

肝門部胆管閉塞に対する部分的胆道減圧術後の 胆汁中ビリルビン排泄に関する実験的研究

兵庫医科大学第1外科

田中 信孝 岡本 英三 神野 浩樹

EXPERIMENTAL STUDY ON BILIARY EXCRETION OF BILIRUBIN AFTER PARTIAL BILE DRAINAGE IN BILE DUCT OBSTRUCTION AT HEPATIC HILUM

Nobutaka TANAKA, Eizo OKAMOTO and Hiroki KANNO

The First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

肝門部胆管閉塞部分的解除後の胆汁分泌動態・ビリルビン排泄の検討のため、ラットで30%領域胆管を外瘻とした。主として胆汁酸負荷による検討で、a) 70%選択的胆管閉塞(SBO)で対照と同等の胆汁分泌・ビリルビン排泄能を、70%選択的胆汁血症で胆汁分泌亢進のないビリルビンの排泄増加を認めた。b) 黄疸群では閉塞解除早期に大量のビリルビン排泄をみた後、70%SBOと30%SBOの同時施行1週間群が対照と同等の反応を示し、70%SBO 3週間30%SBO 1週間の異時性選択的閉塞群では胆汁分泌の亢進ビリルビン排泄の著しい低下をみた。以上は、肝門部胆管閉塞での減黄効果、胆汁分泌動態を念頭においた臨床的対応の必要性を示唆するものである。

索引用語：肝門部胆管閉塞，部分的胆道減圧，胆汁中ビリルビン

緒 言

閉塞性黄疸に対する経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic cholangio drainage, 以下PTCDと略す)などの減黄処置の有用性は周知のところであるが、胆管の分断をみる肝門部胆管閉塞では減黄効果がいかなる機序で得られ、その効果を左右するものが何かについての一定の見解はいまだない。また、血清ビリルビン値の低下に最も重要と考えられる胆汁中へのビリルビン排泄機序¹⁾²⁾に関しても不明な点が多い。昨今、術前PTCDの是非に関する議論が多い^{3)~5)}ことから、その意義を明らかにする意味でも胆道減圧術後の胆汁ビリルビン排泄機序の解明は急務といえる。今回、臨床的かつ実験的に、選択的胆管閉塞⁶⁾が通常顕性黄疸を伴わないこと、更に胆管の分断をみる肝門部胆道完全閉塞例でも日常臨床ではしばしば一側胆管ドレナージのみが施行され、部分的胆道減圧で比較的良好な減黄が得られることに着目し、ラットで

選択的胆管閉塞モデルと部分的胆汁血症モデルとの病態の差異を明らかにした後、肝門部胆管閉塞を想定した種々の胆道閉塞状態での部分的胆道減圧後のビリルビンの胆汁排泄動態につき検討を加えた。

実験材料および方法

実験 I.

まず、短期選択的胆管閉塞時の病態と胆汁うっ滞の有無による胆汁分泌動態の差異を明らかにすべく、以下の実験を行った。体重250g前後のWistar系ラット30匹を用いた。エーテル麻酔下に70%領域(左葉L+中葉M)の胆管の選択的遮断(selective bile duct obstruction, 以下70%SBO群)と、70%領域胆管を腰静脈にsilicone tube(内径0.012インチ, 外径0.025インチ, Dow Corning)を用いてバイパスさせた70%胆管下大静脈瘻(cholecho-caval fistula, 以下70%CCF)群とを作成した(図1)。単開腹・胆管非遮断(sham op, 以下SH)群も同時に作成し、48時間後に前2者は30%領域のみ(右葉R+尾状葉C+乳頭突起P)の選択的胆汁ドレナージ(selective bile duct drainage, 以下SBD)、後者は全肝胆汁ドレナージ(100%

図1 実験Iのモデル

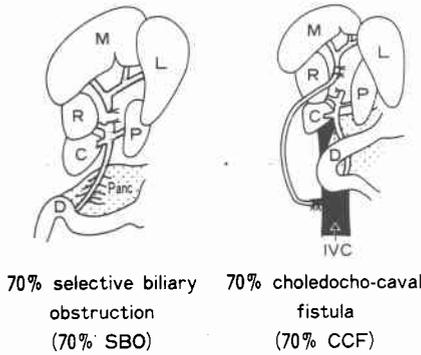
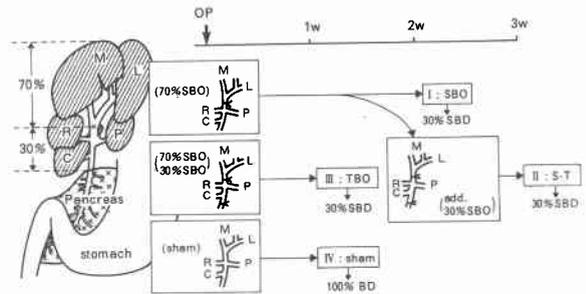


図2 実験IIのモデル



BD)施行した。胆汁ドレナージに際しては、臍上縁膵管が胆管に合流させる直上の胆管に滅菌した silicone tube(内径0.012インチ, 外径0.025インチ, Dow Corning)を挿入した。

1. 血液生化学および組織学的検討

胆汁ドレナージ直前の3群のラットのうち各5匹をまず門脈血1ml採取後脱血犠死させ、採肝した。血液は生化学検査に供し、摘出肝は10%ホルマリンで固定後、Hematoxylin-Eosin染色施行した。

2. 胆汁外瘻時の胆汁分泌測定

胆汁外瘻状態としたラットを Bollman cage に拘束固定下15分間隔で2時間遮光下に胆汁採取した。1分間の平均流量 (Mettler-HL 52型分析用電子天秤により秤量し、比重を1として流量に換算)を求め、各分画の総胆汁酸濃度、総ビリルビン濃度を測定した。総胆汁酸の測定は3 α -hydroxysteroid dehydrogenase法⁷⁾によった。総ビリルビンの測定は Malloy & Evelyn⁸⁾の方法によった。

3. 統計学的解析

測定値の有意差検定は Student t test を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

実験 II.

次に、慢性胆道閉塞時の病態および部分的胆汁外瘻時の胆汁分泌動態を明らかにすべく、以下の実験を行った。初期体重250g前後の wistar 系雄ラット60匹を用いた。エーテル麻酔下、可及的清潔操作により開腹し、70%領域(左葉+中葉)の胆管の選択的遮断(以下 SBO) 施行群。70%領域と残り30%領域(右葉+尾状葉+乳頭突起)胆管の別個の同時的遮断 (total bile duct obstruction, 以下 TBO) 施行群。単開腹・胆管非遮断 (以下 SH) 群を作成した。図2に示すごとく

SBO 群は2週間後に非閉塞30%領域胆管のみの選択的胆汁ドレナージ (SBD) 施行の I 群と、さらに30%領域をも閉塞(以下 S-T)し、その後1週目に30%SBD 施行の II 群に分けた。TBO は1週間後に30%SBD 施行し III 群とした。SH は1週間後に全肝胆汁ドレナージ (100%BD) 施行し IV 群とした。胆汁ドレナージは実験 I と同様の操作で行い、補液ならびにのちの胆汁酸注入用のルートとすべく大腿静脈に polyethylene tube (3Fr.アトム) を挿入し、0.9%生理食塩水を0.02 ml/min の速度で注入した。

1. 血液生化学および組織学的検討

胆汁ドレナージ直前の4群のラット各5匹は脱血犠死させ、採肝した。血液は生化学検査に供し、摘出肝は10%ホルマリンで固定後、Hematoxyline-Eosin 染色施行した。なお、3回の開腹を要す S-T では70%領域拡張胆管の限局性感染を示すものがあつたため、以後の胆汁分泌の検討に際しては、特に開腹時所見に注意し、感染群は除外した。

2. 胆汁外瘻時の胆汁中総胆汁酸、総ビリルビン排泄測定

胆汁外瘻状態としたラットを Bollman cage に拘束固定下15分間隔で2時間遮光下に胆汁採取し、実験 I と同様、胆汁流量測定後、各分画の総胆汁酸濃度、総ビリルビン濃度を測定した。

3. 胆汁酸刺激下での胆汁分泌および総ビリルビン排泄量測定

胆汁外瘻開始後24時間の胆汁洗い出しで出来るだけ内因性胆汁酸を涸渇させたのち、大腿静脈より sodium taurocholate (以下 Na-TCA, Sigma) を自動注入ポンプ (501型, アトム) を用いて経時的に濃度をあげながら持続注入した。胆汁は20分ごとに120分まで連続分画採取し、各分画の胆汁流量、総胆汁酸排泄量、総ビリルビン排泄量を測定した。Na-TCA は40分ごと

表1 実験Iの血液生化学

	T-Bil (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	Bile Acid (nmol/ml)	
					peripheral	portal
70%SBO	0.3	461±82	249±42	38±7	42±11	169±49
70%CCF	0.3	189±52**	29±9**	33±11	134±50**	319±50**
Control	0.3	200±56**	32±4.4**	26±7*	24±9*	133±57

Mean±SD

*p < 0.05, **p < 0.01 vs SBO

に3段階まで上昇させ、最大負荷量を75μmole/100gBW/hrに設定した。

4. 統計学的解析

測定値の有意差検定は Student t test を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

結果

実験I.

1. 血液生化学的検討および組織学的検討

70%SBO, 70%CCF, control のSH いずれも総ビリルビン値は平均0.3mg/dlで差がなかった。GOT, GPTは70%SBOで他の2群に比べ有意に高かったが、70%CCFはSHと差がなかった。総胆汁酸濃度は70%CCFで末血わ門脈血ともに他の2群より有意に高かった(表1)。肝の組織像は光顕的には3者間で明らかな差を認めなかった。

2. 30%胆汁ドレナージ時の胆汁分泌および総ビリルビン排泄

総胆汁酸排泄量と胆汁流量との関係を linear regression で求め、その直線 $y=ax+b$ における勾配 a および y 切片 b を求めた(図3)。70%SBOでの胆汁酸依存性胆汁分泌($a=29.9 \pm 6.19 \mu\text{l}/\mu\text{mol}$, 95%信頼限界)はSH($a=24.9 \pm 7.41$)と同等であった。一方、70%CCF($a=12.4 \pm 4.26$)は70%SBO, SHの両者に比べ有意に低値であった。b値には明らかな差を認めなかった。総ビリルビン排泄総量は70%CCFで他の2群に比し有意に増加していた(図4)。胆汁流量とビリルビン排泄量との間にも直線関係がえられたが、その勾配 a は70%CCFで 0.045 ± 0.010 , 70%SBOで 0.0025 ± 0.0006 と、70%CCFが有意の高値を示した(図5)。

実験II.

1. 血液生化学および組織学的検討

胆汁ドレナージ直前の血液生化学諸指標を表2に示した。いずれの指標に関してもSHとSBOには明ら

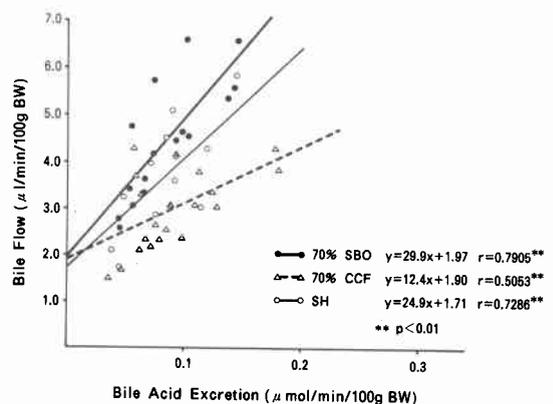
表2 実験IIの血液生化学

	T-BIL (mg/dl)	Bile Acid (nmol/ml)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)
SBO	0.27 ±0.08	12.7 ±10.0	232 ±81	56 ±28	22.5 ±10.3
S-T	5.25 ±6.79	270 ±184	844** ±295	184** ±52	46.7* ±11.4
TBO	2.90 ±1.37	96 ±73.6	467** ±108	111* ±39	39.1* ±8.5
SH	0.32 ±0.04	9.2 ±8.3	192 ±103	50 ±9	26.3 ±3.4

MEAN±SD

*p < 0.05, **p < 0.01 vs SBO
+p < 0.05 vs SBO

図3 30%選択的胆管ドレナージ後の総胆汁酸排泄と胆汁流量との関係



かな差がみられなかった。一方、S-T, TBOともに各指標はSBO, SHに比べ高値を示した。GOT, GPTに関し、S-TはTBOより有意に高値を示した。光顕肝組織像を右葉と中葉でみた(図6)。SHとSBOとで光顕的には特に差を認めず特別の所見もなかった。一方、

S-T, TBO はともに顕著な変化をみせた。TBO は偽胆管の著明な増生をみたが、線維化は未だ軽度に留まっていた。S-T は門脈域の著明な線維化、偽胆管増生、細胞浸潤が強く、巣状壊死も散見した。閉塞期間の長い中葉で閉塞期間の短い右葉より高度の変化がみられ

た。

2. 胆管閉塞部分的解除後の胆汁分泌と胆汁中総ビリルビン排泄

選択的胆管ドレナージ後の胆汁酸の胆汁中排泄をみた(図7)。胆汁ドレナージ後120分でII群(S-T), III

図4 30%選択的胆管ドレナージ後の胆汁中総ビリルビン排泄総量

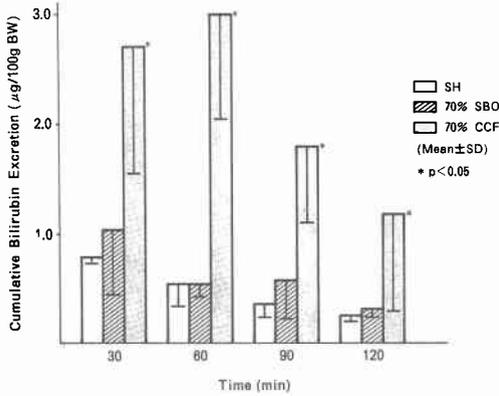


図5 30%選択的胆管ドレナージ後の胆汁流量と総ビリルビン排泄量との関係

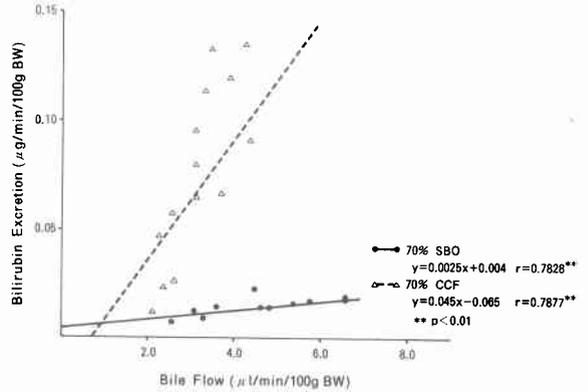
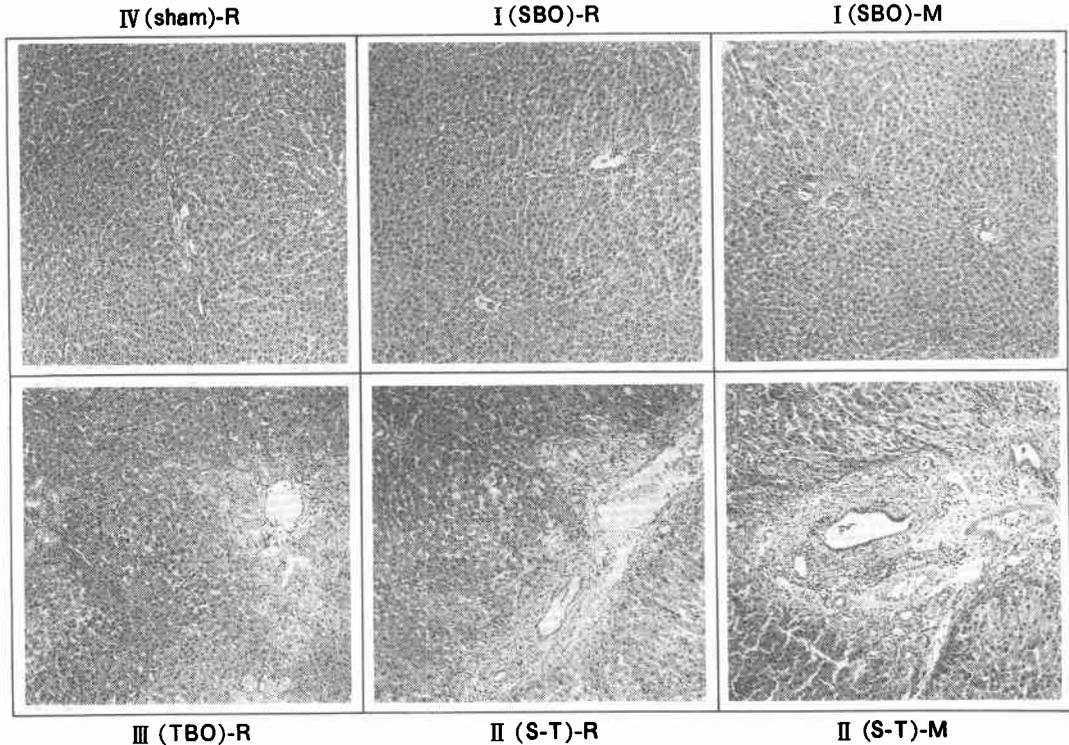


図6 実験IIの肝組織・光顕像。I群とIV群に差はなく、III群はII群R(右葉)と同等の障害度を示した。II群M(中葉)で最も強い線維化を認めた。



III (TBO)-R

II (S-T)-R

II (S-T)-M

図7 30%選択的閉塞解除後の胆汁中総胆汁酸排泄量

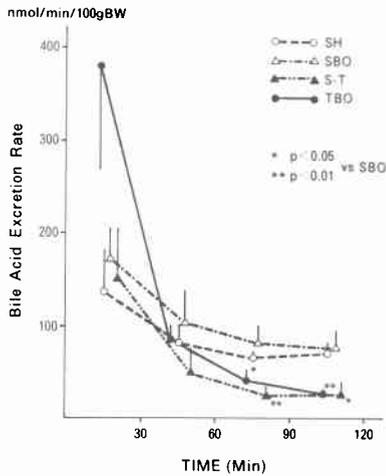


図9 30%選択的閉塞解除後の胆汁中総ビリルビン排泄総量

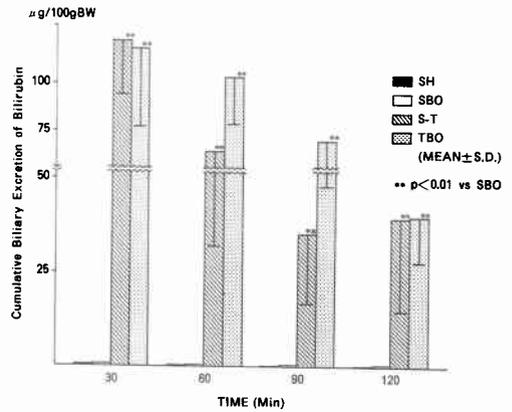


図8 30%選択的閉塞解除後の総胆汁酸排泄量と胆汁流量との関係

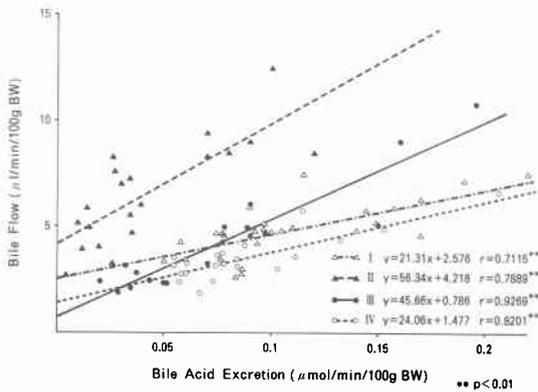


図10 30%選択的閉塞解除後の総胆汁酸排泄と総ビリルビン排泄との相関

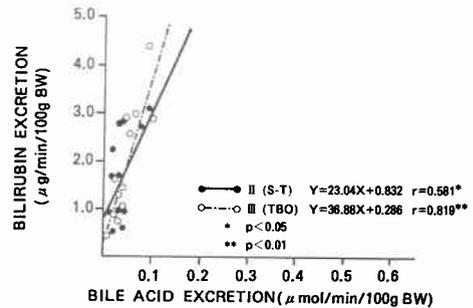
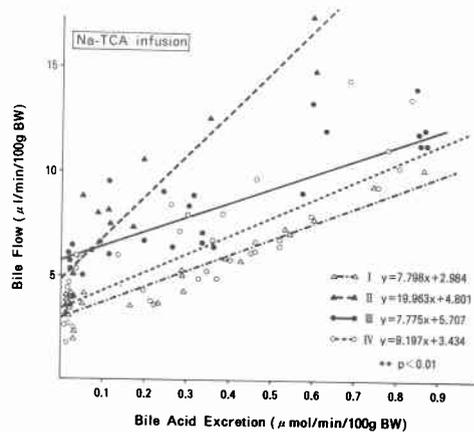


図11 タウロコール酸持続注入時の総胆汁酸排泄と胆汁流量との関係



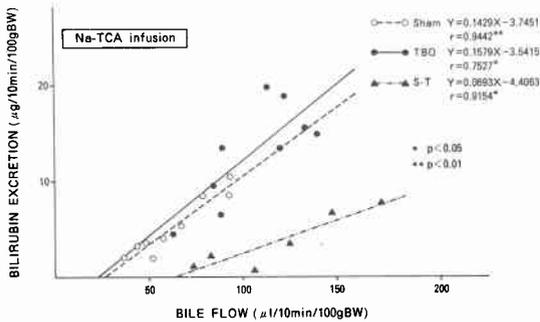
群 (TBO) の胆汁酸排泄量は I 群 (SBO), IV 群 (SH) に比べ有意に低値であった。胆汁中総胆汁酸排泄量との関係を linear regression でもとめた (図 8)。II 群では $a=56.34 \pm 10.3 \mu\text{l}/\mu\text{mol}$, III 群では $a=45.66 \pm 4.62 \mu\text{l}/\mu\text{mol}$ と, I 群の a 値 21.31 ± 4.21 , IV 群の a 値 24.06 ± 3.82 に対し有意の増加を認めた。II 群の b 値は III, IV 群の b 値に比べ有意に増加していた。総ビリルビン排泄総量には II, III 群と I, IV 群との間に顕著な差を認めた (図 9)。II, III 群では経時的減少をみたが, II 群と III 群との相互間には差がなかった。胆汁酸依存性のビリルビン排泄についてみても, III 群 ($a=36.88 \pm 22.7 \mu\text{g}/\mu\text{mol}$) と II 群 ($a=23.04 \pm 18.1$) とで差を認めなかった (図 10)。

3. 胆汁酸持続負荷時の胆汁分泌と総ビリルビン排

泄

Na-TCA 持続負荷時の胆汁中総胆汁酸排泄量と胆

図12 タウロコール酸持続注入時の胆汁流量と総ビリルビン排泄との関係



胆汁流量との関係を linear reression で求めた (図11)。胆汁酸依存性の胆汁分泌量はII群 ($a = 19.96 \pm 2.25 \mu\text{l}/\mu\text{mol}$) で他の3群に比べ (I群: 7.79 ± 0.56 , III群: 7.77 ± 0.90 , IV群: $9.19 \pm 1.20 \mu\text{l}/\mu\text{mol}$) 有意の増加を認めた。Na-TCA 持続負荷により胆汁流量の増加に伴うビリルビン排泄量の直線的な増加をII, III, IV群で認めた (図12)。II群の勾配 a (胆汁 $1 \mu\text{l}$ の排泄に対応するビリルビン排泄量) は $0.069 \pm 0.01 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ でIII群 (0.158 ± 0.05), IV群 (0.143 ± 0.02) に比べ有意に低値であった。

考 察

閉塞性黄疸解除後の胆汁分泌に関するラットを用いた実験的検討は数多くみられる^{9)~12)}のもの、そのいずれも単純に肝外総胆管を膈上縁可及の下方で結紮切断する下部胆管閉塞を想定させるモデルであり、したがってその結果を肝門部胆管癌のような肝門部で胆管が分断されている病態に直ちに於てはあてはめるわけにはいかないことは自明であろう。われわれはラット肝が分葉しており、各葉の胆管も独立分離しつつ一つの集合管である総胆管を形成していることに着目し、基本的に70%領域に相当する肝葉の胆管を選択的に遮断する選択的胆管閉塞モデルを作成し、肝門部胆管閉塞を想定した各肝葉の胆道閉塞期間が異なる胆管閉塞病態での胆汁分泌の検討を試みた。

胆汁分泌の測定に際しては臨床での片側胆管ドレナージを念頭におき30%領域胆管のみの胆汁ドレナージを施行した。日常臨床では通常一側の胆管のみのドレナージが汎用され、いわゆる減黄不良例を除くと比較的良好的減黄効果が得られている。複数胆管枝のドレナージ¹³⁾は繁雑のみならずカテーテル・トラブルなどの管理上の問題を無視できず、また胆管炎を併発した場合は減黄期間の延長にも繋がる。術後合併症・死

亡率の頻度は術前PTCDの有無で統計学的に差がなかったとする欧米の報告^{3)~5)}もみられ、術前PTCDの意義に関し再考を迫られている現状がある。PTCDによる外瘻よりの早期離脱、早期手術という方針の実現にはできるだけ短期間の片側胆管ドレナージが最も望ましいと思われ、したがってその選択的胆汁分泌機構の解明は極めて重要であると考えたわけである。

減黄効果、すなわち血清ビリルビン値の低下には胆汁中へのビリルビン排泄量が最も関連深く重要と考えられている¹⁴⁾。閉塞性黄疸解除後では肝細胞より毛細胆管へのビリルビン排泄は、1) 胆汁酸依存性の排泄、2) 胆汁酸非依存性 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ に基づく Na ポンプによる) の排泄、3) 毛細胆管周囲性微細線維網による排泄¹⁴⁾ の3種のメカニズムが想定されるが、なかでも胆汁酸依存性のビリルビン排泄が主役をなすと考えられている。

そこでまず、胆汁中へのビリルビン排泄に影響する病態を明らかにすべく、選択的胆管閉塞モデルおよび部分的胆汁血症モデルを作成した。諸家の報告⁶⁾同様、48時間の短期70%選択的胆管閉塞は非閉塞葉の機能的代償により、黄疸を伴わず、非閉塞・対照と同等の胆汁排泄能を示した。ビリルビン排泄に関しても対照と差がなかった。一方、胆汁の流出路を静脈としたため胆管閉塞に基づく胆汁うっ滞や胆汁分泌阻害を伴わない部分的胆汁血症下では、30%葉の胆汁分泌の機能昂進は認められなかった。しかし注目すべきことに、黄疸がなく胆道閉塞病態がないにも関わらずビリルビン排泄の著増が認められた。これは、肝腸循環をしない胆汁分画の直接的再循環による血中胆汁酸ならびに毛細胆管を通過する胆汁酸の高濃度化機転¹⁵⁾¹⁶⁾、胆汁成分の体内蓄積機転がビリルビンの胆汁排泄に大いに関与していることを示すものといえよう。選択的胆管閉塞はその長期病態でも胆汁中へのビリルビンの排泄に変動がないことより、ビリルビン排泄量の多寡の基本的決定因子がビリルビンの体内蓄積量であることは論を待たないと思われる。したがって、胆汁成分の体内蓄積量、胆汁酸生成量に差があると想像される種々の完全胆道閉塞状態では、胆汁外瘻時のビリルビン排泄動態にも自ずから違いが生じることがうかがえた¹⁷⁾。

胆道閉塞解除直後には大量の蓄積された胆汁酸が胆汁中に排泄されるが、胆道閉塞による胆汁酸合成低下とドレナージによる急速な胆汁酸プールの放出が相まって、胆汁酸排泄量は急速に低下することが知られている¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。今回の検討で、30%選択的胆管ドレナー

ジでも同様な傾向での胆汁酸排泄をみ、黄疸のないものに比べ黄疸群での排泄量の低下が著しかった。しかし、胆汁酸 $1\mu\text{mole}$ の排泄に相当する胆汁量は閉塞性黄疸群で有意に増加していた。さらに、24時間の胆汁外瘻で内因性胆汁酸プールを可及的に涸渇させたのち胆汁酸を持続的に負荷すると、70%葉の閉塞が長期化し3週間に及んだものでは著しい利胆効率が得られた。このような閉塞性黄疸群にみる閉塞解除後の利胆効果は、持続せる70%閉塞葉の存在ならびにその障害度と無関係ではないと思われる。

胆汁中総胆汁排泄と同様、胆道閉塞解除直後には70%葉閉塞1週間群、3週間群ともに大量の蓄積されたビリルビンの排泄がみられた。胆道閉塞解除時には胆汁中総胆汁酸排泄量と総ビリルビン排泄量とがよく相関することが指摘されている²⁾が、今回の胆汁酸持続負荷時の検討では両者間に著しい解離のみられるものがあり、むしろ胆汁流量とビリルビンとの間によりよい相関をみた。興味あることに、利胆効果の最もよかった70%葉閉塞3週間群で、単位胆汁当たりのビリルビン排泄効率が極めて悪い結果を得た。70%葉閉塞1週間群は対照と同等のビリルビン排泄能を示したことより、これはすなわち、部分的胆道減圧に際しては、胆道減圧がなされていない閉塞葉の閉塞期間の差でビリルビン排泄能、いいかえれば減黄効果が大きく変わることを示すものといえる。

胆道閉塞解除直後はしばしば無色透明のいわゆる白色胆汁を認めることが多い。しかし、減黄後1~2時間で白色から黄色に変わることもしばしば経験するところである¹⁹⁾。減黄効果不良ないしは黄疸の遷延を認める症例では胆汁排泄の減少ないしはこのような希薄胆汁の存在が指摘されており^{20,21)}、主として胆道感染の関与が示唆されている。胆管閉塞の長期化で閉塞肝葉は病理学的に種々の高度の変化を来すが、経過中にドレナージ胆管の胆管炎の合併²²⁾も否認ない。今回の検討で、このような従来よりの観点を裏打ちするごとく、ドレナージしていない胆管閉塞葉での病態がドレナージ側の胆汁分泌・ビリルビン排泄に影響するという、希薄胆汁に関する重要な所見が得られた。原因として閉塞肝葉の肝線維化に伴うセクレチンの体内蓄積機転^{23,24)}、胆管上皮細胞の増生²⁵⁾などが推測される一方、胆汁酸依存性胆汁分泌は有効に働いているのに何らかの原因で色素排泄機構のみが障害されているとも考えられる。このビリルビン排泄障害の本態ならびに障害部位に関しては明らかでなく、今後の検討を要す

る所である。臨床的に胆汁外瘻が長期化し減黄効果が不良である場合、内因性胆汁酸プールが涸渇するにも関わらず肝細胞での胆汁酸合成障害が存在することが多く、胆汁酸の利胆作用、ビリルビン排泄促進作用を期待して胆汁酸の補充投与の意義が強調されている¹²⁾。しかし、一側胆管ドレナージを施行している肝門胆管閉塞では症例により胆汁酸投与はむしろ希薄胆汁を助長し、減黄効果に役立たないことが示唆された。したがってこのような症例では、胆汁分泌能・ビリルビン排泄状態をよく判断し、いたずらに長期減黄処置に委ねることで手術的治療の時期を誤ることのないよう、主病巣および非ドレナージ胆管閉塞葉を含めた可及的速やかな手術的除去乃至は閉塞胆管の内瘻化を図ることが肝要と考えられた。

結 論

ラットに肝門部胆管閉塞に擬したモデルを作成し30%領域胆管の部分的胆道減圧術後の胆汁分泌動態、ビリルビン排泄につき検討し以下の結果を得た。

1) 70%選択的胆管閉塞は、黄疸を認めず、その閉塞期間の長短に関わらず対照と同等の胆汁分泌能、ビリルビン排泄能を示した。

2) 選択的胆汁血症は、胆汁分泌を亢進させずビリルビン排泄の著明な増加をみせた。

3) 70%領域胆管と30%領域胆管の同時選択的閉塞1週間群では、胆道減圧24時間後に対照と同等の胆汁分泌能ビリルビン排泄能が認められた。

4) 70%領域胆管閉塞2週間後に30%領域胆管の閉塞がさらに1週間続く異時選択的胆道閉塞群では、胆道減圧24時間後に、胆汁分泌能の亢進、ビリルビン排泄能の著しい低下が認められた。

なお、本研究の一部は昭和62年度兵庫医科大学研究助成費による。

文 献

- 1) 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
- 2) 津田 寛, 古屋清一, 近藤芳夫ほか：胆道閉塞解除後における胆汁酸排泄とビリルビン排泄に関する実験的研究。肝臓 26：80—87, 1985
- 3) Hatfield ARW, Tobias R, Terblanche J et al: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* ii: 896—899, 1982
- 4) Norlander A, Kalin B, Sundblad R: Effect of percutaneous transhepatic biliary drainage upon liver function and postoperative mortal-

- ity. Surg Gynecol Obstet 155 : 161—166, 1982
- 5) McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF et al: Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: The results of a controlled trial. Br J Surg 71 : 371—375, 1984
 - 6) Adler R D, Wannagat FJ, Ockner RK: Bile secretion in selective biliary obstruction. Adaptation of taurocholate transport maximum to increased secretory load in the rat. Gastroenterology 73 : 129—136, 1977
 - 7) 真重文子, 柳沢悦子, 大菅俊明: 血中胆汁酸の簡易微量定量法. 臨化学 4 : 312—318, 1976
 - 8) Mallory H, Evelyn K: Determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J Biol Chem 119 : 481—490, 1937
 - 9) Kountouras J, Scheuer PJ, Billing BH: Effect of prolonged bile duct obstruction in the rat on hepatic transport of bilirubin. Clinical Sci 68 : 341—347, 1985
 - 10) Accatino L, Contreras A, Fernandez S et al: The effect of complete biliary obstruction on bile flow and bile acid excretion: Postcholestatic cholestasis in the rat. J Lab Clin Med 93 : 706—717, 1979
 - 11) Cleland DP, Bartholomew TC, Billing BH: Hepatic transport of sulfated and non-sulfated bile acids in the rat following relief of bile duct obstruction. Hepatology 4 : 477—485, 1984
 - 12) 津田 寛: 胆道閉塞解除後における胆汁酸補充投与の意義に関する実験的および臨床的研究. 日外会誌 87 : 759—773, 1986
 - 13) 神谷順一, 二村雄次, 早川直和ほか: 緊急経皮経肝胆道ドレナージ術. 腹部球急診療の進歩 7 : 153—157, 1987
 - 14) Elias E, Heruban Z, Wade JB et al: Phalloidin-induced cholestasis: A microfilament-mediated change in junctional complex permeability. Proc Natl Acad Sci 77 : 2229—2233, 1980
 - 15) Hardison WGM, Hatoff DE, Miyai K et al: Nature of bile acid maximum secretory rate in the rat. Am J Physiol 241 : G337—G343, 1981
 - 16) Hardison WGM, Weiner RG, Hatoff DE et al: Similarities and differences between models of extrahepatic biliary obstruction and complete biliary retention without obstruction in the rat. Hepatology 3 : 383—390, 1983
 - 17) 白川洋一, 玉熊正悦: 胆道閉塞解除後の胆汁分泌. 医のあゆみ 115 : 912—919, 1980
 - 18) 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
 - 19) 小林 衛, 嶋田 紘, 石黒直樹ほか: 閉塞性黄疸における白色胆汁およびその正常化について. 日臨外医会誌 39 : 43—48, 1978
 - 20) 野口 孝, 武内徹郎, 水本龍二: 肝外閉塞性黄疸における色素排泄機構と肝微細構造の変化について. 特に黄疸遷延例の検討. 肝臓 21 : 1730—1731, 1980
 - 21) 永川宅和, 清水康一, 太田哲生ほか: PTCド後の胆汁分泌能の回復と減黄効果について. 胆と膵 3 : 1061—1065, 1982
 - 22) 田中信孝, 岡本英三, 鈴木栄太郎: 閉塞性黄疸における胆道感染重篤化に関する実験的研究. 腹部救急診療の進歩 7 : 333—336, 1987
 - 23) Balaband C, Noel M, Dangomon J: Influence of secretin on bile production in rat. J Pharmacol 8 : 191—196, 1977
 - 24) 膳所富士男, 山口 建, 阿部 薫: 胆道, 膵疾患と消化管ホルモン. 臨成人病 7 : 1501—1508, 1977
 - 25) Goldfarb S, Singer EJ, Popper H: Biliary ductules and bile secretion. J Lab Clin Med 62 : 608—615, 1963