

食道静脈瘤症例における肝機能的予備力の把握 —OGTT と K_{ICG} 値の解離症例について

京都大学医学部第1外科学教室（主任：戸部隆吉教授）

山本 雄造，江川 裕人，足立 幸人，山本 正之
小沢 和恵，戸部 隆吉

〔原稿受付：昭和58年2月24日〕

Evaluation of Hepatic Functional Reserve in Esophageal Transection—Dissociation between Glucose Tolerance and ICG Plasma Disappearance Rate.

YUZO YAMAMOTO, HIROTO EGAWA, YUKITO ADACHI, MASAYUKI YAMAMOTO,
KAZUE OZAWA and TAKAYOSHI TOBE

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

In the case of esophageal transection, it is important to know the hepatic functional reserve preoperatively. For that purpose, it has been recognized that the OGTT pattern and ICG plasma disappearance rate (K_{ICG}) are useful indicators. We report here a case which maintained sufficient hepatic functional reserve to tolerate an esophageal transection, showing a very low K_{ICG} value ($K=0.019$) with the parabolic OGTT pattern. In addition to a discussion that low K_{ICG} values result from the reduced hepatic blood flow due to portal-systemic shunt through esophageal varix in cirrhotic patients, it is suggested that, even when K_{ICG} values are low, if OGTT still shows a parabolic pattern, we must be cautious in judging the values. On the other hand, a linear OGTT pattern predicts a poor prognosis regardless of K_{ICG} levels.

はじめに

肝切除術や食道離断術に際しては、肝の機能的予備力の把握が予後の決定に際し重要である。今回、門脈

血流シャント量が多大な食道静脈瘤患者において、興味ある一例を経験したので報告し、併せて、肝の機能的予備力を評価する際の OGTT と K_{ICG} との関係について述べたい。

Key words: Esophageal varix, Hepatic functional reserve, ICG, Liver cirrhosis, OGTT

索引語：食道静脈瘤，肝機能的予備力，ICG，肝硬変，OGTT.

Present address: First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54-shogoin kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto, Japan 606.

症 例 報 告

40歳, 男性, 建築業, [主訴]: 大量吐血, [術前診断]: 肝硬変, 食道静脈瘤. [術前検査]: K_{ICG} 値は, 0.019 と非常に低値を示したか, OGTT は parabolic 型¹⁵⁾ を示し, その間のインシュリン値も正常に近かった (Fig. 1). 末梢血アンモニアも図に示すように, 123 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と高値であり, リムルテストも強陽性であった. 内視鏡検査では Lu, C₈, F₂₋₃, RC (-), stage II の食道静脈瘤を認め, R1 検査では, 脾腫 (正常の7倍), 肝, 脾のコロイド分布が22.4%, 43.8%. 有効肝血流量は 6.9%/min (正常値 28%/min) であった. 井口の分類⁶⁾ では K_{ICG} 値において grade IV に属する症例であった. この症例に対して, ラクチュロース投与, 腸内殺菌を行うとともに, 耐糖能が低下していない事より, 経口糖負荷による血中アンモニア値の是正を図り²⁴⁾, Fig. 1 に示すように85 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を得て, 手術に踏みきった. [開腹時所見]: 胃の穹隆部より食道壁に至るまで, 径 1 cm に及ぶ静脈瘤が多数存在した. 脾は 25×7×7 cm, 肝は脂肪変性を伴う肝硬変であり, 経腹的食道断離, 脾摘術を施行した. [術後経過]: Fig. 1 のようにアンモニアは 39 $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで低下し, その後 62 $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで再上昇したが, 術前に比べれば

改善した. K_{ICG} 値は0.054と有意に改善し, リムルテストも陰性化した. 術後17日目の食道透視では静脈瘤の消失が確認され, 予後順調であった (Table 1, 2).

考 察

肝臓は代謝の中心臓器であり, その複雑な代謝反応に対応して, 数々の肝機能検査があるが, それらの個々は一つの代謝面を代表しているに過ぎず, 肝機能の予備力の把握には不十分である. その的確な把握には, それらの代謝が依存している, より基本的なエネルギー代謝動態に注目すべきである.

肝細胞においても, 一般細胞と同様にエネルギー産生系と消費系の反応のバランスのもとに機能維持がなされている. このバランスを示す指標として, energy

charge (EC) = $\frac{\text{ATP} + 1/2\text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$ は有用である¹⁾.

(Fig. 2)

正常状態においては EC は0.85前後に保たれているが, EC の変動を生じさせるような負荷が加わると, これを正常化しようとする制御機構が働くようになって¹⁾. エネルギー消費反応の亢進時にはエネルギー産生系のミトコンドリア (Mt) の機能がとりわけ, 重

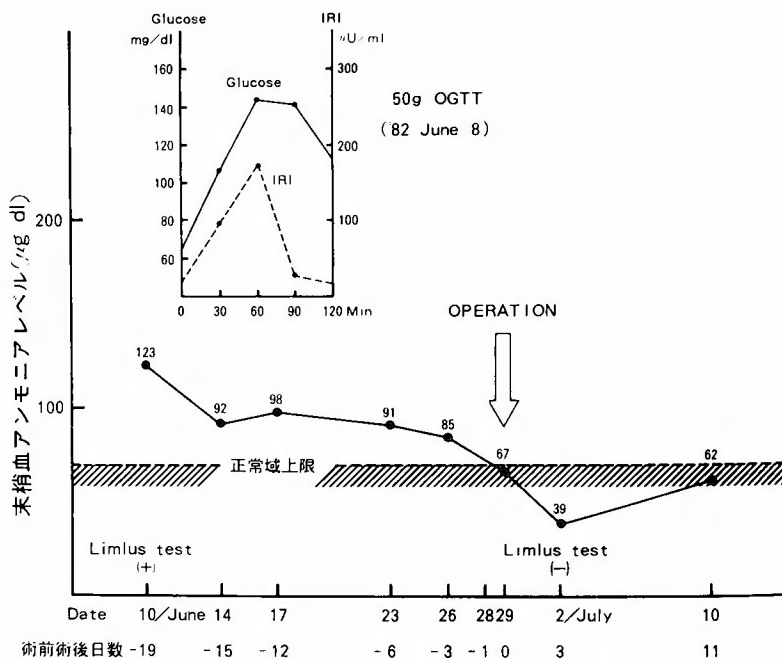


Fig. 1. 末梢血アンモニアレベルの推移及び術前 OGTT

Table 1. 臨床生化学及び血液検査値

検査項目(参考値)	検査月日 82/6/4 (入院時)	82/6/28 (手術前日)	82/7/9 (術後10日)
GOT (10 - 25) IU/L	21	59	31
GPT (5 - 25) IU/L	9	22	11
LDH (40 - 125) IU/L	150	623	567
ALP (25 - 70) IU/L	167	123	44
TP (6.0 - 8.2) g/dl	7.0	7.0	6.7
Alb (3.5 - 5.0) g/dl	3.9	3.6	3.4
A/G (1.2 - 2.3)	1.26	1.06	1.03
Ch-E (2.35 - 4.75) ×10 ³ IU/L	1.71	1.81	1.17
T-Bil (0.1 - 1.0) mg/dl	2.5	2.0	1.7
T-Chol (150 - 275) mg/dl	87	93	57
TG (50 - 150) mg/dl	66	59	56
BUN (8 - 24) mg/dl	10	10	12
Fast-Glu (65 - 105) mg/dl	75	79	94
Hb (13.5 - 17.5) g/dl	11.1	11.4	9.2
Ht (42.0 - 52.0) %	33.3	33.1	27.9
RBC (440 - 550) ×10 ³ /mm ³	399	411	332
WBC (4,000 - 8,500) /mm ³	2,500	2,100	5,000
PLT (13 - 35) ×10 ³ /mm ³	81	78	367
Coag.-Time (5 - 13) min	8		
Prothrombin 比	1.36		(7/2) 1.24
APTT (20 - 40) sec	44.2		(7/2) 42.1
Fibrinogen (170 - 350) mg/dl	131		(7/2) 293

Table 2. ICG 色素試験結果

検査項目(参考値)	検査月日 82/2/25	82/4/20	82/6/16 (術前2週)	82/7/14 (術後2週)
15 分値 (10%以下)	41.3	49.0	64.5	47.1
K _{ICG} (0.195 ± 0.037) 以上	0.036	0.026	0.019	0.054

(注) K_{ICG} は最小二乗法による消失率を採用し、15分値は回帰直線より逆算した値を採用した。

要な意味をもっており^{11,12,13,14,23)}、Mt の ATP 生成能が亢進して、EC をどれだけ回復させうるかが(あるいは正常に維持しうるかが)、肝の機能的予備力であると考えられる。しかし、この EC の in situ での測定は、臨床例において現時点では困難である事が多い。当教室ではこの EC をより適確に知るという観点より、術前においては、OGTT¹⁵⁾、術中においては、肝 Mt の Cytochrome a(+a₃) 量を測定し¹⁵⁾、K_{ICG} 値や、その他の肝機能検査を参考にして手術術式、治療方針

を決め、予後の改善につとめてきた¹⁵⁾。以下に、当教室で使用している肝機能予備力テストの基準値及びその関連性を示す。

i) 50 g OGTT

血糖の control 即ち、末梢主要臓器への基質供給は肝の最も本質的な機能であり、経口耐糖能曲線が肝機能的予備力とよく相関している事は以前にも報告してきた通りである^{16,22)}。50 g OGTT にて血糖値が2時間値でそれまでの最高血糖値よりも低いものを para-

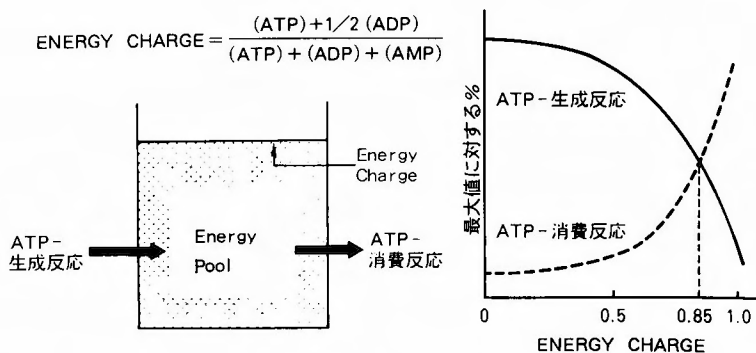


Fig. 2. Energy Charge

bolic 型 (p 型), 上昇し続けるものを linear 型 (L 型) と定義している. エネルギー消費反応が亢進した場合でも, 十分に Mt 機能が代償性に亢進し, EC が正常範囲内に維持される状態にある時は P 型を示している. 反対に肝のエネルギーバランスが維持されにくくなっている時には L 型を示し, 軽度の手術侵襲さえにも耐えられないようである^{3,17,18,19,20)}

ii) Cyt. a(+a₃)

肝 Mt の呼吸酵素である Cyt. a(+a₃) は肝の ATP 生成能を維持するために増減する^{10,11,14)}. この酵素活性の測定を行なうことにより肝の機能的予備力を最も的確に判定できる^{10,12)}. 術中肝生検標本から算出した Cyt. a(+a₃) と術前測定 OGTT 型の関係は, Cyt. a(+a₃) が $0.7 \sim 1.0 \times 10^{-10}$ moles/mg. pt の症例では P 型, 1.5×10^{-10} moles/mg. pt 以上の症例では L 型を示しよく相関する^{4,10,20,26)}. しかし, $1.0 \sim 1.5 \times 10^{-10}$ moles/mg. pt の範囲では P 型と L 型が混在し, OGTT からは Cyt. a(+a₃) の評価は困難である.

iii) K_{ICG} と OGTT 及び Cyt.a(+a₃) との関係

ICG 色素試験は肝細胞機能を表わすとされるが^{5,7,8,9,21,25)}, 当教室の臨床例において, L 型を示す症例では K_{ICG} 値がよくても術後合併症が多く, 手術予後が不良である事が多い. しかし, P 型症例では, K_{ICG} 値と Cyt.a(+a₃) 値の変化はよく相関し¹⁵⁾, K_{ICG} 値も肝機能的予備力の把握に際して有用である. 即ち, P 型症例では K_{ICG} 値が 0.08 以上の症例は術予後が順調であるが, 0.04 以下の症例では侵襲の少ない術式においても術後合併症が多い^{2,4,10,12,13,14)}. ところが, 本症例の如く, 門脈・体循環シャントのある場合には, K_{ICG} 値が肝の機能を直接に表現しない症例もありうることが理解される. 本症例の低 K_{ICG} 値が ICG 摂

取能の低い, 体質性 ICG 排泄異常症によるものでない事は, 食道離断後に K_{ICG} 値が上昇した事から明白である. 従って, シャント血流量の大きい場合には K_{ICG} 値は肝機能を十分に反映しているとは考えられず, 有効肝血流量の低下にもかかわらず, OGTT 型が P 型を示し, 肝自身のエネルギーバランスが, 未だ維持されていると考えられるものでは他の諸検査結果を参考にして, より適確に機能的予備力の把握を行なうべきであろう. 本症例においては, 術中肝生検標本の Cyt.a(+a₃) が 1.3×10^{-10} moles/mg. pt であった事は, 肝の代償性機能亢進のレベルが限界に近いものであった事を示しているが, 術後のアンモニアの低下, リムルテストの陰性化はシャント血流量の減少を示唆するものであり, 手術時期として適切であったと考えられる.

おわりに

食道静脈瘤患者において OGTT 型が P 型で K_{ICG} 値が高い場合は十分な肝機能的予備力を有しているが, P 型で K_{ICG} 値が低い場合には, K_{ICG} 値が予備力を正確に示さない事もある事を考慮し, その他の機能検査結果も参考にすべきである.

文 献

- 1) Atkinson DE: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter interaction with feedback modifiers. *Biochem J*: 4030-4034, 1968.
- 2) Honjo I: *Proc Inter Coll Surg* (ed. NC Course) vol. III, Excerpta Medica, Amsterdam, 1978, p. 1006.
- 3) Ida T O, zawa K, et al: Glucose intolerance after massive liver resection in man and other mammals. *Am J Surg* **129**: 523-527, 1975.

- 4) Kamiyama Y, Ozawa K, et al: Prediction of post-operative hepatic failure in major abdominal operation. Clinical application of cytochrome a(+a₃) assay of liver specimens. *Gastroenterol Surg* **9**: 523-527, 1975.
- 5) 木下正博, 森 一雄, 他: 慢性肝疾患と肝癌における Indocyanine Green (ICG) 試験, 和歌山医学 **31**(4): 343-350, 1980.
- 6) Kobayashi M, Saku M, et al: Evaluation of hepatic reserve for surgical treatment in portal hypertension. *Jpn J Surg* **1**(2): 99-111, 1971.
- 7) Moody FG, Rikkers LF, et al: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* **180**: 592-598, 1974.
- 8) 浪久利彦, 南部勝司: 肝循環の意義. ICG, BSP による検査, 総合臨床 **26**: 1244-1248, 1977.
- 9) 浪久利彦, 南部勝司: ICG. 日本臨床, 秋季増巻 **40**: 397-399, 1982.
- 10) Ozawa K, Honjo I: Adaptive increases of respiratory enzymes in jaundiced patients. *Am J Surg* **133**: 307-311, 1977.
- 11) Ozawa K, Kitamura O, et al: Quantitative analysis of respiratory enzymes of mitochondria isolated from liver tissue of patients. *J Lab Clin Med* **81**: 379-392, 1973.
- 12) Ozawa K, Yamaoka Y, et al: Clinical application of cytochrome a(+a₃) assay of mitochondria from liver specimens. An aid in determining metabolic tolerance of liver remnant for hepatic resection. *Ann Surg* **180**: 868-876, 1974.
- 13) Ozawa K, Kitamura O, et al: Relation of phosphorylative capacity of liver mitochondria to cytochrome a(+a₃) content. *Am J Surg* **127**: 306-309, 1974.
- 14) Ozawa K, Honjo I: Control of phosphorylative activity in human liver mitochondria through changes in respiratory enzyme contents. *Clin Sci Mol Med* **48**: 75-82, 1975.
- 15) 小沢和恵, 木村健一, 他: 肝機能予備力の評価—機能面から: エネルギー代謝— 肝胆膵 **3**(6): 815-819, 1981.
- 16) 小沢和恵: 代償性機能からみた肝臓外科の限界とその将来への展望. 日消外会誌 **13**(8): 910-919, 1980.
- 17) Ozawa K, Ida T, et al: Oral glucose tolerance in patients with jaundice. *Surg Gyn Obst* **140**: 582-588, 1975.
- 18) Ozawa K, Ida T, et al: Significance of glucose tolerance as prognostic sign in hepatectomized patients. *Am J Surg* **131**: 541-546, 1976.
- 19) Ozawa K, Sato M, et al: Glucose tolerance as a predictor of surgical risk and survival in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Surg* **139**: 352-356, 1980.
- 20) Ozawa K, Kitamura O, et al: Hepatic cellular responses to liver cancer. Abnormalities in metabolism of mitochondria isolated from human liver involved with carcinoma. *Ann Surg* **179**: 79-87, 1974.
- 21) Reemtsma K, Hottinger GC, et al: The estimation of hepatic blood flow using Indocyanine Green. *Surg Gyn Obst* **110**: 353-356, 1960.
- 22) Sato M, Yamamoto M, et al: Hepatic mitochondrial deterioration after pancreatectomy in the dogs. *J Surg Res* **25**: 226-231, 1978.
- 23) Sato M, Ida T, et al: Adaptive increase of respiratory enzymes in the mitochondria from cirrhotic livers of patients and rats, and its relationship to glucose tolerance. *Am J Med Sci* **273**: 29-41, 1977.
- 24) Schlienger JL, Im ler M: The effect of glucose oral administration on hyperammonemia in cirrhotics. *Clin Chim Acta* **82**: 61-67, 1978.
- 25) 八木義弘, 杉浦光雄: 肝障害例の消化器手術—門脈圧亢進症に対する直達手術例の検討— 日消外会誌 **15**(4): 706-711, 1982.