

胆石症再手術症例の検討 —死亡例の病態について—

京都大学第1外科

上山 泰男 松本 由朗
小澤 和恵 戸部 隆吉

ANALYSES OF THE CASES REOPERATED FOR CHOLELITHIASIS —PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN FATAL CASES—

Yasuo KAMIYAMA, Yoshiro MATSUMOTO, Kazue OZAWA and Takayoshi TOBE
The First Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine

索引用語：胆道損傷，肝不全，多臓器障害

緒言

胆石症再手術症例中もっとも頻度の高い総胆管結石の診断治療は画像診断，内視鏡による外科的手技等の発達により著しく進歩した。

しかし，症例数は少ないが胆石症再手術症例の中で残存肝内結石や胆管狭窄による胆道感染のため肝膿瘍や胆汁性肝硬変を結果的に発症して敗血症，肝不全となる症例の治療は尚困難を極めている。

これまでに私どもは肝切除後肝不全，敗血症，閉塞性黄疸等の動物で肝のエネルギーチャージ¹⁾(以下，E. C. と略す， $E. C. = (ATP + 0.5ADP) / (ATP + ADP + AMP)$) が著しく低下するとこれら動物は肝不全で死亡すること，またこの肝の E. C. の低下が肝ミトコンドリア(以下，Mt と略す)の $NAD^+ / NADH$ 比の低下と平行しており，さらに $NAD^+ / NADH$ 比の低下が血中ケトン体比 (acetoacetate/ β -hydroxybutyrate ratio) の低下と相関していることを報告している^{2)~4)}。

そこで胆石症再手術例中，肝内結石症や胆道損傷に対する再手術後の再発性胆管狭窄等に頻発する感染症合併の肝不全の病態を肝エネルギー代謝の面より解析した。

対象，方法

1. 胆石症再手術症例は昭和48年6月以降10年間に当科に入院，手術を行った63症例を対象とした。初回手術を他院で受け，転科したものを含めた。

2. 胆石症で胆嚢摘除術後の胆道損傷に対する再手術例は昭和41年4月以降の25症例を対象とした。この内，22症例は第1回目手術を他院にて受けた症例である。術中に損傷が発見され，処置され，再手術が必要でなかった症例および，胆嚢摘除術以外の手術時に発生した胆道損傷症例は除外した。

これら1，2の症例を retrospective に検討するとともに，1. の症例に対しては57年6月現在の病状，術後経過についても調べた。

3. 上記症例の死亡例が，肝不全，多臓器障害で死亡していたため，最近3年間で当科で治療した，消化器外科領域での多臓器障害症例20例も検討の対象とした。多臓器障害の基準は玉熊等⁵⁾に準じた。

血中ケトン体の測定は糖投与時の動脈血について酵素法により行った⁶⁾⁷⁾。

成績

1. 胆石症再手術症例

63症例の初回手術々式は胆嚢摘除術のみの症例が30例と最多で，胆嚢摘除術および胆道切開術(含，T-tube留置，あるいは総胆管截石術)の20例がこれに付いた(図1)。

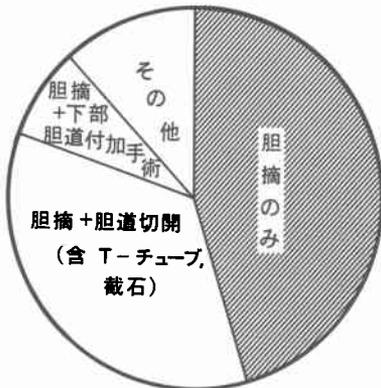
再手術の回数をみると，再手術1回の症例が最多(44/63, 70%)で，うち，総胆管結石が最多(22/44, 50%)であった。再手術を3回以上受けた症例は9例(9/64, 14%)あり，胆道損傷が，内7例を占めていた。

最終手術時の病態別の再手術回数をみると，総胆管結石症は平均1.3回，胆道損傷は平均2回，肝内結石症は平均3回であった。

※第20回日消外会総会シンポジウム

胆石症の再手術をめぐる諸問題

図1 初回手術々式



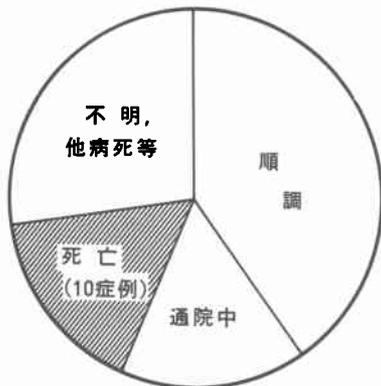
(63症例)

昭和57年6月現在の術後経過をみると、67%(42/63)の症例が follow-up 可能で、うち24症例が、順調に経過、10症例が通院を必要とする腹痛、黄疸あるいは発熱などの症状を有していた。死亡例は入院時死亡が4例あり、胆道損傷が3例で、うち2例は胆汁性肝硬変を合併していた。退院後の死亡例が6例あり、計10症例(10/63, 16%)が肝胆道系疾患と関連して死亡していた(図2)。

死亡例の病態別では胆道損傷が6例、肝内結石が3例、総胆管結石が1例であった。また、胆汁性肝硬変を6例に(不明2)、食道静脈瘤を5例に(不明1)、肝膿瘍あるいは胆道感染を全部に認め、治療期間が初回手術より5年以上の症例が7例あり、明らかな死因の判明した7例全例(不明3)が多臓器障害で死亡していた。

2. 胆道損傷症例

図2 術後経過。(57年6月現在)



(63症例)

胆道損傷による死亡例が、胆石症再手術例中死亡例の10例中6例を占めていたので、本疾患の病態像を得るため16年間の25症例を検討した。

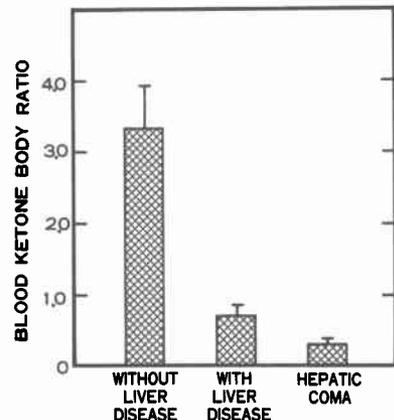
1回の胆道再建(再手術)により治療せしめ得た症例は11例(非胆管炎群とする)で、再手術である胆道再建後胆管炎を発症した症例は14例(胆管炎群とする)であった。両群の間に、初回手術時の胆管損傷の程度、初発症状発現までの期間(1日~1年)などに大差は認められなかった。胆嚢摘除術後、第2回目胆道再建までの期間は、非胆管炎群の方が平均6.6ヵ月(16日~1年6ヵ月)と胆管炎群の平均2.2ヵ月(15日~1年)よりむしろ長かった。

胆道再建(再手術時)の手術々式をみると、非胆管炎群では、総胆管(あるいは肝管)空腸(あるいは十二指腸)吻合術が、9症例(9/11, 82%)に行われていたのに対して、胆管炎群では総胆管(あるいは肝管)空腸(あるいは十二指腸)吻合術が8例(8/16, 50%)で、総胆管ドレナージ、(T-tube留置を含む)が3例、胆管側壁縫合1例、胆管端々吻合が1例、肝管ドレナージが2例であった。この胆管炎群の16例中12例(75%)が再発した胆管狭窄に対して、第3回目の開腹術を受けていた。この再手術(胆嚢摘除術後第2回目の手術)と第3回目の手術までの期間は平均3年6ヵ月(2ヵ月~12年)と長かった。この16症例中10例(63%)に消化管出血、脾腫、胆汁性肝硬変などの合併がみられ、うち5例が最終手術後1年8ヵ月以内に死亡していた。しかし、非胆管炎群では死亡例はなかった。

3. 肝不全, 多臓器障害症例

胆道損傷症例の胆管炎合併例および胆石症再手術症例での死亡例は胆汁性肝硬変や肝膿瘍による肝不全を

図3 肝障害と血中ケトン体比。(説明は本文)



中心とした多臓器障害で死亡していたので、この病態についても検討した。

1) 肝障害, 肝不全時の血中ケトン体比 (図3)

肝障害が一般臨床検査データ, 術中の肉眼所見により除外し得た16例では, 血中ケトン体比は 3.32 ± 0.52 (平均値 \pm 標準誤差, 範囲0.79~7.17), 肝障害を有する17症例(肝硬変8例, 閉塞性黄疸症例9例)では, 0.74 ± 0.08 (同上), 肝性昏睡の9症例(痛覚のみに反応する昏睡例とした, 内訳, 激症肝炎2例, 肝硬変3例, 肝切除後症例4例)では 0.29 ± 0.04 (同上)であり, 肝障害, 肝不全の進行とともに低下した。

2) 多臓器障害時の血中ケトン体比 (図4)

次に私どもの扱った消化器外科領域での多臓器障害症例20例でこの血中ケトン体比の低下の程度とその時の障害臓器の数の関係を調べた。2~6臓器障害のC群では血中ケトン体比が0.4以下に低下しており, 肺, 肝, 脳, 腎の障害が70%の症例で, 腎障害が60%に発生していた。血中ケトン体比0.25以下に低下した症例(D群)では7臓器障害を有し, この90%以上の症例が, 肺, 肝, 腎, 脳, 心, 凝固系の障害, 不全を合併し死亡した。

考 察

胆石症再手術症例で, 最多のものは総胆管結石症であり, これらは内視鏡的な手術手技により, 開腹せずに良好な治療成績が得られるようになった。今後, この治療手技の開発普及により, 総胆管結石症に対する再開腹例は減少すると思われる。

私どもは胆石症再手術症例の最終病態として胆道形成異常が重要な役割りを演じていることを報告している⁸⁾。今回は形態異常が合併していても, 総胆管結石,

肝内結石を有していた症例をこれより分離, 分類したため最終病態で総胆管拡張症の占める割合は少なくなった。

胆石症再手術症例や胆道損傷例の死亡例を検討したが, これら全例に肝膿瘍, 胆管炎などの感染症が合併しており, 長期に経過した症例では胆汁性肝硬変, 食道静脈瘤, 脾腫などを合併していた。胆道損傷症例中の胆管炎合併例では胆管炎非合併例に較べて, 再建術式として, 総胆管(あるいは肝管)空腸(あるいは十二指腸)吻合が行われた症例が少く(82%対50%), 消化器との吻合ではなく, 胆管の縫合や, 端々吻合, T-tube留置, 肝内胆管ドレナージなどが行われた症例が半数にみられた。この術式の差が結果的に胆管の再狭窄, 胆管炎の発生と関連していると考えられる。

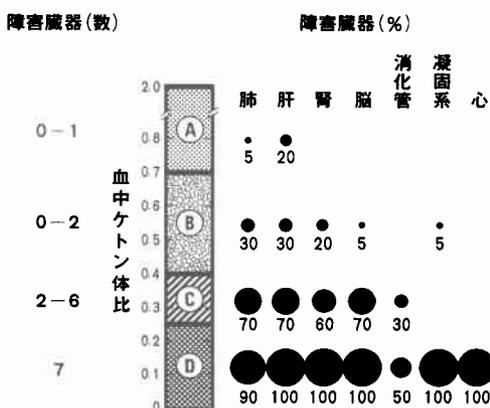
Glenn⁹⁾の指摘するごとく, 総胆管の口径の50%以上が損傷を受けると, 術後胆管狭窄がおり, そこには必ず感染が発生してくる。

感染, 胆汁うっ滞が継続する結果, 高度の肝機能の低下を発生し, 肝不全に移行すると考えられる。このことが胆管炎非合併例では死亡例がないのに胆管炎合併例で死亡例の多い事実として表われていると思われる。

これを予防するためには胆道系の解剖学的異常の多いことを念頭におき¹⁰⁾, 慎重な手術操作を行い, 胆道損傷を未然に防ぐことが最も重要なことではあるが, もし, 胆道閉塞症状が術後出れば(通常3~4日目)直ちに再手術を行うこと, 膿瘍形成のあるものはこれのドレナージと, 胆道減圧を行い, 後日再建術を行うことが妥当と思われる。またこの胆道再建時に基本的に重要なことは, 狭窄, 瘢痕部を切除し, 健全な胆管を吻合に用いること, 胆汁色の結合織を胆管粘膜と誤認せぬため frozen section で確認すること, 吻合部に緊張のかからぬこと, 粘膜, 粘膜縫合を確実にすること, splint は原則として用いるが粘膜, 粘膜縫合が出来た時は用いないなどを私どもは指摘している¹¹⁾。

また, 再建後の胆管炎の発症は2年以内に起るといわれているので¹²⁾, 肝不全, 肝硬変につながる肝の機能低下が2年以内にすでに始まると考えるべきであるが, 私どもの症例では再発胆管狭窄に対しての根治手術(第3回目の手術)は結果的ではあるが, 平均3年6ヵ月後に行われていた。このことも肝機能低下, 肝不全を招いたことに関連していると考えられる。したがって, 胆嚢摘除術後の胆道損傷に対して早期の開腹術が重要であるばかりでなく, 再建後の再発狭窄に対

図4 血中ケトン体比と臓器障害。(説明は本文)



しても、胆管炎症状のあるものは早期に、第3回目の手術とはいえ、開腹にふみきるべきと考えられる。

しかしながら、これらを心がけていても結果的に肝の機能障害が発生してしまった症例に対しても、肝門部切除を含めた胆道再建の如き積極的根治再建術を行わねばならないのも現実である。

胆汁性肝硬変や肝膿瘍症例にみられる肝の機能低下による全身性の代謝障害、及び感染は多臓器障害発症の誘因、増悪因子となる危険な組み合わせであり¹³⁾、このためこれらの症例に対する根治手術の術式選択、術前術後管理が極めて難しくなる。例えば合併する食道静脈瘤に対する手術と胆道再建とのどちらを先に行うかについても Sedgwick¹⁴⁾の指摘する如く、経皮経肝胆管ドレナージを行い、食道静脈瘤に対する手術を行うとしても、これを安全に行うには、この肝の機能障害の病態の理解と的確なその把握が基本的に重要と思われる。

そこで次に、この病態について肝のエネルギー代謝の面より検討を加えた分けであるが、肝 Mt の NAD^+/NADH 比を血中で反映し、かつ肝 E. C. と相関して変動する、血中ケトン体比の低下の程度に平行して、肝障害の程度が増悪し、障害臓器数の数も増加していることが判明した。

したがって、肝 Mt の NAD^+/NADH 比の低下が肝不全、多臓器障害の基本的病態と考えられる。Mt NAD^+/NADH 比の低下時には TCA-cycle の回転不全、E. C. の低下があり、ATP 消費反応である、肝特有の機能（アルブミン合成、ビリルビン抱合、排泄、凝固因子合成、アンモニア解毒固定、糖新生）などの障害、不全が発生しており、TCA-cycle で処理されるアミノ酸代謝障害が起り、脳症の一因であるアミノ酸モル比¹⁵⁾ ($(\text{valine} + \text{leucine} + \text{isoleucine}) / (\text{tyrosine} + \text{phenylalanine})$) の低下が発生し、細網内皮系の機能低下¹⁶⁾などがひきおこされ、これらが複合し、誘因、増悪因子として肝不全を伴う多臓器障害の進行に関与していると思われる。血中ケトン体比が、術前0.7以下に低下（B群）としている胆石症再手術症例の末期像とも言える症例に於ては、根治手術そのものが、肝不全、多臓器障害の誘因となるので、手術時期、術式、術前管理など慎重に行わねばならないと言える。

これに対する対策としては、ケトン体比を上昇せしめるべく、一般的には感染の除去、経皮経肝胆管ドレナージによる胆道減圧、黄疸の軽減、障害肝の E. C. を低下せしめるアンモニア¹⁷⁾の腸内発生をラクチュロー

ス投与等によりおさえること、低酸素血症、貧血、低アルブミン血症等の補正が重要と考えられる。私どもの開発した摘出灌流肝による metabolic liver support が肝不全、多臓器障害症例の血中ケトン体比を上昇せしめ得ることが明らかになっているので¹⁸⁾今後、これが、合理的対策治療手段になる可能性がある。

結 語

胆石症再手術症例の死亡例に検討を加えたが、初回手術時の胆嚢結石症が、再手術を行っている過程で、結果的に、肝不全、多臓器障害と言う、複雑な治療管理困難な病態に変貌していた。

初回手術時の慎重な対処が重要なことはいうまでもないが、肝機能障害が増悪した症例を治療するには、画像診断などによる解剖学的異常の把握にとどまらず、代謝面よりみた病態の検討、把握が重要と思われる。

文 献

- 1) Atkinson AT: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter: Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 7: 4030-4034, 1968
- 2) Tanaka J, Ukikusa M, Yamaoka Y et al: Application of blood ketone body assay for evaluating the energy status of the liver in jaundiced rabbits and patients. *Eur Surg Res* 10: 101-102, 1978
- 3) Tanaka J, Sato T, Kamiyama Y et al: Bacteremic shock: Aspects of high-energy metabolism of rat liver following living Escherichia coli injection. *J Surg Res* 33: 49-57, 1982
- 4) Ukikusa M, Ozawa K, Shimahara Y et al: Changes in blood ketone body ratio: Their significance after major hepatic resection. *Arch Surg* 116: 781-785, 1981
- 5) 望月英隆, 斉藤英昭, 玉能正悦: Multiple Organ Failure の病態. *臨外* 36: 753-758, 1981
- 6) Williamson DH, Mellanby J: D(-)-hydroxybutyrate. In *Methods in Enzymatic Analysis*. Bergmyer HU (ed.) New York, Academic Press. Inc., 1974, p1840-1843
- 7) Melamby J, Williamson DH: Acetoacetate. In *Methods in Enzymatic Analysis*. Bergmyer HU (ed.) New York, Academic Press. Inc., 1974, p1446-1451
- 8) 松本由朗, 真下六郎, 上山泰男ほか: 胆道形成異常と再手術—特に胆管結石の再発について. *日外会誌* 82: 898-906, 1981
- 9) Glenn F: Obstruction of the common bile

- duct. Surg Gynecol Obstet 132 : 25—35, 1971
- 10) Moosman DA : The surgical significance of six anomalies of the biliary duct system. Surg Gynecol Obstet 131 : 655—660, 1970
 - 11) 小沢和恵, 松本由朗, 戸部隆吉 : 術後胆道狭窄の手術経験. 日消外会誌 12 : 329—336, 1979
 - 12) Way L, Dumphy JE : Biliary stricture. Am J Surg 124 : 287—295, 1972
 - 13) 上山泰男, 戸部隆吉 : 多臓器障害 (MOF) の病態と対策. 医のあゆみ 125 : 241—246, 1983
 - 14) Sedwick CF, Poulantzas JK, Kune GA : Management of portal hypertension secondary to bile duct stricture : Reviews of 18 cases with spleno-renal shunt. Ann Surg 163 : 949—953, 1966
 - 15) Fisher JE, Yoshimura N, James JH, et al : Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy : Effects of amino acid infusions. Am J Surg 127 : 40—47, 1974
 - 16) Nakatani T Tanaka J, Sato T, et al : Studies of reticuloendothelial system function and liver high-energy metabolism in rats following sublethal and lethal Escherichia coli injection. In Advance in Shock Research, Alan R. Liss Inc., New York, 1982, p147—157
 - 17) Kamiyama Y, Takeda H, Ohshita M et al : Hepatic metabolic changes following energy deprivation by ammonia in patients and rabbits with jaundice. Surg Gynecol Obstet 145 : 33—40, 1977
 - 18) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K et al : Clinical experience of postoperative hepatic failure treatment with pig or baboon liver cross-dialysis with interposed membrane. Artif Organ 6 : 433—446, 1982
-