

臨床経験

肝切除後肝不全に対する新しい治療戦略 N-acetylcysteine 投与による治療報告

医療法人徳洲会福岡徳洲会病院外科, 健康保険人吉総合病院外科*, 社会保険下関厚生病院外科**

川元 俊二 木村 正美* 杉原 重哲**

治療困難である肝切除後肝不全症例 4 例に対し, グルタチオン生合成の前駆体である N-acetylcysteine (NAC) を投与し, 3 例を治療しえた。(症例 1) 73 歳の男性, 肝門部胆管癌にて尾状葉切除兼胆管切除施行後, 総ビリルビン (T-bil): 7.4mg/dl に増加し, NAC 投与を開始。4 日目に T-bil: 5.3mg/dl 低下し回復した(症例 2) 65 歳の男性, 胆嚢癌にて S5S4a 部分切除兼胆管切除施行。T-bil: 10.2mg/dl に増加し NAC を投与。T-bil: 3.9mg/dl に低下し回復した。(症例 3) 68 歳の男性, 肝細胞癌にて右肝葉切除施行。T-bil: 10.3mg/dl, ヘパプラスチンテスト (HPT): 35% に増悪した時点で血漿交換療法を施行したが改善せず NAC を投与。投与後 T-bil: 5.2mg/dk, HPT: 57% に改善し回復した。NAC による肝切除後肝不全治療例を初めて報告する。

はじめに

還元型グルタチオンは, 体内で起こる種々の活性酸素病態に対する抗酸化物質として重要な生理的役割を果たす。N-acetylcysteine (NAC) はグルタチオンの構成アミノ酸の前駆体として, 肝におけるグルタチオン合成を促進させ, 活性酸素毒性が関与する重金属中毒やアセトアミノフェン急性肝障害, 劇症肝炎の治療に用いられている。我々は以前, ラット肝切除モデルにおいて肝組織内グルタチオンの経時的変化を解析し, 肝切除後肝不全の病態に体内グルタチオンの酸化還元動態と活性酸素障害が密接に関与することを示してきた¹⁾。肝切除後肝不全の発生率は詳細な肝予備能評価と術式の検討により近年減少してきたが, ひとたび発現すれば, その予後は効果的な治療方法が確立されていない現在なお, 極めて不良である²⁾。今回, 肝切除症例において, 術後肝不全に陥り NAC を投与し治療しえた 3 症例を経験した。NAC による肝切除後肝不全に対する治療例はいまだ報告がなく, その有用性と臨床応用について考察し, 臨床報告する。

方 法

1996 年 1 月から 2000 年 12 月まで, 上記 3 施設に施行した肝切除症例 115 例中, 術後高ビリルビン血症,

プロトロンビン時間 (PT) 延長, ヘパプラスチンテスト (HPT) 低下, 呼吸不全の合併など臨床的に肝不全に陥った 4 症例において, 血漿交換, ビリルビン吸着療法やステロイドパルス療法無効例に対してあるいは第 1 選択としてムコフィリン[®] (NAC; 352mg/A) 総量 66.88g を胃管, 経腸チューブより 72 時間かけて投与した (4 時間毎に, 生食 50ml と混合し浣腸器を用いて注入。注入後 60 分チューブをクランプした)。投与前後の血中総ビリルビン (T-bil), PT, HPT, 血液ガスなどの肝機能および生化学的検査を行い, その効果を評価した。本薬剤の投与に関して術後肝機能障害, 術後肝不全は保険適応疾患として認められていないので, 患者および患者家族には保険適応のないことを述べた上で, 本薬剤の肝障害に対する有効性や治療機序を説明し, 副作用が認められないこと, 効果がなくても 1クール/72 時間で終了することを説明し, 同意が得られた後に投与した。

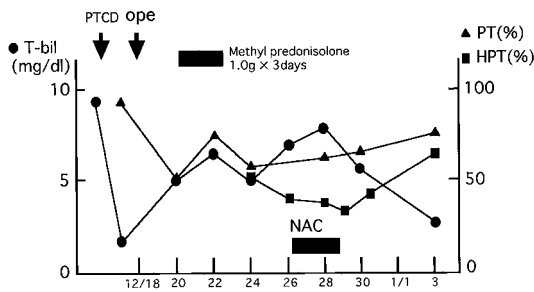
成 績

肝切除後肝不全 4 例に対し NAC を投与した症例の内 3 例が治癒生存し, 1 例が死亡した。以下に治癒例と死亡例を記述する。

(症例 1) 73 歳, 男性。脳梗塞後不全麻痺, 症候性てんかんあり。平成 10 年 11 月, 黄疸を指摘され入院。肝門部胆管癌に対し両側 PTCD による減黄術にて T-bil: 2.4mg/dl に低下後, 尾状葉切除兼胆管切除施行。

< 2002 年 6 月 25 日受理 > 別刷請求先: 川元 俊二
〒816 0864 福岡県春日市須玖北 4 5 福岡徳洲会病院外科

Fig. 1 Postoperative course of Case 1 T-bil ; total bilirubin level in the serum, PT ; prothronbin time (%) HPT ; hepaplastin test (%) NAC ; N-acetylcysteine.



手術時間：10 時間 50 分，術中出血量：4,595ml．切除肝非癌部の病理所見は胆栓沈着を広範囲に認める黄疸肝であった．術後 4 日間で T-bil : 6.2mg/dl に増加，PT : 47% ,HPT : 55% ,血小板数： 10.4×10^4 に低下した時点でソルメドロール 1,000mg 静注を 3 日間行ったが，T-bil : 7.4mg/dl ,PT : 57% ,HPT : 38% ,血小板数： 9.8×10^4 と改善せず，呼吸機能も増悪した (IPPV, FiO₂ : 80% で P02 分圧 85.5torr に低下)．術後 8 日目より NAC 投与開始．開始後 4 日目において T-bil : 5.3mg/dl ,PT : 57% ,HPT : 45% ,8 日目 T-bil : 3.0mg/dl に低下 ,PT 73% ,HPT : 62% に増加し，呼吸機能も改善した .NAC 投与および投与後期間にわたって，血液および尿中 PH の有意な変動は認めなかった．軽快退院後 3 年 3 か月現在，無再発生存中である (Fig. 1)．

(症例 2) 60 歳，女性．平成 11 年 2 月，閉塞性黄疸にて外科入院．胆管浸潤を伴う胆嚢癌に対し，PTCD による減黄術にて入院時 T-bil : 22.5mg/dl から 4.8 mg/dl に低下後，肝部分切除 (S5S4a) 兼胆管切除術施行 .手術時間：7 時間 25 分 .術中出血量：500ml .術後 5 日間で T-bil : 10.2mg/dl ,HPT : 46% に増悪した時点で NAC 投与開始 .投与開始 5 日後に T-bil : 3.9mg/dl ,16 日目に 1.7mg/dl に改善し，軽快退院となった (Fig. 2)．

(症例 3) 68 歳，男性．平成 12 年 2 月，検診にて肝障害を指摘され入院．肝前区域 S5 領域の径 50mm の肝細胞癌を認め，肝右葉切除術施行 .手術時間：5 時間 40 分 .術中出血量 490ml .切除肝の病理所見は慢性活動性肝炎であった．術後 6 日目に T-bil : 6.0mg/dl に増加した黄疸が遷延し，術後 22 日目に T-bil : 10.3mg/

Fig. 2 Postoperative course of Case 2 T-bil ; total bilirubin level in the serum, HPT ; hepaplastin test (%) NAC ; N-acetylcysteine.

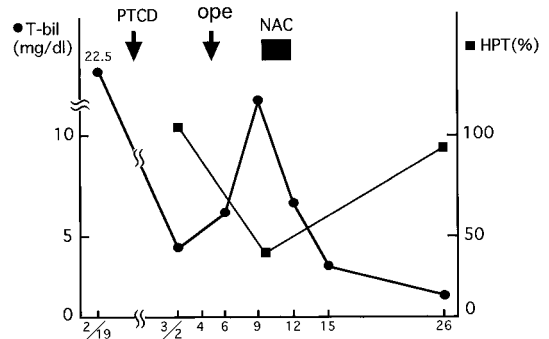
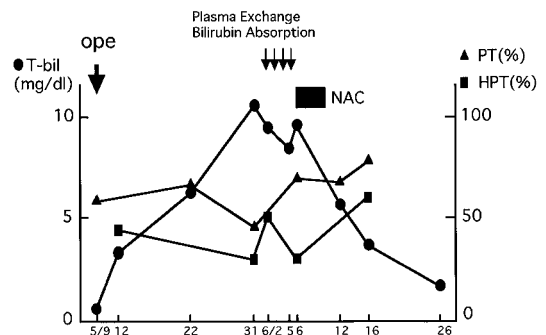


Fig. 3 Postoperative course of Case 3 T-bil ; total bilirubin level in the serum, PT ; prothrnbin time (%) HPT ; hepaplastin test (%) NAC ; N-acetylcysteine.



dl ,PT : 47% ,HPT : 35% に増悪した時点で血漿交換とビリルビン吸着療法をそれぞれ 4 回施行した．しかし T-bil : 8.5mg/dl ,PT : 59% ,HPT : 39% と改善を認めなかったため，NAC を投与した．投与 5 日目，T-bil : 5.2mg/dl ,PT : 64% ,10 日目 T-bil : 4.2mg/dl ,PT : 78% ,HPT : 57% に改善，軽快退院後 3 年現在，生存中である (Fig. 3)．なお，上記の 3 症例とも術後出血，閉塞機転を伴う胆管狭窄，縫合不全や腹腔内膿瘍，敗血症などの重症感染症を認めなかった．

(症例 4) 49 歳，男性．平成 13 年 4 月に C 型肝硬変症にて入院，外側区域 S3 領域に径 25mm 大の肝細胞癌を認めた．術前肝機能検査では T-bil : 1.1mg/dl ,PT : 78% ,HPT : 50% ,血小板数： 11.3×10^4 ,ICGR₁₅ : 37.2% ,K_{icc} : 0.082 であった．肝部分切除を施行 .手術

時間 1 時間 55 分・術中出血 580ml・希釈式自己血輸血 400ml 施行・術後肝機能検査値は良好で安定していたが、難治性腹水が持続し、食事摂取と絶食下中心静脈栄養、さらに腹水濃縮灌流を繰り返すも改善が認められなかった。低栄養状態、末梢性浮腫、MRSA を起因菌とする腹水感染、成人呼吸促迫症候群(ARDS)を併発し、術後 50 日頃より T-bil: 4.3mg/dl, HPT: 31%, PT: 38% と肝機能が悪化してきた時点で NAC 投与を開始した。しかし投与 4 日目に T-bil: 12.3mg/dl, HPT: 16%, 肝性昏睡 II 度に増悪。その後血漿交換を 1 回施行したが肝不全病態は改善せず、術後 64 日目に永眠された。

考 察

術後肝不全は過剰肝切除、血行遮断など術中操作に伴う虚血障害、大量出血に伴う低血圧などを要因とし、肝の所有する生合成能、代謝輸送能、網内系機能の低下が引き起こされ、蛋白凝固因子欠乏、高ビリルビン血症、敗血症などが複合的に発現、進行していく病態であり、肝臓外科の適応拡大を阻む致死的な合併症である。現在までエネルギー代謝に立脚した輸液療法や種々の肝庇護療法、血漿交換、ビリルビン吸着などの血液浄化法が施行されているが、進行した肝機能不全状態を制御治癒せしめることは極めて困難であった²⁾。今回提示した 4 例は肝切除後 4 日から 22 日の間と術後 50 日目頃より進行性また遷延性に増加する高ビリルビン血症、血液凝固系蛋白(PT, HPT)の低値、血液凝固系蛋白(PT, HPT)の低値、呼吸不全の継続などいずれも進行する複合的な肝機能低下状態を呈していた。どの時点を持って術後肝不全状態と診断するかは結論のあるところだが、血漿交換法の保険適応となる肝不全状態を“手術後に発生した肝障害のうち、総ビリルビン値が 5mg/dl 以上でかつ持続的に上昇を認めるもの、へパプラスチンテスト 40% 以下または肝性昏睡 II 度以上の条件の内 2 項目以上を有するもの”と定められていることを考慮すると本症例はいずれも術後肝不全状態とみなすことが出来よう。

肝切除後肝不全の病態に関して、その発現機序については細胞内 ATP 供給の絶対的不足によるエネルギー代謝の失調、肝微小循環の不均一化による細胞内壊死、種々の chemical mediator の動態からみた解析などが検討なされているが、有効な治療につながる理論的解析がさらに必要である。我々はラット肝切除モデルにおいて ATP 産生と DNA 合成に先立ち、切除後 6 時間で肝組織内総グルタチオン量および SH チ

オールレベルが最低値を示すこと、またこれらの低下が肝切除量の増加に伴い著明となり、死亡群ではその後のグルタチオン量の再上昇を認めなかったこと、さらにこの病態が free radical scavenger の投与により制御されることから、大量肝切除後の肝不全における活性酸素病態の関与とグルタチオンの酸化還元動態に立脚した治療の重要性を示唆してきた¹⁾。今回、血漿交換、ビリルビン吸着、種々の肝補助、肝庇護療法が無効であった症例を含め 3 例の肝機能不全例に対し、グルタチオン前駆体である NAC を経胃投与することによって、血清ビリルビン値の減少、プロトロンビン時間、へパプラスチンテストの改善など肝の物質代謝能、生合成能を回復させ治癒軽快しえた。現在まで NAC 投与による臨床治療は主にアセトアミノフェンによる急性肝不全例において報告されている³⁾。その主要な作用機序は NAC 投与による還元型グルタチオン(GSH)量の増加により、チトクローム P-450 を介して生じたアセトアミノフェンの中間代謝産物である N-acetyl-1-benzoquinonimine を抱合代謝することとされている。また、Nakano ら⁴⁾はラット肝灌流モデルを用い、NAC 前投与により肝組織内 GSH 量が増加し、肝の冷保存虚血障害が改善されることを示している。本症例のような肝切除後では、肝細胞内の細胞質、ミトコンドリア内に蓄積した酸化型グルタチオン(GSSG)が細胞内蛋白と結合しており、NAC 投与によって増加した細胞内 GSH がこれら混合ジストフィドを還元することにより、生来の細胞内酵素活性が回復し ATP 合成を促進することが推測される^{5,6)}。一方、NAC 投与によって、Devlin ら⁷⁾はアセトアミノフェン急性肝障害において ICG クリアランスが増加すること、また Koepfel ら⁸⁾はラット肝移植モデルにおいて多核白血球の遊走、活性化を抑制することを示し、NAC が肝微小循環を改善させることを認めている。肝の微小循環動態に活性酸素毒性を深く関与すること⁹⁾、また血管内皮細胞障害の制御における内皮細胞内のグルタチオンサイクルの生理的重要性¹⁰⁾を考慮すると、NAC 投与によって肝微小循環が改善され、このことが肝切除後病態の機能回復の要因になった可能性が推測される。また、ラット肝切除後の残肝内 GSH 量の維持増加がその後の DNA 合成を促進すること¹¹⁾から NAC 投与が結果的に肝切除後肝再生能を高めることも考えられる。

小玉ら²⁾は術後肝不全に対する血漿交換療法の治療成績に関する全国集計の検討で、その救命率が 14% 前

後と乏しく、その背景に症例の大多数が術前に肝硬変など重度の肝障害を有していたこと、また死亡例の多くが術後感染を併発していたことを予後不良の因子として挙げている。本報の症例4は進行した肝硬変症あるいは術後難治性腹水に起因する感染より発症した敗血症を認め死亡している。治癒した3症例がいずれも予備能の低下した肝硬変や腹腔内膿瘍などの術後感染症を認めなかったこともNACの治療が効果的であった要因と考えられる。また、血漿交換の治療開始時期として、死亡例ではT-bil: 18.3mg/dl、血小板数: 6.7×10^4 と肝不全病態の進行例が多かったことを指摘し、救命のためにはビリルビン上昇の出来るだけ早い時期(5mg/dl以上)に血漿交換を施行することが適切であるとされている²⁾。グルタチオンは肝腎サイクルを通して肝細胞での生合成分泌、腎尿管上皮での加水分解を繰り返し、体内の細胞内外の酸化還元動態を維持制御している¹²⁾。遷延進行する肝不全によりこのようなグルタチオンの臓器相関が破綻することによって他臓器の機能不全へ進行していく可能性がある。本症例では肝切除後5日から27日間の期間、総ビリルビン値5mg/dl以上が4日間から20日間持続した時点でNAC投与を開始した。今後、進行した肝硬変の併存や術後感染症の有無などNAC投与の適応となる基準や投与開始の適切な時期、また至適投与量、投与期間などの投与方法についてさらに検討を加える必要がある。

臨床におけるNAC投与例では、これまでにアセトアミノフェンによる急性肝障害や劇症肝炎の救命例や、肝移植術後の血行動態、ARDSなどの病態改善に関する報告がなされてきたが、今回のような肝切除後肝不全症例に対する治癒救命例の報告は著者の調べた限り本報以外に認められなかった。本報告は、今後肝臓外科の術後管理において、進行する肝機能不全状態に対する新たな、そして有効な治療法としてN-acetylcysteineを用いることが出来る可能性を示している。また、今後グルタチオンの酸化還元動態(Glutathioneredox status)からみた肝不全病態の詳細な解析がなされ、それに立脚した新たな治療戦略の確立が展開されていく可能性がある。

本論文の要旨は第56回日本消化器外科学会総会(2001年7月, 秋田)において発表した。

文 献

- 1) 川元俊二, 平岡武久, 神本行雄ほか: 肝切除後病態における活性酸素毒性の関与。日外会誌 97(臨増): 433, 1996
- 2) 小玉正智, 谷 徹, 井上 昇: “術後肝不全”に対する血漿交換療法の現況。日外会誌 94: 707-713, 1993
- 3) Harrison PM, Keays R, Bray GP et al: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 335: 1572-1573, 1990
- 4) Nakano H, Nagasaki H, Kigawa G et al: Pretreatment with N-acetylcysteine protects against cold ischemia/reperfusion injury of the rat liver. *Showa Univ J Med Sci* 9: 141-145, 1997
- 5) 川元俊二, 廣田昌彦, 井上正康: 消化器循環動態と活性酸素毒性。井上正康編。活性酸素と病態。疾患モデルからベッドサイドへ。学会出版センター, 東京, 1993, p346-352
- 6) Shimazu T, Tokutake S, Usami M: Inactivation of phosphorylase phosphatase by a factor from rabbit liver and its chemical characterization as glutathione disulfide. *J Biol Chem* 253: 7376-7382, 1978
- 7) Devlin J, Ellis AE, McPeake J et al: N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 25: 236-242, 1997
- 8) Koeppel TA, Lehmann TG, Thies JC et al: Impact of N-acetylcysteine on the hepatic microcirculation after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 61: 1397-1402, 1996
- 9) Kawamoto S, Tashiro S, Miyauchi Y et al: Changes in the circulatory status and transport function of the liver induced by reactive oxygen species. *Am J Physiol* 268: G47-G53, 1995
- 10) Harlan JM, Levine JD, Callahan KS et al: Glutathione redox cycle protects cultured endothelial cells against lysis by extracellularly generated hydrogen peroxide. *J Clin Invest* 73: 706-713, 1984
- 11) 金田万里子, 中野 浩, 竹内 聖ほか: 肝切除後の肝再生における還元型グルタチオンの意義とFluimucil®効果。日外会誌 100(臨増): 482, 1999
- 12) Inoue M: Interorgan metabolism and membrane transport of glutathione and related compounds. Edited by Kinne R. *Renal biochemistry*. Elsevier, North-Holland, 1985, p225-269

Impact of N-acetylcysteine on Liver Failure after Hepatectomy

Shunji Kawamoto, Masami Kimura* and Shigenori Sugihara**

Department of Surgery, Fukuoka Tokushukai Medical Center,

*Department of Surgery, Health Insurance Hitoyoshi General Hospital,

**Department of Surgery, Shimonoseki Welfare Social Hospital

The prognosis of liver failure after liver resection is poor. We administered N-acetylcysteine (NAC), a precursor of glutathione synthesis in the liver, for such patients, with favorable results. Case 1: A 73-year-old man undergoing caudate lobectomy with bile duct resection due to hepatic hilar carcinoma suffered liver failure with 7.4 mg/dl of total bilirubin in serum (T-bil). NAC administration at a total dose of 66.88g per os during 3 days decreased T-bil by 5.3mg/dl in 4 days and the patient remains alive and tumor-free. Case 2: A 65-year-old man with liver failure after partial liver resection due to gallbladder cancer was treated with NAC after an increase in T-bil of 10.2mg/dl. The patient remains tumor-free. Case 3: A 68-year-old man with liver failure after right liver lobectomy due to hepatocellular carcinoma underwent plasma exchange and dialysis for bilirubin absorption, but without effect. NAC administration improved T-bil of 10.3 mg/dl and 35% hepaplastin test to 5.2 mg/dl or 57%. The patient is alive without recurrence. We discuss our experience with NAC treatment for liver failure after liver resection.

Key words : N-acetylcysteine, glutathione, liver failure

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1546-1550, 2002]

Reprint requests : Shunji Kawamoto Department of Surgery, Fukuoka Tokushukai Medical Center
Sukukita 4-5, Kasuga, 816-0864 JAPAN
