

閉塞性黄疸併存例に対する肝切除後 黄疸遷延の病態と治療に関する検討

防衛医科大学校第1外科

初瀬 一夫 庄野 聡 井戸田 望 村山 道典
酒井 良博 小峰 規靖 出井 雄幸 青木 秀樹
柿原 稔 玉熊 正悦

肝切除後肝不全の徴候として黄疸があげられている。今回閉塞性黄疸を伴う胆道癌6例に対し肝切除を施行し、黄疸遷延の病態、治療に関し検討を加えた。術前総ビリルビン値(T. Bil)は術後黄疸遷延に影響を与えたが、切除率、術中出血量は影響がみられなかった。術後肝機能障害を示す指標としてプロトロンビン活性値、血中アンモニア、血中エンドトキシン、動脈血中ケトン体比、意識レベルの5因子を検討したところ、黄疸が遷延するにつれ血中エンドトキシンの上昇、意識レベルの低下がみられたが、残り3因子には一定傾向はみられなかった。また黄疸が遷延するにつれ肝機能障害因子の陽性数が増加したが、1例では黄疸が上昇しているにもかかわらず陽性数が1と少なく胆汁鬱滞と考えられた。肝機能障害による黄疸では血漿交換が適応となるが、5因子の陽性数の増加およびT. Bilとして8mg/dlが治療開始時期と考えられた。一方、胆汁鬱滞では副腎皮質ホルモン投与が有効であった。

Key words: obstructive jaundice, postoperative jaundice after hepatic resection, hepatic failure

はじめに

閉塞性黄疸を合併する胆道系疾患で、肝切除を伴う根治術を施行するにあたっては十分に黄疸を軽減した後、手術を施行し術後肝不全を常に念頭において対処する姿勢が肝要である。術後肝不全の徴候として黄疸が問題とされ、実際に有用な指標と考えられている¹⁾。

今回、閉塞性黄疸併存例に対する肝切除後黄疸の臨床的意義を明らかにする目的で、最近閉塞性黄疸併存例で肝切除を施行し、術後黄疸が遷延した症例と軽度上昇にとどまった症例とでその病態を比較し、あわせてその治療に関して検討した。

対象および方法

対象は過去3年間で防衛医科大学校第1外科において閉塞性黄疸を呈した胆道癌で肝切除術を施行した6症例(肝門部癌5例、胆嚢癌の肝門部浸潤1例)で、肝切除術後黄疸が5mg/dl以上を黄疸遷延群、未満を経過良好群として術前減黄率、術中出血量、切除率、術後1, 4, 7日の総ビリルビン値(T. Bil), glutamic

pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (Al-p), 動脈血ケトン体比 (arterial ketone body ratio: AKBR), プロトロンビン活性値(PT%), 血中エンドトキシン(Ex), アンモニア(NH₃), coma gradeなどを測定し、黄疸遷延の病態ならびに治療方針につき検討した。AKBRはケトレックス(三和化学)を用い、エンドトキシンはトキシカラー法(生化学工業)にて測定した。

結 果

1. 背景因子と術後黄疸

術後T. Bilの最高値が5mg/dl未満の経過良好群は1, 2で、残りの症例3から6までは5mg/dl以上の黄疸遷延群であった。術後のT. Bilの最高値と術前各種検査所見と比較検討してみると、術前最大T. Bilとの間に正の相関関係がみられた($p < 0.05$)。減黄率b値も-0.05以上になると術後黄疸が遷延する傾向がみられたが、症例6では減黄率b値が-0.08でありながら術後黄疸が遷延した。切除率との関係を見ると症例4は切除率が少ない割に術後黄疸が遷延し、また症例2, 5, 症例3, 6ではそれぞれ切除率は近似しているにもかかわらず術後黄疸に差がみられた。また術中出血

Table 1 Preoperative and operative characteristics of each case

case	age	sex	preope Max T.B (mg/dl)	reduction rate "b"	ope method	blood loss (ml)	resection rate (%)	postope Max T.B (mg/dl)
1. S I	64	M	10.4	-0.1	Ext Hr3 (LMC)	3380	40	2.4
2. S O	33	M	9.3	-0.09	Hr4 (LMAC)	3539	64	4.5
3. T S	52	M	18	-0.06	Ext Hr3 (PAC)	2660	70	6.6
4. A S	53	F	19.8	-0.05	Hr1 (C)	1003	3.4	8.1
5. T I	63	M	33	-0.04	Ext Hr3 (PAC)	2909	66	8.7
6. N S	54	M	29	-0.08	Hr4 (PAMC)	4950	72	17.4

Max T.B; maximal total bilirubin

量には一定傾向はみられなかった (**Table 1**). 肝切除時に症例1では門脈部分切除(肝虚血時間なし), 症例2では門脈合併切除再建(肝虚血時間20分), 症例4では固有肝動脈の切除(再建なし)が併施された。

2. 肝切除後の各種検査と合併症

術後黄疸とAl-pの間には一定の傾向はみられず, 高値を呈したのは症例2, 4, 5であり, 術後黄疸の最も顕著であった症例6ではかえって低値を呈していた。

肝細胞障害の指標であるGPTの変化は門脈合併切除で虚血時間がみられた症例2, および固有肝動脈切除の症例4において著明に上昇したが, その他の症例では軽度の上昇のみであった。

蛋白合成能の指標としてのプロトロンビン活性値はT. Bilと相関関係なく症例1を除いて低下しており, とくに症例2, 4, 6では著明な低下を示した。血中アンモニアは症例5を除き全例上昇していた。

AKBRの最低値もT. Bilとは相関関係なく虚血がみられた症例2, 4ではそれぞれ0.55, 0.54と低下しているものの黄疸が著明な症例5, 6においてはそれぞれ0.9, 0.84とさほどの低下を示さなかった。

Coma grade II以上を呈したのは症例3, 4, 6, の3例であった。

術後合併症として肝内胆管空腸吻合の縫合不全が1例(症例4), 胆汁瘻による遺残膿瘍が2例(症例2, 6)にみられた。

血中エンドトキシンは黄疸遷延群では経過良好群にくらべて高い傾向がみられた (**Table 2**)。

3. 黄疸に対する治療

各検査所見のうちプロトロンビン活性値40%以下, アンモニア131 μ g/ml以上, AKBR 0.7未満, coma grade II以上, 血中エンドトキシン21pg/ml以上をそれぞれ陽性とした場合の5因子の陽性数を各症例で検討してみると, 症例1では1因子, 症例2では3因子,

Table 2 Total bilirubin and maximal or minimal bata of each factor within 7 days after hepatectomy for obstructive jaundice

case	postope Max T.Bil (mg/dl)	postope complication	Al-p (U/L)	GPT (U/L)	PT (%)	NH ₃	AKBR	Ex	coma grade
1. S I	2.4	none	111	200	75	189	1.2	12.7	
2. S O	4.5	rest abscess	338	2994	40	212	0.55	19.2	
3. T S	6.6	none	127	97	48	217	0.7	15.8	2
4. A S	8.1	leakage	580	1517	27	308	0.54	45.4	2
5. T I	8.7	none	237	206	44	117	0.9	25	
6. N S	17.4	rest abscess	48	37	36	217	0.84	32.9	2

Al-p: alkaline phosphatase

GPT: glutamic pyruvic transaminase

PT: prithrombin time

AKBR: arterial ketone body ratio

Ex: endotoxin

症例3では2因子, 症例4では5因子, 症例5では1因子, 症例6では4因子となり, 症例5を除き術後黄疸が遷延するにつれ陽性因子数が多い傾向を示した。

5因子のうち陽性数が3因子以下の症例1, 2, 3に対して特別な治療は施行しなかった。5因子陽性の症例4ではT. Bilが8.1mg/dlの時点で血漿交換を施行し, 計2回で黄疸の改善がみられた。一方4因子陽性の症例6ではT. Bilが13.5mg/dlと上昇してから血漿交換を開始したが, 黄疸改善が不良で計5回の血漿交換と副腎皮質ホルモンとを併用し黄疸の改善がみられた。一方黄疸が遷延した1因子のみ陽性であった症例5では副腎皮質ホルモンの投与で黄疸の改善がみられた (Table 3)。

症例4の黄疸と5因子の変動をみると, 術後4日目に5因子が陽性となり, 黄疸も8.1mg/dlと急上昇したため血漿交換を施行した。術後7日目には陽性数は2因子となり, 意識レベル, 黄疸も良好であるが, 再

Table 3 Therapy with respect to five factors that express liver functional reserve

case	positive numbers of five factors	therapy
1. S I	1	follow
2. S O	3	follow
3. T S	2	follow
4. A S	5	PE*2
5. T I	1	steroid
6. N S	4	PE*5 steroid

five factors, PT % < 40, HN₂ > 130, AKBR < 0.7, Ex > 21, coma grade > 2
 PT: prothrombin time, Ex: endotoxin, AKBR: arterial ketone body ratio, PE: plasma exchange

Table 4 Changes of five factors and total bilirubin of case 4

T.Bil	4.0	8.1	4.3
NH ₃	214	290	308
PT%	56	38	26.6
AKBR		0.54	
Ex	5.2	45.4	9.6
coma grade		2	
therapy		PE	PE
	1POD	4POD	7POD

□; positive data of each factor

度血漿交換を施行した。その後は無処置で改善がえられた (Table 4)。

症例6の黄疸と5因子の変動をみると, 術後4日目には2因子陽性で黄疸も8.9mg/dl, 7日目には4因子陽性で8.9mg/dlであったが, 経過観察とした。12日目には3因子と陽性数は減少したものの黄疸は13.5mg/dlと上昇, この時点で最初の血漿交換を施行した。しかしながら黄疸は改善されないため14, 16日目と血漿交換を追加した。19日目には黄疸は17.4mg/dlとさらに悪化したが, 陽性数は2因子であったので, 血漿交換と副腎皮質ホルモンの併用を開始した。その後25日目に5回目の血漿交換を施行したのちは黄疸の改善がみられた (Table 5)。

考 察

閉塞性黄疸ではミトコンドリアの形態異常や機能低下が増強して, 血中の有害な体液性因子の処理能が低下し肝不全準備状態にあるともいわれ, そのため閉塞性黄疸に伴う肝不全では死亡率は高度であると報告²⁾

Table 5 Therapy of case 6 from the point of changes of five factors and total bilirubin

T.Bil	4.2	8.9	8.9	13.5	13.4	13.9	17.4	14.8
NH ₃	151	217	188	186	187	185	196	220
PT%	50.2	45.5	36.2	31.9	50.2	54.5	37.4	51.2
AKBR	0.8	0.84	1.6	1.0		1.1	1.5	1.6
Ex	6.8	17.8	25.5	32.9	28.2			
coma grade		2	2					
therapy				PE	PE	PE	PE steroid	PE
	1POD	4POD	7POD	12POD	14POD	16POD	19POD	25POD

□; positive data of each factor

されている。一方肝門部の癌では根治術を施行するにあたっては尾状葉を含め主座のある肝葉を切除しなければならず、広範囲肝切除となりやすい。また肝門部の癌では肝切除とともに細分枝にわかれた肝内胆管と空腸を吻合することが多く、そのため肝切除断面における遺残膿瘍や、吻合部の縫合不全など術後感染性合併症を発生しやすい。

以上のごとく閉塞性黄疸を伴う肝門部の癌においては黄疸そのもの、広範囲肝切除、術後感染性合併症の面からも肝切除後肝不全に陥りやすいと考え対処する必要がある。一方、Woodら⁹⁾は肝広範囲切除後では黄疸の出現に関係なく胆汁排泄機能の低下がみられると報告し、さらには肝切除後の再生肝はいわば胆汁鬱滞的であるとの報告⁹⁾もみられる。また術後の感染性合併症に伴う黄疸は胆汁鬱滞によることも指摘されている⁹⁾。このような点から肝切除後のビリルビン上昇は肝不全の徴候のことも、あるいは単なる胆汁鬱滞のこともあり、術後多方面からのデータを分析し病態を把握する必要がある。

今回の検討から術前の総ビリルビン値の高度な症例、減黄率が不良な症例ほど術後の黄疸が遷延することが示唆されたが、術中出血量、肝切除率が術後黄疸遷延におよぼす影響は少ないものと考えられた。すなわちこのことは術前の黄疸は十分に減黄しておくことが重要であること、術後黄疸遷延には肝切除ともになんらかの修飾因子が作用していることを示唆する所見にほかならない。

肝予備能を考慮すると1. AKBRに代表されるエネルギー代謝状態⁹⁾、2. プロトロンビン活性にみられる蛋白合成能、3. ビリルビン、アンモニアなどの物質除去能および、4. それに基づく肝性昏睡、5. 細網内皮系機能としてのエンドトキシン除去能などがあげられようが、これらがすべて障害された場合は生命維持が困難な状態になるといえよう。今回の検討では5因子の中でAKBR、プロトロンビン活性値、アンモニアなどには黄疸遷延との間に一定傾向はみられないが、血中エンドトキシンは黄疸遷延例の方が高値を示す傾向がみられた。また症例5を除き上記5因子の陽性数が多くなるにつれ黄疸が遷延しているが、逆にいえば肝切除後黄疸は肝機能予備力の低下を明確に提示する検査所見にほかならないといえる。

このように肝切除後黄疸は肝予備力の低下と考えると処置すべき病態であるが、症例5のように黄疸は遷延しているが、ほかの肝予備力の低下がみられない症例

があることは注目に値する。この症例はいわゆる肝内胆汁鬱滞症⁷⁾の範疇にはいるものと思われるが、血中エンドトキシンの軽度上昇がみられている。教室の西田ら⁸⁾は正常ラットに肝組織血流や血圧に変化を与えない微量のエンドトキシンを持続静注することにより胆汁流量の減少と黄疸が出現することを実験的に証明したが、胆汁鬱滞にはエンドトキシンの関与も考慮する必要がある。

内科的な急性肝不全においては治療として血漿交換の有用性が指摘されており⁸⁾、術後の肝不全に対しても同様に血漿交換が適用されようが、その適応基準はいまだ確立されていない。山本ら¹⁾は総ビリルビンが5~6mg/dlをこえ下降しない場合に、稲葉ら¹⁰⁾は黄疸の程度よりも蛋白合成能の異常の程度により、血漿交換をすべきとしている。今回の検討からは蛋白合成能としてプロトロンビン活性値からみた場合、広範囲肝切除では大部分の症例において低下しており、血漿交換適応の基準にこのプロトロンビン活性値は不適と思われる。血漿交換を施行したのは肝機能予備力の5因子のうち4因子以上の症例であった。総ビリルビンが8mg/dl前後(術後4日目)で血漿交換を開始した症例4では黄疸の改善が速やかであったのに対し、症例6では8.9mg/dlの時点(術後7日目)では経過観察し、13.5mg/dlとなった時点(術後12日目)で開始したが、黄疸改善が不良で計5回の血漿交換を必要としたことから、前述の5因子のうち4因子以上で、総ビリルビンとして8mg/dl以上が血漿交換開始の時期とすべきと思われた。また血中エンドトキシンが高値を示す場合は先にも述べたように、胆汁鬱滞状態がさらに増長されるのでエンドトキシン除去¹¹⁾も含め早期に血漿交換を施行すべきものと考えられる。

一方胆汁鬱滞時の毛細胆管における膜輸送の障害は胆汁酸非依存性胆汁分泌低下と関連があり、副腎皮質ホルモン投与で軽減されることが指摘されている¹²⁾。このことから症例5においては黄疸遷延はみられたものの、肝機能障害が少ないことから胆汁鬱滞と考え副腎皮質ホルモンを投与したところ黄疸は軽快した。また症例6のように肝機能障害に基づく黄疸遷延においても同様に胆汁鬱滞は生じており、したがって血漿交換に副腎皮質ホルモンを併用することは遷延する黄疸を軽減する最善の方策と考えられた。

以上のように黄疸肝の肝切除後黄疸の遷延の多くは肝機能障害の結果と考えてよいが、中には単なる胆汁鬱滞の場合もあり、プロトロンビン活性値、アンモニ

ア, AKBR, coma grade, エンドトキシンなどを参考に病態を把握する必要がある。肝機能障害に基づくと判断した場合には血漿交換のほか、症例によっては副腎皮質ホルモンの併用、胆汁鬱滞と判断した場合には副腎皮質ホルモンの投与がそれぞれ有効で、総ビリルビン値として8mg/dl前後に上昇した時点での治療開始が望ましいが、今後さらに症例を重ね明確にすべきものと考えらる。

文 献

- 1) 山本正之, 飯室勇二, 菅原克彦: 術後の肝不全. 肝・胆・膵 18: 755-761, 1989
- 2) 岡部健二, 大内清昭, 大和田康夫ほか: 閉塞性黄疸と肝不全. 臨消内科 2: 853-862, 1987
- 3) Wood CB, Karran SJ, Blumgart LH: Metabolic changes following varying degrees of partial hepatectomy in the rat. Br J Surg 60: 613-617, 1973
- 4) 谷川久一, 神代龍吉, 吉武正男: 術後肝障害の評価と対策. 外科 52: 682-687, 1990
- 5) Zimmerman HJ, Fang M, Uutili R et al: Jaundice due to bacterial infection. Gastroenterology 77: 362-374, 1979
- 6) 小澤和恵: 肝臓外科における Redox 理論の提唱とそれに準じた治療対策の確立. 日外会誌 84: 753-756, 1982
- 7) 市田文弘, 佐々木博: 黄疸の臨床. 中外医学社, 東京, 1968, p84-89
- 8) 西田正之, 玉熊正悦, 出井雄幸ほか: エンドトキシンの胆汁鬱滞作用とその臨床的意義に関する研究. 日外会誌 91: 184-190, 1990
- 9) 赤松興一, 多田康二, 木村 洸: 急性肝不全の治療(2) plasma exchange. 臨消内科 2: 915-926, 1987
- 10) 稲葉頌一, 轟木元友, 神志那寿代ほか: 術後黄疸症と血液浄化法. 麻酔 19: 1410-1422, 1985
- 11) 西田正之, 初瀬一夫: 血漿交換療法の功罪—外科の立場から—. 医のあゆみ 140: 409-411, 1987
- 12) Dumont M, Erlinger S: Influence of hydrocortisone on bile formation in the rat. Biol Gastroenterol 6: 197-203, 1973

Study of Pathogenesis and Therapy on Retardation of Jaundice after Hepatectomy for Patients with Obstructive Jaundice

Kazuo Hatsuse, Satoshi Shohno, Nozomi Idota, Michinori Murayama, Yoshihiro Sakai,
Noriyasu Komine, Takeyuki Idei, Hideki Aoki,
Minoru Kakihara and Shoetsu Tamakuma
First Department of Surgery, National Defense Medical College

Postoperative jaundice is recognized as a sign of hepatic failure after hepatic resection. We examined the pathogenesis and therapy for postoperative jaundice in 6 patients who underwent hepatic resection for bile duct cancer with obstructive jaundice. The preoperative serum maximal total bilirubin level significantly affected the degree of postoperative jaundice, whereas the resection rate and blood loss were insignificant. Five parameters indicating the liver functional reserve (prothrombin time, serum ammonia, serum endotoxin, arterial ketone body ratio, and consciousness level) were measured. The endotoxin was higher and the consciousness level was lower in relation to the increase in jaundice, but the other 3 parameters were not related to jaundice. Positive ratios of the 5 parameters increased with the increase of jaundice. But there was one patient whose positive ratio was only one, in spite of an increase in jaundice. This patient was suspected of having so-called intrahepatic cholestasis. Jaundice derived from liver function impairment is an indication for plasma exchange, which should begin when the positive ratios of the 5 parameters increase, and the total bilirubin is more than 8 mg/dl. For intrahepatic cholestasis, adrenocortical hormone was thought to be an effective treatment.

Reprint requests: Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN