20020195

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防に関する研究

（H14－ 長寿 －015）

平成14年度

総括・分担研究報告書

平成15（2003）年3月

主任研究者　深田 伸二

国立療養所 中部病院

目　　次

I. 総括研究報告

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防に関する研究 ……1
深田　伸二

II. 分担研究報告

1. 高齢者における食道癌根治術周術期の肺内サイトカイン動態から見た術後呼吸器感染症発症早期診断法とreal time PCRを用いた術後菌血症早期診断法の開発……11
北川　雄光

2. 高齢者　周術期呼吸管理
－感染対策ならびにEBMに基づくガイドライン－……19
真弓　俊彦

3. 高齢者整形外科手術後肺塞栓症予防に関する臨床研究……23
瀬川　郁夫

4. カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定……27
錦見　尚道

5. 高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究……35
新井　利幸

6. 高齢手術患者における老年医学的総合評価法を用いた術後せん妄に関する研究……37
安井　章裕

7. 遺伝子、蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究……41
磯部　健一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……45

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防に関する研究

主任研究者　深田伸二　国立療養所中部病院　第一外科医長

研究要旨

高齢者手術の安全性の向上のためには術後合併症の予防を図ることが必要となってくる。高齢者の術後合併症としては、術後呼吸器合併症、術後循環器合併症、術後肝不全、術後せん妄などの精神障害、術後深部静脈血栓症などが挙げられる。本研究は関係する臨床系・基礎系各科からなる研究班を結成し、それぞれの立場から 1）高齢者術後呼吸器感染症発症早期診断法と術後菌血症早期診断法の開発、2）高齢者周術期呼吸管理の感染対策の検討と EBM に基づくガイドライン作成、3）高齢者整形外科手術後肺塞栓症予防に関する臨床研究、4）カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定、5）高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究、6）高齢者手術患者における老年医学的総合評価による「術後せん妄」を中心とした術後合併症の発生に関する研究、7）遺伝子・蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究、を行うとともに、それら研究成果をふまえて、高齢者術後合併症の予防に役立つべく研究を進めていくものである。本年度は、これらの研究におけるシステム開発やデータ収集プログラム作成、プロトコール作りおよびパイロットスタディーなどの準備研究の段階が終了し、本研究を開始した。また、80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討の結果から高齢者手術の安全性の向上のため、今回の研究で取り上げた術後合併症の予防を図ることが重要であることが再確認された。症例の集積により次年度には、これら合併症をどの程度まで予測評価できるかの検討、高齢者手術例の術前総合評価と術後合併症発生の要因の検討、高齢者ハイリスク例における術後合併症発生要因の解明も試み、これら各種術後合併症に対して有効と考えられる予防方法を検討する。また、手術ストレスに対する防御能に関わる遺伝子の検索、その年齢変化を老化マウスを使用して明らかにしていく研究も行うことにより、今後の遺伝子・蛋白解析による高齢者術後合併症発生を、術前に患者個人個人により危険予測していく可能性も探っていく。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

錦見尚道　名古屋大学医学部脈管外科　講師

北川雄光　慶応義塾大学医学部 外科　助手

磯部健一　長寿医療研究センター 老化機構研究部　部長

瀬川郁夫　岩手医科大学内科学第二　講師

真弓俊彦　名古屋大学医学部 集中治療部　講師

新井利幸　名古屋大学医学部 器官調節外科　助手

安井章裕　愛知県済生会病院 外科　部長

研究協力者・所属施設
鈴木正彦　大垣市民病院　外科医師
柴田佳久　豊橋市民病院　外科医長
米山文彦　名古屋第一赤十字病院　外科医長
坂本英至　名古屋第二赤十字病院　外科医長

A.研究目的

高齢者手術の安全性の向上のためには、低侵襲で安全な手術法の開発とともに、従来から弱いといわれている高齢者の外科手術ストレスの詳細を研究し、術後合併症の予防を図ることが必要となってくる。高齢者の術後合併症としては、術後誤嚥性肺炎などの呼吸器合併症、術後循環器合併症、術後肝不全、術後せん妄などの精神障害、さらに今後増加していくと考えられる術後深部静脈血栓症などが挙げられる。これら外科手術リスクの高齢者における頻度と特徴を明らかにし、それらが術前にどの程度評価でき予測できるか、発症前段階でどのようにその危険を察知し対応することができるかを研究することが、これら高齢者術後合併症の予防には必須である。また、高齢者術後の感染防御能を含む生体反応の評価も、術後感染症などの高齢者術後合併症の予防に必要である。 これら臨床面からのアプローチに加えて、手術ストレスに対する防御能に関わる遺伝子の検索、さらにその年齢変化を老化マウスを使用して明らかにしてゆく基礎的な研究も同時に行うことにより、今後の遺伝子・蛋白解析による高齢者術後合併症発生の危険予測の可能性も探っていきたい。これらを総合的に検討することにより、高齢者術後合併症に対する術前評価と予防に関しての予防指針を作り、今後の高齢者手術の安全性を向上させることが目的となる。このことは高齢者ハイリスク症例における手術適応に関する問題解明の一助にもなると考えられ、さらに、術後合併症による治療費の増加、入院期間の長期化による医療費の増加などの社会医療的問題の軽減にも役立つと考える。

B.研究方法

高齢者の外科手術リスクの解明とそれによる手術安全性の向上及び術後合併症の予防のためには、ひとつの診療科、ひとつの臓器、ひとつの研究手段では不可能である。本研究は外科のみならず、麻酔・集中治療部、循環器内科さらに老化機構基礎医学も含めた研究班により、それぞれの立場から、術前・術中・術後管理を検討し、さらに臨床的研究結果と基礎的研究成果もふまえて、高齢者周術期管理の確立に役立つべく研究を進める。具体的には、高齢者術後合併症のうち、重症化しやすく生命予後に直接関係する呼吸器合併症に対しては、その早期診断に関して外科的見地から、その予防に関して麻酔科的見地から検討する。また、循環器合併症のうち肺動脈塞栓症やその原因となる深部静脈血栓症に対して、その早期診断及び発症前

診断と予防に関して、循環器内科的見地と血管外科的見地から検討を行う。さらに、近年高齢者に対しても積極的に行われてきている肝切後の肝不全と高齢者術後に高率に発生し術後管理に支障をきたす術後せん妄も検討する。また、遺伝子･蛋白解析による高齢者術後合併症発生の術前危険予測の可能性を探る基礎的研究も行う。

なお今年度は、以下の分担研究に並行して、高齢者における術後合併症の発症頻度、高齢者特有の特徴の有無を明らかにすべく、過去2年間の80歳以上の全身麻酔下腹部手術患者461症例のretrospectiveな検討も行った。それぞれの分担研究方法は以下のごとくである。

1. 高齢者術後呼吸器感染症発症早期診断法と術後菌血症早期診断法の開発（北川雄光）：非侵襲の気道上皮被覆液(ELF: epithelial lining fluid)採取法であるmicro-probe法を用いて食道癌根治術周術期のELF中の各種サイトカインの変動を測定し、背景因子、全身的生体反応、加齢との関連を解析し、周術期呼吸器合併症発症の予測が可能かを検討する。また、血液検体を用いたreal time PCRによる多菌腫同時迅速検出法を開発し術後呼吸器感染症起因菌の予測、迅速診断法として臨床応用に向けた検討を行う。
2. 高齢者周術期呼吸管理の感染対策の検討とEBMに基づくガイドライン作成（真弓俊彦）：人工呼吸管理患者の胃液と便培養とBifidobaceteriumやLactobacillous投与による腸内細菌叢modificationのもたらす呼吸器合併症や予後の変化の検討。及び、Evidenceに基づく高齢者の周術期呼吸管理に関するガイドラインの作成のために、システマティクな文献検索を行う。
3. 高齢者整形外科手術後肺塞栓症予防に関する臨床研究（瀬川郁夫）：肺血流シンチグラムなどにより高齢者術後循環器合併症、特に肺塞栓症の発生頻度を明らかにし、整形外科手術後の深部静脈血栓症と無症候性および顕性肺塞栓症の発症頻度を調査する。さらに、低用量アスピリンがその発症の予防に有効か否かを明らかにする。
4. カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定（錦見尚道）：危険因子を治療要因と身体要因に分け、入院時に評価し、要因の合計が一定値をこえた場合には、凝血学的検査を追加施行し、凝固制御因子欠乏症や抗リン脂質抗体症候群等のスクリーニング、無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症、大動脈瘤の血清D-dimer値測定によるスクリーニング検査をする。
5. 高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究（新井利幸）：高齢者広範囲肝切除後の胆汁鬱滞性肝不全の予防には、胆汁排泄に関与する蛋白の発現とその制御のメカニズムを解明する必要がある。本研究では、肝臓胆汁排泄蛋白のひとつ、MRP2の発現を胆道癌患者の肝生検材料から評価する。
6. 高齢者手術患者における老年医学的総合評価による「術後せん妄」を中心とした術後合併症の発生に関する研究（安井章裕）：80歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術例461例をretrospectiveに集計し、術

後せん妄発症 103 例と非発症 345 例について、記載された種々の術前・術中・術後項目について統計学的手法により、せん妄発生予測因子の解析を行う。

7. 遺伝子、蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究（磯部健一）：手術に関してかかるストレスのうち、手術中、前後の拘束ストレスに関し、各年齢マウスに拘束ストレスをかけ、血液の凝固系を調べることで、高齢者がストレスで血栓ができやすくなるか否か検討する。また、新しいストレス応答遺伝子を検索する。

（倫理面への配慮）

主任研究者及び分担研究者・北川、錦見、新井、安井の研究では検査は非侵襲性で、手術なども日常診療で施行されているものであり、患者さんに直接の不利益や危険性を伴うものではないが、それぞれに十分に説明をし、インフォームドコンセントを得ている。さらに検査結果についてはその都度患者さんに詳細を説明し、データの公表についてはプライバシーに十分配慮している。分担研究者・磯部は、施設の動物実験施設に関する指針に沿った実験計画を提出し、承認を得ている。分担研究者・瀬川は低容量アスピリンによる肺塞栓症の予防について倫理委員会に査問し、承認を得ている。分担研究者・真弓もグルタミン経口投与に関して倫理委員会に査問し、承認を得ている。

C.研究結果

各分担研究に平行して 80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討を行った。高血圧、心疾患、脳血管障害、糖尿病、呼吸器合併症、肝疾患などの術前合併病変を持つものが、367 例(82%)存在した。創感染なども含めると術後合併症が 216 例(48%)に発症し、術後せん妄が 103 例(23%)と多かった。全身合併症で次多いのは呼吸合併症の 34 例(8%)で、その 1/3 の 11 例が入院死亡した。その次は肺塞栓や脳梗塞などの血栓・塞栓性病変 7 例(2%)を含めた循環器血管系合併症で、26 例（6%）に存在した。また合併症を起こすと入院期間が延長し、さらに退院できても術後の performance status が低下したものが 10 例(2%)認められるということが判明した。

各分担研究結果は以下のごとくである。

1. 高齢者術後呼吸器感染症発症早期診断法と術後菌血症早期診断法の開発（北川雄光）：ELF 中顆粒球 elastase, IL-1beta, TNF alpha が術直後で上昇していた。術後肺炎を併発した 1 例ではこれらの変化が顕著であり、1POD においても変化が遷延していた。real time PCR の melting curve analysis を応用して、血液検体から 25 菌種を同時にスクリーニングするシステムを開発した。
2. 高齢者周術期呼吸管理の感染対策の検討と EBM に基づくガイドライン作成（真弓俊彦）：消化器外科術後患者では、術後早期からの乳酸菌、ビフィズス菌、オリゴ糖投与により術後の合併症を軽減させ、術後の糞便中の Psuedomonas や Candida の増加を有意に抑制した。
3. 高齢者整形外科手術後肺塞栓症予防に関する臨床研究（瀬川郁夫）：症例登録および検査データ収集プログラムの作成を行った。症例登録を開始し、現在 46 症例が

登録された。アスピリン非投与群で下肢深部静脈血栓症が4例(20%)に、無症候性肺塞栓症が2例(10%)に認められた。アスピリン投与によると思われる有害事象は1件も見られなかった。

4. カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定（錦見尚道）：プロトコール徹底のため、術後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防シンポジウムを開催し、後深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドラインVer 1.0を作成した。2003年3月3日より、手術あるいは血管内操作を伴う処置のために入院する全患者を対象とした調査を開始した。調査開始後2週間で100以上の調査票が集まり、月次で解析を開始する予定である。
5. 高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究（新井利幸）：胆汁鬱滞によって肝MRP2の発現が障害され、MRP2の発現良好例（n=26）には肝切除後肝不全の発症はなく、発現不良例6例のうち4例に肝不全が発症した。また、高齢者ほど肝MRP2蛋白の発現が低下する傾向が見られた。
6. 高齢者手術患者における老年医学的総合評価による「術後せん妄」を中心とした術後合併症の発生に関する研究（安井章裕）：術後せん妄をYとした場合、以下の重回帰方程式で表現されることがわかった。Y＝0.082 (0.072) + 0.417 (0.066) × 精神障害 + 0.109 (0.048) × 既往合併症+ 0.057 (0.026) × 告知 + 0.261 (0.045) × フェンタネスト + 0.131 (0.070) × セルボフルレン + 0.133 (0.059) × プロフォボール− 0.169 (0.051) × 笑気ガス − 0.067 (0.018) × 郭清度 + 0.168 (0.060) × 創感染 + 0.171 (0.091) × 腸閉塞（ただし括弧内はそれぞれの回帰係数の標準誤差）
7. 遺伝子、蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究（磯部健一）：マウス拘束ストレスモデルで、血液凝固系の遺伝子発現（TF 、PAI-1）が上昇し、微少血栓ができやすい状況になることがわかった。老化に伴い、遺伝子上昇が亢進することが老化マウスをつかって判明した。また、p53と結合するzfp148がストレス刺激で上昇することを見出した。

D.考察

高齢者手術の安全性の向上のためには、術後合併症をいかに予測し未然に防ぐか、また、その発症前段階や初期段階でそれらをどのようにその危険を察知、評価し対応することができるかが必須である。80歳以上の全身麻酔患者461症例のretrospectiveな検討の結果、術後合併症が48%もの高頻度で発症すること、術後せん妄が23%と多く、呼吸合併症の発症や肺塞栓や脳梗塞などの血栓･塞栓性病変が少なからず存在し、これらの合併症を併発するとかなりの割合で入院死亡となること、また合併症を起こすと入院期間が延長し、さらに退院できても術後のperformance statusが低下するものも認められるということが判明した。本研究で取り組む術後合併症の発生頻度を低下させ、また、発症早期の対応でその重症化を防ぐことができれば、高齢者手術をより安全なものにする事が可能となる。

北川による高齢者術後呼吸器感染症発症早期診断法と術後菌血症早期診断法に関し

ては、非侵襲的な肺胞気管支系炎症診断法であるMicro-probing法によるELF採取は、微量検体から各種サイトカインの測定をすることにより、高齢者における術後肺傷害、肺炎の発症予測指標としての可能性がある。現在開発中のreal time PCRによる菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより高齢者術後肺合併症の早期診断、早期治療による予後改善が期待される。さらに、高齢者周術期には腸内細菌叢が変化し、これらが肺炎の起因菌になることが多いため、真弓による術後からのBLの投与によって術後の糞便中のPsuedomonasやCandidaの増加を有意に抑制し、腸内細菌叢を正常に保つ試みなどの高齢者周術期呼吸管理・感染対策を加えることにより高齢者術後呼吸器合併症の予防、発症低下が期待できると考えられた。

下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の策定に関しては、エコノミークラス症候群の名称で深部静脈血栓症・肺塞栓症がマスコミを通じて広く知られるようになったため、その対策を行う機運が高まってきている。欧米人に比較して日本人は、下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症の発症は低率と考えられていたが、症状がないために今まで診断されていなかった可能性がある。瀬川の研究により日本人でも、高齢者の整形外科手術後に、無症候性の下肢深部静脈血栓症とそれに関連した肺塞栓症が発症していることが明らかとなった。多数例を対象とする多施設共同研究を展開できれば、本邦での整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺塞栓症と、低用量アスピリンの有用性を解明できると考えられる。さらに、錦見による病院全体の入院患者を対象にしたカテーテル検査・手術の安全性の向上および術後合併症の予防に関する研究を行い、その結果に基づき高齢者に特徴的なプロフィールを描く研究で、高齢者に多く見られる無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症を、術前血清D-dimer測定などで検出し、その対策を行っていくことも並行して検討することで、高齢者術後循環器合併症を減少させることができる可能性が示唆された。

新井による高齢者肝切除後肝不全の予防に関しては、手術開腹時の肝生検材料を用いたMRP2の発現の評価では、その発現量と術後肝不全の発症の間に関連が認められ、MRP2発現の評価法が確立すれば、術前の肝生検による肝機能評価が可能になり、術前肝機能評価として使用できる可能性が示唆された。

また、高齢者手術患者における老年医学的総合評価による術後せん妄の発生に関する安井の研究では、高齢者手術患者の痴呆などの精神障害、癌告知、ASAスコアの高値、創感染、腸閉塞、フェンタネスト、セボフルレンはいずれも術後せん妄発症促進傾向を持つ可能性が示唆された。また、判別分析にて、判別的中率は75%、相関比は0.248とあまり良好な成績ではないものの、術後せん妄の有無はほぼ4分の3弱の確率で推定できるものと考えられた。しかし、術前の患者の状態により麻酔方法を選択するなど、使用麻酔薬が各施設により、かたよりがあるなどのバイアスがかかっていることも考えられ、これらの結果にはretrospective調査における限界もある。今後prospectiveな検討を行うことでより詳細にせん妄の起こることを予測する因子の解析を行い、高齢者術後せん妄発生

の予防を試みることができると考えられた。

磯部による遺伝子、蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究により、高齢者は手術時にかかるストレスにどの程度耐えられるのかということに関係して、マウスで拘束ストレスが血液凝固系を亢進させ、血栓を起こしやすくすることを見出した。老齢マウスでより血液凝固系の亢進がみられることから、高齢者が手術等で拘束される場合血栓への対処が必要になることが示され、本研究の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の研究の重要性が確認された。p53 を中心としたストレス応答は細胞のアポトーシス、増殖停止、その間の遺伝子修復を考えた時重要になる。Zfp148 は p53 と結合し、ストレス応答に強く関与することが示唆され、今後の研究成果が期待された。

今年度に関しては、分担研究のなかには Pilot study を含む準備研究の段階から、本研究を開始したばかりのものもあるが、症例の集積により、高齢者手術の安全性の向上のためのさらに有益な所見が得られるものと考える。

E.結論

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防のため、高齢者術後合併症のうち、重症化しやすく生命予後に直接関係する呼吸器合併症に対しては、その早期診断と予防に関して外科的見地と麻酔科的見地から、今後増加していくと考えられる肺動脈塞栓症やその原因となる深部静脈血栓症に対しては、その早期診断及び発症前診断と予防に関して循環器内科的見地と血管外科的見地から、さらに肝不全と術後せん妄に関しても検討した。また、80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討の結果から高齢者手術の安全性の向上のため、今回の研究で取り上げた術後合併症の予防を図ことが重要であることが再確認された。今年度は、システム開発やデータ収集プログラム作成、プロトコール作りおよびパイロットスタディーなどの準備研究の段階を終了し、本研究を開始した。今後の症例の集積により次年度には、これら合併症をどの程度まで予測評価できるのかの検討、高齢者手術例の術前総合評価と術後合併症発生の要因の検討、高齢者ハイリスク例における術後合併症発生要因の解明も試み、これら各種術後合併症に対して有効と考えられる予防方法を検討する。それらの結果の総合的検討により、3 年度には高齢者手術の安全性の向上及び各種術後合併症の予防に対する予防指針の作成を目標としたい。また、遺伝子･蛋白解析による高齢者術後合併症発生の術前危険予測の可能性を探る研究も進行中である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

1) 深田伸二：尾状葉胆管枝浸潤の診断　胆道外科の要点と盲点、二村雄次　編、pp142-144 文光堂　2002
2) 深田伸二：神経周囲侵襲と予後　胆道外科の要点と盲点、二村雄次　編、pp125 文光堂　2002
3) 深田伸二：上手な手術の受け方　お達者ゼミナール中日新聞 2002

4) Kobayashi Masayoshi, Matsubara Junichi, Matsushita Masahiro, Nishikimi Naomichi, Sakurai Tsunehisa, Nimura Yuji: Expression of angiogenesis and angiogenic factors in human aortic vascular disease. Journal of Surgical Research 106(2): 239-245, 2002 年 9 月 Elsevier Science
5) 錦見尚道:慢性虚血再灌流障害はありえるか Heart View 6(6): 870-872, 2002 年 6 月 メジカルビュー社
6) 北川雄光，北島政樹：消化管における sentinel node と癌転移．サイトプロテクション-生体防御機構の源流を探る-(井上正康　監修)，癌と化学療法社，東京 185-191，2002.03
7) 北川雄光，北島政樹：癌の遺伝子診断・治療．「専門医のための消化器外科学レビュー2002」総合医学社，東京　37-40，2002.03
8) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, Ohtani Y, Furukawa T, Yoshida M, Nakamura E, Matsuda J, Shimizu Y, Nakamura K, Kubo A and Kitajima M : Intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. Surg Oncol N Am　11(2):293-304，2002.04
9) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M : Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. British Journal of Surgery　89(5):604-608, 2002.05
10) 北川雄光，北島政樹：コンピュータープレゼンテーションの勧め．臨床外科 57(9):1205-1209，2002.09
11) 小澤壯治，北川雄光，岡本信彦，清水芳政，北島政樹：食道 sm 癌に対する食道温存治療の可能性（分子生物学の立場からの検討）．胃と腸，医学書院，東京 37(10):1299-1303，2002.09
12) Kitagawa Y, Kitajima M : Gastrointestinal Cancer and Sentinel Node Navigation Surgery. Journal of Surgical Oncology 79(3):188-193，2002.10
13) 北川雄光，小澤壯治，北島政樹：食道癌の治療に関する最新のデータ．臨床外科，医学書院，東京　57(11):113-121，2002.10
14) Masaki Kitajima, Yuko Kitagawa : Surgical treatment of esophageal cancer- the adcent of the era of indicidualization . The New England Journal of Medicine　347(21): 1705-1708，2002.11
15) Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, Fujii H, Yamamoto K, Matsuda J, Mukai M, Kubo A, Kitajima M : Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. Dis Colon Rectum　45(11):1476-1480，2002.11
16) 清水芳政，北川雄光，小澤壯治，藤井博史，松田純一，向井萬起男，久保敦司，北島政樹：食道癌における Sentinel node navigation の可能性．癌の臨床，篠原医出版新社，東京　48(13):863-867，2002.12
17) 北川雄光，北島政樹：Editorial－固形癌における Sentinel node navigation 研究の現況と実用化に向けた諸問題．癌の臨床，篠原医出版新社，東京　48(13):839-843，2002.12
18) 小澤壯治，北川雄光，岡本信彦，清水芳政，北島政樹：食道外科領域における術後感染症（術後感染症対策の最近の進歩

と問題点）．日本外科学会雑誌 103(12):865-868，2002.12

19) 才川義朗，熊井浩一郎，大谷吉秀，吉田昌，古川俊治，北川雄光，久保田哲朗，北島政樹：消化管癌に対する腹腔鏡下手術の現況（適応，方法，合併症，予後）．日本内科学会雑誌 92(1):53-57，2003.01

20) 小澤壯治，北川雄光，上田政和，北島政樹：食道癌における targeting 療法．G.I. Research, 先端医学社, 東京 11(1):35-40, 2003.02

21) Takeuchi A., Mishina Y., Miyaishi O., Kojima E., Hasegawa T. and Isobe K.: Heterozygosity for Zfp148 causes complete loss of fetal germ cells during mouse embryogenesis. Nature Genetics 33(2):172-176. 2003.

22) Maehara K, Uekawa N, Isobe K.: Effects of histone acetylation on transcriptional regulation of manganese superoxide dismutase gene.Biochem Biophys Res Commun. 5;295(1):187-92, 2002.

23) Koji Yamamoto, Takayoshi Shimokawa, Hong Yi, Ken-ichi Isobe, Tetsuhito Kojima et al.: Aging and obesity augment the stress-induced expression of tissue factor gene in the mouse. BLOOD, 100(12): 4011-4018, 2002.

24) Li Q, Xiao H, Isobe K. Histone acetyltransferase activities of cAMP-regulated enhancer- binding protein and p300 in tissues of fetal, young, and old mice.J Gerontol A Biol Sci Med Sci. ;57(3):B93-8.2002

25) Hamajima, F. Hasegawa, T., Nakashima I., Isobe. K.: Genomic Cloning and Promoter Analysis of the GAHSP40 Gene. J, Cellular Biochem. J Cell Biochem. 84(2):401-7.2002

26) 瀬川郁夫、PCPS を必要とした劇症型心筋炎－慢性期にリンパ球浸潤を認めた１例、 劇症型心筋炎の臨床（和泉徹編集）、医学書院、東京、112-116、2002

27) 松井宏樹、瀬川郁夫: 心室頻拍と左室内血栓および右室異形成を合併した心筋症－ 拡張型心筋症か不整脈源性右室心筋症か、心臓、12、963-967、2002

28) 章 天喬、瀬川郁夫、セカンドハーモニック・イメージングによる超音波心筋組織 診断法を用いた２型糖尿病患者の心筋障害の検討、岩手医誌、54、225-232、2002

29) 上嶋健治、瀬川郁夫、専門病院から働きかける医療連携の試み＝病から診へのアプローチ、日本医事新報、4066、69-72、2002

30) 瀬川郁夫、禁煙は 2 次予防に有効か？ Current Therapy、20、83-85、2002

31) 真弓俊彦:急性膵炎診断治療の Evidence based Medicine. 胆と膵：23(10):801-805, 2002

32) Toshihiko Mayumi, Hideki Ura, Shinjyu Arata, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. Journal of HBP Surgery 9:413-422, 2002.

33) 安井章裕：消化管再建と消化管ホルモン 胆道外科の要点と盲点、二村雄次 編、pp232 文光堂 2002

2.学会発表

各分担研究報告参照

H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者における食道癌根治術周術期の肺内サイトカイン動態から見た術後呼吸器感染症発症早期診断法とreal time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発

分担研究者　北川　雄光　慶應義塾大学医学部外科学教室　助手

研究要旨

食道癌根治術においては、気道・肺胞系への侵襲は極めて大きく、呼吸器合併症は頻度（約20-30%）、重症度両面 から最も重要である。とくに臓器予備能が低下している高齢者においては、呼吸器合併症の早期診断および早期治療開始が求められる。本研究では食道癌根治術周術期の肺内サイトカイン動態から見た術後呼吸器感染症発症早期診断法と real time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発を行う。Micro-probing 法による気道上皮被覆液(ELF: epithelial lining fluid)採取は、非侵襲的な肺胞気管支系炎症診断法であり、微量検体から各種サイトカインの測定が可能であった。今後、症例を蓄積し、高齢者における術後肺傷害、肺炎の発症予測指標としての可能性を検討する。現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより高齢者術後肺合併症の早期診断、早期治療による予後改善が期待される。

A. 研究目的

近年の社会全体の高齢化と周術期管理技術の向上に伴い、高齢者に対しても大きな侵襲を伴う外科手術を施行する機会が増加している。

難治性消化器癌の一つである胸部食道癌は、長い喫煙歴・飲酒歴を有する高齢者に発症する頻度が高いが、高齢者といえども頚部・胸部・腹部におよぶ大きな侵襲を伴う根治術を施行せざるを得ない場合が多い。

開胸、右肺虚脱下に縦隔リンパ節郭清を施行する食道癌根治術においては、気道・肺胞系への侵襲は極めて大きく、呼吸器合併症は頻度（約 20-30%）、重症度両面 から最も重要である。従来より、高度侵襲に対する生体過剰反応に基づく肺障害の発生が問題となってきたが、高齢者ではむしろ生体反応が減弱し、これに起因する遅発性、遷延性肺感染症が問題となっている。予備能の低下した高齢者に対しても安全に周術期管理を施行するためには、個々の症例において正確に病態を把握し対応することが求められる。従来より検討されてきた全身的生体反応に加え気道系局所における病態を把握することも、その病態を解明するうえで重要であると考えられる。また、術後肺炎の起因菌とその薬剤感受性をより迅速に診断することは抗菌剤の有効かつ適切な使用により、その重症化を防止する方法の一つとして期待される。

本研究では、全く侵襲を加えることなく気道上皮被覆液(ELF: epithelial lining fluid)を採取できる micro-probe 法を用いて食道癌

根治術周術期の ELF 中の各種サイトカインの変動を測定し、背景因子、全身的生体反応、加齢との関連を解析するとともに術直後の肺におけるサイトカイン産生状態から周術期呼吸器合併症発症を予測することが可能であるか否かを検討する。また、血液検体を用いた real time PCR による多菌腫同時迅速検出法を開発し術後呼吸器感染症起因菌の予測、迅速診断法として臨床応用に向けた検討を行う。

B. 研究方法

1) micro-probe 法を用いた食道癌根治術周術期気道上皮被覆液(ELF: epithelial lining fluid)採取とその解析

食道癌根治手術症例 21 例について術直前、術直後、第 1 病日における ELF を採取し、ELF および血清中の albumin, IL-1beta, TNF-alpha, IL-2 receptor, basic FGF, 顆粒球 elastase を定量した。

2) 多菌種同時検出を目的とした real time PCR 法の開発

過去における食道癌術後肺炎起因菌、集中治療室における血液培養検体からの分離菌調査の結果、同時スクリーニングに含めるべき菌種のリストアップを行い、企業との共同で多菌腫同時迅速検出法としての real time PCR システムプロトタイプの開発を行った。

（倫理面への配慮）

ELF 採取は周術期呼吸管理のために気管内挿管を要する症例について、通常の気道内観察、喀痰除去を目的とした気管支鏡施行時に付随的、非侵襲的に採取したものである。

C. 研究結果

1) micro-probe 法を用いた食道癌根治術周術期気道上皮被覆液(ELF: epithelial lining fluid)採取とその解析

個々の症例の経時的変化に着目した場合、ELF 中顆粒球 elastase, IL-1beta, TNF alpha については術前に比して術直後で上昇していた。術後肺炎を併発した 1 例ではこれらの変化が顕著であり、1POD においても変化が遷延していた。ただし、測定値には個体差が認められ、一定の傾向を把握するためには肺炎併発症例を含むより多くの症例集積が必要であると考えられた。

また、今回の測定においては IL-2 receptor は測定感度以下であり、適切な測定項目についてさらなる検討を要するものと考えられた。

2) 多菌種同時検出を目的とした real time PCR 法の開発

企業との共同により、real time PCR の melting curve analysis を応用して、血液検体から 25 菌種を同時にスクリーニングするシステムを開発した。敗血症患者の血液検体を用いて、本システムによる検出結果と血液培養の結果を比較検討する臨床試験を開始すべく準備中である。

D. 考察

Micro-probing による ELF 採取は、従来行われてきた気管支肺胞洗浄液の採取などと比較すると、被検者の呼吸状態への影響がなく、気道粘膜への刺激や損傷を伴わずに微量検体を採取する手法として有用であり、これを用いた炎症性サイトカインの測定が可能であった。ELF 中のサイトカイン動態は、全身性炎症性変化のみならず肺局所の炎症性変化を鋭敏に反映している可能性がある。今後、同時に採取した血清中のデータと比較検討する必要がある。また、術直後の ELF 中のサイトカイン動態で術後の肺炎発症を予測できる可能性が期待される。高齢者における術後肺合併症は、各種臓器予備能が低下しているため重症化すると多臓器不全に進展し、致命的な経過をとることもある。したがって早期診断、早期治療開始がその予後を左右すると考えられる。今後、肺合併症発症症例も含めて症例を集積することにより早期診断に有用な指標を策定してゆく方針である。一方、今回の測定では、個体間較差があり普遍的な評価基準の策定が今後の課題である。

また、肺炎起因菌の早期同定は適切な抗菌療法を早期に開始するうえで極めて重要である。常在菌や非病原性の菌種も混在する可能性のある喀痰に比べ、血液検体は本来無菌であり微量の病原体 DNA を血液から検出することにより的確に起因菌を同定することが可能になる。術後感染症起因菌として重要な 25 菌種を選択し、real time PCR により検出するシステムのプロトタイプを開発した。

集中治療室、血液系悪性腫瘍患者を対象に、敗血症が疑われる症例について本システムと血液培養の結果を比較し、血液培養より優れた感度が確認された場合これを用いた術中菌血症診断に応用する予定である。

E. 結語

Micro-probing 法による ELF 採取は、非侵襲的な肺胞気管支系炎症診断法であり、微量検体から各種サイトカインの測定が可能であった。今後、症例を蓄積し、高齢者における術後肺傷害、肺炎の発症予測指標としての可能性を検討する。現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより高齢者術後肺合併症の早期診断、早期治療による予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 北川雄光，北島政樹：消化管における sentinel node と癌転移．サイトプロテクション-生体防御機構の源流を探る-(井上正康　監修)，癌と化学療法社，東京 185-191, 2002.03

2) 北川雄光，北島政樹：癌の遺伝子診断・治療．「専門医のための消化器外科学レビュー2002」総合医学社，東京　37-40, 2002.03

3) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, Ohtani Y, Furukawa T, Yoshida M, Nakamura E, Matsuda J, Shimizu Y, Nakamura K, Kubo A and Kitajima M : Intra-operative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling

in esophageal and gastric cancer. Surg Oncol N Am 11(2): 293-304, 2002.04

4) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M : Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. British Journal of Surgery 89(5):604-608, 2002.05

5) 北川雄光, 北島政樹：コンピュータープレゼンテーションの勧め. 臨床外科 57(9):1205-1209, 2002.09

6) 小澤壯治, 北川雄光, 岡本信彦, 清水芳政, 北島政樹：食道 sm 癌に対する食道温存治療の可能性（分子生物学の立場からの検討）. 胃と腸, 医学書院, 東京 37(10):1299-1303, 2002.09

7) Kitagawa Y, Kitajima M : Gastrointestinal Cancer and Sentinel Node Navigation Surgery. Journal of Surgical Oncology 79(3):188-193, 2002.10

8) 北川雄光, 小澤壯治, 北島政樹：食道癌の治療に関する最新のデータ. 臨床外科, 医学書院, 東京 57(11):113-121, 2002.10

9) Masaki Kitajima, Yuko Kitagawa : Surgical treatment of esophageal cancer- the adcent of the era of indicidualization. The New England Journal of Medicine 347(21): 1705-1708, 2002.11

10) Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, Fujii H, Yamamoto K, Matsuda J, Mukai M, Kubo A, Kitajima M : Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. Dis Colon Rectum 45(11):1476-1480, 2002.11

11) 清水芳政, 北川雄光, 小澤壯治, 藤井博史, 松田純一, 向井萬起男, 久保敦司, 北島政樹：食道癌における Sentinel node navigation の可能性. 癌の臨床, 篠原医出版新社, 東京 48(13):863-867, 2002.12

12) 北川雄光, 北島政樹：Editorial－固形癌における Sentinel node navigation 研究の現況と実用化に向けた諸問題. 癌の臨床, 篠原医出版新社, 東京 48(13):839-843, 2002.12

13) 小澤壯治, 北川雄光, 岡本信彦, 清水芳政, 北島政樹：食道外科領域における術後感染症（術後感染症対策の最近の進歩と問題点）. 日本外科学会雑誌 103(12):865-868, 2002.12

14) 才川義朗, 熊井浩一郎, 大谷吉秀, 吉田昌, 古川俊治, 北川雄光, 久保田哲朗, 北島政樹：消化管癌に対する腹腔鏡下手術の現況（適応, 方法, 合併症, 予後）. 日本内科学会雑誌 92(1):53-57, 2003.01

15) 小澤壯治, 北川雄光, 上田政和, 北島政樹：食道癌における targeting 療法. G.I. Research, 先端医学社, 東京 11(1):35-40, 2003.02

2. 学会発表

1) 小澤壯治, 安藤暢敏, 北川雄光, 中村榮一, 北島政樹. 高度進行食道癌に対する化学放射線療法と手術による積極的治療戦略. 第 102 回日本外科学会定期学術集会 京都, 2002.04

2) 北川雄光, 久保田哲朗, 渡邊昌彦, 小澤壯治, 大谷吉秀, 長谷川博俊, 古川俊治, 吉田昌, 馬場秀雄, 中村榮一, 熊井浩一郎, 藤井博史, 向井萬起男, 久保敦司, 北島政樹. 消化器癌を対象とした sentinel node navigation surgery の有用性と解決す

べき問題点．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

3) 小澤壯治，安藤暢敏，北川雄光，中村榮一，古川俊治，北島政樹．逆流性食道炎に対する腹腔鏡下Nissen手術の問題点と展望．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

4) 清水芳政，北川雄光，久保田哲朗，渡邊昌彦，小澤壯治，大谷吉秀，長谷川博俊，古川俊治，吉田昌，馬場秀雄，中村榮一，松田純一，熊井浩一郎，向井萬起男，北島政樹．消化器癌におけるセンチネルリンパ節を標的とした術中迅速リンパ節微小転移検出法の検討．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

5) 熊井浩一郎，相浦浩一，吉田昌，古川俊治，北川雄光，大谷吉秀，久保田哲朗，北島政樹．早期胃癌に対する内視鏡下および腹腔鏡下治療の遠隔成績．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

6) 岡本信彦，小澤壯治，北川雄光，中村榮一，板野理，上田政和，北島政樹．Restriction Landmark Genomic Scannig(RLGS 法)による食道扁平上皮癌に特異的なゲノム異常の同定と塩基配列の解明．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

7) 神野浩光，池田正，北川雄光，藤井博史，中村佳代子，北島政樹，久保敦司．乳癌における小粒子化スズコロイドを用いたセンチネルリンパ節生検の試み．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

8) 中村榮一，小澤壯治，北川雄光，中村威，松田純一，岡本信彦，清水芳政，杉浦功一，上田政和，北島政樹．食道癌術後肺合併症発生機序に関する実験的検討．第102回日本外科学会定期学術集会　京都，2002.04

9) Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, Kitajima M . SENTINEL NODE NAVIGATION SURGERY COLORECTAL CANCER . International Society of University Colon and Rectal Surgeons　大阪，2002.04

10) 川久保博文，小澤壯治，北川雄光，上田政和，向井万起男，北島政樹．食道癌における癌化過程に遺伝子異常解析とその臨床的意義．第74回日本消化器内視鏡学会関東地方会　栃木，2002.06

11) 北川雄光，北島政樹．リンパ流研究の新しい展開-Sentinel node navigation の臨床応用へ向けた課題-．第26回日本リンパ学会総会　大分，2002.06

12) 北川雄光．センチネルリンパ節．第56回日本食道疾患研究会　広島，2002.06

13) 小澤壯治，北川雄光，中村榮一，岡本信彦，清水芳政，杉浦功一，北島政樹．胸部食道癌の対する胸腔鏡下・腹腔鏡下手術の方向性．第56回日本食道疾患研究会　広島，2002.06

14) 清水芳政，北川雄光，小澤壯治，藤井博史，中村榮一，松田純一，中村威，岡本信彦，杉浦功一，向井萬起男，久保敦司，北島政樹．Sentinel node navigation による食道癌微小リンパ節転移診断の有用性と問題点．第56回日本食道疾患研究会　広島，2002.06

15) 杉浦功一，小澤壯治，北川雄光，中村榮

一，中村威，松田純一，岡本信彦，清水芳政，北島政樹．増殖経過を観察し得た食道小細胞型未分化癌・扁平上皮癌の重複癌の 1 切除例．第 56 回日本食道疾患研究会　広島，2002.06

16) 小澤壯治，北川雄光，中村榮一，北島政樹．T4 食道癌に対する化学放射線療法後の外科治療の適用と問題点．第 57 回日本消化器外科学会　京都，2002.07

17) 北川雄光，久保田哲朗，大谷吉秀，古川俊治，吉田昌，熊井浩一郎，藤井博史，向井萬起男，久保敦司，北島政樹．Sentinel node navigation を用いた早期胃癌縮小手術実用化に向けた課題．第 57 回日本消化器外科学会　京都，2002.07

18) 岡本信彦，小澤壯治，北川雄光，中村榮一，清水芳政，杉浦功一，北島政樹．頭頸部癌患者の上部消化管の上部消化管内視鏡スクリーニング検査による食道癌の検出と治療法の検討．第 57 回日本消化器外科学会　京都，2002.07

19) 清水芳政，北川雄光，小澤壯治，中村榮一，松田純一，中村威，岡本信彦，杉浦功一，北島政樹．食道癌のセンチネルリンパ節を指標とした転移診断の有用性と問題点．第 57 回日本消化器外科学会　京都，2002.07

20) 杉浦功一，小澤壯治，北川雄光，中村榮一，中村威，松田純一，岡本信彦，清水芳政，北島政樹．食道悪性狭窄に対する EMS の検討．第 57 回日本消化器外科学会　京都，2002.07

21) 北川雄光，熊井浩一郎，北島政樹．Sentinel node navigation を応用した消化器癌 EMR 適応拡大の可能性と解決すべき問題点．第 44 回日本消化器病学会　横浜，2002.10

22) 北川雄光，熊井浩一郎，北島政樹．Sentinel node navigation を応用した消化器癌 EMR 適応拡大の可能性と解決すべき問題点．第 64 回日本消化器内視鏡学会　横浜，2002.10

23) Yuko kitagawa, Masaki Kitajima. Current status and future perapectives of sentinel node navigation for gastrointestinal cancer. Sentinel Node　横浜，2002.11

24) Yuko Kitagawa, Tetsuro Kubota, Koichiro Kumai, Yoshihide Otani, Toshiharu Furukawa, Yoshiro Saikawa, Masashi Yoshida, Seiichiro Ishii, Masaki Kitajima. Is there a role for sentinel node navigation surgery? 18th World Congress of Digestive Surgery　Hong Kong，2002.12

25) Yuko Kitagawa, Tetsuro Kubota, Koichiro Kumai, Masahiko Watanabe, Soji Ozawa, Yoshihide Otani, Horotoshi Hasegawa, Toshiharu Furukawa, Hideki Nishiori, Yoshiro Saikawa, Masashi Yoshida,Seiichiro Ishii, and Masaki Kitajima. Sentinel node navigation in GI cancer . 18th World Congress of Digestive Surgery　Hong Kong，2002.12

26) 北川雄光，北島政樹．消化器がん・診断と治療の最前線．東京小石川ロータリークラブ例会　東京，2003.01

27) 一色聡一郎，田渕悟，清水宏之，大森泰，石井誠一郎，納賀克彦，北川雄光．当院における腹腔鏡併用幽門側胃切除術の経験．第 26 回慶應外科フォーラム総会　東京，2003.01

28) 市村真也，菅沼和弘，瀧川穣，赤津知孝，和田真弘，若林剛，相浦浩一，田邊稔，北川雄光、久保田哲朗，北島政樹．著明な膵管内進展をきたした非機能性膵内分泌腫瘍の一例．第 26 回慶應外科フォーラム総会　東京，2003.01

29) 北川雄光，久保田哲朗，熊井浩一郎，大谷吉秀，古川俊治，才川義朗，吉田昌，北島政樹．胃癌に対する sentinel node navigation の現況と実用化へ向けた課題．第 75 回日本胃癌学会総会　東京，2003.02

30) 北川雄光　北島政樹．Sentinel node navigation surgery がもたらす固形腫瘍治療の新展開．第 18 回高度先進医療研究会総会　東京，2003.02

31) 北川雄光，久保田哲朗，熊井浩一郎，大谷吉秀，古川俊治，才川義朗，吉田昌，北島政樹．胃癌に対する Sentinel node navigation の現況と実用化へ向けた課題．第 75 回日本胃癌学会総会　東京，2003.02

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。