日消外会誌　26（5）：1227～1232，1993年

肝細胞癌切除後高ビリルビン血症に対する血液浄化法の検討

鹿児島大学医学部第1外科

川井田浩一　田辺　元　栗田　光一　浜之上雅博
白尾　一定　小林　泰之　上野　信一　三枝　伸二
小倉　芳人　吉留　伸郎　前之原茂穂　愛甲　孝
島津　久明

肝細胞癌切除後1週間以内に血清総ビリルビン値（TB）3mg/dl以上を呈した高ビリルビン血症39例を対象に，肝切除後高ビリルビン血症の発生原因ならびに血液浄化法（HP）の適応と効果について検討した．このうち，HPを施行したのは12例で，HPを施行せず高ビリルビン血症が軽快した27例に比べ，術前肝蛋白合成能が不良で，しかも術直後よりTBが高く術後出血や腹腔内膿瘍の併発が多かった．HP施行後の救命例は5例で，高ビリルビン血症発症後早期にHPを開始し施行回数も4回以内で，非救命例に比べ蛋白合成能が良好で術中・術後出血の関与しない症例であった．術後早期にTB 5mg/dl以上の漸増または遷延傾向を認めたらHP施行を考慮すべきと思われた．また，動脈血中ケトン体比はHPの効果判定や予後の推測には寄与しなかった．HPの種別では，血漿吸着より血漿交換の方が有用と思われた．

Key words: hemopurification, hyperbilirubinemia, hepatectomy, plasma exchange for hyperbilirubinemia, plasma absorption for hyperbilirubinemia

はじめに

画像診断の発達により，外科的治療の対象となる肝疾患が数多く発見されている．それに伴い，最近では肝切除術は比較的安全に行われるようになったが，一部に肝切除後に高ビリルビン血症をきたす症例が認められ，対策に難渋することも少なくない．肝切除後高ビリルビン血症の原因には，背景肝疾患，術前肝予備能の過大評価による過侵襲，肝脱転や肝阻血などの手術操作，出血，薬剤などが挙げられるが，多彩な因子が複雑に関与しているものと考えられる．このような術後高ビリルビン血症に対する治療法には，グルカゴン・インシュリン療法，Fisher液輸注，ステロイド剤投与など種々のものがあるが，最終的には血漿交換療法や血漿吸着療法のような血液浄化法にたよらねばならないのが本邦における現状である．

今回，肝細胞癌切除術後に高ビリルビン血症をきたした症例における高ビリルビン血症の原因および血液浄化法（hemopurification，以下HP）の適応と効果について検討した．

＜1993年1月13日受理＞別刷請求先：川井田浩一
〒890　鹿児島市桜ケ丘8―35―1　鹿児島大学医学部第1外科

対象および方法

1988年10月から1992年4月までの期間に鹿児島大学第1外科および関連施設で肝切除を施行した肝細胞癌73例のうち，術後7日目以内に血清総ビリルビン値（TB）3mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈した39例（53.4%）を対象にした．肝切除術後血液浄化法（HP）の適応を検討する目的で，高ビリルビン血症39例中，HPを要さず軽快した27例と，HPを施行した12例の，術前・術中・術後の諸因子について比較検討した．また，HP施行症例の背景因子，施行方法，救命例と非救命例の相違点などについて検討した．

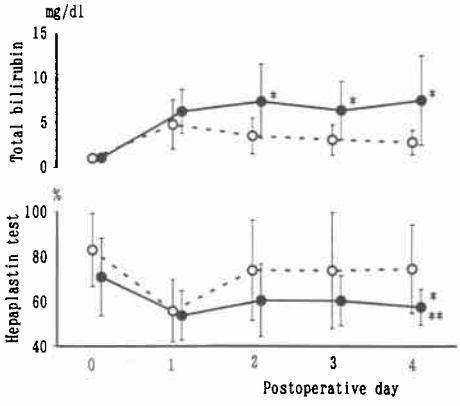
HPは，血漿交換療法（plasma exchange，以下PE）もしくは血漿吸着療法（plasma absorption，以下PA）を行い，PEは膜型血漿分離器Plasmaflo（旭メディカル社）を用い，1回に3,200～4,000mlの新鮮凍結血漿（FFP）と置換した．PAはPlasmafloによって1回に4,000～5,000mlの血漿を分離したのち，陰イオン交換樹脂Plasoba BR-350（旭メディカル社）で処理した．

統計学的処理はχ^2検定およびt検定を用い，$p<0.05$を有意とした．

結　果

1．肝切除後高ビリルビン血症症例

Fig. 1 Postoperative changes of serum total bilirubin (above) and hepaplastin test (below) in patients who suffered hyperbilirubinemia (serum total bilirubin raised more than 3mg/dl within 7 postoperative day) received (●—●) or not received (○…○) hemopurification thereafter
*: vs patients not received hemopurification, $p<0.01$, **: vs preoperation, $p<0.01$



肝切除術後7日目までにTB 3mg/dl以上に上昇した39例中，その後HPを施行せず軽快した27例(HP非施行群)とHPを施行した12例(HP施行群)の，術後4日目までのTBとhepaplastin test (HPT)の変動状況を検討した(**Fig. 1**)．TBは，HP非施行群では術後1日目に平均4.7mg/dlまで上昇するも以後漸減し4日目には平均2.7mg/dlと低下したが，HP施行群では術後1日目より平均6.1mg/dlと上昇，術後2日目には7.2mg/dlで，HP非施行群より術後2日目以降有意に高かった，HPTは，HP非施行群では術後1日目には平均55.7%に低下するものの，術後2日目以降は回復し4日目には平均74.6%に回復したが，HP施行群では2日目以降回復傾向は認めるものの術後4日目の平均57.5%であり，術前値およびHP非施行群と比較し有意に低かった．なお，術後4日目までの血漿製剤の投与量には両群間で差は認められなかった．

両群の諸因子を比較すると，術前肝機能では，HP施行群で有意差は認めないもののcholinesteraseやHPTが低かった．切除肝実質量，手術時間，術中出血量に両群で差はなかったが，術後出血はHP施行群に多い傾向を認め，術後腹腔内膿瘍の併発はHP施行群が明らかに多かった(**Table 1**)．

2．HP施行例のうちわけ

HP施行例の術前背景因子をみると，インドシアニングリーン15分停滞率(15 minutes retention rate of indocyanine green, ICG15)が15%以上の症例が5例，TB 2mg/dl以上が1例，HPT 60%以下が3例に認められ，切除標本の非腫瘍部の病理組織所見では高度肝硬変2例(症例1，2)，軽度肝硬変4例，慢性肝炎4例であった．術式の内訳は部分切除4例，1区域切除1例，2区域切除6例であった(**Table 2**)．症例1は肝左葉を占拠する径9cm大の肝癌破裂例で，左葉切除を行った．症例3はS7部分切除を行ったが，視野の展開に難渋し術中出血が多量となった．症例4は術後出血のため術後2日目および5日目に再手術を行い，その後に高ビリルビン血症をきたした．症例5，6，9では切除肝実質量が70%以上に及んだ．

HP施行開始時期をみると，術後1週間以内にHPを開始した症例は5例，1～2週間の開始例が5例，3週間目以降の開始例が2例で，平均開始日は術後

Table 1 Preoperative liver function tests, intraoperative factors and postoperative complications in patients with or without hemopurification (HP) who suffered hyperbilirubinemia (serum total bilirubin raised more than 3mg/dl within 7 postoperative day) after hepatectomy

	Without HP	With HP	p
No. of cases	27	12	
GPT (KaU)	42.2±25.1	45.0±29.1	ns
AlP (KAU)	11.7±7.6	13.0±6.34	ns
Cholinesterase (ΔpH)	0.74±0.25	0.61±0.22	ns
Total bilirubin (mg/dl)	0.92±0.49	1.0±0.49	ns
Platelet (×10,000mm³)	16.6±10.0	12.8±5.6	ns
Albumin (g/dl)	4.3±0.5	4.16±0.4	ns
Hepaplastin test (%)	82.9±16.0	71.0±17.4	ns
ICG R15 (%)*	15.1±10.1	14.9±8.4	ns
Histology**			
Normal	6	1	
Chronic hepatitis	9	5	ns
Cirrhosis	12	6	
Resection rate (%)***	39.0±19.0	41.3±20.0	ns
Operation time	5：59	5：59	ns
Intraoperative blood loss (ml)	2,963±2,589	3,057±2,479	ns
Postoperative bleeding	2/27	4/12	ns
intraabdominal abscess	2/27	5/12	<0.02

Values were expressed mean±SD.
*: 15 minutes retention rate of indocyanine green
**: Histology of non-tumorous region
***: Resection rate of non-tumorous liver parenchyma

Table 2 Background factors of patients with hemopurification for hyperbilirubinemia after hepatectomy

Case	Age	Before hepatectomy			Histology*	Hr**	Intraoperative blood loss (ml)
		ICG_{15}(%)	TB(mg/dl)	HPT(%)			
1	66	22	2.4	38	LC	2	3,940
2	59	35	0.9	55	LC	0	2,410
3	71	19.4	1.2	78	LC	0	8,850
4	62	6.5	0.5	98	CH	2	2,000
5	70	15	0.5	41	CH	2	1,200
6	55	10.5	1.4	76	LC	2	2,000
7	63	5.8	0.8	80	CH	1	3,135
8	58	10	0.7	87	CH	0	1,255
9	37	8.2	1.0	73	Nor	2	1,280
10	55	23.4	0.6	64	LC	0	3,500
11	65	17	0.7	79	LC	1	3,680
12	60	6.5	1.1	83	CH	2	1,000
Mean	60.0	14.9	1.0	70.9			3,057

TB : serum total bilirubin, HPT : hepaplastin test
* : Histology of non-tumorous region in resected specimen
LC : liver cirrhosis, CH : chronic hepatitis, Nor : normal
** : Extent of hepatectomy
0 : less than one segment, 1 : one segment, 2 : two segments

Table 3 Modality of hemopurification (HP) and outcome after HP

Case No.	Beginning of HP (POD)	Just before HP		Frequency of HP			Outcome after HP
		TB(mg/dl)	HPT(%)	PE	PA	Total	
1	15	13.5	60	2	1	3	4ds died
2	22	21.5	34	1	4	5	6ds died
3	9	16.0	44	5	1	6	7ds died
4	6	11.3	59	13	3	16	25ds died
5	6	22.1	45	13	2	15	32ds died
6	18	41.3	44	2	4	6	38ds died
7	14	17.5	50	2	2	4	50ds died
8	4	8.5	58	3	—	3	2ms alive
9	7	7.6	59	3	—	3	3ms alive
10	12	6.4	53	2	2	4	5ms alive
11	33	12.5	29	—	3	3	6ms alive
12	4	20.5	53	—	3	3	28ms alive
Mean	12.5	16.3	49.0			6.0	

PE : plasma exchange, PA : plasma absorption, POD : postoperative day

12.5日目であった．HP開始時のTBは平均16.3mg/dlで，TBが10mg/dl以下の時点でHPを開始した3例はすべて救命しえた．HPの施行方法はPE+PA 8例，PA単独2例，PE単独2例で，施行回数は3～16回，平均6.3回であった．HP開始後2か月以内に7例が死亡し，5例を救命しえたが，救命例はいずれもHPの施行回数が4回以内の症例であった（**Table 3**）．症例12はTBが術後1日目より漸増し術後4日目には20.5mg/dlとなりPAを3回施行したが不変であったため，術後8日目よりステロイドを投与したところTBは漸減し，術後15日目には5.5mg/dlと改善，以後回復した．

3．HPによる救命例と非救命例の比較

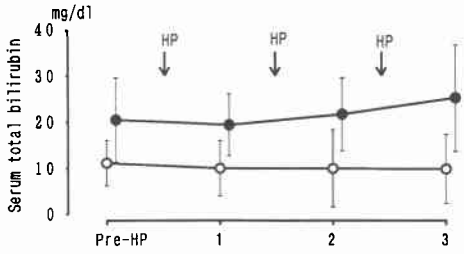
HP施行後救命しえた5例と救命しえなかった7例

Table 4 Preoperative liver function tests, intraoperative factors and postoperative complications in patients survived or not survived after hemopurification (HP)

	Survived	Not survived	p
No. of cases	5	7	
GPT (KaU)	34.0±30.2	53.0±25.5	ns
Cholinesterase (ΔpH)	0.78±0.20	0.49±0.14	<0.03
Total bilirubin (mg/dl)	0.86±0.13	1.1±0.61	ns
Platelet (×10,000mm³)	13.7±1.77	12.1±7.2	ns
Hepaplastin test (%)	77.2±8.0	66.5±20.6	ns
ICG R15 (%)*	13.0±6.2	16.3±9.5	ns
Histology**			
Normal	1	3	
Chronic hepatitis	1	2	ns
Cirrhosis	3	2	
Operation time	5：56	6：01	ns
Intraoperative blood loss (ml)	1,933±1,007	3,859±2,876	ns
Postoperative bleeding	0/5	4/7	ns
intraabdominal abscess	2/5	3/7	ns

Values were expressed mean±SD.
*：15 minutes retention rate of indocyanine green
**：Histology of non-tumorous region
***：Resection rate of non-tumorous liver parenchyma

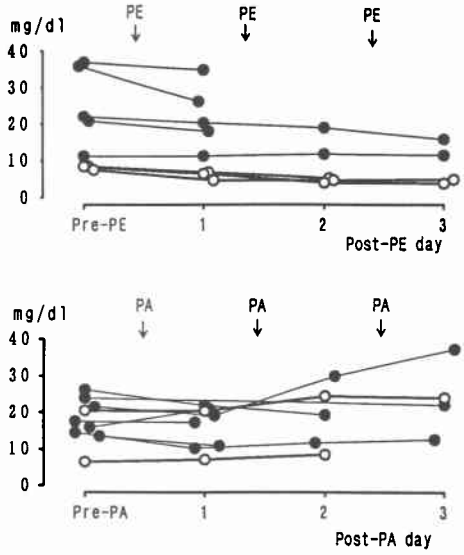
Fig. 2 Changes of serum total bilirubin after hemopurification (HP) in patients who survived (○—○, n=5) or not survived (●—●, n=7)



の諸因子を比較すると，救命群は非救命群に比べ術前cholinesterase値は有意に良好で，HPT，ICG15ともに良好な傾向を示した．さらに，非救命群では術中出血が多く，術後出血を7例中4例に併発した（**Table 4**）．

HP施行時のTBの変動状況をHP開始後3日目までみると，非救命群ではHPの施行にもかかわらずTBの上昇傾向が認められたのに対し，救命群ではTBの減少傾向が認められた（**Fig. 2**）．また，血液浄化法別にTBの推移をみると，PE施行時（n=8）は，

Fig. 3 Changes of serum total bilirubin before and after plasma exchange (PE, above) and plasma absorption (PA, below)
○——○：survived. ●——●：not survived.

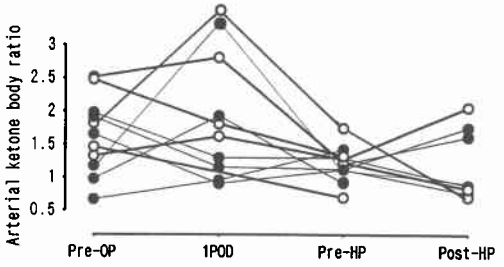


施行前値よりもTBの減少傾向がみられ，第1回目のPEによって平均12.2%の減少が認められた．また，PEにて救命しえた3例はいずれもTB 10mg/dl未満にてPEを開始した症例であった．一方，PA施行時におけるTBの推移をみると，第1回目PAでは9例中7例に減少傾向がみられたが2例は増加傾向を示し，第2回目以降の施行後には大半の症例で増加傾向が認められた（**Fig. 3**）．術前，術後1日目，HP施行直前，2回または3回のHP施行後の，動脈血中ケトン体比の変動状況をみると，術後1日目は全例が0.7以上を示し，HP施行直前も1例を除き大半が0.7以上の値で，HP施行後改善・低下いずれもみられたが，救命例，非救命例ともに一定の傾向は見いだせなかった（**Fig. 4**）．

考　察

肝切除術後の高ビリルビン血症の発生原因は，術前より存在した肝細胞障害，過大な手術例襲，大量出血，切除後のエンドトキシン血症などが挙げられ，胆汁排泄機能低下によるcholestasisを引き起こすためと考えられている[1)2)]．このような肝切除後高ビリルビン血症の大半は特別な処置を要さず自然軽快するが，なかには血液浄化法などの積極的処置を必要とする症例が経験される．教室における肝切除後高ビリルビン血症

Fig. 4 Changes of arterial ketone body ratio before and after hemopurification (HP)
○——○ : survived, ●——● : not survived. POD : postoperative day



をきたした症例中，自然軽快した群とHPを施行した群を比較すると，その後HPを施行した高ビリルビン血症遷延群では，cholinesteraseやHPTに代表される肝での蛋白合成能が術前より低下し，さらに手術侵襲により回復が明らかに不良であった．また，術後出血や腹腔内膿瘍の併発が多いことより，肝切除後高ビリルビン血症遷延群は肝細胞機能低下症例に対する過大な手術侵襲の反映と思われた．一方，Takenakaら[3]は肝切除後肝不全に陥った24例中20例（83%）に中等度から高度の炎症細胞浸潤を認めたと報告している．われわれの症例でも5例が組織学的に慢性肝炎を併存していた．このような症例は従来の肝機能検査ではしばしば肝予備能良好と評価されやすく，そのため不当に広範囲の切除がなされ術後肝不全の原因になったものと推測され，より適切な術前評価が必要と考えられた．

肝切除後高ビリルビン血症遷延例では，その誘因を除去するべく対処するのは当然ではあるが[4)5)]，最終的には何らかのartificial liver supportを要する症例が経験される．現時点では肝移植は実際的ではなく，初代培養肝細胞を用いたハイブリッド型人工肝臓[6)]もいまだ実用化されておらず，artificial liver supportとしては，種々のHPに頼らざるをえない．高ビリルビン血症に対するHPではPEとPAが主体である．PEは大量の血漿の確保や感染の危険性，費用面などに問題があるが，ビリルビンなどの中分子から高分子物質の除去効果，血漿を置換することによる欠乏物質の補充効果やenergy chargeの改善[7)]などが期待される．一方，PAではシート型粉状活性炭吸着剤や陰イオン交換樹脂吸着剤が開発され，ビリルビンなどの中分子から高分子化合物の吸着能に関してはPEとほぼ同様とした報告[8)]や，cost-benefitの点からPAが優るとした報告もみられる[9)]．われわれはこれまでHPの施行に関する一定の基準は設けておらず，初回のHPに際して3例にPE，9例にPAを行っており，いずれかを複数回行って改善が認められない場合に他方を施行していた．それぞれの効果を比較すると，PEの減黄効果が良好でかつHPTなどの補充効果も期待でき，PEがPAより優れていると思われた．HP施行例のHP開始直前のTBは平均16.6mg/dlと高く，TB 10mg/dl以上でHPを開始した9例中7例は救命しえなかったのに対し，TB 10mg/dl未満でHPを開始した3例は全例救命しえた．また，HP施行に至った症例は術後1日目よりTBが高く，術後2日目でTB 5mg/dl以上で漸増傾向を認める症例は，その時点でHP施行を考慮すべきと思われ，ビリルビンのsystemic poolingが多量となる以前でのHP開始により救命の可能性は増大すると思われた．

HP施行回数は救命例では4回以内であるのに対し，死亡例では数回の施行直後に死亡した症例や15・6回連日施行した症例もみられた．肝硬変を合併した術後肝不全では血液浄化法による救命例はなかったとした報告[10)]や，TBが10～15mg/dl以上になった術後肝不全は人工肝補助から離脱することが困難であったとする報告[11)]もみられる．教室例の救命群ではHP施行初期に著明な減黄効果が認められたが，非救命群ではHPによる初期減黄効果が不良であった．さらに，HPによる救命可能例は術前より蛋白合成能が比較的良好で，しかも術中・術後出血の少ない症例と考えられ，肝細胞障害の著しい症例で，術中・術後出血の関与した高ビリルビン血症遷延例はHPを頻回に行っても救命は困難と思われた．また，症例12のようにHPは無効でも他の治療法が奏功する症例も経験された．

HP施行後の効果判定や予後の推測は，TBやHPTなどの変動状況を用いて行っているのが現状である．肝ミトコンドリアの酸化還元能を反映する動脈血中ケトン体比[12)]は，高ビリルビン血症発生時やHP前後においても比較的良好に保たれている症例が多く，HPの効果判定や予後の推測には寄与しないと思われた．宇佐美ら[13)]はHPLC法によるビリルビン分画を測定し，delta-bilirubin (Bδ)，monoconjugated bilirubin (MCB), diconjugated bilirubin(DCB), unconjugated bilirubin (Bu) の各分画を用いてPE前後でのBδ/(Bδ+MCB+DCB) 比，MCB/Bδ比を検討したところ，予後良好例ではBδ/(Bδ+MCB+DCB)比が低下

しMCB/Bδ比は増加したと述べている．今後は，このようなビリルビン分画の変動状況の把握などによりHP継続の可否を判断する必要があるものと思われた．

文　献

1) Wood CB, Karran SJ, Blumgart LH: Metabolic changes following varying degrees of partial hepatectomy in the rats. Br J Surg 60: 613—617, 1973
2) 野口　孝，松田信介，酒井秀精ほか：肝切除後黄疸の特徴と予後．消病セミナー 34：143—151, 1989
3) Takenaka K, Kanematu T, Fukuzawa K et al: Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? World J Surg 14：123—127, 1990
4) 平澤博之，菅井桂雄，大竹喜雄ほか：術後肝不全の予防と対策．治療学 24：319—324, 1990
5) 小澤和恵，山岡義生：肝切除の術後管理．戸部隆吉，水戸廸郎編．肝臓外科の実際．医学書院．東京，1989, p123—132
6) 濱田朋倫，松江弘一，内野純一ほか：初代培養肝細胞を用いたハイブリッド型人工肝臓．肝・胆・膵 20：601—607, 1990
7) 大竹喜雄，平澤博之，菅井桂雄ほか：Plasmaexchangeの肝細胞energy代謝(redox status)に及ぼす影響．肝臓 31：1058—1062, 1990
8) 佐藤正弘，久島英二，沖　守ほか：高ビリルビン血症における選択的血漿浄化法の検討．人工臓器 19：978—980, 1990
9) 植原政弘，高木　均，小島　享ほか：肝不全に対する血漿交換，吸着療法の意義．群馬医 48：63—71, 1988
10) 平澤博之，小林弘忠，磯野可一ほか：肝不全に対する血漿交換の適応と意義．人工臓器 15：43—46, 1986
11) 与芝　真：術後肝不全に対する特殊療法．外科 52：688—695, 1990
12) Ozawa K: Biological significance of mitochondrial redox potential in shock and multiple organ failure, Redox Theory. Prog Clin Biol Res 111：39—66, 1983
13) 宇佐美真，西松信一，大柳治正ほか：HPLCによるビリルビン亜分画を用いた術後肝不全に対するプラズマフェレーシスの検討．人工臓器 19：924—927, 1990

Indication and Effect of Hemopurification for Hyperbilirubinemia after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

Kouichi Kawaida, Gen Tanabe, Kouichi Kurita, Masahiro Hamanoue, Kazusada Shirao, Yasuyuki Kobayashi, Shinichi Ueno, Shinji Mitsue, Yoshito Ogura, Shinrou Yoshidome, Shigeho Maenohara, Takashi Aikou and Hisaaki Shimazu

First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

Thirty-nine of 73 patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma were associated with postoperative hyperbilirubinemia. Preoperative suppression of protein synthesis, massive perioperative bleeding and postoperative intraabdominal infection probably participated in the occurrence of postoperative hyperbilirubinemia. Hemopurification (HP) for hyperbilirubinenia were conducted on 12 patients among them. The HP procedure included plasma exchange (PE) and plasma absorption (PA). Five patients survived, but 7 died within 2 months after HP. In the survived cases by HP, preoperative abilities of protein synthesis were better than those in the non-survived cases. Furthermore, perioperative bleeding was less in the survived cases. Greater improvement in serum total bilirubin and hepaplastin test results was obtained by PE than by PA. HP is particularly recommended in the early phase of hyperbilirubinemia when serum total bilirubin raises more than 5 mg/dl.

Reprint requests: Kouichi Kawaida First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890 JAPAN