

術後非閉塞性高度黄疸肝不全より発生する多臓器不全の病態

山梨医科大学第1外科

山本 正之 井上 慎吾 飯村 譲
長堀 薫 藤井 秀樹 青山 英久
大盛 芳路 松本 由朗 菅原 克彦

MULTIPLE ORGAN FAILURE ASSOCIATED WITH POSTOPERATIVE NON-OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Masayuki YAMAMOTO, Shingo INOUE, Yuzuru IIMURA,
Kaoru NAGAHORI, Hideki FUJII, Hidehisa AOYAMA,
Yoshimichi OOMORI, Yoshirou MATSUMOTO and Katsuhiko SUGAHARA
First Department of Surgery, Yamanashi Medical College

待機的開腹術後肝不全(T. Bil>10mg/dl)より MOF へ移行した25例の病因は、A) 術中の肝血流障害、出血性ショック、B) 術後胸腔または腹腔内に感染源があり遷延する発熱を伴う時にわけられ、生体防御機構に障害があるとみなせる症例であった。A)群ではB)群より早期に、意識障害、腎不全に陥りやすく、B)群では胸水貯留または腹腔内感染による発熱と緩徐なT. Bilの10mg/dlまでの上昇後黄疸は急速に増強するが、意識障害、腎不全の発現は遅い。両群とも最終臨床像は消化管出血、血液凝固不全である。現時点では効果の確実な肝補助装置はなく、ケトン体比の経日的観察やプロトロンビン活性値の急低下によって膿瘍の発生を予知し、発見除去に努める事が肝不全を防ぐ手段である。

索引用語：術後肝不全，多臓器不全，生体防御機構

はじめに

多臓器不全 (multiple organ failure: MOF) における肝臓の役割は代謝中枢として、細網内皮系(RES)機能の中心臓器として理解されつつある。術後肝不全より MOF に進行した症例においてその病態を解析した。

方 法

著者らの在籍した2施設において集計を行った(表1, 2)。術前に血清総ビリルビン値(T. Bil)が3mg/dl未滿で術後に外科的閉塞機転が肝内外にないにもかかわらずT. Bilが10mg/dl以上に上昇した症

例を対象とした。黄疸発生機序を明確にするために、術前黄疸例、緊急手術例、閉塞性黄疸例は除外した。両群における術前の基礎疾患、血液検査所見を検索し、さらにI, II群に共通する要因を導き、この要因に従って黄疸の程度と他臓器不全数、不全臓器の種類、肝のエネルギー代謝との関連を調べ、検討した。なお当報告における肝不全以外のMOFの判定基準としては、肺不全；人工呼吸器を要する：腎不全；s-BUN>50mg/dl, s-クレアチニン>3.0mg/dl；心不全；ドーパミン以外の薬剤に反応しない；消化管出血；400ml以上の輸血を要する：中枢神経(意識障害)；痛みへのみ反応する、とした。

結 果

両施設の背景因子が異なり、直接比較は困難であるが、肝癌、膀胱癌症例が多く、肝障害は80%以上に認められ、肝硬変、耐糖能異常、白血球数減少、血小板数

※第29回日消外会総会シンポ3：多臓器障害の病態と治療

<1987年5月2日受理>別刷請求先：山本 正之
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨医科大学第1外科

表1 遷延上昇する非閉塞性黄疸 (s-T. Bil \geq 10mg/dl) を示した症例—術前データ—

	I 群 1976—1982 (7年間) (京大第1外科)	II 群 1984—1986 (3年間) (山梨医大第1外科)
開腹症例数	1870例	711例
該当黄疸症例数	19例 (1.01%)	6例 (0.84%)
病名	肝癌10例, 膵癌2例, 胃癌2例, 食道癌1例, 食道静脈瘤4例	肝癌3例, 膵癌2例, 膵胆管合流異常 (総腸間膜症併存) 1例
術前肝障害例 (血清トランスアミナーゼ値異常)	17例 (89.5%)	5例 (83.3%)
肝硬変併存例	13例 (68.4%)	3例 (50.0%)
慢性肝炎併存例	2例	1例
耐糖能異常 (50gOGTT, linear型)	6例 (31.6%)	3例 (50.0%)
血小板減少症 (5万/mm ³ 以下)	1例	2例
(10万/mm ³ 以下)	5例 (26.3%)	3例 (50.0%)
白血球数減少症 (3000/mm ³ 以下)	6例 (31.6%)	2例 (33.3%)

表2 —手術データ—

	I 群 1976—1982 (7年間)	II 群 1984—1986 (3年間)
施行手術	肝切除術10例 (Hr2以上, 6例; Hr1以上 Hr2未満, 3例; Hr1未満, 1例) 膵切除術, 門脈合併切除2例 (全摘, 膵頭部切除各1例) 胃切除術2例 (全摘, 亜全摘各1例) 食道亜全摘術1例, 食道離断術4例,	肝切除術3例 (Hr2以上, 1例; Hr1以上 Hr2未満, 1例; Hr1未満, 1例) 膵切除術2例 (全摘, 膵頭部切除各1例) 総肝管空腸吻合術1例
脾摘術併施例	5例 (26.3%)	2例 (33.3%)
初回手術時間 (h)	6.58 \pm 1.58	6.90 \pm 2.21
同出血量 (ml) (平均 \pm SD)	3821 \pm 1764	1982 \pm 758
再手術症例	8例 (42.1%)	3例 (50.0%)
術直後出血	3例	1例
膿瘍ドレナージ	5例	2例

減少を有し、術前より易感染性、易出血性で(表1)、生体防御機構に障害がある¹⁾症例が多い。施行手術は肝切除、膵切除、食道離断術のような major surgery であり、長時間手術、大量出血例が多いが、II群では出血量が減少している(表2)。再手術例も半数近くに見られ、術後出血と縫合不全による膿瘍形成がその原因である。

黄疸の発生時期、MOF 発生形式を調べると2つの形式がI、II両群に同様に存在しており、時期、施設の違いにもかかわらず基本的な病因は変わっていないことが示唆された。一方(A群)では肝血流遮断または術中、術後大量出血による血圧低下に伴う肝血流障

害と末梢臓器の組織灌流量の低下、他方(B群)では術後縫合不全や血腫に由来する sepsis, septic shock が原因であると考えられ、I群ではA; 6例(31.6%), B; 13例(68.4%), II群ではA; 2例(33.3%), B; 4例(66.6%)であった。以後A群8例、B群17例において検索を加えた、T. Bilの上昇パターン(図1)はどちらも直接ビリルビン優位であるが、A群ではより直接的に循環動態の変化の影響を受けているためか血清トランスアミナーゼの1,000IU/L前後への急上昇が術直後に認められ、より早期にT. Bilが上昇する。B群ではT. Bilの遷延上昇が続く。T. Bilの増加に伴う肝以外の不全臓器数(図2)はA

図1 A群(—●—), B群(—○—)における血清総ビリルビン(T. Bil), 直接ビリルビン/総ビリルビン(D. Bil/T. Bil)比の変化

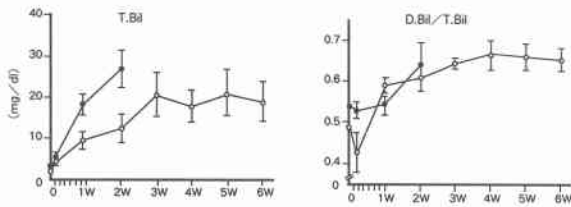
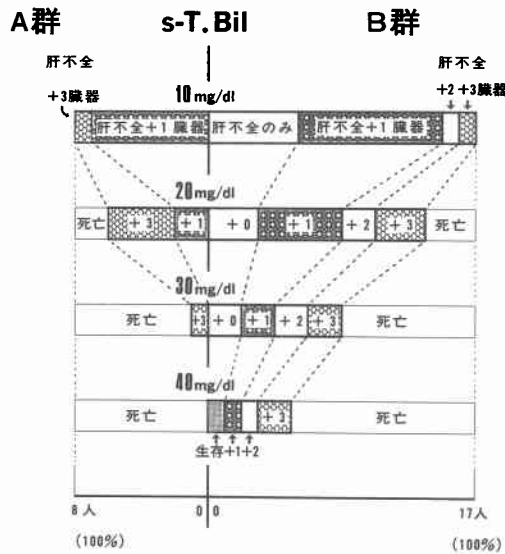


図2 T. Bilの増加に伴う肝不全以外の不全臓器数の変化



群では早期より多いが、B群では肝のみの症例が30 mg/dlのレベルでも存在し、内1例は腹腔内膿瘍除去と血漿交換により生存している(図4)。不全臓器の種類を比較する(図3)とA群では腎不全、意識障害が早期より出現し、黄疸が軽度の時期に人工透析、血漿交換、血液灌流などの補助により、これら障害の回復をみる時もあるが、ほとんどT-Bilが30mg/dlのレベルにいたると死亡する。一時的に回復しえても感染巣が体内にある場合には、sepsisの進行により、B群と同様の末期臨床像を呈して死亡する。B群では初発不全臓器としては肺不全が最も多い。黄疸の発現は遅く、38℃程度の発熱が続き、胸水貯留以外には他の臓器不全を見ることなしに経過するが、T. Bilが10mg/dl以上になると急速にその上昇度を速め、多臓器不全が出現してくる。意識障害、腎不全が生じるのは末期であり、最終臨床像は血液凝固障害と消化管出血である。

図3 T. Bilの増加(10mg/dl, 20mg/dl)に伴う肝不全以外の不全臓器の種類

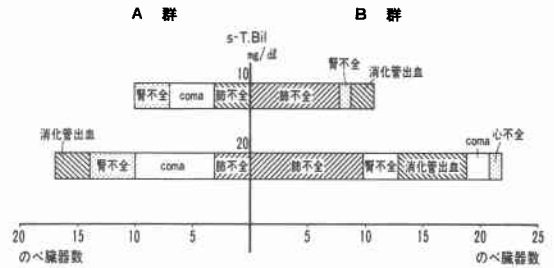
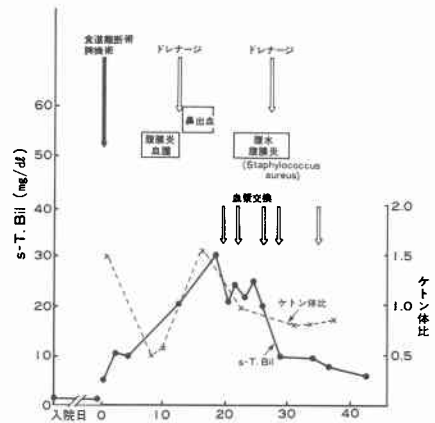


図4 動脈血中ケトン体比とT. Bilの関係(症例1)
症例. 45歳男性(肝硬変, 食道静脈瘤)



次に肝のエネルギーレベルを表示する動脈血中ケトン体比(以下ケトン体比)²⁾と多臓器不全との関連を症例で提示する。症例1(図4)は今回対象症例中の唯一の生存例である。T. Bilが10mg/dlをこえるとケトン体比は0.4付近に低下し、膿瘍除去、血漿交換が功を奏したとみなせる時期からケトン体比は回復し、T. Bilも続いて低下している。症例2(図5)は術後肝切離縁に留置したドレインよりpseudomonas aeruginosaが検出され、発熱が続き食欲が無い以外特に変わったことはなかったが、肝切離縁に膿瘍が形成されるとともにPT活性の30%以下への急速な低下、T. Bilの急上昇が認められ血液凝固不全となり死亡した。T. Bilの急上昇とともにケトン体比は0.4付近に低下し、代表的な糖原性物質であるアラニンを始めすべての血中アミノ酸の上昇が認められた。筋蛋白崩壊によって産生され、肝に供給されていたアミノ酸が肝不全の進行とともに肝で利用(糖新生)されなくなってきたことを示唆している。症例3(図6)は門脈左枝

図5 症例2 (B群の代表例) 肝硬変併存肝細胞癌に1万/mm³台の血小板減少症を合併し、術前脾動脈塞栓術によっても5万/mm³以上の上昇はなく、肝亜区域切除と共に脾摘術が施行された。術後の血小板数の回復はなく、ドレーンより pseudomonas aeruginosa が検出されたが、臓器不全には至らなかった。術後1カ月後に膿瘍が形成されるとともに病態は悪化し、MOFに移行した。
症例。60歳男性。肝硬変併存肝細胞癌、血小板減少症

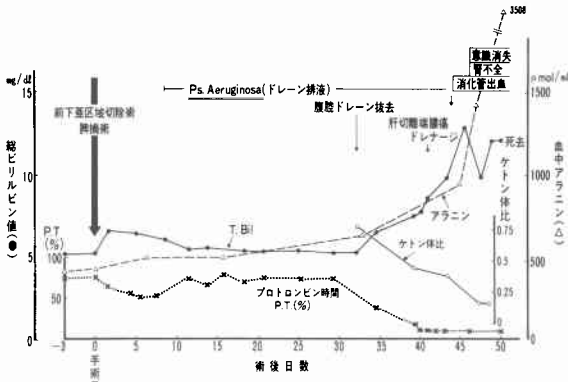
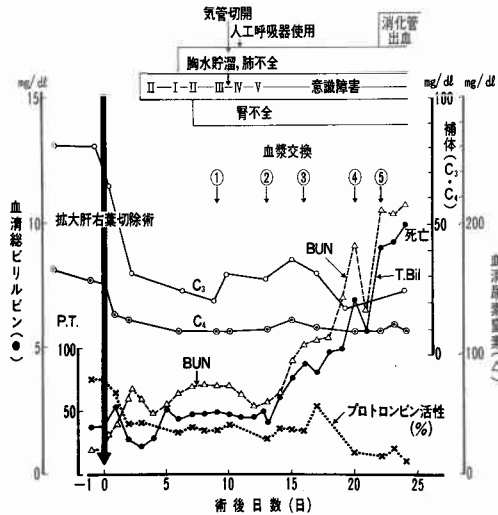


図6 症例3 (A群の代表例) 62歳男性、肝硬変併存肝細胞癌



の腫瘍塞栓の除去に際して肝血流遮断がなされた。術後黄疸の発生よりも先に意識障害、腎不全、肺不全が出現し、これらに対する機械的補助と血漿交換により一時的改善をみたが実線に示す T. Bil は上昇し続け死亡した。肝で生成される代謝回転の速い蛋白で、細菌貪食に関連する補体 C3, C4 は術直後より低下し、血

漿交換の効果によると思われる一時的上昇も回復するには至らなかった。

考 察

人工呼吸器、人工透析器のような機能補助装置の開発が進み、これらの臓器単独の病変で死に至ることは少なくなってきた。MOFが重篤な機転をとるのはいまだ有効な補助装置が開発されていない肝臓の機能障害が開与している場合である。肝臓は代謝調節中枢として、生体の置かれた環境に従い、末梢諸臓器においてエネルギー産生に必要な基質を調整分配する。平均動脈圧の下降は主要臓器の組織灌流量を低下させ、個々の臓器における基質の供給不足、組織酸素分圧の低下、代謝老廃物のうっ滞、アシドーシスの進行をうながし、その機能維持に必要なエネルギー産生を抑制する。組織灌流不全の程度が強く、長期に続く場合には肝ミトコンドリア (Mt) は不可逆的な変性を受け、A群におけるような臨床像を呈して早期に死亡する。ケトン体比の低下とともに利用される基質もブドウ糖からアミノ酸、遊離脂肪酸へと変化し³⁾、ケトン体比が0.4近くにまで低下するとエネルギー消費反応である糖新生が制限されるために、末梢組織で産生された乳酸、アミノ酸の代謝が抑制され、血中での増加をみる。耐糖能の低下はケトン体比の低下を示唆し⁴⁾、血中アミノ酸の急上昇は基質代謝から見た肝臓を中心とした臓器相関が不可逆的なレベルにまで障害されていることを示している。

一方、生体防御機構が正常に維持されている症例においては細胞性免疫、液性免疫、好中球がそれぞれの機能をはたして重篤な細菌感染に至ることは少ないが、肝硬変や糖尿病を合併したり、脾臓が合併切除されている症例では重症感染から septic shock にも陥りやすい。この場合にも RES 機能の中心臓器である肝臓の役割は大きい。また、エネルギー代謝からみてもエネルギー消費量の増大と、肝 Mt における ATP 生成量の制限がエネルギーレベルの不可逆的低下をもたらすと考えられる。

また肝障害が進行すると肝でのみ産生される代謝回転のはやい蛋白である血液凝固因子、アンチトロンビンIIIのような血液凝固関連蛋白、オプソニン関連蛋白であるフィブネクチンや補体蛋白の産生が障害され、感染や出血が加わると血中レベルは一層低下する。MOFの最終臨床像として出現する出血傾向、消化管出血は肝不全の最終臨床像でもある(図5, 6)。

肝不全の程度を知るにはケトン体比の連続的測定が

有用である。ケトン体比が0.4付近に低下すると、肝 Mt 機能の可逆性は失われていき³⁾、0.25以下に低下する場合には現在の肝補助装置による救命方法は無い。生体防御機構に障害を有する症例に対する major surgery 後には常に耐糖能と PT 活性の変化に注意し、これらに急激な異常が出現した時には腹腔内膿瘍の有無を検索し、それを除去することがエネルギーレベルが不可逆的レベルに低下するのを防ぐ唯一の方法である。

文 献

- 1) 野本亀久雄：感染防御機構とその変動。ライフ・サイエンス。東京，1983，p11-20
- 2) 山本正之，田中純次，小沢和恵ほか：動脈血中ケトン体比の意義。医のあゆみ 109：267-269，1977
- 3) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda Y et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure—A redox theory. Arch Surg 118：1245-1251，1983
- 4) Yasuda K, Nakatani T, Ozawa K: Glucose intolerance and amino acid imbalance in relation to changes in blood ketone body ratio in hepatectomized rabbits. Eur Surg Res 18：19-27，1986
- 5) 山本正之，木嶋泰興，長堀 薫ほか：肝切除の術中，術後の輸液，栄養。臨外 41：1137-1144，1986