特 集 4

肝障害に対する外科手術の適応限界への Mitochondrial parameter の応用

京都大学第1外科
小 沢 和 恵　山 岡 義 生

CLINICAL APPLICATION OF CYTOCHROME A (+A_3) ASSAY OF LIVER SPECIMEN FOR OPERATIVE INDICATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH LIVER FAILURE

Kazue OZAWA, M.D., Yoshio YAMAOKA, M.D.
First Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine

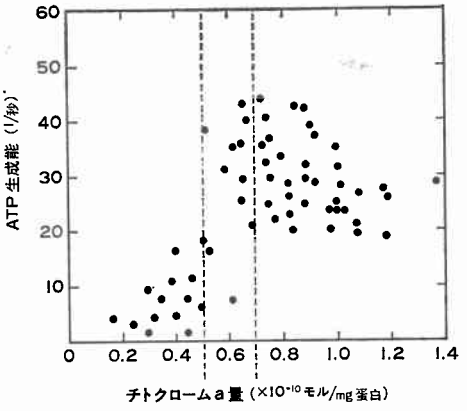
肝硬変などの肝障害合併時の手術適応については，従来から，数多くの報告があるが，今だに適確な適応限界を知り得る方法はない[1)2)3)]．われわれは，障害肝における肝の機能の維持や肝再生には，その初期においてミトコンドリア (Mt) の機能亢進が重要な役割を演じていることを実験的に証明し[4)5)6)]，臨床的にも種々の肝疾患において肝 Mt の機能が肝の機能的予備力を如実に反映するものであることを明らかにしている[7)8)9)]．今回は肝に対する侵襲が一番大きいという意味で，肝切除に焦点をおき手術成績を加味しながらその残余肝の Mt 機能と肝の機能的予備力との相関について論及したい．

この報告に用いた材料，ヒトの肝組織 0.5 g 程度の生検を開復直後に行ない，直ちに，Mt を分離調整し，酸化的燐酸化能，電子伝達系成分の測定を既報の如く行なつた[10)]．

種々の肝疾患症例について Mt の検索を行なつてみると，Mt の蛋白合成が阻害され，Mt 内の電子伝達系成分の含有量に変化が発生している．したがつて Mt の機能，例えば呼吸能，燐酸化能を従来の如く単位 Mt 蛋白で表した場合にはその Mt の機能は適確に表現し得ない．元来，Mt のＡＴＰ生成は電子伝達系 (respiratory assembly) と couple して生成するのであるから，そのＡＴＰ生成能を単位電子伝達系あたり，Cytochrome a (+a_3)-turnover number で表現するのが合理的であると考えられる[11)]．

ここで，現在まで測定し得た臨床例について電子伝達系の代表として Cytochrome a (+a_3) を用い，横軸にその Mt 内の単位 Mt 蛋白あたりのCytochrome a(+a_3) 含有量を，縦軸に各々の単位 Cytochrome a (+a_3)あたりのＡＴＰ生成能を表わしたものが，図1である．すなわち，ヒトの正常肝では Cytochrome a (+a_3) 量は約 0.8×10^{-10}モル/mg蛋白で，その Cytochrome a (+a_3) turnover は20～35times/sec. である．図でみられるように，ある症例においては，著しく，そのＡＴＰ生成能は亢進し45 times/sec. に達する[18]．一般に Cytochrome a (+a_3) の量が減少するにつれてＡＴＰ生成能は亢進する傾向がみられる．これは，Cytochrome a (+a_3) に代表されるような電子伝達系成分などの Mt 蛋白合成の阻害がみられるような場合に，障害に対してそのＡＴＰ生成能を亢進することにより代償性に適応するものと考えられる．実験的にも Mt の蛋白合成阻害剤である Chloramphenicol を投与して，その Chytochrome a (+a_3) b_5c_1 を低下せしめた場合にも同様な傾向がみられる[12)]．図1に示す Cytochrome a (+a_3)量が正常値附近の症例はすべて，種々の大きい手術にも耐え，予後も良好である．しかし，Cytochrome a (+a_3) 量が 0.5×10^{-10}モル

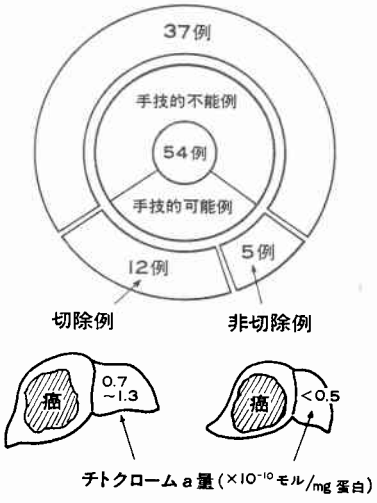
図1　呼吸酵素からみた肝予備力の判定



/mg蛋白以下となつた Mt では，上記のようなＡＴＰ生成能の亢進はみられず，正常値をも維持し得ず，この代償性機能亢進という適応はみられない．そして，これらの症例は時には開腹術など小さい侵襲の手術にも耐え得ず予後が不良であり，時には肝性昏睡にまで陥る．また，重篤な肝障害で死亡した症例を精査してみると，殆んどの症例においてその Cytochrome a（$+a_3$）量は 0.5以下である．これらの事実から，Cytochrome a($+a_3$)の量 0.5×10^{-10}モル/mg蛋白を肝機脈予備力の１つの critical point と決定しうる．(Cytochrome oxidase の活性という意味ではない）この様な立場から，肝障害時における肝への直接の侵襲に対する手術適応を検討することが，今回の命題に適していると考えられるので，以下，肝癌症例の切除の可否について言及する．

最近４年間に，われわれが分析し得た肝癌症例54例（原発性および転移性肝癌[12]）をみると，図２に示す如く，癌が両葉にまたがるなど手技的に切除不能の症例は

図２　肝癌症例の分析



37例で，手技的に切除可能な症例は17例であつた．これらは全て Mt の分析により手術の適応の可否を決定した．以上の個々の症例を示したのが表１，２，で表１では手技的にも，Mt 機能面からも切除可能と判断され，肝切除を施行した症例である．表２は手技的には切除可能と判断されたが，Cytochrome a（$+a_3$）が低値を示したので切除を断念した症例群であるが，これらは，小さい侵襲にもかかわらず，術後合併や死亡率が高い．以上の結果から，図２，下段の模式の如く切除適応限界を決定し，残余肝における Cytochromea a（$+a_3$）が 0.5×10^{-10}モル/mg蛋白以下は切除不能と考えている．

表　1

肝切除症例

Pt. No.	年令 性	疾患名	手術名 チトクロームａ量 (×10⁻¹⁰モル/mg蛋白)	肝硬変の合併	術後経過
1	27 M	肝癌	拡大右葉切除 0.28 0.64	−	良
2	0.8 M	肝芽細胞腫	拡大右葉切除 1.30	−	良
3	52 M	肝癌	右葉切除 1.56 1.69	+	良
4	52 F	肝癌	拡大右葉切除 1.38 1.74	+	術後黄疸持続
5	68 F	肝癌	局所切除 0.65	+	良
6	45 M	肝癌	左葉切除 1.38	−	良
7	53 F	肝癌	左葉切除 1.17 0.44	−	良
8	59 M	肝癌	左葉切除 1.45	−	良
9	56 M	胃癌，肝転移	胃部分切除＋左葉切除 0.50	−	高度黄疸及び腹水
10	63 M	胃癌，肝転移	左葉切除＋局所切除 1.19 1.08	−	良
11	1.3 M	肝過誤腫	1.21 局所切除	−	良
12	67 M	胃癌，肝転移	左葉切除＋胃全摘 0.87	−	良

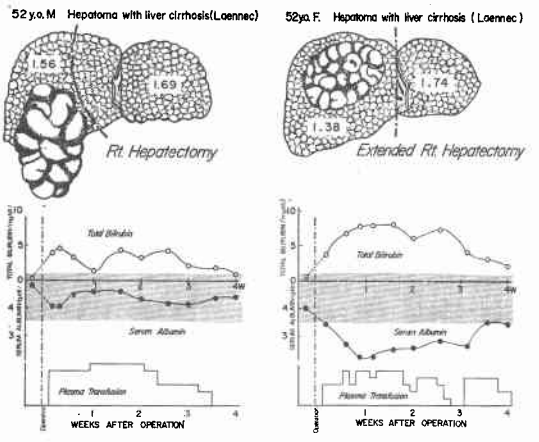
表２　チトクローム量が極度に減少した症例（非切除例）

Pt No.	年令 性	疾患名	手術名 チトクロームａ量 (×10⁻¹⁰モル/mg蛋白)	肝硬変の合併	術後経過
1	53 F	肝癌	開腹術 0.10	+	術後４日死亡
2	69 F	肝癌	開腹術 0.51 0.56	−	術後10日腹水
3	72 F	胆管癌	左門脈結紮 0.42	−	良
4	48 M	肝癌	開腹術 0.42	+	術後21日死亡
5	47 F	胃癌，肝転移	胆のう切除術 チューブ設置 0.42	−	肝機能不良 1ヶ月以上持続

また，これらの症例の中には肝硬変を合併するもの（表１，２）が含まれているのが注目される．そこで，肝硬変を合併する症例のみを検討してみても，やはり，Cytochrome a（$+a_3$）が正常範囲内にある場合は肝切除も可能で，実際，表１の第３，第４症例では，右葉切除や，拡大右葉切除まで行なつている．

この２症例は，たまたま，同年令で，同時期に手術を行なつた症例で，その両葉に含まれる Cytochrome a(+

図3　Cytochrome a(+a_3)量の増加した症例の検討



a_3）の量が同程度で，正常の約2倍に増加していた（図3）.しかし，その術後経過は図3の肝機能検査に示される如く拡大右葉切除を行なつた症例では，救命こそし得たが，右葉切除症例ほどには順調な経過ではなかつた．この事は，Cytochrome a（+a_3）がある程度以上に増加する場合も手術侵襲の程度によつては予後に影響が現れる事から，手術適応の制限になることを示唆しているので，Cytochrome a（+a_3）量の増加について後述する．

古くより，肝障害時における手術限界の判定に，血清アルブミン，フィブリノーゲン，トランスアミラーゼ，黄疸指数など種々の parameter が提唱されてきているが[13)14)15)]，適確なものはない．われわれも全症例について，肝機能検査のうち代表的な10項目を選び，手術直前の種々の値を Cytochrome a（+a_3)量が，0.5×10^{-10}モル/mg蛋白以上の群と 0.5以下の群に分けて検討してみたが，その間に何ら相関をみることはできなかつた．

ただ，腹水の合併するものに Cytochrome a（+a_3)の減少したものが多く，腹水合併例が肝切除の適応外であるとする諸家の報告と一致して興味深い．

また，肝硬変合併例についても，種々の意見があり，ある者は，再生能が低下しているという理由で適応を慎重に決定すべきであるとするものから，絶対禁忌とするものまであり[14)15)]，逆に70%切除を行なつても，再生肥大をみたとする報告まで種々である[16)]．実際これらの諸家の意見を反映して，現在まで測定し得た．われわれの肝硬変症例を分析してもその Cytochrome a（+a_3）量は，0.2～1.7×10^{-10}モル/mg蛋白と広範囲にわたつており，したがつて，その肝の機能的予備力は千差万別である．しかし，これらの中で，Cytochrome a（+a_3）が正常以上の場合には，肝硬変が存在していても，Mt の機能はその肝障害に充分適応していることを意味し，その代謝活性は高く，肝の大量切除にも耐えている．それに反し，Cytochrome a（+a_3）が 0.5×10^{-10}モル/mg蛋白，以下の場合には，術後早期に単開腹のみで死亡している．これらの事実から，肝硬変症が存在していても，Mt の Cytochrome a（+a_3）量が1つの criteria になりうる．

一般に，肝障害が存在する場合，その Mt はその肝に対する increased metabolic overload に打ち勝つために，充分のＡＴＰ生成能を供給しなければならず，そのために，Mt 内の電子伝達系成分を増加しつずける．ヒトの障害肝を分析してみると正常の3倍にまで増加している症例もあるが，約2倍近いものから，その肝の機能的予備力は逆に低下の傾向を示す．したがつて，残余肝の Cytochrome a（+a_3）が 0.7～1.3×10^{-10}モル/mg蛋白では，80%の大量切除に耐えうるが，1.3×10^{-10}モル/mg蛋白以上では，より保存的手術を行なうべきと考えられる．

なお，黄疸症例において，一般に電子伝達系成分あたりのＡＴＰ生成能が，極度に低下しており，したがつて，電子伝達系成分が増加してもその Mt の機能は充分に代償しえないから[17)]黄疸症例は，肝切除の適応外である．

以上のような Mt 電子伝達系成分の測定には約 0.5～0.8 g の肝組織を約2時間の長時間を要するために術中の検査としては不便である．現在われわれは，約 100mg の肝組織の Homogenate のままで約20分内では測定に成功し，術中に慣用している．これらの方法については次回にふれたい．

文　献

1) Lin, T.Y.: The results of hepatic lobectomy for primary carcinoma of the liver, Surg. Gynocol. Obstet., 123, 289, 1966.
2) Wilson, H., et al.: Indications, technique and results, Surgery, 59, 472, 1966.
3) Stone, H.H., et al.: Physiologic considerations in major hepatic resections, Amer. J. Surg., 117, 78, 1969.
4) Ozawa, K., et al.: Effect of portal vein on liver mitochondrial metabolism, J. Biochem., 70, 755, 1971.
5) 山岡義生他：ミトコンドリアよりみた肝機能の代償性，生化学，43，213，1971.
6) 山岡義生他：解毒機能と電子伝達系—臨床的解析の試み—，肝臓，14，72，1973.
7) 小沢和恵他：肝癌に対する手術及び抗癌剤に対する適応限界への Mitochondrial Parameter の臨床的応用について，日外会誌，73，1180，1972.

8) Ozawa, K., et al.: Quantitative analysis of respiratory enzymes of mitochondria isolated from liver tissue of patients, J. Lab. Clin. Med., 81, 379, 1973.
9) 高三秀成他：肝硬変患者の手術可能限界，医学のあゆみ，82，747，1972.
10) Ozawa, K., et al.: Human liver mitochondria, Clin. Chim. Acta, 38, 385, 1972.
11) Honjo, I. and Ozawa, K., et al.: Liver regeneration and mitochondrial metabolism, "Regeneration hepatique" edited by R. Molimord, 143, 1972.
12) Ozawa, K., et al.: Phosphorylative capacity of liver mitochondria with an elevated ratio of cytochrome c+cl to cytochrome a+(a-), J. Lab. Clin. Med., 83, 97, 1974.
13) Kappel, D.A., et al.: Primary hepatic carcinoma, A review of thirty-seven patients, Amer. J. Surg., 124, 798, 1972.
14) Longmire, W.P., et al.: The surgical treatment of hepatic lesions, Brit. J. Surg., 53, 852, 1962.
15) Cameron, G.R., et al.: Carbontetrachloride cirrhosis in relation to liver carcinoma, Amn. Roy. Coll. Surg. Eng., 41, 253, 1967.
16) Islami, A.G., et al.: Regenerative hyperplasia of the cirrhotic liver following partial hepatectomy, Cancer, 11, 663, 1958.
17) 山岡義生他：ミトコンドリア機能からみた閉塞性黄疸，医学のあゆみ，86，499，1973.
18) Ozawa, K., et al.: Phosphorylative capacity of liver mitochondrch of patients-its relation to Cytochrome a(+a-) content. Amer. J. Surg., 127, 306, 1974.
19) Ozawa, K., et al.: Hepatic cellular responses to liver cancer-abnormalities in metabolism of mitochondria isolated from human liver involved with carcinoma. Ann. Surg., 179, 79, 1974.