

200400321A

平成16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16年度

総括・分担研究報告書

平成 17 (2005) 年 3 月

主任研究者 深田 伸二

国立長寿医療センター

目 次

I. 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.....	1
深田 伸二	
II. 分担研究報告書	
1. 深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドラインによる高齢者無症候性深部静脈血栓症、 左心房内血栓症などのスクリーニング.....	8
錦見 尚道	
2. 食道癌根治術周術期サイトカイン動態からみた術後合併症発症予測・予防・治療法と real time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発.....	13
北川 雄光	
3. 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.....	19
磯部 健一	
4. 高齢者整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症予防に関する臨床研究.....	21
瀬川 郁夫	
5. 高齢者周術期呼吸管理—感染対策ならびに周術期の指針.....	24
(資料) 高齢者周術期呼吸管理の指針.....	28
真弓 俊彦	
6. 高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究.....	37
新井 利幸	
7. 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.....	40
(資料) 「術後せん妄」の手引き.....	42
安井 章裕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷.....	53

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 国立長寿医療センター 手術・集中医療部第1手術室医長

研究要旨

高齢者手術の安全性の向上のためには、その手術予後の判定結果から手術適応を厳格に決定するとともに、現在頻発している術後合併症の今後の予防を図ることが必要となってくる。現在高齢者によくみられる術後合併症としては、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、肝不全、術後せん妄などが挙げられる。本研究では関連する臨床系・基礎系各科からなる研究班を結成し、それら研究成果をふまえ高齢者術後合併症の予防をめざすものである。すなわち、重症化しやすく生命予後を左右する呼吸器合併症に対しては、その新しい早期診断法と予防法に関して外科および麻酔専門医により検討され、近年、話題となっている深部静脈血栓症・肺動脈塞栓症に対しては、発症前予測と新しい予防法に関して循環器と血管外科専門医により検討された。さらに肝切除後肝不全と高齢者に特有な術後せん妄に関しても各エキスパートにより検討された。術後呼吸器合併症に関しては血液中サイトカインのうちの **HMGB-1** が術後合併症発症の予測、重症度の指標となりうる可能性があり、血清 **HMGB-1** を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性があることが示唆された。また **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、さらにプロバイオティクスの周術期投与により入院期間の減少や感染症合併の減少が示唆された。これら先進的研究に並行して、**Evidence** に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案も作成した。深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関しては「深部静脈血栓症・肺塞栓症予防のためのプロトコール」に従い、ハイリスクと判明した凝固制御因子異常症例に対して周術期ヘパリンを使用し、術後合併症としての下肢深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症を予防できた。また、従来の圧迫ソックス、間歇的陽圧マッサージ法に加えて、低用量アスピリンを併用することでより効果的に肺塞栓症を予防できる可能性が示唆された。術後せん妄に関して今年度は発症に個人の[不安感]がどのように関与しているのか **prospective** に検討したが、患者個人の術前の[不安感]が関与している可能性は低いという結果であった。また文献的には、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出して、本研究も参考に「術後せん妄」の手引きを作成した。高齢者術後肝不全に関しては閉塞性黄疸における細菌排除能の低下には、**Kupffer** 細胞の **IL-10** 産生亢進が関与し、それには肝細胞のアポトーシスが関わっている可能性が示唆された。細菌排泄能やサイトカイン産生能が黄疸解除マウスでは1週間後に改善したことより、胆道ドレナージはこのような免疫異常を回復させうるので、肝不全の予防のために術前に胆道ドレナージが望ましいと考えられた。それに関連して手術ストレスによる **ER** ストレスの応答遺伝子に関する基礎研究も行われた。なお、各合併症の定義や程度の評価基準を客観的に行うため、本研究班では従来までの分類に新たに工夫し、「高齢者術後合併症 **Grade** 分類」を作成した。

分担研究者

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 国立長寿医療センター 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 外科部長

研究協力者

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、厳格な手術適応の決定、低侵襲の手術法の開発、さらに高齢者に頻発する特有の術後合併症の予防が必要である。高齢者の術後合併症として重要なものは、誤嚥性肺炎などの呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症などの循環器合併症、術後肝不全、術後せん妄などの精神障害などが挙げられる。これらに対して、術前の予測、発症早期の対応などを研究することが急務である。さらに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など基礎的な研究も加えることにより、テイラード・メディオンに基づく高齢者術後合併症発生予測の可能性も探っていききたい。以上の事柄を踏まえて、内科、外科さらに基礎医学を総合的に検討し、高齢者術後合併症に対する術前評価と予防に関する指針をつくり、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的とする。このことはまた、高齢者ハイリスク症例における手術適応の拡大へ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、退院後のADL低下による介護医療費の増加などの社会的医療費の軽減にも役立つと考える。

B. 研究方法

80歳以上の全身麻酔下腹部手術（461症例）のretrospectiveな検討により、術後呼吸器合併症、術後せん妄と深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防・早期発見の高齢者における重要性が確認された。そこで、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、麻酔科的見地から、肺動脈塞栓症・深部静脈血栓症に対しては、循環器内科的、血管外科的見地から、術後せん妄と肝不全に関する多面から検討することとした。

術後呼吸器合併症に対しては、周術期の血中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断・予防・治療法として、術後血清HMGB-1の臨床的意義を検討した。臨床では臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしているHMGB-1などの上昇を抑制するため、シベレスタットナトリウム持続投与の有効性および動物実験における抗HMGB-1抗体投与の有効性を評価した。さらに術後菌血症早期診断法として開発した多菌種同時検出を目的としたreal time PCR法の検証を行った（北川）。また、高齢者の感染性合併症に対するプロバイオティクスの周術期投与による効果を検討し、周術期の感染性合併症の減少効果や入院期間を非投与群と比較した。さらに周術期呼吸器合併

症に対する指針の作成のための文献検索を行った(真弓)。

深部静脈血栓症・肺塞栓症に関して、作成した「下肢深部静脈血栓症・肺血栓塞栓(DVT/PE)予防のためのプロトコール」に従い、DVT/PE 予防評価表を電子カルテ上で検索し、評価票の各項目の頻度、凝固制御因子異常症の頻度、入院サマリにもとづく DVT/PE 合併症発生の有無を検討した。(錦見)。日本人高齢者における整形外科手術後の深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発症頻度を肺血流シンチグラムなどを用いて調査しつつ、新しい予防法として、低用量アスピリン経口投与の発症予防効果を明らかにすべく、投与群と非投与群で無作為割付にて検討した(瀬川)。

術後肝不全に関しては、閉塞性黄疸時の感染免疫能の低下のメカニズムを明らかにするため、マウス閉塞性黄疸モデルにおける菌排除能、サイトカイン産生能の検討を行い、さらに閉塞性黄疸解除モデルを作製し、黄疸解除後の細菌排除能とサイトカインの産生について検討した。(新井)。また、手術ストレスにおける細胞内のER ストレスに関する基礎的研究を各年齢マウスを用い、GADD34 の B 細胞分化に対する役割の分析などから検討した(磯部)。

術後せん妄に関しては、80歳以上の全身麻酔下・腹部一般手術50例に対して prospective に、術前に[不安感]を検索する心理検査の STAI(State-trait Anxiety Inventory)を施行するとともに、術前および術後第1, 3, 5, 7日目にせん妄評価尺度(DRS: Delirium Rating Scale)を検査して非「術後せん妄」群と「術後せん妄」群の間の不安点数を比較検討した。また文献的に、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出し、かつ本研究を参考にして「術後せん妄」の手引きを作成を試みた。(安井)。

(倫理面への配慮)

主任研究者及び分担研究者・北川、錦見、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。分担研究者・新井も動物実験のプロトコールについて University Committee on Animal Research で承認を得ており、動物は、NIH publication 86-23 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”に基づいて扱った。

C. 研究結果

術後呼吸器合併症 臨床において、HMGB-1 などの上昇を抑制するシベレスタットナトリウム投与群では、非投与群に比して、SIRS 期間、人工呼吸管理期間、ICU 収容期間が有意に短かった。さらにラットに対する抗 HMGB-1 療法群において血清 HMGB-1 値が有意に抑制され、盲腸および肺の両方において著明に炎症所見および HMGB-1 発現が抑制され、生存率も有意に改善した。また、real time PCR 法を用いた術後菌血症早期診断法では検査室環境の操作において偽陽性の原因となるような contamination は認めなかった(北川)。消化器外科手術において乳酸菌などのプロバイオティクス周術期投与による「腸内細菌叢 modification」により、良性の腸内細菌が有意に増加し、Candida や Pseudomonas などの有害な細菌は有意に減少し、術後呼吸器合併症などの感染性合併症も有意に減少した。また、術後の入院期間や抗菌薬使用期間も短い傾向であった。以上に加え文献的検索から Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案を作成した。(真弓)。

深部静脈血栓症・肺塞栓症 手術を施行した 237 例の DVT/PE 予防評価の治療要因・身体要因と DVT/PE 発生の有無を検討した。そのうち深

部静脈血栓症を起こした既往がある 3 例では DVT/PE 予防法に基づき凝固制御因子異常症の検索をしたところ、2 例に Protein S 欠損症を認めた。この 2 例では周術期にヘパリンを使用し術後合併症としての DVT/PE を予防できた。(錦見)。また、低用量アスピリンによる発症予防の研究では、90 例が登録され、アスピリン投与群は対照群に比べ無症候性肺血栓塞栓症の発症率が有意に低かった。下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症を発症した患者の臨床背景では、肥満患者と糖尿病患者および膠原病患者が多かった。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(瀬川)。

術後肝不全 マウス閉塞性黄疸モデルにおいては菌排除能が有意に遅延し、サイトカイン産生異常が認められた。閉塞性黄疸における細菌排除能の低下には、Kupffer 細胞の IL-10 産生亢進が関与し、それには肝細胞のアポトーシスが関わっている可能性が示唆された。その細菌排除能、サイトカイン産生能は、黄疸解除 1 週間後に、コントロールマウスと同程度に回復した。

(新井)。また、手術ストレスにおける細胞内の ER ストレスによる蛋白合成のシャットオフからの回避に働く GADD34 は B 細胞に強く発現し、B 細胞の分化に重要であることが示唆された。その発現は年齢とともに低下する傾向を示した。(磯部)。

術後せん妄 すべての検査が計画どおり完遂できた 37 例のうち、非「術後せん妄」群は 22 例、「術後せん妄」群は 9 例であった。両者間では特性不安(個人的な不安感)、状態不安(手術に対する不安感)ともに有意差を認めなかった。文献的に、術前、術中からそれを予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出し、本研究結果を参考にして、「術後せん妄」の手引きを作成した。(安井)。

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、術後呼吸器合併症、術後せん妄と深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防・早期発見の高齢者における重要性が確認された。本研究で取り組んでいる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ことが再確認された。

術後呼吸器合併症については、真弓により文献検索からの Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案が提示された。この指針の普及および遵守によって高齢者周術期呼吸器合併症の軽減が期待される。さらに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を期待させるものとしては、北川により、高度の手術侵襲により一過性に血清中に出現することが明らかとなった血中サイトカインの 1 種である HMGB-1 がある。HMGB-1 は核内 DNA 結合タンパクであり、エンドトキシンショックや出血性ショックなどによる臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしていることが判明しているが、本研究により HMGB-1 が手術侵襲に伴う臓器障害の進展に関与している可能性が示唆され、血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうるものと期待された。さらに血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性も示唆され、今後の血清 HMGB-1 の簡易・迅速測定系や、ヒトに応用可能な抗 HMGB-1 療法の開発が期待される。また現在開発中の 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さらなる予後改善が期待された。加えて、高齢者周術期には腸内細菌叢が変化し、これらが肺炎などの起原菌になることが多いため、真弓による術直後からの乳酸菌などのプロバイオティクスの投与によって術後の糞便中の有害細菌の増加を有意に抑制し、腸内細菌叢を正常に保つなどの感染対策を加えることにより高齢者術後呼吸器合併症や感染性合併症の予防、発症低下お

よび入院期間の減少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については、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った。瀬川の研究により、高齢日本人整形外科手術後には、無症状ではあるが高率に下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症が発症していることが明らかにされた。肺血栓塞栓症は症状が出現すると、致死になることが多く、無症状の肺血栓塞栓症を早期に診断し、顕性の肺血栓塞栓症を予防することが重要である。そこで手術前から低用量アスピリン腸溶錠を投与し、術後に弾性ストッキングあるいは間歇的空気圧迫法を併用することで、より効果的に肺血栓塞栓症を予防できる可能性が示唆された。アスピリン投与による副作用は全く発現せず、低容量アスピリン腸溶錠は安価であり、その投与は簡便で安全かつ安価な予防法と考えられた。本研究の結果を基に、今後さらに多数例を対象とする多施設共同研究を展開することで、本邦での外科手術後に発症する下肢深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の実態と、その発症予防対策としての低用量アスピリンの有用性が明らかになると考えられる。一方、錦見による「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓予防のためのプロトコール」では、高齢入院患者の治療要因にもとづく危険因子、患者自身の要因に基づく危険因子をスコア化し、一定以上のレベルの患者には特殊凝血学的検査を含む精密な術前検査を行い、さらに、凝血学的危険因子が大きい患者には、下肢静脈還流検査、カラードップラー検査も施行し、それらの結果に基づいて、早期離床・適切な補液、弾力ストッキングの着用、間欠的空気圧迫装置の装着、低分子ヘパリン投与などの対策を行っていくという一連の手順をシステムティックに行うことで、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された。実際、プ

ロトコールを適応した 237 例では DVT/PE は 1 例も認められなかった。またそのうちの高リスク判定症例に特殊凝血学的検査を行ったところ、2 例に Protein S 欠損症を認め、周術期のヘパリン使用にて術後合併症としての DVT/PE を予防できた。今後さらに症例を蓄積していくことでその有用性を明らかにしていく予定である。

術後肝不全については、磯部による「ER ストレスによる蛋白合成のシャットオフからの回避に働く GADD34」に関する基礎的研究より、GADD34 が B 細胞の分化にも重要であることが示唆された。加齢に伴う GADD34 の発現の低下が、ストレスからの回避能力や抗体産生系の再生能力の低下につながる可能性が示され、高齢者手術時の肝庇護の重要性が再確認された。また、新井が黄疸時の感染抵抗性低下には「Kupffer 細胞の産生する IL-10」が関与し、黄疸を解除することにより細菌排除能やサイトカイン産生能は黄疸解除 1 週間後に回復したことを示した。高齢者に対する肝切除後肝不全の予防のためには、術後の感染性合併症を抑制するための術前処置が必要であり、術前に胆道ドレナージを行っておくことが望ましいことが明らかにされた。

術後せん妄については、80 歳以上の 50 例の prospective な分析では、各種心理テストとせん妄係数について、予想に反して「STAI」などの不安の状態を含めて、個人の性格とは相関はみられなかった。また文献的に、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出し、3 年間の本研究結果も参考に「術後せん妄」の手引きを作成した。これらは、将来において広く喧伝して本症予防・治療の標準化を試みる予定である。

以上、高齢者術後合併症のなかでとくに重要と考えられる、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、術後肝不全、術後せん妄などに対しては、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的とした、予防・早期発見方法のための予防指針案および提言ができたと考える。本研究の結果を基に、今後さらに多数例を対象とする多施設共同研究を展開することなどによりその有用性を明らかにしていきたい。

なお、初年度の 461 例の retrospective な検討では、術後合併症の定義そのものの不確定さも判明し、その定義及び重症度程度を規定する grading の必要性を痛感した。そこで、各合併症の定義や程度の評価基準を客観的に行うため、National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)を参考に Grade 分類を取り入れた高齢者術後合併症表の作成を行った（深田：表 1）。今後本 Grade 分類の有用性を広く発表していく予定である。

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、外科的見地と麻酔科的見地から検討し、血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうること、さらに血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性が示唆された。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こと、重症患者にプロバイオティクスを周術期に投与することにより入院期間や感染性合併症が減少する可能性が示された。さらに、Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案を提示し、その普及および遵守によって高齢者周術期呼吸器合併症の軽減が期待された。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、高齢日本人手術後に無症状ではあるが高率に下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症が発症している事実と、それに対する簡便で安全かつ安価な予防法としての手術前からのアスピリン投与による発症予防の可能性、および「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓予防のためのプロトコール」の作成により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された。さらに肝不全に対しては外科的見地

と基礎医学的見地から、高齢者においては特に手術時の肝庇護が重要性であり、高齢者に対する肝切除後肝不全の予防のためには、術後の肝不全、感染性合併症を抑制する積極的な胆道ドレナージなどの術前処置が必要であることが示された。術後せん妄に対しては、STAI(State-trait Anxiety Inventory)を利用した心理検査では、患者個人の術前の[不安感]が関与している可能性は低いことが推測された。文献的に、術前、術中からそれを予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出して、本研究を参考に「術後せん妄」の手引きを作成した。以上、高齢者術後合併症のなかで重要と考えられる、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、術後肝不全、術後せん妄などに対しては、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的としての、予防・早期発見方法のための予防指針案および提言ができたと考える。

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：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 1 回 高齢者の消化器疾患における検査・診断・治療・ケアの留意点. 総合消化器ケア 2004(1):31-36,2004
- 2) 深田伸二：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 2 回 高齢者の外科手術における適応と治療法の選択. 総合消化器ケア 2004(2):70-77,2004
- 3) 深田伸二：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 3 回 高齢者外科手術における術前評価と術前ケア. 総合消化器ケア 2004(3):51-56,2004
- 4) 深田伸二,安井章裕：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 4 回 高齢者外科手術における術前評価と術前ケア. 総合消化器ケア 2004(4):49-55,2004

2. 学会発表

- 1) Kitagawa Y, Katono Y, Hayakawa N, Yamamoto H, Fukata S Oda K, Nagino M, Nimura Y: Clinical Features and Medical Economics in the Elderly Patients with Pancreatoduodenectomy for Malignancy-Based on Japanese DRG (diagnosis-related group) Payment System-. The Pancreas Club 2004 Annual Meeting, 2004.05.16, New Orleans
 - 2) Kitagawa Y, Fukata S, Koji Oda, Shimada, Kuroiwa K, Kawamura T, Nimura Y: HOSPITAL COST IN MATURE PATIENTS WITH GASTRIC AND COLORECTAL CANCER USING JAPANESE DPC (DIAGNOSIS PROCEDURE COMBINATION) AND PPS (PROSPECTIVE PAYMENT SYSTEM) -PRELIMINARY REPORT. Regional Conference on Cost-Effective Health Care 2004, 2004.10.21-23, Singapore
 - 3) Kitagawa Y, Fukata S, Yasui A, Kawabata K, Fujishiro K, Nimura Y: Postoperative Complications in Elderly Patients with Dementia. World Congress of International Society for Digestive Surgery, 2004.12.08-11, Yokohama
 - 4) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 高齢者全身麻酔消化器・一般外科手術後における術後せん妄の検討. 第 29 回日本外科系連合会学術集会, 2004.07.02-3, 東京
 - 5) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 痴呆高齢者に対する外科手術後合併症の検討. 第 66 回日本臨床外科学会総会, 2004.07.21-23, 盛岡
 - 6) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 高齢者に対する緊急手術の検討. 第 32 回日本救急医学会総会, 2004.10.27-29, 幕張
- 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

深部静脈血栓症・肺塞栓症予防ガイドラインによる
高齢者無症候性深部静脈血栓症、左心房内血栓症などのスクリーニング
分担研究者 錦見尚道 名古屋第一赤十字病院血管外科 助教授
前・名古屋大学医学部血管外科

研究要旨

名大病院の診療録が電子化された 2004 年 4 月から 11 月末までの下肢深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症（以下、DVT/PE）予防評価票を電子カルテ上で検索し、その評価数を診療科別にカウントするとともに、65 歳以上の高齢者の割合を算出した。高齢者の割合が多い診療科として消化器外科 1 と泌尿器科を選択し、手術を施行した 237 例で DVT/PE 予防評価の治療要因・身体要因を確認し、DVT/PE 発生の有無を電子カルテ上の入院サマリに基づいて判断した。深部静脈血栓症を起こした既往がある 3 例では DVT/PE 予防法に基づき凝固制御因子異常症の検索をしたところ、2 例に Protein S 欠損症を認めた。この 2 例では周術期にヘパリンを使用し術後合併症としての DVT/PE を予防できた。DVT/PE を発症する可能性の高い治療を施行する患者では、少なくとも問診で過去に下肢の腫れた既往があれば、現時点で臨床的意義が明らかになっている ATIII、Protein C、Protein S、抗リン脂質抗体症候群の検査は施行する価値があると考えられる。

A. 研究目的

2002 年から名古屋大学医学部附属病院では統一された下肢深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症（以下、DVT/PE）の予防法（表 1、表 2）を策定し、運用を開始した。2004 年 4 月から、名大病院の診療録が電子化されたため、電子カルテ上で DVT/PE 予防評価票を検索し、その評価数を診療科別にカウントするとともに、65 歳以上の高齢者の割合を算出した。高齢者の割合が多い診療科のうち、消化器外科 1 と泌尿器科では、DVT/PE 予防評価票の内容を確認し、DVT/PE 発生の有無を入院サマリに基づいて個別に検討し、策定した予防法の妥当性を検討した。

B. 研究方法

診療録が電子カルテに全面移行した 2004 年 4 月 1 日より 11 月 30 日の期間で、名古屋大学附属病院・病院総合情報システムに記録のある DVT/PE 評価票を検索した。月に 2-300 件の評価が行われ総数は 1949 件となった（表 3）。これらのうち、術後合併症としての DVT/PE の予防に

関係する外科関連で、かつ、高齢者手術の多い科として、消化器外科 1 および泌尿器科を選択した（表 4）。消化器外科 1 での評価票総数は 223 件、泌尿器科では 40 件であったが、各種の理由で手術の施行されなかった症例を除くと、消化器外科 1 では 200 例、泌尿器科では 37 例となり、これらの 237 例を対象とした。以前に報告した DVT/PE 評価票の各項目の頻度、凝固制御因子異常症の頻度、入院サマリにもとづく DVT/PE 合併症発生の有無を検索した。

C. 研究結果

男性 146 名、女性 91 名で、平均年齢は 62.8 ± 14.0 歳であった。うち、65 歳以上の高齢者は 126 名（53.2%）であった。

治療要因別の件数は、

1. 60 歳以上かつ予定時間 1 時間以上の全身麻酔手術（135 件）
2. 40 歳以上かつ予定時間 3 時間以上の全身麻酔手術（51 件）
3. 60 歳以上で気腹を用いる手術（8 件）

4. 術後に下肢の運動を制限する必要がある
(3件)
 5. 術後などに水分制限下の安静を必要とする
(15件)であった。
- 身体要因別では、
1. 過去に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした事がある (3件)
 7. 1日の大半をベッド上で過ごす (4件)
 8. あまり水分を取らないように指示されている
(2件)
 10. 1年以上ステロイドを内服している (2件)
で
 2. 血縁者に深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした人がいる
 3. 過去に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある
 4. 血縁者に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある人がいる
 5. 凝固制御因子の異常を指摘されたことがある
 6. 3回以上連続して流産を繰り返したことがある
 9. 妊娠している/ 経口避妊薬内服中である
は0件であった。

65歳以上の高齢者の割合が高い要因としては、治療要因の1, 3は当然であるが、身体要因7(1日の大半をベッド上で過ごす)の4件中3件が高齢者であった以外には特徴的な要因はなかった。

治療法として、DVT/PE 予防法の策定時には弾カストッキングは患者の自費購入となり、装着を勧めるか否かを判断する必要があったが、2004年より肺血栓塞栓予防管理料が医科診療報酬に認められるようになったため、禁忌のない症例はすべて装着している。過去にDVTを生じたことのある2例では周術期にヘパリンを使用した。これらの症例では凝固制御因子の精査によりプロテインSの欠損症が、今回の入院検査で始めて確認された。DVTの既往があるとされた残りの1名は、リンパ浮腫であることが判明した。入院サマリの記載にもとづくと、これらの症例で術後にDVT/PEを生じた例はなかった。

D. 考察

評価票の問題点としては、1~5の治療要因の記載がand条件かor条件かが明確でなかったため、要因を重複して選択する誤りが見られた。また、術後の水分制限を要因とした理由は、ドライサイドでの術後管理が必要な症例を念頭においていたが、経口水分摂取が不能になる症例でもこの要因をマークした誤りが見られた。評価票の各項目に振った重み付け点の妥当性に関しては、入院サマリベースで検討した範囲内ではDVT/PEを生じた患者がいなかったことより、現在の重み付けをより拡大する必要はないと考えられるが、重みづけ値の変更は、前述の誤りを起こさないように評価票記載を修正してから再検討しなければならない。

DVTを過去におこした事のある、という症例は58歳、60歳、64歳で65歳以上の高齢者はいなかったが、いずれもDVTの原因は不明であった。策定した予防法に定めた、凝固制御系因子の精査により、2例でプロテインS欠損症が明らかとなり、ヘパリンの投与で周術期の管理を行った。2003年の本研究で報告したが、FAXによる評価報告のあった457例のなかで、凝固制御因子(Protein C, Protein S)欠損症患者が5例(1.1%)あり、このうち1例は過去に深部静脈血栓症を起こしていたが、他の4名に明らかな既往が無かったこと、しかも65歳以上の高齢者が2名いた。今回は2/237(0.8%)に凝固制御因子欠損症が見られた。

E. 結論

今回の検討では、術後DVT/PEの発生要因として特に高齢者に特徴的の尾名身体要因はなかった。DVT/PEを発症する可能性の高い治療を施行する患者では、少なくとも問診で下肢深部静脈血栓症の既往を想起させる事象があれば、現時点で臨床的意義が明らかになっているATIII、Protein C、Protein S、抗リン脂質抗体症候群の検査は施行する価値があると考えられる。

F. 分担執筆

横山 恵、錦見尚道、名古屋大学医学部附属病院

表 1. DVT/PE 要因票

治療要因	
1. 60歳以上かつ予定時間1時間以上の全身麻酔手術	2点
2. 40歳以上かつ予定時間3時間以上の全身麻酔手術	2点
3. 60歳以上で気腹を用いる手術	1点
4. 術後に下肢の運動を制限する必要がある (径大腿動脈動脈造影・血管内治療を含む)	1点
5. 術後などに水分制限下の安静を必要とする	1点
治療要因計 点 (A)	
身体要因	
1. 過去に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした事がある	5点
2. 血縁者に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした人がいる	3点
3. 過去に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある	4点
4. 血縁者に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある人がいる	3点
5. 凝固制御因子の異常を指摘されたことがある	5点
6. 3回以上連続して流産を繰り返したことがある	3点
7. 1日の大半をベッド上で過ごす	1点
8. あまり水分を取らない取らないように指示されている	1点
9. 妊娠している/ 経口避妊薬内服中である	1点
10. 1年以上ステロイドを内服している	1点
身体要因計 点 (B)	
A + B = 点	
A + B が3点以上の場合には、血液凝固追加検査	
異常の場合	
ア. AT III, Protein C, Protein S活性値の測定 (註: 肝機能や経口抗凝固薬の影響を受ける)	5点
イ. D-Dimer (高値、かつ動脈瘤・左房内血栓など 動脈内血栓性疾患がない場合)	5点
ウ. 抗β2GPI抗体	5点
エ. 抗CL抗体 (PT正常範囲でかつ APTTが正常値以下の低下認められた場合)	5点
註: アからエの検査は、結果が出るまでに○日間かかります。	
血液凝固追加検査に異常を認めた時	
下肢静脈還流検査カラードップラによる形態学的検査 または静脈還流機能検査を行う	

表 2. DVT/PE 予防方法

手術患者		チェックリスト
5点以上	GEC+ IPC(病院備品)を継続的に使用する 術式により可能ならばLMWH投与を勧める。 この場合、LMWH適応外使用のインフォームド・コンセントを得ておく。 同意が得られなければLMWHは使用しない。 LMWHの投与、持続点滴或いは皮下注で、歩行開始後3日後まで続ける。 IPCの使用期間は術後2日か、歩行開始まで続ける。 GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	<input type="checkbox"/> GEC購入 <input type="checkbox"/> IPCの使用申込 ◎ LMWH承諾 ◎ LMWH非承諾 <input type="checkbox"/> LMWH在庫確認
4点	GEC+ IPC(病院備品) IPCは術中から術後1日、術後2日目から歩行開始までは用手マッサージ等 GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	<input type="checkbox"/> GEC購入 <input type="checkbox"/> IPCの使用申込
2-3点	GECを歩行開始まで使用 以後は、臥床時下肢挙上	<input type="checkbox"/> GEC購入
0-1点	適切な輸液、早期離床	
径大腿動静脈処置患者		チェックリスト
4点以上	GEC+ 用手マッサージ/ 足関節運動 GECは退院まで装着し、退院後1ヶ月の装着を勧める。	<input type="checkbox"/> GEC購入
2-3点	GECを歩行開始まで使用 以後は、臥床時下肢挙上	<input type="checkbox"/> GEC購入
0-1点	適切な輸液、早期離床	

GEC : 弾カストッキング(足関節部圧20mmHg)
IPC : 間欠性空気圧迫装置(AV-impulse、フロートロンなど)
LMWH : 低分子ヘパリン75 IU/kg/day

購入先
使用申込先
申請先

表 3. 2004 年診療科別月次 DVT/PE 評価票記載件数

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	総数
移植外科	1	0	3	2	1				7
消化器外科 2	27	20	35	33	35	25	37	44	256
乳腺内分泌 2	6	6	10	16	10	13	16	12	89
糖尿内科									0
消化器外科 1	22	24	39	29	30	24	29	26	223
血液内科	0				1				1
血管外科		1	4	1	4	1	3	2	16
呼吸器外科	6	8	11	10	18	11	13	14	91
呼吸器内科									0
循環器内科	22	24	27	15	21	16	18	15	158
消化器内科					1				1
腎臓内科	1						1		2
心臓外科	16	11	14	18	13	14	12	8	106
老年科									0
神経内科								1	1
在宅医療									0
総合診療		1							1
小児外科									0
形成外科	4	1	2	5	4	7	6	13	42
放射線科	5	4	3	3	4	3	2	2	26
整形外科	10	11	11	8	6	9	12	14	81
手の外科									0
眼科			4	3			1		8
産婦人科	15	18	23	23	25	25	29	31	189
小児科		1		2	3	8	14	6	34
耳鼻科	13	14	12	10	16	15	9	21	110
皮膚科					1		2	6	9
泌尿器科	8	4	3	8	4	8	2	3	40
脳外科	40	58	60	58	59	42	42	58	417
麻酔科	1	1		1	1		2		6
口腔外科					6	12	5	12	35
合計	197	207	261	245	263	233	255	288	1949

表4 DVT/PE 評価票の診療科別高齢者（65歳以上）割合

移植外科	総数	7	
	65歳以上	0	0.0%
消化器外科 2	総数	256	
	65歳以上	109	42.6%
乳腺内分泌 2	総数	89	
	65歳以上	20	22.5%
糖尿内科	総数	0	
	65歳以上	0	
消化器外科 1	総数	223	
	65歳以上	112	50.2%
血液内科	総数	1	
	65歳以上	0	0.0%
血管外科	総数	16	
	65歳以上	14	87.5%
呼吸器外科	総数	91	
	65歳以上	35	38.5%
呼吸器内科	総数	0	
	65歳以上	0	
循環器内科	総数	158	
	65歳以上	55	34.8%
消化器内科	総数	1	
	65歳以上	1	100.0%
腎臓内科	総数	2	
	65歳以上	1	50.0%
心臓外科	総数	106	
	65歳以上	54	50.9%
老年科	総数	0	
	65歳以上	0	
神経内科	総数	1	
	65歳以上	0	0.0%
在宅医療	総数	0	
	65歳以上	0	

総合診療	総数	1	
	65歳以上	0	0.0%
小児外科	総数	0	
	65歳以上	0	
形成外科	総数	42	
	65歳以上	8	19.0%
放射線科	総数	26	
	65歳以上	10	38.5%
整形外科	総数	81	
	65歳以上	31	38.3%
手の外科	総数	0	
	65歳以上	0	
眼科	総数	8	
	65歳以上	3	37.5%
産婦人科	総数	189	
	65歳以上	6	3.2%
小児科	総数	34	
	65歳以上	0	0.0%
耳鼻科	総数	110	
	65歳以上	24	21.8%
皮膚科	総数	9	
	65歳以上	3	33.3%
泌尿器科	総数	40	
	65歳以上	24	60.0%
脳外科	総数	417	
	65歳以上	142	34.1%
麻酔科	総数	6	
	65歳以上	4	66.7%
口腔外科	総数	35	
	65歳以上	4	11.4%

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

食道癌根治術周術期サイトカイン動態からみた術後合併症発症予測・予防・治療法と
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 専任講師

研究要旨

食道癌根治術の侵襲は極めて大きく、他の消化器癌手術に比して呼吸器合併症をはじめとする術後合併症の頻度が高い。とくに臓器予備能が低下している高齢者においては、合併症の発症予測、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血中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断・予防・治療法と real time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発を行う。とくに血中 High-mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)の臨床的意義に着目した。

HMGB-1 は核内 DNA 結合タンパクであり、エンドトキシンショックや出血性ショックなどによる臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしていることが判明している。昨年度、我々は、高度手術侵襲による臓器不全発症における HMGB-1 の関与とその臨床的意義を検討した。食道癌根治術後、炎症性サイトカインに遅れて HMGB-1 が血中に出現し、その経時的変化のパターンは、合併症群と非合併症群の間で大きく異なることが明らかとなり、さらに、血清 HMGB-1 の術前値が術後経過を占う重要な因子である可能性が示唆されたことを報告した。

本年度は、臨床研究として、食道癌根治術後1週間のシベレスタットナトリウム持続投与の周術期管理における臨床的意義に関する検討を行った。その結果、食道癌根治術後1週間のエラスポール持続投与は、明らかな合併症を発症しない場合でも術後の血清 IL-1 β 、IL-6、HMGB-1 の上昇を抑制し、SIRS の病態を改善し、術後経過を良好にする可能性が示唆された。また、動物実験として、ヒトの敗血症に最も類似した病態を呈する盲腸結紮ラットの重症度決定因子および血清サイトカイン、HMGB1 濃度のプロフィールに関する解析を行い、さらに、盲腸結紮穿刺ラットに対する抗 HMGB1 抗体投与の有効性に関する検討を行った。その結果、HMGB-1 が細菌性腹膜炎による汎発性腹膜炎に伴う MODS、死亡の発生に関与しており、特異的修飾によって MODS、死亡への病態の進展を抑制できることが明らかとなった。これらの結果より、血清 HMGB-1 の術前値や経時的変化の観察が術後合併症発症の予測や全身状態の重症度の指標になる可能性、および、血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性が示唆され、今後、血清 HMGB-1 値の簡易・迅速測定法や、ヒトに応用可能な抗 HMGB-1 療法の開発が期待される。

一方現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムについては、通常の検査室環境においても contamination が問題とならないことが確認され、臨床検体を用いた pilot study を開始している。本システムを用いて高齢者術後感染症の早期診断、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、高齢者といえども頸部・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、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。今回、術後合併症に続発する臓器傷害に関連する可能性のある High-mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)に着目した。HMGB-1 は核内 DNA 結合タンパクであり、エンドトキシンショックや出血性ショックなどによる臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしていることが判明してきた。一方、その外科的侵襲後における変化、臨床的意義については明らかにされていない。本研究では、高度外科侵襲を伴う食道癌根治術後の HMGB-1 の推移や、術後経過との関連、重症病態における抗 HMGB1 療法の有効性に関する検討を行う。

また、本研究では血液検体を用いた real time PCR による多菌腫同時迅速検出法を開発し術後感染症起因菌の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) 食道癌手術症例における周術期サイトカイン値の推移

～合併症例 3 例と非合併症例 21 例の比較検討～

開胸開腹食道癌根治術施行症例 24 例(1998 年 3 月～2003 年 5 月)を対象に血清 TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、HMGB-1 値の経時的変化(術直前、術直後、POD1-7、POD10、POD14)と術後臨床経過との関連について検討した。

2) 食道癌手術症例における周術期サイトカイン値の推移

～シベレスタットナトリウム投与症例 18 例と非投与症例 25 例の比較検討～

2003 年 9 月～2004 年 6 月、開胸開腹食道癌根治術施行症例全例(18 例)に対し、シベレスタットナトリウム 4.8mg/kg/day を術直後から 1 週間持続点滴静注し、シベレスタットナトリウム投与群とした。1998 年 3 月～2003 年 5 月に開胸開腹食道癌根治術を施行した 25 例を非投与群とした。術後臨床経過、および、

血清 TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、HMGB-1 値の経時的変化(術直前、術直後、POD1-7、POD10、POD14)に関して投与群と非投与群の 2 群間比較を行った。

3) 盲腸結紮穿刺(CLP)モデルラットの重症度決定因子および血清 HMGB-1・サイトカインプロフィールに関する検討

穿孔部の大きさおよび盲腸血流遮断の有無によって、重症度が異なる 7 種類の盲腸結紮穿刺ラットを作製し、10 日死亡率および死亡直前の HMGB1、TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 血清濃度について検討した。

4) CLP ラットに対する抗 HMGB-1 療法の有効性に関する検討

盲腸結紮切断ラットを用いて、閉腹直後に抗 HMGB-1 抗体 3mg を皮下投与した中和抗体投与群(n=11)の 10 日生存率、血清 HMGB1 値(術前、術直後、4 時間後、8 時間後、20 時間後、32 時間後、48 時間後、3 日後、4 日後、5 日後、6 日後)をコントロール抗体投与群(n=11)と比較した。さらに、中和抗体投与群(n=3)、コントロール抗体投与群(n=3)を作製し、24 時間後に屠殺して盲腸、肺を摘出し、病理組織学的検討を行った。

5) 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を開発を行った。また、同システムの測定キットを作成し、検査室環境において測定中の汚染による偽陽性の発生に関して検証した。

(倫理面への配慮)

血液検体採取は通常の術後検査と併施し、患者の同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) 食道癌根治術後血清 HMGB-1 の経時的変化と臨床的意義

食道癌根治術を施行した24例中2例は敗血症性ショックを、1例は急性肺損傷を合併し、この3例を合併症群として解析した。非合併症群(21例)では、術前の血清 HMGB-1 値は平均 0.96ng/ml で、1POD に術前に比して増加し、2-3POD に高値(2.3ng/ml)を示したものの7POD までに術前値程度に回復した。一方、合併症群では、術前の血清 HMGB-1 値は既に平均 12.8 ng/ml と高値であった。また、HMGB-1 高値は遷延し、7POD では 9.5ng/ml であった。血清 HMGB-1 値は、2POD 以外の全時点において合併症群が非合併症群よりも有意に高値であった($p < 0.05$)。

2) 食道癌手術症例における周術期サイトカイン値の推移

～シベレスタットナトリウム投与症例 18 例と非投与症例 25 例の比較検討～

重要臓器合併症発症率はシベレスタットナトリウム非投与群:12% (3/25), 投与群:6% (1/18)であり、有意差は認めなかった($p=0.47$)。投与群は、非投与群に比して、SIRS 期間($p < 0.05$)、人工呼吸管理期間($p < 0.01$)、ICU 収容期間($p < 0.05$)が有意に短かった。明らかな合併症を生じなかった症例を対象とした解析においても、背景因子による層別解析の結果、人工呼吸管理期間、ICU 収容期間は投与群において有意に短く($p < 0.05$)、術後1日目における P/F ratio が有意に改善した($p < 0.001$)。シベレスタットナトリウム投与期間中(術後1日目～6日目)、エラスターゼ活性、IL-1 β は有意に抑制された($p < 0.05$, $p < 0.001$)。術後1日目には IL-6 が有意に低値であり($p < 0.05$)、術後5日目には HMGB-1 が有意に低値を示した($p < 0.05$)。

3) 盲腸結紮穿刺(CLP)モデルラットの重症度決定因子および血清 HMGB-1・Cytokine プロファイルに関する検討

各群の10日死亡率は、盲腸血流を遮断した群において、盲腸結紮切断血流遮断群:100% (11/11), 盲腸結紮 18G 穿刺血流遮断群:100% (11/11), 盲腸結紮血流遮断群:100% (12/12)であった。盲腸血流を温存した群においては、盲腸結紮切断血流温存群:58% (7/12), 盲腸結紮 18G 穿刺血流温存群:0% (0/11), 盲腸結紮血流温存群:0% (0/12)と、有意に死亡率が低下した($p < 0.01 \sim 0.001$)。盲腸血流を遮断した盲腸血流遮断群の死亡率は60% (6/10)であった。盲腸壊死穿孔群および盲腸切断群においては全ての mediator が有意に増加した($p < 0.05 \sim 0.001$)のに対し、盲腸壊死群においては TNF α , IL-1 β 以外の mediator のみが有意に増加した($p < 0.05 \sim 0.01$)。各群における死亡・屠殺直前の血清 HMGB1 値の対数値は、10日死亡率と有意に相関した($r=0.898$; $p < 0.01$)。受信者動作特性解析による血清 HMGB1 値のラット死亡に関するカットオフ値は 2.7ng/ml であった(感度:73%, 特異度:100%)。

4) CLPラットに対する抗HMGB-1療法の有効性に関する検討

中和抗体投与群においてコントロール抗体投与群に比して20時間後および32時間後の血清 HMGB-1 値が有意に抑制され($p < 0.05$)、その時間帯に、盲腸および肺の両方において著明に炎症所見および HMGB1 発現が抑制された。10日生存率は有意に改善した(中和抗体投与群;55%, 6/11, コントロール抗体投与群;9.1%, 1/11: $p < 0.01$)。

5) 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。プロトタイプとして作成した測定キットでは、検査室環境の操作において偽陽性の原因となるような contamination は認めなかった。敗血症疑い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中である(現在 70 検体を集積)。

D. 考察

High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)は分子量 30kD の核タンパクで、核内、細胞質、神経細胞表面(アムフォテリン)、活性化血小板膜表面、病的状態では血清中に存在する。機能としては、遺伝子発現調節、ヌクレオソーム構造維持、血管内皮細胞の抗凝固・抗炎症活性を障害、プラスミノゲン産生の促進、炎症反応の促進、細胞遊走の促進などが知られているが、今回はとくに臓器障害との関連に着目した。

本研究では、食道癌根治術という高度の手術侵襲によって血清中に HMGB-1 が出現することが判明した。既知の炎症性サイトカイン(TNF α , IL-1 β , IL-6), 抗炎症性サイトカイン(IL-6)の血清濃度の peak は手術直後~1POD に出現するのに対し、HMGB-1 はやや遅れて 2~3POD に出現するのが特徴である。さらに、合併症例では、非合併症例と比較して、血清 HMGB-1 濃度が高値で遷延する傾向があり、臨床経過および重症度と血清 HMGB-1 値が相関する可能性が示された。高度侵襲手術後(食道癌術後)合併症の重症化に HMGB-1 が関与しており、重症度のマーカーとして有用である可能性がある。

食道癌根治術術後 1 週間のシベスタットナトリウム持続投与によって、投与群は非投与群に比べて、各炎症性サイトカイン値が有意に低下し、術後経過が有意に良好であったことから、GICU 帰室直後からのシベスタットナトリウム持続投与は術後の SIRS の病態を改善し、明らかな合併症を発症しない場合でも術後経過を改善する効果があることが明らかとなった。また、IL-1 β および HMGB-1 が効果発現のメカニズムに関与していることが示唆された。すなわち、周術期に抗 HMGB-1 療法を施行することによって、術後合併症の予防、軽減が可能となる可能性が考えられる。

動物実験では、盲腸結紮穿孔による重症敗血症モデルの重症度は、従来報告されていた穿孔

部の大きさによってのみならず、盲腸の血流によってもまた決定されるということが判明した。すなわち、両因子を一定化することが、モデルの重症度の安定化に必須であると考えられる。また、サイトカインや HMGB-1 の血中濃度の測定により、盲腸結紮穿孔モデルがヒトの SIRS から多臓器不全、死へと病態が重症化していく過程を非常によく反映していること、血清 HMGB1 値が重症度を反映し、致死濃度が 2.7ng/ml であることも明らかとなった。そこで、重症病態に対する抗 HMGB-1 療法の有効性に関する検討を、盲腸結紮切断モデルを用いて施行し、HMGB1 が、ラット敗血症発症 20~32 時間後において病態進展に関する key mediator であること、重症敗血症に対する抗 HMGB-1 療法の有用性が判明した。

これまでの臨床試験では抗 TNF 抗体、抗 IL-8 抗体、組替え IL-1receptor antagonist、アンチセンス DNA など炎症性サイトカイン特異的制御の有用性は認められていない。現時点では、サイトカインネットワークが発動する前かごく早期に非特異的に反応を修飾する薬剤、もしくは網羅的に chemical mediator を除去する方法が SIRS に伴う臓器障害を制御できる可能性が示唆されている。一方、後期メディエーターである HMGB-1 を中和ないし除去することにより、SIRS から多臓器不全への進展を防ぐことができる可能性があることが明らかとなり、今後、血清 HMGB-1 の簡易・迅速測定系や、ヒトに応用可能な抗 HMGB-1 療法の開発が期待される。

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. 結論

高度の手術侵襲により HMGB-1 が一過性に血清中出现することが明らかとなった。また、HMGB-1 が手術侵襲に伴う臓器障害の進展に関与している可能性が示唆された。血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうるものと期待される。さらに、血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性が示唆され、今後、血清 HMGB-1 の簡易・迅速測定系や、ヒトに応用可能な抗 HMGB-1 療法の開発が期待される。

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

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1) 論文発表

1. Koichi Suda, Yuko Kitagawa, Soji Ozawa, MD, Yoshiro Saikawa, Masakazu Ueda, Edward Abraham, Masaki Kitajima, Akitoshi Ishizaka. Serum concentrations of high-mobility group box chromosomal protein 1 before and after exposure to the surgical stress of thoracic esophagectomy: a predictor of clinical course after surgery? (British Journal of Surgery に投稿中)
2. Koichi Suda, Yuko Kitagawa, Soji Ozawa, Yoshiro Saikawa, Masakazu Ueda, Masahito Ebina, Shingo Yamada, Satoru Hashimoto, Shinji Fukata, Edward Abraham, Masaki Kitajima, Akitoshi Ishizaka. Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival in sepsis induced by cecal ligation and puncture. (Annals of Surgery に投稿中)

2) 学会発表

1. IX World Congress of the International Society for the Disease of Esophagus (Madrid (Spain), May 27 - 29, 2004).
Increased serum concentrations of high-mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1) in surgical stress of esophagectomy
Koichi SUDA, Yuko KITAGAWA, Soji OZAWA, Yoshiro SAIKAWA, Koichi SUGIURA, Kazuhito YANO, Takashi OYAMA, Jyunya OGUMA, Satoshi TABUCHI, Masaki KITAJIMA, and Akitoshi ISHIZAKA
2. 第 58 回日本食道学会(H16.6.24~25:東京)
演題：食道癌手術侵襲による血清サイトカインおよび HMGB-1 値の経時的変化とその臨床的意義
須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗 杉浦功一 矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 北島政樹 石坂彰敏
3. 第 59 回消化器外科学会(H16.7.21.-7.23.:鹿児島)
演題：食道癌手術症例における血清 HMGB-1 の推移とその臨床的意義
須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗 杉浦功一 矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 北島政樹 石坂彰敏
4. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 (H17.5.11.-5.13.:名古屋)
演題：外科侵襲における HMGB-1 の診断および治療標的としての意義
須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗 矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 安藤崇史 北島政樹 石坂彰敏
5. 第 20 回日本 shock 学会総会(H.17.5.19.~5.20.:大分)
演題：汎発性腹膜炎重症化における腸管虚血壊死の意義 - 動物モデルを用いた検討
須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗 矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 安藤崇史 北島政樹 石坂彰敏
6. 第 20 回日本 shock 学会総会(H.17.5.19.~5.20.:大分)

演題：重症敗血症に対する抗 HMGB1 抗体投与の効果-動物モデルを用いた検討

須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗
矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 安藤崇史 北島政樹 石坂彰敏

7. 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 (H.17.7.20.~7.22.:東京)

演題：重症敗血症における HMGB1 の意義 - 動物モデルを用いた検討

須田康一 北川雄光 小澤壯治 才川義朗
矢野和仁 大山隆史 小熊潤也 田淵悟 安藤崇史 北島政樹 石坂彰敏

8. International Surgical Week 2005

41st World Congress of Surgery of ISS/SIC jointly organized with the Association of Surgeons of South Africa ASSA

21-25 August 2005, Durban, South Africa

Title: Therapeutic effects of anti-HMGB-1 antibodies in sepsis

Koichi Suda, Yuko Kitagawa, Soji Ozawa, MD, Yoshiro Saikawa, Masakazu Ueda, Satoshi Tabuchi, Takashi Ando, Masaki Kitajima, and Akitoshi Ishizaka.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし