原著

術後肝障害発生要因の解析とプロスペクティブスタディによる 肝障害発症の予防

日本医科大学第1外科

加藤 俊二 恩田 昌彦 松倉 則夫
吉行 俊郎 田尻 孝 徳 永 昭

Clinical Factors Inducing Liver Dysfunction after Stomach Surgery and its Prevention Analyzed by Prospective Study

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

First Department of Surgery, Nippon Medical School

平成5年～7年の胃切除262症例（胃全摘87例，幽門側胃切除161例，他14例）のレトロスペクティブスタディ（R群）で判明した術後肝障害発生の危険因子を極力排除することで，術後肝機能値の悪化を防止できるかを平成8年～9年の122例（胃全摘42例，幽門側胃切除66例，他14例）のプロスペクティブスタディ（P群）で検討した。麻酔法，抗生物質，蛋白分解酵素阻害剤の使用を限定するとともに術中術後の輸血の使用例をへらした結果，術後のGPT，GOTの最大値の平均はR群 93 ± 109 からP群 76 ± 54 ，R群 87 ± 98 からP群 77 ± 44 IU/lと有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。一方，危険因子である蛋白分解酵素阻害剤，高カロリー輸液の使用，Glutathione S-transferase M1酵素欠損群ではプロスペクティブスタディの症例数が少なく有意差はないものの術後高度肝障害発生の危険度がOdds比で高い傾向を示し，とくに抗生物質の2剤以上の使用でCEZ単独使用に比較しOdds比2.9と有意に術後の高度肝障害の頻度が高かった。術後肝障害の危険因子を排除することで術後の肝機能値の悪化を防止することが可能と考えられた。

索引用語：術後肝障害（liver dysfunction after surgery），胃癌手術（gastrectomy for stomach cancer），プロスペクティブスタディ（prospective study），術後肝障害の予防（prevention for liver dysfunction after surgery）

緒 言

術後合併症として，また手術侵襲による臓器障害として術後の高度肝障害の発生がある。手術後の肝障害の発生には使用薬剤や輸血，術後感染症¹⁾の合併などの外的要因が重要である。腹部外科領域の術後では胃全摘術や直腸癌手術後に多いと報告され²⁾，われわれも胃術後の肝障害発生要因を検討し報告している³⁾⁴⁾。一方，高齢者や心疾

患合併例など術後に種々の薬剤を大量に使用せざるを得ない症例も増加し，また慢性肝炎や肝硬変合併手術症例では肝に負担をかけない麻酔法，薬剤の使用など，術後の肝不全予防は重要な課題である。

一般に麻酔薬や抗生物質，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^{5)~7)}。これら薬物の代謝能力は手術侵襲下で影響をうけ

る可能性がある一方、解毒に関与する酵素の遺伝的個体差も術後肝障害発生要因として重要であることをわれわれは報告してきた⁴⁾。

今回、レトロスペクティブスタディで判明した要因をプロスペクティブに確認するとともに、術後肝障害発生を予防できるかを、麻酔法や術後の抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤、高カロリー輸液などの使用、術中術後の輸血、さらにグルタチオン還元酵素 (glutathione S-transferase: GST) の重型であるGSTM1遺伝子の欠損がもたらす酵素活性の部分欠損の遺伝的個体差など、要因を限定したプロスペクティブスタディで検討した。

対象および方法

1993年3月—1995年12月までの約3年間の胃切除症例262例（胃全摘87例，幽門側胃切除161例，その他14例）と，1996年1月—1997年12月までの2年間の胃切除症例122例（胃全摘42例，幽門側胃切除66例，他14例）を対象とした。胃全摘術が予想される症例，幽門狭窄症状や癌悪液質を認める症例は術前よりIVHを挿入し高カロリー輸液を行うとともに，術後2ないし4病日から高カロリー輸液を施行した。さらに術後血清アミラーゼ値が正常上限を越えた症例に対しメシル酸ガベキセ

ートを原則的に膵炎治療量（600mg/day以下）をアミラーゼ値が正常域まで改善するまで使用した。これら症例を対象に術後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，それぞれの最大値の平均をt検定し両群間で比較した。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してOdds比を計算し，それぞれの危険因子の重要度を判定した。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)1993年3月から1995年12月までの約3年間のレトロスペクティブスタディによる術後肝障害発生要因：262例の解析で術後高度肝障害発生要因を検討した結果，ステージIII，IV症例，高カロリー輸液の使用，GSTM1遺伝子欠損，胃全摘術後，蛋白分解酵素阻害剤の使用，術中術後の輸血の順で肝障害発症の危険度が高いことが示された（Table1，2）。

(2) 時期別の症例背景の違い：麻酔法，術後使用した抗生物質，術中術後の輸血，高カロリー輸液の使用，術式，ステージの両群間での違いを

Table 1 Liver Dysfunction Caused by Operation Procedures: The Analysis of Retrospective Study

Risk Factors			Odds Ratio ^{*1}		P value
Drinking	(-)	1.00	(+)	1.38	p=0.24
BTF ^{*2}	(-)	1.00	(+)	1.71	p<0.05
Operation	Distal Ga. ^{*3}	1.00	Total Ga. ^{*3}	2.19	p<0.01
Stage	I or II	1.00	III or IV	2.71	p<0.01
Anesthesia	EPI+GOS ^{*4}	1.00	EPI+GOI ^{*4}	1.19	p=0.61

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

^{*2} BTF: Blood Transfusion

^{*3} Ga.: Gastrectomy

^{*4} EPI+GOS: Epidural Anesthesia with Sevofrane, EPI+GOI: Epidural Anesthesia with Isoflurane

Table 2 Liver Dysfunction Caused by Medical Substances: The Analysis of Retrospective Study

Risk Factors			Odds Ratio* ¹		P value
Antibiotics	CEZ	1.00	More than 2 items	1.38	p=0.54
Protease Inhibitor	(-)	1.00	(+)	1.85	p<0.05
Hyperalimentation	(-)	1.00	(+)	2.42	p<0.01
GSTM1 gene	Present	1.00	Deletion	2.22	p<0.01

*¹ Odds Ratios for Liver Dysfunction (GOT or GPT $\geq$ 100 IU/L)

Table 3 Differences of the Characteristics for Gastric Cancer Cases during 1993-95 or 1996-97

	1993-95 (262 cases)	1996-97 (122 cases)
Anesthesia		
Epidural Anesthesia with S * ¹ or I * ² (%)	95%	100%
Antibiotics		
CEZ (more than 2 items) / Others(%)	60% (8%) / 40%	95% (26%) / 5%
Blood Transfusion (%)	38%	20%
Hyperalimentation (%)	61%	64%
Protease Inhibitor (%)	49%	48%
Operation		
Total Ga. / Distal Ga. * ³	87/161 (35%)	42/66 (39%)
Stage		
I or II / III or IV	189/72 (72%)	91/30 (75%)

*¹ Sevofrane, *² Isoflurane, *³ Ga.: Gastrectomy

Table 3 に示した。麻酔法、高カロリー輸液の使用頻度、胃全摘の割合、ステージの比率は両群間で有意差は認められなかった。これらより癌の悪性度やステージ、それに伴う術式の項目では、レトロスペクティブスタディとプロスペクティブスタディでは相違点が少ないと判断して以下のプロス

ペクティブスタディをデザインした。

(3)時期別の症例背景の違いに基づくプロスペクティブスタディのデザイン：麻酔法は全例、硬膜外麻酔+少量吸入麻酔でSevofraneもしくはIsofluraneを使用した。抗生物質は術後にCEZ 2g/day、4日間の使用を基本とし使用症例を95%と

ほぼ全例に使用した。また術後の急性膵炎治療として、メシル酸ガベキセートを使用し、輸血が必要な症例は極力、術前から投与するなどして、術中術後の輸血使用症例を38%から20%にへらした。

(4)プロスペクティブスタディによる術後トランスアミナーゼの最大値の変動：上記の条件のもと、1996-97年の2年間の胃癌手術症例において調べ得た122例で術後2週間以内のGPT, GOT値

Fig. 1 Prevention of Liver Dysfunction by Prospective Study

の最大値の平均を1993-95年の262例とt検定で比較した。術後のGPT, GOT値の最大値ともそれぞれ93±109から76±54, 87±98から77±44IU/lと低下し、とくにGPT値は有意に低した ($p<0.05$)

(Fig. 1)。

(5)プロスペクティブスタディによる術後肝障害発生要因の評価：122例のプロスペクティブスタディにおいて術後肝障害と関連があった項目として、抗生物質の2剤以上の使用がOdds比2.91と有意に肝障害発生要因であることが示された (Table 4)。一方、蛋白分解酵素阻害剤 (メシル酸ガベキセート)、高カロリー輸液の使用、GSTM1遺伝子欠損のOdds比はそれぞれ1.77, 1.88, 1.90でOdds比が約2倍と術後高度肝障害発生の危険度が高い傾向を示したが、今回の解析では有意差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れており、その因果関係は比較的明らかである場合が多い¹⁾。しかしながら、術後しばしば遭遇する肝障害は特定の薬剤との因果関係を証明することは困難であり、一般に多数の手術例をレトロスペクティブに解析してその因果関係を推測する手法がとられる⁴⁾。われわれは術後肝障害発生要因を胃癌手術症例を対象に解析し報告したが⁴⁾、今回

Table 4 Risk Factors for Liver Dysfunction after Gastrectomy : Analysis for 122 Prospective Study Subjects

Risk Factors				Odds Ratio* ¹	P value
Antibiotics	CEZ	1.00	more than 2 items	2.91	$p<0.05$
Protease Inhibitor	(-)	1.00	Gabexate Mesilate	1.77	$p=0.17$
Hyperalimentation	(-)	1.00	(+)	1.88	$p=0.17$
GSTM1gene	Positive	1.00	Deletion	1.90	$p=0.15$

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

の研究の特徴は、(1)前回の報告で判明した肝障害発生要因をレトロスペクティブスタディの1993年～95年と、プロスペクティブスタディの1996年～97年の期間に分けて各々解析した点、(2)レトロスペクティブスタディで判明した術後肝障害発生要因、つまり危険因子を極力排除した条件を設定して手術を行うことでプロスペクティブに術後肝機能障害発生を軽減できるか、(3)さらにプロスペクティブスタディでの、排除できない危険因子と肝障害との関連を胃癌手術症例で検討した点で、以下にその詳細を考察した。

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⁸⁾。1つは麻酔剤そのものによる影響でハロセンなどの吸入麻酔剤は直接肝障害をおこすと報告されている¹⁾⁸⁾。他は麻酔の際の循環動態の変化がおよぼす影響で、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⁹⁾。われわれは、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使用基準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がないと報告し⁴⁾、今回第1に条件統一した項目として、麻酔法は硬膜外麻酔+SevofraneもしくはIsofluraneの少量吸入麻酔とした。

つぎに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見られる⁸⁾。今回の検討で主に使用した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により、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⁹⁾。術後、抗生物質の使用なしの症例が臨床症例上できないため、第2に統一した項目として抗生物質はCEZを選択し、初回使用症例は95%に達した。しかしながら2剤以上の使用例もそのうちの26%を占め、術後感染症の合併症例での使用制限は臨床上難しく、条件統一の面で多少問題がある可能性がある。今回の解析ではCEZにIPM, CTM, FMOXなどを加えた2剤以上の使用がCEZ単剤の使用に比較して術後肝障害発生頻度がOdds比で約2.9倍高い結果を得た。しかしな

がらプロスペクティブスタディ全体の術後肝機能値は、CEZの使用で改善傾向が認められたため、腎排泄性の抗生物質の使用は術後の肝への負担軽減にかなり寄与する可能性がある。

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の因果関係は現在のところ報告はない。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。今回、術後血清アミラーゼ値の上昇した症例において、統一した項目3としてメシル酸ガベキセートを使用した。これは蛋白分解酵素阻害剤と肝障害発生の危険度の関連において、より危険度の低い(Odds比の低い)のはメシル酸ガベキセートであったためである⁴⁾。今回のプロスペクティブスタディでは症例数の関係で有意差はでなかったものの、Odds比で約1.8倍の術後高度肝障害発生の危険性が示され、メシル酸ガベキセートを用いても術後の肝への影響は否定できない。

輸血の是非に関しては種々の報告があり、術後肝障害の問題、胃癌の予後因子の問題などが指摘されている^{10,11)}。われわれは術中、術後の輸血施行例は、高度進行癌、胃全摘術に多く、また高度肝障害の発生頻度も高いものの、輸血単独の肝障害に対する影響は多変量解析では明らかではないと報告をした⁴⁾。今回、術前の貧血の程度や予想される術中出血量をふまえ、術前に相当量の輸血をあらかじめ行うことで術中、術後の輸血施行症例を38%から20%に半減することができた。術後肝障害の予防にどの程度寄与しているか判定することは難しいが、第4の項目として術中術後の輸血使用症例を極力減少させた。

これら4つの項目で条件を統一してプロスペクティブスタディを行った。一方、Table 3で示すように胃癌の進行度、さらに付随して術前の低栄養状態の改善や胃全摘術が予定されるなどのためIVHを併用する症例が約60%ある。以前報告したようにIVHの施行が術後肝障害発生要因のひとつであるもののTable 3のようにIVHの使用頻度、胃全摘術の選択率(%), さらに胃癌進行度は、レトロスペクティブとプロスペクティブスタディ

では差がなく両群の患者背景がほぼ同一であることを示している。

一方、Table 1, 2に示した術後肝障害の危険因子のうち、多変量解析で独立した因子としてGSTM1遺伝子欠損がある¹²⁾。解毒酵素であるグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) は肝をはじめヒトの種々の組織、細胞に分布しており、薬物代謝第1相酵素により活性化された物質をグルタチオンと抱合させる第2相酵素であり、種々の解毒機能を有している。ヒトGSTには4つサブタイプがあり、GSTM1遺伝子は μ 亜型を規定する遺伝子のひとつである。この遺伝子配列に個体差(遺伝子多型性)が存在し、酵素活性の欠損、減弱に密接に関与していることが報告されている¹³⁾。とくに発癌との関連で、環境中の発癌物質やステロイドなどの内因性発癌促進因子の解毒に関与するGSTの遺伝的個体差が報告されて以来、GSTM1遺伝子欠損と酵素活性の減弱、種々の癌の発生頻度の増加などが注目されている¹⁴⁾。筆者らは、胃癌術後にともなう高度肝障害発生要因として、GSTM1遺伝子の完全欠損が種々の要因とは別個の、独立した因子であることを報告しており、現在その機序の解明を行っているが¹¹⁾、薬物代謝酵素の遺伝的欠損から酵素発現の減弱など、肝における解毒能の遺伝的個体差が術後肝障害発生の要因となる可能性を示しており、生体内の酵素活性や酵素量の測定のみならず遺伝的個体差の判別が特定の病態の解明につながる可能性を示している。今回の122例のプロスペクティブスタディではOdds比が1.90と高く、術後肝障害発生率は高いものの有意差が $P=0.15$ と認められなかった。この理由として(1)症例数が少ないことにより、Odds比の95%信頼区間が大きくなってしまった点、(2)外因性の肝障害発生要因を極力排除した母集団の解析より、解毒酵素の強弱が肝機能におよぼす影響が過少評価されたとも考えられる。今後、症例数を増やしい解析が必要と思われるが、GSTM1遺伝子欠損は末梢血DNAで簡単に調べられることより¹⁵⁾、術前の肝予備能の指標として有用である可能性がある。

結 語

胃癌手術症例のプロスペクティブスタディにおいて以下の結論を得た。

(1)レトロスペクティブスタディで判明した術後肝障害発生の危険因子のうち、麻酔法、抗生物質、蛋白分解酵素阻害剤、輸血の各項目で条件を極力統一した結果、術後のGPT、GOTの最大値の平均が有意に低下した ($p<0.05$)。

(2)術後に抗生物質を2剤以上の使用した症例では、CEZ単独使用例に比較しOdds比2.9と有意に高度肝障害の発生頻度が高い。

(3)蛋白分解酵素阻害剤、高カロリー輸液の使用、GSTM1遺伝子欠損例では、プロスペクティブスタディの症例数が少なく有意差はないものの術後高度肝障害発生の危険度が高い傾向を示した。

本論文の要旨は、第24回外科系連合学会学術集会(平成11年6月神戸)にて発表した。また本研究の1部は文部省科学研究費補助金(一般C)にて行われた。

参考文献

- 1) 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
- 2) 竹重言人, 大輪芳裕, 布目雅稔他: 術後肝障害, 外科治療68: 1020-1023, 1993
- 3) 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
- 4) 加藤俊二, 恩田昌彦, 徳永 昭他: 胃癌手術後の肝障害発生要因の解析, 日外科系連会誌24: 580-585, 1999
- 5) FJ Gonzalez, JR Idle: Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Clin Pharmacokinet 26: 59-70, 1994
- 6) 土田成紀, 石川 孝: グルタチオンS-トランスフェラーゼスーパーファミリー, 生体の科学46: 481-482, 1995
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 上田 泰: セファゾリン, 診療新書1979, P51-55

- 10) 竹内仁司, 小長英二, 井出愛那他: 胃癌患者に対する成分輸血の影響—輸血後肝炎および予後の検討. 日外会誌92: 501-505, 1991
 - 11) 藤谷恒明, 山並秀章, 三国潤一他: 死因からみた早期胃癌の予後と周術期輸血との関係. 日消外会誌33: 1-5, 2000
 - 12) 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
 - 13) 加藤俊二, 内藤善哉: 広範囲血液・尿化学検査. 免疫学的検査(1)—その数値をどう読むか—グルタチオン—S—トランスフェラーゼ. 日臨57: 451-453, 1999
 - 14) 渡辺民朗: 発癌剤代謝酵素遺伝子の多型と発癌感受性. 日臨54: 2261-75, 1996
 - 15) Kato S, Onda M, Matsukura N et al: Genetic Polymorphisms of the Cancer Related Gene and Helicobacter pylori Infection in Japanese Gastric Cancer Patients. An Age and Gender Matched Case-Control Study. Cancer 77: 1654-61, 1996
-