

止血剤の癒着性腸閉塞に及ぼす影響

山口大学第1外科学教室

沖野 基規 富恵 博 松井 則親

植木 幸一 守田 信義 江里 健輔

胃切除術を施行した226例の胃癌患者を対象として、止血剤の投与量と癒着性腸閉塞の発生頻度との関係を retrospective に検討した。癒着性腸閉塞の発生頻度は、メナテトレノン非投与群3.9%(3/77)であるのに対し投与群では13.4%(20/149)と、投与群で有意に発生頻度が上昇していた。メナテトレノンを400mg/w以上投与した大量投与群の癒着性腸閉塞発生頻度は18.8%(6/32)と、非投与群の4倍以上の発生頻度に達していた。他の止血剤(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, トラネキサム酸, ヘモコアグラゼ, 結合型エストロゲン)では、投与の有無と癒着性腸閉塞の発生頻度との間に、有意差はなかった。メナテトレノンは開腹術後の癒着性腸閉塞の発生頻度を上昇させる可能性があり、術後に漫然と大量投与すべきではない。

Key words: adhesive ileus, hemostatics, menatetrenone, gastric cancer, gastrectomy

はじめに

開腹術後の腹膜癒着、およびそれに起因する癒着性腸閉塞に関する研究は、19世紀末より今日まで、100年以上にわたって行われ、膨大な成果が蓄積されてきた¹⁾²⁾。この間に解明された発生機序の各段階に対応する予防的治療法が考案され、実際に臨床応用されてきた。しかし、開腹術後の腸管癒着障害の発生を完全に予防することは困難であった^{3)~11)}。

癒着発生には、腹膜の損傷とフィブリンの析出が不可欠であり析出するフィブリンの量と質は癒着形成の重要な因子である¹²⁾¹³⁾。われわれは、開腹術後に使用する止血剤には、凝固能を亢進し、析出するフィブリンの量的、質的変動をもたらす、結果的に癒着形成に促進的に作用する可能性があると考え、癒着性腸閉塞の発生頻度を指標として、術後1週間に投与された各種止血剤の投与量が、腹膜癒着の発生に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

対象は1983年1月より1987年12月までの5年間に教室で胃癌のため胃切除術を施行した226例であった。年齢は19歳~84歳(平均60歳)であった。進行度別では Stage I : 105例 (45.5%), Stage II : 42例 (18.6%), Stage III : 47例 (20.8%), Stage IV : 32例 (14.2%)

であった。施行術式は幽門側胃切除術172例、胃全摘術54例であった。リンパ節郭清の程度は R₀ 20例 (8.8%), R₁ 22例 (9.7%), R₂ 181例 (80%), R₃ 3例 (1.3%) であった。

これらの症例に対し投与された術後1週間の止血剤の量と投与症例数は、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ®) : 50~1,700mg (平均286mg : 114例), メナテトレノン(ビタミン K₂ : ケイツー®) : 20~840mg (平均283mg : 149例), トラネキサム酸(トランサミン®) : 1~24g (平均5.7g : 111例), ヘモコアグラゼ(レプチラーゼ®) : 1~24 Klobusizy unit (平均5.2ku : 56例), 結合型エストロゲン(プレマリン®) : 20~340mg (平均88mg : 49例) であった。投与方法はメナテトレノンでは術後輸液との混注が多く、他の止血剤は one-shot 静注として用いられた。

これらの投与薬剤のおのおのについて、投与の有無と癒着性腸閉塞の発生頻度との関係について検討した。また、投与症例数のもっとも多かったメナテトレノンについては、術後1週間の総投与量が400mgを超えるもの(大量投与群)と超えないもの(少量投与群)に分け投与量別の癒着性腸閉塞発生頻度について検討した。さらに、他の止血剤の併用の有無により、メナテトレノン非投与症例をまったく止血剤を投与しなかったもの(止血剤非投与群)と他の止血剤を投与したもの(他止血剤投与群)に分け、メナテトレノン投与症例は他の止血剤を投与しなかったもの(メナテ

<1989年11月8日受理> 別刷請求先: 沖野 基規
〒755 宇部市大字小串1144 山口大学医学部第1外科

レノン単独投与群) と他の止血剤を併用投与したもの(他止血剤併用投与群)に分け、これら4群間での癒着性腸閉塞発生頻度を比較検討した。

なお、術後、腹痛、嘔吐を来し、腹部単純X線写真において鏡面像を認め、絶飲食、補液療法のもとに胃管、イレウス管などによる減圧療法や、あるいは開腹下にイレウス解除術を受け、かつ、腸閉塞発症後1年間は胃癌再発の徴候のないものを、癒着性腸閉塞症例とした。統計的処理には Student t-test と χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 腸閉塞発生頻度

胃切除後、1年6か月以内に226例中23例に癒着性腸閉塞が発生した。23例中11例に手術が施行され、他の12例には保存療法が行われた。施行手術は癒着剝離術(9例)、腸切除術(1例)、バイパス術(1例)であった。癒着部位とその例数は開腹創(腹部正中切開)6例、横行結腸間膜1例、横行結腸1例、後腹膜1例、小腸2例であった。

2. 止血剤投与の有無別にみた癒着性腸閉塞の背景因子

癒着性腸閉塞の背景因子としては、患者自身が本来もっている因子として、性、年齢、体格、血液型を、原疾患としての胃癌の程度を表わす指標として進行度を、手術侵襲の程度を表わす指標として胃切除範囲、郭清度、出血量、輸血量を選んだ。体格は体重/(身長-100)で表現し、進行度、郭清度は胃癌取扱い規約の分類に従った¹⁴⁾。すべての因子に関し、メナテトレノン投与および非投与の両群間に統計学的な有意差はなく、メナテトレノン投与群と非投与群には、背景因子に偏りはなかった(Table 1)。メナテトレノン以外の4種

Table 1 Backgrounds of patients

	Menatetrenone	Non-menatetrenone
Sex (M:F)	100:49	56:21
Age (yr)	59.3±12.8	61.9±11.6
Stature	91.0±14.1	92.8±12.2
Blood type (A:B:AB:O)	72:31:12:34	32:17:10:18
Stage (I:II:III:IV)	71:26:31:21	34:16:16:11
Gastrectomy (partial:total)	114:35	58:19
Radicality (R ₀ +R ₁ :R ₂ +R ₃)	29:120	13:64
Intraoperative bleeding(ml)	914±625	800±446
Blood transfusion(ml)	695±741	640±557

類の止血剤投与の有無に関しても同様な検討を行ったが、背景因子に偏りはなかった。

幽門側胃切除術は Billroth II法で、胃全摘術は Roux-en-Y法で再建しているが、両術式間における癒着性腸閉塞の発生頻度は幽門側胃切除術9.9%(17/172)、胃全摘術11.1%(6/54)であり、手術術式による差はなかった。

3. 止血剤投与の有無と癒着性腸閉塞の発生頻度

メナテトレノン投与群では13.4%(20/149)に癒着性腸閉塞が発生したが、非投与群のそれは3.9%(3/77)であり、両群間に明らかな有意差があった($p<0.05$)。これに対し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸、ヘモコアグラゼ、結合型エストロゲンでは癒着性腸閉塞の発生頻度は、いずれも10%前後であり、投与群と非投与群の間に差がなかった(Table 2)。

4. メナテトレノン投与量別の癒着性腸閉塞発生頻度

癒着性腸閉塞の発生頻度は、メナテトレノンを術後まったく投与しなかったものでは、3.9%(3/77)であったのに対し、少量投与群では12%(14/117)、大量投与群では18.8%(6/32)であった。投与量の増加に伴って、癒着性腸閉塞の発生頻度は有意に上昇した($p<0.05$)(Table 3)。

5. メナテトレノンと他止血剤の併用別にみた癒着

Table 2 Incidence of adhesive ileus after postoperative administration of hemostatics

	Adhesive ileus (%)	
	Medication	Non-medication
Carbazochrome sodium sulfonate	13/114(11.4)	10/112(8.9)
Menatetrenone*	20/149(13.4)	3/77(3.9)
Tranexamic acid	13/111(11.7)	10/115(8.9)
Hemocoagulase	6/56(10.7)	17/170(10)
Conjugated estrogens	5/49(10.2)	18/177(10.2)

* $p<0.05$ medication vs non-medication

Table 3 Correlation between incidence of adhesive ileus and dose of menatetrenone

Menatetrenone(mg)	Adhesive ileus(%)
0	3/77 (3.9)
≤400	14/117 (12)
>400	6/32 (18.8)

$p<0.05$

Table 4 Incidence of adhesive ileus after postoperative administration of menatetrenone with or without other hemostatics

	Adhesive ileus(%)
Non-medication	2/53 (3.8)
Other hemostatics without menatetrenone	1/24 (4.2)
Menatetrenone alone	8/54 (14.8)*
Menatetrenone and other hemostatics	12/95 (12.6)

* $p < 0.05$ menatetrenone alone vs non-medication

性腸閉塞の発生頻度

癒着性腸閉塞の発生頻度は止血剤非投与群3.8%(2/53)に対し、メナテトレノン単独投与群では14.8%(8/54)であり、メナテトレノンの単独投与で有意に発生頻度が上昇していた ($p < 0.05$)。メナテトレノン非投与例のうち、止血剤非投与群3.8%(2/53)に対し、他止血剤投与群では4.2%(1/24)と両群とも同程度であった。メナテトレノン投与例では、メナテトレノン単独投与群14.8%(8/54)に対し、他止血剤併用投与群12.6%(12/95)と、両群の間に有意差がなく、他の止血剤投与の有無は癒着性腸閉塞の発生頻度に影響を及ぼさなかった (Table 4)。

考 察

開腹術に伴う腹膜癒着の発生には、損傷された漿膜とフィブリンの存在が必要不可欠である¹²⁾¹³⁾。われわれはフィブリンの性状に変化を与える薬剤は、腹膜癒着の発生に影響を及ぼし、結果的に癒着性腸閉塞の発生頻度の増減をもたらす可能性があるかと推論した。このような薬剤のうち、臨床的に多用されている止血剤の投与量と癒着性腸閉塞の発生頻度との関係について検討した。

この目的を達成するためには、その調査対象となりうる症例は、以下の条件を満足する必要があった。すなわち、(1)単一の疾患であること、(2)加えられた手術侵襲は一定範囲内であること、(3)癒着性腸閉塞の発生頻度が高いこと、(4)術後の止血剤投与が無作為に行われていること、などである。われわれは、これらの条件を満たす疾患として胃癌を、手術術式としては胃切除術施行症例を選んだ。ただし、胃癌の術後には播腫性病変による腸閉塞が発生することがあり、癒着性腸閉塞との鑑別を確実なものとするために、癒着性腸閉塞発症後1年間に、再発の徴候がないものに限定した。背景因子の分析で明らかになったように、止血剤の投与は無作為に行われており、手術侵襲が大

きく、術中出血量が多いという理由で止血剤が投与される傾向はなかった。

癒着性腸閉塞の発生頻度は、メナテトレノン投与群では非投与群に比べ、有意に上昇し、他の止血剤(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸、ヘモコアグラゼ、結合型エストロゲン)の併用投与の有無に、影響されなかった。さらに、メナテトレノンの投与量に比例し、癒着性腸閉塞の発生頻度は高くなった。このことは、術後投与したメナテトレノンによって、癒着性腸閉塞の発生頻度が上昇したと解釈して良いであろう。

ヘモコアグラゼは、fibrinogenを直接フィブリンに転化し、フィブリンを増加させる。トラネキサム酸は抗プラスミン作用によって、フィブリンの分解を防ぎ、フィブリンの増量をはかる。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムや結合型エストロゲンには、凝固線容系に対する直接作用はない。メナテトレノン、ヘモコアグラゼ、トラネキサム酸は、いずれもフィブリンの増量をはかる止血剤であるが、メナテトレノンには後2者には認められていないXIII因子を介してのフィブリン安定化作用がある。したがって、これらの止血剤のうち、メナテトレノンにのみ癒着性腸閉塞の発生頻度を上昇させる作用があることは、メナテトレノンのXIII因子を介してのフィブリン安定化作用によって、fibrin matrixが、物理的、化学的に強固な構造となったことで説明可能かも知れない。

メナテトレノンを補助因子とするビタミンK依存性カルボキシラーゼによって、活性化されるGla含有蛋白質(ビタミンK依存性蛋白質)は、前述の凝固系のII因子、VII因子、IX因子、X因子の他に、血漿中にはプロテインC、プロテインS、プロテインZが見出されている^{15)~17)}。骨ではオステオカルシン、マトリックスGla蛋白質、大動脈弁ではアテロカルシンなど、多くの組織においてGla蛋白質が発見され、その生理作用が検討されている¹⁸⁾¹⁹⁾。したがって、メナテトレノンによる癒着性腸閉塞の発生頻度の上昇は、凝固系のGla含有蛋白質を介する経路だけではなく、漿膜に存在するかも知れない未知のGla含有蛋白質による可能性も否定できない。

メナテトレノンは、凝固系の活性化をもたらす、きわめて強力な薬剤であり、臨床、特に出血時や肝疾患の場合には、必要不可欠な薬剤である。しかしながら、開腹術後、特にメナテトレノンを投与すべき基礎疾患や病態を認めない場合に、漫然と習慣的に投与を

続けることは、癒着性腸閉塞の発生頻度を上昇させる可能性があり、大量投与とならないように注意すべきである。

文 献

- 1) Battle WH: Intestinal obstruction coming on four years after the operation of ovariectomy. *Lancet* 1: 818-819, 1883
- 2) Perry JF Jr, Smith GA, Yonehiro EG: Intestinal obstruction caused by adhesion. *Ann Surg* 142: 810-816, 1955
- 3) Shikata J, Yamaoka I: The role of topically applied dexamethasone in preventing peritoneal adhesions. *World J Surg* 1: 389-395, 1977
- 4) Grosfeld JL, Berman IR, Schiller M, et al: Excessive morbidity resulting from the prevention of intestinal adhesions with steroids and anti-histamines. *J Pediatr Surg* 8: 221-226, 1973
- 5) Kapur BML, Talwar JR, Gulati SM: Oxyphenbutazone; anti-inflammatory agent in prevention of peritoneal adhesions. *Arch Surg* 98: 301-302, 1969
- 6) Maurer JH, Bonaventura LM: The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation. *Fertil Steril* 39: 485-489, 1983
- 7) Holtz G, Neff M, Mather S et al: Effect of medroxyprogesterone acetate on peritoneal adhesion formation. *Fertil Steril* 140: 542-544, 1983
- 8) Ellis H, Harrison W, Hugh TB: The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 52: 471-476, 1965
- 9) Goldberg EP, Sheets JW, Habel MB: Peritoneal adhesions: Prevention with the use of hydrophilic polymer coatings. *Arch Surg* 115: 776-780, 1980
- 10) Luengo J, Van Hall EV: Prevention of peritoneal adhesions by the combined use of spongostan and 32% dextran 70: An experimental study in pigs. *Fertil Steril* 29: 447-450, 1978
- 11) Holtz G, Baker ER: Inhibition of peritoneal adhesion re-formation after lysis with thirty-two percent dextran 70. *Fertil Steril* 34: 394-395, 1980
- 12) Gervin AS, Puckett CL, Silver D: Serosal hypofibrinolysis, a cause of postoperative adhesions. *Am Surg* 125: 80-88, 1973
- 13) 脇坂順一: 腹膜の修復と癒着. *日消外会誌* 9: 677-685, 1976
- 14) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約(改訂11版). 金原出版, 東京, 1985, p12-33
- 15) Foster DC, Yoshitake S, Davie EW: The nucleotide sequence of the gene for human protein c. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4673-4677, 1985
- 16) D'Angelo A, Lockhart MS, D'Angelo SV et al: Protein s is a cofactor for activated protein c neutralization of an inhibitor of plasminogen activation released from platelet. *Blood* 69: 231-237, 1987
- 17) Højrop P, Jensen MS, Petersen TE: Amino acid sequence of bovine protein z: A vitamin k-dependent serine protease homolog. *FEBS Lett* 184: 333-338, 1985
- 18) Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM: Direct identification of the calcium-binding amino acid, γ -carboxyglutamate, in mineralized tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3925-3929, 1975
- 19) Price PA, Urist MR, Otawara Y: Matrix Gla-protein, a new γ -carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 117: 765-771, 1983

The Effect of Hemostatics on Adhesive Ileus

Motonori Okino, Hiroshi Tomie, Norichika Matsui, Kohichi Ueki,
Nobuyoshi Morita and Kensuke Esato

The First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

We studied the correlation between postoperatively administered hemostatics and the incidence of adhesive ileus in 226 patients with gastric cancer, retrospectively. The incidence of adhesive ileus was 14% (20/149) in the menatetrenone-treated group and 3.9% (3/77) in the non-treated group. There was a significant difference between these two groups. In the group in which the patients had been given more than 400 mg of menatetrenone, the incidence of adhesive ileus was 18.8% (6/32), about four times that of the non-administered group. In the patients who had been administered other hemostatics (carbazochrome sodium sulfonate, tranexamic acid, hemocoagulase, conjugated estrogens), adhesive ileus did not occur more frequently than in the patients who had not been given the hemostatics. Prophylactic administration of a large dose of menatetrenone must be avoided, since the incidence of adhesive ileus may be increased by menatetrenone.

Reprint requests: Motonori Okino First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
1144 Koguchi, Ube, 755 JAPAN
