

胆石に起因する肝炎の病態に関する臨床病理学的研究

名古屋大学医学部外科学第1講座(指導:塩野谷恵彦教授)

磯谷 正敏

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON THE PATHOGENESIS OF HEPATITIS CAUSED BY GALLSTONE

Masatoshi ISOGAI

The First Department of Surgery Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. Shigehiko Shionoya)

胆石発作に伴う血清 transaminase の著明な上昇を胆石に起因する肝炎と定義し、その病態について臨床病理学的研究を行った。対象は血清 transaminase が300Karmen 単位以上を呈した胆石症100例で、緊急手術群 (I群35例)、急性期手術群 (II群29例)、安定期手術群 (III群36例) に分類し臨床病理学的ならびに、酵素動態的に比較検討した。手術所見では、総胆管結石嵌頓がI群64.7%、II群48.3%、III群0%で、有意差があった。主な肝病理組織変化は、肝細胞の変性・壊死であった。従って、胆石に起因する肝炎の病態は、総胆管結石嵌頓による肝細胞の変性・壊死であると考えられた。著者はこれを胆石肝炎と呼ぶことを提唱した。胆石肝炎はエンドトキシンショックへ進展する可能性が示され、各症例に適した治療法の選択が重要である。胆管閉塞が早期に解除されれば、血清 transaminase は急速に減少し、胆石肝炎の手術死亡率は1%であった。

索引用語: 胆石肝炎, 胆石, 肝炎

I. 緒 言

胆道は、胆管から胆細管そして毛細胆管となって肝細胞に連なっており¹⁾、胆道疾患の際には、胆管炎から更に炎症が肝小葉内にまで波及し、広範な肝機能障害が生ずることが指摘されている(胆管肝炎)^{1)~3)}。そして、肝組織変化と、発熱・白血球数増加・黄疸などの臨床像、および血清 bilirubin の上昇や胆道系酵素の変動などとの関係が論じられてきた。血清 transaminase も、胆道疾患において上昇することが知られているが、GOT・GPTが400以上に上昇することはまれであり⁴⁾⁵⁾、200以上⁶⁾、あるいは300以上⁷⁾はまず肝炎と考え、500をこえることはない⁸⁾、と言われていた。

しかし、胆石症の発作時に血液生化学検査を行ってみると、しばしば急性肝炎との鑑別が困難な、著しい血清 transaminase の上昇が見られた。胆石発作時に血清 transaminase が高値を示したという報告⁹⁾¹⁰⁾は散見されるが、その病態は十分に解明されていない。

そして、肝細胞障害を伴った急性期の胆石症に直面し、術後の肝機能の悪化が危惧されたため、手術適応および手術時期について、深刻な問題が提起された。

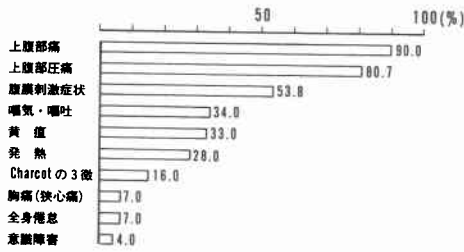
そこで著者は、胆石発作時にみられる著明な血清 transaminase の上昇を、胆石による肝炎類似の肝障害という意味で、胆石に起因する肝炎(以下、本症)と定義した。そして、本症の病態を明らかにし治療方針を確立することを目的に、多数例の経験をもとに臨床病理学的研究を行った。

II. 対 象

1979年1月から1984年6月までの5年6カ月間に、大垣市民病院および当教室で経験した、GOT and/or GPTが300Karmen 単位(以下K.U.)以上を呈した胆石症100例を対象とした。年齢は19歳から87歳まで、平均56.4歳で、男性40例、女性60例である。全例、何らかの症状が出現し、またはその症状が増悪してから2日以内に血液生化学検査が行われた。

大部分の症例が典型的な胆石発作で来院したが、心筋梗塞とまちがえられたり、全身倦怠感を主訴とするものもあった(図1)。血液生化学検査成績は、最高値

図1 臨床症状



で GOT 617.7±398.4K.U. (正常値 0~40), GPT 449.3±287.6K.U. (正常値 0~35), 総 bilirubin 2.72±2.38mg/dl (正常値 0.2~1.0) で, 白血球数は 113.382±55.609×10³/mm³ (正常値 50~75)であった。

全例, 手術前に超音波検査や PTC あるいは, ERCP による直接胆道造影などから, 胆石症と診断された。HB 抗原陽性例, 大量の飲酒歴, あるいは常用薬剤のある症例は除外した。

III. 方 法

対象の100例を, 手術時期によって3群に分類し, (1) 手術所見, (2) 血清 GOT の血中動態の解析ならびに血清 GOT の推移, (3) 肝病理組織所見, (4) 手術成績, について比較検討した。

1. 対象の分類

本症の発症から2日以内に手術が行われた35例を緊急手術群 (以下 I 群) とした。残りの65例は, 手術の行われた時期の血清 transaminase の上昇および胆石症状の有無によって, 急性期手術群 (以下 II 群), あるいは安定期手術群 (以下 III 群) とに分類した。II 群 29 例, III 群 36 例で, 発症から手術までの期間は, 前者が平均 10.2 日, 後者が平均 22.5 日であった (表 1)。

I 群の緊急手術が行われた主な理由は, 腹痛が強く腹膜刺激症状があったり, 総胆管結石の嵌頓が診断されたためであった。II 群では, 入院当初, 血清 transaminase が上昇していたため, 保存的治療を行って経過観察されていた。しかし, 腹痛が軽快せず腹膜刺激症状が出現したり, 総胆管結石やその嵌頓が診断されたため, 血清 transaminase が高値を示している急性期に手術が行われた。III 群では, 入院後に疼痛が自然

表 1 対象の分類

	n	発症から手術までの期間 (日)	肝障害および症状の有無
緊急手術群	35	0-2	有
急性期手術群	29	10.2 ± 8.4	有
安定期手術群	36	22.5 ± 11.9	無

軽快 (34 例) したり, 緊急 PTCD (2 例) が行われたため, 胆石症状および肝機能が落ちついた安定期に手術が行われた。

2. 血清 GOT の血中動態の解析

1971年 Shell ら¹¹⁾は, イヌに静注した creatine phosphokinase (以下 CPK) の血中からの消失曲線は, 拡散 space への酵素の稀釈を表わす fast phase と, CPK の血中からの消失過程を示す slow phase から成ることを報告した。そして, 両者の勾配差が少ないため, 消失曲線は単一指数関数で表わされると仮定し, 血中酵素の動態モデルを考案した¹²⁾。すなわち, 血中酵素値 E (U./ml) と経時変化 dE/dt は, 血中への酵素流出量の経時変化 f (t) (U./ml/hr) と, 酵素の血中からの消失率 Kd (hr⁻¹) で決定され,

$$dE/dt = f(t) + Kd \cdot E \dots \textcircled{1}$$

で表わされる。総酵素流出量は, ①式から f (t) を求め, その積分 $\int_0^t f(t) dt$ として求められる。

この簡単な血中酵素の動態モデルを, 心筋梗塞とまちがえられ, 集中治療室 (Coronary Care Unit, CCU) に入室し, 発症当初から経時的に血清 GOT の測定が行われ, その頂値が判明した 5 例に応用し, 本症における GOT の血中動態の解析を行った。そして, 肝から血中への GOT 遊出量の経時変化 f (t) を求め, 肝からの GOT の流出が終了する f (t) = 0 の時点を推定した。各症例の血中 GOT の消失率 Kd は, 経時的な血清 GOT 値を片対数グラフ上にプロットし, 頂値をすぎた下行脚直線部の勾配から算出した¹²⁾。

手術後, あるいは入院後の数日間, 経時的に血清 transaminase の測定が行われた I 群の 8 例と, III 群の 6 例では, 血清 GOT 値を片対数グラフ上にプロットし, GOT が半減する日数を見かけ上の半減期¹³⁾として, 血清 GOT の推移を比較した。

3. 肝の病理組織学的検索

胆石症の手術時に, 肝生検が得られた 47 例を対象とした。Sliverman 針を用いた針生検が 45 例, 外科的楔状切除生検が 2 例に行われた。肝生検は, 開腹直後に行うことを原則とし, その採取部位は, 前者では胆嚢附着部から 2 ないし 3cm 離れた肝右葉横隔膜面を刺入部とし, 後者では右葉前縁から, とともに十分な組織片が得られるように行った。肝生検を始めた当初は, 左葉からも肝生検を行っていたが, 両葉から取った肝生検の間で, 病理組織学的所見に大差がないことが分かってからは, 左葉からの生検は行わなかった。両葉から肝生検が得られた 20 例では, 右葉からの生検標本

を観察対象とした。標本は10%ホルマリン固定後薄切し、H.E.染色を行って光学顕微鏡で観察した。

なお、数値はMean±S.D.で表示し、統計学的有意性の検討は、 χ^2 法、またはYatesの連続補正法によって行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。計算は名古屋大学大型計算器 Facom M382型で、spss プログラムを使用した。

IV. 結果

1. 手術所見

詳細不明の1例を除く99例では、総胆管結石の嵌頓が36例(36.4%)に認められた。63例では、総胆管結石の嵌頓は認められなかったが、この内の33例(33.3%)では、総胆管内に結石が浮遊していた。30例(30.3%)では、総胆管結石は認められなかった。この手術所見は、総胆管内の結石の数と総胆管結石嵌頓の有無とによって、A~Dの4型に大別された(図2)。Aは総胆管結石が平均4.7個で、その内の1個が嵌頓している型、Cは平均4.4個で、結石は浮遊している型である。Bは、胆管内の結石が1個だけで、しかも嵌頓している型、Dは胆管内に結石が証明されず、胆嚢結石症と診断された型である。A~Cの総胆管結石は、すべて外観・性状が胆嚢内結石と同じであった。

手術時期と手術所見との関係では、総胆管結石の嵌頓が、不明1例を除く1群34例の64.7%(22/34)に認められたが、II群では48.3%(14/29)で、III群では結石の嵌頓例はなく、各群間に有意差($p < 0.001$)があった(表2)。

胆嚢結石症が30例で30.3%に相当した。その結石の種類は、混合石あるいは純色素石(黒色石)の小結石

図2 手術所見。総胆管結石の数と総胆管結石嵌頓の有無とによってA~Dの4型に大別された。

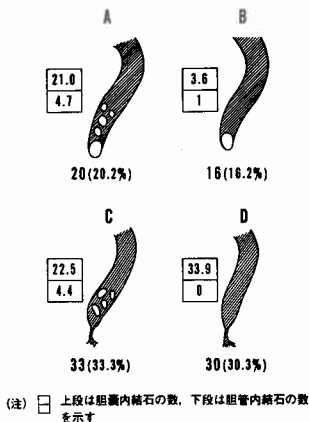


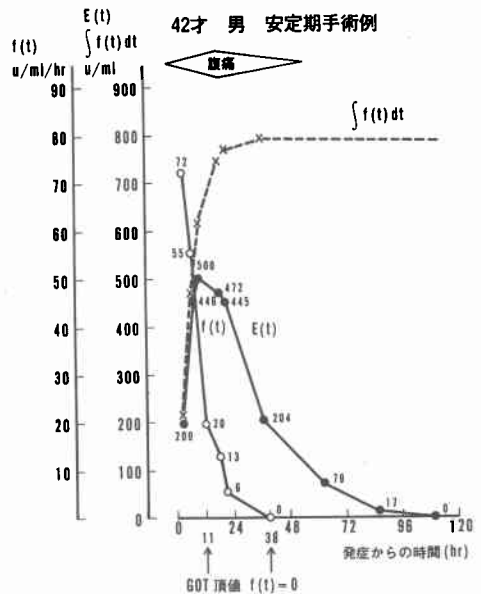
表2 手術時期と手術所見

	胆管結石		
	嵌頓	浮遊	無
緊急手術 n=34	22 (64.7)	5 (14.7)	7 (20.6)
急性期手術 n=29	14 (48.3)	12 (41.4)	3 (10.3)
安定期手術 n=36	0	16 (44.4)	20 (55.6)
χ^2 検定	P<0.001		

(注) No (%)

が多く、胆石の数は平均33.9個であった(図2のD)。胆嚢結石症における本症の特徴を検討するため、症例1に対して対照3の割合で選んだ肝障害のない胆嚢結石症90例を対照とした。その結果、胆嚢結石の大きさで、直径5mm以下の小結石が、本症で93.3%(28/30)に認められたのに対し、対照では25.6%(23/90)で、両者の間に有意差($p < 0.001$)があった。一方、肉眼的に蜂窩織炎以上の急性炎症が認められた場合を急性胆嚢炎と判定すると、急性胆嚢炎は、本症で10.3%(3/30)、対照で18.9%(17/90)で、両者の間に有意差はなかった。

図3 代表例におけるGOTの血中動態。腹痛の軽快を契機に血清GOT E(t)は急速に減少し、GOTが頂値を示した時点から27時間後には、 $f(t)=0$ となり、GOTの肝からの遊出は終了している。



胆汁の細菌学的検索が行われた33例では、26例(78.8%)に菌が分離された。I群では、87.5% (14/16), II群63.6 (7/11), III群83.3% (5/6) で、各群に有意差はなかった。

2. GOT の血中動態の解析と血清 GOT の推移

図3は、代表例における GOT の血中動態を示す。発症11時間後の血清 GOT は頂値を示し、腹痛も最強となっていたが、以後疼痛は軽快した。腹痛の軽快を契機に、血清 GOT は急速に減少した(半減期0.72日)。そして、血清 GOT が頂値を示した時点から27時間後、従って発症してから38時間後には $f(t)=0$ となっており、肝からの GOT の流出は終了したと推定された。図3では、血清 GOT 値 $E(t)$ は各測定値から正常上限の40K.U.を引いた値で示してあるが、 $E(t)$ が0、すなわち血清 GOT が正常化するよりも早く肝からの GOT の遊出は終了している。又、腹痛の持続時間と肝からの GOT の流出時間とが、比較的良好に一致していた。

5例の GOT の血中動態の解析結果は、GOT の頂値 1033.4 ± 813.7 K.U., GOT の半減期 0.626 ± 0.112 日、血清 GOT が頂値を示した時から、肝からの GOT の流出が終わる $f(t)=0$ までの時間は 25.2 ± 4.9 時間であった(表3)。

I群とIII群における入院後の血清 GOT の推移を片対数グラフに示した(図4)。手術死亡となった1例を除いて、前者では緊急手術を契機として、後者では疼痛の軽快あるいは緊急に行われたPTCDを契機として、両群とも血清 GOT は直線的に急速に減少し、同様の推移を示している。両群間で、血清 GOT の推移をその半減期と比較すると、I群で 0.74 ± 0.18 日 ($n=8$), III群で 0.72 ± 0.12 日 ($n=6$) で有意差はなかった。

なお、II群においては、手術までの待機期間中に血清 GOT は変動し、正常値に回復することはなかった。手術後はI群、III群とほぼ同様な経過をたどった。又、

図4 血清 GOT の入院後の経過。I群では緊急手術を契機として、III群では疼痛の軽快、またはPTCDを契機として、両群とも血清 GOT は片対数グラフ上で直線的に急速に減少した。グラフ上の(O)は、手術が行われた時点を示す。I群の(+)は、死亡例を示す。

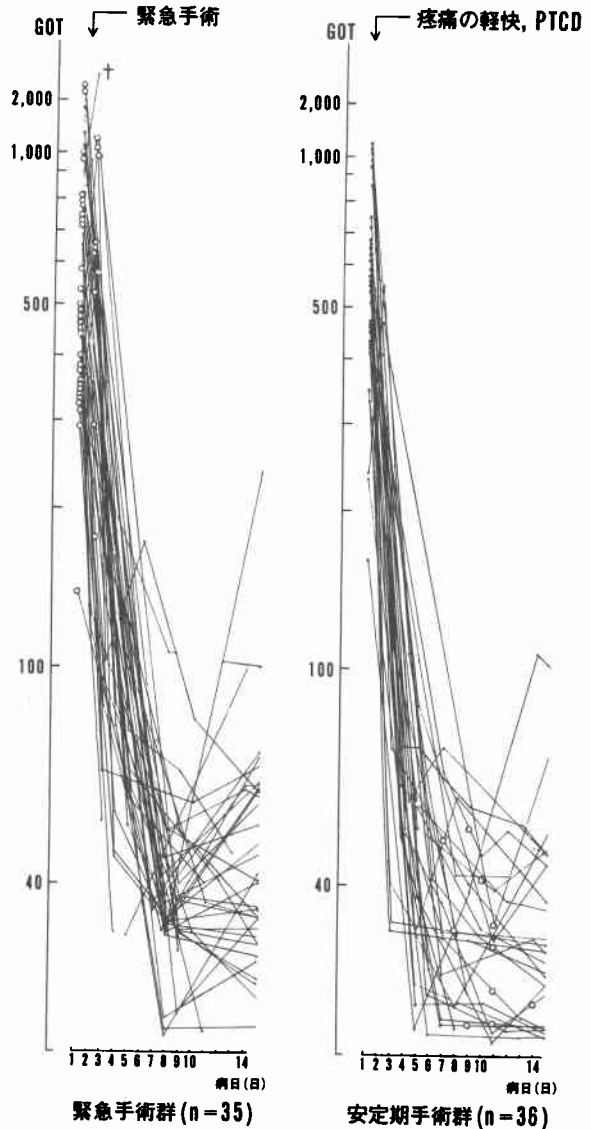


表3 GOT の血中動態の解析結果

	1	2	3	4	5	Mean ± S.D.
	72. ♂	74. ♂	66. ♀	74. ♂	42. ♂	
手術時期*	I	I	I	I	III	
手術所見**	B	B	D	D	D	
GOT頂値(K.U.)	1150	658	2405	424	540	1033.4 ± 813.7
$T_{1/2}$ (日)	0.50	0.68	0.51	0.72	0.72	0.626 ± 0.112
$T_{f=0}$ (時間)	22	21	23	33	27	25.2 ± 4.9

(注) *: I : 緊急手術 II : 急性期手術 III : 安定期手術
 **: 図2の分類に基づく
 $T_{1/2}$: GOTの半減期
 $T_{f=0}$: GOTが頂値を示した時から、肝からのGOTの遊出が終了するまでの時間

大部分の症例において GOT > GPT であり、GPT の減少速度は GOT よりも遅く、正常値に戻るのにより多くの時間を要した。

3. 肝病理組織所見

主な病理組織変化は、肝細胞変性・壊死、肝細胞内ビリルビン沈着、ジヌソイド内好中球浸潤、グリッソ

輸内胆管炎, および肝細胞巣状壊死などであった。

肝細胞壊死は, 門脈域から中心静脈まで連続性に配列しているべき肝細胞索が中断され, その部位に好中球が集まっている所見があったり, エオジン好性に濃縮した肝細胞が認められる場合とし, 前者を融解壊死(図5), 後者を凝固壊死(図6)と判定した¹⁴⁾。肝細胞巣状壊死の判定は, 数個から数10個の肝細胞が消失し, この部を置換するように好中球を主体とする炎症性細胞の集簇した病巣が見られた場合とした。グリソン鞘において, 胆管を中心とする好中球の浸潤があった場合をグリソン鞘内胆管炎とした。この場合には, 胆管周囲の浮腫や胆管上皮の変性, あるいは細胆管の増生が認められる症例もあった。なお, これらの病理組織学的変化は, 標本内においてほぼ一様に見られ, 部位による規則性はなかった。

各病理組織変化は, その程度によって(-):変化を認めない, (±):標本内に軽微に認められる, (+):一見して認められる程の中等度の変化, (++) :変化が高度に認められる, の4段階に分類し, (+)以上を陽性とした。その結果, 手術時期と各病理組織所見との関係は表4のごとくである。本症の発症から2日以内に肝生検が行われたI群は, 肝機能および症状が落ちついた時期に肝生検が行われたIII群より, 各病理組織所見の陽性率が有意に高く, 又その程度も強い変化が多かった。肝細胞の巣状壊死は, I群45.0% (9/20),

II群8.3% (1/12), III群0% (0/15)であった。

4. 手術成績

以前に胆嚢摘出術を受けている2例を除く98例全例に, 胆嚢摘出術が行われた。総胆管結石に対しては, 総胆管切石術が行われたが, 胆石が総胆管末端部に嵌頓し, 摘出が困難な場合には, 経十二指腸的に乳頭切開を行って摘出された。適応があると考えられた場合には, 下部胆道付加手術として乳頭形成術, あるいは総胆管十二指腸側々吻合術が行われた(表5)。

手術時に血清 transaminase が高値であったI群, II群でも, 大多数において手術後は血清 transaminase は速やかに減少し, 通常の胆石症と同様な術後経過であった。手術死亡は, 急性閉塞性化膿性胆管炎を合併していたI群の1例のみであった。手術死亡率は, I群2.8% (1/36), II群, III群は0%であり, 全体として1% (1/100)であった。1群の術後第1病日に死亡した1例と, II群の術後第58病日に心不全で死亡した1例を除いた入院期間は, I群28.2±5.3日, II群32.6±8.3日, III群41.3±11.3日であった。

V. 考 察

1. 胆石に起因する肝炎の病態

i) 手術所見

本症の発症から手術までの期間が短く, 腹部所見が強いほど, 総胆管結石の嵌頓が有意に多く認められたことから, 胆石による総胆管閉塞が, 本症の成因であると考えられた。本症と胆嚢結石症との関係では, 対照に比べ直径5mm以下の小結石が, 本症で有意に多かった。一方, 胆嚢・胆管結石症の68例では, 胆管結石はすべて外観・性状が胆嚢結石と同じであり, 胆嚢内から落下したと考えられた。従って, 手術所見を大別した図2において, 総胆管嵌頓結石が胆嚢内から落ちた小結石で, しかも十二指腸乳頭部を通過しうる場合には, 本症の発症当初はAまたはBの嵌頓型であっても, 自然経過や術前検査, あるいは手術操作などによって, 結石嵌頓が解除され, AからC, あるいはBからDに変化する可能性が示唆された。本症の63.3% (63/99)では, 手術時に総胆管結石の嵌頓は認められなかったが, 本症の発症当初は, 小結石による総胆管閉塞があったと推測される。

胆石の自然排出に関しては, 渡辺¹⁵⁾は小さな胆嚢内結石は胆管内へ脱落し, さらにそれが十二指腸へ自然排出することは少なくなく, 胆嚢内小結石例で術前GOT, GPTの変動をみたことは, 一過性胆管結石の考えを裏づけるものであると述べている。また, 奈良井

表4 手術時期と病理組織所見

	緊急手術群 I群, n=20	急性期手術群 II群, n=12	安定期手術群 III群, n=15
肝細胞変性・壊死	18 ** (90.0)	11 ** (91.7)	5 (33.3)
肝細胞ビリルビン沈着	19 *** (95.0)	7 (58.3)	6 (40.0)
ジヌソイド好中球浸潤	18 *** (90.0)	8 (66.7)	4 (26.7)
グリソン鞘内胆管炎	17 *** (85.0)	9 ** (75.0)	1 (6.7)
肝細胞巣状壊死	9 * (45.0)	1 (8.3)	0 (0)

(注) No. (%)
 I vs II : * P < 0.05
 I vs III : ** P < 0.05
 ** P < 0.01
 *** P < 0.001
 II vs III : ++ P < 0.01

表5 手術術式

	術 式			
	胆嚢摘出術	総胆管切石術	乳頭形成術	総胆管十二指腸側々吻合術
緊急手術群 (n=35*)	33 (97.1)	28 (82.4)	18 (52.9)	3 (8.8)
急性期手術群 (n=29)	29 (100.0)	26 (89.7)	12 (41.3)	2 (6.9)
安定期手術群 (n=36)	36 (100.0)	16 (44.4)	7 (19.4)	0 (0)

(注) * : 2例は以前に胆嚢が行われている。
 No. (%)

図5 肝細胞融解壊死。肝細胞索が中断され、好中球が集まっている(図中央上)。ジクソイド内には好中球の浸潤が見られ肝細胞内には、ビリルビンの沈着が認められる。(HE×1,000)

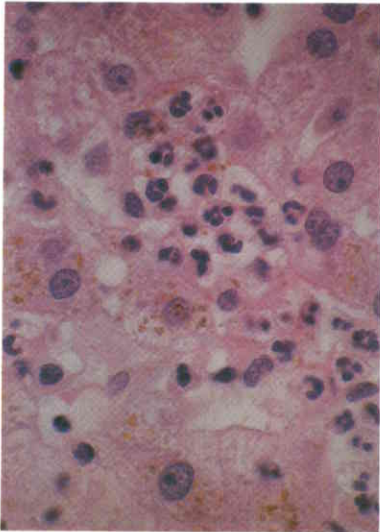


図6 肝細胞凝固壊死。エオジン好性に濃縮した肝細胞(矢印)を凝固壊死と判定した。周囲の肝細胞は大小不同で胞体の輪郭は不鮮明で変性像を示している。肝細胞内にはビリルビンの沈着が認められる。(HE×1,000)



ら¹⁶⁾は、US, DIC それに ERCP で胆石症と診断された45例に対し、手術直前に PTC を行った結果、6例(13.3%)に結石の胆管内への落下や、十二指腸への自

図7 胆石肝炎の病態(推測)。胆石肝炎は胆石による総胆管閉塞が成因であると推測された。血清transaminaseの上昇は、肝細胞の変性・壊死によると考えられた。

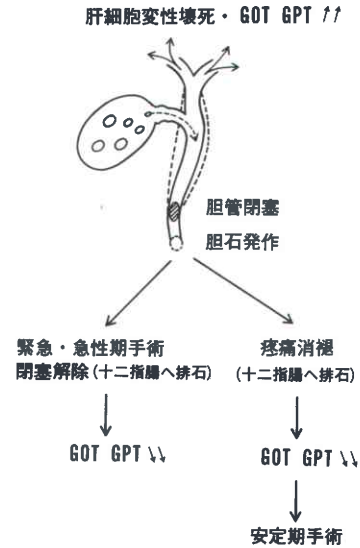
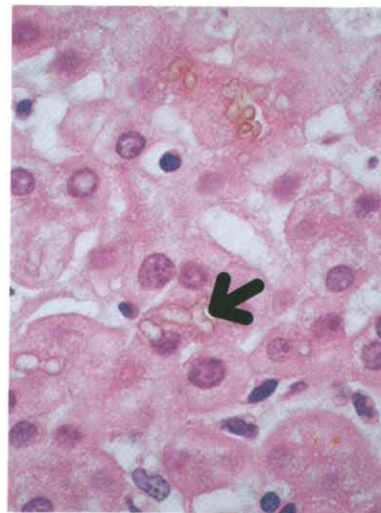


図8 毛細胆管の拡張と肝細胞変性。総胆管結石嵌頓症例の肝生検標本1,000倍像(HE)。毛細胆管(矢印)は著明に拡張し、周囲の肝細胞は変性している。



然排出を認めた。また、1例では術中操作によって、1個の結石が総胆管から十二指腸へ排出されたと述べている。佐々木ら¹⁷⁾は、総胆管結石症80例のうち11例(14%)に結石の自然排泄を経験した。そして、術前の ERCP による総胆管末端への刺激と、造影剤注入によ

る胆道内圧の力学的変化により、この現象が引き起こされる可能性がある」と述べている。

なお、Adams ら⁹⁾は急性胆嚢炎においても、血清 GOT の上昇がおこると述べている。そして、その機序として、(1) 炎症の胆嚢近傍肝細胞への cytolytic effect, (2) 胆嚢管閉塞時の胆嚢内濃縮胆汁の吸収、(3) 胆嚢炎からの二次的な ampullary spasm をあげている。しかし、本研究では、本症と急性胆嚢炎との関係を検討した結果、対照と有意差はなく、その因果関係は認められなかった。

ii) GOT の血中動態の解析と血清 GOT の推移

GOT の血中動態の解析結果から、血清 GOT の半減期が0.6日に近い速度で減少した場合には、肝から GOT を遊出させる因子はすでになくなり、肝からの GOT の流出は1、2日以内に終了すると推定された。岩崎ら¹³⁾も、約0.6日に近い見かけ上の血清 GOT の半減期が得られた場合には、GOT を血中に逸脱させる障害因子は一過性に消失したと解釈している。そして、急性ウイルス性肝炎14例の血清 GOT 活性の見かけ上の半減期は0.9日以上、心筋梗塞4例のそれは、 1.5 ± 0.3 (0.8~2.0) 日であったことから、これらの成績は急性肝障害の病態解析の指標になると述べている。

I 群では緊急手術を契機として、III群では疼痛の軽快、あるいは PTCD を契機として、両群とも血清 GOT は入院後急速に減少した。その半減期は、前者で平均0.74日、後者で平均0.72日で両群間に有意差はなく、0.6日に近い値が得られた。従って、I 群では緊急手術によって総胆管嵌頓結石が摘出されたこと、あるいは術前検査や術中操作などによって、胆管閉塞が解除されたことが、急速な血清 GOT の減少を引き起こしたと考えられる。III群における同様な血清 GOT の減少は、総胆管嵌頓結石の自然排出、あるいは PTCD によって胆管閉塞が解除されたことによると推測される。

iii) 肝病理組織所見

本症の発症から2日以内に緊急手術が行われた I 群20例の肝生検病理組織所見では、肝細胞の変性・壊死、肝細胞内ビリルビン沈着、ジヌソイド内好中球浸潤、グリソン鞘内胆管炎が85~95%に見られ、肝細胞巣状壊死は45%に認められた。GOT、GPT は、肝細胞の変性・壊死を反映して鋭敏に血中に上昇する血中遊出酵素であり¹⁸⁾、本症の血清 transaminase の上昇は、肝細胞の変性・壊死によると考えられる。

従来、著明な血清 transaminase の上昇を認めた胆

道疾患の肝病理組織変化は、軽度であり⁴⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾組織所見と血清 GOT、GPT の解離があると報告されてきた。そして、血清 transaminase の上昇機序に関しては、不明とする報告²⁰⁾や肝細胞膜の透過性の亢進によるとする報告¹⁹⁾があった。しかし、これらはいずれも少数例の報告で、肝生検時期の記載がなかったり⁴⁾²⁰⁾、血清 transaminase の上昇から肝生検までの期間が長いもの¹⁰⁾¹⁹⁾がほとんどであった。自験例でも、症状が出現してから手術までの期間が、平均22.5日であった III 群では、肝細胞の変性・壊死は33.3% (5/15) に認められたにすぎなかった。

iv) 胆石に起因する肝炎の病態

以上の考察から、本症は胆石による総胆管閉塞が成り因であると推測された。血清 transaminase の著明な上昇は、肝細胞の変性・壊死によると考えられた (図7)。図8は、手術時に総胆管結石が嵌頓していた症例 (II 群) の肝生検標本1,000倍像である。胆汁を入れた毛細胆管は著明に拡大し、直接肝細胞に接している。肝細胞は輪郭が不明瞭となり、融解像も見られる。このように、総胆管が閉塞されると、胆道は胆汁で満たされた閉鎖腔となり、胆汁うっ滞や胆道内圧の上昇などの変化は、毛細胆管を取り囲む肝細胞に直接、かつ肝小葉内一様に影響を与えたと考えられる。

なお、胆道閉塞の際の肝細胞障害因子については、動物実験が多く行われており、胆道内圧の上昇^{21)~24)}、胆汁うっ滞²⁵⁾、エンドトキシン²⁴⁾²⁶⁾、細菌感染²⁶⁾²⁷⁾、脾液の胆汁内逆流²⁸⁾、などが関与すると言われている。

2. 胆石に起因する肝炎の診断と治療

i) 診断

本症の臨床症状は、典型的な胆石発作が多く、腹痛は強度で、約半数に腹膜刺激症状が認められた。血清 transaminase は、腹痛が軽快した場合には急速に減少し、疼痛が持続した時には上昇を持続したり変動をくり返した。従って、腹痛に伴って変動する血清 transaminase の上昇や、速やかに消褪する発症当初の著明な高値が認められた場合には、本症を疑うことが重要である。ときに、全身倦怠や食思不振などの不定愁訴だけで、急性肝炎との鑑別が困難な症例や、胸痛を主訴として心電図異常も示し、急性心筋梗塞と間違えられる場合もある。このような時には診断は難しいが、特徴的な血清 transaminase の動きや、その後の腹部所見の出現などが参考となる場合が多い²⁹⁾。本症の診断においては、その病態から考えて、総胆管結石の有無の検索に重点を置くべきである。そのためには、

PTCやERCPによる直接胆道造影が有用である。

ii) 治療

腹部所見が強く症状の改善が見られず、直接胆道造影で総胆管結石やその嵌頓が診断された場合には、積極的な手術療法が望ましい。しかし、急性化膿性胆管炎などを併発し、一般状態が不良な場合には、PTCDなどの胆汁ドレナージを行うことが必要である。一方、本症の約1/3の症例では、症状の自然軽快が見られたため、胆管結石が証明されなかったり、急性肝炎や急性心筋梗塞との鑑別が困難な場合には、保存的療法で経過観察を行うことも肝要である。最近、胆石発作に対する保存的治療として、Oddi括約筋を弛緩させ肝の胆汁分泌を増加させる生理作用から、glucagonが注目され³⁰⁾、胆管結石が十二指腸内に排出されたという報告³¹⁾もある。又、prostaglandin合成阻害剤であるindomethacinの有用性も報告³²⁾されている。

本症の肝病理組織変化は、肝細胞の変性・壊死から肝細胞巣状壊死の形成であった。このことは、本症が菌血症からエンドトキシンショックへと進展する可能性のある病態であることを示している³³⁾。従って、各症例に適した安全で正しい診断・治療法を選択することが重要である³⁴⁾。

3. 胆石肝炎の提唱

胆石発作時にみられる著明な血清transaminaseの上昇を胆石に起因する肝炎と定義し、臨床病理学的研究を行った。その結果、本症の病態は総胆管結石の嵌頓による肝細胞の変性・壊死であると考えられた。このことは、臨床検査成績から胆石症の病態を理解する上に有用であることを示している。一方、本症の診断・治療が遅れた場合には、ショックへと進展する可能性のある病態であることが示唆された。以上のことから、著者は本症を胆石肝炎と呼ぶことを提唱し、広く注意を喚起したい。

VI. 総括

1) 胆石発作時の著明な血清transaminaseの上昇を胆石に起因する肝炎、すなわち胆石肝炎と呼ぶことを提唱した。

2) 胆石肝炎の病態は、総胆管結石の嵌頓によって、肝細胞が変性・壊死をおこしたものと考えられ、菌血症からエンドトキシンショックへと進展する可能性が示唆された。

3) 胆管閉塞が早期に解除されれば、血清transaminaseは急速に減少し、GOTの肝からの流出は1.2日以内に終了する一過性の肝障害であると考えられ

た。

4) 血清transaminaseが高値を示す急性期に手術を行った場合でも、術後の肝機能の悪化はほとんどなく、比較的安全に術後管理ができた。

稿を終るにあたり、御指導・御校閲をいただいた塩野谷恵彦教授ならびに二村雄次講師、貴重な資料を贈与され本研究の機会を与えていただいた大垣市民病院院長蜂須賀喜多男博士に厚く御礼申し上げます。統計学的処理において御指導ならびに便宜を計っていただいた名古屋大学医学部予防医学教室佐々木隆一郎助教授に感謝いたします。

なお、本研究の要旨は第23回日本消化器外科学会総会、第70回日本消化器病学会総会および第20回中部外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 三輪清三：胆道疾患の肝障害。最新医 16：2064—2076, 1961
- 2) 原 亨, 大川 治：膽管肝炎。診断と治療 28：176—182, 1940
- 3) 深瀬政市, 西田龍之介, 百瀬雄二：胆嚢・胆道疾患における肝臓の病態—肝パイオプシー所見を中心に—。綜合臨 7：1765—1780, 1958
- 4) Shora W, Donovan SH: Marked elevation of serum transaminase activities in extrahepatic biliary disease. Am J Gastroenterol 55: 575—588, 1971
- 5) Clearmont RJ, Chalmers TC: The transaminase test in liver disease. Medicine 46: 197—207, 1967
- 6) 涌井和夫：生化学診断法。石川浩一, 玉龍正悦編。閉塞性黄疸。東京, 医歯薬出版, 1977, p179—189
- 7) 高崎 健, 高田忠敬, 中村光司ほか：黄疸の鑑別。日常生化学検査による簡易スクリーニング法。臨成人病 5: 565—569, 1975
- 8) 鹿島 洋：肝胆道疾患時の血清トランスアミナーゼに関する臨床的実験的研究。日消病会誌 60: 641—665, 1963
- 9) Adams JT, Clermont GH, Schwart SI et al: Acute cholecystitis and serum transaminase activity. Arch Surg 101: 366—369, 1970
- 10) Ginsberg AL: Very high levels of SGOT and LDH in patient with extrahepatic biliary tract obstruction. Dig Dis Sci 15: 803—807, 1970
- 11) Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE: Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. J Clin Invest 50: 2614—2625, 1971
- 12) 阿部 裕, 堀 正二, 福井須賀男ほか：酵素学的診断法。臨と研 54: 2863—2870, 1977

- 13) 岩崎泰彦, 大久保昭行, 亀井幸子ほか: 血清アミン
ザイム測定とその臨床的意義. 日消病会誌 75:
34-43, 1978
- 14) 内田俊和: ウイルス肝炎. 組織像と鑑別診断. 東
京, 中外医学社, 1983, p18-35
- 15) 渡辺 衛: 最近10年間における胆石症黄疸の臨床
的研究. 日消病会誌 70: 316-333, 1973
- 16) 奈良井省吾, 大塚為和, 今泉信作ほか: 胆石症に対
する術前PTCの意義. 日臨外医会誌 45: 19
-24, 1984
- 17) 佐々木一元, 片田雅孝, 川口英昭ほか: 総胆管結石
自然排泄11例の検討. 日臨外医会誌 41: 287
-293, 1980
- 18) 鈴木 宏: 酵素診断—どう読むか—GOT GPT.
総合臨 26: 1272-1275, 1977
- 19) Mossberg SM, Ross G: High serum tran-
saminase activity associated with extrahepatic
biliary disease. A clinical and pathological
study of sixty patients with serum glutamic-
oxalacetic transaminase levels of 300 units or
greater. Gastroenterology 45: 345-353, 1963
- 20) Gardner B: Marked elevation of serum tran-
saminases in obstructive jaundice. Am J Surg
111: 577-579, 1966
- 21) Aronsen KF: Liver function studies during
and after complete extrahepatic biliary ob-
struction in the dog. Acta Chir Scand 275:
1-113, 1961
- 22) Moran E, Eliakim M, Suchowolski A et al:
Serum Vitamin B₁₂ and glutamic-oxalacetic
transaminase in the experimental intrahepatic
obstructive jaundice. Gastroenterology 40:
408-415, 1961
- 23) Bockman DE: Route of flow and micropath-
ology resulting from retrograde intrabiliary
injection of india ink and ferritin in exper-
imental animals. A combined light-and
electron-microscopic study. Gastroenterology
67: 324-332, 1974
- 24) 古川 勉: 急性閉塞性化膿性胆管炎. 肝・腎血行動
態および血液生化学的变化を中心とした実験的研
究. 日外会誌 83: 1417-1428, 1982
- 25) 高橋 孝: 閉塞性黄疸に関する実験的研究. 日消
病会誌 67: 730-748, 1970
- 26) 鄭 淳: 急性閉塞性化膿性胆管炎における
ショックの発生と細菌性因子に関する研究—とく
に無菌動物を使用して—. 日外会誌 80:
133-146, 1979
- 27) 永川宅和, 浅野栄一, 佐々木紘昭ほか: 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
染の肝におよぼす影響について—. 日消外会誌
13: 843-849, 1980
- 28) 佐々木英人: 臍液胆道内逆流の閉塞性黄疸に及ぼ
す効果. 日外会誌 83: 473-485, 1982
- 29) 磯谷正敏, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘ほか: 肝機能異
常を呈する胆石症の臨床的検討. 胆と臍 3:
775-784, 1982
- 30) Stower MJ, Foster GE, Hardcastle JD: A trial
of glucagon in the treatment of painful biliary
tract disease. Br J Surg 69: 591-592, 1982
- 31) Latshaw RF, Kadir S, Witt WS et al:
Glucagon-induced choledochal sphincter relax-
ation. Aid for expulsion of impacted calculi
into the duodenum. Am J Roentgenology 137:
614-616, 1981
- 32) Thornell E, Kral JG: Inhibition of prostaglan-
din synthesis as a treatment for biliary pain.
Lancet 1: 584, 1979
- 33) 嶋田 紘, 鬼頭文彦, 阿部哲夫ほか: 重症胆管炎の
発生機序とその病態. 日外会誌 83: 1321-1330,
1982
- 34) 二村雄次, 磯谷正敏, 早川直和ほか: 肝障害を伴う
胆石症の手術適応と術前・術後管理. 消外 7:
281-288, 1984