

循環, 呼吸, 免疫動態よりみた胸部食道癌に対する 1 期的手術と分割手術との比較検討

岡山大学医学部第一外科学教室 (指導: 折田薫三教授)

村 松 友 義

(平成 7 年10月 2 受稿)

Key words : intrathoracic esophageal carcinoma, one-stage procedure, two-stage procedure, reduction of operative stress

結 言

胸部食道癌根治手術は開胸, 開腹を要し, 消化器外科手術中最も大きな侵襲を生体に強いものの1つと言える。近年, 3領域郭清の普及に伴い, 根治性の向上とは逆に手術侵襲は増大する傾向にある。このため術前, 術中, 術後管理の向上とともに手術による死亡率は減少しているものの, 術後合併症は依然高率である。

食道癌に対する分割手術の有用性は以前より述べられているが, その侵襲軽減効果についての具体的な報告はみあたらない。本研究は, 循環, 呼吸, 免疫に関する種々のパラメーターを用い胸部食道癌における1期的手術例と分割手術例の術前状態, 術後推移を比較し, 分割手術の侵襲軽減効果の程度をとらえる目的で行うとともに, 高齢者や high risk 患者に対する分割手術の有用性を示した。

対 象

1989年9月より1991年1月までに岡山大学第一外科教室において施行された胸部食道癌手術のうちR₂以上のリンパ節郭清を行った1期的手術例10例, 分割手術例10例を対象とした。分割手術の適応は, 1) おおむね75歳以上の高齢者, 2) 術前, 重症糖尿病, 心筋梗塞後状態, 低肺機能, 肝硬変, その他併存疾患による high risk 症例, あるいは1臓器機能の低下が軽度であっても複数臓器の障害により1期的手術が困難と考えられた症例, 3) 臓器障害が高度でなくと

も3領域郭清, 結腸再建など手術侵襲がより過大となる場合とした。

症例はすべて術前化学療法および放射線療法は行っておらず, また術後諸因子の測定期間は術後補助療法開始までとした。

方 法

1. 分割手術

第1期手術で右開胸食道切除, 頸部食道瘻造設術を行い, 3~5週後に第2期手術として開腹, 再建術を行った。再建は全例胃管を用い胸壁前経路とした (Fig. 1)¹⁾。第2期手術までの期間は TPN により栄養管理を行った。

2. 循環動態

術直前 awake の状態で局麻下に Swan-Ganz

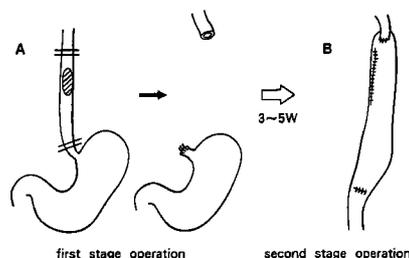


Fig 1 Our method of two-stage operation
A. Subtotal esophagectomy for intrathoracic esophageal carcinoma was performed by thoracotomy in first stage operation.
B. Three to five weeks after the first stage operation, esophagogastrostomy was performed through an extrathoracic route using a gastric tube in second stage operation.

カテーテルを挿入し術前値を測定した。以後、術直後および翌日から術後4～5日まで平均動脈圧(以下, mBP), 心拍数(以下, HR), 平均肺動脈圧(以下, mPA), 右房圧(以下, RA), 肺動脈楔入圧(以下, PCWP)を測定した。また, 熱希釈法にて心拍出量(以下, CO)を測定し, 体表面積で補正して心係数(以下, CI)を求めた。さらに左室1回拍出仕事係数(以下, LVSWI), 体血管抵抗(以下, SVR), 肺血管抵抗(以下, PVR)を以下の計算式にて算出した。

$$LVSWI = (mBP \cdot PCWP) \times CI / HR \times 13.6 \text{ gm/beatm}^2$$

$$SVR = (mBP - RA) / CO \times 80 \text{ dyne.sec.cm}^{-5}$$

$$PVR = (mPA - PCWP) / CO \times 80 \text{ dyne.sec.cm}^{-5}$$

3. 呼吸動態

spirometer (Spirosift SP-300 フクダ電子産業)を用い, 術前と術後1日目より7日目まで毎日, 以後1週間ごとに努力肺活量(以下, FVC), 一秒率(以下, FEV_{1%}), 最大瞬間呼出流量(以下, PEF)を測定した。また, FVC×PEF/体表面積を算出し比較検討した。

4. 免疫動態

術前と術後1週間ごとに natural killer 活性

(以下NK活性)と末梢血リンパ球サブセットを測定した。

(1) NK活性

早期空腹時へパリン加末梢血10mlを採取, PBSにて2倍に希釈し, Ficoll-Conray 混合液(比重1077)5mlの上に重層, 25℃1700回転にて20分間遠沈した。血漿と混合液の境界の中間層に浮遊しているリンパ球を採取, PBSにて5分間3回洗浄した後, 培養液に浮遊させた。Target cell にはヒト白血病細胞由来のK562細胞を用いた。sodium chromate ⁵¹Cr 0.1mlとK562細胞40万個を混和し, 37℃, 5%CO₂下で1時間培養標識後 FCS 加 RPMI 1640培養液中に5×10⁴/mlに調整した。⁵¹Cr 標識K562細胞浮遊液0.1mlと単核球浮遊液0.1mlとを microplate に添加し(E/T=40, 20, 10)37℃, 5%CO₂下で4時間混合培養した。培養後上清を採取し, 上清中の⁵¹Crを測定した。NK活性は下記の式から算出した。

$$(\text{experimental } ^{51}\text{Cr-release} - \text{spontaneous } ^{51}\text{Cr-release}) / (\text{maximum } ^{51}\text{Cr-release} - \text{spontaneous } ^{51}\text{Cr-release}) \times 100$$

Table 1. Characteristics of patients with one-stage and two-stage operation

	one-stage operation	two-stage operation
case	10	10
age	56.0±9.5	72.9±5.0*
height (cm)	161.9±6.6	158.2±8.9
body weight (kg)	55.4±7.4	52.7±6.6
body surface area (m ²)	1.58±0.13	1.52±0.13
preoperative abnormal state		
glucose tolerance	3	3
cardiac function	0	5
respiratory function	1	4
liver function	0	2
renal function	0	4
operation		(first stage operation)
time	8'53'±2'26'	5'2'±50'*
blood loss (ml)	1016±429	537±147*
fluid replacement (ml)	7420±2103	3866±1224*
duration of assisted ventilation (days)	4.3±1.8	1.8±1.0*

* P < 0.01 compared with one-stage operation

さらにこれにより、10% Lytic Unit (target cell 5000個の10%を殺傷する effector cell の数を1単位としたときに 1×10^6 個の中に存在する単位数)を算出した。

(2) 末梢血リンパ球サブセット

CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺を測定した。

モノクローナル抗体は Becton Dickinson 社製 Leu-series を使用した。全血10 μ lに至濃度のモノクローナル抗体溶液を20 μ l添加、4 $^{\circ}$ C 30分間インキュベートの後、溶血操作を加え遠沈後PBSに再浮遊させて flow cytometry (Facs-can, Becton Dickinson 社)を用い細胞解析を行い、全リンパ球に対する陽性細胞%を求めた。

各測定値は平均値 \pm 標準偏差で表現し、各群の平均値 \pm 標準偏差の比較は Student t 検定で行い $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象症例の検討

1期的手術例が56.0 \pm 9.5歳に対し分割手術例は72.9 \pm 5.0歳と高齢であった。身長、体重、体表面積には差を認めなかった。術前検査にて耐糖能、心、肺、肝、腎機能の異常は分割手術

例に多く認められた。手術時間、出血量および輸液量は手術内容の差により、いずれも分割手術例(第1期手術)のほうが少なかった。また気管内挿管日数は、1期的手術例が4.3 \pm 1.8日に対し分割手術例は1.8 \pm 1.0日と有意に短かった (Table 1)。

2. 循環動態

(1) 平均動脈圧 (mBP), 心拍数 (HR)

mBP は術前、1期的手術例95.3 \pm 11.0mmHg 分割手術例96.9 \pm 6.5mmHg であり、術後は両群とも大きな変化はなかった (Fig. 2A)。HR は術前、1期的手術例91.9 \pm 17.0/min, 分割手術例72.3 \pm 12.4/min であり、術前術後を通じて1期的手術例で有意に多かった。また分割手術例では徐々に増加するのに対し、1期的手術例では術直後に顕著な増加を示したのち術後1日目にはやや減少し、術後2日目以降再び徐々に増加する傾向にあった (Fig. 2B)。

(2) 右房圧 (RA)

RAは術前が1期的手術例5.7 \pm 1.8mmHg, 分割手術例6.1 \pm 2.9mmHgで有意差なく、また術後も両群ともに術後1日目まで上昇し、術後2日目以降下降する傾向を示した (Fig. 2C)。

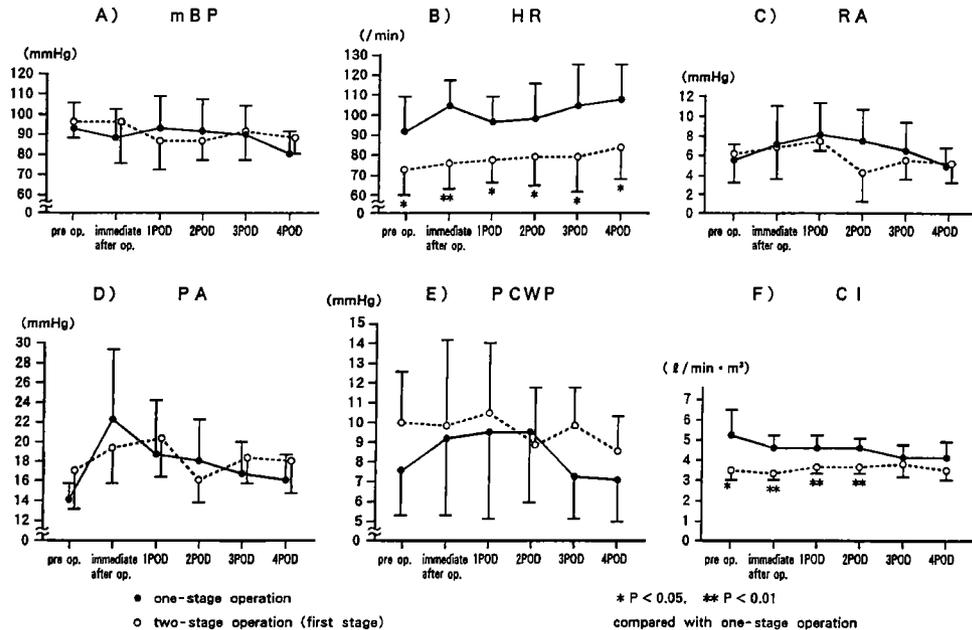


Fig. 2 Changes in mBP, HR, RA, PA, PCWP, CI with two groups

(3) 平均肺動脈圧 (mPA)

mPAは術前が1期的手術例 14.4 ± 1.6 mmHg, 分割手術例 17.5 ± 4.1 mmHgで後者のほうが高値であったが有意差はなかった。1期的手術例では術直後 22.6 ± 7.0 mmHgまで急激に上昇し, 術後1日目以降徐々に下降するが術後4日目においても術前値に復していなかった。一方, 分割手術例では術後1日目までやや上昇し, 術後2日目には術前値に回復した。しかし, これらの変動は術前値の比較において有意差は認められなかった (Fig. 2D)。

(4) 肺動脈楔入圧 (PCWP)

PCWPは術前が1期的手術例 7.7 ± 2.3 mmHg, 分割手術例 10.1 ± 2.5 mmHgで両群に有意差はなかった。術後は分割手術例では大きな変動はなかったが, 1期的手術例では術直後より術後2日目まで上昇し, 術後3日目には術前値まで回復した (Fig. 2E)。

(5) 心係数 (CI)

術前値は1期的手術例 4.81 ± 1.40 l/min·m², 分割手術例 3.46 ± 0.53 l/min·m²であり年齢, 全身状態を反映して両群間に有意差を認めた (P < 0.05)。術後は1期的手術例では術直後よりやや下降し, 術後3日目で最低値となった。一方, 分割手術例では術後わずかに下降するも術後1日目以降術前値に回復した (Fig. 2F)。これらを術前値を100%とした場合の変化率で示すと, 術後3日目に両群に有意差を認めた (P <

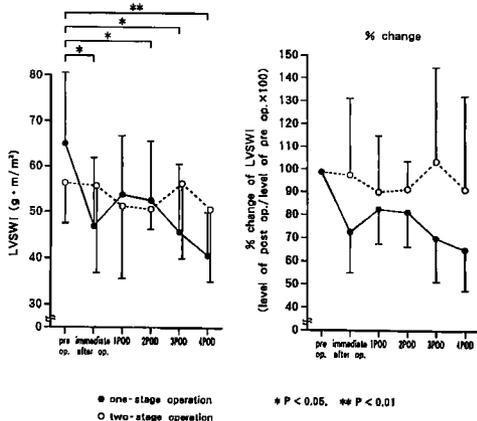


Fig. 3 Changes in LVSWI with two groups

0.05)。

(6) 左室1回拍出仕事係数 (LVSWI)

術前値は1期的手術例 62.9 ± 16.8 gm/m², 分割手術例 57.1 ± 8.8 gm/m²で両群間に有意差はなかった。術後は1期的手術例では術直後 46.9 ± 14.8 gm/m²まで急激に低下し (P < 0.05) 術後4日目でも術前値に比べ有意に低下した。これに対し分割手術例では術後の変動はほとんど認められなかった (Fig. 3)。

(7) LVSWI-PCWP の推移

縦軸 LVSWI, 横軸 PCWP のグラフ上に両群の推移をプロットすると, 1期的手術例では術前より術後2日目までは左上方より右下方への変動すなわち心機能の低下を示し, 術後3日目以降は循環血液量の減少により左下方への変動を示した。分割手術例では術前より術後にかけて変動の差は少なかった (Fig. 4)。

(8) 体血管抵抗 (SVR)

術前値は1期的手術例 1003 ± 278 dyne·sec·cm⁻⁵, 分割手術例 1401 ± 108 dyne·sec·cm⁻⁵で年齢を反映して分割手術例のほうが有意に高値であった。術後も経過を通じて分割手術例のほうが有意に高値を示したが, 術前値を100%としてその推移をみると両群とも10%前後の変動であった (Fig. 5A)。

(9) 肺血管抵抗 (PVR)

術前値は1期的手術例 79.8 ± 34.5 dyne·sec·cm⁻⁵, 分割手術例 114.5 ± 38.5 dyne·sec·cm⁻⁵で, SVRと同様に年齢を反映して分割手術例のほうが有意に高値であった。術後も経過を通じて分

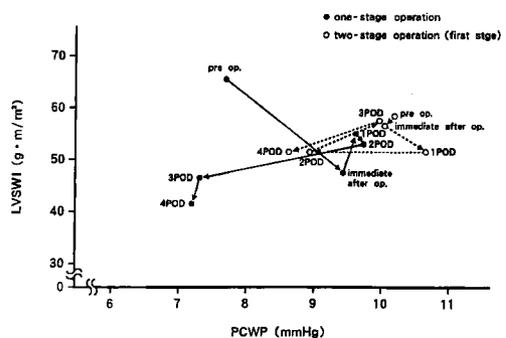


Fig. 4 Changes in LVSWI-PCWP with two groups

割手術例のほうが高値を示したが、術前値を100%としてその推移をみると分割手術例では10%前後の変動であるのに対し、1期的手術例では術直後2.5倍の上昇を示し術後1日目にはやや低下するものの術後4日目まで約1.7倍の高値を持続した (Fig. 5B).

3. 呼吸動態

(1) 努力肺活量 (FVC)

術前、1期的手術例 $3.54 \pm 0.54 \text{ l}$ 、分割手術例 $2.70 \pm 0.44 \text{ l}$ で有意差を認めた ($P < 0.01$)。1期的手術例は術後1日目 $0.91 \pm 0.46 \text{ l}$ より徐々に回復し術後7日目 $1.55 \pm 0.48 \text{ l}$ 、術後2週目 $2.05 \pm 0.44 \text{ l}$ 、術後3週目 $2.04 \pm 0.57 \text{ l}$ であった。一方、分割手術例は術後1日目 $1.23 \pm 0.48 \text{ l}$ より徐々に回復し術後7日目 $1.66 \pm 0.43 \text{ l}$ 、術後2週目 $2.05 \pm 0.48 \text{ l}$ 、術後3週目 $2.26 \pm 0.48 \text{ l}$ であった。これを変化率で見ると両群間のFVCの推移の差が明らかであった。すなわち1期的手術例では術後1日目に25.6%まで低

下し、その後7日目には43.4%まで回復するが術後3週目でも57.5%の回復にとどまったのに対し、分割手術例では術後1日目で45.3%と1期的手術例に比べ低下は軽く、術後7日目60.7%、術後2週目75.4%、術後3週目83.7%となり、FVCの回復は分割手術例のほうが有意に良好であった (Fig. 6)

(2) 一秒率 (FEV₁%)

術前、1期的手術例 $77.4 \pm 8.3\%$ 、分割手術例 $70.8 \pm 8.6\%$ で前者のほうが高値であったが有意差は認めなかった。術後は両群とも術前に比べやや低値を示したが、その推移に差はなかった (Fig. 7).

(3) 最大瞬間呼出流量 (PEF)

術前、1期的手術例 $7.29 \pm 2.31 \text{ l/sec}$ 、分割手術例 $3.87 \pm 1.03 \text{ l/sec}$ で有意差を認めた ($P < 0.01$)。1期的手術例は術後1日目 $1.33 \pm 0.58 \text{ l/sec}$ より徐々に回復し術後7日目 $2.60 \pm 0.98 \text{ l/sec}$ 、術後2週目 $3.45 \pm 0.97 \text{ l/sec}$ 、術後3週目 $3.23 \pm 1.15 \text{ l/sec}$ であった。一方、分割手術例は術後1日目 $1.04 \pm 0.89 \text{ l/sec}$ 、術後7日目 $2.13 \pm 0.70 \text{ l/sec}$ 、術後2週目 $3.29 \pm 1.17 \text{ l/sec}$ 、術後3週目 $3.26 \pm 1.23 \text{ l/sec}$ であった。これをFVCと同様に変化率で見ると両群間のPEFの推移の差が明らかであった。すなわち1期的手術例では術後1日目に21.8%まで低下し、その後7日目には36.7%まで回復するが術後3週目でも45.6%の回復にとどまったのに対し、分割手術例では術後1日目で53.6%と1期的手術例に比べ低下は軽く、術後7日目60.7%、術後2週目91.2%、術後3週目87.8%となり、術後2週目にはほぼ術前値まで回復した (Fig. 8).

(4) FVC×PEF/体表面積
咳嗽力の指標として猪口ら²⁾

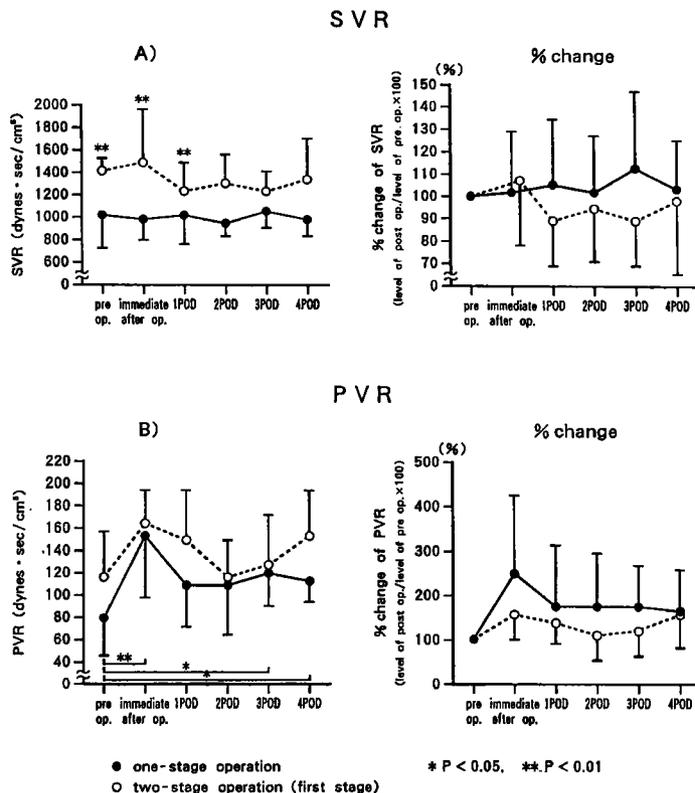


Fig. 5 Changes in SVR, PVR with two groups

の方法に従い FVC×PEF/体表積を検討したところ、術前、1期的手術例 16.40 ± 6.53 、分割手術例 6.57 ± 1.94 で有意差を認めた ($P < 0.005$)。1期的手術例は術後1日目 0.87 ± 0.77 より徐々に回復し術後7日目 2.63 ± 1.36 、術後2週目 4.44 ± 1.77 、術後3週目 4.21 ± 1.84 であった。一方、分割手術例は術後1日目 1.72 ± 1.33 より徐々に回復し術後7日目 2.40 ± 1.23 、術後2週目 4.36 ± 1.87 、術後3週目 4.74 ± 2.24 であ

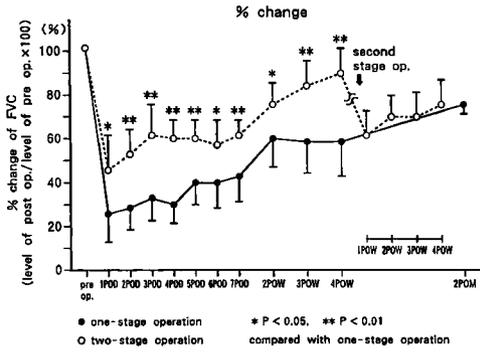
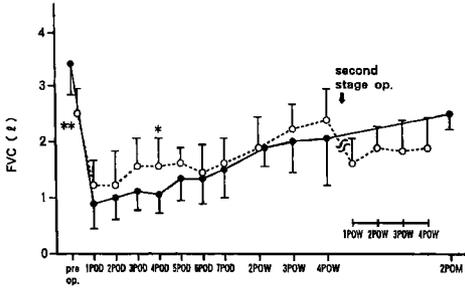


Fig. 6 Changes in FVC with two groups

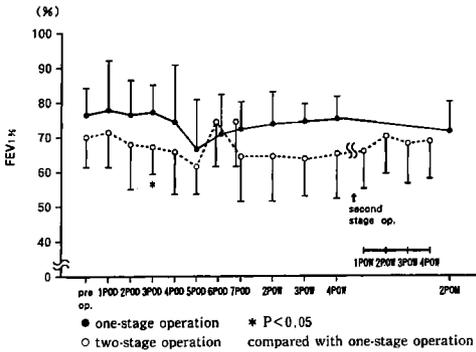


Fig. 7 Changes in FEV1% with two groups

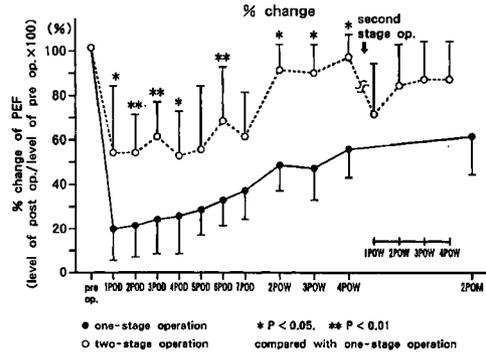
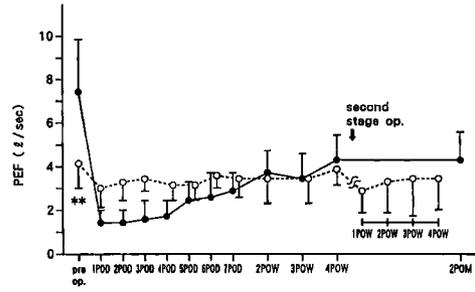


Fig. 8 Changes in PEF with two groups

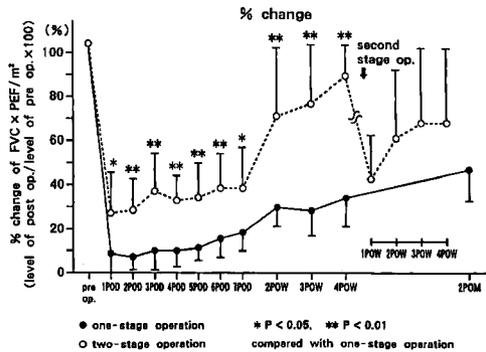
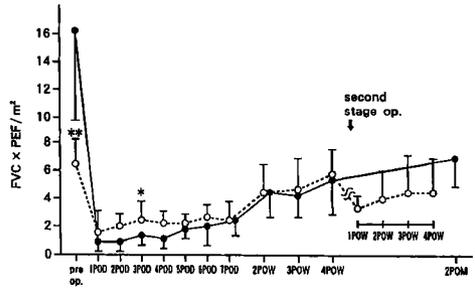


Fig. 9 Changes in FVC × PEF/BSA with two groups

った。これをFVC、PEFと同様に変化率で見ると両群間のFVC×PEF/体表面積の推移の差が明らかであった。すなわち1期的手術例では術後1日目に7.2%まで低下し、その後7日目でも17.0%、さらに術後3週目でも26.8%の回復にとどまったのに対し、分割手術例では術後1日目で26.2%と1期的手術例に比べ低下は軽く、術後7日目37.3%、術後2週目67.8%、術後3週目72.4%となり、術後3週目にはほぼ術前値まで回復した (Fig. 9)。

4. 免疫動態

(1) NK活性 (10%Lytic Unit)

術前値は1期的手術例 $30.5 \pm 21.4 U/10^6$ 、分割手術例 $14.2 \pm 6.7 U/10^6$ であり、年齢や全身状態を反映して前者のほうが高い傾向にあった。1期的手術例は術後1週目 $7.8 \pm 3.7 U/10^6$ と急激に下降した後、術後2週目 $17.8 \pm 4.4 U/10^6$ 、術後3週目 $25.0 \pm 12.7 U/10^6$ と回復した。術後1週目と2週目は術前値に比べ有意に ($P < 0.05$) 低値であった。一方、分割手術例は術後1週目 $16.3 \pm 9.4 U/10^6$ 、術後2週目 $14.2 \pm 7.4 U/10^6$ 、術後3週目 $11.9 \pm 6.5 U/10^6$ とほとんど変化は認められなかった (Fig. 10)。

(2) 末梢血リンパ球サブセット

CD4⁺リンパ球、CD8⁺リンパ球、CD4⁺/CD8⁺比について術前の陽性細胞比率をもとに術後の変動を%で示した (Fig. 11)。1期的手術例、分割手術例とも同様の変動を示した。すなわち、CD4⁺リンパ球は術後2週目まで増加しており3週目以後減少した。逆に、CD8⁺リンパ球は術後2週目まで減少しており3週目以後増加した。したがってCD4⁺/CD8⁺比は術後2週目までは増加し術後2週目と3週目との間で術前値となるが、術後3週目以後減少した。

考 察

(1) 食道癌に対する分割手術について

食道癌に対する分割手術は1961年中山ら³⁾⁴⁾が提唱後広く行われるようになったが、手術適応に関する一致した見解が得られておらず^{5)~7)}、さらに治療期間が長いこと、複数回手術を受けなければならないこと、また腹腔内リンパ節転移が第2期手術まで残存する可能性があることなど

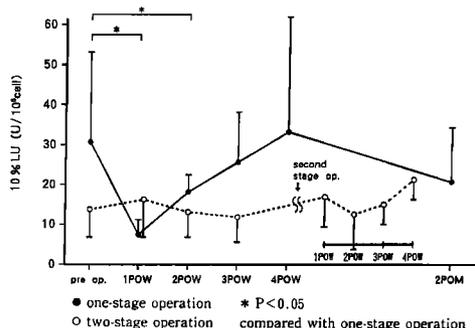


Fig. 10 Changes in 10% Lytic Unit with two groups

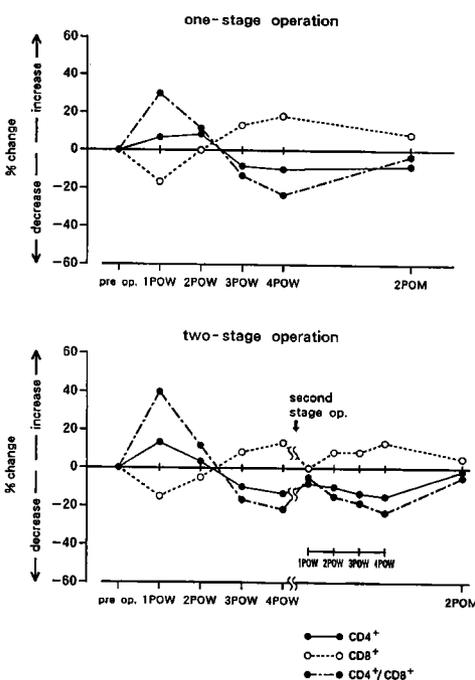


Fig. 11 Changes in CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ with two groups

の理由から1期的切除再建術が多用されているのが現状である。

分割手術の手術手技は時代によりやや異なっている。中山らが提唱したのは3期分割手術すなわち第1期手術—腹腔内リンパ節郭清および胃瘻造設術、第2期手術—食道切除術、第3期手術—再建術であり手術侵襲の軽減および経腸的栄養管理を可能にしたものであった³⁾⁴⁾。中心

静脈栄養が普及した後第1期手術で食道切除、第2期手術で再建を行う分割手術が主流となった。近年3領域郭清が普及し、ますます手術侵襲が増大するなかで改めて分割手術の位置付けを検討している施設もみられる⁸⁾⁹⁾。

将来的にも高齢者および high risk 患者の増加、さらに3領域郭清の徹底化により手術侵襲の増大は予想されるところであり、分割手術症例が増えるものと思われる。

当教室では、術後早期合併症が原因となった死亡例をみると、1期的手術例が8.2%、分割手術例が5.3%であり、分割手術例においては high risk であったにもかかわらず、合併症が発生しても本術式の手術侵襲軽減効果によりそれを克服できたものと考えられる¹⁾。

本研究では、1期的手術例と分割手術例（第1期手術開胸食道切除、第2期手術開腹再建術）を比較検討し、分割手術の手術侵襲軽減効果の程度を具体的な数値としてとらえることを目的とした。以下、循環動態、呼吸動態、免疫動態について考察する。

(2) 循環動態

1期的手術例では術直後CI、LVSWIの低下、mPA、PCWPの上昇を示し、心機能の低下が著明である。LVSWI、mPAは以後回復傾向となるが、この状態は術後2日目まで続く。術後3日目以後mPAはさらに術前値に近くなり、PCWPは術前値以下となる一方、CI、LVSWIは術前に比べ依然低値を示した。これは、心機能の低下およびhypovolemiaの状態と考えられる。またPVRは術前値に比べ術直後には2.5倍、さらに術後4日目まで1.7倍の上昇を示し肺循環への強い影響を認めた。これらの結果は、1期的手術後の循環動態の推移が術後2～3日目まで細胞外液が術創部へ移動することにより生じるhypovolemia、術後3日目以降創部に貯留していた細胞外液が再吸収されて循環血液中にもどってくることにより生じるoverhydrationとする従来の報告^{10)~12)}とは異なる。本研究では従来の報告をふまえ術直後より十分な補液を行い術後2～3日目より補液を暫減するとともに、術直後より心機能低下防止、利尿の目的にてdopamineを3～5 μg/kg/min投与した。この

ため術後2日目までのhypovolemiaは防止できたが術後3日目以降は尿量の増大によりhypovolemiaの傾向になったものと思われる。

1期的手術にみられる心機能低下の要因は開胸開腹¹³⁾、広範囲なリンパ節郭清、胸骨後経路による再建術¹⁴⁾¹⁵⁾などがあげられる。これらの要因を同時期に集中させなければ心機能低下はかなり防止されることが本研究で明確となった。すなわち分割手術例ではCIは術直後一過性に減少するが以後術前値に復し、LVSWIの変動は少ない。またmPAは術後1日目まで上昇するが以後術前値に復し、PCWPの変動は少ない。PVRも術直後peakとなり以後減少傾向となるが、その変動は経過を通じ10%前後と小さかった。これらは分割手術による心臓への影響が術直後、また肺循環への影響が術後1日目までであることを示し、Kudoら¹⁶⁾の報告と一致する。

食道癌術後におけるLVSWIの低下の持続、あるいはmPA、PVRの上昇の持続と術後肺合併症の関連を示唆する諸家の報告^{17)~20)}を考えれば、高齢者、high risk患者に対して分割手術を適応することにより術後合併症の発生頻度を減少させるものと思われる。

(3) 呼吸動態

1期的手術例と分割手術例との術後推移においてFEV_{1%}では相違はなかったが、FVC、PEFには明らかな差を認めた。すなわち、術前値を100%とした変化率において1期的手術例では従来の報告²¹⁾どおり術後1日目25%前後まで低下、術後3週目でも50%前後の回復にとどまるのに対し、分割手術例では術後1日目の低下が50%前後、術後3週目（第2期手術直前）では90%前後まで回復していた。

Timothyら²²⁾は上腹部手術が横隔膜運動を抑制することにより呼吸機能を低下させ、術後incentive spirometryにても横隔膜運動は増加しないと述べている。分割第1期手術においてはこの開腹による横隔膜機能の抑制と、腹部術創の疼痛による呼吸抑制を避けることによりFVC、PEFの回復が良好であると考えられる。術前呼吸機能と術後合併症発生率との関連については、関係ありとする報告²³⁾²⁴⁾と無関係ではあるが術後何らかの合併症を発生した場合これを

増悪させるとの報告^{25)~27)}があり一様ではない。奥津²⁸⁾は食道や肺の手術では手術侵襲が大きく、このため低肺機能の影響がマスクされる可能性を示唆している。分割手術の適応となる症例は術前低肺機能状態のものも多く含まれるが、呼吸機能が術後早期に術前状態に復することで合併症の発生率を低下させうるものと考えられる。事実、1期的手術例との比較において分割手術例では同等あるいはそれ以下の合併症発生頻度であったとの報告²⁹⁾³⁰⁾が多い。

分割手術症例における良好な呼吸機能の回復はFVC、PEFのみならず咳嗽力にも如実に現れている。すなわち、FVC×PEF/体表面積について術前値を100%とした回復率において1期的手術例では術後1日目7.2%、術後3週目でも26.8%の回復に対し、分割手術例では術後1日目26.2%、術後3週目では72.4%の回復を示した。Sugimachiら³¹⁾は開胸開腹術が咳嗽力に及ぼす影響を、猪口ら²⁾は術前VC×PEF/m²値と術後肺合併症との関連について述べており、咳嗽力の早期回復は術後肺合併症予防において重要な意味をもつものと思われる。

(4) 免疫動態

NK細胞は腫瘍の増殖、転移の抑制に重要な働きをされるといわれている³²⁾³³⁾。また食道癌におけるNK活性の低下について栄養状態、癌進行度、手術侵襲、放射線治療など各方面から考察が加えられており³⁴⁾³⁵⁾、いかにその低下を防止するかが重要な課題である。一般に手術侵襲は生体の免疫能に抑制的に働くとされている³⁶⁾³⁷⁾が、特に食道癌1期的手術においては他の消化器癌手術に比べNK活性に及ぼす影響は強く、回復の遷延がみられたとの報告³⁸⁾³⁹⁾がある。本研究では10% Lytic UnitにてNK活性の推移を示したが、術前は年齢や全身状態の違いを反映して1期的手術例のほうが高値であった。術後は1期的手術例では1週目に最低値となり術前値に復するのに3~4週間を要した。一方分割手術例では術後1週目には術前値に復しておりその後も大きな変化はなかった。分割手術の第2期手術においても1週ごとのNK活性測定上著明な変化は認めておらず、分割手術の手術侵襲軽減効果がNK活性にも反映されていた。

モノクローナル抗体を用いた末梢血リンパ球サブセットのうちCD4⁺は helper Tcell+suppressor inducer Tcell、CD8⁺は suppresser Tcell+cytotoxic Tcellを表す。またCD4⁺/CD8⁺のバランスの上に免疫学的平衡が成り立つといわれており、免疫能の維持を示すパラメーターとして有用である^{40)~42)}。食道癌術後の末梢血リンパ球サブセットの推移に関する報告⁴²⁾⁴³⁾は少ないが、1期的手術では本研究と同様にCD4⁺/CD8⁺は術後1週目に上昇、以後低下し術前値以下となる。これはCD4⁺は術後1週目までは増加、以後減少するのに対しCD8⁺は術後1週目まではやや減少、以後増加するためである。分割手術例においても同様の推移であり、手術侵襲の相違による末梢血リンパ球サブセットへの影響は認められなかった。青木ら⁴⁴⁾はCD4⁺/CD8⁺値には癌進行度、年齢、栄養状態が関与しており、この低下は予後不良の的確な指標であると述べているが、特に高齢者、high risk患者に対しては術前、術中、術後の管理の重要性が示唆されるところである。

結 論

循環、呼吸、免疫動態に関する種々のパラメーターを用い胸部食道癌における1期的手術例と分割手術例の術前状態、術後経過を比較し、高齢者やhigh risk患者に対する分割手術の有用性を検討した。

1. 循環動態では、LVSWI-PCWPのグラフ上1期的手術例が術後2日目まで心機能低下を示したのに対し、分割手術例の変動は少なかった。PVRは1期的手術例が術直後に術前の2.5倍、さらに術後4日目まで1.7倍の上昇を示したのに対し、分割手術例の変動は10%前後であった。

2. 呼吸動態では、FVCの術前値を100%として術後の推移をみると1期的手術例では術後1日目25.6%、術後7日目43.4%、術後2週目58.4%、術後3週目57.5%であったのに対し、分割手術例では術後1日目45.3%、術後7日目60.7%、術後2週目75.4%、術後3週目83.7%であり、分割手術例が有意に良好な回復を示した。PEFおよびFVC×PEF/体表面積も同様な結果であった。特に、PEFは術後2週目、FVC×PEF/

体表面積は術後3週目にはほぼ術前値まで回復した。FEV₁%には両群に差を認めなかった。

3. 免疫動態では、NK活性は1期的手術例では術後1週目に最低値となり以後徐々に回復していくのに対し、分割手術例では変動はほとんど認められなかった。末梢血リンパ球サブセットには両群に差を認めなかった。

4. したがって分割手術においては1期的手術

と比較して循環、呼吸、免疫機能に対する影響を有意に軽減させることが可能であり、高齢者や high risk 症例において有用な方法と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究に御指導を頂いた岡山大学第一外科学教室、折田薫三教授ならびに上川康明講師に深謝いたします。

文 献

- 1) 上川康明, 村松友義, 猶本良夫, 折田薫三: 胸部食道癌に対する2期分割手術. 手術(1992) **46**, 1553—1557.
- 2) 猪口嘉三, 溝手博義, 枝国信三: 老人の術後合併症. 外科治療 (1979) **40**, 656—662.
- 3) 中山恒明, 中村 武, 柳沢文憲: 食道癌外科の問題. 臨と研 (1961) **38**, 222—230.
- 4) 中山恒明, 山本勝美, 柳沢文憲, 牧野耕治: 食道癌の治療. 臨と研 (1963) **40**, 1103—1108.
- 5) 鳴村嘉高, 島 伸吾, 安藤暢敏, 池内駿之, 別所 隆, 掛川暉夫: 高齢者食道癌の治療成績の検討. 慶應医 (1975) **52**, 191—197.
- 6) 田中乙雄, 武藤輝一, 佐々木公一, 鈴木 力, 宮下 薫, 川瀬 忠, 長谷川正樹, 片柳憲雄: 高齢者食道癌の外科治療—術前リスク評価と手術適応上の問題点について—. 日消外会誌 (1987) **20**, 2417—2420.
- 7) 鍋谷欣市: 食道癌治療のありかた. 日消外会誌 (1984) **17**, 808—811.
- 8) 掛川暉夫, 山名秀明, 藤田博正: 食道癌手術における問題点とその対策. 外科治療 (1988) **58**, 415—422.
- 9) 斎藤貴生, 桑原亮彦, 下田勝広, 平尾悦郎, 重光祐司, 木下忠彦, 小林迪夫: 全身状態の定量的評価に基づく食道癌手術適応基準についての検討. 日外会誌 (1990) **91**, 556—563.
- 10) 佐々木公一: 食道癌術後遷延性低酸素血症の成因に関する研究ならびに術後肺合併症予防に対する一考察. 日胸外会誌 (1978) **26**, 819—835.
- 11) 安藤暢敏: 食道癌術後の心肺動態—とくに再建術式別の検討—. 日外会誌 (1978) **79**, 1426—1440.
- 12) 長野政雄, 川崎 潤, 堀内 貞, 増田純一, 武田純三, 安藤暢敏: 食道癌手術後の呼吸, 循環管理. 呼吸と循環 (1981) **29**, 159—164.
- 13) 良原久雄: 食道癌患者における術前栄養状態と術前後の心機能及び術後肺合併症. 日外会誌 (1988) **89**, 815—821.
- 14) 松森正之, 良原久雄, 小山隆司, 沢田勝寛, 小沢修一, 中村和夫: 食道癌再建術に伴う呼吸循環動態の変化—術式別検討—. 日胸外会誌 (1986) **34**, 57—61.
- 15) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克, 河内三郎, 加納正道, 赤石 隆, 標葉隆三郎, 関根義人, 実方一典, 森昌三: 胸部食道癌術後の循環系合併症. 日胸外会誌 (1989) **37**, 17—25.
- 16) Kudo T, Siewert JR and Bartels H: Post operative care and management following three kinds of operation for esophageal cancer. Jpn J Surg (1990) **20**, 645—649.
- 17) 村上弘司, 森 昌造, 鈴木 克: 食道癌術後肺合併症—とくに術後低酸素血症と予防的人工呼吸管理について. 手術 (1983) **37**, 1023—1032.
- 18) 坪井正規: 食道癌手術例に於る肺合併症に関する研究 (殊に Swan-Ganz Catheter による循環動態と肺合併症—各種外科的疾患に於る Swan-Ganz Catheter による術前, 術後循環動態に関する研究—第2報). 日外会誌 (1977) **78**, 223—232.
- 19) 渡辺 敏, 平澤博之, 橘川征夫, 稲葉英夫: 食道癌術後管理における肺血管抵抗の推移に関する研究. 麻酔 (1987) **36**, 1042—1046.

- 20) 小島善詞, 平松義文, 北出浩章, 小倉徳裕, 中川明彦, 真田俊明, 山中英治, 川口雄才, 日置紘士郎, 山本政勝: 食道癌術後における心房性 Na 利尿ホルモンと心肺機能との相関. 日胸外会誌 (1990) **38**, 1416-1423.
- 21) 掛川暉夫, 枝国信三, 溝手博義, 岩本元一, 山名秀明, 本多哲夫, 井手口亮: 食道癌術後合併症と対策. 外科治療 (1983) **49**, 51-56.
- 22) Timothy AM, Weissman C, Starker PM and Gump FE: Effect of incentive spirometry on diaphragmatic function after surgery. *Surgery* (1989) **105**, 488-493.
- 23) Fan ST, Lau WY, Yip WC, Poon GP, Yeung C, Lam WK and Wong KK: Prediction of postoperative pulmonary complications in oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg* (1987) **74**, 408-410.
- 24) Nishi M, Hiramatsu Y, Hioki K, Hatano T and Yamamoto M: Pulmonary complications after subtotal oesophagectomy. *Br J Surg* (1988) **75**, 527-530.
- 25) Sugimachi K, Inokuchi K, Ueno H, Matsuura H, Matsuzaki K and Mori M: Surgical treatment for carcinoma of the esophagus in the elderly patient. *Surg Gynecol & Obstet* (1985) **160**, 317-319.
- 26) 米川 甫: 食道癌患者における術前呼吸機能と術後胸部X線写真所見よりみた肺合併症に関する研究. 日外会誌 (1985) **86**, 808-818.
- 27) 岡 正朗, 石上浩一, 村上卓夫, 本間喜一, 正木康史, 内山哲史: 高齢者食道癌手術における侵襲範囲とリスクファクター. 日消外会誌 (1986) **19**, 2092-2095.
- 28) 奥津芳人: 低肺機能患者の術前評価と準備. *消化器外科* (1982) **5**, 1137-1144.
- 29) 川崎勝弘, 小川嘉壽, 田根 勲, 城戸良弘, 森 武貞: 食道癌術後肺合併症原因と対策について. 外科治療 (1984) **50**, 657-663.
- 30) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克, 河内三郎, 加納正道, 赤石 隆, 標葉隆三郎, 関根義人, 片山正文, 実方一典, 増田真幸, 樋口則男, 渡辺泰章, 橋本雄二, 森 昌三: 胸部食道癌術後の肺合併症一過去10年間の症例の検討一. 日消外会誌 (1987) **20**, 2706-2711.
- 31) Sugimachi K, Ueno H, Natsuda Y, Kai H, Inokuchi K and Zaitzu A: Cough dynamics in oesophageal cancer: prevention of postoperative pulmonary complication. *Br J Surg* (1982) **69**, 734-736.
- 32) Herbermann RB, Nunn ME and Lavrin DH: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer* (1975) **16**, 216-219.
- 33) Kiessling R, Klein E and Wigzell H: Natural killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Monoley leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* (1975) **15**, 112-117.
- 34) 辻 和男, 阿保七三郎, 工藤 保, 橋本正治, 川村義宏: 食道癌患者における natural killer 活性値の臨床的意義. 日消外会誌 (1985) **18**, 8-14.
- 35) 膳所憲二, 斎藤貴生, 小林迪夫: 食道癌患者における Natural killer (NK) 活性の低下の要因と対策. 日外会誌 (1989) **90**, 22-33.
- 36) 折田薫三: 手術の侵襲と免疫機能. *Immuno-Adv* (1981) **10**, 13-21.
- 37) Hansbrough JH, Bender EM, Zapala-Sirvent R and Anderson J: Altered helper and suppressor lymphocyte population in surgical patient. *Am J Surg* (1984) **148**, 303-307.
- 38) 田中紀章, 吉原久司, 小野 稔, 森谷行利, 寺沢明夫, 米花孝文, 万波徹也, 小長英二, 三村 久, 折田薫三: 手術侵襲のNK活性に及ぼす影響. 日外会誌 (1983) **84**, 203-210.
- 39) 日伝晶夫, 長田裕典, 小林元壮, 村松友義, 合地 明, 上川康明, 折田薫三: 手術侵襲の細胞性免疫能に及

- ぼす影響. 日外会誌 (1990) **91**, 1178—1181.
- 40) Reinherz EL, Morimoto C, Penta AC and Schlossman F : Regulation of B cell immunoglobulin secretion by functional subsets of T lymphocytes in man. *Eur J Immunol* (1980) **10**, 570—572.
- 41) Thomas Y, Sosman J, Irigoyen O, Friedman SM, Kung PC, Goldstein G and Chess L : Functional analysis of human T cell subsets defined by monoclonal antibodies. I. Collaborative T-T interactions in the immunoregulation of B cell differentiation. *J Immunol* (1980) **125**, 2402—2408.
- 42) 西平哲郎, 平山 克, 秋元 実, 佐藤 智, 標葉隆三郎, 丹 正義, 葛西森夫 : 食道癌外科療法における免疫能強化と栄養補給の意義. 日外会誌 (1985) **86**, 1104—1107.
- 43) 濱頭憲一郎, 山岸久一, 内藤和世, 鴻巣 寛, 塚本賢治, 糸井啓純, 松田 明, 岡 隆宏 : 食道癌術前照射と手術侵襲が宿主免疫能におよぼす影響—リンパ球, T cell サブセットよりみた検討—. 日外会誌 (1989) **22**, 2183—2187.
- 44) 青木克憲, 今野弘之, 馬場正三, 阪口周吉 : OKT4/OKT8比と栄養状態との関連について. 栄アセスメント (1989) **6**, 109—112.

**Comparison of postoperative circulatory,
respiratory and immunological parameters between one-stage and
two-stage surgery of intrathoracic esophageal carcinoma**

Tomoyoshi MURAMATSU

First Department of Surgery,

Okayama University Medical School

Okayama 700, Japan

(Director: Prof. K. Orita)

There are two major surgical procedures for excision of esophageal carcinoma and reconstruction of the esophagus: the one-stage procedure and the two-stage procedure. In the present study, we evaluated the two methods by comparing the cardiovascular, respiratory and immune parameters of 10 patients who underwent one-stage procedure with those of 10 other patients who underwent two-stage procedure.

To estimate cardiovascular function, we measured the left ventricular stroke work index (LVSWI)-pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Most of the patients treated by the one-stage procedure showed a significant decrease in LVSWI-PCWP, whereas the index of patients treated by the two-stage procedure did not change much. When we assessed the respiratory system by forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF), the patients treated by the two-stage procedure recovered much faster and better than those receiving the one-stage procedure. Natural killer (NK) activity in lymphocytes was also measured as a marker of the immuno-reactive system. Although most patients show a drop in NK activity one week after major surgery, NK activity did not demonstrate a significant change in any of the patients who underwent the two-stage procedure.

Thus, our systemic comparison of the three different parameters demonstrated better results after the two-stage procedure and we recommend it over the one-stage procedure, especially for aged and high risk patients.