日消外会誌　32（5）：1133～1141，1999年

原　著

術前ステロイド投与が食道癌周術期の生体反応に及ぼす影響について

岐阜大学医学部第2外科
竹村　茂之　　宮　　喜一　　鷹尾　博司
梅本　敬夫　　佐治　重豊

食道癌の根治手術施行例で，術直前のメチルプレドニゾロン（250mg）投与の影響を，ステロイド投与（S）群（n=9）と非投与（C）群（n=9）に分け検討した．その結果，S群はC群に比べ有意に，心拍数と体温の上昇が少なく，カテコラミン投与量とCRPが低値で，血中TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8値が低値であった．また，血中IL-10値はS群で術後7日目に有意の高値を，IL-12値はC群で術後72時間目から7日目に5例で増加がみられた．T cell growth suppression（TGS）活性は，S群がC群に比べ術後6から72時間目の間で抑制傾向がみられた．他に，S群の2例で術後3日目以降にショックに至る合併症を認めた．以上の結果，ステロイド術直前投与は，炎症性サイトカインの産生を抑制し，術後の過大な生体反応を軽減できるが，術後3日目以降の宿主免疫活性を抑制する可能性が示唆された．それゆえ，癌細胞遺残が推察される症例では，ステロイド投与は慎重であるべきと推察される．

Key words： esophageal cancer, preoperative administration of steroid hormone, inflammatory cytokines, surgical stress, T-cell growth supptession assay

はじめに

生体に侵襲が加わると組織損傷が起こり，炎症性サイトカインが誘起されてカスケードが活性化され，各種作用細胞に情報伝達してさまざまなサイトカインやメディエータが産生される[1)2)]．発熱などのさまざまな症状や疾病の病態は，これらサイトカインの過剰産生により引き起こされるが，本来は，生体の恒常性維持のために働く合目的な生体反応である[1)]．ところが，外科手術でも3領域郭清を伴う胸部食道癌などの過大侵襲時には，炎症性サイトカインやメディエータが過剰産生され，これらが多臓器障害の原因病態として注目されている[3)]．対策として，過剰産生されたサイトカインに対する血液浄化法[4)]，抗体やアンタゴニストを用いた抗サイトカイン療法[5)6)]，ステロイド剤による活性抑制療法[7)8)]などが考案・試行され，良好な結果が報告されている．

そこで，著者らは食道癌症例を対象に，ステロイド術前投与による炎症性サイトカインの産生抑制作用と術後一般所見との関連，および負の要因として合併症の発生や宿主免疫活性に及ぼす影響を，周術期を中心に検討した．

＜1999年1月27日受理＞別刷請求先：竹村　茂之
〒500-8705　岐阜市司町40　岐阜大学医学部第2外科

対象と方法

1．対象

対象は1996年1月から20か月間に教室で右開胸・開腹による食道癌根治術を施行した症例のうち，術前の肝機能検査，心電図，呼吸機能検査および動脈血血液ガス分析で異常がみられなかった18例である．これらを，加刀30分前にmethyl predonisolone（以下，MP）250 mg/bodyを1回静脈内投与するステロイド投与（以下，S）群9例と非投与の対照（以下，C）群9例をくじ引き法による無作為で割付した．手術は，標準術式に準拠して右開胸開腹，胸部食道全摘，後縦隔経路胃管再建，3領域郭清を原則とした．また，術後は全例経口挿管の上，ICU管理とし，protease inhibitor（メシル酸ガベキサート2g/day）を術直後より5日間投与した．術中輸液は晶質液と膠質液を併用し，10ml/kg/hourを基準として投与し，術後の輸液管理は，術後0から1病日は，40～50ml/kg/dayを基準として細胞外液を中心とする輸液を行い，適宜250ml/day程度の膠質液を追加した．そして，第2病日からはぶどう糖を中心とする経静脈栄養を開始し，第4病日までに35～40kcal/kg/dayのカロリーを与えることを目標とし，経腸栄養は施行しなかった．呼吸管理は，吸入酸素濃

Table 1　Comparison on background factors of the patients with preoperative administration of methylprednisolone for the operative stress of esophageal cancer

		steroid(S)group	control(C)group	
number		9	9	
age		60.7 ± 9.5	61.9 ± 8.2	N. S.
male/female		8/1	6/3	N. S.
Stage	Ⅰ	0	0	N. S.
	Ⅱ	2	2	
	Ⅲ	3	3	
	Ⅳ	4	4	
duration of operation(min)		657.2 ± 78.1	613.1 ± 117.9	N. S.
blood loss(ml)		1,034.4 ± 461.9	921.7 ± 219.5	N. S.
blood transfusion(ml)		1,052.2 ± 420.2	1,100.0 ± 678.2	N. S.
lymphnode dissection	cervicocthoracoabdominal	8	8	N. S.
	thoracoabdominal	1	1	
preoperative complication	Respiratory organs	2[a)]	1[c)]	N. S.
	Circulatory organs	1[b)]	0	N. S.
	Diabetes mellitus	0	0	N. S.

NS : not significant,（mean ± S.D.）
a)：silicosis, obsolete tuberculosis
b)：vriant angina
c)：obsolete tuberculosis

度を0.4から開始し，動脈血酸素分圧を90mmHg 以上で保つように増減した．術後 2 日間は鎮静薬を用いて調節呼吸とし，術後 2 日目より weaning を開始して，術後 3〜4 日目を目標に抜管した．昇圧剤は，dopamine（以下，DOA），doubtamine（以下，DOB），または両者併用で投与し，収縮期血圧で90mmHg 以上維持できるように配慮した．

2．検索事項

1）手術侵襲程度の評価法

手術侵襲を，年齢，手術時間，出血量，病期進行度，郭清範囲から評価した．

2）周術期病態の評価法

体温，心拍数，昇圧剤（DOA+DOB）総投与量，動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比（PaO_2/FiO_2），末梢血白血球数（WBC），CRP 値，術後合併症の有無を検索し，評価した．

末梢血サイトカイン：末梢血の tumor necrosis factor（以下，TNF）-α,interleukin（以下，IL）-1β, IL-6, IL-8を，術前，術直後，3, 6, 12, 24, 72時間目および 7 日目に ELISA 法（TNF-α は GENZAIM 社製，IL-1β, IL-6, IL-8は R & D 社製）で測定し，評価した．なお，IL-10（ENDOGEN 社）と IL-12（R & D 社）を，術前，術後 3, 6, 12, 24, 72時間目および 7 日目に測定し，宿主の抗腫瘍免疫能を予測した．

T-cell Growth Suppression（以下，TGS）-assay：血清中免疫抑制活性を Harada ら[9)]の方法に準じて，マウス由来 IL-2 依存性 T 細胞（CTLL-2）に対する増殖抑制程度から評価した．すなわち，1×10^4/well に調整した CTLL-2 細胞をマウス遺伝子組替え IL-2とともに96穴マイクロプレート中で培養後，術前，術後3, 6, 12, 24, 72時間目および 7 日目に採取した血清を1.3%濃度あて添加し，48時間培養後の増殖度を，fetal calf serum（FCS）を 5%濃度で添加した対照群との間で比較し，百分率で表示した．

3）統計学的検索法

得られた測定値は，平均値±標準誤差（mean±standard error, SE）で表示し，検定は Wilcoxon rank-sum test で行い，$p<0.05$を有意差ありと判定した．

結　果

1．背景因子と手術侵襲度

性別は，S 群で女性が 1 例と少なかったが，年齢，病期進行度，手術時間，出血量，輸血量，リンパ節郭清

Fig. 1　Postoperative serial changes on body temperature and heart rate of the patients with esophageal cancer

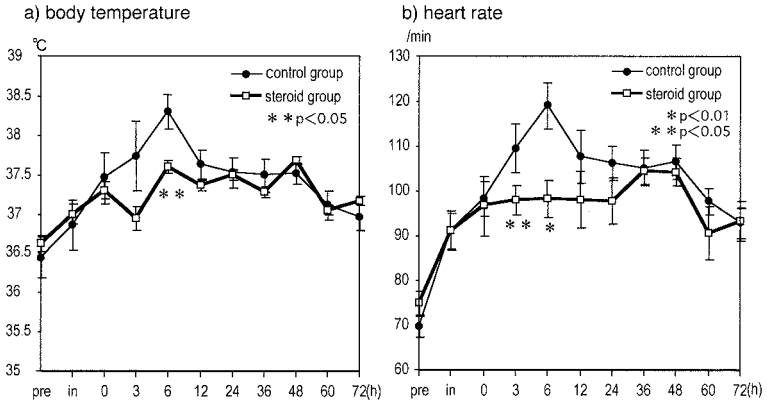
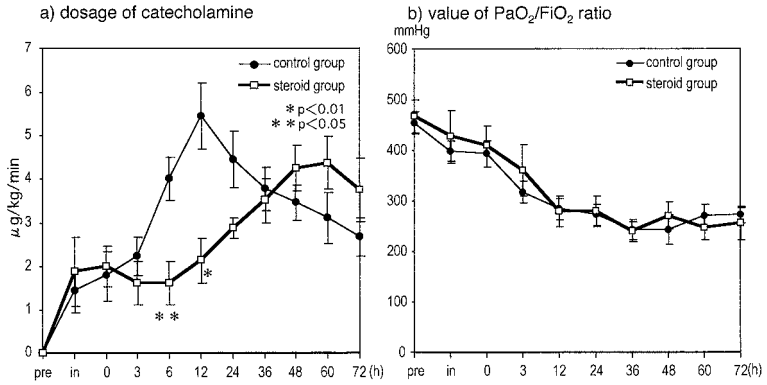


Fig. 2　Postoperative serial changes on dosage of catecholamine and PaO_2/FiO_2 ratio of the patients with esophageal cancer



範囲には，両群間に差はみられなかった．また，術前併存疾患として，陳旧性肺結核による胸膜癒着を認めた症例が両群に１例ずつと，珪肺による軽度胸膜肥厚がみられた症例がＳ群に１例みられたが，手術手技上，問題となるものではなく，手術時間，出血量とも他の症例と差がなかった．，さらに，術前検査にて異型狭心症が明らかとなった症例がＳ群に１例認められたが，カルシウム拮抗剤の投与により安全に手術施行可能であった（**Table 1**）．

2．周術期の一般検査所見

1）体温：Ｃ群は，術後６時間目に38.3±0.2℃と最高値を示したが，Ｓ群は有意の低値で，術後経過を通して変動が軽度であった（**Fig. 1–a**）．

2）心拍数：Ｃ群は，術後３から48時間目まで平均100/min 以上で推移し，６時間目に119±5.2/min と最高値を示した．一方，Ｓ群は平均100/min 以下で推移し，術後３から６時間目はＣ群に比べ有意の低値であった（**Fig. 1–b**）．

3）カテコラミン投与量：Ｃ群では術後６から12時間目の間は，Ｓ群に比べ有意に投与量が多かった（**Fig. 2–a**）．

4）肺酸素化能：呼吸状態の推移を PaO_2/FiO_2比で観察すると，両群間に差はみられなかった（**Fig. 2–b**）．気管内挿管チューブ抜去までに要した期間は，Ｃ群（90±13.6時間）とＳ群（92.2±14.7時間）の間に差を認めなかった．

5）末梢血白血球数：Ｃ群は，術直後に一過性に減少後，２日目に有意に増加し，以降8,000前後で推移した．Ｓ群は，術後経過を通して9,000前後を維持し，術直後値はＣ群に比べ有意の高値を示した（**Fig. 3–a**）．

Fig. 3　Postoperative serial changes on peripheral white blood cell counts and serum CRP level of the patients with esophageal cancer

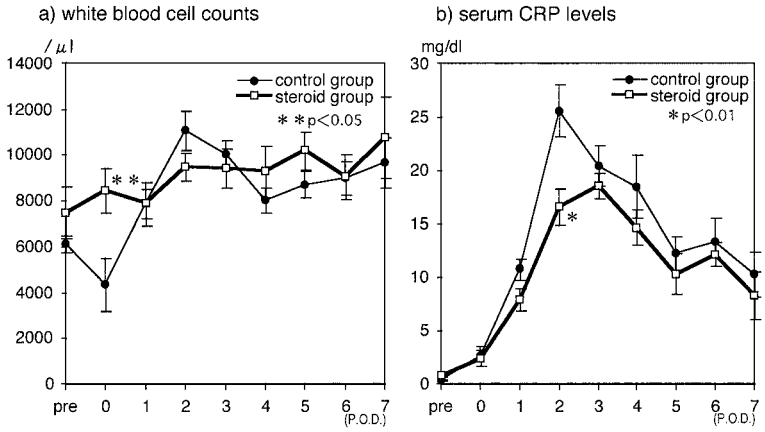


Table 2　Summary of the post-operative complication

		control(C)group	steroid(S)group
Insulin was administrated		2	2
Suture insufficiency		0	1
infective complication	empyema	1	0
	pneumonia	0	1(shock)
	MRSA enteritis	0	1(shock)
chylothorax		1	0

6）血清 CRP 値：C 群は，術後 2 日目に，S 群は，術後 3 日目に最高値を示し，全体に C 群は S 群に比べ高値で推移した．また，術後 2 日目の値は，C 群（25.6±2.4mg/dl）が S 群（16.6±1.7mg/ml）に比べ有意の高値を示した（**Fig. 3**–**b**）．

3．周術期の全身所見

C 群で膿胸と乳糜胸が各 1 例に，S 群でドレナージを要する縫合不全が 1 例みられた．また，S 群で術後 3 日目に MRSA 腸炎からショックに陥った症例と，術後 8 日目に肺炎からショックに陥った症例が各 1 例みられたが，何れも軽快し，手術死亡には至らなかった．なお，これらの術後合併症をきたした症例は，全例，前述した術前併存疾患のない症例であった．耐糖能の著明な低下は両群ともみられなかった（**Table 2**）．

4．末梢血サイトカイン値

1）TNF-α：全例とも測定限界（3pg/ml）以下であった．

2）IL-1β：C 群の胸膜癒着例で，術直後に2.2pg/ml，術後 3 時間目に4.4pg/ml，術後 6 時間目に2.7pg/ml とわずかに検出されたが，他の症例では術後全経過を通じて測定限界（0.3pg/ml）以下であった．

3）IL-6：両群とも術後 6 時間目をピークに急増し72時間目までに低下する山型を示した．各群のピーク値は，C 群が2,037.5±948.8pg/ml で S 群の296.9±110.1pg/ml に比べ有意の高値を示した（**Fig. 4**–**a**）．

4）IL-8：両群とも術後 3 時間目をピークとして急増し，24時間目までに低下する山型を示した．ピーク値は，C 群が767.5±295.3pg/ml と S 群の100.3±39.1pg/ml に比べ有意の高値を示した（**Fig. 4**–**b**）．

5）IL-10：術後 3 時間目をピークとして増加し，S 群は C 群に比べ 6 時間目は有意に低値で，3 時間目は低値となる傾向を示したが，7 日目には逆に S 群の方が有意の高値を示した（**Fig. 5**–**a**）．

6）IL-12：C 群では 5 例で術後72時間目から 7 日目に一過性の増加を示したが S 群では全経過を通じて測定限界以下であった（**Fig. 5**–**b**）．

5．TGS-assay

C 群，S 群とも術後24時間目までは大きな変動はみ

Fig. 4 Postoperative serial changes on plasma IL-6 and IL-8 levels of the patients with esophageal cancer

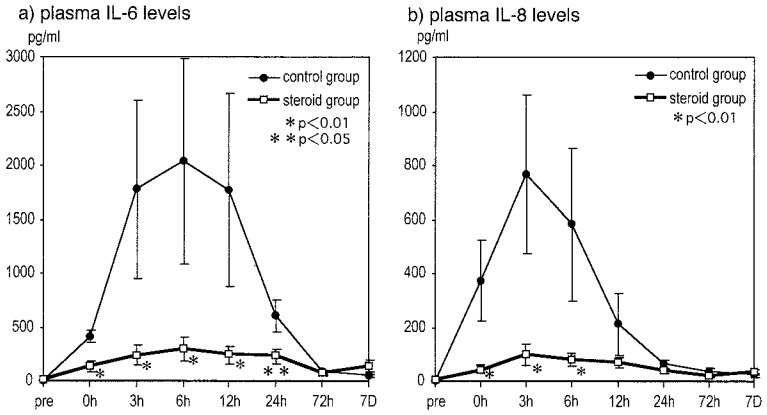
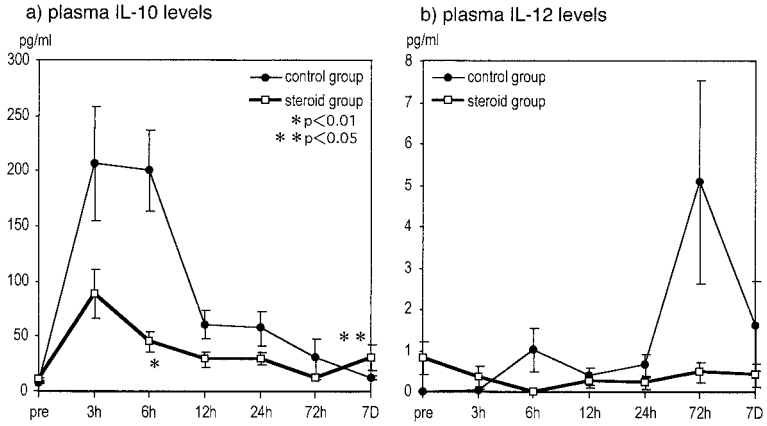


Fig. 5 Postoperative serial changes on plasma IL-10 and IL-12 levels of the patients with esophageal cancer



られなかったが，72時間目以降に低下傾向を示した．また，低下程度はS群がC群に比べ有意に高度で，統計学上術後6時間目と12時間目は，S群がC群に比べ有意の低値であった（**Fig. 6**）．

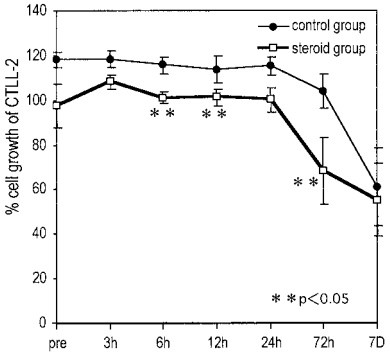
考　察

生体に細菌感染や手術侵襲などが加わると，TNF-αやIL-1βなどの炎症性サイトカインが誘導され，これらをキイ・サイトカインとして交感神経・内分泌反応が誘起され，発熱や心拍数増加，血圧変動などのさまざまな生体反応を引き起こす．また，同時にサイトカイン・カスケードが活性化され，侵襲局所や重要臓器へ白血球の集積がおこり，通常は生体の恒常性維持のため合目的な反応を示し，損傷組織が修復される．ところが，高度侵襲時や合併症発生時には，これらが過剰産生され臓器障害などに至る可能性が指摘されている[2]．

1980年代に感染症ショックに対し，ステロイド投与が試みられたが，無効か死亡率増加などの負の面が増強し，ステロイド不信論者を輩出した[10]．しかし，その後の分子生物学的手法を用いた検討で，炎症性サイトカインが誘導され交感神経・内分泌反応が引き起こされた後のステロイド投与は有害・無効である[11]が，侵襲時期が明らかな場合は，ステロイド前投与がサイトカインの過剰産生や神経内分泌系の過剰反応を有意に抑制できる可能性が明らかになった[12]．すなわち，侵襲時には活性酸素や活性化補体，エンドトキシンなどの刺激で細胞質内のnuclear factor kappa B（NF-κB）とinhibitory kappa B（IκB）複合体は，リン酸化

Fig. 6 Postoperative serial changes on T cell growth suppression assay（%）of the patients with esophageal cancer
CTLL-2 and 1 unit/well of IL-2 were co-clutured either with the sample serum at a dose of 1.3%or fetal calf serum（FCS）at a dose of 5%.
%cell growth=

$$\frac{\text{cell growth with 1.3\%sample serum}}{\text{cell growth with 5\%FCS}}\times 100$$



IκBと活性化NF-κBとなるが，後者は細胞核内に移行して，炎症性サイトカインや接着分子のプロモーター領域に結合して，これらの遺伝子を発現させる[13]．一方，グルココルチコイド（以下，GC）は，細胞質内に存在するGC受容体に結合後，核内のGCエンハンサー応答領域に結合し，IκBを過剰発現させ，NF-κBの活性化や核内移行を阻害して，炎症性サイトカインの発現を抑制すると考えられている[14]．

周術期の全身反応について：

近年，3領域郭清を伴う食道癌手術症例に対し術前ステロイド投与が試みられ，循環系の過大な生体反応が抑制された[7]，術後の呼吸機能が良好に経過し，好中球の過活性化が制御された[8]，などの報告が増加している．そこで，著者らも食道癌手術症例を対象に250mg/bodyのMPを術直前投与した結果，心拍数の増加抑制，カテコラミン投与量の減少などの所見を得たが，PaO_2/FiO_2比で評価した呼吸機能には，非投与群との間に差はみられなかった．この点，佐山ら[7]も，同量の250mg/bodyを投与しても呼吸機能の改善はみられなかったと報告しているが，佐藤ら[8]は，約倍量の10mg/kgを投与で呼吸機能の改善を認めているので，投与量による生体反応の影響について検索の必要があると考えている．

炎症性サイトカインの変動について：

MP術直前投与と炎症性サイトカイン産生量との関連で，S群でIL-6, IL-8の産生が有意に抑制されたが，TNF-αとIL-1βは，術後3, 6, 12, 24時間目の間に限れば，今回のELISAキットを用いた方法では，MP投与による産生抑制効果は判然としなかった．しかし，TNF-αやIL-1βは直接あるいはnitric oxideやprostaglandinを介して強力な血管弛緩作用を示し[15)16]，敗血症ショック時の血圧低下の原因のひとつと考えられている．また，TNF-αやIL-1βはマクロファージ，リンパ球，血管内皮細胞へのカスケードを活性化し，IL-6やIL-8を過剰産生するが，これがS群で有意に低値であったことは，MPによるTNF-αやIL-1βの産生抑制作用の存在が推察された．これら炎症性サイトカインのMPによる産生抑制が，術後の循環動態を安定化させ，術後早期のカテコラミン投与量がMP群で少なかったと推察している．

IL-6は肝細胞に作用して急性相蛋白を誘導し[17]，IL-8は他の炎症性サイトカインと協調して好中球を局所や重要臓器に誘導する[18]．今回の検討でも，術直前のMP投与によりIL-6の産生が有意に抑制された結果，血清CRP値が低値を示し，IL-8の産生抑制により侵襲局所への白血球集積が防止され，その結果として，末梢血白血球数の減少が軽度であったと推察している．

今回の検討では，両群に術直後からプロテアーゼインヒビターとしてメシル酸ガベキサートを用いたことが，これにもサイトカイン産生抑制作用が認められる[19]．しかし，青笹ら[20]は術前からの持続投与では，術後の生体反応抑制とサイトカイン産生抑制が認められたが，術直後からの投与では，この効果は非常に弱いと報告しており，侵襲後の投与では術後合併症が発生した場合の予防的効果しかなく，プロテアーゼ阻害剤が今回の検索に及ぼした影響は少ないと考えている．

抗腫瘍性サイトカインへの影響について：

担癌生体におけるステロイド投与は，宿主免疫活性を低下させ，残存腫瘍や微小転移巣の増殖を促進する可能性が危ぐされている[21]．そこで，著者らはIL-10とIL-12に着目し，宿主免疫活性に及ぼす影響を推察した．すなわち，ヘルパーT細胞は，Mosmannら[22]により分泌するサイトカインの種類によりTh1細胞とTh2細胞に分類され，Th1細胞が細胞性免疫を，Th2細胞が液性免疫を担うと考えられている．この中でIL-10は，Th2細胞が分泌する代表的なサイトカインで，強力な抗炎症作用，抗腫瘍性サイトカインの産生抑制作用[23]，マクロファージからのIL-12産生抑制作用，Th1細胞からのinterferon（IFN）-γ産生抑制作用[24]などに

より，T細胞バランスをTh2細胞優位に傾ける作用が知られている．

一方，IL-12は，マクロファージや末梢血リンパ球から常時微量産生されているが[25]，マクロファージへの刺激増強によりIL-12の産生増強がIFN-γと協調してT前駆細胞をTh1細胞に分化させると作用が指摘されている[26]．これらサイトカインとステロイドとの関連で，MPはIL-12の分泌を抑制すると報告されているが[27]，IL-10に関しては一定の見解はみられていない．今回の著者らの検討でも，IL-12はC群で9例中5例で術後72時間目から7日目に一過性に増加したが，S群では全例測定限界以下で分泌抑制作用の存在が示唆された．一方，IL-10は術後早期に上昇し，MP投与により抑制傾向が推察されたが，その程度はIL-6やIL-8に比べ軽度で，術後7日目には逆にC群に比べ増加した．それゆえ，ステロイドはIL-12の産生を抑制するとともにIL-10の後期産生増強によりIL-12の産生を抑制し，T細胞機能をTh2細胞優位に導く可能性のあることが示唆されたわけである．

一般に手術侵襲は，Th2細胞優位状態を誘起し[28]，ステロイド投与はT細胞機能をTh2細胞優位状態に傾け，生体の過剰な炎症反応を抑制する．術前ステロイド投与は，この過剰反応を軽減し術後経過をスムーズに推移させるが，同時に生体の感染防御能や抗腫瘍活性を抑制する可能性が危惧される．Bone[29]は，侵襲下での炎症反応の反作用として免疫抑制反応が引き起こされ，免疫抑制状態を誘起すると述べ，compensatory antiinflammatory response syndrome（CARS）と命名した．また，森崎ら[30]は，sepsisからmuitiple organ dysfunction syndrome（MODS）に至り死亡した患者では，IL-10（Th2）異常高値の持続とIFN-γ（Th1）の低下が特徴的所見であったと述べ，抗炎症反応が必要以上に亢進すると免疫能が低下し，感染の合併が増加する可能性があることを指摘している．自験例でも，S群で2例が感染性合併症からショック状態に陥ったが，いずれも術前併存疾患を有する症例ではなく，MP投与による免疫能低下に起因した可能性は否定困難と考えている．

教室の木田ら[21]は，ラット実験腫瘍を用いた肺転移モデルでの検討で，手術侵襲が転移促進を誘起すること，hydrocortisone単独投与でも同様の所見がみられること，副腎摘出群では手術侵襲下でも転移促進現象が観察されないこと，などから，癌の転移促進とステロイドホルモンの関係を明らかにした．それゆえ，手術時癌細胞遺残が否定できない場合には，術前ステロイド投与が残存癌細胞の増殖を促進する可能性が推察されるので，この方面に対する詳細な検討が必要である．

免疫抑制活性に及ぼす影響について：

TGS assayは，患者血清添加によるマウスCTLL-2細胞の増殖抑制程度から，宿主免疫抑制活性を評価できる方法と考えられている[9]．教室の検討では，TGS活性は血清中IAP値と負の相関を，マウス脾細胞のPHA幼若化反応に対する抑制活性SI（stimulation index）値と正の相関を示した．また，TGS活性は，担癌患者血清が良性疾患に比べ有意に低値で，癌の進行度につれ漸次低下することから，免疫抑制活性の新しい検査法として応用可能と考えている[31]．

今回の検索でも，TGS活性は，術後6から12時間目と72時間目の時点でS群はC群に比べ有意の低値を示した．前者は，サイトカイン産生がピーク値を示す期間で，この時期の免疫活性低下は，過度の生体反応を抑制する合目的反応と推察される．しかし，術中，術後に癌細胞の血管内移行が示唆される症例では，宿主免疫活性低下が癌細胞の着床を促進する可能性を推察させる．また，後者の時期での免疫活性低下は，感染防御に対し負の影響と癌細胞の微小転移巣の増殖に影響を与える可能性が推察される．

以上を総括すると，食道癌根治例に対する術直前ステロイド投与は，術後3日目までの循環動態を安定させ，術後の過剰反応を軽減させる可能性が推察され，良好な術後経過を導く．しかし，3日目以降での免疫活性低下は，感染防御や抗腫瘍免疫の立場から不利益な面が危ぐされる．現時点では，食道癌症例に対する術前ステロイド投与は，予後に影響を与えないとの報告が多いが[8)32]，術後3日目以降の時点で免疫賦活剤併用投与などにより，抗腫瘍免疫活性を賦活する対策が必要と推察された．

文　献

1）小川道雄，酒本喜与志，中川和浩ほか：侵襲に対する生体反応とサイトカイン．外科治療 **67**：574—581, 1992

2）斉藤英昭：臓器不全の発生機序とそのメディエータ．Surg Fronti **1**：21—28, 1994

3）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

4）平澤博之，菅井桂雄，大竹喜雄ほか：血液浄化法．外科診療 **36**：1131—1137, 1994

5）若林　剛, 島津元秀, 白杉　望ほか：抗サイトカイン療法の展望．外科診療　**36**：1105—1112, 1994
6）Abraham E, Wunderink R, Silvereman H et al：Efficacy and safety of monoclonal antibody to human necrosis factor α in patients with sepsis syndrome. JAMA **273**：934—941, 1995
7）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
8）佐藤信博, 肥田圭介, 池田健一郎ほか：食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾロン術前投与の効果に関する検討．日消外会誌　**30**：1831—1838, 1997
9）Harada M, Matsunaga K, Oguchi Y et al：The involvement of transforming growth factor β in the impaired anti-tumor T-cell response at the gut-associated lymphoid tissue（GALT）．Cancer Res **55**：6146—6151, 1995
10）Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al：A controlled trial of highdose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engle J Med **317**：353—358, 1987
11）Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al：Corticosteroid treatment for sepsis：a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med **23**：1430—1439, 1995
12）佐山淳造, 西平哲郎：SIRS 対策としてのステロイド．救急医　**20**：1089—1091, 1996
13）Baldwin AS：The NF-kappa B and I kappa B proteins：new discoveries and insights. Annu Rev Immunol **14**：649—683, 1996
14）Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK et al：Role of transcriptional activation of I kappa B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science **270**：283—286, 1995
15）Beasly DS, Choen RA, Levinsky NG：Interleukin-1 inhibits contraction of vascular smnooth muscle. J Clin Invest **83**：331—335, 1989
16）Marsden PA, Ballermann BJ：Tumor necrosis factor α activates soluble guanylate cyclase in bovine glomeruler mesangial cells via an L-arginine-depandent mechanism. J Exp Med **172**：1843—1852, 1990
17）Majello B, Arcone R, Toniatti C et al：Constitutive and IL-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter. EMBO J **9**：457—465, 1990
18）Van Zee KJ, Fischer E, Hawes AS et al：Effect of intravenous IL-8 administration in nonhuman parimates. J Immunol **148**：1746—1752, 1992
19）Murakami K, Okajima K, Uchida M et al：Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting tumor necrosis factor production by monocytrs. Crit Care Med **24**：1047—1053, 1996
20）青笹季文, 小野　聡, 市倉　隆ほか：食道癌手術における手術侵襲軽減目的としての proteasae inhibitor 周術期投与の意義に関する検討．日消外会誌　**30**：823—829, 1997
21）木田　恒, 佐治重豊, 五島秀行ほか：ラット実験的肺転移モデルを用いた手術侵襲に伴う転移促進について—副腎皮質ホルモンの影響と OK432前投与の転移抑制効果について—．日外会誌　**89**：1692—1698, 1988
22）Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW et al：Two types of murine helper T cell clone. I.Definition according to profiles of lymphokine activity and serected proteins. J Immunol **136**：2348—2357, 1986
23）Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR et al：IL-10 infibits cytokine production by activated macrophages. J Immunol **147**：3815—3822, 1991
24）D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM et al：Interleukine 10（IL-10）inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessorycells. J Exp Med **178**：1041—1048, 1993
25）D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante N et al：Production of natural killer cell stimulatory factor（NKSF）by peripheral blood cells. J Exp Med **176**：1387—1398, 1992
26）Trinchieri G：Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. Immunol Today **14**：335—338, 1993
27）Elenkov IJ, Papanicolau DA, Wilder RL et al：Moduratory effects of glucocrticoids and catecholemines on human interleukin-12 and interleukin-10 production：clinical implications. Proc Assoc Am Physicians **108**：374—381, 1996
28）Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F et al：Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regiulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. Surgery **119**：316—325, 1996
29）Bone RC：Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med **24**：1125—1128, 1996
30）森崎　隆, 内山明彦, 田中雅夫：生体防御能としての免疫能低下と臓器不全発生の対策．Surg Fronti **5**：31—39, 1998

31）佐治重豊, 加藤元久, 杉山保幸ほか：進行胃癌患者の免疫能．消外 **20**：1399―1407, 1997

32）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

Influence of Corticosteriod Preoperative Administration for Surgical Stress of the Esophageal Cancer Patients during Peri-and Post-operative Periods

Shigeyuki Takemura, Kiichi Miya, Hiroshi Takao,
Takao Umemoto and Shigetoyo Saji
Second Department of Surgery, Gifu University, School of Medicine

In terms of surgical stress during the peri-and postoperative periods, the influence of preoperative administration of methylpredonisolone (250mg/body) was investigated. Participants were esophageal cancer patients divided into two groups：one group treated with steroid（S, n=9), and one group treated without steriod（C, n=9). The results showed that heart rate, body temperature, catecholamine dose and C-reactive protein value were significantly lower in the S group than in the C group. Plasma levels of tumor necrosis factor-α, interleukin（IL)-1β, IL-6, IL-8 were significantly decreased in the S group than in the C group. Although, the plasma level of IL-10 showed significantly high value on day 7 after operation in the S group, and IL-12 showed slightly high values in 5 cases in the C group on days 3 to 7 after operation. Evaluation by T lymphoid cell growth suppression assay showed that the host-immunosuppressive activity decreased slightly 6 to 72 hours after operation. Two cases in the S group showed minor signs of shock due to postoperative complications. The above results suggest that preoperative steroid administration can inhibit the hyperproduction of inflammatory cytokines and reduce surgical stress, however host immuno-competency may decrease also 3 days after surgery. Therefore, physicians should exercise coution in using this steroid in cases with residual cancer.

Reprint requests：Shigeyuki Takemura Second Department of Surgery, Gifu University, School of Medicine
40 Tsukasamachi, Gifu, 500-8705 JAPAN