

多臓器障害（肝不全）の病態と治療法の検討

札幌医科大学第1外科

江端 俊彰 南田 英俊 後藤 幸夫
東 薫 平池 則雄 山本 雄治
鳥本 勝司 戸塚 守夫 早坂 滉

STUDIES ON PATHOGENESIS AND TREATMENT IN MULTIPLE ORGAN FAILURE (HEPATIC FAILURE)

**Toshiaki EBATA, Hidetoshi MINAMIDA, Yukio GOTOH,
Kaoru AZUMA, Norio HIRAIKE, Yuji YAMAMOTO,
Katsuji TORIMOTO, Morio TOTSUKA and Hiroshi Hayasaka**
1st Department of Surgery, Sapporo Medical College

消化器外科における合併症として多臓器障害 (multiple organ failure: MOF) があるが、そのうちの肝不全につき病態と治療法につき臨床例と動物実験による成績を検討した。昭和50年1月より昭和61年12月までの12年間で、当科での開腹術4,188例中、MOFは48例、1.15%であった。そのうち肝不全は25例で、50~69歳に多く、72%の死亡率であった。肝不全と合併する他の臓器障害では腎不全を合併する症例が72%と高率に認められた。重症感染症より肝不全に陥る実験モデルでは、肝細胞において解糖系の亢進、糖新生系の低下がみられた。肝不全の治療は、栄養補給、グルカゴン・インシュリン療法、ステロイドの投与、血漿交換療法を行っているが、感染、エンドトキシン対策も重要である。

索引用語：多臓器障害と肝不全、肝不全の治療、肝の糖代謝障害

はじめに

消化器外科における術後合併症として多臓器障害 (multiple organ failure: 以下 MOF) は、手術死亡につながる重要な合併症として注目されている。MOFは敗血症、出血、ショックなどに伴い、中枢神経、心、肝、腎、消化管、凝固系などの臓器が機能不全に陥るものである。単独臓器障害は治療法の進歩に伴い、治療成績も著しく向上してきたが、MOFは今日でも種々の治療に抵抗している。この MOF のうち、とくに治療に困難を要するのは肝不全である。肝不全の病態と治療法につき臨床例と動物実験による成績を検討し

た。

研究対象と方法

1. 臨床例の検討

昭和50年1月より昭和61年12月までの12年間に当科での開腹手術例は4,188例である。開腹手術後の術後合併症として臓器障害を呈した48例、1.15%を対象とした。

2. 動物実験

実験モデルはラットを使用し、24時間絶食後、盲腸を切開することにより重症腹膜炎を作成して、エンドトキシン血症より肝不全に陥るものである。実験群を4群に分けた。対照群：単開腹のみとし、5時間後に再開腹して、肝を摘出した。腹膜炎3時間群：開腹し盲腸先端部を約1cm切開し閉腹した。3時間後に再開腹し、肝を1.0g摘出した。腹膜炎5時間群：開腹して盲腸を約1cm切開し、閉腹後5時間後に再開腹して、

※第29回日消外会総会シンポジウム3：多臓器障害の病態と治療

<1987年5月22日受理>別刷請求先：江端 俊彰
〒060 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学
第1外科

肝1.0gを摘出した。腹膜炎+デキサメサゾン群：開腹して盲腸を約1cm切開し、閉腹した。同時に尾静脈よりデキサメサゾン1mg/100g投与し、5時間後に再開腹して肝を摘出した。

肝の糖中間代謝産物の測定は、Bergmeyerの標準的な方法に基き、spectrophotometryにより測定した。糖中間代謝産物はglucose-6-phosphate (G6P), fructose-6-phosphate (F6P), fructose-1, 6-diphosphate (FDP), dihydroxyacetone phosphate (DHAP), phosphoglycerates (PG), phosphoenolpyruvate (PEP), pyruvate, lactateにつき測定した。肝の律速酵素活性の測定は、肝を1.0g切除し、buffer solutionを加え、ホモジナイズした。解糖系の酵素として、phosphofructokinase (PFKase), pyruvatekinase (PKase), 糖新生系の酵素として、glucose-6-phosphatase (G6Pase), fructose-1, 6-diphosphatase (FDPase)を測定した。さらにphosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)の測定は、PEP投与後のNADHの減少をspectrophotometryにて340nmで追跡した。各検体の酵素蛋白量を決定するためにBiuret法を用い測定した。

成 績

1. 臨床例の検討

1) 年齢別 MOF 症例と肝不全

年齢別 MOF と肝不全との関係では、MOF は39歳以下3例、40～49歳8例、50～59歳7例、60～69歳17例、70歳以上13例で、60歳以上の比較的高年齢が30例、62.5%と高率であった。そのうち肝不全症例は、48例中25例、52.1%に認められた。肝不全症例の年齢では、50～59歳に7例中6例、85.7%と高率であり、肝不全はMOF中、50～69歳に多い傾向であった。肝不全では25例中18例、72%の死亡率であり、全例、エンドトキシン血症を呈していた(表1)。

2) 肝不全と他の臓器障害

肝不全と合併する他の臓器障害では、腎不全を合併する症例が18例、72%と高率に認められた。DICは16例、64%、肺不全は13例、52%、消化管出血は12例、48%であり、DIC、消化管出血も肝不全と合併することが多く、肝機能障害における凝固因子の重要性も示唆された。また、肝不全と腎不全を合併することも多く、MOFにおける肝腎症候群の関係も示唆された(表2)。

3) 肝不全と基礎疾患

肝不全を呈した症例の基礎疾患では、胆管癌、胆嚢

表1 年齢別多臓器障害例と肝不全

| 年 齢 | 多臓器障害例 | 肝不全数 |
|--------|--------|-----------|
| 39歳以下 | 3 | 1 (33.3) |
| 40～49歳 | 8 | 3 (37.5) |
| 50～59歳 | 7 | 6 (85.7) |
| 60～69歳 | 17 | 11 (64.7) |
| 70歳以上 | 13 | 4 (30.8) |
| 計 | 48 | 25 (52.1) |

(): %

表2 肝不全と合併した他の臓器障害

| | 症例数 | 死亡数 |
|-------|---------|-----|
| 腎不全 | 18 (72) | 15 |
| D I C | 16 (64) | 15 |
| 肺不全 | 13 (52) | 11 |
| 消化管出血 | 12 (48) | 12 |

(): %

表3 肝不全を呈した症例の基礎疾患

| | | |
|--------|-----------|----|
| 胆道感染 | 胆管癌 | 5 |
| | 胆嚢癌 | 1 |
| | 膵癌 | 1 |
| | 胆嚢炎 | 1 |
| | 細胆管炎 | 3 |
| 腹腔感染 | 胃癌 | 6 |
| | 脾癌 | 1 |
| | S字状結腸穿孔 | 1 |
| | 空腸穿孔 | 1 |
| 尿路感染 | 直腸癌 | 1 |
| 腸閉塞症 | 上腸間膜動脈血栓症 | 1 |
| | 絞扼性腸閉塞症 | 1 |
| 悪性リンパ腫 | 胃悪性リンパ腫 | 1 |
| | 空腸悪性リンパ腫 | 1 |
| 計 | | 25 |

癌、膵癌などの悪性腫瘍、術後の胆道感染症による肝不全が多い。また、腹腔内感染症でも、胃癌の術後に発生するものが多くみられた。腸閉塞症による肝不全は、腸管由来の内因性エンドトキシンによるものであり、感染症に原因しない肝不全である。肝不全を呈した25例中、悪性腫瘍を基礎疾患に有するものが17例、68%と高率に認められた(表3)。

2. 動物実験

1) 肝機能とエンドトキシン濃度

実験モデルは、盲腸を切開することにより、重症腹膜炎を作成してエンドトキシン血症から肝不全に陥る。腹膜炎作成5時間後の血漿エンドトキシン濃度は、117.86ng/mlと高値を呈した。腹膜炎群においては、白血球数の減少、血小板数の減少、血糖値の減少を認め、GOT、GPTの有意な上昇もみられ、腹膜炎による肝不全を示していた。

2) 肝の糖中間代謝産物

表4 肝の糖中間代謝産物の変動

| Metabolites | Control sham-operated | Peritonitis operated 3 hours | Peritonitis operated 5 hours |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------|--|
| | n mole/g wet tissue \pm S.D. | | |
| Glucose-6-phosphate | 225 \pm 39 (n = 9) | 161 \pm 29 (n = 9) | 153 \pm 26 ^b (n = 8) |
| Fructose-6-phosphate | 67 \pm 10 (n = 9) | 42 \pm 12 (n = 9) | 37 \pm 9 ^b (n = 9) |
| Fructose-1,6-diphosphate | 8.5 \pm 1.7 (n = 9) | 18 \pm 5 (n = 9) | 20 \pm 4 ^b (n = 9) |
| Dihydroxyacetone phosphate | 23 \pm 6 (n = 9) | 30 \pm 3 (n = 8) | 51 \pm 6 ^b (n = 9) |
| Phosphoglycerates | 350 \pm 13 (n = 8) | 396 \pm 32 (n = 8) | 414 \pm 49 ^a (n = 8) |
| Phosphoenolpyruvate | 228 \pm 42 (n = 8) | 230 \pm 50 (n = 8) | 280 \pm 59 (n = 8) |
| Pyruvate | 54 \pm 22 (n = 9) | 132 \pm 23 (n = 8) | 149 \pm 30 ^b (n = 8) |
| Lactate | 486 \pm 108 (n = 9) | 1582 \pm 410 (n = 9) | 1590 \pm 368 ^b (n = 9) |

Significance compared to control : (a) $p < 0.005$; (b) $p < 0.001$

表5 肝の律速酵素活性の変動

| Enzyme | Sham operated Group | Peritonitis 3Hours Group | Peritonitis 5Hours Group |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|--|
| | Units/g protein/min \pm S.D. | | |
| Glucose-6-phosphatase | 2.60 \pm 0.89 (n = 9) | 2.59 \pm 0.92 (n = 7) | 0.92 \pm 0.71 [*] (n = 9) |
| Fructose-1,6 diphosphatase | 15.02 \pm 4.05 (n = 8) | 26.87 \pm 9.87 [*] (n = 7) | 22.43 \pm 4.63 [*] (n = 13) |
| Pyruvate kinase | 104.17 \pm 21.55 (n = 8) | 322.62 \pm 85.80 [*] (n = 7) | 45.93 \pm 16.79 [*] (n = 10) |
| Phosphofruktokinase | 11.76 \pm 3.90 (n = 7) | 20.86 \pm 3.27 [*] (n = 7) | 13.93 \pm 4.34 ^{**} (n = 13) |
| Phosphoenolpyruvate carboxykinase | 19.71 \pm 9.70 (n = 5) | 16.54 \pm 6.69 (n = 7) | 13.32 \pm 3.92 (n = 8) |

* : Significance compared to Sham operated Group, $P < 0.01$
** : Significance compared to Sham operated Group, $P < 0.02$

肝実質細胞の代謝状況をみるために、腹膜炎作成5時間後に再開腹して肝を取り出し、糖中間代謝産物につき検討した。G6P、F6Pが、38%、36%の有意な減少を示した。FDPは、腹膜炎群で121%の増加を呈した。PEPは高エネルギー中間代謝産物であるが、有意差を認めなかった。Pyruvateは114%の増加を示し、解糖系の最終中間代謝産物である lactate は153%の著明な増加を示した(表4)。

3) 肝の律速酵素活性

腹膜炎作成3時間後の肝の糖調節酵素の変化であるが、解糖系のPFKaseは腹膜炎群で19%の有意な増加を認めた。PKaseも36%の有意な増加を呈した。糖新生系の酵素であるG6Paseは有意差を示さなかったが、FDPaseは35%の有意な増加を呈した。腹膜炎作成5時間後の変化は、PFKase、PKaseが対照群と比較して13%、14%の増加を示した。糖新生系の酵素であるG6Pase、FDPaseは有意差を示さなかった。また、糖新生系のkey enzymeであるPEPCKは、腹膜炎作成3時間後では16%の減少、腹膜炎作成5時間後には65%の減少を呈したが、有意差を認めなかった(表5)。

MOFの肝不全の治療薬として、肝細胞の代謝改善

のためにステロイドを投与した。ステロイド投与によりPFKase、PKaseの有意な増加、G6Paseの著明な増加、FDPaseの減少を認めている。またPEPCKは、ステロイド投与により著明に増加し、糖新生を亢進した。

考 察

消化器外科領域の術後合併症としてMOFを発生する比率は、1%前後と考えられている¹⁾。正常リスク状態下では、広範囲臓器切除、手術侵襲の大きさと比例してMOFの発生が増加することはないと考えている。しかし、われわれの経験によると、肝硬変症を合併した患者にMOFの発生が多いのが事実である。これは、腸管由来のエンドトキシンに關係する。腸管由来のエンドトキシンが出現する経路は第1に門脈系経路、第2に腸管より漏出して腹腔内より吸収される経路、第3にリンパ系経路がある²⁾。肝硬変症があると網内系機能の低下により、腸管エンドトキシンが容易に血中に出現してエンドトキシン血症となり、MOFを発生しやすい。MOFの発生要因として重症感染症が大きな要因であるとの報告が多い³⁾。われわれの症例でも81%と高率であり、この場合の起病菌は、グラム陰性菌であることが多い。

MOFの発症に関して、早発型、遅発型との分類もあるが、発症の早い程、重症とは考えられない。しかし、障害臓器数と死亡率との関係では、二臓器障害29%、三臓器障害75%、四・五臓器障害100%と比例関係があり、四臓器障害以上では救命例はない⁴⁾。

肝不全と他の臓器障害との合併では腎不全が72%と最も多くみられた。劇症肝炎例に急性腎不全を合併することは明らかであり、その病態には腎皮質血流量の減少、エンドトキシンの関与などが指摘されている⁵⁾。また、disseminated intravascular coagulation(DIC)も肝不全には多発し、その原因として肝実質細胞障害による凝固因子の欠乏、網内系機能低下によるエンドトキシン処理能低下が考えられる。

われわれは、重症腹膜炎よりエンドトキシン血症を呈し、肝不全に陥るモデルを作成して、肝不全の病態に関して検討をした。肝不全時の肝実質細胞では、G6P、F6Pの減少とFDPの増加、pyruvate、lactateの増加を認める報告が多い⁶⁾。中間代謝産物の変動をみると、cytosolにおいては解糖系の亢進、糖新生系の低下が考えられる。また、adenine nucleotideの測定ではATP低下、ADP、AMPの増加を認め、energy chargeは低下を示し、細胞内代謝活性の低下が示唆されている。このように肝不全では、糖消費が亢進し、

TCA cycle 活性の低下に伴う嫌気性解糖の亢進が認められる。肝不全の糖代謝改善の目的でステロイドを投与すると、糖新生の亢進、糖利用を行う組織においては糖利用の抑制が認められる。ステロイドには Embden-Meyerhof 経路の中間代謝産物を正常化する傾向がある⁷⁾。

MOF における肝不全の対策は、MOF の予防が第一と考えている。とくに重症感染症の併発には注意を要する。MOF の肝不全の予知は非常に困難な場合が多いが、パラメータとして glucose/lactate ratio が10以下では肝細胞の障害が推測される⁸⁾。この glucose/lactate ratio は肝細胞の代謝状況をみる良いパラメータと考えている。肝不全の治療は、高カロリー輸液による栄養補給、とくに肝不全時には芳香族アミノ酸(AAA)の増加、分枝鎖アミノ酸(BCAA)の減少がみられ、BCAA/AAA モル比が著しく低下するために BCAA を多く含有したアミノ酸の投与が必要である⁹⁾。グルカゴン・インシュリン療法はグルカゴンとインシュリンが共役して肝細胞再生促進効果のあることより¹⁰⁾、グルカゴン1mg とレギュラーインシュリン10単位を5%ブドウ糖500ml に混注して使用している。ステロイドは肝細胞壊死の抑制、肝細胞の同化作用の促進があり、メチルプレドニゾロンで50mg/day を投与している。血漿交換療法は、アルブミン、凝固因子など肝不全のため欠乏した物質の補給と同時に蛋白結合性物質などを除去でき実用的な肝補助法として肝不全の治療に応用されている¹¹⁾。しかし、肝代謝補助機能の付与も重要であり、肝細胞壊死の進展防止・肝再生の促進も考慮した肝補助治療が必要であると考えている。

おわりに

消化器外科における術後合併症としての MOF は重篤な疾患であり、手術死亡につながるものとして注目を集めている。MOF のうち、とくに肝不全につき臨床例の検討と肝細胞の代謝に関して検討した。肝不全時には解糖系の亢進、糖新生系の低下が著明に認められた。肝不全の治療は非常に困難であるが、高カロリー

による栄養補給、グルカゴン・インシュリン療法・ステロイドの投与、血漿交換療法の治療を行っている。また MOF の肝不全では、重症感染症、エンドトキシン血症が関与しており、その対策も重要である。

文 献

- 1) 江端俊彰, 戸塚守夫, 伝野隆一ほか: 消化器外科手術によるエンドトキシン血症と多臓器機能不全. 日消外会誌 19: 694-697, 1986
- 2) Azuma K: Experimental study of endogenous endotoxin absorption. Sapporo Med J 52: 559-575, 1983
- 3) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. Surg Gynecol Obstet 144: 323-326, 1977
- 4) 早坂 滉, 江端俊彰: エンドトキシン. 急性臓器不全. 救急医 10: 1555-1561, 1983
- 5) Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG et al: Relation of renal impairment and hemorrhagic diathesis to endotoxemia in fulminant hepatic failure. Lancet 1: 521-524, 1974
- 6) Kuttner RE, Holtzman SF, Schumer W: A time study of hepatic glycolytic intermediates in endotoxemic and septic rats and mice. Adv Shock Res 4: 73-85, 1980
- 7) 江端俊彰, 伝野隆一, 後藤幸夫ほか: エンドトキシンショックにおける糖質コルチコイドの効果—肝糖代謝よりの検討—. 麻酔 33: 1366-1370, 1984
- 8) Schumer W: General treatment of septic shock. Edited by Cowley RA Trump BF Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia. Baltimore. Williams & Wilkins 1982, p479-482
- 9) Rosen HR, Yoshimura N, Hodgman EA et al: Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of different etiology. Gastroenterology 72: 483-487, 1977
- 10) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. Proc Natl Acad Sci USA 72: 1157-1160, 1975
- 11) 井上 昇, 佐竹 司, 山崎善弥: 人工肝補助装置. 急性臓器不全. 救急医 7: 1280-1290, 1983