

ジブチリルサイクリック AMP 製剤が奏功した閉塞性黄疸減黄術後の遷延性黄疸の 1 例

近畿大学医学部第二外科

河村 正生, 須藤 峻章, 宮本 正章, 保田 知生, 別所 偉光
福西 健至, 内田 隆久, 椿本 龍次, 久山 健

〔原稿受付: 平成 2 年 7 月 23 日〕

A Case of Prolonged Jaundice after Surgical Treatment for Obstructive Jaundice Caused by a Carcinoma of the Head of the Pancreas Relieved with Dibutyryl Cyclic AMP

MASAO KAWAMURA, TAKAAKI SUDO, MASAOKI MIYAMOTO, CHIKAO YASUDA, HIDEAKI BESSHO, KENJI FUKUNISHI, TAKAHISA UCHIDA, RYUJI TSUBAKIMOTO and TAKESHI KUYAMA

Second Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama 598, Japan

Recently, we experienced a case of obstructive jaundice caused by a carcinoma of the head of the pancreas which could not be relieved by reduction surgery. The operation performed was a cholecystectomy and supraduodenal choledochotomy with T-tube insertion. Glucagon and insulin were, therefore, administered with the aim towards the recovery of the liver function to be induced by the enhancement of the liver regeneration. The treatment, however, was not effective. Then, dibutyryl cyclic AMP was administered to the case by intravenous drip infusions at the rate of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Thereafter, the value of serum total bilirubin was reduced remarkably. A prolonged and intense obstructive jaundice is generally accompanied by damage to the liver function, and the condition carries a high risk of postoperative complication. In this paper, the effectiveness of dibutyryl cyclic AMP on liver cell damage caused by prolonged obstructive jaundice are reported.

はじめに

閉塞性黄疸は、胆道の一部に閉塞が起ることにより、胆道内圧が亢進し、胆管の拡張、胆汁分泌障害を来した結果として出現する。このような病態では、肝機能の障害があるため大きな手術侵襲が加わると、術後合

併症を発生する危険性が高く、術前管理として減黄対策が極めて重要となる。

我々は今回、膵頭部癌による高度の閉塞性黄疸に対して減黄術を行ったにもかかわらず、黄疸が遷延した症例に対し、サイクリック AMP (cAMP) の誘導体であるジブチリルサイクリック AMP (DBcAMP) 製剤を

Key words: Cyclic AMP, Dibutyryl cAMP, Obstructive Jaundice, Liver Injury, Reduction of Jaundice.

索引語: cAMP, DBcAMP, 閉塞性黄疸, 肝機能障害, 減黄.

Present address: 2nd Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama, 589 Osaka, Japan.

用い、著効を得られたので報告する。

症 例

患者：80歳女性。無職。

主訴：黄疸

家族歴：特記すべきこと無し。

既往歴：約10年前より高血圧、白内障、数年来腰痛を覚え、近医受診中であった。

現病歴：腰痛のため近医受診中、約6ヶ月前に肝機能悪化 (GOT 207, GPT 331, LDH 427) し、投薬にて改善した。1ヶ月前頃より再び肝機能悪化し、総ビリルビン値 (T. Bil) も 7.0 mg/dl を示したため、平成2年2月16日精査および加療を目的に当院に入院した。

入院時現症：全身状態、栄養ともに良好。全身皮膚、眼球結膜黄染著明。皮膚掻痒感はなかった。他に理学所見上特記すべき異常は認めなかった。

入院後経過：入院時 T. Bil は8.0、第6病日に10.6

となり、肝機能はさらに悪化した。CA19-9 は入院時 152 U/ml、6病日に214を示した (表1)。超音波断層法 (エコー) で胆管の拡張と、体部 CT で膵頭部腫大を認めた。T. Bil は第10病日に12.6、14病日に16.6と上昇し、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) を行ったが、膵管、胆管が閉塞し、ゾンデ挿入不能であった。エコー誘導下に経皮経肝的胆道ドレナージ (PTCD) も試みたが、肝内胆管拡張が軽度なため不成功に終わった。第15病日に T. Bil は22.3 と上昇し、GOT, GPT, ALP もさらに悪化した。外科的処置が必要と考え、緊急開腹術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹。腹腔内に血液を混じた胆汁を認め、胆嚢は壊死状で緊満していた。総胆管は径約7mmであり、拡張はなかった。胆嚢を切除し、総胆管を剝離、切開すると胆管内に凝血が充満していた。総胆管十二指腸側は膵上縁部で完全閉塞し、同部に鶏卵大の硬い腫瘤を認め、膵頭部癌と診断した。

表1 入院時検査成績

WBC	4,000 /mm ³	TP	7.2 g/dl
RBC	426×10 ⁴ /mm ³	ALB	4.3 g/dl
Hb	13.3 g/dl	A/G	1.5
Ht	40.5%	BUN	18 mg/dl
PLT	28.4×10 ⁴ /mm ³	UA	3.8 mg/dl
プロトロンビン時間	12.1 sec, 72%	Crn	0.7 mg/dl
部分トロンボプラスチン時間	42.0 sec	T.Bil	8.0 mg/dl
トロンボテスト	37%	D.Bil	6.3 mg/dl
ヘパラチンテスト	63%	GOT	144 IU/L
血漿フィブリノーゲン	328 mg/dl	GPT	166 IU/L
トロンビン時間	12.5 sec	LDH	280 IU/L
FDP	3.9 μg/ml	ALP	416 IU/L
AT-III	108%	γ-GTP	568 IU/L
尿		LAP	177 IU/L
比重	1.019	ChE	169 IU/L
pH	7.0	CPK	62 IU/L
糖半定量	(-)	AMY	396 IU/L
アセトン体	(-)	BS	94 mg/dl
潜血反応	(-)	T.CHO	257 mg/dl
ウロビリノーゲン	正常	TG	108 mg/dl
ビリルビン	(3+)	Na	143 mg/dl
沈渣	異常なし	Cl	106 mg/dl
便		K	4.0 mg/dl
潜血	(-)	Ca	9.1 mg/dl
ヒトヘモグロビン	(-)	Pi	3.7 mg/dl
CA19-9	152 U/ml	Fe	68 μg/dl

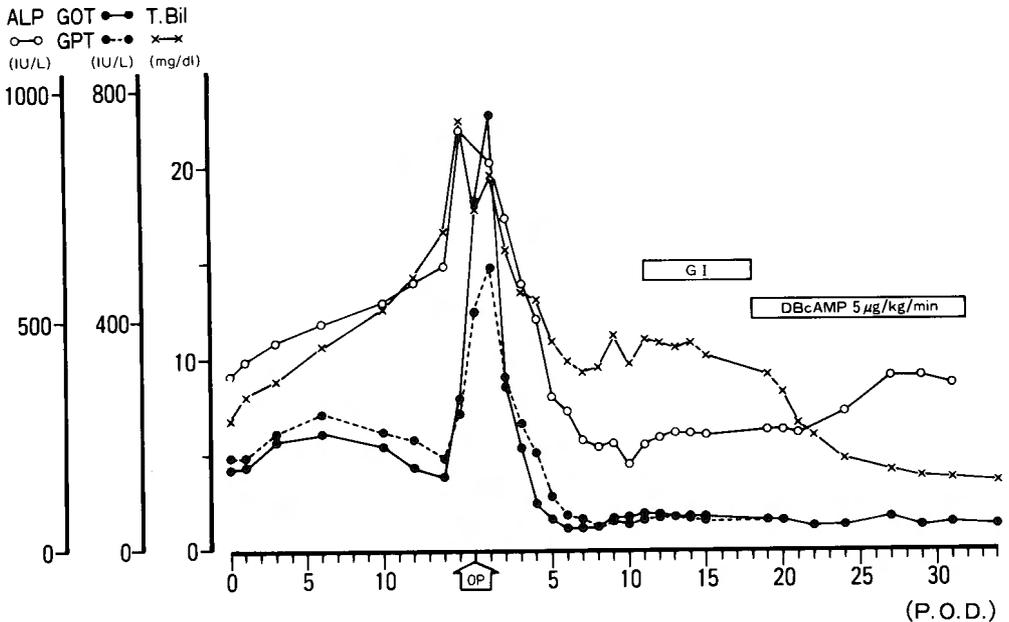


図1 入院後および術後経過

総胆管内の血腫を除去，洗浄し，Tチューブを留置し，手術を終えた。

術後経過：Vital signs は術直後より安定した経過をたどった。Tチューブよりの排液は，術後3日目に200 ml となり，その後良好に流出した。肝機能は順調に改善し，T. Bil も術後5日目には10.9となった。しかし，その後も10前後の値を持続した。術後11日目よりグルカゴン・インスリン療法（GI 療法）を開始した。1日当り，グルカゴン1 USP 単位，レギュラーインスリン10単位を投与した。しかし，T. Bil は10以上の高値を保ち続けた。そこで，DBcAMP 製剤であるアクトシン[®]（第一製薬 KK）が，術後の黄疸を主とする肝障害に有効であったとの報告¹⁾をもとに，術後18日目より本剤を，5 µg/kg/min で持続投与したところ，血圧低下，頻脈，期外収縮などの循環器系副作用も認めることなく，T. Bil は順調に低下し，投与開始後6日目には4.7となり，15日目には3.5と改善した（図1）。

考 察

1958年に Sutherland と Rall²⁾ に発見された cAMP は，その後の研究によって，生体内で起きているほとんどすべての現象に深い関わりを持つことが知られている³⁾，アクトシンは，世界で初めて製品化された

cAMP の誘導体である DBcAMP 製剤で，cAMP と異なり，細胞膜を通過し，直接細胞内で効果を現わし，蛋白リン酸化酵素を活性化し，Ca⁺⁺ 移動を増加する新しい強心薬として注目を集めている⁴⁾。

肝においても cAMP はその代謝調節に重要な役割を演じており，糖，脂質，アミノ酸代謝の調節に cAMP 依存性プロテインキナーゼが重要なことはよく知られている。胆汁分泌調節機構にも，グルカゴン，テオフィリンなどにより胆汁分泌が促進されることから，cAMP が関与していると考えられている^{5,6)}。さらに，肝部分切除後に，DNA 合成促進に先立って，肝細胞内 cAMP が上昇する^{7,8)} ことから，cAMP が肝再生に関与することが報告されている⁹⁾。

本症例は，膵頭部癌により胆道閉塞が起り，閉塞性黄疸を来したものであるが，肝機能が急激に悪化し，減黄対策として ERCP, PTCD を行ったが成功せず，総胆管外瘻術を行った。このような病態では，肝機能の障害から，出血傾向・肝不全・胆道感染症・エンドトキシンショック等の合併症を発生し易く，減黄対策が極めて重要となる。我々は，T. Bil で 10 mg/dl を越えるような高度閉塞性黄疸例での major surgery に際しては，まず減黄処置を行い，T. Bil が 5 前後以下となってから手術を施行することを原則としている。

減黄処置が成功すれば胆汁は流出し，黄疸は消退し

肝機能も改善する。しかし、本症例は、減黄術後、黄疸、肝機能ともにある程度の改善は見たものの、T. Bil は10前後と高値のままであった。そのため、劇症肝炎の治療に有効で¹⁰⁾、肝再生促進効果を持つ¹¹⁾とされる GI 療法を行った。肝障害からの回復には、肝再生機序が重要であることは言うまでもないが、我々は、GI 療法は、細胞回転を早め、DNA 合成を促進し、さらに肝細胞内エネルギー状態¹²⁾ を保全し、肝細胞保護効果を発揮することにより肝再生を促進することを報告してきた^{13,14)}。しかし、本症例の高ビリルビン血症に対して、GI 療法は効果を示さず、アクトシンを投与したところ、T. Bil は順調に低下した。

インスリンは肝細胞の cAMP を低下させる方向に働き、グルカゴンは増加させる方向に働くことから、両者の投与により cAMP の一過性の上昇が起こり、それが GI 療法の肝再生促進効果の機序の一部となっている可能性が示唆されている¹⁵⁾。本症例で、GI 療法が無効で、cAMP の投与が奏功したことは、岡¹⁵⁾の指摘する如く、①肝細胞膜の異常、とくにグルカゴンレセプターの量的、質的な異常、②肝細胞膜 adenylate cyclase の量的、質的な異常と基質である ATP の変動、③adenylate cyclase 活性を調節する GTP 結合蛋白の異常や GTP 生成系の異常、④cAMP 分解系の異常、⑤胆汁中への cAMP 排泄の異常などの病態が起っていたことが考えられ、このような場合に、肝細胞内で直接効果を発揮し得るアクトシンは極めて有用な薬剤であると思われた。

文 献

- 1) 杉浦芳章, 島 伸吾, 米川 甫, 他. 術後の黄疸を主とする肝障害に対するアクトシン^Rの使用経験. 診療と新薬 23: 2287-2295, 1986.
- 2) Sutherland EW, Rall TW: Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. J Biol Chem 232: 1077-1091, 1958.
- 3) 橋本虎六: Cyclic AMP 研究: その回顧と展望. 最新医学 40: 235-240, 1985.
- 4) 谷村伸一: 新しい救急薬剤. ブクラデシンナトリウム (アクトシン^R): phospho diesterase 阻害強心薬. 救急医学 12: 5-9, 1988.
- 5) Dyck WP, Ianowitz HD: Effect of glucagon on hepatic bile secretion in man. Gastroenterology 60: 400-401, 1971.
- 6) Erlinger S, Dumont M: Influence of theophylline on bile formation in the dog. Biomedicine. 19: 27-32, 1973.
- 7) McManus JP, Franks DJ, Youdale T, et al: Increases in rat liver cyclic AMP concentrations prior to the initiation of DNA synthesis following partial hepatectomy or hormone infusion. Biochem Biophys Res Commun 49: 1201-1207, 1972.
- 8) McManus JP, Braceland B: A connection between the production of prostaglandins during liver regeneration and the DNA synthetic response. Prostaglandins 11: 609-620, 1976.
- 9) Boyten AL, Whitfield JF: The cyclic AMP-dependent initiation of DNA synthesis by T51B rat liver epithelioid cells. J Cell Physiol 101: 139-148, 1979.
- 10) Farivar M, Wands JR, Isselbacher KJ, et al: Effect of insulin and glucagon on fulminant murine hepatitis. N Engl J Med 295: 1517-1519, 1976.
- 11) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. Proc Nat Acad Sci USA. 72: 1157-1160, 1975.
- 12) 小澤和恵: 肝臓外科における Redox 理論の提唱とそれに準じた治療対策の確立. 日外会誌 84: 753-757, 1983.
- 13) 藤井芳郎: 肝切除術後のグルカゴン・インスリン療法におけるラット肝臓核内 poly (ADP-ribose) 合成酵素活性の変動. 日外会誌 90: 385-395, 1989.
- 14) 河村正生, 須藤峻章, 藤井芳郎, 他: ラット肝切除後再生肝臓核内 poly (ADP-ribose) 合成酵素活性および血中ケトン体比に与えるグルカゴン・インスリンの効果. 日外宝 58: 119-125, 1989.
- 15) 岡 博: 各疾患における cyclic AMP の役割—肝疾患. 最新医学 40: 345-349, 1985.