日消外会誌　13（8）：933～938，1980年

特　集　1*

肝手術と肝網内系

京都大学第1外科
横田　峻　河野　幸裕　奈良　政信
長嶺　慎一　小沢　和恵　戸部　隆吉
京都大学第1内科
藤　井　正　博

RETICULOENDOTHELIAL DYSFUNCTION FOLLOWING LIVER SURGERY

Takashi YOKOTA, Yukihiro KOHNO, Masanobu NARA, Shinichi NAGAMINE, Kazue OZAWA and Takayoshi TOBE
First Department of Surgery, Kyoto University Medical School
Masahiro FUJII
First Department of Internal Medicine, Kyoto University Medical School

肝手術後の経過は特有の合併症が高頻度に発生し，これらにひき続いて肝機能を増悪する場合が多く，このような病態は肝細胞機能の変動のみでは説明ができない．肝には肝細胞以外に Kupffer 細胞があり，これは全身網内系機能の主役をなす．高度肝硬変症に対する脾摘出や肝広範切除により全身網内系機能は著しく低下し，その結果高度発熱の長期持続，エンドトキシン血症，ARDS 型肺合併症，DIC，消化管出血，腎不全などの特異な合併症を発生し，最終的に Septic な様相を呈する事が多い．とくに感染症，感染源のないエンドトキシン血症に対する肝網内系の Barrier としての意義は重大である．

索引用語：網内系，Kupffer 細胞，エンドトキシン，肝切除，脾摘出

はじめに

肝切除や肝硬変における食道静脈瘤手術など肝手術後はまず特有の合併症が dominant に出現し，術後すぐに高度肝障害をきたす症例はむしろ少ない．われわれは以前より高度肝硬変症における脾摘後高頻度にエンドトキシン血症が現れ術後病態に重大な影響を与えることを示してきたが[1]，これら病態は肝細胞機能の変動のみではとらえられず，Kupffer 細胞の機能が関与している可能性につき検索した．

1）肝手術や肝疾患における網内系機能の変動

① 全身網内系分布

^{198}Au Colloid や ^{99m}Tc Sn Colloid などの放射性コロイドはすべて網内系で摂取される．**図1**上段はこれら放射性コロイドを静脈内投与し，各臓器別の摂取率をガンマカメラで計測して，投与総量に対する各臓器別の摂取の割合を体重，身長で補正して算出したものである[2]．正常対照では投与量の90％を肝が処理し，脾は2％にすぎず，残り8％を肺，骨髄などの網内系が摂取していた．しかし肝硬変症や特発性門脈圧亢進症（以下特発性）では斜線部で示す脾の割合が増加し，中には肝を上まわる症例もあった．また肝硬変症では肝脾以外の摂取の割合が増加していた．

② 肝および全身網内系摂取率

* 第15回日消外会総会シンポ1
消化器外科と感染

図1　^{198}Au colloid, ^{99m}Tc Sn colloid による網内系検索

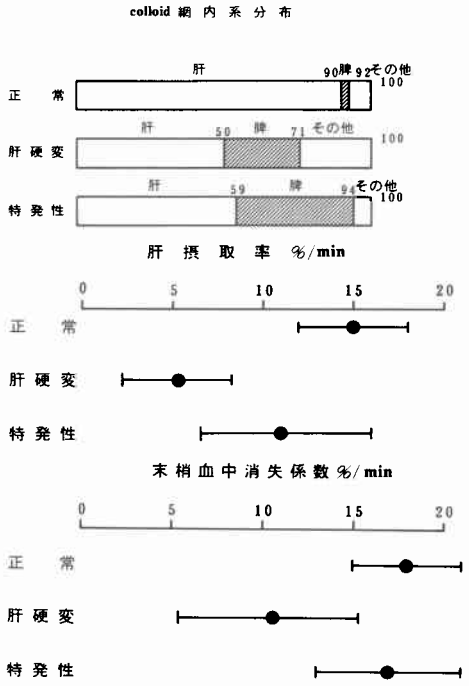


図1中段は，これら放射性コロイドの肝摂取率を示す．肝硬変症では正常対照の約1/3に低下しているが特発性では低下は軽度である．そして大腿部で測定した末梢血中消失係数，すなわち全身網内系喰食能**図1**下段は肝硬変で正常の2/3～3/5に低下，特発性ではほぼ正常に近い値を示した．以上まとめると肝硬変症では肝網内系が低下し，これを腫大した脾が代償しているが，この代償では不充分で全身性の網内系の低下がある．一方特発性では肝網内系が正常に近い上に脾が余分に増殖した型で全身性網内系の低下はない．

③　肝硬変症に対する脾摘出や肝広範切除における網内系の変動

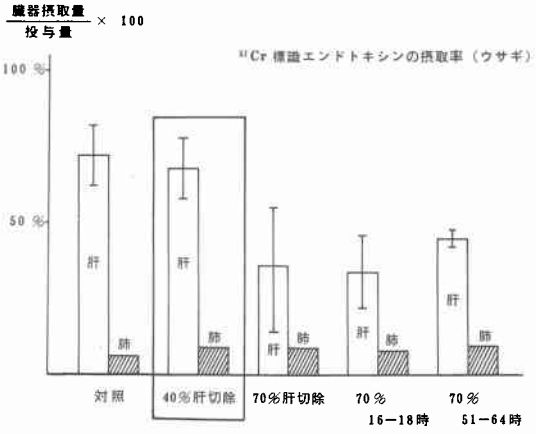
a）脾摘出

脾摘前後の肝摂取率を比較すると，肝硬変群では5.2±2.9%/分から4.0±2.1%/分に，特発性では11.1±4.8%/分から11.8±4.5%/分に変化し，両群とも肝摂取率は脾摘前と大差ない．しかし末梢血中消失係数は肝硬変群で5.6±2.5%/分となり，正常対照の実に1/3以下と，著明な全身性網内系失調をきたしていた．一方特発性では16.4±6.7%/分と正常と大差がなかった．

b）肝広範切除

血中のエンドトキシンは網内系で処理される．われわれは^{51}Crでエンドトキシンをラベルし，肝切除における網内系クリアランスをみた．標識法はA.I.Braude[3]の方法により，Na_2 $^{51}CrO_4$ 1mci と lipopoly saccharide (Difco) 100mg を37℃，24時間 incubate した後，透析膜 (Union Carlide) にて外液に free ^{51}Crがなくなるまで透析する方法にしたがった．家兎に肝切除を行い400μg の^{51}Cr エンドトキシンを静脈内投与した際の血中クリアランスの変化は**図2**の如くで，40%肝切除において，すでにエンドトキシンクリアランスの低下している事を示している．またラットに肝切除を行い門脈内に^{51}Cr エンドトキシンを投与した際も同様に，40%以上肝切除で肝のエンドトキシンクリアランスが低下する結果を得ている．以上高度肝硬変症における脾摘出や肝の広範切除により全身網内喰食能は大きな失調をきたすこととなる．

図2　肝切除とエンドトキシンクリアランス



2）食静脈瘤手術における脾摘出後の経過

高度肝硬変症に対し脾摘出を行うと高頻度にエンドトキシン血症を発来し，術後の病態に重大な影響を与えることは過去の学会で報告してきた通りである（**表1**）．

脾摘出後肝不全に陥る症例は原因不明の発熱やエンド

表1　脾摘による変化

	数	エンドトキシン		発熱期間 (37.5℃以上)
		陽性	期間（日）	
肝硬変	19	47%	31±10以上	22±13以上
特発性 (Banti型)	9	33%	10日以内	11±10

図3　脾摘例

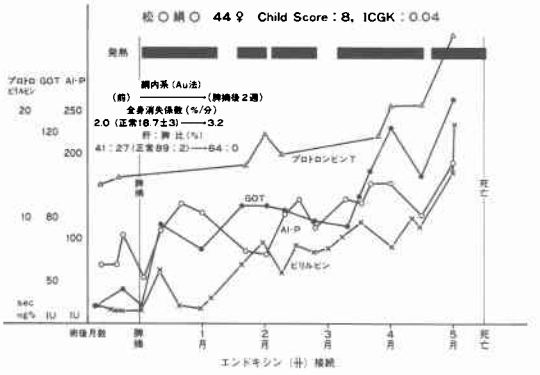


図4

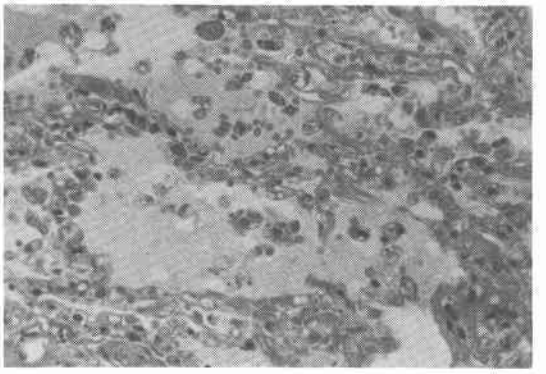


図5　脾摘例

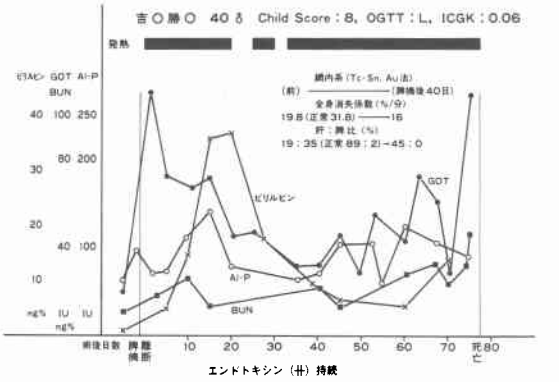
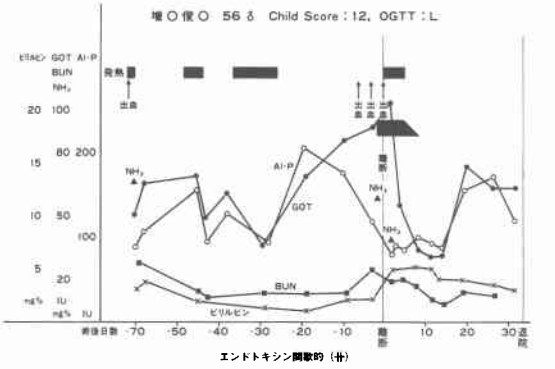


図6　非脾摘例（離断単純）



トキシン血症が長期間持続し，ARDS 型肺合併症や消化管出血を併発，次第次第に肝機能を増悪していく pattern をとる．**図3**の症例は術前全身網内系消失係数（Au 法）は正常対照16—21に対し2.0%/分と極端に低下しており，脾摘後5月以上の長期にわたり高度発熱が続き血中エンドトキシンは常に陽性で次第に肝機能を悪化，肺合併症を併発し，septic な状態となり消化管出血にて術後160日目に死亡した．**図4**は剖検時の肺組織像で，肺胞や間質，毛細血管内にうつ血浮腫を認め，肺胞内への滲出液著明で典型的な ARDS と思われた．**図5**も術前網内系（Tc-Sn 法）は低下し，しかも肝を脾が上まわる症例であったが，脾摘出後長期間高度発熱，エンドトキシン血症が持続，最終的に敗血症をきたし，消化管出血，肺合併症にて死亡した．剖検の結果横隔膜下に小さな膿瘍があり，これを感染巣として敗血症をきたしたもので，網内系失調による感染に対する抵抗性の減弱は，このように小さな感染巣からも septic state に移行，multiorgen failure になる素地を持つことになる．一方脾摘を行わない場合はどうか．**図6**は吐血により緊急入院，入院後も吐血をくり返し，術前すでに意識障害，腹水をきたしており極めて Risk 不良な例であったが，やむなく経胸離断した．術後意識状態や肝機能は速やかに回復，発熱もなく元気に退院した．他に食道離断のみ行なった症例は8例で，いずれも Risk 不良の緊急出血例であるが縫合不全死が2例あるのみで，肝不全はない．このように高度肝硬変症の出血例で Risk 不良であっても，脾摘を行わぬ場合，離断により出血さえ止めれば，縫合不全のない限り肝機能は回復の一途をたどるのに対し，脾摘を行うと発熱，エンドトキシン血症，ARDS など極めて複雑な病態をつくり，従来無批判に施行されてきた食道静脈瘤手術における脾摘は，高度肝硬変症に対しては，これらの点に対する配慮も必要と思われる．

3）肝腫瘍に対する手術後の経過

表2は昭和46年から54年まで9年間に教室で手術された肝腫瘍のうち術後経過が精細に検索された72例の術後合併症の頻度を示す．閉塞性黄疸をきたす肝門部癌は逆

表2　肝腫瘍手術後の経過

硬変症線維症	術　式	例数	肺合併症	凝固異常	肝不全	腎不全	発熱 37.5℃↑ 2週↑	Etx
(+)	70%肝切除	0	—	—	—	—	—	—
	50%肝切除	8	38%	38%	25%	13%	100%	3/7
	30%以下切除	8	38%	0	13%	0	13%	1/4
	動，門脈結紮他	4	75%	25%	25%	0	75%	—
	試験開腹	8	13%	13%	0	0	25%	—
		28	36%	18%	14%	4%	50%	4/11
(−)	70%肝切除	4	0	0	0	0	75%	0/1
	50%肝切除	9	11%	0	0	0	33%	2/4
	30%以下切除	11	0	9%	9%	9%	18%	0/3
	動，門脈結紮他	11	18%	18%	0	9%	9%	0/2
	試験開腹	9	22%	0	0	0	11%	1/2
		44	11%	7%	2%	5%	23%	3/12
	合　計	72	21%	11%	7%	4%	33%	7/23

図7　肺合併症の頻度，内容

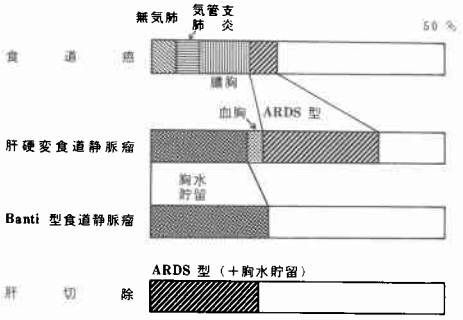
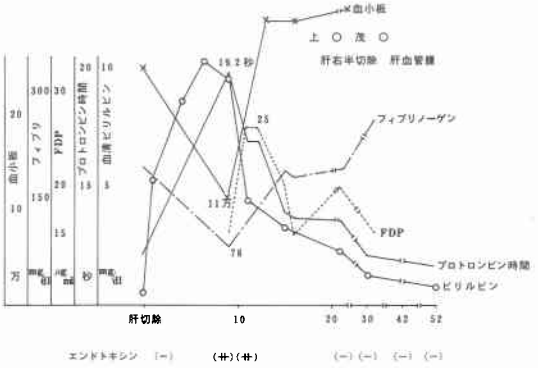


図8　肝切除後 DIC. エンドトキシン血症例



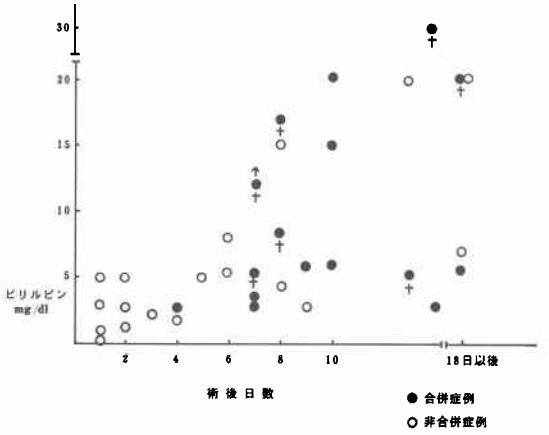
行感染などの因子が介入するので除外している．

これら合併症は肝硬変を合併している程，また肝切除領域が大きい程頻度は高い．

合併症の内容をみると，発熱，肺合併症，血液凝固障害などの順で頻度が高く，これら合併症を伴わず，術後早期より肝不全に陥る症例は以外に少なく7%にすぎない．

図7は，肺合併症の頻度と，その内容を，開胸を行い肺に対する侵襲の強い食道癌手術23例と，肝切除40例，肝硬変食道静脈瘤36例，特発性10例につき比較したもので肝障害の強い肝硬変や肝切除で ARDS 型が多くみられた．肝切除では最初は胸水貯溜留型で発症することもあるが，次第に呼吸数が増加，PaO_2，一秒量などが低下しX線上肺水腫の形態をとる ARDS 型に移行することが多い．表中 E x と印した欄は未梢血中エンドトキシンで術後1～2日おきに測定したもので，陽性化する例は合併症を併発して全身状態の悪化する時期に多い．**8図**は肝切除後 DIC，エンドトキシン血症を示した例である．**図9**は術後血清ビリルビン値がピークになる時期と，その値，合併症の有無，予後の関係を示す．術後1～3日目にピークに達する群と，1週～10日目にピークになる群にわかれるが，術後高ビリルビン値をとり，高度肝障害を示す例は後者に多く，大半が合併症を伴っている．すなわち肝切除後などに高度肝障害をきたす例は，まず上述の如き発熱，エンドトキシン血症，

図9　肝腫瘍手術後合併症と血清ビリルビン値のピークの時期



ARDS，型肺合併症，出血傾向など特異な合併症がまず表面化し，これらにひきつづいて，肝障害，黄疸が進行する場合が多く，最初から高度肝障害を示す例も存在するが頻度は低い．

考　察

網内系は最近感染症や septic shock，免疫等の面で注目されている．肝手術は一般に侵襲が大で，胆道，肺，尿路などの感染症に罹患する機会が多いのみならず最近は劇症肝炎や腹水を伴う様な高度肝硬変症など感染巣の明らかでない肝の内科的疾患でエンドトキシンが血中や腹水中に高頻度に出現することが示されてきた事[4)5)]は極めて興味深い．これらエンドトキシンの由来に関しては腸内細菌由来のものが門脈系，腹水，リンパ系等は逸脱することが考えられる[6)7)]が，精細は不明である．一方網内系の定義は必らずしも一致していないが，macrophage のうち細網線維により固定されたものを称するのが一般的で，これら stationary histiocyte のうち肝の Kupffer 細胞や赤脾髄にある sinus lining cell は，血中に入ったエンドトキシン，細菌，マイクロアグリゲート，フィブリン，各種活性化凝固因子，抗原，ライソゾーム酵素，MDF，その他の代謝産物などあらゆる toxic な微小異物を喰食する[8)]作用の主体をなし，中でも肝の Kupffer 細胞は，生体のこれらの物質の喰食能の主役をなす，従来動物実験における肝切除や門脈結紮後の網内系機能の検索には carbon partile や lipid emulsion が使用され，しかも網内系機能を正確に知るためには投与量を種々にかえ，大量投与によって網内系に負荷を与えた際のクリアランスを測定する必要があるが，臨床例への応用は困難である．われわれが用いた放射性コロイドによる方法は，網内系細胞の機能と，網内系への血流量の総和を反影したもので，個々の網内系機能を直接反影するものではない．しかし臨床例で問題となるのは，実際に網内系でクリアーされるべき物質の現実のクリアランスであり，われわれの方法は充分その意味を有するものである．肝，脾等を分離測定した結果，肝硬変では脾が肝の低下を代償しているが，この代償では不充分で，術前からすでに全身網内系機能の低下がみられ，さらに脾摘を行うと，2－6週後には正常対照の1/3まで低下していた．その結果脾摘後発熱，エンドトキシン血症，ARDS 型肺合併症，消化管出血，腎不全などを合併し，最悪の場合肝不全に陥り死亡している．脾摘後の発熱の原因は明らかでなく，エンドトキシンによる可能性があるがこれを証明することは容易でない．しかし胃癌や ITP など脾腫のない場合発熱しないことから脾の腫大，脾静脈の拡張などの関与が考えられるが，摘出した脾の重量と発熱期間の間にはほとんど相関関係がなく，一方術前網内系機能検査値と発熱期間の間には明らかな相関関係がみられた．また遠隔時肝不全や肝不全死と脾摘後の発熱期間との間には，極めて密な相関関係があった．食道静脈瘤手術後遠隔時肝不全（再出血に続発した肝不全を除く）は8例で，全例脾摘例で，うち7例までが術後1年以内に肝不全に陥りており，手術が誘因になった事が考慮され，これらの例では，脾摘後の発熱期間が長く，一度下熱して退院した後も間歇的に発熱発作をくり返し肝，意識障害を増強するという patetrn であった．このように脾摘による網内系失調は遠隔時にも影響を及ぼす可能性も考慮され，その適応は静脈瘤再発や pancytopenia の問題も含め綜合的に判断する必要がある[9)]．一方肝切除例では術後網内系検索例は少ないが，2月後には正常に復しており，広範切除可能な例は一般に硬変が軽度な症例に限られており，肝硬変脾摘の場合と違って肝再生による回復が望めることから，術後早期をのり切れば遠隔時への影響は少ないものと思われる．しかし前述の如く肝切除後には肝細胞より Kupffer 細胞の障害により特異的な合併症が Dominant に現れ，multiorgan failure におちいり，最終的に Septic な様相を呈し肝不全，大量出血で死亡することが少なくない．

すなわち図10に示す如き際に網内系の低下がおこる．これら網内系低下によるエンドトキシンや細菌菌体の処理能の低下に基ずく感染症に対する抵抗性の減弱や感染巣の明らかでない環境下でのエンドトキシン血症の発現

図10　肝手術による網内系失調

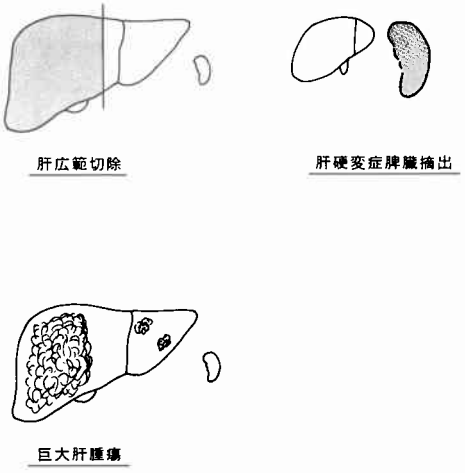
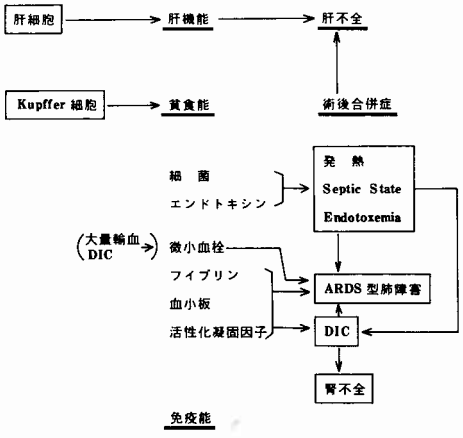


表3　肝手術後の multiorgan failure



は敗血症，エンドトキシン血症，発熱等をきたす事は想像に難くない．さらに ARDS 型肺合併症に関していえば，肺が人間でエンドトキシンの第1の target organ で，その病像が一般に，ARDS 型をとること[10]のみならず，肝手術は多量の保存血輸血を行う場合が多く，これによる微小血塊やフィブリン，凝固因子の蓄積，DIC などによる微小血栓の形成と，蓄積が網内系低下により亢進して肺に負荷を与え，また肝低下に続発する肺網内系の亢進も関与している可能性がある．また DIC，消化管出血，腎不全，ショックに関しても上記の網内系低下による septic state より直接誘発されるのみならず，血栓，凝固因子，MDF，ライソゾーム酵素その他 toxic substance の処理能低下が，その発生母地となる要素をもっている．これら合併症は互に連鎖反応的に発生し，これがさらに肝機能を増悪させる悪循環も考慮される（**表3**）．この様に肝手術後の病態は肝細胞機能の変動のみでは説明のできない網内系に関連した合併症が主役をなすことも多く，従来のように肝手術後の病態を肝細胞機能の面からのみ検索するのではなく，Kupffer 細胞の面からも検討する必要があろう．そして消化器外科における感染症は，感染巣が明らかな場合のみならず，上述の如き肝網内系失調に伴うエンドトキシン血症や，腸管の阻血，うつ血，腸閉塞に際してのエンドトキシン血症にも留意する必要がある．

文　献

1) 横田　峻：エンドトキシンと肝・脾の役割．医学のあゆみ，**108**：342—343，1979．
2) 藤井正博：放射性金コロイドの肝クリアランスによる有効肝血流量の測定．核医学，16：667—675，1979．
3) Braude, A.I., et al.: Studies with radioactive endotoxin the use of --Cr to label endotoxin of escherichia coli. J. Clin. Invest., **34**: 850—857, 1955.
4) 多羅尾和郎，遠藤　修，池内孝夫他：肝硬変症におけるエンドトキシンの研究．日消病誌，**73**: 1366—1372，1976．
5) Wilkinson, S.P.: Relation of renal impairement and hemorrhagic diathesis to endotoxemia in fluminant hepatic failure. Lancet, **1**: 521—524, 1974.
6) Jacob, A.I., et al.: Endotoxin and bacteria in portal blood. Gastroenterology, **72**: 1268—1270, 1977.
7) Gans, H.I., et al.: The escape of endotoxin from the intestine. Surg. Gynecol. Obstet., **139**: 395—402, 1974.
8) Saba, T.M.: Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. Arch. Intern. Med., **126**: 1031—1052, 1970.
9) 横田　峻，長嶺慎一，戸部隆吉，藤井正博他：食道静脈瘤手術における脾摘出の意義．日本外科学会雑誌，第80回総会号：208，1980．
10) 玉熊正悦，石山　賢：エンドトキシンショック．中外医学双書．