

## 閉塞性黄疸解除後の血清総胆汁酸測定 of 臨床的意義

新潟大学第1外科(指導:武藤輝一教授)

村山 裕一

### CHANGES IN SERUM TOTAL BILE ACID LEVELS AFTER BILIARY DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Yuichi MURAYAMA

First department of Surgery, Niigata University, School of Medicine

(Director: Prof. Terukazu Muto)

51例の閉塞性黄疸症例につき術前血清胆汁酸分析および術後血清総胆汁酸濃度(TBA)の変化を検査し、術前後の臨床経過、各種肝機能検査値と比較検討した。術前血清コール酸濃度 $11\mu\text{g/ml}$ 以下、CA/CDCA比1.1以下の症例に死亡例が有意に多く、肝細胞障害が強く疑われた。TBA減少過程を3群に分類し減黄効果と比較すると、減少良好なA群は不良なC群に比べ減黄良好な傾向であったが、各群間に有意差は認めず、TBA変動パターンで減黄効果を予測することは難しかった。TBA変動パターン悪化にともない合併症や死亡例が有意に増加し、減黄率b値と組み合わせることにより術後経過の予測は一層鋭敏となった。

索引用語: 閉塞性黄疸, 胆汁ドレナージ, コール酸・ケノデオキシコール酸濃度比(CA/CDCA)  
血清総胆汁酸濃度(TBA)変動パターン, 減黄率b値

#### I. はじめに

近年、閉塞性黄疸の治療に際し、経皮的胆管ドレナージ法(以下、PTCDと略す)は、routineの方法となり、高度黄疸合併例やpoor risk症例に対しPTCDを前処置とした根治手術を行うことにより、治療成績は向上し、術後合併症も減少しつつある<sup>1)2)</sup>。また、超音波誘導下穿刺術<sup>3)</sup>の導入により、安全かつ正確に施行しうるようになった。しかし、ドレナージが正確に行われたにもかかわらず、胆汁の排泄が不良であったり、胆汁の排泄が良好であっても黄疸が軽減しない症例や、胆管炎、敗血症、腎不全、消化管出血などの合併症により死亡する症例を経験することがある。このような症例では、胆管閉塞にともなった肝細胞障害が疑われ、肝予備能の低下により種々の合併症を来すことが想像される。肝障害時の代謝異常、とくに胆汁酸の代謝に関しては、測定法の発達により多くの研究がなされている。種々の肝疾患で血清総胆汁酸濃度(以下、

TBAと略す)の上昇および胆汁酸組成の変化が認められている<sup>4)~6)</sup>。閉塞性黄疸においては、腸肝循環の遮断によりTBA値は上昇し、閉塞の解除により急速に低下する<sup>7)8)</sup>といわれている。また、胆汁酸組成はコール酸(以下、CAと略す)の増加が著明で、ケノデオキシコール酸(以下CDCAと略す)との比、すなわちCA/CDCA比は高値を示す<sup>4)5)9)14)</sup>。一方、肝細胞障害時にはTBA値の上昇とCA/CDCA比の低下を認め<sup>4)5)9)~14)16)</sup>、閉塞性黄疸とは異なったパターンを示すといわれている。閉塞解除後TBAは急速に減少するため、減黄効果や肝障害の重症度とは一致しないとの報告<sup>7)</sup>もあるが、閉塞性黄疸にともなった重症肝障害例においては、胆汁酸代謝に何らかの変化が起っている可能性は否定できない。そこで、閉塞性黄疸の治療に際し、閉塞解除前後の臨床経過、各種肝機能検査値の推移と、術前の血清胆汁酸組成の分析および術後のTBA減少過程との関連性を観察することにより、肝細胞障害の重症度および術後経過判定の上での血中胆汁酸測定の意義について検討した。

<1984年5月9日受理>別刷請求先: 村山 裕一

〒958 新潟県村上市田端町2-7 厚生連村上病院  
外科

II. 対象および方法

1. 対象症例

対象は閉塞性黄疸患者51例で、その内訳は表1に示すごとくである。51例中46例が悪性疾患に合併した閉塞性黄疸症例であった。男性24例、女性27例で、年齢は19~88歳、平均64歳であった。術前血清総ビリルビン値が5mg/dl以下の軽度黄疸1例、5~10mg/dlの中等度黄疸6例で、他の44例は10mg/dl以上の高度黄疸症例であり、このうち、20mg/dl以上は29例であった。これらの症例に対する閉塞解除術式は表2に示すごとくであり、51例中36例にPTCDを施行した。肝門部閉塞の5例に対しては、2例に両側肝内胆管にドレナージを施行し、他の3例には一葉のみのドレナージを行った。

2. 血液の採取および測定法

血液の採取は術前および術後7日間連日、早朝空腹時に行い、血清分離後、-20℃に凍結保存し、後日の測定に供した。

TBA濃度は真重ら<sup>17)</sup>の方法に従い、下記の反応式によって生ずる蛍光を測定して求めた。

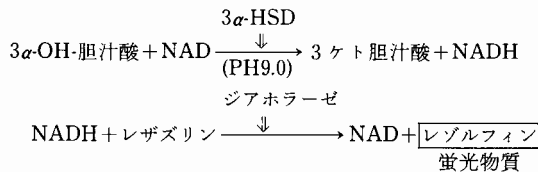


表1 対象症例

胆管癌	21例
胆嚢癌	6例
膵頭部癌	10例
乳頭部癌	3例
胃癌	4例
総胆管結石	4例
その他	3例
合計	51例

表2 胆道閉塞解除術式

減黄術	
PTCD	36例
胆嚢外瘻術	9例
T字管外瘻術	5例
根治術	
膵頭十二指腸切除術	1例
合計	51例

血清胆汁酸の分析は同様に保存した血清をガスクロマトグラフィーにて、7-ケート・リトコール酸を内部標準として定量分析を行った。

3. 術後経過の判定

術後1カ月間の臨床経過を観察し、胆管炎症状、肝機能検査値の推移および一般状態の変化より良好群、不良群、死亡群に分類した。不良群は観察期間中、胆管炎症状または肝機能異常が遷延したり、再燃を来した症例とした。胆管炎症状は白血球数10,000以上をともなった38℃以上の発熱とし、肝機能異常はGOTまたはGPT値が50IU/L以上とした。

III. 成績

1. 術前血清胆汁酸分析の検討

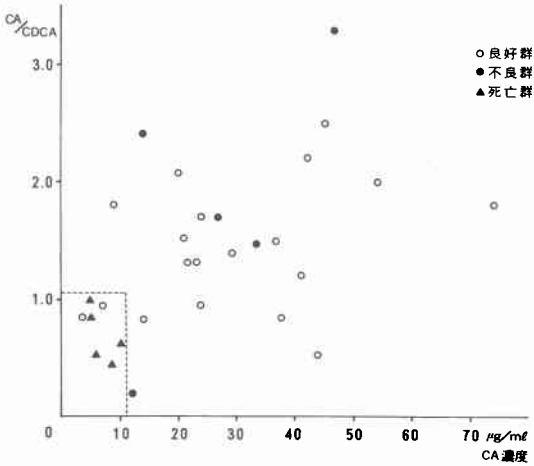
対象症例51例中、術前に血清胆汁酸分析を施行しえた29例につき、その組成と臨床経過を検討した(表3)。各胆汁酸分画では全症例にCA, CDCAの上昇とデオキシコール酸(DCA)の低下を認めた。臨床経過別に検討すると、CAの上昇の程度は各群で異なり、良好群30.1±17.7μg/ml、不良群26.7±14.7μg/ml、死亡群7.0±2.5μg/mlと死亡群は他群に比べ有意(p<0.05)に低値を示したが、CDCA, DCA, UDCAでは有意差を認めなかった。リトコール酸(LCA)は死亡群5例中2例に検出され、0.5, 1.04μg/mlであったのに対し、不良群では全例trace、良好群では19例中2例に検出されたが推計学的には有意差は認めなかった。

閉塞性黄疸患者におけるCA/CDCA比は上昇し、CA優位であるとの報告が多いが、今回の検討症例についてみるとCA/CDCA比が、1.0以上の症例は29例中18例であり、他の11例は1.0未満の値を示した。臨床経過別に比較すると、良好群1.5±0.6、不良群1.9±1.1、死亡群0.7±0.3と死亡群は他群に比べ有意(p<0.05)に低値を示した。CA濃度とCA/CDCA比を各症例ごとにプロットすると(図1)、のごとく、死亡例が左下方に集まり、他の群と比較的きれいに分けることができた。すなわち、CA/CDCA比が1.1以下、CA濃度が11μg/ml以下に死亡群が集まり、これを境界に2群に分け、死亡率を比較すると、p=0.00036で有意

表3 胆汁酸分析と術後経過。mean±SD, 単位: μg/ml, ★: p<0.05.

術後経過	例数	CA	CDCA	DCA	UDCA	LCA	CA/CDCA比
良好	19	30.1±17.7	19.4±11.3	0.6±1.1	1.0±1.2	trace	1.5±0.6
不良	5	26.7±14.7	17.8±10.1	0.3±0.3	0.7±0.5	trace	1.9±1.1
死亡	5	7.0±2.5★	11.0±6.1	0.3±0.3	1.5±2.3	0.3±0.5	0.7±0.3★

図1 血清コール酸濃度と CA/CDCA 比



差を認めた。このことより、閉塞性黄疸症例で、血中 CA 濃度の上昇の程度が少なく、CA/CDCA 比が低い症例においては、肝での胆汁酸代謝に重大な欠陥が生じ、より強い肝細胞障害を来していることが示唆された。

2. TBA 変動パターンの検討

術前および術後7日間におわたって TBA を測定しえた46例を対象として検討した。術後 TBA の変動は各症例によりばらつきはあったものの、多くの症例で速やかに低下し、1週間以内にほぼ正常値に復した。しかし、症例により経過中変動がみられたものや、1週間以内に正常値に復さなかったものもあり、これらが臨床経過、ドレナージの的確さ、肝障害の程度に関連しているものと考え、以下のごとく3群に分類した。  
A群：閉塞解除後、TBA は速やかに低下し、1週間以内に15μM 以下となり、経過中変動を認めないもの。B群：TBA は速やかに低下するが、経過中変動を認めるもの。C群：1週間以内に15μM 以下にならないもの。これに従い46例を分類すると、A群23例、B群12例、C群11例であった。これら TBA 変動パターンに関する要因につき臨床像、術前各種肝機能検査値を比較検討した(表4、5)。各群間で年齢には差を認めず、

表4 TBA 変動パターンと臨床像。mean±SD, a: p<0.1, b: p<0.05, A: 閉塞解除後 TBA は速やかに低下し、1週間以内に15μM 以下となり、経過中変動を認めないもの。B: TBA は速やかに低下するが、経過中変動を認めるもの。C: 1週間以内に15μM 以下にならないもの。

分類	例数	年齢(才)	黄疸の期間(日)	平均胆汁排泄量(ml/day)	白血球数(c/mm <sup>3</sup> )	発熱例	胆汁培養陽性例
A	23	61±13	18±13 <sup>a,b</sup>	333±189	9100±4100	9/23	6/19
B	12	62±16	27±15 <sup>a</sup>	341±189	9400±6700	5/12	3/9
C	11	69±11	30±14 <sup>b</sup>	257±219	10200±5700	3/11	3/10

発黄から胆道閉塞解除までの期間(以下、黄疸の期間)はA群18±13日、B群27±15日、C群30±14日であり、A群は他群に比べ黄疸の期間が短い傾向にあった(A: B p<0.1, A: C p<0.05)。術前の発熱の有無、白血球数、胆汁中細菌陽性率に関しては各群間に差を認めなかった。術前肝機能検査値では総ビリルビン値はA群がC群に比べ低い傾向(p<0.1)にあり、アルカリフォスファターゼ値(ALP)はA群が他群に比べ高い傾向(A: B p<0.1, A: C p<0.01)にあったのみで、TBA 値や他の検査値では差を認めなかった。すなわち、黄疸の期間が長く、それにともない総ビリルビン値の高い症例ほど TBA 変動パターンが悪化していることが認められた。

3. TBA 変動パターンと減黄効果の検討

減黄率 b 値<sup>18)</sup>により症例を分けると、I群(b<-0.09)15例、II群(-0.09≤b<-0.05)12例、III群(-0.05≤b<-0.025)13例、IV群(b≥-0.025)6例であった。この分類により、TBA の変動を経日的にみると(図2)、減黄良好なI群では、他群に比べ速やかに低下し、とくにI群とIII群を比較すると、第2、4、6、7病日において TBA 値に有意差(p<0.05)を認め、減黄効果と TBA 減少効果とは比較的良好な相関を示した。次に TBA 変動パターン別に b 値を比較すると(図3)、A群-0.095±0.069、B群-0.064±0.029、C群-0.059±0.04と、A群はC群に比べ減黄良好な傾向(p<0.1)を認めた。しかし、TBA 変動パターン良好なA群であっても減黄不良な b 値分類 III、IV 群がそれぞれ5例、3例含まれ、減黄効果と TBA 変動パ

表5 TBA 変動パターンと各種肝機能検査値。mean±SD, a: p<0.1, b: p<0.001.

分類	例数	TBA(μM)	TB(mg/dl)	ALP(IU/L)	LDH(IU/L)	GOT(IU/L)	GPT(IU/L)	Ch-E(IU/L)	TP(g/dl)	Aib(g/dl)	TC(mg/dl)
A	23	120.9±88.9	17.6±7.7 <sup>a</sup>	2384±1494 <sup>b</sup>	454±186	164±95	119±87	3683±1625	6.6±0.8	3.4±0.6	284±103
B	12	157.1±114.0	18.9±9.3	1679±988 <sup>a</sup>	413±114	162±158	96±68	3396±1594	7.0±0.8	3.5±0.8	267±134
C	11	157.1±47.3	22.7±5.0 <sup>a</sup>	1088±369 <sup>a,b</sup>	411±120	113±104	82±82	3589±1735	6.5±0.7	3.2±0.8	222±99

ターンとの間には一部解離を認めた。

次に、減黄効果(b値)およびTBA変動パターンに及ぼす要因として閉塞部位について検討した(表6, 7)。TBA変動パターンでは、下部閉塞(三管合流部より下方)はA+B群21例、C群6例で、上部閉塞はA+B群14例、C群5例で有意差は認めなかった。一方、b値分類では、下部閉塞はI+II群21例、III+IV群7例、上部閉塞はI+II群10例、III+IV群13例と、 $\chi^2$ -

square test で有意差(p<0.025)を認めた。すなわち、閉塞部位はTBA変動パターンに影響を及ぼさないが、減黄効果に対しては影響があり、上部胆道閉塞例に減黄不良例が多く認められた。

4. 臨床経過の検討

1カ月以内の臨床経過を前述の判定に基づいて分類すると、良好群34例、不良群9例、死亡群8例であった。死亡8例の死因は重症胆管炎に由来するもので、敗血症4例、急性腎不全2例、消化管出血2例であった。臨床経過に及ぼす各種パラメータについて検討すると、術前肝機能検査値(表8)ではコリンエステラーゼ値(Ch-E)は良好群3,913±1,419IU/L、死亡群2,492±2,024IU/Lと死亡群で低い傾向(p<0.1)を認め、血清アルブミン値は良好群3.5±0.7g/dl、不良群3.0±0.6g/dlと不良群で低い傾向(p<0.1)を認めたのみであった。

次に、術前術後の臨床像について検討すると(表9)、年齢、黄疸の期間、発熱の有無、胆汁中細菌陽性率には差を認めなかったが、白血球数で死亡群14,400±7,700と他群に比べ多い傾向(p<0.1)にあり、胆管炎の程度が臨床経過に関与している可能性が示唆された。術後7日間の平均胆汁流出量は良好群369±197ml/日、不良群232±88ml/日、死亡群191±195ml/日と良好群は他群に比べ有意(p<0.05)に胆汁量は多かった。減黄率b値を比較すると(図4)、良好群-0.0926±0.0583、不良群-0.0506±0.0354、死亡群0.045±0.0358と、良好群は他群に比べ有意に(p<0.05)減黄効果は良好であった。しかし、b値分類I, II群の中で

図2 b値分類別にみたTBA値の変動

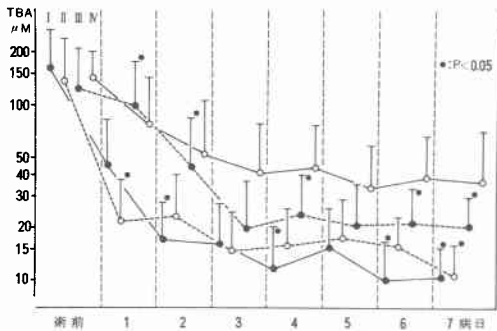


図3 TBA変動パターンと減黄率b値

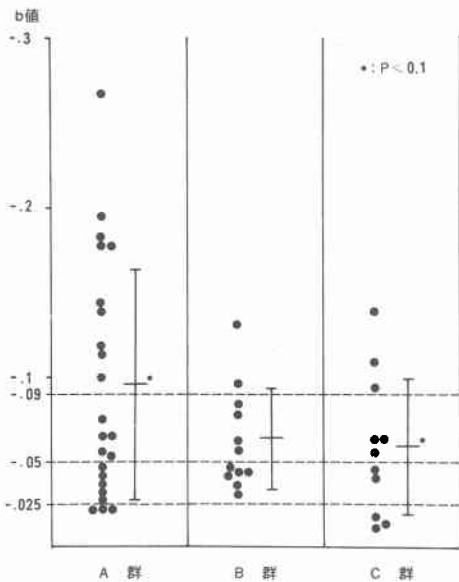


表6 閉塞部位とTBA変動パターン

	下部	上部	計
A	13	10	23
B	8	4	12
C	6	5	11
計	27	19	46

表7 閉塞部位とb値分類

	下部	上部	計
I	13	4	17
II	8	6	14
III	6	7	13
IV	1	6	7
計	28	26	54

N.S.

P < 0.025

表8 術後経過と各種肝機能検査値, mean±SD, a: p<0.1.

術後経過	例数	TBA(μM)	TB(mg/dl)	ALP(IU/L)	LDH(IU/L)	GOT(IU/L)	GPT(IU/L)	Ch-E(IU/L)	TP(g/dl)	Alb(g/dl)	TC(mg/dl)
良好	34	151.3±101.9	18.1±7.7	1956±1186	432±159	151±89	112±81	3913±1419	6.8±0.7	3.5±0.7	291±123
不良	9	159.8±74.1	20.7±6.9	1496±814	435±131	125±105	103±91	3161±1844	6.5±0.7	3.0±0.6 <sup>a</sup>	245±121
死亡	8	100.5±46.3	22.9±6.7	1704±1943	437±128	128±83	89±72	2492±2024 <sup>a</sup>	6.5±1.0	3.5±1.1	217±110

表9 術後経過と臨床像, mean±SD, a: p<0.1, b: p<0.05, c: p<0.01.

術後経過	例数	年齢 (才)	黄疸の期間 (日)	平均胆汁排泄量 (ml/日)	白血球数 (c/mm <sup>3</sup> )	発熱例	胆汁培養陽性例
良好	34	63±12	24±16	369±197 <sup>b,c</sup>	8400±3800	11/34	9/28
不良	9	66±14	21±8	232±88 <sup>b</sup>	8200±2900	3/9	3/8
死亡	8	69±18	27±8	191±195 <sup>c</sup>	14400±7700 <sup>a</sup>	5/8	2/6

図4 臨床経過と減黄率 b 値

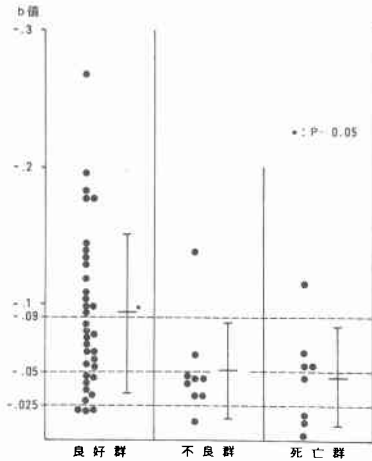


図5 臨床経過別にみた TBA 値の変動

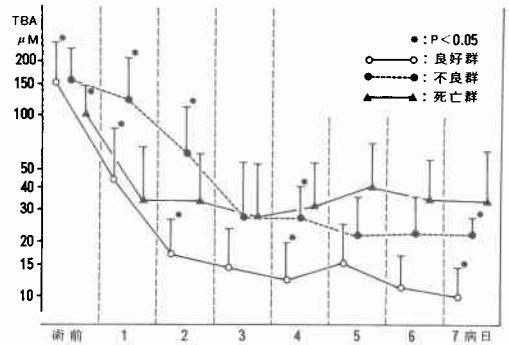


図6 術後経過

		TBA変動パターン			
		A (23)	B (12)	C (11)	
減黄率 b 値分類	I (15)	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○	○○	○○●	○: 良好 ●: 不良 ▲: 死亡
	II (12)	○○○○○	○○○○	●▲▲	
	III (13)	○○○○○	●●●●● ▲	○●	
	IV (8)	○○○		●▲▲	

も死亡例は31例中4例あり, III, IV 群の中でも経過良好例は20例中9例あり, 一概に b 値のみで経過を予測することは難しいものと思われた。

術前 TBA 値は良好群151.3±101.9μM, 不良群159.8±74.1μM, 死亡群100.5±46.3μM と, 死亡群では他群に比べ, むしろ低い傾向 (良: 死 p<0.05, 不良: 死 p<0.01) を認めた。術後 TBA 値の変動を経日的にみると(図5), 図に示すごとく, 良好群では速やかに TBA 値が減少しているのに対し, 他群では減少経過不良であった。死亡群は症例が少なく有意差を認めなかったが, 良好群と不良群と比較すると, 術後1, 2, 4, 7 病日で, 不良群の TBA 値は有意(p<0.05)に高く, 胆汁酸排泄障害が臨床経過に良く反映されていること, さらに, 死亡群で術前 TBA 値が低値であったことから, 肝での胆汁酸合成に関する代謝異常の存在が示唆された。TBA 変動パターンを観察しえた46例につき臨床経過をみると(図6), A群23例中, 不良1例, 死亡1例であり, B群12例中, 不良4例, 死亡1例, C群11例中, 不良4例, 死亡4例と, パターンの悪化にともない不良例, 死亡例は増加傾向を示した。各群間でその比率を比較すると, 死亡を含めた不良例の発生率は, A群8.7%, B群41.7%, C群72.7%で,

A 群は他群に比べその発生頻度が低い傾向にあった (A : B p=0.066, A : C p=0.0006)。死亡率からみても, A群4.3%, B群8.3%, C群36.4%と, C群は他群に比べ有意(p=0.045)に死亡率は高く, TBA の減少不良は危険因子と考えられた。一方, 前述の b 値分類 IV 群の減黄不良例6例中3例は経過良好例であり, TBA 変動パターン A 群に入り, 他の3例は C 群であったことから, b 値分類と TBA 変動パターンを組み合わせることにより, 臨床経過の判定は一層鋭敏になるものと思われた。そこで, 図に示すごとく b 値 I 群の A, B, C 群, II 群の A, B 群, および III, IV 群の A 群を仮に Low Risk (LR) 群とし, 他のものを High Risk (HR) 群とすると, 両群間で死亡を含めた不良例発生率は LR 群32例中2例(6.3%), HR 群14例中12例(85.7%)と, 有意差 (p=0.00000038) を認めた。死亡率をみても, LR 群32例中1例(3.1%), HR 群14例中5例(35.7%)と有意差 (p=0.014) を認め

た。

#### IV. 考 察

##### 1. 胆汁鬱滞と胆汁酸代謝

胆汁酸は肝でコレステロールより合成され、胆汁中に排泄され腸肝循環を営んでいる<sup>19)</sup>。胆汁酸合成は、その律速酵素である肝ミクロソーム中の cholesterol-7  $\alpha$ -hydroxylase により行われ<sup>20)</sup>、胆汁酸による negative feedback により調節されている<sup>21)22)</sup>。CA の生成にはさらにミクロソーム中の 12 $\alpha$ -hydroxylase が関与している。胆汁酸の腸肝循環は半閉鎖的であり、通常血中には微量に存在するにすぎない。

胆道の閉塞は胆汁酸の腸肝循環を遮断し、胆汁酸代謝に異常を来すばかりでなく、ビリルビンを始め種々の代謝異常を来し、ひいては非可逆的な肝細胞障害を来し生命を脅かす結果となる。著者は閉塞性黄疸症例における術前血清胆汁酸分析、各種肝機能検査値を解析し、さらに閉塞解除後の血清総胆汁酸値の変動を観察し、閉塞性黄疸における肝細胞障害の程度および術後経過の予測につき検討した。胆汁鬱滞による胆汁酸代謝の変化は、腸肝循環の遮断と胆管内圧の上昇にともない、血中胆汁酸値は著しく上昇し、酵素法で  $144.8 \pm 91.7 \mu\text{M}$  と高値を示した。また、胆汁酸分画では DCA の減少と CA, CDCA の上昇を来したが、CA/CDCA 比は 0.46~3.33 であり、1 以下の症例が 29 例中 11 例あり、一概に閉塞性黄疸例では CA/CDCA 比が上昇するとはいいきれない結果をえた。しかし、術後経過から 1 カ月以内の死亡群でとくに CA/CDCA 比および CA 値の低下が認められ、肝細胞障害を反映していることが示唆された。閉塞性黄疸における胆汁酸代謝に関する研究は測定法の確立とともに多くなされていく。胆汁鬱滞にともなう胆汁酸合成の変化に関しては、亢進するという説<sup>23)</sup>と抑制されるという説<sup>24)</sup>があり意見は一致していないが、胆汁酸プールは腸肝循環から血液中へ移行し、肝組織および血中の胆汁酸濃度が増加する。一般に CA/CDCA 比は上昇するといわれているが、これは胆汁酸が肝に鬱滞するため、7 $\alpha$ -hydroxylase の抑制が起こる一方、12 $\alpha$ -hydroxylase の抑制が起こらないため、結果として CA の合成は CDCA に比べて多くなり、CA/CDCA 比が高くなるといわれている<sup>25)</sup>。また、CDCA は CA に比べエステル化されやすく、硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体となり尿中に排泄されやすいため CA/CDCA 比が高くなるとの報告<sup>26)27)</sup>もある。Nolander<sup>14)</sup>は 12 例の閉塞性黄疸症例で、ドレナージ前、CA/CDCA 比を測定し、血

中では  $1.33 \pm 0.88$  であったのに対し、尿中では  $0.80 \pm 0.47$  であり、これは尿中の CDCA が増加するためであると論じている。これらの変化は CDCA の detergent 作用に対する safety pathway<sup>23)27)</sup> であり、胆汁鬱滞に対する生体の適応反応と考えられている。CA/CDCA 比は肝実質障害と胆汁鬱滞の鑑別に有用であるとの報告が多く、その低下は肝硬変症<sup>28)</sup>、劇症肝炎<sup>15)</sup>、原発性胆汁性肝硬変症<sup>29)30)</sup>の重症度と相関するといわれている。しかし、胆汁鬱滞においても、重症例や長期閉塞例になると CA/CDCA 比が低下するとの報告<sup>4)30)31)</sup>もあり、今回の検討においても、1 カ月以内の死亡例は CA/CDCA 比が低値であった。胆汁鬱滞の早期には上記 safety pathway により、CA/CDCA 比は高値を維持しているが、胆汁鬱滞が長期に及ぶと、肝ミトコンドリアの ATP 生成能の低下やミクロソーム中の cytochrome P-450 に依存する biotransformation system が障害され<sup>32)</sup>、safety pathway に影響を与える<sup>33)</sup>といわれている。この結果、CDCA は尿中への排泄が減少し、肝組織内や血中に増加し、CA と合成低下<sup>28)</sup>も加わり CA/CDCA 比が低下するものと思われる。さらに、増加した CDCA の detergent 作用<sup>33)</sup>により肝実質障害が増強され、悪循環することが想像される。また、胆管炎が合併すると、細菌の dehydroxylation により CDCA から毒性の強い LCA が形成され、肝障害を増強する可能性も考えられる<sup>6)34)</sup>。

一方、術前血清コレステロール濃度は各群間で差を認めず、胆汁酸代謝との解離を認めたが、肝実質障害の強い例では、コレステロールの合成はきわめて少ないとの報告<sup>35)</sup>もあり、今回の検討では結論しえなかった。

##### 2. 胆汁ドレナージと胆汁酸代謝

胆汁鬱滞により上昇した TBA は胆汁ドレナージにより急速に減少し、数日以内にほぼ正常値に復する。また、TBA 値は肝機能を鋭敏に反映し<sup>36)37)</sup>、しかも血中からの消失が速いことから、その減少速度あるいは減少パターンを観察することにより、閉塞性黄疸の術後経過をより早く予測しうるものと考えられる。閉塞性黄疸解除後の TBA 値の推移に関する研究は比較的少なく、白川<sup>7)</sup>は 14 例の患者につき 10 日間測定した結果、48 時間以内にはほぼ全例正常値に復し、減黄効果とは一致せず、肝障害の重症度を判定しえなかったと報告しているが、今回の検討では、TBA が速やかに減少した症例が多かったが、中には経過中再上昇を示したり、7 日以内に正常値に復さなかった症例もあり、こ

れらを詳細に検討した。b値分類別のTBA値の変動に関しては、減黄不良例でその減少速度が遅く、肝でのクリアランスの低下が疑われた。また、TBA変動パターンの良好なA群では、減黄不良例も含まれるが、他群に比べ合併症の発生が少なく、減黄効果の予測より、むしろ術後合併症の予測を行う上で有用であった。予後別にTBAの変動をみると、良好群では他群に比べTBAの減少は速やかであった。これらのことより、TBAの変動パターンは肝障害の程度やドレナージの状態を良く反映しているものと思われる。

胆汁鬱滞の解除、特に胆汁外瘻時の胆汁分泌および胆汁酸の代謝に関しては多くの研究があり、一般的に、ドレナージ直後、高濃度の胆汁酸が胆汁中に排泄され<sup>78)</sup>、TBA値は急速に低下し、短期間に胆汁酸プールは枯渇し、胆汁中濃度も低下する。その結果、肝での胆汁酸合成のfeedbackは消失し、合成は促進され胆汁中排泄も徐々に増加してくるといわれている。肝での胆汁酸合成の予備能は大きく、平常時の4~10倍にも達したとの報告<sup>39)</sup>もある。しかし、正常肝の外瘻時と胆汁鬱滞後の外瘻時とは合成能に差があり<sup>37)</sup>、合成能すなわち胆汁酸の胆汁中排泄量が肝障害の程度を良く反映していると<sup>73)79)40)</sup>いわれている。白川<sup>7)</sup>は胆汁酸排泄量が2m mol/日、衣笠ら<sup>39)</sup>は1m mol/Lをcritical pointとし、肝障害の程度を判断している。今回の検討では胆汁中胆汁酸排泄についての検討は行わなかったが、胆汁中胆汁酸を測定した1例に興味ある所見をえた。ドレナージ後、胆汁排泄は1日平均680mlと良好であったが、減黄効果を認めず肝不全にて死亡した症例であり、第11病日のTBA値は76.1 $\mu$ Mと高値を示し、LCAも検出され、CA/CDCA比は0.98と低値であった。一方、胆汁中胆汁酸は0.79m mol/L、1日排泄量0.53m mol、CA/CDCA比0.87と衣笠らのcritical point以下であった。このことはドレナージを行っても血清胆汁酸値が正常に復さない症例もあるという事実であり、胆汁中胆汁酸排泄も非常に少なく、肝細胞障害の強いことが想像できる。すなわち、閉塞性黄疸症例において肝の障害が強い場合、閉塞を解除しても末梢血中、門脈血中、さらに肝組織内の胆汁酸濃度は高値を維持し、7 $\alpha$ -hydroxylationのfeedbackは解除されず、胆汁酸合成の抑制が持続し、さらに、肝細胞障害にともないCA合成は一層低下を来し、胆汁中排泄の低下とCA/CDCA比の低値を来すものと思われる。標識CAの血中減衰率を検討した報告<sup>23)</sup>もあり、肝細胞障害時には肝細胞での胆汁酸の摂取が低下し、肝

細胞から血中への逆流が増加するため血清胆汁酸が増加するものと説明している。

これらの観点から閉塞解除後のTBA変動パターンを分析すると、速やかにTBAが正常に復するA群は一部にb値分類III、IV群の減黄不良例が含まれるものの、重大な合併症を来した症例は少なく、肝細胞障害の程度が軽いグループと考えられる。術後TBAの変動がみられたB群は胆汁酸排泄能は良好であるが、経過中、突然胆汁流量の減少を来し、発熱、腹痛、トランスアミナーゼ値やビリルビン値の上昇がみられることがあり、このような症例でのTBAの変動はビリルビンよりも鋭敏に反応し急上昇を示す。しかし、適切な処置により、経過は比較的良好であり、肝細胞障害よりむしろtube troubleや胆管炎の再燃が重要な因子であったものと思われる。一方、経過中TBA値が正常に復さないC群は、死亡例も多く含まれ、適切な処置にもかかわらず、予後は不良であり、肝細胞障害が強いグループと思われる。

以上のごとく、術後にTBAの変動パターンを観察することにより、術後経過や重症度をより鋭敏に予測することが可能と思われる。しかし、TBA変動パターンとb値とが一致しない症例もあり、TBA変動パターンで減黄効果を予測することは困難であった。胆汁酸、ビリルビン両者とも閉塞性黄疸にともなって血中に増加する物質であり、おのおの肝での代謝や排泄が異なり、血中からの消失過程に差が生ずることは当然と思われる。b値、TBA変動パターンに及ぼす因子の検討では、閉塞部位により減黄効果に差を認めたが、TBA変動パターンには差を認めなかった。また、黄疸の期間では、A群とC群間に有意差を認めたが、b値分類では一定の傾向を認めなかった。胆汁排泄量では、TBA変動パターンの各群に差はなく、b値分類のIV群が他群に比べ有意に少ない傾向を認めた。発熱や胆汁中細菌陽性率では両者とも一定の傾向を認めなかった。以上まとめると、TBA変動パターンに影響を及ぼす因子としては、黄疸の期間であり、b値に及ぼす因子としては、閉塞部位と胆汁流量であった。これらの相違点を解析すると、胆汁酸はビリルビンに比べ肝でのクリアランスは大きく、胆汁流量が少なくとも、術後、早期に血中から胆汁中に高濃度に排泄される。しかし、黄疸の期間が長くなると、増加した胆汁酸、特にCDCAのdetergent作用により、肝細胞障害を来しクリアランスの低下が生じる。このような症例ではビリルビンの排泄も障害され、減黄効果も不良となる。

一方、減黄効果に影響する因子としては閉塞の部位と胆汁流量であり、諸家の報告<sup>1)2)3)9)~11)</sup>に一致する。しかし、閉塞部位が減黄効果に及ぼす機序については推論の域を出ず、単に技術的な困難性や tube trouble によるものとは思えず、上部胆管癌の肝門部浸潤による影響<sup>4)5)</sup>や、上部閉塞では胆管内圧上昇の面から、胆嚢による緩衝作用の欠如により下部閉塞に比べ肝障害の程度が強いためとも考えられる。また、今回の検討では結論は出なかったが、胆道感染が肝に及ぼす影響は諸家の報告<sup>4)2)4)3)</sup>から無視できないものと思われる。以上のごとく閉塞性黄疸解除後の臨床経過を予測する上で、TBA 変動パターンと減黄率 b 値とは若干異なった意義を有し、TBA 変動パターンは肝障害の重症度や tube trouble 等の合併症の発見に有意義であり、b 値はビリルビンの減少の程度から根治術の時期の決定に有用であるものと思われ、両者を組み合わせることにより、経過の予測は一層鋭敏になるものと思われた。

### V. 結 語

51例の閉塞性黄疸症例につき、術前血清胆汁酸分析および術後血清総胆汁酸の測定を行い、術前後の臨床経過、各種肝機能検査値と比較検討した結果、以下の結論をえた。

1. TBA 減少過程を3群に分類し、術前経過および肝機能検査値と比較すると、変動パターン良好なA群では他群に比べ黄疸の期間が短く、TB 値は低く、ALP 値は高い傾向であった。

2. 減黄効果を比較すると、A群はC群に比べ減黄良好な傾向であったが、A群にも減黄不良な症例が23例中8例含まれ、TBA 変動パターンで減黄効果を予測することは難しかった。

3. 術後1カ月以内の臨床経過は、TBA 変動パターン悪化にともない合併症や死亡例が有意に増加し、減黄率 b 値と組み合わせることにより、術後経過の予測は一層鋭敏となった。

4. 術前血清 コール酸濃度  $11\mu\text{g/ml}$  以下、CA/CDCA 比1.1以下の症例に死亡例が有意に多く、肝細胞障害が強く疑われた。

なお、本論文の要旨は第66回日本消化器病学会総会、第20回日本消化器外科学会総会にて発表した。

稿を終えるにあたり、胆汁酸測定の御指導を頂きました新潟大学第2生化学小野輝夫教授に深謝します。

### 文 献

- 1) 小沢国雄：閉塞性黄疸に対する経皮的胆管ドレナージの胆汁組成と黄疸軽減効果。日外会誌

- 80：916—930, 1979
- 2) 高田忠敬, 安田秀喜, 羽生富士夫ほか：肝障害例の消化器系手術—閉塞性黄疸を伴う膵胆道手術の問題点—。日消外会誌 15：699—705, 1982
- 3) 万代恭嗣ほか：超音波誘導胆道ドレナージ法—PTCDの安全対策として—。臨外 35：1415—1418, 1980
- 4) 田中直見, 大菅俊明：血清胆汁酸。日臨 38：689—700, 1980
- 5) 真下啓明, 中川昌一, 牧野 勲ほか：血中胆汁酸について。最新医 24：615—627, 1969
- 6) 山中正己：肝障害と胆汁酸。代謝 10：1107—1113, 1973
- 7) 白川洋一：胆道閉塞解除後の胆汁分泌機序と胆汁酸排泄の臨床的意義に関する研究。日外会誌 82：633—646, 1981
- 8) Eklund A, Norlander A, Norman A：Bile acid synthesis and excretion following release of total extrahepatic cholestasis by percutaneous transhepatic drainage. Eur J Clin Invest 10：349—355, 1980
- 9) Morita T, Matsuyama Y, Fujimoto T et al：Clinical significance of serum bile acid measurement in liver diseases. Gastroenterol Jpn 13：491—502, 1978
- 10) 牧野 勲：ガスクロマトグラフィーによる血中胆汁酸の定量分析。正常人と肝疾患患者について。日内会誌 56：1297—1307, 1967
- 11) Carey JB Jr：The serum trihydroxy-dihydroxy bile acid ratio in liver and biliary tract disease. Clin Invest 37：1494—1503, 1958
- 12) Rudman D, Kendall FE：Bile acid content of human serum. I. Serum bile acids in patients with hepatic disease. J Clin Invest 36：530—537, 1957
- 13) Makino I, Nakagawa S, Mashimo K：Conjugated and unconjugated serum bile acid levels in patients with hepatobiliary diseases. Gastroenterology 56：1033—1039, 1969
- 14) Nolander A, Norman A, Samuelson K et al：Cholic and chenodeoxycholic acids during drainage of cholestasis in man with and without bile refeeding. Determination of serum and urinary concentrations by radioimmunoassay. Acta Chir Scand 149：83—88, 1983
- 15) 熊田 卓, 中野 哲, 太田博郷ほか：肝疾患における胆汁酸分画測定の臨床的意義—劇症肝炎および急性肝炎における血中胆汁酸構成—。肝臓 23：364—370, 1982
- 16) 小木曾和夫, 寺倉俊勝, 吉田 洋ほか：劇症肝炎における血漿胆汁酸組成。日消病会誌 78：123, 1981



- 17) Mashige F, Imai K, Osuga T: A simple and sensitive assay of total serum bile acids. *Clin Chim Acta* 70: 79-86, 1976
- 18) 清水武昭, 吉田奎介, 武藤輝一: 減黄率b値よりみた閉塞性黄疸病型分類とその検討. *日外会誌* 80: 93-97, 1971
- 19) Hofmann AF: The enterohepatic circulation of bile acids in man. *Clin Gastroenterol* 6: 3-24, 1977
- 20) Danielsson H: On the conversion of cholesterol to  $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -dihydroxy-cholest-4-en-3-one. *J Biol Chem* 241: 1449-1954, 1966
- 21) Danielsson H, Einarsson K, Johansson G: Effect of biliary drainage on individual reactions in the conversion of cholesterol to taurocholic acid. *Eur J Biochem* 2: 44-49, 1967
- 22) Shefer S, Hauser S, Bekerski I et al: Feedback regulation of bile acid biosynthesis in the rat. *J Lipid Res* 10: 646-655, 1969
- 23) 衣笠達也: 閉塞性黄疸における胆汁酸代謝の実験的研究—とくに尿中排泄の問題を中心に—. *神戸大医紀* 39: 547-555, 1979
- 24) Redinger RN, Strasberg SM, Small DM: Primate biliary physiology. IX. Effects of acute biliary obstruction on biliary lipid metabolism in the monkey. *Am J Physiol* 226: 776-783, 1974
- 25) 穂下剛彦: 胆汁酸の生合成とその異常. *最新医* 37: 1872-1878, 1982
- 26) Raedsch R, Lauterburg BH, Hofmann AF: Altered bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 26: 394-401, 1981
- 27) Makino I, Hashimoto H, Shinozaki K et al: Sulfated and nonsulfated bile acids in urine, serum, and bile of patients with hepatobiliary diseases. *Gastroenterology* 68: 545-553, 1975
- 28) McCormick WC III, Bell CC Jr, Swell L et al: Cholic acid synthesis as an index of the severity of liver disease in man. *Gut* 14: 895-902, 1973
- 29) Williams CN, Macdonard IA, Park-Dincsoy H: Primary bile acid kinetics in patients with primary biliary cirrhosis and in normal subjects. *Clinic Invest Med* 2: 29-40, 1979
- 30) Bloomer JR, Allen RM, Klatskin G: Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. *Arch Intern Med* 136: 57-61, 1976
- 31) Greim H, Trürlsch D, Popper H et al: Mechanism of cholestasis 6. Bile acids in human livers with or without biliary obstruction. *Gastroenterology* 63: 846-850, 1972
- 32) Greim H, Trürlsch D, Popper H et al: Mechanism of cholestasis 5. Bile acids in normal rat livers in those after bile duct ligation. *Gastroenterology* 63: 837-845, 1972
- 33) 船山 英: 胆汁酸代謝異常による肝障害の研究. *日消病会誌* 74: 1507-1517, 1977
- 34) 西岡伸也: 胆道外瘻造設時の胆汁酸代謝の検討. *日臨外医会誌* 39: 680-688, 1978
- 35) Doubilet H, Colp R: Total bile acid-cholesterol ratio in human and in canine bile. *Arch Surg* 36: 998-1018, 1938
- 36) 平山千里, 川崎寛中, 古賀俊逸ほか: 肝疾患における血清胆汁酸の診断的意義. *肝臓* 16: 851-858, 1975
- 37) Osuga T, Mitamura K, Mashige F et al: Evaluation of fluorimetrically estimated serum bile acid in liver disease. *Clin Chim Acta* 75: 81-90, 1977
- 38) Carey JB Jr, Williams G: Maximum primary bile salt synthesis rates in man. *Gastroenterology* 56: 1249, 1969
- 39) 衣笠達也, 永津正章, 光野孝雄ほか: 胆汁分泌動態とその臨床的評価. 第13回胆道疾患研究会プロシーディングス, p65-66, 1977
- 40) 西岡伸也: 経皮的胆管ドレナージ症例の検討. *日消外会誌* 12: 724-733, 1979
- 41) 鬼束惇義, 林 勝知, 加納宜康ほか: 悪性腫瘍による高度閉塞性黄疸に対する減黄術の効果について. *日消外会誌* 15: 634-640, 1982
- 42) 永井宅和, 楊 伯仁, 高田道明: 悪性閉塞性黄疸の外科的治療成績と問題点, とくに黄疸遷延因子について. *日消外会誌* 10: 729-735, 1977
- 43) 木下博明, 白羽弥右衛門, 津田勇平ほか: 悪性閉塞性黄疸の外科的治療と胆道感染. *日消外会誌* 10: 724-728, 1977