

食道癌術後高ビリルビン血症の検討

秋田大学第2外科

本山 悟 阿保七三郎 北村 道彦 斉藤礼次郎
橋本 正治 泉 啓一 四釜 俊夫 天満 和男
鎌田 収一 南谷 佳弘

1989年から1993年までの過去5年間に胸腹部食道癌で後縦隔経路頸部食道胃管吻合術が施行され、術後合併症なく経過した93例を対象とした。これらを高ビリルビン血症（以下、高ビ血症と略記）発生群と非発生群に群別し、両群間におけるビリルビン値の推移、術中因子、プロスタグランジン E₁ 使用との関連などについて比較検討した。

結果：高ビ血症発生率は44.1%であった。高ビ血症発生群ではビリルビン値は第3病日から第5病日にかけて直接ビリルビンを中心に急激に上昇した。術中因子では出血量、総輸血量が有意に多かった。また胸腔内手術時間、術中収縮期血圧80mmHg以下の時間が長い傾向にあった。白血球分画では単球とビリルビンの推移が類似していた。またプロスタグランジン E₁ 使用群では高ビ血症の発生率が抑えられた。これより高ビ血症発生には術中術後の循環動態が関与し、プロスタグランジン E₁ はこれを抑制すると考えられた。

Key words: esophageal cancer, postoperative hyperbilirubinemia, pathogenesis of hyperbilirubinemia, hemodynamic factors, prostaglandin E₁

結 言

食道癌術後順調に経過しながら、いわゆる急性期を過ぎた1週間前後に高ビリルビン血症（以下、高ビ血症と略記）を呈する症例がしばしば経験される。高ビ血症はそれ自体致命的な合併症ではないものの、過大侵襲である食道癌根治手術が及ぼす肝障害をとらえるうえで非常に重要であり興味深い。その発生機序を解明すべく諸氏によりさまざまな検討がなされてきたが食道癌術後はその背景因子が非常に複雑であり、いまだ十分な解明に至っていない。そこでわれわれは各症例の背景因子、特に術中術後の侵襲を均一化するために術後の合併症発生例を除外し、同一の術式が行われた症例を対象にすることによって高ビ血症発生因子の解明に努めた。

また最近肝保護作用が注目されているプロスタグランジン E₁（以下、PGと略記）および循環動態の改善目的で一般的に使用されているドーパミン（以下、DOAと略記）と高ビ血症発生との関連について検討した。

対象および方法

1989年から1993年までの過去5年間に当科で食道癌切除術が行われた129例中、胸腹部食道癌切除例は119例であった。これより各症例の術中術後の侵襲を均一化するために、当科の標準術式である胸腹部の2領域郭清を伴う胸腹部食道切除、後縦隔経路頸部食道（上部胸部食道）胃管吻合術が行われ、術後第14病日までに重大な合併症を認めなかった93例を対象とした。除外した術後合併症例の内訳は再手術12例（術後胸腔内出血5例、イレウス3例、胃管壊死1例、汎発性腹膜炎2例、創し開1例）、縫合不全4例、術後低酸素血症1例、肝硬変による術後肝不全1例であった。

高ビ血症を術後14病日までに血清総ビリルビン値が2.0mg/dl以上を呈したものと定義し、この93例を高ビ血症発生例41例（H群）と非発生例52例（N群）に群別し、術前因子として術前ICGR₁₅値（%、以下、ICGと略記）、24時間クレアチニククリアランス値（ml/分、以下、Ccrと略記）、術中因子として術中出血量（ml）、術中から第7病日までの輸血総量（単位）、手術時間（分）、胸腔内手術時間（分）、術中収縮期血圧100mmHg未満および80mmHg未満の時間（分）、術中尿量（ml/kg/時間）を両群間で比較検討した。また術前から第14

<1995年5月17日受理>別刷請求先：本山 悟
〒010 秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部第2外科

病日までの総ビリルビン値, その分画, 肝機能検査値, 白血球総数およびその分画の推移について比較検討した。

次に術中あるいは術後 PG を使用した20例 (PG (+) 群) と非使用例73例 (PG (-) 群) に群別し高ビリルビン血症の発生率, ビリルビン値の推移について比較検討した。またドーパミンについては PG 使用例を除外した73例について同様に DOA 使用例41例 (DOA (+) 群) と非使用例32例 (DOA (-) 群) に群別して比較検討した。PG は一定の期間無作為に肺障害の研究目的で使用された。術中のみ使用された症例は10例で総投与量

は平均1,000 μ g, 術後も使用された症例は10例で投与量は平均1,020 μ g/日を2.5日間使用されていた。DOA は術中術後循環動態の改善および利尿目的で適宜使用された。

なお数値は平均 \pm 標準偏差で示し, 有意差検定には Mann-Whitney U 検定および χ^2 検定を用い, 有意水準は5%未満とした。

結 果

胸腹部食道癌切除症例93例中41例に高ビリルビン血症を認め, その発生率は44.1%であった。

両群の背景因子を比較すると術前因子では術前 ICG は N 群9.0 \pm 4.5%, H 群は10.6 \pm 5.7%, Ccr は N 群81.9 \pm 25.2ml/分, H 群85.9 \pm 22.7ml/分とともに有意差は認めなかった (Table 1)。術中因子では術中出血量は N 群718 \pm 381ml, H 群1,040 \pm 811ml と H 群で有意 (p<0.05) に多かった。術中術後の輸血総量は N 群4.4 \pm 3.1単位, H 群6.3 \pm 3.7単位と H 群で有

Table 1 Preoperative and intraoperative background factors between group N and group H

	Group N (n=52)	Group H (n=41)	P value
Age	64 \pm 8.4	62 \pm 7.1	0.13
ICG _{R15} (%)	9.0 \pm 4.5	10.6 \pm 5.7	0.31
Creatinine clearance (ml/min)	81.9 \pm 25.2	85.9 \pm 22.7	0.23
Blood loss (ml)	718 \pm 381	1,040 \pm 811	**0.016
Transfusion volume (unit)	4.4 \pm 3.1	6.3 \pm 3.7	**0.018
Total operation time (min)	426 \pm 69	450 \pm 71	0.16
Duration of open chest exploration (min)	148 \pm 41	182 \pm 154	0.07
Duration of BP < 100 (min)	53.4 \pm 49.1	67.0 \pm 63.1	0.46
Duration of BP < 80 (min)	1.5 \pm 3.2	4.6 \pm 9.8	0.30
Urine amount (ml/kg/h)	2.2 \pm 1.4	1.9 \pm 1.0	0.27

**p<0.05

Fig. 1 Comparison of total bilirubin levels after surgery for esophageal cancer between group N and group H.

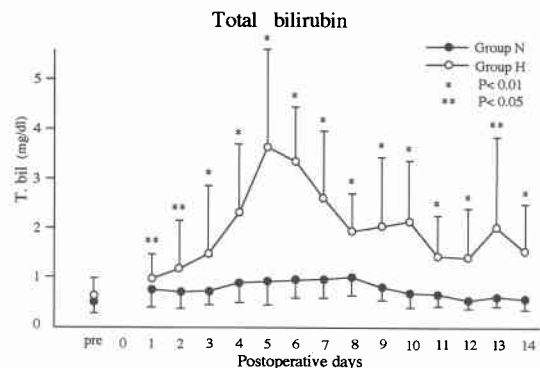
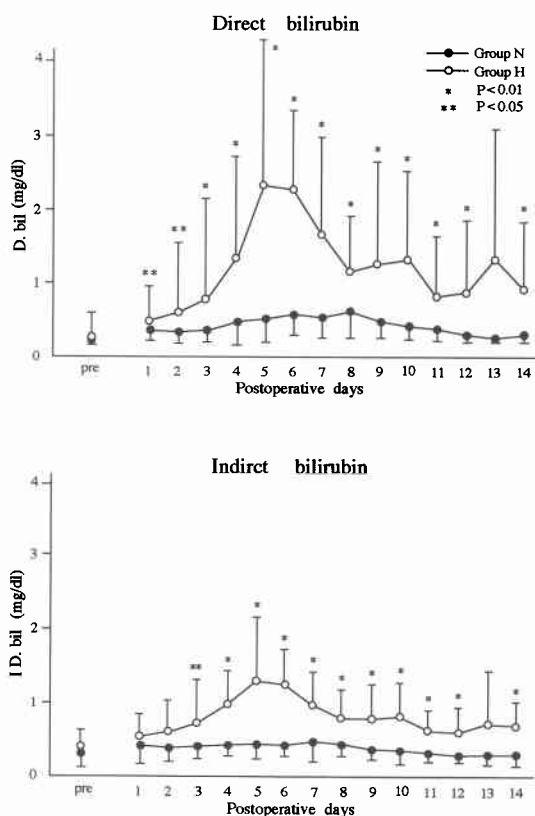


Fig. 2 Comparison of direct and indirect bilirubin levels after surgery for esophageal cancer between group N and group H.

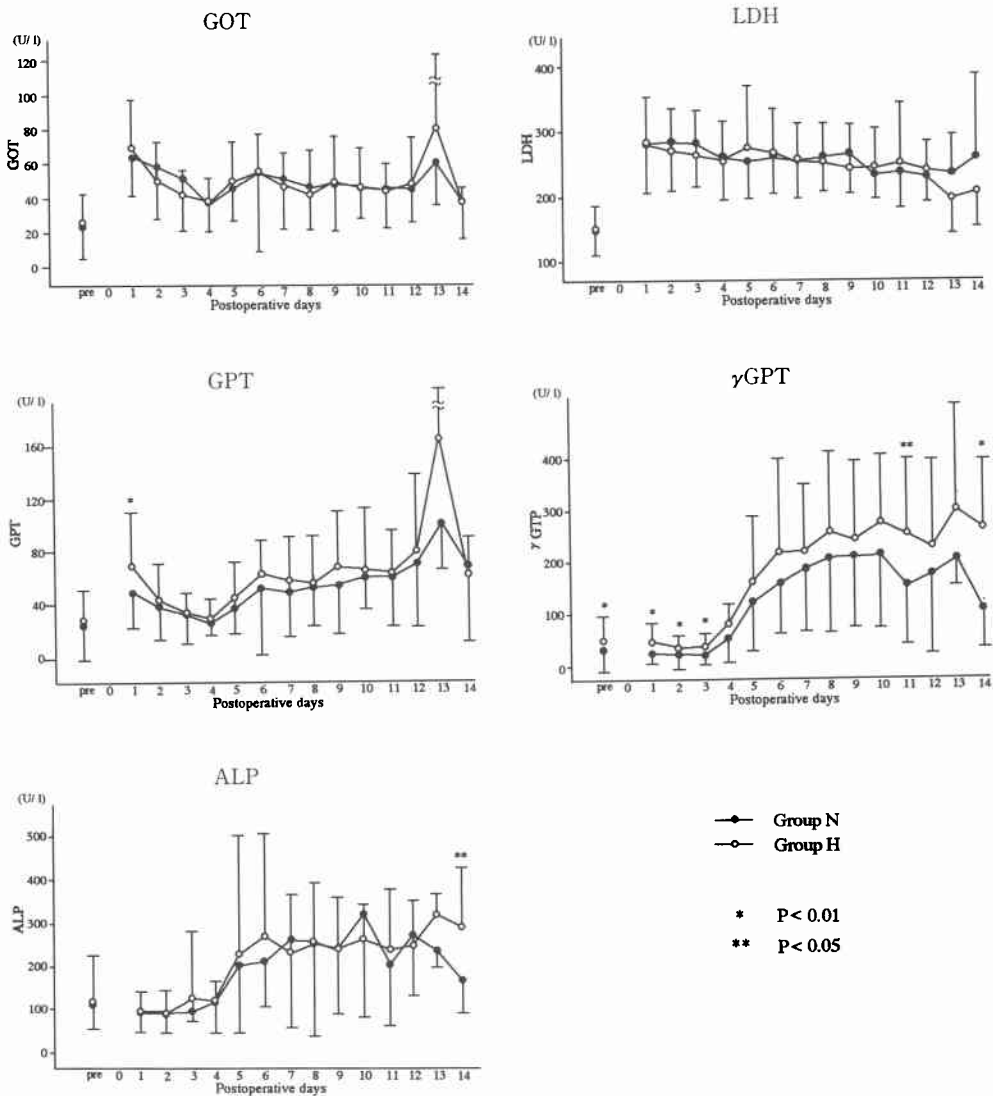


意 ($p < 0.05$) に多かった。手術時間は N 群 426 ± 69 分, H 群 450 ± 71 分と有意差を認めず, また胸腔内手術時間は N 群 148 ± 41 分, H 群 182 ± 154 分と有意差は認められなかったものの H 群で長い傾向にあった ($p = 0.07$)。術中収縮期血圧 100 mmHg 未満および 80 mmHg 未満の時間は N 群ではそれぞれ 53.4 ± 49.1 分, 1.5 ± 3.2 分, H 群ではそれぞれ 60.7 ± 63.1 分, 4.6 ± 9.8 分とともに両群間に有意差は認められなかつ

た。術中尿量は N 群 $2.2 \pm 1.4 \text{ ml/kg/h}$, H 群 $1.9 \pm 1.1 \text{ ml/kg/h}$ と有意差は認められなかった。

総ビリルビン値の推移をみると H 群では総ビリルビンは第 4 病日から急激に上昇し 2.0 mg/dl 以上となり, 第 5 病日の $3.6 \pm 2.0 \text{ mg/dl}$ をピークに以降漸減した。これに対し N 群では大きな変化は認められなかった (Fig. 1)。なお第 1 病日以降両群間に有意差を認めた。その分画をみると H 群では直接ビリルビンが第 3

Fig. 3 Comparison of GOT, GPT, ALP, LDH, γ GTP levels after surgery for esophageal cancer between group N and group H. There were significant differences in these on 2nd POD in GPT, on 14th POD in ALP and on preoperative day and 1st-3rd, 11th, 14th POD in γ GTP.



病日から第5病日にかけて0.8mg/dlから2.3mg/dlへと急激に上昇し直接ビリルビン優位となった (Fig. 2). なお第1病日から両群間に有意差を認めた(第1, 2病日 $p < 0.05$, 第3病日以降 $p < 0.01$, 第13病日有意差なし). これに対し間接ビリルビンは同様の推移を示したもののその増減は小さく, ピーク値も第5病日で1.3mg/dlにとどまった.

肝機能検査値の推移をみると glutamic oxaloacetic trasaminase (以下, GOT と略記) は両群とも第1病日にピーク値 (N 群 64.2 ± 22.4 U/l, H 群 68.6 ± 27.0 U/l) に達し, 以降第4病日まで漸減し, その後50U/l前後で一定した (Fig. 3). glutamic pyruvic transaminase (以下, GPT と略記) は GOT 同様に両群とも第1病日にピーク値 (N 群 50.3 ± 27.6 U/l, H 群 67.9 ± 40.0 U/l) に達し, 以降第4病日まで漸減し, それ以降再び漸増する傾向にあった. なお第1病日で両群間に有意差を認めた (第1病日 $p < 0.01$). alkaline phosphatase (以下, ALP と略記) は両群とも第3病日から第6, 7病日まで上昇しピーク値 (N 群 263 ± 206 U/l, H 群 264 ± 236 U/l) に達し, それ以降はほぼ一定した. なお第14病日で両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$). lactic dehydrogenase (以下, LDH と略記) は両群とも第1病日にピーク値 (N 群 284 ± 77.4 U/l, H 群 281 ± 69.9 U/l) に達し以降漸減した. γ -glutamyl transpeptidase (以下, γ -GTP と略記) は術前から第3病日まで H 群と N 群に比べ有意に高く推移し ($p < 0.01$), とともに第4病日から上昇し始め第10病日でピーク値 (N 群 214 ± 138 U/l, H 群 280 ± 139 U/l) に達し, それ以降 N 群は低下し, H 群ではほぼ一定に推移した. なお第11病日 ($p < 0.05$), 第14病日 ($p <$

0.05) でも両群間に有意差を認めた.

白血球数の推移をみると総白血球数は N 群では第2病日, H 群では第1病日にピーク値 (N 群 H 群ともに $11,800 \pm 3,700/\mu\text{l}$) に達し以降第5病日まで漸減し正常域に入り再び上昇した (Fig. 4). 両群間で有意差は認められなかった. その分画をみると分節核白血球数は両群とも第2病日をピークに上昇し, 第5病日まで漸減, 以降再び上昇した (Fig. 5). 桿状核好中球数

Fig. 4 Comparison of the number of leucocyte after surgery for esophageal cancer between group N and Group H.

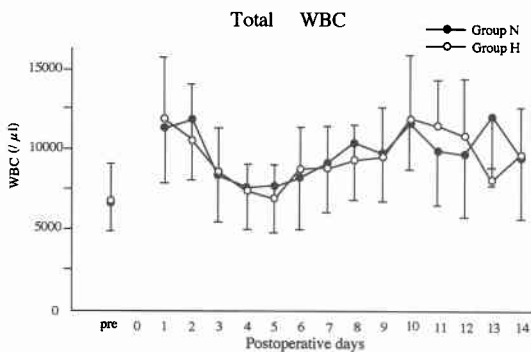
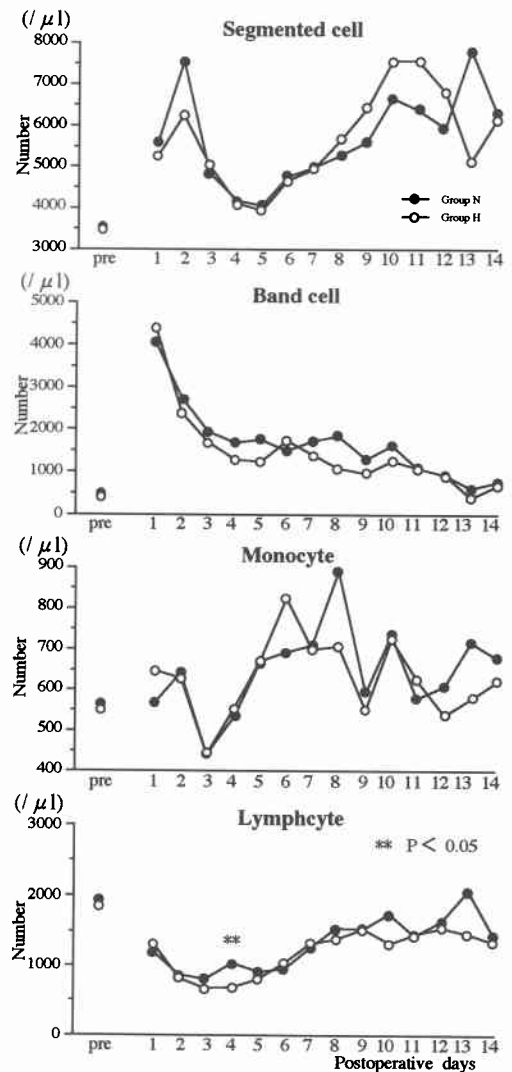


Fig. 5 Comparison of the number of segmented cell, band cell, monocyte, lymphocyte after surgery for esophageal cancer between group N and Group H. There were significant differences in these on 4th POD in the number of lymphocyte.



は両群とも術後経過とともに低下した。単球数は両群とも術後3病日まで漸減し第3病日(N群 $441 \pm 279/\mu\text{l}$, H群 $441 \pm 243/\mu\text{l}$)から第5病日(N群 $672 \pm 372/\mu\text{l}$, H群 $673 \pm 273/\mu\text{l}$)にかけて急激に上昇し, この急峻な上昇はH群のビリルビンの推移と類似していた。リンパ球数は術後第3~4病日まで漸減し, その後漸増するものの第14病日まで術前値に復帰することはなかった。H群ではN群に比べ低い傾向にあり, 第4病日では両群間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

高ビ血症発生率とPG使用との関連をみるとPG(+)群では20例中7例(35.0%), PG(-)群では73例中33例(45.2%)に高ビ血症が発生し, 有意差は認められなかったもののPG(+)群では高ビ血症の発生が抑えられる傾向にあった。ビリルビン値の推移をみるとPG(+)群では高ビ血症が発生し始める第4病日

から第7病日頃まで抑えられる傾向にあり, PG(-)群でピーク値をとる第6病日では両群間で有意差を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 6)。

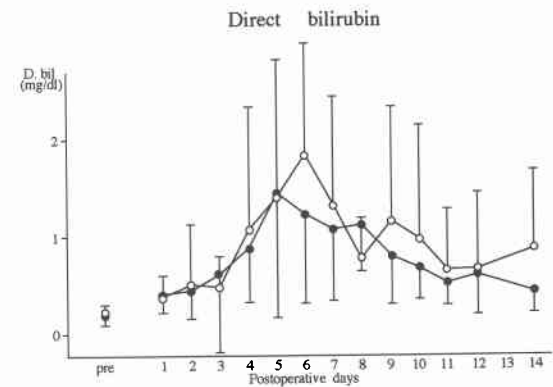
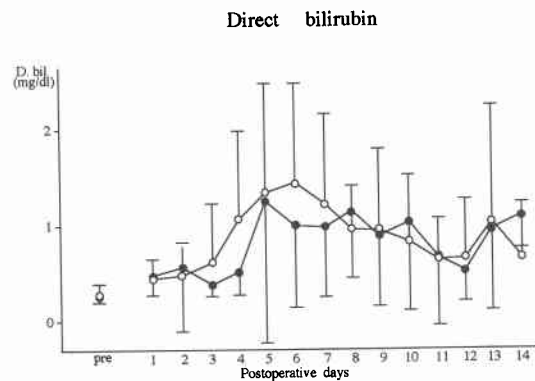
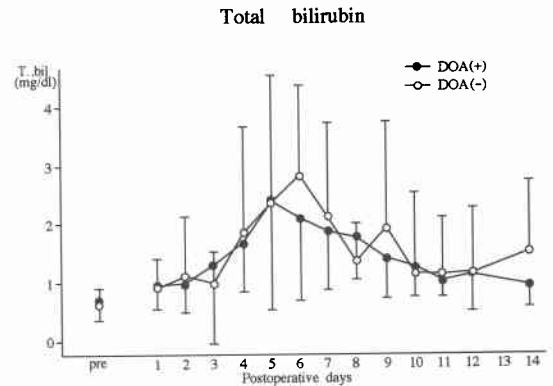
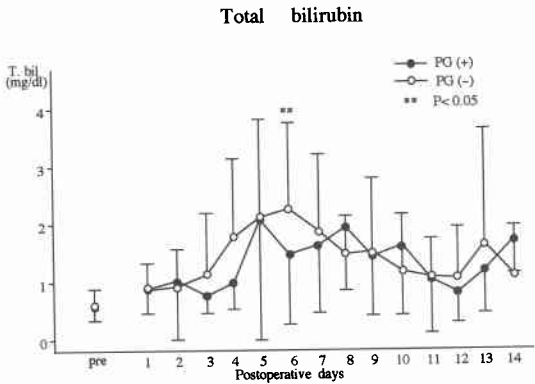
また同様に DOA 使用との関係を見ると高ビ血症発生率は DOA (+) 群では41例中19例(46.7%), DOA (-) 群では33例中15例(45.5%)とほぼ同じであった。またその推移に両群間で差は認められなかった (Fig. 7)。

考 察

Schmid らりが侵襲の大きい手術後早期に発生する高ビ血症について benign postoperative intrahepatic cholestasis と報告してから, ビリルビンの負荷のみでは説明できないこの病態に対しさまざまな研究が行われてきた²⁾⁻⁶⁾。食道癌根治術は高侵襲となりその結果

Fig. 6 Comparison of total bilirubin and direct bilirubin levels after surgery for esophageal cancer between group PGE₁ (+) and group PGE₁ (-).

Fig. 7 Comparison of total bilirubin and direct bilirubin levels after surgery for esophageal cancer between group DOA (+) and group DOA (-).



高頻度で高ビ血症が発生すると考えられるが北村ら³⁾は60.8%, 辻仲ら⁴⁾は59%, Shirota ら⁵⁾は44%の頻度で高ビ血症が発生したと報告している。われわれの検討では過去5年間に胸腹部食道癌切除症例129例中62例に高ビ血症を認め、全体の発生率は48.0%であった。術後高ビ血症はそれ自体致命的な合併症ではないものの、高度侵襲である食道癌根治手術が与える一病態としての肝障害を把握するうえで非常に重要であり興味深い。しかしながら食道癌術後は背景因子が多岐にわたり非常に複雑であり、一様に評価しづらく、このことが食道癌術後高ビ血症の解明を離解にしてきた。特に種々の合併症症例では高ビ血症の発生率が高くなることが報告されており^{3,4)}、われわれも同様の結果を得た。そこで合併症症例を除外し、統一された術式が行われた93例にしぼり背景因子、特に術中術後の侵襲を均一化することにより高ビ血症発生の病態解析を試みた。その結果高ビ血症発生率は44.0%であった。ビリルビン値の推移をみると総ビリルビン値は第4病日から2.0mg/dl以上となり、第5病日をピークに以降漸減し、第10病日には2.0mg/dl以下に戻った。その分画をみると直接ビリルビンが第3病日から第5病日にかけて0.8mg/dlから2.3mg/dlへと急激に上昇し、直接ビリルビンの占める割合も52%から64%へと上昇し、より直接ビリルビン優位となり、この直接ビリルビンの動態が高ビ血症発生へとつながったと判明した。ビリルビン値の推移について北村ら³⁾は第1病日と第7病日にピークがくる2峰性のパターンをとり、それぞれ直接ビリルビンの占める割合は48%, 67%であり、最初のピークは術中の輸血や血腫の再吸収に伴うものであると述べているが、われわれの検討では合症症例を除外したためにこれらのビリルビン負荷のかかる症例が除外され、その結果最初のピークが認められなかったと考えられた。また直接ビリルビン優位のピークの時期は諸氏の報告^{3,4)}より1~2日早く第5病日であったがこれもまた対象症例の違いによるものと考えられた。

一般肝機能検査の推移をビリルビンの動きと対比するとALP, γ GPTはビリルビンと同様に第4病日から上昇し始めているが第5病日以降の漸減は認められなかった。胆道系酵素とビリルビンの動きが関連していることより高ビ血症の発生がSchmid ら¹⁾の報告のように胆汁うっ滞と関連することが示唆された。

また白血球分画の推移をみると高ビ血症へと進行する第3病日から第5病日にかけて炎症の一指標となる

好中球数が低下してゆくのに対し、単球数が急激に上昇しビリルビン値と同様の動きを示したことは興味深い。日伝ら⁷⁾は悪性腫瘍一般手術症例の検討で単球数は術後第1病日に術前値の2倍に上昇し以降漸減し、また単球機能であるinterleukin-1産生能はこれに遅れて同様の推移をしたと報告している。日伝らの報告に比べ食道癌手術は侵襲が大きく同一に論じることができないが第3病日からの単球数の急激な上昇に遅れて単球由来のサイトカインが誘導されたと考えられ、これが高ビ血症発生と関連する可能性があり、今後サイトカインの測定を含めた検討が必要と考えられた。またリンパ球数は第3~4病日をピークに抑制され、H群ではより低い傾向にあり、第4病日では両群間に有意差を認めた。これよりH群ではより免疫能が抑制されていたと考えられたが高ビ血症とリンパ球の関連についての考察は今回の検討では不能であり今後は細胞レベルでの検討が必要と考えられた。

術後高ビ血症発生因子について北村ら³⁾は手術時間、術中出血量、輸血量が有意に関与し、手術侵襲との関係を明らかにした。また合併症の有無、抗生物質の関与も指摘した。辻仲ら⁴⁾は術前栄養状態、術式、完全静脈栄養が有意に関与すると述べている。われわれも同様に術前の肝機能検査値としてICG、腎機能検査値としてCcrを指標に、術中因子として術中出血量、輸血総量、手術時間、について両群間で比較検討したところ出血量、輸血総量に有意差を認めた。術中の循環動態がその発生因子と深くかかわると考え胸腔内手術時間、術中収縮期血圧100mmHg未満、80mmHg未満の時間、術中尿量についても検討を加えたが両群間に有意差に認められなかった。しかしH群で胸腔内手術時間は長い傾向にあり、また血圧が100mmHgあるいは80mmHg未満を呈する循環不全の時間はH群でより長く、術中尿量はH群でより少なく、高ビ血症発生と術中循環動態の関連性が示唆された。これまで高ビ血症を術中の循環動態との関連から検討した報告はなく、その発生機序を追求する重要な手がかりになると思われた。

また高ビ血症発生率とPG使用の有無との関連を検討したところPG(+)群では高ビ血症の発生率が低く抑えられ、その推移をみるとPG(+)群では高ビ血症が発生し始める第4病日から第7病日頃まで抑えられる傾向にあり、PG(-)群でピーク値をとる第6病日では両群間で有意差を認めた。PGには肝障害モデルにて肝障害抑制効果のあることやinterleukin-1,

tumor necrosis factor- α などのサイトカインの産生を抑える効果,さらには肝細胞膜の安定化により cyto-protective に作用す効果があると報告されており⁸⁾⁻¹⁰⁾, これらの作用によってビリルビンの上昇が抑えられたと考えられた。食道癌術後の高ビリルビン血症とPGの作用に関して論じた文献はなく今後さらなる検討を加えることによって病態解明へと向かうものと考えた。

文 献

- 1) Schmid M, Hefti ML, Gattiker R et al: Benign postoperative intrahepatic cholestasis. *N Engl J Med* 272: 1858-1860, 1967
- 2) LaMont JT, Isselbacher KJ: Postoperative jaundice. *N Engl J Med* 288: 305-307, 1973
- 3) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克ほか: 食道癌術後高ビリルビン血症の検討. *日消外会誌* 21: 2063-2068, 1988
- 4) 辻仲利政, 城戸良弘, 小川嘉誉ほか: 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
- 5) 辻仲利政, 城戸良弘, 小川道雄ほか: 食道癌術後高ビリルビン血症の成因について. 第2報—拡大リンパ節郭清術の及ぼす影響. *日外会誌* 90: 1180-1185, 1989
- 6) Shirota T, Sasajima K: Hyperbilirubinemia after esophagectomy. A possible role of lipid peroxidation. *日医大誌* 59: 21-28, 1992
- 7) 日伝晶夫, 長田裕典, 小林元壮ほか: 手術侵襲の細胞性免疫能に及ぼす影響. *日外会誌* 91: 1178-1181, 1990
- 8) 河田則文, 長谷川格, 溝口靖紘ほか: 肝粘着性細胞および Kupffer 細胞における interleukin 1 の産生と prostaglandin による制御. *肝臓* 30: 1709-1715, 1989
- 9) 河田則文, 溝口靖紘, 市川祐三ほか: 肝粘着性細胞および Kupffer 細胞における tumor necrosis factor の産生と prostaglandin による制御. *肝臓* 31: 130-138, 1990
- 10) 森 健治, 安永 満, 沖田 極: 急性肝不全の治療とその適応. *臨消内科* 8: 403-409, 1993

Postoperative Hyperbilirubinemia after Surgery for Esophageal Cancer

Satoru Motoyama, Shichisaburo Abo, Michihiko Kitamura, Reijiro Saito,
Masaji Hashimoto, Keiichi Izumi, Toshio Shikama, Kazuo Tenma,
Shuichi Kamata and Yoshihiro Minamiya
The Second Department of Surgery, Akita University School of Medicine

From 1989 to 1993, 129 patients with thoracic and abdominal esophageal cancer underwent esophagectomy at the Second Department of Surgery, Akita University Hospital. In this study, in order to analyze the mechanism of occurrence of postoperative hyper bilirubinemia (PHB), 93 patients who underwent total or subtotal thoracic and abdominal esophagectomy without any complications were selected. They were reconstructed by cervical or upper thoracic esophagostomy through the posterior mediastinal route using a right thoraco-abdominal approach. Of the 93 patients, 41 experienced PHB within 2 weeks after surgery (group H) and 52 did not (group N). We examined the preoperative residual rate of indocyanine green, the preoperative creatinine clearance value, intraoperative blood loss, total volume of blood transfusion, total operation time, the duration of open chest exploration, the duration of systolic blood pressure below 100 mmHg or 80 mmHg, the urine amount during operation, and the routine laboratory tests on liver function including serum levels of bilirubin, the number of leucocyte and it's fractions from the day before surgery to the 14th postoperative day (POD). In group H, the mean value of total serum bilirubin increased to more than 2 mg/dl on the 4th POD, peaked on the 5th POD (3.6 ± 2.0 mg/dl), then dropped gradually. Intraoperative blood loss and total volume of blood transfusion were greater significant ($p < 0.05$) in group H. The rate of occurrence of PHB was lower in patients who had been treated with prostaglandin E_1 than those who had not. That suggests that intraoperative hemodynamic factors may contribute to the pathogenesis of PHB and prostaglandin E_1 can protect the liver from sever stress.

Reprint requests: Satoru Motoyama The Second Department of Surgery, Akita University School of Medicine
1-1-1, Hondo, Akita, 010 JAPAN