日消外会誌 13（7）：843～849，1980年

# 閉塞性黄疸と胆道感染
## —第1報，胆道閉塞時における胆道感染の肝におよぼす影響について—

金沢大学第2外科
永川宅和　浅野栄一
佐々木紘昭　宮崎逸夫

# ON THE INFLUENCE OF BILIARY INFECTION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE (THE FIRST REPORT)

**Takukazu NAGAKAWA, Eiichi ASANO, Hiroaki SASAKI and Itsuo MIYAZAKI**
The 2nd Department of Surgery, The Medical School of Kanazawa University

著者らは，種々の黄疸遷延因子のうち，とくに胆道感染をとりあげ，それが肝に対し如何なる影響をあたえているかについて検討するため，雑種成犬を用いて，単純胆道閉塞犬と胆道完全閉塞・胆道感染犬の両群を作製し，閉塞4週までの肝の病態について，主として色素移送能，蛋白合成能，肝線維化の面から観察を行った．その結果，閉塞性黄疸に胆道感染が合併すると，肝細胞機能障害が著明となり，肝線維化が増進することが判明した．さらに，閉塞性黄疸において ICG plasma transfer rate, Vit K 負荷 hepaplastin test, 血清 monoamine oxidase 値などを測定することは肝の病態を知る上で意義が大であることが示唆された．

**索引用語**：閉塞性黄疸，胆道感染，ICG plaama transfer rate, vit K 負荷 hepaplastin test, 血清 monoamine oxidase 値

### I. 実験材料および方法

1. 実験モデルの作成

雑種成犬（10kg 前後）を使用した．麻酔下にて開腹し，十二指腸近傍で総胆管を約5mm 切除し，肝側を3重結紮，十二指腸側を1回結紮して，単純胆道完全閉塞犬（対照群）とした．

一方，同様の方法で総胆管内へ十二指腸液を0.5ml 注入したものを胆道完全閉塞・胆道感染犬（胆道感染群）とした．

2. ICG Test (Plasma Transfer Rate)

著者らは，肝細胞膜機能の洞察という観点から，浪久ら[1]による ICG 60分間採血法を採用した．すなわち経時的な血中 ICG 消失曲線を解析し，数式 $Ct=Ae^{-K_1t}+Be^{-K_2t}$ より血漿消失率 K（$K_1$ と $K_2$, $K_1=K$），血漿から肝への移行率 a，肝から血漿への移行率 b，肝から胆汁への移行率 h を求めた．

3. ビタミンK負荷 Hepaplastin Test (K.H.P.T)

閉塞性黄疸では，ビタミンK吸収障害があるため，Hepaplastin Test そのままでは，肝の実際の蛋白合成能をあらわす指標となりえない可能性があり，著者らは，ビタミンK負荷による基礎実験を行い，ビタミンK負荷 Hepaplastin Test（K.H.P.T と略す）として，閉塞性黄疸に適用した．

すなわち，閉塞性黄疸犬に Kaywan 10mg を筋注し，経時的に Hepaplastin 活性値を測定した．この結果，筋注後10時間前後で活性値が最高に達することを確認したために，実験では，Kaywan 10mg を筋注して10時間後に Hepaplastin Test を行った．

4．血清 Monoamine Oxidase 値（M.A.O）

M.A.O 値の測定には P-benzylamino-azo-B-naphtol を基質に用い，酵素活性は，

$$活性単位=\frac{検体の吸光度}{標準液の吸光度}\times 54$$

より求めた．

5．その他，一般生化学的検査，肝の病理組織学的検索を行った．

## II．実験成績

総胆管完全閉塞状態にて，両群ともに4週まで以下の項目について経時的に観察した．

1．白血球数の変動

対照群の白血球数の経時的推移は，結紮前値11,900±1,000を一定に保って変動を示さなかった．しかし，感染群では結紮後1週目より著明な白血球増多を認め，19,400±2,200に達し，2週でさらに増加し，以後高値を保った．すなわち，感染群に有意の白血球増多を認めた．

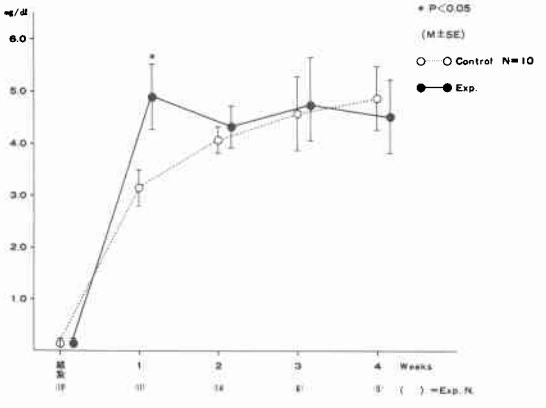
2．血漿生化学的検査

1）黄疸指数，血清ビルビン値

対照群の黄疸指数は，結紮後3週目まで漸次増加して29.8±3.1に達し，4週ではやや低下した．感染群では，結紮後1週目で対照群に比し急峻な上昇を認め，26.8±3.0に達し，それ以降は，高値を保ったままであった．

血清「ビ」値の推移をみると，**図1**の如く対照群が結紮4週まで漸次増加をつづけたのに対し，感染群では結紮後1週で急峻な上昇ならびに Peak を認め，2週以後はやや低下して平坦化を示した．結紮後1週での感染群の血清総「ビ」値の上昇は，対照群に比し有意の差を示した．

図1　S. Total Bilirubin




血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比は，結紮後1週で両群とも0.76前後に急激に上昇するが，4週までほぼ一定に保たれ，両群間には全経過を通じて有意の差はみられなかった．

2）Al-p 値（Kind-King 法）

Al-p 値の推移をみると，両群とも結紮後漸次上昇した．全期間を通じて感染群の方が高値を示したが，両群間での有意の差は認められなかった．

3）γ-GTP 値（Orlowski 氏変法）

両群間の γ-GTP 値の推移をみると，全期間において感染群の方が対照群に比し高値を保ち，とくに結紮後3週では有意の差を示した．

4）SGOT 値，SGPT 値（u-v 法）

対照群と感染群の全期間における SGOT 値の変動は，結紮後1週で両群とも著明な上昇を示したが，3週ではむしろ低下する傾向がみられた．しかし4週までは横這いながらも高値を示した．なお，全経過を通じて感染群の SGOT 値は対照群に比し高値を維持した．

SGPT 値は両群とも結紮後1週では，1,000単位前後に上昇し，2週後ではむしろ700単位前後に低下した．さらに対照群では4週までわずかずつ低下の傾向を示したのに対し，感染群は対照群に比し，高値を示し，3週で再上昇を認め再び下降した．

5）LDH 値

対照群と感染群の LDH 値の推移は，結紮1週後でともに上昇したが，2週以降は，むしろ結紮前値に復し，4週までともに大きな変動は認められなかった．

6）血清総コレステロール値

対照群と感染群の血清総コレステロール値は，結紮後1週で急激に上昇したが，以後横這いを示した．全期間を通じて両群間には差異は認められなかった．

7）TTT 値，ZTT 値

TTT 値，ZTT 値ともに，両群とも期間とともに上昇を認めたが，両群間の統計推測学的な差は見いだせなかった．

8）血清総蛋白量，A/G 比

血清総蛋白量の推移は，両群間で有意差をみなかったが，対照群が閉塞期間内では変動を認めなかったのに対し，感染群では期間とともに低下していく傾向がみられた．

A/G 比の推移をみると，対照群，感染群ともに結紮後漸次低下したが，両群間での差はみられなかった．

3．ICG Test—移行率（a, b, h），

図2-a　KICG

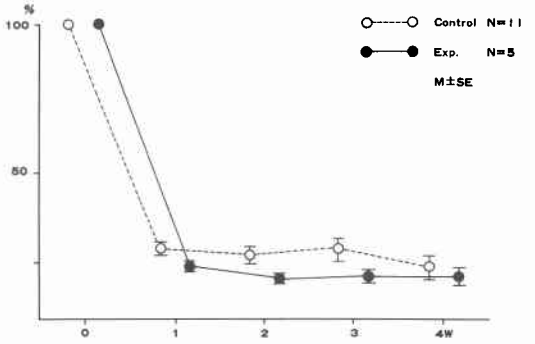



図2-b　aICG

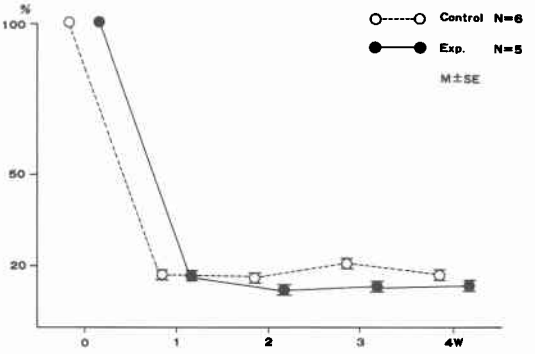
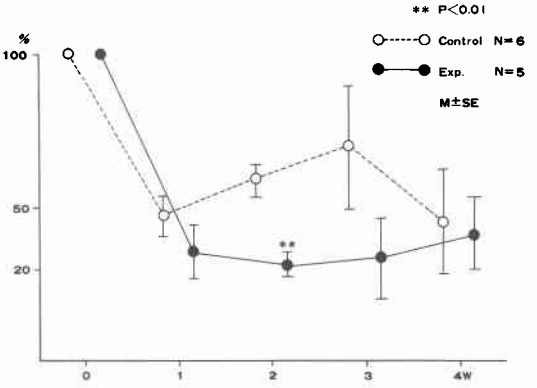



図2-c　bICG

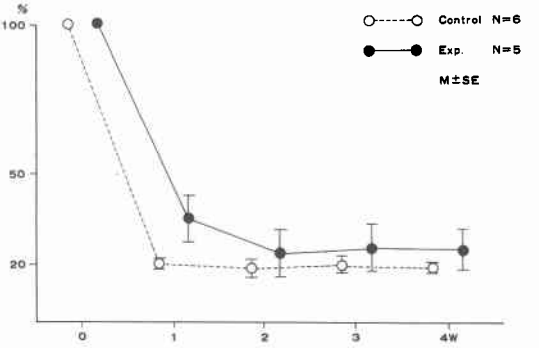



血漿消失率（K）

ICG plasma transfer rate について，結紮前値を100%としてみると，各値の推移は**図2**の如くで，k, a, h 値が両群ともに結紮後1週でかなり低下して，以後横這いを示したのに対して，b値については推計学的有意差にて感染群における低下をみた（**図2a～b**）.

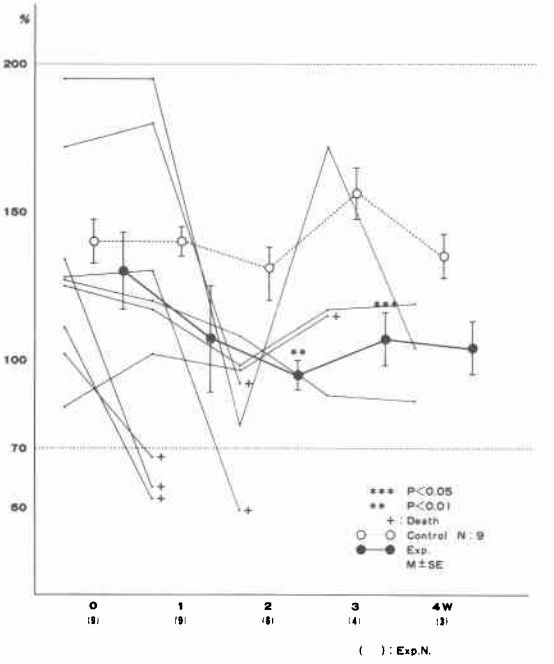
4.　ビタミンK負荷 Hepaplastin Test (KHPT)

図2-d　hICG




対照群と感染群のそれぞれの hepaplastin 活性値の全閉塞期間における変動についてみると，結紮後2週，3週で感染群は有意の差で低下を認めたが，両群とも正常範囲内での変動であるため，感染犬個々の活性値をプロットしてみた．ところが経過中死亡した6頭のうち4頭が50%前後まで低下したものであった（**図3**）.

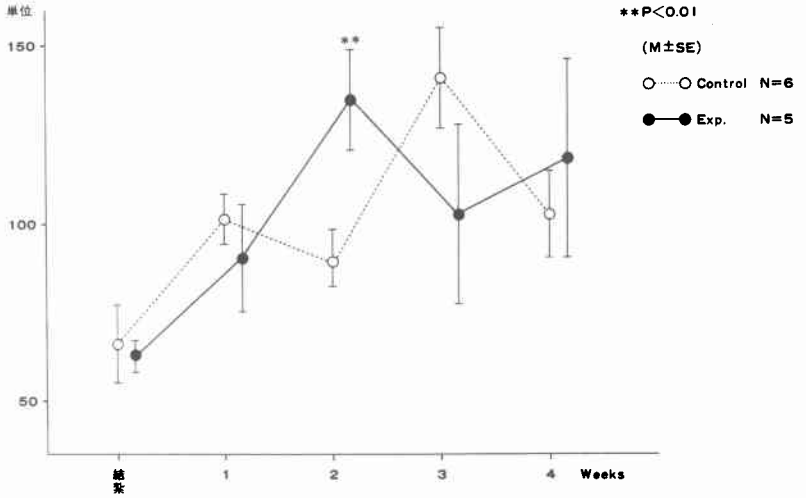
図3　Hepaplastin Test




5.　MAO 値

対照群と感染群の閉塞期間内における MAO 値の変動をみてみると，**図4**の如く，感染群は結紮後2週で有意の差を有する peak をみ，対照群では3週後に peak を認め，時相の遅れをみた（**図4**）.

図4　血中 MAO 値




6.　肝の病理所見

1)　肉眼的所見の変化

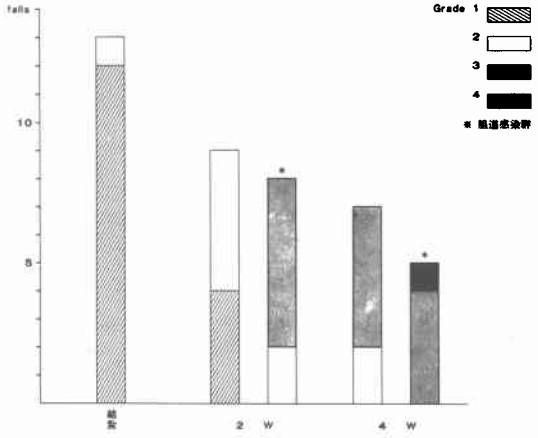
対照群と感染群の結紮後2週，4週での肝の肉眼的所見は，両群とも胆汁うっ滞による帯黄緑色を呈して，色調による差異は認められなかった．しかし，胆道感染犬結紮後2週目の肝割面における肉眼所見は多数の小膿瘍形成をみ，胆嚢，胆管は拡張水腫状を呈した．胆汁内容は，対照群が濃緑色を呈したのに対し，感染群では白色胆汁に類似する色調を呈した．

2)　組織学的所見

まず，肝の線維化を中心にみてみると，対照群では結紮後2週で門脈領域に軽度に線維化が認められるようになるのに対し，感染群2週ではすでに線維増生が門脈域の肝実質内にもおよんでいるものがみられた．しかし，4週では両群とも線維増生がすすみ，その差異は認められなかった．なお閉塞4週間で，偽小葉の形成をみた症例は両群ともなかった．ついで，肝の線維化像と閉塞期間の関連をみる目的で，肝の線維化を Grade Ⅰ～Ⅴに分類すると，線維化は両群とも閉塞持続期間に平行して増強したが，感染群では対照群に比し早期に線維化増生がみられた（**図5**）．

ついで，ヘマトキシリン・エオジン染色で肝細胞の変化，門脈域の変化をみると，対照群では，結紮後2週ではまだ門脈領域に細胞浸潤などの像が軽度であるのに対し，感染群2週では門脈域の小膿瘍形成，細胆管増生，肝細胞の網状変性，小葉中心性の肝汁うっ滞などの像が著明であった．

図5　閉塞期間と肝線維化




## III.　考　察

閉塞性黄疸においては，血中のビリルビンが増加することは周知の事実である．著者らの実験では，対照群が4週まで徐々に上昇したのに対して，感染群では1週で急峻な上昇を認め，2週以降横這いを示した．これらの事実は，著者らは臨床上でも認めており，さらに Huang[2] も閉塞性黄疸犬に E. coli を注入して，胆管内圧と血清総「ビ」値の上昇を認めたと報告している．胆道感染が加わった場合，何故血清総「ビ」値が上昇するかについては不明であるが，Flint[3] や Hawthorne[4] は白色胆汁に関する研究の中で，とくに，胆道感染の因子が大であると述べているところから，胆道感染では肝細

胞より胆管への胆汁分泌が完全に遮断されるため黄疸が進行するものと推論する.

胆管酵素（γGTP, Al-P）の推移をみると，著者らの実験では，感染群の γ-GTP 値は対照群に比し有意に上昇したが，Al-P 値では有意の差はみられなかった．その原因として，著者らは胆道感染による胆管上皮膜の γ-GTP 生成亢進ならびに胆管内への排泄障害を考えており，胆道感染症の指標には γ-GTP 値の方が有用で，遷延化を知る上でも重要であると考える.

一般に，胆道感染が併発すると，GOT, GPT, LDH などの酵素活性値は著しく上昇することが知られており，[5)~7)]臨床面ではとくに SGOT が胆道感染の予後をみるのに有用[8)]であるともいわれている．著者らの実験では，胆道感染群の SGOT 値は，全経過にわたり対照群より高値を示したが，有意の差とはいえず，また，SGPT 値についても両群間に差異を認めなかった．今後，胆道感染における実質性肝障害の研究には，最近注目されはじめてきたシトコンドリア GOT の測定[9)~11)]が必要であると考える.

肝の色素排泄機能試験として，従来より，BSP, ICG などが広く用いられているが，その代謝過程から，ICG は BSP よりも優れていると考えられている．[12)~14)]しかし，その dose（負荷量）については問題があり，肝細胞処理能をみる場合には，できるだけ負荷量を大にすることが妥当であるとの概念がある[15)]．そこで，著者らは，本実験においては，最適濃度0.5mg/kg よりもやや多い1.0mg/kg の濃度で観察を行った.

閉塞性黄疸における各移行率 a, b, h については，金井[16)]は臨床上，a, h の著明な低下，b の著しい増大を認めたと報告している．著者らの実験成績では，k, a, h 値は対照群，胆道感染群ともに，胆管結紮後1週目より結紮前値の20%前後に低下したのに対して，b 値では胆道感染群は30%台と対照群の50%前後よりも低値を示し，以後4週まではほぼ同様の傾向をみた.

以上の結果は，胆管完全閉塞状態においても，肝細胞では，摂取，抱合，排泄が行われていることを示唆しており，これは，血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比の推移からもうなずける．a の著明な低下はビリルビンとの競合や ICG 排泄障害に起因する ICG 摂取障害などが考えられ，h が20%前後に保持されるのは，胆管から肝細胞への逆流や junctional complex の離開[17)]も推測されるが，さらに胆管壁よりの直接吸収も存在するのではないかと考えている．著者らの成績では，金井説と異なり，両群とも b が増大せず，さらに胆道感染群では著明に低下した．このことは，閉塞性黄疸ことに胆道感染では肝細胞内の移送能の低下はもちろん肝循環障害などによる強い肝細胞機能障害が推測される．一方，急性肝炎極期でも b は正常に保たれるとの報告[16)]もあるが，著者らの成績からみるかぎり，b の低下は予後不良を示すという著者らの従来の仮説[7)]を裏づけたものと考えられ，この事実は臨床的にも同様の結果をえて，報告している[18)].

肝の蛋白合成能をみるのに，HPT が有用であると報告[19)]されているが，閉塞性黄疸では当然ながら Vitk 吸収障害があるため，実際の肝蛋白合成能をみるには不適当と考えられている[20)21)]．このことから，著者らは KHPT を採用した.

その結果，対照群のビタミンK負荷 Hepaplastin Test (KHPT) は，全期間を通じほぼ閉塞前値を保持したため，観察された期間内での蛋白合成能は低下しないことが推察されたが，胆道感染群では経過中死亡した6頭のうち4頭が50%前後まで低下して死亡し，本法で正常値を示したものは，経過中ほとんどが死亡しなかった．このことは胆道感染症をもった閉塞性黄疸における肝蛋白合成能の障害を示唆し，さらに KHPT は閉塞性黄疸の予後判断にも有用であると考えられる．なお本法の臨床への応用についても，すでに報告を行っている[22)].

以上の事実は，同一犬についてみた血清総蛋白量と A/G 比の推移ともよく相関し，Macgregor[23)]が証明しえなかった閉塞性黄疸における低蛋白血症の発生機序について，胆道感染が大きな要因であることを示唆しており興味深い.

肝線維化を表わす指標として，従来よりいくつかのものが報告されている[24)25)]．血中 MAO 値の測定は，1953年の Hirsch[21)]をはじめとして，本邦でも伊藤ら[27)]によって肝線維化の有力な補助診断法たりうることが強調されてきた．そこで，著者らは，本実験でも本法の測定を行ったところ，対照群の MAO 活性値の推移は1週で急激に上昇し，3週にて Peak を認め，一方，胆道感染群における MAO 活性値の推移は，閉塞後2週で対照群に比し有意の差で最高値を示し，それ以後の上昇はやや低下した.

この結果は，病理組織学的にも，対照群の肝線維化が閉塞4週で著明となり，胆道感染群では，すでに2週で明らかな線維化像をみたことと一致した．従来，閉塞性黄疸と肝線維化の研究報告はかなりみられ，一般に肝の

線維化が著明になるのは閉塞後3～4週であると考えられているが[7)28)29)]，胆道感染と肝線維化の報告はみられない．著者らの以上の結果は，胆道感染が肝線維化増生に Accelator agent として働き，閉塞早期に肝線維化が出現したものと考えられ，その機序は胆道感染による肝細胞壊死が大きな要因であると推測される．いいかえれば，胆道感染におけるこの早期の肝線維化は黄疸遷延の一要因と充分なりうるものと推察する．

## IV. 結　論

著者らは，閉塞性黄疸における胆道感染の肝の病態生理におよぼす影響について，実験的に胆道閉塞犬を作成し，閉塞4週にわたり種々検討した結果，以下のような結論をえた．

1．胆道感染群では結紮後1週で，対照群に比して総ビリルビン値の急峻な上昇がみられる．

2．ICG Test にては，k, a, h は両群とも結紮1週にて20%前後に低下して，以後同値を保持した．対照群のb値は，50%前後で推移したのに対し，胆道感染群のb値は30%台であり，結紮2週にて著明なb値の低下をみた．bの低下は，閉塞性黄疸における予後不良を示唆した．

3．胆道感染群では，対照群に比しビタミンK負荷 Hepaplastin Test にて低下を示して死亡するものがみられ，KHPT の低下は予後不良を示唆した．

4．胆道感染群では，MAO 値の推移，肝線維化の検索より，対照群に比し結紮2週の閉塞早期にて MAO 値の Peak，線維増生がみられた．この所見は肝の病理組織像とよく一致した．

以上より，胆道閉塞時に胆道感染が加わると，肝細胞機能障害が著明となり，肝線維化が増進することが判明した．さらに，閉塞性黄疸時における ICG plasma tranofer rate, KHPT, 血中 MAO 値などの測定は臨床的意義が大であることが示唆された．

本研究は厚生省難病対策，肝内胆管障害研究助成金の援助を受けた．

## 文　献


1) 浪久利彦ほか：ビリルビン代謝および移送．医学のあゆみ，86：484—489，1973．
2) Huang, T.: The significance of biliary pressure in cholangitis. Arch. Surg., **98:** 629—632, 1969.
3) Flint, E.R.: Obstructions of the common bile duct. Brit. Med. J., **2:** 253—256, 1935.
4) Howthorne, H.R.: White bile in the common bile duct. Amer. J. Surg., **90:** 397—400, 1955.
5) Hauss, W.H.: Über Änderung von Fermentaktiviten in Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. Klin. Wschr., **35:** 65—70, 1957.
6) 鹿島　洋：肝胆道疾患時の血清トランスアミナーゼに関する臨床的実験的研究．日消会誌，**60**：641—665，1963．
7) 永川宅和ほか：閉塞性黄疸における肝の病態．日消会誌，**76**：1691—1701，1979．
8) 永川宅和ほか：悪性閉塞性黄疸の治療．日消外会誌，**9**：466—473，1976．
9) 菅原克彦ほか：閉塞性黄疸のもたらす肝障害と外科的治療効果の病態生理．日消外会誌，**10**：736—742，1977．
10) 大柳治正ほか：閉塞性黄疸における閉塞解除時期についての検討，閉塞性黄疸をめぐる諸問題，医学図書出版KK，東京，1976．
11) 奥山澄彦ほか：肝疾患における血清ミトコンドリア GOTの変動とその臨床的意義について．日消会誌，**73**：1163—1168，1976．
12) 柴田久雄ほか：BSP, ICG の解離に関する研究．肝臓，**10**：286—290，1969．
13) Richards, T.G., et al.: A modification of the bromsulphthalein liver function test to predlet the dye content of the liver and bile. Clin. Sci., **18:** 499—511, 1959.
14) Barber-Riley, G., et al.: The transfer of bromsulphthalein from the plasma to the bile in man. Clin. Sci., **20:** 149—159, 1961.
15) Moody, F.G., et al.: Estimation of the functional reserve of human liver. Ann. Surg., **180:** 592—598, 1974.
16) 金井卓也：肝の Indocyanine green (ICG) 移送に関する臨床的研究．日消会誌，**69**：228—243，1972．
17) 大北速男：胆汁分泌機構の形態学的研究．日臨，**18**：1138—1146，1960．
18) 永川宅和ほか：胆道感染における肝の病態，第15回胆研プロシーディング，138—139，1979．
19) Owren, P.A.: Normotest. Farmakoterapie., **25:** 1—6, 1969.
20) Suttie, J.W.: Control of clotting factor biosynthesis by vitamin K. Fed. Proc., **28:** 1696—1701, 1969.
21) Hill, R.B., et al.: Vitamin K and biosynthesis of protein and prothrombin, J. Biol. Chem., **243:** 3930—3939, 1968.
22) 永川宅和ほか：閉塞性黄疸の予後判定，Vitk 負荷 hepaplastin test，医学のあゆみ，**104**：673—676，1978．
23) Macgregor, C.A.: Nature of liver failure due

to complete biliary obstruction. A.M.A. Arch. Surg., **67**: 878—901, 1953.

24) Pogell, B.M.: Enzymatic synthesis of glucosamine 6-Phosphate in rat liver. J. Biol. Chem., **228**: 701—712, 1957.

25) Björkernd, S., et al.: Lysosomal enzyme activity in human liver in relation to the patient and in cases with obstructive jaundice. Scand. J. Clin. Lab. Invest., **20**: 224—230, 1967.

26) Hirsch, J.G.: Antimycobacterial activity of various related to spermine in chemical structure. J. Exper. Med., **97**: 323—325, 1953.

27) Ito, K., et al.: A clinical evaluation of serum monoamine oxidase, with special reference to hepatic fibrosis. Digestion, **4**: 49—58, 1971.

28) 武藤　功：外科的黄疸肝における肝障害の病態—とくに線維化について．肝臓，**14**：343—345，1973.

29) 菅原克彦ほか：高度閉塞性黄疸の病態．臨床外科，**30**：341—347，1975.