

泌尿器科手術後のアデラビン9号の使用経験

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

近	藤	和	秀
今	出	陽	一郎
内	田		陸
渡	辺		決

EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF LIVER EXTRACT
AFTER SURGICAL OPERATIONS IN UROLOGYKazuhide KONDOH, Yohichiro IMAIDE, Mutsumi UCHIDA
and Hiroki WATANABE*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe)*

The effect of liver extract administered to 22 patients after urological operations was evaluated with reference to 19 controls.

No significant difference was observed between the cases and the controls. We rather supposed, however, that the liver extract was effective as a liver protection drug, because the results of liver function in the cases were less changed than the controls throughout the post-operative course.

Key words: Liver extract, Adelavin, Liver injury

はじめに

泌尿器科手術後の管理は腎機能を含めた尿路管理と創部の管理に集約され、それ以外の臓器ではある種の副腎疾患について特殊な患者管理法が記載されている程度である。

今回肝庇護剤を泌尿器科手術後に使用する機会を得ることができたので、術後の肝機能の推移を薬剤の効果判定と合わせて検討したので、報告する。

対象症例

1984年1月5日から1984年8月23日までに京都府立医科大学附属病院泌尿器科において手術を施行した41例を、対象症例とした。

試験前2週間以内に肝庇護剤などの投与を受けていたもの、および肝障害を有するものは除外した。

これら41例中22例に術後からアデラビン9号を投与し、残り19例にはこれを投与せず、コントロール群とした。これらの内訳を Table 1 に示した。

投与方法

試験用薬剤としては、1 ml 中にフラビンアデニンジスクレオチド (FAD) 10 mg を主成分とした肝抽出液を 15 μ l 含有する、黄色透明の注射剤であるアデラビン9号[®]を用いた。

この薬剤1日2 ml を、500 ml の輸液用電解質製剤に溶解し、術後7日間の連日点滴静注を原則として投与した。

これらの症例には、他のビタミン B₂ 製剤は投与しなかった。

検討項目

1)肝機能検査

GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, TTT, 総ビリルビン値を手術前, 手術1日後, 5日後, 10日後に検査し, 必要に応じてその後も検査をおこなった。

2)自他覚症状

Table 1. 対象症例内訳および手術後肝機能異常発生率

		アデラビン群(異常発生率)	コントロール群(異常発生率)
性別	男	0/19 (0%)	0/16 (0%)
	女	0/3 (0%)	2/3 (66.7%)
年齢	～29	0/1 (0%)	0
	30～39	0/1 (0%)	0
	40～49	0/6 (0%)	1/2 (50%)
	50～59	0/5 (0%)	1/1 (100%)
	60～69	0/4 (0%)	0/1 (0%)
	70～79	0/7 (0%)	0/13 (0%)
	80～	0	0/2 (0%)
疾患	腎結石	0/1 (0%)	2/2 (100%)
	尿管結石	0/7 (0%)	0/1 (0%)
	膀胱結石	0/1 (0%)	0
	腎癌	0/1 (0%)	0
	尿管癌	0/1 (0%)	0
	膀胱癌	0/5 (0%)	0/7 (0%)
	前立腺癌	0/1 (0%)	0
	副腎腫瘍	0/1 (0%)	0
	前立腺肥大症	0/4 (0%)	0/8 (0%)

Table 2. 麻酔方法・時間, 出血量および輸血量による手術後肝機能異常発生率

		アデラビン群(異常発生率)	コントロール群(異常発生率)
麻酔方法	全身麻酔	0/7 (0%)	2/4 (50%)
	硬膜外麻酔	0/7 (0%)	0/1 (0%)
	腰椎麻酔	0/8 (0%)	0/14 (0%)
麻酔時間 (hrs)	～3	0/13 (0%)	0/12 (0%)
	3～5	0/7 (0%)	2/7 (28.6%)
	5～	0/2 (0%)	0
出血量 (ml)	～500	0/18 (0%)	2/14 (14.3%)
	501～1000	0/2 (0%)	0/3 (0%)
	1001～2000	0/2 (0%)	0/2 (0%)
	2001～		
輸血量 (ml)	0	0/16 (0%)	2/15 (13.3%)
	～500	0/2 (0%)	0/1 (0%)
	501～1000	0/1 (0%)	0/3 (0%)
	1001～	0/3 (0%)	0

発疹, 発熱, 悪感, 頭痛, 黄疸, 食欲不振, 悪心・嘔吐について, 可能なかぎり記録した。

3) 血液学的検査

ヘモグロビン, 赤血球数, 白血球数, 血小板数, 電解質(ナトリウム, カリウム)を, 肝機能検査に準じておこなった。

4) 併用薬剤

併用薬剤として, 抗生物質, 総合ビタミン剤, 止血剤を, 必要に応じて投与した。また出血に対して十分な輸血をおこない, これを記録した。

5) 副作用

症状の種類, 程度, 発生日, 処置を, 発生したときに記録することとした。

評 価

術後肝機能障害の発生は, 観察期間中の肝機能検査の異常を中心におこなった。自覚症状, 血液学的検査は, 副作用およびその原因検索などを目的とした。

試験成績の解析は, 計数値については χ^2 検定を, 計量値については t 検定をおこなった。

肝機能検査成績

Table 2 のごとく, 術後肝機能出現頻度は全41例中2例(4.9%)であった。アデラビン群では22例中0例(0%)であったのに対し, コントロール群では2例(10.5%)であったが, 両群に術後肝機能異常の発生に有意差はなかった。

また, 術後肝機能異常発生率を麻酔方法, 麻酔時

間、出血量、輸血の有無で示した。肝機能異常を発生した2例はともに全身麻酔の症例で、手術時間は3時間から5時間と中程度で、出血量も少なく輸血をおこなっていない。これら2例とも、手術5日後の肝機能検査では正常値となった。

つぎに、全対象症例の肝機能検査値の経時的変化を、各項目別に、Fig. 1~5に示した。

Fig. 1の血清総ビリルビン値は、アデラビン群では手術1日後に有意($P \leq 0.05$)差をもって上昇し、5日後、10日後にはほぼ術前値に戻った。コントロール群では有意の差はなかったが、手術1日後に上昇を示し、5日後、10日後に術前値に近づいた。また、アデラビン群とコントロール群の間には、有意差は認められなかった。

Fig. 2のGOT値は、手術1日後に、アデラビン群、コントロール群ともに上昇を示したが、術前と有

意差はなかった。その後、アデラビン群は5日後から術前値にはほぼ戻ったが、コントロール群は5日後から徐々に下降傾向を示したものの、10日後になっても術前よりも高値を示した。また、アデラビン群とコントロール群の間には、有意差は認められなかった。

Fig. 3のGPT値は、手術1日後に、アデラビン群、コントロール群ともに下降を示したが、術前と有意差はなかった。その後、10日後には両群ともに、術前の値に近づいた。また、アデラビン群とコントロール群の間には、有意差は認められなかった。

Fig. 4のアルカリフォスファターゼ値は、アデラビン群ではほとんど変化なく経過した。コントロール群では、術前と手術1日後、5日後に有意($P \leq 0.05$)差をもって下降を示した。10日後には上昇傾向を示したが有意なものではなかった。また、アデラビン群とコントロール群の間には、有意差は認められなかつ

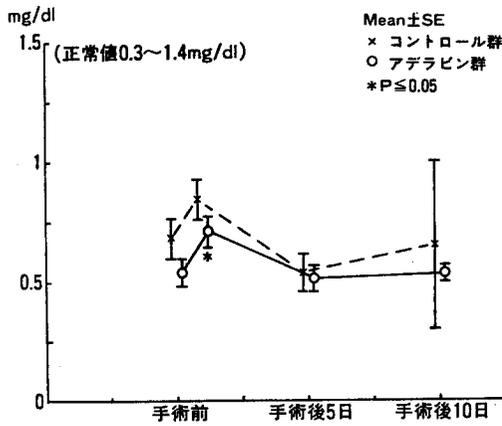


Fig. 1. 総ビリルビン値の変動

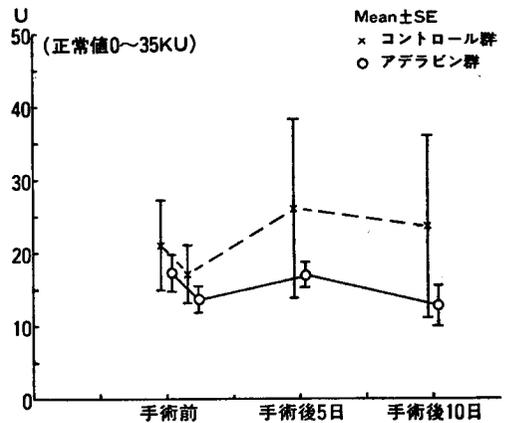


Fig. 3. GPT値の変動

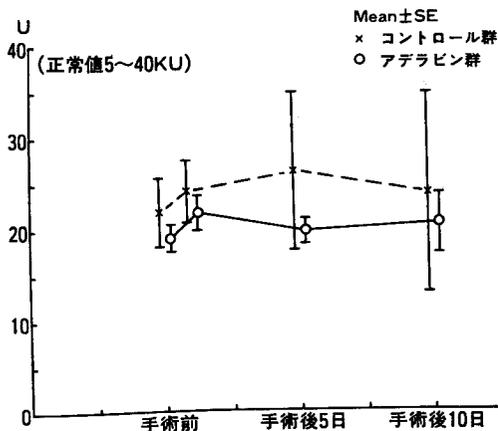


Fig. 2. GOT値の変動

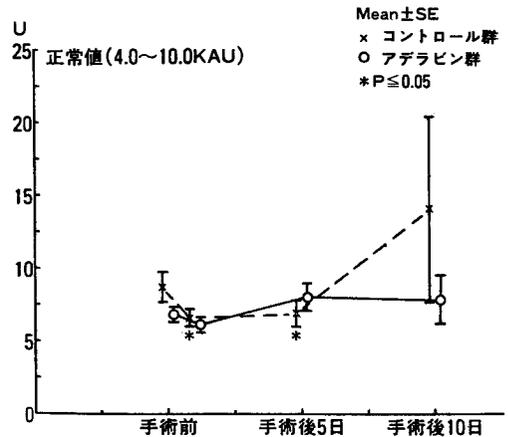


Fig. 4. アルカリフォスファターゼ値の変動

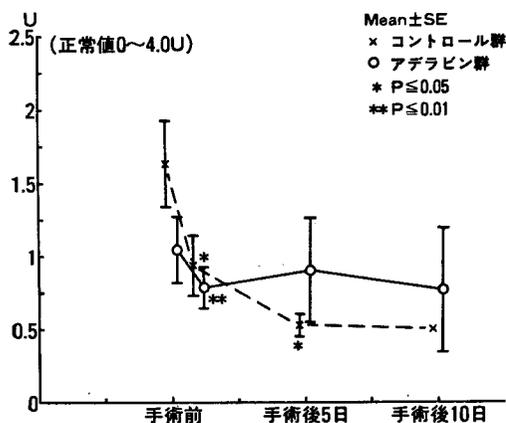


Fig. 5. TTT 値の変動

た。

Fig. 5 の TTT 値は、アデラビン群では手術 1 日後に術前と有意 ($P \leq 0.05$) 差をもった下降をし、5 日後、10 日後と、そのまま変化少なく経過した。コントロール群では手術 1 日後、5 日後に術前と有意 ($P \leq 0.01$) 差をもって下降し、10 日後もほぼそのまま経過した。また、アデラビン群とコントロール群の間には、有意差は認められなかった。

血液学的検査成績および自覚症状

術後白血球増多 ($8,000/\text{mm}^3$ 以上) を認めたものが 14 例あった。これらの異常は一般手術後の感染などによる炎症反応として通常に見られるものと考えられた。同様の理由で、出血に関しては、その量に応じた赤血球数、ヘモグロビン値の低下がみられ、ほぼ全例に術後数日間の軽度食欲不振を認めた。

発疹、黄疸、頭痛、悪心・嘔吐などの自覚症状を強く訴えた症例はなかった。

ま と め

肝への血流は、心拍出量の 25~30% の多くを占め、酸素消費量も 20% と高く、術中の出血、循環障害、手術時間、麻酔剤、輸血、抗生剤などにより、肝にかかる負担の要素は泌尿器科領域においても、一般外科となら変わることなく大きい。

開腹手術・非開腹手術で比較すると、石川ら¹⁾の報告では開腹手術である胃癌、胆道疾患、腸癌の 50% 前後と、高頻度に肝機能障害を認めるのに対し、非開腹手術である乳癌では 12.9% と、かなり低頻度であった。しかも、開腹術のなかでも、上腹部の手術に術後肝機能障害が多く、水沢ら²⁾の報告では胃全摘術後

では 70% もみられた。これらの原因は、第 1 に麻酔とそれにつづく手術侵襲の大きさと、肝循環動態の失調をもたらすためと考えられている³⁾。麻酔ではハロセンの肝へのアレルギー機序や肝血流の減少があり⁴⁾、Gelman⁵⁾ が体表の手術で肝血流は 25% 減少し、上腹部手術では 50% 以下に低下すると報告していることなどから、説明できる。私たちの症例のなかで異常の発生した 2 例は、いずれも全身麻酔で、手術時間も 3 時間以上の比較的大きな手術(腎切石術)であり、肝循環動態の失調も考えられた。第 2 に出血および輸血の有無の問題があり、今井⁶⁾は出血量が 500 ml を肝循環動態維持の限界と考え、500 ml 以上で 58.8% に術後肝障害を生じたと報告している。輸血の有無については、関口⁷⁾は輸血群に 6.5% の肝障害をみとめ、無輸血群の 5 倍の頻度であったと報告している。私たちの症例では、出血量が 500 ml 以上の 9 例と、輸血をおこなった 10 例のいずれの症例にも肝機能異常は認められなかった。小山⁸⁾は、術前に肝機能に異常のない症例に対しては、手術後に肝機能障害の発生を認めても、肝は容積が大きく、予備能力・代謝能力があり、血流も豊富で強い再生力があるので一過性であり、通常は特別な治療をおこなわなくとも正常値に戻ると報告している。しかも、この一過性の軽度異常値を示した例は、手術後 2~3 日以内に正常化するものが多いと報告されており、私たちの症例でも、Fig. 1~5 で同様のパターンが見られたことは、これを裏づけているといえよう。

しかし、肝血流量の減少や低酸素は、肝に将来不可逆性の変化を生むことにもなりかねない。このため手術による肝機能異常は、先に述べた一過性の軽度なもので、できるだけ早期に消失させなければならない。私たちはこの予防に、手術直後から肝庇護剤、ビタミン剤の投与や、適切な食事療法を進めるべきである。今回使用したアデラビン 9 号⁹⁾は、1 管 1 ml 中に FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド) 10 mg を含み、肝抽出液 15 μl を含有している。肝抽出液はグアノシン、AMP のほか、アデノシン、アデニン、CMP などを含有しており、さらに FMN、リボフラビン、ニコチン酸、各種のアミノ酸が確認されている。浅野¹⁰⁾の報告では、四塩化炭素肝障害に対し、アデラビン 9 号⁹⁾は、含有する等量の FAD よりも投与効果があった。名取¹⁰⁾の報告では ethionine 投与による肝障害は、AMP を投与することにより抑制することができるが、アデラビン 9 号⁹⁾投与で AMP 単独投与より、さらに抑制することができた。これらの作用は、アデラビン 9 号が肝細胞における核酸、蛋

白代謝を改善した結果と推定されている。

今回の投与経験において、アデラビン9号[®]の効果は、投与群とコントロール群の肝機能検査においてみるかぎり、有意差はなかった。しかし、手術後のGOT, GPT, 総ビリルビン, アルカリフォスファターゼ, TTT 値 (Fig. 1~5) のすべてで、アデラビン投与群は、コントロール群よりも術前との検査値の変動の幅が小さかったことは、アデラビン9号[®]があたかも肝機能を保護したかのような印象を与え、興味深かった。そして同時に、単なるビタミン剤などよりも、手術後の肝庇護には有用な薬剤であると考えられた。

む す び

私たちは泌尿器科手術後に肝庇護剤であるアデラビン9号[®]を投与し、コントロール群と術後の肝機能動態について比較検討した。

その結果、アデラビン投与群とコントロール群の間には、術後肝機能検査において有意差は認められなかった。ただ、アデラビン群では術後肝機能検査値の変動が小さく、アデラビン9号[®]が肝庇護剤としての作用を果たしていたことを示唆しているように思われた。

文 献

- 1) 石川浩一・小林順弘・杉浦光雄・谷 尚志・田島芳雄・小暮洋暉・岩崎洋治・石川詔雄・森岡恭彦・河野信博・都築俊治・飯田修平・小林誠一郎・高崎 健・木村 正・谷 昌尚・秋山 洋・川村武・三富利夫・杉田輝地・藤沢 洌：術後肝障害

に対する肝抽出物製剤の臨床的検討. 肝胆膵 **8**: 137~150, 1984

- 2) 水沢広和・鈴木 彰：術後肝障害の S-GOT 推移よりみた検討. 日消外会誌 **14**: 1589~1599, 1981
- 3) 大和田康夫・高木 靖・小山研二・佐藤寿雄：術後肝障害の要因. 肝障害と手術, 11~16, 医歯薬出版社, 東京, 1979
- 4) 清野誠一：麻酔と肝障害. 肝障害と手術, 40~46 医歯薬出版社, 東京, 1979
- 5) Gelman SI: Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. Arch Surg **111**: 881~883, 1976
- 6) 水沢広和・鈴木 彰：消化器手術と術後肝障害—術後肝障害とリンパ球幼若化試験—. 日消外会誌 **14**: 1589~1593, 1981
- 7) 関口定美・井上和彦・前田喜章・葛西洋一：一般外科手術後の肝炎について. 日本輸血学会雑誌 **23**: 206~209, 1976
- 8) 小山研二・大和田康夫・渡部秀一・松原修二・三井照夫・佐藤寿雄：術後肝障害. 手術 **32**: 501~510, 1978
- 9) 浅野 修・浅野恭一・神島由美子・菅原 勉：Adelavin の薬理学的研究 (第5報) 実験的肝障害に対する作用. 薬物療法 **9**: 638~645, 1976
- 10) 名取靖郎・遠藤弥重太 Ethionine 障害肝に及ぼす肝臓抽出エキスの効果. 応用薬理 **19**: 509~513, 1980

(1985年8月28日迅速掲載受付)