
話 題

細胞外マトリックスと肝臓外科

京都大学医学研究科消化器外科学教室 嵐 原 康 行

肝悪性腫瘍に対する肝切除術は、肝硬変、慢性肝炎、閉塞性黄疸など肝障害を合併している場合に行われることが多く、肝切除量の決定には術前の正確な肝予備力の判定が重要であることは論を待たない。肝予備力は、一般には血清ビリルビン値、ICG、糖負荷時のAKBRなどの種々の指標によって評価されているが、単独では満足出来ない場合も多く、これらの組み合わせで判定されているのが現状である。

一方、最近では種々の肝線維化マーカーの血中レベルの測定が可能になり、内科領域では肝硬変の診断、進行度の判定などに用いられているが外科的な意義については未だ明らかでなかった。筆者は、肝線維化マーカーの内、Ⅳ型コラーゲンに着目して肝臓外科における動態を調べたところ興味あることが判明した。すなわち、既報のごとく肝硬変では明らかに上昇していたがその程度は様々であった。また、術前血中Ⅳ型コラーゲン値は一般肝機能指標とも有為の相関はするものの、相関係数は0.4前後で低かった。さらに、肝切除術後の変化をみると、正常肝や慢性肝炎では右葉切除などの大量肝切除ですらその変化は軽度であるのに対し、肝硬変やある種の薬剤性肝障害例では縮小手術でも術後1, 3日に有為に上昇し、中には600 ng/ml (正常は150以下)もの高値を呈した。そして、興味深いのは、術前・術直後に異常高値を示した症例では、ことごとく進行性または一過性の肝不全徴候が見られたことである。これらの症例分析の中で、術前通常肝機能指標と解離したのも多数あったが、肝切除術の危険予知指標としてみた場合、血中Ⅳ型コラーゲン値が最も優れていた。

Ⅳ型コラーゲンは基底膜を形成しているコラーゲン線維であり、種々の臓器の上皮細胞と組織間隙に介在するマトリックスである。肝臓では類洞の内皮細胞と肝細胞の間隙、すなわちディッセ腔には通常基底膜は存在しないとされているが、フリーのⅣ型コラーゲンが類洞下に蓄積されているのが確認されている。肝においてⅣ型コラーゲンを産生する細胞は、伊東細胞、内皮細胞、肝細胞などであるが、肝切除後の肝再生時、閉塞性黄疸などの急性障害時や慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝障害では、その生成が亢進している。肝硬変や、慢性肝炎、閉塞性黄疸などの肝障害では全てのコラーゲン線維の増生が認められているが、血中Ⅳ型コラーゲンの測定によって肝で進行している線維化の程度を把握し、ひいては肝機能をも推定できることが予想される。

Ⅳ型コラーゲン値自体は肝実質細胞そのものの機能をあらわしているのではなく、肝の非実質細胞の活動状況、すなわち間質の炎症状態を反映しているものと想定される。同様の観点から血中のサイトカイン(TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8)、接着因子(ICAM-1, ELAM)などを測定してみたが、血中Ⅳ

型コラーゲン値とほぼ並行した変化を示し、これらの術前値が上昇している症例には、通常肝機能指標が一見良好でも、術後思わぬ肝機能低下のために慎重に対処しなければならない症例が多かった。肝切除術という肝への急性侵襲、起炎行為を想定すれば、いわゆる肝実質細胞機能を扱った通常の肝予備力検査のみでは不十分であると思われる。肝細胞機能が保たれていても、侵襲による炎症反応が著しければ、それらの反応にかかわるクッパー細胞、伊東細胞、内皮細胞などの非実質細胞や、集積してきたリンパ球、好中球から産生される細胞障害因子（例えば活性酸素など）によって肝実質細胞は障害され、結果的には肝細胞の機能低下をきたすことになる。すなわち、サイトカインや接着因子を含む種々の炎症関連のパラメータを導入した総合的な肝機能評価が必要になってくるであろう。Ⅳ型コラーゲンの動態は、そうした炎症反応に関連して、肝での侵襲・修復機転を反映したものであろう。その意味で、今後は非実質細胞の活動性あるいは priming 状態をチェックすることが重要であり、「炎症反応よりみた肝機能の変化の予測」といった概念を導入しなければならないであろう。

しかしながら、Ⅳ型コラーゲンの動態についてはまだまだ解明されなければならない点も多い。例えば、Ⅳ型コラーゲンは肝以外でも基底膜のみられるところにはかならず存在すること、肝以外の炎症、特に敗血症などの重症全身感染症でも上昇すること、さらに腫瘍形成自体が血管新生の場であり、そのみでも上昇する可能性があること、基底膜の崩壊のプロセスやⅣ型コラーゲンの degradation の詳細についてはまだ解明されていないこと等の問題点がある。今後、症例を重ね、また基礎実験によってこれらの点を明らかにしてゆくつもりである。

参 考 文 献

- 1) Hernandez AM, Amenta PS: The extracellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB Journal* 9: 1401-1410, 1995.
- 2) 五十嵐省吾, 船木直也, 旗原照昌, 他: 各種肝疾患患者血清における 7S および type IV コラーゲンの測定と他の肝線維化マーカー、P-III-P およびラミニン P1 との比較. *肝臓* 31: 524-529, 1990.
- 3) 山本成尚, 薦原康行, 小林展章: 肝切除周術期における血中炎症性サイトカイン及び可溶性接着分子の意義. *愛媛医学* 14: 483-489, 1995.
- 4) Y. Shimahara, et al: Serum type IV collagen as a predictor of surgical risk in hepatic resection. *37th World Congress of Surgery, Acapulco*, 1997.