

肝切除術周術期における炎症性サイトカインの変動とその制御

—術前ステロイド剤投与の効果—

山形大学第1外科, *同 第2内科

久津 裕 久津由紀子* 石山 秀一
布施 明 田中 丈二 五十嵐幸夫
浦山 雅弘 磯部 秀樹 塚本 長

肝切除術を施行した非硬変肝切除16症例を対象に、術前に methylprednisolone 250mg を投与した群 (S群 : n=7) と非投与群 (C群 : n=9) とに分類し、周術期の血清 interleukin-6 (IL-6) 値, 血液生化学検査値, 呼吸循環諸量を測定し、術前ステロイド投与の効果について検討した。術前, 術中の両群の背景因子には差がみられなかった。IL-6値の変動をみると術直後から第5病日までS群ではC群に比べ抑制されていた。S群のIL-6ピーク値はC群に比べ有意に抑制されていた。術後合併症の発生はS群2例 (28.6%), C群6例 (66.7%) であった。S群では Respiratory index が低値を維持し、術後トランスアミナーゼ, 総ビリルビンの上昇が抑えられる傾向がみられた。以上より、ステロイド術前投与による肝切除術周術期における過剰生体反応制御の可能性が示唆された。

Key words : perioperative management of hepatic resection, interleukin-6, preoperative administration of methylprednisolone, complications after hepatic resection

はじめに

近年、肝臓外科においては手術手技や麻酔法などのめざましい進歩により、適応症例および切除範囲の拡大が可能となってきている。しかしながら、他の腹部手術と比較すると今なお術後の合併症の発生が多く、時に重大な転帰をたどる症例も経験するところである。肝切除症例の多くは慢性肝疾患を併存しており、手術の拡大は侵襲の増大、ひいては容易に肝不全に移行する危険性をはらんでいる。

一方、手術侵襲に際してのサイトカインの関与が論じられている¹⁾²⁾。サイトカインは種々の生体反応の場で、合目的に産生され、生体の恒常性維持に働く物質である。しかし、過大な侵襲あるいは炎症に対し過度に産生された場合は、逆に生体に不利に働き臓器障害を惹起して生体を死に至らしめるという二面性をもつ。外科周術期管理においては、このような過度の生体反応を制御し、臓器障害の発生を未然に防ぐことが重要な課題といえよう。今回著者らは、肝切除術周術期における炎症性サイトカインの変動に対して影響を

与える因子としてのステロイドを用いた生体反応制御の可能性につき検討した。

対象および方法

教室において1993~1994年に施行した肝切除術症例のうち非硬変肝切除例16例 (肝細胞癌1例, 胆管癌9例, 胆管細胞癌1例, 胆嚢癌1例, 転移性肝癌3例, focal nodular hyperplasia (FNH) 1例) を対象とした。無作為抽出法により術前 methylprednisolone 250mg を投与したステロイド群 (S群7例) と非投与のコントロール群 (C群9例) にわけ、肝切除術周術期の血清サイトカインの変動に対する肝切除術前ステロイド投与の効果について検討を行った。ステロイド以外にサイトカインの生成, 誘導に影響を与えるような薬剤は使用しなかった。各症例ごとに術前, 術直後, 第1, 3, 5, 7病日に動脈採血し, 分離した血清を-80°Cで冷凍保存, サイトカイン測定に供した。interleukin-6 (以下, IL-6と略記) の測定はELISA KIT (Serotec社, フランス) を用いて行った。また, 各採血日に血液・生化学検査をあわせて行った。呼吸循環諸量を, 術前に挿入したスワングantzカテーテルを用い随時測定を行った。

統計的な解析は Mann-Whitney U-test および Fi-

<1996年11月13日受理>別刷請求先: 久津 裕
〒990-23 山形市飯田西2-2-2 山形大学医学部
第1外科

Table 1 Background of non-cirrhotic patients

		Steroid Group (n=7)	Control Group (n=9)	
age	(y.o.)	64±13	68±8	NS
sex	(Male: Female)	6:1	5:4	
operation time	(min)	394±191	412±133	NS
blood loss	(ml)	1,786±1,372	1,602±914	NS
resected liver volume	(g)	434±246	512±325	NS
ICG-R ₁₅	(%)	15±5	10±6	NS

sherの直接法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

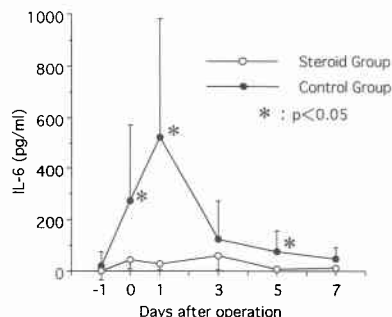
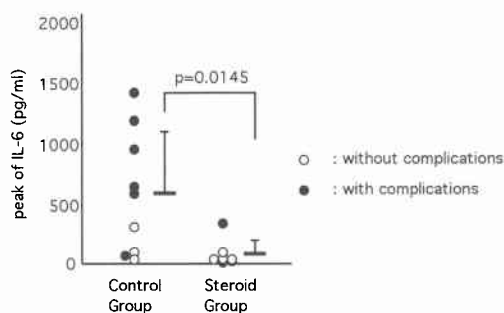
成績

非硬変肝切除16例についてステロイド術前投与の効果を検討した。ステロイド投与群(S群)、非投与群(C群)の術前、術中の背景因子を比較した。術前の肝機能および術中背景因子に有意差はみられなかった(**Table 1**)。両群の血清IL-6値の変動をみると、C群では術直後から上昇を示し第1病日をピークとする一峰性のカーブを描いているが、ステロイドの術前投与により各測定日において血清IL-6値の抑制がみられ、特に術直後および第1、5病日では有意に抑制された(**Fig. 1**)。両群の血清IL-6ピーク値の比較では、C群($578 \pm 503 \text{ pg/ml}$)に比し、S群($81 \pm 113 \text{ pg/ml}$)では有意に血清IL-6ピーク値の抑制が認められた($p = 0.0145$)(**Fig. 2**)。

両群の血液・生化学検査値を比較すると、白血球数は第5病日まで両群に差はみられず、第7病日でC群で有意の上昇がみられた(**Fig. 3a**)。総ビリルビン値は術直後は両群で差はみられないものの、第1病日以降第7病日まで、C群は高値を維持するのに対し、S群ではその上昇は有意に抑えられ($p < 0.05$)、徐々に減少する傾向がみられた(**Fig. 3b**)。また、有意差はないものの、S群ではC群よりトランスアミナーゼ(GOT, GPT)の上昇が抑制される傾向が見られた(**Fig. 3c, d**)。

呼吸循環諸量を見ると、心係数(以下、CIと略記)、酸素消費量(以下、 $\dot{V}O_2$ と略記)に関しては、S、C両群に明らかな差は見られなかった。Respiratory index(以下、RIと略記)はS群の方がC群に比べ有意差は認められなかったものの安定した数値を示す傾向がみられた(**Fig. 4**)。

一方、術後合併症の発生が16例のうち8例にみられたが、C群で9例中6例(66.7%)、S群では7例中2例(28.6%)で、統計的な有意差は認められなかった

Fig. 1 Changes in serum IL-6 level of non-cirrhotic patients**Fig. 2** Peak values of IL-6 of non-cirrhotic patients

がS群で少ない傾向がみられた(**Table 2**)。

考察

外科手術などの侵襲が生体に加わった場合、生体内ではさまざまな防御反応が引き起こされる。種々の炎症性サイトカインの誘導もその一部であるが、生体防御に働くべきこれらの因子が臓器障害を発生させる方向に向かう場合もあることが知られている³⁾。in vitroでの解析とは異なり、実際の生体内では各因子の相互作用なども考えられ、サイトカインの作用の詳細については未知の点も多い。今回著者らは、炎症性サイトカインの1つであるIL-6に着目し、周術期におけるその変動に及ぼすステロイド術前投与の影響について検討した。症例を非硬変肝手術例に限定したのは、術前の肝機能が比較的良好で、切除可能な肝重量が硬変肝より大である、すなわち、侵襲の大きな手術が施行され得るため血清IL-6値の変動が大きく、ステロイドの効果が明確となると考えたからである。

ステロイド非投与のC群では肝切除術の前後で、血清IL-6の値は第1病日にピークとなる劇的な変化を示した。この変動は他施設の成績^{4)~6)}と同様であった。

Fig. 3 Changes in WBC count, total bilirubin and transaminase in peripheral blood

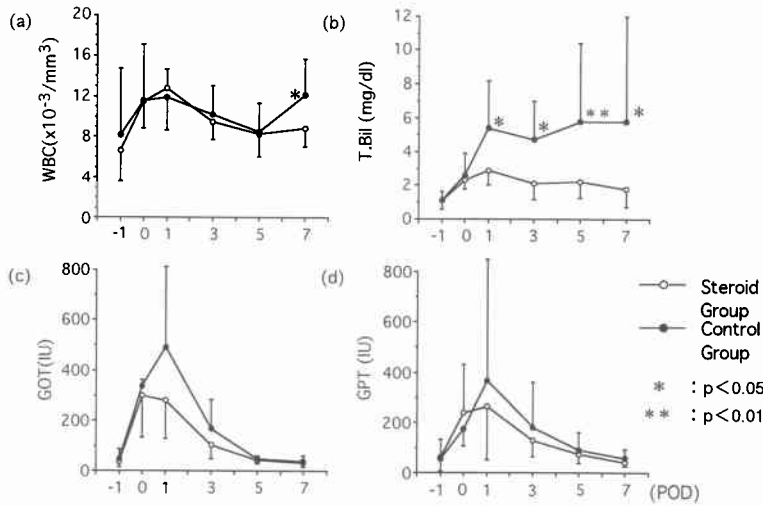


Fig. 4 Changes in hemodynamic and respiratory state

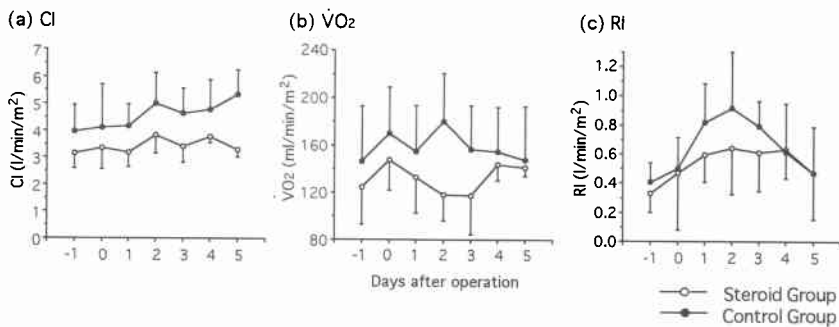


Table 2 Complications after hepatic resection

Steroid	Case	Disease	Complications	Diagnosis	Outcome
(+)	67M	BDC	GI bleeding, respiratory failure pneumonia, IP abscess	POD 9	dead
	68M	meta		3	alive
(-)	69 F	BDC	pancreatitis, sepsis IP abscess IP abscess DIC, MOF pneumonia, cholangitis pneumonia, IP abscess	2	alive
	68M	CCC		4	alive
	77M	BDC		7	alive
	70 F	GBC		5	dead
	76M	BDC		7	alive
	72 F	meta		6	alive

BDC: bile duct cancer, meta: metastasis, CCC: cholangiocellular carcinoma, GBC: gallbladder cancer, GI: gastrointestinal, IP: intraperitoneal

血清 IL-6 のピーク値が術中出血量や手術時間などと相関しているという報告がなされており、IL-6 値が手術を受けた生体に対する侵襲の大きさを反映している

とされている。著者らは術後の合併症の発生が、手術の大小よりも IL-6 ピーク値が高く、また IL-6 の高値が持続する症例に多いことを報告してきた (unpublished

data)。このことは、術後の個々の生体反応の変化をIL-6が鋭敏に反映している可能性があると考えられた。従来からの炎症反応の指標として白血球数、CRPがあげられるが、今回の検討においては、白血球数は非特異的に一律に上昇を示し、侵襲の大きさは反映していなかった。またCRPは、その上昇は3～4日後に検出され、鋭敏さに欠けていた。したがって、合併症を生体反応の1つと考えるならば、IL-6を周術期にモニターすることは合併症の発生を早期に予測、判断する一助になるものと考えられる。

近年、systemic inflammatory response syndrome (SIRS)の概念が一般的になり、敗血症から多臓器不全へと進行していく前段階としての炎症性サイトカインの過剰状態が重要であることが知られるようになってきた⁷⁾。手術侵襲に対する過大な生体反応が術後合併症を引き起こすとすれば、IL-6の産生、作用を抑制する薬剤は合併症を抑制できる可能性がある。今回、ステロイドを選んだ理由としては、従来からいわれているステロイドの免疫抑制作用のみならず、normotropic actionにより過剰な生体反応の制御が可能となると考えたからである。もちろん、免疫反応の全面的な抑制は不利に働くであろう。しかし、今回の検討ではコントロールと比べ術後感染症の増加、血糖のコントロール困難などのいわゆる副作用は認めなかった。肝切除術周術期の検討として血清IL-6値の変動は数多く報告されている⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、ステロイドの影響を検討したものは動物実験モデル⁸⁾以外にヒトではあまり報告されていない。

ステロイドの術前投与により、術後の血清IL-6値の上昇およびピーク値が抑えられた。ステロイドがもつ免疫反応全体への抑制効果が一因となっているものと思われる。

ステロイドの血液、生化学データへの影響を検討したところ、まず、白血球数では第7病日でのみ有意差がみられたが、これは、合併症として感染を起こした症例を含むための変化であると考えられた。総ビリルビンに関しては術後の上昇がS群で有意に抑制された。これは、従来からいわれているステロイドによる胆汁うっ滞の改善効果だけではなく、ステロイドの術前投与によって肝障害の発生を肝細胞レベルで予防した結果であると推察される。トランスアミナーゼの上昇が抑えられる傾向がみられたことはこの推論を裏付けるものである。

スワンガンツカテーテルによる検討では循環動態の

明らかな差異は認められなかったが、RIではややS群で良好な数値を得ることができた。

術後の合併症としては、肺炎、腹腔内膿瘍などの感染症や、消化管出血、DIC、多臓器不全など肝不全状態を示す症例もみられたが、発生数の比較ではS群で合併症が少なかった。ステロイド前投与により手術侵襲後の過大な生体反応が制御された可能性が示唆される。先に述べたように血清IL-6のピーク値が高いかあるいは高値の持続する場合に合併症の発症が多かったが、S群で合併症のあった2症例ではどちらも術後いったんIL-6値が低下してからの再上昇が認められた。ステロイドの効果はあったものの、輸血などが行われたことにより生体にとって不利な意味での免疫抑制が生じた可能性があるものと考えられる。

佐山らは食道癌手術患者に関し、同様にステロイドの前投与(methylprednisolone 250mg/body)により良好な結果を得たと報告しており⁹⁾¹⁰⁾、またその後の動物実験により、至適濃度がヒトでは250～500mg/bodyに相当することを報告している⁸⁾¹¹⁾。さらに、侵襲に対してサイトカインが過剰に産生される前の段階でこれを抑えることが重要であると述べている。著者らは、メキル酸ガベキサートやウリナスタチンなどのプロテアーゼインヒビターの投与による、周術期の血清IL-6や血液データの変動を検討したところ、有意とはいえないが、投与群で術後合併症の発生が抑えられるという成績を得ている(unpublished data)。今回のステロイド前投与の効果についての検討では、プロテアーゼインヒビターなどの血清IL-6値に影響を与える薬剤を投与された症例は対象から除いたため、ステロイド以外の術中、術後に使用した薬剤にはS群とC群の間に差はみられなかった。以上から、ステロイドは手術侵襲時の過剰な生体反応を抑え、周術期管理に有効な薬剤であると考えられた。今後ステロイドの種類、投与の時期、回数などを含め、他のプロテアーゼインヒビターの作用についても検討を進めていくことが、重要であると考えている。

文 献

- 1) Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M et al: Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. FEBS Lett 232: 347-350, 1988
- 2) Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H et al: Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical

- operation. Clin Immunol Immunopathol 50 : 399-401, 1989
- 3) 荒川博文, 小川道雄: 手術侵襲とサイトカイン. 集中治療 4 : 1345-1355, 1992
 - 4) 酒本喜与志, 荒川博文, 箕田誠司ほか: 手術侵襲後の血中 IL-6 の上昇とその影響因子. 日消外会誌 25 : 2590-2594, 1992
 - 5) 榎谷誠三, 佐々木洋, 今岡真義ほか: 手術侵襲時におけるインターロイキン 6 (IL-6) の変動—慢性肝疾患合併症例の肝切除術前後の変動を中心として—. 日外会誌 94 : 1071-1077, 1993
 - 6) Maruyama H, Harada A, Kurokawa T et al: Interleukin-6 as a marker of hepatic metabolism following hepatectomy. Hepatogastroenterology 41 : 222-224, 1994
 - 7) 平沢博之: 敗血症および敗血症性多臓器不全の病態に関する最近の知見. 外科治療 72 : 211-222, 1995
 - 8) 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 : 2191, 1994
 - 9) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横山憲一ほか: 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. 日消外会誌 27 : 841-848, 1994
 - 10) 佐藤信博, 肥田圭介, 八重樫泰法ほか: 食道癌周術期におけるサイトカイン. 集中治療 7 : 997-1004, 1995
 - 11) 標葉隆三郎: 新しい周術期管理. ステロイド. 集中治療 8 : 1081-1088, 1996

Changes and the Control of Inflammatory Cytokines of Perioperative Periods with Hepatic Resection —Effects of Preoperative Administration of the Cortico-steroids—

Hiroshi Kuzu, Yukiko Kuzu*, Shuichi Ishiyama, Akira Fuse,
Joji Tanaka, Yukio Igarashi, Masahiro Urayama,
Hideki Isobe and Masaru Tsukamoto

First Department of Surgery and Second Department of Internal medicine*,
Yamagata University School of Medicine

Serum interleukin-6 (IL-6) levels of 16 patients who underwent hepatic resection were measured during the perioperative period. Sixteen patients with non-cirrhotic livers were divided into two groups. The steroid group (S-group: n=7) received preoperative administration of methylprednisolone (250 mg/body) was compared with a control group (C-group: n=9) as to the levels of IL-6 and other factors in order to determine the effect of steroids. There was no difference of preoperative background between two groups. The postoperative levels of IL-6 of S-group were suppressed in comparison with C-group. The peak levels of IL-6 of S-group were significantly lower than those of C-group. Two out of the 7 patients in S-group (28.6%) had some complications after the operation, whereas 6/9 (66.7%) patients in C-group had complications. S-group showed a tendency of not only keeping a good level of respiratory function but also inhibition of liver damage after the operation. These results suggest that preoperative administration of a steroid could control the excessive reactions after hepatic surgery.

Reprint requests: Hiroshi Kuzu First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine
2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata, 990-23 JAPAN