

原 著

食道癌術後の高ビリルビン血症の検討

東北大学医学部第2外科

北村 道彦 西平 哲郎 平山 克 赤石 隆
標葉隆三郎 関根 義人 実方 一典 樋口 則男
渡辺 泰章 増田 真幸 横田 憲一 佐藤 芳春
橋本 雄二 森 昌造

CLINICAL ANALYSIS OF POSTOPERATIVE HYPERBILIRUBINEMIA FOLLOWING RESECTION OF ESOPHAGEAL CANCER

Michihiko KITAMURA, Tetsuro NISHIHIRA, Katsu HIRAYAMA,
Takashi AKAISHI, Ryuuzaburo SHINEHA, Yoshihito SEKINE,
Kazunori SANEKATA, Norio HIGUCHI, Yasuaki WATANABE,
Masayuki MASUDA, Kenichi YOKOTA, Yoshiharu SATO,
Yuuji HASHIMOTO and Shozo MORI

The Second Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

胸部食道癌切除158例中96例(60.8%)に術後の高ビリルビン血症が発生した。手術時間の長い例(8時間以上:未満=68.8%:48.6%, $p < 0.05$), 術中出血量が多い例(1,000ml以上:未満=72.2%:49.4%, $p < 0.01$)でそれぞれ有意に(χ^2 検定)発生率が高かった。本症は術後早期に発症し総ビリルビン中の直接ビリルビンの占める割合が50%に近い型と、術後1週間前後に発症し直接ビリルビンの優位な型に分けられ、前者は術中の輸血や血腫の吸収によるビリルビンの過剰負荷に起因し、後者はSchmidらの提唱する benign postoperative intrahepatic cholestasis の範ちゅうに入るものと思われる。

索引用語: 食道癌術後の高ビリルビン血症, benign postoperative intrahepatic cholestasis

はじめに

食道癌術後には、原因不明の高ビリルビン血症がしばしば発生し、多くは術後の急性期を経過すると消失するが、時としてMOF (multiple organ failure) の一症状との鑑別に迷う場合もある。今回、われわれは、食道癌術後の高ビリルビン血症の発生状況、経過、発生に関与する因子について検討したので報告するとともに、高ビリルビン血症の発生機序に関して若干の知見が得られたので合せて言及する。

対象ならびに検討方法

対象は昭和56年より61年までに当科で一期的に切

<1988年3月10日受理> 別刷請求先: 北村 道彦
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第2外科

除、再建術を受けた胸部食道癌のうち手術直接死亡例を除いた158例である。

患者の年齢は40~85歳までで平均60.8歳であり、男女比は142:16であった。

高ビリルビン血症の定義は血清ビリルビン値が2.0 mg/dl 以上とした。また、高ビリルビン血症の検討期間は術後1カ月までとした。

検討内容は以下のごとくである。

1. 高ビリルビン血症の発生率ならびにその年次別変化
2. 高ビリルビン血症の発症日ならびに経過中で血清ビリルビン値が最高を示した日
3. 血清ビリルビン値が最高を示した時の直接ビリルビンの占める割合

4. 血清ビリルビン値が最高を示した時の他の肝機能検査成績

5. 年齢、性差、手術時間、術中出血量、術中輸血量、麻酔の種類と高ビリルビン血症の発生率との関係

6. 術式と高ビリルビン血症の発生率との関係

7. 術前肝機能と高ビリルビン血症との関係

8. 術後に使用された抗生物質と高ビリルビン血症の発生率との関係

9. 他の術後合併症の有無と高ビリルビン血症の発生率

結 果

1. 高ビリルビン血症の発生率ならびにその年次別変化

高ビリルビン血症は96例(60.8%)に発生した。発生率、年次別にみると昭和58年以降の発生率が上昇していた(図1)。

2. 高ビリルビン血症の発症日ならびに経過中で血清ビリルビン値が最高を示した日

高ビリルビン血症の発症日をみると、図2のごとく二峰性となっており、第5～7病日に発症する例が54.0%と多いが、第1病日にも26.0%の症例で発症していた。

血清ビリルビン値が最高を示した日をみると、第5～8病日の症例が多かった。

血清ビリルビン値は比較的速やかに低下し、第21病日、第28病日になお2.0mg/dl以上の値を示した例はそれぞれ5例、6例と少く、そのほとんどが重篤な合併症の発生例であった。

昭和61年の症例のうち血清ビリルビン値が2.0mg/dl以上の例について、術後の血清ビリルビン値の変動を図示すると、図3のごとく、術後第1病日と第7病日前後に血清ビリルビン値の上昇がみられる二峰性の変動パターンを示した。

3. 血清ビリルビン値が最高を示した時の直接ビリルビンの占める割合

重篤な合併症を併発した5例を除いた症例での血清ビリルビン値の最高値は2.0mg～6.4mg/dlまでで平均 3.1 ± 1.1 mg/dlであった。血清ビリルビン値を直接ビリルビンと間接ビリルビンに分けそれぞれ百分率で表わすと直接ビリルビンの占める割合の平均は63%であった。

血清ビリルビン値が最高を示した病日で分けて検討すると、第1～3病日と術後早期に最高値を示した群では血清ビリルビン値は平均2.5mg/dlと低く、直接

図1 高ビリルビン血症の発生率の年次別変化

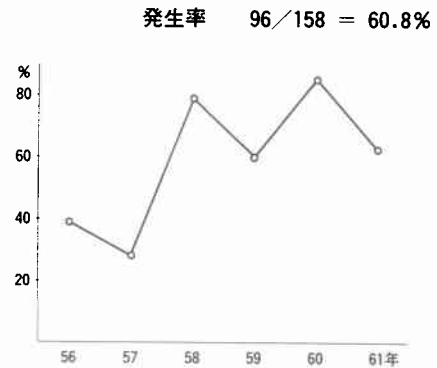
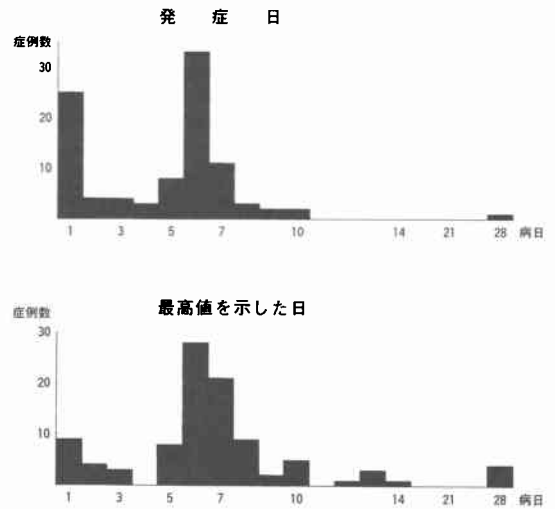


図2 高ビリルビン血症の発症日ならびに最高値を示した日



ビリルビンの占める割合は48%であった。一方、第5～8病日に最高値を示した群では血清ビリルビン値は3.5mg/dlと高く、直接ビリルビンの占める割合は67%であった(表1)。

4. 血清ビリルビン値が最高を示した時の他の肝機能検査成績

表2に示すごとく、GOT、GPT、 γ -GTP、LDHは軽度から中等度上昇し、Al-pはわずかに上昇、コリンエステラーゼは軽度低下していた。

5. 年齢、性差、手術時間、術後出血量、術中輸血量、麻酔の種類と高ビリルビン血症の発生率との関係

表3に示すごとく、手術時間の長い例、術中出血量、輸血量の多い例で高ビリルビン血症の発生率が有意に

図3 血清ビリルビン値の変動(昭和61年の症例のうち血清ビリルビン値が2.0mg/dlを越えた20例について)

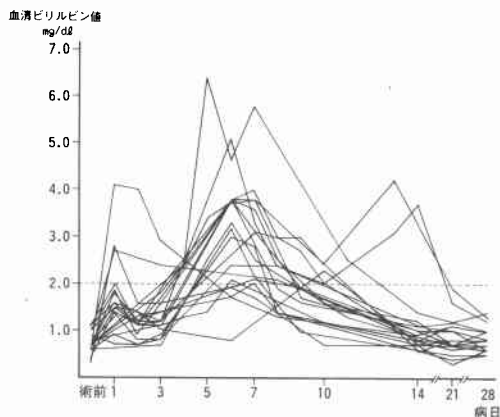


表1 血清ビリルビンの最高値(総ビ値)と直接ビリルビン(直ビ)の占める割合。重篤な合併症を併発した5例を除いた検討。

	総ビ値	直ビの占める割合
全体	3.3±1.1mg/dl (2.0~6.4)	63±19%
第1~3病日に最高値を示した例 (n=17)	2.5±0.6mg/dl	48±22%
第5~8病日に最高値を示した例 (n=63)	3.5±1.1mg/dl	67±16%

(平均±標準偏差)

(*p<0.01にて有意差あり, t検定)

表2 血清ビリルビン値が最高を示した時の他の肝機能検査成績。(重篤な合併症を併発した5例を除く)

正常範囲	
GOT (10-34単位)	61.9±40.5
GPT (3-28単位)	71.3±58.2
Al-p (24-91単位)	96.2±53.7
γ-GTP (7-51単位)	112.2±81.4
LDH (198-424単位)	648.0±191.2
コリンエステラーゼ (4.40-9.42単位)	3.79±0.82

(平均±標準偏差)

高かった。70歳以上の高齢者でも69歳以下と比較して高ビリルビン血症の発生率が20%高かったが統計学的には有意の差はなかった。麻酔剤の種類別の比較では、エトレン®の方がフローセン®より発生率が高かった

表3 年齢、性差、麻酔の種類、手術時間、術中出血量、術中輸血量と高ビリルビン血症の発生率との関係(#:GOF;笑気,酸素,フローセン®,GOE:笑気,酸素,エトレン®,*:p<0.05にて有意差あり,**:p<0.01にて有意差あり,χ²検定)

	発生例数/症例数	発生率
年齢	70歳以上	15/19
	69歳以下	81/139
性	男	86/142
	女	7/16
麻酔*	GOF	53/96
	GOE	39/57
	その他	4/5
手術時間	8時間以上	59/86
	8時間未満	35/72
術中出血量	1000ml以上	57/79
	1000ml未満	39/79
術中輸血量	5単位以上	66/96
	5単位未満	30/62

表4 術式と高ビリルビン血症の発生率

	発生例数/症例数	発生率
頸部吻合例	86/139	61.9%
胸腔後経路胃挙上	胸骨後経路胃挙上	65/103
	後縦隔経路胃挙上	15/27
	胸骨後経路有茎空腸挙上	5/8
	その他	1/1
胸腔内吻合例	10/19	52.6%
胃挙上	胃挙上	6/11
	空腸挙上	4/8

が有意の差はなかった。

6. 術式と高ビリルビン血症の発生率との関係

術式別に発生率を比較すると、再建部位別では頸部吻合の発生率が61.9%であるのに対し、胸腔内吻合例では52.6%と大きい差はみられなかった。再建臓器、再建経路別にみても発生率に大きい差はみられなかった(表4)。

7. 術前肝機能と高ビリルビン血症の関係

術前の肝機能検査で何らかの異常がみられた例での術後の高ビリルビン血症の発生率は62.5%であるのに対し、正常例では55.3%と発生率に大きい差はなかった。個々の肝機能検査について異常値がみられた項目別に術後の高ビリルビン血症の発生率を比較すると、GOT(11/13:84.6%),Al-p(8/10:80.0%),γ-GTP(15/18:83.3%)とこの3項目では発生率が80%を越

表5 術前肝機能と高ビリルビン血症の発生率

術前肝機能	発生例数/症例数	発生率
正常	21/38	55.3%
異常	75/120	62.5%
個々の検査の異常と発生率		
血清ビリルビン	2/4	
GOT	11/13	84.6%
GPT	19/28	67.9%
Al-p	8/10	80.0%
γ-GTP	15/18	83.3%
LDH	8/13	61.5%
コリンエステラーゼ	19/27	70.4%
ZTT	31/41	75.6%
TTT	16/27	59.3%
ICG (15分値)	39/62	62.9%

表6 術後に使用された抗生物質と高ビリルビン血症の発生率 (*: p<0.05にて有意差あり, χ^2 検定)

	発生例数/症例数	発生率
第1世代セフェム系	8/18	44.4%
第2世代セフェム系	6/14	42.9%
第3世代セフェム系	68/101	67.3%
ペニシリン系	10/18	55.6%

していた。

なお、術中の肉眼所見で肝硬変症と診断された例は7例あり、そのうち6例に術後の高ビリルビン血症が発生した。

8. 術後に使用された抗生物質と高ビリルビン血症の発生率との関係

術後の抗生物質は、セフェム系とペニシリン系を中心に使用されており、その種類別に術後の高ビリルビン血症の発生率を比較した。第一、二世世代のセフェム系使用例の発生率がそれぞれ44.4%、42.9%であるのに対し、第三世代のセフェム系が使用された例では67.3%と高かった。ペニシリン系が使用された例では55.6%であった(表6)。

9. 他の術後合併症の有無と高ビリルビン血症の発生率

術後合併症のうち肺合併症、循環系合併症、縫合不全について発生例と非発生例に分けて術後の高ビリルビン血症の発生率を比較した。これらの合併症の発生例では非発生例と比較していずれも高ビリルビン血症の発生率が高かったが統計学的には有意の差はなかった(表7)。

表7 他の術後合併症の有無と高ビリルビン血症の発生率 (いずれも有意差なし, χ^2 検定)

肺合併症	発生例	非発生例	発生率
発生例	31/44		70.5%
非発生例		65/114	57.0%
循環系合併症	発生例	44/65	67.7%
非発生例		52/93	55.9%
縫合不全	発生例	18/27	66.7%
非発生例		78/131	59.5%

考 察

今回の検討では、胸部食道癌術後の高ビリルビン血症は60.8%と高頻度に発生していた。文献的にみると、Evansら¹⁾は各種術後患者の16.5%に軽度から中等度(血清ビリルビン値1.5~4.0mg/dl)の、3.7%に高度(血清ビリルビン値4.0mg/dl以上)の高ビリルビン血症がみられたとしており、辻仲ら²⁾は食道癌切除後の59%、胃全摘術後の28%、結腸切除術後の12%に高ビリルビン血症(血清ビリルビン値2mg/dl以上または黄疸指数15以上)がみられたと報告している。これらの成績より食道癌術後には他の手術に比べて明らかに高頻度で高ビリルビン血症が発生していると言える。

高ビリルビン血症の発症日を見ると、第1病日と第5~7病日に発症する例が多く二峰性を示している。昭和61年の症例について血清ビリルビン値の変動を検討した結果でも同様に、第1病日と第7病日前後に血清ビリルビン値が上昇する二峰性の変動パターンをとっていた。また、血清ビリルビン値が術後第1~3病日に最高値をとった群と第5~8病日に最高値をとった群に分けてみると、血清ビリルビン値(総ビリルビン値)に占める直接ビリルビン値の割合をみると、前者が48%であるのに対し後者は67%であった。以上より、食道癌術後の高ビリルビン血症には、術後第1病日と早期に発症し直接ビリルビン値と間接ビリルビン値の割合がほぼ同等の型と、術後1週間前後に発症し直接ビリルビンが優位の型の2種類があると考えられた。さて、Schalmら³⁾はビリルビンの負荷を行った場合に上昇する血清ビリルビンのうち直接ビリルビンの占める割合は50%に近いことを実験的に証明している。今回行った検討で、術後早期にみられる高ビリルビン血症での直接ビリルビン値の割合が48%であることから、この型の高ビリルビン血症は術中の輸血や、

血腫の再吸収に伴うビリルビンの過剰負荷に起因するものと考えられる。

血清ビリルビン値の変動の経過をみると、全体として順調に低下する例が大部分であり、第21, 28病日になお高値をとる例は、ほとんどが合併症の併発例であった。

血清ビリルビン値が最高を示した時の他の肝機能の結果をみると、肝炎(GOT, GPTの上昇)や胆管の閉塞などの特別な傾向はなかった。

高ビリルビン血症の発症に関与する因子についての検討では、手術時間の長い例、術中出血量、輸血量の多い例で発生率が有意に高く、手術侵襲が高ビリルビン血症の発症に大きく関与していると考えられた。

術式別に高ビリルビン血症の発生率を比較したが、再建部位、経路、再建臓器のいずれについても発生率に差はなかった。当初胃管の挙上による胆道系への影響が本症の発症に関与していることも予想したが、今回の結果からは否定されよう。

術前の肝機能が正常例と何らかの異常がみられた例で術後の高ビリルビン血症の発生率に大きい差はみられなかった。個々の検査項目のうち、GOT, Al-p, γ -GTPについて異常を示す例で高ビリルビン血症の発生率が高かったが、実際に異常を示す症例がそれぞれ GOT 13例, Al-p 10例, γ -GTP 18例とかなり少い。以上より、術前の肝機能検査成績から術後の高ビリルビン血症の発生を予測することは困難であると考えられる。また他の術後合併症の有無と高ビリルビン血症の発生率を比較したところ、肺合併症、循環系合併症、縫合不全のいずれの項目についても合併症の発生した群で高ビリルビン血症の発生率が高いが有意の差はなかった。これらの検討結果より術後の高ビリルビン血症の発生には術前、術後の因子より術中の因子が最も大きく関与していると考えられた。

術後に使用された抗生物質別に本症の発生率を比較したところ、第3世代のセフェム系の発生率が有意に高かった。しかしながら、第3世代のセフェム系の抗生物質は、今回の検討期間のうち高ビリルビン血症の発生率が高かった後半に多く使用されておりその結果とも考えられる。この件に関して結論を出すためには、より詳細な検討が必要であろう。

術後の高ビリルビン血症の原因についてはいくつかの報告があり、高カロリー輸液が関与するもの²⁾⁴⁾⁵⁾、輸血や溶血によるビリルビンの過剰負荷によるもの¹⁾³⁾⁶⁾、ショック、敗血症、心不全などによる肝細

表8 術後の高ビリルビン血症の分類文献⁸⁾より引用した LaMont の分類に Schmid⁹⁾の提唱した benign postoperative intrahepatic cholestasis (II-B-4, 下線付記)を加えたものである。

-
- I. Increased Pigment Load
 - A. Hemolytic anemia
 - B. Transfusions (especially of stored blood)
 - C. Resorption of hematomas of hemoperitoneum
 - II. Impaired Hepatocellular Function
 - A. Hepatitis-like picture
 - 1. Halothane anesthesia
 - 2. Drugs
 - 3. Shock
 - 4. Infection with hepatitis virus A or B
 - B. Cholestatic picture
 - 1. Hypotension, hypoxemia
 - 2. Drugs
 - 3. Sepsis
 - 4. Benign postoperative intrahepatic cholestasis
 - III. Extrahepatic Obstruction
 - A. Bile-duct injury
 - B. Cholelithiasis
-

胞障害¹⁾⁶⁾⁷⁾によるものなどが報告されている。LaMont らはこれらの原因を分類し、①ビリルビンの過剰負荷、②肝細胞の障害(肝炎類似型と胆汁うっ滞型)、③肝外性の閉塞の3つにまとめている。一方 Schmid らは比較的侵襲の大きい手術後の早期に発症し、良好な経過をとる術後の高ビリルビン血症について benign postoperative intrahepatic cholestasis と呼んで報告している。検査成績については、GOT, GPT, Al-p は正常か軽度上昇するだけであり、直接ビリルビンの占める割合が約2/3であったとしている。われわれの症例のうち、術後一週間前後に血清ビリルビン値が高値をとる例では、直接ビリルビンの占める割合が67%であり、経過や検査成績結果からも Schmid らの提唱する範ちゅうに入るものと思われる。文献的にもこの範ちゅうに入ると思われる症例の報告²⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾は多い。前述の LaMont の分類には、細かくみると Schmid の提唱する病型のものが入っておらず、この病型を加えた方が適切であると考えられる(表8)。われわれが経験した食道癌術後の高ビリルビン血症をこの分類にあてはめると、第1~3病日と術後早期にみられるものは、術中の輸血や出血、血腫の吸収によるビリルビンの過剰負荷によるもの(分類では I-B, I-C)であり、術後1週間前後にみられるものは benign pos-

toperative intrahepatic cholestasis (分類では II-B-4) の範ちゅうに入るものと考えられる。

高ビリルビン血症の経過をみると、比較的すみやかに血清ビリルビン値の低下する例が多く、第21、28病日に高値を示す例はほとんどが重篤な合併症の併発例であった。また血清ビリルビン値が7.0mg/dl以上を示した例は6例ありいずれも重篤な合併症を併発した例で全例死亡した。以上より、血清ビリルビンの最高値が術後1週間前後までの間にあってその後は低下する例では良好な臨床経過をとることが予想され、特別な治療は必要としないと思われるのに対し、血清ビリルビン値が術後1週間以降も上昇し、かつ高値をとる例では重篤な合併症の併発例が多く、厳重な管理を要すると思われた。

以上、食道癌術後の高ビリルビン血症について検討を加えた。本症の原因として、術中の侵襲の多寡が関与することが明らかになったが、食道癌術後に特に高頻症で発生することの理由を明らかにすることはできなかった。本症の発症機序一特に一般的には手術侵襲からの回復期である1週間前後に発症する型についての究明には、従来の肝機能検査以外の肝細胞機能検査が必要であると思われる。

結 語

1. 食道癌術後の60.8%に高ビリルビン血症が発生した。

2. 手術時間が長い例(8時間以上:未満=68.6%:48.6%, $p < 0.05$), 術中出血量が多い例(1,000ml以上:未満=72.2%:49.4%, $p < 0.01$), 術中輸血量の多い例(5単位以上:未満=68.8%:48.4%, $p < 0.05$)で発生率が有意に高かった。

3. 術式別の発生率には差がみられず、術前の肝機能からも本症の発生を予測できなかった。

4. 本症は術後早期に発症し直接ビリルビンの占める割合が50%に近い型と、術後1週間前後に発症し直接ビリルビンの優位な型に分けられ、前者は術中の輸血や血腫の吸収によるビリルビンの過剰負荷に起因し、後者はSchmidらの提唱する benign postoper-

ative intrahepatic cholestasis の範ちゅうに入るものと思われた。

5. 本症の経過をみると、血清ビリルビン値は比較的すみやかに低下し、第21、28病日に高値を示す例ではほとんどが重篤な合併症の併発例であった。

文 献

- 1) Evans C, Evans M, Pollock AV: The incidence and causes of postoperative jaundice. *Br J Anaesth* 46: 520—525, 1974
- 2) 辻仲利政, 城戸良弘, 小川嘉善ほか: 食道癌切除の高ビリルビン血症の検討. *日外会誌* 88: 939—946, 1987
- 3) Schalm L, Weber AP: Jaundice with conjugated bilirubin in hyperhaemolysis. *Acta Med Scand* 176: 549—553, 1964
- 4) Ginn-Pease ME, Pantalos D, King DR: TPN-associated hyperbilirubinemia: A common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* 20: 436—439, 1985
- 5) 窪田昭男, 根津理一郎, 鎌田振吉ほか: 新生児高カロリー輸液における黄疸発生一過去12年間における教室例の臨床的検討. *日外会誌* 87: 162—171, 1986
- 6) Kantrowitz PA, Jones WA, Greenberger NJ et al: Severe postoperative hyperbilirubinemia simulating obstructive jaundice. *N Engl J Med* 276: 591—598, 1967
- 7) 大星章一, 大星幸雄, 片桐 一ほか: 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) LaMont JT, Isselbacher KJ: Postoperative jaundice. *N Engl J Med* 288: 305—307, 1973
- 9) Schmid M, Hefti ML, Gattiker R et al: Benign postoperative intrahepatic cholestasis. *N Engl J Med* 272: 545—550, 1965
- 10) Pichlmayr I, Stich W, Pichlmayr R: Die bilirubinostatische Form des postoperative Ikterus. *Med Klin* 62: 1858—1860, 1967
- 11) 赤座 協, 蜂須賀喜多男, 中神一人ほか: 術後一過性に増悪した高ビリルビン血症について. *外科* 42: 803—809, 1980