

腹部手術および麻酔の血清総胆汁酸とその分画に 及ぼす影響についての研究

長崎大学医学部外科学第2講座 (主任: 土屋涼一教授)

林 池 欽

CHANGES OF SERUM BILE ACID LEVELS FOR ABDOMINAL SURGERY AND ANESTHESIA

YiQin LIN

2nd Department of Surgery, School of Medicine, Nagasaki University
(Director: Prof. Ryoichi Tsuchiya)

手術および麻酔侵襲の、胆汁酸動態に及ぼす影響をみるため、消化器疾患48例の、手術前後の血清胆汁酸を測定した。食道静脈瘤離断術では、術直後に胆汁酸分画は変化せずに血清総胆汁酸 (以下、総胆汁酸) が平均21.7nmol/ml 低下し、術後3~5日目にコール酸の上昇、グリシン抱合の増加とともに総胆汁酸は再上昇した。肝硬変併存肝癌切除例では、総胆汁酸は高値のまま推移し、グリシン抱合が有意に高かった。消化管切除、胆嚢摘出例では総胆汁酸の変動はなかった。肝硬変では、麻酔導入により総胆汁酸が平均21.1nmol/ml 上昇するが、胆汁酸分画の変化はなかった。肝硬変では血清胆汁酸の量的、質的変動が、他の病態より大きいことが明かとなった。

索引用語: 血清総胆汁酸, 高速液体クロマトグラフィ, 血清胆汁酸分画, 肝硬変, 食道静脈瘤離断術

緒 言

肝で生合成、抱合、分泌、再摂取される胆汁酸は閉鎖的な腸肝循環を行っており、末梢静脈血中には極微量しか存在しない。最近この微量な血清胆汁酸およびその分画の測定方法が確立され、各種疾患の血清胆汁酸の測定が行なわれるにつれ、その意義が明らかになりつつある。特に肝疾患では、肝細胞障害、胆汁分泌障害のほか、肝血流量の減少、門脈一大循環シャント形成などにより、胆汁酸の生理的腸肝循環の破綻に伴う胆汁酸代謝異常を来していることは容易に推測される。消化器疾患、特に肝硬変併存例では、外科的侵襲が、肝機能に及ぼす影響は大きく、その方面の研究はすでに多くなされているが胆汁酸動態に関する検討は少ない。そこで今回、手術および麻酔という外科的侵襲が、術後早期の胆汁酸代謝に及ぼす影響を検討した。

対 象

対象は、昭和57年10月より58年1月までの4カ月間

<1987年3月11日受理>別刷請求先: 林 池 欽
〒852 長崎市坂本町7-1 長崎大学医学部第2外科

に消化器疾患で、長崎大学医学部第2外科で手術した48例 (男31例, 女17例, 平均年齢57.5歳) である。これを疾患および術式別に、(I) 消化管切除群20例, (II) 肝硬変群10例, (III) 胆嚢炎-胆嚢摘出群 (以下, 胆摘群) 11例, (IV) 良性閉塞性黄疸-減黄術群 (以下, 黄疸群) 7例の4群に分けた (表1)。

これらの群における、①術前総胆汁酸の比較、②手術前後総胆汁酸の変動、③手術後総胆汁酸の経日的変動、④麻酔導入前後総胆汁酸の変動、を検討した。

総胆汁酸の正常値として、胆道疾患集団検診受診者244名中既往歴、理学的所見、腹部超音波断層撮影、血液生化学検査にて異常をみとめなかった健常者177名の空腹時総胆汁酸を採用した。(以下、健常対照群)。内訳は、男58例, 女119例で、年齢分布は29歳から74歳までで、50歳台が最も多く、平均年齢51.5歳 (男53.1歳, 女50.8歳) であり、表1の対象疾患群の年齢分布と差はなかった (図1)。

また (II) 肝硬変群を (II-a) 食道静脈瘤離断群 (以下、静脈瘤群) 4例と (II-b) 肝癌切除群 (以下、肝癌群) 6例にわけ、末梢静脈血中の血清胆汁酸分画を、

表1 対象症例と平均年齢

	例数	年齢 歳 (平均±SD)
(I) 消化管切除群	20	59.9±13.6
(II) 肝硬変群	10	56.6±11.3
(a) 静脈瘤群	(4)	
(b) 肝癌群	(6)	
(III) 胆摘群	11	51.1±15.8
(IV) 黄疸群	7	61.7±10.4
計	48	57.5±13.8
対照健全常群	177	51.5±10.4

図1 健全対照群の年齢分布

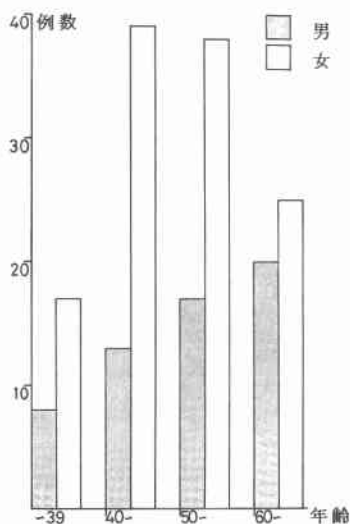


表2 麻酔対象症例

	例数
(1) NLA群	44
非肝硬変群	(34)
肝硬変群	(10)
(2) フローセン群	5
(3) 硬膜外群	8
計	57
麻酔対照群	16

総胆汁酸の場合と同様に、術前より術後7日目まで比較検討した。麻酔導入による胆汁酸変動を検討するため表2の57症例で、麻酔法別に麻酔導入前後の総胆汁酸の変化を検討した。対象はNeuroleptoanalgesia-非肝硬変群(以下、NLA-非肝硬変群)34例、Neuroleptoanalgesia-肝硬変群(以下、NLA-肝硬変群)10例、フローセン麻酔群(以下、フローセン群)

表3 無麻酔群(麻酔導入対照群)とその総胆汁酸値

例	性	年齢	疾患	1回目	2回目	差
1.	男	55	肝硬変	20.8	23.7	2.9
2.	男	54	大腸癌	12.7	12.7	0
3.	男	33	大腸結核	7.5	8.7	1.2
4.	男	63	大腸癌	7.5	8.7	1.2
5.	男	30	十二指腸潰瘍	5.8	6.4	0.6
6.	男	41	十二指腸潰瘍	10.4	11.0	0.6
7.	女	54	癌性腹膜炎	22.0	17.9	-4.1
8.	男	45	アルコール性肝炎	14.5	18.5	4.1
9.	男	52	食道炎	0.6	0.6	0
10.	女	43	鼠径ヘルニア	6.4	7.5	1.1
11.	男	19	急性虫垂炎	5.2	5.8	0.6
12.	女	71	肝硬変	113.3	115.0	1.7
13.	女	74	大腸癌	2.9	2.9	0
14.	男	32	尿路結石	7.5	6.9	-0.6
15.	男	68	胃癌	9.2	13.3	4.1
16.	男	52	胃癌	1.7	1.7	0

△総胆汁酸 平均±SD=0.83±1.92

5例、硬膜外麻酔群(以下、硬膜外群)8例であった。特に肝硬変群では胆汁酸分画を測定し静脈瘤群と肝癌群の比較を行った。麻酔導入の対照群として表3の16例について、安静空腹時に30分間隔で連続採血し、総胆汁酸の変化を測定した(麻酔対照群)。

測定方法

採血は、術前、麻酔導入直後、手術終了直後回復室(以下、手術直後)および1, 3, 5, 7日目の早朝空腹時に、末梢静脈血より行った。採血後直ちに血清分離を行って、測定まで-20℃にて冷凍保存した。

総胆汁酸は、眞重¹⁾の方法により、島津UV-190を用いて測定した。眞重の方法を用いて、多数検体を混合したモデル血清での同時再現性は、変動率2.1%と安定していた。

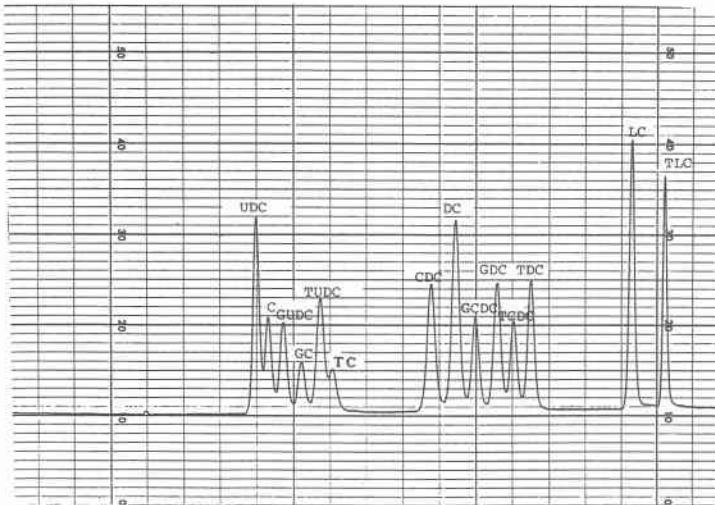
胆汁酸分画測定は、奥山ら²⁾³⁾の方法に従い3 α -Hydroxysteroid dehydrogenase(以下、3 α -HSD)固定化酵素カラムを用いた高速液体クロマトグラフィ法にて行った。

装置はJASCO TRIROTAR HPLC(蛍光検出計JASCO FP 110CおよびGradient 溶出器GPA-30)、分離カラムは、JASCO Bile Pack(4.6mmI.D.×25cm)を用いた。各胆汁酸分離のための溶離液の条件は次のとおりである。

(A) CH₃CN/19nmol KH₂PO₄=31/69, (B) CH₃CN/30nmol KH₂PO₄=20/80とともにpH 7.8とした。(A)/(B)の混合比はGPA-30にて0/100からConcave

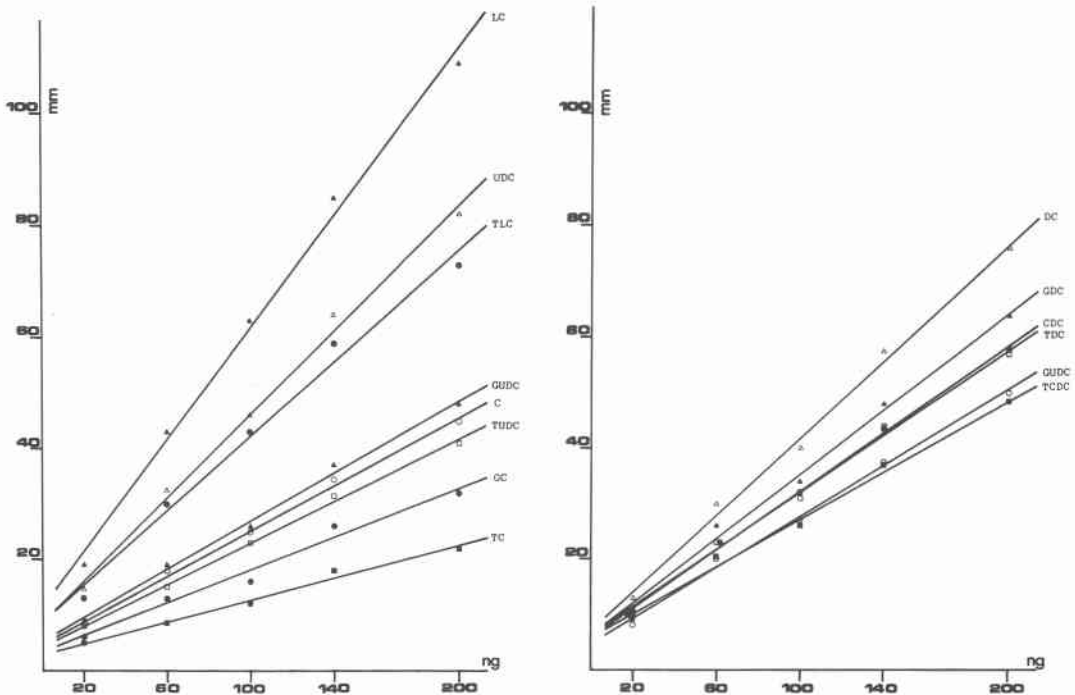
図2 各胆汁酸分画の標準分離曲線とその回収率

UDC：遊離型ウルソデオキシコール酸, GUDC：グリシン抱合型ウルソデオキシコール酸, TUDC：タウリン抱合型ウルソデオキシコール酸, C：遊離型コール酸, GC：グリシン抱合型コール酸, TC：タウリン抱合型コール酸, CDC：遊離型ケノデオキシコール酸, GDCD：グリシン抱合型ケノデオキシコール酸, TCDC：タウリン抱合型ケノデオキシコール酸, DC：遊離型デオキシコール酸, GDC：グリシン抱合型デオキシコール酸, TDC：タウリン抱合型デオキシコール酸, LC：遊離型リトコール酸, TLC：タウリン抱合型リトコール酸。



胆汁酸	回収率%
UDC	104.0 ± 1.4
C	100.7 ± 5.2
GUDC	98.0 ± 7.9
GC	97.3 ± 3.4
TUDC	102.4 ± 4.1
TC	102.5 ± 8.4
CDC	110.1 ± 5.2
DC	109.6 ± 4.1
GDCD	113.1 ± 2.1
GDC	111.9 ± 5.9
TCDC	99.6 ± 1.8
TDC	102.9 ± 3.2
LC	104.1 ± 3.1
TLC	101.4 ± 3.0

図3 各胆汁酸分画の検量線



に64分間で、99/1まで変化させ JASCO TRIROTAR II にて流量1.0ml/min で流した。反応液は、0.3mmol β NAD 溶液 (1mmol EDTA, 0.05% 2-Mercaptoethanol, 10mmol KH_2PO_4 を含む pH 7.0) で JASCO TRIROTAR II にて0.5ml/min の流量で送入了。検出器は蛍光比色計 FP 110で Excitation 365nm, Emission 450nm で測定した。固定化酵素は3 α -HSD を用いた。

血清試料からの胆汁酸の抽出は、熱エタノールによる除蛋白法にて行い、蒸発乾固後100 μ l の純エタノールに溶解し、その10 μ l を高速液体クロマトグラフィシステムに注入した。この方法による14種の遊離型、抱合型各胆汁酸の標準液分離状態を図2に示した。各胆汁酸の検量線は図3のような良好な直線性が得られ、相関係数 $\gamma > 0.99$ であった。またそれぞれの胆汁酸分画の回収率は図2-右のように極めて良好であった。分離された各胆汁酸分画については、各胆汁酸代謝の変化をみるために、おのおのの濃度ではなく、総胆汁酸に占める%で表わし、またグリシン、タウリン各抱合率、グリシン抱合/タウリン抱合比(以下、G/T)、コール酸/ケノデオキシコール酸比(以下、C/CDC)を求め比較した。

測定値の統計学的処理は、3群以上の平均値の差の検定は分散分析を行い、有意性のある場合のみ ($p \leq 0.05$)、各平均値の差を modified t-test で検定した。2群間の平均値の差の検定は t-test または paired t-test を用いて検定した。いずれの場合も $p \leq 0.05$ を有意差ありとした。

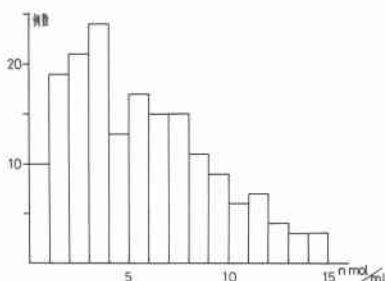
結果

I) 総胆汁酸の測定

(1) 健常対照群の総胆汁酸

総胆汁酸の分布は3~4nmol/ml を最頻値とし、平均 5.6 ± 3.5 nmol/ml (Mean \pm SD) であった。95%信頼限界は12.53nmol/ml (Mean \pm 1.96SD) となり、本研

図4 健常対照群の総胆汁酸の分布



究では12.5nmol/ml 以下を総胆汁酸の正常範囲とした(図4)。健常対照群の総胆汁酸の性別、年齢層別平均値は表4のように、男子でやや高く、高齢者程、高値を示す傾向がみられた。

健常対照群において、Total Bilirubin (以下、T. Bil), Glutamic oxaloacetic transaminase (以下、GOT), Glutamic pyruvic transaminase(以下、GPT), Alkaline phosphatase (以下、ALP) および血清アミラーゼと総胆汁酸の相関を検討すると、GPT との間のみ $\gamma = 0.3525$ ($p < 0.001$) の相関をみとめた(表5)。

(2) 術前総胆汁酸

静脈瘤群、肝癌群の術前総胆汁酸はそれぞれ 36.6 ± 14.4 nmol/ml, 21.3 ± 15.1 nmol/ml で、健常対照群の

表4 健常対照群の総胆汁酸の年齢層別、性別平均値 (nmol/ml)

年齢(歳)	男	女
~39	5.8 \pm 3.2	3.8 \pm 2.4
40~	6.7 \pm 4.0	5.7 \pm 3.3
50~	5.0 \pm 3.8	6.0 \pm 4.1
60~	7.8 \pm 4.2	5.4 \pm 2.6

平均 \pm SD (n=177)

表5 健常対照群における総胆汁酸と従来の肝機能検査との相関 (n=177)

	γ	
総ビリルビン	0.1228	N.S.
GOT	0.0049	N.S.
GPT	0.3525	$p < 0.001$
アルカリフォスファターゼ	0.0570	N.S.
アミラーゼ	0.1099	N.S.

表6 疾患群別術前総胆汁酸

例数 総胆汁酸 nmol/ml(平均 \pm SD)

(I) 消化管切除群	20	5.3 \pm 4.7	
(II) 肝硬変群	10	27.4 \pm 16.0**	▲▲▲
(a) 静脈瘤群	(4)	36.6 \pm 14.1***	▲▲▲
(b) 肝癌群	(6)	21.3 \pm 15.1***	▲▲
(III) 胆摘群	11	7.3 \pm 5.6	▲▲▲
(IV) 黄疸群	7	33.7 \pm 62.0***	▲▲▲
健常対照群	177	5.6 \pm 3.5	

***健常対照群に対して $p < 0.001$ の確率で有意差あり。

**健常対照群に対して $p < 0.01$ の確率で有意差あり。

▲▲▲群間で $p < 0.001$ の確率で有意差あり。

▲▲群間で $p < 0.01$ の確率で有意差あり。

▲群間で $p < 0.05$ の確率で有意差あり。

術前総胆汁酸と比較して有意に高値を示した ($p < 0.001$)。黄疸群も $33.7 \pm 62.0 \text{ nmol/ml}$ と高値を示した ($p < 0.001$) が偏差が大きく、實際上、有意の差があるとはいえなかった。消化管切除群、胆摘群の術前総胆汁酸は、それぞれ $5.3 \pm 4.7 \text{ nmol/ml}$, $7.3 \pm 5.6 \text{ nmol/ml}$ と低値で健常対照群と有意の差をみとめなかった (表 6)。

(3) 静脈瘤群と肝癌群の術前胆汁酸分画の比較

肝癌群でデオキシコール酸% (Deoxycholic acid: 以下, DC%) がやや高く, グリシン抱合率, タウリン抱合率, G/T, C/CDC は静脈瘤群で高い傾向がみられたが, 有意差はなかった。ウルソデオキシコール酸% (Ursodeoxycholic acid%: 以下, UDC%), コール酸% (Cholic acid%: 以下, C%), ケノデオキシコール酸% (Chenodeoxycholic acid%: 以下, CDC%), リトコール酸% (Lithocholic acid%: 以下, LC%) などでは有意差はみられなかった (表 7)。

(4) 手術前後総胆汁酸の変動

静脈瘤群では, 手術前後の総胆汁酸の変化 [術直後総胆汁酸 - 術前総胆汁酸] が $-21.5 \pm 4.9 \text{ nmol/ml}$ と有意の低下を示した。黄疸群も低下したが, 有意差はなかった。その他の疾患群では平均 $2.8 \sim 9.3 \text{ nmol/ml}$

の上昇を示していたが, 有意差はなかった。静脈瘤群の変化は他の群の変化と比較しても有意に大きかった (表 8)。

(5) 手術後総胆汁酸の経日的変動

消化管切除群では, 術後総胆汁酸は平均 $4.8 \sim 5.4 \text{ nmol/ml}$ と極めて変化が少なかった。静脈瘤群では術後 1 日目は 22.9 nmol/ml で術前に比べ -13.7 nmol/ml と大きな低下を示したが, 術後 5 日目にはほぼ術前値に復した。肝癌群では術後 $22.5 \sim 37.4 \text{ nmol/ml}$ と高値で推移し, 術後 5 日目に上昇する傾向がみられた。胆摘群では術後総胆汁酸は平均 $8.3 \sim 9.9 \text{ nmol/ml}$ と消化管切除群より高値で推移したが, 経日的変化は少なかった。黄疸群では術後急速に低下し, その後の変化は少なかった。肝硬変群では静脈瘤群, 肝癌群とともに, 術後 1 日目から 7 日目まで, 他の疾患群より有意に高値を示したが ($p < 0.05$), 両群間に有意差はなかった (図 5)。

II) 血清胆汁酸分画の術後経過の比較

静脈瘤群ではグリシン抱合率が肝癌群よりも, 術直後, 1 日目, 7 日目に有意に低値を示していた ($p < 0.05$)。C% が静脈瘤群で 7 日目に上昇する傾向がみられ, 肝癌群のそれより有意に高値を示した ($p < 0.05$)。そのため静脈瘤群では CDC% が 7 日目に低下する傾向がみられた。LC% は両群とも低値を示したが, 術後は静脈瘤群でやや高値を示す傾向がみられた。それぞれの群内の比較では, 肝癌群でグリシン抱合率が, 術前に比べ術直後より上昇し, 1 日目, 3 日目に特に高値を示した。その他のパラメーターでは, 両群間で平均値に差があるとはいえなかった (図 6-1, 2)。

III) 麻酔による総胆汁酸および胆汁酸分画の変動

麻酔導入前後の総胆汁酸の変動を麻酔法別に検討した。また肝硬変群の麻酔導入前後の胆汁酸分画の変化を検討した。

表 7 静脈瘤群と肝癌群の術前胆汁酸分画の比較

	静脈瘤群 (n=4)	肝癌群 (n=6)
総胆汁酸 (nmol/ml)	36.6 ± 14.1	21.3 ± 15.1
グリシン抱合率%	50.2 ± 16.4	46.3 ± 19.0
タウリン抱合率%	42.0 ± 17.5	31.3 ± 19.9
抱合率%	92.2 ± 5.5	77.6 ± 31.4
C/T	1.43 ± 0.77	2.84 ± 2.97
C/CDC	0.53 ± 0.23	1.86 ± 2.63
UDC %	10.2 ± 8.3	5.6 ± 5.9
C %	28.3 ± 11.6	37.9 ± 22.7
CDC %	58.3 ± 5.8	42.5 ± 24.9
DC %	3.2 ± 4.7	14.1 ± 13.4
LC %	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0

表 8 疾患群別術前, 術後総胆汁の変化 (Δ総胆汁酸)

	例数	Δ総胆汁酸 (nmol/ml)
(I) 消化管切除群	20	2.8 ± 7.1 N.S.
(II) 肝硬変群	10	
(a) 静脈瘤群	(4)	-21.7 ± 4.9 p < 0.001
(b) 肝癌群	(6)	9.3 ± 27.5 N.S.
(III) 胆摘群	11	3.9 ± 8.5 N.S.
(IV) 黄疸群	7	-3.5 ± 19.5 N.S.

図 5 疾患群別, 術後総胆汁酸の変動

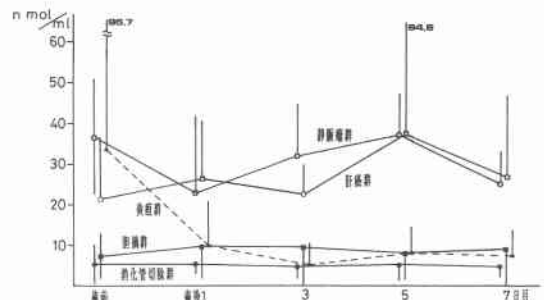


図 6-1 静脈瘤群と肝癌群の術後胆汁酸分画の変動

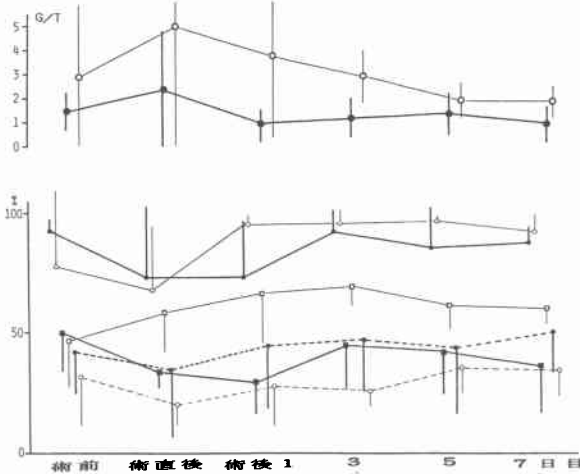
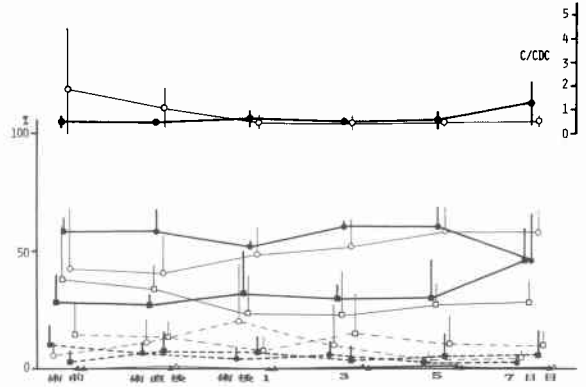


表 9 麻酔方法別の導入前後総胆汁酸の変化 (n=57)

	例数	Δ総胆汁酸 (nmol/ml)	
(1) NLA	44	5.3±18.0	N.S.
非肝硬変群	(34)	0.6±11.6	N.S.
肝硬変群	(10)	21.1±26.3	p<0.05
(2) フローセン群	5	1.8± 3.1	N.S.
(3) 硬膜外群	8	-4.2± 5.8	N.S.
麻酔対照群	16	0.8± 1.9	N.S.

図 6-2 静脈瘤群と肝癌群の術後胆汁酸分画の変動



(1) 麻酔対照群

麻酔対照群16例の無麻酔下での30分間隔の2回の採血による総胆汁酸の変化は $+0.8 \pm 1.9 \text{ nmol/ml}$ で、有意の差はなく、麻酔導入前後の総胆汁酸の変化は、麻酔導入によるものと考えてよいことがわかった(表3)。

(2) 麻酔法別総胆汁酸の変化

NLA群, フローセン群では導入前後の総胆汁酸はそれぞれ $5.3 \pm 18.0 \text{ nmol/ml}$, $1.8 \pm 3.1 \text{ nmol/ml}$ で有意差はみられなかった。硬膜外群では $-4.2 \pm 5.8 \text{ nmol/ml}$ と導入後に低下する傾向がみられたが、有意差はなかった。NLA群を、NLA-非肝硬変群34例と

表10 麻酔導入による各胆汁酸分画の変化

	静脈瘤群		肝癌群	
	導入前	導入後	導入前	導入後
総胆汁酸 nmol/ml	36.6±14.1	44.4±11.0	21.3±15.1	48.1±37.3
グリシン抱合率%	50.2±16.4	50.6±15.0	46.3±19.0	38.8±21.6
タウリン抱合率%	42.0±17.5	42.3±18.2	31.3±19.9	30.8±22.1
抱合率%	92.2± 5.5	92.9± 5.5	77.6±31.4	69.6±37.0
C/T	1.43±0.77	1.43±0.72	2.84±2.97	2.90±3.63
C/CDC	0.50±0.23	0.45±0.19	1.86±2.63	1.91±3.10
UDC %	10.2± 8.3	9.6± 7.3	5.6± 5.9	3.4± 3.4
C %	28.3±11.6	26.5±10.1	37.9±22.7	37.7±21.1
CDC %	58.3± 5.8	60.9± 4.6	42.5±24.9	48.0±24.6
DC %	3.2± 4.7	2.7± 4.5	14.1±13.4	10.8±11.7
LC %	0.1± 0.2	0.2± 0.3	0.0± 0.0	0.1± 0.2

NLA-肝硬変群10例に分けてみると、導入前後の総胆汁酸差は、NLA-非肝硬変群では $0.6 \pm 11.6 \text{ nmol/ml}$ 、NLA-肝硬変群では $21.1 \pm 26.3 \text{ nmol/ml}$ となり、NLA-肝硬変群では麻酔導入により有意に総胆汁酸が上昇していた ($p < 0.05$)。また NLA-肝硬変群の変化は、他の群の変化と比べても有意に高値を示していた ($F = 6.1528$, $p < 0.001$) (表9)。

(3) 静脈瘤群と肝癌群の麻酔導入による胆汁酸分画の変化

総胆汁酸は大きく変化するが、各胆汁酸分画の変化は極めて少なかった。すなわち肝硬変では食道静脈瘤の有無にかかわらず、麻酔導入により、短時間の内に総胆汁酸は上昇するがその分画には変化がなかった(表10)。

考 察

総胆汁酸の測定は有用な肝機能検査の1つとして、日本消化器病学会の肝機能研究会による肝機能検査法の選択基準⁴⁾にも採用されている。それによると、胆汁酸の代謝は肝細胞に特異的な機能であり、肝胆道疾患では血中胆汁酸濃度はその障害の程度を反映して鋭敏に上昇し、無黄疸性肝疾患の診断上有用であるとされている。また眞重ら⁵⁾により開発された 3α -HSD 酵素を用いた簡易微量定量法により、抽出操作を一切必要とせず、日常的にかつ高感度に総胆汁酸を測定できるようになった。しかし 3α -HSD はステロイド骨格のC-3位の α -OH基を脱水素化する酵素であり、硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合された胆汁酸とは反応しない欠点がある。健康人総胆汁酸のうち硫酸抱合型の比率を、牧野ら⁶⁾は8.9~3.8%、村田ら⁶⁾は約25%、西野ら⁷⁾は22.4%と報告している。さらに牧野ら⁶⁾は肝疾患患者血清では、硫酸抱合型は0~82%の変動があるとしている。このように硫酸抱合型、グルクロン酸抱合型は、測定方法や、病態によりかなりの差異があり、また抽出測定が複雑で、胆汁酸代謝動態を知るための多数検体の測定には不向きである。そこで、 3α -HSD 酵素に、高速液体クロマトグラフィを組み合わせることにより、胆汁酸分画の主成分であるC、CDC、DC、UDC、LCの遊離型、グリシン抱合型、タウリン抱合型を同時に測定し、その分画の変化を検討することにした。すでに 3α -HSDを用いた総胆汁酸および胆汁酸分画の測定による肝胆道疾患の検索により、種々の知見が得られている。田中⁸⁾、森田ら⁹⁾は、空腹時総胆汁酸は、急性肝炎、非代償性肝硬変で異常高値を示すが、代償性肝硬変、慢性肝炎では高値を示すものも正常域

を示すものもあるとしている。上野山¹⁰⁾は、肝硬変などの慢性肝細胞障害ではグリシン抱合型、CDCが増加しC/CDCが1より小さく、(C+DC)/(CDC+LC)が1より小さいことが肝硬変の鑑別に有用であるとしている。しかしながら、外科手術侵襲が肝機能に及ぼす影響に関して血清胆汁酸の変動の面からの検討は、いまだ十分にはなされてない。外科手術が胆汁酸代謝に及ぼす侵襲は一樣ではなく、存在する肝障害の程度、肝切除など肝に対する直接的侵襲、麻酔など、複雑多岐にわたっている。

そこで今回、腹部手術例について、7日目までの術後早期の総胆汁酸および、胆汁酸分画の変動について検討した。

健常対照群として、長崎大学医学部第2外科で行っている胆道検診受診者のうちの健常者177名の総胆汁酸を測定した。健常対照群の総胆汁酸は男に比べ女でやや低く、年齢が上がるほど高値を示した。全体の平均値の95%信頼限界を求め、総胆汁酸の正常範囲を 12.5 nmol/ml 以下とした。諸家の報告^{11)~14)}では総胆汁酸の正常範囲は 10 nmol/ml 以下としているのに比べ、若干高い値を正常範囲としているが、これは今回の健常対照群が平均年齢51.5歳とやや高いためと思われる。また本研究の対象疾患群の年齢層も同様に高いので、前記の値を正常範囲とした。

術前総胆汁酸は肝硬変群と黄疸群が有意に高値を示した。肝硬変群では食道静脈瘤のある方が高値を示した($p < 0.05$)。別府ら¹⁵⁾は総胆汁酸上昇の要因として、肝障害に加えて、門脈一大循環シャントの存在が重要であるとしており、福岡¹⁶⁾は総胆汁酸は門脈一大循環シャントの程度を反映する簡易な血清学的マーカーになるうとしている。また術前総胆汁酸が 30 nmol/ml 以上を示したものは黄疸群の一部を除くと他は肝硬変群のみであり、明らかな閉塞性黄疸がなく総胆汁酸が 30 nmol/ml を越える場合は、肝硬変の可能性がかなり高いといえる。また消化管疾患、胆嚢炎では術前総胆汁酸によって健常対照群と鑑別できず、黄疸群は症例により総胆汁酸にバラツキがあり、必ずしも鑑別できなかった。

次に、手術前後の総胆汁酸の変化では静脈瘤で有意の低下が見られたことが特異的であった。同時に胆汁酸分画では各胆汁酸%、抱合比などに手術前後の差はみられなかった。すなわち食道静脈瘤という大きな肝外門脈一大循環シャントの急激な遮断により、門脈血の大循環への流入が途絶し、末梢静脈の総胆汁酸が、

胆汁酸分画%, 抱合比の変化を伴わずに低下する。また急激な肝外シャントの遮断は一時的な有効肝血流量の増加を来し、肝での胆汁酸処理能を一時的に上昇させた可能性もある。これに対し、食道静脈瘤離断による総胆汁酸の低下は、手術による胆管麻痺の影響により、腸肝循環が遮断されるためではないかとの指摘もあるが¹⁷⁾、今回対象とした他の消化管疾患では、同様の術前処置を行い、また、より腸管麻痺を来しやすい消化管手術例で、食道静脈瘤のような大きな総胆汁酸の低下はみられなかった。さらに術前処置および、術後腸管麻痺による胆汁酸プールの減少や腸肝循環の障害による胆汁酸の低下であれば、それぞれの胆汁酸分画により、腸管からの吸収や肝細胞の摂取率に差があるので、血清胆汁酸の分画にも変化が及ぶと考えられるが、胆汁酸分画に差はみとめられなかった。また松崎ら¹⁸⁾は食道静脈瘤治療のための内視鏡的栓塞療法を行い、その治療経過良好群では治療後に総胆汁酸が有意に低下することを報告している。さらに大久保ら¹⁹⁾は肝硬変患者に経皮経肝カテーテルを用いて、門脈一大循環シャント率を求めたうえで、ウルソデオキシコール酸の経口負荷試験を行ったところ、肝硬変での血中胆汁酸異常は門脈一大循環シャント形成が主要因であるとしている。

ついで静脈瘤群の総胆汁酸の術後変化をみると、術後1日目にはすでに総胆汁酸は上昇しはじめており、3~5日目には術前値に復していた。このことは、肝硬変における門脈一大循環シャントが、食道静脈瘤だけでなく、さらに一時的な有効肝血流量の増加もすぐにシャントにより凌駕されてしまうためと思われる²⁰⁾。しかしながら、食道静脈瘤離断術直後に総胆汁酸を測定することは、離断効果の判定に有用と考えられた。

次にその他の疾患群の術後総胆汁酸の変化をみると、消化管切除群では、術後7日目までは総胆汁酸はほとんど変化を来さなかった。肝硬変を併存した肝癌群では術後5日目に上昇する傾向がみられたが、連続的に総胆汁酸は高く、変動も大きい。経日的変化は比較的少なかった。しかし、静脈瘤群とともに、その他の疾患群の平均値より有意に高値のまま推移していた。胆摘群では、総胆汁酸は正常範囲より高値を示す傾向にあったが、消化管切除群と有意差はなかった。胆嚢摘出術の対象となる胆嚢は、胆汁酸のプールとしては機能していないか、あるいは著しく機能低下している場合が多いので、胆嚢摘出による胆汁酸プールの

減少よりむしろ手術そのものが直接的に肝臓に及ぼす影響であろうと思われる。黄疸群では、術前総胆汁酸は有意に高値を示していたが、減黄術後急速に減少し、消化管切除群、胆摘群とも有意差をみとめなかった。しかし村山²¹⁾は総胆汁酸の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としており、今後は、胆汁酸負荷試験を用いた胆汁中胆汁酸排泄能の測定などの検討が必要であろう。

次に静脈瘤群と肝癌群の胆汁酸分画測定の結果について検討すると、術前の比較では、両群を胆汁酸分画で鑑別できるような有意の差は見られなかった。それぞれの群内の術後の変動は、静脈瘤群では、抱合率、G/T、C/CDC、各胆汁酸%とも、統計的に有意の変化はみられなかったがグリシン抱合率が、術後に若干低下する傾向がみとめられた。C%が、術後、特に7日目に上昇する傾向がみられた。これは肝外シャントの遮断により、有効肝血流量が増加し、障害された肝細胞に負担がかかり、Vlahcevicら²²⁾²³⁾の指摘するように、コール酸の半減期が肝硬変では延長しているためであろうと思われる。一方、肝癌群では、各胆汁酸%などは静脈瘤群よりも変化が少なかったがグリシン抱合率が、術前に対し、術後1、3日目に有意に上昇していた。このグリシン抱合率の増加は、遊離型胆汁酸の減少傾向および、術後3日目までタウリン抱合型の減少傾向を伴っていた。これは肝切除により、有効な肝細胞数が減少しグリシン抱合型のクリアランスがより低下し、末梢血中への逸脱が増加したためと思われる。

麻酔導入負荷による総胆汁酸の変化をみると、麻酔法別ではNLA群、フローセン群、硬膜外群ともに、導入前後の総胆汁酸に有意の差は見られなかった。しかしNLA群を肝硬変の有無でわけて比較すると、NLA-肝硬変群では麻酔導入により総胆汁酸が有意に上昇することが明らかとなった($p < 0.05$)。この変化は、その他の群の変化と比較しても有意に大きな変化であった。硬膜外群では有意差はなかったが、総胆汁酸の低下する傾向がみられた($0.05 < p < 0.10$)。さらに血清胆汁酸分画を測定した肝硬変群10例のうちNLA麻酔を行った静脈瘤群4例、肝癌群5例で、麻酔導入前後の各胆汁酸%、抱合比などに変化はみられなかった。すなわち肝硬変併存症例で、NLAによる麻酔導入を行ったところ、総胆汁酸は有意に上昇したが、その分画、抱合比などに変化は見られなかった。

NLA 麻酔に用いられる麻薬の fentanyl も Neuroleptics である droperidol も肝臓で分解されるが、肝機能に対する影響は他の麻酔薬よりも少ないと言われ、肝障害を有する症例に好んで用いられる傾向にある。しかし fentanyl と droperidol の合剤である Thalamonal[®] は、肝動脈、上腸管膜動脈および門脈の血流量ならびに血管抵抗を同時に低下させると言われている²⁵⁾。しかも正常の肝血流量 ($875 \pm 127 \text{ ml/min/m}^2$) に対し、肝硬変では $75 \sim 80\%$ ($664 \sim 710 \text{ ml/min/m}^2$)^{26)~28)} に減少し、さらに全肝血流量に対する肝動脈血流量比は、 $57.0 \sim 59.7\%$ と増加し、肝内シャント血流量は全肝血流量の約 $1/2$ を占める様になると言われている²⁶⁾²⁷⁾。そのため肝硬変では、NLA 麻酔によってさえも、肝血流量の低下により、肝細胞の胆汁酸摂取、処理能の低下、ならびに肝内シャント量の増加により、末梢血中の胆汁酸分画に変化をきたさずに、総胆汁酸が上昇するのではないかと考えられる。

結 語

消化器疾患の手術および麻酔による総胆汁酸の変化と、肝硬変併存例の血清胆汁酸分画を経日的に測定し、以下の知見を得た。

① 健常対照群における空腹時総胆汁酸は、平均 $5.6 \pm 3.5 \text{ nmol/ml}$ で男子でやや高く、また高齢者でやや高値を示す傾向がみられた。

② 空腹時総胆汁酸は肝硬変群 $27.4 \pm 16.0 \text{ nmol/ml}$ 、黄疸群 $33.7 \pm 62.0 \text{ nmol/ml}$ と有意に高値を示した。

③ 静脈瘤群では術前後で総胆汁酸が $-21.7 \pm 4.9 \text{ nmol/ml}$ と有意に低下したが、胆汁酸分画に変化はなかった。術後 3～5 日目に総胆汁酸は術前値に復し、胆汁酸分画ではグリシン抱合が、やや低値を示し、コール酸%が術後 7 日目に上昇する傾向がみられた。

④ 肝癌群では総胆汁酸は術後も高値のまま推移し、胆汁酸分画はグリシン抱合率が有意に上昇した。

⑤ 消化管切除群では、術前、術後ともに総胆汁酸の変動は見られなかった。

⑥ 肝硬変群では、肝機能に対する影響が少ない NLA 麻酔でも麻酔導入前後で $21.1 \pm 26.3 \text{ nmol/ml}$ と有意に上昇した ($p < 0.05$)。しかし胆汁酸分画には変化は見られなかった。

以上の結論として、肝硬変では外科的侵襲による血清胆汁酸の量的、質的変動が、他の病態よりも大きいことが明かとなった。

本論文の一部は第70回日本消化器病学会総会および第18回日本肝臓学会西部会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導・御協力頂きました長崎大学医学部第2外科・原田 昇助教授、長崎大学医学部麻酔科・後藤 裕教授、ならびに長崎大学医学部附属病院中央手術部の諸先生方に感謝致します。

御指導並びに御校閲を賜った恩師土屋涼一教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 眞重文子, 柳沢悦子, 大菅俊明: 血中胆汁酸の簡易微量測定法. 臨化 4: 312-318, 1976
- 2) Okuyama S, Uemura D, Hirata H: High-performance liquid chromatographic separation of individual bile acids: Free, glycine and taurine conjugated bile acids. Chem Lett 1976: 679-682, 1976
- 3) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィ法と固定化酵素カラムの組み合わせによる血清遊離及びグリシン抱合・タウリン抱合各胆汁酸分画の分析. 臨病理 29: 446-458, 1981
- 4) 日本消化器病学会肝機能研究会編: 肝機能検査法の選択基準. 日消病会誌 79: 1240-1241, 1982
- 5) 牧野 勲, 篠崎堅次郎: 肝胆道疾患における胆汁酸代謝—肝胆道疾患における血中胆汁酸 sulfate および nonsulfate について. 肝臓 14: 29, 1973
- 6) 村田宣夫, 別府倫兄, 和田達雄: Mass fragmentography による血清中硫酸抱合型, 非硫酸抱合胆汁酸の測定. 肝臓 24: 794, 1983
- 7) 西野 執, 成木行彦: 閉塞性黄疸解除後の血清胆汁酸動態. 日消病会誌 82: 2930-2941, 1985
- 8) 田中直己: 血清胆汁酸測定の臨床的意義. 臨病理 29: 471-474, 1981
- 9) 森田倫史, 松山義則, 樋口 勝: 肝疾患における胆汁酸負荷試験の有用性. 臨病理 29: 467-470, 1981
- 10) 上野山林造: 肝疾患における血中胆汁酸の意義. とくに胆汁酸分画よりみた肝胆道系疾患の診断. 臨病理 29: 478-484, 1981
- 11) Msige F, Imai K, Osuga T: A simple and sensitive assay of total serum bile acids. Clin Chem Acta 70: 79-86, 1976
- 12) Osuga T, Mitamura K, Msige F et al: Evaluation of fluorimetrically estimated bile acid in liver disease. Clin Chem Acta 75: 81, 1977
- 13) 遠藤一, 鹿野敏夫, 清水暉雄ほか: 新しい肝機能検査としての血清中胆汁酸測定. 第1報. 肝疾患における診断的意義. 臨検 23: 185-186, 1981
- 14) 田中直己, 大菅俊明, 鳥居正男ほか: 肝疾患における血清胆汁酸測定の臨床的意義. 肝臓 22: 785-801, 1981
- 15) 別府倫兄, 二川俊二, 島 文夫ほか: 門脈圧亢進症における外因性胆汁酸負荷試験の意義. 肝臓 19: 98, 1978

- 16) 福岡賢一：慢性肝疾患における血清総胆汁酸濃度の臨床的意義。肝臓 26：883—890, 1985
- 17) 平山千里, 奥山澄彦, 辻井 正ほか：肝胆膵疾患と胆汁酸代謝。肝・胆・膵 9：101—113, 1984
- 18) 松崎靖司, 高瀬靖広, 三田村圭二ほか：内視鏡的食道静脈瘤栓塞療法の効果判定指標としての血清総胆汁とその分画。肝臓 24：467, 1983
- 19) Ohkubo H, Okuda K, Ikeda S et al: Role of portal and splenic vein shunts and impaired hepatic extraction in the elevated serum bile acids in liver cirrhosis. Gastroenterology 86: 514—520, 1984
- 20) Murata N, Beppu T, Futagawa S et al: Influence of esophageal transection for esophageal varices on serum bile acids levels. Hepatogastroenterology 34: 164—167, 1984
- 21) 村山裕一：閉塞性黄疸解除後の血清総胆汁酸測定の臨床的意義。日消外会誌 17：1537—1545, 1984
- 22) Vlahcevic ZR, Prugh MF, Gregory DH et al: Disturbance of bile acid metabolism in parenchymal liver cell disease. Clin Gastroenterol 6: 25—32, 1977
- 23) Capocaccia L, Angelico M, Attili A et al: Bile acid metabolism in liver disease. Edited by Barbra L, Dowling RH, Hofmann AF et al: Bile Acids in Gastroenterology. Lancaster, Boston, The Hauge, MTP Press, 1983, p209—216
- 24) 小坂二度見：肝障害患者の麻酔法の選択。臨床麻酔学書。上巻, 東京, 金原出版, 1969, p444—445
- 25) Corssen G, Domino EF, Sweet RB: Neuroleptanalgesia and anesthesia. Anesth Analg 43: 748—763, 1964
- 26) Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP: Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. Circulation 5: 419—426, 1952
- 27) Taylor WJ, Myess JD: Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. Circulation 13: 368—376, 1956
- 28) 上田英雄：肝臓の臨床。1. 肝臓の形態と機能の臨床。2. 静脈カテーテル法による肝臓の代謝と循環の研究。日内会誌 42: 591—632, 1953
- 29) 上田英雄：肝疾患の循環異常。最新医 1: 2316—2322, 1961