日消外会誌　43（7）：704～709，2010年

総　説

周術期感染性合併症が消化器癌術後の予後に与える影響

防衛医科大学校外科学講座，防衛医学研究センター外傷研究部門*

辻本　広紀　平木　修一　坂本　直子　矢口　義久
堀尾　卓矢　愛甲　聡　小野　聡*　市倉　隆
山本　順司　長谷　和生

近年，周術期管理技術の向上がめざましいが，消化器癌手術後の感染性合併症の頻度は，必ずしも減少していない．術後の合併症は短期的な予後のみならず長期的な予後にも影響を及ぼす．そこで，消化器癌術後の感染性合併症の併発と長期予後との関連に関する検討を俯瞰し，そのメカニズムを考察したい．さまざまな消化器癌において，術後合併症，特に縫合不全や肺炎などの感染性合併症を併発した場合には，その長期予後が悪化するという報告が散見される．このメカニズムとして，合併症併発時に過剰に産生されるサイトカイン・ケモカインや，制御性T細胞の増加などの宿主の免疫抑制，微生物構成成分などが関与していると考えられる．術後の合併症は患者のquality of lifeの低下などの短期的な不利益のみならず，患者の長期予後にまで影響を及ぼすため，術後合併症根絶に向けての精力的な病態解明や積極的な予防策を講じることが，外科医の使命であろう．

はじめに

近年，手術手技・麻酔技術の向上，抗菌薬の改良・投与方法の工夫などにより，周術期管理技術の向上がめざましい．一方で，縫合不全による腹膜炎や腹腔内膿瘍，手術部位感染，肺炎，尿路感染症など，消化器癌手術後に発症する感染性合併症の頻度は，必ずしも減少していない．また，術後に感染性合併症が発症した場合には，医療費の増大，術後補助療法開始の遅れ，周術期死亡率の上昇など患者のquality of life（以下，QOL）に多大な影響を及ぼす[1)2)]．

1970年代にDerHagopianら[3)]は，局所の持続的な炎症反応がdormancy状態にある腫瘍細胞を刺激し，転移能を獲得する現象を発見し，「inflammatory oncotaxis」と呼称した．それ以降，頭頸部癌，食道癌，大腸癌など，さまざまな悪性腫瘍において術後の感染性合併症の併発と長期予後に関する検討がなされてきた[4)]．そこで，本稿では消化器癌手術後の予後の観点から，周術期感染性合併症の影響について俯瞰し，そのメカニズムを免疫学的見地から考察したい．

なお，本稿の文献検索は，1970年から2009年までの間，医学中央雑誌においては「悪性腫瘍」および「感染性合併症」を，MEDLINEにおいては「cancer」および「infectious complication」あるいは「sepsis」をキーワードとして検索した．

周術期感染性合併症と消化器癌術後の長期予後

Table 1に各疾患別に周術期合併症の発生と長期予後との関連に関する報告をまとめた[5)～17)]．

この中で，Lagardeら[6)]は食道癌術後の内科的・外科的合併症の有無と長期予後との関連を検討した．その結果，食道癌術後合併症を併発した症例では，合併症を併発していない症例と比較して予後が悪化する傾向を認めたものの，統計学的有意差には至らなかった．しかし，合併症併発例では手術から再発死までの期間が有意に短く，合併症の発症が腫瘍の増殖・進展に関与すると考察した．

我々は胃癌患者を対象として，術後感染性合併

＜2009年11月18日受理＞別刷請求先：辻本　広紀
〒359-8513　所沢市並木3―2　防衛医科大学校外科学講座

Table 1 Reported cases which state the association between the postoperative complications and oncological outcome

Authors	Year	Cancer	Type of complications	Incidence of complications	p-value	Survival	Hazard ratio	95% CI
Akyol[12]	1991	Colorectal cancer	Anastomotic leakage	19.2%	$p < 0.001$	DSS	NR	NR
Fujita[15]	1993	Colorectal cancer	Anastomotic leakage	3.4%	$p < 0.01$	DFS	NR	NR
Varty[11]	1994	Colorectal cancer	Intra-abdominal sepsis	12.2%	$p = 0.23$	OS	1.43	NR
Hirai[5]	1998	Esophageal cancer	Medical or surgical	51.2%	$p < 0.01$	OS	NR	NR
de Melo[16]	2001	Oral cancer	Medical or surgical	50.0%	$p < 0.001$	OS	6.27	NR
Rizk[7]	2004	Esophageal cancer	Surgical	27.0%	$p = 0.008$	OS	1.41	1.22–1.63
Walker[9]	2004	Colorectal cancer	Anastomotic leakage	1.6%	$p = 0.0002$	OS	1.6	1.3–2.1
Nespoli[10]	2004	Colorectal cancer	Infectious complications	29.4%	$p = 0.0004$	OS	2.44	1.43–4.17
McArdle[14]	2005	Colorectal cancer	Anastomotic leakage	3.8%	$p = 0.002$	OS	1.61	1.19–2.16
Law[13]	2007	Colorectal cancer	Medical or surgical	27.3%	$p = 0.023$	OS	1.26	1.03–1.52
Lagarde[6]	2008	Esophageal cancer	Medical or surgical	63.3%	$p = 0.062$	DSS	1.32	0.99–1.77
Ito[17]	2008	Metastatic hepatic tumor	Medical or surgical	42.0%	$p = 0.10$	DSS	1.2	0.96-1.5
Our Case		Gastric cancer	Infectious complications	10.6%	$p < 0.0001$	OS	1.88	1.50-2.94

CI；confidence interval, NR；not referred, OS；overall survival, DSS；disease specific survival, DFS；disease free survival

症の発症と予後との関連を検討した[8]．その結果，StageI，StageIV患者では予後に差がみられなかったのに対し，StageII，StageIII患者では，感染性合併症を併発した患者では有意に予後不良であった（**Fig. 1**）．

大腸癌においては縫合不全と予後との関連に関する報告が多く，ほとんどの報告で，縫合不全が予後不良因子として結論づけられている[9)12)14)15)]．そこで，我々も大腸癌患者を対象として，縫合不全を含む感染性合併症の併発と予後との関連を比較した[18]．その結果，StageIII症例において，感染性合併症を併発した症例では，併発しなかった症例と比較して有意に予後不良であった（Log rank；$p<0.05$）．さらに，感染性合併症の併発と術後から再発死までの期間との関連を検討したところ，感染性合併症を併発した場合には，早期からの再発の危険率が高値であった（**Fig. 2**）．

免疫学見地から見た感染性合併症が消化器癌術後の予後に及ぼすメカニズム

前述のように，さまざまな悪性腫瘍において，術後感染症を含む合併症の併発が，予後不良因子として報告されているが，その詳細なメカニズムについては不明な点が多い．そこで，感染症を併発した際の免疫学的特徴と腫瘍増殖に関与する因子について免疫学的に考察したい．

①サイトカイン・ケモカイン

サイトカインは細胞から体液中に分泌される蛋白質で，分泌されたサイトカインはその標的細胞上に発現するレセプターを介してさまざまな作用を及ぼし，特に感染症時には炎症のじゃっ起や，炎症の制御に関与している．

これまで癌の増殖に関与する炎症性サイトカインとして，Interleukin（IL）-1，IL-6，IL-15，IL-18，colony stimulating factor（CSF），tumor necrosis factor（TNF）α，macrophage migration inhibitory factor（MIF）などが報告されている[19)20)]．我々は胃癌組織におけるIL-1αの発現を免疫組織化学染色検査により検討し，その臨床的意義について検討した[21]．その結果，胃癌症例の55%にIL-1αが発現しており，その発現と予後との関連は認めなかったものの，IL-1α陽性例では肝再発を来す症例が有意に多かった．また，sepsisなどの感染症で上昇するIL-18[22]に関しては，臨床例において，血清IL-18値が高値であった胃癌症例では，低値であった症例と比較して有意に予後不良であった[23]．さらに，*in vitro*の基礎的検討においては，胃癌細胞上にはIL-18レセプターが発現していることが判明し，IL-18添加により胃癌細胞の増殖活性が亢進した[24]．

一方，ケモカインは，Gタンパク質共役受容体を介してその作用を発現するサイトカインの1群で

Fig. 1　Overall survival after potentially curative gastrectomy according to tumor stage. Bold lines and fine lines indicate the survival curve of patients with and without postoperative complications from infection, respectively. P-values of log-rank test are inserted in each graph. Adapted from reference #8.

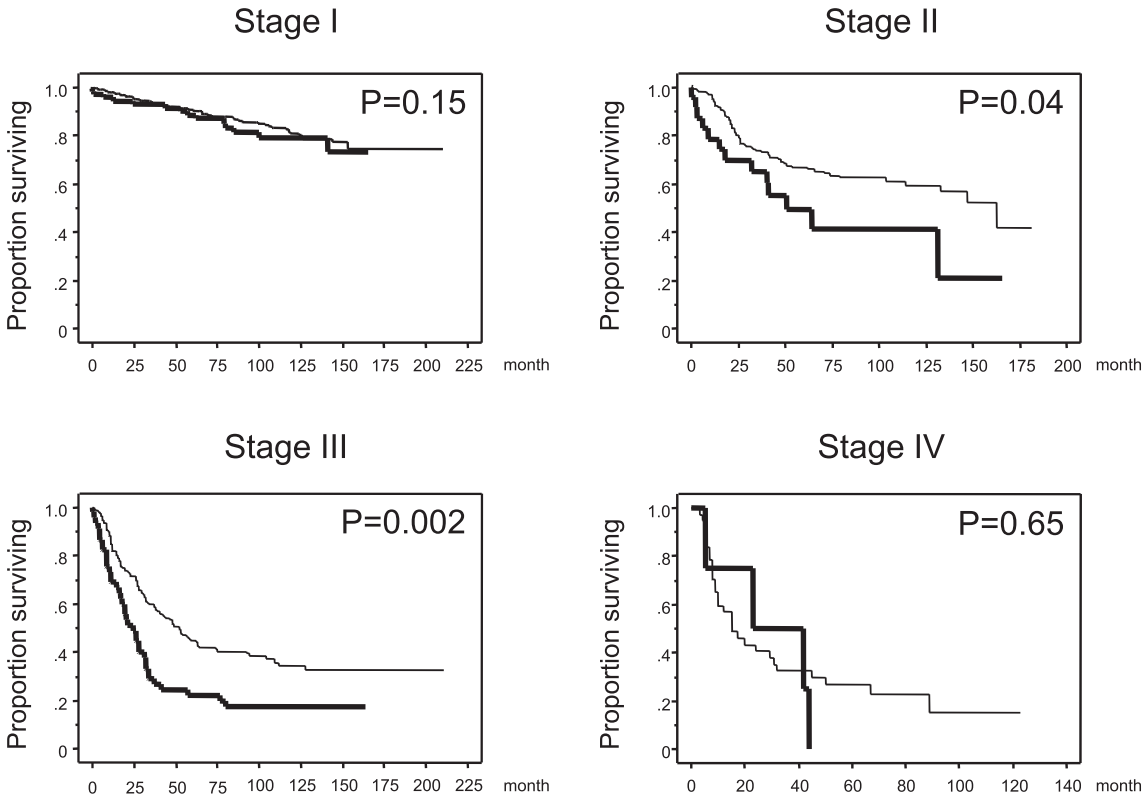
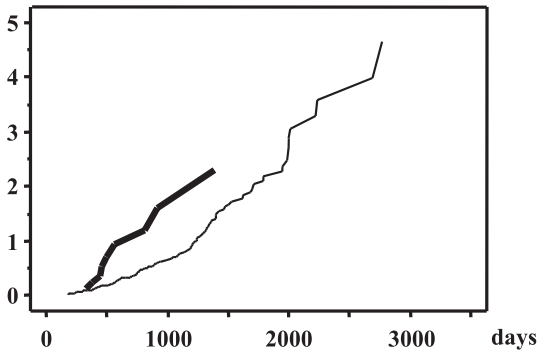


Fig. 2　Accumulative hazard ratio for time interval until death due to cancer recurrence. Bold lines and fine lines indicate the accumulative hazard ratio of patients with and without postoperative infectious complications, respectively.



あり，白血球などの遊走に関与し炎症の形成に関与する[25]．最近の研究によって，ケモカインは腫瘍細胞や腫瘍周囲免疫細胞から産生され，autocrine 的，paracrine 的に血管新生や細胞接着に関与し，発癌や癌進展に関与していることが明らかとなっている[26)27]．我々は CC ケモカインの一つである，regulated on activation，normal T cell expressed and secreted（RANTES）に注目し，胃癌患者の血清中 RANTES 濃度を測定した[28)29]．血清 RANTES 値が高値であった症例は，低値であった症例と比較して有意に予後不良であった．そのメカニズムを解明するため，基礎的研究を行い，$CD4^+$細胞から産生される RANTES と胃癌細胞上に発現するケモカインレセプターを介した増殖能の亢進が関与していることを証明した[28)29]．

以上より，sepsis などの感染症発生時に産生さ

れる炎症性サイトカインやケモカインは，本来は組織修復や炎症の誘導など，生体にとって有利に働くものであるが，担癌生体においては，癌の増殖にも有利に働くため，過剰なサイトカイン・ケモカインの産生や，バランスの不均衡が癌の増殖・予後に関与している可能性がある[30].

②制御性T細胞

癌細胞からはさまざまな免疫抑制物質が産生され，あるいは癌細胞の存在自体が引き金となって宿主側にさまざまな抑制性の免疫細胞が誘導される[31]. その一つとして，主に自己免疫性疾患において研究が進んでいる制御性T細胞（Treg）が注目されている. Tregは$CD4^+CD25^+Foxp3^+$などの特徴を有し，Tregから旺盛に産生されるIL-10やtransforming growth factor-β（TGF-β）を介して，他のT細胞の活性化・増殖を強力に抑制し，tolerenceを誘導する[32]. 臨床例においても卵巣癌，肺癌，食道癌，肝細胞癌，膵癌，乳癌などでは，腫瘍周囲のリンパ節や腫瘍内リンパ球（tumor infiltrating lymphocytes；以下，TIL），あるいは末梢血リンパ球でのTregの割合が増加することが報告されている[33]. さらに，Ichiharaら[34]は胃癌患者においてTIL中のTregの割合を検討し，胃癌のstageの進行にしたがってTregが増加することを示している.

健常人では，Tregは末梢血$CD4^+$T細胞中5～10%程度存在することが知られているが，感染症患者ではその割合が30～40%にまで増加することが報告されており[35]，sepsisに派生する免疫抑制状態の病態形成にTregの増加が関与していると考えられている[36].

以上の結果から，術後に感染性合併症を発症することで，末梢，局所でのTregの増加が誘導され，それらの免疫抑制機能が，生体の腫瘍免疫を制御することで，腫瘍の増殖・進展を促進している機序が考えられる.

③感染微生物の関与

感染微生物が直接腫瘍増殖に関与するか否かについては，現在のところ不明な点が多い．我々の基礎的検討[37]では，*Helicobacter pylori*や*E. coli*由来のlipopolysaccharideが胃癌細胞上に発現するToll-like receptor-4を介して，胃癌細胞が増殖活性を示すことが証明されており，感染微生物や感染微生物が有する菌体成分が腫瘍細胞増殖に直接関与していることを示唆するデータと考えている.

今後の展望

消化器外科術後の合併症の発症は，入院期間や絶食期間の延長，医療費の増大など，患者のQOLを著しく低下させる．さらに，術後の感染性合併症は，短期的な予後にとどまらず，長期的な予後をも悪化させるため，術後合併症の根絶に向けて徹底した予防策や，合併症の重篤化を回避する策を講じることは，以前にも増して重要となろう.

消化器癌手術後の感染性合併症を回避するために，術前からの禁煙指導，呼吸訓練，口腔内ケア，栄養管理，適切な抗菌薬の使用，標準予防策の徹底など，さまざまな施策が取り入れられてきた．長期予後の向上のためには，適切な外科手術操作に加えて，術前からのリスク判定や，術前・術後管理の重要性を再認識すべきと問題提起したい.

文　献

1) Collins TC, Daley J, Henderson WH et al：Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. Ann Surg **230**：251—259, 1999
2) Tsutsui S, Moriguchi S, Morita M et al：Multivariate analysis of postoperative complications after esophageal resection. Ann Thorac Surg **53**：1052—1056, 1992
3) DerHagopian RP, Sugarbaker EV, Ketcham A：Inflammatory oncotaxis. JAMA **240**：374—375, 1978
4) Nowacki MP, Szymendera JJ：The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma. Surgicopathologic stage of disease and postoperative fever. Dis Colon Rectum **26**：263—268, 1983
5) Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H et al：Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. Surg Today **28**：576—579, 1998
6) Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJ et al：Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. Ann Surg **247**：71—76, 2008
7) Rizk NP, Bach PB, Schrag D et al：The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carci-

noma. J Am Coll Surg **198**：42—50, 2004
8) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S et al：Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. Ann Surg Oncol **16**：311—318, 2009
9) Walker KG, Bell SW, Rickard MJ et al：Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. Ann Surg **240**：255—259, 2004
10) Nespoli A, Gianotti L, Totis M et al：Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. Tumori **90**：485—490, 2004
11) Varty PP, Linehan IP, Boulos PB：Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer. Br J Surg **81**：915—918, 1994
12) Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ et al：Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery：a risk factor for recurrence? Int J Colorectal Dis **6**：179—183, 1991
13) Law WL, Choi HK, Lee YM et al：The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. Ann Surg Oncol **14**：2559—2566, 2007
14) McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ：Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. Br J Surg **92**：1150—1154, 2005
15) Fujita S, Teramoto T, Watanabe M et al：Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery：a risk factor for recurrence and poor prognosis. Jpn J Clin Oncol **23**：299—302, 1993
16) de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP et al：Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **127**：828—833, 2001
17) Ito H, Are C, Gonen M et al：Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg **247**：994—1002, 2008
18) 辻本広紀，小野　聡，菅澤英一ほか：大腸手術周術期管理における新たな展開　下部消化管手術後の創感染発症に及ぼす因子に関する検討. 日本大腸肛門病会誌　**61**：639, 2008
19) Dranoff G：Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer **4**：11—22, 2004
20) Smyth MJ, Cretney E, Kershaw MH et al：Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. Immunol Rev **202**：275—293, 2004
21) Tomimatsu S, Ichikura T, Mochizuki H：Significant correlation between expression of interleukin-1alpha and liver metastasis in gastric carcinoma. Cancer **91**：1272—1276, 2001
22) Ikuta S, Ono S, Kinoshita M et al：Interleukin-18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis. Am J Surg **185**：550—555, 2003
23) Kawabata T, Ichikura T, Majima T et al：Preoperative serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma. Cancer **92**：2050—2055, 2001
24) Majima T, Ichikura T, Chochi K et al：Exploitation of interleukin-18 by gastric cancers for their growth and evasion of host immunity. Int J Cancer **118**：388—395, 2006
25) Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S et al：Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. Proc Natl Acad Sci U S A **84**：9233—9237, 1987
26) Kakinuma T, Hwang ST：Chemokines, chemokine receptors, and cancer metastasis. J Leukoc Biol **79**：639—651, 2006
27) Rubie C, Frick VO, Pfeil S et al：Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer. World J Gastroenterol **13**：4996—5002, 2007
28) Sugasawa H, Ichikura T, Kinoshita M et al：Gastric cancer cells exploit CD4＋ cell-derived CCL5 for their growth and prevention of CD8＋ cell-involved tumor elimination. Int J Cancer **122**：2535—2541, 2008
29) Sugasawa H, Ichikura T, Tsujimoto H et al：Prognostic significance of expression of CCL5/RANTES receptors in patients with gastric cancer. J Surg Oncol **97**：445—450, 2008
30) Coussens LM, Werb Z：Inflammation and cancer. Nature **420**：860—867, 2002
31) 谷口智憲，河上　裕：【腫瘍の免疫回避機構と抗腫瘍免疫の誘導】癌細胞による免疫回避機構とその克服. 臨免疫・アレルギー科　**50**：365—372, 2008
32) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M et al：Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains（CD25）. Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol **155**：1151—1164, 1995
33) Kosmaczewska A, Ciszak L, Potoczek S et al：The significance of Treg cells in defective tumor immunity. Arch Immunol Ther Exp（Warsz）**56**：181—191, 2008
34) Ichihara F, Kono K, Takahashi A et al：Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers. Clin Cancer Res **9**：4404—4408, 2003
35) Venet F, Pachot A, Debard AL et al：Increased percentage of CD4＋CD25＋ regulatory T cells

during septic shock is due to the decrease of CD4＋CD25－ lymphocytes. Crit Care Med **32**：2329—2331, 2004
36）辻本広紀，小野　聡，平木修一ほか：Sepsis 時の免疫抑制状態　樹状細胞と制御性 T 細胞に着目して．日外感染症会誌　**5**：361—367, 2008
37）Chochi K, Ichikura T, Kinoshita M et al：Helicobacter pylori Augments Growth of Gastric Cancers via the Lipopolysaccharide-Toll-like Receptor 4 Pathway whereas Its Lipopolysaccharide Attenuates Antitumor Activities of Human Mononuclear Cells. Clin Cancer Res **14**：2909—2917, 2008

Infectious Complications after Surgery for Gastrointestinal Malignancy Affect the Clinical Outcome

Hironori Tsujimoto, Shuichi Hiraki, Naoko Sakamoto, Yoshihisa Yaguchi,
Takuya Horio, Satoshi Aiko, Satoshi Ono*, Takashi Ichikura,
Junji Yamamoto and Kazuo Hase
Department of Surgery, National Defense Medical College
Division of Basic Traumatology, National Defense Medical College Research Institute*

Postoperative nosocomial infection is the most frequent complication following gastrointestinal cancer surgery；despite considerable advances in the areas of perioperative management. Postoperative surgical and medical complications are negative predictors in long-term malignancy outcome. We reviewed publications on the impact of postoperative infection on long-term post-cancer-surgery survival. Evidence is increasing that in the cases of solid cancers, postoperative complications, especially those caused by infection, are associated significantly with negative long-term outcomes. Although the precise nature of their association remains unclear, several possible mechanisms have been proposed：(1) cytokine and chemokine enhancement during infection, (2) deregulated immunosuppressive factors induced by infection, and (3) microbial components that may directly activate cancer cell proliferation and metastatic potential. In conclusion, we emphasize the importance of preventing postoperative infection in improving the clinical outcome of gastrointestinal malignancy.
Key words：postoperative infectious complication, prognosis, immunosuppression
〔Jpn J Gastroenterol Surg 43：704—709, 2010〕

Reprint requests：Hironori Tsujimoto　Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359-8513 JAPAN
Accepted：November 18, 2009

©2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http：//www.jsgs.or.jp/journal/