

肝切除後の術後管理, 特に肝不全の診断と対策

京都大学第2外科

小澤 和 恵 山 岡 義 生

POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF HEPATECTOMY

Kazue OZAWA and Yoshio YAMAOKA

The Second Department of Surgery, Kyoto University Medical School

索引用語: 肝切除, 血中ケトン体比, 代謝的肝補助装置

肝切除の安全性と根治性を向上せしめるためには, 細心な術後管理が必要である。したがって, 今回は基本的な代謝面での特徴を土台として, われわれが行っている術後管理を中心に述べたい。

I. 肝切除後の術後管理の基本的な考え方

肝臓は多くの物質の分解・合成の場所であり, この代謝調節が失調した場合が肝不全と云える。低アルブミン血症, 凝固系の異常, 高アンモニア血症, アミノ酸バランスの異常などさまざまな代謝系の異常を示す。これらの代謝はより基本的なエネルギー代謝レベルからみると理解しやすい。細胞にはエネルギー産生と消費系の反応があり, その間のバランスがenergy chargeで表現され(正常0.85附近), 肝臓の障害時にはこのenergy chargeが低下する。肝ミトコンドリアでのエネルギー産生が発生し, energy chargeの回復がなされて, はじめて肝再生, すなわち障害の修復がなされるのであり, energy chargeの回復がみられない場合, 全代謝系の失調へとつながり肝不全へと移行するものと考えられる。したがって, 術後の管理はこのenergy chargeの低下を改善する方向の治療に絞られる。

このenergy chargeの変動は血中ケトン体比(アセト酢酸/ β -ヒドロキシ酪酸)の変化によって推定することが可能である¹⁾⁻⁵⁾。血中ケトン体比の低下は, 次の代謝的特徴を意味する。

1) circulating hepatodepressant factorが蓄積する⁶⁾。

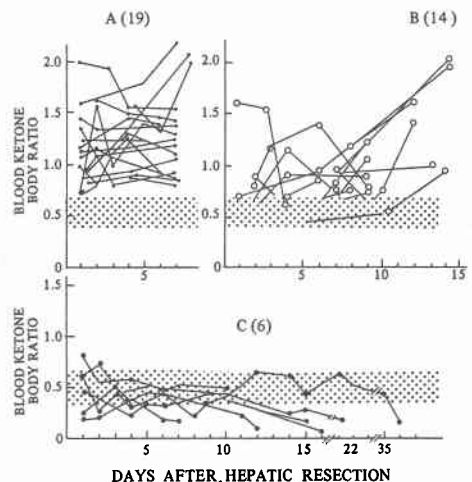
- 2) 血糖調節機構が障害される。
- 3) 肝細胞でのエネルギー利用反応が抑制され肝再生は遅延する。
- 4) 網内系機能が低下する。
- 5) 肝性脳症の発生準備状態である⁷⁾。
- 6) 多臓器障害の発現を意味する⁸⁾⁹⁾。

II. 肝切除後の代謝変動の把握と治療方針

1) 術後ケトン体比の変動による肝切除症例の分類
動脈血中ケトン体比の測定を約700例に行い, 肝切除後, 経時的に測定した39例のケトン体比の変動をみると図1のA, B, Cの3群とそれ以下のD群の4群に分類された。

A群: 血中ケトン体比が常に0.7以上を維持し経過するもので, これらの症例は術後合併症がほとんどない。

図1 術後の血中ケトン体比の変動による肝切除症例の分類(括弧内の症例数)



※第7回卒後教育セミナー・肝切除の諸問題
<1985年10月 日受理>別刷請求先: 小澤 和恵
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学
部第2外科

B群：血中ケトン体比が0.4まで一過性に低下する群で、その低下時には呼吸不全やDICなどの合併症が出現する場合があるが、その多くはケトン体比の上昇とともに軽快する。

C群：血中ケトン体比が0.4以下に低下するもので、その予後は悪く、多臓器障害を来し、その80%がD群に移行して死亡する。

D群：血中ケトン体比が0.25以下に低下する群で全例死亡する。

以上のように肝切除後の代謝動態を把握するのに血中ケトン体比を測定するのが最もよいが、それが不可能な場合は耐糖能異常の発現に注目しておよその目安をたてること出来る。例えば、5~10%glucoseを術後維持液として投与し、血糖値が120~150mg/dlになるよう輸液速度を調節していても、血糖値が250mg/dl以上に上昇しはじめたら血中ケトン体比が低下しはじめたと考え、以下に述べるような対応を行う。

2) ケトン体比の程度に対応した治療方針

① 血中ケトン体比が0.7以上の場合、肝の代謝系は正常を維持されており、特別な治療を必要とせずglucoseの酸化能も高いので高カロリー輸液も可能である。アミノ酸製剤、高張糖液、インスリンなどの投与も可能である。

② 血中ケトン体比が0.7~0.4の場合この時期が肝切除術後管理で一番重要な場合で、細心の注意、観察、治療で合併症からMOFへと移行するのを防ぐために以下の点に努める。

i) 血糖値の正常維持：この時期はglucoseの酸化利用が抑制され脂肪酸の β 酸化によりエネルギーの供給が行われる時期である^{10)~13)}。従って、高血糖を来すと脂肪組織からのNEFAの遊離を抑制する可能性があるため血糖の調節に細心の注意を払う。5%glucoseを投与しながら頻回に血糖値を測定し120mg/dl程度に維持するが、高値を示した場合、インスリンの利用が抑制されているので、glucose自身の投与量を制限して血糖値の調節を行うべきである。

ii) 腸内アンモニア発生の抑制：胃、腸管内の凝血塊や異常に発酵した腸管内容を洗腸や浣腸で除去する。特にlactuloseによる腸洗、高圧浣腸を行うが、0.1g/ml程度にしたlactulose液5~7lを用いて3時間ほどかけて行う。また、カナマイシン(3~4g/日)、lactuloseの経口投与も併せ行う。

iii) 新鮮血漿、アルブミンの投与：血清アルブミン値が4~4.5g/dl程度になるよう補給する。

iv) その他：呼吸系、循環系、腎機能などの監視を充分に行い、電解質、酸塩基本衡を正常に維持する努力を行い他臓器の障害から来る肝への負荷を出来るだけ少なくする

③ 血中ケトン体比が0.4以下の場合

従来の保存的療法で改善せしめるのが困難な場合が多い。これらの症例では糖新生が抑制されているので血糖の調節はさらにむづかしく高張糖液の投与によって高浸透性利尿による脱水に陥りやすく、逆に、糖を制限すると低血糖が発生する。血清のBCAA/AAA比も低下している。5%glucoseを投与しつつ血糖値を頻回に測定し、低血糖が続く場合は10%glucoseとし120~140mg/dlの値を維持するよう努力する。一過性の急性、亜急性の肝不全では上記のような努力で恢復する場合はあるが、IV度の肝性昏睡で、metabolic liver support¹⁴⁾¹⁵⁾による代謝負荷の軽減を計っている。

④ 血中ケトン体比が0.25以下の場合

この群では肝は代謝失調となり、血糖の調節はさらに難しく、metabolic liver supportでも効果は期待できない。

III. Metabolic liver support について

ヒヒまたはブタ肝を用いるcross-hemodialysis systemの装置を開発し、臨床に応用している。現時点では痛覚にかろうじて反応するIV度の肝性昏睡で、さらに、血中ケトン体比が0.4以下に低下した極めて重篤な症例に適応している。肝切除後に適応した症例は6例である。これらの多くは肝Mtのcytochrome a (+a₃)は著増しており、これらの症例では肝機能が著しく低下し、手術死亡率は著しく高い¹⁶⁾¹⁷⁾。また手術しても生存期間が数カ月のものが多い。liver supportを受けた症例のうち、血中ケトン体比が0.25以上のものではsupportによって血中ケトン体比の上昇と共に全例覚醒している。しかし0.25以下の症例は血中ケトン体も上昇せず、覚醒もしなかった。

Redox理論を導入して、肝切除後、術後管理を行うようになり、肝切除術のみでは、たとえ、肝硬変を合併している症例でも、殆んど手術死する症例はなくなった。また、食道静脈瘤を合併する肝癌に対しても遠位脾腎静脈吻合術を附加することで良好な成績を得るようになった。しかし、肝切除術に隣十二指腸切除、大腸切除、下大静脈などを併せ切除する場合の拡大手術では種々の問題が生じており、この対策は今後の課題となっている。

文 献

- 1) Ozawa K, Fujimoto T, Nakatani T et al: Changes in hepatic energy charge, blood ketone body ratio and indocyanine green clearance in relation to DNA synthesis after hepatectomy. *Life Sci* 31 : 647—653, 1982
- 2) Ukikusa M, Shimahara Y, Ozawa K et al: Biological significance of changes in blood ketone body ratio after major hepatic resection. *Arch Surg* 116 : 781—785, 1981
- 3) Tanaka J, Ozawa K, Tobe T: Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. *Gastroenterology* 76 : 691—696, 1979
- 4) Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K et al: Significance of acetoacetate/ β -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 29 : 124—131, 1980
- 5) Shimahara Y, Ozawa K, Ida T et al: Role of mitochondrial enhancement in maintaining hepatic energy charge level in endotoxin shock. *J Surg Res* 33 : 314—319, 1982
- 6) Ozawa K, Yamaoka Y, Kimura K et al: Circulating hepatodepressant factors decreasing the energy charge levels of the remnant liver after hepatectomy. *Eur Surg Res* 13 : 444—457, 1981
- 7) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K et al: Contribution of arterial blood ketone body ratio to elevate plasma amino acids in hepatic encephalopathy of surgical patients. *Am J Surg* 146 : 299—305, 1983
- 8) Ozawa K: Biological significance of mitochondrial redox potential in shock and multiple organ failure —Redox theory—. In: *Molecular and cellular aspect of shock and trauma*. Lefer AM, Schumer W (eds), Alan R, Liss, Inc., New York, 1983, p39—66
- 9) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure —Redox theory—. *Arch Surg* 118 : 1245—1251, 1983
- 10) Nakatani T, Ozawa K, Ukikusa M et al: Changes in predominant energy substrate after hepatectomy. *Life Sci* 28 : 257—264, 1981
- 11) Nakatani T, Ozawa K, Sato M et al: Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy. *J Lab Clin Med* 97 : 887—898, 1981
- 12) Nakatani T, Yasuda K, Ozawa K et al: Effect of (+)-octanoylcarnitine on deoxyribonucleic acid synthesis in regenerating rabbit liver. *Clinical Sci* 62 : 295—297, 1982
- 13) Irie R, Kono Y, Aoyama H et al: Impaired glucose tolerance related to changes in the energy metabolism of the remnant liver after major hepatic resection. *J Lab Clin Med* 101 : 692—698, 1983
- 14) Ozawa K, Kamiyama Y, Ukikusa M et al: Significance of hepatic energy change and blood ketone body ratio as criteria of liver support efficiency in hepatectomized patients. In: *Artificial Liver Support*. Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlage, Berlin, 1981, p164—169
- 15) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K et al: Clinical experience of postoperative hepatic failure treatment with pig or baboon liver cross-hemodialysis with an interposed membrane. *Artif Organs* 6 : 433—446, 1982
- 16) Ozawa K, Yamaoka Y, Kitamura O et al: Clinical application of cytochrome a(+_s) assay of mitochondria from liver specimens: An aid in determining metabolic tolerance of liver remnant for hepatic resection. *Ann Surg* 180 : 868—876, 1974
- 17) Ozawa K, Honjo I: Control of phosphorylative activity in human liver mitochondria through changes in respiratory enzyme contents. *Clin Sci Mol Med* 48 : 75—82, 1975