日消外会誌　30（4）：823～829，1997年

食道癌手術における手術侵襲軽減目的としてのprotease inhibitor周術期投与の意義に関する検討

防衛医科大学校第1外科
青笹　季文　　小野　　聡　　市倉　　隆
平出　星夫　　望月　英隆　　玉熊　正悦

高度侵襲手術である食道癌手術の侵襲軽減を図るため術前からprotease inhibitorの予防投与を行い，systemic inflammatory response syndrome（SIRS）およびサイトカイン値の推移からその効果を検討した．食道切除症例11例を，術直後からgabexate mesilate（1.5mg/kg/hr）の持続投与を行った術後投与群（n＝6）と，麻酔導入時から開始した周術期投与群（n＝5）に分けて比較したところ，周術期投与群では脈拍数が有意に低値で推移し，呼吸数も第3病日に有意に低かった．また周術期投与群では術後SIRSからの離脱が早く，術中，術後の血中IL-6値は周術期投与群で有意に低値で推移し，また第3病日のIL-8，CRP値も周術期投与群が低値を示した．以上より食道癌手術においては，術前からgabexate mesilateを投与することによって，手術侵襲の軽減を図ることができる可能性が示唆された．

Key words： gabexate mesilate，surgery for esophageal carcinoma，surgical stress，cytokine，systemic inflammatory response syndrome

はじめに

胸部食道癌手術は呼吸器系や循環器系に対する影響が大きく，また術後合併症の発生率が高い代表的な高度侵襲手術である[1]．以前より当科では食道癌術後の合併症予防対策としてICU入室時，つまり術後よりprotease inhibitorであるgabexate mesilateの持続投与を行ってきた．またこれらの高度侵襲手術においては，少しでも手術侵襲の軽減を図ることが術後の回復過程において有用であることは言うまでもない．その試みとして種々の方法が試されているが[2)3)]，今回，我々はgabexate mesilateが手術侵襲軽減に有効か否かを，新しく登場した炎症病態の概念であるsystemic inflammatory response syndrome（以下，SIRS）[4]の推移，臨床経過，ならびに手術侵襲の評価法として最近注目されている各種サイトカインの値から臨床的に検討した．

対象と方法

対象は1995年9月から1996年5月までに防衛医大第1外科で施行された右開胸開腹1期的食道切除術11例である．これらを従来から当科で行っていた手術終了後，つまりICU入室時から第5病日までgabexate mesilate 1.5mg/kg/hrの持続投与を行った術後投与群（n＝5）と，麻酔導入前，すなわち病棟出棟時から第5病日まで同量の持続投与を行った周術期投与群（n＝6）の2群に分け，以下の項目について比較検討した．なお当科での標準術式は，先に右開胸にて胸部操作を行い胸腔内食道の遊離およびリンパ節郭清を施行し，次に仰臥位へ体位変換の後開腹し腹部リンパ節郭清と胃管作成を行い，最後に頸部郭清を行った後，再建は胸骨後経路にて施行している．

検討項目

1．背景因子の比較：年齢，手術時間，出血量，腫瘍占居部位，進行度，郭清領域，麻酔法，gabexate mesilateの総投与量．

2．周術期の病態の比較：1）術中術後の水分出納，2）動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度の比（PaO_2/FiO_2 ratio），3）気管内挿管チューブ抜去までの時間．

3．SIRS診断項目の比較：1）末梢血白血球数（以下，WBC），2）心拍数（以下，HR），3）体温（以下，BT），4）呼吸数（以下，RR）の4項目を術前，ICU入室時，第1，3病日に測定．

＜1996年11月13日受理＞別刷請求先：青笹　季文
〒359　所沢市並木3－2　防衛医科大学校第1外科学教室

Table 1　Comparison in backgrounds

	patients administered gabexate mesilate post-operatively	patients administered gabexate mesilate peri-operatively
number of patients	6	5
age(years)	66.8±13.3	63.3±2.5
duration of operation(min)	515.0±101.7	526.0±95.1
blood loss during operation(ml)	665.5±220.9	664.4±183.5
tumor location	Iu 2 Im 4	Im 5
stage of carcinoma	Stage III 2 Stage IV 4	Stage III 4 Stage IV 1
lymph node dissection		
cervicothoracoabdominal	4	4
thoracoabdominal	2	1
total amount of gabexate mesilate administration(g)	10.6±0.3**	11.5±0.5

**：$p<0.01$ (Welch's t-test)

4. 術後 SIRS 合併期間の比較．なお SIRS の診断基準は，1) WBC>12,000/mm³ または WBC>4,000/mm³ (bands>10%の条件は本検討では考慮しなかった)，2) HR>90/min，3) BT<36°Cまたは>38°C，4) RR>20/min の2項目以上を満たすとき SIRS と診断した[4]．

5. 血中サイトカイン値および CRP 値の比較：1) 血中 interleukin-6 (以下，IL-6) 値は術前，術中2時間毎，ICU 入室時，第1，3病日に，2) 血中 interleukin-8 (以下，IL-8) 値は術前，ICU 入室時，第1，3病日に，3) 血中 CRP 値は術前，第1，3病日におのおの測定した．

なお血中 IL-6値，IL-8値の測定は冷却遠沈後採取した血漿を−80°Cに保存し，ELISA 法(Amersham 社測定キット) にて施行し，血中 CRP 値は血清分離後ラテックス比濁法で測定した．

6. 術後合併症の比較：不整脈 (主に頻脈) の有無，頸部食道胃管吻合部の縫合不全の有無 (頸部ドレーンより消化液，唾液などの漏出がみられたもの)，呼吸器合併症 (術後肺炎，呼吸不全のため再挿管を必要としたもの) の有無．

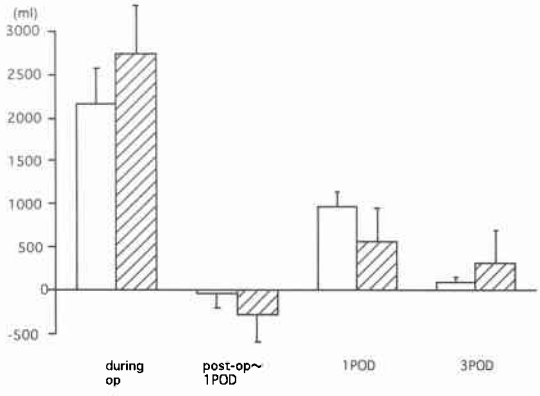
すべての測定値は平均値 (mean)±標準誤差 (SE) で示し，統計学的解析には Statview4.51 (HULINKS) を用い，危険率0.05をもって有意差ありとした．

結　果

1. 背景因子

年齢，手術時間，出血量，腫瘍占居部位，進行度，郭清領域とも術後投与群と周術期投与群の間に差は認めなかったが，gabexate mesilate の総投与量は周術期投与群の方が有意に ($p<0.01$；Welch's t-test) 多かった (**Table 1**)．また麻酔は全例硬膜外麻酔を併用したイソフルレンによる吸入麻酔であった．

Fig. 1　Comparison of changes in water balance between patients administered gabexate mesilate postoperatively (□) and perioperatively (▨)



2. 周術期の病態

1) 水分出納は両群とも術中から第3病日にかけ有意な差を認めなかった (**Fig. 1**)．2) PaO_2/FiO_2 ratio は両群間に差を認めなかった (**Fig. 2**)．3) 気管内挿管チューブ抜去までの時間は，術後投与群6,655.0±1,046.5 (min) に対し周術期投与群では4,200.2±939.9 (min) と周術期投与群の方が短い傾向を認めた．

3. SIRS 診断項目

1) WBC は第3病日において周術期投与群が7,380±1,042 (/μl) と，術後投与群の10,667±419 (/μl) に比べて有意に ($p<0.05$；Welch's t-test) 低値

Fig. 2 Changes in respiratory function for patients administered gabexate mesilate postoperatively (open circles) and perioperatively (closed circles)

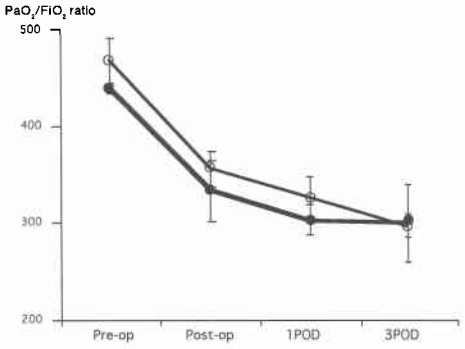


Fig. 3 Changes in peripheral white blood cell (WBC) count and heart rate (HR) in the perioperative period for patients administered gabexate mesilate postoperatively (open circles) and perioperatively (closed circles) ; * : p<0.05 (two-way repeated-measures ANOVA), ** : p<0.01 (Welch's t-test)

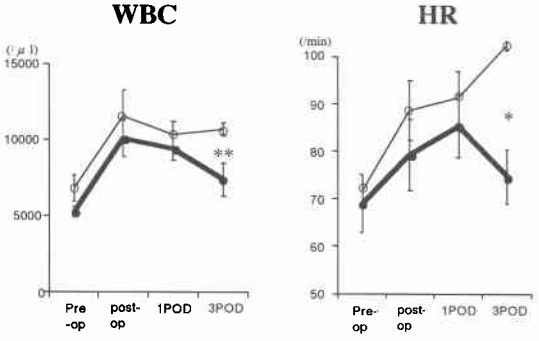


Fig. 4 Changes in body temperature (BT) and respiratory rate (RR) in the perioperative period for patients administered gabexate mesilate postoperatively (open circles) and perioperatively (closed circles) ; ** : p<0.01 (Welch's t-test)

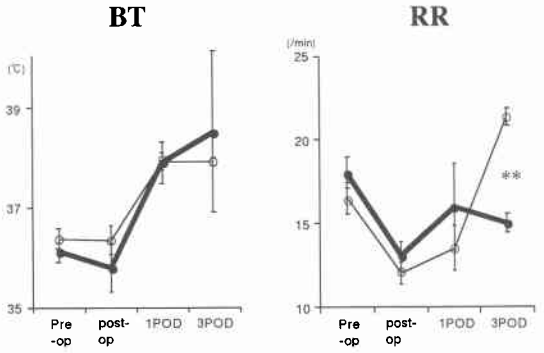
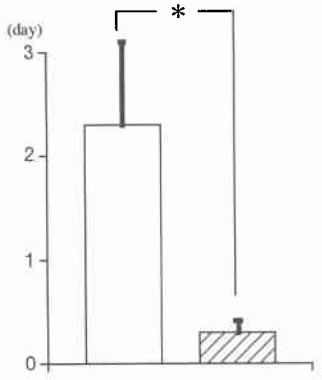


Fig. 5 Comparison of the duration of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) between patients administered gabexate mesilate postoperatively (□) and perioperatively (▨) ; * : p<0.05



を示した(**Fig. 3左**)．2) HRは術後投与群でICU入室時以降88.7±6.3，91.3±5.5，102.3±1.0 (/min) と徐々に増加しているのに対して，周術期投与群では79.2±7.7，85.2±6.7，74.8±5.7 (/min) と増加傾向は示さず一貫して有意に (p<0.05；two-way repeated-measures ANOVA) 低値で推移した (**Fig. 3右**)．3) BTは両群間に差は認めなかった (**Fig. 4左**)．4) RRの変動は両群間に有意差を認めなかったが，人工呼吸器からの離脱後である第3病日おいて術後投与群21.3±0.5 (/min) に対し周術期投与群では15±0.5 (/min) と，周術期投与群で有意に (p<0.05；Welch's t-test) 呼吸回数が少なかった (**Fig. 4右**)．

4．術後SIRS合併期間

術後SIRSの状態を呈した期間は術後投与群2.3±0.8日に対し，周術期投与群では0.3±0.1と，有意に (p<0.05；Welch's t-test) 短く，実際周術期投与群では全例第1病日にはSIRSから離脱していた (**Fig. 5**)．

5．血中サイトカイン値およびCRP値

1) 血中IL-6値：周術期投与群では術中から低値で推移し，特にICU入室時以降術後投与群が629，554，112pg/mlであったのに対し，周術期投与群は145，21，18と有意に低値で推移し (p<0.01；two-way repeated-measures ANOVA)，周術期投与群では血中

Fig. 6 Changes in plasma IL-6 level in the peri-operative period for patients administered gabexate mesilate postoperatively (open circles) and perioperatively (closed circles); **: p<0.01 (two-way repeated measures ANOVA)

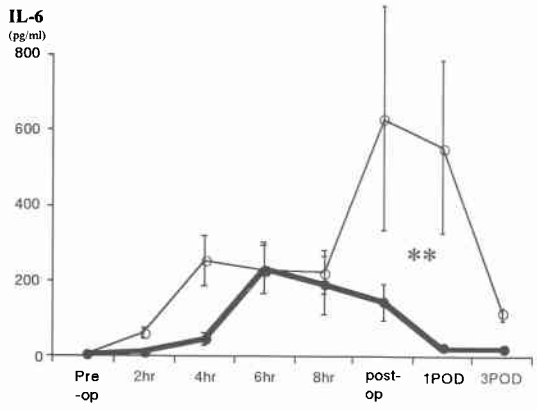
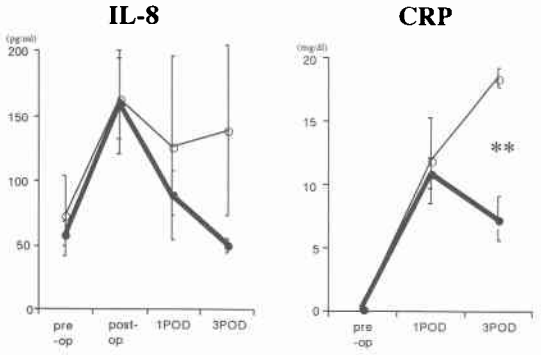


Fig. 7 Changes in plasma IL-8 level and serum CRP level in the peri-operative period for patients administered gabexate mesilate postoperatively (open circles) and prerioperatively (closed circles); **: p<0.01 (Welch's t-test)



IL-6値の著明な上昇が有意に抑制されていた（**Fig. 6**）.

2）血中 IL-8値：周術期投与群では第1病日以降速やかに正常値へ復するのに対し，術後投与群では依然高値であった（**Fig. 7左**）.

3）血中 CRP 値：両群間に第1病日に差は認めないものの第3病日においては術後投与群18.5±0.8 mg/dl に対し，周術期投与群では7.3±1.8と有意に（p<0.01；Welch's t-test）低値であった（**Fig. 7右**）.

6．術後合併症

縫合不全は周術期投与群，術後投与群とも1例ずつ，呼吸器合併症は周術期投与群で2例（2例とも再挿管），術後投与群では1例（術後肺炎）に認められ，両群間に差はなかったが，術後不整脈の発生は周術期投与群では1例（20%）に比べて術後投与群5例（83%）と周術期投与群で少なかった.

考　察

生体に侵襲が加わると，視床下部を中枢とする交感神経・内分泌系反応が起こり，糖新生，蛋白分解，急性期反応物質合成などの代謝亢進や，心機能の亢進，血管収縮による血圧上昇などの循環器系の変化が起こる．また血液凝固・線溶系，補体系，免疫系にもさまざまな影響がおよび，極めて複雑な生体反応が引き起こされる[5]．最近これらの複雑な生体反応にサイトカインが重要な役割を担っていることが明らかとなった[6)7)]．サイトカインは侵襲局所で産生され，情報伝達の主役を担い，直接または間接的に他のメディエーターを介して全身性の炎症反応を引き起こすと考えられているが，一方であるサイトカインの過剰産生やネットワークの破綻が，その後の臓器障害を引き起こす大きな要因であろうと考えられている[8]．

また最近手術侵襲に対する生体反応を全身性炎症反応症候群（SIRS）という概念を用いて新たに検討し，侵襲の程度を普遍的に評価するという試みがなされている[9]．さらに SIRS の病態の客観的な評価としてサイトカインの値を用いる試みがなされている[10]．そこで今回，我々は手術侵襲の程度を普遍的かつ客観的に評価する意味で SIRS の診断基準とサイトカイン値を対比させて検討した．特に今回検討した食道癌手術は消化器外科手術の中でも最も侵襲の大きな手術であり，術後高率に SIRS 状態を呈し術後合併症の頻度も高いことが知られている[1)11)]．この過大手術侵襲を少しでも軽減することが術後管理の意味からも重要であると考えられる．

手術侵襲を軽減するために手術直前に少量のステロイドを投与し，侵襲軽減に効果が認められたとの報告[12]もあるが，ステロイドの有する副作用についてはいまだ未解決である．そこで今回，我々は術後生体への副作用の少ない protease inhibitor に着目し，手術侵襲軽減のためのその有用性について，先述の SIRS の概念およびサイトカイン値などから検討した．Protease inhibitor は比較的多くの施設で，過大侵襲手術後の合併症予防目的に術後からの投与が行われている薬剤であり[1]，我々も以前から食道癌術後の合併症予防対策として，術後 ICU 入室時より gabexate

mesilateの持続投与を行ってきた．しかし今回の我々の検討のように手術侵襲を軽減させるためのgabexate mesilateの意義についての検討は少ない．つまり今までのように術後からではなく手術開始前からgabexate mesilateの投与を開始することによって，術後臨床経過にどのような影響を及ぼすかを検討した．

その結果患者の背景因子や水分出納などに差は認めず，またgabexate mesilateの血中半減期は約70秒と非常に短いため総投与量の差には意味がないものと考えられた．HRは一貫して周術期投与群が低値で推移し，不整脈の発生頻度も低かった．食道癌術後は比較的高率に頻脈が発生し[13]，これには手術侵襲による交感神経系の緊張やカテコラミンの増量が関与していると言われている[14]．今回の検討では尿中カテコラミン排泄量などの検討は行っていないためgabexate mesilateの投与によりカテコラミンの産生が抑制されたかどうかは不明であるが，術後不整脈の発生母地ともいえる頻脈を抑制し，不整脈の発生頻度も減少させえたことで，gabexate mesilateの周術期投与は循環系における侵襲反応を抑制したと言える．

また前述のように食道癌手術のような過大侵襲手術ではほとんどの症例において術後SIRS状態を呈する．そしてこの状態は臓器不全に至る準備状態であり，SIRSの状態をいかにコントロールしSIRSからの早期離脱をはかるかが患者の予後に直結することが指摘されている[15)~18]．今回の検討症例では両群とも術後長期間に渡りSIRS状態であった患者は1例もなかったものの，周術期投与群における術後SIRS期間は術後投与群に比べ有意に短く，またこの群においては全例第1病日にはSIRSから離脱していた．したがってgabexate mesilateを手術開始前から開始することによって，臓器不全準備状態である術後SIRS合併期間の短縮がはかられ，術後合併症発症の予防効果が期待できる可能性が示唆された．

一方，最近の傾向として各種侵襲時の病態を，サイトカインの変動によって評価することが多い[6)7)19]．特に血中IL-6，IL-8値はSIRSの病態で高値を示すばかりでなく，SIRSの重症度も反映し，なかでもIL-6は手術侵襲の客観的指標として測定される代表的なサイトカインである．つまり血中IL-6値は消化器外科術直後に最高値を示した後，急速に低下し，合併症のないものでは術後3日目にほぼ術前値を示し，その最高値が術中出血量，手術時間などと正の相関関係を呈することから，手術侵襲の程度を客観的に評価する上で有用であることが種々の施設で報告されている[20)~22]．今回の我々の検討でも，術後投与群では手術開始4時間後から上昇し始め，手術終了直後，つまりICU入室時に最高値を示した．これに対し周術期投与群では，術後投与群でのIL-6の変動に比べ低値で推移し，手術開始6時間後に最高値を示したものの，速やかに術前値まで低下し，低値で推移した．このことはgabexate mesilateの術前からの投与によって手術侵襲によるIL-6の誘導，産生が抑制された結果と考えられる．しかしIL-6は手術侵襲による局所の細胞破壊や炎症によって誘導されたInterleukin-1(以下，IL-1)やtumor necrosis factor（以下，TNF）の存在下に誘導されるため[23]，この血中IL-6値の低値がgabexate mesilateによるIL-1やTNFの産生抑制を介したものなのか，あるいはIL-6自体の産生誘導抑制によるものなのかは定かではない．gabexate mesilateにはエンドトキシン刺激単球からのTNF-α産生抑制をはじめとしてサイトカイン産生抑制作用があるとの岡嶋ら[24]の報告や，TNFαで培養血管内皮細胞を刺激した時のplasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）の産生をgabexate mesilateが抑制するという我々の検討結果[25]などを考えあわせると，gabexate mesilateは侵襲によって引き起こされた血管内皮細胞の活性化や，サイトカイン産生をある程度抑制し，その結果手術侵襲軽減効果を発現しているものと思われる．なおIL-6はCRPなどの急性相反応蛋白の誘導にも重要な役割を果たしていることが指摘されているため[26]，今回の検討で血中CRP値が周術期投与群で低値を示したことは，サイトカイン誘導産生の抑制効果によるものと考えられる．

食道癌手術後に最も多くみられる合併症としては呼吸器合併症がある．しかし周術期投与群では気管カニューレの抜管時期が早く，また抜管後の呼吸回数が少ないことや，ARDS（acute respiratory distress syndrome）に密接に関連する白血球の遊走因子である血中IL-8値[27]が周術期投与群で第1病日以降速やかに正常値に復したことを考えあわせると，gabexate mesilateの術前からの投与は術後の呼吸器合併症予防にも有効である可能性が示唆された．

小川ら[28]は侵襲後の高カイトカイン血症すなわちSIRSの状態は好中球やマクロファージがpriminghを受けた状態であり，その経過中に感染，出血，ショックなどを併発して大量のサイトカインが再誘導される

と，このpriming された好中球が臓器を攻撃して臓器障害を引き起こすというsecond attack theory を提唱している．今回の我々の検討は，gabexate mesilate の術前からの投与によりこの最初の侵襲であるfirst attack を少しでも抑制することによって，術後SIRS の期間を短縮し好中球のpriming 状態を少しでも短くしようとする試みと換言することができる．

このようにgabexate mesilate の手術開始前からの投与には，侵襲抑制効果を介して術後の回復過程に良好な効果を有する可能性が示された．今後は各種侵襲下における炎症性サイトカインとこれらのサイトカインをmodulate するであろう抗炎症性サイトカインのバランスからみた生体反応の再評価と，gabexate mesilate がこの両者のバランスに対していかに作用するか検討する必要があると考える．

文　献

1) 鶴丸昌彦：消化管外科領域の術後合併症とその対策．日消外会誌　29：109—113，1996
2) Murata N, Odaka A, Idezuki Y: Sauppression of interleukin-6 production by human trypsin inhibitor after surgical trauma. Asian J Surg 19：118—122，1996
3) 上尾裕昭，本田雅之，高松哲也ほか：手術侵襲の血中IL-6 値上昇に及ぼすヒト尿中トリプシン・インヒビターの制御作用．日外会誌　93：338，1992
4) ACCP/SCCM Consensus Conference Communittee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20：869—871，1992
5) 相川直樹：侵襲に対する生体反応とその制御．救急医　17：869—871，1993
6) 安本和生，松島網治：インターロイキンの病態生理的作用．外科診療　36：415—421，1994
7) 石川隆敏，小川道雄：侵襲と生体反応，サイトカイン．Surg Fronti　1：15—21，1994
8) 森　武貞，村田厚夫：サイトカインと外科．外科治療　65：139—148，1991
9) 小川道雄：消化器外科におけるSIRS の位置づけ．消外　18：149—157，1995
10) 小川道雄：手術侵襲の客観的指標としてのサイトカイン．医のあゆみ　174：885—888，1995
11) 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
12) 佐山淳造，標葉隆三郎，横田憲一ほか：術前ステロイド剤投与による食道癌手術生体反応の制御．日消外会誌　27：841—848，1994
13) 北村道彦，西平哲郎，森　昌造ほか：胸部食道癌手術後の循環系合併症．日胸外会誌　37：17—24，1989
14) 標葉隆三郎：侵襲と内分泌反応．輸液栄ジーナル 12：1213—1221，1990
15) 小野　聡，玉熊正悦，望月英隆ほか：術後合併症とSIRS．消外　18：201—207，1995
16) Bone RC: Toward an epidemiology andnatural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA 268：3452—3455，1992
17) 平澤博之，菅井桂雄，大竹喜雄ほか：病態からみたSIRS の対策．侵襲と免疫　5：47—56，1996
18) 青笹季文，小野　聡，木下　学ほか：SIRS の病態における各種cytokine の意義に関する離症的検討．日外感染症研　7：93—99，1995
19) 小野　聡，望月英隆，玉熊正悦：術後合併症発生へのサイトカインの関与．医のあゆみ　174：893—896，1995
20) 荒川博文，酒本喜与志，阿部利彦ほか：手術侵襲におけるインターロイキン6(IL-6)の変動とその意義について．Biother　6：845—848，1992
21) Sakamoto K, Arakawa H, Mita S et al: Elevation of circulating interleukin 6 after surgery. Cytokine 6：181—186，1994
22) 吉田祥吾，野明俊裕：食道癌根治術後におけるサイトカインおよびその拮抗物質の測定意義．医のあゆみ　174：889—892，1995
23) Erias JA, Lentz V: IL-1 and tumor necrosis factoe synergestically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA. J Immunol 145：161—166，1990
24) 岡嶋研二：播種性血管内凝固症候群におけるメシル酸ガベキサートの治療意義．日shock 会誌 10：16—19，1995
25) 小野　聡，望月英隆，青笹季文：臓器障害の治療．血栓と循環　3：296—300，1995
26) Geiger T, Andus T, Klapproth J et al: Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. Eur J Immunol 18：717—721，1988
27) 小川道雄：インターロイキン8(IL-8)．肝・胆・膵 26：930—932，1993
28) Ogawa M: Mechanisms of the developement of organ failure following surgical insult-the "second attack" theory. Clin Intensive Care 7：34—38，1996

The Effect of Perioperative Administration of Protease Inhibitor in Reducing Surgical Stress for Esophageal Carcinoma Resection

Suefumi Aosasa, Satoshi Ono,Takashi Ichikura, Hoshio Hiraide,
Hidetaka Mochizuki and Shoetsu Tamakuma
First Department of Surgery, National Defense Medical College

The purpose of this study is to investigate the effect of a perioperative administration of protease inhibitor in reducing surgical stress. The effectivensss was examined from the viewpoint of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and plasma cytokine levels. The patients who underwent esophageal resection were divided into two groups: (1) gabexate mesilate was administered immediately post-operatively: (2) administration of the same drug was started pre-operatively and administered through and after the operation (peri-operatively and administered through and after the operation (peri-operatively). The peri-operative group showed lower heart rate, and recovered from SIRS earlier than the post-operative group. Plasma interleukin-6 levels, interleukin-8 levels, and serum C-reactive protein levels were lower in the peri-operative group than in the post-operative group. The results indicate the reduction of surgical stress by peri-operative gabexate mesilate administration.

Reprint requests: Suefumi Aosasa First Department of Surgery, National Defence Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN