胃癌手術後の肝障害発生要因の解析

日本医科大学第1外科

加藤 俊二 恩田 昌彦 吉行 俊郎
長谷川 博一 松倉 則夫 田尻 孝
徳 永 昭

Clinical Factors Inducing liver Dysfunction after Stomach Surgery

Shunji KATO, Masahiko ONDA, Toshiro YOSHIYUKI,
Hirokazu HASEGAWA, Norio MATSUKURA, Takashi TAJIRI,
and Akira TOKUNAGA

First Department of Surgery, Nippon Medical School

手術後の肝障害発生の危険要因と考えられる術中術後の使用薬物のうち麻酔薬、抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤、さらに高カロリー輸液の術後肝障害発生におよぼす影響を、無作為抽出した286例の胃癌手術症例で検討した。術後高度肝障害の発生（GPTもしくはGOT値が100IU/l以上）は、麻酔法や麻酔薬の種類の違い、使用した抗生物質の種類および2剤以上の使用の有無との間に関連は認められなかった。一方、単因子解析では蛋白分解酵素阻害剤の使用で術後肝障害発生の頻度が高く（Odds比（95%Confidence Interval）；メシル酸ガベキセート：2.07（1.14-3.76）、メシル酸ナファモスタット：451（1.71-11.9））、多変量解析でもその傾向は認められた（ $p < 0.01$ ）。アミノ酸製剤を含む高カロリー輸液の使用は単因子解析では肝障害発生頻度が高く、そのOdds比は2.25（1.22-4.13）であったが、多変量解析ではその傾向は認められなかった。術後高度肝障害発生には、単独では肝障害発生の報告の少ない薬剤でも、手術という侵襲下で用いられることで術後肝障害をもたらす可能性があると考えられる。

索引用語：術後肝障害（liver dysfunction after surgery）、胃癌手術（gastrectomy for stomach cancer）、蛋白分解酵素阻害剤（protease inhibitor）、高カロリー輸液（hyper-alimentation）

緒 言

術後合併症のひとつに、術後高度肝障害の発生がある。手術後の肝障害の発生には種々の要因の関与が示唆されている。主に使用薬剤¹⁾や輸血²⁾、術後感染症³⁾の合併などの外的要因と、個人の肝予備能や栄養状態に代表される内的要因があげられる。また消化管手術の肝障害は胃全摘術や直腸癌手術後に多いとの報告があり⁴⁾、われわれも胃の手術の場合、手術侵襲の程度や術式、ステージ

が術後高度肝障害の発生要因であることを報告した⁵⁾。一方、術前の肝障害の有無も重要であり、肝硬変合併手術症例では、手術の可否、術式の選択のため、また術後の肝障害、肝不全の予測のために術前の肝機能の評価が必要である⁶⁾。しかし、最近増加傾向にあるC型肝炎抗体陽性症例が、既に報告したように必ずしも術後高度肝障害を併発するわけではなく⁵⁾、個人差も含め、他の要因の関与も示唆される。一般に麻酔薬や抗生物質、術後に用いられる蛋白分解酵素阻害剤などはグルタチオ

ン還元酵素をはじめとする解毒酵素により肝もしくは腎で分解排泄されるが^{7)~9)}、その代謝能力は手術侵襲下では、減弱する可能性がある。そこで今回、麻酔薬や術後使用した抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤、高カロリー輸液などの使用が術後肝障害発生誘因であるかを胃癌手術症例で検討した。

対象および方法

1993年3月～1996年12月に当科で胃癌手術を受けた症例を対象とし、術前化学療法の併用や術後合併症、再手術例、術後胆管狭窄などの胆道系の障害による術後肝障害症例などを除外した。胃癌術式はD2リンパ節郭清を基本とした胃切除症例286例(胃全摘115例、胃亜全摘166例、噴門側切除5例)(Table 1)を対象とし、年齢、性別、飲酒歴、ステージ、術中術後の輸血の有無、麻酔法、術後使用した抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤や高カロリー輸液の使用の有無と、術後2週間のトランスアミナーゼの最大値(GPT, GOT: IU/l)の変動を調べた。またこれらの因子における術後トランスアミナーゼの最大値の平均をt検定した。さらにGPTもしくはGOTが100IU/l以上を示した症例を高度術後肝障害発生群と定義し、その発生におよぼすこれら各因子の影響をカイ二乗検定するとともに、Odds比を計算し、それぞれの危険因子の重要度を判定した。また、各因子をロジスティック解析することでそれぞれの因子の独立性を

検証した。さらに各危険因子の相互関係を調べるためPearsonの相関係数を算出し検討した。なお検定にはSSCPソフトを用い $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

(1) 胃癌手術後の高度肝障害の危険因子：胃切除症例において、飲酒歴の有無、術中術後の輸血の有無、手術術式(胃亜全摘vs胃全摘)、ステージ(I, II vs III, IV)と、術後2週間のトランスアミナーゼの最大値(GPT, POT: IU/l)の変動を調べた。飲酒歴の有無、術中術後の輸血の有無では $p=0.05$, $p=0.06$ と有意差はボーダーラインを示し、それぞれのOdds比はそれぞれ1.79, 1.77であった。また手術術式の違いやステージによる影響は、それぞれOdds比1.94, 2.26と有意に胃全摘術後や、ステージの高い症例で術後高度肝障害の発生頻度が高いことがわかった (Table 2)。

(2) 麻酔法、術後の抗生物質の使用と肝機能値：当院で汎用されている硬膜外麻酔併用全身麻酔におけるフォーレン (GOI) とセボフルレン (GOS) 使用で検討したところ、どちらの吸入麻酔薬との

Table 1 Characteristics of the Clinical Study Subjects

Gastric Cancer Cases: 286 Cases		
Total Gastrectomy: 115 Cases		
Distal Gastrectomy: 166 Cases		
Cardioresection: 5 Cases		
Male: 201 Cases Female: 85 Cases		
Average Ages (±SD) 61.5±10.9 y.o.		
Stage	I	164 Cases
	II	43 Cases
	III	51 Cases
	IV	28 Cases
Blood Transfusion (BTF)	BTF(+)	107 Cases
	BTF(-)	172 Cases

Table 2 The Risk Factors for the Severe Liver Dysfunction (GOT or GPT ≥ 100 IU/L) after Surgery

Risk Factors			Odds Ratio ^{*1}	P value
Drinking	(-)	(+)	1.79	p=0.05
BTF ^{*2}	(-)	(+)	1.77	p=0.06
Operation	Distal	Total	1.94	p<0.01
Stage	I, II	III, IV	2.26	p<0.01

^{*1} Odds Ratios for Liver Dysfunction (GOT or GPT ≥ 100 IU/L)

^{*2} BTF: Blood Transfusion

Table 3 Statistical Analysis of the Risk Factors for Severe Liver Dysfunction after Gastrectomy

Risk Factors			Odds Ratio ^{*1}	P value
Anesthesia	EPI+GOI ^{*2}	EPI+GOS ^{*3}	0.96	p=0.89
Antibiotics	CEZ	Others or More	1.30	p=0.34
Protease Inhibitor	None	Gabexate Mesilate	2.07	p<0.05
	None	Nafamostat Mesilate	4.51	p<0.01
IVH	None	Hyper-alimentation	2.25	p<0.01

^{*1} Odds Ratios for Liver Dysfunction (GOT or GPT ≥ 100 IU/L)

^{*2} EPI+GOI: Epidural anesthesia and N₂O with Isoflurane

^{*3} EPI+GOS: Epidural anesthesia and N₂O with Sevoflurane

Fig.1 Differences of GOT (AST) or GPT(ALT) Levels after Operation with or without Uses of Gabexate Mesilate or Nafamostat Mesilate.

併用でも術後高度肝障害発症には関連は認められなかった (Table 3)。

(3) 抗生物質の使用と肝障害：当科で主に上腹部手術後の予防的抗生物質はセファゾリン (CEZ) 1g×2/day 4日間であるが、これを基準に抗生物質の影響を調べた結果 (Table 3)，ピペラシリン (PIPC)，フロモキシセフ (FMOX)，セフォチアム (CTM) などの他剤の使用や、重症感染症を併発していない2剤以上の使用例とでは術後高度肝障害発症に有意な関連は認められなかった。

(4) 蛋白分解酵素阻害剤の使用と術後肝障害：術後血清アミラーゼ値が術当日もしくは翌日に上昇し異常値を示した術後急性膵炎併発例や手術操作によって膵皮膜を含むBlusectomyを施行した症例に対して600mg/dayのメシル酸ガベキサートや20mg/dayのメシル酸ナファモスタットを術後膵炎治療のために使用したが、使用の有無と術後肝障害発生を比較したところ、メシル酸ガベキサートの使用や、メシル酸ナファモスタットの使用で術後高度肝障害発症の頻度は有意に上昇し、それぞれのOdds比は2.07 (95%CI: 1.14-3.76)，4.51 (95%CI: 1.71-11.9) であった (Table 3)。また術後GOT, GPTの平均値も、これら蛋白分解酵素阻害剤を使用しなかった症例 (GOT: 平均68±54, GPT: 77±69IU/L) に対して、メシル酸ガベキサート (GOT: 平均91±107, GPT: 99±97IU/L)，メシル酸ナファモスタット (GOT: 平均126±

Table 4 Logistic Regression Analysis of the Risk Factors for Liver Dysfunction After Surgery

Risk Factors	Bi	S.E.	Sig	Exp(β)
BTF *1	0.538	0.351	0.126	1.712
Drinking	0.330	0.325	0.309	1.392
Operation Procedure	0.009	0.121	0.994	1.001
Stage	0.461	0.062	0.455	1.047
Protease Inhibitor	0.446	0.151	0.003*	1.562
Hyper-alimentation	0.421	0.373	0.259	1.523

*1 BTF: Blood Transfusion

111, GPT: 124±80IU/L)の使用でそれぞれ有意に上昇した (Fig 1)。

(5) 高カロリー輸液の影響：術後、食事開始までの間、もしくは開始後数日間に使用したアミノ酸製剤を含む高カロリー輸液の有無と肝障害発症の関連を調べた結果、高カロリー輸液の使用で術後肝障害発症が有意に多くそのOdds比は2.25 (95%CI: 1.22-4.13) であった (Table 3)。

(6) 胃癌手術後の高度肝障害の発生におよぼす諸因子の解析：これまで解析した結果、術後肝障害発症の誘因となりうる因子のうち、術中術後の輸血歴、飲酒歴、術式、ステージ、蛋白分解酵素阻害剤の使用、高カロリー輸液の使用の6因子でロジスティック解析による多変量解析を行った結果、蛋白分解酵素阻害剤の使用の有無のみ術後肝障害発症と関連した (p=0.003)。一方、単因子解析では有意差のみられた高カロリー輸液の使用と肝障害の発生の関連は多変量解析では認められなかった (Table 4)。

(7) 肝障害発生に関与する各危険因子の相互関係：6因子の相互関係を調べるためにPearson's Correlation CoefficientsをTable 5に示した。輸血と術式、ステージ、高カロリー輸液の使用、また飲酒歴と蛋白分解酵素阻害剤の使用、さらに術式とステージ、高カロリー輸液の使用、ステージと高カロリー輸液の使用で相関関係が認められたものの、術式およびステージと蛋白分解酵素阻害剤の使用の間には相関関係は認められなかった。

考 察

肝障害の原因の多くは薬物に起因すると報告さ

Table 5 Pearson's Correlation Coefficients and 2-Tailed Significances

	BTF * ¹	Drinking	Operation Procedure	Stage	Protease Inhibitor	IVH
BTF	—	0.03 * ² P=0.67 * ³	0.42 P<0.01	0.26 P<0.01	0.01 P=0.94	0.29 P<0.01
Drinking		—	0.03 P=0.64	-0.10 P=0.14	-0.68 P<0.05	0.07 P=0.42
Operation Procedure			—	0.24 P<0.01	0.09 P=0.26	0.43 P<0.01
Stage				—	0.07 P=0.39	0.19 P<0.05
Protease Inhibitor					—	0.14 P=0.12
IVH						—

*¹ BTF: Blood Transfusion

*² Pearson's Correlation Coefficients

*³ 2-Tailed Significance

れている。術後肝障害発症もその原因物質の特定が種々の薬剤を使用するために難しいが、薬剤性肝障害は手術侵襲とともに重要な因子と考えられている¹⁾。薬剤性肝障害の機序は一般に中毒性肝障害と薬剤アレルギー性肝障害の2つに分類される。抗生物質やフローセンなどの麻酔薬はアレルギー性と考えられ肝障害とともに胆汁うっ滞現象がよくみられる一方、薬物自身あるいは薬物の代謝による中間代謝産物が肝細胞に作用して肝障害を惹起する中毒性肝障害にはホルモンや解熱鎮痛剤、抗癌剤の一部がある¹⁰⁾。これらの薬剤には、単独使用では肝障害の報告の少ない薬剤も肝や腎で解毒を受ける関係上、手術という侵襲下では種々の代謝経路が影響を受けるため、新たな薬剤性肝障害の発生する可能性がある。今回、手術で 사용되는薬剤を中心に、術中術後に使われる薬剤が術後肝障害発症に関連するかをカイ二乗検定による単因子での解析および線型ロジスティックによる多変量で解析した。

麻酔法による術後肝障害発生の機序には2種類の病態が考えられる。1つは麻酔剤そのものによる影響で、他は麻酔の際の循環動態の変化がおよぼす影響である、ハロセンをはじめ初期に多く用いられた吸入麻酔剤は直接肝障害をおこすと報告されているが³⁾、最近の麻酔薬では硬膜外麻酔併用による麻酔使用量の減少とともに肝障害の発生は減少している。しかしながら硬膜外麻酔の併用でも、心拍出量や内臓循環血流量の減少から肝血流量を低下させ、肝細胞障害をひきおこす可能性

がある^{4),11)}。今回の検討では、フォーレンやセボフルレンの使用基準が麻酔科の判断になりその詳細は不明であるものの、両者間には術後肝障害発症の面から有意差は認められなかった。

薬剤性肝障害の起因薬物として抗生物質の使用はもっとも頻度が高いと考えられる。抗生物質による薬剤性肝障害は一般的には予後良好で薬物の中止で速やかにトランスアミナーゼ値や胆道系酵素の低下がみられると報告されている¹⁾。今回の検討で使用したCEZは投与後24時間で90%以上が未変化のまま尿中、胆汁中に排泄されることより、直接人体の代謝系を介して分解、解毒されることは少ない¹²⁾。術後、抗生物質の使用なしの症例が臨床症例の都合上できないためコントロール症例をCEZとしたが、CEZに対する他の抗生物質の種類や2剤以上の併用と肝障害の発生には有意な関連は認められなかった。

蛋白分解酵素阻害剤は、術後急性膵炎の治療としてしばしば使用されるが、その使用の有無と術後肝障害の発生には現在のところ報告はない。副作用情報としての蛋白分解酵素阻害剤の使用と肝障害の発生との関連は、主に膵炎症例もしくは健常者に対する使用経験であり、手術後の使用に対する肝への影響の報告はない。一般に術後血清アミラーゼ値の上昇は膵前面の被膜やリンパ節郭清の程度と関連あると考えられるが、消化器以外の手術症例でも認められることがある。術後血清アミラーゼ値の上昇した膵炎症例の治療として薬物療法が一般的であり、しばしメシル酸ガベキサートやメシル酸ナファモスタットなどが使用される。今回、膵炎治療量と肝障害との関連を調べた結果、使用の有無で術後高度肝障害発症の頻度が異なり、しかも術後GOT、GPTの平均値の比較でもこれら薬剤の使用で肝機能値が増悪する傾向が認められた (Fig 1)。一方、蛋白分解酵素阻害剤の使用は膵周囲の廓清をはじめ手術侵襲および広範囲廓清の必要性からより進行癌の可能性が考えられる。そこで各因子の相関関係 (Correlation Coefficients) をこれらの症例で調べた結果 (Table 5)、蛋白分解酵素阻害剤使用と飲酒歴、またIVHと輸血歴、術式、ステージに有意な相関を認めたものの、蛋白分解酵素阻害剤の使用と術

式やステージには相関関係が認められなかった。また術式、ステージなどの因子を含めた多因子での解析により、蛋白分解酵素阻害剤の使用は術後肝障害発症の独立した危険因子であった。さらに飲酒歴と蛋白分解酵素阻害剤の使用の有無には $p<0.05$ で相関関係が認められた。これは飲酒者では術後に血清アミラーゼ値が上昇、その結果蛋白分解酵素阻害剤を使用する症例が多い可能性が考えられるが、血清アミラーゼ値の推移を含めた検討を今後要すると考える。

一般に、代表的な蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸ガベキセートの代謝は血液中のエステラーゼにより分解され一部はそのまま、一部はグルクロン酸抱合を介して代謝されるが¹³⁾、肝障害発生の機序に関しては中毒性なのかアレルギー性なのか現在のところ明確にされていない。チトクローム系やグルタチオン抱合反応を介する点、多種多剤の薬物使用という術後の肝代謝予備能の減弱や循環動態の変化による肝虚血の可能性などを考え中毒性肝障害の可能性があると考えられたが、結論を出すには胆道系酵素の変化やビリルビン値の変遷、さらに背景因子を完全に一致させた(ステージ、術式、蛋白分解酵素阻害剤の種類、抗生物質の種類、麻酔法など)症例での検討が必要と考える。

IVHの挿入の手法の簡便化、胃全摘手術の増加などにより胃癌手術症例でも術後に高カロリー輸液を行う症例が増加している。術後2週間以内のアミノ酸製剤を含む高カロリー輸液の使用と術後高度肝障害発症の有無を単因子で検討した結果、Odds比2.25(95%CI: 1.22-4.13)で有意に高カロリー輸液の使用が肝障害発症要因である可能性が示されたものの、手術術式やステージと高カロリー輸液の使用に相関関係があり、多変量解析では独立した因子ではなかった。

同様に手術術侵襲の影響を調べてみると、胃全摘術後では36/131例(27%)に対し、胃全摘後では36/74例(49%)と有意に高くそのOdds比は1.94、つまり発生率は1.9倍高いことが示された。また、ステージIII、IV手術症例は、ステージI、II手術症例の約2.3倍、高度肝障害発生の危険性が高いことが示された。外的要因としてここにあげたいいくつかの薬剤の代謝にグルタチオン解毒酵素

は直接的、間接的に影響をおよぼすと考えられているが、肝における酵素量には個体差があり⁹⁾、これら酵素活性と術後肝障害発生の個人差や蛋白分解酵素阻害剤、アミノ酸製剤を含む高カロリー輸液の使用などの関連も今後注目される¹⁴⁾。

結 語

胃癌手術症例の検討より以下の結論を得た。

- (1) 麻酔薬、抗生物質の種類と術後肝障害の発生には関連は認められなかった。
- (2) 輸血歴、飲酒歴、術式、ステージ、蛋白分解酵素阻害剤の使用、高カロリー輸液の使用の6因子で多変量解析した結果、蛋白分解酵素阻害剤の使用は術後肝障害発生の独立した因子である可能性がある。
- (3) 進行癌症例で胃全摘術後に高カロリー輸液を使用すると肝障害の発生する可能性がある。

本論文の要旨は、23回外科系連合学会学術集会シンポジウムI(平成10年6月 熊本)にて発表した。

参考文献

- 1) 谷川久一：麻酔薬による肝障害の臨床と劇症肝炎の対策。麻と蘇生23：107-112, 1988
- 2) 海藤 勇：外科的手術と肝機能の変動。臨外21：1221-1227, 1996
- 3) 谷川久一、神代龍吉、吉武正男：術後肝障害の評価と対策。外科52：682-687, 1990
- 4) 山内昌一郎、古賀明俊、中山文夫：輸血歴のない術後肝障害について：S-GPT高値例を中心として。日消外会誌11：834-839, 1978
- 5) 加藤俊二、恩田昌彦、徳永 昭他：胃癌手術後における肝障害発生の要因解析：C型肝炎抗体陽性や手術侵襲、術式の影響。日外科系連会誌23：51-56, 1998
- 6) 山際健太郎、川原田嘉文：肝障害の評価と手術安全性の予測。日外会誌98：658-662, 1997
- 7) Gonzalez FJ, Idle JR: Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Clin Pharmacokinet 26:59-70, 1994
- 8) 土田成紀、石川 孝：グルタチオントランスフェラーゼスーパーファミリー。生体の科小46：481-482, 1995

- 9) 杉本元信：グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST)。日臨53：1253-1259, 1995
 - 10) 大森 栄：肝機能障害を引き起こす薬剤とそのメカニズム。薬事（重大な副作用とそのモニタリング）40：761-767, 1998
 - 11) 奥田千秋：麻酔時の肝循環。麻酔11：955-956, 1972
 - 12) 上田 泰：セファゾリン。診療新社，東京，1979, p51-55
 - 13) 杉山正康，宮本 積，米沢秀利 他 Ethyl p-(6-guanidinohexanoyloxy) benzoate methane-sulfonate (FOY) の吸収，分布，排泄および代謝に関する実験。応用薬理9：733-742, 1975
 - 14) 加藤俊二，恩田昌彦，徳永 昭他：グルタチオン還元酵素の遺伝子欠損と胃癌術後肝障害との関連。日外会誌98：655, 1997
-