

閉塞性黄疸時における凝固・線溶能に関する研究

東京医科歯科大学第2外科 (主任: 浅野献一教授)

栗 栖 茜

STUDY ON COAGULATION-FIBRINOLYSIS ACTIVITY IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Akane KURISU

Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University

閉塞性黄疸症例36例について、その病態を凝固・線溶能および血清脂質の面から検討し、つぎの結論をえた。

1. 閉塞性黄疸では、血小板数、カルシウム再加時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間は大体正常範囲にあるが、血漿フィブリノーゲン量、P-SFMCは高値を示す。一方、plasminogen activator activity levelは低値を示す。すなわち、凝固亢進・線溶抑制状態にある。2. 凝固亢進・線溶抑制状態、ことに線溶抑制は閉塞性黄疸に伴う高値血症と密接な関連がある。3. PTCDによる黄疸の軽減に伴い、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値の低下及びユーグロブリン溶解面積の増大傾向を認める。

索引用語: 閉塞性黄疸, 凝固亢進・線溶抑制状態, 高脂血症, 血管内凝固症候群 (DIC), 経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD)

I はじめに

近年、外科学が各分野において長足の進歩をとげたにもかかわらず、閉塞性黄疸の病態に対しての外科的治療にはなお困難な問題が多い。たとえば、出血傾向、急性腎不全などの合併症が発生しやすく、また、一たびこれらが併発すると、その治療ははなはだ困難である。そのため、現在では高度閉塞性黄疸症例に対しては、経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) などのなるべく侵襲の少ない方法で減黄処置を構じた後、根治術を行うべきだと考えられている。これら閉塞性黄疸患者については従来より、さまざまな観点から追求されてきたが、その病態の解明ははまだ十分なされていない点が残っている。

著者は、凝固・線溶の面から閉塞性黄疸患者の病態を検討し、若干の知見を得たので報告し、その診断ならびに治療面に関する考察を加える。

II 研究対象

1974年より1977年まで東京医科歯科大学第2外科ならびに関連病院に入院した患者のうち、黄疸発生から2カ

月以内で、臨床的に胆道感染を認めず、また、出血傾向、急性腎不全等の合併症のない、血清総ビリルビン4.4mg/dl から 35.5mg/dl の閉塞性黄疸症例36例 (悪性24例、良性12例; 男20例, 女16例; 年齢は36歳から81歳) を選び諸検査の対象とした (表1)。また、閉塞性黄疸例は悪性群と良性群および血清ビリルビン 20mg/dl 以上と 20mg/dl 以下に分けて検討した。これらを肝硬変症10例ならびに健常者5例と対比して検討した。

III 検査事項および方法

1. 血小板数: Fonio 法
早朝空腹時、注射器に3.8%クエン酸ソーダ溶液 1ml を入れ、10ml まで肘静脈より採血し、十分混和したのち 3,000rpm にて10分間遠沈し血漿を分離した。
2. 血漿フィブリノーゲン量: 重量法¹⁾
3. カルシウム再加時間
4. プロトロンビン時間: Quick 1段法
5. 部分トロンボプラスチン時間
6. 血漿 soluble fibrin monomer complexes (P-SFMC)

表1 研究対象症例一覧表

NO.	年齢	性別	病名	実施手術名
1	62	女	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術
2	52	男	脾臓部癌	脾臓十二指腸切除術
3	62	男	胆管癌	脾臓十二指腸切除術
4	71	男	脾臓部癌	実施せず
5	68	女	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術
6	69	男	胆管癌	脾臓十二指腸切除術
7	68	女	胆管癌	胆嚢空腸吻合術
8	55	男	胆管癌	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ・乳頭形成術
9	78	女	胆管癌	外胆嚢嚢造設術
10	62	女	胆管癌	試験胆嚢術
11	67	女	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
12	71	男	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術
13	73	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
14	68	女	脾臓部癌	実施せず
15	38	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
16	36	男	脾臓部癌	実施せず
17	69	女	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術
18	42	女	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
19	70	男	胆管癌	脾臓十二指腸切除術
20	68	女	転移性肝腫瘍	実施せず
21	81	男	胆管癌	胆嚢空腸吻合術
22	66	男	転移性肝腫瘍	実施せず
23	64	女	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
24	58	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
25	74	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
26	56	女	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
27	49	女	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術
28	39	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
29	38	男	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
30	36	女	胆管癌	胆嚢空腸吻合術
31	42	女	胆管癌	総胆管空腸吻合術
32	67	男	胆管癌	総胆管空腸吻合術
33	70	男	乳頭部癌	胆嚢空腸吻合術
34	64	男	胆管癌	胆嚢空腸吻合術
35	62	女	総胆管結石	胆嚢摘除術・総胆管切開術・Tチューブ・ドレナージ
36	42	男	脾臓部癌	胆嚢空腸吻合術

: Lipinski 法²⁾

同クエン酸加血漿を2%酢酸でpH 5.2とし、これを4℃60分間静置した後、3,000rpmにて10分間遠沈し、その沈渣をpH 7.4のリン酸緩衝液で再溶解し、これをユーグロブリン液とした。

7. ユーグロブリン溶解時間: 前記のユーグロブリン液 0.5ml にトロンビン液 (5単位, 1ml) を添加し混和凝固させ、これを37℃の恒温槽に入れ溶解するまでの時間を測定した。

8. 標準ユーグロブリン溶解面積: 標準平板上にユーグロブリン液 0.03ml をおき、37℃で18時間静置してできたフィブリン溶解窓の長径と短径の積を求め、標準ユーグロブリン溶解面積とした。

9. 標準 SK 加ユーグロブリン溶解面積:

標準平板上にユーグロブリン液とストレプトキナーゼの等量混合溶液 0.03ml をおき、8と同様に溶解窓を測定した。

10 加熱 SK 加ユーグロブリン溶解面積:

加熱平板上にユーグロブリン液とストレプトキナーゼの等量混合溶液 0.03ml をおき、8と同様に溶解窓を測定した。

11 血清総ビリルビン値: Autoanalyser (SMA)

12 血清総コレステロール値: Zak-Henly 変法

13 血トリグリセライド値: Van Handel and Zilve-rsmit 法

14 血清リン脂質値: 湿性灰化法

15 血清βリポたんぱく値: 沈殿比色法

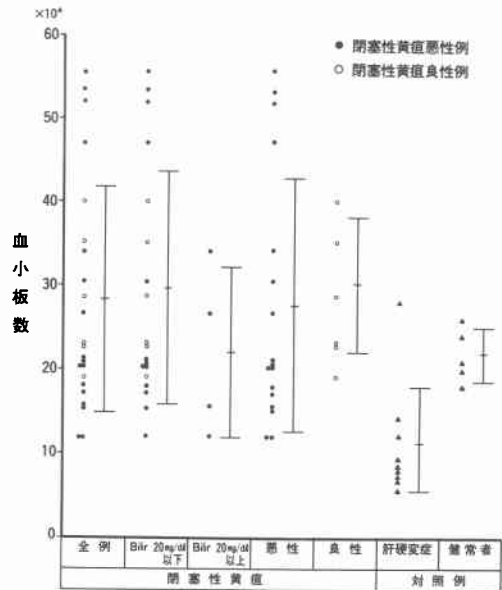
IV 成績

A. 各検査成績の検討

1. 血小板数 (図1)

本測定法における健常者の血小板数は18万~26万mm³ (平均21.8万mm³)であったが、これに比べ肝硬変症では5.6~28万mm³ (平均11.1万mm³)と低値を示し、また、閉塞性黄疸例は11.8万~55.5万mm³ (平均23.3万mm³)と肝硬変症と比べ有意に (p<0.01) 高値を示しているものの、健常者との間には有意差はなかった。閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間には有意差はなかった。

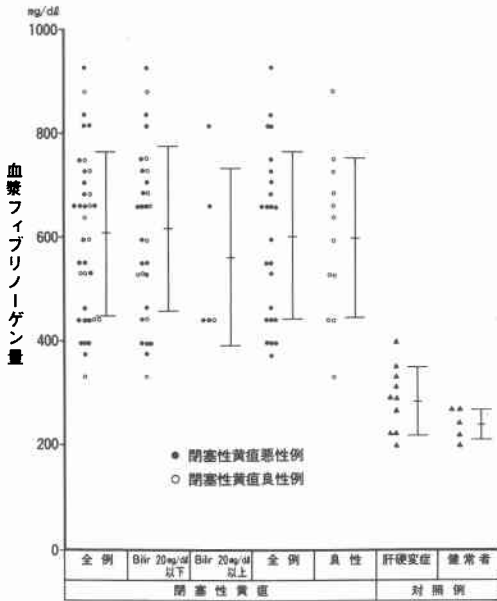
図1 血小板数



2. 血漿フィブリンノーゲン量 (図2)

血漿フィブリンノーゲン量は健常者で198~264mg/dl (平均237.6mg/dl)、肝硬変症で198~396mg/dl (平均286mg/dl)であったが、閉塞性黄疸は330~924mg/dl (平均601.3mg/dl)で、健常者および肝硬変症と比べ有意に (名 p<0.01, p<0.01) 増量していた。閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン20mg/dl以上の群以下群および

図2 血漿フィブリノーゲン量



悪性群と良性群の間には有意差はなかった。

3. カルシウム再加時間 (図3)

カルシウム再加時間についてみると、健常者では32.5~129.4秒 (平均99.2秒)、肝硬変症では71.3~248.1秒 (平均152.3秒)、一方、閉塞性黄疸は41.2~184.8秒 (平均124.7秒) で、閉塞性黄疸および肝硬変症でやや延長していたが、3者間で有意差はなかった。しかし、閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン20mg/dl 以上の群は20mg/dl 以下の群に比べ有意に ($p < 0.05$) 延長しているのが認められた。悪性群と良性群の間には有意の差はなかった。

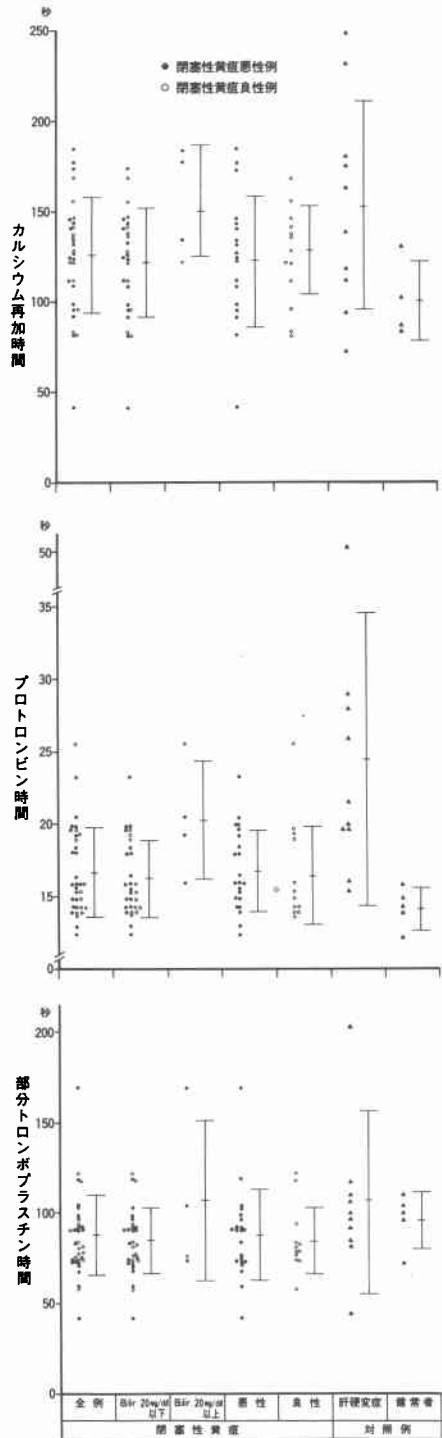
4. プロトロンビン時間 (図3)

プロトロンビン時間は、健常者では11.8~15.8秒 (平均14.1秒)、肝硬変症で15.3~50.3秒 (平均24.4秒)、一方、閉塞性黄疸は12.3~25.4秒 (平均16.6秒) で、肝硬変症では閉塞性黄疸と比べ有意に ($p < 0.01$) 延長していた。しかし、閉塞性黄疸と健常者との間には有意差はなかった。閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン 20mg/dl 以上の群は 20mg/dl 以下の群に比べ有意に ($p < 0.02$) 延長していた。悪性群と良性群の間に有意差はなかった。

5. 部分トロンボプラスチン時間 (図3)

部分トロンボプラスチン時間は、健常者では71.1~

図3 カルシウム再加時間、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間

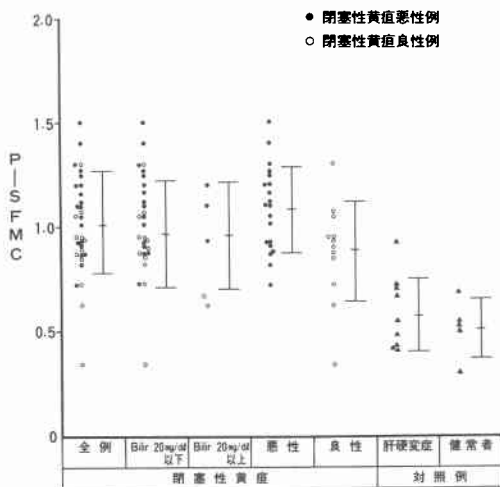


109.8秒(平均95.6秒), 肝硬変症で42.0~235.8秒(平均105.0秒), 一方, 閉塞性黄疸は41.6~169.1秒(平均86.6秒)で, 肝硬変症は閉塞性黄疸に比べやや延長していたが, 有意差はなかった. 閉塞性黄疸と健常者の間にも有意差はなく, また, 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間にも有意差を認めなかった.

6. 血漿 soluble fibrin monomer complexes (P-SFMC) (図4)

P-SFMCについてみると, 健常者では0.30~0.67(平均0.51), 肝硬変症で0.40~0.91(平均0.58), 一方, 閉塞性黄疸は0.34~1.50(平均1.01)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症および健常者より有意に(各 $p < 0.01$, $p < 0.01$) 高値を示した. 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群の間に有意差はなかった. しかし, 悪性群は良性群より有意に($p < 0.05$) 高値を示した.

図4 P-SFMC



7. ユーグロブリン溶解時間 (図5)

ユーグロブリン溶解時間では, 解時間では, 健常者は4.5~15時間(平均8時間), 肝硬変症で1.5~4時間(平均2.6時間), 一方, 閉塞性黄疸は11~24時間(平均20.3時間)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症および健常者より有意に(各 $p < 0.01$, $p < 0.01$) 溶解時間が延長していた. 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間には有意差はなかった.

8. ユーグロブリン溶解面積 (図5)

ユーグロブリン溶解面積は, 健常者では14~63mm²(平均17.7mm²), 肝硬変症で0~400mm²(平均111.3mm²), 一方, 閉塞性黄疸は0~81mm²(平均13.1mm²)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症および健常者に比べ有意に(各 $p < 0.01$, $p < 0.05$) 溶解面積が縮小していた. しかし, 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間には有意差はなかった.

9. 標準 SK 加ユーグロブリン溶解面積 (図5)

標準 SK 加ユーグロブリン溶解面積は, 健常者では576~961mm²(平均795mm²), 肝硬変症で552~961mm²(平均685.4mm²), 一方, 閉塞性黄疸は380~870mm²(平均575.4mm²)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症および健常者比べ有意に(各 $p < 0.02$, $p < 0.01$) 溶解面積が縮小していた. しかし, 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間では有意差はなかった.

10 加熱 SK 加ユーグロブリン溶解面積 (図5)

加熱 SK 加ユーグロブリン溶解面積は, 健常者では86~121mm²(平均98.8mm²), 硬変症で64~169mm²(平均100.2mm²), 一方, 閉塞性黄疸は56~224mm²(平均102.6mm²)で, 三者の間に有意差はなかった. 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以上の群と以下の群および悪性群と良性群の間でも有意差はなかった.

11 血清総コレステロール値 (図6)

血清総コレステロール値は, 健常者では168~242mg/dl(平均206.4mg/dl), 肝硬変症で113~225mg/dl, 平均185.1mg/dl, 一方, 閉塞性黄疸は200~650mg/dl(平均275.1mg/dl)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症, 健常者に比べ高値を示したが, 肝硬変症との間にも有意差($p < 0.05$)を認めた. 閉塞性黄疸のうち, 悪性群と良性群の間には有意差はなかった.

12 血清トリグリセライド値 (図6)

血清トリグリセライド値は, 健常者では86~132mg/dl(平均110.0mg/dl), 肝硬変症で59~155mg(平均97.8mg/dl), 一方, 閉塞性黄疸は77~391mg/dl(平均220.1mg/dl)で, 閉塞性黄疸は肝硬変症, 健常者に比べ有意に(各 $p < 0.02$, $p < 0.02$) 高値を示した. 閉塞性黄疸のうち, 血清ビリルビン20mg/dl以下の群は以上の群に比べて高値を示したが, 両群の間に有意差はなかった. しかし, 悪性群は良性群より有意に($p < 0.05$) 高値を示した.

13 血清リン脂質値 (図6)

図5 ユーグロブリン溶解時間, ユーグロブリン溶解面積, Eug.+SK (Std.)
及び Eug.+SK (Htd.)

● 閉塞性黄疸悪性例
○ 閉塞性黄疸良性例

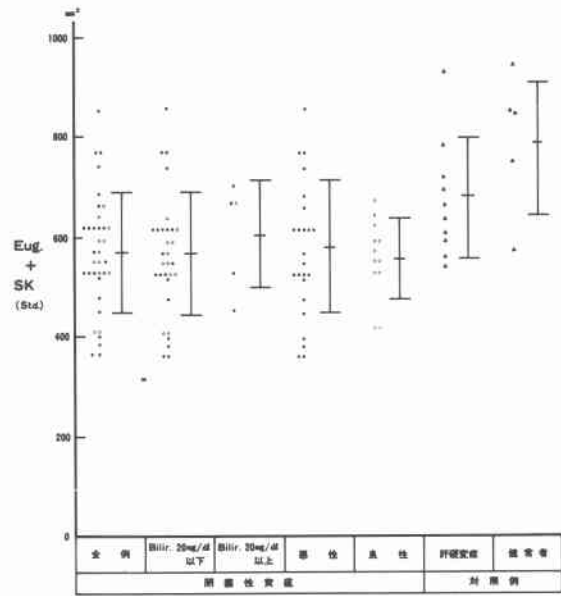
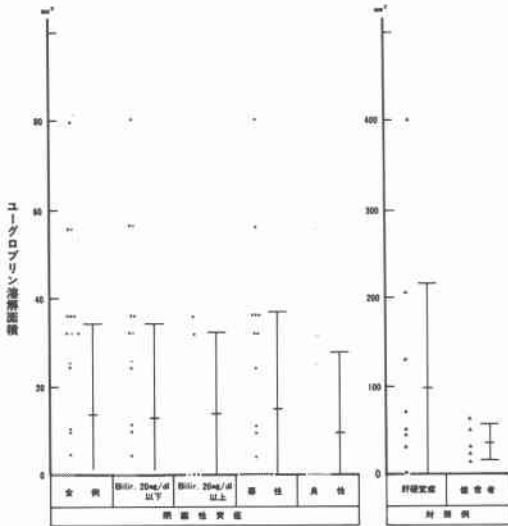
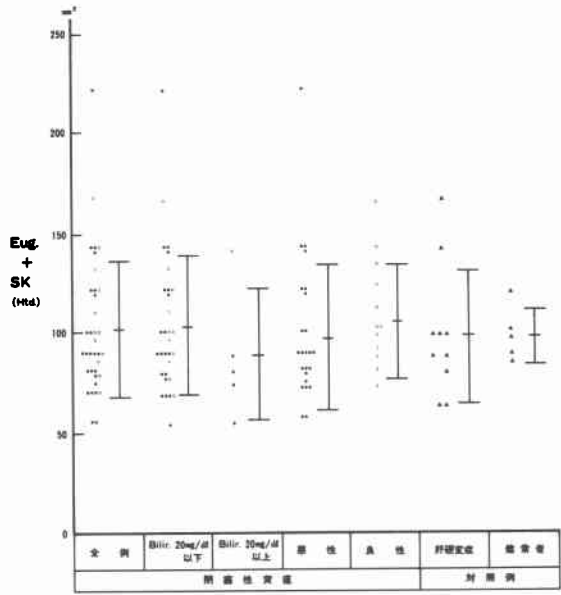
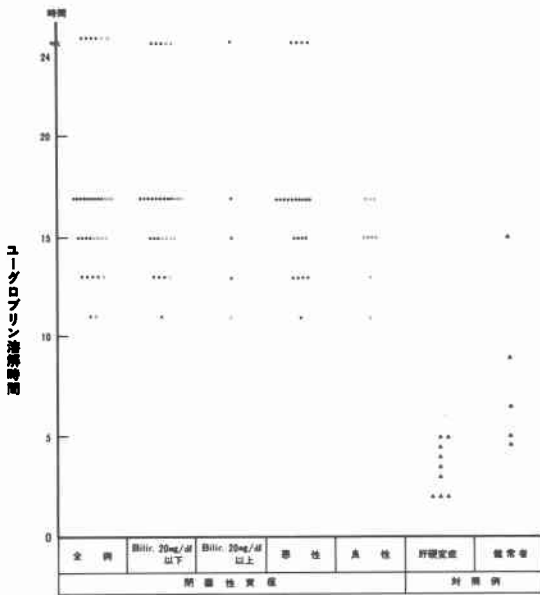
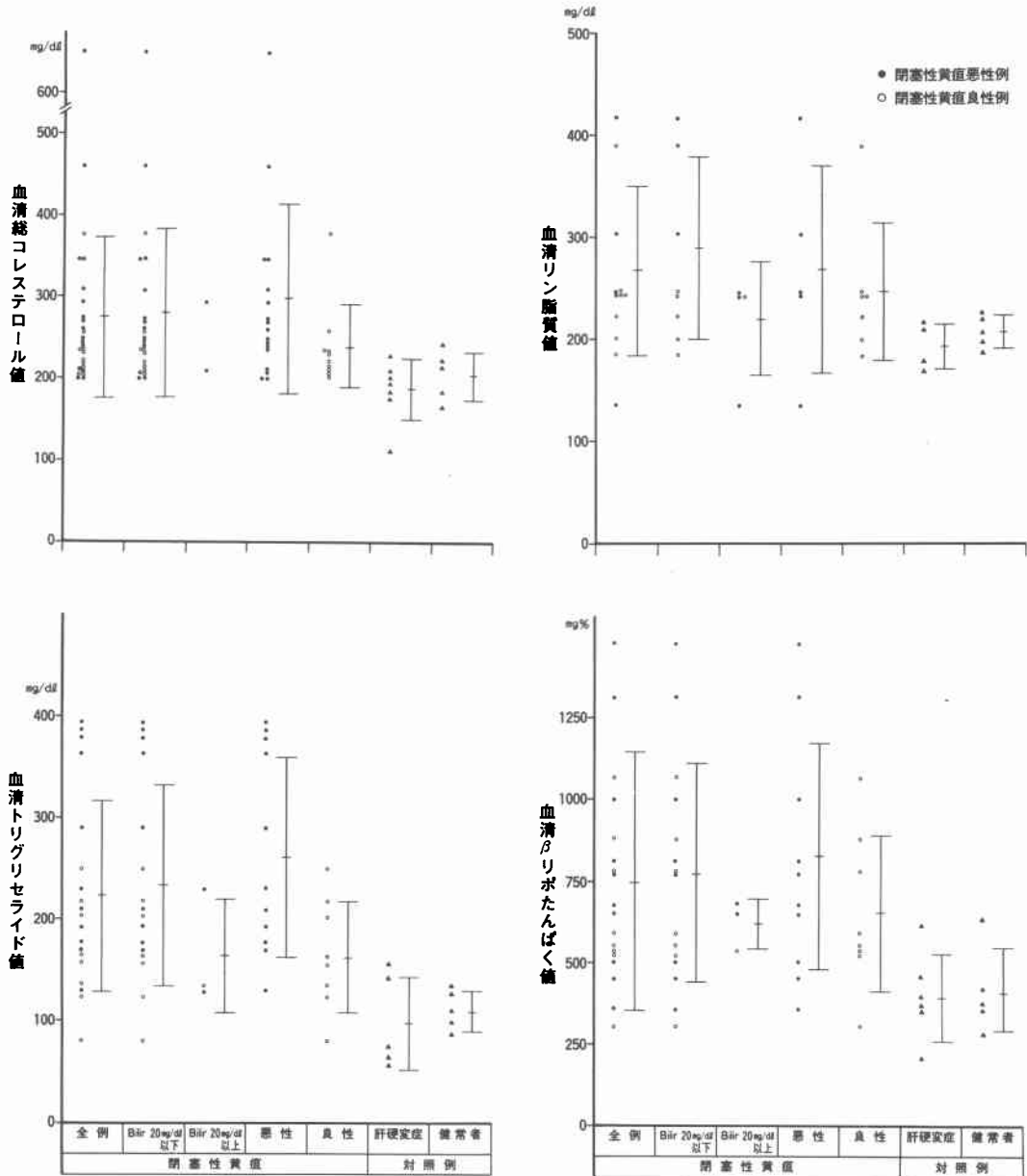


図6 血清総コレステロール値、血清トリグリセライド値、血清リン脂質値及び血清βリポたんぱく値



血清リン脂質値は、健常者では 184~220mg/dl (平均 204.8mg/dl), 肝硬変症で 166~211mg/dl (平均 190.5mg/dl), 一方、閉塞性黄疸は 136~416mg/dl (平均 265.4mg/dl) で、閉塞性黄疸は、肝硬変症、健常者に比べ高値を

示したが、三者の間に有意差はなかった。閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン 20mg/dl 以下の群は以上の群に比べ高値を示したが有意差は認められなかった。また、悪性群は良性群に比べやはり高値を示したが有意差は認

めなかった。

14 血清βリポたんぱく値 (図6)

血清βリポたんぱく値は、健常者では 280~620mg% (平均 412.0mg%), 肝硬変症で 200~600mg% (平均 389.0mg%), 一方、閉塞性黄疸は 300~1480mg% (平均 748.6mg%) で、閉塞性黄疸は肝硬変症、健常者に比べ有意に (各, p<0.02, p<0.05) 高値を示した。閉塞性黄疸のうち、血清ビリルビン 20mg/dl 以下の群は以上の群に比べ高値を示したが、有意差はなかった。また、悪性群は良性群に比べ高値を示したが、やはり有意差はなかった。

B. 各検査成績相互の関係

1. 閉塞性黄疸の血清ビリルビン値と凝固、線溶能および血清脂質との相関

前項で得られた成績のうち、プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間と、血清ビリルビン値との間の関係を見ると、それぞれ正の相関を示した (図7)。一方、血漿フィブリノーゲンおよび P-SFMC は血清ビリルビン値との間に相関を認めなかった (図8)。し

図7 閉塞性黄疸の血清ビリルビン値とプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間との関係

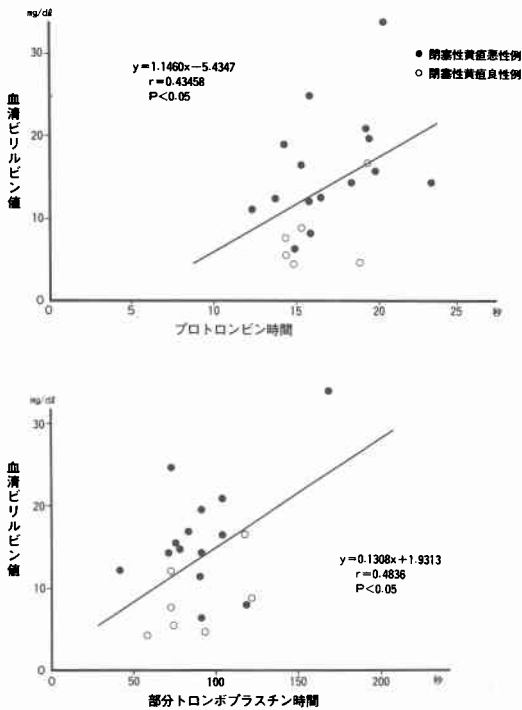


図8 閉塞性黄疸時の血清ビリルビン値と血漿フィブリノーゲン量および P-SFMC との関係

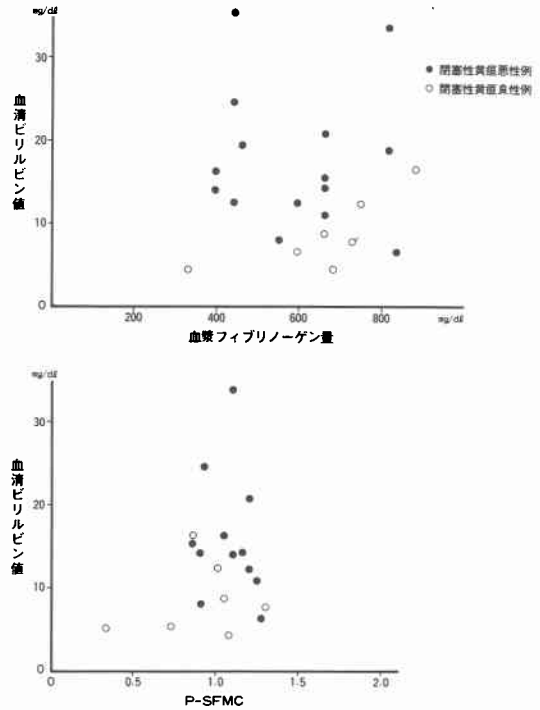
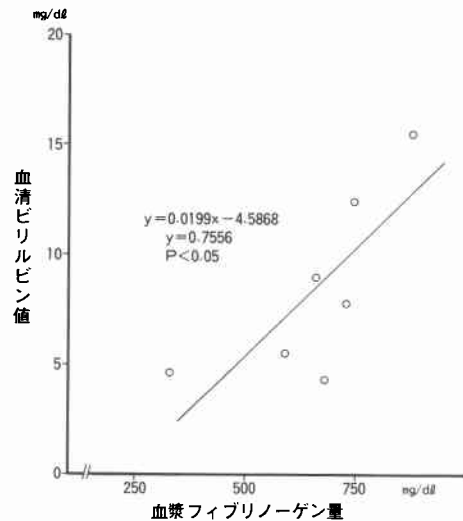


図9 閉塞性黄疸良性例の血清ビリルビン値と血漿フィブリノーゲン量の関係



かし、これらを悪性群と良性群に分けて検討すると、良性群の血漿フィブリノーゲン量と血清ビリルビン値との間に限り正の相関が認められた (図9)。血清ビリルビ

図10 血清ビリルビン20mg/dl以下の症例における血清ビリルビン値と血清総コレステロール値および血清トリグリセライド値との関係

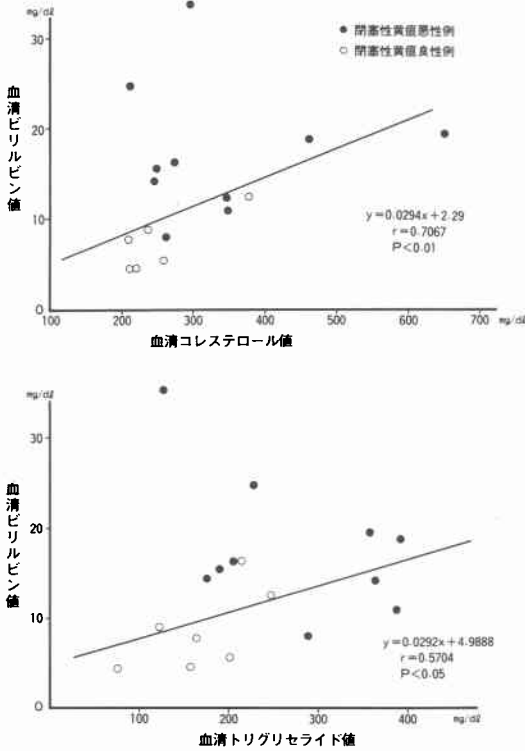
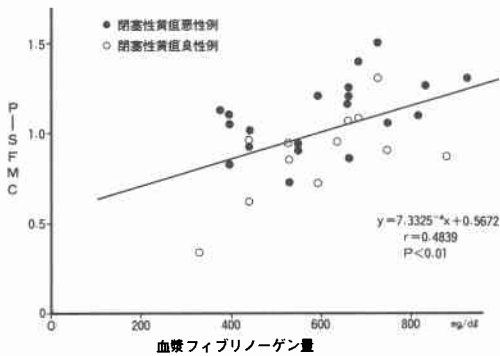
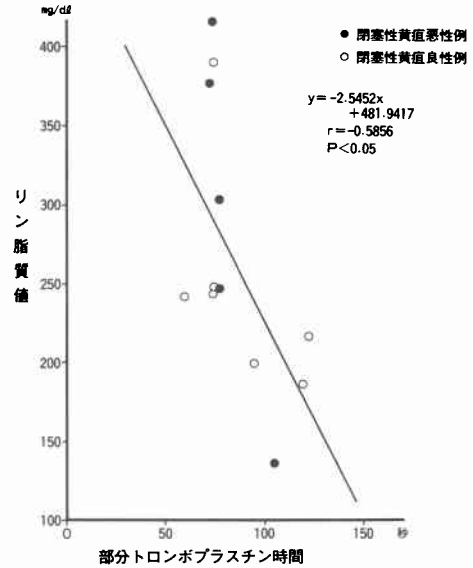


図11 P-SFMCと血漿フィブリノーゲン量との関係



ン値と血清脂質の間には、全例についてみると相関は認められなかったが、血清ビリルビン 20mg/dl 以下の症例についてみると、血清総コレステロールおよびトリグリセライドと血清ビリルビン値との間には正の相関が認められた(図10)。

図12 閉塞性黄疸のリン脂質と部分トロンボプラスチン時間の関係



2. 血漿フィブリノーゲン量と P-SFMC との相関
この両者の間には正の相関が認められた(図11)。

3. 凝固・線溶能と血清脂質との相関

血清リン脂質と部分トロンボプラスチン時間の間には負の相関が認められた(図12)。また、血清総コレステロールとユーグロブリン溶解面積との間には負の相関が、また、血清βリポたんぱくとユーグロブリン溶解時間の間には正の相関が認められた(図13)。血清脂質と標準及び加熱 SK 加ユーグロブリン溶解面積との間には相関々係をみいだせず、悪性群と良性群に分けた検討でも相関々係はやはり認めなかった。

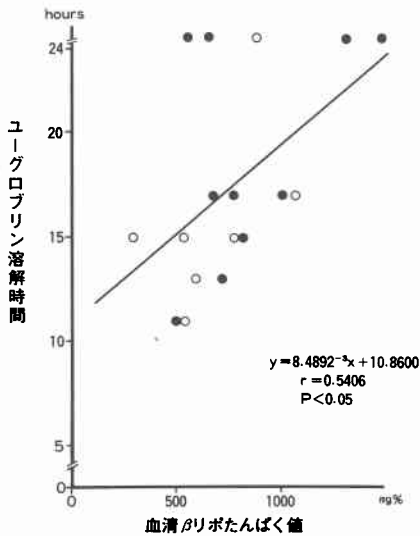
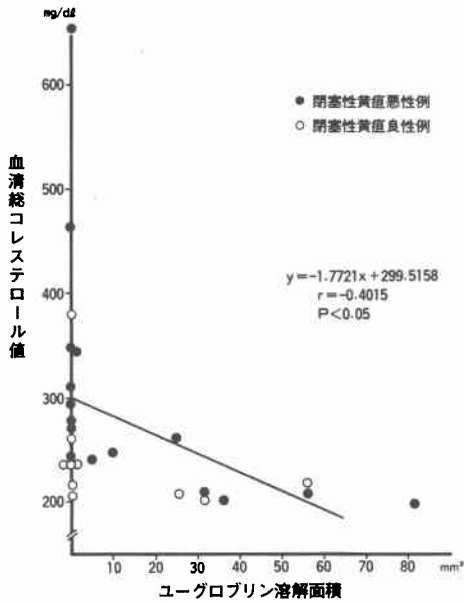
C. 黄疸軽減時の凝固・線溶能の変化

閉塞性黄疸例に経皮経肝道ドレナージ (PTCD) を施行し、効果的に黄疸が軽減した例について、その間の凝固・線溶能の変動を観察した。

すなわち、PTCD 後1週間及び2週間の血清ビリルビン値、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値およびユーグロブリン溶解面積を5症例(症例 No. 1, 13, 21, 26, 27)について検討した。

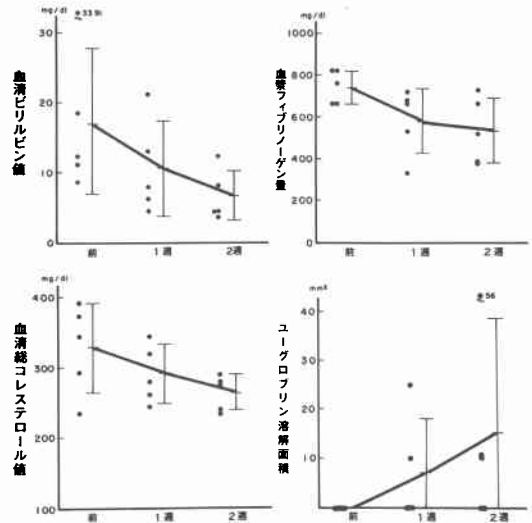
これらを平均でみると、血清ビリルビン値の減少に伴って、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値の減少、ユーグロブリン溶解面積の増大がみられ、凝固、線溶能の正常への回復が認められたが、血清ビリルビン値の低下が比較的早かったのに比べると、他の3因

図13 閉塞性黄疸の血清総コレステロール値とユーグロブリン溶解面積及び血清βリポたんぱく値とユーグロブリン溶解時間の関係



子の回復は遅く、2週間では完全に正常化するまでには至らなかった(図14)。また、血清ビリルビン値と血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値およびユーグロブリン溶解面積との関係から検討すると、症例21のような高度黄疸例はほとんど改善がみられなかったが、

図14 黄疸軽減時の血清ビリルビン値、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値、ユーグロブリン溶解面積の変化



その他の症例は血清ビリルビン値の低下に伴い、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値及びユーグロブリン溶解面積は比較的順調に改善した(図15)。

D. 急性化膿性胆管炎症例における凝固・線溶能の動態

本症を合併した2症例について凝固、線溶能の面から症状の経過を追って観察した

第1例(症例 No. 7)

総胆管結石による閉塞性黄疸(血清総ビリルビン22.3 mg/dl)で入院。入院時、全身状態は良好。経十二指腸的に結石を除去。胆嚢摘除術とTチューブ・ドレナージも併せておこなった。黄疸の軽減は術後も緩慢で、胆汁の培養により多数のグラム陰性桿菌を認めた。第9手術病日頃より全身に出血斑を認めるようになった。第14手術病日に突然、けいれん発作とともに昏睡状態となり、同時に左共同偏視が認められたため、脳血栓と考え Urokinase (30,000単位と CDP-choline 500mg を3日間使用したところ、けいれん発作は消失し意識レベルも上昇したが第23手術病日に死亡するまで傾眠状態がつづいた。本例では表2に示すように術前よりすでに過凝固状態にあり、手術及び感染が引き金となって血管内凝固症候群(DIC)がおこったものと考えられた。

第2例 47歳 男

6年前に総胆管結石で胆嚢摘除術、総胆管切開術およ

図15 黄疸軽減時の血清ビリルビン値と血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値及びユーグロブリン溶解面積の関係

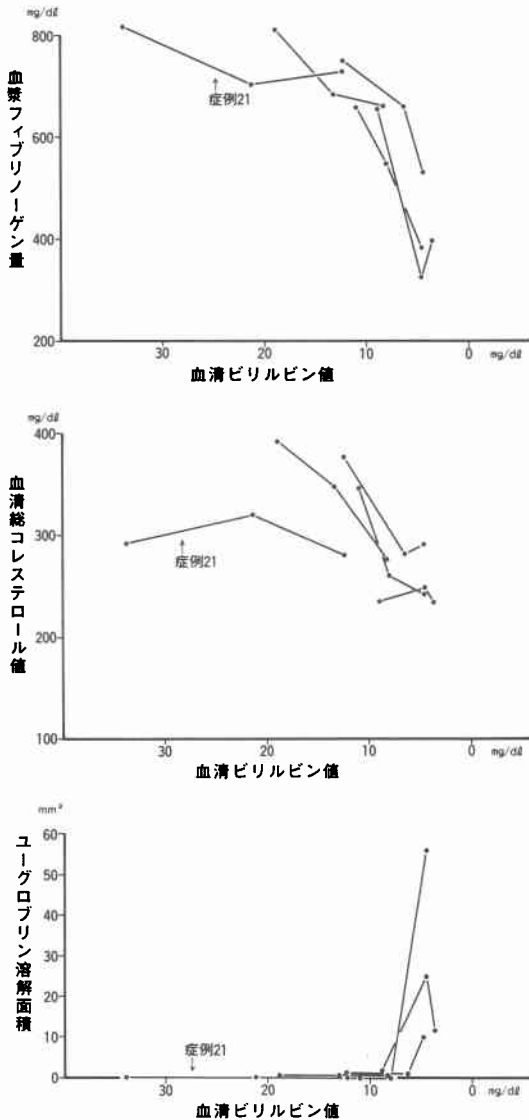


図16 第2例の PTC 像



総胆管末端の狭窄像を認める

表2 症例1, 2の凝固線溶能

	術前	術後 (第14病日)
症例1.		
血漿フィブリノーゲン (mg/dl)	528	264
血小板数 ($\times 10^4$)	25.4	6.9
プロトロンビン時間 (秒)	19.6	26.8
部分トロンボプラスチン時間 (秒)	80.8	517.8
トロンビン時間 (秒)	27	46
P-SFMC	0.95	0.72
ユーグロブリン溶解時間	15	6.5
ユーグロブリン溶解面積 (mm ²)	0	36
標準SK加ユーグロブリン溶解面積 (mm ²)	526	289
加熱SK加ユーグロブリン溶解面積 (mm ²)	72	81
症例2.		
血漿フィブリノーゲン	682mg/dl	
血小板数	2.8×10^4	
プロトロンビン時間	23.4 秒	
部分トロンボプラスチン時間	165.6 "	
トロンビン時間	20.0 "	
カルシウム再加時間	283.3 "	
P-SFMC	1.36	
ユーグロブリン溶解時間	24時間以上	
ユーグロブリン溶解面積	0mm ²	
標準SK加ユーグロブリン溶解面積	441mm ²	
加熱SK加ユーグロブリン溶解面積	121mm ²	
FDP (HT)	10.0 μ g/ml	

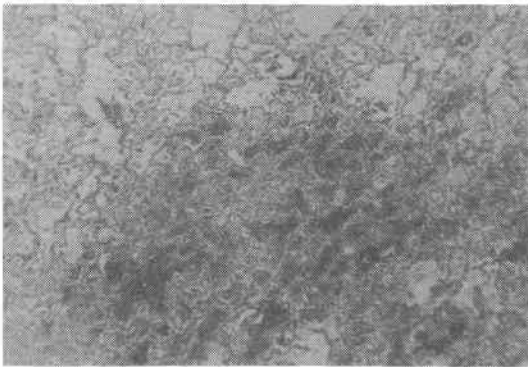
び乳頭切開術をうけ、また今回入院の半年前、急性胆管炎で保存的治療をうけていた。石季肋部痛、悪寒戦慄を伴う高熱および黄疸のため入院。入院後まもなくショック状態となった。白血球数27,300、血液培養で Klebsiella および E. coli が検出され、Lymlus Lysate Test も陽性だった。出血傾向著明で全身状態不良のため手術的に胆道減圧は行いえず、PTCD で黄疸軽減をはかった。黄疸

の原因は、おそらくは6年前におこなわれた乳頭切開術による乳頭部の狭窄と思われた(図16)。PTCD後もドレナージは十分な効果がなく全身状態は急激に悪化した。死亡3日前の凝固・線溶データ(表2)よりDICと診断し、ヘパリン5,000u/day及びurokinase 60,000u/day使用したが全身状態は回復せず死亡した。入院後の血液生化学を表3に示す。入院中、血清クレアチニン、尿素

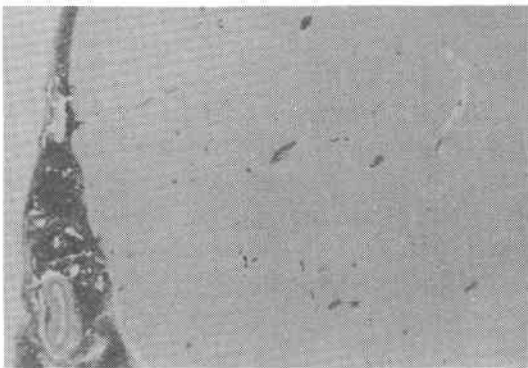
表3 症例2の血液生化学検査成績

	第2病日	第4病日	第5病日
GOT mU/ml	122	32	30
GPT "	102	38	42
LDH "	203	227	284
AI-P "	423	296	241
総ビリルビン mg/dl	7.0	7.0	3.7
クレアチニン "	5.2	3.5	2.5
尿素窒素 "	66	91	86
カリウム mEq/l	3.5	3.4	4.0
ナトリウム "	141	136	144
クロール "	102	99	105

図17 症例2の肺出血及びクモ膜下出血



肺出血 × 100



クモ膜下出血 × 40

窒素は高値を示し、腎機能低下をうかがわせた。血清クレアチニンの低下はヘパリン, urokiase による治療も寄与していたと考えられる。剖検ではクモ膜下出血, 肺出血(図17)の他諸臓器に小出血点が散在していたが、明らかな血栓は認められなかった。

V 考 察

今日、麻酔, 化学療法, 輸液療法, ショック療法が急

速に進歩し、手術の成績が飛躍的に向上しているにもかかわらず、胆道, 脾腫瘍, 総胆管結石などによる閉塞性黄疸症例の手術成績はまだまだ不満足な現状である。胆道・脾腫瘍の手術が他の手術に比べ侵襲も大きく、また操作も複雑なことも一因ではあるが、閉塞性黄疸に伴う出血傾向, 急性腎不全などの合併症も手術成績の向上をはばんでいる。すなわち、一たん、これら合併症を起こすとそれに対する的確な診断ならびに治療の指標が乏しく、いまだ有効な治療法が確立されているとはいえないからである。

閉塞性黄疸における出血傾向は、Quick がビタミンKの吸収不全によるプロトロンビン合成能力の低下がその原因であると報告して以来³⁾、大体解決したと一般には考えられている。確かにこのことも閉塞性黄疸の出血傾向の一因ではあろうが、胆道感染を伴わぬ閉塞性黄疸症例の大部分は臨床的に出血傾向を認めず、逆にビタミンKの投与を十分に行った症例においても、胆道感染などにより著明な出血傾向を認めることがしばしばあるので、ビタミンKの吸収不全による低プロトロンビン血症のみをもって閉塞性黄疸の出血傾向の主因子とすることは考えにくい⁴⁾。

閉塞性黄疸における急性腎不全は、狭義の肝腎症候群とよばれており、古くからさまざまな観点より研究されているが、いまだ明確に病態の解明がおこなわれたとはいえぬ現状である。

肝・胆道疾患における凝固・線溶の研究は肝炎・肝硬変症などについて詳細にすすめられており、肝硬変症の凝固能低下, 線溶能亢進は以前から指摘されている⁵⁾⁶⁾。最近では劇症肝炎におけるDICの合併も報告されており⁷⁾⁸⁾、ヘパリン療法なども広く行われるようになり、また、肝硬変症においてすら、DIC合併症例の報告がみられる¹⁰⁾。

しかし、閉塞性黄疸における凝固・線溶の研究はいまだ少ない⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。著者は、閉塞性黄疸の合併症をこれら凝固・線溶の観点から予知しえないかと考え、本研究を行った。

閉塞性黄疸のうち、高度黄疸例は凝固因子活性が低値を示す場合もあるが、その多くは正常範囲にあるといわれており、逆に第V, 第VIII因子活性の異常高値も指摘されている¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾。

著者の成績では、閉塞性黄疸24例中、血小板数が50万/mm³以上の高値を示した症例を3例認めたが、他の大部分はほぼ正常範囲にあった。カルシウム再加時間、

プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間もそれぞれ大体正常範囲にあったが、血清ビリルビン値の上昇に伴い、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間が延長した。このことは、黄疸が増強するにつれて肝臓での凝固因子産生能が徐々に低下することを意味するものと考えられる。一方、血漿フィブリノーゲン量および P-SFMC は、閉塞性黄疸で高値を示したが、血清ビリルビン値が 20mg/dl 以上の症例は 20mg/dl 以下の症例に比べやや低値を示した。血清ビリルビン値との間に相関関係は認めなかったが、良性群の血清ビリルビン値と血漿フィブリノーゲン量との間には正の相関が認められた。

閉塞性黄疸で血漿フィブリノーゲン量が増量することは諸家がすでに述べており¹³⁾、その原因を胆汁のうっ滞の影響や、肝臓およびその他の網内系における処理能力の低下に求める見解もあるが¹⁶⁾、いまだ定説はされていない。また、悪性腫瘍では血漿フィブリノーゲン量が増量するといわれており¹⁹⁾²⁰⁾、閉塞性黄疸症例のかなりの部分が悪性腫瘍によって占められていることから、閉塞性黄疸の高フィブリノーゲン血症は悪性腫瘍由来であるとする考えも当然考慮しなければならない。しかし、新沼、Moss はイヌを用いた閉塞性黄疸実験で血漿フィブリノーゲン量の増加をみており¹⁵⁾²¹⁾また、本研究での血漿フィブリノーゲン量もやはり高値を示していたことから、閉塞性黄疸の高フィブリノーゲン血症の主因はむしろ機械的な胆道閉塞にあると考えたい。しかし、血漿フィブリノーゲン量および P-SFMC が血清ビリルビン値との間に相関がえられず、良性群の血漿フィブリノーゲン量と血清ビリルビン値の間のみ正の相関を認めたことから、悪性腫瘍による影響も除外することはできない。

閉塞性黄疸における P-SFMC の高値は、常に強力にトロンビンが産生されていることを意味し、しかも、フィブリンの先駆体である血漿フィブリノーゲン量も高値を示し、両者の間に正の相関が認められるということは、閉塞性黄疸における凝固能の亢進の存在を強く示唆しているものといえよう。

閉塞性黄疸症例の線溶能は、亢進しているとする報告も一部にあるが¹⁴⁾、一方、逆に抑制状態にあるともいわれている。著者の成績では抑制状態にあるものと解釈される結果であった。また、著者の成績ではユーグロブリン溶解面積の縮小およびユーグロブリン溶解時間の延長がみられ、これらのことから閉塞性黄疸時には plasmi-

nogen activator activity level が明らかに低下しているということができ、本症における特徴的な現象として重視すべきものと考えられる。

以上述べたように、閉塞性黄疸では黄疸の増強に伴い凝固因子活性の低下が認められるものの(図7)、血漿フィブリノーゲン量及び P-SMC は高値を示し、一方、plasminogen activator activity level が低く、凝固亢進・線溶抑制状態にあると考えられる。

一般に高脂血症は、血液の凝固能を高め、線溶能を抑制し²³⁾²⁴⁾、心筋梗塞などの血栓症をおこしやすいといわれている²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾。糖尿病、ネフローゼ症候群も高脂血症を高率に伴い、血栓症を好発するといわれ、その関連が指摘されている²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾。

閉塞性黄疸の場合に高脂血症を惹起することは既知の事実であるが、著者の成績でも、とりわけ、血清ビリルビン20mg/dl 以下の症例で高脂血症を認め、血清コレステロール、トリグセライドについては血清ビリルビン値との間に正の相関が存在した。しかし、血清ビリルビン20mg/dl 以上の例を含めると相関はみられず、20mg/dl 以上の群は、肝硬変症、健常者に比べやや高値を示したものの、20mg/dl 以下の群に比べ低値であった。そこで、血清脂質と凝固・線溶との関連を検討したところ、前述のように血清リン脂質と部分トロンボプラスチン時間、血清総コレステロールとユーグロブリン溶解面積とが負の相関にあり、βリポたんぱくとユーグロブリン溶解時間とが正の相関にあった。

このことは、閉塞性黄疸の高脂血症が、plasminogen activator activity level を低下させる働きをもつことを示唆し、とりわけ、閉塞性黄疸の plasminogen activator activity level が非常に低いことから、閉塞性黄疸の低線溶能は、高脂血症による plasminogen activator activity level の低下が主要な役割を果していると考えられる。また、部分トロンボプラスチン時間がリン脂質と負の相関にあることから、高脂血症は Water fall theory の intrinsic pathway にも働きかけ、閉塞性黄疸の凝固能亢進の一端を担っていると考えられる。閉塞性黄疸で、血漿フィブリノーゲン量と血清コレステロール値との間に相関を認めたとする報告もあるが²³⁾、著者の成績では相関をみいだせなかった。

慢性疾患における高フィブリノーゲン血症、高脂血症は年単位の経過をたどり、その間にさまざまな血栓症が発生しやすいのであるが、閉塞性黄疸の高フィブリノーゲン血症、高脂血症は、いわば、急性ともいえることがで

き、しかも胆道閉塞が解除されず高ビリルビン血症が長くつづくと、次第に凝固能が低下し血清脂質も低下してくる経過がみられる。このような現象のため、閉塞性黄疸では従来いわれているような血栓症を起こすよりも、むしろ胆道感染による endotoxemia や手術などの大量出血を機会に、血小板、凝固因子が消費され、臨床症状として全身の出血傾向が現われ、また、腎臓、肝臓、肺などの全身の臓器に微小血栓をつくり、これらは臨床症状としてそれぞれの機能不全をきたし、血管内凝固症候群 (DIC) として出現してくるものと思われる²⁹⁾。

したがって、閉塞性黄疸において出血傾向、急性腎不全などの合併症を予防するには、胆道感染の併発を極力阻止することはもとより、その病態の基礎にある高脂血症、凝固亢進・線溶抑制状態をすみやかに正常化させることが必須の条件である。実際、著者の PTCD を行った 5 症例の成績も効果的な減黄処置ができた例では、高度黄疸例の 1 例を除き、血清脂質の正常化、凝固・線溶能の改善が認められている。高度の閉塞性黄疸症例の手術を減黄処置をせずに行った場合、合併症の起こる頻度はすこぶる高く、その成績は不良であり³⁰⁾、閉塞性黄疸症例においては PTCD その他の減黄処置をまず行って諸所見の改善をまったのち根治的な手術をおこなうことが肝要である。今日、このような考えは原則的な治療方針となっており、手術成績の向上に役立っているか、著者の成績はそれらの病態の動向を凝固・線溶の面から裏付けることができたものと考えられる。

また、黄疸が高度な状態の下で手術を行い、一たび胆道感染を起した場合、あるいはすでに急性化膿性胆管炎の存在している場合には、高率に DIC を併発しその成績が不良なことは明らかで、このような場合には全身の管理を慎重におこないながら減黄処置をとるのはもちろんであるが、凝固・線溶能を指標としながら、直ちにヘパリン療法³¹⁾や UK 療法を行うべきで、今日救命の唯一の治療法と考えられる。

VI 結 語

閉塞性黄疸では往々、出血傾向、急性腎不全などの重篤な合併症がみられるが、それを予知するには凝固・線溶能の検索がきわめて重要な役割をもつものである。著者は胆道感染症などの合併症のない臨床例 36 例について、閉塞性黄疸の病態を凝固・線溶、血清脂質の面から検討し、つぎの結論をえた。

1. 閉塞性黄疸では、血小板数、カルシウム再加時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間

は大体正常範囲にあるが、プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間は血清ビリルビン値と正の相関にあり、黄疸の増強に伴い延長する。

2. 閉塞性黄疸では、血漿フィブリノーゲン量および P-SFMC は高値を示し、両者の間に正の相関が存在する。

3. 閉塞性黄疸では高脂血症を示し、血清ビリルビン 20mg/dl 以下の症例では、血清総コレステロール値およびトリグリセライド値は血清ビリルビン値と正の相関にある。

4. 線溶抑制、とりわけ plasminogen activator activity の低値が閉塞性黄疸においては特徴的で、これは閉塞性黄疸に伴う高脂血症と密接な関連にある。

5. 閉塞性黄疸症例の悪性群と良性群の比較では、P-SFMC、血清トリグリセライド値のみ悪性群が良性群より有意に高値を示した。また、良性群の血漿フィブリノーゲン量と血清ビリルビン値の間に正の相関が存在した。

6. PTCD による黄疸の軽減に伴い、血漿フィブリノーゲン量、血清総コレステロール値の低下およびユーグロブリン溶解面積の増大傾向を認めた。

稿を終るにあたり、ご校閲をいただいた浅野猷一教授、木村信良助教授、石塚慶次郎講師に深謝する。また、多くのご助言をいただいた本学第 2 内科阿部恒男助教授に心から感謝する。

本稿の要旨は第 8 回消化器外科学会総会、第 15 回ブラスミン研究会および第 12 回胆道疾患研究会において発表した。

文 献

- 1) 安部 英, 他: フィブリノーゲン測定法. 興和医報, 15 (6): 18—22, 1971.
- 2) Lipinski, B., et al.: Detection of soluble fibrin monomer complexes in blood by means of protamine sulfate test. *Thromb. Diathes. hemorrh.*, 20: 44—49, 1968.
- 3) Quick, A.J.: The nature of the bleeding in jaundice. *J. A. M. A.*, 110: 1658—1662, 1938.
- 4) 代田明郎, 他: 黄疸の外科と出血傾向. 手術, 27: 1203—1215, 1973.
- 5) 平塚 敏: 肝疾患の出血性素因に関する凝血学的研究. 東北医誌, 85: 22—37, 1972.
- 6) Astrup, T.J., et al.: Fibrinolytic activity of cirrhotic liver. *Nature*, 185: 619—620, 1960.
- 7) Rake, M.O., et al.: Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet*, I: 533—537, 1970.

- 8) 菅原 謙, 他: 激症肝炎と DIC. 血液と脈管, 6: 193—198, 1975.
- 9) Rake, M.O., et al.: Early and intensive therapy of intravascular coagulation in acute liver failure. *Lancet*, **II**: 1215—1218, 1971.
- 10) 森 和夫, 他: 血管内凝固症候群を伴って死亡した肝硬変症の1例. 診断と治療, 63: 1245—1249, 1975.
- 11) 葛西洋一, 他: 外科的黄疸時の出血傾向とその対策. 外科診療, 15: 1028—1033, 1973.
- 12) 市村公道: 外科的黄疸の出血傾向に関する臨床的研究. 千葉医学会雑誌, 42: 67—80, 1966.
- 13) 中田英策: 肝胆道疾患における凝血能に関する臨床的研究. 日医大誌, 32: 190—214, 1965.
- 14) 栗栖 茜, 他: 閉塞性黄疸の合併症—DIC 理論よりの一試論—. 外科診療, 17: 979—985, 1975.
- 15) Moss, W.: Experimental obstructive jaundice its effect on fibrinogen and coagulation of the blood. *Arch. Surg.*, **26**: 1—19, 1933.
- 16) 若林邦夫, 他: 内科疾患の凝固・線溶, 胆道疾患. 総合臨床, 24: 2718—2724, 1975.
- 17) Owens, J.C., et al.: Observations on some of the clotting factors in liver disease. *Southern Medical Journal*, **55**: 419—424, 1962.
- 18) 佐竹清人, 他: 凝血因子の動態からみた肝・胆道疾患—とくに凝血因子検索の診断的意義について—. 総合臨床, 12: 1087—1093, 1963.
- 19) 阿部恒男: 癌の線溶系について. 興和医報, 13: (4): 12—18, 1969.
- 20) Miller, S.P., et al.: Coagulation disorders in cancer I. Clinical and laboratory studies. *Cancer*, **20**: 1452—1465, 1967.
- 21) 新沼竜之助: 閉塞性黄疸における出血性傾向に関する研究—とくに凝血因子を中心として—. 北海道医誌, 39: 169—178, 1964.
- 22) 松岡松三: 肝臓機能と血液凝固. 最新医学, 20: 347—353, 1965.
- 23) Jedrychowski, A., et al.: Fibrinolysis in Cholestatic Jaundice. *Br. M. J.*, 640—642 p., 17, March 1973.
- 24) Sweet, B., et al.: The relationship between blood lipids and the fibrinolytic enzyme system. *J. Atherosclerosis research*, **6**: 359—367, 1966.
- 25) 阿部恒男: 動脈硬化性疾患と Blood Fibrinolytic Activity について. 広島医学, 22: 225—244, 1969.
- 26) Fearnley, G.R., et al.: Effects of the sulphonylureas on fibrinolysis. *Lancet*, **II**: 622—625, 1960.
- 27) 田中健蔵: 血栓症の病理. *Medical Enzymology*, **1**: 88—99, 1974.
- 28) Bennet, W.M.: Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome, comments and correlation. *Ann. Intern. Med.*, **83**: 577—578, 1975.
- 29) Deykin, D.: The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *New Eng. J. Med.*, **283**: 636—644, 1970.
- 30) 菅原克彦, 他: 高度閉塞性黄疸の病態. 臨床外科, 30: 341—348, 1975.
- 31) 今岡貞義, 他: 急性化膿性胆管炎の外科的治療—とくに DIC との関連について—. 日消外会誌, 11: 100—107, 1978.