

手術侵襲による生体反応に関する検討 —細胞性免疫能低下の病態とその発生機序を中心に—

東京女子医科大学附属第二病院外科

小川 健治 勝部 隆男 平井 雅倫 渡辺 俊明
若杉 慎司 成高 義彦 矢川 裕一 梶原 哲郎

消化器癌治癒切除例を対象とし、手術侵襲による細胞性免疫能低下の病態や発生機序、さらにはその低下に対する PSK 術前投与の効果などについて検討し、以下の結論をえた。

1. 手術侵襲によって、担癌患者の細胞性免疫能は確実に低下する。
2. その免疫学的病態は、末梢血リンパ球における helper-inducer T, cytotoxic T, NK cell の比率の低下, suppressor T cell の比率の上昇などが主体をなす。
3. 細胞性免疫能低下の発生機序には、カテコールアミン、コルチゾールなど内分泌系ホルモンの増加, interleukin-6, immunosuppressive acidic protein など急性相反応物質の増加が関与する。
4. こうした術中から術後の細胞性免疫能低下を防止することは、腫瘍増殖や転移形成との関連から重要であるが、BRM の 1 つである PSK の術前投与で防止しうることが示唆された。

Key words: cellular immunosuppression, surgical stress, preoperative administration of PSK

はじめに

手術侵襲による生体反応の一つとして、従来より細胞性免疫能の低下が報告されている^{1)~5)}。癌の外科手術を行うとき、術中から術後に宿主の細胞性免疫能が低下すれば、遺残癌細胞の増殖さらには転移形成などが促進されると考えられる。こうした観点から、その低下を抑えることは癌治療を行ううえで極めて重要であるが、その病態や発生機序の詳細はいまだ明らかにされていない。

そこで、本稿では消化器癌患者の術前、術中、術後にわたって細胞性免疫能、内分泌系ホルモン、急性相反応物質などを測定し、手術侵襲による細胞性免疫能低下の病態や発生機序について臨床的に検討した。さらに、その低下を抑える試みとして biological response modifier (BRM) の 1 つである PSK を術前投与し、その効果についても検討した。

細胞性免疫能低下の病態と発生機序に関する検討

I. 対象と方法

消化器癌治癒切除15例（胃癌10例、結腸癌5例）を対象とし、術前、術中、術直後、術後2日、術後2週の5回にわたって細胞性免疫能、内分泌系ホルモン、急性相反応物質を測定した。細胞性免疫能のパラメーターとしては末梢血のリンパ球数、リンパ球 PHA 幼若化反応、リンパ球サブセットを用い、内分泌系ホルモンは血漿中のカテコールアミン、コルチゾールを、急性相反応物質は血清中の interleukin-6 (IL-6), immunosuppressive acidic protein (IAP) を測定した。各データとも術前値を1とし、以後の値をそれに対する比率で表わし、術前後の変動という形で検索した。

II. 検索成績

1. 末梢血リンパ球数、PHA 幼若化反応の変動

リンパ球数は術中より低下傾向がみられ、術後は有意に低下した。PHA 幼若化反応も術中から術後2日まで有意に低下した (Fig. 1)。

2. リンパ球サブセットの変動

CD3+ (pan T) cell 比は術直後に有意に低下した。CD4+ (helper/inducer T) cell について two color 解

*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：小川 健治
〒116 荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学
第二病院外科

Fig. 1 Changes in peripheral lymphocyte count and PHA blasto-formation rate of peripheral lymphocyte during the phase between pre- and post-operative periods.

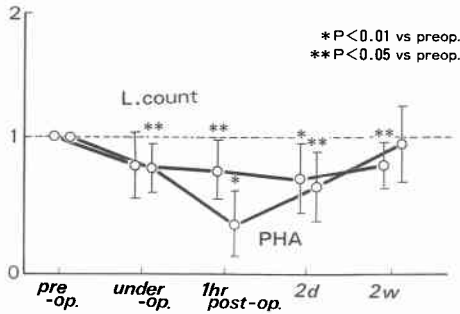
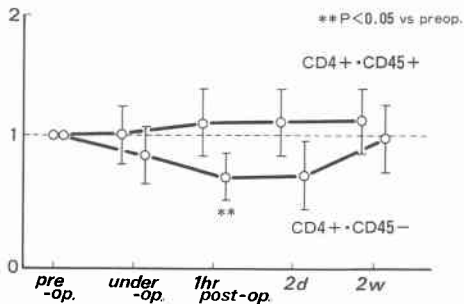


Fig. 2 Changes in CD4+·CD45+ (suppressor-inducer T) cell and CD4+·CD45- (helper-inducer T) cell ratios of peripheral lymphocyte during the phase between pre- and post-operative periods.



析でみると、CD4+·CD45+ (suppressor-inducer T) cell 比は術前後で変動はなかったが、CD4+·CD45- (helper-inducer T) cell 比は術直後に有意に低下した (Fig. 2)。他方、CD8+ (suppressor/cytotoxic T) cell も同じようにみると、CD8+·CD11+ (suppressor T) cell 比は術中より上昇傾向で術後は有意に上昇したのに対し、CD8+·CD11- (cytotoxic T) cell 比は術直後から術後2日まで有意に低下し、相反する変動を示した (Fig. 3)。brightCD8-·dullCD8+·CD11+ (NK) cell 比は術後2日に有意に低下した。

2. 内分泌系ホルモンの変動

カテコールアミンは術中から術直後まで有意に上昇し、術後2日以降は正常値に復した。他方、コルチゾールは術中、術直後、術後2日まで有意に上昇したのち、術後2週で正常値に復した (Fig. 4)。

3. 急性相反応物質の変動

Fig. 3 Changes in CD8+·CD11+ (suppressor T) cell and CD8+·CD11- (cytotoxic T) cell ratios of peripheral lymphocyte during the phase between pre- and post-operative periods.

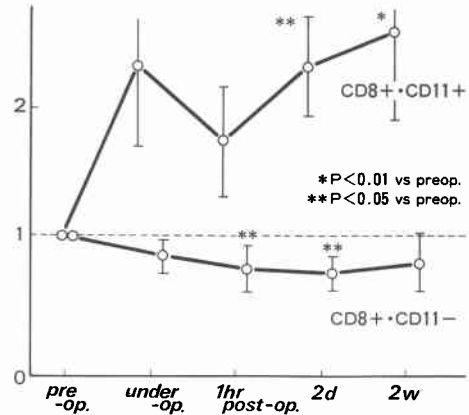
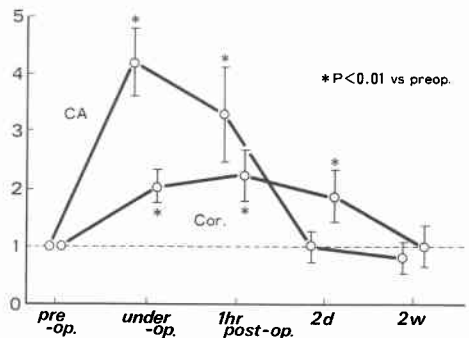


Fig. 4 Changes in plasma catecholamine and cortisol levels during the phase between pre- and post-operative periods.



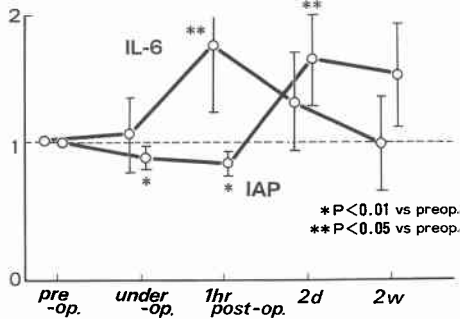
即時型の IL-6は術直後で有意に上昇し、術後2日以降は低下、術後2週で正常値に復した。他方、遅延型の IAPは術中一過性に低下したのち、術後2日以降有意に上昇した (Fig. 5)。

III. 考察

生体に手術侵襲が加われば、神経・内分泌系、代謝系、循環器系、凝固・線溶系の変化をはじめ、局所の炎症や免疫反応など多彩な反応が引き起こされる⁹⁾。その1つとして細胞性免疫能の低下がみられるが、癌の外科手術では腫瘍増殖や転移形成との関連から大変不利な反応と考えられている。ここでは、消化器癌手術症例を対象に、その病態や発生機序について検討を試みた。

まず、病態の詳細を明らかにするため、細胞性免疫

Fig. 5 Changes in serum IL-6 and IAP levels during the phase between pre- and post-operative periods.



能のパラメーターの術前後の変動をみた。末梢血リンパ球数や pan T cell 比, PHA 幼若化反応は術後有意に低下, あるいは低下傾向がみられた。小林ら³⁾も同じ成績を報告しているが, このように術後はリンパ球の数や機能は低下し, 少なくとも術後2週までは宿主の細胞性免疫能は確実に低下すると考えられる。そこで, 低下の主体を明らかにするため, two あるいは three color 解析で機能的なリンパ球サブセットをみた。helper-inducer T cell 比, cytotoxic T cell 比, NK cell 比などは術後有意に低下したのに対し, suppressor T cell 比は有意に上昇して相反する変動を示した。この点に関して, 山岸ら⁴⁾, 加藤ら⁵⁾も著者とほぼ一致した成績を報告している。手術侵襲による細胞性免疫能の低下は, このように宿主の免疫能にとって正または負の機能を持つリンパ球サブセットの増減の結果発生するもので, その主体は helper T, cytotoxic T, NK cell の減少, suppressor T cell の増加などが考えられよう。

つぎに, 発生機序を検討するため, 内分泌系ホルモン, 急性相反応物質の変動とその細胞性免疫能低下との関連性についてみた。術中から術後早期のいわゆる adrenergic-corticoid phase では, 各種のストレスホルモンが大量に分泌されることが知られているが⁶⁾, 血中のカテコールアミンは術中から術直後まで, コルチゾールは術後2日まで有意の上昇が認められた。これをリンパ球サブセットとの関連で見ると, ホルモンの増加に伴って前述の正の因子の減少, 負の因子の増加という一連の変動がみられた。従来, ステロイドホルモンには免疫抑制作用があるとされている。Monjanら⁷⁾, 白倉ら⁸⁾の報告にもみられるが, 手術侵襲による細胞性免疫能の低下には, このようなホルモンの分泌

増加が強く関与すると考えられる。急性相反応物質は「炎症, 感染, 組織損傷, あるいは悪性腫瘍の際に血中に反応性に増加する血漿蛋白」と定義される⁹⁾。ここでは IL-6 と IAP についてみたが, 前者は術直後, 後者は術後2日以降有意に上昇した。IL-6 は生体防御に重要なサイトカインで, 侵襲のごく早期に血中に増加する⁹⁾。生物学的活性は極めて多彩であるが, その1つとして, 肝細胞に働いて IAP など遅延型の急性相反応物質を誘導する作用が明らかにされている⁹⁾。こうした刺激で術後, 血中の IAP は増加するが, IAP には強い免疫抑制活性のあることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。前述のホルモンの分泌増加に加えて, これら急性相反応物質の増加も宿主の細胞性免疫能低下に強く関与すると考えられる。

細胞性免疫能低下に対する PSK

術前投与の効果に関する検討

I. 対象と方法

PSK を術前に7日から10日間投与した治癒切除胃癌5例 (PSK 投与群) を対象に, 同じように細胞性免疫能, 急性相反応物質を測定, 術前後の変動を検索した。そのデータを先に述べた胃, 大腸癌15例 (非投与群) を対照として比較し, 手術侵襲による細胞性免疫能低下に対する PSK 術前投与の効果について検討した。

II. 検索成績

1. リンパ球サブセットの変動

CD3+ (pan T) cell 比は, PSK 投与群では術後2日, 術後2週で術前値以上となり, 回復がみられた。CD4+・CD45- (helper-inducer T) cell 比は, PSK 投与群では術後2日, 術後2週で回復がみられた。CD8+・CD11+ (suppressor T) cell 比は, 非投与群では術後有意に上昇したのに対し, PSK 投与群ではその上昇は抑えられ, 術中から術後にわたり有意に低下した (Fig. 6)。CD8+・CD11- (cytotoxic T) cell 比は, PSK 投与群では術後2日, 術後2週で回復がみられた。brightCD8-・dullCD8+・CD11+ (NK) cell 比は, PSK 投与群では術直後, 術後2日で回復がみられた。

2. 急性相反応物質の変動

IAP は両群とも同じように変動したが, PSK 投与群では術後2日以降の上昇は抑えられた (Fig. 7)。

III. 考察

手術侵襲による細胞性免疫能低下の防止対策に各種 BRM 療法が試みられているが, ここでは PSK 術前投

Fig. 6 Changes in CD8+・CD11+ (suppressor T) cell ratio of peripheral lymphocyte during the phase between pre- and post-operative periods with reference to preoperative administration of PSK.

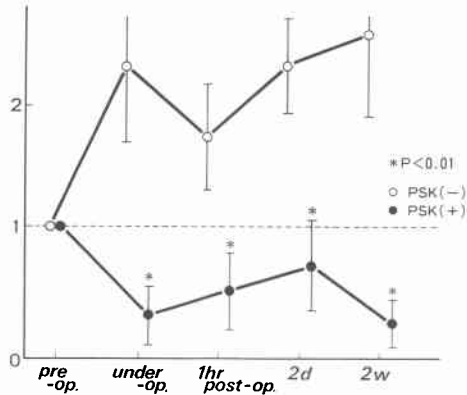
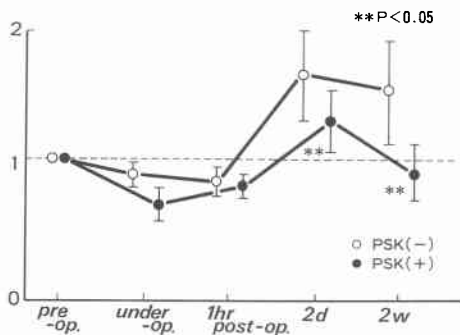


Fig. 7 Changes in serum IAP level during the phase between pre- and post-operative periods with reference to preoperative administration of PSK.



与の効果について検討した。

まず、リンパ球サブセットの変動をみると、PSK投与で pan T cell 比, helper-inducer T cell 比, cytotoxic T cell 比, NK cell 比の術後低下, suppressor T cell 比の術中から術後の上昇が抑制された。PSKの術前投与により正の因子の減少, 負の因子の増加というリンパ球サブセットの一連の負への変動を抑えることができ、本投与方法には宿主の細胞性免疫能低下を防止する効果が認められた。

さらに、IAPの変動をみると、PSK投与でやはり術後の上昇が抑制された。そこで、こうしたリンパ球サブセットやIAPの変動から本投与方法の効果発現のメカニズムについて考えてみた。PSKはリンパ球に対す

る直接の賦活作用は小さいが、血清中の免疫抑制因子に対しては強い拮抗作用をもつといわれている¹²⁾。PSKを術前投与すれば、まずIAPなど免疫抑制活性をもつ急性相反応物質の増加が抑制され、そしてリンパ球サブセットの負への変動も抑えられ、その結果、宿主の細胞性免疫能低下が最小限に留まると考えられよう。

以上、手術侵襲による細胞性免疫能低下の病態や発生機序を明らかにした。さらに、その防止策としてのPSK術前投与の効果や効果発現のメカニズムも検討してみた。術中から術後に宿主の細胞性免疫能が低下すれば、腫瘍増殖や転移形成が促進されるといわれている。癌の外科手術を行うとき、その低下を防止する工夫が重要と考えている。

文 献

- 1) 白倉良足, 山崎芳郎, 門田康正ほか: 手術侵襲と免疫機能. 臨免疫 14: 331-340, 1982
- 2) 高橋哲也, 石井健嗣, 酒井憲孝ほか: 手術侵襲による胃癌, 大腸癌術後免疫能の低下と術前・術後レンチナン投与の及ぼす効果. 日消外会誌 22: 53-59, 1989
- 3) 小林一雄, 加藤 肇, 本田亮一ほか: 胃癌手術前後における非特異的免疫学的指標の推移. 日消外会誌 22: 43-52, 1989
- 4) 山岸久一, 内藤和世, 小林雅夫ほか: 手術侵襲による術中免疫抑制の機序解析とその予防対策. 日消外会誌 24: 320, 1991
- 5) 加藤 肇, 小林一雄, 本田亮一ほか: 胃癌患者における手術侵襲の免疫学的影響とその対策. 日消外会誌 24: 1938-1946, 1991
- 6) 大柳治正, 齊藤洋一: 侵襲に対する代謝系・ホルモン系の変動. 消外 11: 1973-1982, 1988
- 7) Monjan AA, Collector RL: Stress induced modulation of the immune response. Science 196: 307-308, 1977
- 8) 小川道雄: 急性相反応物質. 救急医 14: 447-458, 1990
- 9) Wong GG, Clark SC: Multiple actions of interleukin-6 within a cytokine network. Immunol Today 9: 137-139, 1988
- 10) Tamura K, Shibata Y, Ishida N et al: Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from acitic fluids of cancer patients. Cancer Res 41: 3244-3252, 1981
- 11) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: In vivo analysis of the suppressive effect of immunosuppressive acidic protein, a type of $\alpha 1$ acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor bearing mice. Cancer Res 43:

2889-2896, 1983
12) 峠 哲也, 亀田 彰, 山田博文ほか: 蛋白多糖体

PSK の可溶性サプレッサー因子に対する効果.
Oncologia 18 : 136-141, 1986

Biological Response to Surgical Stress —With Special Emphasis on the pathology of Cellular Immunosuppression and its Underlying Mechanism—

Kenji Ogawa, Takao Katsube, Masanori Hirai, Toshiaki Watanabe, Shinji Wakasugi,
Yoshihiko Naritaka, Hirokazu Yagawa and Tetsuro Kajiwara
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

We studied the pathology of cellular immunosuppression, its underlying mechanism and the effect of preoperative administration of PSK on immunopotency, and obtained the following results. 1) Surgical stress led to cellular immunosuppression in gastro-intestinal cancer patients. 2) The immunological pathology principally involved reduced ratios of helperinducer T cells, cytotoxic T cells and NK cells, and an elevated ratio of suppressor T cells in peripheral lymphocytes. 3) The underlying mechanism was traced to the involvement of increased endocrine hormones, such as catecholamine and cortisol, and increased acute phase reactants, such as IL-6 and IAP. 4) It is important to prevent cellular immunosuppression during the phase between the pre- and post-operative periods. In this context, PSK, a BRM, is useful, as it contributes to the maintenace of immunopotency when administered preoperatively.

Reprint requests: Kenji Ogawa Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital
2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo, 116 JAPAN
