

## 肝切除患者における輸血後肝炎

兵庫医科大学第1外科

藤元 治朗 岡本 英三 山中 若樹 藤原 史郎  
加藤 年啓 古川 一隆 豊坂 昭弘

### POST TRANSFUSION HEPATITIS IN HEPATECTOMIZED PATIENTS

Jiro FUJIMOTO, Eizo OKAMOTO, Naoki YAMANAKA  
Shiro FUJIWARA, Toshihiro KATO, Kazutaka FURUKAWA  
and Akihiro TOYOSAKA

1st Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

肝切除症例139例を対象に輸血後肝炎の病態を分析した。発症率は26.6%、その内72%は遷延化、8%は劇症肝炎となった。新鮮凍結血漿輸血量は肝炎群は $5,150 \pm 3,350$ ml (M $\pm$ S.D.)、非肝炎群は $3,680 \pm 2,060$ mlで前者は有意に ( $p < 0.05$ ) 多量であった。新鮮凍結血漿輸血量別の肝炎発症率は2,000ml以下は16.6%、2,000~4,000mlは24.0%、4,000~6,000mlは38.8%、6,000~8,000mlは41.6%、8,000ml以上は45.4%であり輸血量の増加に伴い上昇した。また肝炎発症率は全血輸血量別、肝硬変有無別では有意差を認めないが、HBV キャリアー群は40.5%、非キャリアー群は24.0%と、前者が有意に ( $p < 0.05$ ) 高かった。以上より、①新鮮凍結血漿大量投与、② HBV キャリアーが危険因子と考えられた。

索引用語：輸血後肝炎、肝切除術、新鮮凍結血漿、HBV キャリアー

#### 結 言

輸血は治療手段であるとともに輸血後肝炎 (post transfusion hepatitis : 以下 PTH) という重大な合併症を随伴する。諸家の報告でも PTH は15.9~25.0%にも昇り<sup>1)</sup>、遷延例が多く、また、慢性肝炎への移行が多い<sup>2)3)</sup>。肝切除術は術中術後の輸血頻度が高く、肝硬変合併例も多く、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : 以下 FFP) 輸血量の多いことが特徴である。肝切除術術後においても PTH 発生が十分に考えられるが、肝の基礎疾患および肝への手術侵襲があり、肝機能検査値は修飾され、PTH の診断は成されていないのが現状である。今回、肝切除術後に起こりうる様々な状況と PTH の鑑別を試み、その背景因子(全血輸血量、FFP 輸血量、肝硬変有無、HBV キャリアー、肝切除量)につき検討を加えた。

#### 対象と方法

対象は1978年1月~1986年12月の間に当教室で施行

<1988年11月2日受理>別刷請求先：藤元 治朗  
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第1外科

された肝切除症例中、術後最短3か月以上経過観察し得た139例(原発性肝癌119例、転移性肝癌20例)とした。

なお、術後3か月以内の癌再発症例および肝不全症例は除外した。また、術前のGPT値が正常の2倍以上を示す症例、および術後2週以内にGPT値が正常の2倍以下に下降しない症例は除外した。各症例につき、年齢、性別、HBs抗原(RIA法)、肝硬変の有無(切除肝非癌部肝組織光顕像)、輸血量、肝切除量<sup>4)</sup>、を検討項目とし、PTHの臨床像、発生率との相関を検討した。なお、輸血量は術中および術後輸血量を加算し、全血輸血量とFFP輸血量に区分した。肝切除量はcomputed tomography(以下CT)より算出<sup>5)</sup>し、30%以下の少量切除群(S群)、30~50%の中等量切除群(M群)、50%以上の大量切除群(L群)の3分に分けた。

PTHの診断は1985年に改定された輸血後肝炎研究班による診断基準<sup>6)</sup>を用いた。すなわち、“3週以上にわたるGPTの正常値の2倍以上の上昇かつ一たんは5倍を越えたもの”を用いた。なお、対象は慢性肝疾患を有するため、術前よりGPT高値を示す症例は、上

記の基準では評価不能である。そこで術前の GPT 値が正常の 2 倍以上を示す症例は対象より除外した。また、肝切除自体が肝臓に及ぼす手術であるが、術後 2 週以内に GPT が正常の 2 倍以下に下降しない症例は対象より除外した。

統計学的有意差検定はすべて Student-t テストにより行った。

成績

1. PTH の臨床像

PTH は139例中37例 (26.6%) に発症した。

発症時期は術後 2~16週にわたり、3~8週間の発症が最も多く全体の70%を占めていた。PTH 発症群 (以下 PTH ⊕群) の年齢は53±9歳 (M±S.D.)、非発症群 (以下 PTH ⊖群) は58±10歳と両群に有意差は無かった。性別では PTH ⊕群で男性92%、PTH ⊖群で男性90%であった。発黄率 (総ビリルビン値2.0 mg/dl 以上) は51.3%であり、総ビリルビン最高値は劇症肝炎を除き、4.3±1.0mg/dl (M±S.D.) であった。

経過を GPT 値の変動により 4 型に分類した (図 1)。各型の臨床像と割合は、(1) GPT 異常値が 3~4 週で発症前値に戻る一過性の type (20%)、(2) GPT 高値が 4 週以上続き遷延性を示す type (52%)、(3) 一たんは正常化した GPT 値が 2 週間以上の緩解期間の後再上昇を示す二峰性 type (20%)、(4) 劇症肝炎 (8%) であった。

2. 輸血量と PTH PTH ⊕群と PTH ⊖群の間で全血輸血量および FFP 輸血量を比較した (図 2)。全血輸血量では PTH ⊕群2,520±1,920ml (M±S.D.)、PTH ⊖群の2,350±2,060ml (M±S.D.) よりやや多かった両群間に有意差は認めなかった。FFP 輸血量を比較すると、PTH ⊕群5,150±3,350ml (M±S.D.)、PTH ⊖群3,680±2,060ml (M±S.D.) であり、両群間に有意差 (p<0.05) を認めた。次に FFP 輸血量を 2,000ml ごとに区分し、おのおのの PTH 発症率を比較すると (図 3)、2,000ml 以下は16.6%、2,001~4,000 ml は24.0%、4,001~6,000ml は38.8%、6,001~8,000 ml は41.6%、8,000ml 以上は45.4%と、FFP 輸血量増加に伴い、PTH 発症率の増加を認めた。

3. 肝硬変と PTH

肝硬変有無別で PTH 発症率を比較した (表 1-(1))。PTH 発症率は肝硬変群では29%(26/91)、非肝硬変群では24%(11/48)、各々の FFP 輸血量は、肝硬変群4,300±2,600ml (M±S.D.)、非肝硬変群 3,540±2,320ml (M±S.D.) であった。PTH 発症率、

図 1 肝切除術に伴う PTH の臨床像

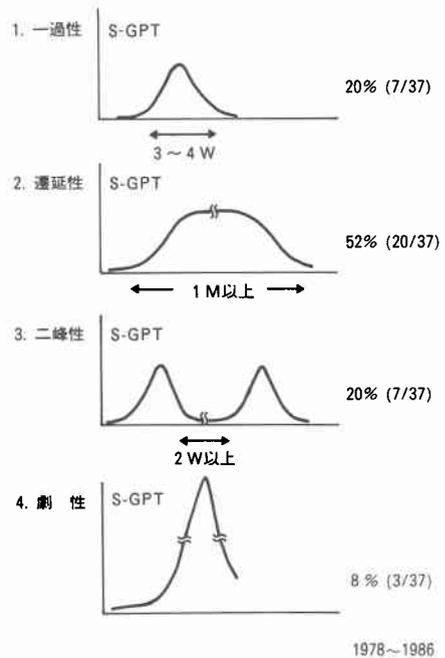
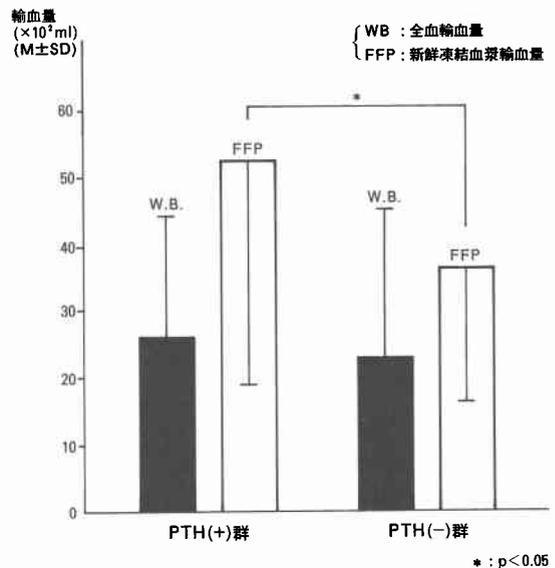


図 2 PTH と輸血量



FFP 輸血量ともに肝硬変群が高値であったが、有意差は認めなかった。

4. PTH と HBs 抗原

HBs 抗原の陽性群、陰性群で PTH 発症率と FFP 輸血量を比較した (表 1-(2))。PTH 発症率は HBs 抗

原陽性群40% (15/37), HBs 抗原陰性群24% (24/102) であり, 前者が有意に ( $p < 0.05$ ) 高値であった. おのおの FFP 輸血量は HBs 抗原陽性群  $4,600 \pm 3,500\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ), HBs 抗原陰性群  $4,150 \pm 2,160\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ) であり, 両群間に有意差は認めなかった.

5. HBs 抗原陰性症例

HBs 抗原陰性症例102例を対象とし, PTH ⊕群(24例)と PTH ⊖群(78例)間で FFP 輸血量を比較した

図3 FFP 輸血量と PTH 発症率

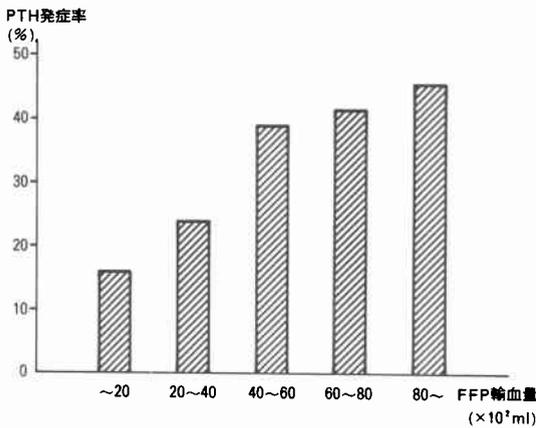


表1 PTH と FFP 輸血量 (肝硬変, HBs 抗原)

	PTH 発症率	FFP 輸血量 ( $M \pm S.D.$ )
(1) 肝硬変有無別		
肝硬変(+) n=91	29%	$4300 \pm 2600\text{ml}$
肝硬変(-) n=48	24%	$3540 \pm 2330\text{ml}$
(2) HBs 抗原別		
HBs 抗原(+) n=37	40%	$4600 \pm 3500\text{ml}$
HBs 抗原(-) n=102	22%	$4150 \pm 2160\text{ml}$

\* :  $p < 0.05$

(図4-(1)), PTH ⊕群は  $4,545 \pm 2,045\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ), PTH ⊖群は  $3,314 \pm 1,795\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ) であり, 前者は有意に ( $p < 0.05$ ) 高値を示した. さらに HBs 抗原陰性かつ非肝硬変症例37例を対象としても (図4-(2)), PTH ⊕群は FFP 輸血量  $4,710 \pm 2,090\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ) で, PTH ⊖群の FFP 輸血量  $2,390 \pm 1,197\text{ml}$  ( $M \pm S.D.$ ) より有意に ( $p < 0.05$ ) 高値であった.

6. 肝切除量と PTH および FFP 輸血量

肝切除量で分けた S, M, L の 3 群間の PTH 発症率, 全血輸血量, FFP 輸血量を比較した(表2), L 群 ( $n=24$ ) は M 群 ( $n=39$ ) および S 群 ( $n=76$ ) に対し PTH 発症率および FFP 輸血量が有意に ( $p < 0.05$ ) 高値であったが, 全血輸血量では有意差を認めなかった. M 群, N 群間には有意差は認めなかった.

考 察

PTH とは B 型および非 A 非 B 肝炎を指し, 現在では後者が95%以上を占めている<sup>9)</sup>. 最近の PTH の発症率は疑診と確診を合わせて15.9~25.0にも昇り<sup>1)</sup>, 輸血に付随する最大の合併症の一つになっている. 肝切

図4 PTH と FFP 輸血量(HBs 抗原陰性, 非肝硬変症例)

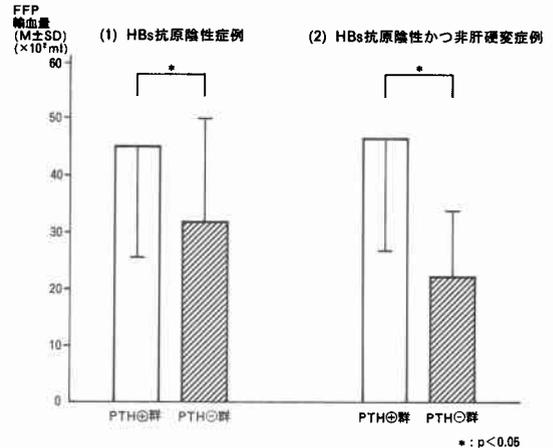


表2 肝切除率と PTH と輸血量

	PTH 発症率	全血輸血量 ( $M \pm S.D.$ )	FFP 輸血量 ( $M \pm S.D.$ )
S 群 (n=76)	21%	$2180 \pm 2190\text{ml}$	$3370 \pm 2200\text{ml}$
M 群 (n=39)	32%	$2700 \pm 2230\text{ml}$	$3930 \pm 2190\text{ml}$
L 群 (n=24)	52%	$2850 \pm 2260\text{ml}$	$4630 \pm 2020\text{ml}$

\* :  $p < 0.05$

除術は術式、肝硬変の程度により出血量は左右されるが、術中、術後に輸血を強いられることが多い。また、大半が肝硬変を合併しているため、術後 FFP 輸血の頻度が高いことが特徴である。臨床、肝切除術後の経過を長期にわたり観察していると、他の消化器外科手術の PTH と同様の経過をたどる症例に遭遇する。

肝切除術後の PTH の診断に際し、鑑別すべき病態として、術後肝障害、術後肝不全、薬剤性肝障害等が上げられる。一般の外科手術における術後肝障害は、トランスアミナーゼの上昇は術後 1～2 週がピークで、3 週目には下降しているのが通常であり<sup>1)</sup>。肝切除術においてもトランスアミナーゼの上昇は一過性で、ピークは術直後 1 週の間にある<sup>7)</sup>。

一方、PTH の潜伏期は 2～24 週<sup>8)</sup>、2～39 週<sup>6)</sup>であり、発症時期の点で鑑別可能である。肝切除術後の肝不全を著者達は 3 型に分類しているが<sup>9)10)</sup>、PTH とはいずれも経過、検査値を異とし、鑑別可能である。次に薬剤性肝障害であるが、そのひとつのハロセン肝炎は通常 2 週間以内に原因不明の発熱悪寒を併って発症し<sup>11)</sup>、黄疸発現時期も、1 回だけのハロセン麻酔で平均 11 日、2 回以上の反復症例で平均 6 日であり<sup>12)</sup>、PTH の発症時期、発熱時期とは明らかに相違する。ハロセン以外の薬剤性の肝障害は典型例では、皮疹、好酸球増多が認められ、鑑別は容易であるが非定型例でもトランスアミナーゼの上昇が 200 単位以下が過半数を占めること、アルカリフォスファターゼ値が高値を示すこと<sup>14)</sup>から鑑別可能である。以上の点を念頭におき、前述した基準に従い、肝切除術後の PTH の鑑別診断とした。

PTH の発症率 26.6%、2～16 週の発症時期は諸家の報告にはほぼ一致した。性別で男性が多いのは、今回の対象の大部分を占める肝硬変合併肝癌患者の 9 割以上が男性であることに起因するものと思われる。発熱率は 51.3% であり、古田らの報告<sup>15)</sup>(14.0%)、松浦らの報告<sup>2)</sup>(25.6%) に比べて高く、原田らの報告<sup>16)</sup>(54.8%) に近い値であった。

館田ら<sup>6)</sup>は PTH の臨床経過を、急性期における GPT 値の推移により monophasic type・biphasic type・plateau type の 3 病型に類別し、おのおのの頻度を 50%、25%、25% と報告している。われわれの分類も劇症肝炎を除くとほぼ一致した。館田らの報告では monophasic type が過半数を占めたが、われわれの症例では遷延型が過半数を占めており、肝切除術後の PTH の臨床の特徴と一つと考えられた。

輸血量の増加に伴い PTH の発生頻度が上昇することは諸家の認めるところ<sup>3)6)17)18)</sup>である。われわれは肝切除術後の FFP 輸血量が多い点に注目し、全血輸血量と FFP 輸血量を分けて検討した(図 2)。全血輸血量でも PTH 発症群は非発症群を上回っていたが、FFP 輸血量はその差が顕著であった。全血 200ml を輸血するには供血者 1 人分で補えるが、FFP 200ml を輸血するには 2 人以上の血漿成分が必要である。すなわち、等量輸血の場合、FFP 輸血を全血輸血の 2 倍以上の感染の機会を有し、このために FFP 輸血量で有意差が出たと思われる。また、FFP 輸血量と PTH 発症率の関係を調べると、FFP 輸血量の増加に伴い PTH 発症率も増加し、両者間の dose dependant な関係が示された。

肝に基礎疾患を有する症例を対象とした PTH の報告は少ないが、Oyewole ら<sup>19)</sup>はアルコール性肝障害を基礎疾患として、Watanabe ら<sup>20)</sup>は肝硬変を基礎疾患とした PTH の報告を行なっている。Watanabe らの検討では、肝硬変群では 5.3% に PTH が発症したが、非肝硬変群では 17.2% に昇ったとしている。その理由として、肝硬変患者が非 A 非 B 肝炎ウイルスのキャリアーであり、輸血による非 A 非 B ウイルスに抵抗性を有する可能性を示唆している。われわれの検討では肝硬変群は非肝硬変群に比べ、有意差はないがより多くの FFP 輸血をなされており、PTH 発症率も少し高値であった。すなわち、肝炎発症は FFP 輸血量の増加に起因しやや上昇したが、両群間に有意差は無く、肝硬変の有無自体が PTH の発症率に影響を及ぼしているとは考えられなかった。HBV キャリアー群と非キャリアー群の比較では FFP 輸血量では有意差は無いものの、PTH 発症率は HBV キャリアー群で有意に高値であった。しかしこれは輸血による非 A 非 B 型肝炎と同時に肝切除を契機とした B 型肝炎も再燃も十分に考慮せねばならない<sup>21)22)</sup>。また、逆に、HBV キャリアーはウイルスに対する抗体産生能の何らかの低下があることから、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても同じく抗体産生能の低下が予想され、そのために肝炎の発生が高率であったとも考えられる。現時点では非 A 非 B 型肝炎か、B 型肝炎の再燃かの詳細な鑑別は困難である。今後 HBV キャリアー患者に対しても輸血量の減少を試み、PTH 発症の動向を検討し、鑑別に役立てたいと考えている。

肝切除量別の PTH 発症率をみると、50% 以上の大量切除群に有意に多く発症した。しかし、輸血量を検

索すると、全血輸血量では有意差が無いが、FFP輸血量では、より小範囲の切除群に比べ有意に多量であった。一方、中等量切除群—少量切除群間ではPTH発症率、全血輸血量、FFP輸血量ともに有意差は認めなかった。すなわち、PTH発症は肝切除量よりも輸血量に依存している可能性が大であった。

以上、肝切除術後のPTHにつき述べたが、常に輸血が本当に必要かどうか、適応を厳格にすべきであると考えている。われわれは本検討に基き、肝切除術における輸血量の減少に努め、1987年度よりは肝切除術にも自己血輸血法、および可及的な無FFP輸血管理を導入し、著明な輸血量の減少、それに伴うPTH発症の減少を認めている。現在、その詳細な適応については検討中であるが、今後も肝切除術における輸血量の減少に努めたい。

### 結 語

1978年1月—1986年12月までの当教室で施行された肝切除症例中、139例を対象とし、輸血後肝炎の検討を行い、次の結果を得た。

(1) 肝切除術後の輸血後肝炎は26.6%に発症し、72%が遷延傾向を示し、8%に劇症型を認めた。発黄率(総ビリルビン値2.0mg/dl以上)は51.3%で、総ビリルビン最高値は劇症肝炎を除き、 $4.3 \pm 1.0$ mg/dl ( $M \pm S.D.$ )であった。

(2) 輸血後肝炎群と非輸血後肝炎群を比較すると、前者は有意に多くFFP輸血を受けていた。また、FFP輸血量別に輸血後肝炎の発症率をみると、FFP輸血量増加に伴い輸血後肝炎発症率の増加を認めた。

(3) 肝硬変有無別で輸血後肝炎発症率およびFFP輸血量を比較すると、両者ともに有意の差は認めなかった。また、HBVキャリアーおよび非キャリアー群の間で輸血後肝炎発症率およびFFP輸血量を比較すると、FFP輸血量では有意差はないが、HBVキャリアー群の輸血後肝炎発症率は有意に高値であった。

(4) 肝切除率別に輸血後肝炎発症率およびFFP輸血量を比較すると、大量切除群は中等度および少量切除群に比べ、有意に多量のFFP輸血を受けており、輸血後肝炎発症率も有意に高値であった。

なお、本論文の要旨は第49回日本臨床外科医学会総会(昭和62年、福岡)、第1回自己輸血研究会(昭和63年、新潟)において発表した。

### 文 献

1) 片山 透：軽血後肝炎。外科診療 30：188—194,

1988

- 2) 松浦寿二郎, 川上広夫ほか：非A非B急性肝炎の臨床的検討。肝臓 25：979—984, 1984
- 3) Korez R, Stone O, Mousa M et al：Non-A, non-B posttransfusion hepatitis —A decade later. Gastroenterology 88：1251—1254, 1985
- 4) Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N et al：Prediction of the safe limit of hepatectomy by combined volumetric an functional measurements. Surgery 95：586—591, 1984
- 5) 片山 透：輸血後非A非B肝炎の診断基準。日輸血会誌 31：316—320, 1985
- 6) 館田 朗, 菊地金男：非A非B型肝炎の臨床像。臨屋理 32：1194—1201, 1984
- 7) 岡本英三, 山中若樹, 京 明雄ほか：肝切除後合併症と対策。消外セミナー 3：300—316, 1981
- 8) Oda T, Suzuki H：Non-A, non-B hepatitis in Japan. Edited by Gerety RJ. Non-A, non-B hepatitis. Academic Press, New York, 1981, p153—166
- 9) Fujimoto J, Okamoto E, Toyosaka A et al：Indicators for plasmapheresis in post-hepatectomy liver failure. Therapeutic Plasmapheresis IV：331—334, 1984
- 10) 岡本英三, 山中若樹, 藤原史郎ほか：肝切除後肝不全の病態と対策。肝臓 29：138—139, 1988
- 11) Dienstag J：Halothane hepatitis. N Engl J Med 303：102—104, 1980
- 12) Lewis J：Enflurane hepatotoxicity. Ann Intern Med 98：984—992, 1983
- 13) 古田精市, 宣保行雄, 清沢研道：非A非B型肝炎の疫学—臨床。医のあゆみ 136：1052—1058, 1986
- 14) 北見啓之, 駒田敏之, 山田泰志ほか：最近の薬物性肝障害の特徴とその臨床。医のあゆみ 136：1103—1109, 1986
- 15) 古田精市：非A非B型肝炎の臨床干肝・胆・膵 3：205—213, 1981
- 16) 原田英治：輸血後肝炎に関する臨床的研究。肝臓 21：713—722, 1980
- 17) 浜 六郎：輸血肝炎発生率と輸血単位数との相照および輸血肝炎予防対策について。日輸血会誌 28：470—472, 1982
- 18) Conrad M, Knodell R, Bradley E：Risk factors in transmission of non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Transfusion 17：579—585, 1977
- 19) Oyewole M, Peura D, Johnson L：Post-transfusion hepatitis: Fatal outcome in two cases with underlying alcoholic liver disease. J Clin Gastroenterol 7：478—480, 1985
- 20) Watanabe A, Fujiwara M, Kobayashi M et al：Low incidence of posttransfusion hepatitis in patients with liver cirrhosis. Hepatogastroenterology 33：95—97, 1986
- 21) 山中若樹, 岡本英三：肝癌切除後の管理。菅原克彦, 戸部隆吉編。現代医科学大系, 臨床肝癌, 第4巻。講談社, 東京, 1988, p71—84
- 22) 藤原史郎, 岡本英三, 桑田圭司ほか：原発性肝細胞癌切除症例における血清HBs抗原陽性群および障性群の臨床病理学的検討。兵庫医大医学会誌 8：17—24, 1983