臨床ノート

肝葉切除後高窒素血症を呈した高齢犬の一例

河村 美奈, 大橋 文人*, 西村 亮平, 平林 良一
山添 和明, 佐々木伸雄, 竹内 啓

Management for Postsurgical Azotemia after Liver Lobectomy
in an Aged Dog

Mina KAWAMURA, Fumihito OHASHI*, Ryohei NISHIMURA,
Ryoichi HIRABAYASHI, Kazuaki YAMAZOE, Nobuo SASAKI,
and Akira TAKEUCHI

はじめに

近年, 伴侶動物である犬や猫では高齢動物に対して麻酔あるいは外科手術を実施する機会が非常に増加している。しかし, 一般に高齢動物においては症状の発現がなくても循環・呼吸器系あるいは肝・腎機能などが潜在的に低下しており, とくに予備能力は大きく減少していることが少なくない。そのため麻酔あるいは大きな侵襲を伴う手術にはさまざまな危険性あるいは合併症発現の可能性が高く, 麻酔法の選択をはじめとする術中管理はもちろんのこと術前, 術後にも注意深い管理が要求される。術前には, 既往歴およびワクチン接種歴を十分聴取するとともに, 一般身体検査をはじめ一般血液検査, 肝, 腎機能の指標となる GOT,

GPT, ALP, BUN, クレアチニン (Cr) および蛋白分画などの血液生化学検査, 尿検査ならびに胸部X線検査などを行うことにより, 動物の状態を十分に把握し, 必要に応じて適切な処置を施しておく必要がある。一方, 麻酔法の選択にあたっては循環・呼吸器に対する抑制が少なく, かつ麻酔の覚醒がなるべく薬物代謝によらないものが望まれる。また術中は体温, 呼吸, 循環器管理および輸液管理を, 術後には酸素吸入, 輸液などを行い, 場合によってはX線検査, 血液, 尿検査あるいは尿量の測定なども行い全身的な状態を監視することが望まれる。特に, 術中の出血, 細胞外液の Third space への喪失による循環血液量の減少, 血圧低下あるいは腎血管の強い収縮は腎の虚血をまねき, 近位尿細管においては糸球体濾過量に対する再吸収率が増加し高窒素血症を呈するようになる。さらに腎の虚血が長引けば腎前性腎不全は腎性腎不全にも移行しうるため, 術中・術後には適切な輸液を行い, 十分な腎血流量を確保することが肝要である。

今回我々は, 血液検査および画像診断から肝腫瘍が疑われた高齢な犬の原発性肝細胞癌症例に対してエンフルレン麻酔下で肝葉摘出術を行い, 術後約一か月間にわたり高窒素血症傾向を示したも

東京大学農学部獣医外科学講座 (文京区弥生 1-1-1, 〒113)

Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

* 大阪府立大学農学部家畜外科学講座 (堺市百舌鳥梅町 4-804, 〒591)

Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, University of Osaka Prefecture, 4-804, Mozuume-machi, Sakai, Osaka 591, Japan.

の、比較的良好な経過が得られたので、その概要を報告する。

症 例 の 概 要

症例は、雄（去勢）、13歳齢、体重9kgのシルキーテリア種で、体表の腫瘍ならびに左後肢の跛行を主訴として本学附属家畜病院に来院した。既往症として、11歳時に肛門周囲腺腫を発病し、去勢ならびに凍結外科による治療を受けている。初診時の体温ならびに心拍数はそれぞれ38.5℃および132回/minであり、下顎リンパ節の軽度腫脹および過肥が認められたものの、心音、呼吸音および可視粘膜には異常は認められず、一般状態は比較的良好であった。体表の小腫瘍に対する穿刺生検による組織学検査では脂肪腫と診断され、また、X線検査では腰椎の椎間腔の狭小化ならびに膝蓋骨脱臼が認められ、これが左後肢跛行の原因と考えられた。この時点で行った腹部X線検査により中等度の肝腫大が認められた。

一方、血液検査では表1に示すように軽度の脱水とGOT, GPT, LDH, ALP, 総コレステロールおよび総胆汁酸値の上昇が認められ、中等度の肝障害が疑われた。

以上の所見から、後肢跛行に対してはビタミン剤およびステロイド剤、肝障害に対しては強肝剤投与による保存療法を行ったところ、左後肢の跛行は改善した。しかし肝腫大およびGOT, GPT, ALP値等の改善はみられず、同時に表2に示す

表 2 尿検査所見

	手術2カ月前	術後3日目
色	黄	黄
尿比重	1.025	1.015
血液	—	—
糖	—	—
蛋白	±	±
pH	6	6

± : 15~30 mg/dl

ように尿検査によって蛋白尿がみられ、軽度の腎疾患の可能性も示唆された。そこで肝臓を中心とした超音波断層検査およびX線CT検査を行った。その結果、超音波断層検査では左側肝葉内に正常肝実質とは異なるエコーレベル（高エコー部と低エコー部）を示す単一の腫瘍（38×34mm）が描出され、またX線CT検査では、図1に示すように腫大した外側左葉の横隔面に突出した円形の腫瘍が認められた。この領域は正常部位に比べCT値が低く、かつ造影剤の静脈内投与により増強効果が認められた。しかし、いずれの検査においても他の肝葉には異常は認められなかった。以上の所見から肝腫瘍が疑われたため、シクロホスファミド（2mg/kg/day）の経口投与による化学療法を開始したが有意な変化は認められず、2か月後、畜主の同意が得られたため開腹手術による肝葉摘出術を行った。

表 1 初診時血液検査所見

RBC	740×10 ⁴ /μl	GOT	47.7 IU/l
Hb	14.8 g/dl	GPT	153.8 IU/l
Ht	42%	LDH	273.0 IU/l
WBC	10,500/μl	ALP	1,030 IU/l
TP	9.6 g/dl	総コレステロール	306 mg/dl
蛋白分画		総胆汁酸	107.3 nmol/ml
Ab	54.9%	アンモニア	59 μg/dl
α ₁ -G	7.4%	BUN	25.2 mg/dl
α ₂ -G	18.5%	Cr	1.1 mg/dl
β-G	5.4%		
γ-G	13.8%

図 1 術前の腹部 CT 像

麻酔および手術

本症例は手術時に 14 歳齢、8 kg になっていたが、一般状態は良好で、血液検査でも初診時と同様に肝酵素活性値等の上昇以外は特に異常が認められなかったため術前における特別な処置は行わなかった。

麻酔は、前投薬として硫酸アトロピン (0.05 mg/kg) を皮下に投与し、さらにジアゼパム (1 mg/kg) を筋肉内に投与した後、チオペンタールナトリウム (6.25 mg/kg) を静脈内に投与し麻酔導入を行った。麻酔の維持はエンフルレンにより行い、酸素と笑気の割合は 1:1 とした。麻酔中は心拍数、呼吸数、体温、心電図ならびに血圧をモニターした。血圧の測定は前腕にカフをまきつけ非観血的に測定した (日本コーリン社: 血圧連続監視装置 BP-203NP)。術中の吸入エンフルレン濃度は患畜の平均血圧をできるだけ 80 mmHg 以下にしないようにダイヤル濃度で 1.25~1.75% の範囲で調節した。

手術は、腹部正中切開に T 字状に左臍部切開を加えて行った。開腹すると、図 2 に示すように肝外側左葉横隔面に腫瘤が確認された。この腫瘤は、肝表面に突出し、不規則な球形であり、周囲の正常組織とは明瞭に区画されていた。肝葉切除に先立ち、切除による腫瘍細胞の腹腔内および全身への播種を防ぐため硫酸ビンクリスチン (0.5 mg/m²) を静脈内に投与した。肝葉切除は、肝葉に分布する血管および胆管を分離・結紮して行っ

図 2 手術時の腫瘤の肉眼写真

た。さらに出血の有無を十分に確認し、出血部位は止血を行った後、常法に従い閉腹した。なお他の肝葉は腫脹し辺縁が丸みを帯びていたが肉眼および触診上では腫瘤は認められず、それ以外の腹腔臓器にも肉眼的に異常は認められなかった。

図 3 に手術の経過ならびに麻酔、心拍数、血圧、呼吸数、体温の変化を示した。手術時間および麻酔時間はそれぞれ 135 分および 150 分であり、この間心拍数、血圧、呼吸数は比較的安定して推移した。一方、体温は温水マットによる保温にもかかわらず経時的に下降し、麻酔終了時には 34.4°C まで低下した。術中の輸液には乳酸加リンゲル液を用い、術後輸液量を含めた総輸液量は 500 ml であった。摘出肝葉の腫瘤は病理組織的検査を行った結果、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) と診断された。

術後の管理および経過

手術翌日は、意識は正常であり、胸部 X 線検査で異常は認められなかったものの呼吸がやや速迫していたため酸素の吸入を行った。同時に強肝剤および総合ビタミン剤を添加した乳酸加リンゲル液 320 ml を静脈内に輸液した。また血液検査により図 4 に示すように BUN および Cr 値がそれぞれ 61.4 mg/dl および 2.3 mg/dl と上昇していたため、利尿剤であるフロセミド (ラジックス: 2 mg/kg) および強心利尿剤であるアミノフィリン (ネオフィリン: 10 mg/kg) をそれぞれ皮下に投与した。

さらに術後 2 日目には図 4 に示すように Cr 値の上昇はなかったものの、BUN 値が 90.5 mg/dl とさらに上昇したため、腎血流量の増加を目的として乳酸加リンゲル液に希釈した塩酸ドパミン (イノパン) を 5 µg/kg/min (20 ml/hr) の割合で 24 時間点滴を継続した。また貧血も認められたため総量で 80 ml の輸血を行った。3 日目からは輸液をドパミンを添加したフィジオゾール 4 号 (ミドリ十字) としたが下痢および血様嘔吐が認められたためさらに止血剤としてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム (アドナ)、トラネキサム酸 (パソラミン) を各 2 ml および H₂ ブロック

図3 手術時のエンフルレン濃度の推移と各パラメーターの変動

In: 挿管, Ex: 抜管, S: 手術開始, E: 手術終了

図4 術後の検査および治療経過
LR: 乳酸リンゲル液, P1: フェジオゾール1号, P2: フェジオゾール2号, P4: フェジオゾール4号, V: 嘔吐, D: 下痢

ーであるシメチジン（タガメット：10 mg/kg）を静脈内に投与した。一方、膀胱内にカテーテルを留置して尿量を測定した結果は、午後9時から翌朝9時までの12時間尿量が220 ml（2.3 ml/kg/hr）であり、比重1.015および蛋白15~30 mg/dl程度の蛋白尿が認められた。なお、アミラーゼおよびリパーゼ値はそれぞれ920 U/Lおよび98 U/Lと正常であり血糖値も90 mg/dlであった。引き続きシメチジンの投与を行ったところ下痢は改善しなかったものの嘔吐は消失し、図4に示すようにBUN値およびCr値も低下した。しかし依然食欲不振のためフィジオゾール4号による輸液を続継し6日目からはメトクロプラミド（プリンペラン：6 mg/kg）も投与した。9日目からは徐々に食欲が回復したため輸液をフィジオゾール2号に変更し、さらに13日目には十分な食欲が認められ、BUN、Cr値がともに低下したため輸液を中止した。ところが16日目に再び嘔吐が認められたため、5日間にわたってドパミンを添加した乳酸加リンゲル、フィジオゾール2号ないし4号の輸液を行い、シメチジンを投与した。これによりBUN、Cr値は低下し、食欲も増進したので処方食（k/d, Hills'）を与えた。21日目にはドパミンの投与を打ち切り乳酸加リンゲルまたはフィジオゾール1号500 mlを皮下に投与した。22日目再び嘔吐したため消化管造影を行ったが大きな異常は認められなかった。その後28日目から再びBUN、Cr値の上昇が認められたが33日目には減少した。また33日目に行った腎クリアランス試験ではクレアチニンクリアランスおよびPSP排泄試験（20分値）はそれぞれ1.7 ml/min/kgおよび26%であった。

その後は自宅と同様の処方食による食餌療法を指示したが十分量の摂取が不可能であったため、鶏卵、米、野菜を主体とした低蛋白食による保存療法とした。以後、嘔吐もなくBUN、Cr値もほぼ正常値範囲を推移し、体重も術前にまで回復し、術後約300日を経過した現在もBUNおよびCr値はそれぞれ27.1 mg/dおよび0.6 mg/dlであり良好な状態を保っている。

考 察

原発性肝腫瘍は、犬においては比較的稀な疾病であり、全腫瘍の0.6~1.3%^{6,11)}、剖検時の0.63~2.6%^{11,12)}を占めることが報告されている。また発症年齢が10~11歳と高く⁶⁾、以前は剖検時あるいは偶発的に発見されることが大部分であり、また初期においては症状の発現がないため生前時に発見されてもすでに61~93%の高率で転移がみられる⁶⁾など予後不良となる場合が多かった。しかし近年、画像診断の進歩により、本腫瘍も比較的容易に発見できるようになり、肝細胞癌の早期発見および治療も可能となってきた⁵⁾。今回我々が遭遇した症例は、肝腫瘍の中では最も多いとされている肝細胞癌であるが^{6,7)}、これは比較的孤在性腫瘍であり⁶⁾、肝腫瘍に対する化学療法が確立していない現在においては摘出術が最も有効な治療方法と考えられる。

今回我々が肝外側左葉の摘出術を行った犬は、手術時には14歳齢と比較的高齢で中等度の肝障害所見と軽度の蛋白尿を伴っていた。そのため麻酔は肝臓、腎臓にできる限り侵襲が少ないように行った。すなわち前投薬としては硫酸アトロピンのほかに麻酔導入薬および麻酔維持中の吸入麻酔薬量の減少を目的として、ジアゼパムを使用した。これにより今回導入に必要としたチオペンタールは6.25 mg/kgと通常用いられている量の1/4程度とすることができた。一方、維持麻酔に使用したエンフルレンはメトキシフルレンと同様に無機弗化物に代謝されるがその代謝率はメトキシフルレンに比べて著しく低く、酵素誘導も生じにくいため肝臓および腎臓に与える影響が少ない⁹⁾。しかし、ハロセンと同様に吸入濃度が高くなれば顕著な心血管機能の抑制が生じることが知られている¹³⁾。犬では麻酔中の平均血圧は80~100 mmHgに維持するのが望ましく平均血圧が80 mmHg以下になれば、糸球体濾過率の低下および高窒素血症が起こる可能性が示唆されている⁹⁾。また腎血流量の低下が持続すれば腎性腎不全に陥る危険性が高い。通常エンフルレンの1 MACは犬では2.2%といわれているが¹⁰⁾、今

回は1.25~1.5%で十分維持可能であった。これはジアゼパムを前投与および笑気の併用によりエンフルレンのMAC値を減少させることができたためではないかと考えられた。

術中に血圧を低下させる要因としては、出血による体液量の減少もあげられるが、今回行った肝葉全切除は部分切除よりも技術的に容易で手術時間を短縮できるばかりでなく血液の喪失も少なく¹⁾、急激な血圧低下を回避できた一因と思われる。また麻酔中体温は下降し続けたが前述の血圧の他、心拍数、呼吸数はともによく維持され、エンフルレン吸入終了から抜管までの覚醒時間も10分と短時間でスムーズであり、麻酔および手術による侵襲は最小限にとどめられたものと思われた。

術後は合併症のチェックのために頻回に血液検査を行った。これにより手術翌日にBUNおよびCr値の上昇が発見され高窒素血症に対する治療を開始した。BUN/Crが非常に高く、総蛋白量も9.8 g/dlと上昇していたため原因は主として循環血液量の減少による腎前性腎不全が考えられた。手術当日の総輸液量は500 ml (6.25% 体重)でありやや不足気味であったかもしれない。そのため輸液をおこなうとともにアミノフィリンおよびフロセミドによる心拍出量の増加および利尿を試みたが、尿量は得られるもののBUN値はさらに上昇した。そこで腎血流量を増加させるために、ドパミンを投与した。ドパミンは2~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の割合で使用すれば腎動脈に多く分布しているドパミン受容体を刺激することによって血管拡張を起し腎への血流を増加させることができる。本症例ではドパミン投与2日間で、BUN値は正常範囲まで低下し、術後3日目に行った尿量測定でも2.3 ml/kg/hrと十分な尿量が得られた。しかし食欲は廃絶状態であったためエネルギーを補給し蛋白異化を抑制させるために輸液剤を術後回復液であるフィジオゾール4号に変更した。またフロセミド投薬によりカリウムが尿中に多く排泄されるため、下痢および嘔吐が治まり食欲が回復した時点でカロリーは低いがカリウムを多く含むフィジオゾール2号に変えて循環血液量

の維持と利尿に努めた。術後3日目から始まった嘔吐および下痢は、上腹部手術を行ったことから脾実質、血管および脾管などの機械的損傷による脾炎の疑いもあったため血清アミラーゼおよびリパーゼ値を測定したがいずれも正常範囲であった。そこで嘔吐は高窒素血症もしくは手術侵襲のストレスによる胃炎に起因するものと考え、シメチジンおよびメトクロプラミドを用いて治療し良好な結果が得られた。

輸液、ドパミンおよび利尿剤による治療を12日間行ったところBUNおよびCr値もほぼ正常値範囲で推移するようになったため輸液およびドパミン投与を中止した。しかし、再びBUN値が上昇し、嘔吐が再発した。これらの原因として、薬剤投与中止に加え、食餌からの蛋白摂取が多かったため蛋白異化が亢進したことも一因と考えられる。腎不全時における食餌療法の基本は、低蛋白高カロリー食であり、蛋白の異化による高窒素血症をできるだけ少なくするためには米などの炭水化物により熱量を十分に摂取し、鶏卵の様な必須アミノ酸を多く含んだ生物価の高いタンパク質を摂取することが望ましい⁸⁾。今日では、腎不全時の処方食も販売されているが、嗜好性が悪い場合には栄養障害を招いてしまうため工夫が必要であると思われる。本症例では、米、鶏卵を主体とした餌により比較的良好に維持されている。

本症例では、一般状態が良好で、血液検査上BUNおよびCr値に異常が認められなかったため、以前に軽度の蛋白尿が認められていたにもかかわらず、術前にはそれ以上の検査を行わなかった。しかし、今回術後33日目に行った検査では、BUNおよびCr値はそれぞれ41.7 mg/dlおよび1.4 mg/dlであったが、腎クリアランス試験ではクレアチニンクリアランスおよびPSP排泄試験はそれぞれ1.7 ml/min/kgおよび26%と低下していた⁴⁾。BUNおよびCr値はかなり腎障害が進行しないと上昇しないため潜在的腎障害は発見しにくく、障害が軽度の間は、腎クリアランス試験の方が腎機能を鋭敏に反映する²⁾。そのためBUNおよびCr値が正常範囲にあっても、とくに高齢動物の場合には蛋白尿などにより腎疾

患が少しでも疑われるような症例では、さらに検査を進め、術前の腎機能を十分に把握しておく必要性が高い。本症例においても腎機能低下の程度を把握して術前から輸液を行い術中においてもドパミンを使用していれば高窒素血症には至らなかった可能性もある。しかし高窒素血症を呈したとしても、腎性腎不全が確立してしまう以前に十分な治療を施せば可逆的であり、術中術後はもちろんのこと、術前からの検査、処置および管理を十分に行えば、たとえ肝および腎機能が低下している高齢犬に対しても手術は十分可能であることが示唆された。

文 献

- 1) Blass, C.E. and Seim, H.B. (1985) : Surgical techniques for the liver and biliary tract. *Vet. Clin. North Am.* 15 : 257-275.
- 2) Bovee, K.C. and Joyce, T. (1979) : Clinical evaluation of glomerular function : 24-hour creatinine clearance in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 174 : 488-491.
- 3) Chew, D.J. and Dibartola, S.P. (1989) : Diagnosis and pathophysiology of renal disease. In : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 3rd ed. (Ettinger, S.J. ed.), pp. 1893-1961. W.B. Saunders, Philadelphia.
- 4) Finco, D.R. (1971) : Simultaneous determination of phenolsulfonphthalein excretion and endogenous creatinine clearance in the normal dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159 : 336-340.
- 5) Kosovsky, J.E., Manfra-Marretta, S., Matthiesen, D.T. and Patnaik, A.K. (1939) : Results of partial hepatectomy in 18 dogs with hepatocellular carcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 25 : 203-206.
- 6) Patnaik, A.K., Hurvitz, A.I. and Lieberman, P.H. (1980) : Canine hepatic neoplasms : A clinicopathologic study. *Vet. Pathol.* 17 : 553-564.
- 7) Patnaik, A.K., Liberman, P.H. and Johnson, G.F. (1981) : Canine hepatocellular carcinoma. *Vet. Pathol.* 18 : 427-438.
- 8) Polzin, D.J., Osborne, C.A., Adams, L.D. and O'Brien, T.D. (1989) : Dietary management of canine and feline chronic renal failure. *Vet. Clin. North Am.* 19 : 539-560.
- 9) Rice, S.A., Sievenpiper, T.S. and Mazze, R.I. (1984) : Liver function and anesthetic metabolism in rats with chronic renal impairment. *Anesthesiol.* 60 : 418-421.
- 10) Short, C. (1987) : Inhalant anesthetics. In : *Principles & Practice of Veterinary Anesthesia*. (Short, C. ed.), pp. 70-90. Williams & Wilkins, Baltimore.
- 11) Strombeck, D.R. (1978) : Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 173 : 267-269.
- 12) Trigo, F.J., Thompson, H., Breeze, R.G. and Nash, A.S. (1982) : The pathology of liver tumours in the dog. *J. Comp. Pathol.* 92 : 21-39.
- 13) Zimpfer, M., Gilly, H., Kroschl, P., Schlag, G. and Steinbereithner, K. (1981) : Enflurane-ventricular dynamics in intact, chronically instrumented dogs vs. in isolated heart preparations. *Anesthesiol.* 55 : A5-A8.