

手術侵襲時の生体反応におけるサイトカインの役割

—とくに in vivo での肝の反応を中心に—

東京大学第1外科

齋藤 英昭 福島 亮治 橋口陽二郎

住田 敏之 武藤徹一郎

われわれは侵襲時の生体反応におけるサイトカインの役割について、とくに in vivo での肝を中心とした生体反応を検討した。実験的検討には意識下雑種成犬を用い interleukin-1(IL-1)または tumor necrosis factor (TNF) 5 μ g/kg/時を持続静注した。その結果、サイトカイン、とくに IL-1投与はよく知られている肝での生体反応としての糖・乳酸代謝やアミノ酸・蛋白代謝に類似した反応を引き起した。臨床的検討では、食道亜全摘術、胃幽門側切除術、肝硬変併存肝切除術などの術後の肝の急性相蛋白産生と血中 IL-6値の密接な関連、さらに肝硬変併存患者での IL-6による急性相蛋白産生障害が判明した。以上から、サイトカインは生体反応のメジエータで、糖・乳酸代謝や蛋白・アミノ酸代謝を亢進させる。しかし肝障害では IL-6産生にもかかわらず急性相蛋白合成が障害され、サイトカインによる肝の生体反応は肝の状態に左右される。

Key words: metabolic response to injury, cytokine, liver metabolism

はじめに

従来は外科侵襲の生体反応の発動機序として、神経内分泌反応が重要視されてきた。しかし、最近の免疫学や遺伝子工学技術の進歩で、マクロファージなどから産生・分泌されるサイトカインが一方では侵襲のシグナルを中枢神経系に伝達し、また他方では直接的に各種の臓器・系に作用して生体反応を引き起こすことが指摘されている¹⁾。

とくに肝臓は侵襲後には糖新生やケトン体産生、蛋白合成などで侵襲後の生体反応の中心的な役割を果たしている。このような侵襲時の肝での生体反応にも interleukin-1 (IL-1) や IL-6, tumor necrosis factor (TNF) などのサイトカインが重要な役割を演じていると考えられる。そこで、われわれは侵襲時の生体反応におけるサイトカインの役割について、とくに in vivo での肝を中心とした生体反応に焦点をあてて実験的・臨床的に検討した。

1. 実験的検討

*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: 齋藤 英昭
〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第1外科

1) 目的

サイトカイン投与による肝および腸(腹腔領域)の糖・乳酸代謝とアミノ酸・蛋白代謝への影響を検討した。

2) 対象と方法

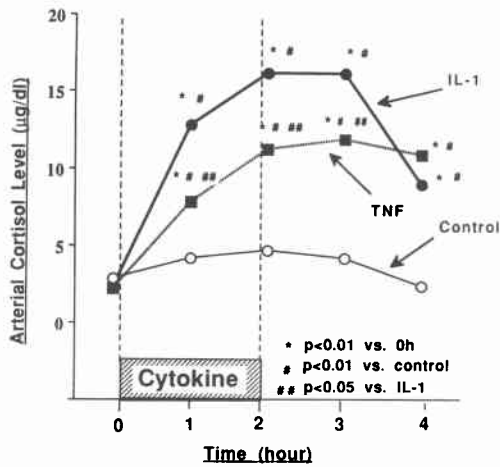
雑種成犬18頭を全身麻酔下に開腹、肺動脈に Swan-Ganz カテーテル、門脈、肝静脈、大動脈に採血用カテーテルを挿入、肝動脈と門脈に血流計を装着した。開腹術後1日目に意識下で生食(対照群)、IL-1 (IL-1群) または TNF (TNF群) 5 μ g/kg/時を2時間持続投与し、各サイトカイン投与前、投与後1, 2, 3, 4時間で心拍出量、腹腔血流量を測定、同時に動脈と門脈から採血した。血中のブドウ糖、乳酸、アミノ酸を測定した。肝臓および腸(門脈領域)でのそれぞれの基質の出納は既報²⁾のごとく計算した。またコルチゾールと CRP も測定した。

3) 成績

a. コルチゾール値および循環動態

血中コルチゾール値は IL-1, TNF の投与後には著明に増加した(Fig. 1)。また心拍出量と腹腔血流量(肝動脈血流量+門脈血流量)は IL-1投与で有意に増加した。しかし、TNF では心拍出量の増加は認められず、

Fig. 1 Plasma cortisol levels after cytokine infusion in awake dogs. Plasma cortisol levels increased after IL-1 or TNF infusion.



腹腔血流量はむしろ減少した。

b. サイトカイン投与後の糖・乳酸代謝

IL-1, TNF それぞれの投与後に血糖値は著明に低下した。しかし、このさいの肝臓からの糖放出はむしろ各サイトカイン投与前に比べて有意に増加していた (Fig. 2)。

また IL-1や TNF の投与後には末梢血の乳酸濃度が有意に増加、さらに肝の乳酸摂取もこれらサイトカインの投与で明らかに増加した。しかし、IL-1の投与による血中乳酸値と肝の乳酸摂取は投与後1時間で急激に増加、投与終了後は急速に減少したのに対し、TNF では投与終了後にも増加した (Fig. 3)。

c. サイトカイン投与とアミノ酸・蛋白代謝

肝でのアラニンの摂取も IL-1や TNF 投与後に有意に増加した (Fig. 4)。そして IL-1群での肝のアラニン摂取とブドウ糖放出の間には有意な正の相関がみとめられた (Fig. 5)。また腸は IL-1投与でグルタミン摂取を増加させ、アラニン放出も増加させた。これらの間には正の相関があった (p<0.01)。さらに IL-1投与犬での腸のアラニン放出と肝のアラニン摂取にも正の相関があった (p<0.01)。また IL-1投与後に肝での CRP 合成は経時的に増加した (Fig. 6)。

2. 臨床的検討

1) 目的

消化器手術後の血中 IL-6値と急性相蛋白 CRP 値の関連を臨床例で検討した。さらに肝硬変の併存の有無でこの IL-6と急性相蛋白の関連が異なるか、否かを検討した。

2) 対象と方法

対象は食道亜全摘術 8 例、胃幽門側切除術 8 例、肝硬変併存の肝切除術 7 例、計 23 例で、前 2 者の手術施行例は肝硬変非併存である。これらで手術前、終了直後、術後 1 および 3 日目に末梢血の CRP をラテックス凝集法で、IL-6をラジオイムノアッセイ法 (Amersham 社キット) で測定した。

3) 成績

a. 末梢血中 IL-6の術前後の推移

各手術患者ともに血中 IL-6値は術直後をピークとして以後、術後 1 日目、3 日目と減少した。そして食道亜全摘術と肝硬変併存肝切除術の術後 1 日目の血中 IL-6値は、胃幽門側切除術に比べ有意に高値であった

Fig. 2 Blood sugar levels (left) and hepatic output of glucose (right) after cytokine infusion in awake dogs. Blood sugar levels decreased, but hepatic output of glucose increased after cytokine infusion.

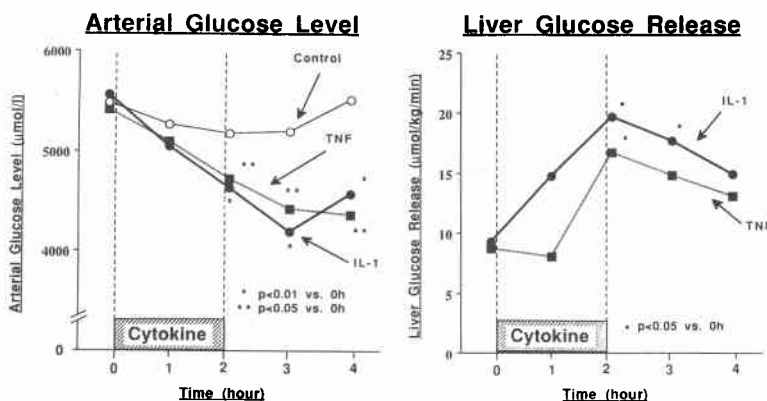


Fig. 3 Arterial lactate levels (left) and hepatic uptake of lactate (right) after cytokine infusion in awake dogs. Both arterial lactate levels and hepatic lactate uptake increased after IL-1 or TNF infusion. Note the different pattern of the change between IL-1 and TNF.

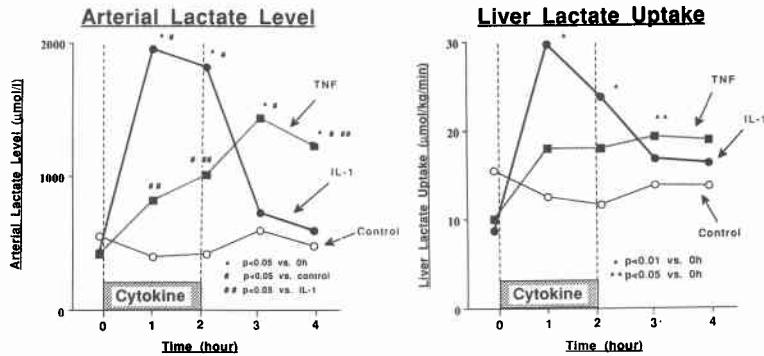


Fig. 4 Hepatic alanine uptake after cytokine infusion in awake dogs. Hepatic alanine uptake increased after IL-1 or TNF infusion (* $p < 0.05$).

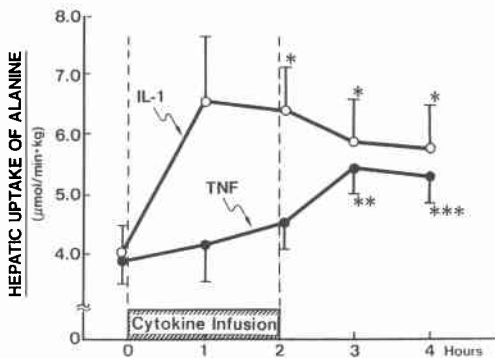
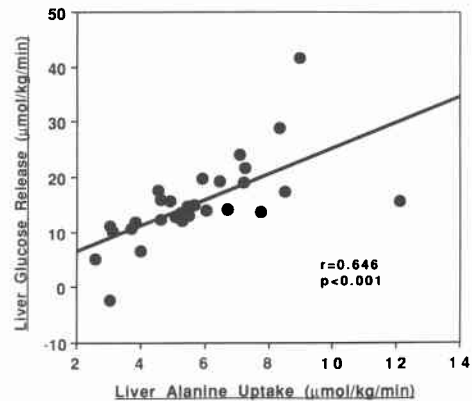


Fig. 5 Correlation between the alanine uptake and the glucose output by the liver after IL-1 infusion in awake dogs. There was a significantly positive correlation between alanine uptake and glucose output by the liver.



(Fig. 7).

b. 末梢血中 CRP 値の術前後の推移

食道亜全摘手術, 胃幽門側手術, 肝硬変併存肝切除術いずれも術後第1日目から術後3日目にかけて血中CRPは急速に増加した。しかし, 術後1日目の肝硬変併存肝切除術例のCRP値は食道亜全摘例および胃幽門側切除術例に比べて有意に低値であった (Fig. 8)。

c. 血中 IL-6 と術後の CRP の相関

肝硬変非併存の食道亜全摘術と胃幽門側切除術では術直後の血中 IL-6 と術後1日目の CRP 値に正の相関が認められた ($p < 0.01$)。これに対し, 肝硬変併存肝切除術ではこれらに全く逆に負の相関があった ($p < 0.01$)。

考 察

今回のサイトカイン投与意識下犬の検討では, サイトカイン, とくに IL-1 の投与は従来から知られている

侵襲後の肝臓での生体反応としての糖・乳酸代謝やアミノ酸・蛋白代謝と類似した反応を惹起することが明らかとなった。さらに消化器手術後患者の検討では, 術後の肝臓による急性相蛋白産生と血中 IL-6 値の密接な関連, さらに肝硬変併存患者での IL-6 による急性相蛋白産生の障害が判明した。

最近になって外科侵襲時の生体反応におけるサイトカインの役割が重要視されている。これらのサイトカインのうち, とくに生体反応に関連するものとしては IL-1, TNF, IL-6 があげられる¹⁾。一方, 肝臓は生体に侵襲が加わった際に, 糖代謝, 蛋白代謝を活性化し, エネルギー産生, 急性相蛋白の合成, 血液凝固因子の産生, 創傷治癒に必要な基質の合成など生体の生存に

Fig. 6 Hepatic output of C-reactive protein after IL-1 infusion in awake dogs. The output of CRP by the liver increased after IL-1 infusion.

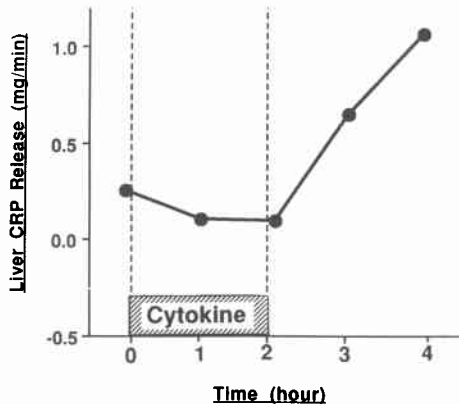
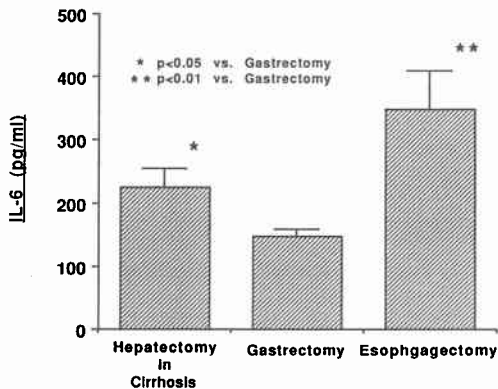


Fig. 7 Plasma IL-6 levels on postoperative day 1 (POD 1). Plasma IL-6 levels on POD 1 were significantly higher after esophagectomy and hepatectomy than gastrectomy. Patients undergoing hepatectomy has histologically proven liver cirrhosis. Patients undergoing esophagectomy or gastrectomy did not have cirrhosis.

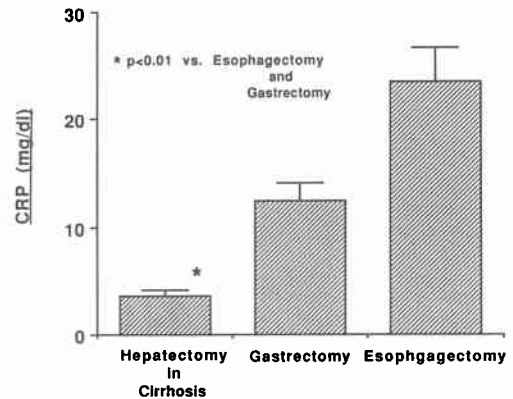


必須の代謝を担っている⁴⁾。この肝臓の生体反応のじゃっ起にもサイトカインが関与していることが想定される。

今回の意識下犬の IL-1 と TNF 投与では、サイトカイン投与後に侵襲ホルモンとされる血中のコルチゾール値が増加した。このことはこれらのサイトカインがいずれかの経路で副腎を刺激し、IL-1 や TNF が生体反応のシグナルとなりうることを示唆している。

ついでサイトカインと糖代謝の関係では、いずれのサイトカイン投与でも低血糖をきたしたが、この所見

Fig. 8 Serum CRP levels on POD 1. Serum CRP level on POD 1 was lowest after hepatectomy in cirrhosis.



は重症敗血症やエンドトキシン投与での所見と一致している。このさい肝臓からの糖放出は増加し糖新生が亢進していた。これらの成績からサイトカインがこれまでいわれている侵襲時の肝での糖代謝にも密接に関与していると考えられる。そしてサイトカイン投与後には肝の糖新生の亢進にもかかわらず低血糖となっており、このことはサイトカインが末梢組織にも作用して、肝の糖新生を上回る末梢組織での糖需要の増加をも引き起こしている可能性が強い。

また IL-1 や TNF の投与後には末梢血の乳酸濃度と肝での乳酸摂取も明らかに増加した。すなわち、これらのサイトカインは末梢組織からの乳酸の肝への動員、肝の乳酸摂取の亢進など、これまで指摘されていた生体反応にも深く関与している可能性が考えられる。

さらに IL-1 や TNF の投与でアラニンの肝での摂取が増加した。アラニンは糖原性アミノ酸で、事実、IL-1 投与犬では肝のアラニン摂取量と肝での糖放出量に正の相関関係が認められた。したがって、IL-1 や TNF などのサイトカインは侵襲時の肝の糖代謝のみならず、アミノ酸代謝をも統合的に制御するメジエータとなっていることが示唆される。とくに IL-1 投与犬では、最近問題⁴⁾となっているグルタミンの腸での摂取増加、腸上皮細胞がグルタミンをエネルギー基質として利用したさいに産生されるアラニンの腸からの放出増加、さらに腸のアラニン放出と肝のアラニン摂取の間に正の相関関係など興味ある所見も得られた。これらを考え合わせると、IL-1 は生体反応における糖、アミノ酸代謝の末梢組織—腸管—肝という臓器相互間代謝の統御にも重要な役割を演じている可能性が強い。

ただし、TNFの投与では、観察期間中にはIL-1投与でみられた腹腔領域血流量の増加、腸のグルタミン摂取の増加やアラニン放出の増加はみられず、おなじサイトカインといってもIL-1とTNFでは腹腔臓器、とくに腸における効果の発現形態が異なる。

一方、外科侵襲での肝におけるアミノ酸・蛋白代謝のもうひとつの特徴は生体防御に必要なCRPなどの急性相蛋白の合成亢進⁹⁾である。この意識下犬実験モデルでもIL-1の投与後に肝でのCRP合成は経時的に増加していた。最近のin vitroや小動物の研究⁹⁾ではこのような肝の急性相蛋白の合成亢進はIL-6によるとされている。今回の経時的なCRP増加はIL-1によって刺激されたマクロファージで産生・分泌されたIL-6によると考えられる。

臨床での肝硬変非併存消化器手術例でもIL-6が高値であった食道全摘群で術後のCRP濃度は著増し、また術直後の血中IL-6と術後1日目のCRP値に正の相関も認められた。これらのことはin vitroや実験動物で指摘されていたIL-6による肝細胞での急性相蛋白合成の亢進作用⁹⁾を臨床例で確認した成績と思われる。この成績は従来の報告⁹⁾と一致している。

しかし、今回の臨床検討では肝硬変併存肝切除術の術後IL-6は肝硬変非併存胃幽門側手術に比べ高値であったにも関わらず、術後のCRP値は幽門切除術より低値を示した。さらに肝硬変非併存の食道全摘術や胃幽門側切除術では、術後の血中IL-6とCRPの間には正の相関がみられたのに対し、肝硬変併存肝切除術では逆に負の相関が認められた。これらの成績から、

肝硬変では手術後のIL-6が産生・分泌されても肝では急性相蛋白の合成亢進が抑制されていることが示唆された。この機序については、IL-6刺激に対する肝細胞の急性相蛋白合成反応の障害や肝細胞のIL-6リセプターの障害などが考えられる。

いずれにしてもサイトカイン刺激による硬変肝での急性相蛋白合成の障害が、肝硬変併存手術後の易感染性や血液凝固障害、創傷治癒遅延など生体防御能の低下につながっている可能性がある。今後は侵襲生体でのサイトカインと肝の生体反応を一層詳細に検討し、これをもとづいた対策が必要となる。

文 献

- 1) 齋藤英昭, 福島亮治, 橋口陽二郎ほか: 感染症とサイトカイン. 外科治療 62: 156-164, 1991
- 2) Fukushima R, Saito H, Taniwaka K et al: Different role of IL-1 and TNF on hemodynamics and inter-organ amino acids metabolism in awake dogs. Am J Physiol 262: E275-281, 1992
- 3) 齋藤英昭, 福島亮治, 谷若弘一ほか: 術後生体反応における肝アミノ酸・蛋白代謝の役割—とくに肝蛋白合成のreprioritizationを中心に. 日外会誌 91: 1182-1185, 1990
- 4) 齋藤英昭, 平松毅幸, 福島亮治ほか: 外科侵襲時の腸管の役割とその重要性. 外科 53: 683-689, 1991
- 5) Geger T, Andus T, Klapproth J et al: Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. Euro J Immunol 18: 717-721, 1988
- 6) 江上 寛, 荒川博文, 酒本喜代志ほか: 手術侵襲とサイトカイン. 外科治療 65: 149-155, 1991

Role of Cytokines in Hepatic Response to Injury

Hideaki Saito, Ryoji Fukushima, Yojiro Hashiguchi, Toshiyuki Sumida and Tetsuichiro Muto
Department of Surgery, University of Tokyo

We investigated the participation of cytokines in the hepatic response to injury. The animal study examined the effects of IL-1 and TNF on the carbohydrate and protein metabolism of the liver in chronically catheterized awake dogs. Both IL-1 and TNF enhanced the output of glucose and the uptake of alanine and lactate by the liver. IL-1 also increased the hepatic output of C reactive protein (CRP). The clinical study examined the relationship between plasma levels of IL-6 and CRP in patients undergoing various operations. There was a positive correlation between plasma levels of IL-6 on postoperative day 0 and levels of CRP on postoperative day 1 in patients without cirrhosis. However, there was a negative correlation between these two parameters in patients with cirrhosis. These results suggest that cytokines are mediators that orchestrate the hepatic response to injury and that the cytokine-mediated metabolic response depends on the function of the target organ.

Reprint requests: Hideaki Saito First Department of Surgery, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN