

平成 21 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591518
 研究課題名(和文) 手術侵襲後の生体反応におけるアディポサイトカインの役割に関する研究
 研究課題名(英文) The Role of Adipocytokines for the Postoperative Host Responses
 研究代表者
 松田 明久 (MATSUDA AKIHISA)
 日本医科大学・医学部・助教
 研究者番号：00366741

研究成果の概要：手術侵襲後の生体には恒常性を維持するべく炎症性サイトカイン産生を中心とした生体防御反応が起こるが、その反応が過剰であると感染症などの術後合併症が引き起こされる。われわれは、消化器癌手術症例を対象として、脂肪細胞特異的に産生され、抗炎症性作用を有するアディポネクチンが術後炎症性生体反応に関与し、その侵襲後の変動が手術侵襲度に依存していること、さらに、大腸癌症例を対象とした検討において、術後感染症発生群では非発生群に比べ、術前から血清アディポネクチン値が有意に低値であること、術前アディポネクチン値の低下が術後感染症発生の独立した危険因子であること、その機序として、アディポネクチン産生の低下は抗炎症性作用の抑制から術後の過剰な炎症反応を惹起し、易感染性が誘導されることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,000,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：手術侵襲，術後合併症，生体反応，アディポサイトカイン，脂肪細胞，外科，免疫

1. 研究開始当初の背景

手術侵襲による生体防御反応は、恒常性を維持するために呼吸、循環、代謝そして免疫などの機能を大きく変化させ合目的に働く。しかし、過大な侵襲の早期には、各臓器や免疫細胞から産生、形成されるサイトカインネ

ットワークが過剰に反応し、SIRS(systemic inflammatory response syndrome)と呼ばれる病態を呈し、さらに侵襲の後期ではCARS(compensatory inflammatory response syndrome)と呼ばれる免疫抑制状態が惹起される。この状態が遷延した場合には、感染に

対する抵抗力が減弱し、術後感染性合併症(術後感染症)へと進展する。術後感染症は、術後在院期間の延長、医療費の増大といった問題ばかりでなく、ときに患者を死に至らしめる重要な術後合併症である。術後感染症に対する治療および予防には、侵襲後生体防御反応のさらなる解明およびその制御が不可避であると考えられる。

われわれは、生体の代謝・免疫の観点から侵襲後の生体防御反応の解明および術後感染症の病態解明に関する研究を継続的に行ってきた。これらの研究成果を上げる一方で、侵襲後の生体防御反応の解明および術後感染症の病態解明には、マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞からの解析のみならず、栄養代謝と免疫との相互作用が重要であると考えに至った。

2. 研究の目的

脂肪組織は、生体の15~30%の容量を占め、過剰なエネルギーを備蓄するだけの貯蔵庫と考えられていたが、近年の研究から生体における最大の内分泌器官であることが明らかにされた。脂肪組織は、多彩な生理活性物質(アディポサイトカインと総称される)を産生し、様々な病態に関与していることが報告されている。アディポサイトカインの代表であるアディポネクチンは、マクロファージなどの免疫担当細胞における nuclear factor- κ B の核内移行を阻害し、 tumor necrosis factor- α や Interleukin(IL)-6 の産生を抑制することで抗炎症作用を示す、また、レプチンは急性相反応蛋白として免疫細胞数の増加、Th1型サイトカイン産生能の亢進から炎症・免疫反応を制御していることが報告されている。最近の研究成果から、多様な機能を持つ脂肪組織が手術侵襲後の生体防御反応に関与していることが予想される。今回、われわれは脂肪組織から産生され

るアディポサイトカインが、手術侵襲後の生体反応、ひいては術後感染症の発生にいかに関与するか検討した。

3. 研究の方法

日本医科大学多摩永山病院外科で待機的手術が施行された食道癌21症例(男性17例、女性4例)、大腸癌41症例(男性25例、女性16例)を対象とした。術前、術後第1, 3, 5, 7病日に末梢静脈血を採取し白血球数、C反応性蛋白(CRP)値を測定した。また、血清アディポネクチン、レプチン値をELISA法にて測定した。術後感染症の定義として、術後創感染および遠隔感染を併せて術後感染症とした。本研究は本学倫理委員会の承諾、および、各症例にはインフォームドコンセントを得て行った。 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

4. 研究成果

まず、手術侵襲の程度で脂肪細胞の反応に違いがあるかを検討するために、開胸開腹操作を伴う食道癌症例と開腹操作のみの大腸癌症例で血中アディポネクチン値とレプチン値の変動を検討した。アディポネクチンは、両群間に有意差は認めなかったものの、食道癌症例では術後第3病日まで低値が持続した後に回復するのに対して、大腸癌症例では術後第1病日に最低値を示し第3病日には術前値に回復した(図1A)。レプチンは、食道癌、大腸癌症例ともに術後第1病日に最高値を示し、その後、低下するが食道癌症例では大腸癌症例に比べ第7病日まで高値を示した(図1B)。これらの結果は、(1)手術侵襲の程度により脂肪細胞におけるアディポサイトカインの産生能に違いがある、(2)抗炎症作用を有するアディポネクチン産生の低下が、術後に過剰な炎症性反応を引き起こす可能性がある、(3)術後のレプチン産生の亢進は、免疫系

細胞を賦活化することで侵襲後の生体防御に働いている可能性があること、などを示唆している。

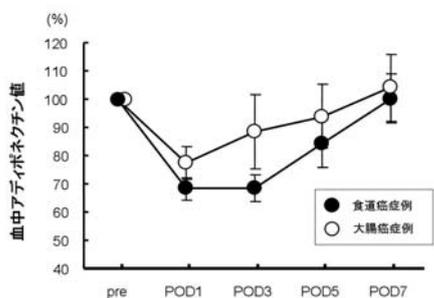


図 1A

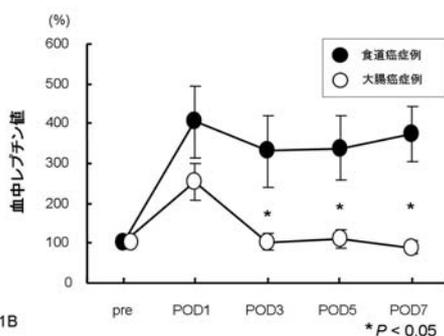


図 1B

術後の過剰な炎症反応は、IL-10 や Prostaglandin E₂ といった内因性の免疫抑制メディエーターが産生され免疫抑制状態から重篤な感染症を引き起こす。術後感染症の発生には、患者因子(年齢、性別、肥満、併存疾患、栄養状態など)や手術関連因子(手術時間、術式、輸血、術創汚染度、術者など)が複雑に関与しているため、その予測や予防は容易ではない。そこで、アディポサイトカインの変動が術後感染症の発生に関与しているかを検討するために、大腸癌症例において術後感染症発生群(12 症例)と感染症非発生群(29 症例)で比較した。アディポネクチンは、両群とも術後一過性の低下した後に回復するが、感染症発生群では非発生群に比し術前から第7病日まで有意に低値であった(図 2A)。レプチンは、術前において感染症発生群では非発生群に比し有意に低値を示し、術後は差がなかった(図 2B)。これらの結果から、術前

からのアディポネクチンやレプチンの産生能の低下が術後感染症の発生に関与している可能性が示唆された。

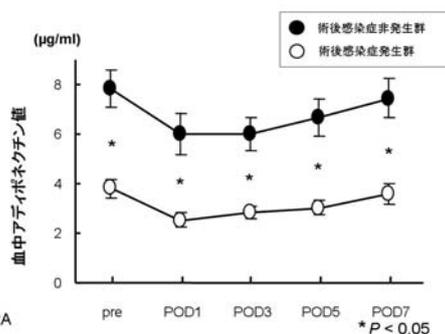


図 2A

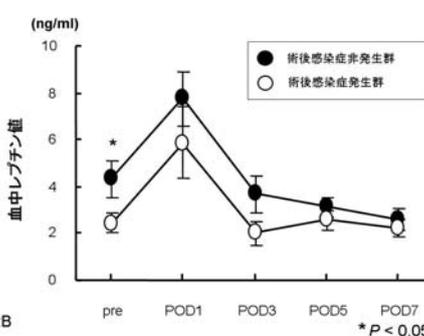


図 2B

また、アディポサイトカイン産生が術後の炎症性生体反応に関与するかを検討するために、術前アディポサイトカイン値の中央値で全症例を 2 群に分けて白血球数、CRP 値の変動を検討した。アディポネクチンにおいて、低アディポネクチン群は、高アディポネクチン群に比べ、白血球数、CRP は有意に高値を示した(図 3A, B)。しかし、レプチンにおいては、両群間に有意差を認めなかった。

さらに、大腸癌手術における術後感染症の危険因子を特定するべく、単変量解析において $P < 0.2$ 以下であった性別、血中アルブミン値、Dukes 分類、手術時間、術前血中アディポネクチン値、術前血中レプチン値の 6 因子でロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、術前血中アディポネクチン値のみが独立した術後感染症の危険因子であった(表 1)。

今回の検討結果から、脂肪細胞から特異的

に産生されるアディポサイトカインは、手術侵襲後の生体防御反応を制御し、特に抗炎症作用を有するアディポネクチン産生の低下が、術後の過剰な炎症反応を惹起し、術後感染症の発生に關与している可能性が示された。今後、脂肪細胞機能に着目した手術侵襲後の生体防御反応の解明とその制御は、術後合併症、特に術後感染症の有力なアプローチになるとと思われる。

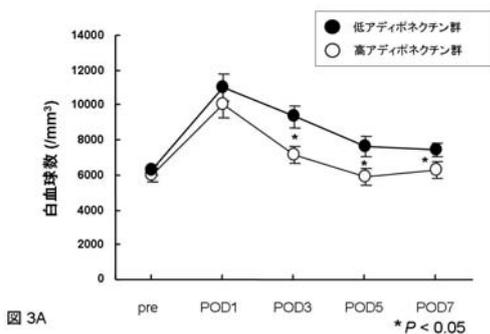


図 3A

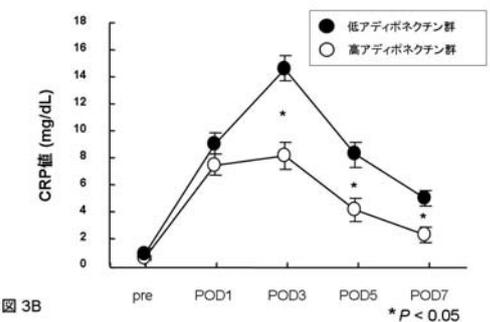


図 3B

ロジスティック回帰分析

パラメーター	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
性別 (女性)	0.030	0.001-1.368	0.072
血中アルブミン値 (g/dL)	0.062	0.003-1.379	0.079
Dukes分類 (A: B: C: D)	6.300	0.962-41.272	0.055
手術時間 (分)	1.006	0.995-1.018	0.272
術前血中アディポネクチン値 (µg/ml)	0.477	0.243-0.934	0.031
術前血中レプチン値 (ng/ml)	1.202	0.643-2.248	0.565

表1

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Matsuda A, Matsutani T, Sasajima K,

Furukawa K, Tajiri T, Tamura K, Kogo H. Preoperative plasma adiponectin level is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery, *Journal of Surgical Research*, in press, 査読有

② 松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 田村和広, 向後博司, 古川清憲, 田尻 孝. 脂肪細胞機能からみた手術侵襲後の生体防御反応と術後感染症, 成人病と生活習慣病, 38, 521-524, 2008, 査読無

③ 松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 田村和広, 古川清憲, 田尻 孝. 脂肪細胞機能からみた術後感染症発症予測とは? 肥満と糖尿病, 8, 339-341, 2008, 査読無

[学会発表] (計 8 件)

① A. Matsuda, T. Matsutani, K. Sasajima, K. Furukawa, M. Miyashita, T. Tajiri, K. Tamura, H. Kogo, Depressed adipocyte function is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery, 31st Annual Conference on Shock, 6th Congress of the International Federation of Shock Societies, 2008, 6 月, ドイツ

② 松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 宮下正夫, 古川清憲, 田尻 孝, 肥満関連mediatorとSSI発症との関係, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 2008, 7 月, 札幌

③ 松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 水谷 崇, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 松下 晃, 柏原 元, 古川清憲, 鈴木英之, 田尻 孝, 脂肪細胞機能低下は術後感染症発症の独立した危険因子である, 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008, 5 月, 長崎

④ 松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 渡邊秀裕, 水谷 崇, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 松下 晃, 柏原 元, 田尻 孝, 脂肪細胞機能からみた術後感染症予測, 第 42 回日本成人病(生活習慣病)学会, 2008, 1 月, 東京

⑤ A. Matsuda, K. Sasajima, T. Matsutani, H. Maruyama, M. Kashiwabara, K. Takahashi, H. Suzuki, M. Miyashita, K. Furukawa, T. Tajiri, Alteration of circulating adiponectin levels in postoperative infections: findings in patients undergoing major surgical trauma, 30th

Annual Conference on Shock, 2007, 6月, 米国

⑥松田明久, 笹島耕二, 松谷 毅, 高橋 健, 丸山 弘, 土屋喜一, 柏原 元, 宮本昌之, 水谷 崇, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 宮下正夫, 古川清憲, 田尻 孝, 手術侵襲後の生体反応におけるアディポサイトカインの役割, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 2007, 4月, 大阪

⑦松田明久, 笹島耕二, 松谷 毅, 丸山 弘, 宮本昌之, 鈴木成治, 高橋 健, 鈴木英之, 古川清憲, 田尻 孝, 脂肪細胞から見た手術侵襲後の生体反応と術後合併症制御への可能性, 第 62 回日本消化器外科学会総会, 2007, 7月, 東京

⑧松田明久, 笹島耕二, 松谷 毅, 丸山 弘, 宮本昌之, 水谷 崇, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 柏原 元, 高橋 健, 宮下正夫, 鈴木英之, 古川清憲, 田尻 孝, 脂肪量およびアディポサイトカインが術後感染症発症に及ぼす影響, 第 69 回日本臨床外科学会総会, 2007, 11月, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田明久 (MATSUDA AKIHISA)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：00366741

(2) 研究分担者

松谷 毅 (MATSUTANI TAKESHI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：50366741

笹島耕二 (SASAJIMA KOJI)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：80158930

(3) 連携研究者