

閉塞性黄疸に関する実験的研究：
とくに,胆道感染の胆汁分泌能に及ぼす影響について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9085

閉塞性黄疸に関する実験的研究

とくに、胆道感染の胆汁分泌能に及ぼす影響について

金沢大学医学部外科学第二講座 (指導: 宮崎逸夫教授)

岩 永 昌 敏

(昭和58年8月26日受付)

(本論文の要旨は1978年第12回日本消化器外科学会総会にて発表した)

著者は、閉塞性黄疸解除後の黄疸遷延因子の1つと考えられる胆道感染の胆汁分泌に与える影響を調べる目的で、雑種成犬を用いて実験を行った。実験では対照群(単純胆道閉塞犬)と感染群(感染付加胆道閉塞犬)の2群が作成され、胆道閉塞解除(胆嚢十二指腸吻合術)前後にわたって、胆汁組成の変化が検索された。なお、胆道感染群は自家十二指腸液を閉塞胆管へ注入することにより作成された。その結果、閉塞性黄疸における減黄術後の胆汁分泌回復過程について以下のような結論が得られた。胆汁中黄疸指数、胆汁中ビリルビン値は、全経過を通じ感染群において対照群に比し有意に低値で推移した。胆汁酸の変動をみると、対照群の総胆汁酸値が胆道閉塞2週目で高値を示した後、閉塞解除1日目で急減したのに対し、感染群のそれは全経過を通じて低値のまま推移した。この変化の主体は1次胆汁酸であるコール酸であったが、感染群の閉塞解除後ではケノデオキシコール酸やテオキシコール酸の増加傾向が認められた。胆汁pH値の推移をみると、胆道閉塞によって両群ともやや酸性に傾き、その傾向は対照群において大であり、閉塞解除後ではむしろ感染群における酸性傾向が大となったが、しかし、いずれも有意の差とはいえなかった。胆汁中電解質のうちNa, K, Ca, Pなどの陽イオンについては、胆道閉塞によって対照群のそれが高値となったのに対し、感染群のそれはむしろ低値を示した。しかし、閉塞解除後では、Pの変化を除き両群間に明らかな差異を認めなかった。Cl, HCO₃などの陰イオンについては、胆道閉塞によって感染群の方が対照群に比べ高値となったが、解除後の推移では両群間に有意差を認めなかった。以上より、閉塞性黄疸に胆道感染が加わると胆管胆汁は分泌亢進状態にあるものの、毛細胆管胆汁は明らかに抑制され、胆道閉塞解除後の胆汁分泌の回復も遅延すると結論された。

Key words obstructive jaundice, biliary tract infection, bile secretion, bile analysis.

近年、直接的胆道造影法並びに血管造影法などの進歩により、閉塞性黄疸の鑑別診断は比較的容易になってきた。一方、治療面においても、侵襲の少ない経皮的胆管ドレナージ(Percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)による減黄が可能となって安全に二期的根治術が行われるようになってきた¹⁾²⁾。しかし、なかには胆汁路が充分確保されていると思われるにもかかわらず、十分な排出胆汁量が得られなかったり、あるいはまた、胆汁が十分に排出して

いるのに黄疸軽減効果が不良で、重篤な合併症をひきおこし、不幸な転帰をとる症例にしばしば遭遇することがある^{3)~5)}。

黄疸が遷延する原因として、臨床的に肝機能障害、胆道感染、肝硬変などが挙げられているが、その機序については、なお不明の部分が多い。教室の永田ら⁶⁾は、手術によって確認された胆、膵系悪性閉塞性黄疸症例について黄疸軽減効果を検討し、そのなかで黄疸が遷延した症例が68例(26%)あり、その原因として

Experimental Studies on Obstructive Jaundice, specially pertaining to the Influence of Biliary Tract Infection on Bile Secretion. Masatoshi Iwanaga, Department of Surgery II (Director: Prof. Itsuo Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

胆道感染が関与していると考えられるものが約43.1%を占めたと報告している。その後、実験的に胆道感染が肝に対し如何なる影響をあたえているかについて、主として肝の病態面より検討を加え、肝細胞機能障害と胆汁排泄路の障害が主因であり、それに肝線維化が加わるためであることを指摘した⁶⁾⁷⁾。

さて、閉塞性黄疸症例の胆道内胆汁をみると、しばしば白色胆汁の症例に遭遇する。一般にこの白色胆汁も胆道のうっ滞が解除されると時間の単位で濃褐色の胆汁に変化するが、黄疸遷延症例では胆汁色の回復が不良のままであることは臨床によく経験するところである。すなわち、黄疸遷延の問題を論ずるには閉塞性黄疸の閉塞解除前後にわたる胆汁性状の変化をみることに重要であると考えられるが、従来の報告をみると閉塞時の胆汁性状を調べた報告は多いが、閉塞解除後の胆汁分泌の回復過程について詳細に胆汁性状を検索した研究は少なく、とくに腸肝循環と関係の深い胆汁酸の推移をみる上で重要な胆道内瘻術について検討した報告はみられていない^{8)~12)}。

そこで、著者は、閉塞性黄疸における黄疸遷延因子の1つである胆道感染の胆汁分泌に与える影響の検索を目的として、雑種成犬を用いて単純胆道完全閉塞犬と胆道完全閉塞+胆道感染犬の両群を作成し、これらの胆嚢十二指腸吻合による閉塞解除前後にわたる胆汁成分の変動、すなわち、胆管胆汁の黄疸指数、ビリルビン、胆汁酸、コレステロール、電解質成分などの変動について検索を行った。

その結果、閉塞性黄疸における減黄術後の胆汁分泌回復過程について、とくに胆道感染の面から興味ある2, 3の知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験動物

10 kg前後の雑種成犬を使用し、対照群として単純胆道閉塞犬、胆道感染群として胆道閉塞+胆道感染犬の2群を作成した。両群の各時間における検索頭数は5頭とした。

麻酔は初回塩酸ケタミンを12.5 mg/kg筋注して、背臥位に固定し、以後 Thiopental sodium を25 mg/回静注して深度を一定に維持した。対照群は、上腹部正中切開にて開腹し、十二指腸近傍にて総胆管を二重結紮し、約5 mm切除することにより作成した。胆道感染群は、同様の方法で胆管を結紮切除するが、このとき総胆管内へ自家十二指腸液を0.5 ml注入することにより作成した。

胆道閉塞解除犬の作成は、両群とも結紮2週目に行い、前述と同様の麻酔管理下に、上腹部正中切開にて

開腹し、胆嚢と十二指腸下部とを Albert 一層縫合し、径1.5 cmの吻合孔を作ることにより行った。なお、このとき胆汁採取用チューブとして、総胆管断端より Mushroom catheter (Malecot four wing catheter)12号を挿入して、3-0 Dexon 糸で連続縫合固定し、腹腔外へ出して絹糸で腹壁に固定して皮下に埋没した(図1.)

II. 検索項目ならびに測定法

対照群および胆道感染群について、閉塞直前(以下、閉塞前と表現する)、閉塞2週目、閉塞解除後1日目、2日目、3日目、7日目、14日目に以下の項目について検索を行った。

1. 血清総ビリルビン値(Diazo 反応, 以下血清総ビリルビンと略す)

2. 胆汁分析

胆汁採取は皮下に埋没したカテーテルより行った。

なお、すべて総胆管胆汁について検索を行った。

1) 黄疸指数(毛細管法)

2) ビリルビン値 (Evelly melloy 法, 以下胆汁中ビリルビンと略す)

3) 胆汁酸

a. 胆汁酸は次に述べるガスクロマトグラフィーによって測定したが、その検索項目は以下の如くである。

I, 総胆汁酸, II, コール酸, III, ケノデオキシコー

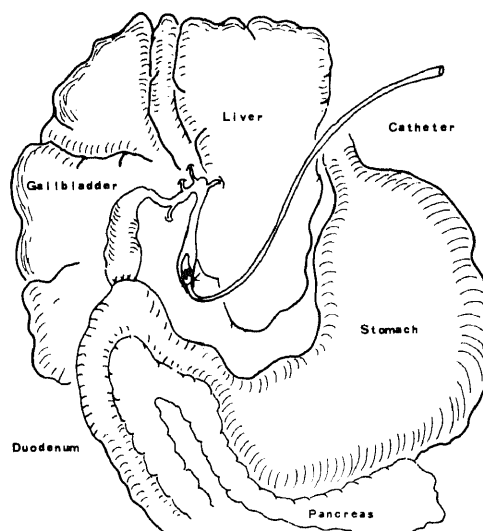


Fig. 1. Release of bile duct obstruction.

Release of bile duct obstruction was performed by cholecystoduodenostomy. Mushroom catheter was inserted into bile duct to collect bile after release of bile duct and drawn out through subcutaneous tissue from abdominal cavity.

ル酸, IV, デオキシコール酸, V, リトコール酸, VI, 1次胆汁酸/2次胆汁酸比, VII, コール酸/ケノデオキシコール酸比.

b. 測定法

ガスクロマトグラフィーによる胆汁酸定量は, 大浜ら¹⁹⁾による方法に準じて図2のような手順で行い, これによって得られたグラフより, それぞれの数値を積分法で算出した.

なお, ガスクロマトグラフィーの器機は島津製 GC-4 APF (FID 検出器) を使用した. カラムには 0.18% Poly I 110/クロモソルで W-HP 80~110 メッシュを充填し, 内径 3mm, 長さ 2m のものを使用した. 温度条件はカラム部分 238°C, 試料注入部 242°C, 検出器 254°C とした, キャリアーガスとしてヘリウムを流速 60 ml/min で用い, チャートスピードは 5 mm/min とした.

4) コレステロール値 (酵素法)

5) pH 値

pH メーター (Tokyo Toa H M-10B) を使用した.

6) 電解質

a. Na 値 (炎光光度法)

b. K 値 (炎光光度法)

c. Ca 値 (OCPC 法)

d. P 値 (Fiske-Sabbar Row 法)

e. Cl 値 (Chloride Counter)

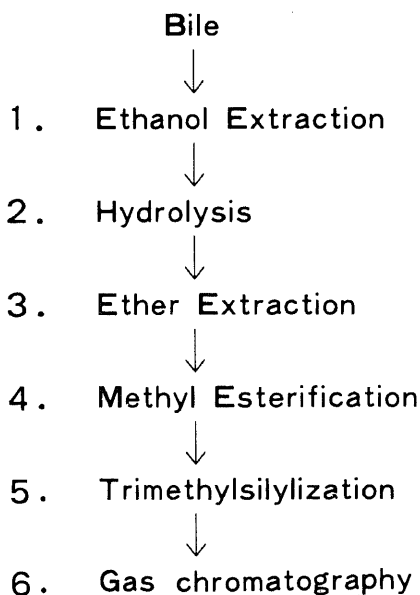


Fig. 2. Diagram of the procedure for bile acid analysis.

f. HCO_3^- 値 (Natelson 式超微量ガス分析装置を使用した)

3. 肝の病理組織学的検索

各種実験犬の再開腹時, 死亡または屠殺直後に, 肝臓の生検. あるいは摘出を行い, ただちに 10%ホルマリン液で固定した. その後パラフィン切片を作製し, アザン染色ならびにヘマトキシリン・エオジン染色を行い, 病理組織学的検索に供した.

成 績

I. 血清総ビリルビン値の変動 (図3)

結紮前血清総ビリルビン値は 0.1 ± 0.0 mg/dl であったが, 結紮後 2 週目で対照群 4.7 ± 0.9 mg/dl, 感染群 4.2 ± 0.6 mg/dl と, 両群とも著明に上昇した. しかし, 両群間に有意の差は認めなかった.

閉塞解除後における対照群と感染群の血清総ビリルビン値の推移は, それぞれ, 解除後 1 日目では, 2.9 ± 0.2 mg/dl, 2.5 ± 0.1 mg/dl, 解除後 2 日目では, 2.4 ± 0.2 mg/dl, 2.3 ± 0.1 mg/dl, 解除後 3 日目では, 1.9 ± 0.2 mg/dl, 2.1 ± 0.2 mg/dl と急速に下降し, 以後 7 日目では, 対照群 1.4 ± 0.2 mg/dl, 感染群 1.6 ± 0.3 mg/dl, 14 日目では, 対照群 0.8 ± 0.2 mg/dl, 感染群 1.0 ± 0.2 mg/dl と漸減した.

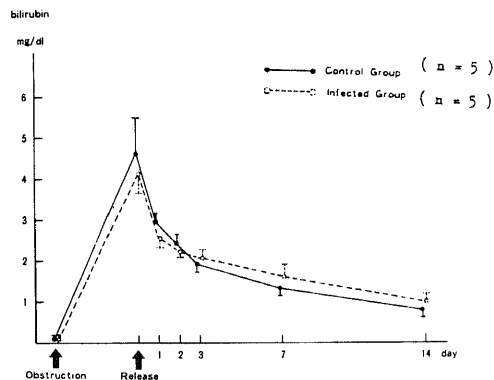


Fig. 3. Changes of total bilirubin level in serum after the release from biliary obstruction.

Mean values \pm s. e. are given for each group.

●—●, control group, the dogs which underwent bile duct ligation; □—□, infected group, the dogs which underwent bile duct ligation and infusion of self-duodenal juice into the obstructed bile duct. Five dogs were prepared in each group. Release of bile duct obstruction was performed on 14 days after obstruction of bile duct. The same symbols, abbreviation, and number of dogs as shown in this fig. 3. are used in fig. 4-19.

比してやや低値であるにもかかわらず、感染群では有意の差とはいえないが黄疸がやや遷延する傾向がみられた。

II. 胆汁性状の変化

1. 黄疸指数 (図4)

結紮前胆汁黄疸指数は、 155.7 ± 16.3 単位であったが、結紮後2週目には、対照群が 235.0 ± 27.6 単位と増加したのに対し、感染群では 17.7 ± 3.5 単位と著明に低下し、両群間に明らかな有意差 ($p < 0.01$) をみた。

閉塞解除後の変化をみると、解除後1日目では、対照群 299.5 ± 32.1 単位、感染群 170.5 ± 35.2 単位と、ともに解除前 (閉塞2週目) 値にくらべ増加をみたが、感染群の方がやはり低値を示し、結紮前値に復した程度であった。解除後2日目では、対照群 198.2 ± 36.3 単位、感染群 110.0 ± 34.9 単位、解除後3日目では、対照群 108.5 ± 27.8 単位、感染群 86.3 ± 27.3 単位と除々に減少し、解除後7日目では、対照群 92.0 ± 39.7 単位、感染群 34.0 ± 6.0 単位と、対照群がほぼ正常に復したのに対し、感染群では再び有意の差 ($p < 0.05$) で低値を示した。解除後14日目では、対照群 156.0 ± 35.2 単位、感染群 28.3 ± 3.4 単位と、解除後7日目と有意の差の変動を示さなかった。

全経過を通じて感染群の胆汁黄疸指数は対照群に比し低値を示して経過した。

2. ビリルビン値 (図5)

結紮前胆汁ビリルビン値は 32.7 ± 5.9 mg/dl であったが、結紮後2週目で、対照群が 56.5 ± 9.2 mg/dl、感染群 3.6 ± 0.9 mg/dl ($p < 0.01$) となった。

閉塞解除後は、1日目では、対照群 64.6 ± 6.2 mg/dl、感染群 41.0 ± 7.8 mg/dl ($p < 0.05$)、2日目では対照群

35.4 ± 5.6 mg/dl、感染群 31.5 ± 10.5 mg/dl、3日目では、対照群 23.9 ± 6.1 mg/dl、感染群 23.0 ± 7.6 mg/dl、7日目では、対照群 22.4 ± 9.8 mg/dl、感染群 6.8 ± 1.9 mg/dl、14日目、対照群 36.4 ± 7.4 mg/dl、感染群 6.5 ± 1.4 mg/dl ($p < 0.05$) と推移し、閉塞解除前後にわたって胆汁黄疸指数とほぼ同様の経過をたどった。

3. 胆汁酸

1) 総胆汁酸 (図6)

結紮前の総胆汁酸は 29.2 ± 5.0 mg/ml ($n = 5$) であったが、結紮後2週目では、対照群が 71.2 ± 6.7 mg/ml と、著明な上昇を示したのに対し、感染群では 17.9 ± 8.5 mg/ml とかえって低下し、両群間に明らかな有意の差 ($p < 0.01$) をみた。

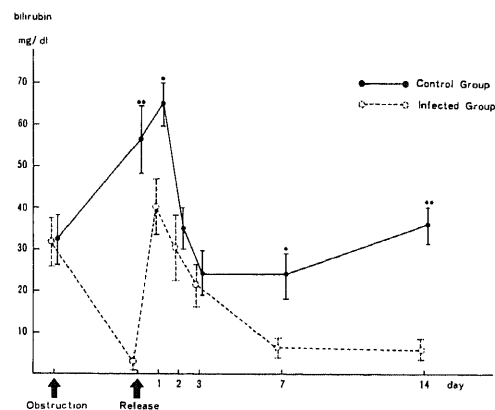


Fig. 5. Changes of bilirubin level in choledochal bile after the release from biliary obstruction. ●●●: refer to fig. 4.

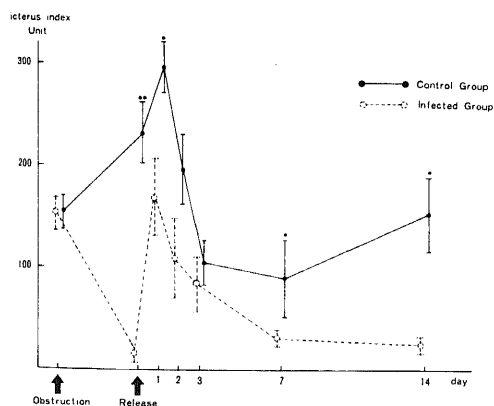


Fig. 4. Changes of icterus index in choledochal bile after the release from biliary obstruction. ●●, $p < 0.01$ (control VS. infected groups); ●, $p < 0.05$ (control VS. infected groups).

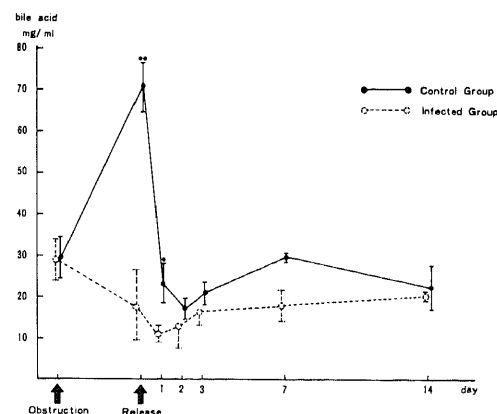


Fig. 6. Changes of total bile acid concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction. ●●&●: refer to fig. 4.

対照群と感染群の閉塞解除後の変動は、解除後1日目で、対照群が 23.6 ± 4.9 mg/mlとほぼ正常に近い値を示したのに対し、感染群では 11.3 ± 1.9 mg/mlと依然として低値であり ($p < 0.05$)、以後、2日目、対照群 16.7 ± 2.1 mg/ml、感染群 13.1 ± 5.5 mg/ml、3日目、対照群 20.9 ± 2.5 mg/ml、感染群 16.4 ± 3.7 mg/ml、7日目、対照群 29.2 ± 1.0 mg/ml、感染群 17.8 ± 3.7 mg/ml、14日目、対照群 22.2 ± 5.5 mg/ml、感染群 20.6 ± 0.4 mg/mlと経過して、解除後14日目で両群間に差異がみられなくなった。

2) コール酸 (図7)

1次胆汁酸の一つであるコール酸の推移をみてみると、結紮前 22.8 ± 4.8 mg/mlであったものが、結紮後2週で対照群は 56.9 ± 5.1 mg/mlと急上昇した。しかし、感染群は2週で 13.5 ± 5.9 mg/mlと低下した。

一方、閉塞解除後については、解除後1日目で対照群が 20.2 ± 4.4 mg/mlと正常近くの値を示したが、感染群では 9.7 ± 2.1 mg/mlとかなり低値であり、以後は2日目、対照群 16.9 ± 1.8 mg/ml、感染群 11.6 ± 5.1 mg/ml、3日目、対照群 17.9 ± 2.4 mg/ml、感染群 13.1 ± 3.2 mg/mlと推移し、7日目でも、対照群 21.8 ± 3.3 mg/ml、感染群 10.6 ± 1.1 mg/mlとやはり両群間に差異を認め、14日目ようやく対照群 9.1 ± 5.3 mg/ml、感染群 9.5 ± 1.4 mg/mlと両群間に差異を認めなくなった。しかし、14日目では両群ともコール酸量は結紮前値よりもやや低い値を示した。

全経過を通じてコール酸の推移は総胆汁酸のそれとほぼ同じ傾向を示していた。

3) ケノデオキシコール酸 (図8)

結紮前のケノデオキシコール酸は 1.9 ± 0.3 mg/mlであったが、結紮後2週目では、対照群が 4.0 ± 0.4 mg/

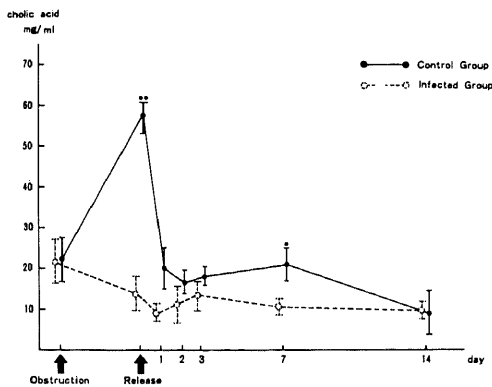


Fig. 7. Changes of cholic acid concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

●●●: refer to fig. 4.

ml ($n = 5$) と軽度上昇したのにくらべ、感染群は 1.1 ± 0.5 mg/ml ($p < 0.01$) とやや低下傾向を示した。

それに対して、解除後の変動をみると、解除後1日目で、対照群 2.0 ± 0.3 mg/ml、感染群 1.1 ± 0.3 mg/ml、2日目、対照群 1.3 ± 0.1 mg/ml、感染群 1.1 ± 0.3 mg/ml、3日目、対照群 1.7 ± 0.3 mg/ml、感染群 1.1 ± 0.3 mg/ml、7日目、対照群 2.3 ± 0.1 mg/ml、感染群 1.5 ± 0.5 mg/ml、14日目、対照群 0.7 ± 0.0 mg/mlと感染群 2.9 ± 0.7 mg/mlと推移した。

すなわち、ケノデオキシコール酸は、解除時対照群が軽度上昇して解除後2日目まで漸減、その後やや増量したが、14日目では低値を示した。一方、感染群は解除後7日目迄対照群に比し低値で推移し、14日目に

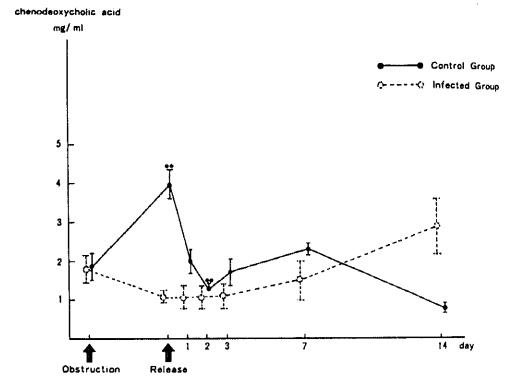


Fig. 8. Changes of chenodeoxycholic acid concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

●●: refer to fig. 4.

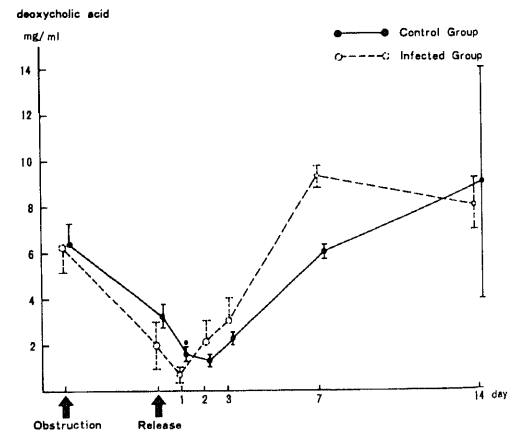


Fig. 9. Changes of deoxycholic acid concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

●: refer to fig. 4.

は逆転した。

4) デオキシコール酸 (図9)

コール酸の2次胆汁酸であるデオキシコール酸は、結紮前 6.3 ± 1.0 mg/mlを示したが、結紮後2週目では、対照群 3.2 ± 0.5 mg/ml, 感染群 1.9 ± 1.1 mg/mlと、両群とも結紮前値にくらべ低値を示した。

一方、閉塞解除後は、解除後1日目、対照群 1.6 ± 0.3 mg/ml, 感染群 0.7 ± 0.0 mg/ml, 2日目、対照群 1.1 ± 0.2 mg/ml, 感染群 2.0 ± 1.5 mg/ml, 3日目、対照群 2.2 ± 0.1 mg/ml, 感染群 2.9 ± 1.1 mg/ml, 7日目、対照群 6.1 ± 0.2 mg/ml, 感染群 9.3 ± 0.5 mg/ml, 14日目、対照群 8.1 ± 4.2 mg/ml, 感染群 8.2 ± 1.8 mg/mlと経過した。

すなわち、解除後3日目までは両群とも結紮前値にくらべ低値を示し、7日目以降に正常に復した。なお、解除後は感染群の方が対照群にくらべやや高値で推移した。

5) リトコール酸

全経過を通じてリトコール酸は検出されなかった。

6) 1次胆汁酸/2次胆汁酸比 (図10)

結紮前の1次胆汁酸量と2次胆汁酸量比は 3.7 ± 0.3 であるのに対し、結紮後2週目には、対照群が 19.4 ± 3.4 と上昇したのにくらべ、感染群は 9.0 ± 1.8 とその上昇程度が低かった。両群間に有意差 ($p < 0.05$) がみられた。

しかし、解除後は1日目で対照群が 16.1 ± 1.6 , 感染群 14.4 ± 2.2 , 2日目、対照群 16.9 ± 1.2 , 感染群 10.9 ± 2.9 , 3日目、対照群 13.5 ± 3.4 , 感染群 8.4 ± 3.6 , 7日目、対照群 3.7 ± 0.2 , 感染群 4.6 ± 3.4 , 14日目対照群 4.7 ± 1.5 と感染群 1.7 ± 0.5 と経過した。

すなわち、閉塞解除によって対照群が異常高値から漸減して徐々に正常に復したのに対し、感染群ではそれに比べて低値で推移し、7日目で対照群とほとんど

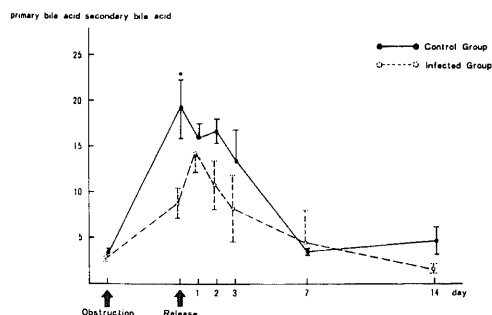


Fig. 10. Changes of primary bile acid/second bile acid ratio after the release from biliary obstruction.

●●: refer to fig. 4.

差異がみられなくなった。

7) コール酸/ケノデオキシコール酸比 (図11)

結紮前、コール酸/ケノデオキシコール酸比は 9.8 ± 1.0 あったが、結紮後2週目には、対照群が 20.6 ± 1.1 と上昇したのに対し、感染群は 13.6 ± 1.2 とあまり上昇せず、両群間に有意の差 ($p < 0.01$) がみられた。

一方、解除後は、1日目で対照群が 11.6 ± 1.3 と急速に下降したのに対し、感染群では 11.8 ± 3.9 と、横這いであった。以後2日目、対照群 14.3 ± 1.2 , 感染群 12.8 ± 4.1 , 3日目、対照群 12.4 ± 1.5 , 感染群 13.6 ± 3.2 , 7日目では、対照群 9.9 ± 0.7 , 感染群 8.5 ± 1.3 と、両群ともほぼ正常に復した。しかし、14日目では、対照群は 12.0 ± 3.7 , 感染群は 3.6 ± 0.8 となり、感染群が低下した。

4. コレステロール値 (図12)

胆汁中コレステロール値の推移をみてみると、結紮

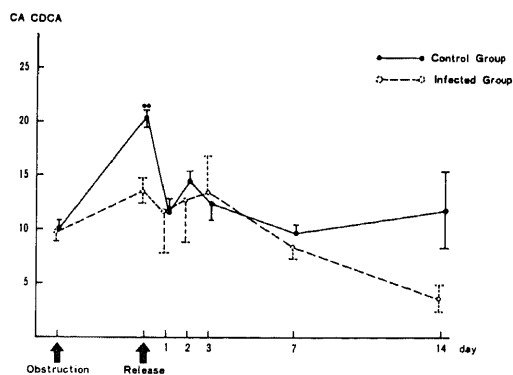


Fig. 11. Changes of cholic acid/chenodeoxycholic acid ratio after the release from biliary obstruction.

●●: refer to fig. 4.

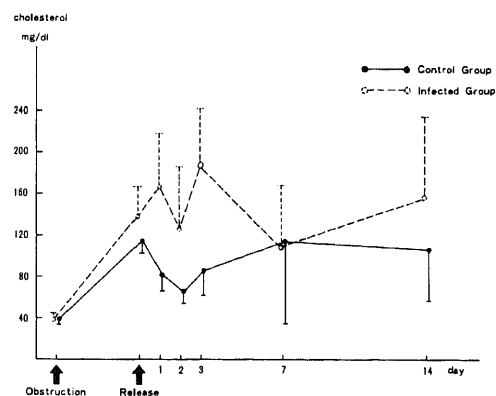


Fig. 12. Changes of cholesterol in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

前, 39.6 ± 4.1 mg/dlであったものが, 結紮後2週目で, 対照群が 117.6 ± 15.3 mg/dl, 感染群が 138.2 ± 28.4 mg/dlと, 両群ともに高値を示した。

閉塞解除後の変化をみると, 対照群が解除後1日目, 2日目でそれぞれ 81.4 ± 14.2 mg/dl, 67.2 ± 12.0 mg/dlと, 解除前にくらべやや下降したのに対し, 感染群は1日目 167.5 ± 51.4 mg/dl, 2日目 127.0 ± 58.3 mg/dlと横這いを示した後, 3日目で対照群 86.2 ± 24.5 mg/dl, 感染群 186.0 ± 54.7 mg/dl, 7日目, 対照群 114.7 ± 79.2 mg/dl, 感染群 108.7 ± 59.4 mg/dl, 14日目, 対照群 106.3 ± 49.9 mg/dl, 感染群 157.0 ± 77.3 mg/dlと, 結紮前値にくらべ高値のまま推移した。

なお, 全経過を通じて, 感染群の方が対照群にくらべやや高値を示した。

5. pH 値 (図 13)

結紮前, pH 値は 8.2 ± 0.1 と, 強アルカリ性であったが, 結紮後2週目で対照群が 7.3 ± 0.2 とやや酸性よりに傾いたのに対し, 感染群は 7.8 ± 0.2 とあまり変らなかった。

解除後1日目では, 対照群が 7.2 ± 0.2 , 感染群 7.1 ± 0.3 , 2日目は, 対照群 7.1 ± 0.3 , 感染群 7.0 ± 0.3 と, 対照群があまりかわらなかったのに対し, 感染群も酸性に傾いた, 以後3日目には, 対照群 7.6 ± 0.2 , 感染群 7.4 ± 0.3 と, 両群とも再びアルカリ性に傾き, 7日目, 対照群 7.7 ± 0.2 と感染群 7.6 ± 0.1 で, 解除後14日目, 対照群 7.7 ± 0.0 と感染群 7.1 ± 0.3 と, 14日目を除き両群とも結紮前値に近い値でほぼ横這い状態を示した。

6. 電解質

1) Na 値 (図 14)

結紮前, 胆汁 Na 値は 188.5 mEq/l であったが, 結

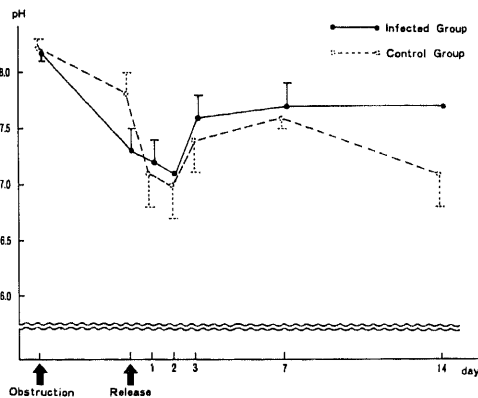


Fig. 13. Changes of pH in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

紮後2週目には, 対照群が 208.6 ± 5.4 mEq/l ($n = 5$) と上昇したのに対し, 感染群は 164.0 ± 6.9 mEq/l と低下し, 両群間に有意の差 ($p < 0.01$) がみられた。

しかし, 解除後は1日目で対照群が 154.5 ± 6.5 mEq/l, 感染群が 140.0 ± 5.8 mEq/l と両群とも低値を示し, 以後, 2日目, 対照群 150.2 ± 4.7 mEq/l, 感染群 161.5 ± 9.2 mEq/l, 3日目, 対照群 160.4 ± 10.4 mEq/l, 感染群 158.3 ± 12.8 mEq/l, 7日目では, 対照群 153.3 ± 2.0 mEq/l, 感染群 173.9 ± 5.8 mEq/l, 14日目, 対照群 173.3 ± 7.5 mEq/l, 感染群 180.3 ± 5.5 mEq/l と徐々に結紮前値に復した。

2) K 値 (図 15)

結紮前値は 7.4 ± 0.5 mEq/l である。それが結紮2

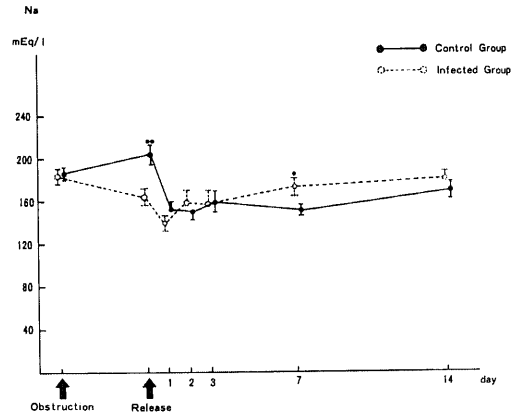


Fig. 14. Changes of sodium ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

● ● ●: refer to fig. 4.

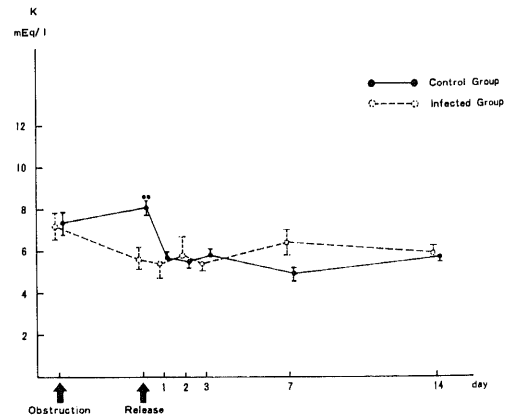


Fig. 15. Changes of potassium ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

● ● ●: refer to fig. 4.

週目で対照群が 8.1 ± 0.2 mEq/l と上昇し、感染群は 5.7 ± 0.4 mEq/l と低下した。両群間に有意差 ($p < 0.01$) がみられた。

閉塞解除後の推移をみると、1日目で対照群は 5.6 ± 0.3 mEq/l と低下したのに対し、感染群は 5.7 ± 1.0 とそのまま両群間に差はみられなくなり、2日目、対照群 5.5 ± 0.2 mEq/l、感染群 5.9 ± 0.8 mEq/l、3日目対照群 5.8 ± 0.3 mEq/l、感染群 5.4 ± 0.3 mEq/l、7日目、対照群 4.9 ± 0.3 mEq/l、感染群 6.4 ± 0.6 mEq/l、14日目では、対照群 5.8 ± 0.1 mEq/l、感染群 5.8 ± 0.1 mEq/l と推移して、両群ともやや増加傾向がみられたものの結紮前値に復さなかった。

3) Ca 値 (図 16)

結紮前値は 21.0 ± 3.0 mg/dl であったが、結紮後2週目で、対照群が 33.3 ± 2.0 と急上昇したのに対し、感染群は 14.8 ± 3.7 mg/dl と低下した。両群間に有意差 ($p < 0.01$) がみられた。

これらは閉塞解除後、1日目、対照群 15.8 ± 2.1 mg/dl、感染群 12.6 ± 2.6 mg/dl、2日目、対照群 16.0 ± 2.1 mg/dl と感染群 11.6 ± 0.8 mg/dl、3日目、対照群 13.1 ± 1.4 mg/dl、感染群 11.0 ± 1.2 mg/dl、7日目、対照群 14.2 ± 2.6 mg/dl、感染群 18.1 ± 3.6 mg/dl、14日目、対照群 15.3 ± 2.8 mEq/l、感染群 16.5 ± 0.5 mg/dl と推移した。

すなわち、対照群が閉塞解除によって解除前値より急減して、その後結紮前値より低値でほぼ横這い傾向を示したのに対し、感染群は解除後3日目までさらに下降して、その後回復して7日目で対照群と差異がみられなくなった。

4) P 値 (図 17)

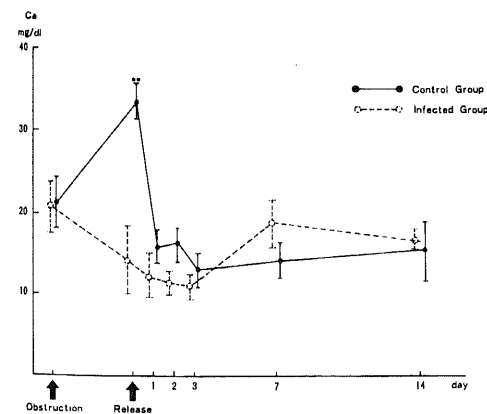


Fig. 16. Changes of calcium ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

• • • refer to fig. 4.

結紮前 27.2 ± 5.4 mg/dl から、結紮後2週目で、対照群 43.4 ± 5.7 mg/dl ($n = 5$), 感染群 9.4 ± 3.1 mg/dl と両群間に明らかな有意差 ($p < 0.01$) がみられた。

一方、閉塞解除後についてみると、解除後1日目、対照群 34.2 ± 3.1 mg/dl、感染群 24.8 ± 4.0 mg/dl、2日目、対照群 34.5 ± 7.5 mg/dl、感染群 21.0 ± 2.6 mg/dl、3日目対照群 29.6 ± 6.3 mg/dl、感染群 21.5 ± 3.3 mg/dl、7日目対照群 40.0 ± 14.0 mg/dl、感染群 29.0 ± 5.2 mg/dl、14日目対照群 28.7 ± 1.3 mg/dl、感染群 28.5 ± 9.6 mg/dl と経過した。

すなわち、閉塞解除によって対照群が異常高値から漸減して徐々に正常に復したのに対し、感染群は異常低値から回復傾向を示したものの、解除3日目まで依然として低値であり、解除7日目にして両群間にほぼ

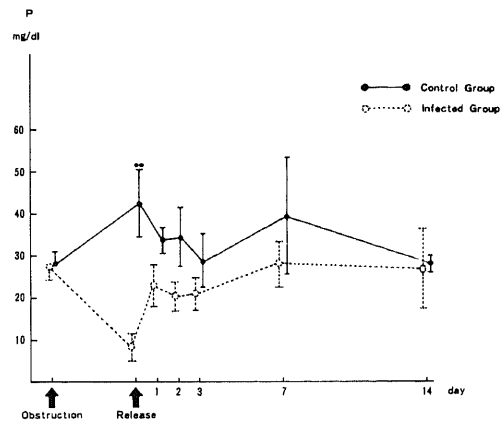


Fig. 17. Changes of phosphorus ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

● ● : refer so fig. 4.

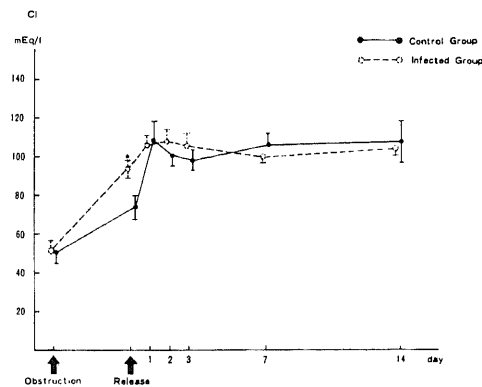


Fig. 18. Changes of chloride ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

● : refer to fig. 4.

差異をみなくなった。

5) Cl 値 (図 18)

結紮前の Cl 値は 52.4 ± 3.9 mEq/l であったが、結紮後 2 週目で、対照群は 74.8 ± 6.1 mEq/l、感染群は 94.3 ± 4.2 mEq/l と両群とも上昇し、感染群の方が高値を示した。

閉塞解除後は、1 日目で、対照群 109.3 ± 10.4 mEq/l、感染群 108.5 ± 1.7 mEq/l と、両群ともにさらに上昇した後、2 日目、対照群 101.3 ± 6.3 mEq/l、感染群 109.0 ± 5.2 mEq/l、3 日目、対照群 99.4 ± 5.4 mEq/l

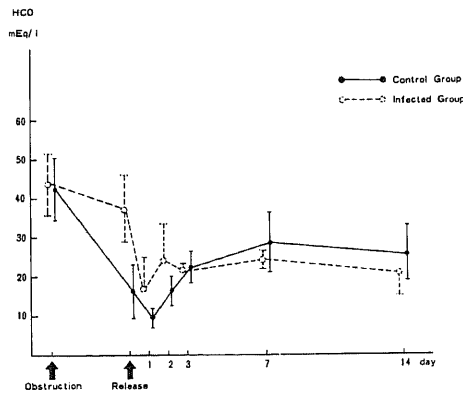


Fig. 19. Changes of bicarbonate ion concentration in choledochal bile after the release from biliary obstruction.

1, 感染群 106.5 ± 5.5 mEq/l, 7 日目, 対照群 105.5 ± 6.9 mEq/l, 感染群 100.3 ± 0.9 mEq/l, 14 日目, 対照群 108.7 ± 11.0 mEq/l, 感染群 104.7 ± 1.2 mEq/l と、横這いながら漸減する傾向を示したが、全経過を通じ結紮前値にくらべ高値で推移したものの両群間に差異はなかった。

6) HCO₃ 値 (図 19)

結紮前は 43.2 ± 7.3 mEq/l である。それが結紮後 2 週で対照群 16.3 ± 7.4 mEq/l, 感染群 37.3 ± 9.0 mEq/l と両群ともやや低値を示したが、対照群の低下の方が大であった。

閉塞解除後 1 日目では、対照群が 9.6 ± 2.0 mEq/l, 感染群が 17.2 ± 7.7 mEq/l と両群ともさらに低下したが、2 日目では対照群が 16.4 ± 3.8 mEq/l, 感染群が 24.4 ± 9.2 mEq/l と再び上昇し、以後 3 日目, 対照群 22.4 ± 4.1 mEq/l, 感染群 21.6 ± 1.0 mEq/l, 7 日目, 対照群 28.9 ± 7.6 mEq/l, 感染群 24.4 ± 2.4 mEq/l, 14 日目, 対照群 26.1 ± 7.0 mEq/l, 感染群 21.5 ± 6.5 mEq/l と経過した。

すなわち、解除 3 日目以後は対照群が徐々に増加したのに対し、感染群は横這いを示した。しかし全体として結紮前値にくらべ低値で推移した。

III. 肝の病理

1. 肉眼的所見の変化

対照群と感染群の結紮 2 週後での肝の肉眼的所見は、両群とも胆汁うっ滞による帯黄緑色を呈して、色

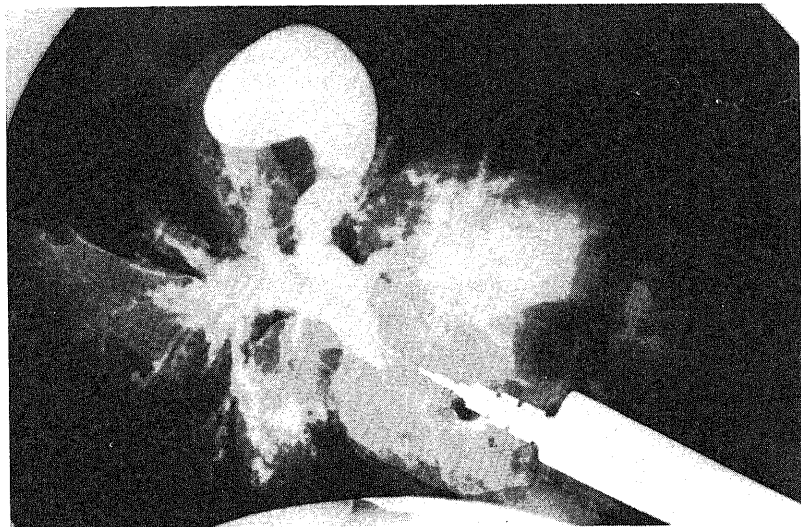


Fig. 20. Cholangiogram obtained by injection of 60%urographin (2 weeks after bile duct obstruction). A plum flower-like density is noted in the cholangiogram of the resected liver specimen.

調による差異はみられなかった。しかも感染群においては肝臓断面に多数の小膿瘍の形成がみられ、胆嚢、胆管は拡張し水腫状を呈した。総胆管胆汁内容を見ると白色胆汁と膿が充満し、摘出肝標本の60%Urographin液による胆道造影では梅花状陰影を認めた(図20)。対照群と感染群の解除後2週目の肝は両群とも胆道閉塞2週の胆汁うっ滞による黄緑色の肝すな

わち閉塞解除時の肝の色調に比べ、ほぼ肉眼的正常肝の色調に復していた。

2. 病理組織学的所見

対照群では結紮後2週まではまだ門脈領域に細胞浸潤などの像が軽度であるのに対し、感染群では門脈域の小膿瘍の形成、細胆管増生、肝細胞の羽状変性、小葉中心性の胆汁うっ滞等の像が著明であった。また、

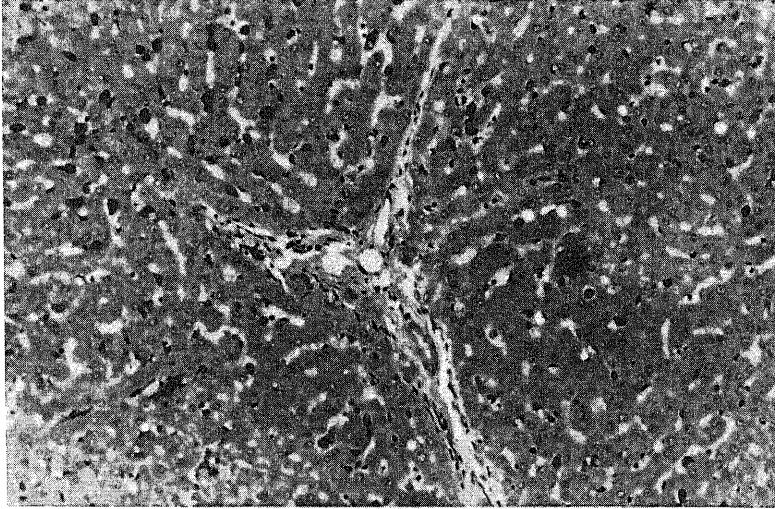


Fig. 21. Histological picture of the liver in a noninfected dog. (2 weeks after biliary obstruction, H. E. stain, X 40).
The picture of mild infiltration of white blood cells is still noted in the portal area during 2 weeks of obstruction.

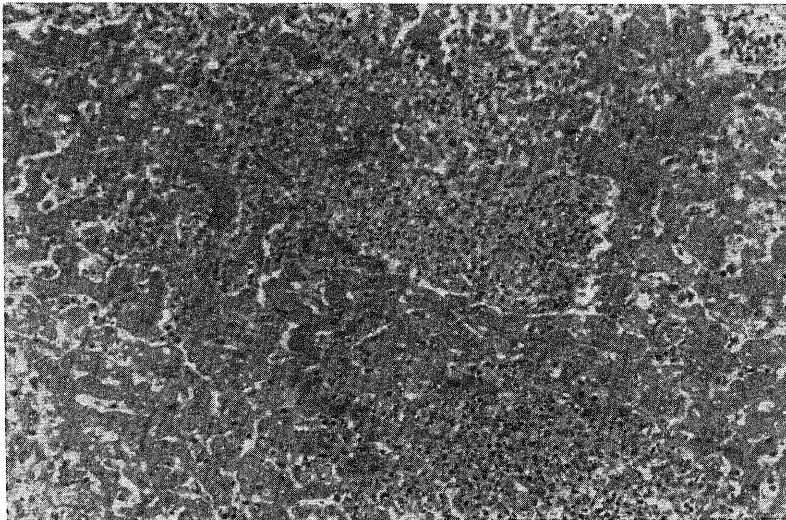


Fig. 22. Histological picture of the liver in an infected dog. (2 weeks after biliary obstruction, H. E. stain, X 40).
Changes such as small abscess formation in the portal area, proliferation of cholangiolar, feathery degeneration of hepatocytes, and centrilobular bile congestion are clearly observed during 2 weeks of obstruction.

対照群では結紮後2週で門脈領域に軽度線維化が認められるようになるのに対し(図21),感染群では2週ですでに線維増生が門脈域から肝実質内にもおよんでいるものがみられた(図22)。胆道閉塞後2週における肝組織と比較して閉塞解除後2週では両群ともそれぞれ細胞浸潤や肝線維化像には著明な変化はみられなかった。

考 察

閉塞性黄疸の解除後における胆汁分泌の回復過程ならびに黄疸肝の胆汁分泌あるいは減黄効果に及ぼす影響についての問題は、古くより外科医の深い関心事である。とくに、閉塞性黄疸患者に胆道外瘻術を施し、そこから得られる胆汁分析の試みは1920~30年代にすでに行われ、その流量や組成についておぼろげながらもある程度の見解が得られていた^{15)~21)}。しかし、胆汁排泄機構について知識が乏しかったため、この分野は長い間臨床的成果を得ずに未開拓の問題として残されていた。

最近になり、胆汁の生成や排泄機構に関する見解が飛躍的に増大してきたため^{22)~25)}、胆道閉塞解除後の胆汁分泌について再び関心が寄せられ、この分野の研究報告が散見されるようになってきた。白川²⁶⁾は、外胆汁瘻作成後には胆汁酸増加が見られ、これが肝障害の強い患者では起こらないことから、肝細胞機能の指標となる可能性を指摘している。小沢²⁷⁾は、PTCD後の胆汁組成を詳細に分析し、減黄効果との間に胆汁中ビリルビン量とコレステロール量が相関すると報告している。西岡²⁸⁾は、胆管外瘻造設時においてとくに胆汁中胆汁酸に注目し、これを経時的に測定して報告している。すなわち、以上の研究はすべてPTCDあるいは胆管外瘻時における胆汁組成を検索したものである。

さて、胆汁は多くの有機、無機物質を含んだコロイド溶液で、有機物質としては主にビリルビン、コレステロール、リン脂質、胆汁酸があげられ、その他に蛋白質などがあり、さらに各種の無機溶液を含んでいる。胆汁の生成、排泄に関してはまず腸肝循環を念頭に置く必要がある。ビリルビン、コレステロール、胆汁酸などは腸肝循環を受けており、この状態で胆汁の合成や排泄はコントロールされている。すなわち、閉塞性黄疸解除後における胆汁組成より黄疸遷延の問題を論ずる場合、PTCDを含めた外瘻術では腸肝循環が断たれた異常環境下にあることから、内瘻術を施して観察することの方がより重要であると考えられる。著者はこの点を考慮して胆道閉塞解除法として胆嚢十二指腸吻合術を選択した。

閉塞性黄疸においては血中のビリルビンが増加する

ことは周知の事実である。とくに、閉塞性黄疸に胆道感染が加わると、急激な血中ビリルビン値の上昇をみることは臨床的、実験的によく報告されている^{15)29)~32)}。著者の実験では、閉塞2週目でみ限り、対照群と感染群との間に血中ビリルビンの上昇に関して有意差をみることはできなかった。これは佐々木³³⁾や浅野³⁴⁾の実験で、閉塞1週目では明らかな有意差で感染群の方が血中ビリルビンの上昇を認めるものの、2週目では有意差をみることができなかったという結果と一致している。一方、閉塞解除後においてみると、閉塞解除時の感染群の血清総ビリルビン値は対照群に比し低値であるにもかかわらず、解除後は対照群より高値で推移する黄疸遷延の傾向がみられた。しかし、有意の差を得ることはできなかった。これは、本実験において2週まで生存して閉塞解除を受けた胆道感染犬の感染の程度が中等度以下のものであったためであろうと推測している。

健康人においては、1日に1000 ml前後の胆汁が分泌されるといわれている^{26)35)~38)}が、外瘻術によって得られる胆汁量は完全閉塞の状態でもそれよりやや少ないようである。これは腸肝循環が行われないためと考えられるが、一般に胆汁排泄量と減黄効果の関連性について正の相関があるとする報告が多い³⁹⁾⁴⁰⁾。本実験では、内瘻術としたために胆汁量については検討を加えることはできないが、とくに胆汁組成の推移を中心に検討するのを目的としているので、食餌による影響を考慮し胆汁採取は早朝空腹時とした。

本実験では、胆汁中黄疸指数と胆汁中ビリルビン値の推移はほぼ完全な相関性を示したので、ここでの考察は胆汁中ビリルビン値の推移についてのみ行うことにする。健康人では肝胆汁中のビリルビン量は12 mg/dlから170 mg/dlといわれる^{16)41)~44)}が、実験犬では正常時150 mg/dl前後と、ヒトとはほぼ同様の値を示していた。閉塞時の胆汁中ビリルビン値は胆管内胆汁成分の血中への再吸収や黄疸の持続期間、胆管閉塞過程などと関係があると思われるが、山中⁴⁵⁾は、動物実験で胆道閉塞後2週間で白色胆汁となり、ビリルビンは含まれず、胆汁酸は少量含まれていたと報告している。しかし、本実験の閉塞2週目の胆汁中ビリルビン値をみると、確かに感染群では 3.6 ± 0.9 mg/dlと低値を示したが、対照群では 56.5 ± 9.2 mg/dlの値をみ、白色胆汁とはならなかった。これは従来の教室におけるindocyanine green (ICG) plasma transfer rateの成績⁴⁶⁾⁴⁷⁾と一致しており、胆管完全閉塞状態においても、感染が加わらない限り肝細胞では摂取、抱合、排泄が行われていることを示唆している。一方、本実験における閉塞解除後の胆汁中ビリルビン値の推移は興味深い。すなわち、両群とも解除後1日目で胆汁中ビリル

は急激な上昇をみた後に、以後漸減するが、感染群は全経過を通じて対照群に比べ明らかに低値で推移している。これも ICG plasma transfer rate の成績⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾と一致し、閉塞性黄疸に胆道感染が加われると、解除後においてみかけ上黄疸が好転しても、なお肝細胞内でのビリルビン代謝障害ならびに胆汁排泄障害が存在し、胆道感染が黄疸遷延因子たりうることを示唆している。

胆汁は、肝細胞によって作られるいわゆる毛細管胆汁とより遠位の胆管で作られる毛細管胆汁とに大別され、さらに、毛細管胆汁は胆汁酸の能動的輸送に伴う浸透圧から生じると考えられる胆汁酸依存性胆汁と胆汁酸に依存しない胆汁酸非依存性胆汁とに分けるという考えがひろく受け入れられている⁽²³⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾。しかし、このような考え方についてはなお不明な点が多く、その再検討の必要性が示唆されているのも事実である⁽²³⁾⁽⁴⁴⁾。いずれにしても、胆汁酸は胆汁分泌に大きく関与していることは明らかで、したがって、閉塞性黄疸時の胆汁酸についても多くの報告例がみられる。完全な外胆汁瘻症例では胆汁酸合成は高まり、平常時の6倍から7倍が合成されるといわれ、動物実験でも同様の報告がある⁽²⁶⁾⁽³⁷⁾⁽⁵⁰⁾。著者の胆汁酸濃度の成績をみると、閉塞2週目では、対照群が3倍近くに増加しているのに対し、感染群ではむしろ低下して1/2にまで減少した。一方、解除後でも胆汁酸濃度は増加することなく、両群とも2日目まではむしろ低下して、その後横這い傾向を示したが、やはり感染群の胆汁酸濃度は低いままであった。すなわち、諸家の外瘻時における報告⁽²⁶⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾とはやはり全く異なった推移を示したが、中でも、ビリルビンが閉塞解除によって早期に一過性に排泄されるのに対し、胆汁酸ではそのような傾向がみられなかった。このことは、ビリルビンが胆汁酸とともに排泄されるという従来の一般の考え⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾と異なり興味深い。総胆汁酸値の推移からみても、やはり胆道感染群における胆汁分泌障害が示唆された。なお、解除後早期における胆汁酸の低下は麻酔や手術の影響のためと考えている⁽²⁷⁾⁽⁵⁶⁾。

櫛田⁽⁹⁾は、閉塞性黄疸犬では胆汁中胆汁酸の著明な増加がみられ、中でもコール酸が主であったと報告している。諸家の外瘻術による閉塞解除後の推移についての報告⁽²⁶⁾⁽⁵¹⁾をみると、胆汁酸の増加がみられることは前述したが、この胆汁酸の増加は1次胆汁酸の中でもコール酸が70~90%を占めるとされ、Begrström⁽⁵⁸⁾は完全外瘻の場合は胆道閉塞後1日から2日で胆汁中の2次胆汁酸は消失すると報告している。著者の胆汁酸分画についての推移をみると、閉塞2週目では、対照群が1次胆汁酸であるコール酸、ケノデオキシコー

ル酸の増加をみたが、2次胆汁酸であるデオキシコール酸は減少し、1次胆汁酸のうちコール酸がその大部分を占め、諸家の報告⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾と一致した。しかし感染群では、1次胆汁酸、2次胆汁酸ともにその分泌抑制をうけていたが、対照群にくらべ2次胆汁酸の占める割合が有意に増加していた。このことは、胆汁うっ滞時に胆道内での腸内細菌による2次胆汁酸の生成が推定され、西岡⁽²⁹⁾がT字管ドレナージ症例における胆汁酸の推移をみた症例で、経過中流出障害そして胆管炎が発症した際、胆汁中に再び高率に2次胆汁酸を検出しえたことと報告したことと一致する。閉塞解除後の推移についてみると、腸肝循環の再開によって、対照群では1次胆汁酸が減少して2次胆汁酸が増加し、正常に復するのに1週を要したが、感染群では1次胆汁酸、2次胆汁酸ともに増加の傾向を示し、とくに1次胆汁酸よりも2次胆汁酸の増加の傾向が大で、しかも1次胆汁酸の中でもコール酸の増加は抑えられたままであった。このことは、Dietschy ら⁽⁵⁹⁾の述べるごとく、胆汁酸の negative feed back による mitochondria の酸化亢進が関与していることも考えられるが、Carey ら⁽⁶⁰⁾の成績からも肝細胞障害が第1因子と推察するのが妥当のようである。なお全経過を通じてリトコール酸を検出することができなかったが、リトコール酸の多くは sulfate 型で存在して尿中排泄が高いためである⁽⁹⁾⁽⁶¹⁾と考えられた。

胆汁酸と胆汁脂質の関係についてはその相関がほぼ認められているが、胆汁酸とコレステロールとの関係は完全には解明されていない^{(62)~(66)}。胆汁酸は肝でコレステロールから合成され、腸肝循環と密接な関係があり、腸肝循環を遮断するとコレステロール分泌が減少することは良く知られている。したがって、外瘻術では胆汁中コレステロール量が減黄率と有意の相関を示すとする報告すらみられる⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾。著者の実験でみる限り、全経過を通じて両群とも胆汁中コレステロール値は正常よりも高値を示し、とくに感染群の値が有意とはいえないが対照群よりも常に高い傾向を示した。肝機能障害例では血中のコレステロール値が増加することは良く知られているが、以上の結果は肝機能障害をある程度反映しているものと推察された。小沢⁽²⁷⁾はPTCD後の胆汁中コレステロール値を測定して、胆汁中コレステロールの少ない症例では胆汁酸の合成も少ない傾向がみられたと報告し、著者の成績とは全く異なっている。すなわち、著者の成績からみると、胆汁中コレステロール値と胆汁酸量とは全く相関しないので、むしろ、肝障害によるコレステロールから胆汁酸への合成低下の存在が示唆された。

正常胆汁の pH 値は 8.0 前後アルカリ性で胆汁が

う滞ると酸性に傾くといわれる⁶⁷⁾⁶⁸⁾。著者の成績をみると、対照群、感染群ともに全経過を通じてやや酸性に傾いたが、閉塞2週目において感染群の酸性への傾きが少なかった。これは、肝細胞障害によって毛細胞管胆汁の分泌が抑制されたため、細胞管胆汁の HCO_3^- 濃度の影響が反映されたものと考えられた。

胆汁中電解質については、閉塞性黄疸においてもそれほど影響を受けないとする報告が多い²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。著者の成績をみると、胆道閉塞後胆道感染群におけるNa, K, Ca, Pなどの陽イオンの有意の低下と、Cl, HCO_3^- などの陰イオンの増加をみた。しかし、これらの変化は解除後ではPを除き両群間に差異をみなかった。セクレチン胆剤時にはNa, Cl, HCO_3^- などの電解質排泄量が増加するといわれる^{22)69)~71)}が、一方Preisigら⁷²⁾は、胆汁流量と胆汁酸排泄量の回帰曲線が黄疸患者(すなわち胆管拡張例)では上方に平行移動する事実から、胆汁酸に依存しない胆汁分泌が黄疸患者で増加すると結論し、その上さらに HCO_3^- やClの排泄が増えることから、胆管上皮性分泌が亢進するためと推定している。これらのことから、著者の感染群における成績は、毛細胞管胆汁の分泌抑制と細胞管胆汁の分泌亢進を反映した結果と考えられ、またPの全経過にわたる感染群の低下は栄養障害を反映しているものと考えられる⁷³⁾。

以上、閉塞性黄疸において、黄疸遷延因子と考えられる胆道感染の閉塞解除前後にわたる胆汁分泌に及ぼす影響について実験的に観察した成績を考察したが、胆道感染群では、みかけ上黄疸が好転しても明らかな分泌抑制をうけ、その回復には1週間以上を要するものと推論された。これらの事実は教室の従来のICG plasma transfer rateの成績と完全に一致した。なお、内瘻術の優位性については以上の成績からは確固たることはいえないが、外瘻術では高濃度の胆汁酸が排泄されつづけるといわれるのに対し、著者の成績では解除後の胆汁酸分泌には正常と大きな差異がみられなかったことから、外瘻術が長期にわたる場合は問題があものと推察された。

結 論

著者は、閉塞性黄疸解除後の黄疸遷延因子と考えられる胆道感染の胆汁分泌に与える影響を、従来の研究では全く未解明な胆道内瘻術の状態で調べる目的で、雑種成犬を用いて対照群(単純胆道閉塞犬)と感染群(胆道閉塞+胆道感染犬)の2群を作成し、胆道閉塞解除(胆嚢十二指腸吻合術)前後にわたり、胆汁組成の変化、すなわち、胆管胆汁の黄疸指数、ビリルビン、胆汁酸、コレステロール、電解質成分などの変動につ

いて検索を行った。

その結果、閉塞性黄疸における減黄術後の胆汁分泌回復過程について、以下のような結論を得た。

1. 血清総ビリルビン値の推移については、感染群では対照群に比して胆道閉塞解除後有意の差とはいえないが黄疸がやや遷延する傾向がみられた。

2. 胆汁中感染群指数、胆汁中ビリルビン値の推移をみると、閉塞2週目では、対照群が高値を示すのに対し、感染群では低値を示した。閉塞解除後は、解除1日目では両群とも一過性に増加した後、以後漸減した。しかし、全経過を通じ、感染群の値は対照群に比し有意の差で低値で推移した。

3. 胆汁酸の変動をみると、総胆汁酸値は、対照群が閉塞2週目で高値を示した後、閉塞解除によって1日で急減してそのまま同じ値で推移したのに対し、感染群では全経過を通じて低値のまま推移した。これらの変化は、1次胆汁酸のうちコール酸の変化が主体であったが、感染群では閉塞解除後にケノデオキシコール酸や2次胆汁酸の増加傾向が認められた。

4. 胆汁中pH値は、閉塞によって両群ともやや酸性に傾いたが、対照群の傾きが大きであった。それに対し、閉塞解除後はむしろ感染群における酸性傾向が大きであった。しかし、いずれも有意の差とはいえなかった。

5. 胆汁中電解質のうち、Na, K, Ca, P, などの陽イオンは閉塞によって対照群が高値となるのに対し、感染群ではむしろ低値を示した。しかし、解除後はPを除き両群間に有意差はなかった。Pは解除後も感染群では対照群に比べ低値で推移した。Cl, HCO_3^- などの陰イオンは閉塞によってむしろ感染群の方が大となった。しかし、解除後の推移では両群間に有意差を認めなかった。

以上より、閉塞性黄疸に胆道感染が加わると肝細胞よりの胆汁(毛細胞管胆汁)分泌は明らかに抑制されるが、胆管胆汁は分泌亢進状態にあると結論された。また、胆汁分泌の回復には、対照群が約1週間を要するのに対し、感染群では明らかにそれ以上の期間を要した。

また、閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌は必ずしも胆汁酸依存性であるとはいえず、胆汁酸非依存性の部分もあることが認められた。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また、直接御指導賜った第2外科永川宅和講師、並びに適切な御助言を頂いた東京田辺製薬株式会社大浜宏文博士、さらに本研究に御協力いただいた第2外科学教室の諸先生に謝意を表します。

文 献

- 1) 高田忠敬: 外科的黄疸に対する経皮的胆管ドレナージ, 図解経皮的胆管ドレナージ, 101-132頁, 医学書院, 東京, 1977.
- 2) 永川宅和・魚岸 誠・葉袋峻士・浅野栄一・高島茂樹・小西孝司・倉知 圓・宮崎逸夫: 経皮的胆管ドレナージ法の適応と管理について, ——教室症例の検討から. 臨床外科, 35, 543-548 (1980).
- 3) 永川宅和・楊 伯仁・高田道明・魚岸 誠・小森和俊・滝田佳夫・葉袋俊次・浅野栄一・Bソンデイ・佐々木紘昭・倉知 圓・宮崎逸夫: 悪性閉塞性黄疸の外科的治療成績と問題点, とくに黄疸遷延因子について. 日本消化器外科学会雑誌, 10, 729-735 (1977).
- 4) 小林 衛・嶋田 紘・佐藤一美・鬼頭文彦・新明 紘一郎・土屋周二: 閉塞性黄疸における急性胆管炎発生について. 日消外会誌, 12, 131-138 (1979).
- 5) 嶋田 紘・阿部哲夫: 急性胆管炎とエンドトキシン. 最新医学, 35, 540-546 (1980).
- 6) 永川宅和・浅野栄一・佐々木紘昭・宮崎逸夫: 閉塞性黄疸と胆道感染, —第1報, 胆道閉塞時における胆道感染の肝におよぼす影響について—. 日本消化器外科学会雑誌, 13, 843-849 (1980).
- 7) 永川宅和・浅野栄一・佐々木紘昭・宮崎逸夫: 閉塞性黄疸と胆道感染, —第2報, 胆道感染の胆道閉塞解除後に及ぼす影響について—. 日本消化器外科学会雑誌, 13, 991-996 (1980).
- 8) 宮崎逸夫・永川宅和・浅野栄一: 閉塞性黄疸に対する減黄法とその効果. 消化器外科, 4, 1281-1285 (1981).
- 9) 楠田正一: 胆道閉塞時の胆汁酸動態に関する研究(ガスクロマトグラフィーによる胆汁酸の分析). 北海道医学雑誌, 47, 168-180 (1972).
- 10) Greene C. H., Walters, W. & Fredrickson, C. H.: The composition of the bile following the relief of biliary obstruction. J. Clin. Invest., 9, 295-310 (1930).
- 11) De Palma, R. G. M Levey, S. & Hartman, P. H.: Bile acid and serum cholesterol following T tube drainage, Arch. Surg., 94, 271-276 (1967).
- 12) Doubilet, H. & Colp, R.: Total bile acid cholesterol ratio in human and canine bile, Arch. Surg., 36, 998-1018 (1938).
- 13) 南部勝司・黒田博之・浪久利彦・大浜宏文・前田稔: Ursodeoxycholic acid によるコレステロール系胆石の溶解機序と血清胆汁酸の定量分析について. 日本消化器病学会雑誌, 75, 1768-1780 (1978).
- 14) 岩淵仁寿: 各種消化管疾患における胆嚢胆汁の胆汁酸の組成. 日本消化器病学会雑誌, 75, 869-881 (1978).
- 15) 三木 亮: 閉塞性黄疸の発生機序に関する実験的研究. 日本消化器病学会雑誌, 67, 10-25 (1970).
- 16) 大久保尚男: ガスクロマトグラフィーによる胆汁中胆汁酸の臨床的研究. 日外会誌, 69, 865-885 (1968).
- 17) 佐藤良博・田仲小夜子・東久世秀昭・池川信夫: ガスクロマトグラフィーによる胆汁酸の分析, 日本臨床, 22, 486-494 (1964).
- 18) 鳴海弘泰: 胆汁内胆汁酸に就いての研究, 第3報, 各種胆道疾患に於ける胆汁内胆汁酸の変動, 弘前医学, 8, 678-685 (1957).
- 19) 牧野 勲・中川昌一: 胆汁酸, 東京, 中外医学社, 1980.
- 20) K. W. Heaton・神坂和明・猪川朗朗・牧野 勲 訳: 胆汁酸その生理と病態, 文光堂, 東京, 1977.
- 21) 山村雄一: 胆汁酸——胆道疾患を中心にして, Tokyo Tanabe Quarterly No 19, 1973.
- 22) 木谷健一: 胆汁分泌機構, 胆と膵, 1, 1199-1206 (1980).
- 23) 木谷健一: 肝, 胆道系の生理学—胆汁生成を中心として—, 臨床生理, 7, 428-443 (1977).
- 24) 山中正己: 肝障害と胆汁酸, 代謝, 10, 1107-1113 (1973).
- 25) 田中直見・織田敏次: 胆汁うっ滞の機序, 代謝, 17, 107-117 (1980).
- 26) 白川洋一・玉熊正悦・和田信昭・杉浦有重・柳沼征人: 胆道閉塞解除(PTCD)後の胆汁酸合成増加——閉塞性黄疸患者で肝機能指標としての役割. 医学のあゆみ, 110, 154-156 (1979).
- 27) 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).
- 28) 西岡伸也: 経皮的胆管ドレナージ症例の検討, 日消外会誌, 12, 724-733 (1979).
- 29) 黒田博之・今成晴代・横井幸男・渡辺純夫: 実験的胆汁うっ滞. 肝胆膵, 2, 597-608 (1981).
- 30) 大菅俊明: 胆汁酸との関連, 肝胆膵, 2, 627-631 (1981).
- 31) 榎 哲夫・柿崎五郎・斉藤達雄: 白色胆汁についての検討, 治療, 48, 108-112 (1966).
- 32) 佐々木紘昭: 閉塞性黄疸に関する実験的研究, ——とくに肝細胞機能障害を中心として, 金沢大学十全医学会雑誌, 87, 293-310 (1978).
- 33) 浅野栄一: 閉塞性黄疸に関する実験的研究, ——黄疸遷延因子の追求とくに胆道感染について, 金

沢大学十全医学会雑誌, 87, 498-517 (1978).

35) 羽生富士夫・高田忠敬: 肝外胆汁うっ滞へのPTCDの応用, 最新医学, 32, 1939-1945 (1975)

36) 米川元樹・川村明夫・南田 猛・河西紀夫・葛西洋一: 胆道感染における胆汁中酵素活性の検討, 日外会誌, 80, 812-819 (1979).

37) 石黒直樹・福島恒男・嶋田 紘・小林 衛・土屋周二: 胆道手術例における胆汁中の胆汁酸組成の変動, 日消外会誌, 10, 666-671 (1977).

38) Carey, J. B. & Williams, G.: Maximum primary bile salt synthesis rate in man, Gastroenterology, 56, 1249-1250 (1969).

39) 水本龍二・野口 孝・武内徹郎: 肝外閉塞性黄疸, —特に黄疸遷延例の検討—, 肝胆脾, 2, 619-626 (1981).

40) 都築俊治・尾形佳郎・細田洋一郎・笠島 学・中村康孝・笛木和彦: 閉塞性黄疸, 診断と治療, 65, 1669-1675 (1977).

41) 井上 強: 胆汁内ビリルビンに関する研究, 医学研究, 36, 417-443 (1966).

42) Grossman, M. I., Janowitz, H. D., Ralston, H. & Kin, K. S.: The effect of secretin on bile formation in man, Gastroenterology, 12, 133-138 (1949).

43) 中山 啓: 胆汁内ビリルビンに関する研究, 福岡医誌, 53, 83-102 (1962).

44) Chenderovitch, J.: Bile secretion, Clinics in Gastroenterology, 2, 31-47 (1973).

45) 山中功二・水本龍二: 胆汁うっ滞と胆汁酸代謝異常, 内科, 34, 384-391 (1974).

46) 浅野栄一・永川宅和・宮崎逸夫: 閉塞性黄疸とICG plasma transfer rate, 日本消化器病学会雑誌, 78, 2351-2356 (1981).

47) 永川宅和・佐々木紘昭・浅野栄一・宮崎逸夫: 閉塞性黄疸における肝の病態, 日本消化器病学会雑誌, 76, 19691-1701 (1979).

48) 木谷健一: 胆汁酸依存胆汁と胆汁酸非依存胆汁, 医学のあゆみ, 108, 275-281 (1979).

49) Schiff, M.: Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der gallenstoffe Pfluger. Arch. Ges. Physiol., 3, 596-608 (1870).

50) 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).

51) 白川洋一・和田信昭・杉浦有重・玉熊正悦: 胆道閉塞解除後の胆汁分泌, 細胆管性分泌の役割と外瘻後の胆汁酸合成増加について, 医学のあゆみ, 105, 1052

-1054 (1978).

52) 嶋田 紘・仲野 明・石黒直樹・新明紘一郎・小林 衛・福島恒男・土屋周二: 胆道疾患と胆汁酸, 胆と脾, 2, 963-969 (1981).

53) 石川泰祐: 肝疾患時の胆汁酸と Bilirubin に関する研寄, 岡山医学会雑誌, 92, 349-357 (1980).

54) Neale, G., Lewis, B., Wearer, V. & Panvelwalla, D.: Serum bile acid in the liver disease, Gut, 12, 145-152 (1971).

55) 平山千里・山崎寛中・古賀俊逸・入佐俊武・有林勝彦・中村正憲・坂口正剛: 肝疾患における血清胆汁酸の診断的意義, 肝臓, 16, 851-858 (1975).

56) Rundle, F. F., Cass, M. H., Robson, B. & Magaret Middleton, M.: Bile drainage after choledochostomy in man with some observation on biliary fistula. Surg, 37, 903-910 (1955).

57) Lindblad, L., Hammarsten, J. & Schersten, T.: Bile flow and biliary lipid secretion following release of biliary obstruction in man, Scand. J. Gastrent., 10, 633-639 (1975).

58) Begrström, S.: The biosynthesis of terpenes sterols, Ciba found symp. T. S. A. Churchill Lth., p 185-198 (1954).

59) Dietschy, J. M. & Wilson, J. D.: Regulation of cholesterol metabolism, New Engl. J. Med., 282, 1128-1138 (1970).

60) Carey, M. C. & Small, D. M.: The physical chemistry of cholesterol solubility in bile, J. Clin. Invest., 61, 998-1026 (1978).

61) 牧野 勲・中川昌一: 胆汁酸の抱合排泄, とくに硫酸抱合型, 代謝, 10, 1080-1089 (1973).

62) 岸本幸広・山西康仁・平山千里: 肝疾患と胆汁酸, 胆と脾, 2, 971-977 (1981).

63) 内田清久: 胆汁酸の代謝回転, 代謝, 10, 1090-1105 (1973).

64) 島田 馨・大菅俊明: 胆汁酸ステロール代謝と腸内細菌叢, 最新医学, 33, 1985-1989 (1978).

65) 内田清久・遠藤友一郎: 肝内胆汁うっ滞症, 代謝, 15, 461-472 (1978).

66) 大菅俊明・田中直見: 胆汁酸の腸肝循環, 日本臨床, 36, 1040-1041 (1978).

67) 浦城二郎胆汁とコレステロール, 総合臨床, 7, 2255-2263 (1958).

68) 吉村 望: 胆嚢壁の吸収機構に関する実験的研究——とくに胆汁酸の吸収について——, 医学研究, 36, 155-170 (1966).

69) 白川洋一・玉熊正悦: 胆道閉塞解除後の胆汁分

泌, 医学のあゆみ, 115, 911-919 (1980).

70) Wheeler, H. O., Jolla, L.: Secretion of bile acid by the liver and their role in the formation of hepatic bile, Arch. Intern. Med., 130, 533-541 (1972).

71) Boyer, J. L. & Joseph, R. B.: Canalicular bile secretion in man, J. Clin. Invest., 54, 773-781 (1974).

72) Preisig, R., Bucher, H., Stirnemann, H. & Tauber, J.: Postoperative cholestasis following bile duct obstruction in man, Rev. Frans. Etudes Clin. Et Biol., 14, 151-158 (1969).

73) 石川浩一・玉熊正悦: 閉塞性黄疸時の消化吸收機能, 栄養障害, 閉塞性黄疸, p 94-101, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1978.

Experimental Studies on Obstructive Jaundice, Specially Pertaining to the Influence of Biliary Tract Infection on Bile Secretion Masatoshi Iwanaga, Department of Surgery II (Director: Prof. Itsuo Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Juzen Med. Soc., 92, 610—625 (1983)

Key words: obstructive jaundice, biliary tract infection, bile secretion, bile analysis.

Abstract

The influence of biliary tract infection on bile secretion was investigated to define the mechanism which delays recovery from jaundice after release of obstructive jaundice. Adult mongrel dogs with simple biliary obstruction (control group) and those with infected biliary obstruction (infected group) were prepared: the latter was prepared by infusing self-duodenal juice into the obstructed bile duct. Chemical compositions of the bile such as bilirubin, bile acid, cholesterol and electrolytes were measured before and after the release from biliary obstruction by cholecystoduodenostomy. The infected group showed significantly lower levels of icterus index and bilirubin content of the bile through its course than the control group. The levels of total bile acid concentration in the control group was high two weeks after biliary obstruction and declined suddenly one day after the cholecystoduodenostomy, whereas that in the infected group showed low values throughout the course. These changes were mainly due to decrease of cholic acid, one of primary bile acids, but chenodeoxycholic and deoxycholic acids increased in the infected group by the cholecystoduodenostomy. The pH of bile tended to be acidic in both groups by the bile duct obstruction, although the acidity was more pronounced in the control group. After the release from obstructive jaundice, however, the infected group showed more acidity in bile. Among the changes of electrolytes in the bile after biliary obstruction, cations such as sodium, potassium, calcium, and phosphorus showed higher levels in the control group, despite lower levels in the infected group. On the other hand, after the release from obstructive jaundice there was no significant difference of electrolytes except for phosphorus between the two groups. The concentrations of anions, such as chloride and bicarbonate, were higher in the infected group after biliary obstruction, but no difference was noted between the two groups after the release from obstruction. The present observations suggest that biliary infection superimposed on obstructive jaundice suppresses the canalicular bile secretion despite the increase of the ductal bile secretion and delays the recovery of bile secretion after the release of obstructive jaundice.