原 著

肝硬変による食道静脈瘤の手術危険度の凝固・線溶学的検討

愛媛大学医学部第2外科（主任：木村 茂教授）

佐藤 元通 李 正男 久保 周
木村 茂

愛媛大学医学部中央手術部

永井 勲

COAGULATION AND FIBRINOLYTIC STUDIES ON OPERATIVE RISK OF
ESOPHAGEAL VARICES WITH LIVER CIRRHOSIS

Motomichi SATO, Masao LEE, Meguru KUBO and Shigeru KIMURA

2nd Department of Surgery, Ehime University School of Medicine

(Director: Prof. Shigeru KIMURA)

Isao NAGAI

Operation Center of Ehime University Hospital

凝固・線溶系因子の多くは肝で産生される turn over の速い蛋白であるため、凝血能は肝予備力を反映する。今回肝硬変による食道静脈瘤直達手術21例を、術後経過により合併症非発生群13例、合併症発生群4例（重症浮腫、肝膿瘍、消化管出血、肺炎など）、合併症死群4例（1肝不全）に分け、さらに術後黄疸発生の有無により、術前凝血能を比較検討し、手術危険度を判定した。凝血学的検査は APTT (sec), PT (%), fibrinogen (Fbg), FDP ($\mu\text{g/ml}$), antithrombin III (ATIII)・plasminogen (Plg)・ α_1 antitrypsin ($\alpha_1\text{AT}$)・ α_2 macroglobulin ($\alpha_2\text{M}$) (mg/dl), α_2 plasmin inhibitor ($\alpha_2\text{PI}$), 血小板数 (plat) ($10^4/\text{mm}^3$) を行なった。

1) 食道静脈瘤患者はいずれも著しい凝血学的異常にあったが、術後黄疸発生例では APTT, Fbg, ATIII など、合併症死例では FDP, ATIII, $\alpha_2\text{M}$, plg, $\alpha_2\text{PI}$ がより異常値をとった。

2) 手術安全域は APTT < 40, PT < 70, Fbg > 200, ATIII > 16, 比較的危険域（術後黄疸発生）は APTT > 44, PT < 60, Fbg < 170, ATIII < 15, 絶対的危険域（術後合併症死）は FDP > 5, ATIII < 12, Plg < 5, $\alpha_2\text{PI}$ < 58 という一応の基準が得られた。

以上より術前凝血能は、術後黄疸発生、耐術の可否の判定に有用であると思われる。

索引用語：食道静脈瘤，凝固・線溶系，肝硬変，肝予備力

はじめに

門脈圧亢進症（門亢症）の患者では肝機能障害を合併することが多く、種々の障害を合併するのが常であり、このような症例に手術を行うと術後合併症が発生しやすい。食道静脈瘤に対する手術危険度には肝障害の程度が関係し、従来より肝機能検査値より種々の検討がなされている¹⁾²⁾。肝疾患では凝固・線溶系の異常が認められることが知られているが³⁾⁴⁾、凝固・線溶系

因子の大多数は肝で産生される turn over の速い蛋白であるため、肝の蛋白合成能の指標となり、肝予備力を反映する。プロトロンビン時間、ヘパラスチンテストなどが門亢症に対する手術危険度の判定に一般的に使われている²⁾。

しかしながら食道静脈瘤の手術危険度と凝血能に関する詳細な報告は少ない。また肝障害を伴わない特発性門亢症では術後の重篤な合併症は少ない。そこで今

表 1 肝硬変合併食道静脈瘤手術症例

	施行手術	術後黄疸	術後合併症	転帰
I 群 (n=13)	a-Tr+Dev+Sp	—	—	生
	"	—	—	"
	"	—	—	"
	"	—	—	"
	"	—	—	"
	"	—	—	"
	Dev+Sp (t-Tr 後)	—	—	"
	" (")	—	—	"
	t-Tr (緊急)	+	—	"
	a-Tr+Dev+Sp	+	—	"
II 群 (n=4)	a-Tr+Dev+Sp+胆摘(緊急)	+	—	"
	a-Tr+Dev+Sp	—	浮腫	"
	"	—	創感染、肝腫瘍	"
	"	—	GI 出血、肺炎	"
III 群 (n=4)	"	+	肝不全	"
	a-Tr+Dev+Sp (緊急)	+	GI 出血、横隔膜下膿瘍、肝不全	死(術後 40 日)
	" (")	+	GI 出血、腹膜炎、呼吸不全、肝不全	" (" 15 日)
	a-Tr+Dev (")	+	創感染、肺水腫、肝不全	" (" 75 日)
	Sp+胆摘	+	GI 出血、腎不全、肝不全	" (" 65 日)

Tr: 食道静脈断術 (a: 経腹的, t: 経胸的), Dev: 胃上部血行郭清, Sp: 摘脾

回著者らは、肝硬変による門亢症に伴う食道静脈瘤に対する直達手術例に限り、術前の凝血能と術後合併症発生、合併症による死亡との関係を求め、凝固・線溶系より手術危険度を検討した。

I. 対象および方法 (表 1)

愛媛大学第 2 外科に入院し、術前に凝血学的検索がなされた肝硬変による食道静脈瘤患者 21 例を対象とした。肝硬変は全例で術中あるいは術前の肝生検組織像より判定した。これらを臨床的な術後合併症発生の有無により、術後順調な経過で回復した I 群 (合併症非発生群: 13 例)、術後合併症として重症浮腫、重症創感染、肝膿瘍、消化管出血、肺炎、肝不全などが出現したが、死亡に至らなかった第 II 群 (合併症発生群: 4 例)、および重篤な合併症により死亡した III 群 (合併症死群: 4 例) の 3 群に分類した。なお食道静脈瘤の手術においては、術後 1 カ月以内に重篤な合併症により死亡する例もあるが、1 カ月を経過した後、徐々に肝不全が進行し、その他の合併症も伴ない死亡することも多いため、1 カ月以上経過した後、手術を契機に病態が悪化し死に至った例も合併症死例とした。

さらに術後総ビリルビンがピーク時に 3.5mg/dl 以上に上昇した例を術後黄疸発生例と定義し、併わせて検討した。なお術後の一過性黄疸のみをみた症例は疾患の性質上、特に合併症として取り上げなかった。術後黄疸は I, II, III 群でそれぞれ 13 例中 3 例 (23%)、4 例中 1 例 (25%)、4 例中 4 例 (100%) に認められた。また食道静脈瘤に対する術式としては、経腹的食道離断に胃上部食道下部血行郭清、摘脾を併わせて行なう

一期的直達手術を原則としており、対象中 16 例 (70%) に行なったが、経胸的食道離断術単独 1 例、経胸および経腹による 2 期的手術 2 例、摘脾非施行 1 例、摘脾単独 1 例を行なった。これらの術前の凝血能を I~III 群、術後黄疸の有無により比較検討した。

測定項目および方法・凝固・線溶系検査はおのこの方法で行なった。i) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT): カオリン添加法 (sec)。ii) プロトロンビン時間 (PT): Quick 一段法 (%)。iii) 血漿 fibrinogen (Fbg): 比濁法 (mg/dl)。iv) 血清 FDP: 帝國臓器社 FDPL テストによるラテックス凝集法 ($\mu\text{g/ml}$)。v) 血漿 antithrombin III (ATIII)。vi) 血清 α_1 antitrypsin (α_1 AT)。vii) 血清 α_2 macroglobulin (α_2 M)。viii) 血清 plasminogen (plg): いずれもヘキスト社パルチゲンによる一元免疫拡散法 (mg/dl)。ix) 血漿 α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI): 第一化学社テストチーム・アンチプラスミンによる比色定量法 (%)。x) 末梢血血小板数 (plat): コールターエレクトロニクス社自動血小板計数器 ($10^4/\text{mm}^3$)。

なお正常値域は当科では、APTT: 30~44sec, PT: 80~120%, Fbg: 200~400mg/dl, FDP: $5\mu\text{g/ml}$ 未満, ATIII: 24~34mg/dl, α_1 AT: 190~400mg/dl, α_2 M: 180~400mg/dl, Plg: 10~20mg/dl, α_2 PI: 80~120%, plat: $14\sim40\times 10^4/\text{mm}^3$ としている。

II. 結 果

1) 3 群の比較検討 (図 1, 2)

一般的に I, II, III 群とも APTT 延長, PT 低値, Fbg 低値, AT III 低値, Plg 低値, Plat 低値で、多くの症

図1 3群の比較

図2 3群の比較

例に凝固能の著しい異常が認められた。また III 群は I 群に比べ有意に FDP 高値 ($p < 0.01$), ATIII 低値

($p < 0.05$), $\alpha_2 M$ 低値($p < 0.01$), Plg 低値($p < 0.01$), $\alpha_2 PI$ 低値($p < 0.05$)の傾向が認められた。その他 PT, Fbg は III 群で I 群より低いことが多かったが、統計学的有意差は得られなかった。また APTT, $\alpha_1 AT$, Plt は両者の間で差は認められなかった。一方 I 群と II 群の間にはいずれの因子でも有意差はなく、ほぼ同様の凝固能を示した。次に II 群と III 群の比較であるが、III 群では II 群より FDP 上昇例が多かった ($p < 0.05$) 他は有意差は得られなかったが、Fbg 低値, ATIII 低値, $\alpha_2 M$ 低値, Plg 低値, $\alpha_2 PI$ 低値の傾向がうかがえた。また FDP > 5 , AT III < 12 , $\alpha_2 M < 200$, Plg < 5 , $\alpha_2 PI < 58$ の領域には III 群が含まれることが多かった。

2) 術後黄疸の検討 (図 1, 2)

術後黄疸の有無により検討してみると、術後黄疸例 8 例は非黄疸例 13 例に比べ、有意に APTT 延長, Fbg 低値, ATIII 低値の傾向が認められた ($p < 0.05$)。また術後黄疸例では APTT > 44 , PT < 60 , Fbg < 170 , ATIII < 15 であることが多かった。

III. 考 察

肝硬変症例では凝固・線溶系の異常がみられることが知られており、検査成績では APTT 延長, PT・ヘパラスチンテスト・II・V・VII・IX・X 因子・ATIII・PLg・ $\alpha_2 PI$ などの因子の低下, VIII 因子増加, 線溶亢進, 血小板減少, 血小板機能異常などが報告されている^{4)~6)}。その成因としては VIII 因子以外の凝固・線溶系因子の大多数が肝で合成されていることより、肝での産生低下が主因である。その他、全身的 DIC⁴⁾⁷⁾, 脾腫による血小板貯留⁸⁾, 脾の類洞・側副血行路での LIC (Localized Intravascular Coagulation)⁹⁾¹⁰⁾, 肝血流減少・網内系機能低下による肝の凝固系物質等の種々の代謝産物除去能低下¹¹⁾なども関係する。また吐血した場合はそれに伴うショック, 肝不全をはじめとする種々の臓器障害, エンドトキシン血症などの臨床像によっても修飾される¹²⁾。特に外科領域においては、手術による凝固・線溶系の変動がみられるばかりでなく、肝硬変による食道静脈瘤の術後には特有な合併症による多臓器障害が発生することが少なからず、そのことが凝固能に影響を与える。また逆に多臓器障害に凝固不全が誘発・増悪因子として深く関与することが知られている¹²⁾¹³⁾。従って門亢症の術前後には凝固学的管理が必要となる。今回肝硬変合併例にのみ限り検討したが、術前は I~III 群のいずれも凝固学的に著しい異常をきたしていた。

食道静脈瘤の術後には、肝不全、エンドトキシン血症、ARDS 型肺合併症、DIC、消化管出血、腎不全、遷延する発熱など種々の合併症が発生することが知られている¹²⁾。本症例でも合併症のみられた II, III 群では、消化管出血 8 例中 4 例、感染 8 例中 4 例などが合併症としては多かった。感染症の合併が多いことは、肝硬変による網内系失調を物語っている¹²⁾¹⁴⁾。また術後肝不全は門亢症においては数日から数週間かけて徐々に増強する黄疸を主体としたいいわゆる intrahepatic cholestasis¹⁵⁾の型をとる。著者らの例でも III 群では全例で徐々に黄疸が増強し死に至っていた。

食道静脈瘤症例は何らかの基準により、治療方針を選択する必要がある。これには従来より肝機能検査よりの報告は多くある¹²⁾。八木らは²⁾、直達手術適応の安全限界値、危険値を、総ビリルビン、PT、ヘパプラスチンテスト、R15・ICG、KICG、血清アルブミンより求めた。その他、肝予備力を示すものとして、糖負荷試験、グルカゴン負荷試験などの肝機能検査も有用である¹⁶⁾。

凝固・線溶系の蛋白は肝で生成される蛋白の中でも半減期が短い rapid turn over protein であり、その時々肝機能、特に蛋白合成能をみる上で有用で、肝予備力を表わす。また凝固・線溶系は網内系、補体系、キニン系と密接に関係し¹⁷⁾、生体防御機構に役割を果している¹⁸⁾¹⁹⁾。従って凝血能を検索することは、手術の危険度を判定する上で有用であると思われる。

しかしながら肝硬変による食道静脈瘤の手術危険度と術前の凝血能との関係を詳細に調べた報告はみられない。本成績では APTT 延長、Fbg 低値、ATIII 低値例、特に APTT > 44sec, PT < 60%, Fbg < 170mg/dl, ATIII < 15mg/dl の症例で術後黄疸発生例が多かった。さらに合併症死した III 群は合併症のみられなかった I 群に比べ、FDP 高値、AT III 低値、 α_2 M 低値、Plg 低値、 α_2 PI 低値の傾向が認められた。また術前に FDP > 5 μ g/ml, AT III < 12mg/dl, α_2 M < 200 mg/dl, Plg < 5mg/dl, α_2 PI < 58% の例は III 群であることが多かった。これより、術前の凝血能は術後黄疸発生、耐術の可否などの判定に参考になるものと考えられる。一方合併症は発生したが耐術し得た II 群と前述の I 群の間には差がなかったことより、凝血能は術後合併症が発生するか否かということよりもむしろ、その合併症に耐え得るか否かという事を反映するものと思われた。しかしながら III 群は緊急手術例が多く、術前の出血、輸血などが凝血能に悪影響を及ぼしてい

表 2 凝血学的検査値よりみた手術危険度

	APTT	PT	Fbg	FDP	AT III	Plg	α_2 PI
安全域 (合併症発生(-))	<40	>70	>200		>16		
比較的危険域 (術後黄疸(+))	>44	<60	<170		<15		
絶対的危険域 (合併症死)				>5	<12	<5	<58

るとも考えられる。このような凝血学的に耐術不能と思われる症例は、状態が許せば手術時期を遅らせ、凝血能の改善をみてから待機的に手術を行なうか、あるいは硬化療法などの非手術的療法を一時行なうなどの治療方針の再検討を要するものと考えられた。

以上より肝硬変による食道静脈瘤直達手術において、術前凝血能は術後黄疸発生、耐術の可否の判断に有用であった。またいまだ症例は少ないが、今回の検討より表 2 に示す如き、手術の安全域、比較的危険域(術後黄疸発生)、絶対的危険域(合併症死)が挙げられ、食道静脈瘤の手術の危険度を判定する上で有用であるものと考えられる。

ま と め

肝硬変による食道静脈瘤の直達手術における術後黄疸をはじめとする合併症発生、手術危険度を術前凝血能より検討し、次の結語を得た。

1) 食道静脈瘤患者はいずれも著しい凝血学的異常にあったが、術後黄疸発生例では APTT, Fbg, AT III などに、合併症死例では FDP, AT III, α_2 M, Plg, α_2 PI などがより異常値をとった。

2) 手術安全域は APTT < 40sec, PT < 70%, Fbg > 200mg/dl, AT III > 16mg/dl, 比較的危険域(術後黄疸発生)は APTT > 44sec, PT < 60%, Fbg < 170mg/dl, AT III < 15mg/dl, 絶対的危険域(術後合併症死)は FDP > 5 μ g/ml, AT III < 12mg/dl, Plg < 5mg/dl, α_2 PI < 58% という線を一応の基準とした。

以上より術前凝血能は、術後黄疸発生、耐術の可否の判定に有用であると思われる。

文 献

- Child, G.G.: "Portal Hypertension", 1974, W. B. Saunders, Philadelphia, 000.
- 八木義弘, 杉浦光雄: 肝障害例の消化器系手術—門脈圧亢進症に対する直達手術例の検討, 日消外会誌, 15: 706—711, 1982.
- 山科昭雄: 肝疾患における血液凝固能に関する実験的・臨床的研究, 肝臓, 17: 425—443, 1976.

- 4) Verstrete, M., Vermynen, J. and Collen, D.: Intravascular coagulation in liver disease. *Ann. Rev. Med.*, 25: 447—455, 1974.
- 5) Hendrix, T.R.: The hemostatic defect of liver disease. *Gastroent.*, 60: 108—119, 1971.
- 6) 前川 正: 肝硬変症における凝固異常と DIC. 汎発性血管内血液凝固症 V. 昭和56年度業績報告, 小宮正丈編, 1982, p. 26—36.
- 7) Tytgat, G.N., Collen, D. and Verstraete, M.: Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.*, 50: 1690—1701, 1971.
- 8) Aster, R.H.: Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of "Hypersplenic" Thrombocytopenia. *J. Clin. Invest.*, 45: 645—657, 1966.
- 9) Gerrits, W.B.J., van Aken, W.G. and van der Meer, J., et al.: Splenomegaly associated with chronic consumptive coagulopathy. *Acta Med. Scand.*, 195: 425—430, 1974.
- 10) Kamisasa, I., Hidai, K. and Sugiura, M., et al.: Effects of splenectomy on blood coagulation and fibrinolysis in patients with liver cirrhosis: Possible role of the spleen in haemostasis. *Thrombos. Haemostas.*, 42: 1529—1535, 1979.
- 11) 中尾昭公, 市原 透, 酒向 猛他: 肝における plasminogen activator の clearance mechanism について, *外科診療*, 21: 1157—1164, 1979.
- 12) 横田 峻, 河野幸裕, 奈良政信他: 肝手術と肝網内系, *日消外会誌*, 13: 933—938, 1980.
- 13) 佐藤元通, 喜安佳人, 大越輝紀他: 消化器手術前後の血漿 antithrombin III の推移, とくに多臓器障害発生との関係について, *外科と代謝・栄養*, 16: 543—551, 1982.
- 14) Norton, L., Moore, G. and Eiseman, B.: Liver failure in the postoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery*, 78: 6—13, 1975.
- 15) Schmid, M., Hefti, M.L. and Gattiker, R.: Benign postoperative intrahepatic cholestasis. *N. Eng. J. Med.*, 272: 545—550, 1965.
- 16) 有井滋樹, 高三秀成, 戸部隆吉: 術後肝不全, *手術*, 36: 1169—1179, 1982.
- 17) 青木延雄, 諸井将明: 生体内蛋白分解酵素阻害物質—その生物学的・臨床的意義, *代謝*, 14: 1099—1111, 1977.
- 18) 平澤博之, 小林弘忠, 田畑陽一郎他: ヘパリンによる reticuloendothelial system (RES) phagocytic activity の賦活, *医学のあゆみ*, 121: 194—197, 1982.
- 19) Davidson, R.K., Cardenas, A. and Busuttill, R. W.: The effect of heparin and low molecular weight dextran on survival after fibrinopurulent peritonitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 153: 327—331, 1981.