Galactose 負荷試験よりみた肝切除前後の肝機能の変動

千葉大学医学部第1外科

海保 隆 宮崎 勝 宇田川郁夫
越川 尚男 奥井 勝二

肝細胞質において特異的に代謝されるガラクトースを用い、肝切除および非肝切除患者に対して術前後に経時的にガラクトース負荷試験(以下 GaTT)を行い、肝細胞質機能の面より肝機能評価を行った。

原発性肝癌、肝硬変 ($p<0.001$)、閉塞性黄疸 ($p<0.01$)、転移性肝癌、胆石症 ($p<0.05$) 患者において有意の GaTT 半減期 (以下 GaTT-T/2) の延長を認めた。

GaTT-T/2は肝切除後2~5週で最も遅延し、6~18週で回復した。また、肝切除後1週での GaTT-T/2の値はその後の術後経過をよく反映し、その術前値に対する変化率は肝実質切除率と極めてよく相関 ($r=0.799$, $p<0.001$) した。

肝切除前後における GaTT-T/2の測定は、肝細胞質機能の推移を知る手段として極めて有用な方法と考えられるとともに、肝切除後の肝細胞質機能の低下は、直後より2~5週後が最大となることが示された。

Key words: galactose tolerance test, galactose elimination capacity,
cytosolic functional mass of liver, parenchymal hepatic resection rate

はじめに

肝臓外科手術手技の進歩により、部分切除から拡大葉切除にいたるさまざまな肝切除手術が行われるようになった。肝切除範囲を決定する重要な要素は、1つは病巣の進展範囲であり、もう1つは個々の肝臓の持つ機能的予備力である。この肝予備力の判定には、ICG 15分血中停留率(以下 ICG-R15)、IGG 最大除去率(以下 ICG-Rmax)、ヘパラスチンテスト、プロトロンビン時間、血中総ビリルビン(以下 T-Bil)などが用いられてきているが^{1)~3)}、肝機能の定量指標としての意義や、術前術後に繰り返しの測定が可能かなどの面で問題がある。

従来よりわれわれは、肝臓の機能量を的確に表しうるパラメーターが予備力判定には有用と考え、肝細胞の細胞内諸機能のうち肝マイクロゾーム機能量を表すものとして、アミノピリン呼吸テスト (aminopyrine breath test; 以下 ABT) をとりあげその有用性につき報告してきた⁴⁾⁵⁾。しかしながら、ABT は安定同位元素を用いるためコストがかかること、経口負荷投与の

ため消化管よりの吸収に影響され術後早期の検査には向かないこと、などの欠点を有していた。今回われわれは、肝細胞質において特異的に代謝されるガラクトースを用いたガラクトース負荷テスト (galactose tolerance test; 以下 GaTT) を行い、肝細胞質機能の面より肝予備力の判定を試み、また、肝切除後の肝の機能再生過程を検討した。

対象および方法

対象症例は、昭和62年9月~平成元年9月まで当教室に入院した患者のうち、原発性肝癌22例(うち肝硬変合併原発性肝細胞癌18例、胆管細胞癌4例)、転移性肝癌26例、良性肝腫瘍6例、閉塞性黄疸19例、胆石症(無黄疸)8例、肝硬変6例、および正常肝機能他疾患手術例15例、その他3例(無黄疸胆嚢癌2例、慢性肝炎合併胃癌1例)の計105例(平均60.6±12.8歳、男67例、女38例)であり、中等度以上の腎機能障害(血清クレアチニン1.4mg/dl以上)を有する例は除外した(Table 1)。対象105例に対し、延べ423回の GaTT を施行し、ガラクトース静注によると思われる副作用を示したものは1例もなかった。このうち、肝切除例は原発性肝癌14例、転移性肝癌14例、良性肝腫瘍4例、閉塞性黄疸7例、胆嚢癌(無黄疸)2例の計41例であ

Table 1 Patients

PRIMARY LIVER CARCINOMA : 22 (14)	
heptocellular carcinoma	
(all combined with liver cirrhosis) : 18 (11)	
cholangiocellular carcinoma : 4 (3)	
METASTATIC LIVER CARCINOMA : 26 (14)	
colon carcinoma : 10 (7)	
rectal carcinoma : 13 (5)	
gastric carcinoma : 1 (1)	
pancreatic carcinoma : 1 (1)	
breast carcinoma : 1	
BENIGN LIVER TUMOR : 6 (4)	
hepatic cavernous hemangioma : 4 (3)	
liver cyst : 2 (1)	
OBSTRUCTIVE JAUNDICE : 19 (7)	
pancreatic head carcinoma : 7	
inferior bile duct carcinoma : 2	
hilar bile duct carcinoma : 4 (3)	
gallbladder carcinoma : 3 (3)	
hepatolithiasis : 1 (1)	
choledocholithiasis : 1	
benign bile duct stricture : 1	
CHOLELITHIASIS (NO JAUNDICE) : 8	
LIVER CIRRHOSIS : 6	
combined with gastric carcinoma : 3	
combined with rectal carcinoma : 1	
combined with gallbladder carcinoma : 1	
combined with inguinal hernia : 1	
NORMAL LIVER FUNCTION GROUP : 15	
breast carcinoma : 5	
gastric carcinoma : 4	
colon carcinoma : 2	
rectal carcinoma : 1	
thyroid carcinoma : 1	
ovarian carcinoma : 1	
gallbladder polyp : 1	
OTHERS : 3 (2)	
gallbladder carcinoma (no jaundice) : 2 (2)	
gastric carcinoma with chronic hepatitis : 1	
TOTAL 105 (41)	

(n) : number of hepatectomized patients.

る。肝切除の内訳は、右3区域切除4例、拡大右葉切除2例、拡大左葉切除2例、右葉切除4例、左葉切除5例、中央2区域切除4例、区域切除14例、亜区域切除2例、部分切除2例、肝床切除2例である。

早期空腹時に、床上安静にてGaTTを施行した。25%ガラクトース100ml (D-galactose 25g)を肘静脈より、5分間にて静注、静注開始後25~60分まで5分おきに末梢静脈より採血し、血中ガラクトース濃度をgalactose dehydrogenase法(ペーリンガー・マンハイム山之内社「ガラクトース・UV・テスト」)にて測定、Tengströmらの方法^{9)~11)}により、片対数グラフから血中ガラクトース濃度半減期(以下GaTT-T/2)を求めた(Fig. 1)。対象症例全例に術前GaTTを施行、肝切除例および一部症例では術後も1週おきに経時的

Fig. 1 Determination of galactose tolerance test-T/2 (GaTT-T/2) .

Fig. 2 Determination of galactose elimination capacity (GEC) .

$$\text{GEC (mg/min)} = \frac{I - U}{tc=0 + 7}$$

I : amount of galactose injected

U : total urinary excretion after 4h

tc=0 : time to zero concentration

7 : correction for uneven distribution

に施行し、それぞれGaTT-T/2を求めた。

(1) GaTT-T/2とガラクトース除去率との相関

GaTT施行症例中のべ40症例につき、同時に、ガラクトース静注後4時間の尿中ガラクトース排泄量を測定し、Fig. 2のようにTygstrupによるガラクトース除去率(galactose elimination capacity; 以下GEC)^{9)~11)}を計算し、GaTT-T/2との相関を見た。

(2) 疾患別GaTT-T/2

術前一般肝機能検査値にて異常を認めず、またcomputerized tomography(以下CT)、超音波などの術前肝画像診断にて正常肝臓の像を示した他疾患手術例15例(54.9±17.0歳、男7例、女8例)の術前GaTT-T/2を対照とした。これを原発性肝癌22例(59.2±10.0歳、男20例、女2例)、転移性肝癌26例(58.1±13.1歳、男12例、女14例)、良性肝腫瘍6例

(60.2±8.9歳, 男2例, 女4例), 閉塞性黄疸15例(68.3±9.2歳, 男12例, 女3例), 胆石症(無黄疸)8例(61.9±9.6歳, 男5例, 女3例), 肝硬変(全例Child A~B)6例(64.3±11.2歳, 男5例, 女1例)と比較検討した。閉塞性黄疸群は, 全例減黄処置前のGaTT-T/2を採用し, すでに減黄処置を施行されているものは含めなかった。悪性疾患の閉塞性黄疸で肝転移のあるものは除外した。GaTT施行時のT-Bilは2.3~48.3mg/dlで, 平均17.5±10.8mg/dlであった。

また, 各群の年齢構成では, 閉塞性黄疸群のみ有意($P<0.05$)に高かった。

(3) 肝切除後 GaTT-T/2 の変化

肝切除41例中36例につき, 術前および術後のGaTT-T/2を経時的に測定し, その変化を検討した。閉塞性黄疸の肝切除例については, 減黄後のGaTT-T/2を術前値とした。

まず, 肝切除例を, 術後3か月未満肝不全死群と, 生存群(他病死1例および術後3か月以上の肝不全死1例を含む)とに分け, これを非肝切除疾患手術例の術後GaTT-T/2の変化を対照として比較検討した。なお肝切除例は, 全例, 術後完全静脈栄養法(total parenteral nutrition; 以下TPN)を施行した。そこで, TPNによる影響をみるため, 非肝切除疾患手術例をTPN非施行群(15例)と術後1週以上TPN施行群(14例)とに分けて検討した。TPN非施行群は主に, 胆嚢摘出術, 胃切除術, 肝動脈カニュレーション施行例などであり, TPN施行群は, 胃全摘術, 結腸切除術, 脾頭十二指腸切除術などと比較的侵襲の大きな手術が多かった。

(4) 肝切除量と GaTT-T/2 の変化

肝切除36例につき, コンピューター・デジタルアナライザー(オスコン社グラディマスタU4-30MARK II)を用い, 肝CTスライス面(スライス間隔1cm)の面積を積算し, 全肝体積, 腫瘍体積, 切除肝体積を求め, (1)式に従いOkamotoらによる肝実質切除率(parenchymal hepatic resection rate; 以下PHRR)¹²⁾を算出した。

PHRR =

$$\frac{\text{切除肝体積} - \text{腫瘍体積}}{\text{全肝体積} - \text{腫瘍体積}} \times 100(\%) \dots\dots\dots(1)$$

PHRRにより肝切除例を, ①60%以上切除群, ②30%以上60%未満切除群, ③30%未満切除群の3群に分けGaTT-T/2の変化を比較検討した。また, 術後1週目のGaTT-T/2の変化率($\Delta\text{GaTT-T/2}(\%)_{\text{POD1W}}$)

を(2)式より求め, PHRRとの相関を調べた。

$$\Delta\text{GaTT-T/2}(\%)_{\text{POD1W}} = \frac{\text{術後1週 GaTT-T/2} - \text{術前 GaTT-T/2}}{\text{術前 GaTT-T/2}} \times 100(\%) \dots\dots\dots(2)$$

(5) 他の術前肝機能評価と GaTT-T/2 の関係

また, 術前肝機能検査として, ICG-R15, Hepaplastin Test, 肝マイクロゾーム機能量としてABT, rapid turnover proteinとして肝の合成比率の高いprealbumin¹⁵⁾などを測定しGaTT-T/2との相関をみた。

ICG-R15はICG 0.5mg/kg 負荷により測定した。

ABTは, 既報のごとく⁴⁾, 患者を一晩絶食後, 早朝空腹時, 床上安静下に¹³C-aminopyrine (minimum isotopic purity; 90 atom %) 2mg/kgを約30mlの水道水に溶解し経口投与した。この¹³C-aminopyrineの投与前, および投与後約30分, 60分において呼吸を採取し, 呼吸中へ排泄する¹³CO₂濃度を¹³CO₂ analyzer (EX-130日本分光工業KK製)にて測定した。結果は¹³C-aminopyrine投与前後の最大のpermil increaseをABT値として表示した。

血清prealbuminは一元免疫拡散法(ヘキスト社製バルチゲンプレート)にて測定した。

結果はすべてMean±SDで表し, 統計学的有意差検定はStudent-tテストにより行った。

結 果

(1) GaTT-T/2 と GEC との相関

GaTT-T/2とGECは $r=-0.911$, $p<0.001$ にて極めてよい負の相関を示した(Fig. 3)。

(2) 各疾患別 GaTT-T/2

対照群のGaTT-T/2は13.9±4.6分(Mean±SD)であり, これに対し原発性肝癌28.7±9.8分, 肝硬変33.0±7.5分と $p<0.001$ でおのおの有意な半減期の延長をみた。閉塞性黄疸27.1±12.1分($p<0.01$), 胆石症20.6±5.1分($p<0.05$), 転移性肝癌18.0±6.1分($p<0.05$)でも有意な延長をみた。良性肝腫瘍は17.4±4.9分で有意差を見なかった(Fig. 4)。

(3) 肝切除後 GaTT-T/2 の変化

肝切除後のGaTT-T/2の推移を個々の症例別にみると, 肝切除後GaTT-T/2は延長し, 術後2~5週でpeakに達し, その後回復していった。GaTT-T/2の回復には6週~18週を要した。術後1週のGaTT-T/2が45分以上を示した3例は, 3例とも術後3か月未満で肝不全死した。術後1週のGaTT-T/2が35~45分を

示した10例中2例が術後3か月未満で肝不全死した。残りの8例中4例が、術後一過性の高ビリルビン血症(T-Bil 3.0mg/dl以上)をみた。術後1週のGaTT-T/2が35分未満の23例には、術後3か月未満で肝不全死し

Fig. 3 Relationship between galactose tolerance test-T/2 (GaTT-T/2) and galactose elimination capacity (GEC).

Fig. 4 Results of galactose tolerance test in patients of hepatobiliary disease.

Fig. 5 Changes in GaTT-T/2 following hepatectomy.

た症例はなく、術後の高ビリルビン血症も他病死1例、術後4か月肝不全死1例を除くと4例に認めたのみであった (Fig. 5)。

肝切除36例を、肝切除後3か月未満肝不全死群と生存群に分け、これを非肝切除疾患手術例(TPN 施行例および非 TPN 施行例)の術後経過を対照として比較検討した。まず、対照非 TPN 施行例では、術前後のGaTT-T/2の変化は、術前 21.8 ± 7.1 分、術後1週 22.1 ± 7.3 分、2週 21.9 ± 9.4 分、3週 21.7 ± 4.9 分とほとんど変化しなかった。対照 TPN 施行例では、術前 21.7 ± 10.8 分、術後1週 22.3 ± 12.3 分、2週 25.8 ± 12.7 分、3週 26.6 ± 14.9 分、4週 31.3 ± 9.6 分と術後徐々にGaTT-T/2の遅延傾向を認め、術後4週にて術前値より有意にGaTT-T/2の遅延を見た($p < 0.05$)。肝切除生存群では、術前 20.9 ± 6.8 分、術後1週 27.0 ± 8.4 分、2週 31.2 ± 12.3 分、3週 37.8 ± 12.5 分、4週 39.6 ± 12.0 分と術後GaTT-T/2は次第に遅延し、術後各週とも $p < 0.001$ にて術前値に比べ有意に延長した。

そこで、肝切除生存群と対照群を比較すると、術前値および術後1週では各群間に有意差を認めなかったが、術後2週では肝切除生存群が対照 TPN 非施行群に比べ($p < 0.05$)、術後3週では肝切除生存群が対照2群に比べ(対照 TPN 非施行群： $p < 0.001$ ，対照 TPN 施行群： $p < 0.05$)有意にGaTT-T/2が延長した (Fig. 6a)。次に、肝切除死亡群をみると、術前 30.1 ± 14.1 分、術後1週 53.0 ± 13.1 分、2週 46.4 ± 13.7 分、3週 56.1 ± 14.7 分となり、術後1週に著明なGaTT-T/2の延長を認めた ($p < 0.05$)。肝切除生存群と死亡群とで比較すると、術前値では差異を見ないが、術後1週において死亡群が生存群に比し有意に遅延した ($p < 0.01$) (Fig.

Fig. 6a Postoperative changes in GaTT-T/2.

Fig. 6b Changes in GaTT-T/2 following hepatectomy and postoperative prognosis.

6b).

(4) PHRR と GaTT-T/2 の変化

肝実質切除率 (PHRR) 別の術前後の GaTT-T/2 の変化を見ると、肝切除後 1 週の GaTT-T/2 は肝切除量に応じて遅延し、特に 60% 以上肝切除群は他の 2 群に比べ、有意に延長した ($p < 0.05$)。術後 2 週以上たつと、他の 2 群も徐々に GaTT-T/2 は延長し、各群間で有意差を認めなかった (Fig. 7)。

そこで術後 1 週目の GaTT-T/2 の変化が肝切除量を最も反映しうると考え、 $\Delta \text{GaTT-T/2}(\%)_{\text{POD1W}}$ を (2) 式のようにきめ PHRR との相関を見た。 $\Delta \text{GaTT-T/2}(\%)_{\text{POD1W}}$ と PHRR は $r = 0.799$, $p < 0.001$ で有意の正の相関を示し、肝切除量に応じた GaTT-T/2 の遅延を示した (Fig. 8)。

(5) 他の術前肝機能評価と GaTT-T/2 の関係

術前の GaTT-T/2 は、Hepaplastin Test ($r = -0.311$, $p < 0.01$)、ICG-R15 ($r = 0.429$, $p < 0.001$)、ABT ($r = -0.463$, $p < 0.01$) などとある程度の相関を示したが、中でも最も良い相関を示したのは preal-

Fig. 7 Changes in GaTT-T/2 following hepatectomy and parenchymal hepatic resection rate (PHRR).

Fig. 8 Relationship between parenchymal hepatic resection rate (PHRR) and $\Delta \text{GaTT-T/2}(\%)_{\text{POD1W}}$.

bumin ($r = -0.477$, $p < 0.001$) であった (Fig. 9)

考 察

これまで肝予備力の判定法としては、大きく分けて、肝臓での合成比率が高い蛋白を指標として肝臓の蛋白合成能を見る方法と、肝臓で特異的に代謝される物質を负荷してその代謝能を見る方法とがあった。前者には、血清コリンエステラーゼや LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) などの酵素の測定、ヘパラスチン・テスト、プロトロンビン時間などのような凝固能の測定、turnover の速い蛋白である prealbumin, retinol binding protein などの測定¹⁵⁾がある。後者の負荷試験には、ICG, BSP などの色素負荷試験、肝マイクロゾームで代謝されるアミノピリンを负荷する ABT⁴⁾⁵⁾、肝細胞膜の adenylate cyclase を活性化させ cyclic-AMP 放出能を見るグルカゴン負荷テスト¹³⁾、ursodeoxycholic acid 負荷テスト¹⁴⁾などがある。われわれはこれまで、術前肝予備力判定法として、ABT や rapid turnover protein である prealbumin, retinol binding protein の有用性を報告してきたが⁴⁾⁵⁾¹⁵⁾、今回 GaTT により肝細胞質機能の面より肝

Fig. 9 Relationship between GaTT-T/2 and various hepatic functional value.

a) ICG-R15. b) Hepaplastin test. c) Aminopyrine breath test. d) Prealbumin.

予備力の判定を試み、また、肝切後の肝細胞質機能の変化を定量的に検討した。

GaTT は古くより慢性肝疾患¹⁶⁾¹⁷⁾、劇症肝炎¹⁸⁾などの重症度および予後判定に有用であるとして、おもに内科領域で用いられていた。以前は、血中ガラクトース測定法が煩雑で、一部施設で行われているに過ぎなかったが、最近、galactose dehydrogenase 法を用いた測定キットが販売されて、比較的簡単に血中ガラクトース濃度の測定が可能となった。

Henderson¹⁹⁾らによれば、1～10mg/dl の比較的低濃度の血中ガラクトース濃度では、正常肝の人では全体の94%が肝臓で除去され、2%が腎臓より排泄され、2.3%が赤血球で代謝される。硬変肝の人では肝臓での除去率は79%であったという。また、Tengström⁸⁾によれば、350mg/kg のガラクトースを1回静注法で負荷した場合、尿中排泄量は正常人で $7.3 \pm 3.5\%$ 、肝硬変で $7.8 \pm 5.7\%$ であり、700mg/kg のガラクトースを投与した場合には尿中排泄量は $11.0 \pm 6.5\%$ であったという。いずれにしても、血中に投与されたガラクトー

スのうち大部分は肝臓で代謝され、残りが腎臓よりの排泄や赤血球での代謝により血中から消失する。

肝細胞に取り込まれたガラクトースは galactokinase, galactose-1-phosphate uridyl transferase, uridinediphosphate galactose (UDPGal) -4-epimerase により順次, galactose-1-phosphate, UDPGal, UDPglucose へと変換されていく。UDPglucose からは glycogen 合成に向かう系と, glucose-6-phosphate を経て glycolysis あるいは glucose 放出に向かう系とがある。肝細胞膜でのガラクトースの取り込みは、肝細胞内でのガラクトースのリン酸化よりもはるかに大きく、ガラクトース代謝の律速段階は galactokinase であるといわれている²⁰⁾。

Tygstrup¹⁾らは、血中ガラクトース濃度がある一定レベル(約40mg/dl)以上では、肝臓でのガラクトース除去能は濃度に関係なく一定であり(最大除去率; Vmax), 時間-濃度曲線を描くと直線的に下降するとした。また、それ以下の濃度では、肝血流が一定ならば濃度依存性に下降(肝臓で完全に除去される)する

とした。そこで、ガラクトース1回急速静注後の時間一濃度曲線を方眼紙に描き、中間部の直線の傾きより濃度0となる時間を求めた。これに1回急速静注による血管外プールへの不均衡拡散の影響を補正し、また、尿中排泄量を求めて腎臓からの排泄を除外することにより、Fig. 2の式からGECを求めた⁹⁾。

これに対しTengströmらは、Tygstrupらのいう直線下降部分も、実際には腎臓からの排泄(濃度依存性)や肝腎以外の場所での代謝の影響をうけること、そしてまた、ガラクトースの拡散容積は検査の間一定ではないこと、などの要素により、ガラクトースの時間濃度曲線に指数関数的な要素が加わるとした。そのため、実際には片対数方眼紙に時間と濃度をプロットした方が直線的になりうるとした⁶⁾⁸⁾。

理想的には、肝静脈ヘカテーテルを挿入し、ガラクトースを定量持続注入しながら、定常状態での動脈血・肝静脈血ガラクトース濃度差、尿中ガラクトース排泄率を求めることより肝臓でのGECを求めうる。しかしこれは、臨床でルーチンに使うには煩雑すぎる。ガラクトース1回静注法で片対数方眼紙から求めるGaTT-T/2は、その簡便さと有用性から、それが肝臓での除去率を直接表すものではないという事実を補って余りあるものがある⁶⁾。

検討に先立ち、まず40症例につきTygstrupらによるGECとTengströmらによるGaTT-T/2を同時に求め、両者の相関をみたが、 $r = -0.911$, $p < 0.001$ と非常によい相関を示し、GaTT-T/2がGECをよく反映することが示された。そこで、以後GaTT-T/2を用いて臨床検討を行った。

GaTTはガラクトース350~500mg/kgを投与する方法が一般的であるが^{6)~10)16)17)}、今回は、術後も経時的に測定する関係上、各症例とも一定量のガラクトース(D-galactose 25g)を投与した。対照症例は、ほとんど体重35~70kgであり、体重kgあたりガラクトース357~714mgの投与となり、肝臓でのVmaxをうるのに十分な投与量である。

疾患別GaTT-T/2では、原発性肝癌、肝硬変は従来報告されていた通りの遅延を示した^{6)~8)10)16)}。Tengströmらは、閉塞性黄疸ではGaTT-T/2は延長せず、これは、肝細胞性黄疸との鑑別にもなりうるとした^{6)~8)}。今回のわれわれの成績では、閉塞性黄疸のGaTT-T/2は 27.1 ± 12.1 分と対照と比べ $p < 0.01$ で著明に延長した。これは1つには、Tengströmらの症例はほとんど胆石症による良性的閉塞であり、われわれ

の症例は悪性疾患による閉塞が大部分を占めたためであろう。また1つには、黄疸による腎臓よりのガラクトースの排泄障害の可能性もある。今回、血清クレアチニン1.4mg/dl以上の症例は除外したが、黄疸による軽度の腎障害の影響は否定しえない。そしてまた1つには、今回の症例は、閉塞性黄疸群の年齢が有意に高かったことも影響していると思われる。Schneggら²¹⁾、Marchesini²²⁾らは、GECが加齢により減少することを報告している。

しかし、今回示された閉塞性黄疸群でのGaTT-T/2の有意の延長は、腎障害や年齢だけでは説明できない。Tengström⁸⁾、Blaauwenら²³⁾も指摘しているように、黄疸そのものはGaTT-T/2に影響を及ぼさぬが、黄疸が長引いて肝細胞機能が低下してくれば、それとともにGaTT-T/2が遅延することは、十分に予想できる。

肝切除後のGECの変化については、ラットを使った動物実験の結果が多く報告されている。

竹崎ら²⁴⁾は部分肝切除ラットを使った実験で、ICG-Rmaxは残存肝重量の経日的変化と平行するが、GaTT-T/2は肝切除後3日目に最も延長し、肝重量と肝機能量の回復とは必ずしも一致しないとした。

Vildirimら²⁵⁾は、70%肝切除ラットにおいてGECおよびprothrombin indexを測定し、prothrombin indexは肝切除後12時間で最低となり96時間で回復するが、GECは肝切除後6時間で一時的に亢進し、肝細胞数の減少を代償するとした。そして、肝細胞内の各小器官に局在する各種機能は、肝再生過程でおのおの異なった回復過程をたどるとした。

またZieveら²⁶⁾は、70%肝切除ラットにおいて、肝切除後72時間まで尿素合成能、GEC、アミノピリン除去能を測定し、尿素合成能は肝切除後も非常によく保たれるが、逆に、アミノピリン除去能は肝重量の回復よりもさらに遅れ、GECはこの中間にあたるとした。そして、肝細胞のエネルギーは、細胞の増殖、成長に最も必要な機能にまず振り向けられ、特殊な分化した機能は肝再生の間抑制されると結論づけた。Hansenら²⁷⁾も70%肝切除ラットで肝切除後240時間まで検討し、やはり同様の結果を報告している。

以上のように再生肝という特殊な環境の中では、各種肝細胞機能の回復には相違が認められ、すなわち、再生肝に必須の機能がより優先的に回復するといえる。

Zoliら²⁸⁾は人において肝切除後のGECの変化を検討し、術後1週では軽度減少し、術後2週で最低値を

示し、その後徐々に回復して術前値にもどるのに約6か月を要したとしている。そして、この6か月での回復は肝重量の回復とほぼ一致したとした。単位肝重量当りのGECで見ると、術後2～4週までは術前値よりも有意の上昇を示すが、その後低下し、代謝活性は肝切除後早期には上昇するが、その後の肝再生の過程では低下するとした。

今回の結果では、肝切除1週目のGaTT-T/2の変化は肝切除量に応じた遅延を示し、肝細胞質機能量の減少をよく表現した。肝切除量の小さいものでは、一部術前のGaTT-T/2よりも短縮するものも認められた。これはVildirimら²⁵⁾がラットで認めた代償性機能亢進の可能性を示し、またZoliら²⁸⁾による人肝切除後のデータとも一致する。肝切除後2週以降は肝切除量に関係なくGaTT-T/2は遅延し、これは再生肝の特殊な代謝環境によるものと思われた。すなわち、エネルギーが肝再生に必須のものの方に消費されているためと考えられる。またGaTT-T/2が最も遅延する肝切除後2～5週という時期は、臨床的にも肝切除後肝不全の発生する時期と一致し、興味深い。

今回、非肝切除疾患手術例でもTPN施行例では、術後徐々にGaTT-T/2の遅延傾向を認めたことより、肝切除後GaTT-T/2の遅延には、再生肝の特殊な代謝環境に加え、TPNによる糖質代謝への影響や手術侵襲そのものの影響も考えられ、そのメカニズムは複雑である。また、術後1週でのGaTT-T/2が45分以上は生体にとって致死性であったが、2週以降は術後経過順調例でもしばしばGaTT-T/2が45分を越えた。このことはガラクトースの代謝自体は、肝再生の過程にはそれほど重要でないことを裏づけているものと思われる。

肝切除後のGaTT-T/2の回復に6～18週を要したという今回の結果は、肝機能の回復には肝容積の回復よりも遅れるとしたこれまでの結果とほぼ一致する²⁹⁾³⁰⁾。また、肝切除後2～5週でGaTT-T/2が最も遅延したことは、肝再生の過程では、肝細胞の代謝が低下するとしたZoliらの報告とも一致する。

肝切除後のガラクトース代謝能は、切除前の個々の肝固有の代謝能と肝切除量、そしてまた、切除後の回復過程によって決ってくる。今回、術後1週目のGaTT-T/2の変化率($\Delta\text{GaTT-T/2}_{\text{PDIW}}$)が肝実質切除率(PHRR)ときわめてよく相関したことから、術前GaTT-T/2の値と予定肝切除範囲から、術後1週目のGaTT-T/2の値を予測することができる。そしてま

た、術後1週でのGaTT-T/2の値が術後経過をよく反映したことより、予測した術後1週目のGaTT-T/2の値から、その切除量が適当かどうかの判断を下すことができる。すなわち、予測したGaTT-T/2が35分以内は安全域、35～45分は境界域、45分以上は危険域となる。同様の考え方から、水本ら²⁾は残存肝ICG-Rmaxの有用性を報告しており、Okamotoら¹²⁾も、PHRRとICG-R15の予後相関より肝切除量の適否を予想している。しかし、実際に術後早期にこれらの機能量を測定した報告は今までなされていなかった。

PrealbuminとGECの相関についてはすでに報告されているが³¹⁾、今回の検討では、これまで術前肝予備力判定に有力とされてきたprealbuminなどのrapid turnover proteinや、ABT、ICGR-15、Hepaplastin Testなどとある程度の相関を認めたが、その相関は弱かった。GaTT-T/2で表わされる肝細胞質機能量は、その術前測定値に予定肝切除量を組み合わせることにより、かなり明確に肝切除後残存肝機能量を推定しうる、定量的パラメーターになると考えられた。また、術後の予後判定においても有用なものであった。

以上、GaTT-T/2の術前肝予備力判定法としての有用性と、肝切除後の測定の意義について述べてきたが、GaTTは、①ガラクトースは生理的物質であり、術後でも安全に投与しうる、②ICGなどのように胆汁排泄の影響を受けないので、黄疸患者にも施行しうる、③他の血漿蛋白のように、新鮮凍結血漿などの血液製剤投与の影響を受けない、④検査も簡便で安価である、といった特徴を有しており、临床上極めて有用な指標となりうる検査法と考えられた。

文 献

- 1) 山中若樹, 岡本英三: 重回帰分析を用いた肝切除の適応判定. 日外会誌 84: 126—134, 1983
- 2) 水本龍二, 野口 孝: 肝予備能と治療法の選択. 亀田治男編. 消化器病セミナー26, 肝細胞癌—治療法の進歩. へるす出版, 東京, 1987, p5—18
- 3) 泉 良平, 渡辺俊雄, 宮崎逸夫ほか: 肝硬変合併肝癌の治療成績—肝予備能からみた肝切除例の予後一. 日臨外医会誌 49: 612—618, 1988
- 4) 菅沢寛健, 宮崎 勝, 奥井勝二ほか: D-ガラクトサミン障害肝, 肝切除におけるアミノピリン呼吸テストによる肝 Microsomal Functional Mass 測定の意義. 日消病会誌 82: 2049—2055, 1985
- 5) 宮崎 勝, 菅沢寛健, 奥井勝二ほか: アミノピリン呼吸テストによる肝障害患者の耐術能評価の有用性. 日消外会誌 19: 29—34, 1986
- 6) Tengström B: An intravenous galactose toler-

- ance test with an enzymatic determination of galactose. A comparison with other diagnostic aids in hepatobiliary disease. *Scand J Clin Lab Invest* 18 : 132—142, 1966
- 7) Tengström B, Hjelm M, Verdier CH et al: Intravenous galactose tolerance test with the use of an enzymatic method for the determination of galactose. *Am J Dig Dis* 12 : 853—861, 1967
 - 8) Tengström B: An intravenous galactose tolerance test and its use in hepatobiliary disease. *Acta Med Scand* 183 : 31—40, 1968
 - 9) Tygstrup N: Determination of the hepatic galactose elimination capacity after a single intravenous injection in man. The reproducibility and the influence of uneven distribution. *Acta Physiol Scand* 58 : 162—172, 1963
 - 10) Tygstrup N: The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand* 175 : 281—289, 1964
 - 11) Tygstrup N: Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. *Scand J Lab Invest* 18 : 118—125, 1966
 - 12) Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N et al: Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 95 : 586—592, 1984
 - 13) 松田彰史, 国本雅也, 竹本忠良ほか: グルカゴン負荷試験の臨床的意義—肝予備能判定のパラメーターとして—. *肝臓* 21 : 1016—1022, 1980
 - 14) 田城明子: 肝疾患における ursodeoxycholic acid 経口負荷試験の臨床的意義. *肝臓* 20 : 369—376, 1979
 - 15) 神野弥生, 宮崎 勝, 奥井勝二ほか: 血清 rapid turnover protein 値より見た術前肝機能評価. *日消外会誌* 21 : 1964—1969, 1988
 - 16) 瀧野辰郎, 高森成之: ガラクトース静脈負荷試験よりみた慢性肝疾患の重症度判定. *クリニカ* 7 : 35—38, 1980
 - 17) 竹崎英一, 坪倉篤雄, 中西敏夫ほか: 負荷試験による肝予備力の解析. *臨床病理* 32 : 577—583, 1984
 - 18) Ramsøe K, Andreassen PB, Ranek L: Functioning liver mass in uncomplicated and fulminant acute hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 15 : 65—72, 1980
 - 19) Henderson JM, Kutner MH, Bain RP: First-order clearance of plasma galactose: The effect of liver disease. *Gastroenterol* 83 : 1090—1096, 1982
 - 20) Keiding S: Galactose elimination capacity in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 31 : 319—325, 1973
 - 21) Schnegg M, Lauterburg BH: Quantitative liver function in the elderly assessed by galactose elimination capacity, aminopyrine demethylation and caffeine clearance. *J Hepatol* 3 : 164—171, 1986
 - 22) Marchesini G, Bua V, Brunori A et al: Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatol* 8 : 1079—1083, 1988
 - 23) Blaauwen DHD, Thijs LG: The hepatic galactose elimination capacity measured after a single intravenous injection of galactose in normal adults and in patients with various liver disease. *Neth J Med* 16 : 3—13, 1973
 - 24) 竹崎英一, 中西敏夫, 梶山梧朗ほか: 肝予備能検査法としてのガラクトース負荷試験の実験的検討—ICG Rmax との比較検討—. *肝臓* 24 : 1235—1241, 1983
 - 25) Yildirim SI, Poulsen HE: Quantitative liver functions after 70% hepatectomy. *Eur J Clin Invest* 11 : 469—472, 1982
 - 26) Zieve L, Lyftogt C, Draves K et al: Urea excretion, galactose elimination and aminopyrine disappearance during normal liver regeneration after partial hepatectomy. *J Lab Clin Med* 104 : 24—34, 1984
 - 27) Hansen BA, Poulsen HE: Changes in the hepatic capacity of urea-N synthesis, galactose elimination and antipyrine clearance following 70% hepatectomy in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 46 : 233—237, 1986
 - 28) Zoli M, Marchesini G, Melli A et al: Evaluation of liver volume and liver function following hepatic resection in man. *Liver* 6 : 286—291, 1986
 - 29) 塚本賢治, 弘中 武, 岡 隆宏ほか: 肝切除後の形態的, 機能的肝再生. *日消外会誌* 19 : 2215—2221, 1986
 - 30) 山中若樹, 岡本英三, 藤原史郎ほか: ヒト肝切除後の量的機能的再生と脾動脈・食道静脈瘤について. *日外会誌* 89 : 1422—1425, 1988
 - 31) Rondana M, Milani L, Merkel C et al: Value of prealbumin plasma levels as liver test. *Digestion* 37 : 72—78, 1987

Evaluation of Perioperative Changes in Hepatic Functional Mass in Hepatectomized Patients Using the Galactose Tolerance Test

Takashi Kaiho, Masaru Miyazaki, Ikuo Udagawa, Hisao Koshikawa and Katsuji Okui
First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

We evaluated perioperative changes in hepatic functional mass in patients who underwent hepatectomy using the galactose tolerance test, which specifically measures metabolism in liver cytosol. Preoperative T-1/2 values on the galactose tolerance test (GaTT-T/2) were significantly prolonged in various hepatobiliary diseases including primary liver cancer and liver cirrhosis ($p<0.001$), obstructive jaundice ($p<0.01$), secondary liver cancer and cholelithiasis ($p<0.05$) in comparison with control subjects. In hepatectomized patients, GaTT-T/2 was the most markedly prolonged at two to five weeks after surgery, but recovered to preoperative values six to eighteen weeks postoperatively. The GaTT-T/2 value at one week after hepatectomy was a good indicator of postoperative course. Furthermore, the ratio of GaTT-T/2 at one week after surgery to the preoperative value was positively correlated with the parenchymal hepatic resection rate ($r=0.799$, $p<0.001$). The perioperative measurement of GaTT-T/2 could be a useful indicator of cytosolic functional mass of the liver in patients who undergo hepatectomy.

Reprint requests: Takashi Kaiho First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN