日消外会誌　13（8）：991～996，1980年

閉塞性黄疸と胆道感染
—第2報　胆道感染の胆道閉塞解除後に及ぼす影響について—

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 IIND REPORT)

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

著者らは，第1報で，閉塞性黄疸時における胆道感染の肝に及ぼす影響を実験的に検討し，閉塞性黄疸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との結論をえてすでに報告した．そこで，本稿では，これらの変化が胆道閉塞解除によってどのように推移するかを検討するため，胆道閉塞解除犬についてその回復過程を経時的に追求し，その結果，胆道感染が黄疸遷延の大きな因子となることを証明し，その原因として肝細胞内の障害，胆汁排泄路の障害，肝線維化などの回復遅延があげられることを指摘した．

索引用語：胆道感染，胆道閉塞解除，肝細胞機能障害，胆汁排泄路障害，肝線維化，黄疸遷延因子

著者らは，閉塞性黄疸時における胆道感染の肝に及ぼす影響を実験的に検討し，閉塞性黄疸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を報告したが，これをさらにすすめ，これらの変化が閉塞解除後如何なる回復過程をとるかを検索するため，雑種成犬を用いて，単純胆道完全閉塞犬と胆道完全閉塞・胆道感染犬の両群を作成し，閉塞2週目で閉塞を解除して種々の面より経時的に追求した．

その結果，閉塞性黄疸の閉塞解除後の回復過程や，胆道感染の黄疸遷延因子としての意義などについて興味ある知見を2，3えたので報告する．

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，上腹部正中切開にて開腹し，十二指腸近傍にて総胆管を約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．

胆道閉塞解除は，両群とも，麻酔下に上腹部正中切開にて開腹後，胆管および胆嚢内の胆汁を Hakko エラスター針にて十分吸引除去後，胆嚢と十二指腸下部とを Albert 一層縫合し，径約1.5cm の吻合孔を作ることにより行った．

2．検索項目ならびその方法

総胆管閉塞解除後の胆道感染が，肝の病態に与える影響を検索する目的で，胆道感染群，非胆道感染群ともに肝の代謝系への影響がもっとも大きいと考えられる胆管結紮2週目で胆嚢十二指腸吻合術を行い，術後の経過を以下の項目について3週まで対比した．

なお，測定方法，検査方法については，第1報で詳述しているので省略する．

1）白血球数

2）一般血清生化学的検査

3）Indocyanine Green Test[2)~5)] (ICG Test)

4）Vit K 負荷 Hepaplastin Test[6)~9)] (KHPT)

5）血清 Monoamine Oxidase 値[10)11)]（血清 MAO 値）

6）肝の病理組織学的検査

II　実験成績

両群とも，閉塞解除後3週まで経時的に観察した．

1　白血球数

両群の白血球数変動をみると，解除後，対照群が漸減したのに対し，感染群では解除後2週まではなお白血球増多を認め，3週目にて両群に差異がみられなくなった．

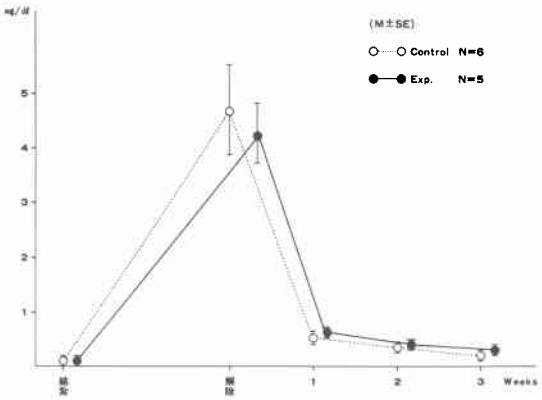
2　一般血清生化学的検査

1）黄疸指数．血清総ビリルビン値

閉塞解除後における黄疸指数の推移は，両群ともに解除後1週で著明に改善し，それ以後徐々に改善して，解除後3週では正常値に復した．両群間に差異はみられなかった．

血清総「ビ」値の推移をみると，**図1**の如くであるが，閉塞解除時感染群の総「ビ」値が対照群に比してやや低値であるにもかかわらず，感染群では，減黄効果がやや不良で，黄疸遷延の傾向がみられた（**図1**）．

図1

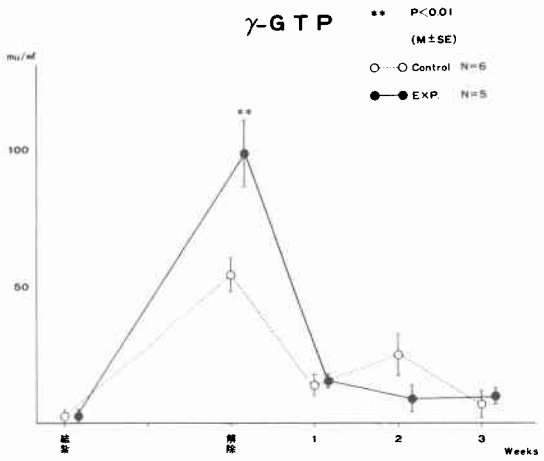


2）Al-p 値（Kind-King 法）

両群とも，解除後1週で著明に改善し，その以後も徐々に改善しつづけたものの，解除後3週経ても閉塞前値に比べなお高値を示した．両群間に差異はみられなかった．

3）γGTP 値（Orlowski 変法）　閉塞解除後の γ-GTP 値の推移は**図2**の如くで，Al-P 値とほぼ同様の傾向を認めた（**図2**）．

図2



4）SGOT 値，SGPT 値（u-v 法）

SGOT 値についてみると，解除後1週では両群とも改善したが，それ以後は横這いを示し，3週後でも，両群とも結紮前値よりやや高値を示した．とくに両群間に差異はみられなかった．

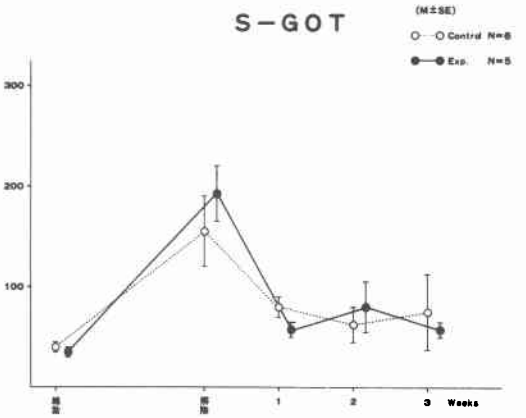
SGPT 値については，両群とも SGOT 値と全く同様の経過をたどった（**図3**）．

3　ICG Test (Plasma transfer rate)

各値とも閉塞前を100%とすると，閉塞解除時，K，a 値は対照群と感染群がそれぞれ K＝19.5±3.0%と15.9±2.5%，a＝15.7±2.4%と14.3±2.7%であるのに対し，解除後3日目で K＝50.1±5.6%と60.8±4.4%，a＝46.9±4.7%と57.3±4.8%に改善し，それ以後も期間とともに改善，2週後では K＝83.1±15.5%と81.2±4.8%，a＝85.0±17.1%と84.0±4.1%になり，両群とも結紮前値の80%前後を示し両群間に差異をみなかった．

一方，これに対して b 値は閉塞解除時60.4±6.3%と29.5±3.7%であったが，解除後1日目106.0±6.0%と33.8±9.7%になり，対照群は急激に回復するのに対し，3日目74.0±9.0%と68.4±11.2%，1週後116.8±19.6%と53.2±17.3%，2週後110.0±11.0%と45.5±24.2%で，感染群の b 値は対照群に比し回復遅延を認

図3



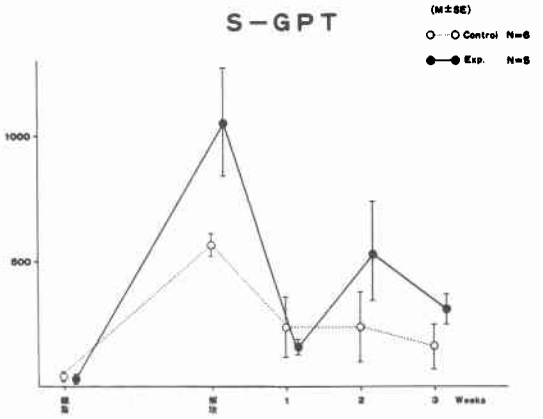


図4-a　ICG transfer rate

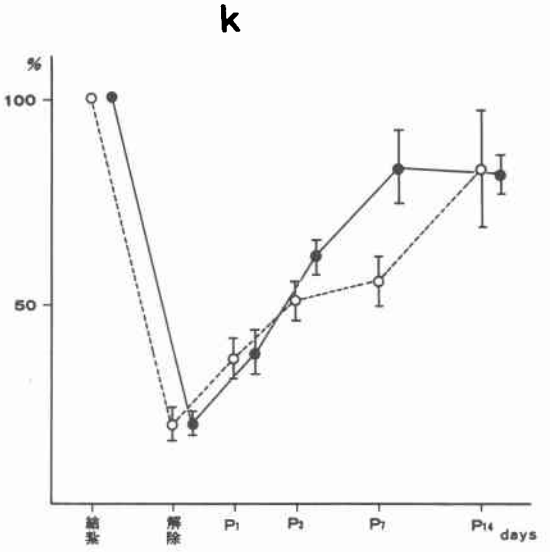


図4-b　ICG transfer rate

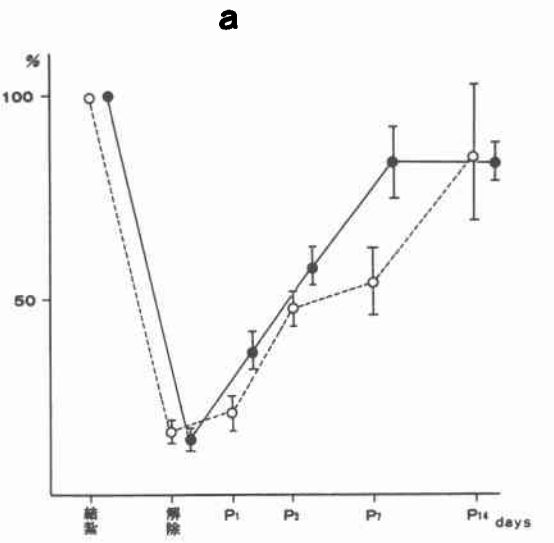
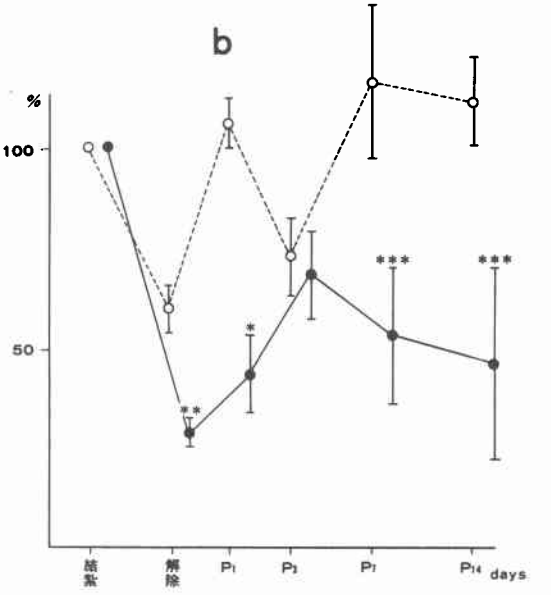
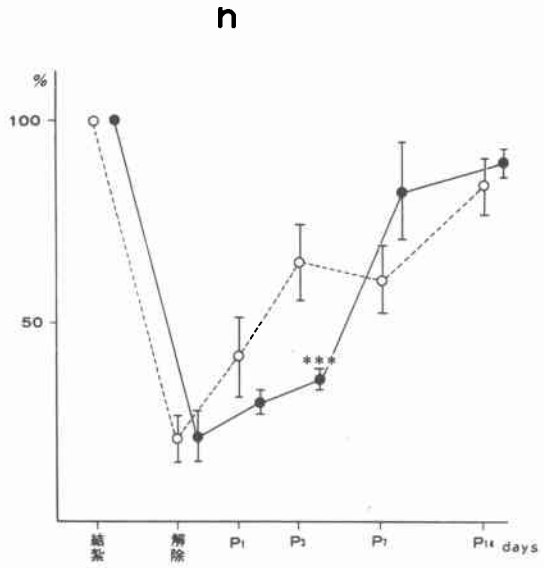


図4-c　ICG transfer rate



めた．さらにh値については閉塞解除時21.7±5.6%と22.8±6.2%に対して，解除後3日目で65.5±10.9%と36.6±1.0%になり，感染群の回復遅延を認めたが，その後それぞれ期間とともに改善し，2週後で83.4±7.3%と89.5±3.0%となり，閉塞前値の80%台まで回復した（**図4 a-d**）．

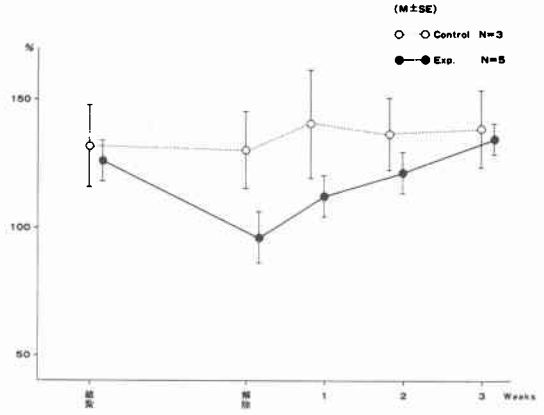
図4-d　ICG transfer rate



4　Vit K 負荷 Hepaplastin Test

閉塞解除時，感染群の方がやや低値を示したが，解除後1週で，ともに改善を認め，3週後では感染群でも閉塞前値に回復した（**図5**）.

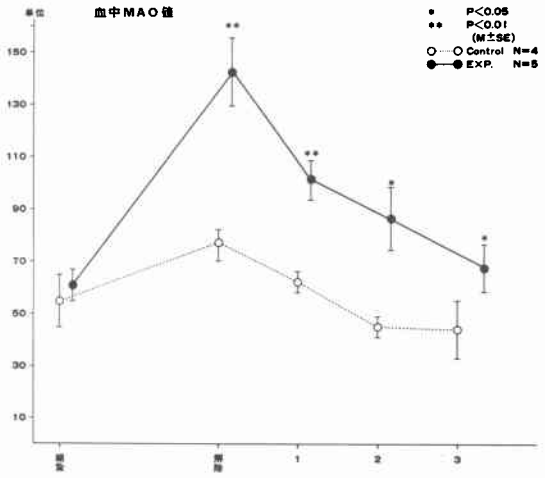
図5　Vit K 負荷 hepaplastin test



5　MAO 値

両群とも解除後期間とともに改善しつづけたものの，対照群では解除後2週ですでに閉塞前値に回復したのに対して，感染群は3週後においてもなお結紮前値に比べ高値であった（**図6**）.

図6



6　肝の病理所見

閉塞解除時，両群とも胆汁うっ滞による帯黄緑色を呈していたが，解除後3週で両群ともほぼ肉眼的に正常肝の色調に復した.

胆道閉塞後2週における肝組織と比較して閉塞解除後3週では両群ともそれぞれ肝線維化像には著明な変化はみられなかった.

III　考　察

著者らは，第1報において閉塞性黄疸における実験的胆道感染症の病態生理を各種肝機能検査，ビリルビン代謝，肝蛋白合成能，肝線維化の面から検討し，その結果閉塞性黄疸における胆道感染が，肝に与える病態や予後についてかなりの知見をえたと報告[1]したが，さらにこれらの肝障害を知る指標が胆道ドレナージ後どのように回復するかについて検討を加えた.

白血球数の変動からみると，胆道感染群では閉塞解除後も3週までなお白血球増多を認め，当然ながら感染の影響が継続していた.

臨床上，高度黄疸例でも閉塞解除によって黄疸指数，血清総「ビ」値は1～2週で著明に改善し，3週前後で第2次手術が可能なまでに低下するといわれるが[12)13)]，著者らの実験でも黄疸指数，血清総「ビ」値は両群ともに解除後1週で著明に改善し，3週では血清総「ビ」値のみ結紮前値に比べ高値を示した．黄疸指数，ビリルビン値でみる限り，閉塞解除時感染群の血清総「ビ」値は対照群に比しやや低値であるにもかかわらず，解除後対照群より高値で推移する黄疸遷延の傾向がみられた．し

かし，有意の差をうることはできなかった．これは，本実験において胆道感染犬が，2週まで生存し，閉塞解除をうけたものは，胆道感染の程度が中等度以下のものであったためであろうと推測している．

胆管酵素については，閉塞解除後1週で著明に改善するが，それ以後の回復は緩除であるといわれている[14]．著者らの成績でも，閉塞解除時 γGTP は対照群に比し有意に高値であったが，解除後1週でγGTP，Al-P 値は両群ともに著明に改善し，3週でもなお閉塞前値に比べ遷延傾向を示した．このことから，閉塞解除によって胆汁の排泄がスムーズに行われるようになっても，毛細胆管上皮絨毛での生成亢進は持続するものと推測されるが，本実験では，胆管酵素について，胆道感染，非感染間に有意の差をうることができなかった．

血清トランスアミナーゼ値も，概して閉塞解除により1週で著明に改善することが知られている[14)15]．しかし，著者らの成績では1週後には両群ともに改善しているが，以後の回復は緩徐であり，3週でもなお高値を示していた．このことから，胆汁うっ滞による肝内酵素産生能の亢進とともに，細胞膜の透過性の変化がなおこの時期においても完全には正常化せず，さらに subcellular level での治癒遅延が推測される．すなわち，今後は閉塞性黄疸における subcellular level での肝シトコンドリアの研究が必要であると思われる．なお，血清トランスアミナーゼ値については胆道感染群における特異的な pattern はえられなかった．

ICG テストについての研究は，閉塞性黄疸に関しては最近 Rmax による回復過程の検討が行われているが[16]，閉塞解除後の K, a, b, h 値の回復についての報告はほとんどみられない．金井は[17]，急性肝炎症例での各移行率について検討しているが，それによれば b よりも aの方が早く回復したと述べているものの，その時期については言及していない．著者らの成績では，胆道感染群の K, a 値は対照群同様，解除後徐々に回復し，3週では両群ともに正常値の80％前後にまで回復している．一方，b 値は閉塞解除時，感染群の b値が30％と対照群の約60％に比し低値であったが，解除後は対照群が著明に正常値に回復するのに対して回復が遅延し，3週後ではまだ40％台であった．さらに h値については閉塞解除時両群ともに20％前後であったが，解除後3日では感染群の h値は有意の差で遅延を認め，3週後ではまだ両群ともに80％前後までにしか回復しておらず，胆道感染群での解除早期での回復遅延を認めた．このことは，胆道感染での解除後においては，みかけ上黄疸が好転しても，なお肝細胞内でのビリルビン代謝障害ならびに胆汁排泄障害が存在することを示唆している．

Vit K 負荷 Hepaplastin Test は閉塞解除時，胆道感染群では対照群に比し低値を示し，肝蛋白合成能が低下していることが推測されたが，閉塞解除により比較的すみやかに回復した．このことは，閉塞性黄疸とくに胆道感染例において，栄養障害がおこっている場合，栄養管理面での強化が必要であることを示している．

胆道感染により閉塞性黄疸の肝線維化の増生が促進されることは第1報で報告したが，臨床的には，黄疸の低下が遷延する例での線維増生が光顕レベルでみられており[18]，また，武藤ら[19]は，C. proline の Collagen 分画へのとりこみの研究から，閉塞解除後2～3週でとりこみが低下し，閉塞前値に復するものが多いが，依然として増加する例も報告しており，この増加する例には高度の上行感染などの他の肝障害因子が加わったと推測している．著者らの実験では，胆道感染群の MAO 値は閉塞解除時，対照群に比し有意差で高値であり，かつ3週後にて対照群は閉塞前値に回復したのに比べなお高値を示し，胆道感染群での MAO 値の回復遅延をみとめた．すなわち，胆道感染群では，解除後の肝線維化増生の停止遅延がみられ，組織学的な肝線維化の検討でも同様の成績で肝線維化増生がみられた．

以上より，閉塞性黄疸における胆道感染の黄疸軽減効果の影響についてまとめると，第1報でもある程度推測したが，まず，肝細胞内障害とそれにともなう胆汁排泄障害があげられ，ついで，肝線維化増生が主たる原因となりうるものと考えられ，閉塞性黄疸の治療にあたっては，これらの点を考慮した対策が重要であることを強調したい．

結　論

著者らは，閉塞性黄疸における黄疸遷延因子を追求する目的で，とくに胆道感染の閉塞解除後における回復過程について実験的に検討を加えた結果，以下の知見をえた．

1．一般血清生化学的検査にては，胆道感染群は対照群同様閉塞解除後急速に改善しつづけたものの，解除後3週でも，黄疸指数を除く，血清総「ビ」値，Al-P 値，γGTP 値，SGOT 値，SGPT 値が結紮前値に比べなお高値を示した．しかし，両群間に有意の差はみられなかった．

2．閉塞解除後の ICG は両群とも，K, a 値はとも

にすみやかに回復したが，b 値では，とくに胆道感染群において解除後全経過にわたる回復遅延の pattern を呈し，さらに h 値についても解除早期の回復遅延の pattern を認めた．

3．閉塞解除後の KHPT は，とくに解除前後にわたり変動を認めなかった対照群に比し，胆道感染群では低下していた KHPT 値が解除とともにすみやかに回復した．

4．MAO 値からみた胆道感染群の Collagen 生成能亢進状態は，対照群に比し解除後全経過にわたる回復遅延の pattern を示した．病理組織学的にも，胆道感染群における肝線維化像は閉塞解除後3週でも改善がみられなかった．

以上より，胆道感染は，黄疸遷延の大きな因子となり，その原因として，肝細胞内の障害，胆汁排泄路の障害，肝線維化などの回復遅延があげられる．

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) 永川宅和ほか：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及ぼす影響について，日消外会誌，**13**：843—849，1980.
2) 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.
3) Goetzee, A.E., et al.: Experimental changes in liver function induced by probenecid. Clin. Sci., **19**: 63—77, 1960.
4) 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.
5) 榎本治昌：ICG 血中消失曲線に関する研究．診療と新薬，**6**：1035—1040，1969.
6) Owren, P.A.: Normotest, Farmakoterapie, **25**: 1—6, 1969.
7) Suttie, J.W.: Control of clotting factor biosynthesis by vitamin K. Fed. Proc., **28**: 1696—1700, 1969.
8) Hill, R.B., et al.: Vitamin K and biosynthesis of protein and prothrombin. J. Biol. Chem., **243**: 3930—3939, 1968.
9) 永川宅和ほか：閉塞性黄疸の予後判定，Vit K 負荷 hepadlastin test，医学のあゆみ，104：673—676，1978.
10) Hirsch, J.G.: Antimycobacterial activity of various related to spermine in chemical structure. J. Exper. Med., **97**: 323—325, 1953.
11) Ito, K., et al.: A clinical evaluation of serum monoamine oxidase, with special reference to hepatic fibrosis. Digestion, **4**: 49—58, 1971.
12) 佐藤寿雄：閉塞性黄疸の病態生理—肝障害を中心として．外科，**36**：426—433，1974.
13) 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.
14) 三上二郎：黄疸の病態生理．外科治療，**11**：674—679，1964.
15) 菅原克彦：高度閉塞性黄疸の病態．臨床外科，**30**：341—348，1975.
16) 野口　孝：閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究．日外会誌，**80**：931—940，1979.
17) 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.
18) 菅原克彦ほか：とくに肝外閉塞性黄疸時の肝組織像を中心とした実験的ならびに臨床的観察．日消会誌，**69**：866—867，1972.
19) 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**：344—345，1973.