Letters to the editor

日本消化器外科学会雑誌　27巻4号　841頁—848頁　1994年掲載

佐山　淳造ほか論文
「術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御」について

関西医科大学第2外科
日置紘士郎

本誌に上記論文を採用するにあたり，編集委員会においても採否の意見が分かれたため，今回 Letters to the editor の形で編集委員2名の意見を掲載することになったので，以下に上記論文に対する私見を述べさせて頂く．

開胸開腹を伴う食道癌手術は生体にとって非常に過大な侵襲であり，かような侵襲時には種々の代謝変動が生じる．手術侵襲による代謝変動は，主に神経内分泌反応に由来するものと考えられてきたが[1]，最近ではサイトカインの血中濃度が測定可能となり，サイトカインが侵襲早期に血中に増加することが明らかになって[2]，侵襲期の生体反応にサイトカインが重要な役割を果たしていることが解明されてきた．炎症反応は侵襲に続いて生じる生体防御反応であるが，炎症の初期には活性化マクロファージからサイトカインの IL-1と TNF が分泌され，IL-6の誘導を介して肝細胞に作用し急性相蛋白を産生するなどして急性期反応が引き起される[3]．

敗血症ショックのような過大な侵襲下では血中に IL-1と TNF が過剰に遊離され，産生されたサイトカインの量に依存して血圧低下や組織障害が起こると報告されている[4]．食道癌手術が過大な侵襲であるとすると，同様に過剰なサイトカイン反応により生体が傷害されると考えられる．最近，生体にとって不都合な全身性の過剰な炎症反応を抑制することを目的とした抗サイトカイン療法として，ステロイド，抗炎症性サイトカイン，蛋白分解酵素阻害薬，抗 IL-1抗体，抗 TNF 抗体などの臨床応用が検討されている[5]．

また，従来より手術の侵襲刺激は術中に最も強く，術中の侵襲反応すなわち内分泌代謝反応の抑制が術後経過を良好にするという事実は，腹部手術での硬膜外麻酔[6]，腹部手術や開心術などの大量 Fentanyl 麻酔[7]などで証明されている．したがって過剰な炎症反応の制御を目的とするには術中もしくは術直前から対策を講ずるのが合目的と考えられる．

佐山らは食道癌手術症例において，術前のステロイド投与により血中 IL-6の増加が有意に抑制され，尿中カテコールアミン排泄量も著明に減少したとしている．ステロイドの投与量が methylprednisolone　250mg/body と臨床的に副作用が生じるほどの量ではなく，また術前1回だけの投与により術後第3病日まで影響を及ぼしているという結果について，抗サイトカイン療法の今後の課題とされる薬剤の投与時期，期間，投与量などにおいて1つの知見を示した点で興味深く思われた．ただ抗サイトカイン療法の適応という問題では，食道癌手術症例における臨床的有用性については，この論文の結果の範囲では明らかではないと考えられる．

参考文献

1) Shirasaka C, Tsuji H, Asoh T et al : Role of the splachnic nerves in endocrine and metabolic response to abdominal surgery. Br J Surg **73**：142—145, 1986
2) 内田一郎，上尾裕昭，高松哲也ほか：手術侵襲時の血中 IL-6値の上昇と内分泌反応との相関．日外会誌　**92**：1726, 1991
3) Brown JM, Grosso MA : Cytokines, sepsis and the Surgeon. Surg Gynecol Obstet **169**：568—575, 1989
4) 若林　剛，島津元秀，上田政和ほか：ショックとサイトカイン．消外　**16**：1907—1917, 1993
5) 若林　剛，北島政樹：抗サイトカイン療法．医のあゆみ　**169**：850—855, 1994
6) Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y et al : Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. Br J Surg **70**：122—124, 1983
7) Copper GM, paterson J L, Ward ID et al : Fentanyl and metabolic response to gastric surgery. Anaesthesia **36**：667—671, 1981

千葉大学医学部救急部・集中治療部
平澤　博之

佐山淳造他の「術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御」と題する論文を興味深く読んだ．筆者らはこの言葉を用いてはいないが，本論文は現在侵襲に対する生体反応による臨床症状をとらえる概念として注目を集めている systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (Crit Care Med 20：864—874, 1992) と，それに対するステロイド剤による対策の可能性について臨床的に検討したものである．そして筆者らは術前の methylprednisolone 250mg/body の投与は「患者管理において非常に有用と考えられた」と結論している．しかしこの結論を引き出すには本論文はいくつかの問題があると思われる．

まず第1は本研究においては両群間の背景因子に差があることである．すなわち手術時間はステロイド投与群（B群）では対照群（A群）に比較して有意に短いし，また術中出血量もぎりぎりで有意差はないもののB群で少ない傾向にある．したがって筆者らがステロイド剤投与の効果だとしているA群とB群における変化の差は，手術侵襲の程度の差に起因するということを否定はできない．また術後管理に関しては言及していないが，体重の変化や水分バランスは術後管理中の水分投与量に大きく左右されるので，術後管理は両群間で差がなかったことを明記していないと，これらの結果は正確には評価できない．さらには術後管理はその症例がA群に属するかB群に属するかを知らない医師によってなされないと，バイアスが掛かる可能性があり，客観性に欠ける．

またステロイド剤が「非常に有用」と結論付けているが，clinical benefit としては heart rate が増加しなかったことと，water balance 上 accumuiation が少なかったことだけである．これではきわめて有用とはいいがたい．そもそも半減期が60～90分（Upjohn 社データ）といわれている methylprednisolone 250mg を術前2～3時間に投与して，それが術後3日目の heart rate にまで影響を与える程 cytokine の産生を制御し続けることができるものであろうか．

さらにA群ではIL-6の血中濃度が術直後をピークにかなり上昇しているが，それでもPMNEの濃度には両群間で差はない．各種の cytokine は直接的に臓器障害などを発症するのではなく，主として humoral mediator の network の最初の部分を活性化し，好中球を priming することが知られており，その network の末端に位置し臓器障害を起こすのが，いわゆる“second attack theory”により好中球から産生される PMNE などの final mediator であることが明らかになってきた（New Horizon 1：13-22, 1993）．したがってA群における，PMNEの血中濃度に影響を与えない程度のIL-6濃度の上昇は，生体にとっては有害ではなく，むしろ侵襲に対する適切な範囲の反応を反映しているものであり，これを問題とする必要はないとは考えられないであろうか．

術後合併症の予防という見地から手術侵襲に対する生体の過剰な反応を抑制することは，興味あるアプローチである．しかしながら一方では，ある意味では生体にとって心要な反応をどの時点で，どのような方法で，どの程度まで抑制すればよいのかは，筆者らも論文の最後の部分で触れているようにまったく不明である．したがってこのアプローチの有用性に関しては軽々しく結論を出さずに，症例を重ね，背景因子をそろえて，生体反応を制御する薬剤や手段，その投与量や投与時期や施行時期につき，客観的な方法でさらに検討し，その上で結論付けるべきであると考える．

東北大学医学部第2外科
佐山　淳造ほか

食道癌手術のような大侵襲手術後の生体反応が過剰に起こっていることは，経験的にも多くの報告からも明らかである．当教室においてもホルモン，サイトカイン，顆粒球機能をはじめとする各種 medsiator の変動を検索してきたが，合理的反応と過剰な反応を明確に区別することは困難であった．今回の研究は，術前にステロイド剤を投与された患者の術後経過が非常に安定していたことを契機に始められたもので，当初から抗サイトカイン効果をねらったものではない．その機序を解明する過程において，ステロイド前投与例（B群）の血中サイトカイン濃度が非投与例（A群）より低く推移することが判明した．このことから，少なくとも術後の著しいサイトカインの増加は過剰な反応といえる．

血中サイトカイン濃度の増加は，手術侵襲が加えられた術後早期に短期間認められるのみで，術後の循環動態が dynamic に変動する全ての期間にわたって持続的に認められるのではない．これはA群における IL-6・G-CSF の変動からも明らかである．このことから，サイトカインは種々の mediator が引き起こす生体反応の key mediator になっていると考えられる．術前ステロイド剤投与は，この術後生体反応という一種のカスケイド反応の初期段階を修飾することによって，その後の反応までも軽減させたものと推察され，術後長期にわたるステロイド剤の投与は必要ではなく，むしろ副作用を考慮すれば禁忌である．

臨床的有用性については両先生共に異議を唱えられているが，この点につき意見を述べたい．体重・水分出納の過剰増加の規定因子のひとつは負荷水分量である．A群では術後早期に乏尿となるため，より多くの水分負荷を必要とした．B群ではより少ない水分負荷でA群より多くの尿量を確保し，安定した循環動態を維持しえた．refilling を考慮すれば負荷水分の少ない方が有利である．本論文では利尿剤の使用頻度に有意差を認めなかったが，その後，症例数を増やして検討したところ，B群での使用頻度が有意に低かった（8/20 vs 2/20，$p<0.05$，χ^2）．不整脈についても同様にB群で発生率が有意に低く（10/20 vs 3/20，$p<0.05$，χ^2）[1]，B群でより安全な術後管理を行うことができた．一方，手術時間と出血量の差から両群間の手術侵襲の程度に差がなかったとは言い難いが，B群にステロイド剤を投与しなかったとして，はたして今回と同様の有意差のある結果が得られたか否かも不明である．また，比較試験は ramdomized study で行うことが理想的であるが，術後管理にこれを適用することは実際上極めて困難ある．以上から，我々は methylprednisolone 250mg/body の術前投与が臨床的に非常に有用であると考える．

さらに，我々は methylprednisolone 125mg/body の術前投与，ulinastatin 10万単位の術前・術中・術後投与による検討を行ったが，臨床的にもサイトカインの面からみても，今回の250mg/body 術前投与に匹敵する効果は認められなかった[1]．また，マウスの手術侵襲モデルを作製し，ステロイド剤術前投与の効果を検討したところ，術前1時間前の投与が最も術後サイトカイン産生抑制効果があり，投与量も過量ではむしろサイトカイン産生抑制効果が減弱することが見い出されている[2]．

近年，食道癌手術における拡大リンパ節郭清が一般病院にも普及しつつあるが，ステロイド剤術前投与で術後の過大生体反応を軽減することにより，安全な術後管理とともに手術適応の拡大も可能であると考えられる．

参考文献

1）佐山淳造，標葉隆三郎，横田憲一ほか：術前薬剤投与による食道癌術後生体反応の制御．外科と栄養　28：176，1994
2）植田治昌，平川　久，標葉隆三郎ほか：マウス手術侵襲モデルにおけるサイトカインの変動と methylprednisolone 前投与の効果．日消外会誌　27(9)：(in press)