特 集 6

続発性胆汁性肝硬変例における手術の適応と限界

東北大学第1外科(主任 佐藤寿雄教授) 小 山 研 二

SURGICAL PROBLEMS OF SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS Kenji KOYAMA,

The First Department of Surgery Tohoku University School of Medicine, Sendai

1. 自験例の概要

昭和36年4月より、昭和48年3月までに 教室 で経験 した胆汁性肝硬変症は13例で1例の原発性胆汁性肝硬変 を除くといずれも胆道閉塞に基づく続発性胆汁性肝硬変 である. これらを胆道閉塞の原因別に分類すると術後胆 管狭窄4例、肝内、および肝外胆管結石4例、胆道系癌 腫4例である.

まず術後胆管狭窄は表1のごとく第1例は胆嚢結石症に対する胆摘時,第2,4例は胃潰瘍に対する胃切除時,第3例は外傷性肝破裂に対する手術時の胆管損傷である.いずれも中等度黄疸,発熱などの発作が頻発し当科に転送されて米た症例である.第1例は腹腔内の癒着

表 1 術後胆管狭窄例

No.年◆性	黄疸持然 朝 間	術 式 出血量!	舷 帰	死 因(合併症)
Ma 4 / 25 56才 金	3年	乳頭形成術 3400g	死亡 (17回)	肝不全 (消化管出血腹水)
2 Ma 4709 53 ★ \$	/3年	脏管空膈吻合。 空陽空腸吻合物(Roux-Y) /300g	死亡 (/2日目)	縫合不全、腹膜炎
3 Ma 7857 20オ ま	2年	肝产頭型管空腸吻合、 空腸空腸吻合析(Roux-Y) 4500g	死亡 (30日目)	消化僧出血 (腹水)
4 5 381 41才 含	7月	担信十二指編集合版 600g	油瘤	なし

高度で肝門部に到達し得ず乳頭形成術のみを行なったが 胆汁ドレナージの効果は全くみられなかつた。また第3 例も狭窄部の処理は行えず肝内胆管空腸吻合術を行なつ た。なおこの症例は以前に食道静脈瘤出血があり今回の 胆道系手術の6カ月前に食道離断術を行なつている。第 2,4例はいずれも狭窄部を切除し前者は空腸,後者は 十二指腸を用いて胆道再建術を行なつた。その結果第4 例を除いて肝不全,消化管出血,縫合不全などで死亡し たがいずれも2~13年に亘つて黄疸の持続した症例であ り術中出血量も多かつた。それに対し生存した第4例は

表 2 肝内結石, 肝外胆管結石例

	Les estado		í 9			
No.年令.性	黄疸持統 期 間	術 式 出血量	転帰	死 因、(合併症)		
/ Ma 3929 57才 含	5年	胆管十二指腸吻合術 6800g	死亡 (7日目)	縫合不全、腹膜炎		
Ma 4201 26才 含	10年	胆管截石術 2600g	退院後死亡	食道靜脈瘤破裂		
3 Ma 4373 47才 含	2.5年 升胆汁療	胆管空腸吻合 空腸空腸吻合術(Roux-Y 3000a	死亡 (7日目)	肝不全 (急性肝炎、腹水)		
4 Ma 6105 34才含	1.5年	食道離断術 <i>3000</i> g	死 亡 (/2日目)	肝不全 (肺炎、腹水)		

黄疸持続期間が短かく術中出血量も少なかつた.

次に肝内,および肝外胆管結石症例では表2のごとく 胆管截石術のみを行なつた第2例は治癒したかにみえた が退院直後食道静脈瘤破裂によって死亡した。第3例は 切除不能の膵頭部癌として外胆汁瘻を2年にわたつて設 置されていた症例である。300ml/日の胆汁流出にもか かわらず中等度黄疸が持続していたが精査の結果胆管結 石であることが判明し手術を行なつたがその時たまたま 急性肝炎に感染していたため急性肝不全に陥つて死亡し た。第4例は食道静脈瘤破裂例で腹水および高度の黄疸 がみとめられたがやむを得ず食道離断術を行なつたとこ ろ止血の目的は達したが肝不全で死亡した。第1,第3 は 胆道再建術を行なったが 縫合不全,肝不全 で死亡し た. いずれも黄疸の持続期間が長く術中出血量も2600~ 6800gと大量であつた。

胆道系癌腫による胆汁性肝硬変症例では表3のごとく第1例はすでにTドレンによる外胆汁瘻が造設されて黄疸は消退していたが他はいずれも高度黄疸例である。第1例に対しては根治的に胆管切除,胆管空腸吻合術を行なつたが術中,中結腸動脈の損傷のため横行結腸切除を余儀なくされた。他の3例では癌腫は切除不能で内胆汁瘻造設のみであったが第3例では経合不全による腹膜

表 3 胆道系癌腫例

No.44 专。1生	黄疸抗斑 胡	街 武 出血量	Φ2 (4)	死 因、(合併症)	
Ma 4593 64才 お	2年 外担汗應	田智打除。旧學型基功会, 空與空間或合同(Roux Y) 特別和提出所,結構結構 数全期 2500g	死亡 (17日目)	缝合不全, 規模炎 (消化管出血)	
2 S 40 55才 含	2月	即管立勝面合。 立民立場の公司 450g	铁铁	(腹 水)	
3 5618 71才含	5月	通信十二五屆級的公司。 650g	死亡 (76日目)	缝合不全、 腹膜炎 (腎不全)	
4 5 9 83 38 才 古	11月	担信十二指導版合同 2900g	死亡 (14日目)	消化管出血 (腹水、腎不全)	

炎,第4例は消化管出血で死亡した。生存した第2例は 黄疸持続期間も2カ月と割合短かく出血量も450gと少 なかつた。結局12例中10例が術後早期に合併症によつて 死亡した。

2. 術後合併症と死因について

死因および合併症は縫合不全による腹膜炎,肝不全, 急性胃潰瘍による消化管出血が主たるものでこれを術式 別にみると表4のごとくである.

表 4 術式と合併症

術 式	症例平亡		併 原 合称 FT					
	31E 773 57C.L.	MILEN	恰科	消化管	肝不全	腹水	その他	なし
胆管空腸 吻合術	4	3	2(2)	I	1(1)	2		
胆管十二指腸 吻合術	4	3	2(2)	1(1)		1	2	I
肝内胆管 空腸吻合術	1	1		1(1)		1	I	
胆管截石術	1	1						
その他	2	2		1	2(2)	2	1	
₹†	12	10	4(4)	4(2)	3(3)	6	4	F

():直接死因となつた合併症

縫合不全は胆管腸吻合例の半数に生じ術後3~7日目にドレンより胆汁を主とする滲出液の排出をみた.13~15号ネラトンカテーテルを挿入し持続吸引したが吸引量は1日700~1200ml におよびその減少や限局化のみられないまま急速に全身状態が悪化し7~17日目に全例死亡している.

消化管出血の4例は術後5,7,12,20日目に下血として発症し絶食,各種止血剤,新鮮血輸血,胃粘膜保護剤の胃内注入などを行なつた.下血が断続的になるなど多少の治療効果はみられたが結局は大量の吐血によつて術後14~30日目に死亡し剖検によって胃に多発した急性潰瘍または櫽爛が確認された.

肝不全死は3例あり、全ての症例に少なからず存在する肝機能不全がとくに高度であつたものである. いずれ

も術前より黄疸、腹水高度でGOTも高値を示し肝組織 も偽小葉形成の明らかな症例であつた。術後もこれらの 異常所見は持続あるいは悪化し7~17日目にいずれも昏 睡を伴つて死亡した。

他に致命的合併症としては食道静脈瘤破裂がありそれが直接死因となつたもの1例,明らかな増悪因子となつたものが1例あるほか胆道系の手術に先立つて食道離断術を行なつたものも1例ある.

腹水も6例にみられうち5例が死亡した。生存した1例では術後1~2週に腹水が認められたがアルブミン,抗アルドステロン剤投与などで消失した。これらの合併症は1症例に重複多発し相互に増悪因子となつて全身状態を急激に悪化させるものが多かつた。したがつてこれら合併症の治療も全身状態が重篤なために再手術などの侵襲を加えることは不可能で、先に述べたような姑息的治療法に終始し結局は十分な効果は得られなかつた。

これら12症例の黄疸持続期間はすでに表示したごとく6カ月以内はわずかに2例,1年以内も4例にすぎず他の8例が最短1.5年,最長13年と極めて長期にわたるものであつた。また癌腫例を除くと胆道系の手術既往のある例が多く術後胆管狭窄例のうち第2例は7回におよぶ手術をうけている。したがつて腹腔内とくに肝門部の癒着は高度で術中出血も多く1000g以下はわずか3例で他は1330~6800g,平均3300gであつた。うち,生存した2例では黄疸持続期間は各2,7カ月と短かく術中出血量も450,600gと少なかつた。

3. 諸検査成績について

黄疸指数は図1のごとくで実線で示した死亡例は術後上昇の一途をたどり術前黄疸指数50以下であつた例も術後1週目には全例80以上となつた。それに対して点線で示した生存例では黄疸指数は不変または明らかに低下している。胆管腸吻合部を越えて肝側肝管内に挿入したチューブよりの胆汁排出量は術後黄疸の増強しなかつた例では1日1000ml におよぶ胆汁排出がみられるものもあ

図1 術後黄疸指数の変動

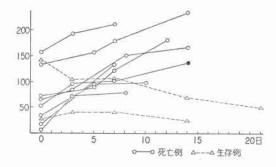
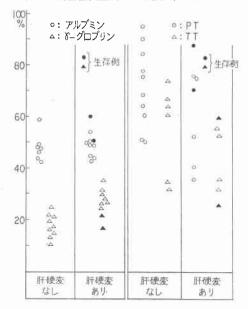


図2 閉塞性黄疸例の血清蛋白、凝固因子



った. しかし大多数は1日 150~ 200ml で通常の胆管結石例におけるTドレンよりの排出量を特に下まわることはなかつた.

血清アルブミン, γグロブリン量およびプロトロンビン時間, トロンボテストなどの術前値は図2のごとくいずれも大部分が異常値を示し併記した肝硬変に進展していない閉塞性黄疸例よりも,高度であつた.しかし生存した2例にはこれらの値が正常に近いものが多く肝障害の程度が軽かつたものといえよう.

他に肝カテーテル検査で閉塞肝静脈圧や肝内短絡率の 上昇、肝血流量の減少、血清モノアミンオキシダーゼ値 の上昇などみられたがいずれも肝硬変としての非特異的 所見である.

以上述べたごとく胆汁性肝硬変症は死亡率と合併症発生率は著しく高いがその根底にある肝病態には不明の点が多い. そこでこれらを明らかにするため以下の実験的検討を行なつた.

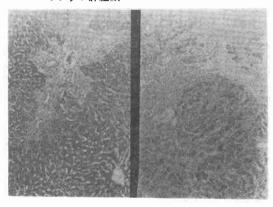
4. 実験的検討

ラットの総胆管を結紮切離して閉塞性黄疸とし,経週 的に屠殺し採血採肝を行ないそれについて生化学的,形 態的検討を行なつた.

1) 組織学的変化

肝組織像では図3のごとく胆道閉塞1週目ですでにグリソン鞘の軽度の線維化がみられそれが次第に増強して4週目では線維化の亢進と胆管増生が著明となり一部には偽小葉形成の傾向もみられる。さらに6週目では線維

図3 左:総胆管結紮切離後1週,右:同じく4週 のラット肝細離



化と胆管増生は著しく高度となり偽小葉形成も明らかで 胆汁性肝硬変像を呈するに至る. すなわちラットの場合 胆道閉塞4週以後を胆汁性肝硬変としてよいであろう. 教室の武藤によるとこの線維を生化学的にみると肝ハイ ドロキシプロリン量は経時的に著明に増加し6週では対 照の数倍となる. また "C プロリンのコラゲン中性塩可 溶性画分へのとりこみでは閉塞2週目にピークがみられ 線維化は胆道閉塞の早期にすでに活発であることを示し ている".

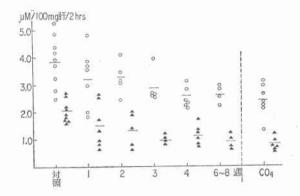
2) 血液生化学的検査成績

血清ビリルビン値,GOT,AIP などは胆道閉塞の期間 とともに上昇するが, $2\sim3$ 週で最高値となり以後の上昇は殆んどみられず,したがつて胆汁性肝硬変となつてもそれを示す変化はない.またGPTの変動は殆んどみられなかつた.

3) 肝不全因子の処理能

肝不全因子の1つとして重視される短鎖脂酸の閉塞性 黄疸肝における代謝について教室柏村は酪酸をその代表

図4 ラット閉塞性黄疸肝における酪酸処理量 (O)とケトン体生成量(▲)

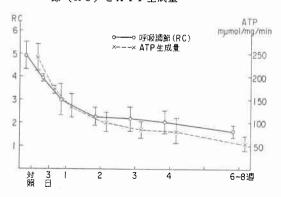


として肝切片を用いて検討した"。まず酪酸処理能は図4のごとく黄疸の持続期間の延長とともに低下し4~6週の胆汁性肝硬変期には四塩化炭素急性壊死肝に匹敵するまでに障害される。酪酸は主としてケトン体生成系とTCAサイクルで処理されるが、黄疸肝による酪酸を基質とするケトン体生成量は黄疸持続期間の延長とともに低下し4~6週ではやはり四塩化炭素障害肝と同程度となる。一方酪酸処理量の減少とケトン体生成量減少を比較検討すると、黄疸持続期間が比較的短かい時はケトン体生成の減少が著明であるが4~6週後にはむしろTCAサイクルによる処理能低下が優位になるものと推定された。

4) 肝ミトコンドリア呼吸能について

前記ラット黄疸肝よりミトコンドリア画分を分離し萩原の回転電極型酸素濃度計を用いコハク酸を基質としてその呼吸を測定した、呼吸調節比およびATP生成量を図5に示したが、いずれも黄疸の持続とともに低下し2~3週でほぼ一定となり胆汁性肝硬変期の6週前後では

図5 ラット閉塞性黄疸肝ミトコンドリアの呼吸調 節(RC)とATP生成量



さらに低下する傾向がみられた。ただし胆道閉塞によつて生ずる各種アンカプラーや活性化した ATPase の影響やさらに組織像でも明らかな胆管上皮細胞の増殖などの補正が必要で今後検討を加えたい.

他に教室の松尾による核酸代謝³⁾,同じく高木による 肝ライソゾーム酵素の動態⁴⁾ なども検討し胆管閉塞によ つて著しい肝障害に陥ることが明らかとなつた.以上の 実験成績を要約すると胆道閉塞の期間の延長とともに肝 線維化は亢進しラットでは4~6週で胆汁性肝硬変とな つて肝実質細胞は著しく減少する.この時期にはミトコ ンドリアの機能も低下しATP生成量が減少し,また肝 不全因子としての短鎖脂酸処理能低下も加わつて容易に 肝不全に陥る可能性があるといえる.

5. 考 察

胆道閉塞に起因する胆汁性肝硬変例の手術成績は極めて不良であるが、これと肝硬変に至る以前の閉塞性黄疸例における手術成績との関連が問題である。その際胆汁性肝硬変の定義を明らかにする必要があるが、本論文では肝外胆管閉塞に起因することを前提としそれによる慢性の胆汁うつ滞、肝全体のびまん性線維化、肝実質の結節性肥大と偽小葉の出現あるいはその傾向の明らかなものとした。すなわち偽小葉を完成していない例もこの範疇に入れたがこれは志方がも認めているところである。

次に肝硬変に至る以前の閉塞性黄疸 255例の手術死亡 率についてはすでに報告()したごとく手術時の黄疸指数 80未満では26%, それ以上では49.2%であつた. これら は全て悪性腫瘍で全身状態の著しく悪い例も含まれてい るが、それでも胆汁性肝硬変に比して死亡率は著しく低 い、その死因は全身衰弱が最も多くこれは悪性腫瘍末期 のもので, これを除くと縫合不全, 肝不全, 消化管出血 (急性胃潰瘍) がほぼ同数でこれは胆汁性肝硬変と同様 た傾向である。ただその発生率は著しく異なり、胆管消 化管吻合術における縫合不全だけをみても胆汁性肝硬変 例では半数に生じているのに対し肝硬変を伴わない閉塞 性黄疸例では20%, さらに黄疸を伴わない胆石症では20 例に行なつて1例も生じていない. 縫合不全の原因を直 ちに肝硬変に求めることには問題があるが、以上のごと き成績から閉塞性黄疸のうちでも胆汁性肝硬変例に頻発 する事実を重視すべきである.

消化管出血,急性胃潰瘍はとくに閉塞性黄疸との関係において最近注目されてきている。その発生頻度は数%から金山らつの66%までかなり差があるが、それは剖検によつて確認されることが多いことにも関係があろう。その成因として胃液分泌異常の他に粘膜の防御因子の低下がしばしば指摘されている。とくに胆汁性肝硬変の場合,術中の大量出血による血圧低下のための胃粘膜阻血や,肝内門脈血管床の減少から門脈圧亢進を来しているための胃粘膜うつ血も重要な意味をもつものと思われる。

肝不全については閉塞性黄疸の場合高度な黄疸以外にその死因を求められない時便宜的に使うこともある。ためその解釈には慎重を要する。しかしすでに述べたごとく胆汁性肝硬変例では肝不全因子の処理能が著しく低下し急性肝壊死と同程度になることは肝不全に陥る可能性を強く示唆している。またミトコンドリアのATP生成能が低下し種々の代謝回転の障害を来すことも肝不全発生の可能性を示している。

これら合併症の発生状況や実験成績から胆汁性肝硬変

例に加え得る手術侵襲はごく限られることになり特に胆管消化管吻合術では高率に縫合不全の発生を予期しなければならない。また術中の大量出血は肝不全,急性胃潰瘍発生の要因となる。これらの合併症は発生したら経口的栄養摂取が不可能となりすでに全身状態の悪い胆汁性肝硬変患者をさらに悪化させることになる。したがつて非経口栄養,とくに高カロリー輸液も考慮されるが肝障害例に対する本法はいまだ確立されておらず今後の問題であろう。

いずれにしても合併症に対しては根治的な治療手段をとり得ないため当然のことながらその予防を第1としなければならない。そのためには肝所見のほかに黄疸持続期間,黄疸の程度,既往手術回数,低アルブミン血症や凝固因子の著明な低下の有無などから総合的に判定して重症な胆汁性肝硬変例に対する手術侵襲は最小のものとすべきである。すなわち極めて消極的ではあるが複雑な胆管消化管吻合や出血量が3000ml を越えるような術式を一期的に行なうことは根治性があつても避けるべきである。したがつて胆汁性肝硬変例に対する基本的術式は外胆汁瘻造設術であり,これによつて黄疸が消退し肝機能が回復した時点で内瘻に変更するなど,侵襲の少ない術式からとりあげてゆくことが妥当であると考える。また食道静脈瘤を合併してこれからの致命的出血を来たす

こともあるから胆道系手術に先立つて食道離断術などで 処理しておくことが望ましい。さらに各種合併症に備え て適切なドレナージ、凝固因子やアルブミン補給の意味 から新鮮凍結血漿の使用、胃潰瘍防止にビタミンAの投 与、腎不全対策など一般の手術例以上に集中的治療を行 ならべきことはいうまでもない。

まとめ

以上12例の続発性胆汁性肝硬変自験例とラットによる 実験成績からその手術適応と限界について検討した.胆 汁性肝硬変例は肝不全因子処理能の低下,肝ミトコンド リアのATP生成能低下などからすでに肝不全準備状態 にあり,さらに多種多様な合併症が発生し易いことから これに一期的に大きな手術侵襲を加えることは避け侵襲 の少ない手術を段階的に行なうべきことを述べた.

本研究の一部は文部省科学研究費(748122)によるものである

マー 動

- 1) 武藤 功:肝臓, 15(8), 1974, 掲載予定,
- 2) 柏村征一: 肝臓, 14, 384, 1973.
- 3) 松尾靖司:肝臓, 14, 442, 1973.
- 4) 高木 靖:肝臓、15(6), 1974, 掲載予定、
- 5) 志方俊夫: 医学のあゆみ, 86, 542, 1973.
- 6) 佐藤寿雄, 小山研二他: 手術, 22, 619, 1968.
- 7) 金山知新他:医学のあゆみ、86,700,1973.
- 8) 佐藤寿雄, 小山研二他:外科, 34, 244, 1972.