日消外会誌　25（3）：793～798，1992年

慢性活動性肝炎併存肝細胞癌に対する肝切除術における生体防御能測定の意義

東北大学第1外科
大内　清昭　　松原　修二　　鈴木　正徳
富永　　剛　　武藤　大成　　松野　正紀

慢性活動性肝炎（CAH）併存肝細胞癌例では肝切除などの侵襲過大な手術によって術後肝不全を発症する可能性はきわめて高い．今回，肝切除術後に順調に経過したCAH非併存の肝硬変6例（I群）と肝切除術後に肝不全にて死亡したCAH併存の4例（II群）とを対比し，主に生体防御能を示す諸指標につき検討を加えた．網内系phagocytic index，オプソニン活性，CH_{50}，フィブロネクチン，Leu 11を測定したところ，それらの術後14日までの値はいずれもI群に比較してII群で有意の低値を示した．さらに術前のオプソニン活性（I群97.2±3.7%：II群82.3±9.4%，$p<0.01$），CH_{50}（I群38.4±5.1u/ml：II群23.7±5.9u/ml，$p<0.01$）には両群間に有意の差を認め，これらが低下している症例では活動性の肝病変を合併している可能性を念頭におくべきと考えられた．以上，生体防御能諸指標は手術適応および術式の決定，予後の予測にきわめて重要な因子となりうる．

Key words: chronic active hepatitis, liver failure, host defense mechanism

はじめに

わが国における肝細胞癌はその手術症例の67.7%と多くは肝硬変症を併存しており，慢性肝炎併存例も15.7%と少なくはない[1]．手術の対象となる肝細胞癌は肝硬変症併存例に比較して慢性肝炎併存例では腫瘍径も大きく，拡大手術とならざるをえない症例も多い．しかし，慢性非活動性肝炎併存例では右三区域切除などの拡大手術を施行しても術後経過は良好であり，残肝の再生もきわめて円滑であることが多い．一方，肝硬変併存の有無にかかわらず慢性活動性肝炎（CAH）併存例の成績は不良であり，今回教室で4例の術後肝不全死亡例を経験した．

肝予備能の評価法にはChild分類をはじめICG R_{15}，ICG K，ICG Rmaxなどの肝色素排泄能，プロトロンビン時間，ヘパプラスチンテスト，rapid turnover proteinなどの肝蛋白合成能，ケトン体比などの肝ミトコンドリア機能の測定などが一般に用いられている．これらの普及により肝細胞機能の評価はかなり正確になされるようになり，比較的安全に手術が施行されるようになってきた．しかし，併存する肝病変の活動性の有無，その程度に関する評価については依然不明な点が多く，術前のトランスアミナーゼ値の変動に留意するか，肝生検による組織診に頼らざるをえないのが現状である．

一方，肝臓は生体の免疫機構の重要な役割を担い，肝硬変症，慢性肝炎患者は術前より細網内皮系機能が低下したcompromised hostであり，その機序の1つとしてオプソニン，補体の低下などが指摘されている[2]．また，末梢血リンパ球サブセットの検討においてCAHではnatural killer（NK）活性の低下[3]，増悪期におけるOKT4陽性細胞数の増加などが報告されている[4]．そこで今回，肝硬変症および慢性肝炎併存肝細胞癌症例の肝切除術の前後に生体防御諸指標を測定し，retrospectiveな検討ではあるが術後経過良好例と肝不全発症例間に興味ある差異を認めたので報告する．

対象および方法

1986年1月から1990年3月までに当科で肝亜区域以下の切除を施行した肝硬変症併存肝細胞癌8例（うち2例はCAH併存肝硬変合併例），肝右葉切除術を施行したCAH併存肝細胞癌2例の計10例において，肝組織像とともに以下に示す生体防御能諸指標を経時的に術後2週まで測定しえた．それらをCAH非併存肝硬

＜1991年11月20日受理＞別刷請求先：大内　清昭
〒980　仙台市青葉区星陵町1－1　東北大学医学部第1外科

変合併例で術後順調に経過した6例（I群）と，CAH併存例で術後肝不全に陥り死亡した4例（II群）に群別して両群間で以下の検討をおこなった．対象は男性9例，女性1例で年齢は48歳から67歳まで（平均58±9歳）であった．網内系貪食指数 phagocytic index は既報のごとく[5]，コンドロイチン硫酸鉄（鉄4mg/コンドロイチン硫酸ソーダ20mg/ml）3.5ml/m²体表面積を静注し，0，5，20分後に採血し鉄のクリアランス法を bathophenanthroline 法にて求めた[6]．

$$\text{phagocytic index } K=\frac{\log C_1-\log C_2}{T_2-T_1}$$

Cn＝Tn 時の血清鉄濃度－注射前血清鉄濃度

T_1＝5分，T_2＝20分

血清オプソニン活性は既報のごとく[7] chemiluminescence（CL）法を用い測定した．すなわち，正常人3～4名の血清を等量ずつ混和したものを対照として用いた．対照血清と検体とした患者血清でオプソニン化した zymozan を健常人末梢血より分離した多核白血球に貪食させて CL を測定しピーク値を求めた．対照血清でオプソニン化した zymozan の CL ピーク値に対する患者血清を使用してオプソニン化した場合の CL ピーク値の比を血清オプソニン活性とした[8]．

また，血中のオプソニン因子として血清補体価 CH_{50}，血漿フィブロネクチンを測定した．フィブロネクチンはクエン酸，アプロチン処理した血漿を用いて turbidmetric immunoassay（Baehringer Mannheim 社）により測定した．末梢血リンパ球サブセットは flow cytometry，single-color を用いて測定した．

検査成績は mean±S.D. で表記し，統計学的検討は Student's unpaired t-test を用いて検定した．

成　績

症例の概要

肝亜区域または部分切除術を施行した CAH 非併存の肝硬変合併肝細胞癌6例（I群）は術後順調に経過し軽快退院した．一方，肝右葉切除術を施行した CAH を併存するも肝硬変の合併のみられない肝細胞癌2例，肝亜区域および部分切除術を施行した CAH 併存の肝硬変合併肝細胞癌2例の計4例（II群）は術後肝不全に陥り死亡した．両群間で術前の肝機能を中心とした肝予備能をあらわす諸指標に差は認められなかった．II群においても術前にトランスアミナーゼ値の著明な変動は認められなかった．また，術中の出血量にも両群間に有意差はみられなかった（**Table 1**）．

術後経過不良で肝不全にて死亡した4例の概要を **Table 2** に示す．いずれも腹腔内膿瘍，縫合不全などの肝不全以外の術後合併症は認められなかった．4例とも術後著明なドレーンよりの滲出液の漏出，腹水の貯留とともに黄疸の増強を認め，頻回の血漿交換療法にもかかわらず黄疸の軽減はみられず，末期には腎不全を合併し死亡している．

症例1，2の術中楔状肝生検による組織像はともに完成された乙型肝硬変の像に伴いグリソン鞘を中心とした好中球，リンパ球の浸潤，piecemeal necrosis，限界層の破壊の所見を呈するいわゆる CHA with cirrhosis の像を示した．症例3の切除標本による肝組織所見は門脈周囲の線維化と portal-portal bridging を伴う慢性肝炎の像であり，piecemeal necrosis，bal-

Table 1　Preoperative blood analyses and intraoperative blood loss in groups I and II

Group	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Total bilirubin (mg/dl)	Albumin (g/dl)	ICG K (min^{-1})	Prothrombin time (%)	Blood loss (g)
I(n=6)	62±11	72±21	0.8±0.2	3.9±0.3	0.14±0.04	82.7±11.6	1373±836
II(n=4)	54± 7	64±18	0.9±0.2	3.8±0.2	0.13±0.01	91.3± 6.4	1632±1013
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.: Not significant

Group I: Patients with inactive cirrhosis who had an uneventful postoperative course after hepatectomy

Group II: Patients with chronic active hepatitis who died of hepatic failure after hepatectomy

Table 2 Summary of cases with postoperative liver failure (Group II)

Case	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Operative method	Blood loss (g)	Plasma exchange (times)	Maximum bilirubin (mg/dl)	Survival period (days)
1	58	M	HCC active cirrhosis	subsegmentectomy	2800	6	18.8	27
2	54	M	HCC active cirrhosis	partial resection	2463	33	64.5	96
3	59	M	HCC, CAH	right lobectomy	787	15	30.7	64
4	57	M	HCC, CAH	right lobectomy	476	10	24.0	50

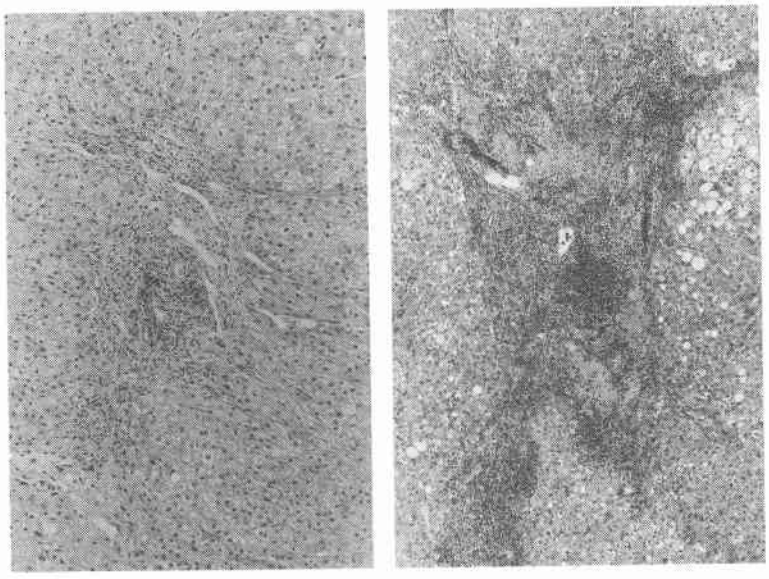
M: male, HCC: hepatocellular carcinoma, CAH: chronic active hepatitis

Table 3 Changes of parameters indicating host defense mechanisms

Parameters	Group	Before surgery	Postoperative day 1	3	7	14
Phagocytic index	I	0.024±0.007	———	0.023±0.004	0.026±0.009	0.024±0.010
	II	0.020±0.008	———	0.010±0.002**	0.010±0.002**	0.009±0.001*
Opsonic index(%)	I	97.2±3.7	88.4±5.1	90.7±6.2	89.2±7.4	91.7±7.6
	II	82.3±9.4**	66.7±6.2**	58.3±12.1**	53.9±14.5**	66.6±6.4**
CH_{50} (U/ml)	I	38.4±5.1	33.3±4.9	39.7±5.0	37.2±4.8	36.6±5.1
	II	23.7±5.9**	18.7±4.1**	16.1±3.8**	18.3±3.9**	19.0±2.6**
Fibronectin (g/ml)	I	242±86	228±53	———	194±55	202±45
	II	155±42	148±46*	———	98±12**	108±18**
Leu 11(%)	I	24.7±6.0	23.7±6.0	24.7±4.8	25.4±3.5	———
	II	14.7±9.9	6.0±0.8**	6.3±1.7**	7.0±1.6**	———
OKT4/OKT8	I	1.47±0.36	1.65±0.25	1.61±0.31	1.83±0.50	———
	II	1.48±0.52	1.46±0.41	1.90±0.67	1.71±0.48	———

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Fig. 1 Pathohistological findings of the liver in case 4 obtained from preoperative biopsy (left) and resected specimen (right). Marked cellular infiltration, and piecemeal necrosis and ballooning of hepatocytes were observed in resected specimen (HE, ×144)



looningを認めることよりCAHと診断された．これらの症例はいずれも術後にはじめてCAHとの診断が確定されたものである．症例4では術前に非癌部の肝生検を施行した．それによれば肝は不完全な，portal-portal, portal-central bridgingの形成を認める慢性肝炎の像であり，グリソン鞘周辺にリンパ球の浸潤を認めるがpiecemeal necrosisはみられず，肝実質細胞障害の所見も乏しいことから慢性非活動性肝炎との診断をえ(**Fig. 1左**)，肝右葉切除術を施行した．しかし，切除標本での肝組織所見では著明なリンパ球，好中球の細胞浸潤，piecemeal necrosis, ballooningの著明な部位と比較的炎症所見の乏しい部位の混在するCAHと診断された(**Fig. 1右**)．一方，術後経過良好例での肝組織像はいずれもCAHを伴わない肝硬変の所見であった．

生体防御能諸指標の変化

phagocytic indexの術前値はI群に比較してII群で低値を示す傾向がみられたが，両群間に統計学的有意差は認められなかった．一方，術後3，7，14日においてII群でのphagocytic indexは低値を示し，両群間にそれぞれ$p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$で有意差を認めた．血清オプソニン活性はI群では術前，術後ともに正常人血清の90%前後で推移した．一方，II群では82.3±9.4%と術前よりすでにI群の97.2±3.7%に比較して有意の低値を認め，術後もさらに低下したまま経過した．また，血清補体価CH_{50}の術前値もI群の38.4±5.1u/mlに比較してII群では23.7±5.9u/mlと有意の低値を示し，さらに術後も低値のまま推移した．血漿フィブロネクチンの術前値はI群に比較しII群で低値の傾向を示したが，有意差は認められなかった．しかし，術後フィブロネクチンは両群ともに経時的に漸減する傾向を認め，特にII群では1，7，14日目に有意の低値を示した．リンパ球サブセットOKT4/OKT8の変化は両群ともに一定の傾向は認められなかった．術前のLeu-11はII群の2例で低値を示したが，I群との間に統計学的有意差はみられなかった．一方，術後Leu-11はII群で低値を示し，1，3，7日においてI群に比較し，いずれも$p<0.01$で有意差を認めた(**Table 3**)．

考　察

今回報告した術後肝不全による死亡4例はいずれもCAH併存例であり，肝硬変の合併の有無にかかわらずCAH併存例の手術成績がきわめて不良なことが示された．桜井ら[9]は肝癌24例のうち術後2か月以内に肝不全死した3例の肝組織像を検討し，肝硬変が活動性かいなかが予後に大きな影響を及ぼしたと報告している．また，白井ら[10]は肝癌切除例における非癌部肝組織に炎症，変性，Kupffer細胞増生，肥大の目立つものでは術後肝壊死が起こりやすいと述べ，久保ら[11]は肝の壊死，炎症性変化の程度をスコア化し，それが肝切除術後早期の予後のみならず長期予後をもよく反映するとした．東ら[12]は肝切除のみならず他の侵襲高度の手術においても，肝に炎症性変化の強いものでは術後合併症が多く予後とも密接な相関をみると報告している．

しかし，肝硬変および慢性肝炎の活動性，非活動性病変合併の臨床診断は必ずしも容易ではない．市田ら[13]はCAHの3か月間の経過変動を肝機能および組織学的所見から検討し，zinc sulfate turbidity testと巣状壊死および円形細胞浸潤，アルブミンと巣状壊死および限界層破壊，γ-グロブリンと巣状壊死，thymol turbidity testと巣状壊死が関連すると報告している．また，菅原ら[14]，森岡ら[15]は肝細胞の変性壊死，門脈域の細胞浸潤の程度とICG Rmaxとの相関を認めている．一方，一般肝機能検査と肝組織所見との間には有意の相関はみられなかったことより，肝機能から組織所見を推測するのは困難だとの報告も多い[11][16][17]．われわれも同様の結果をえており，CAHの診断には肝のバイオプシーと今回の報告の中心となった生体防御能の測定が不可欠であると考えている．

術前の針生検における問題点は症例4で経験されたごとく，生検組織所見と永久標本での組織所見との解離である．このことは肝におけるCAHの活動性病変は必ずしも均一ではないことを示しており，術前の針生検は少なくとも2か所以上異なる部位より組織を採取するか，術中の肝楔状生検による迅速診断を合わせ行うことが望ましいと考えられた．

肝病変の活動性の有無と生体防御能との関連について言及した報告はみられない．わずかに小野ら[18]によるCAH例に外科手術を施行した際の免疫反応としてのγ-グロブリンの動態の検討において，術後1週間は低下をみるが2～3週において著しい変動を示したものほど肝の炎症所見は強度で合併症が多いとの報告が認められるにすぎない．今回の検討では，症例数は少ないものの肝の活動性病変の著明なものに生体防御能諸指標に障害を認めるとの結果であったが，その機序の詳細についてはいまだ不明な点も多い．肝硬変をはじめ障害肝を有する患者においては網内系貪食能は低

下しており，その低下の原因として少なくとも，Kupffer細胞自体の活性の低下と低オプソニン血症の2因子が関与しているとされている[2]．肝不全により死亡したCAHの4例はphagocytic indexが術前，術後を通して低値を示すもの，または術後急激に低下するものであり，CAHでの肝組織所見においてKupffer細胞のphagocytotic swellingおよびその増生と肝細胞の巣状壊死，円形細胞浸潤，限界層破壊の程度に高い相関を認めたとの成績[13]との関連で興味深いところである．すでに異物を貪食し腫大したKupffer細胞はcompetitionによりコンドロイチン硫酸鉄の貪食を抑制する結果，phagocytic indexの低下をきたすものと考えられた[6]．Rimolaら[19]は肝硬変患者においてではあるが網内系貪食能の低下の程度が大きいほど感染症発生率も高く，生存期間も短いことを報告している．オプソニン活性およびオプソニンとしてのフィブロネクチン，補体はともにCAH併存肝不全発症例では術前，術後を通じて低値を示しており，特にこれらは術前に肝病変の活動性の有無，程度を診断する一助となり，短期的予後の予測に重要な因子となりえるものと考えられた．菅井[20]は肝切除術後には網内系機能や蛋白合成能の低下に伴いオプソニン活性は低下すると，嶋田ら[21]は肝切除術後の肝不全発症例では術後低下したphagocytic index，CH_{50}，フィブロネクチンは回復がみられなかったと報告している．また，渡辺[22]は肝疾患による蛋白合成能障害，低栄養，手術侵襲，感染などでオプソニン活性は低下し，術前に63%以下を示した症例では術後合併症の頻度が高いと報告している．

末梢血リンパ球サブセットにおける検討で，一般にインデューサー・ヘルパーを認識するとされるOKT4とサプレッサー・細胞障害性細胞を含むOKT8の比，すなわちOKT4/OKT8は一般的に急性および慢性肝炎で低下するとの報告がみられるが[23]，恩地ら[4]はCAHの増悪期ではOKT4陽性細胞数が増加するためその比は増加し，寛解期で前値に復するとしている．しかし，今回のわれわれの検討では術前，術後ともにOKT4/OKT8に一定の変化は認められなかった．一方，NK細胞に特異的といわれるLeu11陽性細胞数は肝不全発症例において術前よりすでに低値を示すか，術後著明に低下するかであり，CAHにおいてNK活性の低下が認められるとの報告[3]と一致するところである．

以上，網内系phagocytic index，オプソニン活性，オプソニンとしての補体，フィブロネクチン，NK細胞数などの生体防御能諸指標はCAH併存例で低値を示す場合が多く，手術適応および術式の選択，予後の予測にきわめて重要な因子であり，今後さらに症例を重ねてそれらの意義を明確にすべきものと考える．

文　献

1) 日本肝癌研究会編：第9回全国原発性肝癌追跡調査報告．日本肝癌研究会，京都，1990
2) 平澤博之，小林　進，小高通夫ほか：硬変肝に対する肝切除後のフィブロネクチンの動態と対策．最新医　39：2113—2116，1984
3) 野々村昭孝，Waksal SD, Paronetto F：B型慢性活動性肝炎，自己免疫性慢性活動性肝炎，原発性胆汁性肝硬変患者のNKおよびADCC活性とIFおよびIL-2に対する両活性の反応．消と免疫　14：185—191，1985
4) 恩地森一，山下善正，近藤　一ほか：慢性活動性肝炎の経過に伴う末梢血T cell subsetsの変動．消と免疫　13：174—177，1984
5) Okabe K, Abe M, Tanno H et al：Significance of hepatic assist by plasma exchange with special reference to host defense mechanisms. Trans Am Soc Artif Intern Organs 10：107—111，1987
6) 太田太郎：コンドロイチン硫酸鉄を用いる網内系機能検査法．大阪大医誌　21：147—170，1969
7) 岡部健二，田辺　淳，松原修二ほか：急性肝不全に対する血液浄化療法の血清オプソニン活性への影響．人工臓器　18：1290—1293，1989
8) 松永貞一：好中球化学発光試験に関する研究．第2編．好中球化学発光試験を利用した血清オプソニン活性の測定．慈恵医大誌　94：1079—1085，1979
9) 桜井幹己，岡村　純：肝切肝癌患者にみる肝再生とLiver Cell Dysplasiaの病理．日病理学会誌　71：327—332，1982
10) 白井睦訓，志賀淳治，森　亘：肝切除術後急性肝壊死の剖検例における検討．肝・胆・膵　12：277—283，1986
11) 久保琢自，広瀬敏樹，出川寿一ほか：肝細胞癌切除例における非癌部肝組織所見と予後との関連．肝・胆・膵　16：299—304，1988
12) 東　俊策，水本龍二：肝の機能と形態からみた手術危険度の判定．日外会誌　86：1216—1219，1985
13) 市田文弘，井上恭一，笹川　力ほか：慢性肝炎(活動型)に対する治療効果判定に関する基礎的検討．肝臓　16：511—523，1975
14) 菅原克彦，河野信博，長尾　桓：術前検査からみた肝癌治療法の選択．消外　5：413—422，1982
15) 森岡恭彦，河野信博，斉藤英昭：肝がん・外科的療法．臨と研　60：460—464，1983
16) 浜崎啓介，三村　久，高倉範尚ほか：肝組織像から

みた肝手術の問題点．肝切除後の残存肝の組織像の変化．肝・胆・膵　10：297—304，1985
17) Carlisle R, Galambos JT, Warren WD: The relationship between conventional liver tests quantitative function test and histopathology in cirrhosis. Dig Dis Sci 24：358—362，1979
18) 小野二六一，島山俊夫，指宿一彦ほか：慢性活動性肝炎合併症例における外科手術．日消外会誌 17：1527—1531，1984
19) Rimola A, Soto R, Bory F et al: Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. Hepatology 4：53—58，1984
20) 菅井桂雄：肝切除術後の感染に対する自己防御機構の変化とその対策，特に細網内皮系貪食能および血中 cold insoluble globulin レベルの変化を中心に．日消外会誌　18：66—75，1985
21) 嶋田　紘，松葉　明，新本修一ほか：肝切除後の臓器不全，特に肝不全の発生機序と病態．日外会誌 90：566—572，1989
22) 渡辺千之：補体，オプソニン活性の検査の評価．救急医　9：801—808，1985
23) Raptopoulou-Gigi M, Orphanou-Koumerkeridou H, Largra F: Possible mechanisms underlying peripheral lymphocyte activation in chronic liver disease. All Immunopathol 17：145—149，1989

Significance of Host Defense Mechanisms in Hepatoma Patients with Chronic Active Hepatitis Indicating for Hepatic Resection

Kiyoaki Ouchi, Shuji Matsubara, Masanori Suzuki, Tsuyoshi Tominaga, Taisei Muto and Seiki Matsuno
The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

Patients with chronic active hepatitis (CAH) tend to have hepatic failure after major surgical procedures such as hepatic resection. Four patients with CAH who died of hepatic failure after hepatectomy were compared with six with inactive cirrhosis who had an uneventful postoperative course after hepatectomy. Parameters indicating host defense mechanisms such as reticuloendothelial phagocytic index, opsonic index, CH_{50}, fibronectin and Leu 11 were measured. All those parameters were significantly lower after the operation in patients with CAH than in those with inactive cirrhosis. In addition, preoperative values of opsonic index (82.3 ± 9.4% vs 97.2 ± 3.7%) and CH_{50} (23.7 ± 5.9 u/ml vs 38.4 ± 5.1 u/ml) were significantly lower in the former than in the latter group. It should be noted that patients with deteriorated host defense mechanisms possibly have active inflammatory lesions in the liver. Parameters indicating host defense mechanisms, therefore, could be important determinants of indications for surgery, operative procedure of choice, and short term post operative survival.

Reprint requests: Kiyoaki Ouchi　The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryocho, Aoba-ku, Sendai 980 JAPAN