—特集(外科侵襲と免疫)—

外科侵襲とオプソニン活性

渡邊 千之・石山 賢

自衛隊中央病院外科

Surgical stress and opsonic activity

Chiyuki Watanabe, Masaru Isiyama

Surgical Department of Japan Self Defence Forces Central Hospital

はじめに

手術により生体に加えられたストレスを手術侵襲と言うが、手術侵襲には外科医が経験的に体得している手術側因子（例えば虫垂切除術より胃切除術の方が侵襲が大きいなど）と患者側因子（同じ手術でも40歳の患者より80歳の患者の方が侵襲が大きいなど）が関与しており、相対的にのみ評価されるものである。手術側因子として手術時間、麻酔時間、出血量、創面の大きさ、手術部位、手術内容などがあり、患者側因子として年齢、栄養状態、糖尿病・高血圧などの術前併存症、肝機能障害・肺機能障害・感染症などの術後合併症、などが挙げられるが、個々の因子を分析的に検討することは出来ても総体として手術侵襲を定量化する指標はない。我々は手術侵襲の相対的な大きさは生体が受けた反応の大きさ、または回復の遅れとして観察出来ると考え、手術前後にオプソニン活性(OI: opsonic index)を測定して総体としての手術侵襲の定量化を試みるとともに低オプソニン血症の治療法について検討した。

補体は感染・熱傷・外傷・手術など様々な侵襲により活性化され、活性化の過程で産生される補体分解産物は多様な生物活性を有し、補体が活性化された局所に急性炎症を惹起する。この炎症反応は感染局所で起こる好中球やマクロファージなどの食細胞機能を高めるなど生体にとって防御的にも、活性化の部位が不適當であると成人型呼吸

窮迫症候群(ARDS)などの様に生体に侵襲として作用することもある。しかし、多くの場合は感染防御に寄与している。

1. 感染防御の指標としてのオプソニン活性

OI測定はHirsch-Strauss法に準じ、E. coli 075株を用いて好中球貪食活性を測定して行い、健康成人の平均は1.0を示した。血漿中には免疫抗体、タフトシン、ファイブロネクチンなど様々なオプソニンが存在するが、測定する血漿を56℃30分熱処理したり、CVF(cobra venom factor)で補体を枯渇化させるとOI値は零となることなどから、我々が測定したOI値は血漿オプソニン物質のうち補体と密接に関係していた。また、術後合併症の無かった手術症例で術前後のOI値変動を経日的にみると、術直後に一過性に低下した後、次第に回復し、約1週間で術前値近くまで回復するパターンを示した。

術前から術後にかけてOI値を測定しえた手術患者116例の術前OI値を検討すると、術前に併存症のない症例では 0.91 ± 0.04 であるが、70歳以上の高齢者では 0.75 ± 0.05 、肝硬変患者では 0.58 ± 0.32 、術前から重篤な感染症を併発している穿孔性腹膜炎例では 0.45 ± 0.13 と経験的に術後感染性合併症を起こし易い高齢者、肝硬変例、低栄養状態、重症感染例などでは低値を示した。術前OI値と術後感染性合併症の発生率を検討する(図1)と術前OI値が低くなるにつれて術後感

図1 術前 OI 値の術後感染性合併症

図2 手術侵襲と術後オプソニン活性

染性合併症の比率が高くなり、仮に 0.8 で分けると術前 OI 値 0.8 未満例の術後感染合併率は 63% と 0.8 以上例の 24% に比べ有意に高値を示した。これは OI 値が感染防御能の指標の一つとして有用であるとともに OI 値 0.8 を下回ると感染の危

険性が高くなることを示している。

2. 手術侵襲の指標としてのオプソニン活性

手術侵襲と OI 値の関係をみるために消化器外科領域で標準的な手術侵襲である胃十二指腸全摘術 25

例と手術侵襲の大きい食道癌根治術、膵頭十二指腸切除術 21 例の OI 値術後変動を比較する (図 2) と、胃垂全摘術例では術直後の OI 低下は一過性で 0.8 を下回る期間は短かったが、後者ではクリティカルポイントである 0.8 以下の低値が術後 2 週間まで持続しており、OI 値の術後変動が手術侵襲の手術側因子と良く関連していた。

次に、患者側因子として年齢、肝機能低下、低栄養を取り上げ、これらと OI 値の関係を検討した。70 歳以上の高齢者の OI 値を 60 歳未満の若齢者の OI 値と比較すると (図 3)、術前から高齢者群 0.87 ± 0.14 と若齢者群 0.95 ± 0.12 に比し低値を示したが、術直後に 0.67 ± 0.21 とクリティカルポイント以下まで低下し、若齢者では回復が速いのに対し、高齢者群では 2 週間後にも 0.8 以下の OI 値を示していた。同様の OI 低下と回復の遅れは肝硬変を併存した食道静脈瘤患者の術後にもみられた。また、術後に 30 cal/kg/day 以上を投与出来た例と 20 cal/kg/day 以下しか投与出来なかった例の術後 OI 値を retrospective に検討すると高カロリー群では術後 OI 低下から直に回復したのに対し、低栄養群では全期間を通じてクリティカルレベル以下であり、低栄養状態では OI 値の

回復はみられなかった。

以上、OI 値の術後低下と回復の遅れは手術侵襲の手術側因子・患者側因子の双方を反映しており、OI 値は感染防御能の指標であるばかりでなく、手術側・患者側因子が複雑に錯綜している患者での手術侵襲の大きさを総合的に評価する相対指標としても有用である。

3. 低オプソニン血症の治療法

OI は主として肝臓で合成されるオプソニン蛋白の合成速度と炎症局所での消費速度により動的に平衡が保たれている。感染防御能と消費速度は直接関連するので制御することは出来ないため、低オプソニン状態の治療にはオプソニン蛋白の合成促進と不足した同蛋白の補充が中心となる。

(1) 栄養管理

OI の低い高齢者では若齢者に比し術後 rapid turnover protein が低いことや OI 値と Alb 値に高い相関が有ることなど OI は栄養状態、または肝臓の蛋白合成能と密接な関連がみられる。

前述のごとく侵襲の大きな手術でも術後 30 cal/kg/day 以上の高カロリー投与により術後低 OI 値が改善され、術後栄養管理は術後感染性合併

図 3 術後オプソニン活性と年齢 (無合併症例)

症予防に有効である。しかし、加齢により蛋白合成能が低下した高齢者においても栄養管理が有効であるかに関して以下の実験を行った。人間で言えば80歳位に相当する23~24週齢ラット（高齢群 N=16）と12~13週齢（若齢群 N=23）をそれぞれ飼育時食事摂取量の120%（高カロリー群）と25%（低カロリー群）に分けた後、胃切除術を施行し、OI値の術後変動をみた。高齢群においても術後高カロリー投与を行うと低カロリー群に比し有意の上昇が術後7日目にみられ、高齢者に対しても栄養管理がOI低下防止に有効であった（図4）。しかし、栄養管理によりオプソニンの改善効果が発現するには約1週間を要し、即効性を期待することはできない。

(2) 凍結血漿補充療法

手術侵襲が大きいと術後にクリティカルレベル以下のOI低下が術直後に急激にみられ、即効的なOIの改善が望まれる。そこで新鮮凍結血漿がほぼ正常OI値を示すことに着目し、CVF前処置腹膜炎動物実験において凍結血漿を投与した。OI回復とともに腹腔内細菌クリアランス・生存率の上昇がみられ、即効的なオプソニン改善効果が得られた。臨床例においても高齢者に術直後から凍

結血漿を5パック3日間投与すると、第3病日にはOI回復がみられ、若齢者の術後OIパターンと類似し、凍結血漿投与が有効であった（図5）。しかし、切除により肝臓体積が小さくなったり、肝硬変により蛋白合成が劣化した肝切除患者では凍結血漿5パック3日間投与ではOI回復が得られず、術後感染性合併症の頻度も高かったことから、肝切除例では10パック4日以上凍結血漿大量投与が必要である。

大量凍結血漿療法では10パック（約800ml）/日以上を投与することになるが、1）輸液総量に占める凍結血漿輸液の比率が高くなり、他の輸液（例えば栄養輸液など）を投与する余地が少なくなる、2）高齢者や心肺機能低下・腎機能低下患者では負担が大きいことを考慮し、ポリエチレングリコールで凍結血漿から補体C3 rich分画を抽出して有効成分輸液を試みた。CVF前処置モルモットに少量（1ml/匹）投与すると約2時間後にはほぼ正常値まで回復し、24時間生存率が46%である腹膜炎実験でもCVF前処置群では全例死亡したのに対し、C3 rich分画群では44%とCVF前処置のない群と同様の生存率まで回復し、治療効果がみられた。未だ実験段階で実用化にはまだ研究の余地があるが、C3 rich分画を抽出することにより凍結血漿投与と同様の治療効果が少量の

図4 OIの術後変動

図5 高齢者手術患者のオプソニン活性 (FFP 投与の効果)

C 3 rich 分画投与で得られる可能性がある。

4. 新しいオプソニン活性測定法の検討

Hirsch-Strauss 法によるオプソニン活性の測定は好中球による殺菌数を直接測定しているので結果の信頼性は高いが、1) 測定結果を得るまでに長時間を要する、2) 健常人の好中球を多量に要する、3) 治療で投与された抗生物質の影響を受け易い、などの問題点があった。これらを改良するために食菌作用の際に放出される活性酸素と luminol の反応を利用した Chemiluminescence 法を開発し、44 例の患者血漿を用いて両法を比較した。Chemiluminescence 法でやや高めに出る傾向があるが、相関係数が 0.86 と高い相関があり、短時間で簡便に OI が測定される新しい臨床検査法と思われる。同法により OI 検査の普及が期待される。

おわりに

手術侵襲の大きさは手術操作や麻酔に関係した因子と併存症や合併症など患者側因子が複雑に組合わさっており、相対的にのみ評価されるものであり、外科医の経験としてこれまで漠然と理解されていたが定量化することは困難であった。手術前後にオプソニン活性 (OI) を測定すると、消化器外科領域で侵襲が大きいとの共通認識を得ていた手術では術後に激しい低下を示し、手術によりダメージを受け易い高齢者や肝障害患者などでも術後に著しい低下がみられ、感染防御能の指標である OI は単に易感染性を示すだけでなく、定量化が困難である手術侵襲の相対的指標としても有用な指標である。

(受付：1993 年 7 月 13 日)