

## 肝切除術後における血漿アミノ酸の推移 —とくに、肝予備能との関連について—

東京慈恵会医科大学第2外科

中本 実 成瀬 勝 柳沢 暁  
秋田 治之 高橋 恒夫 長尾 房大

### PLASMA AMINO ACIDS CHANGES AFTER HEPATIC RESECTION WITH SPECIAL REFERENCE TO HEPATIC RESERVE

Minoru NAKAMOTO, Masaru NARUSE, Satoru YANAGISAWA,  
Haruyuki AKITA, Tsuneo TAKAHASHI and Fusahiro NAGAO  
The Jikei University School of Medicine 2nd Department of Surgery

肝硬変併存肝癌における術後血漿アミノ酸の推移と肝予備能との関連を検討した。47例の肝切除のうち肝硬変併存肝癌は22例に施行した。肝硬変併存症例における肝不全発症例は3例(13.6%)に見られた。総アミノ酸濃度は肝不全非発症と発症例では術前には差が認められなかったが、術後第1～3病日には発症例が非発症例の約3.5倍に達した。

BCAA/AAA モル比では術前1.8, 1.2, 第1～3病日には1.2, 0.9と発症例が低い傾向であった。第7病日には非発症例は術前値に復帰したが、発症例では低値を持続した。肝予備能として、グルカゴン負荷テストによる10分値での  $\Delta$ cyclicAMP/ $\Delta$ BS 比を算出し、肝不全発症との関連を検討すると、発症例では2.7, 非発症例では30.9となり、アミノ酸モル比と正の関係を見た。ICG R<sub>15</sub>とアミノ酸モル比との相関は認められなかった。Fisher 液の投与はとくに肝硬変併存例では、第1～3病日のモル比が全例低下するため、積極的にやっている。肝不全発症例に対し、時期の判断を誤ったためか、血漿交換を行っても救命しえなかった。術後第7病日にもモル比が術前に復帰しない症例は肝不全発症予備群と考え、積極的な治療が望まれる。

索引用語：肝硬変併存肝癌，肝不全，肝予備能，グルカゴン負荷テスト

#### I. 緒 言

肝臓外科の発達にともない、原発性あるいは転移性肝癌の肝切除症例は増加し、その治療成績は向上してきている。同時に日本における肝癌が肝硬変を併存していることが多いことから、種々の肝予備能力を検討、把握することにより、肝切除不能症例あるいは限られた部分切除におわる症例にも直面することが多くなった。これは手術死亡を少なくすることは出来るが、癌という考えかたからは絶対治癒という症例は少なからざるをえないとも言える。術前いかに肝予備能力を増加させるか、あるいは肝切除後の肝再生の促進方法

とか、人工補助肝利用などが今後の大きな問題となると思われる。われわれは肝予備能の指標を肝細胞膜内に存在し、肝細胞の増殖を調節と言われる cyclic AMP に注目し、グルカゴン負荷テスト<sup>1)2)</sup>を行い、その cyclic AMP と血糖の変動を見て、10分値での  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS 比を検討し、肝切除の適応基準の一つにしている。また、肝切除後には、グルカゴン・インシュリン療法と Fischer<sup>3)~8)</sup>液の投与を行い、アミノ酸の経時的変化を種々の肝機能検査、凝固機能を測定し、検討した。

肝切除後の肝不全あるいは肝性脳症の成因および治療に関して解明されていないのも現状であるが、アミノ酸代謝、脂肪酸、アミンあるいはアンモニアなどの代謝異常が関連していると言われている。

表1 肝切除症例

	右2~3区域	右1~左2区域以下	計
原発性肝癌 肝硬変併存	9	13	22
肝硬変非併存	5	5	10
転移性肝癌	5	7	12
肝血管腫	0	2	2
肝線維腫	1	0	1
計	20	27	

47

分枝鎖アミノ酸を投与すると tryptophan の脳への移行を押し、肝性脳症を改善すると報告している。

いずれにしても、肝予備能力を十分に評価することが出来れば肝不全発生予防が可能であり、また肝切除範囲の問題に対し、極度に恐れる必要がなくなる症例も増えるのではないかと考えている。

術後の肝不全発生の指標としてはアミノ酸濃度および分画が良いと思われるが、その判定結果を得るのに少々時間がかかるということが難点である。

以上、アミノ酸濃度、アミノ酸モル比の経時的変化と種々の肝機能、cyclic AMP/BS 比や ICG R<sub>15</sub> との比較を行いながら肝不全に対して若干の知見をえたので報告する。

## II. 症例および測定方法

症例：1976年より1985年までの10年間における肝切除は47例で、そのうちわけは、原発性肝癌32例で、肝硬変併存症例22例、非併存肝癌10例、転移性肝癌12例および肝血管腫2例、肝線維腫1例の計47例であった(表1)。アミノ酸測定はその内の22例に、術前、術後第1, 3, 7および14病日に測定した。

### 測定方法

アミノ酸分析：高速液体クロマトグラフ(島津高速液体クロマトグラフ LC-1)を用いて測定した。

グルカゴン負荷テスト：グルカゴン、cyclic AMP および血糖(以下 BS)を負荷前、とグルカゴン1mg 静注後、10, 20, 40および60分値を測定し、10分値での cyclic AMP 変動率(10分値 cyclic AMP 負荷前 cyclic AMP/10分値 BS 負荷前 BS)を算出した。

cyclic AMP、グルカゴンは RIA 法により測定した(北里バイオケミカル・ラボラトリーズ)。

統計学的処理：平均値±標準誤差で、有意差検定は student t 検定による。

## III. 成績

### A. 術前アミノ酸濃度および分画

肝機能その他血液学的所見上、なんの異常を認めない人を対照群とした(n=7)。対照群の血漿アミノ酸濃度は、 $2,754 \pm 987.4 \mu\text{mol/dl}$  で、分枝鎖アミノ酸(以下 BCAA)の分画では valine  $220 \pm 99.6 \mu\text{mol/dl}$ , leucine  $158 \pm 100.7 \mu\text{mol/dl}$ , isoleucine  $63 \pm 38.9 \mu\text{mol/dl}$  で、芳香族アミノ酸(以下 AAA)では、phenylalanine  $71 \pm 28.7 \mu\text{mol/dl}$ , tyrosine  $59 \pm 46.1 \mu\text{mol/dl}$  となった。BCAA/AAA モル比は  $3.03 \pm 0.42$  であった。

肝硬変併存肝癌(n=10)では、総アミノ酸濃度は  $3,838 \pm 1,590 \mu\text{mol/dl}$  で、BCAA の valine  $185.2 \pm 64.0 \mu\text{mol/dl}$ , leucine  $126.2 \pm 50.6 \mu\text{mol/dl}$ , isoleucine  $63.7 \pm 33.1 \mu\text{mol/dl}$  となり、AAA は phenylalanine  $134.3 \pm 59.3 \mu\text{mol/dl}$ , tyrosine  $88.6 \pm 47.2 \mu\text{mol/dl}$  となり、BCAA では対照群と有意の差を認められなかったが、phenylalanine では対照群と比較して有意の差を認めた( $p < 0.05$ )。しかし、tyrosine では対照群と比較し、肝硬変併存肝癌の方が高い傾向ではあったが有意の差は認めえなかった。BCAA/AAA モル比では両者間に明らかに有意の差を認めた( $p < 0.01$ )。

肝硬変非併存肝癌では対照群とどの項目に関しても有意の差を認めることが出来なかった。肝硬変併存肝癌においても有意の差を認め難く、肝硬変非併存癌は対照群と肝硬変併存肝癌との中間型を呈する値をとった(表2)。

### B. 術前グルカゴン負荷テスト

肝硬変併存肝癌の1例に高グルカゴン血症を認めた以外、グルカゴン、cyclic AMP、BS 値は負荷前に、どの群においても差は認めえなかった。負荷後10分値では、グルカゴン、cyclic AMP、BS 値は、対照群はそれぞれ  $12,425 \pm 3,415.7 \text{ ng/mg}$ ,  $1,170.8 \pm 134.4 \text{ pmol/ml}$ ,  $123.3 \pm 9.4 \text{ mg/dl}$ 、肝硬変併存肝癌では、 $18,476.0 \pm 8,498.2 \text{ ng/mg}$ ,  $335.5 \pm 280.7 \text{ pmol/ml}$ ,

表2 肝切除群におけるアミノ酸濃度および分画

	対照群	肝癌		
		肝硬変(+)	肝硬変(-)	
総アミノ酸濃度	$2754 \pm 987.4$	$3838 \pm 1595.0$	$3374 \pm 1041.3$	
BCAA	Valine	$220 \pm 96.6$	$185.2 \pm 64.0$	$270.6 \pm 145.2$
	leucine	$158 \pm 100.7$	$126.2 \pm 50.6$	$154.4 \pm 131.3$
	isoleucine	$63 \pm 38.9$	$63.7 \pm 33.1$	$59.9 \pm 43.5$
AAA	phenylalanine	$71 \pm 28.7$	$134.3 \pm 59.3$	$92.4 \pm 40.2$
	tyrosine	$59 \pm 46.1$	$88.6 \pm 47.2$	$79.6 \pm 43.5$
BCAA/AAA	$3.03 \pm 0.42$	$1.81 \pm 0.74$	$2.61 \pm 0.42$	

単位  $\mu\text{mol/dl}$

113.3±8.9mg/dl, また肝硬変非併存肝癌では15,598.0±5,865.0ng/ml, 838.8±344.1pmol/ml, 123.2±20.7mg/dlとなり, どの群においてもグルカゴン負荷後10分値が, グルカゴン, cyclic AMP, BSとも最高値を示した.  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比は対照群37.8±6.7, 肝硬変併存肝癌19.4±4.2, および肝硬変非併存肝癌35.8±9.1となった. これらの結果から, 肝硬変併存肝癌は対照群および肝硬変非併存肝癌との間に, cyclic AMP 10分値では明らかに有意の差を認めえ (p<0.01), また同様に,  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比にも有意の差を認めることが出来た (p<0.01) (表3).

C. 術前 ICG R<sub>15</sub>とアミノ酸分画

術前 ICG R<sub>15</sub>の正常群と異常群のBCAA, AAAおよびアミノ酸モル比を検討した. 正常群の ICG R<sub>15</sub>は6.0±3.2%で, BCAAの valine 233.6±66.7μmol/dl, leucine 129.1±49.8μmol/dl, isoleucine 65.7±32.0μmol/dl, AAAでは phenylalanine 126.5±72.9μmol/dl, tyrosine 109.3±61.5μmol/dlとなり, BCAA/AAAモル比は1.83±0.37となった. これに反して ICG R<sub>15</sub>異常群では26.5±15.1%であり, BCAAの valine 238.9±40.1μmol/dl, leucine 159.0±39.3μmol/dl, isoleucine 73.8±11.3μmol/dlでAAAの phenylalanine 123.5±50.8μmol/dl, tyrosine 96.5±27.2μmol/dlで, BCAA/AAAモル比は2.42±1.69であった. このことから ICG R<sub>15</sub>とアミノ酸モル比との関係は予想した相関は認められなかった (表4).

D. 肝癌切除症例におけるアミノ酸と cyclic AMP

との関係

肝硬変非併存肝癌症例

右2~3区域切除症例で, アミノ酸定量を行った症例は5/10例, 50%に行っているが, 全症例とも手術死亡, 肝不全症例は経験していない. 術前総アミノ酸濃度は3,374.0±1,041.3μmol/dlで, BCAA/AAAモル比は2.61±0.42となっている. また, グルカゴン負荷テストによる10分値での cyclic AMP 値は838.8±344.1pmol/ml,  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比は35.8±12.4であった. 第1~3病日には, 総アミノ酸濃度は4,949.0±1,589.1μmol/dl, BCAA/AAAモル比は2.42±0.45, 術後第7病日になると, 総アミノ酸濃度は3,059.0±546.2μmol/dl, BCAA/AAAモル比は4.90±2.03となった. このことから, われわれの基準としている肝予備能力の判定から  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比が35以上の場合, 広範囲切除可能ということが, アミノ酸の術後推移に反映していると考えられた (表5). 右1区域あるいは左1~2区域切除を行った症例は5例であったが, 全例とも  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比は25以上であり, 肝不全死は経験していない (表6).

E. 肝硬変併存肝癌症例

肝硬変併存肝癌症例は22例に肝切除を施行し, 右1区域ないし左2区域以下の切除例では1例に肝不全死 (1/13, 7.7%), 右2区域以上の広範囲切除例では3例 (3/9, 33.3%) に肝不全死を経験している. このうち1例に,  $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比から肝予備能上安全と思われた1症例に肝不全死を経験している.

i) 右2区域以上肝切除症例の場合

術前総アミノ酸濃度は生存例と死亡例では, 3,800,

表3 術前グルカゴン負荷テスト

	F	10'	20'	40'	60'	$\frac{\Delta\text{cAMP}}{\Delta\text{BS}}$
対照群	16.8 ±6.1	1170.8 ±134.4	702 ±227.5	148.0 ±45.3	73.0 ±13.0	37.8
肝硬変併存肝癌	19.3 ±6.0	335.5 ±280.7	248.1 ±233.7	166.2 ±100.9	70.1 ±41.5	19.4
肝硬変非併存肝癌	18.2 ±5.3	838.8 ±344.1	667.8 ±290.8	196.9 ±26.7	119.5 ±34.5	35.8

表4 ICG R<sub>15</sub>とアミノ酸分画

	ICGR <sub>15</sub>		
	正常群	異常群	
	6.0±3.2	26.5±15.1	
BCAA	Valine	236.6±66.9	238.9±40.4
	leucine	129.1±49.8	159.0±39.3
	isoleucine	65.7±32.0	78.3±11.3
AAA	phenylalanine	126.5±72.9	123.5±50.8
	tyrosine	109.3±61.5	96.5±27.2
BCAA/AAA	1.83±0.87	2.42±1.69	

表5 肝硬変非併存肝癌

	術前	第1~3病日	第7病日
総アミノ酸濃度 (μmol/dl)	3374.0±1041.3	4949.0±1589.1	3059.0±546.2
BCAA/AAA	2.61±0.42	2.42±0.45	4.90±2.03
$\Delta$ cAMP/ $\Delta$ BS	35.8±12.4		

表6 肝硬変非併存肝癌

	術前	第7病日
BCAA (μmol/dl)	376.2±170.7	342.6±120.4
AAA (μmol/dl)	109.1±31.1	140.5±57.1
BCAA/AAA	3.76±1.17	2.31±0.38
$\Delta$ cAMP/ $\Delta$ BS	32.5±5.2	

と3,900 $\mu$ mol/dlと差は見られなかったが、AAAは死亡症例で高い傾向にあり、アミノ酸モル比は死亡症例の方が低い傾向であった。症例数が少ないため有意差検定は行わなかった。術後第1～3病日では、総アミノ酸濃度は死亡症例8,840 $\pm$ 3,842.5 $\mu$ mol/dlと高値を呈し、生存例の2,603 $\pm$ 837.3 $\mu$ mol/dlとでは、明らかな有意差を呈するものと思われた。BCAAは両者とも約1/2に減少、AAAは生存例では約2倍、これに反して、死亡症例はさほど変化は見られなかった。BCAA/AAAモル比は生存例では1.02 $\pm$ 0.24、死亡症例では平均0.87と低値を示す傾向であった。術後第7病日では、総アミノ酸濃度は、生存例では第1～3病日とだいたい同値の2,600台であったが、死亡症例では9,000～48,000 $\mu$ mol/dlと著明に高値を示す傾向であった。BCAA/AAAモル比は生存例、死亡例はそれぞれ1.6 $\pm$ 0.75、平均0.87 $\pm$ 0.39となり、生存例では総アミノ酸濃度、モル比ともに良好な値を示したが、死亡症例では第7病日になっても、さらに悪化する傾向を示した(表7)。この症例でのグルカゴン負荷テストでは、負荷後10分値でのcyclic AMPが生存例では504.0 $\pm$ 204.9 $\mu$ mol/ml、死亡例では53.0 $\pm$ 28.9 $\mu$ mol/mlとなり、 $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比は生存例30.9、死亡例2.7と、cyclic AMPの反応は非常に悪かった。死亡症例のなかで、グルカゴン負荷テストの結果から右2区域以上可能と思われた症例の1例に肝不全死を経験した。10分値でのcyclic AMPは779.5 $\mu$ mol/ml、 $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BS比は50.1、アミノ酸モル比は1.61、s-GOT、s-GPTの軽度上昇、ICG R<sub>15</sub> 10%、凝固系はすべて正常であったが、術後第7病日を境に、検査データは悪化し、s-GOT 1,275IU、s-GPT 180IU、s-TB 34.2mg/dl、プロトロンビン時間35%、部分活性プロトロンビン時間120秒、ヘパプラスチンテスト28%と悪化した。アミノ酸モル比は第7病日2.06と良好であったがmethionine、lysineの著明な上昇がみられた。血漿

交換、Fischer液の投与、グルカゴン・インシュリン療法を行ったが一命を失った。肝組織では慢性活動性肝炎を呈していた。

ii) 左1～2区域～右1区域以下切除

この区域の肝切除では術後アミノ酸モル比は2.54と、術前値と比較し良好であり、 $\Delta$ cyclic AMP/ $\Delta$ BSの比からでも問題はみられなかった(表8)。

F. 肝切除後血清学的変化

肝硬変併存肝癌症例について検討した(表9)。

i) s-GOT値

術前、生存例では40 $\pm$ 17.8IU、術後第1～3病日では62 $\pm$ 49.3IUであった。死亡例では55 $\pm$ 22.7IU、術後第1～3病日では662 $\pm$ 614.9IU、第7病日では37 $\pm$ 22.2IUであった。

ii) s-GPT値

s-GOTと同様な経過で、生存例では術前40 $\pm$ 30.1IU、術後第1～3病日では142 $\pm$ 91.4IU、第7病日では51 $\pm$ 39.6IUであった。反して、死亡例では術前40 $\pm$ 19.0IU、術後第1～3病日421 $\pm$ 440.0IU、第7病日では55 $\pm$ 31.5IUであった。s-GOT、s-GPTとも第1～3病日の値が、死亡例では生存例に比べて高い傾向を示したが、両者間に有意の差を認めることが出来なかった(p<0.01)。

iii) s-TB値

生存例は術前0.9 $\pm$ 0.37mg/dl、第1～3病日は2.6 $\pm$ 1.51mg/dl、第7病日は2.2 $\pm$ 1.25mg/dlであり、死亡例は術前0.6 $\pm$ 0.23mg/dl、第1～3病日2.7 $\pm$

表7 肝硬変併存肝癌症例の生存例および死亡症例

	術前	第1～3病日	第7病日
総アミノ酸濃度	3838 $\pm$ 1595.0 (3982.8 $\pm$ 1685.2)	2603 $\pm$ 837.3 (8840 $\pm$ 3842.5)	2669 $\pm$ 1389.5 (3136.9161, 48590)
BCAA	435 $\pm$ 172.3 (318, 436, 771)	217 $\pm$ 50.1 (212, 483, 289)	317 $\pm$ 125.3 (634, 178, 248)
AAA	175 $\pm$ 49.7 (289, 363, 593)	373 $\pm$ 241.5 (333, 493, 286)	198 $\pm$ 56.7 (551, 173, 577)
BCAA/AAA	1.81 $\pm$ 0.74 (1.1, 1.2, 1.3)	1.2 $\pm$ 0.24 (0.63, 0.98, 1.01)	1.6 $\pm$ 0.75 (1.15, 1.03, 0.43)

( ) 内死亡症例 3例

表8 肝硬変併存肝癌

	術前	第7病日
BCAA( $\mu$ mol/dl)	415.8 $\pm$ 139.8	425.2 $\pm$ 121.5
AAA( $\mu$ mol/dl)	267.0 $\pm$ 130.6	175.3 $\pm$ 49.7
BCAA/AAA	1.65 $\pm$ 0.48	2.54 $\pm$ 1.08
$\Delta$ cAMP/ $\Delta$ BS	30.4 $\pm$ 2.7	

表9 肝切除前後の主な血液学的変化の推移

	生存例	死亡例
S-GOT	術前	40 $\pm$ 17.8U
	第1～3病日	197 $\pm$ 119.9
	第7病日	62 $\pm$ 49.3
S-GPT	術前	40 $\pm$ 19.0
	第1～3	142 $\pm$ 91.4
	第7	51 $\pm$ 39.6
S-TB	術前	0.9 $\pm$ 0.37 mg/dl
	第1～3	2.6 $\pm$ 1.51
	第7	2.2 $\pm$ 1.25
WBC	第7病日	6481 $\pm$ 2035 /mm <sup>3</sup> 13100 $\pm$ 5336 /mm <sup>3</sup>

表10 肝切除症例における凝固系機能の推移

		生存例	死亡例
TT	第1~3病日	65.3 ± 3.8 %	37 ± 12.5 %
	第7日	46.3 ± 24.4	40 ± 22.7
PT	第1~3病日	49 ± 19.1 %	52 ± 22.0 %
	第7日	58 ± 20.9	51 ± 14.4
APTT	第1~3病日	44.7 ± 21.4 秒	54 ± 35.1 秒
	第7日	38.4 ± 9.4	50 ± 7.9
HPT	第1~3病日	50 ± 18.3 %	37 ± 6.5 %
	第7日	55 ± 12.7	35 ± 9.2

0.47mg/dl と生存例と変わらないが、第7病日には  $6.6 \pm 2.70$ mg/dl と持続的に上昇し続けた。死亡直前には  $30 \sim 60$ mg/dl と高値を示した。

#### iv) 白血球数

白血球数から検討すると、術前、術後第1~3病日では生存例、死亡例とに差はみられなかったが、第7病日では、生存例  $6,084 \pm 2,035/\text{mm}^3$ 、死亡例では  $13,100 \pm 5,336/\text{mm}^3$  となり、両者間に有意の差が認められた ( $p < 0.05$ )。

#### v) 凝固系機能 (表10)

##### 1) トロンボテスト (以下 TT 単位%)

術前値では生存例・死亡例とに差は認めていないが、術後第1~3病日では、生存例  $65.3 \pm 3.8\%$ 、死亡例  $37.0 \pm 12.5\%$  と明らかに有意の差を認めることが出来た ( $p < 0.01$ ) が、第7病日には、生存例  $46.3 \pm 24.4\%$ 、死亡例  $40.0 \pm 22.7\%$  と差は認められなくなってきた。

このように、生存例でもやや長期にわたって低値を示す傾向が見られた。

##### 2) プロトロンビン時間 (以下 PT 単位%)

全経過を見て、生存例、死亡例との間にはほとんど差を認めることが出来なかった。

術後第1~3病日の生存例  $49 \pm 19.1\%$ 、死亡例では  $52.0 \pm 22.0\%$ 、第7病日では生存例  $58.0 \pm 20.9$ 、死亡例  $51.0 \pm 14.4$  と明らかな変化を認めることは出来なかった。

##### 3) 部分活性プロトロンビン時間 (以下 APTT 単位秒)

術後第1~3病日、第7病日の生存例では  $44.7 \pm 21.4$  秒、 $38.4 \pm 9.4$  秒となり、死亡例ではそれぞれ、 $54.0 \pm 35.1$  秒、 $50.0 \pm 7.9$  秒であり、術後第7病日で両者間に有意の差を認めた ( $p < 0.05$ )。

##### 4) ヘパラスチンテスト (以下 HPT 単位%)

術後第1~3病日、第7病日の生存例では  $50 \pm 18.3\%$ 、 $55 \pm 12.7\%$  となり、死亡例ではそれぞれ  $37 \pm 6.5\%$ 、 $35 \pm 9.2\%$  であり、第7病日において有意の差

を認めることが出来た ( $p < 0.001$ )。

## IV. 考 察

肝切除におけるアミノ酸代謝への影響、特に肝不全に陥った症例を含め検討した。Fischer<sup>3)-8)</sup>の提唱する偽性神経伝達物質の脳内増加が肝性脳症を起こしやすくして、アミノ酸モル比の低下が著明となっていると報告している。また、Hagenfeldt と Wahren<sup>9)</sup>の報告では分枝鎖アミノ酸を投与すると tryptophan の脳への移行を押し、肝性脳症を改善すると報告している。神経伝達物質の変化においては、Fernstrom<sup>10)</sup> Friedman<sup>11)</sup>は、脳での serotonin 合成から、重篤な肝障害では tryptophan の上昇が見られ、また Curzon<sup>12)</sup>は portacaval shunt 施行の脳内に serotonin や serotonin の主な代謝産物である 5-hydroxyindole acetic acid (5HIAA) 濃度が上昇していたと報告している。また肝不全時のアミノ酸代謝異常の背景因子として特に肝硬変の場合、高グルカゴン血症による insulin/glucagon 比<sup>13)</sup>の低下で総アミノ酸濃度の増加が認められ、芳香族アミノ酸を中心とする phenylalanine, tyrosin および methionine など代謝されないで増加し、一方、分枝鎖アミノ酸である valine, leucine, isoleucine などは高インシュリン血症のため、筋肉、脂肪酸組織などで代謝が亢進するため BCAA/AAA モル比の低下がみられ、Fischer らの偽性神経伝達物質が増加し脳症が発生すると言われている。またこの偽性神経伝達物質という概念から、芳香族アミノ酸の octopamine, tyranine,  $\beta$ -phenylalanine また ethanolamine などが肝性脳症における false adrenergic neurotransmitters であると述べ、Lam<sup>14)</sup>、Manghani<sup>15)</sup>は血中 octopamine 濃度と神経学的異常と相関関係が見られ、このようなアミノ酸代謝の異常で、BCAA/AAA 比が著しく低下して前記の偽性神経伝達物質の増加により肝性脳症をじゃっ起すると報告している。われわれの施設では、肝硬変併存肝癌の1例 (0.05%) に高グルカゴン血症で肝不全に陥った症例が見られるだけであった。今回の検討ではアミノ酸モル比の低下は肝性脳症、肝不全と明らかに相関が見られた。

Starz<sup>16)</sup>はグルカゴン・インシュリンの持続注入の実験で、hepatotrophic factor として insulin が重要だと報告し、Price<sup>17)</sup>は DNA 合成とアミノ酸の関連とその状態を知ることは肝再生あるいは肝不全への移行状態を知る上で重要であると報告している。

以上のことから、最近では Fischer 液を肝切除症例

にはほとんど全例に投与し、グルカゴン・インシュリン療法を併用している。しかし、それにもかかわらず血清ビリルビン値の上昇、高アンモニウム血症あるいは凝固系異常を起こし、肝不全へと移行して死亡する症例が見られ、術前の肝予備能の把握が不十分であること、術中手技の慎重さの必要性を示唆された。前記のごとく、肝不全は芳香族アミノ酸である phenylalanine, tyrosine, methionine の増加が中心となり、分枝鎖アミノ酸である valine, leucine, isoleucine の減少（末梢組織における分枝鎖アミノ酸の利用が増加したため）の結果アミノ酸モル比の低下を引き起こすとのことであるが、今回の検討では芳香族アミノ酸が優位に上昇するが、分枝アミノ酸も増加し、かつアミノ酸モル比が低下するという症例があり、なかなか画一したものではなく、肝切除後の肝不全発生の機序<sup>19)</sup>はより複雑ではないかと考えられた。

術前の総アミノ酸濃度、アミノ酸モル比では肝不全発症例と非発症例との間に差は見られていないが、術後の推移を見ると、第1～3病日には、肝不全発症例、非発症例ともアミノ酸モル比は低値を示すが、非発症例では第7病日には正常値に戻るが、発症例では低値を示したままであり、血清ビリルビン値も漸時上昇した。このような症例には残念ながら、グルカゴン・インシュリン療法、Fischer 液の投与あるいは血漿交換を行っても今のところ救命しえた症例を経験していない。術後の肝不全発症の経過判定にはアミノ酸モル比の測定は利用価値があると思われるため、迅速な測定方法の開発が望まれる。

その他肝機能、とくに s-GOT, s-GPT 値の推移からでは、肝不全発症の有無は推定出来ないと思われた。血清ビリルビン値の推移は興味ある結果で、術後第7病日に至っても、5～6mg/dl と上昇傾向を示す例は、アミノ酸モル比も低下しており、予後不良のため、出来ればこの時点で血漿交換を行うべきであろうと考えている。

また ICG R<sub>15</sub> 値とアミノ酸モル比との相関は見られなかった。同時に ICG R<sub>15</sub> と術後の肝不全発症との相関もなかった。ただし、ICG R<sub>15</sub> が40%を越えると区域切除も不能であり、transcatheter arterial embolization あるいは one shot 動注でも肝不全を併発死亡せしめた症例を経験している。

凝固系に関しては、術後の経過観察にある程度有効ではあったが変動が多少あり、肝不全発症の決めとはかなり難しく、アミノ酸モル比との相関もはっきり

しなかった。

血清アンモニア値に関しては今回、死亡例で高い傾向であったが、症例によりばらつきが多かった。分枝鎖アミノ酸を投与することにより、 $\alpha$ -ketoglutarate でアミノ基転移することにより星状細胞における glutamate 合成を促進し、アンモニアの神経毒性を減少させるという報告<sup>20)21)</sup>や、valine の大量投与は血清アンモニア値を高める<sup>22)</sup>が、脳でのアンモニア値は非投与群と比べ低値を示すという報告<sup>23)</sup>もあり、血清アンモニア値の測定だけでは肝性脳症の判定は困難であると思われた。

以上のことから、肝切除後、肝不全発症の早期発見はなかなか困難であり、いざ発症時には治療の効果が上がらないため、術前肝予備能の把握が必要であると痛感している。当施設ではグルカゴン負荷テストによる cyclic AMP の変動を見ることは肝細胞膜内に存在する adenylyl cyclase を活性化し、ATP から cyclic AMP への移行を見ることが出来、これが潜在した肝予備能を表す良い指標となるのではないかと考えている。また肝不全発症後には、今後、補助肝、人工肝の発展、あるいは肝移植に期待をかけねばならないと思われた。

## V. 結 語

1. 肝切除後、肝不全を合併し、死亡する症例はアミノ酸モル比が1.1前後になり、第7病日になっても回復して来なかった。モル比の低下は芳香族アミノ酸の増加が優位ではあるが、分枝鎖アミノ酸も増加する場合があり、分枝鎖アミノ酸減少説に反する症例があった。
2. 術前のアミノ酸モル比から術後の経過を推察出来なかったが、術後モル比の測定で肝不全発症の有無を判定出来た。今後迅速な測定方法の開発が望まれた。
3. HPT, APTT は術後経過判定に役立ったが、肝不全の有無の判定には不十分であった。
4. ICG R<sub>15</sub> 値とアミノ酸モル比との間には相関が見られなかった。
5. 血清ビリルビン値が6mg/dl を越える症例は予後不良であった。

## 文 献

- 1) 中本 実, 森永泰良, 成瀬 勝ほか: 肝切除後の肝予備能判定に対するグルカゴン負荷テストの意義—とくに cyclic AMP の変動, 日消外会誌 17: 872—881, 1984
- 2) 池田雄祐: 障害肝における肝広汎切除の耐術能判定に関する実験的研究—グルカゴン負荷と cAMP 変動—, 日外会誌 81: 632—639, 1980

- 3) Fischer JE, Baldessarini PJ: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 2 : 75—80, 1971
  - 4) Fischer JE: False adrenergic transmitter release from the isolated cat heart. *Am J Med Sci* 255 : 158—163, 1968
  - 5) Fischer JE: Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome. Mechanism of action of L-dopa and aranine. *Am J Surg* 123 : 222—227, 1972
  - 6) Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A et al: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgwry* 80 : 276—290, 1975
  - 7) Fischer JE: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Surg* 127 : 40—47, 1974
  - 8) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80 : 77—91, 1976
  - 9) Hagenfeldt L, Wahren J: Experimental studies on the metabolic effects of branched chain amino acids. Wahren J. Edited by Parenteral and enteral nutrition. Symposia. Europea. Stockholm, European Society of parenteral and Enteral Nutrition, 1980, p 88—92
  - 10) Fenstrom JD, Wurtman RJ: Brain serotonin content. Physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 178 : 414—416, 1972
  - 11) Friedman PA, Kappelman AH, Kaufman S: Partial purification and characterization of tryptophan hydroxylase from rabbit hindbrain. *J Biol Chem* 247 : 4165—4170, 1972
  - 12) Curzon G, Kantamaneni BD, Fernando JC et al: Effect of chronic porta caval anastomosis on brain tryptophan, tyrosine and 5-hydroxytryptamine. *J Neurochem* 24 : 1065—1070, 1975
  - 13) Soesters PB: Insulin glucagon amino acid imbalance and hepatic encephalopathy. *Lancet* 2 : 880—885, 1976
  - 14) Lam KC, Tallm AR, Goldstein GB et al: Role of a false neurotransmitter, octopamine, in the pathogenesis of hepatic and renal encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 8 : 465—472, 1973
  - 15) Manghani KK, Lunzer MR, Billings BH et al: Urinary and serum octopamine in patients with portal systemic encephalopathy. *Lancet* 2 : 943—946, 1975
  - 16) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG et al: The origin, hormonal nature and action of hepatotropic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet* 137 : 179—185, 1973
  - 17) Price JB, Takeshige K, Max MG et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery* 72 : 74—80, 1972
  - 18) Siegel B, Pechet B, Que MY et al: Tritiated thymidine thymidine auto-radiography in the regenerating liver of the dog. *J Surg Res* 5 : 72—79, 1965
  - 19) 三村 久, 上田裕造, 大原利憲ほか: 肝切除後肝不全の病態とその治療. *外科治療* 47 : 375—382, 1982
  - 20) Phillips GB: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med* 247 : 239—248, 1952
  - 21) Benuck M, Stern F, Lajtha A: Regional and subcellular distribution of aminotransferases in rat brain. *J Neurochem* 19 : 949—957, 1972
  - 22) Rudman D, Galambos JTM, Smith RB et al: Comparison of the effect of various amino acids upon the blood ammonia concentration of patients with liver diseases. *Am J Clin Nutr* 26 : 916—925, 1973
  - 23) Weiser M, Riederer P, Kleinberger G: Human cerebral free amino acids in hepatic coma. *J Neurol Transm* 14 : 95—102, 1973
-