

## 閉塞性黄疸患者に対する減黄後胆汁中ビリルビン 濃度測定の意義に関する検討

東京女子医科大学第二病院外科

熊沢 健一 大谷 洋一 窪田 公一 浅海 良昭  
塩沢 俊一 大石 俊典 芳賀 駿介 梶原 哲郎

閉塞性黄疸患者は術後肝不全などの合併症が多い。そこで術前肝機能の評価をより正確に行う目的で減黄を行った68例を対象に排泄される胆汁中の1日あたりのビリルビン量(以下、V. Bil と略記)を測定し肝機能としての有用性につき検討した。この結果、V. Bil は平均 $279 \pm 171$ mg/dayを示し、減黄率b値、ICG消失率(以下、 $K_{0.5}$ 、 $K_{3.0}$ と略記)、Rmaxと強い相関を示した( $p < 0.001$ )。2区域以上の肝切除を行った8例のうち術後肝不全死亡した2例は術前V. Bil、減黄率b値、 $K_{3.0}$ 、Rmaxが低く、とくにV. Bilは耐術例と完全に分けることができた。V. Bilに影響を与える因子を検討した結果、減黄前の血清ビリルビン値とは関係なく、年齢、胆道感染の有無、閉塞部位に影響されていた。以上より、V. Bilは閉塞性黄疸患者の肝機能の評価に有用であり、さらに簡便かつ早期に測定できる点、片側ドレナージでも評価ができる点、腎機能に影響されない点などの利点を備えていた。

**Key words:** evaluation of liver function in obstructive jaundice, bilirubin metabolism, measurement of bilirubin in bile

### はじめに

肝胆膵悪性腫瘍や胆石症などから引き起こされる閉塞性黄疸は胆汁排泄の物理学的障害に始まり肝の代謝障害、さらには多くの臓器障害にまで及ぶ。このような病態下で1期的手術を行うと術後重篤な合併症を招くことが多いため、我が国では術前経皮経肝の胆道ドレナージ(以下、PTCDと略記)などを行い減黄することが一般的となっている。

しかし、同じようにPTCDを試みてもその減黄速度は早期に改善されるものからいつまでも黄疸がなくなるものまでみられ、肝障害の程度はさまざまである。閉塞性黄疸による肝機能障害は黄疸以外に特徴的なものはなく、また一般的な血液生化学検査でも肝硬変症ほどの異常値は示さないため軽症に考えがちである。しかし、肝切除例のうち術後重篤な合併症を引き起こすのは閉塞性黄疸症例が明らかに多く<sup>1)</sup>、的確な肝機能の評価が望まれる。閉塞性黄疸特有な肝障害を評価するため減黄率b値<sup>2)</sup>、ICG Bmax<sup>3)</sup>、ICG大量負荷試験<sup>4)</sup>などが考案されている。それぞれに肝臓の排

泄機能の評価として有用であるが、どれもPTCDを行ってから十分減黄がなされてから評価される数値である。したがってもし減黄を開始してから早期に機能評価できるパラメーターがあれば治療方針、手術術式を早く決定でき有用と考えられる。そこでわれわれはPTCDにより排泄される胆汁に注目し、ビリルビン濃度を測定することにより肝機能の評価を試みたので報告する。

### 対象・方法

過去12年間に肝胆膵悪性腫瘍でPTCDを施行した症例のうち1日胆汁排泄量と胆汁中ビリルビン濃度を経時的に測定した68例を対象とした。これらの対象例はPTCD施行による胆管出血、チューブ逸脱などのトラブル例および肝外胆管の閉塞が不完全で胆汁が十二指腸へ一部排泄されている症例および左右胆管が分断され片側しかドレナージされなかった症例も除外し、排泄された胆汁の全量が採取できたと判断された症例のみである。対象の原疾患は肝外胆管癌29例、胆嚢癌15例、乳頭部癌10例、膵癌10例、肝内胆管癌4例で、胆石症は胆汁中のビリルビンや胆汁酸の代謝異常を起こしている可能性があり今回の対象からは除外した。また、手術術式をみると2区域以上肝切除8例、2区

域未満肝切除6例, 臍頭十二指腸切除27例, 胆管切除5例, 非手術22例で, 肝臓同時切除例は6例であった。

対象例に対して毎日胆汁を蓄えておき, その排泄量を測定するとともに一部の胆汁を採取しネスコート T-BIL-VE(日本商事)を用いてビリルビン濃度を測定し<sup>5)</sup>, さらに両者を乗じて1日あたりの排泄ビリルビン量(以下, V. Bil と略記)を経時的に算出した。また, 同時に血清総ビリルビンを測定し, 減黄率 b 値を求めた。さらに ICG 負荷試験をわれわれの方法で行い<sup>6)</sup>, 0.5mg/kg 負荷時と3.0mg/kg 負荷時の消失率(以下それぞれ,  $K_{0.5}$ ,  $K_{3.0}$  と略記)および最大除去率(以下,  $R_{max}$  と略記)を算出し V. Bil との相関を求めた。また, 対象68例の V. Bil の数値を左右する因子として年齢, PTCO 前の血清総ビリルビン値, 胆汁培養による細菌検出の有無, 肝外胆管の閉塞部位について検索した。さらに2区域以上肝切除を行った8例について耐術した6例と肝不全死亡した2例, また対象外ではあるが片側ドレナージのみで2区域以上の肝切除を行った4例の術前肝機能を比較検討した。そして最後に術後総ビリルビンの最高値からみた手術術式別 V. Bil の安全限界を検討した。

得られた数値は平均値±標準偏差で表し, 平均値間の有意差検定は unpaired Student t test を用い  $p < 0.05$  をもって有意差有りとした。また, 相関の有無は線形回帰分析を行い  $p < 0.01$  をもって相関有りとした。

## 成績

### 1) 減黄後胆汁中ビリルビンの排泄状況

対象68例の V. Bil の経時的推移をみると減黄初日は  $179 \pm 124$ mg, 2日目  $384 \pm 237$ mg, 3日目  $359 \pm 228$ mg, 4日目  $305 \pm 193$ mg, 5日目  $262 \pm 175$ mg, 6日目

$228 \pm 151$ mg, 7日目  $207 \pm 138$ mg, 9日目  $188 \pm 123$ mg, 11日目  $176 \pm 120$ mg, 13日目  $169 \pm 112$ mg であった (Fig. 1)。初日は胆管内を洗浄していること, 24時間胆汁を採取していないことから低い値を示したが, 2日目には最高値となりその後徐々に減少して1週間を過ぎるとほぼ一定の値を示した。しかし, 標準偏差をみるとかなりのバラつきがありとくに2, 3日目が著しく, その後はやや減少傾向を示した。このように V. Bil は経時的に変化するものであり, したがって V. Bil の測定時期によりそれぞれ意義が異なることが予想されるが, 今回の検討では黄疸というビリルビン負荷がなかったときの肝の排泄能をみる目的で減黄後1週間の V. Bil の平均値を求め, 他の因子と比較検討した。

### 2) V. Bil と他の肝機能検査との相関

対象68例の各種検査の平均値はそれぞれ V. Bil が  $279 \pm 171$ mg/day, 減黄率 b 値が  $0.0638 \pm 0.0306$ ,  $K_{0.5}$

Fig. 2 Correlation between V. Bil and the serum bilirubin decreasing rate "b"

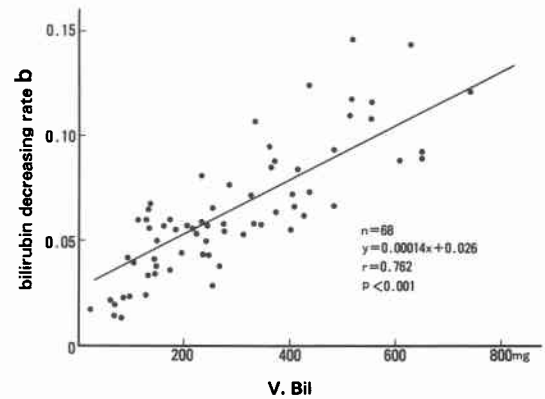


Fig. 3 Correlation between V. Bil and  $K_{0.5}$

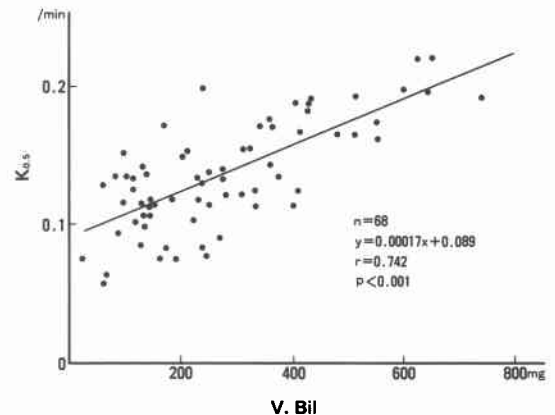
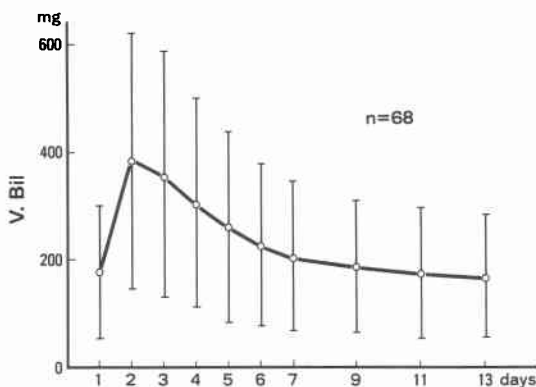


Fig. 1 Time-course changes in V. Bil



が $0.1357 \pm 0.0384/\text{min}$ ,  $K_{3.0}$ が $0.0971 \pm 0.0326/\text{min}$ ,  $R_{\text{max}}$ が $0.939 \pm 0.509\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{min}$ であった。ついで、V. Bil と他の検査との相関をみると、減黄率  $b$  値とは相関係数 $0.762 (r < 0.001)$ ,  $K_{0.5}$ とは $0.742 (r < 0.001)$ ,  $K_{3.0}$ とは $0.834 (r < 0.001)$ ,  $R_{\text{max}}$ とは $0.805 (r < 0.001)$ とすべて強い相関を示した (Fig. 2~5)。

3) V. Bil を左右する因子

V. Bil がどのような因子によって影響を受けているかを検討した。まず年齢をみると、対象例の平均年齢は64.6歳であったがV. Bil との相関は相関係数 $-0.326$ を示し ( $p < 0.01$ )、わずかながら加齢とともにV. Bil は低値を示す傾向にあった (Fig. 6)。つぎにPTCD 施行直前の血清総ビリルビン (平均 $15.0 \pm 7.0 \text{mg}/\text{dl}$ ) とV. Bil との相関をみた (Fig. 7)。しかし結果は相関係数 $0.027$ と両者に相関はみられなかった。また胆道感染の影響についてみた (Fig. 8)。PTCD 時胆汁培養により細菌が検出されたのは12例ありこれらの

Fig. 4 Correlation between V. Bil and  $K_{3.0}$

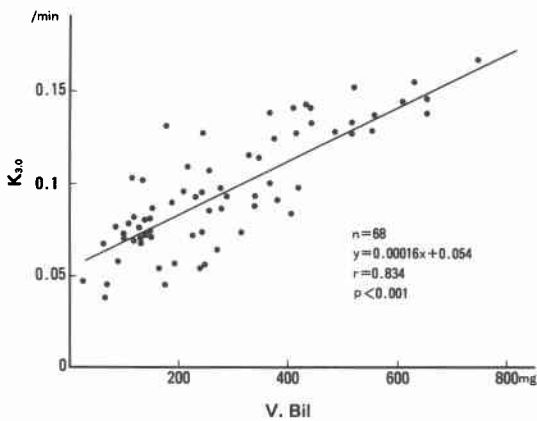


Fig. 5 Correlation between V. Bil and  $R_{\text{max}}$

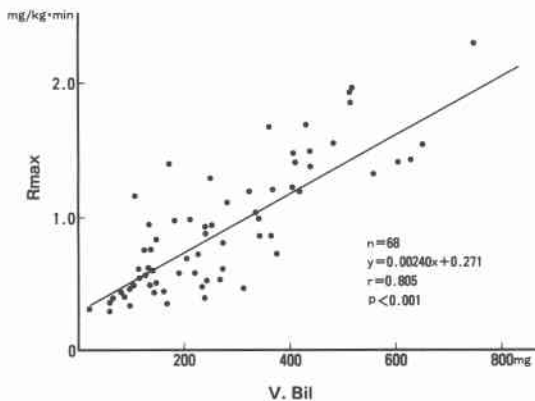


Fig. 6 Correlation between V. Bil and age

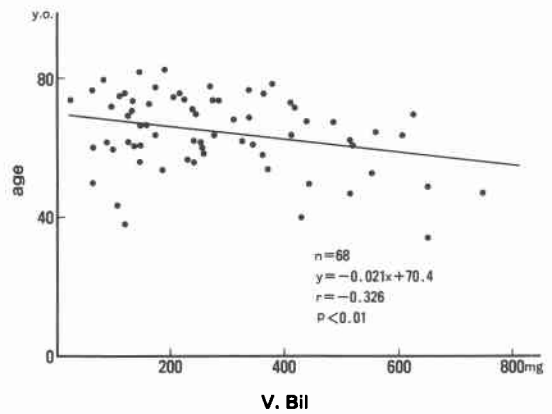


Fig. 7 Correlation between V. Bil and serum total bilirubin prior PTCD

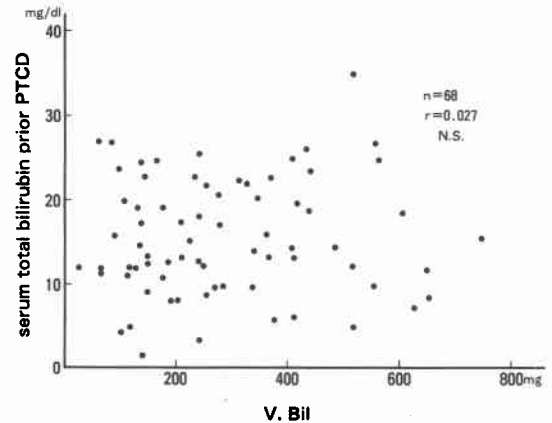
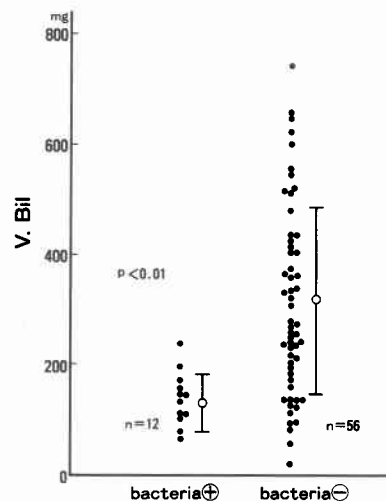


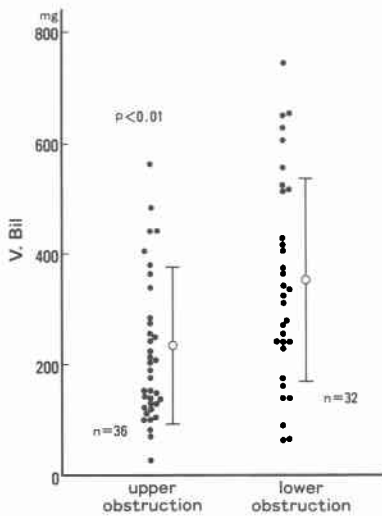
Fig. 8 Comparison of patients with drained bile positive for bacteria and those negative bile



V. Bilは $127.7 \pm 49.0$ mg/dayであった。これに対し細菌が検出されなかった56例のV. Bilは $311.3 \pm 170.4$ mg/dayであり細菌検出例が低値を示した( $p < 0.01$ )。さらに胆管の閉塞部位との関係についてみた (Fig. 9)。3管合流部より肝側での閉塞36例のV. Bilは $216.1 \pm 129.7$ mg/day、3管合流部より十二指腸側での閉塞32例は $349.5 \pm 185.5$ mg/dayであり上部胆管閉塞例のほうが低値を示した ( $p < 0.01$ )。

- 4) 2区域以上肝切除例の術前肝機能の比較
- ① 全肝ドレナージ例
- 2区域以上肝切除を行った8例を肝不全死亡2例と

Fig. 9 Comparison of V. Bil values in patients with upper biliary obstruction and those with lower biliary obstruction



耐術した6例に分け、術前の検査成績を比較してみた (Fig. 10)。なお対象8例の手術時間は耐術例 $485 \pm 80$

Fig. 10 Data on preoperative liver function in patients who underwent resection of two or more hepatic segments

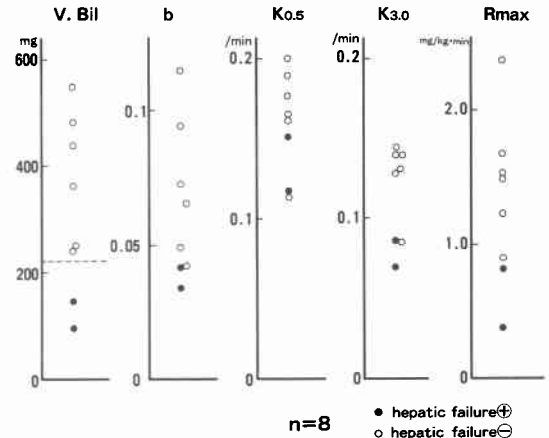
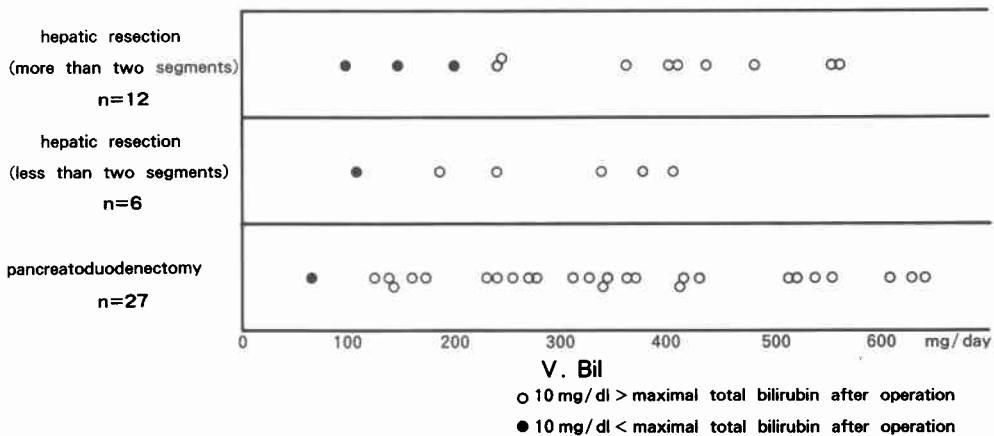


Table 1 Data on preoperative liver function in patients who underwent unilateral drainage in PTCB before resection of two or more hepatic segments

case	V. Bil	b	K <sub>0.5</sub>	K <sub>3.0</sub>	R <sub>max</sub>	complication
1	199	-0.0641	0.1164	0.0664	0.385	hepatic failure
2	403	-0.0517	0.1133	0.0844	1.227	—
3	408	-0.0518	0.1081	0.0752	0.631	—
4	559	-0.0670	0.1420	0.0895	0.606	—

Fig. 11 Comparison of V. Bil values in surgical methods



min, 肝不全例 $446 \pm 20$ min, 出血量は耐術例 $2,800 \pm 1,309$ ml, 肝不全例 $1,725 \pm 318$ mlで、両群に差はみられなかった。V. Bilは耐術例 $386 \pm 128$ mg/dayに対し肝不全例 $123 \pm 35$ mg/day ( $p < 0.01$ ), 減黄率b値は耐術例 $0.0731 \pm 0.0273$ , 肝不全例 $0.0378 \pm 0.0055$  ( $p < 0.05$ ),  $K_{0.5}$ は耐術例 $0.1611 \pm 0.0434$ /min, 肝不全例 $0.1342 \pm 0.0234$ /min,  $K_{3.0}$ は耐術例 $0.1226 \pm 0.0328$ /min, 肝不全例 $0.0784 \pm 0.0117$ /min ( $p < 0.05$ ), Rmaxは耐術例 $1.417 \pm 0.642$ mg/kg $\cdot$ min, 肝不全例 $0.526 \pm 0.281$ mg/kg $\cdot$ min ( $p < 0.05$ )であった。

## ② 片側ドレナージ症例

左右胆管が分断され片側のドレナージのみで2区域以上肝切除を行った4例の術前肝機能データはV. Bil  $392 \pm 148$ mg/day, 減黄率b値 $0.0587 \pm 0.0081$ ,  $K_{0.5}$   $0.1200 \pm 0.0151$ /min,  $K_{3.0}$   $0.0789 \pm 0.0102$ /min, Rmax  $0.712 \pm 0.0361$ mg/kg $\cdot$ minであった。切除側をそのままにした片側のドレナージであり1例が肝不全死した。肝不全例をみると減黄率b値や $K_{0.5}$ では他の症例と大差がなかったが、V. BilとRmaxは耐術例に比較して明らかに低値を示しており術後の肝排泄機能を反映していた(Table 1)。

## 5) 手術術式別V. Bilの安全限界

片側ドレナージを含む2区域以上肝切除12例, 2区域未満肝切除6例, 臍頭十二指腸切除27例について術後総ビリルビンの最高値が $10$ mg/dlを越えた症例と越えなかった症例に分け術前のV. Bilの値を比較した(Fig. 11)。術後総ビリルビンが $10$ mg/dlを越えた症例のV. Bilの値は2区域以上肝切除3例ではそれぞれ $98, 147, 199$ mg/day, 2区域未満肝切除では $108$ mg/day, 臍頭十二指腸切除では $63$ mg/dayと各術式の最低値を示した。これに対し術後総ビリルビンが $10$ mg/dlを越えなかった症例のV. Bilの最低値は2区域以上肝切除では $240$ mg/day, 2区域未満肝切除では $185$ mg/day, 臍頭十二指腸切除では $124$ mg/dayと $10$ mg/dlを越えた症例より高い値を示した。

## 考 察

閉塞性黄疸は肝機能障害を初めとし、血液凝固異常<sup>7)</sup>, 消化性潰瘍<sup>8)</sup>, 腎不全<sup>9)</sup>, 循環動態の異常<sup>10)</sup>など多くの臓器障害が指摘されている。このなかで術後重篤な合併症を起こすのが肝機能障害である<sup>1)</sup>。閉塞性黄疸時の肝機能障害は肝内胆管の拡張, 細胞の膨化, 組織間隙の浮腫, 細胞膜障害に始まり<sup>11)</sup>, 脂質代謝異常, 蛋白合成能亢進, エネルギー代謝障害などを引き起こし<sup>12)</sup>, 肝での酸素消費は亢進している<sup>13)</sup>。これらの肝障

害は血清総ビリルビンが $5$ mg/dl以下の軽度黄疸であっても不可逆性的変化を起こしており, PTCDにより減黄がなされても肝障害の程度は個々に違っていることに注意しなければならない。したがって, この肝障害を正確に評価するため各種の検査法が考案されている。そのなかでもICG負荷試験はおもに肝の排泄機能をみるのに有用とされているが, ICGが血中でアルブミンと結合する際黄疸時にはビリルビンと競合してしまい肝細胞への取り込みが悪くなり正常時より低値を示してしまうため減黄がなされた時点で行う必要がある。また, われわれの経験では閉塞性黄疸時の特徴として肝硬変症と違い大量負荷を行わないと肝障害を評価することができない<sup>4)</sup>。一方, 減黄率b値は閉塞性黄疸時の肝機能検査として高い評価を得ているが, 減黄後約2週間のデータをみなければ誤差を生じやすいことと肝だけではなく腎から排泄されている分を含めた肝腎の総合的なビリルビン排泄機能を表している。われわれはこれらの検査法の欠点を補うため1日あたりの胆汁中のビリルビン排泄量(V. Bil)を肝機能のパラメーターとして考案した。

閉塞性黄疸でPTCDを行い減黄するという事はいわば体内でビリルビンを負荷した時の肝での排泄機能をみていると考えられる。この時負荷された血中ビリルビン濃度の推移をみるのが減黄率b値であり肝から排泄されてきたビリルビンを測定したのがV. Bilである。したがって, V. Bilはビリルビン負荷がかかった時にどれだけのビリルビンを排泄できるかを直接測定している点に意義がある。そしてV. Bilの特徴として非常に測定が簡便であること, 減黄率b値と違い腎の影響を受けないこと, 片側ドレナージの時には部分肝排泄機能を予測できるなどが挙げられる。このような利点のあるV. Bilを临床上使用するためにまず経時的变化を追ってみた。その結果個々に多少の差異はあったが平均値でみると減黄後2, 3日目にピークを示し, ほぼ1週間を過ぎると一定の値を示した。この経時的变化の意義についての検討は今回の対象例では病期期間, 減黄時の血清総ビリルビン, 胆管炎の有無など背景因子が違うため言及せず, 今回はビリルビンの負荷がかかっている初めの7日間の平均値を求めて検討した。

この減黄初期のV. Bilは従来の肝機能検査である減黄率b値,  $K_{0.5}$ ,  $K_{3.0}$ , Rmaxと強い相関を示し肝機能の評価に有用であった。さらに術後肝不全の予測の評価を2区域以上肝切除例について検討してみると

V. Bil は肝不全例と耐術例と1%未満の危険率で有意差を認めた、とくに片側ドレナージを行った症例の場合当然減黄が不十分なため減黄率b値や $K_{0.5}$ では残肝の機能を予測することはできなかったのに対しV. Bilでは術後の予後を反映していた。このような結果からみて今後症例を重ねることによりV. Bilは黄疸肝に対する機能評価としてきわめて有用な検査法となる可能性が示唆された。さらに症例数は少ないものの術式別の術前V. Bil値の安全限界を術後の高度黄疸例から予測してみると、臍頭十二指腸切除では100mg/day以上、2区域以下肝切除では150mg/day以上、2区域以上肝切除では240mg/day以上が基準と考えている。このように術前のV. Bilの値から手術術式を選択することが可能と考えられた。

一方、V. Bilの値を左右する因子についてみると年齢、胆汁中の細菌検出の有無、閉塞部位に影響されていた。胆管炎が閉塞性黄疸による肝障害を悪化させることは以前よりいわれており<sup>14)</sup>、胆管炎による浮腫が毛細胆管への輸送能を低下させることは想像できる。また、閉塞部位による違いはあまり論じられていないが、上部胆管の閉塞では比較的早期より胆道内圧が上昇し胆汁中の成分が早くから逆流して肝障害を強めるのではないかと考えられる。しかし、当初予想していたPTCD直前の血清総ビリルビン値との相関がみられなかったことは注目すべき点である。これは単に皮膚の黄色味が肝障害の程度を表しているわけではなく、胆管炎や腎機能、さらには閉塞部位などのほうが肝機能を左右する大きな因子と考えるべきである。したがって、黄疸が軽度だからすぐ根治術を行ったり逆に黄疸が強いから手術を締めたりするのは早計であるといわざるをえない。

手術時期に関してみると、PTCDが始まった頃は減黄された血清総ビリルビンの値が重視され2~3mg/dl以下まで待つのが一般的であった。しかし、減黄率b値の考えが登場して減黄される過程が大切であるとされるようになってきた。事実、減黄良好例に対してはたとえ血清総ビリルビン値が高くても手術を行うという意見もある<sup>14)</sup>。われわれが考案したV. Bilに関してさらに詳細な経時的变化を検討する必要があるが、V. Bilは決して経時的に改善されることはなくビリルビンの排泄機能はPTCDを行った直後にほぼ決まっていると考えるべきでこの排泄障害だけからみれば軽度障害例では早期に手術してもよいと考えられ、また重篤な障害例は減黄がなされても手術すべきではないと

考える。

最後に体内におけるビリルビン代謝からV. Bilの意義を考えた場合いくつかの問題点があげられる。たとえば病期間や血清総ビリルビンの異なる症例を比較してよいかどうか、肝細胞内への取り込みの悪い $\delta$ ビリルビンの影響はどうか、肝細胞から毛細胆管への輸送を考えたとき脱水などの全身循環動態との関連はないかなどである。これらの疑問点とV. Bilの経時的变化の意味を追求することにより閉塞性黄疸におけるビリルビン代謝の障害機序が解明され、さらには真の肝予備能を知ることができる可能性があり今後検討すべき課題であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 熊沢健一, 窪田公一, 大石俊典ほか: 胆道癌切除例における術後合併症の検討. 日臨外医会誌 54: 1204-1208, 1993
- 2) 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
- 3) 岡 進: 閉塞性黄疸における減黄効果判定指標としての胆汁中 ICG 濃度測定について. 日外会誌 83: 1307-1320, 1990
- 4) 熊沢健一, 大石俊典, 大東誠司ほか: ICG 検査からみた閉塞性黄疸患者に対する肝機能の評価. 日消外会誌 25: 2483-2488, 1992
- 5) 小池敏子, 谷口誠一, 村本雅宏ほか: ビリルビンオキシダーゼを用いた血清総ビリルビン測定法. 臨病理 22: 371, 1984
- 6) 熊沢健一, 菊池友允, 大石俊典ほか: ICG Rmax の信頼度の評価とその補正法. 日消外会誌 21: 2716-2723, 1988
- 7) Rapaport SI, Ames SB, Mikkelsen S et al: Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. N Engl J Med 263: 278-282, 1960
- 8) Silen W, Skillman JJ, Hin M et al: The effect of biliary obstruction upon canine gastric secretory activity. J Surg Res 2: 197-200, 1962
- 9) Dawson JL: Acute postoperative renal failure in obstructive jaundice. Ann R Coll Surg Engl 42: 163-181, 1968
- 10) 熊沢健一: 肝外性閉塞性黄疸時の循環動態に関する実験的研究. 日消外会誌 19: 2365-2373, 1986
- 11) 宮崎 勝, 伊藤 博, 神野弥生ほか: 閉塞性黄疸1991-臓器障害-肝細胞障害, 胆と臍 12: 5-9, 1991
- 12) 大菅俊明: 閉塞性黄疸1991閉塞性黄疸の病態と問題点, 胆と臍 12: 1-4, 1991
- 13) 大東誠司, 菊池友允, 熊沢健一ほか: 肝外性閉塞性黄疸時における全身ならびに肝血行動態, 酸素需

給動態に関する実験的研究. 日消外会誌 24 :  
1201-1207, 1991

14) 清水武昭, 吉田奎介: 術前減黄をめぐる諸問題, 減  
黄率  $b$  値の評価. 胆と膵 10 : 583-590, 1989

### Study of Bilirubin Measurement in Bile Drained from Patients with Obstructive Jaundice

Ken-ichi Kumazawa, Yoichi Otani, Koichi Kubota, Yoshiaki Asami, Shunichi Shiozawa,  
Toshinori Oishi, Shunsuke Haga and Tetsuro Kajiwara  
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

Patients with obstructive jaundice often have complications such as postoperative hepatic insufficiency. In this regard, to ensure precise evaluation of preoperative liver function, we determined the level of bilirubin per day in drained bile (V.Bil) in 68 patients who underwent biliary drainage, and examined the usefulness of this parameter as an index of liver function. V.Bil was  $279 \pm 171$  mg/day on average, showing a close correlation with the serum bilirubin decreasing rate " $b$ ", ICG disappearance rate and maximal removal rate ( $p < 0.001$ ). Eight patients underwent resection of two or more hepatic segments, and 2 of them died of postoperative hepatic insufficiency. In these 2 patients, V.Bil was distinctly different from those in patients surviving after surgery. Analysis of factors affecting V.Bil revealed that age, biliary infection and site of obstruction influenced V.Bil, regardless of the serum bilirubin level prior to biliary drainage. Thus, V.Bil is useful for evaluation of liver function in patients with obstructive jaundice. Measurement of this parameter is advantageous in that it is simple and feasible at an early stage, that it allows the use of unilateral drainage, and that it is not affected by renal function.

**Reprint requests:** Ken-ichi Kumazawa Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital  
2-1-10 Nishi-oku, Arakawa-ku, Tokyo, 116 JAPAN

---