

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

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
分担研究者 磯部健一 国立長寿医療研究センター老化機構 部長

研究要旨

手術に際し、術中、術後様々なストレスがかかる。生体はそれに反し、ストレス反応あるいは防御遺伝子を発現させると考え、様々なストレス応答遺伝子の発現制御実験を行ってきた。ER ストレスは unfolded protein が ER にたまることで誘導される。生理的には、免疫グロブリンが産生される過程がこれにあたる。GADD34 は B 細胞分化に重要な役割をもつことが示唆された。GADD34 は細胞増殖を停止させる方向に働く。

A. 研究目的

我々は昨年度GADD34は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ことをGADD34ノックアウトマウスの実験で示した。ERストレスはunfolded proteinがERにたまることで誘導される。生理的には、免疫グロブリンが産生される過程がこれにあたる。事実ERストレスで誘導される転写因子XBP-1はB細胞が免疫グロブリンを産生する過程に働くことが示されている。すなわち、異常蛋白でなくとも多量の蛋白が一度にERに溜まることが、ERストレスと同様な生理現象を引き起こすと考えられる。今年度はGADD34のB細胞分化の研究、GADD34の細胞増殖への影響を検索した。

B. 研究方法

1. マウス

C57BLマウスを使用した。各年齢マウス、GDD34 wild type、ノックアウトを飼育した。

2. ストレス刺激

細胞へのストレス刺激はERストレスとして知られるタプシガルギン、ツニカマイシン、DTTを使用した。また、DNA傷害性ストレス刺激としてアルキル化剤を使用した。

3. 遺伝子発現、蛋白発現、FACS解析

組織のmRNA発現はノザンハイブリダイゼーション、インサイツウハイブリダイゼーションで検索した。組織の蛋白発現はウエスタンブロットング、免疫染色で検索した。またFACSを用いてリンパ球系の細胞について表面マーカーを解析した。

（倫理面への配慮）動物実験はマウス個体を使用した。長寿医療研究センター動物施設実験指針に従って研究を行った。

C. 研究結果

1. GADD34は、C57BL/6 mouseで定常状態において免疫系(胸腺、特に脾臓)に発現を認めた。GADD34は、BALB/c nude mouseで脾臓で発現を認めた。脾臓においてGADD34^{-/-}では+/+と比べてsIgおよびsIgMを発現しているBリンパ球(B220+)が減少していた。骨髄においてGADD34^{-/-}では+/+と比べてBリンパ球がより多く認められた。^{-/-}ではsIgを発現しているBリンパ球は+/+と比べて少なかった。また^{-/-}では+/+と比べて形質細胞(CD138+)がより多く認められた。
2. GADD34は DNA傷害性ストレス刺激により発現が上昇する蛋白としてもともとクローニングされてきた。私たちはDNA傷害性ストレスMMSがGADD34の転写を上昇するメカニズムを明らかにしてきたが、MMSは蛋白合

成のシャットオフのkey蛋白eIF2aのリン酸化に影響しない。これまで、GADD34が細胞の増殖抑制に関係する可能性が示唆されてきたが、そのことを直接示した報告はない。我々はGADD34がp53をリン酸化し、p21/WAF1転写活性を上げることを見出した。

D. 考察

免疫グロブリンが産生される過程をERストレスとしてとらえることができる。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。加齢にともないGADD34の発現が低下することが、ストレスからの回避、抗体産生系の再生能力の低下につながる可能性がある。GADD34のもう1つの働きとしてp53を介して、細胞周期をブロックすることが明らかになった。

E. 結論

GADD34はB細胞分化に重要な役割をもつことが示唆された。GADD34は細胞増殖を停止さ

せる方向に働く。

F. 健康危惧情報
なし。

G. 研究発表
論文発表

- 1) Haneda M, Xiao H, Hasegawa T, Kimura Y, Nakashima I, Isobe K. Regulation of mouse GADD34 gene transcription after DNA damaging agent methylmethane sulfonate. *Gene*. 2004 Jul 7;336(1):139-46.
- 2) Haneda M, Kojima E, Nishikimi A, Hasegawa T, Nakashima I, Isobe K. Protein phosphatase 1, but not protein phosphatase 2A, dephosphorylates DNA-damaging stress-induced phospho-serine 15 of p53. *FEBS Lett*. 2004 Jun 4;567(2-3):171-4.

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

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
分担研究者 瀬川郁夫 岩手医科大学第二内科 講師

研究要旨

本邦での下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発症頻度が、欧米並みに高率であることが明らかとなり、2004年1月に我が国のガイドラインが作成された。しかし、本邦では整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の予防法に関する臨床研究が皆無である。世界的にアスピリンによる発症予防効果を検討した研究は少ないため、欧米の肺血栓塞栓症予防のガイドラインでも予防に有効な薬物としてアスピリンは推奨されていない。腸溶性の低用量アスピリンは服用が簡便で、副作用が少なく、安価であり、動脈血栓の1次予防に有効であることが証明されており、臨床的に広く使用されている。本研究の目的は日本人を対象として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し、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ことである。高齢者と若年者と比較検討することにより肺血栓塞栓症発症のリスクファクターが解明される可能性がある。本研究の結果を基に、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、本邦での整形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。

A. 研究目的

1. 日本人高齢者での整形外科手術後の深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発生頻度を明らかにする。
2. 低容量アスピリンによる深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発症予防効果を明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象：

45歳以上の待機的整形外科手術（脊椎手術、骨盤周囲手術、膝関節手術）患者
除外：3ヶ月以内の心・脳血管障害、4週間以内の出血性疾患、肺塞栓症の既往、出血性素因、アスピリン過敏症の既往、重篤な呼吸器疾患

2. 方法：

- 1) インフォームドコンセントを得た後に、以下の検査を手術前と手術後に行う。
- 2) 手術後は肺塞栓症の好発時期である術後7日から14日に行う。

- a. 血液検査（血液一般検査、血液凝固検査）
- b. 胸部単純レントゲン写真（正面像）
- c. 心電図検査
- d. 動脈血ガス分析
- e. 肺血流シンチグラム
- f. 下肢CT静脈造影（術後のみ）
- g. 臨床症状と身体所見

3) 肺血流シンチグラムは2名の放射線専門医がブラインドで読影し、異常所見の有無を判定する。

3. 症例登録直後に、低容量の腸溶性アスピリン（バイアスピリン 100mg/日）投与群と非投与群にコンピューター乱数表により無作為割付する。投与は手術前日から開始し、35日間またはイベント発症時まで続ける。
4. エンドポイントは肺血栓塞栓症（無症候性および顕性）および下肢静脈血栓症の発症とする。

（倫理面への配慮）

本研究は、岩手医科大学医学部倫理委員会

承認され、患者へ十分な説明を行い文書で同意を得ている。また、下肢静脈造影と肺血流シンチグラムに異常所見を認めた症例はアメリカ心臓協会(AHA)のガイドラインに沿った治療を行い、患者の不利益にならないように配慮した。症例の登録およびデータの収集はセキュリティーの高いインターネット上で行い、限定されたIDとパスワードを有する者のみがアクセス可能である。

C. 研究結果

2002年4月からインターネット上で症例登録を開始し、2004年3月までに90例が登録されアスピリン投与群45例と非投与(対照)群45例に無作為に割り付けられた。65歳未満の患者が21例で、65歳以上の高齢者は69例、男性41例、女性49例であった。全例では、対照群で下肢深部静脈血栓症が3例(6.7%)に、無症候性肺塞栓症が9例(22.2%)に認められ、アスピリン群では下肢深部静脈血栓症1例(4.85)、肺血栓塞栓症2例(4.4%)で、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。高齢者69例中、無症候性肺血栓塞栓症がアスピリン群の1例と対照群の9例、計10例に認められ、アスピリン群で発症が有意に少なく、下肢深部静脈血栓症は、アスピリン群1例と対照群2例、計3例に見られ、両群間で差がなかった。65歳未満では、無症候性肺血栓塞栓症がアスピリン群および対照群に各1例、下肢深部静脈血栓症が対照群1例に見られ、両群間に差がなかった。男女別では無症候性肺血栓塞栓症が男性5例、女性7例に、下肢深部静脈血栓症が男性1例、女性3例に発症し、男女差はなかった。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。術前の胸部レントゲン写真および血液検査には、非発症者と比較して有意差を認めなかった。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。

D. 考察

セキュリティーの高いインターネットを用い

た臨床介入試験は簡便、迅速かつ低コストであると考えられた。欧米人に比較して日本人は、整形外科手術後の肺血栓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。藤田らは静脈造影法を用いて、股関節または膝関節置換術患者を検討し、深部静脈血栓症の発生率は、膝関節置換術後43.5%と高率であったと報告しているが、肺血栓塞栓症の発症率は不明であった。本研究では、より診断精度の高いCT静脈造影法により深部静脈血栓症を診断した。その結果、下肢深部静脈血栓症の発症頻度は6.7%で、従来の静脈造影では疑陽性率が高かったことが推測された。本研究では、対照群の無症候性肺血栓塞栓症の発症頻度は22.2%と高率で、手術前後に2回の肺血流断層シンチグラムを行うことにより、診断精度が向上したと考えられた。日本人でも、高齢者の整形外科手術後に、無症候性肺血栓塞栓症が高率に発症していることが明らかとなった。肺血栓塞栓症は症状が出現すると、致死的になることが多く、

無症候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。今回の検討で、整形外科手術患者では、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、また、低容量アスピリン腸溶錠は安価(1錠6.4円)で35日間投与で224円であり、その投与は簡便で安全かつ安価な予防法と考えられた。今後、症例数を増やし、さらに検討する必要がある。整形外科手術後の肺血栓塞栓症予防に、アスピリンは有効で、特に65歳以上の高齢者で有効が高いと考えられた。

E. 結論

高齢者の整形外科手術後には、無症状の肺血栓塞栓症が高率に発症している。弾性ストッキングあるいは間欠的圧迫法に手術前日から低用量腸溶性アスピリン錠を投与することにより、

静脈血栓塞栓症の発症を簡便で安全かつ安価に予防できる可能性がある。

F. 健康危険情報

心配された出血性合併症は1例も発生しなかったが、1例で手術中の出血量が多く自己輸血を必要とした。下肢深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症による死亡その他の事件は1件も発生していない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Satoh M., Nakamura M., Akatsu Y., Shimoda Y., Segawa I. and Hiramori K., Toll-like receptor 4 is expressed with enteroviral replication in

myocardium from patients with dilated cardiomyopathy, laboratory Investigation, 84, 173-181, 2004

- 2) 瀬川郁夫、平盛勝彦、金子能人、佐藤 譲、鈴木一幸、岩手県での脂質低下療法の全県実態調査：ガイドライン目標値についての考察 ;Iwate Survey for Lipid-lowering Therapy (ISULT)、日本循環器病予防学会誌、39, 111-119, 2004

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

高齢者周術期呼吸管理—感染対策ならびに周術期の指針
分担研究者 真弓俊彦 名古屋大学医学部附属病院

研究要旨

高齢者の術後合併症では感染性合併症が最も多く、術中術後の腸内細菌叢の変化がその一因と考えられ、プロバイオティクスの周術期投与による効果は無作為化比較対照試験で検討した。対象は肝門部胆管癌または胆嚢癌で肝切除術を要す症例で、無作為に投与群と非投与群に分け、術翌日から投与群では *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, オリゴ糖を投与した。その結果、投与群では術後、良性の腸内細菌が有意に増加したが、非投与群では低下した。一方、有害な細菌は投与群では有意に減少したのに対し、非投与群では増加した。そして感染性合併症は投与群で有意に減少した。この結果、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る、入院期間の減少や感染性合併症の減少の可能性が示唆された。

一方、文献をシステマティックに検索し、得られた文献に基づいた高齢者周術期呼吸管理の指針を作成した。指針では、術後呼吸器合併症を明らかに生じやすい患者群として、1) 横隔膜近傍の手術である上腹部や胸部手術、腹部大動脈手術、2) 3時間以上の手術、3) 一般身体状態が ASA class 3 以上の患者（表 1）、4) 慢性閉塞性肺障害 (COPD)、5) 手術 8 週間以内の喫煙、6) 作用時間の長い筋弛緩薬（パンクロニウム）の使用があることを示し、さらにリスクと考えられる因子などを示した。

術前管理としては、禁煙、基礎慢性呼吸器疾患の最適な管理、抗菌薬、患者教育によって術後呼吸器合併症を減少させることを示した。また、術中対策としては、麻酔方法や筋弛緩薬は術後呼吸器合併症発生頻度に関連すること、肺動脈カテーテルはリスクを減少させないを示した。術後対策としては、肺拡張手技、適切な鎮痛、呼吸促進薬によって術後呼吸器合併症の減少を図ることが可能と考えられた。

A. 研究目的

高齢者の術後合併症では感染性合併症が最も多く、術中術後の腸内細菌叢の変化がその一因と考えられ、プロバイオティクスの周術期投与による効果を検討した。肝門部胆管癌または胆嚢癌で肝切除術を要す症例で無作為に投与群と非投与群に分け、投与群では *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, オリゴ糖を投与し、その腸内細菌叢や感染性合併症に対する効果について検討した。

一方、文献を検索し、得られた文献に基づいた高齢者周術期呼吸管理の指針を作成した。

B. 研究方法

肝門部胆管癌または胆嚢癌で肝切除術を要す症

例を無作為に投与群と非投与群に分けた。両群とも術翌日から術中に作成した腸瘻から経腸栄養を開始した。投与群ではさらに同時に *Bifidobacterium* (1×10^8 /g), *Lactobacillus* (1×10^8 /g)、を 3g/day、オリゴ糖(12g/day)を 1日3回に分けて投与した。必要群では *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, オリゴ糖の投与はしなかった。

一方、指針案の作成のために文献検索を行い、これらから下記の指針案を作成した。

(倫理面への配慮)

研究に際しては研究計画書を倫理委員会に提出し承認を得ること、さらに患者もしくは代諾者に書面による同意を得ることとしている。

C. 研究結果

投与群21例、非投与群23例で、平均年齢は投与群62.5±9.9歳、64.9±9.4歳であった(Table 1)。投与群では術後、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*のような良性の腸内細菌が優位に増加したが、非投与群では低下し、*Enterobacteriaceae*、*Pseudomonas*、*Candida*などの有害な細菌は投与群では優位に減少したのに対し、非投与群では増加した(Table 2)(Figure 1)。さらに感染性合併症は非投与群では23例中の12例(52.2%)に生じたのに対し、投与群では21例中の4例(19.0%)にしか生じなかった($p=0.031$) (Table 3)。また、術後の入院期間も非投与群47.0±19.2日に対し、投与群36.9±16.4日、抗菌薬使用日数も非投与群15.7±13.9日に対し、投与群10.4±7.4日と各々有意差はなかったが投与群で短い傾向があった。

「周術期呼吸器合併症に対する指針の作成」

周術期呼吸器合併症に対するガイドラインの作成のために文献検索を行い、文献の一部を参考に高齢者における周術期呼吸管理指針案を策定した。ガイドライン案は別紙に示す。

指針では、術後呼吸器合併症を明らかに生じやすい患者群として、1)横隔膜近傍の手術である上腹部や胸部手術、腹部大動脈手術、2)3時間以上の手術、3)一般身体状態がASA class 3以上の患者(表 1)、4)慢性閉塞性肺障害(COPD)、5)手術8週間以内の喫煙、6)作用時間の長い筋弛緩薬(パンクロニウム)の使用があることを示し、さらにリスクと考えられる因子などを示した。

術前管理としては、禁煙、基礎慢性呼吸器疾患の最適な管理、抗菌薬、患者教育によって術後呼吸器合併症を減少させることを示した。また、術中対策としては、麻酔方法や筋弛緩薬は術後呼吸器合併症発生頻度に関連すること、肺動脈カテーテルはリスクを減少させないを示した。術後対策としては、肺拡張手技、適切な鎮痛、呼吸促進薬によって術後呼吸器合併症の減少を図ることが可能と考えられた。

D. 考察

従来考えられていた selective digestive decontamination のような方法で腸内細菌叢を除菌するのではなく、本来備わっている良性の腸内細菌による腸内細菌叢の modification によって周術期の感染性合併症の減少効果や入院期間の減少の可能性が示唆された。

また、周術期の呼吸器合併症のリスク因子を知り、周術期での有用な対処によって、周術期合併症の軽減が期待される。

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る、入院期間の減少や感染性合併症の減少が示唆された。

E. 研究発表

論文発表

- 1) 真弓俊彦：抗菌薬治療、感染叢のコントロール. 救急医学 28(11) 1247-1249, 2004
- 2) 真弓俊彦、有嶋拓郎、福岡敏雄、榊原陽子、高橋英夫、武澤 純：院内感染対策—とくにICU 特有の院内感染対策について—救急・集中治療 16:569-574, 2004
- 3) 真弓俊彦、有嶋拓郎、武澤 純：遺伝子多型と感染. 外科感染症学会雑誌 1(1): 25-32, 2004
- 4) 真弓俊彦、有嶋拓郎、高橋英夫、武澤 純：SIRS から DIC への移行 臨床病理レビュー.130:36-40, 2004.
- 5) 真弓俊彦、有嶋拓郎、高橋英夫、武澤 純：SIRS と炎症反応に関連する遺伝子多型.日本臨床 62(12):2221-2228, 2004
- 6) 真弓俊彦、深田伸二：高齢者の集中治療 総合消化器ケア.9(6): 40-43, 2004.

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Control group (n=23)	Synbiotics group (n=21)
Gender (male/female)	14/9	15/6
Age (years)	64.9±9.4	62.5±9.9
Body mass index	22.5±3.3	21.3±3.1
Disease (PHCC/GBC)	20/3	20/1
Preoperative PTBD (presence)	17 (73.9%)	15 (71.4%)
Diabetes mellitus (presence)	3 (13.0%)	3 (14.3%)
Surgery		
Type of hepatectomy*		
S1, 4, 5, 6, 7, 8	2	0
S1, 5, 6, 7, 8	9	7
S1, 2, 3, 4, 5, 8	2	4
S1, 2, 3, 4	10	10
Combined vascular resection		
Portal vein	6	3
Hepatic artery	1	0
Portal vein + hepatic artery	0	4
Time (min)	662±99	668±138
Blood loss (mL)	1806±852	1757±659

*, expressed as Couinaud's hepatic segments resected. Note that all patients underwent *en bloc* resection of the extrahepatic bile duct, followed by hepaticojejunostomy.

PHCC, perihilar cholangiocarcinoma; GBC, gallbladder carcinoma involving the hepatic hilus;

PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage. No intergroup differences were found.

Table 2. Fecal microflora before and after hepatectomy

	Before hepatectomy		7 days after hepatectomy		28 days after hepatectomy	
	Control group	Synbiotics group	Control group	Synbiotics group	Control group	Synbiotics group
Total anaerobe counts	10.6±0.5	10.7±0.6	10.6±0.6	10.8±0.4	10.7±0.9	11.0±0.5
Bacteroidaceae	10.4±0.7	9.8±1.2	10.2±0.8	10.2±0.6	10.5±0.5	10.5±0.7
Lectinase positive <i>Clostridium</i>	3.1±2.0	3.3±2.2	2.8±1.6	2.6±1.8	2.8±1.6	2.2±0.7 [†]
<i>Bifidobacterium</i>	9.7±1.1	9.6±1.2	8.3±1.8 [†]	10.2±0.9*	8.8±2.4	10.7±0.4 ^{†*}
<i>Enterococcus</i>	8.0±1.3	7.9±1.5	8.7±1.1 [†]	8.6±1.0 [†]	8.7±1.1 [†]	8.9±0.7 [†]
<i>Lactobacillus</i>	6.3±1.8	5.6±2.3	4.3±1.9 [†]	7.2±1.6 ^{†*}	6.0±1.7	7.4±1.0 ^{†*}
<i>Staphylococcus</i>	3.5±1.3	3.8±1.5	3.2±1.0	3.6±1.3	3.5±1.2	3.6±1.0
Enterobacteriaceae	7.5±1.0	7.6±1.1	8.3±1.0 [†]	7.0±1.6*	8.3±1.0 [†]	6.7±1.2 ^{†*}
<i>Bacillus</i>	2.7±1.1	3.0±1.9	2.1±0.5	2.2±0.9	2.8±1.2	2.9±1.3
<i>Pseudomonas</i>	2.5±1.2	2.6±1.5	3.5±2.1 [†]	2.3±1.2*	2.7±1.3	2.1±0.4
<i>Candida</i>	4.1±1.4	3.7±1.6	4.9±1.7 [†]	3.2±1.5*	4.7±1.7 [†]	3.1±1.1*
<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	—	—	—	7.1±0.9	—	7.3±1.1
<i>Bifidobacterium breve</i> strain Yakult	—	—	—	7.4±1.4	—	7.5±1.2

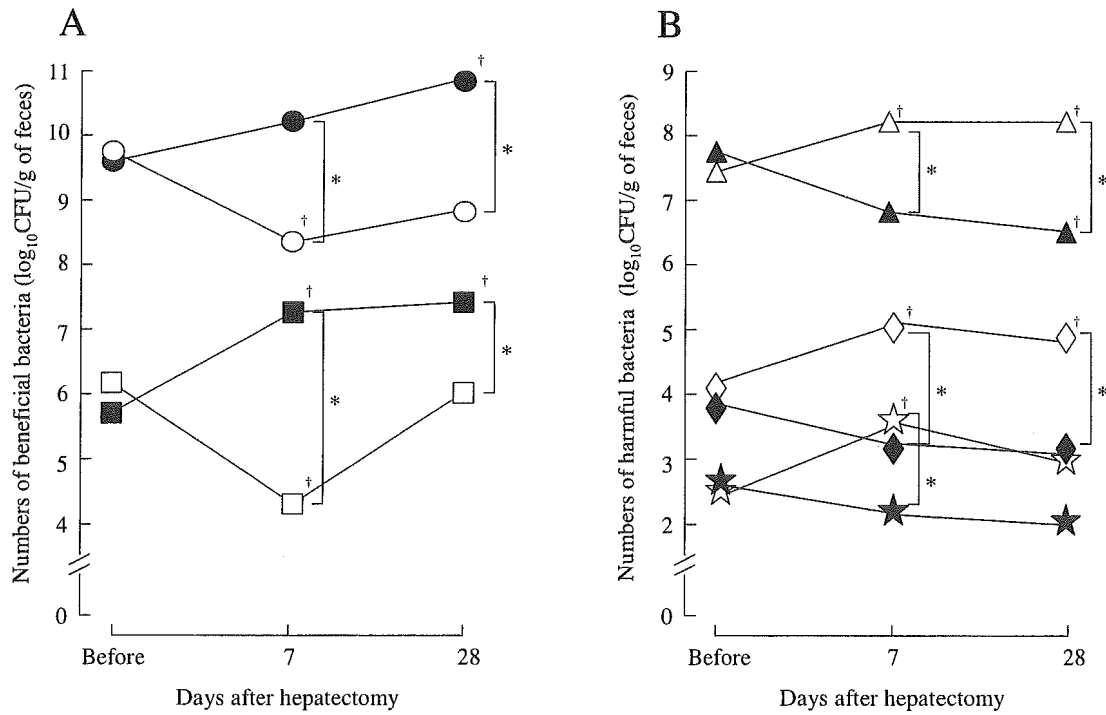
The results are expressed as the mean±SD (log₁₀CFU/g of feces).

*, p<0.05 vs. control group. †, p<0.05 vs. before hepatectomy.

Table 3. Postoperative infectious complications, hospital stay, and mortality

	Control group (n=23)	Synbiotics group (n=21)	<i>P</i>													
Patients with any infectious complications (n)	12 (52.2%)	4 (19.0%)	= 0.0307													
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Bacteremia</td> <td style="padding-left: 5px;">4 (17.4%)</td> <td style="padding-left: 5px;">1 (4.8%)</td> <td rowspan="4" style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding-left: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Intraabdominal abscess</td> <td style="padding-left: 5px;">4 (17.4%)</td> <td style="padding-left: 5px;">2 (9.5%)</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Wound infection</td> <td style="padding-left: 5px;">6 (26.1%)</td> <td style="padding-left: 5px;">3 (14.3%)</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">Pneumonia</td> <td style="padding-left: 5px;">1 (4.3%)</td> <td style="padding-left: 5px;">0</td> </tr> </table>	Bacteremia	4 (17.4%)	1 (4.8%)		Intraabdominal abscess	4 (17.4%)	2 (9.5%)	Wound infection	6 (26.1%)	3 (14.3%)	Pneumonia	1 (4.3%)	0			
Bacteremia	4 (17.4%)	1 (4.8%)														
Intraabdominal abscess	4 (17.4%)	2 (9.5%)														
Wound infection	6 (26.1%)	3 (14.3%)														
Pneumonia	1 (4.3%)	0														
Postoperative hospital stay (days)	47.0±19.2	36.9±16.4	= 0.0690													
Cumulative length of antibiotic therapy (days)	15.7±13.9	10.4±7.4	= 0.1232													
Mortality	0	0														

Fig. 1



厚生労働省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」

高齢者周術期呼吸管理の指針

2004.12.18

1. 術後の呼吸器合併症の種類

術後の呼吸器合併症は周術期の合併症や死亡に大きく関与している。腹部手術では呼吸器合併症は心合併症よりも頻度が高く、入院期間の延長と有意に関連していたという報告がある¹⁾。術後呼吸器合併症としては無気肺、肺炎、人工呼吸器からの離脱困難、慢性呼吸器疾患の増悪、気管支攣縮などが挙げられる。

2. 術後の呼吸機能

術後には肺活量が 50-60%まで低下し、術後 1 週間続く。また、機能的残気量は 30%低下する。これらには横隔膜の機能不全が最大の要因であるが、術後の疼痛による体動や排痰の減少もその一因である。機能的残気量が closing volume より小さくなると無気肺、肺炎、換気血流不均衡が生じる。

3. リスクの高い患者

3-1) 術後呼吸器合併症を明らかに生じやすい患者群には、以下のものがある。

- ・ 横隔膜近傍の手術である上腹部や胸部手術、腹部大動脈手術
- ・ 3 時間以上の手術
- ・ 一般身体状態が ASA class 3 以上の患者（表 1）
- ・ 慢性閉塞性肺障害(COPD)
- ・ 手術 8 週間以内の喫煙
- ・ 作用時間の長い筋弛緩薬（バンクロニウム）の使用

3-2) リスクと考えられる因子

- ・ 脊椎麻酔や硬膜外麻酔と比較し、全身麻酔
- ・ 緊急手術
- ・ PaCO₂ > 45 mmHg

3-3) リスク因子かも知れないもの

- ・ 最近の上気道感染
- ・ 胸部レントゲン写真での異常所見があるもの
- ・ 70 歳より高齢

注：高齢であること自体は今までの研究ではリスクであることは示されていない。加齢に伴う、日常健康状態の低下や慢性呼吸器疾患併存の増加などに伴うリスクの上昇であり、年齢自体は必ずしもリスクではない。

4. 術前管理

術後呼吸器合併症を減少させ得る可能性がある術前対処法には以下のものがある。

禁煙、基礎慢性呼吸器疾患の最適な管理、抗菌薬、患者教育である。

4-1) 禁煙

術前喫煙者は慢性呼吸器疾患が併存していなくても術後呼吸器合併症のリスク患者である⁵⁾。待機手術患者は少なくとも手術 8 週間前までに禁煙を開始しなければならない³⁰⁾。これより短期間の禁煙は予後を改善させないばかりか、かえって術後呼吸器合併症の発生頻度を高くする可能性がある⁶⁻⁷⁾。6 ヶ月以上禁煙していた患者での術後呼吸器合併症発生頻度は、全く喫煙したことのない患者での発生頻度と同等であったという報告もある⁹⁾。ただし、これらは全年齢層での研究である、高齢者での実際は定かではない。

4-2) 慢性呼吸器疾患

慢性呼吸器疾患(COPD)は最も高いリスク患者であり、基礎レベルでの最善の状態となるように COPD に対する最善のケアを心がけるべきである。その管理は手術をしない患者での COPD 管理と同様である。血管拡張薬、抗菌薬、全身ステロイド療法、あるいは血管拡張薬、禁煙、抗菌薬、胸部理学療法などによって術後呼吸器合併症の軽減が報告されている¹²⁾。

症状を伴った COPD 患者は毎日、イプラトロピウム(アトロVENT) (1 回 1-2 吸入を 1 日 3 回) の吸入を行うべきである。吸入 β 刺激薬は周術期の患者で症状や喘鳴が聴取された場合に必要に応じて使用する。但し吸入の場合には人工呼吸器回路や気管チューブに付着する可能性があり、毎回の投与量は通常の 2-4 倍必要とする。また、術直後などにはネブライザーを用いて行う。通常使用していないならばテオフィリンを手術のために投与すべきではない。COPD 患者で、気管支拡張薬によっても、喘鳴が持続していたり、機能の改善が認められない場合には、周術期にステロイドで治療を行う¹³⁾。

4-3) 喘息

コントロールの悪い喘息は術後呼吸器合併症のリスク因子であるが、コントロールが良好な場合にはリスクの増加はほとんどない¹⁵⁻¹⁶⁾。喘鳴は手術前に β 刺激薬で最小にしておくべきで、周術期はネブライザーなどで用いることができる。

アメリカ喘息教育プログラムのコンセンサスステートメント(The National Asthma Education Program consensus statement)では、喘鳴、痰を伴った咳、胸部絞扼感、息切れを伴った喘息患者には、通常の外来治療として周術期のコルチコステロイドの全身投与を勧めている¹⁴⁾。コルチコステロイドの全身投与はピークフローや FEV₁(一秒)が予測あるいは最善の場合の 80%未満の場合に使用すべきである。

20mg 以上のプレドニンを過去 6 ヶ月以内に 3 週間以上内服していた患者では、視床下部—下垂体—副腎機能の抑制が生じていると考える。3 週間以内のグルココルチコイドの内服であれば投与量にかかわらず、また、5mg/day 未満のプレドニンあるいは相当量であれば長期間投与でも、そのような抑制は生じない。グルココルチコイドの投与量や期間がその中間の場合には視床下部—副腎系に対する作用は不明確なので、術前に精査をしたほうがよいかもしれない。

4-4) 術前抗菌薬

膿性痰など痰の性状の変化が認められる患者など、臨床的に明らかな呼吸器感染を認める患者にのみ、抗菌薬を投与すべきである¹²⁾。気管支拡張症や免疫不全など他の合併症を伴っている場合を除いては、安定している COPD や喘息患者に抗菌薬の投与は有用ではない。

一方、術前の予防的抗菌薬投与は呼吸器合併症の減少をきたさず、予後も改善しないばかりか、肺炎を生じた時には耐性菌の頻度を増すので、行うべきではない¹⁸⁻¹⁹⁾。

4-5) 上気道感染

上気道のウィルス感染がある場合に手術を行うと呼吸器合併症の頻度が増加するか否かについては十分な研究がないが、通常、上気道のウィルス感染がある場合には手術を延期するのが賢明であろう²¹⁾。

4-6) 患者教育

咳、スパイロメトリー、深呼吸などの肺拡張手技を術前に患者に十分教えておくべきである²²⁾。術後に疼痛や鎮静下の患者にこれらの手技の必要性を理解してもらうことはずっと困難である。

5. 術中対策

麻酔方法や筋弛緩薬はともに術後呼吸器合併症発生頻度に関連する。高リスク患者ではできるだけリスクの少ないものを選択すべきである。肺動脈カテーテルはリスクを減少させない。

5-1) 麻酔の種類

全身麻酔と脊椎麻酔や硬膜外麻酔での呼吸器合併症発生頻度に関しては研究によって異なっているが、システマティックレビューにより、脊椎麻酔や硬膜外麻酔は全身麻酔と比較して肺炎の頻度を39%、呼吸器合併症を59%減少することが明らかになっている²⁵⁾。術後呼吸器合併症の高リスク患者では可能であれば、脊椎麻酔や硬膜外麻酔を勧めるべきである。

5-2) 筋弛緩薬の種類

長時間作動の筋弛緩薬であるパンクロニウム（ミオブロック[®]）はベクロニウム（マスキュラックス[®]）などの中間作動薬であるよりも術後神経筋弛緩作用が残存し、低換気から術後呼吸器合併症の発生頻度を増加させる²³⁻²⁴⁾。7020例の prospective な無作為化でない研究により、前者での発生頻度は11%、後者は3%であった²⁵⁾。その後に行われた RCT でもパンクロニウム群での呼吸器合併症発生頻度は後者の4倍であった²⁶⁾。

5-3) 手術時間

手術が3-4時間以上の場合には呼吸器合併症発生頻度が増加する^{25, 27-29)}。2時間以内の場合には8%の呼吸器合併症であったが、4時間以上の場合には40%であった²⁹⁾。例えば、高リスク患者では、可能であれば、より簡単な手技の短時間の手術を考慮すべきである。

上腹部、腹部大動脈、胸部の手術は術後呼吸器合併症の高リスク群であり^{4, 29-30)}、手術のリスクを有意に下げる方法がない術後呼吸器合併症の高リスク群では、手術手技の変更も考慮されるべきである。高リスク患者の急性胆嚢炎では開腹手術よりも腹腔鏡下胆嚢摘出術を考慮すべきである。

6. 術後対策

術後の対策には肺拡張手技、適切な鎮痛、呼吸促進薬がある。

6-1) 肺拡張手技

ある患者群では種々の手法による肺拡張療法、胸部理学療法、深呼吸訓練、スパイロメーター、間歇的または持続的呼気終末陽圧換気などによる術後呼吸器合併症の減少効果が示されている。これ

らの手技の目的は吸気努力によって肺の容量を増大させることである。

6-1)-a) 深呼吸、スパイロメトリー

深呼吸訓練とスパイロメトリーは術後呼吸器合併症のリスクをほぼ半減する。172 症例の腹部手術での prospective な研究では、スパイロメトリーまたは介助者とともに深呼吸を行った群での呼吸器合併症は 22%、行わなかった群では 48%であった²²⁾。368 例の腹部手術例で、深呼吸訓練の有無による RCT では、行った群では 6%、行わなかった群では 27%であった³²⁾。

一方、低リスク患者群でのスパイロメトリーと深呼吸の比較では差がなく³³⁾、高リスク群 (ASA 1 以上または年齢 60 歳以上) で、スパイロメトリー以外に肺理学療法を加えるか否かで RCT により検討したところ、肺理学療法を追加することにより、合併症の頻度は有意ではないが 19%から 13%に減少した³³⁾。

14 研究のメタアナリシスでは術後の呼吸器合併症発生率は介入を行わない場合に比べて Odds 比はスパイロメトリーで 0.44、深呼吸訓練で 0.43 であった³⁴⁾。また、低リスク患者ではこの効果は少ないという報告がある^{33, 35)}。

6-1)-b) 間欠的陽圧換気

間欠的陽圧換気(Intermittent positive pressure breathing, IPPB)は 1960 年代から 70 年代にかけて行われたが、他の方法より合併症が多かった。Prospective な研究で、IPPB での呼吸器合併症の頻度はスパイロメトリーや深呼吸訓練と同等であることが示されたが、18%患者では腹満のために IPPB を中止せざるを得なかった²²⁾。さらに IPPB は他の肺拡張療法よりも高価であり、ルチーンに予防的に行うものではない。

6-1)-c) 持続的陽圧換気

持続陽圧換気(Continuous positive airway pressure (CPAP)は患者の努力が不要であるという利点があるが、今までのところ、CPAP とスパイロメトリーや深呼吸訓練との比較研究では術後合併症の抑制効果については一定の結果を示していない。肺拡張療法としての CPAP は、術後合併症の最初の予防的手段ではなく、無気肺が生じた後の方法として推奨されていたり³⁴⁾、通常の深呼吸訓練やスパイロメトリーができない患者に推奨されている。

推奨：通常よりも術後呼吸器合併症を生じるリスクが高い患者で胸部または上腹部の手術を行う場合には、深呼吸訓練やスパイロメトリーを行うべきである。上述のような患者群では CPAP は有効かも知れない。すべての介入法は手術前に患者に予め教えておくことによってより効果的である。

6-2) 鎮痛

術後の適切な鎮痛は早期離床や深呼吸をしやすくするため、術後呼吸器合併症を減少させられる。近年の研究では硬膜外麻酔による鎮痛に焦点が当てられ、全身投与による鎮痛と比較し、術後呼吸器合併症発生頻度の減少に関しては一定の結果が得られていないが、硬膜外麻酔によって術後の疼痛コントロールは改善した³⁹⁻⁴³⁾。

鎮痛効果に関する 65 の RCT のメタアナリシスによれば、硬膜外麻酔は麻薬の全身投与と比較し、呼吸器感染症発生率の相対危険率(relative risk: RR)は 0.36 (CI 0.21-0.65)、全ての呼吸器合併症発生率では RR 0.58 (0.42-0.80)と減少させた。麻薬の全身投与と比較し、硬膜外からの麻薬投与では有意差は示されなかったものの、呼吸器合併症発生率では RR 0.53 (CI 0.18-1.53)、全ての呼吸器合併症発生

率では RR 0.51(0.20-1.33)であった⁴⁸⁾。

肋間神経ブロックによる呼吸器合併症の抑制効果については一定の結果は得られておらず、上述のメタアナリシスでも減少傾向はあるものも、有意差はなかった^{45,48)}。

推奨：術後の硬膜外麻酔や肋間神経ブロックは鎮痛コントロールを改善させた。硬膜外麻酔は呼吸器合併症を抑制し、肋間神経ブロックでは明確な効果は示されていない。しかし、両手技に伴うリスクは少なく、呼吸器合併症のリスクのある患者ではこれらを用いるべきである。

6-3) 呼吸刺激

ドキサプラム（ドプラム^R）は中枢並びに頸動脈洞化学受容体に作用し、呼吸を促進させる。術後におけるドキサプラム使用による呼吸器合併症の減少に関しては少数例での検討であり、一定の結果が得られていない^{46,47,49)}。ドキサプラムの効果は明確ではなく、高リスク患者に常時使用を勧めることはできない。今後の研究により効果が明確になるかも知れない。

7. まとめ

上腹部、胸部あるいは腹部大動脈手術患者で、さらに他に術後呼吸器合併症のリスク因子をもっている患者では以下の術後呼吸器合併症対策を施行することが望ましい。対策は術前から術後まで行い、最大限の効果を得るために種々の方法を併用する。肺拡張手技に関する患者教育は術前に開催されなければならない。表 2-4 に対策を示す。

表 1

American Society of Anesthesiologists Classification of Preoperative Risk†

ASA class	Systemic disturbance	Mortality
1	Healthy patient with no disease outside of the surgical process	<0.03%
2	Mild to moderate systemic disease caused by the surgical condition or by other pathological processes, medically well-controlled	0.2%
3	Severe disease process which limits activity but is not incapacitating	1.2%
4	Severe incapacitating disease process that is a constant threat to life	8%
5	Moribund patient not expected to survive 24 hours with or without an operation	34%
E	Suffix to indicate emergency surgery for any class	increased

†Adapted from Cohen, MM, Duncan, PG, Tate, RB, JAMA 1988;260:2859.

表 2 術前対策

確実に有効な対策

- ・ 手術 8 週間前までに禁煙
- ・ 臨床的に明らかな全ての COPD 患者でのイプラトロピウム(アトロベント)の吸入
- ・ 喘鳴や呼吸困難がある COPD または喘息患者での β 刺激薬吸入
- ・ COPD 患者または喘息患者でもととの最善の状態出ない場合やや気道閉塞が最大限解除されていない場合での、周術期の全身ステロイドで治療
- ・ 上気道感染がある場合には手術を延期する
- ・ 感染性の痰が認められる患者での抗菌薬を投与
- ・ 肺拡張療法の患者教育

表 3 術中対策

確実に有効な対策

- ・ 可能であれば、手術が 3-4 時間未満の手術方法
- ・ 麻酔時間を最短にする
- ・ 可能であれば、上腹部や胸部の手術を回避する
- ・ 可能であれば、開腹術ではなく腹腔鏡下手術に変更する
- ・ 高リスク患者では硬膜外麻酔や神経ブロックを使用する
- ・ 高リスク患者では全身麻酔ではなく硬膜外や脊椎麻酔を使用する
- ・ 高リスク患者では筋弛緩薬としてはバンクロニウムの使用を避ける

表 4 術後対策

確実に有効な対策

- ・ 高リスク患者では深呼吸訓練やスパイロメトリーを行う
- ・ 全身麻酔薬ではなく、硬膜外麻酔による鎮痛

恐らく有効な対策

- ・ 持続陽圧換気(CPAP)
- ・ 肋間神経ブロック

有効かも知れない対策

- ・ 術後のドキサプラム

有効ではない対策

- ・ 初期の呼吸器合併症の予防のための IPPB

文献

1. Lawrence, VA, Hilsenbeck, SG, Mulrow, CD, et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. J Gen Intern Med 1995; 10:671.
2. Pedersen, T. Complications and death following anaesthesia. Dan Med Bull 1994; 41:319.
3. Hall, JC, Tarala, RA, Hall, JL, et al. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. Chest 1991; 99:923.
4. Gracey, DR, Divertie, MB, Didier, EP. Preoperative pulmonary preparation of patients with chronic obstructive pulmonary disease; a prospective study. Chest 1979; 76:123.
5. Wightman, JA. A prospective study of the incidence of postoperative pulmonary complications. Br J Surg 1968; 55:85.

6. Wheatley, IC, Hardy, KJ, Barter, CE. An evaluation of preoperative methods of preventing postoperative pulmonary complications. *Anaesth Intensive Care* 1977; 5:56.
7. Warner, MA, Divertie, MB, Tinker, JH. Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients. *Anesthesiology* 1984; 60:380.
8. Tarhan, S, Moffitt, EA, Sessler, AD, et al. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 1973; 74:720.
9. Warner, MA, Offord, KP, Warner, ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:609.
10. Moller, AM, Villebro, N, Pedersen, T, Tonnesen, H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359:114.
11. Stein, M, Cassara, EL. Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. *JAMA* 1970; 211:787.
12. Celli, BR. Perioperative respiratory care of the patient undergoing abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993; 14:253.
13. Gold, MI, Helrich, M. A study of complications related to anesthesia in asthmatic patients. *Anesth Analg* 1963; 42:238.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Part X. Special considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:523.
15. Kabalin, CS, Yarnold, PR, Grammer, LC. Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Intern Med* 1995; 155:1379.
16. Pien, LC, Grammer, LC, Patterson, R. Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:696.
17. Oh, SH, Patterson, R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:345.
18. Thulbourne, T, Young, MH. Prophylactic penicillin and postoperative chest infections. *Lancet* 1962; 2:907
19. Feeley, TW, du Moulin, GC, Hedley-White, J, et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975; 293:471.
20. Tait, AR, Knight, PR. The effects of general anesthesia on upper respiratory tract infection in children. *Anesthesiology* 1987; 67:930.
21. Fennelly, ME, Hall, GM. Anaesthesia and upper respiratory tract infections a non-existent hazard? *Br J Anaesth* 1990; 64:535.
22. Celli, BR, Rodriguez, KS, Snider, GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:12.
23. Bevan, DR, Smith, CE, Donati, F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69:272.
24. Andersen, BN, Madsen, JV, Schurizek, BA, et al. Residual curarisation: A comparative study of atracurium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:79.
25. Pedersen, T, Viby-Mogensen, J, Ringsted, C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:812.
26. Berg, H, Viby-Mogensen, J, Roed, J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative

- pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1095.
27. Pedersen, T, Eliassen, K, Henriksen, E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:144.
 28. Kroenke, K, Lawrence, VA, Theroux, JF, et al. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:967.
 29. Garibaldi, RA, Britt, MR, Coleman, ML, et al. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:677.
 30. Brooks-Brunn, JA. Predictors of postoperative complications following abdominal surgery. *Chest* 1997; 111:564.
 31. Brooks-Brunn, JA. Postoperative atelectasis and pneumonia. *Heart Lung* 1995; 24:94.
 32. Fagevik Ols 始, M, Hahn, I, Nordgren, S, et al. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997; 84:1535.
 33. Hall, JC, Tarala, RA, Tapper, J, et al. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: A randomised clinical trial. *Br Med J* 1996; 312:148.
 34. Thomas, JA, McIntosh, JM. Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? A systematic overview and meta-analysis. *Phys Ther* 1994; 74:3.
 35. Schwieger, I, Gamulin, Z, Forster, A, et al. Absence of benefit of incentive spirometry in low-risk patients undergoing elective cholecystectomy. A randomized study. *Chest* 1986; 89:652.
 36. Ingwersen, UM, Richter Larsen, K, Thodberg Bertelsen, M, et al. Three different mask physiotherapy regimens for prevention of post-operative pulmonary complications after heart and pulmonary surgery. *Intensive Care Med* 1993; 19:294.
 37. Stock, MC, Downs, JB, Gauer, PK, et al. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985; 87:151.
 38. Scuderi, J, Olsen, GN. Respiratory therapy in the management of postoperative complications. *Resp Care* 1989; 34:281.
 39. Cuschieri, RJ, Morran, CG, Howie, JC, et al. Postoperative pain and pulmonary complications: Comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 1985; 72:495.
 40. Major, CP, Greer, MS, Russell, WL, et al. Postoperative pulmonary complications and morbidity after abdominal aneurysmectomy: a comparison of postoperative epidural versus parenteral analgesia. *Am Surg* 1996; 62:45.
 41. Tsui, SL, Law, S, Fok, M, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. *Am J Surg* 1997; 173:472.
 42. Jayr, C, Thomas, H, Rey, A, et al. Postoperative pulmonary complications: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 1993; 78:666.
 43. Hjortso, NC, Neumann, P, Frosig, F, et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:790.
 44. Engberg, G, Wiklund, L. Pulmonary complications after upper abdominal surgery: their prevention with intercostal blocks. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:1.
 45. Hashimi, H, Stewart, AL, Ah-Fat, G. Continuous intercostal nerve block for postoperative analgesia after surgical treatment of the upper part of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:116.
 46. Jansen, JE, Sorensen, AI, Naesh, O, et al. Effect of doxapram on postoperative pulmonary complications after

- upper abdominal surgery in high-risk patients. *Lancet* 1990; 335:936.
47. Steele, RJ, Walker, WS, Irvine, MK, et al. The use of doxapram in the prevention of postoperative pulmonary complications. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154:510.
 48. Ballantyne, JC, Carr, DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86:598.
 49. Downing, JW, Jeal, DE, Allen, PJ, et al. I.V. doxapram hydrochloride and pulmonary complications after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1977; 49:473.

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

高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究
分担研究者 新井利幸 名古屋大学大学院器官調節外科学 助手

研究報告要約

＜背景と目的＞胆道癌の根治切除のためには、広範囲肝切除が必要不可欠であるが、広範囲肝切除症例の20%に肝不全が発症する。特に75歳以上の高齢者では、術後肝不全の発症、在院死亡が多い。胆道癌に対する肝切除後肝不全の発症には術後の感染性合併症が強く関与しているため、肝不全の予防のためには術後の感染性合併症発症のメカニズムの解明とその対策が急務である。胆道癌では術前に閉塞性黄疸を合併していることが多いため、閉塞性黄疸における感染免疫能低下の病態を明らかにすることを本研究の目的とした。

＜方法＞C57BL/6マウスの胆管結紮（BDL）による黄疸モデルとその解除モデルを用いて、外因性の大腸菌感染に対する菌排除能、サイトカイン産生能を評価した。また、抗IL-10抗体やFas欠損マウスを用いて免疫能異常のメカニズムを検討した。

＜結果＞BDLマウスでは、腹腔内投与した大腸菌の排除がコントロールのshamマウスに比べ有意に遅延した。Shamマウスでは、大腸菌感染後に血漿IL-12の上昇が見られたが、BDLマウスでは抑制されており、IL-10の上昇が著明であった。このサイトカイン産生異常は、BDLマウスから分離したKupffer細胞でも見られたが、腹腔マクロファージでは見られなかった。抗IL-10抗体を前投与したマウスやFasの欠損マウスでは、BDL後の細菌排除能、サイトカイン産生性は、shamマウスと同程度であった。BDLマウス(C57BL/6)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。

＜考察＞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。胆道ドレナージは、このような免疫異常を回復させるるので、胆道癌肝切除例の肝不全の予防のためには、術前に胆道ドレナージを行っておくことが望ましい。

A. 研究目的

胆道癌（胆嚢癌、肝門部胆管癌、肝内胆管癌）の根治切除のためには、広範囲肝切除が必要不可欠である。しかし、広範囲肝切除により、20%の症例に肝不全が発症し、10%の患者が不幸な転帰をとる。特に75歳以上の高齢者では、74歳以下に比べて、術後肝不全の発症、在院死亡（27.3% vs 10.3%）が多い（1992-2001、名古屋大学附属病院消化器外科1）。

胆道癌に対する肝切除後肝不全の発症には術後の感染性合併症が強く関与しているため、肝不全の予防のためには術後の感染性合併症発症のメカニズムの解明とその対策が急務である。胆道癌では術前に閉塞性黄疸を合併しているこ

とが多く、閉塞性黄疸に起因する感染免疫能の低下が術後の感染性合併症に関与していることが推定されているがその詳細はいまだ不明である。本研究では、閉塞性黄疸における感染免疫能低下の病態を明らかにし、さらに胆道ドレナージの感染免疫能に及ぼす効果についても検討する。

B. 研究方法

C57BL/6マウスに胆管結紮（BDL）を行い、腹腔内投与した大腸菌に対する菌排除能、細菌感染に対するサイトカイン産生能を評価した。また、その異常のメカニズムを明らかにするために、抗IL-10抗体や、Fas欠損マウス（lpr）を

用いて、大腸菌排除やサイトカイン産生性を評価した。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。

(倫理面への配慮)

本動物実験のプロトコールは、名古屋大学の University Committee on Animal Research で承認され、全ての動物は、NIH publication 86-23 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”に基づいて人間的な扱いを受けた。

C. 研究結果

BDL マウスでは、腹腔内投与した大腸菌の排除がコントロールの sham マウスに比べ有意に遅延した。Sham マウスでは、大腸菌感染後に血漿 IL-12 の上昇が見られたが、BDL マウスでは抑制されており (2.1 ± 0.4 vs 0.3 ± 0.1)、IL-10 の上昇が著明であった (1.5 ± 0.3 vs 0.6 ± 0.3)。このサイトカイン産生異常は、BDL マウスから分離した Kupffer 細胞でも見られたが、腹腔マクロファージでは見られなかった。抗 IL-10 抗体を前投与したマウスや Fas の欠損マウスでは、BDL 後の細菌排除能、サイトカイン産生性は、sham マウスと同程度であった。BDL マウス(C57BL/6)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。

D. 考察

閉塞性黄疸では、外因性細菌排除能が低下しているが、その原因のひとつとして、Kupffer 細胞の IL-10 産生亢進による貪食細胞の機能低下が関与している。Kupffer 細胞の IL-10 産生亢進には、閉塞性黄疸の病態がもたらす肝細胞アポトーシスが関与している可能性が示唆された。胆道ドレナージは、このような免疫異常を回復させうる。

E. 結論

胆道癌患者では、閉塞性黄疸によって感染免疫能が低下しているため、特に高齢者や広範囲肝切除が予定される患者では、肝不全予防のため

めに術前に胆道ドレナージを行い、免疫能を回復させておくことが望ましい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 3) Tetsuya Abe, Toshiyuki Arai, Atsushi Ogawa, Takashi Hiromatsu, Akio Masuda, Tetsuya Matsuguchi, Yuji Nimura, Yasunobu Yoshikai: Kupffer cell-derived interleukin-10 is responsible for impaired bacterial clearance in bile duct-ligated mice. *Hepatology* 2004;40: 414-423
- 4) Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J, Yuasa N, Oda K, Arai T, Nishio H, Nimura Y.: Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2004 Jan;239(1):82-6.
- 5) Ando H, Nagino M, Arai T, Nishio H, Nimura Y.: Changes in splenic volume during liver regeneration. *World J Surg.* 2004 Oct;28 (10):977-81.
- 6) 新井利幸、椰野正人、二村雄次: 肝切除後肝不全の病態と対策—黄疸肝—: 日本外科学会雑誌 105: 664-668, 2004
- 7) 小林聡、椰野正人、湯浅典博、小田高司、新井利幸、西尾秀樹、江畑智希、二村雄次: 広範囲肝切除術に対する経皮経肝門脈枝塞栓術 (PTPE) の有用性: 日外会誌 105(6):354-358, 2004
- 8) 菅原元、椰野正人、渡邊哲也、湯浅典博、新井利幸、小田高司、西尾秀樹、江畑智希、二村雄次: 胆道癌術後感染性合併症に対するシムバイオティクス療法の予防作用: 細胞 37(1), 6-9, 2005
- 9) 小林聡、椰野正人、湯浅典博、小田高司、新井利幸、西尾秀樹、江畑智希、二村雄: 胆道癌に対する経皮経肝門脈枝塞栓術 (PTPE) 後の広範囲肝切除術: 臨床外科 60(1):31-37, 2005