日消外会誌　13（8）：961～967，1980年

特　集　6*

閉塞性黄疸と胆道感染

鳥取大学医学部第1外科
西村　興亜　小川　東明　水本　清
竹内　勤　岸　清志　日野原　徹
井上　雅勝　岩井　宣健　古賀　成昌

SIGNIFICANCE OF ACUTE CHOLANGITIS ASSOCIATED WITH BILIARY DIVERSION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Okitsugu NISHIMURA, Haruaki OGAWA, Kiyoshi MIZUMOTO, Tsutomu TAKEUCHI, Kiyoshi KISHI, Tohru HINOHARA, Masakatsu INOUE, Noritake IWAI and Shigemasa KOGA
The 1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

索引用語： 閉塞性黄疸，黄疸軽減術，胆汁細菌，急性胆管炎，胆管炎成立因子

はじめに

近年胆道の直接造影法あるいは各種の放射線学的画像診断法の進歩，PTC ドレナージを中心とする黄疸軽減術の普及などにより，閉塞性黄疸の診断ならびに治療成績は一段と向上してきた．しかし膵，胆道系癌などによる悪性閉塞性黄疸にあっては，その多くが診断しえた時点で進行性であり，黄疸に伴なう肝障害や諸種全身障害を有する関係上，術後に重篤な合併症をきたしやすく，他の消化器癌に比べて，その治療成績は今日なお不良である．その原因としては，原疾患の進行性もさることながら，前述の各種障害に加えて胆道感染の合併が術後病態の増悪をもたらし，これが術後成績を不良ならしめる1因と考えられ，事実，胆道精査や黄疸軽減術を契機として難治性胆管炎をきたし，その対策に難渋することが少なくない．

そこで今回私どもは，悪性閉塞性黄疸例を対象に，胆道感染の実態と術後成績に及ぼす影響について検討し，閉塞性黄疸における胆道感染の意義を述べるとともに，感染の発来要因についても考察してみたい．

I　検討症例ならびに方法

1970年以来の10年間に教室で経験された膵・胆道系癌による悪性閉塞性黄疸例で，入院時総ビリルビン値10 mg/dl 以上の黄疸を有し，1次的あるいは永久的に各種黄疸軽減術が施行された64例を対象とした（**表1**）．症例の疾患別内訳は膵頭部癌40例，肝外胆管癌14例，肝門部癌5例，乳頭部癌5例であり，うち黄疸軽減後2期的に切除をなしえた症例は16例（25%）であり，他の48例（75%）は切除不能の進行癌例であった．64例に対する黄疸軽減術は PTC ドレナージ（以下 PTCD）24例，胆嚢外瘻術12例，胆管外瘻術8例，および内瘻術20例であり，内瘻術は胆嚢空腸吻合11例，胆管空腸吻合8例，胆管十二指腸吻合1例であった．以下，これら症例における黄疸軽減術前後の胆汁中細菌検索成績，胆管炎の合併

表1　検討対象（1970—1979年）

1次的または永久的黄疸軽減術　64例		PTCD	24
		胆嚢外瘻	12
		胆管外瘻	8
		内瘻術	20
疾患別内訳		膵頭部癌	40
		乳頭部癌	5
		胆管癌	14
		肝門部癌	5
切除例　16例，切除不能例　48例			

* 第15回日消外会総会シンポ1
消化器外科と感染

と黄疸軽減効果ならびに肝機能に及ぼす影響，胆管炎の発来要因などについて検討した．

なお，胆道感染の発来要因に関連して，宿主の全身的因子を考慮し，別に最近4年間の肝・胆・膵系癌60例（含，無黄疸例）に行われた細胞性免疫学的検索成績についても述べ，閉塞性黄疸の易感染性に言及したい．

II 成　績

1. 黄疸軽減術前後における胆汁中細菌

術前 PTC により得られた胆汁，または黄疸軽減術に際して採取された胆汁の細菌陽性率は，検索のなされた50例で15例の30%であった．一方術後1～2週に各種外胆汁瘻より得られた胆汁の細菌陽性率は39例中36例の92%であり，PTCD 21例で18例（86%）であったが，胆嚢あるいは胆管外瘻術18例では全例100%の陽性率であった（**表2**）．

表2　胆汁細菌陽性率
術後1～2週　陽性例（　）%

術式別	検索症例	術前・術時	術　後
胆嚢外瘻	11	4 (36)	11 (100)
胆管外瘻	7	3 (43)	7 (100)
PTCD	21	5 (24)	18 (86)
外胆汁瘻造設計	39	12 (31)	36 (92)
内胆汁瘻造設	11	3 (27)	

これら細菌陽性例における検出細菌の種類は，術前では E. coli が最も多く，ついで Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter などのグラム陰性桿菌がそのほとんどを占めていた．一方術後には E. coli が減少して Klebsiella がこれをしのぎ Pseudomonas, Enterobacter, Protus などが比較的増多を示すほか，Serratia, Citrobacter が加わり，いわゆる耐性グラム陰性桿菌の検出率が増加していた（**図1**）．

2. 黄疸減術後の胆管炎

胆管炎は腹痛，悪感戦慄，高熱を呈する Charcot 症候，さらには精神症状，ショックを伴う Reynolds 症候のごとく，急性かつ劇症型のものから，亜急性ないし慢性に経過するものまで，様々な病像を示し，症例により一定していない．今回は臨床的に38℃以上の高熱，悪感戦慄，白血球増多 10,000/mm³ 以上，あるいは膿性胆汁を認めたものを胆管炎として扱い検討した．

1）術後胆管炎の発生率

黄疸軽減術後1カ月以内の胆管炎発生率は64例中14例

図1　検出細菌の種類

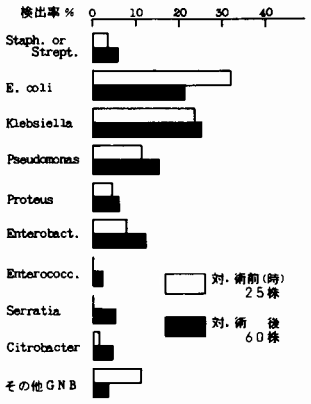


表3　黄疸軽減術術後の胆管炎発生率

術　式	症　例	胆管炎発生例（%）
胆嚢外瘻	11	4 (36.3)
胆管外瘻	7	1 (14.2)
PTCD	21	7 (33.3)
外胆汁瘻計	44	12 (27.2)
内胆汁瘻	20	2 (10.0)

表4　胆汁細菌感染（術前，術時）と術後胆管炎の発生率　　（　）%

	外胆汁瘻	内胆汁瘻	計
胆管炎発生例/細菌陽性例	4/12 (33.3)	1/3 (33.3)	5/15 (33.3)
胆管炎発生例/細菌陰性例	5/27 (18.5)	1/8 (12.5)	6/35 (17.1)

22%であり，術式別には外胆汁瘻造設44例中12例27%，内胆汁瘻造設20例中2例10%で，外胆汁瘻造設後に高い発生率が示された．また外瘻術では，胆管外瘻で14%と低率であるのに対し，PTCD では33%，胆嚢外瘻術では36%と高率であった（**表3**）．

2）胆汁細菌感染と術後胆管炎

術前術時に胆汁細菌検索のなされた50例についての術後胆管炎発生率をみると内外胆汁瘻ともに，細菌陽性例は陰性例に比して胆管炎発生率は高く，前者で33%，後者で17%であった．すなわち術前細菌感染と術後胆管炎発生の関連が示唆された（**表4**）．術後胆管炎は減黄術後1～2週を経過中に発症するものが多く，外瘻を介しての直接造影や，ドレナージ閉塞のために行われた胆管洗滌後に発症をみたものが過半数にみられた．すなわち

図2　症例　70才　女　膵頭部癌

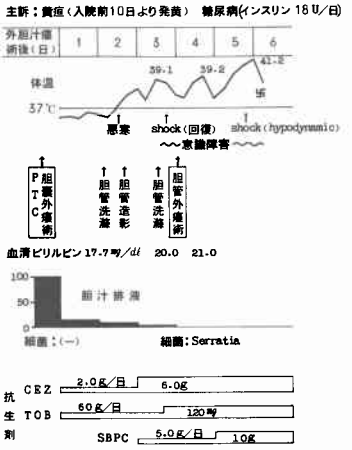
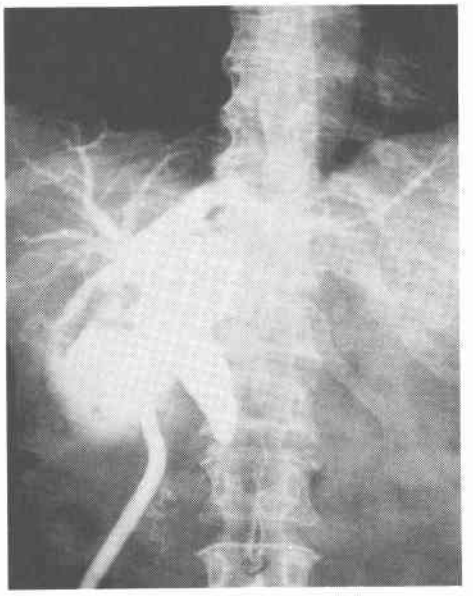


図3　胆嚢外瘻術後2日目の造影像



造影上，外瘻は有効と思われたが胆汁排液はほとんどみられなかつた．胆嚢内の陰影欠損は，後に剖検で血塊と判明した．

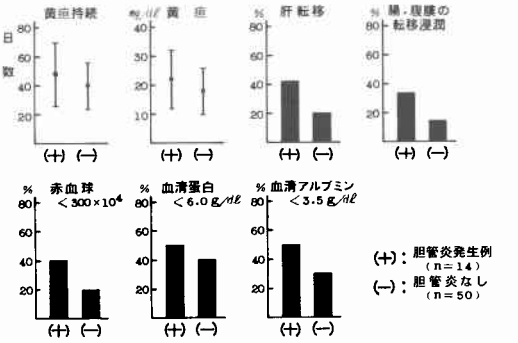
かかる操作が契機となり，感染を顕性化し，あるいは新たな感染を招いて胆管炎を発症せしめたものと考えられた．**図2**は術時胆汁細菌陰性であったが，胆嚢外瘻術後 Serratia 感染による急性閉塞性化膿性胆管炎により不幸な転帰をとった1例である．外瘻術後のチューブ造影（**図3**）では内外胆管に閉塞はみられなかったが，濃厚な胆汁のために全くドレナージ効果が得られず，術翌日の胆管滌後より発症し，Charcot, Reynolds 症候へと進展し，敢えて胆管外瘻術を試みたが全く無効であった．本症例では PTCD が困難であったため胆嚢外瘻が施行されたが，胆管外瘻を第1選択として実施すべきであり，また安易な洗滌操作は厳に慎しむべきことが痛感された症例であった．剖検では著明な多発性肝膿瘍が形成されていたが，転移浸潤もない示指短大の膵頭部癌例であった．

3.　術後胆管炎と全身性因子

このように悪性閉塞性黄疸における減黄術後には，まず100%に胆汁の細菌感染がみられ，胆管炎発症の原因となるが，かかる胆管炎の成立には，胆汁瘻造設にまつわる局所的因子のみならず全身性因子も考慮しなければならない．

そこで，黄疸の病態，原疾患の進行度，栄養状態に関し，胆管炎合併例と非合併例の術前状態を retrospective に比較検討した（**図4**）．すなわち術後胆管炎合併例では，胆管炎非合併例に比べ，より黄疸持続の長いもの，高度黄疸が多く，開腹所見でも，肝転移，腸管・腹膜の

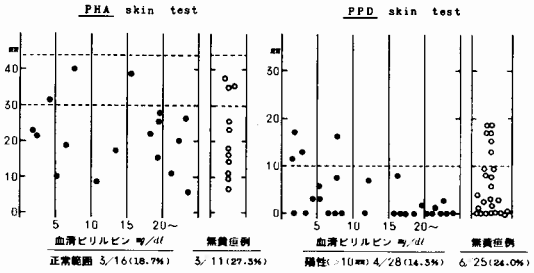
図4　術後胆管炎合併の有無と術前所見



浸潤・転移例の多い傾向がみられた．また，赤血球数，血清蛋白，アルブミン値の成績から，胆管炎合併例では貧血，低蛋白，低アルブミン血症など栄養障害例がめだっていた．このように，より進行した悪性黄疸例では全身障害がつよく，これが感染抵抗性の低下につながり，易感染性の状態下にあるもと推測された．

次に，悪性閉塞性黄疸における感染抵抗性の低下に関連して，細胞性免疫能の面から検討した．一般に進行癌患者では免疫不全状態にあることが指摘されているが，閉塞性黄疸時における検討はほとんどなされていないようである．そこで，最近4年間の膵・胆道系癌60例について，術前の PHA および PPD 皮内反応を検索した

図5　膵・胆道系癌患者の細胞性免疫能
（1974—1979年　対象60例の術前検索成績）



（図5）．すなわち PHA test では，黄疸の程度との間に一定の傾向はみられないが，正常域内のものは18%で無黄疸例の27%より低率であり，また PPD test でも，黄疸例の陽性率14%に比し無黄疸例では24%と PHA test と同様の成績であり，かつ黄疸の程度との間に若干の相関がうかがわれた．このことより，悪性閉塞性黄疸患者では，無黄疸患者より細胞性免疫能の低下があり，その傾向は高度黄疸例ほどつよいことが推測された．

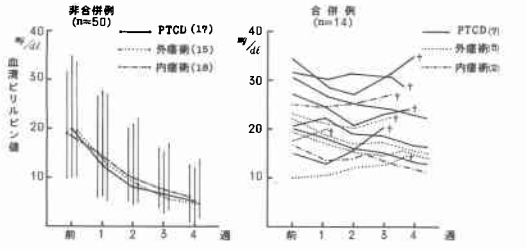
4．術後胆管炎の合併と術後成績

黄疸軽減術後に胆管炎を併発すると黄疸が軽減されないばかりか，肝の病態を一層増悪せしめ，術後の経過に大きく影響を及ぼすところであり，その実態について検討した．

1）黄疸軽減効果

黄疸軽減術後における黄疸の推移を胆管炎合併の有無についてみた（図6）．すなわち胆管炎脈合併例では，

図6　黄疸軽減術術後の黄疸の推移

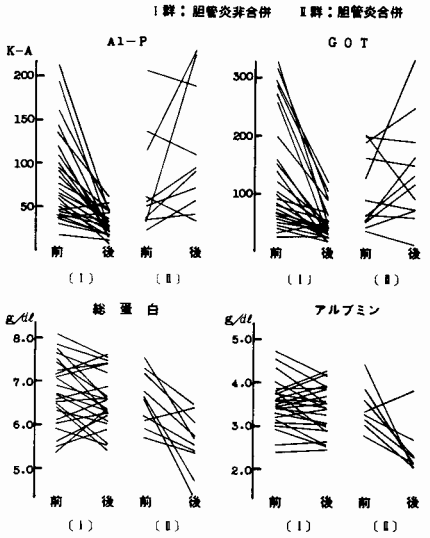


経過とともに順調な減黄が得られ，平均，術後2週後には術前の1/2程度に減黄した．一方術後胆管炎合併例では，術後1～2週，胆管炎合併に伴ない，黄疸は遷延ないし増強し，かかる傾向は早期死亡例でより顕著であった．

2）肝機能の推移

黄疸軽減術前後（術後は2週前後）における Al-P, GOT, 血清総蛋白，血清アルブミン値の推移をみた（図7）．胆管炎非合併例では黄疸の軽減とともに，その多くが改善を示したが，胆管炎合併例では Al-P GOT の増強，総蛋白，アルブミン値の低下がめだち，かかる傾向は胆管炎の重症なものほどつよかった．

図7　黄疸軽減術前後の肝機能の推移（術後は2週前後）



3）術後合併症

黄疸軽減術後1カ月以内にみられた主な合併症は消化管出血12例，肝不全8例，septic shock 3例など重篤なものが25例（39%）にみられたが，このうち14例（56%）は胆管炎の発症を契機として続発しており，胆管炎症状をみなかった合併症発生例におけるよりも，より重症で，致命率もきわめて高率であった（表5）．すなわち胆管炎は，それ自体難治性かつ重篤化しやすいが，さらに消化管出血や肝不全など，他の合併症の誘因または

表5　黄疸軽減術術後の合併症
1カ月以内の発症（　）死亡例

合併症	発生例	うち，胆管炎発症に続発したもの
消化管出血	12 (4)	7 (2)
肝不全	8 (4)	2 (2)
Septic shock	3 (2)	3 (2)
胆道出血	1 (1)	1 (1)
腸間膜血栓 (DIC)	1 (1)	1 (1)
計	25 (12)	14 (8)

対象　64例：発生率　25/64 (39%)　14/25 (56%)
死　亡　12/25 (48%)

促進因子として大きく関与し，術後成績を左右する1大要因であると考えられた．

III 考　察

高度黄疸を伴なう悪性閉塞性黄疸例では，術後合併症発生が高頻度で死亡率も高いことから，近年は低侵襲下に PTC ドレナージを中心とする1次的減黄処置を講じ，黄疸軽減を図ったのち，2次手術を行うべきことが一般化し，安定した手術成績が得られていることは周知のとおりである[1)~5)]．

しかし一方では，PTC[6)]，ERCP[7)14)]など診断操作や1次的外胆汁瘻造設の普及は，細菌の胆道侵入の機会を増し，胆道感染のために期待通りの減黄が得られないばかりか，感染性合併症のために根治手術はもちろん，姑息内瘻術にさえ至らず，かえって早期死亡を招くことも稀ではない．したがって，かかる医原性ともいうべき胆道感染の問題は今日一層重要性が増し，注目すべき課題であろう．今回私どもは，とくに悪性閉塞性黄疸をとりあげ，黄疸軽減術後における胆道感染の実態から，その術後成績に及ぼす意義ならびに胆道感染成立に関し，若干の検討を行った．

元来，悪性腫瘍による胆道閉塞では，胆汁流出路が完全に断たれることが多く，このため上行感染は起こり難く，胆汁の有菌率はさほど高くないと考えられる．胆石症では70～80％と胆汁細菌検出率は高率であるが[11)]，悪性閉塞性黄疸では40～50％程度とされ[2)8)9)10)]，私どもの検索では術前術時30％であった．ところが術後1～2週，外胆汁瘻造設例の検索では92％であり，ことに太い tube を用いる胆嚢，胆管外瘻術では100％であった．このことは，外瘻造設時の細菌汚染もさることながら，やはり，細菌侵入路として外瘻が大きく関与しているものと考えられる．

胆汁中細菌の種類は，グラム陰性桿菌が80～90％を占めるといわれているが[12)13)]，私どもの成績でも同様であった．菌種は術前術時 E. coli が最も高率にみられたが，術後には Klebsiella がこれに代り，Psudomonas, Proteus が比較的増多を示した．このようないわゆる耐性グラム陰性桿菌の菌交代は，使用された抗生剤の影響や院内感染によるところであり，黄疸軽減術後には，かかる難治性耐性菌による胆汁汚染が，まず必発であることを十分銘記すべきである．

悪性閉塞性黄疸例の術後胆管炎発生率は30～35％といわれているが[2)8)9)10)]，自験例では22％と諸家の報告よりやや低率であった．これらのちがいは，胆管炎が spectrum of cholangitis[15)] といわれているごとく，重症急性のものから軽症慢性のまのまで，種々の病像を呈し，診断も困難な場合があり，診断基準が一定していないためと思われる．今回私どもの基準による胆管炎発症例でも，その経過，重症度は様々であった．さて，胆管炎の発生率を術式別にみると内胆汁瘻に比し，外胆汁瘻術後に高率であり，しかも後者ではより重症例が多かった．このように外瘻術後例に胆管炎がおこりやすいのは，外瘻が直接外界からの細菌侵入路となりうることが1因と考えられ，胆汁の細菌検出成績からも明らかであるが，主因は胆汁流出障害，すわちドレナージトラブルによる胆汁うっ滞に関わるものであろう．外胆汁瘻における術式別発生率は胆管外瘻術例で14％であるのに比し，胆嚢外瘻術で36％，PTCD で33％と後2者における胆管炎発生率は高率であったが，細い tube による PTCD，胆嚢管を介する胆嚢外瘻では，太い tube による胆管外瘻に比べて，より胆汁うっ滞を伴いやすいものと考えられる．しかも，このような胆汁流出障害時には，造影や洗滌が行われ，これにより新たな感染を生ずる可能性もあり，また，すでに感染のみられる場合には，胆道の加圧操作が，いわゆる cholangiovenous shunt を生じ，重篤な全身性感染，すなわち，bacteriemia や endtoxemia をもたらすことは症例に示したごとくであり，最近諸家も強調しているところである[6)7)14)16)17)18)19)20)]．また，胆管炎が，胆道が直接腸内細菌にさらされる内胆汁瘻で起こりにくいこと，逆に total drainage となる外胆汁瘻で生じやすいことは，後者における腸管内の胆汁欠如が感染の発来に関与するのではないかとも考えられる．すなわち胆汁欠如による腸管粘膜や腸内細菌叢の変化により，内因性に腸管由来の門脈性感染などが考えられる．これに関連した研究は従来の報告[22)]にも述べられているところであるが，とくに腸内胆汁欠如の点から今後検討を要する．

一方，感染は host-parasite relationship において成り立つことは従来より知られているが[23)]，胆道の閉塞解除に伴う胆道感染は，以上に述べた局所的要因のほかに宿主の全身的因子も考慮しなければならない．今回私どもの検討でも，胆管炎合併例の術前所見は，より病態の進んだ黄疸，栄養低下，原疾患の進行など全身的悪条件がめだっていた．すなわち，このような宿主側要因が感染に対する抵抗性の減弱をもたらし，種々の局所的因子が加わって，臨床的に胆管炎を成立せしめるものと考えられる．このような宿主側要因に関しては，その感染防

禦機構をめぐって数々の検討がなされ，ことに免疫学的にいろいろな特異的あるいは非特異的液性因子ならびに細胞性因子の関与が指摘されている[24]．そこで宿主の感染抵抗性低下の一端を知る目的で PHA, PPD 皮内反応による細胞性免疫能を検討したが，悪性閉塞性黄疸例では免疫能の低下がめだち，高度黄疸例ほどその傾向があり，免疫不全状態下にあることが推察された．一般に胆癌患者におけるかかる免疫能の低下は今日広く知られているが，閉塞性黄疸が加わった場合の検討は少なく，今後の詳細な研究が望まれる．

閉塞性黄疸術後における胆管炎は，胆道の肝に関わる解剖，生理学的特異性から，きわめて難治性であり，病態も複雑で，化学療法の進歩した今日といえども予後は不良である．私どもの術後成績も諸家の成績と同様で，ひとたび胆管炎を併発すれば，いかに強力に化学療法を行っても，完全治癒に至る例は少なく，黄疸は遷延化もしくは増強され，肝機能障害も増悪の一途をたどり，septic shock，消化管出血，肝不全などの続発により，術後早期死亡例が多かった．

したがって，閉塞性黄疸，ことに悪性閉塞性黄疸の取り扱い上，胆道感染の有する意義は最も重大であり，その対策としては，治療以前の予防策が重視されなければならない．すなわち，胆道感染の特徴と成因を十分認識した上で予防対策を講ずることであり，的確な減黄ドレナージはもとより，細菌の十分なチェックによる感染の早期発見，減黄術および術後のドレナージ管理における無菌的配慮，併せて綿密な全身管理など，局所的，全身的対策が肝要で，これが閉塞性黄疸の治療成績向上につながることを強調したい．

おわりに

悪性閉塞性黄疸例を対象に，閉塞性黄疸における胆道感染に関し，とくに黄疸軽減術後の胆管炎の実態から，その発来要因について検討した．術後胆管炎は直接には術後造影や胆道の洗滌操作，ドレナージ効果如何の良否など胆道の局所的因子がその発来に関わるが，一方では原疾患の進行に伴なう黄疸の病態や栄養障害など，全身性の宿主側要因が関与することを指摘した．また，胆管炎の予後は，化学療法の進歩した今日なお不良であり，その治療には限界があり，治療以前の予防対策が重要であることを強調した．

文　献

1) 佐藤寿雄ほか：膵頭部癌—直接および遠隔成績向上のために．臨床外科，**27**：353—361，1972.
2) 羽生富士夫ほか：悪性閉塞性黄疸の外科的対策—黄疸軽減処置，特に PTCD を中心に—．日外会誌，**78**（8）：731—735，1977.
3) 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，**16**（6）：736—742，1977.
4) 西村興亜ほか：教室における膵頭十二指腸切除術とその成績—とくに手術成績および術後合併症に関する検討—．外科，**40**（3）：1443—1451，1978.
5) 西村興亜ほか：閉塞性黄疸の手術成績とその対策，肝障害と手術—内・外科医のための診療指針—．148—153，菅原，土屋編，医歯薬出版，東京，1979.
6) Flemma, R.J., et al.: Clinical experience with percutaneous transhepatic cholangiography. Experience with 107 cases. Am. J. Surg., **111**: 13—22, 1966.
7) Thurnherr, N., et al.: Fulminant cholangitis and septicemia after endoscopic retrograde cholangiography (ERC) in two patients with obstructive jaundice. Am. J. Digest. Dis., **21**: 477—481, 1976.
8) Delikaris, P.G., et al.: Biliary bacteriology based on intraoperative bile cultures. Am. J. Gastroenterol., **68**: 51—55, 1977.
9) 木下博明ほか：悪性閉塞性黄疸の外科治療と胆道感染．日消外会誌，**10**（6）：724—728，1977.
10) 小林　衛ほか：閉塞性黄疸における急性胆管炎発生について．日消外会誌，**12**（3）：131—138，1979.
11) 三宅　博：胆石症．p. 237，金原出版，東京，1974.
12) 現代外科学大系 '77C，年刊追補，p. 246，中山書店，東京，1977.
13) 磯山　徹：胆道感染症に伴なうエンドトキシンショックに関する基礎的並びに臨床的研究．日外会誌，**79**：315—330，1978.
14) Davis, J.L., et al.: Septic complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surg. Gynec. Obstet., **140**: 365—367, 1975.
15) Saik, R.P., et al.: Spectrum of cholangitis. Am. J. Surg., **130**: 143—150, 1975.
16) Jacobsson, B., et al.: Cholangiovenous reflux. Acta Chir. Scand., **123**: 316—321, 1962.
17) 玉熊正悦ほか：細菌性ショックとエンドトキシン．診断と治療，**62**：305—309，1974.
18) 石山　賢ほか：肝内結石症の術後に経験した Endtoxemia の3例．外科，37：1599—1604，1975.
19) 磯山　徹ほか：胆道造影後に発生したエンドトキシンショックの4治験例．外科診療，**18**：

1066—1069, 1976.
20) 高田忠敬ほか：胆道感染症に於ける Bile-blood fistula の検討．日消病誌，**73**：1137, 1976.
21) Keighley, M.R.B., et al.: Hazards of surgical treatment due to microorganisms in the bile. Surgery, **75**: 578—583, 1974.
22) 田代真一：閉塞性黄疸の病態に及ぼす腸内細菌の影響—とくに無菌動物を使用して—．日消外会誌，**12**（9）：618—628, 1979.
23) 螺良英郎ほか：難治性感染症の宿主側因子の問題をめぐって．日本臨床，別冊，難治性感染症の化学療法，235—244, 1976.
24) 螺良英郎ほか：癌患者免疫能の診断パラメーター．癌と化学療法，**4**（4）：733—741, 1977.