

# 血中 fetuin - A/AHSG 濃度の周術期における 変動, 及び, 肝移植レシピエントの 術後予後評価への応用の可能性

齊 藤 直 樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻

器官制御医学麻酔科学分野

(主任: 馬場 洋教授)

## Perioperative Changes in Circulating Fetuin - A/ $\alpha$ 2 Heremans Schmid Glycoprotein Levels - Its Possible Application for Predicting Post - Operative Prognosis in Liver Transplantation Recipients -

Naoki SAITO

Department of Anesthesiology Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Hiroshi BABA)

### 要 旨

【目的】肝臓で産生される急性期陰性物質である fetuin - A/ $\alpha$ 2 - Heremans Schmid Glycoprotein (以下 fetuin - A/AHSG と略) は, その特性から周術期マーカーとしての役割が期待されるが, 手術侵襲直後の変動に関するデータはない. 本稿では侵襲の大きい食道手術, 肝移植手術レシピエントについて, 周術期におけるその動態を検討した.

【方法】食道癌の根治手術を受けた患者 15 人, 及び生体部分肝移植手術レシピエント患者 16 人を対象とした. 手術日の朝に, 術前コントロールの血液検体を採取し, その後, 術後 1, 2, 4, 7, 14 日目にも朝 6 時に血液検体を採取した. 一定の検体数が集まったところで抗ヒト AHSG ポリクローナル抗体を用いたサンドウィッチ免疫酵素分析法で fetuin - A/AHSG 濃度を測定した.

【結果】食道癌患者では fetuin - A/AHSG の術前コントロール値は  $347.5 \pm 97.0 \mu\text{g/ml}$  で, 術後 1, 2 日目で有意な低値を示した後, 術後 4 日目以降は術前コントロール値との有意差を認めず, 術後 1, 2, 4 日目に比較して術後 14 日目では有意な高値を示した. 肝移植レシピエントでは, 術前コントロール値が  $368.6 \pm 120.3 \mu\text{g/ml}$  で, 術後 1 日目以降は術後 14 日目まで術前値と比べ有意に低値で, しかも回復傾向を示さず, 食道癌術後患者とは明らかに異なる傾向を示した. 肝移植レシピエントで術前 MELD - Score  $\geq 20$  以上且つ入室時 APACHE - II  $\geq 15$  以上を満たす重症群では術前コントロール値が  $284.6 \pm 65.0 \mu\text{g/ml}$  に対してそれ以外の軽症群では術前コントロール値が  $434.0 \pm 114.0 \mu\text{g/ml}$  であり, この両者を比較すると, 重症群では術前

Reprint requests to: Naoki SAITO  
Department of Anesthesiology  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学  
専攻器官制御医学講座麻酔科学分野 齊 藤 直 樹

コントロール値が有意に低かった ( $p < 0.01$ ). 肝移植レシピエントについて、経過観察期間(全例15ヶ月以上)内に死亡した予後不良群は、それ以降も生存した予後良好群に比べて、術後14日時点での術前コントロール値に対する血中 fetuin-A/AHSG 濃度の低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ ). また、術中の出血10L以上の出血大量群と10L未満の出血少量群の2群に分けての検討でも、出血大量群では、出血少量群と比べて、術後14日時点での術前コントロール値に対する fetuin-A/AHSG 濃度の低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ ).

【結論】食道手術/肝移植手術では、共に術直後に血中 fetuin-A/AHSG 濃度は一旦低下して急性期陰性物質としての振る舞いを示すが、その後の回復過程では異なる動態を呈した。肝移植レシピエントでは、術前 fetuin-A/AHSG 濃度は術前の重症度に関連するが、予後予測としては、むしろ術後の低下率が有用である可能性が示唆された。

キーワード：fetuin-A/AHSG, 手術侵襲, 肝移植

## 背景

Fetuin-Aは $\alpha$ 2-Heremans Schmid Glycoprotein (AHSG) と呼ばれ、肝臓で精製される2つのポリペプチドから構成される糖蛋白で、健常者の血中濃度は  $450 \sim 600 \mu\text{g/ml}$  程度である<sup>1) - 3)</sup>. Fetuin-A/AHSGは、胎児期のCa代謝に寄与し、骨形成を制御しつつ、骨組織に蓄積されて不適当な石灰化を防ぐものと考えられている<sup>3) - 5)</sup>. AHSG遺伝子のノックアウトマウスにはび慢性の軟部組織石灰化が出現する<sup>6)</sup>. このように Fetuin-A/AHSGはミネラル代謝に深く関与している液性因子であるが、同時に侵襲後の急性期にその血中濃度の低下する急性期陰性物質としても知られ<sup>7)</sup>, 炎症を抑制するメディエーターとして機能し、マクロファージを不活化する. また、成長因子に対する内因性の拮抗物質であり、炎症前駆サイトカイン抑制を増強し、炎症反応の自己増幅を抑える. 更にインスリン受容体・自己リン酸化、チロシンキナーゼ活動を制御し、TGF- $\beta$ , Hepatocyte growth factor; HGF/SFなどに作用し、リンパ球の幼若化変異を抑制する<sup>8)</sup>. これらの液性因子に対する調節作用を介して、Fetuin-A/AHSGは組織の再生に関与するとも考えられている. 一方、慢性炎症性疾患ではしばしば血管石灰化を含む血管疾患病変が進行するが、ミネラル代謝と炎症の両方に関連する Fetuin-A/AHSGは、この両者に関与する可能性が指摘されている<sup>9)</sup>.

実際に透析患者における血中 Fetuin-A/AHSG 濃度は心血管系の死亡とも関係し<sup>10)</sup>, 心筋虚血に保護的な役割も示唆されている<sup>11)</sup>. このように、その全貌は必ずしも明確になっていないが、Fetuin-A/AHSGが炎症や動脈硬化と深い関係を持つ液性因子であることは、コンセンサスが得られるようになってきた.

Fetuin-A/AHSGは、成人においては、肝細胞でのみ合成され<sup>1)12)</sup>, その血中濃度は主に産生能に依存して速やかに変化する. 肝疾患罹患患者の急性期ではその血清濃度が著しく低下すると既に報告されている<sup>13) - 15)</sup>. アルコール性肝炎や薬剤性肝炎、慢性自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肝細胞癌では、非急性期においても血中 Fetuin-A/AHSG 濃度が低い. この傾向は特にアルコール性肝硬変と肝細胞癌で顕著である<sup>13)14)</sup>. アルコール性肝硬変患者では、1ヶ月以内、及び1年以内の肝機能予後や死亡の推定に有用であり、特に血中 Fetuin-A/AHSG 濃度  $\leq 365 \mu\text{g}$  以下の場合に、1年以内の死亡率が有意に高かった. 多変量論理的に解析しても血中 Fetuin-A/AHSG 濃度は他の検査成績などとは独立した予後予測に有用で、Child-Pugh分類やMELD-Scoreと比較しても、有用性が高かった<sup>15)</sup>.

このように急性期陰性物質である Fetuin-A/AHSGと炎症・肝機能との関連に関する研究は多数報告されており、その血中 Fetuin-A/AHSG 濃度は、周術期において予後を推定する指標であ

表 1 患者背景

手術	食道 <15名>	肝移植 <16名>
年齢 (歳)	62.5(±7.6)	49.1(±12.9)
性別 <男/女>	14 / 1	9/7
身長 (m)	1.62 (±0.09)	1.64 (±0.10)
体重 (kg)	57.1 (±11.6)	62.6 (±11.7)
体表面積(m <sup>2</sup> )	1.61 (±0.21)	1.68 (±0.19)
麻酔時間 (min)	(9時間44分=) 584 (±99)	(13時間02分=) 782 (±141)
手術時間 (min)	(7時間52分=) 472 (±80)	(10時間54分=) 654 (±141)
出血量 (mL)	908 (±838)	(10.9L~)= 10932 (±9427)

る周術期マーカーになり得るのではないかと期待される。しかし、今日において未だに実際のその侵襲直後の変動に関するデータは報告されていない。今回の研究の目的は、侵襲の大きく、ICU滞在期間が数日以上となる食道手術患者、及び肝移植レシピエント患者について、術後の血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動を観察し、同時に、特に肝移植について、MELD-Score による重症度・予後などとの関連を検討することで、この物質の周術期における、予後推定マーカーとしての有用性を検討することである。

## 方 法

### 対象と研究デザイン

2006 年 10 月～2007 年 12 月の 15 ヶ月の間に新潟大学医歯学総合病院にて食道癌の根治手術を受けた 15 人、及び 2006 年 10 月～2008 年 3 月の 18 ヶ月の間に同院にてレシピエントとして生体部分肝移植手術を受けた 16 人を対象とした観察研究である。治療に関連する介入は行っていない。尚、本研究計画は新潟大学倫理委員会による審査を受けており、サンプルの採取前に、患者ないしは家族に十分な研究計画の説明を行い、同意を得た。

### 血液サンプリング

手術日の朝に、術前コントロールの血液検体を採取し、その後、術後 1, 2, 4, 7, 14 日目（肝移植は術後 21 日目も）にも朝 6 時に検体を採取した。MELD score は Kamath らの公式  $[3.8 \times \ln \{ \text{血中 Bil 濃度 (mg/dl)} \} + 11.2 \times \ln \{ \text{PT-INR} \} + 9.6 \times \ln \{ \text{血中 Cre 濃度 (mg/dl)} \} + 6.4]$  に則って算出した<sup>16)</sup>。

### 測定

採取した血液検体は血清分離後ただちに－80℃で冷凍保存した。検体数が集まったところで一斉解凍し、抗ヒト AHSG ポリクローナル抗体を用いたサンドウィッチ免疫酵素分析法で Fetuin-A/AHSG 濃度を測定した。この測定法の感度は 0.0013mg/mL で同一プレート内測定誤差は 2.8～5.5%，異プレート間測定誤差は 5.7～6.8% である。その他の血液検査・生化学検査は、血液検体採取後すみやかに測定を行った。

### 統計

データは全て平均±標準偏差で表し、時系列データの解析は repeated measures ANOVA で統計処理を行い、 $p < 0.05$  を有意と評価した。

表2 食道患者臨床背景

年齢 性別	身長／体重 (cm/kg)	術式	手術時間 (min)	手術時間 (min)	出血量 (mL)	入室日 APACHE-II
58M	157/44	②領域	540	454	310	10
67M	172/64	②領域	553	446	762	12
63M	166/58	③領域	515	416	3720	12
67M	158/48	②領域	625	510	625	15
75M	145/66	(VATS)②領域	475	368	318	13
58M	157/46	②領域	510	415	360	15
67M	171/59	喉頭全摘・プラント	790	650	860	11
68M	163/63	②領域	757	585	1235	18
54M	172/63	(VATS)③領域	605	467	880	5
67F	149/32	③領域	475	372	180	14
47M	167/75	③領域	620	535	530	13
57M	161/52	③領域	625	475	965	12
63M	160/55	③領域	670	545	1030	10
54M	180/75	③領域	515	419	830	8
72M	158/57	②領域	485	418	1009	13

②領域, ③領域は郭清領域を示す. VATSは胸腔鏡を用いての術式を示す.

表3 肝移植レシピエント臨床背景

年齢 性別	身長／体重 (cm/kg)	MELD	麻酔時間 (min)	手術時間 (min)	出血量 (mL)	入室日 APACHE-II	死亡患者
23F	158/52	10	810	612	9605	12	
54M	174/70	40	910	771	19235	16	
57M	171/71	43	820	700	19400	19	2週間後・死亡
50F	158/55	13	1120	1004	39200	10	8ヶ月後・死亡
56M	174/80	13	640	508	3010	10	
29M	170/82	51	720	578	8555	22	
66F	150/49	27	665	526	7980	20	
55M	176/81	15	660	534	1580	13	
55M	165/63	28	635	507	4480	17	
35F	153/51	17	755	655	2460	13	13ヶ月後死亡
61F	153/59	10	740	610	12890	16	
59M	177/56	29	900	770	14490	13	15ヶ月後死亡
51M	167/69	10	950	824	3035	8	12ヵ月後死亡
38M	168/51	38	787	668	5205	16	2ヶ月後・死亡
35F	155/63	14	830	715	11890	8	
61F	152/49	26	575	476	11910	21	

## 結 果

表1に登録された患者背景を示した. 食道手術15名は, 62.5 (± 7.6) 歳[平均値 (± 標準偏差)],

以下同様の表記], 男性14名/女性1名, 身長1.62 (± 0.09) m, 体重57.1 (± 11.6) kg, 手術時間584 (± 80) 分, 出血量は908 (± 838) mlであった. 肝移植レシピエント16名は, 62.5 (± 7.6)

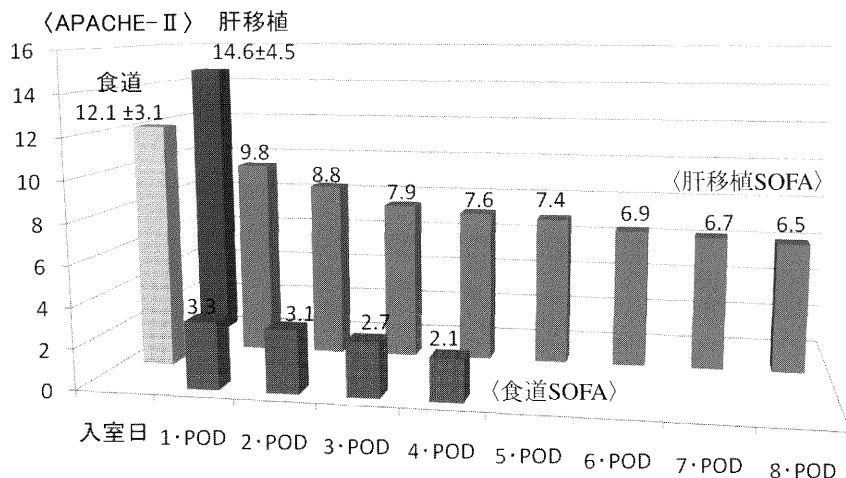


図1 重症度の推移

ICU 入室日の重症度 APACHE-II を後列に，及び，術後の SOFA スコアの変動を前列に示した．肝移植レシピエント患者は食道手術患者と比較して比較的重症度が高く，ICU 滞在期間も長かった．

歳，男性 9 名/女性 7 名，身長 1.64 (± 0.10) m，体重 62.6 (± 11.7) kg，手術時間 654 (± 141) 分，出血量は 10932 (± 9427) ml であった．両群の詳細なデータは，それぞれ表 2 (食道)，表 3 (肝移植レシピエント) に示した．

ICU 入室日の重症度 APACHE-II，及び，術後の重症度の推移について SOFA スコアで図 1 に示した．肝移植レシピエント患者は食道手術患者と比較して比較的重症度が高く，ICU 滞在期間も長かった．術後の重症度は，食道手術患者，肝移植レシピエント患者共に，徐々に安定化に向かった．尚，肝移植術前の MELD - Score 平均は，24.0 ± 13.3 であった．

血中 Fetuin - A/AHSG 濃度の測定値を，食道手術患者 (図 2A)，肝移植レシピエント患者 (図 2B) について示した．食道癌患者では Fetuin - A/AHSG の術前コントロール値は 347.5 ± 97.0 μg/ml で，術後 1，2 日目では有意な低値を示した後，術後 4 日目以降は術前コントロール値との有意差を認めず，術後 1，2，4 日目に比較して術後 14 日目では有意な高値を示した．肝移植レシピエ

ントでは，Fetuin - A/AHSG の術前コントロール値は 368.6 ± 120.3 μg/ml であったが，術後 1 日目以降は術後 14 日目に至るまで一貫して術前値と比べ有意に低値で，しかも回復傾向を示さず，食道癌術後患者とは明らかに異なる傾向を示した．

図 3 に食道手術患者における各種マーカーの変化，図 4 (ABC) に肝移植レシピエントにおける各種マーカーの変化を示したが，共に，血中 Fetuin - A/AHSG 濃度の変動とは明らかな相関関係を認めなかった．

図 5 には術前の病態・重症度で 2 群に分けて肝移植レシピエント群の，血中 Fetuin - A/AHSG 濃度の変動を示した．術前 MELD - Score ≥ 20 以上且つ入室時 APACHE-II ≥ 15 以上を満たす重症群では術前コントロール値が 284.6 ± 65.0 μg/ml に対して，それ以外の軽症群では術前コントロール値が 434.0 ± 114.0 μg/ml であり，この両者を比較すると，重症群では術前コントロール値が有意に低かった (p < 0.01)．しかし，両群共に，術後 14 日時点での測定値は術前値と比較して有意

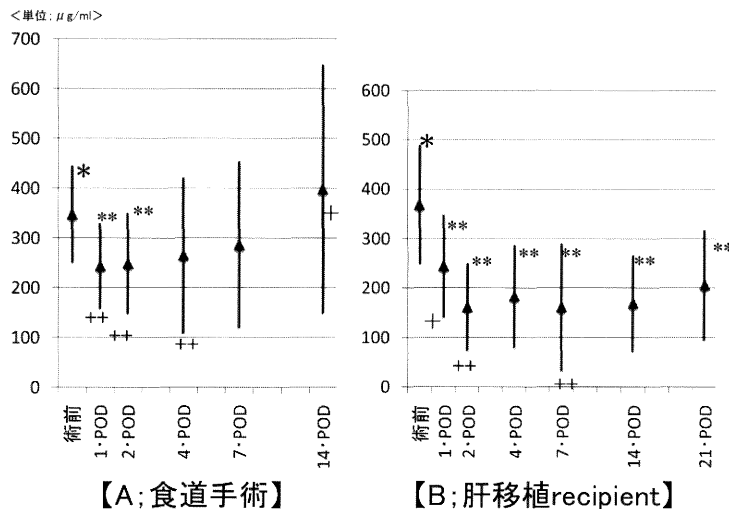


図2 血中 Fetuin - A/AHSG 濃度の変化 (データは平均値±標準偏差で記載)

図Aの食道癌患者では術前コントロール値が347.5±97.0 μg/mlで、術後1, 2日目で有意な低値を示した後 (\*で表示), 術後4日目以降は術前コントロール値との有意差を認めず、術後1, 2, 4日目と比較して術後14日目では有意な高値を示した (+で表示)。図Bの肝移植レシピエントでは、術前コントロール値が368.6±120.3 μg/mlで、術後1日目以降は術後14日目まで一貫して術前値と比べ有意に低値を示した (\*で表示)。術後1日目と比較して術後2, 7日目も有意に低値を示した (+で表示)

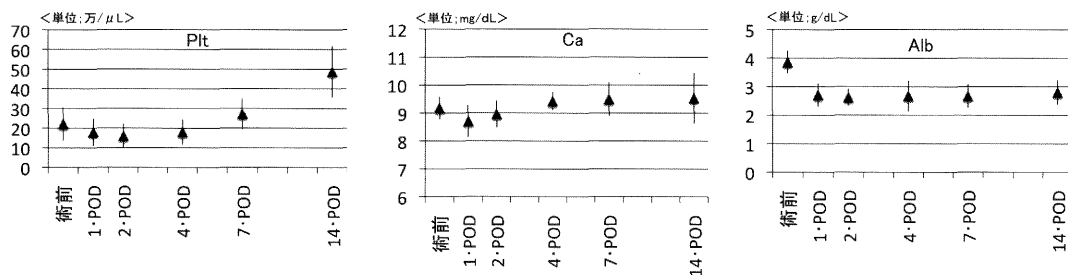


図3 食道手術患者における各種マーカーの変化 (データは平均値±標準偏差で記載)  
Plt, Ca 濃度, Alb 濃度を示した

に低かった。

図6に、肝移植レシピエントについて、経過観察期間(全例15ヶ月以上)内に死亡した予後不

良群と、それ以降も生存した予後良好群の2群について、血中 Fetuin - A/AHSG 濃度の変動を示した。両群の術後14日時点での血中 Fetuin -

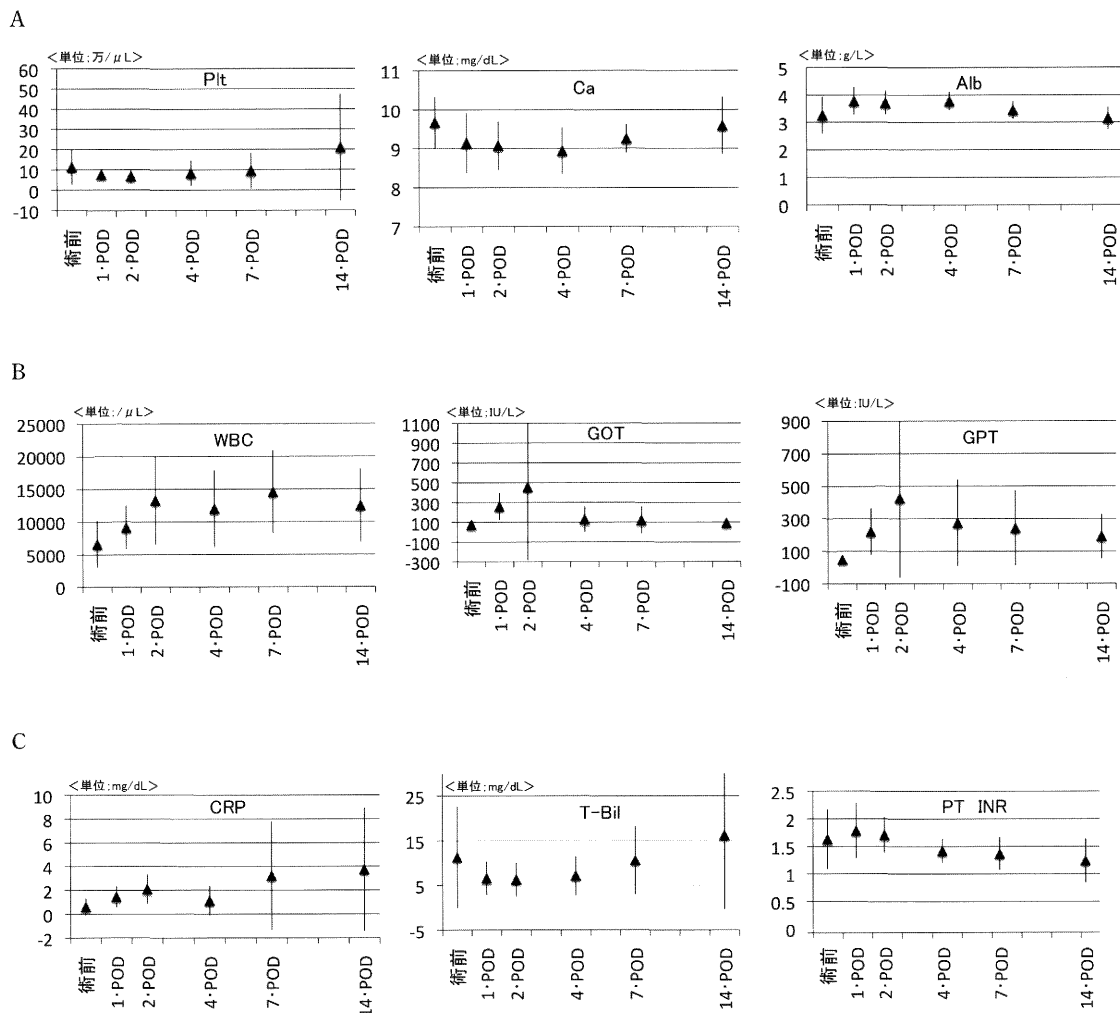


図 4ABC 肝移植レシピエントにおける各種マーカーの変化（データは平均値±標準偏差で記載）  
A に Plt, Ca 濃度, Alb 濃度を示した。B に WBC, GOT, GPT を示した。C に CRP, T-Bil, PT-INR を示した。

A/AHSG 濃度の実測値には有意差を認めなかったが、両群共に術前コントロール値と比べて有意に低値を取った ( $p < 0.05$ )。しかし、予後良好群における術後 14 日時点での術前コントロール値に対する血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の割合が  $63.8 \pm 37.4\%$  に対して、予後不良群では  $28.5 \pm 14.8$  であり、予後不良群ではこの低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。

図 7 には、肝移植レシピエントを、術中の出血 10L 以上の出血大量群と 10L 未満の出血少量群の 2 群に分けて、それぞれの血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動を検討した。両群の術後 14 日時点での血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の実測値には有意差を認めなかったが、両群共に術前コントロール値と比べて有意に低値を取った ( $p < 0.05$ )。しかし、出血少量群では術後 14 日時点での Fetuin-

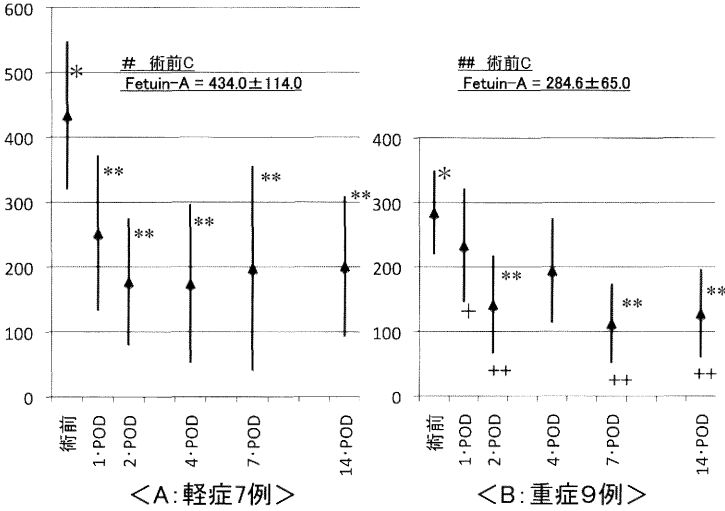


図5 肝移植レシピエントにおける血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変化：軽症群と重症群の比較（データは平均値±標準偏差で記載）

術前 MELD - Score < 20 または入室時 APACHE - II < 15 の軽症群では術前コントロール値が  $434.0 \pm 114.0 \mu\text{g/ml}$  に対して、術前 MELD - Score  $\geq 20$  且つ入室時 APACHE - II  $\geq 15$  を満たす重症群では術前コントロール値が  $284.6 \pm 65.0 \mu\text{g/ml}$  と、重症群では有意に低値であった ( $p < 0.01$ , #で表示)。しかし、両群共に術後14日目の測定値は術前コントロール値と比較して有意に低かった。図Aの比較的軽症群では術前コントロール値に比べて、術後1日目を除くは術後14日目まで一貫して術前値と比べ有意に低値を示した (\*で表示)。図Bの比較的重症群では術前コントロール値、及び術後1日目に比べて、術後2, 7, 14日目では有意な低値を示した (\*、及び+で表示)。

A/AHSG 濃度の割合が術前コントロール値と比較して  $66.5 \pm 38.9\%$  に対して、出血大量群では  $30.1 \pm 12.9$ 、となり、出血大量群の低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。

考 察

Fetuin-A/AHSG は急性期陰性物質として知られているが<sup>7)</sup>、侵襲の大きな食道手術・肝移植手術などにおける術後早期の動態についての報告は

これまでない。食道手術・肝移植手術では共に、術後1, 2日目の Fetuin-A/AHSG が著しく有意に低下しており、このような大きな侵襲を伴う手術の術後数十時間の間は一般に Fetuin-A/AHSG が低値にとどまることが確認できた。

興味深いことに、食道手術では術後1, 2日目に有意な低値を示した Fetuin-A/AHSG が術後2週間には術前レベルまで回復するのに対して、肝移植手術レシピエントでは術後2 (~3) 週間後でも回復を見せなかった。肝移植で回復が遅れた



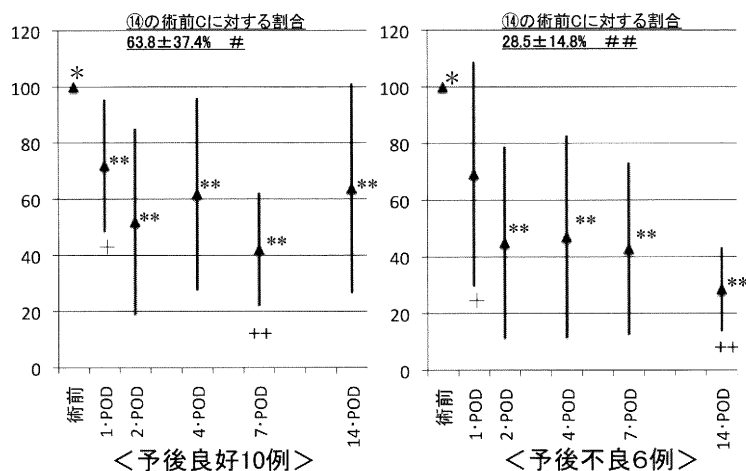


図6 肝移植レシピエントにおける血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動率：予後良好群と不良群の比較（データは術前コントロールを100%として%表示し，平均値±標準偏差で記載）

15ヶ月以上の経過観察期間内に死亡した予後不良群と，それ以降も生存した予後良好群の2群に層別化し，術前値を基準とした血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動を検討した．予後良好群における術前値に対する術後14日時点での血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の割合は  $63.8 \pm 37.4\%$ ，予後不良群では  $28.5 \pm 14.8\%$  であり，予後不良群ではこの低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ , #で表示)．図Aの予後良好群では術前コントロール値に比べて，術後1日目以降は術後14日目まで一貫して術前値と比べ有意に低値を示し（\*で表示），術後1日目と比較して術後7日目では有意な低値を示した（+で表示）．図Bの予後不良群では術前コントロール値に比べて，術後2, 4, 7, 14日目では有意な低値を示し（\*で表示），術後1日目と比較して術後14日目では有意な低値を示した（+で表示）．

こと原因としては，Fetuin-A/AHSG が肝臓で生成される糖蛋白であることから<sup>1)12)</sup>，移植肝の肝機能回復の遅れを反映している可能性が考えられる．また，肝移植手術の周術期には，免疫抑制剤や大量の輸血・アルブミン製剤投与なども施行されており，それらの影響も否定はできない．

欧米からの報告に比較して，日本人では一般に健常人集団における血清 Fetuin-A/AHSG 濃度の基準値が低く  $400 \sim \mu\text{g/ml}$  程度とされる<sup>9)</sup>．しかし，食道手術・肝移植レシピエント共に，術前の

Fetuin-A/AHSG 値はその低いとされる日本人の基準値よりも更に低い傾向を示した．統計学的有意差はないものの，食道手術患者群の術前値は，肝機能が著しく障害された肝移植レシピエントよりも更に低い傾向を示していた．肝癌以外の癌患者では血清 Fetuin-A/AHSG 値が低下するとする報告はなく，今後の詳細な検討が必要と思われる．

過去の報告では，MELD-Score で評価された肝硬変の重症度と，血清 Fetuin-A/AHSG 値の関

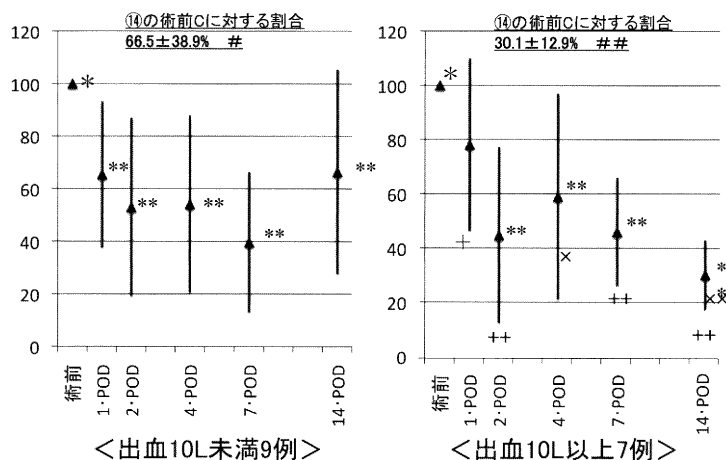


図7 肝移植レシピエントにおける血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動率：出血大量群と出血少量群の比較（データは術前コントロールを100%として%表示し、平均値±標準偏差で記載）

術中の出血が10Lを超える出血大量群と超えない出血少量群の2群に層別化し、それぞれの血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動率を検討した。出血少量群では術前値と比較して術後14日時点での Fetuin-A/AHSG 濃度の割合が  $66.5 \pm 38.9\%$  であったのに対し、出血大量群では  $30.1 \pm 12.9\%$  であり、出血大量群における低下率が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。図Aの出血10L以下群では術前コントロール値に比べて、術後1日目以降は術後14日目まで一貫して術前値と比べ有意に低値を示した（\*で表示）。図Bの出血10L以上群では術前コントロール値に比べて、術後2, 4, 7, 14日目では有意な低値を示し（\*で表示）、術後1と比較して術後2, 7, 14日目では有意な低値を示し（+で表示）、術後4日目と比較して術後14日目は有意な低値を示した（×で表示）。

係が検討されている<sup>13) - 15)</sup>。今回も肝移植レシピエントの術前値を検討すると、MELD-Scoreの重症例では軽症例よりも有意に血清 Fetuin-A/AHSG 値が低く、これらの報告に矛盾しなかった。しかし、術前における MELD-Score も Fetuin-A/AHSG 値も必ずしも予後とは関連しなかったことから、今回の我々のデータは血清 Fetuin-A/AHSG 値を肝移植レシピエントの予後予測のための、術前マーカーとしての有用性を示すものとはならない。

むしろ、術前 MELD-Score が重症で、かつ血清 Fetuin-A/AHSG 低値の症例にも、十分な肝移植の適応があると考えられた。肝移植レシピエントにおいては、術前値よりも術後の血清 Fetuin-A/AHSG 値の変動の方が予後との関連を示すように思われた。予後不良群の術前コントロール値は予後良好群の術前値よりも高かった。しかし、術後2週の時点では低値の傾向を示し、術前コントロール値との割合で検討すると、予後不良群の方が有意に低下率が高かった。この術前コントロ

ール値に対する術後 14 日時点での低下率の差が予後を反映する可能性が考えられた。

出血量も多いほど予後へ影響すると思われる。本検討では、同様に大量出血群では少量出血群と比較して、術後 2 週の血清 Fetuin-A/AHSG 値が術前コントロール値との比率で有意に大きく低下しており、予後との関連を伺わせた。しかし、症例数が不十分であったため、これらの検討は術後 2 週における実測値に有意差がなく、また実際の予後との関連性までを確認することはできなかった。

これまでの報告でも発熱・感染イベントは血清 Fetuin-A/AHSG の測定値に有意な影響は及ぼさないとされたが<sup>13)15)</sup>、今回の検討中にも発熱・感染イベントにおける血清 Fetuin-A/AHSG 値の有意な変動は確認できなかった。その詳細なメカニズムは不明であるが、これは急性期陽性物質である CRP とは異なる変動パターンである。従って、血清 Fetuin-A/AHSG 値は CRP とは異なる目的を持ったマーカーとなる可能性がある。本稿では主にその予後との関連から周術期血清 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動に注目したが、今後も症例を増やしつつ、異なるアウトカムとの関連も検討していく必要がある。

## 結 論

血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の測定値は、食道手術・レシピエントの肝移植術後にいずれも著しい低下傾向を示した。食道手術患者では、この術後早期に見られる低下傾向からの回復が比較的良好であった。肝移植レシピエントでは、術前状態が重篤であるほど、術前の血中 Fetuin-A/AHSG 濃度が低値を示したが、この値は予後には関連しなかった。一方、術後早期に見られる血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の低下率は、予後と関連する可能性が示された。このように、周術期における血中 Fetuin-A/AHSG 濃度の変動パターンは、その測定が侵襲の大きな手術後、特に肝移植レシピエントにおける、有用な予後推定マーカーとなる可能性がある。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたってご指導、ご校閲、ご協力をいただいた遠藤裕教授（救急医学講座）、馬場洋教授（麻酔科学講座）、佐藤好信講師（第一外科学教室）、風間順一郎講師（医歯学総合病院集中治療部）、佐藤弘恵博士（腎・膠原病内科学講座）、更に研究遂行にあたりご協力頂いた第一外科学教室の先生方に、この場を借りて深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Gejyo F and Schmid K: Purification and characterization of the two forms of human plasma alpha 2HS-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 671: 78-84, 1981.
- 2) Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP and Humbert G: Serum concentration of human alpha2 HS glycoprotein during the inflammatory process. *J Clin Invest* 64: 1118-1129, 1979.
- 3) Kazama JJ: What does the circulating AHSG/Fetuin-A level tell us? *Clin Exp Nephrol* 11: 336-337, 2007.
- 4) Schinke T, Amendt C, Trindle A, Poschke O, Muller-Esterl W and Jahnen-Dechent W: The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. *J Biol Chem* 271: 20789-20796, 1996.
- 5) Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T and Jahnen-Dechent W: The serum protein alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112: 357-366, 2003.
- 6) Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindle A, Muller-Esterl W, Sablitzky F, Kaiser S and Blessing M: Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 272: 31496-31503, 1997.
- 7) Ruminy P, Gangneux C, Claeysens S, Scotte M, Daveau M and Salier JP: Gene transcription in hepatocytes during the acute phase of a systemic

- inflammation: from transcription factors to target genes. *Inflamm Res* 50: 383 - 390, 2001.
- 8) Jakab L, Kalabay L, Pozsonyi T and Cseh K: The effect of the  $\alpha 2$ -HSglycoprotein on the mitogen induced lymphocyte blastic transformation and IL-2 production. *Acta Physiol Hung* 77: 25 - 31, 1991.
  - 9) Sato H, Kazama J, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, Gao P and Yamashita H: Decreased Levels of Circulating  $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in Patients with Rheumatoid Arthritis Internal medicine (DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6269) 2007.
  - 10) Ketteler M, Bongartz P, Westinfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke - Dechent W and Floege J: Association of low Fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827 - 833, 2003.
  - 11) Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M and Whooley MA: Association of Fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 115: 2464 - 2467, 2007.
  - 12) Triffitt JT, Gebauer U, Asthon BA, Owen ME and Reynolds JJ: Origin of plasma  $\alpha 2$ HS-glycoprotein and its accumulation in bone. *Nature* 262: 226 - 227, 1976.
  - 13) Kalabay L, Jakab L, Fekete B, Prohaszka Z, Benko Zs, Telegdy L, Lorincz Zs, Zavodszky P, Arnaud P and Fekete B: Human fetuin/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 389 - 394, 2002.
  - 14) Kalabay L, Prohaszka Z, Fust G, Benko Zs, Telegdy L, Szalay F, Toth K, Graf L, Jakab L, Pozsonyi T, Arnaud P, Fekete B and Karadi I: Human fetuin/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein levels in sera of patients with liver disease. In *Liver Cirrhosis: New Research* Edited by: Chen TM. Nova Science, New York, 63 - 75, 2005.
  - 15) Kalabay L, Gráf L, Vörös K, Jakab K, Benkő Z, Telegdy L, FeketeB, Prohászka Z and Füst G: Human serum fetuin A/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterology* 7: 15, doi:10.1186/1471-230X-7-15, 2007.
  - 16) Kamath PS, Wiesner RN, Malinoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER and Kim WR: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464 - 470, 2001.

(平成21年6月25日受付)