

## 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討

神戸大学医学部第1外科 (主任教授: 光野孝雄)

大柳 治正 白川 勝 山下 修一  
 関田 幹雄 奥村 修一 中谷 正史  
 鄭 正秀 永津 正章 光野 孝雄

### BIOCHEMICAL APPROACH TO THE OBSTRUCTIVE JAUNDICE TO INVESTIGATE THE CORRECT TIME FOR OPERATION

Harumasa OHYANAGI, Masaru SHIRAKAWA, Syuichi YAMASHITA, Mikio SEKITA, Syuichi OKUMURA, Seishi NAKAYA, Masahide TEL, Masaaki NAGATSU and Takao MITSUNO

Kobe University, School of Medicine, Department of Surgery, Division 1  
 (Director: Prof. Takao MITSUNO)

#### はじめに

1885年 Stern がハト総胆管結紮により閉塞性黄疸を作成して以来, 閉塞性黄疸の病態生理については非常に多くの報告があるが<sup>1)~13)</sup>, それを閉塞解除の時期を知るという観点よりみた研究は意外に少ない<sup>8)~12)</sup>. 私どもは, 臨床例における retrospective な検討と, 動物実験における肝のミトコンドリアやミクロゾーム機能の変化より閉塞時期と肝細胞の可逆性を検索し, また肝細胞の障害の程度を知る新しい指標として私どもが測定法を開発した<sup>14)</sup>血中 mitochondrial GOT (m-GOT) の変動も加えて閉塞期間中の病態生理よりみた手術時期について報告する.

#### 材料ならびに方法

閉塞性黄疸の臨床例は過去7年間に教室で取扱った肝胆道系疾患 291例をもちい, そのうち良性疾患は 221例, 悪性疾患は80例であつた(表1). 実験動物としては体重 200g前後の Wistar 系ラット約50匹と, 体重10kg前後で肝障害のない雑種成犬10頭に総胆管結紮を行つて用いた. ラット群対照には単開腹の Sham op. を用いた. また血中 m-GOT の臨床的意義は 175例の肝機能障害患者を用い検討した.

血清ビリルビンは Evelyn-Malloy法<sup>15)</sup>で測定した. 肝ミトコンドリア, ミクロゾームはHogeboomらの方法<sup>16)</sup>により採取し, 睥ランゲルハンス島はLacy-Kostianovsky法<sup>17)</sup>を用いて採取した. UDP glucuronyltransferase 活性

表1 Operation of biliary tract diseases for 7 years

	CASES	MORTALITY
GALLBLADDER STONES	129	0 (0%)
COMMON BILE DUCT STONES	70	4 (5.7)
INTRAHEPATIC DUCT STONES	12	0 (0)
GALLBLADDER CARCINOMAS	13	4 (30.8)
DUCTAL CARCINOMAS	11	4 (36.4)
CARCINOMAS OF PAPANICOLAOU	3	0 (0)
HEPATOMAS	19	5 (26.5)
CARCINOMAS OF PANCREAS	34	10 (29.4)

(Kobe Univ, Sch Med, Dept Surg, Div. 1)

はVan Roy Heirweghの方法<sup>18)</sup>で, UDPG dehydrogenase 活性は Strominger らの方法<sup>19)</sup>で, Ornithine carbamyltransferase 活性は Brown らの変法<sup>20)</sup>で, arginase 活性は Schimke の方法<sup>21)</sup>で, cytochrome P450 は Gigon らの方法<sup>22)</sup>で, NADPH-cytochrome C reductase 活性は Omura らの方法<sup>23)</sup>で, aniline hydroxylase活性は Guarino らの方法<sup>22)</sup>で, aminopyrine demethylase活性は Orrenius らの方法<sup>24)</sup>でそれぞれ測定した.

I V. G T Tとしては50% glucose を 1 ml/kg の割合で静注負荷<sup>25)</sup>, 血糖値は glucose oxidase 法で, I R I は二抗体法による Radioimmunoassay によつた. またミトコンドリア P/O ratio, RCR の測定は Clark type の固定電極を用いた. 血中 soluble GOT 及び m-GOT の測定は和田らの抗ヒト soluble GOT 感作赤血球を用いる私どもの開発した方法によつた.

結果

1) 手術時の血中ビリルビン値の高さおよび、手術時間の長さとの関係を見ると、総胆管結石症66例では、総ビリルビン値10mg/dl以上で予後が悪かった。(表2)。同じ関係を肝胆道系悪性疾患 80例について調べると、姑息的手術に終わった例においても、根治手術のできた例においても、手術時の血中総ビリルビン値や手術時間の長さとの関係には一定の見出し得なかつた(表3)。

表2 Preop. bilirubin level & operative time vs prognosis in choledocholithiasis

		TOTAL BILIRUBIN MG/DL										TOTAL
		0<1	1<2	2<3	3<5	5<10	10<20	20<30	30<40	40<60	60<100	
Op.	0<1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2 (6)	
	1<2	15	6	3	0	2	0	0	0	0	26 (21)	
TIME HR	2<3	15	5	3	6	1	1	0	0	0	31 (13)	
	3<4	1	0	0	0	2	0	0	0	0	3 (1)	
	4<5	1	1	0	0	2	0	0	0	0	4 (2)	
TOTAL		32 (1)	12 (0)	7 (0)	7 (0)	7 (4)	1 (1)	1 (1)	0	0	66	

表3 Preop. bilirubin level & operative time vs prognosis in malignant obstructive jaundice

		TOTAL BILIRUBIN MG/DL									
		NORMAL		LATENT		SLIGHT		MODERATE		SEVERE	
		0<1	1<2	2<3	3<5	5<10	10<20	20<30	30<40	40<60	60<100
Op.	0<1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1<2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TIME HR	2<3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3<4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4<5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5<6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6<7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

◎ RADICAL Op. ALIVE ○ PALIATIVE Op. ALIVE  
 ◎ RADICAL Op. DEATH ● PALIATIVE Op. DEATH

しかし、術前の黄疸持続時間と術後ビリルビン値消退期間の関係を見ると、手術前、直接ビリルビン値が10mg/dl以上で、acholiaの病歴の期間が長い程、術後総ビリルビン値が3.0mg/dlになるまでの期間は長くなつており、とくに黄疸持続期間2週間、4週間とそれぞれ以後の群の間に大きな差があつた(表4)。

2) 総胆管結石後1週間目で、血中総ビリルビン値が8mg/dl以上のラットに行つた静脈内糖負荷の成績をK-valueで見ると、正常群の2.26±0.19に比べて、2.11±0.13と少し低いようであるが、有意差は認められなかつた。

表4 Preoperative period of obstructive jaundice vs postoperative decay of jaundice (in operable cases)

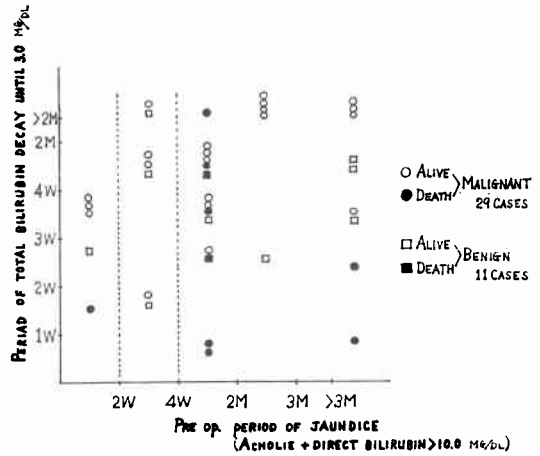
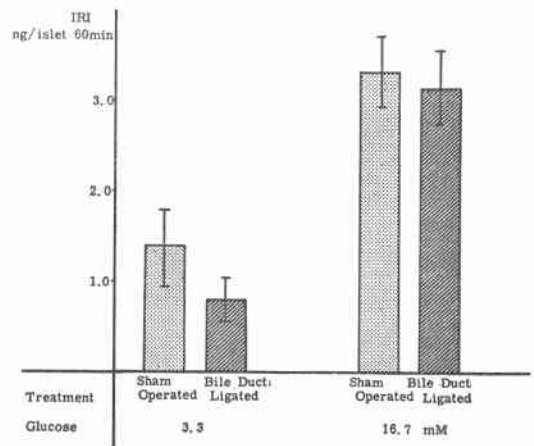


図1 Insulin release for isolated pancreatic islets stimulated by glucose in bile duct ligated and sham operated rats



つた。このラット膵ランゲルハンス島のインスリン分泌能は、sham op. 群と比較すると、60mg% (3.3mM) glucose medium 中の分泌において1.42±0.40ng/islet/60min から0.81±0.25へと有意に低下していたが、300mg% (16.7mM) では3.16±0.43であり、sham op. 群の3.32±0.41との間に有意差はなかつた(図1)。

一方、正常ラットランゲルハンス島のインスリン分泌系にビリルビンを添加し、非添加群の値を100とすると、300mg% glucose medium 中では、8.3mg%のビリルビンで57.0±4.7%に、16.0mg/dlのビリルビンで33.5±3.5となり、60mg% glucose medium 中でも殆んど同

図2 Inhibitory effect of bilirubin on glucose-induced insulin release from isolated pancreatic islets

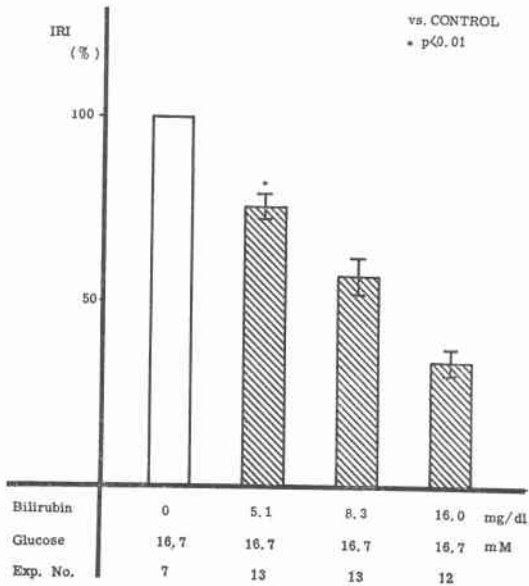
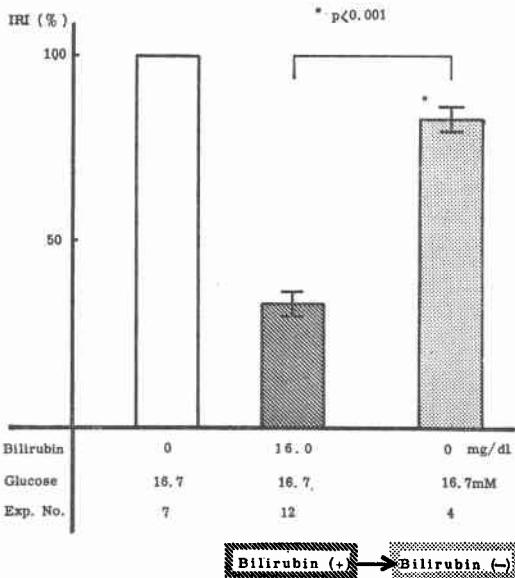


図3 Recovery of insulin response to glucose in rat pancreatic islets after removal of Bilirubin from incubation medium



Bilirubin (+) → Bilirubin (-)

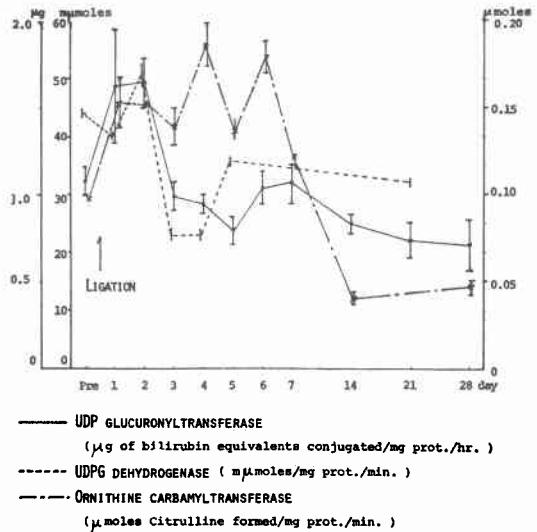
じ割合でビリルビン増加につれて、インスリン分泌能は抑制された(図2)。

またこの反応系からビリルビンを除くと、インスリン

分泌能は82.5±3.6%と回復した(図3)。

3) ラット肝ミクロソーム機能における経日的変化をみると、UDP glucuronyltransferase 活性は結紮後、第1日目、2日目は約1.5倍と上昇するが、3日目より7日目までは正常域(1.08±0.08μg of bilirubin conjugated/mg prot/hr) かやや下界にあり、2週目は0.83±0.06と著明に減少し、以後また減少の傾向にあつた。UDPG dehydrogenase活性は、結紮後第2日目に結紮前の44.0±1.0 μmoles/mg prot/min より51.2±3.5と上昇するが、3日目より著明に減少し、5日目に前値の約80%になるが、以後はそのままであつた。Ornithine carbamyltransferase 活性は、結紮後、6日目は約1.8倍前後まで上昇し、7日目にはほぼ正常域(0.098±0.12μmoles citrulline formed/mg prot/min) になるも、2週目に約半分に減少し、以後低値のままであつた(図4)。

図4 Changes of UDP-glucuronyltransferase, UDPG dehydrogenase and ornithine carbamyltransferase of rat liver microsomes after common bile duct ligation



cytochrome P 450量は結紮前 0.635±0.086μmoles/mg prot であつたのに対し、結紮後は第2日目の約半分を除き、約70%をほぼ4週間持続したが、60日目には再び約半分に減少していた。NADPH-cytochrome C reductase は、結紮前1.41±0.12 cyt. C reduced/mg prot/min であるのに対し、結紮後は第1日目より減少し、4週目には0.93±0.17であつた。aminopyrine demethylase活性は結紮後第1日目より減少し3日目以降は前値(85.2±

図 5

Cytochrome P 450 & TPNH-cytochrome C reductase of rat liver microsomes      Aminopyrine demethylase & aniline hydroxylase of rat liver microsomes

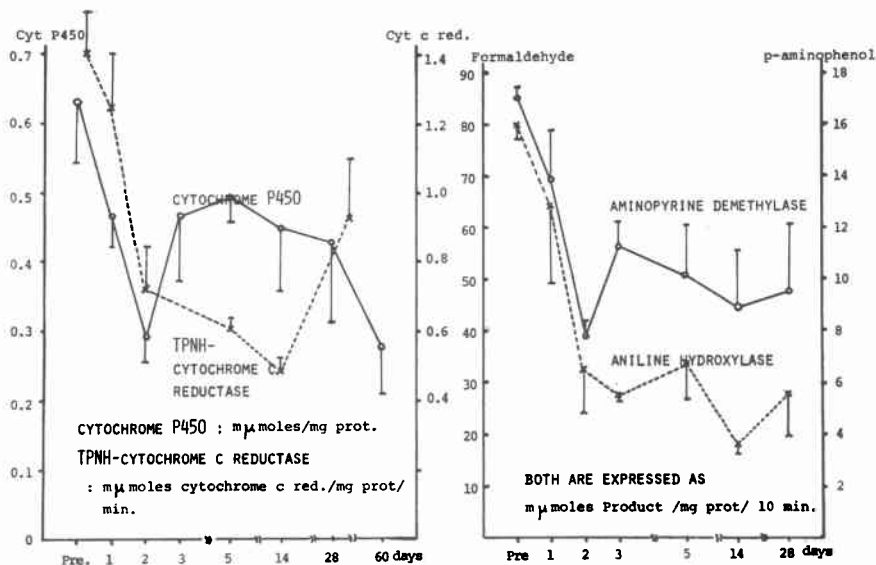
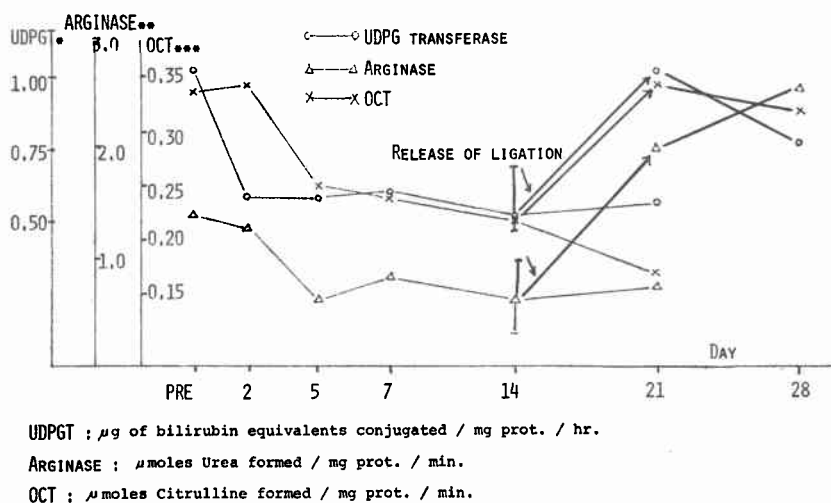


図 6 Chronological changes of liver microsomal function in dogs after common bile duct ligation

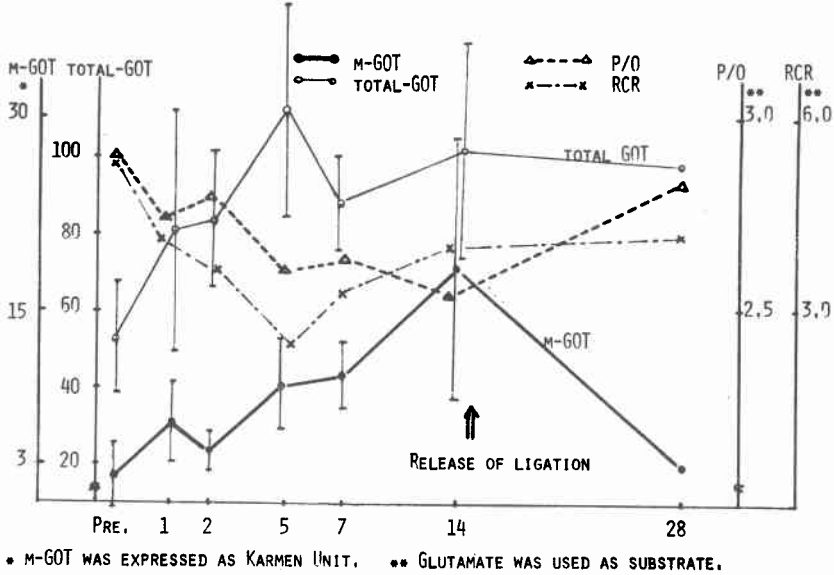


2.5μ moles formaldehyde produced/mg prot/10min) のほぼ半分であった。aniline hydroxylase 活性も結紮後第2日目に前値の16.0± 0.6μmoles P-amino phenol formed/mg prot/10min から 6.5± 1.4と著明に減少し、以後そのままであった(図5)。

イヌ肝ミクロゾーム酸素活性の経日的変化をみると、UDP glucuronyltransferase 活性は、結紮後2日目より、

結紮前の1.02μg bilirubin conjugated/mg prot/hr (4例平均)より0.59と著明に減少したまま以後経過するが、14日目に結紮を解除すると、解除後1週目で1.01(3例平均)、2週目で0.77となつた。Arginase 活性は結紮後5日目より、結紮前の1.37μmoles Urea formed/mg prot/min(4例平均)より0.6と著明に減少したまま経過したが、14日目に結紮を解除すると、解除後、1週目で2.01

図7 Chronological changes of serum GOT and liver mitochondrial function of dogs after common bile duct ligation



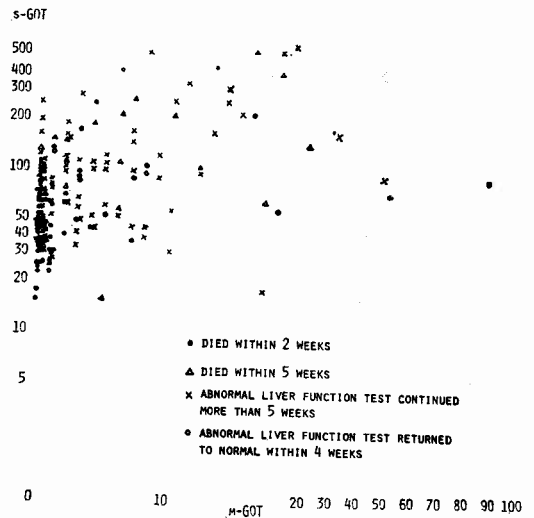
(3例平均), 2週目で2.56となつた. Ornithin carbamyltransferase 活性も第5日目以降著明に減少し, 3週目には前値のほぼ1/3になつたが, 結紮後14日目で解除すると, 解除後1週目ではほぼ結紮前値に復した(図6).

4) イヌ肝ミトコンドリアの変化を経目的にみると, P/O比は結紮前 glutamate を基質とする時 2.90(4例平均)であつたが, 第1日目より減少し始め, 5日目には2.61, 14日目には2.55となつており, RCRも14日目には結紮前の5.28(4例平均)から4.02と減少していた. しかし14日目で結紮を解除すると, 解除後2週間目で P/O比は2.74(3例平均), RCRは, 4.2と上昇していた(図7).

5) イヌ血清GOTの経目的変化を, total GOT と m-GOT に分けてみると, total GOT が, 結紮前52.8±18.4Karmen 単位, 結紮後第1日目80.7±31.5, 2日目83.6±17.9, 5日目 112.6±29.2, 7日目87.9±12.7, 14日目 101.1±31.2, 結紮解除後2週目98.3(3例平均)になるのに対し, m-GOT は結紮前, 2.0±2.8Karmen 単位, 結紮第1日目 6.3±3.0, 2日目 4.2±0.8, 5日目10.7±4.4, 7日目11.5±3.0, 14日目16.5±10.2, 結紮解除後2週目で 3.0(3例平均)と変化した(図7).

肝機能障害患者における soluble-GOT と m-GOT の変化と患者の予後の関係を見ると, s-GOT 値と患者の

図8 Relationship between serum m-GOT and s-GOT levels and clinical course of patients with abnormal liver function test



予後の間には一定の関係を見出し得なかつた(図8)が, m-GOT 値は5 Karmen 単位, 10単位と段階的に予後が不良になることがわかつた(図8表5).

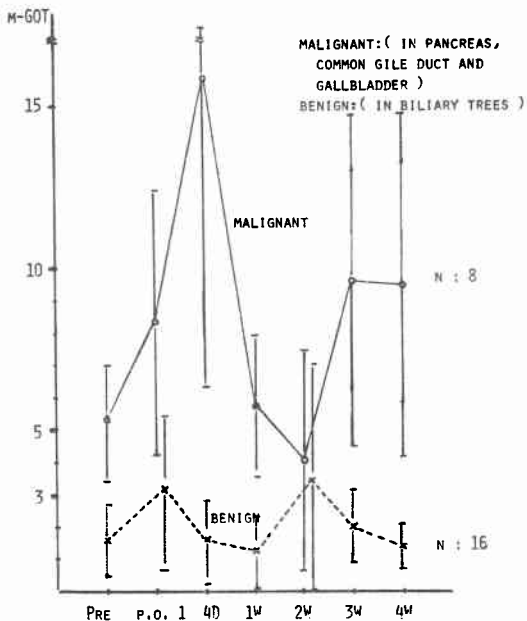
閉塞性黄疸患者の術前, 術後の血中 m-GOT の変化をみると, 良性疾患患者では術前1.62±1.13術後1日目3.13±2.42, ±4日目1.60±1.24, 1週目1.21±1.12,

表5 Relationship between serum m-GOT level and clinical course of patients with abnormal liver function test

SERUM MITOCHONDRIAL-GOT LEVEL	0	3	5	10	20
DIED WITHIN 2 WEEKS	0	1	2	3	2
DIED WITHIN 5 WEEKS	16	1	5	6	1
ABNORMAL LIVER FUNCTION TEST CONTINUED MORE THAN 5 WEEKS	36	11	14	12	2
ABNORMAL LIVER FUNCTION TEST RETURNED TO NORMAL WITHIN 4 WEEKS	53	6	4	0	0
TOTAL	105	19	25	21	5
MORTALITY RATIO (%)	15.2	10.5	28.0	42.9	60.0
GOOD CLINICAL COURSE (%)	50.5	31.6	16.0	0	0

(OHYANAGI, H., SHIRAKAWA, M. AND MITSUMO, T.)

図9 Postoperative change in serum mitochondrial glutamic oxaloacetic transaminase



2週目3.36±3.41, 3週目2.00±1.13, 4週目1.40±0.67であり, 悪性疾患では, 術前5.25±1.72, 術後1日目8.25±4.07, 4日目9.6±9.7, 4週目9.5±5.3であった(図9).

考案

閉塞性黄疸の病態生理については Minkowski と Naunyn<sup>2)</sup> に始まる胆汁逆流についての種々の機構の報告<sup>3)4)5)6)</sup>と, ビルビンのうつ滞,あるいは,逆流による肝細胞の障害についての多くの報告<sup>7)8)9)10)</sup>があるように, 臨床的にも動物実験でもよく研究され, 最近では, ビルビン抱合に關与する酵素活性以外に肝細胞内ビルビン移

送物質の研究<sup>11)12)</sup>まで達した. しかし手術時期と關連する肝細胞障害の程度を経時的に観察した報告はあまり多くなく<sup>8)11)27)</sup>, Subcellular level における閉塞後の経時的な変化と閉塞解除後の追跡は殆んどないというのが現状である.

まず臨床例において, retrospective に検討すると, 手術時の黄疸の強さを血中総ビルビン値で, 手術侵襲の程度を手術時間で表わす時, 両者と予後の関係は, 良性疾患の代表である総胆管結石66例においては, 総ビルビンが10以上で予後が悪く, 良性疾患ではビルビン値が指標になるようであった. しかし, 肝胆道系悪性疾患80例における姑息的手術例, 根治手術例でも, 手術時の血中総ビルビン値や, 手術時間の長さや予後には一定の関係を見出しえなかつた, したがって私どもの例からは, 手術時間や手術直前のビルビン値の高さが, 一般にいわれているように, 直接予後を規定するようには思われず, ビルビン値が高いということだけで二期手術にしなければならないということではできなかつた.

しかし, 術前の黄疸持続期間と術後黄疸消退期間の関係をみると, 手術前, 直接ビルビンが10以上で, acholia の病歴の期間が長い程, 術後ビルビンが3.0になるまでの期間は長くなつており, とくに術前黄疸持続時間が2週間, 4週間とそれ以後の群の間に大きな差があるようであるので, 臨床的にはある時期における黄疸の強さも必要な因子であるが, それがどのくらい持続して, 後述するように肝細胞へ障害を与えたかの方がより重要な因子であろう.

この原因を動物実験で論ずるに際し, まず肝障害時にそれに対する反応として起る肝再生の面より検討してみた.

肝障害時, 肝細胞再生の基本となるミトコンドリア再生には, 小沢ら<sup>28)</sup>によれば膵内分泌能が重要な因子を占めるといわれているが, 血中ビルビンの増加する閉塞性黄疸が膵内分泌能に与える影響についての報告はない.

私どもの成績では, 1週間総胆管完全閉塞のラット膵において, 最大刺激に対するインスリン分泌能は低下していなかつたが, 基礎分泌は有意に低下していた. さらに, 正常ラット膵ランゲルハンス島に直接ビルビンを作用させても, 8mg/dlのビルビンで約半分に, 16mg/dlのビルビンでは約1/3にまで基礎分泌, 最大刺激時ともインスリン分泌能は抑制されるので, 閉塞性黄疸でビルビンが上昇するとその増強につれて, ビルビンによ

る uncoupler 様作用の為に膵内分泌能は低下し、ひいては肝ミトコンドリア再生能も落ちることが考えられよう。

ただこの膵内分泌能の低下した閉塞性黄疸時の糖処理能に関しては、小沢ら<sup>27)</sup>は有意に低下し、その低下が肝障害の程度に比例すると報告し、Record ら<sup>29)</sup>はラットの実験でむしろ上昇していると述べている。私どもは有意差を見出し得なかつたが、これらの違いは私どもがすでに明らかにしたように、肝におけるインスリン degradation の差であろうと思われる<sup>30)</sup>。すなわち、私どもの成績では、膵におけるインスリン分泌の抑制が考えられるにもかかわらず、後述するような肝細胞障害が存在するために、肝におけるインスリン分解が抑制され、血中インスリン値は殆んど低下せず、耐糖能も有意な低下をみなかつたものと考えられる。

しかし、正常膵ランゲルハンス島にビリルビンを直接作用させ、2時間後にビリルビンを除去しても、インスリン分泌能は約80%にしか回復しないので、耐糖能の変化で肝障害の程度を推測することに異論はあるにせよやはり閉塞性黄疸時には膵のインスリン分泌低下は重大な問題であろう。

また臨床の子後不良例について術中採取した肝電顕像は、小胞体系の発育不良に加え、再生肝細胞にも変性が強くみられ、さらに極性がなく、再生肝に正常な機能が存在するかどうかとも疑われるので、前述の膵内分泌能低下も加えて閉塞性黄疸の強い時には肝再生力はあまり問題にならないように思われる。

つぎに、閉塞性黄疸進行時の細胞障害について総胆管結紮ラット肝で経時的に検討した。

van den Bergh ら以来、肝の機能として閉塞性黄疸時に最も注目されるビリルビン抱合能は、UDP glucuronyl-transferase, UDPG dehydrogenase 活性とも、結紮後は一時的に上昇するが7日目あるいは3日目より強く減少することにより、早期から障害されると思われる。

ornithine carbamyltransferase 活性も、最初は上昇するが、2週目より約半分と大きく低下し、完全閉塞が2週間つづく、アンモニア解毒能も強く障害されてくるようである。

また薬物代謝や脂肪、ステロイドの水酸化能に関係する cytochrome P450 を中心とするミクロゾーム電子伝達系の機能や、aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase 活性の変化について、Schaffner ら<sup>9)</sup>は総胆管結紮ラット4日間の追求で、それらが経日的に低下し、と

くに aminopyrine demethylase が強く低下していることより type I compound の cytochrome P450 が閉塞性黄疸初期より減少すると述べている。NADPH-cytochrome C reductase を加えた私どもの成績でもそれらは早期より、強く低下しているが、それ以後の長期観察で結紮前値の約70%量を維持してきた cytochrome P450 が、60日目には50%に再び減少していることは、前述の黄疸持続2カ月以後の臨床成績が悪くなることを併せ考えると、注目すべきことである。

これらの低下した機能の閉塞解除後の動きをイヌで検討してみると、ラットとはほぼ同じような経過をとり、約半分に低下していたビリルビン抱合能やアンモニア解毒能等も、総胆管結紮後14日目で解除すると、解除後1週間ではほぼ正常域近くまでもどり、2週間以内の完全閉塞ではすぐに正常機能をとるもどすと考えられる。

一方、肝障害時や閉塞性黄疸におけるミトコンドリア機能はそのエネルギー産生の面より小沢ら<sup>9)27)28)</sup>や山岡ら<sup>10)</sup>によつて cytochrome a を中心に詳しく報告されているが、閉塞性黄疸経過中と、その解除後の P/O 比や RCR の変化より検討した。結紮後はまず RCR が、ついで P/O 比が低下し始め、5日以後は P/O 比の強い低下がみられ、ミトコンドリア膜にまで障害がおよんでいることを示していたが、14日目で閉塞を除くと、解除後も RCR は、ビリルビンの uncoupler 様作用の為かあまり上昇しないのに反し、強く障害されていた P/O 比は解除後によく上昇し、閉塞後2週間以内の解除ではミトコンドリアエネルギー産生能はすみやかに正常域にまでもどるようである。

また私どもの作成した抗ヒト soluble-GOT 感作赤血球はイヌの soluble-GOT とよく反応するので、前述の閉塞性黄疸犬の血中 m-GOT と Total GOT の動きを P/O 比や RCR と比較検討してみると、Total GOT は P/O 比や RCR と必ずしもうまく平行して動かなかつたが、m-GOT の変化はミトコンドリア機能、とくに P/O 比の動きとよく一致しており、血中で測定した m-GOT の値がミトコンドリア障害をよく反映していた。ここでも2週間以内の閉塞性黄疸は解除後よく障害が取除かれていることが示されていると思われる。

以上より、閉塞性黄疸の手術時期に関しては、完全閉塞後はビリルビン抱合能の低下する1週間前後に、ついでアンモニア解毒能の低下する2週間前後に、さらに cytochrome P 450 の低下する1カ月前後にそれぞれ区切があり、少なくともアンモニア処理能の大きな低下が

予想される2週間以前に閉塞が解除されるべきである。そうすればミトコンドリアエネルギー産生能もすみやかに正常域に回復するし、大きな肝障害は殆んど残さないのですむであろうと思われる。

最近 PTC drainage による黄疸軽減の有効性が確立されてきている<sup>33)</sup>ので、できるだけ早期よりこれを施行しつつ、私どもの臨床成績よりみても、可及的早期に一次的に手術するべきであろう。

最後に、閉塞性黄疸術前後における肝subcellular level の変化の follow up に、今までの血中指標に加えて私どもの開発した血中 m-GOT の測定法による値がミトコンドリア P/O 比と逆相関し、有効な指標となり得ることがわかったので、まず肝機能障害患者でその基準を検討した。

soluble GOT は患者の予後との間に一定の関係を見出し得なかつたので、従来臨床で測定され、その大部分が soluble GOT で占められる Total GOT の動きだけでは、肝障害の大きな動向はわかつても詳しく予後まで推測することは不可能と思われる。これに反して、私どもの測定した m-GOT の値は、カラムクロマトや電気泳動法で誤差範囲に入る 3 Karmen 単位まで正確に測定できるうえ、臨床経過と一致し、5単位、10単位と段階的に予後が不良になるので、肝障害例の予後判定に有用と思われる。現在私どもはこれらが5単位以上出ると肝機能は要注意となり、10単位以上出ると術前なら手術の延期、術後なら強力な肝庇護療法が必要と考えている。

これを閉塞性黄疸患者の術前術後経過に応用してみると、良性疾患は殆んど大きな肝障害なく経過しているのに反し、悪性疾患ではある程度術前より完全閉塞が続くために肝障害をおこし、さらに手術時の肝血流量の変化を含む大きな手術侵襲に加えて、術後も肝に hypoxia が存在して、肝障害が長く続くことを m-GOT の動きはよく示していた。

以上、閉塞性黄疸の手術時期に関しては、従来の parameter に加えて、血中 m-GOT の動きを参考にして、できるだけ早期に黄疸軽減術、出来れば一期手術が望ましいと思われる。

#### おわりに

閉塞性黄疸の病態生理と手術時期について臨床例と動物実験の検討よりつぎのような成績を得た。

1) 手術時の血中ビリルビン値の高さおよび、手術時間の長さとの予後の間には良性疾患においてはビリルビン値10mg/dl以上と予後の間に有意な関係があるが、悪性疾

患においては一定の関係を見出しえなかつた。しかし術前の黄疸持続期間と術後ビリルビン消退期間の間には有意な関係が存在した。

2) 総胆管結紮ラットの膵インスリン分泌能は低下し、それはビリルビン値の高さに比例すると思われた。

3) 総胆管結紮ラットおよびイヌの肝におけるビリルビン抱合能は結紮直後は一過性に上昇するが、2週目より著明に低下した。

4) 総胆管結紮ラットおよびイヌにおけるアンモニア解毒能も一過性に上昇するが、2週以後著明に低下すると思われた。

5) 総胆管結紮ラットの肝における水酸化能は結紮後3日以後著明に低下した。

6) 総胆管結紮ラットの肝ミクロゾーム cytochrome P 450 は結紮後早期より少し減少しているが2カ月目より著明に減少した。

7) 総胆管結紮犬において低下したビリルビン抱合能やアンモニア解毒能は結紮後2週目の結紮解除で速やかにもとに戻つた。

8) 総胆管結紮犬の肝ミトコンドリア機能も早期より段階的に低下していくが、2週目の解除で正常に復した。

9) 総胆管結紮犬におけるミトコンドリア機能は血中 m-GOT の動きでよく表現された。

10) 臨床例における血中 m-GOT の値は肝障害患者の予後をよく表わし、良性疾患の閉塞性黄疸では術前術後を通じてあまり高値を示さなかつたが、悪性疾患のそれは術前術後とも高かつた。

以上より、閉塞性黄疸の手術時期に関しては、従来の parameter に加えて血中 m-GOT の動きを参考にして、できるだけ早期すなわち2週間以内に、遅くとも1カ月以内に黄疸軽減術、できれば一期手術が望ましいと思われた。

本論文の要旨は第6回および第7回日本消化器外科学会総会、第74回日本外科学会総会、第10回胆道疾患研究会において発表した。

#### 文 献

- 1) Stern, H.: Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 19: 39, 1885, 亀田治男: 医学のあゆみ, 86: 478—483, 1973より引用。
- 2) Minkowski, O. and Naunyn, B.: Beitrage zur Pathologie der und des Ikterus. Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 21: 1, 1886., Handbook of



- Physiology. Alimentary Canal V. p2347—2374 American Physiological Society, WASHINGTON, D.C., 1968. より引用
- 3) Epinger, H.: Die Leberkrankheiten. Springer Vienna. 1937.
  - 4) Orlandi, F.: Electron microscopic observation on human liver during cholestasis. Acta Hepatosplen. (Stuttgart) 9: 155—166, 1962.
  - 5) Novikoff, A.B. and Essner, E.: The liver cell. some new approaches to its study. Amer. J. Med. 29: 102—131, 1960.
  - 6) 谷川久一: 電顕よりみた抱合ビリルビンの成因. 日本臨床, 30: 1859—1864, 1972.
  - 7) Chou, S.T. and Gibson, J.B.: A histochemical study of the bile ducts in long term biliary obstruction in the rat. J. Path. 103: 163—175, 1971.
  - 8) Schaffner, F. et al.: Mechanism of cholestasis. Gastroenterology. 60: 888—897, 1971.
  - 9) Ozawa, K. et al.: Role of portal blood on the enhancement of liver mitochondrial metabolism. Amer. J. Surg. 124: 16—20, 1972.
  - 10) 山岡義生, 他: ミトコンドリア機能からみた閉塞性黄疸. 医学のあゆみ, 86: 499—503, 1973.
  - 11) 佐藤寿雄, 小山研二: 閉塞性黄疸の病態生理, 肝障害を中心として. 外科, 36: 426—433, 1974.
  - 12) 柏井昭良, 他: 肝障害例に対する外科手術の適応と限界, とくに肝機能検査値からみた評価. 日消外会誌, 7: 126—133, 1974.
  - 13) Levi, A.J. et al.: Two hepatic cytoplasmic protein, Y and Z and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein and other amins. J. Clin. Invest. 48: 2156—2167, 1969.
  - 14) Wada, H. et al.: A simple method for the differential determination of serum GOT-isozymes and its application to clinical diagnosis. J. Clin. Invest. (to be published)
  - 15) Malloy, H.T. and Evelyn, K.A.: J. Biol. Chem. 119: 481—490, 1937. Determination of bilirubin with photoelectric colorimeter.
  - 16) Hogeboom, G.H. et al.: Cytochemical studies of mammalian tissues. J. Biol. Chem. 172: 619—635, 1948.
  - 17) Lacy, P.E. and Kostianovsky, M.: Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. Diabetes. 16: 35—39, 1967.
  - 18) van Roy, F.P. and Heirwegh, K.P.M.: Determination of bilirubin glucuronide and assay of glucuronyltransferase with bilirubin as acceptor. Biochem. J. 107: 507—518, 1968.
  - 19) Strominger, J.L. et al.: Determination of UDPG and UTP by means of UDPG dehydrogenase. Methods in Enzymology. 3: 974—976, Academic Press. New York. 1957,
  - 20) Brown, R.W. and Grisolla, S.: Ornithine transcarbamylase activity in serum. J. Lab. and Clin. Med. 54: 617—620, 1959.
  - 21) Schimke, R.T.: Adaptive characteristics of urea cycle enzymes in the rat. J. Biol. Chem. 237: 459—468, 1962.
  - 22) Gigon, P.L. et al.: Studies on the rate of reduction of hepatic microsomal cytochrome P-450 by reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: Effect of drug substrates. Mol. Pharmacol. 5: 109—112, 1969.
  - 23) Omura, T. et al.: Isolation from adrenal cortex of a nonheme iron protein and a flavoprotein functional as a reduced triphosphopyridine nucleotide-cytochrome P-450 reductase. Arch Biochem Biophys. 117: 660—673, 1966.
  - 24) Guarino, A.M. et al.: Changes in Michaelis and spectral constants for aniline in hepatic microsomes from phenobarbital-treated rats. Mol. Pharmacol. 5: 131—136, 1969.
  - 25) Orrenius, S. et al.: Inhibition of the TPNH-linked lipid peroxidation of liver microsomes by drugs undergoing oxidative demethylation. Biochem. Biophys. Res. Com. 14: 329—334, 1964.
  - 26) Frackson, J. R.M. et al.: Physiological significance of the intravenous glucose tolerance test. Metabolism. 11: 482—500, 1962.
  - 27) 小沢和恵: 肝障害—肝の代償性からみた肝の機能的予備力の把握. 外科, 36: 1092—1098, 1974.
  - 28) Ozawa, K. et al.: Relation of phosphorylative capacity of liver mitochondria to cytochrome a(+a3) content. Amer. J. Surg. 127: 306—309, 1974.
  - 29) Record, C.O. and Alberti, K.G.: Glucose tolerance and blood metabolite changes in galactosamine hepatitis and obstructive jaundice in the rats. Europ. J. Clin. Invest. 3: 130—135, 1973.
  - 30) 関 道夫, 他: 閉塞性黄疸ラットのインスリン分泌能, 第20回西日本内分泌学会 (於徳島), 1974.
  - 31) 楠 徳郎, 他: 閉塞性黄疸の肝の病変と予後の関連性について. 第3回日本臨床電顕学会 (於大阪), 1969.
  - 32) van den Bergh, A. A.H. and Muller, P.: Über eine direkte und indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. Biochem. Z. 77: 90—103, 1916.
  - 33) 太田宗夫, 他: 胆道系疾患の系統的診断に関する検討—特に胆道内視鏡の応用について—. 日外会誌, 71: 1269—1271, 1970.