

## 肝障害例手術と術前評価

山口県厚生連周東総合病院外科

新谷 清 藤原 敏典 小林 修  
守田 知明 兼行 俊博

山口大学医学部第1外科

中 野 秀 磨

### SURGERY IN HEPATIC DYSFUNCTION AND PREOPERATIVE ESTIMATION OF SURGICAL RISK

Kiyoshi SHINTANI, Toshinori FUJIWARA, Osamu KOBAYASHI,  
Tomoaki MORITA and Toshihiro KANEYUKI

Department of Surgery, Syuto Hospital

Hidemaro NAKANO

First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

16例の肝障害例に対し、術前に一般肝機能検査の他に ICG Rmax, 50g OGTT, HPT, glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP の反応等を可能な限り行って手術を施行した。その結果、肝硬変合併肝癌での右葉切除と肝硬変による食道静脈瘤に対する mesocaval H shunt の各々1例が死亡したが、ICG Rmax は肝硬変では低値を示し、死亡した2例のそれは各々0.61, 0.27であった。ICG Rmax は Alb, Ch. E, ZTT, HPT, R<sub>15</sub>, K<sub>ICG</sub> と統計学的に有意の相関を示した。cyclic AMP の反応は疾患群間および同一疾患群内にもばらつきがみられたが、手術予後を示唆する貴重な情報をもたらしたものもあり他の検査で手術適応の境界線上にあるときは有力な判定法になりうる。

索引用語：肝機能的予備力, ICG Rmax, cyclic AMP

#### I. はじめに

肝障害例の major surgery では術前に肝の予備力を適確に把握し、その予備力に応じた術式を選択することはきわめて大切となり、これまでも種々の検査より患者のリスクを総合的に判定しようとする試みは幾つかなされている。主として食道静脈瘤の減圧手術に適用されてきた Child の基準<sup>1)</sup>や肝循環面よりみた井口らの肝障害度分類<sup>2)</sup>などがあげられる。しかし肝癌、殊に肝硬変合併例に対する肝切除が積極的に行われるようになるにつれ、その切除適応に関するより精度の高い予備力の指標が必要となってきた。最近 ICG Rmax (ICG 最大除去率)<sup>3)</sup>、50g OGTT による血糖曲線<sup>4)</sup>、hepaplantin test, glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP の反応<sup>5)</sup>などが肝予備力の指標として注目されている。

われわれは過去8カ月間に肝硬変合併肝癌、肝硬変の存在した胃癌、食道静脈瘤、悪性閉塞性黄疸などの肝障害を有する外科的疾患16例に対し、術前に従来よりの一般肝機能検査に加え上記の検査を加味したうえで何らかの外科的手術を施行した。その結果、リスク判定のうえで有用と思われる若干の知見を得たので報告する。

#### II. 対象ならびに方法

昭和55年10月から昭和56年6月までの8カ月間に当院外科で何らかの外科的手術が行われた肝障害例で、術前に諸検査の時間的余裕のあったものは16例で、その内訳は肝硬変合併肝癌4例、肝硬変が存在した胃癌1例、食道静脈瘤5例〔肝硬変存在2例、特発性門脈圧亢進症(特発性門亢症)3例〕と悪性閉塞性黄疸の6例であった。これに肝機能がほぼ正常と思われた胃

癌と十二指腸潰瘍の手術例各1例を対照とした。

一般肝機能検査, prothrombin 活性 (PT) および hepaplastin test (HPT) は全例に行ったが一般肝機能検査のうち特に有用と思われる検討の対象としたものは血清 albumin (Alb), cholinesterase (Ch. E), ZTT の3者とした。これに ICG 最大除去率 [ICG Rmax (Rmax)], ICG 血中消失率 (K<sub>ICG</sub>), ICG15分停滞率 (R<sub>15</sub>), 50gr OGTT, glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP の反応などを可能なかぎり行った。

Rmax 測定は体重 1 kg あたり, 0.5, 1.0, 3.0mg の ICG をそれぞれ日をかえて 3 日間で投与 (3 点解析法) したが, 手術までに時間的余裕のなかったものには 0.5, 3.0mg の 2 日間投与 (2 点解析法) で測定した。それぞれの投与につき, 前, 5, 10, 15 分に採血し, 分光光度計で前採血した血清をブランクとして 805nm の波長で ICG 濃度を求め, これを片対数紙上にプロットし, 5, 10, 15 分の 3 点を結ぶ直線が Y 軸と交わる点より零時の血中濃度を求めた。これより濃度半減時間 t (1/2) を得, 血中消失率 K を  $K = \frac{0.693}{t(1/2)}$  より求めた。これに各投与量 D を乗じて肝除去率 (R) を算出し, X 軸に投与量の逆数 1/D を, Y 軸に除去率の逆数 1/R をとりプロットし (Lineweaver-Burk プロット), 3 点および 2 点解析で得られた直線が Y 軸と交わる点の逆数を Rmax とした。

50gr OGTT はトレラン G50gr 負荷前, 負荷後 1, 2, 3 時間に採血し, 得られた血糖曲線を小沢<sup>4)</sup>, 水本<sup>6)</sup>らに従って, 正常型の parabolic, 境界型の parabolic, 糖尿病型の parabolic, parabolic と linear の移行型, linear 型の 5 型に分類した。

glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP の測定は早朝空腹時に前採血後, 体重 1 kg あたり 0.12mg の Glucagon NOVO (NOVO 社, デンマーク) を生食 10cc に溶解して 1 分間で静注し, 15, 30, 45, 60 分目に 3 cc ずつ採血したが, このうち 2 cc は cyclic AMP 測定のために, 残り 1 cc は glucagon 負荷により cyclic AMP と同様に反応を示すとされる血糖の測定用に供した。cyclic AMP 用の血液は 4°C で血漿分離し凍結保存したが, 測定の実際は SRL (Special Reference Laboratories INC) に依頼した。

### III. 結 果

#### i) 手術術式と成績

肝硬変合併肝癌 4 例では肝右葉切除 1 例, 肝部分切除 1 例, 肝動脈挿管 2 例であったが, 肝右葉切除例が

術後 5 日目に肝不全で死亡した。

食道静脈瘤 5 例は mesocaval H shunt 2 例, 胃上部切除 1 例, 経胸的食道離断+経腹的摘脾 1 例, mesocaval H shunt 術後状態での摘脾 1 例で, このうち食道離断は入院中に吐血をきたし Sengstaken-Blake-more tube を留置したまま準緊急的に行ったものであるが, 他はいずれも待期的手術であった。mesocaval H shunt の 1 例が術後 5 日目に肝・腎不全で死亡した。

肝硬変の存在した胃癌では根治的幽門側胃切除を行い合併症はなかった。

悪性閉塞性黄疸 6 例は膵頭十二指腸切除 1 例, 外瘻術後の内胆汁瘻造設 2 例, 同様に外瘻術後で, 内胆汁瘻十胃・空腸吻合 2 例, 外瘻十胃・空腸吻合 1 例で, 術後合併症はなかった。

#### ii) 各種検査値と手術術式

##### 1. 一般肝機能検査

Alb (g/dl) でみると肝癌 4 例はいずれも 3.0 以下であったが, 2.4 と低値であった 2 例のうち肝右葉切除例は死亡したが, 肝動脈挿管では耐術した (図 1)。

Ch. E (Δ pH) は肝癌 4 例ではいずれもきわめて低値で, 0.15 と 16 例中最低を示した 1 例には肝動脈挿管を行った。死亡した肝右葉切除例のそれは 0.28, 耐術した肝部分切除例は 0.27 であった (図 2)。

##### 2. PT

16 例のうち PT (%) が 60 以下のものが 2 例あり, うち 1 例は Ch. E が 0.15 と最低値であった肝動脈挿管例, 他の 1 例は術前, 腹水と黄疸 (T. bilirubin 7.0mg/dl) があり, リスク不良と思われたが食道離断と摘脾を一期的に行い耐術したものである。一方, PT が 85 であった肝右葉切除と mesocaval H shunt の各 1 例が死亡した (図 3)。

図 1 Albumin と手術術式

		2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
肝	肝右葉切除		●			
	肝部分切除			○		
	肝動脈挿管		○			
胃	胃切			○		
	H shunt				●	○
食道静脈瘤	食道離断+摘脾					○
	胃上部切除				○	
	摘脾				○	
胆・膵	膵頭十二指腸切除				○	
	内胆汁瘻			○		○
	同上+胃空腸吻合				○	○
	外瘻+胃空腸吻合			○		

図2 Ch. Eと手術術式



図3 PTと手術術式



図4 HPTと手術術式

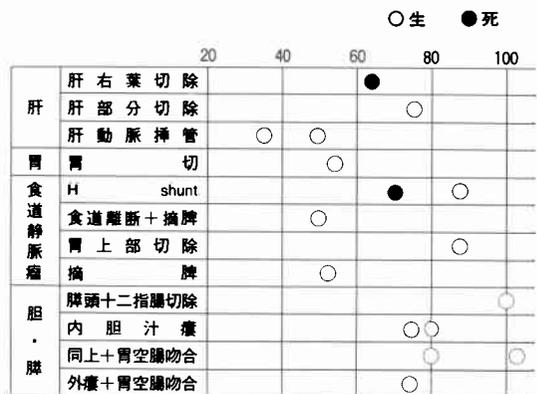


図5 50gr OGTTと手術術式

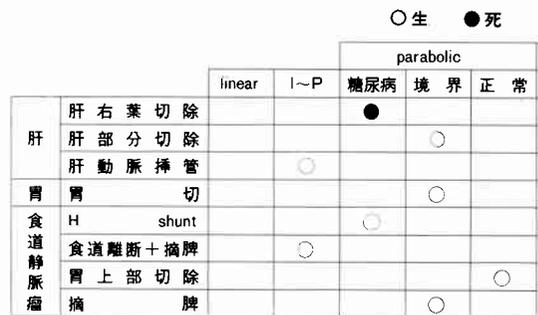


図5 50gr OGTTと手術術式

3. HPT

HPT(%)が50以下と低値を示したものが3例あり、このうち最低はPTも53と低値であった肝動脈挿管例(HPT=38)であった。他の2例は肝動脈挿管例(HPT=50)と食道離断例(HPT=50)であった。死亡した肝右葉切除と mesocaval H shuntのそれは各々64, 70であった(図4)。

4. 50gr OGTT

50gr OGTTは8例にしか行っていないが、死亡した肝右葉切除例のそれは糖尿病型の parabolicであった。linear型を示したものはなかったが、糖尿病型の parabolicとの移行型(p~I)が2例あり、うち1例はCh. E0.15を始めとする諸検査値が最低であった肝動脈挿管例、他の1例は食道離断例であった(図5)。

5. Rmax

肝癌4例のRmax(mg/kg/min)は0.15から0.61、平均0.36を低値を示し、0.15, 0.25ときわめて低かつ

た2例にはいずれも肝動脈挿管を行い耐術した。0.61に対し行った肝右葉切除例は死亡した。食道静脈瘤5例のうち特発性門亢症3例はそれぞれ1.0, 1.58, 2.0であったが、肝硬変例では0.27, 0.7と低値であった。このうち0.7に対し行った食道離断例は耐術したが0.27に対し行った mesocaval H shunt例は死亡した(図6)。悪性閉塞性黄疸6例では、あらかじめ行った外瘻として Soupault式肝内胆管外瘻と総胆管外瘻の各1例は減黄も良好で、Rmaxはそれぞれ2.0, 0.71で

あった。しかし外胆のう瘻を行った3例は減黄が不良で、 $R_{15}$ が40%以上を示したため ICG 排泄路の閉塞が残存し、したがって正確な肝機能は反映されないと判断し  $R_{max}$  の測定は行わなかった。残りの1例は  $R_{15}$  は14%であったが全身状態を考慮して胃・空腸吻合 + Soupoult 式外瘻にとどめた症例で、手術を急いだため  $R_{max}$  は測定しなかった。なお対照として選んだ胃切除例の  $R_{max}$  は3.33, 3.45であった。

iii) glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP と血糖

1. 疾患別にみた血中 cyclic AMP と血糖

glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP と血糖が測定されたものは14例と対照2例の計16例で、14例の内訳は肝硬変合併肝癌3例、肝硬変の存在した胃癌1例、食道静脈瘤4例（うち1例は肝硬変、他の3例は特発性門亢症）、悪性閉塞性黄疸が6例であった。これらを肝硬変群、特発性門亢症群、閉塞性黄疸群および対照群に分けて反応をみた。

cyclic AMP の反応は各群とも15分にピークがみられたが(図7)、血糖のそれは疾患群に関係なく15分から45分にわたっていた。

cyclic AMP, 血糖とも最高値と前値の差をそれぞれ  $\Delta$  cyclic AMP (pmol/ml),  $\Delta$  BS (g/dl) とすると、各疾患群の  $\Delta$  cyclic AMP は肝硬変群  $953 \pm 752$  (mean  $\pm$  SD), 特発性門亢症群  $580 \pm 267$ , 閉塞性黄疸群  $1361 \pm 520$ , 対照群  $1464 \pm 849$  となった(図8)。このうち特発性門亢症群と閉塞性黄疸群の間には危険率2%以下で有意の差があったが、他の疾患群ではいずれの相互間にも有意差を認めなかった。

一方、 $\Delta$  BS は肝硬変群  $14.6 \pm 8.6$ , 特発性門亢症群  $22.7 \pm 9.8$ , 閉塞性黄疸群  $43.3 \pm 11.5$ , 対照群  $64.5 \pm 6.4$  となった(図9)。このうち肝硬変群と対照群間に危険率0.1%以下で、肝硬変群と閉塞性黄疸群間および特発

図8 疾患と cyclic AMP 増加量

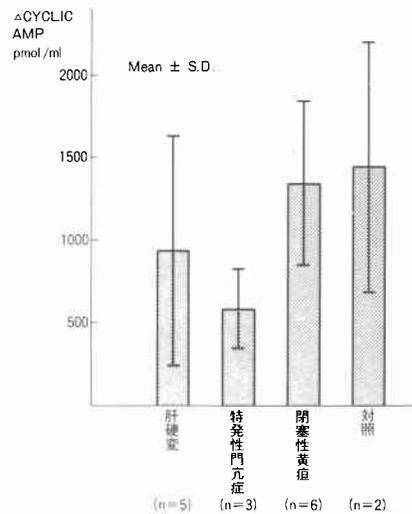


図9 疾患と血糖増加量

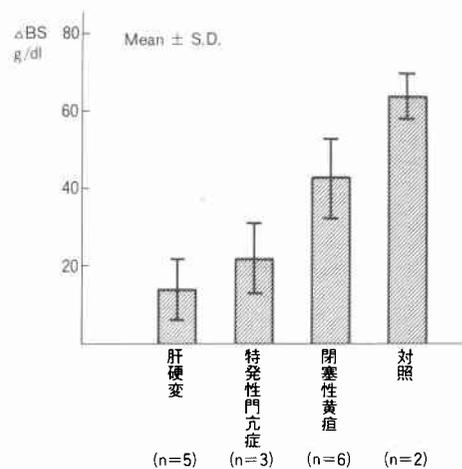
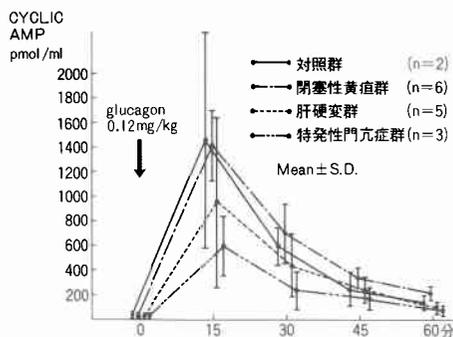


図7 glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP の変動



性門亢症群と対照群間に1%以下で、特発性門亢症群と閉塞性黄疸群間に5%以下でそれぞれ有意差を認めた。

2.  $\Delta$  cyclic AMP,  $\Delta$  BS と手術術式

死亡した肝右葉切除の  $\Delta$  cyclic AMP は232でこれは cyclic AMP の反応をみた14例の疾患のうち最低値であった。同例の  $\Delta$  BS は16であった。術前状態不良と思われたが耐術した食道離断例の  $\Delta$  cyclic AMP は1,074と良好な反応で、 $\Delta$  BS は27であった。

iv)  $R_{max}$  と各種検査値との相関

閉塞性黄疸での  $R_{max}$  は減黄度に影響を受けると判断し、肝の機能的予備力判定のための指標としての意義については保留とした。したがって2例では

図10 Rmax と Albumin の関係

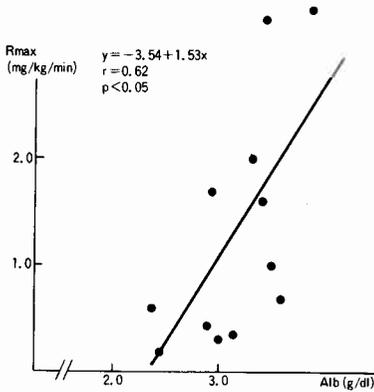


図13 Rmax と HPT の関係

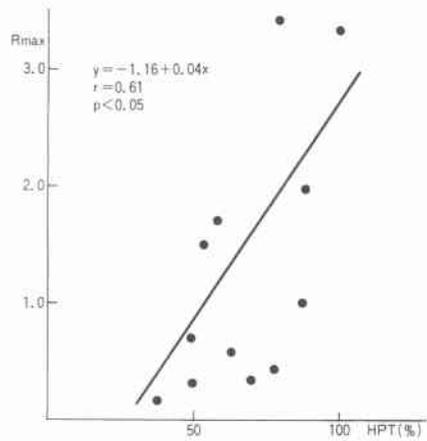


図11 Rmax と Ch. E の関係

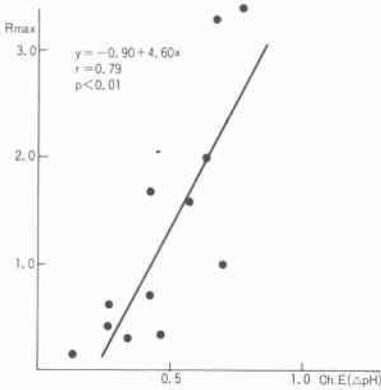


図14 Rmax と R<sub>15</sub> の関係

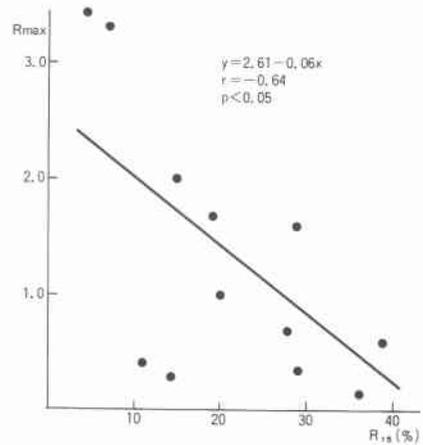
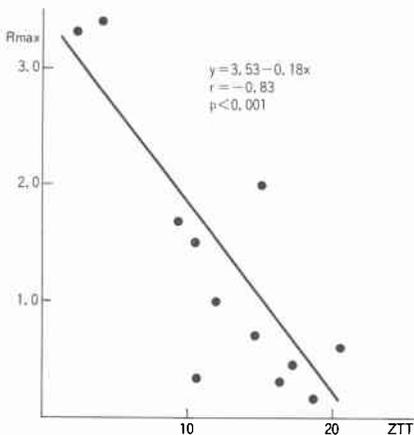


図12 Rmax と ZTT の関係



計12例である。

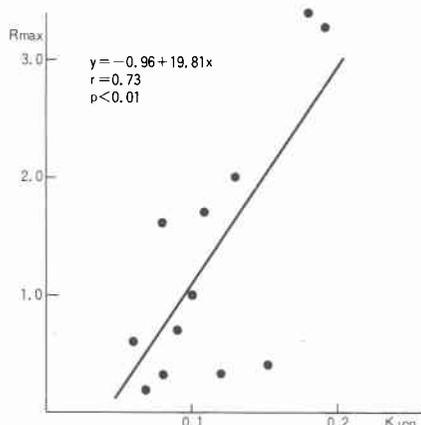
Alb とは危険率 5%以下 (図10)、Ch. E とは 1%以下で (図11)、ZTT とは 0.1%以下で (図12) それぞれ良く相関した。PT とは相関せず、HPT とは危険率 5%以下で相関がみられた (図13)。更に R<sub>15</sub> (%) と K<sub>ICG</sub> をみると、R<sub>15</sub> では危険率 5%以下で (図14)、K<sub>ICG</sub> では 1%以下で相関した (図15)。ただし 2例では K<sub>ICG</sub> が 0.121、0.154 と比較的良好であったにもかかわらず Rmax が 0.25、0.42 と低値を示し、いわゆる K<sub>ICG</sub> と Rmax の解離と思われる例があった。

IV. 考 察

肝障害例に対する外科手術では一般肝機能検査で表わされる障害度他に、侵襲を加えた後の回復力、すなわち機能的予備力の把握が大切である。最近注目されている ICG Rmax, 50gr OGTT, HPT, glucagon 負

Rmax 1.72, 2.0 の値を得たが、これも各種検査値との相関についての検討から除外した。

検討の対象としたものは肝硬変合併肝癌 4 例、肝硬変の存在した胃癌 1 例、食道静脈瘤 5 例、対照 2 例の

図15 Rmax と  $K_{ICG}$  の関係

荷後の血中 cyclic AMP の反応などはこの肝機能的予備力を反映するとされている。

ICG Rmax は Moody ら<sup>3)</sup>により提唱されたもので、肝に大量 (submaximum dose) の ICG を与え、肝細胞に能力一杯の負荷を加えた時の色素代謝が肝の機能的予備力 (functional mass) の指標となる。従来より行われていた ICG 0.5mg/kg の投与による  $R_{15}$  や  $K_{ICG}$  は投与量が少ないため有効肝血流量は反映するが、投与量が少なくなればなるほど血中消失におよぼす肝細胞機能の割合は小さくなるため、肝細胞機能の総和としての機能的予備力は反映しないといえる。Moody ら<sup>3)</sup>によれば、健常者の Rmax は 3.40 であったのに対し、アルコール性肝硬変では 0.24 と低値を示し、中谷<sup>7)</sup>は健常者で  $3.31 \pm 1.4$ 、非代償性肝硬変で  $0.22 \pm 0.09$  と報告している。

Rmax と他の肝機能検査との比較をみると、中谷<sup>7)</sup>によれば BSP, Prealbumin, HPT,  $\alpha_2$  HS-glycoprotein, Ch. E, Alb, ZTT および T. Bil と有意の相関を示し、GPT, LDH,  $\gamma$ -GTP, Cholesterol などとの間には有意の相関を認めていない。

一方、水本ら<sup>9)</sup>は Rmax, OGTT, HPT,  $K_{ICG}$ , Alb, Ch. E, PT の 7 種の検査成績を 5 段階に分けて肝障害例の手術危険度の規準を作成している。Rmax をとって言えば、これが 1.0 以上の grade I-II では肝切除に耐え、0.4~1.0 (grade III) では肝切除以外の major surgery に耐え、0.2~0.4 (grade IV) では minor surgery にとどめるべきであり、0.2 以下 (grade V) ではいかなる手術も危険としている。われわれの症例で死亡した 2 例のうち肝右葉切除を行ったものは Rmax 0.61, OGTT は糖尿病型の parabolic, HPT 64,

$K_{ICG}$  0.064, Alb 2.4, Ch.E 0.28, PT 85 であり、水本らの規準でみれば肝切除は無理と判断されるべきものであった。mesocaval H shunt を施行した死亡例は Rmax 0.27, HPT 70,  $K_{ICG}$  0.082, Alb 3.1, Ch.E 0.45, PT 85 であり Rmax のみとてみれば minor surgery にとどめるべき症例で、また mesocaval H shunt を門脈圧下降手術のひとつと考えれば、井口らの肝循環面よりみた肝障害度分類<sup>2)</sup>では門脈圧下降手術は危険と判断されるものであった。

Moody ら<sup>3)</sup>は portcaval shunt は Rmax に影響を与えないと述べ、Rmax が 0.06 と極めて低い例でも portcaval shunt に耐え術後 2 年 6 カ月経ても低いままで生存している例を報告している。しかし井口ら<sup>8)</sup>は  $K_{ICG}$  の術後の経時的推移を観察し、門脈循環を変化させる門脈圧下降手術では術後低下率が 35% と高く、術後 1 週間経過しても術前値に回復しなかったのに対し、門脈圧を下げさせない選択的シャント手術や消化管離断術では低下率も 22% で術後 3 日目には回復したと述べている。食道静脈瘤に対する mesocaval H shunt は井口ら<sup>2)8)</sup>の見解を考慮すべきと思われた。ちなみに合併症のなかった他の 1 例の mesocaval H shunt では  $K_{ICG}$  0.096, Rmax 1.0 であった。

50gr OGTT の血糖曲線は小沢ら<sup>4)9)</sup>によれば、肝のエネルギー産生を、言い換えれば機能的予備力を反映するという。2 時間後の血糖がなお上昇傾向を示す linear 型では予備力の低下を、2 時間で減少傾向を示す parabolic 型では予備力の温存を意味するという。われわれは水本ら<sup>9)</sup>に従い 5 型に分類したが症例数も少なく一定の傾向は認められなかった。

HPT は肝で産生され turn over rate の速い血液凝固第 II, VII, X 因子を同時に測定するもので単に第 II 因子のみ測定する PT やトロンボテストと異なりより精度は高い。また短時間で行なえ、手技も簡単であるため緊急手術のリスク判定や術後の肝機能の経時的変化をみるうえでも貴重な検査である。

glucagon は主として肝に作用して肝細胞膜に存在する adenylate cyclase を活性化し、これが血中 cyclic AMP を上昇させ解糖、糖新生を促進させる。この cyclic AMP と血糖の増加量は健常者と肝硬変患者では異なり、これらが肝障害の重症度を示す種々の肝機能検査と有意の相関を示すことより glucagon 負荷による血中 cyclic AMP および血糖の反応は肝の機能的予備力を反映する指標になると言われている<sup>5)10)11)</sup>。われわれは対照の 2 例を含む 16 例に対しこれを行なった

が、症例数が少ないこともあり疾患群間および同一疾患群内にもばらつきがみられた。しかし死亡した肝右葉切除では低反応を示し、またリスク不良と思われた食道離断のそれは良好な反応を呈して耐術したことなど予後を示唆する貴重な情報をもたらした。したがって他の諸検査の検討より手術適応に判断がつきかねるときには有力な判定法になりうると思われる。

#### V. おわりに

肝の予備力検査として注目されている ICG Rmax, 50gr OGTT, HPT, glucagon 負荷後の血中 cyclic AMP および血糖の反応等と従来の一般肝機能検査を合わせ、手術術式および予後と対比して術前のリスク判定に役立つか否かを検討した。症例数が少ないため明確な傾向は得られなかったが、個々においては予後と一致する貴重な情報も得られた。なかでも ICG Rmax, cyclic AMP は有用と思われた。

#### 文 献

- 1) Child, C.G.: Surgery and portal hypertension, Chapter 1, in the liver and portal hypertension, In Major Problems in Clinical Surgery, W.B. Saunders, Philadelphia, 1974
- 2) 井口 潔, 小林迪夫, 小川勇一郎: 門脈圧亢進症に対する手術一適応基準に関する考察一. 臨成人病 1: 389-392, 1971

- 3) Moody, F.G., Rikkers, L.F. and Aldrete, J.S.: Estimation of the functional reserve of human liver. Ann Surg 180: 592-598, 1974
- 4) 小沢和恵, 武田博士: 肝障害, 外科治療 31: 612-619, 1974
- 5) Francavilla, A., Jones, A.F. and Starzl, T.E.: Cyclic AMP metabolism and adenylate cyclase concentration in patients with advanced hepatic cirrhosis. Gastroenterology 75: 1026-1032, 1978
- 6) 水本龍二, 野口 考, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定一特に肝切除後残存肝機能予備力の術前評価法一. 外科治療 39: 71-78, 1978
- 7) 中谷泰康: 他の肝機能検査法との比較からみた ICG Rmax の臨床的意義一慢性肝疾患での比較一. 肝臓 22: 226-235, 1981
- 8) 井口 潔, 小林迪夫: 肝炎・肝硬変を伴う場合の手術適応の決定. 臨床外科 31: 157-164, 1976
- 9) 小沢和恵, 山本正之, 戸部隆吉: 肝癌の手術適応と限界一肝硬変と関連して一. 消外 2: 1173-1182, 1979
- 10) 加納 隆, 宮川秀子, 武藤泰敏ほか: 肝予備能検査法としての glucagon 負荷による血中 cyclic AMP の反応性. 日消病会誌 77: 195-205, 1980
- 11) 玉置 明, 柿田 章, 池田雄祐ほか: 原発性肝癌の病態と肝切除適応の検討. 日消外会誌 13: 78-83, 1980