日消外会誌 10（6）：660～665，1977年

閉塞性黄疸軽減術の検討
—統計学的解析による—

天理よろづ相談所病院腹部外科
松末　智　柏原　貞夫　倉本　信二
前谷　俊三　田中　英夫　香川　嘉宏
青木　孝文　中村　義徳

EVALUATION OF BILIARY DIVERSION
—ITS STATISTICAL ANALYSIS—

Sstoru MATSUSUE, Sadao KASHIHARA, Shinji KURAMOTO, Shunzo MAETANI, Hideo TANAKA, Yoshihiro KAGAWA, Takafumi AOKI and Yoshinori NAKAMURA
Department of Abdominal Surgery, Tenri Hospital

過去10年間に当科で施行された胆・膵系手術例で，総ビリルビン10mg/dl 以上の閉塞性黄疸を有する54例（根治術施行例，胆石症によるものは除外）の術後ビリルビン値の推移を解析し，半減期（T1/2）を算出し，黄疸軽減効果の判定を行った．内瘻より外瘻の方が，有効例の割合，T1/2とも不良で，内瘻間では肝腸吻合が効果不良であった．log T1/2と GPT，LAP とは逆相関を示したが，術前 T.B. 値とは相関なく，肝転移は黄疸軽減には余り影響が無かった．30日以内死亡（10例）原因は，黄疸持続が6例と最高であった．閉塞性黄疸の治療には肝再生能力の十分な早期に手術を行う必要のある事を述べる．

索引用語：閉塞性黄疸，黄疸軽減術，Biliary diversion.

はじめに

近年の肝・胆道系疾患に対する診断法の発達には，目を見はるものがある．とくに，経皮経肝胆管造影(PTC)[1]，内視鏡的膵胆管造影（ERCP)[2] などの直接胆道造影法の発達により，閉塞性黄疸に対する早期確定診断がつき，それ相応の治療が速やかに行われる場合が増したが，悪性腫瘍による閉塞性黄疸の場合は，未だ，診断がついても，切除不能で，姑息手術（黄疸軽減術）に終る場合が大多数である[3)4)]．根治性を高める努力は怠ってはならないものであるが，少なくとも，黄疸による死亡だけは回避させるのが，外科医の当面の責任である．そこで本院での，黄疸軽減術施行例を解析して，ある程度，客観的に検討し得たので報告する．

I　対象，方法

対象として，1966年4月より1976年8月までに本院で施行された，肝・膵系手術例のうちで総ビリルビン値（T.B.）10mg/dl 以上の閉塞性黄疸を有した54例を取りあげた．ただし，胆石に依るものは対象から外し，悪性腫瘍の場合は，姑息手術に終ったもののみを対象とした．その内訳は，**表1**に挙げたとおりである．膵癌17例，胆管癌16例，胆嚢癌11例，胃癌再発5例などの悪性腫瘍以外に良性胆管狭窄も5例含まれている．

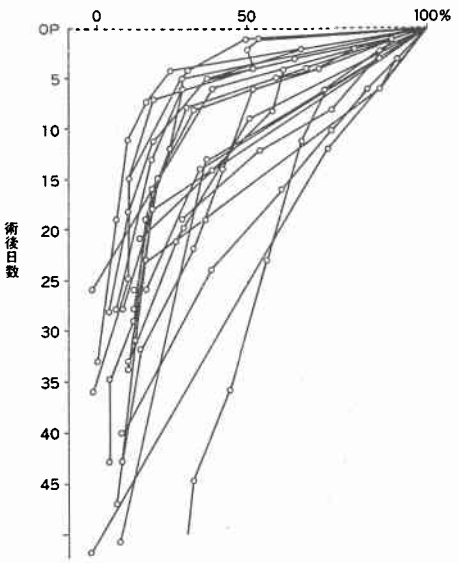
施行手術は，外瘻術（肝臓外瘻，胆嚢瘻，肝外胆管瘻および PTC ドレナージも含む），胆嚢十二指腸吻合術，胆嚢空腸吻合術（ブラウン吻合13例，Roux-en-Y 吻合1例），肝外胆管十二指腸吻合術，肝外胆管空腸吻合術，肝空腸吻合術（肝内胆管空腸吻合術も含む）が行われた（**表1**）．一期的に外瘻術，または PTC ドレナージ（PTCD）を行い二期的に内瘻術を行った症例は，すべて外瘻術例に入れた．なお，参考のために**表1**に，

表1　総ビリルビン10mg/dl 以上の閉塞性黄疸例（胆石症を除く）（1966. 4—1976. 8）

術式＼疾患		膵癌	胆管癌 下部	胆管癌 中部	胆管癌 上部	胆嚢癌	胃癌再発	良性狭窄	計
外瘻（胆嚢・胆管・肝）		6(3)	2	1	2	4(2)	1	1	17(5)
内瘻	胆嚢十二指腸吻合	1							1
	胆嚢空腸吻合	9(3)	1				4		14(3)
	肝外肝管十二指腸吻合	1	4	1		2		1	9
	肝外胆管空腸吻合		1	1				1	3
	肝空腸吻合				3(1)	5(1)		2	10(2)
合計		17(6)	8	3	5(1)	11(3)	5	5	54(11)
根治術		16*	2		1	1		3	23

（　）：30日以内死亡例
＊：膨大部癌10例を含む

図1　術前値を100%としたT.Bの減少曲線



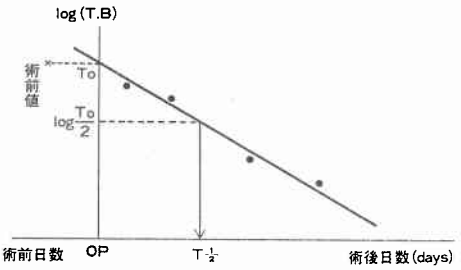
T.B.が10mg/dl 以上の症例で，根治術を施行し得た症例数を挙げた．これは，全対象例の29.9%に当る．

上記54例の術後のT.B.値の推移を術前値（手術日に最も近いデータ）を100%として経時的に見たのが，図1である．これには，黄疸軽減効果の無かった症例は入れていないがほぼ指数関数的に減少しているのがわかる．そこで，術後，T.B.値が，ベースライン1mg で指数減少するものと仮定して，全症例の術後30日以内のデータを用いて，片対数グラフの回帰直線の最小二乗法により，T.B.値が術前値（To）の半分になる日数，すなわち半減期（T1/2）を算出した（図2）．

一般的に，指数減少関数は，

$$y\ (t)=Ae^{-\lambda t} \quad \cdots\cdots (1)$$

図2　30日以内のデーターで回帰直線の最小二乗法により総ビリルビンの半減期（$T^1/_2$）を算出（Base line 1mg で指数減少をすると仮定）



で与えられる．

これより，

$$y\ (o)=A$$

また，

$$y\ (t1/2)=Ae^{-\lambda t1/2}$$

$$y\ (t1/2)=1/2\cdot y\ (o)=1/2A$$

$$\lambda=\frac{\ln 2t}{1/2}$$

t1/2はAには無関係である．

また，(1)の対数をとると，

$$\ln y\ (t)=at+b \quad \cdots\cdots (2)$$

$$(a=-\lambda,\ A=eb)$$

となり，a,b を最小二乗法で求め，t1/2を算出できる．

この T1/2（半減期）を黄疸軽減効果の判定に用い，T1/2が200日以上，および，計算上マイナスで出る場合（すなわち，(2)の直線の勾配が正）を軽減効果無効例とした．

II 結　果

1. 術式別の検討（表2）

外瘻術17例中8例が有効で，内瘻術37例中32例が有効であり，有意の差があった（$p<0.005$）．それぞれの有効例のT1/2の平均値（T1/2）は，外瘻33.3±8.8日，内瘻13.8±3.3日（$p<0.05$）であった．内瘻術において

表2　術式別の半減期の比較

1. 外瘻・内瘻			有効例のT½平均値
外瘻	有効例	8(47.1%)	33.3±8.8
	無効例	9(52.9%)	
内瘻	有効例	32(86.5%)	13.8±3.3
	無効例	5(13.5%)	

(P<0.05)

2. 内瘻			有効例のT½平均値
胆嚢内瘻	有効例	12(80%)	8.5±0.72
	無効例	3(20%)	
肝外胆管内瘻	有効例	12(100%)	9.2±0.9
	無効例	0(0%)	
肝腸吻合	有効例	8(80%)	28.7±12.3
	無効例	2(20%)	

(0.1<P<0.2)

は，胆嚢内瘻（胆嚢十二指腸吻合術，胆嚢空腸吻合術）と肝外胆管内瘻（胆管十二指腸吻合術，胆管空腸吻合術）とでは，有効例の割合と T1/2 とも有意の差はなかった．これら2群と肝腸吻合の間には，有効例の割合には差がないが，T1/2では，明らかに肝腸吻合の方（28.7±12.3日）が延長していた．

2.　唆減期と各種因子との関係（表3）

半減期と年齢とは相関無く，（r=0.1119，0.1<p），

表3　半減期（$T^1/_2$）と黄疸持続日数・各種術前検査値との相関係数（N=35～46）

	黄疸持続日数	T.B	Chol	GOT	GPT	al-P	LAP
$T\frac{1}{2}$	0.3933 (P<0.01)	−0.0826	−0.0647	0.0648	−0.1338	0.0091	−0.2014
log $T\frac{1}{2}$	0.5286 (P<0.01)	−0.0320	−0.0301	−0.0210	−0.2485 (P<0.1)	−0.0723	−0.3017 (P<0.1)

表4　肝転移の影響（悪性疾患49例）

○黄疸軽減効果の有った例

肝転移	例数	$T\frac{1}{2}$の平均値
(−)	28	19.2±4.7
(+)	7	14.0±5.3

(0.5<P)

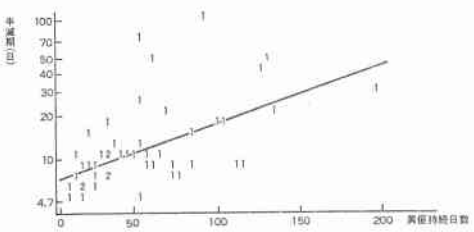
○黄疸軽減効果の無かった例

肝転移	例数	各群における百分率
(−)	9	24.3%
(+)	5	41.7%

（差の検定では，0.2<P）

黄疸持続日数，各種術前検査値との間の相関は表3に示すように，半減期の対数と，黄疸持続日数とは高い順相関（p<0.01）を示し，術前 s-GPT，および，術前ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）とは逆相関（p<0.1）を，示した．術前総ビリルビン値，s-GOT，アルカリフォスファターゼ），コレステロールとは相関を認めなかった．コリンエステレースは，ほとんど全症例が低値を示

図3　Log（半減期）と術前黄疸持続日数との関係



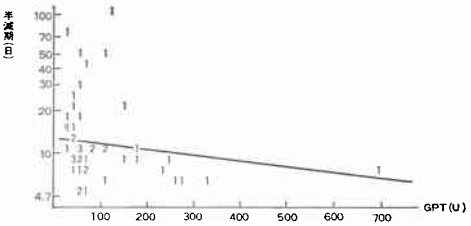
N=46

Log $T^1/_2$= 4.20725×10^{-3} (Day) +0.834541

r=0.5286 (p<0.01)

（数字は例数を表わす）

図4　Log（半減期）と術前 GPT 値との関係

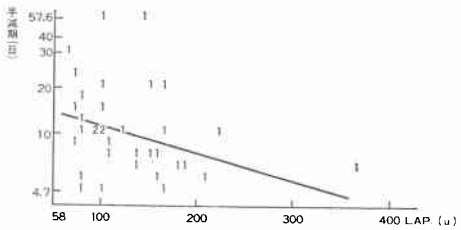


N=46

Log $T^1/_2$=− 6.86960×10^{-4} (GPT) + 1.12643

r=−0.2485 (p< 0.1)

図5　Log（半減期）と術前 LAP 値との関係

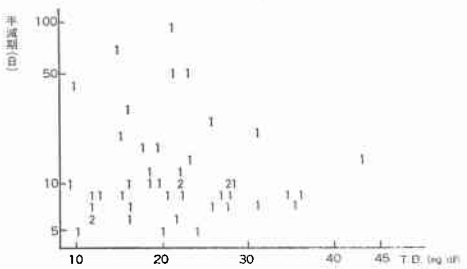


N=35

Log $T^1/_2$=− 1.37931×10^{-3} (LAP) + 1.19834

r=−0.3017 (p< 0.1)

図6　Log（半減期）と術前総ビリルビン値との関係



N=46

r=−0.0320 (0.8<p)

しており，特別な傾向はなかった．T1/2の対数と黄疸持続日数（図3），GPT（図4），LAP（図5），総ビリルビン値（図6）とを，それぞれ実際にグラフに取って見るとこれらの関係が明白である．

3.　肝転移の影響

悪性疾患の49例中12例（24.5%）に手術中に，肝転移を認めた．転移のあった群の内，黄疸軽減効果無効例は5例（41.7%）で，転移の無かった群の内の無効例は9例（24.3%）であった．統計学的には，有意の差はなかった（0.2<p）．

軽減効果のあった例の内，肝転移陽性例は7例，そのT1/2の平均値は14.0±5.3日，肝転移無しの例は28例で，T1/2の平均値は19.2±4.7日であった．両者には有意の差がなかった（0.5<p）．

4.　術前酵素値の変動

術前検査の内で，上で述べたように，T1/2と相関のあった，GPT，LAPの手術日までの変動を示したのが，**図7**（GPT），**図8**（LAP）である．経過の長いもの程，一度上昇した値が下降しており，手術日近くになるとかえって正常値に近くなっている例が多い．

図7　術前のGPTの変動

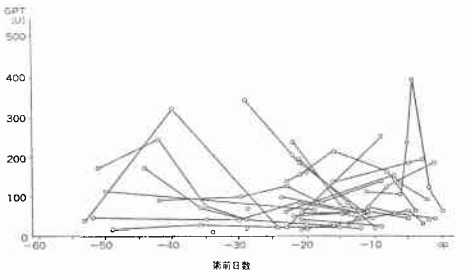
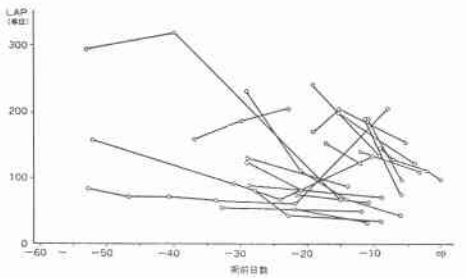


図8　術前のLAPの変動



5.　合併症

黄疸軽減術の合併症では，逆行性胆管炎8例，ショック4例，高窒素血症3例，消化管出血2例，イレウス1例，縫合不全1例であった．術式別では，**表5**に見るように肝外胆管十二指腸吻合術の9例中5例に合併症の発生があり，最高の発生率であった．また，30日以内死亡（手術死亡）例は10例（18.5%）で，その原因では，黄疸持続，肝不全が6例，高窒素血症2例，ショック1例，癌死1例となっている．この30日以内死亡10例と，各種術前検査値，血清尿素窒素・アルブミン窒素比，年齢，黄疸持続日数との間には特別な傾向は見出し得なかった．ただしT1/2は10例中9例がマイナスで算出された黄疸軽減効果無効例であった．

表5　合併症

術式	逆行性胆管炎	ショック	イレウス	高窒素血症	消化管出血	縫合不全	計 (%)
外瘻	2	2			1		5(29.4)
胆嚢十二指腸吻合							0(0.)
胆嚢空腸吻合	1			3	1		5(35.7)
肝外胆管十二指腸吻合	2	2	1				5(55.5)
肝外胆管空腸吻合							0(0)
肝空腸吻合	3					1	4(40.)

表6　30日以内死亡原因

黄疸持続・肝不全	6例
高窒素血症	2例
ショック	1例
癌死	1例

III　考　察

閉塞性黄疸に対する外科的治療については，消化器外科の分野では，その病態生理の複雑なこと，早期診断の困難なこと，根治性の低いこと，合併症の多いことなどにより大きな問題の1つとされてきた．しかし，近年，PTC[1]，ERCP[2]などの直接胆管造影法の発達により，確実に診断のつく場合が多くなって来たが，その治療法では，悪性腫瘍によるものでは，膨大部領域癌を除いて，未だ，その根治切除率，および長期生存率が非常に低い[5)6)7)]のが現状である．根治術施行例に長期生存例が多いという報告[8)]も多いところから，いかにして，根治術施行率を高めるかが，最終目標であることは間違いのない点であろう．そのためには，さらに早期発見に努め，合併症を少なくすることは勿論であるが，閉塞性黄疸自体の病態生理の解明が大きなポイントとなる．

従来，動物における総胆管結紮後の状況につき幾多の知見が得られている[9)10)]．しかし，これらの知見が，即人間の閉塞性黄疸に適合するとは限らない．その病態生理が余りにも複雑であるからである．われわれは，悪性腫瘍による閉塞性黄疸，および，胆管炎症状を伴わない良性胆管狭窄による黄疸が動物実験における総胆管結紮に最も近いと考え，これらの症例の黄疸軽減術（Biliary Diversion）による黄疸軽減効果を検討した．なお，胆石症による閉塞性黄疸症例は，多少とも炎症を伴っており，さらに病態が複雑になるので除外した．

判定基準として，全症例について求めた片対数グラフの減少直線より算出した総ビリルビンの半減期を用いた．その結果，内瘻術の方が外瘻術より有意の差で有効であった．これは，外瘻術施行例の手術時の病状の進行程度も十分考慮しなければならないが，ビリルビンおよ

び胆汁酸の代謝面からの不利益さも予想される．腸管内への胆汁酸排泄の停止が起る結果，消化吸収不良が起こり，腸肝循還の障害により胆汁酸代謝異常（高コレステロール血症の原因[11]）を起こす．また，胆汁酸が胆汁の分泌を促進するといわれており[12]，腸肝循環の停止により肝へ胆汁酸が到達しないため，胆汁の分泌が弱まることも考えられる．その上，胆汁の体外排出による体液のアンバランスを招来する恐れもあり，最近では PTC ドレナージ（PTCD）の内瘻化の試み[13]もある．内瘻間では，肝外胆管，胆嚢を使用する術式が効果良好で Longmire[14] による肝内胆管空腸吻合術は効果の点ではかえって外瘻並である．この術式の Risk を考慮すれば，この術式の適応症にはむしろ外瘻術を施行する方が賢明といえよう．現在，本法を悪性腫瘍に対し実施している人が少ない[3]のも頷ける．

黄疸軽減効果の指標として用いた T1/2 と各種の因子との関係を見ると，黄疸持続日数との間に極めて高い相関を示し，持続日数が長いもの程，T1/2が延長する傾向があった．とくに術前総ビリルビン値とは全く相関がなく，術前の黄疸指数の高い症例程，黄疸軽減効果が少ないという報告[15]もあるが，そのような傾向は見い出し得なかった．これは，われわれの対象例には切除例および，炎症を伴った例を含めていないためかも知れない．術前の GPT, LAP とは逆相関を示し，これらが高値を示す場合の方が T1/2 が短縮していた．そこで術前の GPT, LAP の変動を見たところ，一度上昇した例では閉塞が長期にわたると手術時にはかえって正常域近くに低下している例が多かった．動物実験でも総胆管結紮時に GOT, GPT, アルカリフォスファターゼなどの血清酵素が早期に上昇するが，時間とともにかえって低値を示すようになることが認められている[16][17]．さらに，肝の予備力の1つの指標とされる肝ミトコンドリアの ATP 生成能も血清酵素の変動とは多少のずれがあるが，ほぼ平行する[18]とされ，一度上昇した血清酵素が低下するのは，ミトコンドリア機能の低下した状態で，酵素反応の起らない時期になったためと考えられている[18]．すなわち，肝の再生能力が低下した状態にある訳で，逆に血清酵素値（種々の酵素を同一に見るのは問題があるが）が高い状態の方が肝再生能が高いといえる．閉塞性黄疸症例の経過中血清酵素の上昇が出現した場合出来るだけ早期に黄疸軽減術を行うべきであるとする説[19]も肝の予備能力から見て妥当である．

したがって，閉塞性黄疸の治療に際しては，血清酵素値が高いからといってかならずしも予後が悪いとはいえないので，肝の傷害の度合だけでなく，肝の予備能力または肝の再生能力がどれだけ有るかが問題となる．小沢ら[20]はインスリンが肝再生に果す役割の大きいことに注目し，GTT-pattern により肝ミトコンドリア機能の予備力を推定できるとしている[21]が，さらに簡単に適確に肝の予備力を把握し得る指標の発見が望まれる．

次に切除可能の場合，一期的手術か，二期的手術かの問題がある．黄疸指数80以上は二期的に手術を行う方が成績が良いとする意見[22]もあり，最近では，まず PTCD により黄疸を軽減した後に手術を施行する方が合併症の発生が少なく，手術死亡率も減少することが確認されている[23]．しかしながら，悪性腫瘍による黄疸の場合一期的にドレナージ手術または，PTCD を行い黄疸軽減を待っている間に腫瘍の発育のために，切除可能が切除不能となる場合も考えられ，また早期発見，早期切除という現時点での消化器系悪性腫瘍に対する治療原則にも反している．切除例についての解析が十分でないので何ともいえないが，黄疸が高い症例でも一期的に何らの合併症もなく根治術が施行される例も多いことから，黄疸の程度のみで，二期的手術をしなければならないとするのは，いかがなものだろうか．手術成績に関連する因子のさらに，きめ細かい解析を行った上で，高度黄疸例でも安心して一期的根治術が行い得る判断基準の開発が望まれる．

黄疸軽減術自体にも合併症の発生が多いといわれ[24]，われわれの対象例でも35％に何らかの合併症が発生しており，中でも，逆行性胆管炎（発熱例も含む）が8例（14.8％）に合併し，胆管炎の発生が黄疸軽減に及ぼす影響も無視できないものである．手術死亡率は18.5％で，とくに総ビリルビン値と関係を認めず，ただ，黄疸軽減効果が無効で，黄疸の持続が，早期死亡を規定するといえる．

肝転移の有無は，長期生存率には影響を与える可能性が十分有るが，黄疸の一時的な軽減には無関係のようである．

まとめ

本院において，総ビリルビン10mg/dl 以上の閉塞性黄疸を有し，黄疸軽減術を施行した54例（胆石症を除く）の解析を行った結果次の知見を得た．

1．黄疸軽減効果を得るには，早期診断，早期手術（黄疸持続日数を最小にする）が原則で，総ビリルビン値のみではなく，黄疸持続日数および GPT と LAP の変

動等，肝の予備能力を考慮した上で手術適応を決定すべきである．

2. 姑息手術に限れば，症例により困難な例もあると思うが，極力内瘻にすべきである．

3. 肝転移の黄疸軽減に対する影響は少なかった．

以上より，閉塞性黄疸の治療にはやはり，その病態生理の解明，および，肝の予備能力の簡単な指標の発見が急務であると言えよう．

（要旨は第7回日本消化器外科学会大会で発表した．）

文　献

1) 和賀井和栄：閉塞性黄疸の診断と治療—経皮経肝胆道造影を中心として．日消外会誌，**8**：136—141，1975.
2) 羽白　清：内視鏡的逆行性胆道膵管造影法．外科，**36**：729—736，1974.
3) 木庄一夫他：悪性腫瘍による閉塞性黄疸の外科的治療．医学のあゆみ，**86**：643—648，1973.
4) 後藤明彦：悪性腫瘍による閉塞性黄疸の外科的治療．手術，**30**：1163—1172，1976.
5) 中瀬　明他：胆道癌・膵臓癌．外科治療，**30**：70—73，1974.
6) 本庄一夫他：日本における膵癌治療の現況．日本癌治療学会誌，**10**：82—87，1975.
7) 佐藤寿雄他：胆道癌および膵癌手術の遠隔成績．外科診療，**19**：873—879，1976.
8) Mengé, J.J:: Survival of Patients with Small Carcinomas of the Head of the Pancreas. Biliary-Intestinal Bypass vs. Pancreatoduodenectomy. Annl. Surg., **166**: 908－912, 1967.
9) 三上二郎：黄疸の病態生理．外科治療，**11**：674—679，1964.
10) 佐藤寿雄他：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.
11) Grundy, S.M. et al.: Human Cholesterol Synthesis Is Regulated by Bile Acids. J. Clin. Invest., **45**:1018－1019, 1966.
12) Ganong, W.F.:Review of Medical Physiology, 7th ed., Lange/Maruzen, Tokyo, 1975.
13) 安田秀喜他：経皮的胆管ドレナージの内瘻化に関する検討．臨床外科，**32**：233—239，1977.
14) Longmire, W.P. et al.: Intrahepatic Cholangiojejunostomy－An Operation for Biliary Obstruction. Surg. Clin. N.Am., **36**: 846－863, 1956.
15) 永川宅和他：悪性閉塞性黄疸の治療．日消外会誌，**9**：466—473，1976.
16) Aronsen, K.F. et al.: Enzyme Studies in Dogs with Extra-hepatic Biliary Obstruction. Scan. J. Gastroenterol. **3**: 335－368, 1968.
17) Schaffner, F. et al.: Mechanism of Cholestasis. Structual and biochemical change in the liver and serum in rats after bile duct ligation. Gastroenterol., **60**: 888－897, 1971.
18) 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.
19) 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見た評価．日消外会誌，**7**：126—133，1974.
20) Ozawa, k. et al.: Role of Portal Blood on the Enhancement of Liver Mitochondorial Metabolism. Am. J. Surg., **124**: 16－20, 1972.
21) 小沢和恵他：肝障害．外科治療，**31**：612—619，1974.
22) 槇　哲夫他：胆道癌の治療—とくに高度黄疸例を中心として—．外科，**26**：1147—1155. 1964.
23) 羽生富士夫他：閉塞性黄疸と手術の臨床外科，**30**：305—317，1975.
24) 葛西洋一他：黄疸患者の術後合併症．臨床外科，**27**：51—56，1972.