

肝切除後の膵分泌性トリプシンインヒビターの変動

熊谷総合病院外科 (*現千葉大学第2外科)

中郡 聡夫* 三好 弘文 角田 洋三
竹内 英世 林 秀樹 望月 亮祐

肝切除後の膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) 測定の意義につき検討した。当院で肝切除術を受けた29例を対象とし術前および術後第2, 4, 7, 14, 21, 28病日にPSTIを測定した。PSTIは全例で肝切除後一過性に上昇し、第4病日に最高値となる例が最も多かった。経過良好群 (n=19) のPSTIは術前 14.2 ± 7.4 ng/mlから術後最高 37.4 ± 33.4 ng/mlまで上昇し、その後漸減し3~4週で正常化した。肝不全、肺合併症、腎障害および術後肺炎などの合併症併発群 (n=10) では術前 15.5 ± 11.4 ng/mlから術後最高 244.2 ± 238.7 ng/mlと高度の上昇を認めた。したがってPSTIは手術侵襲や炎症により上昇するacute phase reactantと考えられた。また術後第4病日のPSTIは手術時間と有意 ($p < 0.01$) の相関を示しPSTIは手術侵襲を評価する指標と考えられた。PSTIは術前のヘパラスチンテストおよびindocyanine green 15分停滞率 (ICGR15) と有意に相関し、PSTIの術後の応答は術前肝機能にも依存することが示唆された。

Key words: pancreatic secretory trypsin inhibitor, hepatectomy, acute phase reactant, surgical stress

はじめに

膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor, 以下PSTI) はトリプシンの内因性インヒビターであり、そのほかに侵襲に対するacute phase reactantとしての性質を有することが最近明らかとなってきた¹⁾。さらにepidermal growth factor (以下EGF) との構造上の類似性から組織の修復再生への関与が示唆されているが^{2)~4)}、その生体内における機能はなお不明な点も多い。今回肝切除例のPSTIを測定したところ、肝切除後では全例で一過性的上昇を認めるとともに肝不全、肺合併症、術後肺炎および腎機能障害などでも著明な上昇を認めた。そこで肝切除後のPSTI測定の意義につき検討したので報告する。

対象と方法

1990年12月より1993年1月までに熊谷総合病院外科で肝切除術を受けた29症例を検討対象とした。対象患者の疾患別内訳は原発性肝癌9例、大腸癌肝転移8例、胃癌肝転移または肝浸潤5例、胆道癌5例、腎癌肝転移1例および肝血管腫1例である。

術前、術後第2, 4, 7, 14, 21, 28病日にPSTI,

C-reactive protein(以下CRP)、プロトロンビン時間、ヘパラスチンテストおよび血液生化学検査を施行した。なおPSTIの測定はradioimmunoassay(RIA)法によった。

統計的検討にはStudent t-testを用い、測定値はMean±S.D. で表記した。

結 果

1) 肝切除後におけるPSTI値の変動

PSTIは肝切除術後に全例において一過性に上昇し、術後第4病日に最高値となる症例が最も多かった。

術後経過の順調であった症例 (n=19) では、PSTIは術前 14.2 ± 7.4 ng/mlから術後最高値で 37.4 ± 33.4 ng/mlまで上昇し、その後は漸減して第28病日までにほぼ正常化した (Fig. 1)。この中には軽度の心筋梗塞を発症し短期間に軽快した症例が1例含まれているが、PSTIには特別な上昇は認めなかった。

肝切除術後に合併症を併発した症例は合計10例で、その内訳は肝不全4例、肺合併症3例、急性腎不全1例、術後肺炎1例および術後肺炎と腎機能障害の併発1例であった。

肝不全となった4症例中3例は肝硬変を合併した原発性肝癌で、2例に拡大右葉切除術が施行され、1例に外側区域切除術+右半結腸切除術が施行された。もう1例は肝門部胆管癌で拡大左葉切除術+膵頭十二指

<1993年7月7日受理>別刷請求先: 中郡 聡夫
〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2外科

Fig. 1 Changes of serum PSTI levels in patients without complications (n=19).

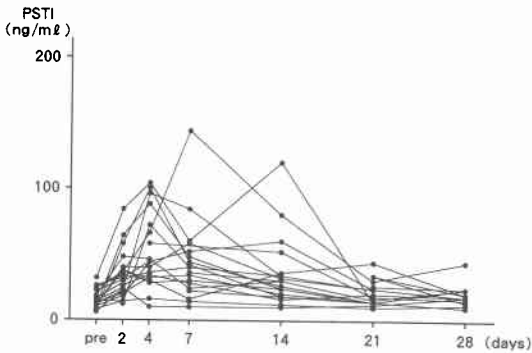
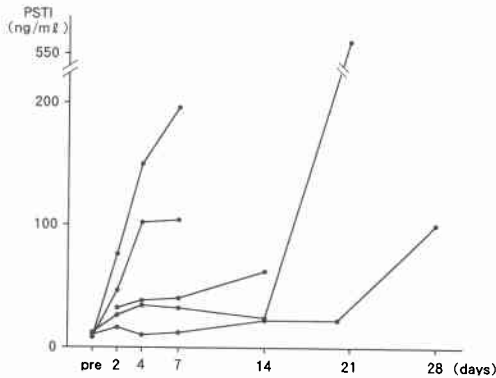


Fig. 2 Changes of serum PSTI levels in patients with hepatic failure (n=5).

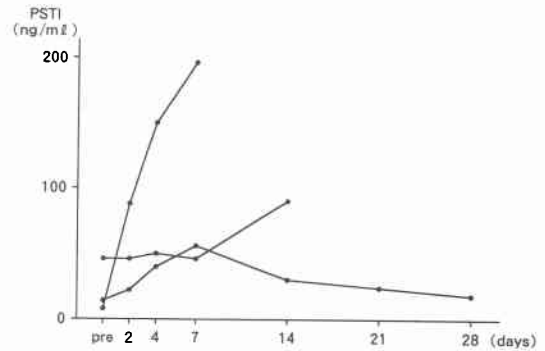


腸術を施行した症例である。Adult respiratory distress syndrome (以下 ARDS) から多臓器不全へ進展し肝不全も併発した1例を加えて、5例のPSTIの変動を検討した。全例においてPSTIの上昇を認め、死亡前にはおのおの561, 196, 105, 100, 62.5ng/mlと最高値を示した (Fig. 2)。

肺合併症例についてみると、ARDSの1例と誤嚥性肺炎の1例でPSTIはおのおの196, 89.2ng/mlと高値を呈した。methicillin resistant staphylococcus aureus肺炎例では肝切除後1週目頃に肺炎が最も重篤となりPSTIも57.3ng/mlと最高値となった。しかし肺炎が軽快するとともにPSTIも徐々に正常化した (Fig. 3)。

2例に腎機能障害を発症した。透析に移行した急性腎不全の1例ではPSTIは500ng/ml以上の高値が持続遷延した。もう1例はクレアチニンが1.7mg/dl程度の軽度の腎機能障害であったが、PSTIは240ng/ml

Fig. 3 Changes of serum PSTI levels in patients with respiratory complications (n=3).



(第21病日)、226ng/ml (第28病日)とやはり高値を呈した。同症例は術後早期には肺炎も併発した。

また Borrmann 4型の進行胃癌に対し左上腹部内臓全摘術を施行した症例で、術後肺炎を発症した。同症例のPSTIは術後第2病日に209ng/mlと上昇したが、第4病日に129ng/mlさらに第7病日に95ng/mlと低下し以後徐々に正常化した。

2) 手術侵襲とPSTI

PSTIが手術侵襲の評価の指標となるか否かを検討した。手術時間、術中出血量、切除肝重量および肝切除術式を手術侵襲の程度の指標とし、術後第4病日のPSTI値との関係につき検討した。なお術後第4病日に肺炎および急性腎不全を併発していた3例を除く26例を検討対象とした。

a) 手術時間

手術時間と術後第4病日のPSTIとの相関を検討したところ、手術時間とPSTIとの間に有意($r=0.573$, $y=0.124x+12.8$, $p<0.01$)な正の相関を認めた (Fig. 4)。

b) 術中出血量と切除肝重量

術中出血量と術後第4病日のPSTIの間には有意な相関を認めなかった(相関係数 $r=0.249$)。切除肝重量とPSTIの間にも相関を認めなかった($r=0.143$)。

c) 肝切除術式

前区域切除、後区域切除、中央2区域切除および肝葉切除以上の肝切除術をmajor hepatic resection群 (以下major群)、肝部分切除、亜区域切除および外側区域切除をminor hepatic resection群 (以下minor群)として2群に分けてPSTIを検討した。

major群 (n=16)の術後第4病日のPSTIは 65.2 ± 37.8 ng/mlで、minor群 (n=10)のPSTI 38.4 ± 14.4

Fig. 4 Correlation between PSTI on the 4th postoperative day and duration of operation (n=26).

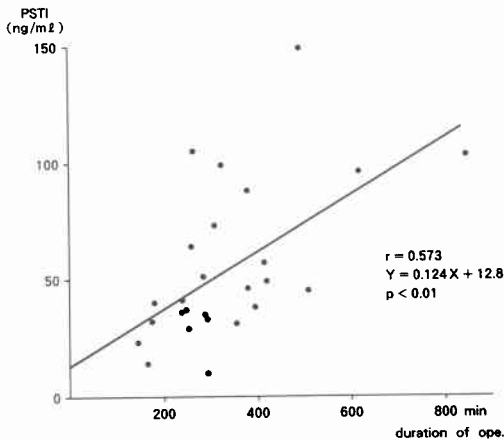
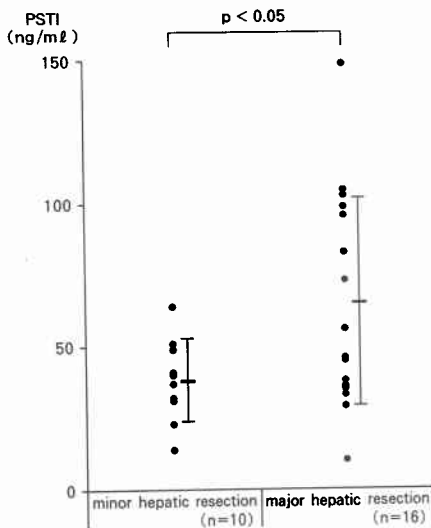


Fig. 5 PSTI on the 4th postoperative day after hepatic resections (minor hepatic resections include partial hepatectomy, subsegmentectomy and lateral segmentectomy, major hepatic resections include trisegmentectomy, extended lobectomy, lobectomy, central bisegmentectomy and posterior segmentectomy).



と比較して有意 ($p < 0.05$) に高値であった (Fig. 5).

3) 術前肝機能と PSTI

種々の術前肝機能検査と術前の PSTI 値との間には相関を認めなかった。したがって PSTI は肝機能の指標ではないと考えられた (Table 1).

次いで術後の PSTI の上昇の程度と術前肝機能検査

Table 1 Correlation between PSTI and preoperative liver function tests

	Liver function test	R	p Value
PSTI (preoperative)	ICG R15	-0.334	NS
	Cholinesterase	-0.169	NS
	Hepaplastin test	0.074	NS
	Total bilirubin	-0.243	NS
PSTI (postoperative)	ICG R15	-0.435	$p < 0.05$
	Cholinesterase	-0.045	NS
	Hepaplastin test	0.547	$p < 0.01$
	Total bilirubin	0.211	NS

Fig. 6 Correlation between PSTI on the 4th postoperative day and preoperative ICG15 (n=21).

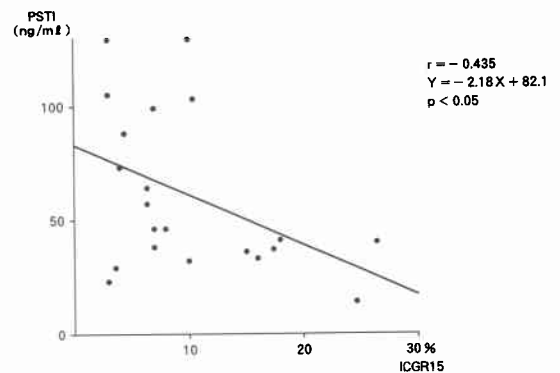
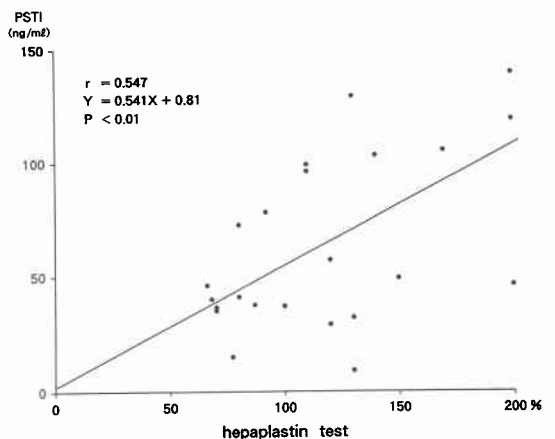


Fig. 7 Correlation between PSTI on the 4th postoperative day and preoperative hepaplastin test (n=23).



との間になんらかの関係があるか否かを検討した。術前肝機能検査の中では、ICGR15と術後第4病日の PSTI との間に有意 ($r = -0.435$, $p < 0.05$) な負の相関を認めた (Fig. 6), さらにヘパプラスチンテストと

術後第4病日のPSTIとの間にも有意($r=0.547$, $p<0.01$)な相関を認めた。ほかの術前肝機能検査と術後のPSTIには有意な相関を認めなかった(Table 1)。

考 察

膵分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)は、膵液内におけるトリプシンの活性化を特異的に阻害する内因性インヒビターとして発見された⁵⁾⁶⁾。その後の研究によりPSTIは膵臓内ばかりでなく、胃、腎臓、肝臓などの組織内さらには血液中にも存在することが明らかとなった⁷⁾。しかし膵以外の臓器組織中のPSTIの生理的機能の詳細は現在のところ不明である。

最近の研究により、PSTIは手術などの生体侵襲に対するacute phase reactantとしての性質を有することが明らかとなってきた¹⁾。松田ら⁸⁾は外科手術後の血中PSTIの変動を検討した結果、PSTIが術後第3病日付近をピークとする一過性の上昇を示すとともに、代表的acute phase reactantの α_1 -antitrypsinやfibrinogenと有意の正の相関を示したと述べている。

今回のわれわれの肝切除例の検討からも、PSTIが術後のacute phase reactantとしての性質を持つことを示唆する結果を得た。まずPSTIは全例において肝切除後一過性に上昇し、平均して術前の約3倍程度となった。術後経過の良好な症例では術後第4病日に最高値となる例が最も多く、以後は漸減して第28病日までにほぼ正常化した(Fig. 1)。また術後合併症を併発した時にも上昇し、合併症の軽快とともにPSTIは正常化した。さらに術後のPSTIが手術時間と有意な正の相関を示し、手術侵襲の程度に応じて上昇することからも、PSTIが肝切除後のacute phase reactantとしての性質を持つことが裏づけられた。

PSTIが肝切除後のacute phase reactantの1つと考えられる成績を得たことより、PSTIが肝切除術において手術侵襲の評価の指標となるか否かを検討した。術後第4病日のPSTIは手術時間と有意な($p<0.01$)正の相関を認めた。さらに肝切除術式について、major hepatic resectionとminor hepatic resectionに分けて検討したところ、major群で術後のPSTIは有意($p<0.05$)に高値であった。したがってPSTIは手術侵襲の評価の指標となり、術後管理において有用な指標となる可能性が示唆された。なお術後のPSTIは術中出血量とは相関を示さなかったが、これは大多数の症例で出血量が3,000ml以下のため軽度の輸血および補液により十分に補正されており侵襲として差がでなかったためと思われる。

Acute phase reactantはサイトカインにより産生誘導されるが、なかでもinterleukin-6(以下IL-6)がその主役を果たすとされている^{9)~11)}。生体侵襲に際してはまず第1にマクロファージなどからinterleukin-1(以下IL-1)、IL-6、tumor necrotic factor(以下TNF)などのサイトカインが放出される。次いでサイトカインは免疫系へ作用するほかに、肝細胞を刺激してprotease inhibitor合成およびほかのacute phase reactant合成などの蛋白合成を増大させ生体防御反応を統御する^{12)~14)}。したがってPSTI合成にもIL-6などのサイトカインの関与が示唆され、Yasudaら¹⁵⁾は肝芽腫由来の細胞株(HuH-6)において、IL-6刺激によりPSTIの産生が増大したことを報告している。

PSTIが繊維芽細胞のDNA合成や蛋白合成を促進させる作用を持ち¹⁶⁾、血管内皮細胞の増殖作用を持つことも報告されている¹⁷⁾。今回報告した肝切除後早期および肝不全時のPSTIの上昇も、肝切除後の肝再生や肝不全時の肝細胞の修復再生と何らかの関係があるのかもしれない。

肝不全時におけるPSTIの上昇は、岡本ら¹⁸⁾も胆管癌の左葉切除後の肝不全時に認めたと報告している。肝不全におけるPSTI上昇には、複数の要因が考えられる。まず血中PSTIは主に腎臓で代謝されるため急性腎不全患者および慢性腎不全患者で著明に上昇している⁷⁾。したがって肝不全に随伴した腎機能障害によってPSTIが上昇する可能性がある。また肝不全末期には多臓器不全となることから、膵炎を合併してPSTIが上昇する可能性もある。さらに血中トリプシンインヒビターとして機能するために血中PSTIが増加している可能性もある。おそらく肝不全時には、これらの複数の要因によりPSTIの上昇が起こるものと思われる。

最後に、術後のPSTIの応答が術前の肝機能に依存するか否かを検討した。柴田ら¹⁹⁾は α_1 -antitrypsinおよびCRPの術後の応答は術前肝機能に依存したが、PSTIと術前肝機能とは関係しなかったと述べている。しかし、われわれの検討では術前のICGR15およびヘパラスチンテストと術後第4病日のPSTIとの間に有意な相関を認めた。すなわち術後のPSTIの応答は明らかに術前肝機能に依存することが示唆された。

なお本論文の要旨は第92回日本外科学会総会(1992年)および第93回日本外科学会総会(1993年)において発表した。

文 献

- 1) 小川道雄：侵襲と膵分泌性トリプシン・インヒビ

- ター. 外科 53 : 87-92, 1991
- 2) Hunt LT, Barker WC, Dayhoff MO : Epidermal growth factor: internal duplication and probable relationship to pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 60 : 1020-1028, 1974
 - 3) Schving LA : Primary amino acid sequence similarity between human epidermal growth factor-Urogastrone, human pancreatic secretory trypsin inhibitor, and members of porcine secretin family. *Arch Biochem Biophys* 226 : 411-413, 1983
 - 4) Yamamoto T, Nakamura Y, Nishida T et al : Molecular cloning and nucleotide sequence of human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 132 : 605-612, 1985
 - 5) Kazal LA, Spicer DS, Brahinski RA : Isolation of a crystallin trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas. *J Am Chem Soc* 70 : 3034-3040, 1948
 - 6) Greene LJ, Pubols MH, Bartelt DC : Human pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Methods Enzymol* 45 : 813-825, 1976
 - 7) 深山正久, 小池盛雄, 神前五郎 : PSTIの免疫組織学的局在. 神前五郎, 小川道雄編. 膵分泌性トリプシンインヒビター—基礎と臨床—. 医学図書出版, 東京, 1985, p17-27
 - 8) Matsuda K, Ogawa M, Shibata T et al : Postoperative elevation of serum pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Am J Gastroenterol* 80 : 694-698, 1985
 - 9) Gaudie J, Richard C, Harnish D et al : Interferon β /B cell stimulating factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulate the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acta Sci USA* 84 : 7251-7255, 1987
 - 10) Geiger T, Andus T, Klapporoth J et al : Induction of rat acute phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur J Immunol* 18 : 717-721, 1988
 - 11) Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG et al : IL-6 modulate the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J Immunol* 142 : 808-812, 1989
 - 12) 村田厚夫, 森 武貞, 小川道雄 : サイトカインの変動と急性相反応物質. 外科治療 63 : 639-648, 1990
 - 13) 中郡聡夫, 浅野武秀, 後藤剛貞ほか : 針生検による肝蛋白合成率 (HPS) 測定と肝機能予備力評価への応用. 日消病会誌 88 : 1566-1570, 1991
 - 14) 後藤剛貞, 浅野武秀, 渡辺一男ほか : 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. 日消外会誌 24 : 38-44, 1991
 - 15) Yasuda T, Ogawa M, Murata A et al : Response to IL-6 stimulation of human hepatoblastoma cells: Production of pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Biol Chem HoppeSeyler* 371 : 95-100, 1990
 - 16) Fukuoka S, Fushiki T, Kitagawa Y et al : Growth stimulating activity on 3T3 fibroblasts of the molecular weight 6500-peptide purified from rat pancreatic juice. *Biochem Biophys Res Commun* 139 : 545-550, 1986
 - 17) McKeehan W, Sakagami Y, Hoshi H et al : Two apparent human endothelial cell growth factors from human hepatoma cells are tumor-associated protease inhibitors. *J Biol Chem* 261 : 5378-5383, 1986
 - 18) 柴田 高, 佐々木洋, 今岡真義ほか : 硬変肝切除例における血中 protease inhibitor および急性相反応物質の変動. 日外会誌 92 : 181-186, 1991
 - 19) 岡本篤武, 小野寺時夫, 鈴木謙三ほか : 悪性腫瘍患者の血中 PSTI の変動. 神前五郎, 小川道雄編. 膵分泌性トリプシンインヒビター—基礎と臨床—. 医学図書出版, 東京, 1985, p242-247

Changes in Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor after Hepatic Resections

Toshio Nakagohri, Hirohumi Miyoshi, Yoza Tsunoda, Hideyo Takeuchi,
Hiedeki Hayashi and Ryousuke Mochizuki
Department of Surgery, Kumagaya General Hospital

Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) is an endogenous trypsin inhibitor and is also known as an acute phase reactant. However, its role and function has not been fully understood. Twenty-nine patients who underwent hepatic resections were divided into two groups. Group A: patients whose postoperative course were uneventful (n=19). Group B: patients who developed postoperative complication after hepatectomies (n=10). PSTI was measured with the radioimmunoassay before the operation and on the 2nd, 4th, 7th, 14th, 21st and 28th postoperative day. Postoperative patients were also evaluated by conventional liver function test (sGOT, sGPT etc.) PSTI was normal in all patients before the operation. We noticed the increase of PSTI in all patients who

underwent hepatic resections and who developed postoperative complications after hepatectomies. There was a significant correlation between PSTI on the 4th postoperative day and the duration of the operation. PSTI is the index to evaluate degrees of surgical stress. And there was a significant correlation between the PSTI on the 4th postoperative day and both preoperative ICGR15 and preoperative hepaplastin test. Postoperative elevation of PSTI depends not only on the surgical stress but also on the hepatic function.

Reprint requests: Toshio Nakagohri Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana-cho, Chuo-ku, Chiba, 260 JAPAN
