

術後肝不全と凝固・線溶異常

福岡大学附属病院 輸血サービス 神 志 那寿代

九州大学附属病院 輸血部 稲 葉 頌 一

まとめ

術後肝不全の早期発見を目的として、昭和58～60年の3年間にわたって、術後肝不全準備状態患者を対象に、凝固・線溶系の動向を中心とした追跡調査を行った。その結果、術後肝不全はさらに、肝不全型と多臓器不全型に大別できると考えられた。

肝不全型では、術後の凝固・線溶系の動向が早期発見の良い指標になると思われたが、多臓器不全型では、ビリルビンの上昇以外に肝不全の決め手となる検査項目は見られず、他の臓器障害との関連を含めた検討が必要であると思われた。

1. はじめに

近年の外科手術における、手術用機器やMEを中心とする術中モニターリングの発達、輸液療法の進歩、血液供給体制の充実などには目覚ましいものがある。一方このような周術期の患者管理技術の向上は、従来外科適応とはなり得なかった、広範な侵襲を伴う手術をも可能にしている。しかしこのことは返って、生体にとって極限状態とも言える侵襲を強いることになり、いわゆるMOFの発生につながっていると考えられる。なかでも、術後に高度の黄疸を呈し、そのほとんどが致死経過をたどる予後不良の病態がしばしば見られた。このような病態は生体に対する極限の侵襲時の実験モデルとも考えられる。そこでこの病態を術後肝不全と定義し、その発生要因の解明と、予防・治療の対策を検討した。

九大病院では、昭和54年6月の、連続血液成分採取装置導入以来、術後の黄疸患者に対して、減黄を目的として、血漿交換を中心とする血液浄化療法を行っており、その数は昭和58年12月までに35名に達した。これは当院

のこの期間の全手術症例数の約0.2%であった。この35名の予後は甚だ不良で、救命し得た者は4名、減黄のみ成功した者は2名であった。表1はこの35名の術後肝不全患者の原疾患及び手術々式である。

表1 術後肝不全患者の原疾患と手術術式

(昭和54.6～58.12)

| | |
|---------------------------|-----|
| 1. 原発性肝癌及び転移性肝癌に対する肝切除術 | 12名 |
| 2. 連合弁膜症に対する弁置換術 | 8 |
| 3. 食道静脈瘤に対する減圧術・離断術 | 5 |
| 4. 消化器癌根治術(食道, 胃, 脾臓, 大腸) | 4 |
| 5. 胸部, 腹部大動脈瘤に対する切除・再建術 | 2 |
| 6. 虚血性心臓病に対するバイパス術 | 1 |
| 7. 先天性心臓病根治術(ファロー四徴症) | 1 |
| 8. 出血性胃潰瘍に対する胃切除術 | 2 |
| 計 | 35名 |

消化器癌根治術は4例とも肝硬変を合併していた。弁置換症例では、8例中7例に強い右心不全があり、うっ血肝の状態であった。A-Cバイパス症例は術前より重症の腎不全があり、ファロー四徴症々例はDICを呈していた。大動脈瘤と出血性胃潰瘍症例は、術前から術中にかけて、4例とも10,000ml以上の大量出血をきたしており、胃潰瘍症例は2例とも急手術であった。以上のことより、術後肝不全患者は、ある特定の疾患又は病態に集中していることがわかる。特定の疾患のみに限って見ると術後肝不全の発症頻度はさらに上昇する。表2に疾患別の発症頻度を示した。すなわち術後肝不全には、発症し易い病態、言わば術後肝不全準備状態が存在し、その主な発症要因として、術前からの肝障害、大量出血・大量輸血を挙げることができると思われる。

表2 手術術式と術後肝不全の発症頻度

(昭和54.6~58.12)

術前から肝障害があった症例

1. 肝硬変合併例

| | | | |
|---------------------|-------|-----|---------|
| ・肝癌に対する肝の葉・区域切除 | 121名中 | 12名 | (10.0%) |
| ・食道静脈瘤に対するシャント術・離断術 | 153 | 5 | (3.3%) |
| ・消化器癌に対する根治術 | | 4 | |

2. 心不全症例

| | | | |
|------------------|-----|---|---------|
| ・連合弁膜症に対する弁置換術 | 164 | 8 | (4.9%) |
| うち右心不全合併症例(うっ血肝) | 54 | 7 | (13.0%) |

術前には肝障害が無かった症例

| | | | |
|--------------------------------|----|---|---------|
| ・術前・術中の大量出血 (出血量10,000ml以上) | 25 | 4 | (16.0%) |
|--------------------------------|----|---|---------|

そこで昭和59年より、術後肝不全の早期発見を目的とした追跡調査を行ってみた。

2. 対象と方法

○ 対象

まず、術後肝不全準備状態として、以下の4つの疾患

- ① 肝切除術
- ② 食道静脈瘤に対する離断術・シャント術
- ③ 右心不全を合併する弁置換術
- ④ 10,000ml以上の大量出血

を定義し、調査の対象疾患とした。

調査対象とした患者は、昭和59年1月より、61年12月までに九大病院において手術を受けた、術後肝不全準備状態にあると思われる患者のうち、術後肝不全を発症した者及び、術後順調な経過をとった者で、尚且つ追跡が可能であった100名である。表3にその内訳を示した。

表3 追跡調査対象疾患

(昭和59.1~61.12)

| | 対象群 | 肝不全群 |
|---------|-----|------|
| 1 肝切除 | 22 | 11 |
| 2 食道静脈瘤 | 21 | 6 |
| 3 右心不全 | 15 | 10 |
| 4 大量出血 | 10 | 8 |
| 計 | 68 | 35 |

○ 調査項目

術後肝不全は、術前からの肝障害、術前・術中の大量出血・大量輸血が大きな発症要因となっていること、早期発見を目的とすることから、迅速に結果が求められる日常的な検査を中心に調査することにし、特にearly turnover protein である、凝固・線溶系蛋白の動向に注目してみた。また同時にSMAC、血球算定も合わせて行った。(表4参照)

表4 検査項目

凝固系検査

1. プロトロンビン時間(PT)
2. 部分トロンボプラスチン時間(aPTT)
3. フィブリノーゲン量

線溶系検査

1. フラズミノーゲン量
2. FDP
3. エタノール・ゲル化試験

インヒビター系検査

1. アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)
2. α_2 -マクログロブリン

末梢血検査

1. 末梢血血小板数
2. 末梢血白血球数

肝機能検査

1. トランスアミナーゼ
2. 総ビリルビン値

○ 調査方法

調査方法は、各々の準備状態について、肝不全群と、対象群の間に、調査項目、検査日毎のデータの平均値、標準偏差を求め、検査結果上どの様な違いが見られるのかを検討した。有意差の検定は、Student のunpaired-t-test で行い、 $P < 0.05$ を有意差“有り”とした。肝不全群は①術後に、強い黄疸を呈して死亡したり、②血漿交換を行ったり、③術後に $100\text{ml}/\text{kg}$ 以上の血漿投

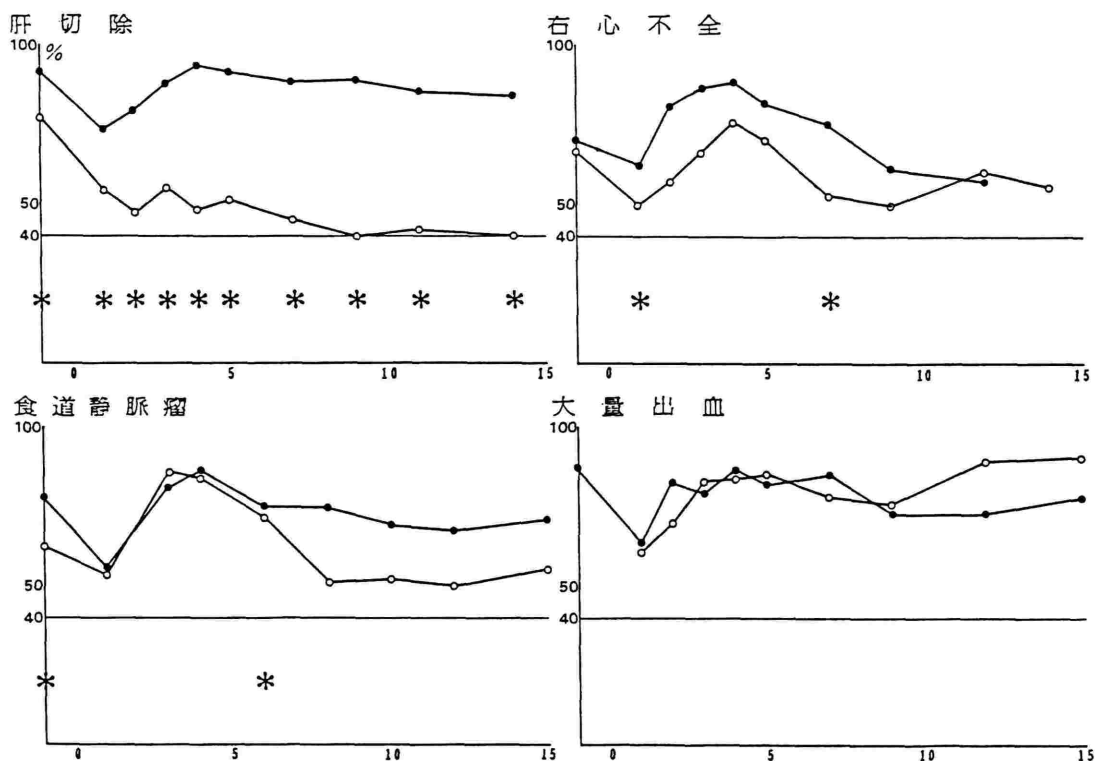
与を必要としたり、④肝性脳症による意識障害が現われた患者とした。一方対象群は、各々の準備状態患者で、比較的順調な経過をとった者とした。

3. 結果

いずれかの準備状態で肝不全群と対象群の間に有意差が見られた検査項目は、%PT、フィブリノーゲン、aPTT、総ビリルビン、血清コレステロール、白血球数、血小板数、プラスミノゲン、AT-Ⅲであった。

%PTは、肝切除症例では術後より有意差が見られた。図1

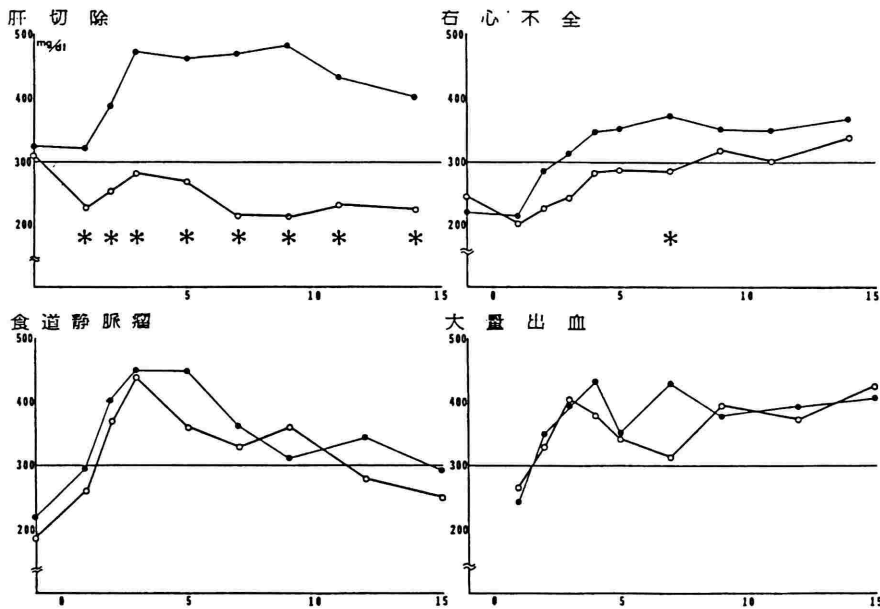
図1 %PT



静脈瘤症例では、肝不全群の方が低い傾向にあったが、有意差は認められなかった。

フィブリノーゲンは、肝切除症例で術後早期より有意差が見られた。図2

図2 フィブリノーゲン

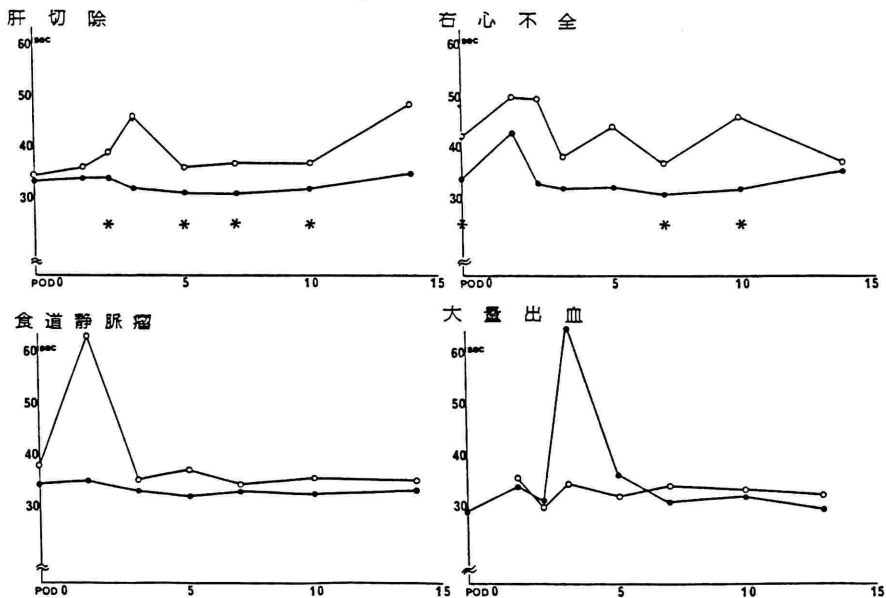


右心不全症例では肝不全群の方が低い傾向にあったが、有意差は見られず、食道静脈瘤と大量出血症例は両群ともほぼ同じ動きを示した。

a-PTTは、肝切除、右心不全症例で、肝不全群が延長傾向にあり、検査日によっては有意差が見られた。

図3

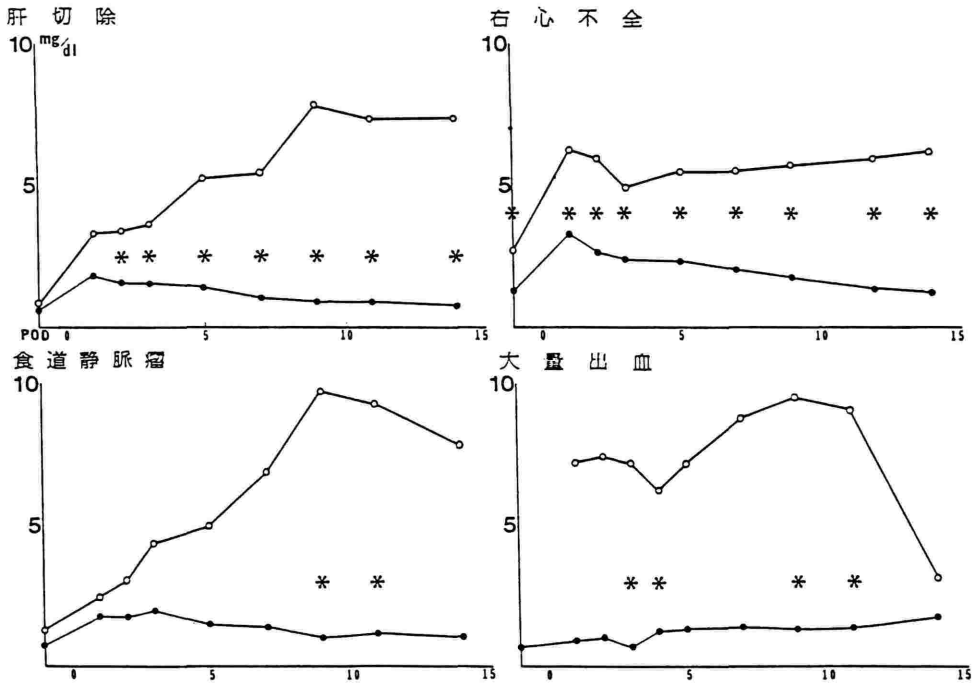
図3 aPTT



食道静脈瘤、大量出血症例は、術直後を除けば両群ともほぼ同じ動きを示した。

総ビリルビン値は、各準備状態とも、術後早期より有意差が見られた。図4

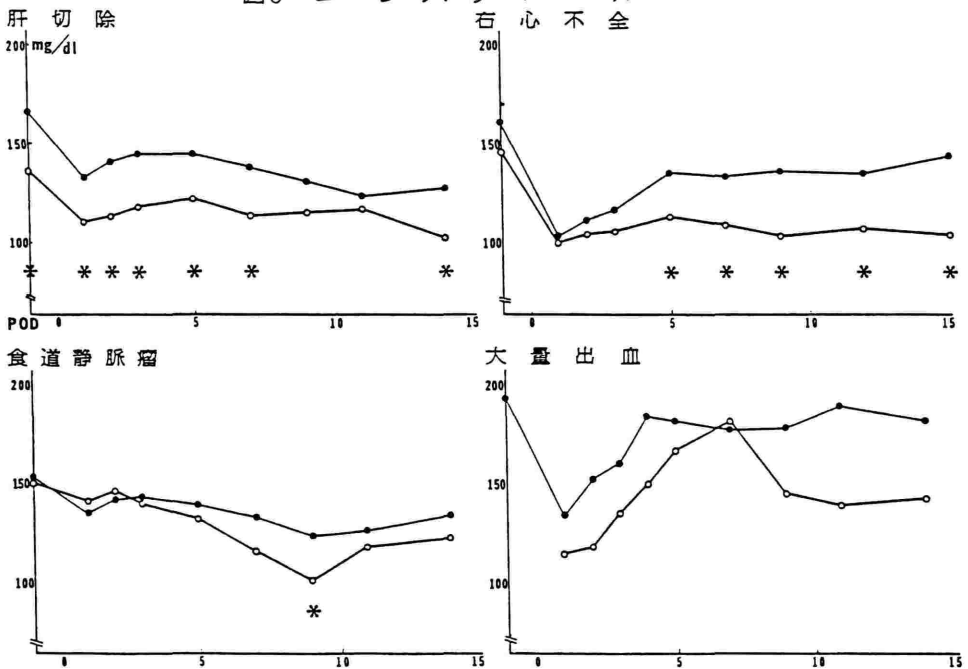
図4 総ビリルビン



血清コレステロール値は、肝切除及び右心不全症例で

術後早期より有意差が見られた。図5

図5 コレステロール

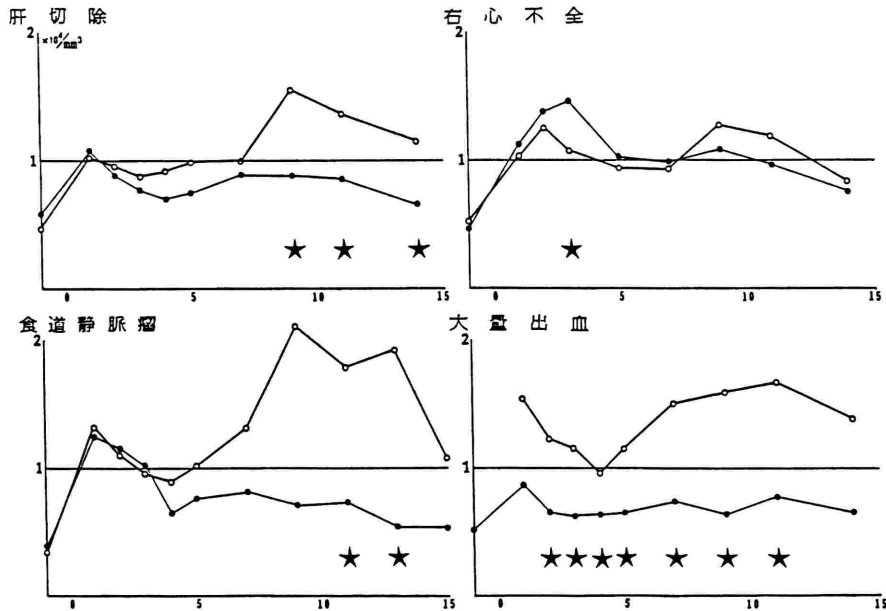


食道静脈瘤症例では、肝不全群、対象群ともほぼ同じ動きを示した。大量出血症例では、術後一週間頃より肝不全群で低い値を示したが有意差は見られなかった。

白血球数は、大量出血症例で術後早期より有意差が見られ、続いて肝切除、食道静脈瘤症例でも認められた。

図6

図6 白血球数

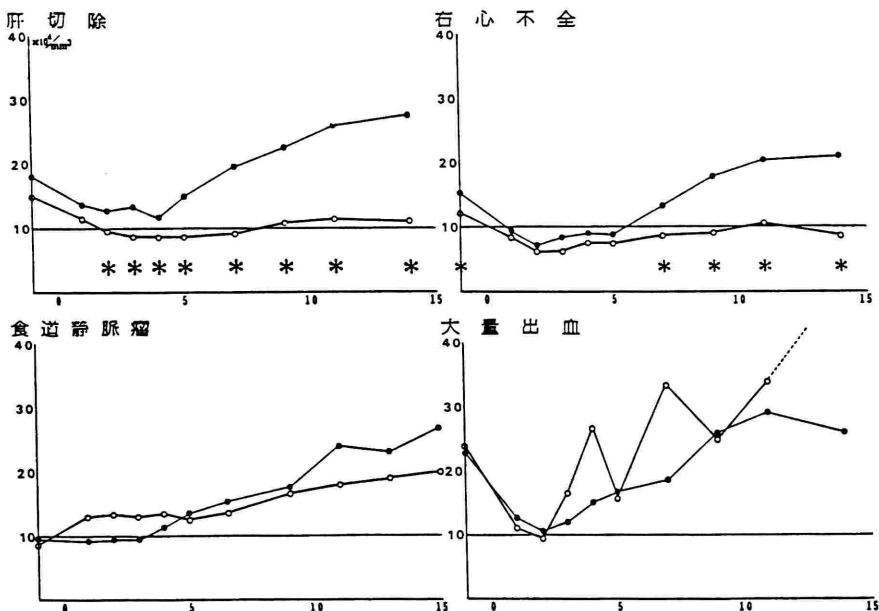


右心不全症例では、対象群、肝不全群ともほぼ同じ動きを示した。

れたが、食道静脈瘤と大量出血症例では、両群ともほぼ同じ動きを示した。図7

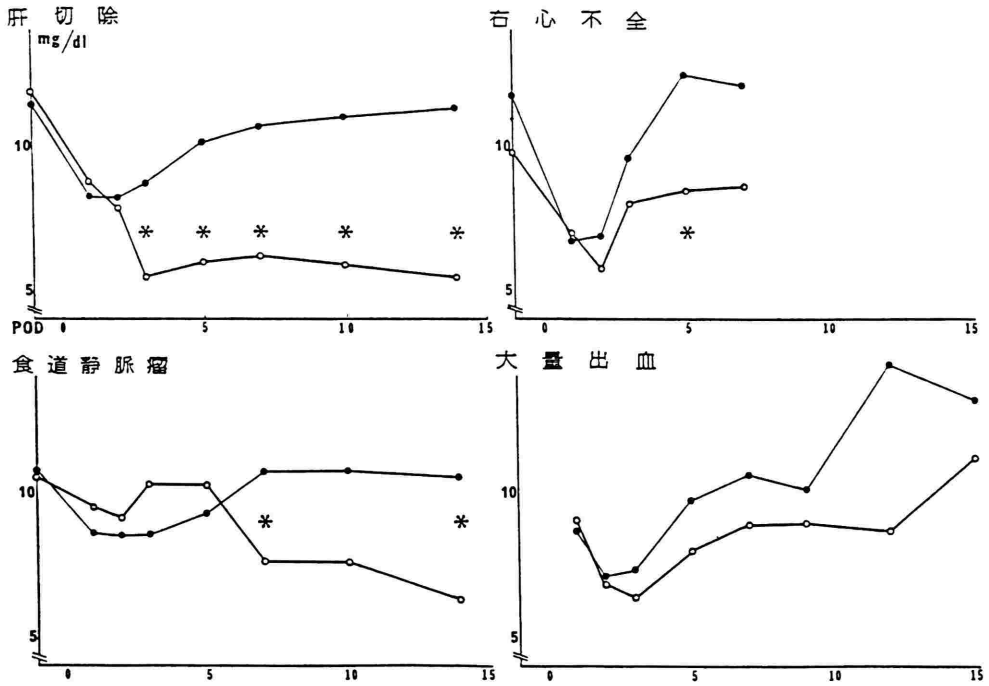
血小板数は、肝切除及び右心不全症例で有意差が見ら

図7 血小板数



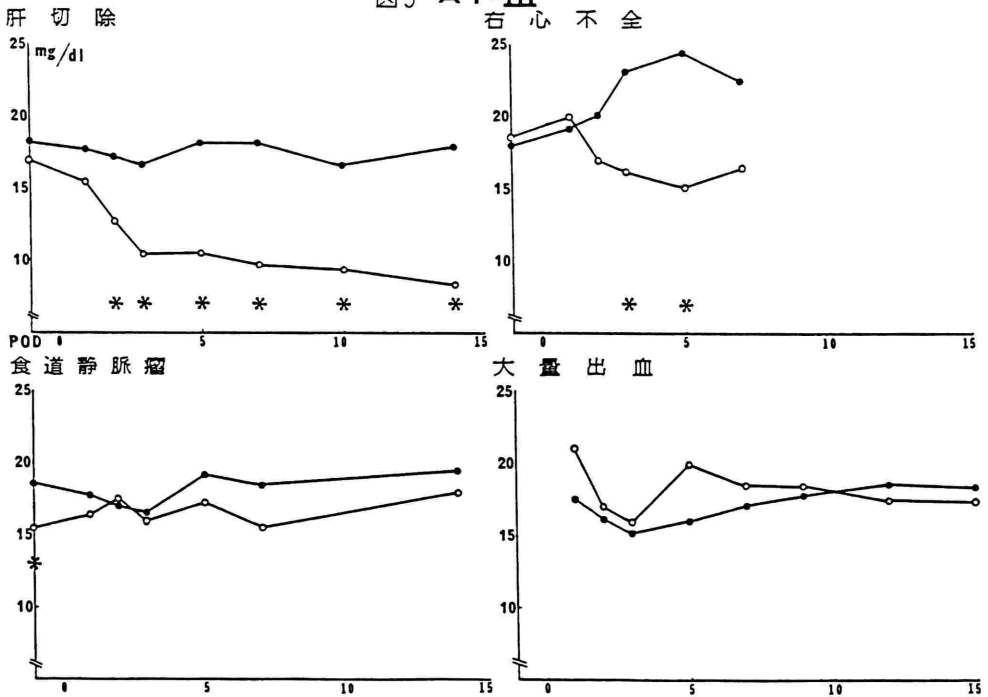
プラスミノーゲンは肝切除症例で術直後より有意差が見られた。図8

図8 プラスミノーゲン



A T-Ⅲは、肝切除症例で術直後より有意差が見られ、遅れて右心不全症例でも認められた。図9

図9 A T-Ⅲ



総ビリルビン値のみが、調査対象とした4つの術後肝不全準備状態のいずれにおいても、肝不全群と対象群の間に有意差が見られた。凝固系検査で有意差が見られたのは肝切除症例のみであった。肝切除症例はさらに、線溶系・インヒビター系蛋白、血清コレステロール値でも有意差が見られた。大量出血及び食道静脈瘤症例は凝固系検査では、ほとんど有意差が見られなかった。表5に以上の結果のまとめを示した。

表5 有意差の見られる術後検査

| | 肝 切 除 | 食道静脈瘤 | 右心不全 | 大量出血 |
|----------|-------|-------|------|------|
| % P T | ● | ○ | ○ | |
| フィブリノーゲン | ● | | | |
| s P T T | ○ | | ○ | |
| 総ビリルビン | ● | ○ | ● | ○ |
| コレステロール | ● | | ● | |
| 白血球数 | ○ | | | ● |
| 血小板数 | ● | | ● | |
| プラスミノーゲン | ● | ○ | ○ | |
| A T-III | ● | | ○ | |

また肝臓以外の臓器障害の発症頻度を表6に示した。他の臓器障害の合併は、大量出血、食道静脈瘤症例に多く見られた。

表6 術後肝不全に合併する他の臓器障害 (%)

| | 肝 切 除 | 食道静脈瘤 | 右心不全 | 大量出血 |
|--------|-------|-------|------|------|
| 腎 臓 | 9 | 33 | 30 | 50 |
| 感 染 症 | 54 | 83 | 70 | 75 |
| 意 識 障害 | 20 | 67 | 43 | 50 |
| 呼 吸 | 9 | 50 | 43 | 63 |
| 循 環 | | 17 | 43 | 25 |
| 出血傾向 | | 17 | 30 | 40 |

4. 考察

以上の調査結果より、術後肝不全はさらに二つの型に大別できると考えられる。それは、凝固・線溶系蛋白の低下を始めとする肝合成能・コレステロールの低下に見られる脂質代謝異常が強く見られるが、他の臓器障害の合併が少なく一肝不全型と呼ぶ一肝切除症例に代表される型と、黄疸の上昇以外に術後肝不全の決め手

となる検査項目はないけれども、他の臓器障害を合併することが多い型一多臓器不全型と呼ぶの二つである。

肝不全型では、黄疸の上昇に先立って凝固系蛋白の低下が見られ、この型の術後肝不全に対しては凝固系蛋白の動向が早期発見の良い指標になるとと思われる。一方多臓器不全型では、凝固能は障害されない場合が多く、術後肝不全の二つの型は発症のメカニズムが異なっていると考えられる。

術後肝不全が発症しているのは、躯幹の侵襲の大きな手術であって、術前より高度の肝障害がある者、もしくは10,000m l以上の大量出血をきたした症例ばかりである。肝不全型の術後肝不全の発症要因としては、肝切除等による残存肝の合成能低下が根底にあると思われる。多臓器不全型の術後肝不全については、大量出血症例について言えば、出血による急激な循環血液量の喪失による低血圧や末梢循環障害は、組織のハイポキシアを引き起こし、臓器細胞は機能低下を余儀なくされている。この状態に大量の輸血によるビリルビン負荷、投与薬剤による副作用等が相乗し、肝不全を始めとする臓器障害を招来していると考えられる。術前より肝障害が存在する場合には、加えられた侵襲に対して生体内の恒常性を保とうとする生体の適応力が、肝障害が存在しない場合に比べて破綻をきたし易い状態にあり、術後肝不全がより発症しやすいと考えられる。肝臓はその機能の多様性と代償力の大きさ故に、術前より肝障害がある場合には、受ける侵襲の強さが同じであっても、他の臓器障害が存在する場合よりも、臓器不全に陥り易いのかかもしれない。生体が受けた侵襲が、その生体にとって過度になり最早代償できなくなった時に臓器不全となって顕在化するであろう。

何がその生体にとって過度の侵襲となるのか、過度の侵襲を受けた時生体はどのような反応を示すのかを迅速に察知することは、術後多臓器不全の発症機転を明らかにし、予防や早期発見・早期治療のための対策を講ずるためにも必要である。

今回は術後の凝固系の変動が、早期発見の指標となり得るかどうかを中心とした追跡調査を行ってみたが、残存肝機能の低下が問題になるとと思われる肝不全型以外で

は術後肝不全早期発見の良い指標とはなり得なかった。

5. 文献

- ・ Nicholas L. Tilney, Geoyge L. Bailly, Alfred P. Morgan: Sequential System Failure after Ruptured of Abdominal Aortic Aneurysms, Annals of Surgery, 178, 117, 1973.
- ・ B. Eiseman, R. Beart, L. Norton: Multiple Organ Failure, Surgery, 144, 323, 1977.
- ・ E. D. Churchill: Multiple, Progressive, or Sequential Systems Failure, Arch. Surg, 110, 779, 1975.
- ・ 稲葉頌一, 轟木元友, 神志那寿代, 吉武潤一: 術後黄疸症と血液浄化療法, 麻酔, 34, 1410, 1985.
- ・ 杉浦光雄: 肝不全をもつ患者に対する一般外科手術, 外科MOOK Vol 8, 84, 1979.
- ・ 河野信博, 長尾 桓他: 術後肝不全, 外科MOOK Vol 8, 120, 1979.
- ・ Sheila Sherlock: Diseases of the Liver and Biliary system 7th edition P. 193-197