

肝切除周術期における血清ヒアルロン酸濃度

長崎大学医学部第2外科

溝江 昭彦 藤岡ひかる 東 尚
古井純一郎 富岡 勉 兼松 隆之

肝細胞癌の肝切除19症例を対象として、肝切除周術期に血清ヒアルロン酸(以下、HA と略記)濃度を測定し、肝機能評価法としての有用性を検討した。肝切除前 HA 濃度は、術前 ICG R15($r=0.916$, $p<0.01$)、肝切除前門脈圧($r=0.650$, $p<0.02$)と有意の正の相関を示し、 ^{99m}Tc -GSA の血中消失指標 HH15とは正の相関($r=0.920$, $p<0.01$)を、肝集積指標 LHL15とは負の相関($r=-0.904$, $p<0.01$)を示した。また clinical stage I と II の HA 濃度に有意差を認めた。肝切除前の HA 値で群別し術後合併症発生率を検討すると、50ng/ml 未満と100ng/ml 以上の群間に有意差を認めた($p<0.05$)。術後合併症群($n=5$)と非合併症群($n=14$)で HA 濃度の術後変動を比較すると、術後1日目より合併症群が有意に高値であった。以上より術前の血清 HA 濃度は肝予備能の指標として有用で、術後の経時的測定は転帰の予測に有用である。特に、高値例では肝不全などの術後合併症の発生に注意し、嚴重な経過観察が必要である。

Key words: hyaluronic acid, hepatic resection, indocyanine green retention rate (ICG R15), portal vein pressure, ^{99m}Tc -GSA

I. はじめに

肝切除を施行する際の肝予備能の正確な評価は、手術適応と切除量の決定、および肝不全をはじめとする術後合併症の予防のうえで重要である。一般的な肝予備能検査として、血清ビリルビン、血清アルブミンなど一般肝機能検査とともに、indocyanine green(以下、ICG と略記) 負荷試験¹⁾²⁾ (ICG15分停滞率: ICG R15, ICG 最大除去能: ICG Rmax)、血液凝固系検査、75g 経口糖負荷試験³⁾、動脈血中ケトン体比⁴⁾などがあげられる。さらに、各施設によって独自の肝予備能評価法が工夫され、組み合わせて score 化した総合的評価法が用いられている⁵⁾。

これらは、肝実質細胞機能に主眼をおいた評価法であるが⁶⁾、肝非実質細胞機能も肝予備能の評価に必要であるとの報告がある⁹⁾。血清ヒアルロン酸濃度は、肝類洞内皮細胞機能を反映する指標として、各種肝疾患における病態の評価に用いられている。特に、慢性肝疾患では、肝線維化の程度との関連性が示唆されている^{7)~9)}。

今回、肝細胞癌症例の肝切除周術期において、経時

的に血清ヒアルロン酸濃度を測定し、各種肝機能検査法や術後経過との関連性を検討し、周術期管理における肝機能評価法としての有用性について検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

1995年1月から1996年3月に当科で施行した肝細胞癌に対する肝切除症例のうち、血清ヒアルロン酸濃度を経時的に測定しえた19例(平均年齢64歳, 男女比14:5)を対象とした。

肝切除術式の内訳は部分切除9例、区域切除3例、右葉切除3例、左葉切除4例であった。

症例を、術後に肝不全(1例)、後出血(1例)、肝膿瘍(3例)を引き起こした合併症群($n=5$, うち在院死1例)と、順調に回復した非合併症群($n=14$)の2群に分類した。

2. 方法

おのおのの症例で肝切除前および術後1, 3, 7日目に末梢血を採血し、血清ヒアルロン酸濃度を sandwich binding protein assay¹⁰⁾ (基準値50ng/ml 以下)にて測定した。

3. 検討項目

(1) 肝切除前の血清ヒアルロン酸濃度 (ng/ml)、術前 ICG R15値、ガラクトシル人血清アルブミンエチレ

<1997年9月9日受理>別刷請求先: 溝江 昭彦
〒852 長崎市坂本1-7-1 長崎大学医学部第2外科

ントリアミン五酢酸テクネチウム（以下、 ^{99m}Tc -GSAと略記）による肝シンチグラム、臨床病期分類および術中の肝切除前門脈圧を比較し、術前肝機能検査法としての有用性を検討した。

なお、ICG R15 (%) は ICG (Diagnogreen, 第一製薬) 0.5mg/kg を静注負荷し、フィンガーピース法による ICG クリアランスメーター (RK-1000, 住友電工, 大阪) を用い測定した¹¹⁾。

また、 ^{99m}Tc -GSA の血中クリアランスの指標として HH15 (3分後に対する15分後の心臓 (H) のカウント比: H15/H3) を、肝集積の指標として LHL15 (15分後における心臓 (H) + 肝臓 (L) に対する肝臓 (L) のカウント比: L/(H+L)) を用いた¹²⁾。HH15およびLHL15は、全対象19例中11例で計測した。

臨床病期 (clinical stage) は、原発性肝癌取扱い規約¹³⁾にもとづいて分類した。

術中の肝切除前門脈圧 (cmH₂O) は、開腹直後に空腸静脈よりカテーテルを挿入し、門脈本幹近傍へ留置して測定を行った。肝切除前門脈圧は全対象19例中14例で測定した。

(2) 対象例を肝切除前血清ヒアルロン酸濃度で、50 ng/ml 未満, 50~100ng/ml, 100ng/ml 以上に群別し、各群での術後合併症の有無を検討した。

(3) 合併症群と非合併症群において、血清ヒアルロン酸濃度の術後変動を調べ、一般肝機能検査成績と血清ヒアルロン酸濃度との比較検討を行った。

4. 統計処理

得られたデータは、平均値±標準偏差 (mean±SD) で表わし、各群間の有意差検定は t 検定を用い、2 つの

変数間の相関は Pearson 相関係数による検定を行った。おのおの、危険率 5% 以下 ($p < 0.05$) を有意差ありとした。

III. 結果

1. 肝切除前ヒアルロン酸濃度と各種肝機能検査との比較検討

肝切除前ヒアルロン酸濃度と、術前の ICG R15 とは相関係数 $r = 0.916$ ($p < 0.01$) で、術中の肝切除前門脈圧とは $r = 0.650$ ($p < 0.02$) でそれぞれ有意の正の相関を示した (Fig. 1)。

また、 ^{99m}Tc -GSA の血中消失指標 HH15 とは有意の正の相関 ($r = 0.920$, $p < 0.01$) を、肝集積指標 LHL15 とは有意の負の相関 ($r = -0.904$, $p < 0.01$) を示した (Fig. 2)。

術前の臨床病期分類と血清ヒアルロン酸濃度 (ng/ml) は、stage I ($n = 12$) で 51.3 ± 35.7 , stage II ($n = 7$) で 211.6 ± 124.6 と、stage I, II 間に有意差を認めた ($p < 0.02$) (Fig. 3)。

2. 肝切除前ヒアルロン酸濃度と術後合併症の有無
肝切除前ヒアルロン酸濃度で群別した各群での術後合併症の発生率は、50ng/ml 未満: 0% (0/7), 50~100ng/ml: 33% (2/6), 100ng/ml 以上: 50% (3/6) であり、50ng/ml 未満の群と100ng/ml 以上の群間に有意差を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 4)。

3. 血清ヒアルロン酸濃度の経時的変動

合併症群と非合併症群で血清ヒアルロン酸濃度の術後変動を比較すると、術後1日目より合併症群が有意に高値であった (Fig. 5)。なかでも肝不全をきたした症例の血清ヒアルロン酸濃度は、2日目以降も漸増し

Fig. 1 The relationship between preoperative serum levels of hyaluronic acid and indocyanine green retention rates (ICG R15), and portal vein pressure. Group A: patients with an uneventful postoperative course; Group B: patients with postoperative complications involving hepatic failure, liver abscess or hemorrhage.

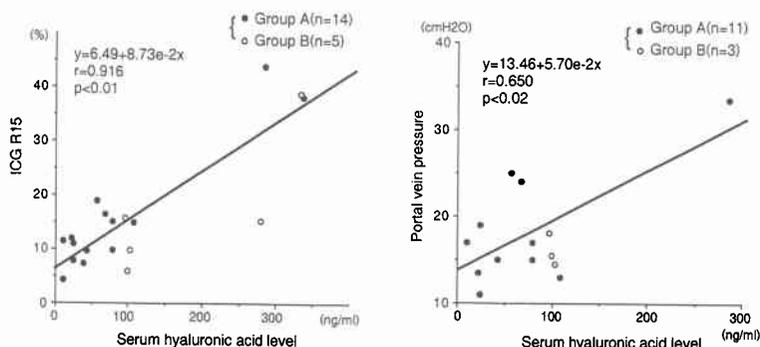


Fig. 2 The relationship between preoperative serum levels of hyaluronic acid and HH15, and LHL15.

Group A: patients with an uneventful postoperative course; Group B: patients with postoperative complications involving hepatic failure, liver abscess or hemorrhage.

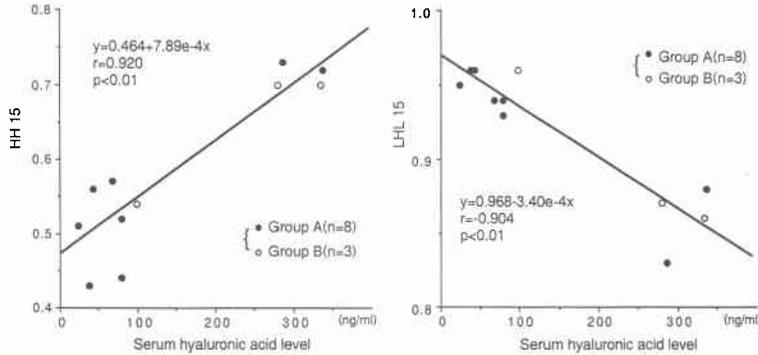
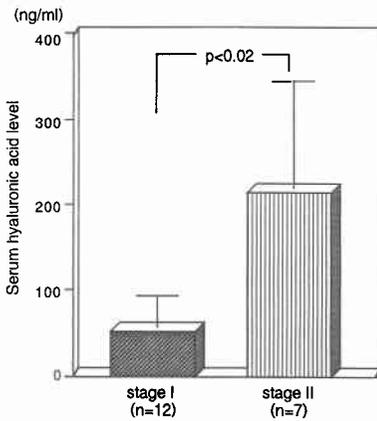


Fig. 3 Preoperative serum levels of hyaluronic acid according to the degrees of clinical stage.



術後14日目には437ng/mlとなり、16日目に死亡した。

さらに、術後1日目において合併症群と非合併症群間で血清ヒアルロン酸濃度に有意差 ($p<0.01$) が認められたのに対し、血液一般肝機能検査のAST, ALT, 総ビリルビンの1日目の値には有意差がみられなかった (Table 1).

IV. 考 察

ヒアルロン酸は、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸が結合した高分子量の酸性ムコ多糖体であり、結合組織の主要な構成成分としてあらゆる組織や臓器に存在している。特に含量が多い組織は、臍帯、滑膜液、眼の硝子体などで、水分代謝や構造の維持に関与している⁶⁾⁷⁾⁹⁾。

Fig. 4 Postoperative complication rates according to the preoperative serum levels of hyaluronic acid.

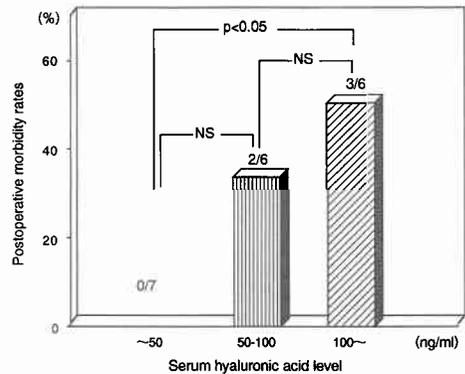


Fig. 5 Postoperative changes in serum levels of hyaluronic acid.

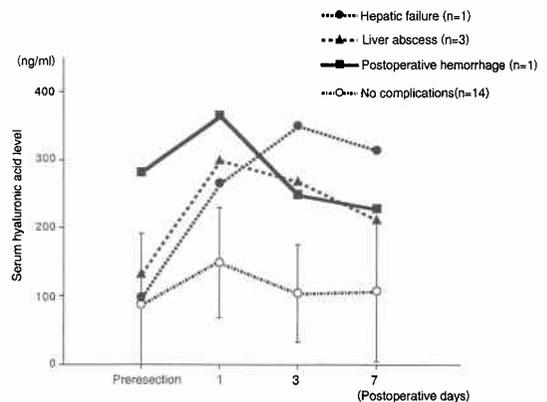


Table 1 The levels of serum hyaluronic acid and serum biochemical data on 1st postoperative day after hepatic resection^a

Parameter	Group ^b	1st POD ^c
Hyaluronic acid (ng/ml)	A	140.0±80.7
	B	319.8±39.9
AST ^c (IU/ml)	A	269.8±171.2
	B	212.6±70.9
ALT ^c (IU/ml)	A	174.7±185.1
	B	167.3±106.6
TB ^c (mg/dl)	A	2.1±0.9
	B	3.7±3.4

^a Data are expressed as mean±SD.

^b Group A: patients with an uneventful postoperative course;

Group B: patients with postoperative complications involving hepatic failure, liver abscess or hemorrhage.

^c AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin;

*, p<0.01

肝臓におけるヒアルロン酸の主要な産生細胞は伊東細胞であり、肝細胞による産生はみられず、Kupffer細胞からはごくわずかに産生される¹⁴⁾。一方、血中のヒアルロン酸の90%以上は肝類洞内皮細胞にレセプターを介して取り込まれ処理される¹⁵⁾。取り込まれたヒアルロン酸は約30分で分解され、循環血中のヒアルロン酸の半減期は2分から5分であるので、その血中濃度は肝類洞内皮細胞の機能を反映する指標になると考えられている¹⁶⁾。

そのため、血清ヒアルロン酸濃度は種々の肝疾患において測定され、肝病態の評価に用いられている¹⁷⁾。特に、アルコール性肝障害をはじめとする慢性肝疾患では、血清ヒアルロン酸濃度が増加することが知られている⁹⁾¹⁸⁾。これは、肝の線維化の進行にともなって、伊東細胞がDisse腔に増加しヒアルロン酸の産生が亢進するとともに、肝類洞の毛細血管化が起こり、類洞内皮細胞の形態的、機能的な変化が生じて⁷⁾、ヒアルロン酸を分解する機能が低下するためと考えられている。

一方、急性あるいは劇症肝炎においても血清ヒアルロン酸は高値となり、予後良好例では低下していくが、持続的に高値を示す例は不幸な転帰をとるという報告もある¹⁹⁾。

われわれは、血清ヒアルロン酸濃度を肝細胞癌症例の肝切除周術期において測定し、肝機能評価法としての有用性を検討した。

術前の血清ヒアルロン酸濃度は、ICG R15値や肝切

除前門脈圧とそれぞれ有意の正の相関を示した。これは、谷内田ら⁶⁾の報告と一致する所見である。ICG R15値や門脈圧は、肝を中心とする血行動態に大きく影響を受け、肝微小循環の状態を間接的に評価しうるparameterである¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾ことから、術前血清ヒアルロン酸濃度は肝類洞内皮細胞機能とともに肝の循環動態を反映していると考えられる。

また^{99m}Tc-GSAの血中消失指標HH15、肝集積指標LHL15ともそれぞれ有意の相関を認めた。^{99m}Tc-GSAは、肝実質細胞膜表面のアシアロ糖蛋白レセプターを介して取り込まれるため、機能的肝細胞数を特異的に表現する²²⁾。したがって、術前の血清ヒアルロン酸濃度は、機能的肝細胞数とも密接に関連しており、臨床病期分類と有意の相関性を示すことから、肝予備能の総合的判定の指標の1つとして有用であると考えられる。

肝切除前血清ヒアルロン酸濃度と術後合併症の有無とを検討すると、高値例では術後合併症率が上昇した。特に、100ng/mlを超える例では術後合併症の発生頻度が高かった。このことより、術前高値例は既に肝線維化とともに肝類洞内皮細胞機能が低下しており、微小循環障害や易感染の準備状態にあると考えられる。そこに手術侵襲が加わることにより肝不全、肝膿瘍や後出血といった合併症が発生しやすいものと推察され、手術の適応を考慮するうえで慎重であるべきと考えられる。

さらに、術後の血清ヒアルロン酸濃度の経時的変動をみると、術後早期より合併症の有無で有意差が認められた。しかも、合併症群では術後1日目の血清ヒアルロン酸値が全例200ng/ml以上に上昇し、その後も高値が持続した。一方、1日目の一般肝機能検査成績には有意差がみられなかった。したがって血清ヒアルロン酸濃度は、一般肝機能検査成績よりも、早期に術後経過の予測が可能であり、1日目から200ng/ml以上を示す高値例では、肝不全をはじめとする術後合併症の発生に注意し嚴重な経過観察が必要であると考えられる。他の肝機能検査法のうち、ICG R15に関しては術後早期の変動を調べることにより、合併症の予測が可能とされる²⁰⁾が、血清ヒアルロン酸濃度の測定は試薬の投与を必要としない点で、より有用と考えられる。

以上より、手術侵襲にともなう肝類洞内皮細胞機能の障害が、肝不全や肝膿瘍を引き起こす一因になると考えられ、血清ヒアルロン酸濃度は術後合併症と密接

に関連し、肝手術後の転帰を早期に予測する有力な情報となりうると思われる。

なお、本論文の要旨は第49回日本消化器外科学会総会(1997年2月、福岡)において発表した。

文 献

- 1) 兼松隆之, 古川次男, 杉町圭蔵: 肝硬変合併患者の評価と術前管理. 臨外 40:1483-1486, 1985
- 2) 嘉数 徹, 幕内雅敏, 川崎誠治: 外科治療の適応とこれからの方向. 谷川久一編. 消化器病セミナー48 肝細胞癌に対する新しい視点. へるす出版, 東京, 1992, p95-103
- 3) 古井純一郎, 瀬川 徹, 兼松隆之: 耐糖能からみた肝切除術のリスク. 外科 54:934-938, 1992
- 4) 森敬一郎: 術前肝予備力からみた手術適応の決定と術前準備. 小澤和恵編. 肝臓の外科. へるす出版, 東京, 1992, p42-48
- 5) 山中若樹, 岡本英三: 肝機能予備力からみた手術法の選択. 戸部隆吉, 水戸勉郎編. 肝臓外科の実際. 医学書院, 東京, 1989, p104-113
- 6) 谷内田真一, 若林久男, 前場隆志ほか: 肝切除前検査としての血清ヒアルロン酸濃度測定の意義. 肝臓 37:227-232, 1996
- 7) Ueno T, Inuzuka S, Torimura T et al: Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. Gastroenterology 105:475-481, 1993
- 8) Parés A, Deulofeu R, Giménez A et al: Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. Hepatology 24:1399-1403, 1996
- 9) 中林仁美, 高松正剛, 辻井啓之ほか: 慢性肝疾患における血清ヒアルロン酸測定の臨床的意義—特に肝線維化との関連—. 肝臓 34:452-456, 1993
- 10) Chichibu K, Matsuura T, Shichijo S et al: Assay of serum hyaluronic acid in clinical application. Clin Chim Acta 181:317-324, 1989
- 11) Ishigami Y, Masuzawa M, Miyoshi E et al: Clinical applications of ICG finger monitor in patients with liver disease. J Hepatol 19:232-240, 1993
- 12) 鳥塚完爾, 河 相吉, 工藤正俊ほか: 新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの第3相臨床試験—多施設による検討—. 核医 29:159-179, 1992
- 13) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第3版, 金原出版, 東京, 1992
- 14) Gressner AM, Schäfer S: Comparison of sulphated glycosaminoglycan and hyaluronate synthesis and secretion in cultured hepatocytes, fat storing cells, and Kupffer cells. J Clin Chem Clin Biochem 27:141-149, 1989
- 15) Fraser JRE, Alcorn D, Laurent TC et al: Uptake of circulating hyaluronic acid by the rat liver. Cell Tissue Res 242:505-510, 1985
- 16) Deaciuc IV, Bagby GJ, Lang CH et al: Hyaluronic acid uptake by the isolated, perfused rat liver: An index of hepatic sinusoidal endothelial cell function. Hepatology 17:266-272, 1993
- 17) Gibson PR, Fraser JRE, Colman JC et al: Change in serum hyaluronan: A simple index of short-term drug-induced changes in hepatic sinusoidal perfusion. Gastroenterology 105:470-474, 1993
- 18) Gibson PR, Fraser JRE, Brown TJ et al: Hemodynamic and liver function predictors of serum hyaluronan in alcoholic liver disease. Hepatology 15:1054-1059, 1992
- 19) Suzuki K, Endo R, Takikawa Y et al: Serum hyaluronate in patients with acute and fulminant hepatitis. J Gastroenterol 31:237-241, 1996
- 20) Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y et al: The indocyanine green test enables prediction of postoperative complications after hepatic resection. World J Surg 11:678-681, 1987
- 21) 山中若樹, 岡本英三, 藤原史郎ほか: 阻血肝のviability判定におけるICG検査の有用性. 薬理と治療 20:S2539-S2546, 1992
- 22) 工藤正俊: アシアロ糖蛋白レセプター. 肝胆膵 29:673-681, 1994

**Serum Levels of Hyaluronic Acid during the Perioperative
Period of Hepatic Resection**

Akihiko Mizoe, Hikaru Fujioka, Takashi Azuma, Junichiro Furui,
Tsutomu Tomioka and Takashi Kanematsu
Department of Surgery II, Nagasaki University School of Medicine

In the present study, in order to evaluate liver function during the perioperative period, serum levels of hyaluronic acid (HA) were measured. Blood samples were collected from 19 patients with hepatocellular carcinoma before hepatic resection and on the 1st, 3rd and 7th postoperative days (POD), and serum levels of HA were measured by the sandwich binding protein assay. The subjects were divided into 2 groups as follows. Group A, 14 patients, had an uneventful postoperative course, and Group B, 5 patients, had postoperative complications such as hepatic failure, liver abscess and intraperitoneal hemorrhage. The preoperative serum levels of HA had a significant correlation with the indocyanine green retention rate (ICG R15), the portal vein pressure, and the results of ^{99m}Tc -GSA scintigraphy. The preoperative serum levels of HA in the patients with clinical stage II were significantly higher than those of the patients with clinical stage I ($p < 0.02$). The rates of the postoperative complications in the patients with preoperative HA serum levels over 100 ng/ml were significantly higher than those in the patients with HA serum levels below 50 ng/ml ($p < 0.05$). Moreover, the postoperative serum levels of HA in Group B tended to be higher than those in Group A. On the 1st POD, there was a significant difference in the serum levels of HA between Groups A and B ($p < 0.01$), whereas there were no significant differences in other parameters of liver function. These results suggest that serum levels of HA are useful parameters for evaluating liver function and predicting the outcome after hepatic resection.

Reprint requests: Akihiko Mizoe Department of Surgery II, Nagasaki University School of Medicine
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852 JAPAN
