有意差を認めた以外有意差は認めなかった。

⑤ CL peak/G 値

胃癌では術直後1.58と有意に上昇するも、以後5日目までは1.4と高値を示すが有意差は認めなかった。大腸癌では2峰性を示し上昇するも有意差はなかった。胆石では1日目に1.56と上昇するも有意差は認めなかった。各疾患群で同時期での変動をみると3日目に胃癌と大腸癌間に有意差を認めた (Fig. 6)。

⑥ 顆粒球エラスターゼ値

胃癌では術直後より上昇し、1日目1.92とピーク値

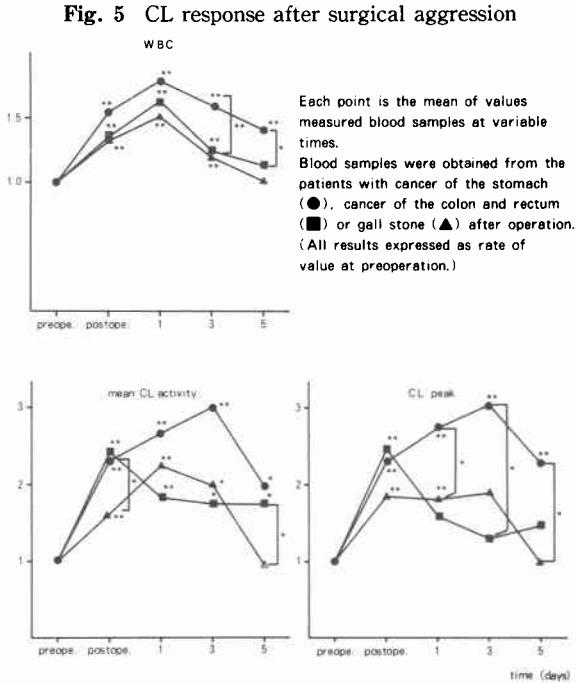


Fig. 6 CL/granulocyte response after surgical aggression
 Each point is the mean of values measured blood samples at variable time. Blood samples were obtained from the patients with cancer of the stomach (●), cancer of the colon and rectum (■) or gall stone (▲) after operation. (All results expressed as rate of value at preoperation.)

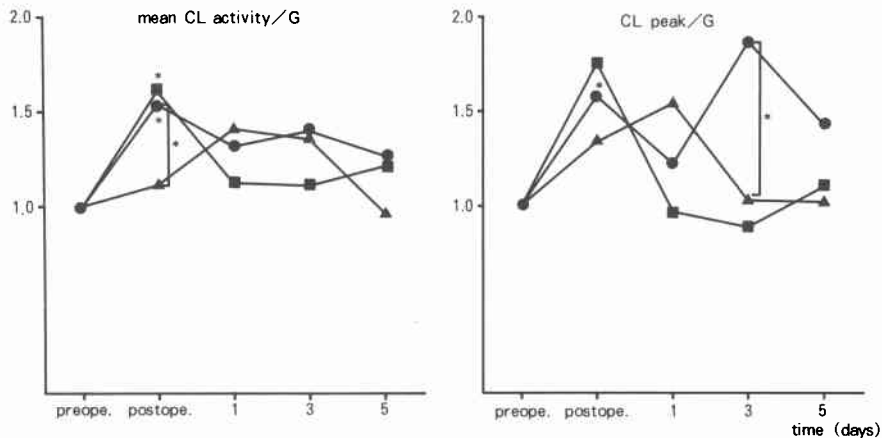
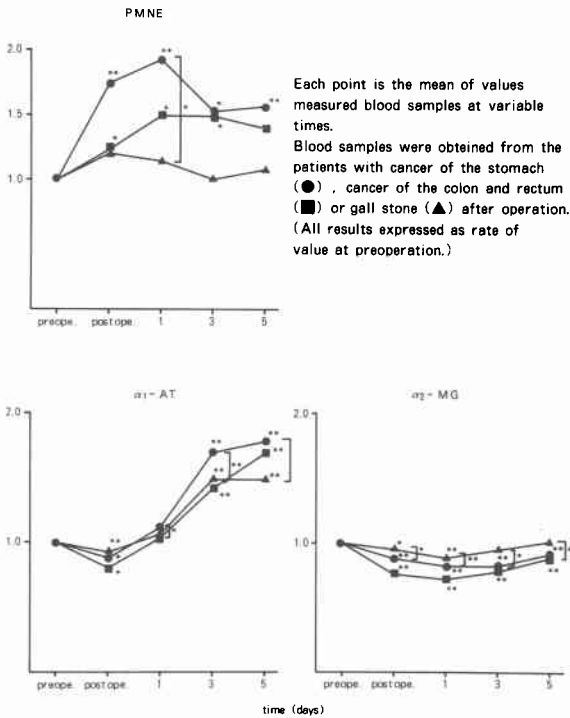


Fig. 7 Values of PMNE and proteinase inhibitors after surgical aggression



を示し、以後漸減するも5日目まで有意に高値を示した。大腸癌でもほぼ同様の変動を示すも、有意差がでたのは3日目までであった。胆石では軽度上昇するも有意差は認めなかった。各疾患群で同時期での変動をみると1日目に胃癌と胆石間に有意差を認めた。

⑦ α₁-AT 値

胃癌では術直後有意に低下するが、1日目には前値に復し3、5日目には有意に上昇した。大腸癌、胆石も同様な変動を示した。各疾患群で同時期での変動をみると1、3、5日目に胆石と他の2疾患に有意差を認めた。

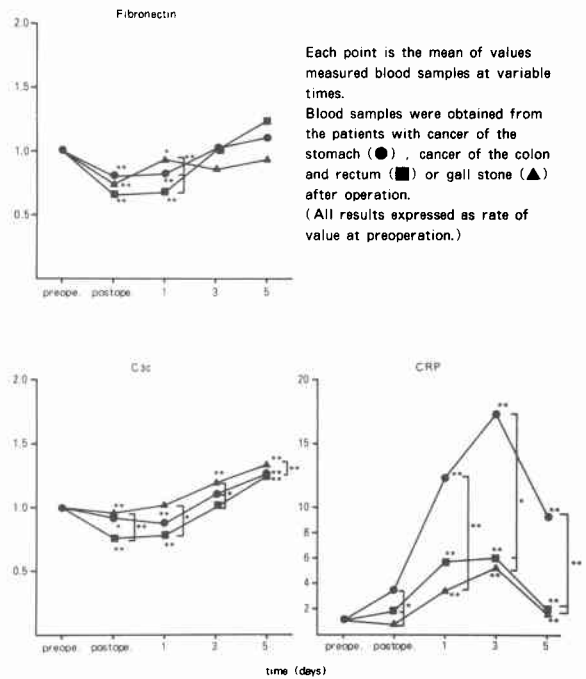
⑧ α₂-MG 値

胃癌、大腸癌で1日目をピークとする5日目までの有意の低下を認めた。胆石では1日目まで有意の低下を示すが、3日目では前値に復帰した。各疾患群で同時期での変動をみると、術直後、1、3、5日目まで胆石と他の2疾患に有意差を認めた (Fig. 7)。

⑨ フィブロンекチン値

胃癌、大腸癌、胆石とも1日目まで有意に低下し、3日目に前値に復帰した。各疾患群で同時期での変動をみると胃癌、大腸癌と胆石間に有意差を認めた。

Fig. 8 Values of non-specific opsonic proteins after surgical aggression



⑩ C₃c 値

胃癌では1日目0.86と有意の低下を示し、以後上昇し、5日目には1.25と有意の高値を示した。大腸癌では胃癌とほぼ同様の変動を示した。胆石では術直後のみ有意に低下、その後上昇し、3、5日目には有意の高値を呈した。各疾患群で同時期での変動をみると胆石が大腸癌に対し術直後、1日目に有意の低下を、3、5日目では他の2疾患に対し有意の上昇を示した。

⑪ CRP 値

胃癌では1日目から有意の上昇を示し、3日目にピーク値17.3となり以後低下するも5日目でも9.3であった。大腸癌では胃癌とほぼ同様の変動を示すピーク値は6.0で、5日目も1.9であった。胆石もほぼ同様の変動でピーク値7.8で、5日目も2.5であった。各疾患群で同時期での数値をみると術直後、1、3、5日目で胆石と他と2疾患とに有意差を認めた。5日目には胃癌と大腸癌とに有意差を認めた (Fig. 8)。

考 察

1) 病態による術前の宿主側因子の差異

顆粒球機能としてCL activity, CL peak 値を活性化酸素生成の指標として、顆粒球エラスターゼ (polymorphonuclear leukocyte elastase PMNE) を

脱顆粒系の指標として検討した。ルミノール依存性化学発光法によるケミルミネッセンスは顆粒球が異物を貪食、殺菌する過程で放出する活性酸素を化学発光によって測定しようとする方法である。ルミノールを発光増幅剤としてもちいるとミエロペロオキシダーゼ系から産生される活性酸素を反映し、この方法による発光量は実際の細菌と好中球を反応させたときの殺菌率とよく相関する⁹⁾。諏訪らは化学発光の測定から単位顆粒球あたりの CL activity, CL peak 値を求め、これら値が炎症の強弱に良く相関したと報告⁶⁾している。この値の高低は顆粒球に対する“priming 効果”として理解される⁷⁾。priming 効果とは補体 C₃a, 腫瘍壊死物質 (TNF)⁸⁾などに顆粒球が刺激され、オプソニン化ザイモザン刺激時の O₂⁻生成が増強される現象をいう。本法で用いた全血法で平均 CL activity, CL peak 値を測定した場合、この値が高値を呈するのは顆粒球数の増加または priming 効果を受けた顆粒球の増加が単独または両者が共に認められ場合である。

PMNE は白血球とくに好中球から放出されるライソゾームプロテアーゼで、セリンプロテアーゼのひとつである。この放出機構にはいろいろな機序が知られているが、生体内ではエンドトキシン、補体 C₃a, 抗原抗体複合体などに刺激されたり、異物を貪食したとき細胞外に放出される。生体での役割は好中球が細菌や異物を取り込んで貪食したときに、これらを消化、処理することにある。その他試験管内の実験では可溶性エラスチン、フィブロンectin⁹⁾、コラーゲン III, IV¹⁰⁾などの組織間の結合組織成分や血漿蛋白、凝固因子¹¹⁾などを分解する。これら作用が組織障害作用として臓器不全と関連して報告されている。しかし一般的には PMNE は血中でプロテアーゼインヒビターと結合し不活性化され組織障害をきたさない機構となっている。本法での測定は細胞外に放出後不活性化された PMNE を測定したものである。

顆粒球機能 (CL, PMNE 値) は胃癌、大腸癌、胆石の各疾患群で術前値有意差は認めなかった。

急性炎症あるいは急性の組織破壊に引き続き、数日以内に著明な増加を示す血清蛋白群は、一括して急性相蛋白とよばれる。代表的蛋白としては C 反応性蛋白、血清アミロイド A 成分、 α_1 -AT、 α_2 -MG、フィブリノーゲン、補体成分、 α_1 -酸性糖蛋白、フィブロンectin などがある。これら蛋白は炎症早期に病巣に浸出する細胞 (白血球、マクロファージなど) が産生するインターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6

(IL-6) の刺激によって肝細胞が主に合成し血中へ分泌される¹²⁾。

α_1 -AT の生体での役割は組織炎症のさいに放出されるエラスターゼやトリプシン、キモトリプシン、プラスミン、コラゲナーゼなどのプロテアーゼのインヒビターとして作用し、周辺組織の破壊、消化分解を防止している。PMNE 阻害の 90% を α_1 -AT が占めている。その他の作用としてヒト末梢血リンパの PHA への幼若化反応の抑制や、抗体依存性細胞障害の抑制、自然細胞毒性 (natural cytotoxicity) の抑制が報告¹³⁾され、活性化された免疫系を抑制し、炎症を終えんさせるというネガティブ・フィードバック機構の役割も示唆されている。 α_2 -MG もトリプシン、キモトリプシン、エラスターゼなどのプロテアーゼと結合して酵素作用を阻害したり、顆粒球から遊離するコラゲナーゼやエラスターゼも中和する。蛋白分解酵素と結合すると、その複合体は約 1 時間で消失する¹⁴⁾。術前値 α_1 -AT は大腸癌と胆石間に、 α_2 -MG は胆石と胃癌に有意差を認めた。この有意差は年齢、性差による影響が否定できなかった。

オプソニン系 (C₃c, フィブロンectin, CRP) 細菌などの病原体が体内に侵入すると補体 C₃ は交代性経路 (alternative pathway) を介して活性化され、病原体に結合する。この結合したものは C₃b レセプターを有する細胞、たとえばマクロファージや好中球に吸着され貪食されやすくなる。C₃ は補体 C₃ が C₃ 転換酵素により C₃b となり、これが活性化物質に結合しない時、C₃b 不活化酵素により不活化 C₃b となりプラスミンにより分解され生じる。フィブロンectin は細胞の接着に関与する糖蛋白で、組織修復に重要な役割を担っている。また血液、リンパ液、組織間液中に存在し、網内系の貪食能すなわちフィブリン塊、細菌、免疫複合体などの異物除去にさいして非特異的オプソニン蛋白として作用する。CRP は炎症の場で壊死に陥った細胞の磷脂質と結合し、補体の古典的経路を活性化することにより貪食細胞の粘着、貪食能を高める。これらオプソニン系の急性相蛋白は各疾患群間で術前値に有意差は認めなかった。

2) 穿孔性腹膜炎時の反応

穿孔性腹膜炎症例で生体の感染に対する対応をみると、顆粒球の平均 CL activity 値、CL peak 値は非感染群に比し有意に上昇していた。しかし平均 CL activity/G 値、CL peak/G 値の上昇は認めなかった。それゆえ平均 CL activity 値、CL peak 値の上昇は主とし

て白血球数の増加によるものと考えられる。顆粒球エラスターゼの上昇に対しては α_1 -AT、 α_2 -MGといった蛋白分解抑制酵素 (proteinase inhibitor) の上昇により対処していた。フィブロンクチンは非感染群に比べ有意に低下していた。この原因として代謝回転の変化、消費の亢進などが考えられるが、生物学的活性を考慮すれば消費の亢進が最大の原因であろう。 C_3c は非感染群に比し有意差を認めなかったが、補体 C_3 の産生があり、活性型として消費されたのであろう。CRPは平均10mg/dlと有意に高く炎症に応じて変化していると思われた。この変動は感染の時相や重症度によりことなると考えられるが、少なくとも通常遭遇する穿孔性腹膜炎における、同一時相での全体的な顆粒球の殺菌能の亢進と、その組織障害性を防止するproteinase inhibitor、オプソニンの増加は細菌感染に対して理にかなった対応をしていると考えられる。

3) 手術侵襲に対する生体の反応

平均CL activity, CL peak値は胆石のような手術侵襲の小さいものでも顆粒球の動員により上昇するが、そのピークは低く、上昇期間も短かった。胃癌、大腸癌など手術侵襲が大きくなると平均CL activity, CL peak値はピークも高くなり、上昇期間も長くなった。この上昇の原因は大腸癌では顆粒球の動員が、胃癌では平均CL activity/G, CL peak/G値の上昇を考慮すると動員のみならず、priming効果を受けた顆粒球の増加も関与していると考えられた。機能亢進した好中球は肺の毛細血管などにトラップされ、組織障害を起こし易いとされている。いずれにしても手術侵襲により、術後早期より平均CL activity値は上昇し活性酸素を放出する能力の上昇を認めた。この変動は手術侵襲が大きい程強く、また術後長期に及んだ。

PMNE値の上昇をみると胃癌、大腸癌、胆石の順でピーク値は高く、かつ胃癌、大腸癌では術後5日目まで術前値に比し有意の上昇を認めた。手術侵襲の大小により、PMNEのピーク値の高低と上昇期間に差が認められた。このことは手術侵襲によって、術後早期より活性酸素系のみならず、顆粒球の脱顆粒系も刺激され、かつ侵襲が大きくなるほどPMNE放出の刺激は強く、また持続することを意味している。それゆえ活性酸素、エラスターゼの生物学的活性を考慮すると手術侵襲が大きくなるほど組織障害が出現しやすいことが示唆された。

α_1 -ATの変動(術前値を基準として)をみると、各疾患で、術直後の低下、1日目に術前値に復帰し、以

後5日目まで上昇した。この上昇は手術侵襲の大きさに依存していた。

手術侵襲に対して α_2 -MGは1日目をピークに5日目まで前値より低下した。 α_1 -ATと α_2 -MGはやや異なる動きを示したが、これら動きから手術侵襲により α_1 -AT、 α_2 -MGの消費がおこり、その後手術侵襲の大きさにほぼ比例して産生が亢進するものと考えられた。手術侵襲の大小による、この産生量の違いは、試験管内における肝細胞の急性相蛋白の産生量がサイトカイン濃度に依存性¹⁵⁾であることを考慮すれば、手術侵襲の大きさによりサイトカイン産生刺激量が異なることによると考えられる。またproteinase inhibitor上昇の遅延は手術侵襲による消費の亢進と、マクロファージでIL-6のmRNA産生、ついでIL-6産生、肝細胞での急性相蛋白のmRNAの産生、急性相蛋白としての α_1 -AT、 α_2 -MGの産生という過程に時間を要するために生ずると考えられる。このため手術侵襲時に顆粒球機能の機能亢進時期とproteinase inhibitorの上昇時期にずれがあり、試験管内で示される細胞障害性がより発揮される可能性がある。またproteinase inhibitorが免疫抑制作用を有するという報告は、癌が残存した場合、手術侵襲により癌発育に促進に働く可能性があり注意する必要がある。 C_3c は胃癌、大腸癌で1日目まで有意に低下し、5日目に術前値より有意に上昇した。フィブロンクチンは各手術侵襲で1日目まで有意に低下し、以後術前値に復帰した。CRPは術後1日目から胃癌、大腸癌、胆石の順で上昇し3日目ピークに達し以後低下した。これら物質の血清濃度の増減は産生と消費の差として表現されるが、非特異的オプソニンも手術侵襲により術後1日目までは低下し、3ないし5日後には術前値に復するか、術前値より高値を示した。手術侵襲別にみると変動幅、変動期間とも手術侵襲に応じていた。右田は手術侵襲による急性相蛋白の同様な動きを報告²⁾し、この変動を手術侵襲を修復するための生体側の合目的反応としている。われわれもこうした反応を合目的なものと考えている。しかしこの反応はあくまでも手術侵襲に対する反応であり、この反応の仕方は、前述した穿孔性腹膜炎とやや異なっていた。つまり術後早期には、手術侵襲による生体の非特異的生体防御機構は一方では消費の亢進、他方では産生刺激の亢進がありながら、産生への時相的ずれがあるため、手術による攪乱が生じていると考えられる。この違いは感染では炎症による侵襲が徐々に拡大するのに反し、手術侵襲が無防備の生体に急に

加えられる侵襲であることによると考えられる。

4) 手術による非特異的生体防御機構攪乱により生じる不利な点

第1点としては手術侵襲が大きいほど反応が大きいこと、これは肝細胞においてアルブミンなどの造성을犠牲にしてつくられ、術後感染を併発するとさらにこれに負担が加わる。また血清濃度が高くなると免疫応答にネガティブフィードバックがかかること、さらにもう1点は急性相蛋白が出てくるまで時間的ずれがあり、手術侵襲により好中球機能が亢進する術後1日目前後に proteinase inhibitor, オプソニンの低下が認められることである。

手術による粘膜や腹膜の正常構造の破壊や細菌の汚染は術後感染の成立を容易にするのみならず、手術侵襲に対する反応はサイトカインを介するため時間を要し、術後早期には proteinase inhibitor の低下、オプソニンの低下といった基盤があり、術後感染の成立を容易にすることになる。また感染に対し顆粒球の孤軍奮闘という形態をとることになり、組織障害が出現しやすくなる。しかも手術侵襲が大きくなればなるほど priming 効果を受けた顆粒球が対処することになり、顆粒球からの活性酸素やエラスターゼの放出も大きくなり、臓器障害が起こりやすいといえる。臨床的にもこれら因子は灌流後組織障害 (post reperfusion injury)¹⁶⁾や呼吸不全 (ARDS)¹⁷⁾の成立機転の1つと考えられている。このため術後感染は前述した術前感染とはことなり、感染が重篤化しやすい状態、いわゆる免疫不全状態 (immuno compromised state) における感染と考え対処する必要がある。

最後に大手術後に感染が併発し、生体がこれに対処できなくなり臓器不全に陥る例が多いことを考えれば、手術侵襲は大きな意味を有している。それゆえ手術手技の開発や薬剤投与により手術侵襲を可能な限り軽減させ、安全に手術を施行していく努力を続けていく必要があることを強調したい。

文 献

- 1) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生ほか: 感染と生体防御. 消外 11: 1953-1962, 1988
- 2) 右田俊介, 松島綱治, 橋本 茂: 炎症と血漿蛋白. 高田明和, 山下 昭, 安永高二郎ほか編, 炎症の化学伝達(1). メディカルリサーチセンター, 東京, 1983, p5-30
- 3) Casp H, Janoff A: Modulation of inflammatory cell protease-tissue, antiprotease interaction at sites of inflammation by

leucocytes-derived oxidants. Advan. Inflamm Res 5: 173-201, 1983

- 4) Koj A: Biological functions of acute-phase proteins and the cytokines involved in their induced synthesis. Edited by Reutter W, Popper H, Arias IM et al. Modulation of Liver Cell Expression. MTP Press, Boston, 1987, p331-341
- 5) Horan TD, English D, Macpherson TA: Association of neutrophil chemiluminescence with microbicidal activity. Clin Immunol Immunopathol 22: 259-267, 1982
- 6) 諏訪邦彦, 田中 茂: 全血ルミノール依存性化学発光法—感染症における検討およびその有用性—。医のあゆみ 131: 3783-3791, 1987
- 7) 住本英樹, 竹重公一朗: 顆粒球の機能と代謝—スーパーオキシドアニオンの生成およびその調節機構について—。炎症 5: 89-100, 1985
- 7) Berkow RL, Wang D, Larrick JW et al: Enhancement of neutrophil superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor. J Immunol 139: 3783-3791, 1987
- 8) Weisemann G, Zuier RB, Hoffstein S: Leukocytic proteases and the immunologic release of lysosomal enzymes. Am J Pathol 68: 539-564, 1972
- 9) Campbell EJ, Campbell MA: Pericellular proteolysis by neutrophils in the presence of proteinase inhibitors: Effects of substrate opsonisation. J Cell Biol 106: 667-678, 1988
- 10) Mainardi CL, Hasty DL, Kang AH: Specific of human type III collagen by human polymorphonuclear leukocyte elastase. J Biol Chem 255: 12006-12010, 1980
- 11) Jochum M, Witte J, Fritz H et al: Clotting and other plasma factors in experimental endotoxemia: Inhibition of degradation by exogenous proteinase inhibitors. Eur Surg Res 13: 152-168, 1981
- 12) Andus T, Castell JV, Heinrich PC: IL-6 と急性期反応. 実験医 7: 37-43, 1987
- 13) Simon PL, Willoughby JB, Robinson JP et al: Inhibition of T-cell activation by alpha-1-antiproteinase is reversed by purified rabbit interleukin-1. Edited by Oppenheim JJ, Cohen S, Landy M. Interleukins, Lymphokines and Cytokines. Academic Press, New York, 1983, p487-493
- 14) Feldman SR, Rosenberg MR, Ney KA et al: Binding of α_2 macroglobulin to hepatocytes: Mechanism of in vitro clearance. Biochem

- Biophys Res Commun 128 : 759—802, 1985
- 15) Geiger T, Kunz DA, Heisig M et al : Induction of acute phase protein synthesis : Studies on the regulation of rat α_2 -macroglobulin in vivo and in hepatocyte primary culture. Edited by Reuter W, Popper DA, Arias IM, et al. Modulation of Liver Cell Expression. MTP Press, 1987, p343—355
- 16) Hess ML : Identification of hydrogen peroxide and hydroxy radical as mediators of leukocyte-induced myocardial dysfunction. Adv Myocardiol 5 : 159—175, 1985
- 17) Tate RM, Repine JE : Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 128 : 552—559, 1983

Influences of Surgical Aggression on Non-specific Host Defence System in Gastroenterological Surgery

Takashi Kodama, Mitsuaki Okita, Yoshio Takesue, Mikio Fujimoto, Hitoshi Sewake, Yoshiaki Murakami, Yuuji Imamura, Hiroaki Tsumura, Katsunari Miyamoto, Yuichirou Matsuura, Takashi Yokoyama* and Eiso Hiyama*
First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
*Department of General Medicine, Hiroshima University School of Medicine

To study the influence of surgical defense system, granulocyte function (Luminol dependent chemiluminescence, elastase release) and plasma levels of the acute phase proteins were measured. Blood samples were obtained continuously before and after surgery from 93 patients with gall-stones, cancer of the stomach or cancer of the colon and rectum. Immediately after the operation, granulocyte function was increased but plasma levels of the acute phase proteins were decreased. The increase in the granulocyte function and the drop in the plasma levels of the acute phase proteins in the patients with cancer of the colon and rectum or stomach were more severe than those in the patients with gallstones. Furthermore, these values returned to the preoperative levels much earlier in the latter group. These changes almost paralleled the degree of the surgical aggression. It was therefore suspected that the changes caused by surgical aggression might easily lead to tissue damage by the granulocytes. Considering that postoperative infection occurs in these immunocompromised states, it is necessary to deal carefully with such infections.

Reprint requests: Takashi Kodama First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN
