

## アミノピリン呼気テストによる肝障害患者の 耐術能評価の有用性

千葉大学医学部第1外科, \*国立千葉病院外科

宮崎 勝 菅沢 寛健 神野 弥生 越川 尚男  
高橋 修 志村 賢範 河田 滋 栗原 正利  
宇田川郁夫 伊藤 博 遠藤 文夫 藤本 茂  
奥井 勝二 鈴木 一郎\*

### CLINICAL EVALUATION OF [13C]-AMINOPYRINE BREATH TEST ON POST-OPERATIVE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASES

Masaru MIYAZAKI, Hirotake SUGASAWA, Yayoi KANNO,  
Hisao KOSHIKAWA, Osamu KURIHARA, Takanori SHIMURA,  
Shigemi KAWADA, Masatoshi KURIHARA, Ikuo UDAGAWA,  
Hiroshi ITOH, Fumio ENDOH, Shigeru FUJIMOTO,  
Katsuji OKUI and Ichiro SUZUKI\*

First Department of Surgery School of Medicine Chiba University  
\*Surgical Unit National Chiba Hospital

肝硬変, 慢性肝炎, 閉塞性黄疸, 脂肪肝の35例の障害肝患者, および正常肝機能16例の計51例の腹部外科患者につき, 術前に<sup>13</sup>C-アミノピリン吸気テスト (ABT) により肝機能予備力を測定し, その耐術能判定指標としての意義につき検討した. ABT 値は正常群 $17.9 \pm 6.4$  (Mean  $\pm$  SD) に比べ慢性肝炎 $14.5 \pm 3.9$ , 閉塞性黄疸 $13.9 \pm 5.2$ , 脂肪肝 $13.0$ , 肝硬変 $4.6 \pm 3.8$  ( $p < 0.001$ ) で低下を示した. 術後肝不全死はすべて肝硬変例であり, 耐術群の術前 ABT ( $13.9 \pm 4.4$ ) に比べ死亡群は $4.4 \pm 2.3$ と著明な低値 ( $p < 0.001$ ) を示した. ABT は障害肝患者の外科手術時の耐術能評価法として極めて有用な検査と言える.

索引用語: アミノピリン呼気テスト, 肝障害, 肝機能予備力

### 結 言

近年, 外科手術後管理および麻酔法の発達に伴い, 肝硬変を含む各種肝機能障害例に対しても積極的な外科手術が施行されてきている. しかし術後, 時々外科医を困窮させる肝不全を併発し死に至らしめることも少なくない. その際, 問題となるのは術前に肝機能総量の評価が正確になされ, 施行される手術侵襲に肝臓が耐術しうるか否かを適確に判定しなければならないという点である. 現在 ICG-Rmax<sup>1)</sup>, OGTT<sup>2)</sup>, Galac-

tose 負荷テスト<sup>3)</sup>, グルカゴン負荷 C-AMP 反応<sup>4)</sup>などの種々の肝予備力評価法が種々の施設で施行されているが単独の検査法のみにて適確に耐術能を判定しうると考えられる方法はなく, また時として各検査値間の解離を認め, その手術適応の判定に際し, 困惑することもある.

著者らは肝 microsomal functional mass の総量を反映しうるアミノピリン呼気テスト (ABT)<sup>5)6)</sup>による in-vivo Aminopyrine N-demethylase 活性の測定が肝細胞機能総量を反映し, かつまた障害肝の肝切除術における耐術能評価として極めて有用であることを動物実験において確認し報告してきた<sup>7)~9)</sup>. そこで今回は

<1985年9月11日受理> 別刷請求先: 宮崎 勝  
〒280 千葉市 亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部第1外科

臨床例において安定同位元素である $^{13}\text{C}$ -アミノピリンを用い、各種肝障害患者の術前にABTを施行しその障害度との関係および腹部外科手術(肝切除術を除く)後の耐術度を反映しうるか否かを検討した。

### 研究方法

#### (1) 対象症例

千葉大学第1外科およびその関連施設に入院した肝硬変15例、慢性肝炎6例、閉塞性黄疸、(PTCDを必要とした症例)13例、脂肪肝1例、正常肝機能16例の計51例の腹部外科手術施行例を対象とした。肝硬変、慢性肝炎、脂肪肝の診断は、術中肝生検による組織学的検索によった。また閉塞性黄疸例はPTCDチューブが挿入留置され減黄処置がなされた後の手術直前にABTを含む各種肝機能検査を施行した。検索をうけた51例には、重とくな呼吸機能障害のないもののみを対象とした。

#### (2) 肝機能検査

手術前に一般血清肝機能検査を行い、特殊検査としてプロトンビン時間、ICG-R<sub>15</sub>、ICG-R<sub>max</sub>および75gr OGTTにおけるlinearity index<sup>10)</sup>を測定した。

#### (3) $^{13}\text{C}$ -アミノピリン呼吸テスト (ABT)

ABTは患者を一晚絶食後、早朝空腹時、床上安静下に $^{13}\text{C}$ -アミノピリン (minimum isotopic purity: 90 atom %) 2mg/kgを約30mlの水道水に溶解させ経口投与する。この $^{13}\text{C}$ -アミノピリン投与前および投与後30、60分において呼吸を採取し呼吸中へ排泄される $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を $^{13}\text{CO}_2$ -Analyzer (EX-130, 日本分光工業)にて測定した。結果は投与後の $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比である $^{13}\text{CO}_2$  Atom %より投与前の $^{13}\text{CO}_2$  Atom %を差し引いた Excess Atom %で表示した。

### 結果

(1)  $\text{CO}_2$ 濃度の $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Atom %へ及ぼす影響  
呼吸中の $\text{CO}_2$ 濃度が変動した際 $^{13}\text{CO}_2$  Atom %にどのような影響を及ぼすのかを著者らの使用した $^{13}\text{CO}_2$ -Analyzerを用いて $^{13}\text{CO}_2$ としてはnatural abundance<sup>11)</sup>を用いた。図1に示すように、 $\text{CO}_2$ 濃度が2.2%から3.6%の間にある時は $^{13}\text{CO}_2$  Atom %はよく安定した値を示している。しかしながら、3.6%以上や2.0%以下では極めて不安定な値を示すことが認められた。このためにABT施行時に患者呼吸 $\text{CO}_2$ 濃度を同時測定し、 $\text{CO}_2$ 濃度が2.2~3.6%に入っていることを確認してABTを施行した所、重とくな呼吸器疾患のない患者で床上安静時には全例呼吸中 $\text{CO}_2$ 濃度はこの範囲に入っていた。

図1  $\text{CO}_2$ 濃度の $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Atom%へ及ぼす影響

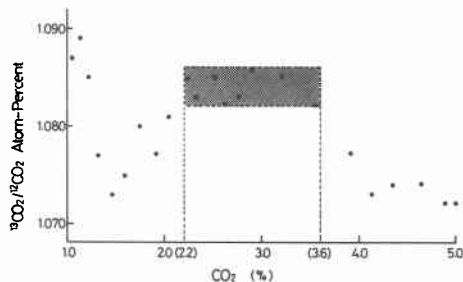
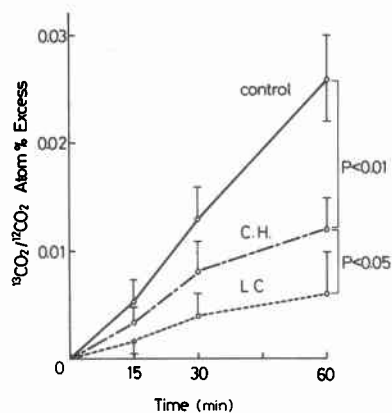


図2 各種肝疾患群における $^{13}\text{CO}_2$ 排泄速度の比較  
Mean±SD (n: 5)



#### (2) 肝疾患例における $^{13}\text{CO}_2$ 排泄率

正常肝機能群、慢性肝炎群、肝硬変群の各5例について、投与前、投与後15分、30分、60分と呼吸中への $^{13}\text{CO}_2$ 排泄率を比較検討した。図2に示すごとく、正常肝機能群に比べ慢性肝炎、肝硬変群では著明な排泄速度の遅延が認められ、15分、30分では各群間に統計学的有意差を認めえないが、60分では正常肝機能群と慢性肝炎群間に $p < 0.001$ 、慢性肝炎と肝硬変群間に $p < 0.05$ の有意差を示した。

#### (3) 肝機能検査値

表1に各種肝機能検査値が表示されているが、各疾患群間に年齢差は認めず、外科手術にて死亡を認めたのは肝硬変例群のみで15例中5例が肝不全による手術死亡を認めた。肝硬変群において、正常肝機能群に比べ明らかな差異を認めたのはGOT、GPT、TTT、ZTT、ICG-R<sub>15</sub>、ICG-R<sub>max</sub>、Linearity index、プロトンビン時間であった。しかしながら、手術死亡を認めた肝硬変群と手術死亡を認めない他の肝障害群との間に有意差を示した肝機能検査値はZTT、ICG-R<sub>15</sub>、

表1 血液化学における肝機能検査値

	n	年齢	GOT	GPT	T-bil	ALP	TTT	ZTT	プロトロン ビン時間(秒)	ICG-R <sub>15</sub>	ICG-Rmax	Lineality Index
正常肝機能	16	53±11	27±13	24±16	0.8±0.7	79±40	1.5±0.3	5.5±2.0	11.9±0.8	6.3±2.5	2.2±1.3	1.5±0.4
慢性肝炎	6	55±6	155±16 <sup>b)</sup>	184±100 <sup>c)</sup>	1.0±0.2	127±91	2.5±1.9	8.1±4.6	12.7±0.5 <sup>a)</sup>	10.4±5.1 <sup>a)</sup>	1.6±0.4	1.2±0.3
肝硬変	15	55±11	92±82 <sup>b)</sup>	51±34 <sup>b)</sup>	1.7±1.5	98±35	5.1±4.1 <sup>b)</sup>	16.0±6.8 <sup>c)</sup>	13.3±1.4 <sup>b)</sup>	35.7±21.6 <sup>c)</sup>	0.5±0.2 <sup>c)</sup>	1.0±0.2 <sup>a)</sup>
閉塞性黄疸	13	59±14	69±34 <sup>c)</sup>	64±29 <sup>c)</sup>	7.5±7.1 <sup>b)</sup>	340±218 <sup>c)</sup>	2.1±1.3	7.6±3.8	12.1±0.6	16.2±8.1 <sup>c)</sup>	0.8±0.5 <sup>b)</sup>	1.0±0.2 <sup>a)</sup>
脂肪肝	1	34	22	31	0.7	77	1.6	4.5	11.4	5.5	3.79	1.57

a) P<0.05 (正常肝機能群の値と比較)  
 b) P<0.01  
 c) P<0.001

ICG-Rmaxのみであった。

(4) 各種肝障害例のABT値

術前にABTを施行し、その結果を肝機能別に表示したのが図3である。正常肝機能群17.9±6.4 (Mean±SD)、慢性肝炎群14.5±3.9肝硬変群4.6±3.8、閉塞性黄疸群13.9±5.2、脂肪肝13.0であった。慢性肝炎群、閉塞性黄疸群は正常肝機能群に比べABT-scoreの低下を認めたが有意の低下は示しえなかった。一方肝硬変群はさらに強い低下を示しており正常肝機能群、慢性肝炎群、閉塞性黄疸群に対しp<0.001の有意の差を認めえた。

(5) 肝機能値と耐術能

手術死亡を示した肝硬変群において他の障害肝群との間に差異を認めた肝機能検査値のZTT, ICG-R<sub>15</sub>,

図3 各種肝障害例における術前ABT値

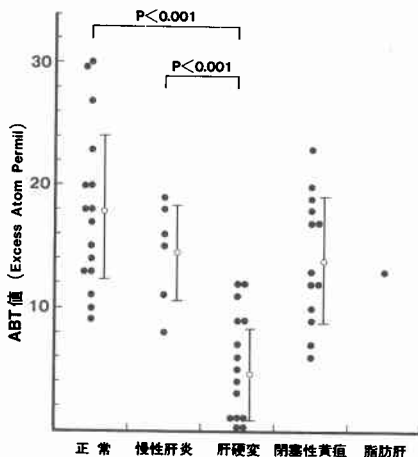
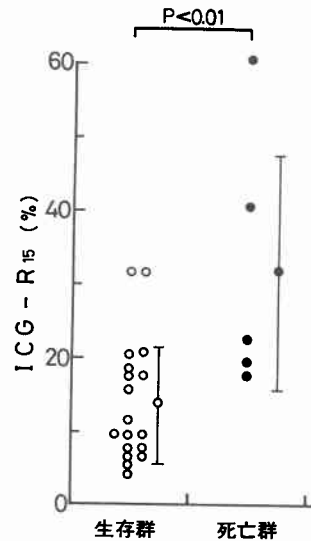


図4 術前ICG-R<sub>15</sub>と耐術能



ICG-Rmaxのうち、特に肝機能予備力判定の際に用いられるICG-R<sub>15</sub>とICG-Rmaxの肝障害例における術前値と腹部外科手術後の耐術能との関係を見るとICG-R<sub>15</sub>(図4)では生存群14.6±8.0%に比べ死亡群32.6±16.4%と有意の(p<0.01)上昇を示した。一方ICG-Rmaxでは図5に示すごとく、生存群1.23±0.93に比し死亡群0.48±0.20と低下を示したが、有意差は示しえなかった。

一方ABT値では生存率13.9±4.4に比べ死亡群4.4±2.3と著明な低下を認め、p<0.001の有意差を示した。

図5 術前 ICG-Rmax と耐術能

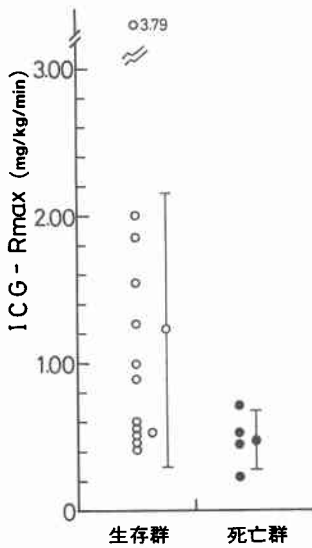
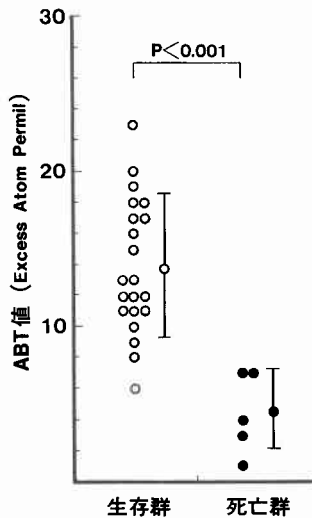


図6 術前 ABT 値と耐術能



### 考 察

障害肝とくに肝硬変合併例の手術に際して術後肝不全の発生は、いまだ外科的に重要な課題であり、その予知を目的として各種肝機能予備力評価法が開発され、各施設で試みられている。肝障害例における術後肝不全の発生は数多く報告されており Greenwood ら<sup>12)</sup>はアルコール性肝障害例に Open liver biopsy を施行し58%の致死率を認めており、Araha ら<sup>13)</sup>は肝硬変例の胆のう摘出術において、プロトロンビン時間が正常の2.5秒以内の延長群は9.3%、2.5秒以上の延長群

では83.3%の死亡群を報告している。

わが国では肝硬変例の手術、特に食道静脈瘤や近年肝癌に対する手術が積極的に行われる様になり、術前のリスク判定の目的で肝機能予備力判定法が以前より重視され種々の方法が用いられている。Ozawa ら<sup>14)</sup>はミトコンドリアの酸化的リン酸化反応の状態を示す energy charge を肝組織中 cytochrom C-reductase および動脈中ケトン体比により測定しようとしており、術前においては OGTT の linearity index が肝のミトコンドリアの energy charge を知りうるものとしている。また Moody ら<sup>15)</sup>によってその理論的根拠の示された ICG-Rmax を水本ら<sup>1)</sup>は肝切除時の残存肝予備力指標として応用し、その耐術能判定に有用であると報告している。その他、galactose 負荷テスト<sup>3)</sup>、Glucagon 負荷 C-AMP<sup>4)</sup>反応なども試みられその有用性が報告されている。しかしながら、これらの多くの検査はやや煩雑であり、特に各検査値間の解離を認め、手術適応の判定に際し苦慮することがある。これは肝細胞のもつ機能の多面性による所のものであり、おのこの検査法自体が、その各一面より見ているためと考えられる。つまり障害肝において各肝細胞機能の障害度に、解離があるのは当然であり、その結果から各検査値間の解離がおりうと思われる。また一方各検査法の示しうると考えている肝細胞機能はその検査法にどれだけの精度で表現されているかによって、その検査法の有用性は異なると考えられる。

著者らはより簡便で、かつ精度の高い肝予備力判定法はないかという点より、Lauterburg ら<sup>5)6)</sup>により、肝の microsomal functional mass の総量を表わしうることが報告された ABT が肝の機能総量を in vivo で簡便に表わしうると考え、これを外科手術に際し応用すべくまず基礎的に各種肝障害を作製し、その障害度に応じ肝の microsomal functional mass が低下すること<sup>7)</sup>、また障害肝に手術侵襲を加えた場合、その耐術能と肝 microsomal functional mass 総量とが極めてよく相関することを報告してきた<sup>7)8)</sup>。

アミノピリンは胃よりほぼ完全に急速に吸収され、約5~12分後には肝へ達する。そして肝の microsome の Aminopyrine N-demethylase により脱メチル化され monomethylamino antipyrine とホルムアルデヒドに変化する。さらに脱メチルされ、aminoantipyrine ともう1つのホルムアルデヒドを産生し、このホルムアルデヒドよりムプール、さらには HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を經過して、呼吸へ排泄される<sup>16)</sup>。

臨床的検討ではこの様にして $^{14}\text{C}$ として呼気へ排泄される、投与された $^{14}\text{C}$ -アミノピリンは2時間で約7~10%と考えられている<sup>17)</sup>。この際重とく呼吸機能障害を持つ患者においては Total  $\text{CO}_2$ 濃度の変化などにより、ABTが影響を受けるものと考えられるため、今回の検索対象では呼吸器疾患の合併例を除外したが、今後動脈血ガスや呼吸機能との関係も明らかにする必要があると考えられる。

Kotakeら<sup>18)</sup>はABTにて測定した値と in vitroでの肝組織内の種々の microsomal monooxygenase activitiesが極めて良く相関したと述べている。内科領域では欧米においてABTは広くその有用性が報告されており、Schneiderら<sup>19)</sup>はアルコール性肝障害の予後判定に有用であったと述べ、また Monroeら<sup>20)</sup>は慢性肝炎患者において、その組織学的重症度とABTはよい相関を得たと述べている。このように肝細胞のmicrosome機能より見た functional massの総量を評価するABTは各種障害肝においてその予備能を反映しうる検査法と考えられている。

そこで今回はABTを外科学的耐術能との相関において臨床応用すべく $^{14}\text{C}$ -アミノピリンの代わりに、安定同位元素である $^{13}\text{C}$ をラベルしたアミノピリン<sup>12)</sup>を用いた。この安定同位元素の使用により被験者のRI被爆が避けられるにもかかわらず、トレーサーとしての isotopeの使用が可能になりえ、臨床的にも基礎実験と同等の精度がこれによって得られ肝の microsomal functional massの総量を適確にあらわしうると考えられた。

今回のデータで示した様に、他の検査法の様に生死群間に値の重なりがなく、ABT値においてのみ耐術能判定の critical levelが示したことは、ABTが外科的耐術度判定の際の肝予備能指標として極めて精度の高いものであると考えられた。

しかしながら、ABTは $^{13}\text{C}$ -アミノピリンの経口投与によったものであり<sup>21)</sup>、その胃からの吸収、また体内での肝での demethylation以外の alternative pathway<sup>22)</sup>また肺機能障害例での影響など種々の問題点も残されており、今後この様な点をひとつひとつ解明して、その有用性をより明確にする必要があると考えている。

## 結 語

障害肝機能（肝硬変、慢性肝炎、閉塞性黄疸、脂肪肝）35例、および正常肝機能16例を対象として $^{13}\text{C}$ -ABTを施行し以下の結果を得た。

ABT値は肝機能の障害度に一致し低下を示した。

2) 腹部外科手術後の耐術能を術前のABTは極めて明確に反映した。

## 文 献

- 1) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定. 特に肝切除残存肝機能予備力の術前評価法. 外科治療 39: 71-78, 1978
- 2) 小沢和恵, 山本正之, 戸部隆吉: 肝癌の手術適応と限界. 肝硬変と関連して. 消外 2: 1173-1182, 1979
- 3) Ranek L, Buch PA, Tygstrup N: Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. Gut 17: 959-964, 1976
- 4) 池田雄祐: 障害肝における肝広汎切除の耐術能判定に関する実験的研究—グルカゴン負荷と血中-CAP変動. 日外会誌 81: 632-639, 1980
- 5) Lauterburg B, Bircher J: Hepatic microsomal drug metabolizing capacity measured in vivo by breath analysis. Gastroenterology 65: 556, 1973
- 6) Lauterburg B, Bircher J: Expiratory measurement of maximal aminopyrine demethylation in vivo: Effect of phenobarbital, partial hepatectomy, portacaval shunt and bile duct ligation in the rat. J Pharmacol Exp Ther 196: 501-509, 1976
- 7) 宮崎 勝, 藤本 茂, 菅沢寛健ほか: [ $^{14}\text{C}$ ]-Aminopyrine 呼気テストより見た肝の温熱療法および制癌剤肝灌流による肝の microsomal functional massの低下. 日消病会誌 85: 255-260, 1985
- 8) Miyazaki M, Makowka L, Falk RE et al: Comparison of in vivo thermochemotherapy of isolated rat liver through portal vein and hepatic artery. Can J Surg 26: 224-228, 1983
- 9) 菅沢寛健, 宮崎 勝, 藤本 茂ほか: 肝切除後の再生マーカーとしてのアミノピリン呼気テストの意義に関する基礎的検討. 日消外会誌 17: 677, 1984
- 10) Kimura K, Kamiyama Y, Ozawa K et al: Changes in adenylate energy charge of the liver after an oral glucose load. Gastroenterology 70: 665-668, 1976
- 11) 末広牧子, 飯尾正宏, Schaeffer DA ほか: 質量分析法を用いた呼気中 $\beta\text{CO}_2$ の分析—その評価と応用—. 分析化学 28: 361-366, 1979
- 12) Greenwood SM, Leffier CT, Minkowitz S: The increased mortality rate of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. Surg Gyencol Obstet 134: 600-604, 1982
- 13) Aranha GV, Sontag SF, Greenlee HB:

- Cholecystectomy in cirrhotic patients: A formidable operation. *Am J Surg* 143 : 55—60, 1982
- 14) Ozawa K, Kamiyama Y, Ukikusa M et al: Significance of hepatic energy charge and blood ketone body ratio as criteria of liver support efficiency in hepatectomized patients. Edited by Grunner G: *Artificial liver support*. Springer-Verlag, Berlin, New York, 1984
- 15) Moody FG, Ridders LF, Aldrete JS: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 180 : 592—598, 1974
- 16) Irving CS, Schoeller DA, Nakamura K et al: The aminopyrine breath test as a measure of liver function. *J Lab Clin Med* 100 : 356—373, 1982
- 17) Henry DA, Scharpe G, Chaplain SS et al: The  $^{14}\text{C}$ -aminopyrine breath test. A comparison of different forms of analysis. *Br J Clin Pharmacol* 8 : 539—545, 1979
- 18) Kotake AN, Schreider BD, Latter JR: The in vivo measurement of expired  $^{14}\text{CO}_2$  derived from the N-demethylation of aminopyrine as a reflection of the in vitro hepatic cytochrome P450 drug-metabolism activity in rats. *Drug Metab Dispos* 10 : 251—258, 1982
- 19) Schneider JF, Baker AL, Haires NW et al: Aminopyrine N-demethylation: A prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 79 : 1145—1150, 1980
- 20) Monroe PS, Baker AL, Schneider JF et al: The aminopyrine breath test and serum bile acids reflect histologic severity in chronic hepatitis. *Hepatology* 2 : 317—322, 1982
- 21) Hepner GW, Vesell ES: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of  $^{14}\text{C}$  aminopyrine. *Ann Int Med* 83 : 632—638, 1975
- 22) Bircher J, Kupfer A, Gikalov I et al: Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis *Clin Pharmacol Ther* 20 : 484—492, 1977
-