経尿道的前立腺切除術における血中および 尿中 Tumor Necrosis Factor の上昇

北里研究所病院泌尿器科

入江 啓 李 漢榮 門脇 和臣

北里研究所病院バイオメディカル・ラボ

戸 田 京 子

北里研究所病院外科

山 田 好 則

ELEVATION OF SERUM AND URINE TUMOR NECROSIS FACTOR LEVELS AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Akira Irie, Kan-ei Lee and Kazuomi Kadowaki

Department of Urology, Kitasato Institute Hospital

Kyoko Toda

Department of Biomedical Laboratory, Kitasato Institute Hospital

Yoshinori Yamada

Department of Surgery, Kitasato Institute Hospital

(Background) Recent studies have suggested that inflammatory cytokines are major mediator of the acute phase protein response after surgery. The aim of the present study is to investigate the relationship between the degree of surgical trauma and the change of serum and urine cytokine levels after transurethral resection of the prostate (TUR-P).

(Method) Serum and urine concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF), interleukin-6 (IL 6), and interleukin-1 (IL 1) were evaluated in 55 patients who underwent TUR-P and in 23 patients who underwent abdominal surgery. The samples were collected periodically before and after an intervention, and the concentrations of cytokines were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

(Results) The concentration of serum TNF was significantly increased 6 hours after TUR-P. Since serum TNF level was not increased after abdominal surgery, serum TNF level was significantly higher after TUR-P than after abdominal surgery. Serum IL 6 and IL 1 levels were not increased after TUR-P. Urine levels of TNF, IL 6 and IL 1 were significantly increased after TUR-P, meanwhile no significant elevation of urine cytokine levels was recognized in the patients who underwent abdominal surgery. The elevation of urine cytokine levels was thought to be caused by the increased production of cytokines at the surgically resected sites. The urine TNF level after TUR-P was increased related to the resected tissue volume and irrigation fluid volume. The preoperative urinary tract infection caused excessive elevation of the urine TNF level after TUR-P. The urine TNF level after TUR-P also tended to be increased depending on the degree of postoperative pyrexia.

(Conclusion) These results indicate the unique response of TNF to TUR-P. Measurement of serum and urine TNF levels after TUR-P can be a useful index for evaluating the perioperative condition of the patients undergoing TUR-P.

Key words : transurethral resection of the prostate, tumor necrosis factor- α , cytokine

要旨 : (目的) 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 後の炎症性サイトカインの動態を検討した。

(対象と方法) TUR-P を施行した 55 例を対象に, 血中および尿中の tumor necrosis factor- α (TNF), interleukin-6 (IL 6), interleukin-1 β (IL 1) の濃度を, 術前・術後経時的に ELISA で測定した。また, 比較のため消化器外科手術を施行した 23 例についても同様にサイトカイン濃度を測定した。

(結果) TUR-P 後, 血中 TNF は 6 時間目に有意に上昇したが, 血中 IL 6 および IL 1 は上昇しなかった。尿中の, TNF, IL 6, IL 1 はいずれも術後有意に上昇し, 尿中 TNF は特に術前に尿路感染を認めた症例で非感染症例に比べ有意に高値を示した。また尿中 TNF は, 前立腺切除重量および灌流流量に相関して上昇した。消化器外科手術後, 血中 TNF および尿中 TNF, IL 6, IL 1 は変動しなかった。

(結論) TUR-P 後, 血中および尿中 TNF は有意に上昇し, これらの変動は TUR-P に特有な現象と考えられた。TNF の測定は, TUR-P における手術侵襲の評価や術中術後の病態の理解に有用と考えられた。

キーワード : 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P), Tumor necrosis factor- α (TNF), 炎症性サイトカイン

緒 言

手術侵襲などの組織の損傷に際し, 単球, リンパ球, 線維芽細胞などが活性化され, TNF, IL 6, そして IL 1 が産生されることが知られている^{1)~5)}。これらのサイトカインは, それぞれに特異的なレセプターを介して, 発熱, 白血球増多, ステロイド分泌, 凝固系の亢進などの全身反応を媒介する。血中 IL 6 は手術侵襲の多寡に相関し上昇するとの報告や, 術後合併症の予見に有用であるとの報告が散見される^{6)~15)}。TUR-P における急性期のサイトカインの動態に関しては, 十分な知見が得られていない。われわれは TUR-P 前後に, 血中および尿中のサイトカイン濃度を経時的に測定し, 手術侵襲の多寡, 術後発熱などの臨床的因子との相関を検討した。また比較のため, 消化器外科手術を施行した症例のサイトカイン濃度も測定した。

対象と方法

1. TUR-P 症例

1992 年 1 月から 1994 年 6 月までに, 北里研究所病院において TUR-P を施行した症例のうち 55 例を対

象としたが, うち 16 例で術前に尿路感染症を認めた。術前に尿路感染を認めなかった 39 症例 [UTI (-)] の平均年齢は 67 ± 10 歳 (mean $\pm$ SD), 手術時間は 54 ± 39 分, 前立腺切除重量は 20 ± 22 g, 灌流流量は 18 ± 15 L であった (Table 1)。3 例で前立腺被膜穿孔を認めたが, いわゆる TUR 反応を来した症例は認めなかった。病理組織診断は, 36 例が前立腺肥大症, 3 例が前立腺癌であった。尿路感染を認めた 16 例 [UTI (+)] は, UTI (-) 群に比べ年齢, 手術時間, 切除重量, 灌流流量, 前立腺癌の割合が多い傾向がみられたが, 両群間に有意差は認められなかった。尿路感染症の診断は, TUR-P 施行 3~7 日前の尿一般細菌培養で, 10^5 colony/ml 以上の細菌を認めた場合に陽性とした。原因菌は, レンサ球菌 4 例, ブドウ球菌 3 例, 腸球菌 3 例, *acinetobacter* 2 例, *corynebacterium* 2 例, 緑膿菌 1 例, 肺炎桿菌 1 例であった。UTI (+) 16 例はいずれも, 慢性尿閉あるいはカテーテル留置に起因した複雑性慢性無症候性尿路感染症で, 術前に感染症に対する治療は施行しなかった。55 例とも, 術直前より 3

Table 1 Characteristics of the patients underwent TUR-P

	UTI (-)	UTI (+)
Number of cases	39	16
Age (yo)	$67 \pm 10 (44-85)$	$75 \pm 7 (61-89)$
Operation time (min)	$54 \pm 39 (6-220)$	$75 \pm 40 (35-166)$
Resected tissue volume (g)	$20 \pm 22 (3-112)$	$35 \pm 22 (5-75)$
Irrigation fluid (L)	$18 \pm 15 (6-87)$	$27 \pm 14 (11-56)$
Capsular perforation (n)	3	1
Pathological diagnosis (BPH/CAP)	36/3	13/3

日間セフェム系抗生物質を静脈内投与し、術後の1週間目の尿細菌培養は全例で陰性であった。尿道留置カテーテルは術後3日間留置し、膀胱内持続灌流は施行しなかった。

2. 消化器外科手術症例

1993年10月から1993年11月までに、当院で消化器外科手術を受けた症例のうちの23例を対象とした。手術の内訳は、食道全摘術2例、胃全摘術10例、結腸切除術3例、胆嚢摘除術2例、鼠径ヘルニア根治術1例、腹腔鏡下胆嚢摘除術5例であった。年齢は 58 ± 9 歳、手術時間は 162 ± 76 分、出血量は 248 ± 146 mlで、術前尿路感染症は認めなかった。全例で、術直前より3日間セフェム系抗生物質を静脈内投与した。

3. サイトカイン濃度の測定

末梢静脈血は採血後直ちに血清を分離し、 -70°C で保存した。尿は術直前には導尿により採取し、術後は尿道留置カテーテルより適時採取した。尿は遠沈後上清を -70°C で保存した。サイトカイン濃度の測定は、それぞれのサイトカインに対するモノクローナル抗体、各抗体に対する horseradish peroxidase 標識抗体、そして発色剤 (TNF と IL 1 では tetramethylbenzidine, IL 6 では phenylene diamine) の結合を利用した ELISA (トーレ・フジ バイオテクニクス) で行った。サイトカインの測定はすべて同一の測定者 (K. T.) が行った。尿中サイトカイン濃度は、尿中単位クレアチニン (crtn) 重量あたり ($\text{pg}/\text{mg} \cdot \text{crtn}$) の値で表した。平均値は $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表し、統計学的有意差検定は unpaired t-test あるいは ANOVA で行い、 $p < 0.05$ のとき有意とした。

結 果

1. パイロットスタディー

TUR-P を施行した初期の15症例を対象にパイロットスタディーを施行した。これら症例では、術直前および術後1, 6, 12, 24, そして48時間目に検体を採取し、血中および尿中の TNF, IL 6 および IL 1 を測定した。なお15例中、尿路感染症を認めたのは4例、前立腺癌症例は4例であった。

血中 TNF は術後6時間目に有意に上昇したが (data not shown), 血中 IL 6 は術後有意な変動を示さず (術前値; $12.9 \pm 4.6 \text{ pg}/\text{ml}$), 血中 IL 1 は全例で術前術後とも測定限界値 ($8 \text{ pg}/\text{ml}$) 以下であった。尿中 TNF, IL 6 そして IL 1 は、術後6~12時間目に有意に上昇した (data not shown)。これらの結果をふまえ、16例目以降の TUR-P 症例と外科手術症例では、術直

Fig. 1 TUR-P 後の血中 TNF の変動

*: $p < 0.05$, vs 術前値; error bar: SD

前そして術後6および24時間目に検体を採取し、血中 TNF および尿中の TNF, IL 6 そして IL 1 を測定した。

2. TUR-P 後の血中 TNF および尿中サイトカインの変動

TUR-P を施行した55例の血中 TNF の推移を Fig. 1 に示した。血中 TNF の術前値は $15.0 \pm 12.2 \text{ pg}/\text{ml}$ で、術後6時間目に有意に上昇し ($42.1 \pm 52.5 \text{ pg}/\text{ml}$), 24時間目には術前値に復した。UTI (+) 群と UTI (-) 群に分け、血中 TNF を比較したところ、6時間値および24時間値ともに両群間に差を認めなかった。ただし UTI (-) 群では血中 TNF が24時間目に術前値に復したのに対して、UTI (+) 群では24時間目でも血中 TNF が高値を示す症例がみられ、ばらつきが大きかった。なお最も高い血中 TNF 値を示したのは、UTI (+) で76gの腺腫を切除した前立腺肥大症患者の24時間値で $310 \text{ pg}/\text{ml}$ であった。全55例中、術中前立腺被膜穿孔を4例に認めたが、これら症例と穿孔をきたさなかった症例との間で血中 TNF 濃度に差は認められなかった。また、前立腺癌症例6例と前立腺肥大症例49例との間に、血中 TNF 濃度の差は術前術後とも認められなかった。

尿中のサイトカイン濃度は、いずれも術後6時間目に有意に上昇した (Fig. 2; TNF, $0.52 \pm 0.57 \text{ pg}/\text{ml} \cdot \text{crtn}$; IL 6, $4.6 \pm 6.2 \text{ pg}/\text{mg} \cdot \text{crtn}$; IL 1, $1.1 \pm 1.4 \text{ pg}/\text{mg} \cdot \text{crtn}$)。症例を UTI (+) 群と UTI (-) 群に分

Fig. 2 TUR-P 後の尿中サイトカイン濃度の変動

A. 尿中 TNF, B. 尿中 IL 6, C. 尿中 IL 1.

* $p < 0.05$, vs 術前値; Δ : $p < 0.05$, vs UTI (-); error bar: SD

けて検討したが、術前の尿路感染の有無にかかわらず、いずれのサイトカインも術後6時間目に有意に上昇した。ただし尿中 TNF の6時間値は、UTI (+) 群が UTI (-) 群に比べ有意に高値であった。尿中 IL 6 および IL 1 の術後6時間値は、UTI (+) 群が UTI (-) 群より高値を示す傾向が見られたが、有意差は認めなかった。

各症例で、血中 TNF 濃度と尿中 TNF 値の間に相関はみられなかった。

3. TUR-P の手術侵襲とサイトカインの関係

手術侵襲の多寡とサイトカイン濃度を知る目的で、各症例の術後6時間目のサイトカイン値と、1) 手術時間、2) 前立腺切除重量、3) 灌流量、4) 術前と術直後のヘモグロビン濃度の差、および、5) 術前と術直後の血清ナトリウム値の差との相関、そして、6) 術後発熱の有無との関係を検討した。

尿中 TNF は、前立腺切除重量 ($r=0.20$, $p<0.05$) および灌流量 ($r=0.31$, $p<0.05$) に相関して上昇した (Fig. 3)。症例を UTI (+) 群と UTI (-) 群に分けて検討すると、UTI (+) 群では灌流量との相関で回帰直線が UTI (-) 群に比べ急峻で、単位灌流量あたりの尿中 TNF 値が高くなる傾向を示した。血中 TNF、尿中 IL 1 および尿中 IL 6 と、検討したいずれの臨床的因子との間にも相関を認めなかった。

TUR-P 後の発熱の有無とサイトカイン濃度との関係を検討した。UTI (+) 群で術後48時間以内に 37.0°C 以上の発熱を認めたのは14例のうち2例は 38.0°C 以上の発熱を認めた。UTI (-) 群で 37.0°C 以上の発熱を認めたのは36例で、うち 38.0°C 以上の発熱は5例でみられた。UTI (+) 群と UTI (-) 群で術後発熱の発現頻度に差はなかった。術後発熱が 37.0°C 未満であった症例と、 37.0°C 以上あるいは 38.0°C 以上の発熱を認めた症例との間に、血中 TNF あるいは尿中サイトカイン値に有意差を認めなかった。ただし尿中 TNF は、UTI (+) 群および UTI (-) 群ともに発熱の程度に相関して高値を示す傾向を示した (Fig. 4)。

4. 消化器外科手術後のサイトカイン濃度

消化器外科手術後の血中 TNF および尿中の TNF、IL 1、そして IL 6 の変動を、Table 2 に示した。いずれのサイトカイン濃度とも、術後有意な変動を示さなかった。また手術侵襲の多寡すなわち手術の種類、手術時間、出血量と、いずれのサイトカイン濃度との間にも相関を認めなかった。

考 察

TUR-P は手術侵襲が少ないと考えられているが、術中に使用する灌流液が前立腺静脈叢より吸収されるという特殊な侵襲を有する。さらに TUR-P では出血量の測定が難しく、侵襲の程度を示す従来の指標、すな

Fig. 3 TUR-P 後の尿中 TNF と手術侵襲との相関
A. 尿中 TNF と前立腺切除重量の相関. B. 尿中 TNF と灌流液量の相関. 実線：回帰直線

わち出血量や手術時間などで客観的に評価することは困難である。本検討では TUR-P の侵襲を、組織損傷や感染症に際して産生される炎症性サイトカインの変動から評価した。

外科手術に際して局所で IL 6 が産生され、手術侵襲の多寡に相関して血中 IL 6 が上昇することが知られている^{5)~8) 11)~13)}。われわれも外科手術後に血中 IL 6 が上昇し、創部浸出液中に高濃度の IL 6 がみられるこ

Fig. 4 TUR-P 後の尿中 TNF と術後発熱の関係
error bar : SD

とを報告してきた¹⁶⁾。今回の TUR-P 症例の検討では術後尿中に高濃度の IL 6 が認められ、局所において IL 6 が産生されることが示されたが血中 IL 6 は変動しなかった(パイロットスタディー)。血中 IL 6 を手術侵襲の多寡を評価するパラメーターとすると、TUR-P は一般外科手術に比べ侵襲が少ないと考えられた。

TUR-P 後、尿中 TNF と IL 1 は上昇し、特に術前に尿路感染を有する症例ではこれらのサイトカインが局所で高濃度産生されることが示された。消化器外科手術後には創部浸出液中に TNF と IL 1 は証明されないことから、尿路感染がこれらのサイトカインの産生増加因子と考えられた。術前尿路感染を認めなかった症例でも、尿中の TNF あるいは IL 1 の上昇を認めたが、切除前立腺内に炎症性病変や微小膿瘍を認めることは多く、これらは局所での TNF と IL 1 産生増加因子となり得ると考えられた。

血中 TNF は、消化器外科手術で上昇しないのに対して TUR-P では有意に上昇し、TUR-P の特殊性に関連した変動である可能性が考えられた。血中 TNF の上昇自体を手術侵襲と考えた場合、TUR-P では消化器外科手術と異なる侵襲を有すると考えられた。TUR-P により局所で産生されたサイトカインのうち TNF だけが血中で証明される機序は明らかではないが、TNF は敗血性ショック発現の原因物質と考えら

Table 2 Cytokine levels after abdominal surgery

	Cytokines	Preoperation	Post-op. 6hr	Post-op. 24hr
Serum (pg/ml)	TNF	13.1 ± 5.2	10.7 ± 5.2	10.2 ± 4.6
Urine (pg/mg × 100)	IL-1	1.3 ± 2.3	1.0 ± 1.2	1.6 ± 2.4
	IL-6	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.4
	TNF	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.3

れ¹⁷⁾, また血液凝固系に影響を与えることも知られている³⁾. Sohn らは¹⁸⁾ TUR-P 後の endotoxemia 症例で血中 TNF の上昇を認め, TUR 反応と類似の臨床像を捉したと報告している. これらのことから, TUR 反応を示す疾患群の中には, 高 TNF 血症に起因した病態が含まれている可能性があると考えられた. 本検討では血中 TNF の上昇にかかわらず TUR 反応をきたす症例を認めなかったが, これは血中の TNF 濃度が比較的低かったためと考えられた. TUR-P における灌流液中の Glycin が心毒性を有し生命予後に影響を来すとの報告がみられるが¹⁹⁾, TUR-P による血中 TNF の上昇が心機能や生命予後へ及ぼす影響も検討する必要があると考えられた. また, 近年 TUR-P に替わる内視鏡手術として laser prostatectomy や electrovaporization などが広く応用されてきているが, これら治療手技を評価あるいは比較する指標としても血中の TNF の測定は有用と考えられた.

文 献

- 1) Moldawer, L.L. : The beneficial role of cytokines, particularly interleukin-1, in the host response to injury, infection, and inflammation. In *Cytokines in health and disease*. p 217—234, New York, 1992.
- 2) Heinrich, P.C., Castell, J.V. and Andus, T. : Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, **265**, 621—636, 1990.
- 3) Beutler, B. and Cerami, A. : The history, properties, and biological effects of cachectin. *Biochemistry*, **27**, 7575—7582, 1988.
- 4) Roumen, R.M.H., Hendriks, T., van der Ven-Jongekrijg, J., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Sauerwein, R.W., van der Meer, J.W.M. and Goris, R.J. : Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. *Ann. Surg.*, **218**, 769—776, 1993.
- 5) Baxevas, C.N., Papilas, K., Dedoussis, G.V.Z., Pavlis, T. and Papamichail, M. : Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **71**, 82—88, 1994.
- 6) Shenkin, A., Fraser, W.D., Series, J., Winstanley, F. P., McCartney, A.C., Burns, H.J.G. and Van Damme, J. : The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Research*, **8**, 123—127, 1989.
- 7) Cruickshank, A.M., Fraser, W.D., Burns, H.J.G., Van Damme, J. and Shenkin, A. : Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Science*, **79**, 161—165, 1990.
- 8) Murata, A., Ogawa, M., Yasuda, T., Nishijima, J., Oka, Y., Ohmachi, Y., Hiraoka, N., Niinobu, T., Uda, K. and Mori, T. : Serum interleukin 6, C-protein and pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) as acute phase reactants after major thoraco-abdominal surgery. *Immunological Investigations*, **19**, 271—278, 1990.
- 9) Pulicino, E.A., Carli, F., Poole, S., Rafferty, B., Malik, S.T.A. and Elia, M. : The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Research*, **9**, 231—238, 1990.
- 10) Di Padova, F., Pozzi, C., Tondre, M.J. and Tripepe, R. : Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin. Exp. Immunol.*, **85**, 137—142, 1991.
- 11) Cruickshank, A.M., Jennings, G., Fearon, K.H., Elia, M. and Shenkin, A. : Serum interleukin-6 (IL-6)-effect of surgery and under nutrition. *Clin. Nutrition*, **10** (suppl), 65—69, 1991.
- 12) Parry-Billings, M., Baigrie, R.J., Lamont, P.M., Morris, P.J. and Newsholme, E.A. : Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch. Surg.*, **127**, 1237—1240, 1992.
- 13) Igarashi, T., Takahashi, H., Tanaka, M. and Murakami, S. : Serum interleukin-6 levels after urologic operations. *Int. J. Urol.*, **3**, 340—342, 1996.
- 14) Fugger, R., Hamilton, G., Steininger, R., Mirza, D., Schulz, F. and Muhlbacher, F. : Intraoperative estimation of endotoxin, TNF α , and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection. *Transplantation*, **52**, 302—306, 1991.
- 15) Baigrie, R.J., Lamont, P.M., Kwiatkowski, D., Dallman, M. and Morris, P.J. : Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J. Surg.*, **79**, 757—760, 1992.
- 16) 山田好則, 河村栄二, 浅沼史樹, 黒河輝久 : 外科手術後の体腔または創腔内滲出液中の侵襲関連サイトカイン (IL-6, IL-1, TNF) 濃度の検討. *日外会誌*, **92**, 760, 1991.
- 17) Natanson, C., Eichenholz, P.W., Danne, R.L., Eichacker, P.Q., Hoffman, W.D., Kuo, G.C., Banks, S.M., Macvittie, T.J. and Parrillo, J.E. : Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J. Exp. Med.*, **169**, 823—832, 1989.
- 18) Sohn, M.H., Vogt, C., Heinen, G., Nordmeyer, N. and Jakse, G. : Fluid aspiration and endotoxine-

- mia during transurethral prostatic resection. J. Urol., **147**, 367 A, 1992.
- 19) Zhang, W., Andersson, B.S. and Hahn, R.G. : Effect of irrigation fluids and prostate tissue extracts on isolated cardiomyocytes. Urology, **46**, 821—824, 1995.
- (1998 年 4 月 2 日受付, 9 月 10 日受理)
-