

〔原著〕 炎症性サイトカインによる泌尿器科的手術侵襲 の定量化と高齢者における特徴

小 林 洋二郎

(1999年6月9日受付, 1999年8月5日受理)

要 旨

泌尿器科でおこなわれている手術的操作の侵襲を血清インターロイキン-6 (IL-6) をパラメーターとして評価することを試みた。また高齢者におけるこの方法の有用性, 手術侵襲に対する反応の特徴を検討した。開腹手術, 内視鏡手術, 体外衝撃波結石破碎術を施行した107例を対象とし, 治療前, 治療後第1日, 2日目の血清 IL-6 を ELISA キットにより測定した。同時に体温, 血液中白血球数, 好中球数を測定した。術前の血清 IL-6値は年齢とともに上昇が見られた。IL-6 値は術後上昇し, 第1日目にピークを示したが, この値は手術(治療)方法, 年齢の影響を受けた。開腹術でもっとも高い上昇が見られ, 対外衝撃波結石破碎術, 経尿道的尿管碎石術では低い値にとどまったので, IL-6 上昇の因子としては組織の損傷と出血量が重要と考えられた。術後 IL-6 値が50 pg/ml を越える手術操作では75歳以上の症例で IL-6 の上昇が鈍かった。以上より, 泌尿器科領域の手術侵襲の評価に術後第1日目の IL-6 値が有用であった。また高齢者では強い手術侵襲に対する反応性の低下が示され, 合併症を併発しやすいことが理解された。高齢者治療に際しては出血, 組織障害を最小に抑えることに留意すべきであり, このような症例に対しては内視鏡手術, 腹腔鏡下手術の利点が生かされると考えた。

Key words: インターロイキン-6, 手術侵襲, 内視鏡手術, 腹腔鏡手術, 高齢者

I. 緒 言

近年内視鏡器機や技術の発達とともに治療の低侵襲性が重要視されつつある。高齢者を治療することの多い泌尿器科領域ではすでに経尿道的手術や体外衝撃波による治療がひろく行われており, 開放手術に比し低侵襲性とされている。しかし手術侵襲自体が概念的にとらえられ, その定量的評価は一般的でない。外科領域では tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) のような炎症性サイトカイン, および C-reactive protein のような急性炎症蛋白

により手術侵襲を定量化する試みがなされている[1-5]。IL-6 は手術侵襲のみならず, 術後の合併症発生に関するマーカーとしても有用と報告されている[2,6]。一方, 健康高齢者では血中 IL-6 の上昇がみられるという報告もあり[7,8], 高齢者における IL-6 を始めとしたサイトカインの動態や免疫状態の特殊性を示唆するが, 高齢者手術後の IL-6 の変化について述べた論文は見出し得ない。そこで IL-6 をもちいて泌尿器科領域で行われている手術の侵襲を評価し, あわせて高齢者における術後の生体側反応の特徴を検討した。

国立精神神経センター国府台病院泌尿器科

Yojiro Kobayashi: Estimation of surgical stress by serum interleukin-6 according to procedures and age.

Department of Urology, Konodai Hospital National Center of Neurology and Psychiatry, Ichikawa 272-0827. Tel. 047 (372) 3501.

Received June 9, 1999, Accepted August 5, 1999.

II. 対象と方法

泌尿器科で開腹手術、腹腔鏡下手術、経尿道的内視鏡手術、体外衝撃波による結石治療をおこなった107例（男92例、女15例、年齢14～86歳、中央値64歳）を対象とし、術前後の血清 IL-6 を測定した。この際コルチコステロイドによる治療を行っている症例や、膿尿を呈した症例は除外した。開腹手術および腹腔鏡下手術は全身麻酔下におこなった。経尿道的内視鏡手術は全身麻酔下または脊椎麻酔下におこない、体外衝撃波結石破碎術は鎮痛剤の静脈内投与下、または無麻酔でおこなった。採血は午前7時に行い、直ちに血清を -80°C に凍結、保存した。IL-6 は IL-6 測定キット（Fuji-rebio Inc. Tokyo, Japan）をもちい、ELISA 法により測定した。本法の測定感度は $1.5\sim 2\text{ pg/ml}$ であり、これ以下のものは 0 pg/ml として扱った。術後の疼痛の評価として、全身投与した鎮痛剤（ペンタゾシン、または塩酸モルヒネ）の総量を用いた。術後硬膜外カテーテルにより局所の除痛を図った症例は除外した。手術侵襲の他のパラメーターとして同時に採血時の体温と血液中の白血球数と好中球数、ヘモグロビン濃度を測定した。異なる2群間のデータの比較には Wilcoxon rank-sum test をもちい、同一症例の IL-6 の変動の比較には Wilcoxon signed-rank test をもちいた。血清 IL-6 値、白血球数、好中球数、体温、ヘモグロビン濃度、出血量の諸因子相互間の相関性をみる際には Spearman rank correlation をもちいた。

III. 結 果

術前 IL-6 値と年齢の関係を図1に示した。この両者に有意な正の相関が認められた。IL-6 値は年齢とともに直線的に上昇することが判明した。術前、および術後1、2日目における IL-6 値の推移を図2に示した。血清 IL-6 値は術後第1日に有意な上昇を示し、1日目をピークとして2日目には低下傾向を示したので、第1日目の IL-6 値を手術侵襲のパラメーターとした。図3に術後第1日の IL-6 値と同時期に測定した血中白血球数と好中球数の関係を示し、図4に体温との関係を示

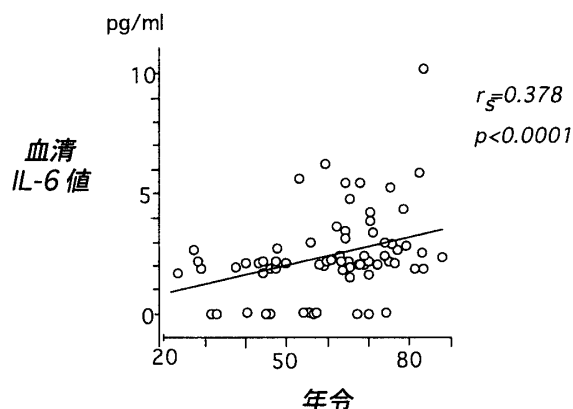


図1 術前の血清 IL-6 値と年齢

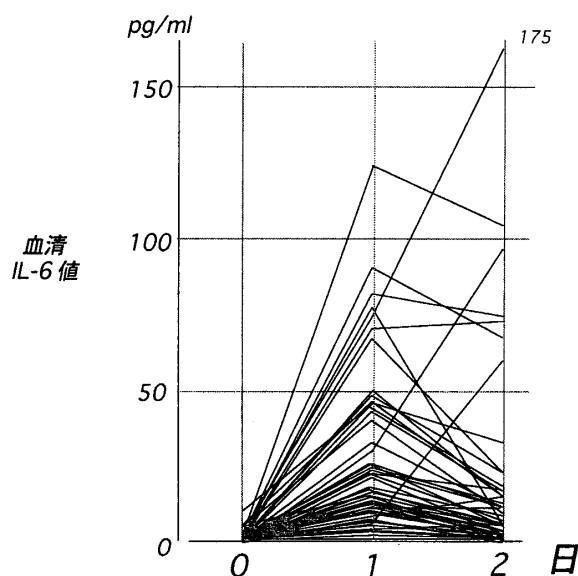


図2 術前、術後第1日、第2日における血清 IL-6 値の変化

した。さらに図5に IL-6 値と術後鎮痛剤使用量の関連を示した。IL-6 値は白血球数、好中球数、体温と有意な相関を示し、術後の鎮痛剤の使用量とも関連性を示した。以上より、IL-6 値は生体の手術時の急性炎症反応を定量的に反映し、疼痛を含めたいわゆる手術侵襲の程度を反映すると考えられた。

次に IL-6 値上昇に関し、出血量、手術時間の検討を行った。図6に開腹手術における出血量と IL-6 値の関係を示した。両者は有意な相関を示し、術中出血が IL-6 上昇の因子のひとつであることが判明した。

図7に各治療方法ごとの IL-6 値を示した。開

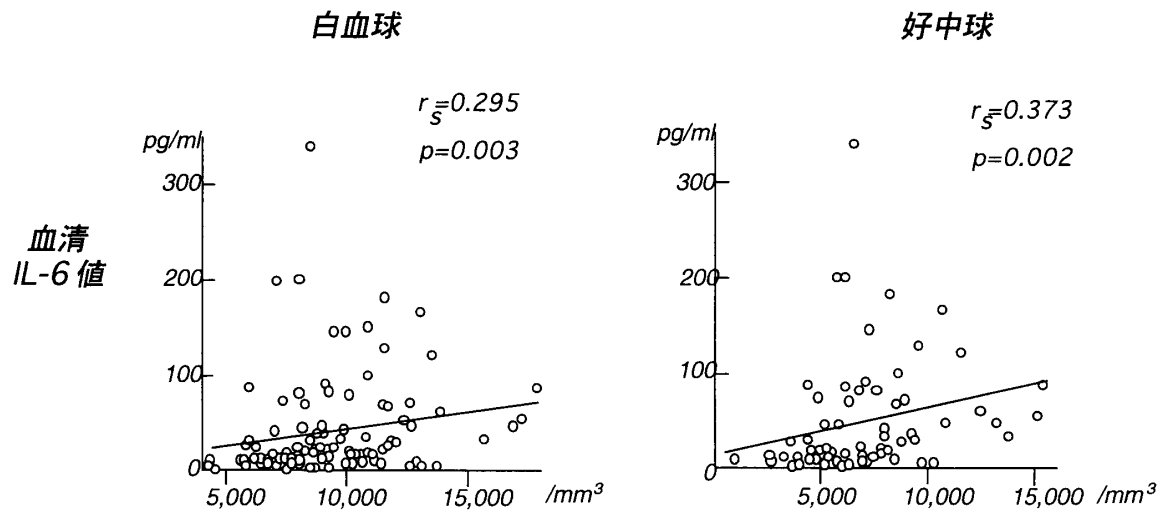


図3 術後の IL-6 値と白血球, 好中球数

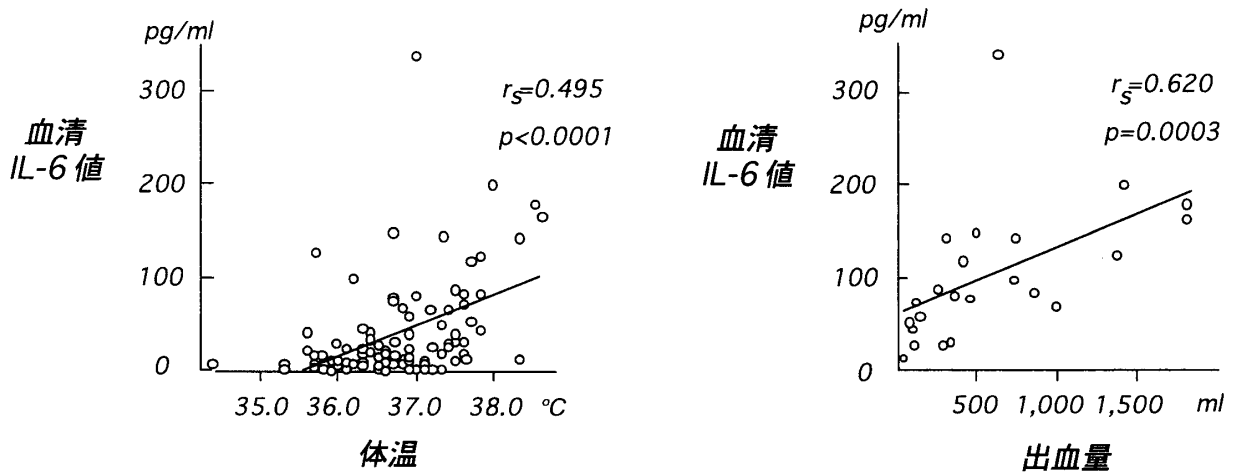


図4 術後の IL-6 値と体温

図6 開腹術における出血量と術後 IL-6 値

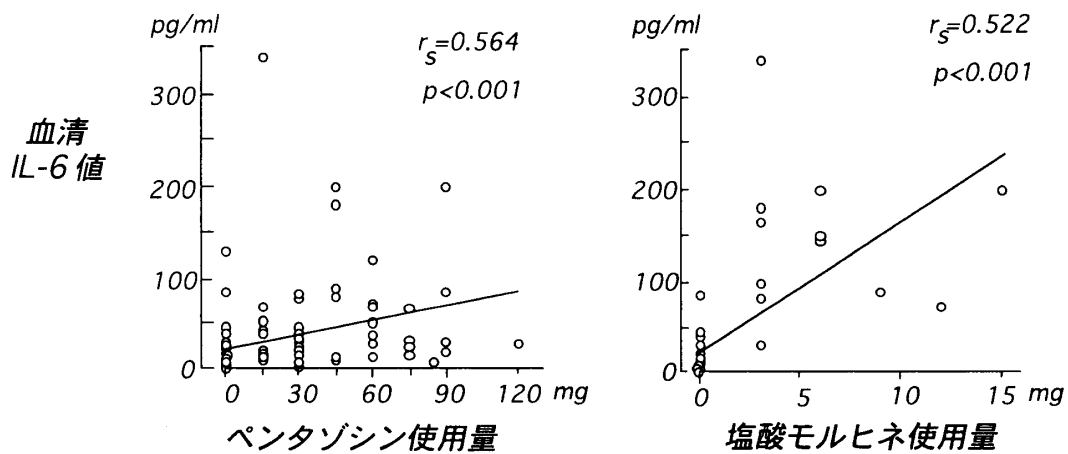


図5 術後の IL-6 値と鎮痛剤使用量

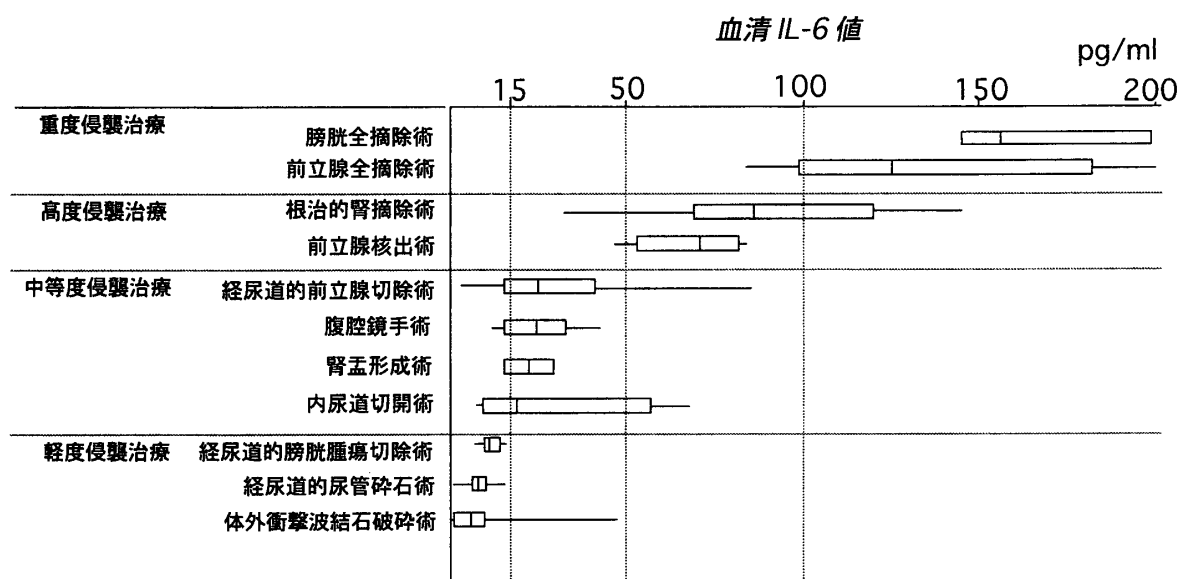


図7 手術法と術後 IL-6 値

表1 75歳以上と74歳以下の症例における術後 IL-6 値の比較

治 療 法	年 令				p
	n	75才以上 IL-6	n	74才以上 IL-6	
重度侵襲治療	1	100	8	157.5 (34~200)	n.s.
高度侵襲治療	6	53.5 (32~81)	8	84.5 (70~145)	<0.01
中等度侵襲治療	11	27 (3.3~85)	28	21 (0.5~69.5)	n.s.
軽度侵襲治療	3	11.5 (6.4~15.5)	42	7.4 (0~47)	n.s.

腹手術で IL-6 値の上昇が顕著であり、以下腹腔鏡手術、経尿道的手術、体外衝撃波結石破碎術の順であり、IL-6 値によりこれらの治療法の手術侵襲の階層化が可能であった。またこの図より IL-6 の中央値が100pg/ml 以上のものを重度侵襲治療、50~99 pg/ml のものを高度侵襲治療、15~49pg/ml のものを中等度侵襲治療、0~14 pg/ml のものを軽度侵襲治療とした。このようにして侵襲が同程度の手術療法別に75歳以上の高齢者と、74歳以下の症例における IL-6 値を比較した(表1)。重度侵襲治療群では75歳以上の症例が1例のみであったため、両者の比較はできなかった。しかし高度侵襲治療では75歳以上の症例で有意に IL-6 の上昇が低かった。中等度侵襲治療、および軽度侵襲治療では75歳以上の症例と74歳以下の症例間に差はなかった。

IV. 考 察

外科的手術や出血、およびショックは全身的な一連の免疫反応を引き起こすことが報告されている[9]。これは IL-1, TNF- α , interferon γ などのような“アラーム”サイトカインが早い時期に局所のマクロファージから放出されることを契機とする。全身的には出血も肺泡マクロファージ、肺実質の単球、腸管のパイエル板細胞などからの“アラーム”サイトカインを放出させるので[10][11]、手術侵襲はこれらサイトカインの総和と比例すると考えられる。IL-6 は“アラーム”サイトカインより遅れて間質細胞から放出されて末梢血中レベルの増加をきたす[9]。現象的にみると IL-1, TNF α , IL-6 は脳内 Prostaglandin E2 を誘導し、体温を上昇させる[12]。またこれらは間質細胞や血管内皮細胞に働き granulocyte colony

stimulating factor や granulocyte macrophage colony stimulating factor の産生を促すので好中球の増加をきたす。また出血後の血液凝固機転のカスケードのうち第 XII 因子がプレカリクレインからカリクレインを誘導し、カリクレインは高分子量キニノーゲンからブラディキニンを生産する。ブラディキニンは IL-6 の産生を誘導し、同時に疼痛の原因となることはよく知られている。すなわち IL-6 は理論上からも、手術後の生体に生じる一連の反応のさまざまな局面に関連している。今回の検討では第 1 日の IL-6 値は体温、白血球、好中球数、鎮痛剤の総投与量と相関した。IL-6 は手術後の生体側の反応の定量的なマーカーとして臨床的に有用と思われた[13]。

測定する時期についても、IL-6 がピークに達する時間は術後 4 時間[3]、または 8 から 48 時間[2,6]と報告されており、術後第 1 病日目の IL-6 はピーク値に近似すると考えられ、実用的と思われる。

今回の検討では術後第 1 病日の IL-6 値により手術法の侵襲の程度が定量的に評価可能であり、手術法を侵襲の程度により分類し得た。このような分類は、今後治療法の選択の際に有用と思われた。また前述したように組織障害と出血は IL-6 上昇因子であるが、開腹術で IL-6 値が高いことより切開、剥離操作による組織障害の影響は大きいと思われた。したがって腹腔鏡下手術や内視鏡的手術の低侵襲性は組織障害が少ないことに行き着くが、同時に出血量の少ないことも重要であることが示された。

IL-6 値を術後の合併症発生の指標とする試みもなされている。最近では IL-6 が直接に好中球の臓器浸潤を助長し、少なくとも急性呼吸不全症候群 (ARDS) をきたすことが報告されており[14]、高度な IL-6 の上昇は合併症の原因となりうる。またすでに潜在的な合併症が存在する場合にも IL-6 は上昇することも考えられる。Oka らは IL-6 が 400pg/ml を越えた症例で合併症発生頻度の上昇を報告している[6]。今回の集計では IL-6 値が 400pg/ml にいたった症例はなかった。

次に高齢者における侵襲の評価についてみると、年齢が上がるにつれ IL-6 も上昇することはこれまでに観察されていた[7,15]。この機序として

Fagiolo らは高齢者の単球のサイトカイン産生能を *in vitro* で調べた実験では若年者と比べて差がなかったことより、動脈硬化や骨粗しょう症のような老化と関連した変化にもとづくものとして[16]。しかし高齢者の脾細胞では transforming growth factor-beta や IL-6 の産生が亢進し、免疫抑制的に働くという報告や[17]、末梢血中の単球の TNF-alpha や IL-6 の細胞内濃度が高いという報告がある[18]。さらに IL-6 の上昇と副腎の dehydroepiandrosterone の低下との関連も報告されている[19]。このように高齢者における IL-6 の上昇は免疫細胞自体の機能変化のほか、ストレスに関連した神経内分泌系の変化も伴っていると考えられる。したがって手術後の IL-6 の上昇も年齢の影響を受けることが予測される。今回の検討では中等度侵襲治療のような比較的侵襲の少ない治療法では年齢の影響は認められなかったが、術後の IL-6 が 50pg/ml を越える高侵襲治療では高齢者の IL-6 値の上昇は低く、高齢者では手術侵襲に対する反応性が低下していることが示唆された。この原因として免疫担当細胞数の低下のほか、サイトカイン産生の維持能力の低下、高齢者におけるコルチゾールの増加[20]などが考えられた。またある程度の侵襲を伴う手術においては IL-6 による評価は低めに出ることより、高齢者の高侵襲手術の評価に IL-6 などの炎症性サイトカインや急性炎症蛋白をもちいる場合に注意を要することが示された。すなわち高齢者では合併症をきたす閾値が低下している可能性があり、これは今後さらに検討を要すると思われた。今回は膿尿のない症例で検討したが、術野に細菌感染が加わるとさらに IL-6 上昇が加速されることが予測され、高侵襲になることが理解され、十分な注意が必要であろう。

以上をまとめると、泌尿器科領域の手術治療侵襲の定量的評価法として術後第 1 日の血清 IL-6 の測定は有用であると思われた。しかし術後 IL-6 が 50pg/ml を越える手術の際には高齢者では反応性が低下するので、その評価には注意が必要である。手術操作については出血、組織損傷を極力避ける必要があると考えられた。

結 語

術後第1日のIL-6値より見た手術侵襲は、無菌的状况では組織の損傷と出血によって決定されたと考えられた。これより最小侵襲手術の必要条件の一つは最小の出血量であり、また腹腔鏡下手術や、内視鏡手術、ESWLは最小侵襲手術としての条件を備えていると思われた。

高齢者では手術侵襲に対する反応性が低下しており、低侵襲の治療が勧められる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、多大なご指導、ご校閲を賜りました恩師、千葉大学泌尿器科学講座伊藤晴夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究にご協力戴きました五十嵐辰男助教授、旭中央病院村上信乃副院長に心より感謝いたします。

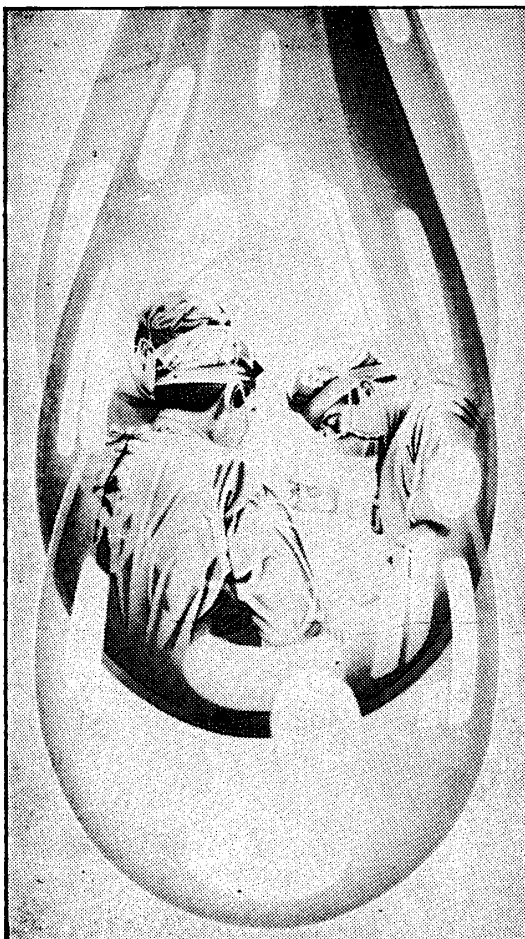
SUMMARY

We measured the serum interleukin-6 (IL-6) levels to determine the relationship between IL-6 levels and the invasiveness of urological surgery, particularly among the elderly. Blood samples were obtained from 107 patients who had undergone urological surgery. Samples were obtained preoperatively and 1 and 2 days postoperative. IL-6 levels were determined using an IL-6 measurement ELISA kit. Body temperature, blood white corpuscle count, blood neutrophil count and amount of analgesic used were also monitored. Postoperative serum IL-6 levels showed an increase, reaching a peak 1 day after surgery. At 1 day postoperative, IL-6 levels showed a correlation with body temperature, blood white corpuscle count, blood neutrophil count and amount of analgesic used, indicating a relationship between IL-6 levels and the nature of the surgery. In particular, tissue injury and amount of blood loss were two major factors involved in the IL-6 elevation. Furthermore, surgical stress was less notable among patients over 75 years than those younger than 74 years. Since surgical stress appears to be greater in elderly patients, less invasive procedures such as endoscopic surgery or laparoscopic surgery should be indicated in order to avoid postoperative complications.

文 献

- 1) Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : R167-71.
- 2) Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 757-60.
- 3) Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJD, Shenkin A, Green CJ, Carli F. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 127-31.
- 4) Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thorne A. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 146-52.
- 5) Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995 ; 221 : 372-80.
- 6) Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, Kitagawa K, Yasuda T, Toda H, Tanaka N, Mori T. Circulating interleukin-6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992 ; 4 : 298-304.
- 7) Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci* 1992 ; 51 : 1953-6.
- 8) Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G, Klopp RG, Roecker EB, Daynes RA, Weindruch R. Interleukin-6 and aging : blood levels and mono nuclear cell production increase with advancing age and *in vitro* production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 1993 ; 12 : 225-30.
- 9) Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* ; 1994 ; 15 : 74-80.
- 10) Shenker R, Abaraham E : Effects of hemorrhage on cytokine gene transcription. *Lymphokine Cytokine Res* 1993 ; 12 : 237-47.
- 11) Ayala A, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential effects of hemorrhage on Kupffer cells : decreased antigen presentation despite increased inflammatory cytokine (IL-1, IL-6 and TNF) release. *Cytokine* 1992 ; 4 : 66-75.
- 12) Dinarello CA, Cannon JG, Mancilla J, Bishai I, Lees J, Coceani F. Interleukin-6 as an endogenous pyrogen : induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res* 1991 ; 562 : 199-206.

- 13) Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 1990 ; 79 : 161-5.
- 14) Hierholzer C, Kalff JC, Omert L, Tsukada K, Loeffert JE, Watkins SC, Billiar TR, Tweardy DJ. Interleukin-6 production in hemorrhagic shock is accompanied by neutrophil recruitment and lung injury. Am J Physiol 1998 ; 275 : L611-21.
- 15) Sindermann J, Kruse A, Frercks HJ, Schutz RM, Kirchner H. Investigations of the lymphokine system in elderly individuals. Mech Ageing Dev 1993 ; 70 : 149-59.
- 16) Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. Eur J Immunol 1993 ; 23 : 2375-8.
- 17) Zhou D, Chrest FJ, Adler W, Munster A, Winchurch RA. Increased production of TGF-beta and IL-6 by aged spleen cells. Immunol Lett 1993 ; 36 : 7-12.
- 18) O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K. Quantitative intracellular cytokine measurement : age-related changes in proinflammatory cytokine production. Clin Exp Immunol 1998 ; 113 : 213-9.
- 19) James K, Premchand N, Skibinska A, Skibinski G, Nicol M, Mason JI. IL-6, DHEA and the ageing process. Mech Ageing Dev 1997 ; 93 : 15-24.
- 20) Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Weber B, Korner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. Life Sci 1997 ; 61 : 2239-46.



手術時の血圧管理に

速効性 確実性 調節性 安全性

にすぐれた——

ニトログリセリン注射液

ミリスロール[®]注 新発売

- 特 性**
1. 速やかに血圧を低下させる。
 2. 血圧の調節が容易である。
 3. 過剰な血圧低下がおこらない。
 4. 安全性にすぐれている。
 5. 虚血性心疾患患者の血圧調節に有用である。
 6. 安定な水溶液の注射剤である。

- 効能・効果**
- 手術時の低血圧維持
 - 手術時の異常高血圧の救急処置

- 包 装**
- 2ml : 10、50アンプル
10ml : 10、50アンプル

詳細：添付文書参照、または弊社医薬情報担当者面談。

健保適用

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号(東京富士見ビル)
TEL. 03(237)5111(代)