

を10ng/kg/min持続投与した。

当院での生体肝移植術における輸血基準として、①赤血球製剤(RCC)輸血：ヘマトクリットを20～25%またはHb値7～8g/dl以上維持、②新鮮凍結血漿輸血：プロトロンビン時間(PT-INR)が2.40以下または活性値30%以上維持、③血小板輸血：血小板数3万/ μ l以上維持を目標とし、新鮮凍結血漿と血小板に関しては、術野での出血の状況と上記基準を総合的に考慮して輸血を行った。

年齢、体重、執刀前のHb、血小板数、PT-INR、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲン(Fib)とRCC術中輸血量(4単位以下と5単位以上)に関してMann-Whitney検定を行い、関連が強い執刀前のHb、PT-INR、APTT、Fibに関して多重ロジスティック回帰分析を行った。また、術中の出血量に関して全変数を対数変換し、偏回帰係数の検定において $P \leq 0.1$ を基準に増減法で分析を行った。

II 結 果

患者背景を表1に示す。術中出血量が10,000mlを超えた症例が11例、無輸血症例は9例であった。RCCのみ輸血した症例は3例で、新鮮凍結血漿または血小板製剤のみ輸血を行った症例はなかった。

原疾患は、肝細胞癌18症例(ウイルス性16例、アルコール性1例、その他1例)、肝硬変15症例(ウイルス性7例、アルコール性1例、その他7例)、原発性硬化性胆管炎2例、原発性胆汁性胆管炎4例、自己免疫性肝炎1例であった。門脈圧亢進による食道静脈瘤の所見は1例を除いて全症例に認められた。開腹術の手術歴に関しては18例に認められ、肝臓、胆嚢の手術後が5例、肝臓再移植症例が1例あった。原疾患や開腹歴と術中出血量および輸血量には関連性は認められなかった。

表2に周術期のHb、血小板数、PT-INR、APTT、Fibの推移を示す。執刀前と比較すると終刀時では、PT-INR、APTTの延長とFibの低下が認められた

表1 患者背景

性別(男/女)	24/16
年齢(歳)	55.7 ± 8.4
体重(kg)	63.2 ± 12.9
Body Mass Index	24.5 ± 3.6
手術時間(分)	832 ± 125
術中出血量(ml)	6,983 ± 5,938
術中赤血球製剤輸血量(単位)	12.0 ± 13.5
術中新鮮凍結血漿製剤輸血量(単位)	8.0 ± 10.5
術中血小板製剤輸血量(単位)	6.4 ± 4.1
術後赤血球製剤輸血量(単位)	3.9 ± 4.5

値は平均±標準偏差。

が、術後3日目には改善傾向が認められた。

術前データとRCC輸血量との関係を調べるため、RCC輸血量を4単位以下と5単位以上で分けて患者の年齢、体重、術前Hb、血小板数、PT-INR、APTT、Fibに関してMann-Whitney検定を行ったところ、術前Hb、PT-INR、APTT、Fibで有意差($P < 0.05$)を認めた。多重ロジスティック回帰分析の結果、術中RCC輸血量と執刀前Hb、PT-INR、APTTに相関を認めた(表3)。

術中出血量を重回帰分析で調べた結果、術前のHb、APTTを含む回帰式： $\log(\text{出血量}; L) = 0.2953 - 1.5393 \times \log(\text{Hb}; \text{g/dl}) + 0.4635 \times \log(\text{APTT}; \text{秒})$ が得られ、自由度修正済決定係数は0.4683であった。

術後3日間でRCC輸血を行わなかった症例は14例、2単位9例、4～8単位12例、10単位以上5例であった。10単位以上の輸血を行った症例のうち3例で試験開腹術が行われた。終刀時のHb値、血小板数、PT-INR、APTT、Fibと術後3日間のRCC輸血量との間には統計学的な関連は認められなかった。

III 考 察

今回の結果では、執刀前のHb、APTTは術中出血量との関連性があり、Hb、PT-INR、APTTは術中総RCC輸血量と関連があるとの結果が得られ

表2 ヘモグロビン値, 血小板数, 凝固機能の周術期推移

	執刀前	終刀時	術後1日	術後3日
Hb(g/dl)	9.2 ± 2.3	8.5 ± 1.7	8.6 ± 1.9	8.8 ± 1.3
Plt(万/μl)	6.4 ± 4.1	6.9 ± 3.6	7.6 ± 4.4	6.3 ± 3.7
PT-INR	1.71 ± 0.47	2.39 ± 0.48	2.65 ± 0.61	1.95 ± 0.43
APTT(秒)	58 ± 34	125 ± 51	119 ± 49	96 ± 51
Fib(mg/dl)	132 ± 61	75 ± 33	87 ± 31	137 ± 40

値は平均±標準偏差. Hb:ヘモグロビン, Plt:血小板数, PT-INR:プロトロンビン時間, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間, Fib:フィブリノゲン

表3 多重ロジスティック回帰分析概要 [RCC輸血量(≤4Uまたは4U<)]

変数	偏回帰係数	標準誤差	p値	オッズ比	95% CI下限	95% CI上限
Hb(g/dl)	-1.5545	0.5972	0.0092	0.2113	0.0655	0.6811
PT-INR	-6.2515	3.1103	0.0444	0.0019	0.0000	0.8560
APTT(秒)	0.1377	0.0635	0.0301	1.1477	1.0134	1.2997
Fib(mg/dl)	-0.0114	0.0093	0.2172	0.9886	0.9708	1.0068

Hb:ヘモグロビン, Plt:血小板数, PT-INR:プロトロンビン時間, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間, Fib:フィブリノゲン

た. この結果より, Hb, APTTは術中出血量を予測する上で有用で, Hb, PT-INR, APTTは輸血準備をする上での指標となる可能性が考えられた. 執刀前検査でPT-INRが1.55以上, APTTが40秒以上の症例では, 術中RCC輸血を施行されており, APTTが40秒以上の症例はすべてPT-INRが1.55以上であった. 執刀前Hb値が12g/dl以上の症例では全例無輸血であり, この全例がPT-INRが1.55未満であった. 出血量とRCC輸血量で異なる結果が出たのは, 出血量が術中に腹壁等から出る腹水も一緒に計測されているためと考えられた.

海外における脳死肝移植患者を対象とした術中出血量, 輸血量に関する報告では, Massicotteら²⁾はRCC輸血5単位以上と4単位以下の症例を比較検討し, 手術開始時のPT-INRがRCC輸血5単位以上で2.28 ± 1.28(平均±標準偏差), 4単位以下の症例で1.61 ± 0.60で輸血が必要となる患者を特定する上で最も感受性が高い変数であると報告している. Xiaら³⁾は, 米国における移植肝配分の基準として採

用されたmodel for end-stage liver disease(MELD) score(血清ビリルビン, PT-INR, 血清クレアチニン, 病因を用いて重症度)を用いて, 脳死肝移植患者の術中輸血量と昇圧目的の血管収縮薬の使用頻度について検討している. MELD scoreが高い群ではRCC, 新鮮凍結血漿, 血小板輸血とクリオプレシピテート使用量ならびに昇圧薬の使用量が多く, MELD scoreと輸血量およびクリオプレシピテート使用量には相関が認められたと報告している. 本邦における生体肝移植患者における検討として, 丹羽ら⁴⁾は大量出血を引き起こす危険因子として, 年齢, 体重, 重度肝機能障害, 腎機能障害, 貧血などを報告しているが, 成人251例と小児511例を含んだ検討であった.

末期肝障害の患者は低栄養状態等による貧血, 脾腫による血小板減少, 肝臓での凝固因子の産生低下, 門脈圧亢進に伴う側副血行路の発達, 末梢血管拡張や動静脈シャントの増加, 心拍出量の増加といった多くの出血素因を持ち, 肝移植術において周術期に

大量出血を生じることがある¹⁾。今回の検討においても、対象患者は1例を除いて全例に食道静脈瘤の所見があり、血小板数の減少、凝固機能低下といった肝障害に特徴的な所見を呈していた。移植の原因となった疾患に関しては主因となった疾患を示しているが、肝細胞癌、肝硬変が大部分を占めていた。Adachiらの生体肝移植に関する報告と比べると劇症肝炎や胆管疾患が少ない結果であった⁵⁾が、これは小児の症例を含んでいないことも関係していると思われる。

終刀時の検査値はいずれも術後3日間のRCC輸血量と相関を示さず、術後出血の予測因子とはならないと考えられた。術後3日間にRCC輸血を行わなかった症例は14例、2単位のみが9例で、10単位以上の輸血を行った5例中3例で貧血進行による試験開腹を行った。この3例は試験開腹で明らかな出血源はなく、その後貧血の進行は落ち着いた。

今回われわれは周術期のHb、凝固機能検査が術中、術後に必要となる輸血量を予測する上で有用かどうかを調べ、術中の出血、輸血量に関しては関連性を導き出すことができた。de Boerらは肝移植術におけるRCCや血小板の輸血は、それ自体が独立した予後不良因子であると報告しており⁶⁾、今回の結果をもとに大量出血が予測される症例においてはいかに出血量、輸血量を減らすかを術前に検討することが重要であると考えられる。

結 語

執刀前のHb、APTTの値は術中の出血量と関連しており、Hb、PT-INR、APTTはRCC輸血量と関連していたため、輸血準備の指標になると考えら

れる。特にPT-INRが1.55以上の症例では、全例術中RCC輸血がなされていた。終刀時の凝固機能検査は術後3日間の輸血量と有意な相関が認められず、術後出血の予測因子とはならないと考えられた。

本稿の要旨は、日本臨床麻酔学会第29回大会(2009, 浜松)にて発表した。また、平成22年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」より、資金の提供をいただいております。データ収集にご協力をいただいた長崎大学大学院 移植・消化器外科に謝辞を表します。

参考文献

- 1) Wiklund RA : Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 32 : S106-S115, 2004
- 2) Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al. : Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 98 : 1245-1251, 2004
- 3) Xia VW, Du B, Braunfeld M, et al. : Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. *Liver Transpl* 12 : 614-620, 2006
- 4) 丹羽紀実, 湯浅健, 木村晋也ほか : 生体肝移植手術時において多量輸血を要する危険因子—京都大学における生体肝移植と輸血管理・輸血療法に関する研究(第2報)—. *日輸血会誌* 51 : 601-608, 2005
- 5) Adachi T : Anesthetic principles in living-donor liver transplantation at Kyoto University Hospital : experiences of 760 cases. *J Anesth* 17 : 116-124, 2003
- 6) de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. : The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 106 : 32-44, 2008

The Relationship between Coagulation Function and Blood Loss or Transfusion Volume in Living-Donor Liver Transplantation Patients

Hiroko USAMI, Taiga ICHINOMIYA, Shuhei MATSUMOTO,
Atsushi TSUDA, Takuji MAEKAWA, Koji SUMIKAWA
Department of Anesthesiology, Nagasaki University Hospital

Living-donor liver transplantation (LDLT) patients have a risk of massive blood loss during the surgery because of coagulopathy due to liver failure, portal hypertension, and surgical procedure. We investigated retrospectively the relationship between hemoglobin, platelet count, or coagulation tests and blood loss or transfusion volume during the perioperative period in 40 cases of LDLT. Preoperative hemoglobin (Hb) and activated partial thromboplastin time (APTT) showed significant association with intraoperative blood loss. Hb, prothrombin time (PT-INR), APTT showed significant association with intraoperative red blood cell transfusion. On the other hand, postoperative coagulation tests showed no significant association with postoperative red blood cell transfusion. The results show that preoperative Hb, PT and APTT could be predictors of intraoperative blood loss and red blood cell transfusion.

Key Words : Living-donor liver transplantation, Coagulation test, Blood loss

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.5, 2011

長崎県下における急性肺障害の実態調査

— シベレスタットナトリウムの有効性に関する検討 —

横田 徹次¹・柳原 克紀^{2, 3}
 谷口 堅⁴・山崎 直哉⁵
 永安 武⁵・河野 茂²
 澄川 耕二¹・兼松 隆之⁴

はじめに

手術による生体侵襲，感染症等により，全身性炎症反応症候群（SIRS）が引き起こされる。このSIRS状態が持続，遷延することにより，呼吸不全，さらには多臓器不全に陥る。SIRSには，種々の炎症細胞や炎症細胞由来のサイトカインが関与している。これらの因子が好中球を活性化し，好中球エラスターゼの分泌を促し，血管内皮細胞を障害し，血管透過性を亢進し，肺水腫の病態，急性肺障害/急性呼吸促進症候群（ALI/ARDS）を形成すると考えられている¹⁾。ALI/ARDSに陥ると予後を悪化させることが知られており，今なお40～50%の患者が死に至っている²⁾³⁾。ALI/ARDSに対する治療として，本邦で使用可能な薬剤はグルココルチコイドと好中球エラスターゼ阻害薬であるが⁴⁾，両薬剤ともその有効性，投与時期について明確になっていない。好中球エラスターゼ阻害薬としてシベレスタットナトリウムが2002年に発売され，臨床使用が開始された。それ以降，消化器外科^{5)～7)}，

心臓血管外科^{8)～11)}，救急^{12)～14)}，ICU¹⁵⁾¹⁶⁾，呼吸器内科^{17)～19)}等の症例を対象に，多くの臨床検討がなされ，その有効性が報告されている。今回われわれは，長崎県下における急性肺障害の実態を把握するとともに，多施設，多数例におけるシベレスタットナトリウムが投与された症例を集積し，有効性について検討したので報告する。

I 対象および方法

長崎県下において2008年4月～2009年3月までの1年間に長崎大学および関連施設を含めた27医療機関において，シベレスタットナトリウムが投与された症例を集積し，年齢，性別，現病歴，SIRS状況（期間，陽性項目数），呼吸管理状況，肺機能検査所見（PaO₂/FiO₂比，胸部X線スコア），急性肺障害発症状況，臓器障害，併用薬，転帰などについて，医師記入形式で調査を行った。

シベレスタットナトリウムは0.2mg/kg/hourの投与速度で最大14日間静脈内持続投与した。

1：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔・蘇生科学 2：同 第二内科 3：長崎大学病院検査部
 4：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 5：同 腫瘍外科

データは平均値±標準偏差で示した。なお解析にあたっては、個人データ、プライバシーが外部に漏れないように厳重に管理した上で実施した。統計学的な解析にはFisher exact test, unpaired t-test, paired t-test, Cochran-Armitage trend testを用いた。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

II 結 果

1. 患者背景

長崎大学および関連施設を含めた27医療機関（表1）において、急性肺障害を発症し、シベレスタットナトリウムが投与された277例について解析を行った。患者背景は、男性188例（68%）、女性89例（32%）で、年齢は72.1±14.8歳であった。基礎疾患は肺炎が69例（24.9%）と最も多く、次いで消化管穿孔+イレウスが42例（15.2%）、肺癌が39例（14.1%）、心臓・大血管が38例（13.7%）、間質性肺炎+肺線維症が37例（13.4%）の順であった。SIRSの原因としては、感染症が最も多く124例（44.8%）を占め、次いで手術侵襲が81例（29.2%）、感染症+手術侵襲が16例（5.8%）の順であった（表2）。

呼吸管理は250例（90%）に行われ、その内、144例（57%）がIPPVによる管理であった。急性肺障害発症時にARDSの基準を満たすPaO₂/FiO₂（P/F）比≤200mmHgの患者は159例（57%）、ALIの基準を満たすP/F比201~300mmHgの患者は51例（18%）であった。胸部X線による肺陰影数は、4分割中0カ所が69例（25%）、1カ所が31例（11%）、2カ所が61例（22%）、3カ所が50例（18%）、4カ所が66例（24%）であり、2カ所以上の陰影があった症例は177例（64%）を占めていた（図1）。シベレスタットナトリウム投与開始時の臓器障害数は肺臓器のみが161例（58%）、肺+1臓器が52例（19%）、肺+2臓器が32例（12%）であり、肺+3臓器以上が28例（10%）であった（図2）。シベレスタットナトリウムは277例全例

に投与されており、シベレスタットナトリウム投与開始までの期間は、SIRS発症から0.8±2.7日、呼吸管理開始から0.7±2.8日、急性肺障害発症から0.6±2.5日で、投与日数は7.2±4.6日であった。抗菌薬は270例（97.5%）で、ステロイド薬は118例（42.6%）で使用されていた。

2. P/F比、胸部X線スコア、SIRS陽性項目数の経時変化

P/F比は、シベレスタットナトリウム投与開始時191±120mmHgから投与1日目より有意に改善し、投与14日目あるいは終了日には253±144mmHgに経時的に上昇を認めた。胸部X線スコアは、シベレスタットナトリウム投与開始時2.1±1.5から投与1日目より有意に低下し、投与14日目あるいは終了日には1.3±1.5、SIRS陽性項目数は、シベレスタットナトリウム投与開始時2.4±1.3個から投与1日目より有意に低下し、投与14日目あるいは終了日には1.4±1.3個と有意な改善を認めた（図3）。

3. 転帰

投与28日目の死亡率は24%であった。年齢を64歳以下、65~74歳、75歳以上に分類した時の死亡率は、それぞれ、9.3%、24.4%、29.6%であり年齢が上がる程、有意に死亡率の増加が認められた。臓器障害数について、肺臓器のみ、肺+1臓器、肺+2臓器、肺+3臓器以上に分類した時の死亡率は、それぞれ15.6%、21.2%、34.4%、66.7%であり臓器障害数が増加する程、死亡率の上昇が認められた（図4）。

4. 転帰別P/F比、胸部X線スコア、SIRS陽性項目数の経時変化

生存例におけるP/F比の経時変化は、投与開始時205±120mmHgから投与1日目より有意に改善し、投与14日目あるいは終了日には303±129mmHgに、胸部X線スコアは投与1日目より有意に低下し、投与開始時1.8±1.5から投与14日目あるいは終了日には0.8±1.2に、SIRS陽性項目数は投与1日目より有意に低下し、投与開始時2.3±1.3個から投与14日目あるいは

表1 協力医療機関名

愛野記念病院	独立行政法人国立病院機構長崎病院
泉川病院	長崎市立市民病院
恵美須町病院	長崎市立病院成人病センター
押測病院	長崎大学大学院 移植・消化器外科
健康保険諫早総合病院	長崎大学大学院 腫瘍外科
光晴会病院	長崎大学大学院 総合診療科
五島中央病院	長崎大学大学院 第二内科
済生会長崎病院	長崎大学大学院 麻酔・蘇生科学
佐世保共済病院	長崎百合野病院
佐世保市立総合病院	長崎労災病院
佐世保中央病院	虹が丘病院
市立大村市民病院	平戸市民病院
聖フランシスコ病院	三菱重工業株式会社長崎造船所病院
田上病院	

(五十音順)

表2 患者背景

性別(男/女)	188(68) / 89(32)
年齢(歳)	72.1 ± 14.8
基礎疾患	
肺炎	69(24.9)
消化管穿孔+イレウス	42(15.2)
肺癌	39(14.1)
心臓・大血管	38(13.7)
間質性肺炎+肺線維症	37(13.4)
SIRSの原因	
感染症	124(44.8)
手術侵襲	81(29.2)
感染症+手術侵襲	16(5.8)

例(%)

終了日には1.0±1.1個に改善を認めた。一方、死亡例におけるP/F比の経時変化は、投与開始時147±111mmHgから投与14日目あるいは終了日には113±79mmHgと、改善傾向は示さなかった。胸部X線スコアとSIRS陽性項目数も

同様に改善傾向を示さなかった(図5)。

5. 治療開始のタイミング

SIRS発症または、急性肺障害発症からシベレスタットナトリウム投与開始までの期間について検討した結果、生存例ではSIRS発症か

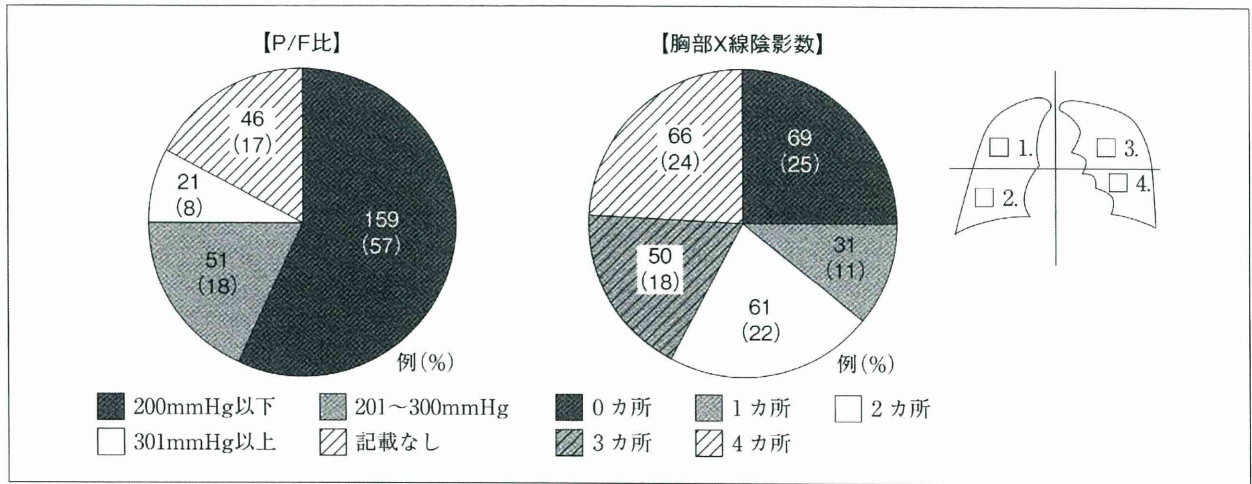


図1 急性肺障害発症時の状況

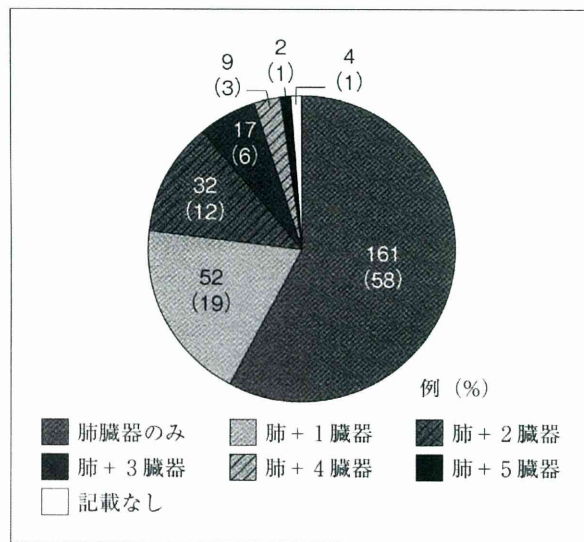


図2 シベレスタットナトリウム投与開始時の臓器障害数 (n=277)

ら 0.6 ± 2.6 日、急性肺障害発症から 0.3 ± 2.1 日であったのに対し、死亡例ではSIRS発症から 1.4 ± 3.2 日、急性肺障害発症から 1.3 ± 3.5 日であり、生存例は死亡例に比べ早期のタイミングで治療が開始されていた (図6)。

6. 肺炎症例

基礎疾患として最も多かった肺炎症例69例について、転帰別P/F比、胸部X線スコア、SIRS陽性項目数の経時変化について解析を行った。69例中44例 (63.8%) が生存、25例 (36.2%) が

死亡であった。生存例、死亡例の患者背景を比較すると、シベレスタットナトリウム投与開始時の性別、年齢、SIRS陽性項目数、P/F比、胸部X線スコアは両群間に差は認められなかったが (表3)、生存例では投与14日目あるいは終了日のP/F比、胸部X線スコア、SIRS陽性項目数が投与1日目より有意に改善していた。一方、死亡例ではいずれの項目も改善は認められなかった (図7)。

7. 緊急・定期手術症例

緊急手術症例が63例、定期手術症例が64例で、その内、死亡例はそれぞれ9例 (14.3%)、4例 (6.3%) であった。緊急手術症例と定期手術症例の患者背景を比較すると、緊急手術症例では、定期手術症例に比べ、年齢、SIRS陽性項目数が有意に高く、P/F比は有意に低かった (表4)。緊急手術症例では消化管穿孔・イレウスが最も多く32例 (50.8%) を占め、定期手術症例では肺癌、心臓大血管手術がいずれも15例 (23.4%) であった。定期手術症例では緊急手術症例に比べ、胸部X線スコア、SIRS陽性項目数の早期からの改善が認められた (図8)。

8. 死亡率を上昇させる因子

死亡率を上昇させる因子について多変量解析を行った結果、65歳以上、基礎疾患に間質

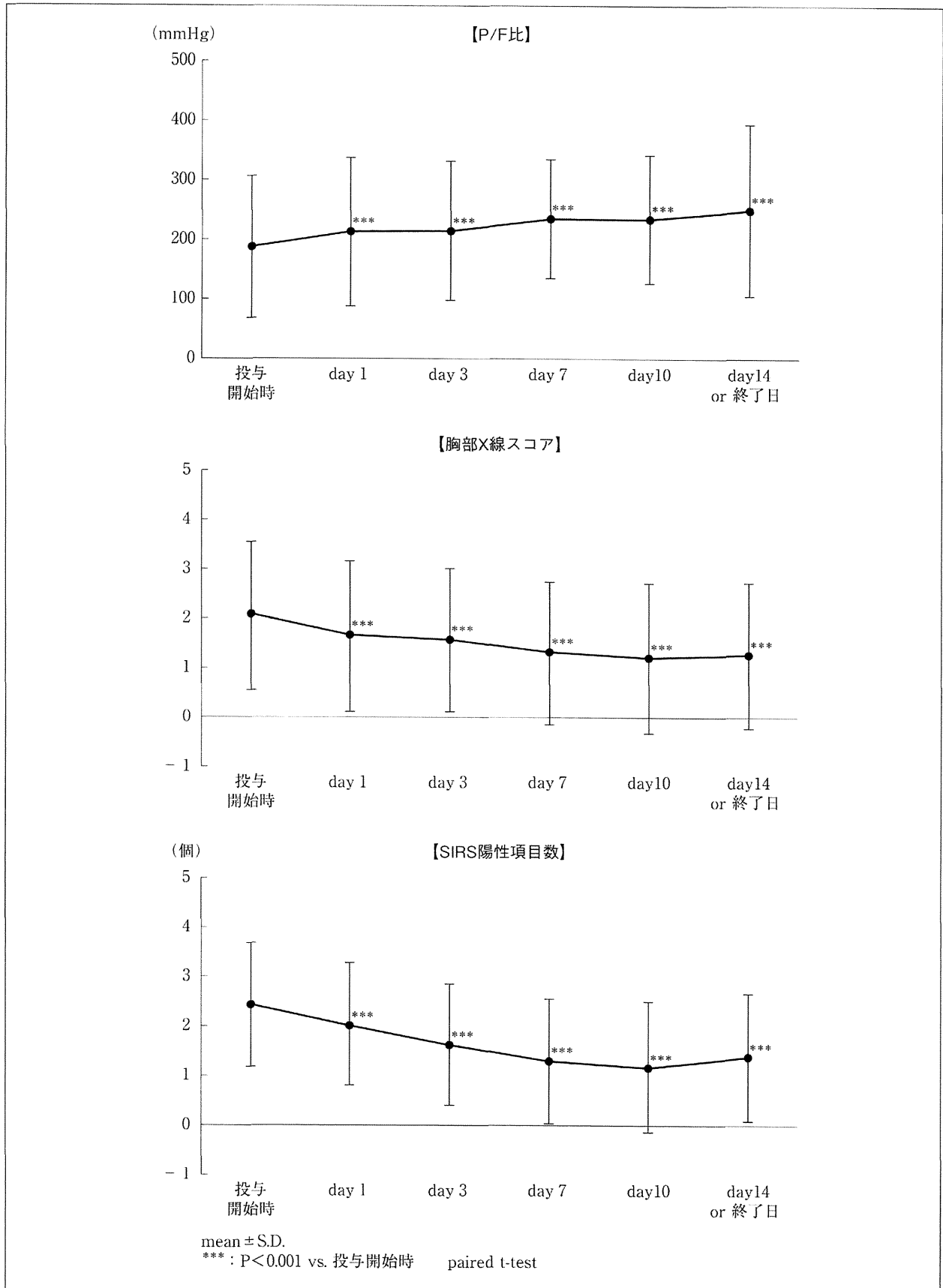


図3 P/F比, 胸部X線スコア, SIRS陽性項目数の経時変化

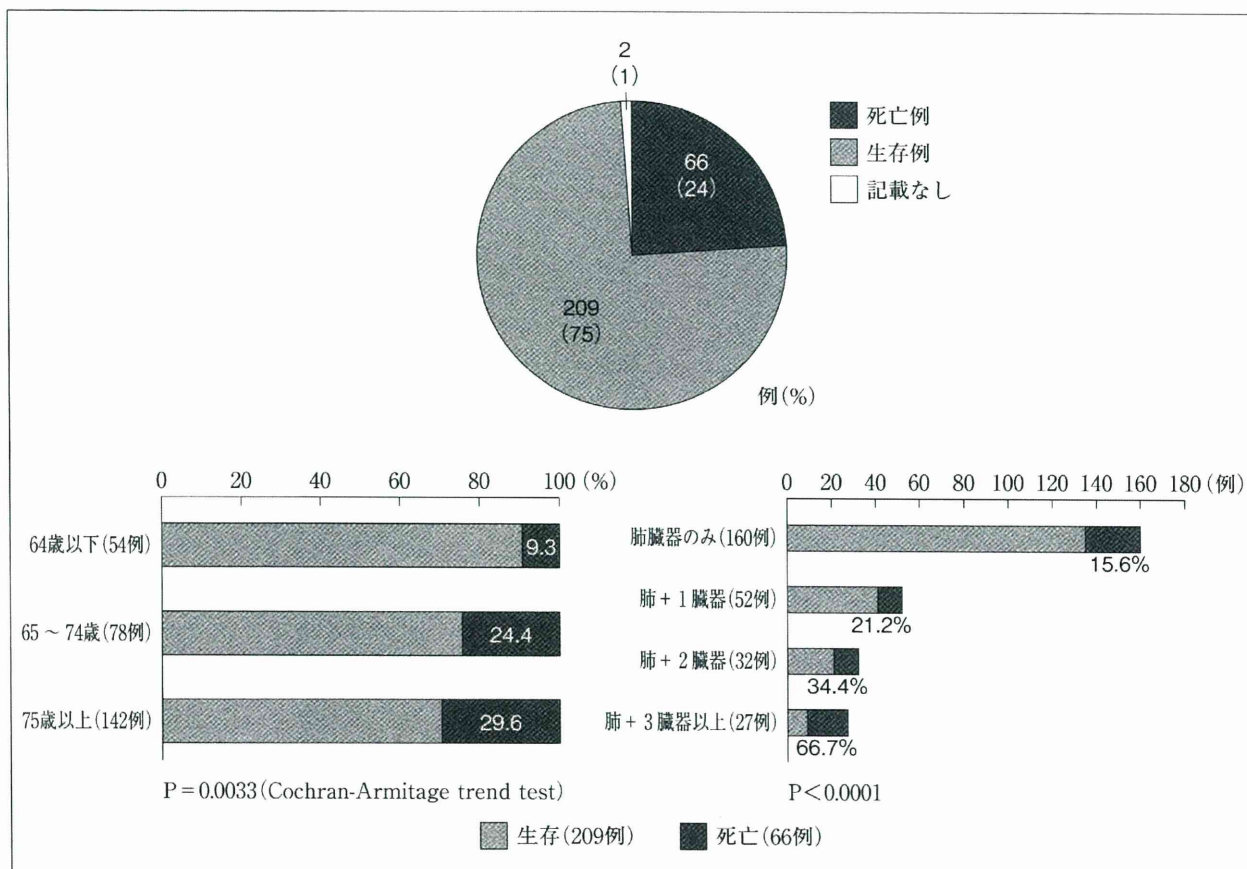


図4 投与28日目の転帰

性肺炎+肺線維症がある、肺以外の臓器障害数が多いことの3因子が有意な因子であった(図9)。

III 考 察

手術などの生体侵襲に感染症等の要因が加わることにより種々の合併症が引き起こされる。合併症の中で、比較的早期に発症するのが急性肺障害であり、肺が障害されることにより低酸素血症が起こる。主要臓器の酸素供給低下により機能不全が起こり、ひいては多臓器不全へと繋がっていく。最近、東北地区からの急性肺障害についての調査結果²⁰⁾において、胸部X線にて陰影が認められなくても数日以内には88例中49例(55.7%)の患者がALI/ARDSに移行し、その内、約16%の患者が死亡することが示され、早期からの治療の重要性が報告されている。急性肺障害に対し

ではグルココルチコイド、好中球エラストラーゼ阻害薬であるシベレスタットナトリウムが本邦において使用可能な薬剤であるが、未だ確立した治療法がないのが現状である。グルココルチコイドに関しては、急性期の少量投与、後期ARDSに対する投与が行われているが、その評価は定まっていない。シベレスタットナトリウムに関しては、国内第Ⅲ相試験²¹⁾において呼吸機能の改善、人工呼吸器装着期間、ICU在室期間の短縮が認められ有用性が証明されたのに対し、海外での臨床試験²²⁾では有用性が示されなかった。急性肺障害の病態は単一ではなく、多種多様な原因疾患が混在し、肺内と肺外の肺障害では初期の肺病変が異なることや、病期の進行度も様々に混在していることが薬剤の評価を難しくしている可能性があり、多数例での検討が必要である。

そこで、今回われわれは長崎大学および関

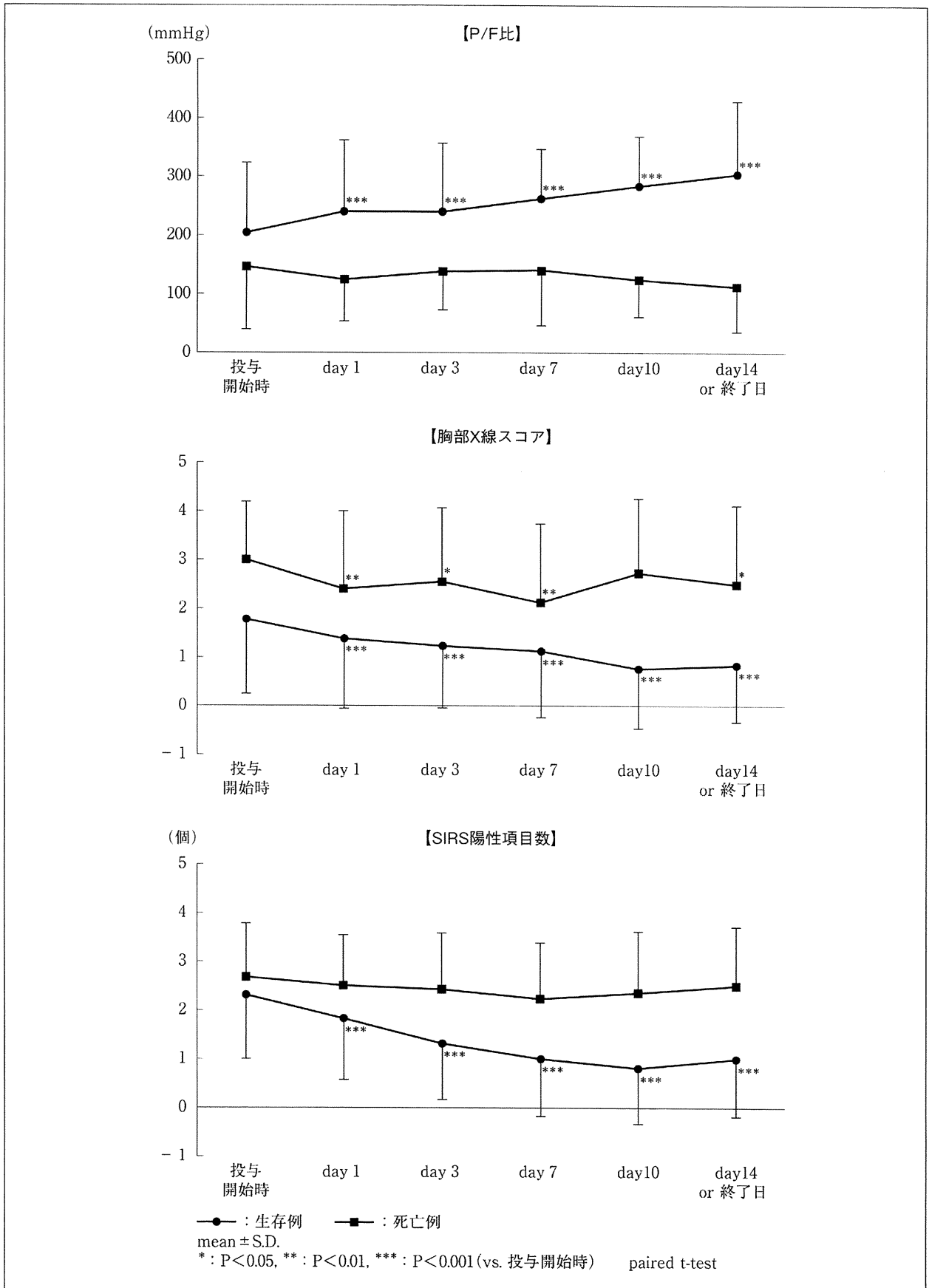


図5 転帰別P/F比, 胸部X線スコア, SIRS陽性項目数の経時変化

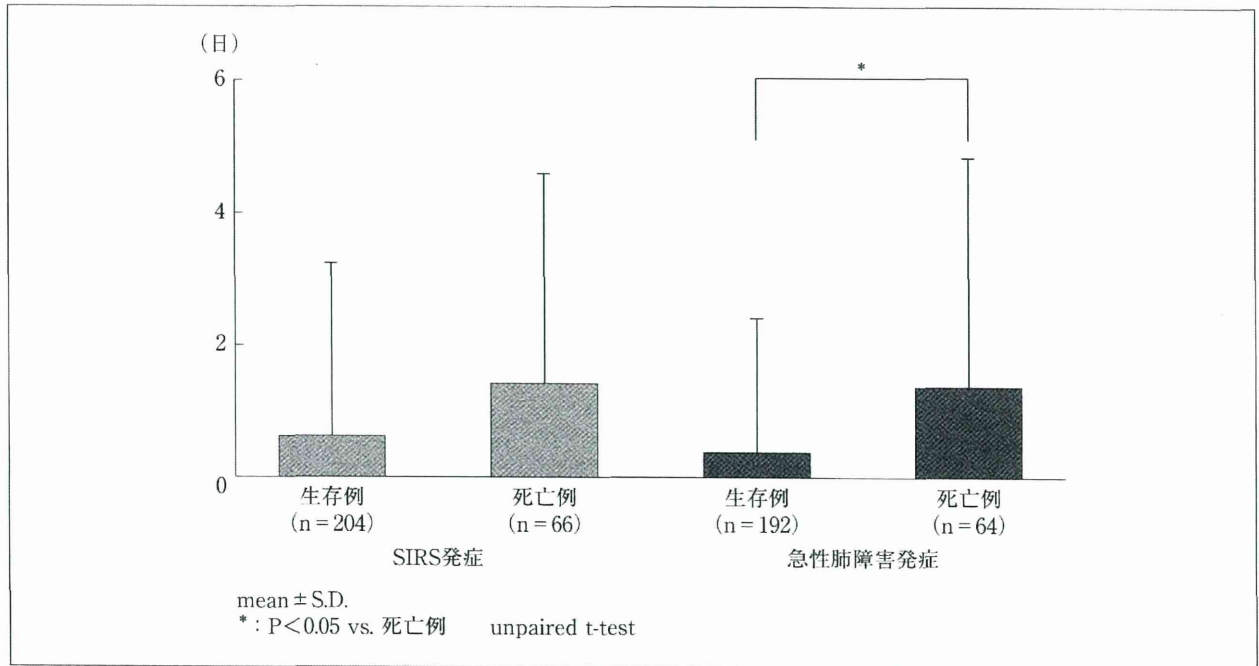


図6 シベレスタットナトリウム投与開始までの期間

表3 肺炎症例の患者背景 (N = 69)

	生存例	死亡例	P値
性別(男/女)	29/15	18/7	N.S.
年齢(歳)	77.7 ± 14.1	78.1 ± 10.7	N.S.
SIRS陽性項目数(個)	2.9 ± 1.2	2.8 ± 1.1	N.S.
P/F比(mmHg)	143.7 ± 93.3	133.6 ± 124.1	N.S.
胸部X線スコア	2.8 ± 1.1	3.1 ± 1.0	N.S.

mean ± S.D.

連施設を含めた計27医療機関277例において、急性肺障害を発症し、好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットナトリウムが投与された症例を集積し、多施設、多数例における有効性について検討した。全277例中66例(24%)の死亡率であった。この値は東北地区実態調査報告²⁰⁾とほぼ同様な値であった。われわれの検討では、年齢が高い程、臓器障害数が多い程、死亡率が有意に高く、投与開始時の呼吸機能が悪い症例ではその後の予後も不良であった。さらに277例の内、直接因子である肺炎、間接因子である手術侵襲による急

性肺障害に着目し、解析を行った。肺炎を契機に急性肺障害を発症したのが69例で、その内、25例(36.2%)の死亡率であった。一方、手術侵襲により急性肺障害を発症したのが141例で、その内、予後確認できたのが127例であった。緊急手術症例が9例/63例(14.3%)、定期手術症例が4例/64例(6.3%)の死亡率であり、肺炎を契機に発症した急性肺障害例に比べ予後良好であった。今回のわれわれの検討は、対照を置いての比較検討ではないので、シベレスタットナトリウムの有効性を明確にすることはできないが、生存例においては、

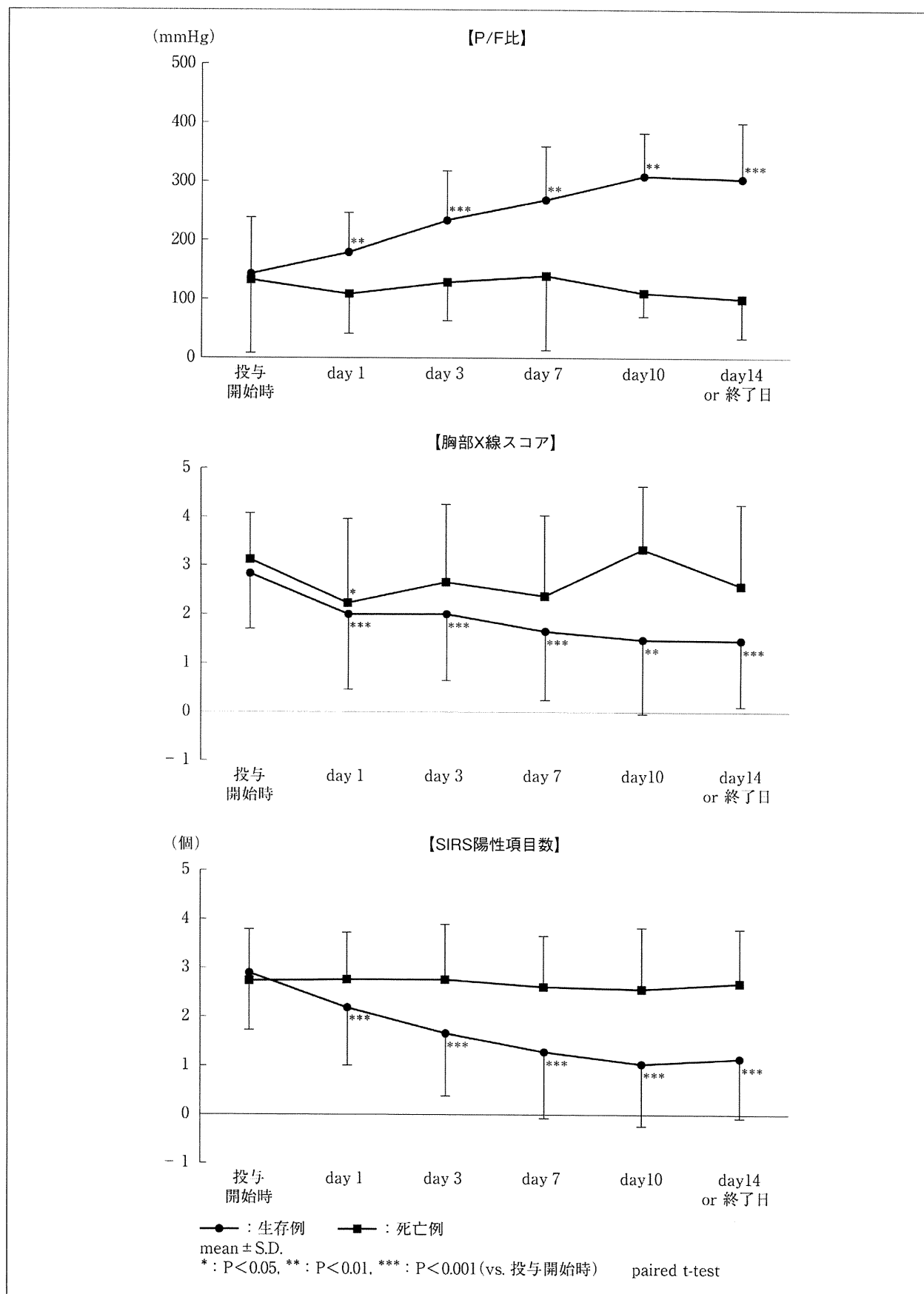


図7 肺炎症例におけるP/F比, 胸部X線スコア, SIRS陽性項目数の経時変化

表4 緊急・定期手術症例の患者背景

	緊急手術症例	定期手術症例	P値
性別(男/女)	42/21	43/21	N.S.
年齢(歳)	76.1±8.5	68.5±13.3	0.0002
SIRS陽性項目数(個)	2.5±1.3	1.8±1.4	0.0064
P/F比(mmHg)	192.6±92.8	258.4±150.0	0.0086
胸部X線スコア	1.5±1.3	1.3±1.4	N.S.
死亡率	9/63 (14.3%)	4/64 (6.3%)	N.S.

mean ± S.D.

SIRS発症または、急性肺障害発症後早い時期から投与され、呼吸機能の改善、SIRS陽性項目数が速やかに改善したこと、さらに肺炎と好中球エラストラーゼとの関連^{23)~26)}、肺炎モデルにおける基礎的検討^{27) 28)}、臨床報告^{17)~19)}を総合し、シベレスタットナトリウムの投与が良好な経過に繋がった可能性があると考ええる。なお、シベレスタットナトリウム投与により問題となる副作用は認められなかった。一方で、年齢が高くなる程、肺にその他の臓器障害数が増える程、間質性肺炎+肺線維症症例においては予後不良傾向が認められたことから、高齢者では急性肺障害を念頭に早期から治療を開始する重要性が示唆された。今回の検討において、特に肺炎を契機に急性肺障害を来した症例では、より予後不良であった。これら急性肺障害への対策として、SIRS発症後、呼吸機能低下が認められた早期の段階からシベレスタットナトリウム、抗菌薬等を含めた総合的な治療を開始することにより、その後の合併症発症、予後に影響する可能性がある。今後さらに検討を行い、明確にしておく必要があると考える。

<謝辞>

本調査を実施するにあたり、御協力を賜りました27施設の先生方に心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; **342**: 1334-1349.
- 2) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005; **353**: 1685-1693.
- 3) Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008; **133**: 1120-1127.
- 4) 日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会編. ALI/ARDS診療のためのガイドライン. 日本呼吸器学会: 2010. p.71-73.
- 5) Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, et al. Effects of neutrophil elastase inhibitor on progression of acute lung injury following esophagectomy. *World J Surg.* 2007; **31**: 1996-2001.
- 6) Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, et al. Neutrophil elastase inhibitor improves postoperative clinical courses after thoracic esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2007; **20**: 478-486.
- 7) Kawahara Y, Ninomiya I, Fujimura T, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of perioperative administration of a neutrophil elastase inhibitor to patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for

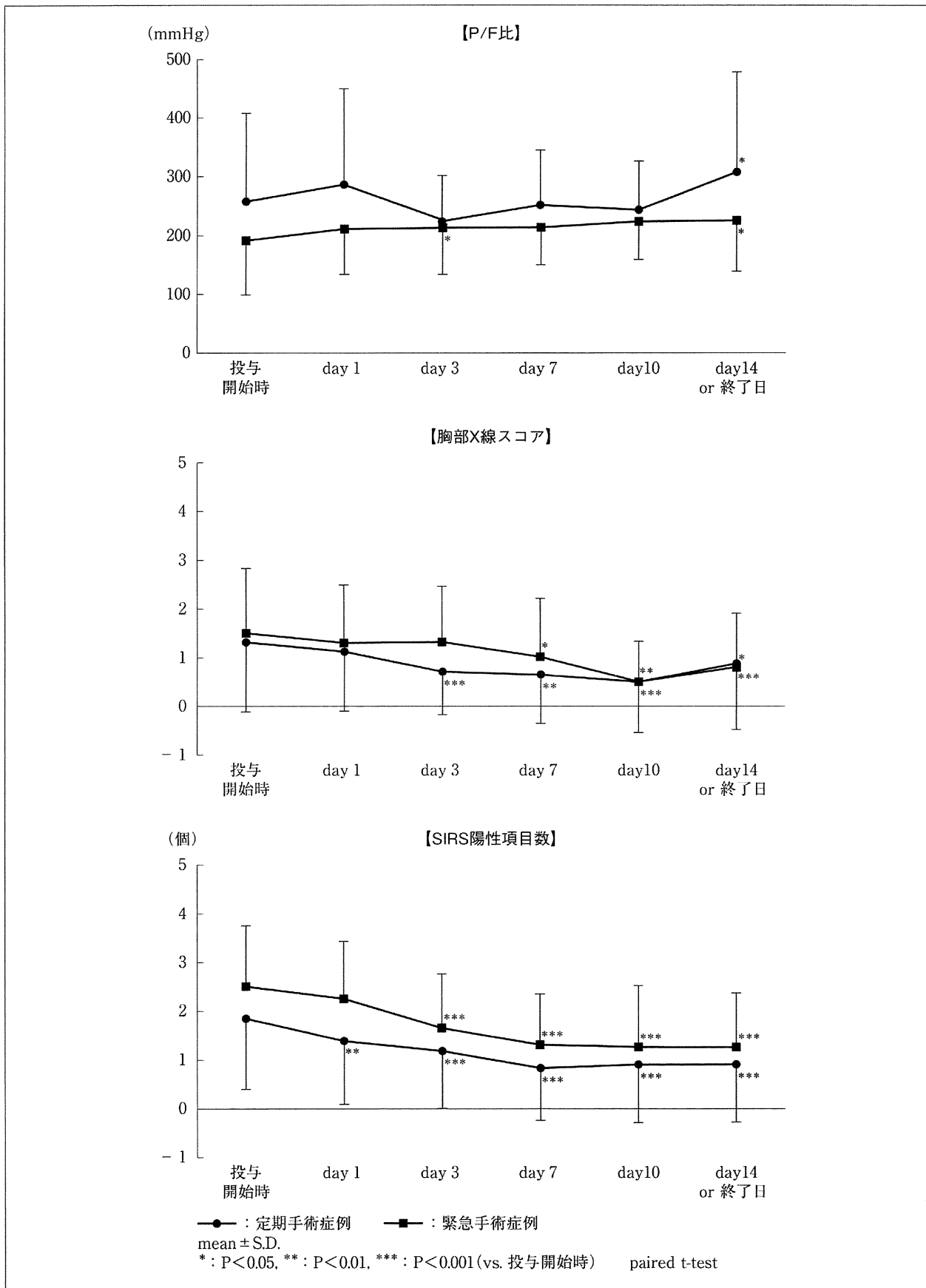


図8 緊急・定期手術症例におけるP/F比, 胸部X線スコア, SIRS陽性項目数の経時変化

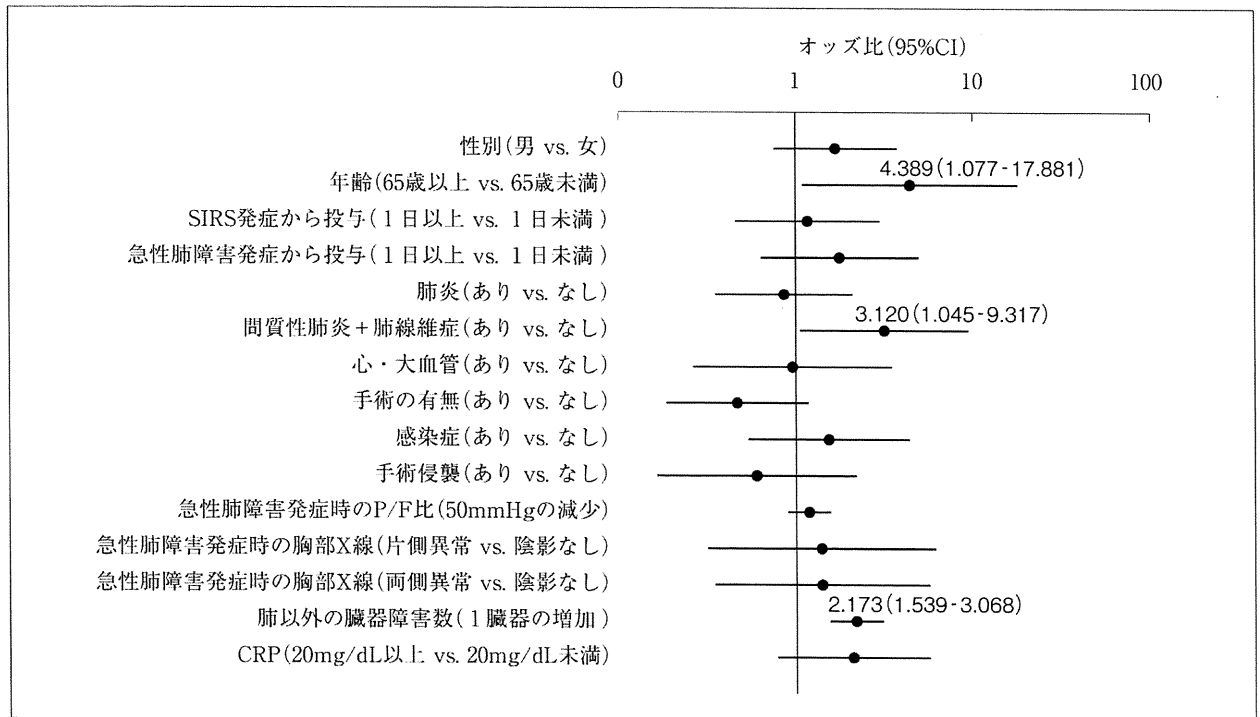


図9 死亡率を上昇させる因子 (N=203)

- thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2010 ; 23 : 329-339.
- 8) 長谷川 輝, 後藤孝治, 日高正剛ほか. 心臓大血管手術後急性肺障害に対するシベレスタットナトリウム水和物の有効性. *新薬と臨牀* 2004 ; 53 : 555-559.
 - 9) Ryugo M, Sawa Y, Takano H, et al. Effect of a polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass : findings of a double-blind randomized study. *Surg Today*. 2006 ; 36 : 321-326.
 - 10) Nishibe T, Kondo Y, Muto A, et al. Protective effect of sivelestat sodium (Elaspol[®]) on post-operative lung dysfunction in patients with type A acute aortic dissection : a pilot study. *J Cardiovasc Surg*. 2008 ; 49 : 627-631.
 - 11) Fujii M, Miyagi Y, Bessho R, et al. Effect of a neutrophil elastase inhibitor on acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 ; 10 : 859-862.
 - 12) Endo S, Sato N, Yaegashi Y, et al. Sivelestat sodium hydrate improves septic acute lung injury by reducing alveolar dysfunction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2006 ; 119 : 53-65.
 - 13) 西原 功, 福田真樹子, 山口桂司ほか. シベレスタットの早期投与によるALI/ARDSの転帰改善効果. *日救急医学会誌* 2009 ; 20 : 67-76.
 - 14) Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al. Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. *Shock*. 2010 ; 33 : 14-18.
 - 15) Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg*. 2004 ; 99 : 872-877.
 - 16) Okayama N, kakihana Y, Setoguchi D, et al. Clinical effects of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in patients with acute respiratory

- ry distress syndrome. *J Anesth.* 2006 ; **20** : 6-10.
- 17) 佐藤信博, 鈴木 泰, 小鹿雅博ほか. 肺炎に起因するALI/ARDSに対するシベレスタットナトリウム投与の検討. *Prog Med.* 2008 ; **28** : 437-439.
- 18) 中村茂樹, 柳原克紀, 泉川公一ほか. 重症肺炎に伴う急性肺障害に対するシベレスタットナトリウム (エラスポール[®]) の有用性の検討. *日呼吸会誌* 2008 ; **46** : 793-797.
- 19) Kakeya H, Ehara N, Fukushima K, et al. Severe Legionnaires' Disease successfully Treated Using a Combination of Fluoroquinolone, Erythromycin, Corticosteroid, and Sivelestat. *Intern Med.* 2008 ; **47** : 773-777.
- 20) Endo S, Shibata S, Sato N, et al. A prospective cohort study of ALI/ARDS in the Tohoku district of Japan (second report). *J Anesth.* 2010 ; **24** : 351-358.
- 21) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之ほか. 好中球エラスターゼ阻害剤 ; ONO-5046・Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—前期第Ⅲ相二重盲検比較試験—. *臨床医薬* 1998 ; **14** : 289-318.
- 22) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury : results of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004 ; **32** : 1695-1702.
- 23) 河合 伸. 肺炎重症化の生体因子. *JOID.* 2002 ; **9** : 19-23.
- 24) Greene C, Taggart C, Lowe G, et al. Local impairment of anti-neutrophil elastase capacity in community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2003 ; **188** : 769-776.
- 25) 柳原克紀. 難治性感染症の新たな制御のための方法—肺炎球菌性肺炎における病原因子抑制と宿主反応制御. *感染・炎症・免疫* 2008 ; **38** : 370-373.
- 26) Matsuse H, Yanagihara K, Mukae H. Association of plasma neutrophil elastase levels with other inflammatory mediators and clinical features in adult patients with moderate and severe pneumonia. *Respir Med.* 2007 ; **101** : 1521-1528.
- 27) Hagio T, Kishikawa K, Kawabata K, et al. Inhibition of neutrophil elastase reduces lung injury and bacterial count in hamsters. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008 ; **21** : 884-891.
- 28) Morinaga Y, Yanagihara K, Araki N, et al. *In vivo* efficacy of sivelestat in combination with pazufloxacin against Legionella pneumonia. *Exp Lung Res.* 2010 ; **36** : 484-490.

Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma

NAOTA TAURA^{1,2}, TATSUKI ICHIKAWA¹, HISAMITSU MIYAAKI¹,
HIROSHI YATSUHASHI², HIROMI ISHIBASHI² and KAZUHIKO NAKAO¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8501; ²Clinical Research Center, National Hospital Organization, Nagasaki Medical Center and Department of Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University, Nagasaki 856-8562, Japan

Received August 19, 2010; Accepted October 1, 2010

DOI: 10.3892/etm.2010.167

Abstract. The possibility has been raised in a number of cohort and case-control studies that diabetes mellitus (DM) may increase the risk of liver cancer, as well as that of cancer at other sites. To verify this possibility, we conducted a retrospective cohort study to determine the prevalence of type 2 DM in Japanese patients with hepatocellular carcinoma (HCC). A total of 1,251 patients with HCC, diagnosed at two major liver centers in the Nagasaki area, were consecutively recruited and categorized according to the etiology of HCC into four groups: HCC-B, HCC-C, HCC-BC and HCC-nonBC cases. Type 2 DM was diagnosed on the basis of standard criteria. The prevalence rate of HCC-nonBC and HCC-C was significantly higher than that of HCC-B, while the prevalence rate of HCC-nonBC was significantly higher than that of HCC-C. The prevalence of type 2 DM in HCC-B, HCC-C and HCC-nonBC patients under 66 years of age was 11, 31 and 32%, respectively, vs. 24, 22 and 40%, respectively, in patients over 66 years of age. In patients over 66 years of age, the prevalence of type 2 DM in HCC-B and HCC-nonBC cases was increased, whereas the prevalence of type 2 DM in HCC-C cases was significantly decreased. Our findings indicate that the effects of the interaction between type 2 DM and HCV increase the prevalence of HCC.

Introduction

Of the three leading causes of death in Japan – malignant neoplasms, cardiovascular diseases and cerebrovascular diseases – malignant neoplasms have been the leading cause of death in Japan since 1981. For the last 30 years, liver cancer has been the third leading cause of death by malignant

neoplasms in men and, during the past decade, has ranked fifth in women (1-3). Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 85-90% of cases of primary liver cancer, and chronic hepatitis B and C infections are the main cause of HCC. However, the prevalence of HCC in Japan in the liver of patients that are both hepatitis B surface antigen (HBsAg)- and hepatitis C virus (HCV)-RNA-negative has been increasing over the last 12 years (4).

Epidemiological findings have recently been reported proposing a link between type 2 diabetes mellitus (DM) and cancer in various organs (5,6). The possibility that DM may increase the risk of liver cancer, as well as cancer at other sites, has been raised in a number of cohorts and case-control studies (7-10). We carried out this retrospective study to determine the prevalence of type 2 DM in Japanese patients with HCC.

Patients and methods

Patients. A total of 1,251 patients with HCC diagnosed between January 1991 and December 2005 at the liver disease centers of the National Nagasaki Medical Center and Nagasaki University Hospital were consecutively recruited for this study. Informed consent was obtained from all patients. The diagnosis of HCC was based on the elevation of serum α -fetoprotein or des- γ -carboxy prothrombin levels, characteristic image findings obtained using ultrasonography, computerized tomography, magnetic resonance imaging and hepatic angiography, and/or histological diagnosis using tumor biopsy samples.

Etiology of HCC. The HCC cases were categorized according to etiology into four groups: HCC-B, hepatitis B virus surface antigen (HBsAg)-positive and hepatitis C virus (HCV)-RNA-negative; HCC-C, HCV-RNA-positive and HBsAg-negative; HCC-BC, both HBsAg- and HCV-RNA-positive; and HCC-nonBC, both HBsAg- and HCV-RNA-negative. A diagnosis of chronic HCV infection was based on the presence of both serum anti-HCV antibody and HCV-RNA detected by polymerase chain reaction (PCR), while a diagnosis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection was based on the presence of HBsAg.

Correspondence to: Dr Naota Taura, Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8501, Japan
E-mail: ntaura-gi@umin.ac.jp

Key words: hepatitis virus, hepatocellular carcinoma, diabetes mellitus

Table I. Characteristics of the HCC patients.

	HCC-B	HCC-C	HCC-BC	HCC-nonBC	Total
No.	248	809	29	165	1,251
Gender					
Male	191	566	19	121	897
Female	57	243	10	44	354
Ratio (male/female)	3.4	2.3	1.9	2.8	2.5
Age (IQR), in years	57 (15)	67 (9)	65 (12)	67 (14)	66 (11)
<66	190	341	17	71	619
≥66	58	468	12	94	632
Child-Pugh grade					
A	95	70	80	67	412
B	111	213	240	292	1,134
C	8	8	9	11	46

Gender: HCC-B vs. HCC-C, $p=0.031$. Age: HCC-B vs. HCC-C, $p<0.001$; HCC-B vs. HCC-BC, $p=0.022$; HCC-B vs. HCC-nonBC, $p<0.0001$; HCC-C vs. HCC-BC, $p=0.004$; HCC-BC vs. HCC-nonBC, $p=0.009$. IQR, interquartile range.

Diagnosis of type 2 DM. Type 2 DM was diagnosed on the basis of the presence of hyperglycemia (≥ 200 mg/dl) in at least two postabsorptive samples, overt glycosuria, or both; or active treatment with insulin, oral hypoglycemic agents, or both. No consideration was given to minor alterations in glucose metabolism, such as impaired glucose tolerance based on an oral glucose tolerance test, in accordance with World Health Organization criteria.

Statistical analysis. Data were analyzed by the Mann-Whitney U test for continuous ordinal data, and by the χ^2 test with Yates' correction and Fisher's exact test for associations between two qualitative variables. $p<0.05$ was considered statistically significant. Data analysis was performed with SPSS version 16.0 for Windows.

Results

Clinical features of the studied patients. As shown in Table I, of the 1,251 patients with HCC, 20% (248/1,251) were diagnosed with HCC-B, whereas 65% (809/1,251) had HCC-C and an additional 2% (29/1,251) had HCC associated with both viruses. In the remaining 165 patients (13%), no association was found between HCC and either of the viruses. Analyzing the patients with HCC by category revealed the male/female ratio in HCC-B, HCC-C, HCC-BC and HCC-nonBC to be 3.4, 2.3, 1.9 and 2.8, respectively. The male/female ratio in HCC-C was less than that in HCC-B. In addition, the median age of patients diagnosed with HCC-B, HCC-C, HCC-BC and HCC-nonBC was 57, 67, 65 and 67 years, respectively. The median age of patients diagnosed with HCC-B was significantly lower than that of the patients with other types of HCC. Among the patients with HCC, 25% (310/1,251) had type 2 DM, 3% (34/1,251) HCC-B, 16% (209/1,251) HCC-C, 1% (6/1,251) HCC-BC and 5% (61/1,251) HCC-nonBC.

Prevalence of type 2 DM by stratification according to etiology in patients with HCC. Cohorts of patients with HCC were divided according to etiology. Fig. 1 shows that the prevalence rate of type 2 DM in HCC-B, HCC-C, HCC-BC and HCC-nonBC was 14% (34/248), 26% (209/809), 37% (61/165) and 21% (6/29), respectively. The prevalence rate of HCC-nonBC and HCC-C was significantly higher than that of HCC-B (HCC-B vs. HCC-nonBC, $p\leq 0.001$; HCC-B vs. HCC-C, $p\leq 0.001$), while the prevalence rate of HCC-nonBC was significantly higher than that of HCC-C (HCC-C vs. HCC-nonBC, $p=0.003$).

The prevalence rate of type 2 DM was 25% in patients under 66 years of age (154/619) and 25% in patients over 66 years of age (156/632). Fig. 2 shows the age distribution of the prevalence rate for type 2 DM in HCC-B, HCC-C and HCC-nonBC cases. The prevalence rate of type 2 DM in HCC-B, HCC-C and HCC-nonBC was 11% (20/190), 31% (107/341) and 32% (23/71), respectively, in patients under 66 years of age, vs. 24% (14/58), 22% (102/468) and 40% (38/94), respectively, for those over 66 years of age. The prevalence rate of type 2 DM in HCC-B and HCC-nonBC patients over 66 years of age was increased, whereas that of HCC-C was significantly decreased.

Discussion

A nationwide health survey regarding the prevalence of DM in the general Japanese population conducted in 2006 indicated that the prevalence of DM in Japan was 12%. However, the prevalence rate of type 2 DM is higher in patients with HCC than in the general Japanese population. In this two major liver center-based cohort study designed to examine the prevalence of type 2 DM in HCC patients, 25% of patients with HCC had type 2 DM. Previous studies have suggested that DM is a potential risk factor for HCC (10-13). Inoue *et al* prospectively

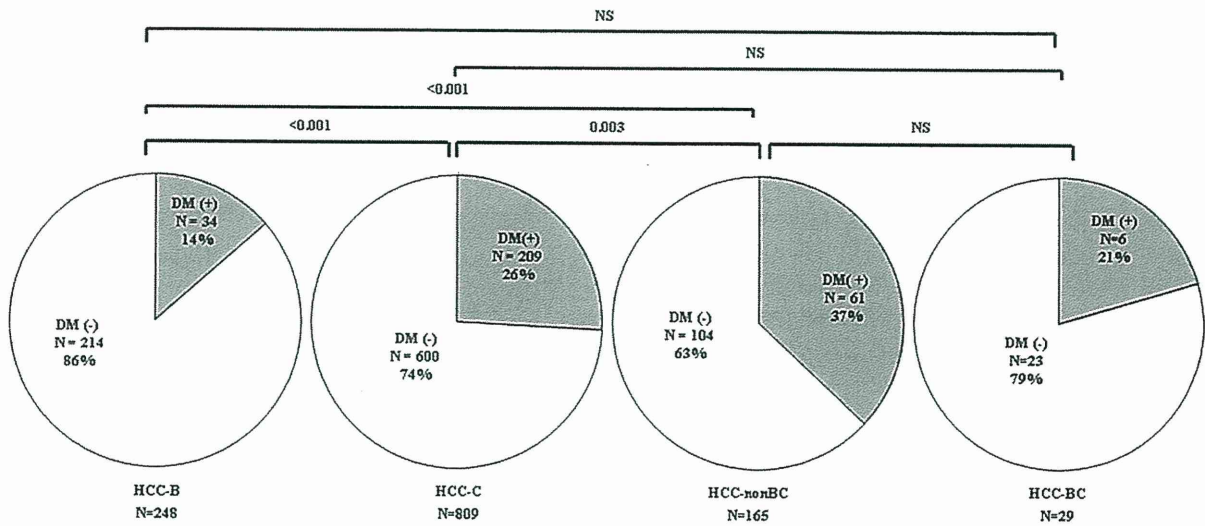


Figure 1. Prevalence rate of type 2 DM in HCC-B, HCC-C, HCC-BC and HCC-nonBC.

examined the association between a history of DM and the subsequent risk of cancer in a Japan Public Health Center-based prospective study, and found an increased risk of liver cancer in DM patients (12).

The present study found that the prevalence of type 2 DM was significantly higher in HCC-nonBC than in HCC-B and HCC-C patients. In particular, type 2 DM persisted in patients without chronic hepatitis virus infections; type 2 DM in these individuals may explain a relevant proportion of the observed cases of HCC. Previous studies have suggested that diabetes and/or non-alcoholic fatty liver disease account for at least a portion of these ‘idiopathic’ cases (14-16). Findings from the present study support the hypothesis that the presence of DM alone accounts for approximately 37% of cases of HCC-nonBC.

Investigations into the possible biological mechanisms of the association between type 2 DM and HCC-nonBC have been site-specific. However, these associations may be the result of metabolic and hormonal aberrations associated with type 2 DM, and common biological mechanisms may be at least partially associated with insulin and insulin-like growth factors (IGFs) (17).

The most obvious change in diabetic patients is reduced insulin sensitivity with compensatory hyperinsulinemia and elevated levels of IGF-1, which may in turn stimulate cell proliferation in the liver (18,19). At the same time, insulin activates the IGF-1 receptor, which is known to have a growth-promoting effect, including the modulation of cell cycle progression. Excess insulin may also indirectly affect the development of cancer by down-regulating the level of IGF-binding protein 1, which increases the level and bioavailability of total circulating IGF-1. Obesity and physical inactivity also cause hyperinsulinemia, and are thus also ultimately associated with cancer (17-20).

A survey of HCC-nonBC conducted between 1995 and 2003 in Japan by the Inuyama Hepatitis Research Group found that individuals with HCC-nonBC accounted for 9.3% of the general population (2). In the present study, we found the percentage of HCC-nonBC to be 14.1% in the Nagasaki area. Furthermore, the number and proportion of HCC-nonBC

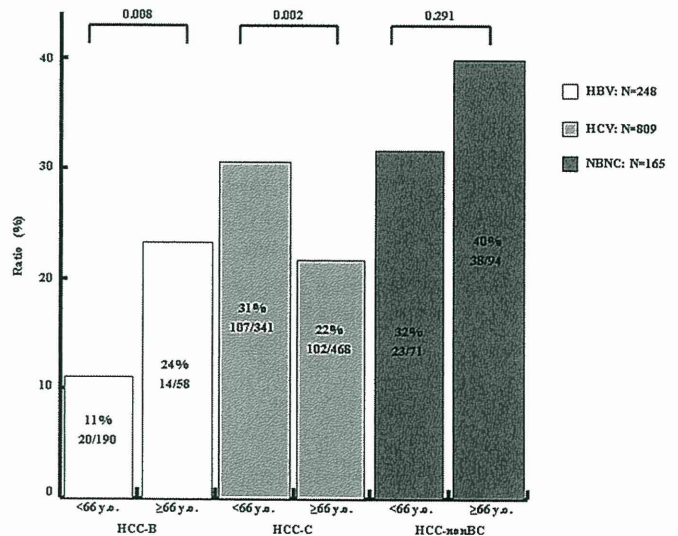


Figure 2. Age distribution for the prevalence rate of type 2 DM in HCC-B, HCC-C and HCC-nonBC.

cases gradually increased from 1981 to 2005 (4). According to an epidemiological study on DM by Nakano *et al*, the number of patients with DM has been gradually increasing since the development of an automotive society and the Westernization of the Japanese diet (21). Since the prevalence of DM increases with age, the proportion of individuals with DM aged 60 or above has exceeded two-thirds of the estimated total number of patients in Japan (7.40 million in 2002), which has a rapidly aging society (21). In other words, the number of individuals with type 2 DM is increasing in Japan, and these individuals are at high risk for HCC. Thus, the number of HCC-nonBC cases will increase in the next decade in Japan.

Approximately 60% of liver cancer cases in Japan are anti-HCV-positive (4). An experimental study revealed that HCV infection itself induces insulin resistance through the disturbance of the insulin intracellular signaling pathway by the hepatitis virus core protein (22). Liver fat deposition may contribute to insulin resistance, which in turn leads to a loss of the restraining effect of insulin on the production of glucose