人工膝関節置換術後における血清Ⅱ型 ホスホリパーゼ A₂ の動態

熊本大学整形外科

工藤 智志・水田 博志
白石 稔・大塚 豊
中村 英一・水本 圭彦
高木 克公

熊本大学第2外科

酒本 喜与志・小川 道雄

Serum Group II Phospholipase A₂ after Total Knee Arthroplasty

by

Satoshi Kudo, Hiroshi Mizuta, Minoru Shiraishi,
Yutaka Otsuka, Eiichi Nakamura, Yoshihiko Mizumoto
and Katsumasa Takagi

Department of Orthopaedic Surgery, Kumamoto University
School of Medicine, Kumamoto Japan

Kiyoshi Sakamoto and Michio Ogawa

Department of Surgery II, Kumamoto University
School of Medicine, Kumamoto Japan

Serum group II phospholipase A₂ (M-PLA₂), interleukin 6 (IL-6) and some acute phase reactants were measured after total knee arthroplasty (TKA).

Serum IL-6 rose immediately after surgery, reaching its maximum level on the 1st postoperative day. Serum group II phospholipase A₂ increased from the 1st postoperative day to reach its maximum level on the 2nd postoperative day. Following this, it returned to nearly normal levels within two weeks after surgery.

There was a significant correlation between the peak post-operative values of serum M-PLA₂ and IL-6. The response pattern of serum M-PLA₂ after TKA was closely similar to that of C-reactive protein.

These results suggest that serum M-PLA₂ becomes elevated after surgery, acting as an acute phase reactant.

Key words : serum group II phospholipase A₂ (血清Ⅱ型ホスホリパーゼ A₂),
acute phase reactant (急性期反応物質)

はじめに

ホスホリパーゼ A₂ (以下 PLA₂) はリン脂質を加水分解する酵素の総称であり、そのうち分泌型はⅠ型、Ⅱ型に分類される。Ⅱ型 PLA₂ は内因性の起炎物質

である PG 産生に関与することから、炎症との関係が推測されており、炎症局所で高い活性があることが示されている¹⁶⁾。Ⅱ型 PLA₂ は血清中においても、各種炎症性疾患で増加することが確認されている¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、Ⅱ型 PLA₂ は種々の組織に普遍的に

図1 血清Ⅱ型PLA₂の術後推移

図2 炎症マーカーの術後推移
各炎症マーカーの最大値を100%として表示した。

表1 Ⅱ型PLA₂と各炎症マーカーとの相関

	相関係数
IL-6	0.59*
CRP	0.29
血沈	0.40
シアル酸	0.73*

*P<0.05

Inc., Japan) を用いて測定した (正常値は4pg/ml). 統計学的解析には Pearson の相関係数を用いた。

結 果

血清Ⅱ型PLA₂の推移を図1に示す。血清Ⅱ型PLA₂は、すべての患者で術後1日目から上昇が認められた。最大値は術後2日目であり、2週後には正常値に回復していた。

その他の項目の測定値の術後推移を図2に示す。IL-6は全症例で急激に増加し、術後1日目に最大値をとり、5日以内に正常値に回復した。CRPは、IL-6に追従する形で術後2日目に最大値をとり、術後2週で正常値に回復した。SAは術後5日目に最大値をとり、術後2週で正常値へ回復した。血沈は術後5日目に最大値をとり、術後約3週で正常化した。

各測定値の術後最大値の相関を表1に示す。血清Ⅱ型PLA₂とIL-6、SAとの間に有意な相関を認めた (P<0.05)。

考 察

今回測定した炎症マーカーのうち、IL-6はTKA術後最も早期に反応するパラメーターであり、その推移は従来の報告と同様であった⁹⁾。またCRPは術後2日目に最大値をとり、2週目までに正常化していたが、この結果も従来の報告¹⁰⁾¹⁷⁾に矛盾しない。以上の

存在している⁸⁾¹²⁾ため、血清中で増加するⅡ型PLA₂の産生部位は未だ明らかにされていない。今回我々は、人工膝関節置換術 (以下TKA) 後の血清Ⅱ型PLA₂の推移を他の炎症マーカーと比較し、その特性と起源について若干の考察を加えたので報告する。

対象及び方法

対象は変形性膝関節症に対してTKA (MG-II) を行った12膝 (男性2名2膝、女性8名10膝) である。平均年齢は、74.6歳 (68-82歳) であり、全例術後合併症はなく通常の術後経過をとった症例である。

術前、術後1、2、3、5、7、14、21、28日目に採血を行い、Ⅱ型PLA₂と従来の炎症マーカーとしてIL-6、CRP、血沈、シアル酸 (以下SA) についてそれぞれ測定を行った。

血清Ⅱ型PLA₂はヒトⅡ型PLA₂に対するモノクローナル抗体を用いたRIAで測定した⁴⁾ (正常上限は4ng/ml)。血清IL-6はELISA (Fuji Rebio

点から、今回の対象は血清Ⅱ型 PLA₂ の術後推移を検討するうえで適当と考えられる。

IL-6 は肝臓での急性期タンパクの誘導を行う因子の一つであることが報告³⁾ されている。Crowl らは肝癌細胞株を用いた実験系でⅡ型 PLA₂ 産生が IL-6 により誘導されることを報告している。また彼らは、PLA₂ の発現には、CRP などの急性期タンパク遺伝子に見られる IL-6 を介するタンパク発現機構が、関与する可能性を示した²⁾。この報告と、血清Ⅱ型 PLA₂ は IL-6 の上昇に追従して上昇し、IL-6 と相関を認め、さらに、急性期タンパクの一つである CRP とその術後推移が類似していたという今回の結果から、術後に上昇した血清Ⅱ型 PLA₂ は、肝臓由来の急性期タンパクであると考えられ、CRP と同様に炎症マーカーになりうると考えられる。

急性期タンパクの生理学的な役割は組織破壊に対する防御反応であると考えられている⁵⁾。これまでⅡ型 PLA₂ は炎症を促進する¹⁾⁶⁾⁷⁾ という面が注目されてきたが、今回の検討から、術後増加する血清Ⅱ型 PLA₂ は、急性期タンパクとして生体防御に働いている可能性が示唆された。

ま と め

①血清Ⅱ型 PLA₂ の術後推移を検討した。

②血清Ⅱ型 PLA₂ は全例術後1日目より増加し、2日目に最大値をとった後、2週間で正常化した。

③血清Ⅱ型 PLA₂ は、IL-6 に追従して増加し、両者には相関が認められた。また、急性期タンパクである CRP の推移と類似していた。

④術後増加する血清Ⅱ型 PLA₂ は肝臓由来の急性期タンパクであり、炎症マーカーとなりうると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Bomalaski, J.S., Lawton, P., Browning, J.L.: Human extracellular recombinant phospholipase A₂ induces an inflammatory response in rabbit joints. *J. Immunol.*, 146 : 3904-3910, 1991.
- 2) Crowl, R.M. et al.: Induction of phospholipase A₂ gene expression in human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J. Biol. Chem.*, 266 : 2647-2651, 1991.
- 3) Hirano, T., et al.: Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol. Today*, 11 : 443-449, 1990.
- 4) Matsuda, Y. et al.: Development of a Radioimmunoassay for Human Group II Phospholipase A₂ and Demonstration of Postoperative Elevation. *Enzyme*, 45 : 200-208, 1991.
- 5) 右田俊介: 急性期蛋白と炎症. *臨床検査*, 32 : 160-166, 1988.
- 6) Murakami, M. et al.: Exacerbation of rat adjuvant arthritis by intradermal injection of purified mammalian 14-kDa group II phospholipase A₂. *FEBS Lett.*, 258 : 113-116, 1990.
- 7) Murakami, M. et al.: Eicosanoid generation from antigen-primed mast cells by extracellular mammalian 14-kDa group II phospholipase A₂. *FEBS Lett.*, 294 : 247-251, 1991.
- 8) Nevalainen, T.J., Haapanen, T.J.: Distribution of pancreatic (Group I) and synovial-type (Group II) phospholipase A₂ in human tissues. *Inflammation*, 17 : 453-464, 1993.
- 9) Nishimoto, N. et al.: Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 50 : 399-401, 1989.
- 10) Niskanen, R.O., Korkala O., Pammo H.: Serum C-Reactive Protein Levels After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 78-B : 431-433, 1996.
- 11) Pruzanski, W. et al.: Phospholipase A₂ activity in sera and synovial fluids in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: its possible role as a proinflammatory enzyme. *J. Rheumatol.*, 12 : 211-216, 1985.
- 12) Tojo, H., Ono, T., Okamoto, M.: High performance liquid chromatographic assay of phospholipases. Application to spectrophotometric detection of rat phospholipase A₂ isozymes. *J. Lipid Res.*, 34 : 837-844, 1993.
- 13) Uhl, W. et al.: Serum phospholipase A₂ in patient with multiple injuries. *J. Trauma*, 30 : 1285-1290, 1990.
- 14) Vadas, P., Hay, J.B.: Involvement of circulating phospholipase A₂ in the pathogenesis of the hemodynamic changes in endotoxin shock. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61 : 561-566, 1983.
- 15) Vadas, P.: Elevated plasma phospholipase A₂ levels. *J. Lab. Clin. Med.*, 104 : 873-881, 1984.
- 16) Vadas, P., Pruzanski, W., Stefanski, E.: Extracellular phospholipase A₂: causative agent in circulatory collapse of septic shock?. *Agent Actions*, 24 : 320-325, 1988.
- 17) Yoon, S.I. et al.: The C-reactive protein in patient with long bone fractures and after arthroplasty. *Int. Orthop.*, 17 : 198-201, 1993.