

肝切除周術期における血清ヒアルロン酸および 血清 α_1 -アンチトリプシンの変動の意義 術後合併症との関連

北里大学医学部外科

木村 徹 高橋 毅 佐藤 光史 柿田 章

はじめに: 肝切除周術期において血清ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid: 以下, HA) 値および血清 α_1 -アンチトリプシン (α_1 -Antitrypsin: 以下, AT) 値を測定し, 合併症発症との関連について検討した. **方法:** 肝切除 29 例の周術期において血清 HA 値および AT 値を測定した. 術前 HA 値によって, 高値群 (HH 群) 14 例, 正常群 (HN 群) 15 例に分類し, 胃切除群 (GX 群) 10 例を対照として変動を比較した. また, 術後合併症発症群と非発症群での変動を比較した. **結果:** 術前 HA 値は ICG R15 と正相関, PT, HPT, ChE と逆相関を示した. また, 肝線維化の程度では HH 群は HN 群に比べ, 肝硬変症例が圧倒的に多く, 有意差が認められた ($p < 0.01$). 29 例中 6 例に術後合併症を発症, HH 群の SIRS 症例からの発症であった. 合併症群では非合併症群に比べ HA 値は術前後を通じ有意に高値 ($p < 0.05$) であった. AT 値は合併症群で第 1 病日に術前値に比べ有意な低下 ($p < 0.01$) を示し, また第 3 病日以降では, 非合併症群に比べ有意に低値 ($p < 0.05$) であった. 術前 HA 値と術後第 3 病日の AT 値は逆相関を示した. **考察:** 術前から HA 値が高く, 肝類洞内皮細胞機能低下があった症例では, その程度に応じて protease inhibitor である AT の術後における産生が低下しており, SIRS から合併症に移行しやすいと考えられた. したがって, 術前 HA 値は合併症の有用な予測因子であると思われた.

緒 言

ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid: 以下, HA) は肝では肝類洞内に存在する fibroblast 化した星細胞から産生され, リンパ管を介して血中に入る. 血中の HA の 90% 以上は肝類洞内皮細胞の receptor を介して取り込まれ分解される¹⁾²⁾. 慢性肝疾患においては fibroblast 化した星細胞が増加することによって産生が亢進し, 一方で肝類洞内皮細胞の機能障害によりこの取り込み・分解機能が低下する. さらに, 肝障害が進展すると肝類洞壁の基底膜形成 (毛細血管化) が生じ, 肝類洞内皮細胞の機能障害が高度となり, 血中の HA 値がその程度を反映して上昇する³⁾. したがって血中 HA 値は, 肝類洞機能の評価のために極めて有用

である⁴⁾⁵⁾. さらに, 取り込まれた HA が約 30 分で分解され, 循環血液中の半減期は 2~5 分であること⁶⁾から, リアルタイムな評価が可能であると考えられる. したがって HA は肝切除周術期における肝類洞機能評価のパラメーターとして適していると思われた.

一方, α_1 -アンチトリプシン (α_1 -antitrypsin: 以下, AT) を代表とする急性相蛋白 (Acute Phase Proteins: 以下, APPs) は, 侵襲時に炎症性サイトカインである IL-6, IL-1 や TNF- α などの刺激により肝実質細胞において産生される. AT は侵襲によって放出される好中球エラスターゼをはじめとした種々の proteases の内因性抑制因子として, 臓器障害を抑制すると考えられている⁷⁾. 特に, 術後 systemic inflammatory response syndrome (以下, SIRS) 症例においては, second attack により, 大量の proteases が放出される可能

性があり、術後における APPs の産生能が合併症に進展するか否かを定める要因の 1 つになると考えられる。たとえば肝硬変症例では侵襲時に APPs の産生能が低下しており、合併症を発生しやすい状態となっていることが報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。肝硬変症例では血中 HA 値の有意な上昇がみられることから^{10),11)}、術前に存在する肝類洞機能障害が侵襲時の肝細胞機能の低下を招来し、APPs 産生能を低下させている可能性が示唆された。そこで本研究では、肝切除周術期の血清 HA 値および AT 値を測定し、両者の関連性と術後合併症発症例での変動の意義について検討した。

対象・方法

1993 年 7 月から 1994 年 11 月までの間に、当科で施行した肝切除例のうち HA および AT を測定しえた、術前に SIRS のない 29 例を対象とした。これらを術前 HA 値により、50ng/ml 以上の高値群 (HH 群) 14 例と、50ng/ml 未満の正常群 (HN 群) 15 例に分類した。切除肝非癌部の組織学的所見は、原発性肝癌取扱い規約 (改訂第 4 版)¹²⁾ における非癌部の所見に従い、肝硬変 (LC)、慢性肝炎・肝線維症 (CH・LF)、正常肝 (NL) に分類した。

HH 群は男性 11 例、女性 3 例、年齢は 35~75 歳 (平均 62.0 歳) であった。切除肝非癌部の組織学的所見による内訳は、LC 11 例、CH・LF 1 例、NL 2 例であった。疾患の内訳は、肝細胞癌 12 例、転移性肝癌 1 例、肝門部胆管癌 1 例で、手術術式は、部分切除 5 例、亜区域切除 2 例、2 亜区域切除 2 例、2 区域切除 5 例であった。なお、全例術中 Pringle 手技は行わなかった。

HN 群は男性 8 例、女性 7 例、年齢は 35~75 歳 (平均 57.2 歳) であった。切除肝非癌部の組織学的所見による内訳は、LC 1 例、CH・LF 1 例、NL 13 例であった。疾患の内訳は、肝細胞癌 3 例、転移性肝癌 7 例、胆管細胞癌 1 例、胆嚢癌 1 例、肝血管腫 1 例、肝内偽リンパ腫 1 例、肝内結石 1 例で、手術術式は、部分切除 3 例、亜区域切除 1 例、2 亜区域切除 2 例、1 区域切除 1 例、2 区域切除 8 例であった。なお、全例術中 Pringle 手技は行わなかった。

GX 群は男性 9 例、女性 1 例、年齢は 39~72 歳 (平均 57.5 歳) で、全例非障害肝症例で、HA の術前値は 50ng/ml 未満であった。疾患は全例胃癌で、手術術式は、胃亜全摘 6 例、胃全摘 4 例であった。

以上の 3 群、肝切除 29 例および胃切除 10 例について術前および術後 1, 3, 7, 14 病日に末梢静脈血を採取、血清 HA 濃度 (Sandwich Binding Protein Assay; 基準値 50ng/ml 以下)、血清 AT 濃度 (Nephelometry 法; 基準値 94~150mg/dl)、indocyanine green retention rates (ICGR₁₅)、cholinesterase (ChE)、activated prothorombin time (PT)、activated hepaplastin test (HPT) を測定した。手術侵襲の指標としては、肝切除量 (g)、手術時間 (分)、術中出血量 (g) を用いた。さらに、SIRS の診断基準¹³⁾ のとおり術後第 3 病日以降に SIRS と判定されたものを術後 SIRS 発症例とした。また、術後に合併症を発症した群 (Comp (+) 群) と、発症しなかった群 (Comp (-) 群) に分類した。得られたデータを用いて、HH, HN, GX の 3 群および術後合併症例での HA および AT の変動、一般肝機能および手術侵襲との関連について比較検討した。

得られた測定値は、すべて平均値 ± 標準誤差 (mean ± SE) で表し、各群間の有意差検定には unpaired t-test, Mann-Whitney U test, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis test, および post-hoc test を用い、相関関係は Pearson's correlation coefficient による検定を行った。おのおの、危険率 5% 以下 ($p < 0.05$) で有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景因子および手術侵襲因子

HH, HN, GX 各群において、年齢、性別において有意差を認めなかった。切除肝非癌部の組織学的所見の内訳は、HH 群は LC 11 例、CH・LF 1 例、NL 2 例、HN 群は LC 1 例、CH・LF 1 例、NL 13 例で有意差を認めた ($p < 0.0001$)。肝機能の術前値に関しては、HA 値は HH 群 152.0 ± 12.1 ng/ml と、HN 群 23.5 ± 2.7 ng/ml および GX 群 22.9 ± 4.4 ng/ml に比べて有意に高値であり ($p < 0.0001$)、さらに HH 群は HN 群に比べて有意に高

Table 1 Backgrounds of patients

	HH (n = 14)	HN (n = 15)	GX (n = 10)	p value
Sex ratio (male : female)	(11 : 3)	(8 : 7)	(9 : 1)	NS
Age (years)	62.0 ± 2.7	57.2 ± 2.9	57.5 ± 3.1	NS
LC : CH · LF : NL	11 : 1 : 2 *	1 : 1 : 13 *		* p < 0.0001
Preoperative data				
HA (ng/ml)	152.0 ± 12.1 ^{a, b}	23.5 ± 2.7 ^a	22.9 ± 4.4 ^b	a-a, b-b p < 0.0001
AT (mg/dl)	261.3 ± 14.0	231.9 ± 5.7	219.3 ± 14.0	NS
ICGR ₁₅ (%)	15.3 ± 1.0 ^{a, b}	8.8 ± 1.0 ^a	8.9 ± 2.0 ^b	a-a p < 0.01, b-b p < 0.001
ChE (Δ ph)	0.623 ± 0.065 ^{a, b}	0.927 ± 0.068 ^a	0.870 ± 0.062 ^b	a-a p < 0.01, b-b p < 0.05
PT (%)	79.1 ± 3.5 ^{a, b}	92.8 ± 2.5 ^a	97.0 ± 2.2 ^b	a-a p < 0.001, b-b p < 0.05
HPT (%)	86.4 ± 3.6 ^{a, b}	108.5 ± 6.0 ^a	117.9 ± 9.3 ^b	a-a p < 0.05, b-b p < 0.01
Operative background				
Resected liver weight (g)	291.1 ± 67.2	339.7 ± 62.3		NS
Blood loss (g)	2,050 ± 361 ^a	1,693 ± 346 ^b	383.0 ± 64.0 ^{a, b}	a-a, b-b p < 0.01
Operating time (min)	277.9 ± 21.1	295.3 ± 30.2	268.6 ± 18.5	NS

mean ± SE

HH: patients with high HA level who underwent hepatectomy, HN: patients with normal HA level who underwent hepatectomy, GX: patients with normal HA level who underwent gastrectomy, LC: liver cirrhosis, CH · LF: chronic hepatitis, liver fibrosis, NL: normal liver, HA: hyaluronic acid, AT: α_1 -antitrypsin, ICGR₁₅: indocyanine green retention rates, ChE: cholinesterase, PT: activated prothrombin time, HPT: activated hepaplastin test, NS: not significant

値であった($p < 0.0001$)。HN群とGX群の間に有意差は認めなかった。ATの術前値においては3群間に有意差はなかった。術前ICGR₁₅値はHH群で、HN群およびGX群に比べ有意に高値であった。術前ChE値, PT値およびHPT値はHH群で、HN群およびGX群に比べ有意に低値であった。手術侵襲因子では、肝切除量、術中出血量、手術時間においてHH群とHN群の間に有意差は認めなかった。GX群ではHH群およびNL群に比べ、術中出血量が有意に少なかった (Table 1)。

2. 術前HA値と術前肝機能との相関

術前HA値と術前ICGR₁₅値は正の相関を示した($r = 0.73, p < 0.0001$)。術前HA値と術前ChE値は負の相関を示した($r = -0.56, p < 0.01$)。術前HA値と術前PT値は負の相関を示した($r = -0.50, p < 0.01$)。術前HA値と術前HPT値は負の相関を示した($r = -0.49, p < 0.01$) (Fig. 1)。

3. 肝切除周術期の血清HA値の変動

HH群では術後第1病日から有意に上昇、第3病日に最大値 312.6 ± 51.5 ng/mlとなり第7病日以降漸減した。

HN群では術後第1病日に有意に上昇、最大値 78.6 ± 22.7 ng/mlをとり以降漸減した。

GX群は、第1病日以降第14病日まで有意な上昇は認められなかった。

HH群では、他の2群に比べて術後も有意な高値で変動し、術後第3病日にピークを示した。HN群では、術後第1病日より有意ではあるが、わずかに上昇しただけであった。また、HN群とGX群の間では、周術期において有意差は認められなかった (Fig. 2)。

4. 肝切除周術期の血清AT値の変動

HH群でのATの変動は、術後第1病日に術前値 261.3 ± 14.0 mg/dlに比べて有意に下降(223.8 ± 11.3 mg/dl)、第3病日には術前値に比べて有意に上昇し(303.4 ± 12.1 mg/dl)、以降上昇したまま第14病日まで有意な変動をしなかった。

HN群でのATの変動は、術後第3病日に術前値 231.9 ± 5.7 mg/dlに比べて有意に上昇し(408.7 ± 24.5 mg/dl)、以降上昇したまま第14病日まで有意な変動をしなかった。

GX群でのATの変動は、術後第1病日から術前値 219.3 ± 14.0 mg/dlに比べて有意に上昇

Fig. 1 The relationship between preoperative serum levels of ICGR₁₅, ChE, PT, HPT and HA

ICGR₁₅ : indocyanine green retention rates
 ChE : cholinesterase, PT : activated prothrombin time
 HPT : activated hepaplastin test, HA : hyaluronic acid

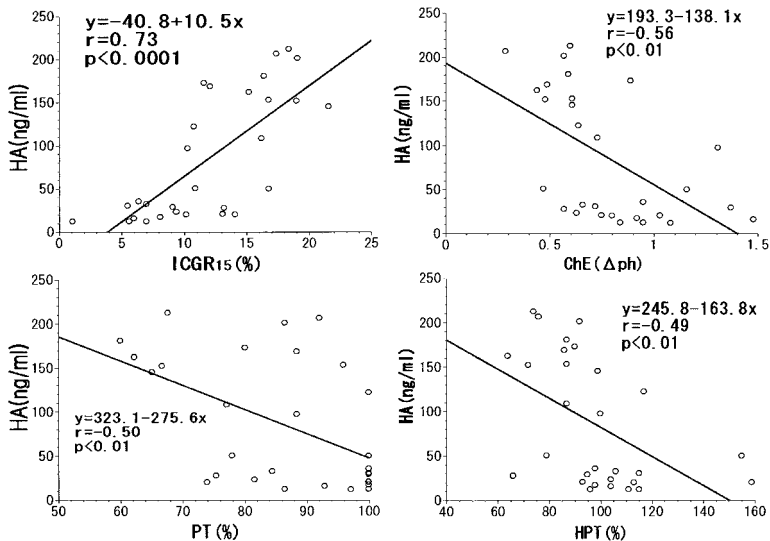
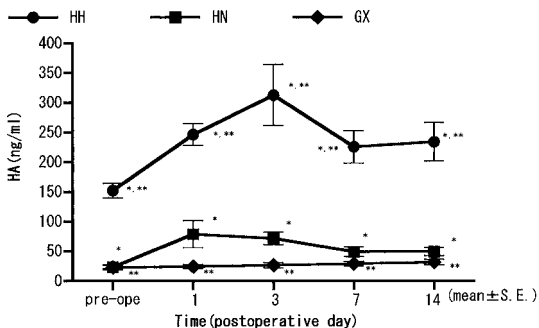


Fig. 2 Changes in serum HA levels perioperative period of hepatectomy and gastrectomy.

HA : hyaluronic acid, HH : patients with high HA level who underwent hepatectomy, HN : patients with normal HA level who underwent hepatectomy, GX : patients with normal HA level who underwent gastrectomy, *, **, **p < 0.01

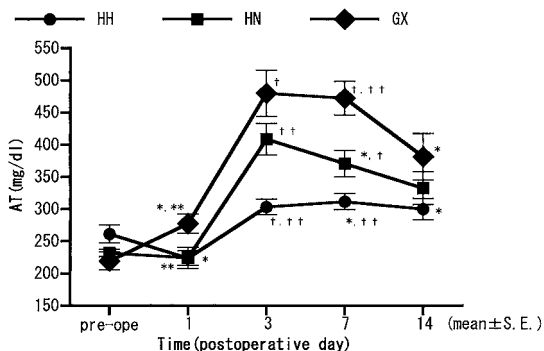


(277.4 ± 15.1mg/dl), 第3病日にピーク (479.9 ± 35.9mg/dl)となり,以降上昇したまま第14病日まで有意な変動をしなかった。

術後第1病日においては,HH群およびHN群

Fig. 3 Changes in serum AT levels perioperative period of hepatectomy and gastrectomy.

AT : α_1 -antitrypsin, HH : patients with high HA level who underwent hepatectomy, HN : patients with normal HA level who underwent hepatectomy, GX : patients with normal HA level who underwent gastrectomy*, **, **p < 0.05, †, †† p < 0.01



はGX群に比べて有意に低値であった。術後第3および第7病日においては,HH群は,HN群およびGX群に比べ有意に低値であった。また,第14病日においては,HH群はGX群に比べて有意に

Table 2 Postoperative SIRS and complications in patients

	HH (n = 14)	HN (n = 15)	p value
SIRS (+)	10 (71.4%)	4 (26.7%)	p < 0.05
Comp (+)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	p < 0.01
liver dysfunction	2		
intraoperative hemorrhage	2		
intraoperative infection	1		
wound infection	1		

SIRS : systemic inflammatory response syndrome

HH : patients with high HA level who underwent hepatectomy

HN : patients with normal HA level who underwent hepatectomy

GX : patients with normal HA level who underwent gastrectomy

Comp : post operative complications

Table 3 Backgrounds of Comp (+) and Comp (-) patients in the group HH

	comp (+) cases (n = 6)	comp (-) cases (n = 8)	p value
Sex ratio (male : female)	(5 : 1)	(6 : 2)	NS
Age (years)	59.8 ± 5.3	63.6 ± 2.9	NS
LC : CH · LF : NL	5 : 1 : 0	5 : 1 : 2	NS
Preoperative data			
HA (ng/ml)	185.4 ± 10.5 *	126.9 ± 14.5 *	* p < 0.01
AT (mg/dl)	253.8 ± 19.7	266.9 ± 20.5	NS
ICG R ₁₅ (%)	17.5 ± 1.3	13.9 ± 1.2	NS
ChE (Δ ph)	0.53 ± 0.05	0.70 ± 0.10	NS
PT (%)	76.6 ± 5.7	81.1 ± 4.7	NS
HPT (%)	85.7 ± 3.9	87.0 ± 5.8	NS
Operative background			
Resected liver weight (g)	318.3 ± 98.2	270.6 ± 96.8	NS
Blood loss (g)	2,016.7 ± 712.9	2,076.3 ± 388.3	NS
Operating time (min)	270.0 ± 32.2	283.8 ± 29.7	NS

mean ± SE

Comp (+) : Patients with postoperative complications

Comp (-) : Patients without postoperative complications

HH : patients with high HA level who underwent hepatectomy

HA : hyaluronic acid, AT : α₁-antitrypsin, ICGR₁₅ : indocyanine green retention rates

ChE : cholinesterase, PT : activated prothrombin time, HPT : activated hepaplastin test

NS : not significant

低値であった (Fig. 3).

5. SIRS および術後合併症の発生頻度

術後 SIRS は肝切除 29 例中 14 例 (48.3%) に発症した。HH 群では 14 例中 10 例 (71.4%), HN 群では 15 例中 4 例 (26.7%) にみられ, HH 群では HN 群に比べ発生率が有意に高かった (p < 0.05) .

術後合併症は術後第 4 病日から第 14 病日に発症した。29 例中 6 例 (42.9%) に発症し, HH 群の

SIRS 症例からの発症であった。HH 群では HN 群に比べ発生率が有意に高かった (p < 0.01) . 発症した合併症は, 肝不全 2 例, 腹腔内感染 1 例, 腹腔内出血 1 例, 創感染 1 例であった (Table 2) .

6. HH 群における Comp (+) 症例の患者背景因子および手術侵襲因子

HH 群における Comp (+) 症例では, HA の術前値が 185.4 ± 10.5ng/ml と Comp (-) 症例の

Fig. 4 Changes in serum HA levels perioperative period of hepatic resection in group HH.

HA : hyaluronic acid, Comp : postoperative complications, Comp (+) : patients with Comp, Comp (-) : patients without Comp, * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

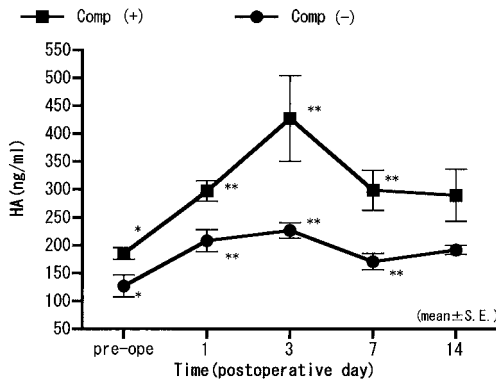
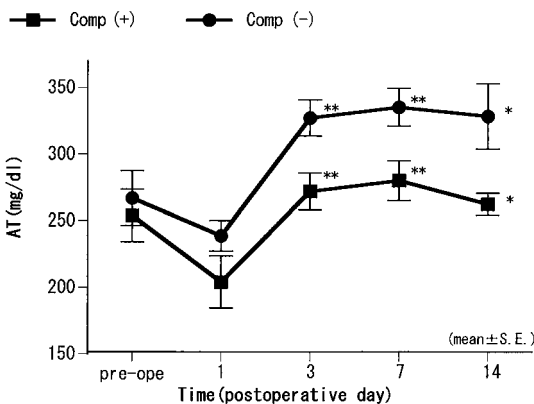


Fig. 5 Changes in serum AT levels perioperative period of hepatic resection in group HH.

AT : α_1 -antitrypsin, Comp : postoperative complications, Comp (+) : patients with Comp, Comp (-) : patients without Comp, * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$



126.9 ± 14.5ng/ml に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$). 他の肝機能術前値や手術侵襲因子に差はなかった (Table 3).

7. HH 群における Comp (+) 症例の HA の変動

Comp (+) 群での HA の変動は, 術後第 1 病日に術前値に比べ有意に上昇 (296.9 ± 18.2ng/ml), 第 3 病日にピーク (427.1 ± 76.8ng/ml) となり, 第

14 病日に術前値と有意差のない値に復した.

Comp (-) 群での HA の変動は, 術後第 1 病日にわずかではあるが有意に上昇, それ以降は第 14 病日まで術前値と有意差はなかった. Comp (+) 群では Comp (-) に比べて術前値のほか第 1, 3, 7 病日の HA 値も有意な高値を示した (Fig. 4).

8. HH 群における Comp (+) 症例の AT の変動

Comp (+) 群での AT の変動は, 術後第 1 病日に術前値 253.8 ± 19.7mg/dl に比べて有意に下降 (204.0 ± 19.6mg/dl), 第 3 病日に術前値に有意差のない値に復した後は, 第 14 病日まで有意な上昇を示さなかった.

Comp (-) 群での AT の変動は, 術後第 1 病日には下降は見られず, 第 3 病日に術前値 266.9 ± 20.5mg/dl に比べて有意に上昇し (327.0 ± 13.6mg/dl), そのまま第 14 病日まで上昇したままで有意な変動を示さなかった.

Comp (+) 群では第 3, 7, 14 病日の AT 値が Comp (-) 群に比べて有意な低値を示した (Fig. 5).

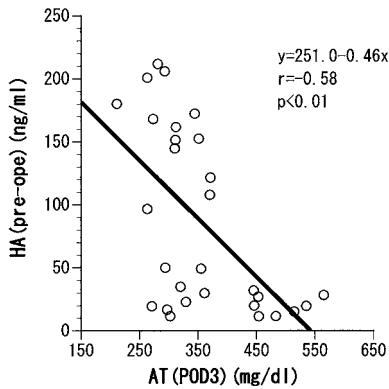
9. 術前 HA 値と術後第 3 病日における AT 値との相関

術前血清 HA 値と術後第 3 病日の血清 AT 値は負の相関を示した ($r = -0.58$, $p < 0.01$) (Fig. 6).

考 察

術前血清 HA 値は, 術前 ICG R15 値と正の相関, 術前の ChE 値, PT 値および HPT 値と負の相関を示した. HH 群と HN 群では, 切除肝非癌部の組織学的所見において, HH 群の方が線維化の程度が高い症例 (LC) が 14 例中 11 例と圧倒的に多く, 有意差を認めた. 肝切除 29 例中 6 例に術後合併症が発生したが, 全例 HH 群の SIRS 発症例からの発生であった. Comp (+) 群では Comp (-) 群に比べて, 血清 HA 値は術前・術後を通じて有意な高値で経過した ($p < 0.05$). また, Comp (+) 群では血清 AT 値は第 1 病日に術前値に比べ有意に低下し, また第 3 病日以降は Comp (-) 群に比べて, 有意に低値であった ($p < 0.01$). さらに, 術前 HA 値と術後第 3 病日の AT 値が逆相関を示すことが判明した.

Fig. 6 The relationship between the preoperative serum HA concentration and the serum AT concentration at POD 3. HA : hyaluronic acid, AT : α 1-antitrypsin, POD : postoperative day



肝切除周術期における HA の変動については、さまざまな検討がなされてきた。HA は、内科領域においては肝硬変の診断に用いられてきた肝線維化マーカーである¹⁰⁾¹¹⁾が、肝切除術前検査としての意義としては、肝線維化の程度のほか、術前 ICGR₁₅ 値、切除前門脈圧、術後残肝再生能を反映する指標として有用であると報告^{14)~17)}されている。また、ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc-Diethylenetriaminepentaacetic acid-Galactosyl Serum Albumin 以下^{99m}Tc-GSA)を用いた肝シンチグラム¹⁸⁾において機能的肝実質細胞数を反映するといわれる^{99m}Tc-GSA の血中消失指標 (HH15)および^{99m}Tc-GSA の肝集積指標 (LHL15)と血清 HA 値が有意に相関するとの報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに、術後合併症との関連では、術前 HA が 100ng/ml 以上のものや、術後に 200ng/ml 以上で推移するものでは術後合併症を発症しやすいとの報告¹⁵⁾や、術前 HA が 100ng/ml 以上の症例では術後 SIRS から合併症が発生しやすいとの報告¹⁷⁾などがある。

本研究においても、血清 HA 値は肝線維化の程度を反映し、更に ICGR₁₅、PT、HPT などの肝血流や肝実質細胞機能を表す指標の術前値との相関が認められることから、HA 値が肝類洞細胞機能を反映するのみならず、全肝機能を反映する可能性が示唆された。術前 HA 値によって肝切除術後血

清 HA 値の変動パターンは異なっていた。HH 群および HN 群では、肝切除後有意な上昇を示し、術前から類洞機能障害のある症例では、肝切除によって、類洞機能障害がより増悪したものと思われた。この術後肝類洞機能障害は、胃切除群では見られなかったため、肝そのものに侵襲を加える肝切除特有の障害と思われた。

HH 群における Comp(+)群では、Comp(-)群に対して術前 HA 値が有意に高く、術後も有意な高値で変動した。したがって、HA の術前後値により合併症の発生を予測できる可能性が示唆された。従来、ICGR₁₅ 値が術後合併症を予測する上で現在最も信頼性の高い肝機能評価法とされてきた¹⁹⁾。しかし、測定には試薬の投与と経時的な採血が必要であり、操作が煩雑である。また、ICG が原因と思われるアナフィラキシー様反応の報告もある²⁰⁾。したがって、術後肝機能の評価法としては測定の簡便さと安全性の点で、HA 値は ICGR₁₅ 値にかわる有用な肝機能評価法になりえる可能性が示唆された。

さらに本研究では、AT の変動に関して検討を加え、HA の変動との関連について調べた。内因性 protease inhibitor の 1 つである AT はサイトカインの刺激により肝実質細胞により産生され、侵襲時に同じくサイトカインの刺激により放出される各種 proteases を阻害し、臓器障害を抑制する働きがある²¹⁾。これらの proteases は基質特異性が少なくエラスチン、プロテオグリカン、コラーゲンなど生体の支持組織を分解する。その上、血漿蛋白、補体および凝固因子にも作用し、感染に伴う組織障害や acute respiratory distress syndrome (ARDS) など呼吸器合併症との関係も注目されている⁸⁾。特に、侵襲時の生体反応において中心的な働きをする protease である好中球エラスターゼ (Polymorph nuclear leukocyte elastase : 以下、PMN-E) は、術直後から血中濃度が上昇し組織障害を引き起こす⁸⁾。AT はこの PMN-E を最も強力に阻害する protease inhibitor である²²⁾。侵襲時の臓器不全の発症を考える上で近年 systemic inflammatory response syndrome (SIRS)¹³⁾²³⁾や second attack theory²⁴⁾²⁵⁾などの概念

が提唱されている。SIRS は侵襲時の生体反応である高サイトカイン血症によって発生する^{24,25)}。SIRS を引き起こす IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインは肝類洞の Kupffer 細胞や類洞内皮細胞など、肝非実質細胞によりその産生が制御されていると言われる²⁶⁾。SIRS ではサイトカインによる好中球の priming により好中球が重要臓器に集積し、これに感染、ショック、低酸素血症などが加わるとマクロファージの再活性化により、サイトカインの再誘導が引き起こされる。この再上昇したサイトカインが重要臓器に集積した好中球に作用し (second attack), 大量の PMN-E をはじめとする各種 proteases が好中球から放出されることにより臓器障害が発生する^{24,25)}。すなわち、SIRS は臓器不全の準備状態であるといえ²⁷⁾、術後 SIRS 発症例では second attack により、大量の proteases が放出される可能性があるため、術後管理に特に注意を要すると考えられる。

本研究では HH, HN, GX 群の術後 AT の変動パターンはほぼ同じで、術後第3病日に比較的急速に上昇しピークとなり、その後しばらくはプラトーとなることが判明した。したがって、AT は術後第3病日頃から産生が開始されるものと考えられた。しかし、肝切除群では胃切除群と比べて、第3病日以降の AT 値が低下していることが判明した。さらに HH 群では、HN 群に比べ低下が顕著であった。HH 群には AT の consumption が亢進しているであろう術後合併症例も含まれるため、これを除外して比較したが、やはり HN 群より有意に低下していた。したがって、術後の AT 値の低下は主に産生障害によるものと考えられた。この結果から術後の類洞機能障害が肝細胞機能に影響を及ぼし、産生が障害されている可能性が示唆された。実際、HA の術前値と、AT の産生が盛んになる時期である第3病日の AT 値は逆相関した。すなわち、術前 HA 高値のものほど、術後第3病日 (= 術後 SIRS 発症の時期頃) における AT 値が低値で、PMN-E などによる組織障害に対する抑制力が減弱しており合併症が起りやすく、また感染、ショック、低酸素血症などが加わったことにより引き起こされた second attack

による臓器障害に陥りやすい可能性が示唆された。実際に Comp(+) 群では血清 AT 値は第1病日に術前値に比べ有意に低下し、また第3病日以降は Comp(-) 群に比べて、有意に低値であった ($p < 0.01$)。Comp(+) 群で血清 AT 値が第1病日に術前値に比べ有意に低下するのは、術直後に放出された PMN-E をはじめとする各種 proteases の障害による consumption によるものと考えられ、術直後に産生された AT の量に対して過剰な proteases が放出された可能性があり、この時点ですでに proteases による組織障害などが Comp(-) 群に比べて、高度である可能性が示唆された。

本研究における検討から、術前 HA 値が高い症例で術後合併症を発生しやすく、その理由は術直後から増悪する肝類洞機能障害のために肝実質細胞からの AT 産生が低下するためと考えられた。本研究において術後合併症は、術後第4病日から第14病日に発生していた。また、これらの合併症は術前 HA 値が 144.9 ~ 211.9 ng/ml (平均 185.4 ng/ml) の症例に発生していた。発症率は、HA 術前値が 140 ng/ml 以上の症例では 60.0%、160 ng/ml 以上では 71.4%、180 ng/ml 以上では 100% であった。術後値で見ると、第1病日では HA 値 228.3 ~ 339.0 ng/ml (平均 296.9 ng/ml)、第3病日では HA 値 321.5 ~ 795.9 ng/ml (平均 427.1 ng/ml) のもので合併症が発症していた。発症率は、第1病日の HA 値が 200 ng/ml 以上の症例で 60.0%、300 ng/ml で 80.0% であり、第3病日の HA 値が 200 ng/ml 以上の症例で 75.0%、300 ng/ml 以上で 83.3% であった。したがって、術前 HA 値が 180 ng/ml を越えるものでは、術後における頻回の HA 測定を行い、その変動に注意を払う必要があると考えられた。さらに術前 HA 値が 180 ng/ml を越えるものでは、術後における AT 産生障害が特に強く生ずるため、血中濃度が低下し合併症が起りやすくなると考えられ、周術期における protease inhibitor の補充療法^{8,28)}を考慮すべきであると思われた。

以上のように HA 値は肝類洞内皮細胞機能のみならず、侵襲時における肝実質細胞機能および術後血清 AT 値も反映するため、肝切除周術期に

において術後合併症を予測するうえで重要なマーカーであると思われた。

文 献

- 1) Fraser JR, Alcorn D, Laurent TC et al : Uptake of circulating hyaluronic acid by the rat liver. *Cell Tissue Res* 242 : 505-510, 1985
- 2) McGary CT, Yannariello Brown J, Kim DW et al : Degradation and intracellular accumulation of a residualizing hyaluronan derivative by liver endothelial cells. *Hepatology* 18 : 1465-1476, 1993
- 3) Tamaki S, Ueno T, Torimura T et al : Evaluation of hyaluronic acid binding ability of hepatic sinusoidal endothelial cells in rats with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111 : 1049-1057, 1996
- 4) 白井正信, Das BC, 川原田嘉文 : 術後臓器不全発生の高危険群. *Surg Front* 5 : 9-14, 1998
- 5) Yachida S, Wakabayashi H, Kokudo Y et al : Measurement of serum hyaluronate as a predictor of human liver failure after major hepatectomy. *World J Surg* 24 : 359-364, 2000
- 6) Laurent TC : Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol Suppl* 442 : 7-24, 1987
- 7) 榎谷誠三, 佐々木洋, 今岡真義ほか : 手術侵襲時における血中インターロイキン6(IL6)値と急性相蛋白(APP)の変動 慢性肝疾患合併例の肝切除術前後の変動を中心として. *日外会誌* 94 : 1071-1077, 1993
- 8) 柴田 高, 今岡真義, 佐々木洋ほか : 術後血中顆粒球エラスターゼの変動と手術侵襲および術後合併症 肝硬変切除例を中心に. *日外会誌* 90 : 1692-1696, 1989
- 9) 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
- 10) Szantova M, Kupcova V : Biochemical markers of fibrogenesis in liver diseases. *Bratisl Lek Listy* 100 : 28-35, 1999
- 11) McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M et al : Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : 945-951, 2000
- 12) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 2000
- 13) Member of the American college of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : American college of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 : 864-874, 1992
- 14) 谷内田真一, 若林久男, 前場隆志ほか : 肝切除術前検査としての血清ヒアルロン酸濃度測定の意味. *肝臓* 37 : 227-232, 1996
- 15) 溝江昭彦, 藤岡ひかる, 東 尚ほか : 肝切除術期における血清ヒアルロン酸濃度. *日消外会誌* 31 : 40-45, 1998
- 16) Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S et al : Measurement of serum hyaluronic acid level during the perioperative period of liver resection for evaluation of functional liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol* 16 : 1158-1163, 2001
- 17) 行方浩二, 森岡研介, 高森 繁ほか : 肝切除前後の血清ヒアルロン酸値変動とその意義(術後SIRSとの関連). *日消外会誌* 34 : 1373-1379, 2001
- 18) 工藤正俊 : アシアロ糖蛋白レセプター. *肝胆膵* 29 : 673-681, 1994
- 19) Lau H, Man K, Fan ST et al : Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 84 : 1255-1259, 1997
- 20) 岩崎達夫, 西山友貴, 戸田成志ほか : インドシアニングリーンによるアナフィラキシー様反応を呈した1症例. *ICUとCCU* 18 : 1207-1210, 1994
- 21) 池井 聡 : 生体反応の分子機構, プロテアーゼ/プロテアーゼインヒビター. 小川道雄編. 知っておきたい侵襲キーワード. メジカルセンス, 東京, 1999, p104-107
- 22) Reboud Ravaux M : Elastase inhibitors. *J Soc Biol* 195 : 143-150, 2001
- 23) Haga Y, Beppu T, Doi K et al : Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med* 25 : 1994-2000, 1997
- 24) Ogawa M : Mechanisms of the development of organ failure following surgical insult : the "second attack" theory. *Clin Intensive Care* 7 : 34-38, 1996
- 25) Ogawa M : Systemic inflammatory response syndrome a concept for avoiding organ dysfunction induced by a "second attack". *Surg Today* 28 : 679-681, 1998
- 26) Hamazaki K, Tagashira H, Miura Y et al : Changes in IL-6 and IL-8 after hepatectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 42 : 13-17, 1995
- 27) Lemaire LC, VanLanschoot JJ, Stoutenbeek CP et al : Bacterial translocation in multiple organ failure : cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 84 : 1340-1350, 1997
- 28) 青笹季文, 小野 聡, 辻本広紀ほか : protease inhibitorによるSIRSの制御. *集中治療* 10 : 855-862, 1998

Clinical Significance of Changes in Serum Hyaluronic Acid and
 α_1 -Antitrypsin Levels during the Perioperative Period of Hepatic Resection
Relation with Postoperative Complications

Toru Kimura, Tsuyoshi Takahashi, Kooshi Sato and Akira Kakita
Department of Surgery, School of Medicine, Kitasato University

Aim : We evaluated the usefulness of serum hyaluronic acid (HA) levels as a predictor of postoperative complications. **Methods :** Serum HA and α_1 -antitrypsin(AT)was measured perioperatively in 29 patients undergoing hepatic resection. Patients were divided into 2 groups, high-level group (HH group, n = 14) and normal-level group(HN group, n = 15), based on the preoperative serum HA. The change in these two groups was compared by considering gastric resection group (GX group, n = 10) as contrast. Furthermore, changes were compared between with and without postoperative complications. **Results :** Preoperative serum HA correlated significantly with liver function. Moreover, in the histological degree of hepatic fibrosis, the significant difference was showed between HH group and HN group ($p < 0.01$) . Postoperative complications occurred in 8 patients from the SIRS case of HH group. Pre - and postoperative serum HA was significantly higher in patients with postoperative complications than in those without($p < 0.05$) . Patients with postoperative complications had significantly lower serum AT after POD 3, compared to those without complications ($p < 0.05$) . Preoperative serum HA correlated well with serum AT on POD 3. **Conclusions :** The function of sinusoidal endothelial cells is falling at the patient with preoperative high serum HA level. And postoperative production of AT is falling at such a patient. Furthermore, it was possible that it was easy to develop from SIRS to the postoperative complications at such a patient. Consequently, an occurrence of postoperative complications could be predicted by the perioperative serum HA levels.

Key words : hyaluronic acid, α_1 -antitrypsin, hepatic resection, postoperative complication

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 21 - 30, 2004]

Reprint requests : Toru Kimura Department of Surgery, National Sagamihara Hospital
18-1 Sakuradai, Sagamihara, 228-8522 JAPAN
