日消外会誌　18（2）：172～180，1985年

実験的Endotoxemiaに対するUrsodeoxychol酸，Glycoursodeoxychol酸投与の影響
――特に血液凝固系に関して――

横浜市立大学医学部第2外科（指導：土屋周二教授）
新　明　紘　一　郎

THE EFFECT OF BILE ACIDS ON THE EXPERIMENTAL ENDOTOXEMIA IN DOGS

Koichro SHIMMYO
Second Department of Surgery Yokohama City University, School of Medicine
(Director : Prof. Shuji Tsuchiya)

実験的にイヌ57頭を用いてursodeoxychol酸，glycoursodeoxychol酸のendotoxin活性減弱作用を血液凝固系を中心に検討した．ursodeoxychol酸とendotoxinを混合して投与した群は対照のendotoxin群に比し血小板数，FDP, APTT, 血清補体価の変動，血管内凝固症候群の発生が少なかった（$p<0.05$）．次に胆管を結紮し，ursodeoxychol酸（UDCA群）又はglycoursodeoxychol酸（G-UDCA群）を静注し高胆汁酸血とした群と対照群へのendotoxinの作用を比較した．G-UDCA群はFDP陽性率（$p<0.1$），血清補体価，fibrinogen, β-glucuronidase値（$p<0.05$）の変動が対照より少なく，UDCA群では血小板数，血清補体価，fibrinogen，GPTの変動が大きかった（$p<0.05$）．glycoursodeoxychol酸による高胆汁酸血症はendotoxinの血液凝固系への影響を弱めた．

索引用語：ursodeoxychol酸，glycoursodeoxychol酸，血中胆汁酸，endotoxin, 血液凝固系

I. 緒　　言

デオキシコール酸にはin vitroでendotoxin（ET）をサブユニットに分離し，発熱性，致死性などの活性を低下させる効果がある[1)2)]．この作用はデオキシコール酸の界面活性作用によるとされるが，他のコール酸，ケノデオキシコール酸，ursodeoxychol酸（urso）なども界面活性作用を有し，同様の作用があると思われる．

生体内で胆汁酸は腸肝循環を行い，通常では大循環への流入は少ないが，閉塞性黄疸はじめ多くの肝・胆道疾患では大循環へ流れる胆汁酸が増量する．一方，肝・胆道疾患ではしばしばEt血症を起すことが知られており[3)~5)]，Etを捕捉，解毒するとされる肝細胞[6)]や細網内皮系[7)~10)]の機能低下によると理解されている．しかし，この際血中に上昇した胆汁酸がEtの作用にどのような影響を与えるかについて言及した報告はほとんどない．今回，この点を明らかにするために，①ursoとEtを混合して経静脈的にイヌに投与する実験，②胆管結紮後，直ちにurso, glycoursodeoxychol酸（glycourso）を投与して高胆汁酸血とし，Etを静脈注射する実験をおこない，胆汁酸によりEtの生体に対する作用がどのように変化するかについて，死亡率，血液凝固機能，動脈圧および門脈圧を中心にその病態を観察し，血清補体価，血清β-glucuronidase値を測定することにより検討し，2～3の知見を得たので報告する．

II. 対象および方法

体重10～15kgの雑種成犬57頭を使用した．24時間絶食後，麻酔はsodium pentobarbital 25mg/kgの静脈麻酔で行い，実験中は気管内挿管し，自発呼吸とした．大腿動，静脈から腹部大動脈，下大静脈に挿管し，ま

＜1984年10月17日受理＞別刷請求先：新明紘一郎
〒238　横須賀市米ケ浜通1―16　横須賀共済病院外科

た開腹後脾静脈より門脈にも挿管し，大動脈，門脈のものは圧測定のためにポリグラフ(model 141-6，三栄測器）に接続した．大腿静脈チューブより生理的食塩水20ml/kgを1時間かけて補液した後以下の実験に供した．

実験にはursodeoxychol酸（東京田辺），glycoursodeoxychol酸（東京田辺），endotoxin E. cdi 0127：B8（DIFCO）を使用した．urso，glycoursoは生理的食塩水に混合した後，0.1N NaOHを加えて溶解し，0.1N HClで中和後，220mμミリポアフィルターを通して滅菌し，使用した．

動脈圧，門脈圧を連続的に測定し，血清総胆汁酸(酵素法)，血清GPT(オートアナライザー法)，血小板数（ユノペット法)，prothrombin time, activated partial thromboplastin time（APTT），fibrinogen (Coagulometer, AHS Japan)，fibrin degradation products (FDP)（帝国臓器キット)，血清補体価(CH-50)，およびショックの二次的増悪因子とされる水解酵素であるβ-glucuronidase[11)12)]（延永変法）を経時的に測定した．統計的有意差の検定はt検定法，X^2検定法を用いておこなった．

1）実験A　Ursodeoxychol酸のendotoxin活性低下作用についての検討

i. 方法　1％のurso液5mlに生理的食塩水1mlを加え，0.5mg/kgのEtを混合し，30℃ 1時間保温して静脈注射したUrso E群（8頭），1% urso液5mlに血清1mlを加え，これにEt 0.5mg/kgを混入し，同様に保温して注射したUrso SE群（8頭），対照としてEt 0.5mg/kgを単独投与した群(15頭)を作成した．各群ともEt投与前，投与後30分，60分，120分，240分に採血した．

ii. 結果　死亡率：対照群では15例中5例（33%）であり，Urso E群，Urso SE群には死亡はなかった．しかし，統計的には各群間に有意差（$p<0.05$）はなかった．

循環系の変化：対照群はEt投与後，動脈圧が低下し始め，3～5分後に最低点に達した．その後回復に向うが完全には前値に戻らず，後に死亡したものでは120分頃より再び低下した．生存するものは最高血圧が100mmHg程に維持された．門脈圧は動脈圧が最低となった時期に15～25cm H_2O上昇したが，30分で前値に戻った．Urso E群，Urso SE群の動脈圧は初期の降下が見られず，その後の血圧下降も対照群に比べて緩徐であった．門脈圧の上昇は対照群より遅延し，Et投与後6～10分で最高値となったが，前値より5～10 cm H_2Oしか上昇しなかった（図1）．

血漿fibrinogen：対照群では次第に下降し，240分ではEt投与前の51±10%となった．Urso E群でも漸減し，240分では59±7%まで下り，対照群との間に有意差を認めなかった．Urso SE群は下降勾配がゆるやかで，240分でも前値の70±14%であり，30分，120分，240分では対照より有意に高値であった（図2）．

Prothrombin time：3群ともに120分より延長し始め，240分ではEt投与前のほぼ120%となった．3群間に有意差はなかった（表1）．

APTT：対照群は60分より延長し始め，120分より急激に上昇，240分では前値の230±126%となった．Urso E群，Urso SE群では対照群より遅れ，120分で130%程に延長したが，240分では120分に比べむしろ短縮した．Urso E群では60分，240分の値が，Urso SE群では240分の値が対照群の各時間の値と比較して有意に低かった（表1）．

血小板数：対照群ではEt投与30分後には投与前の血小板数の19±8%まで減少し，60分，120分には軽度に増加したが，240分では再び下降し，30±12%となった．これに対しUrso E群，Urso SE群では30分後で

図1　動脈圧・門脈圧の変化

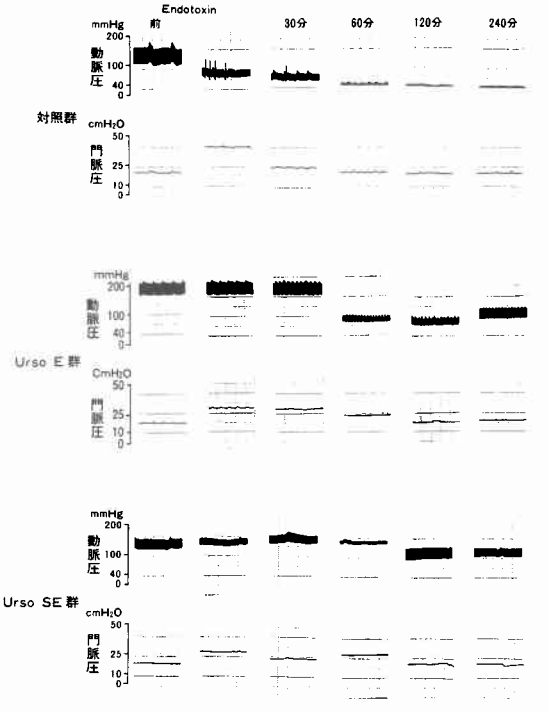


図2　血漿 Fibrinogen 値

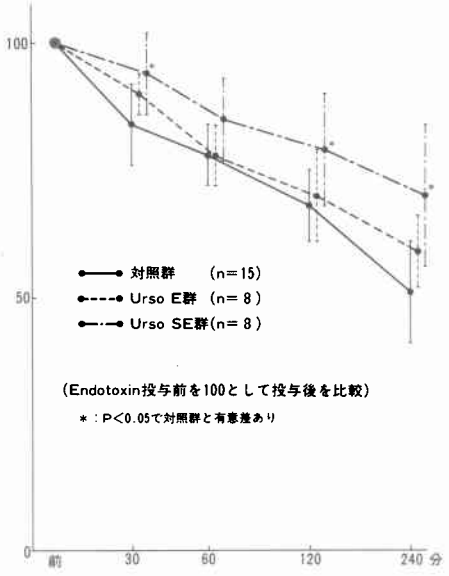


図3　血小板数

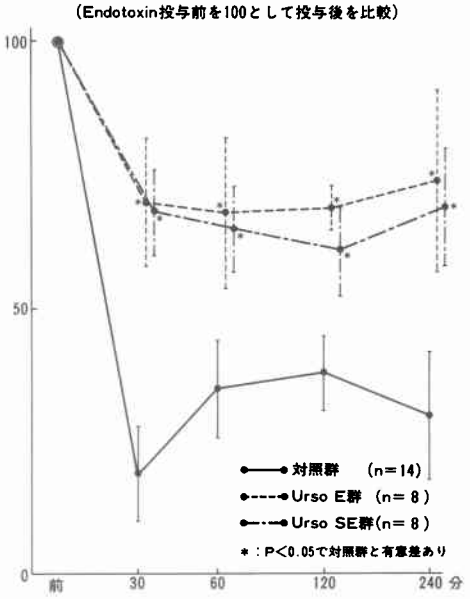
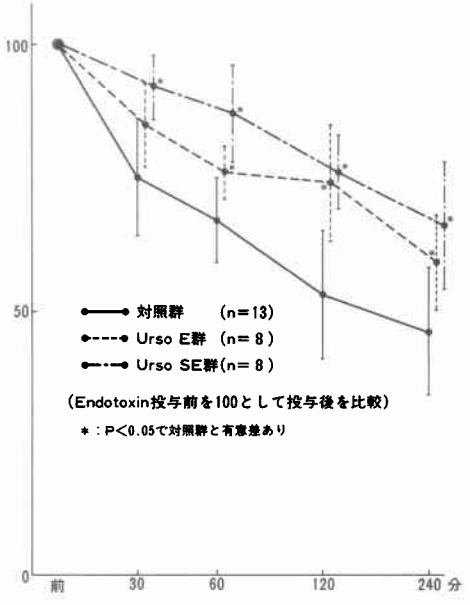


表1　Prothrombin time, APTT, β-Glucuronidase, GPT

			前	30分	60分	120分	240分
Prothrombin time.	対照群	(n=14)	100	101±5	103±8	113±10	135±30
	Urso E群	(n=8)	100	101±2	105±3	115±12	120±14
	Urso SE群	(n=8)	100	102±2	105±2	110±4	114±8
APTT	対照群	(n=14)	100	103±7	115±8	167±78	230±126
	Urso E群	(n=8)	100	96±4	95±8*	133±23	118±16*
	Urso SE群	(n=8)	100	103±5	104±13	122±23	118±21*
β-Glucuronidase	対照群	(n=14)	100	88±8	123±27	309±201	340±247
	Urso E群	(n=8)	100	85±3	99±10	151±53	154±32
	Urso SE群	(n=8)	100	89±5	98±18	128±36*	107±18*
GPT	対照群	(n=10)	100	107±12	116±22	141±42	227±150
	Urso E群	(n=8)	100	95±8	113±33	157±49	195±85
	Urso SE群	(n=8)	100	110±19	115±24	115±23	121±34*

(前を100としてその後を比較した。　＊：P<0.05でで対照群と有意差を認む)

図4　血清補体価



も投与前値の約70%を示し，その後は240分まで変化せず，対照群とこれらの両群間に有意差を認めた(図3).

FDP 陽性率：FDP が10μg/ml 以上に上昇したものを陽性とし，その発生頻度を比較した．対照群は15例中9例 60%に発生した．Urso E 群，Urso SE 群はおのおの8例中発生例はなく，対照群に比べ有意（$p<0.01$）に低率であった．

血清補体価：対照群での低下は著しく，240分では前値の46±12%となった．Urso E 群では240分でも59±9%とあまり低下せず，対照群より60分以降では有意に高値であった．Urso SE 群では Urso E 群よりさらに低下勾配がゆるやかであり，Urso E 群と同様に30分以降では対照より有意に高かった（図4）.

β-Glucuronidase：対照群では120分より急激に上昇し，240分後には前値の340±247%に上昇した．Urso E 群では240分で154±32%であった．Urso SE 群は上昇が他よりさらに軽度で，120分後は最高値を示し，前値の128±36%であり，240分後は前値に戻る傾向を示した．120分，240分後では対照群に比べて有意に低かった（表1）.

GPT：3群とも経時的上昇を示した．対照群のうち死亡したものでは高値であり，生存したものでは比較的変化が少なかった．Urso E群は240分で前値の195±85%であったが，対照群との間に有意差はなかった．Urso SE群は上昇がゆるやかで，240分でも前値の121±34%までしか上昇せず，対照群に比べて有意に低値を示した（**表1**）．

iii．小括　Etをursoと混合して投与したUrso E群およびUrso SE群は単独でEtを投与した対照群よりいろいろの測定値の変動が少なかった．すなわちurso投与群は動脈圧，門脈圧，血小板数，FDP，APTT，血清補体価，GPT，β-glucuronidase値が対照群にくらべ有意に変動が少なかった．松田の診断基準[13]で汎発性血管内凝固症候群の発生頻度を判定すると，対照群は67%（10/15）の発生率であるのに対し，Urso E群では0%(0/8)で1%以下の危険率で有意に低かった．以上より投与前にursoとEtを混合して投与した場合にはEtの循環系，血液凝固系に対する多くの活性が低下することが判明した．また，これに血清を加えたUrso SE群はUrso E群よりこれらの変動が少なく，血清の存在下でincubateした時もursoはEtの凝固系への影響を減少させることがわかった．このことからin vivoで血中に増加した胆汁酸にも同様のEt活性低下作用がある可能性が推測された．

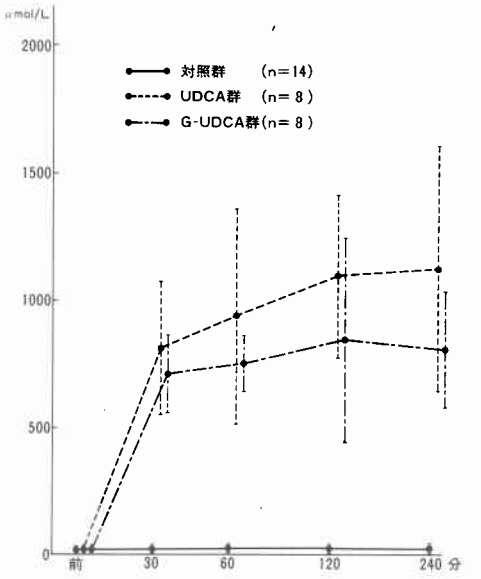
2）実験B　Urso, glycoursoによる高胆汁酸血症のEt活性に対する影響

i．方法　ursoおよびそのグリシン抱合型であるglycoursoを用いて血中胆汁酸濃度を上昇させた後にEtを投与し，対照犬と比較した．

①対照群（15頭）：生理的食塩水を20ml/kg/2hの速度で120分間持続点滴しながら，点滴静注開始30分後にEtを0.5mg/kg静脈注射した．②UDCA群（13頭）：胆嚢管・総胆管を結紮後，直ちに130μmol/kgのursoを溶解した生理食塩水20ml/kgを20ml/kg/2hの速度で点滴静注した．点滴静注開始30分後にEt 0.5mg/kgを静脈注射した．③G-UDCA群（13頭）：UDCA群と同様に操作し，ursoの代りにglycoursoを用いた．各群とも規定の補液が終了後は5ml/kg/hで生理的食塩水を持続静注した．観察はEt静脈注射後240分まで行った．

ii．結果　死亡率：Et投与後240分までの3群の死亡率は対照群33%（5/15），G-UDCA群30%（4/13），UDCA群54%（7/13）で3群間に有意差（$p<0.05$）はなかった．

図5　総胆汁酸（酵素法）



血中総胆汁酸値：対照群の死亡例では投与後30分頃より上昇し始め，45μmol/l位の高値を示すものがあったが，平均20～30μmol/lで，前値の5倍程度であった．G-UDCA, UDCA群ではEtを投与する時点の総胆汁酸濃度は平均で700μmol/l以上になった．それ以後は少しずつ上昇し，血中胆汁酸が充分に増加していることが確認された（**図5**）．

循環系の変化：動脈圧は3群とも実験Aの対照群と同様の経過をとった．すなわちEt投与後すぐに低下し始め，2～5分で最低値をとり，脈拍，脈圧の減少が認められた．約30分で血圧はある程度回復したが脈圧は改善されなかった．生存したものでは120分後の血圧は100mmHg位に維持され，結局死亡した例では血圧が上昇しなかったり，再下降した．G-UDCA群は他群に比べて120分，240分の動脈圧が高く，70～100 mmHg位に保たれるものが多かった．門脈圧は各群とも投与後より上昇しはじめ，動脈圧最低点に一致して最高値をとり，30分でほぼ前値に戻った．30分以降は一定しなかった．

血漿fibrinogen値：対照群では経時的に低下し，240分では前値の51±10%になった．G-UDCA群は30分では対照群より低値であるが，240分では対照群に比べ有意差を持って高値であった．UDCA群では30分，60分で極端に低下し，対照群との間に有意差を示し，240分では対照群との間に差はなく，41±15%まで低下した（**図6**）．

図6　血漿 Fibrinogen 値

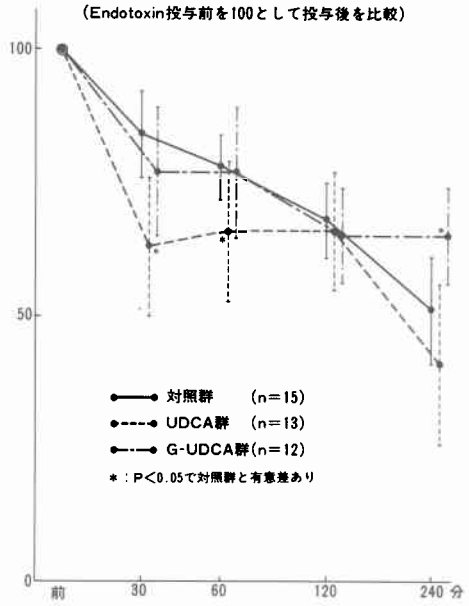
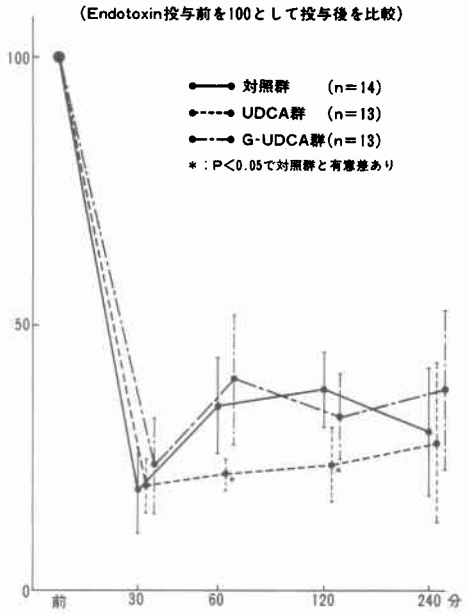


図7　血小板数



Prothrombin time：3群ともに120分まではほぼ同値であった．対照群，UDCA 群は240分で前値の135%以上に上昇し，G-UDCA 群は117±12%であった．対照群と他の2群間に有意差は見られなかった（表2）．

APTT：対照群，UDCA 群の間には差がなかった．G-UDCA 群では30分，60分で対照群より延長していたが，120分以降はあまり延長せず，他群と差を認めなかった（表2）．

血小板数：3群とも30分後に最低値をとり，各群とも前値の25%以下であった．その後は回復する傾向であった．G-UDCA 群では対照群との間に差がなかったが，UDCA 群では回復が悪く，60分，120分では対照群との間に有意差を認めた（図7）．

FDP 陽性率：対照群は15例中9例(60%)，G-UDCA 群は11例中2例(18%)，UDCA 群は11例中8例(73%)に陽性であった．G-UDCA 群は対照群に比べて危険率10%以下で，また UDCA 群に対しても危険率5%以下で有意に FDP 陽性率が低かった．

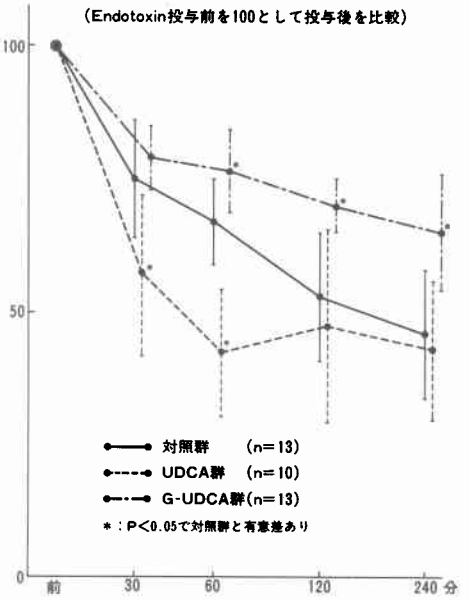
血清補体価：対照群は時間とともに低下し，240分目では前値の46±12%となった．G-UDCA 群は対照群より低下勾配がゆるやかで，240分でも前値の65±11%であり，60分より240分までは対照群より有意に高値で

表2　Prothrombin time, APTT の変化

		前	30分	60分	120分	240分
Prothrombin time	対照群 (n=14)	100	101±5	103±8	113±10	135±30
	UDCA群 (n=13)	100	101±4	102±4	106±3	137±13
	G-UDCA群 (n=13)	100	102±3	101±3	105±6	117±12
APTT	対照群 (n=14)	100	103±7	115±8	167±78	230±126
	UDCA群 (n=11)	100	109±14	120±14	148±31	328±153
	G-UDCA群 (n=12)	100	119±8*	134±17*	137±21	226±103

○前値を100としてその後を比較した。
○＊：P<0.05で対照群と有意差を認む。

図8　血清補体価



あった．UDCA群は30分，60分で急激に低下し，その後は240分までほぼ同じであり，30分，60分では対照群に対し有意に低値であった（図8）．

β-Glucuronidase：60分までは3群とも前値と変らない値を示した．対照群はその後上昇して240分では前値の340±247%まで達した．G-UDCA群は120分まではほとんど上昇せず，240分で前値の288±140%まで上昇した．30分，60分，120分では対照群に比べて有意に低かった．UDCA群では対照群よりさらに上昇したが，対照群との間に有意差はなかった（図9）．

GPT：対照群は240分で前値の227±150%まで上昇した．G-UDCA群では30分，60分で対照群より有意に高かったが，120分以降はあまり上昇せず，有意差は生じなかった．UDCA群では全経過を通じて高値をとり，対照群より有意に高かった（図10）．

iii．小括　胆道結紮後にursoまたはglycoursoを投与すると，著しい高胆汁酸血症となることが確認された．これにEtを投与するとG-UDCA群では対照群と比較してfibrinogen（240分値），FDP陽性率，血清補体価（60分値，120分値，240分値），β-glucuronidase（30分より120分までの値）の変動が有意に少なかった．逆にAPTT，GPTは30分，60分値で対照群より変動が大きかったが，120分以後では対照群と有意差を示さなくなった．UDCA群では血小板数（60分値，120分値），fibrinogen（30分値，60分値），血清補体価（30分値，60分値），GPT（30分から240分までの各値）が対照群に比べ有意に大きく変動した．

図9　β-Glucuronidase

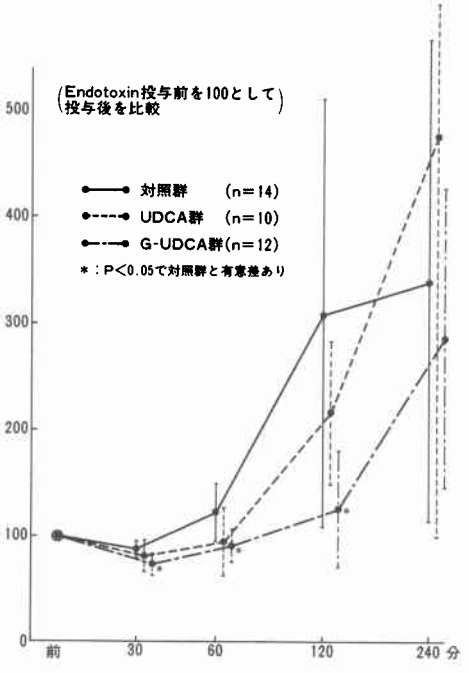
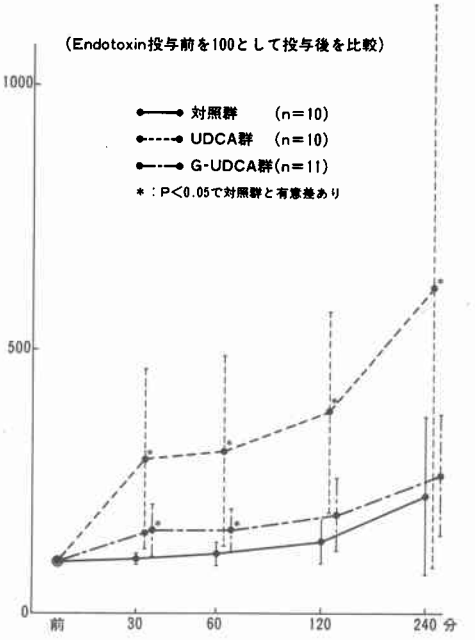


図10　GPT



汎発性血管内凝固症候群の発生は対照群15例中10例（67%），G-UDCA群12例中5例（42%），UDCA群11例中9例（82%）で，これらの頻度に有意差はなかった．

以上の結果を集約し，対照群と比較すると，G-UDCA群ではfibrinogen，FDP陽性率などの血液凝固にかかわる因子，ショックの重症化と関連があると考えられている血清補体価[14)15)16)]，β-glucuronidaseなどの変動が対照群に比べて有意に小さく，Etの影響が軽度であったと判断された．UDCA群では多くの凝固機能を示す測定値が，対照群より変動が大きかった．

III．考　察

胆汁酸は胆汁の主成分であるが，脂質の消化を助ける作用のほかにEt吸収の防禦作用を持っていると言われる．Kocsár[17)]，Bailey[18)]らはラットに放射性同位元素で標識したEtを経口投与しても通常は吸収されないが，腸管内に胆汁が入らないようにすると吸収されて血中に標識Etが証明され，胆汁酸を経口投与してからEtを与えると血中には認められないと報告している．また，Ribi[1)19)20)]らはin vitroでのデオキシ

コール酸を用いたEtの解離実験から，Etはその活性を充分に発揮するためには一定以上の大きさの分子量を保っていることが必要であるが，デオキシコール酸は0.25%以上の濃度でEtを分子量1～2×10⁴位のサブユニットに分解し，致死毒性，発熱性，出血壊死性，Schwartzman活性，免疫原性などを減弱させてしまうと報告している．また，この場合でも胆汁酸を除くと再び集合して元のEtとなり，活性も復元すると述べ，蛋白の存在下では元のEtには戻らず，分解されたものをそのまま経静脈的に投与しても，生体には胆汁酸処理前のような反応は起らないと述べている．

著者は界面活性作用の弱いursoでもデオキシコール酸と同様のEt活性低下作用があるかどうかを検討するために実験Aを行った．これによりursoにもin vitroでEtの作用を弱める働きのあることが判明した．また，これに血清を加えて同様の実験を行ったが，ursoのEt活性低下作用は阻害されず，高胆汁酸血症の際の血中の胆汁酸にもEt活性低下があるのではないかと考えられた．

Etの活性を低下させる物質として血清蛋白[21)22)]，肝，腎，脾などの臓器抽出物[23)24)]，ラウリル硫酸ソーダ[25)]，ドデシル硫酸ソーダ[26)]などの界面活性剤などがあげられ，これらについてはEtとin vitroで処置した場合に活性低下があったと報告されている．生体に投与した場合については余り述べられていないが，吉岡[27)]らは血液中の内毒素不活化因子を賦活する目的でウサギを用いてEDTAを静注し，Etを投与後の発熱反応をみたが，Et単独投与の場合と変らず，血中では多くの物質による複雑な総合的作用のためEDTAによるEtの解離が妨げられると述べている．現在胆汁酸については生体内では腸管内でEtをサブユニットに解離する作用があると考えられているが，血液中ではこの作用はほとんどないとされている．

しかし，著者は実験Aで血清を加えてursoとEtを混和したものにEt活性低下作用のあることを認め，血中の胆汁酸にもEt活性低下作用があるのではないかと考え，urso, glycoursoを用いて高胆汁酸血症をおこし，Et活性がどうなるかについて検討した．

血中胆汁酸を上昇させるモデルの作成については，①多量の胆汁酸の静脈注入，②肝障害の作成，③門脈・大循環短絡路の作成，④胆管の結紮などいろいろ考えられたが，単独では充分な血中胆汁酸上昇が得られなかったり，循環系への著しい異常（血圧低下，徐脈），イヌのEtの標的臓器である肝への強い影響など不都合な点があり，胆汁酸だけを上昇させることは困難であった．したがって本実験では血中胆汁酸を高い値を保ち，肝機能障害をできるだけ少なくするために，胆道を結紮して胆汁酸の持続静注を行い，肝機能障害の著しくならない早期に実験した．この場合の血中胆汁酸濃度は700μmol/lときわめて高かったが，これのみでは時間以内に著しい測定値の変動はみられなかった．

前記の方法でglycoursoで高胆汁酸血症を起したものにEtを投与した群ではEt単独投与群よりEtの血液凝固系に対する影響が軽度であることが判明した．岩崎ら[28)]も肝疾患症例で血中胆汁酸が80μmol/l以上となった重症例ではlimulus testによる血中Etの検出率が低下することを認め，各種の胆汁酸を加えてlimulus testを行うと，これが阻害されることをみとめた．すなわち，高胆汁酸血症では血中胆汁酸がEtを不活化することによりpregel凝固阻害作用を起し，limulus testが陰性になると推測している．この報告は著者の血液凝固系についての実験結果を支持している．著者の実験では血中胆汁酸濃度がきわめて高く，pregel凝固阻害作用は十分あったと思われる反面，毒性も強く，同じ胆汁酸でもursoによる高胆汁酸血症の場合では，Et単独投与群よりも血液凝固系を中心とする各検査値が一般に大きく変化する結果を示した．ursoはglycoursoに比較して界面活性作用が強く，Et解離作用も強いと考えられるので，単純に考えると矛盾した結果と言える．しかし，ursoは一般に毒性の強いとされる遊離ジヒドロキシ胆汁酸の一種であり，実験では血中胆汁酸濃度はきわめて高く，このためEtの活性低下作用よりもurso自体の傷害作用が優位だったのではないかと考えられた．ursoもその1つと考えられる遊離ジヒドロキシ胆汁酸の生体傷害作用については多くの報告がある．たとえばハムスター，モルモットなどの腸管灌流実験における腸管粘膜の脱落[29)]，糖の移送障害[30)]，脂質の代謝障害[31)]，ATPase活性の抑制[32)]などの報告がある．また肝においても表面活性が大で組織に吸着され易いため，肝細胞内でミトコンドリア，マイクロゾームと結合して傷害を起すとされている[33)34)35)]．

一般にこのような胆汁酸によるマイナスの影響は遊離型で著しく，抱合型胆汁酸では軽度である．今回の実験でもglycourso投与群（G-UDCA群）のGPT上昇はurso投与群（UDCA群）よりも軽度で，このことからもursoに比べglycoursoは血中に高濃度になっ

た時の肝に対する傷害作用が少ないと考えられた．以上よりglycoursoなどの細胞障害作用の弱い抱合型胆汁酸の投与による高胆汁酸血症では胆汁酸自体の各種の障害作用が軽度に止まるため，生体内でEt活性を低下させて血液凝固系に対する作用などを弱め，生体全体に対する傷害作用を弱めている可能性があると思われた．

臨床的に胆汁酸とEtに関する報告には，慢性肝炎や肝硬変症の血中や腹水中にEtが証明された場合にursoを経口投与することによりEtが消失した[36]というものがある．これは腸管内でursoがEtをサブユニットに分解し，吸収を抑制したものと考えられている．一方，血中においては血中胆汁酸濃度の上昇がlimulus testのpregel凝固作用を阻害することが知られていたが，岩崎ら[28]は血中の胆汁酸がEt活性を低下させることによりlimulus test阻害作用が生ずると推定している．しかし，グラム陰性桿菌血症ではlimulus testが陰性でも臨床症状がEtショックの例がみられ[37][38]，又，胆汁酸がlimulus testの行程のみを阻害している可能性も否定できず，高胆汁酸血症におけるlimulus test陰性が直ちに胆汁酸がEtの効果を減弱した結果と判定することは困難であった．又，生体反応には上記の胆汁酸の問題のほかに，Etが生体へ侵入した量，それが一時的か持続的かの別，肝障害時のEt解毒に働く細網内皮系の機能低下の程度，Etを無毒化するまでの時間などが関係し，複雑である．将来，無菌動物を用いた．肝細胞への影響の少ない高胆汁酸血モデルの作成，生体を障害する作用が弱く，しかもEt解離作用の強い胆汁酸誘導体の作製，血中での胆汁酸とEtの反応様式の解明がなされれば，これらの問題が明らかにされると共に，胆汁酸のEt血症治療への応用が可能になると思われた．

IV. 結　論

1. Endotoxinにursodeoxycholを加えてincubateし，イヌに投与すると，循環機能，血液凝固機能に対するendotoxinの作用が弱められた．

2. さらに，これに血清を付加した場合にもursodeoxycholのendotoxin活性減弱作用は阻害されなかった．

3. Glycoursodeoxycholの投与により高胆汁酸血症を起させ，endotoxinを静脈注射した群の血液凝固機能に対する影響はendotoxin単独投与群より少なかった．

4. Ursodeoxycholを投与して高胆汁酸血症とし，endotoxinを投与した群ではendotoxinだけを投与した群より血液凝固機能の変化が著しかった．これは遊離胆汁酸の障害性がEt活性低下作用を上回ったためと解された．

5. 生体内での血清胆汁酸上昇はendotoxinの活性を減弱させている可能性がある．

稿を終るにあたり御指導，御校閲を賜わりました土屋周二教授に深甚なる謝意を捧げるとともに，御助力いただいた黒川幸治氏に深謝致します．

文　献

1) Tarmina DF, Milner IC, Ribi E et al: Modification of selected host-reactive properties of endotoxin by treatment with sodium deoxycholate. J Bacteriol 96：1611—1616, 1968
2) Tarmina DF, Milner KC, Ribi E et al: Reaction of endotoxin and surfactants II. Immunologic properties of endotoxin treated with sodium deoxycholate. J Immunol 100：444—450, 1968
3) 岩崎正高，丸山　泉，池尻直幹ほか：肝疾患とエンドトキシン：第2報　重症肝障害におけるエンドトキシン．日消病会誌　77：386—393, 1980
4) Triger DR, Boyer TD, Levin I: Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. Gut 19：935—939, 1978
5) 嶋田　紘，新明紘一郎，佐藤一美ほか：胆道感染症におけるエンドトキシン血症　臨床成績を中心に．臨外　32：105—110, 1977
6) 笹本良信：Endotoxin投与による肝の超微形態学的研究　特にlysosomeの電顕酵素組織化学を中心として．日外会誌　82：386—394, 1981
7) 横田　峻，河野幸裕，奈良政信ほか：肝手術と肝網内系．日消外会誌　13：933—938, 1980
8) Rutenberg S, Michael JG: Endotoxin-detoxifying capacity of reticulo-endothelial system in normal and pertussis-treated mice. Proc Soc Exp Biol Med 117：301—302, 1964
9) Liehr H, Grün M, Thiel H et al: Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular coagulation in rats enhanced by portacaval collateral circulation. Gut 16：429—436, 1975
10) Lotz MJ, Fareed J, Balis JU: Role of splenic red pulp in endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. Lab Invest 45：469—476, 1981
11) Janoff A, Weissman G, Zweifach BW et al: Pathogenesis of experimental shock. 4. Studies of lysosomes in normal and tolerant animals subjected to trauma and endotoxemia. J Exp Med 116：451—466, 1962

12) 吉川敏一, 竹村周平, 横江信義ほか：血液凝固に基づく消化管病変 II. 実験的犬の DIC における局所線溶と lysosomal enzyme の役割. 日消病会誌 75：1331—1339, 1978
13) 松田 保：血管内凝固症候群 (DIC). 臨血 17：1139—1152, 1976
14) 嶋田 紘, 鬼頭文彦, 阿部哲夫ほか：重症胆管炎の発生機序とその病態. 日外会誌 83：1321—1330, 1982
15) 渡邊千之：エンドトキシンショック発現に関与する免疫学的機序の研究. 日外会誌 81：365—380, 1980
16) 高岡哲郎, 品川長夫, 水野貴男ほか：Endotoxin shock と補体の変動. 医のあゆみ 101：185—186, 1977
17) Kocsár LT, Bertók L, Várterész V: Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. J Bacteriol 100：220—223, 1969
18) Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. Br J Surg 63：774—778, 1976
19) Ribi E, Anacker RL, Brown R et al: Reaction of endotoxin and surfactants I. Physical and biological properties of endotoxin treated with sodium deoxycholate. J Bacteriol 92：1493—1509, 1966
20) Rudbach JA, Anacker RL, Haskins WT et al: Physical aspects of reversible inactivation of endotoxin. Ann NY Acad Sci 133：629—643, 1966
21) Oroszlan S, MacFarland VW, Mora PT et al: Reversible inactivation of an endotoxin by plasma proteins. Ann NY Acad Sci 133：622—628, 1966
22) Yoshioka M, Johnson AG: Characteristics of endotoxin altering fractions derived from normal human serum. J Immunol 89：326—335, 1962
23) Smith EE, Rutenburg SH, Rutenburg AM et al: Detoxification of endotoxin by splenic extracts. Proc Soc Exp Biol Med 113：781—784, 1963
24) Keene WR: Detoxification of bacterial endotoxin by soluble tissue extracts. J Lab Clin Med 60：433—438, 1962
25) Rudbach JA, Milner KC: Reaction of endotoxin and surfactants. III. Effect of sodium lauryl sulfate on the structure and pyrogenicity of endotoxin. Can J Microbiol 14：1173—1178, 1968
26) Beer H, Staehelin T, Douglas H et al: Relationship between particle size and biological activity of E. coli Boivin endotoxin. J Clin Invest 44：592—602, 1965
27) 吉岡守正：生体における内毒素. 本間遜編. 細菌内毒素. 初版. 東京, 講談社, 1973, p249—263
28) 岩崎正高：肝疾患とエンドトキシン：（その1）Endotoxin に対する胆汁酸の作用について. 日消病会誌 78：1232—1240, 1981
29) Low-Beer T, Schneider RE, Dobbins WO: Morphological changes of the small-intestinal mucosa of guinea pig and hamster following incubation in vitro and perfusion in vivo with unconjugated bile salts. Gut 11：486—492, 1970
30) Gracey M. Burke V, Oshin A: Influence of bile salts on intestinal sugar transport in vivo. Scand J Gastroenterol 6：273—276, 1971
31) Dean PDG, Whitehouse MW: Inhibition of hepatic sterol oxidation by cholanic (bile) acids and their conjugates. Biochim Biophys Acta 137：328—334, 1967
32) Pope JL, Parkinson TM, Olson JA: Action of bile salts on the metabolism and transport of water-soluble nutrients by perfused rat jejunum in vitro. Biochim Biophys Acta 130：218—232, 1966
33) 小山研二, 高木 靖, 山内英生ほか：閉塞性黄疸における胆道閉塞解除の意義に関する実験的, 臨床的研究 肝ミトコンドリア機能を中心に, 日外会誌 80：820—826, 1979
34) 菅原克彦, 三谷 進, 岩月 淳ほか：肝外胆汁うっ滞(閉塞性黄疸)の病態 特に好気的エネルギー代謝面からの検討. 最新医 32：1888—1894, 1977
35) Tsyrolv IB, Zakharova-Polyakova E, Gromova OA et al: An in vivo-in vitro comparison of the effects of bile acids on the structual organization and functional activity of liver microsomal monooxygenases. Exp Mol Pathol 29：131—143, 1978
36) 小野二六一, 迫田晃郎：外科的消化器疾患と腸管内細菌 肝・胆道疾患における endotoxemia の検討. 日消外会誌 16：538—542, 1983
37) 新明紘一郎, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか：Endotoxin 血症の臨床的, 実験的検討 特に肝機能障害との関係. 日臨外医会誌 39：49—56, 1978
38) Levin J. Poore TE, Young NS et al: Gram-negative sepsis: Detection of endotoxemia with the limulus test. Ann Intern Med 76：1—7, 1972