

慢性活動性肝炎合併例における外科手術

宮崎医科大学第1外科, *鹿児島市医師会病院

小野二六一 島山 俊夫 指宿 一彦
 児玉 吉明 迫田 晃郎* 香月 武人

SURGERY FOR THE PATIENTS ON THE COURSE OF CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

Jiroichi Ono, Toshio SHIMAYAMA, Kazuhiko IBUSUKI,
 Yoshiaki KODAMA, *Koro SAKODA and Taketo KATSUKI

Ist Department of Surgery, Miyazaki Medical College

*Kagoshima Medical Association Hospital

慢性活動性肝炎(CAH)合併例における手術の予後に対するCAHの影響を検討した。CAHは手術時の肝生検にて病理組織学的に診断した。胃・胆道疾患5例, 門脈圧亢進症9例であった。病理組織学重症度をRappaportのZone分類にしたがい, 術後の合併症との関連を検討した。術後合併症は, 57%にみられ, 血清GOT, GPTの上昇, 高アマラーゼ血症, 腹水, 胸水, 横隔膜下膿瘍そして肝不全などがあり, 3例の死亡をみた。病変がZone 3すなわちcentrilobular areaまで及ぶ程合併症がみられる傾向にあった。門脈圧亢進症では, 特に α -グロブリンの変動が著しいほど合併症の発生をみた。以上, CAH合併例では, 手術に際し慎重な配慮の必要性が示唆された。

索引用語: 慢性活動性肝炎, 慢性活動性肝炎合併例の術後合併症

はじめに

肝硬変症などの比較的安定した肝障害にともなう手術検討はよくなされているが, 慢性活動性肝炎合併例における手術および術後合併症の報告はほとんどない。われわれは手術時の肝生検にて, 病理組織学的に慢性活動性肝炎(CAH)と診断された症例における手術の影響を検討した。とくに病理組織学的重症度との関連を検討したので報告する。

対象

症例は胃・胆道疾患5例, 門脈圧亢進症9例の計14例であった。年齢は33~75歳の成人で, 男性6例, 女性8例であった(表1)。

1) 胃・胆道疾患

胆石症3例, 消化性潰瘍1例, 胃癌1例で, 手術は胆のう摘出術3例, 胃切除術1例, 胃全摘術1例であった。麻酔は硬膜外麻酔2例, 硬膜外麻酔+全身麻酔(笑

表1 胃・胆道疾患および門脈圧亢進症における慢性活動性肝炎合併例

症例	性別	年齢	診断	手術	麻酔
1. K.M.	女	34	胆石症	胆のう摘除	硬膜外
2. S.M.	男	39	胃潰瘍	胃切除	GOP
3. S.Y.	男	43	胆石症	胆のう摘除	GO+硬膜外
4. K.S.	女	65	胆石症	胆のう摘除	硬膜外
5. S.K.	男	75	胃癌	胃全摘	GO+硬膜外
6. M.K.	女	33	IPH+胆石	胃離断+脾摘+胆摘	NLA
7. K.G.	女	38	IPH	脾摘	NLA
8. K.K.	女	40	IPH	脾摘	GO+硬膜外
9. T.K.	女	43	IPH	胃離断+脾摘	GOP
10. T.A.	男	47	肝硬変	胃離断+脾摘	GOP
11. F.Y.	女	49	IPH	胃離断+脾摘	NLA
12. S.F.	女	57	IPH	胃離断+脾摘	NLA
13. S.I.	男	62	肝硬変	胃離断+脾摘	NLA
14. M.W.	男	64	肝硬変	胃離断+脾摘	GOP

*IPH=軽慢性門脈圧亢進症

気+酸素)1例, 硬膜外麻酔+全身麻酔(笑気+酸素+エスレン)1例, 全身麻酔(笑気+酸素+フローセン)1例であった。

2) 門脈圧亢進症

特発性門脈圧亢進症(IPH)6例, 肝硬変症3例で, 手術は胃上部離断術¹⁾+脾摘術(うち1例は胆のう摘出も含む)7例, 脾摘術のみ2例であった。麻酔は

<1984年5月9日受理>別刷請求先: 小野二六一
 〒889-16 宮崎郡清武町大字木原5200 宮崎医科大学
 第1外科

Neuroleptanalgesia 5例, 全身麻酔(笑気+酸素+フローゼン), 硬膜外麻酔+全身麻酔(笑気+酸素) 1例, 全身麻酔(笑気+酸素+ペントレン) 1例であった。全例 Child 分類²⁾ではAに属し, 黄疸や腹水はみられなかった。

3) 病理組織学的検討は Rappaport³⁾の Zone (図1)により Zone 1 (periportal), Zone 2 (intermediate), Zone 3 (centrilobular) と, 肝小葉での炎症の波及範囲を検討した。

結果

1) 胃, 胆道疾患 (表2)

術前後の血清生化学的検査として, ビルビリン値はとくに変化はみられなかった。術前 GOT 及び GPT の増加 (134IU 以下) が 3 例にみられた。Alkaline-phosphatase (AL-P) 値はほとんど正常域であった。

図1 肝小葉の血液循環模型図 (Rappaport など)²⁾

1: Zone 1 (periportal), 2: Zone 2 (intermediate), 3: Zone 3 (centrilobular), P. S.=portal space, T. H. V.=terminal hepatic venules (central vein).

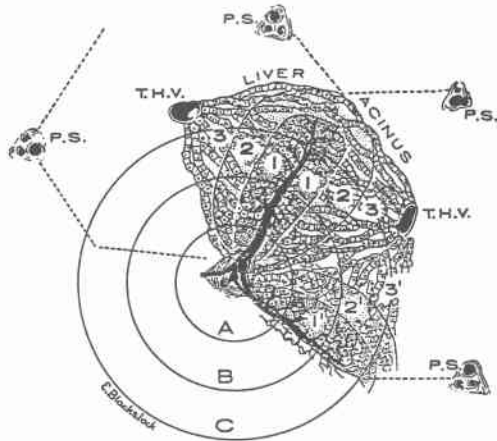


表2 慢性活動性肝炎の Zone 分類および術後合併症

記号	Zone	術後合併症
1. K.M.	1-2	腹水, +GOT, +GPT
2. S.M.	1-3	高アミラーゼ血症, +GOT, +GPT
3. S.Y.	1	なし
4. K.S.	1	なし
5. S.K.	1-2	腹水, 胸水, +GOT*
6. M.K.	1-3	腹水
7. K.G.	1	横隔膜下膿瘍
8. K.K.	1	なし
9. T.K.	1	なし
10. T.A.	1-3	横隔膜下膿瘍, 腹水*
11. F.Y.	1	なし
12. S.F.	1	なし
13. S.I.	1-3	腹水, 肝不全*
14. M.W.	1-3	+GOT, +GPT

* 死亡

術後低アルブミン血症 (3.0~2.5g/dl) は 3 例にみられ, γ -グロブリン値は 1 例は術前に高く (26.2%), 術後に急激に減少がみられた。術後高アミラーゼ血症が 1 例にみられたが, 当症例は術後 1 週間目に 1,257IU/l (正常値 130~400IU/l) と上昇し, 2 週目に 1,317IU/l として軟次減少したが 650IU/l 位で 1 カ月以上持続した。アイソザイム分析では, 唾液腺由来 (S): 膵由来 (P)=4:6 と P 優位がみられた。以上, 臨床症状も加えた合併症としてまとめると, 2 例に腹水, GOT および GPT の増加をみ, うち 1 例は胸水も貯溜し, 術後 21 日目に死亡している。病理組織学的に検討すると, 炎症が Zone 1 に留まっていたもの 2 例で, 他 3 例は Zone 2~3 まで波及していた。Zone 2~3 まで炎症波及がみられた 3 症例には, いずれも合併症がみられた。

2) 門脈圧亢進症 (表2)

術前後の血清生化学的変化は, γ -グロブリンが高値を示したものが 9 例中 7 例 (78%) にみられ, 術後も 5 例に高値が持続した。ほかにビルビリン, GOT, GPT, AL-P, 血漿蛋白, A/G 比などは術前正常域にあったが, 術後 2-3 週目位まで軽度の変動がみられたにすぎなかった。そのうちの 1 例は術後 GOT, GPT の軽度上昇がみられたが, 1 カ月後には寛解している。手術時における麻酔剤とくにフローゼンなどによる直接肝機能障害は示唆されなかった。肝の病理組織と炎症浸潤, piecemeal necrosis, bridging necrosisなどを詳細に検討すると, 表3のごとくなった。うち症例6では肝は軽い線維化がみられ門脈域の炎症細胞浸潤および bridging necrosis, spotty necrosis がみられる (Zone 1~3 (図2)。炎症が強度に Zone 3 までおよんでいたものが 4 例にみられた。死亡した 2 例では, 門脈領域の炎症細胞浸潤が高度で, Zone 3 まで波及しており, 表3のごとく, 細目はほとんどすべて (+) であった。そのうちの症例8であるが, 肝は門脈域の炎症細胞浸潤は強度で bridging necrosis, piecemeal necrosis が

表3 慢性活動性肝炎を伴った門脈圧亢進症における肝の病理組織学的所見

Case	Age	Diagnosis	Microscopic findings									
			Fibrosis	Inflammatory infiltrate in portal tract	Piecemeal (near vena) necrosis	Bridging necrosis	Lobular necrosis	Spotty necrosis	Nodular regenerative hyperplasia	Zone 1 (Rappaport)		
1. M.K.	33	IPH+ gall stones	+	+	+	-	-	-	-	-	3	
2. K.G.	38	IPH	+	+	-	-	-	-	-	-	1	
3. K.K.	40	IPH	+	+	-	-	-	-	-	-	1	
4. T.K.	43	IPH	+	+	-	-	-	-	-	-	1	
5. T.A.	47	cirrhosis	+	++	+	+	+	+	+	+	1-3*	
6. F.Y.	49	IPH	+	+	+	-	-	-	-	-	1	
7. S.F.	57	IPH	+	+	+	-	-	-	-	-	1	
8. S.I.	62	cirrhosis	+	++	+	+	+	+	+	+	1-3*	
9. M.W.	64	cirrhosis	+	+	+	+	+	+	+	+	1-3	

* died

図2 症例6, IPH+CAH (Zone1~3)

肝は軽度の線維化がみられ, 門脈域の細胞浸潤, bridging necrosis, spotty necrosis がみられる。(H. E. 染色 x37)

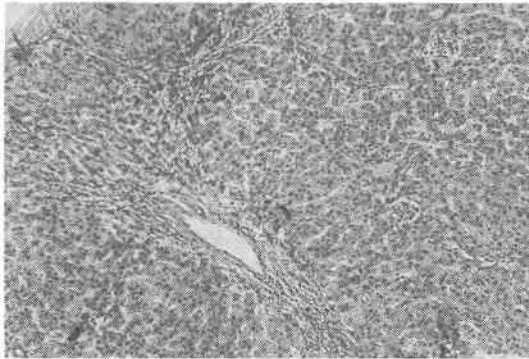


図3 症例8, 肝硬変+CAH (Zone1~3)

肝は門脈域の細胞浸潤が高度で, bridging necrosis, piecemeal necrosis がみられ限界板の破壊もみられる。(H. E. 染色 x65)

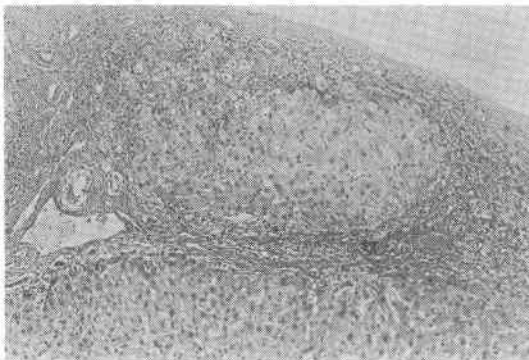
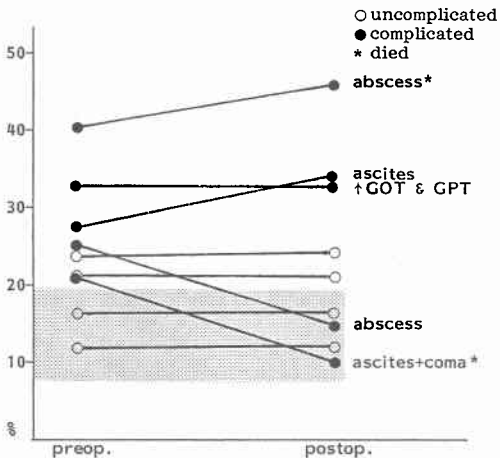


図4 慢性活動性肝炎を合併した門脈圧亢進症における術前・術後のγ-グロブリンの動態



みられ限界板の破壊もみられる。肝硬変をともなった CAHであった (Zone 1~3) (図3)。術後合併症を検討すると, Zone 3まで病変がおよんでいたものは, 腹水, 胸水, 横隔膜下膿瘍, GOT および GPT の上昇などがみられ, 2例の死亡をみた。1例は, 横隔膜下膿瘍より敗血症を併発し, 他の1例は術後腹水貯溜し漸次肝不全へと進展した。慢性肝炎における一指標となるγ-グロブリンの動態を検討してみると, ほとんど全例に高γ-グロブリン血症がみられた。術直後の2~3週頃までは, 全例低下がみられたが, 図4のごとく, その後増加あるいは低下の著しい変動を示した症例では合併症がみられた。以上, CAH 合併例における手術では, 胃および胆道疾患群で5例中3例(60%), 門脈圧亢進症群では9例中5例(55%)の術後合併症をみた。

考 察

慢性肝炎の活動性, 非活動性の臨床診断は困難で, その判定は病理組織診断にゆだねる。活動性における分類は諸家により異り, Fogarty は chronic active hepatitis, ヨーロッパ分類では chronic aggressive hepatitis, Summerskill によれば chronic active liver disease と呼称されている⁴⁾。本邦では, 病理組織診断に基準をおいた犬山シンポジウム分類⁵⁾が広く使用されている。それによると「慢性肝炎とは6カ月以上肝臓に炎症が持続する病態である。組織学的には門脈域を中心とした持続性の炎症があり, 円形細胞浸潤と線維の増生による門脈域の拡大がみられ, 活動性 (active) と非活動性 (inactive) に区別される。活動性では, piecemeal necrosis が著明で, 小葉内細胞浸潤と肝細胞の変化ならびに壊死 (spotty necrosis, bridging necrosis) をともなう。非活動性とは, 上記の変化がいずれも軽微である。」とされている。これに4つの付加⁴⁾がなされ, 1) ウィルス肝炎を現定するもの, 2) 著明な bridging necrosis は, 肝硬変への頻度が高い, 3) 組織病変の進展がみられない場合は persistent hepatitis とする, 4) 活動性の1部は非活動性に移行する。などであり, 組織学的にもまた, 判断の困難性, 論議の余地もある。肝硬変合併例においては, cirrhosis with active hepatitis, active liver cirrhosis などと呼ばれている。われわれの症例では, 組織学的に炎症所見の高度なものを活動性肝炎とした。病因⁶⁾としても, ウィルス由来は少なく, とくにA型肝炎は慢性化するのほまれとされている。B型肝炎においても15~30%と報告されている。他の大部分は非A非

B型で、輸血後肝炎ではその90%を占めるとされている。他に自己免疫由来のルポイド肝炎、薬剤性肝炎(isoniazid, α -methyl dopa, halothane, sulfonamides, acetaminophen, chlorpromazine)や代謝異常(Wilson病, α -1-antitrypsin欠損)などである。臨床症状としては、ほとんどが無症状であるが、腹水や下肢浮腫が約20%にみられ、食道静脈瘤や肝性脳症が5%にみられるとの報告がある⁷⁾。肝硬変症への移行度が高く、50%前後になる。その折には、食道静脈瘤発現率も15~30%にみられている。そのほかに慢性炎症による免疫反応を呈したものがあり、潰瘍性大腸炎、関節炎、糸球体腎炎や肺炎による高アマラーゼ血症もみられている⁸⁾。肝機能検査においては、GOTやGPTなどの酵素系の軽度上昇をみるにすぎないが、活動性を知るうえでaminotransferaseや γ -グロブリンの動態が知られている。血清aminotransferaseが正常値よりも10倍以上に、 γ -グロブリンが2倍以上では3年以内に50%以上も死亡しているとの報告もある⁹⁾。Mayo Clinic¹⁰⁾では、これらの強度異常は6カ月以内に40%の死亡をみている。外科手術における肝障害の程度を知るうえで、Childの分類が広く汎用されている。さらに、肝予備能を知るうえで、K-ICG, ICG Rmax, 耐糖能でのパターン分析や肝のenergy chargeなど試みられている。しかし、肝機能を知るうえで、形態学的、血行動態、総合画像そして各種の肝機能などの総合的見解を要する。慢性活動性肝炎における肝障害の程度の機能的検索はほとんどなされていない。ICG消失率はほとんど正常と変わらないとの報告もある¹¹⁾。しかし、肝硬変合併肝炎の際は、肝障害の度合は推察可能であるが、機能的なもので、炎症の度合や波及性の手術におよぼす影響は検討されていない。われわれは、炎症の度合を知るうえで、形態学的にRappaportの分類を引用し、免疫反応として γ -グロブリンの動態をみたわけであるが、 γ -グロブリンに関しては、術後1週間は低下をみるが、2~3週において著しい変動を示したもののほど合併症がみられている。前述のMayo Clinicの報告のごとく、免疫反応の強度そして不安定なものと推定される。Rappaportは、肝小葉を構築的ならびに機能単位として、グリソン鞘から中心静脈に至る距離を三等分し、Zone 1~3と分類した。これは、終末門脈および肝動脈板から最初に酸素および栄養素に富む血液の供給を受ける肝細胞(Zone 1)に比べて、それらの少なくなった血液の供給を受ける領域(Zone 3)の肝細胞は傷害に対する抵抗性は少ないと思われる。こ

のような立場からみると、肝病変の成立、進展、再生などの機点が良く理解できる。われわれの症例でも炎症がZone 3まで波及したもののほど、合併症がみられた。合併症については腹水、高アマラーゼ血症、膿瘍形成および肝不全などであるが、前述のごとく、活動性肝炎での臨床所見でもみられるように、手術侵襲や麻酔の影響により、炎症の再燃が最も考えられる。とくに炎症が門脈領域より肝静脈まで及び、bridging necrosisのある場合は、腹水発生機序において肝内肝静脈板の広汎な炎症によるoutflow blockによるかも知れない。Hargrove¹²⁾は黄疸をともなう活動性肝炎の症例に開腹術を施行し、術後肝不全で死亡した2症例を報告している。このうち1例は肝生検、虫垂切除を施行し、術後創感染、多量の腹水発生をみ、18日目に死亡している。Giller¹³⁾によれば、12人の肝炎患者でmajor surgeryを施行したものが5人死亡している。4人は肝不全、1人はseptic shockであった。そのうち活動性肝炎は3人で、ステロイド治療を行っていた1人は良好であったが、無治療の2人は肝不全で死亡したと報告している。すなわち、術前の不十分な治療が術後死亡を惹起すると結論づけている。本邦でも、小山ら¹⁴⁾は、6例の急性肝炎合併例において、5例の術後3~12日後に肝不全での死亡を報告している。そのうち1例は虫垂切除のみ、3例は単開腹のみであり、これは本来の肝炎の経過として死亡したもので、それに手術侵襲が加わり、重篤化したものとしている。麻酔剤とくにフローセンによる肝障害が古くより論議されている。われわれの症例においてもフローセン麻酔を使用しているが、その影響はとくに認めていない。米国におけるNational Halothane Study¹⁵⁾でも、本剤による術後の死亡率は1.89%であり、他の麻酔剤によるものと大差を認めていない。次にCAHと門脈圧亢進症については、CAHより肝硬変への頻度は高く、門脈圧亢進症、食道静脈瘤を呈するのは15~28%といわれている¹⁶⁾。われわれの症例は、手術時での肝生検よりCAHを判定したもので、CAHより肝硬変へと進展したのか、肝硬変にCAHが併発したものか不明である。また、IPHにCAH合併が67%にみられている。IPHの病因については不明であるが、肝では肝内門脈の狭小化および線維化がみられることにより、志方¹⁷⁾はこれに対して慢性肝炎の関与を提唱している。CAHの内科治療¹⁸⁾として、ステロイドの内服例では5年間で、わずか8%の門脈圧亢進症を呈したにすぎないと報告されている。また吐血頻度では、ステロイド内服

群は5%に対し、非内服群では39%と高く、CAHでの食道静脈瘤破裂は内科治療である程度防ぎうるとしている。門脈圧亢進症すなわち食道静脈瘤手術におけるCAHの関連文献はほとんどない。外科治療としても、直達術式およびshunt術式いずれもmajor surgeryに属し、CAHの考慮は必要である。CAHが全身病として、また免疫反応を示したものとして、Starzl¹⁸⁾はCAH合併肝硬変患者の肝を取り出し、新たな肝を移植した際、その移植肝にCAHの再燃を剖検でみている。門脈圧亢進症の手術適応基準として、古くよりChildの分類に加え、肝機能を知る上で多くの検査が提唱されている。これに加え、CAH合併の折は、炎症の寛解、安定化を要し、その指標などを今後さらに検討の余地がある。以上、CAH合併例においては、手術に際し慎重な配慮を要すものと示唆された。

おわりに

慢性活動性肝炎合併例における手術の影響を検討したが、胃・胆道疾患では60%、門脈圧亢進症では55%の術後合併症をまた。うち3例に死亡例をみた。肝炎の炎症波及程度をRappaportのZone(1~3)にしたがって病理組織学的に検討すると、炎症がZone 3に及ぶほど、合併症の頻度が高かった。主として合併症の起因は外科侵襲による炎症の再燃によるものと思われた。今後、手術に際し、肝炎の活動化を予知する検査指標、術前の炎症活動の安定化措置など検討を要するものと思われた。慢性活動性肝炎も肝硬変などの高度肝障害と質的な違いはあるものの、術後合併症の頻度は高く、高度リスクと見なさねばならないと考えられる。

文 献

- 1) 迫田晃郎, 川田拓郎, 小野二六一: 粘膜外胃上部離断術—食道静脈瘤に対する直達術式. 手術 35: 493—496, 1981
- 2) Child CG: The liver and portal hypertension. WB Saunders, Philadelphia, 1974, p50—51
- 3) Rappaport AM, Borowy JZ, Loughheed WM et al: Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit. Role in hepatic physiology and pathology. Anat Rec 119: 11—33, 1954
- 4) 佐々木憲一, 奥平雅彦: 慢性肝炎の病理. 医のあゆみ 118: 615—622, 1981
- 5) 犬山シンポジウム記録刊行会編: 慢性肝炎その後. 中外医学社, 1975
- 6) Benjamin SB, Seeff LB: Natural history and management of asymptomatic chronic active hepatitis. Chronic active liver disease. Contemporary issues in gastroenterology. vol 2. Edited by S Cohen. New York, Churchill Livingstone, 1983, p41—50
- 7) Greenfield SM, Soloway RD: Classification of chronic hepatitis. Chronic active liver disease. Contemporary issues in gastroenterology. vol 2. Edited by S Cohen. New York, Churchill Livingstone, 1983, p1—13
- 8) Gitnick G: Viral mechanisms in the initiation and progression of chronic active hepatitis. Chronic active liver disease. Contemporary issues in gastroenterology. vol 2. Edited by S Cohen. New York, Churchill Livingstone, 1983, p117—130
- 9) Czaja AJ: Natural history and current management of chronic active hepatitis. Chronic active liver disease. Contemporary issues in gastroenterology. vol 2. Edited by S Cohen. New York, Churchill Livingstone, 1983, p15—32
- 10) Soloway R, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH et al: Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease; a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 63: 820—833, 1972
- 11) Knodell RG: Natural history and management of asymptomatic chronic active hepatitis. Chronic active liver disease. Contemporary issues in gastroenterology. vol 2. Edited by S Cohen. New York, Churchill Livingstone, 1983, p33—40
- 12) Hargrove MD: Chronic active hepatitis: Possible adverse effect of exploratory laparotomy. Surgery 68: 771—773, 1970
- 13) Giller S, Berliner S, Shoenfeld Y et al: Surgery in patients with hepatitis. Rev Roum Med-Med Int 19: 211—215, 1981
- 14) 小山研二, 大和田康夫, 渡部秀一ほか: 術前肝機能正常例と異常例に対する手術の影響を中心に. 手術 32: 501—510, 1978
- 15) 小坂義種, 為田毅彦, 萩原正芳ほか: Halothane麻酔により惹起された急性肝不全10症例の臨床的検討. 日消病会誌 78: 47—55, 1981
- 16) Czaja AJ, Wolf AM, Summerskill WHJ: Development and early prognosis of esophageal varices in severe chronic active liver disease (CALD) treated with predonisolone. Gastroenterology 77: 629—633, 1979
- 17) 志方俊夫, 鶴沢輝子, 山崎素行: いわゆる特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究. 肝臓 17: 417—424, 1976
- 18) Corman JL, Putnam CW, Iwatsuki S et al: Liver allograft. Arch Surg 114: 75—78, 1979