日消外会誌　13（8）：968～974，1980年

特　集　7*

胆道外科と感染
—とくにエンドトキシン血症の発来について—

日本医科大学第1外科学教室（主任教授：代田明郎）
足　立　憲　治

THE EFFECT OF ENDOGENOUS ENDOTOXIN ON OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Kenji ADACHI
The First Department of Surgery, Nippon Medical School
(Director : Prof. Akio Shirota)

索引用語： 胆道感染症，胆石症，急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)，閉塞性黄疸，内因性エンドトキシン

I　はじめに

胆道外科疾患々者の数は近年増加の一途をたどっているが，その手術成績はいまだ満足すべきものではなく，とくに胆道感染が今日の胆道外科手術成績向上を阻害している最も大きな要因の1つである．

今回，福島市で行われた第15回本学会総会での“消化器外科と感染”と題するシンポジウムに際して発表の機会を与えられ，胆道感染症の現況について発言，討論したが，紙面の制約もあるので本稿では，① わが教室における胆石症手術成績の変遷と死因の検討．② 胆道感染のうちでも最も重篤な急性閉塞性化膿性胆管炎（以下AOSC と略す）の自験例，全国集計例についての治療成績およびその死因についての検討．③ 閉塞性黄疸にみられる腸管内細菌由来の内因性エンドトキシン血症の発来とその治療について述べてみよう．

II　成　　績

1．胆石症患者の手術成績と死因についての検討

胆石症患者の手術例数は近年増加の一途をたどり，教室においても，昭和20年から昭和54年末までの25年間を便宜上3期に分けてみると，最近の約11年間では1,375例と前2期の231例，773例と較べて著しく増加している反面，その死亡率は4.8%，1.3%，0.8%と減少の一途をたどっている．しかしながらその死亡率を急性期と慢性期の手術例に分けて比較してみると，細菌性因子の関与しやすい急性手術例においては，初期の11.1%は除外したとしても，昭和32年以後，抗生物質の良く研究，開発された今日まで3.7%台と一定して居り，近年の死亡率低下は慢性期手術における成績の向上に依存しているのが現況である（**表1**）．

表1　胆石症の手術成績の変遷（昭和20～54年）

手術成績＼年度		昭和 20～31年	昭和 32～43年3月	昭和 43.4～54年
急性	例　数	63	214	214
	死　亡	7	7	8
	死亡率	11.1%	3.3%	3.7%
慢性	例　数	168	559	1161
	死　亡	4	3	3
	死亡率	2.4%	0.54%	0.3%
合計	例　数	231	773	1375
	死　亡	11	10	11
	死亡率	4.8%	1.3%	0.8%

（日医大第1外科）

そこで本症手術による死亡例の死因について検討してみると，胆汁性腹膜炎，肝不全，胆血症，肝膿瘍，肝腎症候群に伴う急性腎不全の如き細菌性因子の関与しやすい続発症が32例中21例と，約2/3を占めて居り，最近の11年間では術前，術中，術後管理方法の向上や麻酔法の改善により，心循環不全等の続発症は著しく減少せしめ

* 第15回日消外会総会シンポ1
消化器外科と感染

表2　胆石症手術死亡例の死因（昭和20～54年）

死因＼年度	昭和 20～31年	昭和 32～43年3月	昭和 43.3～54年	合計
胆汁性腹膜炎	3	2	3	8(24.2%)
肝不全・胆血症	4	1	1	6(18.8%)
敗血症	3			3(9.1%)
肝膿瘍			2	2(6.1%)
急性腎不全			2	2(6.1%)
急性心循環不全	1	5	2	8(24.2%)
術後出血		1		1(3.0%)
肺動脈栓塞		1		1(3.0%)
脳出血			1	1(3.0%)
合計	11	10	11	32

（日医大第1外科）

ることが可能であったが，胆汁性腹膜炎3例，肝不全1例，肝膿瘍2例，急性腎不全2例と広域抗生物質のよく研究開発された今日といえども，胆道感染症に続発する肝腎障害がその死因と密接な関係を有しており，しかもこのなかには AOSC のような重篤な胆道感染症の少なくなかったことはとくに注目すべき事実で，この胆道感染こそ今日の胆道外科手術成績を阻害している最も大きな要因の1つといえる（**表2**）.

2. AOSC患者の治療成績および死因についての検討

胆道感染症のうち，その治療に最も難渋するのが AOSC であることは諸家の言をまつまでもない.

そこで本症の臨床症状およびその検査成績をみてみると，教室例21例では Charcot 3徴および Reynolds 5徴はほぼ全例にみとめられるばかりでなく，肝腎症候群のためと理解される乏尿も90%に出現しており，白血球増多は全例に，リムルステストも11例中5例に陽性を示し，細菌検索においても胆汁中よりは全例，血中よりも11例中4例に陽性例を認めた.

また，昭和54年9月わが教室で主催した胆道外科研究会に際して行った本邦全国集計472例についてみると，Charcot 3徴は教室例と同様に高頻度に出現していたが，Reynolds 5徴は低値にとどまった．これは本症診断基準に関し各施設で多少のばらつきがあったためと考えられる．また白血球増多およびリムルステスト陽性例は約2/3を占め，細菌培養においても胆汁のみならず血液中からも多数の陽性例を認めている（**表3**）.

そこで本症の原因と治療成績をみてみると，教室例，

表3　急性閉塞性化膿性胆管炎患者の統計的観察
—臨床症状と検査成績—

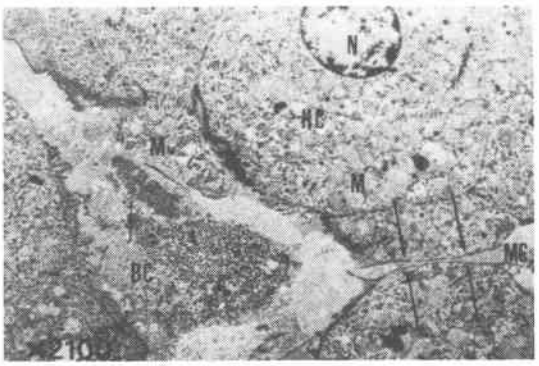
		日本医大第1外科	本邦全国集計
症例数		21例	472例
臨床症状	発熱，悪感戦慄	21(100%)	414(87.7%)
	上腹部痛	21(100%)	399(84.5%)
	黄疸	21(100%)	449(95.1%)
	ショック	21(100%)	202(42.8%)
	意識障害	20(95.2%)	178(37.7%)
	乏尿	17(90.0%)	135(28.6%)
血液	白血球増多	21(100%)	366(77.5%)
	リムルステスト	5/11(45.5%)	61/82(74.4%)
細培菌養	胆汁	16/16(100%)	345/375(92.0%)
	血液	4/11(36.3%)	88/177(49.7%)

全国集計例ともに性別ではわずかに男性に多く，年齢も60歳以上が過半数を占めていた．また胆道系手術の既往をもつものが予想外に多く，初回手術の重要性を示唆するものと考える．閉塞の原因としては従来の報告の如く結石によるものが最優位を占めているが，全国集計例で悪性腫瘍が36.6%と比較的高率で，感染の機会の多い ERCP 等の検査法の開発に伴って増加していることを考え併せ注目すべきであろう．また剖検所見においても肝膿瘍，ショック腎に代表される肝腎症候群も多数に認められた．その死亡率はさんたんたる成績で，教室例では70%，全国例でも約半数が死亡しており，とくに非手

表4　急性閉塞性化膿性胆管炎患者の統計的観察
—原因と治療成績—

		日本医大第1外科	本邦全国集計
症例数		21例	472例
性別（♂：♀）		12：7	262：207
年齢60歳以上		13（61.9%）	248（52.5%）
既往胆道手術		9（42.9%）	150（31.8%）
閉塞の原因	結石	15（71.4%）	267（56.6%）
	悪性腫瘍	3（14.3%）	168（36.6%）
	良性狭窄	2（9.5%）	24（5.1%）
剖検所見	肝膿瘍	12/12（100%）	70/117（59.8%）
	ショック腎	9/12（75.0%）	54/117（46.2%）
死亡率	非手術	6/6（100%）	58/70（82.9%）
	胆道ドレナージ・手術	9/15（60.0%）	170/382（44.5%）
	計	15/21（71.4%）	228/452（50.4%）

写真1



術例では教室で全例，全国集計例でも80%以上が死亡しており，たとえ著しく重篤な状態であっても PTC-D ないしは手術による胆道減圧術を施行することが重要であることを強く示唆している（**表4**）．

本症に際し高頻度にみられる胆血症，菌血症ないしエンドトキシン血症の成因に関しては，従来より各種の経路が考えられているが[1)~5)]，本症剖検による肝電顕像をみてみると，毛細胆管の拡張と Junctional complex の解離像が認められ，本症ショックの発来には毛細胆管内の胆汁および細菌性因子がこの間隙より血管内に直接流れ込むことも重要な一因子となりうることを実証しえた（**写真1**）．

3．胆道閉塞時にみられる内因性エンドトキシン血症の発来についての実験的研究

胆道感染症における感染経路としては，十二指腸乳頭部を経由しての上行感染説が有力であるが，近年，腸管内細菌由来の経門脈的細菌感染ないしは Endotoxemia がその感染経路や病態増悪因子として注目されている．

図1　総胆管閉塞ラットの生存日数

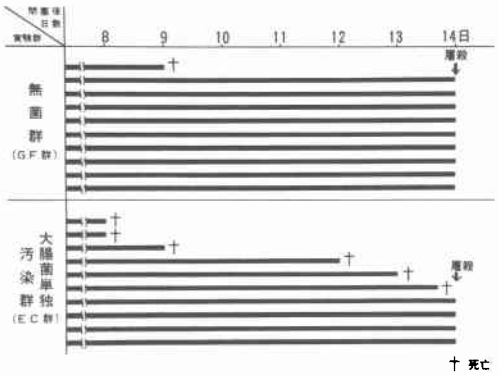
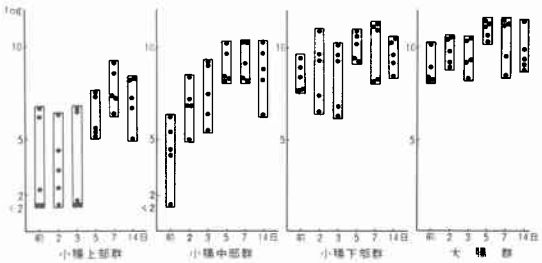


図2　総胆管閉塞による腸管内細菌の変動
大腸菌単独汚染群（n＝5）



そこで今回，著者は腸管内に細菌の全く欠如する無菌ラット（以下無菌群）と大腸菌のみを単独汚染させたラット（以下単独汚染群）の総胆管のみを二重結紮切離して閉塞性黄疸を作製した．

その結果，生存時間についてみると，無菌群では閉塞14日目までに1例の死亡をみたのみであったのに対し，単独汚染群では10例中6例が死亡した（**図1**）．

また，この際の単独汚染群における腸管内大腸菌数の変動をみてみると，小腸下部および大腸では結紮前すでに full growth の状態で結紮後も変動はみられなかったが，小腸中部では結紮2日目，小腸上部においても結紮5日目より著明な大腸菌数の増加を認めた．これは胆道閉塞に伴う腸管内での胆汁欠如に起因するものと考えられる（**図2**）．

その際の血中エンドトキシンおよび大腸菌の検索をしてみると，リムルステスト法を用いたエンドトキシンの検索では門脈中で結紮前すでに2例の陽性例を認めた

表5　総胆管閉塞ラットの Limulus test および細菌検索（大腸菌単独汚染群）

閉塞後日数 ＼ 項目 検体	Limulus test		細菌検索			
	門脈血	大動脈血	門脈血	大動脈血	肝臓	胆汁
前	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	
2日	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
3日	(+)	(+)	(−)	(−)	(+) 1.0×10^{1}	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
5日	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(+) 8.0×10^{2}	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
			(−)	(−)	(−)	(−)
7日		(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(+) 4.4×10^{4}	(−)
14日	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(+) 4.0×10^{0}	(−)
	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)
	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
		(+)	(−)	(−)	(−)	(−)

が，結紮後は経日的に陽性例が増加し，5日目以後は全例陽性となるばかりか，大動脈血においても，結紮前全く陰性であったものが結紮後は門脈血と同様に陽性例の増加を認めた．またこの際の細菌の検索においては門脈血，大動脈血，胆汁中よりは全く検出されなかったが，肝臓中より4例の陽性例を認めた（表5）．

また屠殺時採取した肝および腎組織内エンドトキシンの検索を Anti-endotoxin rabbit IgG peroxidase を用い

写真2　大腸菌単独汚染群胆管結紮後3日目の肝組織中におけるエンドトキシンの局在（anti-endotoxin rabbit IgG peroxidase を用いた組織酵素抗体法）Kupffer 細胞，sinusoidal lining cell，または一部肝細胞の中にも著明な酵素活性を認める（↑）（ヘマトキシリン単染色× 400）

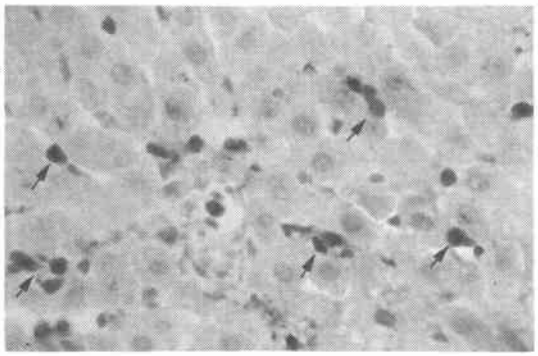
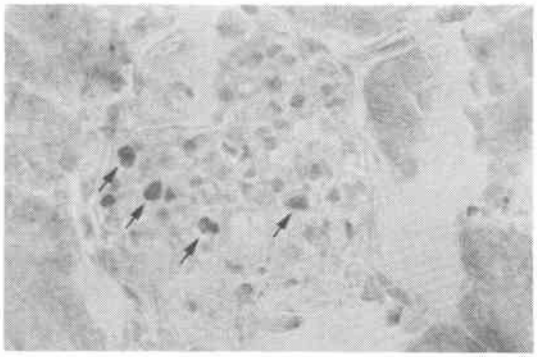


写真3　大腸菌単独汚染群胆管結紮後7日目の腎組織中におけるエンドトキシンの局在（anti-endotoxin rabbit IgG peroxidase を用いた組織酵素抗体法）腫大した上皮細胞や内皮細胞，あるいは尿細管上皮に酵素活性を認める（↑）.（ヘマトキシリン単染色× 400）



た酵素抗体法で行ってみると，肝では結紮後3日目，腎では7日目に最も強い酵素活性を認めた（**写真2，3**）.

以上今回の研究成績は閉塞性黄疸の病態増悪因子の1つとしてみられる endotoxemia の発来には胆道のみならず腸管内細菌由来の内因性エンドトキシンも強く関与する事実の一端を明らかになしえたものと考える.

4.　胆道閉塞時にみられる内因性エンドトキシン血症の治療についての臨床的研究

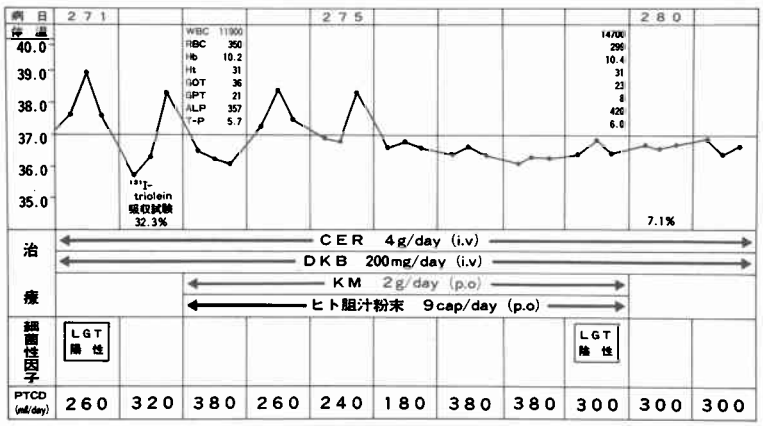
前項でも述べた如く，胆道閉塞時には腸管内胆汁流出障害により腸内細菌は異常に増殖する．その為腸管粘膜は障害され mucosal barrier の破壊をまねくと同時に，腸内エンドトキシンの増加も相俟って内因性エンドトキシン血症を併発しやすい．そこでこの際の治療には経口的に胆汁成分を補給すると同時に非吸収性抗生物質を経口投与し，腸内での Bacterial Imbalance の状態を改善することが重要であると考える.

症例Ⅰ：69歳男子，総胆管癌にて広範な癌侵潤と腹腔内諸臓器に転移を認め手術不能例と判断し，PTC-D のみにて減黄していたが，268病日より突然熱発し，胆汁中より Serratia および E. cloacae を証明したため，

図3　エンドトキシン血症に対する非吸収性抗生物質経口投与による治療成績

—有効例—

栗○朋○　69才　♂　総胆管癌

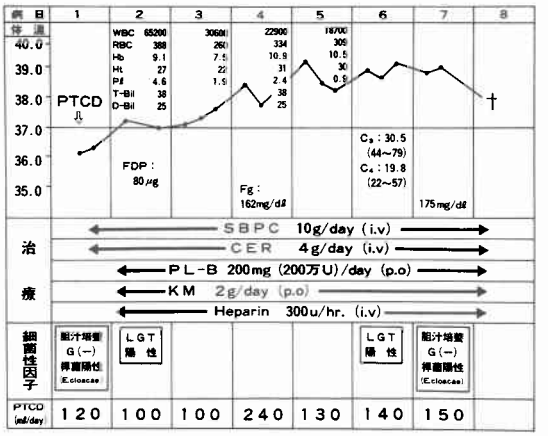


同菌感受性抗生物質 CER, 4g/day および DKB, 200mg/day を経静脈的に投与するも全く下熱の傾向はみられなかった．そこで非吸収性抗生物質 KM, 2g/day と教室で精製したヒト胆汁粉末9cap/day（1cap 中約64mg の胆汁酸を含有）を経口投与したところ，投与3日目より下熱し，その効果は投与中止後も約7日間持続した．投与前は脂肪吸収試験の結果も悪く，リムルステストでも陽性であったが，投与後は脂肪吸収能の著明な改善とリムルステストも陰性となった（**図3**）．

図4　エンドトキシン血症に対する非吸収性抗生物質経口投与による治療成績

—無効例—

河○正○　49才　♂　急性閉塞性化膿性胆管炎



本症例においては腸管内細菌由来の内因性エンドトキシン血症を胆汁および非吸収性抗生物質経口投与で腸内細菌巣の乱れを調整することにより改善せしめたものと考えるが，<**図4**>の如き全く無効の例もあり，治験数も少数なため，今後症例を選んでさらに検討して行きたいと考えている．

III　まとめ

胆道系疾患にしばしばみられる合併症の一つとして肝胆道系への感染が挙げられるが，この感染経路としては腸内細菌が十二指腸乳頭部を越えて胆管を上行する上行感染説，腸内細菌が経門脈的に肝臓を経て下行する下行感染説およびリンパ行性説などがある[6)~9)]．

代田らは[10)~15)]長年にわたり胆道閉塞の際の腸内細菌巣の変動を臨床的ならびに実験的に追究し，腸管内への胆汁流出障害により腸内細菌巣はいわゆる Dysbackterie の状態を呈し，大腸菌を中心とする腸管内細菌の上行がみられ，胆汁中胆汁酸濃度の低下と相俟って細菌の胆道への感染が発生するものと述べている．

そこで本稿では胆道系疾患を代表する胆石症についての教室における手術成績と死因を検討し，同疾患治療に対する細菌感染予防の重要性を確認した．

ところで AOSC は最も重篤な胆道感染症として 1877 年に Charcot[16)] により記載報告されて以来，その臨床像は Rogers, Grant[17)] らにより報告されてきたが，1959 年 Reynords & Dargan[18)] らはいわゆる Charcot の三徴として知られている上腹部痛，黄疸，悪感発熱にさらに精神症状とショック状態を加えて本症の五徴とし，その臨床的概念が漸次明らかにされ，本邦においても大浜[19)]，菅原[20)]，大内[21)]らにより報告されている．

そこで，わが教室例および全国集計例を基礎としてその臨床症状，成因，治療成績を検討し，初回胆道系手術の重要性と近年その進歩の著しい ERCP, PTC などの諸検査に際し粗暴，不潔な操作に対する戒めを再確認した．本症と診断が確定したら可及的早期に胆道減圧術を施行することが重要であるが，本症剖検時の電顕像にて供覧した如く，本症においては肝細胞間隙の解離が起こり，細胆管内の細菌ないしはエンドトキシンが血管内に移行しやすい状態となっているため，胆道減圧に際し造影などによりむやみに胆道内圧を高めることは厳に慎むべきである．

ところで最近に到り，内科領域[22)~24)]においても劇症肝炎や肝硬変症などの急性ないしは慢性肝疾患などの病態と腸管由来の経門脈的細菌性因子の関係がにわかに注目されてきているが，門脈血中へのエンドトキシンの出現に関してはすでに内外諸家により多数報告されている．

そこで腸管内に細菌の全く欠如する無菌動物を使用して，閉塞性黄疸時の内因性エンドトキシン血症の発来を立証すると供に臨床例についてのその治療法について検討し，その結果の一端も併わせ報告した．

文　献

1) Hultborn, A., Jacobsson, B. and Rosengren, B.: Cholangiovenous reflux during cholangiography. Acta Chir. Scand., **123**: 111—124, 1962.
2) Jacobsson, B., Kjellander, J. and Rosengren, B.: Cholangiovenous reflex. An experimental study. Acta Chir. Scand., **123**: 316—321, 1962.
3) Huang, T., Bass, J.A. and Williams, R.D.: The significance of biliary pressure in chol-

angitis. Arch. Surg., **98:** 629—632, 1969.
4) 谷川久一：肝細胞の病態．細胞，**3**：12—21，1971.
5) 高田忠敬，内田泰彦，磯辺孝司，他：胆道感染症における bile-blood fistula の検討．日消会誌，**73**：1137，1976.
6) 三宅　博：胆石症．金原出版，東京，1970.
7) 槇　哲夫：肝・胆道・膵疾患の外科．金原出版，東京，1974.
8) 佐藤寿雄ほか：胆石症と腸内細菌，胆道感染症．最新医学，**33**：2034—2037，1978.
9) Scott, A.J.: Bacteria and disease of the biliary tract. Gut, **12:** 487—492, 1971.
10) 代田明郎，三樹　勝：Gram 陰性桿菌感染症—胆道疾患，とくに胆石症を中心として—．今日の臨床外科，**2**：73—91，1976.
11) 代田明郎，三樹　勝，吉岡正智，他：急性胆管炎の病態—とくに細菌学的研究成績を中心として—．臨床成人病，**6**：1209—1225，1976.
12) 代田明郎，三樹　勝：閉塞性黄疸における肝腎症候群の発来について．日外会誌，**78**：968—971，1977.
13) 三樹　勝：胆嚢切除後症候群をめぐる病態—とくに胆石の再発ないし遺残と急性閉塞性化膿性胆管炎によるショックの発来機構を中心として．Medicina **13**：226—231，1976.
14) 三樹　勝，代田明郎，吉岡正智，他：黄疸を伴った胆道系疾患手術後の急性腎不全—とくに急性閉塞性化膿性胆管炎における肝腎症候群の発来について—．臨外科，**31**：1569—1580，1976.
15) 三樹　勝，代田明郎，吉岡正智，他：閉塞性黄疸における胆道内圧の変動と肝循環動態—急性閉塞性化膿性胆管炎における endotoxemia の発来機構について—．日消外学会誌，**10**：715—723，1977.
16) Charcot, J.M.: Lecons sur lesmaladies du foie, des voies biliaries et des reins. Paris, Faculte de Medecine de Paris, 1877. Rogers, L.: Biliary abscesses of liver with operation. Br. Med. J., **2:** 706, 1903.
17) Grant, H.D.: Acute suppurative cholangitis. Permanent Eoundation Med. Bull., **3:** 175, 1945.
18) Reynolds, B.M. and Dargan, E.L.: Acute obstructive cholangitis. Ann. Surg., **150:** 299, —303, 1959.
19) 大浜　庸：急性閉塞性化膿性胆管炎．秋田医師会誌，**23**：174—177，1971.
20) 菅原克彦，田島芳雄，玉熊正悦，他：胆管炎の臨床—特に急性胆管炎を中心とした考察—．臨外科，**27**：1061—1070，1972.
21) 大内清太，小野慶一，嶋野松朗，他：急性閉塞性化膿性胆管炎について．外科治療，**30**：469—479，1974.
22) 多羅尾和郎，他：肝硬変症におけるエンドトキシンについて．日消誌，**73**：1366—1372，1976.
23) 山本祐夫，他：肝・胆道疾患に合併したエンドトキシン血症の臨床病理学的検討，エンドトキシンの基礎と臨床．第1回エンドトキシン臨床研究会記録，羊土社，1979.
24) 田井千秋，他：肝疾患患者の血中エンドトキシンおよびその抗体価について，エンドトキシンの基礎と臨床．第1回エンドトキシン臨床研究会記録，羊土社，1979.