

閉塞性黄疸解除後の胆汁排泄能回復過程に関する実験的研究

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/2297/8988

閉塞性黄疸解除後の胆汁排泄能回復過程に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

小田切 春 洋

(昭和57年1月20日受付)

閉塞性黄疸解除後の病態を知る目的で実験的にラットを使用し、胆道閉塞と閉塞解除を行った。胆道閉塞後、1日、3日、7日、14日、21日の各期に閉塞を解除し、胆道内圧、時間当り胆汁排泄量、経静脈的インドシアニングリーン indocyanine green (ICG)投与後の胆汁内 ICG 濃度及び回収率を検索した。また、生化学的血液検査、走査電子顕微鏡による形態 (主に毛細胆管) をも合せ検索した。さらに胆道閉塞解除 (閉塞7日目に解除) 後、3日、7日、21日の各期についても同様の検索を行った。その結果、以下の知見を得た。血清ビリルビン値、血清 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) 値、胆汁 alkaline phosphatase (Al-p) 値、胆汁ビリルビン値は閉塞7日目でピークに達し、以後横這い傾向を示した。胆汁 γ -GTP 値は閉塞期間の延長によりさらに著明に上昇した。血清 Al-p 値は下降した。閉塞解除後の胆汁 Al-p 値は正常に復さず横這い傾向を示したが、他の値は解除後3日目で正常値に回復した。胆道閉塞解除直後の胆汁排泄能を閉塞期間別にみると、胆道内圧は閉塞3日目でピークに達し、その後高値を保持した。胆汁排泄量と ICG 濃度との間には逆相関をみた。すなわち、胆汁排泄量は閉塞解除直後閉塞期間の長さによって増加する傾向を示したのに対し、ICG 濃度は閉塞期間とともに低下した。ICG 回収率は閉塞1日目ですでに64%に低下したが、21日目でも61%と、閉塞期間と相関しなかった。解除後の ICG 回収率は、3日目68%、7日目75%、21日目86%と徐々に回復に向った。毛細胆管の形態は、閉塞とともに拡張、蛇行し、側枝、憩室の形成をみ microvilli の消失をみた。閉塞解除とともに急速に回復したが、microvilli の出現には時間を要した。

Key words Obstructive jaundice, Bile canaliculus, Microvillus, Biliary Indocyanine Green, Scanning electron microscopy

閉塞性黄疸患者に対し根治手術あるいは by-pass 手術など胆道ドレナージ手術によって閉塞を解除した場合、順当な減黄効果を示すのが普通であるが、時には減黄効果が得られず不幸な転帰をとる症例にしばしば遭遇することがある。

このように適切な胆汁路を得ているにもかかわらず黄疸が遷延する理由として、従来より臨床的に胆道感染症、胆汁性肝硬変症、いわゆる肝内胆汁うっ滞症などが原因であることが指摘されている。しかし、閉塞性黄疸の減黄効果を論ずる上で基本となる胆汁排泄能についてさえ、とくに胆道閉塞解除後の胆汁排泄能の回復過程を検討した研究が少なく¹⁾²⁾、不明な部分が

多い現状から、これらの病態解明は遅れている。

そこで、著者は閉塞性黄疸解除時の胆汁排泄能の回復過程を追求することを目的として、まず胆道閉塞解除直後の胆汁排泄能が閉塞期間によつてどのような影響をうけるか、ついで胆道閉塞解除後の胆汁排泄能がどのような過程で回復していくかを検討するため、実験的にラットを用いて胆管を閉塞し、胆道閉塞解除前後にわたって、血清ならびに胆汁の生化学的検査、胆汁排泄能の検索を行った。なお血清、胆汁の生化学的検査としてはビリルビンや胆管酵素の測定を中心として、胆汁排泄能の検索には、胆道内圧、時間当り胆汁排泄量を測定し、さらにインドシアニングリーン Indo-

Experimental Study on the Recovery Process of Bile Excretion after Release from Obstructive Jaundice. Shunyo Otagiri, Department of Surgery (II), (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

cyanine Green (ICG) を利用してそれが胆汁中に出現する推移を観察した。一方、胆汁排泄路となる胆管の形態学的変化が胆汁排泄能にどのような影響を及ぼしているかを知るため、走査電子顕微鏡を用いて肝外胆管ならびに肝内毛細胆管の微細構造の観察をあわせて行った。

その結果、閉塞性黄疸解除後の胆汁排泄能回復過程について、2・3の興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験方法

1. 実験動物

雄ウィスター系ラット（体重 250～300 g）を使用した。

2. 胆道閉塞ラットおよび閉塞解除ラットの作成

エーテル麻酔下にて開腹した。まず肝十二指腸間膜を剝離し、総胆管の肝側 1/3 の部位（左主静脈が総胆管に合流する部位）より肝側で総胆管前壁を切開し、アトム静脈カテーテル 4 号を挿入した。この総胆管内カテーテルは、肝管分岐下および挿入部にて 6-0 絹糸を用い二重結紮固定し、十二指腸側は結紮後離断した。カテーテルの他端は腹膜より筋層を貫き皮下に誘導し、十分余裕のある長さ（約 5 cm）を残して切断した。その断端は加熱溶解し閉塞させ皮下に埋没した。

胆道閉塞解除ラットは閉塞 7 日目にて再開腹し、前に埋没したカテーテル断端を解放し、別の筋層を通し腹腔内で空腸に誘導することにより作成した。

II. 検査項目ならびに方法

以上の実験動物について以下に示す検査を行った。胆道閉塞期間と解除直後の胆汁排泄能との観察については、閉塞後 1 日、3 日、7 日、14 日、21 日の各時期に行い、さらに胆道閉塞解除後の胆汁排泄能の回復過程については、種々の生化学的検査がピークに達してその後横這いを示した閉塞 7 日目のラットを選び、解除後 3 日、7 日、21 日目の各時期に観察した。

1. 血清生化学的検査

(1) 血清総ビリルビン値 (Diazo 反応, 以下血清ビ値と略す)

(2) 血清 Alkaline phosphatase (King-King 法, 以下血清 Al-p 値と略す)

(3) 血清 γ -glutamyl transpeptidase 値 (Orlowski 変法, 以下血清 γ -GTP と略す)

2. 胆汁中生化学的検査

胆汁中生化学的検査は、次に述べる胆道内圧測定後に 1 時間にわたり採取し、以下について述べる項目について測定を行った。なお、測定法はそれぞれ血清のそれに準じた。

(1) 胆汁中ビ値

(2) 胆汁中 Al-p 値

(3) 胆汁中 γ -GTP 値

3. 胆汁排泄動態に関する検査

胆汁排泄態を知る目的で以下の項目について検査を行った。

(1) 胆道内圧

(2) 色素排泄開始時間

(3) 時間当り胆汁排泄量

(4) 胆汁中 ICG 濃度

(5) 胆汁中 ICG 排泄量, ICG 回収率

なお、これらの測定方法は次のように行った。すなわち、25%ウレタン (0.5 ml/100 g 体重) の腹腔内投与による麻酔下に、皮下に埋没されてあったカテーテルを取り出し、すでに閉塞されていた末端を切断し、5 号カテーテルに接続した。胆汁をカテーテル内に満たし、ただちにカテーテルを垂直にして 5 分間観察の後、その高さを胆道内圧とした。

胆道内圧測定後、うっ滞した胆汁を排するため、1 時間胆汁を採取してから、尾静脈より ICG (2 mg/100 g 体重) を注入した。注入後胆汁中に ICG の緑色素が出現するまでの時間を色素排泄時間とした。着色後 8 時間にわたり 1 時間ごとに胆汁排泄量と ICG 濃度を測定した。これより 8 時間分の全 ICG 量を算出して ICG 排泄量とし、それを投与量で除したものを ICG 回収率とした。なお、胆汁排泄量と ICG 排泄量については両者とも体重 100 g 当たりの量として表示した。

ICG 濃度測定法は、胆汁 0.1 ml に 9.9 ml の蒸留水を加え 100 倍に希釈した後、その 1 ml に生食水 2 ml を加え 3 ml の検体を作成した。生食水をブランクとして Beckmann 吸光度計にて、波長 805 nm における吸光度を測定した。それから、予め作成した検量線により ICG 濃度を算出した。

4. 走査電子顕微鏡による観察

エーテル麻酔下にて開腹、門脈より 18 ゲージハ光針を挿入し、プロカインとヘパリンを加えた生食水にて灌流洗浄した。ついで 4°C に冷却した 1% グルタルアルデヒドにて灌流固定を行った。褐色固定化した後、肝臓は左葉内側区域を、総胆管はそのまま摘出した。肝臓は 2 × 2 × 20 mm の小片にし、総胆管は 4°C phosphate-buffer 液 (PH=7.4) で十分洗浄した後 5 × 5 mm の小片にし、再び 4°C 2.5% グルタルアルデヒドで 2 時間固定した。続いて、30 分間 phosphate-buffer 液で洗浄後 1% オスミウム酸にて 2 時間固定した。その後、エチルアルコールによる系列脱水、臨界点乾燥を経た後、肝小片は digital fracture にて割断し、その断面を、総胆管はそのまま白金パラジウムに

よる蒸着を施し、日立 HA-100 型走査電子顕微鏡にてその形態を観察した。

成 績

I. 血清生化学的検査

1. 血清ビリルビン値

血清総ビリルビン値の推移は閉塞後 24 時間(以下、閉塞 1 日と表現する)で 5.02 ± 1.61 mg/dl (mean \pm S. E.) と軽度上昇し、閉塞 3 日で 7.85 ± 1.50 mg/dl と急上昇した。閉塞 7 日では 10.39 ± 1.93 mg/dl と peak に達した。閉塞前に比べ有意の差を示した。その後閉塞 14 日

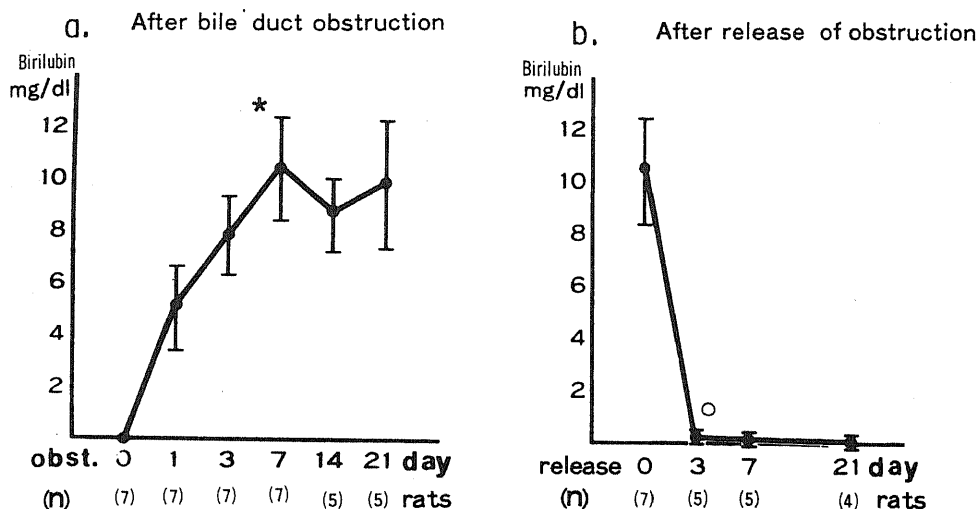


Fig. 1. Changes in serum bilirubin level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S. E.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

○Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

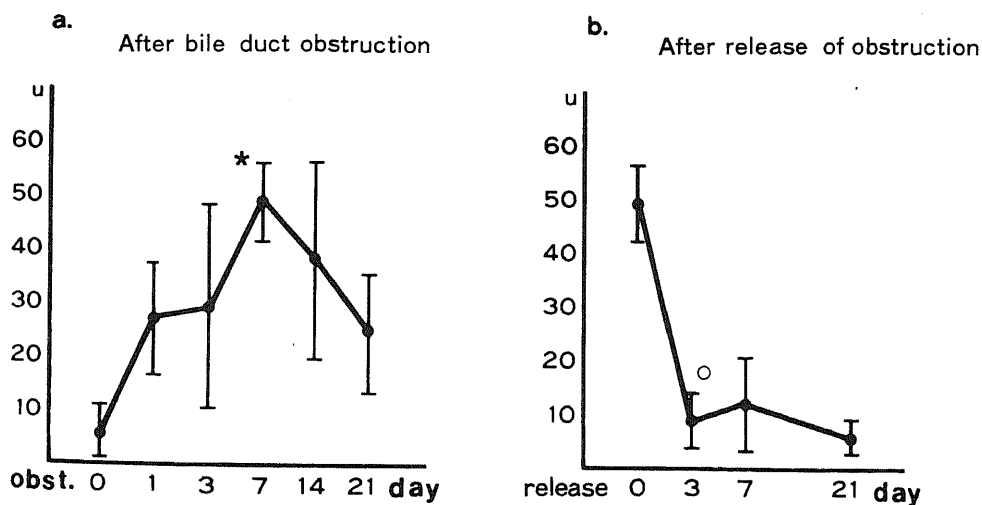


Fig. 2. Changes in serum Al-P level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S. E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

○Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

では 8.64 ± 1.46 mg/dl, 閉塞 21 日では 9.89 ± 2.43 mg/dl とほぼ平行を保った (図 1-a)。

閉塞解除後は, 3 日で 0.17 ± 0.14 mg/dl と急激に低下し, 閉塞解除前に比べ有意であった。7 日で 0.14 ± 0.04 mg/dl となり, 21 日には 0.03 ± 0.01 mg/dl と完全に正常値に復した (図 1-b)。

2. 血清 Al-p 値

閉塞 1 日で 27.03 ± 10.33 u と急上昇したが, 閉塞 3 日では 29.25 ± 19.11 u と変りなく, 閉塞 7 日には 49.74 ± 7.06 u と peak に達した。その後閉塞 14 日で 38.16 ± 18.74 u, 閉塞 21 日で 24.77 ± 11.08 と減少傾向を示した (図 2-a)。

閉塞解除後は, 3 日で 8.84 ± 4.81 u とほぼ正常となり, 7 日および 21 日ではそれぞれ 12.13 ± 8.74 u およ

び 5.76 ± 2.93 u と正常域にあった (図 2-b)。

3. 血清 γ -GTP 値

閉塞前の血清 γ -GTP 値は 0 である。閉塞 1 日では 5.0 ± 5.0 u, 3 日では 16.6 ± 12.3 u, 7 日では 12.3 ± 10.0 u, 14 日では 24.0 ± 11.1 u, 21 日では 10.5 ± 3.8 u とかなりばらつきがあったが上昇傾向を示した (図 3-a)。

閉塞解除後, 3 日では 5.7 ± 0.3 u, 7 日では 5.6 ± 4.1 u, 21 日では 4.2 ± 2.0 u を示し, 完全に 0 には戻らなかった (図 3-b)。

II. 胆汁中生化学的検査

1. 胆汁中ピ値

正常の胆汁中ピ値は 0.34 ± 0.14 mg/dl であり, 閉塞 1 日には 27.23 ± 2.58 mg/dl と急上昇し, 以後 3 日で

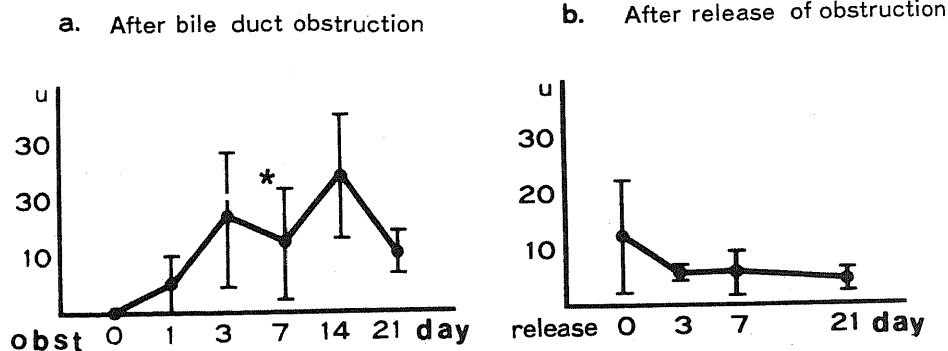


Fig. 3. Changes in serum γ -GTP level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S.E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

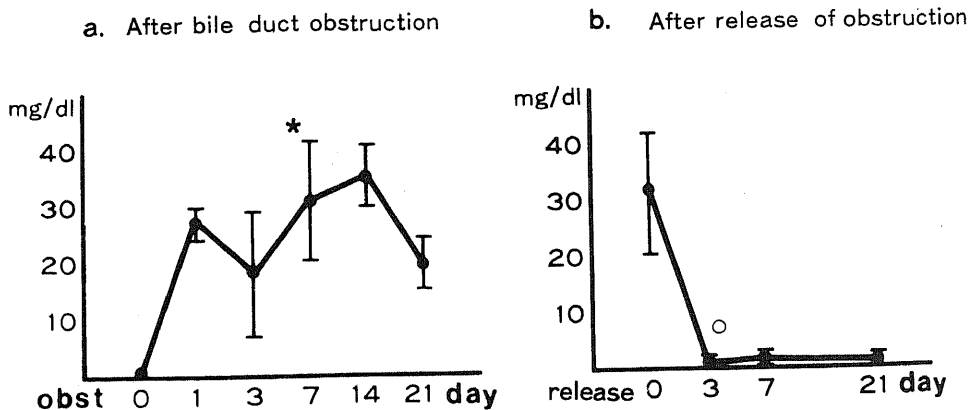


Fig. 4. Changes in biliary bilirubin level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S.E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

o Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

は 18.26 ± 11.03 mg/dl, 7 日では 31.28 ± 10.50 mg/dl, 14 日では 35.63 ± 5.44 mg/dl と上昇傾向であったが, 21 日では 19.79 ± 4.55 mg/dl と低下した (図 4-a)。

閉塞解除後 3 日では 0.29 ± 0.15 mg/dl, 7 日では 1.86 ± 0.24 mg/dl, 21 日では 0.67 ± 0.49 mg/dl と急速に低下してほぼ正常となった (図 4-b)。

2. 胆汁中 Al-p 値

正常値は 2.2 ± 0.5 u であり, 閉塞 1 日では 9.4 ± 1.8 u, 3 日では 6.9 ± 2.9 u, 7 日では 7.0 ± 2.3 u, 14 日では 7.0 ± 2.9 u, 21 日では 7.7 ± 4.8 u とほぼ平行状態であった (図 5-a)。

閉塞解除後 3 日では 8.2 ± 2.8 u, 7 日では 8.0 ± 2.0

u, 21 日では 13.1 ± 3.4 u と正常値に復さずやや高値を保っていた (図 5-b)。

3. 胆汁中 γ -GTP 値

正常値は 7.8 ± 2.0 u であり, 閉塞 1 日では 6.3 ± 4.5 u, 3 日では 16.5 ± 12.0 u とやや上昇した。7 日では 119.0 ± 33.2 u と急上昇し, 14 日では 157.6 ± 73.3 u, 21 日では 247.6 ± 93.3 u と上昇を続けた (図 6-a)。

閉塞解除後 3 日では 10.0 ± 5.0 u とほぼ正常近くなり, 7 日では 4.6 ± 1.2 u, 21 日では 15.0 ± 10.0 u と経過した (図 6-b)。

III. 胆汁排泄動態に関する検索

1. 胆道内圧

正常値は 10.0 ± 3.0 cm H₂O であった。閉塞 1 日では

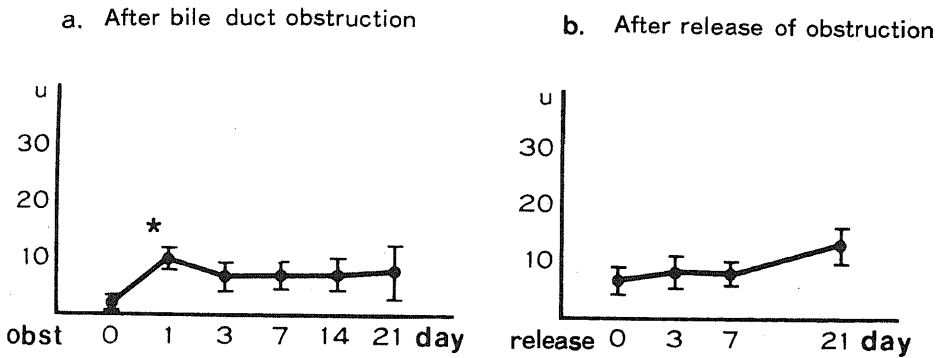


Fig. 5. Changes in biliary Al-P level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

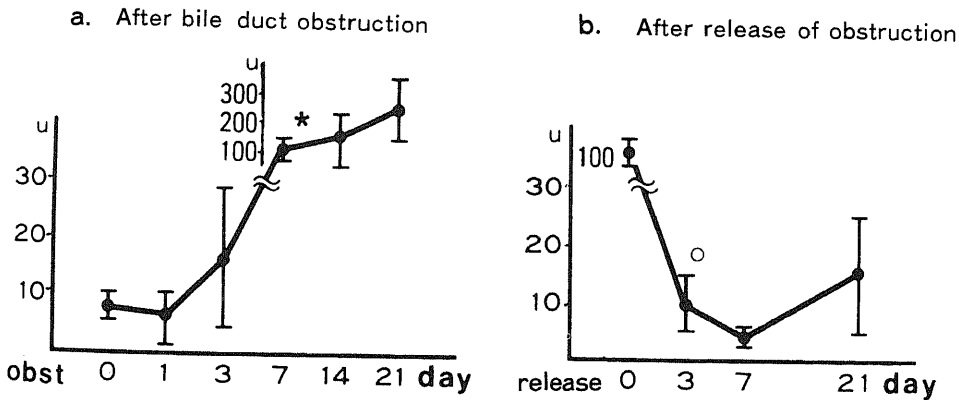


Fig. 6. Changes of biliary γ -GTP level after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

○Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

10.5±2.5 cm H₂O とほとんど上昇をみないが、閉塞3日で急上昇し 22.0±2.0 cm H₂O となった。その後7日で 20.5±1.5 cm H₂O, 14日では 21.0±2.5 cm H₂O, 21日では 22.5±2.0 cm H₂O と横這い傾向を示した(図7-a)。

閉塞解除後3日で、9.5±1.5 cm H₂O, 7日で 10.0±1.0 cm H₂O, 21日で 9.0±2.5 cm H₂O と解除以降はほぼ正常範囲であった(図7-b)。

2. 色素排泄開始時間

正常では ICG 注入後 6.5±0.5 分で色素排泄をみた。閉塞1日では 11.0±3.0 分を要し軽度遅延した。閉塞3日で 24.0±6.0 分, 7日で 21.5±2.5 分, 14日で 22.0±11.0 分, 21日で 23.0±7.0 分とそれぞれ遅延を認めたが、閉塞期間による有意差はなかった(図8-a)。

閉塞解除後では 21日でも 13.5±6.5 分とまだ遅延を認めていた(図8-b)。

3. 時間当り胆汁排泄量

正常では 0.18±0.02 ml/hr/100 g とほぼ一定した排泄量を示したが、閉塞1日では 1時間値 0.35±0.05 ml/hr/100 g と急上昇し、その後4時間値 0.42±0.02 ml/hr/100 g, 8時間値 0.34±0.01 ml/hr/100 g と増加したままであった。閉塞3日の成績は閉塞1日とほとんど変わらなかった。閉塞7日では 1時間値 0.55±0.19 ml/hr/100 g と閉塞1日に比べ増加の程度が大であり、4時間値 0.35±0.10 ml/hr/100 g, 8時間値 0.27±0.06 ml/hr/100 g と高排泄量ながら徐々に減少する傾向を示した。閉塞14日では 1時間値 0.65±0.15 ml/hr/100 g, 4時間値 0.45±0.20 ml/hr/100 g, 8時間値 0.36±0.11 ml/hr/100 g, と閉塞7日とほぼ同じ傾向を示した。閉塞21日では排泄量はさらに増加し、1時間値 1.50±0.50 ml/hr/100 g, 4時間値 0.75±0.21 ml/hr/100 g, 8時間値 0.62±0.15 ml/hr/100 g と、推移

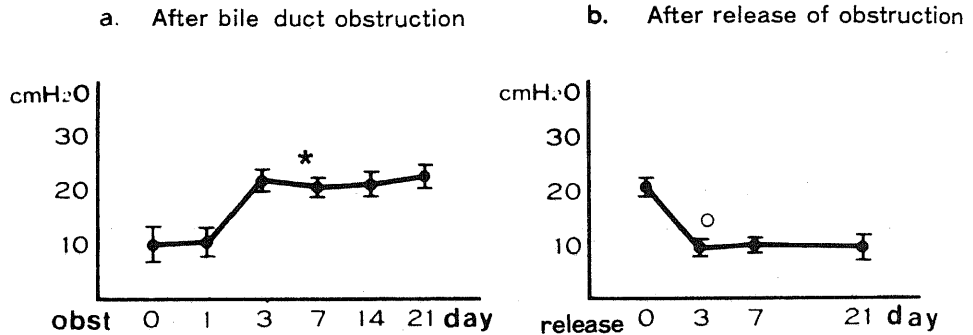


Fig. 7. Changes in intracholedochal pressure after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean ± S E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

○Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

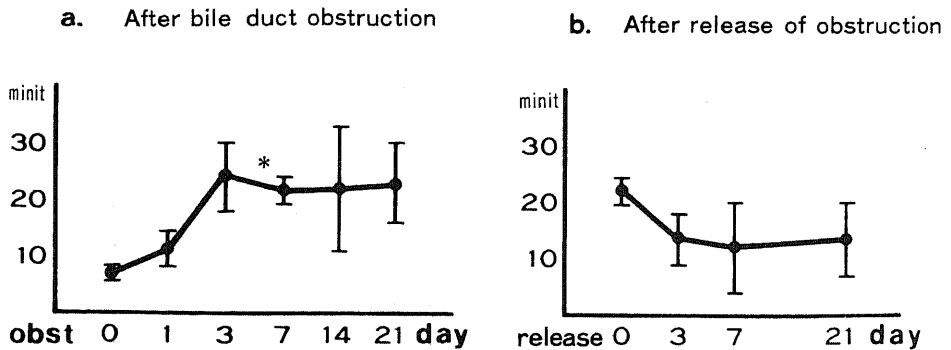


Fig. 8. Changes in starting time of ICG excretion following intravenous ICG injection after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean ± S E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

した。すなわち、閉塞期間とともに排泄量は増加する傾向がみられた(図9-a)。

閉塞解除後の推移は3日で1時間値 0.34 ± 0.02 ml/hr/100g, 4時間値 0.36 ± 0.06 ml/hr/100g, 8時間値 0.30 ± 0.02 ml/hr/100g と正常より多い量で横這いを示した。解除後7日, 21日でも排泄量は解除3日に比べて減少したものの, 正常には復さなかった(図9-b)。

4. ICG 濃度

胆汁中 ICG 濃度をみると, 正常では1時間値 3.05 ± 0.73 mg/dl と高値を示し, その後4時間値 1.10 ± 0.26 mg/dl, 8時間値 0.27 ± 0.10 mg/dl と, 時間ととせに急速に減少した。閉塞1日では, 1時間値 1.00 ± 0.42 mg/dl, 4時間値 0.38 ± 0.14 mg/dl, 8時間値 0.17 ± 0.04 mg/dl であり, 閉塞3日では, 1時間値 0.76 ± 0.09 mg/dl, 4時間値 0.66 ± 0.24 mg/dl, 8時間値 0.31 ± 0.15 mg/dl であった。閉塞7日では, 1時間値 0.64 ± 0.12 mg/dl, 4時間値 0.42 ± 0.22 mg/dl, 8時間値 0.16 ± 0.08 mg/dl と, 減少した。閉塞期間の延長につれ1時間値の濃度が低下し, その後遷延傾向がみられるものの, 正常と同様に漸減した。しかし, 閉塞14日以降では, 3時間目に peak がみられ, 閉塞14日

では, 1時間値 0.50 ± 0.21 mg/dl, 3時間値 0.69 ± 0.07 mg/dl, 8時間値 0.29 ± 0.02 mg/dl であった。閉塞21日では, 1時間値 0.24 ± 0.09 mg/dl, 3時間値 0.38 ± 0.06 mg/dl, 8時間 0.10 ± 0.04 mg/dl となり, やはり1時間値の ICG 濃度は閉塞期間とともに減少した(図10-a)。

解除後の変化をみると, 3日では, 1時間値 1.11 ± 0.51 mg/dl, 4時間値 0.59 ± 0.20 mg/dl, 8時間値 0.08 ± 0.02 mg/dl, 7日では, それぞれ 2.27 ± 0.80 mg/dl, 0.86 ± 0.51 mg/dl, 0.33 ± 0.13 mg/dl であった。21日では, それぞれ 1.48 ± 0.57 mg/dl, 0.86 ± 0.30 mg/dl, 0.26 ± 0.05 mg/dl となり, 急速に回復したが, 21日目でも正常状態には復しなかった(図10-b)。

5. ICG 排泄量及び回収率

前述したように, 時間当り胆汁排泄量と ICG 濃度より算出した8時間の全 ICG 量を ICG 排泄量として, これを体重100g 当りについての量で計算すると, 正常では 1.85 ± 0.15 mg/100g を示した。すなわち, 静脈内注入量が2 mg/100g 体重であることから, 正常では平均92%の ICG が胆汁中に回収されたことになる。以下同様の方法で比較すると, 閉塞1日では, 1.29 ± 0.31

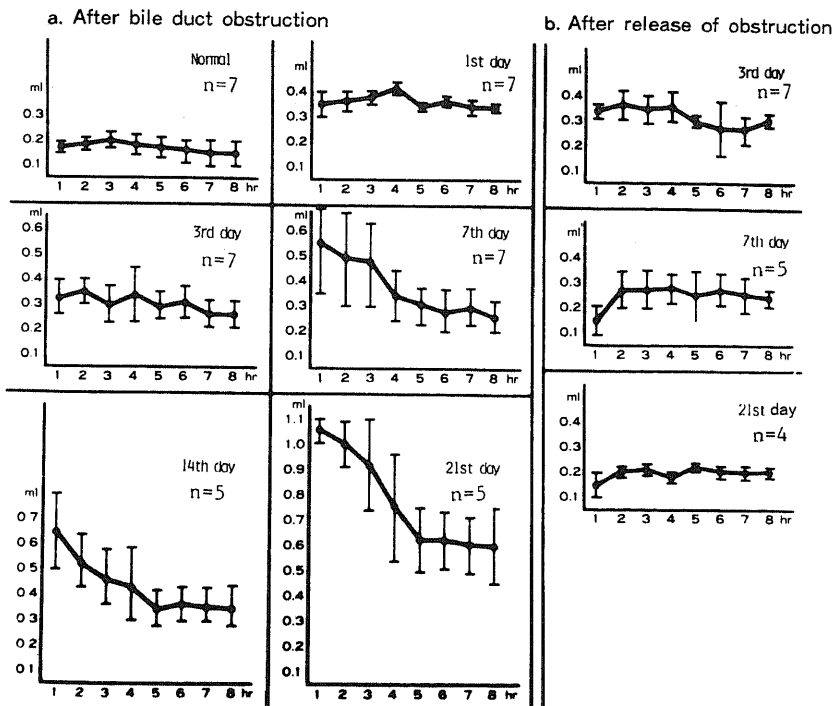


Fig. 9. Changes in bile excretion rate per hour (ml/100g body weight/hr.) after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Bile excretion rate per hour is indicated with ml/100g body weight/hr. Values are mean \pm S.E.

mg/100 g で、平均 64 % の回収率であり、3 日では 1.42 ± 0.08 mg/100 g で回収率 71 % であった。7 日では 1.10 ± 0.11 mg/100 g で回収率 55 % であった。14 日では 1.26 ± 0.12 mg/100 g で回収率 63 %、21 日では 1.22 ± 0.09 mg/100 g で回収率 61 % であった (図 11-a)。

閉塞解除後は、3 日では 1.36 ± 0.14 mg/100 g で回収率 68 %、7 日では 1.51 ± 0.13 mg/100 g で回収率 75 %、21 日では 1.72 ± 0.18 mg/100 g で回収率 86 % であった。すなわち、解除後の回収率は徐々に増加したが、解除後 21 日たっても依然として正常の回収率までには達しなかった (図 11-b)。

6. 走査電子顕微鏡による観察

1) 正常ラット

a 毛細胆管 (写真 1, 2)

毛細胆管は肝細胞の細胞間隙として存在し、肝細胞索の規則正しい配列とともに、肝細胞中央に 1 本の溝として現われる。その走行は素直で、時に側枝を出す連続して門脈域に達する。毛細胆管の内径は約 1μ で、その内面は肝細胞由来の多数の microvilli で埋めつくされている。その microvilli は辺縁では比較的短かく、 $0.1 \mu \sim 0.3 \mu$ であるが、底面のそれは $0.3 \mu \sim 0.5$

μ と丈が長くなっている。毛細胆管周辺の肝細胞表面は比較的平坦であるが、所々に小突起がみられる。Disse 腔に面した肝細胞には多数の microvilli がみられ、類洞内皮細胞に大小の小孔を認める。隣接する肝細胞間には間隙なく、その接点はジグザグの凹凸を示し密に接していた。

b 肝外胆管 (写真 3, 4)

柔らかなピロード様うねりがみられ、凹凸をなしている。個々の胆管細胞は区別され、その表面はびつりと microvilli で埋めつくされている。その丈は $0.1 \mu \sim 0.3 \mu$ と毛細胆管のそれに比べ短い。

2) 胆道閉塞ラット

a 毛細胆管

閉塞 1 日目 (写真 5, 6) の毛細胆管は肝細胞の中心を走行し、正常時に溝として存在した深まりは同じ程度であるが、tight junction の方向に不規則に拡大していた。底面の深まりはなく、むしろ一部隆起したようにみえる microvilli は密に存在し、不規則に入り乱れ内腔を埋めている。一部の microvilli は $0.5 \mu \sim 1 \mu$ と伸長していた。肝細胞表面は毛細胆管に没って大小のくぼみが出現し、一部には球状の隆起がみられた。また、様々な憩室様変化がみられた。大きなくぼみに

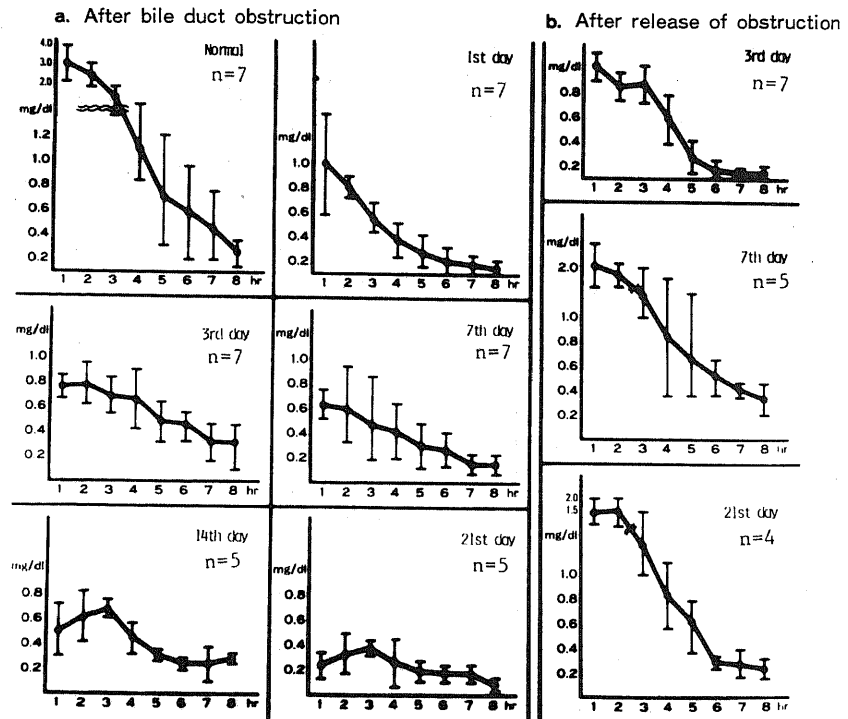


Fig. 10. Changes in biliary ICG concentration after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are \pm S.E.

向って毛細胆管が枝を出し、いまにも連続しそうな像を得た。また、それが連続し、大きなくぼみが毛細胆管の憩室になったと思われる像を呈した。

閉塞3日目(写真7)になると、門脈域近くと肝小葉中心部で、その形態に変化が生じる。門脈域近くでは、毛細胆管の拡張、蛇行、側枝、憩室が著明となり、marginal ridgeを除き、その底面 microvilli が消失した。一方肝小葉中心部では、拡張は前者ほど著明でなく、底面 microvilli の存在も認められた。肝細胞表面には大きなくぼみはなくなり、全体に小さな突起が出現した。

閉塞7日以降(写真8, 9)になると、門脈域では肝細胞索の配列に乱れが生じ、毛細胆管の走行に凹凸がみえ始めた。毛細胆管は不規則に拡張、蛇行し、その管径は2~3 μ に達し、肝細胞表面の約1/4近くを占めるようになった。microvilli は marginal ridge においても消失した。またその底面は凹凸不整となり、あたかも bridge を形成するがごときであり、所々その先端は球状に膨隆していた。肝小葉中心部では底面の凹凸は比較的軽度であった。

閉塞14日目、21日目においてその形態は閉塞7日目の状態とほとんど変りなかった。

b 肝外胆管

閉塞3日目までは、ほぼ正常と変りなかった。

閉塞7日目(写真10)になると、柔らかなピロード様うねりは完全に消え、表面は平坦となった。個々の細胞は丸みがとれ、平板状となり、その microvilli の

数も急激に減少したが、なお microvilli は全般に残存していた。

閉塞14日目(写真11, 12)以降では、胆管表面は平坦になり、個々の細胞はその中心部で完全に microvilli を消失し辺縁のみに残り、あたかもモザイク様の感を呈した。所々に cilia の出現をみた。

3) 閉塞解除ラット

a 毛細胆管

閉塞解除後3日目の像をみると、門脈域、小葉中心部で、拡張はややとれ、蛇行、憩室様変化もほとんどみられなくなった。底面の凹凸も消失していた。microvilli は、門脈域で、marginal ridge にかなり出現をみるものの底面では出現していない。小葉中心部ではその形態はほぼ正常近くになっているが、底面 microvilli の数はまだまばらである。

閉塞解除後7日目(写真13, 14)では、毛細胆管の走行は素直となり拡張がほとんどとれ、あたかも正常の状態になっている。しかし、その microvilli はまだ十分に発生しきっていない。

閉塞解除後21日目(写真15, 16)になると、毛細胆管の走行は全く正常と変わらなくなり、また microvilli も底面で出現し、正常と思われる状態が多くなった。しかし、一部にまだ底面 microvilli が密集しない部分を残していた。

b 肝外胆管

閉塞解除後7日目までは、全体に cilia の存在が目立ったが、個々の細胞表面の microvilli は閉塞時とほとんど変りなかった。

閉塞解除21日目になっても、胆管表面は依然平坦で、ピロード様うねりは出現しなかったが、microvilli は個々の細胞を区別できるほどに増加していた。

考 察

従来、閉塞性黄疸に関する研究は肝臓の病態を中心として進められてきているが、閉塞性黄疸を解除した場合に、その減黄効果に関係の深い胆汁排泄能について検討した研究¹⁾²⁾は少なく、いわんや胆汁排泄能に影響を与える胆管の微細構造がどのように回復していくかについての研究は皆無といって過言ではない。著者はこの点に着目し、以上に示した実験的研究を行ったわけである。

さて、従来、閉塞性黄疸ラットを作成する方法として総胆管を二重結紮し切断する方法が行われてきているが、著者は閉塞解除後の観察も容易に行える岩月ら³⁾の方法に準じて総胆管カニューレション法を採用した。本法によっても、胆汁路は再開通することなく、しかも胆汁の逆流の影響を受けずに長期に閉塞され、閉塞

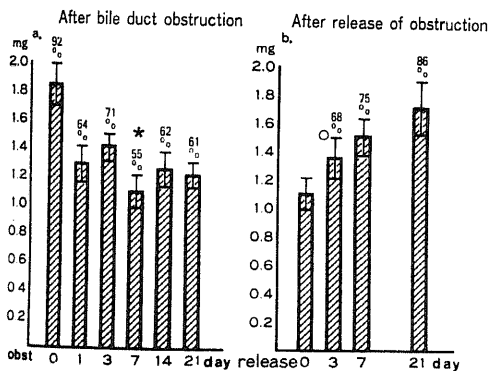


Fig. 11. Changes in biliary ICG volume and its collection rate following intravenous ICG injection after bile duct obstruction (a) and release of obstruction (b). Values are mean \pm S.E. Numbers of the experimental animals are same as Fig. 1.

*Significantly different ($p < 0.001$) from pre-obstruction (0 obst. day).

○Significantly different ($p < 0.001$) from pre-release (0 release day).

解除後の胆汁の腸管への流出もスムーズになることが確認された。なお、閉塞解除時期を閉塞7日目に行ったのは、種々の生化学的検査がピークに達しその後横這いを示したのと、形態学的に毛細胆管の変化が固定した時期が7日目頃であったという理由で、この時期に閉塞解除を行った。

閉塞性黄疸の閉塞初期における毛細胆管壁のAl-p活性の増加の成因には、細胞膜自体の変化による一次的なもの、あるいは毛細胆管内圧の上昇による二次的なもの、すなわち、毛細胆管壁における生成亢進と、肝細胞からの排泄障害とがあげられている。著者の実験からも、閉塞後血清Al-p値が急激に上昇するのに対し、胆汁中Al-p値は軽度の上昇に終ることから、肝細胞での生成亢進が主体となって、それに排泄路障害の加わることが推察された。また、血清Al-p値が7日目以降下降するのは、肝細胞由来のAl-pの生成亢進が、閉塞性黄疸の長期化にともない肝細胞自身がdamageを受け低下するためにおこる現象であると考えられる。

閉塞解除後のAl-p値の推移をみると、血清Al-p値が解除後3日目ではほぼ正常に復するのに対し、胆汁中Al-p値は解除時のそれとほぼ変わらずに21日目まで推移した。このことは、Al-p値の生成亢進が解除後も持続していることを示し、後述する γ -GTP値の推移や、解除後の毛細胆管壁の回復過程とも関連して興味深い所見であると考えられる。

胆汁中 γ -GTPに関する研究⁴⁾は少なく、いまだその意義は明確にされていない。著者の成績では、血清 γ -GTPの増加は閉塞3日目ではほぼピークに達してその後有意の差を認めなかったが、胆汁中の γ -GTPは閉塞7日目より急速に上昇し、その有意差は著明であった。この時期は、胆道内圧が高まって毛細胆管の拡張が門脈域に近いところから肝小葉中心側にも及ぶ頃で、さらに毛細胆管、肝外胆管のmicrovilliが高度に消失する時期であることから、 γ -GTPの活性亢進は胆道内圧やmicrovilliの増減と密接な関係にあり、しかも活性亢進の部位や血中逸脱機構がAl-pと異なることが予想された。なお閉塞7日目以降も胆汁中 γ -GTPが上昇し続けたことは、閉塞性黄疸患者の胆汁中 γ -GTP値を測定することにより、その病期がある程度予測できるものと推察している。

一方、閉塞解除後の γ -GTPの推移についても、Al-p値の推移と異なり、血中、胆汁中ともに解除後早期に正常に復する傾向を示した。以上の事実を形態学的な回復過程の所見と対比させ考察すると、胆道閉塞による γ -GTP活性亢進は胆道内圧に敏感に反応し、しかも活性亢進の主たる部位は毛細胆管壁の肝細胞膜に

あり、Al-pは胆道内圧にそれほど敏感に反応せず、しかも活性亢進の主たる部位は毛細胆管以外の肝細胞膜側にあると推察された。

胆汁排泄機能に関しては、種々の研究^{5)~10)}がなされており、胆汁排泄に影響を及ぼす因子は多くあげられている。胆道内圧もその1つであり、Hawthorneら¹²⁾によれば、胆道内圧が30 cmH₂Oになると肝細胞排泄圧を越えるため、肝細胞の毛細胆管への胆汁排泄は停止するとしている。著者の実験でも閉塞3日以降の胆道内圧はほぼ平衡に達した。これは胆道内圧が一定レベルに達すると胆汁排泄がかなり抑制されることを示しているが、これがただちに胆汁排泄停止を表現しているか疑問である。すなわち、胆汁排泄が完全に停止したならば、胆道内圧がむしろ減少したり、白色胆汁となったりすることが予想されるからである。著者の成績では、胆道内圧がある程度高値で保たれること、特殊な例を除いて白色胆汁となる例が少ないことから、胆道が完全に閉塞されても何らかの条件が加わらない限り、肝細胞より胆管への胆汁排泄は当然抑制を受けるが特続しているものと推察する。このことは、浅野¹³⁾が完全閉塞状態でも、肝細胞膜色素排泄率(h-ICG)がある程度保たれていると報告している所見と一致している。

胆汁排泄能と毛細胆管microvilliの関係について、Eringer¹³⁾は、microvilliが消失すると排泄吸収面積が減少し、胆汁排泄量が低下するという仮説をたてている。しかし、著者の実験期間の中では、閉塞期間が長期化すればするほどmicrovilliの消失が著明となるにもかかわらず、閉塞解除直後の胆汁排泄量は増加した。このことからすると、肝細胞は胆道閉塞によって胆道内圧が高まっているとき、水鉄砲の状態と同じで肝細胞自身に障害がない限り、肝細胞は常に多量放出準備状態にあり、胆道内圧が下って出口が開放されると一斉に放出されることが予想された。胆道内圧が閉塞解除によってすぐに正常に復したことは当然であり問題はない。

胆汁排泄能を生化学的にみる指標として、Bromsulphalein (BSP)、ICGの胆汁色素が用いられてきた。とくにICGは肝臓に特異的にとりこまれ代謝されることなく胆汁と共に腸管に排泄されることから、肝臓の色素排泄試験に多く用いられてきている¹⁴⁾。黒田¹⁵⁾の実験によると、経静脈的に注入されたICGは頰洞よりDisse腔を経て肝細胞に入り、滑面小胞体、分泌小胞体、及びライソゾームを経て毛細胆管に排泄されることが証明されている。肝疾患における血中ICGの変動を検索した報告¹⁶⁾はかなりみられるが、胆汁中ICG濃度の変動に関する研究は少ない。Wheelerら¹⁷⁾は、犬を用

いて胆汁中 ICG 濃度を測定している。その報告によれば、経静脈的に投与された ICG は 6 時間後までにほぼ投与量の 100% が胆汁中に回収されるとしている。そこで著者は、ICG を静脈内に投与し胆汁中に出現する推移をいくつかの項目にわたって観察し、閉塞性黄疸における胆汁排泄能を類推しようとした。検査項目の項でも述べたが、閉塞各期における胆汁排泄の時間的な回復過程を知ることができる点で意義が大きく、著者の調べた範囲では閉塞性黄疸におけるこのような観察を行った報告は見当たらない。

その結果、まず色素排泄時間については、閉塞によってある程度の延長傾向があるもののその期間との間に有意の相関はみられなかった。しかし、胆汁排泄量と ICG 濃度との間には興味ある結果が得られ、両者の間に逆相関があるようにみえた。すなわち、胆汁排泄量については閉塞期間とともに解除直後の胆汁排泄量が増加したが、ICG 濃度は逆に低下する傾向を示した。ついで両者のピーク時間を見ると、胆汁排泄量については各時期ともその 1 時間値にピークをみたが、ICG 濃度は閉塞 7 日目までは 1 時間値にピークをみたものの閉塞 14 日以降になると 3 時間値にピークをみるようになった。胆道閉塞による胆汁排泄能の抑制が顕著にみられたのは ICG 排泄量すなわち回収率であり、胆道閉塞 7 日以降は正常が 92% の回収率であるのに対し、60% 前後にまで低下した。一方、閉塞 7 日目で閉塞を解除したラットにおける回復過程を見ると、ICG の回収率は閉塞解除 7 日たっても平均 76% であり、閉塞解除後 21 日たつてようやく平均 82% と正常近くに戻った。

以上の所見は閉塞性黄疸の病態、とくに閉塞解除後の胆汁排泄能の回復過程を考えるうえで、2・3 の興味ある示唆を与えている。すなわち閉塞性黄疸では、解除後も肝細胞の色素排泄能の抑制は胆汁排泄量でもって補おうとする防禦機構が存在する可能性がある。しかし、それにはある程度限界があり、閉塞期間が長びくと明らかに閉塞解除後の回復過程は抑制をうけ、みかけ上生化学的検査で正常に復しても、相当期間胆汁排泄能は回復していない。

肝の微細構造に対する研究^{19)~25)}は、電子顕微鏡の発達により急速に発展し、加えて走査電子顕微鏡の開発により、従来の平面観察から立体的観察が可能になった。その資料作成方法は、その目的により様々な方法²⁶⁾²⁷⁾があるが、著者の行った digital fracture 法はもっとも簡単でかつ断面は肝細胞接合部を表現し、類洞、肝細胞表面、毛細胆管が同一面にとらえられ、その観察に有利と思われる。しかし、線維成分の多い門脈域に関しては、その観察は不十分となり欠点としてあげら

れる。ラットの閉塞性黄疸時の走査電子顕微鏡による形態観察に関し、本邦に比べると欧米にその報告は多いが、閉塞解除前後にわたって観察された報告はみあたらない。

Compayno ら²⁸⁾は、閉塞 1~7 日まで毛細胆管及びその周囲の形態を報告している。それによると、閉塞 3 日目で毛細胆管は拡張蛇行し、側枝、憩室の出現と microvilli の消失をみ、さらに 7 日目まで肝細胞表面の sanalation, stub holl の出現を観察している。Juand ら²⁹⁾は、肝細胞を分離し毛細胆管が marginal ridge の microvilli で内腔が埋めつくされている状態を報告している。一方、透過電子顕微鏡による観察では、内外に多数の報告をみ、肝細胞内から毛細胆管腔への細胞質の変化を表わしているものが多い。すなわち Layden ら³⁰⁾、山口ら³¹⁾、市田³²⁾による毛細胆管面の細胞膜の evagination, pericanalicular ectoplasma の突出の報告や、Steiner ら³³⁾の edematous microvilli による毛細胆管腔の閉塞などの報告が目立つ。

著者の実験結果では、前述の諸氏の報告に加えて、2・3 の興味ある特徴的所見を得た。その第 1 は、閉塞 24 時間の所見である。毛細胆管は tight junction の方向にのみ広がり、底面は不整になり、microvilli が複雑に発達し内腔を埋めるような様相を呈し、一部の microvilli の伸長さえみられた。この現象は、胆道における胆汁うっ滞のため、胆道内圧を下げ、胆汁排泄面積を広げて排泄量を促そうとするためと思われる。

その 2 は、毛細胆管周囲の変化である。大小のくぼみに向って毛細胆管壁より側枝が出ており、大小のくぼみは次第に毛細胆管の一部となって憩室状を呈する像が得られた。すなわち、毛細胆管は内腔からのみ拡張するのではなく、肝細胞側からの変化も関与していると推測された。

その 3 は、閉塞 7 日目で出現する底面の bridge 様の変化である。これらは intracholestasis に時にみられる変化であり、pericanalicular ectoplasma をとらえているものと思われる。これは胆汁の流れを一時とめる役割をなしているのではないかと推察する。

閉塞性黄疸における肝外胆管の変化^{34)~36)}についてみると、胆道内圧の上昇とともに胆管壁の拡張がおこることは当然であるが、胆管壁の各細胞は扁平となり、microvilli が 7 日目頃より徐々に消失してくる像が得られた。しかし、その消失は毛細胆管のそれに比べ遅れた。これは、正常肝外胆管は柔らかなうねりが見られ、それだけ拡張に対して予備能力があるためと推察された。

前述したように、閉塞解除後の回復過程に関する観察は、内外の文献にその報告はない。著者の観察では、

閉塞解除後の毛細胆管は、まず蛇行、憩室がなくなり、次に拡張、側枝がとれる。同時に内腔面に microvilli が出現し、徐々にその数を増して行く。しかし、その回復は遅く、解除後 21 日たってもまだ完全には microvilli が出現していなかった。これらの所見は前述した血清や胆汁中の生化学的検査、胆汁排泄の検索結果をうらずけている。

以上、閉塞性黄疸における閉塞解除後の胆汁排泄能回復過程の追求を目的として、実験的に胆道閉塞ラットを作成し、胆道閉塞解除前後において、血清生化学的検査、胆汁中生化学的検査、かつ胆汁排泄能の検索を行いこれらと走査電子顕微鏡による形態学的検索の所見を対比しながら考察してきた。その結果、胆管酵素である Al-p や γ -GTP の活性亢進機構、排泄機構、および閉塞解除後の胆汁排泄回復過程などについてかなりの知見が得られたものと考えている。

閉塞性黄疸における閉塞解除後の胆汁排泄能の病態をまとめると、胆汁排泄能は閉塞期間が長びくにつれて障害をうけたが、その障害は胆汁排泄量や色素排泄能と逆相関しており、胆汁排泄能の回復には閉塞 7 日目で解除したもので 21 日以上を要した。これらの所見は走査電顕による microvilli の減少を主とした胆管の形態学的変化からもうらづけられた。これらの結果は、浅野の ICG plasma transfer rates における閉塞時の肝細胞膜色素逆流率 (b-ICG) 値の著明な低下と解除後の b-ICG 値、肝細胞膜色素排泄率 (h-ICG) 値の回復遅延の結果をうらづけたものと考えている。

著者の実験から観察された以上の所見は、著者の実験期間、実験条件の中では可逆的な変化であると考えられたが、さらに閉塞期間が延長したり、胆道感染などの因子が加わるとこれらの変化が不可逆的な変化となって黄疸が遷延する可能性があるものと推論された。

結 論

著者は、閉塞性黄疸解除時の胆汁排泄能の回復過程を追求することを目的として、実験的にラットを用いて胆管を閉塞し、閉塞解除前後にわたって、血清ならびに胆汁の生化学的検査、胆汁排泄能の検索、走査電子顕微鏡による胆管の微細構造の観察を経時的に行った。その結果、以下の知見を得た。

1. 胆管酵素の推移をみると、Al-p は閉塞後 3~7 日目をピークとして血中、胆汁中ともに急増加したが、閉塞を解除すると、血中が 3 日目で正常に復したのに対し、胆汁中では増加したままで推移した。一方、 γ -GTP は閉塞後 Al-p と同様の変化を示したのに対し、胆汁中では 7 日目以降も有意に上昇を続け、閉塞解除

によって血中、胆汁中とも 3 日目で正常に復した。すなわち、閉塞性黄疸における Al-p と γ -GTP の活性増加機構には明らかな差異がみられ、閉塞性黄疸において胆汁中 γ -GTP を測定することは病期判定に役立つ可能性のあることが示唆された。

2. 胆道閉塞解除直後の胆汁排泄能を閉塞期間別に見てみると、胆道内圧は閉塞 3 日目でピークに達し、その後高値を保持したが、胆汁排泄量と色素排泄量との間には逆相関がみられた。すなわち、胆汁排泄量は閉塞解除直後、閉塞期間の長さによって増加する傾向を示したのに対し、色素排泄量は閉塞期間とともに下降し、回収率でみると閉塞 7 日目以降では平均 60% にまで低下した。時間当りの色素排泄量にも閉塞期間との間に相関がみられ、閉塞 7 日目までは 1 時間値にピークをみたのが、閉塞 14 日目以降ではピークがずれて 3 時間値にみられるようになった。閉塞 7 日目ラットの閉塞解除後の胆汁排泄能の回復過程をみると、胆汁排泄量は徐々に減じて正常に復した。一方回収率でみた色素排泄量は解除 7 日を経ても平均 76% であり、21 日目で平均 86% と胆汁排泄量に比べて回復は遅かった。

3. 走査電子顕微鏡による肝外胆管、毛細胆管の形態学的変化をみをと、閉塞 1 日目では、microvilli はむしろ発達して内腔を埋めるほどであったが、閉塞 7 日目以降になると、microvilli はむしろ消失し、毛細胆管に bridge 様変化が出現するようになった。閉塞解除後は、徐々に胆管の拡張はとれ、解除 7 日目では microvilli の出現を再びみるようになったが、解除 21 日目でも完全には復さなかった。すなわち、これらの所見は、上記 1, 2 の結論を裏づけた。しかし我々の実験では毛細胆管の変化は可逆的なものであった。

以上より、閉塞性黄疸解除後の胆汁排泄能は、閉塞期間が長びくにつれて障害をうけ、一般生化学的検査の所見がみかけ上正常に復しても、胆汁排泄能ならびに胆管の形態学的変化の回復には相当期間を要することが判明した。すなわち、黄疸期間が長くなることは黄疸遷延の一要因となりうるということが結論された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた宮崎逸夫教授、また研究に際し、終始直接指導をいただいた永川宅和講師に対し深甚なる謝意を捧げます。

本稿の要旨は、第 12 回日本消化器外科学会総会に発表した。また、昭和 55 年度厚生省特定疾患対策の助成金を受けた。

文 献

1) Walter, W., Greene, C. H. & Frederikson, C. H.: The composition of the bile following the relief of biliary obstruction. *Ann. Surg.*, 91, 686-693

(1030).

- 2) 白川洋一・王熊正税:胆道閉塞解除後の胆汁分泌. 医学のあゆみ, 115,911 - 919 (1980).
- 3) 岩月 淳・河野信博・三谷 進・長尾 桓・金高伸也・菅原克彦:ラットでの肝外閉塞性黄疸の実験モデルに関する研究. 日消外会誌, 11, 178 - 182 (1978).
- 4) Miura, T., Matuda, Y., Tsuji, A. & Katunuma, N.: γ -GTP from human and rat kidney, liver, and bile. J. Biochem., 89, 217 - 222 (1981).
- 5) 大菅 俊:胆汁の生成と排泄機能. 代謝, 12, 1121 - 1127 (1975).
- 6) Wheeler, H. O.: シェフ肝臓病学, 77 - 89 頁, 東京, 広川書店. 1976.
- 7) 小林 衛:閉塞性黄疸における白色胆汁および正常化について. 日臨外会誌, 39, 43 - 48 (1978).
- 8) 小林 衛:胆汁酸代謝. 生化学, 49, 62 - 71 (1977).
- 9) Bouchier, I. D. & Cooperband, S. R.: The characteristics of white bile. Gastroent., 49, 354 - 359 (1965).
- 10) 大菅 俊:胆汁の生成と排泄機構. 代謝, 12, 126 - 130 (1975).
- 11) Hawthorne, H. R. & Rundle, F. F.: White bile in common bile duct. Am. J. Surg., 90, 397 - 401 (1955).
- 12) 浅野栄一:閉塞性黄疸における実験的研究. 十全医会誌, 87, 498 - 502 (1978).
- 13) Eringer, S.: Cholestasis. Lancet, 1, 533 - 534 (1978).
- 14) 中川昌壮:Indocyanine Greenによる胆疾患時の色素排泄機構に関する臨床的研究. 日消会誌, 69, 1287 - 1303 (1978).
- 15) 黒田博之:肝のインドシアニングリーン移送に関する電子顕微鏡学的観察. 日消会誌, 70, 1017 - 1024 (1973).
- 16) 大屋敬彦:肝細胞の色素取込み機構に関する研究. 日消会誌, 74, 720 - 731 (1977).
- 17) Wheeler, H. O., Craston, W. I. & Meltzer, J. I.: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Prog. Soc. Exp. Biol., 99, 11 - 20 (1958).
- 18) Pietro, M. & Guido, F.: Structure of rat bile canaliculi as revealed by scanning electron microscopy. Anat. Rec., 182, 499 - 514 (1974).
- 19) 藤田恒夫:走査電子顕微鏡による肝臓の微細構造の研究. 肝臓, 17, 803 - 808 (1976).
- 20) Itoshima, T., Kobayashi, T., Shimada, Y. & Murakami, T.: Fenestration endothelium of the liver sinusoids of the guinea pig as revealed by SEM. Arch. Hist. Jap., 37, 15 - 23 (1974).
- 21) 糸島達也・島田宣浩・村上宅郎:走査電子顕微鏡の世界. 医学のあゆみ, 93, 12 - 13, 94, 1 - 3 (1975).
- 22) Muto, M.: A scanning electron microscopic study on endothelial cells and kupffer cells in rat liver sinusoids. Arch. Histol. Jap., 37, 369 - 385 (1975).
- 23) 糸島達也・島田宣浩・村上宅郎:走査電子顕微鏡の世界. 医学のあゆみ, 94, 543 - 544 (1975).
- 24) 武藤正樹・西正正与:ヒト肝臓. 代謝, 13, I - II (1976).
- 25) Miyai, K., Wermer, M. M. & Richardson, A. B.: Acute cholestasis induced by lithocholic acid in the rat. Laboratory Invest., 32, 527 - 535 (1975).
- 26) Stamley, E. B. & Geoffrey, H. H.: Scanning electron microscopy of rat's liver application of freeze fracture and freeze drying techniques. Laboratory Invest., 29, 60 - 64 (1973).
- 27) Murakami, T.: Application of the scanning electron microscopy to the study of the fine distribution of the blood vessels. Arch. Histol. Jap., 32, 445 - 450 (1971).
- 28) Compayno, J., Grisham, J. W. & Louis, S.: Scanning electron microscopy of extrahepatic biliary obstruction. Arch. Pathol., 97, 348 - 351 (1974).
- 29) Juand, V., Simon, F. R. & Alistair, M. I.: Effect of bile duct ligation on the ultrastructural morphology of hepatocytes. Gastroent., 70, 85 - 92 (1976).
- 30) Layden, T. J., Schwarz, J. & Boyer, J. L.: Scanning electron microscopy of the liver. Gastroent., 69, 724 - 738 (1975).
- 31) 山口国太郎・小路敏彦:閉塞性黄疸の肝の電顕的研究. J. Clin. Electron Microscopy, 8, 213 - 222 (1975).
- 32) 市田文弘:胆汁うっ滞における肝臓の電子顕微鏡学的研究. 日本臨床., 20, 1241 - 1254 (1962).
- 33) Steiner, J. W. & Carruthers, J.: Experimental extrahepatic biliary obstruction. Am. J. Path., 40, 253 - 270 (1921).
- 34) 糸島達也・島田宣浩・村上宅郎:走査電子顕微鏡の世界. 医学のあゆみ, 94, A543 - 544 (1975).
- 35) 佐々木博:胆管上皮細胞 (Biliary epithelial

cell)の微細構造,特に増殖時における形態と機能について. 最新医学, 20, 695 - 710 (1975).

36) 谷川久一:胆管構造の電子顕微鏡的研究. 日本臨床, 24, 984 - 988 (1966).

写 真 説 明

Photo. 1. Normal hepatocyte ($\times 1,000$). Bile canaliculi have abundant microvilli in the lumen and run through the center of hepatocyte.

Photo. 2. The magnification of Photo. 1. ($\times 50,000$). Numerous microvilli are visible on the basal surface and margin. The length of microvilli is 0.5 to $0.3 \mu\text{m}$ at the basal surface and 0.3 to $0.1 \mu\text{m}$ at the margin.

Photo. 3. Normal extrahepatic bile duct ($\times 200$). It exhibits velvet-like tortuosity.

Photo. 4. The magnification of Photo. 3. ($\times 10,000$). Individual cells are distinguishable and the surface of cells is densely covered by microvilli.

Photo. 5. Bile canaliculi on the first day of obstruction ($\times 10,000$). Bile canaliculi exhibit irregular transverse dilatation, with some extension of microvilli filling the lumen. The surface of adjacent hepatocytes shows various recesses and elevation.

Photo. 6. Another canaliculus on the first day of obstruction ($\times 10,000$). The side branches extend towards large recesses and change to diverticulum in some parts.

Photo. 7. Bile canaliculus on the third day of obstruction ($\times 10,000$). The bile canaliculus in the portal area shows marked dilatation, branching and diverticulation with disappearance of micro-

villi on the basal surface.

Photo. 8. Bile canaliculus on the 7th day of obstruction ($\times 2,000$). Bile canaliculi run irregularly with marked dilatation and complete disappearance of microvilli.

Photo. 9. The magnification of Photo. 8. ($\times 20,000$). Microvilli disappear completely. The basal surface is markedly uneven with bridge-like change in some parts and the tip of bridge-like portion ballooning.

Photo. 10. Extrahepatic bile duct on the 7th day of obstruction ($\times 5,000$). Individual cells lose their roundness with decrease of microvilli.

Photo. 11. Extrahepatic bile duct on the 14th day of obstruction ($\times 500$). Extrahepatic duct is flat with mosaic marking.

Photo. 12. The magnification of Photo. 11. ($\times 5,000$). Microvilli disappear at the center of the cell except for at the cell junction.

Photo. 13. Bile canaliculi on the 7th day after release of obstruction ($\times 2,000$). Bile canaliculi run straight with disappearance of diverticulum and side branch.

Photo. 14. The magnification of Photo. 13. ($\times 10,000$) Microvilli reappear markedly at the margin but rarely on the basal surface.

Photo. 15. Bile canaliculi on the 21st day after release of obstruction ($\times 2,000$). The course of bile canaliculi has been normalized.

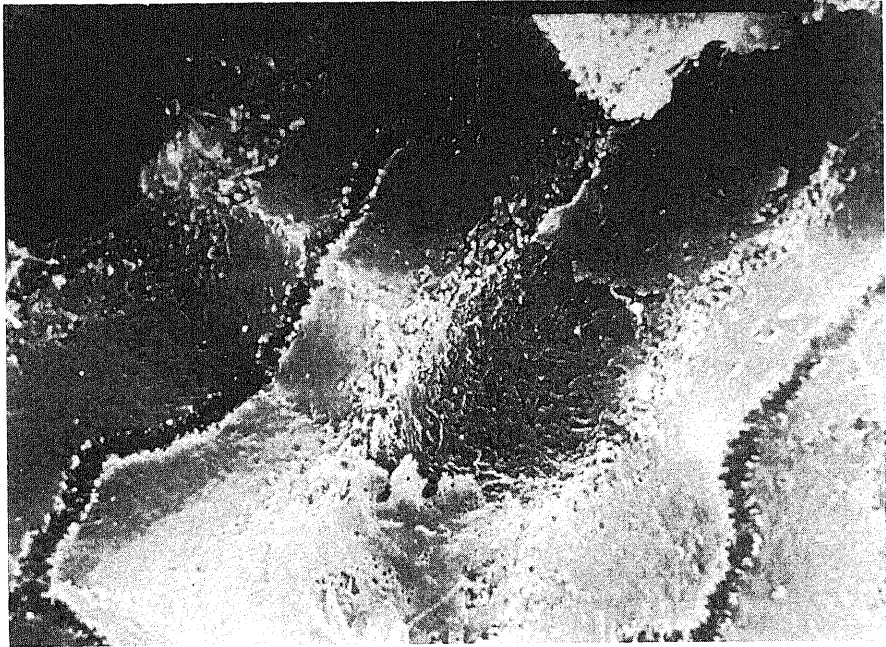
Photo. 16. The magnification of Photo. 15. ($\times 10,000$). Though microvilli has reappeared, their distribution is not yet completed.

Experimental Study of the Recovery Process of Bile Excretion after Release from Obstructive Jaundice Shunyo Otagiri, Department of Surgery (II) (Director: Prof. I. Miyazaki) School of medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 91, 429-451 (1982)

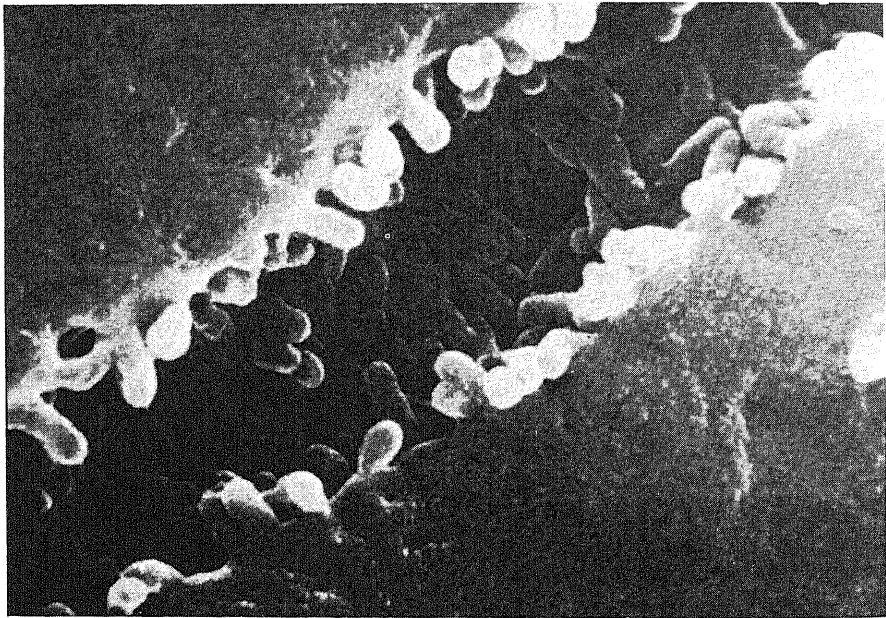
Key words: Obstructive jaundice, Bile canaliculus, Microvillus, Biliary indocyanine green, Scanning electron microscopy

Abstract

To clarify the pathologic state following relief from obstructive jaundice, experiments were performed on rats, in which the biliary duct was artificially obstructed and opened on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 21st days after the obstruction. The following parameters were examined when the obstruction was released: the intracholedochal pressure, the bile excretion rate, and the biliary indocyanine green after intravenous injection of indocyanine green (ICG) (2mg/100g body weight). Routine biochemical blood tests and scanning electron-microscopic observation (mainly of bile canaliculus) also were carried out. Similar assessments were made on the 3rd, 7th, and 21st days after release of a 7-day obstruction of the biliary duct. The results obtained were summarized as follows: The serum bilirubin and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), and the biliary alkaline phosphatase (Al-p) and bilirubin, all reached their peak levels on the 7th day after obstruction and remained there for the ensuing period. The biliary γ -GTP concentration additionally increased markedly, while the serum Al-p restored to the normal value on the 3rd day after release of obstruction, whereas the biliary Al-p remained unimproved. Concerning the bile excretory function just after obstruction release, the intracholedochal pressure reached a peak on the 3rd day and continued to be high thereafter, while the bile excretion rate was inversely correlated with the ICG concentration in the bile. In other words, the bile excretion rate showed a tendency to increase progressively with increasing period of obstruction, whereas the biliary ICG concentration tended to decline with prolongation of the obstruction. The ICG collection rate fell to 64% of the normal level on the first day of obstruction and had on relation to the duration of obstruction, the rate being still 61% on the 21st day of obstruction. However, it showed a gradual recovery after obstruction release, viz. 68, 75, and 86% on the 3rd, 7th, and 21st days respectively. Morphologically, the bile canaliculi obstructed showed tortuosity, branching, diverticulation, and dilatation with disappearance of microvilli, which became increasingly pronounced as the obstruction period was longer. Release of obstruction was followed by a rapid recovery from these morphologic changes, though reappearance of microvilli was delayed.



写 真 1



写 真 2

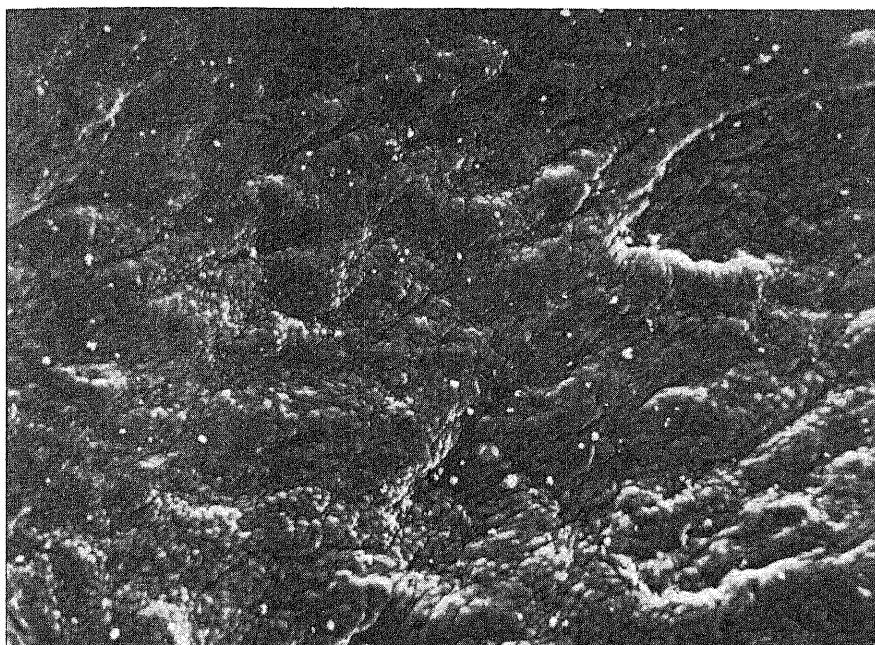


写真 3

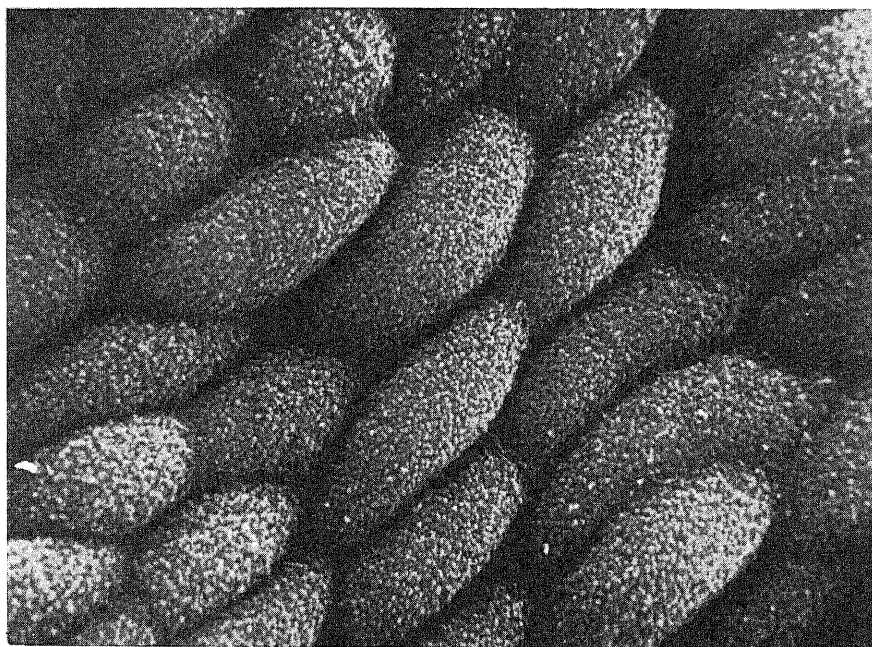
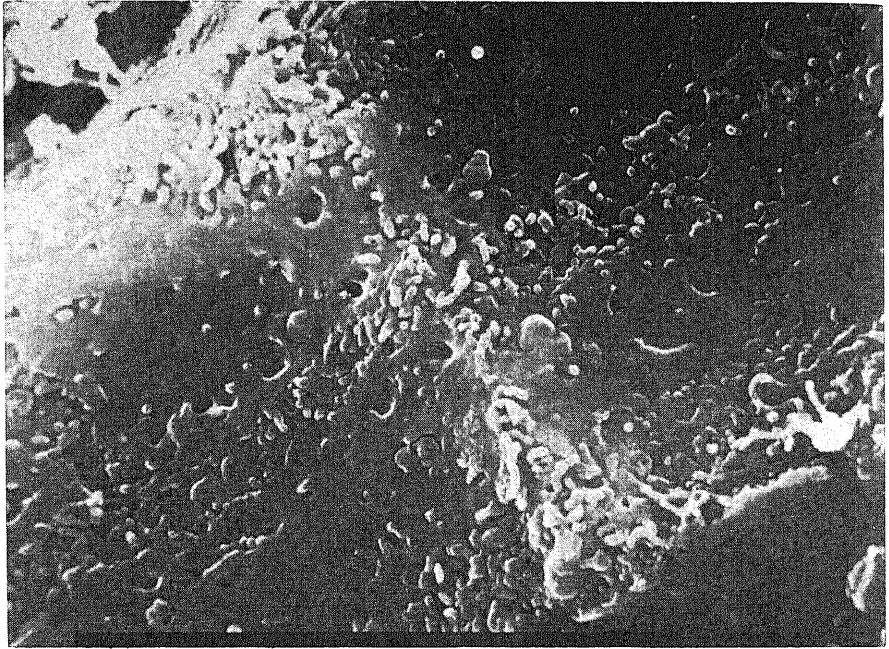
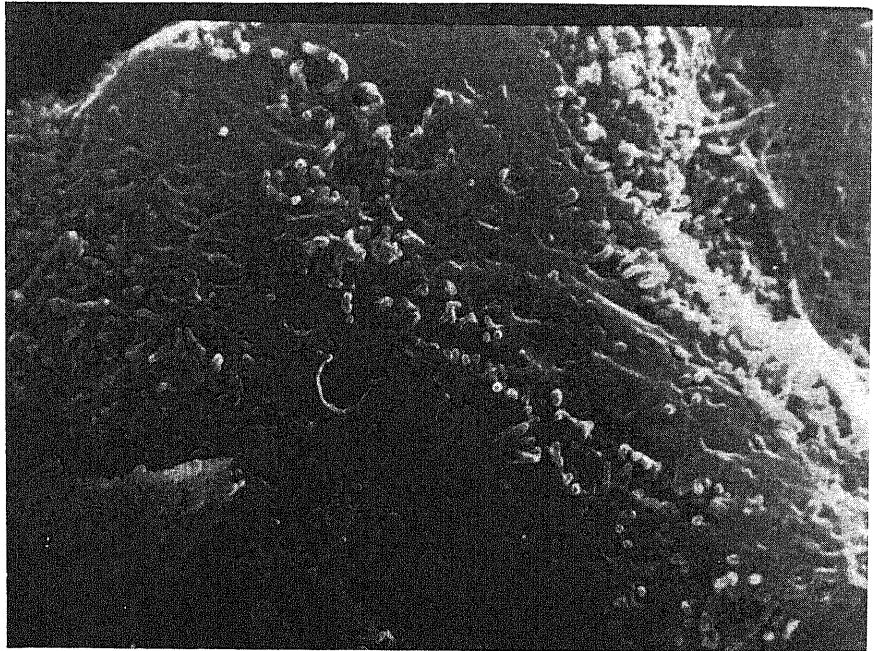


写真 4



写 真 5



写 真 6

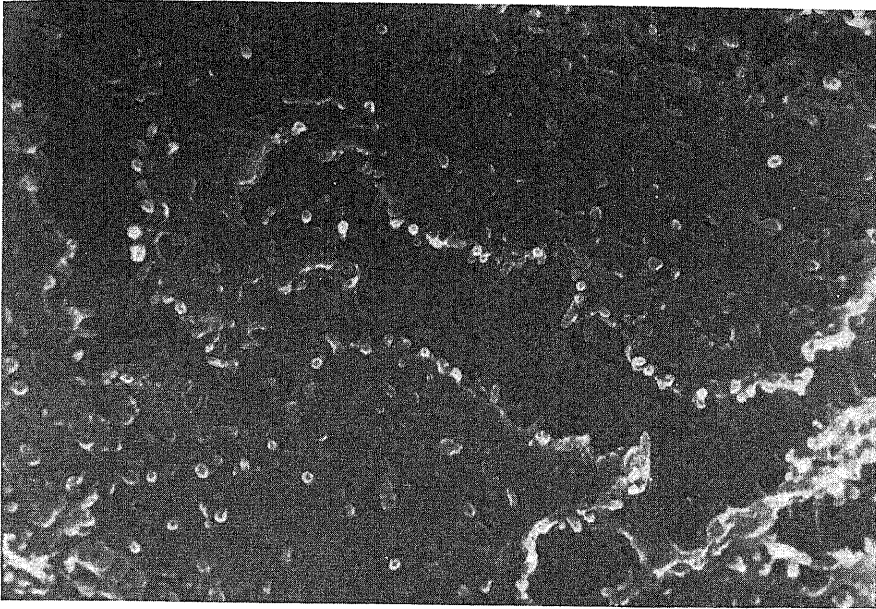


写真 7

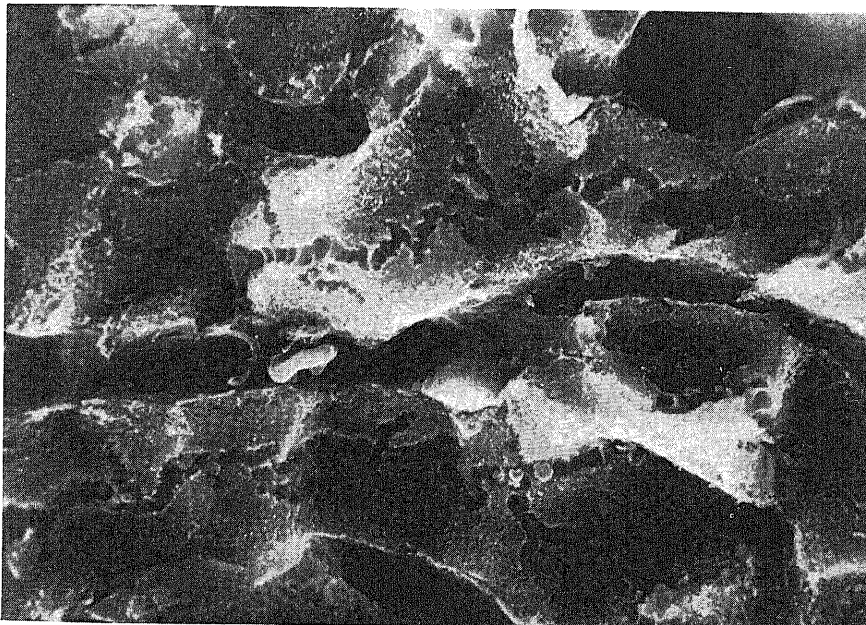
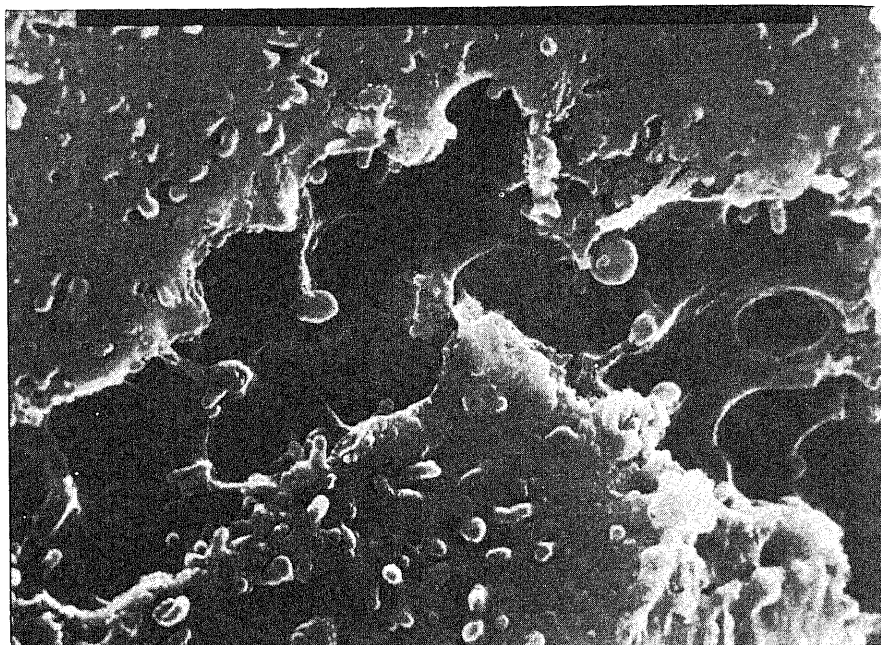


写真 8



写 真 9



写 真 10

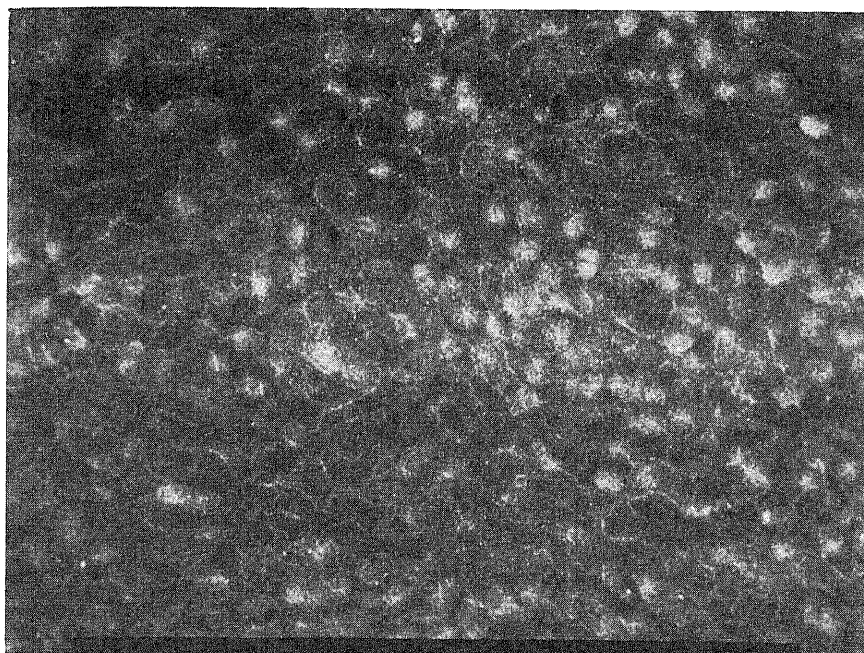


写真 11

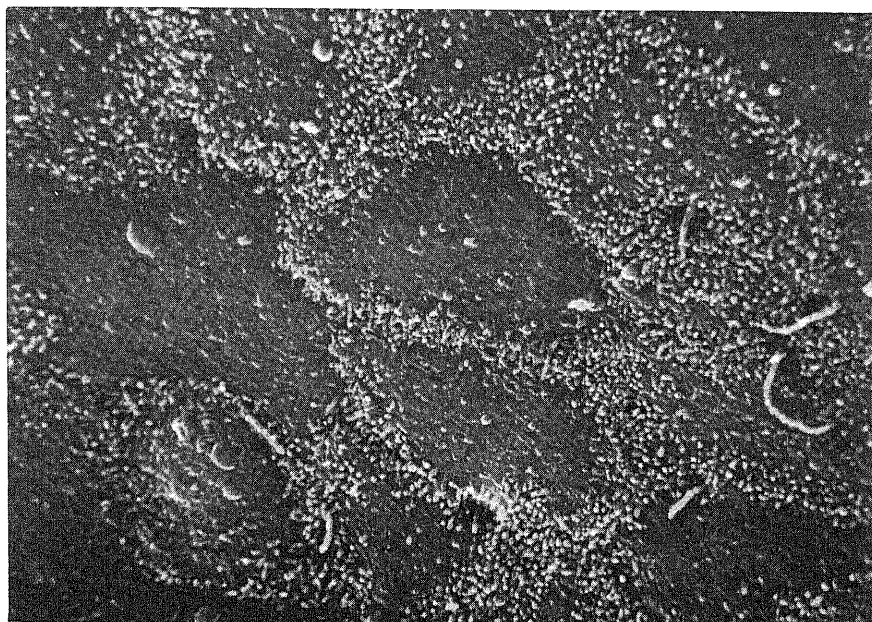
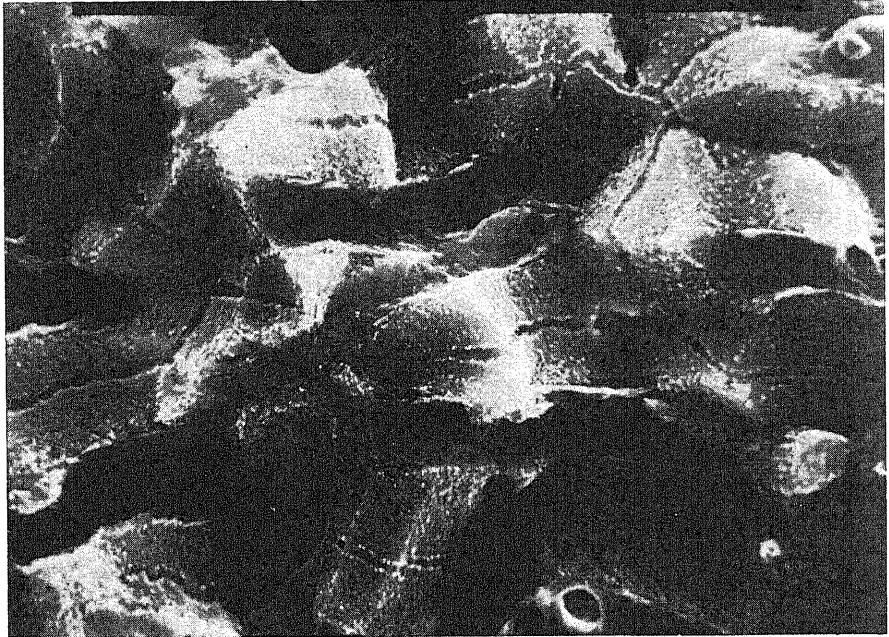
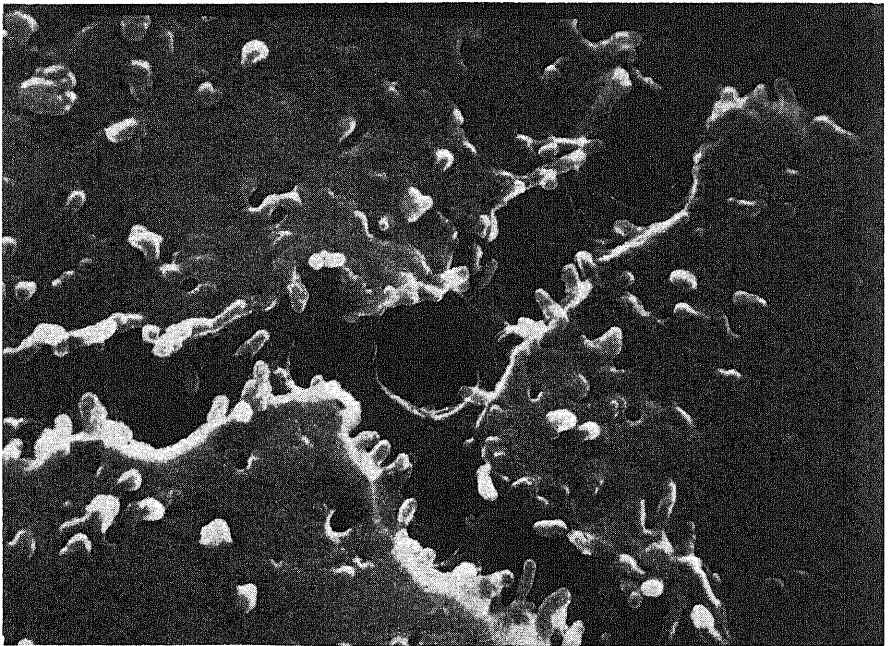


写真 12



写 真 13



写 真 14

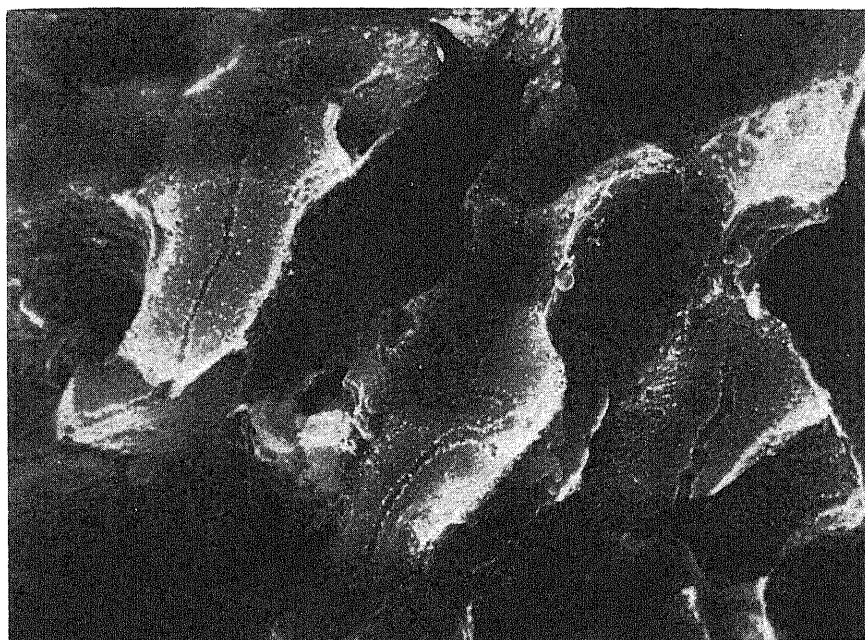


写真 15

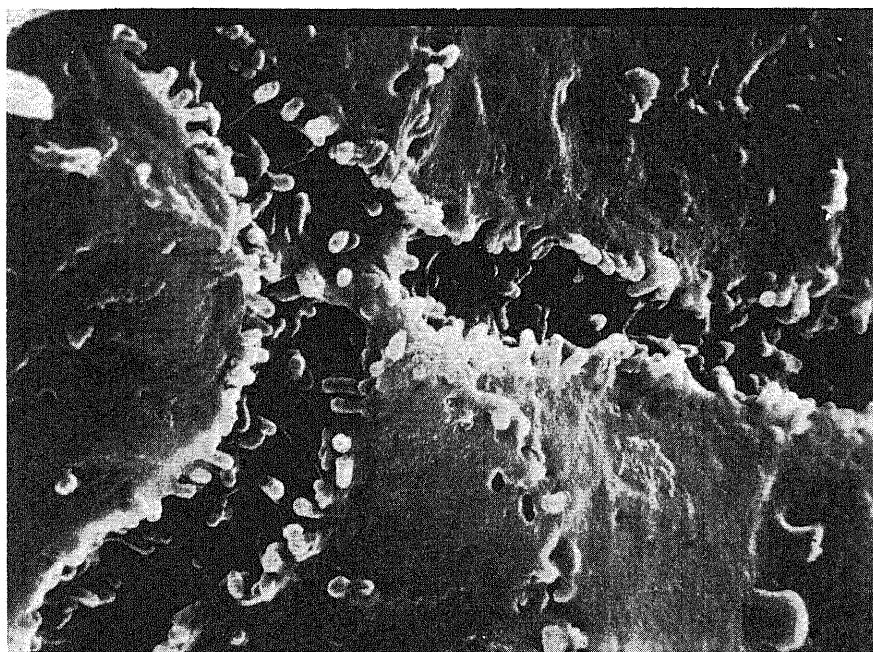


写真 16