
原 著

閉塞性黄疸における鬱滞胆汁の胆汁酸分析

—特に閉塞性胆管炎との関連について—

新潟大学第一外科学教室（主任：武藤輝一教授）

佐藤 攻

Influence of Obstructive Cholangitis on Bile Acid Concentration in
Stagnant Bile in Patients with Obstructive Jaundice

Osamu SATO

*The First Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine*

(Director: Prof. Terukazu MUTO)

In order to clarify the influence of obstructive cholangitis on the hepatic functional reserve in 31 patients with obstructive jaundice, the concentration of bile acid in the stagnant bile was measured using high performance liquid chromatography. Hepatic functional reserve was evaluated quantitatively by serum bilirubin decreasing rate after biliary drainage ("b" value). The following results were obtained: 1) "b" value was significantly ($P < 0.05$) worse in 17 patients with obstructive cholangitis than that in 14 patients without cholangitis. 2) In patients with cholangitis, total bile acid concentration (TBA) and the ratio of cholic acid to chenodeoxycholic acid (C/CDC) in the stagnant bile were significantly ($P < 0.05$) lower than those in patients without cholangitis. 3) A significant positive correlation ($r = 0.519$, $P < 0.02$) was observed between TBA in the stagnant bile and "b" value. These results suggest that biliary infection deteriorates bile acid metabolism further in obstructive jaundice, and that impaired bile acid metabolism and the damage of hepatic functional reserve seem to correlate closely to each other.

Key words: bile acid in bile, obstructive cholangitis, serum bilirubin decreasing rate
胆汁中胆汁酸, 閉塞性胆管炎, 減黄率 b 値

Reprint requests to: Osamu SATO,
Department of Surgery, Shinrakuen
Hospital, Ariake-cho 1-27, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-21 新潟市西有明町1-27
信楽園病院外科

佐藤 攻

緒 言

本邦では閉塞性黄疸に対する初期治療として経皮的胆管ドレナージ法 (PTCD) による減黄が一般的に行われている。しかし、ドレナージが技術的に適確に行われても、必ずしも常に良好な減黄効果が得られるわけではなく、この減黄阻害因子の研究は胆道外科における重要な課題の一つとされてきた。現在、胆道感染が最も重要な因子として注目されているが¹⁾⁻⁵⁾、その減黄効果阻害機転は明らかになっていない。一方、閉塞性黄疸における胆汁酸代謝異常と減黄効果との関連性についても種々検討が行われているが⁶⁾⁻¹¹⁾、臨床症例において胆管炎の影響を胆汁酸代謝の面から検討した報告は未だ見られない。本研究では、減黄効果を量的に表現する客観的指標として常用される清水の減黄率 b 値 (以下、減黄率)^{1) 2)} を用い、胆管炎の減黄率ならびに閉塞胆汁の胆汁酸濃度やその組成に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

1. 対象症例

1982年以降1990年末までの期間にPTCDを行い、減黄効果の評価が可能であった悪性疾患による胆道の完全閉塞症例31例を対象とした。減黄前の血清総ビリルビン濃度は全例10 mg/dl以上であった。肝硬変合併

表1 対象症例

疾患名	胆管炎		計
	(+)	(-)	
胆管癌	6	7	13
胆嚢癌	4	2	6
膵癌	3	3	6
乳頭部癌	2	0	2
肝癌	1	1	2
胃癌局所再発	1	1	2
計	17	14	31

表2 閉塞部位と胆管炎

閉塞部位	胆管炎		計
	(+)	(-)	
肝門部	6	9	15
上部	6	2	8
下部	5	3	8
計	17	14	31

例、解剖学的に不完全ドレナージ例、胆嚢ドレナージ例、PTCDの早期合併症発生例は除外された。疾患別の内訳は、胆管癌13例、胆嚢癌6例、膵癌6例、Vater乳頭部癌2例、肝癌(胆管細胞癌)2例、胃癌局所再発2例であった。

減黄前胆管炎の診断基準は、発黄の前後からPTCDまでの期間に腹痛を伴う38℃以上の発熱が認められたもの、とした。この基準により胆管炎ありと判定されたものを胆管炎群、それ以外を非胆管炎群とした。胆管炎群と非胆管炎群の間に、原因疾患、胆道閉塞部位別の頻度に偏りはなかった(表1, 2)。

2. PTCDの方法

セクター方式の超音波装置を用い、肝左葉外側下区域枝を第一選択としてone puncture methodにより穿刺ドレナージを行った¹²⁾。左右肝管の交通が途絶または途絶しかかっていた症例には肝右葉前区域枝のPTCDを追加した。

3. 測定項目

減黄率 b 値: 清水ら^{1) 2)}の原著に従い $y = ae^{bx}$ (y : 血清総ビリルビン値, x : 減黄術後日数, e : 自然対数の底, a : 減黄術日の血清総ビリルビン値, b : 減黄率)の指数関数式より求めた。また、 b 値により、減黄良好群 ($b < -0.05$, 以下、良好群) と不良群 ($b \geq -0.05$) の2群に分類した。減黄率はPTCD直後の胆汁外瘻の時期に測定した。

胆汁中胆汁酸の定量分析: PTCD施行時に採取された閉塞胆汁を用い、奥山ら¹³⁾の方法に従って高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定した。コール酸(CA)、ケノデオキシコール酸(CDCA)、デオキシコール酸(DCA)、ウルソデオキシコール酸(UDCA)、リトコール酸(LCA)の各々につき遊離型、グリシン抱合型、タウリン抱合型の計15種類の胆汁酸分画を測定した。また、一次、二次胆汁酸比(S/P)、コール酸/ケノデオキシコール酸比(C/CDC)、遊離型/抱合型胆汁酸比(F/C)、グリシン抱合型/タウリン抱合型胆汁酸比(G/T)を計算した。

細菌培養: 同じくPTCD時に採取された閉塞胆汁を用い、好気性菌、嫌気性菌の定量培養を行った。

結 果

1. PTCD前の胆管炎と血液および肝機能検査成績

胆管炎群と非胆管炎群の入院時(減黄前)の血液検査値の比較では、白血球数(WBC)とヘパラスチンテ

表 3 減黄前胆管炎と検査データ

減黄前胆管炎	有 (n=17)	無 (n=14)	P
血液データ			
WBC (/mm ³)	10050±3920	7138±3547	0.05
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	25.6±9.8	24.1±6.2	NS
GPT (IU/L)	171±171	164±171	NS
GOT (IU/L)	193±162	204±318	NS
T. Bil (mg/dl)	13.8±8.6	15.2±10.9	NS
Ch-E (ΔPH/L)	0.45±0.22	0.54±0.15	NS
HPT (%)	99.5±29.0	131.1±41.1	0.05
PT (%)	91.9±15.4	98.9±3.6	NS
Alb (g/dl)	3.31±0.67	3.61±0.44	NS
Cr (mg/dl)	0.97±0.41	1.07±0.47	NS
発黄期間 (日)	17.2±16.2	16.7±16.3	NS
PTCD 胆汁量 (ml/日)	475±212	424±324	NS
胆汁中細菌陽性率 (%)	52.9	0	0.01
減黄率 b 値	0.066±0.049	0.101±0.048	0.05

スト (HPT) に有意差が見られた。血清総ビリルビン濃度 (T. Bil), 胆道系酵素, アルブミン濃度 (Alb) などには差はなかった。また, 平均黄疸持続期間にも有意の差がなかった。しかし減黄率には有意差 ($p < 0.05$) が認められた (表 3)。

2. 胆汁の細菌培養成績

31例中9例 (29%) で PTCD 時採取した胆汁から細菌が検出された。検出菌種は表 4 に示すごとくで, 菌量はいずれも 10³/ml 以上であった。嫌気性菌は検出されなかった (表 4)。胆管炎群17例中の胆汁中細菌陽性率は53%, 非胆管炎群では0%であった ($p < 0.01$)。

3. 胆汁中の胆汁酸濃度と胆管炎

閉塞胆汁中の総胆汁酸濃度は, 0ないしは 40000 μ mol/L の広い範囲に分布し, 症例によるばらつきが著しかった。しかし, 胆管炎群と非胆管炎群に分けて比較すると (表 5), 胆管炎群の総胆汁酸濃度 (2444.23±4016.81 μ mol/L) は非胆管炎群 (8955.54±9686.01 μ mol/L) に比して有意に ($p < 0.05$) 低値であり, CA 濃度においても両群間に有意差 ($p < 0.05$) が見られた (1166.97±1934.79 μ mol/L, 5782.33±6081.96 μ mol/L)。その他の胆汁酸分画には統計上の有意差はなかった。C/CDC は胆管炎群で平均 1.58 であり, 非胆管炎群の 4.05 に比して有意に ($p < 0.05$) 低値であった。

4. 胆汁中胆汁酸濃度と減黄率 b 値

総胆汁酸濃度 (TBA) と減黄率 b 値との一次回帰における相関を求めたところ, 相関係数 $r = 0.519$, 危険

表 4 PTCD 施行時の胆汁中細菌培養成績

菌種	のべ症例数	菌数 (/ml)
好気性		
グラム陽性		
Staphylococcus sp.	1	10 ⁷
グラム陰性		
Klebsiella sp.	4	10 ³ , 10 ³ , 10 ⁷ , 10 ⁷
Enterobacter sp.	1	10 ⁶
Pseudomonas sp.	3	10 ⁷ , 10 ⁷ , 10 ⁷
E. Coli	2	10 ³ , 10 ⁷
Haemophilus sp.	2	10 ⁵
嫌気性	0	
真菌	0	

率 2% 以下の良好な相関が得られた (図 1)。症例を減黄率の良好群 ($b < -0.05$) と不良群 ($b \geq -0.05$) に分けて, 胆汁中胆汁酸濃度を比較した。TBA および各胆汁酸分画には有意差はなかったが, C/CDC では良好群の平均 3.51 に対して不良群は 1.43 であり有意差 ($p < 0.05$) が認められた (表 6)。

5. 胆道の閉塞部位と胆汁中胆汁酸濃度ならびに減黄率

胆道閉塞部位を肝門部 (左右肝管合流部以上), 上部 (総肝管から三管合流部まで), 下部 (総胆管) に分けて胆汁中胆汁酸濃度 (表 7) ならびに減黄率 (図 2) を比

表5 減黄前胆管炎と胆汁中胆汁酸濃度

胆汁酸	胆管炎		P
	有 (n=17)	無 (n=14)	
TBA ($\mu\text{mol/l}$)	2444.23 \pm 4016.81	8955.54 \pm 9688.01	0.05
CA ($\mu\text{mol/l}$)	1166.97 \pm 1934.79	5782.33 \pm 6081.96	0.05
CDCA ($\mu\text{mol/l}$)	999.99 \pm 1866.08	2562.26 \pm 3501.23	NS
UDCA ($\mu\text{mol/l}$)	241.43 \pm 587.69	312.44 \pm 653.50	NS
DCA ($\mu\text{mol/l}$)	12.08 \pm 33.45	294.77 \pm 807.83	NS
LCA ($\mu\text{mol/l}$)	0.82 \pm 2.66	3.95 \pm 10.09	NS
G/T	1.44 \pm 1.13	1.05 \pm 0.69	NS
C/CDC	1.58 \pm 1.03	4.05 \pm 3.80	0.05
S/P	0.15 \pm 0.24	0.04 \pm 0.05	NS
F/C	0.0025 \pm 0.0031	0.0186 \pm 0.0598	NS

表6 減黄率b値と胆汁中胆汁酸濃度

胆汁酸	減黄率b値		P
	b \leq -0.05 (n=20)	b $>$ -0.05 (n=7)	
TBA ($\mu\text{mol/l}$)	6280.13 \pm 8883.87	2848.19 \pm 5414.68	NS
CA ($\mu\text{mol/l}$)	4121.21 \pm 5659.48	1229.49 \pm 2621.35	NS
CDCA ($\mu\text{mol/l}$)	1809.41 \pm 3061.48	1242.65 \pm 2652.85	NS
UDCA ($\mu\text{mol/l}$)	196.91 \pm 457.74	353.25 \pm 859.39	NS
DCA ($\mu\text{mol/l}$)	150.56 \pm 653.26	22.56 \pm 50.78	NS
LCA ($\mu\text{mol/l}$)	2.07 \pm 7.09	0.33 \pm 0.71	NS
G/T	1.02 \pm 0.98	1.60 \pm 0.74	NS
C/CDC	3.51 \pm 3.47	1.43 \pm 0.51	0.05
S/P	0.06 \pm 0.07	0.23 \pm 0.36	NS
F/C	0.0037 \pm 0.0085	0.0401 \pm 0.0941	NS

表7 胆道閉塞部位と胆汁中胆汁酸濃度

胆汁酸	閉塞部位			P
	肝門部	上部	下部	
TBA ($\mu\text{mol/l}$)	5496.29 \pm 7568.46	7273.80 \pm 10268.9	3286.83 \pm 5335.32	NS
CA ($\mu\text{mol/l}$)	3488.84 \pm 5185.79	3604.66 \pm 5000.80	2452.64 \pm 4563.88	NS
CDCA ($\mu\text{mol/l}$)	1629.42 \pm 2315.08	2987.74 \pm 4322.95	566.04 \pm 787.32	NS
UDCA ($\mu\text{mol/l}$)	374.13 \pm 762.28	170.63 \pm 286.38	251.52 \pm 594.97	NS
DCA ($\mu\text{mol/l}$)	12.11 \pm 35.06	503.83 \pm 1046.13	15.01 \pm 33.81	NS
LCA ($\mu\text{mol/l}$)	0.13 \pm 0.49	8.26 \pm 12.59	0.52 \pm 0.11	0.05
G/T	1.16 \pm 0.64	1.32 \pm 0.95	1.34 \pm 1.47	NS
C/CDC	3.20 \pm 3.48	1.35 \pm 0.39	3.29 \pm 3.16	NS
S/P	0.104 \pm 0.260	0.095 \pm 0.069	0.153 \pm 0.143	NS
F/C	0.003 \pm 0.003	0.117 \pm 0.162	0.009 \pm 0.013	NS

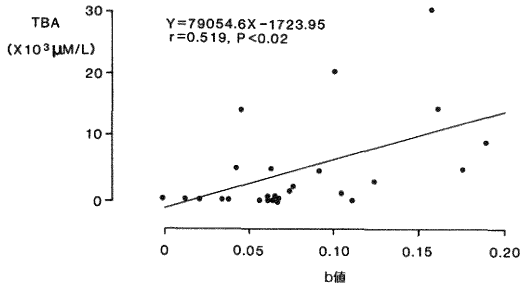


図 1 胆汁中総胆汁酸濃度と減黄率 b 値

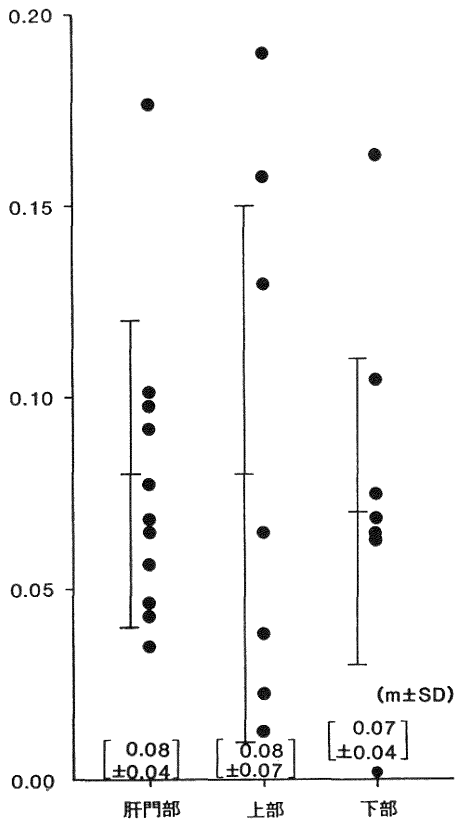


図 2 閉塞部位と減黄率 b 値

較したが、ともに閉塞部位による差は見られなかった。

考 案

閉塞性黄疸に対する減黄術の効果の指標である減黄率は、ドレナージ手技や減黄術後の管理など技術的な問題を除けば、肝の予備能を反映し、根治手術の時期設定や

予後の予測に有用と考えられている¹⁾²⁾。閉塞性胆管炎の合併は減黄率に影響を与える臨床上最も重要な因子とされている¹⁾⁻⁵⁾。しかし胆管炎がどのように減黄効果に影響するのか、その障害機転は全く明らかにされていない。

1. 胆管炎の診断基準について

この問題の解明を困難にしている要因の一つに閉塞性胆管炎診断の困難性がある。臨床的に胆管炎と考えられる症例にも、検査成績や肝の組織学的所見と臨床症状との間にしばしば不一致が見られることはよく知られている¹⁴⁾。本研究では最も古典的で単純な Charcot の 3 徴をもって胆管炎の診断基準としたが、結果的に本邦で広く受け入れられている菅原の胆管炎診断基準¹⁵⁾を全例が満たした。また一度罹患した胆管炎の影響は長く残るとされていること¹⁶⁾、多臓器不全を併発した重症胆管炎でも減黄率良好例があること¹⁶⁾から、入院時すでに解熱していた症例も含め、また胆管炎の重症度は考慮に入れなかった。

閉塞性胆管炎ではしばしばエンドトキシン血症がみられること¹⁷⁾¹⁸⁾、胆汁酸の腸肝循環が遮断され胆汁酸による細菌増殖抑制作用¹⁹⁾やエンドトキシン吸収抑制作用が失われること²⁰⁾²¹⁾等から、閉塞性胆管炎の発症には胆汁中の細菌感染が大きな役割を果たしていると思われるにもかかわらず、胆管炎群における胆汁の細菌培養陽性率は53%に過ぎなかった。胆管炎の診断基準として、胆汁中の細菌培養陽性を必要条件とすれば、症例はさらに限定されることになる。しかし、清水¹⁶⁾が報告しているように、胆汁の沈査中に検鏡で細菌が認められるにもかかわらず、培養陰性の症例も稀でないこと、ほとんど全例に強力な抗生物質が投与されていることより、培養成績に関わらず臨床的に胆管炎症状を呈したものを胆管炎群に含め、以下の検討を行った。

2. 胆管炎と減黄率

その結果、黄疸期間や血清ビリルビン濃度他の肝機能検査値において胆管炎群と非胆管炎群との間に差がなかったにもかかわらず、減黄率は胆管炎群で有意に不良であり、清水ら¹⁾²⁾の報告と一致した。

3. 閉塞性黄疸における胆汁酸代謝異常と減黄率

閉塞性黄疸における胆汁酸代謝異常として、血中胆汁酸濃度の上昇、胆汁酸の尿中排泄量の増加、異常胆汁酸の出現などが知られている²²⁾²³⁾。減黄前後の血中あるいは胆汁中胆汁酸濃度および組成の変動から、減黄効果すなわち肝の予備力を予測しようとする試みも種々行われ、胆道ドレナージ前後の血中胆汁酸濃度の変化⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾

11)24)25) やドレナージ後の胆汁中胆汁酸排泄量⁷⁾⁸⁾⁹⁾などの面からいくつかの報告がある。

胆道閉塞時に血中に増加する胆汁酸の主成分は一次胆汁酸すなわち CA と CDCA であり、その比 C/CDC は通常 1.0 以上に上昇する。これは胆汁鬱滞により胆汁酸合成の律速酵素であるコレステロール-7 α -水酸化酵素活性が肝内に鬱滞した胆汁酸による negative feedback により抑制される一方、コレステロールの 7 α 水酸化後、コール酸への経路を触媒するコレステロール-12 α -水酸化酵素の活性抑制は弱いために CA が優先的に生成されることによると説明されている²⁶⁾²⁷⁾。

一方 CDCA が硫酸抱合を受けやすく、尿中より優先的に排泄されることも寄与しているとされる²⁸⁾²⁹⁾。また、血中ならびに胆汁中の総胆汁酸濃度の中で、腎からの排泄効率の良いエステル型胆汁酸(硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体)の比率が上昇する¹⁰⁾。これは detergent 作用の強い胆汁酸を排除しようとする生体の防御機構(safety pathway)の一つと考えられている⁹⁾²³⁾。肝細胞機能の障害が高度になると CA の生成も障害され、safety pathway の機能も低下する結果 C/CDC が低下してくる。肝硬変、劇症肝炎、原発性胆汁性肝硬変等においては C/CDC の低下は肝障害の重症度と平行するといわれている²⁹⁾³¹⁾。閉塞性黄疸でも長期間経過して肝細胞機能が低下すると C/CDC が低下するとの報告がある³²⁾³³⁾。

胆道閉塞を解除すると血中胆汁酸濃度は急激に低下し、ほとんど全ての症例で48時間以内に正常範囲に入ることから、その低下率をもって減黄率を推定することは不可能とされている。しかし村山⁶⁾は血中 CA 濃度が比較的低く(11 $\mu\text{g/ml}$ 以下)、C/CDC が 1.1 に達していなかった症例では黄疸の軽減が遷延し予後不良であったし、Kosuge ら¹¹⁾も PTCD 直後いったん低下した C/CDC が再上昇して 1.0 以上のレベルを維持する症例では減黄効果は良好であったが、1.0 以下の低値のまま推移した症例では減黄不良であったと報告した。

胆汁中の胆汁酸排泄量は胆道ドレナージ直後急速に増加するが、胆汁外瘻の状態では48時間までに胆汁酸プールが枯渇する結果、その後の排泄量は生成量とほぼ均衡するとされており、白川⁸⁾は胆汁酸排泄量 2 mM/日、衣笠⁹⁾は 1 mM/L を critical level として肝障害の重症度を判定している。白川の成績では閉塞胆汁中の胆汁酸濃度や PTCD 後の胆汁排泄量は減黄率と相関せず、PTCD 後の胆汁酸排泄量が有意の相関を示したが、一方、小沢⁷⁾はビリルビンの胆汁中排泄量と胆汁量が減

黄率と相関したが、胆汁酸排泄量には有意の相関を認めなかったと報告した。また、エステル型胆汁酸の胆汁中排泄は胆道閉塞時には遷延することが知られているが、Suzuki ら¹⁰⁾によれば PTCD 後早期にエステル型胆汁酸が高濃度に排泄された症例の減黄率は良好であった。これらの成績はいずれも胆道閉塞時あるいは閉塞解除後早期の胆汁酸の生成ならびに排泄能を肝細胞機能の予備力の指標として捉え、その減黄率との関連性を検討したものである。しかし、多くの研究者が減黄率に最も大きく影響するとしている胆管炎と胆汁酸代謝異常との関連性については、永川ら³⁾の動物実験を除けばほとんど検討されていない。

4. 閉塞性胆管炎における胆汁酸代謝異常と減黄率

永川らの実験的閉塞性黄疸(イヌ)に関する報告では、胆管結紮後2週間で胆汁中の総胆汁酸濃度、CA 濃度、CDCA 濃度ともに著明に上昇し(結紮前値の2ないし3倍程度)、胆道閉塞解除(胆嚢十二指腸吻合術)により急速に低下したが、閉塞した総胆管内に十二指腸液を注入して閉塞性胆管炎を作成した感染群では胆汁中の胆汁酸濃度はむしろ低下し閉塞解除後も回復が遷延した。ヒトの閉塞胆汁中の胆汁酸濃度を具体的に数値で示した報告は殆ど見られないが、著者の検討では胆汁中の総胆汁酸濃度はほとんど0に近いものから正常の胆嚢胆汁に近いものまで広い分布を示した。閉塞胆汁中の胆汁酸濃度には、肝細胞における生成排泄のみならず、胆管内圧、胆管系上皮における分泌や水分・胆汁酸の再吸収など複雑な要因が関与する結果と思われる。永川の示した非感染群での胆汁中胆汁酸濃度の上昇は、胆嚢が閉塞胆管系に含まれ胆管内圧の上昇が比較的緩徐に進行した状況でかつ14日目と早期の変化を見たものと言える。臨床例においては種々の背景因子を明らかにすることは不可能に近い。従来、閉塞胆汁中の胆汁酸濃度や組成の変化の意義が検討されてこなかったのはそのためであろう。本研究では胆道閉塞解除後の胆汁酸排泄など動的な観察を行っていないが、閉塞胆汁中の胆汁酸濃度が減黄率と有意の相関を示す一方、胆汁酸濃度・減黄率ともに臨床的胆管炎の有無と相関し、また閉塞性黄疸時における肝細胞機能の指標とされる C/CDC も胆管炎群で有意に低値を示した。これらの成績は基本的に永川の実験成績と一致し、閉塞性胆管炎自体が胆汁酸代謝と肝予備力に大きく影響すること、そして閉塞胆汁中に現れた胆汁酸濃度と組成の変化が肝予備力のある程度反映することを示唆している。すなわち、合併症の無い純粹な胆道閉塞の早期

には C/CDC の上昇を伴った胆汁鬱滞型の胆汁が胆管内で濃縮状態にあり、感染や肝細胞機能障害が加わることにより希釈と C/CDC の低下を呈するに至るものと推測される。しかし、このような胆汁組成の変化に健常時胆汁濃縮機能をもつ胆嚢の関与が予想されるにも関わらず、自験例では閉塞胆道系に胆嚢が含まれるか否かは、胆汁中胆汁酸濃度には直接影響せず、減黄率とも相関しなかった。また自験例の範囲では減黄率も胆汁酸濃度も黄疸持続期間と関連を示さなかった。これらの悪性閉塞性黄疸では原因疾患の悪性度や発育形態などの条件により、個々の症例での胆道閉塞の進行が異なっており、胆道ドレナージが施行される時点で肝細胞機能のみならず、胆管上皮や胆嚢上皮の機能の変化も一樣ではないためであろう。

胆管炎と胆汁酸代謝異常とが相互に密接な関係にあることが明らかとなったが、その機序の解明はなお今後の課題である。胆管炎による肝細胞機能障害と胆道上皮機能異常の両面からのアプローチが必要であろう。肝細胞機能の障害機転として胆汁中細菌の影響と胆道内圧上昇の影響とが考えられる。本研究の範囲で胆汁中細菌の影響について考察すると、胆汁中細菌陽性群において非胆管炎群でかつ胆汁中細菌陰性例に比して TBA が低下傾向にあるものの、S/P には有意差が無く、LCA 濃度にも差が無かった。細菌による胆汁酸転換作用で細胞障害性の強い LCA が多量に生成された証拠は見られなかった。細菌による胆汁酸転換作用の発現には胆汁中に総細菌数 $10^4/\text{ml}$ 以上でかつ偏性嫌気性菌の存在が必要とされている³⁴⁾のに対し、対象例では嫌気性菌陽性例は見られていない。検出菌の大部分がグラム陰性桿菌であったところから、今後エンドトキシンの関与を中心に検討を進める必要がある。

一方、逆に胆汁酸濃度の変化が胆管炎の誘因となった可能性も考えられる。胆汁酸自体に腸内での細菌増殖抑制作用があり、また胆汁酸排泄の低下した状態では胆汁中への抗生物質の排泄も低下することが知られているからである³⁵⁾。いずれにせよ胆管炎合併例に於ける胆汁酸代謝異常は互いに悪循環を形成し、肝機能障害を増悪させ、患者の予後を不良にしていると考えられる。すなわち胆汁酸代謝の正常化は閉塞性胆管炎の影響を克服し、肝予備力を回復せしめるために極めて重要である。従って、早期に胆道ドレナージを行うだけでなく、胆汁酸代謝の正常化を促進するために可及的にその腸肝循環の回復を図るべきである。

結 語

31例の悪性疾患による胆道の完全閉塞症例を用いて、閉塞性胆管炎の胆汁酸代謝ならびに肝予備力への影響を検討し、次の結果を得た。

1. 胆管炎合併群（胆管炎群）では非合併群（非胆管炎群）に比して、減黄率が有意に不良であった。
2. 胆管炎群の閉塞胆汁中の胆汁酸濃度・C/CDC はともに非胆管炎群のそれよりも低値を示した。
3. 閉塞胆汁中の総胆汁酸濃度と減黄率とは有意の相関を示した。
4. 胆管炎群と非胆管炎群との間に明らかな背景因子の差がみとめられなかったことから、胆管炎自体が胆汁酸代謝と減黄率すなわち肝予備力に影響したものと考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った武藤輝一教授、また直接の御指導を頂いた吉田奎介教授に心から感謝の意を表します。さらに、本研究に終始直接に御指導を頂いた信楽園病院外科清水武昭博士に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) 清水武昭, 吉田奎介, 武藤輝一: 減黄率 b 値より試みた閉塞性黄疸病型分類とその検討. 日外会誌, 80: 93~97, 1979.
- 3) 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.
- 4) O'Connor, M.J., Schwartz, M.L., McQuarrie, D.G. and Sumner, H.W.: Cholangitis due to Malignant Obstruction of Biliary Outflow, Ann. Surg., 193: 341~345, 1981.
- 5) Clouse, M.E., Evans, D., Costello, P., Alday, M., Edwards, S.A. and McDermott, W.V.: Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. — Complications due to Multiple Duct Obstruction —, Ann. Surg., 198: 25~29, 1983.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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検討. 日外会誌, 82: 633~646, 1981.
 - 9) 衣笠達也: 閉塞性黄疸における胆汁酸代謝実験的研究—とくに尿中排泄の問題を中心に—. 神戸大医紀, 39: 547~555, 1979.
 - 10) Suzuki, S., Nakazawa, S., Okuyama, S., Okumura, K. and Takagi, K.: Change in serum and biliary esterified bile acids in patients with extrahepatic cholestasis during percutaneous transhepatic cholangiodrainage, *Gastroenterologica Japonica*, 23: 165~173, 1988.
 - 11) Kosuge, T., Beppu, T., Iwasaki, S., Itoh, T. and Idezuki, Y.: Bile acid profile and decrement rate of serum total bilirubin after biliary drainage, *Gastroenterologica Japonica*, 25: 732~738, 1990.
 - 12) 佐藤 攻, 川口英弘, 山岡典正, 岡村直孝, 篠川主, 福田喜一, 吉田奎介, 武藤輝一: PTCOの手技・管理上の問題点. 腹部救急診療の進歩, 7: 181~185, 1987.
 - 13) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィー. 最新医学, 37: 1907~1912, 1982.
 - 14) Howard, F.M. Jr., Martin, W.J., Stauffer, M.H. and Hallenbeck, G.A.: Common duct stone producing Charcot's hepatic fever without jaundice, *Arch. Int. Med.*, 103: 565~569, 1959.
 - 15) 菅原克彦, 田島芳雄, 玉熊正悦, 柏井昭良, 三谷進, 河野信博: 胆管炎の臨床—特に急性胆管炎を中心とした考察—. 臨外, 27: 1061~1070, 1972.
 - 16) 清水武昭, 村山裕一, 川口英弘, 吉田奎介: 胆管炎性ショックにおける肝腎障害の解離について—透析例からの検討—. 腹部救急診療の進歩, 2: 259~261, 1984.
 - 17) Pain, J.A. and Baily, M.E.: Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice, *Br. J. Surg.*, 73: 775~778, 1986.
 - 18) 高田忠敬, 安田秀喜, 内山勝弘, 長谷川 浩, 三須雄二, 四方淳一, 羽生不二夫: 閉塞性黄疸における PTCO の是非に関する検討—その成績ならびに血中エンドトキシンの推移から見た検討—. 日外会誌, 87: 1083~1086, 1986.
 - 19) 早川昌平: 腸内細菌と胆汁酸. 最新医学, 37: 1920~1928, 1982.
 - 20) 小林明文, 中神誠一, 菅田文夫: 胆汁酸代謝と Endotoxin 血症—主として Endotoxin の腸内よりの吸収に対する胆汁酸の作用—. 胆汁酸研究の進歩, 東新書店, 東京, 334~340, 1982.
 - 21) Baily, M.E.: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice, *Br. J. Surg.*, 63: 774~778, 1976.
 - 22) Bremmelgaard, A. and Alme, B.: Analysis of plasma bile acid profiles in patients with diseases associated with cholestasis, *Scand. J. Gastroenterol.*, 15: 593~600, 1980.
 - 23) Makino, I., Hashimoto, H., Shinozaki, K., Yosino, K. and Nakagawa, S.: Sulfated and nonsulfated bile acids in urine, serum, and bile of patients with hepatobiliary diseases, *Gastroenterology*, 68: 545~553, 1975.
 - 24) Cleland, D.P., Bartholomew, T.C. and Billing, B.H.: Hepatic transport of sulfated and non-sulfated bile acids in the rat following relief of bile duct obstruction, *Hepatology*, 4: 477~485, 1984.
 - 25) Dooley, J.S., Bartholomew, C., Summerfield, J.A. and Billing, B.H.: The biliary excretion of sulfated and non-sulfated bile acids and bilirubin in patients with external bile drainage, *Clin. Sci.*, 67: 61~68, 1984.
 - 26) 穂下剛彦: 胆汁酸の生合成とその異常. 最新医学, 37: 1872~1878, 1982.
 - 27) 穂下剛彦: 胆汁酸の抱合様式と脱抱合反応. 日本臨床, 42: 29~34, 1984.
 - 28) Raedsch, R., Lauterburg, B.H., Hofmann, A.F.: Altered bile acid metabolism in primary biliary cirrhosis, *Dig. Dis. Sci.*, 26: 394~401, 1981.
 - 29) McCormick, W.C. III., Bell, C.C. Jr., Swell, L. and Vlahcevic, Z.R.: Cholic acid synthesis as an index of the severity of liver disease in man, *Gut*, 14: 895~902, 1973.
 - 30) Williams, C.N., Macdonard, I.A. and Park-Dincosy, H.: Primary bile acid kinetics in patients with primary biliary cirrhosis and in normal subjects, *Clinical & Investigative Medicine*, 2: 29~40, 1979.
 - 31) Bloomer, J.R., Allen, R.M. and Klatkin, G.: Serum bile acids in primary biliary cirrhosis,

- Arch. Intern. Med., **136**: 57~61, 1976.
- 32) 田中直見, 大菅俊明: 血清胆汁酸. 日臨, **38**: 689~700, 1980.
- 33) Greim, H., Trulzsch, D., Roboz, J., Dressler, K., Czygan, P., Hutterer, F., Schaffner, F. and Popper, H.: Mechanism of cholestasis-5. Bile acids in normal rat livers and in those after bile duct ligation. *Gastroenterology*, **63**: 837~845, 1972.
- 34) Heaton, K.W.: 腸肝循環—胆汁酸塩の生活環. 胆汁酸, 第1版, 文光堂, 東京, 52~55, 1977.
- 35) 清水武昭, 管野鑑一郎, 吉田奎介, 武藤輝一: 抗生物質の胆汁内移行に関する研究. 胆汁酸研究の進歩, 東洋書店, 東京, 325~331, 1984.
- (平成3年9月24日受付)
-