日消外会誌　32（5）：1166～1172，1999年

原　　著

肝切除術後の残肝機能評価としてのアポ蛋白Bの有用性

札幌医科大学医学部外科学第1講座

桂巻　正　平田　公一　荒谷　純　松野　孝
永山　稔　木村　仁　磯部　将人　古畑　智久
高島　健　向谷　充宏

肝切除後の血中アポ蛋白Bを測定し，術後肝機能の評価としての有用性を検討した．1997年1月から1998年6月までの当科で施行された肝切除症例のうち，術前・術後にアポ蛋白Bと総ビリルビン（T. Bil），albumin, ICG 15分，lectin-cholesterol acyl transferase（LCAT），prealbuminの各値を測定し，その解析が可能と判断された32例を対象とした．施行した術式の内訳は肝部分切除6例，肝亜区域切除8例，1区域切除4例，2区域切除14例であった．全症例が耐術し肝不全の発症はなかった．術式間で術後アポ蛋白Bの推移に有意差はなかった．術後7日目のアポ蛋白BとLCAT, prealbumin, T. Bilとはそれぞれ有意な相関を認め（r=0.847, r=0.665, r＝－0.442），ICG15分およびalbuminとは有意な相関はなかった．以上よりアポ蛋白Bは肝切除後の肝機能回復の有用な指標になると思われた．

Key words：　hepatectomy, apolipoprotein B, postoperative hepatic function

はじめに

肝切除後の残肝機能評価・肝不全の発生の有無については，一般的に総ビリルビン値（T. Bil）を指標とするが，T. Bilだけでは肝不全状態を把握できない場合もある．このため動脈血中ケトン対比の測定が推奨されているが[1]，それらの値と病態との解離のあることも指摘されており[2]，T. Bilを上回るものとは言い難い．また，肝で合成された肝の指標として特異性の高いrapid turnover proteinsの血中濃度や血清アルブミン値，フィブリノーゲン値，コリンエステラーゼ値などは，積極的な補充療法によって数値が修復される時があり，臨床の場においては有用とならないことが多いことも解りつつある．

よって肝切除後の肝機能の回復を客観的に評価できるより簡便な指標が望まれる．肝切除後の血中HDL-コレステロール（HDL）の変動を検討したところ，T. Bil値を評価因子としてみた術後肝機能障害の程度からみると，肝障害が強いほどHDLは低値で経過し，その回復が遅く，肝切除後の残肝機能評価因子としてHDLが有用であることが判明した[3]．ところで，HDLはアポ蛋白を主要構成蛋白としていることから，アポ蛋白の測定が蛋白合成面から見た肝機能評価として有用であることも示唆されたため，肝切除後のアポ蛋白の変動も検討してみたところ，アポ蛋白A，B，Eのうちアポ蛋白Bは術後1日目が最も低値となり，その値が約5日間持続して7日目より上昇する傾向があることが判明した[4]．このことはアポ蛋白Bが肝切除後の蛋白合成面から見た肝機能の回復程度を示す指標となる可能性を示していると考えられた．

本検討では肝切除後のアポ蛋白Bの意義をより明確にすることを目的に，術後にアポ蛋白BとともにICG 15分値，lectin-cholesterol acyl transferase（LCAT），T. Bil，albumin，prealbuminを測定し，肝切除術後の残肝機能評価としてのアポ蛋白Bの有用性について検討した．

対象と方法

1997年1月から1998年6月まで当科で施行した肝切除症例のうち，術前・術後にアポ蛋白B，ICG 15分値，LCAT，T．Bil，prealbuminの測定とその解析が十分にできると判断された32例を対象とした（**Table 1**）．32例の内訳ついては年齢分布は46～75歳（平均61.1歳），男女比は男性27例，女性5例であった．疾患名の内訳は肝細胞癌22例，転移性肝癌5例，肝門部胆管癌3例，胆嚢癌1例，胆管細胞癌1例で，併存する肝硬変の有無はZ0が11例，Z1が8例，Z2が13例であった．施行した術式の内訳は肝部分切除（Hr0）が6例，肝亜区域切除（HrS）8例，1区域切除例（Hr1）4例，2区域切除

＜1999年1月27日受理＞別刷請求先：桂巻　正
〒060-8543　札幌市中央区南1条西16丁目　札幌医科大学医学部外科学第1講座

Table 1　Clinical characteristics of the patients

Age	
range	46—75
mean	61.1 ± 8.5
Gender	
Male	27
Female	5
Clinical diagnosis	
Hepatocellular carcinoma	22
Hepatic metastasis	5
Hilar bileduct carcinoma	3
Gallbladder carcinoma	1
Cholangiocarcinoma	1
Co-existence of cirrhosis	
Z0	11
Z1	8
Z2	13
Operative procedures	
Bisegmentectomy (Hr2)	14
Segmentectomy (Hr1)	4
Subsegmentectomy (HrS)	8
Partial resection (Hr0)	6

(Hr2) 14例であった．全症例が耐術し肝不全の発症はなかった．肝切除術後の輸液管理は基本的にブドウ糖とアミノ酸輸液で脂肪製剤を投与せず，腸管蠕動の回復がみられる術後4〜5日頃より食事を開始した．アポ蛋白Bは術前，術後1, 3, 5, 7, 10, 14日目に測定し，ICG 15分値，LCAT，T. Bil，prealbuminは術前，術後7日目に測定した．なお，術後7日目にICG15分値が測定できた症例は29例，LCATが測定できた症例は22例，prealbuminを測定できた症例は20例であった．

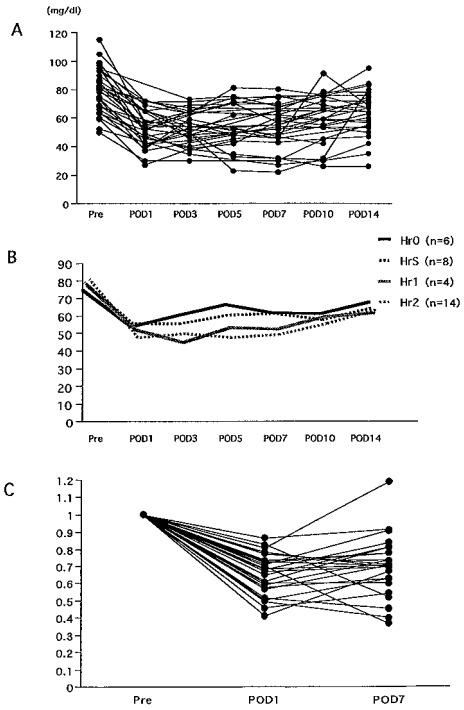
アポ蛋白Bの正常値は69mg/dl以上で術後1日目のアポ蛋白B値の平均値が50mg/dlであったため，術後7日目のアポ蛋白B値を69mg/dl以上（正常値）をA群，術後1日目の平均値を超えた68〜50mg/dlをB群，術後1日目の平均値を越えない49mg/dl以下をC群とし，各群のICG 15分値，LCAT，prealbuminとT. Bilを比較検討した．また，Hr2を施行した14例においても同様にアポ蛋白B値別のICG 15分値，LCAT，prealbuminとT. Bilを比較した．

測定値は平均値±標準偏差で表し，統計学的処理については一元配置分散分析，t検定を用い$p<0.05$をもって有意とした．2変数の相関はPersonの相関係数にて評価した．

結　果

1．肝切除術後の血中アポ蛋白Bの変動

Fig. 1　Changes of apolipoprotein B after hepatectomy.
A：Changes of apolipoprotein B in all cases.
B：Changes of apolipoprotein B in individual types of hepatic resection.
C：Changes of apolipoprotein B in all cases when values are expressed as a ratio of postoperative day 1.



肝切除術前，術後のアポ蛋白Bの変動を個々の症例で検討すると，全切除例において術後1日目に低下し以後上昇する傾向を示したが，上昇せず低値を持続した症例も存在した(**Fig. 1A**)．術式別アポ蛋白Bの変動の検討では術後1日目の低下は各術式において同程度であり，術後3, 5, 7日目でHr1, Hr2がHrs, Hr0より低い傾向を認めたが有意差はなく，術後14日目ではどの術式も同程度に回復した(**Fig. 1B**)．術前のアポ蛋白B値を1として術後1, 7日目の値を相対値で表すと，全症例が術後1日目に低下したが，術後7日目に関しては上昇した症例，ほとんど変化がない症例，低下した症例が混在していた（**Fig. 1C**）．

2．術前のアポ蛋白BとICG 15分値，LCAT，prealbuminとの相関

術前においてアポ蛋白BとICG 15分値，LCAT, prealbuminとの関連を検討したが，ICG 15分値とは有意

Fig. 2　Correlation of apolipoprotein B with ICG, LCAT, and prealbumin preoperatively.

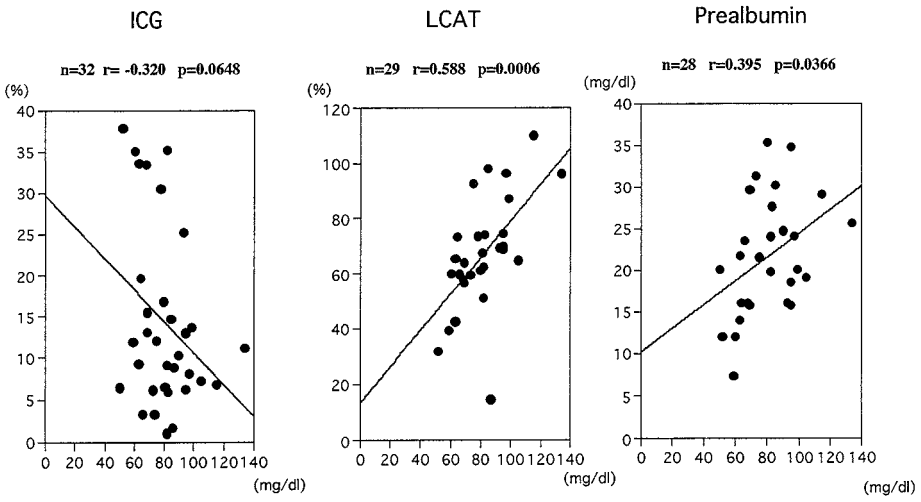
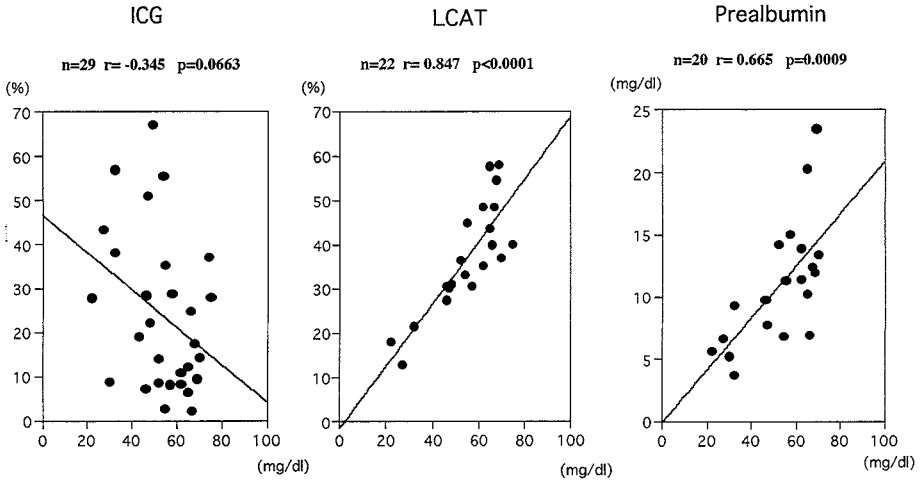


Fig. 3　Correlation of apolipoprotein B with ICG, LCAT, and prealbumin on postoperative day 7.



傾向を認めたものの，有意な相関を認めなかった．一方，LCATとprealbuminとは有意な相関を認めた（p=0.0006, p=0.0369）（**Fig. 2**）．

3．術後7日目のアポ蛋白BとICG 15分値, LCAT, prealbuminとの相関

術後7日目のアポ蛋白BとICG 15分値, LCAT, prealbuminとの関連を検討したところ，ICG 15分値とは有意傾向を認めたものの有意な相関を認めなかった．一方，LCAT，prealbuminとはそれぞれ有意な相関を認めた（p<0.0001, p=0.0009）（**Fig. 3**）．

4．術後7日目のアポ蛋白BとT. BilとalbuminとのT相関

術後7日目のアポ蛋白BとT. Bil，albuminとの関連を検討したところ，アポ蛋白BとT. Bilは有意な相関を認めたが（p=0.0101），albuminとは相関関係を認めなかった（**Fig. 4**）．

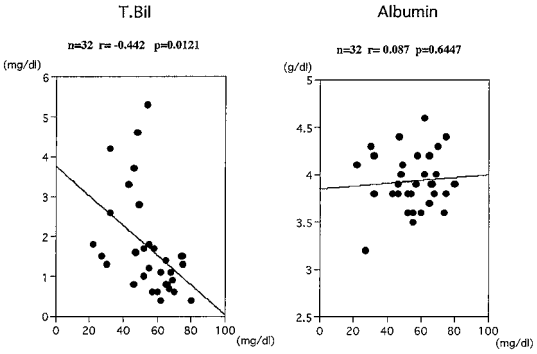
5．術後7日目のアポ蛋白B値別ICG 15分値, LCAT, prealbuminとT. Bil

術後7日目のアポ蛋白B値が69mg/dl以上であったA群は6例，68～50mg/dlのB群は15例，49mg/dl

Table 2　Characteristics of groups which divided according to apolipoprotein B at POD 7

	Group A (n = 6) over 69 mg/dl	Group B (n = 15) 50—68 mg/dl	Group C (n = 11) under 49 mg/dl
Operative procedures			
Hr2	1	6	7
Hr1	0	3	1
HrS	3	4	1
Hr0	2	2	2
Co-existence of cirrhosis			
Z0	2	3	6
Z1	1	6	1
Z2	3	6	4

Fig. 4　Correlation of apolipoprotein B with total bilirubin and albumin on postoperative day 7.



以下のＣ群は11例であった．各群の術式，肝硬変の有無の内訳ではＡ群でHr1, 2が少ない傾向であったほかは特に差を認めなかった（**Table 2**）．ICG 15分値はＡ群19.0±11.9%，Ｂ群17.3±16.0%，Ｃ群33.6±5.9%で，Ｃ群はＢ群と比較して有意に高値であった（p=0.0299）．T. BilはＡ群0.98±0.40mg/dl, Ｂ群1.47±1.29 mg/dl，Ｃ群2.56±1.27mg/dlで，Ｃ群はＡ群，Ｂ群と比較して有意に高値であった（p=0.0035, p=0.0248）．PrealbuminはＡ群13.6±6.1mg/dl，Ｂ群12.9±4.0mg/dl, Ｃ群6.8±2.2mg/dlで，Ｃ群はＡ群，Ｂ群と比較して有意に低値であった（p=0.0118, p=0.0112）．LCATはＡ群52.2±17.5%，Ｂ群41.1±9.1%，Ｃ群24.1±6.7%で，Ｃ群はＡ群，Ｂ群と比較して有意に低値であった（p=0.0002, p=0.0081）(**Fig. 5**)．

6．Hr2切除例における術後７日目のアポ蛋白Ｂ値別ICG15分値，LCAT, prealbuminとT. Bil

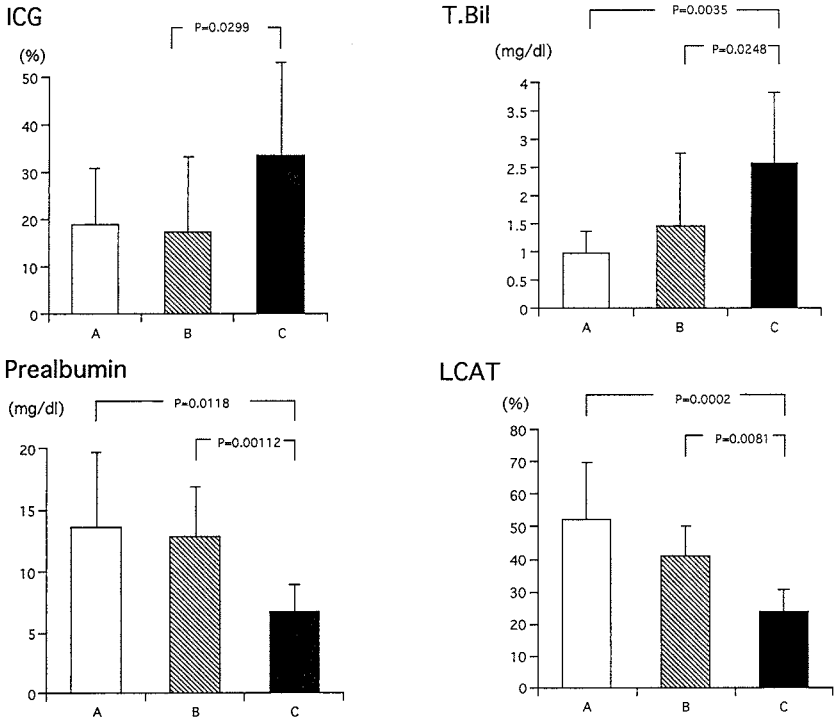
Hr2切除例において術後７日目のアポ蛋白Ｂ値が69 mg/dl以上であった症例は１例のみであったため，50 mg/dl以上をＡ・Ｂ群（n=7)，49mg/dl以下をＣ群（n=7）とし，各群のICG 15分値，LCAT, prealbuminとT. Bilを比較検討した．ICG 15分値はＡ・Ｂ群26.1±18.8%，Ｃ群26.6±17.4%で両群に差はなかった．T. BilはＡ・Ｂ群1.93±1.53mg/dl, Ｃ群2.53±1.28mg/dlで，有意差はないがＣ群はＡ・Ｂ群と比較して高値であった．PrealbuminはＡ・Ｂ群10.5±2.2mg/dl, Ｃ群6.7±2.7mg/dlで，Ｃ群はＡ・Ｂ群と比較して有意に低値であった（p=0.0393)，LCATはＡ・Ｂ群44.9±7.9%, Ｃ群23.7±5.1%で，Ｃ群はＡ・Ｂ群と比較して有意に低値であった（p=0.0010)(**Fig. 6**)．

考　察

アポ蛋白の半減期は４日と報告されており[5]，この値はrapid turnover proteinと同程度でリアルタイムな蛋白合成を反映している検査値と思われる．肝ではほとんどすべてのアポ蛋白Ｂを合成しているといわれており[6]，動物実験では肝切除後の肝再生が終了するまで一時的にアポ蛋白Ｂ合成が抑制されているという報告がある[7]．これらの報告からアポ蛋白Ｂは肝切除後の肝蛋白合成能の回復を示す指標に成りえると考えられた．そこで今回の臨床例での検討では，アポ蛋白Ｂと種々の肝機能を示す検査値との関連についてより詳細に検討してみた．

肝切除前後のアポ蛋白Ｂの変動は術後１日目で全例が術前と比較して低下していたが，この低下は肝におけるアポ蛋白Ｂの合成抑制，手術における出血，輸液，輸血による希釈が考えられる．しかし，その後の変動では術後５日目まで低値を持続した後に術後７日目より上昇傾向を示しており，肝切除において肝再生が終了するまで一時的にアポ蛋白Ｂ合成が抑制された動物実験報告[7]を考慮すると，この変動は肝における

Fig. 5　Values of ICG 15, total bilirubin, prealbumin and LCAT on postoperative day 7 when all the cases were divided into three groups according to apolipoprotein B. A：over 69mg/dl. B：50～68mg/dl. C：under 49mg/dl.

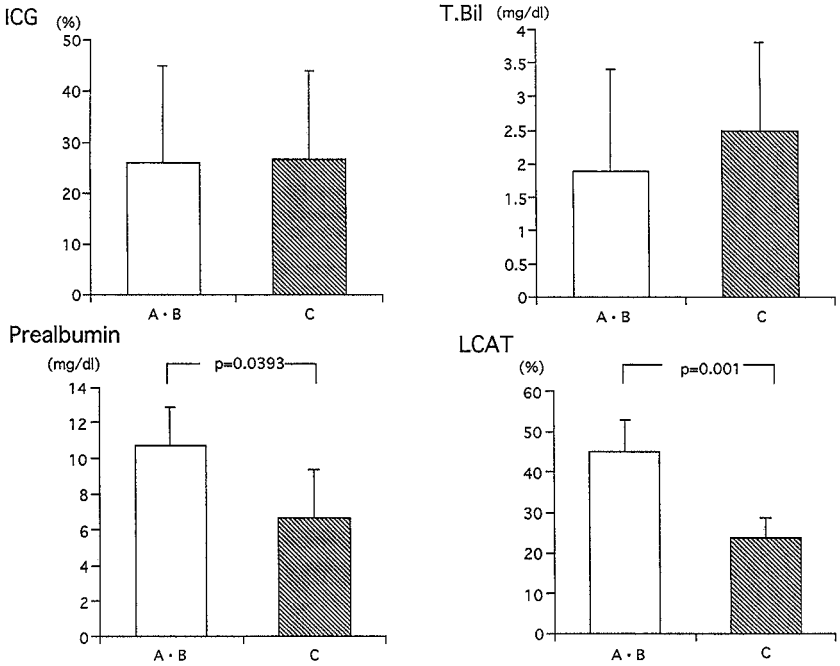


合成能の回復を示していると思われた．Prealbuminとの強い相関関係もこのことを裏付けていると考えられる．さらに，術後7日目においてアポ蛋白BはT. BilとLCATと相関関係を示した．一般に肝切除後の肝機能はT. Bilで評価されるが，LCATも術前肝予備能や術後肝機能を表示する指標として考慮されている[8]．アポ蛋白BとT. Bil, LCATの相関関係は肝切除後の肝機能評価としてアポ蛋白Bは意義があることを示していると考えられた．

一方，T. Bil, LCAT，prealbuminは肝機能評価としてそれぞれ問題があると思われる．例えばT. Bilはビリルビン代謝能を示しているが肝機能以外に胆管炎などによる毛細胆管機能の影響を受ける可能性があること，LCATはHDL上で作用しアポ蛋白Aによって活性化されるのでHDL，アポ蛋白Aの値を考慮する必要があること，prealbuminは一般的に測定結果が出るまでに時間を要するのでリアルタイムな術後の肝機能評価としては向いていない，などが上げられる．その点でアポ蛋白Bは術後1日目より低値でその後上昇することから，術後1日目の値を基準にすればどの程度肝機能が回復したか判ること，アポ蛋白Bは採血当日に結果が判明するリアルタイムな値であること，などが他の肝機能値と比較して有用と考えられる．また，アポ蛋白Bは血清アルブミン値，フィブリノーゲン値，コリンエステラーゼ値などのように補充療法によって数値が修飾されずほとんど純粋な肝蛋白合成を反映することも他の肝機能評価より優れている点と考えられる．特に，2区域切除例に限った検討で術後7日目のアポ蛋白Bの低値であった症例が必ずしもT. Bil値が低くないことは，肝細胞の機能回復はビリルビン代謝のみで必ずしも評価できるものではなく，蛋白合成能の回復という観点でも評価すべきであることを示していると思われ，その点でもアポ蛋白Bの術後の変動をみることは肝機能回復の程度を推測するという意味で意義があると考えられた．

脂質代謝，特にアポ蛋白と肝機能に関しては肝移植後の血管性病変と高脂血症が密接な関連があるため[9]，肝移植において検討された報告が多い[10)～14]．特

Fig. 6 Values of ICG 15, total bilirubin, prealbumin and LCAT on postoperative day 7 in cases with bisegmentectomy when they were divided into two groups according to apolipoprotein B.
A・B：over 50mg/dl. C：under 49mg/dl.



に，アポ蛋白が移植後のグラフト機能回復としての指標として有用であるとの報告があり[15]，今回の肝切除例の検討と一致していると思われる．一方，肝切除後のアポ蛋白の変動に関する臨床的検討については，アポ蛋白Aが術後に一過性の低下を認めたとする報告があるが[16]，その理由として術後の絶食によるものではないかと考察している．本検討はアポ蛋白Bであるが，いずれの症例も食餌開始が術後4〜5日であり確かに絶食による影響も考慮されるが，術後7日目以後の上昇では経口摂取の有無を問わずに症例によって差があり，術後1日目からの回復に関しては肝機能，特に蛋白合成能を反映していると解釈したほうが妥当ではないかと考えている．また，以前に報告[4]したようにアポ蛋白A, Eの術後変動はアポ蛋白Bとは異なり，アポ蛋白Aは術後に漸減し術後5日目が最も低値で以後上昇し，アポ蛋白Eは術後1日目が最も低値で以後上昇して術後7日目で最高値となった後低下したが，アポ蛋白A, Eのこのような術後変動はこれらが肝以外の組織でも産生されるためと考えられる．実際に肝再生時においてアポ蛋白AのmRNAは小腸において

も発現し，アポ蛋白EのmRNAは小腸，腎，肺，脳で著しく発現している[17]．肝蛋白合成能の回復として考えると，アポ蛋白の中でアポ蛋白Bが最も信頼性のある変動を示していると考えられる．

最近，Kaiboriら[18]は肝細胞増殖因子がアポ蛋白Bの産生を促進することを報告しているが，肝再生とアポ蛋白Bの産生との関連として興味深い．肝再生とアポ蛋白Bの関連は今後さらに検討する必要があると思われる．

今回の肝切除術におけるアポ蛋白Bの変動と他の肝機能を示す評価因子との検討から，アポ蛋白Bは肝切除後の肝機能回復を示す良い指標であり，この値の変動，特に術後1日目からの回復過程を検討することで術後肝機能をある程度的確に評価できると思われた．

文　献

1) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K et al：Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. Arch Surg **118**：1245—1251, 1983
2) 川崎誠治, 幕内雅俊, 松下啓二：肝臓外科におけるAKBRにもとづくRedox Theoryの再検討．臨外

48：933—939, 1993
3）桂巻　正, 平田公一, 木村　仁ほか：肝切周術期における残肝機能指標としてのHDL-コレステロールの有用性．肝臓　**38**：473—474, 1997
4）桂巻　正, 平田公一, 木村　仁ほか：肝切除後のアポ蛋白Bの変動—特に蛋白合成能評価としてのアポ蛋白B測定の意義—．肝臓　**39**：48—49, 1998
5）Krempler F, Kostner GM, Bolzano K et al：Turnover of lipoprotein（a）in man. J Clin Invest **65**：1483—1490, 1980
6）寺元民生：肝におけるリポ蛋白分泌機構．村瀬敏郎編．高脂血症の分子生物．医学のあゆみ　別冊．医歯薬出版社，東京，1997, p2—6
7）Sparks JD, Corsetti JP, Sparks CE：Liver regrowth and apolipoprotein B secretion by rat hepatocytes following partial hepatectomy. Metabolism **43**：681—691, 1994
8）川原田嘉文：肝予備力検査における最近の動向．腹部救急診療の進歩　**10**：15—22, 1990
9）Marz W, Peschke B, Ruzicka V et al：Type III hyperlipoproteinemia acquired by liver transplantation. Transplantation **55**：284—288, 1993
10）Linton MF, Gish R, Hubl ST et al：Phenotypes of apolipoprotein B and apolipoprotein E after liver transplantation. J Clin Invest **88**：270—281, 1991
11）Malmendier CL, Lontie JF, Mathe D et al：Lipid and apolipoprotein changes after orthotopic liver transplantation for end-stage liver diseases. Clin Chim Acta **209**：169—177, 1992
12）Sano K, Tanaka A, Uemoto S et al：Lipid metabolism after liver transplantation from a living related donor. Clin Sci **85**：83—88, 1993
13）Armstrong VW, Kaltefleiter M, Luy-Kaltefleiter M et al：Metabolic liver function and lipoprotein metabolism after orthotopic liver transplantation in patients on immunosuppressive therapy with FK 506 or cyclosporine. Transplant Proc **27**：1201—1203, 1995
14）Tanaka A, Sano K, Tanaka K et al：Short-term changes in lipid and protein metabolism in liver transplants from living-related donors. Am J Surg **166**：32—38, 1993
15）Armstrong VW, Schutz E, Kaltefleiter M et al：Relationship of apolipoproteins AI, B and lipoprotein Lp（a）to hepatic function of liver recipients during the early post-transplant period. Eur J Clin Invest **25**：485—493, 1995
16）Cooper ME, Akdeniz A, Hardy KJ：Effects of liver transplantation and resection on lipid parameters：A longitudinal study. Aust NZ J Surg **66**：743—746, 1996
17）Panduro A, Castrillon L, Gonzales L et al：Regulation of hepatic and non-hepatic apolipoprotein A-1 and E gene expression during liver regeneration. Biochim Biophys Acta **1167**：37—42, 1993
18）Kaibori M, Kwon AH, Oda M et al：Hepatocyte growth factor stimulates synthesis of lipids and secretion of lipoproteins in rat hepatocytes. Hepatology **27**：1354—1361, 1998

Clinical Significance of Apolipoprotein B as an Indicator of Remnant Liver Hepatic Function following Hepatectomy

Tadashi Katsuramaki, Koichi Hirata, Jun Araya, Takashi Matsuno, Minoru Nagayama,
Hitoshi Kimura, Masato Isobe, Tomohisa Furuhata,
Takeshi Takashima and Mitsuhiro Mukaiya
First Department of Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine

The clinical significance of apolipoprotein B（apo B）as an indicator of liver function after hepatectomy was investigated. A total of 32 patients who had undergone hepatectomy in our department during January 1997 and June 1998 were selected for this study. Apo B, total bilirubin（T. bil）, albumin, indocyanine green dye retention test at 15 min（ICG）, lectin-cholesterol acyl transferase（LCAT）, and prealbumin were measured in these patients at pre- and postoperation. The types of hepatic resection performed were partial resection, 6 cases；subsegmentectomy, 8 cases；segmentectomy, 4 cases；and bisegmentectomy, 14 cases. Operations were tolerated in all cases, and severe complications such as liver failure were not observed. No significant differences in changes of apo B between types of operation procedures were found. At postoperative day 7, apo B showed significant correlation with LCAT, prealbumin, and T. bil（r=0.847, r=0.665, r=−0.442）, but showed no significant correlation with ICG or albumin. On the basis of these results, apo B was shown to be a good indicator for evaluation of liver function after hepatectomy.

Reprint requests：Tadashi Katsuramaki　First Department of Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine
South 1, West 16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543 JAPAN