日消外会誌 12（7）：409～416，1979年

特 集 5*

閉塞性黄疸と急性潰瘍
～とくに副腎皮質の機能，形態からみた発生原因と潰瘍発生の予防対策について～

奈良医科大学第1外科
深井 泰俊　豊田 哲郎　内本 泉
堀田 敦夫　菊川 政男　仲川 恵三
中野 博重　白鳥 常男
同 第1病室
日浅 義雄　大嶋 正人

PATHOPHYSIOLOGICAL STUDIES ON ACUTE ULCERS IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE
—RELATIONSHIPS BETWEEN MORPHOLOGICAL OR FUNCTIONAL CHANGES IN ADRENAL CORTEX AND PATHOGENESIS ON ULCERATION, AND INFLUENCE OF VAGOTOMY ON EXPERIMENTAL ACUTE GASTRODUODENAL ULCERS IN JAUNDICED DOGS—

Yasutoshi FUKAI, Tetsuro TOYODA, Izumi UCHIMOTO, Atsuo HOTTA, MASAO KIKUKAWA, Keizo NAKAGAWA, Hiroshige NAKANO and Tsuneo SHIRATORI
The lst Department of Surgery, Nara Medical University School of Medicine
Yoshio HIASA and Masato OSHIMA
The lst Department of Pathology, Nara Medical University School of Medicine

索引用語：閉塞性黄疸，上部消化管出血，ストレス潰瘍，副腎皮質ホルモン，幹迷走神経切離術

はじめに

現今，閉塞性黄疸時，特に術後発生する急性出血性潰瘍，その前段階のビラン及び粘膜出血（acute mucosal lesions）の成因に関しては種々論じられている．著者らは閉塞性黄疸時に発生する急性潰瘍像がステロイドの投与によって生ずるステロイド潰瘍の組織像に類似していることに着目[1]し，次いで閉塞性黄疸時に発生する急性潰瘍の一誘起因子として副腎皮質ホルモンであるコルチゾールに注目し，この因子がこの種の潰瘍発生に重要な役割を果しているであろうという推察のもとに1971年末より今日まで種々検討を加えてきた．

今回著者らは副腎皮質の機能および形態の変化が閉塞性黄疸時に発生する急性潰瘍に対してどのように結びついているかを実験的並びに臨床的立場から論ずるとともにこの種の消化管出血が一旦発生したならばたとえ外科的処置を加えても救命することが困難なためにどのような対策を構じたならば消化管出血の予防が可能になるかという実験的研究も行ったので併せ記したい．

I 臨床的研究

(1) 消化管出血の本態

* 第13回日消外総会シンポ1
胃潰瘍（急性ならびに慢性）の成因と外科治療

表1は過去11年間に経験した閉塞性黄疸手術症例とその術後合併症であるが，合併症のうち消化管出血が205例中27例を占めており次いで肺合併症，肝腎症候群である．

表2は消化管出血症例中剖検並びに再手術により出血巣が胃十二指腸に発生した急性潰瘍からと判明した症例は10例である．発生部位は胃9例，十二指腸1例，潰瘍深達度はUl-Ⅰ4例，Ul-Ⅱ，Ⅲ，各2例，穿孔2例であり，このうち1例は十二指腸に発生した．

一般に閉塞性黄疸時に発生する消化管出血の出血巣を再手術ならびに剖検例から検索した場合，潰瘍発生部位は胃に多く，たとえ発生してもUL-Ⅰ～Ⅱ程度の浅い潰瘍であり多発する傾向が強いとされている．しかし症例のなかには例えば自験例で示されているようにUL-Ⅲ以上の深達度を持った潰瘍発生例に遭遇する場合もある．このように症例によって深達度が種々異なるのは黄疸指数の高低，黄疸持続期間の長短の他に黄疸生体に対するストレスの種類，強弱，持続期間などが個々の症例によって異なるためであろう．

(2)　黄疸軽減処置方法からみた消化管出血の発生頻度

高度閉塞性黄疸症例に対して一期的に手術を施行することは術後合併症をいたずらに多くするのみであることから今日では何らかの方法で減黄を行いその後2期的に根治手術を行うことになっている．

さて減黄処置方法には手術的減黄処置方法である内外胆汁瘻造設及び非手術的減黄処置法であるPTC Drainageがあるが，今日では余程のことがないかぎり，PTC Drainageが用いられている．

表3は最近の症例からみた減黄処置方法とその合併症であるが今，問題になっている消化管出血のみに注目したならば内外胆汁瘻造設例では28例中7例，PTC Drainage例では48例中1例のみに発生しているにすぎない．

この発生頻度の差異は黄疸症例の黄疸指数，黄疸持続期間なども重要ながら黄疸生体に与えるストレスとしての手術侵襲の有無が関与しているためであろう．

(2)　血中コルチゾール，副腎皮質機能

肝障害と血中コルチゾールの相関についての臨床的研究としてはZumoff[2]は閉塞性黄疸時血中コルチゾールが増加し，この原因をcholestasisに起因した肝細胞内でのコルチゾールの移動，結合能の低下に求めている．また久保田[3]は閉塞性黄疸，肝炎，肝硬変症例の副腎皮質

表　1

		肝内性	肝外性		計
			良性疾患	悪性疾患	
症例数		8	113	84	205
術後合併症	消化管出血		8	19	27 (13.2)
	肺合併症		3	8	11
	肝腎症候群		2	7	9
	急性循環不全		3	2	5
	胆汁性腹膜炎		1	8	9
	肝性昏睡		2	4	6
	肝膿瘍			3	3
計			19 (16.8)	51 (60.7)	70 (34.1)

(　)%

閉塞性黄疸症例と術後合併症

表　3

	OP		PTC・D	計
	内瘻	外瘻		
症例数	9	19	48	76
消化管出血	2	5	1	8
肝腎症候群		2		2
肺合併症	1			1
胆道感染	3			3
胆汁性腹膜炎			4	4
HemobiliA			1	1
計	6	7	6	19

減黄処置方法と合併症

表　2

	再手術剖検例数	潰瘍数		深達度				
		単発	多発	Ul-Ⅰ	Ul-Ⅱ	Ul-Ⅲ	Ul-Ⅳ	穿孔
胃潰瘍	9	4	5	4	2	2		1
十二指腸潰瘍	1		1					1
計	10	4	6					

術後消化管出血例の出血巣について（再手術例，剖検例より）

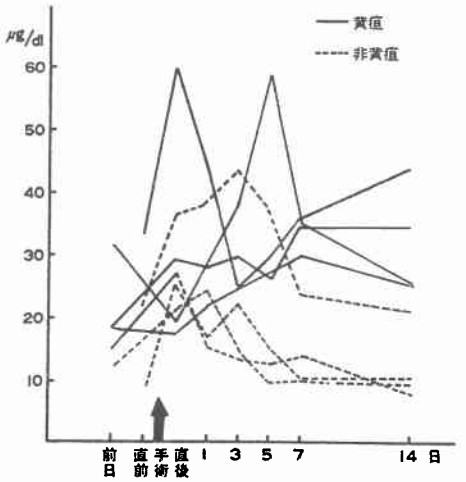
機能を Rapid ACTH Test で検討した結果，閉塞性黄疸症例では副腎皮質機能の亢進が他の2疾患に比べて著明であったとしている．

一方実験的立場から金山[4]は総胆管結紮切離犬にハイドロコルチゾールを投与した場合，正常犬に比して黄疸犬ではハイドロコーチゾンの血中からの消失が明らかに遅延したことを確認している．

図1は自験例の術前後における血中コルチゾールの変動であるが，黄疸症例では非黄疸症例に比べて術後血中コルチゾールの増加が明らかにみられる．

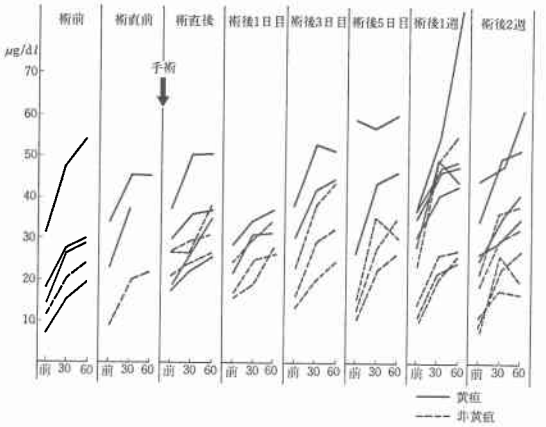
図2は，Rapid ACTH test による副腎皮質機能であるが，黄疸症例では基礎値，および反応値の増加がみられ，この成績は久保田の成績[3]と一致する．

図　1



閉塞性黄疸例の血中コルチゾール

図　2



閉塞黄疸症例の合成 ACTH rapid test

以上の成績から閉塞性黄疸時血中コルチゾールの増加することが再確認されたが，その増加をきたす原因としては1) cholestasis を代表とする肝障害（肝細胞内におけるコルチゾールの移動，結合能の低下[5]），2) 血中での停滞，3) 副腎皮質機能の亢進（内因性コルチゾールの増加）などに求めることができる．

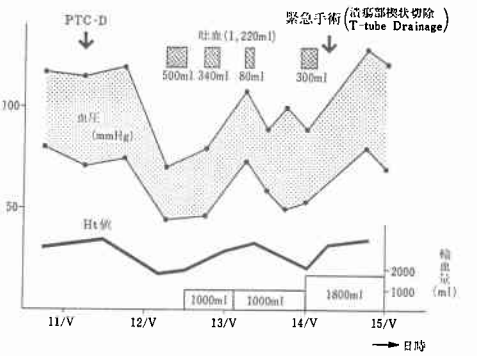
(4) 副腎皮質（特に束状層）の形態

副腎皮質とくに束状層の形態を記する前に高度黄疸症例に減黄処置方法として PTC Drainage を施行，その後著明な消化管出血が招来，緊急手術により出血巣を確認，切除したが，残念ながら死亡した症例を紹介したい．

症例（**表4**の症例番号1）は54歳，男性，主訴は黄疸，体格は中等度，主な入院後検査成績は末梢血液では赤血球数267×10^4，白血球数12000，肝機能成績では黄疸指数100, Al. pase. 59.8, GOT. 67, GPT. 16, choline E. 0.3 ΔpH, LDH. 560, LAP. 474，血液生化学的検査成績は総蛋白値7.0g/dl, BUN 21.6mg/dl, γ-グロブリン16.6%であった．

図3は症例の経過表であるが PTC Drainage 施行後

図　3



症例1の術後経過

1日目から吐血を来たし，保存的療法によっても効果が得られなかったために PTC Drainage 施行後3日目に緊急手術にふみ切った．開腹後，胃十二指腸の精査の結果，出血巣は胃角部上部に発生した潰瘍からと判明したため手術方法としては潰瘍部を含めた楔状切除を施行，総胆管にT字管を挿入して手術を終了した．しかし術後42日目肝不全のために死亡した．なお摘出した潰瘍の大きさは4.0×5.0cm であり型は楕円形であった．肝機能は緊急手術施行直前では黄疸指数100, Al. pase. 32.6, GOT. 139. GPT. 31. 死亡直前の成績では黄疸指数300, Al-pase 52.6, BUN 40mg/al であった．

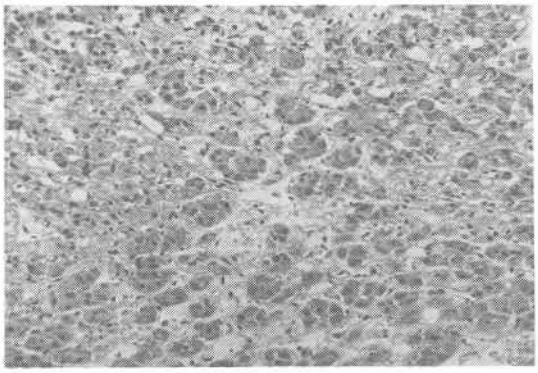
表　4

		症例番号	年齢	性別	剖検番号	副腎皮質組織像						備考
						うっ血	出血	円形細胞浸潤	壊死	線維化	萎縮	
黄疸症例	潰瘍発性(+)	1 G.S.	54	男	1927	+	−	−	++	+	+	膵頭部癌 腎潰瘍Ul-Ⅲ
		2 K.I.	56	男	77−11 6)	−	−	+	+++	+++	+++	膵頭部癌 十二指腸穿通潰瘍
		3 I.M.	75	男	1749	++	+	−	−	−	−	膵頭部癌 胃Ul-Ⅰ
	潰瘍発生(−)	4 M.K.	70	女	1916	−	++	−	−	−	−	肝内総胆管結石
非黄疸症例		5 T.I.	80	男	2012	−	−	−	−	−	−	肺のう瘍
		6 S.M.	73	男	2014	−	−	−	−	−	−	膀胱癌
		7 S.I.	36	男	2066	−	−	+	−	−	−	骨肉腫
		8 T.N.	78	女	2070	−	−	−	−	−	−	肝硬変
		9 T.M.	42	男	78−16 6)	+	−	−	−	−	−	胃癌

+++：著明，++：中等度，+：軽度，−：なし

黄疸，非黄疸症例の副腎皮質特に束状層の組織学的所見（剖検例）

図　4



症例番号1の副腎皮質（束状層）組織像，束状層の細胞の多くは壊死に落ち入り，線維化，萎縮像がみられる（× 200）

図4は本症例の副腎皮質束状層の組織像であるが壊死が著明に出現し，その他線維化，萎縮像がみられた．

表4は本症例を含めた潰瘍，エロジオン発生の黄疸症例（症例番号1，2[6]，3），非潰瘍発生の黄疸症例（症例番号4）と非黄疸症例（症例番号5，6，7，8，9[6]，ショック死，内分泌性疾患，悪性腫瘍であるが組織学的に副腎に転移のみられる症例などは除外）などの剖検により得られた副腎皮質束状層の組織学的所見である．潰瘍発生のみられる黄疸症例では壊死，線維化，萎縮などの所見が強く出現しているが，UL-Ⅰの発生症例（症例番号3）ではうっ血，出血などの像がみられた．

急性潰瘍と副腎皮質の形態学的相関については Woldman[7] は各種ショック後に発生する急性胃十二指腸潰瘍で死亡した患者の副腎皮質を組織学的に検索した結果，その36%に著明なうっ血，円形細胞浸潤，45.9%に出血，壊死が出現し，萎縮，線維化などの退行性変化は全体の71.4%を占めていたと報告している．一方笹野[8]は副腎皮質のうっ血，水腫，実質細胞の萎縮，消失，さらに線維化の出現は皮質内層に由来するグルココルチコイドの欠乏を意味し，これはストレスに対する予備能力の低下を示唆するものであろうとしている．特に症例番号1，2の症例の副腎皮質束状層に壊死，退行性変化である線維化，萎縮などの像が出現したことは，PTC Drainage 時，外胆汁瘻造設時[6]には副腎皮質機能の低下を示唆するこれら組織学的変化に近い像が出現しており，この低下に由来した因子が両症例の潰瘍発生誘因子となっていることが充分にうかがえられる．

すなわち高度黄疸が長期間持続した場合には副腎皮質機能は低下するか，または消失し，この状態はあたかも両側の副腎を摘出した条件に一致し，わずかなストレスでも容易に急性潰瘍を発生せしめるような環境が作り出されるのではないかと思う．この環境はビリルビンの持

つ酸化的燐酸化に対する uncoupler としての作用[9]が副腎皮質に長期間，持続的に作用するために造り出されたものであろう．

II　実験的研究

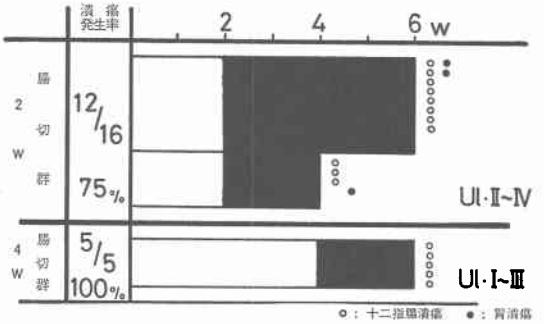
(1)　副腎皮質の機能及び形態に関する研究

実験群は2群を作成した．即ち総胆管結紮切離後2週目に黄疸の軽減しない手術侵襲のみを加える目的で腸切除術（盲腸より口側1m の部位で10cm の腸管を切除）を施行した2週腸切群と4週目に腸切除術を施行した4週腸切群である．

（i）各実験群の潰瘍発生頻度，潰瘍深達度

表5は2，4週腸切群の潰瘍発生頻度であるが，2週腸切群では16頭中12頭 UL II～IV，4週腸切群では5頭中5頭 UL I～III であり，発生頻度は4週腸切群の方にやや高い傾向を示した．

表　5



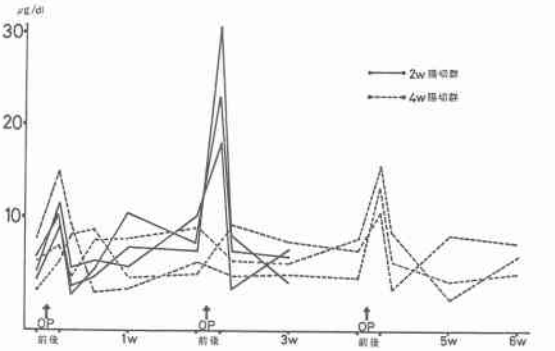
2週（W）4週腸切群の潰瘍発生頻度，発生部位ならびに潰瘍深達度

（ii）血中コルチゾール，副腎皮質機能

図5は2，4週腸切群の血中コルチゾールの変動を示したが，2週腸切群の術後では総胆管結紮切離直後に比して著しい増加がみられたが，4週腸切除群の術直後になるとその増加は総胆管結紮切離直後の成績とほぼ等しい増加のみを示したにすぎなかった．一方副腎皮質機能を Rapid ACTH test でみた場合（**図6**）4週腸切群の直後は2週腸切除の直後に比べて基礎値及び反応値の低下を招来した．

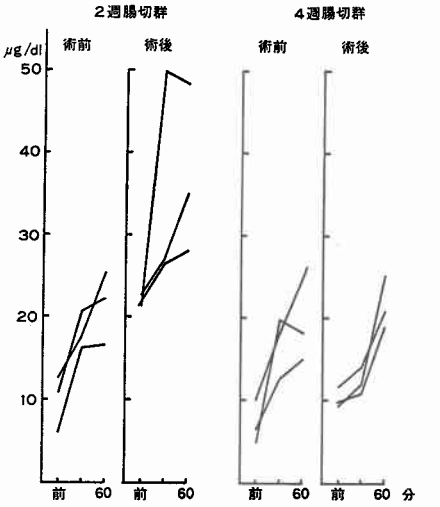
臨床的に黄疸持続期間を短期化した場合の実験モデルである2週腸切群では副腎皮質機能は亢進し，とくに術直後に著しい増加がみられた点は臨床成績と一致する点であるが，黄疸持続期間を長期化した実験モデルである4週腸切群の副腎皮質の形態に前記の臨床成績でみられたような特異的な組織学的形態が得られるか否かである．このような観点から副腎皮質（束状層）の形態を光

図　5



総胆管結紮後ならびに各種手術後の血中 cortisol の推移

図　6



閉塞性黄疸犬の副腎皮質機能検査（合成 ACTH 静注による血中 cortisol の推移）

顕及び電顕のレベルで観察した．

(iii) 副腎皮質（束状層）の光顕的及び電顕的観察

副腎皮質である束状層の組織からは glucocoticoid が分泌される．glucocorticoid の合成経路のうち progesterone から17α-hydroxylase により17α-hydroxyprogesterone が合成される経路と17α-hydroxyprogesteron から21-hydroxylase により，11-Desoxycortisol が合成される路が滑面小胞体にあり，11-desoxycortisol から11-β-hydroxylase により Cortisol が合成される経路がある．一方ミトコンドリアでは11-desoxycorticosterone から11-β-hydroxylase により Corticosterone が合成される．このように束状層は副腎皮質ホルモンの産出，放出の重要

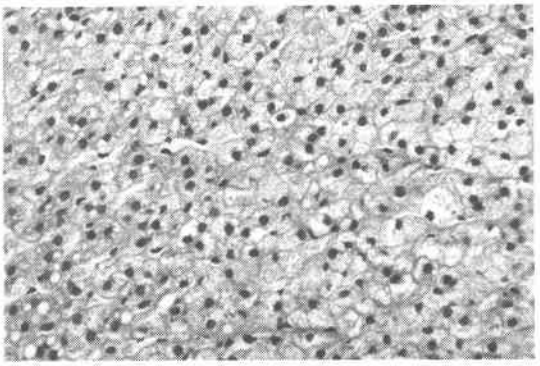
な場所である．

図7は正常犬の束状層の組織像であるが，細胞は石垣状に配列し，構造の破壊は全ったくみられない．しかし4週腸切群の術直後の束状層では（**図8**）細胞は膨化し軽度の変性，破壊像が散存した．

電顕像では**図9**は正常犬の束状層における実質細胞の細胞質であるが，小胞体の拡大はほとんどみられず又ミトコンドリアには泡状クリスタルが多数みられる．4週腸切除の術直後の電顕像（**図10**）では小胞体はCysticに拡大し，その一部に破壊がみられる．またミトコンドリヤでは泡状クリスタルは減少し，管状クリスタルの形成がみられる．なお正常犬にみられた脂肪滴は著減した．

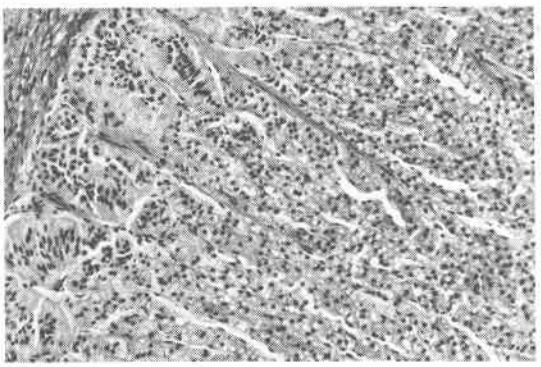
生体にACTHの刺激が加った場合，束状層における実質細胞の細胞質では脂肪の減少，泡状クリスタルの増数などがみられる[10]．またストレス後には脂肪滴は減少

図　7



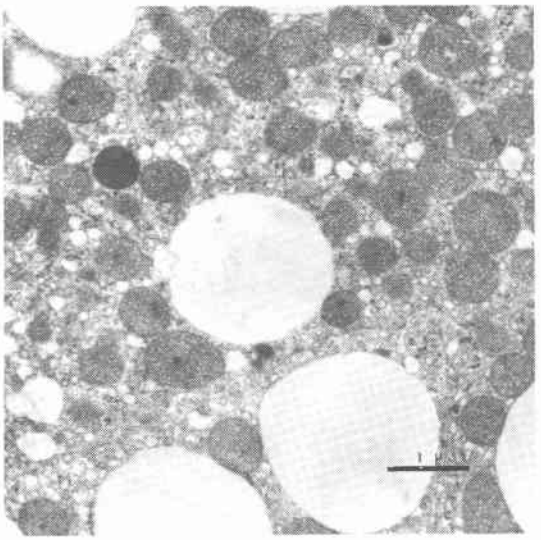
正常犬の副腎皮質（束状層）組織像束状層の細胞は石垣状に配列し構造の破壊は全ったくみられない（× 250）

図　8



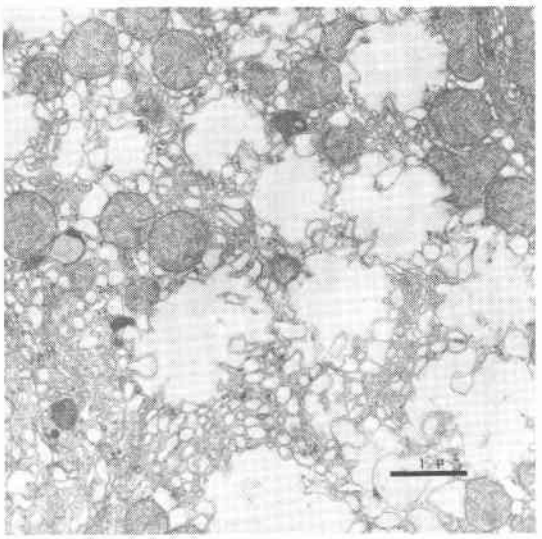
4腸切群の副腎皮質（束状層）組織像束状層の細胞は膨化し，軽度の変性，破壊像がみられる（× 100）

図　9



正常犬の副腎皮質束状層の電顕像　小胞体の拡大はほとんどみられず又ミトコンドリヤには泡状クリスタルが多数みられる

図　10



4週腸切群の副腎皮質束状層の電顕像　小胞体にはcystic拡大し，その一部に破壊がみられる．またミトコンドリアでは泡状クリスタルは減少し，管状クリスタルの形成がみられる．なお脂肪滴は著明に減少した．

し，滑面小胞体の増加が観察され，同時にCorticosteroneの増加がみられることからこの変化は副腎皮質機能の亢進像とみなされている[11]．

さて光顕学的には束状層の細胞には膨化，変性，および破壊像などの所見がみられる時に電顕学的には1）脂肪滴の著減（ステロイドの前駆物質としての使用よりはむしろ脂肪並びに脂肪前駆物質の合成能の低下ついでステロイド合成能の低下を考慮すべきである）2）泡状クリスタルの減少，3）小胞体の一部破壊などが出現する著者らの成績は副腎皮質機能の亢進を積極的に考えなくてはならない資料ではなくてむしろ機能の低下を示唆する成績であると考えたい．

要するに臨床的に黄疸持続期間を長期化した実験モデルである4週腸切群では潰瘍発生頻度は高率になるが副腎皮質の形態とくに電顕像では副腎皮質機能の低下を示唆する成績となり，この低下が黄疸持続期間が長期化した場合の一潰瘍発生誘起因子となるのではないかと考えている．症例（**表4**の症例番号，1，2，3）の潰瘍発生誘起因子としては前記したが，副腎皮質機能の亢進よりは機能の低下に由来した因子を考える方が妥当であろう．

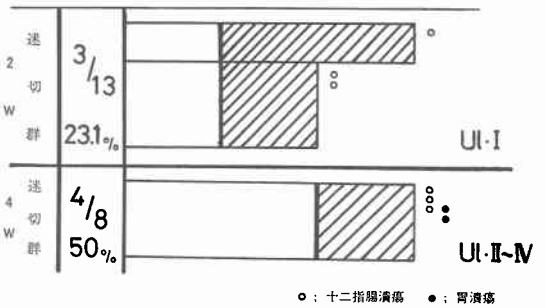
（2）消化管出血の予防対策に関する実験的研究

この場合の予防対策に関する研究の目的は黄疸軽減処置方法として例えば内外胆汁瘻などを造設した場合に附加手術として幹迷切切術を加えるか否かを検討することである．

実験群は前記した2，4週腸切群の腸切除時に附加手術として幹迷切兼幽門形成術を加えた2，4週迷切群の2群を作成した．

（i）2週腸切群（**表5**）と2週迷切群（**表6**）の潰

表　6



2週（W），4週迷切群の潰瘍発生頻度　発生部位ならび潰瘍深達度

図　11

2週迷切群に発生したUL-Iの弱拡大組織像，組織欠損は粘膜筋板を突破せず粘膜の欠損のみみられる．

瘍発生頻度の比較

潰瘍発生頻度は前記した2週腸切群では16頭中12頭であったが2週迷切群では13頭中3頭UL-Iでありこの条件では潰瘍発生に対する幹迷切の著明な抑制効果が得られた．

図11は2週迷切群に発生したUL-Iの弱拡大像であるが組織欠損は粘膜筋板を突破せず粘膜の一部欠損のみに終っている．

（ii）4週腸切群（**表5**）と4週迷切群（**表6**）の潰瘍発生頻度の比較

潰瘍発生頻度は前記した4週腸切群では5頭中5頭であったが4週迷切群では8頭中4頭となり幹迷切による抑制効果が得られたが，2週迷切群時と比較した場合，その効果は減退した．

（iii）2週迷切群（**表6**）と4週迷切群（**表6**）の潰瘍発生頻度の比較

2週迷切群（13頭中3頭UL-I）に比して4週迷切群（8頭中4頭Ul II～IV）では潰瘍発生抑制効果は減退し，潰瘍深達度も進展した．

さて迷切はストレスなどによる急性潰瘍の発生を予防するが[12)13)]が確かに2週迷切群では幹迷切による潰瘍発生抑制効果は得られているが，4週迷切群の成績と対比した場合，その抑制効果は4週迷切群において大幅な減退を示し，さらに潰瘍深達度も進展した．このことは黄疸持続期間が長期間になった場合（実験的には2週が4週間になる）その抑制効果は減退するということを示唆している．

したがって外科的予防対策を構じ，効果が得られるた

めの時期的範囲は発黄から比較的早期な症例に限局され，黄疸持続期間が長期化した症例ではその効果は減退するが，黄疸持続期間からみたその効果を示す時期的な接点の決定は今後の研究に待ちたい．

おわりに

閉塞性黄疸時発生する急性潰瘍の発生原因を副腎皮質の機能および形態の面から検討し，併せ，この種の潰瘍発生に対する幹迷切術の抑制効果についても検討を加えた．

閉塞性黄疸症例は初期即ち発黄後，比較的早期の症例では副腎皮質機能は亢進状態にあり血中コルチゾールは高値を示すが，黄疸持続期間が長期化した症例では副腎皮質機能はむしろ低下し，かつ形態学的には副腎皮質束状層に退行性変化を主体とした病変が出現し，ショック準備状態の環境を造り出す．黄疸持続期間が，さらに長期化した場合には副腎皮質機能は全たく消失する可能性が充分に考えられる．

このようなことから閉塞性黄疸時の潰瘍発生誘起因子を副腎皮質の機能及び形態の変化に求めた場合には機能亢進または低下に由来した2因子の面からの解析が必要であることが判明した．なお幹迷切術の潰瘍発生に対する抑制効果は黄疸持続期間が比較的短期間の症例のみに効果を発揮するという成績を得た．

文　献

1) 深井泰俊他：ステロイド潰瘍と閉塞性黄疸時の潰瘍．日外会誌，73：1066，1972．
2) Zumoff, B., et al.: Cortisol metabolisum in total extrahepatic biliary obstruction. J. Clin. Endocr., **32:** 36, 1971.
3) 久保田力他：胆道疾患における Rapid ACTH test ならびに血中コルチゾール蛍光測定法の吟味．臨床病理，**21**：189，1973．
4) 金山知新他：閉塞性黄疸とストレス潰瘍．ストレス潰瘍，169頁，1978，新興医学出版社．
5) Zumoff, B., et al.: Cortisal metabolisum in cirrhosis. J. Clin. Invest., **46:** 1735, 1967.
6) 日生病院病理部　剖検記録(1977)，日生病院医学雑誌，7：320，1979．
7) Woldman, E.E.: Acute ulcers of upper gastrointestinal tract. J.A.M.A., **12:** 984, 1952.
8) 笹野伸昭：喘息患者における副腎萎縮．現代の臨床，8：87，1974．
9) Zetterström, R., et al.: Bilirubin, an uncopler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. J.A.M.A., **15:** 1335, 1956.
10) 吾郷泰広他：副腎，電子顕微鏡図説細胞図，216頁，1976，朝倉書店．
11) 水島和雄他：ストレス潰瘍の実験的研究．ストレス潰瘍，35頁，1978，新興医学出版社．
12) Ritchie, W., et al.: Studies on the pathogenesis of "stress uleers" effect of hemorrhage transfusion and vagotomy in the restrained rats. Surg., **71:** 445, 1972.
13) Sethbhakdi, S., et al.: Gastric mucosal ulceration following vasoactive agents. Amer. J. Dig. Dis., **15:** 261, 1970.