

アミノ酸利用指数 amino acids utility index

による肝機能評価と手術侵襲

千葉大学医学部第2外科, 千葉県がんセンター*

後藤 剛貞	浅野 武秀	渡辺 一男*	中郡 聡夫
剣持 敬	植松 武史	榎本 和夫	坂本 薫
落合 武徳	磯野 可一		

手術侵襲に対する肝代謝の特徴は、筋蛋白より放出されたアミノ酸の蛋白再合成への利用増大である。手術例30例において筋放出アミノ酸量 m-RR, 全身アミノ酸利用率 CPCr-AA (1984 Clowes) を算出し、また放出アミノ酸量の利用率を示す指標としてアミノ酸利用指数 AAUI (ml/ μ mol) = CPCr-AA/m-RR を考案し、肝機能予備力判定に対する有効性を検討した。

m-RR は食道癌切除例で術前4.2 \pm 3.3 μ mol/min/m²が第2病日20.3 \pm 4.4, 肝切除 (Hr-1) 例4.0 \pm 2.1が13.0 \pm 4.0, 肝切除 (Hr-3) 例8.5 \pm 6.4が20.1 \pm 5.8と手術侵襲の程度により増大した。CPCr-AA も食道癌切除例の術前42.1 \pm 23.6ml/min/m²が250.3 \pm 48.7, 肝切除 (Hr-1) 例50.5 \pm 22.4が161.5 \pm 34.7, 肝切除 (Hr-3) 例33.5 \pm 11.9が152.9 \pm 29.3と増大した放出アミノ酸を蛋白合成に利用すべく上昇した。第2病日のAAUIは食道癌切除例7.8 \pm 0.9ml/ μ mol, Hr-1 例8.2 \pm 2.1, Hr-3 例4.7 \pm 2.1と肝切除量に並行して低下し、肝不全例の検討では術後早期に3.0以下に低下した。肝でのアミノ酸利用増大の把握が肝機能予備力として重要であると考えられる。

Key words: hepatic functional reserve, surgical stress, amino acids, protein synthesis

はじめに

手術侵襲に対する肝代謝の特徴は、骨格筋蛋白崩壊により増量した放出アミノ酸を、創傷治癒、免疫応答に必要な蛋白合成に利用増大することである。1984年、Clowesらは、全身主要臓器のアミノ酸代謝率である Central Plasma Clearance Rate of Amino Acids (CPCr-AA) を提案し、肝蛋白合成率との相関性から、肝機能評価への応用を試みた¹⁾。しかし症例による病態侵襲度の違いから肝臓を含む全身のアミノ酸利用の反応が異なり、測定値を直接、比較判定することが困難であった。今回我々は、骨格筋蛋白崩壊アミノ酸量が生体侵襲度の良い指標であることに着目し、侵襲変動を加味したアミノ酸利用指数 amino acids utility index (AAUI) を考案し、肝機能評価法としての有用性を検討したので報告する。

対象

1984年4月から1986年12月まで教室および千葉県が

<1990年10月11日受理> 別刷請求先: 後藤 剛貞

〒280 千葉市亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部第2外科

んセンターで手術施行した症例で、肝機能が正常である胸部食道全摘術7例(対照群)、肝切除術19例(肝細胞癌15例, 胆管癌3例, 胆嚢癌1例)、肝切除術後肝不全死4例の計30例を検索対象とした。

検査方法

12時間以上の絶食条件下において、大腿動静脈より約5mlのヘパリン化採血を行い、血中アミノ酸濃度を測定した。アミノ酸分析は Beckman System 6300 amino acids analyzer を用い、うち24種を対象アミノ酸とした。(Ala, Glu, Gln, Asp, Asn, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Tau, Gly, Thr, Ser, Cys, Met, Lys, Orn, Cit, Arg, His, Pro, Hypo)

同時に ICG 0.1mg/kg 静注による色素希釈法により、CARDIAC OUTPUT COMPUTER MLC-4100(日本光電)を用いて心拍出量(C.O.)を測定した。

1) CPCr-AA の算出方法

Clowes らの方法に基き、以下の式で算出した。CPCr-AA (ml/min/m²)

$$= \frac{\text{entry rate } (\mu\text{mol/min/m}^2)}{\text{動脈血中総アミノ酸濃度}}$$

entry rate = muscle release rate + infusion rate

Muscle release rate (以下 m-RR) は骨格筋蛋白放出アミノ酸量を示し, infusion rate は点滴からの供給アミノ酸量を示す.

m-RR = 5 × 大腿動静脈アミノ酸濃度較差 × 下肢血漿流量率 (PFI)

$$PFI = C.O. \times 0.0513 / \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

2) アミノ酸利用指数 amino acids utility index (AAUI)

AAUI は骨格筋放出アミノ酸量に対する CPR-AA の比として算出した.

$$AAUI = \frac{CPCR-AA (\text{ml/min/m}^2)}{m-RR (\mu\text{mol/min/m}^2)}$$

3) 測定日

術前, 術後第2病日, 術後第1週, 第3週とし, 肝切除術後肝不全例では必要に応じさらに経目的に測定した.

4) Total bilirubin (T. Bil), prothrombin time (PT 時間), 動脈血中ケトン体比 (AKBR)

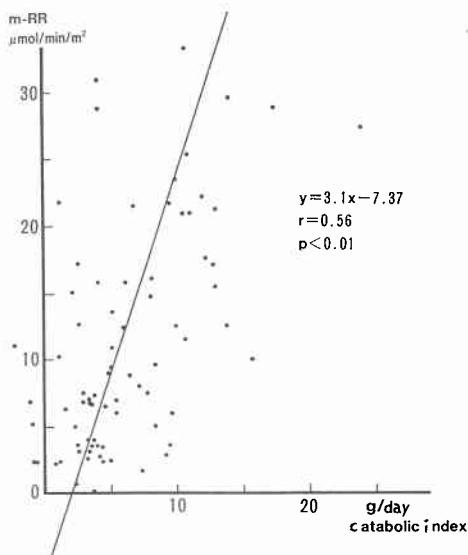
AKBR は三和化学製ケトレックス三和により測定した.

統計処理には Student's t-test を用い, p < 0.05 を有意差とした.

結 果

A) m-RR と catabolic index との関係

Fig. 1 Co-relation between muscle release rate (m-RR) and catabolic index.



Catabolic index は次式により算出した.

$$\text{Catabolic index} = (\text{尿中窒素排出量}) - \{0.5(\text{摂取窒素量}) + 3\}$$

m-RR と catabolic index には, 有意な相関 (p < 0.01) が認められた (Fig. 1).

B) m-RR と CPR-AA の推移

1) 対照群

胸部食道全摘7例における術前, 術後の m-RR と CPR-AA の推移を示した. m-RR は術前 $4.2 \pm 3.3 \mu\text{mol/min/m}^2$ に対し, 第2病日 20.3 ± 4.4 と約5倍に上昇した. CPR-AA も術前 $42.1 \pm 23.6 \text{ml/min/m}^2$ に対し, 第2病日 250.3 ± 48.7 と約6倍に上昇した (Fig. 2).

2) 1区域以下肝切除例

m-RR は, 術前 4.0 ± 2.1 に対し, 第2病日 13.0 ± 4.4 とその増大は約3倍と低く, CPR-AA も, 術前 50.5 ± 22.4 に対し, 第2病日 141.5 ± 34.7 と手術侵襲度の低さに応じ, その増大は約3倍と低かった (Fig. 3).

3) 2, 3区域肝切除例

Fig. 2 Changes in m-RR and CPR-AA in patients who received esophagectomy with normal liver function before and after operation. (* p < 0.001)

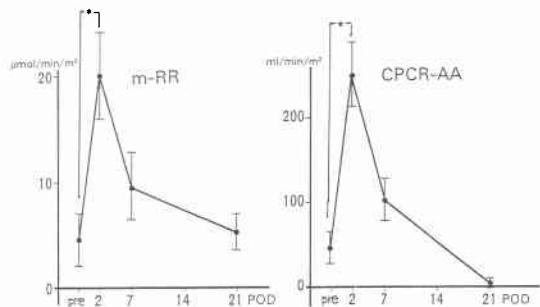


Fig. 3 Changes in m-RR and CPR-AA in patients who received hepatectomy (Hr O, S, 1) before and after operation. (* p < 0.05)

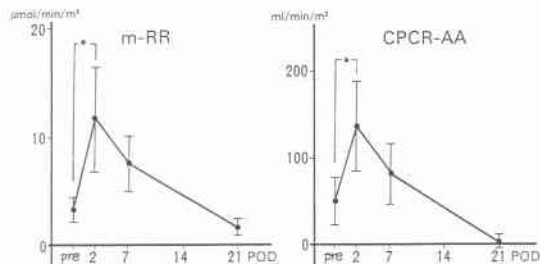


Fig. 4 Changes in m-RR and CPCR-AA in patients who received hepatectomy (Hr2, 3) before and after operation. (* $p < 0.01$)

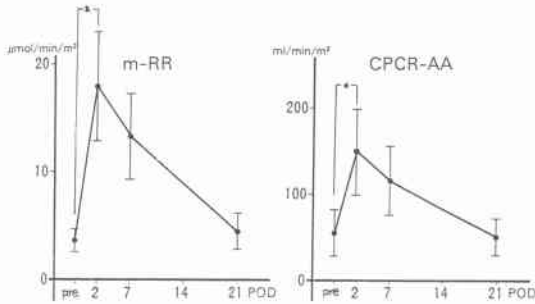
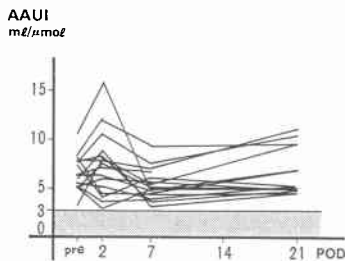


Fig. 5 Changes in AAUI in patients with postoperative good course after hepatectomy.



m-RR は、第2病日 18.1 ± 5.8 と術前の約4.5倍に増大するのに対し、CPCR-AA は第2病日 152.9 ± 62.3 と術前の約3倍であり、小範囲肝切除例と同程度の反応でその値は低かった (Fig. 4).

C) AAUI の推移

1) 肝切除後経過良好例の AAUI の推移

AAUI の推移は、第2病日、多彩な変動を示すが、術前後を通じ、いずれも AAUI 3.0以上で経過した (Fig. 5).

2) 肝硬変の有無による AAUI の変化

組織学的に肝硬変を認めず、また術前肝機能に異常を認めない群では、AAUI に上昇傾向が認められた。肝硬変群では、低下傾向が認められた (Fig. 6).

3) 肝切除術後肝不全例での AAUI の推移

肝切除術後肝不全死亡例は、現在まで4例経験しており、いずれも AAUI は術後早期に3.0以下となり、以後上昇をみない (Fig. 7).

D) 症例経過

① 62歳、男性、胆管癌、右3区域切除

術後、T-Bil の持続的上昇が認められるが、第8病日までに、PT 時間、動脈血中ケトン体比(AKBR)などが

Fig. 6 Changes in AAUI in patients with and without liver cirrhosis before and after hepatectomy

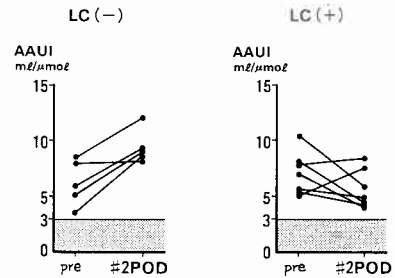
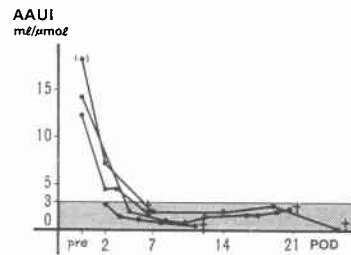


Fig. 7 Changes in AAUI in patients who died of liver failure after resectomy



らは、肝不全を示唆できなかつた。侵襲度を示す m-RR は、第2病日21.8、以後20台を保ち、高度な侵襲負荷に生体がおかれていることを示す。しかし AAUI は第2病日すでに3.0以下であり、以後上昇をみない。PT 時間16.2秒(第9病日)、ケトン体比0.23(第10病日)、第11病日、死亡し、剖検で total hepatic necrosis が確認された (Fig. 8).

② 54歳、男性、肝癌、肝部分切除

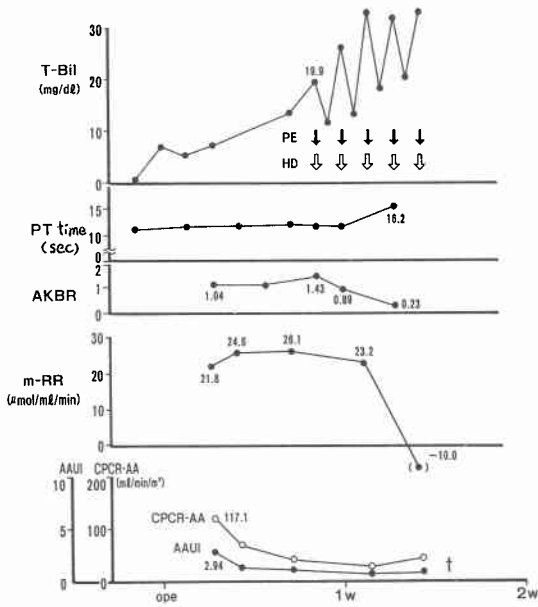
持続的な T-Bil の上昇とともに、PT 時間17.9秒(第9病日)、ケトン体比0.34(第9病日)と低下し、以後大きな変動なく、死亡まで肝不全が示唆された。AAUI は第5病日1.78であり、AKBR が1.63と高値の早期の段階で既に著しく低下し、以後上昇をみない (Fig. 9).

考 察

感染、外傷、手術などの生体侵襲下での肝機能の特徴は、創傷治癒力の上昇、免疫能の維持・改善に必要な肝代謝能を賦活高進し、侵襲に対抗することである^{15)~17)19)~21)}。

肝は常に侵襲負荷に対し real time に肝機能発現を変化させていることから、肝機能検査を施行する場合、常に病態侵襲による負荷を受けていることを考慮する必要がある。特に肝切除の術後早期では、手術侵襲の

Fig. 8 Clinical course—male, 62y, bile duct carcinoma (trisegmentectomy)

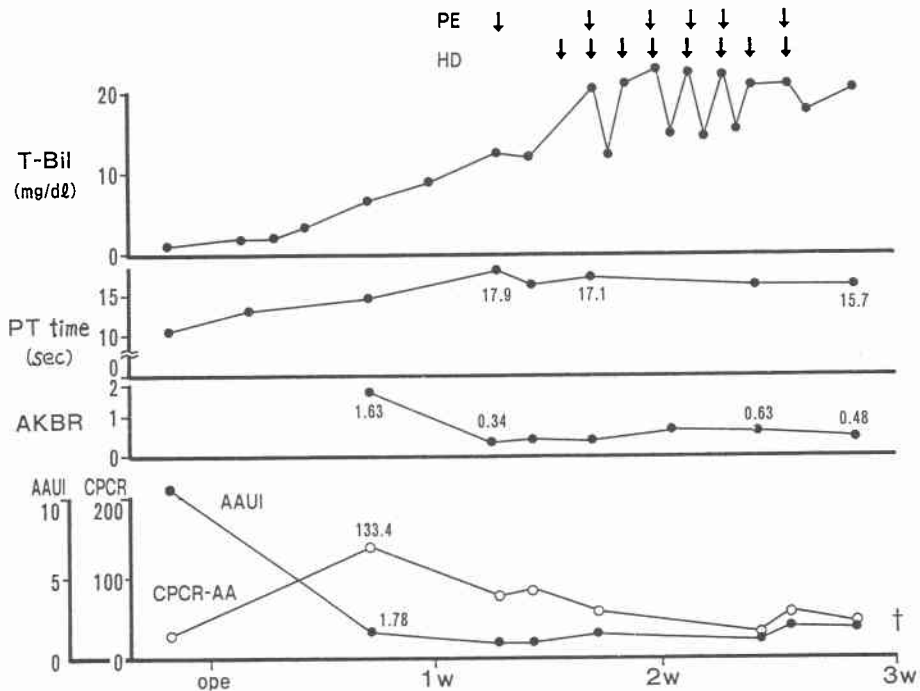


程度の違いとその後の回復に症例による差があるうえ⁶⁾⁷⁾, 輸血, 血漿投与, 血漿交換などの治療条件が重なり, 検査結果の修飾が起こることや, 検査法自身の持つ time-lag の存在があり, これらを加味しなければ, 正確な肝機能評価は行い得ない. また負荷を加味した検査法である ICG-Rmax を用いたとしても, 手術侵襲などの神経性, 細胞性, 液性因子を介する負荷とは質を異にするため, 生体負荷程度を同一とすることはできず, 肝予備能の正確な判定ができるかどうかは疑わしい²⁾⁵⁾.

以上より, 肝機能を評価するには, まずその背景にある侵襲負荷の程度を明らかにし, 検査法自体の問題として, 血中濃度に影響されず, real time に肝機能を判定できる指標であることが必要である.

肝は多彩な機能を有することから, どの機能判定をもって代表させるかは難しい問題である. アミノピリン呼気テストの結果は, 肝細胞ミクロゾーム中の P450 の酵素活性により決定されることから, 肝の機能容積を示すと考えられ, 肝切除後低下することが報告されている¹⁾. しかし肝切除後残存肝の肝細胞では, 肝蛋白合成能を安静時の 4~5 倍に上昇させて侵襲に対抗し

Fig. 9 Clinical course—male, 54y, hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (partial hepatectomy).



ており¹⁵⁾、肝機能の判定には「機能容積」ではなく、肝の活性化の程度、すなわち「機能総量」を把握することがより重要であると考えられる。また P450 の酵素活性は barbiturate の投与で簡単に酵素誘導することができ、アミノピリン呼気テストそのものの結果も「機能容積」を表しているかは疑問が残る。また肝ミトコンドリアの redox state をあらわすとされる AKBR⁷⁾¹⁰⁾ も肝細胞機能を表しているとは言い難く、肝機能検査法、肝予備能検査法としては推挙できない。

われわれは、生体侵襲に対する生理的反応として、賦活高進化する代謝能であり、生化学的反応を包括している蛋白合成能の測定が肝機能のうちでも重要な意義をもつと考えている⁴⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。

1984年、Clowes らの報告した CPCRR-AA は、肝蛋白合成率と相関性を有するアミノ酸代謝指標であり、測定方法にクリアランスの概念を導入していることから、血中濃度に変動されず real time に測定が可能である。しかし肝を含む全身主要臓器のアミノ酸利用量を示すものであること²²⁾、また侵襲度により変化するため測定値を直接比較できないという欠点がある。全身のアミノ酸利用量のうち、肝での占める割合は、個体差、病態の違い、侵襲の大きさなどにより変化すると考えられ、全身アミノ酸利用量をとらえるだけでは肝機能検査としては限界がある。

そこでわれわれは、侵襲により増大する筋放出アミノ酸量を^{23)~27)}、生体がどの程度利用できるかを表す指標として、アミノ酸利用指数(AAUI)を考案し、肝機能評価への応用を試みた。

生体侵襲度の指標には、1979年に Bistran が報告した catabolic index があるが、筋放出アミノ酸量 m-RR と catabolic index との間には有意な相関があり、m-RR も生体侵襲度の指標としてよいと考えられた。

手術侵襲により術後 m-RR の上昇、CPCRR-AA の上昇が起こり、生体が積極的に筋放出アミノ酸を利用し、創傷治癒力を高進させていることがうかがわれたが、特に 2 区域、3 区域肝切除例において、m-RR の上昇に比べて CPCRR-AA の反応が低く、切除肝の担うアミノ酸利用量の比重の大きさが推測された。m-RR に対する CPCRR-AA の比として AAUI を考案し、全身反応によるアミノ酸代謝の変動を加味した結果、AAUI は肝切除により変化を示す指標であることが明かとなり、全身反応から肝機能の反応部分を浮き彫りにしたと考えられた。

術前後を通じ AAUI が一定であれば、それは放出ア

ミノ酸量の増大にかかわらずアミノ酸が円滑に利用されていることを示す。硬変のない肝切除例において上昇傾向が認められたのは、肝に対する直接的な外科的侵襲が肝でのアミノ酸利用に過大反応を起こさせたと推測される。一方硬変肝での減少傾向は、残存肝でのアミノ酸利用障害の原因に肝硬変が強く影響することを示すものであり、アミノ酸利用障害の程度の違いは肝機能の違いをあらわしていると考えられる。

肝不全例は、現在まで 4 例経験しているが、4 症例とも AAUI は術後早期に 3.0 以下となり、他の肝機能検査より先だてて低下していた。肝切除後経過良好例での AAUI は全例 3.0 以上で経過しており、3.0 を critical level とすると、肝不全例における 3.0 以下の低下は、特に生体侵襲の高度な状態では、肝は不可逆的な代謝過程に陥ったことを示し、生命維持に必要な代謝が不能な状態であると推測される。

以上より、われわれの考案したアミノ酸代謝指標 AAUI は、生命維持に直結した肝機能を real time にあらわすことが出来る指標として有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 菅沢寛健, 宮崎 勝, 藤本 茂ほか: 肝切除後の再生マーカーとしてのアミノピリン呼気テストの意義に関する基礎的検討. 日消外会誌 17: 677, 1984
- 2) 木村 透, 高瀬修二郎, 高田 昭: グルカゴン負荷試験の基礎的検討. 肝臓 26: 1637-1645, 1985
- 3) 吉峰修時: 肝切除限界の拡大に関する実験的研究, 特に過酸化脂質の変化と Coenzyme Q10 の効果. 肝臓 28: 1474-1485, 1987
- 4) 竹谷 弘, 東島哲也, 杉野盛規ほか: 肝切除とパプラスチンテスト. 外科診療 21: 117-120, 1979
- 5) 吉川 澄, 池田義和, 東島哲也ほか: 肝予備能に及ぼす手術侵襲の影響-ICG Rmax 一日測定法の実際と安全性について-. 日消外会誌 13: 199-206, 1980
- 6) 水本龍二, 野口 孝: 肝機能予備力と手術危険度-肝臓外科-. 肝・胆・膵 3: 887-895, 1981
- 7) 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
- 8) 円谷敏彦: 肝再生とアミノ酸代謝に関する研究. 日外会誌 82: 748-758, 1981
- 9) 小林勝正: 肝再生に関する実験的研究, 特に ICG Rmax による機能的肝再生について. 日外会誌 81: 640-653, 1980
- 10) 小澤和恵: 肝切除後の liver support. 日外会誌 84: 935-938, 1983

- 11) 原田直己：肝部分切除後の DNA 合成におよぼす蛋白質・アミノ酸の影響。日外会誌 87 : 49—60, 1986
- 12) 島津雄一, 水間公一, 筒井 完ほか：外科感染症時における蛋白, アミノ酸代謝に関する臨床的研究—分枝鎖アミノ酸投与の意義—。日外会誌 87 : 1275—1283, 1986
- 13) Clowes GHA, McDermott WV, William LF et al : Amino acid clearance and prognosis in surgical patients with cirrhosis. *Surgery* 96 : 675—685, 1984
- 14) Peal RH, Clowes GHA, Loda M et al : Hepatocyte function measured by central plasma clearance of amino acids : A method for patient selection and postoperative management in human liver transplantation. *Transpl Proc* 17 : 276—278, 1985
- 15) Fleck A, Colley CM, Myers MA : Liver export proteins and trauma. *Br Med Bull* 41 : 265—273, 1985
- 16) Long CL, Jeevanandam M, Kim M et al : Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr* 30 : 1340—1344, 1977
- 17) Wannemacher RW : Key role of various individual amino acids in host response to infection. *Am J Clin Nutr* 30 : 1269—1280, 1977
- 18) Johnson DJ, Colpoys M, Smith RJ et al : Branched chain amino acids uptake and muscle free amino acid concentrations predict postoperative muscle nitrogen balance. *Ann Surg* 204 : 513—523, 1986
- 19) Clague MB, Carmichael MJ, Keir MJ et al : Increased incorporation of an infused labelled amino acid into plasma proteins as a means of assessing the severity of injury or activity of disease in surgical patients. *Ann Surg* 196 : 53—58, 1982
- 20) Keller GA, West MA, Harty JT et al : Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin-inactivated kupffer cells. III. Evidence for the role of monokine similar to but not identical with interleukin-1. *Ann Surg* 201 : 436—443, 1985
- 21) Kushner I : The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 389 : 39—48, 1981
- 22) Vilstrup H, Busher D, Krog B et al : Elimination of infused amino acids from plasma of control subjects and of patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 12 : 197—202, 1982
- 23) Kern KA, Bower RH, Atamian S et al : The effect of a new branched chain-enriched amino acid solution on postoperative catabolism. *Surgery* 92 : 780—785, 1982
- 24) Vinnars E, Bergstoem J : Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 182 : 665—671, 1975
- 25) Aulick LH, Wlimore DW : Increased peripheral amino acid release following burn injury. *Surgery* 85 : 560—565, 1979
- 26) Duff J, Viidik T, Marshuk B et al : Femoral arteriovenous amino acid differences in septic patients. *Surgery* 85 : 344—348, 1979
- 27) Wannemacher RW, Klainer AS, Dinterman RE et al : The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ratio during infection. *Am J Clin Nutr* 29 : 997—1006, 1976

Hepatic Function Measured by Amino Acid Utility Index (AAUI) and Surgical Stress

Takesada Goto, Takehide Asano, Kazuo Watanabe*, Toshio Nakagohri, Takashi Kenmochi,
Takeshi Uematsu, Kazuo Enomoto, Kaoru Sakamoto,
Takenori Ochiai and Kaichi Isono

Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

*Department of Surgery, Chiba Cancer Center

Surgical tissue injury accelerates the transfer of amino acids from skeletal muscle to the liver for protein synthesis required for the maintenance of immunocompetence and wound healing. For clinical measurement of this function, we developed a new indicator, the amino acid utility index (AAUI), by using the rate of muscle release of amino acid (m-RR) and the rate of central plasma clearance of amino acids (CPCR-AA) reported by Clowes et al in 1984. They are the indexes of muscle proteolysis and whole body protein turnover, and AAUI is expressed by the formula.

$$\text{AAUI (ml/}\mu\text{mol)} = \text{CPCR-AA/m-RR}$$

Thirty patients were studied before and after recovery from surgical stress and were divided into four groups. In group 1, the control, seven patients with normal liver function had received esophagectomy. In group 2, nine patients had received hepatectomy of one segmentectomy or smaller resection. In group 3, ten patients had received hepatectomy of 2 or 3 segmentectomies. In group 4, four patients had died of liver failure after hepatectomy. According to the degree of surgical stress, the values of m-RR as well as CPCR-AA were increased in each group on the 2nd post-operative day. But the values of AAUI were 7.8 ± 0.9 (group 1), 8.2 ± 2.1 (group 2), 4.7 ± 2.1 (group 3) and in group 4 marked decrease below 3.0 was noted during the immediate postoperative period. This finding suggests that AAUI can be a clinical prognostic index for estimating hepatic function without the influence of surgical stress.

Reprint requests: Takesada Goto Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN
