特 集 5

肝障害を伴つた胆石症の外科手術の適応と限界

日本医科大学第1外科

三 樹 勝　大 川 共 一　藤 島 義 一
吉 岡 正 智　恩 田 晶 彦　箱 崎 敬
清 水 淑 文　柴 積　埴 原 忠 良
森 山 雄 吉　遠 井 敬 三　柳 郁 夫
滝 沢 隆 雄　山 口 健 次　代 田 明 郎

SURGICAL THERAPEUTIC INDICATION AND LIMIT OF CHOLELITHIASIS WITH HEPATIC FUNCTIONAL DISTURBANCE

M. MIKI, G. FUJISHIMA, M. YOSHIOKA, M. ONDA, K. HAKOZAKI, Y. SHIMIZU, T. SHIBA, T. HAIBARA, Y. MORIYAMA, K. TOOI, I. YANAGI, T. TAKIZAWA, K. YAMAGUCHI, A. SHIROTA

Department of Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

1. はじめに

肝障害を伴つた疾患に対して，私ども外科医は積極的に手術を敢行しなければならない機会にしばしば遭遇するが，この肝障害が手術成績を左右する重要な一因子であることは周知の通りである．とくに胆石症は，良性疾患ではあるが，その発生，病態生理が肝障害とは密接な関係を有し，胆道の機械的閉塞のみでは解決し得ない複雑さがあるだけに，安易に取りくむと全く取りかえしのつかない重篤な結果を招くおそれが多い．そこで教室の症例を中心に肝障害を伴つた胆石症の外科手術の適応と限界について考察し，とくにその成因，治療について不明な点の多い肝腎症候群を中心にその知見を述べてみたい．

2. 胆石症の外科的治療成績の向上を阻害している一因子としての肝障害

胆石症の手術成績は近年著しく向上しており，最近15年間の 1,235例（有石例1087例，無石例 148例）中，手術による直接死亡はわずかに14例（有石例12例，無石例2例）で，死亡率 1.2%（有石例 1.2%，無石例 1.4%）にすぎない．一般にも胆石症では，手術をしても危険はないと評価されるまでになつた昨今ではあるが，遠隔成績をも考慮に入れ詳細に検討してみると，なお未解決の問題点が甚だ多い．その1つが胆石症における肝障害である．胆石症患者の黄疸は **Fig. 1**に示す如く胆管結石でも黄疸指数16以上の顕性黄疸例は 233例中89例，38.2%にすぎず，しかも黄疸指数 100以上の高度黄疸例はわずかに9例であることからもわかるように，一般にその程度が軽く，かつ一過性のものが比較的多いのは事実である．そして手術成績との関係をみても黄疸が高度となる程死亡率も高くなつてはいるが，高度黄疸例必ずしも死亡はしていない．しかしながら胆嚢結石 854例中にも顕性黄疸例が92例，10.7%も占めている事実，さらに，黄疸を伴つた胆石症患者の術後の諸種肝機能の推移を追跡してみると，**Fig. 2**に示す如く，外科的治療によりその大多数は急速な改善が認められるが，術後1～3年，さらに4～7年と長年月を経てもなおその低下を示

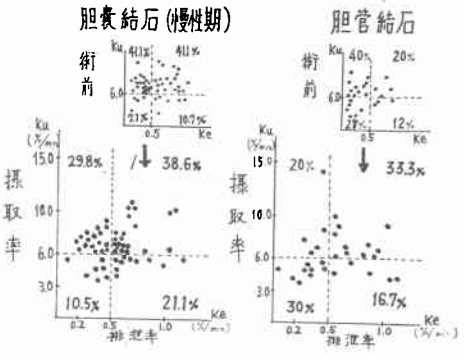
Fig. 1 胆石症患者の黄疸指数と手術成績（昭和32年～47年）

結石の所在部位 ＼ 黄疸指数		無黄疸	潜在性	顕性黄疸			合計
		5以下	6-15	16-50	51-100	101以上	
胆嚢結石	例数	485	277	92 (10.7%)			854
				72	15	5	
	死亡	2	3	0	1	0	6
	死亡率	0.4%	1.1%	0%	7.1%	0%	0.7%
胆管結石	例数	66	78	89 (38.2%)			233
				64	16	9	
	死亡	0	1	3	2	0	6
	死亡率	0%	1.3%	4.7%	12.5%	0%	2.6%

Fig. 2　黄疸を伴った胆石症患者の術後肝機能検査成績

検査成績 / 検査時期		n	MG 16<	BSP 5%<	CCF (+)	ZTT 12<	TTT 4<	GOT 40<	GPT 35<	Al-P 10<	γ-グロブリン増加 Ku 6>	γ-グロブリン増加 Ke 0.5>
胆嚢結石黄疸例	術前	75	100%	95.4%	81%	133%	138%	895%	565%	736%	545%	818%
	術後1~3年	29	0	17%	33%	0	0	17%	33%	33%	33%	33%
	術後4~7年	17	0	33%	33%	0	0	0	0	0	33%	33%
胆管結石黄疸例	術前	81	100%	92.6%	55.3%	200%	175%	645%	812%	800%	71.4%	85.7%
	術後1~3年	26	17%	50%	33%	0	0	17%	17%	67%	67%	50%
	術後4~7年	13	0	25%	25%	25%	0	25%	25%	0	25%	50%

Fig. 3　術後10カ月以上経過した胆石症患者の ^{131}I-Rose Bengal Test

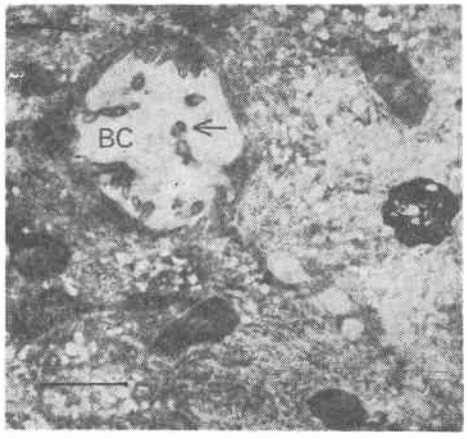


すものが，胆嚢，胆管結石ともに可なりのパーセントに認められる事実は極めて注目されねばならないものと考えている．

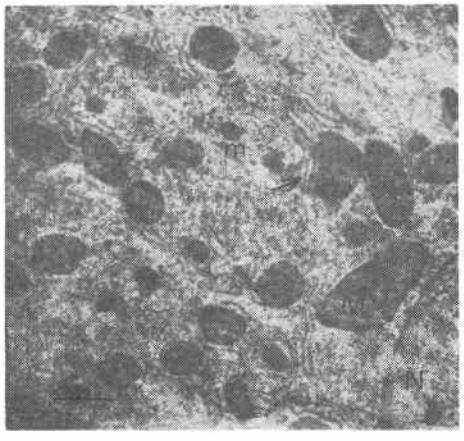
いまその一として，術後10カ月以上良好な経過をとつた胆嚢結石55例，胆管結石30例に対して行なつた ^{131}I-Rose Bengal Test の成績をみると，**Fig. 3**にみられる如く，肝排泄能は術前に比し明らかに好転しているものが多いが，摂取能は依然として低値を示し，容易に改善し難いものが少なくない．

このことは病理組織学的検索からも認められることで，例えば **Fig. 4 (a)** (**b**) は，70才，男子，壊疽性胆嚢炎患者の胆嚢剔出術後3年を経過し，精密検査のため入院した際の肝生検の電顕像であるが，糸粒体の減少，膨化，microbody の増加，毛細胆管の拡大，microvilliの遊離減少などが依然として認められている．因みに，この際の肝機能は黄疸指数7倍，BSP12.5%，GOT43，GPT33，アルカリフォスファターゼ10.5，総コレステロール値 230，A/G 比1.05であつた．これらの事実は，胆石症患者にみられる肝障害が単に胆管の機械的閉塞のみならず，グリソン氏鞘を中心とした肝内胆管における広範囲の炎症と，それに基因する組織学的変化にも由来し，この肝障害はたとえ結石を除去しても容易に治癒し難いもので，胆石症の外科的治療成績の向

Fig. 4　70才，男子，壊疽性胆嚢炎で，胆嚢剔出後3年目における肝生検電顕像



a)　毛細胆管の拡大 (BC), Microvilli の遊離減少認がめられる．(↑)



b)　糸粒体 (M) の減少，部分的には膨化を示すものがあり，microbody (m) の増加が認められる．小胞体は糸粒体に接して存在する．

上を阻害している重要な一因子になつていることを示すものと考えている．

3.　手術成績からみた適応と限界

さきに述べた如く最近15年間の胆石症 1,235例のうち，手術による直接死亡は14例であるが，その死因を検討してみると，心循環不全によるものが6例で最も多い．このことに関してはすでに松倉[1]，代田[2]がその詳細を報告しており，その原因として高令者に対する手術の増加も一因ではあるが，胆石症における心電図異常所見，とくにST，Tなどの異常が18.5%にも認められることに注目，これらが術後81.8%に改善されることなどの事実から胆石症と冠不全との間に密接な因果関係が存していることを立証，注意を喚起している．同様の傾向

は Glenn[3] も指摘しているところで，1932～1950年の良性胆道疾患3439例中63例が死亡し，死亡率18%，その死因としては肝の感染，硬変あるいは壊死などの肝不全によるものが19例，約30%で最も多く，かつ63例の死亡例中52例に胆汁性肝硬変の所見を認めているが，1950～1962年の2358例では39例が死亡し 1.7%の死亡率で，その死因の第一は Cardiovascularrenal disease によるもので，23例，59%を占めていたと報告している．

poor risk の高令者手術がますます多くなつている現在，たしかにこのことは重要であるが，心循環不全による6例を除く8例の死因をみると，急性腎不全，胆血症，肝膿瘍，術後出血，脳出血各1例であつて，脳出血の1例を除けばいずれも肝障害と極めて密接な関係を有

Fig. 5　胆石症1221例の術後遠隔成績（死亡例の死因）（昭和32年～47年）

死因		例数	死亡迄の期間 1年以内	1-3年	3-5年	5年以上	不明
胆道系に関係あるもの	胆道癌	11	6	0	3	2	0
	肝不全(肝硬変)	7	2	1	2	2	0
	急性腎不全	3	2	1	0	0	0
	消化管出血	3	1	0	1	1	0
	胆血症	2	2	0	0	0	0
	肝膿瘍	2	1	0	0	1	0
	小計	28	14	2	6	6	0
その他		37	11	10	2	10	4
合計		65	25	12	8	16	4

する合併症ばかりである．さらにまた，耐術者1221例の遠隔成績を検らべたところ，退院後死亡が確認されたものが65例であるが，その死因を検討してみると，**Fig. 5** に示す如く胆道系に直接間接関係のあると思われるものが28例，実に43%を占めている．このうち胆道癌によるものが11例で最も多く，次いで胆汁性肝硬変など肝不全により死亡したものが7例，急性腎不全，消化管出血によるものが各3例，胆道閉塞による胆血症，肝膿瘍によるものが各2例で，直接死亡例と同様に肝障害と密接な関係のあるものが多かつたことは特に注目すべき点であると思われる．

これらはいずれも手術の適応と限界を示唆するものであるが，それでは臨床上どの程度の肝障害があつたときは手術の限界であるか具体的にその閾値を示せと云われると，これは甚だ困難である．何故ならば，上述の死亡例を検討してみると，肝障害の程度そのものは，黄疸の程度にしても悪性胆道膵疾患の如く高度のものはむしろ少なく，多くは黄疸指数50～80程度の中等度黄疸である．にも拘らず胆嚢乃至胆道の急性炎症性病変が極めて高度の場合には，手術侵襲の大小にかかわりなく全く不測の事態が突如起り得るからである．

その最も典型的なものは，術後突如として発来する急性腎不全である．この合併症は，これを術前に予知することは甚だ困難であるばかりでなく，ひとたび発来すると全くと申してよいくらい，その良策を見い出し得ないのが現状であるので，肝障害時における手術の適応と限界を探る一材料として，以下本合併症に関する臨床的ならびに実験的研究成績を中心に述べてみたい．

4. 術後の急性腎不全の発来機構について

胆石症の術後に急性腎不全の症状を呈して死亡した5例の臨床像を再検討してみると，**Fig. 6** に示す如くで，いくつかの点で特徴的な共通点が見い出される．まず第1は手術時所見として，5例中4例までが急性壊疽性胆嚢炎乃至穿孔性胆嚢炎で胆道系の急性炎所見が極めて高

Fig. 6　胆石症手術後急性腎不全により死亡した5例（昭和32年～47年）

	氏名	手術診断	手術々式	M.G.	Alp.	死亡までの期間	備考
1	世○ 41才♂	壊疽性胆嚢炎 胆嚢胆管結石	胆嚢切除 外胆汁瘻	4×	35.5	2日	剖検：肝膿瘍 死亡時 BUN 87.2
2	原○ 65才♂	穿孔性胆嚢炎 胆管結石	胆嚢切除結石 外胆汁瘻	72×	23.0	47日	剖検：肝膿瘍・横隔膜下膿瘍 死亡時：MB 86・BUN 134
3	西○ 82才♀	壊疽性胆嚢炎 胆嚢胆管結石 ↓(再手術) 胆管結石	胆嚢切除 胆管切開結石 ↓(再手術) 胆管切開結石	5×	17.3	4年 ↓ 再手術後 12日	術後7日より乏尿血尿 死亡時：MB 119・BUN 96
4	乾○ 41才♂	穿孔性胆嚢炎 ↓(3日) 再入院	胆嚢切除 外胆汁瘻	40×	37.8	3ヶ月 再入院後 2日	主訴：高熱・発熱・黄疸 死亡時：MB 116・BUN 142
5	大○ 65才♂	胆嚢結石 ↓(3日) 再入院	胆嚢剔出	40×	30.0	2年10ヶ月 再入院後 4日	主訴：発熱・黄疸 剖検：胆管結石・胆嚢化 肝膿瘍

度なものが多い．第2に胆管結石例が多い，症例(1)(2)はもちろん，再入院して死亡した3例も，そのうち2例（症例(3)　(5)）は，再手術および剖検によりそれぞれ胆管における遺残乃至再発結石の存在を確認している．第3に黄疸を呈したものは（症例2，4，5）3例であるが黄疸指数はそれぞれ72，40，40倍で必ずしも高度とは云えない．また，これらの症例は勿論，無黄疸例2例（症例1，3）も発熱，白血球増多，アルカリフォスファターゼ値の上昇がみられ，細胆管炎乃至肝膿瘍をを疑わしめる検査所見を示していた．第4に，剖検し得た3例（症例1，2，5）はいずれも肝膿瘍，横隔膜下膿瘍が認められた．第5に，手術侵襲そのものが乏尿の発来に関与したと考えられるものは3例（症例1，2，3）であるが，死亡までの期間をみると，症例1の如く術後2日の如き早期のものもあれば，12日乃至47日と可なりの日数を経ているものもあり一定していない．

この死亡例の検討からすると，乏尿を主訴とした急性腎不全は，黄疸乃至肝障害のあるものに発来し易いことは事実であるが，黄疸乃至肝障害が高度であれば起るというものではないということになる．

事実臨床上肝腎症候群の発来を予知することは，たと

Fig. 7　胆石症患者の黄疸指数と腎機能（ＰＳＰ値）

PSP値 / 黄疸指数	胆嚢結石 例数	15分値25%以下 例数	15分値25%以下 %	Total 70%以下 例数	Total 70%以下 %	胆管結石 例数	15分値25%以下 例数	15分値25%以下 %	Total 70%以下 例数	Total 70%以下 %
～15	81	33	40.7	42	51.8	24	6	25.0	13	54.1
16～50	5	2	40.0	3	60.0	7	5	71.4	6	85.7
51～	3	3	100	2	66.6	3	0	0	1	33.3
計	90	38	42.2	47	52.2	34	11	32	19	55.8

Fig. 8　閉塞性黄疸剖検67例の肝・腎組織像の比較検討

肝病型

中心性黄疸軽度（＋）（29例）　　中心性黄疸中等度（＋＋）（14例）　　中心性黄疸著明（＋＋＋）（24例）

腎病型

腎病型		間質浮腫・線維化	尿細管拡張	胆汁色素再吸収	胆汁色素の存在する尿円柱
Ⅰ	a	±	±	＋	＋
	b	－	－	＋＋＋	＋＋＋
Ⅱ	a	＋	＋	＋＋	＋
	b	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋
Ⅲ		＋＋＋	＋＋＋	＋～	＋～

え術前にクリアランステスト，ＰＳＰ，あるいは ^{131}I-Hippuran による Renogram などによつて詳細に腎機能を検索して居つても極めて困難である．**Fig. 7**は黄疸の程度と腎機能ＰＳＰ値との関連性を追求したものであるが，両者は必ずしも一致していない．教室の箱崎[4]はこの点に関し，閉塞性黄疸により死亡した剖検例67例を材料としてＰＡＭ染色矢島変法によつて肝および腎の病理組織学的検索を行なつているが，その成績によると腎の病変としては，近位尿細管のみならず，遠位尿細管にも胆汁色素の再吸収が認められ，その程度に応じて尿細管上皮の腫大，膨化がみられ，さらに加うるに間質の浮腫，線維化および尿細管拡張などの所見が種々の程度に見られて，いわゆる lowernephron nephrosis 型変化と胆汁色素性障害の加味された像を呈している．いまその程度に応じて３型に分ち，一方肝の病型を中心性黄疸の程度に応じて（＋）（＋＋）（＋＋＋）の３型に分つて両者の相互関係を検討してみると，**Fig. 8**に示すように，肝黄疸の程度と腎病型の重篤度とは必ずしも平行していない．そこでさらに臨床上急性腎不全症候を呈して死亡した25例の剖検所見を詳細に検討してみたところ，**Fig. 9**に示すように，胆石症14例では全例に，胆道癌11例では８例に壊疽性胆嚢炎，肝膿瘍，穿孔性胆汁性腹膜炎，横隔膜下膿瘍，消化管出血といつた重篤な合併症ないし続発症が認められた．またこの25例のうち胆石症５例，胆道癌４例，計９例が手術を受けているが，その術式を検べてみると，外胆汁瘻造設，試験開腹術など極めて軽度な手術侵襲によつても起きているのが注目された．

Fig. 9　肝腎症候群を呈した閉塞性黄疸患者25例の主要剖検所見

主要剖検所見	胆石症 14例	胆道癌 11例
壊疽性胆嚢炎	4	2
肝　膿　瘍	5	3
穿孔性胆汁性腹膜炎	3	0
横隔膜下膿瘍	3	1
消化管出血	4	3
肝内門脈血栓	2	0
腹腔内出血	1	1
クモ膜下出血	0	1

以上の成績から，いわゆる肝腎症候群と云われるものは，単に閉塞性黄疸が高度であるから起るというものではなく，たとえ黄疸が軽度であつても，胆道系を中心とした炎症とか，出血などの重篤な合併症乃至続発症があつた場合には，わずかな外科的手術侵襲が加わつても発生し易いと考えられる．

そこで，次にこれら明らかにする１つの手段として，一群の実験的研究を行なつた．犬に実験的胆道閉塞をつくり，まず腎血漿流量と糸球体濾過値の変動をみると，**Fig. 10**に示す如く，胆管結紮後５～７日に約20%前後

Fig. 10　胆道閉塞および実験的胆嚢炎犬における腎機能

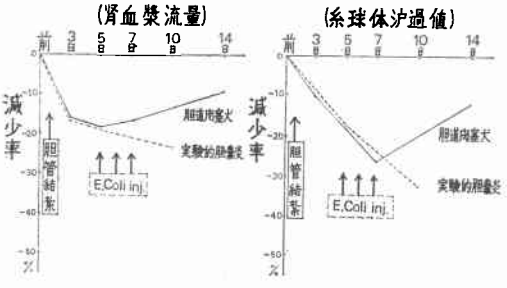


Fig. 11　胆道閉塞および実験的胆嚢炎家兎における血清抗利尿物質（ＡＤＳ）の消長

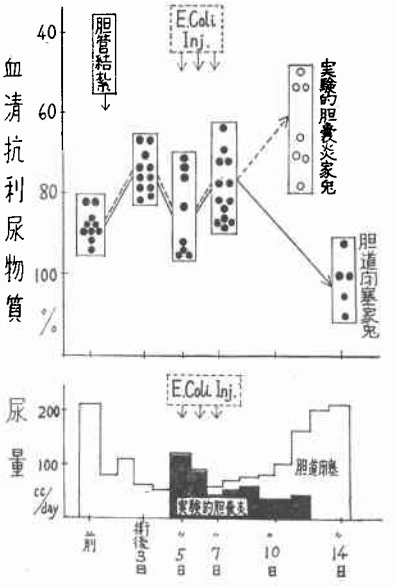


Fig. 12　胆道閉塞および実験的胆嚢炎犬における流血中フェリチンの変動

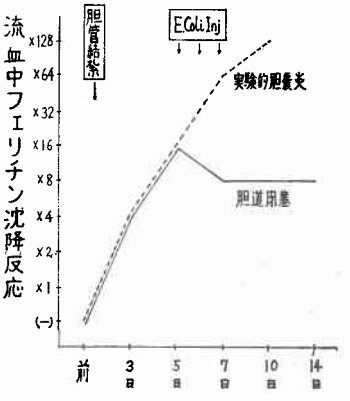
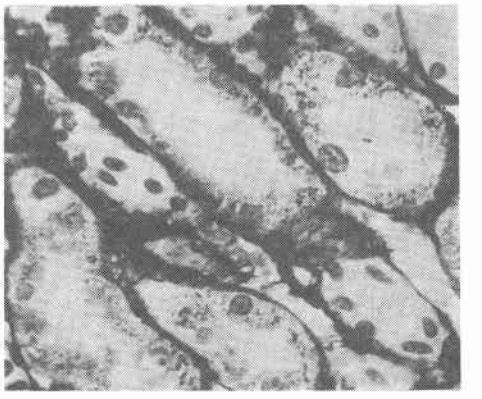


Fig. 13　胆管結紮後５日目に大腸菌 coli O_{26} を門脈内に注入，実験的壊疽性胆嚢炎を起さしめた家兎の10日目における腎組織像

a)　腎光顕像



ＰＡＭ染色，　200×尿細上皮の腫大，膨化が顕著で，上皮内にＰＡＭ陽性顆粒が豊富に認められる．

b)　腎電顕像（糸粒体）

内皮細胞の著しい増生と，基底膜の膨化，足突起の膨化が著しい

の減少率を示し，以後次第に旧に復するのに反し，胆管結紮後５日前後に大腸菌 Escherichia Coli O_{26} を門脈内に注入して胆道感染を起さしめ，実験的壊疽性胆嚢炎を起すと，点線で示す如くさらに著明な減小がみられる．次にこれと同様の実験法によつて血清抗利尿物質（ＡＤＳ）の変動をみると，**Fig. 11**に示す如く感染群においては対照群にくらべて，その増量が極めて顕著であつて，かつ著しく乏尿が招来された．これに対して，肝におけるＡＤＳ非活性化能は両群の間に差異は認められなかつた．さらに乏尿と密接な関係がある血清 Ferritin の消長を追求してみると，**Fig. 12**に示す如く，胆道閉塞群では５日頃まで著しい増量を示し，以後減少するのに反し，感染群ではさらに著しい増量を示している．一方肝，腎における病理組織学的変化をみると，胆管結紮後５日目における変化が最も著明であつて，肝細胞索の著しい膨化，細胞質の好酸性壊死，Sinus の拡張などが目立ち，ＰＡＭ陽性顆粒が細胞質に瀰慢性に認められ，腎においても糸球体の細胞成分の増加，ＰＡＭ陽性成分の増加が認められ，電顕像によつても，糸球体の内皮細胞の変性，基底膜の膨化，足突起の融合，脱落などの変性所見が極めて強い．これらの変化は単なる胆道閉塞では通常10日乃至２週間を経過すると寧ろ次第に修復され

る傾向を示してゆくが，これに反し実験的胆嚢炎を起さしめた感染群では肝間質に広範な円形細胞浸潤を認めるようになり，肝細胞索の変化も胆道閉塞群の極期におけるよりもむしろ強くなつており，腎においても **Fig. 13 (a)** の如く尿細管上皮の腫大，膨化が顕著となるとともに，上皮内にＰＡＭ陽性の細胞粒が豊富に認められるようになり，糸球体においても，**Fig. 13 (b)** の電顕像にみられる如く，内皮細胞の著しい増生と基底膜の膨化，さらに足突起の膨化などの著しい変化が認められる．

以上の臨床的実験的成績から，いわゆる肝腎症候群の発来は肝黄疸や肝障害の存する場合に惹起され易いのは事実であるが，必らずしもその程度と平行せず，なんらかの手術侵襲や胆道感染を主とした重篤な合併症ないし継発症を伴つた場合に発生し易く，この際腎には主として lower nephron nephrosis 様変化と胆汁色素性障害の加味された病変が認められ，血清ＡＤＳ，流血中 Ferritin の増量などと相俟つて著しい腎機能の低下が招来されると考えている．著者らと同様，Martini[5]，Hinchey[6]，中野[7] らも閉塞性黄疸時の急性腎不全の発来に細菌感染の意義を重視し，とくに Hinchey[6] は，acute obstructive suppurative cholangitis と呼ばれる一群の疾患24例を検索し，その原因の大部分は胆道結石あるいは術後の良性胆道狭窄で23例を占め，そのうち８例が急性腎不全により死亡していることを指摘している．しかしながら，さらに進んで肝障害に胆道感染が加わつた場合に，何故腎障害が発来し易いのか，その機構に関してはなお不明の点が多い．今日最も考えられることは，エンドトキシンの役割であり，中野[7]もこの点を想定して，黄疸犬や非黄疸犬におけるエンドトキシンショック時の腎血流を出血ショックを対照として比較検討し，出血性ショックの際には脱血によつて腎血流は零となつても，還血により血圧，心拍出量を回復させると腎血流も平行して脱血直前に戻り，腎血管抵抗，総末梢抵抗も回復するのに反し，エンドトキシンショックでは輸液により血圧や心拍出量が回復し，総末梢抵抗が低下した時期でも，これに平行して腎血流量は回復しにくく，腎血管抵抗は高く維持されること，とくに黄疸犬のエンドトキシンショックの際にはこの傾向が一層著明であるとその成績を報告している．しかしながら，上述 Hinchey[6] が述べた acute obstructive suppurative cholangitis の如き症例の時に，果してエンドトキシンが血中に流出してくるものなのか，若し出るとしても不可逆的な腎障害を起すに足るものであるのか否か，エンドトキシンと ADS, Ferritin, その他われわれがエンドトキシン・ショック時の有力な chemical mediator として立証しているキニン系[8] など乏尿機構に関与した因子との相互関係はどうであるのかなどの諸問題が未解決のままのこされており，いわゆる肝腎症候群の発来機構の解明はなお将来の検討に俟つものが多い．

5. おわりに

以上胆石症を中心に，肝障害と手術成績について述べたが，単に黄疸の程度のみが外科手術の適応と限界を示すものではなく，肝腎症候群症例においても見られる如く，これと併存した極めて難治の炎症性病変の関与が重要なキーポイントを握つているものと考えられ，今後の研究に俟たねばならぬものが多々存するものと考える．

文　献

1) 松倉三郎：胆石症，臨床外科全書，第４巻（Ⅱ）323～427，金原出版，昭和41年．
2) 代田明郎：胆石症の手術適応決定上の問題点，手術，25，5，590～598，1972.
3) F. Glenn and McSherry: Ethiological factors in fatal complications following operations upon the biliary tract. Ann. Surg., 157, 5, 695, 1963.
4) 箱崎　敬：閉塞性黄疸の臨床的並びに病理学的研究，特にＰＡＭ染色による胆汁性ネフローゼの再検討：日外誌，68，7，978～999，1967.
5) Martini, G.A.: Das sogenante hepatorenale Syndrom, Gastroenterologia 104, 117, 1965.
6) Hinchey, E.J., Couper, C.E.: Acute obstructive suppurative cholangitis. Am. J. Surg., 117, 62—68, 1969.
7) 中野春雄：閉塞性黄疸患者の腎障害に関する臨床的並びに基礎的研究，―エンドトキシンショックとの関連―，日外会誌，72，7，904，1971.
8) 代田明郎：外科臨床におけるエンドトキシン・ショックの発来機構について―とくにイレウス時のキニン系の動態を中心として―，外科治療，29，3，241，1973.