

## 閉塞性黄疸ならびに胆道感染症とショック

### —閉塞性黄疸の臨床的・実験的研究—

札幌医科大学第1外科

江端 俊彰 平田 公一 東 薫 佐々木一晃  
南田 英俊 白松 幸爾 早坂 滉

#### BILIARY INFECTION WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND SHOCK —CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE—

Toshiaki EBATA, Koichi HIRATA, Kaoru AZUMA, Kazuaki SASAKI  
Hidetoshi MINAMIDA, Koji SHIRAMATSU and Hiroshi HAYASAKA

First Department of Surgery, Sapporo Medical College

われわれは教室で経験した急性閉塞性化膿性胆管炎症例と閉塞性黄疸の病態を知るべく、実験的黄疸を作成検討した。急性閉塞性化膿性胆管炎は11例であり、総胆管結石6例、胆管癌4例、膵頭部癌1例であった。全例に腹痛、黄疸、発熱を認め、5例はショック症状を呈した。胆汁培養も陽性で、血中エンドトキシンは11例中8例に陽性であった。実験動物の総胆管を結紮し、黄疸を作成した。網内系機能の低下、肝組織血流量の減少を認め、門脈血、末梢血中のエンドトキシン濃度は303pg/ml, 224 pg/mlと高値を示した。肝の glycolytic intermediate ではG6P, F6Pの減少、FDPの増加、PEPの有意な減少、lactateの上昇を認めた。

索引用語：急性閉塞性化膿性胆管炎、閉塞性黄疸、胆道感染症、エンドトキシンショック

#### はじめに

閉塞性黄疸における重要な合併症として胆道感染症がある。胆道感染症にともない、しばしば起こるエンドトキシンショックは重篤なショックであり、不可逆性ショックに陥り、死亡率が高いのが特徴である<sup>1)</sup>。われわれは教室で経験した急性閉塞性化膿性胆管炎につき臨床的検討を行った。急性閉塞性化膿性胆管炎は、抗生物質の発達した今日でも、死亡率が高く、閉塞の解除または胆道の減圧がなされないかぎり、救命することはできず、重篤な疾患である。

閉塞性黄疸、それにともなう感染、ショックの病態を知るべく、実験的黄疸を作成し、網内系機能の変化、門脈、末梢血中のエンドトキシンの変動、肝組織血流量の変化、さらに肝の糖代謝について検討したので報告する。

#### I. 急性閉塞性化膿性胆管炎の臨床的検討

##### 1. 対象および方法

教室で昭和49年7月より昭和57年12月までに経験した急性閉塞性化膿性胆管炎は表1に示すごとく11例である。年齢は39~79歳で平均57歳、男女比は3:8で女性に多かった。原疾患では、総胆管結石6例、胆管癌4例、膵頭部癌1例であった。全例に腹痛、黄疸、発熱のCharcot三徴を認め、4例に意識障害やショック症状の加わったReynolds五徴を認めた。これらの症例を対象として外科治療上の問題点について検討した。

##### 2. 成績

###### 1) 検査成績

検査成績では白血球数8,400~28,500で平均16,600、総ビリルビン値は4.8~22.2mg/dlで平均12.3mg/dlであった。Alk-Paseは平均545Uと高値であり、GOTも91.8Uと高いが、血小板数は $18.7 \times 10^4$ と正常値であった。胆汁培養ではE. coli., Klebsiella, Enterobacterなどの細菌を検出した。末梢血中エンドトキ

表 1 急性閉塞性化膿性胆管炎の臨床症状 (S49, 7~S57, 12)

症 例	胆道疾患 の 既 往	現 症	ショック状態 血圧mmHg	中枢神経症状	原 疾 患
1. N.N. ♂38	有	腹痛、黄疸、悪感 体温 38.8℃	(-) 100/70	譫妄傾向	総胆管遠端結石
2. H.F. ♀58	有	腹痛、黄疸、戦慄 体温 39.2℃	(+) 78/40	指掌力低下	胆のう総胆管結石症
3. H.M. ♀52	有	腹痛、黄疸 体温 38.5℃	(+) 80/50	不穏状態	総胆管結石症
4. M.H. ♀40	有	腹痛、黄疸 体温 39.2℃	(+) 68/32	(-)	総胆管遠端結石
5. M.N. ♀71	無	腹痛、黄疸、悪感 体温 39.2℃	(+) 70/0	(-)	肝門部癌
6. T.S. ♀57	有	腹痛、黄疸、下痢 体温 39.0℃	(±) 90/40	意識障害	下部胆管癌
7. M.T. ♂45	無	腹痛、黄疸 体温 39.0℃	(-) 106/70	(-)	脾頭部癌
8. K.K. ♂74	有	腹痛、黄疸 体温 39.2℃	(±) 82/	不穏状態	総胆管遠端結石
9. T.K. ♀79	無	腹痛、黄疸、戦慄 体温 37.8℃	(-) 102/40	譫妄傾向	総胆管結石症
10. M.N. ♀65	無	腹痛、黄疸 体温 38.2℃	(+) 82/0	(-)	上部胆管癌
11. T.S. ♀37	無	腹痛、黄疸 体温 38.5℃	(-) 100/54	不穏状態	下部胆管癌

表 2 急性閉塞性化膿性胆管炎の臨床検査成績 (S49, 7~S57, 12)

症例	白血球数	総ビリ (mg/dl)	Al-P値 (U)	S-GOT (U)	BUN	血小板数 ×10 <sup>4</sup>	胆汁培養	Limulus test
1	24,400	4.8	36	25	16	17.7	Enterobacter Klebsiella	(-)
2	19,800	10.2	51	95	14	27.1	E. coli	(+)
3	8,400	18.1	246	47	29	11.8	E. coli	(+)
4	18,000	5.0	304	93	16	19.4	E. coli	(+)
5	24,100	19.2	346	140	41	16.6	Staphylococcus aureus	(-)
6	9,800	17.7	776	93	25	10.7	Salmonella typhi	(+)
7	28,500	22.2	608	38	20	11.9	Klebsiella	(+)
8	9,100	5.6	467	45	25	17.1	B.fragilis Enterobacter	(-)
9	12,600	5.9	1404	200	27	25.6	E. coli	(+)
10	15,000	18.6	990	190	19	20.3	Klebsiella	(+)
11	12,900	8.5	766	44	12	27.1	検出せず	(+)

シンは11例中 8 例に陽性であった (表 2)。

## 2) 治療, 経過, 予後

急性閉塞性化膿性胆管炎では閉塞の解除または胆道の減圧が必要であり, 全例に PTC ドレナージを行っている。全例ショックよりの離脱が得られたが, 胆汁の流出をみない症例も 2 例経験している。本疾患の予後は, 死亡例は11例中 6 例であり, 総胆管結石では 6 例中 2 例, 悪性腫瘍では 5 例中 4 例と死亡率が高かった (表 3)。

## II. 閉塞性黄疸の実験的検討

### 1. 実験方法

実験動物は2~3kg の家兎を使用した。ペントバルビタールの静脈麻酔のもとに, 開腹し, 総胆管を結紮。4 日間閉塞したものを黄疸群とし, その後, 結紮を解除して減黄疸群とした。網内系機能の測定は Kim<sup>2)</sup>の方法で行い, lipid emulsion が半減するために要する時間 (T/2) を決定して網内系機能の指標とした。肝組織血流量の測定は, ワイヤータイプのセンサーを肝に刺

表 3 急性閉塞性化膿性胆管炎の治療・経過・予後  
(S49, 7~S57, 12)

症 例	手 術 方 法	経 過	予 後
1	PTCD	臨床症状改善 58病日退院	良
2	PTCD-胆摘・総胆管 切開・鏡石-T字管	PTCD後脳出血、7週間 後手術、75病日退院	良
3	PTCD	ショック改善、2日後から胆道 出血、消化管出血、黄疸増強、DIC	死(40病日)
4	PTCD-胆摘・総胆管 切開・鏡石-T字管	ショック改善、18日後手術 33病日退院	良
5	PTCD-内瘻術	ショック改善、7日後手術 38病日退院	死(94病日)
6	PTCD	9病日転医	死(30病日)
7	PTCD-内瘻術	臨床症状改善、27日後手術 57病日転医	死(134病日)
8	PTCD-総胆管空腸 吻合術	臨床症状改善、9病日手術 41病日退院	良
9	PTCD-胆摘・総胆管 切開・鏡石-T字管	臨床症状改善、18日後手術 術後肺合併症、腎不全、DIC	死(30病日)
10	PTCD	ショック改善、手術不能で転医	死(52病日)
11	PTCD-脾十二指腸 切除	臨床症状改善、27日後手術	良

入し、水素クリアランス法にて測定した。門脈血，末梢血のエンドトキシンの定量はMCA 合成基質を用い，蛍光法にて定量した。

閉塞性黄疸による肝細胞の障害をみるため glycolytic intermediate を生化学的に検索した。実験動物は180~200g のウイスター系ラットを使用した。エーテル麻酔下に開腹して，総胆管を結紮し，黄疸ラットを作成した。結紮7日目に再開腹し，肝を約1.0g 切除，液体窒素にて凍結した。次に凍結肝を粉碎し，冷却した過塩素酸にて抽出した。重炭酸カリウムにて中和し，定量は Bergmeyer<sup>3)</sup>らの標準的な方法で UV-spectrophotometry にて行った。

2. 実験成績

網内系機能では対照群の lipid emulsion の半減時間は8.3±1.2分であり，黄疸群では約3 倍の26.4±3.8分と有意に延長した。これは閉塞性黄疸により網内系機能が低下したことを示している。減黄群では16.1±2.9分と黄疸群に比べ，有意に改善されたが，対照群と比べると網内系機能低下を認めた(図1)。

肝組織血流量は，黄疸群で減少し，減黄群でやや改善されたが，対照群と比較し有意差は認められなかった(表4)。

門脈，末梢血中のエンドトキシン濃度は，対照群で門脈血43pg/ml，末梢血34pg/ml であり，検出されない例もあった。黄疸群では門脈血で303±94pg/ml，末梢血で224±39pg/ml であった。減黄群では，門脈血311±20pg/ml，末梢血193±18pg/ml を示した(図2)。

黄疸肝における glycolytic intermediate は

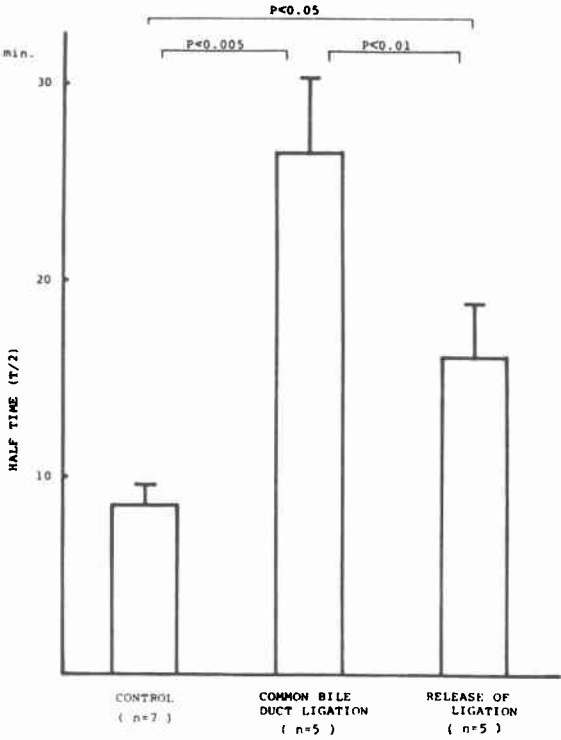
表 4 動脈圧，肝組織血流量の変動

Liver blood flow in rabbits was measured using hydrogen polarograph. symbol shows significant difference from control values.  $p<.0.05$ . mean  $\pm$  S.E.

	動 脈 圧 (mmHg)	肝組織血流量 (ml/100g・min)
対照群(n=19)	95.3 $\pm$ 2.3	94.5 $\pm$ 3.9
黄疸群(n=10)	83.7 $\pm$ 5.6 *	85.8 $\pm$ 10.7
減黄群(n=11)	90.0 $\pm$ 3.1 *	91.4 $\pm$ 5.3

\*  $P < 0.05$  mean  $\pm$  S.E

図 1 網内系機能：リビットクリアランスの半減時間  
mean  $\pm$  S.E.



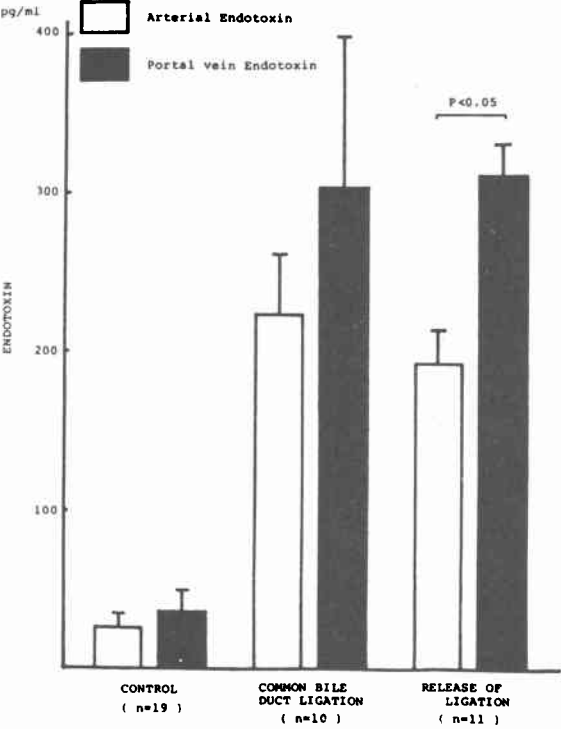
glucose-6-phosphate (G6P), fructose-6-phosphate (F6P) は sham-operated 群と比較し，60%，72%の有意な減少を示した。Fructose-1, 6-diphosphate (FDP) は100%の増加を示したが，hydroxyacetone phosphate (DHAP)は変化しなかった。Phosphoglycerate (PG)は75%の減少を呈し，高エネルギー-intermediate である phosphoenolpyruvate (PEP) は60%の減少を示した。Pyruvate, lactate はともに著明な増加を示し，肝における glycolysis の亢進を示した(表5)。黄

表 5 閉塞性黄疸時の肝代謝産物の変化

	Sham-operated	Obstructive jaundice
	(N mole/g wet liver $\pm$ S.D.)	
Glucose-6-Phosphate	225 $\pm$ 39 (9)	91 $\pm$ 38* (9)
Fructose-6-Phosphate	67 $\pm$ 10 (9)	19 $\pm$ 8* (8)
Fructose-1,6-Diphosphate	8.5 $\pm$ 1.7 (9)	17 $\pm$ 9** (10)
Dihydroxyacetone Phosphate	23 $\pm$ 6 (9)	26 $\pm$ 13 (10)
Phosphoglycerate	307 $\pm$ 78 (8)	76 $\pm$ 11* (8)
Phosphoenol pyruvate	216 $\pm$ 58 (8)	86 $\pm$ 27* (8)
Pyruvate	54 $\pm$ 22 (9)	99 $\pm$ 15* (8)
Lactate	486 $\pm$ 108 (9)	1463 $\pm$ 399* (9)

Significance by T-test V.S. controls : \*  $P < 0.005$ , \*\*  $P < 0.01$

図 2 動脈血、門脈血中のエンドトキシン量の変動



III. 考 案

急性閉塞性化膿性胆管炎では、通常、上腹部痛、発熱、黄疸の症状を合併し、Charcot の三徴として知られる臨床症状を呈し、さらには意識障害やショック症状の加わった Reynolds の五徴を呈することもある。われわれの経験した症例でも全例に Charcot 三徴を認め、4 例に Reynolds 5 徴を示した。本症の発現機序については今日でも、充分に明らかにされていないが、胆道の閉塞、胆道内圧の上昇、さらに感染という一連の病態が、本症成立の重大な要素となっている。胆道閉塞の原因としては、胆道結石症が最も多く、次に胆道系悪性腫瘍、胆道良性狭窄などがあげられている。これらの原因によって胆汁流出障害が生じ、胆道内圧が上昇し、これに種々の経路をへて細菌の感染が加わることにより、急性閉塞性化膿性胆管炎が生ずるものと考えられる<sup>4)</sup>。細菌の胆汁への侵入経路としては上行性、血行性、リンパ行性の三経路が考えられている。大部分は上行性感染が多い。胆道内圧の上昇により、胆道内の細菌が cholangiovenous reflux により血中に流出し、菌血症になることも知られている<sup>5)</sup>。本症の特徴としてショック症状を呈することがある。この原因としてグラム陰性桿菌によるエンドトキシンが考えられる。本症におけるエンドトキシンはグラム陰性桿菌より発生する外因性エンドトキシンと腸内細菌由来の内因性エンドトキシンが関与している。内因性エン

疸肝では gluconeogenesis の抑制により、glycolysis の亢進が示唆され、肝細胞の代謝障害を呈した。

ドトキシンは門脈系を介する経路。リンパ系の関与する経路、腸管壁より漏出吸収される三つの系路が考えられている<sup>6)</sup>。しかし、急性閉塞性化膿性胆管炎において腸内細菌由来の内因性エンドトキシンが、いかに関与しているかは不明な点も多く、今後の課題であろう。

本症は早急に外科的処置を講じないと、患者を救命することは不可能で、極めて重篤な疾患である。われわれは診断がつきしだい、一刻も早く PTC ドレナージを行っている。薬物療法ではステロイドの大量投与、hydrocortisone 50~100mg/kg, methylprednisolone 30mg/kg, dexamethasone 2~4mg/kg を one shot 静注、抗生物質 (gentamycin 5mg/kg body Wt と clindamycin 35mg/kg body Wt)、グロブリン製剤の投与、さらにキニン生成を抑制する gebexate mesilate (FOY), aprotinin の投与を行っている。また肝不全に対しては代謝改善の目的で還元型グルタチオンの大量投与や glucagon-insulin 療法も考えられている<sup>7)</sup>。

実験的閉塞性黄疸では分子レベルでの代償機構の発現低下による肝予備力の減少、網内系機能の障害による異物処理能の低下が生じている。また閉塞性黄疸では門脈、肝動脈の両方の血流が減少し肝血流量は低下している。このように肝組織血流量の減少が、網内系機能の低下にも関与しているものと考えられる<sup>8)</sup>。閉塞性黄疸時においても、腸内細菌叢由来の内因性エンドトキシンが関与しているものと考えられる。内因性エンドトキシンは腸管粘膜から直接門脈を経て全身循環に入る場合<sup>9)</sup>、腸管の粘膜から直接腸管リンパ系に入り全身の循環系に出現する場合、腸管から一度腹腔に出て門脈系に吸収される場合<sup>10)</sup>が考えられ、閉塞性黄疸時のエンドトキシンの役割が重要となる。

閉塞性黄疸時の肝細胞は、G6P, F6P の減少, FDP の増加を呈し、高エネルギー intermediate である PEP は著明に減少した。Pyruvate, lactate の増加を示し、肝細胞障害による glycolysis の亢進を呈した。閉塞性黄疸における肝糖代謝についての報告は少ないが、腹膜炎ショックモデルを用いた肝糖代謝でも glycolysis の亢進を示した<sup>12)</sup>。しかし、PEP の減少はショックの terminal stage にしか現われず、閉塞性黄疸における肝細胞の障害は、かなり強く出現するものと思われる<sup>13)</sup>。

閉塞性黄疸においては、早期より肝の網内系機能は低下し、細菌処理能が低下するため、感染症を起こすことが多い。さらにエンドトキシンショックが生ずると肝組織血流量の低下にともない、cellular hypoxia

となり、細胞内での嫌気性解糖が進行し、細胞内の代謝活性は低下し、不可逆性の細胞障害へと発展するものと考えられた。

#### おわりに

われわれは教室で経験した急性閉塞性化膿性胆管炎につき臨床的検討を行った。さらに閉塞性黄疸の病態を知るために実験的黄疸を作成し検討した。閉塞性黄疸においては、早い時期より網内系機能は低下し、感染症を併発しやすく、肝血流量の低下にともない、cellular hypoxia となり肝細胞での glycolysis が進行し、細胞障害へと発展することが示唆された。

本論文の要旨は、第22回日本消化器外科学会(奈良, 昭和58年7月)、ワークショップにて発表した。

#### 文 献

- 1) 早坂 滉, 江端俊彰: エンドトキシンショックの臨床的特殊性. 日臨 38: 1875-1878, 1980
- 2) Kim DK, Pfeiter J: Measurement of phagocytic activity of reticuloendothelial system (RES) by intralipid. Effect of C. Parvum treatment. Surg Forum 28: 85-87, 1977
- 3) Bergmeyer HU: Methods of enzymatic analysis. Vol. 3, New York, Academic Press, 1974, p1238-1242, p1314-1319, p1446-1451, p1464-1468
- 4) 板谷博之: 急性閉塞性化膿性胆管炎. 日医新報 2720: 16-20, 1976
- 5) Jacobsson J, Kjellander J, Rosengren B: Cholangiovenous reflux. Acta Chir Scand 123: 316-321, 1962
- 6) 伝野隆一: 腸閉塞の病態に関する実験的研究. 札幌医誌 51: 43-58, 1982
- 7) 早坂 滉, 江端俊彰: 外科感染症とエンドトキシンショックの治療. 外科診療 23: 1724-1729, 1981
- 8) 佐々木一晃: 閉塞性黄疸および減黄術後の病態に関する実験的研究. 札幌医誌 52: 223-236, 1983
- 9) Triger DR, Boyer TD, Levin J: Portal and systemic bacteremia and endotoxemia in liver disease. Gut 19: 935-939, 1978
- 10) 林 二郎: ショック研究の回顧と今後の展望. 脈管学 18: 307-313, 1978
- 11) Caridis DT, Cuevas P, Fine J: Treatment of acute ischemia of the intestine by peritoneal lavage in the rabbit. Surg Gynecol Obstet 135: 199-202, 1972
- 12) Ebata T, Kuttner RE, Apantaku FO et al: Effect of a new synthetic complement inhibitor on hepatic glycolytic intermediates in septic rats. Adv Shock Res 9: 275-282, 1983
- 13) Yates AJP, Schumer W, Holtzman SF et al: Endotoxin role in peritonitis septic shock in rats. Adv Shock Res 4: 63-71, 1980