

大量肝切除後の肝再生指標のひとつとしての 血清アルカリフォスファターゼ モニタリングの有用性

兵庫医科大学第1外科

安井 智明 山中 若樹 岡本 英三

ヒト大量肝切除46例を対象とし、病的肝の病態別に術後1か月までの肝機能検査、特に alkaline phosphatase (ALPase) の動向を中心に比較し検討した。対象は閉塞性黄疸肝の8例、硬変肝の21例と正常肝の17例の3群に分類した。術後経過中 T-Bil が5mg/dl 以上を呈した症例を肝不全例とした。経過良好例での ALPase の術後推移は、術直後低下した後、T-Bil の低下と逆相関して上昇した。術後10日までの ALPase の上昇する程度は、正常肝、黄疸肝、硬変肝の順であった。PT と ALPase の推移間には相関が認められなかった。肝不全救命例では、T-Bil の低下に同期して ALPase の上昇がみられ、死亡例では術直後より ALPase は低値のまま推移した。これらより肝切除術後経過において、ALPase の推移のモニタリングは、肝再生にともなう胆汁排泄能の把握に有用で、肝不全予知因子となりうることを示唆された。

Key words: alkaline phosphatase, liver regeneration, massive hepatectomy, prognostic factor

緒 言

ヒト正常肝において大量肝切除術が施行されると、数日後より肝細胞の分裂増殖が始まる。形態的には約1か月ではほぼ術前の大きさに復し、機能的復元には約2~3か月を要すると言われている¹⁾²⁾。本邦において肝切除が適応となる疾患は、高頻度に慢性肝疾患を併存し、肝再生過程はその障害度により異なることが知られている³⁾⁴⁾。

胆道系分泌酵素として知られているアルカリフォスファターゼ(以下、ALPaseと略記)は、肝再生との関係が古くから知られており⁵⁾、ヒト肝炎後の血中ALPaseの上昇と肝細胞の再生が相関していることが指摘されている⁶⁾。今回我々は、ヒト大量肝切除例の残肝機能回復過程、特にALPaseの動向を、病的肝の病態別および術後経過別に比較検討した。

対象と方法

1981年1月から1992年12月までに、当科で施行された、CT計測上⁷⁾50%以上の切除率を有した大量肝切除例46例を対象とした。男性は38例、女性は8例、平均年齢は54.2±9.0歳であった。疾患の内訳は転移性肝癌

17例、胆管癌6例、胆嚢癌2例、肝細胞癌21例であった。これらを非癌部肝組織により正常肝(以下、NL群)の17例、減黄後の閉塞性黄疸(以下、OJ群)8例、BあるいはB型の硬変肝(以下、LC群)21例の3群に分けた。

術後総ビリルビン値(以下、T-Bilと略記)が5mg/dl以上の高ビリルビン血症を来した17例を肝不全例とし、経過良好例は29例であった。まず経過良好例の術後肝機能検査とALPaseの変化について、上記の3群間で比較した。次に肝不全例について、ALPase、T-Bilの変化を経過良好例と比較検討した。

3群間の背景を示した。各群の経過良好例の占める割合は、NL群では64.8%(11/17)、OJ群では62.5%(5/8)、LC群では61.9%(13/21)であった。肝不全例はNL群で6例、OJ群では3例、LC群では8例で、そのうち死亡例はおのおの2例、0例、4例であった。

経過良好例の3群間でICG 15分停滯率(ICGR15)に有意差を認めたが(p<0.01)、年齢、切除率には有意差は認めなかった。肝不全例は経過良好例に比べ各群ともに切除率がやや高い傾向にあるが、背景は3群間に有意差を認めなかった(Table 1)。

また、手術時間、輸血量、肝阻血時間などの術中因子は3群間で有意差を認めなかった。

<1996年1月10日受理>別刷請求先: 安井 智明

〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第1外科

Table 1 Clinical characteristics with massive hepatectomy

	group	NL	OJ	LC
Uneventful	number	11	5	13
	age	57.5	53.8	51.6
	male/female	7/4	3/2	13/0
	ICGR15(%)	5.9*	10.8*	13.9*
	resection ratio(%)	67.1	63.9	59.6
	Hepatic failure	number	6	3
age		57.2	52.0	52.9
male/female		6/0	2/1	7/1
ICGR15(%)		7.8	11.0	11.8
resection ratio(%)		70.2	68.8	64.0

NL: normal liver, OJ: obstructive, LC: cirrhotic liver

*: NL vs OJ, NL vs LC, OJ vs LC: $p < 0.01$

肝機能検査を術後第1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28病日(以下, PODと略記)で測定した。測定目はALPase (Bessei Lorry Unit; 正常域0.8~2.8), 総ビリルビン値(T-Bil: mg/dl; 0.3~1.1), 直接ビリルビン値(D-Bil: mg/dl; 0.2~0.8), プロトロンビン値(以下, PTと略記: %; 80~120), Glutamate Pyruvate Transaminase(以下, GPTと略記: KU; 3~35)である。

肝実質切除率は術前のCTスライスにて, 切除予定領域を設定し, 腫瘍を除いた全肝体積に対する割合, すなわち有効肝実質切除率をコンピューターに連結した electronic planimeter にて計測した²⁾。

統計学的処理は Student の t 検定にて施行し, $p < 0.01$ を有意差ありとした。測定値は mean \pm SE で表記した。

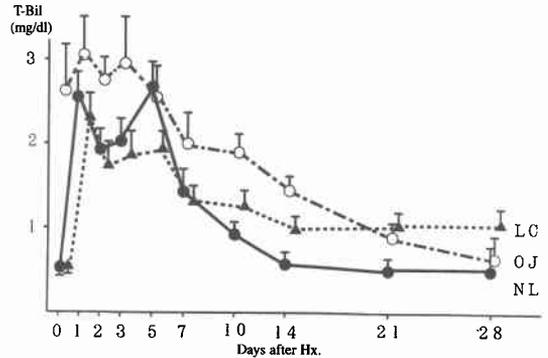
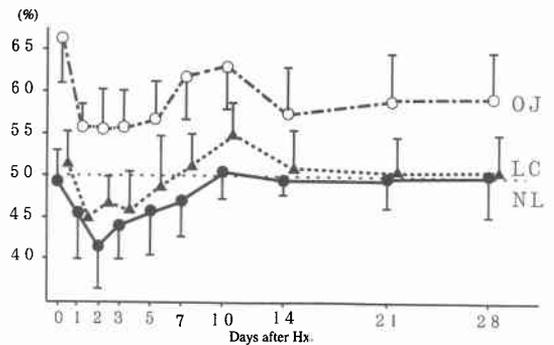
結 果

I. 経過良好例の肝機能の推移

1) T-Bil とその分画の推移

T-Bil の術前値は NL 群 0.53 ± 0.91 mg/dl, LC 群 0.55 ± 0.15 mg/dl とともに正常域内であった (Fig. 1-1)。一方, OJ 群は減黄率²⁾の平均は 0.092 と良好であったが, T-Bil は 2.63 ± 0.51 mg/dl と高値を呈していた。NL, LC 群の T-Bil は術後 3.0 mg/dl 以下の二峰性のピークを 1-POD, 5-POD に認め, その後両群とも同様に低下した。一方, OJ 群では二峰性のピークを認めず低下した。

ビリルビン分画では, OJ 群は術前より直接ビリルビン/総ビリルビン比は 68% と高く, 経過中, 他の 2 群に比べて高値のまま推移した。3 群とも, 術直後の直

Fig. 1-1 Serial changes in total bilirubin in the uneventful cases.**Fig. 1-2** Serial changes in fraction of bilirubin in the uneventful cases. ($[\text{D-Bil}]/[\text{T-Bil}] \times 100$)

接ビリルビン/総ビリルビン比は一時的に低下した後再上昇し, 10-POD でピークとなり, その後 NL 群, LC 群では前値に復した (Fig. 1-2)。

2) ALPase の推移

ALPase の術前値は NL 群 3.68 ± 1.47 BLU, OJ 群 9.30 ± 3.73 BLU, LC 群 3.01 ± 0.79 BLU と, 3 群とも正常域を越えていた。特に OJ 群は, 胆汁鬱滞による ALPase 産生亢進が他の 2 群に比べて高度であった。3 群とも術直後低下し, その後上昇した (Fig. 2-1)。ALPase 上昇程度を術後最低値を呈した 1-POD から 10-POD までの傾きで比較すると, NL, OJ, LC の順で強かった (Fig. 2-2)。

3) PT の推移

PT は 3 群とも術直後 50~60% まで低下し, その後, NL, OJ, LC 群の順に回復した (Fig. 3)。NL 群では 14-POD でほぼ術前値にまで回復していたが, OJ および LC 群では術後 1 か月の時点においても術前値よりも低値を示した。

Fig. 2-1 Serial changes in alkaline phosphatase in the uneventful cases.

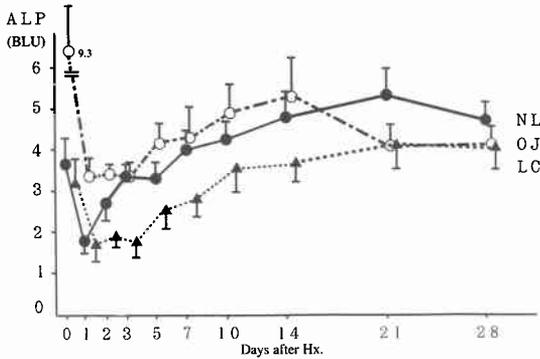


Fig. 2-2 Increasing rate of alkaline phosphatase in an early postoperative period.

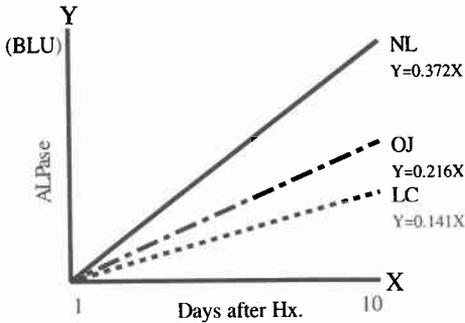
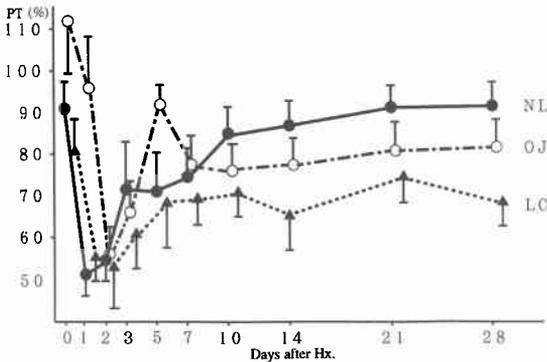


Fig. 3 Serial changes in prothorombin time (%) in the uneventful cases.



4) GPT の推移

NL, OJ 群は1-PODに, LC 群は2-PODに, それぞれ術後一過性に上昇し, 1週以後は3群とも正常域前

Fig. 4 Serial changes in glutamate pyruvate transaminase in the uneventful cases.

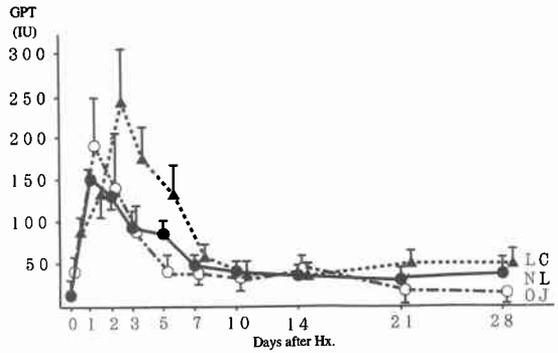
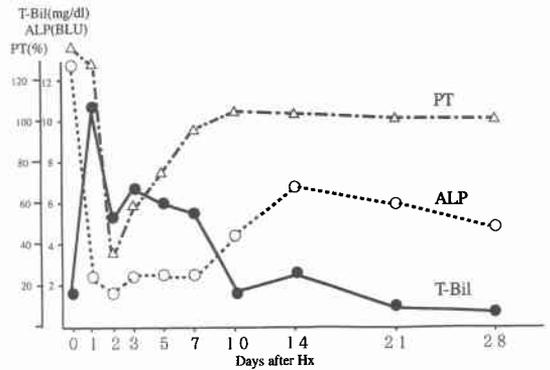


Fig. 5 A case with improved hepatic failure. (case 1)



後まで回復した (Fig. 4).

II. 肝不全例における ALPase の変動パターン

1. 救命例

症例 1 は43歳の女性で, 胆嚢癌による閉塞性黄疸例であった. 術前減黄の後, 拡大肝右葉切除術(切除率: 67%)を施行した. 術直後より7-PODまで T-Bil は高値で経過し, 術前高値であった ALPase は2.0BLU 前後まで低下した. 7-POD以降 T-Bil の低下に同期して ALPase の上昇が認められた (Fig. 5).

症例 2 は61歳の男性で, 肝細胞癌にて肝右葉切除術(切除率: 75%)を施行した. 非癌部肝組織は B 型肝炎硬変であった. T-Bil は10-PODまで漸増した後, 低下したが, 術前高値であった ALPase は術直後急激に低下の後, T-Bil の低下する14-POD以降に遅れて上昇した (Fig. 6).

症例 3 は43歳女性で, 肝細胞癌にて肝右葉切除術(切除率50%)を施行した. 非癌部肝組織は B 型肝炎硬変で

Fig. 6 A case with improved hepatic failure.
(case 2)

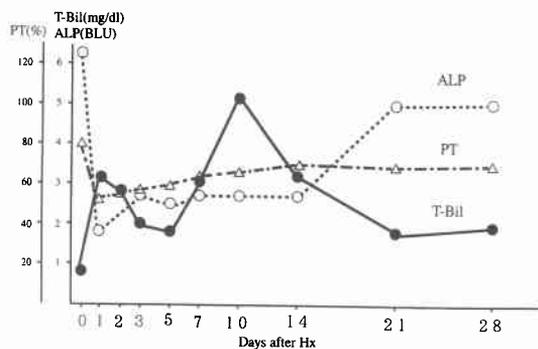


Fig. 7 A case with improved hepatic failure.
(case 3)

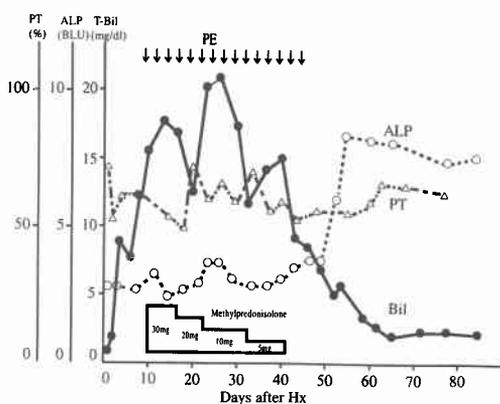
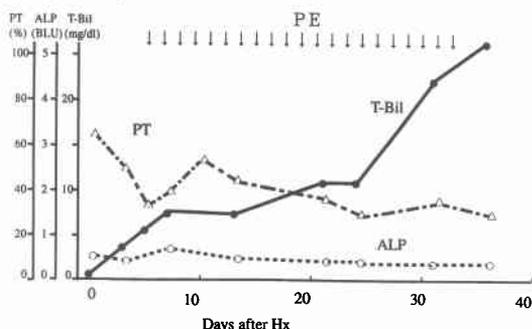


Fig. 8 A case with progressive hepatic failure.
(case 4)



あった。術直後より急激な高ビリルビン血症を呈し、PT値は比較的保たれていたが、Methylprednisoloneの投与とともに交換血漿を計14回施行した。ALPaseは術直後の急激な低下は見なかったが、5~7BLU前後で推移した後、ALPaseの上昇に同期してBilの低下

がみられた (Fig. 7)。

2. 死亡例

症例4は58歳の男性で、肝細胞癌にて肝右葉切除術(切除率:50%)を施行した。非癌部肝組織はB'型肝硬変であった。T-Bilは術直後から上昇し、第7病日より交換血漿を計22回施行したが、第37病日に死亡した。ALPaseは術前の2.8BLUから上昇せず、むしろ低下したままであった。またPT値も、交換血漿などにて一時的に回復を示したが低値で推移した (Fig. 8)。

考 察

肝切除後の病態については、古くより肝機能、肝再生動態および画像などの種々の側面より検討されてきた。しかし大量肝切除例に限定して、かつ、正常肝、病的肝、閉黄肝の3種類に分けて、回復過程を比較した研究は少ない⁹⁾。今回は特に大量切除後の残肝再生過程におけるALPaseの動向に注目し、その推移の意義について検討した。

経過良好例のBil分画の推移より、術直後は間接型Bilが優位で、10-PODでは直接型優位となった。したがって術直後のT-Bilの上昇は、輸血による血中ビリルビン色素の増加が主体であり、その後は肝細胞数の減少に基づくビリルビン色素の排泄能の相対的低下によるものと考えられる。硬変肝、特に閉黄肝では術前より直接型優位で、3群間の輸血量には有意差が認められなかったことより、病的肝では10-PODにおいて胆汁排泄能の回復は不良と考えられる。

肝切除後の肝細胞数の減少した残肝では、代償的に胆汁排泄輸送能を保つため、毛細胆管胆汁の産生亢進⁹⁾がみられる。これにともない、形態的には毛細胆管膜に膜構成成分であるリン脂質 vesicle の補充が亢進し毛細胆管の拡張がみられる¹⁰⁻¹²⁾。閉黄肝では門脈域の細胞浸潤および線維化や、毛細胆管機能障害が認められ、硬変肝ではさらに線維化が高度になるだけでなく、肝細胞膜での虚血変化が見られる。すなわちこれら病的肝では、術前より胆汁排泄障害が潜在しており、肝切除後はそれが一層増強されるものと考えられる。

大量肝切除後の血中ALPaseの推移については、併存肝疾患の種類を問わず、術直後著明に低下した後上昇するという特徴が認められた。この変化はT-Bilの変化と逆相関し、胆道閉塞時に経験する両者の推移とは異なっている。術早期のALPaseの上昇度を併存肝疾患の病態別に比較すると、正常肝は硬変肝および閉黄肝より明らかに強い。正常肝はこれら障害肝に比べて肝再生が良好であることより⁴⁾、ALPaseの上昇

度と肝再生との間には相関があると考えられる。

ALPase は、 γ -GTP, 5'-Nucleotidase などの膜結合酵素として知られている。肝臓における ALPase の生理作用、遊出機構の詳細ははまだ解明されていないが、ラット70%肝部分切除後、肝再生にともない、血中および肝組織中の ALPase は著しく増加することが報告されている⁵⁾¹³⁾。劇症肝炎後の経過中でも、T-Bil と ALPase は逆相関的に推移し、ALPase が低値で推移する場合は、肝再生が不良であると報告されている⁹⁾。

再生肝における ALPase の発現部位は、肝細胞分画中の細胞膜であり、特に毛細胆管側肝細胞膜に強いとされている^{14)~17)}。再生肝での ALPase 産生亢進機序は以下のように考えられている。肝再生により、まず律速酵素である肝細胞内の CTP: Phosphocholine cytidyltransferase の酵素誘導が生じることにより、毛細胆管膜を構成する Phosphatidylcholine の合成が促進され¹⁸⁾、さらに Phosphatidylcholine は Phospholipase C により Phosphorylcholine に変化する。この Phosphorylcholine の増加が契機となり、ALPase が毛細胆管膜で産生亢進し、Phosphorylcholine のエステル基を水解することにより、Choline を毛細胆管膜より胆汁中に分泌すると考えられている¹⁹⁾。したがって、肝切除後の経過良好例における ALPase の増加は、再生肝での ALPase 産生亢進が血中に反映されたものと考えられる。逆に肝再生不全例では、術早期に ALPase の増加はなく低値のまま推移し、肝再生にともなう胆汁排泄能の亢進は見られない。

肝不全救命例において、高 Bil 血症の期間は ALPase は低値で推移し、T-Bil の低下に同期して ALPase の上昇がみられる。特に症例3では、交換血漿療法やステロイド療法による intensive care を行っている期間、ALPase の上昇と下降を繰り返し、最終的に ALPase の著明な上昇とともに高ビリルビン血症の改善がみられ肝不全から脱することができた。一方 ALPase の上昇なく死亡した症例では、術直後から ALPase は低値のまま経過し、繰り返す交換血漿にても ALPase は上昇がみられなかった。したがって、ALPase の上昇は、それ以降の良好な経過を予知しうる⁹⁾ものと考えられる。

肝臓の蛋白合成能の指標である PT の推移は、術直後著明に低下した後、7~10-POD までに回復傾向を示した。その回復程度は、正常肝、閉黄肝、硬変肝の順で良好であり、肝組織像の障害程度が、蛋白合成能の回復に反映されていた。また術後の T-Bil の低下は、

PT の回復時期より遅れていることより、肝切除後の肝機能回復過程での蛋白合成能と胆汁排泄能の回復時期の間には、時間的なずれがあると考えられる。

蛋白合成を阻害することにより、ALPase の産生は阻害されることが報告されている²⁰⁾。しかし経過良好例で PT の回復と ALPase の上昇との間には、明らかな相関は見られなかったこと、肝不全例では PT は比較的保たれていても ALPase は低値で推移していたことより、ALPase の推移は肝切除後の蛋白合成能を鋭敏に反映しているものではなく、むしろ胆汁排泄能を反映しているものと考えられる。

大量肝切除後の経過良好例において、T-Bil の推移は3群間に差がみられなかったにもかかわらず、ALPase の推移は病的肝と正常肝の間に差がみられている。また肝切除術後早期に ALPase の上昇が不良な症例や、高ビリルビン血症の経過中 ALPase の低下が遷延した場合、肝不全に移行している。これらのことから、従来われわれが肝不全の示標として用いているビリルビン値のみならず、ALPase の推移の観察を加えることにより、より鋭敏に術後経過を予知しうるものと考えられる。

文 献

- 1) 山中若樹, 岡本英三, 藤原史朗ほか: ヒト肝切除後の量的・機能的再生と脾動態・食道静脈瘤について. 日外会誌 89: 1422-1425, 1988
- 2) 岡本英三, 山中若樹: 人肝再生に関する研究—Computed tomography による肝切除後残肝体積の追跡—. 肝臓 24: 870-877, 1983
- 3) 宮崎正二郎: 肝切除にともなう肝再生に関する因子の解析—特に肝実質組織との関連について—. 日消外会誌 26: 815-823, 1993
- 4) Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, et al: Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. Hepatology 18: 79-85, 1993
- 5) Oppenheimer MJ, Flock EV: Alkaline phosphatase level in plasma and liver following partial hepatectomy. Am J Physiol 149: 418-421, 1947
- 6) Burke JO: Serum alkaline phosphatase in liver disease; a concept of its significance. Am J Physiol 16: 660-667, 1950
- 7) 清水武昭, 吉田奎介: 高度閉塞性黄疸患者の減黄術後の血清ビリルビン濃度減少の法則について. 肝臓 19: 479-485, 1978
- 8) 初瀬一夫, 青木秀樹, 村山道典ほか: 広範囲肝切除後の高ビリルビン血症とその病態に関する臨床的

- 検討—黄疸肝, 硬変肝, 正常肝の比較. 日消外会誌 27 : 37—44, 1994
- 9) Uesugi T, Bognacki J, Levine WG: Biliary excretion of drug in the rat during liver regeneration. *Biochem Pharmacol* 25 : 1187—1193, 1976
 - 10) Tomoyori T, Ogawa K, Mori M et al: Ultrastructural changes in the bile canaliculi and the lateral surfaces of rat hepatocytes during restorative proliferation. *Virchows Arch B Cell Pathol* 42 : 201—211, 1983
 - 11) Pfeifer U, Reus G: A Morphometric study on growth of bile canaliculi after Partial hepatectomy. *Virchows Arch B Cell Pathol* 33 : 167—176, 1980
 - 12) Coleman R: Biochemistry of bile secretion. *Biochem J* 244 : 249—261, 1987
 - 13) 安井智明, 岡本英三, 山中若樹ほか: 肝再生過程における血中および肝組織内アルカリフォスファターゼ(ALPase)の推移. *薬理と治療* 23 : 117—121, 1995
 - 14) Koudstaal J, Runsink AP, Sandt M et al: Correlation between serum alkaline phosphatase and localization of alkaline phosphatase in the liver. *Acta Histochemica Suppl* 14 : 129—138, 1975
 - 15) Bachs O, Enrich C, Soriano M et al: Induction of plasma membrane alkaline phosphatase in rat liver. *Cell Biochem Funct* 3 : 95—100, 1985
 - 16) Chida K: Changes in alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase during the process of rat hepatocyte proliferation. *Acta Histochem Cytochem* 22 : 509—516, 1989
 - 17) Cornelis JF, Van Noorden CJF, Vogels IMC et al: Cytophotometric analysis of alkaline phosphatase and 5'-nucleotidase activity in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Cell Biochem Funct* 6 : 53—60, 1988
 - 18) Houweling M, Tijburg LBM, Vance DE et al: Phosphatidylcholine metabolism in rat liver after partial hepatectomy. *Biochem J* 278 : 347—351, 1991
 - 19) Pekarthy JM, Short J, Lansing AI et al: Function and control of liver alkaline phosphatase. *J Biol Chem* 247 : 1767—1774, 1972
 - 20) Kaplan MM, Righetti A: Induction of rat liver alkaline phosphatase: The mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *J Clin Invest* 49 : 508—516, 1970

Usefulness of Monitoring Serum Alkaline Phosphatase Level as a Parameter of Hepatic Regeneration after Massive Hepatectomy

Chiaki Yasui, Naoki Yamanaka and Eizo Okamoto
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

The importance of monitoring alkaline phosphatase as a parameter of the posthepatectomy course was studied in the 46 massively hepatectomized patients with normal (17 cases), cirrhotic (21 cases) or obstructive jaundiced (8 cases) livers. A total bilirubin level over 5.0 mg/dl in the postoperative course was defined as hepatic failure. The alkaline phosphatase level in uneventful cases reached the bottom just after the operation and subsequently increased with decreasing total bilirubin level. In the early postoperative period, the rate of increase in serum alkaline phosphatase was higher in normal liver than in the other groups. No correlation between the prothrombin time and the alkaline phosphatase level was found in the postoperative course. In contrast, in the patients with progressive hepatic failure, the alkaline phosphatase level decreased and remained lower level. These findings lead us to the conclusion that after massive hepatectomy, monitoring of serum alkaline phosphatase is useful in predicting bile secretion capacity and the regenerative process in the remnant liver.

Reprint requests: Chiaki Yasui First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa, Nishinomiya, 663 JAPAN