

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

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/2297/8731

閉塞性黄疸に関する実験的研究

一黄疸遷延因子の追求，とくに胆道感染について

金沢大学医学部第二外科学教室（指導：宮崎逸夫教授）

浅野 栄 一

（昭和53年7月20日受付）

（本論文の要旨は第10回，ならびに第11回日本消化器外科学会総会にて発表した）

閉塞性黄疸はその経過中において重篤な腎障害，出血，肝不全などの合併症^{1)~5)}を伴うことがある。とくに高度黄疸はそれに伴うこれらの重篤な合併症を惹起する準備状態であると考えられ，臍胆道系悪性腫瘍の根治手術がますます拡大される傾向にある現在，なんらかの減黄術を行なっているうちに二次的に根治術を行なう必要性が強くなってきている⁶⁾。しかし，このように行なっても今なお，治療上の大きな問題として黄疸遷延の問題があげられる。すなわち，閉塞性黄疸患者に対し何らかの減黄処置がなされ，胆汁路は十分に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と思われるのに黄疸軽減効果が悪く，これらの合併症のために不幸な転帰をとる症例にしばしば遭遇する。

しかし，このような症例の病態生理に関する実験的，臨床的研究は，小沢らの報告などに2，3が散見されるのみで^{7)~11)}，そのほとんどがまったく不明であるといつて過言でない。教室の永川¹²⁾らは，悪性閉塞性黄疸250症例の検討から，黄疸が遷延した症例68例(26.0%)中，とくに胆道感染が原因していると思われるものが43.1%を占めたと報告している。

そこで著者は，このような黄疸遷延例において，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検討するため，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，これらの閉塞解除前後における肝の病態の変化について検索を行なった。すなわち，まず，閉塞4週にわたり，(1)一般生化学的検査を，(2)Indocyanine

Greenを用いてビリルビン代謝を色素移送の面から，(3)ビタミンK負荷Hepaplastin Testを用いて肝細胞における蛋白合成能の変化を，(4)肝の組織像と血清Monoamine Oxidase値から胆汁うっ滞による肝の線維化についてそれぞれ検討を加え，さらに閉塞解除によってこのような因子の回復過程を経時的に追求した。その結果，閉塞性黄疸における減黄後の黄疸遷延因子および予後などについて，とくに胆道感染の面から興味ある知見を2，3えたので報告する。

(I) 閉塞胆道感染犬における肝の病態生理学的研究

I. 実験方法

1. 実験動物

10kg前後の雑種成犬を使用した。対照群として43頭，胆道感染群として30頭の総数73頭を作成した。

2. 対照群

雑種成犬(10kg前後)を使用した。麻酔は，初回塩酸ケタミンを12.5mg/kg筋注して背臥位に固定し，以後Thiopental Sodiumを25mg/回静注して深度を一定に維持した。上腹部正中切開にて開腹し，十二指腸近傍にて総胆管を約5mm切除した。

3. 胆道感染群

対照群と同様の方法で開腹し，十二指腸近傍にて総胆管内へ十二指腸液を0.5ml注入後，対照群と同様方法で総胆管結紮切除術を施行した。

II. 検索方法ならびにその方法

1. 白血球数

2. 血漿生化学的検査

Experimental Study on the Influence of Biliary Infection in Obstructive Jaundice.
Eiichi Asano, Department of Surgery (II) (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

胆管結紮後、両群とも4週目まで毎週股静脈よりヘパリン処理した注射器にて採血し、以下の諸検査を行なった。

- 1) 黄疸指数 (Meulengraht 値・以下 MG と略す)
- 2) 血清総ビリルビン値 (Diazo 反応, 以下血清総「ビ」値と略す)
- 3) 血清 Alkaline Phosphatase 活性値 (Kind-King 法, 以下 Al-P 値と略す)
- 4) 血清 γ -Glutamyl transpeptidase 値 (Orlowski 氏変法, 以下 γ GTP 値と略す)
- 5) 血清 Glutamic oxaloacetic transaminase 活性値 (u-v 法, 以下 SGOT 値と略す)
- 6) 血清 Glutamic pyruvic transaminase 活性値 (u-v 法, 以下 SGPT 値と略す)
- 7) Lactate dehydrogenase 活性値 (テトラゾリウム塩比色法, 以下 LDH 値と略す)
- 8) 血清総コレステロール値 (酵素法)
- 9) Thymol 混濁反応値 (チモール・トリス法, 以下 T.T.T 値と略す)
- 10) 硫酸亜鉛混濁試験 (硫酸塩バルビタール法, 以下 ZTT 値と略す)
- 11) 血清総蛋白量 (ビューレット法)
- 12) 血清アルブミンと血清グロブリン比 (算出法, 以下 A/G 比と略す)
3. Indocyanine Green Test (以下 ICG テストと略す)

肝における色素移送の動態を推測する目的で、両群につき手術後4週目まで毎週行なった。

1) 採血方法

一側の股静脈に19GのHakkoエラストー針を留置、他側の肘静脈よりジアノグリンを1.0mg/kg注入後、5、10、15、20、30、40、50、60分の各時期にヘパリン処理した注射器にて約2ml採血した。

2) 測定方法

採血した血液を遠沈(1500回/10分)して各血漿0.5mlを分離し、滅菌生理食塩水2.5mlで稀釈してよく混和する。注入前採血血漿を同様に処理しブランクとしてBeckman DV分光光度計を用いて810nmにおける吸光度を測定する。あらかじめ作成した検量線により血中ICG濃度を求めた。さらに片対数グラフを用いて、経時的な血中ICG消失曲線を作図した。次に、この血中ICG消失曲線を解析して、血漿と肝の2つのコンパートメントを設置することにより数式 $C_t = Ae^{-K_1 t} + Be^{-K_2 t}$ が成立し、

$$\text{次式 } a = \frac{AK_1 + BK_2}{A+B}, \quad h = \frac{K_1 \times K_2}{a}, \quad b = (K_1 + K_2) -$$

(a + h) より血漿から肝への移行率 a, 肝から血漿への移行率 b, 肝から胆汁への移行率 h を算出した。

C_t ; t 時の血中濃度

K_1 ; K_2 : 各 Fraction における消失率

A: K_1 における理論的な零時の血中濃度

B: K_2 における理論的な零時の血中濃度

e: 自然対数の底

t: 任意の時間

消失率 (K) は片対数グラフに ICG 注射後 5 分および 15 分後の血中濃度をプロットし、この 2 点を結び、作図的に零時における血中 ICG 濃度 (C_0), および濃度の半減時間 ($t^{1/2}$) を求め次式によって計算した。

$$K = \frac{0.693}{t^{1/2}}$$

4. ビタミン K 負荷 Hepaplastin test (以下 KHPT と略す)

肝における蛋白合成能をみる目的で、肝疾患の予後判定に有効とされている Hepaplastin Test は、閉塞性黄疸にては Vitamin K の吸収障害が存在するため真の活性値を表現していないので、ビタミン K を負荷して、4 週目まで毎週測定した。

あらかじめ調整された Hepaplastin Test 用試薬を 37°C 恒温槽内で約 5 分間加温後、採血した静脈血 0.01 ml を、Hepaplastin 測定用メランジュールで正確にとり、ガラス試験管 (内径 8mm, 長さ 6cm) に入れた 0.25 ml の試薬中に一気に吹き込み、試験管をひとふりした後、37°C 恒温槽中に 20 秒静置、凝固時間を測定した。ついで、各ロット毎に添付されている標準曲線から対応する活性値を読み、ヘマトクリット値による補正を行なった。

5. 血清 Monoamine Oxidase 値 (以下 MAO 値と略す)

同一犬につき、手術後毎週股静脈からヘパリン処理した注射器にて約 2 ml の血液を採取し、遠沈 (1500 回/10 分) して血清を分離し、測定に供した。MAO 値の測定には P-benzylamino-azo- β -naphtol を基質に用いた。その測定操作は表 1. の如くであり、酵素活性は

$$\text{活性単位} = \frac{\text{検体の吸光度}}{\text{標準液の吸光度}} \times 54$$

より求めた。

6. 肝の病理組織学的検索法

各種実験犬の再開腹時、死亡または屠殺直後に、肝臓の生検または摘出を行ない、ただちに 10%ホルマリン液で固定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・エオジン染色を行ない、組織学的検索に供した。

III. 実験成績

1. 白血球数の変動 (図1)

結紮後4週目まで毎週白血球を測定した8頭を対照群とした。対照群の白血球数の経時的推移は、結紮前値を一定に保って変動を示さなかった。しかし、感染群では結紮後1週目より著明な白血球増多を認め、2週でさらに増加し以後高値を保った。各時期での対照群と感染群の白血球数は、結紮前値で $11,900 \pm 1,000$ と $11,000 \pm 500$ ($n = 19$) 結紮後1週では $12,300 \pm 1,500$ と $19,400 \pm 2,200$ ($n = 9$, $P < 0.05$), 2週後では $12,300 \pm 1,400$ と $22,600 \pm 3,600$ ($n = 11$, $P < 0.05$), 3週では $12,100 \pm 2,400$ と $21,600 \pm 2,200$ ($n = 5$, $P < 0.05$) であり感染群に有意の白血球増多を認めたが、4週では、 $13,500 \pm 3,300$ と $23,300 \pm 5,700$ ($n = 4$) と高値をみたが有意の差はみられなかった。

2. 血漿生化学的検査

1) 黄疸指数 (図2)

血漿生化学的検査全般を結紮後4週まで経時的に追跡した10頭を対照群とした。対照群の黄疸指数の経時的推移は、結紮後3週目まで漸増増加し、3週間後にPeakを認め、4週ではやや低下した。感染群では結紮後1週目で対照群に比し急峻な上昇を認め、それ以後は高値を保ったままであった。各時期での対照群と感染群の黄疸指数は結紮前値で 2.5 ± 0.19 と 2.2 ± 0.20 ($n = 20$), 結紮後1週では、 19.9 ± 2.35 と 26.8 ± 3.0 ($n = 11$), 2週後では、 24.8 ± 1.74 と 25.5 ± 3.06 ($n = 12$), 3週では 29.8 ± 3.1 と 26.0 ± 5.1 ($n = 6$), 4週では 28.1 ± 3.7 と 27.4

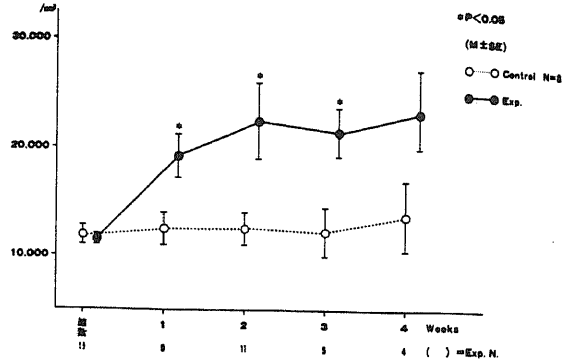


図1. 胆管閉塞後の白血球数の変動

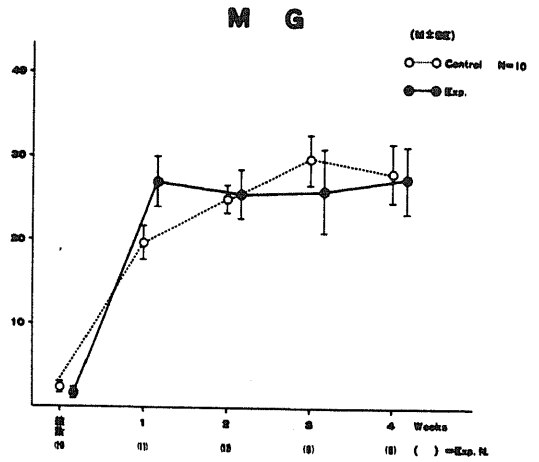


図2. 胆管閉塞後の黄疸指数

表1 MAO測定法

試液	被検血清	標準液	盲検
0.25mMP-benzyl aminoazo-β-naphtol の0.05M トリス塩酸緩衝液 (ml)	2	2	2
37°C 恒温水槽中に3分以上放置			
試料 (ml)	血清 0.5	標準液 0.5	蒸留水 0.5
37°C 60分間加温			
60% 過塩素酸 (滴)	2	2	2
スペクトル用シクロヘキサン (ml)	3.0	3.0	3.0
バイプロミキサーにて30秒間完全に乳化後遠心分離 (3,000 rpm 10分間) し上清について盲検を対照にして検体および標準液の吸光度を500 mμにて読む。 ©標準液: P-benzyl aldehyde-azo-naphtol (15μg/ml)			

± 4.3 (n = 5) であり、結紮後1週で感染群の黄疸指数は対照群に比し高値を認めたが両群間の推計学的有意差は得られなかった。

2) 血清総「ビ」値 (図3)

対照群の血清総「ビ」値の推移は、結紮4週まで漸増増加を続けた。しかし、感染群では結紮後1週で急峻な上昇ならびにPeakを認め、2週以後はやや低下して平坦化を示した。各時期での対照群と感染群の血清総「ビ」値は、結紮前値で0.11 ± 0.01mg/dl と 0.12 ± 0.01mg/dl (n = 19), 結紮後1週では3.16 ± 0.35mg/dl と 4.87 ± 0.66mg/dl (n = 11, P < 0.05), 2週後では4.07 ± 0.27mg/dl と 4.31 ± 0.43mg/dl (n = 14), 3週では4.56 ± 0.71mg/dl と 4.73 ± 0.97mg/dl (n = 6), 4週では4.87 ±

0.66mg/dl と 4.49 ± 0.70mg/dl (n = 5) であり、結紮後1週で感染群の血清総「ビ」値は、対照群に比し有意の差で高値を示し、結紮後の急峻な上昇を認めた。

血清直「ビ」値と血清総「ビ」値の比は、結紮前の0.45 ± 0.07 と 0.40 ± 0.04 (n = 16) に比べ結紮後1週では0.78 ± 0.02 と 0.74 ± 0.02 (n = 12) と両群とも急激に上昇するが、4週まで0.76前後とはほぼ一定に保たれ両群間には全経過を通じて有意の差はみられなかった。(図4)

3) Al-P 値 (図5)

対照群の閉塞期間によるAl-P値の推移は、結紮後2週まで上昇をつづけ、4週までは横這いを示したが、感染群では結紮後1週にて対照群に比べ高値を示

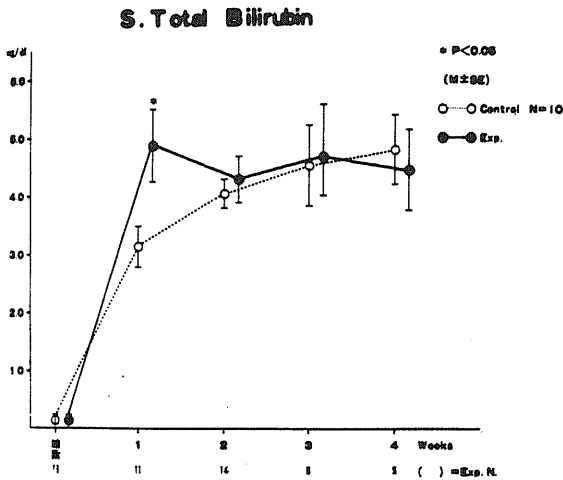


図3. 胆管閉塞後の総「ビ」値

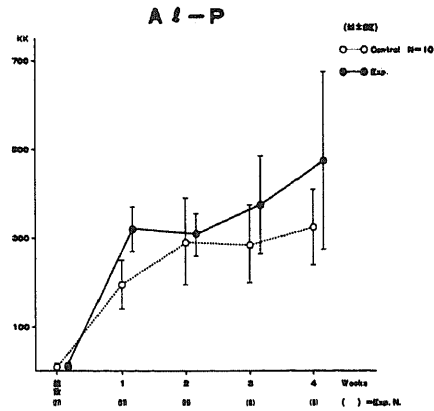


図5. 胆管閉塞後のAl-P

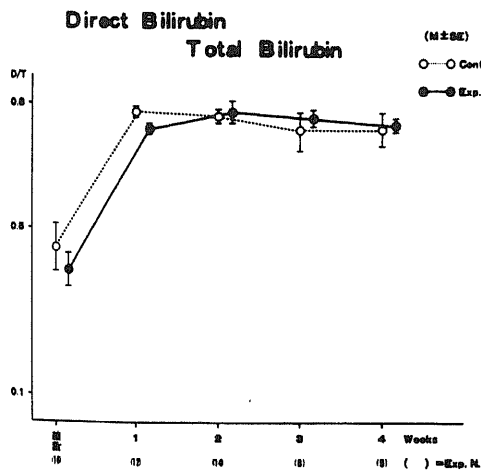


図4. 胆管閉塞後の直「ビ」値 / 総「ビ」値比

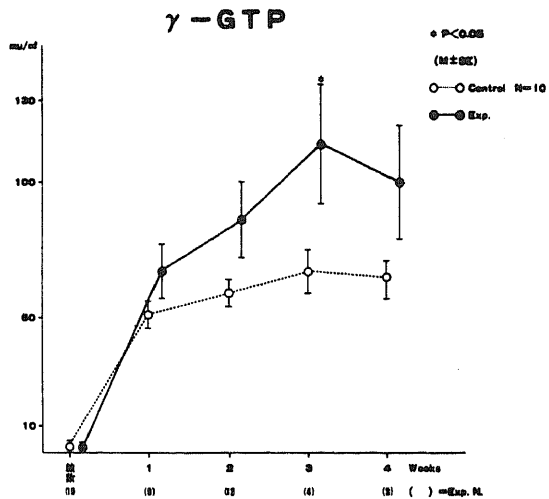


図6. 胆管閉塞後のgamma-GTP

し4週まで漸増しつづけた。各時期における対照群と感染群のAl-P値は、結紮前では 3.5 ± 0.54 KKK単位と 4.1 ± 0.45 単位 ($n = 27$)、結紮後1週で 196.9 ± 59.6 単位と 322.6 ± 51.3 単位 ($n = 11$)、4週で 326.9 ± 89.1 単位と 474.5 ± 206.7 単位 ($n = 5$)であり、全期間を通じて感染群の方が高値を示したが、両群間での有意の差は認められなかった。

4) γ GTP値(図6)

両群の閉塞期間による γ GTP値の推移は、両群とも結紮後3週まで期間とともに上昇を続け、4週ではむしろやや減少したが、全期間において感染群の方が対照群に比し高値を保っていた。各時期での対照群と感染群の γ GTP値は結紮前では 2.44 ± 0.4 mu/mlと 2.84 ± 0.3 mu/ml、結紮後1週で 51.2 ± 5.6 mu/mlと 66.7 ± 10.2 mu/ml ($n = 9$)、2週で $59.6 \pm$

5.6 mu/mlと 85.7 ± 14.1 mu/ml ($n = 12$)、3週で 66.7 ± 8.1 mu/mlと 113.7 ± 22.5 mu/ml ($n = 4$, $P < 0.05$)、4週で 63.9 ± 7.2 mu/mlと 100.1 ± 21.9 mu/ml ($n = 3$)であり、感染群では結紮後3週にて対照群に比し高値を示し、推計学的に有意の差がみられた。

5) SGOT値(図7)

対照群と感染群の全期間におけるSGOT値の変動は、結紮前値 36.7 ± 5.3 単位と 34.4 ± 2.7 単位 ($n = 24$)に対し、結紮後1週で 168.2 ± 35.5 単位と 233.7 ± 46.6 単位 ($n = 12$)と両群とも著明な上昇を示したが、3週ではむしろ 143.4 ± 34.7 単位と 160.5 ± 23.0 単位 ($n = 6$)で低下する傾向がみられた。しかし4週までは横這いながらも高値を示した。なお、全経過を通じて感染群のSGOT値は対照群に比し高値を維持した。

6) SGPT値(図8)

対照群と感染群のSGPT値は結紮前値では 32.6 ± 7.7 単位と 39.2 ± 5.3 単位 ($n = 25$)であり、両群とも結紮後1週では1,000単位前後に上昇し、2週間後ではむしろ700単位前後に低下した。さらに対照群では4週までわずかずつ低下の傾向を示したのに対し、感染群は対照群に比し、高値を示し3週で再上昇を認め再び下降した。

7) LDH値(図9)

閉塞期間4週までの対照群と感染群のLDH値の推移は、結紮前値では 676.0 ± 79.1 単位と 639.5 ± 95.9 単位 ($n = 23$)、結紮1週後で両群は 878.1 ± 172.9 単位と 827.9 ± 73.5 単位 ($n = 9$)でありともに上昇したが、2週以降は、むしろ結紮前値に復し、4週までともに大きな変動は認められなかった。

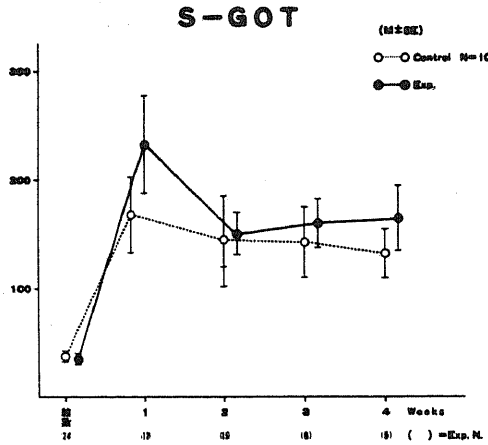


図7. 胆管閉塞後のS-GOT

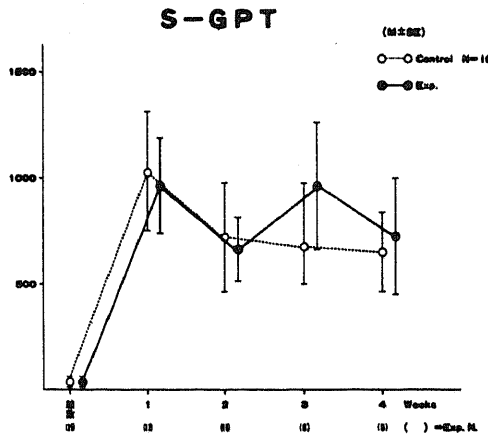


図8. 胆管閉塞後のS-GPT

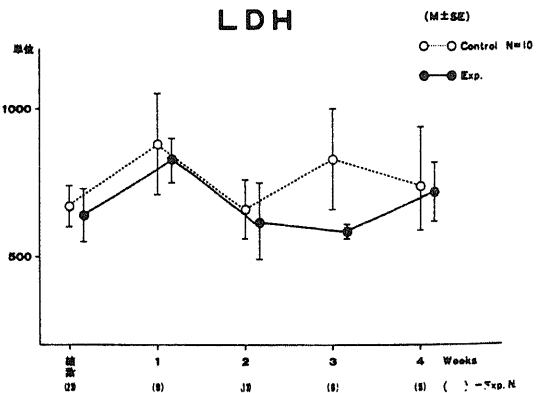


図9. 胆管閉塞後のLDH

8) 血清総コレステロール値 (図 10)

対照群と感染群の血清総コレステロール値は結紮前値それぞれ $102.3 \pm 11.7\text{mg/dl}$ と $97.2 \pm 8.8\text{mg/dl}$ ($n = 22$) であるのに対し、結紮後1週では $195.2 \pm 24.8\text{mg/dl}$ と $186.4 \pm 30.8\text{mg/dl}$ ($n = 10$) を示し急激に上昇したが、以後横這いを示し、4週でそれぞれ $192.0 \pm 27.2\text{mg/dl}$ と $188.2 \pm 28.4\text{mg/dl}$ ($n = 5$) であった。しかも全期間を通じて両群間には差異は認められなかった。

9) TTT 値 (図 11)

結紮前値は 0.30 ± 0.08 単位と 0.28 ± 0.06 単位 ($n = 27$)、結紮後1週では 0.39 ± 0.11 単位と 0.44 ± 0.08 単位 ($n = 12$)、2週で 0.49 ± 0.11 単位と 0.53 ± 0.11 単位 ($n = 15$)、4週で 0.72 ± 0.20 単位と 0.60 ± 0.13 単位 ($n = 5$) を示し両群とも期間と

ともに上昇を認めたが両群間の統計推測学的な差は見いだせなかった。

10) ZTT 値 (図 12)

対照群と感染群の結紮前値は 0.69 ± 0.13 単位と 0.55 ± 0.07 単位 ($n = 27$)、結紮後1週では 0.96 ± 0.33 単位と 0.71 ± 0.23 単位 ($n = 10$)、結紮2週で 0.83 ± 0.12 単位と 1.67 ± 0.52 単位 ($n = 13$)、4週で 1.94 ± 0.48 単位と 0.98 ± 0.15 単位 ($n = 5$) であった。対照群では期間とともに上昇を示したが、感

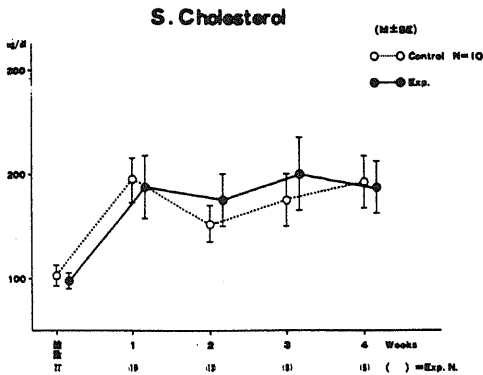


図 10. 胆管閉塞後の S・Cholesterol

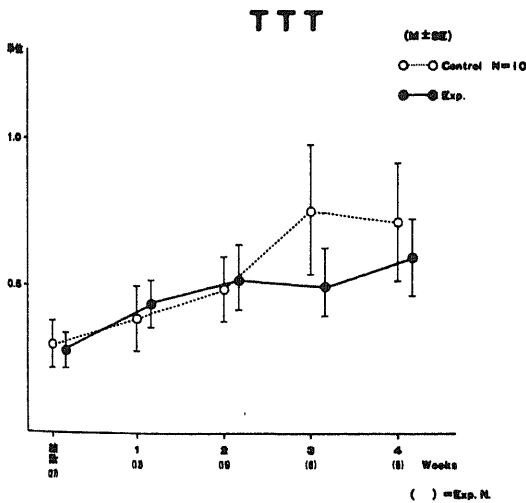


図 11 胆管閉塞後の TTT

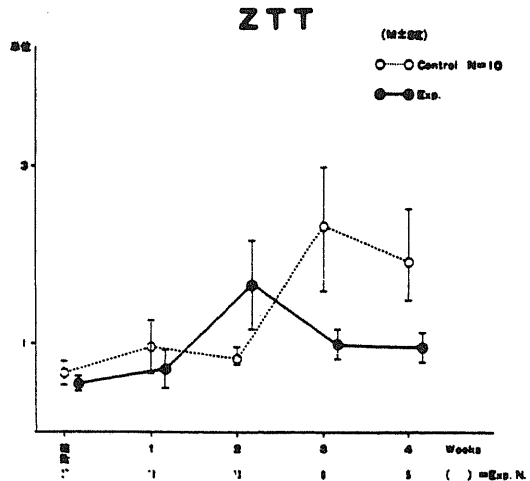


図 12. 胆管閉塞後の ZTT

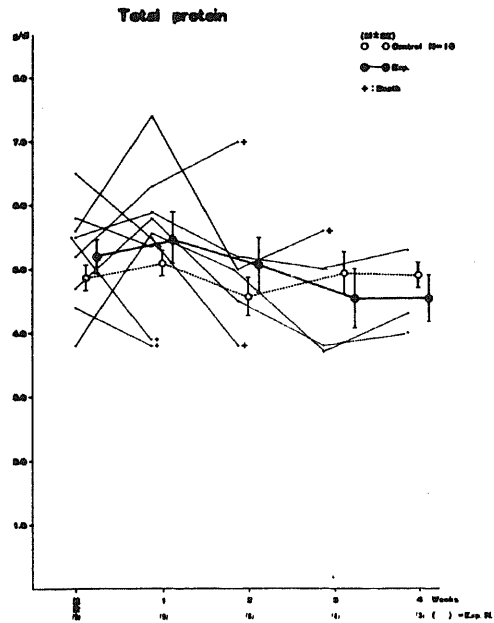


図 13. 胆管閉塞後の血清総蛋白質

染群では結紮2週でPeakを認め4週まではむしろ低下の傾向を示すものの結紮前値に比べ高値を維持した。

11) 血清総蛋白量 (図 13)

結紮前値では $4.87 \pm 0.18\text{g/dl}$ と $5.22 \pm 0.27\text{g/dl}$ ($n = 9$), 結紮後1週では $5.11 \pm 0.21\text{g/dl}$ と $5.49 \pm 0.42\text{g/dl}$ ($n = 9$), 4週で $4.93 \pm 0.18\text{g/dl}$ と $4.53 \pm 0.39\text{g/dl}$ ($n = 3$)であった。両群間では有意差をみないが、対照群は閉塞期間内では変動を認めず、感染群では期間とともに低下していく傾向がみられた。

12) A/G比 (図 14)

対照群と感染群の全期間におけるA/G比の推移についてみると、結紮前値では 0.95 ± 0.07 と 1.09 ± 0.05 ($n = 9$), 結紮後1週で 0.82 ± 0.03 と 0.84 ± 0.04 ($n = 9$)に低下し、4週でそれぞれ 0.67 ± 0.03 と 0.72 ± 0.05 ($n = 3$)になり、さらに低下を認めたが、両群間での差はみられなかった。

3. ICG Test (図 15)

- 移行率 (a, b, h), 血漿消失率 (K) -

閉塞4週まで毎週経時的測定しえた対照群6頭、感染群5頭の総数11頭を対象とした。k, a, h, は結紮前値を100%とすると、対照群と感染群の各値は結紮後1週でそれぞれ $k = 24.2 \pm 2.8\%$ と $17.7 \pm 2.3\%$, $a = 16.7 \pm 2.0\%$ と $16.5 \pm 2.4\%$, $h = 19.6 \pm$

1.8% と $35.4 \pm 8.0\%$ に低下し、以後各値は横這いを示し、4週ではそれぞれ $k = 18.3 \pm 3.6\%$ と $14.9 \pm 3.0\%$, $a = 16.7 \pm 4.7\%$ と $13.3 \pm 2.0\%$, $h = 17.6 \pm 2.3\%$ と $24.3 \pm 7.2\%$ であった。一方、bの低下は結紮後1週でそれぞれ $47.0 \pm 6.1\%$ と $35.6 \pm 9.1\%$ であり、その後2週で $58.8 \pm 13.5\%$ と $32.0 \pm 3.6\%$ ($P < 0.01$), 3週で $79.4 \pm 38.5\%$ と $33.9 \pm 13.8\%$ 4週で $45.9 \pm 17.8\%$ と $42.0 \pm 12.3\%$ となった。感染群では30%台を維持したのに反して、対照群は高値で変動し、結紮後2週では推計学的有意差にて感染群のb値の低下を認めた。

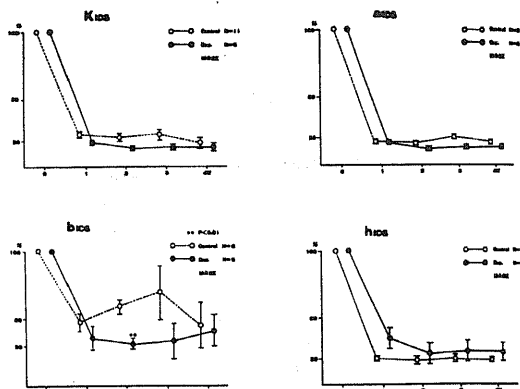


図 15. 胆管閉塞後の各移行率の変化

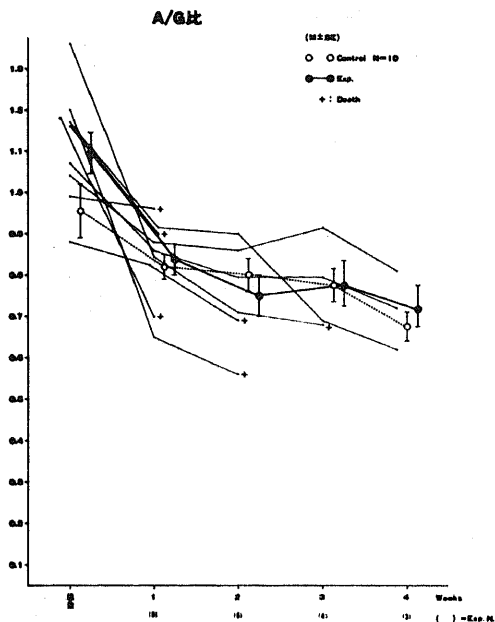


図 14. 胆管閉塞後の A/G 比

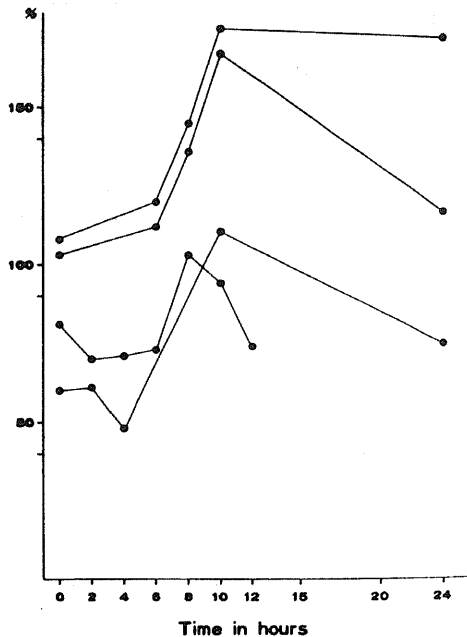


図 16. Kayawan 10mg 負荷 Hepaplastin test

4. ビタミンK 負荷 Heparplastin Test (KHPT)

1) 基礎実験 (図 16)

閉塞性黄疸犬に Kaywan 10mg を筋注し、経時的に heparplastin 活性値を測定した。この結果、筋注後 10 時間前後で、活性値が最高に達することを確認したために、本実験では両群にビタミン K_i 10mg を筋注して 10 時間後に heparplastin test を行なっている。

2) 成績 (図 17)

胆道閉塞後 4 週まで経過をみれた 9 頭を対照群とし、さらに感染群 9 頭を作成し経時的に本法を施行した。対照群と感染群のそれぞれの heparplastin 活性値の全閉塞期間における変動についてみると、結紮前値では $139.1 \pm 7.1\%$ と $129.8 \pm 13.4\%$ ($n = 9$)、結紮後 1 週で $139.0 \pm 5.2\%$ と $107.0 \pm 18.4\%$ ($n = 9$)、2 週で $131.4 \pm 7.1\%$ と $94.2 \pm 5.1\%$ ($n = 6$, $P < 0.01$)、3 週で $156.5 \pm 9.4\%$ と $107.1 \pm 9.4\%$ ($n = 4$, $P < 0.05$)、4 週で $135.0 \pm 8.8\%$ と $103.9 \pm 9.8\%$ ($n = 3$) であった。結紮後 2 週、3 週で感染群は有意の差で低下を認めしたが、両群とも正常範囲内の heparplastin 活性値での変動であるため、感染犬個々の活性値をプロットしてみた。ところが経過中死亡した 6 頭のうち 4 頭が 50% 前後まで低下したものであった。

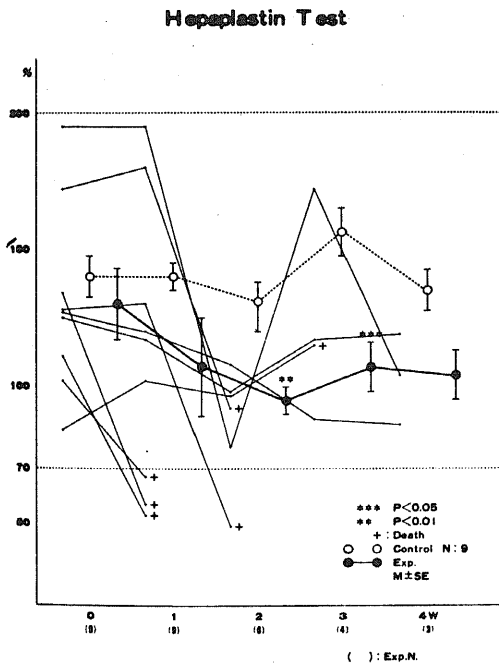


図 17. 胆管閉塞後の KHPT の変化

5. MAO 値 (図 18)

対照群は 4 週まで経過をみた 6 頭、感染群は 5 頭を対象とした。対照群と感染群の閉塞期間内における MAO 値の変動をみると結紮前値ではそれぞれ 66.4 ± 11.1 単位と 61.5 ± 5.0 単位、結紮後 1 週で 101.3 ± 7.2 単位と 90.0 ± 15.2 単位になり急激な上昇を示し、2 週で 89.2 ± 9.4 単位と 133.8 ± 14.3 単位 ($P < 0.01$) 3 週で 140.7 ± 14.1 単位と 101.5 ± 26.6 単位、4 週で 101.6 ± 12.5 単位と 117.9 ± 27.0 単位であった。感染群は結紮後 2 週で有意の差を有する Peak をみ、対照群では 3 週後に Peak を認め時相の遅れをみた。

6. 肝の病理所見

1) 肉眼的所見の変化

対照群と感染群の結紮後 2 週、4 週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、色調による差異は認められなかった。しかし、胆道感染犬結紮後 2 週目の肝マクロ標本での肝割面における肉眼所見は多数の小膿瘍形成をみ、胆嚢胆管は拡張水腫状を呈した。(写真 1) その胆汁内容は白色胆汁に類似する色調を呈し、摘出肝標本の 60% Urographin 液による胆道造影では梅花状陰影を確認した。(写真 2)

2) 組織学的所見

まず、肝の線維化を中心にみると、対照群では結紮後 2 週で門脈領域に軽度に線維化が認められるようになるのに対し(写真 3)、感染群 2 週ではすでに線維増生が門脈域の肝実質内にもおよんでいるのがみられた。(写真 4)。しかし、4 週では両群とも線維増生がすすみ、その差異は認められなかった。(写真 5, 6) なお閉塞 4 週間で、偽小葉の形成をみた症例は両群ともなかった。ついで肝の線維化像と閉塞期間の

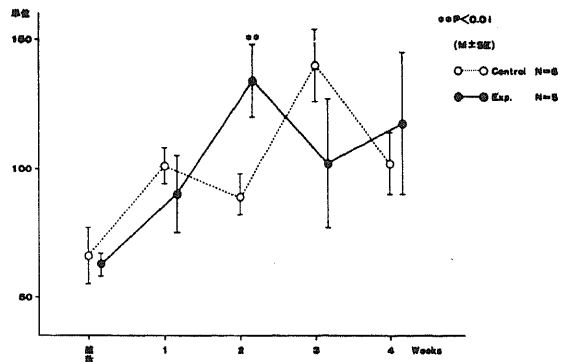


図 18. 胆管閉塞後の血中 MAO 値の変化

関連をみる目的で、表2の如く肝の線維化をGrade I～Vに分類すると、閉塞期間と肝線維化の関係は表3の如くであり、線維化は両群とも閉塞持続期間に平行して増強したが、感染群では対照群に比し早期に線維化増生がみられた。

ついでヘマトキシリン・エオジン染色で肝細胞の変化、門脈域の変化をみると、対照群では結紮後2週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(写真7)、感染群2週では門脈域の小膿瘍形成、細胆管増生、肝細胞の網状変性、小葉中心性の胆汁うっ滞等の像が著明であった。(写真8)

IV. 小括

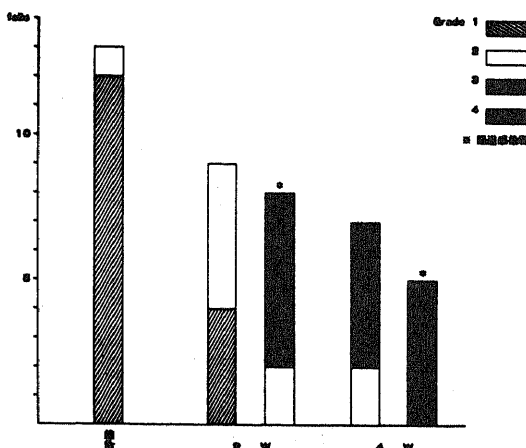
1. 対照群では閉塞期間内における白血球数の変動を認めなかった。一方、胆道感染群では結紮3週にわたって著明な白血球増多を示した。

2. 血漿生化学的検索にては、胆道感染群では結紮後1週で、対照群に比して総ビリルビン値の急峻な上昇がみられる。D/T比は両群間に差異は認められず、

表2 肝の線維化像の分類

Grade
1 線維化を認めないもの
2 門脈領域に軽度の線維化像を認めるもの
3 2と4の中間
4 門脈領域相互間が線維性に連結するもの
5 偽小葉の形成をみるもの

表3 両群の閉塞期間と肝線維化



ビリルビンの抱合能は本実験の閉塞期間内では保持されていた。胆管酵素系では胆道感染群のγGTP値が結紮後3週で対照群に比して高値を示した。GOT, GPT値は両群とも閉塞とともに上昇したが、胆道感染群に特異的な変化は認められなかった。膠質反応では両群ともに期間と平行して上昇したが、両群間の差異はみられない。血清総蛋白量、A/G比では、対照群の血清総蛋白量に変化を認めなかったのに比し、胆道感染群では閉塞とともに低下の傾向をみた。しかし、A/G比では両群とも低下の傾向を示したが、両群間の差異は認められなかった。

3. ICG Testにては、k. a. hは両群とも結紮1週にて20%前後に低下して、以後同値を保持した。対照群のb値は、50%前後で推移したのに比し、胆道感染群のb値は30%台であり結紮2週にて著明なb値の低下をみた。bの低下は、閉塞性黄疸における予後不良を示唆した。

4. 胆道感染群では、対照群に比しビタミンK負荷Hepaplastin Testにて低下を示して死亡するものがみられ、KHPTの低下は予後不良を示唆した。

5. 胆道感染群では、MAO値の推移、肝線維化の検索より、対照群に比し結紮2週の閉塞早期にてMAO値のPeak、線維増生がみられた。この所見は肝の病理組織像と一致した。

(II) 胆道閉塞解除後の肝の病態生理学的研究

総胆管閉塞解除後の胆道感染が、肝の病態に与える影響を検索する目的で、胆道感染群、非胆道感染群ともに肝の代謝系の影響がもっとも強いと考えられる胆管結紮2週目で胆嚢十二指腸吻合術を行ない、術後の経過を3週まで対比した。

I. 胆道閉塞解除術の作成方法

両群とも、黄疸犬作成時と同様の方法にて麻酔をかけ、上腹部正中切開にて開腹後、胆管および胆嚢内の胆汁をHakkoエラストー針にて十分吸引除去後、胆嚢と十二指腸下部とをAlbert一層縫合し、径約1.5cmの吻合孔を作った。

II. 検索項目ならびにその方法

1. 白血球数
2. 血漿生化学的検索

両群について胆管結紮前、閉塞解除時、解除後の各週に股静脈よりヘパリン処理した注射器にて採血し、以下の諸検査を行なった。

- 1) 黄疸指数 (Meulengraht 値)
- 2) 血清総ビリルビン値 (Diazo 反応)

3) 血清 Alkaline phosphatase 活性値 (Kind - King 法)

4) 血清 γ -Glutamyl transpeptidase 値 (Orlowski 氏変法)

5) 血清 Glutamic oxaloacetic transaminase 活性値 (u - v 法)

6) Glutamic pyruvic transaminase 活性値 (u - v 法)

3. Indocyanine Green Test

両群につき胆道閉塞時と同様の方法にて、結紮前、閉塞解除前、解除後1日、3日、1週、2週目に施行した。

4. ビタミンK負荷Hepaplastin Test

両群とも胆管結紮前、閉塞解除時、解除後各週に採血し胆道閉塞時と同様の方法で測定した。

5. 血清 Monoamine Oxidase 値

両群それぞれ胆管結紮前、閉塞解除時、解除後1、2、3週に採血し、胆道閉塞時と同様の方法で測定した。

6. 肝線維化の病理組織学的検査法

閉塞解除後3週のそれぞれの実験犬につき胆道閉塞時と同様の方法にて行なった。

III. 実験成績

1. 白血球数 (図19)

対照群と感染群の白血球数変動は、それぞれ閉塞解除時 $12,400 \pm 1,500$ と $17,400 \pm 4,200$ 、解除後1週では $10,000 \pm 2,100$ と $23,700 \pm 1,400$ ($P < 0.01$) になり感染群ではむしろ再上昇をみた。2週で $12,300 \pm 2,300$ と $18,900 \pm 2,100$ ($P < 0.05$) 3週で $14,200 \pm 1,700$ と $13,300 \pm 900$ であった。したがって感染群では解除後2週まではなお白血球増多を認め、3週目にて両群に差異がみられなくなった。

2. 血漿生化学的検査

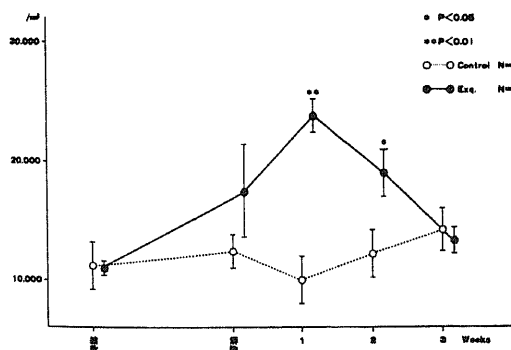


図19. 閉塞解除後の白血球数の変動

1) 黄疸指数 (図20)

対照群と感染群の閉塞解除後における黄疸指数の推移は、閉塞解除時それぞれ 25.1 ± 3.5 と 22.0 ± 2.0 に対し、解除後1週で 5.2 ± 0.5 と 5.3 ± 0.6 になり著明に改善し、それ以後徐々に改善して、解除後3週では 2.0 ± 0.2 と 2.3 ± 0.3 になり両群ともに正常値に復した。両群間に差異はみられなかった。

2) 血清総「ビ」値 (図21)

閉塞解除時の対照群と感染群はそれぞれ 4.65 ± 0.85 mg/dl と 4.17 ± 0.61 mg/dl であるのに対し、解除後1週で 0.54 ± 0.07 mg/dl と 0.62 ± 0.1 mg/dl になり両群とも著明に改善したが、閉塞前値に比べなお高値を示した。それ以後も改善しつづけたが、解除後3週で 0.20 ± 0.05 mg/dl と 0.26 ± 0.03 mg/dl になり両群ともまだやや高値で正常値に復してはなかった。閉塞解除時感染群の総「ビ」値が対照群に比してやや低値であるにもかかわらず、感

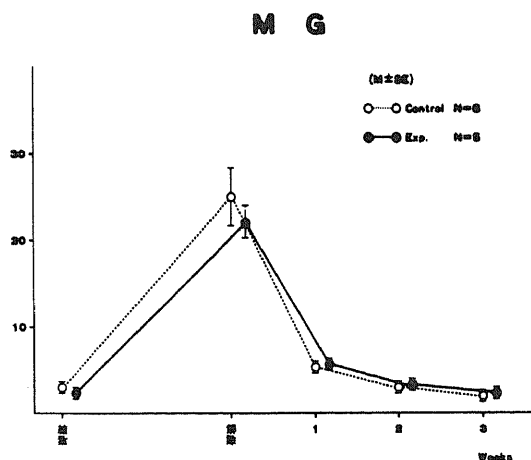


図20. 閉塞解除後の黄疸指数

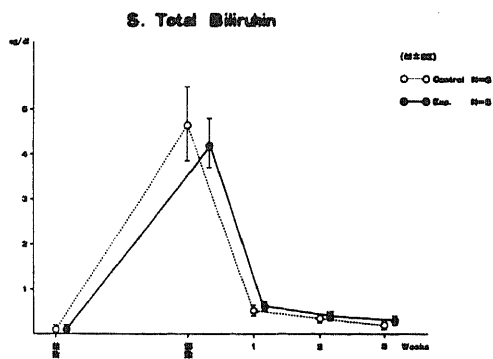


図21. 閉塞解除後の総「ビ」値

染群では黄疸軽減効果が不良で、黄疸が遷延する傾向がみられた。

3) Al-P 値 (図 22)

閉塞解除時対照群と感染群はそれぞれ 292.1 ± 58.2 単位と 298.6 ± 102.7 単位に対して、解除後1週で 95.3 ± 9.8 単位と 84.9 ± 26.4 単位になり両群とも著明に改善し、それ以後も徐々に改善しつづけ、解除後3週では 55.4 ± 20.6 単位と 38.1 ± 10.7 単位で閉塞前値に比べなお高値を示した。両群間に差異はみられなかった。

4) γ GTP 値 (図 23)

閉塞解除時対照群と感染群は $54.0 \pm 6.1 \text{ mu/ml}$ と $99.4 \pm 12.3 \text{ mu/ml}$ ($P < 0.01$) で感染群の γ GTP 値が上昇を示していたが、解除後1週では $14.0 \pm 3.6 \text{ mu/ml}$ と $15.3 \pm 2.1 \text{ mu/ml}$ で両群とも同程度の値を示し著明に改善し、その後も徐々に改善しつづけ

3週後で $7.46 \pm 4.9 \text{ mu/ml}$ と $10.0 \pm 2.8 \text{ mu/ml}$ になり両群とも結紮前値に比べやや高値を示した。とくに両群間に差異はみられなかった。

5) SGOT 値 (図 24)

閉塞解除時対照群と感染群は 157.3 ± 37.5 単位と 193.2 ± 28.6 単位に対し、解除後1週では 84.9 ± 10.2 単位と 56.5 ± 7.1 単位になり両群とも改善したが、それ以後は横這いを示し、3週後でも 80.7 ± 39.3 単位と 56.8 ± 7.3 単位で両群とも結紮前値に比べやや高値を示した。とくに両群間に差異はみられなかった。

6) SGPT 値 (図 25)

閉塞解除時対照群と感染群は 665.3 ± 45.2 単位と 1128.6 ± 237.8 単位に対し、解除後1週では 239.3 ± 129.5 単位と 156.3 ± 30.7 単位になり両群とも改善したが、それ以後は横這いを示し、3週後でも 156.7

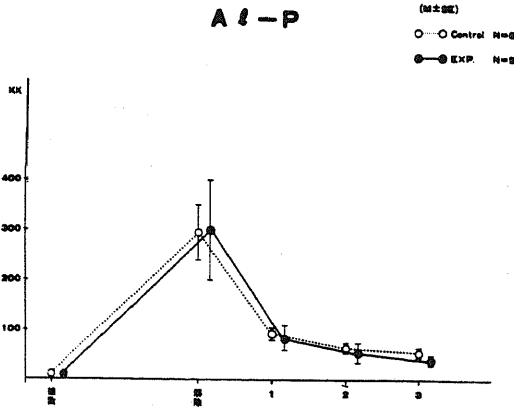


図 22. 閉塞解除後の Al-P

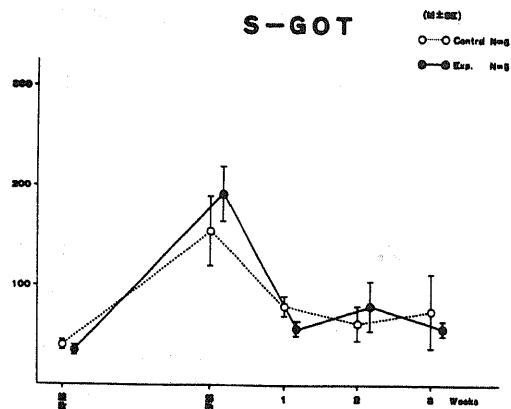


図 24. 閉塞解除後の S-GOT

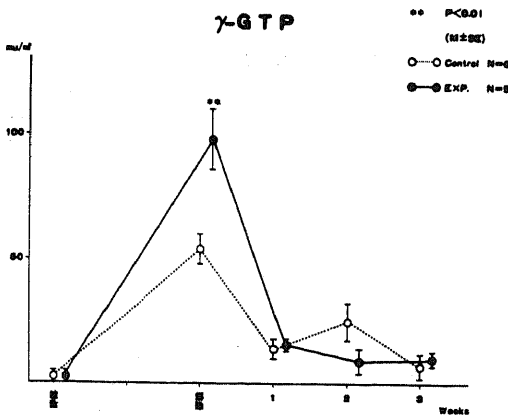


図 23. 閉塞解除後の γ -GTP

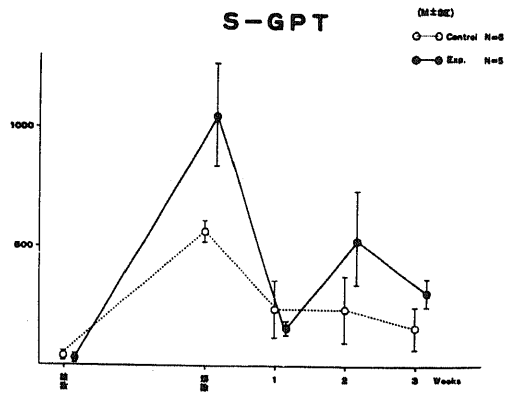


図 25. 閉塞解除後の S-GPT

± 97.7 単位と 312.3 ± 67.4 単位でそれぞれ結紮前値に比べまだまだ高値を示した。両群間に差異はなかった。

3. ICG Test (図 26)

閉塞解除時 k, a は対照群と感染群がそれぞれ k = 19.5 ± 3.0 % と 15.9 ± 2.5 %, a = 15.7 ± 2.4 % と 14.3 ± 2.7 % であるのに対し, 解除後 3 日目で k = 50.1 ± 5.6 % と 60.8 ± 4.4 %, a = 46.9 ± 4.7 % と 57.3 ± 4.8 % に改善し, それ以後も期間とともに改善, 2 週後では k = 83.1 ± 15.5 % と 81.2 ± 4.8 %, a = 85.0 ± 17.1 % と 84.0 ± 4.1 % になり両群とも結紮前値の 80 % 前後を示し両群間に差異をみなかった。一方, これに対して b は閉塞解除時 60.4 ± 6.3 % と 29.5 ± 3.7 % (P < 0.01) であったが, 解除後 1 日目 106.0 ± 6.0 % と 33.8 ± 9.7 % (P < 0.001) になり対照群は急激に回復するのにに対し, 3 日目 74.0 ± 9.0 % と 68.4 ± 11.2 %, 1 週後 116.8 ± 19.6 % と 53.2 ± 17.3 % (P < 0.05), 2 週後 110.0 ± 11.0 % と 45.5 ± 24.2 % (P < 0.05) で感染群の b 値は対照群に比し回復遅延を認めた。さらに h については閉塞解除時 21.7 ± 5.6 % と 22.8 ± 6.2 % に対して, 解除後 3 日目で 65.5 ± 10.9 % と 36.6 ± 1.0 % (P < 0.05) になり感染群の回復遅延を認めたが, その後それぞれ期間とともに改善し 2 週後で 83.4 ± 7.3 % と 89.5 ± 3.0 % となり, 閉塞前値の 80 % 台まで回復した。

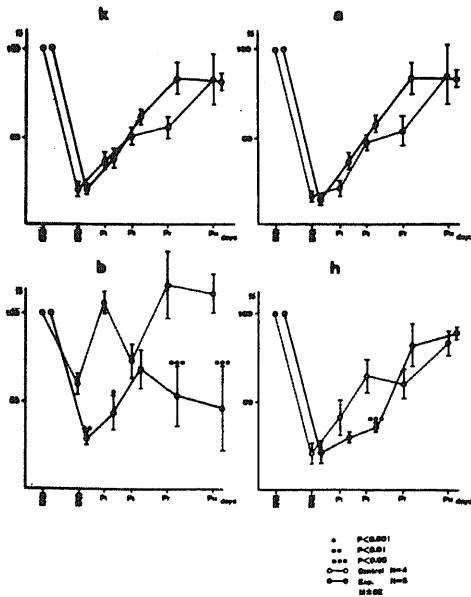


図 26. 閉塞解除後の各移行率の変化

4. ビタミン K 負荷 Hepaplastin Test (図 27)

閉塞解除時それぞれ 129.7 ± 15.5 % と 96.3 ± 10.1 % で感染群の方がやや低値を示した。解除後 1 週では 140.3 ± 21.9 % と 112.8 ± 8.2 % になりともに KHPT は改善を認め, 3 週後で 138.3 ± 15.2 % と 134.0 ± 5.6 % で感染群でも閉塞前値に回復した。

5. MAO 値 (図 28)

閉塞解除時 76.6 ± 6.2 単位と 141.6 ± 13.1 単位 (P < 0.01) に対して, 閉塞解除後 1 週では 62.3 ± 4.2 単位と 99.7 ± 8.6 単位 (P < 0.01), 2 週後 45.0 ± 3.5 単位と 85.0 ± 12.6 単位 (P < 0.05) 3 週後 43.3 ± 11.9 単位と 67.0 ± 8.9 単位 (P < 0.05) になった。両群とも解除後期間とともに改善しつつ, 対照群では解除後 2 週ですでに閉塞前値に回復したのに対して, 感染群は 3 週後においてもなお結紮前値の 61.5 ± 5.1 単位に比べ高値であった。

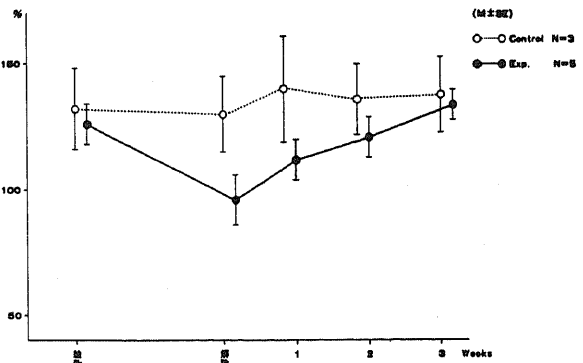


図 27. 閉塞解除後の KHPT の変化

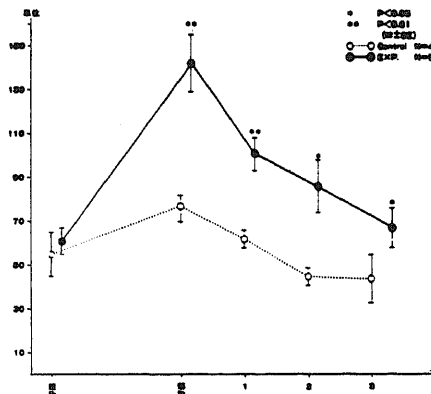


図 28. 閉塞解除後の血中 MAO 値の変化

b. 肝の病理所見

1) 肉眼的所見

胆道閉塞後2週の胆汁うっ滞による帯黄緑色の肝すなわち閉塞解除時の肝の色調に比べ、対照群と感染群の解除後3週の肝は両群ともほぼ肉眼的に正常肝の色調に復していた。

2) 組織学的所見

胆道閉塞後2週における肝組織と比較して閉塞解除後3週では両群ともそれぞれ肝線維化像には著明な変化はみられなかった。(写真9, 10)

IV. 小 括

1. 血漿生化学的検索にては、胆道感染群は対照群同様閉塞解除後急速に改善しつづけたものの、解除後3週でも、黄疸指数を除く血清総「ピ」値、Al-P、 γ GTP、SGOT、SGPTが結紮前値に比べなお高値を示した。しかし、両群間には有意の差はみられなかった。

2. 閉塞解除後のICGは両群とも、K. aともすみやかに回復したが、b値では、とくに胆道感染群において解除後全経過にわたる回復遅延のパターンを呈し、さらにhについても解除早期の回復遅延のパターンを認めた。

3. 閉塞解除後のKHPTは、とくに解除前後にわたり変動を認めなかった対照群に比し、胆道感染群では低下していたKHPT値が解除とともにすみやかに回復した。

4. MAO値からみた胆道感染群のcollagen生成能亢進状態は、対照群に比し解除後全経過にわたる回復遅延のパターンを示した。

5. 胆道感染群における肝線維化像は対照群同様閉塞解除後3週でも改善がみられなかった。

考 察

閉塞性黄疸における胆道感染症の病態生理の研究は、1877年にCharcot¹³⁾が主に胆石を原因とする黄疸、悪感戦慄、右上腹部痛の三徴候を記載して以来、種々の報告があり、Cole¹⁴⁾も化膿性胆管炎という非常に重篤な多発性肝膿瘍を伴う病態の概念を提唱し、悪性閉塞性黄疸でもおこりうると述べている。

胆道感染犬の作成方法には種々のものがあるが、著者は、上行感染による胆道感染を想定し、本実験にては、十二指腸液を胆管内へ注入することによって胆道感染犬を作成した。

ところで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。実験的に犬の胆管を結紮すると、ビリルビンは2~3時間後にすでに

血中に増加¹⁵⁾、あるいは血中ビリルビン増加前すでに結紮2時間後には胸管リンパ液中に出現するとの報告¹⁶⁾があり、その消長をみると、胆管閉塞の持続にもかかわらず長期にわたると、その血中濃度は横這いあるいは低下の傾向さえみるとの報告¹⁷⁾もある。その原因として、ビリルビンの産生阻害¹⁸⁾、他経路よりの排出^{19)~21)}、組織への逸脱¹⁹⁾等が考慮されている。著者の実験では結紮後4週まで各週毎に経過をみているが、対照群が4週まで徐々に上昇したのに対して、感染群では1週で急峻な上昇を認め、2週以後は横這いをしていったことは興味深い点である。教室の永川²²⁾は、臨床上、完全閉塞の状態でも黄疸指数または血清総「ピ」値はある程度で横這いを示すが、これに胆道感染が加わると再び上昇すると述べており、さらに実験的にもHuang²³⁾は閉塞性黄疸犬にE. coliを注入したところ、胆管内圧と血清総「ピ」値の上昇を認めている。なお、胆道感染が加わった場合、何故血清総「ピ」値が上昇するかについては不明であるが、Flint²⁴⁾やHawthorne²⁵⁾は白色胆汁に関する研究の中で、とくに胆道感染の因子が大であると述べているところから、胆道感染では肝細胞より胆管への胆汁分泌が完全に遮断されるため黄疸が進行するものと推論する。

血清直「ピ」値と血清総「ピ」値の比については、長期の胆道閉塞で肝細胞機能が障害されて低下するとの報告や、一方、肝におけるビリルビン抱合能はかなりの期間保持され、低下しないとの報告もみられる。著者の実験では、胆道感染群にても対照群同様結紮1週より4週まではほぼ同値を示した。この値は非抱合ビリルビンが肝細胞に摂取、抱合、排出されるすべての過程を反映していると考えられるので、ただちに抱合能を論じるわけにはいかないが、少なくとも観察期間では抱合能はある程度保持されているものと推察する。

胆管酵素(γ GTP、Al-P)は、その共通した性質として細胞膜に局在し、吸収または排泄に関与している非特異的な酵素で、しかも、臓器細胞での生成亢進状態を反映して上昇するといわれる。しかし、それらの生理的意義は判然としていない。Al-P値については、1930年Roberts²⁶⁾らが血清中Al-P値の上昇を閉塞性黄疸患者において認めて以来、また、 γ GTP値については、1960年Orlowski²⁷⁾、Goldbarg²⁸⁾らの肝胆道疾患における血清酵素の研究以来、その測定は黄疸鑑別のための重要な検査法として用いられてきた²⁹⁾。著者の実験では、感染群の γ GTP値は対照群に比し有意に上昇したが、Al-P値では有意の差はみられなかった。その原因として、著者は胆道感染による

胆管上皮膜の γ GTP生成亢進ならびに胆管内への排泄障害を考へており、胆道感染症の指標には γ GTP値の方が有用で、遷延化を知る上にも重要である。

SGOT, SGPT, LDHなどの酵素の活性値は実質性肝障害の指標ともいわれ、これら酵素の血中上昇機序として、Hauss³⁰⁾は(1)障害臓器の破壊された細胞からの酵素の血中への逸脱、(2)細胞膜透過性変化による細胞内酵素の血中への逸脱、(3)流血中の酵素の破壊ないし排泄機転の障害、(4)細胞内酵素産生能の変化などをあげているが、閉塞性黄疸時には、とくに(2)による血中酵素活性値の上昇が考えられている。一般に閉塞性黄疸では、これらの酵素は閉塞とともに著明に上昇するが、その後期間とともにやや上昇ないしは横這いを示す¹⁷⁾³¹⁾のみで、長期の閉塞ではむしろ低下する傾向を示す³²⁾ともいわれ、閉塞性黄疸における肝障害の指標としては不適當であると考えられている。しかし、閉塞性黄疸に胆道感染が併発すると、これらの酵素活性値は著しく上昇することが知られており、臨床面ではとくにSGOTが胆道感染の予後をみるのに有用である²²⁾ともいわれている。著者の実験では、胆道感染群のSGOT値は、全経過にわたり対照群より高値を示したが、有意の差とはいえず、また、SGPT値についても両群間に差異を認めなかった。今後、胆道感染における実質性肝障害の研究には、最近注目されはじめてきたミトコンドリアGOT³¹⁾³³⁾の測定が必要であると考えられる。

コレステロールは、胆管閉塞時すなわち腸肝循環が遮断されると、胆汁中への排泄障害がおこり、肝におけるコレステロール合成能の亢進と調節機構の破壊³⁴⁾によって血中に増加してくるといわれる。著者の実験では、胆道感染群のコレステロール値は対照群同様結紮後1週で著明に上昇し、横這いを示したが、胆道感染による特徴的な障害はみられなかった。

胆道閉塞が持続すると、肝は線維化への道を歩み、肝の線維化には胆管炎の働きが大きいといわれる。肝に線維化像のみられる場合に血中膠質反応が陽性を示すことはすでに知られているが³⁵⁾、著者の実験でも、対照群のTTT値、ZTT値は期間とともに上昇し、感染群のTTT値も経過による上昇をみたが、ZTT値のみは結紮2週でPeakをみ、以後4週まで高値を持続するが、低下の傾向を示した。しかし、感染群と対照群における統計的有意差は認めていない。この線維化の問題は、後の項で考察を加えたい。

肝疾患におけるビリルビン代謝を観察するには、放射性ビリルビン(C^{14} Bilirubin)を用いた研究³⁶⁾³⁷⁾がなされているが、その臨床面への応用は煩雑な操作や

放射線障害などの問題があり普及していない。そのためビリルビンの移送の研究には、ほぼ同様の機構によって移送されると考えられる人工色素を用い、その機構を解明しようとする試みが多い³⁸⁾³⁹⁾。

肝の色素排泄機能試験として、従来よりBSP, ICGなどが広く用いられている。BSPは主として肝臓で還元型glutathioneと抱合するといわれ、このBSP glutathione抱合型が、血清、肝臓、胆汁、尿に認められることから、BSPは複雑な代謝過程を経ると考えられている。一方、ICGは選択的にすみやかに肝臓にとりこまれ、肝外摂取および肝外排泄などを認めず、さらに抱合型をつくらず、腸肝循環も認めず、リンパへの移行もなく、分子吸光係数が大きく、かなりの低濃度まで測定可能であり、かつその吸収極大波長が他の色素によって干渉を受けない高波長側にあるなどの特徴をもっている⁴⁰⁾⁴³⁾。また、その血中存在様式についても、アルブミンよりもむしろ α_1 -Lp, β -Lpと多く結合して存在し⁴⁴⁾、投与から肝細胞よりのuptakeまでのうち、少なくとも蛋白結合の点よりみれば限りICGは、BSPよりもビリルビンに近いと考えられている⁴⁵⁾。

ICGの排泄能は、Richards⁴⁶⁾⁴⁸⁾一派によるBSPの血中消失曲線の数学的解析を、浪久⁴⁹⁾らがICGに応用した式 $Ct = Ae^{-k_1t} + Be^{-k_2t}$ から血中消失率Kおよび移行率(a, b, h)によって表わされ、榎本⁵⁰⁾によってその妥当性が認められている。しかし、そのdose(負荷量)については問題があり、肝細胞処理能をみる場合は、できるだけ負荷量を大にすることが妥当であるとの概念がある⁵¹⁾。そこで、著者は、本実験においては、最適濃度0.5mg/kgよりもやや多い、1.0mg/kgの濃度で観察を行なった。

閉塞性黄疸における各移行率a, b, hについては、金井⁵²⁾は临床上、a, hの著明な低下、bの著しい増大を認めたと述べている。著者の実験成績では、k, a, h値は対照群、胆道感染群ともに、胆管結紮後1週目より結紮前値の20%前後に低下したのに対して、b値では胆道感染群は30%台と対照群の50%前後よりも低値を示し、以後4週まではほぼ同様の傾向をみた。

以上の結果は、胆管完全閉塞状態においても、肝細胞では摂取、抱合、排泄が行なわれていることを示唆しているものであり、また、aの著明な低下はビリルビンとの競合⁵²⁾やICG排泄障害に起因するICG摂取障害などが考えられる。hが20%前後に保持されているのは、胆管から肝細胞への逆流やjunctional complexの離開⁵³⁾も推測されるが、さらに著者は証明していないが、胆管壁よりの直接吸収も存在するので

はないかと考えている。著者の成績では、金井説と異なり、両群ともbが増大せず、さらに胆道感染群では著明に低下した。このことは、閉塞性黄疸ことに胆道感染では肝細胞内の移送能の低下はもちろん肝循環障害などによる強い肝細胞機能障害が推測される。一方、急性肝炎極期でもbは正常に保たれるとの報告⁵²⁾もあるが、著者の成績からみれば、bの低下は予後不良を示すという教室の佐々木³²⁾の仮説を裏づけたものと考えられ、この事実は臨床的にも同様の結果をえて、報告している⁵⁴⁾。

肝の蛋白合成能をみる目的で著者はKHPTを採用した。HPTは1967年Owren⁵⁵⁾によって開発され、内因性凝血阻害因子(PIVKA)に感受されず、このため肝、胆道疾患時に低下する3種の凝血因子(Ⅱ, Ⅶ, X因子)を正確に測定する検査法であり、肝疾患における凝血因子の真の生産能力、すなわち肝蛋白合成能を忠実に反映するといわれる。しかし、閉塞性黄疸では当然ながらVitamin K吸収障害があるため、実際の肝蛋白合成能をみるには不適当⁵⁶⁾⁵⁷⁾と考えられている。そこで、実験では、閉塞性黄疸犬にKaywan 10mgを筋注し、筋注後10時間前後で活性値が最高に達することを確認し、KHPTを行なった。

その結果、対照群のビタミンK負荷へパプラスチンテスト(KHPT)は、全期間を通じほぼ閉塞前値を保持したため、観察された期間内での蛋白合成能は低下しないことが推察されたが、胆道感染群では経過中死亡した6頭のうち4頭が50%前後まで低下して死亡し、本法で正常値を示したものは、経過中ほとんどが死亡しなかった。このことは胆道感染症をもった閉塞性黄疸における肝蛋白合成能の障害を示唆し、さらにKHPTは閉塞性黄疸の予後判断にも有用であると考えられる。なお本法の臨床への応用についても、すでに報告を行なっている⁵⁸⁾。

さらに、KHPTが真の肝蛋白合成能を反映しているかをみる目的で同一犬につき、血清総蛋白量とA/G比の両群の推移をみてみたが、感染犬個々の血清総蛋白量をプロットしてみるとKHPT値が50%前後まで低下した4頭は、それぞれ3.8g/dl, 5.4g/dl, 3.8g/dl, 3.9g/dlとやはり血清総蛋白量も減少していた。また、血清総蛋白量の低下がA/G比に比して胆道感染症におけるKHPTの推移とよく相関した。このことはMacgregor¹⁸⁾が閉塞性黄疸における低蛋白血症の発生機序を証明しようと動物実験を行なったが、有意の蛋白代謝異常を指摘しえなかったのに対し、著者の実験では、胆道感染が閉塞性黄疸において低蛋白血症を発生する大きな要因であることを示唆してお

り興味深い。

肝線維化を表わす指標として、従来より幾つかのものが報告されている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。血中MAO値の測定は、1953年Hirsch⁶¹⁾がヒツジおよびウシの血清中にspermine, spermidine, benzylamine, その他のmonoamineを基質とするMonoamine oxidaseの存在することを報告して以来、本邦でも伊藤⁶⁰⁾らによって血清MAO値の測定が肝線維化の有力な補助診断法たりうることが強調されてきた。そこで、著者は、本実験でも、本法の測定を行なったところ、対照群のMAO活性値の推移は1週で急激に上昇し、3週にてPeakを認め、一方、胆道感染群におけるMAO活性値の推移は、閉塞後2週で対照群に比し有意の差で最高値を示し、それ以後の上昇はやや低下した。

この結果は、病理組織学的にも、対照群の肝線維化が閉塞4週で著明となり、胆道感染群では、すでに2週で明らかな線維化像をみたことと一致した。従来、閉塞性黄疸と肝線維化の研究報告はかなりみられ、一般に肝の線維化が著明になるのは閉塞後3~4週である⁹⁾¹²⁾⁶⁹⁾と考えられているが、胆道感染と肝線維化の報告はみられない。著者の以上の結果は、胆道感染が肝線維化増生にAccelerator agentとして働き、閉塞早期に肝線維化が出現したものと考えられ、その機序は胆道感染による肝細胞壊死が大きな要因であると推測される。いいかえれば、胆道感染におけるこの早期の肝線維化は黄疸遷延の一要因と充分なりうるものと推察する。

以上、閉塞性黄疸における実験的胆道感染症の病態生理を各種肝機能検査、ビリルビン代謝、肝蛋白合成能、肝線維化の面から種々検討した結果、閉塞性黄疸における胆道感染が、肝に与える病態、黄疸遷延及び予後について、かなりの知見をうることができたが、さらにこれらの肝障害を知る指標が胆道ドレナージ後どのように回復するかを知ることは、閉塞性黄疸ならびに胆道感染症における黄疸遷延因子の治療対策上有用であると考えられる。この観点にたち、著者は胆道感染症の閉塞解除後における各因子の回復過程につき検討を加えた。

白血球数の変動からみると、胆道感染群では閉塞解除後も3週までなお白血球増多を認め、当然ながら感染の影響が継続していた。

临床上、高度黄疸症例でも閉塞解除によってMG、血清総「ビ」値は1~2週で著明に改善し、3週間後で第2次手術が可能なまでに低下するといわれているが¹⁷⁾²²⁾、著者の実験でもMG、血清総「ビ」値は両群ともに解除後1週で著明に改善し、3週では血清総「ビ」

値のみ結紮前値に比べ高値を示した。黄疸指数、ビリルビン値でみる限り、閉塞解除時感染群の血清総「ビ」値は対照群に比しやや低値であるにもかかわらず、解除後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、有意の差をうることはできなかった。これは、本実験において胆道感染犬が、2週まで生存し、閉塞解除をうけたものは、胆道感染の程度は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。

ついで、胆管酵素については閉塞解除後1週で著明に改善するが、それ以後の回復は緩徐であるといわれる⁷⁰⁾。著者の成績でも閉塞解除時感染群 γ GTPは対照群に比し有意に高値であったが、解除後1週で γ GTP、Al-P値は両群ともに著明に改善し、3週でもなお閉塞前値に比べ遷延傾向を示した。このことは、閉塞解除によって胆汁の排泄がスムーズに行なわれるようになって、毛細胆管上皮絨毛での生成亢進が持続しているものと考えられるが、本実験では、胆管酵素についても胆道感染、非感染群間に有意の差をうることはできなかった。

血清トランスアミナーゼ値も、概して閉塞解除により1週で著明に改善することが知られている⁷⁰⁾⁷¹⁾。しかし、著者の成績では1週後には両群ともに改善しているが、以後の回復は緩徐であり、3週でもなお高値を示していた。このことは、胆汁うっ滞による肝内酵素産生能の亢進とともに、細胞膜の透過性の変化がなおこの時期においても完全には正常化せず、さらにsubcellular levelでの治癒遅延が推測される。すなわち、今後は閉塞性黄疸におけるsubcellular levelでの肝ミトコンドリアの研究が必要であると思われる。なお、血清トランスアミナーゼ値については胆道感染群における特異的なpatternは得られなかった。

ICGテストについての研究は、閉塞性黄疸に関しては最近Rmaxによる回復過程の検討が行なわれている⁷²⁾が、閉塞解除後のk, a, b, hの回復についての報告は、ほとんどみられない。金井⁵²⁾は、急性肝炎症例での各移行率について検討しているが、それによればhよりもaの方が早く回復したと述べているが、その時期については言及していない。著者の成績では、胆道感染群のk, aは対照群同様、解除後徐々に回復し、3週では両群ともに正常値の80%前後にまで回復している。一方、bは閉塞解除時、感染群のb値は約30%と対照群の約60%に比し低値であったが、解除後は対照群が著明に正常値に回復するのに対して回復が遅延し、3週後でもまだ40%台であった。さらにhについては閉塞解除時両群ともに20%前後であったが、解除

後3日では感染群のh値は統計推測学的有意の差で遅延を認め、3週後ではまだ両群ともに80%前後までにしか回復しておらず、胆道感染群での解除早期での回復遅延を認めた。このことは、胆道感染での解除後においては、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することを示唆し、閉塞性黄疸の治療上、胆道感染の存在は、重要な問題であることを再認識させた。さらに、著者は臨床で、このようなb値の低下をみた黄疸遷延症例で α -NA, P-TNの投与をもって黄疸が軽減した症例を経験した⁵⁴⁾。このことは、胆道感染に起因する黄疸遷延例に対する治療上の指針を供しているものと考えられ、また、ICGテストが閉塞性黄疸におけるビリルビン代謝を推測させる上で有用な検査法になることを示しているものとする。

ビタミンK負荷Hepaplastin test (KHPT)は閉塞解除時、胆道感染群では対照群に比し低値を示し、肝蛋白合成能が低下していることが推測されたが、閉塞解除により比較的すみやかに回復した。このことは、閉塞性黄疸とくに胆道感染例において、栄養障害がおこっている場合に、栄養管理面での強化が必要であることを示唆している。

胆道感染により閉塞性黄疸の肝線維化の増生は促進されていることは前述した通りであるが、臨床的には黄疸の低下が遷延する例では線維増生が光顕レベルでみられており⁷³⁾、また、武藤⁹⁾らは¹⁴C. prolineのcollagen分画へのとりこみからの研究から、閉塞解除後2~3週でとりこみが低下し、閉塞前値に復するものが多いが、依然として増加する例を報告しており、この増加する例には高度の上行感染などの他の肝障害因子が加わったと推測している。著者の実験では、胆道感染群のMAO値は閉塞解除時、対照群に比し有意差にて高値であり、かつ3週後に対照群は閉塞前値に回復したのに比べなお高値を示し、胆道感染群でのMAO値の回復遅延をみとめた。すなわち、胆道感染では、解除後の肝線維化増生の停止遅延がみられ、組織学的肝線維化の検討にても同様の成績で肝線維化増生がみられた。

以上より、閉塞性黄疸における胆道感染の黄疸軽減効果の影響についてまとめると、まず、肝細胞内障害と、それにとまなう胆汁排泄障害があげられ、ついで、肝線維化増生が、主たる原因となりうるものと考えられ、閉塞性黄疸治療にあたっては、これらの点を考慮した対策が重要である。

結 論

著者は、閉塞性黄疸における黄疸遷延因子を追求する目的で、胆道感染が肝の病態生理におよぼす影響について、種々の検討を行なった結果、以下の知見をえた。

1. 胆道感染群では胆道閉塞時血清総「ビ」値、 γ GTP値が対照群に比し高値を示した。
 2. 胆道感染群の ICG テストでは、閉塞時、b 値の著明な低下と、解除後、b 値、h 値の回復遅延をみた。
 3. ビタミン K 負荷ヘパプラスチンテストにては、胆道感染群において低値を示して死亡するものがみられた。
 4. 胆道感染群では、肝線維化は対照群にくらべ促進され、閉塞解除による胆道感染群での肝線維化の回復過程は対照群にくらべ遅延した。
- 以上より、胆道感染は、黄疸遷延の大きな因子となり、その原因として、肝細胞内の障害と胆汁排泄路の障害があげられる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに、終始御教示を戴いた永川宅和講師に篤く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 金山知新・他：医学のあゆみ，86, 700 (1973).
- 2) 水本龍二・他：最新医学，28, 546 (1973).
- 3) 菅原克彦・他：日消外会誌，10, 736 (1977).
- 4) 代田明郎・三樹 勝：日外会誌，78, 968 (1977).
- 5) 山中正己：代謝，10, 1107 (1973).
- 6) 宮崎逸夫・永川宅和：総合臨床，24, 163 (1975).
- 7) K. Ozawa : Amer. J. Surg., 124, 16 (1972).
- 8) 菅原克彦・他：最新医学，32, 1888 (1977).
- 9) 武藤 功：肝臓，14, 344 (1973).
- 10) 大柳治正：閉塞性黄疸をめぐる諸問題，医学図書KK，東京，182 (1976).
- 11) 松尾靖司：肝臓，14, 442 (1973).
- 12) 永川宅和・他：日消外会誌，10, 729 (1977).
- 13) Charcot, J. M. : Progres Medical, Paris (1877).
- 14) Cole, W. N. : Surg. Clin. N. Amer., 27, 23 (1947).
- 15) 三木 亮：日消会誌，67, 10 (1970).
- 16) Aligan, F. & Hardy, J. D. : Surgery, 52, 366 (1962).
- 17) 佐藤寿雄：外科，36, 426 (1974).
- 18) Macgregor, C. A. : A. M. A. Arch. Surg., 67, 878 (1953).
- 19) Billing, B. H. et al : Bilirubin metabolism Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publication (1967).
- 20) Abei, T. : Ibid (1967).
- 21) 田中幹雄：肝臓，7, 353 (1966).
- 22) 永川宅和：日消外会誌，9, 466 (1976).
- 23) Huang, T. : Arch. Surg; 98, 629 (1969).
- 24) Flint, E. R. : Brit. Med. J., 2, 253 (1937).
- 25) Hawthorne, H. R. : Amer. J. Surg., 90, 397 (1955).
- 26) Roberts, W. M. : Brit. J. Exper. Path., 11, 90 (1930).
- 27) Orłowski, M. & Szewczuk, A. : Acta. Biochim. Polon., 8, 189 (1961).
- 28) Goldbarg, J. A. et al : Arch. Biochem. Biophys, 91, 61 (1960).
- 29) 鈴木 宏：日消会誌，69, 865 (1972).
- 30) Hauss, W. H. : Klin. Wschr., 35, 65 (1957).
- 31) 鹿島 洋：日消会誌，60, 641 (1963).
- 32) 佐々木紘昭：十全医学会誌，掲載予定(1978).
- 33) 奥山澄彦・他：日消会誌，73, 1163 (1976).
- 34) Cooper, A. D. & Ockner, R. K. : Gastroenterology., 66, 586 (1974).
- 35) 高橋 孝：日消会誌，67, 730 (1970).
- 36) 税所宏光：日消会誌，68, 923 (1971).
- 37) Barrett, P. D., et al : Ann. Int. Med., 68, 355 (1968).
- 38) Wheeler, H. O., et al : J. Clin. Invest., 39, 1131 (1960).
- 39) 浪久利彦・他：医学のあゆみ，58, 69 (1966).
- 40) Wheeler, H. O. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98, 11 (1958).
- 41) Cherrick, G. R. et al : J. Clin. Invest., 39, 592 (1960).
- 42) Rapaport, E., et al : Clin. Res., 7, 289 (1959).
- 43) Hunton, D. B., et al : Gastroenterology., 39, 713 (1960).
- 44) 浅香正博・白石忠雄：日消会誌，73, 536 (1976).
- 45) 柴田久雄・他：肝臓，10, 286 (1969).
- 46) Richards, T. G., et al : Clin. Sci., 18, 499

- (1959).
 47) Goetzee, A. E., et al : Ibid, 19, 63 (1960).
 48) Barber-Riley, G., et al : Ibid 20, 149 (1961).
 49) 浪久利彦・他 : 医学のあゆみ, 86, 484 (1973).
 50) 榎本治昌 : 診療と新薬, 6, 1035 (1969).
 51) Moody, F. G., et al : Ann. Surg., 180, 592 (1974).
 52) 金井卓也 : 日消会誌, 69, 228 (1972).
 53) 大北速男 : 日臨, 18, 170 (1960).
 54) 浅野栄一・他 : 日消外会誌, 11, 171 (1978).
 55) Owren, P. A. : Farmakoterapi., 25, 46 (1969).
 56) Suttie, J. W. : Fed. Proc., 28, 1696 (1969).
 57) Hill, R. B., et al : J. Biol. Chem., 243, 3930 (1968).
 58) 永川宅和・他 : 医学のあゆみ, 104, 673 (1978).
 59) Morrione, T. G. : J. Exper. Med., 85, 217 (1947).
 60) 高橋忠雄 : 肝臓, 2, 206 (1960).
 61) 蒲池大八 : 日内誌, 51, 193 (1962).
 62) Pogell, B. M. : J. Biol. Chem., 228, 701 (1957).
 63) 平山千里 : 日消会誌, 58, 17 (1961).
 64) 丸山勝也 : 日消会誌, 58, 17 (1961).
 65) 中野 博 : 肝臓, 13, 161 (1972).
 66) S. Björkernd., et al : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 20, 224 (1967).
 67) Hirsch, J. G. : J. Exp. Med., 97, 345 (1953).
 68) K. Ito : Digestion., 4, 49 (1971).
 69) 菅原克彦 : 臨外, 30, 65 (1975).
 70) 三上二郎 : 外治, 11, 42 (1964).
 71) 菅原克彦 : 臨外, 30, 341 (1975).
 72) 野口 孝 : 日外会誌, 79, 348 (1978).
 73) 菅原克彦 : 日消会誌, 69, 866 (1972).

A b s t r a c t

In order to investigate the factors that prolong jaundice after releasing a bile duct obstruction, influence of biliary infection on the hepatic pathophysiology was studied experimentally in dogs. The obtained results were as follows ;

1) With biliary obstruction, the serum bilirubin level and γ -GTP value were more elevated in the group with biliary infection than in the control without infection.

2) ICG test in the biliary infection group revealed marked reduction of b-value at obstruction and poor recovery in both of b-value and h-value after releasing the obstruction.

3) The Vitamin K loaded Hepaplastin Test revealed marked depletion in the infection group especially in dogs, some of which died later.

4) In the biliary infection group, compared with the control, hepatic fibrosis developed stronger and delayed in recovery after releasing the biliary obstruction.

It is concluded that biliary infection plays an important role in prolongation of jaundice after biliary relaxation by injuring both of the intra-hepatocellular functions and the bile pathways.

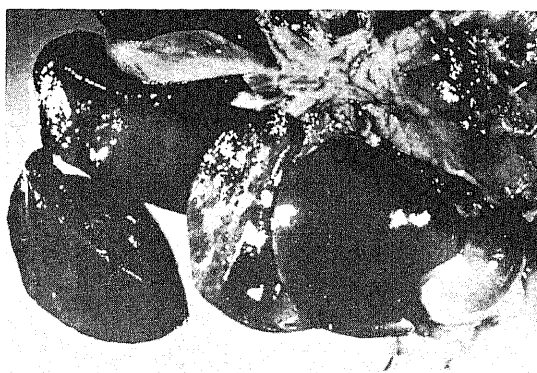


写真1. 胆道感染犬2週の肝割面小膿瘍形成を認める.

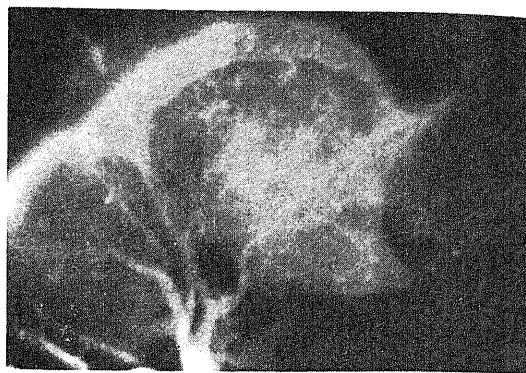


写真2. 胆道感染犬2週の胆道X-P 梅花状陰影を認める.

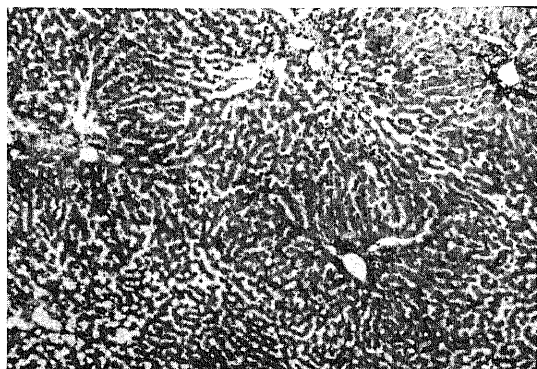


写真3. Azan 対照群2週 (×40)

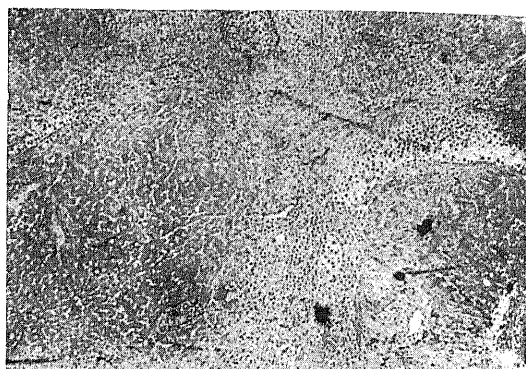


写真4. Azan 感染群2週 (×40)

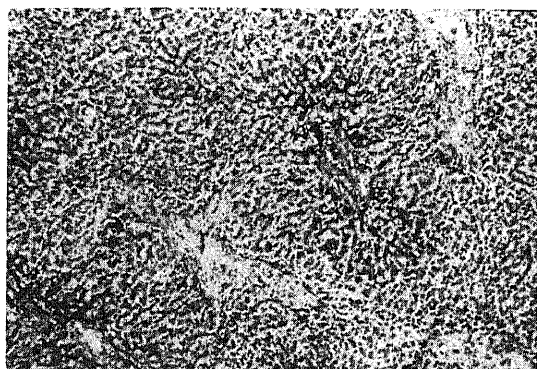


写真5. Azan 対照群4週 (×40)



写真6. Azan 感染群4週 (×40)

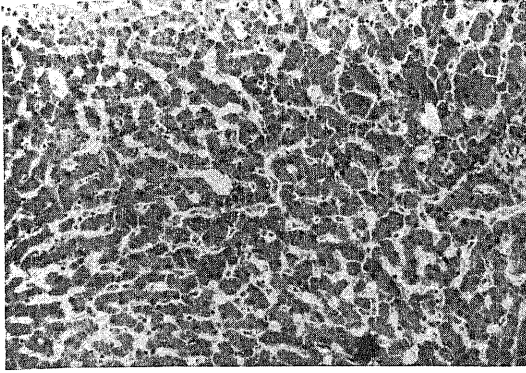


写真7. H.E 対照群 2 週 (× 40)

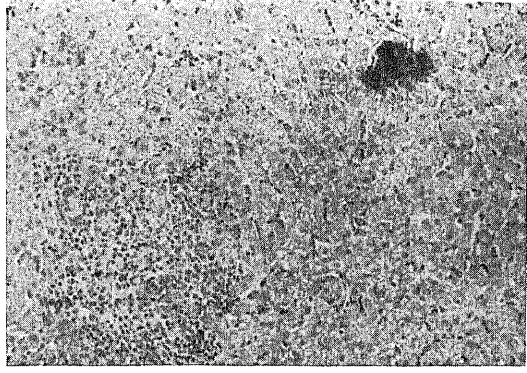


写真8. H.E 感染群 2 週 (× 40)

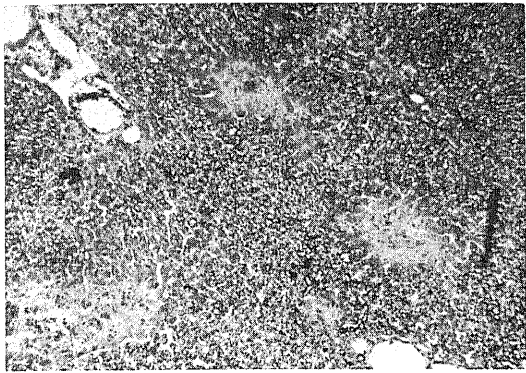


写真9. Azan 閉塞解除後 3 週の対照群 (× 40)

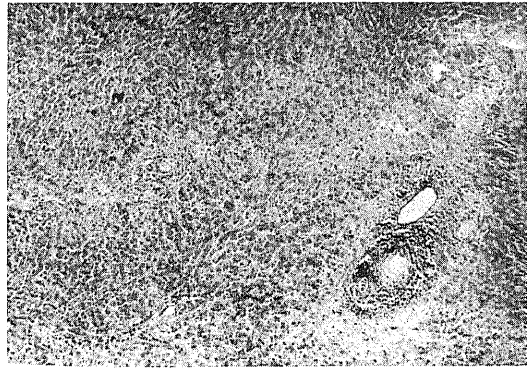


写真10. Azan 閉塞解除後 3 週の感染群 (× 40)