日消外会誌　26（9）：2302～2307，1993年

# 閉塞性黄疸における減黄率，減黄術後黄疸遷延化因子と血清IV型コラーゲン・7Sに関する検討

防衛医科大学校第1外科

小峰　規靖　初瀬　一夫　斎藤　理　庄野　聡
青木　秀樹　出井　雄幸　村山　道典　酒井　良博
柿原　稔　玉熊　正悦

種々の疾患による閉塞性黄疸（以下・閉黄）においてその減黄前後，肝繊維化マーカーである血清IV型コラーゲン・7S（以下・7S）を測定し，減黄率および黄疸遷延化因子との関係を検討した．対象とした閉黄24例の減黄前の7Sは，正常対照に比べて有意に高かった（$p<0.001$）．年齢，性別，閉塞部位による差はなく，閉塞持続期間との相関もなかった．減黄率b値を減黄効果の指標とし，良好群（$b<-0.09$），比較的良好群（$-0.09\leqq b<-0.05$），不良群（$b\geqq-0.05$）の3群に分けると，不良群の7Sは良好群に比べ有意に高く（$p<0.01$），減黄率b値と7Sの間には，$r=0.571$，$p<0.005$の有意な相関を認めた．また胆汁細菌陽性例の7Sは，陰性例に比べて有意に高く（$p=0.016$），さらに白血球数とは，$r=0.536$，$p<0.01$の有意な相関を示した．また3群とも，減黄後の7S値に大きな変動は認めなかった．以上から減黄前7S値は，黄疸遷延症例を予測するうえで，有用な指標になると思われた．

**Key words**: obstructive jaundice, type IV collagen (7s domain), prolonged jaundice, bile infection

## はじめに

閉塞性黄疸（以下，閉黄）においては，原因が良性であれ悪性であれ，治療には手術が必要になることが多い．高度閉黄時には，肝機能の著しい低下があり[1)2)]術後合併症も多くなる[3)]ことから，本邦においては手術に際して，まず経皮経肝胆管ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage；PTBD）などの手技を用いて減黄するのが通例である．したがって，早急に減黄することが望ましいが，中には減黄術後順調に胆汁が排出されているにもかかわらず，減黄不良な症例に遭遇する．この黄疸遷延の原因に関して，今回われわれは，近年肝繊維化マーカーとして注目されている血清IV型コラーゲン・7S（以下，7S）[4)～8)]に着目し，減黄前後の7S値と減黄率および減黄術後黄疸遷延化因子との関係を検討した．

## 対象と方法

対象は1990年8月から1992年3月までに防衛医科大学校第1外科で経験した閉黄症例24例｛男性16例，女性8例，平均年齢60.8（28～81）歳｝で，血清総ビリルビンの減黄前最高値は17.7±9.2（6.4～37.1）mg/dlであった．原疾患は，総胆管癌5例，胆嚢癌4例，肝門部胆管癌1例，膵癌4例，乳頭部癌2例，胃癌の肝十二指腸間膜内リンパ筋転移4例，食道癌の肝門部転移1例，肺癌の肝門部転移1例，総胆管結石2例で，減黄手段は，PTBD 19例，経皮経肝胆嚢ドレナージ（percutaneous transhepatic gall bladder drainage；PTGBD）1例，手術4例であった．減黄術後の血清ビリルビン濃度（y）が片対数グラフ上直線的に下降し，$y=ae^{bx}$（a，b：定数，e：自然対数の底，x：減黄術後病日数）で表わされるという清水ら[9)]の減黄率b値を減黄効果の指標とし，減黄率b値$-0.09$未満を良好群（good），$-0.09$以上$-0.05$未満を比較的良好群（fair），$-0.05$以上を不良群（poor）として3群に分けると，良好群8例，比較的良好群8例，不良群8例であった．また閉塞部位を，3管合流部で上下に分けると上部15例，下部9例であった．減黄前の7Sを測定し，減黄効果との関係，および従来黄疸遷延におよぼす因子とされる閉塞性持続期間，閉塞部位，胆道感染の有無（胆汁培養，白血球数），血清総ビリルビン値，胆汁流量を比較検討した．またPTBD後4日，7日，14日に7Sを測定した．なお，7Sは日本DPC社のRadioim-

＜1993年5月11日受理＞別刷請求先：小峰　規靖
〒359　埼玉県所沢市並木3－2　防衛医科大学校第1外科

munoassay キット（カットオフ値：≦6ng/ml）により測定し，正常対象として健常成人99例（男性40例，女性59例）の血清を用いた．結果は，すべて MEAN±SE で示し，統計的検定は，Student's t-test および $\chi^2$検定を用い，相関関係は回帰直線で求め，$p<0.05$を有意と判断した．

## 成　績

1．閉塞時の7S と減黄効果

対象とした閉黄24例の減黄前7S(ng/ml)は，10.25±8.98で，正常対照3.91±0.85（n=99）に比べて有意に高かった($p<0.001$)．男性15例，女性 9 例の7S はそれぞれ，11.34±10.89，8.05±1.57で，男女間に有意差はなかった．また年齢との相関もなかった(**Fig. 1, 2**)．減黄率 b 値からみた良好群，比較的良好群，不良群の7S はそれぞれ，6.10±1.88，7.85±0.88，16.79±13.62で，良好群と比較的良好群間に差はなかったが，良好群と不良群の間には，有意差を認めた($p<0.01$)（**Fig. 3**)．また減黄率 b 値と7S の間には，$r=0.571$，$p<0.01$の有意な相関関係が認められた(**Fig. 4**)．7S が異常高値を示した症例が24例中 2 例あり，1 例は70歳男性で，食道癌術後 1 年 4 か月で肝門部に転移を来した症例，もう 1 例は62歳男性で進行胆嚢癌で肝門部に浸潤を来していた症例であった．2 例とも減黄率 b 値による分類では不良群に属していた．

2．黄疸遷延におよぼす因子と7S

① 閉塞持続期間：病歴より推定した閉塞持続期間は，25.6±16.9日で，7S とも減黄率 b 値とも相関しなかった（**Fig. 5, 6**)．

② 閉塞部位：閉塞部位と減黄率の関係をみると，良好群は下部に有意に多く，上部になるにつれ不良になる傾向を認めた．また上部15例，下部 9 例ではそれぞれ，12.35±10.86，6.73±1.78で上部で高い傾向であったが，有意な差ではなかった（**Table 1**)．

**Fig. 1** Comparison of the value of 7S before the biliary decompression (normal control, 24 all cases, males, females)

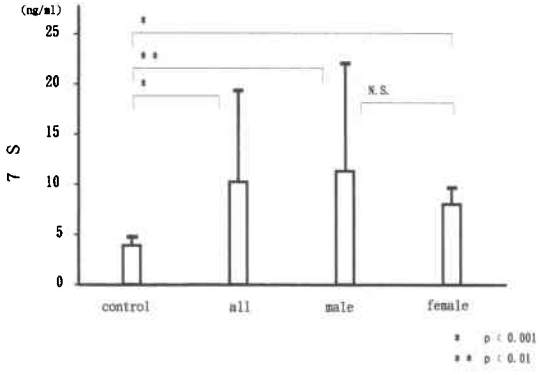



**Fig. 2** Relationship between the value of 7S before the biliary decompression and age

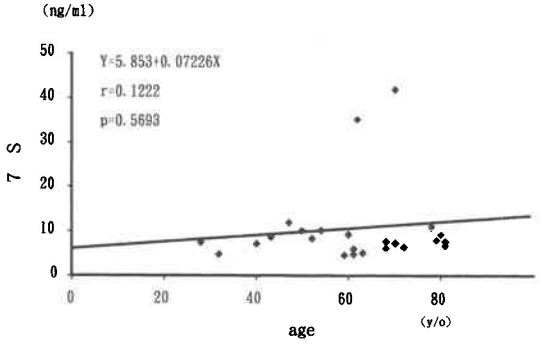



**Fig. 3** Comparison of the value of 7S before the biliary decompression in each group of the reduction rate

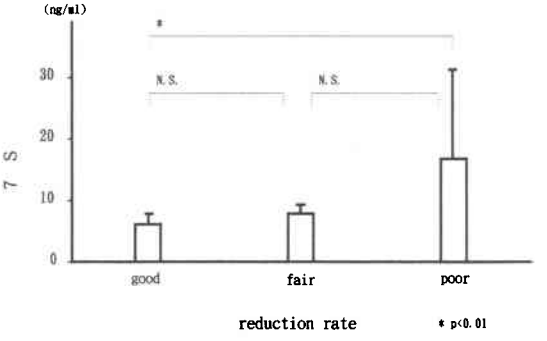



**Fig. 4** Relationship between the value of 7S before the biliary decompression and the reduction rate b

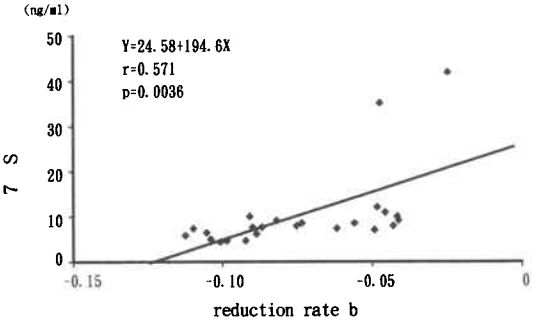


**Fig. 5** Relationship between the value of 7S before the biliary decompression and the duration time of obstruction

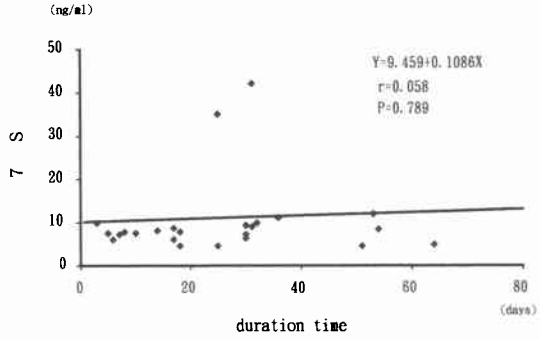



**Fig. 6** Relationship between the reduction rate b and the duration time of obstruction

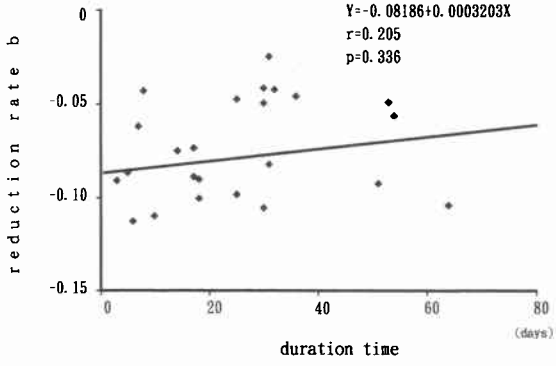



**Table 1** The number of cases and the ratio in each group of reduction rate on the basis of location of obstruction, and the comparison of the value of 7 S before the biliary decompression in the upper and the lower

| | upper 15 cases | | lower 9 cases | |
|---|---|---|---|---|
| reduction rate | No. of cases | (%) | No. of cases | (%) |
| good | 2 | (13)* | 6 | (67)* |
| fair | 6 | (40) | 2 | (22) |
| poor | 7 | (47) | 1 | (11) |
| 7S(ng/ml) | 12.35±10.85 | | 6.73±1.78 | |
| | N.S. | | | |

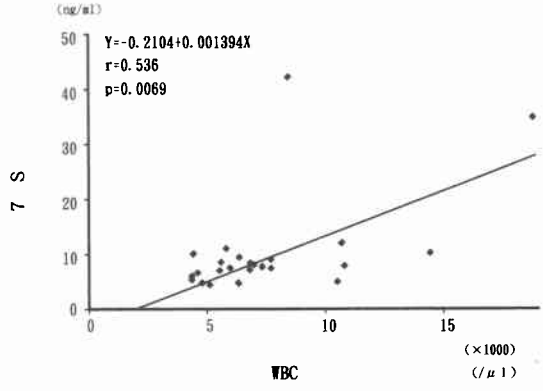
*p<0.05

③ 感染の有無：減黄率と胆汁細菌陽性率との関係をみると，胆汁細菌陽性例の減黄率 b 値は陰性例に比べ有意に不良であった（p<0.05）．一方胆汁細菌陽性7例，陰性17例の7S はそれぞれ，16.91±14.90，7.50±2.28で，胆汁細菌陽性例は陰性例に比べ有意に高かった（p<0.05）（**Table 2**）．減黄前の良好群，比較的良好群，不良群の白血球数（/μl）はそれぞれ，7,225±3,557，6,263±1,104，9,013±4,566で不良群で多い傾向であった．また白血球数は7S とr=0.536，p=0.0069の有意な相関を示した（**Fig. 7**）．

**Table 2** The number of cases and the ratio in each group of reduction rate on the basis of bile culture, and the comparison of the reduction rate b and the value of 7S before the biliary decompression in the positive and the negative

| | positive 7 cases | | negative 17 cases | |
|---|---|---|---|---|
| reduction rate | No. of cases | (%) | No. of cases | (%) |
| good | 0 | (0) | 8 | (47) |
| fair | 3 | (43) | 5 | (29) |
| poor | 4 | (57) | 4 | (24) |
| reduction rate b | −0.0536±0.0202 | | −0.0819±0.0244 | |
| | p=0.012 | | | |
| 7S(ng/ml) | 16.91±14.90 | | 7.50±2.28 | |
| | p=0.016 | | | |

**Fig. 7** Relationship between white blood cell counts and the value of 7S before the biliary decompression




④ 総ビリルビン値：減黄前の血清総ビリルビン値(mg/dl)の最大値は良好群13.28±6.02，比較的良好群15.78±9.59，不良群23.96±8.90で良好群と不良群間には有意差を認めた（p<0.05）．7S とは，r=0.543，p=0.0062の相関関係を認めた（**Fig. 8**）．

⑤ 胆汁流量：1日平均胆汁流量(ml/day)は良好群343±86（n=7），比較的良好群375±122（n=8），不良群296±169（n=6）で各群間で差はなかった．また7S

**Fig. 8** Relationship between serum maximum total bilirubin level and the value of 7S before the biliary decompression

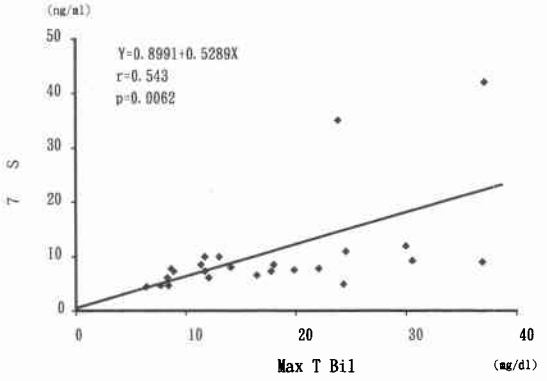



**Fig. 9** Relationship between the value of 7S before the biliary decompression and mean bile volume after drainage operation

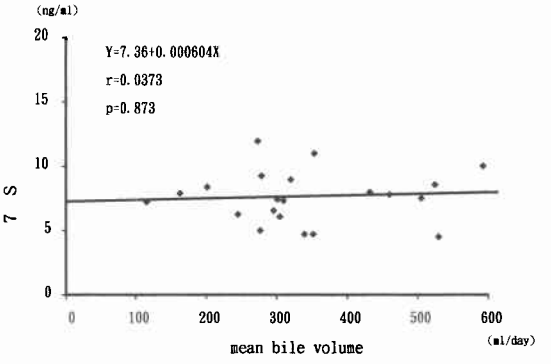



**Table 3** The change of the value of 7S in each group of reduction rate in 14 days after the biliary decompression

| | pre | 4POD | 7POD | 14POD |
|---|---|---|---|---|
| reduction rate | | | | |
| good | 6.10±1.88 (n=8) | 6.10±2.52 (n=6) | 6.05±1.78 (n=6) | 7.84±2.57 (n=5) |
| fair | 7.85±0.88 (n=8) | 7.28±1.14 (n=5) | 9.15±3.64 (n=6) | 9.20±3.40 (n=5) |
| poor | 16.79±13.62 (n=8) | 21.40±15.63 (n=5) | 22.0±24.5 (n=6) | 15.58±12.55 (n=4) |

unit ; ng/ml POD : post operative day

との相関もなかった（**Fig. 9**）.

3. 減黄後の7Sの変化

減黄前，減黄後4日，7日，14日目のうち2回以上7Sが測定された症例での検討では減黄良好群，比較的良好群，不良群とも14日目まで大きな変動はみられなかった（**Table 3**）．不良群で異常高値を示した2例のうち1例に対し7Sが34ng/ml，総ビリルビン値が2.2 mg/dlの時点で右3区域切除術が施行されたが，術後肝不全となった．組織学的には強い肝内のbile stasis, portal-portal fibsosisがみられ，それとともにリンパ球浸潤，門脈域の拡大などがみられた．

## 考　察

7S domainは，基底膜を構成するIV型コラーゲンのN末端領域で，近年この部分に対するRadioimmunoassay法が開発されて血中での測定が可能となり，肝繊維化マーカーとして有用とされている[4)~8)]．正常肝のIV型コラーゲンは光顕レベルで，門脈，中心静脈の血管周囲，胆管，細胆管周囲，肝実質域では類洞壁に沿ってみられ，電顕レベルでは血管，胆管基底膜に一致して分布し，肝繊維化とともに，類洞の毛細血管化に一致して増加するという[4)10)11)]．また，この血清7S値は各種慢性肝疾患において肝繊維化の進行程度に応じて段階的に上昇するという報告が多くみられる[4)~8)]．一方，実験的閉塞性黄疸における肝組織像の変化の報告では，閉黄作成後1週で門脈域における軽度の胆管増成と繊維化がみられ，閉黄期間の延長とともに胆管増成，繊維化の所見が進行し，閉黄4週になると肝硬変の組織像を呈している[12)13)]．また閉塞期間の長いものほど，閉塞性黄疸解除後の肝障害の改善，減黄が不良となることが報告されている[14)]．以上のように慢性肝疾患の肝繊維化に応じ7Sが上昇するならば，閉塞性黄疸においても繊維化の程度や，肝障害の程度の指標になるのではないかと考え，本研究においては減黄前の7Sの程度と減黄効果を中心に臨床的検討を施行した．

今回の検討から，閉塞性黄疸では対照群に比較して有意に7Sが高値であり，また7Sが減黄率b値と有意に正の相関があることが明らかとなった．すなわち減

黄前の7Sが高値であればあるほど黄疸が遷延することを示唆する所見を得た．また従来黄疸を遷延させる因子としては，閉塞持続期間，閉塞部位，胆道感染の有無(胆汁培養，白血球数)，血清総ビリルビン値，胆汁流量や肝臓の胆汁酸合成能などが指摘されているが，今回の検討からは減黄前の7Sは胆道感染の有無，減黄前の血清ビリルビン値に相関がみられた．先に述べたように7Sが肝臓の繊維化を表現するものであれば，閉塞性黄疸では実験的報告でみられたように閉塞期間に応じ線維化が進行することから，7Sも閉塞期間に応じ上昇してくるものと思われる．しかしながら今回の検討では7Sと，病歴より聴取した推定閉塞期間とに相関はみられなかった．閉塞期間と減黄効果に関しては，相関するとの報告[15]と相関しないとの報告[16]にわかれている．この異同は実験では，総胆管を結紮切離することによって即時に胆道の完全閉塞がなされるが，臨床における胆道閉塞，とくに悪性腫瘍による胆道閉塞では徐々に閉塞が進行しており，病歴から正確な閉塞期間を推定することが困難なことを示唆する所見にほかならない．さらには閉塞期間中に繊維化を進行させる胆道感染などが加われば，修飾され閉塞期間とは関係なく減黄効果が不良となることも指摘されている[17][18]．今回の検討でも胆汁細菌陽性ならびに白血球数が増加するにつれ減黄前の7Sが高値を示した．以上のことから閉塞性黄疸減黄後黄疸遷延においては，閉塞期間もさることながら胆道感染による繊維化が重要な要素であり，減黄前の7Sは閉塞期間による繊維化，および胆道感染による繊維化の増悪を端的に表現するものと考えられた．一方減黄後も7Sの低下は14日目までみられなかったことは，PTBDチューブによる化学的炎症あるいはPTBD施行中の胆道感染の影響などが考えられるが，一度形成された繊維化は不可逆性であることを示す所見とも考えられる．今回の検討症例の中で右3区域切除術を施行したのは1例であるが，その症例の7Sは著明に高く，減黄不良例で，手術前値も34ng/mlと高かった．結果的には術後肝不全となり，組織学的にも著明な肝繊維化がみられた．このように障害肝で，広範囲に肝切除が必要な場合，7Sが肝再生のよい指標になるかもしれず今後検討すべき課題である．

閉塞性黄疸では，その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，および胆道感染や門脈に存在するエンドトキシンの影響などにより病態が修飾されている[19]ため，病態をまとめて呈示する指標は存在しない．今回の検討で減黄前の7S値が減黄率と有意の相関を示し，胆道感染例で有意に高いという結果を得たことは，黄疸時に結果として生じる繊維化の程度を7Sが反映しており，術前にしかも減黄前に黄疸遷延例を察知できる客観的かつ有用な指標になりうる可能性が示唆された．

## 文　献


1) 小山研二，和田康夫，伊藤賢治ほか：閉塞性黄疸例における肝障害と手術の問題点．佐藤寿雄 編．外科 Mook．No. 16，外科と肝障害．金原出版，東京，1980，p93—105
2) 岡部健二，大内清昭，大和田康夫ほか：閉塞性黄疸と肝不全．臨消内科　2：853—862，1987
3) 永川宅和，楊　伯仁，高田道明ほか：悪性閉塞性黄疸の外科的治療成績と問題点．日消外会誌　10：729—735，1977
4) 藤沢　洌：IV型コラーゲン・7S．SRL 宝函　15：15—25，1991
5) 中山　一，藤沢　洌，山内眞義ほか：各種肝疾患における血清 Type IV collagen（7S domain）の臨床的意義．肝臓　30：928—929，1989
6) 丸山勝也，岡崎　勲，高木俊和ほか：アルコール性肝疾患における血清 7S コラーゲン測定の意義．肝臓　31：1418—1425，1990
7) 佐賀啓良，狩野吉康，菅原　俊ほか：慢性肝疾患における血清 7S コラーゲン値測定の臨床的意義．肝・胆・膵　21：301—308，1990
8) 三崎盛治，矢野　裕，嶋　照夫ほか：ウイルス性慢性肝疾患における血清タイプIVコラーゲン・7S 測定の有用性について．医と薬学　23：938—941，1990
9) 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
10) Hernandez AM, Delgado FM, Amenta PS: The extracellular matrix in hepatic regeneration. Lab Invest 64：157—166，1991
11) 佐々木博，高原照美，中山義秀ほか：肝コラーゲンの構成と局在．肝の生化学＝箱根シンポジウム記録刊行会編．肝の生化学＝箱根シンポジウム 3．中外医学社，東京，1989，p12—22
12) 藤谷恒明，大内清昭，大和田康夫：閉塞性黄疸における肝腎組織血流量およびエネルギー代謝について—特に低血圧の影響を中心として．肝臓　29：1389—1396，1988
13) 渡辺　敬，鬼束惇義，平賀省始ほか：閉塞性黄疸肝における高エネルギー燐酸化合物および組織血流量の変動に関する実験的研究．岐阜大医誌　40：16—22，1992
14) 岡村広志：肝電顕像，光顕像からみた閉塞性黄疸

解除前後の変化に関する実験的研究．日消外会誌 19：1952—1961，1986
15）高田忠敬：閉塞性黄疸．Medicina 20：1016—1020，1983
16）山口卓雄：閉塞性黄疸時の内因性エンドトキシン血症の発現機序に関する研究．日外会誌 89：1223—1232，1988
17）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
18）清水武昭：閉塞性黄疸における減黄率b値の意義と臨床的価値．腹部救急診療の進歩 9：361—368，1989
19）初瀬一夫，斎藤 理，青笹季文ほか：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．日消外会誌 24：2517—2522，1991

## Relationship between Reduction Rate of Serum Bilirubin Level, Factors in Prolonged Jaundice and Serum Type IV Collagen (7S Domain) Levels in Patients with Obstructive Jaundice

Noriyasu Komine, Kazuo Hatsuse, Satoshi Saito, Satoshi Shono, Hideki Aoki, Takeyuki Idei, Michinori Murayama, Yoshihiro Sakai, Minoru Kakihara and Shoetsu Tamakuma
The First Department of Surgery, National Defense Medical College

We studied the relationship between reduction rate of serum bilirubin level, factors in prolonged jaundice and serum type IV collagen (7S domain) (7S) levels in 24 patients with obstructive jaundice due to various diseases. The mean value of 7S before the drainage operation in 24 patients was significantly higher than that in normal controls ($p<0.001$). There is no significant difference in value of 7S by sex or age, and the value was not influenced by differences either in location or duration of the obstruction. We divided 24 patients into 3 groups on the basis of the reduction rate "b", which were a "good group", $b<-0.09$; a "fair group", $-0.09\leq b<-0.05$; and a "poor group", $-0.05\leq b$. The mean value of 7S in the "poor group" was significantly higher than that in the "good group" ($p<0.01$), and the value of 7S was significantly correlated with the reduction rate "b" ($p<0.01$). The value of 7S in patients with positive bacterial cultures of the bile was higher than that in those with negative cultures ($p<0.05$). Furthermore, the white blood cell counts correlated well with the value of 7S ($p<0.01$). However we did not find the significant changes in the value of 7S after the drainage operation in each of the 3 groups. These results suggest that the value of 7S before the drainage operation is one of the factors in prolonged jaundice even after that is successfully carried out, under the influence of bile infection. Thus we concluded that the measurement of serum 7S domain level before the biliary decompression is clinically useful for predicting prolonged jaundice.

**Reprint requests:** Noriyasu Komine The First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa-shi, 359 JAPAN