

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本呼吸器外科学会雑誌 (1998.05) 12巻4号:506～510.

呼吸器外科周術期のInterleukin-6(IL-6)の変動とmodulation効果

平田 哲、八柳英治、山崎弘資、杉本泰一、森山博史、越湖 進、小久保拓、笹嶋唯博、久保良彦

原 著

呼吸器外科周術期の Interleukin-6 (IL-6) の変動と modulation 効果

平田 哲, 八柳 英治, 山崎 弘資, 杉本 泰一, 森山 博史
越湖 進, 小久保 拓, 笹嶋 唯博, 久保 良彦*

要 旨

呼吸器外科周術期における Interleukin-6 (IL-6) の変動とその意義につき検討した。肺癌切除30例のほか計67例を対象とし、周術期の IL-6, 顆粒球エラスターゼ(PMN-E)および急性相蛋白(CRP, IAP) の測定をおこない手術侵襲の評価を行った。術前後合併症のない症例では、IL-6, PMN-E は第1病日に上昇しピークを形成し、以後漸減した。開胸を伴った術式では IL-6 の値に差は認めず、鏡視下手術では試験開胸に比較し有意に低値であった。麻酔導入時にメチルプレドニゾロン250 mg/body 静注した群では非投与群に比べ IL-6 は約65%減少し、CRP, IAP も投与群で有意に低値となった。以上より呼吸器外科において、IL-6 の経時的な測定は周術期管理の侵襲のモニターとして有用であり、また過大侵襲が予測される症例においてはステロイド投与が患者管理において有用と考えられた。

索引用語：肺癌, インターロイキン6, メチルプレドニゾロン
lung cancer, Interleukin-6 (IL-6), methylprednisolone

はじめに

手術侵襲には出血, 挫滅, 阻血, 臓器機能障害など多くの病態が含まれ, 生体側は恒常性を保つために呼吸, 循環, 代謝, 内分泌, 免疫など種々の機能に大きな変化がおこる。このような侵襲の評価に, サイトカインを始めとする mediator の解析が近年なされてきた。現在のところ, 消化器外科領域における侵襲の定量化や SIRS, DIC, MOF に関係した論文は見られるが呼吸器外科領域における報告は未だ少ない。今回, 呼吸器外科領域における Interleukin-6 (IL-6), polymorphonuclear leukocyte elastase (PMN-E), C-reactive protein (CRP), Immunosuppressive acidic protein (IAP) の経時

的な測定をおこない, それらの周術期管理における有用性とステロイド投与による手術侵襲の modulation につき検討した。

対象と方法

原発性肺癌30例(肺摘除4例, 肺葉切除22例, 試験開胸4例)と良性呼吸器疾患22例(胸腔鏡下手術8例と開胸手術14例)ほか食道癌切除例10例, 乳癌切除例5例の計67例を対象にした(Table 1)。術前, 第1, 3, 7病日に採血をおこない血清 IL-6 は h-Interleukin-6 ELISA (BOELINGER 社)を用い測定し, PMN-E は EIA 法で測定した。急性相蛋白として C-reactive protein (CRP), Immunosuppressive acidic protein (IAP) も測定した。肺癌肺葉切除を行った8例に手術侵襲の modulation として, 麻酔導入時にメチルプレドニゾロン250 mg/body を静注した。250 mg/body のメチルプレドニゾロンの投与量は佐山らの報告^{8,9)}により

旭川医科大学 第一外科

*旭川医科大学

原稿受付 1997年10月17日

原稿採択 1998年3月9日

Table 1 Characteristics of Patients.

disease		operative procedures	
primary lung cancers	30	pneumonectomy	4
		lobectomy	22
		exploratory thoracotomy	4
benign tumors	22	VATS*	8
		open thoracotomy	14
esophageal cancers	10	esophagectomy	10
breast cancers	5	mastectomy	5
total	67		

*VATS: video assisted thoracoscopic surgery.

決定した。統計上の有意差検定は t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 呼吸器外科周術期における IL-6 の変動 (Fig. 1, 2)

術前より閉塞性肺炎など感染症の存在した 2 例を除いた肺癌肺葉切除施行 12 例での IL-6 の周術期における変動は、第 1 病日にピークを形成しその後低下した。同時に急性相反応物質である CRP も測定したが、第 3 病日にピークを形成し、その後値は低下した。IL-6, CRP どちらも術前値に比較しピーク時の値は有意差をもって高値となった (Fig. 1, いずれも $p < 0.001$)。

術前より IL-6 の異常高値を示す症例が 4 例認められた。内 2 例は閉塞性肺炎を呈していたが、他の 2 例は c-stage IV の扁平上皮癌患者で

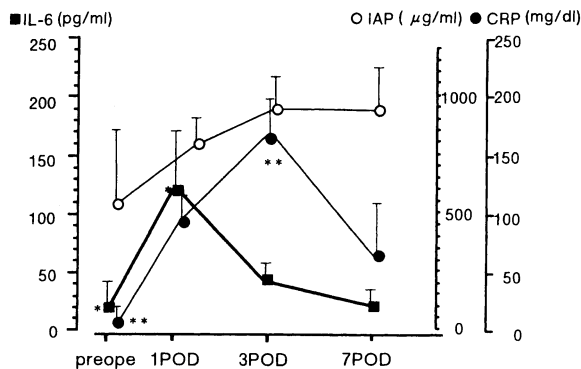


Fig. 1 Changes in serum IL-6, CRP and IAP of lung cancers: First postoperative day IL-6 and 3rd postoperative day CRP were significantly higher than before operation.

あった。

続いて、第 1 病日の IL-6 (以下 IL-6・1POD とする) と第 3 病日の CRP (以下 CRP・3POD とする) の値の相関性を検討した (Fig. 2)。グラフに示したが、IL-6・1POD と CRP・3POD の値には、相関係数 0.77, 危険率 0.1% 以下で有意な相関性を認めた。

2. 呼吸器外科周術期における PMN-E の変動 (Fig. 3)

EIA による PMN-E 測定の正常値は 21~165 $\mu\text{g/l}$ であるが、肺癌症例では合併症のない症例でも術前より全例異常値を呈した。術後は第 1 病日にピークを形成し漸次低下した。食道癌症例, 良性肺疾患症例では術前, 術後を通し変動はほとんど見られなかった。

3. 手術術式による IL-6, CRP 値 (Fig. 4)

手術術式を開胸操作の行った肺葉切除, 肺摘

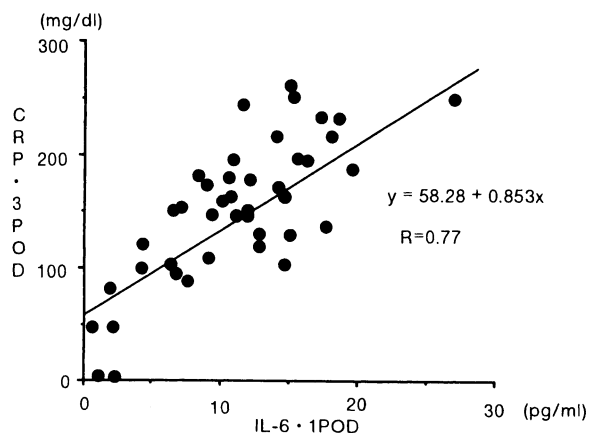


Fig. 2 The relationship between CRP・3POD and IL-6・1POD. The regression line was significant ($y = 58.28 + 0.853x$, $R = 0.77$, $p < 0.001$).

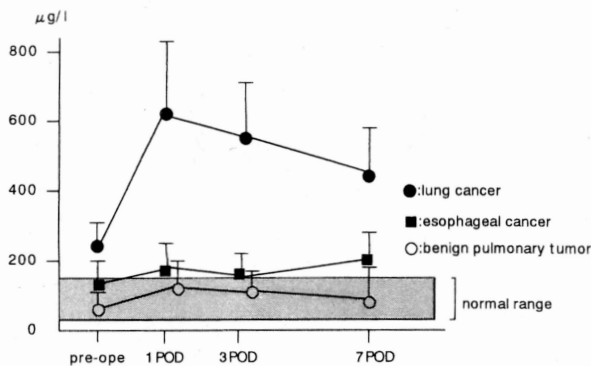


Fig. 3 Changes in serum PMN-E concentration. The concentration of serum PMN-E reached a maximum on the 1st postoperative day. And in all cases of lung cancer, serum PMN-E was higher than in normal serum control.

除, 試験開胸と胸腔鏡下手術による肺部分切除の呼吸器外科手術と開胸開腹を行った食道切除術, 開胸開腹を必要としない乳房切除術の IL-6, CRP 値を比較検討した. 対象は術式による影響のみを評価するため, 担癌状態や炎症によるサイトカインの影響を除き, 術前の IL-6 値 50 pg/ml 以下の症例とした. 開胸操作を行った肺葉切除, 肺摘除, 試験開胸, 食道切除術においては IL-6, CRP 値には有意な差はみとめられなかった. 試験開胸と胸腔鏡下手術による肺部分切除では有意な差をみとめた ($p < 0.01$). また, 臨床的にも侵襲度の少ないと思われる乳房切除は CRP, IL-6 とともに低値であった.

4. メチルプレドニゾロンによる手術侵襲の modulation (Fig. 5, 6)

原発性肺癌 8 例 (いずれも肺葉切除) に, 麻酔導入時メチルプレドニゾロン 250 mg/body を静注し IL-6, CRP, IAP の変動をみた. メチルプレドニゾロン非投与群 14 例と比較検討した. 非投与群では IL-6・1POD は 107.8 ± 48.6 pg/ml, CRP・3POD は 160.0 ± 33.7 mg/dl であり, 投与群では IL-6・1POD は 39.4 ± 27.6 pg/ml, CRP・3POD は 97.4 ± 24.5 mg/dl であった. いずれも危険率 1% 以下で有意な差をみとめた. また IAP も第 3 病日において非投与群 912 ± 151 µg/ml に対し, 投与群 673 ± 207 µg/ml と危険率 5% 以下で有意差を認めた.

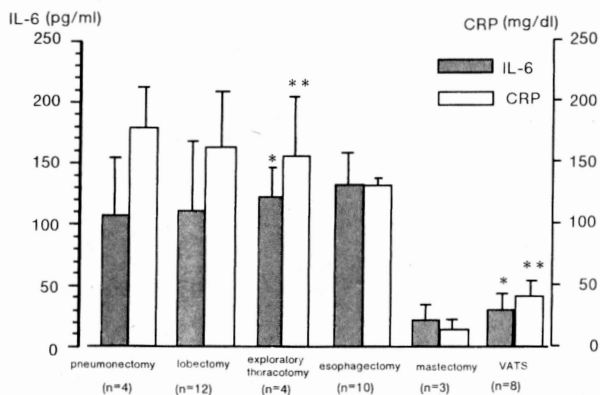


Fig. 4 Comparison with serum IL-6 and CRP: operation method. Left closed columns are IL-6 on 1st postoperative day, and right open columns are CRP on 3rd postoperative day. There were no significant changes in IL-6 or CRP in operations involving open thoracotomy.

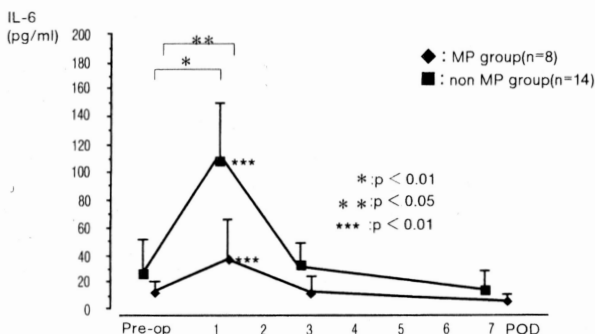


Fig. 5 Comparison with serum IL-6 levels on lobectomy.

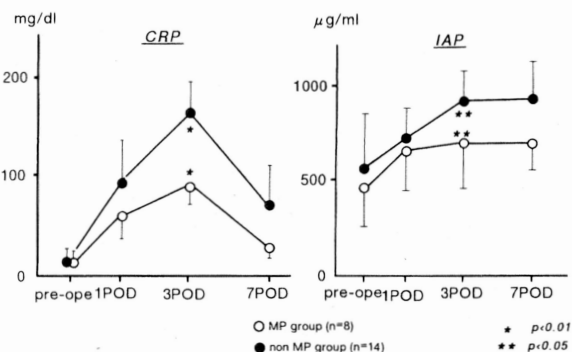


Fig. 6 Changes in serum CRP and IAP levels.

考 察

最近の手術侵襲の考え方として, 侵襲により局所の細胞に破壊や炎症がおこると, その場で Interleukin-1 (IL-1) や Tumor necrosis factor (TNF) が誘導される. それらの cytokine の autocrine, paracrine 作用により情報が増幅さ

れて、周辺の線維芽細胞や血管内皮細胞などに伝達し、生体防御のための cytokine (たとえば IL-6, IL-8) に変換される。これらの cytokine が全身を循環し、局所の状況を全身の細胞に伝達し生体防御反応を発現させる¹⁻⁴⁾とされている。

今回、我々は呼吸器外科領域における周術期の IL-6, PMN-E, CRP, IAP の変動をみた。術前より IL-6 の異常高値を呈している例は、術前に腫瘍による閉塞性肺炎を呈している症例であったが、特に炎症所見のない症例においても異常値を呈していた例が存在した。その原因として、腫瘍自体からもサイトカインが産生されているという報告^{5,6)}もみられ、そのサイトカインの刺激により生体防御のために免疫系やサイトカインネットワークが働くと考えられる。今回の検討では、そのような症例においても、直接的に術前 IL-6 値と術後合併症の関連は認められなかった。また、第1病日の IL-6 と第3病日の CRP の相関性より、CRP で検出される変化を IL-6 はより早期に detect することができることを示すことができた。

周術期における IL-6 の変動は消化器外科領域の報告と大きな違いはなかった。しかし、一般に言われている IL-6 の最大値と手術侵襲の大きさが相関すると言う報告³⁾とは異なり、術式別で見た場合、肺葉切除、肺摘除での IL-6 値に差は認められず、試験開胸例においても差は認められなかった。一方、胸腔鏡下肺部分切除では試験開胸に比較し有為に IL-6 値は低下した。以上より、開胸を伴う手術においては開胸操作が大きく IL-6 の産生に影響を与えていると考えられた。

また、侵襲の因子となる術中出血量や手術時間と IL-6 値に相関があるという報告⁷⁾も認められるが、今回の肺癌手術では相関性は認めなかった。呼吸器外科においては、IL-6 値のみでは単に手術侵襲の評価をすべきではなく、他の PMN-E などの因子とともに評価すべきと考えられた。

開胸をともなう手術では、過剰なサイトカインが産生され、高サイトカイン血症を呈し、ホ

ルモン分泌、蛋白エネルギー代謝、呼吸循環動態すべてにおいて著明な変動がみられる。高サイトカイン血症にて誘導される CRP や IAP は免疫抑制状態を引き起こすと言われている¹⁰⁾。IAP の免疫抑制機序としては、helper T 細胞の CD 4 分子の down modulation や suppressor/inducer T 細胞の動員が認められている。したがって、これらのサイトカインを修飾することにより術後管理をより安全なものにしうると考え^{8,9)}、麻酔導入時にメチルプレドニゾロン 250 mg/body 静注した。IL-6 では投与群は非投与群の約36%に低下し、CRP は約60%に有意に低下した。また、術後免疫抑制に大きく関与する IAP も30%の低下がみられた。循環器系に対し、佐山ら⁸⁾はステロイド投与により周術期の水分バランスを正常な状態近くに維持し体重の過剰な増加を抑制し、不整脈の発生母地といえる頻拍を抑制させ、その結果循環器系の術後過大反応を軽減させたと報告している。また、術前ステロイド投与に関して、術後創傷治癒傷害や縫合不全といった合併症も懸念される意見もある。確かにサイトカインの増加は侵襲に対する生理的な生体反応であり、これを完全に抑制することは生体防御にとって不利と考えられる。しかし、今回の検討での IL-6 や CRP 変動にみられるようにメチルプレドニゾロン 250 mg/body の術前投与はサイトカインの過剰反応は抑制しているものの、完全に止めてはいなかった。また投与した群においても創傷治癒障害を疑わせる合併症は全くなかった。術前ステロイド投与の創傷治癒障害に関しては、投与する量と期間が問題であり、メチルプレドニゾロン 250 mg/body の one shot の術前投与では問題ないと考えられる。

本論文の要旨は第95回日本外科学会総会、第12回、第14回日本呼吸器外科外科学会総会において発表した。

参考文献

- 1) 荒川博文, 小川道雄: 手術侵襲とサイトカイン. 集中治療 4: 1345-1355, 1992.
- 2) Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, et al: Elevation of serum interleukin 6 prior to

- acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol* **50**: 399-401, 1989.
- 3) 小川道雄: 手術侵襲の客観的指標としてのサイトカイン *医学のあゆみ* **174**: 885-888, 1995.
 - 4) 佐治重豊, 杉山保幸, 国枝克行: 手術侵襲によるサイトカイン変動 *Surgery Frontier* **1**: 299-305, 1994.
 - 5) Huang M, Wang J, Lee P, et al: Human non-small cell lung cancer cells express a type 2 cytokine pattern. *Cancer Research* **55** (17): 3847-3853, 1995.
 - 6) Alosco T, Gansbacher B, Bankert R, et al: Human lung tumor cell secretion of interleukin-2 protection against tumor engraftment. *Annals of Surgical Oncology* **1** (3): 229-235, 1994.
 - 7) 荒川博文, 酒本喜与志, 安部利彦, 他: 手術侵襲によ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.
 - 8) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一, 他: 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.
 - 9) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一, 他: 食道癌術後の過剰生体反応に対する術前ステロイド剤投与の影響. *JJPEN* **17**: 203-208, 1995.
 - 10) 峠 哲哉, 家護谷泰秀, 山口佳之, 他: 癌治療上の副作用とその対策. *癌と化学療法* **16**: 1115-1121, 1989.

Changes and modulation of interleukin-6 of perioperative periods with chest surgery

*Satoshi Hirata, Eiji Yatuyanagi, Kousuke Yamazaki, Yasukazu Sugimoto
Hiroshi Moriyama, Susumu Koshiko, Taku Kokubo, Tadahiro Sasajima, Yoshihiko Kubo*

First Department of Surgery, Asahikawa Medical College

Serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase reactant levels of 30 patients with lung cancer and 37 patients with other diseases were measured during the perioperative period. Eight patients with lung cancer who had received a preoperative administration of methylprednisolone (250 mg/body, MP group) were compared with a no administration group (non MP group); levels of IL-6 and other factors were measured in order to determine the effect of the steroid.

Peak levels of IL-6 and CRP of patients with no complications occurred on the 1st and 3rd post operative days. However, these levels were significantly lower in VATS procedures than in the conventional thoracotomy group. The peak levels of IL-6 and CRP of MP group were significantly lower than those of the non MP group.

These results suggest that serum IL-6 measurement during the perioperative period may be useful and the preoperative administration of the steroid methylprednisolone can control excessive reactions after chest surgery.