

**PS21-03** 術後急性腎不全に対する新しい治療ならびに予防対策への基礎的、実験的検討

石橋生哉, 吉田祥吾, 白水和雄  
(久留米大学外科)

【目的と方法】消化器外科術後の急性腎不全は、患者の予後を左右する重要な疾患であり、その発症には Reactive Oxygen Species (ROS) を介した酸化ストレスが重要な位置を占めると考えられている。その観点から、我々は、新しい遺伝子治療の可能性を追究し、かつ、酸化ストレスがいかに腎機能障害に関与しているか、そのメカニズムを解明する目的で、腎虚血再灌流モデルを用い、生体内の ROS scavenger である extra-あるいは intra-cellular glutathione peroxidase を過剰発現するトランスジェニックマウス (GPs 群) と正常マウス (nTg 群) を比較検討した。【成績】血中 BUN, クレアチニンといった血液生化学検査結果では、nTg 群で GPs 群より有意に強い腎障害を認め、GPs 群で約 90%, nTg 群で 50% 以下の生存率を示した。MPO assay において GPs 群では障害腎への顆粒球集積が有意に抑制されており、かつ、HE 染色で病理組織学的にも障害が軽度であることから活性化した顆粒球による組織障害が重要であると考えられた。さらに、ヒト IL-8 の類縁であり、顆粒球への chemo-attractant である KC と MIP-2 の蛋白あるいは mRNA レベルでの発現が GPs 群で有意に抑制されていることが判明した。また、NFκB の binding assay によって GPs 群は nTg 群と比較して活性化した NFκB の核内への集積が有意に低下し、かつ、細胞質における IκB 蛋白の崩壊も減少したことから、GPs の過剰発現による腎機能保護作用は、酸化ストレスに対する防御因子としてのみならず、transcription level において chemokine 発現を抑制したことに起因すると考えられた。【結論】以上の結果から、適切な glutathione peroxidase の遺伝子誘導が可能であれば、術後急性腎不全の予防あるいは治療に有用である可能性が示唆された。

**PS21-04** 閉塞性黄疸時の敗血症下の臓器障害と機序に関する検討  
森田泰弘, 吉留博之, 伊藤 博, 中川宏治, 清水宏明, 外川 明, 清水善明, 大塚将之, 嶋村文彦, 三橋 登, 岡屋智久, 新村兼康, 土田智一, 宮崎 勝  
(千葉大学第一外科)

【目的】閉塞性黄疸 (以下閉黄) を伴う肝切除では、術後肝不全等の合併症が正常肝に比し有意に高く、その機序として我々は肝局所での炎症性サイトカイン, chemokine の発現が亢進し、炎症細胞が浸潤し肝障害が惹起されることを報告した (第 55 回日本消化器外科学会)。今回我々は、閉黄時の易感染性の機序について肝並びに遠隔臓器である肺での CXC chemokine と CC chemokine の発現を Lipopolysaccharide (LPS) 投与にて検討した。【方法】C57BL/6 マウスに胆管二重結紮切離し閉黄モデルを作成し、14 日目に sublethal dose (4mg/kg) の LPS を投与し、肝肺組織での CXC chemokine である macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2), KC と CC chemokine である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), MIP-1α の mRNA 発現を RT-PCR で、更に血清濃度を ELISA で検討し、肝肺での好中球集積を myeloperoxidase content (MPO) 並びに単核球浸潤を含め病理組織像にて検討した。肝肺障害を ALT, 湿乾重量比と病理組織像にて検討した。対象として Sham 群に同様に LPS を投与し検討した。【結果】閉塞性黄疸群 (OJ 群) では LPS 投与後 15 時間以内に全例死亡し、全例に肺胞内出血を認め、間質に好中球, 単核球等の炎症性細胞の集積があり、これが死因と考えられた。これに比し sham 群では明らかな肺胞内出血を呈するものは認めず死亡例もなかった。OJ 群で sham 群に比し ALT が上昇し、病理組織像で肝細胞の腫脹が増悪し、類洞の狭小化を認めた。OJ 群で、MIP-2, KC mRNA 発現は肝肺ともに sham 群に比し上昇し、肺での MCP-1 mRNA は OJ 群で sham 群に比し強い発現を認めた。【まとめ】閉黄時には肝肺組織で炎症細胞が浸潤し、priming されている状態であり、LPS 投与により OJ 群でより強い肝障害を生じた。肺では LPS 投与により劇的に肺合併症が増悪しており、CXC-chemokine 並びに CC-chemokine 特に MCP-1 の誘導が関係している可能性が示唆された。

**PS21-05** 小腸虚血再灌流障害モデルにおける肝障害の発現と抗 CINC 抗体の抑制効果に関する検討

石井貴士, 金子弘真, 土屋 勝, 田村 晃, 高木純人, 前田徹也, 片桐敏雄, 城原直樹, 大塚由一郎, 吉野正晃, 山崎有浩, 柴 忠明  
(東邦大学第二外科)

【緒言】外科侵襲下における多臓器不全の発現機序として腸管の虚血再灌流障害 (IR) の関与が示唆されている。また IR における障害局所への好中球浸潤には、CINC が重要な役割をはたすことが知られるようになった。今回、小腸 IR モデルにて肝障害の発現と抗 CINC 抗体の投与効果を検討したので報告する。【方法】ラットを用いて 90 分間の上腸間膜動脈遮断 (兼辺縁血管結紮) による虚血再灌流モデルを作製した。【実験群】対照群: 生食投与 (A 群), 治療群: 抗 CINC 抗体 (Anti-Rat GRO/CINC-1 Rabbit IgG N-terminal specific) を投与 (B 群)。両群ともに虚血直前投与。【検討項目】1, 血中 TNF-α, IL-6 濃度, 2, AST, ALT, ヒアルロン酸, 3, 肝組織血流量, 4, 肝病理学的所見, 5, 腸間膜リンパ節, 血中の細菌培養陽性率および大腸菌定量化培養, 6, 血中エンドトキシン濃度, 7, 1 週間生存率。【結果】再灌流後, 血中 TNF-α および IL-6 は有意に上昇し 30 分後, 3 時間後にそれぞれ最大値を示したが、B 群では上昇が有意に抑制された。AST, ALT, ヒアルロン酸も再灌流後に有意に上昇したが、3 時間後の AST, ALT, 24 時間後のヒアルロン酸は B 群で有意に低値であった。また B 群では A 群に比して、小腸虚血により低下した肝組織血流量の回復が良好で、病理学的にも肝組織障害および好中球浸潤が軽減された。腸間膜リンパ節への BT は再灌流 6 時間後より出現したが、B 群では A 群に比して低率であった。一方、血中の細菌培養は両群とも陰性でエンドトキシンも検出されなかった。また 1 週間生存率は B 群で良好であった。【総括】小腸 IR により好中球依存性の肝障害が惹起された。抗 CINC 抗体はサイトカインの発現や肝障害を軽減し小腸 IR に対する抑制効果が示されたが、その機序として抗体投与による BT 制御に関与している可能性も示唆された。さらに小腸 IR における肝障害の発現機序と BT の関与を解明するため肝およびリンパ節のサイトカイン産生能を検討している。

**PS21-06** 高齢者外科患者の周術期危険因子としての IL-6 auto-reactivity の検討

小出 章, 三木智雄, 間山裕二, 生田真一, 井上靖浩, 山本隆行, 登内仁, 楠 正人  
(三重大学第 2 外科)

【目的】高齢者では癌に対する宿主のエネルギー代謝反応や手術侵襲に対する免疫反応の異常が高い morbidity, mortality の誘因となる可能性がある。高齢化に伴う metabolic compliance の低下や術後侵襲反応の変化と術後合併症, 臓器不全の発症との関係を評価した。(方法) 大腸癌患者 83 名を対象とした。癌組織中で産生される cachectic cytokine である IL-1 beta, IL-6 量を測定し、蛋白代謝の指標であるクレアチニン身長比 (CHI) との関連を評価した。周術期の IL-6, CRP, IL-6 の生理活性を増強する IL-6sR, IL-6 により apoptosis が抑制される好中球の周術期生存曲線を求めた。(結果) 患者全体の CHI (平均 73.6) は腫瘍組織中 IL-6 や年齢と負に相関し、また病期が進行するほど低下していた。患者を年齢で 2 群に分類すると、高齢者群 (平均 72 才) では腫瘍組織中 IL-6 が、若年者群 (平均 55 才) では病期の進行度のみが CHI に独立して影響を与えていた。2 群間で病期の進行度, 術中出血量, 手術時間に差はなかったが、高齢者群に有意に感染性合併症, 臓器不全の発症が多かった。周術期の IL-6, IL-6sR, CRP の変動では IL-6 response は両群で差がなかったが、CRP は術前後を通して高齢者群で高値を推移した。IL-6sR は両群とも術直後に最低値を取り IL-6 と逆の変動を示したが、高齢者で合併症を有すると術後に著しく消費され、IL-6 の生理活性が増強されていた。またそれに伴い合併症を有する症例では高齢者群が若年者群に比し有意に術後の好中球 apoptosis が抑制されていた。(まとめ) 高齢者では亢進した IL-6 auto-reactivity すなわち IL-6-IL-6sR affinity が術前の栄養低下, 術後の合併症に伴う臓器不全に関与すると考えられた。従って IL-6-IL-6sR affinity の制御が高齢者外科患者の予後の改善に必要なと考えられた。