原 著

閉塞性黄疸に対する経皮的胆管ドレナージ (PTCD) 後の黄疸
軽減効果と胆汁組成の関連についてChanges of Bile Contents and Reduction of Jaundice by Percutaneous
Transhepatic Cholangial Drainage in Obstructive Jaundice.小 沢 国 雄*
KUNIO OZAWA, M.D.

閉塞性黄疸に対する黄疸軽減法としての経皮的胆管ドレナージ（以下PTCD）は、従来の手術的胆汁ドレナージに比べ、患者への侵襲、操作の簡単さ、術後合併症の頻度などからみても優れた胆汁ドレナージ法である。しかし、PTCDを行なっても黄疸軽減の程度は症例により異なる。そこでPTCDによる減黄効果を胆汁組成の経時的変化・肝機能・疾患別・術中の肝生検像などから、胆管の完全閉塞を伴った39例について検討した。

PTCD前の肝機能からみても、減黄効果有効例と無効例の間に有意の差はなかった。疾患別では、膵頭部癌や乳頭部癌のように閉塞が下部胆管ほど減黄効果は良かった。

胆汁組成面からみると、胆汁量は300ml/日以上、ビリルビン量は150mg/日以上、胆汁酸量は150mg/日以上、コレステロール量は150mg/日以上の場合、減黄効果は良好であった。特に胆汁中ビリルビン量が最も減黄効果を反映していた。胆汁中の胆汁酸やコレステロールが少なくても減黄効果が得られる症例もあるが、これらは減黄にかなり日数を要し、肝機能をみると、肝実質障害が示唆されるような症例であった。その他、胆汁中電解質やアルカリフォスファターゼとはあまり関係がなかった。また、手術的胆汁ドレナージをPTCDと比べると、胆汁量や胆汁中胆汁酸は術後2週間まで量的に少なく、これは麻酔や手術侵襲による肝への影響と思われた。さらに、PTCD後に手術した症例の肝生検像でも減黄有効例と無効例の間に明らかな差がみられた。

PTCや血管造影等の診断技術の進歩により、閉塞性黄疸時の胆管閉塞の部位や状態、さらに病変の範囲の診断は、かなり正確になってきたが、黄疸時の手術時期の決定・手術術式の選択・術前術後の管理等にまだ問題点が多い。

閉塞性黄疸の術後合併症の頻度は高く、しばしば致命的となる。なかでも消化管出血は最も多いが、胆道悪性疾患では、特にその比重は大きい。その他、肝腎・脳症候群などもみられる。胆道悪性疾患の手術成績は、他臓器の悪性疾患に比べて非常に悪い。

しかし、最近では閉塞性黄疸に対して、Arner¹⁾らにより報告された経皮的胆管ドレナージ（以下PTCD）が行なわれるようになり、手技・方法・器具等に工夫が加えられた。本法は、操作も簡単で患者への侵襲の少ない胆汁ドレナージ法として確立され、手術前に黄疸が軽減されるようになり、手術成績も向上してきたが、なかにはPTCDによっても黄疸が軽減しない例がある。過去の文献では、胆汁ドレナージ後の胆汁組成について検討した報告はあるが、胆管の完全閉塞で胆汁を体外にドレナージし、腸肝循環の遮断された異常な状態で、胆汁組成の面から黄疸軽減の効果をみた文献はない。そこで、著者はPTCDによる黄疸軽減効果について、疾患別・ドレナージ方法・肝機能などの面から、PTCDによる採取胆汁の組

* 順天堂大学医学部（第1外科・消化器）
Department of Surgery, Juntendo University
School of Medicine
(Jan., 21, 1980 受付)

	症 数
肝 門 部 癌	21
胆 嚢 癌	16
総 胆 管 癌	19
膵 頭 部 癌	30
胃 癌 再 発	18
総胆管結石症 化膿性胆管炎	9
総胆管結石症 胆 管 炎 (一)	10
計	123

昭和48年～52年

PTCD症例

	PTCD	手術的 胆汁ドレナージ
肝 門 部 癌	8	2
胆 嚢 癌	10	0
総 胆 管 癌	5	1
膵 頭 部 癌	7	10
胃 癌 再 発	9	0
総胆管結石症	0	10
計	39	23

胆汁成分分析例

表1

成の経時的な変化から検討した。

研 究 対 象

昭和48年から52年までの5年間で、閉塞性黄疸症例に対して行なったPTCDは、悪性疾患104例・良性疾患19例の計123例である(表1)。このうち胆管が完全に閉塞している胆道悪性疾患の39例について、胆汁の成分を調べた。疾患別には、肝門部癌、および総肝管癌8例・胆嚢癌10例・総胆管癌5例・膵頭部癌、および乳頭部癌7例・胃癌の再発や浸潤による閉塞性黄疸9例である。胆管は完全に閉塞しており、腸肝循環は遮断されているので、PTCDから得られる胆汁は、水分や電解質等の一部胆管壁から再吸収されるものと少数例における肝内胆管閉塞によりドレナージされない部分の胆汁以外は、肝から排泄される総量が得られ、胆汁中成分の一日の総排泄量が求められる。

また、PTCD以外の症例で、胆道悪性疾患の手術的外胆汁瘻例13例と良性疾患で総胆管切開ドレナージをした10症例についても胆汁成分を調べ、PTCD例と比較した。

研 究 方 法

(i) 胆汁組成の測定法：胆汁は一日の採液総量と、胆汁中のビリルビン・コレステロール・胆汁酸・電解質(Na, K, Ca)・アルカリフォスファターゼについて、PTCD後経時的に測定した。胆汁の採取は早朝空腹時に流出する胆汁を遮光下で

図1 PTCD後の血清総ビリルビン値の変化

行ない、採取後は直ちに測定に供した。胆汁中ビリルビンは、Evelyn Malloy 法にて光電比色計で測定し検量曲線より求めた。胆汁中コレステロールは酵素法で行ない日立 500 自動分析器にて比色測定した。胆汁中胆汁酸は大久保²⁾の方法に準じて胆汁酸を抽出し、Perkin-Elmer 900 Gas chromatography によって測定した。胆汁中電解質のNaとKは、炎光光度計にて測定し、Caは、OCPC 法にて行ない、日立 500 自動分析器にて比色測定した。胆汁中アルカリフォスファターゼについては、Kind-King 法で測定した。

(ii) 肝組織検査：PTCDによる黄疸軽減を図った後に手術した症例で、術中に肝生検の得られた20例について組織学的検索を行なった。染色法はH. E. 染色で行ない、組織は光学顕微鏡で観察した。

研 究 成 績

1 PTCD と黄疸軽減効果

(i) 血清ビリルビン値の変化：PTCDによる黄疸軽減効果の判定を、PTCD前の血清総ビリルビン値がドレナージ後2週間で、どの程度減少したかを黄疸軽減率として次式より求めた。

黄疸軽減率：

$$\frac{\text{PTCD前の血清総ビリルビン値} - \text{PTCD後2週間目の血清総ビリルビン値}}{\text{PTCD前の血清総ビリルビン値}} \times 100 (\%)$$

黄疸軽減率の評価として40%以上減少した症例

	黄疸軽減率%	例 数
無 効 例 11 例	～ 9	5
	10～19	2
	20～29	3
	30～39	1
有 効 例 28 例	40～49	5
	50～59	5
	60～69	5
	70～79	10
	80～	3

表2 黄疸軽減率

減黄効果 疾 患	有 効 例	無 効 例	計
肝 門 部 癌	13 (62.0)	8 (38.0)	21 (100)
胆 嚢 癌	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (100)
総 胆 管 癌	8 (42.1)	11 (57.9)	19 (100)
膵 頭 部 癌 乳 頭 部 癌	28 (93.3)	2 (6.7)	30 (100)
胃 癌 再 発	12 (66.7)	6 (33.3)	18 (100)
総胆管結石症 化膿性胆管炎	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (100)
総胆管結石症 胆 管 炎 (一)	10 (100)	0	10 (100)
計	89 (72.4)	34 (27.6)	123 (100)

表3 黄疸軽減効果
昭和48年～52年 (%)

を有効例とし、軽減率40%以下あるいは逆に増悪した症例を無効例とした(図1)。胆汁組成を検索した39例中28例が減黄効果有効例で、減黄率は最高85%に及び、70%以上の著明な減黄効果が得られた症例が13例あった反面、70%以下の症例も15例みられ、黄疸軽減の程度にも差がみられた。一方、減黄効果が40%未満の無効例は11例であった(表2)。

(ii) 疾患別にみた黄疸軽減効果: PTCD後の減黄効果を疾患別にみると(表3)、肝門部癌や総

肝管癌のように肝門部付近での閉塞例では、減黄効果有効は21例中13例(62%)で、胆嚢癌では16例中12例(75%)、総胆管癌では19例中8例(42.1%)が減黄有効であった。しかし、下部胆管の閉塞、とくに膵頭部癌や乳頭部癌の症例では、30例中28例(93.3%)に減黄効果が有効であった。また、総胆管結石症19例についてみると、胆管炎のない10症例では全例PTCDが有効であったが、化膿性胆管炎を伴った9症例では6例(66.7%)が減黄有効で、残りの3例は、いずれもショック症状を伴った重篤な急性閉塞性化膿性胆管炎で、PTCD後もショックから改善されずに死亡した。

(iii) PTCDと手術的黄疸軽減法との術後合併症の比較: 閉塞性黄疸例の術後合併症について、PTCDがルーチン化した昭和48年以後とそれ以前について比較検討してみた。

昭和47年以前では良性疾患の39.1%、悪性疾患の63.9%、全体では125例中61例(51.2%)に術後合併症がみられ、なかでも消化管出血・腎不全・肝脳症状などが高頻度をしめ、とくに悪性疾患での消化管出血は42.6%に達した(表4)。

一方、昭和48年以後のPTCDにより黄疸軽減を図ってから手術をした65例についてみると、術後合併症は21例(32.2%)と著明に減少している。また、PTCDによる減黄効果有効例と無効例の合併症を比較すると、無効例は50%、有効例は30.5%で、消化管出血や腎不全などの黄疸特有の合併症は両者の間で明らかな差を示した(表4)。

(iv) PTCD前の肝機能からみた黄疸軽減効果: PTCD前の肝機能から、PTCDによる黄疸軽減効果が予測できるかどうかretro-spectiveに検討した。血清総ビリルビン値では、減黄有効例、無効例、それぞれ $21.8 \pm 13.5 \text{ mg/dl}$ ・ $20.7 \pm 11.0 \text{ mg/dl}$ 、血清総蛋白は、 $6.84 \pm 0.86 \text{ g/dl}$ ・ $6.96 \pm 0.97 \text{ g/dl}$ 、 γ -グロブリンは、 $18.9 \pm 6.9\%$ ・ $19.2 \pm 5.8\%$ 、GOTは、 $115.0 \pm 57.2 \text{ u}$ ・ $127.8 \pm 94.9 \text{ u}$ 、GPTは、 $93.2 \pm 67.3 \text{ u}$ ・ $73.3 \pm 64.1 \text{ u}$ 、アルカリフォスファターゼは、 $47.8 \pm 22.0 \text{ u}$ ・ $48.2 \pm 27.2 \text{ u}$ 、総コレステロールは、 $322.3 \pm 177.9 \text{ mg/dl}$ ・ $270.0 \pm 75.0 \text{ mg/dl}$ と、有効例と無効例の間

	良性疾患 64例 (100)	悪性疾患 61例 (100)	計 125例 (100)
合併症(+)	25 (39.1)	39 (63.9)	64 (51.2)
腎不全	7 (10.9)	11 (18.6)	18 (14.4)
消化管出血	10 (15.9)	26 (42.6)	36 (28.8)
肝脳症状	6 (9.4)	11 (18.6)	17 (13.6)
創出血 腹腔内出血	8 (12.5)	5 (8.2)	13 (10.4)
縫合不全	6 (9.3)	6 (9.8)	12 (9.4)
肺合併症	4 (6.4)	5 (8.2)	9 (7.2)
合併症(-)	39 (60.9)	22 (36.1)	61 (48.8)

閉塞性黄疸の術後合併症
昭和44年～47年 (%)

	減黄効果 有効 59例 (100)	減黄効果 無効 6例 (100)	計 65例 (100)
合併症(+)	18 (30.5)	3 (50.0)	21 (32.2)
腎不全	2 (3.4)	1 (16.7)	3 (4.6)
消化管出血	2 (3.4)	2 (33.3)	4 (6.1)
肝脳症状	1 (1.7)	2 (33.3)	3 (4.6)
創出血 腹腔内出血	4 (6.8)	3 (50.0)	7 (10.8)
縫合不全	6 (10.2)	0	6 (9.2)
肺合併症	2 (3.4)	1 (16.7)	3 (4.6)
合併症(-)	41 (69.5)	3 (50.0)	41 (67.8)

PTCD後手術例の術後合併症
昭和48年～52年 (%)

表 4

図2 PTCD前の肝機能からみた黄疸軽減効果

には何れも有意の差はなかった(図2)。その他、コリンエステラーゼやA/G比についてもみたが差はなかった。すなわち、PTCD前に肝機能の面からドレナージ後の減黄効果を予想するのは困難と思われる。

2 胆汁量

(i) 胆汁量と黄疸軽減効果：PTCD後の流出胆汁量を経時的にみると(図3)，減黄効果有効例では通常1日300ml以上の流出をみる。一部にはドレナージ後3日から4日まで200ml/日以下の症例もあるが，漸次増加し300ml/日以上になる例が多い。一方，減黄無効例では，全経過を通じて

図3

300ml/日以下の症例が多く、300ml/日を境として有効例と無効例に分かれる傾向がみられた。

そこでPTCD後2週目の黄疸軽減率とし日当りの平均胆汁量と比較してみた。減黄率は胆汁量と相関 ($p < 0.01$) がみられたが (図3), なかには1100ml/日の胆汁量を得ながら40%しか減黄しなかった症例や、わずか80ml/日の胆汁量で40%の減黄効果の得られた症例など特異な例もみられた。

(ii) PTCDと手術的黄疸軽減法との比較: 胆管の完全閉塞例で手術的に外胆汁瘻 (胆嚢外瘻11例, 胆管外瘻2例) を置いた13例と、PTCD例との胆汁量の変動を比較してみた (図4)。PTCD例の有効例では、直後から十分な胆汁量を得られ、1日目では 465.2 ± 285.4 ml/日、3日目には 524.3 ± 364.3 ml/日とほぼ維持量となるのに対し、手術例では有効例でも1日目は 260.4 ± 78.2 ml/日、3日目には 325.4 ± 79.1 ml/日、5日目では 382.4 ± 85.1 ml/日と1週間までは500ml/日以下で維持量に落ちつくまで1週間前後を要する。

3 胆汁中ビリルビン

(i) 胆汁中ビリルビン量と黄疸軽減効果: PTCD後の胆汁中ビリルビン量を減黄効果との関連でみると、150mg/日を境にして有効例と無効例

図4 胆汁ドレナージ後の胆汁量の比較

がかなりはっきりと分かれる (図5)。ドレナージ1日目の胆汁中ビリルビン量は、無効例では全例200mg/日以下であり、有効例でも1日目は約半数の症例は200mg/日以下であったが、これらの症例はPTCD時には白色胆汁であったが、PTCD後数時間で淡黄色の胆汁に変わり、2日から3日後には150mg/日以上となった。

胆汁中の1日当りの平均ビリルビン含有量とPTCD後2週目の黄疸軽減率とは、強い相関 ($p < 0.01$) がみられた (図5)。減黄効果には、胆汁量に比して胆汁中ビリルビン量の方がさらに良い指標になることを示している。

図5

図6 胆汁量と胆汁中ビリルビン量

(ii) 胆汁中ビリルビン量と胆汁量：胆汁中ビリルビン量と胆汁量の両者の相関を検討したところ、ある程度の相関 ($p < 0.05$) が得られた (図6)。すなわち、胆汁中ビリルビン量 150 mg/日 ・胆汁量 300 ml/日 を境にして、両者がそれ以下では全例無効、また両者がそれ以上では全例有効であった。しかし、胆汁量が 300 ml/日 前後でも胆汁中ビリルビン量が 150 mg/日 以下の例では無効であり、一方、胆汁量が 300 ml/日 以下でも、胆汁中ビリルビン量が 150 mg/日 以上の例では有効となっている。すなわち、減黄率に対しては、胆汁中ビ

図7 胆汁中電解質

ルビン量の方がより関係が深いことを裏づけたものである。

4 胆汁中電解質 (Na, K, Ca)

胆汁中 Na は、PTCD 後は 130 mEq/l から 160

mEq/lの範囲内で比較の変動も少なく、有効例と無効例の間に差はみられなかった(図7). 胆汁中KはPTCD後は3 mEq/lから6 mEq/lの範囲内にあり、胆汁中Naより更に変動が少なく、減黄効果についても差はなかった(図7). 胆汁中Caは、ドレナージ後1週間は多少の変動があるが、漸次2 mEq/lから5 mEq/lの間で安定して変動が少

図8 胆汁中アルカリフォスファターゼ

図9 胆汁中コレステロール

なくなり、減黄有効例と無効例の間にも特に差はみられなかった(図7).

5 胆汁中アルカリフォスファターゼ

胆汁中アルカリフォスファターゼは、経時的変動が激しく、その傾向はつかみにくい. 減黄効果有効例ではドレナージ直後は、 $26.0 \pm 20.9u$ 、3日目には $38.2 \pm 17.7u$ 、7日目には $46.2 \pm 34.6u$ であった. 無効例では全経過中、平均30uから35uであるが、変動の大きい症例が多くみられた(図8). しかし、有効例と無効例の間に著明な差はみられなかった. 一方、血清アルカリフォスファターゼは、PTCDによりその値は漸減するが、大体25u前後にとどまっている(図8).

6 胆汁中コレステロール

(i) 胆汁中コレステロールと黄疸軽減効果：PTCD後の胆汁中コレステロールの経時変化をみると、PTCD直後は5 mg/dlから500mg/dlまでみられ、200mg/dl以上のものは漸減し、1週間までに150mg/dl以下になり、また200mg/dl以下の例も1週間以降は30mg/dlから150mg/dlの範囲内に落ちつき平行する(図9). これを黄疸のない総胆管結石症で総胆管切開ドレナージを行なった例と比べると、術後1週間までは300mg/dl以下だが、その後は漸次増加し、300mg/dlから500mg/dlに達する(図9). すなわち、胆汁中コ

図10

図11 血清総コレステロール値と胆汁中総コレステロール量

レステロールの変化は、腸肝循環が保たれているかどうかの因子の方が大きく、黄疸軽減効果に関して有効例と無効例の間にはっきりした傾向はみられなかった。また胆汁量と胆汁中コレステロール値の関係をみたが相関はなかった(図10)。しかし、1日当りの平均流出胆汁総量中のコレステロール量と、黄疸軽減率との関係をみると、減黄率40%を境にして胆汁中コレステロール量も150mg/日以上とそれ以下に分かれ、互に相関($p < 0.01$)がみられた(図10)。

(ii) 胆汁中コレステロールと血清コレステロール：血清コレステロール値は、胆管に閉塞があると上昇するが、PTCD前の血清コレステロール値がPTCD後の胆汁中コレステロール量と関係

するかどうか検討したが、両者の間で相関($p < 0.05$)がみられた(図11)。

7 胆汁中胆汁酸

(i) 胆汁中胆汁酸と黄疸軽減効果：PTCD後の胆汁中胆汁酸の経時的变化を11症例についてみると、10例は一次胆汁酸のコール酸とケノデオキシコール酸しかみられなかった。しかし、1例だけは二次胆汁酸のデオキシコール酸が0.1mg/ml以下の少量みられたが、3日目以降は消失した。この症例は黄疸の持続期間の短い症例であった。

胆汁中総胆汁酸値の経時的変動をみると、PTCD直後は0.04mg/mlから4.08mg/mlまでかなりのばらつきがあり、その後は漸次増加して2週目には2mg/ml以上に達する例と、始めから1mg/ml以下の低値で以後もほとんど増加の傾向がなく、2週間後でも1mg/ml以下の例とがある(図12)。

一方、胆道悪性疾患で胆管が完全閉塞をきたし、手術的に外胆汁瘻を造設した4症例で、胆汁中胆汁酸の変化をみたが(図12)、術後2週間までは胆汁酸合成の増加はなく、PTCDとは経過を異にしていた。PTCD後のコール酸とケノデオキシコール酸の変動をみると、数日後から胆汁酸合成は高まるが、このうち70%から90%をコール酸が占め、胆汁酸合成はコール酸が主役をなしている(図13)。

図12 胆汁中総胆汁酸

図13

図14 胆汁中総胆汁酸量と黄疸軽減率

減黄効果については、胆汁中胆汁酸値の経時的な変化から有効例と無効例の間に差はみられなかった。そこで黄疸軽減効果と胆汁中胆汁酸の関係をPTCD後2週間の1日の平均胆汁中胆汁酸量と減黄率との関係でみたが、相関($p < 0.05$)はあまりなかった(図14)。しかし、有効例では全例胆汁中総胆汁酸量が150mg/日以上であったのに対して、無効例では、3例中2例が150mg/日以下であり、150mg/日を境としてある程度の傾向がみられる。

(ii) 胆汁中胆汁酸と胆汁量および胆汁中ビリルビン量の関係：胆汁量と胆汁中ビリルビン量の関係は、前述したようにある程度の相関($p <$

図15

図16

0.05) が得られたが(図6), さらにこれらと胆汁中胆汁酸との関係を見た. 胆汁中ビリルビン量と胆汁中胆汁酸量の間では相関($p < 0.01$) がみられたが(図15), 胆汁中胆汁酸量と胆汁量の間には相関($p > 0.05$) はあまりなかった(図15). 減黄効果については, 胆汁中胆汁酸量も胆汁中ビリルビン量も少ない例は無効例であった.

(iii) 胆汁中胆汁酸と血清および胆汁中コレステロールの関係: 血清総コレステロール値と胆汁中コレステロール量の間には, 前述のごとく相関($p < 0.05$) がみられたが, 血清総コレステロール値と胆汁中胆汁酸量の間には相関($p > 0.05$) はなかった(図16). また, 胆汁中コレステロールと胆

汁中胆汁酸の間でも相関($p > 0.05$) はみられなかった(図16). しかし, 胆汁中コレステロール量が150mg/日以下の症例では, 胆汁中胆汁酸量も200mg/日以下と少なく減黄効果も無効であった.

(iv) 胆汁中胆汁酸および胆汁中コレステロールと血清膠質反応: 肝実質障害と胆汁中コレステロールおよび胆汁酸の関係について検討した. 肝実質障害は血清膠質反応で判定し, TTT・ZTT・ γ -グロブリンの全てが異常値だったものを膠質反応異常例とした. 胆汁中コレステロールは, 膠質反応正常例の $101.5 \pm 39.6 \text{ mg/dl}$ に対して, 異常例では $46.3 \pm 10.3 \text{ mg/dl}$ と有意($p < 0.001$) に少なく, 胆汁中胆汁酸も, 正常例が $2.10 \pm 0.72 \text{ mg/}$

図17 膠質反応と胆汁中総コレステロールおよび胆汁中総胆汁酸

ml であるのに比べ、異常例では $0.30 \pm 0.11 \text{ mg/ml}$ とやはり有意 ($p < 0.001$) に少なかった (図17). 膠質反応異常例の減黄効果をみると、有効例でも減黄率は40%から60%と低く、血清総ビリルビン値の回復は遅延し、十分な減黄効果が得られるのに日数を要した。

8 肝組織所見と黄疸軽減効果

PTCD後に手術を施行し術中肝生検をした20例について病理組織学的検討を行なった (表5). 20例中16例は減黄効果有効例で、グリソン鞘に多少とも細胞浸潤のみられた症例は14例 (88%), 線維化は軽度のものまで含めて9例 (56%) にみられ、肝細胞の高度な変性は5例 (31%), 胆栓の形成が12例 (75%) にみられたが、これらの変化は黄疸の持続期間の長いもの、黄疸の程度の高度なもの、肝機能異常の著明なもの等に多くみられた。また、減黄効果無効であった4例は、有効例に比して肝組織の異常所見がさらに強かった。

考 按

従来、閉塞性黄疸に対する手術術式は、一期的にすべきか、まず外胆汁瘻を設けて黄疸を軽減させた後に二期的にすべきか議論されてきた。しかし、閉塞性黄疸時の手術は術後合併症の発生頻度

肝組織像	黄疸軽減効果	
	有効16例	無効4例
グリソン鞘		
なし	2	0
細胞浸潤あり	14	4
線維化なし	7	0
線維化あり	9	4
肝細胞		
細胞変性軽度	11	2
細胞変性高度	5	2
胆栓		
なし	4	0
軽度	10	0
高度	2	4

表5 肝組織所見

が高く、まず黄疸軽減をしてからこの二期的に手術する方向にある。しかし、簡単な手術の外胆汁瘻造設に際しても術後合併症が高率にみられることから、非観血的な胆汁ドレナージ法として、1962年に Arner らによって経皮的胆管造影法を応用したPTCD法が報告されたが、合併症の多いことや技術的な問題から一般には用いられなかった。本邦では、1966年に綿貫⁸⁾らにより行なわれて以来、手技や器具の工夫がされて、安全性が確認され現在では多くの施設で本法が普及している。教室でも過去5年間に123例のPTCDを行ない、黄疸軽減効果をあげ、これにより術後合併症は著明に減少した。

しかし、PTCDによる減黄効果は症例により異なり、PTCD後に血清ビリルビン値が2週間で40%以上減少したものを減黄効果有効とし、減黄効果の悪いものを無効とすると、全例の中で27.6%が無効例に含まれた。この減黄効果の差について、著者は胆汁組成・肝機能・疾患部位の差などから検討した。

疾患部位による減黄効果の差をみると、肝門部癌・総肝管癌では有効例が62%であるのに対し、脾頭部癌・乳頭部癌では93.3%と、下部胆管になる程減黄効果も良い。また、減黄効果をPTCD前の肝機能からretrospectiveに検討したが、有効例と無効例の間に有意の差はみられなかった。そこで胆汁組成の面から減黄効果の差について検討した。胆汁の分泌や胆汁組成に関する研究は多数み

られるが、閉塞性黄疸に対する胆汁ドレナージ、特にPTCDによる減黄効果について胆汁組成面から検討した報告は未だない。

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、ビリルビン・コレステロール・リン脂質・胆汁酸・蛋白質等があげられ、さらに各種無機溶液が含まれている。胆汁の生成・排泄に関しては、まず腸肝循環を念頭に置かなければならない。ビリルビン・コレステロール・胆汁酸等は腸肝循環を受け、この状態のもとで合成や排泄はコントロールされている。このうち、胆汁酸とコレステロール以外は量的にも生理的にも意味が少ないとされている。閉塞性黄疸で完全に腸肝循環が失われた異常な状態での胆汁成分の変化について幾つかの報告があるが、一定の結論は得られていない。

胆汁量については、PTCDで300ml/日以上あれば、概ね減黄効果が得られることが判った。PTCDによる血清ビリルビン値の回復の程度を黄疸軽減率として表わし、黄疸軽減率と胆汁量の関係をみると相関 ($p < 0.01$) がみられた。胆汁量の経時的变化をみると、PTCDではドレナージ直後から500ml前後の胆汁量があり、それ以下でも1日から2日で増量し維持量に達する。しかし、手術的胆汁ドレナージでは術直後は300ml前後と少なく、500ml前後の維持量に達するのに1週間を要した。この差は肝臓が麻酔や手術侵襲によって影響を受け、機能が回復するまで、最低1週間は要することを示している。

肝胆汁中のビリルビンは12mg/dl から 170mg/dlといわれているが⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、PTCD時の胆汁をみると、ビリルビンを含まない白色胆汁や400mg/dl以上の濃厚な胆汁の症例がある。これは胆管内胆汁成分の血中への再吸収や、黄疸の持続期間と胆管閉塞過程などと関係があると思われるが、山中⁸⁾らは動物実験で胆管閉塞後2週間で白色胆汁となり、その胆汁中にはビリルビンはなく、胆汁酸は少量含まれていたと報告している。しかし、PTCDを行なうと白色胆汁も数時間後には淡黄色となり、減黄有効例では3日目以降には全例 150

mg/日以上ビリルビンが得られた。また、胆汁中ビリルビン量は胆汁量とは相関 ($p < 0.05$) するが、なかには胆汁量は少ないが胆汁中ビリルビン量が多い例や、逆に胆汁量が多く胆汁中ビリルビン量が少ない例がみられた。そこで黄疸軽減率と胆汁中ビリルビン量の関係をみると、著明に相関 ($p < 0.01$) することから、減黄効果の判定には胆汁量よりも胆汁中ビリルビン量の方が、さらに良い指標となることが判った。

胆汁中電解質については、総胆管結石症の術後ドレナージ胆汁を調べ、Naは漸次上昇し、Kは特異的な傾向はないという報告もあるが⁹⁾¹⁰⁾、PTCD後の胆汁中NaとKは、共に経時的に変動は少なかった。胆汁中Caは、PTCD後は3日から4日までの変動が激しく、以後は変動が少なくなる。また、胆汁中アルカリフォスファターゼもドレナージ後の変動が大きい、胆道感染やドレナージチューブが胆道内に入っているための影響と考えられる。減黄効果については、胆汁中の電解質とアルカリフォスファターゼは、有効例と無効例の間に特に傾向はなかった。

胆汁酸は肝でコレステロールから生ずる代謝産物で、1日200mgから500mg生成され腸肝循環を受けている。腸肝循環のない閉塞性黄疸時の胆汁中胆汁酸については多くの報告があり、完全な外胆汁瘻例では胆汁酸合成は高まり、平常時の6倍から7倍の3.3g/日が合成され¹⁾、動物実験でも同様の報告がある²⁾³⁾⁴⁾。閉塞性黄疸時の胆汁中胆汁酸分画について、櫛田¹⁵⁾は閉塞性黄疸犬で、胆汁中胆汁酸の著明な増加がみられ、なかでもコール酸が主であると報告している。Greene¹⁶⁾は閉塞性黄疸で手術的外胆汁瘻を造設すると、胆汁中胆汁酸は徐々に増加すると述べ、DePalma¹⁷⁾らは、術直後は胆汁酸は欠如し、以後胆汁酸の中のコール酸が増加すると報告している。

PTCD後の胆汁中胆汁酸は、ほとんど一次胆汁酸だけで、ドレナージ後一過性に減少する例もあるが、数日後には合成が高まり増加する例が多かった。この胆汁酸の増加は、一次胆汁酸の中のコール酸が70%から90%を占めた。二次胆汁酸は1

例だけ直後に少量みられたが、すぐに消失した。Bergström¹⁸⁾も完全外瘻の場合は、1日から2日で胆汁中の二次胆汁酸は消失すると報告している。

Redinger¹⁹⁾やHerman²⁰⁾は、胆汁酸生成は術後2週から3週まで麻酔や手術の影響を受けると述べている。本論文でも胆汁中胆汁酸の経時的変化を、PTCDと手術例で比較した。PTCDでは数日目から胆汁酸合成が増加する例が多いが、手術的外胆汁瘻例では術後2週間まで増加しなかった。しかし、PTCDでも胆汁酸が増加しない例もあり、これらは肝機能検査で肝実質障害がうかがわれた症例で、胆汁中コレステロールの増加もみられなかった。Doubilet²¹⁾も長期の黄疸で肝障害をきたしたような場合、胆汁酸やコレステロールの合成は極めて少ないといっている。また、山崎²²⁾は胆汁酸を肝組織像と肝機能の面から検討し、胆汁中胆汁酸の少ない例では胆汁分泌に関与している小胞体・毛細胆管等の変化が強くみられ、胆汁中胆汁酸は肝機能のうちのBSP・A/G比・CCF・アルカリフォスファターゼと関連すると述べている。

胆汁成分の中には、胆汁酸依存性と非依存性の分画があるとされ²³⁾、胆汁酸と胆汁流量・コレステロール・ビリルビン等との関係がいろいろといわれている。動物実験で胆汁量は胆汁酸に依存するという報告は多い²⁴⁾²⁵⁾が、イスでは関連し、ラットやウサギでは関連しないという報告²⁶⁾もあり、人間については結論はでない。著者はPTCD例で検討したが、関連($p>0.05$)はあまりなかった。胆汁酸と胆汁脂質の関係は、関連がほぼ認められているが⁵⁾²⁷⁾、胆汁酸とコレステロールとの関係はまだ不明な点もある²⁸⁾²⁹⁾。胆汁酸は肝でコレステロールから合成され、コレステロールの合成の調節は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おり¹⁵⁾²⁷⁾、本論文でも全く同様の結果が得られた。胆汁中コレステロールは、PTCD直後には20mg/dlから450mg/dlと症例によりかなり幅があるが、1週間以後は

30mg/dlから150mg/dlの範囲内に落ちつき、以後増加の傾向はみられない。PTCD直後の胆汁中コレステロール値の差は、黄疸の持続期間・閉塞の過程・肝機能等に関係すると思われる。胆汁酸合成の調節は、胆汁酸のプールサイズの他に血中コレステロールも問題となり²⁸⁾、ラットにコレステロールを投与すると胆汁酸合成は高まるが³⁰⁾、人間では増加しないという報告もある³⁰⁾³²⁾。本論文でも血中コレステロールは胆汁中コレステロールとは相関($p<0.05$)があったが、胆汁中胆汁酸とは相関($p<0.05$)がないという結果を得た。また、胆汁中コレステロールと胆汁中胆汁酸の間にも相関($p>0.05$)はなかったが、胆汁中コレステロールの少ない症例では合成される胆汁酸も少ないという傾向はみられた。逆に胆汁中コレステロールが十分にあっても、合成される胆汁酸が多い症例と少ない症例があるのは興味深いことで、これは胆汁酸合成過程に問題があると考えられる。胆汁酸と胆汁中ビリルビンの関係についての定説はないが³³⁾、ハムスターで関連したという報告³⁴⁾もある。本論文でも相関($p<0.01$)がみられ、人間の場合には胆汁酸はビリルビン輸送に関係していると思われる。

胆汁中コレステロール、および胆汁酸と減黄効果については、胆汁中コレステロール量と減黄率の間には相関($p<0.01$)がみられ、胆汁中コレステロール量は減黄効果有効例では全例150mg/日以上で、逆に無効例では大部分が150mg/日以下であった。すなわち150mg/日を境にかなりの傾向がうかがわれた。一方、胆汁中胆汁酸量と減黄率の間には相関($p>0.05$)は少ないが、胆汁中胆汁酸量は減黄有効例では全例150mg/日以上で、無効例では3例中2例が150mg/日以下で、150mg/日を境に差がみられた。

閉塞性黄疸時の肝形態に関する研究は多く、最近では電子顕微鏡レベルでの研究がされている。PTCD後の手術例の肝生検像をみると、減黄効果有効例でも肝細胞・グリソン鞘の変化や、胆栓形成が比較的多くみられた。一方、無効例では、黄疸の持続期間も長くなり、黄疸の残った状態で手

術されていることもあり、胆栓形成やグリソン鞘の細胞浸潤・線維化は全例に高度にみられた。やはり、肝細胞やグリソン鞘の変化は、胆汁の合成・代謝・輸送などに影響を及ぼし、減黄効果を悪くする要因となるのだろう。特に肝機能検査で肝実質障害が示唆されるような症例では、PTCDにより減黄効果は一応得られても、胆汁中ビリルビンは十分には排泄されず、胆汁中コレステロールや胆汁中胆汁酸は、さらに少なく、肝細胞での合成や代謝はかなり影響を受けるものと考ええる。

ま と め

閉塞性黄疸に対するPTCDは、従来行なわれてきた手術的胆汁ドレナージに比べると、患者への侵襲も少なく、操作も比較的簡単な黄疸軽減法である。PTCDによる黄疸軽減効果は症例により異なるが、これを胆汁組成の経時的な変化から検討した。

1) 閉塞性黄疸の術後合併症は、PTCDの導入により減少し、特に消化管出血や腎不全などの重篤な合併症は少なくなった。

2) PTCDによる減黄効果をPTCD前の肝機能だけから予測するのは困難である。

3) PTCDによる減黄効果は、閉塞部位が下部胆管ほど良好である。

4) 減黄効果を胆汁組成面から検討したが、まず簡単な指標となるのは胆汁量であり、300ml/日を境に減黄有効例と無効例が分かれた。

5) 胆汁中ビリルビン量は、最も良い指標となり、150mg/日を境に減黄有効と無効の間には、きり差がみられ、胆汁中ビリルビン量が多ければ多いほど黄疸軽減率も良かった。

6) 胆汁中コレステロール量と胆汁中胆汁酸量は、共に150mg/日を境に減黄有効例と無効例に分けられる傾向がみられた。

7) 胆汁中電解質(Na, K, Ca)と胆汁中アルカリフォファターゼは、減黄効果とは関係がなかった。

8) 肝実質障害のある症例では、胆汁中のコレステロールと胆汁酸は極めて少なく、PTCD後も

合成が少ない。このような症例は十分な減黄を得るのに多くの日数を要した。

9) PTCD後に手術した症例の肝組織像をみると、減黄有効例でも肝細胞やグリソン鞘の変化と胆栓形成が多くみられたが、無効例ではこれらの変化が更に強くみられた。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜った城所功教授に謝意を表すると共に、終始ご指導をいただいた渡部脩講師、ならびに本研究にご協力をいただいた研究室一同に深く感謝します。

尚、本論文の要旨は第6回日本消化器外科学会大会、および第10回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Arner, O. et al.: Percutaneous transhepatic cholangiography: Surgery. **52**, 561, 1962.
- 2) 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, 1968.
- 3) 綿貫重雄, 他: 経皮的肝内胆管ドレナージについて: 日消病会誌, **63**, 1299, 1966.
- 4) Chenderovitch, J.: Clinics in Gastroenterology, Saunder, hondon. **2**(1), 31, 1973.
- 5) Thureborn, E.: Human hepatic bile: Acta Chir. Scand, Supplementum, 303, 1962.
- 6) Davenport. H.W.: Secretion of the Bile: In Physiology of Digestive tract, 3rd edition, Year Book Company, pp. 129, 1971.
- 7) 井上 強: 胆汁内ビリルビンに関する研究: 医学研究, **36**, 417, 1966.
- 8) 山中 功, 他: 胆汁うっ滞と胆汁酸代謝異常: 内科, **34**, 384, 1974.
- 9) 鯨塚登喜郎, 他: 胆石症, 胆嚢炎における術後胆汁瘻胆汁の二, 三の物質の消長について: 日消病会誌, **54**, 395, 1957.
- 10) 広瀬隆之: 胆石症における電解質, 特に胆汁中塩化ナトリウムの代謝について: 医学研究, **27**, 1046, 1957.
- 11) Carry, J.B. et al.: Maximum primary bile salt synthesis rates in man: Gastroenterology, **56**, 1249, 1969.
- 12) Eriksson, S.: Biliary excretion of bile acids

- and cholesterol in bile fistula rats: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **94**, 578, 1957.
- 13) Shefer, S. et al.: Feedback regulation of bile acid biosynthesis in the rat: *J. Lipid Res.* **10**, 646, 1969.
- 14) Grundy, S.M. et al.: Human cholesterol synthesis is regulated by bile acids: *J. clin. Invest.*, **45**, 1018, 1966.
- 15) 櫛田正一: 胆道閉塞時の胆汁酸動態に関する研究: *北海道医学雑誌*, **47**, 168, 1972.
- 16) Greene, C.H. et al.: The composition of the bile following the relief of Biliary obstruction: *J. Clin. Invest.*, **9**, 295, 1930.
- 17) DePalma, R.G. et al.: Bile acids and serum cholesterol following T-tube drainage: *Arch. Surg.*, **94**, 271, 1967.
- 18) Bergström, S.: The Biosynthesis of Terpenes: Sterols, *Ciba Found. Symp. T.S.A. Churchill Ltd. London*, 185, 1959.
- 19) Redinger, R.N. et al.: The effect of surgery on hepatic physiology in the primate: *Gastroenterology*, **60**, 795, 1971.
- 20) Hermann, A.H. et al.: The effect of surgery on bile secretion and composition: *Surg., Forum.*, **22**, 378, 1965.
- 21) Doubilet, H. et al.: Total bile acid-cholesterol ratio in human and in canine bile: *Arch. Surg.*, **36**, 998, 1938.
- 22) 山崎 明: 胆石症における胆汁酸代謝の研究: *日清病会誌*, **62**, 555, 1965.
- 23) Manny, J. et al.: The effect of furosemide on the flow and composition of bile in the dog: *S.G.O.*, **144**, 721, 1977.
- 24) Wheelor, H.O.: Secretion, of bile: In *Diseases of the Liver*. 3rd edition: Philadelphia, pp. 84, 1969.
- 25) Dowling, R.H. et al.: Experimental model for the study of the enterohepatic circulation of bile in rhesus monkeys: *J. Lab. clin. Med.*, **72**, 169, 1968.
- 26) Klassen, C.P.: Species differences in the choleretic response to bile salts: *Fedn. Proc.*, **30**, 447, 1971.
- 27) Nilsson, J. et al.: Importance of bile acids for phospholipid secretion into human hepatic bile: *Gastroenterology*, **57**, 525, 1969.
- 28) Dietchy, J.M. et al.: Regulation of cholesterol metabolism: *New Engl. J. Med.*, **282**, 1128, 1970.
- 29) Strasberg, S.M. et al.: Effect of bile acid synthesis rate on cholesterol secretion rate in the steady state in man: *Gastroenterology*, **71**, 1067, 1976.
- 30) Wilson J.D.: The quantification of cholesterol excretion and degradation in the isotopic steady state in the rat: *J. Lipid-Res.*, **5**, 409, 1964.
- 31) Wilson J.D.: Studies on the influence of dietary cholesterol on cholesterol metabolism in the isotopic steady state in man: *J. clin. Invest.*, **44**, 1805, 1965.
- 32) Quintão, E. et al.: Effect of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man: *J. Lipid. Res.*, **12**, 233, 1971.
- 33) Javitt, N.B.: Bile salt regulation of hepatic excretory function: *Gastroenterology*, **56**, 622, 1969.
- 34) King, J.E. et al.: Simulation of taurocholate enterohepatic circulation in isolated human liver: *Gastroenterology*, **56**, 1216, 1969.

Summary

Changes of Bile Contents and Reduction of Jaundice by Percutaneous Transhepatic Cholangial Drainage in Obstructive Jaundice.

The percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) is much beneficial method for reduction of jaundice than the conventional surgical bile drainage method in obstructive jaundice cases to patients, with easier procedure and less complications.

In this paper, the factors of effectiveness of this method is discussed.

Thirty nine cases of complete obstructive jaundice cases were examined and analysed the reduction effect, according to the time change of bile contents, liver function, strategical portion of obstruction, and liver biopsy.

Liver function before and after PTCD showed no significant difference in cases of responded and non-responded. The portion of obstruction was lower, the response to PTCD was better.

Discharges of over 300ml/day of bile, over 150mg/day of cholesterol, over 150mg/day of bilirubin, and or 150mg/day of bile acid were indication for reduction effect of jaundice. Especially the amount of bilirubin in drained bile reflected the effectiveness. Electrolytes in bile, and alkaline phosphatase did not show significant changes.

In cases performed surgical drainage, the amount of bile and bile acid drained for first and second week was relatively small, which was thought to be the effect of anesthesia and surgery. The histopathology of biopsy material showed no significant difference.

KUNIO OZAWA, M.D.

*Department of Surgery
Juntendo University, School of Medicine*