

腹部大動脈瘤に対する endovascular grafting 術後の 高サイトカイン血症

IL-6測定の有用性

森景 則保 池永 茂 吉村 耕一 瀬山 厚司
竹中 博昭 藤岡顕太郎 善甫 宣哉 江里 健輔

要 旨：低侵襲治療が求められる現在，大動脈瘤に対する endovascular grafting (EVG) は新しい画期的な治療法である。しかし，EVG が標準的な治療法として定着するにはまだまだ克服すべき課題も多い。低侵襲といわれるに反して術後の生体反応が高いことも解明すべき問題である。今回はEVG術後の生体反応を評価する上で各種パラメーターの有用性について検討した。EVG施行した非破裂性腹部大動脈瘤15例を対象とした。内挿したステントグラフトの種類と例数はtubed graft 2例，bifurcated graft 3例，tapered graft 10例であった。生体反応のパラメーターとして術直後，第1，3，6病日に血清インターロイキン-6 (IL-6)，血清インターロイキン-8 (IL-8)，C反応性蛋白 (CRP)，白血球数 (WBC) を測定し，術後の発熱の経過と合わせて検討した。IL-6の上昇は術直後から術後1病日に最高値を示し，発熱も術直後から術後1病日が最高となった。IL-6の漸減に伴い発熱も消失し，IL-6と発熱はきわめて良く相関していた。CRP値は発熱から遅れて上昇した。IL-8は術直後のみ高値を示し，IL-8の上昇に引き続いて，術後1病日にWBCは最高値を示した。WBCは術直後を除いて発熱と比較的相関していた。術後の生体反応の評価はIL-6が最も鋭敏で，時空間的な差異もなく有用と思われた。(日血外会誌 9 : 545-549, 2000)

索引用語：腹部大動脈瘤，endovascular grafting (EVG)，高サイトカイン血症，血清インターロイキン-6 (IL-6)

はじめに

大動脈瘤に対する治療法はかつては瘤切除・人工血管置換術しかなく，その治療成績を向上すべく手術手

技，補助手段および術後管理のあらゆる面で工夫を重ね発達を遂げてきた。腹部大動脈瘤の待機手術死亡率は2～4%と安定している^{1,2)}。しかし，高齢化社会を迎え，大動脈瘤患者は飛躍的に増加し，動脈硬化症に起因する脳・心血管障害，腎障害あるいは呼吸機能低下などの全身併存疾患を伴った大動脈瘤患者も多くなってきている。そこで低侵襲治療として endovascular grafting (EVG) が注目され，最近では早期，中期成績も報告されるようになった³⁻⁵⁾。しかし，新しい治

山口大学医学部第1外科 (Tel : 0836-22-2261)

〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1

受付：2000年 2月 14日

受理：2000年 7月 25日

療法のため未知の部分も多い．その1つに術後の高生体反応がある．今回はEVG術後の生体反応を評価するため各種パラメーターの適性および有用性について術後の発熱と比較することにより検討した．

対 象

EVG施行した非破裂性腹部大動脈瘤15例を対象とした．年齢63～81歳，男性9例，女性6例であった．動脈瘤の瘤横径は 55.1 ± 3.3 mmであった．Distal neckが15mm以上の2例にtubed graftを内挿留置した．distal neckが15mm未満あるいは瘤が総腸骨動脈まで及びぶものは，腸骨動脈が比較的蛇行していない3例にbifurcated graft内挿留置し，残りの10例にtapered graft内挿留置した．tapered graft症例にはilio-iliac cross over bypass (I-I bypass)を追加した．使用したステントグラフトは20～30mm 径のself expandable Gianturco Z stentに0.1～0.18mm 厚のwoven Dacron graftを被覆して作成された．なお，EVGはDSA画像診断機能を有したX線透視装置のある手術室で全身麻酔下に施行した．外腸骨動脈切開をaccess routeとし，右上腕動脈から挿入したガイドワイヤー下に18-20Fr sheathを挿入するpull through法にて内挿留置した．EVG施行に際しては山口大学医学部倫理委員会において十分に審査し，許可された後，患者本人および家族の同意を得ている．

方 法

生体反応のパラメーターとしての測定項目は血清インターロイキン-6 (IL-6)，血清インターロイキン-8 (IL-8)，C反応性蛋白 (CRP)，白血球数 (WBC) とした．測定時期は術直後，第1，3，6病日とした．

測定方法と基準値

(1) IL-6: EDTA添加血漿よりELISA法により測定した (基準値: 0～25.0 pg/ml)．

(2) IL-8: EDTA添加血漿よりELISA法により測定した (基準値: 0～3.0 pg/ml)．

(3) CRP: EDTA添加血漿より免疫比濁法により測定した (基準値: 0～0.25 mg/dl)．

(4) WBC: EDTA添加血漿より自動白血球測定器で測定した (基準値: $4,000 \sim 10,000/\text{mm}^3$)．

術後の発熱の経過はその日の最高体温とした．

結果は平均値±標準誤差で表示した．相関関係の検

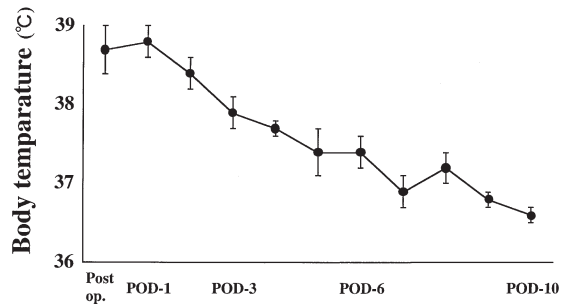


Fig. 1 Changes in the body temperature

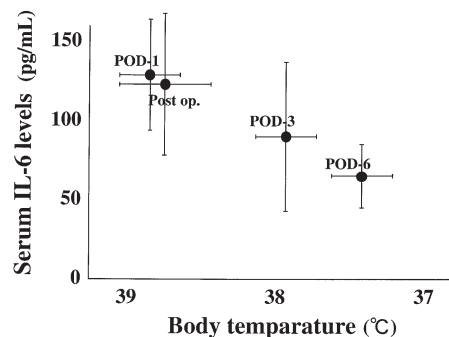


Fig. 2 Relationship between serum IL-6 levels and the body temperature

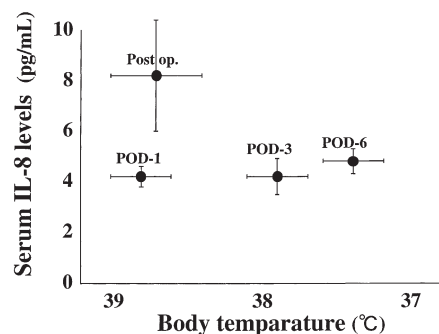


Fig. 3 Relationship between serum IL-8 levels and the body temperature

定はスピアマンの順位相関を用いた．

結 果

手術成績は手術時間 253 ± 16 分，術中出血量 256 ± 52 ml，経口摂取開始日数 0.9 ± 0.1 日，術後在院日数 18 ± 2 日であった．術後合併症は術中shower embolismによりMOFとなった1例を術後3病日に失った．endoleakを1例認めた．

1. 術後発熱 (Fig. 1)

術当日に 38.7 ± 0.3 ，術後1病日に 38.8 ± 0.2 ，

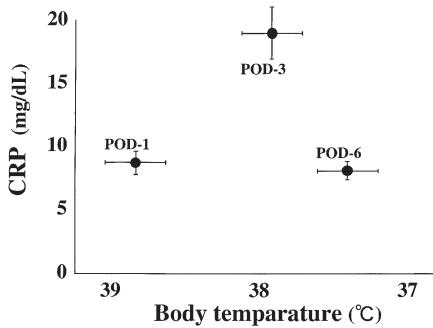


Fig. 4 Relationship between CRP and the body temperature

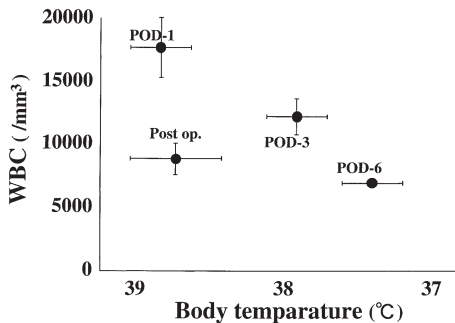


Fig. 5 Relationship between WBC and the body temperature

術後2病日に 38.4 ± 0.2 と術後2病日まで38以上の高熱がみられた。術後6病日には 37.4 ± 0.2 と軽度の発熱となり、術後10病日には 36.6 ± 0.1 と平熱に復した。

2. IL-6と発熱 (Fig. 2)

IL-6は術直後に 123.0 ± 48.2 pg/ml, 術後1病日に 128.5 ± 35.3 pg/mlと高値を示し、以後次第に漸減した。その経過はFig. 2に示すように発熱の減退とよく相関していた ($p < 0.05$)。

3. IL-8と発熱 (Fig. 3)

IL-8は術直後に 8.2 ± 2.2 pg/mlと最高値を示し、術後1病日には 4.2 ± 0.4 pg/mlと基準値をわずかに超えるのみとなった。その推移は発熱と関係していなかった ($p = 0.46$)。

4. CRPと発熱 (Fig. 4)

CRPは術後3病日に 19.0 ± 2.0 mg/dlと最高値を示し、術後6病日においても 8.1 ± 0.7 mg/dlと高値であった。両群間に有意な相関はみられず ($p = 0.89$)、CRPの上昇は発熱状況に遅れて反応していた ($p = 0.89$)。

5. WBCと発熱 (Fig. 5)

WBCは術直後には $8,864 \pm 1,246$ /mm³と上昇はみら

れず、術後1病日に $17,670 \pm 2,366$ /mm³と最高値を示した。以後は漸減し、術直後を除いて発熱の推移と比較的一致していた ($p = 0.10$)。

考 察

手術侵襲は循環器、神経、内分泌、免疫、凝固線溶系などの広範囲に影響を及ぼし、それらの主たる作用はサイトカインにより伝達される。以前は手術侵襲を手術時間、術中出血量、入院期間などの臨床経過から評価していたが、サイトカインの測定が比較的容易に行うことが可能となり、現在では手術侵襲の指標としてサイトカインを用いることが一般的になってきている。われわれは1996年6月より非破裂性腹部大動脈瘤に対する治療法としてEVGを導入した。EVGは従来の瘤切除、人工血管置換術と違い、開腹や大動脈遮断することもなく、低侵襲治療と思われる。しかし、EVG術後は発熱が目立ち、低侵襲性を評価すべく末梢血中の炎症性サイトカイン測定したところ、従来の瘤切除、人工血管置換術に比してむしろ高値を示すことが判明し、報告してきた⁶⁻⁸⁾。そこで、今回われわれは炎症性サイトカインであるIL-6、IL-8および日常診療で炎症反応の指標として用いるCRP、WBCの変動、発熱との関連を含めた生体反応のパラメーターとしての有用性について検討した。

侵襲により生体内の局所ではInterleukin 1(IL-1)、Tumor necrosis factor (TNF)などが産生され、それらに誘導されIL-6、IL-8が産生され、血中を循環するのであるが、末梢血中のIL-1、TNF測定は困難である。IL-6、IL-8は比較的感度が良く、再現性のある炎症性サイトカインとして知られており、局所のIL-1、TNF誘導を反映していると思われる⁹⁾。著者らは従来の人工血管置換術と同じダクロングラフトをEVGにも使用し、EVGにおいてIL-6が有意に高値を示すと報告した⁶⁻⁸⁾。

EVG術後の高サイトカイン血症はステントの異物反応、瘤内の壁在血栓からサイトカインの遊出¹⁰⁾、下肢血行遮断に伴うreperfusion injury¹¹⁾、腸管虚血によるサイトカインの誘導¹²⁾あるいは、ステントグラフト挿入に伴う血管内皮障害⁷⁾などの関与がいわれているが、統一された見解はみられない。おそらく種々の要因がそれぞれに関わり合った結果であると思われる。

内因性発熱物質 (endogenous pyrogen) としてはIL-1, Interferon (IFN), TNF- α などが代表的であり, IL-6やIL-8も発熱作用を有することが知られている¹³⁾. これらのendogenous pyrogenは視床下部の体温中枢に直接作用し, 局所でプロスタグランジンE₂産生を介して発熱を誘導する. 今回の検討では, IL-6の上昇は術直後から術後1病日に最高値を示し, 発熱も術直後から術後1病日が最高となる. IL-6が次第に漸減するとともに発熱も治まってきており, IL-6と発熱の関係はきわめて良く相関している. 一方, 日常診療で炎症反応の指標として用いられるCRPの反応にはtime lagがある. それは通常よく経験することでもあるが, 急性炎症蛋白はサイトカインにより誘導され産生されるためである. CRPは主にIL-1, TNFの誘導により肝細胞で産生される¹⁴⁾. CRPは術後6病日においても $8.1 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ と高値を示していたが, 発熱はほぼ消失し, それ以降に感染を含めた合併症はみられなかった. CRPが基準値に復するにはさらに日数を要す. IL-8は術直後のみ高値を示した. IL-8が好中球走化性因子として知られるように, IL-8の上昇に引き続いてWBCの上昇がみられた. WBCは術直後を除いては発熱状況と比較的相関しているようであった.

EVG術後の高サイトカイン血症をどのように解釈すべきであろうか. サイトカインの上昇は生体防御反応であり, 高サイトカイン血症が直接臓器障害を招くのではない. そこにさらなるevent, 感染などが加わればsecond attackによる臓器障害がもたらされる¹⁵⁾. 近年, SIRSの概念が提唱され, その本体は高サイトカイン血症といわれている¹⁶⁾. しかし, 高サイトカイン血症に対する治療となると確立されたものはない. どの程度から治療すべきかも不明なのが現状である. 術後の生体反応としてのfirst signが発熱であるならば, それを末血中IL-6により定量化し得る可能性がある. IL-6測定がさらに感度, 再現性において改良されれば, second attackを予防する上での高サイトカイン血症に対する治療pointがみえてくると考える.

結 語

今回われわれはEVG術後の発熱と生体反応のパラメーターとの関連について検討した. EVG術後のIL-6は発熱とよく相関し, 生体反応の指標として有用であった.

文 献

- 1) Zarins, C. K. and Harris, E. J. : Operative repair for aortic aneurysms : The gold standard. *J. Endovasc. Surg.*, **4** : 232-241, 1997.
- 2) Dardik, A., Lin, J. W., Gordon, T. A. et al. : Results of elective abdominal aortic aneurysm repair in the 1990s : A population-based analysis of 2335 cases. *J. Vasc. Surg.*, **30** : 985-995, 1999.
- 3) Cuypers, P., Buth, J., Harris, P. L. et al. : Realistic expectations for patients with stent-graft treatment of abdominal aortic aneurysms. Results of European multicentre registry. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **17** : 507-516, 1999.
- 4) Becquemin, J. P., Lapie, V., Favre, J. P. et al. : Mid-term results of a second generation bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair : the french Vanguard trial. *J. Vasc. Surg.*, **30** : 209-218, 1999.
- 5) 善甫宣哉, 工藤淳一, 池永 茂他 : 腹部大動脈瘤に対するステント人工血管内挿術の早期成績 特に開腹手術との比較 . *日血外会誌*, **8** : 391-397, 1999.
- 6) 森景則保, 善甫宣哉, 池永 茂他 : 腹部大動脈瘤に対するendovascular graftingの手術侵襲. 侵襲と免疫, **8** : 41-44, 1999.
- 7) 森景則保, 江里健輔 : ステントグラフトと大動脈疾患 術後管理とその指標 サイトカイン, 医歯薬出版, 104-108, 1999.
- 8) Morikage, N., Esato, K., Zempo, N. et al. : Is Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms Less Invasive Regarding the Biological Responses? *Surgery Today*, in print.
- 9) 小川道雄 : 手術侵襲の評価. *臨床外科*, **50** : 511-518, 1995.
- 10) Swartbol, P., Truedsson, L. and Norgren, L. : Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content. *J. Vasc. Surg.*, **28** : 664-668, 1998.
- 11) Thompson, M. M., Nasim, A., Sayers, R. D. et al. : Oxygen free radical and cytokine generation during endovascular and conventional aneurysm repair. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **12** : 70-75, 1996.
- 12) Syk, I., Brunkwall, J., Ivancev, K. et al. : Postoperative fever, bowel ischaemia and cytokine response to abdominal aortic aneurysm repair a

- comparison between endovascular and open surgery. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., **15** : 398-405, 1998.
- 13) Kluger, M. J. : Fever ; Role of pyrogens and cryogens. Pysiol. Rev., **71** : 93-127, 1991.
- 14) Baumann, H. and Gauldie, J. : The acute phase response. Immunology Today, **15** : 74-80, 1994.
- 15) Ogawa, M. : Mechanisms of the development of organ failure following surgical insult : the " second attack " theory. Clin. Intensive Care, **7** : 34-38, 1996.
- 16) Bone, R.P. : Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med., **20** : 1125-1128, 1996.

Usefulness of Measurement of Serum Interleukin-6 Levels in Evaluating Hypercytokinemia after Endovascular Grafting for Abdominal Aortic Aneurysms

Noriyasu Morikage, Shigeru Ikenaga, Kouichi Yoshimura, Atsushi Seyama,
Hiroaki Takenaka, Kentaro Fujioka, Nobuya Zempo and Kensuke Esato
First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

Key words : Endovascular grafting, Abdominal aortic aneurysm, Biological response, Interleukin-6

To evaluate the biological responses following endovascular grafting (EVG) for abdominal aortic aneurysms (AAA), we investigated changes in the plasma levels of inflammatory mediators. Endovascular grafting of AAA was performed in 15 patients. All AAA were located in the infrarenal aorta. EVGs for AAA consisted of 2 tubed grafts, 3 bifurcated grafts and 10 tapered grafts. Ten patients had tapered grafts with ilio-iliac cross-over bypasses using a polytetrafluoroethylene graft, 8 mm in internal diameter. EVGs were hand-made by woven dacron grafts with Gianturco-Z stent. As markers of inflammatory mediators, interleukin-6 (IL-6) and 8 (IL-8), the white blood cell count (WBC) and C-reacting protein (CRP) were measured immediately and 1, 3 and 6 days after the operation. In addition, the postoperative body temperature was examined. The plasma levels of IL-6 and the body temperature peaked between the immediate examination and 1 day after the operation. High fever disappeared following a decrease of serum IL-6 levels. There was a close correlation between serum IL-6 levels and the body temperature. The elevation of C-reactive protein levels was a late postoperative high fever. Serum IL-8 levels peaked immediately after the operation, but were not remarkably elevated between 1 and 6 days after the operation. WBC correlated with the body temperature, excluding examination immediately after the operation. The biological responses were reflected most accurately by serum IL-6 levels. (Jpn. J. Vasc. Surg., **9** : 545-549, 2000)