

12) 腹部手術における術後合併症に対する HMGB1 の関与の解明

研究代表者 渡邊 賢二

[研究の背景と目的]

HMGB-1 (High-Morbidity Group Box chromosomal protein 1) はエンドトキシンショックで死亡した患者で血中濃度が増加していることから、遠隔臓器に炎症反応をデリバリーし DIC や MOF を引き起こす原因物質と考えられている。また、DIC の予後とも関連すると言われており、手術ストレスとの関連や術後合併症の予測因子としての有用性についても検討が進められている。本研究は、肝切除における周術期の血清 HMGB1 値の測定を行い、周術期における推移や関連する因子、術後合併症との関係を明らかにすることを目的とする。

[対象と方法]

対象は 2012 年 5 月～8 月に肝切除を施行した 9 例とし、超音波切開凝固装置およびソフト凝固を用いて

肝切除を行った。術中判断で Pringle 法 (15 分間全肝阻血、5 分間解放) を追加した。術後に肝血流阻血再還流障害の予防を目的としてガベキサートメシル酸塩 20mg/kg/day を 2 日間投与した。以下の Time Point (T0; 術前、T1; 麻酔導入直後、T2; 術直後、T3; 術後 1 日目、T4; 術後 3 日目、T5; 術後 5 日目、T6; 術後 7 日目) で採血を行い、血清 HMGB1 値を測定した。

[結果と考察]

これまでの報告では肝切除後の血清 HMGB1 値は術直後から上昇し術後 2 日目まで持続するとされているが、自検例では術後 1 日目以降に有意な上昇を認めなかった。また、これまでの報告では術後の peak 値が 40ng/ml 程度であるのに対し、自検例では明らかに低い値を示した。この原因として術後に投与したガベキサートメシル酸塩の影響が考えられた。ガベキサートメシル酸塩は肝切除において、炎症細胞の活性を抑制し術後の IL-6 上昇を抑制すると言われている。HMGB1 に対する作用は明らかとされていないが、抗炎症作用により抑制的に作用したと考えられた。

術前・術中因子のうち出血量と手術時間のみが術直後の血清 HMGB1 値と有意な相関を認めたが、肝切除時間や肝血流遮断時間との相関関係は認めなかった。肝切除において肝血流遮断は術中出血の減少には有用だが、虚血再還流に伴う肝機能障害が問題とされている。HMGB1 は組織の阻血再還流に伴い上昇することが明らかとされており、肝阻血においても同様の結果が予測されたが、これに反する結果となった。

自検例では合併症を対象群の 4/9 例 (44.4%) に認めた。合併症の内訳は胆管狭窄 1 例、不明熱 1 例、門

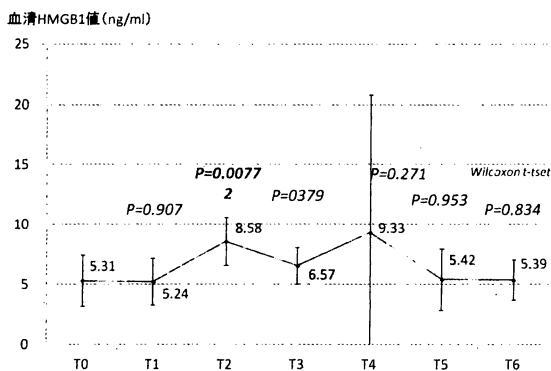


図 1 肝切除の周術期における血清 HMGB1 値の推移

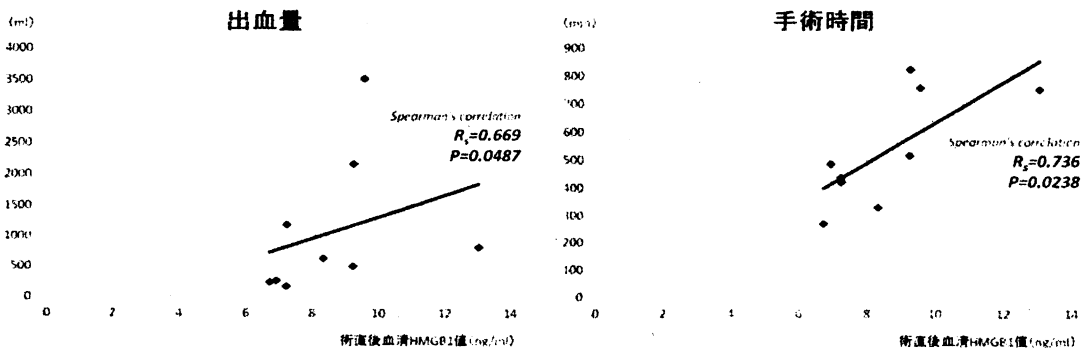


図 2 術直後の血清 HMGB1 値との相関関係
出血量 (右)、手術時間 (左)

表1 合併症あり群と合併症なし群の比較

術前因子 (上段右)、術中因子 (上段左)、病理組織学的因子 (下段)

術前因子				術中因子			
	合併症なし (n=5)	合併症あり (n=4)	p値		合併症なし (n=5)	合併症あり (n=4)	P値
年齢(歳) (mean±SD)	71.0±5.1	69.5±10.5	0.638	術式 肝臓切除未施 肝臓切除済	2 3	1 3	1.000
性別				出血量(ml) (mean±SD)	505.2±421.0	1753.8±1383.0	0.121
男性	3	2	0.444	輸血量(ml) (mean±SD)	104.0±143.1	1363.8±2092.4	0.487
女性	2	0		手術時間(min) (mean±SD)	390.4±86.7	714.3±134.9	0.038
疾患				肝切除時間(min) (mean±SD)	144.2±65.1	161.0±61.4	0.638
肝臓癌				全肝胆血時間(min) (mean±SD)	212.2±25.8	414.2±28.4	0.415
その他	1	1	1.000				
背景肝							
HBV	1	2	0.810				
HCV	1	1					
非B非C	3	1					
Child-Pugh score (mean±SD)	5.00±0	6.00±1.15	0.263				
病理組織学的因子							
	合併症なし (n=5)	合併症あり (n=4)	P値				
最大腫瘍径(cm) (mean±SD)	4.18±2.57	4.03±3.12	0.812				
腫瘍数							
単発	4	3	1.000				
多発	1	1					
脈管浸潤							
あり	1	3	0.206				
なし	4	1					
肝線維化							
F0-3	4	2	0.524				
F4	1	2					

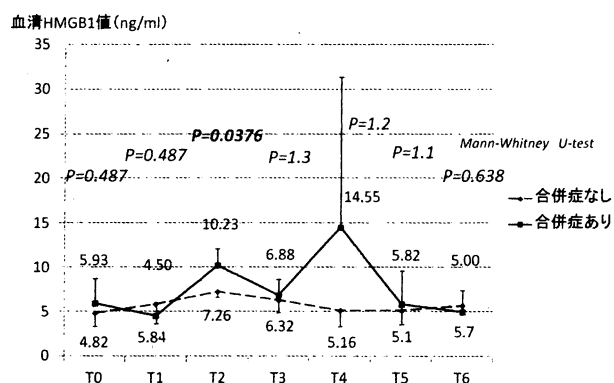


図3 血清 HMGB1 値の推移 (合併症あり群と合併症なし群の比較)

脈血栓 2 例であった。合併症なし群 (n=5) と合併症あり群 (n=4) との比較では、術前因子 (年齢、性別、原疾患、背景肝、Child-Pugh score) と病理組織学的因子 (腫瘍径、腫瘍数、脈管浸潤の有無、肝線維化) で有意差を認めなかった。術中因子では術式、出血量、輸血量、肝切除時間、門脈遮断時間で有意差を認めず、手術時間のみに有意差を認めた。両群における血清 HMGB1 値を比較したところ、合併症あり群が術直後で有意に高値であり、術直後の血清 HMGB1 値は術後合併症の早期予測因子として有用であると考えられた。抗炎症性薬剤を用いて術後の血清 HMGB1 値を抑制することの意義や、抑制するための適切な薬剤・投

与時期に関しては依然として不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。