

腹腔鏡下および開腹胆嚢摘出術後の血中インターロイキン6と インターロイキン1受容体拮抗抗体濃度の変動

埼玉医科大学総合医療センター第2外科

村田 宣夫 小高 明雄 多田 真和 出月 康夫

腹腔鏡下胆嚢摘出術 (LC) と従来の開腹による胆嚢摘出術 (OC) とを生体の侵襲反応の面から比較検討した。血中 interleukin 6 (IL-6), interleukin 1受容体拮抗抗体 (IL-1ra), CRP, 体温などを手術開始より72時間まで測定した。血中 IL-6の濃度は手術開始直後より上昇し, その値は OC 群では, 術後4, 8, 12, 24時間においてそれぞれ 53.3 ± 28.0 pg/ml (mean \pm SD, 以下同じ), 31.6 ± 12.3 pg/ml, 29.0 ± 12.8 pg/ml, 27.4 ± 10.9 pg/ml であり, LC 群ではそれぞれ 16.2 ± 10.7 pg/ml, 16.5 ± 8.8 pg/ml, 11.0 ± 4.2 pg/ml, 9.0 ± 9.4 pg/ml であり, すべての時間において LC 群で有意に低値を示した。IL-1ra 濃度の上昇も LC 群で低値に留まり, CRP と体温についても LC 群の上昇は OC 群よりも低かった。以上の結果より, LC は OC に比べ生体の侵襲反応が小さいことが判明した。

Key words: interleukin 6, interleukin 1 receptor antagonist, inflammatory reaction, surgical stress, laparoscopic cholecystectomy

目 的

腹腔鏡下胆嚢摘出術は1987年にフランスの Perisat によって考案され, アメリカを経て1990年に本邦でも開始された¹⁾。その後急速に普及し, 今では全国的に胆嚢摘出術の標準的治療手段となっている。当初この手術は創の小ささが強調されており, その手術侵襲の小さいことにはあまり気づかれていなかった²⁾。手術侵襲については手術時間や術中出血量, 切除範囲, 皮膚切開創などから侵襲の大きさを判断でき, 一方, 手術を受ける生体の反応でその大小を知ることでもできる³⁾⁴⁾。最近手術侵襲に対する生体反応の中でマクロファージなどから分泌されるサイトカインが注目されている⁴⁾⁵⁾。著者らはかつて開腹胆嚢摘出術において術後の血中インターロイキン6 (interleukin 6 : IL-6) 濃度の変動が手術侵襲の程度をよく反映することを報告した⁶⁾。今回腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術侵襲の程度が開腹胆嚢摘出術とどのように異なるかを知るために両者の術後の血中 IL-6, インターロイキン1受容体拮抗抗体 (interleukin 1 receptor antagonist : IL-1ra) 濃度, 急性相蛋白濃度などについて比較検討を行った。

対象と方法

当施設で腹腔鏡下胆嚢摘出術を開始してから初めの連続した8例 (LC 群) を対象とした。この対照群として他の研究対象であった腹腔鏡下胆嚢摘出術開始以前の開腹胆嚢摘出術症例8例 (OC 群) を用いた⁶⁾。LC 群, OC 群共に最後の胆石発作から6か月以上経過していた。OC 群の症例はすべて手術記録から胆嚢周囲の炎症・癒着の程度が腹腔鏡下手術が可能な位軽く, また病理標本写真, 組織検査報告によっても高度の炎症ではないことを確認した。

麻酔はすべて気管内麻酔で, さらに麻酔医の判断で硬膜外麻酔が適宜追加された。両群とも手術開始直前および手術開始後4, 8, 12, 48, 72時間後に末梢血を採血し, 白血球数を測定し, 同時に血漿分離を行った。血漿は測定まで凍結保存した。血中サイトカインはインターロイキン6 (Interleukin 6 : IL-6) とインターロイキン1受容体拮抗物質 (interleukin 1 receptor antagonist : IL-1ra) をそれぞれヒト・モノクローナル抗体を用いた ELISA 法で定量した。急性相蛋白として C-reactive protein (CRP) と Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) を術前および手術開始後12, 24, 48, 72時間に測定した。また, 体温も同様の時間に測定した。手術開始後12時間の体温は手術開始から24時間までの2時間ごとに測定したなかで最高

<1995年4月5日受理>別刷請求先: 村田 宣夫
〒350 川越市鴨田辻道町1981 埼玉医科大学総合医療センター第2外科

Table 1 Comparison of background between OC group and LC group

	Age (y)	F : M	Height (cm)	Weight (kg)	Anesthesia**	Ope time (min)*	Bleeding
OC (n=8)	53±12	2 : 6	154±10	59±7	G : 2, G+E : 6	159±27	minimum
LC (n=8)	53±13	1 : 7	153±11	55±16	G : 6, G+E : 2	87±27	minimum

G : general anesthesia
 G+E : general anesthesia with epidural anesthesia
 Figures were expressed as mean±SD.
 *p<0.01, **p<0.05

値を取った。手術後病棟に入室直後の血液ガス、術後の鎮痛剤使用状況および経口的に食事を開始した日についても比較した。両群間の統計学的有意差はt検定またはχ²検定を用い、p値が0.05未満の場合に有意差ありと判定した。

結 果

OC群とLC群の背景因子をTable 1に示した。性比、年齢、身長、体重、術前の呼吸機能、血液ガス、術中出血量に両者間に有意差はなかった。硬膜外麻酔の併用がOC群で多くなされ、手術時間がLC群で有意に長かった。

IL-6濃度は手術前は全例測定感度(4pg/ml)以下であった。手術開始後全例で上昇し、その最大値は4時間から24時間にあった。4、8、12、24時間の平均値はOC群ではそれぞれ53.3±28.0pg/ml (mean±SD, 以下同じ)、31.6±12.3pg/ml, 29.0±12.8pg/ml, 27.4±10.9pg/mlであり、LC群ではそれぞれ16.2±10.7pg/ml, 16.5±8.8pg/ml, 11.0±4.2pg/ml, 9.0±9.4pg/mlであった(Fig. 1)。最大値を取った後はIL-6濃度は急速に下降し、LC群では72時間には全例測定感度以下に下降していた。

IL-1ra濃度は術前値の平均がOC群では190.1±76.0ng/ml, LC群147.1±56.2ng/mlであり、有意差を認めなかった。手術開始後上昇し始め、4時間から8時間に最大値を取った。最大値はOC群468.9±151.3ng/ml, LC群225.9±109.4ng/mlであり、両者間に有意差を認めた(Fig. 2)。

CRPはほとんどが48時間に最大値となり、48時間値はOC群6.0±3.1, LC群1.7±0.4であった。すべての時点でLC群が低値であった(Fig. 3)。また、CRPの最大値はIL-6の最大値と相関した。PSTIはOC群とLC群との間に有意差を認めなかった。

白血球数は手術開始後4時間でOC群16,400±4,400/mm³, LC群12,000±3,600/mm³とOC群で有意に上昇していた。その他では有意差を認めなかった

Fig. 1 Concentration of serum interleukin 6 (IL-6) after the operation.

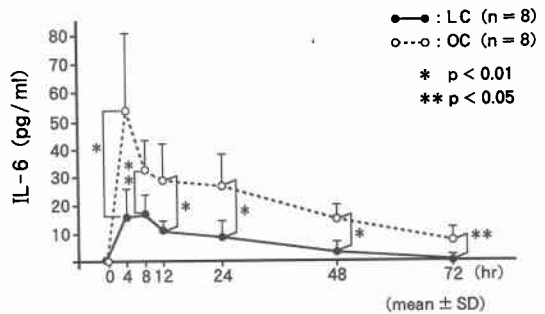
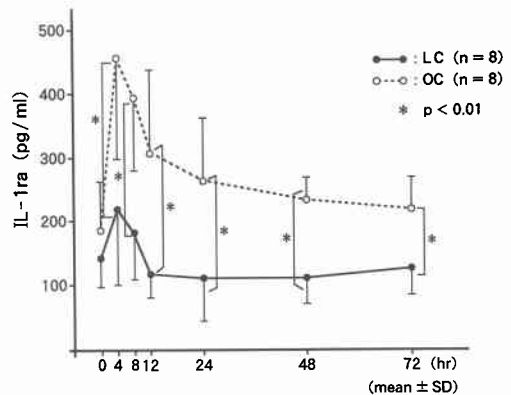


Fig. 2 Concentration of serum interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra).



(Table 2).

Table 3は術後の体温を両群で比較したものである。LC群の方が体温の上昇が少なかった。

入室直後の動脈血ガス分析では両群間に有意差を認めなかった(Table 4)。術後の鎮痛剤の使用はLC群で有意に使用度が少なかった。すなわち、OC群では8人中2人が鎮痛剤を使用しなかったが、残り6人は合成麻薬の筋肉内注射(5人)あるいは硬膜外への合成麻薬注入(2人)を行っていた。術翌日にも3人が合

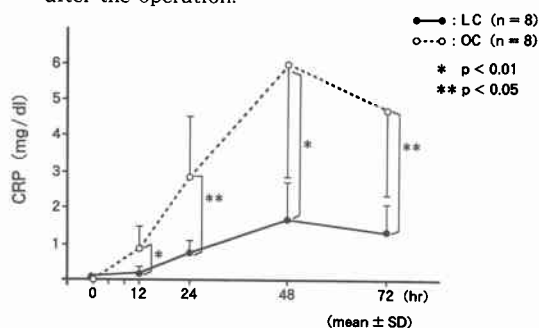
Table 2 Leukocyte counts after the operation (mean±SD)

	0($\times 10^3$ /ml)	4hr	8hr	12hr	24hr	48hr	72hr
OC (n=8)	6.2±1.3	16.4±4.4	15.8±3.9	14.7±4.0	11.5±2.8	9.6±1.3	8.0±1.6
LC (n=8)	7.2±2.1	12.0±3.6	13.0±3.7	12.6±3.6	11.7±3.1	8.0±2.2	6.6±1.8

Table 3 Body temperature after the operation (mean±SD)

	Before ope (°C)	12hr*	24hr**	48hr*	72hr	Max Temp*
OC (n=8)	36.6±0.3	37.5±0.3	37.4±0.2	37.1±0.2	36.9±0.3	37.6±0.2
LC (n=8)	36.5±0.2	37.2±0.1	37.1±0.2	36.8±0.2	36.7±0.2	37.2±0.1

*p<0.01, **p<0.05

Fig. 3 Concentration of C-reactive protein (CRP) after the operation.**Table 4** Arterial blood gas analysis after the operation

	pH	PaCO ₂	PaO ₂	HCO ₃
OC (n=8)	7.39±0.03	37.9±3.6	78.0±9.1	26.2±1.4
LC (n=8)	7.42±0.05	40.2±6.7	76.7±9.6	25.3±2.3

成麻薬の筋肉内注射を必要とした。一方、LC群では術当日に8人中1人が合成麻薬を1回、1人が消炎鎮痛剤の座薬を1回使用したのみで、他の6人は術後全く鎮痛剤を必要としなかった。

経口的に食事を開始したのはOC群は3.1±0.6日目、LC群は2.4±0.9日目で、LC群が有意に早かった(p<0.05)。

考 察

末梢血IL-6濃度は手術侵襲の大きさに比例して上昇度の大きいことがいくつかの研究で報告されている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。すなわち、食道癌に対する食道全摘などのような侵襲の大きな手術では血中IL-6は高値になり、逆に甲状腺切除術などの小さな手術では同じ手術時間で

もIL-6濃度は低値に留まる。本研究では腹腔鏡下胆嚢摘出術(LC)と従来の開腹による胆嚢摘出術(OC)とで血中サイトカイン濃度を中心に術後の生体反応を比較検討した。LCのIL-6濃度の術後上昇度は有意にOCよりも低く、まずこのIL-6濃度の違いからLCがOCより手術侵襲の小さい手術であると言ってよいであろう。著者らのデータはJorisら⁸⁾や、Roumanら⁹⁾の報告を裏付けるものである。McMahonらはLCとOC(小切開)とでIL-6を比較し、両者間にまったく相違がなかったとしている¹⁰⁾。しかし、われわれは彼らの測定方法に問題があったと思っている。すなわちIL-6は手術開始直後より上昇を始め、手術開始から4~12時間で最大値となり、以後急速に低下する。したがって、彼らのように手術後24時間目に第1回の採血をして調べたのではIL-6の上昇に関して正確なところは分からない。特に胆嚢摘出術のように手術侵襲の比較的小さい手術では術後24時間には測定限界以下にまで下降している症例もある。IL-6の上昇度について比較するのであればわれわれのように手術開始から4時間後に最初の採血を行わなくてはならない。

手術侵襲反応に影響を及ぼす可能性のあるものとして麻酔がある¹¹⁾。本研究で硬膜外麻酔の併用がOC群で多くなされているが、これはOC群でのIL-6上昇の原因とはならない。むしろ術後にも継続して使用され、手術侵襲反応はより軽減されIL-6はその上昇を抑制されたであろうと考えられる。また、対象としたLCが著者らの施設での初期の症例であったため、その手術時間が長かった。手術時間からのみ手術侵襲を考えれば、時間の長い方が侵襲が大きいと考えられる。麻酔、手術時間共にLC群でIL-6濃度が高くなる要因であるが、それらにも関わらずLC群でIL-6濃度が低値で

あったことは、LC がきわめて手術侵襲の小さな手術であるかを示すものである。従来から手術侵襲反応を知る上で重要な位置を占めていたのは血中の各種ホルモンである³⁾¹¹⁾。しかしこの血中ホルモンについてLCとOCとで比較した研究では必ずしも一致した成績を得ていない⁸⁾¹²⁾。例えば、Jorisらは血中コーチゾール、カテコールアミンに有意差がなかったとしており⁸⁾、またAktanらは有意差を認めたとしている¹²⁾。血中ホルモンはサイトカインに比べ、手術侵襲以外の要素例えば麻酔法、麻酔深度などによる影響が大きいのではないかとわれわれは考えている。

手術侵襲が加わった場合のIL-6産生部位、産生細胞については明らかではないが、TNFやIL-1などに刺激された細胞(マクロファージ、ファイブロブラストなど)からIL-6が分泌されるようである¹³⁾¹⁴⁾。このIL-6は肝における急性相蛋白の合成を促進する¹⁵⁾。本研究では2種類の急性相蛋白を両群で比較した。肝のみで産生されるCRPはLCで有意に低値で、かつその値はIL-6と相関を示した。一方、産生部位が肝に限定されないPSTI¹⁶⁾はLCとOCとの間で有意差を認めなかった。in vitroの実験ではPSTIはIL-6によりdose dependentに誘導されるといわれているが¹⁷⁾、生体においては、PSTIは別の産生機構も働いていることを示唆するものである。

IL-1raはマクロファージなどからIL-1の刺激によって産生されるIL-1の拮抗物質である。IL-1が末梢血で容易に検出されないのに対し¹⁸⁾、IL-1raは末梢血でかなり多量に検出される¹⁹⁾。本研究ではIL-1raに関して次の2点が明らかになった。すなわちIL-1raはIL-6と同様に手術侵襲の程度に応じて産生されること、また、IL-1raの方がIL-6よりも侵襲後の血中での上昇が早く、減少も早いことである。従って、IL-1raは生体の受ける手術侵襲の程度をIL-6より鋭敏に反映するサイトカインであるといえる。

今回、LCとOCとで疼痛に対する鎮痛薬の使用状況についても比較した。他の報告と同様にLCでは明らかに鎮痛薬の使用が少なかった。また、経口摂取の開始時期についてはそれぞれの担当医師の判断に左右されるのであるが、LC群の方が経口摂取が早く、LCでは術後の消化機能の回復が早いことを示している。

術後の白血球数については術後4時間でのみLC群で低く、他の時間では有意差は認められなかった。この結果は白血球数が手術侵襲をある程度反映するもの手術侵襲の大小以外にもさまざまな要因により影響

されることを示すものであろう。本研究では術後の経時的に測定した体温もLC群で低く、体温もLCの手術侵襲の低いことを反映していたといえる。術後体温の上昇はIL-1やIL-6などのサイトカインにより引き起こされる²⁰⁾と考えられており、LCとOCのようにそれほど手術侵襲が大きくない手術間の比較では体温の上昇程度に有意差が生じるのであろう。胆嚢摘出術より侵襲が大きくなると、体温には一定の上限があるため手術侵襲を正確に反映しなくなる。

以上、手術侵襲がLCでは小さいことを数値で示すことができた。現代医療にはいくつかの特徴がある²¹⁾といわれている。すなわち、患者のQOLを維持する、あるいは高める、また、侵襲の少ない治療を行う、高度な技術を応用した機器を利用する、医療経済的にみて有利である、などである。腹腔鏡下胆嚢摘出術これらの特徴の多くを備えていることは明瞭であり、今後この方面の手術は広く展開していくであろう。

文 献

- 1) 大友裕美子, 下村一之, 石崎陽一ほか: 腹腔鏡下胆嚢摘出術. 外科診療 33: 1767-1776, 1991
- 2) Filipi CJ, Fitzgibbons RJ, Selerno GM: Historical review: Diagnostic laparoscopy to laparoscopic cholecystectomy and beyond. Edited by Zucker KA. Surgical Laparoscopy. Quality Medical Publishing Inc., St. Louis, 1991, p3-21
- 3) 大柳治正, 斎藤洋一: 侵襲に対する代謝系・ホルモン系の変動. 消外 11: 1973-1982, 1988
- 4) Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG et al: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 79: 161-165, 1990
- 5) Shenkin A, Fraser WD, Series J et al: The serum interleukin 6 response to elective surgery. Lymph Res 8: 123-127, 1989
- 6) 小高明雄, 村田宣夫, 関 正威: 一般外科患者における血中インターロイキン6測定の意味. Ther Res 13: 3633-3637, 1992
- 7) Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N et al: Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. Surgery 111: 201-209, 1992
- 8) Joris J, Cigarini I, Legrand M et al: Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. Br J Anaesth 69: 341-345, 1992
- 9) Roumen RMH, van Meurs PA, Kuypers HHC et

- al: Serum interleukin-6 and C reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 158 : 541—544, 1992
- 10) McMahon AJ, Baxter JN, O'Dwyer PJ: Physiological and metabolic response to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 80 : 402, 1993
 - 11) 辻 秀男: 手術侵襲の合目的性について. *日外会誌* 91 : 1519—1523, 1990
 - 12) Aktan AO, Buyukgebiz O, Yegen C et al: How minimally invasive is laparoscopic cholecystectomy? *Surg Laparosc Endosc* 4 : 18—21, 1994
 - 13) Akira S, Hirano T, Taga T et al: Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J* 4 : 2860—2867, 1990
 - 14) Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265 : 621—636, 1990
 - 15) Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M et al: Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett* 232 : 347—350, 1988
 - 16) Ogawa M: Pancreatic secretory trypsin inhibitor as an acute phase reactant. *Clin Biochem* 21 : 19—25, 1988
 - 17) 村田厚夫, 小川道雄, 安田直史ほか: 侵襲時の血中 cytokine の変動と急性反応物質誘導の機序. *日外会誌* 91 : 1162—1165, 1990
 - 18) Fong Y, Moldawer LL, Shires T et al: The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 170 : 363—378, 1990
 - 19) 多田真和, 村田宣夫, 小高明雄ほか: The serial changes of serum IL-1ra and IL-6 after gastrectomy. *Biotherapy* 8 : 445—446, 1994
 - 20) Rothwell NJ: Mechanisms of the pyrogenic actions of cytokines. *Eur Cytokine Netw* 1 : 211—213, 1990
 - 21) 阿曾佳郎: レーザー内視鏡による癌治療. *癌治療と宿主* 4 : 11, 1992

Serum Interleukin 6 and Interleukin 1 Receptor Antagonist Response in Patients after Laparoscopic and Open Cholecystectomy

Nobuo Murata, Akio Odaka, Masakazu Tada and Yasuo Idezuki

The Second Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

We have compared metabolic and inflammatory response to surgical injury between laparoscopic cholecystectomy (LC) and open cholecystectomy (OC). Interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra), C-reactive protein (CRP) and body temperature were measured from just after the skin incision up to 72 hours. IL-6 concentrations were elevated just after surgery. The IL-6 concentrations in OC patients were 53.3 ± 28.0 pg/ml (mean \pm SD), 31.6 ± 12.3 pg/ml, 29.0 ± 12.8 pg/ml and 27.4 ± 10.9 pg/ml, 4, 8, 12 and 24 hours after the skin incision, respectively. Those in LC patients were 16.2 ± 10.7 pg/ml, 16.5 ± 8.8 pg/ml, 11.0 ± 4.2 pg/ml and 9.0 ± 9.4 pg/ml, 4, 8, 12 and 24 hours after the skin incision, respectively. These concentrations in LC patients were significantly lower at every time after surgery than in OC patients. The elevations of IL-1ra, CRP and body temperature were less in LC patients than OC patients. We conclude that LC reduces metabolic and inflammatory responses more than OC.

Reprint requests: Nobuo Murata The Second Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School
1981, Kamoda-Tsujido, Kawagoe, 350 JAPAN