

## 胆汁外瘻例の胆汁酸代謝

福井医科大学第1外科  
横浜赤十字病院外科\*  
横浜市立大学第2外科\*\*

嶋田 紘 中川原儀三 工藤 琢也\* 森田 修平\*  
仲野 明\*\* 石黒 直樹\*\* 小林 衛\*\* 土屋 周二\*\*

### BILE ACID METABOLISM FOLLOWING EXTERNAL BILE DRAINAGE

Hiroshi SHIMADA, Gizo NAKAGAWARA, Takuya KUDO\*  
Shuhei MOLITA\*, Akira NAKANO\*\*, Naoki ISHIGURO\*\*  
Mamoru KOBAYASHI\*\* and Shuji TSUCHIYA\*\*  
First Department of Surgery, Fukui Medical School  
Surgical Department, Yokohama Red Cross Hospital\*  
Second Department of Surgery, Yokohama City University\*\*

胆汁外瘻例の病態を胆汁酸代謝を中心に検討した。1) T字管ドレナージ後の胆汁中総胆汁酸排泄量(≒胆汁酸生成量)は2~3週後で5~7g/日で正常の10~14倍に増加した。しかしPTCドレナージ例では増加しなかった。この相違は肝硬変、黄疸などの肝細胞障害によるものと思われた。胆汁の腸肝循環を再開すると胆汁酸排泄量は速やかに減少した。2) ドレナージ後、血清総コレステロールは平均50mg/dl/2w低下した。NEFA、アルブミンは低下傾向を、トリグリセライドは上昇傾向を示した。3) 障害肝や長期間の胆汁外瘻は胆汁酸の喪失が脂質や蛋白代謝の異常を引き起こす可能性があることから、胆汁の還元または胆汁酸の投与を考慮する必要がある。

索引用語：胆汁外瘻，胆汁酸代謝，肝障害，CDCA (chenodeoxycholic acid)，UDCA (ursodeoxycholic acid)

#### 1. はじめに

T字管ドレナージやPTCドレナージなどの胆汁外瘻術は盛んに行われているが、胆汁が腸管内へ還元されない限り、胆汁酸や脂質などの胆汁成分は失われる。さらに胆汁酸が腸管内に存在しないため長鎖脂肪酸やコレステロール、脂溶性ビタミンの吸収不全も生じてくる。実際、老人や全身状態が悪い症例では外瘻が長びくにつれて倦怠感、易疲労感が現れるが、胆汁を還元するとそれらの症状が消失することを経験する。これらのことから、胆汁外瘻が生体に与える影響も無視できないと考えられる。

今回、T字管ドレナージ例(不完全な胆汁外瘻)と閉塞性黄疸に行われたPTCドレナージ例(完全な胆汁外瘻)につき胆汁外瘻時の胆汁酸代謝を中心に検討した。

#### 2. 研究対象，方法(表1)

昭和57年5月より12月までに横浜赤十字病院外科で

経験したT字管ドレナージ14例、PTCドレナージ9例を対象とした。疾患別内訳はT字管ドレナージでは胆嚢結石2例、胆嚢総胆管結石5例、総胆管結石6例、肝内結石1例で、PTCドレナージでは胆管癌4例、膵頭部癌3例、慢性膵炎1例、転移性閉塞性黄疸1例である。T字管ドレナージ例は肝硬変合併が2例、軽度黄疸が5例にみられたが、全例が4週前後でT字管が抜去され軽快退院した。PTCドレナージ例は、7例が高度の黄疸を併い、2例は重篤な胆管炎を合併していた。3例は減黄後に根治術を行った。1例は腸瘻と体外シャントを施行したが、5例は外瘻の状態のまま死亡した。なお5例にursodeoxycholate(UDCA)600mg/日、3例にchenodeoxycholate(CDCA)400mg/日をドレナージ後、1週から4週目より経口的に投与した。

血清および胆汁の採取はドレナージ後2日目、1、2、3、4週目の早朝空腹時に、PTCドレナージの5

表1 症 例

	症例	診断名	肝障害		外瘻 期間(日)	経過など
			T,B,I(mg/dl)	硬変		
T 字 管 ド レ ナ ー ジ	1. 56才, ♂	胆嚢総胆管結石	-	-	22	軽快退院
	2. 47才, ♀	〃	-	-	23	軽快退院
	3. 44才, ♀	胆嚢結石	-	-	24	軽快退院
	4. 81才, ♀	胆管結石	-	-	30	軽快退院
	5. 68才, ♀	〃	2.4	-	25	軽快退院
	6. 53才, ♂	肝内結石	-	-	27	軽快退院
	7. 67才, ♂	胆管結石	7.9	+	32	軽快退院
	8. 55才, ♀	胆嚢総胆管結石	-	-	30	軽快退院
	9. 25才, ♀	〃	2.5	-	30	UDCA 投与, 軽快退院
	10. 65才, ♀	〃	-	-	26	CDCA 投与, 軽快退院
	11. 34才, ♂	胆管結石	8.5	-	27	UDCA 投与, 軽快退院
	12. 49才, ♀	胆嚢結石	-	+	28	UDCA 投与, 軽快退院
	13. 85才, ♀	胆管結石	1.7	-	24	UDCA 投与, 軽快退院
	14. 74才, ♀	再発結石	-	-	42	CDCA 投与, 軽快退院
P T C ド レ ナ ー ジ	15. 75才, ♀	胆管癌 急性化膿性胆管炎	32.6	-	21	肺不全にて死亡
	16. 68才, ♂	膵頭部癌	14.3	-	66	減黄後, 膵頭十二指腸切除
	17. 80才, ♂	胆管癌	3.2	+	120	減黄不良のまま死亡
	18. 69才, ♂	膵頭部癌	18.0	-	90	減黄後, 膵頭十二指腸切除
	19. 73才, ♂	〃	15.7	-	31	消化管出血にて死亡
	20. 68才, ♂	慢性膵炎	2.1	-	29	減黄後, 膵頭十二指腸切除
	21. 50才, ♀	胆管癌	22.6	-	121	悪液質にて死亡
	22. 56才, ♀	胃癌, 肝門部転移 肝膿瘍	12.3	-	100	CDCA 投与 腸瘻と体外シャット, 悪液質にて死亡
	23. 67才, ♀	胆管癌再発	33.6	-	72	UDCA 投与 減黄不良のまま死亡

例はそれ以後にも行った。血清中総胆汁酸の測定は真重<sup>1)</sup>らの方法に従った。すなわち67℃, 20分間加熱した血清に NAD の存在下に, 3-hydroxy steroid dehydrogenase を作用させ, 生じた NADH を diaphorase に作用させ, 共存させた resazurin を resorfin に変換しその蛍光を励起波長560nm, 蛍光波長583nm で測定する方法である。

胆汁中総胆汁酸は胆汁を血清中総胆汁酸濃度付近まで希釈し, 血清中総胆汁酸の測定法と同じ方法で行った。1日胆汁中総胆汁酸排泄量は胆汁酸濃度と1日胆汁排泄量からコール酸(分子量408)に換算して算出した。

胆汁中の胆汁酸分画は大川<sup>2)</sup>らの方法に従い測定した。すなわち胆汁を20倍のエタノールで抽出し, その

後水酸化ナトリウムを加え中性ステロールとヘキサンで抽出除去した。沸騰後再び水酸化ナトリウムを加えオートクレーブの中で4時間加熱加水分解, 次いで酸性化にエーテルを加え胆汁酸を抽出した。ジアゾメタンのエーテル溶液を加えメチルエステル化, TMS 化(トリメチルシロ化)し, ガスクロマトグラフィ(カラム0.18% Poly I-110/chromosorb WHP)で測定した。

血清総コレステロール, 血清トリグリセライドは酵素法, 遊離脂肪酸は Laurell-Tac 法, 血清アルブミンは総蛋白(Biuret 法)と A/G(セルローズアセテート膜による電気泳動)から算出した。

### 3. 研究結果

(1) 一日胆汁中総胆汁酸排泄量(図1)

図1 1日胆汁中総胆汁酸排泄量

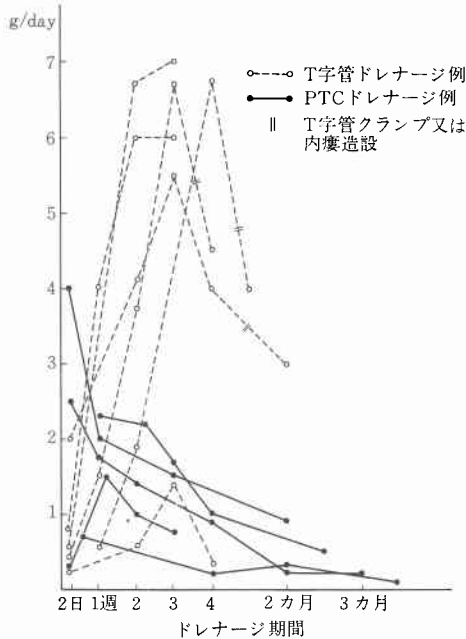


図2 血清総胆汁酸

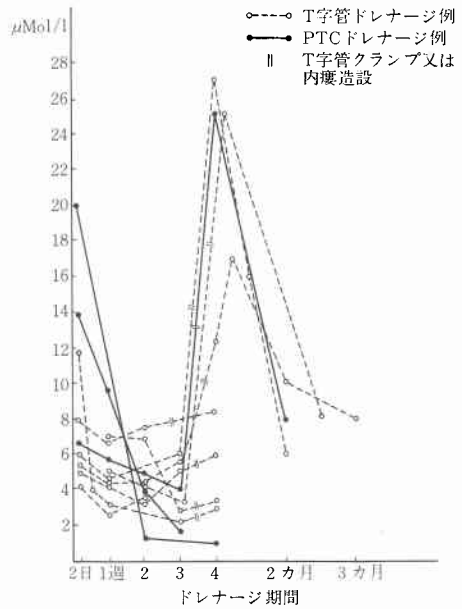
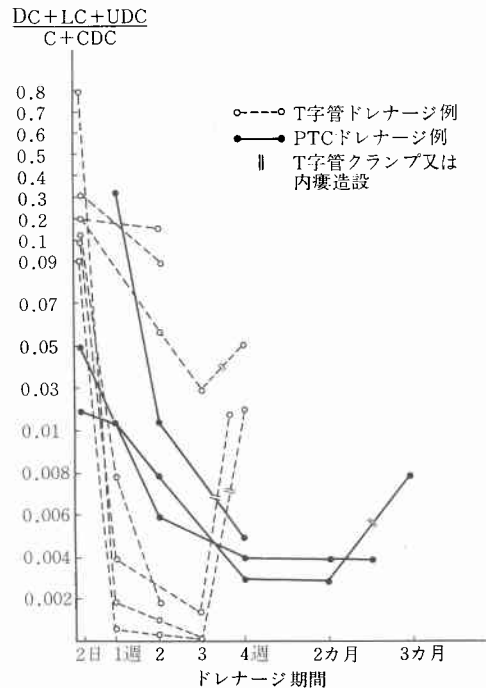


図3-1 胆汁中胆汁酸の分画比



T字管ドレナージ例の1日胆汁中総胆汁酸排泄量はドレナージ2日後が平均0.8g/日であったが、2週後には平均4.2g/日と増加し3週後には6~7g/日にも達する症例があった。T字管をクランプして腸肝循環を再開した後の胆汁酸排泄量は減少していた。ドレナージ後も胆汁酸排泄量が1.5g/日程度にしか増加しなかった例は、肝硬変と糖尿病を合併した総胆管結石例であった。一方PTCドレナージ例ではドレナージ2日後は平均1.9g/日であったが、徐々に減少する傾向を示した。施行直後より低い2症例は急性閉塞性化膿性胆管炎を合併した重篤な肝障害例であった。

(ii) 血清総胆汁酸 (図2)

T字管ドレナージ例の血清総胆汁酸濃度はドレナージ後もほとんど変化せず、正常域にあった。クランプ後は一時急激に増加したがその後は速やかに正常域へ戻った。PTCドレナージ例は施行直後も高い症例があったがその後は正常域まで低下した。腸瘻を造設し体外シャントにより腸肝循環を再開した1例は急激に増加しその後速やかに低下した。

(iii) 胆汁中胆汁酸の分画比

$$\frac{\text{二次胆汁酸}}{\text{一次胆汁酸}} \left( \frac{\text{DC+LC+UDC}}{\text{C+CDC}} \right) \text{ (図3-1)}$$

T字管ドレナージ例のDC+LC+UDC/C+CDCはドレナージ後著減し零に近くなる例と、軽度減少する

例があった。T字管クランプ後は上昇した。PTCドレナージ例はT字管ドレナージ例に比べてドレナージ直後は若干低い傾向であったがその後の減少傾向は緩徐

図3-2 胆汁中胆汁酸の分画比

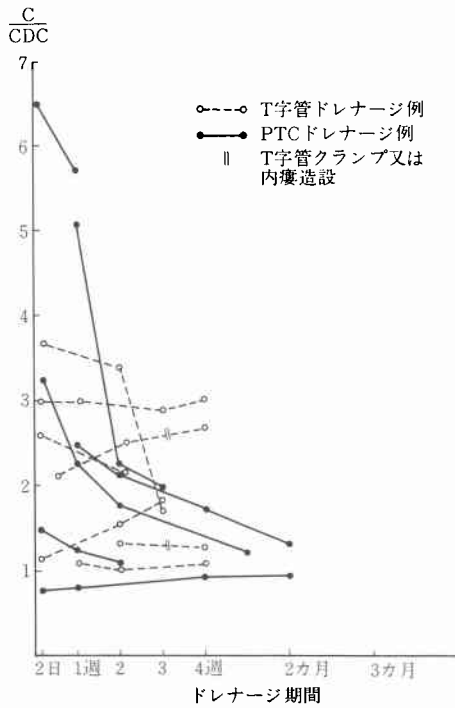


図4 血清総コレステロール

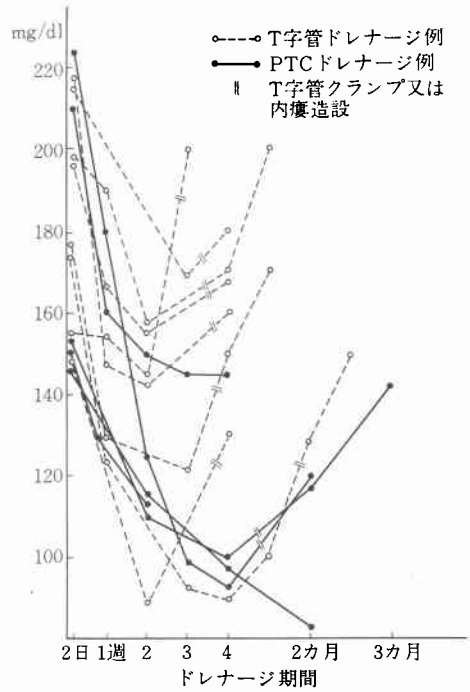
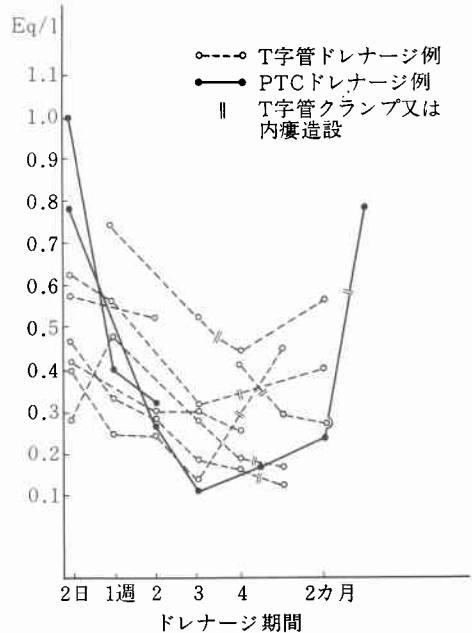


図5 血清遊離脂肪酸



で、最底値も比較的高い結果であった。

$$\frac{\text{コール酸}}{\text{ケノデオキシコール酸}} \left( \frac{C}{CDC} \right) \text{ (図3-2)}$$

T字管ドレナージ例のコール酸/ケノデオキシコール酸はほとんどの症例に著変はみられなかった。一方PTCドレナージ例ではドレナージ後徐々に減少する傾向がみられた。値が1以下を示した症例は拡大肝右葉切除後に吻合部再発を来した胆管癌の症例であった。

(iv) 血清総コレステロール (図4)

T字管ドレナージ例の血清総コレステロールはドレナージ2日後は平均184.3mg/dlであったが、2週目には138.6mg/dlと減少した。しかしT字管クランプにより速やかに回復した。PTCドレナージ例も2日後が平均178.2mg/dlであったが、2週後は123.8mg/dlと減少した。内瘻造設を行い腸肝循環を再開すると上昇した。ドレナージ2ヵ月後の値が20mg/dlという低値の症例は前述した拡大肝右葉切除後の再発胆管癌の症例であった。

(v) 血清遊離脂肪酸 (図5)

T字管ドレナージ例の血清遊離脂肪酸はドレナージ2日後が平均0.46Eq/l、2週後が0.36Eq/l、PTCドレ

ナージ例も2日後が平均0.89Eq/l、2週後が0.29Eq/lでも減少傾向を示した。しかし腸肝循環を再開しても一定の傾向はみられなかった。

(vi) 血清トリグリセライド (図6)

T字管ドレナージ例の血清トリグリセライドはドレ

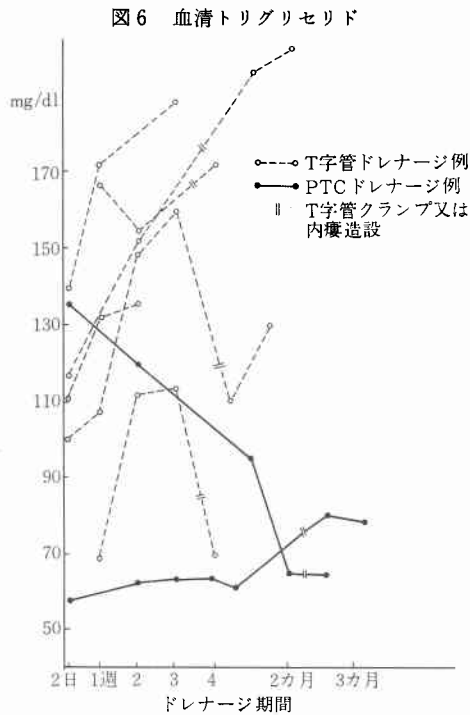
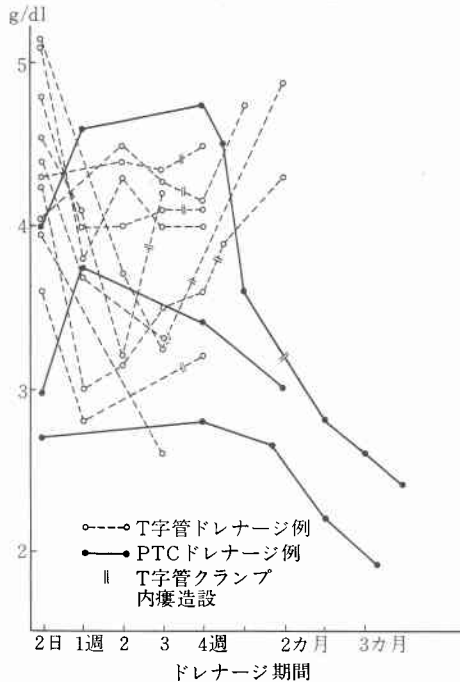


図7 血清アルブミン値



ナージ 2日後の平均が116.5mg/dl, 2週後が147.0 mg/dlで増加する傾向がみられた。しかしT字管クランプ後の変化は一定しなかった。一方PTCドレナージの1例はドレナージ後減少したが、重症胆管炎を合併した1例は低値のまま変化がみられなかった。

(vii) 血清アルブミン (図7)

T字管ドレナージ例の血清アルブミンはドレナージ 2日後の平均が4.4g/dl, 2週後が3.7g/dlで減少したがその後は若干回腹する症例もみられた。T字管クランプ後は全例が増加傾向を示した。一方PTCドレナージ例では、2日後が平均3.2g/dlであったが2週後は3.7g/dlで増加する傾向であった。しかし4週以後では全例が減少する傾向を示した。2.5g/dl以下の2例は、肝硬変合併胆管癌と重症胆管炎を合併した転移性閉塞性黄疸の症例であった。

(viii) 胆汁酸経口投与の影響

1日胆汁中総胆汁酸排泄量 (図8)

T字管ドレナージ例のうち排泄量が増加し続けるはずのドレナージ9日, 23日後に投与した例では若干減少傾向を示した。一方ドレナージ4週以後の排泄量が低下している時に投与したPTCドレナージの2例には若干増加する傾向がみられた。

血清総コレステロール (図9)

T字管ドレナージ4例のうち2例は投与後, 増加傾向し, また2例では減少傾向が緩徐になった。腸肝循

図8 胆汁中総胆汁酸排泄量 (胆汁酸投与例)

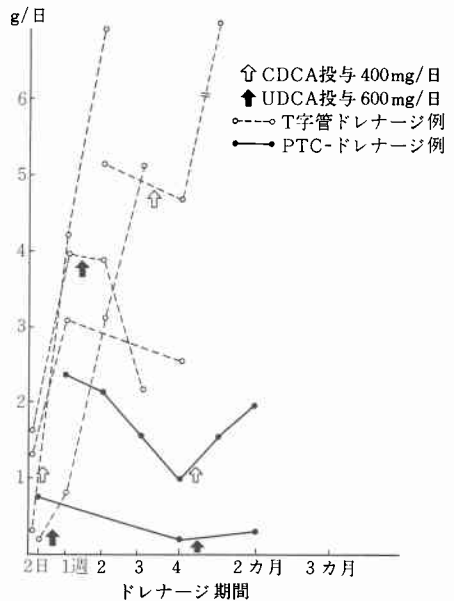
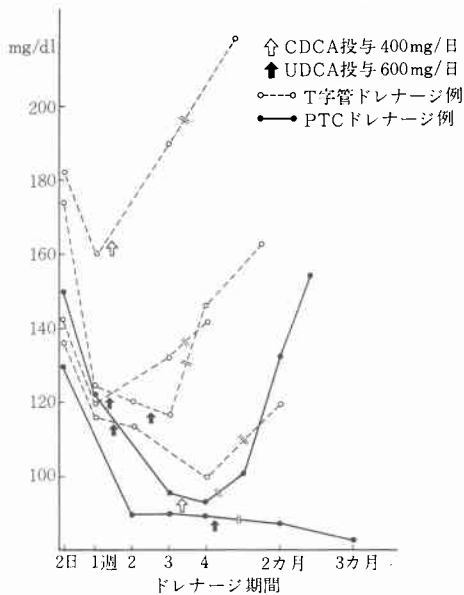


図9 血清総コレステロール (胆汁酸投与例)



環を再開するとより速かに増加傾向を示した。PTC ドレナージの2例には明らかな変化はみられなかった。

#### 4. 考 察

胆汁は胆汁酸、磷脂質、コレステロール、電解質、水分などから構成されているが、胆汁外瘻が行われると胆汁を腸内へ還元しない限り、これらの成分は失われることになる。また胆汁酸が腸内に存在しないために脂質の吸収不全も生じてくる。本稿では胆汁外瘻時の病態を胆汁酸の代謝を中心に考察してみた。胆汁酸の生成は肝細胞のミクロソームで胆汁酸合成の律速酵素である cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase を酵素としたコレステロールの7 $\alpha$ 水酸化より始まる。次に12 $\alpha$ 水酸化、26水酸化を経てコール酸が、12 $\alpha$ 水酸化が行われない場合はケノデオキシコール酸が1次胆汁酸として生成される。1次胆汁酸は taurine または glycine と結合し抱合型となり胆管へ能動的に分泌される。分泌された直後にレシチンやコレステロールと混合しミセルを形成し、総胆管、さらに十二指腸へと流れ込む。胆汁酸は小腸内で脂肪、脂溶性ビタミン(Vitamins A, D, E, K)と胆汁酸-脂肪酸-monoglyceride という複合体ミセルを形成し腸管からの吸収を助ける。一次胆汁酸はほとんどが小腸で吸収されるが、一部は回盲部付近の嫌気性菌により脱抱合、7 $\alpha$ 脱水酸化され、コール酸はデオキシコール酸に、ケノデオキシコール酸はリトコール酸にはなり二次胆汁酸が生成される。2次

胆汁酸は結腸より吸収される。吸収された胆汁酸は1日12~32gに達するが、これらはアルブミンと結合し肝に輸送され再び拘合型となり胆汁中へ分泌される。このように胆汁酸は肝と腸を閉鎖的に循環しており、糞便中から排泄される5% (約0.5g)の胆汁酸のみが肝で生成されると考えられている。

胆汁外瘻や回腸大量切除のような腸肝循環の遮断は肝における胆汁酸の合成を促進させる。一般に正常なヒトに胆汁外瘻が造設された時には、外瘻からの胆汁酸の排泄量が肝での生成量に等しいと考えられているが、私共の成績でも外瘻後では血清胆汁酸が一定に保たれていたこと、腸肝循環を再開すると上昇したことから、こうした事情はほぼ正しいと推定される。本稿では胆嚢結石や肝内結石の載石後に挿入されたT字管ドレナージは、術後の造影から一部の胆汁はそのまま十二指腸へ流出すると考えられたため不完全な外瘻と考えた。一方悪性疾患に行われたPTCドレナージは、施行日および1~2週後に行われた造影からも完全閉塞が確認されたため完全な外瘻と考えた。

不完全な胆汁外瘻であるT字管ドレナージ例の胆汁中総胆汁酸排泄量すなわち胆汁酸合成量は3週後に6~7g/日と著増したが、この点に関して5日後8.5g/日<sup>9)</sup>、1週後4.0g/日<sup>5)</sup>に著増したとの報告がある。完全な胆汁外瘻と考えられるPTCドレナージ例では3週後が0.8~1.6g/日であったが、2.0g/日<sup>7)</sup>、0.9g/日<sup>4)</sup>、0.1g/日<sup>6)</sup>とT字管と比べて少ないとする報告が多い。

腸肝循環が遮断されるとどのような機序で胆汁酸の合成が亢進するのであろうか。この点に関しては門脈中の胆汁酸濃度の低下が cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase の活性を亢進させるため<sup>8)</sup>と、腸管リンパ管より吸収されカイロミクロンの形で肝に運ばれるコレステロールの濃度低下が HMG-CoA reductase の活性を亢進させ肝でのコレステロール、更に胆汁酸の合成を促す<sup>9)10)</sup>、という2つの考えがある。しかしコレステロールを多量に含んだ食事を与えると HMG-CoA reductase は抑制されるが cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase は抑制されない<sup>11)</sup>、また同じ胆汁酸でも taurocholic acid の経口投与は cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase を抑制するが taurochenodeoxycholate の投与は抑制しない<sup>12)</sup>、さらにケノデオキシコール酸の投与はコール酸、ケノデオキシコール酸両方の生成を抑制した<sup>13)</sup>、との報告があるようにコレステロール合成と胆汁酸合成との関係、さらにそれぞれの胆汁酸の代謝に関しては不明な点が少なくない。

胆汁酸の喪失、コレステロールの吸収不全の点からも、完全外瘻であるPTCドレナージ例の胆汁酸生成は不完全外瘻であるT字管ドレナージ例よりも多いはずであるが実際は少ない結果であった。この点については、PTCドレナージ例ではほとんどが黄疸の著明な肝障害例であったこと、T字管ドレナージ例のうち胆汁酸生成の少ない例も肝硬変などの肝障害を合併していたことより、肝障害が原因の1つと考えられる。白川<sup>4)</sup>やDoubletもPTCドレナージまでの黄疸持続期間が長く、減黄効果も悪い例では胆汁酸合成が低下していると述べている。Danielson<sup>16)</sup>は黄疸例におけるcholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylaseの低下を、Vlahcevic<sup>15)</sup>も、肝硬変で12 $\alpha$ 水酸化活性の低下とコール酸生成の著減を報告している。以上より胆汁酸の合成促進は腸肝循環の遮断により始まるがその指令に応じられるかどうかは肝細胞が正常かどうかで決定される。もし応じられない場合、外瘻は黄疸を減少させるが代謝上の異常状態をさらに作り出すことにもなるわけである。

胆汁中の2次胆汁酸/1次胆汁酸は正常人で約0.28~0.34<sup>24)</sup>といわれている。ドレナージ後は腸内の胆汁酸が減少または無くなるためこの値は零に近づくと考えられる<sup>19)</sup>。しかしPTCドレナージ例は完全遮断であるにもかかわらず、零にならず常にわずかの2次胆汁酸が存在した。この説明として西岡<sup>9)</sup>は胆管内の腸内細菌により2次胆汁酸が生成されるものであろうと述べている。

正常人の胆汁中コール酸/ケノデオキシコール酸は約1.3<sup>21)</sup>と考えられている。一般に肝細胞での生成はコール酸がケノデオキシコール酸より多く、腸からの吸収はケノデオキシコール酸がコール酸より多いとされている。胆汁ドレナージ例のように胆汁酸合成が増加している時の内訳は、コール酸が2.1g、ケノデオキシコール酸が1.2gでCA/CDCAは1.7で正常より増加する<sup>13)20)</sup>。今回の成績でPTCドレナージ例のみ徐々に低下したが、これは肝障害の悪化のためコール酸の生成がケノデオキシコール酸の生成以上に阻害されたためと考えられた。血中のCA/CDCAについてはその値が1以下になると重篤な肝障害を伴っているとされているが胆汁中のCA/CDCAについても同様なことがいえるようである。

血清総コレステロールはドレナージ2週間で平均50mg/dl減少し、腸肝循環の再開により増加した。この減少の理由としては、1)胆汁酸生成のためにコレステロールが消費される、2)胆汁中のコレステロールが失

われる、3)腸からのコレステロールの吸収が途絶する、が考えられる。胆汁中胆汁酸の排泄量と血清コレステロール値とは逆比例する傾向があること、胆汁酸生成のために消費されるコレステロールの割合が最も多いと考えられること、から1)が最も重要な原因であろうと推測している。

ドレナージ後の血清遊離脂肪酸の減少はコレステロールの前駆物質であるアセチルCoAへ供給されることと、胆汁ドレナージの時に生成が亢進するトリグリセライドへ供給されるためと考えられる。

hypertriglyceridemia (type IV hypolipoproteinemia)の時は胆汁酸の生成が亢進していることが知られているが、Nestel<sup>17)</sup>は胆道外瘻時に血清トリグリセライドも増加すると報告している。以上のように胆汁酸の生成とトリグリセライドの生成は、平行すると考えられている。

ドレナージ後の蛋白代謝については手術侵襲の影響が大きいと考えられるが、PTCドレナージ例ではドレナージ後逆に増加し4週以後より徐々に低下したこと、T字管ドレナージ例でも手術侵襲の影響が少ないと考えられる3週以後の腸肝循環の再開により増加したことより、ドレナージの早期には胆汁酸の喪失が蛋白代謝に影響を及ぼすことは少ないが、長期に至れば影響がでてくるものと推測している。

一般に胆汁酸の投与は胆汁酸の生成を抑制するがコレステロールの吸収は促進させる。しかし胆汁酸の喪失が長期に及ぶような場合のことに関しては不明である。PTCドレナージの長期例に対しては胆汁酸の生成がわずかに増加し、ドレナージ後の血清コレステロールの低下を阻止する傾向がみられた。すなわち胆汁酸の喪失が著しく、血清コレステロールが著明に減少する例や長期の胆汁外瘻例には胆汁酸代謝および脂質・蛋白代謝の是正のために胆汁酸の投与が必要となろう。

## 5. 結 論

胆汁外瘻の病態を胆汁酸代謝を中心に検討し次の結果を得た。

1) T字管ドレナージ例の1日胆汁中総胆汁酸排泄量(=胆汁酸生成量)はドレナージ2~3週後に5~7g/日、正常の10~14倍まで増加した。ドレナージを止め腸肝循環を再開すると速やかに減少した。しかし肝硬変例や黄疸例に行われたPTCドレナージ例ではドレナージ後も増加しなかった。

2) T字管ドレナージ例の血清胆汁酸はドレナージ

後も著変はなかったがPTCドレナージ例では、高値のものが速やかに減少し正常域に戻った。

3) 胆汁が完全に体外へ排泄されるPTCドレナージ例の胆汁中にも2次胆汁酸が認められた。

4) T字管ドレナージ例の胆汁中コール酸/ケノデオキシコール酸は著変はなかったがPTCドレナージ例のうち高度な肝障害を合併した例では徐々に低下した。

5) ドレナージ後の血清総コレステロールは2週経過後で平均50mg/dl減少した。血清遊離脂肪酸も減少したが、血清トリグリセライドは上昇傾向を示した。

6) 長期のドレナージは血清アルブミン値を低下させ、腸肝循環の再開は増加させる傾向があった。

7) ケノデオキシコール酸、ウルソ散の経口投与はドレナージ後の血清総コレステロールの減少を阻止し、長期ドレナージ例の胆汁酸の生成を促進させる傾向があった。

以上、胆汁外瘻例の胆汁酸の測定により種々の病態が明らかとなった。肝が正常で、ドレナージ期間が短い場合は胆汁酸の喪失分を産生の亢進により代償することができるが、肝障害例やドレナージ期間が長期になれば、胆汁酸の代償異常ばかりでなく脂質・蛋白代謝の異常も発生してくると考えられた。そのため胆汁の還元または胆汁酸の投与が必要である。

#### 文 献

- 1) 真重文子, 柳沢悦子, 大菅俊明: 血中胆汁酸の微量定量法. 臨化 4: 312-318, 1976
- 2) 大川 博, 平林紀雄, 前田 稔ほか: Urosodeoxycholic acidの胆汁分泌ならびに胆汁中成分に対する影響. 基礎と臨 10: 40-53, 1976
- 3) Iwamura K: Pathogenetic significance of bile acid metabolism in the postcholecystectomy syndrome. Tokai J Exp Clin Med 5: 217-232, 1980
- 4) 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
- 5) Walters W, Green CH, Fredrickson: The consumption of the bile following the relief of biliary obstruction. Ann Surg 91: 686-693, 1930
- 6) 西岡伸也: 胆道外瘻造設の胆汁酸代謝の検討. 日臨外医会誌 39: 680-688, 1978
- 7) 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の黄疸軽減効果. 日外会誌 80: 916-929, 1979
- 8) Shefer S, Hauser S, Bekersky I et al: Biochemical site of regulation of bile acid biosynthesis in the rat. J Lipid Res 11: 404-411, 1970
- 9) Nervi FO, Dietschy JM: The mechanism of and the interrelationship between bile acid and chylomicronmediated regulation of hepatic cholesterol synthesis in the liver of the rat. J Clin Invest 61: 895-909, 1978
- 10) Myant NB, Eder HA: The effect of biliary drainage upon the synthesis of cholesterol in the liver. J Lipid Res 2: 363-368, 1961
- 11) Bjorkhem I, Danielsson H: 7- $\gamma$ -hydroxylation of exogenous and endogenous cholesterol in rat liver microsomes. Eur J Biochem 53: 63-70, 1975
- 12) Shefer S, Hauser S, Lapar V et al: Regulatory effect of sterols and bile acids on hepatic 3-h-3-CoA reductase and cholesterol 7 $\gamma$ -hydroxylase in the rat. J Lipid Res 14: 573-580, 1973
- 13) Swell L, Charles C, Schwartz L et al: Rapid feedback inhibition of endogenous cholic acid and chenodeoxycholic acid synthesis by exogenous chenodeoxycholic acid in man. Biochem Biophys Res Commun 64: 1083-1089, 1975
- 14) Doubilet H, Colp R: Total bile acid cholesterol ratio in human and in canine bile. Arch Surg 36: 998-1018, 1938
- 15) Vlahcevic ZR, Buhac I, Farrar JI et al: Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. Gastroenterology 60 491-498, 1970
- 16) Danielsson H: Effect of biliary obstruction on formation and metabolism of bile acid in rat. Steroid 22: 567-579, 1973
- 17) Nestel PJ, Grundy SM: Changes in plasma tryglyceride metabolism during withdrawal of bile. Metabolism 25: 1259-1268, 1976
- 18) Hellstroff K: Bile acid metabolism in hyperlipoprotein emia. Bile acid and Lipids. Edited by G Paumgartner. Lancaster England, MTP, 1981, p5-11
- 19) Bergstrom S: The biosynthesis of terpens, sterol Ciba Found Symp. London, TSA Churchill Ltd, 1954, p185
- 20) Depalma RG, Levey S, Hartman PH et al: Bile acid and serum cholesterol following T tube drainage. Arch Surg 94: 271-276, 1967
- 21) Hofmann AF: The enterohepatic circulation of bile acid in man. Advances in Intrnal Medicine 21: 501-503, 1976