

閉塞性黄疸の実態と消化器系手術適応の指標

東京大学医学部第1外科

河野 信博 玉熊 正悦 斉藤 英昭
白川 洋一 長尾 桓 井上 純雄
金高 伸也 森岡 恭彦

山梨医科大学外科

菅 原 克 彦

SURGICAL EVALUATION OF THE PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Nobuhiro KAWANO, Shoetsu TAMAKUMA, Hideaki SAITO, Yoichi SHIRAKAWA,
Takeshi NAGAO, Sumio INOUE, Nobuya KINTAKA and Yasuhiko MORIOKA

First Surgical Department Tokyo University Hospital

Katsuhiko SUGAHARA

Department of Surgery, Yamanashi Medical College

索引用語：閉塞性黄疸，肝予備力，ICG Rmax

はじめに

肝障害例に対する消化器手術の適応と適期に関しては、これまで多くの研究者により多角的に論ぜられてきたが、実際の症例で安全な限界や可能性の指標を定め手術適応とその拡大を決定することは、依然困難なことが多い。とくに閉塞性黄疸においては、その手術危険度は極めて高いにもかかわらず、黄疸肝の障害度を知る上で臨床的に行われている従来の肝機能検査法は殆んど無力に等しいと思われる。最近閉塞性黄疸の初期治療として経皮経肝胆道ドレナージ法(PTCD)が行われるようになったが、それでもなおPTCD後の手術適応や手術時期の決定に際し、黄疸肝の障害程度を推定する指標に乏しく、臨床的に観察される黄疸の持続期間と黄疸の減少度が比較的信頼出来るに過ぎない。

このような観点から、われわれはこれまでに経験した閉塞性黄疸症例の実態について、改めて解析を行い、閉塞性黄疸時における外科的治療の範囲と限界を規定する指標を見出すことを試みた。

閉塞性黄疸の実態

東京大学第1外科における1956年より1979年までの24年間における全閉塞性黄疸症例364例を調査の対象とした(表1)。まずこれらの症例を以下に述べるような理由から3つの時期に分類した。すなわち、1956年より1969年までのあまり閉塞性黄疸自体に対する病態生理への理解が深くなかったと思われる時期を第I期、1970年から1975年までの閉塞性黄疸に対する外科侵襲に研究の方向がむけられた時期を第II期、さらに1976年以後の初期治療としてのPTCDが積極的に行われるようになった時期を第III期とした。閉塞性黄疸の内容は悪性疾患に基づくもの226例、良性疾患によるもの138例で、これらの症例を原疾患別に分類すると、胆石症、膵頭部癌、胆のう癌、総胆管癌がその主たるものであるが、各時期による相違は認められなかった。

表1 閉塞性黄疸症例
(1956~1979) 東大第1外科

	第I期 1956-1969	第II期 1970-1975	第III期 1976-1979	計
悪性疾患	116	59	51	226
良性疾患	68	42	28	138
計	184	101	79	364

* 第18回日消外会総会シンポ2

肝障害例の消化器系手術(閉塞性黄疸)

閉塞性黄疸患者の術後合併症の発症頻度は時期による相違は認められなかったが、全体を通じ悪性例で59%、良性例で34%、両者を通算しても50%と高率で、良性例と悪性例との間には有意の差が認められた ($p < 0.01$)。

主要な合併症の内訳とその頻度をみると、全体でショック30%、消化管出血21%、腎不全15%、敗血症10%、肺合併症10%、化膿性腹膜炎9%、創出血6%、胆汁性腹膜炎4%、肝不全3%がその主たるものであるが、全体的に年次の経過と共に合併症の発生率は減少の傾向を示し、とくにショック、腎不全の減少が著明で、消化管出血がほぼ不変、敗血症は逆に増加していることは、術前術後管理の進歩や感染症の変遷の動向を反映して興味深い。

これらのすべての合併症の発生頻度をI～III期毎に比較検討してみると、腎不全、敗血症に関してはI期とII期間、I期とIII期間には有意の差があり、またショックに関してはII期とIII期間およびI期とIII期間に有意の差が認められている。

これらの症例を入院中死亡率の観点からみたのが表2である。この表からみる限り、各時期間に有意の差は認められず、当然のことながら、悪性疾患と良性疾患の間には有意の差が認められた。

さらに、PTCDの有無による致命的術後合併症の頻度を第III期の51例を対象に検討した結果を表3に示した。PTCDによる減黄後に手術した症例での死亡率は23%

表2 閉塞性黄疸患者の入院中死亡率

	I	II	III	計	P < 0.01
悪性疾患	61 / 116 (53%)	36 / 59 (61%)	16 / 51 (31%)	113 / 226 (50%)	
良性疾患	12 / 48 (25%)	4 / 42 (10%)	3 / 28 (11%)	19 / 138 (14%)	
計	72 / 184 (39%)	40 / 101 (40%)	19 / 79 (24%)	131 / 364 (36%)	

表3 PTCDの有無による致命的術後合併症の頻度 (III: 1976~1979)

	PTCD(+)	PTCD(-)	計
死亡例	8 (23%)	11 (69%)	19 (37%)
生存例	27 (76%)	5 (31%)	32 (63%)
計	35(100%)	16(100%)	51(100%)

で、PTCDを行わずに手術した群の69%とは明らかに有意の差が認められた。

閉塞性黄疸の病態の解析

このような臨床的事実を背景として、閉塞性黄疸の病

態の解析を外科的立場から実験的側面および臨床的側面の両面から検討した結果から、黄疸肝の障害度を表現する指標を探索した。

1) 実験的側面

閉塞性黄疸が生体におよぼす影響、とくに諸代謝の中心臓器である肝への影響および閉塞解除後の回復過程を解明することは極めて重要であると考えられる。実験的にラットを用いて閉塞性黄疸を作製し、5日後に解除した後の血清ビリルビン値と肝ミトコンドリアの呼吸調節比をそれぞれ追跡しプロットして対比したのが図1である。

この図にみるように、血清ビリルビン値は解除後円滑に正常値にまで低下するにもかかわらず、呼吸調節比で表現される肝ミトコンドリアの機能障害の回復は遅延しており、また血清 GOT 値と肝細胞ミトコンドリア由来する mitochondrial GOT (m-GOT) を測定すると、全くこれに一致する現象が認められた(図2)。すなわち、閉塞性黄疸解除後5日目では血清 GOT は低下するにもかかわらず、m-GOT は未だ低下しておらず、この所見は形態学的所見とも一致し、臨床上用いられる肝機能検査値が著明に改善しているにもかかわらず、肝細胞エネルギー産生機能の回復が十分でない時期が存在していることを示唆している。

図1 閉塞性黄疸時と解除後の血清ビリルビン値と肝ミトコンドリアの呼吸調節比の変動

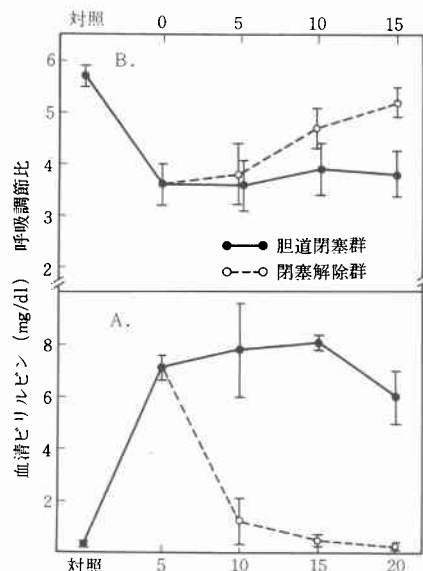
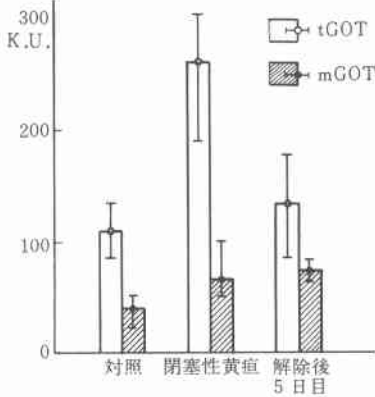


図2 閉塞性黄疸時における血清 GOT とミトコンドリア GOT の比較



2) 臨床的側面から

臨床的側面からは、第Ⅲ期の閉塞性黄疸患者について、全身循環動態、肝予備能、胆汁酸合成能などの立場からの検討を行った。

i) 全身循環動態との関連

一般に閉塞性黄疸時には全身循環動態上、hyperdynamic state がみられることが注目されている¹⁾²⁾、感染症のない閉塞性黄疸患者を心係数 3.5l/min M² 未満の Normal 型 (N型) と Hyperdynamic 型 (H型) に分類して対比して検討してみると、ヘモグロビン、アルブミン、総ビリルビン値、血清トランスアミナーゼ値及び総コレステロール値の平均値を対比してその相関をみてもわずかに S-GOT 値がH型で有意な高値を示したものの (p<0.05)、他の項目では全く有意の差が認められなかった。

しかし、これを経口糖負荷試験曲線との関係でみると有意の相関が認められた。すなわち表4に示すごとく、N型が全例 parabolic type (P型) であるのに対し、H型では1例を除く残りの全例が linear type (L型) を示した。また血清ビリルビン値を指標にしてドレナージ術

表4 OGTT 曲線と循環動態
P型: parabolic L型: Linear

	P型	L型
N型	6例 (100%)	0例 (0%)
H型	1例 (17%)	5例 (83%)
$\chi^2 = 5.49$	$p < 0.025$	

表5 各型の術後重要臓器障害及び転帰

	重要臓器障害	1ヵ月以内死亡例	術後生存期間
N型	0/15(0%)	0/15(0%)	9.4ヵ月
H型	6/13(46%)	2/13(15%)	4.4ヵ月**
	消化管出血 2		
	呼吸不全 2		
	肝不全 1		
	腎不全 1		
	心筋障害 1		

* P<0.025 ** P<0.01

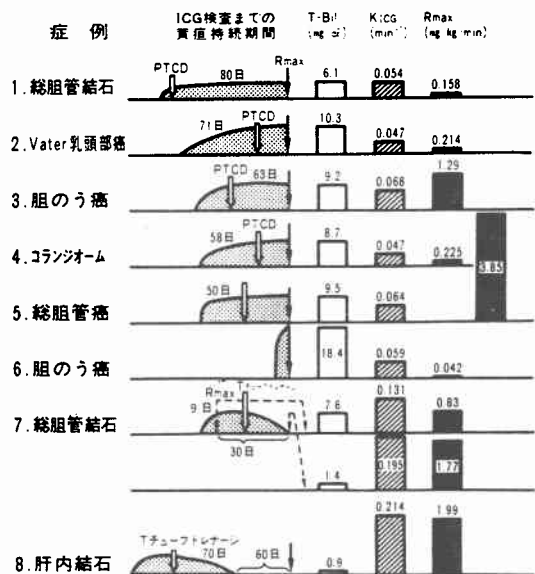
後10日前後の減黄効果をH型とN型にわけて比較してみるとN型では清水の減黄率²⁾ -0.05以上の不良例は14例中1例7%にすぎないが、H型では11例中6例55%が減黄効果不良で明らかな相違が認められる。表5はH型、N型別の術後重要臓器障害および転帰を示したものであるが、N型15例ではこれが皆無であるのに対し、H型13例では姑息的手術にもかかわらず、術後重要臓器障害が6例、46%に発症し、N型にくらべて明らかに高率で相違が認められる。

ii) ICG 試験による肝予備力からの評価

閉塞性黄疸症例と Indocyanine green 最大除去能(ICG Rmax) を含めた ICG 試験との関連について検討した結果を述べる。この検索の対象にした症例数は8例で、その概要を一括して図3に示した。

閉塞性黄疸症例における ICG 消失率 (K_{icg} 0.5mg/

図3 閉塞性黄疸と ICG Rmax



kg) は黄疸持続時間の長短によらず低下することは、ビリルビンが ICG の competitive inhibitor であることから、とくに図4における症例①～⑥における K_{icg} の低下はこれによって説明し得ると思われる。一方 ICG R_{max} の低下については、黄疸の持続期間により大きく影響されることが実験的にも確認されているが、臨床例では症例①～⑦の ICG R_{max} をみる限りでは必ずしもその持続期間に相関があるとは推測し難く、むしろ症例③や⑤のごとく decompression を早期に施行し得た症例において ICG R_{max} は比較的良好に保たれている。これらに対し、PTCD が有効でなかった症例①、decompression までの期間が54日、44日と長かった症例②および④、黄疸持続期間が9日と短かかったにもかかわらず、高度の黄疸を呈しかつ decompression が行い得なかった症例⑦にみられる如く、黄疸消失後の K_{icg} は比較的速やかに正常に復するのに対し、ICG R_{max} のそれはやや遷延する傾向が認められ、これは前述の実験モデルのミトコンドリア機能の回復が、閉塞解除後もみかけ上の肝機能の回復より遅延する事実と考え合わせると極めて興味深い所見である。

iii) 黄疸肝機能の指標としての胆汁酸合成

閉塞性黄疸解除後における胆汁酸合成が、肝障害の強い患者ではおこりにくいことから、この胆汁酸合成能が肝細胞機能の指標となり得ることはすでに白川ら³⁾によって指摘されている。

閉塞性黄疸時において、血清総胆汁酸濃度は、減圧後経時的に測定すると、図5のごとく術前 $150\mu\text{mol/l}$ と非常に高値であったものが、急速に低下する。黒丸印は減黄良好例、白丸印は減黄不良例であるが、この両者間にはほとんど差違が認められない。すなわち、体内に蓄積した胆汁酸の wash out は非常に速やかであるため、血清胆汁酸の推移からの肝機能の評価は不能である。

第Ⅱ期に属する悪性閉塞例51例の中の21例（黄疸群）を、術前肝機能の異常を認めなかった胆石症患者で胆嚢摘除および総胆管T字管誘導を行った6例（非黄疸群）を対象として、連日にわたり胆汁中の総胆汁酸排泄量を求めた。

図5は胆汁中の総胆汁酸排泄量を示す。非黄疸群で術後2～3日目より急増し、1週目には平均 7.75 m mole/day に達したのに対し、黄疸群では2週目でも平均 1.79 m mole/day にとどまり大きな開きがみられた。

さらに黄疸群を減黄率 b を用いて黄疸軽減効果の良好な7例 ($b \leq -0.07$) と不良な例 ($b > -0.07$) に分けて

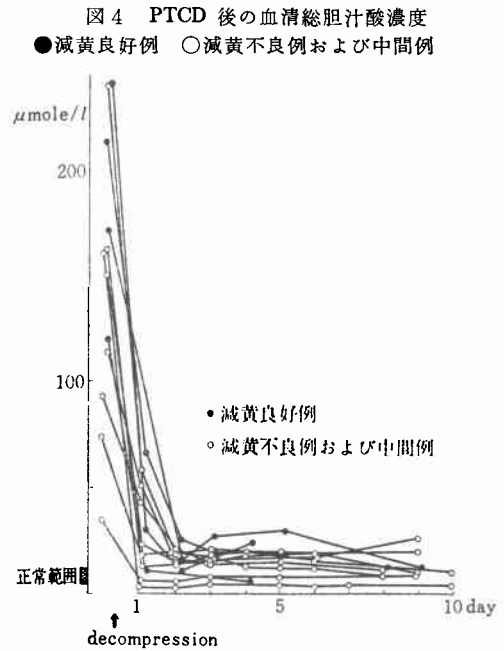
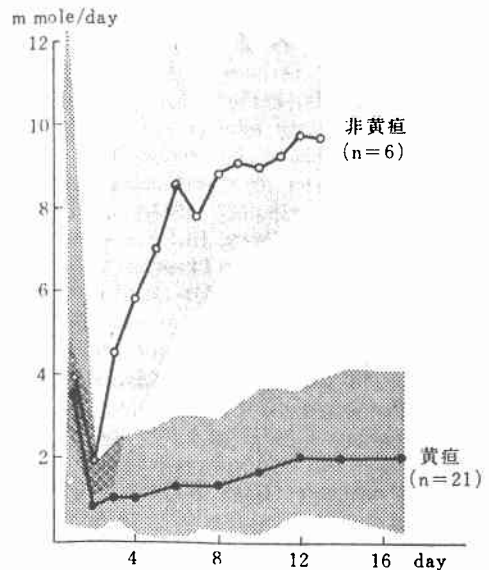


図5



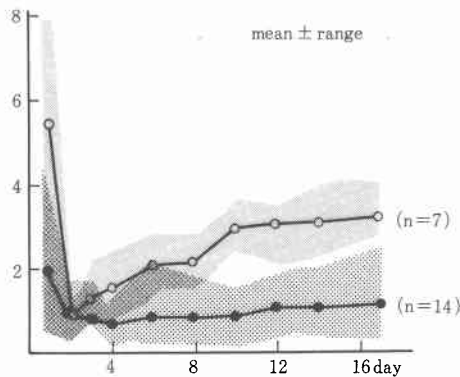
胆汁外瘻術後の胆汁中総胆汁酸排泄量の推移

プロットしてみると、図6に示すごとく、胆汁酸排泄量の推移は両者の間に歴然たる差が認められた。

考察

肝障害を有する患者に手術を行う際の安全限界や適切

図6 胆汁外瘻術 (PTCD) 後の胆汁中総胆汁酸排泄量の推移 (黄疸群)



な肝機能の指標を求めることは、統計的には推論し得ても、個々の症例の判断には困難であることが多く、とりわけ閉塞性黄疸に関してこれらの指標を決定することは、その病態の複雑さの故により一層困難であるといわなければならない。

今回、われわれは当教室における閉塞性黄疸症例を年代別に分類して検討したが、閉塞性黄疸に伴う合併症が年代の経過と共に減少し、とくに減黄のための PTCD が行われるようになった第Ⅲ期ではとくにそれが著しく、とくに第Ⅲ期では合併症による死亡は極めて少数であった。このことは PTCD が臨床的にひろく応用されるようになった意義が極めて大きいことを示唆している。換言すれば、PTCD の成否が閉塞性黄疸患者の予後を左右するといっても過言ではないであろう。最少の侵襲で効果的に減黄できれば、殆んどの根治的手段が可能となるが、次いで行われる根治的手術の規模と時期の決定が大きな問題点となる。

この問題点の解決のための指標を求めて、われわれは前述の実態を背景に、消化器外科治療に際しての閉塞性黄疸患者の肝障害の評価を肝ミトコンドリアを中心としたエネルギー代謝、肝予備力、全身循環動態ならびに血中および胆汁中胆汁酸量等に着目し検討してきた。

肝外閉塞性黄疸時には肝障害は閉塞期間が長く持続するほど著明となり、微細構造の機能も障害をうけるが、一方閉塞解除後 5 日目では血清ビリルビン値はすでに著明に低下しているにもかかわらず、ミトコンドリア機能の指標となる呼吸調節比はほとんど回復しておらず、15日目になってはじめて明らかな改善が認められている⁴⁾。このことは m-GOT の測定からも裏付けられ、外

科臨床で、手術適応や手術適期の決定、さらには術後管理に際し十分留意すべき点であろう。

肝予備力からの評価では、ICG Rmax は肝硬変症を中心とした肝障害例の術前 risk の判定や術式選択において極めて有用であると考えられているが⁵⁾、今回のわれわれの検索では少数例の故もあるが、黄疸肝障害度の適確な指標とする結論は得られなかったが、症例をふやすことにより今後検討を重ねてゆきたい。

閉塞性黄疸症例には全身循環動態の上で、hyperdynamic state が観察され、Shields⁷⁾ はこれを予後良好の徴候と見做しているが、われわれの症例では46%に hyperdynamic state がみられ、前述のごとく N型と H型に分類して肝機能障害との関連をみると、通常の血液生化学検査所見では明瞭な相違は認められなかったが、肝予備力の良い指標といわれる経口糖負荷試験⁸⁾で、H型にこの異常を示す linear type が有意に多く、また胆道ドレナージュ後の減黄効果でも、その不良例は N型 7% に比し H型では55%に及んでおり、Shields の説とは逆の意味で、循環動態の異常が肝機能を知る指標と考えられる。

胆汁酸に関しては、黄疸群では胆汁酸合成増加が遅延し、最大合成量も非黄疸群に比べて低い。しかも黄疸群の中でも減黄不良例に殆んど胆汁酸合成増加がみられなかった。このことから、閉塞性黄疸肝の障害度を知る上で、従来の肝機能検査法はほとんど役に立たないが、胆汁中総胆汁酸排泄量の推移は代謝面から肝の viability を推測し得る臨床的に有力なパラメーターたり得ると思われる。

おわりに

閉塞性黄疸症例に対する手術の安全限界および肝機能の適切な指標を求めて検索を行った結果、閉塞性黄疸症例においては、閉塞機転解除後においても、通常の肝機能はみかけ上速やかに回復するが、ミトコンドリアの機能の回復は遅延するので、この点に留意して手術適期や手術適応を決定する必要があること、閉塞性黄疸例ではたとえ肝の実質障害の程度は強くなくても ICG Rmax は低値を示すこと、血清総胆汁酸の推移からの肝機能の評価は不能であるが、胆汁中に排泄される胆汁酸量が胆汁酸の合成量を反映し、胆汁酸合成量増加の大小が黄疸肝の機能を表わすこと、感染を伴わない閉塞性黄疸例の半数に hyperdynamic state が観察され、これが肝障害の程度と予後に密接に関連していることなどを結論し得た。

文 献

- 1) 斉藤英昭ほか：ショックを伴う急性胆管炎の臨床的考察. 外科診療 19：187—194, 1977.
- 2) 斉藤英昭ほか：閉塞性黄疸患者の hyperdynamic な循環の特徴について. 医学のあゆみ 99：138—139, 1976.
- 3) 清水武昭ほか：減黄率 b 値より試みた閉塞性黄疸病型分類とその検討. 日外会誌 80：93—97, 1979.
- 4) 白川洋一ほか：胆道閉塞解除後の胆汁分泌. 医学のあゆみ 105：1052—1054, 1978.
- 5) 岩月 淳：肝外閉塞性黄疸時および閉塞解除後の肝細胞ミトコンドリア機能に関する研究. 日消外会誌 9：622—630, 1976.
- 6) 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.
- 7) Shields, R.: Pre-operative assessment for biliary tract surgery. Scott Med J 231—234, 249, 1978.
- 8) 山岡義生ほか：閉塞性黄疸肝のミトコンドリア機能. 閉塞性黄疸 東京, 金原出版, 1977, p 60—68