

## 血清 rapid turnover protein 値より見た術前肝機能評価

千葉大学医学部第1外科

神野 弥生	宮崎 勝	菅沢 寛健	寺本 修
志村 賢範	高橋 修	栗原 正利	河田 滋
宇田川郁夫	越川 尚男	伊藤 博	中島 透
海保 隆	木村 文夫	松本 潤	磯野 敏夫
鈴木 裕之	奥井 勝二		

### PRE-OPERATIVE ASSESSMENT OF HEPATIC FUNCTIONAL RESERVE BY THE MEASUREMENT OF THE SERUM RAPID TURNOVER PROTEINS

**Yayoi KANNO, Masaru MIYAZAKI, Hirotake SUGASAWA, Osamu TERAMOTO, Takanori SHIMURA, Osamu TAKAHASHI, Masatoshi KURIHARA, Shigemi KAWADA, Ikuo UDAGAWA, Hisao KOSHIKAWA, Hiroshi ITO, Tooru NAKAJIMA, Takashi KAIHO, Fumio KIMURA, Jun MATSUMOTO, Toshio ISONO, Hiroyuki SUZUKI and Katsuji OKUI**

First Department of Surgery School of Medicine Chiba University

肝障害を合併した腹部外科手術前の63例につき、血清 rapid turnover protein(RTP)の prealbumin (PA), retinol binding protein (RBP),  $\alpha_2$  HS glycoprotein ( $\alpha_2$ HS) 値を測定し、その意義を検討した。PAは肝硬変群 ( $p < 0.001$ ), 閉塞性黄疸群 ( $p < 0.05$ )で、RBPでは肝硬変群 ( $p < 0.001$ )のみが正常群に比べ有意の低下を示した。 $\alpha_2$ HSでは各肝障害群と正常群の間に差異を認めなかった。耐術能との関係を検討すると、PA ( $p < 0.001$ ), RBP ( $p < 0.01$ )では死亡群(肝不全死)が生存群に比し有意の低下をみた。また $^{13}C$ -アミノピリン呼吸テストによる肝マイクロゾーム機能総量とPA値 ( $p < 0.001$ )およびRBP値 ( $p < 0.05$ )は有意の相関を示した。肝障害例において、血清RTPのPA, RBPの測定は、術前肝機能予備力評価の一指標として有用と考えられた。

索引用語：rapid turnover protein, 肝予備能, アミノピリン呼吸テスト, 肝蛋白合成能

#### はじめに

腹部外科手術において、障害肝患者の術前肝機能評価は重要な問題であり、障害された肝臓にどれだけの肝機能総量が残されており施行される手術侵襲に肝臓が耐術しうるか否かを術前に的確に判定することが大切である。

従来外科領域においては、術前の肝予備力判定法として、Child分類, indocyanine green 15分血中停滞率(以下 ICG R<sub>15</sub>), ICG最大除去率<sup>1)</sup>(以下 ICG Rmax), oral glucose tolerance test<sup>2)</sup>(以下 OGTT)などが施

行されてきているが、これらの検査法もおおの問題があり、検査値間の解離がみられることもあり、その判定に苦慮することが少なくない。

著者らは、欧米において肝硬変の判定にきわめて有効といわれている肝マイクロゾーム機能総量を測定しうる Aminopyrine Breath Test<sup>3)4)</sup>(以下 ABT)を外科手術前の肝機能評価に応用し、その有用性を報告してきた<sup>5)6)</sup>。しかしながら、現在この方法は、安定同位元素を用いるため、検査にやや費用がかかることと、その測定においては質量分析計などの特殊機器を要し、一般病院での応用には、現在まだ多くの問題が残されている。

一方肝で主に合成され、その血中半減期が albumin

<1988年3月9日受理>別刷請求先：神野 弥生  
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1外科

に比べきわめて短い血清 rapid turnover protein (以下 RTP)は、肝臓での蛋白合成能の変化を鋭敏に反映し、肝炎患者の組織障害度や、劇症肝炎の予後判定に有用な指標となることが報告されてきている<sup>7)8)</sup>。また血中 RTP 値の測定は安価に、そして容易に施行しうることより、その応用範囲は広いと考えられる。

今回著者らはこの血清 RTP 値に注目し、障害肝患者の術前肝機能評価に応用しうるか否かを検討した。

**対象と方法**

(1) 対象

昭和59年6月より昭和61年6月までに、千葉大学第1外科教室で行われた腹部外科手術(肝切除例を除く)63例を対象とした。術前各種肝機能障害別にみた内訳は、正常肝機能例26例、慢性肝炎例3例、肝硬変例22例、閉塞性黄疸例12例であった。肝硬変、慢性肝炎の診断は、術中肝生検による組織学的検索によった。

(2) 血清 RTP 値の測定

血清 RTP 値のうち、prealbumin(以下 PA), retinol binding protein(以下 RBP),  $\alpha_2$  HS glycoprotein(以下  $\alpha_2$ HS)の3種類について、ヘキスト社製パルチゲンプレートを用い、一元免疫拡散法で測定した。検体は採血後ただちに分離凍結保存(-20℃)し、測定時室温にて凍結融解したものを用いた。

検体は、パルチゲンプレートに添加し、48時間室温静置後に、沈降輪の直径を測定し、標準血清より求めた検量線より血中濃度を決定した。

(3) <sup>13</sup>C-aminopyrine 呼吸テスト (ABT)

ABT は、患者を一晩絶食後、早朝空腹時、床上安静下に<sup>13</sup>C-aminopyrine (minimum isotopic purity: 90 atom%) 2mg/kg を約30mlの水道水に溶解し経口投与した。この<sup>13</sup>C-aminopyrine の投与前、および投与後30分、60分において呼吸を採取し呼気中へ排泄する<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> analyzer (EX-130日本分光工業KK製)にて測定した。結果は<sup>13</sup>C-aminopyrine 投与前後の最大の permil increase を ABT 値として表示した。

統計学的有意差検定はすべて Student-t テストにより行った。

**結 果**

(1) 各種肝障害例の RTP 値

術前血清 PA 値を肝機能別に表示したのが図1である。正常肝機能群27.1±7.73mg/dl (Mean±SD)、慢性肝炎群19.4±8.20mg/dl、肝硬変群14.0±7.62mg/dl、閉塞性黄疸群20.8±7.60mg/dlであった。慢性肝炎

図1 肝疾患別にみた腹部外科術前血清 PA 値

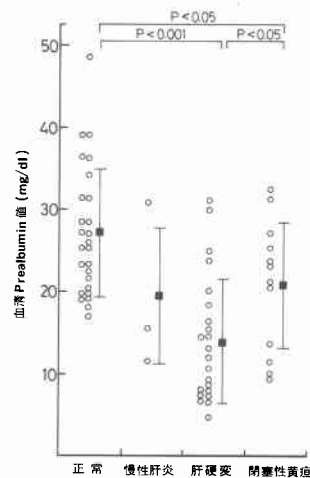
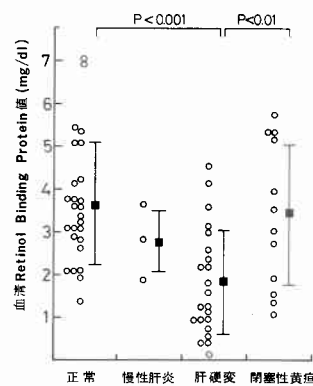


図2 肝疾患別にみた腹部外科術前血清 RBP 値



群は、正常肝機能群に比べて PA 値の低下を認めたが、有意な低下は認められなかった。一方、肝硬変群、閉塞性黄疸群は、正常肝機能群に比べ有意の低下を示し、とくに肝硬変群では強い低下を示し、正常肝機能群、閉塞性黄疸群に比べ、それぞれ p<0.001, p<0.05の有意の差を認めた。

PA 値と同様、図2に肝機能群別に、術前の RBP 値を表示した。正常肝機能群3.65±1.41mg/dl、慢性肝炎群2.77±0.69mg/dl、肝硬変群1.83±1.22mg/dl、閉塞性黄疸群3.41±1.63mg/dlであった。慢性肝炎群、閉塞性黄疸群では、正常肝機能群に比べ明らかな差異は認めえず、肝硬変群においてのみ PA 値と同様、著明な低下がみられ、正常肝機能群、閉塞性黄疸群に比べ、それぞれ p<0.001, p<0.01と有意の差を認めた。

術前の  $\alpha_2$ HS 値は図3のごとくであり、正常肝機能

図3 肝疾患別にみた腹部外科術前血清  $\alpha_2$ HS 値

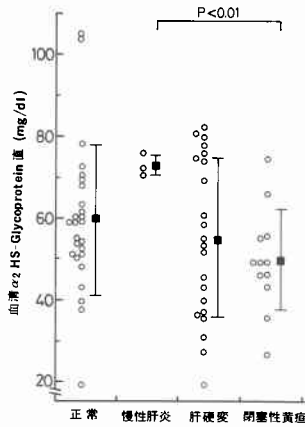


図5 腹部外科術前の血清 RBP 値と耐術能

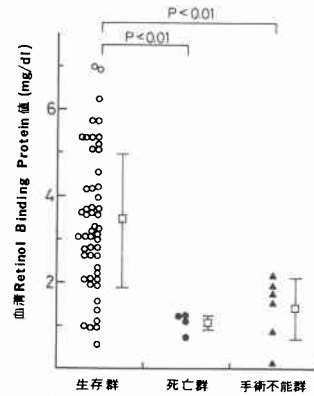


図4 腹部外科術前の血清 PA 値と耐術能

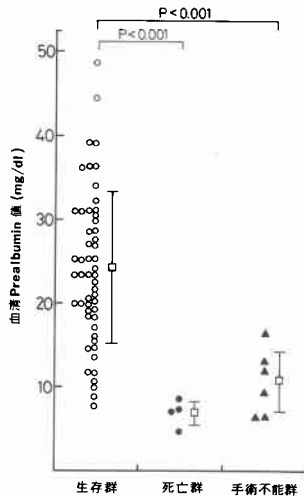
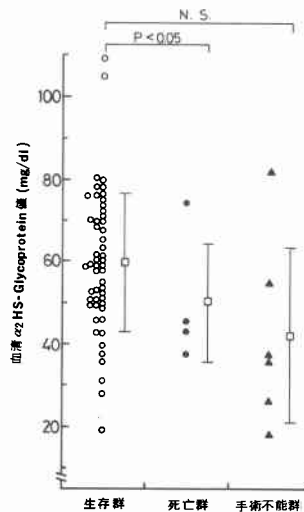


図6 腹部外科術前の血清  $\alpha_2$ HS-Glycoprotein 値と耐術能



群 $59.6 \pm 18.2$ mg/dl, 慢性肝炎群 $73.1 \pm 2.3$ mg/dl, 肝硬変群 $55.0 \pm 19.3$ mg/dl, 閉塞性黄疸群 $50.0 \pm 12.3$ mg/dlであった。肝硬変群, 閉塞性黄疸群では, 正常肝機能群に比べ低値を示す症例は認められるものの全体としては, 差はなく, 一方慢性肝炎群では, 正常肝機能障害群に比し, むしろ高値を示す傾向がみられた。

(2) 術前 RTP 値と耐術能

術前 RTP 値を測定した患者を術後経過より, 生存率, 死亡群, 手術不能群の3群に分類し, 耐術能判定の有用性につき検討した。ここでいう死亡群とは, 術後肝不全死した症例であり, また手術不能群とは RTP 値以外の従来の術前肝機能検査にて, 肝機能上耐術不能と判定した症例である。

術前血清 PA 値は, 生存群 $24.2 \pm 9.1$ mg/dl, 死亡群 $6.9 \pm 1.4$ mg/dl, 手術不能群 $10.7 \pm 3.6$ mg/dl であり死亡群, 手術不能群は, 生存群に比べ著明な低下を示し  $p < 0.001$  の有意差を示した (図4)。

血清 RBP 値の生存群, 死亡群, 手術不能群の術前平均値は, それぞれ $3.42 \pm 1.56$ mg/dl,  $1.08 \pm 0.21$ mg/dl,  $1.42 \pm 0.71$ mg/dl であり, PA 値同様, 死亡群, 手術不能群は生存群に比べ,  $p < 0.01$  の有意な低下を示した (図5)。

一方  $\alpha_2$ HS の術前平均値は, 生存群 $59.7 \pm 16.9$ mg/dl, 死亡群 $50.1 \pm 14.4$ mg/dl, 手術不能群 $42.3 \pm 21.2$ mg/dl であった。死亡群は, 生存群に比べ, わずかに差異は認める ( $p < 0.05$ ) もの PA 値, RBP 値に比

図7 血清PA値とABT値との相関

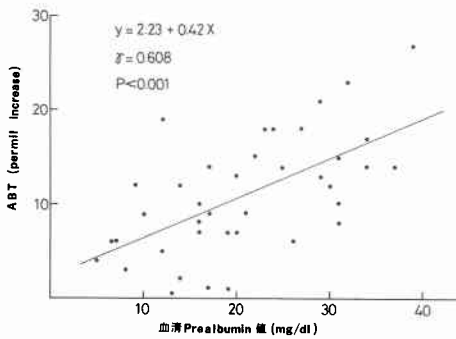
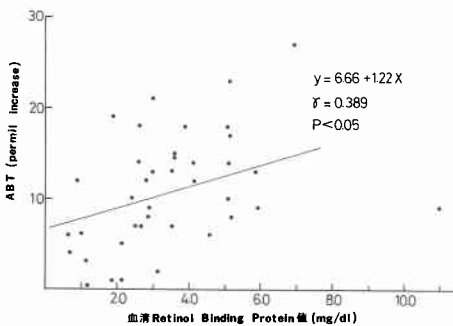


図8 血清RBP値とABT値との相関



較すると、その差は明確ではなかった（図6）。

### (3) 血清RTP値とABT値の相関

術前RTP値の内、耐術能を特によく反映しえた血清PA値とRBP値について、それらが肝機能総量を示しうるか否かについて検討すべく、肝マイクロゾーム機能総量を示しうるABT値と、これら血清RTP値との相関について検討した。

血清PA値は図7に示すごとくABT値と $r = 0.608$ ,  $p < 0.001$ ときわめて良い相関関係を示した。また血清RBP値も $r = 0.389$ ,  $p < 0.05$ とPA値程ではないが比較的良好な相関を示していることがわかった（図8）。

## 考 察

障害肝患者の手術に際し、術後肝不全の発生を予防することは非常に重要な問題であり、障害された肝臓にどれだけの余力が残されているか、つまり肝予備能を術前に適切に評価することが肝要である。術前の肝予備力判定法としては、従来ICG Rmax<sup>1)</sup>, glucagon 負荷 c-AMP<sup>9)</sup> 反応, galactose 負荷テスト<sup>10)</sup>などが施行されてきているが、著者らはマイクロゾーム機能の

面より肝の機能総量を示しうるABTを行っており既報のごとく良好な結果を得ている<sup>5)6)</sup>。しかしながらこの方法は簡便な検査法であるが、現在のところすべての施設で行いうるものでなく、コストの面での検討も必要となっている。そこで今回著者らは肝蛋白合成能の指標として有用であると報告されている<sup>11)</sup>血清RTP値に注目し、術前の耐術能評価としての肝機能予備力検査法となりうるか否かを検討したわけである。今回はRTPの内、肝臓での合成比率 hepatic share が99%, 100%, 87%<sup>12)</sup>ときわめて高いPA, RBP,  $\alpha_2$ HSについて検討を行った。

血清RTP値を各種肝疾患において測定し、その意義を検討した報告は数多く見られる<sup>11)13)14)</sup>。高瀬<sup>11)</sup>は急性肝炎においてその変動を検討し、 $\alpha_2$ HSが肝の組織学的壊死範囲とよく相関していると述べており、また菊池<sup>13)</sup>は肝疾患例に対し10種の血清蛋白亜分画を測定し、その診断的価値を検討し肝炎の進行、回復過程をPAおよびhaptoglobinが良く反映していると報告している。一方Kobayashiら<sup>14)</sup>は劇症肝炎例において血中 $\alpha_2$ HS値が早期にその予後すなわち生死を予測するのに有用でたつたことをretrospective studyにおいて示している。このように肝疾患における肝臓の蛋白合成能を反映しうると考えられる血清RTP値の測定は、肝機能総量をある程度反映しうる可能性が示されてきている。

今回著者らは、肝臓での合成比率が高く、半減期のきわめて短いPA, RBP,  $\alpha_2$ HSを選択し検討したが、外科領域において手術対象となる患者の基礎肝疾患は、慢性肝炎、肝硬変といった慢性肝障害がほとんどであり、その他としては閉塞性黄疸減黄後の肝臓が対象となることがあるものの、急性肝炎患者が手術対象となることはまずないと考えられる。そしてそういった慢性肝障害の場合、肝臓での蛋白合成能低下の結果として血清RTP値が低下するのは、その代償能力の大きさからいってきわめて重症の肝機能低下時と考えられる。また慢性肝障害では、肝細胞機能の代償が働く時間的余裕は十分あるわけで、血清のRTPの半減期の問題は術前の血中の値の低下に急性肝障害時ほど影響を及ぼさないはずである。

著者らの今回検索したデータでは、PA, RBP値は、肝硬変例では低下していたが、慢性肝炎では差異を認めなかった。また閉塞性黄疸例でもPA値においては有意の低下を示したが、 $\alpha_2$ HSは明らかな低下を認めなかった。

さてこれら RTP と耐術能との関係では、PA, RBP で、生存群と死亡群の間にきわめて明確な差を認め、術前評価における非耐術例を PA 値 10mg/dl 以下、RBP 値 1.4mg/dl 以下として判断した場合、PA では sensitivity 100%, specificity 92.6%, accuracy 94.7% となる。また RBP でも sensitivity 100%, specificity 91.8%, accuracy 89.1% と、PA と同様、きわめて術前耐術能判定指標として有用であると考えられた。

一方  $\alpha_2$ HS は、今回示したように術前評価として critical level を引くことは困難と思われた。

$\alpha_2$ HS が耐術能判定においてやや劣っている理由として、肝臓での合成比率および、 $\alpha_2$ HS の血管外プールの問題が考えられる。 $\alpha_2$ HS の肝臓での合成比率は 87% と、PA, RBP に比しやや低く、このことが肝機能評価をする上で鋭敏さを欠く原因となっている可能性はある。RTP のおのおのについて体内での血管外プールの大きさはいまだ解明されていないが、 $\alpha_2$ HS の体内プールが大きいために、肝機能評価をする上で、修飾された結果をもたらした可能性は十分考えられる。しかしながらこの点については、今後の各 RTP の体内動態の詳細な解明を待たねばならないと考えられる。

血中 RTP 値を肝臓の蛋白合成能の指標として用いることが出来れば临床上、きわめて有用な指標であるが、それらを評価するに際し、RTP の産生を消費および血管外プールの 3 点についてつねに念頭においておかねばならない。そしてこれら 3 点には、種々の因子が影響を及ぼし、さまざまな問題点が含まれている。

第 1 の産生に関しては、まず、①半減期の影響が挙げられよう。半減期の短いもの程急性肝障害時の病態変動を反映する可能性があり、亀田ら<sup>7)</sup>は、急性肝炎の肝機能予備力を的確に示しうるパラメーターとして RTP の有用性を報告している。②肝臓での合成比率も当然、肝障害時、比率の大きいもの程血中の値に影響は出やすいと考えられる。③ acute phase reactants として産生亢進を示す  $\alpha_2$ HS, haptoglobin などは肝機能以外の影響を強く受けるものといえよう。さらに血中の値に、産生面で最も強く影響を及ぼすであろう、④肝細胞の代償能力がある。既知のごとく albumin 合成には全肝細胞の約 30% が関わっているにすぎず<sup>15)</sup>、また分泌性蛋白合成に対する個々の肝細胞の代償能力もきわめて高いという点から、血中の濃度の維持には肝は容易に代償しうることが予想される。

第 2 に消費の問題であるが、術前の慢性肝疾患時に

はあまりこの点は影響はないが、術後の血中 RTP 値を検討する場合は、このことを常に念頭において判断する必要があると考えられ、術後の値を直ちに肝臓の蛋白合成能の変動の指標として判断するには問題がある。

第 3 の血管外プールの問題は、albumin では種々検索されているが、RTP のそれぞれについてはほとんど未解明のままであり今後の問題であるが、先にも述べたように、このプールの大きさが、血中濃度に強く影響を与えることは言うまでもなく、肝臓の産生能力の変動が血中濃度に反映されやすいか否かは、この点にも大きく左右されよう。

以上述べてきたような種々の因子の関与を考慮して血中 RTP 値の意義を検討しなければならないわけであるが、今回の臨床的検索から、PA, RBP 値は肝硬変および閉塞性黄疸例において肝臓の蛋白合成能を反映しうる可能性が示唆され、かつ術前の耐術能評価に有用であることが示された。

ABT は Lauterburg 氏<sup>3)</sup>により肝マイクロゾーム機能総量を表わしうることが示されているが、著者ら<sup>5)6)</sup>は、従来より ABT が障害肝の耐術能判定の有用な指標となりうることを報告してきた。そこで PA, RBP 値を ABT と比較してみたところ、いずれも比較的良い相関を認め、PA, RBP 値は、肝マイクロゾーム機能総量ともある程度相関しうることが示された。この点からも術前の PA, RBP 値の測定は肝機能評価法として臨床きわめて有用であることが確かめられた。

## 結 論

腹部外科手術例の術前に血清 RTP の内、PA, RBP,  $\alpha_2$ HS および ABT を測定し以下の結果を得た。

- 1) 術前 PA, RBP 値は、肝硬変例および閉塞性黄疸例で有意の低下を示した。
- 2) 術後耐術例の PA および RBP 値は肝不全死例のそれに比べ著明に有意に高値を示しており PA, RBP 値は耐術能判定に有用な指標と考えられた。
- 3) 術前 PA, RBP 値は肝マイクロゾーム機能総量を表わす ABT 値ときわめてよく相関し、肝臓の機能総量を反映することが示唆された。

## 文 献

- 1) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定。特に肝切除残存肝機能予備力の術前評価法。外科治療 39: 71-78, 1978
- 2) 小澤和恵, 山本正之, 戸部隆吉: 肝癌の手術適応と限界。肝硬変と関連して。消外 2: 1173-1182,

- 1979
- 3) Lauterburg B, Bircher J: Hepatic microsomal drug metabolizing capacity measured in vivo by breath analysis. *Gastroenterology* 65: 556, 1973
  - 4) Schneider JF, Baker AL, Haines NM et al: Aminopyrine N-demethylation: A prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 79: 1145-1150, 1980
  - 5) 宮崎 勝, 菅沢寛健, 神野弥生ほか:  $^{13}\text{C}$ -アミノピリン呼気テストによる障害肝患者の肝予備能評価. *外科治療* 53: 341-342, 1985
  - 6) 宮崎 勝, 菅沢寛健, 神野弥生ほか: アミノピリン呼気テストによる肝障害患者の耐術能評価の有用性. *日消外会誌* 19: 29-34, 1986
  - 7) 亀田正二, 杉本立甫, 鈴木邦彦ほか: 急性肝炎における臨床病理学的検討(第3報)ノルモテストからみた rapid turnover serum protein の意義. *肝臓* 18: 169-174, 1977
  - 8) 小林健一, 亀田正二, 野田八嗣ほか: Rapid turnover serum protein. *最新医* 35: 2416-2419, 1980
  - 9) 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—グルカゴン負荷と血中CAP変動. *日外会誌* 81: 632-639, 1980
  - 10) Ranek L, Buch PA, Tygstrup N: Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. *Gut* 17: 959-964, 1976
  - 11) 高瀬修二郎: 肝の蛋白合成能からみた急性肝炎重症型の予測. *日消病会誌* 77: 1938-1947, 1980
  - 12) 寺野由剛: 血清蛋白質の比較生物学. *代謝* 14: 241-269, 1977
  - 13) 菊池信子: 肝疾患の経過と血清蛋白分画の変動. *肝臓* 21: 551-561, 1980
  - 14) Kobayashi K, kameda S, Sugimoto T et al: Rapid turnover serum proteins in fulminant hepatitis. *Gastroenterol Jpn* 12: 455-459, 1977
  - 15) Feldman G: Morphologic aspects of hepatic synthesis and secretion of plasma proteins. Edited by Popper H, Schaffner F. *Progress in liver disease*. vol VI. Grune & Stratton, New York, 1979, p23-41
  - 16) 高田 昭, 高瀬修二郎: 肝機能予備力の訂価—蛋白代謝の面からみた肝機能総量の評価—. *肝胆膵* 3: 831-839, 1981