

## 肝硬変症および閉塞性黄疸例における術後黄疸

東北大学第1外科

大内 清昭 藤谷 恒明 Luis Hashimoto  
松原 修二 松野 正紀

### POSTOPERATIVE JAUNDICE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OR OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Kiyoaki OUCHI, Tsuneaki FUJIYA, Luis HASHIMOTO,  
Shuji MATSUBARA and Seiki MATSUNO

1st Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

3年間に教室で施行した手術例中、肝機能正常例での術後黄疸発生頻度は7.7%であったのに対し、肝硬変合併例でのそれは67%と高く、高度黄疸を呈した全例が死亡している。誘因として肝障害高度例に対する過大侵襲や、術中、術後の出血、重症感染症が考えられた。また、閉塞性黄疸術後死亡例の多くは出血が肝腎不全の誘因となっていた。実験的検討では、肝硬変、長期閉塞性黄疸では低血圧負荷後の腎局所循環の回復は不良であり、エネルギー代謝障害も遷延した。以上から、これら肝障害例では肝障害度に応じた適切な術式を選択すべきであり、出血による低血圧の招来は極力避けるべきである。

索引用語：術後黄疸，肝硬変症，閉塞性黄疸

#### はじめに

術後一過性に発現する軽度の黄疸はしばしば経験するところであり、多くの場合はなんら治療を要しないまま黄疸は軽快する。しかし、まれには黄疸が高度となり治療に苦慮する症例も存在する。特に肝硬変症や閉塞性黄疸など術前より肝障害を有している症例では術後黄疸の発生頻度は増加し、高度黄疸に至る症例の救命は極めて困難である。今回、教室で過去3年間に施行した手術例を術前肝機能正常群、肝硬変群、肝切除群、閉塞性黄疸群の4群に分け、術後黄疸の頻度、誘因などを中心に検討を加えた。また、これら肝障害例では術中術後の出血を契機に肝不全、腎不全に陥ることが多いため、低血圧負荷の肝、腎局所循環およびエネルギー代謝に与える影響を実験的に検討したので報告する。

#### 方 法

##### 1. 臨床的検討

1983年から1985年までの3年間に施行した手術例のうち、術前肝機能および術中肝肉眼所見が正常であった症例は1080例であり、手術の内訳は胃亜全摘164例、胃全摘または噴門側切除82例、胆摘141例、総胆管切開・Tドレナージ63例、大腸切除125例、直腸切断28例などである。肝硬変症では54例に対し各種手術を施行した。疾患別では食道静脈瘤29例、胃癌7例、胆嚢結石症6例、肝癌（肝切除非施行）5例、胃潰瘍、直腸癌各3例、虫垂炎1例である。肝切除は44例に対し施行しており、うち肝硬変非併存23例、肝硬変併存21例である。前者は肝血管腫、肝内結石症各4例、胆道癌3例、肝癌、肝嚢胞腺癌各1例、後者は全例肝細胞癌である。術後血清ビリルビン値が2mg/dlを越えた症例を術後黄疸とし、2~5 mg/dlを軽度、5~10mg/dlを中等度、10mg/dl以上を高度黄疸とした。また、閉塞性黄疸手術例は60例あり、良性閉塞が12例、悪性閉塞が48例であった。前者では9例が、後者では34例が術前にPTBDを施行されている。

\*第32回日消外会総会シンポ2・肝障害と手術侵襲  
<1988年9月14日受理>別刷請求先：大内 清昭  
〒980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部第1外科

## 2. 実験的検討

肝硬変モデルはSD系雄性ラットに0.04% thioacetamide 水溶液を6か月間飲用水として与え作製した。大腿静脈より20ml/kg 体重の血液を脱血し低血圧負荷を与えた。1時間後脱血した血液を全量還血し、以後4時間まで肝、腎組織血流量を測定した。測定には電解式組織血流計（バイオメディカル社製RBF-II）を用いた。また、還血30分後に肝、腎組織を採取し、酵素法によりATP、ADP、AMPを測定した。Energy ChargeはAtkinsonの式により算出した<sup>1)</sup>。また、閉塞性黄疸モデルは総胆管を結紮切離することにより作製し、黄疸1、3週後のラットに対し前記と同様の低血圧負荷実験を施行した。正常対照群、肝硬変、黄疸1、3週群ともに5～7匹を用い1群とした。

### 結 果

#### 1. 臨床的検討

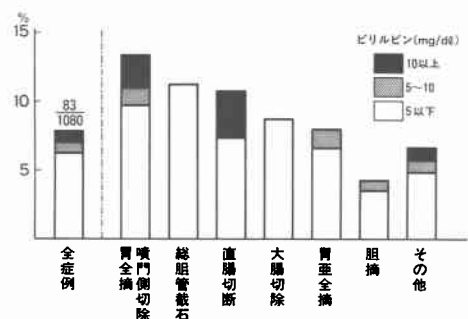
##### 1) 術前肝機能正常例

手術例数1080例のうち、術後黄疸は83例(7.7%)にみられた(図1)。うち入院中死亡は10例である。術式別では胆摘が4.3%と低い発生頻度であったのに対し、胃全摘7.9%、直腸切断10.7%、胃全摘・噴門側切除13.4%と手術侵襲に応じて高くなる傾向がみられた。83例中67例(80.7%)と多くは軽度黄疸例であり、中等度黄疸は9例、高度黄疸は7例で認められた。軽度黄疸を呈した67例中59例は術後15日以内に黄疸のピークを有し、死亡の1例を除いて一過性の増加であった。一方、中等度黄疸9例中8例、高度黄疸全例が術後15日目以後に黄疸のピークを示した。術後15日以内に一過性の黄疸を呈した症例の多くはなんら黄疸の誘因を指摘できず、一方、術後15日以後に黄疸のピークを認めた症例では、出血性ショック、膿瘍などの感染症、肝炎、抗癌剤投与との関連を示唆するものが多数を占めた。高度黄疸7例中5例が入院中に死亡している。直腸切断および胃全摘術後の出血性ショックに基づく2例に対しては、血漿交換などを施行するも救命できず、他の3例はいずれも腹膜炎からエンドトキシン血症を呈し、いわゆる肝不全を一側面とするMOFにて死亡している。

##### 2) 肝硬変合併例

術後黄疸は54例中36例(66.7%)にみられた。36例中23例と多くは軽度黄疸であり、上昇も一過性であった。中等度黄疸は5例にみられ、うち4例は胃上部血管郭清術、噴門側胃切除術など比較的術中出血量の多い症例であったが、その後黄疸は軽減している。軽、

図1 術前肝機能正常例における術式別黄疸発生頻度



中等度黄疸例で入院死亡は3例にみられた。一方、高度黄疸は8例にみられ、全例が死亡している。この8例を含む11例の入院中死亡例の肝不全の誘因として、緊急手術例が4例と多いためか術前にChild Cの高度肝機能障害を有しているものが6例と多数を占めていた。術前よりすでにビリルビンが高値であった5例中4例は死亡している。また、術中術後の大量出血により血圧低下を認めたものが3例、術後の腹腔内および胸腔内膿瘍、腹膜炎、縦隔炎などの重症感染症を契機として肝不全に陥ったものが5例みられた。

##### 3) 肝切除例

肝硬変非併存例に対する肝切除は23例に対し行われており、うち術後黄疸を呈したものは13例(56.5%)であった。ビリルビンの最高値は肝内結石症に対する肝左葉切除施行例の6.4mg/dlであり、ほか全例がそれ以下であった。

肝硬変合併肝癌21例のうち、術後黄疸は15例(71%)にみられた。15例のうちビリルビンのピークが10mg/dl以下の症例は9例あり、いずれも軽快退院している。一方、10mg/dl以上の症例は6例あり、うち5例が入院中に死亡している。黄疸がピークに達するまでの日数は大部分が2週以内と、術後急速に黄疸の増強がみられる症例が多い。肝不全の誘因として2例においては術中大量出血が、2例においてはMMCカプセルによる術前TAEが影響しているものと考えられた。前区域切除施行の1例は横隔膜下膿瘍と軽度の意識障害を合併したものの、そのドレナージと6回の血漿交換により黄疸は順調に軽減している。

##### 4) 閉塞性黄疸例

教室では通常PTBDによりビリルビン値が5mg/dl以下に減黄されたところで手術を施行しており、多くの症例で術後一過性の黄疸の増強を認めるものの、そ

図2 肝硬変(LC)ラットの肝、腎組織血流量に対する脱血負荷の影響

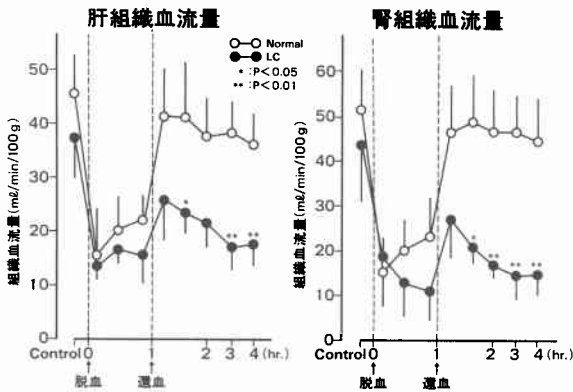
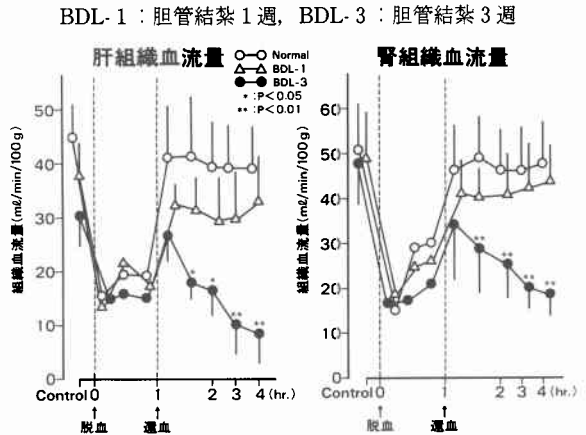


図3 閉塞性黄疸ラットの肝、腎組織血流量に対する脱血負荷の影響



BDL-1:胆管結紮1週, BDL-3:胆管結紮3週

の後順調に軽減している。一方、死亡退院は良性閉塞12例中3例、悪性閉塞48例中10例にみられ、これらでは黄疸はむしろ増強して死に至ることが多い。良性閉塞死亡の3例中2例は術後出血が、1例は胆管炎による減黄不良のまま手術後の腎不全が誘因となっていた。また、悪性閉塞入院中死亡10例のうち、姑息的手術による癌遺残が死亡に大きく関与したと判定された7例を除く3例では、いずれも術後出血がそれに引き続く肝腎不全、DICなどの合併症の誘因となっていた。

2. 実験的検討

1) 肝硬変モデル

動脈圧は正常群、肝硬変群ともに脱血により60 mmHg前後に低下し持続したが、1時間後の還血によりともに速やかに回復した。肝組織血流量 (ml/min/100g 体重) は正常群46.2±7.2、肝硬変群37.2±8.7であり、後者で有意の低下を認めた。脱血負荷により両群とも15前後に低下したが、正常群では還血30分後には負荷前値の約96%、4時間後には83%に回復した(図2)。一方、肝硬変群では還血30分後には前値の64% (p<0.05)、4時間後には45% (p<0.01) と低下したままであった。腎組織血流量は正常群52.3±9.8、肝硬変群42.9±12.5と両群間に差はみられず、脱血により両群とも10~20前後に低下した。正常群では還血により30分後88%、4時間後82%と回復がみられたのに対し、肝硬変群ではそれぞれ49% (p<0.05)、29% (p<0.01) と回復は不良であった。還血30分後の肝、腎 Energy Charge は正常群ではおのおの0.87±0.01、0.86±0.02と低下は認められなかったのに対し、肝硬変群では0.80±0.01、0.80±0.02とともに有意の低下

がみられた (p<0.01)。

2) 閉塞性黄疸モデル

肝組織血流量 (ml/min/100g 体重) は正常群、黄疸1週群、3週群でそれぞれ45.7±6.8、39.2±7.2、33.5±7.5と黄疸期間の延長に伴い低下した。腎組織血流量に黄疸期間による差は認められなかった。正常群、黄疸1週間群での肝組織血流量は還血により、おのおの前値の90%、83%に回復し4時間後まで良く保たれていた(図3)。一方、3週群では還血30分後には55% (p<0.05)、4時間後には29% (p<0.01) のみと、回復は不良であった。腎組織血流量の変化も同様であり、3週群では還血30分後には前値の60% (p<0.01)、4時間後には39% (p<0.01) と回復はみられなかった。肝、腎 Energy Charge は正常群、1週群では速やかに回復したのに対し、3週群ではおのおの0.73±0.04 (p<0.01)、0.76±0.04 (p<0.01) と回復は認められなかった。

考 察

術前肝機能正常例における術後黄疸の発生頻度は7.7%であり、術後15日以内に一過性の黄疸を呈した症例の多くは黄疸は軽度で、なんらその誘因を指摘できず、手術侵襲、麻酔、出血、輸血、投与薬剤などのいくつかの因子が重なり合って生じていることを考えるべきである。一方、術後ある程度の期間を経て発生した黄疸は中等度以上のものが多い。それら症例の黄疸の誘因として、膿瘍、腹膜炎、縦隔炎などの重症感染症や出血性ショックなどが考えられた。強力な抗生物質の長期間の投与、中心静脈栄養などの肝障害への関与を否定するものではないが、エンドトキシンによる

肝障害、血圧低下に基づく肝血流の減少などに注目したい。Norton ら<sup>2)</sup>は術後肝不全73例中27例で主として腹腔内感染症による敗血症が肝不全の主因となっていたと報告している。エンドトキソンの作用として主として chemical mediator を介しての組織血流量の低下、および肝細胞に対する直接的な障害も指摘されている。Utili ら<sup>3)</sup>は肝灌流実験にて胆汁排泄量は灌流液中エンドトキソンの濃度と相関して減少し、その機序として肝細胞からの胆汁分泌障害を考えている。Norton ら<sup>2)</sup>は感染に起因した肝不全の死亡率は37%と他の原因からなる肝不全の80%に比較して低く、積極的な感染巣のドレナージを治療法の第1選択にすべきであると述べている。

肝硬変合併例の術後黄疸発生頻度は高く、特に高度黄疸をきたした症例に救命例はみられない。肝硬変症では肝予備能が低下しており、術前に肝予備能の正確な評価ができないことの多い緊急手術は可能な限り避けるべきであり、やむをえない場合でも最小限の手術侵襲にとどめるべきである。教室では食道離断術に関して ICGK 値を中心とした手術適応基準を設定しているが<sup>4)</sup>、その基準に適合すれば通常の腹部手術には十分耐えうるものと考えている。しかし、再手術を要したり、大量出血、感染症などの合併症が発生した場合、肝不全に陥る可能性は非硬変手術例に比較して極めて高頻度である。肝硬変症においては肝ミトコンドリア機能の低下<sup>5)</sup>とともに網内系機能および細胞性免疫能も低下しており<sup>6)</sup>、感染症から容易に敗血症 MOF へと移行しやすい。エンドトキソンの血症がさらに肝硬変症の増悪因子となっているとの報告もみられ、エンドトキソンの陽性例で腹水出現、消化管出血、腎不全の発生頻度、さらに死亡率が高いとされている<sup>6)</sup>。肝硬変合併肝癌に対する肝切除の直接成績を最も左右する因子は術中出血量であった<sup>7)</sup>。肝切除による肝細胞量、Kupffer 細胞量の減少に加えての肝血流量の低下に基づく残存肝の障害、出血による opsonin の低下による網内系機能の低下などがその後の合併症発現、死亡に関しているものと思われた。

また、閉塞性黄疸では肝・腎ミトコンドリア機能の低下、肝不全因子、アンモニア処理能の低下など、肝不全、腎不全の準備状態にあるとされている<sup>8)</sup>。また、閉塞性黄疸手術例ではエンドトキソンの血症が生じ<sup>9)</sup>、その機序の一つとして胆汁酸塩の作用により抑制されているエンドトキソンの腸粘膜の通過機構が破綻するとの報告もみられる<sup>10)</sup>。出血、感染を伴うような手術侵

襲により肝不全、腎不全、DICなどを容易に合併することが示された。

実験的肝硬変症において、脱血負荷後の還血により動脈圧は回復しても肝組織血流量に回復はみられなかった。その理由として、肝の線維増生による類洞での血流調節機能障害を基盤として、低血圧負荷時に増加した血流抵抗が低血圧からの回復後にも正常化しにくく、エピネフリンに対する高反応性とあいまって肝組織血流レベルでの回復が阻害されるものと推察される。また、腎組織血流の回復障害の原因に関しても、腎には光顯的な形態変化は認められないことから、エピネフリンに対する反応性など機能的因子の関与が考えられるところである。

また、小山らは閉塞性黄疸ラットの肝ミトコンドリア機能を検討し、その呼吸指標は1週群で正常の80%、3週群で60%、6週群で30%と黄疸期間の延長と伴に低下するとし、また腎皮質ミトコンドリア機能も、肝ほど著明ではないがほぼ平行して低下するとしている<sup>8)</sup>。すなわち、黄疸短期例ではエネルギー産生のある肝、腎ミトコンドリア機能の障害も軽度であるのに対し、黄疸長期例ではすでに機能不全準備状態にあるといっても過言ではない。その状態に低血圧負荷が加わった増悪、肝、腎局所循環障害は回復し難い。以上のことから、肝硬変症や長期閉塞性黄疸例では組織低還流状態を契機として Energy Charge に表現される肝、腎エネルギー代謝が悪化し、肝不全、腎不全に陥りやすいことが示唆された。

#### おわりに

当科で3年間に経験した症例を中心に術後黄疸について検討した結果を報告した。術後黄疸の多くは軽度であり一過性に1週間以内に軽減し、それらでは黄疸の原因が明らかでないことが多い。一方、術後ある程度の期間を経て高度黄疸に至る症例の予後は不良であり、それらは重症感染症を誘因することが多い。また、肝硬変症、肝切除、閉塞性黄疸においては術後黄疸の発生頻度は高くなり、出血を契機に肝不全に陥ることが多い。実験的検討では、肝硬変症や長期閉塞性黄疸では低血圧負荷後の肝、腎組織血流量の回復は不良であり、その結果として肝、腎エネルギー代謝不全に陥りやすいことが示された。以上から、これら肝障害例では肝障害度に応じた適切な術式を選択すべきであり、肝血流の低下、anoxiaの招来は極力避けるべきである。また、感染巣に対する積極的なドレナージや、高度黄疸例では早期に血漿交換を考慮するなどの対策

が必要である。

#### 文 献

- 1) Atkinson DE: The energy charge of adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 7: 4030-4034, 1968
- 2) Norton L, Moore G, Eiseman B: Liver failure in the postoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery* 78: 6-13, 1975
- 3) Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ: Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin. Endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 70: 248-253, 1976
- 4) 大内清昭, 小山研二, 菊池 淳ほか: 肝硬変症を伴う食道静脈瘤に対する食道離断術の適応。重回帰分析を用いたリスクの判定。外科 46: 1029-1036, 1984
- 5) 菊池 淳, 小山研二, 大和田康夫ほか: Thioacetamideによる実験的肝硬変の機能と形態に関する研究。肝臓 28: 53-61, 1987
- 6) 多羅尾和郎: エンドトキシンと肝障害。医のあゆみ 136: 1158-1163, 1986
- 7) 大内清昭, 松原修二, 福原賢次ほか: 肝癌における肝切除術の適応。術前のrisk判定を中心に。現代医療 20: 1217-1220, 1988
- 8) 佐藤寿雄, 小山研二: 閉塞性黄疸の病態生理。肝障害を中心として。外科 36: 426-433, 1974
- 9) Nakagawa K, Matsubara S, Ouchi K et al: Endotoxemia after abdominal surgery. *Tohoku J Exp Med* 150: 273-280, 1986
- 10) 安倍弘彦, 中野 均, 谷川久一: 肝疾患とエンドトキシン血症。肝・胆・膵 12: 551-556, 1986