

質疑応答

(質問) 手術侵襲時におけるサイトカインと血行動態に与える影響についてご教示下さい。

(大阪府：M・I)

(回答) 広田昌彦*, 小川道雄*

はじめに

手術時には、手術操作に伴う組織破壊の結果、サイトカインが産生される。サイトカインが過剰に産生されると、全身性の炎症反応 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が惹起される。このサイトカイン反応が制御されずに増幅されると、ショックへと進展する可能性がある。本稿では、手術侵襲時におけるサイトカイン産生動態とサイトカインが血行動態に与える影響について解説する。

サイトカインとは

サイトカインは細胞間のコミュニケーションを行うタンパク質性シグナル伝達分子の総称であり、感染防御、免疫、造血、神経機能、創傷治癒、など、生体の高次機能の維持に重要な働きを司っている。サイトカインには tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, interferon- γ (IFN- γ) などのリンフォカイン/モノカイン, コロニー刺激因子などの造血因子, transforming growth factor- β (TGF- β), epidermal growth factor (EGF) などの増殖因子, などがあげられる。その中で単球-マクロファージ系細胞から産生される TNF- α , IL-1 β は、炎症性サイトカインの一つで、炎症はもとより手術侵襲時や外傷時にも産生される。組織破壊の局所で主に作用する観点からは short range のサイトカイン、炎症反応のひきがねを引く観点からは triggering サイトカインとも呼ばれる。本来は、生体を護ろう、

生体内部の恒常性を保とうとするための重要な情報伝達物質であるが、ときに大量に分泌され、さらに IL-6, IL-8 などの long range のサイトカインを誘導し、過度の全身性炎症反応 (SIRS) を引き起こすことになる¹⁾。

サイトカイン作用の特徴として、きわめて微量で多彩な作用を生体に及ぼす、ターゲットになる細胞が特定しない、種々のサイトカインの作用が重複する、相乗性がある、サイトカイン同士が複雑な作用のネットワークを作っている、特定の臓器から産生されるのではなく侵襲・組織破壊の局所で産生される、などがあげられる。そして全体としては、生体防御、生体内の恒常性維持の方向で作用する。

手術侵襲時におけるサイトカインの産生動態

手術時には、手術操作に伴う組織破壊の結果、サイトカインが産生される。図1に各手術術式における IL-6, IL-10 の血中動態を示した。術後数時間後にピークを示し、数日で下降する。また、このピークは手術侵襲が大きいほど高値となる (図1)²⁾。

これらのサイトカインは手術が行われた局所で産生されている。図2は食道癌の手術に対する血中および胸腔ドレーン浸出液中のサイトカインの変動を示している。胸腔ドレーン中の IL-6 と IL-8 は血中のレベルより約100倍高いオーダーで存在する。つまりこれらのサイトカインは局所で作られて、全身に信号を送っているということがわかる。また血中では現在の測定系では感度以下となるような TNF α や IL-1 β も、胸腔ドレーンの中では測定可能である^{1,3)}。

*熊本大学医学部第二外科

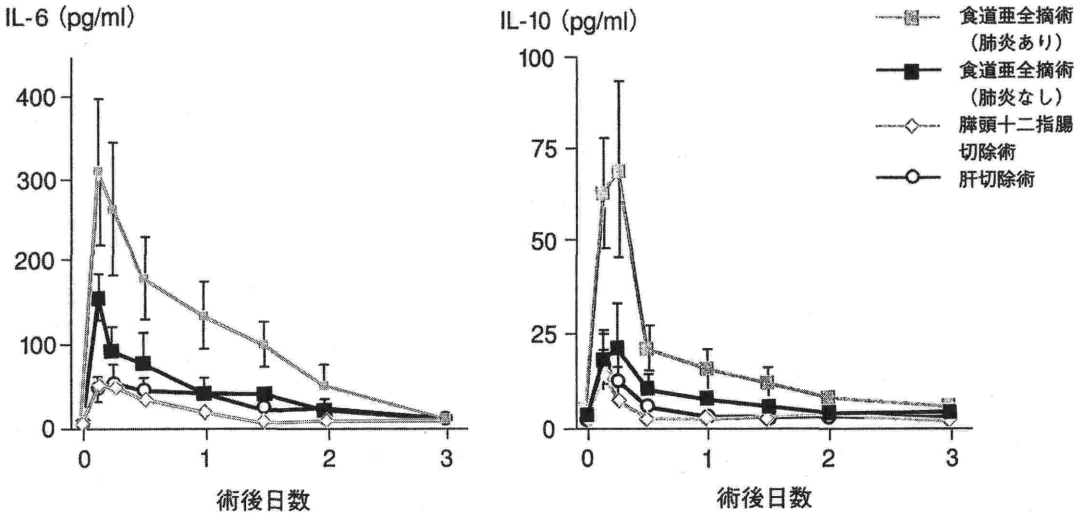


図1 血中IL-6とIL-10の術後変動
 □：食道亜全摘術（肺炎あり），■：食道亜全摘術（肺炎なし），◇：膵頭十二指腸切除術，○：肝切除術. 文献²⁾より引用.

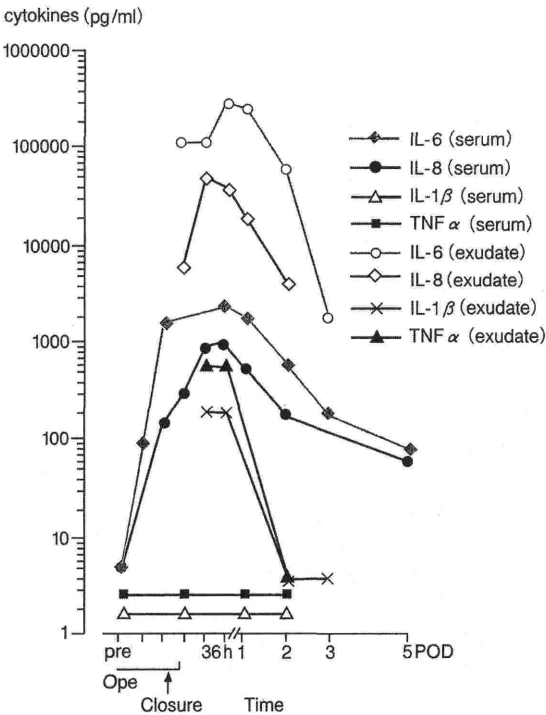


図2 食道癌手術症例の胸腔ドレーン液中および末梢血中のIL-6, IL-8, IL-1β, TNFα濃度の術後推移
 ◆：血中IL-6, ●：血中IL-8, △：血中IL-1β, ■：血中TNFα, ○：胸腔ドレーン液中IL-6, ◇：胸腔ドレーン液中IL-8, ×：胸腔ドレーン液中IL-1β, ▲：胸腔ドレーン液中TNFα. 文献³⁾より引用.

一方、著者らは、肝障害反応に深く関与するサイトカインであるIL-18が、糖タンパクであるIL-18 binding proteinと結合して、肝から胆汁中に排泄されることを報告した⁴⁾。IL-6やIL-10など他のサイトカインも肝で代謝されるのであれば、主体となる手術野からドレーンされた体液が肝を通過するか否かで、同一のサイトカインの産生量であっても全身血中へ流入するサイトカインの量が異なる可能性がある。食道癌の手術後には血中サイトカイン濃度の上昇が高度であるが、これは手術侵襲が大きいことに加えて、主な手術野である胸腔内や頸部からドレーンされた体液が肝を経由せずにそのまま全身血中へ流入することも影響しているかも知れない。このような面についても今後、検討が必要である。

サイトカインが血行動態に与える影響

TNF-αやIL-1βをウサギに投与すると、血圧低下とともに心拍量増加、全身血管抵抗減少などhyperdynamicショックが起こる⁵⁾。TNF-αとIL-1βは血管内皮細胞を刺激し血管透過性を亢進させる。この結果、血管内成分が3rdスペースへ移動し、hypovolemicな状態となる。また、TNF-α、IL-1βは、血管内皮細胞に存在する内皮型NO合成酵素(eNOS)や血管平滑筋細胞に存在

する誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) を刺激して、強力な血管拡張作用を有する NO の産生を促す^{6,7)}。NO は血管平滑筋細胞を弛緩させ、末梢血管を拡張させる。すなわち、サイトカインによる血管透過性亢進と NO による末梢血管拡張により血圧が低下する。また、血圧が下がれば、微小循環障害や虚血-再灌流障害に基づく炎症として、サイトカインをはじめとしたメディエータがさらに産生される。

高サイトカイン血症が惹起されると、血管内皮細胞上の接着分子と反応して血管外へ遊走した好中球は活性化 (プライミング) されており、さらに second attack によりトリガリングを受ければ、スーパーオキシドをはじめとする活性酸素分子種や好中球エラスターゼをはじめとする中性プロテアーゼを産生、分泌する。これらが組織構造タンパクを破壊して臓器の機能障害を惹起する。すなわち、SIRS から離脱できずに病態が進行すると、ショックのみならず臓器の機能障害が起こる。

おわりに

手術侵襲時におけるサイトカインの産生動態とサイトカインが血行動態に与える影響について述べた。サイトカインが血行動態に影響を与えるの

は事実であるが、実際、手術中には麻酔薬の使用や出血の影響が大きいと思われる。ただし、ハイリスク患者では、サイトカインが血行動態に与える影響をも考慮して、手術侵襲を小さくする、あるいは手術時間を短くするなどの配慮が必要である。

文 献

- 1) 小川道雄：新・侵襲とサイトカイン。メジカルセンス社、東京、1999
- 2) 広田昌彦、岡部明宏、野澤文昭ら：CARS 重症例としての臓器不全の病態と対策。集中治療 10：815-822, 1998
- 3) Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, et al : Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. Cytokine 6 : 181-186, 1994
- 4) Shibata M, Hirota M, Nozawa F, et al : Increased concentrations of plasma IL-18 in patients with hepatic dysfunction after hepatectomy. Cytokine 12 : 1526-1530, 2000
- 5) Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al : Interleukin 1 induces a shock like state in rabbits. J Clin Invest 81 : 1162-1172, 1988
- 6) Baker CH, Sutton ET : Arteriolar endothelium-dependent vasodilation occurs during endotoxin shock. Am J Physiol 264 : H1118-H1123, 1993
- 7) Moncada S, Higgs A : The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 329 : 2002-2012, 1993