

胆道閉塞解除後の胆汁酸排泄と 胆汁酸クリアランスに関する臨床的研究

順天堂大学第1外科 (指導: 城所 功教授)

松 本 文 夫

HEPATIC SYNTHESIS AND CLEARANCE OF BILE ACID FOLLOWING THE RELIEF OF BILIARY OBSTRUCTION

Fumio MATSUMOTO

First department of Surgery, Juntendo University School of Medicine

(Director: Prof. Tsutomu Kidokoro)

閉塞性黄疸27例につき PTCD 後の胆汁中胆汁酸を測定し、10例につき胆汁酸 (CDCA) 負荷試験を行って、減黄効果や臨床経過と比較検討した。胆汁中総胆汁酸排泄量は、黄疸例では非黄疸例にくらべ低値をとり、また、減黄効果および胆汁中ビリルビン量と正の相関がみられた。胆汁中胆汁酸が0.5 mg/ml 以下、300mg/day 以下では予後不良で、重篤な肝障害が示唆された。胆汁酸負荷による血中消失曲線をみると、非黄疸例、減黄良好例、減黄不良例の相違が的確にとらえられ、減黄不良例では抱合型胆汁酸の直線的増加が特徴で、肝からの排泄障害の残存が推測された。PTCD 後の減黄効果を早期に予測するうえで、胆汁酸負荷試験の成績は良い指標となること考えられた。

索引用語: 閉塞性黄疸, 胆汁中胆汁酸, 胆汁酸負荷試験, ケノデオキシコール酸, 減黄効果

I. 緒 言

閉塞性黄疸症例に対し、Arner¹⁾により報告された経皮的胆管ドレナージ (PTCD) が広く普及し、手術侵襲の影響を受けずに黄疸軽減がはかれるようになった。われわれも多数の症例に PTCD を施行し、術後合併症の減少に効果をあげてきた。しかし、PTCD 後に、減黄不良のまま重篤な合併症²⁾をきたす症例も経験する。そのため、黄疸肝の病態と機能的予備力をよりの確に把握しようと、種々の検討がなされている。

閉塞性黄疸における PTCD 後の黄疸軽減効果は、胆汁分泌の状態と密接な関係をもち、血清ビリルビン値の低下を左右するのは、胆汁量だけでなく、胆汁中ビリルビン排泄量であることが、小沢³⁾により報告されている。しかし、ビリルビン自体に利胆作用はない。

これに対し、胆汁酸は利胆作用をもち、胆汁分泌にきわめて重要な役割をはたしている。胆汁酸は、各種肝疾患における代謝動態の研究から、肝機能を表現す

る指標のひとつとして注目されており、胆道閉塞解除後の胆汁酸の変動についても、いくつかの報告^{4)~6)}がある。しかし、胆道閉塞解除後の、血中や胆汁中胆汁酸の変化と肝障害の重症度との関係、胆汁酸の腸肝循環遮断が胆汁分泌におよぼす影響、胆汁酸とビリルビン排泄との関係などについて、まだ一定の結論が得られていない。そこで著者は、閉塞性黄疸症例に対する PTCD 施行後の胆汁酸の変動と、胆汁分泌や減黄効果との関連につき検討し、さらに胆汁酸負荷により肝の胆汁酸 clearance 能力をみて、胆道閉塞解除後の肝機能指標としての意義について検討した。

II. 胆道閉塞解除後の胆汁中胆汁酸の変動

1. 対象および方法

対象は、PTCD を施行した閉塞性黄疸27例である。その内訳は、膵癌6例、胆管癌6例、胆のう癌3例、胃癌浸潤4例の悪性疾患による完全閉塞例19例と、総胆管結石症7例、良性胆管狭窄1例の不完全閉塞例の8例である。性別は男性19例、女性8例で、年齢は41~86歳、平均62歳であった。対照として、手術的に総胆管ドレナージを施行した総胆管結石症の非黄疸例

<1985年12月11日受理> 別刷請求先: 松本文夫

〒113 文京区本郷2-2-1 順天堂大学医学部第1外科

5例についても検討した。なお、肝門部閉塞にて、肝片葉ドレナージとなった症例は含まなかった。

胆汁は、早朝空腹時にPTCDチューブより直接採取した。胆汁中胆汁酸の測定は、cholanic acidを内部標準とし、アルカリ化、80℃、16時間にて加水分解し、酸性条件でエーテル抽出後、今井ら⁹⁾の開発したhexafluoroisopropanol trifluoro acetic anhydrideの誘導体としたのち、1%QF-1 columnを使用し、ガスクロマトグラフィーにて行った。各胆汁酸分画の和から総胆汁酸濃度を求め、1日胆汁量との積を総胆汁酸排泄量とした。胆汁中ビリルビンは、遮光下に採取した胆汁をEvelyn Malloy法により、すみやかに測定した。

2. 成績

1) 胆汁中総胆汁酸排泄量の推移

PTCD後2週間まで、経時的に胆汁中胆汁酸を測定し、総胆汁酸排泄量の推移を検討した(図1)。対照とした非黄疸例では、1日目290±110mg/dayであったが、3日目以後すみやかに増加し、2週で、1,750±350mg/dayとなった。黄疸例では、1日目は症例により、ばらつきが大きく、3日目で最低値をとった。黄疸例における1日目は、うっ滞した胆汁酸が急速に洗い出されている状態と考えられ、非黄疸例においては洗い出し期間はなく、むしろ、手術侵襲による影響がでていると考えられた。黄疸例のうち、不完全閉塞例では5日目から増加傾向がみられ、2週で1,420±542mg/dayとなった。これに対し、完全閉塞例では、5日目以後わずかに増加するが、2週でも485±340mg/dayと、前2者に比べ、有意に低値をとった(p<0.01)。なお、非黄疸例でも肝硬変を合併した1例では、2週でも700mg/dayにとどまり、また、急性胆管炎を併発し

て予後不良であった不完全閉塞の1例では、590mg/dayと、総胆汁酸排泄量の増加が少かった。次に完全閉塞例19例の総胆汁酸排泄量の推移を図2に示した。多くの症例では、5日目以後、漸増傾向をとったが、なかには、経時的に増加せず、2週でも300mg/day以下の低値が持続する症例がみられ、大きく2群に区別された。

2) 総胆汁酸排泄量と減黄効果

総胆汁酸排泄量と減黄効果について検討した。減黄率として、小沢⁹⁾に準じ、PTCD前の血清ビリルビン値と2週後の血清ビリルビン値との差を、PTCD前血清ビリルビン値で除した値を%で示した。減黄率40%以下を減黄不良とすると、完全閉塞例19例のうち、5例が減黄不良であった。総胆汁酸排泄量の推移を減黄良好群と不良群にわけてみると、減黄良好群では、5日目以後2週まで有意に高値を示した。また、PTCD後2週における総胆汁酸排泄量と減黄率の間には、正の相関(p<0.01)がみられた(図3)。

3) 総胆汁酸排泄量と胆汁量

PTCD後3日目以後は、各症例ごとに胆汁量の安定した排出があり、170ml/dayから1,100ml/day、平均397ml/dayの胆汁量がみられた。完全閉塞例のPTCD後2週における総胆汁酸排泄量と平均胆汁量との関係を見ると、両者に相関はみられず、1,000ml以上の胆汁量がありながら、胆汁酸排泄量は300mg/day以下の低値をとった症例もみられた(図4a)。

4) 総胆汁酸排泄量と胆汁中ビリルビン量

胆汁中ビリルビン量は、PTCD施行直後は不安定で

図1 総胆汁酸排泄量の推移

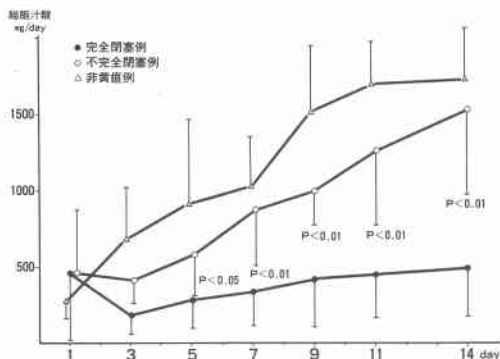


図2 完全閉塞例の総胆汁酸排泄量の推移

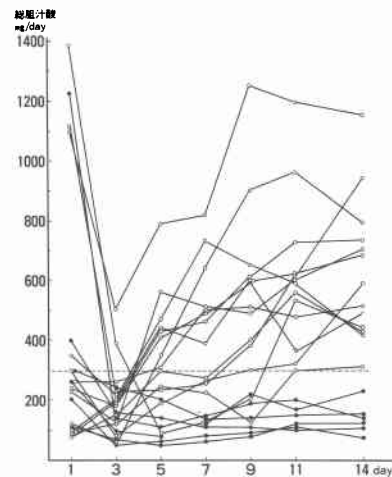


図3 総胆汁酸排泄量と減黄効果（完全閉塞例）

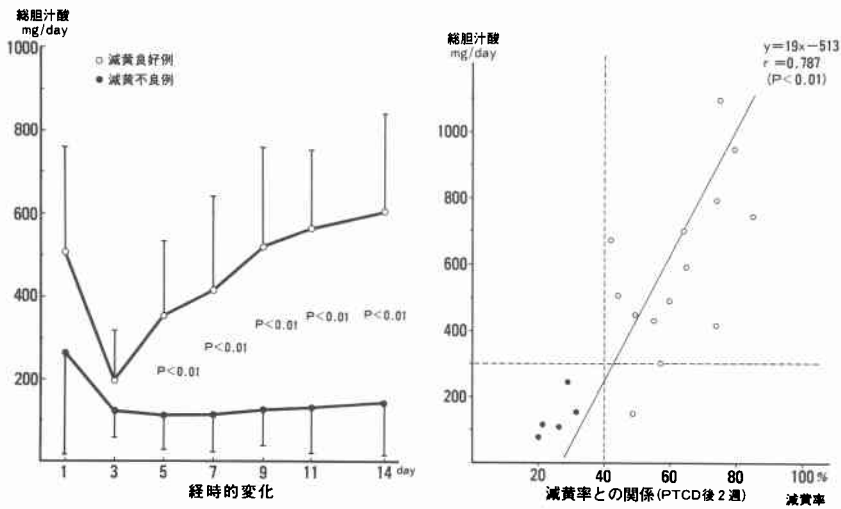
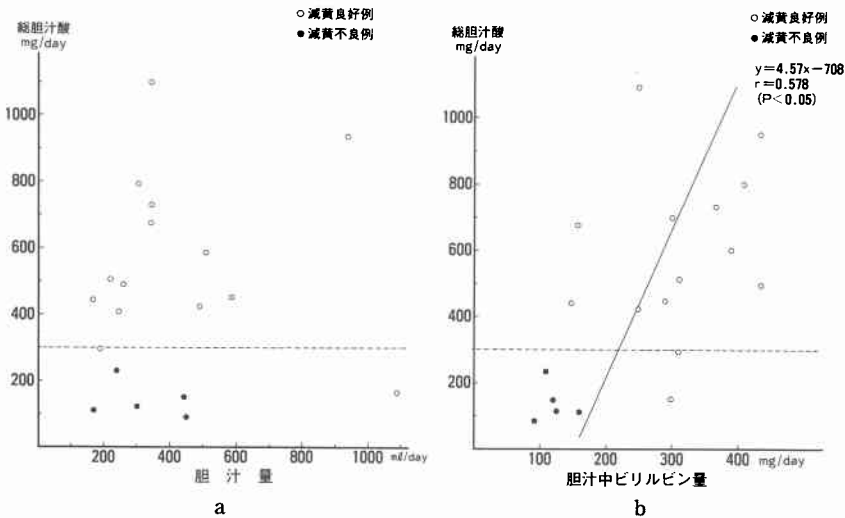


図4 総胆汁酸排泄量と胆汁量，胆汁中ビリルビン量（完全閉塞例）



あるため、5日目以後の平均値で検討した。胆汁中ビリルビン量は90mg/day から440mg/day, 平均258mg/dayであった。完全閉塞例のPTCD後2週における総胆汁酸排泄量と平均胆汁中ビリルビン量との関係を見ると、両者に相関がみられた ($p<0.05$)。また、減黄不良の5例は、両者とも低値をとっていた(図4 b)。

5) 胆汁中胆汁酸のCA/CDCA比

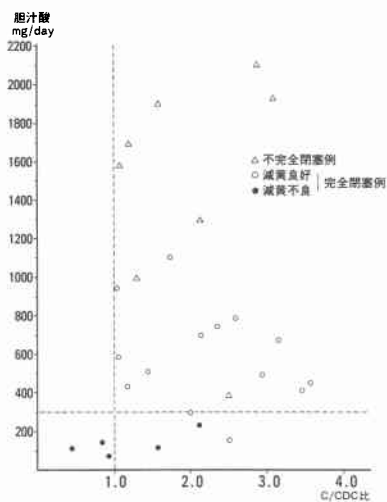
PTCD後の胆汁中胆汁酸は、cholic acid (CA) とchenodeoxycholic acid (CDCA) が大部分を占め、二次胆汁酸は、1日目に16.2±12%みられたが、5日目以後はtrace程度の微量検出されるのみとなった。黄

疸例のCA/CACD比をみると、多くはCA優位であり、PTCD後2週における総胆汁酸排泄量とCA/CDCA比の間には相関がなかった。ただし、CA/CDCA比が1.0以下の症例が3例あり、これらの症例では総胆汁酸排泄量は低値をとり、減黄効果も不良であった(図5)。

6) 総胆汁酸排泄量の推移と術前肝機能および臨床経過

完全閉塞例の総胆汁酸排泄量の推移をみると、1) 項で述べたように、5日目以後漸増する13例と、300mg/day以下で低値が持続する6例とにわけられた。

図5 総胆汁酸排泄量と C/CDC 比 (黄瘧例の PTC D 後 2 週)



PTCD 施行前の一般機能検査をこの 2 群で比較してみると、血清ビリルビン、GOT、Al-phos、アルブミンでは有意差は認めなかったが、 γ -グロブリン、コリンエステラーゼ、ZTT において有意の悪化がみられていた(表 1)。低値持続症例を検討すると、胆汁中胆汁酸濃度は、0.5mg/ml 以下の低値をとり、また CA/CDCA 比が 1.0 以下であった 3 症例は、いずれもこのなかに含まれた。減黄率が 40% 以上であったのは、6 例中 1 例だけで、全症例が 2 カ月以内に、肝不全、消化管出血、敗血症などで死亡しており、漸増症例では、13 例中 2 例が死亡したのに対して、きわめて予後不良であった。

III. 胆道閉塞解除例に対する胆汁酸負荷

1. 対象および方法

対象は、PTCD を施行した閉塞性黄瘧 10 例である。表 2 に示すごとく、全例が悪性疾患であり、乳頭部癌の 1 例を除いて完全閉塞例であったが、肝片葉ドレナージとなった症例は含まなかった。減黄良好例が 7 例、不良例が 3 例であるが、前章の対象症例とは重複していない。また、手術的に総胆管ドレナージを施行した総胆管結石症例で、術前後に肝機能異常を認めなかった非黄瘧例 5 例についても検討した。

ドレナージ後 7 日目と 14 日目の早朝空腹時に、遊離型 CDCA 400mg (レガレン、エーザイ) を水 100ml とともに経口投与し、経時的に 5 時間まで血液と胆汁を採取した。胆汁酸の測定は、固定化酵素と高速液体クロマトグラフィーを組み合わせた奥山¹⁰⁾の方法で行っ

表 1 総胆汁酸排泄量と術前肝機能 (完全閉塞例)

肝機能	胆汁中総胆汁酸		P
	高値群 (n=13)	低値持続群 (n=6)	
総ビリルビン (mg/dl)	13.7±6.2	14.6±6.9	NS
GOT (U)	109±64	152±99	NS
Al-P (U)	66.6±35.5	55.4±24.6	NS
アルブミン (g/dl)	3.3±0.6	3.2±0.3	NS
γ -グロブリン (%)	20.4±7.3	32.3±4.9	P<0.01
コリンエステラーゼ(Δ pH)	0.50±0.14	0.21±0.08	P<0.01
ZTT (U)	6.9±5.4	14.8±7.3	P<0.05

表 2 対象症例 (胆汁酸負荷)

閉塞性黄瘧 (PTCD) 10 例

症 例	年齢, 性	黄瘧期間	血清総ビリルビン値 (mg/dl)		減黄効果	胆汁量
			PTCD 前	2 週後		
1 膵頭部癌	48, ♀	4 日	7.6	2.0	良	500 ml/日
2 胃癌浸潤	56, ♂	5 日	12.6	2.1	良	330
3 胆管癌	55, ♂	20 日	5.8	1.2	良	850
4 胃癌浸潤	38, ♂	10 日	6.0	1.3	良	800
5 膵頭部癌	77, ♂	40 日	8.9	1.3	良	500
6 胆管癌	41, ♂	50 日	10.9	2.1	良	290
7 膵頭部癌	61, ♂	3 ヶ月	15.4	3.3	良	770
8 胆管癌	39, ♂	35 日	27.8	17.2	不良	120
9 乳頭部癌	53, ♂	4 ヶ月	12.3	9.9	不良	450
10 胃癌浸潤	45, ♀	37 日	23.6	14.2	不良	210

非黄瘧例 (手術的 Ttube ドレナージ) 5 例

総胆管結石症

た。

2. 成績

1) 空腹時血中胆汁酸

胆汁酸負荷前の血中総胆汁酸値をみると、非黄瘧例では、ドレナージ後 7 日目が $1.20 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ 、14 日目が $1.33 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ であり、減黄良好例では、おのおの $1.26 \pm 1.60 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.56 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ で、減黄不良例では、 $11.0 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.2 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ であった。非黄瘧例と減黄良好例の間には 7 日目、14 日目とも有意差はなく、減黄不良例では、他の 2 群にくらべて高値をとった ($p < 0.01$)。

2) 血中 CDCA 消失曲線

遊離型 CDCA 投与後の総 CDCA の血中濃度の変化を経時的にみた。ドレナージ後 14 日目の成績を図 6 に示すが、非黄瘧例では、30 分から 2 時間の間に peak をとり、peak 値は $5.21 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ であった。減黄良好例では、1 時間で peak をとる 4 症例と、3 時間で peak をとる 3 症例にわかれたが、peak 値は $12.1 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ で、非黄瘧例にくらべて高値をとった ($p < 0.05$)。減黄不良であった 3 症例では、いずれも 5 時間まで直線的に増加し、peak は 5 時間で $29.4 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ と前 2 群にくらべて高値をとり ($p < 0.05$)、非黄瘧例や減黄良好例では 5 時間後には低値に復したのに対し、高値

図6 血中総 CDCA 消失曲線

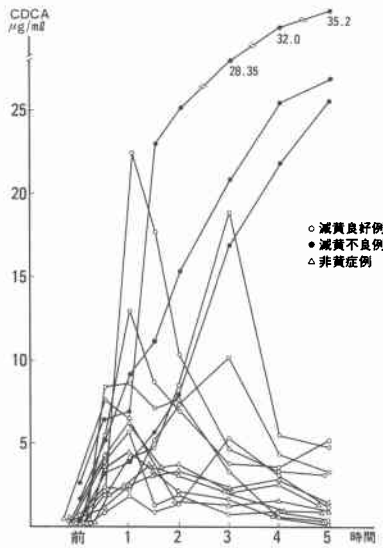
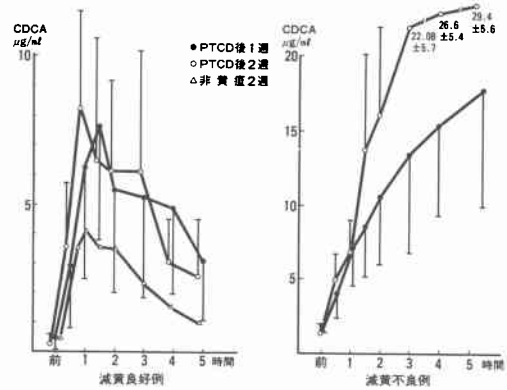
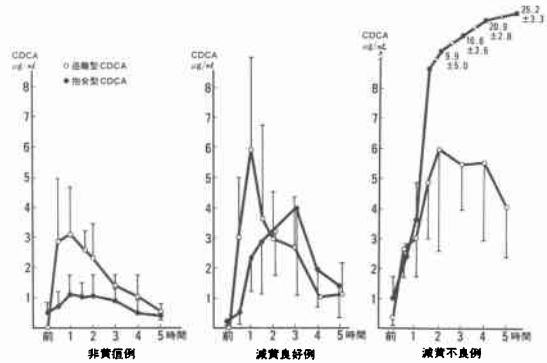


図7 血中総 CDCA 消失曲線の1週と2週との比較



が持続した。また、血中総 CDCA 消失曲線を PTC D 後 7 日と 14 日で比較すると、減黄良好例では、両者に有意差はみられなかった。しかし、減黄不良例では、7 日目まで直線的増加 (linear pattern) がみられ、14 日目でも同様な pattern を示すが、さらに高値をとった(図 7)。

図8 血中消失曲線における遊離型、抱合型 CDCA の変化



3) 血中消失曲線における遊離型、抱合型 CDCA の変化

血中消失曲線を遊離型 CDCA と抱合型 CDCA において検討した(図 8)。非黄症例では、投与した遊離型 CDCA が主に増加しており、抱合型 CDCA の増加はわずかであった。減黄不良例では、5 時間まで直線的に増加するのは抱合型 CDCA であったが、遊離型 CDCA も peak がやや遅れ、血中に停滞する傾向がみられた。減黄良好例では、前 2 者の中間型をとり、遊離型 CDCA が早期に増加し、抱合型 CDCA が後半に増加する傾向がみられた。黄症例では、抱合型 CDCA の増加が特徴であった。

てあらわれていた(図 9)。胆汁酸の吸収も問題となるが、臨床的に、この 2 群についてみると 1 時間に peak が出現した症例は、いずれも PTC D 前の黄疸期間が 20 日以内であったのに対し、3 時間で peak が出現した症例は、30 日以上長期黄疸例であった。

4) 血中消失曲線の最高値を示す時間

減黄良好であった 7 例のうち、血中総 CDCA の peak が 1 時間で出現した 4 例と、3 時間で出現した 3 例とにわかれたことにつき検討した。1 時間で peak が出現した症例は、遊離型 CDCA が主に増加しており、3 時間で peak が出現した症例では、遊離型 CDCA の peak の遅れとともに抱合型 CDCA の増加も大きく、総 CDCA 消失曲線における peak 時間の遅れとし

5) 胆汁中胆汁酸分画

ドレナージ後 14 日における胆汁中胆汁酸分画を(図 10)に示した。黄疸例の胆汁酸負荷前の CA/CDCA 比は 2.0 ± 0.4 と CA 優位であり、負荷後 CA/CDCA 時は 0.39 ± 0.2 と約 74% を CDCA が占めた。G/T 比は、それぞれ 3.1 ± 1.7 , 5.1 ± 4.2 であった。非黄症例における CA/CDCA 比は、負荷前が 1.90 ± 0.5 , peak 時が 0.57 ± 0.2 であり、G/T 比は、それぞれ 8.4 ± 2.3 , 11.1 ± 2.3 であった。一次胆汁酸が大部分を占め、負荷前では CA 優位であり、CDCA 負荷により、CDCA 優位となった。G/T 比は、非黄症例では黄疸例にくらべ高値をとり ($p < 0.05$), CDCA 負荷により G/T 比は増

図9 血中消失曲線の最高値時間の相違(減黄良好例)

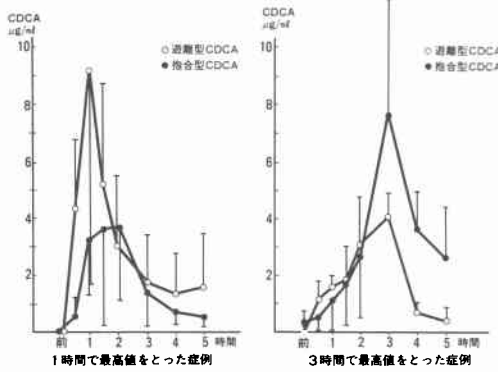


図10 胆汁中胆汁酸分画

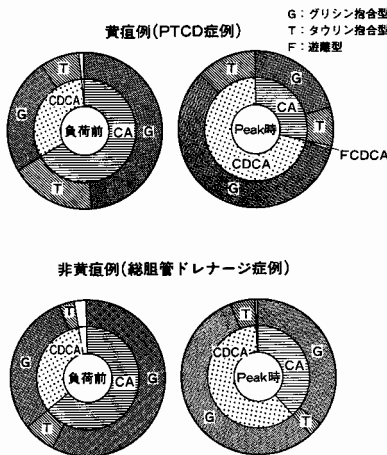


図11 胆汁中へのCDCA 排泄

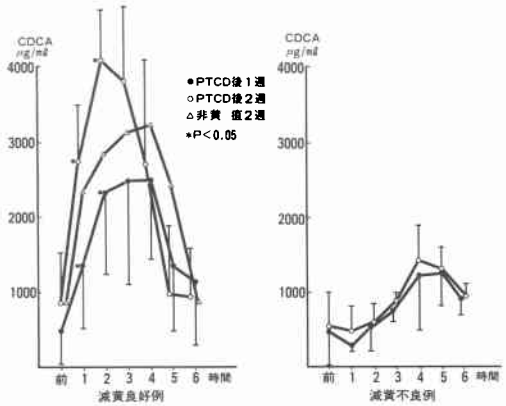
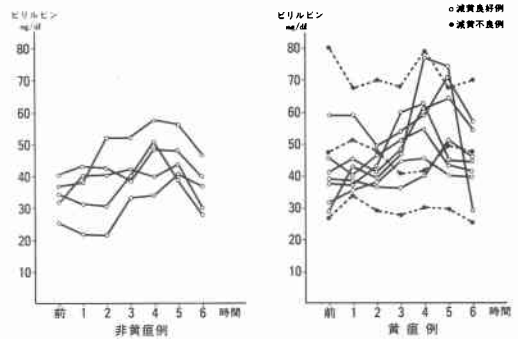


図12 CDCA 経口負荷時の胆汁中ビリルビン



加する傾向がみられた。

6) 胆汁中への CDCA 排泄

胆汁酸負荷後の胆汁量は、1時間から2時間にかけて軽度増加するが、各症例ごとにはほぼ一定であったため、血中と同様に、胆汁中 CDCA 濃度の変動をみた(図11)。減黄良好例では、PTCD後7日、14日も非黄疸例と有意差がなく、胆汁中によく排泄されていた。しかし、7日と14日とを比較すると、負荷後1時間と2時間において、14日での胆汁酸は有意に高値をとった(p<0.05)。また、個々の症例でも、7例中6例において、胆汁中胆汁酸の peak は、14日で、より早期に出現していた。一方、減黄不良例では、減黄良好例にくらべ、負荷後1時間から3時間まで有意に低値をとり(p<0.01)、14日でも7日と同様に、胆汁中への胆汁酸排泄は、きわめて不良であった。

7) CDCA 負荷時の胆汁中ビリルビンの変化

ドレナージ後14日における CDCA 負荷後の胆汁中ビリルビン濃度の変化をみた(図12)。非黄疸例では、軽度の増加傾向がみられた。

減黄良好例では、ビリルビンの増加傾向はみられたが、胆汁中胆汁酸の動態とは一致しなかった。減黄不良例では、胆汁中ビリルビンの増加はみられなかった。

IV. 考 察

PTCD などの外胆汁瘻造設時の胆汁酸代謝は、胆汁うっ滞による影響とともに、胆汁酸の腸肝循環¹¹⁾が遮断された状態での変化が特徴となる。肝細胞における胆汁酸の生合成は、門脈を経て肝にもどる胆汁酸量により negative feedback 機構のコントロールを受けている¹²⁾。胆汁酸の腸肝循環が遮断され、外胆汁瘻が造設された状態では、胆汁酸の生合成は増加し、ヒトで3.3 g/day と正常の6~7倍に達すると報告されている¹³⁾。また Dowling ら¹⁴⁾は、サルの実験で、胆汁の20%遮断でも胆汁酸合成量は10倍になるとしている。一方、胆汁酸の体外排泄量は、肝における生合成量を反映すると考えられ、胆道閉塞解除後の尿中胆汁酸は胆汁中

排泄量に比べ微量であること⁷¹⁵⁾、血中胆汁酸値はPTCD後、多くは比較的すみやかに正常域に復していること、胆汁酸の95%は腸壁から再吸収されることなどから、PTCD直後を除き、胆汁中胆汁酸排泄量は、ほぼ胆汁酸生成量に等しいと考えられる。著者の成績における胆汁中総胆汁酸排泄量をみると、非黄疸例では、外胆汁瘻造設3日目以後すみやかに増加し、2週間で正常合成量(約500mg/day)の3~7倍に達していた。これに対し、黄疸例、とくに完全閉塞例では、胆汁中総胆汁酸排泄量は低値をとった。閉塞性黄疸肝においては、肝細胞あるいは細胞管での障害などにより、閉塞が解除されたにもかかわらず、胆汁酸合成機能が抑制されていると考えられた。しかも完全閉塞例のうち、減黄不良例では良好例に比べ、PTCD後5日目以後、胆汁中総胆汁酸排泄量は有意に低値をとり、減黄率と2週後の総胆汁酸排泄量には正の相関がみられ、かつ、非黄疸例でも肝硬変合併例では低値を示したことから、胆汁中総胆汁酸排泄量の推移は、肝障害の程度を反映しているものと考えられた。とくに、胆汁中総胆汁酸が0.5mg/ml以下、300mg/day以下で推移する場合は、予後も不良であり、重篤な肝障害が想定された。PTCD施行後の胆汁中胆汁酸と減黄効果や臨床経過について現在までの報告をみると、西岡⁵⁾は300 μ g/ml以下、100mg/day以下を肝のvital signのlimitと考えており、白川⁷⁾は、PTCD後10日以内に2mmol/dayを越えない症例では減黄効果が不良であったとしている。胆汁中胆汁酸排泄量が肝障害の指標となりうる点では共通の見解であり、また著者の成績から、減黄効果判定の指標ともなりうると考えられた。

胆汁中胆汁酸分画では、一次胆汁酸が大部分を占め、多くはCA優位であったが、CA/CDCA比が1.0以下の症例が3例みられた。これらの症例では、総胆汁酸排泄量も少なく、減黄効果、予後ともに不良であり、しかも閉塞解除前の肝機能で慢性肝実質障害の所見がみられていた。一般に、胆道閉塞性病変ではCA/CDCA比は上昇するが、肝硬変などの慢性肝実質障害時には低下するとされ¹⁶⁾、胆汁酸合成過程における12 α -hydroxylaseの障害が考えられている¹⁷⁾。PTCD後の症例でも肝実質障害が高度になると、CA/CDCA比の低下がおこるものと考えられた。G/T比は、ヒトで約3:1である¹⁸⁾が、glycine poolの大きさは、taurinに比べて大きくtaurinの利用状況に影響される¹⁹⁾。胆汁酸排泄量の多い非黄疸例においてG/T比は

高値をとり、また胆汁酸負荷後のG/T比は上昇することより、G/T比の増加は、胆汁酸排泄量を反映しているものと思われた。石黒²⁰⁾も、外胆汁瘻を設置した胆道手術例の胆汁酸組成を検討し、術後肝障害のあった症例では、対照例に比べG/T比の低値が持続したと報告している。

次に、肝における胆汁酸clearanceについて考察する。閉塞性黄疸時の肝微細構造の変化については、microsomeやmitochondriaなどの細胞内小器官の異常も指摘されているが、最も顕著なのは、毛細胆管と微絨毛、肝細胞膜の変化であるとされている²¹⁾。毛細胆管や肝細胞膜の障害が残存するならば、胆汁酸も胆管内へ十分に排泄されない。胆汁酸負荷による肝のclearanceを検討することにより、PTCD後の黄疸肝の病態をよりの確に把握できるのではないかと思われ、また外胆汁瘻症例に対する胆汁酸の再投与や内瘻化の際に、胆汁酸の処理能力を知ることもなる。著者は遊離型CDCAを経口負荷したが、CDCAの臨床薬理的検討については、Henegouwen²²⁾をはじめ多数の報告がある^{23,24)}。これまでの報告によると、CDCAを経口投与した場合、血中消失曲線は1相性であり、25~400mgでは、ほぼ100%の腸管より吸収される。また、正常人におけるhepatic first pass clearanceは62.4 \pm 10.3%であり、肝障害時には有意に低下して、その程度は肝実質障害の重症度と相関するとされている²⁵⁾。ただし、胆汁酸負荷試験は各種肝疾患の診断に試みられているものの、負荷胆汁酸の種類、最適投与量、peak出現時間の解釈、血中増加胆汁酸分画などにつき、一定の見解が得られているわけではない²⁶⁾。

閉塞性黄疸例の空腹時血中胆汁酸は、きわめて高値をとり、正常時(1~2 μ g/ml)の数十倍から、時に100倍以上にも達する²⁵⁾。PTCD後の血中胆汁酸の変動について、48時間後には全例が正常に復し、肝障害の程度や減黄効果と関連がなかったとの報告もある⁷⁾が、村山²⁷⁾は、減黄不良例では、その減少速度は遅い傾向がみられ、臨床経過の予測に有用であるとしている。著者の成績でPTCD後7日と14日の空腹時血中胆汁酸値をみると、非黄疸例と減黄良好例では、いずれも有意差はなく低値をとった。血清ビリルビン値の変動とは異なり、肝の胆汁酸clearanceの能力は、かなり高いものと思われた。一方、減黄不良例では、前2者に比べ、血中胆汁酸は高値をとった。CDCA負荷後の血中消失曲線をみると、各群の相違は、さらに明確になった。非黄疸例では、血中総CDCAのpeakは早期に出

現し、遊離型 CDCA が主体であり、5 時間後には低値に復した。黄疸例のうち、減黄不良例では遊離型 CDCA の消失も遅延するが、抱合型 CDCA が 5 時間まで linear に増加することが特徴であった。これらの減黄不良例は、いずれも 2 カ月以内に肝不全で死亡した。減黄良好例では、いわゆる parabolic pattern を示したが、非黄疸例との相違点は、抱合型 CDCA の peak 値が有意に高いことであった。しかも興味深いのは、減黄良好例のなかでも黄疸期間の長い症例では、短期間に比べ、抱合型 CDCA の peak が高く、総 CDCA 消失曲線で見ると peak 時間の遅れとしてあらわれていたことであった。血中総 CDCA 消失曲線が parabolic pattern をとった減黄良好例では、胆汁中移行は良好で、予後も胃癌再発の 1 例を除き良好であった。

胆汁酸負荷後の血中増加胆汁酸分画の解釈については、一定の見解は得られていないが CDCA 負荷後に CA などの増加した症例もみられた。この現象は、UDC 負荷試験でも報告されているが²⁶⁾²⁸⁾、内因性胆汁酸の関与が考えられるものの、その機序については不明である。黄疸例における抱合型 CDCA の上昇についても、負荷した CDCA が摂取抱合され、逆流して出現したもののほかに、内因性胆汁酸の関与も考えられる。このような問題点はあるが、外胆汁嚢症例では、少なくとも腸肝循環を介しての内因性負荷はなく、黄疸例における抱合型 CDCA の上昇から、閉塞解除後も、胆汁酸の肝における摂取、抱合、排泄のうち、胆管への排泄過程に、より大きな障害が残存しているものと解釈できる。Horak ら²⁹⁾は、(¹⁴C) cholic acid を各種肝疾患に経静脈的に投与して、閉塞性黄疸では、肝からの排泄障害が強く、肝での摂取や抱合能は対照群と有意差がなかったとしており、浪久ら³⁰⁾も、BSP 負荷試験で肝外胆道閉塞例では、その抱合能力は保持されていることを報告している。また、多羅尾ら³¹⁾は、胆汁うっ滞時の isolated hepatocytes において canaliculus よりの抱合胆汁酸の能動排泄の障害を報告している。したがって、PTCD 後の黄疸肝、とくに減黄不良例では、肝における排泄障害が、なお高度に持続している状態であると推測された。また、PTCD 後 1 週と 2 週の成績を比較すると、減黄良好例では、血清ビリルビン値は 2 週で低下しているが、胆汁酸負荷による血中消失曲線では有意差は認められなかった。胆汁酸負荷試験の成績が胆汁うっ滞により生じた肝障害をより良く反映しており、その回復にかなりの時間が必要であるものと推測された。また、減黄不良

例では、1 週ですでに linear pattern をとり、2 週でさらに高値をとる傾向がみられたことから、減黄効果の予測をより早期に判定できると思われた。以上、PTCD 後の症例に胆汁酸負荷試験を行うことにより、病態をよりの確に把握でき、また減黄効果の予測にも有用であると考えられた。

最後に、胆汁酸と胆汁量、胆汁中ビリルビン量との関係について考察する。胆汁は、毛細胆管由来の胆管由来の胆汁から構成されており、毛細胆管胆汁には胆汁酸依存性分画と非依存性分画があるとされている³²⁾。

PTCD 後の胆汁量と胆汁中総胆汁酸排泄量との関係をみると、両者に相関はみられなかった。したがって、胆汁酸非依存性、あるいは、胆管胆汁の占める割合が大きいものと考えられた。PTCD 後、時に数 1 にもおよぶ胆汁量をみることがあるが、Lenthall ら³³⁾は、高度肝障害時などで、胆静脈側に閉塞がある際には、静水圧の上昇により胆汁量が異常に増加している。また、白川⁷⁾は、PTCD 後の胆汁で、1 日胆汁量と胆汁中 HCO₃ 濃度、および Secretin 刺激後の胆汁量とが、よく相関するとして、胆管胆汁が PTCD 後の胆汁量を左右すると報告している。しかし、胆汁酸非依存性胆汁の分泌機序については、不明な点も多く、また、最近の分泌型利胆説³⁴⁾による胆汁酸の利胆作用の解釈もあり、胆汁酸と胆汁量との関係についても、なお検討が必要であろう。胆汁酸と胆汁色素の排泄との関係についても taurocholate が BSP やビリルビンの胆汁中排泄を促進するという報告は多数みられるが³⁵⁾³⁶⁾、ヒトにおける一定の結論はでていない。著者の PTCD 後の臨床例における成績では、胆汁中総胆汁酸排泄量と胆汁中ビリルビン量との間に相関がみられた。また、CDCA 経口負荷時の胆汁中ビリルビンをみると、胆汁酸 clearance の保たれている症例では胆汁中胆汁酸の増加があり、その動きと一致はしないものの胆汁中ビリルビンの増加がみられた。

津田ら³⁷⁾も、総胆管結紮ラットの閉塞解除後に、taurocholate を投与して、BSP の胆汁中移行が促進されたとして、胆汁酸利胆による色素排泄促進効果を検討している。今後、胆汁酸の種類や量などについての検討が必要であるが、肝の胆汁酸 clearance をみたらえて、胆汁酸を投与し、その利胆作用を黄疸軽減期間の短縮に利用できるのではないかと考えられた。

V. 結 語

PTCD を施行した閉塞性黄疸症例につき、胆汁中胆

胆汁酸の測定, および胆汁酸負荷試験を行い, 減黄効果や臨床経過と比較検討して, 以下の結論を得た。

1. 胆汁中総胆汁酸排泄量の推移は, 減黄効果とよく相関し, また総胆汁酸が0.5mg/ml以下, 300mg/day以下で推移する症例では, 全例2カ月以内に死亡した。したがって総胆汁酸排泄量は肝障害の重症度を反映していると考えられた。

2. 胆汁酸(CDCA)経口負荷時の血中CDCA消失曲線において, 非黄疸例のpeak値は $5.21 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ であり, 減黄良好例では $12.1 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$, 減黄不良例では $29.4 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ で, それぞれに有意差($p < 0.05$)がみられた。そして, その相違は主に黄疸例における抱合型CDCAの増加であり, PTCD後の黄疸肝, とくに減黄不良例では, 肝における排泄障害が強く残存していると考えられた。

3. 胆汁酸負荷時の血中消失曲線で, parabolic patternをとった7例は, いずれも減黄良好で胆汁中排泄も良好であった。これに対し, linear patternをとった3例は, PTCD後7日, 14日とも同様なpatternをとり, 減黄効果, 予後ともに不良であった。したがって, 胆汁酸負荷試験を行うことにより, 病態を的確に把握でき, 減黄効果をより早期に判定できると思われた。

4. 胆汁中総胆汁酸排泄量と胆汁中ビリルビン量との間には相関がみられ, また胆汁酸(CDCA)負荷時には, 胆汁酸clearanceの保たれている症例では, 胆汁中ビリルビンの増加がみられた。PTCD後の減黄期間を短縮するためにも, 胆汁酸の利胆作用を再検討する必要があると考えられた。

稿を終るにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました城所 功教授に謝意を表するとともに, 終始ご指導いただきました和賀井和栄助教授, 渡部 脩講師に深く感謝いたします。また, 本研究に御協力をいただいた研究室一同に深謝いたします。

なお, 本論文の要旨は第19回日本消化器外科学会総会, および第24回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- Arner O, Hagberg S, Seldinger SI: Percutaneous transhepatic cholangiography. *Surgery* 52: 561-571, 1962
- 中川浩之: 閉塞性黄疸の合併症, とくに上部消化管出血に関する臨床的, 実験的研究. *日消外会誌* 17: 45-54, 1984
- 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
- Walter W, Greene CH, Fredrickson CH: The consumption of the bile following the relief of biliary obstruction. *Ann Surg* 91: 686-693, 1930
- 西岡伸也: 胆道外瘻造設時の胆汁酸代謝の検討. *日臨外会誌* 39: 680-688, 1978
- 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
- 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
- 嶋田 紘, 中川原儀三, 工藤琢也ほか: 胆汁外瘻例の胆汁酸代謝. *日消外会誌* 16: 1951-1958, 1983
- Imai K, Tamura Z, Mashige F et al: Gas chromatography of bile acids as their hexafluoroisopropyl estertrifluoroacetyl derivatives. *J Chromatogr* 120: 181-186, 1976
- 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィー法と固定化酵素カラムの組み合わせによる血清遊離およびグリシン抱合, タウリン抱合各胆汁酸分画の分析. *臨病理* 29: 446-458, 1981
- Small DM, Dowling RH, Redinger RN: The enterohepatic circulation of bile salts. *Arch Intern Med* 130: 552-573, 1972
- Shefer S, Hauser S, Bekersky I et al: Biochemical site of regulation of bile acid biosynthesis in the rat. *J Lipid Res* 11: 404-411, 1970
- Caret JB, Williams G: Maximum primary bile salts synthesis rates in man. *Gastroenterology* 56(abstracts): A121, 1969
- Dowling RH, Mack E, Small DM: Effects of controlled interruption of the enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection on bile salt secretion, synthesis, and poolsize in the rhesus monkey. *J Clin Invest* 49: 232-242, 1970
- 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
- 田中直見, 大管俊明: 血清胆汁酸. *日臨* 38: 689-700, 1980
- Vlahceric ZR, Juttijudata P, Bell CC et al: Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 62: 1174-1181, 1972
- Sjövall J: Bile acids in man under normal and pathological conditions. *Clin Chim Acta* 5: 33-41, 1960
- Garbutt JT, Heaton KW, Lack L et al: In-

- creased ratio of glycine-to taurine-conjugated bile salts in patients with ileal disorders. *Gastroenterology* 56 : 711-720, 1969
- 20) 石黒直樹, 福島恒男, 嶋田 紘ほか: 胆道手術例における胆汁中の胆汁酸組成の変動. *日消外会誌* 10 : 666-671, 1977
- 21) Popper H, Schaffner F: Pathophysiology of cholestasis. *Hum Pathol* 1 : 1-24, 1970
- 22) Van Berge-Henegouwen GP, Hofmann AF: Pharmacology of chenodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 73 : 300-309, 1977
- 23) Leon MP, Loria P, Carulli N et al: Intestinal solubilization, absorption, pharmacokinetics and bioavailability of chenodeoxy cholic acid. *Eur J Clin Invest* 10 : 261-271, 1980
- 24) Iser JH, Sali A: Chenodeoxycholic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 21 : 90-119, 1981
- 25) 牧野 勲, 中川昌一: 胆汁酸. 東京, 中外医学社, 1980, p93-109
- 26) 田中直見, 大管俊明, 鳥居正男ほか: 肝疾患における血清胆汁酸測定 of 臨床的意義. *肝臓* 22 : 785-802, 1981
- 27) 村山裕一: 閉塞性黄疸解除後の血清総胆汁酸測定 of 臨床的意義. *日消外会誌* 17 : 1537-1545, 1984
- 28) 武内俊彦, 片桐健二: 成分分析からみた胆汁酸荷負試験の意義. 三好秋馬, 中山文夫, 大管俊明ほか, 胆汁酸研究の進歩, 東京, 東洋書店, 1984, p289-295
- 29) Horak W, Knoflach P, Schuster E: Kinetics of [C^{14}] cholic acid in hepatobiliary disease. In: *Biological effects of bile acids*. Edited by Paumgartner G, Stiehl A, Gerok W: England, MPT press, 1979, p215-219
- 30) 浪久利彦, 稲見義明: ビリルビンの代謝と移送. 石川浩一, 玉熊正悦編, 閉塞性黄疸, 東京, 医歯薬出版, 1977, p22-30
- 31) 多羅尾和郎, 高邑裕太郎: 肝細胞レベルよりみた胆汁うっ滞の研究. *日消病会誌* 77 : 744-748, 1980
- 32) Erlinger S, Dhumeaux D, Berthelot P et al: Effect of inhibitors of sodium transport on bile formation in the rabbit. *Am J Physiol* 219 : 416-422, 1970
- 33) Lenthall J, Reynolds TB, Donovan AJ: Excessive output of bile in chronic hepatic disease. *Surg Gynecol Obstet* 130 : 243-253, 1970
- 34) Kitani K, Kanai S: Effect of ursodeoxycholate on the bile flow in the rat. *Life Sci* 31 : 1973-1985, 1982
- 35) Goresky CA, Haddad HH, Kluger WS et al: The enhancement of maximal bilirubin excretion with taurocholate induced increments in bile flow. *Can J Physiol Pharmacol* 52 : 389-403, 1974
- 36) O'Maille ERL, Richards TG, Short AH: Factors determining the maximal rate of organic anion secretion by the liver and further evidence of the hepatic site of action of the hormone secretion. *J Physiol* 186 : 424-438, 1966
- 37) 津田 寛, 古屋清一, 近藤善夫: 胆道閉塞解除後の色素移送能に及ぼす胆汁酸投与の影響について. *日消病会誌* 81 : 1773-1780, 1984