

## 胆路系疾患治療に関する臨床的ならびに実験的研究

千葉大学医学部第一内科学教室（主任 三輪清三教授）

佐藤直義

NAOYOSHI SATO

（昭和41年8月15日受付）

## 目次

## 第1章 緒言

## 第2章 臨床的研究

## 第1節 対象および研究方法

## 第2節 研究成績

## 第1項 胆汁内細菌に対する効果

## 第2項 自覚症状に対する効果

## 第3項 炎症に対する効果

## 第4項 胆路系感染症に対する治療効果

## 第5項 自覚症状、炎症に対する効果の相関

## 第6項 効果不変例と胆道拡張

## 第7項 肝組織病理学的所見との相関

## 第8項 死亡例の検討

## 第9項 菌血症症例の検討

## 第10項 治療効果と遠隔成績

## 第3節 小括

## 第3章 実験的研究

（催胆剤の効果と TC 胆汁内濃度におよぼす影響）

## 第1節 緒言

## 第2節 研究対象および研究方法

## 第1項 研究に供した催胆剤

## 第2項 実験方法

## 第3節 実験成績

## 第1項 利胆効果の比較

## 第2項 催胆剤の二重負荷による利胆効果

## 第3項 催胆剤、抗生剤（TC）の併用効果

## （i）基礎実験

（ii）催胆剤、抗生剤併用実験  
（TC 二重負荷）（iii）催胆剤の TC 胆汁内排泄量に  
およぼす影響

## 第4節 小括

## 第4章 総括および考案

## 参考文献

## 第1章 緒言

胆路系疾患の内科的治療の基本は胆路の炎症因子の制圧と胆汁うっ滞の除去である。抗生物質の出現、利胆剤の開発により胆路系疾患の内科的治療の様相が変貌を見たのは明らかな実事である。

抗生物質の出現による胆路系感染症の治療効果については既に Franke<sup>1)</sup>, Rissel<sup>2)</sup>, 守<sup>3)</sup>, 真下<sup>4)</sup>, らの文献に見られるごとく輝かしい業績を認めている。しかし、胆路系疾患では胆嚢、胆道の炎症、細菌感染、結石、あるいは腫瘍の存在、また、ジスキネジー等の機械的、あるいは機能的な因子が関係し、さらに肝組織への病変の波及（Cholangiohepatitis）<sup>5) 6) 7) 8)</sup> が治療効果にはなほだしい影響をおよぼしている。

さきに教室の鈴木（和）<sup>9)</sup> は、胆汁内細菌について

検索し抗生物質治療の限界について言及し、鈴木（一）<sup>10)</sup> は、テトラサイクリンの胆汁内排泄濃度と肝機能、肝の組織学的変化の相関を臨床的に追求し報告した。さらに著者は臨床的、実験的方法により合理的な内科的治療とその限界、さらに抗生物質、利胆剤併用の問題点を検討する目的で本研究を行なった。

## 第2章 臨床的研究

## 第1節 対象および研究方法

胆路系疾患のため昭和30年以降千葉大学第一内科に入院した164例を対象とし各症例の臨床症状、各種検査成績、治療効果および遠隔成績を検討した。治療効果の判定に当たって①胆汁内細菌、②胆汁所見、③自覚症状、④炎症症状（発熱、血沈、白血球増多）、⑤検査成績等の臨床症状より、A：臨

床的軽快，菌陰性もしくは陰性化，B：臨床的軽快，菌陰性化せず，C：不変もしくは悪化，D：死亡，O：手術施行の5群において検討した。

## 第2節 研究成績

164例中疾患別に見ると（表1），胆嚢炎65例，胆嚢症10例，胆石症61例，胆道寄生虫症5例，胆道腫瘍23例であり，これらの症例の内科的治療は（表2），化学療法のみ15例，硫苦，P.T.M.C，胆汁酸塩等の排胆剤，または催胆剤使用群61例，併用群38例，鎮痛剤，栄養補給等対症療法群50例である。治療効果は（表3），A群68例（手術施行11例），B群48例（手術施行23例），C群41例（手術施行34例），D群7例である。治療法との関係は図1のごとくであった。

### 第1項 胆汁内細菌に対する効果（図2）

胆汁内細菌の胆路系疾患での有菌率は54.5%で非胆路系疾患の有菌率20.5%と有意の差を認めるが<sup>9)</sup>，治療前後の胆汁内細菌に対する効果を見るとC，D

表 1.

| 診 断   | 例 数 |
|-------|-----|
| 胆 嚢 炎 | 65  |
| 胆 嚢 症 | 10  |
| 胆 石 症 | 61  |
| 寄 生 虫 | 5   |
| 腫 瘍   | 23  |
| 計     | 164 |

表 2.

| 治 療 法       | 例 数 |
|-------------|-----|
| 化 学 療 法     | 15  |
| 化学療法利胆剤併用   | 38  |
| 利 胆 剤       | 61  |
| 一 般 治 療 の み | 50  |
| 計           | 164 |

表 3.

| 治 療 効 果     | 例 数 | 手術例数 |
|-------------|-----|------|
| 臨 床 症 状 軽 快 |     |      |
| 菌陰性・菌陰性化    | 68  | 11   |
| 菌陰性化せず      | 48  | 23   |
| 不 変 ・ 悪 化   | 41  | 34   |
| 死 亡         | 7   | 0    |

群52例（32.5%）を含め臨床症状軽快せるものの中，最初より菌陰性群25例（15.6%）であり，治療により菌陰性化したもの36例（22.5%），菌陰性化しないもの47例（29.3%）である。しかし排胆剤，催胆剤単独使用群の中，菌陰性化を見たものは少なく5例のみである。抗生物質使用群に菌陰性化を認めるが，菌陰性化を認めたものと認めない症例との間に治療法および発病より加療までの期間との相関は著明ではなく，むしろ結石，腫瘍，癒着等の胆道の状況に支配される事を認めている。菌血症症状を認め血液培養により菌を検出した菌血症症例は胆汁内細菌に血中より証明した菌種と同一菌種とを証明し，治療により全身感染症状の著明な消退が認められた症例でも胆汁内細菌の陰性化が認められず，手術所見で胆嚢，総胆管の変化が著明であり，かつまた総胆管拡張を認め腫瘍，結石，寄生虫の胆道閉塞因子が認められた。

### 第2項 自覚症状に対する効果（表4）（図2）

胆路系疾患は心窩部痛，右季肋部痛，黄疸，食欲不振，全身倦怠感等の多彩な自覚症状を呈するが，これら患者愁訴の消失ないし減退を指標として自覚症状に対する効果を見ると，不変ないし悪化54例（33.5%），軽快65例（40.4%），自覚症状消失42例（26.1%）で，とくに治療内容との相関は認められない。

効果不変54例は，腫瘍22例，結石22例，肝腫瘍等の肝障害合併4例，肝ジストマ1例，心疾患合併1例，肺結核合併1例，事故3例であり，胆汁内細菌の陰性化しない症例が多い。

### 第3項 炎症に対する効果（表5）（図2）

発熱，白血球増多，血沈等の炎症症状に対する治療効果は，病初より炎症症状のないもの44例（27.5%），炎症症状消失せるもの26例（16.3%），軽快せるもの61例（38.1%），不変ないし悪化30例（18.8%）で，効果不変例と治療法との相関はなく，効果不変30例は腫瘍15例，結石10例，肝障害合併2例，心疾患合併1例，事故2例である。

### 第4項 感染症としての胆路系疾患に対する治療効果の検討（表6）（表7）（図3）

前述のごとき腫瘍，他疾患合併，事故等の治療不応性因子を除外した症例に対する治療効果は，自覚症状に対して129例中，消失42例（32.5%），軽快65例（50.3%），不変22例（17.1%）で，効果不変の結石症例は，総輸胆管結石3例，総輸胆管・胆嚢結石3例，総輸胆管・肝管結石2例，胆嚢結石1例，

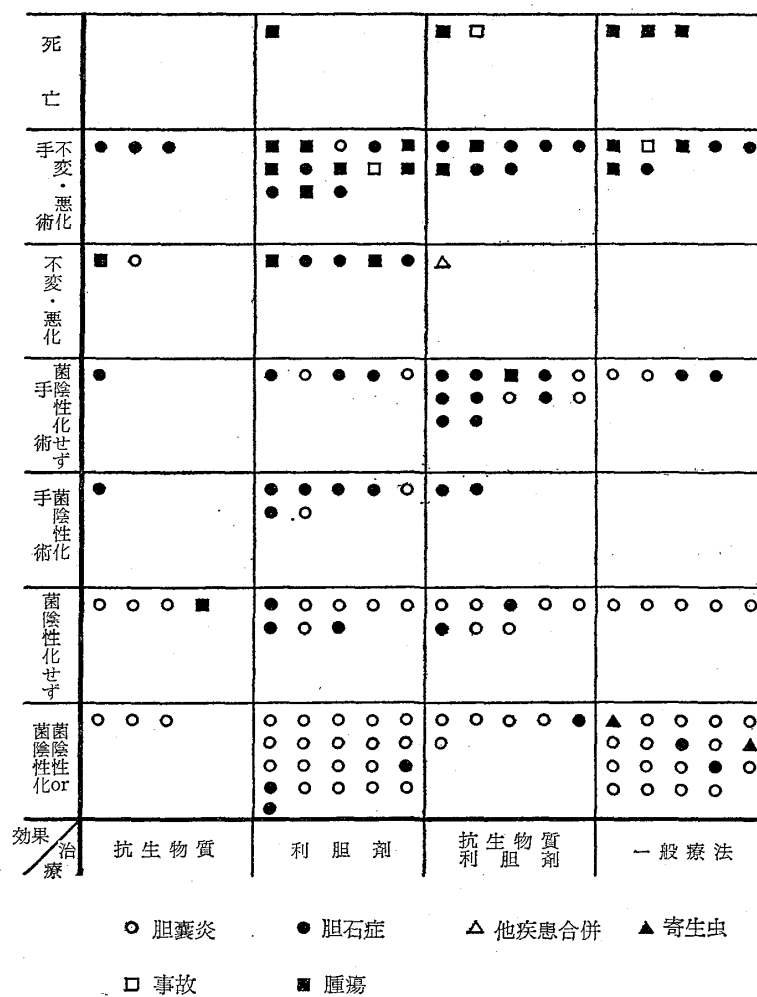


図1. 治療内容と治療効果

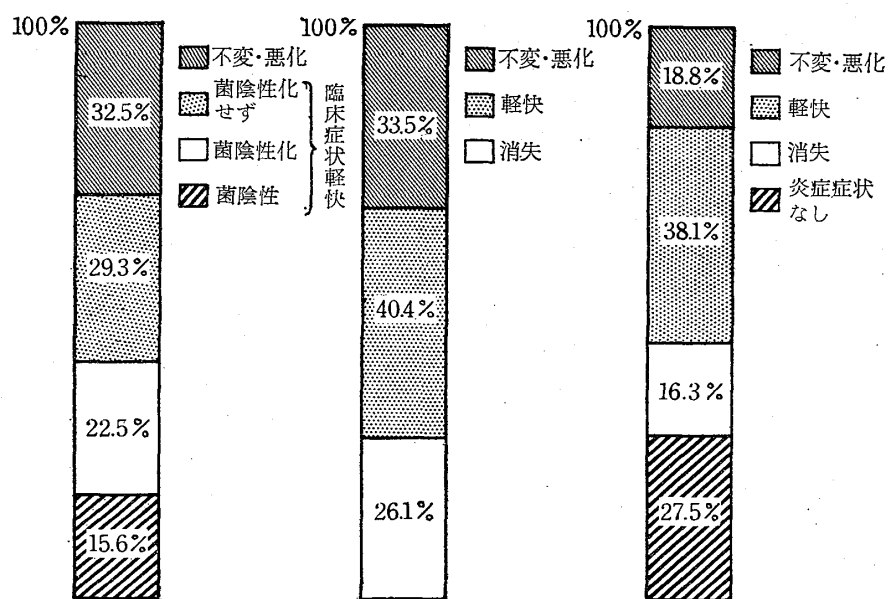


図2. 胆汁内細菌に対する効果・自覚症状に対する効果・炎症に対する効果

表4. 自覚症状に対する効果不変の理由

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 胆路系の腫瘍               | 22例 |
| 胆汁流出を障害した<br>排出困難な結石 | 22例 |
| 高度の肝障害合併             | 4例  |
| 肝ジストマ                | 1例  |
| 心疾患合併                | 1例  |
| 肺結核合併                | 1例  |
| 事故                   | 3例  |
| 計                    | 54例 |

表5. 炎症に対する効果不変の理由

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 胆路系の腫瘍               | 15例 |
| 胆汁流出を障害した<br>排出困難な結石 | 10例 |
| 高度の肝障害合併             | 2例  |
| 心疾患合併                | 1例  |
| 事故                   | 2例  |
| 計                    | 30例 |

表6. 自覚症状に対する効果不変結石例

|           |    |
|-----------|----|
| 総輸胆管結石    | 3例 |
| 総輸胆管・胆嚢結石 | 3  |
| 総輸胆管・肝管結石 | 2  |
| 胆嚢結石      | 1  |
| 肝管結石      | 2  |
| 胆嚢・胆嚢管結石  | 1  |
| 位置不明      | 9  |

表7. 炎症に対する効果不変結石例

|           |    |
|-----------|----|
| 総輸胆管・肝管結石 | 3例 |
| 胆嚢管結石     | 2  |
| 総輸胆管・胆嚢結石 | 1  |
| 胆嚢・胆嚢管結石  | 1  |
| 位置不明      | 3  |

自覚症状の軽快ないし消失例中、炎症症状不変例5例はいずれも結石症例である。自覚症状不変例中、25例を除き炎症症状の改善をみている。自覚症状不変、炎症症状軽快の胆嚢炎症例の手術所見は無石胆嚢炎であつたが、遠隔成績にて再手術を行ない、肝管結石を証明した症例である。

炎症症状消失した2例の総胆管結石症例は、胆汁内細菌陰性化を認めなかつた。自覚症状軽快・消失、炎症症状を認めなかつた結石症例7例中、4例が胆嚢結石であり、総輸胆管結石症例では、十二指腸ゾンデ療法で結石の排出を見ている。

#### 第6項 効果不変例と胆道拡張（表8）

前述のごとく、総胆管、肝管の結石、寄生虫、腫瘍等の排出困難な閉塞因子と治療効果の相関が認められたが、治療効果不変例と胆道拡張の相関を胆嚢造影、手術所見等で胆道状況の明らかな症例で検討すると自覚症状に対する効果不変例21例中、胆道拡張あるもの19例、拡張なきもの2例である。胆道拡張なき症例は胆嚢結石、腫瘍各1例であつた。

炎症に対する効果不変例15例中、拡張あるもの14例、拡張なきもの1例で胆嚢結石である。

#### 第7項 肝病理組織学的所見との相関

胆路系疾患の肝生検組織像について、伊藤<sup>8)</sup>は変調、間質の炎症性細胞浸潤、間質性肝炎、胆管炎、胆管炎兼鬱滯性黄疸、鬱滯性黄疸兼間質炎症性細胞浸潤、鬱滯性黄疸に分類し、胆管肝炎の成立機転について検討しているが、著者は肝生検組織像の明らかな症例の治療効果との相関を検討した。効果不変22例中、鬱滯性黄疸6例、鬱滯性黄疸兼間質炎症性細胞浸潤1例、胆管炎兼鬱滯性黄疸2例、胆管炎9

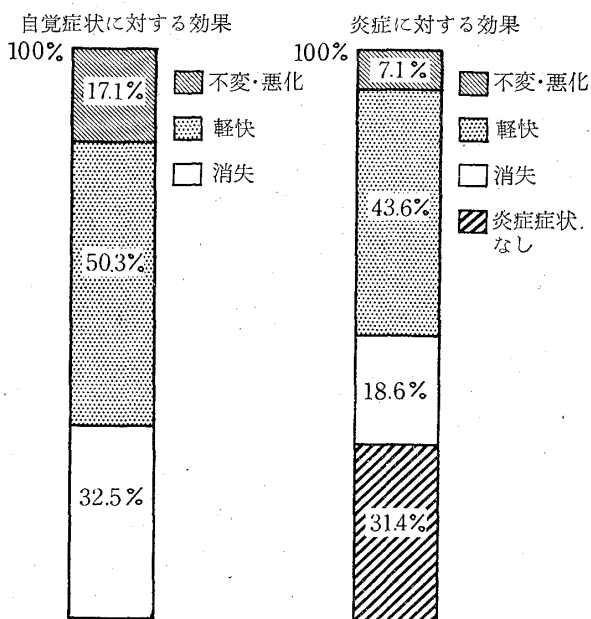
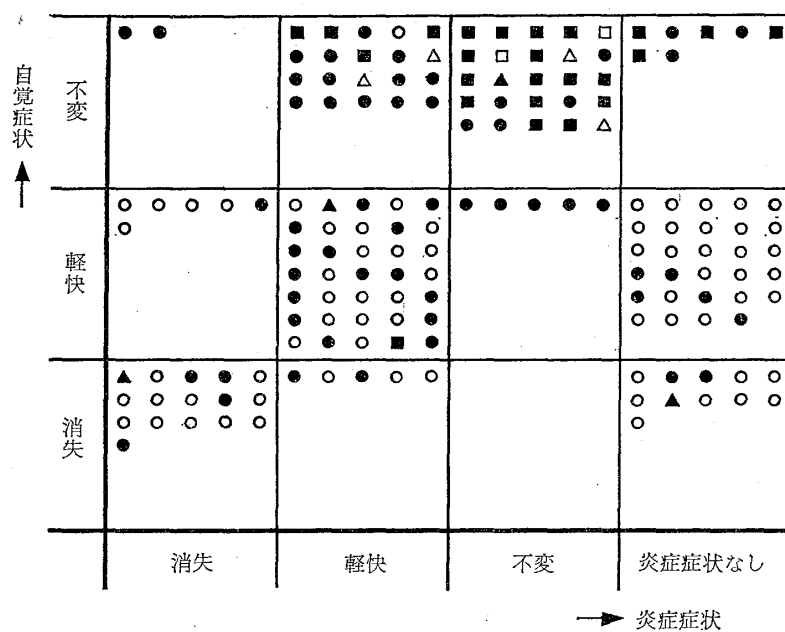


図3. 胆路系疾患以外の理由を除いた効果

胆嚢・胆嚢管結石1例、位置不明9例である。炎症に対する効果は140例中、炎症症状なし44例(31.4%)、消失26例(18.6%)、軽快61例(43.6%)、不変悪化10例(7.1%)となる。効果不変結石症例は、総輸胆管・肝管結石3例、胆嚢結石2例、総輸胆管・胆嚢結石1例、胆嚢・胆嚢管結石1例、位置不明3例である。

#### 第5項 自覚症状・炎症に対する効果の相関（図4）



○ 胆嚢炎 ● 胆石症 ▲ 寄生虫 △ 他疾患合併 ■ 腫瘍 □ 事故

図4. 自覚症状に対する効果・炎症に対する効果の相関関係

表8. 不変例と胆道拡張の有無

| 主訴に対する不変例 | 21 例 |            | 炎症に対する不変例 | 15 例 |      |
|-----------|------|------------|-----------|------|------|
| 拡張有り      | 19 例 |            | 拡張有り      | 14 例 |      |
| 拡張無し      | 2 例  | 胆嚢結石<br>腫瘍 | 拡張無し      | 1 例  | 胆嚢結石 |

例、間質性肝炎4例で、いずれも肝に胆道の炎症、胆汁鬱滞に由来する組織像が認められた。

#### 第8項 死亡例の検討

164例中、第一内科入院中に胆路系疾患で死亡した症例は7例であり、術後ないし退院後死亡した症例は8例である。死亡例15例中、死因が胆路系の悪性腫瘍によるもの9例、心筋障害1例、肝生検、経皮的胆嚢造影に由来する合併症各1例、敗血性胆管炎に由来するものは3例であるが、内1例は肝生検、臨床所見より肝癌が疑われた。

#### 第9項 菌血症症例の検討

入院時、あるいは入院中高熱を見た胆路系疾患患者に対して熱上昇時股動脈より採血、培養を行なったが総胆管結石4例、胆道寄生虫症1例、胆嚢1例計6例に菌血症を認めた<sup>9)15)</sup>。総胆管結石症例中、2例は臨床症状軽快後手術を行ない他の2例は救急手術を行ない1例は術後死亡した。血中より検出した6例の細菌はそれぞれ *Alcaligenes faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *E. coli*, *E. coli*, *Strep. nonholyticus* であり、胆汁培養により6例中5例に

同一性状の菌株を分離し、かつまた肝外胆道の閉塞性病変、胆道の拡張像、肝生検上胆管炎ないし胆管炎性膿瘍が認められた。これらはいずれも抗生物質療法を行なっているが、臨床的改善の認められたものの6例中3例であり、他は治療効果を認めなかった。

#### 第10項 治療効果と遠隔成績 (図5)

全症例にアンケート用紙を郵送し、回答を得た81例につき、治療効果と遠隔成績との関係について検討した。臨床症状軽快、胆汁内細菌陰性化を見た28例中、ほとんど自覚症状なきもの12例、多少の愁訴あるもの10例、退院後手術したもの3例、内1例は手術適応があつたが手術を行なわなかつた結石例であり、他は手術により結石を証明しており(位置不明)、症状再発を見ているものは3例である。

臨床症状軽快、菌陰性化しない14例中、4例は全く自覚症状なく、5例は多少の愁訴があり、3例は再発し医治を受けている。死亡は腫瘍の1例である。臨床症状軽快後の手術例24例中、7例は全く自覚症状なく、10例は多少の愁訴を認めた。術後再

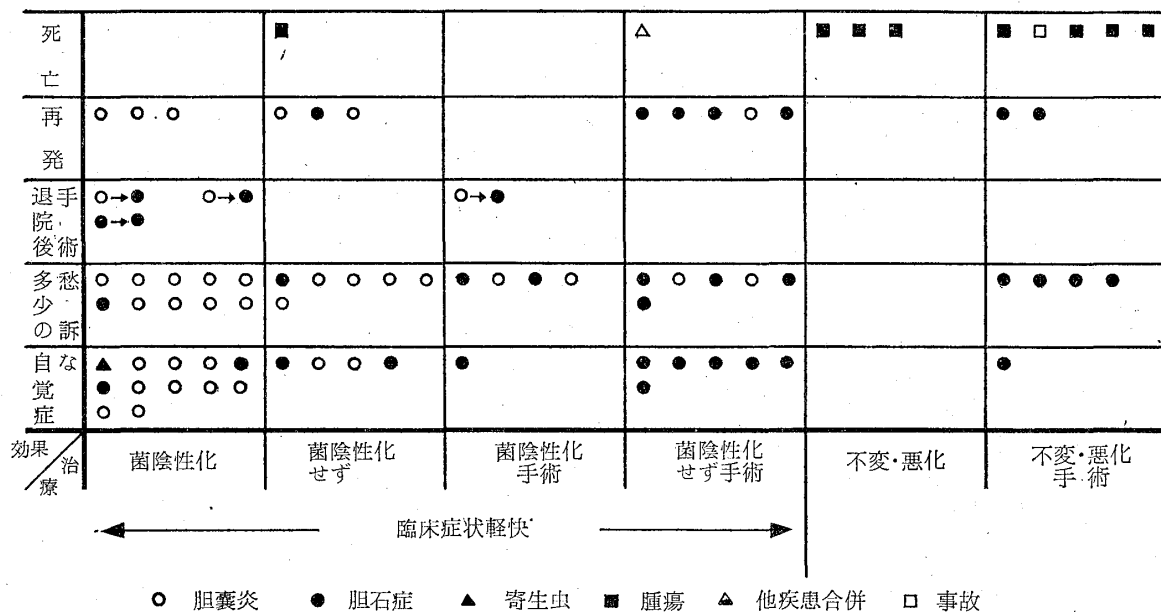


図 5. 遠 隔 成 績

手術を行なったもの 1 例で、無石胆嚢炎が再手術で肝管結石を証明し、5 例は再発ないし胆嚢後症候群を思わせる症状を呈している。死亡例は 1 例であるが、他の病因で死亡している。不変ないし悪化例 3 例中、3 例とも死亡しているが、いずれも腫瘍である。

臨床症状不変で手術施行した 12 例中、5 例は多少の愁訴を認め、2 例は術後愁訴が強く、死亡 5 例であり、内 4 例は腫瘍、1 例は他の病因による死亡例であった。

### 第 3 節 小 括

胆汁内細菌、自覚症状、炎症症状に対する治療効果について検討を加え、さらに遠隔成績について調査を行なった。

(1) 腫瘍、他疾患合併、事故等の治療上効果不変因子、あるいは腫瘍、結石等の内科的に除去困難な胆管閉塞因子のない場合、患者の愁訴は内科的治療により軽減するが、全く消失する症例は比較的少ない。

(2) 炎症症状を伴う場合、前述の因子のない症例では内科的治療により、炎症症状は消失ないし軽快する。

(3) 胆汁内細菌は炎症症状消失後なお存在する場合が多い。

(4) 肝外胆道、肝内胆管の変化の著明な症例では、内科的治療に抗するものが多く、また臨床症状軽快後も何らかの愁訴を残すものが多い。

(5) 菌血症症例は、いずれも胆汁内細菌と同一性状の菌株を流血中に証明し、肝外胆道の閉塞性病変、胆道拡張像を認めた。

(6) 治療効果、予後、遠隔成績は治療内容、発病より治療開始までの期間よりも、むしろ胆道の病変に影響されるが、胆路系の感染は、抗生物質による化学療法により一応制圧され、救命効果をもたらす場合が多い。それゆえ、炎症症状が認められる場合には、内科的に強力な化学療法を行なって検査成績を検討し、臨床経過を観察しその症例の内科的治療の限界と、手術適応の有無を決定すべきであると考えている。

## 第 3 章 実験的研究

(催胆剤の効果と TC 胆汁内濃度におよぼす影響)

### 第 1 節 緒 言

胆路系疾患の治療において、炎症因子の除去に当たり、起炎菌に対して効果的な抗生物質の胆汁内濃度が血中濃度、菌感受性と共に重要であり、胆路系疾患に合併する胆管肝炎、肝機能障害、胆道の器質的変化を考慮して使用する抗生物質を選択する必要がある。このため広範囲にスペクトルを持つ抗生物質が多く用いられている。また臨床的实际には排胆剤、催胆剤の併用が問題となる。著者はさきの臨床症例より十二指腸ゾンデ療法の効果が軽視し難い効果を有することを見ている。著者はさらに最近日常の診療に用いられている催胆剤の効果について犬を用いて実験的検討を行ない、さらに TC との併用時

の TC 胆汁内排泄濃度におよぼす影響について検討した。

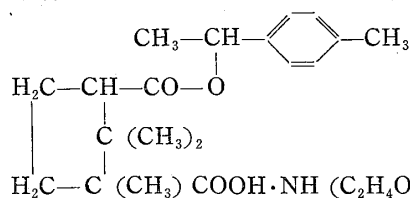
利胆剤は2種類に大別せられる。一つは肝内胆道から胆嚢を含み Vater 乳頭に至る胆道系に対して胆汁排泄を促進すると考えられる排胆剤、または胆汁排泄促進剤 (Cholagoga or Cholekinetica) であり、今一つは肝細胞に直接作用し胆汁分泌を促進すると考えられる催胆剤、あるいは胆汁分泌促進剤 (Choleretica or Cholesecretica) である。本実験では催胆剤に属する薬剤について検討した。

## 第2節 研究対象および研究方法

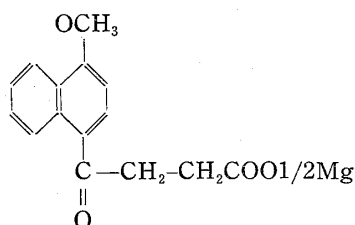
### 第1項 実験に供した催胆剤

(a) Dehychol (日本栄養): Dehydrochol 酸ナトリウム

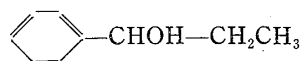
(b) Gallogen (鳥居): P-Tolymethylcarbinol 製剤 (P. T. M. C)



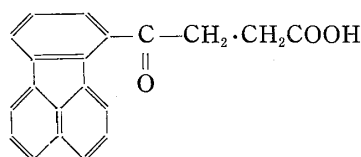
(c) Galulen (中外): Magnesium-1-methoxy-4-Naphthoyl Propionate



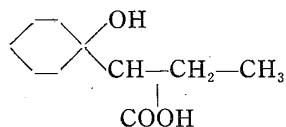
(d) Fericur (日独薬品): 1-phenyl-propanol



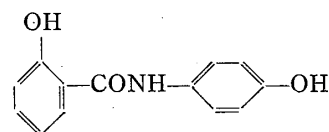
(e) Zanchol (大日本製薬):  $\gamma$ -oxo- $\gamma$ -(8-fluoranthene butyric acid)



(f) Lipotrin (エーザイ):  $\alpha$ -hydroxy-1-cyclohexyl butyric acid. (O. H. B. A)



(g) Yoshichol (吉富): P-hydroxy phenyl Salicylamide (P. H. P. S)



### 第2項 実験方法

(a) 実験には7~10 kg の犬を用い、ペント・バルビタール・ソーダ麻酔下で開腹し、胆嚢管結紮後、総胆管にポリエチレン管を挿入し、胆汁を分割採取し、胆汁分泌が安定してから、各薬剤を静注し、3~5 時間にわたり観察を行ない、各分割について胆汁量、「モ」値、TC 濃度を測定した。各薬剤につき平均3匹以上の犬を実験に供した。

(b) TC 濃度測定には黄色ブドウ球菌 209 P 株を指示菌とし、鳥居・川上<sup>11)12)</sup>の重層法を用いて生物学的に計測した。胆汁の稀釈には pH 6.5 の磷酸緩衝液を用いた。培地の処方および実施方法はつぎのとおりである。

処方: 普通寒天培地 1000 cc (pH 6.5 肉水使用)

1%硝酸ソーダ 2 cc

0.1%メチレン青 4 cc

209 P 株のブイヨン 24 時間培養液 0.02 cc

寒天培地を温浴中で溶解後 45°C 前後に保ち、上記の割合に混和し、滅菌小試験管に分注し、標準液、被検液、各3本ずつ重層後、37°C、16~24 時間培養後生じた阻止帯の長さを正確に測定し、片対数表により標準曲線を作成し、それより被検液の濃度を測定した。標準液には標準テトラサイクリンを使用し、胆汁の影響を考慮し補正を行なった。

### 第3節 実験成績

#### 第1項 利胆効果の比較 (表9) (図6) (図7)

(a) Dehychol (10% 10 cc) では胆汁量増加率 6.20 に達し、「モ」値変化率 0.23 で著明な減少を示した。作用持続時間は約3時間である。

(b) Gallogen (200 mg) は胆汁量増加率最高 4.0、「モ」値変化率1時間後 0.82 と減少を見たが、その後増加を見、注射後4時間にしてなお作用は持続している。

(c) Galulen (300 mg): 胆汁量増加率最高 3.82、「モ」値変化率最低 0.57 で、注射後4時間でもなお作用は持続している。

(d) Fericur (300 mg): 胆汁量増加率 1.30、「モ」値変化率 0.97 である。しかし、本来経口投与

表9. 催胆剤の利胆効果(犬)

| 時間 | 催胆剤 | Zanchol     |             |      | Galulen     |             |      | Gallogen    |             |      | Fericur     |             |      | Dehychol    |             |      |
|----|-----|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|-------------|-------------|------|
|    |     | ①胆汁量「モ」値変化率 | ②胆汁量「モ」値変化率 | ①×②  | ①胆汁量「モ」値変化率 | ②胆汁量「モ」値変化率 | ①×②  | ①胆汁量「モ」値変化率 | ②胆汁量「モ」値変化率 | ①×②  | ①胆汁量「モ」値変化率 | ②胆汁量「モ」値変化率 | ①×②  | ①胆汁量「モ」値変化率 | ②胆汁量「モ」値変化率 | ①×②  |
| 1  |     | 1.00        | 1.00        | 1.00 | 1.00        | 1.00        | 1.00 | 1.00        | 1.00        | 1.00 | 1.00        | 1.00        | 1.00 | 1.00        | 1.00        | 1.00 |
| 2  |     | 5.16        | 0.57        | 2.94 | 3.29        | 0.66        | 2.2  | 3.61        | 0.80        | 2.89 | 1.18        | 0.97        | 1.15 | 6.20        | 0.23        | 1.43 |
| 3  |     | 4.86        | 0.68        | 3.30 | 3.82        | 0.57        | 2.18 | 4.00        | 1.11        | 4.44 | 1.30        | 1.71        | 2.22 | 3.00        | 0.41        | 1.23 |
| 4  |     | 3.25        | 1.02        | 3.32 | 3.13        | 0.72        | 2.25 | 2.78        | 1.30        | 3.55 |             |             |      | 1.50        | 0.87        | 1.29 |
| 5  |     | 5.90        | 0.83        | 4.90 | 2.33        | 1.02        | 2.38 | 1.76        | 1.81        | 3.19 |             |             |      | 1.10        | 1.35        | 1.49 |

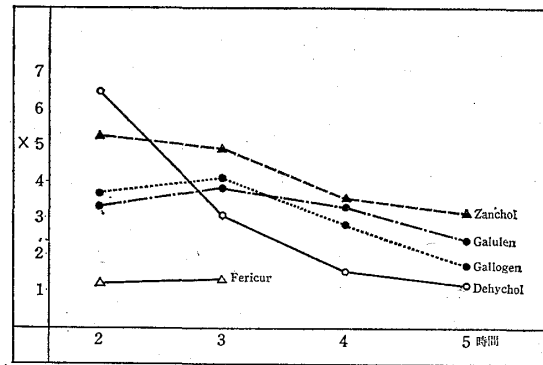


図6. 胆汁量の変動

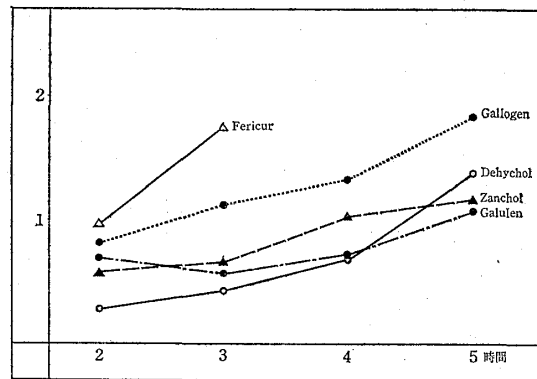


図7. 「モ」値の変動

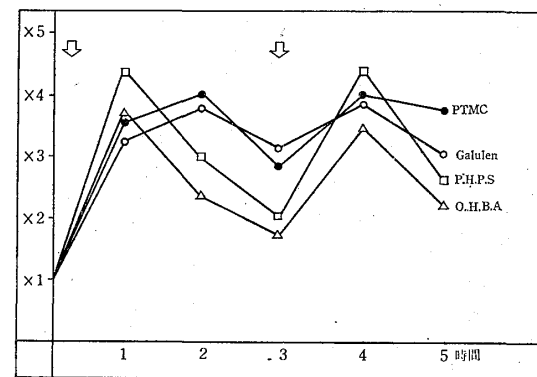


図8. 催胆剤の二重負荷による胆汁量の変動

剤であるのでこれを以て利胆作用の指標となし得ない。

(e) Zanchol (300 mg): 胆汁量増加率最高 5.16, 「モ」値変化率最低 0.57 と低下したが, 4 時間後も作用は持続している。

(f) Lipotrin (500 mg): 胆汁量増加率最高 3.40, 「モ」値変化率 0.44 で 3 時間後もなお作用継続している。

(g) Yoshichol (100 mg): 胆汁量増加率最高 4.50, 「モ」値変化率 0.64, 作用持続時間 3 時間である。

第2項 催胆剤の二重負荷による利胆効果(図8)

水田<sup>13)</sup>は D.H.C の再注射による利胆作用の消失を認め, 肝の酸素消費量の上昇に伴う肝の疲労現象と説明している。著者は Galulen, Gallogen, Lipotrin, Yoshichol の 4 剤につき二重負荷試験を行ない, いずれも再注射による利胆効果を認めた。

第3項 催胆剤, 抗生物質 (TC) の併用

TC が胆汁中に高濃度排泄せられることは既に諸家<sup>14) 16) 17) 18) 19)</sup>の報告に見られる所である。教室の鈴木(一)<sup>10)</sup>は臨床例で TC 胆汁内濃度と肝障害との相関につき報告しているが, 著者は催胆剤が TC 胆汁内移行の促進作用を持つものか, また抗生物質, 催胆剤の併用が胆路系疾患治療上, 合理的であるか

(c) Galulen: Galulen 投与 30 分後の TC 胆汁内濃度変化率は 0.55 であり、TC 再注射による濃度上昇は認められず減

表10. 催胆剤併用時のTC胆汁内濃度・総排泄量の變動 (TC二重負荷)

|   | Fericur      |             |              | Zanchol      |             |              | Gallogen     |             |              | Galulen      |             |              | Dehychol     |             |              | Control      |             |  |
|---|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--|
|   | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 胆汁内<br>濃度变化率 | 総排泄量<br>変化率 |  |
| 1 | 0.19         | 0.19        | 0.44         | 0.44         | 0.44        | 0.18         | 0.18         | 0.18        | 0.26         | 0.26         | 0.26        | 0.54         | 0.54         | 0.54        | 0.29         | 0.29         | 0.29        |  |
|   | 0.66         | 0.66        | 0.87         | 0.87         | 0.87        | 0.56         | 0.56         | 0.56        | 0.92         | 0.92         | 0.92        | 0.90         | 0.90         | 0.90        | 0.51         | 0.51         | 0.51        |  |
| 2 | 0.89         | 1.02        | 0.82         | 0.82         | 4.23        | 0.49         | 0.49         | 1.77        | 0.55         | 0.55         | 1.81        | 1.10         | 1.10         | 1.10        | 0.76         | 0.76         | 0.76        |  |
|   | 0.42         | 0.46        | 0.39         | 0.39         | 1.98        | 0.33         | 0.33         | 1.19        | 0.23         | 0.23         | 1.06        | 0.43         | 0.43         | 0.43        | 0.54         | 0.54         | 0.54        |  |
| 3 | 0.47         | 1.04        | 0.25         | 0.25         | 1.22        | 0.24         | 0.24         | 0.96        | 0.27         | 0.27         | 1.03        | 0.21         | 0.21         | 0.21        | 0.43         | 0.43         | 0.43        |  |
|   | 0.21         | 0.47        | 0.15         | 0.15         | 0.73        | 0.21         | 0.21         | 0.84        | 0.23         | 0.23         | 0.87        | 0.06         | 0.06         | 0.18        | 0.43         | 0.43         | 0.43        |  |
| 4 |              |             | 0.35         | 0.35         | 1.13        | 0.1          | 0.1          | 0.27        | 0.21         | 0.21         | 0.65        | 0.04         | 0.04         | 0.06        | 0.51         | 0.51         | 0.51        |  |
|   |              |             | 0.19         | 0.19         | 0.61        | 0.06         | 0.06         | 0.16        | 0.22         | 0.22         | 0.69        | 0.04         | 0.04         | 0.06        | 0.39         | 0.39         | 0.39        |  |
| 5 |              |             |              |              |             |              |              |             | 0.21         | 0.21         | 0.49        |              |              |             | 0.23         | 0.23         | 0.23        |  |
|   |              |             |              |              |             |              |              |             |              |              |             |              |              |             | 0.16         | 0.16         | 0.16        |  |

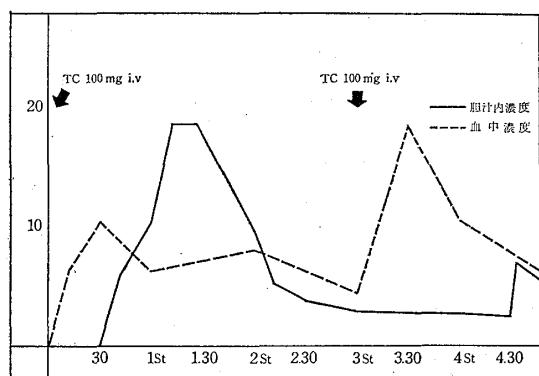


図 9. TC 血中濃度および胆汁内濃度

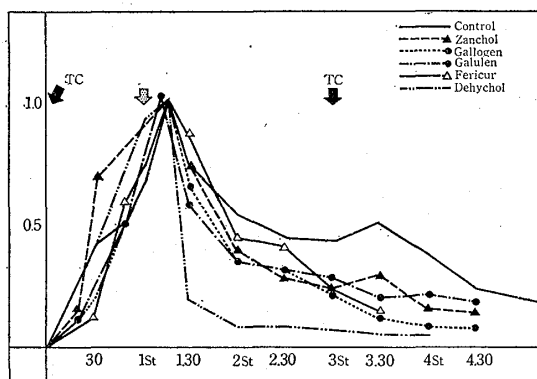


図 10. 催胆剤併用時の TC 胆汁内濃度の変動 (TC 二重負荷) (i)

少傾向を示した。

(d) Fericur: Fericur 300 mg を 10% Propylen-glychol 溶液として静注したが利胆効果も軽度であつたが、30 分後の TC 胆汁内濃度減少 0.89 であり、有意の成績を認めず、実験方法に問題があると思われる。すなわち、本剤は経口投与を主体として動物による利胆効果の差異が認められている点、臨床的な追求に待たねばならない点があると思われる。

(e) Zanchol: Zanchol 300 mg を 2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液として静注したが静注 30 分後の TC 胆汁内濃度変化率 0.82 であり、TC 再注射後胆汁内濃度の上昇が軽度ながら認められた (0.15→0.35)。

(f) Lipotrin: Lipotrin 投与 30 分後の TC 胆汁内濃度変化率 0.74, TC 再注射後胆汁内濃度の上昇がみられる (0.34→0.41) (図 11)。

(g) Yoshichol (P.H.P.S): P.H.P.S 投与 30 分後の TC 胆汁内濃度変化率 0.75, TC 再注射後胆汁内濃度の上昇が認められる (0.39→0.54) (図 11)。

以上のごとく、TC 単独投与例に比し催胆剤投与による TC 胆汁内濃度は減少を認め、TC 二重負荷により第 2 の山を作った薬剤は Zanchol, Lipot-

rin, Yoshichol であつた。

(iii) TC, 催胆剤併用と TC 胆汁内総排泄量 (図 12)

胆汁量増加率×TC 胆汁内濃度変化率をもつて TC 総排泄量変化率とみなすと、催胆剤併用による対照に比し胆汁内濃度は低下するが、総排泄量は増加する。TC 再注射後増加を認めるものは Galulen, Zanchol, Lipotrin, Yoshichol である。

#### 第 4 節 小 括

以上各種催胆剤の利胆効果、催胆剤の TC 胆汁内濃度におよぼす影響を検討した。

(1) 利胆効果は Dehycol>Zanchol>Yoshicol>Lipotrin>Gallogen≒Galulen>Fericur の順であり作用は比較的長く持続し、Fericur を除き Dehycol の作用時間が最も短い。

(2) 「モ」値は Fericur, Gallogen のみが増加しないし不変を示し、他はいずれも減少している。

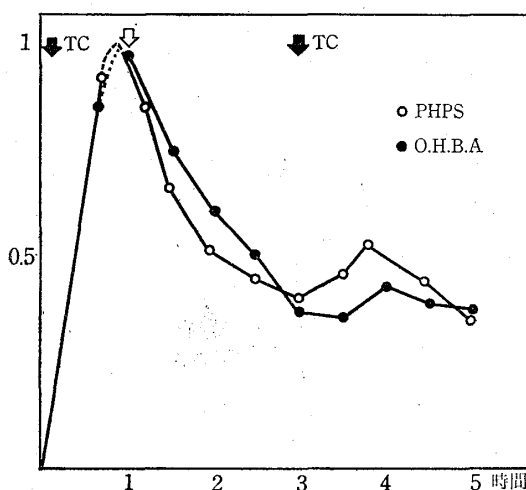


図 11. 催胆剤併用時の TC 胆汁内濃度の変動 (TC 二重負荷) (ii)

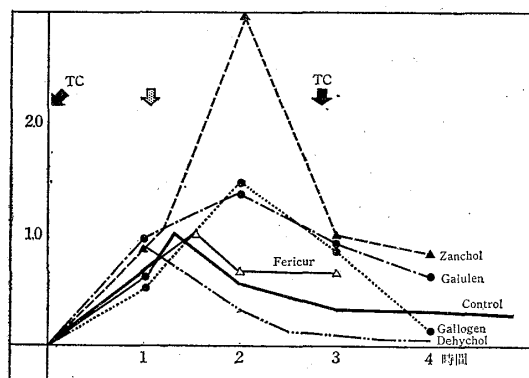


図 12. 催胆剤併用時の TC 胆汁内総排泄量の変動

(3) 催胆剤の二重負荷試験において Galulen, Gallogen, Lipotrin, Yoshichol 4 剤において再注射による利胆効果を認め、Dehychol とは異なる作用機序を示唆した。

(4) TC 胆汁内濃度は血中濃度とほぼ平行するが、TC 再投与による胆汁内濃度の上昇は軽度であり作用時間も短い。

(5) TC と催胆剤の併用により胆汁内濃度は、TC 単独投与に比し濃度の低下を認めたが総排泄量は増加した。

(6) TC および催胆剤投与後さらに TC 再投与を行なったが Zanchol, Lipotrin, Yoshichol 以外 TC 胆汁内濃度の上昇が認められなかった。

(7) TC 胆汁内総排泄量は催胆剤併用例についてはいずれも TC 一次負荷で増加を認め、TC 二重負荷で増加を見たものは Zanchol, Lipotrin, Yoshichol の3剤のみであった。

(8) 以上の成績のごとく、イ) 以上の催胆剤はいずれも強力な催胆作用を示し、その作用時間も比較的長く、各薬剤の特性と病像とを考慮し選択使用すべきである。ロ) 催胆剤、抗生物質の併用に当たり総べての催胆剤、抗生物質(TC)が胆汁内排泄促進作用を有するものとは考えられず、TC および催胆剤の単独使用で肝を疲労させる事が推定せられ両者併用の場合、各催胆剤が作用機序を異にすると考えられるがいずれも肝の疲労現象を示唆する結論を得た。この事は催胆剤の使用に当たり病機と病勢に充分考慮がなされるべきである。

催胆剤の作用機序に関しては、肝循環に関係するものか、肝細胞に由来するものかは判然としない点が多い<sup>22)~26)</sup>が、いずれも胆血流量の増大をみており、電顕像下で Mitochondria の電子密度の増大をみているが<sup>27)28)</sup>、いずれにせよ、催胆作用に相当のエネルギーを消費するものと考えられる。かつ、また TC 自体、細胞の代謝過程に影響をおよぼし<sup>29)</sup>、また著者は Magnus 法によつて極く微量の TC によつて腸管蠕動の抑制作用のあることを見た。著者の犬での実験において短時間での TC 再投与は、TC の肝での摂取排泄機能の抑制作用が認められ、また催胆剤の併用でさらに抑制作用の増強せられることを観察した。

#### 第4章 総括および考按

胆路系疾患の化学療法については何を目標として抗生物質を選択したらよいか問題となる。胆路系

感染症の起炎菌について諸家の成績<sup>30)~33)</sup>が報告せられ、多くは胆汁内細菌を目標として有効な抗生物質を選択する上行感染説をとるのに対し、英国学派<sup>34)35)</sup>は、実験的研究、胆嚢壁の培養成績等より血行性の連鎖球菌、ブドウ球菌を重視し大腸菌は二次的侵入者に過ぎないと考えている。かかる複雑な感染様式、非特異的な細菌に由来する胆路系感染症の化学療法には胆汁内細菌の感受性のみを目標としては抗生物質を選択し得ない。また胆汁内細菌の培養方法、その他技術的問題も臨床的には考慮されねばならないが、さらに各抗生物質の血中、および胆汁内濃度も考慮しなければならない<sup>4)14)16)</sup>。この点に関しては広範囲にスペクトルを有する TC, CP を第一選択剤として採用することが適当であり、さらに症例により有効と思われる抗生物質の併用を考慮すべきである。また菌血症を呈するような重篤な症例にあつては、非経口的に大量投与を行ない速かな全身症状の改善に努力すべきである。

さらに Zaslow<sup>14)</sup>は胆管閉塞患者の外科手術の際胆嚢胆汁培養成績より術前抗生物質治療を行なわない症例の85.7%、抗生物質治療を行なった症例の82%に菌陽性率を示し、胆嚢穿孔や化膿を伴う率は抗生物質使用の有無にかかわらず同率であることから、全身症状は抗生物質投与により改善せられ救命効果をもたらし得ても局所的病変に対する効果は少ないとしている。

著者の臨床統計的観察、菌血症症例、遠隔成績の検討よりしてもこの点深く共鳴を覚えるものであり、内科領域にあるものとしては有効、かつ強力な化学療法を行ない、肝外閉塞因子の明らかなもの、内科的治療効果不変例は可能な限り腫瘍、結石の如何にかかわらず積極的に外科手術に委ねる時期を考慮すべきであり、いたずらに耐性菌の出現、菌交代症、副作用の出現を防止すべきである。

胆路系疾患に利胆剤を使用する場合、まず肝外胆道の状態、すなわち胆道閉塞の有無が問題となる。胆道に結石、腫瘍その他による閉塞のある場合、胆嚢胆道に作用しないで肝細胞より胆汁量の増加を見る催胆剤の使用は、胆道内圧の亢進を来し、疼痛を起こし、増量した胆汁を排泄することが出来ないため、催胆剤が使用できない場合もある。しかし、不完全閉塞で結石の排出を見た症例を認めた (Gallogen 使用例)。

この場合、浦城<sup>37)</sup>は Hydrocholeretica をさけ、Gallogen, Fericur のごとき Cholanresis を用いる

べきであるとしているが、催胆剤と排胆剤の併用も合理的である。

次に、炎症が存在する場合はその病期、病勢に対する考慮である。胆路系の炎症が急性期にある場合、催胆剤による肝細胞よりの胆汁排泄増加が炎症に刺激を与えて有害の場合がある。

Weiss<sup>38)</sup>は急性胆道疾患、重篤な胆道炎に P. T. M. C., はじめ催胆剤を使用すべきでないとしている。胆路系の炎症が肝に波及して胆管肝炎、肝障害を来すこと<sup>39)40)</sup>が認められており、催胆剤の疲労現象よりしても、肝障害高度の際、催胆剤の適用が妥当であるかどうか疑問である。

それに反し、排胆剤である硫酸マグネシウムは Oddi 氏筋を弛緩させて胆嚢が収縮し胆嚢胆汁が排泄せられ肝細胞に作用しない点、病機、病勢、肝障害の有無にかかわらず、適応範囲の広い点が有利であり、著者の検討例でも、結石排出例を認めている。抗生物質との併用、催胆剤との併用により、併用効果が期待し得る。胆嚢症、ないしジスキネジーは催胆剤の適応であり、三輪<sup>41)42)</sup>はとくに肝機能ほぼ正常な胆嚢症、とくに緊張亢進型に有効であり、催胆剤単独で菌陰性化、自覚症状消失例を認めている。

抗生物質の胆汁内濃度は、肝の状態に影響せられる<sup>43)44)</sup>が、催胆剤を併用して抗生物質の胆汁内移行を高濃度にしようという試みがなされている。Dehychol は抗生物質の胆汁内濃度を低下する<sup>13)18)</sup>。Gallogen との併用で石田<sup>45)</sup>は、PC, SM, EM, CP, TC について、PC, EM, TC で胆汁内濃度が上昇したと述べており、真下<sup>18)</sup>は、Gallogen と CP の併用で CP 胆汁内濃度の著明な低下は認めなかつたと述べているが、著者の TC と催胆剤の併用、TC 二重負荷による成績では、単独投与に比し濃度の減少を見、さらに TC 二重負荷により対照に比し濃度上昇が軽度であり、催胆剤による肝疲労、TC 胆汁内排泄抑制作用を思わせる成績を得ており、炎症極期における両者の併用は合理的ではない。

次に、内科的治療の限界と手術適応である。従来から多数の症例に外科的処置がとられて来たが、その結果は必ずしも満足すべきものではなく、術後死亡、術後再発、Postcholecystectomy Syndrom 等が問題にされている。著者の症例でも悪性腫瘍でなく、敗血性胆管炎、胆嚢膿腫、胆嚢穿孔のない限り胆石症の死亡例はない。しかし、逆に除去困難な閉塞因子、癒着等著明な器質的変化がある場合、内科

的治療により症状は軽快しない場合が多く、また再発を繰り返す。近時胆嚢造影の進歩、腹腔鏡、放射性アイソトープ、超短波の利用で診断能は向上したものの臨床的に悪性腫瘍を否定し得ないものも多い。また化学療法の限界についても前述した。

したがって、臨床症状、検査成績、治療経過を検討し腫瘍を疑い、あるいは菌血症を認め、敗血性胆管炎、胆嚢膿腫を引き起こす恐れのある器質的病変のある場合は、手術の絶対適応である。治療効果不変の除去困難な結石例も、もちろん手術の適応となるが、無石胆嚢炎、ジスキネジーの手術適応については、内科的治療を行ないつつ症例ごとに慎重に検討を要する。

## 結 語

胆路系疾患の治療に関する著者の見解を述べると、各症例の内科的治療効果は選択した治療内容による差異を認めるが予後、手術適応を変更せしめるものではなく、利胆剤、抗生物質治療に当たり症例ごとに病態を検討し、有効な薬剤を決定すべきである。胆道、胆嚢、肝の器質的、機能的変化を可能な限りの検査方法を駆使して明らかにすべく努力し、臨床経過を注意深く観察し手術適応の有無、手術時期を失しないよう、充分考慮を払うべきであると考ええる。

本論文の要旨は第 46 回日本消化機病学会総会、昭和 36 年、37 年日本消化機病学会関東地方会、第 10 回日本伝染病学会東日本地方会で報告した。

稿を終るにのぞみご指導、ご鞭撻を賜わった恩師三輪教授ならびに師尾、福永、小藤田、伊藤博士、第六研究室の各位に深く感謝の意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) Franke, H.: Zur Pathogenese: Klinik u. Therap. d. Cholangitis. 1955.
- 2) Rissel, E.: Dtsch. Med. Wschr. 43, 28, 1955.
- 3) 守 一雄: 治療, 36, 337, 1954.
- 4) 真下啓明: 最新医学, 10, 1606, 1955.
- 5) Himsworth, H. P.: The Liver and its Disease. 2. ed., 1950.
- 6) Mancke, R.: Arch. phys. Therap. 5, 108, 1953.
- 7) Markoff, N.: Schweiz. Med. Wschr. 34,

- 547, 1954.
- 8) 伊藤 進: 日消誌, 55, 4, 262, 1958.
- 9) 鈴木和夫: 千医誌, 35, 1, 381, 1959.
- 10) 鈴木一郎: 千医誌, 34, 2, 494, 1958.
- 11) 鳥居敏雄・川上保雄: ペニシリン, 1, 281, 1947.
- 12) 鳥居敏雄・川上保雄: ペニシリン, 1, 445, 1948.
- 13) 水田 実: 内科, 1, 132, 1958.
- 14) Zaslów, J.: J. A. M. A. 152, 1683, 1953.
- 15) 福永和雄: 日伝会誌, 36, 550, 1963.
- 16) Finland, M. E.: J. A. M. A. 154, 561, 1954.
- 17) Purcell, E. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 85, 61, 1954.
- 18) 真下啓明: 医学シンポジウム. 13輯 (胆嚢胆道疾患), 1958.
- 19) 大久保晃: J. Antibiotics, Ser. B. 8, 287, 1954.
- 20) 大久保晃: J. Antibiotics, Ser. B. 9, 272, 1956.
- 21) 中村克衛: 日内誌, 43, 911, 1955.
- 22) Brauer, R. W.: Am. J. Physiol. 177, 103, 1954.
- 23) 赤間 宏: 日内誌, 45, 1152, 1957.
- 24) 亀田治男: 日内誌, 46, 282, 1957.
- 25) 村上 忠: 山口医誌, 6, 339, 1957.
- 26) 三輪清三: 診療, 13, 6, 51, 1960.
- 27) 赤間 宏: 日内誌, 47, 945, 1958.
- 28) 佐藤嘉男: 久留米医誌, 22, 3046, 1959.
- 29) Brody, T. M.: Antibiotics & Chemotherapy. 7, 274, 1957.
- 30) 秋田八郎: 日本臨床, 15, 1055, 1957.
- 31) 渡海 裕: 慶応医学, 34, 719, 1957.
- 32) 真下啓明: 最新医学, 10, 8, 1606.
- 33) Goldman, L.: Gastroenterol. 11, 318, 1948.
- 34) Illingworth, C. F. W.: Brit. J. Surg. 15, 221, 1928.
- 35) Wilkie, A. L.: Brit. J. Surg. 15, 540, 1928.
- 36) Twiss, J. R.: Liver, Pancreas and Biliary Tract. 1955.
- 37) 浦城二郎: 総合臨床, 8, 1617, 1959.
- 38) Weiss, S.: Gastroenterology, 19, 792, 1952.
- 39) 三輪清三: 内科, 1, 897, 1958.
- 40) 三輪清三: 診断と治療, 47, 347, 1959.
- 41) 三輪清三: 臨床と研究, 38, 1227, 1961.
- 42) 三輪清三: 総合臨床, 11, 721, 1962.
- 43) 石田喜一: ガロゲン文献集.