

原 著

Humoral mediator による腹腔鏡下幽門側胃切除術の 手術侵襲度評価

順天堂大学附属順天堂浦安病院外科

福永 哲 木所 昭夫 福永 正氣 永阪 邦彦

早期胃癌症例に対する D1+ α リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除術の手術侵襲度を、メディエータの推移から、開腹による幽門側胃切除術と比較検討した。対象は各群10例ずつで、Interleukin 6 (IL 6), Interleukin 10 (IL 10) と好中球 elastase (PMN-E) を術前から術後第3病日まで測定した。結果、IL 6, IL 10の推移の比較では、両群ともに術後軽度の上昇を示し群間で違いはみられなかった (IL 6: $p=0.1$, IL 10: $p=0.78$)。PMN-E の推移の比較では、腹腔鏡下幽門側胃切除術では術後の上昇が少なく、開腹下幽門側胃切除術では継続的な上昇がみられその推移に違いがみられた ($p=0.04$)。以上より IL 6, IL 10は両群ともに上昇が少なく差が見られなかったが、PMN-E の推移の違いから腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する低侵襲性が示唆された。

はじめに

近年、早期胃癌に対して種々の腹腔鏡下手術が行われており、侵襲性に対する観点からリンパ節郭清についても D1+ α リンパ節郭清手技は鏡視下に行われつつある。しかしこれまでの腹腔鏡下手術の侵襲度についての評価は、主に臨床経過の比較によるもので、病態生理学的に侵襲度を開腹手術と比較検討した報告は少ない。そこでわれわれは、早期胃癌に対する D1+ α リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除の侵襲度について、周術期メディエータを測定し従来の開腹による D1+ α リンパ節郭清を伴う幽門側胃切除と比較し検討した。また合わせてその臨床経過についても検討を加えた。

対象と方法

当科では早期胃癌に対する D1+ α リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除を1995年5月より導入しており術式の安定した1997年4月以降は D1+ α リンパ節郭清により根治が可能で informed consent の得られた症例全例に腹腔鏡下手術を選択していることより randomized control trial は困難なことから、1997年4月以降の症例で連続して手術の行われた腹腔鏡下幽門側胃切除 (以下、腹腔鏡群と略記) 10例と、それ以前

の症例で同一の適応基準で連続した行われた開腹幽門側胃切除 (以下、開腹群と略記) 10例を対象とした。尚この対象とした20症例の中には術前に重篤な合併症を有する症例は無かった。

腹腔鏡下幽門側胃切除の手術手技は、5mm ポートを2本左右の上腹部に、10mm ポートを3本臍部とその両側腹部に設置し、二酸化炭素による8~10mmHgの気腹圧にて、6, 4d, 4sb, 5, 8a, 7, 1, 3番リンパ節の順に全てのリンパ節郭清を鏡視下に行い、郭清終了後に4~5cmの小切開創をおき胃を体外に引き出し切除、吻合する手順で行った。

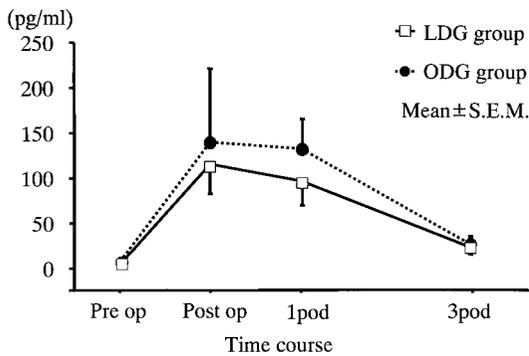
測定項目はメディエータが、Interleukin 6 (以下、IL 6と略記)、Interleukin 10 (以下、IL 10と略記)、好中球 elastase (以下、PMN-E と略記) で、IL 6はCLEIA (富士レビオ)法、IL 10はELISA (BioSource Europe S. A.)法、PMN-E はEIA (三和化学研究所)法により測定した。また採血は術前、術直後、第1, 3病日に、末梢の動脈血ルートより行った。臨床経過の比較項目は、合併症の有無と消化管機能回復の指標とした経鼻胃管の留置期間および術後在院期間である。

数値は Mean \pm SEM で表示し、統計学的処理は、背景因子、臨床経過の2群間の有意差検定には t 検定を用い、メディエータ推移の比較には分散分析および Post-Hoc Test として Fisher's PLSD を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

Table 1 Patient background characteristics. There was no difference between laparoscopic distal gastrectomy(LDG)patient group and open distal gastrectomy(ODG)patient group

	LDG group	ODG group
Age	60 ± 3	59 ± 4
Gender(M/F)	5/5	6/4
Stage	IA(10)	IA(10)
Operation time(min)	213 ± 17	198 ± 20
Bleeding volume(ml)	201 ± 26	272 ± 32
Resected LN(No.)	23.9 ± 2.4	27.8 ± 4.9

Fig. 1 Changes in serum IL 6 levels in laparoscopic distal gastrectomy (squares : LDG)and open distal gastrectomy(circles : ODG). There was no significant difference between LDG and ODG patient groups (p=0.1).



結 果

1. 背景因子の比較

両群の背景因子として、年齢、男女比、病期、手術時間、術中出血量、郭清リンパ節個数を比較したが、いずれの因子も腹腔鏡群と開腹群で有意差は無かった (Table 1) .

2. メディエータ推移の比較

IL 6の推移は、両群ともに術前値と比較し術後有意な上昇がみられた。そして術直後に最大となり、その値は腹腔鏡群115 ± 87pg/ml、開腹群140 ± 228pg/mlであった。その後は両群ともに徐々に低下し、その推移の比較では両群間に統計学的有意差は認められなかった (p=0.1, Fig. 1) .

IL 10の推移は先の IL 6 とほぼ同様の傾向が認められた。両群共に術後、術前値と比べ有意に上昇し術直

Fig. 2 Changes in serum IL 10 levels in laparoscopic distal gastrectomy (squares : LDG)and open distal gastrectomy(circles : ODG). There was no significant difference between LDG and ODG patient groups (p=0.78).

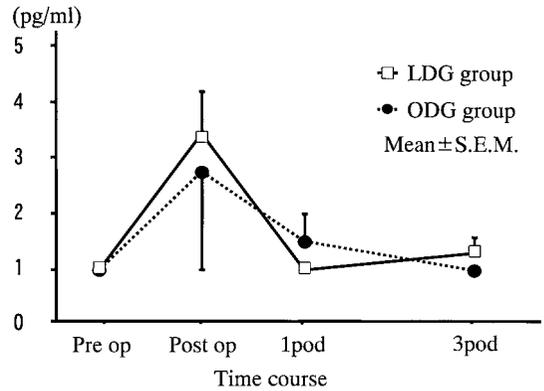
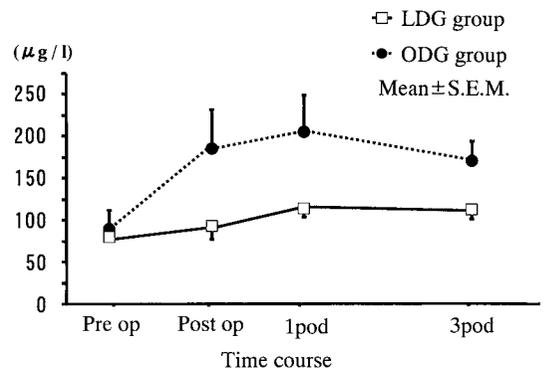


Fig. 3 Changes in serum PMN-E levels in laparoscopic distal gastrectomy(squares : LDG)and open distal gastrectomy(circles : ODG). PMN-E was significantly lower in LDG patient group than that in ODG patient group (p=0.04).



後に最高値を示した。その値は腹腔鏡群3.4 ± 2.0pg/ml、開腹群2.8 ± 3.5pg/mlで、その後両群とともに低下し、その推移の比較では両群間に有意差を認めなかった (p=0.78, Fig. 2) .

PMN-Eの推移は両群で異なり、腹腔鏡群では最高値116 ± 33µg/lと術前値と比べ変化が少ないのに対し、開腹群では術直後より上昇がみられ、その上昇が第3病日まで継続していた (p=0.04, Fig. 3) .

3. 臨床経過

術後経過では、両群で縫合不全等の術後合併症を併

発した症例は無かった。また両群の術後第3病日の体温は、腹腔鏡群が 36.7 ± 0.3 度、開腹群が 37.2 ± 0.2 度と両群ともに術後順調に解熱し、感染症の併発を疑うような発熱の継続する症例は1例も無かった。次に術後回復の比較では、経鼻胃管の抜去基準を1日排液量150 ml以下としているがその留置期間を比較すると、腹腔鏡群が 2.8 ± 1.8 日、開腹群が 3.7 ± 1.4 日と腹腔鏡群で有意に留置期間が短く消化管蠕動の回復が早かった($p=0.04$)。また、術後在院期間の比較では腹腔鏡群が 13.5 ± 3.9 日、開腹群が 20.4 ± 5.0 日で腹腔鏡群での早期退院が認められた($p<0.01$)。

考 察

腹腔鏡下手術は、その術後の回復の早さに象徴される低侵襲性と整容的な優位性から、医療器具の発達と医療従事者側の技術の進歩に伴い、良性疾患から悪性疾患にその適応が広がりつつある。そして現在、早期胃癌に対してはD1+ α までのリンパ節郭清が鏡視下に行われているが、その手術侵襲度については、臨床経過の比較以外の方法では明らかにされていないのが現状であった。そこでわれわれは手術侵襲により引き起こされる生体反応の大きさあらゆるメディエータの定量による方法で、腹腔鏡下幽門側胃切除と従来の開腹幽門側胃切除の侵襲度の違いを検討した。IL 6は、炎症性および抗炎症性の両方の作用を合わせ持ち、生体防御の中心的役割を果たし、現在最もよく侵襲度の評価に用いられるサイトカインであることから検討の項目に加えた^{1)~3)}。このIL 6の産生に影響を与える因子として、年齢、病期、手術時間、術中出血量、受傷面積、気腹の有無が挙げられるが^{4)~5)}、今回の検討での両群の違いは受傷面積と気腹の有無のみである。まず受傷面積についてこれを腹腔内と腹壁とに分けると、腹腔内は両群で郭清に用いる器具が異なるものの郭清リンパ節数では差が無いことからほぼ同様の郭清が行われたと判断すると、両群での違いは腹壁の受傷面積のみの差と考えられる。そして腹壁の受傷面積はあきらかに腹腔鏡群で少なく、IL 6は直接の組織損傷部位で産生されることから⁶⁾、腹腔鏡群でIL 6の上昇が少ないことが予想された。次に気腹の影響については、二酸化炭素曝露下の腹腔内マクロファージはエンドトキシンに対してのTNF、IL 1の産生能が低下する報告⁷⁾や腹腔内臓器の保温により腹腔からのTNF、IL 1の産生が減る報告⁸⁾があることから、腹腔鏡群では腹腔内でのTNF、IL 1の産生が少なくこれによりIL 6の上昇も少ないことが予想された。加えて臨床経

過でも腹腔鏡群で術後の回復が早かったことから、腹腔鏡群で内分泌代謝系の影響が少なくIL 6の上昇が小さいことが予想されたが、実際の測定では両群の推移に有意な差を認めなかった。この理由として、気腹時の二酸化炭素の吸収によるアシドーシスや高二酸化炭素血症は生体全体へのストレスを増加させることから⁹⁾、これがサイトカインの産生を促進したことが予想され、減少と増加の両方の因子が働き結果としてIL 6の産生量では明らかな違いがでなかったと考えられた。

次にIL 10は抗炎症性サイトカインの一つで¹⁰⁾、これも手術侵襲により上昇し、術後の免疫能の低下に関係することが報告¹¹⁾されている。腹腔鏡下手術の利点として術後免疫機能の低下が少ないことが報告¹²⁾され、さらに侵襲の評価に際しては炎症性サイトカインより抗炎症性サイトカインの測定がより有効との報告¹³⁾もあり、IL 10を今回の検討項目に加えた。検討の結果では、先のIL 6と同様に、腹腔鏡群と開腹群でその推移に有意差を認めなかった。侵襲時のIL 10の産生については、受傷面積や気腹操作がその上昇にどのような影響を及ぼすかは報告が無く詳細は不明だが、坂本ら¹⁴⁾は手術でIL 10が局所に加えてより全身的に産生されている可能性を述べており、IL 6などの局所で産生されるサイトカインよりも、より全身的な反応がIL 10の産生に影響していることが考えられる。そして腹腔鏡下胆摘と開腹胆摘とを比較した報告で、IL 6では差があるにもかかわらずIL 10では差が無い報告¹⁵⁾や、食道癌根治術のような高度手術侵襲例では手術侵襲の違いを反映しIL 10の推移の違いが出る報告¹⁴⁾もあることから、今回の腹腔鏡下幽門側胃切除、開腹幽門側胃切除がともに手術としての侵襲度が低いこともIL 10の上昇に差が出ない理由の一つと思われた。

PMN-Eはサイトカインの刺激により好中球から放出されるセリンプロテアーゼで、侵襲時には異物や細菌の分解により生体防御にあたっている。しかし一方ではその蛋白分解活性に特異性が無いことから、正常な自己組織をも破壊する可能性があり、肺障害、多臓器障害にも関与するメディエータである¹⁶⁾¹⁷⁾。そしてPMN-Eは、われわれの以前の検討でも、右開胸開腹食道切除、胃全摘術といった高度手術侵襲症例では手術侵襲度を反映していたことから²⁾、今回の検討項目に加えた。両群の比較では、腹腔鏡群で術直後より全経過を通じて著しい上昇は見られないのに対し、開腹群

では術直後より上昇しその後第3病日まで上昇が継続しており両群間でその推移にあきらかな違いが認められた。このようにサイトカインの推移では差が無いにもかかわらず、PMN-Eの推移に違いが現れる結果は他の侵襲度比較でも報告¹⁸⁾があり、この原因として、術後のPMN-Eの上昇はサイトカインにより侵襲局所に誘導された好中球がTNF, IL 1, IL 6等の刺激により活性化されPMN-Eを産生し起こることから、先のサイトカインの反応が修飾され現れているためと考えられた。またこのPMN-Eの推移の差は、最高値のみならずその上昇期間の差としても現れていたが、同様の傾向が腹腔鏡下と開腹胆嚢摘出術の比較でも報告¹⁹⁾されている。このPMN-Eの過剰産生は臓器障害の原因となることから、このPMN-Eの産生量が腹腔鏡下手術で少ない結果は、臨床経過でみられた腹腔鏡群での術後の回復の早さと関連している可能性も考えられた。

以上、今回の腹腔鏡下幽門側胃切除と開腹幽門側胃切除の比較では、IL 6, IL 10の比較では両群間に明らかな違いは認められなかったが、PMN-Eの比較で腹腔鏡下幽門側胃切除でその産生が低く抑えられており、腹腔鏡下幽門側胃切除の開腹幽門側胃切除に対する低侵襲性が示唆された。また臨床経過でもそれを裏付ける結果が観察された。そしてこの腹腔鏡下幽門側胃切除が低侵襲で生体反応への影響が少ないことは、術後感染への抵抗能や免疫能の維持といった点で癌の手術治療としてより有利に働く可能性があるが、これに関しては今後さらに長期成績を含めた詳細な検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 福永 哲 : Humoral mediator による手術侵襲の評価と術後多臓器障害発生の予測 . 日臨外医会誌 57 : 1813 1821, 1996
- 3) Frank JV Jr, David PF, William CM et al : Laparoscopic surgery and the systemic immune response. Ann Surg 227 : 326 334, 1998
- 4) 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
- 5) 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 7 : 147 159, 1992
- 6) Ueo H, Inoue H, Honda M et al : Production of interleukin 6 at operative wound sites in surgical patients. J Am Coll Surg 179 : 326 332, 1994
- 7) West MA, Bellingham J : Carbon dioxide inhibits peritoneal macrophage cytokine production : A mechanism for the lack of host inflammatory symptoms after laparoscopic surgery. Surg Forum 46 : 147 150, 1995
- 8) Puttick MI, Scott-Coom DM, Dye J et al : Comparison of immunologic and physiologic effects of CO2 pneumoperitoneum at room and body temperatures. Surg Endosc 13 : 572 575, 1999
- 9) Berguer R, Cornelius T, Dalton M : The optimum pneumoperitoneum pressure for laparoscopic surgery in the rat model. Surg Endosc 11 : 915 918, 1997
- 10) Oswald IP, Wynn TA, James SL et al : Interleukin 10 inhibits macrophage microbicidal activity by blocking the endogenous production of tumor necrosis factor α required as a costimulatory factor for interferon- γ -induced activation. Proc Natl Acad Sci USA 89 : 8676 8680, 1992
- 11) Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML et al : Major injury induces increased production of interleukin 10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. Annals of Surg 226 : 450 460, 1997
- 12) Bessler M, Whelan RL, Halverson A et al : Is immune function better preserved after laparoscopic versus open colon resection? Surg Endosc 8 : 881 883, 1994
- 13) 岩垣博己, 日伝晶夫, 斎藤信也ほか : サイトカイン拮抗物質からみた外科的侵襲(担癌, 感染)の評価 . 外科治療 79 : 118 119, 1998
- 14) Sakamoto K, Kuwahara N, Hirano Y et al : Cytokine response to surgical trauma and its relation with SIRS and MOF. Edited by Faist E. The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis-Mechanisms and Therapeutic Approaches. Monduzzi Editore, Bologna, 1997, p123 127
- 15) Bellin JM, Manzano L, Larrad A et al : Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy : Int Surg 83 : 24 27, 1998
- 16) Janoff A : Elastase in tissue injury : Ann Rev Med 22 : 1102 1107, 1985
- 17) Duswald KH, Jochum M, Schramm W et al : Re-

leased granulocytic elastase : An inhibitor of pathobiochemical alternations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98 : 892-899, 1985

18) Hildebrandt U, Kessler K, Pistorius G et al : Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopic-assisted and open resec-

tions in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 42 : 1480-1486, 1999

19) Varga G, Gal I, Roth E : Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access : neutrophil function. *Acta Chir Hung* 36 : 368-369, 1997

Humoral Mediator Fluctuations after Laparoscopic and Open Gastrectomy

Tetsu Fukunaga, Akio Kidokoro, Masaki Fukunaga and kunihiko Nagakari
Department of Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Juntendo University, School of Medicine

Transient humoral mediator levels are reflected in the stress response to surgical trauma. The aim of this study was to assess the humoral mediator levels in patients undergoing laparoscopic distal gastrectomy with D1+ α lymph node resection (LDG) and Open distal gastrectomy with D1+ α lymph node resection (ODG). The patients in both groups (LDG, n=10; ODG, n=10) were comparable in age, sex, and cancer stage. Serum levels of interleukin 6 (IL 6), interleukin 10 (IL 10), and polymorphonuclear leukocyte elastase (PMN-E) were determined preoperatively and postoperatively at 0, 1, and 3 days. IL 6 and IL 10 increased shortly after both operations. There was no statistical difference between the two groups with respect to changes in IL 6 and IL 10 levels (IL 6, p=0.1; IL 10, p=0.78). The PMN-E level in the LDG group did not increase and remained low during the perioperative period in comparison with the ODG group, and indicated a significant difference between the two groups (p=0.04). LDG results showed a diminished stress response during the postoperative period, suggesting a less invasive surgery in comparison with ODG.

Key words : surgical stress, laparoscopic distal gastrectomy, interleukin 6, interleukin 10, polymorphonuclear leukocyte elastase

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 33 : 1445-1449, 2000]

Reprint requests : Tetsu Fukunaga Department of Surgery, Juntendo University Urayasu Hospital, Juntendo University, School of Medicine
2-1-1 Tomioka, Urayasu-chi, 279-0021 JAPAN