日消外会誌　31（7）：1756～1766，1998年

黄疸肝切除における術前減黄の有用性に関する実験的検討

防衛医科大学校第1外科
青　木　　秀　樹

黄疸肝切除における術前減黄の有用性についてラットを用いて実験的検討を行った．まず，減黄の有無および長短による肝切除前後の肝機能，肝切除後の肝エネルギー代謝・肝再生能への影響を検討した．その結果，エネルギー代謝は術前減黄なしの場合有意に低下し，肝再生能は減黄期間の延長とともに有意な改善を認めた．しかし，術前減黄の問題点として胆道感染が挙げられた．そこで，減黄時に排泄胆汁を十二指腸に再投与して生理的な状態にすることが胆汁分泌動態や肝再生能，細菌感染などにどう影響するかを検討した．その結果，細菌陽性率には有意差は認めなかったが，胆汁再投与群では非投与群に比べて胆汁流量やビリルビン排泄量は有意に増加し，減黄効果も促進され，肝再生も良好であった．以上より，黄疸肝切除において術前減黄は不可欠であり，その際に排泄胆汁を再投与して肝再生に対して有利な状態にすることは，術後肝不全予防に有意義であると考えられた．

Key words： obstructive jaundice, biliary drainage, bile refeeding, hepatectomy

緒　言

閉塞性黄疸患者には原病の進行に加えて，胆道内圧の上昇による胆汁成分の組織内貯留，門脈圧亢進などに基づく諸臓器の機能障害や，胆汁の腸肝循環異常に基づく代謝障害によって複雑な病態が生じる[1]．これらの多くはsurgical riskを高める要因となることから，閉塞性黄疸の根治手術に際しては予め閉塞を解除することが手術成績の向上に望ましいといわれ，その改善法として経皮経肝的胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage：以下，PTBD）による術前減黄は急速に普及し，閉塞性黄疸患者の術後死亡率を減少させるに至った[2]．しかし，胆道癌で根治手術に肝切除を必要とする場合には手術侵襲が極めて大きくなることもあって，術前減黄を行っても依然として術後肝不全や術後感染など致命的な合併症が少なくない[3]．当科における肝切除例の臨床的検討でも，黄疸合併例では術前減黄を行っても肝切除後に肝不全の指標とされる直接型ビリルビン優位の黄疸遷延例を高率に認めている．また，術前の減黄率が不良な症例や胆汁細菌培養陽性例に黄疸が遷延する傾向を認めており，術前よりの減黄の促進や胆道感染対策の重要性を示唆する結果であった[4]．

一方，術前減黄に関して，欧米ではPTBDによる術前減黄施行例を非施行例と比較しても手術危険度に差が無かったことや，入院期間の延長による治療費の増大などから術前減黄はroutineに行うべきではないとの報告もみられ[5)6)]，これらの報告以来，本邦でもその適応に関して再検討される傾向にある．胆道感染やそれに伴う黄疸遷延例の存在，原疾患が悪性の場合には瘻孔へのimplantation，原発巣の進行など，drainage tubeの留置期間の延長に伴う問題点が挙げられる．また黄疸合併悪性腫瘍でも膵頭十二指腸切除では術前減黄を行わなくても術後合併症などの手術危険度に差を認めなかったとの報告[7]や，さらに近年，欧米でもPTBDの技術の向上や術式別の検討結果からPTBDは胆管炎合併例や肝門部胆管癌などに対する術前処置として有用であるとの報告[8]もみられており，術式による必要性の是非も指摘されている．

そこで本研究は術式を肝切除に限定し，黄疸合併例において術前減黄が有用であるか否かとその際の問題点に関する対策を合わせて検討することを目的として行った．

対象と方法

＜実験1＞黄疸肝切除における術前減黄の有用性に関する実験的検討

1）閉塞性黄疸および減黄モデルの作成方法

体重250g前後のWistar系雄性ラットを用い，外胆汁瘻による減黄モデルを作成した．すなわち，pentobarbital（40mg/kg BW）尾静脈麻酔下に，内径

＜1998年3月11日受理＞別刷請求先：青木　秀樹
〒736-0053　広島県安芸郡海田町寿町2－1　第13師団司令部医務官室

0.02inchのシリコンチューブ（Dow Corning社製SILASTIC Medical Grade Tubing）を肝門部よりやや十二指腸側の上位胆管に挿入し，いったん腹壁外に出したのち，他端を止血用ヘモクリップ（ETHICON社製LIGACLIP）を用いて閉塞して皮下に埋め込んで閉塞性黄疸を作製した（**Fig. 1a**）．胆管のチューブ挿入部の遠位側は再開通防止のため結紮切離し，drainage遮断期間は2週間とした．また対照として総胆管遊離のみを行ったSham群を作製した．減黄は2週間後に再びpentobarbital静脈麻酔下に皮膚のみ切開し，クリップを除去してチューブを解放して，胆汁の流出を確認したのち内径0.025inchのシリコンチューブと接続し，皮下を通して項頸部より体外に誘導して行った．また，減黄開始後の胆汁排泄に伴う脱水の予防として，頸静脈よりシリコンチューブを挿入して生理的食塩水を2ml/hr投与した．なお，減黄中排泄された胆汁はすべて破棄した．

2）肝切除時期および方法

閉塞性黄疸作製2週間後，減黄と同時に肝切除した群（BD（−）群：n=8）・1日減黄後に肝切除した群（BD-1群：n=10）・5日減黄後に肝切除した群（BD-5群：n=10），およびSham処置2週間後肝切除した群（Sham群：n=7）の4群を作製した．肝切除は術前12時間飲水のみの絶食とし，その後左外側葉および左右中葉（**Fig. 1**）を切除する70%肝切除とした．なお肝切除は原則として9時から12時までの午前中に施行した．

3）検討項目

閉塞性黄疸作製2週間後，肝切除直前および肝切除48時間後に静脈採血を行い，一般的肝機能の指標としてtotal bilirubin（T-Bil），alanine aminotransferase（ALT），alkaline phosphatase（ALP），また腎機能の指標としてBUN，creatinine（CR）をそれぞれ測定した（DRI-CHEMISTRY 5000富士メディカルシステム）．さらにトキシカラー法（生化学工業）にて末梢血中エンドトキシン値（EX）を，また類洞内皮機能の指標として血清ヒアルロン酸（Sandwich Binding Protein Assay法　中外製薬HA）をそれぞれ測定した．肝切除48時間後にラットを犠死させ，その肝組織から肝エネルギー代謝の指標としてadenosine monophosphate（AMP），adenosine diphosphate（ADP），adenosine triphosphate（ATP）を高速液体クロマトグラフィー法にて測定し，ATP+1/2ADP/AMP+ADP+ATPの式よりenergy chargeを求めた．さらに肝再生の指標としてホルマリン固定後のHE染色組織標本より肝全域から肝細胞1,000個当たりのmitosis数を繰り返し2回算定し，その平均をmitotic index（‰）とした．以上の実験プロトコールを**Fig. 2a**に示した．

＜実験2＞減黄時の排泄胆汁再投与の胆汁分泌動態ならびに肝切除後の肝再生，細菌感染に及ぼす影響の検討

1）排泄胆汁再投与の効果

A）閉塞性黄疸・減黄ラットに対する排泄胆汁再投与モデルの作製

実験1と同様の方法で閉塞性黄疸を作製した．本実

Fig. 1 Animal models

a : experiment 1　　b : experiment 2

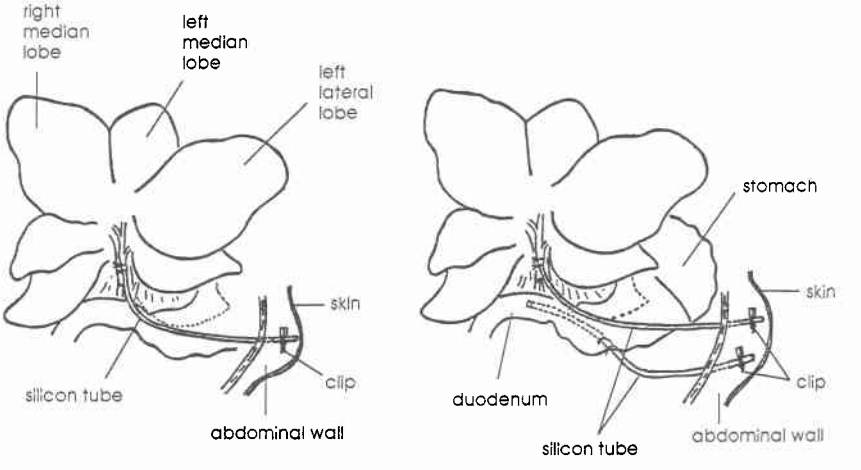
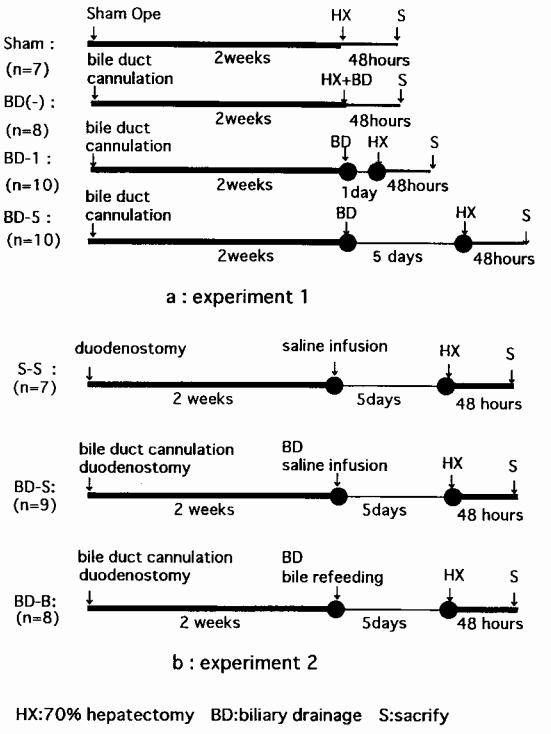


Fig. 2　Experimantal design



験では閉塞性黄疸作製時に胃後壁より先端が十二指腸内となるように内径0.025inch のシリコンチューブを挿入して十二指腸瘻を付加した（**Fig. 1b**）．閉塞性黄疸作製2週間後に胆管および十二指腸瘻チューブを解放して十二指腸瘻より生食を投与した群（BD-S：n＝9）および分泌胆汁を再投与した群（BD-B：n＝8）を作製し，5日間の減黄を行った．対照として総胆管遊離後十二指腸瘻のみを造設した群（S-S：n＝7）を作製し，2週間後にチューブを解放して5日間十二指腸瘻より生食を投与した．以上3群につき実験1と同様に70％肝切除を行った．輸液は初回手術2週間後に頸静脈より生食を投与した．胆汁は減黄開始約4時間後より排泄量に伴って1～2.5ml/hr の量を持続投与し，排泄胆汁ほぼ全量を infusion pump を用いて投与した．生食も同量を投与した．実験のプロトコールを **Fig. 2b** に示した．

B）前項モデルの肝切除前後の測定項目

初回手術2週間後・肝切除直前・肝切除48時間後に血中 T-Bil，ALT，ALP，アルブミン(Alb)，総コレステロール（T-Chol）値を，また肝切除前および48時間後には末梢血中 EX 値を，それぞれ実験1と同様に測定した．分泌胆汁は滅菌ボトルに採取して連日分泌量を計測し，10μl を T-Bil 測定用とした．胆汁流量は1日総量および体重から ml/100gBW/hr として算出した．胆汁中ビリルビン排泄量は胆汁中ビリルビン濃度および胆汁1日総量から mg/100gBW/day として算出した．胆汁採取ボトルは24時間以内に滅菌した新しいものと交換した．また実験1と同様に肝切除48時間後の肝組織より mitotic index を計測し，70％肝切除時および肝切除48時間後の肝湿重量を測定した．

2）細菌学的検討

BD-S 群・BD-B 群2群につき，減黄時および肝切除後の胆汁10μl を連日無菌的に採取して生食にて1,000倍希釈した後，HK 半流動生培地（極東製薬工業）および血液寒天培地（栄研）にて細菌培養を行った．また S-S 群を加えた3群につき，肝切除48時間後に開腹直後に回盲部の腸間膜リンパ節（mesenteric lymphnode：以下，MLN）を無菌的に採取し，重量測定後10倍に希釈して胆汁と同様に細菌培養を行った．培養は37°Cの孵卵器にて行い，判定は48時間後に行った．細菌の colony を認めたものを細菌陽性とした．

なお，数値は mean±SD で表し，統計的処理は各時点での多群間の比較には one-factor ANOVA および chi-square test，経時的な変化の比較には repeated measure ANOVA を用い，$p<0.05$を有意差ありとした．

結　果

＜実験1＞

A）黄疸肝における一般的肝機能の変化ならびに術前減黄の影響

閉塞性黄疸作製2週間で T-Bil は11～12mg/dl と著明に上昇し，ALT および ALP も Sham 群に比べて高値であった．術前減黄により T-Bil，ALT，ALP はいずれも有意な低下を認め，肝切除直前の T-Bil は BD-1群では2.75±0.83mg/dl となり BD（－）群に比べて有意に低下したが，BD-5群の1.38±0.23mg/dl よりも有意に高値であった（**Fig. 3**）．

B）黄疸肝切除における術前減黄の効果

肝切除後の T-Bil は BD（－）群，BD-1群では2.3±0.7mg/dl，2.2±1.0mg/dl といずれも BD-5群，Sham 群の1.4±0.2mg/dl，1.1±0.2mg/dl に対して有意に高値を示した．ALP は BD-5群，Sham 群が，BD(－)群，BD-1群に比べ有意に高値を示した（**Fig. 3**）．なお，すべての群で全経過を通じて BUN および CR には特に異常値は認められなかった．肝切除48時間後の energy charge は BD（－）群でのみ Sham 群に比べて

有意に低値を示し，Sham群，BD-1群，BD-5群間では有意差を認めなかった．また，同時期のmitotic indexはBD（－）群では他3群に比べて有意に低値を示し，減黄日数の増加とともに有意な改善を認めたものの，BD-5群はSham群よりも有意に低値を示した（**Fig. 4**）．HAおよびEXはほぼ同じ変動を示し，肝切除後にはどの群にも上昇を認めた（**Fig. 5**）．

＜実験2＞

A）生化学的検査の変化

一般的肝機能検査では，減黄5日後のT-BilがBD-S群では1.56±0.40mg/dlであったのに対してBD-B群では1.14±0.13mg/dlと有意に低値となった．ALT

Fig. 3 Liver chemistry tests

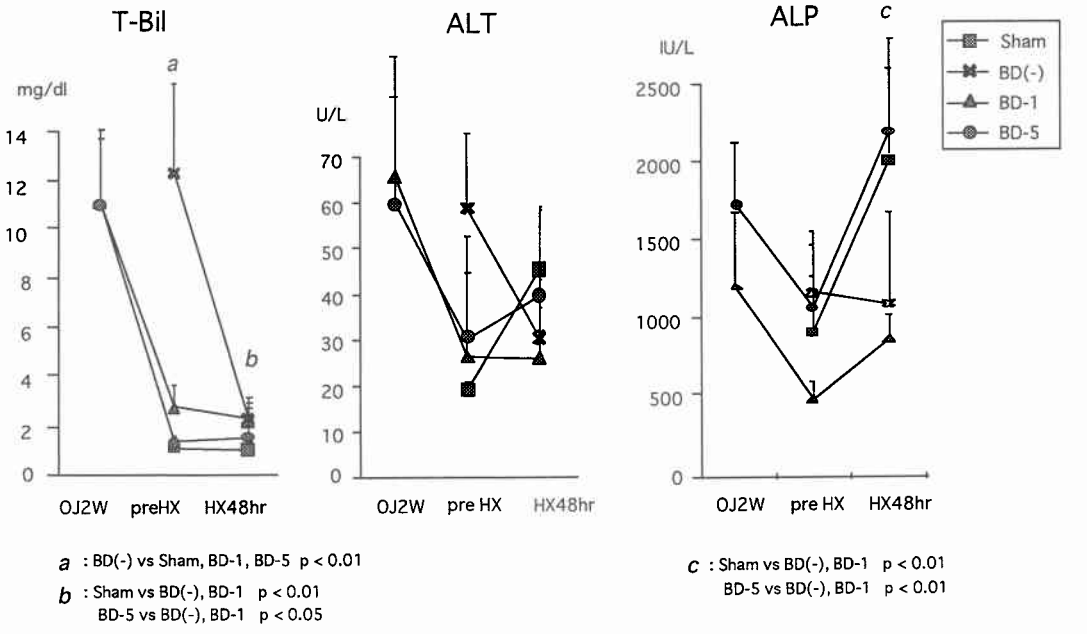
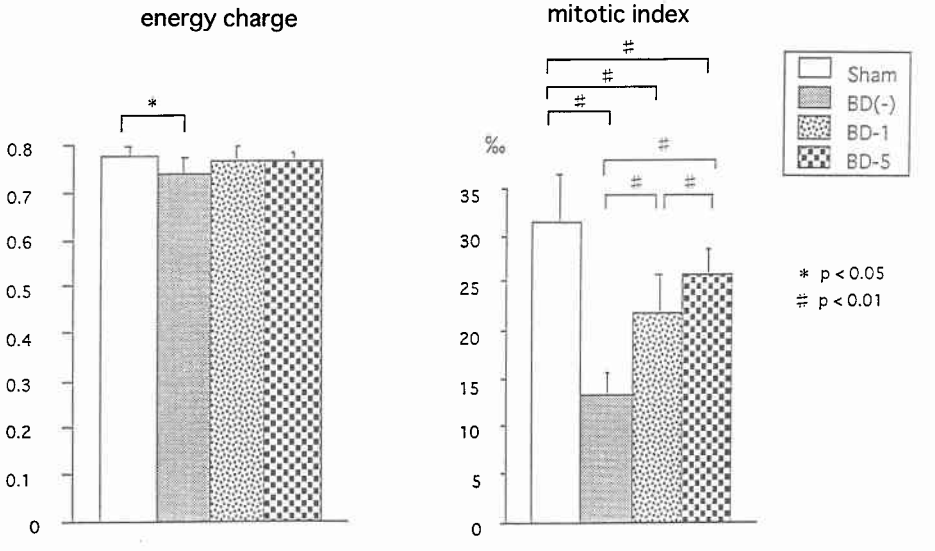


Fig. 4 Energy charge and mitotic index at 48 hours after hepatectomy



はS-S群で初回手術2週後低値であった以外はほぼ同じ動きであった．ALPは初回手術2週間後にはS-S群で高値で，3群とも肝切除前には減少してほぼ同値となったが，肝切除後には3群とも上昇し，その増加はS-S群で最も顕著で次いでBD-B群・BD-S群となりBD-S群ではS-S群に比べて有意に低値であった(**Fig. 6**)．Albは初回手術2週間後には3群間に差を認めなかったが，肝切除直前はBD-S群でS-S群に比べて有意に低値となり，その傾向は肝切除後も続いた．T-Cholは初回手術2週間後にはBD-B群・BD-S群でS-S群に比べて有意に上昇していたが，減黄により有意に低下し，S-S群と同程度となった．肝切除後はさらに低下し，S-S群と比べるとBD-S群では有意に低下していた．T-Chol・AlbはいずれもBD-S群・BD-B群

Fig. 5　Changes in plasma hyarulonic acid and endotoxin concentration

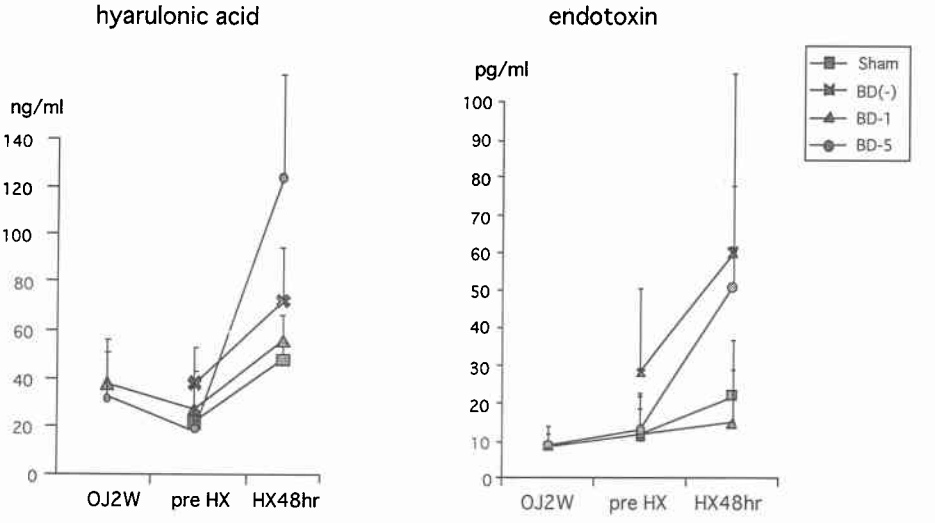
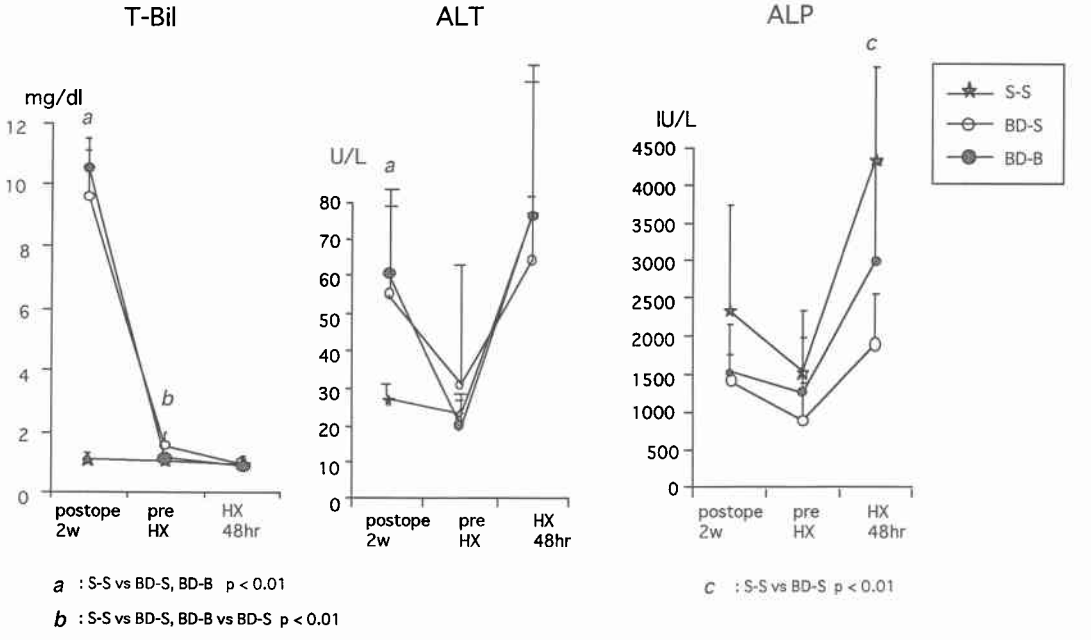


Fig. 6　Liver chemistry tests



間に有意差は無かった（**Fig. 7**）.

B）胆汁分泌動態

減黄5日間の胆汁流量は，BD-S群が減黄日数とともに減少したのに対してBD-B群では減黄3日目からほぼplateauとなり，BD-S群に比べて有意に高値となった(**Fig. 8**左). 肝切除後は両群とも1日目に比べて2日目には流量が増加したが，BD-B群の流量はBD-S群のほぼ2倍を示した. 一方，減黄5日間の胆汁中ビリルビン排泄量は，BD-B群では減黄5日間を通じてBD-S群に比べて有意に排泄量が増加していた. 肝切除後はBD-S群では減黄中に引き続いて減少したのに対し，BD-B群では肝切除後増加を示した.

C）肝重量およびmitotic index

肝重量は肝切除時に減黄群で高値を示した以外特に差を認めなかった. mitotic indexをみるとBD-S群ではS-S群およびBD-B群に比べて有意に低値を示し，S-S群およびBD-B群間には有意差を認めなかった（**Fig. 9**）.

D）細菌培養および末血中エンドトキシン値

減黄中の胆汁培養では減黄4日目までは細菌は認めなかったが，減黄5日目にはBD-S群で6例中2例，BD-B群で3例中1例に細菌を認めた. 肝切除48時間

Fig. 7 Serum albumin and total cholesterol

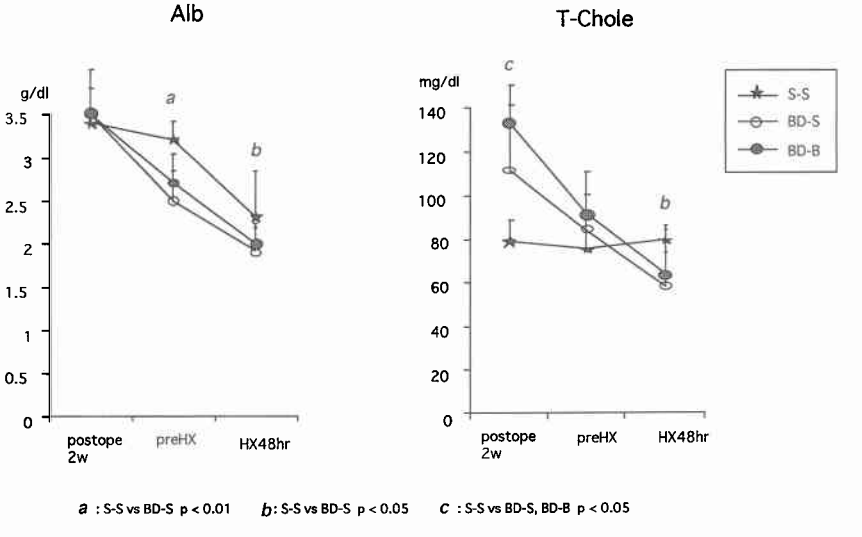


Fig. 8 Changes in bile flow and bilirubin excretion

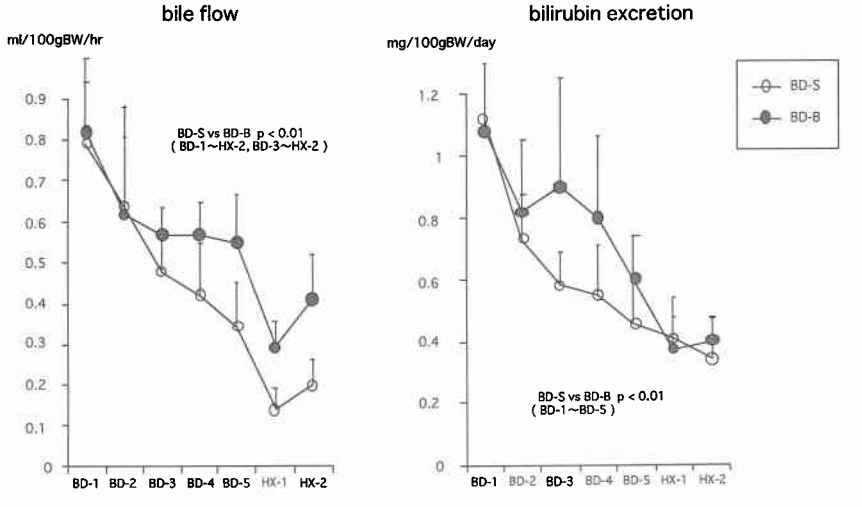


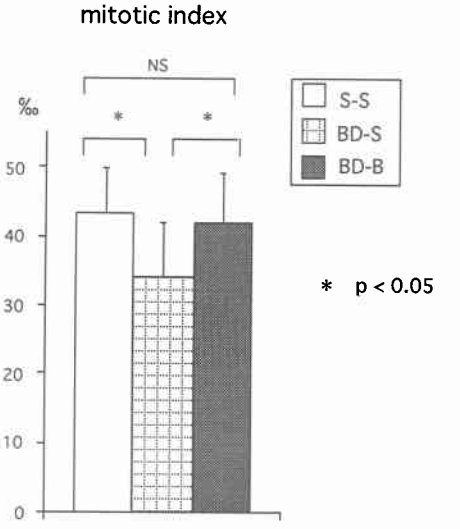
Fig. 9 Liver weight and mitotic index at 48 hours after hepatectomy

liver weight (g)

mean ± SD

	S-S	BD-S	BD-B	
70% liver	8.5 ± 0.7	10.3 ± 2.2	10.2 ± 1.1	NS
remnant liver	7.2 ± 0.6	8.0 ± 2.1	8.1 ± 0.7	NS

NS : not significant



後ではBD-S群で9例中5例(55.6%)，BD-B群で7例中4例(57.1%)に細菌を認め，胆汁の細菌陽性率では両群に差を認めなかった．検出菌種は*Enterobacter cloacae* 7例，*Escherichia coli* 2例，*Enterococcus faecalis* 2例と腸内常在のグラム陰性桿菌が82%を占め，嫌気性菌は認めなかった．肝切除48時間後の腸間膜リンパ節培養の細菌陽性率は，S-S群5/7(71.4%)，BD-S群6/9(66.7%)，BD-B群7/7(100%)と胆汁再投与による差は認めなかった．菌種は*E. cloacae* 7例，*E. coli* 7例と78%が腸内常在のグラム陰性桿菌で，嫌気性菌は認めなかった．末梢血中EX値は各群間に有意差は認めないものの，肝切除前および48時間後にはBD-S群で高値を示すものを認めた(**Table 1**)．

Table 1 Positive rate of becterial culture and plasma endotoxin concentration

positive rate of bacterial culture in bile and mesenteric lymphnodes at 48 hours after hepatectomy

	S-S	BD-S	BD-B	
Bile		5/9(55.6%)	4/7(57.1%)	NS
MLN	5/7(71.4%)	6/9(66.7%)	7/7(100%)	NS

plasma endotoxin concentration just before and at 48 hours after hepatectomy

	S-S	BD-S	BD-B	
preHX		14.8±13.0	4.7±1.9	NS
HX48hr	9.2±3.0	19.0±15.7	9.1±2.0	NS

NS : not significant

考　察

近年，本邦ばかりでなく欧米からも胆道癌に対する肝切除を含む積極的な切除術の必要性を指摘する報告がなされるようになってきた[9)10)]．しかしながら，その対象となる胆道癌の多くは黄疸合併例であり，術後合併症も高率であることから術前管理が予後を左右する非常に重要な因子と考えられる．そこで本研究では，肝切除を要する黄疸合併例の術前管理で重点を占める減黄処置の有用性について実験的検討を行った．実験を行うにあたり，黄疸の持続期間は続発性胆汁性肝硬変には至らない程度の組織学的変化を伴い，しかも肝エネルギー代謝の低下を認める[11)]2週間とし，減黄法は後の手術への影響や得られる画像の鮮明さから臨床的に用いられることの多い外胆汁瘻とした．

まず実験1において，術前減黄を行わずに肝切除を行った群では，正常肝に比べて肝energy charge, mitotic indexとも有意に低下し，肝再生には非常に不利な結果であった．一方，術前減黄を行った場合には減黄期間の延長に伴って肝エネルギー代謝・肝再生の改善がみられ，術前減黄は肝再生の面で有用であることが示唆された．しかし，実験的に黄疸肝切除における減黄は不要との報告もみられる．すなわちFossら[12)]は黄疸ラットと正常ラットで肝切除後の肝重量・体重比を比較して差がなく，肝組織中DNA含有量は黄疸ラットの方が高値を示したことから肝切除後の肝再生能は黄疸ラットでも十分に認められるとしてい

る．Polimeno ら[13]も全肝の60%に当たる胆管を結紮切離した後のDNA合成能は胆管閉塞部，非閉塞部とも，Sham処置群に比べて亢進していたと述べているが，細胞別にみると胆管閉塞部での肝細胞の細胞増殖能は胆管細胞に比べて著明に低下していたとしている．つまり閉塞性黄疸時には全肝レベルでの増殖能の評価は，胆管成分の占める割合が多いため，そのまま肝細胞自体の機能評価とはならないことを示唆する所見にほかならない．一方，臨床例では Cherqui ら[14]が肝内胆管癌で葉切除以上の肝切除を施行した14例中5例に黄疸肝で術前減黄なしに肝切除を行った報告をしている．それによれば，術前 T-Bil が3.5～12.9mg/dl の4例は術後に回復したが，T-Bil が25.7mg/dl であった1例は術後20日目に肝不全で死亡している．また，術後合併症をみると黄疸非合併例では9例中2例に bile leakage を認めたに過ぎないのに対し黄疸合併例では5例中3例に bile leakage を認め，1例には再手術を行っている．以上より，減黄なしの黄疸肝切除は肝再生にとって不利であり，臨床的にも mortality および morbidity の両面から安全とは云いがたく，高度黄疸肝切除に際しては術前減黄が不可欠と考える．

次に閉塞性黄疸時の drainage tube 留置と感染の関連について，閉塞性黄疸では bacterial translocation (以下，BT)が起こりやすく[15][16]，その主な原因として胆汁の腸肝循環の欠如があげられている[17]．また，閉塞性黄疸ラットに内胆汁瘻を造設すると，その期間の延長に伴って BT の割合が減少するとの報告[18]もある．さらに胆管内異物が胆管局所の免疫能を低下させ，胆道感染の原因となる可能性が指摘されている[19]．このように閉塞性黄疸や外胆汁瘻のような腸管内の胆汁欠如状態は BT を増強させ，結果的に肝内へ流入する細菌が増加している可能性が考えられる．また外胆汁瘻が長期にわたれば胆道感染も助長されやすい．実験1では血中エンドトキシンやヒアルロン酸に有意差は認めなかったものの，肝再生には各群間に有意差を認めたことから，黄疸肝切除においては術前減黄が必要であるが，外胆汁瘻による胆道感染や胆汁の腸肝循環欠如が黄疸肝切除後の病態を修飾している可能性が考えられる．そこで黄疸肝切除に際し，外胆汁瘻による術前減黄時の分泌胆汁を十二指腸内に再投与して，より生理的な状態にすることが胆汁分泌動態や肝切除後の肝再生，細菌感染にどのような影響を与えるかを実験2を行って検討した．

まず実験2では，減黄中に胆汁を消化管内に再投与することで胆汁流量およびビリルビン排泄量が増加することが明らかとなった．津田[20]はラットに2週間の閉塞性黄疸作製後，外胆汁瘻で閉塞を解除すると24～48時間後に胆汁中胆汁酸濃度は激減するとしている．その後胆汁酸を静脈投与すると胆汁酸排泄量の増加とともに胆汁流量の増加を認めている．本実験において胆汁非投与群では減黄3日目以降胆汁酸プールが枯渇状態にあったと推測されるのに対し，胆汁再投与群では胆汁中に排泄された胆汁酸の腸管からの再吸収が起こり，それ以降両群の間に胆汁流量に差を生じたものと考えられる．Pandak ら[21]はラットに biliary diversion を3日間行ったのち経静脈的および経十二指腸的に taurocholic acid を投与して両者の肝での胆汁酸合成酵素活性を比較し，十二指腸内での胆汁酸の存在が胆汁酸合成過程に重要な意味を持つと述べているが，これは本実験でのモデルの妥当性を支持する報告であると考えられる．次に減黄時の血中 T-Bil 値の低下に関して，Norlander ら[22]は PTBD 施行中の黄疸患者に胆汁を再投与したところ3週間後の血漿ビリルビン値が再投与群では無投与群に比べ，有意に低値であったと報告している．白川[23]は，胆道完全閉塞のため PTBD を行った患者の胆道閉塞解除後の胆汁中胆汁酸排泄量を検討し，胆汁酸排泄が比較的多かった群と少なかった群に分けると前者では血清総ビリルビン値が有意に低かったと報告している．このように胆汁酸とビリルビンの排泄には密接な関連が示唆され，本実験で認められたビリルビン低下も胆汁再投与による胆汁酸分泌の増加に由来するものと考えられた．さらに胆汁中および MLN 内細菌の多くはグラム陰性菌であり，その菌体成分であるエンドトキシンを減黄中に投与すると黄疸が遷延する[24]ことが指摘されている．伊藤ら[25]は減黄中の患者に経腸栄養を行った場合，経静脈栄養に比べて，減黄不良例の頻度も低下し，血中エンドトキシン値も低く，経腸栄養に自家胆汁を加えて投与した場合にはさらに両者とも低値であったと報告している．

一方，肝切除後の胆汁分泌ならびにビリルビン排泄に関する報告はいまだ少なく，不明な点が多い．Xu ら[26]はラットの肝切除1日および3日後の体重当たりの胆汁流量は正常非肝切除ラットに比べて有意に低いものの，5日後には非肝切除ラットと同じ水準に回復したことを根拠に，胆汁流量は肝再生の指標として有用であると述べている．また，Perez-Barriocanal ら[27]

はラットの肝切除後にビリルビンを負荷した後の胆汁中ビリルビン分泌量と肝重量の増加率とを比較している．それによると肝切除24時間以内の早期には肝重量に対するビリルビン分泌量が減少することから，肝切除時の高ビリルビン血症はミトコンドリアの膜障害からエネルギー代謝の悪化へとつながる危険性を有するとしている．これらの報告と違って本研究は黄疸肝切除であるものの，実験1で術前減黄を行わずに肝切除を行った群すなわち高ビリルビン血症群では，正常肝に比べてenergy chargeの低下を認め，このことを裏付ける結果となった．また実験2での胆汁再投与群では非投与群に比べ，肝切除後に胆汁流量およびビリルビン排泄量は有意に増加しており，胆汁再投与による減黄効果の促進が肝切除後もビリルビン排泄量を増加させ，肝エネルギー代謝を改善させるとともに肝再生を促進したものと考えられる．また血中ALP値について，安井ら[28]は肝切除後のALPの推移は肝再生に伴う胆汁排泄能を反映し，肝不全予知因子となると報告している．本研究においても実験1で肝再生能が不良であったBD(-)群では肝切除後ALPは減少し，実験2では胆汁排泄が不良であったBD-S群ではALPは低値を示し，mitotic indexも低下していた．つまり，肝切除前後に胆汁流量やALPの変動などで胆汁排泄能を把握し，それらを良好に保つことが肝再生を良好にすると考えられた．

胆汁成分と肝再生の関連について，Baroneら[29]は各種胆汁酸を経口的に投与したラットを用いて肝切除後肝再生能を検討している．その結果cholate, deoxycholate, ursodeoxycholate, tauroursodeoxycholateのすべてに肝再生促進作用を認めたことから胆汁酸poolの変化が肝再生を左右させうる可能性を指摘している．実験2の胆汁再投与群で肝再生が良好であったのは，この胆汁酸poolの保持による影響も考えられる．なお，胆汁中には胆汁酸以外にもepidermal growth factor[30]やhepatocyte growth factor[31]などの肝細胞のmitogenが存在することが知られており，これらgrowth factorの肝再生への影響も無視できない．また弥政ら[32]は正常肝に外胆汁瘻のみを造設した後に肝切除を行うと外瘻日数の延長に伴って肝再生能の低下を認め，Suzukiら[33]は黄疸肝の内・外胆汁瘻別の減黄後肝切除で，外胆汁瘻後は肝再生が不良であったとし，その原因としてbilirubin-albumin complexの外胆汁瘻からの喪失をあげている．これら胆汁中の肝再生因子は興味ある研究課題であると思われるが，いずれにしても黄疸肝切除の術前減黄には胆汁を喪失しない方法が肝再生に関しては有利であり，肝再生を良好に保つことが術後肝不全の予防となると考えられる．

最後に胆汁再投与と細菌感染の関連を検討した．まず胆汁再投与で胆汁流量が増加すれば，wash out効果やslgAの分泌増加によって，胆汁中細菌が減少することを期待したが，結果として胆汁再投与群も非投与群と同様の有菌率であり，胆汁再投与の胆汁中細菌への影響は少ないものと考えられた．しかし，先にも述べたように減黄時に内瘻化を行うとBTが減少することから，減黄中に胆汁再投与した群では肝切除前のMLNへのBTは減少し，胆汁再投与群の肝切除後は正常肝切除と同様に胆汁非投与群の肝切除後に比べてMLN有菌率が低いものと推測された．しかし実際には，胆汁投与群および正常群の肝切除後においてもMLN細菌陽性率は胆汁非投与群とに差は認められず，肝切除自体にBTを助長させる病態があることが示唆された．一方，Clementsら[34]は閉塞性黄疸時にはKupffer細胞処理能が低下しているが，その機能は減黄によって有意に改善し，しかもその改善度は外胆汁瘻よりも内胆汁瘻に有意に良好であったと報告している．今後はBTとともにこれらKupffer細胞処理能の減黄および肝切除前後といった経時的な変動や胆汁再投与の影響などさらなる検討が必要と考えられた．

臨床的には黄疸肝で肝切除を必要とするのは上部胆管癌であり，癌の進行を防ぐためにも可及的早急に減黄し，術前検査を済ませ，手術に臨まねばならない．したがって外胆汁瘻によって採取した胆汁を出来るだけ上位の腸管内へ再投与して減黄を促進し，同時に腸内細菌や胆汁内細菌から生ずるエンドトキシンを可及的に減少させ，胆汁酸poolを保持して肝再生に対して有利な状態とすることは肝切除後の肝不全予防に有意義と考えられる．

稿を終えるにあたり御指導，御校閲を賜りました玉熊正悦前教授に深甚なる感謝を申し上げるとともに，直接御指導いただいた初瀬一夫助教授に心から感謝いたします．

文　献

1) 玉熊正悦：閉塞性黄疸の病態とその治療．外科治療 53：355—360，1985
2) 高田忠敬，安田秀喜，内山勝弘ほか：閉塞性黄疸—術前減黄法としてのPTCDの是非をめぐって—．肝・胆・膵 13：925—929，1986
3) 水本龍二，小倉嘉文，松田信介ほか：胆道癌の治療成績—進行癌に対する拡大手術を中心として（ア

ンケート集計結果から). 胆と膵 11：869—882, 1990
4) 初瀬一夫, 青木秀樹, 村山道典ほか：広範囲肝切除術の高ビリルビン血症とその病態に関する臨床的検討—黄疸肝, 硬変肝, 正常肝の比較—. 日消外会誌 27：37—44, 1994
5) Hattfield ARW, Tobias R, Terblanche J et al: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaudice. Lancet Oct 23：896—899, 1982
6) Pitt HA, Gomes AS, Lois JF et al: Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg 201：545—554, 1985
7) 小西孝司, 辻 政彦, 薮下和久ほか：閉塞性黄疸に対する術前減黄処置の意義—膵頭十二指腸切除症例での検討—. 日消外会誌 24：2951—2955, 1991
8) Nakeeb A, Pitt HA: The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. Hepatogastroenterology 42：332—337, 1995
9) Baer HU, Stain SC, Dennison AR et al: Improvements in survival by aggresive resections of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 217：20—27, 1993
10) Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL: Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. Arch Surg 130：270—276, 1995
11) 渡辺 敬, 鬼束悖義, 千賀省始ほか：閉塞性黄疸肝における高エネルギー燐酸化合物及び組織血流の変動に関する実験的研究. 岐阜大医紀 40：16—22, 1992
12) Foss A, Andersson R, Ding JW et al: Effect of bile obstruction on liver regeneration following major hepatectomy: An experimental study in the rat. Eur Surg Res 27：127—133, 1995
13) Polimeno L, Azzarone A, Zeng QH et al: Cell proliferation and oncogene expression after bile duct ligation in the rat: Evidence of a specific growth effect on bile duct cells. Hepatology 21：1070—1078, 1995
14) Cherqui D, Tantawi B, Alon R et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma. Results of aggressive surgical management. Arch Surg 130：1073—1078, 1995
15) 国松範行, 初瀬一夫, 小宮山明ほか：胆管結紮ラットにおける小腸粘膜の萎縮と endotoxin translocation に関する実験的研究. 医のあゆみ 155：401—402, 1990
16) Deitch EA, Sitting K, Li M et al: Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. Am J Surg 159：79—84, 1990
17) Slocum MM, Sitting K, Specian RD et al: Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. Am Surg 58：305—310, 1992
18) Ding JW, Andersson R, Soltesz V et al: The Effect of biliary decompression on bacterial translocation in jaundiced rats. HPB Surg 7：99—110, 1993
19) Yu JL, Andersson R, Wang LQ et al: Experimental foreign-body infection in the biliary tract in rats. Scand J Gastroenterol 30：478—483, 1995
20) 津田 寛：胆道閉塞解除後における胆汁酸補充投与の意義に関する実験的および臨床的検討. 日外会誌 87：759—773, 1986
21) Pandak WM, Heuman DM, Hylemon PB et al: Failure of intravenous infusion of taurocholate to down-regulate cholesterol 7α-hydroxylase in rats with biliary fistulas. Gastroenterology 108：533—544, 1995
22) Norlander A, Kalin B, Sundblad R: Effect of percutaneous transhepatic drainage upon liver function and postoperative mortality. Surg Gynecol Obstet 155：161—166, 1982
23) 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
24) 出井雄幸：閉塞性黄疸解除後の黄疸遷延化因子としてのエンドトキシン血症に関する実験的検討. 日外会誌 94：809—815, 1993
25) 伊藤彰博, 東口高志, 野口 孝ほか：閉塞性黄疸症例における経腸栄養の減黄促進効果—特に腸管粘膜細胞の代謝動態を中心として—. 日外科系連会誌 20：41—46, 1995
26) Xu Hs, Rosenlof LK, Jones S: Bile secretion and liver regeneration in partially hepatectomizedrats. Ann Surg 218：176—182, 1993
27) Perez-Barriocanal F, Esteller A, Ganzalez J: Bilirubin excretion into bile after partial hepatectomy in rats. Arch Int Physiol Biochim 95：159—165, 1987
28) 安井智明, 山中若樹, 岡本英三：大量肝切除後の肝再生指標のひとつとしての血清アルカリフォスファターゼモニタリングの有用性. 日消外会誌29：971—976, 1996
29) Barone M, Francavilla A, Polimeno L et al: Modulation of rat hepatocyte proliferation by bile salts: In vitro and in vivo studies. Hepatology 23：1159—1166, 1996
30) Tuomela T, Vunikka L, Perheentupa J: Effects of estradiol and progesterone on epidermal growth factor concentrationin plasma, bile, urine, submandibular gland and kidney of the mouse. Horm Res 31：143—147, 1989

31) Liu ML, Mars WM, Zarnegar R et al: Uptake and distribution of hepatocyte growth factor in normal and regenerating adult rat liver. Am J Pathol **144**: 129—140, 1994
32) 弥政晋輔, 寺崎正起, 栗本 浩ほか：ラット肝における外胆汁瘻後の肝再生能の低下について. 外科治療 **67**: 582—583, 1992
33) Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y et al: Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. Hepatology **20**: 1318—1322, 1994
34) Clements WDB, McCaigue M, Erwin P et al: Biliary decompression promotes Kupffer cell recovery in obstructive jaundice. Gut **38**: 925—931, 1996

Effect of Preoperative Biliary Drainage on Major Hepatectomy in Rats with Obstructive Jaundice

Hideki Aoki
Department of Surgery I, National Defense Medical College

To determine the effectiveness of preoperative biliary drainage (BD) on major hepatectomy in rats with obstructive jaundice, liver chemistry, plasma endotoxin concentration, energy charge and mitotic index were studied initially in jaundiced rats with or without preoperative BD and sham-operated. At 48 hours after hepatectomy, the energy charge in the group without BD was significantly lower than in the sham-operated group. The mitotic index in the group without BD was significantly lower than in the sham-operated group, and it gradually increased in accordance with the duration of BD. However, bacterial infection appeared to be the problem in the group with BD. Then the effects of bile refeeding during BD on bile flow, mitotic index and bacterial infection before and after hepatectomy were studied. In the bile refed group, bile flow and biliary bilirubin excretion were significantly greater than in the saline fed group and the serum bilirubin concentration just before hepatectomy in the bile refed group was markedly decreased. The mitotic index in the bile refed group was greater than in the saline fed group and it was almost the same as in the sham-operated group. There were no differences in the positive bacterial culture rates in the bile and mesenteric lymph nodes between the bile- and saline-fed groups. These results suggest that preoperative biliary drainage is indispensable for major hepatectomy with obstructive jaundice. And bile refeeding during biliary drainage may play a role in preventing liver failure after hepatectomy with obstructive jaundice.

Reprint requests: Hideki Aoki The 13th Division Headquarter, Army Surgeon
2-1 Kotobuki, Kaita, Akigun, Hiroshima, 736-0053 JAPAN