

術後 SIRS 症例における単球 HLA-DR 抗原測定の有用性

広島大学医学部第1外科, 同 総合診療部*

今村 祐司 竹末 芳生 小倉 良夫 大毛 宏喜
赤木 真治 村上 義昭 檜山 英三* 横山 隆*

外科侵襲後に認める単球 HLA-DR 抗原の減少は免疫応答の低下と相関すると考えられている。消化器手術後の SIRS 症例を対象に, 単球 HLA-DR 抗原の変動と術後感染合併の有無, 術前危険因子との関係について検討した。21/28例に術後感染を合併し, 術前危険因子 (+) 症例 (肝硬変 2 例・DM 5 例・化学療法 1 例・放射線療法 3 例) の単球 HLA-DR 抗原陽性率は, 第 1~2 病日 $52.4 \pm 6.2\%$, 第 3 病日 $63.0 \pm 7.0\%$ 。第 7 病日 $71.8 \pm 6.3\%$ で術前危険因子 (-) 術後感染例に比べ, 術後早期から有意に低値で推移した。一方, SIRS 期間の平均日数は術後非感染例 2.1 日, 術前危険因子 (-) 術後感染例 4.3 日, 術前危険因子 (+) 術後感染例 7.4 日であった。以上の結果は, 術後 SIRS を呈した術前危険因子 (+) 症例では免疫系の抑制が遷延し, 感染症合併のリスク評価に単球 HLA-DR 抗原の測定が有用であることを示す。

I. はじめに

外傷, 手術などの侵襲をうけた生体では直ちに局所から全身に広がる炎症反応が導かれ, 一方でこれに引き続き免疫系, 特に免疫担当細胞の反応性低下が生じる¹⁾。後者は外来抗原に対する遅延型過敏皮膚反応の抑制 (anergy) に代表され, 侵襲が過大となった場合には易感染性を導くと考えられている^{2,3)}。実際に多発外傷患者では単球表面の MHC-class II 分子である HLA-DR 抗原の発現が低下し, その変動が臨床予後と良く相関することが 1986 年 Polk ら⁴⁾, 1988 年 Faist ら⁵⁾により報告された⁶⁾。わが国では今村ら⁷⁾が消化器外科手術症例において, 手術侵襲の大きさに応じて単球の HLA-DR 抗原が低下することを報告したが, 術前術後管理における単球の HLA-DR 抗原測定の有用性について検討した報告はない。そこで今回, 術後に systemic inflammatory response syndrome (以下, SIRS と略記) を呈した待機手術症例を対象に, 周術期の単球の HLA-DR 抗原の変動と術前の危険因子⁸⁾, 手術侵襲の大きさ, 術後感染合併の有無について retrospective に検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は 1994 年から 1998 年まで当科で施行した消化器外科待機的手術例のうち, 術後に SIRS を呈し, 術前

術後に経時的に単球の HLA-DR 抗原を測定しえた 28 例で (Table 1), SIRS を呈した期間 (日数), 術後感染合併の有無, 術前危険因子との関係について検討を行った。単球の HLA-DR 抗原の測定はヘパリン加静脈血を採取し, CD14 および HLA-DR 抗原に対するモノクローナル抗体 (Becton-Dickinson 社製) を用いた全血法にて単球を蛍光標識した後に flow cytometry (FACScan) にて解析し, CD14 陽性単球全体に占める HLA-DR の発現を示す細胞の百分率 (%) を算出し, 以下 DR 陽性率とした。数値は全て平均値 \pm 標準誤差で示し, 統計学的処理には One-factor ANOVA を用い, 危険率 0.05% 以下を有意と判定した。

III. 結 果

(1) 術後経過と背景因子

今回検討した 28 例中 21 例で術後に感染症を合併した (Table 2)。感染症合併の有無で背景因子を比較すると (Table 3), 侵襲の大きさを示す手術時間, 術中の出血量, 輸血量に関しては有意差を認めなかった。術後感染合併の危険因子として術前からの基礎疾患と術前に施行された治療に注目すると, 感染症非合併群 7 例では肝障害 (肝硬変を含む) 2 例, ステロイド投与 1 例を, 感染症合併群 21 例では肝硬変 2 例・耐糖能異常 5 例・術前化学療法 1 例・術前放射線療法 3 例が含まれていた。術後感染合併群で臓器障害を合併した 3 例のうち, DIC を合併した拡大右葉切除後の胆管炎症例は術前危険因子 (-) 例であり救命し得たが, 胸部食道

Table 1 Background of patients(n = 28)

Disease	Method of operation(number of case)
Esophageal cancer	Esophagectomy(thoraco-abdominal)(9) (blunt dissection)(2)
Gastric cancer	Distal gastrectomy(1) Total gastrectomy(1)
Pancreas cancer	Pancreatoduodenectomy(3) Total pancreatectomy + total gastrectomy(1)
Bile duct cancer	Pancreatoduodenectomy(3) Pancreatoduodenectomy + hepatectomy(3)
Pancreatic cystic tumor	Pancreatoduodenectomy(1)
Chronic pancreatitis	Total pancreatectomy(1)
Cancer of papilla Vater	Pancreatoduodenectomy(1)
Hepatoma	Hepatectomy(1)
Inflammatory bowel disease	Resection of intestine(3)

Table 2 Characteristics of the postoperative infection(n = 21)

Type of infection	pneumonia(7) intra-abdominal(7) wound(3) wound associated with insufficient anastomosis(6) cholangitis(1) IVH-sepsis(1)
Complication	DI(1) , hepatic failure(1) , respiratory failure(1)
Outcome	dead(2)

Table 3 Background of patients

	Non-infection (n = 7)	Infection (n = 21)	
Age	50 ± 21	60 ± 13	p = 0.187
Operation time(min.)	238 ± 97	336 ± 154	p = 0.090
Intraoperative bleeding(mL)	1,320 ± 127	1,780 ± 3,126	p = 0.299
Pre-operative state*1	liver cirrhosis(2) steroid therapy(1)	liver cirrhosis(2) DM(5) chemotherapy(1) radiation therapy(3)	
HLA-DR(%)			
preoperation	96.5 ± 3.0	94.8 ± 4.1	p = 0.275
24h-2POD	74.6 ± 8.6	58.6 ± 18.5	p = 0.005
3POD	83.3 ± 8.0	70.8 ± 16.7	p = 0.014

全摘（開胸開腹）術後に肺炎から呼吸不全へと進行した症例は基礎疾患に糖尿病を有しており、経過中に縫合不全から縦隔炎を合併し死亡、また、術後胆管炎から肝不全を合併し死亡した拡大右葉切除症例は、術前

から閉塞性黄疸に伴う肝機能障害を有していた。

（2）術後感染合併例における DR 陽性率の推移と術前危険因子

単球の HLA-DR 抗原陽性率の術前値では感染非合

併群で $96.5 \pm 3.0\%$ 、感染合併群で $94.8 \pm 4.1\%$ と、いずれも90%以上を示し(p値0.159)、また、術前危険因子の有無による検討では術前危険因子(+)群 $94.8 \pm 3.9\%$ 、術前危険因子(-)群 $96.1 \pm 3.5\%$ (p値0.14)と有意な相違を認めなかった。単球DR陽性率の術後の推移を感染非合併群、感染合併群、さらに術後SIRSを呈さなかった胃癌に対する胃切除4例(先の28例に含まれない)と比較すると、手術侵襲にともなう生じる術後早期(第1~2病日)に認める最低値、第3病日、第7病日において、感染合併例でDR陽性率が低値を示す傾向にあった。一方、術前危険因子の有無でみると、第7病日までのいずれの時期においても術前危険因子(+)の症例でDR陽性率は低値で推移しており(Fig. 1)、術前危険因子(+)で術後感染(+)の症例では術後最低値 $52.4 \pm 6.2\%$ 、第3病日 $63.0 \pm 7.0\%$ 、第7病日 $71.8 \pm 6.3\%$ と、術前危険因子(-)術後感染(+)の症例、術前危険因子(+)術後感染(-)症例に比べても術後早期から有意に低値であった(Fig. 2)。DR陽性

Fig. 1 Perioperative changes in HLA-DR expression by peripheral monocytes.

This graph shows comparison of monocyte HLA-DR expression between patients who had SIRS with preoperative risk factors (complication and treatment)(n=14) and without preoperative risk factors (n=14) and patients who did not have SIRS after gastrectomy (n=4) The data was indicated of the proportions of HLA-DR expressing cell in CD14 positive monocytes(*; p<0.05.)

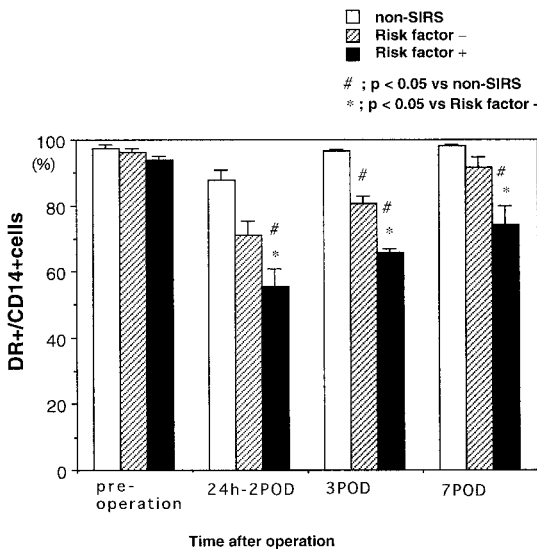
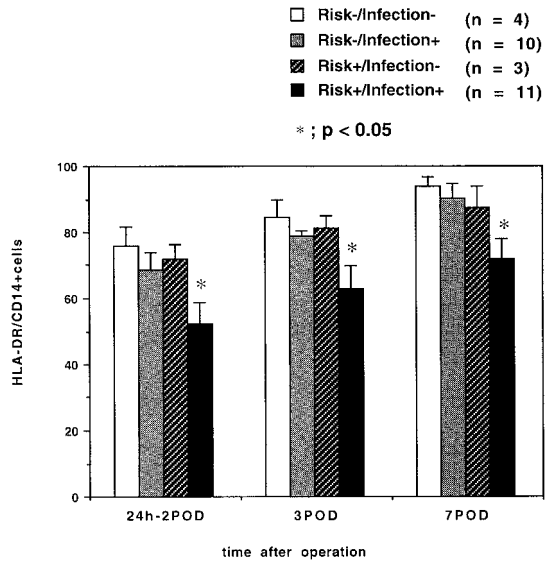


Fig. 2 Early depression of monocyte HLA-DR expression after surgery in the patients who had post-surgical infection with preoperative risk factors.

The patients enrolled were classified into four groups based on preoperative risk factors (complication and treatment) and postsurgical infection. The data was indicated of the proportions of HLA-DR expressing cell in CD14 positive monocytes. (*; p<0.05.)



率の変化の特徴としてSIRSから回復した翌日のDR陽性率を調べてみると、術後感染(+)例 $81.2 \pm 16.9\%$ 、術後感染(-)例 $82.3 \pm 12.7\%$ (p値0.34)であり、感染合併例においてもSIRSという全身の炎症反応の消退と同時に、単球のDR陽性率は術前値同様に回復していた。

(3) 術後感染合併例におけるSIRS期間と術前危険因子

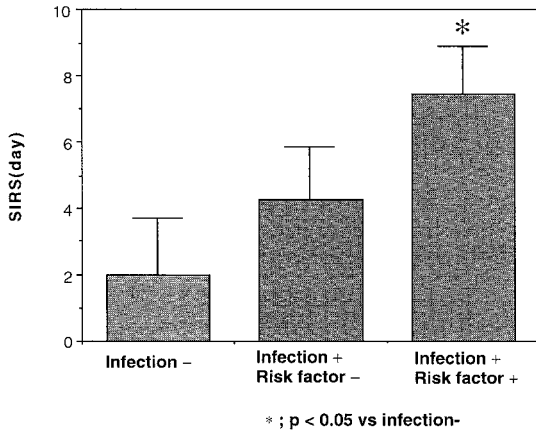
SIRSを呈した期間(日数)は術後感染非合併群 2 ± 1.7 日、感染合併群 6 ± 4.6 日で、感染合併21例中15例は術後3日以上SIRSを呈していた。術後感染合併例のSIRS期間は術前危険因子(-)術後感染(+)例 4.1 ± 1.6 日、術前危険因子(+)術後感染(+)例 7.4 ± 5.6 日と、術後感染合併例の中でも術前危険因子を有する症例で単球のDR陽性率の減少と同様に、術後にSIRSの状態が持続する傾向にあった(Fig. 3)。

IV. 考 察

治療目的に施行された外科手術も多大な組織破壊や大量の出血を伴った場合、多発外傷や出血性ショック

Fig. 3 The term of post-surgical SIRS.

The term of post-surgical SIRS was dependent on the onset of postsurgical infection and preoperative risk factors (complication and treatment). The data was indicated of number of days when the patient had SIRS after surgery. (* ; $p < 0.05$.)



と同様に、全身の炎症反応を引き起こし、同時に免疫系の反応性を損なう結果となる。Sepsis の臨床診断基準として提唱された SIRS が外科手術後の患者に認められることは、多くの臨床医が経験する事実であり、前者を示している。したがって、術後に SIRS を呈した患者においては、免疫系の反応性が抑制された状態にあると考えられる。生体内における免疫系の反応性を調べる方法として遅延型過敏皮膚反応が代表的な検査法として知られ、各種の抗原に対する皮膚反応の減弱 (anergy 状態) は、免疫系の反応性低下を示すと理解されている。しかし、術後管理に際してこれを経時的に施行することは実際には難しく、モニタリングの意義は少ない⁹⁾。一般に遅延型過敏反応に関わる免疫細胞はマクロファージと T リンパ球と考えられている。単球が生体内マクロファージの末梢プールと位置付けられることから、単球の変化を調べることで先の遅延型過敏反応の減弱・免疫系の反応性低下を反映する変化を捉えることが可能であるとわれわれは考えている。今回の検討により、術後 SIRS 症例の感染合併例では、感染徴候が時に見極め難い第 3 病日にすでに単球の HLA-DR 抗原が感染非合併例に比べて低下していること、また、一般に術後感染症の危険因子⁸⁾として知られる基礎疾患や術前治療の既往のある症例では、SIRS を呈した期間における単球の HLA-DR 抗原はさらに低値していることを明らかにした。これは単球の

HLA-DR 抗原の変化が侵襲によって引き起こされた免疫系の変化から生じる一現象であり、かつ臨床的に SIRS と診断された中でも compromised host では免疫系の変化がいつそう大きい可能性を示唆している。

HLA-DR 抗原 (MHC class II 分子) の発現が低下するという末梢血中の単球の変化をみることの臨床的意義については、いまだ統一した解釈がなされていない。細胞表面に class II 分子を発現した T リンパ球が抗原提示細胞として機能することから、単球の HLA-DR 抗原の減少は単球・マクロファージ系の抗原提示能の低下ととらえる報告もあるが^{4), 5)}、一方で術後患者の単球を分離して調べてみると、その抗原提示能は HLA-DR 抗原の低下にかかわらず障害されていないとの報告もある¹⁰⁾。われわれは HLA-DR 抗原の低下した CD14 陽性単球のサイトカイン産生を全血培養下に flow-cytometry を用いて検討したところ、TNF、IL-6、IL-12 といった炎症性サイトカインの産生は HLA-DR 抗原の発現度に応じて認められ、しかも臨床的に検出されえる低濃度の LPS (1ng/ml) に対して、TNF、IL-12 の産生は HLA-DR 抗原強発現細胞に限られることを見いだした¹¹⁾。これは、高サイトカイン血症を背景として生じた SIRS 患者の生体内において、HLA-DR 抗原の低下あるいは発現しない単球が増加し続けることは、すなわち細菌・微生物の侵入に対してサイトカインの産生放出によって、生体防御反応である炎症反応を調節する単球・マクロファージ系の機能が損なわれることを示唆する。今回の検討結果では、術前危険因子を有する症例で感染徴候が見極め難い術後早期 (ほとんどが第 1 病日)、さらに第 3 病日にすでに単球の HLA-DR 抗原が有意に低下しており、単球の LPS 反応性が損なわれた状況で術後感染を発症した可能性が指摘される。また、SIRS が持続する症例においては、予後良好例で HLA-DR 抗原陽性率の回復が早期に認められ、単球の LPS 反応性の回復と術後感染の経過はよく相関していると考えられる。

末梢血単球に HLA-DR 抗原の発現低下が生じる機序に関して一定の見解はなされていないが、われわれは SIRS 時に骨髄から末梢血に動員される単球の未成熟性と機能分化の不均衡によると考えている。実際に術後あるいは敗血症による SIRS 患者の血清中には単球造血や機能分化を誘導する M-CSF が高濃度で検出され¹²⁾、末梢血単球数と正の相関関係にあるが、予後不良例では M-CSF 高値にかかわらず、血中に増加する単球の HLA-DR の発現は逆相関関係を呈すること

を認めている¹³⁾。

単球 HLA-DR の測定には、われわれが用いた全血法によれば、末梢血検体量0.5ml、所要時間約1時間で測定が可能となり、臨床検査としての条件は十分に満たしている。今回の検討により、compromised host の危険因子を有する症例では術後に SIRS と免疫系の抑制が同時に持続する傾向にあり、術後感染症合併のリスク評価や感染症発症後の治療効果に、単球 HLA-DR 抗原の測定が有用であることが示された。

文 献

- 1) Stephan R, Ayala A, Chaudry IH : Monocyte and lymphocyte response following trauma. Edited by Schlag G, Redl H. Pathophysiology of shock, sepsis, and organ failure. Springer-Verlag, Berlin, 1993, p. 131 - 144
- 2) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生ほか : 手術と SIRS . 消外 18 : 159 - 166, 1995
- 3) 横山 隆, 檜山英三, 児玉 節ほか : 術後感染と臓器障害 . Surg Front 1 : 29 - 36, 1994
- 4) Polk HC, George CD, Wellhausen SR et al : A systemic study of host defense in badly injured patients. Ann Surg 204 : 282 - 299, 1986
- 5) Faist E, Mewes A, Strasser T et al : Alteration of monocyte function following major injury. Arch Surg 123 : 287 - 292, 1988
- 6) Stephan RN, Ayala A, Harkema JM et al : Mechanisms of immunosuppression following hemorrhage : defective antigen presentation by macrophages. J Surg Res 46 : 553 - 556, 1989
- 7) 今村祐司, 横山 隆, 村上義昭ほか : 手術侵襲に伴う末梢血単球 HLA-DR 抗原の変化 . 日消外会誌 28 : 976, 1995
- 8) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生ほか : Compromised host からみた周術期重症感染 . 日外会誌 97 : 1060 - 1065, 1996
- 9) 平澤博之 : 自己防衛機構低下患者の管理 . 平澤博之編 . 合併症をもつ患者の術前術中術後管理 . 医学書院, 東京, 1988, p. 111 - 129
- 10) Hensler T, Hecker H, Heeg K et al : Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. Infect Immun 65 : 2283 - 2291, 1997
- 11) 今村祐司, 檜山英三, 竹末芳生ほか : 侵襲期における末梢血単球の LPS 誘導サイトカイン産生の不均質性の証明 . 日本 shock 会誌 14 : 41 - 44, 1999
- 12) 今村祐司, 横山 隆, 児玉 節ほか : 手術侵襲にともなう M-CSF 産生とその作用 . 侵襲と免疫 4 : 30 - 32, 1995
- 13) Imamura Y, Yokoyama T, Kodama T et al : Endogenous M-CSF and alteration in monocyte phenotypes in the patients with SIRS. Editor Eugen Faist, Proceedings of 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis, 1997, p371 - 376

Depression of HLA-DR Expression by Monocyte in the Case of Postsurgical SIRS Correlates to Susceptibility of Postsurgical Infection

Yuji Imamura, Yoshio Takesue, Yoshio Ogura, Hiroki Ohge, Shinji Akagi,
Yoshiaki Murakami, Eiso Hiyama* and Takashi Yokoyama*

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
Department of General Medicine, Hiroshima University, School of Medicine*

Depression of HLA-DR antigen expression by blood monocytes has been suspected of being correlated with deficiency of the immune response under systemic inflammation after injury. We studied the relationships between HLA-DR antigen expression by monocytes and the incidence of postoperative infection and risk factors (preoperative complications and treatment) in 28 patients who had systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after digestive surgery. Twenty-one of the patients enrolled had postsurgical infection. Eight of them had a history of liver dysfunction (2) diabetes mellitus (5) chemotherapy (1) or irradiation (3) before the operation. The proportions of HLA-DR expressing cell among CD14+ monocytes on postoperative days (PODs) 1, 3, 7 were $52.4 \pm 6.2\%$, $63.0 \pm 7.0\%$, $71.8 \pm 6.3\%$, respectively. Each value was significantly lower than in patients who did not have any infection or had infection without risk factors. In patients with postsurgical infection with risk factors, the SIRS persisted until PODs 7, while patients without risk factors who had postsurgical infection recovered from SIRS by POD 5. Based on these results, postoperative SIRS in patients who have preoperative risk factors may be accompanied by immunosuppression, which exacerbates postsurgical infection. Estimation of monocyte HLA-DR expression was shown to be a method of predicting patient outcome during the postoperative course.

Key words : monocyte, HLA-DR, SIRS, postsurgical infection

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 205 - 209, 2001]

Reprint requests : Yuji Imamura First Department of Surgery, Hiroshima University, Faculty of Medicine,
School of Medicine

1 2 3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 8551 JAPAN