原 著

食道癌術後高ビリルビン血症症例の検討

北海道大学第2外科（主任：田辺達三教授）

大坂喜彦 加藤紘之 田辺達三

市立旭川病院外科

平康二 子野日政 昭菱山豊平

伊藤紀之 熱田友義

胸部食道癌切除術後には高頻度の高ビリルビン血症が出現することが指摘されている。今回われわれは術後高ビリルビン血症の発生状況および発生に關与する因子について、①食道癌切除58症例、②胃癌胃全摘18症例、③直腸癌直腸切除もしくは切断の16症例を対象に各種の要因について検討した。各症例群における術後高ビリルビン血症（総ビリルビン >2.0 ）の発生率は、①48.28%、②38.46%、③0%であり、食道癌切除後の高ビリルビン血症の発生率は直腸切除もしくは切断後に比べ有意に高かったが胃全摘後とは有意差は認められなかった。また食道癌切除後の高ビリルビン血症の発生群と非発生群との間では術前・術中・術後の各因子に關して2群間に有意差は認められなかった。今回の検討では高ビリルビン血症の発生要因を單一化して明確にすることはできず、食道切除後の高ビリルビン血症は多くの要因が複合し発生するもので、單一の因子によるものではないと考えられた。

索引用語：胸部食道癌，食道癌手術，食道癌術後合併症，高ビリルビン血症

はじめに

ある種の手術後には高頻度の高ビリルビン血症が出現し、とりわけ胸部食道癌切除術後では有意に発生率が高いと言われている。この高ビリルビン血症の多くは術後急性期をすぎると改善し必ずしも致命的合併症とはならない。しかしその発生病態についてはこれまで十分に検討されておらず、したがってその対策も立てられていないのが現状である。今回われわれは食道癌切除術後の高ビリルビン血症の発生状況および発生に關与する因子について検討し、あわせて若干の文献的考察を加えたので報告する。

症例と検索方法

対象は、昭和56年5月より昭和63年6月までの間に切除を行った食道癌症例のうち、術前より肝機能障害の認められた症例および肝胆道系の合併切除を行った症例をのぞく58症例である。対照群として昭和61年6月より昭和62年12月までの間に行った胃全摘症例で同上の条件をみたす18症例、および昭和61年6月より昭和62年12月までの間に行った直腸切除もしくは切断症例で同上の条件をみたす16症例とした。術後に一度でも血清総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上となった症例を高ビリルビン血症症例とし、その観察期間は術後1カ月間とした。これらの症例につき、年齢、性別、術式、術前の化学療法・放射線療法・中心静脈栄養法の施行の有無および糖尿病の合併の有無、術前・術後の臨床検査成績、手術時間、術中出血量、縫合不全・術後肺合併症の有無と高ビリルビン血症との相関関係を調べた。

なお合併症の定義は以下のように定めた。

- 1) 縫合不全：臨床症状および造影検査で縫合不全の認められたもの（造影上の *mimorleakage* も含む）。
- 2) 肺合併症：臨床的に肺炎の認められたもの、また気管チューブ抜管後呼吸状態が悪化し再挿管を行ったもの。

なお合併症の定義は以下のように定めた。

1) 縫合不全：臨床症状および造影検査で縫合不全の認められたもの（造影上の *mimorleakage* も含む）。

2) 肺合併症：臨床的に肺炎の認められたもの、また気管チューブ抜管後呼吸状態が悪化し再挿管を行ったもの。

統計上の有意差検定には Yates の修正による χ^2 検定および normal distribution を用いた。相関係数は Spearman の順位差の方法を用いて算出し、その検定

には F 分布による検定を行った。いずれも有意水準は 5 % とした。

結 果

1) 術式別の高ビリルビン血症発生率

食道癌切除後の高ビリルビン血症発生率は 48 % (n=58) 胃全摘術後の発生率は 28 % (n=18) 直腸切除もしくは切断術後の発生率は 0 % (n=16) である。食道癌切除後の発生率は直腸切除もしくは切断術後の発生率に比べ有意に高率であるが、胃全摘術後の発生率とは統計学的有意差は認められなかった。

また食道癌切除群の肺合併症、縫合不全、手術時間、出血量、総ビリルビン最高値は他の 2 群に比べ有意に高かった (表 1)。

2) 食道癌切除後の高ビリルビン血症発生群と高ビリルビン血症非発生群の比較

食道癌術後例を高ビリルビン血症発生群と高ビリルビン血症非発生群の 2 群に分け術前・術中・術後の各因子について検討した。平均年齢は高ビリルビン血症発生群 66.4 歳、高ビリルビン血症非発生群 61.1 歳、血清蛋白は各 7.39g/dl, 7.14g/dl でともに有意差は認められなかった。また、手術時間、出血量、付加療法の有無、縫合不全、糖尿病合併などでも 2 群間に差は認められず、むしろ高ビリルビン血症非発生例で高頻度に認められた因子もあった。なお肺合併症は高ビリルビン血症発生例に多く認められた (表 2)。

3) 術前状態と高ビリルビン血症の発生

術前放射線療法、術前化学療法、術前中心静脈栄養、および糖尿病合併の有無による高ビリルビン血症発生

率の差はいずれの因子についても認められなかった (表 3)。

4) 手術侵襲と高ビリルビン血症発生

高ビリルビン血症発生群において総ビリルビン最高値と出血量の関係および、総ビリルビン最高値と手術時間の関係につき検討した。相関係数は各 -0.183, 0.240 と有意な相関は認められなかった (図 1)。

5) 術後合併症と高ビリルビン血症の発生

術後合併症の有無と高ビリルビン血症発生率をみると肺合併症を起こした症例では高ビリルビン血症を発生する例が多く (68%), 一方縫合不全を起こした症例では高ビリルビン血症の発生例は少なかった (37%)。しかしこれらの要因は、いずれも有意な発生率の差は示さなかった (表 4)。

考 察

文献的に術後高ビリルビン血症の発生頻度をみると Evans ら¹⁾は各種術後症例の 20.2% に血清ビリルビン値の上昇 (T. Bil > 1.5mg/dl) を認め Geller ら²⁾は腹部手術症例の 72% にビリルビン上昇を認めたと報告している。Morgenstern ら³⁾は 15 年間に 1,000 例の高ビリルビン血症 (T. Bil > 2.5mg/dl) を認めており、各種手術後に高頻度に高ビリルビン血症が出現することを示している。一方食道癌手術に注目してみると、北村

表 2 食道癌切除後高ビリルビン血症発生群と非発生群の諸因子

	高ビリルビン血症発生群	高ビリルビン血症非発生群
症 例 数	28	30
TB 最高値平均 (mg/dl)	5.20	1.24
DB 最高値平均 (mg/dl)	3.19	0.65
TB が最高値を示した日の平均 (日)	6.93	3.57
(術前因子)		
平均年齢 (歳)	66.04	61.13
DM 合併例数	1	2
術前 IVH 施行例数	16	18
術前放射線療法施行例数	4	3
術前化学療法施行例数	5	0
術前総蛋白平均 (g/dl)	7.39	7.14
(術中因子)		
平均手術時間 (分)	431.43	486.89
平均出血量 (ml)	1132.68	1238.62
(術後因子)		
肺合併症発生例数	13	6
縫合不全発生例数	4	8

DM ; 糖尿病, IVH ; 中心静脈栄養

DB ; 血中直接ビリルビン値

表 1 術式別の高ビリルビン血症発生および諸因子

	食道切除	胃全摘	直腸切除・切断
全症例数	58	18	16
平均年齢 (歳)	63.50	63.83	65.88
高ビリルビン血症発生例数	28	5	0
高ビリルビン血症発生%	48.28	27.78	0
肺合併症発生例数	19	0	1
縫合不全発生例数	12	0	1
平均手術時間 (分)	495.65	344.72	232.19
平均出血量 (ml)	1172.54	880.56	656.25
TB 最高値平均 (mg/dl)	3.51	1.79	0.90
TB が最高値を示した日の平均 (日)	5.19	3.94	3.63

食道切除 ; 食道癌切除症例, 胃全摘 ; 胃癌胃全摘症例

直腸切除・切断 ; 直腸癌直腸切除・切断症例

高ビリルビン血症 ; 高ビリルビン血症, TB ; 血中総ビリルビン値

表3 術前因子と術後高ビリルビン血症の発生

		術前放射線療法		計
		施行	施行せず	
高ビリルビン血症	発生	4	24	28
	発生せず	3	27	30
計		7	51	58

		術前化学療法		計
		施行	施行せず	
高ビリルビン血症	発生	5	23	28
	発生せず	0	30	30
計		5	53	58

		術前IVH		計
		施行	施行せず	
高ビリルビン血症	発生	16	12	28
	発生せず	18	12	30
計		34	24	58

		DM合併		計
		あり	なし	
高ビリルビン血症	発生	1	27	28
	発生せず	2	28	30
計		3	55	58

図1 総ビリルビン最高値と出血量および手術時間の相関

ら⁴⁾の報告では胸部食道癌切除後の60.8%に高ビリルビン血症 (T. Bil ≥ 2.0 mg/dl) が出現しており、辻仲ら⁵⁾は食道癌切除後の59%に発生したと報告している。また辻仲ら⁶⁾の報告では、胃全摘術後に28%、結腸切除後に12%の高ビリルビン血症 (T. Bil ≥ 2.0 mg/dl) もしくは黄疸指数 ≥ 15 が出現したが、これらは食道癌切除後に比べ有意に発生率が低かった。今回の我々の検討では食道癌切除後の高ビリルビン血症の発生率は48.3%と比較的高率であった。この発生率は直腸切除もしくは切断術後の発生率0%に比べ高率であったが、胃全摘術後の発生率38.5%とは有意差は認められなかった。

術後高ビリルビン血症の発症要因を文献的に検討してみると、ショック・敗血症・心不全等に起因する肝細胞障害によるもの¹⁾⁶⁾⁷⁾、高カロリー輸液が関与するもの⁵⁾⁸⁾⁹⁾、輸血・溶血等によるビリルビンの過剰負荷によるもの¹⁾⁶⁾¹⁰⁾などの報告がある。これらの原因をLaMontら¹¹⁾は、1)ビリルビンの負荷の過剰、2)肝細胞機能の低下(①肝炎類似型と、②胆汁うっ滞型)、3)肝外性閉塞に大別し、さらに細分類している。しかし食道癌切除術後高ビリルビン血症の発症にはこれらの

表4 術後合併症と術後高ビリルビン血症の発生

		術後肺合併症		計
		あり	なし	
高ビリルビン血症	発生	13	15	28
	発生せず	6	24	30
計		19	39	58

		術後縫合不全		計
		あり	なし	
高ビリルビン血症	発生	4	24	28
	発生せず	8	22	30
計		12	46	58

他に、多数の要素が関与しており、より多くの要因を考慮する必要がある。この点につき、北村ら⁴⁾は術後1週間前後に高ビリルビン血症を認める症例はSchmidが報告した¹²⁾ benign postoperative intrahepatic cholestasisの範疇に入り、LaMontら¹¹⁾の分類の、2)肝細胞機能の低下の細項目の③としてこれを加えることを提唱している。

高カロリー輸液が胆汁うっ滞の原因となるとの報告^{13)~19)}は多く、さらにこれが高ビリルビン血症発症と関連している可能性があるとの報告⁵⁾⁸⁾⁹⁾もある。しかし我々の検討では術前的高カロリー輸液の有無と高ビリルビン血症発症との間には有意の関係は認められなかった。食道癌切除術後は全例に対して高カロリー輸液を行っているが、同様に高カロリー輸液を行っている直腸切除もしくは切断術後の高ビリルビン血症発生率に比べ食道癌切除術後の高ビリルビン血症発生率は有意に高率である。そのため高カロリー輸液自体が高ビリルビン血症の原因であるとは考えにくく、辻仲ら⁶⁾が指摘しているように高カロリー輸液施行時にさらに何らかの誘因が加わり高ビリルビン血症が発生する可能性が考えられた。

感染症が高ビリルビン血症発症の原因になるとの報告²⁰⁾²¹⁾またエンドトキシンが胆汁うっ滞の原因となるとの報告²²⁾もある。しかし食道癌切除術後の白血球増多の程度と高ビリルビン血症の程度との間には有意の関係は認められず、また術後の肺合併症および縫合不全と高ビリルビン血症発症との間にも有意の関係は認められなかった。

手術侵襲自体による影響も高ビリルビン血症発症の誘因と考えられており⁵⁾¹²⁾、手術時間・術中出血量もしくは輸血量と高ビリルビン血症発症との間に有意の関係を認めた報告⁴⁾⁵⁾もある。今回のわれわれの検討では、手術時間・術中出血量の両者が食道癌切除術において胃全摘術より有意に大であり、また高ビリルビン血症の程度も有意に高かった。しかしながら食道癌切除後症例のみについて手術時間・術中出血量と血清ビリルビン値の関係につき検討しても有意の相関関係は認められなかった。したがって高ビリルビン血症発症の誘因の一つとして手術時間・術中出血量もしくは輸血量が関与していると考えられるが、各々が単独で高ビリルビン血症発症の原因となるとは考えにくいと思われる。

これまで胃癌切除後の胆嚢炎や胆石症の発生については多くの報告があり、その原因の一つとして手術時

の迷走神経切断があげられている。食道癌切除後にも胆嚢収縮能の低下などを生じ胆汁うっ滞が認められるとの報告もあり²³⁾、高ビリルビン血症発症の原因としてこの迷走神経切断が関与していることも否定できない。われわれの検討では高ビリルビン血症の発生率が食道癌切除後は直腸切除もしくは切断術後に比べ有意に高率であったが、胃全摘術後とは有意差は認められなかった。

以上今回の検討では高ビリルビン血症の発生要因を単一化して明確にすることはできなかったが、食道癌切除術時の迷走神経切断による胆嚢収縮能の低下などで胆汁うっ滞が生じたところに高カロリー輸液による影響が加わる例、あるいは輸血・溶血等によるビリルビンの過剰負荷、感染症による影響、手術侵襲自体による影響など、多くの要因が個々の症例に加わりこのような高ビリルビン血症が発生したものと推測された。

結 語

1) 食道切除・胃全摘・直腸切除もしくは切断の各症例群に対し術後高ビリルビン血症の発生に注目して各種の要因を検討した。

2) 食道切除・胃全摘・直腸切除もしくは切断の各症例群における術後高ビリルビン血症の発生率は各48.28%、38.46%、0%であり、食道切除後の高ビリルビン血症の発生率は直腸切除もしくは切断後に比べ有意に高かったが胃全摘後とは有意差は認められなかった。

3) 食道切除後の高ビリルビン血症の発生群と非発生群との間では術前・術中・術後の各因子に有意差は認められなかった。

4) 食道切除後の高ビリルビン血症の発生群において血清総ビリルビンの最高値と手術時間もしくは出血量との間には有意な相関関係は認められなかった。

5) 食道切除後の高ビリルビン血症は多くの要因が複合し発生するもので、単一の因子によるものではないと考えられた。

本論文の要旨は第49回北海道外科学会(1988年9月10日、札幌、田辺達三会長)において発表した。

文 献

- 1) Evans C, Evans M, Pollock AV: The incidence and causes of postoperative jaundice. Br J Anaesth 46: 520—525, 1974
- 2) Geller W, Tognon HJ: Liver dysfunction following abdominal operations. Arch Inter Med 86:

- 908—916, 1950
- 3) Morgenstern L: Postoperative jaundice, an approach to a diagnostic dilemma. *Am J Surg* 128: 255—261, 1974
 - 4) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克他: 食道癌術後の高ビリルビン血症の検討, *日消外会誌* 21: 2063—2068, 1988
 - 5) 辻仲利政, 城戸良弘, 小川嘉善他: 食道癌切除術後の高ビリルビン血症の検討, *日外会誌* 88: 939—946, 1987
 - 6) Kantrowitz PA, Jone WA, Greenberger NJ, et al: Sever postoperative hyperbilirubinemia simulating obstructive jaundice. *N Engl J Med* 276: 591—598, 1967
 - 7) 大星章一, 大星幸雄, 片桐 一他: 術後急性肝腎障害—6例の臨床病理学的検討とその対策, *医のあゆみ* 68: 172—181, 1969
 - 8) Ginn-Peace ME, Pantalos D, King DR: TPN-associated hyperbilirubinemia: A Common problem in newborn surgical patient. *J Pediatr Surg* 20: 436—439, 1985
 - 9) 窪田昭男, 根津理一郎, 鎌田振吉他: 新生児高カロリー輸液における黄疸発生—過去12年間における教室例の臨床的検討, *日外会誌* 87: 162—171, 1986
 - 10) Schalm L, Weber AP: Jaundice with conjugated bilirubin in hyperhaemolysis. *Acta Med Scand* 176: 549—553, 1964
 - 11) Lamont JT, Isselbacher KJ: Post operative jaundice. *N Engl J Med* 288: 305—307, 1973
 - 12) Schmid M, Hefti ML, Gattiker R, et al: Benign postoperative intrahepatic cholestasis. *N Engl J Med* 272: 545—550, 1965
 - 13) Black DD, Suttle EA, Whittington PF, et al: The effect of short-term total parental nutrition on hepatic function in the human neonate: A prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 99: 445—449, 1981
 - 14) Nanji AA, Anderson FH: Relationship between serum albumin and parental nutrition associated cholestasis. *J Parenteral Enteral Nutr* 8: 438—439, 1984
 - 15) Fouin-Fouinet H, Quernec LL, Erlinger S, et al: Hepatic alternations during total parental nutrition to patients with inflammatory bowel disease: A possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 82: 932—937, 1982
 - 16) Cooper A, Betts JM, Pereira GR, et al: Taurine deficiency in the severe hepatic dysfunction complicating total parental nutrition. *J Pediatr Surg* 19: 462—466, 1984
 - 17) Latham PS, Menkes E, Philips MJ, et al: Hyperalimentation-associated jaundice: An example of a serum factor inducing cholestasis in rats. *Am J Clin Nutr* 41: 61—65, 1985
 - 18) Touloukian RJ, Seashore JH: Hepatic secretory obstruction with total parental nutrition in the infant. *J Pediatr Surg* 10: 353—360, 1975
 - 19) Podgers BM, Hollenbeck JL, Donnery WH, et al: Intrahepatic cholestasis with parental alimentation. *Am J Surg* 131: 149—155, 1976
 - 20) Miller DJ, Keeton GR, Webber BL, et al: Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology* 71: 94—97, 1976
 - 21) Zimmerman HJ, Fang M, Uttili R, et al: Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology* 77: 362—374, 1979
 - 22) Uttili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ: Inhibition of Na⁺, K⁺ Adenosinetriphosphatase by endotoxin: A possible mechanism for endotoxin-induced cholestasis. *J Infect Dis* 136: 583—587, 1977
 - 23) 延澤 進, 遠藤光夫: 食道癌術後早期における胆汁うっ滞と胆嚢収縮能の検討, *日臨外医会誌* 48: 574—583, 1987

A STUDY OF POSTOPERATIVE JAUNDICE IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

Yoshihiko OHSAKA, Koji TAIRA*, Masaaki NENOHI*, Houhei HISHIYAMA*, Noriyuki ITO*,
Tomoyoshi ATSUTA*, Hiroyuki KATO and Tatsuzo TANABE

Second Department of Surgery, Hokkaido University, School of Medicine

*Department of Surgery, Municipal Asahikawa Hospital

It is known that hyperbilirubinemia often occurs after operation for esophageal cancers. We studied the occurrence of postoperative jaundice and risk factors participating in the occurrence in 1) 58 patients with esophageal cancer; 2) 18 with gastric cancer; and 3) 16 with rectal cancer. The incidence of postoperative jaundice (total bilirubin ≥ 2.0 mg/dl) was 48.28%, 38.46%, or 0% in patients group 1), 2), or 3), respectively. The incidence in group 1) was significantly higher than that in group 3), but was not significantly differ from that in group 2).

No significant difference in risk factors before, during after surgery was found between two patients groups with or without jaundice. From these findings, no single risk factor for postoperative jaundice could be identified. It is presumed that not only one but many complicated factors are involved in the development of jaundice following excision of esophagus.