

# 食道癌手術後の尿中トリプシンインヒビター (UTI) 濃度

埼玉医科大学総合医療センター外科

小高明雄, 村田宣夫, 出月康夫

**要 旨**：比較的侵襲の大きな手術後における尿中トリプシンインヒビター (UTI) 濃度の変動を明らかにする目的で、食道癌手術症例 6 例において、術前術後の血中と尿中の UTI 濃度を調べた。

採血と採尿は、術前と手術開始後 4, 8, 12 時間と 1, 2, 3, 5, 7 日目の早朝に行い、その UTI 濃度をニ抗体法による Radioimmunoassay 法により測定した。

その結果、血中濃度では、手術開始後 1 日目に有意な上昇を認め、3 日目に最高値 ( $17.6 \pm 2.6$  U/ml) となり、以後低下した。一方、尿中濃度では、手術開始後 8 時間目に有意な上昇を認め、5 日目に最高値 ( $302 \pm 87$  U/mgCr) となり、以後低下した。また、血中濃度と尿中濃度の間には、正の相関関係 ( $r=0.741, n=54, p<0.0001$ ) を認めた。

食道癌手術後における血中 UTI 濃度は、尿中濃度に比較すると、上昇の開始時期が遅れており、上昇の程度も少ないことが判明した。

**Key words**：尿中トリプシンインヒビター (UTI)、プロテアーゼインヒビター、手術侵襲

## 緒 言

本邦では近年、手術侵襲時にプロテアーゼインヒビターを投与することによって、手術侵襲を軽減し、敗血症や多臓器不全などの合併症を予防する試みが開始されている<sup>1-3)</sup>。このプロテアーゼインヒビターは本来、生体内でも産生されているものであり、投与にあたっては、手術侵襲時におけるプロテアーゼインヒビターの産生量を把握しておくべきと思われる。

尿中トリプシンインヒビター (urinary trypsin inhibitor: UTI) は、生理的なプロテアーゼインヒビターの一つで、製剤としては急性肺炎やショックの治療薬としてすでに利用されており、さらに最近では、手術侵襲に対する軽減作用も注目されている<sup>4)</sup>。この UTI の生理的な産生量に関しては古くから研究されており、生体にストレスが加わると、その尿中濃度が上昇することがよく知られている<sup>5)</sup>。我々は以前に、さまざまな消化器外科手術症例の尿中 UTI 濃度を測定し、その術後の上昇が手術侵襲の程度を良く反映することを報告した<sup>6)</sup>。しかし、手術侵襲時における血中 UTI 濃度の変化についてはほとんど知られていない。そこで、消化器外科手術の中でも、比較的侵襲の大きな食道癌手術後において、UTI の血中および尿中

濃度の変動について調べてみた。

## 対象と方法

食道癌患者 6 例 (男女比 4: 2, 年齢 52~70 歳) を対象とした。術式は、全例右開胸開腹による食道亜全摘術で、術後合併症を生じた症例はなかった。

採血と採尿は、術前と手術開始から 4, 8, 12 時間および 1, 2, 3, 5, 7 日目の早朝に行った。採取した血液からは速やかに血清を遠心分離し、血清および尿は測定までの間、 $-70^{\circ}\text{C}$  に保存した。UTI 濃度は、住友バイオサイエンス社 (東京, 日本) 製試薬を用いて、ニ抗体法による Radioimmunoassay 法<sup>7)</sup>により測定した。測定に際し、血清に対しては、UTI の前駆物質を除くため、過塩素酸による前処置を行った<sup>7)</sup>。尿中 UTI 濃度は、同時に測定した尿中クレアチニン濃度によって補正した。

数値の表示は、平均±標準偏差で行い、統計学的な差の検定には、Wilcoxon 符号付順位と検定を用いて、危険率 5% 未満を有意とした。また、相関関係は Pearson の相関係数を用いて調べた。

## 結 果

1) 血中濃度：術前値は  $8.1 \pm 1.4$  U/ml で、手

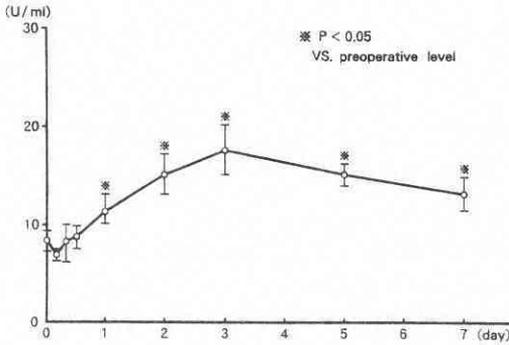


図1 食道癌手術後の血中 UTI 濃度の変動

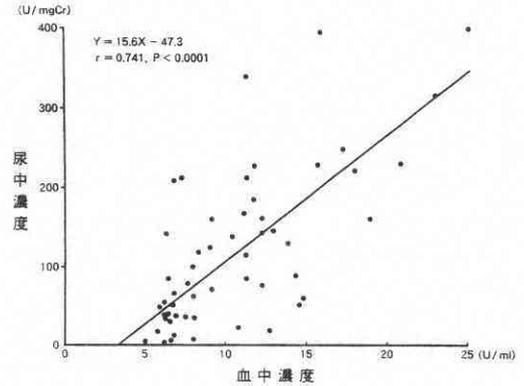


図3 血中 UTI 濃度と尿中 UTI 濃度の関係

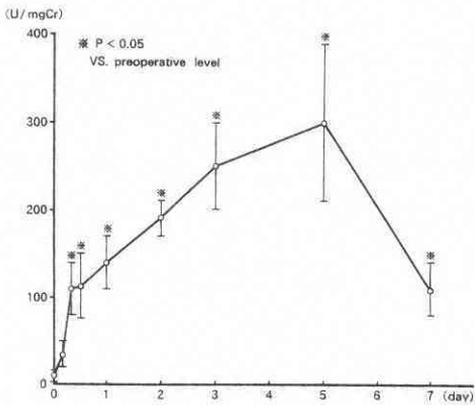


図2 食道癌手術後の尿中 UTI 濃度の変動

術開始後1日目に有意な上昇を認め ( $11.5 \pm 1.4$  U/ml), 3日目に最高値 ( $17.6 \pm 2.6$  U/ml) となり, 以後低下した (図1)。

2) 尿中濃度: 術前値は  $9.1 \pm 3.6$  U/mgCr で手術開始後8時間目に有意な上昇を認め ( $113 \pm 27$  U/mgCr), 5日目に最高値 ( $302 \pm 87$  U/mgCr) となり, 以後低下した (図2)。

3) 血中濃度と尿中濃度の関係: 血中濃度と尿中濃度の間には, 正の相関関係 ( $r=0.741, n=54, p<0.0001$ ) を認めた (図3)。

## 考 察

UTI は, 等電点約 2.0 の酸に安定な proteoglycan で, アミノ酸配列の解析によれば, その分子量は約 30,000 dalton (Da) で, 糖含量は約 50% と計算され, その構造には 2 つの相似したドメインがあり, 2 か所で糖鎖に連結していることが判

明している<sup>8)</sup>。ドメイン I はキモトリプシン, 顆粒球エラスターゼに対して, またドメイン II はトリプシン, キモトリプシン, プラスミンに対して, それぞれ阻害活性を示すと考えられている<sup>9)</sup>。さらに, UTI は, これらのプロテアーゼを直接阻害するだけでなく, 生体内でのサイトカイン産生を抑制することや<sup>10)</sup>, 好中球からの活性酸素放出を抑制することも報告されている<sup>11)</sup>。このような UTI の抗メディエーター作用に着目して, UTI を手術侵襲時に投与することによって, 手術侵襲を軽減し, 敗血症や多臓器不全などの合併症を予防する臨床研究もすでに開始されている<sup>3)</sup>。

UTI の産生経路としては, インター  $\alpha$  トリプシンインヒビター (inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor: ITI) が UTI の前駆物質であり, ITI が主に顆粒球エラスターゼの作用によって分解されると UTI を生じると推測されている<sup>12)</sup>。ITI は肝臓で産生される蛋白の一つで, ヒト正常血中には約 500 mg/l 存在し<sup>13)</sup>, 生体に炎症が生じた時に, アルブミン, プレアルブミン, トランスフェリンと共にその血中濃度が低下する<sup>14)</sup>。Yoshida ら<sup>15)</sup> は, ITI と UTI の臓器分布を調べ, 肝臓のクッパー細胞で産生された ITI は血中を循環し, 炎症局所で蛋白分解を受けて UTI を遊離し, UTI は腎臓の近位尿細管から排泄されると推定した。炎症時には, 血中 ITI 濃度が低下することから考えて, 顆粒球エラスターゼによる ITI の蛋白分解が亢進することによって, UTI の産生量が増加し, 尿中 UTI 濃度が上昇すると推測される。

今回の測定の結果、食道癌手術後の UTI 濃度は、血中と尿中との間で正の相関関係を認めるものの、尿中では術前に比較して 20~40 倍まで上昇するが、血中では術前の 2~3 倍程度にしか上昇を示さず、さらに、血中濃度の方が有意に上昇するまでの時間が遅いことが判明した。すなわち、尿中濃度では、手術当日の夕方にはすでに有意な上昇を認めるが、血中濃度では、手術開始後 1 日目まで有意な上昇を認めないことが把握できた。食道癌手術後の炎症性メディエーターの血中濃度を測定した研究結果によれば、インターロイキン 6 や顆粒球エラスターゼは、手術当日にすでに最高値となり、以後低下することが示されている<sup>16)</sup>。したがって、UTI の腎に対する保護作用という面から考えれば、尿中の UTI 濃度の上昇時期は妥当と考えられるが、炎症性メディエーターの作用を制御し、炎症を局所に限局させておくというインヒビターとしての目的のためには、血中の UTI 濃度の上昇の開始時期は遅れており、その濃度も不十分である可能性が示唆された。

## 結 語

手術侵襲時におけるプロテアーゼインヒビターの投与意義やその必要性に関しては、いまだ十分には解明されていない。我々はこれまでに、生理的なプロテアーゼインヒビターの一つである UTI の手術侵襲時における産生量を調べてきた。その結果、尿中 UTI 濃度は手術侵襲の程度に応じて速やかに上昇するのに対して、血中 UTI 濃度は尿中濃度に比較すると上昇の開始時期が遅れており、上昇の程度も少ないことが判明した。これらの結果は、周術期におけるプロテアーゼインヒビター投与の必要性や適切な投与時期を示唆している可能性があり、今後さらに検討を続ける必要がある。

## 文 献

- 1) 玉熊正悦, 小川道雄, 池井 聡, 他: 過大手術侵襲後の生体反応に及ぼす Futhan 投与の臨床評価. サイトカインならびに凝固線溶系を中心に. 医学のあゆみ 1994; 168: 785-800.
- 2) 青笹季文, 小野 聡, 市倉 隆, 他: 食道癌手術

における手術侵襲軽減目的としての protease inhibitor 周術期投与の意義に関する検討. 日消外会誌 1997; 30: 823-829.

- 3) Tani T, Abe H, Endo Y, et al.: Effects of an urinary trypsin inhibitor on acute circulatory insufficiency after surgical operation. Am J Surg 1998; 175: 142-145.
- 4) 村田宣夫, 小高明雄, 出月康夫: プロテアーゼ・インヒビター療法. 救急医学 1998; 22: 1889-1895.
- 5) Dillard GHL: The trypsin inhibitor of the urine in health and disease. J Lab Clin Med 1950; 36: 266-271.
- 6) 小高明雄: 手術侵襲の指標としての尿中トリプシンインヒビター値の有用性. 埼玉医大誌 1998; 25: 147-158.
- 7) Jönsson-Berling BM, Ohlsson K, Rosengren M: Radioimmunochemical quantitation of the urinary trypsin inhibitor in normal blood and urine. Biol Chem Hoppe-Seyler 1989; 370: 1157-1161.
- 8) Hochstrasser K, Schönberger δL, Rossmannith I, et al.: Kunitz-type proteinase inhibitors derived by limited proteolysis of the inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor, V. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1981; 362: 1357-1362.
- 9) 吉田悦男, 美原 恒: 尿中プロテアーゼインヒビター. 早石 修編. プロテアーゼとそのインヒビター: 生理的意義および病態との関連. 東京: メジカルビュー社, 1993: 97-103.
- 10) Murata N, Odaka A, Idezuki Y: Suppression of interleukin-6 production by human trypsin inhibitor after surgical trauma. Asian J Surgery 1996; 19: 118-122.
- 11) 江田兼弘, 加藤克明, 長尾祐二, 他: 抗変形性関節症薬の作用機序の検討—Ulinastatin を中心として—. 日薬理誌 1992; 99: 93-107.
- 12) Dietl T, Dobrinski W, Hochstrasser K: Human inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor. Limited-proteolysis by trypsin, plasmin, kallikrein and granulocytic elastase and inhibitory properties of the cleavage products. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1979; 360: 1313-1318.

- 13) 篠原兵庫：血漿プロテアーゼインヒビター，早石 修編，プロテアーゼとそのインヒビター：生理的意義および病態との関連，東京：メジカルビュー社，1993：88-96.
- 14) 河合 忠，血漿および尿中蛋白（総論），臨床医 1989；15：1124-1129.
- 15) Yoshida E, Sumi H, Tsushima H, et al.: Distribution and localization of inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor and its active component acid-stable proteinase inhibitor: comparative immunohistochemical study. *Inflammation* 1991；15：71-79.
- 16) 標葉隆三郎，里見 進：食道癌術後のサイトカインの変動，臨外 1997；52：583-589.

## Urinary trypsin inhibitor levels in the cases of esophagectomy

Akio Odaka, Nobuo Murata, Yasuo Idezuki

Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, 1981 Tsujido, Kamoda, Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan.

### Abstract

To investigate changes in serum and urine levels of urinary trypsin inhibitor (UTI) after major surgery, we measured these levels in six patients undergoing esophagectomy.

Blood and urine samples were collected before surgery and at 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120 and 168 hours after the skin incision. UTI was measured by radioimmunoassay.

Serum UTI began to increase at 24 hours after the incision, reached a maximum level ( $17.6 \pm 2.6$  U/ml) at 72 hours after it and then gradually decreased. Urine UTI began to increase at 8 hours after the incision, reached a maximum level ( $302 \pm 87$  U/mgCr) at 120 hours after it and then decreased. There was a significant correlation ( $r=0.741$ ,  $n=54$ ,  $p<0.0001$ ) between serum and urine UTI levels.

In conclusion, in patients undergoing esophagectomy serum UTI began to increase later than urine UTI and UTI increase in serum was lower than that in urine.

**Key Words** : Urinary trypsin inhibitor (UTI), protease inhibitor, surgical stress