

高ビリルビン血症を主症状とした開心術後肝不全症例の経験

和歌山赤十字病院心臓血管外科¹⁾, 和歌山赤十字病院第一内科²⁾, 和歌山県立医科大学第一病理³⁾

西脇 登¹⁾, 西沢純一郎¹⁾, 松本 雅彦¹⁾, 小西 裕¹⁾, 稲垣 雅男²⁾
小林 豊和²⁾, 和田 泰三²⁾, 渡部 良次²⁾, 大島 章³⁾

〔原稿受付：昭和63年7月12日〕

Hyperbilirubinemia due to Hepatic Failure Following Open-Heart Surgery

NOBORU NISHIWAKI¹⁾, JUNICHIRO NISHIZAWA¹⁾, MASAHICO MATSUMOTO¹⁾,
YUTAKA KONISHI¹⁾, MASAO INAGAKI²⁾, TOYOKAZU KOBAYASHI²⁾,
TAIZO WADA²⁾, RYOJI WATANABE²⁾, and AKIRA OSHIMA³⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

²⁾1st Department of Medicine, Wakayama Red Cross Hospital

³⁾1st Department of Pathology, Wakayama University School of Medicine

Recently major advances in the case of the patients following cardiac surgery have resulted in fewer deaths directly attributable to the cardiac insult. However, many of these patients survive the initial cardiac surgery only to die of subsequent multiple organ failure (MOF) in the postoperative period.

Among the major factors which determine the prognosis of MOF the liver function is supposed to be most critical.

We have experienced two cases with hyperbilirubinemia due to hepatic failure following open-heart surgery. We employed the treatment of direct hemoperfusion and plasma exchange for these patients. Although a case recovered successfully and now is in good condition, another case with MOF died of respiratory failure on the 46th postoperative day in stead of many times of plasmapheresis.

In this case, pathological findings of the liver was suggested to be well reversible by autopsy. Plasmapheresis may be effective in maintaining the liver function even in the case with MOF, and it might bring a favorable result to the prognosis of the patients with MOF.

Key words: Hepatic failure following open-heart surgery, Hyperbilirubinemia, Multiple organ failure, Direct hemoperfusion, Plasma exchange.

索引語：高ビリルビン血症，開心術後肝不全，多臓器不全，血漿吸着法，血漿交換法。

Present address: Department of Cardiovascular Surgery, Fukuoka Tokushukai Hospital, 960-2 Suku Kasuga, Fukuoka 816, Japan.

緒 言

近年、手術適応の拡大による重症例の増加にともない開心術後に複数臓器が同時に、あるいは経時的に機能不全をきたす、いわゆる多臓器不全 Multiple Organ Failure (MOF)¹⁾ が大きな問題となってきた。MOF の転機を左右する要因の1つに術後肝機能障害があげられる。これらは GOT, GPT など酵素値が一過性に上昇するのみにとどまる軽症例から意識障害をともし重症肝不全までその程度は様々である。現在重症肝不全については人工肝補助装置により主として解毒排泄機能を代行し、肝細胞が再生するまでかろうじて生命を維持しているのが現状であり、未だ致命率も高い。

最近われわれは開心術後に高ビリルビン血症を主体とした重症肝不全の2例を経験した。これらに対し血漿吸着および血漿交換療法を行ない、MOF を随伴した症例を失ったが、他の1例は良好な経過を得ることができた。

この2例の経過を中心に開心術後肝不全に対する術後管理上の問題点について若干の文献的検討を加えて報告する。

症 例

症例1：65才、男性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1987年4月頃より労作時呼吸困難をきたすようになり、同年7月冷感、全身倦怠感にて近医受診した。心雑音、心拡大を指摘され本院循環器内科を紹介された。8月11日心臓カテーテル検査にて大動脈弁閉鎖不全兼僧帽弁閉鎖と診断され、1988年2月初旬手術のため当科入院した。

入院時現症：164 cm, 49 kg. 血圧 120/60 mmHg, 脈拍64整。肝脾腫、チアノーゼ、黄疸、浮腫など認めず。聴診にて第3肋間胸骨左縁で Levine 3 度の拡張期湍水様雑音、心尖部中心に Levine 3 度の汎収縮雑音を聴取した。

入院時血液生化学検査所見：軽度貧血を認めるも肝腎機能異常を認めず (表-1)。

胸部 X-P 所見：心臓廓比62%と心拡大を認めた (図-1)。

心電図所見：1度房室ブロックと著明な左室肥大を認めた (図-1)。

超音波検査所見：大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不

表-1 術前血液学的検査

		症例1	症例2
WBC	(/μℓ)	5600	1300
RBC	(/μℓ)	361×10 ⁴	221×10 ⁴
Hb	(g/dℓ)	11.5	6.7
Ht	(%)	31.4	21.2
Plt	(/μℓ)	22.4×10 ⁴	4.0×10 ⁴
プロトロンビン時間	(%)	100	92%
GOT	(IU/ℓ)	21	14
GPT	(IU/ℓ)	8	7
総ビリルビン	(mg/dℓ)	0.7	0.7
BUN	(mg/dℓ)	17	47
クレアチニン	(mg/dℓ)	0.9	1.6
コリンエステラーゼ(ΔPH)		0.48	0.28
総蛋白	(g/dℓ)	7.8	5.0
A/G比		1.29	1.49
Hb抗原		—	—
抗体		+	+

全症を認めた (図-2)。

手術所見：体外循環併用中等度低体温下、大動脈弁および僧帽弁置換術を施行した。大動脈は弁輪の拡大と弁尖の退縮による中心性逆流が主で石灰化などみられず Björk-Shiley 弁 23 mm で、また僧帽弁は弁尖の強度肥厚を認め前尖の prolapse が著明で、Björk-Shiley 弁 27 mm にて各々人工弁置換術を行なった。この間大動脈遮断時間は120分、人工心肺時間は168分、手術時輸血量は 1800 ml であった。

術後経過 (表-2)：術当日出血による再開胸を施行。出血部位は大動脈縫合部からで容易に止血された。この間 3800 ml の輸血を必要とした。血行動態は安定しており、術後9日目に ICU より退室し順調に経過していたが、術後25日目より GOT, GPT の上昇を認め、術後35日目頃よりビリルビンの上昇を認めた。グルカゴンインスリン療法、利胆剤、ステロイド療法等を行なったが術後47日目には 35 mg/dl まで上昇した。3回の血漿交換、3回の吸着による血漿浄化法を行なった。これにてビリルビン値は漸減し、GOT, GPT は100前後であるが、現在症状も全くなき退院間近である。

症例2：76才女性。

既往歴：33才時左肺結核性肋膜炎。

現病歴：1987年8月頃より 37.5℃ 前後の微熱が続き、10月21日より本院内科にて不明熱としてステロイド療

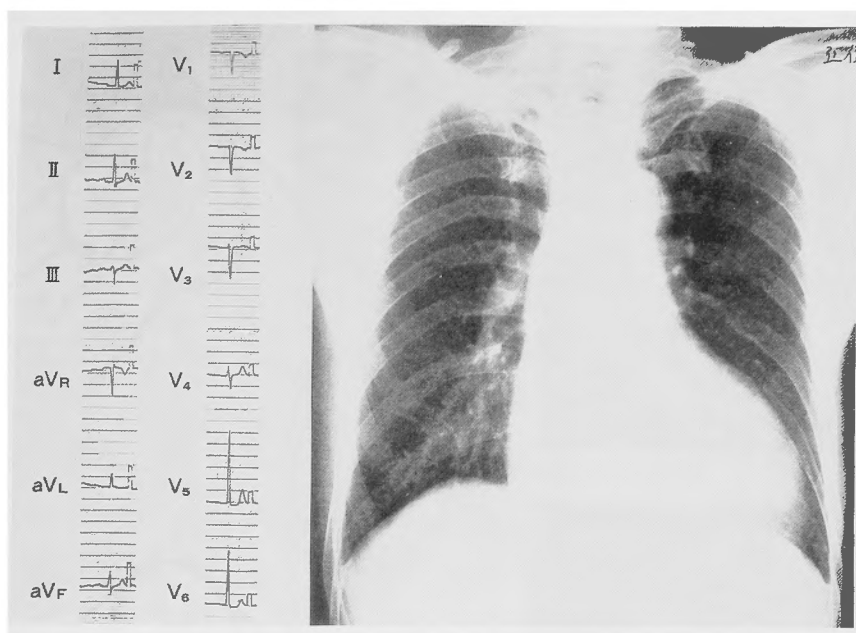
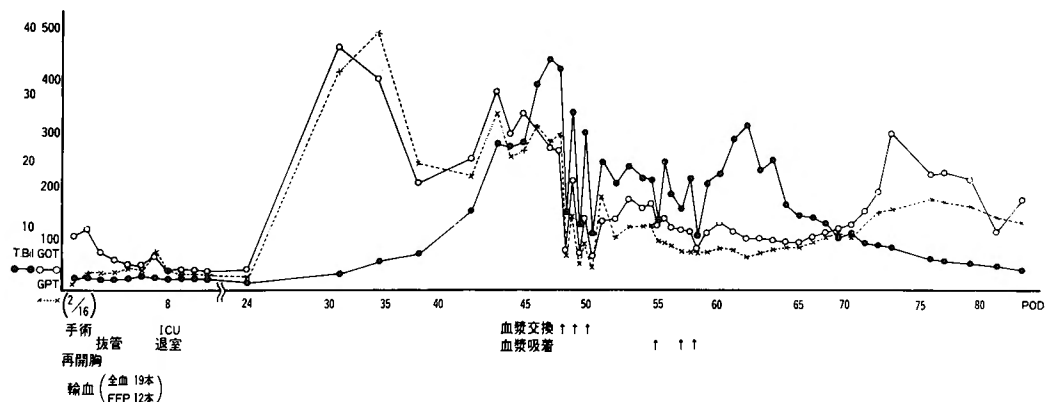


図-1 症例1の術前心電図と胸部写真

表-2 症例1の案后経過



法を受けていた。微熱は消退出現をくり返していたが、1988年1月31日より 38.5°C 以上の弛張熱が出現し、心雑音、呼吸困難、下肢浮腫をきたした。2月1日の血液培養にて *Str. anginosus* が検出され、感染性心内膜炎の疑いにて本院循環器内科へ転科し、強心利尿剤、ペニシリンを中心とした強力な抗生剤投与を開始した。しかし抗生剤によると思われる紅皮症様皮疹、白血球数減少、血小板数減少がみられ、内科的治療の限界として緊急弁置換術のため当科転科した。

転科時現症：152 cm, 40 kg, 血圧 144/26 mmHg, 脈拍

数94整。肝脾腫なく、チアノーゼ、黄疸などはなし。肺野にう音聴取し、左第4肋間胸骨左縁に Levine 3度の拡張期渾水様雑音、心尖部を中心に Levine 3度の汎収縮期雑音を聴取した。

転科時血液生化学検査所見：汎血球減少症と肝腎機能の軽度低下を認めた(表-1)。

胸部 X・P 所見：肺野にうっ血像を認め、心胸廓比69%と心拡大を認めた(図-3)。

心電図所見：左軸偏位を認めた(図-3)。

超音波検査所見：大動脈弁に著明な vegetation と弁穿

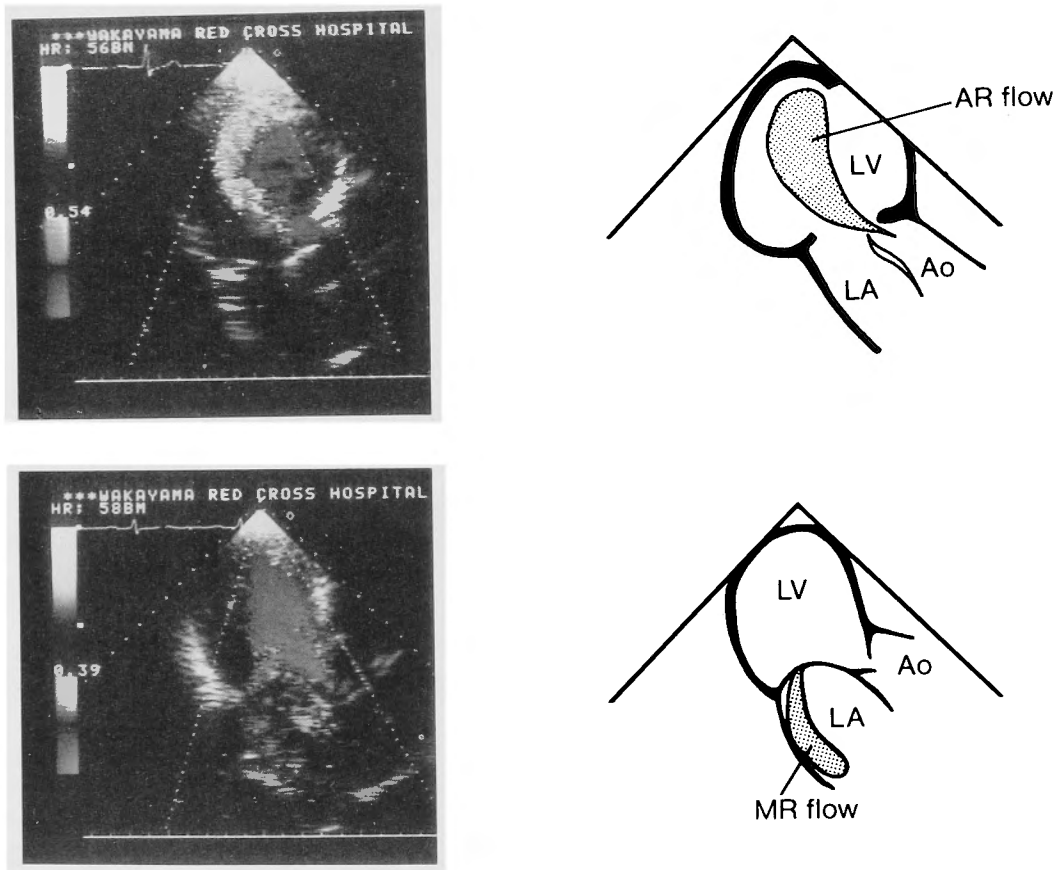
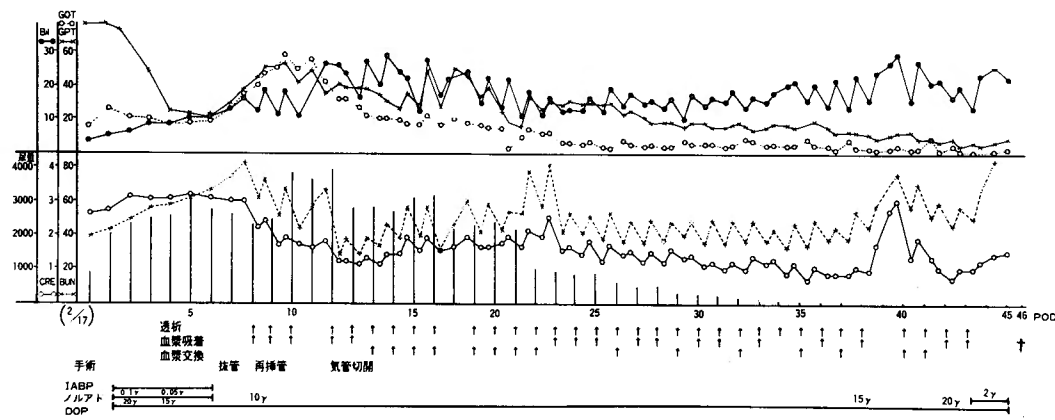


図-2 症例1の超音波ドップラー検査所見

表-3 症例2の術后経過



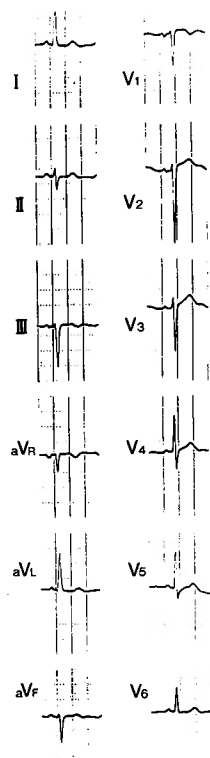


図-3 症例2の術前心電図と胸部写真

孔によると思われる弁逆流, 僧帽弁にも vegetation と弁閉鎖不全症を認めた (図-4)。

手術所見: 体外循環下中等度低体温にて大動脈弁および僧帽弁置換術を行なった。大動脈弁は右冠尖に著明な vegetation を認め, 無冠尖に穿孔を認めた (図-5)。弁輪部は軽度浮腫状であったが, 弁縫着に際して脆弱さはなく, 弁輪部膿瘍も認めなかった Björk-Shiley 弁 21 mm を縫着した。僧帽弁は前尖に vegetation を認め, 弁尖の軽度退縮による弁逆流を認め Björk-Shiley 弁 27 mm を縫着した。大動脈遮断時間は105分, 人工心肺時間は180分, 手術時輸血量は 2600 ml であった。

術後経過 (表-3)): 術当日夜半より心係数 $1.3 \sim 1.5$ l/m/m² の LOS に陥り直ちに IABP 挿入した。LOS は次第に改善され, 術後6日目に IABP 抜去できた。術前よりの汎血球減少症は改善し皮疹も1週間後に消退した。しかしこの間血清ビリルビン値が持続的に上昇し, 腹部超音波検査にて胆道閉塞所見もみられず, 肝障害によるものと診断し, 利胆剤, 肝臓保護療法を開

始した。しかし術後8日目にはビリルビン値は 17 mg/dl となったため血漿吸着療法を開始した。しかし吸着療法のみでは効果なく, 術後14日目より血漿交換療法を開始した。術後23日目より乏尿性腎不全に陥ったため腎透析も併せて施行した。15回の血漿交換と17回の血漿吸着にてもビリルビン値の減少はみられず, 術後46日目に呼吸器不全が増悪しいわゆる MOF にて失った。

肝組織所見: 門脈域を中心に胆汁うっ滞による細胆管腔の拡大が顕著で胆管の反応性増生も高度であった。肝細胞, Kupffer 細胞内にも胆汁沈着がみられる (図-6) が, 肝細胞は比較的健常なものが多く充分可逆性を有していた (図-7)。

考 察

近年手術適応拡大による重症例の増加に伴ない開心術後の MOF の発生が問題となってきている。MOF の予後を決定する最大の要因の1つとして術後肝機能障害が挙げられる。開心術後肝機能障害をひきおこす

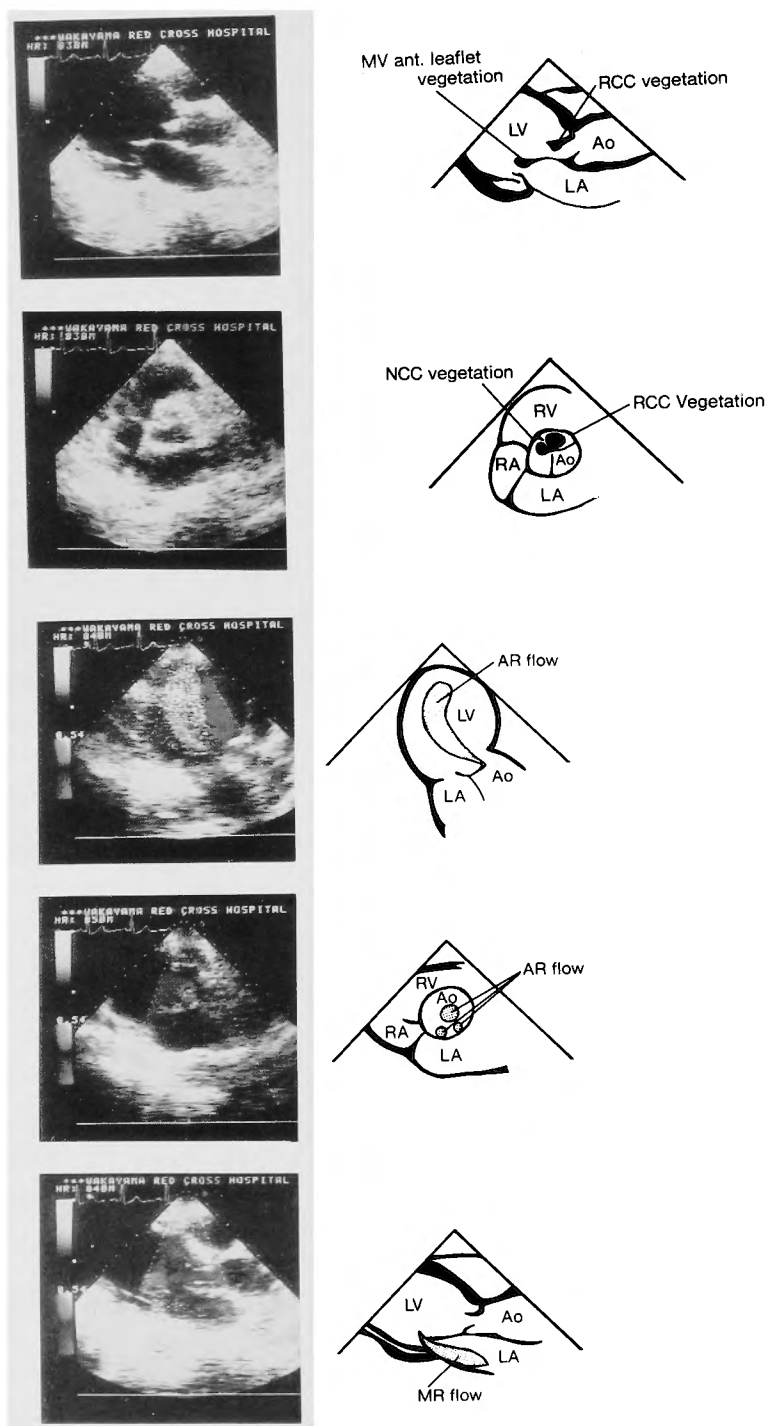


図-4 症例2の超音波断層およびドップラー検査所見

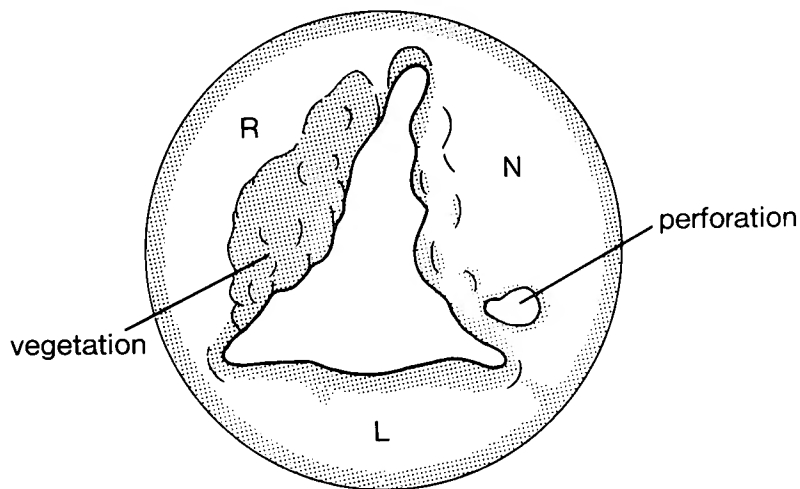


図-5 症例2の手術時大動脈弁膜式図

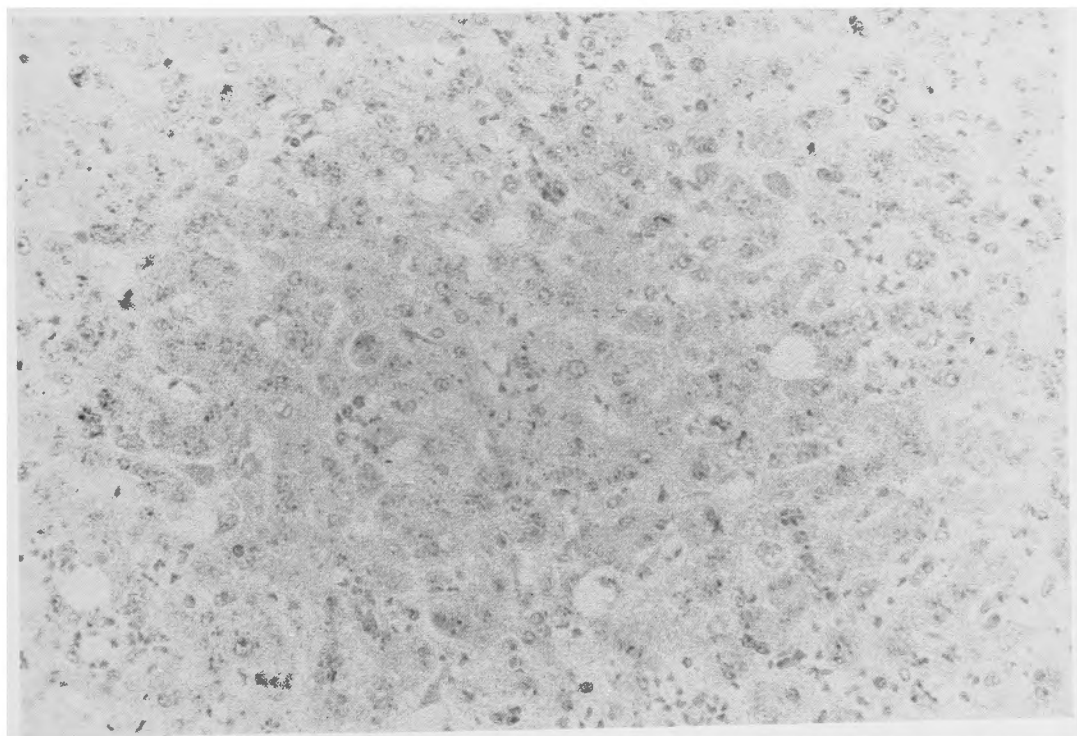


図-6 肝細胞, Kupffer 細胞内に胆汁沈着認める

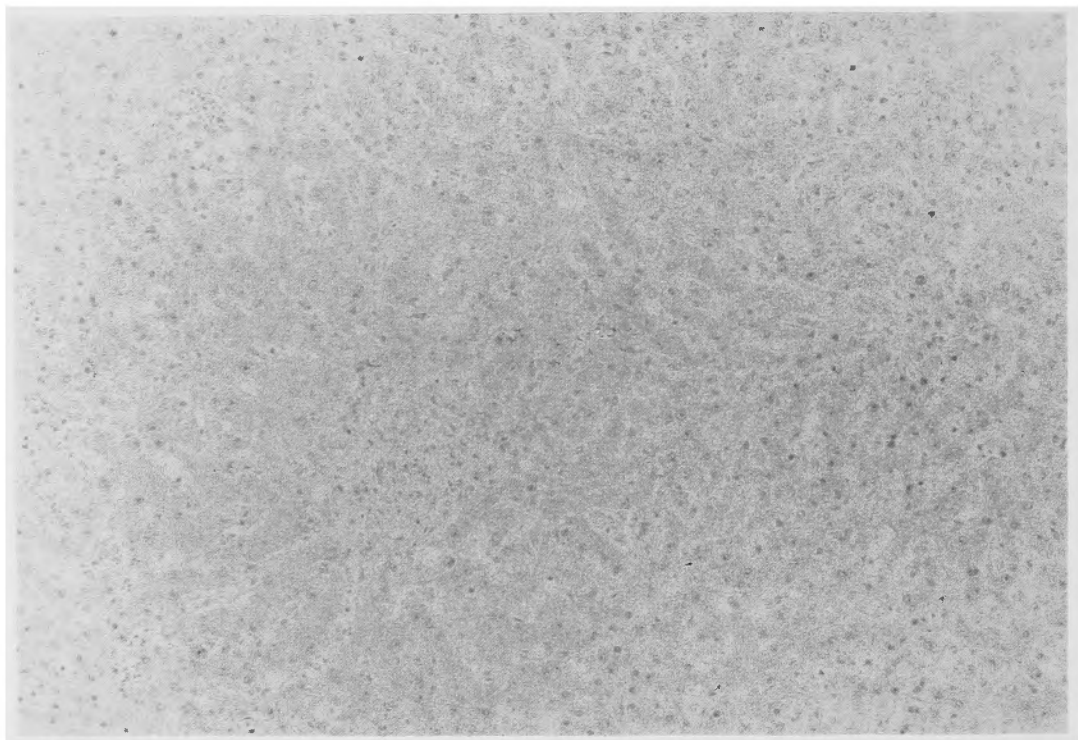


図-7

原因としては基礎肝疾患，麻酔，大量輸血，感染，溶血，薬物，うっ血性心不全，肝アノキシアなどが挙げられているが²²⁻²⁶⁾，一元的に決定づけるのは難しい。

われわれの症例についてみるとまず第1例では出血による心タンポナーデから再開胸，その間の大量輸血と，また発症が術後3週間以後であることを考えると輸血後肝機能障害としてよいであろう。第2例については術前より抗生物質による汎血球減少症，皮疹等をとめない，血液生化学検査所見から軽度肝障害もみられること，発症が比較的早期であることから薬剤による肝障害が術後ひき続いた LOS による肝アノキシアにより一層障害が増悪されたものと考えられる。

術後肝障害の程度は GOT, GPT などの血清酵素値の軽度上昇がみられるのみの軽症例から高ビリルビン血症をとまなうもの，肝性昏睡を呈する重症肝不全と様々である。開心術後の肝機能障害は MOF をとまなうことが多く，特に血中ビリルビン値の急激な上昇をきたすものは予後不良とされている²⁷⁾。

軽度肝障害例ではグルカゴンインスリン療法，利胆剤，ステロイド療法などの保存的療法で改善される症例もある²⁸⁾。しかし血中ビリルビン濃度が 20~25 mg

/dl 以上となると肝細胞ミトコンドリアへ悪影響を及ぼし，肝再生に対しても障害をひきおこし，さらには腎機能障害をもひきおこすことが知られている²⁹⁾。このことから意識障害の有無に拘らず，25 mg/dl 以上の高ビリルビン血症を有するものでは積極的に血漿吸着または血漿交換などの血液浄化を行ない血中ビリルビン値の軽減に努めることが必要である。

肝臓は多くの代謝機能をもち，この機能は複雑多岐にわたっており，未だ充分に解明されておらず，そのためにこれに代わる人工肝の開発が進んでいないのが現状である¹⁰⁾。しかし肝臓の解毒排泄機能に関しては肝補助装置の進歩により，血液浄化を行ない肝再生まで生命を維持することが可能となってきた。

高ビリルビン血症に対する血漿吸着法については活性炭や合成樹脂材を用いた方法がとられており，川西ら¹⁴⁾は粉状活性炭シートを用いて30%のビリルビン除去が得られたと報告し良好な結果を得ている。しかし，アルブミンと結合したビリルビンのような分子量の大きなものを吸着する場合，吸着除去効率が悪い点と，原因となっている肝不全に対し，アルブミン，凝固因子などの補給ができない欠点がある。この点からより

効果的な血漿交換療法が現在広く行なわれている。公文ら⁷⁾は血漿交換の意義は肝不全の治療に止まらず、各種臓器毒性物質の除去と欠乏物質の補充が短時間で可能であり、さらに悪循環に陥った臓器相関が一時的に断たれ、逆に良性循環に変化することにあるとし、回数が多い程個々臓器の改善も良好であるとしている。

血漿交換療法において血中ビリルビン値の50%減少には 60 ml/kg⁷⁾、体重の 5%¹²⁾の血漿交換が必要とされている。われわれの症例でも 1 回当たり 2400 ml から 3000 ml の新鮮凍結血漿を用いた。ビリルビン値の変動をみると 2 例とも血漿吸着および血漿交換直後には劇的な減少をみるが、翌日には再上昇がみられる。症例 1 では以後漸減をみたが MOF をともなった症例 2 では頻回の血漿交換にても改善はみられなかった。大竹ら¹²⁾は MOF 症例では血漿交換療法自体単なるビリルビン remover にすぎず、その効果は期待できないとしている。頻回の血漿交換には大量の新鮮凍結血漿を必要とするため多大の労力と費用を要し、また輸血による新たな副作用も否めない。しかし症例 2 の肝組織所見で肝細胞自体の可逆性は保たれていると考えられ、肝機能回復まで血漿交換による解毒排泄機能を維持し、MOF のさらなる増悪を阻止することで開心術後 MOF 症例の予後の改善が期待されるものと考えらる。

結 語

開心術後に高ビリルビン血症を主体とした肝不全症例の 2 例を経験した。血漿吸着および血漿交換療法にて 1 例は救命したものの、MOF をともなった他の 1 例は失った。

血漿交換療法は人的および経済的負担も大きく、また輸血による副作用も否定できないが、MOF をともなわない症例では劇的な効果を得ることができた。また MOF をともなった症例においても、MOF の原因治療を行なうことはもちろんであるが、肝再生による

肝機能が改善するまで血漿交換療法を維持することによりその予後も改善されるものと期待する。

文 献

- 1) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential systems failure. *Arch Surg* 110: 770-781, 1975.
- 2) Datey KK, Deshmukh SN, Dalvi CP, et al: Hepatocellular damage with ethacrynic acid. *Br Med J* 15: 152-153, 1967.
- 3) 川西秀樹, 西亀正之, 金尾元生, 他: 粉状活性炭シート (UPC) を用いた人工肝補助装置の開発と、臨床経験. *人工臓器* 14: 263-266, 1985.
- 4) Kaymakcalan H, Dourdourekas D, Steigmann F: Congestive heart failure as cause of fulminant hepatic failure. *Am J Med* 65: 384-388, 1978.
- 5) 公文啓二, 田中一彦, 中島伸之, 他: 多臓器不全 (MOF) に対する血漿交換の効果, ICU と CCU 8: 601-608, 1984.
- 6) Larmi TKI: Jaundice following cardiopulmonary by-pass. *Ann. Chirurg. Gynecolog, Fenniae* 62: 2-8, 1973.
- 7) Lockey E, McIntyre N, Ross DN, et al: Early jaundice after open-heart surgery. *Thorax* 22: 165-169, 1967.
- 8) 松田彰史: 急性肝不全に対する Glucagon-Insulin 療法に関する研究(1)臨床的研究: 肝臓 21: 730-739, 1980.
- 9) Matsumoto T, Masuoka S, et al: Kidney function in the severely jaundiced dog. *Am J Surg* 140: 426-430, 1980.
- 10) 森岡恭彦, 河野信博, 長尾 桓, 他: 血液浄化を目的とする人工肝の限界. *日本臨床* 43: 2611-2616, 1985.
- 11) Nunes G, Blaisdell FW, Margaretten W, et al: Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. *Arch Surg* 100: 546-556, 1970.
- 12) 大竹喜雄, 小高通夫, 平沢博之, 他: 高ビリルビン血症を主症状とした肝不全に対する Plasmapheresis の適応と限界. *人工臓器* 12: 297-300, 1983.