

## 胆嚢内胆汁の粘度特性に関する臨床的実験的研究

### —絶食による変化について—

東邦大学外科学第3講座

齊 田 芳 久

術後急性無石胆嚢炎の成因としては、胆汁の濃縮粘稠化が重要といわれている。そこで各種条件下における胆汁粘度の直接的測定、分析を試みた。臨床例からは正常胆嚢内胆汁の粘度特性を測定した。またイヌにて絶食による胆嚢内胆汁の粘度変化を、無処置絶食、胆嚢収縮、幹迷走神経切離（迷切）の各条件下にてレオロジー的手法を用いて解析した。ヒト正常胆嚢内胆汁の粘度は、非ニュートン粘性係数 $2.63 \pm 0.68$ 、粘性指数 $0.98 \pm 0.01$ で、構造粘性を示した。イヌでは、絶食により粘度は有意に上昇し、その傾向は迷切、無処置、胆嚢収縮の順に強かった。しかし、胆汁のレオロジー的特性から、生理的なずれ速度のかかる状況では、絶食による影響は少なくなり、また迷切による胆汁粘度上昇は、有意な差でなくなった。以上から胆汁は生理的に、濃縮だけでは排出障害を引き起こさず、術後急性無石胆嚢炎の発生には、絶食および迷切以外の因子の関与が存在することが示唆された。

**Key words:** bile-viscosity, gallbladder, acute acalculous cholecystitis rheology, starvation

#### はじめに

消化器外科における、術後合併症として急性無石胆嚢炎がある。その発症のメカニズムの一つとしては、術後における胆嚢内胆汁の鬱滞・濃縮粘稠化の後の、胆嚢の収縮に伴う急激な内圧の上昇が推測されている<sup>1)</sup>。

また最近では、コレステロール系結石の生成に関し nucleation time の概念が重要視されている<sup>2)</sup>が、その nucleation 促進因子として、糖蛋白（ムチン）が大きな役割を果たしており<sup>3)</sup>、糖蛋白の増加または胆汁粘度の上昇にもつながることが示されている<sup>4)</sup>。

以上のように弾性管腔臓器である胆道系の各種病態に関しては、内腔流体の胆汁の粘度が大きな影響を持つ。胆嚢内胆汁の粘度特性を研究することにより、胆汁の粘性流動的性質を明らかにし、また絶食による変化を解析することにより流体力学的な面から考察を加えることを目的とした。

流体、特に体液などの高分子溶液の分析には、物体の変形と流動を取り扱う流体力学の一分野であるレオロジー-rheology 的手法が用いられる。医学系においても、レオロジーは血液、循環学を中心に、バイオレオ

ロジーとして発展、一部においては臨床との関連もほぼ確立しようとしている<sup>5)6)</sup>。しかし同じ流体を扱う胆道・胆汁関連分野においては、レオロジー的な分析が体系立てて行われている報告はきわめて少ない。しかし胆石や胆嚢炎にて、病態と粘性の関連を明らかにするためには、レオロジー的分析に基づく検討は必要不可欠なものと考え、本研究を行った。

臨床的研究においては、ヒト正常胆嚢内胆汁のレオロジー的な粘度特性の分析を目的とし、実験的研究ではイヌを用いて、絶食による胆嚢内胆汁の粘度変化を、胆嚢収縮頻度を変えて研究し、とくに胆嚢炎の病因論へのアプローチを試みた。

#### 対象と方法

##### 1) 臨床的研究

平成元年1月より4月までに、当科で胃切除術を受けた胃癌症例のうち、肝胆膵系に異常の認められなかった48歳から78歳まで (Mean±SD: 60.7±11.2歳)、男性10名、女性5名の15例を対象とした。各症例は12時間の絶食の後、気管挿管全身麻酔下で開腹術を施行し、術中早期に愛護的に胆嚢を18Gの針にて直接穿刺して、緩徐な吸引により胆嚢内胆汁を5ml採取した。なお各胆汁とも培養にて無菌を確認した。

胆汁粘度測定は、胆汁採取直後に浮遊物を混じえないように注意しながら、0.5mlをコーン・プレート式粘

度計(トキメック社製)を用い、37°Cで測定した。測定にあたっては、粘度特性をみるためにコーンの回転数を変化させ、各ずり速度(shear rate) 18.75, 37.5, 75, 150, 375, 750sec<sup>-1</sup>におけるみかけの粘度(apparent viscosity)を求めた。その後、各種レオロジー的手法に基づき、非ニュートン粘性係数(non-Newtonian coefficient of viscosity)μ, および粘性指数(viscosity index) nを計算し、解析を加えた。

実験結果はmean±SDで表した。各因子の相関は回帰分析を行い、p<0.05以下を有意とした。

2. 実験的研究

実験動物は体重9~12kgの雑種雄成犬5頭を用いた。麻酔にはケタミンおよびキシラジン(各0.1mg/kg)を筋肉内に混注した。正中にて開腹後胆道外瘻用チューブ(6Fr)を胆嚢底部より挿入、側胸部皮下を通した後、両肩甲骨間の皮膚を貫いて体外に出し、胆嚢外瘻管を作成した。術後は1週間抗生剤を投与、2週間後より実験を開始した。

a: 無処置絶食群(control group)

全例胆汁培養にて無菌を確認後、実験を開始した。各個体に対しまず8日間の絶食をくわえ、0日、1日、3日、5日、8日にて胆嚢外瘻より胆汁採取、採血および体重測定を施行、この一連を無処置絶食群とした。タイムスケジュールとしては、前日16時に固形飼料を与え飲水は自由とし、朝9時に採取したものを0日とし、直後より絶食絶食開始にて、翌日9時を1日、順次3日、5日、8日と続けた。採取した胆汁は、臨床的研究と同様の方法にて粘度測定を施行した。血液は、ヘマトクリット値(以下Ht)、白血球数(以下WBC)を測定した。

b: 胆嚢収縮群(GB contraction group)

次に、約2週間の正常飼育にて、体重復帰を確認したのち、毎回の採取時にセルレイン0.3μg/kgを筋肉内注射して胆嚢を収縮させ、同様に実験を行った。この一連を胆嚢収縮群とした。なお各個体については、実験前に超音波検査にてセルレインによる良好な胆嚢

収縮を確認した。

c: 幹迷走神経切離群(以下幹迷切群; vagotomy group)

その後再開腹し、腹部食道上の迷走神経本幹をメチレンブルーにより神経染色にて確認したのち切除した。やはり約2週間の正常飼育にて、体重復帰を確認後、同様に実験を行い、幹迷切群とした。

統計学的処理は、t検定(Student's paired t-test)による平均の差の比較で、p<0.05を有意とした。その他は臨床的研究と同様である。

成 績

1. 臨床的研究

a: 胆嚢内胆汁粘度

各ずり速度におけるみかけの粘度は、わずかながら、

Fig. 1 Flow curve of human bile in gallbladder —relationship between apparent viscosity (η) and shear rate (D)—

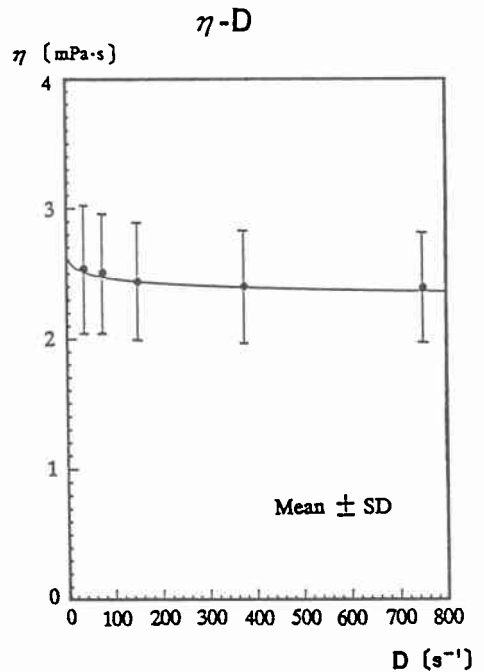


Table 1 Bile viscosity in gallbladder of patients (N=15)

μ (non-Newtonian coefficient of viscosity)		n (viscosity index)			
2.63±0.68		0.98±0.01			
Shear rate (sec <sup>-1</sup> )	37.5	75	150	375	750
Viscosity (mPa·s)	2.55±0.51	2.49±0.47	2.44±0.46	2.41±0.44	2.39±0.43

(mean±SD)

小さなずり速度  $D$  では高い粘度  $\eta$  を、大きなずり速度では低い粘度を示した (Fig. 1)。非ニュートン粘性係数  $\mu = 2.63 \pm 0.68$ 、粘性指数  $n = 0.98 \pm 0.01$  であった (Table 1)。

また Casson プロット<sup>7)</sup>にて Casson 降伏値を求め、 $0.2 \pm 0.1 \text{ mPa}$  を得た (Fig. 2)。

それぞれの症例における非ニュートン粘性係数  $\mu$ 、粘性指数  $n$  間の相関について、回帰分析を行い有意な相関 (Fig. 3,  $r = -0.699$ ,  $p < 0.01$ ) を認めた。

2. 実験的研究

a: 一般的所見

各個体の3条件下における体重, Ht, WBC の変化を示した (Fig. 4)。体重は個体差があるため、絶食開始時の体重に対する割合 (以下 %BW) にて表した。WBC は、最低  $5,200/\text{mm}^3$  から最高  $16,500/\text{mm}^3$  ( $12,200 \pm 2,700/\text{mm}^3$ ) の間を変移した。

Fig. 2 Casson prot of human bile in gallbladder — calculation of the yield stress —

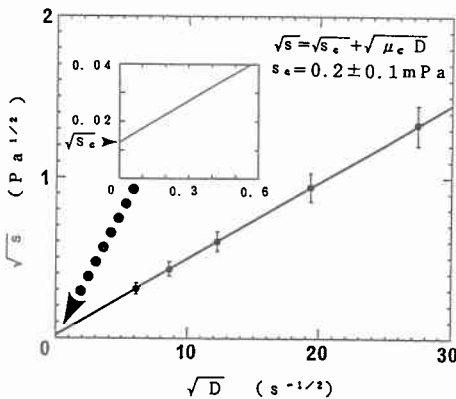


Fig. 3 Correlation between non-Newtonian coefficient ( $\mu$ ) and viscosity index ( $n$ ) of human bile in gallbladder

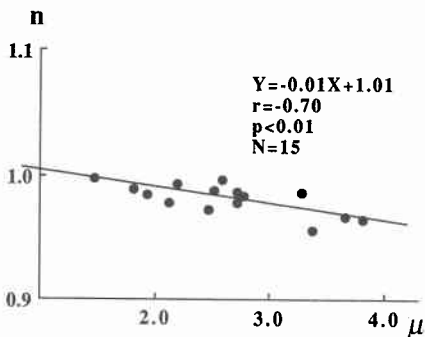
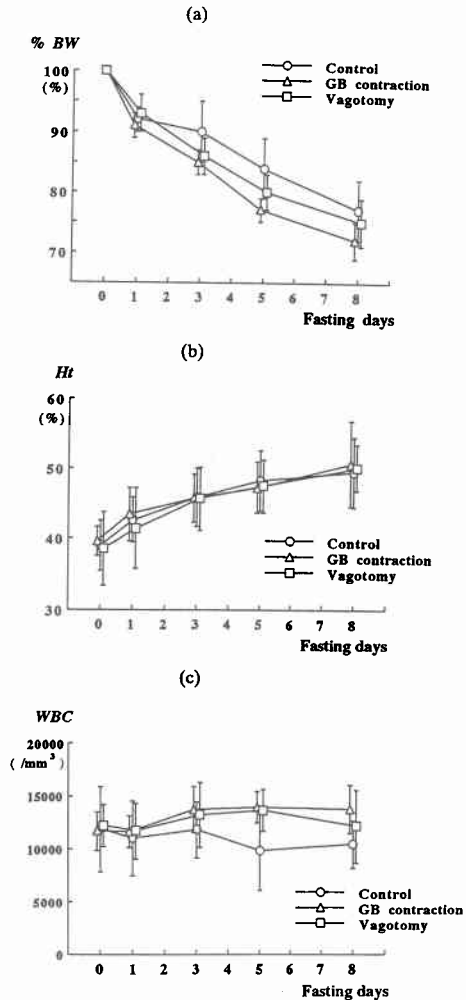


Fig. 4 Relationship between %BW (a), Ht (b), WBC (c) and fasting days of dogs during the experimental period



b: 胆汁粘度

1) 正常イヌ胆嚢内胆汁粘度

無処置絶食群および胆嚢収縮群の0日目はその条件より無処置正常成犬の胆嚢内胆汁といえる。その胆汁の各ずり速度  $D$  におけるみかけの粘度  $\eta_a$  および非ニュートン粘性係数  $\mu$ 、粘性指数  $n$  を示す (Table 2)。各ずり速度におけるみかけの粘度に注目するとやはりわずかながら、小さなずり速度では高い粘度を、大きなずり速度では低い粘度をあらわす関係がみられた (Fig. 5)。非ニュートン粘性係数  $\mu = 6.36 \pm 2.36$ 、粘性指数  $n = 0.95 \pm 0.04$  であった。

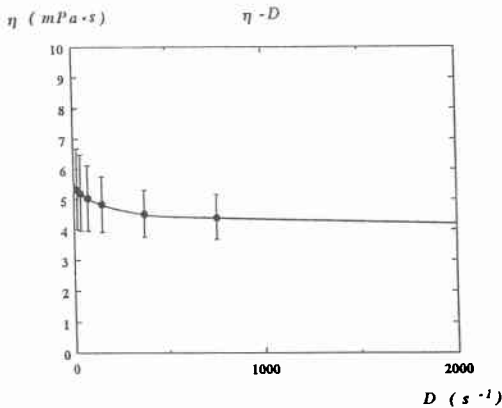
また Casson プロットにて Casson 降伏値を求め、

**Table 2** Bile viscosity in gallbladder or the dog

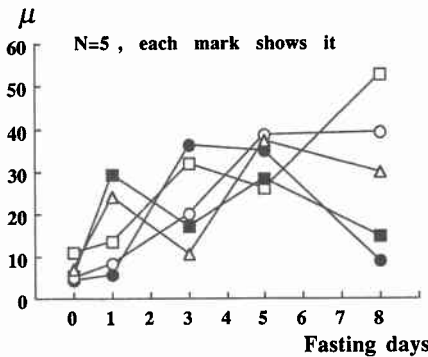
$\mu$ (non-Newtonian coefficient of viscosity)		n (viscosity index)			
6.36 $\pm$ 2.36		0.95 $\pm$ 0.04			
Shear rate (sec <sup>-1</sup> )	18.75	37.5	75	150	375
Viscosity (mPa $\cdot$ s)	5.33 $\pm$ 1.35	5.22 $\pm$ 1.24	5.04 $\pm$ 1.08	4.83 $\pm$ 0.93	4.53 $\pm$ 0.79

(mean $\pm$ SD)

**Fig. 5** Flow curve of dog bile in gallbladder—relationship between apparent viscosity ( $\eta$ ) and shear rate (D)—



**Fig. 6** Changes of  $\mu$  of control group with starvation

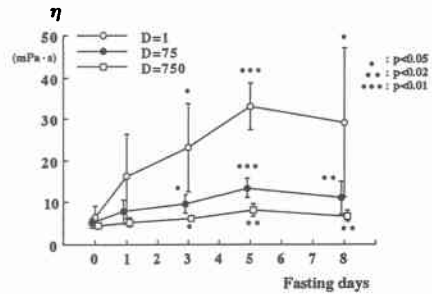


1.9 $\pm$ 2.5mPa を得た。

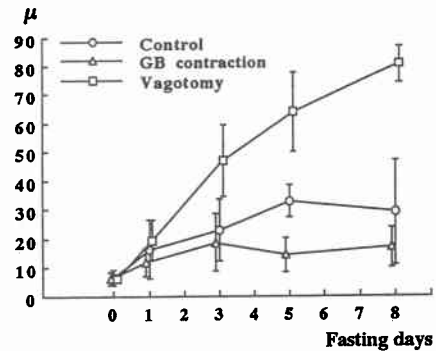
2) 絶食による胆嚢内胆汁粘度の変化

粘度は、ずり速度 1 のみかけの粘度である  $\mu$  を比較の対象とし、各個体の絶食による粘度の変化（無処置絶食群）をみた (Fig. 6)。各個体とも絶食の各点において絶食開始時 (0 日) よりも高い値を示した。1 日はばらつきが多いため t 検定で、有意な差を認めなかったが、3 日、5 日、8 日は、t 検定にて有意な差を

**Fig. 7** Changes of  $\eta$  of control group under each shear rate (D) with starvation



**Fig. 8** Changes of  $\mu$  of each group with starvation



示した。しかし粘度の変化は一定の傾向を示さなかった。またずり速度による粘度変化のちがいをみるため、ずり速度 (D) 1, 75, 750 におけるみかけの粘度の変化をみた (Fig. 7)。

3) 絶食各群間の差

各条件下の絶食による粘度 ( $\mu$ ) の変化を示した (Fig. 8)。各群とも粘度変化が一定の傾向を示さないため各点の SD が大きくなっている。ただし幹迷切群においては、上昇曲線に差があるものの、各症例ともに経日的な上昇を認めた。絶食による粘度上昇の傾向は幹迷切群、無処置絶食群、胆嚢収縮群の順に大きい。各個体別の各群最大値および AUC (area under the curve) は、t 検定にて有意な差を認めた (Fig. 9)。

Fig. 9 Maximal  $\mu$  (a) and AUC (b) of each group

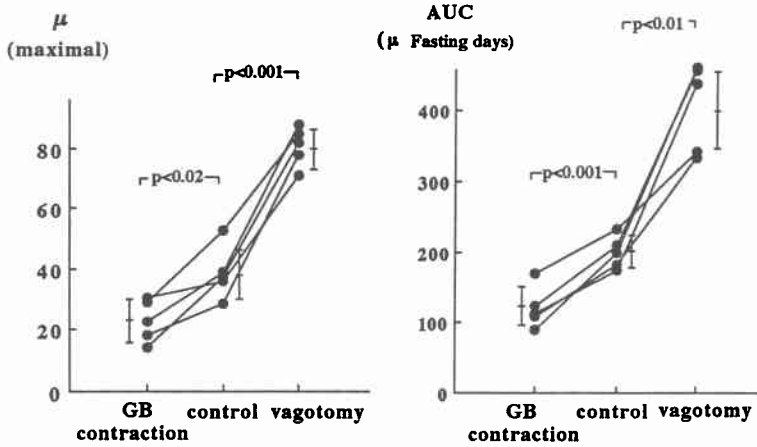
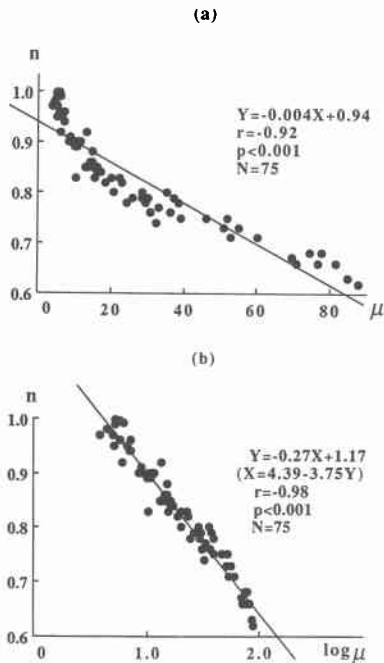


Fig. 10 Correlation between non-Newtonian coefficient ( $\mu$ ) and viscosity index (n) of dog bile in gallbladder



$r = -0.923$ ,  $p < 0.001$ の強い相関(Fig. 10a)が、 $\mu$ ・% BW 間、 $\mu$ ・Ht 間、 $\mu$ ・絶食期間間にそれぞれ  $r = -0.524$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.489$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.563$ ,  $p < 0.001$ の直線性は高いが、中等度の相関を認めた。WBC については相関性は認められなかった。Fig. 8a の分布より  $\mu$  を対数にしたところ  $\log \mu$ ・n 間には、 $r = -0.977$ ,  $p < 0.001$ のより強い相関が認められた (Fig. 10b)。

考 察

レオロジーに関する基本的事項は成書に譲るが、本論文に入る前に、粘度の単位に関して一言記載したい。粘度の単位は、従来 CGS 単位系の poise あるいは、液体の粘度はこの単位系で表すと数値が小さくなり過ぎるため、1/100 poise の centipoise (cP) が、慣用されていた。しかし最近では、法定通り SI 単位系(国際単位系)にてレオロジーを論じる事が常識とされている。本研究でも SI 単位系で  $1/1,000 \text{Pa}\cdot\text{s}$  の  $\text{mPa}\cdot\text{s}$  を使用した。これまでの他の報告はほとんどが cP であるが、 $\text{mPa}\cdot\text{s} = \text{cP}$  であるため、そのままの単位にて引用した。

1. 臨床的研究

今回測定した胆汁は半日のみの絶食期間であり、ほぼ正常人の胆嚢内胆汁と考えられる。その正常群において、体温  $37^\circ\text{C}$  における胆嚢内胆汁の流動曲線(flow curve) つまりみかけの粘度  $\eta$ ・ずり速度 D の関係を図に描くと低い D で高い  $\eta$  を示し、下に凸の流動曲線は擬塑性 (pseudo-plastic) とよばれる流体特性の図であ

4) 各因子間の相関

イヌ胆嚢内胆汁の粘度特性および絶食との関連をみるため、 $\mu$  と %BW, Ht, WBC, n, 絶食期間の各因子間との相関について回帰分析を行った。 $\mu$ ・n 間に

る。正常胆汁の粘度に関しては、Nakamoto ら<sup>9)</sup>のずり速度 $115\text{sec}^{-1}$ において $3.47 \pm 0.23\text{cP}$ 、井出<sup>9)</sup>のずり速度 $46\text{sec}^{-1}$ において $3.82 \pm 0.40\text{cP}$ 、森永<sup>10)</sup>のずり速度 $40.8\text{sec}^{-1}$ において $3.47 \pm 0.23\text{cP}$ の報告があり、どれも今回の測定より高値を示している。

他の体液では、血液は、 $37^\circ\text{C}$ 、ずり速度 $37.5\text{s}^{-1}$ において、男性 $5.64\text{cP}$ 、女性 $4.64\text{cP}$ 、 $375\text{s}^{-1}$ において、男性 $3.89\text{cP}$ 、女性 $3.22\text{cP}$ との報告<sup>9)</sup>があり、また血漿に関しては、ほぼニュートン流体であるため、ずり速度に関係なく、 $37^\circ\text{C}$ にて男性 $1.33\text{cP}$ 、女性 $1.34\text{cP}$ (蛋白 $7.2\%$ )<sup>11)</sup>と報告されている。涙液は<sup>12)</sup> $37^\circ\text{C}$ ずり速度 $151\text{s}^{-1}$ において $1.37\text{cP}$ 、水は $20^\circ\text{C}$ にて、 $1\text{mPa}\cdot\text{s}$ の標準粘度であるが、 $37^\circ\text{C}$ では $0.70\text{mPa}\cdot\text{s}$ である。つまり正常胆汁は、水、血漿、涙液より高く、血液よりは低い粘度を示す。これは、通常のわれわれのうける印象に一致するであろう。

一般に体液(血液、関節液、涙液)などの高分子溶液では、構造粘性(structural viscosity)あるいは擬塑性とよばれる特性をもつ。これはいわゆる非ニュートン性の流動の一種で、ずり変形による物質の構造破壊から生じる現象といわれている。この擬塑性の流動方程式、すなわちずり応力(shear stress)  $s$  とずり速度(shear rate)  $D$  の関係は一般に次のようなべき乗法則(power law)に従うとされている。

$$s = \mu D^n, 1 > n > 0$$

ここでの  $\mu$  は非ニュートン粘性係数(non-Newtonian coefficient of viscosity),  $n$  が粘性指数(viscosity index)であり、一般に擬塑性流体の特性をあらわす値として用いる。今回の結果は、非ニュートン粘性係数  $\mu = 2.63 \pm 0.68$ 、粘性指数  $n = 0.98 \pm 0.01$  であった。 $1 > n > 0$  より、胆汁は擬塑性である事が証明された。水などのニュートン流体は、 $n = 1$  である。ちなみに胆汁粘度に関するどの報告にも非ニュートン粘性係数  $\mu$ 、粘性指数  $n$  に関する記載はなかった。

胆汁も他の体液と同様、擬塑性であることより、低いずり速度では高い粘度を示し、高いずり速度で粘度が低下する。これは胆汁が採取時の“みかけ”の粘度よりも、胆嚢収縮時などのずり速度のかかった状態では、粘度は低く流れやすいことを示し、“みかけ”の粘度と胆嚢収縮時の内圧上昇は、かならずしも相関しない事を示唆する。ただし正常群では  $n = 0.98 \pm 0.01$  と  $1$  に近い数値を示し、その特性はあまり著明なものではなく、かなりニュートン流体に近いといえる。

また非ニュートン粘性係数  $\mu$  と粘性指数  $n$  との関

係を回帰分析したところ  $p < 0.01$ ,  $r = -0.699$  にて有意な相関が認められた。 $\mu$  はずり速度  $1$  のところにおける粘度を表し、 $n$  は流動曲線の傾きを表す。つまり  $n$  が、大きな数値すなわち  $1$  に近いほどニュートン流体に近く、ずり速度の変化にて粘度が変化しにくいことを示し、小さな数値すなわち  $0$  に近いほど、ずり速度の増加にともない粘度が低下しやすい傾向のあることを示す。その両者が負の相関を示すことより、全体として絶対的な粘度が高いほど、流動曲線の傾きは大きくなり、ずり速度の増加に伴い粘度が低下しやすいといえる。言い換えれば、みかけ上“粘稠”と思われる胆汁ほど、力(ずり速度)を加えることにより、構造破壊を起こし流れやすくなる性格が強いのである。

臨床的には閉塞性胆道疾患や絶食にてみかけ上、大変に粘稠な胆汁が良く観察される。その場合、力のかかった状態つまりずり速度の高い状態で、どの程度粘度が低下するか興味のあるところであり、この後の研究課題の1つである。

また降伏値についても検討した。降伏値とは、流体にずり変形を与える場合、ある応力以上にならなければ、流動が始まらない時、その臨界応力の限界値  $s_0$  をいう。

しかしそのような極めて小さいずり速度での測定は、実際は困難なため、Casson の計算式<sup>7)</sup>にて Casson 降伏値  $s_c$  を求めた。その結果は  $0.2 \pm 0.1\text{mPa}$  であった。血液( $1.0 \sim 0.5\text{mPa}$ )<sup>11)</sup>や、涙液( $1.38\text{mPa}$ )<sup>12)</sup>と比較しても著しく低く、正常胆嚢内胆汁では降伏値はほぼ無視できる範囲であろう。

## 2. 実験的研究

$37^\circ\text{C}$ における正常雑種雄成犬の胆嚢内胆汁の非ニュートン粘性係数  $\mu = 6.36 \pm 2.36$ 、粘性指数  $n = 0.95 \pm 0.04$  であった。ヒトと比較して、 $\mu$  が高く、 $n$  が低い結果であるが、ヒト同様擬塑性を示した。粘性指数も  $1 > n = 0.95 > 0$  で、擬塑性に矛盾しない。

本研究の主題の1つは、ヒトにおいては胆汁採取の侵襲の大きさより、倫理的な観点から困難と思われる絶食による胆嚢内胆汁の粘度変化の経日的な観察を、イヌを用いて行うことである。今回の実験系では、Ht および%BWの推移より、絶飲絶食による脱水状態の変移は順調であったといえる。また小林<sup>14)</sup>によれば、正常雑種雄成犬のWBCは $8,100 \sim 17,700/\text{mm}^3$ ( $12,900 \pm 2,400$ )である。実験期間中明らかなWBCの異常高値がなかったことより大きな感染がなかったことを示唆する。

このような環境下で、絶食絶食により $\mu$ は有意な変化を示した。また絶食期間およびHtとの相関も認められたことより、無食事刺激期間と、脱水の割合に比例して粘度が上昇することが示唆された。しかし $\mu$ は経日的な上昇を示したわけではなく、全例に関し、かならず粘度の低下する期日が存在する。これは食事刺激の存在しない環境においても、胆嚢収縮が存在するためと思われる。

この自発的な収縮には2種類存在することが知られており、5~30分程度持続する周期の長い緊張性収縮と、イヌで1分間に5~6回、ヒトで5回前後の割合で発生する律動性収縮がある<sup>15)</sup>。緊張性収縮は胃や十二指腸と連動した空腹時強収縮でこのときに胆嚢内容の約20~25%を排出している<sup>16)</sup>。

そこでその影響を調べるために同一個体にて、セルレインの筋注による胆嚢の強制収縮をさせた胆嚢収縮群と、迷走神経を本幹にて切離し、胆嚢収縮を抑制した幹迷切群にて比較検討した。

なお胆嚢収縮の調節因子としては従来より体液性因子の重要性が指摘され、また迷走神経切離にて胆嚢運動に変化が認められないとの報告<sup>17)</sup>や、超音波検査にて胆嚢の拡張は認められるが、収縮能には変化がなかったとの報告<sup>18)</sup>があるが、これらは食事刺激やcholecystokinin投与による胆嚢収縮に関するものである。空腹時の胆嚢収縮に関しては、胃、十二指腸などの消化管と同様motilinとの関連が重要視されている<sup>19)</sup>。Motilinの胆嚢収縮作用は迷走神経切断により減少し、atropine, tetrodotoxinにより消失することから、コリン作動性神経の存在が必要条件とされており<sup>20)21)</sup>、空腹時における自発的胆嚢収縮においては神経性調節因子が重要であるため、迷走神経切断により抑制されると考えた。

無処置絶食群、胆嚢収縮群、幹迷切群の絶食による粘度変化の比較では、幹迷切群は多少のばらつきはあるものの、全例に8日間経日的な粘度の上昇が認められた。他の2群は、一定した傾向は認められなかったが、0日目のレベルに低下することはなかった。また3群間は各例の最大値、およびAUCで比較され、有意な差が認められた。すなわちセオスニンにより胆嚢収縮の機会の増加した胆嚢収縮群では、無処置絶食群よりも粘度の上昇はおしなべて低く抑制された。ただし各個体間に自発的な胆嚢収縮頻度の差があるため一定の傾向を示さない。幹迷切群では神経性の自発的胆嚢収縮が抑制されたため、経日的な粘度上昇つまり粘度

上昇の促進が認められた。ただしやはりばらつきが存在することから、神経性だけではない自発的胆嚢収縮も影響していると考えられる。以上より胆嚢内胆汁粘度の絶食による変化は、胆嚢の収縮頻度により影響され、また手術による迷走神経の切断は自発的な胆嚢収縮を抑制することにより、胆嚢内胆汁の粘度上昇を促進することが示唆された。同時に、空腹時における自発的胆嚢収縮に対する迷走神経の強い関与が示唆される。

各因子間の相関を分析したところ、 $\mu$ -n間に強い相関が認められ、 $\log \mu$ -n間には $r = -0.977$ ,  $p < 0.001$  (回帰式  $\log \mu = 4.39 - 3.75n$ ) のより強い相関が認められた。ここでそのレオロジー的意味を考える。

一般にみかけの粘度 $\eta_a$ とずり速度Dとの間には以下のべき乗則が成立つ。

$$\eta_a = \mu D^{n-1}$$

ここに $\mu$ およびnはサンプルに固有の値で、それぞれの回帰分析結果が出ている。

いま上式の両辺の対数を取り、これに今回の回帰式  $\log \mu = 4.39 - 3.75n$  をあてはめると、 $\eta_a = 4.37$ ,  $D = 5594$  が求められる。よってこの一群のサンプルにおいては、どれもずり速度  $D = 5594 \text{sec}^{-1}$  にてみかけの粘度  $\eta_a = 4.37$  に近づく。つまり低いずり速度でみかけの粘度に違いのある胆汁も、十分に大きいずり速度では、みかけの粘度は近収束することを意味する。

では実際の胆嚢排出の際のずり速度はどの程度であるか、以下に近似値を計算した。

まず胆嚢管内の流れの性格をみるためヒト胆嚢管におけるレイノルズ数Reを計算する。Reは以下に定義される無次元量である。

$$Re = \rho DU / \eta$$

$\rho$  は密度、ヒト胆嚢内胆汁の密度は  $1.003 \sim 1.013 \text{g/cm}^3$  <sup>22)</sup>、最大値をとる。Dは円筒管の内直径、胆嚢管の内径は約2mm。Uは管内平均速度である。早いほどReは大きくなるため、最大収縮時の速度を計算すると約60mlの胆嚢内胆汁が最大収縮時には約5分でほぼ排出されるから  $60 \text{cm}^3 / 300 \text{sec} = 0.2 \text{cm}^3 / \text{sec}$ 。Uは線速度であるためこれをさらに断面積 ( $\pi R^2 = 0.0314 \text{cm}^2$ ) で割り  $U = 6.37 \text{cm/s}$ 。 $\eta$  は粘度、十分大きなずり速度であると仮定して、ずり速度  $750 \text{sec}^{-1}$  のみかけの粘度  $\eta = 2.39 \text{mPa} \cdot \text{s}$ 。以上を代入すると、

$$Re = 54.0$$

Reが2,000以上を一般に乱流とするため、ヒト胆嚢管の流れは、層流である。イヌにおいても同様と考え

た。

さて円筒管内の定常流に関しては成書<sup>23)</sup>から Stokes の関係式と呼ばれる式が成立つ。すなわち円筒管半径を  $R$  とし、2断面に囲まれた半径  $r$ 、長さ  $l$  なる同心円筒の流体部分を考える。両断面間の圧力降下を  $\Delta p$  としたとき

$$\tau = \Delta p r / 2l$$

である。なお  $\tau$  は半径  $r$  の円筒の面におけるずり応力である。

前述の通り胆管内は層流、いわゆる telescopic flow と呼ばれる流れであるため、速度プロファイルは放物線形になる。また胆汁は前述したように擬塑性の非ニュートン体であり以下のべき乗則に従う。

$$s = \mu D^n$$

これらを  $\tau$  および  $D$  について解き、整理すると、管中心すなわち  $r=0$  では、 $D=0$ 。また管壁すなわち  $r=R$  で最大のずり速度  $D_{\max}$  であり、

$$D_{\max} = (1+3n)Q/\pi R^3 n$$

を得る。なお  $Q$  は流量である。ヒトの正常時の胆嚢内胆汁は、 $n$  がほぼ 1 であることより、

$$D_{\max} = 4Q/\pi R^3$$

これに  $Re$  計算の際に使用した数値を代入すると、

$$D_{\max} = 255 \text{sec}^{-1}$$

を得る。ヒトの正常時、胆嚢管における最大ずり速度は約  $250 \text{s}^{-1}$  である。またその際のみかけの粘度は  $2.54 \pm 0.38 \text{mPa}\cdot\text{s}$  である。

さてイヌであるが、まず正常時のイヌでは、胆嚢内胆汁の  $n=0.95$ 。胆嚢容積は約  $15 \text{ml}$ 、胆嚢管の内径は約  $1 \text{mm}$ 。セルレイン静脈内注射における胆嚢収縮は、最大 1 分間は約 30% と報告<sup>24)</sup>されていることより、

$$Q = 0.075 \text{cm}^3/\text{sec}$$

以上を前式に代入すると、

$$D_{\max} = 774 \text{sec}^{-1}$$

を得る。絶食時におけるずり速度は、胆汁のみの変化と仮定して、最も  $n$  の大きかった幹迷切群の 8 日目の  $n$  の平均  $0.65 \pm 0.02$  を代入すると、

$$D_{\max} = 867 \text{sec}^{-1}$$

を得る。すなわちイヌにおける最大ずり速度は、絶食によりそれ程大きな変化はなく、約  $700$  から  $900 \text{sec}^{-1}$  程度の範囲であることが予想される。

ではイヌに関しその最大ずり速度におけるみかけの粘度について考察する。比較のずり速度は  $750 \text{sec}^{-1}$  とし、対応するみかけの粘度を計算した。

まず、無処置絶食群の各絶食日におけるイヌ胆嚢内

胆汁のずり速度  $750 \text{sec}^{-1}$  におけるみかけの粘度は、0 日目  $4.46 \pm 0.73 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、1 日目  $5.28 \pm 1.09 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、3 日目  $6.16 \pm 0.69 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、5 日目  $8.16 \pm 1.45 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、8 日目  $6.72 \pm 1.35 \text{mPa}\cdot\text{s}$  であった。0 日目と各群間の  $t$  検定を行い、3 日目、5 日目、8 日目にそれぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.02$ 、 $p < 0.02$  にて有意な差を認めしたが、1 日目は  $\mu$  同様有意な差はみられなかった。しかし低いずり速度 ( $D=1 \text{sec}^{-1}$ 、 $D=75 \text{sec}^{-1}$ ) におけるみかけの粘度の差と比較すると、ずり速度  $750 \text{sec}^{-1}$  では明らかに差が小さくなっている。

つまり臨床的には絶食脱水状態にて胆嚢内胆汁粘性の上昇は、低いずり速度の状態では著明であるが、胆嚢収縮時の高いずり速度のかかった状態ではその差が明らかに縮まり、粘度上昇の影響は小さくなる。胆汁のレオロジー的特性上、われわれの観察する胆汁の粘性よりも、胆嚢収縮時の胆汁はずっと流れやすい生理的な性質を持つのである。

次に各群間の、各個体における  $\mu$  が最大な点のずり速度  $750 \text{sec}^{-1}$  におけるみかけの粘度を比較する。無処置絶食群は  $7.76 \pm 0.86 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、胆嚢収縮群は  $6.36 \pm 0.81 \text{mPa}\cdot\text{s}$ 、幹迷切群は  $7.94 \pm 0.91 \text{mPa}\cdot\text{s}$  で各群間に有意な差は認められなかった。すなわち絶食における変化は、変化が小さくなるものの、低いずり速度の粘度同様、最大のずり速度においても有意な変化を示した。絶食各群間は、低いずり速度では有意な差が存在したが、最大収縮程度のずり速度がかかった状態では有意な差は消失するのである。統計学的には第 2 種の過誤の可能性が残されるが、前述したようにみかけの粘度はずり速度の上昇により徐々に近づくことよりずり速度  $750 \text{sec}^{-1}$  で各群間に差はないとしても差し支えない。臨床との関連を考えると、手術操作にて胆嚢の神経損傷が起きた場合、絶食負荷をかけると低いずり速度での粘度（一般に採取したり、術後検体として観察する状態）は無処置なものに比較して有意に粘性が高くなる。しかし胆嚢の最大収縮時つまり生理的な *in vivo* な状態では差が認められないことを示唆する。なぜなら食事刺激による胆嚢収縮には、液性因子の影響が大きいため神経損傷にて最大収縮能には変化ないと考えられるためである。

従来術後急性胆嚢炎の病態として、手術操作による神経切断のための術後胆嚢収縮の欠如による胆嚢内胆汁の濃縮鬱滞および排出障害が重要視されている<sup>25)~30)</sup>。低いずり速度においては確かに明らかな粘度の上昇を認めしたが、レオロジー的観点からは、迷走神



経の本幹での切断も、胆嚢収縮というずり速度のなかった状態では、胆嚢排出能に変化を与えないため、その仮説に対し批判的な結果といえる。ゆえにその鬱滞に続いて起こるとされる胆嚢収縮時の胆嚢内圧の上昇<sup>131)</sup>、またそれに伴う胆嚢壁の虚血<sup>32)</sup>も考えにくいこととなる。

以上から術後の絶食および脱水にて胆嚢内胆汁の濃縮、粘稠化が起きることが直接確認され、また迷走神経の障害にてそれは明らかに増強される。しかし胆嚢内胆汁のレオロジー的特性より、液性因子に対する胆嚢収縮能が残っている限り、in vivo では従来から言われているような胆汁の鬱滞だけでは排出障害を引き起こさず、術後無石胆嚢炎の発生には、迷走神経障害以外の胆嚢収縮能の抑制因子、またはそれ以外に血行障害や化学伝達物質の関与が存在すると考える。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲を賜った恩師炭山嘉伸教授、長尾二郎講師ならびに薬理学教室内山利満教授に深甚なる謝意を表します。

#### 文 献

- Orlando R, Gleason E, Drezner AD: Acute acalculous cholecystitis in the critically ill patient. *Am J Surg* 145 : 472—476, 1983
- Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE et al: Nucleation time: A key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 77 : 611—617, 1979
- Burnstein MJ, Ilson RG, Petrunka CN et al: Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 85 : 801—807, 1983
- 森安章人, 伊勢秀雄, 北山 修ほか: 胆汁粘度を規定する因子について。日消病会誌 88 : 482, 1991
- 磯貝行秀, 市場謙二, 飯田 晃ほか: 血液レオロジーとくに内科臨床との関連について一。最新医 24 : 2097—2118, 1969
- 藤岡成徳: 血液疾患とレオロジー。日バイオレオロジー会誌 2 : 184—192, 1988
- Casson N: A flow equation for pigment-oil suspensions of the printing ink type. Edited by Mill CC. *Rheology of Disperse systems*. Pergamon Press, London, 1959, p84—104
- Nakamoto M, Nakayoshi A, Sato Y et al: A study of viscosity in hepatobiliary disease and influence of alteration of bile viscosity in vivo. *Chir Gastroenterol* 10 : 445—451, 1976
- 井出哲也: 肝胆道疾患における胆汁中胆汁酸の変化—とくに胆汁粘度との関係について一。慈恵医大誌 97 : 492—504, 1982
- 森永泰良: 肝胆道疾患における胆汁糖蛋白質および蛋白質の意義—とくに各種病態下における変動と胆汁粘度について一。慈恵医大誌 102 : 543—556, 1987
- Isogai Y, Ichiba K, Iida A et al: On the interrelation between blood viscosity and the erythrocyte sedimentation rate. *Biorheology* 6 : 245, 1970
- 浜野 光, 光永サチ子: 涙液の粘度測定。日眼紀要 24 : 435—444, 1973
- Kiesewetter H, Radtke H, Jung F et al: Determination of yield point-method and review一。 *Biorheology* 19 : 363—374, 1982
- 小林好作: イヌ, 関 正利, 平嶋邦猛, 小林好作編。実験動物の血液学。ソフトサイエンス社, 東京, 1981, p362
- 山里晃弘: 胆嚢と胆道の神経支配。肝・胆・膵 16 : 435—441, 1988
- Itoh Z, Takahashi I, Nakaya M et al: Interdigestive gallbladder bile concentration in relation to periodic contraction in relation to periodic contraction of gallbladder in the dog. *Gastroenterology* 83 : 645—651, 1981
- Shaffer EA: The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann Surg* 195 : 413—418, 1982
- Tezuka M: Clinical and experimental studies on the postgastrectomy cholelithiasis. *Dokkyo J Med Sci* 14 : 45—63, 1987
- Itoh Z, Takahashi I: Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am j Physiol* 240 : G183—189, 1981
- Pomeranz IS, Davison JF, Shaffer EA: In vitro effects of pancreatic polypeptide and motilin on contractility of human gallbladder. *Dig Dis Sci* 28 : 539—544, 1983
- Nakayama S, Mizutani M, Neya T et al: Effect of motilin on gallbladder and gastroduodenal motility in dogs. *Ital J Gastroenterol* 13 : 6—9, 1981
- Rodkiewicz CM, Otto WJ: On the newtonian behavior of bile. *J Biomech* 12 : 609—612, 1979
- 岡 小天: バイオレオロジー。4版。裳華房, 東京, 1984, p11—13
- Bertaccini G, Ballarini G, Agosti A et al: Action of caerulein on the biliary system of the dog. *Arch Int Pharmacodyn* 183 : 261—269, 1970
- Glenn F: Acute cholecystitis following the surgical treatment of unrelated disease. *Ann Surg* 126 : 411—420, 1947
- Johnson FE, Boyden EA: The effect of double vagotomy on the motor activity of the human

- gallbladder. *Surgery* 32 : 591—601, 1952
- 27) 鶴見清彦, 宮崎隆司: 胃切除後の胆道疾患, 手術 23 : 1413—1420, 1969
- 28) Gullick HD: A roentgenologic study of gallbladder evacuation following nonbiliary tract surgery. *Ann Surg* 151 : 403—408, 1960
- 29) Womack NA, Bricker EM: Pathogenesis of cholecystitis. *Arch Surg* 44 : 658—676, 1942
- 30) Devine RM, Farnell MB, Mucha P: Acute cholecystitis as a complication in surgical patients. *Arch Surg* 119 : 1389—1393, 1984
- 31) Csendes A, Sepulveda A; Intraluminal gallbladder pressure measurements in patients with chronic or acute cholecystitis. *Am J Surg* 139 : 383—384, 1980
- 32) Thompson JW, Ferris DO, Baggenstoss AH: Acute cholecystitis complicating operation for other diseases. *Ann Surg* 155 : 489—494, 1962
- 33) 颯佐高雄: 胆汁酸代謝に関する実験的ならびに臨床的研究. 慈恵医大誌 106 : 229—250, 1991

### Clinical and Experimental Evaluations of Bile Viscosity in the Gallbladder —Relation of the Viscosity and Starvation—

Yoshihisa Saida

Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine

Concentration and high viscosity of the bile are important aspects in the pathology of postoperative acute acalculous cholecystitis. Therefore, at direct measurement and analysis of the bile viscosity was attempted. The viscosity levels of bile in the intact gallbladder of patients were measured in clinical cases. Starvation-induced changes in viscosity of the bile in the canine gallbladder were analyzed by using rheological procedures under conditions with or without gallbladder contraction and vagotomy. The bile viscosity of humans showed a non-Newtonian coefficient of viscosity of  $\mu=2.63 \pm 0.68$  and a viscosity index of  $n=0.98 \pm 0.001$ , and showed structural viscosity belonging to non-Newtonian liquid. In dogs, starvation caused a significant increase in viscosity which was reinforced by vagotomy, simple starvation without any treatment, and gallbladder contraction in that order. However, in view of the rheological characteristics, when the physiological shear rate was applied, the effects of starvation were markedly reduced and the significant increase in the bile viscosity due to vagotomy disappeared. From these findings, it is suggested that the bile is not subjected to excretory disorders physiologically due to concentration alone, and factors other than starvation and vagotomy are involved in the onset of postoperative acute acalculous cholecystitis.

**Reprint requests:** Yoshihisa Saida Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine  
2-17-6 Oohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153 JAPAN