

特集 2

手術侵襲初期におけるサイトカインの動態と 周手術期の栄養状態, 生体反応

東京慈恵会医科大学第1外科

藤田 哲二 尾高 真 松本美和子 桜井 健司

消化器外科手術患者43名で手術開始約2時間後に門脈血および末梢静脈血を同時に採取してサイトカイン濃度を測定した。サイトカイン相互の関連を検討するとともに、血清蛋白の術前値と手術時のサイトカイン濃度との相関の有無を調べた。さらにサイトカイン値の多寡と急性相蛋白の術後変動との関連を検討し、以下の結論を得た。

末梢静脈血では interleukin 1 (IL-1) 値と interleukin 6 (IL-6) 値との間に有意な関係はなかったが、門脈血では両者間に正の相関関係 ($r=0.31, p<0.05$) が認められた。補体第3因子の術前値と門脈血 IL-6値の間には正の相関があり ($r=0.64, p<0.001$) があり、門脈血 IL-1値との間にも正の相関 ($r=0.35, p<0.05$) があった。門脈血 IL-6値と術後1日目の血清CRP値との間には正の相関関係 ($r=0.47, p<0.01$) が存在し、末梢静脈血の IL-6値との間にも正の相関 ($r=0.41, p<0.02$) が認められた。以上から術前の栄養状態と侵襲時のサイトカイン産生能の間には密接な関係がある。

Key words: cytokine response to surgery, nutritional status, acute phase protein

目 的

生体に侵襲が加わると炎症反応が起こり、代謝、循環動態も変化するが、これら一連の生体反応には神経内分泌機構とともにサイトカインが深く関わっている。各サイトカインは生体に広範な影響を及ぼし、しかも異なったサイトカインが互いに重複した作用を持っているため、その動態を正確に把握することは容易ではない。またサイトカインはホルモンと異なり血液中に分泌されて遠隔標的細胞に働くというよりも、局所で産生され主に近接した細胞 (paracrine) や産生細胞自身 (autocrine) に作用する。

栄養状態が悪化すると生体は手術などの侵襲に脆くなるが、その一因に白血球のサイトカイン産生能の低下があるのではないかと考え本研究を行った。ただその動態は上記の理由により末梢静脈血のサイトカイン値のみからでは正確に把握しがたい。腸管壁および腸管周囲組織からのサイトカイン産生、分泌の状態は門脈血でより鋭敏に反映されると思われ、門脈血サイトカイン値も検討に加えた。

方 法

対象は待機的に消化器外科手術を行った43例である。胃切除を17例に、大腸切除を17例に、膵頭十二指腸切除を3例に、その他の手術を6例に行った。大部分は悪性疾患を持つ患者であるが、良性疾患により手術を行った患者も4名いた (Table 1)。これらの患者で術前に栄養指標として血清アルブミン (Alb)、プレアルブミン (PA)、トランスフェリン (Tf)、レチノール結合蛋白 (RBP)、補体第3因子 (C₃)、ハプトグロビン (HP) を測定した。

手術開始後2時間後に4Fr. から6Fr. のカテーテル

Table 1

Operative procedures	N	Age(yr) [*]	Sex(M:F)
Gastrectomy		61.47±11.19	9:8
Partial	8		
Total	9 ^{(1)**}		
Resection of colon or rectum		59.71±11.86	7:10
Rt. colon	3		
Lt. colon	7 ^{(2)**}		
Rectum	7		
Others		63.11±9.70	8:1
Pancreatoduodenectomy	3		
Cholechojejunostomy	2		
Exploratory laparotomy	2		
Esophageal transection	1 ^{(1)**}		
Partial hepatectomy	1		
Total	43^{(4)**}	61.12±10.99	24:19

^{*} Mean±SD

^{**} Number of benign disease

*第39回日消外会総会シンポ1・手術侵襲と生体反応
<1992年7月6日受理>別刷請求先:藤田 哲二
〒105 港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学
第1外科

を門脈内に挿入し門脈血採血を行った。門脈内カニューレは胃切除では右胃大網静脈または左胃静脈から、大腸切除では下腸間膜静脈または回結腸静脈から行い、門脈内にカテーテルが留置されていることを手指で門脈を挟むことにより確認した。また門脈血採血と同時に輸液が行われていない方の上肢の静脈から末梢静脈血を採取した。ただちに血清を分離し門脈血、末梢静脈血のエンドトキシン、interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), 腫瘍壊死因子 (TNF α) を測定した。エンドトキシンは比色法によって測定した。測定感度は2pg/mlである。IL-1 β の測定は放射免疫法 (radioimmunoassay: RIA) によって行い、IL-6およびTNF α は酵素免疫法 (enzyme linked immunosorbent assay: ELISA) により測定した。IL-1 β , IL-6, TNF α の測定感度はそれぞれ1pg/ml, 4pg/ml, 20pg/mlである。術後は手術侵襲の目安としてC反応性蛋白 (CRP) などの急性相蛋白を経時的に測定した。

得られた数値は平均値と標準偏差(mean \pm SD)で表した。サイトカイン相互の関連、サイトカイン値と血清蛋白の術前値および術後の急性相蛋白濃度との関連の有無は線形回帰分析によって検討し、平均値間の有意差の検定にはStudentのt検定を用いた。危険率が5%以下であれば平均値間に有意差があるとみなした。

成績

1. サイトカイン相互の関連

門脈血 IL-1 β は43例のうち35例で測定でき末梢静脈血 IL-1 β も36例で測定感度を上回った。しかし前者で32.41 \pm 25.25pg/ml, 後者で28.76 \pm 23.10pg/mlと両者間に統計学的有意差はなかった。IL-6も門脈血で

26.78 \pm 44.17pg/ml, 末梢静脈血で24.81 \pm 38.40pg/mlとやはり有意差は認められなかった。エンドトキシンは全例で測定可能であったが門脈、末梢静脈血間に有意差はなかった。TNF α は1検体のみで測定感度以上であり、以降の検討対象から除外した。

門脈血 IL-1 β 値と末梢静脈血の IL-1 β 値の間には有意な正の相関があり、IL-6でも同様に正の相関が認められた (Fig. 1)。次に IL-1 β 値と IL-6値の間で線形回帰分析を行った。末梢静脈血では有意な関係はなかったが門脈血では弱いながらも有意な正の相関があった (Fig. 2)。

2. 術前の血清蛋白値と術中の血清サイトカイン値との関連

Alb, PA, Tf, HP の術前血清値と手術時に採取した門脈血、末梢静脈血のサイトカイン値の間には有意な関係は認められなかった。しかし RBP 値と門脈血の IL-6値の間には有意な正の相関があり (Fig. 3), C₃ 値と門脈血の IL-6値の間にも有意な正の相関が認

Fig. 2 Correlation between IL-1 and IL-6 levels in the portal, peripheral venous blood

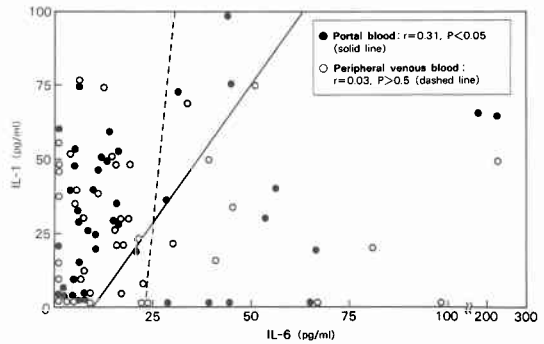


Fig. 1 Correlation between the cytokine levels in the portal blood and the corresponding peripheral venous blood levels

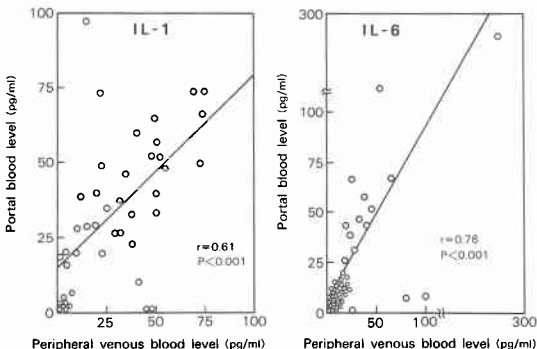
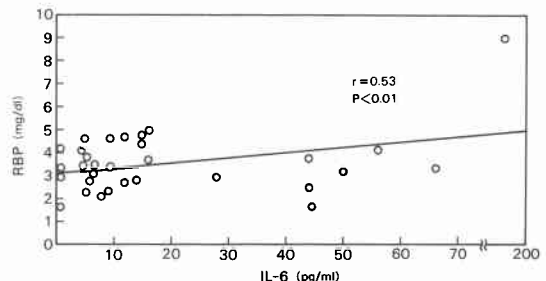


Fig. 3 Correlation between the preoperative levels of serum retinol binding protein (RBP) and IL-6 levels in the portal blood obtained during the operation



められた(Fig. 4). また門脈血の IL-1 β 値と C₃ 値との間にも正の相関があった (Fig. 5).

Fig. 4 Correlation between the preoperative levels of serum third component of complement (C₃) and IL-6 levels in the portal blood obtained during the operation

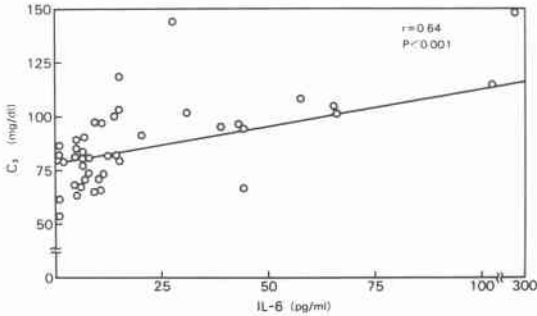


Fig. 5 Correlation between the preoperative levels of serum third component of complement (C₃) and IL-1 levels in the portal blood obtained during the operation

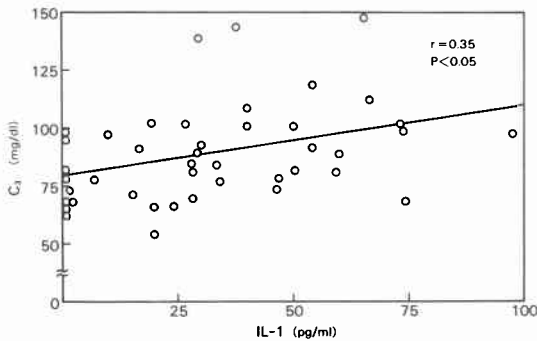
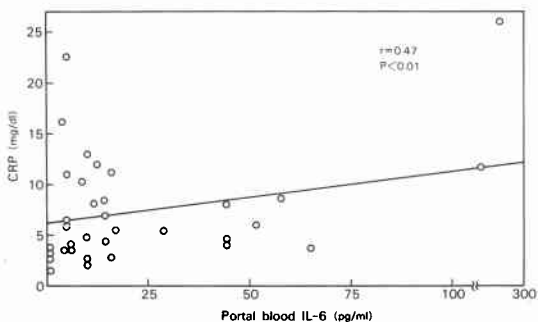


Fig. 6 Correlation between the serum C-reactive protein (CRP) levels obtained on the 1st postoperative day and IL-6 levels in the portal blood obtained during the operation



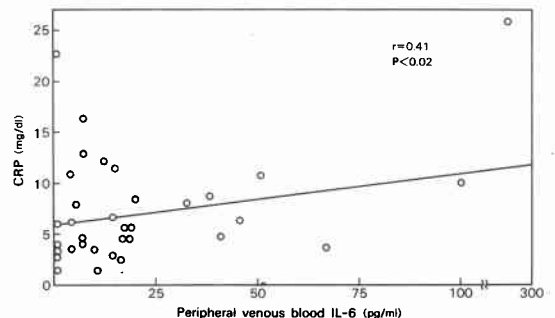
3. 術後の急性相蛋白の上昇程度と術中の血清サイトカイン値との関連

IL-1 β 値と術後1および3日目のCRP値との間には有意な関係は認められなかった。ところが門脈血のIL-6値と術後1日目のCRP値の間には有意な正の相関があった(Fig. 6)。同様に末梢静脈血のIL-6値と術後1日目のCRP値の間にも有意な正の相関が存在した(Fig. 7)。

考 察

サイトカイン、とくに炎症に関わっているTNF, IL-1, IL-6などはいくつかの生体内作用が互いに重複している。さらに、あるサイトカインが他のサイトカインの産生、分泌を誘導することが知られるようになった。たとえばTNFはIL-1の産生を促し¹⁾、IL-1はIL-6の産生を誘導する²⁾。さらにIL-6はIL-2の産生を促進し³⁾、IL-2はTNFの産生、分泌を高める⁴⁾。このようにサイトカインの産生、分泌、作用は複雑に絡み合っているため生体内でその動態を正確にとらえることは難しい。またサイトカインはごく微量(多くは10⁻¹²g/mlもしくはそれ以下の濃度)で作用し、しかもサイトカインの生体内半減期は非常に短い。たとえばヒト血液内の半減期はTNFで14~18分⁵⁾、IL-1で6~10分⁶⁾である。さらに本シンポジウムで他の演者が述べたようにサイトカインは主に産生された局所で作用するため、血液内濃度よりも炎症部位の浸出液内濃度の方が圧倒的に高い。以上の事実から単に末梢静脈血のサイトカイン値は生体各所から血管内に洩れ出したサイトカインをみているにすぎないと考え、消化管の主な灌流血である門脈血のサイトカイン値を測定した。消化管関連のリンパ組織は生体内リンパ組織のおよそ50%に

Fig. 7 Correlation between the serum C-reactive protein (CRP) levels obtained on the 1st postoperative day and IL-6 levels in the peripheral venous blood obtained during the operation



あたり⁷⁾、サイトカインの主要な産生部位であるからである。

当初の予想と異なり門脈血と末梢静脈血でサイトカイン濃度に差が認められなかった。末梢静脈血では複数の組織から産生、分泌されるサイトカインの一部が流入しているせいかもしれない。動脈血、肝静脈血では異なった結果が出ていたであろう。末梢静脈血ではIL-1値とIL-6値の間に相関がみられなかったが、門脈血では両者間に正の相関が認められたことは興味深い。IL-1はIL-6を誘導するという報告²⁾と部分的に一致する。

低栄養状態では侵襲に対する反応は低下する。たとえば Cruickshank ら⁸⁾は標準体重80%未満、上腕三頭筋部皮厚標準比65%未満の患者では消化器外科手術後、血清CRPの上昇が鈍化することを報告した。また低栄養状態がIL-1産生能の低下をもたらすことがラット⁹⁾やヒト¹⁰⁾で報告されている。IL-6は肝細胞に働き陽性急性相蛋白の産生、分泌を促進する。侵襲時にCRP、serum amyloid A、フィブリノーゲン、 α_1 アンチトリプシン、 α_1 アンチキモトリプシン、ハプトグロビンなどの産生が亢進するのは主にIL-6を介している¹¹⁾¹²⁾。Alb、PA、Tfの術前血清値と手術時に採取した門脈血および末梢血のサイトカイン値の間には相関はみられなかった。しかし、より半減期の短いRBPとサイトカインの間に正の相関が認められたことは興味を引く。さらにC₃の術前血清値と門脈血のIL-1、IL-6値と正の相関が認められたことは、栄養状態が悪化すると侵襲時にサイトカインの分泌が低下することを示すものであろう。

手術侵襲初期に採取した門脈血および末梢静脈血のIL-6値とそれより12~24時間遅れて採取した末梢静脈血のCRP値に正の相関が認められた。これはIL-6が肝細胞に働きCRPを誘導するという間接的に証明したものではなかろうか。

サイトカインは侵襲に対する生体反応、生体防御に深く関わっているが、栄養、免疫状態が悪化するとサイトカインの産生、分泌が低下し、ひいては生体防御蛋白が必要量に満たなくなる。栄養、免疫状態と侵襲に対する抵抗力の間には密接な関係があるが、このような機序も一因として考えられる。

文 献

1) Kaushansky K, Btoudy VC, Harlan JM et al: Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor- β (lymphotoxin) stimulate the produc-

- tion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and IL-1 in vivo. *J Immunol* 141 : 3410-3415, 1988
- 2) Elias JA, Lentz V: IL-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA. *J Immunol* 145 : 161-166, 1990
- 3) Garman RD, Jacobs KA, Clark SC et al: B-cell stimulatory factor 2 (β_2 interferon) functions as a second signal for interleukin 2 production by mature murine T cells. *Proc Natl Acad Sci* 84 : 7629-7633, 1987
- 4) Strieter RM, Remick DG, Lynch JP et al: Interleukin 2-induced necrosis factor- α (TNF- α) gene expression in human alveolar macrophage and blood monocyte. *Am Rev Respir Dis* 139 : 335-342, 1989
- 5) Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M et al: Phase 1 study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 47 : 2986-2989, 1987
- 6) Newton RC, Uhl J, Convington M et al: The distribution and clearance of radiolabeled human interleukin-1 beta in mice. *Lymphokine Res* 7 : 207-216, 1988
- 7) Streilein JW, Stein-Streilein J, Head J: Regional specialization in antigen presentation. Edited by Phillips SM, Escobar MR. *The Reticuloendothelial System*. Vol 9. Plenum Press, New York, 1986, p37-94
- 8) Cruickshank AM, Hansell DT, Burns HJG et al: Effects of nutritional status on acute phase protein response to elective surgery. *Br J Surg* 76 : 165-168, 1989
- 9) Bradley SF, Kauffman CA: Protein malnutrition and the febrile response in the fischer rat. *J Leukocyte Biol* 43 : 36-40, 1981
- 10) Hoffman-Goetz L, McFarlane D, Bisfrian BR et al: Febrile and plasma iron response of rabbits injected with endogenous pyrogen from malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 32 : 1423-1427, 1979
- 11) Ritchie DG, Fuller GM: Hepatocyte-stimulating factor: A monocyte-derived acute phase regulatory protein. *Ann NY Acad Sci* 408 : 490-502, 1983
- 12) Castell JV, Gomez-lechon MJ, David M et al: Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242 : 237-239, 1989

Effect of Nutritional Status on Early Response of Cytokine to Surgery

Tetsuji Fujita, Makoto Odaka, Miwako Matsumoto and Kenji Sakurai
First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Portal and peripheral venous blood samples were obtained simultaneously from 43 patients who underwent abdominal surgery, about two hours after the beginning of the operation, and cytokine levels were measured. In addition to linear regression analysis of different cytokine levels, the relationships between cytokine levels and pre- or postoperative levels of acute phase protein were determined. No significant correlation was found between IL-1 and IL-6 levels in the peripheral venous blood, but the portal blood levels of IL-1 were positively correlated with the portal blood levels of IL-6 ($r=0.31$, $p<0.05$). The preoperative values of the third component of complement were positively correlated with the portal blood levels of IL-6 ($r=0.64$, $p<0.001$), as well as with the portal blood levels of IL-1 ($r=0.35$, $p<0.05$). Furthermore, serum CRP levels on the first postoperative day were positively correlated with the portal blood levels of IL-6 ($r=0.47$, $p<0.01$), as well as with the peripheral venous blood levels of IL-6 ($r=0.41$, $p<0.02$). These data suggest that the cytokine response to surgery is closely related to the preoperative nutritional status.

Reprint requests: Tetsuji Fujita First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN
