日消外会誌　10（6）：666～671，1977年　　日消外会誌　10巻　6号

胆道手術例における胆汁中の胆汁酸組成の変動

横浜市立大学第2外科
石黒　直樹　福島　恒男　嶋田　紘
小林　衛　土屋　周二

BILE ACID ALTERATIONS AFTER BILIARY TRACT SURGERY

Naoki ISHIGURO, Tsuneo FUKUSHIMA, Hiroshi SHIMADA, Mamoru KOBAYASHI and Shuuji TSUCHIYA
Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

外胆汁瘻を設置した胆道手術例より，術後経時的に胆汁を採取し，その胆汁酸組成の変動を薄層クロマトグラフィーにて分析した．

術前に肝障害のない症例，肝障害が軽度で手術により改善した症例では，G/T 比は，術後10日目頃までに上昇した．外胆汁瘻よりの胆汁酸喪失を代償するために肝臓における胆汁酸合成が亢進したためと考えられ，T/D 比も上昇した．術後肝障害の改善が遅延した症例では，G/T 比の上昇も遅延した．切除不能な悪性胆道疾患，肝硬変症等では，G/T 比，T/D 比とも低値が持続し，これは肝臓において十分な代償作用が働かなかったためと考えられた．

索引用語　薄層クロマトグラフィー，胆汁酸，G/T比，T/D比

はじめに

胆道疾患の外科的治療に際して，種々な外胆汁瘻を造設する機会は多い．黄疸の軽減や腹腔内への胆汁漏出の予防などの目的で，経皮経肝胆道ドレナージ（PTCD），Tチューブドレナージ，胆嚢外瘻のような外胆汁瘻を留置する．外瘻留置中は，いろいろの胆汁成分を体外へ喪失するが，体外への喪失のほかにも，胆道感染，肝機能障害等の因子により種々の影響を受け，胆汁，とくに胆汁酸の組成に変化が起こりやすい．

著者らは，外胆汁瘻から採取した胆汁につき，薄層クロマトグラフィーにより胆汁酸を測定し，その組成の変動と上述の諸因子との関連について検討したので報告する．

対　象

横浜市大病院第2外科および横浜赤十字病院外科において外胆汁瘻を留置した24例を対象とした（表1，2）．男性9例，女性15例であった．症例の内訳は，胆石症18例，良性胆道狭窄1例，悪性胆道疾患5例であった．このうち閉塞性黄疸を呈した症例は10例で，良性疾患，悪性疾患それぞれ5例づつであった．外胆汁瘻の種類は，良性疾患ではそのほとんどがTチューブドレナージであり，悪性疾患では PTCD が主であった．平均外瘻留置期間は，良性疾患では4.17週間，悪性疾患では9.86週間であった．

表1　非黄疸症例の内訳

症例	診断	肝障害	Tチューブ	その他
MK 55 ♂	胆嚢結石	−	約2週間	
KC 38 ♀	胆嚢総胆管結石	−	〃	
SS 69 ♂	〃	−	約4週間	白色胆汁
WA 51 ♀	〃	−	〃	
MK′ 42 ♀	総胆管結石	+	約3週間	
TS 65 ♀	肝内総胆管結石	+	約4週間	肝硬変合併
YT 44 ♀	肝内結石	+	約3週間	
UN 70 ♀	胆嚢総胆管結石	+	約4週間	遺残結石→再手術
IK 47 ♀	〃	+	約2週間	
OF 41 ♀	〃	−	〃	
KK 24 ♀	総胆管結石	+	約3週間	
SY 68 ♂	胆嚢総胆管結石	+	約2週間	
MK 68 ♀	胆嚢肝内総胆管結石	±	約5ヶ月	遺残結石→溶解剤
MS 51 ♀	胆嚢総胆管結石	+	約2週間	

方　法

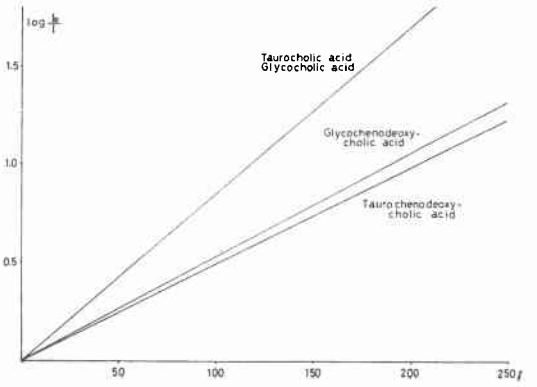
胆汁酸分析は，Gänshirt ら[1]の方法に従った（表2）．早朝空腹時に経時的に外胆汁瘻より胆汁を4ml づつ採取し，この胆汁を，25ml の chloroform：methanol＝1：

表2　閉塞性黄疸症例の内訳

症例	診断	黄疸期間	治療
N S 52♀	胆嚢総胆管結石	約4週間	PTCD→胆摘・Tチューブ
H Y 60♀	総胆管結石	2週間	胆嚢外瘻→胆摘・Tチューブ
K M 27♂	〃	約3週間	胆摘・Tチューブ
H C 63♀	胆管炎・胆嚢結石	10日間	〃
K M 49♂	良性胆道狭窄	約3ヶ月	PTCD→Roux-Y吻合術
Y H 66♀	乳頭部癌	3週間	PTCD→Whipple手術
O E 62♂	総胆管癌	約2ヶ月	PTCD→PTCD
T T 66♂	〃	約6ヶ月	胆嚢外瘻＋胆管D
H K 73♂	〃	約1ヶ月	Tチューブ
U S 61♂	〃　(再発)	約1ヶ月	PTCD

1溶液で抽出し，減圧乾固後，2ml の methanol に溶解し試料とした．薄層プレートは Kieselgel 60 (Merck) を使用直前に100℃で60分間乾燥活性化して用いた．展開溶媒は，n-butanol：氷酢酸：水＝10：1：1を用いた．展開時間は210～240分間，展開距離は15～17cm であった．スポットの発色にはヨードガスを用いた．牛胆汁および標準胆汁酸の Rf 値との比較により，スポットの胆汁酸を同定した．スポットを掻き取り，65%硫酸4ml を加えて，60℃で60分間加温発色させた．遠心分離後，その上清を分光々度計を用い386mμ の波長で吸光係数を測定した．なお，この方法では，chenodeoxycholic acid と deoxycholic acid の分離が不可能で，dihydroxycholanoic acid として1つのスポットに現われる．したがって，抱合胆汁酸としては，展開先端より，glycodihydroxycholanoic acid, glycocholic acid, taurodihydroxycholanoic acid, taurocholic acid の4つの分画に分離される．標準胆汁酸により検量線を作成したが（図1），dihydroxycholanoic acid は chenodeoxycholic acid として，また taurocholic acid は glycocholic acid として計算した．測定結果は，グリシン抱合胆汁酸とタウリン抱合胆汁酸の比，G/T 比，および抱合 cholic acid (＝trihydroxycholanoic acid) と抱合 dihydroxycholanoic acid の比，T/D 比，として表わした．

図1　標準胆汁酸の検量曲線



結　果

1）肝胆道疾患のない症例で，開腹手術時に直接胆嚢穿刺により採取した胆汁の G/T 比の平均は3.70±0.55 (SEM) (N=11) であった．また T/D 比は1.20±0.22であった．

2）良性胆道疾患19例の内訳は，胆嚢結石1例，総胆管結石4例，胆嚢総胆管結石9例，肝内総胆管結石，胆嚢肝内総胆管結石，肝内結石，胆管炎胆嚢結石，良性胆道狭窄各1例であった．手術前に肝機能障害が認められたものは14例であった．閉塞性黄疸を呈した症例は5例で，このうち2例では手術前に PTCD を施行し，1例では胆嚢外瘻により黄疸軽減を計り，その後手術を施行した．手術時には1例を除いてTチューブを挿入した．これらの外瘻は2週間～4カ月間留置したが，多くの症例では留置期間は3週間前後であった．手術前に黄疸の認められた症例では，1例を除いて術後経時的に血清ビリルビン値，アルカリフォスファターゼ値，トランスアミラーゼ値の改善が見られた．非黄疸症例とも，術前にトランスアミラーゼ値，ロイシンアミノペプチダーゼ値の軽度上昇の認められた症例があったが，これらは術後経時的に改善傾向が見られた．

外胆汁瘻より経時的に採取した胆汁中の胆汁酸組成の変動を図2，3に示した．G/T 比についてみると，症例間に差は見られるが，ほとんどの症例で手術直後やや低値を示し，術後10日目頃までには上昇し，グリシン抱合胆汁酸優位になる傾向が見られた．しかし，肝硬変を合併した症例（T.S.）では，G/T 比は低値が持続した．また化膿性胆管炎による閉塞性黄疸症例（H.C.）では，術後長期にわたりアルカリフォスファターゼ値，ロイシンアミノペプチダーゼ値の改善がみられず，時には悪化する傾向がみられたが，G/T 比は低値が持続した．また，術前に肝障害の認められなかった症例（M.K.）は，手術後遺残結石のため長期間，胆石溶解剤（ヘキサメタ燐酸ソーダ溶液，ヘパリン加生理的食塩水など）によりTチューブからの胆管の洗浄を続けたが，経過中に肝障害を合併した．この症例では，一度上昇した G/T 比が途中で低下した．一方症例（U.N.）は遺残結石のため再手術を施行したが，G/T 比は二相性の変化を示した．

つぎに T/D 比の変動についてみると，手術直後0.5～1.5で，この値は対照値とほぼ一致した値を示したが，

図2　良性胆道疾患における手術後の胆汁酸 G/T 比の変動

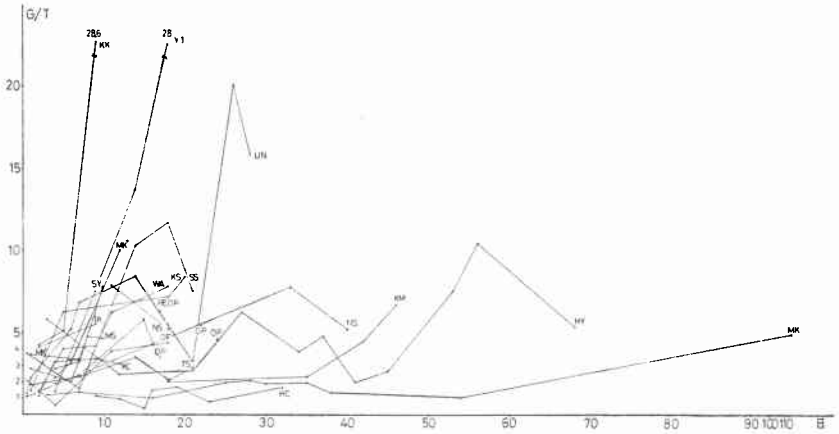


図3　良性胆道疾患における手術後の胆汁酸 T/D 比の変動

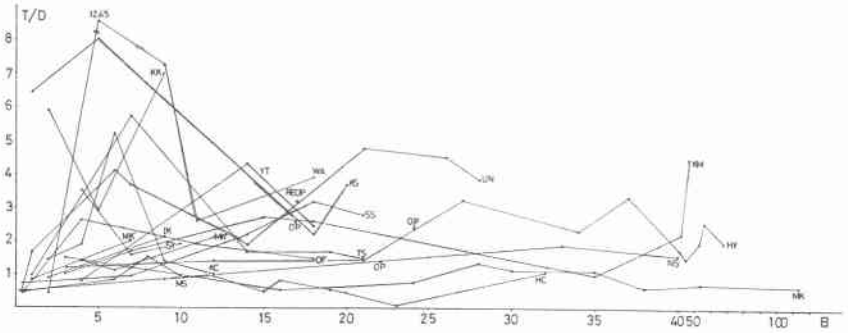
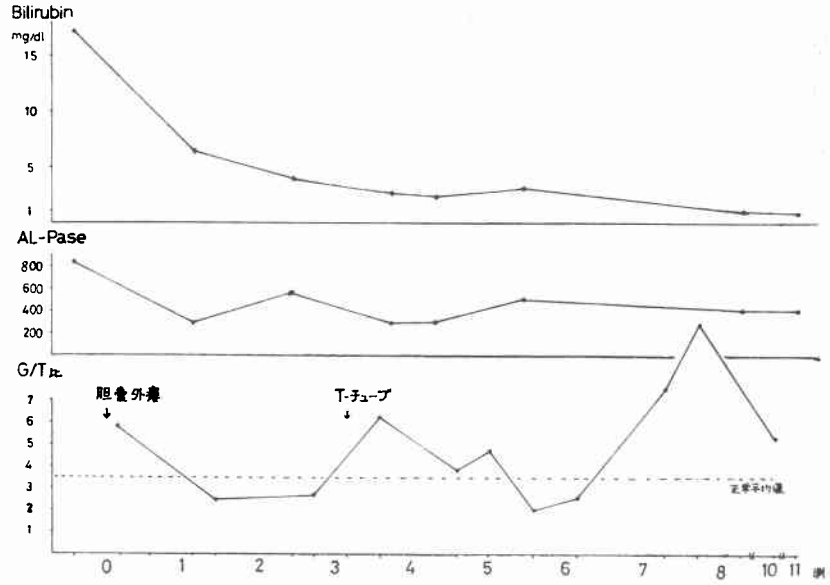


図4　総胆管結石症例の手術後の肝機能，胆汁酸の変動　症例 HY 60♀



ほとんどの症例ではその後上昇し，抱合型コール酸優位となる傾向がみられた．しかし，前述の3症例（T.S., H.C., M.K.）では低値が持続した．

症例（HY）の肝機能検査と G/T 比の経時的変動を図4に示した．この症例は，総胆管結石による閉塞性黄疸を呈し，胆嚢外瘻により黄疸は軽減したが，アルカリフォスファターゼ値は高値が持続し，G/T 比の上昇は遅延した．Tチューブ留置後，Tチューブ周囲膿瘍を合併したが，フォスファターゼ値は上昇し，G/T 比は低下した．

3）悪性胆道疾患5例の内訳は，総胆管癌4例，十二指腸乳頭部癌1例であった．全例閉塞性黄疸を呈した．このうち2例では，手術前に経皮経肝胆管ドレナージ（PTCD）を施行した．外瘻の内訳は，PTCD 2例，Tチューブ，胆管ドレナージ各1例および膵頭十二指腸切除の際に留置した外瘻1例であった．これらの外瘻は1週間～4カ月間留置した．手術後の肝機能検査では，血清ビリルビン値は改善したが，アルカリフォスファターゼ値は高値が持続した症例が多かった．

これらの症例より経時的に採取した胆汁中の胆汁酸組成の変動を図5，6に示した．G/T 比の経時的変動を見ると，症例 Y.H. を除いて長期間にわたり低値が持続した．この症例 Y.H. は，乳頭部癌の症例で，PTCD により黄疸軽減をはかり，膵頭十二指腸切除術を施行した．

図5　悪性胆道疾患における手術後の胆汁酸 G/T 比の変動

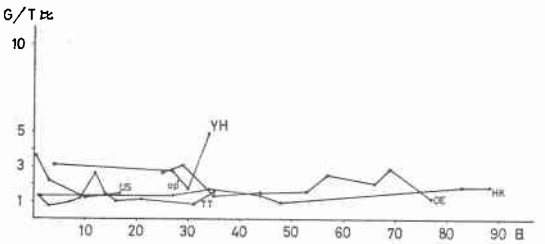
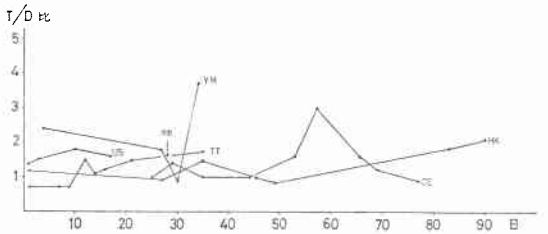


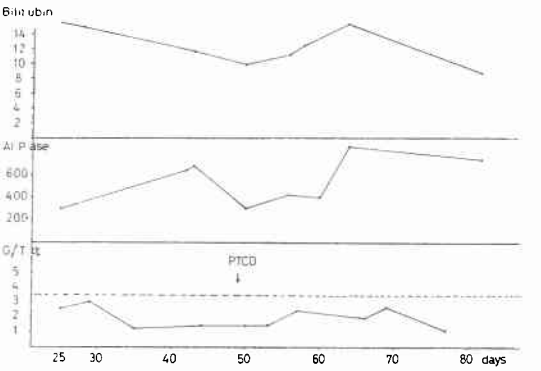
図6　悪性胆道疾患における手術後の胆汁酸 T/D 比の変動



そして膵および胆管内のドレナージチューブは，手術後1週間で抜去した．G/T 比は手術直後低値を示した後上昇した．T/D 比の経時的変動をみると，同様に症例（Y.H.）を除いて低値が持続した．症例（Y.H.）では手術後 T/D 比は3.4まで上昇した．

症例（O.E.）の肝機能検査と G/T 比の経時的変動を図7に示す．この症例は，総胆管癌による閉塞性黄疸を呈した．PTCD 留置後49日目に開腹したが，切除不能なため PTCD を続行した．ドレナージ効果は十分でなく，黄疸，肝障害は改善せず，G/T 比は低値が持続した．

図7　総胆管癌症例の肝機能と胆汁酸 G/T の変動
症例 E.O. 62♂



考　察

閉塞性黄疸を含む種々な胆道疾患において胆汁中の胆汁酸を薄層クロマトグラフィーにより分析した．胆汁酸は通常肝臓より抱合胆汁酸として胆汁中に排泄される．今回用いた薄層クロマトグラフィー法は，この抱合胆汁酸を分解せずにそのまま，しかも簡易に分離測定できる点で，ガスクロマトグラフィー法および従来の測定法より優れている．

本法により測定した対照群の胆嚢胆汁の G/T 比の平均は3.70±0.55（SEM）であった．上田ら[2]は十二指腸ゾンデでえた A, B, C 胆汁の間には，胆汁酸の質的異常は認めず，術中胆嚢胆汁においても，そのビリルビン濃度と胆汁酸組成の間にとくに相関は認めないと報告している．G/T 比の正常における変動は比較的大きく，報告者により[2)3)4)5)6)7)] 1～6の幅がみられたが，大勢は3.0前後の値で，著者らの得た値とほぼ一致している．また T/D 比については，Burnett[6] は，肝胆汁で平均1.2±0.1，胆嚢胆汁で1.04±0.08と報告している．これも著者らの得た平均1.20±0.22とほぼ一致している．

肝臓における胆汁酸合成は，手術により影響を受ける．Redinger ら[8]，Herman ら[9]によると，外胆汁瘻造設手術後，腸肝循環が保持されていても，手術後第1週では胆汁酸分泌は抑制され，第2週の終りごろまでにcontrol level に回復している．また胆汁酸の腸肝循環よりの喪失も胆汁酸合成分泌に影響を及ぼす．Admirand ら[10]は，全胆汁瘻作成後6週間にわたり胆汁酸の最大合成量を測定し，最初の2週間では，胆汁酸合成は抑制されると報告している．Eriksson[11] の実験では，外胆汁瘻作製後最初の6～12時間で胆汁酸プールは洗い出され，つぎの12時間では正常時の合成量に匹敵する量が排泄され，さらにつぎの12時間では合成量は増加して10～20倍にも達するという．Carey and Williams[12] は，外胆汁瘻を作った患者では，胆汁酸合成量は正常時の約6倍にも達すると報告している．このように胆汁酸合成が亢進した際には，生体内でグリシンの pool size が大きいため，腸肝循環を営なんでいる胆汁酸のうちで，グリシン抱合胆汁酸の占める比率が高くなる[3]．大久保[13]は，胆摘，胆管ドレナージを施行した患者5例について，手術後2週間の胆汁中の胆汁酸組成の変動をガスクロマトグラフィー法により分析している．これによると，おおむね第7病日には，lithochol 酸の増加，deoxychol 酸の減少傾向を認めたが，chenodeoxychol 酸，chol 酸には一定の傾向はなく，変動は少なく，第14病日には lithochol 酸，deoxychol 酸，chenodeoxychol 酸は減少し，chol 酸は著しく増加し，以後そのまま安定した構成をとるとしている．

今回の著者らの結果より，抱合胆汁酸の G/T 比の変動をまとめてみると，つぎの3つのパターンに分類することができる．第1は，手術直後やや低値を示し，手術後10日目頃までに急速に上昇するもの．第2は，G/T 比は最終的には上昇するが，この上昇が遅延して現われるもの．第3は，長期間にわたり，G/T 地の低値が持続するものである．

第1群には，良性胆道疾患のうち手術前に肝障害の無いもの，そして軽度に肝障害があっても術後急速に改善のみられた症例が含まれる．これらの症例では，前述のように手術や外胆汁瘻よりの胆汁喪失により，手術直後胆汁酸合成が低下し G/T 比は低く現われ，その直後代償作用により胆汁酸合成が亢進したために G/T 比が上昇したと考えられる．症例（U.N.）は遺残結石のため再手術を施行したが，この症例の G/T 比の変動が2相性となった点は興味深い．

第3群には，悪性胆道疾患で根治手術を行えず，長期にわたり外瘻を留置した症例，または良性疾患であっても，長期間肝障害が持続した症例などが含まれる．Theodor ら[14]は，高度な肝障害時に，胆汁酸プール，合成量，分泌量が減少することを報告し，静注された胆汁酸の血中クリアランスは遅く，肝細胞による取り込みの悪いことを示している．しかも，血中の胆汁酸濃度が高くなると，肝血流中の胆汁酸濃度も高くなり胆汁酸合成はさらに抑制される[15]．したがってこの群の症例では手術，外胆汁瘻よりの胆汁酸喪失に対して十分な代償作用が行われず，胆汁酸合成は抑制されたままで，G/T 比は低値が持続したと考えられる．

第2群には，手術前に肝障害があり，手術後の肝機能の改善が遅延したものや，手術前に肝障害がなくても，長期の外瘻留置期間中に合併症を併発した症例などが含まれている．これらの症例の G/T 比の変動のパターンは，第3群より第1群への移行と考えることができよう．

ついで抱合胆汁酸 T/D 比の変動をみると前述の G/T 比の変動のような特異なパターンはみられなかった．しかし，肝障害例では，T/D 比は低値が持続した．T/D 比は通常比較的安定しているものであるが，今回の症例で T/D 比の上昇をみた症例では，ピーク値が3を越す症例も多くみられた．これは胆汁酸喪失を代償するために，肝臓における chol 酸の合成が亢進したためと考えられ，前述の大久保[13]のガスクロマトクラフィー法による分析結果と一致している．

一方肝硬変症例の胆汁中の抱合胆汁酸 G/T 比は正常範囲内にあると報告されている[5]．しかし，肝細胞におけるグリシンとの抱合能は低下している[5]．そしてコレスチラミン投与による胆汁酸喪失を代償するための胆汁酸合成能は，正常人に比して低下している[16]という．今回の症例のうち肝硬変症を合併したのは症例（T.S.）1例だけであったが，手術，Tチューブよりの胆汁酸喪失に対しても胆汁酸合成は亢進せず，グリシンとの抱合能も低下しているため，G/T 比，T/D 比とも低値が持続した．

以上の結果から，胆汁外瘻よりの胆汁中の胆汁酸組成の変動は，胆汁喪失に対する肝臓の代償機能の指標となりうると考えられる．また胆汁酸組成の変動は，外瘻留置症例の臨床経過と平行した変動を示す．また，Bromsulphalein などと胆汁酸の胆汁中の排泄には競合がみられず別々の排泄機構を持っていると考えられる[17]の

で，胆汁酸分析により従来の多くの肝機能検査で観察できなかった面からも肝機能をみることができる．

胆汁中の胆汁酸分析は，本薄層クロマトグラフィー法によれば，比較的簡単に行い得，その結果は予後の判定の一助となると考えられる．なお胆汁外瘻中の胆汁酸組成については，胆道内細菌検査，胆汁酸の定量，胆汁中の他の因子との相関など多くの点から検討することによりさらに意義ぶかい知見が得られるであろう．

結　語

外胆汁瘻を設置した胆道手術例24例を対象として，外瘻設置後の胆汁中の胆汁酸を薄層クロマトグラフィー法により分析し，その組成の変動を検討した．その結果次の結論を得た．

① 正常対照群における胆嚢胆汁中の抱合胆汁酸 G/T 比，T/D 比の平均は，それぞれ3.70±0.55，1.20±0.22 (SEM, N=11) であった．

② G/T 比，T/D 比は，外瘻設置直後には，対照値以下に低下した．

③ 外瘻設置前に肝障害のない症例，肝障害が軽度で，手術により改善した症例では，G/T 比は，外瘻設置後の一過性の低下に続いて，術後10日目頃までに急速に上昇しその後はやや低下する症例もみられたが，外瘻抜去時まで高値を持続した．T/D 比も一過性に低下した後，上昇した．

④ 外瘻設置後肝障害の改善が遅延した症例では，G/T 比，T/D 比の上昇も遅延した．

⑤ 切除不能な悪性胆道疾患，肝硬変合合症例では，肝障害は改善されず，外瘻設置後長期にわたり G/T 比，T/D 比は低値を持続した．

⑥ 薄層クロマトグラフィー法による胆汁酸分析は，比較的簡単に行うことができ，これにより，胆汁酸の合成排泄機能からみた肝機能を把握でき，有用な方法である．

文　献

1) Gänshirt, H., Koss, F.W., Morianz, K.: Untersuchung zur quantitativen Auswertung der Dünnschichitchromatographie 2. Mitteilung: Trennung und Bestimmung von Gallensäuren. Arzneimittel Forschung, **10**: 943－947, 1960.
2) 上田英雄，原田　尚，志場正光，庵　政志，広田喜代市，本木達也，長谷方夫：肝胆道疾患における胆汁酸代謝について（第2報）．日消会誌，**65**：68—69，1968.
3) Garbutt, J.T., Lack, L., Tyor, M.P.: Physiological basis of alterations in the relative conjugation of bile acids with glycine and taurine. Am. J. Clin. Nutr., **24**: 218－288, 1971.
4) Carey, J.B., Jr.: Bile salt metabolism in man. "The Bile Acids" (Nair, P.P., Kritchevsky, D., ed.) Plenum Press, New York, London, Vol. 2, p.p.63－64, 1973.
5) Sjovall, J.: Bile acids in man under normal and pathological conditions. Clin. Chim. Acta, **5**: 33－41, 1960.
6) Burnett, W.: The pathogenesis of gall stones. in "The Biliary System" (Taylor, W., ed.) Blackwell Scientific Publs., Oxford, p.p. 601－618, 1965.
7) 横山孝一：薄層クロマトグラムからみた胆道手術例における胆汁中の胆汁酸の意義．日消会誌，**71**：541—557，1974.
8) Redinger, R.N., Herman, A.R., Small, D.M.: The effects of surgery on hepatic physiology in the primate. Gastroenterology, **60**: 795, 1971.
9) Herman, A.H., Redinger, R.N., Small, D.M., Egdahl, R.H.: The effects of surgery on bile secretion and composition. Surg. Forum, **22**: 378－380, 1965.
10) Admirand, W.H., Small. D.M.: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest., **47**: 1043－1052, 1968.
11) Eriksson, S.: Influence of thyroid activity on excretion of bile acids and cholesterol in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **94**: 582－584, 1957.
12) Carey, J.B., Hanson, R.M., Monson, B.K.: Primary bile salts synthesis in human liver injury. Gastroenterology, **56**: 1142, 1969.
13) 大久保尚男：ガスクロマトグラフィーによる胆汁中胆汁酸の臨床的研究．日消会誌，**69**：865—885，1968.
14) Theodor, E., Spritz, N., Sleisenger, M.H.: Metabolism of intravenously injected isotopic cholic acid in viral hepatitis. Gastroenterology. **55**: 183－190, 1968.
15) 大菅俊明，今井一洋，真重文子，三田村圭二：肝疾患と胆汁酸．最新医学，**31**：674— 679，1976.
16) Ekdahl, Per-H.: On the conjugation and formation of bile acids in the human liver. Acta Chir. Scandinav., **115**: 208－226, 1958.
17) Miettinen, T.A.: Mechanism of fat malabsorption in patients with liver cirrhosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27, suppl, **116**: 56, 1971.