日消外会誌　23（12）：2716～2722，1990年

食道癌手術侵襲に対するUlinastatinの効果に関する検討

防衛医科大学校第2外科
後藤　正幸　　島　伸吾　　米川　甫　　森崎　善久
脇山　博之　　吉住　豊　　田中　勧

食道癌の手術に際して臓器保護を目的としてウリナスタチンを予防的に投与して検討した．対象は当科で切除した食道癌37例について無作為にコントロール群，ウリナスタチン群に分け，ウリナスタチン群には術直前10万単位，術直後20万単位，以後1日30万単位を4日間投与し，1．顆粒球エラスターゼ，2．末梢白血球数，3．血清過酸化脂質，4．フィブロネクチン，5．補体，6．肝機能，7．腎機能，8．呼吸機能について経日的に観察した．両群間で術後1日目の尿量（$p<0.05$）と呼吸指数（$p<0.01$）で有意差を認めたが，顆粒球エラスターゼ，フィブロネクチン，過酸化脂質，補体，肝機能では有意差は認められなかった．食道癌手術の侵襲では白血球を介した過剰な生体防御反応は起きず，ウリナスタチンは蛋白融解酵素阻害作用以外の機序で術後早期の尿量増加と呼吸機能改善作用のある可能性が示唆された．

Key words：the surgical stress of esophageal cancer, Ulinastatin, granulocyte elastase, organ protection

はじめに

食道癌手術においては，もともと低栄養状態にある患者に，開胸開腹という大きな侵襲が加わり，さらに広範囲のリンパ節郭清が行われることより，侵襲はかなり大きなものと考えられる．このような過大侵襲時に顆粒球から放出されたエラスターゼなどのプロテアーゼによって生体が障害される可能性が近年いわれ始めている[1)2)]．一方ウリナスタチンは多価酵素阻害剤として，これらのプロテアーゼを不活化[3)]し，また末梢循環不全時に肺，腎，肝の保護作用があるといわれている[4)~8)]．今回われわれは，食道癌手術後に臓器機能を保護する目的で，ウリナスタチン（ミラクリッド）を予防的に投与し，種々のパラメーターを測定し，その効果を検討した．

対象，方法

1987年3月から1989年6月まで当科で切除した食道癌44例に対してウリナスタチンを1例おきに投与した結果，測定項目を満たした症例37例を対象とした．ウリナスタチン群は17例，コントロール群は20例である．両群間において年齢，男女比，手術時間，術中出血量に，有意差を認めなかった（**Table 1**）．

ウリナスタチンの投与スケジュールは術直前10万単位，術直後20万単位，以降術後4日目まで1回10万単位を，1日3回のone-shot静注とした．術前，術後1，3，7，14，21日目に採血，採尿し次の1～8の各項目を測定した．

Table 1　Group profile

	Ulinastatin Group	Control Group
Subjects	17 cases	20 cases
Age	66±12 y.o.	65±10 y.o.
Sex	14：3	14：6
Operation time	447±75 min	468±95 min
Blood loss	721±445 gr.	906±601 gr.

1．顆粒球エラスターゼ（EIA法—PI complex）
2．白血球数
3．過酸化脂質（TBA法）
4．フィブロネクチン（TIA法）
5．補体—C3（ラテックス凝集免疫法），C3a（RIA-2抗体法），C5（Laser-nefferometry法），CH50（CH50法）
6．肝機能—T. Bil，transferrin（TIA法），LCAT（自己基質法）
7．腎機能—尿量，BUN，尿中NAG（MCP比色法）
8．肺機能—呼吸指数（R.I＝A-aDO_2/PaO_2）

群間の有意差検定はunpaired T，経日間の有意差検定は，repeated ANOVAにBon Ferroniの修正T検定により行った．なお，一部の項目では症例数に差があるが

＜1990年7月10日受理＞別刷請求先：後藤　正幸
〒359　所沢市並木3－2　防衛医科大学校第2外科

これは不完全なデータの症例を除いたためである．

結　果

1．顆粒球エラスターゼ

術前はコントロール群173±100μg/L，ウリナスタチン群205±96μg/Lであり，両群とも術後1日目に最も上昇してコントロール群383±185μg/L(222%)，ウリナスタチン群417±134μg/L(203%)となり術後3日目までは術前値に比べ有意の上昇を認めたが，以後漸減して術後7日目以後は，術前値と有意差を認めなかった．両群間では全経過を通じて有意差は認められなかった（**Fig. 1**）．

2．末梢白血球数

術前はコントロール群6,990±2,120/mm³，ウリナスタチン群6,800±2,700/mm³で，コントロール群は，術後1日目8,040±2,880/mm³，3日目8,520±4,230/mm³，7日目8,490±3,240/mm³，と3日目を最大値として術前値の21%の上昇にとどまった．またウリナスタチン群は，術後1日目9,000±3,890/mm³，3日目10,500±5,180/mm³，7日目9,570±2,520/mm³と3日目を最大値として術前値の54%の上昇を認め，コントロール群より増加しているが有意差は認められなかった．顆粒球エラスターゼと末梢白血球数の変化には相関性は認められなかった（**Fig. 2**）．

3．過酸化脂質

コントロール群では術前値は2.8±0.7nMol/ml，術後1日目2.4±0.7nMol/mlと術前値の88%と有意に低下したが，術後3日目には術前値に復し，術後7日目には術前値の128%へと上昇したが有意差はなく以後術前値へと復した．一方ウリナスタチン群では，術前が3.1±0.7nMol/mlであり，術後はほとんど変動を示さなかった．両群間に有意な差は認められなかった（**Fig. 3**）．

4．フィブロネクチン

術前はコントロール群278±95μg/ml，ウリナスタチン群278±122μg/mlであったが，術後1日目，3日目に両群とも有意に低下して術前値の約70%となった．以後，徐々に回復して術後14日目には，ほぼ術前値に戻っている．両群間に有意差は認められなかった（**Fig.**

Fig. 1　Changes of PMN-elastase

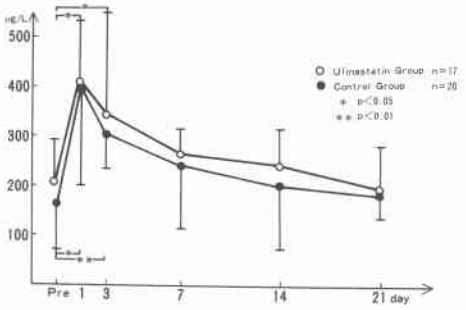


Fig. 2　Changes of white blood cell count

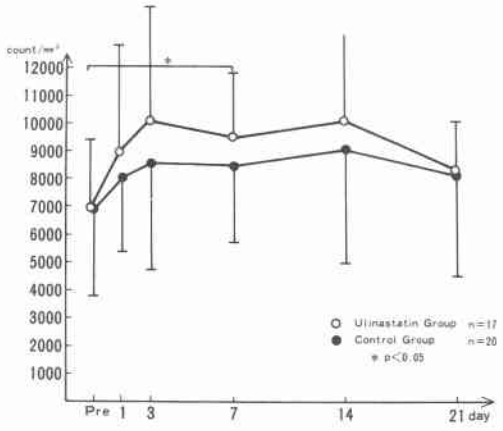


Fig. 3　Changes of lipid peroxide

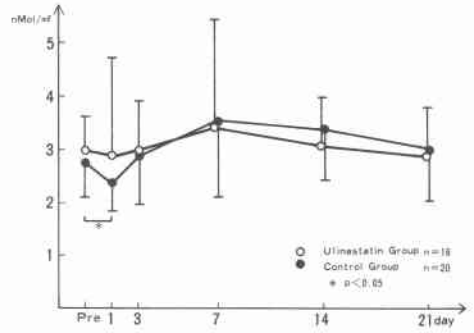
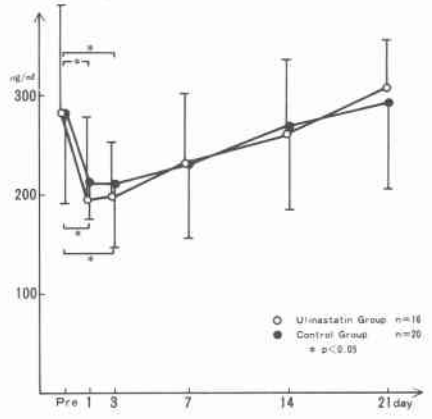


Fig. 4　Changes of fibronectin



4).

5. 補体

C3の術前値はコントロール群86±24mg/dl，ウリナスタチン群89±21mg/dlであり両群とも術後1日目にコントロール群57±15mg/dl(66%)，ウリナスタチン群66±15mg/dl(74%)とともに有意に低下し，以後徐々に回復して術後14日目にほぼ術前値に復した(**Fig. 5**).

C3aの術前値はコントロール群207±48ng/ml，ウリナスタチン群286±88ng/mlであったが，コントロール群は術後3日目に最も上昇して631±553ng/ml(305%)であった．ウリナスタチン群は1日目に最も上昇し，490±126ng/ml(143%)であった．以後徐々に低下し術後21日目に術前値となった(**Fig. 6**).

C5，CH50はC3とほぼ同様に推移した．いずれも両群間に有意差は認められなかった(**Fig. 7，8**).

6. 肝機能

総ビリルビン値は，術前コントロール群0.5±0.3mg/dl，ウリナスタチン群0.6±0.3mg/dlが術後徐々に上昇して両群とも術後7日目にコントロール群2.5±1.7mg/dl，ウリナスタチン群2.5±1.6mg/dlとそれぞれ最高値をとり術前値に比べ有意に上昇しており，以後漸減し術後21日目にほぼ術前値に復した(**Fig. 9**).

トランスフェリン(Tf)は術前コントロール群222±31mg/dl，ウリナスタチン群204±46mg/dlであり両群共3日目に167±30mg/dl(74%)，163±27mg/dl

Fig. 5　Changes of C3

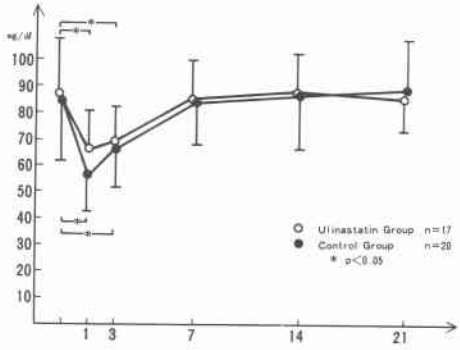


Fig. 6　Changes of C3a

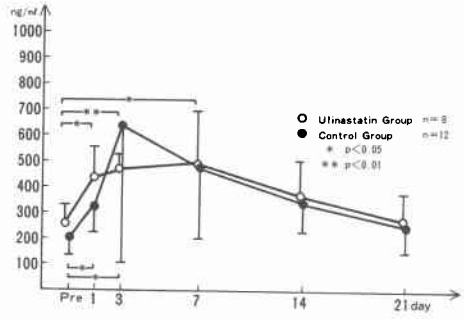


Fig. 7　Changes of C5

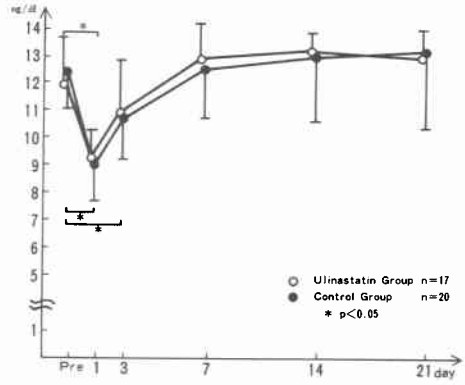


Fig. 8　Changes of CH50

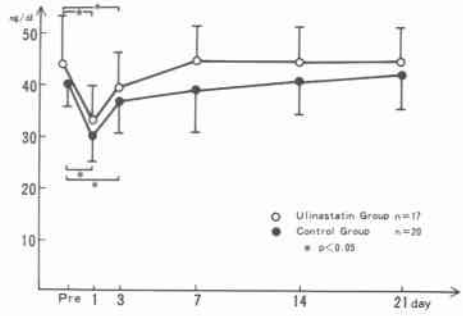


Fig. 9　Changes of total bilirubin

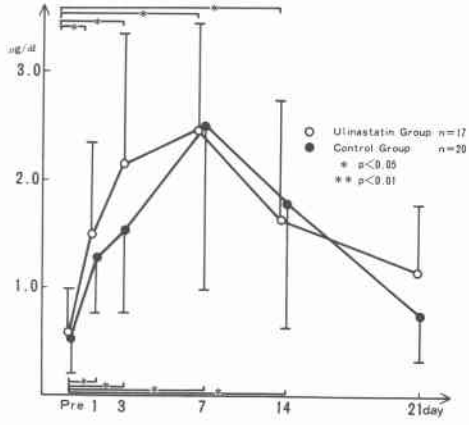


Fig. 10 Changes of transferrin

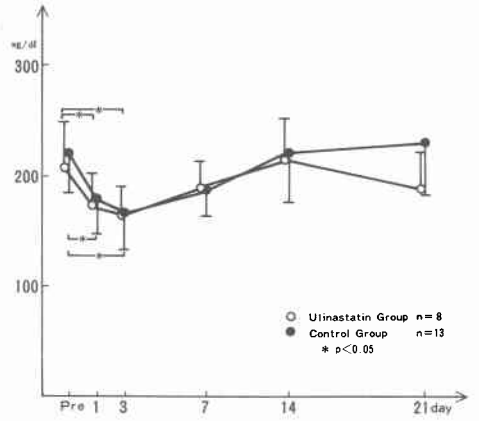


Fig. 11 Changes of lecithin-cholesterol-acyl transferase

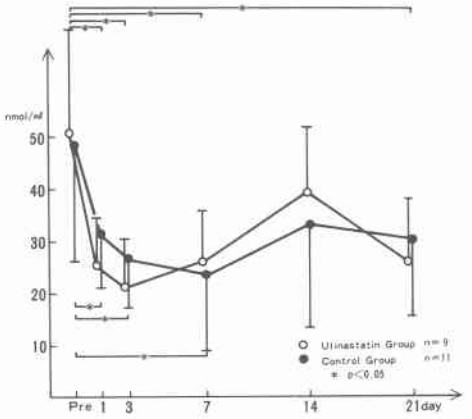


Fig. 12 Changes of urine volume

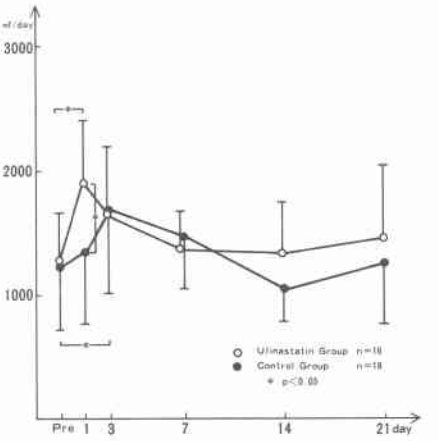
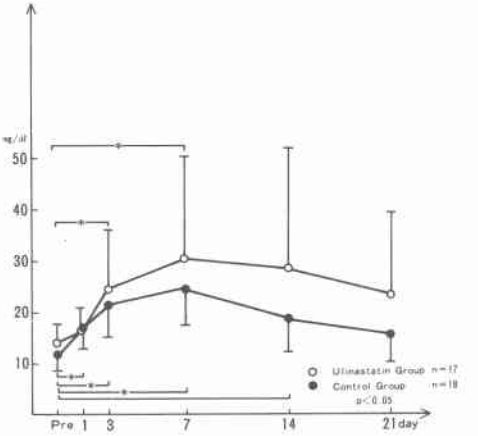


Fig. 13 Changes of blood urea nitrogen



(79%)と最低値をとり術前値に比べ有意に低下しており，以後徐々に回復して術後14日目に術前値に復している（**Fig. 10**）.

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)は，術前コントロール群48±23nMol/ml，ウリナスタチン群53±24nMol/mlでありコントロール群は7日目，ウリナスタチン群は3日目に，それぞれ25±15nMol/ml (51%)，22±11nMol/ml (42%) と最低値をとった後，術後21日目でも30±14nMol/ml (62%)，26±11nMol/ml (48%) と低値となっている（**Fig. 11**）.

何れの値も両群間に有意差は認められなかった.

7. 腎機能

尿量は，術前コントロール群1,230±560ml，ウリナスタチン群1,300±420mlであり有意差はなかった．コントロール群では術後3日目に1,700±720mlの最高値となっているのに対し，ウリナスタチン群では早くも術後1日目に，1,870±420mlと最高値を示し，術後1日目の両群間では有意差を認めた（$p<0.05$）．術後1日目以外は両群間に有意差は認められなかった（**Fig. 12**）.

BUNは，術前コントロール群12±5mg/dl，ウリナスタチン群14±6mg/dlであり両群とも術後7日目に，26±9mg/dl (218%)，35±21mg/dl (252%) と最高値をとり，以後漸減した．全経過を通じて両群間に有意差は認められなかった（**Fig. 13**）.

尿中Nアセチルβグルコサミニダーゼ（NAG）も両群ともほとんど同様に経過し，7日目に最高値となり以後下降したが，21日目にも，尚術前値には復していなかった（**Fig. 14**）.

Fig. 14　Changes of N-acetyl-β-glucosaminidase

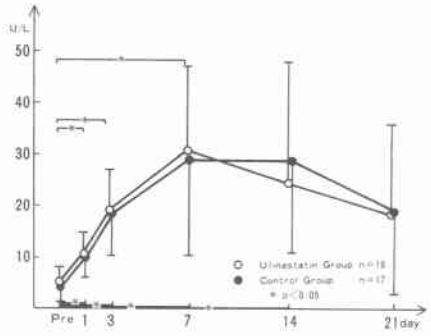
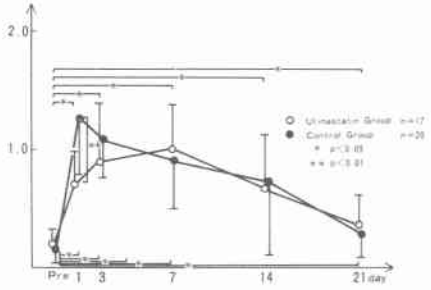


Fig. 15　Changes of respiratory index (A-aDO2/PaO2)



8. 肺機能

呼吸指数（R.I）は両群とも正常範囲内の変化ではあったが，術後1日目にコントロール群1.2±0.5，ウリナスタチン群0.7±0.4であり有意にコントロール群が高値であった（$p<0.01$）．術前，術後3，5，7，14, 21日目は両群間に有意差は認められなかった(**Fig. 15**)．

考　察

食道癌術後には，25～40%の頻度で肺合併症が発生すると報告されている[9)~11)]．この原因として過大侵襲時に増加する顆粒球エラスターゼが関与しているのではないかと考え[1)2)]，ウリナスタチンの顆粒球エラスターゼに対する抑制効果を検討した．顆粒球エラスターゼは，好中球が細菌や異物を処理する際に作用する有用な生体の武器であるが，重症熱傷や敗血症の様な病態にあっては，局所で爆発的に多量の顆粒球エラスターゼの放出が起こり，生体内に存在する阻害因子であるα_1アンチトリプシン（以下α_1AT）やα_2マクログロブリン（以下α_2MG）が消費されて両者のバランスがこわれ，活性を有するフリーのエラスターゼが非特異的に生体の既存構造の破壊を起こし，ARDSや多臓器不全へと進行するといわれている[1)]．われわれの検討した食道癌手術患者においては，コントロール群では術後1日目に383±185μg/Lと術前値の2倍程度に上昇し以後漸減した．この値は，Jochumら[13)]が，敗血症発症時の死亡群950μg/L，救命群600μg/Lと報告している値や，島貫ら[2)]の汎発性腹膜炎の術前値500～1,500μg/L（7例）と比較すると上昇が軽度であり，食道癌の手術は侵襲が大きいといっても，局所でのエラスターゼの爆発的放出をおこす程ではないと想定される．この程度のエラスターゼの上昇では生体内に存在するα_1ATやα_2MGは保たれており，その時点に投与された蛋白融解酵素阻害剤は有効に作用しないことより，両群間に有意な差がでなかったものと思われる．

好中球はプロテアーゼとともに活性酵素種を放出し，共闘して細菌や異物を攻撃するが，これら活性酸素種がひきがねになって脂質の過酸化を起こすといわれている[14)]．本研究においては，この活性酸素種の放出状態の検討として血清酸化脂質値をTBA法によって測定した．その結果では術後の変動は，きわめて小さかった．このことは食道癌患術においては好中球の局所的崩壊はそれほど大きくないか，またこの検査法が間接的であるので実際の変動を反映できないかのどちらかであろうと思われる．

フィブロネクチンについては渋谷ら[15)]はホモジネートした白血球は培養したヒト繊維芽細胞のフィブロネクチンを分解するが，3,000単位/mlのウリナスタチンを投与すると，この分解を抑制したと報告している．われわれの結果では，フィブロネクチンは術後1，3日目に有意に低下したが，これは顆粒球エラスターゼの上昇と一致しているもののウリナスタチン投与による抑制は認められなかった．

補体においても同様の変化が認められ，これらの蛋白は単に術後，炎症や組織修復のため消費され産生が追いつかないために低下しているのであって顆粒球エラスターゼによる破壊はあまり関与していないのではないかと推測される．すなわち食道癌手術において顆粒球エラスターゼは，局所で一過性に上昇するが，生体にあるα_1ATやα_2MGなどのインヒビターとのバランスを壊すほどではないと考えられ，このためウリナスタチンによるフィブロネクチンや補体の低下を抑制する効果も認められないのではないかと考えられる．

またウリナスタチンはプロテアーゼインヒビターと

しての作用以外の機転でショック時の肺，肝[4)5)]，腎[6)~8)]の臓器機能保護作用もあるといわれている．そこで各臓器機能保護についてみると，まず肝機能については，抱合，排泄系の代表としてT. Bilを，蛋白合性能の代表としてTfを，脂質サイクルを司る系としてLCATを検討した．コントロール群で示された変化は，いずれも食道癌術後としては妥当な推移と考えられるが，これに対しウリナスタチンを投与しても有意差は認められず今回の検討では肝の保護作用は否定的であった．

腎機能としての尿量は術後早期の乏尿期にウリナスタチン群では有意に増加した．しかし，BUN，尿中NAGは，全経過を通じて両群間に有意差はなかったことより少なくとも糸球体や尿細管レベルでの膜安定化作用を介しての腎機能保護作用であるとはいい難い．術後早期の乏尿期を作らないということはADHの分泌抑制，体液のthird spaceへの移行の阻止，腎血流の増加作用などが考えられるが，Swan-Gantzカテーテル検査でのCVP，PCWP，mPAP，Cardiac Outputなどは両群間に有意な差を認めておらず，さらに今後の検討が必要であると考える．

肺機能としての呼吸指数の検討では術後1日目にウリナスタチン投与群において明らかに低値を示した．これは術後1日目の尿量の多さと一致しておりウルナスタチンが侵襲初期の肺組織間液を減少させたためと想定される．

本論文の要旨は第35回日本消化器外科学会において発表した．

文　献

1) 小川道雄：好中球の活性化と臓器障害―エラスターゼの作用を中心に―．腫瘍と感染　2：67―83，1989
2) 島貫公義，柏井昭良，笠原小五郎ほか：血漿中における顆粒球エラスターゼに関する研究．臨病理　33：1289―1294，1985
3) 八木雅夫，富田　寛，中野泰治ほか：ミラクリッドを投与した急性循環不全例のショックスコアおよび血中β-グルクロニダーゼならびに顆粒球エラスターゼ活性．臨と研　64：283―286，1987
4) 小田利通，鮫島照子，宮脇武徳ほか：ヒト尿中トリプシン阻害物質(MR-20)の抗ショック作用について．麻酔　33：137―142，1984
5) 山本保博，小関一英，安田和弘ほか：実験的出血性ショックにおけるウリナスタチンの門脈，肝動脈血流に対する影響．最新医　42：2190―2196，1987
6) 山村秀夫，玉熊正悦，中島光好：各種ショックに対するMR20の臨床評価．医のあゆみ　129：730―739，1984
7) 山本保博，加藤一良，村田　聡ほか：イヌ出血性ショックモデルにおけるurinary trypsin inhibitorの循環動態に及ぼす影響．救急医　10：1131―1137，1986
8) 平良隆保，出浦昭國，吉村吾志夫ほか：急性腎不全に対するウリナスタチンの効果．腎と透析　24：431―434，1988
9) 村上卓夫，本間喜一，丹黒　章ほか：食道癌術後における呼吸機能温存のための工夫．日胸外会誌　37：921―923，1989
10) 碓井貞仁，磯野可一，坂本昭雄ほか：食道癌術後における呼吸機能温存のための工夫．日胸外会誌　37：923―925，1989
11) 大和田進，宮本幸男，竹下正昭ほか：食道癌術後の呼吸不全―呼吸器感染症を中心に―．日臨外医会誌　50：474―481，1989
12) 吉田　哲，青木宏明：白血球プロテアーゼと肺．呼と循　34：344―351，1986
13) Jochum M, Lang H, Gunzer G et al: Granulocyte enzymes and inflammatory diseases. Edited by Froeschle MC, Goetz WA. Elastase―A new marker for inflammatory diseases. Darm Stadt, Germany, 1985, p1―14
14) 関川利幸：エンドトキシン投与時の生化学的研究―過酸化脂質の産生機序とこれに及ぼす抗酸化剤の効果を中心として―．京大胸部研紀要　17：1―19，1984
15) 渋谷靖義，国広靖之：ウリナスタチンの組織崩壊防御作用．薬理と治療　14：6057―6071，1986

Effect of Ulinastatin on the Postoperative Course in Patients with Carcinoma of the Esophagus

Masayuki Goto, Shingo Shima, Hajime Yonekawa, Yoshihisa Morisaki, Hiroyuki Wakiyama, Yutaka Yoshizumi and Susumu Tanaka
Department of Surgery II, National Defense Medical College

This study was designed to evaluate the effect of prophylactic administration of Ulinastatin which may protect important organs in patients with esophageal cancer from surgical damage. Thirty-seven patients were divided into two groups at random; 17 patients were given 100,000 units of Ulinastatin intravenously just before the operation, 200,000 U just after the operation and 300,000 U per day for the next four days. The other 20 patients were not

given it. In order to determine the effectiveness of Ulinastatin, the following parameters were examined: granulocyte elastase, white blood cell count, lipid peroxide, fibronectin, complement, liver function, renal function and respiratory function. A significant increase in urine volume ($p<0.05$) and a significant decrease in respiratory index ($p<0.01$) on the first postoperative day were found in the Ulinastatin group as compared with the control group. No significant differences between the two groups in the other parameters were found. It may be considered that the surgical stress due to esophagectomy for esophageal cancer does not cause an excessive reaction of the host-defense mechanism with granulocytes, and that Ulinastatin increases urine volume and improves respiratory function in the early postoperative phase by a mechanism other than inhibition of neutral protease.

Reprint requests: Masayuki Goto Department of Surgery II, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa 359 JAPAN