

## 術後臓器不全と Protease inhibitor 福島県立医科大学 第一外科

遠藤 幸男, 元木 良一

### I. はじめに

手術侵襲を契機に術後臓器不全が発生しやすく、一度多臓器不全(MOF)に陥ると、救命困難なことが多い。その原因として、humoral mediator, 組織の低灌流や低酸素の関与などが指摘されている<sup>1)</sup>。一方 Ulinastatin (Miraclid®)<sup>2)</sup> は、新鮮な健康人の尿中に存在する分子量67,000の糖蛋白質であり、多価酵素阻害剤として一般に急性循環不全および肺炎治療薬として用いられている。

今回著者らは、術後臓器不全の防止対策として protease inhibitor である Ulinastatin の効果を明らかにするべく、消化器外科手術症例における顆粒球エラスターゼ (polymorphonuclear leukocyte elastase: PMNE)<sup>3)</sup>、腎機能・肺機能・心機能に対する Ulinastatin の効果を検討した。

### II. 対象と方法

1990年2月より1990年12月までの当科と関連病院における消化器外科手術症例87例を対象とし、Ulinastatin 投与例のU(+)群55例とUlinastatin 非投与例のU(-)群32例の2群を比較検討した。

症例、年齢、手術時間、術中出血量、術中輸血量、カテコラミン投与頻度日数、利尿剤投与頻度日数のいずれもU(+)群とU(-)群の両群間に有意差を認めなかった(表1)。

表1 対象

	U(+)	U(-)
症例数	55例	32例
胃癌	21例	15例
食道癌	15例	9例
大腸癌	9例	6例
肝・胆道・膵癌	10例	2例
年齢	66.4±12.1(歳)	70.9±8.5(歳)
手術時間	287±174(分)	273±146(分)
術中出血量	1045±1562(ml)	641±763(ml)
術中輸血量	810±1299(ml)	420±596(ml)
カテコラミン投与頻度	41.8(%)	50.0(%)
カテコラミン投与日数	4.56±3.03(日)	4.13±3.28(日)
利尿剤頻度	29.1(%)	31.3(%)
利尿剤日数	5.25±3.34(日)	3.60±4.43(日)

術前、術直後、術後1, 3, 5, 7日において、採血採尿し、PMNEは酵素免疫学的方法で、尿中N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)は、NAGテストシオノギを用いた比色法で測定し、1日総尿量と1日総輸液量の比から尿量/輸液、肺泡気・動脈血酸素分圧較差(A-aDo<sub>2</sub>)、呼吸指数〔Respiratory Index (RI: A-aDo<sub>2</sub>/Pao<sub>2</sub>)〕を算定した。さらにU(+)群20例、U(-)群11例において、Swan-Ganz catheter<sup>4)</sup>を挿入し、心指数(CI)、左室1回仕事量指数(LVSWI)、肺動脈楔入圧(PWP)を術前から術後3日まで測定した。

Ulinastatin 投与は、手術当日では手術1時間前に10万単位を生食20mlに溶解し緩徐に静注、術後にはには20万単位を点滴静注し、術後1日から3日まで1日30万単位を点滴静注した。

### III. 成績

#### 1. PMNE値の推移

PMNE値は、全症例において、U(-)群では、術前には258.3±70.6μg/Lであり、術直後には633.7±188.1μg/Lと術後最高値に達し、術後1日には573.5±103.3μg/Lとその後漸減した。U(+)群もU(-)群とほぼ同様に推移したが、U(+)群ではU(-)群に比較して、術直後と術後1日で上昇が抑制される傾向にあった。

術中出血量500mlから2000mlであった症例において、PMNE値は、U(-)群では、術後著明に上昇し、術後高値で推移したが、U(+)群では、上昇が抑制され、術後1日には有意差をもって(P<0.05)低値を示した(図1)。

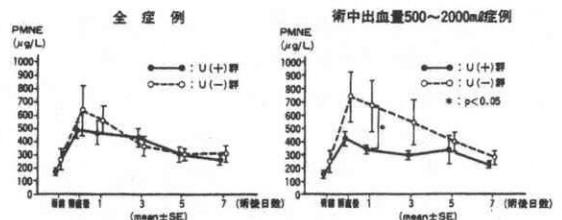


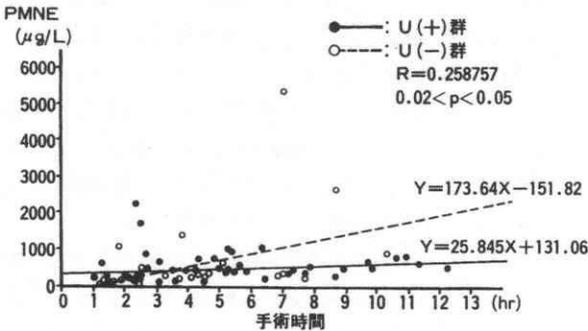
図1 PMNE値の推移

2. 術直後のPMNE値と手術時間,術中出血量との関係

術直後のPMNE値と手術時間とは, U(-)群では,  $Y=173.64X-151.82$ であり, 一方U(+ )群では,  $Y=25.845X+131.06$ であり, 各々正の相関関係( $R=0.258757, P<0.05$ )を示したが, U(+ )群ではU(-)群に比較して, 一次回帰直線の傾きが低値を示した。

術直後のPMNE値と術中出血量とは, U(-)群では,  $Y=1.173X-74.75$ であり, 一方U(+ )群では,  $Y=0.0479X+434.68$ であり, 各々正の相関関係( $R=0.324773, P<0.02$ )を示したが, U(+ )群ではU(-)群に比較して, 一次回帰直線の傾きが低値を示した(図2)。

PMNE値(術直後)と手術時間との関係



PMNE値(術直後)と術中出血量との関係

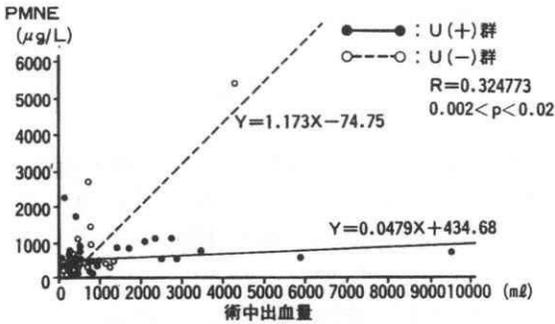


図2 術直後のPMNE値と手術時間,術中出血量との関係

3. 尿中NAG値の推移

尿中NAG値は, 全症例において, U(-)群とU(+ )群は, 各々術後漸増し, 術後7日に最高値に達したが, 両群間に有意差は認められなかった。

手術時間5時間から7時間の症例においてU(-)群では, 術後漸増し術後7日には  $21.78 \pm 2.99 U/L$ と最高値に達した。一方U(+ )群では, 術後上昇が抑制され, 術後7日には  $11.57 \pm 1.86 U/L$ と有意差をもって( $P<0.05$ )減少した(図3)。

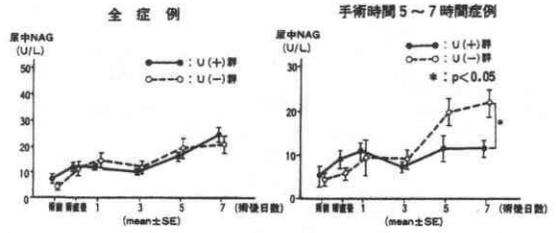


図3 尿中NAG値の推移

4. 尿量/輸液の推移

尿量/輸液は, 全症例において, U(+ )群とU(-)群の両群間には, 有意差なく推移した。

手術時間5時間から7時間の症例において, U(+ )群ではU(-)群に比較して, 術後高値を推移し, 術後3日( $P<0.01$ ), 術後5日( $P<0.05$ )術後7日( $P<0.05$ )で有意差を認めた(図4)。

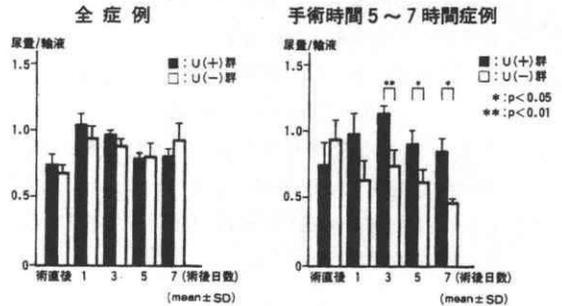


図4 尿量/輸液の推移

5. RIの推移

RIは, U(-)群では, 術後に高値を推移したが, U(+ )群では, 術後に上昇が抑制され, 術直後には有意差( $P<0.05$ )を認めた(図5)。

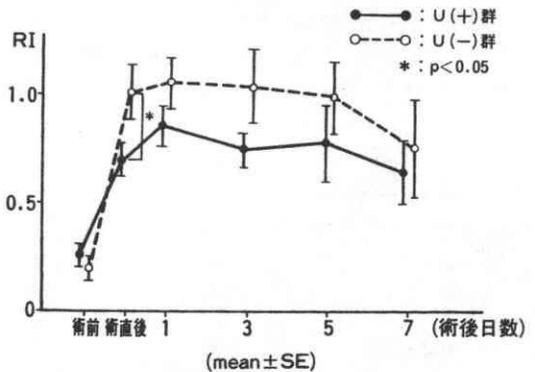


図5 RIの推移

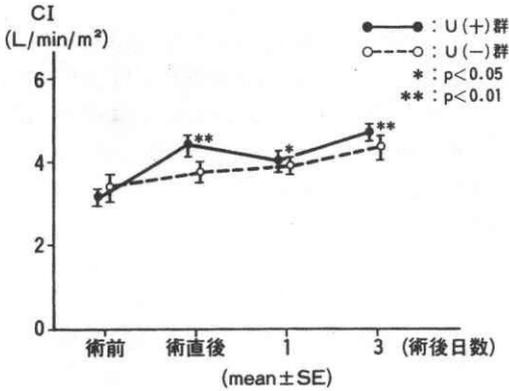


図6 CIの推移

6. 循環動態の推移

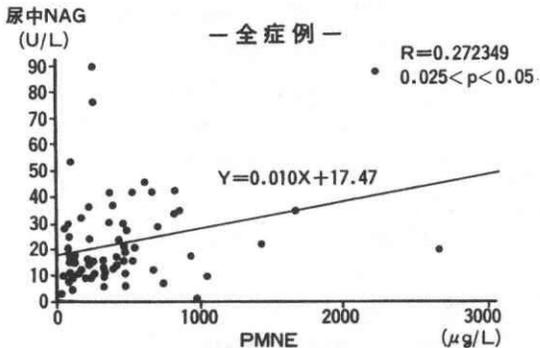
CIは、U(-)群では、術後に高値傾向を示すだけであつたが、U(+)群では術前値に比較して、術直後(P<0.01)、術後1日(P<0.05)、術後3日(P<0.01)では有意差をもって高値を示した。しかし、U(-)群とU(+)群の両群間には有意差を認めなかつた(図6)。

LVSWIは、U(-)群では術前値に比較して、術後1日で有意差をもって(P<0.05)低値を示したが、U(+)群では術前値に比較して、術後3日に有意差をもって(P<0.05)で高値を示した。しかしU(-)群とU(+)群の両群間に有意差を認めなかつた。PWPは、術前値に比較して、術後にはU(-)群では高値傾向を、U(+)群では低値傾向を推移したが、両群間に有意差を認めなかつた。

7. PMNE値と尿中NAG値、RIとの関係

術直後のPMNE値と術後7日の尿中NAG値とは正の相関関係(R=0.272349, P<0.05)を示した。また術直後のPMNE値と術直後のRIとも、正の相関関係(R=0.560251, P<0.002)を示した(図7)。

PMNE値(術直後)と尿中NAG(術後7日)との関係



PMNE値(術直後)とRI(術直後)との関係

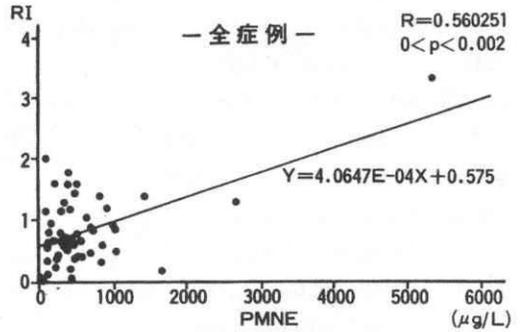


図7 PMNE値と尿中NAG,RIとの関係

IV. 考察

生体に侵襲が加わると、好中球は局所に集積、活性化し生体防禦にあたるが、大量のサイトカインにより強く活性化され、遠隔の重要臓器に集積した場合は臓器を障害しMOFを惹起する可能性があると考えられている<sup>3)</sup>。好中球から細胞外へ放出される物質には、中性プロテアーゼ、活性酸素、アラキドン酸代謝物、血小板活性化因子などがあるが、これらのうち、異物、細菌の破壊、殺菌に直接働いているものは、中性プロテアーゼと活性酸素である<sup>3)</sup>。中性プロテアーゼの中心であるPMNEは強力な蛋白分解作用を有するが、基質特異性が低く、異物や細菌を破壊すると同時に生体側の組織蛋白の消化、変性から、生体破壊を惹起しかねない<sup>3)</sup>。

PMNE値は、一般腹部外科術後1病日で300µg/L<sup>5)</sup>、臍頭十二指腸切除術後1病日で約600µg/L<sup>6)</sup>、食道癌亜全摘術後で約800µg/L<sup>6)7)</sup>と報告されている。今回の著者らの症例でも、PMNE値は、術直後、術後1日で約600µg/Lであり、比較的大きな手術侵襲例が多かつたことを示唆している。柴田らは<sup>6)</sup>、硬変合併肝癌切除例で、手術時間および術中出血量が、術後24時間のPMNE最高値と相関を示すと報告しているが、著者らの成績では、手術時間および術中出血量が、術直後のPMNE最高値と相関を示した。術直後ないし術後1日のPMNEは手術侵襲の大きさを反映すると思われる<sup>7)</sup>。著者らのUlinastatin投与例では、PMNEと手術時間および術中出血量の一次回帰直線の傾きが抑制され、Ulinastatinは抗手術侵襲作用を示したものと考えられる。とくに、軽度手術侵襲を除いた術中出血量500から2000mlの症例では、Ulinastatin投与例の術後1日におけるPMNEの上昇が有意に抑制されており、UlinastatinがPMNEの上昇抑制効果を十分に発現するためには、ある一定の手術侵襲例であることが必要で

あると考えられる。

PMNEは、血中では $\alpha_1$ -protease inhibitor ( $\alpha_1$ -PI)または $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT)といわれる血漿中のinhibitorとのcomplexが90% (半減期60分)、 $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ -MG)とのcomplexが10% (半減期10分)で、その活性が瞬時に阻害されている。<sup>7) 8)</sup>これらのcomplexは、やがて細網内皮系で処理される。しかし重篤な炎症場においては好中球からPMNEの放出とともにカテプシンG、コラゲナーゼが放出され、血漿や組織間質成分を分解し、生体内protease inhibitorを質的に変化させ、PMNEが作用しやすい状態をつくり出すのではないかと考えられている<sup>7) 9) 10)</sup>。また好中球から同時に放出される活性酸素、ミエロペルオキシダーゼによって $\alpha_1$ -PIの活性中心にあるメチオニン残基が酸化されると、PMNEと結合できなくなるといわれている。更にマクロファージから放出されるエラスターゼや細菌のプロテアーゼにより $\alpha_1$ -PIが分解されるともいわれている<sup>9)</sup>。したがってPMNEが過剰に放出される病態では、inhibitorにより処理しきれないと同時に局所で産生されるオキシダントの作用によりinhibitorが失活されることにより多量のPMNEが循環血中に逸脱し、組織破壊を招くと考えられている。<sup>10)</sup>

NAGは近位尿管上皮のlysosome内に存在する加水分解酵素であり、尿管上皮細胞障害により尿中に逸脱するとされている<sup>2)</sup>。この鋭敏な尿管障害の検出法によると、術後漸増し、術後7日には約20U/Lに達し、予想以上に尿管は障害を受けていた。しかし、Ulinastatin投与により、手術時間5から7時間の手術侵襲例では、術後7日で尿中NAGが約10U/LとUlinastatin非投与に比較して有意に低値を示した。おそらくUlinastatinによる尿管上皮細胞のlysosome膜安定化作用の結果、lysosome酵素であるNAGの遊離が抑制されたと考えている<sup>2)</sup>。また、術後最高値を示した術直後のPMNE値と術後7日の尿中NAG値は、正の相関関係にありUlinastatin投与による尿管障害改善作用は、PMNEの阻害を介した尿管上皮細胞の保護作用による可能性も考えている<sup>2)</sup>。

腎への効果が心機能を介する可能性もあるが、今回はUlinastatin投与による心拍出量増加作用がUlinastatin非投与に比較して有意差を認めなかったことから、心機能改善による間接的効果ではなく、Ulinastatinによる直接的腎血流量増加作用によると考えている<sup>9)</sup>。またUlinastatinによるエネルギー代謝改善作用やPMNEの阻害を介した細胞保護作用も腎機能障害改善に関与し

ていると考えている。更にUlinastatinによる血漿の利尿ホルモン、アルドステロン、エピネフリン、ノルエピネフリンの濃度の上昇の抑制の関与も考えている<sup>9)</sup>。

大和田ら<sup>10)</sup>は食道癌術後の微小循環において好中球が活性化され粘着能が亢進し、血管内皮細胞へ付着、chemotaxis, lysosome, 活性酸素の細胞外放出という一連の反応系が賦活されていると考えている。即ち肺微小循環におけるPMNEの活性化と活性酸素の協同作業により肺組織障害がひきおこされていると想定している。

今回の検討では、術直後のPMNEとRIは、有意の正の相関があり、PMNEの上昇は呼吸機能障害に関与しており、Ulinastatin投与により呼吸機能障害が改善された。Ulinastatinによる呼吸機能改善作用は、利尿効果による肺組織間液の減少、PMNEの阻害を介した細胞間マトリックスの分解抑制と膜安定化作用<sup>10)</sup>さらには、活性酸素の消去作用の可能性も考えている。

#### V. まとめ

対象は、消火器外科手術症例におけるUlinastatin投与のU (+) 群55例、Ulinastatin非投与のU (-) 群32例であり、

1. 術直後の顆粒球エラスターゼ (PMNE) の値は手術時間と術中出血量と有意の正の相関を示し、術中出血量500mlから2000mlの症例において、U (+) 群では、U (-) 群に比較して、術後1日には有意差をもって低値を示した。
2. 手術時間5時間から7時間の症例においてU (+) 群ではU (-) 群に比較して、尿中NAG値は、術後7日には有意差をもって低値を、尿量と輸液の比は、術後3日、5日、7日には有意差をもって高値を示した。
3. Respiratory index (RI) は、U (+) 群ではU (-) 群に比較して、術直後には有意差をもって低値を示した。
4. 術直後のPMNE値と、術後7日の尿中NAG値、術直後のRIは、各々正の相関を示した。

以上より、ある一定の手術侵襲後にみられる腎機能や肺機能の障害に対し、Ulinastatinは、軽減あるいは改善に有効であり、術後臓器不全の防止対策となった。UlinastatinによるPMNEの阻害を介した臓器・細胞保護作用によるものと考えられた。

#### 文 献

- 1) 織田成人, 平澤博之, 菅井桂雄ほか: MOFにおける酵素運搬能, 救急医学 14: 439-445, 1990
- 2) 遠藤幸男, 金沢幸夫, 寺島信也ほか: 食道癌手術症

例の腎機能低下に対するウリナスタチンの効果, 外科  
診療 30 : 1455-1462, 1988

- 3) 小川道雄: 好中球エラスターゼと臓器不全, 救急医学 13 : 945-956, 1986
- 4) 元木良一, 松井隆夫, 井上 仁: Swan-Ganz カテーテルによる循環動態の評価と輸液. 臨床成人病 8 : 423-428, 1978
- 5) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生ほか: 感染と生体防禦機構, とくに消化器外科術後感染について, 消外 11 : 1953-1962, 1988
- 6) 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—硬変肝切除例を中心に—. 日外会誌 90 : 1692-1696, 1989
- 7) 添田耕司, 小野田昌一, 神津照雄ほか: 食道癌術後の血漿顆粒球エラスターゼおよび血漿フィブロネクチンの変化とその意義, 日臨外医会誌 52 : 1197-1205, 1991
- 8) 松井則親, 守田信義, 野島真治ほか: 術後感染症併発時における顆粒球エラスターゼの変動と生体内に及ぼす影響. 日外会誌 92 : 1419-1425, 1991
- 9) 宮原 孝: 尿中トリプシン阻害薬MR-20の出血性ショック時の循環動態. 内分泌機能に及ぼす影響. 麻酔 32 : 943-955, 1983
- 10) 大和田進, 宮本幸男, 竹吉 泉ほか: 食道癌術後の呼吸機能と顆粒球エラスターゼ, アナフィラトキシンの変動—ウリナスタチンの効果, 日臨外医会誌. 51 : 1643-1648, 1990