

肝硬変患者の血中アルドステロン値の術後変動と、 体内 Na 貯留におよぼす影響

千葉大学第2外科

小林 進 平澤 博之 小林 弘忠 田畑陽一郎
大川 昌権 添田 耕司 織田 成人 室谷 典義
小高 通夫 佐藤 博

THE POSTOPERATIVE CHANGE IN BLOOD ALDOSTERONE LEVEL AND ITS EFFECT ON SODIUM RETENTION IN CIRRHOTIC PATIENTS

Susumu KOBAYASHI, Hiroyuki HIRASAWA, Hirotada KOBAYASHI,
Yohichiroh TABATA, Masanori OHKAWA, Kohji SOEDA,
Shigeto ODA, Noriyoshi MUROTANI, Michio ODAKA
and Hiroshi SATOH

2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

肝硬変患者に対する手術後、高率に発症する ARDS に対し、水分貯留傾向はその発症および増悪因子として重要である。今回、これら水分電解質代謝に重要な意義をもつ血中アルドステロン値を、硬変肝群12例、非硬変肝群12例において、術前、術中、術後測定したが、硬変肝群は第5、第7病日において、非硬変肝群に比べ、有意に高値であった。その原因として、肝硬変による血中アルドステロン不活化の障害、さらに血漿レニン活性の高値が考えられた。また、尿中 Na/K 比は術後、硬変肝群で有意に低値であったが、カンレノ酸K投与により、有意に上昇し、カンレノ酸Kが、肝硬変患者の、術後、Na 貯留および水分貯留防止に有効であることが示唆された。

索引用語：肝硬変、アルドステロン、ARDS、尿中 Na/K 比、カンレノ酸K

I 結 言

肝硬変患者は術後、乏尿傾向¹⁾²⁾を呈することが多く、体内水分貯留傾向³⁾を示し、間質液の増加から、肺水腫、adult respiratory distress syndrome (以下 ARDS)に進展することもまれでない。本研究はこの肝硬変患者の術後乏尿傾向と ARDS 発症に関し、水分電解質代謝の中心的役割をになう血中アルドステロン (以下 Ald)が、いかなる意義をもつかを検索することを目的とした。

血中 Ald の生理作用⁴⁾として、腎尿細管での尿中 Na の再吸収と、尿中への K の排泄があるが、高 Ald の状態であれば、Na の再吸収は亢進し、体内 Na 貯留、

水分貯留へと結びつく。通常の状態においても、肝硬変患者の血中 Ald 値は高い³⁾⁵⁾といわれ、術中、術後はさらに高値となることが予測される。今回、術前、術中、術後は ARDS の発症率の高い第7病日までの期間をとり、血中 Ald の変動を観察してみた。さらに、血中 Ald 値を左右する因子として、① ACTH による分泌刺激⁶⁾、② アンジオテンシン I, II を介する血漿レニン活性による刺激⁶⁾⁷⁾、③ 血中電解質 (Na, K) による刺激⁸⁾などが挙げられるが、肝硬変患者でのこれらの変動をも測定し、Ald の変動に対し、何が最も重要であるかを検討した。また、静注用抗 Ald 剤であるカンレノ酸 K⁹⁾を肝硬変患者に術後投与したが、尿中への Na 排泄増加による体内水分貯留への予防効果につき合わせて検討した。

II 対象症例および検査方法

対象症例は最近1年間に、千葉大学第2外科において、腹部消化器外科手術をうけた24例であり、そのうち硬変肝群は12例、非硬変肝群も12例である。硬変肝群は硬変合併肝癌にて肝部分切除施行症例5例、食道静脈瘤にて食道粘膜離断術施行症例7例であり、非硬変肝群は肝癌にて左葉切除施行症例1例、胆管癌にて、肝門部切除施行症例2例、胃癌にて胃全摘術施行症例5例、胃癌または十二指腸潰瘍にて胃切除施行症例4例であった。両群間に年齢分布、術中出血量の有意差はなかった。

採血、採尿は術前、開腹後1時間、手術終了時、術後第1病日、第3病日、第5病日、第7病日にそれぞれ行い、血中Ald値、血中ACTH値、血漿レニン活性、血中Na,K値、尿中Na,K値の測定を行った。また、カンレノ酸Kは手術当日より400mg/kgを静脈内に投与した。尚、カンレノ酸Kの効果を検する目的で、尿中Na,Kは上記の症例以外に、2例の肝硬変症例(肝部分切除施行例)を加え、14例にて測定した。

III 結果

1. 血中アルドステロン値の推移

図1に示すごとく、血中Ald値は硬変肝群、非硬変肝群はそれぞれ、術前145.7±34.4pg/ml, 92.4±12.5pg/ml, 開腹後1時間では279.2±44.5pg/ml, 240.2±20.8pg/ml, 手術終了時では353.0±57.2pg/ml, 299.9±44.2pg/mlであり、両群とも手術を契機に急激に上昇する。しかし、それらの値は硬変肝群が高値をとる傾向のあるものの、両群間に有意な差はなかった。第1病日、第3病日も同様の結果であった。しかし、第5病日では硬変肝群153.0±33.8pg/ml, 非硬変肝群75.4±13.6pg/ml(p<0.05), 第7病日では、おのおの136.8±31.2pg/ml, 65.6±18.9pg/ml (p<0.05)であり、両測定時間において硬変肝群が有意に高値であった。

2. 血中アルドステロン値を規定する因子

① 血中ACTH値の推移

図2に示すごとく、硬変肝群、非硬変肝群はそれぞれ、術前83.3±23.3pg/ml, 36.8±10.8pg/ml, 開腹後1時間では301.5±94.3pg/ml, 305.5±59.7pg/ml, 手術終了時では316.5±93.5pg/ml, 349.4±41.8pg/mlであり、両群は同様の推移を示し、有意差はなかった。また、術後も第1病日より第7病日にかけて、両群間には全く差はみられなかった。

② 血漿レニン活性の推移

図1 血中アルドステロン値の推移

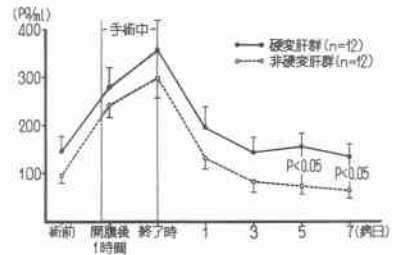


図2 血中ACTH値の推移

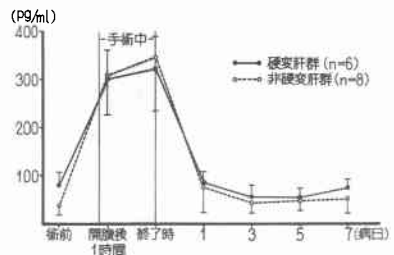
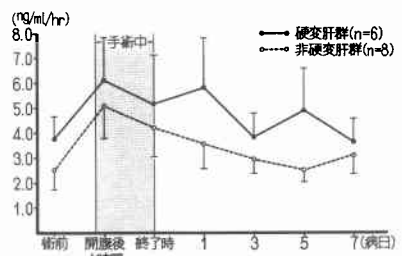


図3 血漿レニン活性の推移



血漿レニン活性は図3に示すごとく、硬変肝群、非硬変肝群において、それぞれ術前3.78±0.98ng/ml/hr, 2.57±0.78ng/ml/hr, 開腹後1時間で6.02±2.63ng/ml/hr, 5.03±1.64ng/ml/hr, 手術終了時では5.30±2.74ng/ml/hr, 4.27±1.30ng/ml/hrであり、有意差はなく、術後第1病日から第7病日にかけても同様に有意差はなかった。しかし、全経過において、硬変肝群は非硬変肝群に比べ、高値をとる傾向にあった。

③ 血中Na,K値の推移

これらは、硬変肝群と非硬変肝群とで比較したが全く差はみられず、しかも、それぞれの群において、術前、術中、術後で比較しても差はみられなかった。

3. 尿中Na/K比の推移とカンレノ酸K投与の影響

① 尿中Na/k比の推移

図4に示すごとく、硬変肝群における尿中Na/K比

図4 尿中Na/K比の推移 (カンレノ酸K非投与)

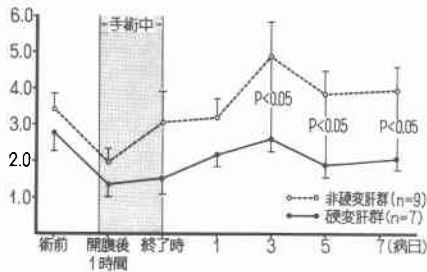
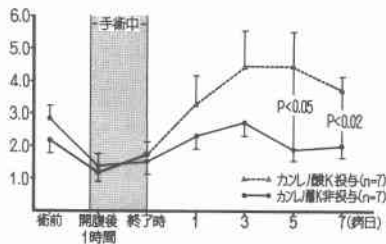


図5 カンレノ酸K投与の尿中Na/K比におよぼす影響 (硬変肝群において)



は非硬変肝群に比べ、全経過を通じ低い傾向を示し、とくに術後第3病日、第5病日、第7病日には有意に低値を示し、肝硬変患者はNaの尿中排泄は障害されていることを示唆していた。

⑥ カンレノ酸K投与の影響

図5に示すごとく、硬変肝群において、カンレノ酸Kによる尿中Na/K比の変動を検すると、カンレノ酸K投与により、尿中Na/K比は徐々に上昇し、カンレノ酸K投与群、カンレノ酸K非投与群はそれぞれ、術後第5病日では、 4.48 ± 1.05 , 1.94 ± 0.32 ($p < 0.05$), 第7病日では 3.37 ± 0.44 , 2.01 ± 0.41 ($p < 0.02$)であり、カンレノ酸K投与により、尿中Na/K比は有意に上昇し、カンレノ酸K投与により排泄が改善されることを示していた。

4. 症例呈示

① 症例1 (図6)

症例は67歳女性、硬変合併肝癌にて、S₇亜区域切除を行った。第4病日まで術後経過は順調であったが、第5病日、突然39℃の熱発と同時に血圧50となり、いわゆる septic shock の状態となった。ただちに、IVH catheter を拔出(後に IVH catheter 先端より、嫌気性菌が検出される)、shock に対する処置、sepsis に対する処置により、無事 critical stage を乗り切ることができたが、shock 時、血中Ald値は異常高値を示し、そ

図6 症例1. 67歳, ♀, 硬変合併肝癌

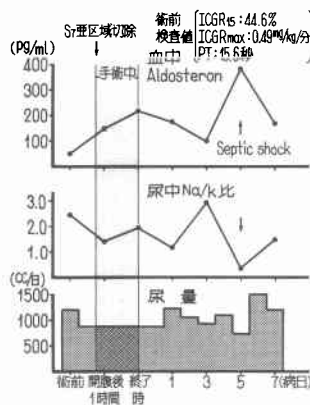


図7 症例2. 38歳, ♂, 食道静脈瘤(Budd-Chiari 症候群)

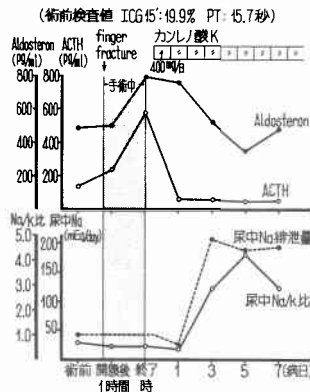


図8 肝切除後の合併症の比較

—1区域内切除症例— 千葉大2外 1978.1~1983.10

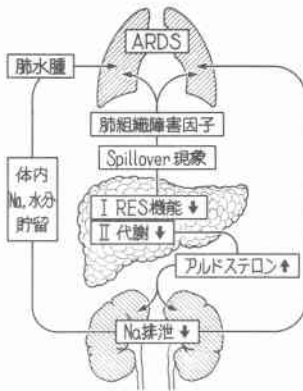
硬変例(38例)	非硬変例(24例)
26%	意識障害
24%	肺合併症
16%	腎障害
13%	septic shock
13%	凝固障害
8%	高度黄疸

れに呼応して尿中Na/K比は急激に減少した。また、shockより離脱し、全身状態の改善とともに、血中Aldも低下し、尿中Na/K比も上昇してきた。

⑥ 症例2 (図7)

次の症例は38歳男性、Budd-Chiari 症候群による食道静脈瘤のため、finger fracture による下大静脈拡張術を行った症例である。腹水は著明であり、血中Ald

図9 肝硬変におけるARDS発症機序



値は術前より480pg/mlと異常高値を示し、術中、術後も異常高値をとり続けた症例である。また、尿中Na/K比は術前、術中ともに1.0以下と低値であったが、カンレノ酸K投与により、尿中Na/K比は上昇してゆき、尿中Na排泄量も上昇し、無事、退院となった症例である。

IV 考 察

最近、肝硬変患者に対する外科手術は増加しつつあり、とくに硬変合併肝癌は画像診断の進歩とともに、細小肝癌¹⁰⁾¹¹⁾が発見されるようになり、手術適応症例が増加している。しかし、肝硬変患者は外科手術に関しては、poor risk¹²⁾であり、たとえ細小肝癌に対する肝部分切除といえども、その合併症発生率は高く、それが致命的となることもまれでない。図8は千葉大学第2外科において、1978年1月より、1983年10月までの1区域内肝切除症例における合併症発生頻度を比較したものであるが、非硬変例が全く合併症が発生しなかったのに対し、硬変例では肺合併症は24%と高率に発生している。肝切除後の肺合併症はARDSの形をとり、死の転帰をとる場合もある。肝障害時のARDS発症に関し、われわれは血液中とくに門脈血に対するfirst filterとしての肝が、充分にその機能を果さないため(RES機能の低下)、内因性トキシンがspilloverし、second filterとしての肺にいたる、そこで肺血管床の透過性の亢進をもたらす、permeability edemaからARDSに結びつくことが最も重要であると報告してきた^{13)~15)}。図9はこれらの病態生理を模式化したものである。われわれはかかる肝切除後のARDSの形をとる肺合併症に対する治療の根本原則を、RES機能の賦活におき、治療成績の向上を得ることができた¹⁶⁾¹⁷⁾。

以上のRES機能低下に加えて、肝硬変患者術後の

高Ald血症がARDS発症に大きく関与しているものと考えられる。長谷川らは、肝硬変患者は術後高Na血症状態にあるとし、Na制限を行うことが、術後管理として最も重要である¹⁸⁾¹⁹⁾としている。今回の検索において、血中Ald値は第5、7病日において、肝硬変患者が非硬変肝患者に比べ有意に高いという結果を得たが、血中Ald値が高ければ、当然、体内Na貯留傾向が現われてくることが考えられる。血中Na濃度は全く肝硬変患者と非硬変肝患者で差はみられなかったが、尿中へのNa排泄量の指標としての尿中Na/K比が肝硬変患者で有意に低いという結果を得ており、Na排泄の低下とともに、水分も排泄されず、水分は体内に貯留し、血中Na濃度は希釈され、みかけ上高Na血症とはならないと考えられる。この体内水分貯留傾向により、肝硬変患者は術後一層、間質液は増加し、全身浮腫傾向が高度となる。前述のごとく、肝硬変患者は術後、内因性トキシンは肝をspilloverしていることが多く、それが肺組織に障害をもたらすし、肺血管床の透過性は亢進している状態であり、この時期に肝硬変患者では高Ald血症により、Na水分の排泄障害が加わるため、わずかに過剰な水分により容易に間質液の増加がもたらされ、肺水腫、ARDSに進展しうるものである。

肝硬変患者の高Ald血症招来の因子を検討すると、ACTHは非硬変肝患者と何ら差はなく、術中ストレスによるAld分泌は両者同様に行われ、副腎皮質からのAld分泌は術中は同様に行われているものと考えられる。しかし、他の1つの分泌刺激因子としての血漿レニン活性は、肝硬変患者の循環動態が非常に不安定で、変動しやすいため、有意差は得られなかったが、高値をとり続ける傾向がみられた⁵⁾²⁰⁾²¹⁾。また、肝硬変患者の肝細胞機能低下、さらに門脈血のshuntingにより、血中Aldの不活性化は遅延しているものと考えられる。血中Aldは術中、肝硬変患者と非硬変肝患者で有意差はなく、術後日を追って両者の差が拡大し、第5、第7病日で有意差を得たことは肝硬変患者における高Ald血症の原因として、この不活性化の遅延を支持する事実であろう。以上のごとく、肝硬変患者は不安定な循環動態に起因する高レニン血症、さらに肝細胞機能障害に起因する不活性化の遅延により、高Ald血症が招来されているものと考えられる。

この高Ald血症に対し、静注用抗Ald剤であるカンレノ酸Kの投与を行ったが、尿中Na/K比はカンレノ酸K投与開始後、徐々に上昇し、第3、第5、第7病日

日で有意差をえられ、カンレノ酸Kは肝硬変患者の尿中Na排泄の増加とKの保持をもたらしているといえる。カンレノ酸Kによる利尿の発来は furosemide に比べ、やや遅れる傾向があるが、Naの排泄とKの保持という点で優れており、肝硬変患者のNa、水分貯留傾向に対し有効であった。

V 結 語

1. 腹部外科手術に際し、血中Ald値は術後第5、第7病日において、硬変肝群が非硬変肝群に比べ、有意に高値を示した。

2. その原因として、肝硬変患者は循環動態が不安定であることが多く、血漿レニン活性が高い傾向にあること、ならびに肝硬変による、血中Aldの不活性化の遅延が考えられた。

3. 尿中Na/K比は術後硬変肝群で有意に低値であったが、カンレノ酸K投与により有意に上昇し、カンレノ酸Kは高Ald血症に起因せるNa貯留傾向、ならびに肺水腫予防に有効であると考えられた。

文 献

- 1) Lieberman FL, Reynolds TB: Plasma volume in cirrhosis liver—Its relation to portal hypertension, ascites, and renal failure. *J Clin Invest* 46: 1297—1308, 1967
- 2) Wilkinson SP, Portmann B, Hurst D et al: Pathogenesis of renal failure in cirrhosis and fulminant hepatic failure. *Postgrad Med J* 51: 503—505, 1975
- 3) 平山千里, 川崎寛中, 村脇義和: 肝硬変. *日臨* 40: 2011—2016, 1982
- 4) 荒川規矩男: レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系. *日臨* 40: 1928—1929, 1982
- 5) Rosoff L Jr, Zia P, Reynolds T et al: Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 69: 698—705, 1975
- 6) 福地総逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫ほか: 原発性アルドステロン症の血漿アルドステロン含量. *日内分泌会誌* 49: 981—987, 1973
- 7) Sellars L, Shore AC, Wilkinson R et al: Sodium status and the renin-angiotensin-aldosterone system in compensated liver disease. *Eur J Clin Invest* 11: 299—304, 1981

- 8) 折田義正, 藤原芳広, 佐々木栄喜ほか: 電解質. *日臨* 40: 1991—1996, 1982
- 9) 西正晴, 泉田洋司, 和田誠ほか: 術後の水分, 電解質, 蛋白代謝に及ぼす抗アルドステロン剤の影響. *外科と代謝・栄* 16: 198—205, 1982
- 10) 竜崇正, 渡辺義二, 尾崎正彦ほか: 手術の要点と新工夫—肝癌一, 肝癌に対する術中エコーガイド肝部分切除術. *日臨外医会誌* 44: 469—472, 1983
- 11) 山崎晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 細小肝癌の臨床病理学的分析と, それにもとづく新しい概念の切除法. *肝臓* 22: 1714—1723, 1981
- 12) Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC: Morbidity and mortality after operation in nonbleeding cirrhotic patients. *Am J Surg* 146: 306—309, 1983
- 13) 平澤博之: 我々の行なっている肝切除後 critical stage の管理. 肝硬変, 肝癌の診断と治療. チーム医療, 1982, p12
- 14) 大竹喜雄, 平澤博之, 田畑陽一郎ほか: 術後肺合併症発生に対する細網内皮系の関与—とくに肝切除術後症例を中心に—. *日臨麻酔会誌* 3: 200—202, 1983
- 15) 平澤博之, 織田成人, 小高通夫ほか: ARDS 発症に対する complement および phagocytic system の関与. 呼吸と循環 31: 953—958, 1983
- 16) 平澤博之, 小高通夫, 大竹喜雄ほか: われわれの行なっている肝切除術後 critical stage の管理法. *消外* 5: 349—355, 1982
- 17) 平澤博之, 大竹喜雄, 小林進ほか: 肝疾患の栄養管理—とくに肝切除後の管理—. *肝・胆・膵* 6: 873—878, 1983
- 18) 長谷川博, 山崎晋, 幕内雅敏ほか: 肝切除の患者管理. *日臨麻酔会誌* 3: 4—18, 1983
- 19) 長谷川博, 山崎晋, 幕内雅敏ほか: 硬変合併肝癌に対する肝切除例の術前・術中・術後管理. *消外* 6: 1719—1724, 1983
- 20) Anderson RJ, Cronin RE, McDonald KM et al: Mechanisms of portal hypertension-induced alterations in renal hemodynamics, renal water excretion and renin secretion. *J Clin Invest* 58: 964—970, 1976
- 21) Bosch J, Arroyo V, Betriu A et al: Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 78: 92—99, 1980