

## 閉塞性黄疸の減黄術後黄疸遷延化因子に関する臨床的、実験的検討

防衛医科大学校第1外科

初瀬 一夫 齋藤 理 青笹 季文 坪井 賢治  
出井 雄幸 小峰 規靖 青木 秀樹 山本 真二  
西田 正之 柿原 稔 玉熊 正悦

閉塞性黄疸（閉黄）減黄術後の黄疸遷延化因子を検討した。臨床的検討では悪性腫瘍による閉黄43例を対象とし減黄率  $b$  値を指標とし（良好群  $b < -0.09$ , 比較的良好群  $-0.09 \leq b < -0.05$ , 不良群  $b \geq -0.05$ ）, 遷延化因子を検討した。実験的検討では胆管結紮により閉黄ラットを作成し肝組織血流、動脈血ケトン体比（AKBR）, 門脈血中、全身血中エンドトキシン（Et）を測定した。臨床的結果では胆汁の細菌陽性率、白血球数とも減黄不良群では良好群に比べ有意に増加し（ $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ）, 高Et血症が減黄不良群に2例みられた。実験的結果では門脈血中Etは対照群に比べ閉黄1週目で有意に高く（ $p < 0.001$ ）, 肝組織血流、AKBRは有意に減少した（ $p < 0.001$ ）. 以上より閉塞では肝組織血流の減少、肝のエネルギー低下状態がすでに存在し、さらに感染が黄疸を遷延させることが示唆された。またその感染経路としては胆道感染以外に門脈血中由来のものも考慮する必要があると思われた。

**Key words:** obstructive jaundice, percutaneous transhepatic biliary drainage, biliary infection, endotoxin, arterial ketone body ratio

### はじめに

閉塞性黄疸（閉黄）時にはビリルビンや胆汁酸の直接障害による肝細胞機能の低下<sup>1)</sup>, 肝組織の形態学的変化<sup>2)</sup>などから術後肝不全、腎不全、消化管出血などを生じやすく<sup>3)</sup>, 術前に経皮経肝胆管ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD）を施行し減黄後2期的に手術が行われるのが一般的である<sup>4)</sup>. したがって閉黄症例に対してはいかにして黄疸を早急に除去するかが重要な問題となってくる。しかしながら閉黄症例に対し胆道閉塞を解除しても黄疸が遷延する減黄不良例に遭遇し治療に難渋する場合が少なからず存在する。そこでPTBDにてドレナージがについても黄疸の上がり方が不良な症例についてその原因を究明する目的で、臨床的には悪性腫瘍による閉黄症例に対しPTBD施行後遷延化因子を解析し、その結果を実験的に確かめるため閉黄ラットを作成し、閉黄時の門脈血中および全身血中エンドトキシン、動脈血中ケトン体比（arterial ketone body ratio: AKBR）, 肝組織血流、などを検討した。

### 対象と方法

#### 1. 臨床的検討

悪性腫瘍による閉黄症例に対しPTBDを施行した43例を対象とし清水ら<sup>5)</sup>の減黄率  $b$  値を減黄効果の指標とし減黄遷延化因子を検討した。検討項目は閉塞部位、感染の有無（白血球数、胆汁培養）、1日胆汁量、減黄前総ビリルビン値とした。原疾患は肝門部癌9例、胆嚢癌3例、胆管癌10例、膵癌14例、乳頭部癌6例、胃癌1例であった。減黄率  $b$  値は $-0.09$ 未満を良好群（good）,  $-0.09$ より $-0.05$ を比較的良好群（fair）,  $-0.05$ 以上を不良群（poor）と判定した場合、良好群13例、比較的良好群15例、不良群15例であった。なお肝門部癌では両側のドレナージが施行された症例を、三管合流部以下の閉塞例では左右肝管が十分にドレナージされるようにPTBDチューブが良好な位置に存在している症例を対象とし、PTBD途中でドレナージチューブが逸脱したりした症例は今回の検討対象からは除外した。

#### 2. 実験的検討

Wistar系雄ラット（体重300~350g）を用いPentobarbital麻酔（25mg/kg、尾静脈より静脈内投与）下に胆管をできる限り肝門側で二重結紮後切離することにより閉黄モデルを作成した。3日目、1週間

目に血中ビリルビン (T. Bil), 肝組織血流, 動脈血中ケトン体比(AKBR), 門脈血中および全身血中エンドトキシンを測定した.

T. BilはFuji DRICHEM 5000で, 肝組織血流は方形葉に針状のトランスデューサーを刺しTISSUE BLOOD FLOW METER® (UNIQUE MEDICAL社)で<sup>6)</sup>, AKBRはケトレックス®(三和化学)を用い, またエンドトキシンはトキソカラテスト (生化学工業)にて<sup>7)</sup>, それぞれ測定した.

3. 統計学的検定法

成績はMean±SDで表現し, 百分率の検定はχ<sup>2</sup>検定, 平均値の検定はStudent's t-test, 両群間の相関関係は回帰直線で求め, p<0.05を有意差ありと判定した.

成 績

I. 臨床的成績

1. 閉塞部位

閉塞部位を三管合流部で上下にわけると上部11例, 下部32例になるが上部では減黄良好群は1例, 比較的良好群5例, 不良群5例で, 下部は良好群12例, 比較的良好群10例, 不良群10例で上部のほうが減黄不良な傾向がみられるが有意な差ではなかった.

2. 感染の有無

白血球数は減黄良好群平均6,883/μl, 比較的良好群8,800/μl, 不良群10,807/μlで不良群が有意に白血球数が増加していた (Fig. 1) (p<0.01). 横軸 (X) に減黄率, 縦軸 (Y) に白血球数をとり関係をもてみると Y=47135.591X+12976.455 (r=0.386, p=0.0126) となり白血球と減黄率の間には有意の負の相関がみられた (Fig. 2).

胆汁中細菌陽性率では良好群13例中1例 (7.7%), 比較的良好群15例中2例 (13.3%), 不良群15例中6例 (40%)と不良群に有意に陽性率が高かった (Table 1) (p<0.05). 血中エンドトキシン陽性が2例みられたが2例とも減黄不良群であった.

Table 1 Positive ratio of bile culture in the good, fair and poor group of reduction rate.

reduction rate	bile culture	
	positive	negative
good	1 *	12
fair	2	13
poor	6 *	9

\*p<0.05

Fig. 1 Changes of white blood cell counts in the good, fair and poor group of reduction rate.

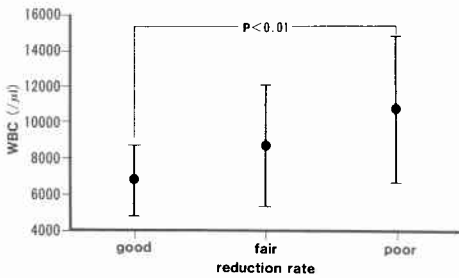


Fig. 2 Relationship between white blood cell counts and reduction rate.

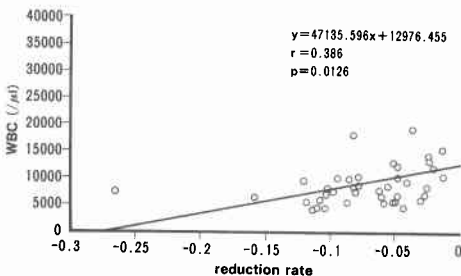


Fig. 3 Changes of bile volume in the good, fair and poor group of reduction rate.

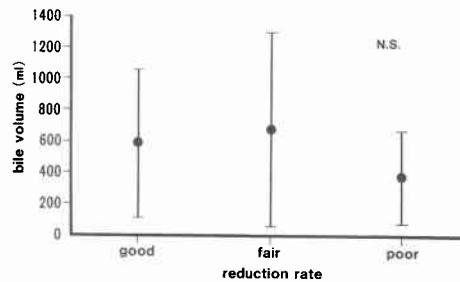
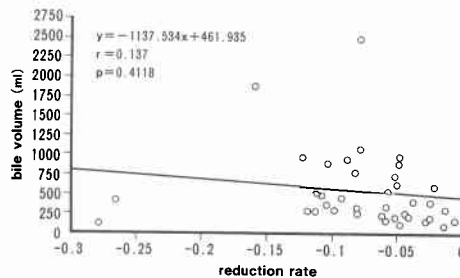


Fig. 4 Relationship between bile volume and reduction rate.



3. 1日胆汁平均流量

良好群 $592 \pm 472$ ml, 比較的良好群 $684 \pm 619$ ml, 不良群 $378 \pm 288$ ml で不良群のほうが1日胆汁平均流量が少ない傾向であったが (Fig. 3), 胆汁流量 (Y軸) と減黄率 (X軸) との間には  $Y = 1137.534X + 461.935$  ( $r = 0.137, p = 0.4118$ ) の関係がみられ統計学的に有意な関連はみられなかった (Fig. 4).

4. 総ビリルビン値

減黄直前の血中ビリルビン値は良好群 $15.3 \pm 4.3$  mg/dl, 比較的良好群 $18.8 \pm 5.9$ mg/dl, 不良群 $18.9 \pm 8.1$ mg/dl と3群間に差はみられなかった (Fig. 5). また血中ビリルビン値 (Y軸) と減黄率 (X軸) との間には  $Y = 29.453X + 20.01$  ( $r = 0.257, p = 0.0964$ ) の関係がみられ統計学的に有意な関連ではなかった (Fig. 6).

II. 実験的成績

1. 血中総ビリルビン値の変化

血中ビリルビンは閉黄ラット作成後3日目で $10.4$  mg $\pm$ 0.3mg/dl, 1週目で $14.4 \pm 1.1$ mg/dl となった.

2. 血中エンドトキシン値の変化

門脈血中エンドトキシンは対照群の $6.4 \pm 1.1$ kg/ml に比べ閉黄1週目では $60.0 \pm 11.5$ pg/ml で閉黄群の

方が有意に門脈血中エンドトキシンが高値であった ( $p < 0.01$ ). 全身血中エンドトキシンは対照群 $7.7 \pm 2.6$ pg/ml に対し閉黄1週目では $17.5 \pm 10.1$ と閉黄群の方が高い傾向がみられたが有意な差ではなかった (Table 2).

3. 肝組織血流およびAKBRの変化

肝組織血流は対照群の $123.1 \pm 9.2$ ml/min/100g に比べ閉黄3日目で $109.5 \pm 16.29$ ml/min/100g と減少し, 閉黄1週目では $93.8 \pm 12.44$ ml/min/100g と有意に減少した ( $p < 0.001$ ). AKBR も対照群の $0.76 \pm 0.13$  に対し閉黄3日目で $0.52 \pm 0.16$ , さらに1週目では $0.36 \pm 0.15$  とそれぞれ有意に減少していた (Table 3) ( $p < 0.02, p < 0.001$ ).

考 察

閉塞性黄疸に対し本邦ではPTBDを施行し減黄した後に根治術を施行するのが一般的である。したがって特に悪性腫瘍の場合は早期に減黄することが望ましいが, なかにはPTBDが施行され胆汁が排泄されているにもかかわらず減黄効果が不良な症例に時々遭遇する。減黄不良の背景因子として肝実質細胞機能障害, 肝血流障害, 感染, 血液凝固線溶異常などがあげられている<sup>8)</sup>。今回の臨床的検討から血中白血球数, 胆汁中細菌陽性率が減黄不良例では増加していたことから閉

Fig. 5 Changes of maximum total bilirubin in the good, fair and poor group of reduction rate.

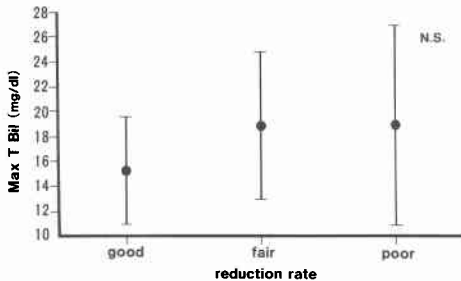


Fig. 6 Relationship between maximum total bilirubin and reduction rate.

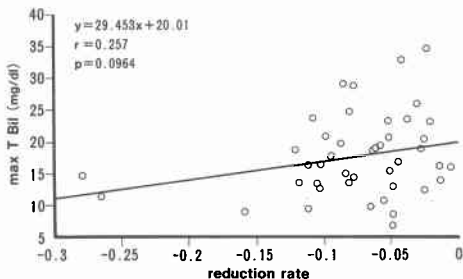


Table 2 Endotoxin in portal and systemic circulation in the rat model of obstructive jaundice.

	control	jaundice 7day
PV Ex (pg/ml)	6.4 ± 1.1 (n=6)	60.0 ± 11.5 (n=6)
Sys Ex (pg/ml)	7.7 ± 2.6 (n=6)	17.5 ± 10.1 (n=6)

PV Ex: endotoxin in portal vein  
Sys Ex: endotoxin in systemic circulation

Table 3 Hepatic tissue flow and arterial ketone body ratio in the rat model of obstructive jaundice.

	control	jaundice 3day	jaundice 7day
HTF (ml/min/100g)	123.1 ± 9.2 (n=8)	109.5 ± 16.29 (n=6)	93.8 ± 12.44 (n=6)
AKBR	0.76 ± 0.13 (n=8)	0.52 ± 0.16 (n=6)	0.36 ± 0.15 (n=6)

HTF: hepatic tissue flow  
AKBR: arterial keton body ratio

塞性黄疸の減黄術後遷延化因子の1つとして感染が関与しているのは明らかと考えられた。菌の内容を検討してみると胆汁中細菌9例中 *Klebsiella* 4例, *E. coli* 3例と腸内細菌由来のグラム陰性桿菌が大部分を占めており、一般の胆道感染症と同一傾向であった<sup>9)</sup>。胆道感染が減黄の遷延化因子となることは永川ら<sup>10)</sup>も述べているがその原因については未解明としている。一方この減黄不良症例のなかでエンドトキシンが陽性の症例が2例みられたことはグラム陰性桿菌の菌体成分であるエンドトキシンとの関与も興味ある点である。

胆道感染とも関連する閉黄時の血中エンドトキシンの影響であるが、閉黄時には腸内胆汁酸の欠如により腸内細菌の増殖がおり腸管壁からのエンドトキシンの吸収促進がおり<sup>11)</sup>、さらに網内系機能低下による spillover 現象により血中にエンドトキシンが出現し、肝不全、消化管出血、腎不全、呼吸不全など多臓器障害の引き金となるとされている<sup>12)</sup>。また Bailey ら<sup>13)</sup>は血中のビリルビンが8.5mg/dl 以上になると正常例にはみられない門脈中エンドトキシンが出現すると報告している。

このように閉塞性黄疸の減黄術後遷延化因子として感染が大きく関与していると考えられるが、その感染経路、機序をエンドトキシンとの関連の中で明らかにする目的で実験的に閉黄ラットを作成し血中エンドトキシンの動態を検討してみた。閉黄時門脈血中エンドトキシンは高値を示しているが全身血中エンドトキシンは正常範囲内にあることから、門脈血中エンドトキシンは類洞内 Kupffer 細胞により処理されているものと考えられた。

教室の西田<sup>14)</sup>は正常ラットに肝組織血流や血圧に変化を与えない微量のエンドトキシンを持続静注することにより胆汁流量の減少と黄疸が出現することを実験的に証明した。一方エンドトキシンの肝細胞障害は直接作用ではなく Kupffer 細胞を介したものでその mediator としてライソゾーム酵素、IL-1, アラキドン酸代謝産物が関与しているといわれている<sup>15)</sup>。

以上のことから閉塞性黄疸では胆道感染だけでなく、閉塞性黄疸そのものに由来する門脈血中高エンドトキシン血症のため常時 Kupffer 細胞は刺激を受け、なんらかの mediator を放出することより肝障害、胆汁鬱滞作用を促進させている可能性が示唆された。

このようにエンドトキシンにはそれ自体に胆汁鬱滞作用が存在するが、さらに今回の実験的検討から閉黄時には肝組織血流の減少、動脈血中ケトン体比

(AKBR)の減少がみられている。閉黄時の肝組織血流障害に関しては古くから報告され<sup>16)17)</sup>、最近では閉黄ラットの肝組織血流は対照ラットにくらべ有意に低下し類洞は拡張していることから、閉黄時には肝小葉内血流の鬱滞を主体とした肝組織血流障害が生じ、閉黄時の減黄不良や術後合併症の要因の1つとして肝組織血流障害の関与が指摘されている<sup>18)</sup>。

AKBR は肝ミトコンドリアの NAD<sup>+</sup>/NADH を的確に反映し、肝の energy charge level とよく相関するといわれ<sup>19)</sup>、家兎においては閉塞時肝細胞のエネルギー状態を現す指標として有用との報告が見られている<sup>20)</sup>。今回の検討から閉黄時の AKBR の低下は肝組織血流減少が1つの誘因と考えられるが、この AKBR が低値をとるということは肝ミトコンドリアの機能低下にはかならず、細胞障害性が強い CDCA 優位な胆汁酸が漏出することになり<sup>21)</sup>、さらに細胞内ミトコンドリアを傷害し肝障害が進行するといった一種の悪性サイクルを形成することが指摘されている<sup>22)</sup>。

一方以前から黄疸遷延化因子として閉塞部位の関係<sup>23)</sup>、術前の黄疸の程度<sup>23)24)</sup>、胆汁流量<sup>23)~25)</sup>、黄疸の持続期間<sup>24)</sup>などがあげられている。しかしながらこれらの報告では減黄効果の判定が減黄後2週間の総ビリルビン値の低下率でなされており、その結果と今回の減黄効果の判定、減黄率 b 値による結果とを直接比較することには無理な面もある。閉塞部位に関しては今回の検討では減黄良好例上部9% (1/11)、下部38% (12/32)であり従来の肝外胆管末端に至る程減黄効果が良好との報告<sup>23)</sup>と同様の傾向であった。術前の黄疸の程度に関しては差がないとの報告や<sup>23)</sup>、差がみられるとの報告<sup>24)</sup>などがみられる。今回の検討からは黄疸の進行とともに減黄効果が不良となる傾向がみられるが有意な差ではなかった。胆汁流量に関しては200~300ml/day 以下では減黄効果が不良との報告<sup>23)24)</sup>がみられるが、今回の検討からは減黄不良例では1日胆汁流量が少ない傾向はみられるものの有意な差ではなかった。一方黄疸の持続期間が長びく程黄疸遷延例が増加するとの報告もみられる<sup>24)</sup>。しかしながら黄疸発現時期を現病歴から完全に同定することは無理な面があること、また閉塞性黄疸に胆道感染が加わると早期に肝の繊維化がおり黄疸が遷延し黄疸持続期間を修飾することが指摘されている<sup>10)</sup>ことなどから今回黄疸持続期間については検討項目から除外した。

このように減黄率 b 値からみた減黄効果は以前から指摘されている閉塞部位、黄疸の程度、胆汁流量と

の関係と同一傾向がみられるものの有意な差にはならなかった。

以上のことから閉塞性黄疸症例の減黄不良例の原因としては閉塞性黄疸自体から生じる肝組織血流の減少、肝ミトコンドリア機能の低下による肝細胞障害があげられ、さらに胆道感染あるいは門脈に存在するエンドトキシンが持続的に肝におよぼす影響で肝細胞障害が促進され黄疸が遷延していくものと推察された。

#### 文 献

- 1) Koyama K, Takagi Y, Ito K et al: Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am Surg* 142: 293—299, 1981
- 2) Sasaki H: Experimental obstructive jaundice in rats. Morphogenetic studies in biliary cirrhosis. *Acta Med Univ Kyoto* 37: 58—83, 1960
- 3) Tanaka T, Ichiba Y, Fujii Y et al: Relationship between bilirubin decreasing rate and morbidity in patients with obstructive jaundice. *Hiroshima J Med Sci* 35: 425—428, 1986
- 4) 高田忠敬, 安田秀喜, 内山勝弘ほか: 閉塞性黄疸—術前減黄術としてのPTCDの是非をめぐって—。肝・胆・膵 13: 925—929, 1986
- 5) 清水武昭, 吉田奎介: 高度閉塞性黄疸患者の減黄術後の血清ビリルビン濃度減少の法則について。肝臓 19: 479—485, 1978
- 6) 竹前紀樹, 大東陽治, 宮下俊彦ほか: 新たに開発した制御差温式組織血流計による脳血流量の測定。信州医誌 32: 334—339, 1984
- 7) 大林民典, 田村弘志, 田中重則ほか: エンドトキシンに特異的な新しい比色定量法の開発。臨病理 33: 639—644, 1985
- 8) 平田公一, 桂巻 正, 唐沢学洋ほか: 減黄不良例の生体防御能, 合併症発生頻度とその背景因子に関する検討。腹部救急診療の進歩 9: 55—60, 1989
- 9) 初瀬一夫, 玉熊正悦: 胆石症の関連病態。臨消内科 2: 1413—1420, 1987
- 10) 永川宅和, 浅野栄一, 宮崎逸夫: 閉塞性黄疸と胆道感染。胆と膵 3: 33—40, 1982
- 11) Koscar LT, Bertok L, Varteresz V: Effect of the bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. *J Bacteriol* 100: 220—223, 1969
- 12) Desmet VJ, Bullens AM, De Groot J: A clinical and histochemical study of cholestasis. *Gut* 11: 516—523, 1970
- 13) Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 63: 774—778, 1976
- 14) 西田正之, 玉熊正悦, 出井雄幸ほか: エンドトキシンの胆汁鬱滞作用とその臨床的意義に関する研究。日外会誌 91: 184—190, 1990
- 15) 嶋田 紘, 中川原儀三: 急性閉塞性化膿性胆管炎(重症胆管炎)の病態と治療。救急医 13: 435—444, 1989
- 16) Edlund Y, Gelin LE: Microcirculatory alterations in biliary obstruction. *Acta Pathol Microbiol Scand* 54: 181—189, 1962
- 17) Arosen KF, Nylander G, Ohlsson EG: Liver blood flow studies during and after various period of total biliary obstruction in the dog. *Acta Chir Scand* 135: 55—59, 1969
- 18) 児玉 治, 藤井康史, 田中恒夫ほか: 閉塞性黄疸における肝組織血流障害に関する実験的, 臨床的検討。日消病会誌 87: 49—56, 1990
- 19) 小澤和恵: 肝臓外科におけるRedox理論の提唱とそれに準じた治療対策の確立。日外会誌 84: 753—756, 1982
- 20) Tanaka J, Ozawa K, Tobe T: Significance of blood keton body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. *Gastroenterology* 76: 691—696, 1979
- 21) 内山和久, 谷村 弘, 小澤和恵: 閉塞性肝障害と胆汁酸代謝。通信医 39: 737—740, 1987
- 22) 谷村 弘, 内山和久, 石本喜和男ほか: 胆汁酸分画からみた病態の解析。肝・胆・膵 17: 303—310, 1988
- 23) 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
- 24) 高田忠敬: 閉塞性黄疸。Medicina 20: 1016—1020, 1983
- 25) 梅田耕明: 閉塞性黄疸減黄術後の胆汁分泌動態。日臨外医会誌 51: 2150—2159, 1990

### **The Clinical and Experimental Study of the Retardation-Factor Influencing on the Decrease of Serum Bilirubin after the Alleviation of Obstructive Jaundice**

Kazuo Hatsuse, Satoshi Saitou, Takafumi Aozasa, Kenji Tsuboi, Takeyuki Idei, Noriyasu Komine,  
Hideki Aoki, Shinji Yamamoto, Masayuki Nishida, Minoru Kakihara and Shoetsu Tamakuma  
The First Department of Surgery, National Defense Medical College

We examined the retardation-factor influencing on the decrease of serum bilirubin after the alleviation of obstructive jaundice. In a clinical study 43 cases of malignant obstructive jaundice were divided into 3 groups on the basis of the bilirubin reduction rate "b" (good group,  $b < -0.09$ ; fair group,  $-0.09 \leq b < -0.05$ ; poor group,  $b \geq -0.05$ ) and some factors in the bilirubin reduction rate were examined. In an experimental study hepatic tissue flow, arterial ketone body ratio (AKBR) and endotoxin in the portal vein and systemic circulation were examined in a rat model of obstructive jaundice which was made by bile duct ligation. The clinical results were as follows: In the poor group, the incidence of a positive bacterial culture of the bile and that of leukocytosis were significantly higher than in the good group respectively ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). Endotoxemia was noted in 2 cases in the poor group. The experimental results were as follows: Endotoxin in the portal vein of the 7-day obstructed group was significantly higher than in the control group ( $p < 0.001$ ). Hepatic tissue flow and AKBR were significantly decreased in the 7-day obstructed group on the other hand ( $p < 0.001$ ). The above data suggested that infection derived not only from the bile duct but also from the portal vein retarded the bilirubin reduction rate in addition to liver dysfunction due to the decrease of the hepatic tissue flow and energy charge in obstructive jaundice.

**Reprint requests:** Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College  
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN

---