

出血ショック下肝切除限界の研究

三重大学医学部第1外科学教室（指導：水本龍二教授）

山 崎 芳 生

〔原稿受付：昭和56年10月15日〕

Experimental Studies on Resectability of the Liver in Hemorrhagic Shock

YOSHIO YAMAZAKI

First Department of Surgery, School of Medicine, Mie University
(Director: Prof. Dr. RYUJI MIZUMOTO)

The purpose of this study was to elucidate resectability of the liver in dogs with hemorrhagic shock, which was made by bleeding through the femoral artery and maintained for various lengths ranging from 0 to 120 minutes, with or without a hepatectomy. Experimental animals were divided into the following two groups. In Group I (shock group), the dogs were bled of about 4% their body weight until their systolic pressure below 70 mmHg. In Group II (pre-shock group), the dogs were bled of about 3% with a systolic pressure of 90 to 100 mmHg.

Survival rate was evaluated at the fourth week following shock. Blood biochemistries and ICG Rmax were measured, and a hepaplastin test, lipid emulsion test and limulus test were also performed on each dog.

In Group I, the survival was limited to within 15 minutes in shock alone, and to 40% hepatectomy immediately after shock. In Group II, the survival was limited to less than 30 minutes in pre-shock alone, and to 40% hepatectomy within 15 minutes in pre-shock, and to 70% hepatectomy immediately after pre-shock.

The longer in shock or the more removal of the liver, the higher mortality rate due to respiratory circulatory failure during the first week. On the other hand, the causes of death in the 2nd to 3rd week after shock or hepatectomy in shock were pneumonia, gastrointestinal bleeding and DIC, or these multiple organ failures.

There was no elevation of serum bilirubin in either group, but serum transaminase elevated. The hepatic functional reserve, shown by the hepaplastin test and ICG Rmax, decreased. These data worsened transiently on the 3rd day, and were aggravated again during the 2nd and 3rd

Key words: Hemorrhagic shock, Survival rate, Hepatectomy, Hepatic functional reserve, Multiple organ failures.
索引語：出血性ショック，生存率，肝切除，肝機能予備力，重要臓器障害。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, 514, Japan.

week, with 50 to 80 per-cent positive of the limulus test, in those dogs which died within 4 weeks after shock. The ICG Rmax and lipid emulsion tests correlated well with the prognosis in both groups.

最近ショック後に発生する肝障害が注目され、ショック肝の概念が提唱されているが、肝外傷や肝臓手術に際してはしばしば出血性ショックを生じやすく、さらに出血ショック下で肝切除を施行しなければならない事があり、出血ショック下での肝切除限界や術後の病態を明らかにする事は外科臨床上極めて重要な課題である。

本研究は実験的に犬に出血性ショックを作成し、これに肝切除を加えてその生存率や術後合併症を検索するとともに、あわせて術後の諸種肝機能の変動を検索して出血性ショック下肝切除限界や術後の病態を明らかにするのが目的である。

実験材料並びに方法

体重 10-20 kg の雑種成犬 121 頭を雌雄の別なく使用した。

I. 実験モデルの作成

A. 出血性ショックの作成

18時間絶食の後 nembutal (25 mg/kg 体重) で静脈

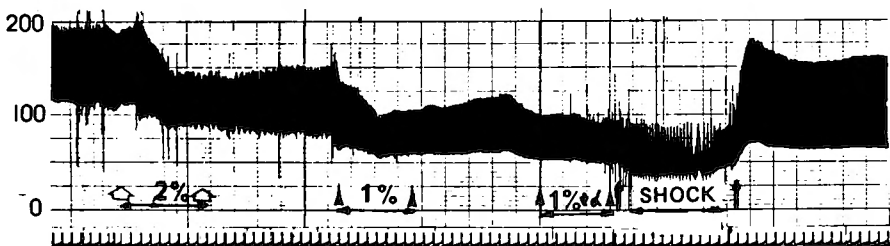
麻酔し、ハーバードレスピレーター調節呼吸下で、一側の股動脈からその末梢側に脱血用に、又中枢側に動脈圧測定用に夫々 16G ベニユーラを挿入した。動脈圧測定には三栄測器製心電血圧モニター 2F 18 を使用した。麻酔導入20分後心肺機能の安定するのを待って、10分間かけて体重の2%の脱血、ついで15分後10分間で体重の1%の脱血を、更に15分後10分間で体重の1%前後の脱血を追加して、最高血圧を 70 mmHg 以下とし出血ショック群とした。一方同様に麻酔導入20分後10分間にわたり体重の2%の脱血を、ついで15分後10分間で体重の1%前後の脱血を追加して最高血圧を 90-100 mmHg とし、これをプレショック群とした(図1)。

ショック又はプレショック状態を一定時間維持した後還血するが、還血ルートとしては静脈還血による肺障害をさける為股動脈の末梢側より還血を行った。

B. 肝切除

出血ショック群及びプレショック群の夫々につき、肝門部で切除予定領域の肝動脈、胆管、門脈の分枝を

ショック群



プレショック群

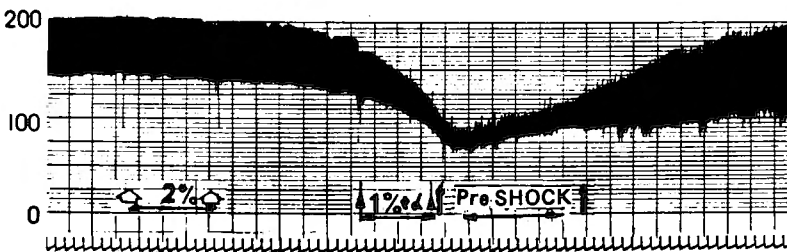


図1 股動脈脱血後の動脈圧の変化

結紮切離した後、肝左2葉 (left lateral, left central) 又は、左4葉 (left lateral, left central, quadrate, right central) を切除した。なお正常犬10頭の肝左2葉及び左4葉は夫々全肝の $41.2 \pm 2.9\%$ 及び $70.5 \pm 2.8\%$ であったため、以下左2葉の切除を40%切除、左4葉の切除を70%切除とした。

C. 実験群

実験動物は、ショック持続時間と肝切除附加の有無により次の各群に分けた。

1. ショック群

a) : 出血ショックのみ

- 1) ショック作成後直ちに還血 (S0: 8頭)
- 2) ショック持続15分後還血 (S15: 10頭)
- 3) ショック持続30分後還血 (S30: 4頭)
- 4) ショック持続60分後還血 (S60: 4頭)
- 5) ショック持続120分後還血 (S120: 4頭)

b) : 出血ショック下40%肝切除

- 1) ショック作成後直ちに40%肝切除を行って還血 (S0-H40: 4頭)
- 2) ショック持続15分後40%肝切除を行って還血 (S15-H40: 3頭)
- 3) ショック持続30分後40%肝切除を行って還血 (S30-H40: 3頭)

C) 出血ショック下70%肝切除

- 1) ショック作成後直ちに70%肝切除を行って還血 (S0-H70: 5頭)
- 2) ショック持続15分後70%肝切除を行って還血 (S15-H70: 4頭)
- 3) ショック持続30分後70%肝切除を行って還血 (S30-H70: 4頭)

2. プレショック群

a) : プレショックのみ

- 1) プレショック作成後直ちに還血 (PS0: 6頭)
- 2) プレショック持続15分後還血 (PS15: 4頭)
- 3) プレショック持続30分後還血 (PS30: 3頭)
- 4) プレショック持続60分後還血 (PS60: 4頭)
- 5) プレショック持続120分後還血 (PS120: 5頭)

b) : プレショック下40%肝切除

- 1) プレショック作成後直ちに40%肝切除を行って還血 (PS0-H40: 4頭)
- 2) プレショック持続15分後40%肝切除を行って還血 (PS15-H40: 3頭)
- 3) プレショック持続30分後40%肝切除を行って還血 (PS30-H40: 3頭)

C) : プレショック下70%肝切除

- 1) プレショック作成後直ちに70%肝切除を行って還血 (PS0-H70: 3頭)
- 2) プレショック持続15分後70%肝切除を行って還血 (PS15-H70: 3頭)
- 3) プレショック持続30分後70%肝切除を行って還血 (PS30-H70: 3頭)

術後は経時的に動脈血のガス分析 (IL 社 MODEL 813) により血液 pH を check しつつ重炭酸ソーダ液を用いて acidosis を補正した。また術後頸静脈より5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液 300-500 ml を点滴静注し、術後24時間以後は自由に水や食餌を摂取させた。又全手術操作は無菌的に行い、さらに抗生物質 (cepharotin 500 mg 2回/日) を術後4日間にわたり筋肉内注射した。

II. 検査項目並びに方法

A. 生存率

術後1週及び4週の生存率を算出し、術後の死因や合併症を検索するとともに4週以上生存例は長期生存例としてあつかい、術後10週で犠牲剖検を行った。

B. 肝機能検査

1. 肝細胞機能検査

術後10週にわたり血清アルブミン値、総ビリルビン値、アルカリ性フォスファターゼ値、glutamic-oxalacetic-transaminase (GOT)、glutamic-pyruvic-transaminase (GPT) などの一般肝機能検査の他、hepalepastin test¹⁹⁾ や indocyanine green (ICG) 最大除去率 (maximal removal rate: Rmax¹¹⁾) などを検索して肝細胞機能の推移を観察した。なお犬の ICG Rmax は教室の野口¹³⁾ による ICG 10 mg/kg 体重の1回大量投与法を用いた。すなわち24時間絶食させた犬に nembutal (15 mg/kg 体重) の静脈麻酔を行い20分後に一側の頸静脈より体重 1 kg あたり 10 mg の ICG を投与し、投与前、投与後 3 分、6 分、9 分、12 分に他側の頸静脈より各 3 ml 採血し、血中の ICG 濃度を分光光度計 (波長 805 nm) により測定した。これらの値から血漿消失率 (K_{icg}) を求め、これに体重 1 kg あたりの ICG 投与量 10 mg を乗じて ICG 除去率 (removal rate) を算出し、Lineweaver-Burk に従って ICG 最大除去率 (Rmax) を求めた。

2. Lipid emulsion test 及び Limulus test.

その他肝機能のなかでも網内系の機能と関連のある検査法として lipid emulsion test^{2, 8, 14)} や limulus test^{9, 12)} を検索した。

a). Lipid emulsion test

静脈内に投与された lipid emulsion の血中消失率より網内系機能を推定する Kim らの lipid emulsion test を正常犬27頭に施行した。すなわち24時間絶食させ、15 mg/kg 体重の nembutal 静脈麻酔導入20分後一側の頸静脈より lipid emulsion として10% Intralipid® (Vitrum, Stockfolm, Sweden; Cutter Lab. Calif.) 2 ml (200 mg/kg 体重を2分間かけて等速で静脈内に注入し、注入前、注入後3分、6分、9分、12分に他側の頸静脈より各3 ml 採血し、血清混濁度を分光光度計(波長 605 nm)にて測定し、これらの値を検量線から血中 intralipid 濃度として求め、その血中消失率及び半減期 T/2 を求めた。なお lipid emulsion test に関してはあらかじめ次のような基礎的研究を行った。

1) colloidal carbon gel 投与の影響

網内系を block すると考えられている colloidal carbon gel 100 mg/kg 体重を投与し、投与前後に lipid emulsion test を行って、その影響を観察した(3頭)。

2) lipid emulsion test 反復施行の影響

まず10% Intralipid 200 mg/kg 体重投与後の血中混濁度を10分間隔で2時間まで測定し lipid emulsion の血中よりの消失時期を検索した(4頭)。ついで lipid emulsion test をそれぞれ1日間隔、2日間隔、3日間隔にて施行し、lipid emulsion 反復投与の lipid emulsion test に及ぼす影響を観察した。

b). Limulus test

limulus test Wako® を使用し、検体は予め稀釈加熱法により阻害物質を除去した後検査に供した。なお判

定には2人以上によりゲル化の有無を判定して客観性をもたせるようにつとめた。

C. 組織学的検査

経過中死亡又は犠牲剖検によって採取した肝、肺、腎、胃腸などの消化管をホルマリンで固定した後パラフィン切片を作成し、hematoxylin-eosin 染色および Azan-Mallory 染色を行って組織学的に検索した。

実験成績

I. 出血ショック並びに出血ショック下肝切除の許容限界

A. 生存率

1. 出血ショック群

最高血圧 70 mmHg (平均 57 ± 7 mmHg) とするに要した総脱血量は 39.7 ± 8.1 ml/kg 体重であった。

出血ショック後の1週生存率は、ショック直後還血群(S0)8例全例(100%)、ショック持続15分群(S15)10例中8例(80%)、ショック持続30分、60分、120分の3群(S30, S60, S120)ではいずれも4例中3例(75%)が生存し、4週生存率はショック直後還血群(S0)8例中6例(75%)、ショック持続15分群(S15)10例中5例(50%)であったが、ショック持続30分、60分の2群では4例中1例(25%)が4週以上生存したにすぎず、ショック持続120分群では4週生存例がなく(0%)、結局出血ショック持続30分以上では12例中7例(58.3%)が2～3週後に死亡した。これに40%又は70%肝切除を加えたところ、ショック持続30分後40%肝切除群(S30-H40)及び70%肝切除群(S30-H70)

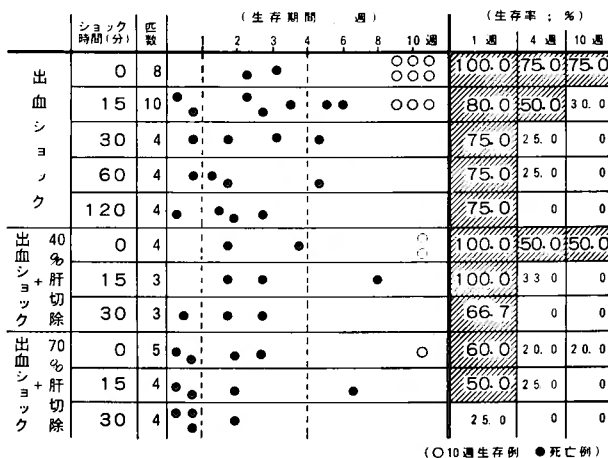


図2 出血ショック並びに出血ショック下肝切除後の生存率

の1週生存率は夫々66.7%及び25%であっていずれも4週以内に死亡しており、ショック持続15分後40%肝切除群 (S15-H40) 及び70%肝切除群 (S15-H70) の1週生存率は夫々100%及び50%であったが、術後2～3週の死亡が多く、4週生存率は夫々33.3%及び25%であって、いずれも10週以内に死亡した。又ショック直後の40%肝切除群 (S0-H40) 及び70%肝切除群 (S0-H70) では1週生存率は夫々100%及び60%であり、さらに夫々50%及び20%が4週以上長期生存し、いずれも10週目に犠牲剖検した (図2)。

2. プレショック群

最高血圧 90-100 mmHg (平均 82±17 mmHg) とするに要した総脱血量は 27.8±5.3 ml/kg 体重であった。

プレショック直後還血群及びプレショック持続15分、30分の各群 (PS0, PS15, PS30) では全例1週以上生存し、プレショック持続60分群 (PS60) で75%、プレショック持続120分群 (PS120) で60%が1週以上生存した。4週生存率はプレショック直後還血群 (PS0) 6例中5例 (83.3%)、プレショック持続15分群 (PS15) 4例中3例 (75%)、30分群 (PS30) 3例中2例 (66.7%) と50%以上を示したが、プレショック持続60分群 (PS60) では4例中1例 (25%)、120分群 (PS120) では5例中1例 (20%) が4週以上生存したにすぎなかった。さらに10週生存し犠牲剖検を行ったものは、プレショック直後還血群 (PS0) 6例中5例 (83.3%)、プレショック持続15分群 (PS15) 4例中3例 (75%)、30分群 (PS30) 3例中2例 (66.7%)、60分群 (PS60) 4例中1例 (25%) であり、プレショック持続120分群 (PS120) で

は5例中1例が最高5週生存したにすぎなかった。

これに40%又は70%肝切除を加えたところ、プレショック持続30分後40%肝切除群 (PS30-H40) 及び70%肝切除群 (PS30-H70) の1週生存率は夫々100%及び66.7%であったが、いずれも4週以内に死亡しており、プレショック持続15分後40%肝切除群 (PS15-H40) 及び70%肝切除群 (PS15-H70) の1週生存率は夫々100%及び66.7%であり、4週生存率は夫々66.7%及び33.3%であった。又プレショック直後の40%肝切除群 (PS0-H40) 及び70%肝切除群 (PS0-H70) では全例1週以上生存し4週生存率は夫々100%及び66.7%であった。さらに10週生存し犠牲剖検を行ったものは、プレショック直後の40%肝切除群 (PS0-H40) 4例中3例 (75%)、プレショック直後の70%肝切除群 (PS0-H70) 3例中2例 (66.7%)、プレショック持続15分後40%肝切除群 (PS15-H40) 3例中1例33.3%であった (図3)。

結局、出血ショック後4週以上の長期生存可能限界はショックのみではショック持続15分まで、出血ショック下肝切除ではショック直後の40%肝切除がその限界であり、プレショックのみではプレショック持続30分まで、プレショック下肝切除ではプレショック持続15分までの40%肝切除、プレショック直後の70%肝切除がその限界と考えられた。

B. 死因並びに合併症

出血ショック及び出血ショック下肝切除群の死亡時期を1週以内、2～4週、4週以上の3群に分け合併症との関係を検討した。

	ショック 時間 (分)	匹 数	(生存期間 週)								(生存率: %)		
			1	2	3	4	6	8	10週		1週	4週	10週
プレ シ ョ ッ ク	0	6		●					○ ○ ○		100.0	83.3	83.3
	15	4		●					○ ○		100.0	75.0	75.0
	30	3		●					○		100.0	66.7	66.7
	60	4	●	●	●				○		75.0	25.0	25.0
	120	5	● ●	●			●				60.0	20.0	0
40 % 肝 切 除	0	4					●		○ ○		100.0	100.0	75.0
	15	3		●			●		○		100.0	66.7	33.3
	30	3		● ●	●						100.0	0	0
70 % 肝 切 除	0	3		●					○ ○		100.0	66.7	66.7
	15	3	●	●			●				66.7	33.3	0
	30	3	●	●	●						66.7	0	0

(○ 10週生存例 ● 死亡例)

図3 プレショック並びにプレショック下肝切除後の生存率

表1 術後合併症（出血ショック群）

	死亡時期	死亡 例数	合併症						合併症 総数
			呼吸・循環 不全	肝不全	肺炎	消化管 出血	DIC	その他	
出 血 シ ョ ッ ク	1週以内死亡	5	5		1				6
	2～4週死亡	12			7	3	1	3	14
	4週以上死亡	4			2			2	4
出 血 シ ョ ッ ク + 40% 肝 切 除	1週以内死亡	1	1	1					2
	2～4週死亡	6			4	2		2	8
	4週以上死亡	1						1	1
出 血 シ ョ ッ ク + 70% 肝 切 除	1週以内死亡	7	5	2	1				8
	2～4週死亡	4			3	2		1	6
	4週以上死亡	1			1				1

1週以内死亡13例中11例（84.6%）に呼吸循環不全が認められ、出血ショックに40%肝切除を加えて死亡した1例と70%肝切除を加えて死亡した7例中2例（28.6%）が肝不全で死亡し、70%肝切除を加えて死亡した他の1例では肝炎が認められた。2～4週死亡例では呼吸循環不全や肝不全で死亡したものはなく、22例中14例（63.6%）に肺炎、7例（31.8%）に消化管出血を認め、出血ショック持続30分の1例にDICが認められた。その他の合併症は腸重積2例、腹膜炎3例、創感染1例などであった。4週以上の死亡では5～6週の肺炎5例と事故死の1例があったが、4週

生存例のほとんどが10週まで生存した（表1）。プレショック及びプレショック下肝切除群では1週以内死亡の5例全例（100%）に呼吸循環不全が認められ、70%肝切除を加えて死亡した1例に肝不全が認められた。2～4週の死亡15例中10例（66.7%）に肺炎、6例（40%）に消化管出血、その他の合併症としては腹膜炎、創感染が夫々2例（13.4%）に認められた。4週以上の死亡は腸重積2例、事故死2例のみであった（表2）。

II. 肝機能の変化

A. 肝細胞機能の変化

表2 術後合併症（プレショック群）

	死亡時期	死亡 例数	合併症						合併症 総数
			呼吸・循環 不全	肝不全	肺炎	消化管 出血	DIC	その他	
プ レ シ ョ ッ ク	1週以内死亡	3	3						3
	2～4週死亡	7	1		4	4		2	11
	4週以上死亡	1						1	1
プ レ シ ョ ッ ク + 40% 肝 切 除	1週以内死亡	0							0
	2～4週死亡	4			2	1		2	5
	4週以上死亡	2						2	2
プ レ シ ョ ッ ク + 70% 肝 切 除	1週以内死亡	2	2	1					3
	2～4週死亡	4			3	1			4
	4週以上死亡	1						1	1

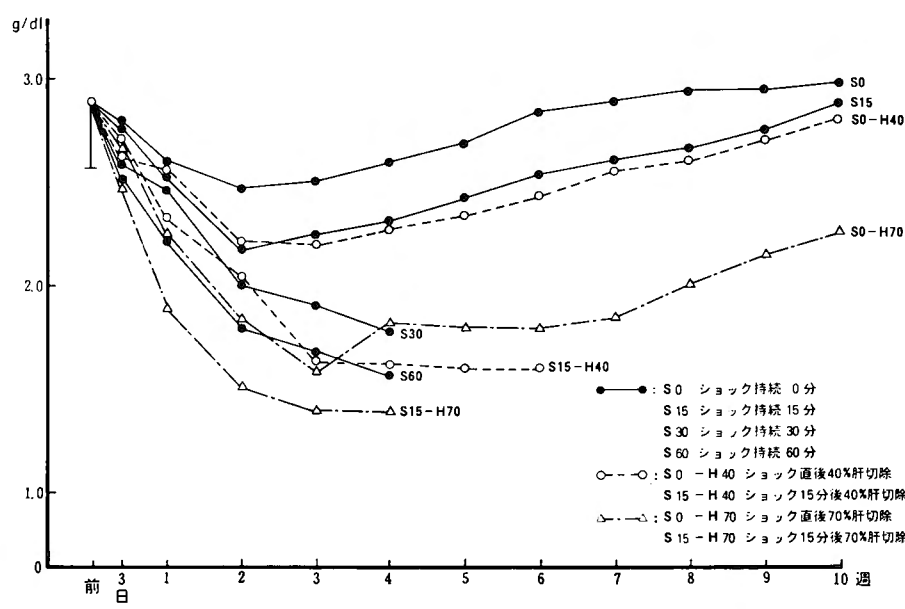


図4 血清アルブミン値の変化 (4週以上生存例) —ショック群

各種検査成績を4週以上生存例と4週以内死亡例とにわけて比較検討した。

1. 血清アルブミン値

術前血清アルブミン値は 2.93 ± 0.21 g/dl を示し、ショック群及びプレショック群とも術後徐々に低下し、

2～3週で最低となり以後上昇して回復する傾向を示した。4週以上生存例をみると、ショック群ではショック持続が15分以内と短いもの (S0, S15) 及び40%肝切除 (S0-H40) と肝切除量の少ないものでは 2.0 g/dl 以下に低下することはなかった。一方ショック持続が

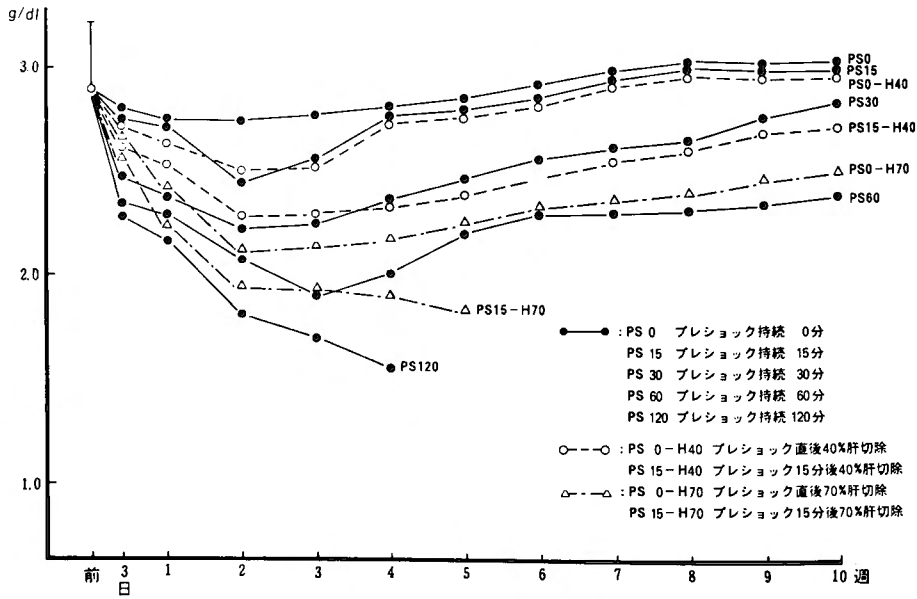


図5 血清アルブミン値の変化 (4週以上生存例) —プレショック群

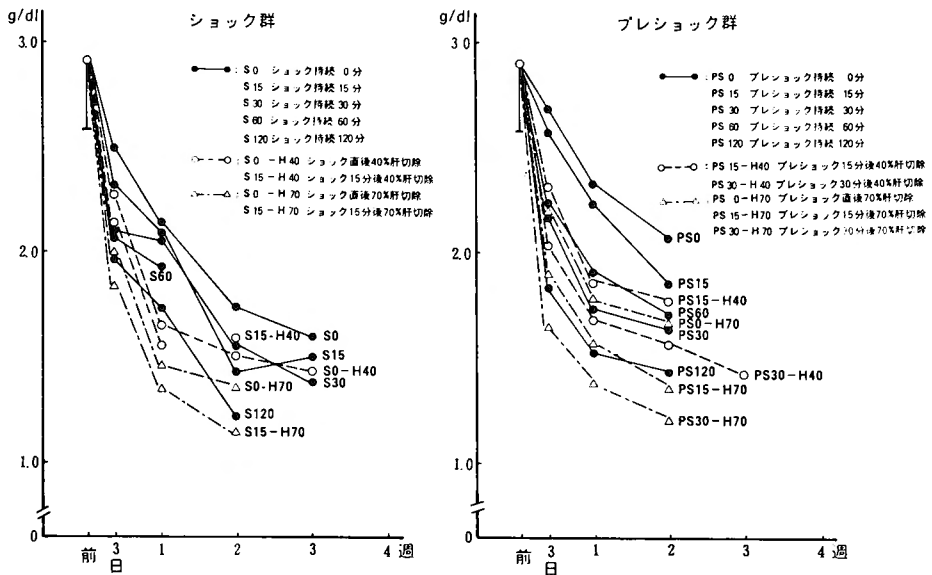


図6 血清アルブミン値の変化(4週以内死亡例)

30分以上と長かったり、70%の肝広範切除(S30, S60, S15-H40, S0-H70, S15-H70)では術後2~3週で2.0 g/dl以下となりショック直後の70%肝切除(S0-H70)の1例を除き以後アルブミン値の改善をみないまま全例5~7週で死亡した(図4)。

プレショック群では術後2週で2.0 g/dl以上を示したものではプレショック持続60分群を除きいずれも次第に改善し10週まで生存したが、2.0 g/dl以下を示したものの(PS120, PS15-H70)では以後の改善を示さず

いずれも5~6週で死亡した(図5)。

一方4週以内死亡例ではプレショック直後還血群(PS0)以外の全てのショック及びプレショック群が2週目で2.0 g/dl以下を示して結局死亡しており(図6)、術後2週目の血清アルブミン値が2.0 g/dl以上であるか否かで予後を判定することが可能と考えられた。

2. GPT, GOT 並びにアルカリ性フォスファターゼ値

4週以上生存したショック持続が15分以内と短いも

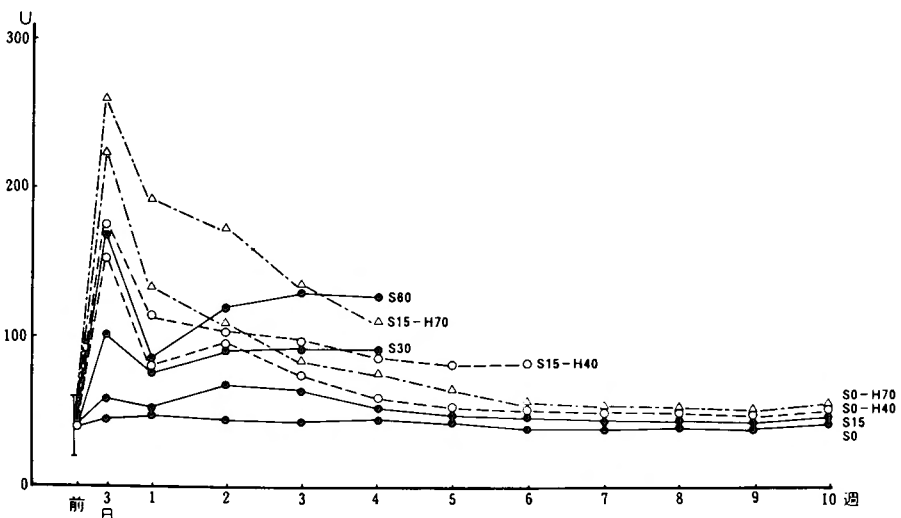


図7 GPTの変化(4週以上生存例)—ショック群(S0, S15-H40などの略字は、図4に同じ)

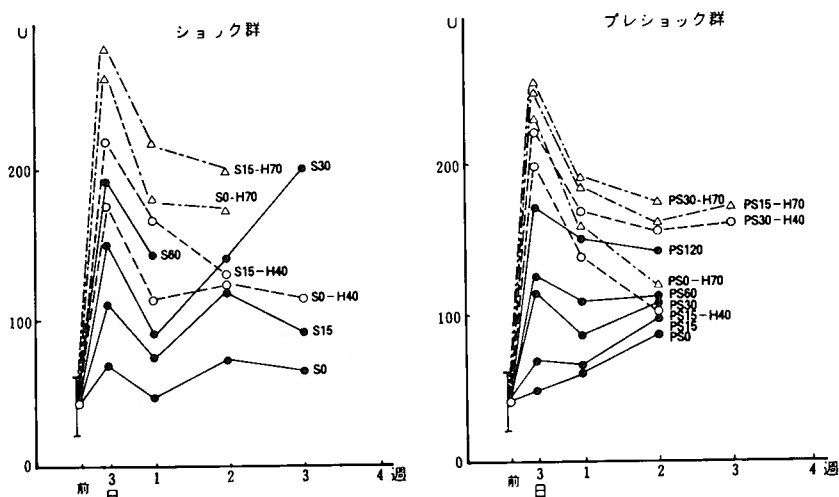


図8 GPT の変化 (4週以内死亡例) (S0, S15-H40, PS0, PS15-H40 などの略字は、図6に同じ)

の (S0, S15) では GPT は術後ほとんど変化がみられず、ショック持続時間が延長したり肝切除量が増大すると術後1～3日の GPT の上昇が強く又2～3週目での再上昇や回復の遅延が認められた (図7)。4週以内死亡例は術後1～3日での上昇も強く又2～3週目の再上昇も著明であった (図8)。同様の変化は GOT やアルカリ性フォスファターゼ値にも認められた。

3. Hepaplastin test

術前 hepaplastin test は $173 \pm 25.3\%$ を示し、4週以

上生存例中ショック持続が15分以内と短いもの (S0, S15) ではほとんど変化が認められず、ショック持続時間が延長したり肝切除量が増大すると術後1～3日の低下が強く、かつ2～3週目の再低下が著明に認められた。また術後3週で100%以下を示したもの (S30, S60, S15-H40, S0-H70, S15-H70) ではショック直後の70%肝切除 (S0-H70) の1例を除き以後いずれも改善を認めず5～7週で死亡した (図9)。4週以内死亡例ではこれら術後1～3日の低下と2～3週の再低

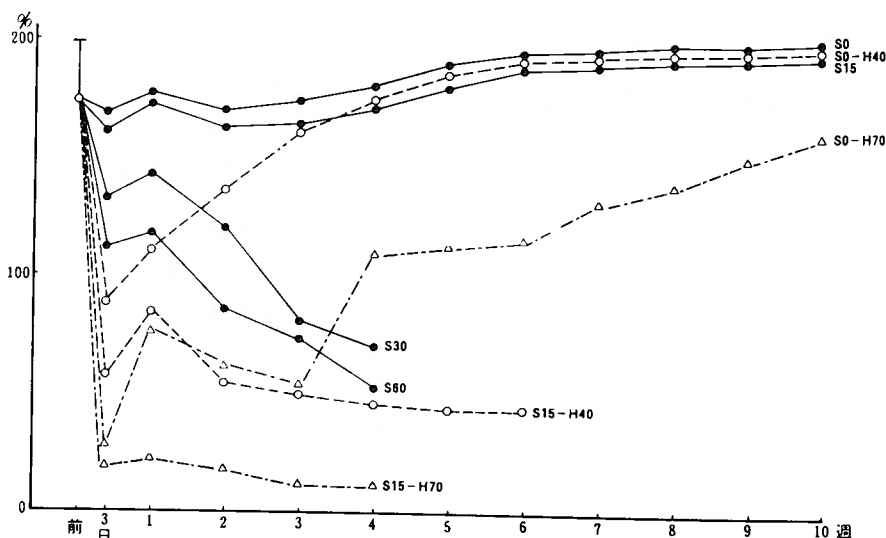


図9 Hepaplastin test の変化 (4週以上生存例) —ショック群 (S0, S15-H40 などの略字は、図4に同じ)

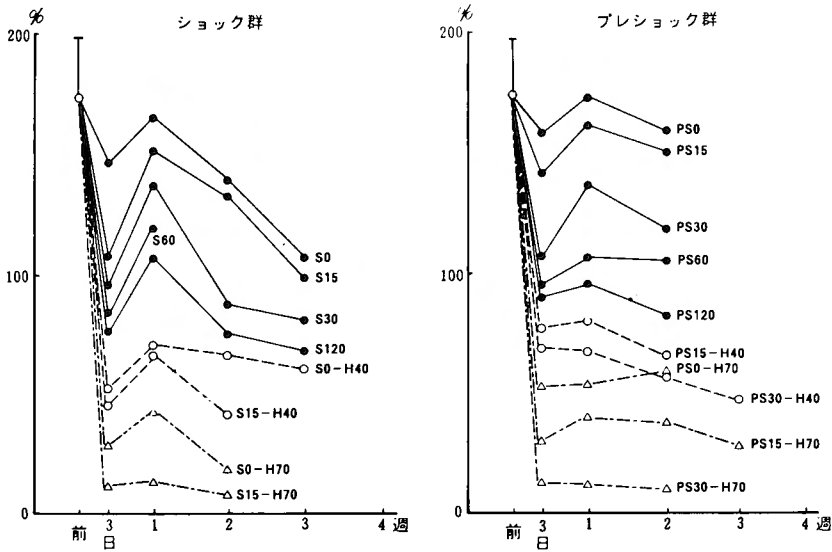


図10 Hepaplastin test の変化 (4週以内死亡例) (S0, S15-H40 (PS0, PS15-H40 などの略字は、図6に同じ)

下が著明で以後の改善は認められなかった (図10)。

4. ICG Rmax

術前の ICG Rmax は $0.33 \pm 0.022 \text{ mg/kg/min}$ であり、4週以上生存例中ショック持続が15分以内と短いもの (S0, S15) 及び40%肝切除 (S0-H40) と肝切除量が少ないものでは術後1日で最低となり1週目にはやや改善し2～3週目再度低下するが 0.25 mg/kg/min 以下

とはならなかった。ショック持続時間が延長したり肝切除量が増大すると術後1～3日の低下と2～3週目の再低下が著明となり、術後3週目の ICG Rmax が 0.25 mg/kg/min 以下となったもの (S30, S60, S15-H40, S0-H70, S15-H70) ではショック直後の70%肝切除 (S0-H70) の1例を除き以後の改善を認めず術後5～7週で死亡した (図11)。4週以内死亡例ではこ

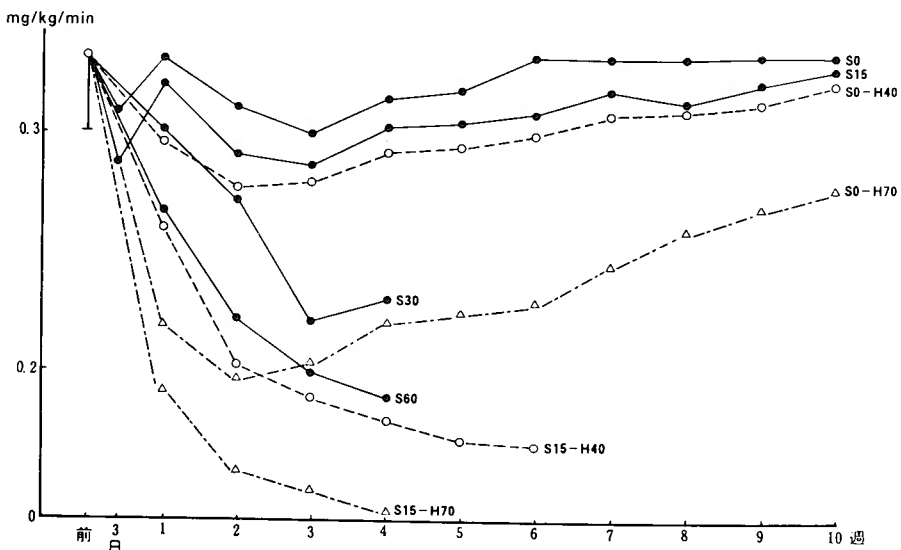


図11 ICG Rmax の変化 (4週以上生存例) —ショック群 (S0, S15-H40 などの略字は、図4に同じ)

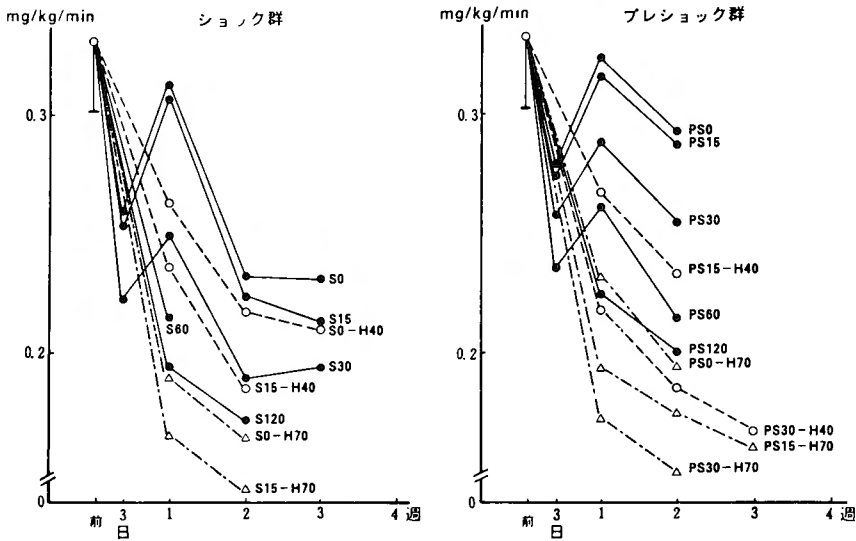


図12 ICG max の変化（4週以内死亡例）（S0, S15-H40 などの略字は、図6に同じ）

れら1～3日の低下と2～3週の再低下が著明で以後の改善は認められなかった（図12）。

5. その他の血液一般生化学的検査

ショック群及びプレショック群ともいずれも術後の血清総ビリルビン値の上昇は認められず、又消化管出血を呈したものではBUNが50 mg/dl 以下と軽度上昇したが、血中クレアチニンの変化はほとんど認められなかった。

B. Lipid emulsion test

1 基礎的研究

正常犬27頭に10% Intralipid® 200 mg/kg 体重静脈内投与後その血中からの消失は指数関数的になり、血中消失率は $0.0714 \pm 0.0154/\text{min}$ 、半減期 $T/2$ は 9.7 ± 2.73 分であった。

a) Colloidal carbon gel 投与の影響

Colloidal carbon gel 100 mg/kg 体重投与により網内系をblockした後lipid emulsion testを施行するとその半減期 $T/2$ は正常犬に比し 27 ± 5.7 分と有意に延長した。

b) Lipid emulsion test 反復施行の影響

血中混濁度は1回の10% Intralipid 投与後は60分で検査前値に近い値まで減少した。又1日間隔、2日間隔、3日間隔の反復施行によるlipid emulsion testの変化をその半減期 $T/2$ でみると1日間隔 9.1 ± 1.5 分、2日間隔 9.3 ± 3.3 分、3日

間隔 10.1 ± 3.5 分と有意の差はなく24時間の間隔をあければくり返し施行出来るものと思われた。

以上 lipid emulsion test は頻回に施行してもその成績に影響がみられなかったが、コロイド等の投与により網内系がblockされると半減期の著しい延長を来し、網内系機能と密接な関係にあるものと考えられた。

2 出血ショック及び出血ショック下肝切除後の変化

4週以上生存例では術後1～3週目に半減期 $T/2$ が軽度延長したが、ショック持続が120分と長いもの(PS120)及び70%肝切除と肝切除量の大きいもの(PS15-H70)を除き20分以上とはならず以後術前値に回復した。なおショック持続120分(PS120)及びショック持続15分後70%肝切除(PS15-H70)では4週目でも20分以上を呈し回復が遅延し術後5～7週で死亡した（図13）。

4週以内死亡例では1～3週で半減期 $T/2$ が著明に延長して20分以上となり死亡した（図14）。

C. Limulus test

術前の正常犬では検索した43例中5例（11.6%）にlimulus test が陽性であった。ショック及びプレショック後では4週以上生存例の陽性率は3日目で12.5～33.3%、1週目では0～20%と陽性率が軽度低下し、2～3週目25～40%と再度上昇し以後低下する傾向を示し肝切除の有無で大差は認められなかったが、4週以内死亡例では3日目57.1～71.4%と高く又1週目で

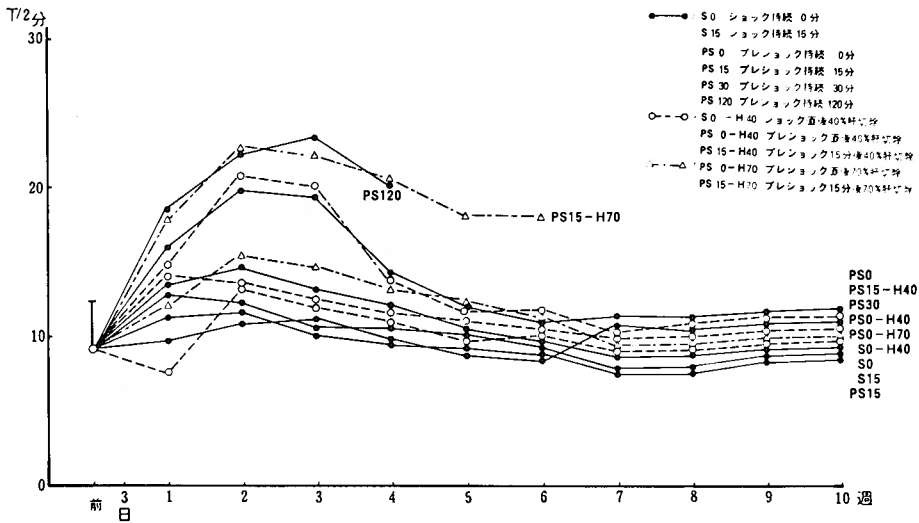


図13 Lipid emulsion test の変化 (4 週以上生存例)

は25~50%とやや低下するが2~3週で50~80%と高率に陽性となって死亡しており、肝切除を併施したものでは陽性率が高かった(表3)。

III. 組織学的変化

4週以内死亡例では、肝小葉に中心性うっ血と肝細胞の壊死像がみられ、肺や腸粘膜には多数の例に出血や炎症細胞浸潤を認め、少数例に腎髄質のうっ血が認められた。4週以上の長期生存例では10週剖検時に肺、

肝、腎、腸等には異常所見は認められなかった。

考 案

実験的な出血ショックのモデルとしては、Lamson-Fine 法や Wigger-Werles 法等があるが、本研究では肝外傷や肝切除の際遭遇する出血に近いモデルとして、急速間歇脱血法を考案し、ショック状態を作成した。従来出血ショックの実験的研究は急性実験が多く、本

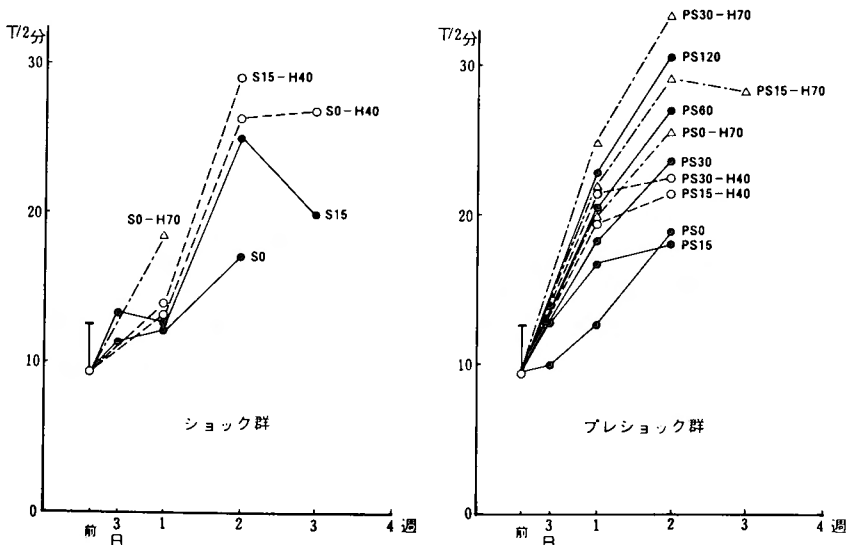


図14 Lipid emulsion test の変化 (4 週以内死亡例) (S0, S15-H40 (S0, S15-H40 などの略字は、図6に同じ))

表3 Limulus test の 変 化 () : %

		3 日 目	1 週 目	2～3 週目	4 週 目	6～8 週目
ショック 出 血	4 週以上生存例	1/5 (20)	1/5 (20)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/5 (20)
	4 週以内死亡例	4/7 (57.1)	2/7 (28.6)	4/7 (57.1)		
ショック 出 血 + 肝 切 除	4 週以上生存例	1/3 (33.3)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	0/3 (0)
	4 週以内死亡例	5/7 (71.4)	3/6 (50)	4/5 (80)		
ショッ ク プ レ	4 週以上生存例	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	2/8 (25)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)
	4 週以内死亡例	3/5 (60)	1/4 (25)	2/4 (50)		
ショッ ク プ レ + 肝 切 除	4 週以上生存例	1/5 (20)	1/5 (20)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/5 (20)
	4 週以内死亡例	5/8 (62.5)	3/7 (42.9)	5/7 (71.4)		

術前 limulus test 陽性率 5/43 (11.6%)

研究の様に術後長期にわたり検索した報告は少なく²³⁾、又ショック下で肝切除を行った研究は過去にみられない。

ショックによる肝障害については、第2次大戦後主として外傷の分野で注目されはじめ²⁴⁾、最近では Nunes¹⁵⁾ が外傷性ショック後、肝小葉中心帯のうっ血、壊死や肝内胆汁うっ滞を認め報告しており、本邦でも田原²⁷⁾、太田¹⁸⁾らは外傷による出血ショック後1～5日の GOT, GPT の一過性の上昇とその後の血清ビリルビン値の軽度上昇を指摘し、大部分は1週前後で回復する可逆性のものであるが、少数例では肝不全徴候を呈し、重篤な転帰をとることがあり、ショック肝なる名称を用いて注意を喚起している。さらに Champion²⁾ は重症ショック後の肝障害について臨床病理学的検討を行って、posttraumatic hepatic insufficiency syndrome なる概念を提唱し、ショックにより肝血流が障害されて、ほとんどすべての代謝活性が障害される第Ⅰ期、肝灌流が正常に復してから肝の生化学的機能が回復に向う第Ⅱ期、肝機能が全般に回復する第Ⅲ期とその病態を3期に分類しており、出血ショック後の肝障害の特徴はこの第Ⅰ期のショックによる肝灌流の低下と内分泌変動によってもたらされる肝細胞障害にあることを強調している。しかし、感染や輸血などの他の因子の影響が考えられる第Ⅱ、第Ⅲ期も重要で、ショック腎、ショック肺と共に循環動態の回復期に顕性となるいわゆる重要臓器障害、multiple organ failures⁴⁾⁵⁾ の1つとしてもショック肝を考慮する必要があるものと考えられる。

本研究で得られたショック群とプレショック群及び

それらに40%又は70%肝切除を加えた場合の生存率を検討してみると、ショックの程度が強く、ショック持続時間の長い程、又肝切除量の大きい程1週後の生存率は低く、これらはショックによる循環障害が回復していない時期すなわち Champion の第Ⅰ期に死亡しているものが多い。その原因として Lillehei¹⁰⁾ らは、犬の出血ショックの実験にみられる taking up phenomenon による内臓血流の pooling を指摘しておりこの結果、腸間膜、肝、腸にうっ血、内出血、浮腫が生じることが一因と考えられ²⁰⁾、又 Soma²⁵⁾ らは脾液が腸管出血、肺炎等に重要な働きをしているとして脾液の重要性を指摘している。

一方、ショック持続時間が短かったり肝切除量が少ない場合には1週生存率は高くなるが、ひきつづいて2～3週目に死亡するものがあり、これは Champion の第Ⅱ及びⅢ期にあたり、肺炎、肺うっ血などのショック肺で代表される呼吸障害、さらにエンドトキシン血症、消化管出血、DIC 等のいわゆる重要臓器障害や、これらが合併して現われる multiple organ failures が死因となるものが多かった。この術後早期の肝機能障害が回復に向って比較的軽度となったときに現われる重要臓器障害の発生には Kaplan⁷⁾、Pardy²⁰⁾ や岡田¹⁰⁾ らも指摘しているようにショックにより脾から遊離される myocardial depressant factor や腸管領域から遊離される reticuloendothelial depressant substance の肝網内系における不活性化の障害が考えられる^{28, 29)}。

本研究における出血ショック及び出血ショック下肝切除後の肝障害を肝細胞機能検査成績よりみると、

Nunes, 田原らの言う血清総ビリルビン値の上昇は1例も認められなかったが, GOT, GPT は術後1~3日にピークをとって上昇し1週では改善傾向を示すが, 2~3週目で再度上昇しており, その変化はショック持続時間や肝切除量に平行して強くあらわれ, 又死亡例ではこれらの変化が著明であった. 他の血液生化学的検査も同様の傾向を示し, 死亡例ではアルカリ性フォスファターゼ値は高値をとりつづけ, 血清アルブミン値は低下したまま改善傾向を示さなかった. また hepaplastin test は肝障害の程度を迅速に反映する有用な検査法の1つであるが, 死亡例では術後1~3日で最低となり1週目でやや改善するが2~3週で再度低下し以後改善を認めなかった. さらに最近肝機能予備力の指標として重視されている ICG Rmax も hepaplastin test と同様の傾向を示し, 結局これらの成績から出血ショック後の肝細胞機能はいずれも術後1~3日に増悪し, 1週でやや回復するが, 特に4週以内死亡例では2~3週目に再度増悪するという経過を示した. 一方, 術後2~3週目の死亡として重視される重要臓器障害と関連して網内系機能の重要性が指摘されている²³⁾. 従来網内系機能の検査法としては墨汁, Congored, ¹⁹⁸Au-colloid, colloidal carbon 等を静脈内に投与して貪食能をみる検査法が用いられているが, 反復検査の影響や人体への影響等を考慮してあまり利用されていなかった. Di Luzio³⁾らは静脈内に投与された lipid emulsion の90%が15分以内に肝の網内系細胞に貪食され血中から消失することから, ¹³¹I で標識した lipid emulsion の血中消失率でもって肝網内系機能の測定を試みた. さらに Di Luzio らの lipid emulsion test の簡易法として Kim⁸⁾らは10% Intralipid®を投与しその血清混濁度を測定して血中消失率を求めている. 本研究ではまず基礎的研究として Kim らの lipid emulsion test を追試し正常犬の lipid emulsion の血中半減期 T/2 を求めたが, その値は Kim らや Saba²²⁾ら, 大川¹⁷⁾らの報告とほぼ一致していた. さらに colloidal carbon gel 100 mg/kg 体重投与により網内系を block した後 lipid emulsion test を行ったところ, その半減期 T/2 は有意に延長し, colloidal carbon gel 投与により網内系が block され, これが半減期の延長としてあらわれるものと考えられた. 又 lipid emulsion test 反復施行の影響については過去に報告がなく, 著者の基礎的研究では lipid emulsion 投与後の血清混濁度はほぼ60分で消失すること, 24時間以上の間隔があれば lipid emulsion test に何ら影響な

く検査をくり返すことが出来ることが明らかにされ, 網内系に摂取された lipid は比較的迅速に処理されることが示されており, lipid emulsion test の意義は網内系機能のみならず脂質代謝の面からも考慮されなければならない⁶⁾.

一方, 血中エンドトキシンは主として肝の網内系にとりこまれ処理されると考えられており, 網内系が障害されると血中エンドトキシンが出現し limulus test が陽性となることが多い. そこで本研究では lipid emulsion test や limulus test を検索したところ, 肝細胞機能と同様に, lipid emulsion test はショック後1~3日後に悪化し, 1週では回復傾向を示したが, 4週以内死亡例では2~3週で再度著明に増悪し, この際, limulus test も陽性を示すことが多かった.

これらの結果, 重篤なショック後では早期の循環障害や肝障害をのりこえても, 次いで代謝障害によって生じた中間代謝産物を解毒する能力が低下し, 肝肺腎などの重要臓器の障害をまねきこれが死因となることがあるものと考えられた.

結 語

出血ショック下肝切除限界を明らかにする目的で本研究を行った, すなわち雑種成犬を用いて急速間歇動脈脱血による出血性ショック (最高血圧 70 mmHg 以下), 及びプレショック (最高血圧 90-100 mmHg) を作成し, ショック持続時間を延長したり, これに40%又は70%肝切除を加え, その後還血してこれらの許容限界を検討するとともに, 血液一般生化学的検査や hepaplastin test, ICG Rmax 等による肝細胞機能の変動と, 網内系機能と関連の深い lipid emulsion test, limulus test 等の変動を検索した.

1. 出血ショック後, 4週以上の長期生存可能限界は, ショックのみの群ではショック持続15分以内, 出血ショック下肝切除群ではショック直後の40%肝切除がその限界であり, プレショックのみではプレショック持続30分以内, プレショック下肝切除群ではプレショック15分以内の40%肝切除及びプレショック直後の70%肝切除がその限界と考えられた.

2. ショック持続時間の延長や肝切除量の増大にともなって1週以内死亡率が増加し, この早期死亡はショック及び肝切除等による過大な侵襲がその原因と考えられた. ショックの程度や肝切除範囲が少なく1週以上生存したもののでも術後2~3週で肺炎, 消化管出血, DIC 等のいわゆる重要臓器障害で死亡するもの

があった。

3. ショック後の肝細胞機能は、1～3日目に障害が現われ、以後回復に向うが特に4週以内死亡例では2～3週目に再度増悪し死亡しており、ショック持続時間の長い程又肝切除量の大きい程これらの変化が著明であった。

4. ショック後4週以内死亡群では2～3週目にlipid emulsion testの異常とlimulus testの陽性率が高くなり、その死因は肝細胞機能障害の上にこれら処理能の低下が加わって重要臓器が障害されるためと考えられた。

尚、本論文の要旨は第22回日本消化器病学会秋季大会及び第17回日本肝臓病学会総会にて発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表すると共に、終始御指導御協力を戴きました川原田嘉文助教授をはじめ、三重大学第1外科研究の諸先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Champion HR, Jones RT, et al: A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. *Surg Gyn Obst* **142**: 657-663, 1976.
- 2) Cornell RP and Saba TM: Vascular clearance and metabolism of lipid by the reticuloendothelial system in dogs. *Am J Phys* **221**: 1511-1515, 1971.
- 3) Di Luzio NR and Riggi SJ: The development of a lipid emulsion for the measurement of reticuloendothelial function. *J Res* **1**: 136-149, 1964.
- 4) Eiseman B, Beart R, et al: Multiple organ failure. *Surg Gyn Obst* **144**: 323-326, 1977.
- 5) Fry DE, Pearlstein L, et al: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* **115**: 136-140, 1980.
- 6) Heimberg M, Dunkerley A, et al: Hepatic lipid metabolism in experimental diabetes. *Biochim Biophys Acta* **125**: 252-264, 1966.
- 7) Kaplan JE and Saba TM: Humoral deficiency and reticulo-endothelial depression after traumatic shock. *Am J Phys* **230**: 7-13, 1976.
- 8) Kim DK and Pfeifer J: Measurement of phagocytic activity of reticuloendothelial system (RES) by Intralipid :Effect of C parvum treatment. *Surg Forum* **28**: 85-87, 1977.
- 9) Lefer AM: Blood-bone humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock. *Circ Res* **32**: 129-134, 1973.
- 10) Lillehei RC: The nature of experimental shock with its clinical application. *Shock*. Little Brown and Co., p 139-143, 1964.
- 11) Moody FG, Rikkers LF, et al: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* **180**: 592-598, 1974.
- 12) 西村 亘, 川山照雄, 他: エンドトキシン検出法と Limulus test. *診断と治療* **62**: 123-130, 1974.
- 13) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究 *日外会誌* **80**: 931-940, 1979.
- 14) Norman SJ: Kinetics of phagocytosis. *Lab Invest* **31**: 161-169, 1974.
- 15) Nunes G, Blaisdell FW, et al: Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma. *Arch Surg* **100**: 546-556, 1970.
- 16) 岡田和夫, 山村秀夫: ショックにおける病態生理, 麻酔 **25**: 431-439, 1976.
- 17) 大川昌権: ATP-MgCl₂ による虚血性急性肝不全の治療 *日外会誌* **82**: 149-161, 1981.
- 18) 太田宗夫: ショック及び外傷患者の肝機能の変動について. *日外会誌* **74**: 1458-1460, 1973.
- 19) Owren PA: Normotest in liver disease. *Farmakoterapi* **25**: 46-60, 1969.
- 20) Pardy BS, Spencer RC, et al: Hepatic reticuloendothelial protection against bacteremia in experimental hemorrhagic shock. *Surg* **81**: 193-197, 1977.
- 21) Price JB, Voorhees AB, et al: Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dogs. *Arch Surg* **95**: 59-64, 1967.
- 22) Saba TM: Reticuloendothelial system host defense after surgery and traumatic shock. *Cir Shock* **2**: 91-108, 1975.
- 23) 齊木 仁: 出血ショックに関する実験的研究. *日外宝* **35**: 331-345, 1966.
- 24) Sleeman HK: Serum enzyme in combat casualties. *Arch Surg* **98**: 272-275, 1969.
- 25) Soma LR, Neuffld GR, et al: Pulmonary function in hemorrhagic shock: The effect of pancreatic ligation and blood filtration. *Ann Surg* **179**: 395-402, 1974.
- 26) Swan H and Nelson AW: Experimental lethal canine hemorrhage: ischemic abdominal viscera; absence of hemorrhagic gut or portal congestion. *J Surg Res* **11**: 620-628, 1971.
- 27) 田原一郎, 南卓男, 他: 重度外傷に伴う肝機能障害—ショック肝. *外科治療* **25**: 449-455, 1971.
- 28) 山村秀夫: ショック治療における2, 3の問題 *日医雑誌* **83**: 251-257, 1980.
- 29) 安岡朝子, 小川龍: ショック時脾臓 lecithinase-A の動態とその意義. *麻酔* **28**: 682-687, 1979.