

急性膵炎における肝障害

横浜市立大学医学部第2外科

小林 衛 嶋田 紘 佐藤 一美
鬼頭 文彦 阿部 哲夫 土屋 周二

HEPATIC DAMAGE IN ACUTE PANCREATITIS

Mamoru KOBAYASHI, Hiroshi SHIMADA, Kazumi SATO, Fumihiko KITO
Tetsuo ABE and Shuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery, Yokohama city University School of Medicine, yokohama

急性膵炎における肝障害を、臨床的および実験的に研究した。急性膵炎17例の死亡率は41.2%であり、このうちの71.4%は入院後48時間内の死亡例であった。alcoholism 症例は予後不良であった。17例の血清 GOT, GPT, ビリルビン, LDH, アルカリ・フォスファターゼは75.0~93.3%に異常で、とくに GOT 300単位, GPT 150単位, ビリルビン 5mg/dl あるいは LDH 500 μ U/ml 以上の症例は、約半数が48時間以内に死亡した。剖検による組織学的検索では、肝 sinusoid のうっ血や出血巣から広範な肝細胞壊死まで観察された。また実験的急性膵炎においても、血清 GOT, LDH の上昇と組織学的にグリソン鞘周辺の出血巣、うっ血や中心性の肝細胞変性像が認められた。

索引用語：急性膵炎，実験的急性膵炎，肝障害，急性膵炎の予後，alcoholism

I. 緒言

急性膵炎の病態は、トリプシンなどの膵外分泌酵素の血中逸脱により、elastase や phospholipase A が賦活され、循環障害¹⁾、代謝障害、disseminated intravascular coagulation^{2)~4)} (以下 DIC) を基盤として、肺^{5)~6)}、腎⁶⁾、脳⁷⁾、心、肝^{8)~10)}などの全身の重要臓器^{11)~12)}が障害されると説明されている。またこれらの臓器障害の種類と程度によって予後が左右されるといわれている。したがって臨床上問題となりやすい肺、腎の障害と予後に関する報告⁵⁾はあるが、一般には見逃されやすい肝障害と予後に関する検討はあまりされていない。一方肝と膵とは解剖学的にも発生的にも密接な関係があり、互いに影響しあっていると考えられる。当然のことながら肝病変時の膵障害^{13)~15)}膵病変時の肝障害^{8)~10) 16) 17)}あるいは肝膵の相関¹⁸⁾については研究はされているが、急性膵炎時の肝障害と予後を論じた研究はない。そこでわれわれはまず臨床的に、急性膵炎時の肝障害を検討し、ついで肝障害の程度と予後を論じ、肝障害を組織学的検索

の面から検討した。さらに実験的に急性膵炎を作成し、急性膵炎における肝障害を血液生化学的ならびに組織学的に検討を加え、知見をえたので報告する。

II. 方法および成績

1. 臨床

対象は表1のように過去10年間に当外科で経験した急性膵炎17例である。誘因として明らかなものは8例あり、このうち alcoholism が6例ともっとも多かった。17例中入院死亡は7例(41.2%)であり、このうち5例は入院後48時間以内の早期死亡例であった。5例中4例は alcoholism 症例であった。

入院時の血液生化学的検索からみた肝機能は図1Aのように、GOT 15例中14例(93.3%)、GPT 15例中13例(86.7%)、ビリルビン15例中13例(86.7%)の高率に異常値を示す例が多く、とくに GOT 300単位以上、GPT 150単位以上、ビリルビン 5mg/dl 以上の症例は約半数が入院後48時間以内に死亡した。また図1(B)のように、アルカリ・フォスファターゼ11例中9例(81.8%)、

表1 急性膵炎症例

症例番号	性	年齢	ショック状態	手術	転帰	剖検	備考
1	♀	58	—	—	生		
2	♂	60	—	—	生		胆石症
3	♂	58	+	—	死*	脂肪肝 急性浮腫性膵炎	大酒家
4	♂	60	+	ドレナージ	死		
5	♂	58	—	ドレナージ	生		
6	♂	61	+	—	死*	脂肪肝 急性出血性膵炎(軽症)	大酒家
7	♂	38	—	—	生		
8	♂	24	—	ドレナージ	生		
9	♂	49	—	—	生		大酒家
10	♂	41	+	ドレナージ 胆のう外瘻	生		大酒家
11	♂	45	+	—	死*		大酒家
12	♀	44	+	ドレナージ	死		胃切除直後
13	♂	41	+	—	死*	fulminant hepatitis 急性出血性壊死性膵炎	
14	♂	44	+	—	生		
15	♂	66	+	ドレナージ	死*	脂肪肝 急性浮腫性膵炎	大酒家
16	♀	38	—	—	生		
17	♂	65	—	—	生		

* 入院後48時間以内死亡例

図1(A) 血液生化学的検査(急性膵炎症例)

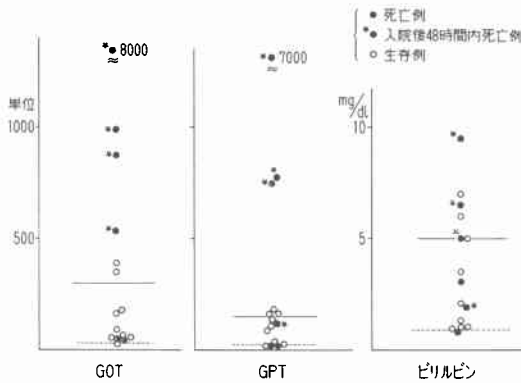
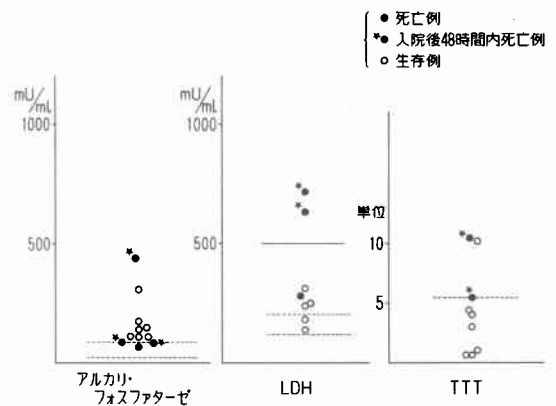


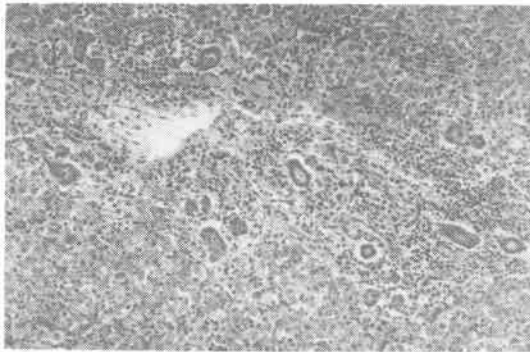
図1(B) 血液生化学的検査(急性膵炎症例)



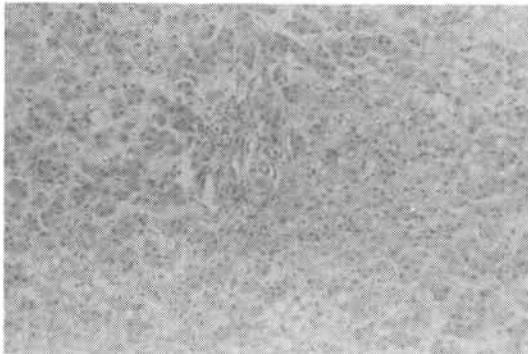
LDH 8例中6例(75.0%)も高率に異常値を示す例が多いが、アルカリ・フォスファターゼと予後との関連はなく、LDH 500mU/ml以上の2例は早期死亡例であった。TTTは異常値を示す例は9例中2例(22.2%)と低く、予後との関連性はなかった。

次に剖検を行った4例について膵、肝を組織学的に検索すると、症例13は中等度の出血性壊死性膵炎であり、肝は図2(A)のように、びまん性肝細胞消失と円形細胞浸潤がみられ、いわゆる fulminant hepatitis の所見を呈していた。この症例は GOT 8,000単位、GPT 7,000

図2 急性肺炎の肝組織像
 (A) 症例13 (HE 染色×100)
 びまん性肝細胞消失と円形細胞浸潤



(B) 症例15 (HE 染色×100)
 脂肪肝と sinusoid のうつ血や出血巣



単位と17例中最高の肝障害を示し、これが直接死因となった例である。症例15の豚は急性浮腫性肺炎、肝は図2(B)のように、いわゆる脂肪肝の慢性病変の他に sinusoid のうつ血や出血巣などの急性病変が認められた。症例3、症例6もほぼ同様の所見であった。これらの3例に共通していることは、肺炎、肝の急性病変が軽いにもかかわらず、重篤な循環障害をきたし死亡したことである。このように脂肪肝のような肝障害が基盤にあると、肺炎が発生しやすく、また一見発生すると軽い肺炎でも重症となりやすいように思われた。

2. 実験

Ohlsson¹⁹⁾の方法により、6頭の雑種成犬に静脈麻酔下で、自家胆のう胆汁(0.5ml/kg)を膵管に注入し、膵管結紮後5時間まで観察した。この間著しい循環障害はなかった。

図3は6頭の血清アミラーゼ、リパーゼの変動を表わ

図3 血清膵酵素の変動(実験急性肺炎)

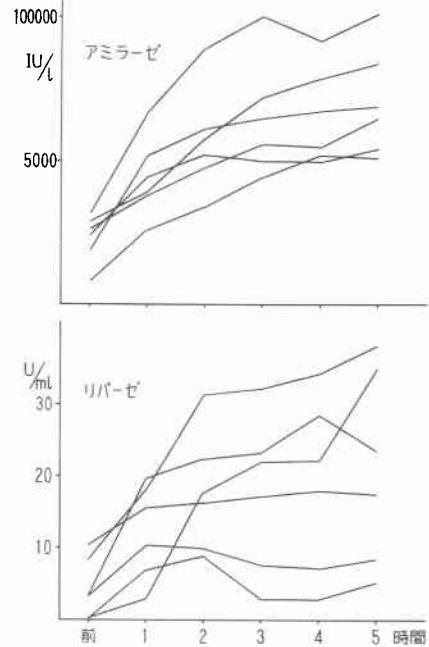


図4(A) 血液生化学的検査(実験急性肺炎)

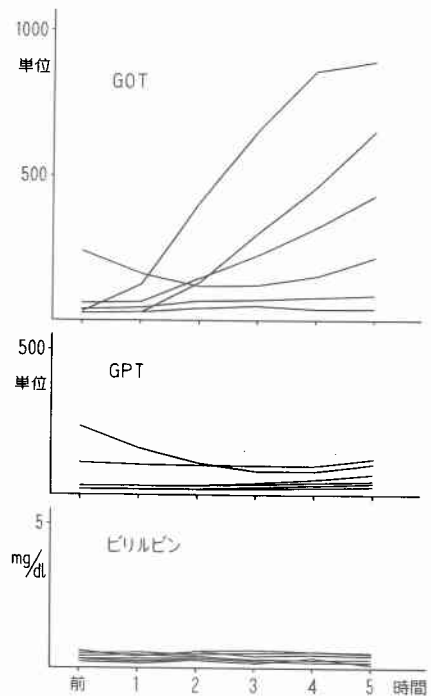
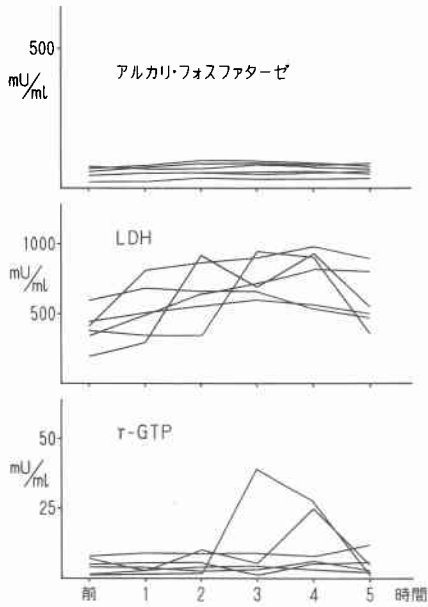


図4 (B) 血液生化学的検査 (実験急性膵炎)



している。両者とも胆汁注入後上昇し、膵酵素の血中逸脱が明らかに認められた。血液生化学的検査からみた肝機能の変化は図4 (A) のように、GOT は6頭中4頭が上昇し、5時間後には90~890単位に達した。しかしGPT は6頭中2頭がわずかに上昇したのみであり、ビリルビンはほとんど変化しなかった。また図4 (B) のように、アルカリ・フォスファターゼ値は平坦でしかも正常範囲内であった。LDH は6頭とも上昇し、一時期にはすべて500単位に達した。γ-GTP は2頭に上昇がみ

図5 実験の急性膵炎時の膵組織像

(A) 対照犬 (HE 染色×100)
正常の膵外分泌腺

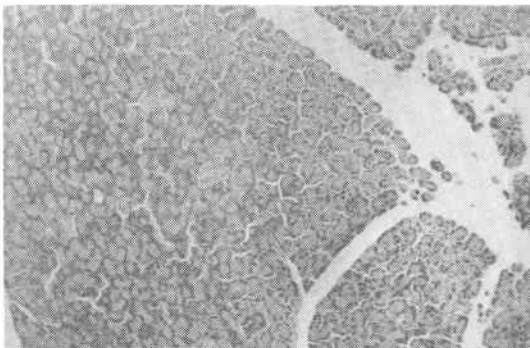


図5 (B) 膵炎犬 (HE 染色×100)
膵外分泌腺細胞の著明な融解像

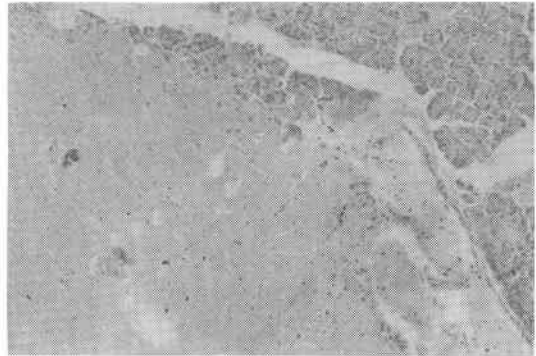


図6 実験の急性膵炎時の肝組織像

(A) 対照犬 (HE 染色×200)
正常の肝組織

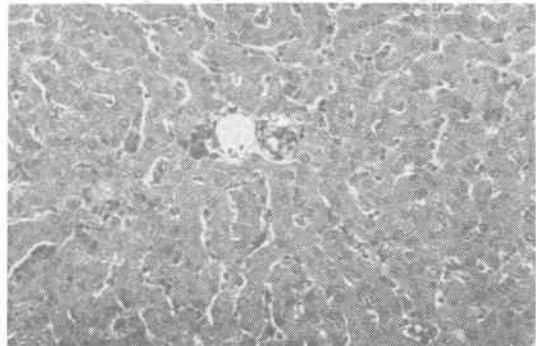


図6 (B) 膵炎犬 (HE 染色×200)
肝細胞原形質の空胞化と細顆粒化様変化、核の輪郭不明瞭化

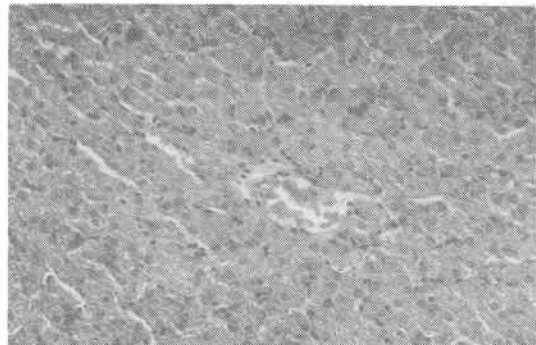
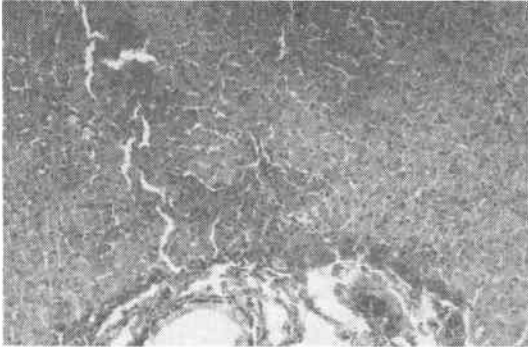


図6 (C) 膵炎犬 (HE 染色×100)
グリソン鞘周辺のうっ血と出血巣



られたが、これらは正常範囲内であった。

胆汁注入5時間後屠殺して膵、肝の組織学的検索を行った。急性膵炎犬の膵は、図5 (A) の対照犬の膵組織とは対照的に、図5 (B) のように、膵外分泌細胞の膨化、核消失、細胞融解像が認められた。図6 (A) の対照犬の肝組織とは異って、膵炎犬の肝は図6 (B) のように、中心性の細胞系形質の空胞化および細顆粒化、核の輪郭不明瞭化、核小体の消失などの細胞変性像と、図6 (C) のようにグリソン鞘周辺の出血巣と sinusoid のうっ血が認められた。

III. 考 察

肝と膵とは解剖学的にも発生学的にも密接な関係があり、Cole および Howe が pancreaticohepatic syndrome と提唱したように、一方の傷害が他方に影響を与えることは古くより指摘されている。臨床的にも肝病変時の膵傷害^{13)~15)}、膵病変時の肝障害^{8)~10) 16) 17)}あるいは肝膵相関¹⁸⁾についての研究はある。

一方急性膵炎の病態は、主として膵外分泌酵素の血中逸脱により、elastase, phospholipase A が賦活され、循環障害や DIC を起こし、肺、脳、腎、心、肝など全身の重要臓器が傷害され予後不良となる。従って臓器障害の程度とその組み合わせが予後を左右するといつてよい。肺、腎の障害と予後に関する検討⁵⁾はあるが、肝障害と予後に関してはあまり検討されていない。われわれはこの点に注目し臨床例について、急性膵炎時の肝障害と予後を検討してみた。

まず急性17例の死亡率は41.2%と相当高率であり、この死亡例中71.4%は入院後48時間以内の死亡例であった。17例の肝機能は、GOT, GPT, ビルルビン, LDH, アルカリ・フォスファターゼについて75.0~93.3%の高

率に異常であった。長嶋¹⁹⁾は色素排出試験など30~50%に、青山ら¹⁷⁾は18.2%に肝障害を認めているが、現在用いられている GOT, GPT のような鋭敏な検査法では、われわれのように高率に肝障害が発生すると思われる。また GOT 300 単位以上, GPT 150 単位以上, ビルルビン 5mg/dl 以上, あるいは LDH 500mU/ml 以上を示す例の約半数が早期死亡例であり、その重篤なことを物語っていた。Rhoads ら²⁰⁾は57.5%に、Fisher ら¹⁰⁾は50%に黄疸を認めているが、黄疸の成因について、Freiden²¹⁾は黄疸例のうち41.3%が胆管閉塞があったとしている。しかし残りの58.7%は肝細胞性、溶血性の因子によると説明している。Berridge ら²²⁾は実験的膵炎により血漿ヘモグロビンの上昇を証明しており、溶血性因子も大きいものと考えられる。

次に剖検4例の膵、肝の組織学的に検討すると、3例は主として急性浮腫性膵炎の所見、脂肪肝に伴う sinusoid のうっ血や出血巣の軽い急性肝病変であり、残りの1例は出血性壊死性膵炎といわゆる fulminant hepatitis の像を呈していた。Murgas⁷⁾は急性膵炎6例中3例が死亡し、3例すべて脂肪肝をもっていたと報告しているように、脂肪肝の症例では急性膵炎が発生しやすくまた軽度の膵炎でも重篤な症状を呈し予後不良となるといえる。Fisher ら¹⁰⁾は死亡例の肝には、focal necrosis, bile stasisなどを認め、Edlund⁹⁾も同様の所見を観察している。われわれの症例でも sinusoid のうっ血や出血巣の軽微な所見から広範な肝壊死の重篤な所見まで認められ、膵病変の程度が肝障害の程度を反映していた。DosReis¹²⁾も犬を用いた実験で肝障害は膵炎の程度に比例するとのべている。

他方 Ham²³⁾は急性肝不全の33.3%に、岡安ら²⁴⁾は劇症肝炎の11.8%に急性膵炎を観察し、膵炎は肝病変による循環不全、DIC に起因した二次的病変であろうと推測しているように、われわれの症例13は肝病変が一次的病変で、膵炎が二次的病変であることも考えられる。しかし Fisher ら¹⁰⁾が急性膵炎死亡例中78.9%に肝の組織学的傷害があり、この頻度は他の腹膜炎死亡例の肝傷害の頻度の10倍の頻度であるとのべているように、急性膵炎による肝傷害は肝不全による膵炎の頻度より高率である。したがってわれわれの症例13の肝病変は二次的病変と考えている。これらの関連を解明するために実験的膵炎による肝傷害を生化学的、組織学的に検討した。実験的膵炎による肝傷害について、Farber ら²⁵⁾は、肝の fatty change, DosReis¹²⁾は肝細胞空胞化、Polikarinosi,

pyknosis や出血巣, sinusoid のうっ血, Anderson¹⁾ も sinusoid のうっ血と肝細胞障害を証明している。われわれの実験においても, 同じように肝細胞の空胞化, 原形質の細顆粒化, 核小体の消失などの細胞変性像やグリソン鞘周辺の出血巣や sinusoid のうっ血などが観察され, 急性膵炎による肝傷害が証明された。

また生化学的検索においても, GOT, LDH の上昇が認められ, 組織学的所見が裏づけされた。ビリルビン, GPT, アルカリ・フォスファターゼはほとんど変化なく, 臨床生化学的所見と一致しなかったが, われわれの実験は膵炎発生後5時間以内のものであることを考慮に入れなければならない。実験をさらに長時間延長させるならば, これらの値も異常値を示す可能性はある。

さて次に, 急性膵炎による肝障害はどのような機序で発生するかが問題となる。Shiller⁸⁾ は膵炎時の膵外分泌液が乳頭部結石嵌頓や乳頭括約筋の spasm によって胆管に逆流して, 肝障害を惹起させるという pancreatic reflux 説をとっている。彼は組織学的に門脈周辺の hypertrophic cirrhosis, fatty infiltration や胆汁中のアマラーゼ, リパーゼの高値を証拠としてあげている。Fisher¹⁰⁾ も膵炎時に分泌される endogenous toxin の門脈, リンパ経由による肝障害も考えられるが, Shiller⁸⁾ のいう pancreatic reflux 説の方が考えやすいとしている。われわれの実験では, 膵管結紮が施されていること, 組織学的にグリソン鞘周辺の出血巣が多くみられることから endogenous toxin 説が妥当と思っている。この toxin については, 活性化されたトリプシンや二次的に賦活された elastase や phospholipase A が有力視される。しかしこれらの酵素の肝細胞への直接作用による傷害なのか, あるいはこれらの酵素による肝内循環障害による細胞障害であるのかは明らかではない。さらに Anderson¹⁾ がのべているように全身循環障害による臓器障害の1つと解釈できる。いずれにせよ複雑な因子の組み合わせによって肝傷害が惹起されているのであろうから今後の研究に期待するところが多い。

IV. 結 語

急性膵炎における肝障害を, 臨床的および実験的に研究した。急性膵炎17例の死亡率は41.2% (7例)であり, このうちの71.4% (5例)は入院後48時間以内に死亡し, alcoholism 症例が多かった。17例の血清 GOT, GPT, ビリルビン, LDH, アルカリ・フォスファターゼは75.0~93.3%に異常値を示し, とくに GOT 300単位以上, GPT 150単位以上, ビリルビン 5mg/dl 以上, あ

るいは LDH 500 μ U/ml 以上の症例は, その約半数が48時間以内に死亡した。剖検による組織学的検索においては, 肝 sinusoid のうっ血や出血巣から広範な肝細胞壊死までが認められた。

実験的急性膵炎においても, GOT, LDH の上昇と, グリソン鞘周辺の出血巣, うっ血や中心性の肝細胞変性像が観察された。

文 献

- 1) Anderson, M.C.: Hepatic morphology and function (alterations associated with acute pancreatitis). Arch. Surg., **92**: 664—671, 1966.
- 2) Ranson, J.H.C., et al.: The relationship coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. Surgery, **81**: 502—511, 1977.
- 3) 佐竹克介ほか: 実験的急性壊死性膵炎にみられる血液凝固能の異常. 日消外会誌, **6**: 490—495, 1976.
- 4) 佐竹克介ほか: 実験的急性膵炎時の血液凝固能異常におよぼす因子について. 日消外会誌, **11**: 829—833, 1978.
- 5) Reinitz, E.R., et al.: Pulmonary sequelae of experimental pancreatitis. J. Surg. Res., **22**: 566—579, 1977.
- 6) 跡見 裕ほか: 急性膵炎における肺, 腎障害. 医学のあゆみ, **106**: 1040—1048, 1978.
- 7) Murgas, I.: Delirious conditions in acute pancreatitis. Rozhl. Chir., **56**: 274—278, 1977.
- 8) Shiller, W.: Liver cell fat necrosis caused by pancreatic reflux. Surg. Gynecol. Obstet., **72**: 70—80, 1941.
- 9) Edlund, Y.: Acute necrosis of the pancreas: An analysis of clinical material. Acta Chir. Scand., **99**: 497—502, 1950.
- 10) Fisher, E.R., et al.: Hepatic lesions of acute hemorrhagic pancreatitis: Their nature and pathogenesis. Surgery, **37**: 213—219, 1955.
- 11) Decock, G.: Extraperitoneale Verwickelingen van acute pancreatitis. Afedeling Gastro-enterologie, **135**: 170—183, 1976.
- 12) DosReis, L.: Visceral lesions in acute pancreatitis. Arch. Surg., **87**: 604—608, 1976.
- 13) Stenson, J.C. Jr., et al.: Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. Am. J. Clin. Pathol., **22**: 117—126, 1952.
- 14) Sleigmann, F.: The omnions reciprocity between liver disease and pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., **33**: 454—460, 1960.
- 15) 水本竜二ほか: 肝胆道疾患と膵病変. 医学のあゆみ, **106**: 1001—1007, 1978.
- 16) 長嶋洋三: 膵炎に際して肝機能は如何なる影響

- を受けるか。東北医誌, 57: 495—503, 1958.
- 17) 青山進午ほか: 膵疾患時の肝障害。最新医学, 18: 2738—2743, 1963.
 - 18) 山形敏一ほか: 肝と膵の相関。肝臓, 4: 10—22, 1962.
 - 19) Ohlsson, K., et al.: Release of proteolytic enzymes in bile-induced pancreatitis in dogs. *Gastroenterology*, 69: 668—675, 1975.
 - 20) Rhodes, J.E., et al.: Clinical experience with surgical lesions of the pancreas. *Surg. Clin. North. Am.*, 29: 1801—1816, 1949.
 - 21) Frieden, J.H.: Significance of jaundice in acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, 90: 422—426, 1965.
 - 22) Berridge, F.F., et al.: Hemolytic aspect of acute pancreatitis. *Surg. Forum*, 8: 255—257, 1957.
 - 23) Ham, J.M.: Acute pancreatitis in patients with acute hepatic failure. *Digest. Dis.*, 18: 1079—1084, 1973.
 - 24) 岡安 勲ほか: 劇症肝炎に伴なう臓器変化。肝臓, 16: 111—115, 1975.
 - 25) Farber, E., et al.: Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74: 838—840, 1950.