日消外会誌　18（1）：82～88，1985年

肝切除前後における末梢および門脈血中総胆汁酸値測定の意義

大阪市立大学医学部第2外科学教室
久保　正二　　酒井　克治　　木下　博明
広橋　一裕　　井川　澄人　　鈴木　範男
井上　　直　　山崎　　修　　福嶋　康臣

SIGNIFICANCE OF MEASURING TOTAL BILE ACID CONCENTRATION IN THE PERIPHERAL AND PORTAL BLOOD AFTER LIVER RESECTION

Shoji KUBO, Katsuji SAKAI, Hiroaki KINOSHITA, Kazuhiro HIROHASHI, Sumito IGAWA, Norio SUZUKI, Tadashi INOUE, Osamu YAMAZAKI and Yasutomi FUKUSHIMA
The 2nd Department of Surgery, Osaka City University Medical School

肝細胞癌などに対する肝切除の前後に末梢血中総胆汁酸（v-TBA）値（術前73例，術後20例）および門脈血中総胆汁酸（p-TBA）値（術前34例，術後12例）を測定した．肝細胞癌の術前v-TBA値はICG 15分値，albumin, TTT, ZTT, γ-glubulin, コリンエステラーゼなどの値と相関し（$p<0.05$），併存する肝硬変症の程度に左右された．またp-TBA値はv-TBA値より高く，両者に相関を認めた．術後v-TBA値は術後経過良好例でも一過性の上昇をみたが，術後経過不良例では高値が持続した．またp-TBA値とv-TBA値の差をp-TBA値で除した値（CI）は肝切除後の肝機能をよく反映した．したがって肝切除前後におけるv-TBA値とp-TBA値の測定は術後の肝機能を知る上で有用であると考えられた．

索引用語：門脈血総胆汁酸，末梢血総胆汁酸，肝細胞癌，肝切除

はじめに

胆汁酸代謝は肝の重要な機能の一つであり，その代謝は腸肝循環という特異な一面をもっている．それゆえ従来より種々の肝疾患における胆汁酸代謝の異常が報告されている．一方，最近，原発性肝癌に対して肝切除が積極的に行なわれるようになってきたが，その際切除される非癌部肝容量の大なるほど腸肝循環を営む胆汁酸代謝が重大な影響をうけると考えられる．そこで著者らは肝切除前後の末梢および門脈血中総胆汁酸値を測定し，その意義について若干の検討を加えたので報告する．

＜1984年11月7日受理＞別刷請求先：久保　正二
〒545　大阪市阿倍野区旭町1－5－7　大阪市立大学医学部第2外科

対象と方法

（1）術前末梢および門脈血中総胆汁酸値の測定

最近3年間に大阪市立大学第2外科に入院した肝細胞癌61例，胆管癌3例，胆嚢癌1例，転移性肝癌1例，肝血管腫2例，肝嚢胞5例の計73例について術前の末梢血中総胆汁酸（以下v-TBA）値を，またそのうち肝細胞癌34例，胆管癌1例，肝血管腫2例，肝嚢胞1例の計38例については術前の門脈血中総胆汁酸（以下p-TBA）値を測定した（表1）．なお術前の末梢血は早朝空腹時に肘静脈より，術前の門脈血は経皮経肝門脈造影施行時，門脈本幹より採取された．また血清総胆汁値はNyegaard社製ネオステログノスト－3α キットを用い，酵素蛍光法[1]にて測定された．ついでv-TBA値とp-TBA値との相関および他の一般肝機能検査値との対比を行った．また併存する肝硬変の程度[2]Z_0-Z_3

表1　術前末梢および門脈血中総胆汁酸値測定症例

	末梢血中総胆汁酸値測定症例	門脈血中総胆汁酸値測定症例
肝細胞癌	61	34
胆管癌	3	1
胆嚢癌	1	—
転移性肝癌	1	—
肝血管腫	2	2
肝嚢胞	5	1

が食道静脈瘤などの側副血行路の有無とv-TBA値との関連についても検討した．

(2) 肝切除後末梢および門脈血中総胆汁酸値の測定

肝細胞癌18例，胆管癌1例，肝血管腫1例の計20例には肝切除後v-TBA値を，そのうち12例には肝切除後p-TBA値を経日的に測定した（表2）．ついで肝での胆汁酸処理能を考慮してp-TBA値とv-TBA値との差をp-TBA値で除した値を胆汁酸処理能の指標（Clearance Index, 以下CI）とし，この値を症例の術後経過と比較検討した．なお術後の末梢血は早朝空腹時に肘静脈より，術後の門脈血は術中脾静脈より門脈本幹内に留置された7Fr. シリコンカテーテルを通じて採取された．またこれらの症例に施された術式は3区域切除1例，2区域切除4例，1区域切除5例，亜区域切除5例，部分切除5例であった．

成　績

(1) 術前末梢および門脈血中総胆汁酸値の測定結果

術前v-TBA値は肝細胞癌症例で12.9±11.2nmol/mlと上昇していたが，胆管癌，肝血管腫，肝嚢胞症例ではそれぞれ6.9±3.3nmol/ml, 3.3±2.3nmol/ml, 5.2±4.0nmol/mlと正常値を示した（図1）．肝細胞癌症例のv-TBA値を肝硬変併存の有無およびその程度（Z_1-Z_3）別にみると肝硬変併存例のv-TBA値は非併存例のそれに比べ有意に高値を示し（図2），さらにZ_3群のv-TBA値は他の群より高値を示した（図3）．しかし食道静脈瘤など側副血行路の合併とv-TBA値との間には有意差は認められなかった（図4）．一方，術前に測定されたp-TBA値は12.9±10.0nmol/mlであり，この値はv-TBA値7.5±4.8nmol/mlより高値を示し，両者の間に相関関係（$p<0.01$）を認めた（図5）．

つぎに術前v-TBA値およびp-TBA値と一般肝機能検査との関係を検討したところ，v-TBA値はICG 15分値，albumin, TTT, ZTT, γ-glubin, コリンエステラーゼのそれぞれの値および国立がんセンターrisk score[3]と相関関係を認めたが，総ビリルビン値，GOT値，GPT値，総コレステロール値，ヘパプラスチンテ

表2　肝切除術後末梢および門脈血中総胆汁酸値測定症例

症例	病名	手術術式	肝硬変の有無	予後
①	HCC	3区域切除	−	良好
②	HCC	2区域切除	−	〃
③	HCC	〃	−	〃
4	HCC	〃	−	〃
5	BDC	〃	−	〃
⑥	HCC	1区域切除	+	〃
⑦	HCC	〃	+	〃
8	HCC	〃	+	〃
⑨	HCC	〃	−	肝不全死（2カ月）
⑩	HH	〃	−	良好
⑪	HCC	亜区域切除	+	〃
⑫	HCC	〃	+	〃
⑬	HCC	〃	+	〃
14	HCC	〃	+	〃
15	HCC	〃	−	〃
⑯	HCC	部分切除	+	肝不全死（1カ月）
⑰	HCC	〃	+	良好
18	HCC	〃	+	〃
19	HCC	〃	+	〃
20	HCC	〃	+	〃

○は術後門脈血中総胆汁酸値測定症例
HCC：肝細胞癌　BDC：胆管癌
HH：肝血管腫

図1　肝胆道疾患別にみた末梢血中総胆汁酸値

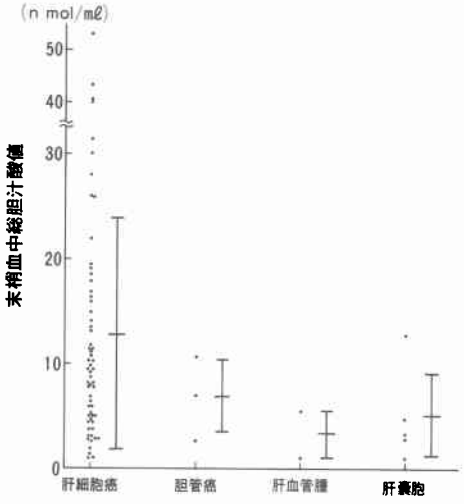


図2　肝硬変併存の有無による肝細胞癌症例の末梢血中総胆汁酸値

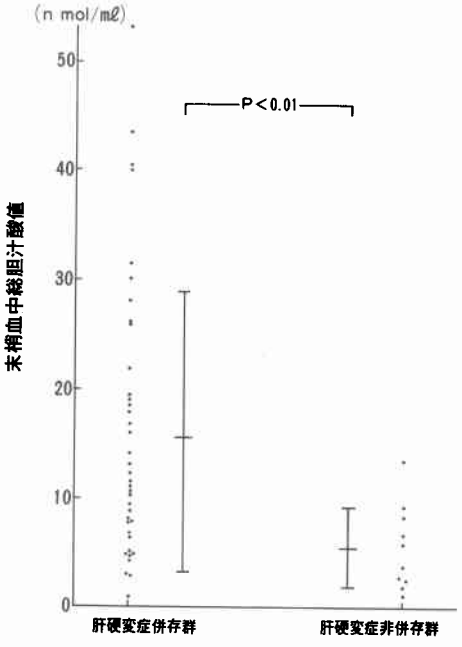


図3　肝硬変症の程度別にみた肝細胞癌症例の末梢血中総胆汁酸値

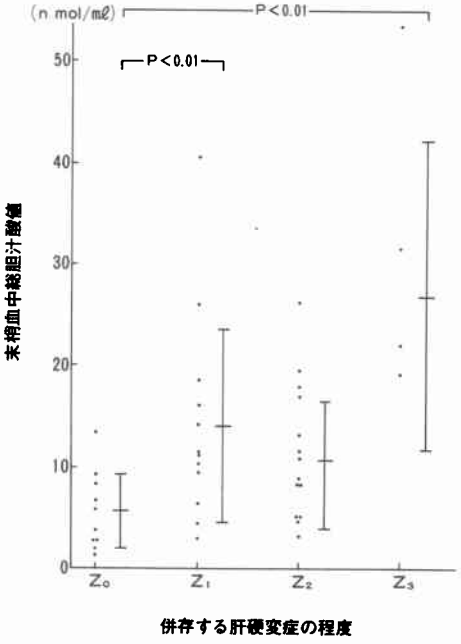
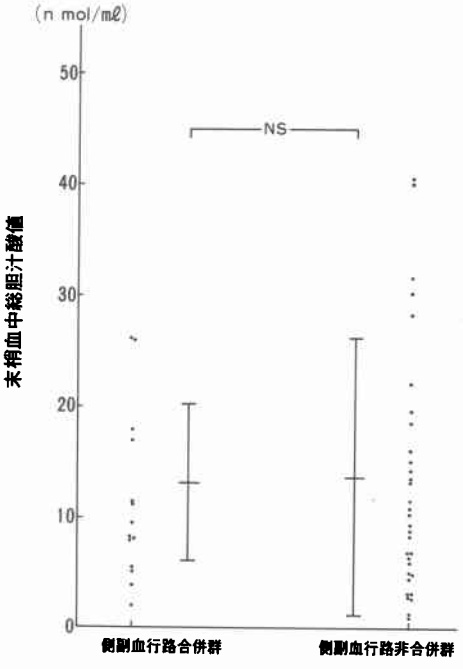


図4　側副血行路の合併と末梢血中総胆汁酸値



スト値，プロトロンビン時間との間に相関関係がみられなかった．またp-TBA値はいずれの肝機能検査値とも相関関係を認めなかった（**表3**）．

(2) 肝切除後末梢および門脈血中総胆汁酸値の測定結果

肝切除の施された症例の術後v-TBA値は術後増加し，術3～5日後に最高値を示した．特に2区域以上の肝切除が施され，非癌部切除容量の大きい症例のv-TBA値は，1区域切除以下の症例より著しく上昇す

図5　末梢および門脈血中総胆汁酸値の相関

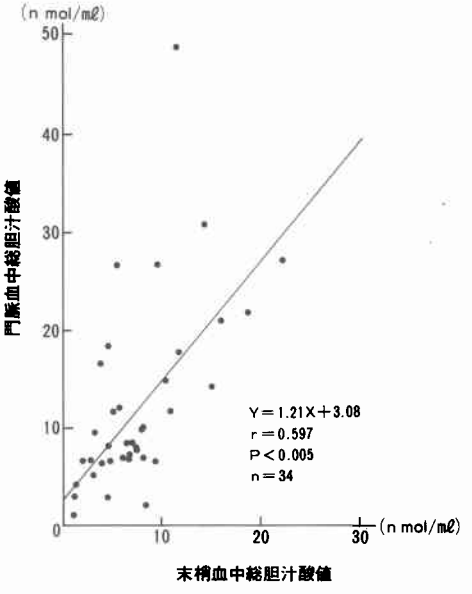


図6　肝切除術前後の末梢血中総胆汁酸値の変動

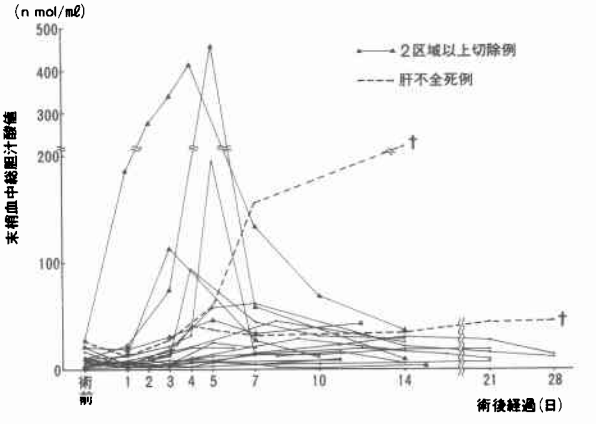
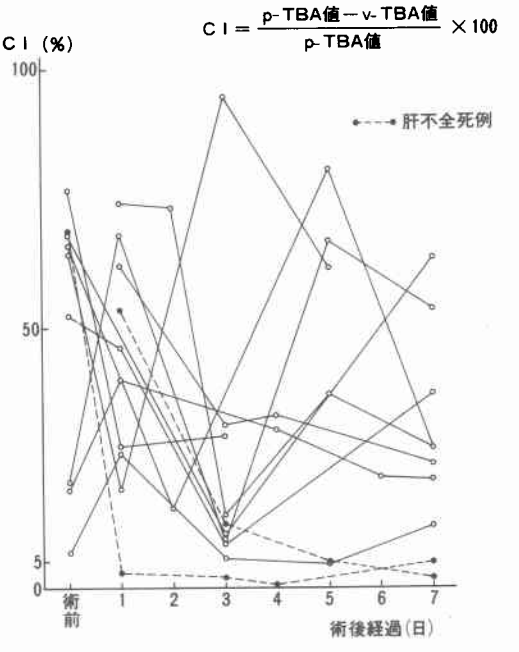


表3　末梢および門脈血中総胆汁酸値と一般肝機能検査値との相関

肝機能検査項目	末梢血中総胆汁酸値（症例数）	門脈血中総胆汁酸値（症例数）
ICG R15	P＜0.01 (n=58)	NS (n=38)
Albumin	P＜0.05 (n=53)	NS (n=36)
TTT	P＜0.05 (n=55)	NS (n=37)
ZTT	P＜0.05 (n=55)	NS (n=37)
γ-globulin	P＜0.05 (n=55)	NS (n=37)
Ch. E	P＜0.05 (n=55)	NS (n=37)
T-Bil	NS (n=56)	NS (n=36)
GOT	NS (n=56)	NS (n=36)
GPT	NS (n=56)	NS (n=36)
T-cho	NS (n=55)	NS (n=36)
Hepaplastin t.	NS (n=54)	NS (n=36)
Prothrombin t.	NS (n=54)	NS (n=36)
国立がんセンター Risk score	P＜0.01 (n=54)	NS (n=36)

NS：not significant

図7　肝切除術前後における門脈血中胆汁酸処理能の指標



る傾向を認めた．また1区域切除例でも肝硬変併存例のv-TBA値が著明に増加した．しかしその多くは術7日後に低下しはじめ，2～3週後には術前値に復した．一方，術後早期に肝不全死した症例のv-TBA値は低下することなく上昇した．また術69日後に肝不全死した症例のv-TBA値は高値を持長し術前値に復することはなかった（図6）．肝切除後v-TBA値と血清総ビリルビン値との相関をみると，両者ともほぼ並行して変動したが，20例中5例の術後v-TBA値は総ビリルビン値より早期に上昇し，また10例のv-TBA値の変動は総ビリルビン値に比べ著明であった．

つぎに術後p-TBA値はv-TBA値と同様に変動したが，その多くはv-TBA値に比べ高値であった．

さらに肝での胆汁酸処理能を考慮して設定されたCIは術後種々の型の変動を示したが，術後経過良好例のCIは1例を除いていずれも5％以上であった．しかし術後肝不全死した症例のCIは5％以下の低値を示し，1例のCIは術1日後より，他の1例は術5日後

より5％以下に低下した(図7)．また術5日後のみCIが5％以下を示した症例の術後経過は良好であったが，その総ビリルビン値は8.2mg/dlの高値を示した．

考　察

胆汁酸は肝においてコレステロールから合成され，胆汁中へ分泌されるが，腸管内に流入した胆汁酸の大部分は回腸末端から再吸収され，効率よく肝細胞に摂取（1回の循環で約98％）[4]されて再び胆汁中に入る．したがってこの腸肝循環のいかなる部位に障害が起きても胆汁酸代謝に変化が生じ，その生理作用にも異常が認められるようになる．実際，臨床的にも従来より種々の肝疾患や腸疾患における胆汁酸代謝の異常が指摘されている．

一般に肝細胞癌症例では高率に肝硬変症を併存するが，肝硬変症の胆汁酸代謝異常についてはいくつかの報告がみられる．その特徴は胆汁酸合成量，胆汁酸プールの減少にもかかわらず，末梢血中胆汁酸値が高値を示すことである[5]．それは肝における胆汁酸の取り込み障害，肝細胞内の輸送障害，胆汁酸排泄障害などの種々の障害の合併した現象であると理解されている[4]．著者らの測定でも肝細胞癌症例のv-TBA値は12.9±11.2nmol/mlと上昇していたが，これを肝硬変症の程度別(Z_0-Z_3)に検討すると，Z_1群およびZ_3群のv-TBA値はZ_0群のそれより有意に高値であり，なかでもZ_3群のそれはもっとも高値であった．したがって肝細胞癌症例のv-TBA値の上昇は，非癌部肝組織の状態にもとづくと考えられた．また，v-TBA値の上昇に門脈一大循環shuntの関与を示す報告[6)7)]もみられるが，著者らの成績では食道静脈瘤を含む側副血行路の有無によってv-TBA値に差が認められなかった．一方，肝細胞癌患者ではコレステロール合成を反映するスクアレンが血清中に増加している事実から，肝細胞癌ではコレステロール合成が亢進状態であることが推測されている[8]．また肝細胞癌患者における血清総コレステロール値と血清総胆汁酸値の相関が指摘され，コレステロールプールの増加にひき続き胆汁酸合成も増加すると言われている[9]．さらに，実験肝癌においても肝癌細胞におけるコレステロール合成の制御機構の欠如[10]に起因したコレステロールの過剰合成と胆汁酸生成の亢進の可能性が示唆されている[11]．しかし著者らの測定結果ではv-TBA値と血清総コレステロール値の相関関係は認められず，肝細胞癌症例にみられるv-TBA値の高値はコレステロール合成の亢進に起因するとは考えにくかった．

これまで胆汁酸は種々の肝胆道疾患において容易に大循環系に逸脱，増加し，その値は種々の肝機能検査と相関することから肝障害をより鋭敏に反映すると言われている．森田ら[12]はv-TBA値とICG検査，albumin, γ-globulin, thrombo testと相関を認めたと報告し，田中ら[13]はICG検査，GOT, GPT, albumin, 総ビリルビン値より鋭敏であったと報告している．著者らの成績でもv-TBA値はICG 15分値，国立がんセンターrisk scoreと最もよく相関を示し，他にalbumin, TTT, ZTT, γ-globulinコリンエステラーゼのそれぞれの値と相関した．しかし総ビリルビン値，GOT値，GPT値，ヘパプラスチンテスト値，プロトロンビン時間との間に相関が認められなかった．

著者らの測定したp-TBA値はv-TBA値より高値を示し，さらに両者間には相関が認められた．このp-TBA値がv-TBA値より高い理由として，p-TBA値は大循環系の胆汁酸に腸管より吸収された胆汁酸が加わるためであると推測される．すなわちこの両者の差には肝での胆汁酸処理能が関与すると考えられた．

さて最近，原発性肝癌に対して肝切除術が積極的に行われているが，非癌部切除容量が大きいほど胆汁酸代謝が重大な影響をうける．すなわち肝切除後の胆汁酸代謝を把握すれば逆に肝切除後の肝機能の推移を知ることができると考えられる．そこでまず肝切除後のv-TBA値の変動をみたところ，肝切除後のv-TBA値は術直後に上昇し，その多くは術3～5日後に最高値に達した．しかし術7日後には低下しはじめ，術2～3週後に術前値に復した．一方，術後早期に肝不全死した症例のv-TBA値は低下することなく上昇し，術69日後に肝不全死した症例のv-TBA値は高値が持続し，術前値に復することはなかった．肝切除ラットを用いた実験[14]でも，術4日後に血中総胆汁酸値はピークに達すると言われており，その原因は腸肝循環の再開により肝に流入する胆汁酸のspill overに起因すると説明されている．著者らの測定結果でも2区域以上の肝切除例の術後v-TBA値は1区域以下の切除例に比べ有意に上昇しており，術後v-TBA値の上昇は肝切除術による非癌部肝容量の減少なかんずく肝における胆汁酸摂取能の低下に起因するものと考えられた．もちろん肝硬変症併存例では1区域以下の肝切除でも術後v-TBA値の上昇傾向が認められた．しかしこれは肝硬変症における胆汁酸の排泄障害が一因であると推測され，大量肝切除例におけるv-TBA値の一過性の上昇と機序が異なるのではないかと考えられた．

一般に術後v-TBA値の変動は総ビリルビン値のそれに類似するといわれるが，著者らの20例中5例のv-TBA値は総ビリルビン値より早朝に上昇し，20例中10例ではv-TBA値の変動が総ビリルビン値のそれより著明であった．ところで現在，肝切除術の術後には生血漿療法が積極的に施されているが[15)16)]，それによってturn overの早い凝固因子活性がかなり影響をうけるため，それによる真の肝機能を評価しがたいことがある．この点健康成人の血漿中総胆汁酸値は6.8±4.6nmol/mlと低値であるため，術後v-TBA値の変動はそのまま患者の肝機能の一面を反映すると考えられる．なお，胆汁酸分画のうちケノデオキシコール酸(CDCA)は肝でもっとも摂取されにくく肝傷害時に血中に増量する胆汁酸のうちCDCAの占める割合が多くなる[7)]と言われている．したがってCDCAの動向が興味のあるところであるが，胆汁酸分画の測定とその解析は今後の課題である．

ところで肝切除後のp-TBA値はv-TBA値と同様に変動するが，前者は後者より高値を示す．これは先に述べたように腸管から吸収された胆汁酸が加わるためであると考えられる．そこで肝の胆汁酸摂取能の指標(CI)を設定したところ，各症例のCIは術後経過によって種々の変動を示したが，術後経過良好例のCIはすべて5％以上であった．これに反して術後肝不全死した2例のCIは5％以下の値を示した．もちろんこのCIは肝内外のshuntによって影響されるため，肝血流量の変動を加味した肝処理能[17)18)]について検討を加えることも必要であろうが，今回の検討では5％以下のCIは肝汁酸摂取能の著しい低下を示唆すると考えられた．したがってCIの設定は肝切除後の肝機能ひいてはその術後経過を把握するうえで有用であると考えられる．

まとめ

肝細胞癌などに対する肝切除術前後の末梢血中総胆汁酸（v-TBA）値および門脈血中総胆汁酸（p-TBA）値を測定し，以下のような知見を得た．

(1) 術前v-TBA値はICG 15分値，albumin, TTT ZTT, γ-globulin, コリンエステラーゼのそれぞれの値と相関した．

(2) 術前p-TBA値はv-TBA値より高値を示し，両者間に相関関係を認めた．

(3) 肝細胞癌症例の術前v-TBA値の上昇は併存する肝硬変の程度によって異なると考えられた．

(4) 術後v-TBA値は一過性に上昇し，その多くは2～3週後に術前値に復したが，肝不全死した症例では低下傾向が認められなかった．

(5) 術後p-TBA値と術後v-TBA値との差を術後p-TBA値で除した値(CI)は，肝切除後の肝機能をよく反映していた．

(6) 肝切除後におけるv-TBA値およびp-TBA値の同時測定とCIの算出は術後の肝機能ひいてはその術後経過を把握するうえで有用であると考えられた．

本論文要旨は第24回日本消化器外科学会総会(京都)で発表した．なお本研究の一部は昭和57, 58年度厚生省がん研究助成金（計画研究15）によった．

文献

1) Mashige F, Imai K, Osuga T: A simple and sensitive assay of total bile acids. Clin Chim Acta 70：79—86, 1976
2) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約．東京，金原出版，1983, p15—16
3) 山崎　晋，島村善行，長谷川博：悪性腫瘍に対する肝切除の適応決定．日消外会誌　13：73—77, 1980
4) 吉利　和，山村雄一：新内科学大系，追補2．東京，中山書店，1982, p175—193
5) 守田政彦，大野孝則，大藤正雄ほか：肝硬変症における胆汁と血清の胆汁酸ならびに胆汁成分—病態との関連についての検討—．日消病会誌　78：1953—1961, 1981
6) Angelico M, Attili AF, Bracci F et al: Influence of portacaval anastomosis on serum and biliary unsulfated bile acid composition in patients with liver cirrhosis. Dig Dis Sci 24：829—834, 1979
7) Ahlberg J, Angelin B, Bjorkhen I et al: Individual bile acids in portal venous and systemic blood serum of fasting man. Gastroenterology 73：1377—1382, 1977
8) Hirayama C, Yamanishi Y, Irisa T: Serum cholesterol and squalene in hepatocellular carcinoma. Clin Chim Acta 91：53—57, 1979
9) Hirayama C, Irisa T: Serum cholesterol and bile acid in primary hepatoma. Clin Chim Acta 71：21—25, 1976
10) Bricker LA, Morris HP, Siperstein MD: Loss of the cholesterol feedback system in the intact hepatoma-bearing rat. J Clin Invest 51：206—215, 1972
11) Mott GE, Pitot HC, Goldfarb S: Evidence for bile acid synthesis by transplantable hepatomas. Cancer Res 34：1688—1693, 1974
12) 森田倫史：平山次郎編，消化器病学最近のトピックス．東京，東洋書店，1981, p125—127
13) 田中直見：平山次郎編，消化器病学最近のトピッ

クス．東京，東洋書店，1981，p123—125
14）深野　茂：肝切除ラットの胆汁酸代謝に関する実験的研究．神戸大医紀　40：91—103，1979
15）長谷川博，山崎　晋，島村善行：肝切除後の輸液—大量なま血漿療法を軸とした特殊な治療方針と管理法について—．臨成人病　8：477—481，1978
16）山中若樹，岡本英三：肝切除後の栄養輸液管理．輸液学ジャーナル　2：57—61，1980
17）Poupon RE, Poupon RY, Grosdemouge ML et al: Effect of portacaval shunt on serum bile acid concentration in patients with cirrhosis. Digestion 16：138—145，1977
18）Luey KL, Heaton AW: Bile acid clearance in liver disease. Gut 20：1083—1087，1979