

症 例

肺癌術後の対側肺からの急性増悪を確認しえた
 idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia の 1 剖検例

坂本 晋¹⁾ 本間 栄¹⁾ 川畑 雅照¹⁾ 河野 匡²⁾
 関 邦彦³⁾ 中田紘一郎⁴⁾ 吉村 邦彦¹⁾

要旨: 肺癌の術後、対側肺からの急性増悪を確認しえた idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP) の 1 例を報告する。症例は 72 歳男性。1999 年 (71 歳時) 労作時呼吸困難の精査の結果、IPF/UIP の慢性安定期と診断。その後、経過観察中の 2000 年 7 月、胸部 CT で左 S 10 に腫瘤病変を認めため精査目的で入院。IPF/UIP に合併した肺癌を疑い、8 月 3 日左開胸左肺下葉切除、縦隔リンパ節郭清術を施行。術後診断は IPF/UIP 合併高分化型扁平上皮癌、T1N0M0 stage IA であった。術後第 6 病日より呼吸困難が出現し、低酸素血症 (PaO₂ 48 mmHg)、および胸部 CT で初め対側肺から始まり、後に両側肺に及ぶ ground glass opacity の拡がりを認め、IPF/UIP の急性増悪と診断した。ステロイドパルス療法、シクロスポリンなどの治療に反応せず、術後 82 病日呼吸不全のため死亡した。剖検肺所見は蜂巣肺と硝子膜形成を伴う胞隔炎が広範に認められる diffuse alveolar damage で、病理学的にも急性増悪と診断された。本症例では術中、とくに分離肺換気により高濃度酸素暴露を受けた対側肺から増悪が生じたことから、高濃度酸素投与および手術侵襲が IPF/UIP の急性増悪の主要な誘因になったと考えられた。

キーワード: 特発性肺線維症, 急性増悪, 肺癌, 高濃度酸素

Idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, Acute exacerbation, Lung cancer, High concentration oxygen

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia, 以下 IPF/UIP) は肺癌合併率が高く¹⁾、その手術は呼吸機能や術後の急性増悪なども考慮にいれ、慎重に手術適応を決定する必要がある。吉村ら²⁾は IPF/UIP の急性増悪の原因として開胸手術の頻度が比較的高いことを報告した。その後、非侵襲的胸腔鏡手術においても同様に急性増悪を来たす症例が報告されている³⁾。術後の急性増悪は極めて予後不良であり、ほぼ 100% が死亡するといわれており^{4,5)}、手術に際しては細心の注意を払う必要がある。しかしその発症様式を詳細に確認しえた報告は少ない。今回著者らは肺癌を合併した IPF/UIP に対して左下葉切除施行後、対側肺から始まり、後に両側肺に拡がる急性増悪発症様式を詳細に

観察しえた症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 72 歳, 男性。

主訴: 胸部異常陰影。

家族歴: 特記すべきものなし。

既往歴: 特記すべきものなし。

嗜好: 喫煙歴; 20 本/日 × 50 年。飲酒歴; 機会飲酒。粉塵吸入歴; なし。

現病歴: 1999 年 12 月、労作時呼吸困難の増悪を自覚したため当院受診。精査の結果慢性安定期の IPF/UIP と診断され、無治療で経過観察中であった。2000 年 7 月の胸部 CT で左 S 10 に 20 × 15 mm 大の分葉状腫瘤を認め、精査加療目的で同年 7 月 12 日当科入院となった。

入院時現症: 身長 171 cm。体重 73.0 kg。体温 36.2。脈拍 80/分。血圧 130/80 mmHg。呼吸数 18/分。結膜に貧血、黄疸を認めず。心音は清、胸部聴診上両側背下部に fine crackles を聴取した。腹部に異常所見認めず。四肢のバチ状指を認めた。浮腫、チアノーゼなし。神経学的にも異常所見を認めなかった。

検査所見 (Table 1): 血算, 生化学には異常なし。血

〒105 8470 東京都港区虎ノ門 2 2 2

¹⁾ 虎の門病院呼吸器科

²⁾ 同 呼吸器外科

³⁾ 同 病理部

⁴⁾ 東邦大学医学部呼吸器内科

(受付日平成 15 年 12 月 18 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		GOT	21 IU/l	Urine	
RBC	457 × 10 ⁴ /μl	GPT	20 IU/l	sugar	(-)
Hb	14.2 g/dl	LDH	152 IU/l	prot	(-)
Ht	42.5%	ALP	246 mg/l	OB	(-)
Plt	16.3 × 10 ³ /μl	γGT	73 IU/l	RBC	<1
WBC	6,000/μl	CRP	0.8 mg/dl	WBC	<1
Stab	2%	ESR	57 mm/1h	Ccr	39.6 ml/min
Seg	53%	KL-6	1,200 U/ml	Blood gas analysis (room air)	
Eos	3%	CEA	3.9 μg/l	pH	7.42
Lym	36%	SCC	1.8 μg/l	PaCO ₂	37 torr
Chemistry		CYFRA	4.7 ng/ml	PaO ₂	86 torr
TP	7.6 g/dl	ProGRP	37.8 pg/ml	BE	- 0.2 mmol/l
T-Bil	0.5 mg/dl	Immunology		HCO ₃ ⁻	24 mmol/l
Alb	2.9 g/dl	ANA	(-)	Spirometry	
UN	16 mg/dl	Anti-DNA	(-)	VC	3,410 ml
Cr	1.3 mg/dl	SS-A	(-)	%VC	106%
Na	138 mmol/l	SS-B	(-)	FEV1.0	2,710 ml
K	4.5 mmol/l	Jo-1	(-)	FEV1.0%	79%
Cl	104 mmol/l	MPO-ANCA	(-)		
Ca	4.5 mEq/l				



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing bilateral reticular shadows mainly in both lower lung fields.

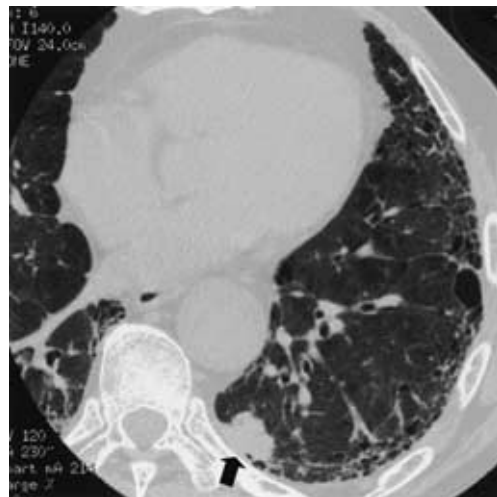


Fig. 2 Chest CT scan showing subpleural honeycomb lesions in the left lung base associated with a nodule 20 × 15 mm in size (arrow) in the left S10.

沈 40 mm/hr , KL-6 1,410 U/ml , sIL-2 R 637 U/ml と軽度増加を認めた . 呼吸機能検査では VC は 3,410 ml と正常であったが %DL_{CO} が 63% と軽度低下していた . 血液ガス分析では PaO₂ 86 Torr と正常値で , 腫瘍マーカーも正常範囲内であった .

画像所見 : 入院時胸部単純 X 線写真で両側下肺野を中心に網状影が認められた (Fig. 1) . 胸部 CT 上 , 両側肺底部に蜂巣肺の形成を認め , これに接して左 S10 胸膜直下に 20 × 15 mm 大の分葉状腫瘤を認めた (Fig. 2) .

入院後経過 : IPF/UIP に合併した肺癌を疑い , 2000

年 8 月 3 日手術を施行した . 左 S10 腫瘍の胸腔鏡下針生検で扁平上皮癌と診断後左開胸 , 左肺下葉切除 + 縦隔リンパ節郭清術 (#5 , #7 ~ #11) を施行 . 麻酔は胸部硬膜外麻酔 (リドカイン) と全身麻酔 (プロポフォール + ベクロニウムで導入後 , GOI : 酸素 , 亜酸化窒素 , イソフルレンで維持) を併用し , 分離肺換気目的に double-lumen tube を挿管した .

術中血液ガス所見 : 両肺換気時 (FiO₂ : 0.66 = 45 分 , 0.5 = 40 分) PaO₂ : 129 ~ 233 mmHg (平均 168.7 ± 56.2

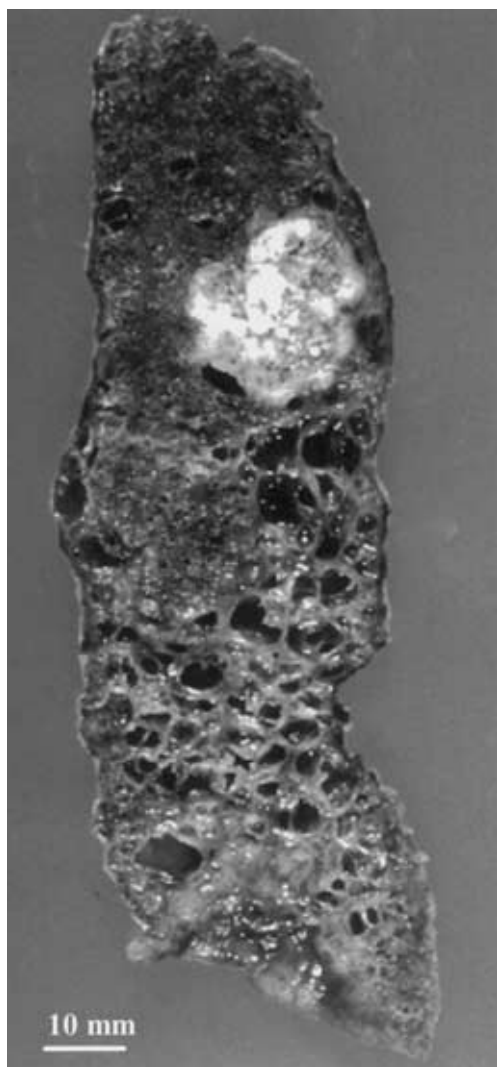


Fig. 3 Macroscopic appearance of the resected left lower lobe which contained a grayish solid tumor measuring 18×15 mm adjacent to the honeycomb lung.

mmHg), 片肺換気時 ($FiO_2: 1.0 = 45$ 分, 左開胸後 $0.9 = 60$ 分, $0.66 = 90$ 分) $PaO_2: 59 \sim 167$ mmHg (平均 109.6 ± 35.9 mmHg). 1 回換気量: 560 ml, 気道内圧: 20 cmH₂O 以下に維持. 手術時間: 240 分, 麻酔時間: 335 分, 開胸後 195 分間は片肺換気で維持し 150 分間, 術側肺に PEEP 10 cmH₂O を加えた. 出血量は 305 g で, 輸血は施行しなかった.

病理組織学的所見: 左下葉切除標本の剖面では蜂巢肺に接し 18×15 mm 大の灰白色調の腫瘍を認めた (Fig. 3). 同部の光顕像は, 蜂巢肺とほぼ正常な組織が隣接する IPF/UIP の典型像で, 蜂巢肺に接する充実性腫瘍は細胞間橋の明らかな高分化型扁平上皮癌であった (Fig. 4).

術後経過: 最終診断は IPF/UIP 合併高分化扁平上皮

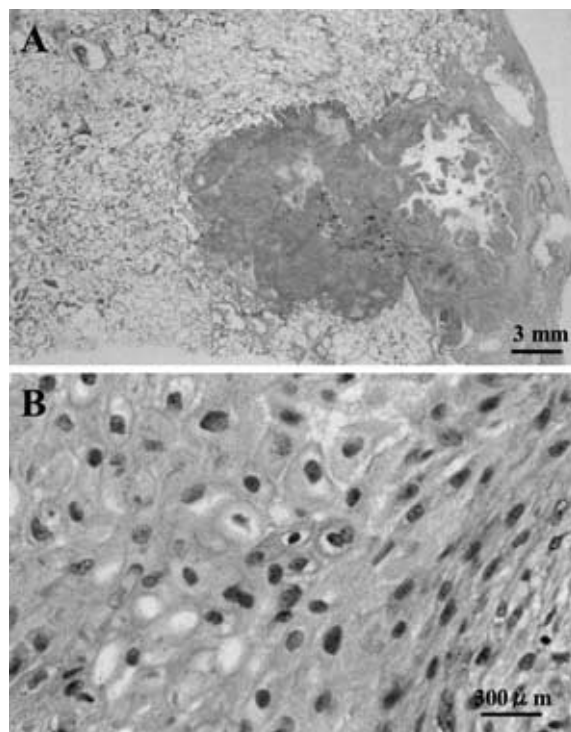


Fig. 4 Microscopic evaluation of the resected lung tumor demonstrated that it was a well-differentiated squamous cell carcinoma (hematoxylin and eosin stain). A. Low magnification. B. High magnification.

癌, T1N0M0, stage IA であった. 術後経過は順調であったが, 8月9日(第6病日)より呼吸困難が出現し, 低酸素血症 (PaO_2 48 mmHg) および胸部 CT で手術側の対側である右肺優位に肺野濃度の上昇を認め, IPF/UIP の急性増悪と診断した (Fig. 5). ステロイドパルス療法を 2 回繰り返して一時改善するも, 9 月末日より再増悪し肺野濃度の上昇は両側肺に広がった. CT 画像上, 右側肺のみならず術後残存した左上葉にも約 40 日の経過で蜂巢肺が出現しており, 急性増悪を繰り返して起こした部位に線維化が進行し蜂巢肺が形成されたものと考えられた (Fig. 6). ステロイドパルス療法を更に 2 回繰り返してシクロスポリンを併用したが反応せず, 10 月 24 日 (第 82 病日) 呼吸不全の増悪により死亡した (Fig. 7). 間質性肺炎の活動性のマーカーとして, 急性増悪時初めに sIL-2R が増加し治療後低下し始めるが, 約 1 週間後に KL-6 が増加し, その後間質性肺炎の改善とともに両者とも低下した. 再増悪時も初期に sIL-2R が増加し, 治療後低下するが約 1 週間後に KL-6 の増加が認められた. その後終末期には両者とも高値を呈し死亡した.

剖検所見: 剖検肺の肉眼所見は炭粉沈着が強く, 右下葉および左上葉は縮小し, 肺底部には蜂巢肺の形成による凹凸が認められた. 剖面では胸膜直下に蜂巢肺の形成

が認められ、その内側では炭粉沈着が目立ち、粘稠な糸を引く物質で覆われていた (Fig. 8). 光顕では蜂巢肺と肺泡領域の硝子膜の形成を伴う胞隔炎が認められた (Fig. 9). 以上より剖検所見からも IPF/UIP の急性増悪と診断された.

考 察

特発性間質性肺炎の急性増悪の主な誘因は、呼吸器感染症、ステロイド減量、開胸術の順に多いとされており¹⁾、さらに手術侵襲、全身麻酔が急性増悪の原因として少なくないことが報告されている²⁾. IPF/UIP 合併肺癌に対する術後の間質性肺炎の急性増悪の発現率に関して、諸家の報告では 12.5% ~ 33.3% と記載されてお

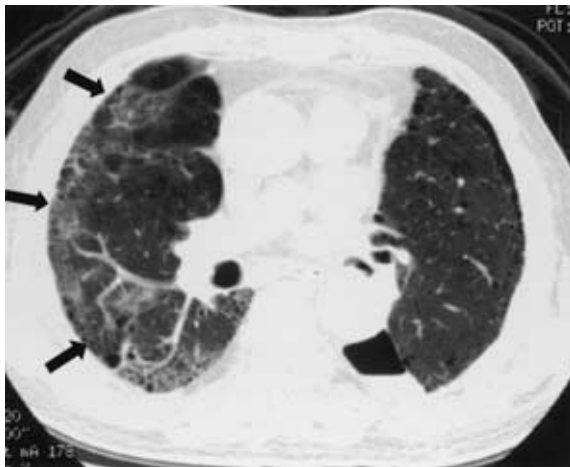


Fig. 5 Chest CT scan taken on the 6th postoperative day showing ground glass opacity in the right lung field (arrows) implying the onset of unilateral acute exacerbation of IPF/UIP.

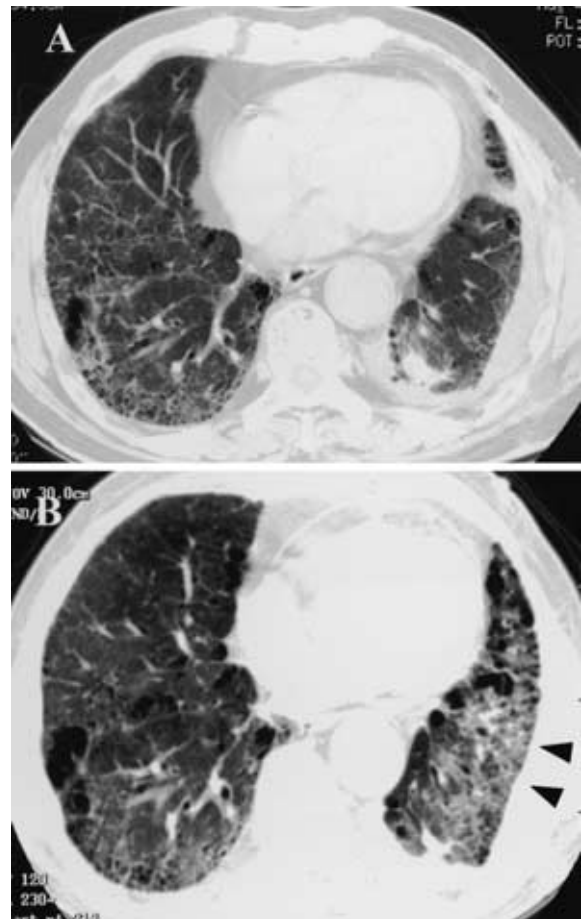


Fig. 6 Chest CT scans taken on the 6th (A) and 47th (B) postoperative days demonstrating a marked progression of fibrosis and honeycomb formation not only in the right lung but also in the left lung (arrowheads)

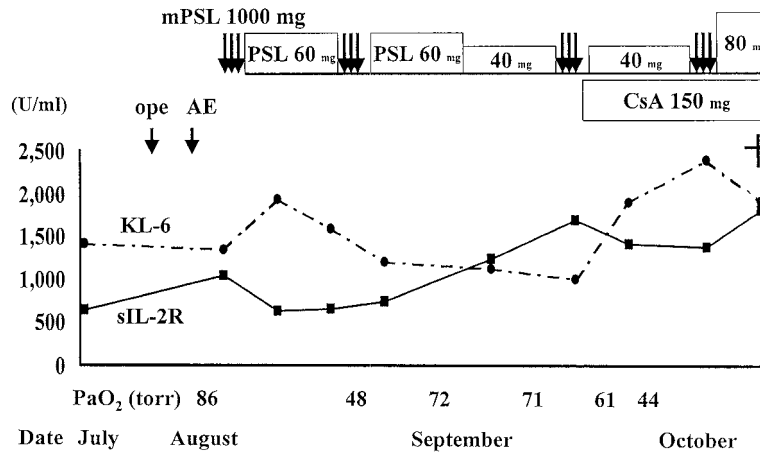


Fig. 7 Clinical course of the case. mPSL : methylprednisolone. PSL : prednisolone. CsA : cyclosporin A. AE : acute exacerbation.

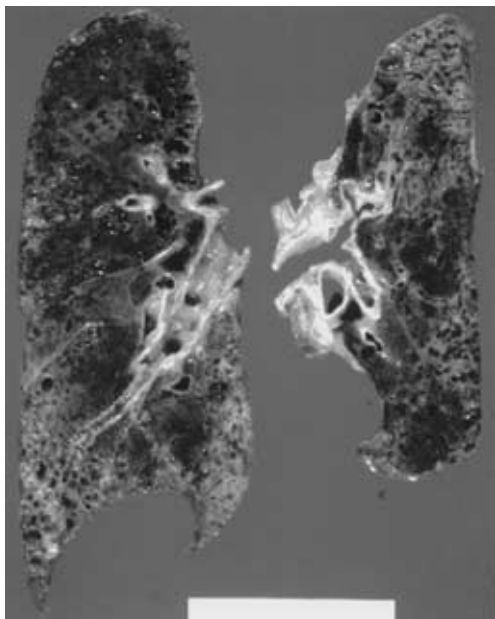


Fig. 8 The cut surface of the autopsied lungs showing marked anthracosis associated with peripheral honeycomb lesions.

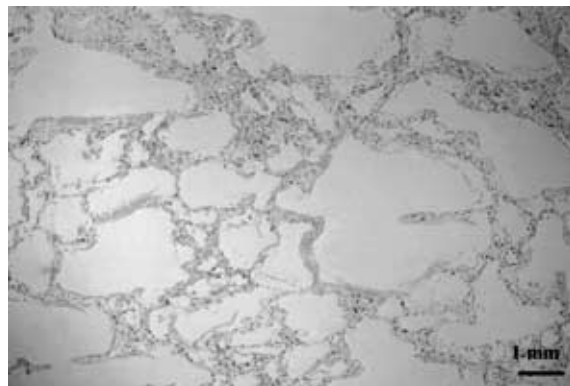


Fig. 9 Microscopic investigation of the lung at autopsy showing diffuse alveolar damage with intra-alveolar exudation of hyaline-like materials adjacent to the honeycomb lung (hematoxylin and eosin stain)

り^{4,5,9)}、比較的頻度が高い。手術操作には麻酔、手術侵襲、多種の薬剤使用など種々の因子が複雑にからみあっており、IPF/UIPの真の増悪要因の解明は難しい。手術後の間質性肺炎急性増悪の発生要因には、1) 術前間質性肺炎の高い活動性、2) 術中高濃度酸素投与、3) 手術侵襲(人工呼吸器関連肺傷害を含む)、4) 呼吸器感染症の合併、5) ステロイド剤の術後減量、6) 薬剤投与(麻酔、抗癌剤)などが挙げられる。榎本ら³⁾は胸腔鏡手術後に増悪したIPF/UIP症例について検討し、末梢白血球数、KL-6が高く、動脈血酸素分圧、肺活量が低い症例、また術中100%酸素吸入時間が長く、病理組織学的にfibroblastic fociが多く細胞浸潤の強い症例で増悪を来たしやすいと報告している。本症例の左下葉の肺癌切除標本においては、fibroblastic fociの出現頻度は低く、KL-6などの臨床検査所見とあわせて術前のIPF/UIPの活動性は低く慢性安定期であったと考えられた。しかしながらこの状態に高濃度酸素曝露や手術侵襲が加わることにより、間質性肺炎の活動性が亢進したものと考えられ、剖検肺においてはこれらの病態を反映してfibroblastic fociが多数出現していた。またステロイドの減量も行っておらず、感染を示唆する所見もなかったこと、術中片肺換気によりとくに高濃度酸素曝露を受けた対側肺から増悪が生じたことが確認できたことより、高濃度酸素投与および手術侵襲が主な誘因になったと考えられた。

手術時の高濃度酸素投与による肺傷害は古くから報告

され、1970年にMorleyら¹²⁾は開心術後の肺傷害について、100%酸素をより多く吸入した群において強い肺傷害が生じたと報告している。高濃度酸素の吸入により炎症細胞などから内因性の活性酸素が産生され、これらは肺胞上皮細胞や毛細血管内皮細胞内の各種の酵素を不活化し、細胞膜傷害のみならず核内の遺伝子に損傷を与える結果をもたらす。また好中球や肺胞マクロファージの活性化に引き続くサイトカインの産生増加も肺傷害に関与すると考えられている¹³⁾。Ekimotoら¹⁴⁾はpepleomycinによる間質性肺炎モデルマウスに対して酸素投与を行い、より高濃度酸素を投与された個体において肺の線維化が顕著であったと報告しており、高濃度酸素投与の肺毒性を立証している。IPF/UIPに合併した肺癌の術後にIPF/UIPの急性増悪を来した報告は散見されるが、本症例のように対側肺からの増悪が確認できた報告例はなく、術後急性増悪の原因を考察する上できわめて貴重な症例と考えられる。谷村ら⁷⁾は術中の高濃度酸度が増悪の引き金になりうることをすでに指摘し、術中および術後のPaO₂を100 Torr前後に保つような周術期管理が重要と述べている。通常のGOF、GOE麻酔を施行した場合、PaO₂は200~400 Torrになりこの状態を5~6時間持続させることが酸素毒性を招来し、その結果IPF/UIPの急性増悪の誘因となりうる。本症例においてはそのことを踏まえたうえで両肺換気時(FiO₂:0.66=45分,0.5=40分)、PaO₂:129~233 mmHg(平均168.7±56.2 mmHg)、片肺換気時(FiO₂:1.0=45分,左開胸後0.9=60分,0.6=90分)PaO₂:59~167 mmHg(平均109.6±35.9 mmHg)と可能な限りPaO₂を低く保つように麻酔管理を行ったにも拘わらず、片肺換気時にはFiO₂を一時的に上げざるを得ず、最終的に増悪を来す結果となった。この様に、IPF/UIP患者の多くは低肺機能

であり、片肺換気時に高濃度の酸素投与をせざるを得ない状況になることが問題である。しかしながら現状では PaO₂ を一定以上の値に保つために、FiO₂ を危険域よりも低く保つことは困難である。したがって、この問題を解決するため新たな肺保護を目的とした人工呼吸管理が必要となる。実際には過多の換気量と高い気道内圧が肺損傷のリスクを増大させることが報告されるようになり、1 回換気量を 7~10 ml/kg に抑えることによって最大吸気圧を 35 mmH₂O 以下に維持し、人工呼吸器による肺損傷を防ぐことが可能と考えられ、acute respiratory distress syndrome (ARDS) における呼吸管理で効果を上げている¹⁵⁾¹⁶⁾。UIP/IPF においてその病理組織的变化は均一でなく、正常な肺組織に 1 回換気量の大部分が分配されるため、過膨張に伴う肺胞破裂や、サーファクタントの枯渇、TNF を初めとする炎症性サイトカインの産生、肺胞・毛細管微細構築の破壊が生じる結果、肺損傷がおこるものと推測される¹⁶⁾。さらに高濃度酸素吸入がこの損傷に拍車をかける結果となる。本症例においても片肺換気時の 1 回換気量が 560 ml とやや多めであったことが増悪の契機となった可能性がある。今後、術中、とくに片肺換気時にこのような肺保護戦略が急性増悪の予防に有効か否か症例の蓄積が必要となる。また麻酔科との綿密な術前のカンファレンスと麻酔科医の疾患理解も術中・術後管理において重要と考えられる。これまで術中・術後にステロイドを予防的に投与し急性増悪を回避することができたとの麻酔科医による報告が散見される¹⁷⁾。しかしながら、ステロイドの減量による IPF/UIP の急性増悪の発症頻度の高さを考慮すると、予防的なステロイドの投与はむしろ禁忌と考えられる。

今回、IPF/UIP の急性増悪の指標として KL-6 と sIL-2-R を用いたが、本症例においては両マーカーとも間質性肺炎の活動性との相関が認められた。sIL-2-R は主として活性化 T 細胞上に発現されており、各種膠原病やびまん性肺疾患でその発現が亢進し、疾患活動性と関連することが示唆されている。IIP について、川畑ら¹⁸⁾ は非ステロイド投与群においては sIL-2-R が高値であることを示し、IIP の本来の病態に IL-2-R を介する免疫異常が存在すること、またステロイド投与はこれらの異常を軽減させる方向に働くと推論している。また本間ら¹⁹⁾ も、sIL-2-R は疾患特異性は低いものの、IPF/UIP、膠原病合併間質性肺炎 (IP-CVD) とともに急性増悪時には非活動期と比較して有意に高値となることを報告し、さらに間質性肺炎活動期症例の治療反応性と経時的相関を認めることから、再発の指標にもなりうると提唱している。IPF/UIP の疾患活動性の評価における sIL-2-R の測定意義については、今後症例のさらなる集積が必要である。

術後の急性増悪は極めて予後不良で、そのほとんどが本症例のようにステロイドパルス療法および免疫抑制剤などの治療が無効のまま致命的となる。手術に際しては、術前の十分な IPF/UIP の活動性や呼吸機能の評価に加え、適切な全身麻酔と呼吸管理、さらに上述のように呼吸器内科医、呼吸器外科医と麻酔科医の間の十分な連携がきわめて重要である。

文 献

- 1) 岡野 弘, 谷本普一, 中田紘一郎, 他: 特発性間質性肺炎の肺癒合併. 日胸 1989; 48: 189-197.
- 2) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 他: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1019.
- 3) 榎本達治, 川本雅司, 功刀しのぶ, 他: 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症症例の検討. 日呼吸会誌 2002; 40: 806-811.
- 4) 中川勝裕, 安光 勉, 古武瀧宏, 他: 特発性間質性肺炎を伴った肺癌手術症例の検討. 日胸外会誌 1994; 22: 83-89.
- 5) 堀尾裕俊, 野守裕明, 森永正次郎, 他: 肺癌術後急性増悪を来した特発性間質性肺炎の 1 救命例. 日胸疾会誌 1996; 34: 439-443.
- 6) 竹内栄治, 山口俊彦, 森 雅秀, 他: 肺癌を合併した特発性間質性肺炎の臨床的検討. 日胸疾会誌 1996; 34: 653-658.
- 7) 谷村繁雄, 友安 浩, 伴場次郎, 他: 特発性間質性肺炎に合併した肺癌に対する手術の検討. 日胸 1992; 51: 208-213.
- 8) 竹中 圭, 吉村明修, 岡野哲也, 他: 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌における肺癒治療に伴う IIP 急性増悪の検討. 肺癌 1999; 39: 955-962.
- 9) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 他: 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌に対する肺癒治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討. 肺癌 2001; 41: 281-285.
- 10) 藤原清宏, 甲斐康之, 山辺和生, 他: 肺癌手術後に急性増悪を来した特発性間質性肺炎の一例. 日胸 1993; 52: 782-786.
- 11) 坂本 理, 平田奈穂美, 一門和哉, 他: 肺癌術後に術対側に急速に進行した間質性肺炎の 1 例. 第 65 回間質性肺疾患研究会討議録 2001; 2: 10.
- 12) Morley M, Wright F, Stanley K, et al: Oxygen toxicity in man. N Engl J Med 1970; 283: 1473-1478.
- 13) MJ Robert: Pulmonary oxygen toxicity. Chest 1985; 88: 900-905.
- 14) Ekimoto H, Takada K, Takahashi K, et al: Effect of oxygen concentration on pulmonary fibrosis caused by pepleomycin in mice. J Antibiotics 1984; 6: 659-663.

- 15) Marini JJ: Pressure-targeted, lung-protective ventilatory support in acute lung injury. *Chest* 1994; 105: 109-115.
- 16) Finfer S, Rocker G: Alveolar overdistension is an important mechanism of persistent lung damage following severe protracted ARDS. *Anaesth Intens Care* 1996; 24: 569-573.
- 17) 野本幸子: 特発性間質性肺炎の術後急性増悪例. *臨床床麻酔* 1991; 15: 1427-1430.
- 18) 川畑秀俊: 間質性肺炎における細胞性免疫に関する研究, 第2編, 特発性間質性肺炎・膠原病肺における末梢血インターロイキン2レセプター(IL-2R)の検討. *岡山医誌* 1990; 102: 719-732.
- 18) 本間 栄, 中田紘一郎: びまん性間質性肺炎における血清 soluble interleukin-2 receptor 値測定の意義. *呼吸* 2001; 20: 308-313.

Abstract

Fatal acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia initially in the right lung after surgery lobectomy for left lung cancer

Susumu Sakamoto¹⁾, Sakae Homma¹⁾, Masateru Kawabata¹⁾, Tadasu Kono²⁾,
Kunihiko Seki³⁾, Koichiro Nakata⁴⁾ and Kunihiko Yoshimura¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, ²⁾Department of Thoracic Surgery,

³⁾Department of Pathology, Toranomon Hospital, ⁴⁾Department of Respiratory Medicine,
Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

A tumor was found in the left S10 in a chest CT scan of a 72-year-old male patient with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia (IPF/UIP). He underwent left lower lobectomy and resection of the hilar and mediastinal lymph nodes under video-assisted thoracoscopic surgery. The histopathological evaluation disclosed a well-differentiated squamous cell carcinoma (T1N0M0; stage IA) associated with UIP. On the sixth post-operative day, a severe hypoxemia (PaO₂ 48 mmHg) developed, and the chest CT showed diffuse ground glass opacity (GGO) in the right lung. A diagnosis of acute exacerbation of IPF/UIP was made, and steroid pulse therapy with cyclosporin A was started. However, despite this therapy, the diffuse GGO extended to both lung fields, and the patient died of respiratory failure 82 days later. The histopathology at autopsy demonstrated diffuse alveolar damage due to UIP that was consistent with acute exacerbation of IPF/UIP. It is suggested that the acute exacerbation of IPF/UIP could have been triggered by a high concentration of oxygen or mechanical lung injury during the patient's surgery.