

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/2297/9059

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

金沢大学医学部第2外科学講座

東 野 義 信

(昭和58年2月14日受付)

胆道感染が閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌能に及ぼす影響を雑種成犬を用いて検討した。胆道感染犬は胆嚢摘除と胆管結紮施行後、自家十二指腸液を胆管内に注入することにより作成した。この胆道感染犬は屠殺時肉眼的に肝膿瘍がみられるかどうかによって、軽症および重症感染群に分けた。対照群には胆嚢摘除と胆管結紮を行い、十二指腸液の胆管内注入は行わなかった。mannitol clearance, bilirubin UDP-glucuronyl transferase (以下UDP-GTと略) 活性および血清ビリルビン濃度を胆管結紮後7日および14日目に測定した。肝組織はmannitol clearance測定後ただちに屠殺し採取した。重症感染群のmannitol clearanceは閉塞後7日および14日目ともに対照群と比較して解除後6時間では有意に低値であった。閉塞後14日目では軽症感染群のUDP-GT活性は対照群と比較して解除後6時間では高値であったが、重症感染群では低値であった。さらに、閉塞期間2週の犬を用いて解除後12時間および24時間にも同様の測定を行った。軽症感染群のmannitol clearanceは対照群と比較して低い傾向にあったが、そのUDP-GT活性は高い傾向にあった。また、重症感染群のmannitol clearanceは対照群より有意に低値であった。そのUDP-GT活性は対照群と比較して解除後12時間では低かったが、24時間では差意はなかった。この閉塞解除後24時間までの感染群の減黄率を対照群と比較すると、軽症感染群では12時間まで、重症感染群では24時間まで有意に不良であった。以上の結果から、閉塞性黄疸に胆道感染が加わった場合、閉塞解除後の胆汁分泌能、ことに毛細胆管胆汁分泌に及ぼす影響は大きく、さらにそのために黄疸が遷延することが示唆された。

Key words Obstructive jaundice, Biliary tract infection, Bile secretion, Biliary mannitol clearance, Bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity.

最近、臍胆道系悪性腫瘍に対しては広範なリンパ節郭清を伴う根治術式が施行されるようになったが¹⁾²⁾、これらの疾患を有する患者の中には閉塞性黄疸を呈するものが多い。このような症例では術前に十分減黄を計ることが術後合併症の防止に極めて有効であり、手術成績の向上に直結している³⁾⁴⁾。しかし、中にはドレナージのための確実な胆汁路が得られているにもかかわらず減黄効果が悪く、黄疸の遷延する症例にしばしば遭遇する。このような症例の黄疸遷延因子については永川ら⁵⁾清水ら⁶⁾が胆道感染の重要なことを報告しているが、Hawthorneら⁷⁾も白色胆汁を有した症例で胆道感染が合併していたことを認めている。

胆道感染の中で、急性閉塞性化膿性胆管炎はその代表的な疾患で、肝に重篤な影響を及ぼし、その予後は不良であることが知られている⁸⁾⁹⁾。したがって、胆道感染が閉塞性黄疸解除後の減黄効果に影響を及ぼす可能性は当然予想されるところである。しかし、この病態についての研究は新しく、なお不明な点が少なくない。教室では胆道感染が閉塞性黄疸に与える影響について種々の実験を行い、胆道感染が加わった場合の黄疸遷延因子の1つとして肝細胞内の障害と胆汁排泄路の障害を指摘した¹⁰⁾。

ところで、胆汁はその生成部位から毛細胆管胆汁 (canalicular bile) と胆管 (細胆管) 胆汁 (ductal &

Influence of Biliary Tract Infection on Bile Secretion in Dog after Release from Obstructive Jaundice. Yoshinobu Higashino, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University.

ductular bile) とに分けて考えられている¹¹⁾¹²⁾。近年、閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌能についても臨床的に胆汁分析を行い検討した報告が散見されるが^{13)~16)}、胆汁分泌機構に言及しているものはほとんどなく、胆道感染の与える影響についての追求は皆無といっても過言ではない。

そこで、著者は黄疸遷延因子としての胆道感染が胆汁分泌能に及ぼす影響を知る目的で、実験的に感染付加胆道結紮犬を作成し、胆汁分泌能を知る指標として毛細胆管胆汁量をみることのできる mannitol clearance (以下 mann. cl. と略) とビリルビン代謝に重要な Bilirubin UDP-glucuronyl transferase (以下 UDP-GT と略) 活性とを測定し、一般生化学的肝機能検査の推移とも比較検討し、若干の興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験動物および作成法

体重 10 kg 前後の雑種成犬を使用した。麻酔は初回塩酸ケタミン (ketamine HCl) を 12.5 mg/kg 皮下注射してから背臥位に固定し、以後チオペンタールナトリウム (thiopental sodium) 25 mg/回を静注して維持した。

1. 単純胆道結紮犬の作成法

上腹部正中切開にて開腹した。まず後述する mann. cl. 測定の正確を期すため胆嚢摘除術を行い、つぎに十二指腸近傍にて総胆管を切開して胆汁採取用のアトム静脈カテーテル (6 French size) を挿入した。その先端を総肝管の位置で固定した後、総胆管を二重結紮し、その間を約 5 mm 切除したものを対照群とした。挿入したカテーテルは皮下を通して前頸部に固定した。

2. 感染付加胆道結紮犬の作成法

以上の操作に加え、自家十二指腸液 0.05 ml をそのカテーテルより注入したものを感染群とした。さらに屠殺時肝の各葉に割を入れ、肉眼的にその割面に小膿瘍が観察されたものを重症感染群、それが観察されなかったものを軽症感染群とした。

3. 胆道閉塞の解除方法

前記の方法で胆管内に挿入固定してあったカテーテルを解放し外瘻とすることにより行った。

II. 検査項目および方法

1. 一般血液生化学的検査法

胆管結紮前および結紮後 1 週、2 週目に股静脈より採血し、また閉塞解除後では 6、12、24 時間目に同様に採血して以下の測定を行った。

1) 血清総ビリルビン値 Jendrassik-Cleghorn 法²⁵⁾ (以下血清総「ビ」値と略)

2) 血清 alkaline phosphatase 活性値 King-King 法¹⁷⁾ (以下血清 ALP 値と略)

3) 血清 glutamic oxaloacetic transaminase 活性値 Karmen 法¹⁸⁾ (以下血清 GOT 値と略)

4) 血清 glutamic pyruvic transaminase 活性値 Karmen 法¹⁸⁾ (以下血清 GPT 値と略)

2. 胆汁分泌能

胆汁分泌能の指標として mann. cl. の測定と UDP-GT 活性の測定を行った。なお、これらの測定に際しては、胆道閉塞後 1 週および 2 週目に 12 時間の絶食後前記の方法で閉塞解除を行い、胆管内の胆汁を十分に吸引し生理食塩水で洗浄した。その後、胆汁流量が安定する 6 時間後に測定し、これを胆道閉塞 1 週および 2 週目の実験犬における胆汁分泌能とした。また、これらの閉塞解除後の経時的推移をみるため、閉塞 2 週目における解除犬について解除後 12 時間および 24 時間にも同様の測定を行った。

1) mann. cl. の測定

閉塞解除犬を右側臥位にして硫酸アトロピン (atropine sulphate) 0.5 mg 皮下注射後、少量のチオペンタールナトリウムを用いて浅麻酔し、20% マニトール (D-mannitol) 3 ml/kg を右肘静脈より one shot で静注した。以後右股静脈から 10、20、30、35、40、45、50、55、60 分の各時期にヘパリン処理した注射器にて約 2 ml 採血し、胆汁はマニトール静注後 30 分までは 2 分間隔で、30 分からは 5 分間隔で 60 分まで採取した。

血漿および胆汁中のマニトール濃度の測定は斎藤ら¹⁵⁾ が臨床例で用いた Tibbling 法¹⁹⁾ に従った。すなわち、血漿および胆汁の除蛋白を行った後に過ヨウ素酸カリウム (potassium periodate) にて酸化し、生じたフォルムアルデヒドをクロモトロピン酸 (4, 5-dihydroxy 2, 7-naphthalene-disulfonic acid, disodium salt) にて発色させ分光光度計を用いて 570 nm の波長で吸光度を測定した。そして、あらかじめ作成した検量線によりマニトール濃度を求めた。盲検にはマニトール投与前の血漿または胆汁を同様に処理したものを用いた。

マニトール濃度 (mg/dl) を縦軸に、時間 (min) を横軸にプロットすると Boyer ら²⁰⁾ が [¹⁴C] マニトールを用いた場合と同様の曲線が得られた (図 1-A, B)。胆管の死腔を Barber-Riley²¹⁾ の方法にて補正し、補正胆汁量 (corrected bile flow, 以下 CBF と略) および胆汁/血漿マニトール濃度比 (bile/plasma mannitol ratio, 以下 B/P 比と略) を求めた。値は式: $CBF \times B/P$ により求められ、単位は屠殺時測定した肝重量の 100 g あたりの分時胆汁量すなわち $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{ g liver}$ で表示した。

2) bilirubin UPD-glucuronyl transferase 活性の

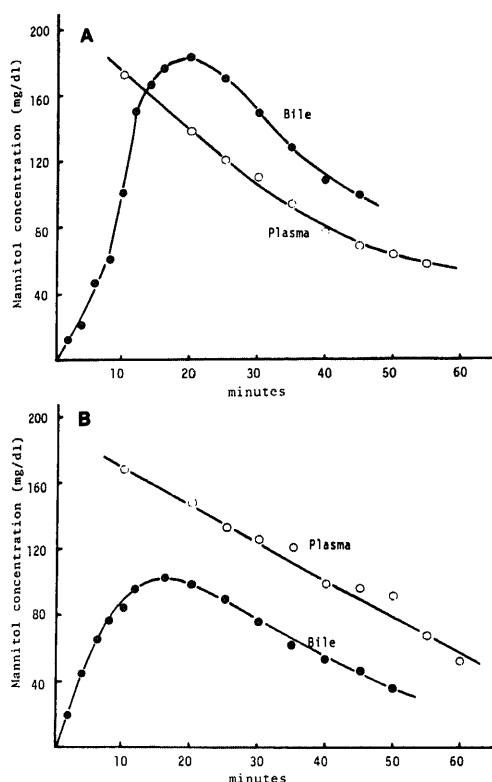


Fig. 1. The fluctuation curves of mannitol concentration in plasma (○—○) and bile (●—●), after intravenous injection of 20% mannitol (3ml/kg body weight) following release from 2 week biliary obstruction. Mannitol concentration was measured according to the method of Tibbling. After the biliary mannitol reached to the peak concentration, it declined in parallel with plasma concentration. The ratio of bile-to-plasma mannitol concentration (B/P ratio) was calculated when both curves were parallel. A, dog in the control group, B/P ratio 1.44; B, dog in the severe infection group, B/P ratio 0.55.

測定

Gardner ら²²⁾Black ら²³⁾の方法を改良した本山²⁴⁾の方法を modify して以下に行った。

i) 40 mg/dl ビリルビン-5%牛血清アルブミン液の調整

10 mg のビリルビンを 1.0 ml の 0.1 N NaOH に溶解し, その 150 μ l と 3.0 ml の 5%牛血清アルブミン液と混合したものを a 液とした。そして a 液のビリルビンを定量するため, その一部をとり Jendrassik-Cleghorn²⁵⁾の変法により 535 nm の波長で分光光度計で測定した。この後, a 液のビリルビン量を 40 mg/dl に補正した。

ii) 肝 homogenate の作成

標本は mann. cl.測定直後屠殺した実験犬の外側左葉から採取した。その肝湿重量 (80~100 mg) の 10 倍量の 0.15 M KCl 加 1%ジキトニン液を加えて teflon homogenizer にて ice water bath 内で homogenate した。蛋白定量は Lowry 法²⁶⁾にて行った。

iii) UDP-GT 活性の測定

assay mixture は表 1 の構成とした。この assay mixture を 37°C40 分間 incubation し, 180 μ l の McIlvaine's buffer²⁷⁾を加えて反応を中止し, ただちに氷冷した。この後, 総ビリルビン値と直接ビリルビン値を測定した。対照としては UDP-glucuronic acid を除いたものを用いた。

iv) ビリルビン測定法 (表 2)

肝組織を用いた Hargreaves²⁸⁾の方法に従い, 表 2 に記した手順で測定した。酵素活性値は μ mole/min/kg protein すなわち I. U./kg protein で表示した。

成績

I. 総胆管完全閉塞後に胆道感染が肝に及ぼす影響
1. 一般血液生化学的検査成績

Table 2. Measurement of bilirubin in the reaction mixture shown in Table 1.

total bilirubin		direct bilirubin	
Reaction mixture	150 μ l	Reaction mixture	150 μ l
add ethanol	450 μ l	add diazo reagent	75 μ l
add diazo reagent	75 μ l	stand at room temperature for 30 min.	
add saturated (NH ₄) ₂ SO ₄	15 μ l	add 5% ascorbic acid	15 μ l
add distilled water	15 μ l	stand at room temperature for 5 min.	
		add saturated (NH ₄) ₂ SO ₄	15 μ l
		add ethanol	450 μ l
Stand at -20°C for at least 30 min			
Centrifuge at 4500 rpm for 10 min			
Absorbance of the supernatant at 525 nm			

Table 1. Assay mixture for bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity of dog liver specimen

2M triethanolamine-HCl buffer (pH 7.3)	15 μ l
0.3M MgCl ₂	5 μ l
60mM UDP-glucuronic acid	10 μ l
40mg/dl bilirubin in 5% bovine serum albumin	50 μ l
10% liver homogenate in 1% digitonin solution	100 μ l
total	180 μ l

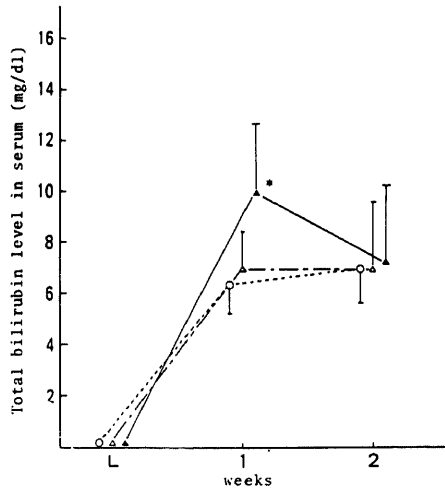


Fig. 2. Total bilirubin level in serum before and after bile duct ligation. Mean values \pm s.d. are given for each group; \circ , control group; \triangle , moderate infection group; \blacktriangle , severe infection group; L, ligation of common bile duct. Numbers of dog used for each group were 10 for control group, 8 for moderate infection group and 10 for severe infection group. Significance with regard to control group at each week: *, $p < 0.05$. The same symbols, abbreviations, numbers of dog for each group etc. as shown in this Fig. 2. are used in Fig. 3~5.

1) 血清総「ビ」値 (図2)

3群共に閉塞後上昇したが、各々1週目と2週目に有意の変動はなかった。各時期での対照群、軽症および重症感染群の値を比較すると、結紮前値は各々 0.23 ± 0.11 , 0.24 ± 0.07 , 0.22 ± 0.07 mg/dl (mean \pm s.d.) (以下単位省略)、1週目 6.32 ± 1.01 , 7.08 ± 1.41 , 10.04 ± 5.48 , 2週目 7.04 ± 1.29 , 7.04 ± 2.66 , 7.34 ± 3.13 で、重症感染群は1週目で対照群に比し有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

2) 血清 ALP 値 (図3)

3群ともに閉塞後上昇したが、各々1週目と2週目に有意の変動はなかった。各時期での対照群、軽症お

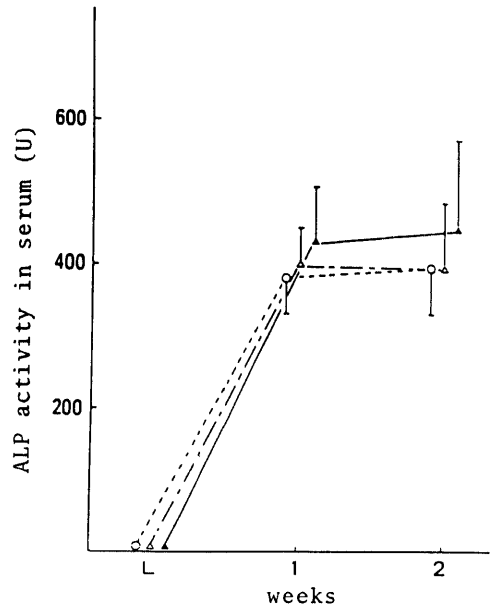


Fig. 3. Alkaline phosphatase (ALP) activity in serum before and after bile duct ligation.

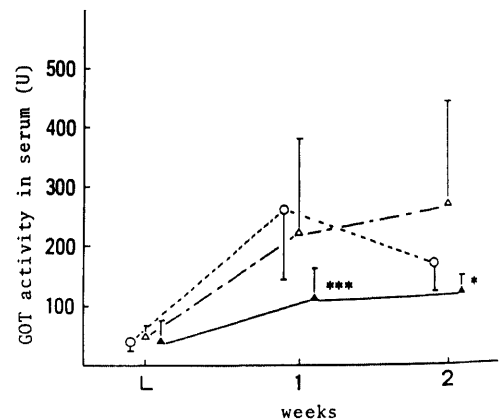


Fig. 4. GOT activity in serum before and after bile duct ligation. Significance with regard to control group at each week: *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.001$.

よび重症感染群の値を比較すると、各々結紮前値 6.80 ± 3.21 , 6.22 ± 2.63 , 5.98 ± 3.37 U (mean \pm s.d.) (以下単位省略), 1週目 380.2 ± 50.7 , 396.0 ± 49.9 ,

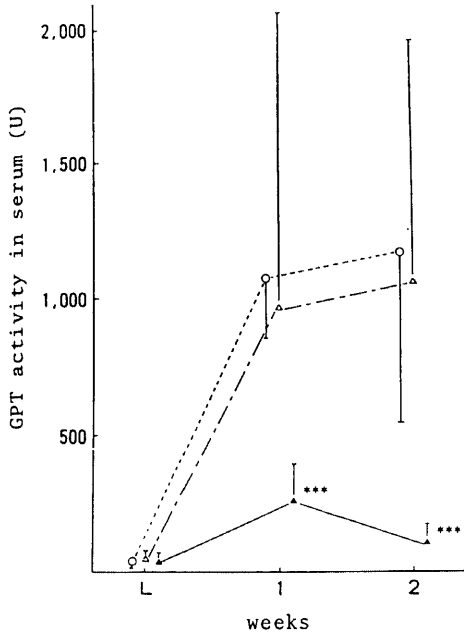


Fig. 5. GPT activity in serum before and after bile duct ligation. Significance with regard to control group at each week: ***, $p < 0.001$.

429.4 ± 79.4 , 2週目 397.7 ± 71.9 , 397.5 ± 91.5 , 452.1 ± 133.8 で、3群間に有意差はなかった。

3) 血清 GOT 値 (図 4)

対照群は閉塞後上昇したが、2週目では1週目に比較し有意 ($p < 0.01$) に低値であった。感染群も閉塞後上昇したが、以後有意の変動はなかった。各時期での対照群、軽症および重症感染群の値を比較すると、各々結紮前値 37.0 ± 9.3 , 49.5 ± 10.7 , 46.6 ± 19.4 U (mean \pm s.d.) (以下単位省略), 1週目 263.1 ± 67.1 , 225.3 ± 161.5 , 114.7 ± 51.3 , 2週目 170.9 ± 49.4 , 275.1 ± 175.1 , 125.1 ± 28.1 で、重症感染群は対照群に比較し1週目 ($p < 0.01$), 2週目 ($p < 0.05$) ともに有意に低値であった。

4) 血清 GPT 値 (図 5)

対照群および軽症感染群は閉塞後上昇し、1週と2週では各々有意の変動はなかった。重症感染群も閉塞後上昇したが、2週目には1週目より有意 ($p < 0.01$) に減少した。各時期での対照群と軽症および重症感染群の値を比較すると、各々結紮前値 41.3 ± 13.6 , 60.6 ± 12.7 , 45.4 ± 21.4 U (mean \pm s.d.) (以下単位省略), 1週目 $1,068.5 \pm 219.3$, $962.0 \pm 1,109$, 255.5 ± 133.3 , 2週目 $1,159.7 \pm 616.1$, $1,060.0 \pm 895.0$, 107.4 ± 61.3 で、重症感染群は対照群に比較し1週および2週目とも有意 ($p < 0.001$) に低値であった。

2. 胆汁分泌能

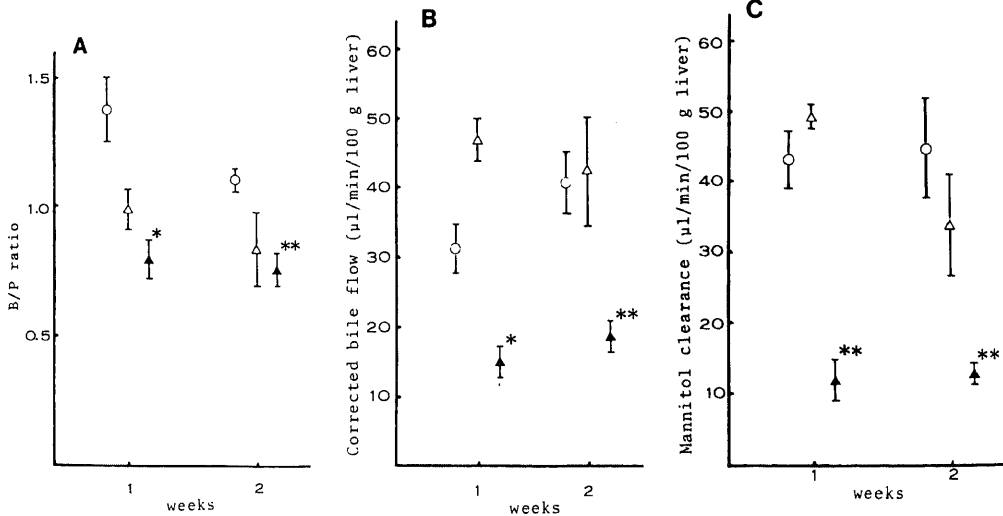


Fig. 6. Biliary mannilol clearance after release from 1 or 2 week biliary obstruction. 20 per cent mannilol (3ml/kg body weight) was administered intravenously 6 hours after the release. Mean values \pm s.e. are given for each group. A, bile-to-plasma mannilol concentration ratio (B/P ratio); B, corrected bile flow (CBF) which was calculated according to the method of Barber-Riley; C, mannilol clearance given by B/P ratio \times CBF; ○, control group; Δ, moderate infection group; ▲, severe infection group. Numbers of dog for each group are 4, 3 and 3, respectively at the 1st week, and 5, 3 and 4, respectively at the 2nd week. Significance with regard to control group at each week: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

1) mann. cl.法 (図6)

i) B/P比 (図6-A)

対照群では1週目 1.37 ± 0.12 , 2週目 1.10 ± 0.04 (mean \pm s.e.) で2週目の方が有意 ($p < 0.05$) に低値であった。軽症感染群では1週目 0.98 ± 0.09 , 2週目 0.83 ± 0.14 で有意の変動はなかった。重症感染群も1週目 0.79 ± 0.07 , 2週目 0.75 ± 0.07 で有意の変動はなかった。対照群と軽症感染群との間に有意差はなかったが、重症感染群は対照群と比較して1週目 ($p < 0.05$), 2週目 ($p < 0.01$) ともに有意に低値であった。

ii) CBF値 (図6-B)

対照群では1週目 31.5 ± 3.8 , 2週目 $40.2 \pm 4.7 \mu\text{l}/\text{min}/100 \text{ g liver}$ (mean \pm s.e.) (以下単位省略) で有意の変動はなかった。軽症および重症感染群も各々1週目 40.6 ± 6.3 , 14.7 ± 2.7 , 2週目 42.2 ± 9.3 , 17.6 ± 2.6 で有意の変動はなかった。対照群と軽症感染群の間に有意差はなかったが、重症感染群は対照群と比較して1週目 ($p < 0.05$), 2週目 ($p < 0.01$) ともに有意に低値であった。

iii) mann. cl.値 (図6-C)

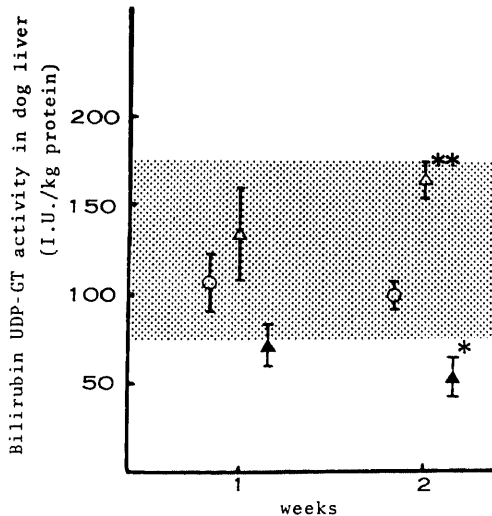


Fig. 7. Bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in dog liver specimen after release from 1 or 2 week biliary obstruction. Liver specimen was obtained by means of sacrificing dog immediately after biliary mannitol clearance was measured. Mean values \pm s.e. are given for each group. ○, control group; △, moderate infection group; ▲, severe infection group. Numbers of dog for each group are 5, 3 and 5, respectively at the 1st week, and 3, 3 and 4, respectively at the 2nd week. Shaded area indicates mean values \pm 2s.d. of 7 non-icteric dogs. Significance with regard to control group at each week: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

対照群では1週目 42.6 ± 3.9 , 2週目 $44.8 \pm 6.7 \mu\text{l}/\text{min}/100 \text{ g liver}$ (mean \pm s.e.) (以下単位省略) と有意の変動はなかった。軽症および重症感染群も各々1週目 40.6 ± 8.8 , 12.0 ± 3.1 , 2週目 33.9 ± 7.4 , 12.9 ± 1.5 で有意の変動はなかった。対照群と軽症感染群の間に有意差はなかったが、重症感染群は対照群と比較して1週および2週ともに有意 ($p < 0.01$) に低値であった。

2) UDP-GT 活性値 (図7)

図中影枠内の範囲は無黄疸の正常犬7匹の mean \pm 2 s.d.すなわち $125.7 \pm 49.1 \text{ I.U.}/\text{kg protein}$ (以下単位省略) を意味するが、対照群は1週目 108.6 ± 16.6 , 2週目 100.0 ± 2.9 (mean \pm s.e.) で有意の変動はなく、また正常犬とも有意差はなかった。軽症感染群は1週目 135.4 ± 26.6 , 2週目 165.1 ± 8.4 で2週目では正常犬と比較して有意 ($p < 0.05$) に高値であった。これに対して重症感染群は1週目 72.5 ± 12.0 , 2週目 51.9 ± 10.1 で、正常犬と比較して1週目 ($p < 0.01$), 2週目 ($p < 0.001$) ともに有意に低値であった。

対照群と軽症感染群とを比較すると1週目では両者間に有意差はないが、2週目では後者が有意 ($p < 0.01$) に高値であった。逆に重症感染群は対照群と比較して2週目に有意 ($p < 0.05$) に低値であった。

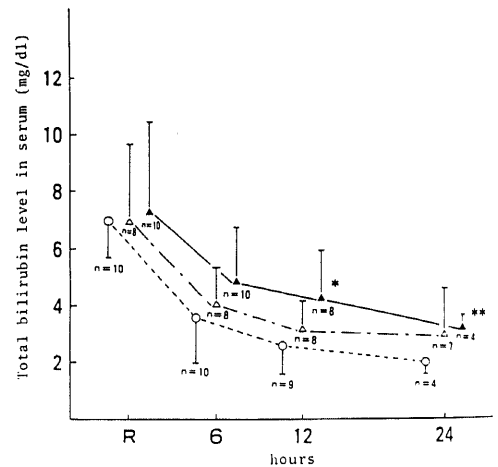


Fig. 8. Total bilirubin level in serum after release from 2 week biliary obstruction. Mean values \pm s.d. are given for each group. R, release from bile duct obstruction; ○, control group; △, moderate infection group; ▲, severe infection group; n=number of dogs. The numbers decreased owing to sacrifice of dogs in the course of experiment. Significance with regard to control group at each time: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. The same symbols, abbreviations, numbers of dog for each group etc. as shown in this Fig. 8. are used in Fig. 9~12.

II. 閉塞解除後に胆道感染が肝に及ぼす影響

閉塞解除早期の肝の病態の回復過程を知るために、閉塞後の肝の病態がある程度完成された閉塞期間2週の犬を用いて解除後24時間までの推移を検討した。

1. 一般血液生化学的検査成績

1) 血清総「ビ」値 (図8)

3群共に解除後減少した。対照群は解除前7.04±1.29 mg/dl から24時間後には1.98±0.38 mg/dl (mean±s.d.) (以下単位省略) となった。軽症および重症感染群は各々解除前7.01±2.66, 7.34±3.13であったが、24時間後には2.96±1.73, 3.15±0.48となった。対照群と軽症感染群との間には有意差はなかったが、重症感染群は対照群と比較して12時間後 ($p < 0.05$), 24時間後 ($p < 0.01$) に有意に高値であった。

そこで、この血清総「ビ」値の減少率すなわち減黄率を解除前の値を100%として検討すると (図9)、対照群の推移は6時間後50.8±5.6%, 12時間後36.6±3.1%, 24時間後29.6±5.6% (mean±s.d.) となった。これに対し、軽症および重症感染群では各々6時間後70.5±10.1, 77.2±11.2%, 12時間後56.8±9.5, 64.9±13.7%, 24時間後45.8±17.4, 53.8±10.3%で、軽症感染群は対照群と比較して6時間および12時間後に有意 ($p < 0.001$) に高値であった。また重症感染群

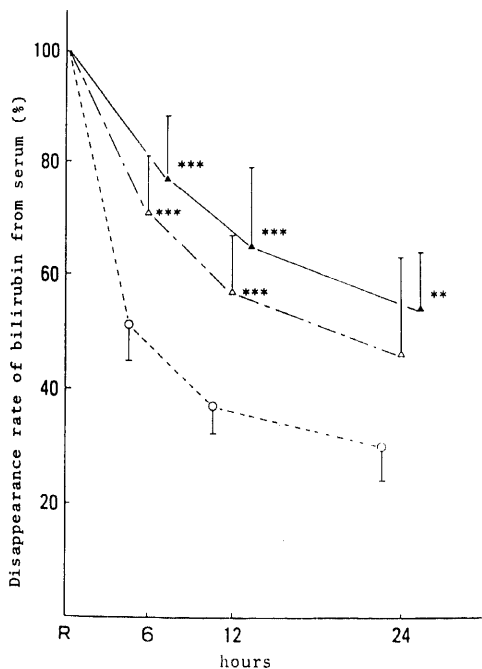


Fig. 9. Disappearance rate of bilirubin from serum after release from 2 week biliary obstruction. Significance with regard to control group at each time: **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$.

も対照群と比較して6時間後, 12時間後 ($p < 0.001$) および24時間後 ($p < 0.01$) に有意に高値であった。

2) 血清ALP値 (図10)

3群ともに有意の変動はなかった。また対照群と感染群との間にも有意差はなかった。

3) 血清GOT値 (図11)

解除後3群ともに減少傾向をとった。対照群は解除前170.9±49.4 U (mean±s.d.) で、24時間後には49.5±28.3 Uとなり有意 ($p < 0.001$) に減少した。軽症および重症感染群も各々解除前275.1±175.1, 125.1±28.1 Uで、24時間後53.4±35.1, 49.3±20.6 Uとなり有意 ($p < 0.001$) に減少した。しかし解除後

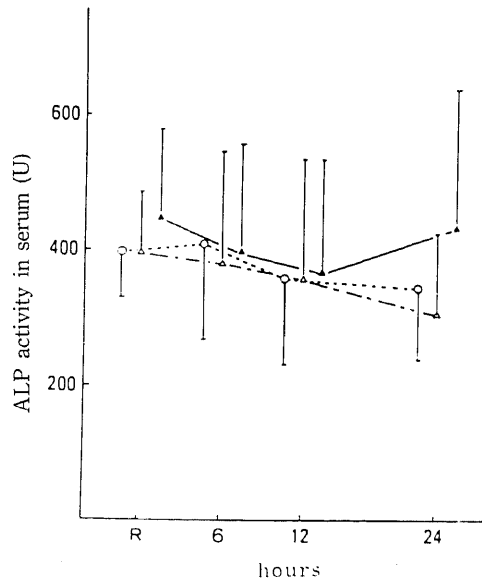


Fig. 10. Alkaline phosphatase (ALP) activity in serum after release from 2 week biliary obstruction.

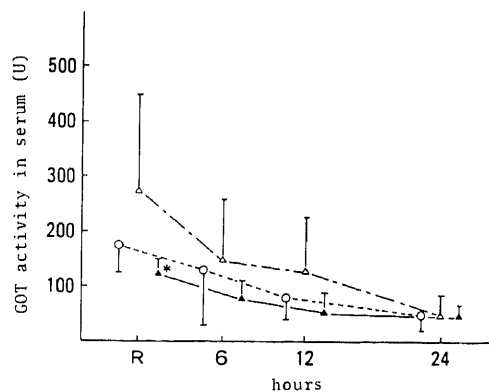


Fig. 11. GOT activity in serum after release from 2 week biliary obstruction. Significance with regard to control group at each time: *, $p < 0.05$.

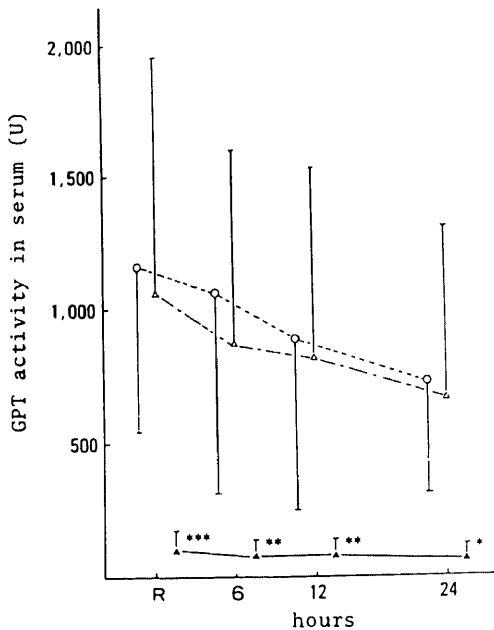


Fig. 12. GPT activity in serum after release from 2 week biliary obstruction. Significance with regard to control group at each time: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

3群間には有意差はなかった。

4) 血清 GPT 値 (図 12)

解除後 3 群共に解除前値に比べ有意の変動はなかった。対照群と軽症および重症感染群の値は各々 6 時間後 1,066.8 ± 756.2, 865.6 ± 730.8, 79.4 ± 64.8 U (mean ± s.d.) (以下単位省略), 12 時間後 891.2 ± 636.7, 820.2 ± 713.2, 79.0 ± 60.8, 24 時間後 724.0 ± 413.1, 666.3 ± 650.3, 76.5 ± 42.5 であった。これらより, 対照群と軽症感染群との間には有意差はなかったが, 重症感染群は対照群と比較して 6 時間, 12 時間後 ($p < 0.01$) および 24 時間後 ($p < 0.05$) に有意に低値であった。

2. 胆汁分泌能

1) mann. cl.法 (図 13)

i) B/P 比 (図 13-A)

解除後 3 群ともに有意の変動はなかった。対照群, 軽症および重症感染群の値は各々 6 時間後 1.10 ± 0.04, 0.83 ± 0.14, 0.75 ± 0.07 (mean ± s.e.), 12 時間後 1.32 ± 0.17, 0.89 ± 0.03, 0.67 ± 0.08, 24 時間後 1.16 ± 0.04, 0.94 ± 0.04, 0.71 ± 0.06 で, 軽症感染群は対照群と比較して 12 時間および 24 時間後に有意 ($p < 0.01$) に減少した。また, 重症感染群も対照群と比較して 6 時間後 ($p < 0.01$), 12 時間後 ($p < 0.05$) およ

び 24 時間後 ($p < 0.001$) に有意に低値であった。

ii) CBF 値 (図 13-B)

解除後 3 群ともに解除時に比べ有意の変動はなかった。対照群, 軽症および重症感染群の値は各々 6 時間後 40.2 ± 4.7, 42.2 ± 9.3, 17.6 ± 2.6 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ liver (mean ± s. e.) (以下単位省略), 12 時間後 38.1 ± 3.2, 32.2 ± 3.1, 15.7 ± 2.6, 24 時間後 38.8 ± 5.9, 34.1 ± 3.9, 14.9 ± 1.6 であった。これらより, 軽症感染群では対照群と比較して有意差はなかったが, 重症感染群は対照群と比較して 6 時間後 ($p < 0.01$), 12 時間および 24 時間後 ($p < 0.05$) に有意に低値であった。

iii) mann. cl.値 (図 13-C)

解除後 3 群ともに解除時に比べ有意の変動はなかった。対照群, 軽症および重症感染群の値は各々 6 時間後 44.8 ± 6.7, 33.9 ± 7.4, 12.9 ± 1.5 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ liver (mean ± s.e.) (以下単位省略), 12 時間後 50.2 ± 8.5, 29.3 ± 4.1, 10.1 ± 1.2, 24 時間後 44.7 ± 6.4, 31.4 ± 3.0, 10.1 ± 1.9 で, 軽症感染群は対照群と比較して 12 時間後に有意 ($p < 0.05$) に低値であった。重症感染群は対照群と比較して 6 時間, 12 時間後 ($p < 0.01$) および 24 時間後 ($p < 0.05$) に有意に低値であった。

2) UDP-GT 活性値 (図 14)

図中影枠内の範囲は正常犬の mean ± 2 s.d. すなわち, 125.7 ± 49.1 I.U./kg protein (以下単位省略) を示すが, 対照群は 6 時間後 100.0 ± 2.9, 12 時間後 98.4 ± 16.6, 24 時間後 98.2 ± 9.7 (mean ± s.e.) で有意の変動はなく, また正常犬とも有意差はなかった。軽症感染群は 6 時間後 165.1 ± 8.4, 12 時間後 70.2 ± 15.2, 24 時間後 182.1 ± 28.1 で, 12 時間後に有意 ($p < 0.05$) に低下し, 24 時間後に有意 ($p < 0.05$) に上昇した。また, 正常犬と比較して 6 時間および 24 時間後に有意 ($p < 0.05$) に高値であった。重症感染群は 6 時間後 51.9 ± 10.1, 12 時間後 62.5 ± 19.1, 24 時間後 132.5 ± 13.7 で, 24 時間後に有意 ($p < 0.05$) に上昇した。また, 正常犬と比較して 6 時間後 ($p < 0.001$), 12 時間後 ($p < 0.05$) に有意に低値であったが, 24 時間後には差異はなかった。

軽症感染群と対照群を比較すると 6 時間後および 24 時間後に有意 ($p < 0.01$) に高値であった。重症感染群と対照群を比較すると, 6 時間後に有意 ($p < 0.05$) に低値であったが, 12 時間および 24 時間後には差異はなくなった。

考 察

はじめに述べたように, 教室では閉塞性黄疸解除後の黄疸遷延因子として胆道感染に着目し, その時の胆

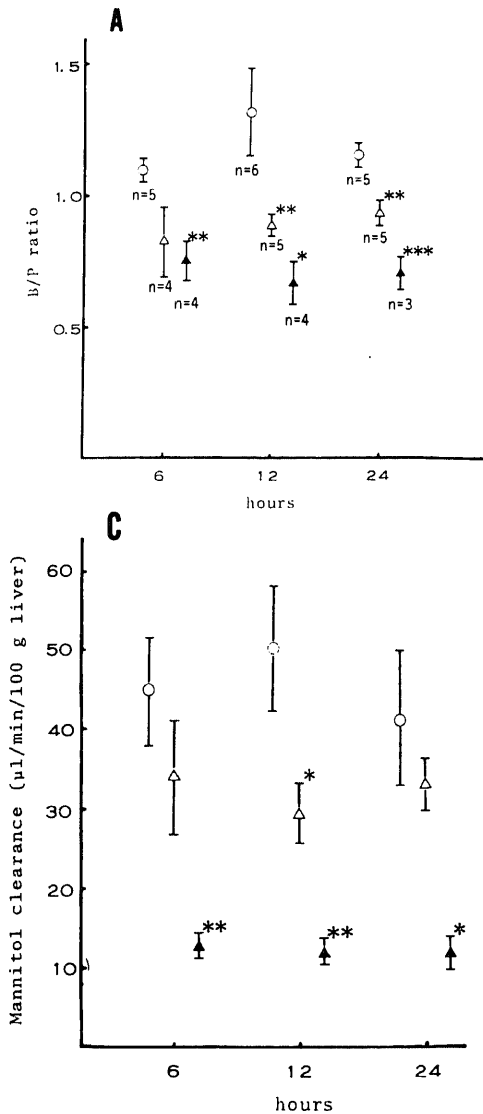


Fig. 13. Biliary mannitol clearance after release from 2 week biliary obstruction. Mean values \pm s.e. are given for each group. A, bile-to-plasma mannitol concentration ratio (B/P ratio); B, corrected bile flow; C, mannitol clearance. \circ , control group; Δ , moderate infection group; \blacktriangle , severe infection group; n=numbers of dog for each group. Significance with regard to control group at each time: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

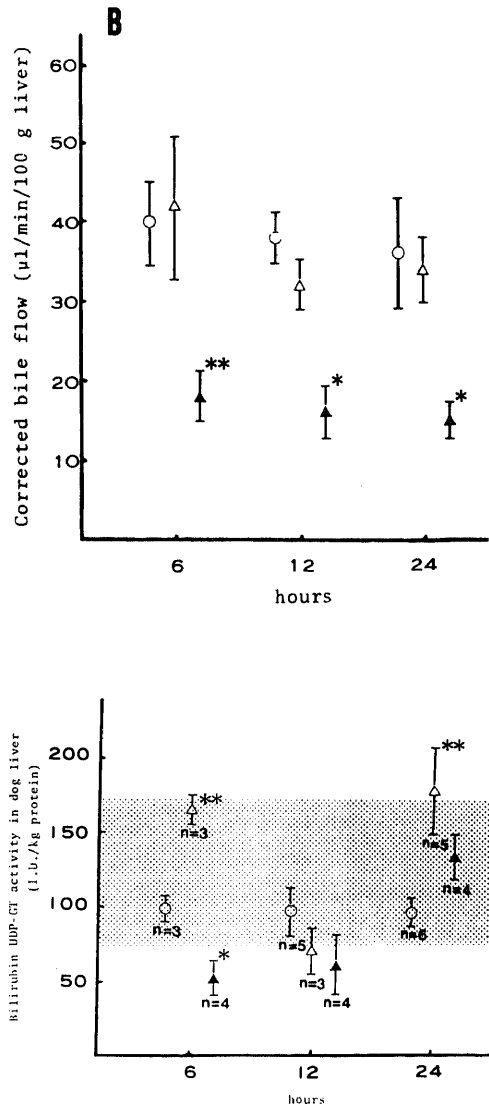


Fig. 14. Bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in dog liver specimen after release from 2 week biliary obstruction. Mean values \pm s.e. are given for each group. \circ , control group; Δ , moderate infection group; \blacktriangle , severe infection group; n=numbers of dog for each group. Shaded area indicates mean values \pm 2s.d. of the activities of 7 non-icteric dogs. Significance with regard to control group at each time: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

道感染の肝に与える影響について種々検討してきた。すなわち、浅野¹⁰⁾は胆道感染犬の ICG (indocyanine green) テストで閉塞時 b 値の著明な低下と解除後 b 値と h 値の回復遅延をみ、その原因として肝細胞内の障害と胆汁排泄路の障害を推論した。また、小西²⁹⁾は γ -

GTP 活性の酵素組織学的検索を行い、胆道感染が黄疸遷延因子となる可能性が高く、胆汁排泄路に与える主たる障害部位を毛細胆管であると結論づけた。

さて、胆道ドレナージによって排出される胆汁の性状は外科医にとって重要な関心事であるが、すでに 20

世紀初め Kausch³⁰⁾, Jaddら³¹⁾によってとくに white bile についての報告がみられる。さらに 1930 年には Waltersら³²⁾が胆道ドレナージ後の経日的な胆汁分析を行い、閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌について考察している。

1960 年代にはいり、マニトールやエリスリトールを用いて毛細胆管胆汁量が測定されるようになり³³⁾³⁴⁾, 胆汁分泌をその生成部位から論ずることができるようになった。このマニトールやエリスリトールは体内では inert 物質で、肝細胞内³⁵⁾または肝細胞間隙³⁶⁾を通して毛細胆管に受動輸送により容易に移行して、胆管系を介しての分泌吸収がない³⁴⁾ことなどの性質を有している。そして、ラット³⁷⁾をはじめモルモット³⁸⁾, 犬³⁴⁾および人間²⁰⁾³⁹⁾⁴⁰⁾で数多く測定されている。しかし、閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌を毛細胆管胆汁と胆管胆汁とに分けて検討した報告はきわめて少ない。すなわち、Preisigら⁴¹⁾は胆汁中胆汁酸および電解質を分析し、閉塞性黄疸例では胆汁中に HCO₃⁻や Cl⁻イオンが多く、それは拡張した胆管に由来する胆汁と推論した。斎藤ら¹⁵⁾白川¹⁶⁾らは臨床的にマニトールを静注することにより胆汁の両分画を測定し、胆汁流量が多いにもかかわらず減黄効果の不良な症例では胆管胆汁が多かったことを報告しているが、これらの報告はいずれも閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌能の全体を論ずるに至っていない。

一方、黄疸を惹き起こすビリルビンの胆汁内排泄については肝細胞への摂取、細胞内移送、抱合、排泄といった機構^{42)~45)}に分けて考えられているが、その詳細については不明の部分が多い。この中で抱合に関しては UDP-GT⁴⁶⁾の存在が知られており、その酵素活性はビリルビンの排泄を規定し、その最大排泄率 (Tm) と正の相関を示す⁴⁷⁾⁴⁸⁾とされている。また、臨床的にはこの酵素の欠損症である Crigler-Najjar 症候群⁴⁹⁾⁵⁰⁾や酵素低下症の Gilbert 症候群⁵¹⁾⁵²⁾がよく知られている。しかし、閉塞性黄疸肝での UDP-GT 活性については定説がなく、また閉塞性黄疸における非抱合ビリルビンの上昇機序についても赤血球寿命の短縮による非抱合ビリルビンの生成増加⁵³⁾, 抱合ビリルビンの deconjugation⁵⁴⁾, 肝細胞の非抱合ビリルビンの摂取障害⁵⁵⁾などが考えられている。

著者は以上の観点から、胆道感染が閉塞性黄疸肝の胆汁分泌能に如何なる影響を及ぼすかについて、mann. cl. や UDP-GT 活性を指標とし、一般血液生化学的検査成績と合わせて検討したわけである。

まず、総胆管完全閉塞後における肝の病態を一般血液生化学的検査からみると、閉塞後血清総「ビ」値は対照群、軽症および重症感染群の 3 群ともに上昇したが、対照群に比し重症感染群は 1 週目有意に上昇した。

これは Huang⁵⁶⁾が閉塞性黄疸犬の胆管内に E. coli を注入することにより胆管内圧と血清総「ビ」値の上昇を実験的に証明したことと一致した。閉塞性黄疸に胆道感染が合併した際に血清総「ビ」値が上昇する機序に関しては不明とされてきたが、小西²⁹⁾の実験から感染付加胆道結紮犬では単純胆道結紮犬に比較し閉塞早期から有意に胆汁中総「ビ」値の低下がみられ、毛細胆管での強い排泄障害が示唆された。

また、血清 ALP 値もビリルビンと同様の推移を示し、感染群に高い傾向がみられたが、これも小西²⁹⁾の実験結果と一致し、胆道感染が加わったため胆汁中への排泄がより障害されたことによると推論された。

血清 GOT, GPT は細胞の変性または壊死により細胞内から血中に遊出する酵素⁵⁷⁾と言われ、肝実質性障害の指標とされている。しかし、本実験での血清 GOT, GPT 値をみると 3 群ともに上昇したが、対照群の方が感染群よりも高い傾向にあり、重症感染群では有意に低下した。血清総「ビ」値や ALP 値の変動とは逆に感染が重症化するとむしろ対照群に比し低下する結果が得られた。臨床的にも胆石が嵌頓し急激な胆管閉塞が起った際にはこれらの酵素活性の高度上昇がみられ⁵⁸⁾, 逆に重症胆管炎では高度の上昇はみられていない⁵⁹⁾。胆道閉塞後のこれらの酵素活性値の上昇は、Hauss⁵⁷⁾があげた上昇機序のうち細胞膜透過性の変化による細胞内酵素の血中への逸脱が主と考えられ、重症感染群での低値は細胞内酵素産生能の低下が主たる原因と考えられた。

mann. cl. 法の結果をみると、B/P 比は感染群が対照群に比し 1 週、2 週とも低値で、とくに重症感染群では有意に低かった。また、対照群の B/P 比は 2 週目に 1 週目より低下したものの、平均 1 以上で胆管での水の再吸収傾向を示したが、逆に重症感染群では平均 1 以下であり、胆管での水の分泌傾向を示した。CBF 値は重症感染群の低値が明らかであったが、軽症感染群では有意差はないものの、対照群に比しむしろ多い傾向にあり、1 週目で 56.0 μ l/min/100 g liver と高値をとった例もあった。これに対し、mann. cl. 値は 1 週、2 週ともに感染群が対照群に比し低い傾向にあり、重症感染群では有意に低値であった。このことは斎藤ら¹⁵⁾が胆道感染を伴った閉塞性黄疸症例で mann. cl. 値が低かった例もあったと報告していることと一部一致した。

以上の mann. cl. 法の結果は胆道閉塞後各群の間で特徴的な推移を示したが、群別に閉塞期間との関係を見ると各々有意の変動はみられなかった。これは毛細胆管胆汁量が対照群と軽症感染群では 2 週でも 1 週と比較して保たれていることを示し、重症感染群では 1 週においてすでに著しく低下していることが示唆された。

UDP-GT 活性をみると対照群は1週, 2週で変動なく, 正常犬と比較してもそのビリルビン抱合能は保たれていた。閉塞性黄疸時の UDP-GT 活性について諸家の報告をみると, Black ら⁶⁰⁾は閉塞性黄疸 13 例の UDP-GT 活性を測定し, 低値を示したのは 2 例のみで全体としては正常よりも高かったと述べ, Denk ら⁶¹⁾もラットを用い胆管結紮 1 週目では対照群と差異はなかったと報告した。しかし, Metge ら⁶²⁾は 4 例の閉塞性黄疸患者ではその活性値は低値であり, ラットの胆管結紮 96 時間までの経時的变化をみても時間と共に低下したと報告した。このように諸家の成績がまだ一致していないのは, 対象となる動物種の差異というよりも胆道閉塞期間あるいは合併病変により肝の病態が異なるためと思われる。すなわち, 著者の実験のうち感染群について UDP-GT 活性の推移をみると, 軽症感染群では 2 週目対照群と比較して有意に上昇したが, 重症感染群では逆に対照群と比較して有意に低下した。このことは閉塞性黄疸に胆道感染が加わったことによりビリルビン抱合能が大きく影響を受けたことを示し, 感染の程度や閉塞期間の延長につれ対照群との差異が顕著になったものと推察された。また, 前述の血清 GOT, GPT 値の推移から感染による細胞内障害は軽症感染群の方が重症感染群よりも軽度なことが示唆された。このことから感染による障害に対し軽症感染群ではむしろ恒常性を保つために UDP-GT 活性がかえって高まり, 重症感染群では逆に UDP-GT 活性が強く障害されたものと考えられた。重篤な感染が合併した際に毛細胆管胆汁量の減少やビリルビン抱合能の低下が起る機序としては次のことが考えられる。endotoxin による肝血流量の減少⁶³⁾, 毛細胆管膜の Na⁺-K⁺ ATPase 活性の阻害⁶⁴⁾, UDP-GT 活性の抑制⁶⁵⁾あるいはまた, 2 次胆汁酸であるリトコール酸による小胞体, ミトコンドリアなどへの障害^{66)~68)}などである。しかし, 実際に生体内でこれらがどの程度相互に関与しているかは今後の課題である。

以上, 胆道閉塞後の肝の病態についてとくに胆汁分泌能を中心にして考察を行ったが, これらの病態が閉塞解除後どのように推移するか興味深い。黄疸遷延の問題を論ずるにはやはり閉塞解除後の変化をみるのが重要であることはいうまでもない。しかし, はじめにも述べたように, 閉塞解除後の肝の病態を論じた報告は少なく未解明の部分が多いため, 黄疸遷延患者の治療成績が不良となっているといっても過言ではない。

さて, 本実験で閉塞解除時期を 2 週目としたのは, Aronsen⁶⁹⁾, 小川⁷⁰⁾, 白川⁷¹⁾らの実験により肝障害の回復可能な時期はほぼ閉塞 2 週であること, また教室に

おける一連の実験成績¹⁰⁾⁷²⁾からも閉塞性黄疸によってもたらされる肝の病態がある程度完成される時期であることなどの結果に基づいている。また, 閉塞解除後の観察期間を 24 時間としたのは, 教室小西²⁹⁾の実験から胆汁中ビリルビン濃度が閉塞解除後 24 時間で急速に回復するという結果によっている。

著者の実験で血清総「ピ」値の解除後の推移をみると, 重症感染群では解除後 12 時間, 24 時間で対照群に比して有意に高値であったが, 減黄率でこの推移をみると 3 群間の差はさらに明らかとなった。すなわち, 軽症感染群の減黄率は対照群に比して解除後 12 時間まで有意に不良で, 重症感染群の減黄率も解除後 24 時間まで有意に不良であった。この結果は胆道感染の合併によって黄疸が遷延し, しかも感染が重症化すればさらにその傾向が助長されることを証明している。

血清 GOT 値は解除により 3 群ともに有意に改善したが, 血清 GPT や ALP 値には有意の改善傾向はみられなかった。このような差異は酵素産生部位の違いや, Aronsen⁶⁹⁾が述べているように血中からの酵素活性の消失機序の違いによると考えられた。

mann. cl.法の結果をみると, 軽症感染群では対照群と比較して解除後 B/P 比は有意に低下したが, CBF 値の減少はなかった。しかし, その mann. cl.値は 12 時間後に有意に低下した。重症感染群では B/P 比, CBF 値, mann. cl.値のいずれも解除後対照群に比し有意に低値のまま推移し, 回復傾向はみられなかった。すなわち, 毛細胆管胆汁量の推移は黄疸の遷延化とよく相関した。

UDP-GT 活性の推移をみると, 軽症感染群では対照群と比較して解除後 12 時間では差異はなかったが, 6 時間と 24 時間では有意に高値であった。すなわち, 重症感染群に比べて細胞内障害も少ないと考えられる軽症感染群では, 解除後に遷延する黄疸に対してよりその抱合能が高まったものと考えられた。12 時間後にみられた活性値の低下はこの時期の毛細胆管胆汁量の減少からも推測されるように, 感染によって受ける影響の程度は個々の実験犬によりかなり異なるための結果と考えられた。一方, 重症感染群では対照群に比し解除後 12 時間まで低値であったが, 24 時間後には有意に上昇し, 正常犬と差異はなくなった。このことから, 重症感染群の UDP-GT 活性は解除後毛細胆管胆汁分泌よりも早期に回復することが示唆された。

結 論

閉塞性黄疸において, 胆道感染が肝の病態とくに胆汁分泌能に及ぼす影響をみる目的で, 実験的に単純胆道結紮犬と自家十二指腸液注入による軽症および重症

の感染付加胆道結紮犬の3群を作成した。その一般血液生化学的検査成績, mann. cl., UDP-GT 活性を指標として総胆管完全閉塞後および閉塞解除後の経時的推移を検討し, 以下の結果を得た。

1. 血清総「ビ」値は3群ともに結紮後上昇し, 感染群はより高い傾向にあったが, 重症感染群では1週目に対照群と比較し有意に上昇した。閉塞解除後の減黄率をみると, 対照群に比して軽症感染群では12時間後まで, また重症感染群では24時間後まで有意に黄疸が遷延した。

2. 血清 ALP 値は3群ともに結紮後上昇し, 感染群により高い傾向があったが, 3群間に有意差はなかった。閉塞解除後は3群ともに有意の改善はみられなかった。

3. 血清 GOT, GPT 値は3群ともに結紮後上昇したが, むしろ対照群が高値を示し, 重症感染群では1週, 2週に対照群に比し有意に低値であった。閉塞解除後血清 GOT 値は3群とも有意に低下し改善がみられたものの, 血清 GPT 値には有意の改善はみられなかった。

4. mann. cl.法では閉塞後軽症感染群が対照群に比し CBF は多い傾向にあったが, B/P 比は低く, mann. cl.は少ない傾向にあった。これに対し, 重症感染群では1週, 2週いずれも対照群に比し B/P 比, CBF, mann. cl.は有意に低下した。閉塞解除後の mann. cl.は対照群に比べ感染群が少ない傾向を示したが, 重症感染群では24時間後も有意に少なく回復傾向がみられなかった。

5. UDP-GT 活性は結紮後, 対照群では1週, 2週ともに正常犬と比べ有意差はなかった。感染群もともに1週目対照群と有意差はなかったが, 2週目軽症感染群では有意に上昇し, 重症感染群では有意に低下した。閉塞解除後, 対照群は解除前と比べ変動なく推移し, 正常犬とも有意差はなかった。軽症感染群では対照群に比し高い傾向をとったのに対し, 重症感染群では12時間後までは低値であったが, 24時間後には上昇し正常犬のレベルにまで回復した。

以上, 閉塞性黄疸に胆道感染が加わった場合, 胆汁分泌能に及ぼす影響は大であり, なかでもビリルビン抱合能よりも毛細胆管胆汁分泌の方がより強く障害されるものと結論された。とくに感染が重症化すると閉塞早期から毛細胆管胆汁の著しい分泌障害が惹き起され, 閉塞解除後もそのために黄疸がさらに遷延することが示唆された。

稿を終るに臨み, 懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに, 終始御助言を戴いた永川宅和講師に篤く感謝の意を表します。また,

biliary mannitol clearance 測定法を直接御教示戴いた東京医科歯科大学第1外科吉田尚講師と斎藤信義博士, さらに bilirubin UDP-glucuronyl transferase 活性測定法を直接御教示戴いた岡山大学第1内科有馬暉勝講師に深謝致します。

なお本論文の要旨は, 第20回日本消化器外科学会総会(昭和57年, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Fortner, J. G.: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surg.*, **73**, 307-320 (1973).
- 2) 宮崎逸夫・永川宅和: 膵頭部領域癌の根治手術。手術, **34**, 649-657 (1980).
- 3) Maki, T., Sato, T., & Kakizaki, G.: Pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas. *Arch. Surg.*, **92**, 825-833 (1966).
- 4) 佐藤寿雄・小山研二: 閉塞性黄疸の病態生理—肝障害を中心として—。外科, **36**, 426-433 (1974).
- 5) 永川宅和・楊伯二・高田道明・魚岸誠・小森和俊・滝田佳夫・葉袋俊次・浅野栄一・B. ソンディ・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。日消外会誌, **10**, 729-735 (1977).
- 6) 清水武昭・吉田奎介・武藤輝一: 減黄率 b 値より試みた閉塞性黄疸病型分類とその検討。日外会誌, **80**, 93-97 (1979).
- 7) Hawthorne, H. R. & Sterling, J. A.: White bile in the common bile duct. *Am. J. Surg.*, **90**, 397-401 (1955).
- 8) Cole, W. H.: Suppurative cholangitis. *Surg. Clin. N. Amer.*, **27**, 23-36 (1947).
- 9) Glenn, F. & Moody, F. G.: Acute obstructive suppurative cholangitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **113**, 265-273 (1969).
- 10) 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。十全医会誌, **87**, 498-517 (1978).
- 11) Wheeler, H. O.: Secretion of bile, p87-110. In Schiff, L. (ed.), *Disease of the liver*, 4th ed. Lippincott Co., Philadelphia, 1975.
- 12) 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).
- 13) 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).
- 14) Hyon, U. & Yoshida, M.: Bile acid secretion following release of biliary obstruction. *Gastroente-*

- rol. Jpn., 14, 553-564 (1979).
- 15) 斎藤信義・吉田尚：術後胆汁分泌の検討—Tibbling法によるmannitol clearanceの測定。医学のあゆみ, 110, 225-228 (1979).
- 16) 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).
- 17) 渡辺賢誠・津田登代子・北村元仕：血清アルカリホスファターゼ測定法—King-King法の改良—。臨床病理, 15, 708-712 (1967).
- 18) 日本消化器病学会肝機能研究会：血清トランスアミナーゼ測定標準操作法補遺。医学のあゆみ, 69, 577-579 (1969).
- 19) Tibbling, G.: A routine method for micro determination of mannitol in serum. J. Clin. Lab. Invest., 22, 7-10 (1968).
- 20) Boyer, J. L. & Bloomer, J.: Canalicular bile secretion in man. J. Clin. Invest., 54, 773-781 (1974).
- 21) Barber-Riley, G.: Measurement of capacity of biliary tree in rats. Am. J. Physiol., 205, 1122-1126 (1963).
- 22) Gartner, L. M. & Arias, I. M.: Hormonal control of hepatic bilirubin transport and conjugation. Am. J. Physiol., 222, 1091-1099 (1972).
- 23) Black, M., Billing, B. H. & Heirwegh, K. P. M.: Determination of bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in needle-biopsy specimens of human liver. Clin. Chim. Acta, 29, 27-35 (1970).
- 24) Motoyama, Y.: Studies on human liver bilirubin-UDP-glycosyl transferase I. Assay methods for bilirubin-UDP-glucuronyl and -xylosyl transferases of human liver specimen. Acta Med. Okayama, 32, 331-336 (1978).
- 25) Jendrassik, L. & Cleghorn, R. A.: Photometrische Bilirubinbestimmung. Biochem. Z., 289, 1-14 (1936).
- 26) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.: Protein Measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193, 265-275 (1951).
- 27) McIlvaine, T. C.: A buffer solution for colorimetric comparison. J. Biol. Chem., 49, 183-186 (1921).
- 28) Hargreaves, T.: The estimation of bilirubin in liver. Clin. Chim. Acta, 11, 278-280 (1965).
- 29) 小西一朗：閉塞性黄疸に関する実験的研究。とくに γ GTPの消長よりみた胆道感染時の胆汁排泄路障害について。十全医会誌, 90, 555-567 (1981).
- 30) Kausch, W.: Der Hydrops des gesamten Gallensystems bei chronischem Choledochusverschluss und seine Bedeutung für den Chirurgen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 23, 138-168 (1911).
- 31) Judd, E. S. & Lyons, J. H.: White bile in the common duct. Ann. Surg., 27, 281-292 (1923).
- 32) Walters, W., Greene, C. H. & Frederickson, C. H.: The composition of the bile following the relief of biliary obstruction. Ann. Surg., 91, 686-693 (1930).
- 33) Forker, E. L.: Two sites of bile formation as determined by mannitol and erythritol clearance in the guinea pig. J. Clin. Invest., 46, 1189-1195 (1967).
- 34) Wheeler, H. O., Ross, E. D. & Bradley, S. E.: Canalicular bile production in dogs. Am. J. Physiol., 214, 866-874 (1968).
- 35) Javitt, N. B.: Hepatic bile formation. New Eng. J. M., 295, 1464-1468 (1976).
- 36) Lanman, R. C. & Schanker, L. S.: Rapid passage of mannitol into liver and bile. Life Sci., 9, 1003-1010 (1970).
- 37) Forker, E. L., Hicklin, T. & Sornson, H.: The clearance of mannitol and erythritol in rat bile. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 126, 115-119 (1967).
- 38) Forker, E. L.: Bile formation in guinea pigs: analysis with inert solutes of graded molecular radius. Am. J. Physiol., 215, 56-62 (1968).
- 39) Prandi, D., Erlinger, S., Glasnović, J. -C. & Dumont, M.: Canalicular bile production in man. Europ. J. Clin. Invest., 5, 1-6 (1975).
- 40) Lindblad, L. & Scherstén, T.: Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on canalicular bile flow in man. Gastroenterology, 70, 1121-1124 (1976).
- 41) Preisig, R., Bucher, H., Stirnemann, H. & Tauber, J.: Post operative cholestasis following bile duct obstruction in man. Rev. Franç. Études Clin. Et Biol., 14, 151-158 (1969).
- 42) Levi, A. J., Gatmaitan, Z. & Arias, I. M.: Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein, and other anions. J. Clin. Invest., 48, 2156-2167 (1969).
- 43) Fleischner, G. & Arias, I. M.: Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. Am. J. Med., 49, 576-589 (1970).

- 44) 浪久利彦・稲見義明・南部勝司：ビリルビン代謝および移送。医学のあゆみ, 86, 484-489 (1973).
- 45) 山本俊夫・足立幸彦：肝臓—構造・機能・病態生理(高橋編), 第3版, 584-630頁, 東京, 医学書院, 1976.
- 46) Fevery, J., Groote, J. D. & Heirwegh, K. P. M.: Properties of bilirubin UDP-glycosyltransferases. *Front. Gastrointest. Res.*, 2, 243-292 (1976).
- 47) Fevery, J. Vijver, M. V. D., Michiels, S. & Heirwegh, K. P. M.: Comparison in different species of biliary bilirubin-IX α -uridine diphosphate glycosyltransferases. *Biochem. J.*, 164, 737-746 (1977).
- 48) Steenbergen, W. V. & Fevery, J.: Maximal biliary secretion of bilirubin in the anaesthetized rat: dependence on UDP-glucuronosyl transferase activity. *Clin. Sci.*, 62, 521-528 (1982).
- 49) Crigler, J. F. & Najjar, V. A.: Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*, 10, 169-180 (1952).
- 50) Fevery, J., Blanckaert, N., Heirwegh, K. P. M., Préaux, A. -M. & Berthelot, P.: Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar disease. *J. Clin. Invest.*, 60, 970-979 (1977).
- 51) Arias, I. M.: Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J. Clin. Invest.*, 41, 2233-2245 (1962).
- 52) Goresky, C. A., Gordon, E. R., Shaffer, E. A., Paré, P., Carassavas, D. & Aronoff, A.: Definition of a conjugation dysfunction in Gilbert's syndrome: studies of the handling of bilirubin loads and of the pattern of bilirubin conjugates secreted in bile. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55, 63-71 (1978).
- 53) Pitcher, C. S. & Williams, R.: Reduced red cell survival in jaundice and its relation to abnormal glutathion metabolism. *Clin. Sci.*, 24, 239-252 (1963).
- 54) Okolicsanyi, L., Magnenat, P. & Frei, J.: Deconjugation of bilirubin glucuronide by the liver. *Lancet*, 1, 1173-1174 (1968).
- 55) 税所宏光：黄疸, 特に抱合ビリルビン血症の病態に関する実験的ならびに臨床的研究, 第1編, 胆管閉塞による抱合ビリルビン血症の発生に関する実験的研究, 第2編, 抱合ビリルビン血症の病態に関する臨床的研究. 日消誌, 68, 923-939 (1971).
- 56) Huang, T., Bass, J. A. & Williams, R. D.: The significance of biliary pressure in cholangitis. *Arch. Surg.*, 98, 629-632 (1969).
- 57) Hauss, W. H. & Leppelmann, H. J.: Über Änderung von Fermentreaktivitäten im serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. *Klin. Wschr.*, 35, 65-70 (1957).
- 58) 大藤正雄・御園生正紀・税所宏光：外科Mook No.2 胆石症へのアプローチ(佐藤編), 77-101頁, 東京, 金原出版, 1978.
- 59) 跡見裕・黒田慧・森岡恭彦：重症胆管炎のドレナージ. 胆と脾, 3, 61-70 (1982).
- 60) Black, M. & Biling, B. H.: Hepatic bilirubin UDP-glucuronyl-transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *New Eng. J. Med.*, 280, 1266-1271 (1969).
- 61) Denk, H., Eckerstorfer, R. & Rohr, H. P.: The endoplasmic reticulum of the rat liver cell in experimental mechanical cholestasis. Correlated biochemical and ultrastructural-morphometric studies on structure and enzyme composition. *Exp. Mol. Pathol.*, 26, 193-203 (1977).
- 62) Metge, W. R., Owen, C. A., Foulk, W. T. & Hoffman, H. N.: Bilirubin glucuronyl transferase activity in liver disease. *J. Lab. Clin. Med.*, 64, 89-98 (1964).
- 63) 玉熊正悦・石山賢：中外医学双書, エンドトキシンショック, 第1版, 190-199頁, 東京, 中外医学社, 1977.
- 64) Utili, R., Abernathy, C. O. & Zimmerman, H. J.: Inhibition of Na⁺, K⁺-adenosinetriphosphatase by endotoxin: A possible mechanism for endotoxin-induced cholestasis. *J. Infect. Dis.*, 136, 583-587 (1977).
- 65) Vainio, H.: Defective drug metabolism in rat liver in endotoxin shock. *Ann. Med. Exptl. Biol. Fenniae*, 51, 65-68 (1973).
- 66) King, J. E. & Schoenfield, L. J.: Cholestasis induced by sodium tauroolithocholate in isolated hamster liver. *J. Clin. Invest.*, 50, 2305-2312 (1971).
- 67) Miyai, K., Richardson, A. L., Mayr, W. & Javitt, N. B.: Subcellular pathology of rat liver in cholestasis and choleresis induced by bile salts. *Lab. Invest.*, 36, 249-258 (1977).
- 68) Miyai, K., Price, V. M. & Fisher, M. M.:

Bile acid metabolism in mammals. Ultrastructural studies on the intrahepatic cholestasis induced by lithocholic and chenodeoxycholic acids in the rat. *Lab. Invest.*, **24**, 294-302 (1971).

69) **Aronsen, K. F.** : Liver function studies during and after complete extra-hepatic biliary obstruction in the dog. Chapter VII, Results of examinations performed after release of complete biliary obstruction. *Acta chir. Scand. Suppl.*, **275**, 71-87 (1961).

70) 小川哲夫：肝外胆道完全閉塞による肝障害の回復に関する実験的研究。北海道医誌，**39**, 69-81 (1964).

71) 白川勝：総胆管結紮（ラット，イヌ）による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討。日消外会誌，**11**, 359-368 (1978).

72) 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—。十全医会誌，**87**, 1-17 (1978).

Influence of Biliary Tract Infection on Bile Secretion in Dog after Release from Obstructive Jaundice Yoshinobu Higashino, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **92**, 237-251 (1983)

Key words: Obstructive jaundice, Biliary tract infection, Bile secretion, Biliary mannitol clearance, Bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity.

Abstract

The influence of biliary tract infection on bile secretion following release from obstructive jaundice was studied by using mongrel dogs. The infection of dogs was carried out by cholecystectomy, bile duct ligation and infusion of self-duodenal juice into the obstructed bile duct. The infected dogs were divided into a moderate and a severe infection group, depending upon the presence or absence of macroscopic liver abscess after sacrificing. The dogs which underwent the cholecystectomy and ligation of the common bile duct but did not have the procedure of infusion of self-duodenal juice into the bile duct were used as the control group. Biliary mannitol clearance, bilirubin UDP-glucuronyl transferase (UDP-GT) activity of the liver and serum bilirubin concentration were measured on the 7th and 14th days after bile duct ligation. Liver specimens were obtained by sacrificing dogs immediately after biliary mannitol clearance was measured.

On both days, mannitol clearance values of the severe infection group 6 hours after relief of obstruction were significantly lower than those of the control group. On the 14th day, the moderate infection group showed elevated activity of UDP-GT 6 hours after relief of obstruction as compared with the control group, while the severe infection group showed reduced its activity. Further study was carried out 12 and 24 hours after relief of 2 week obstruction. Mannitol clearance values of the moderate infection group seemed to be low in comparison with those of the control group, but the values of UDP-GT activity seemed to be high. Mannitol clearance values of the severe infection group were significantly lower than those of the control group. The values of UDP-GT activity were lower than those of the control group 12 hours after the relief but were not different from those of the control group after 24 hours. The disappearance rate of bilirubin from serum showed a significant delay in both infection groups, which persisted for 12 hours in the moderate infection group and for 24 hours in the severe infection group.

It can be concluded that the biliary tract infection has a grave influence on bile secretion, especially on canalicular bile secretion following release from bile duct obstruction and that jaundice is therefore prolonged.