

## 急性膵炎の重症化に及ぼす胆膵管閉塞の影響

神戸大学医学部第1外科

足立 雅尚 竹山 宜典 上田 隆 斎藤 洋一

胆石性膵炎の多くは、軽症膵炎にとどまるが重症化する症例も少なからず存在する。しかし、その重症化機構は明らかではない。今回われわれは、乳頭部閉塞が軽症膵炎の病態に及ぼす影響を胆膵管結紮とセルレイン膵炎を組み合わせたラットのモデルを用いて検討した。胆膵管末端を結紮しその1時間後からセルレイン(5 $\mu$ g/kg/h)を5時間持続静注した群は、セルレイン膵炎単独群より約4倍の血清アミラーゼ値の上昇を認め、浮腫性膵炎にとどまらず出血性膵炎に至った。またこのモデルに肝門部胆管結紮を付加しても、同程度に重症化した。一方、セルレインの投与開始2時間後に胆膵管末端の結紮を付加した群では、膵の出血性変化は非常に軽度であった。以上より胆膵管閉塞は胆汁成分の関与なしにセルレイン膵炎を重症化させ、重症化因子として膵管内圧上昇の関与があり、しかもこれが急性膵炎の発症に先立って存在する場合に重症化に最も強く影響することが示唆された。

**Key words:** biliary pancreatitis, hemorrhagic pancreatitis, pancreatic duct obstruction, caerulein-induced pancreatitis, pancreatic duct hypertension

### はじめに

胆石性膵炎は、急性膵炎に関する諸家の臨床統計において多数を占めることが知られている。その大部分は軽症の浮腫性膵炎にとどまるが、重症化する症例も少なからず存在し、本邦における全国統計では重症急性膵炎の成因の17%を占めている<sup>1)</sup>。したがって胆石性膵炎の治療にあたっては、重症化への進展を阻止することが重要となるが、その重症化機構はかならずしも明らかではない。

胆石性膵炎では、十二指腸乳頭部への胆石嵌頓、胆道の炎症の乳頭への波及による乳頭浮腫、Oddi筋の攣縮などが起こり乳頭部に閉塞機転が生じていると考えられる。この乳頭部閉塞を急性膵炎の発症因子としてとらえた研究は、Opieの共通管説<sup>2)</sup>をはじめ現在まで数多くなされているが、急性膵炎の重症化因子として胆管および膵管に注目した研究はほとんど行われていない。しかし臨床的には、乳頭部閉塞の程度や期間は各症例によって異なっており、この違いが胆石性膵炎の重症度の違いに関与している可能性がある。実際、胆石性膵炎に対して内視鏡的乳頭切開術を行い乳頭部閉塞を解除することで、良好な治療成績を得た報告<sup>3)4)</sup>がなされている。そこで胆石性膵炎の重症化機構を理

解するうえで、乳頭部閉塞が軽症浮腫性膵炎の病態に及ぼす影響を検討する必要があると考えた。

ところで急性膵炎の発生機序として、膵腺房細胞レベルでの酸素分泌抑制現象が目ざされており、その典型としていわゆるセルレイン膵炎があげられる。すなわちcholecystokinin (CCK)のアナログであるセルレインを動物に大量投与すると急性膵炎を発症させることができ<sup>5)</sup>、再現性の高い実験膵炎モデルとして広く認められている。この膵炎モデルでは、セルレインの大量投与による過剰分泌刺激により、腺房細胞内における分泌顆粒の輸送過程に何らかの障害が生じて病的空胞が形成され、これがリソゾームと融合してカテプシンBなどのリソゾーム酵素により活性化され、腺房細胞の自己消化に至る引き金となると考えられている<sup>6)~8)</sup>。腺房細胞内の病的空胞形成は臨床例でも確認されており<sup>9)~11)</sup>、膵外分泌障害と病的空胞形成は急性膵炎の発症に深くかかわっていると考えられる。しかしラットにおけるセルレイン膵炎は、浮腫性膵炎にとどまり、出血性変化はきたさず、壊死性病変はごくわずかに認めるにすぎない<sup>12)</sup>。

一方、解剖学的にラットの胆管は複数の膵管の合流を受け胆膵管を形成して十二指腸に開口するため、胆膵管末端の閉塞は膵管内圧の上昇あるいは胆汁の膵管内逆流、または両者の混在した状態をもたらさう。そこで今回われわれは、乳頭部閉塞が軽症浮腫性膵炎

に及ぼす影響を検討するために、胆膵管結紮とセルレイン膵炎を組み合わせたモデルをラットを用いて作成し、その病態に及ぼす影響につき検討した。

#### 対象および方法

体重230~300gのWistar系雄性ラットを用い、ウレタン(1.4g/kg)皮下注射麻酔下に実験を行った。

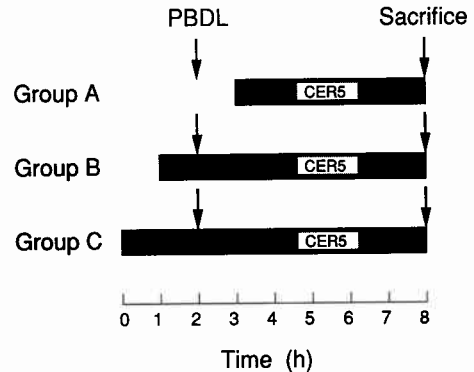
#### 実験1

胆膵管を十二指腸流入部で結紮(pancreatic bile duct ligation: PBDL)し、その1時間後より頸静脈に挿入したカテーテルから1ml/hの持続静注を5時間施行した。静注内容により各群を以下のごとく設定した。すなわち、過剰量のセルレイン(5 $\mu$ g/kg/h)を投与したものをPBDL+CER 5群、最大刺激量のセルレイン(0.2 $\mu$ g/kg/h)を投与したものをPBDL+CER 0.2群、生食のみを投与したものをPBDL+S群とした。さらに単開腹術の1時間後より生食を投与したものをSham op.+群とした。5時間の持続静注終了後に脱血死させ、摘出した膵の一部をhematoxylin-eosin (H-E)染色し、光顕で観察した。また残りの膵で膵の含水率を測定したが、その際、膵被膜の透過性亢進時には被膜に付着する腹水の正確な除去は困難なため、湿重量の測定では被膜面の水分の除去は行わないことを原則とした。また血清アミラーゼ値をネオアミラーゼテスト(第1化学薬品社製)を用いて測定した。膵の組織学的検討に際しては、標本作製部位は、胆膵管の結紮操作に付随した膵損傷発生の危険性が、及ばない部位として脾門部に隣接した部分を選択し、間質浮腫、腺房細胞内空胞形成、壊死、出血についてそれぞれスコア化した。すなわち浮腫についてはその程度により0から3までのスコアを付け、空胞形成と壊死についてはそれを認める細胞の比率により、出血については間質に占める出血範囲の比率によりスコアを付けた。すなわち0%=0, 1~5%=1, 6~20%=2, 21~50%=3, >50%=4のスコアを定義した。なお本研究における統計学的処理に関しては、連続量はt検定、不連続量はMann-Whitney U検定を用い、それぞれ $p < 0.05$ を有意差ありとした。

#### 実験2

胆道系の閉塞部位の違いが膵炎重症化に与える影響を検討するために、ラットを胆道系の結紮部位により4群に分けた。すなわち胆膵管を十二指腸流入部で結紮したものをPBDL+CER 5群、肝門部で結紮したものをbile duct ligation (BDL)+CER 5群、両方で結紮したものをPBDL+BDL+CER 5群、単開腹術の

Fig. 1 Chronological analysis of the effects of the pancreatic bile duct ligation on caerulein-induced acute pancreatitis in rat (Experiment 3).



みのものをSham op.+CER 5群とし、各群とも結紮1時間後より頸静脈からセルレイン(5 $\mu$ g/kg/h)を5時間持続静注した。セルレインの投与終了後脱血死させ、血清アミラーゼ値と膵の含水率の測定および膵の組織学的格討を行った。

#### 実験3

胆膵管の閉塞時期の違いが膵炎重症化に与える影響を検討するために、胆膵管を十二指腸流入部で結紮したラットをセルレイン(5 $\mu$ g/kg/h)投与開始時期により3群に分けた(Fig. 1)。すなわち、A群は実験1および2のPBDL+CER 5群と同一で結紮の1時間後よりセルレインの投与を開始し、B群は結紮の1時間前から、C群は2時間前からセルレインの投与を開始した。各群とも結紮6時間後に脱血死させ、膵の組織学的検討を行った。

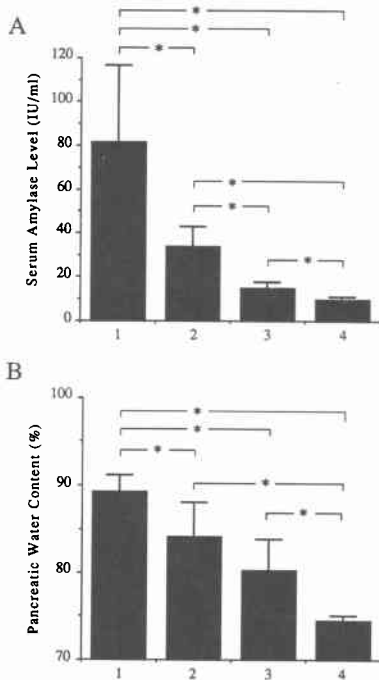
#### 結果

##### 実験1

Sham op.+S群と比べ、PBDL+S群では血清アミラーゼ値と膵含水率はともに有意に高値を示し、PBDL+CER 0.2群ではさらに高値を示した(Figs. 2A, 2B)。組織学的検討でもTable 1に示すように、軽度の膵浮腫をPBDL+S群で認め、PBDL+CER 0.2群では中等度の浮腫を認めた。また空胞形成を伴った腺房細胞はその比率は少ないもののPBDL+S群で観察され、PBDL+CER 0.2群では、その比率はさらに増加した。しかし両群とも膵壊死および膵出血はほとんど認めなかった。

一方、PBDL+CER 5群は血清アミラーゼ値と膵含水率は非常に高値を示した(Figs. 2A, 2B)。また肉眼

**Fig. 2** Effects of the pancreatic bile duct ligation with or without administration of caerulein on serum amylase level (A) and pancreatic water content (B). Lane 1, PBDL+CER 5 group (n=16); lane 2, PBDL+CER 0.2 group (n=8); lane 3, PBDL+S group (n=8); lane 4, Sham op.+S group (n=4). These results shown are the mean±S.D. \* Significant difference (p<0.05).



的に高度の間質浮腫とともに70%以上の個体に明らかな膵出血を認めた (Fig. 3). 組織学的検討でも PBDL+CER 5 群では, Table 1 に示すように浮腫,

**Fig. 3** Macroscopic appearance of the pancreas in PBDL+CER 5. Evident pancreatic hemorrhage with interstitial edema is observed.



空胞形成, 壊死のスコアはいずれも他群より高く, また程度の違いはあるものの小葉間および小葉内にびまん性の出血をほとんどの個体に認めた (Fig. 4).

以上より, 胆膵管結紮は膵浮腫と血清アミラーゼ値の上昇, さらには腺房細胞内空胞形成をもたらし, ここに CCK による膵外分泌刺激を加えるとこれらはさらに増強されるが, しかし出血性変化はきたさないことが示された. 一方, 胆膵管を結紮した状態でセルレイン膵炎を作成すると出血性膵炎が生じることが示された.

実験 2

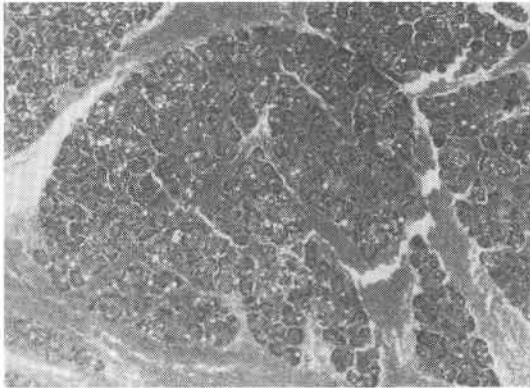
PBDL+CER 5 群と PBDL+BDL+CER 5 群では, 血清アミラーゼ値に有意差を認めなかったが, 両群とも BDL+CER 5 群および Sham op.+CER 5 群に比べ有意に高値であった. また, BDL+CER 5 群と Sham op.+CER 5 群との間には有意差を認めなかつ

**Table 1** Effect of the pancreatic bile duct ligation with or without administration of caerulein on histology of the pancreas. Histological alterations are scored.

Group	Edema	Vacuolization	Necrosis	Hemorrhage
PBDL+CER5 (n=19)	2.6±0.5* (2-3)	3.3±0.7* (2-4)	1.2±0.8* (0-3)	1.9±0.9* (0-3)
PBDL+CER0.2 (n=8)	1.6±0.5* (1-2)	1.8±0.7* (1-3)	0	0
PBDL+S (n=7)	0.9±0.7* (0-2)	1.0±0.6* (0-2)	0	0.1±0.4 (0-1)
Sham op.+S (n=4)	0	0	0	0

These results shown are the mean±S.D.  
 ( ) : range of score from minimum to maximum.  
 \*Significant difference (p<0.05) vs any other groups

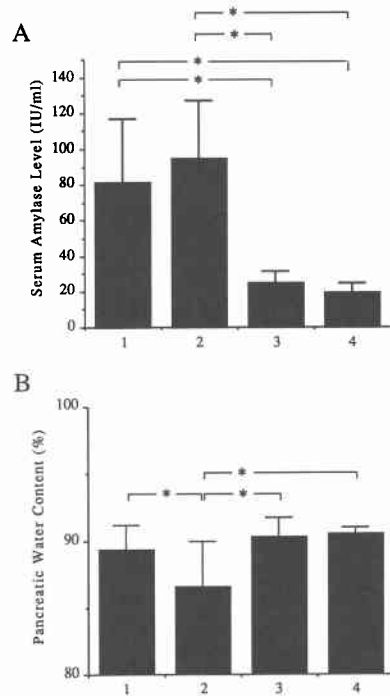
**Fig. 4** Microscopic appearance of the pancreas shown in Fig. 3 (H-E staining,  $\times 100$ ). In addition to intracellular vacuolization, intralobular and interlobular hemorrhage is evident.



た (**Fig. 5A**). 肉眼的にいずれの群でも高度の膵浮腫を認めたが、このなかで膵の含水率は PBDL+BDL+CER 5 群のみが有意に低値を示した (**Fig. 5B**). 組織学的検討では、**Table 2** に示すように浮腫および空胞形成は各群とも高度であった。膵出血に関しては PBDL+CER 5 群と PBDL+BDL+CER 5 群でさまざまな程度の出血を認めたが両群間のスコアに有意差はなかった。他の 2 群では出血はまったく認めないか、あるいはほとんど認めなかった。広範囲の膵壊死はいずれの群でも認めなかったが、Sham op.+CER 5 群と比べ PBDL+CER 5 群のスコアのみが有意に高かった。

以上より、胆膵管末端を結紮した状態でセルレイン膵炎を作成すると、浮腫性膵炎にとどまらず出血し重

**Fig. 5** Effects of the difference in ligation sites of the lile duct system on caerulein-induced acute pancreatitis in rat. (A) serum amylase level; (B) pancreatic water content. Lane 1, PBDL+CER 5 group (n=16); lane 2, PBDL+BDL+CER 5 group (n=8); lane 3, BDL+CER 5 group (n=6); lane 4, Sham op.+CER 5 group (n=6). These results shown are the mean $\pm$ S.D. \* Significant difference ( $p < 0.05$ ).



**Table 2** Effect of the difference in ligation sites of the bile duct system on caerulein-induced acute pancreatitis in rat. Histological alterations of the pancreas are scored.

Group	Edema	Vacuolization	Necrosis	Hemorrhage
PBDL+CER5 (n=19)	2.6 $\pm$ 0.5 (2-3)	3.3 $\pm$ 0.7 (2-4)	1.2 $\pm$ 0.8* (0-3)	1.9 $\pm$ 0.9* (0-3)
PBDL+BDL+CER5 (n= 8)	2.6 $\pm$ 0.5 (2-3)	3.0 $\pm$ 0.8 (2-4)	1.0 $\pm$ 0.8 (0-2)	2.5 $\pm$ 1.2* (1-4)
BDL+CER5 (n= 8)	2.8 $\pm$ 0.5 (2-3)	3.4 $\pm$ 0.5 (3-4)	0.6 $\pm$ 0.9 (0-2)	0
Sham op.+CER5 (n= 4)	3	4	0.3 $\pm$ 0.5 (0-1)	0.3 $\pm$ 0.5 (0-1)

These results shown are the mean $\pm$ S.D.

( ) : range of score from minimum to maximum.

\*Significant difference ( $p < 0.05$ ) vs Sham op. group

**Table 3** Effect of the chronological difference of the pancreatic bile duct ligation on caerulein-induced acute pancreatitis in rat. Histological alterations of the pancreas are scored.

Group	Edema	Vacuolization	Necrosis	Hemorrhage
A (PBDL+CER5) (n=19) (n=19)	2.6±0.5 (2-3)	3.3±0.7 (2-4)	1.2±0.8* (0-3)	1.9±0.9 <sup>b</sup> (0-3)
B (n=16)	2.7±0.5 (2-3)	3.4±0.5 (3-4)	1.2±0.8* (0-2)	1.1±1.0 (0-3)
C (n= 8)	2.8±0.5 (2-3)	3.6±0.5 (3-4)	0	0.4±0.5 (0-1)

These results shown are the mean±S.D.

( ): range of score from minimum to maximum.

\*Significant difference (p<0.01) vs group C.

<sup>b</sup>Significant difference (p<0.01) vs group B and C

症化する現象は、肝門部胆管の結紮を加え胆汁の膵管内逆流が生じない条件下でも同程度に認められることが示された。またこの条件下では、重症化による膵被膜の透過性亢進と胆汁の膵管内逆流がないことの2つの因子がかさなったことが他群より低い膵含水率につながったと推察された。また肝門部のみでは胆管結紮はセルレイン膵炎の重症化にほとんど影響を与えないことが示された。

### 実験 3

各群とも胆膵管の結紮期間は6時間であるが、セルレインの投与期間はA群は5時間、B群は7時間、C群は8時間である。組織学的検討で浮腫および空胞形成のスコアは、各群間で有意差を認めなかったものの、セルレインの投与期間が長い群ほどスコアは高い傾向が認められた。しかし膵出血に関しては、セルレインの投与開始1時間後に結紮を行ったB群ではA群より有意に軽度で、2時間後に結紮を行ったC群ではさらに出血は軽度でしかも壊死性病変を認めなかった(Table 3)。

以上より、胆膵管閉塞はセルレインの投与に先立って存在する場合に膵炎重症化に最も強く影響していることが示された。

### 考 察

今回われわれは、胆管系と膵管系が共通管を形成するラットを用いて、胆膵管閉塞が軽症浮腫性膵炎モデルであるセルレイン膵炎に及ぼす影響を検討し、胆膵管閉塞にセルレイン膵炎を作成すると浮腫性膵炎にとどまらず出血性膵炎に至ることを見いだした。このことから胆膵管閉塞はセルレイン膵炎を重症化し得ることが示された。

急性の乳頭部閉塞は膵管内圧の上昇をもたらす、膵外分泌能が低下した状態下では胆汁の膵管内逆流現象が生じると考えられる。動物の膵管結紮モデルでは血清膵酵素値の上昇が古くから確認されており、ラットでは軽度の膵浮腫を伴う<sup>13)</sup>。イヌでは膵管結紮にセクレチンによる膵外分泌刺激を負荷すると膵浮腫が生じることが報告されている<sup>14)</sup>。このとき膵管内容物は容易に膵房周囲腔に到達することが電顕的に観察されており<sup>15)</sup>、膵浮腫や血清膵酵素値の上昇は膵液の間質への逸脱が原因で生じると考えられる。

一方、膵管結紮下における膵腺房細胞の形態学的検討<sup>16)17)</sup>によると、結紮後24時間で膵腺房細胞内のチモゲン顆粒が減少し空胞が形成され、その後一部の細胞は変性に陥ることが観察されている。しかし膵管結紮モデルは、たとえ外分泌刺激を負荷しても出血性膵炎のように重症膵炎には至らないことが報告されている<sup>13)18)</sup>。

われわれの検討でも6時間の胆膵管閉塞が軽度の膵間質浮腫や血清アミラーゼ値の軽度上昇をもたらすこと、またCCKによる膵外分泌刺激の負荷によりこれらの変化はさらに増強することが追試確認された。膵管内圧上昇による膵液の膵間質への逸脱がこの病態の主体をなすと考えられる。

一方、胆膵管閉塞により膵腺房細胞内に空胞形成が観察され、CCKによる外分泌刺激で空胞形成が増強することも確認された。その形成機序は不明であるが、セルレイン膵炎やエチオン膵炎<sup>19)~22)</sup>などの実験膵炎モデルでは、このような空胞形成は膵腺房細胞内での酵素分泌障害によるものと考えられており、膵管内圧の上昇によっても同様に、膵腺房細胞内での酵素分泌障害

が引き起こされる可能性がある。実際、家兎やラットにおいて数時間の膵管閉塞が膵腺房細胞に与える影響についての細胞分画法を用いた検討では、これらの実験膵炎モデルと同様に膵管閉塞はリソゾーム酵素と消化酵素の co-localization を引き起こすことが示されている<sup>23)24)</sup>。

したがって胆膵管閉塞がセルレイン膵炎を重症化する機序としては、膵間質へ逸脱した膵管内容が腺房細胞外でセルレイン膵炎の重症化に働く可能性と、腺房細胞内でセルレイン膵炎の酵素分泌障害を修飾する可能性の両者が考えられる。

まず前者の可能性について考察を加える。膵間質に逸脱した成分のうち胆汁の影響について考えると、セルレイン膵炎では膵の腺房細胞間接合が脆弱になることが観察されており<sup>25)</sup>、膵外分泌が抑制されていることもあいまって、胆膵管閉塞により胆汁の膵管内逆流現象が生じ、本モデルでは腺房周囲腔は胆汁成分に浸された状態になると思われる。胆汁酸には膵酵素の活性化を促進する作用があることが知られており<sup>26)27)</sup>、腺房周囲腔でセルレイン膵炎の酵素活性が増強される可能性がある。しかし実験2の結果では、胆膵管末端と肝門部の両方で結紮したモデルでもセルレイン膵炎の出血性変化が確認され、しかもその程度は胆膵管末端のみを結紮したモデルと同程度であった。すなわち胆汁成分の直接関与がなくとも重症化することが示され、今回の実験における胆汁成分の重症化への関与は否定的である。また肝門部のみの結紮では重症化しないことから、閉塞性黄疸による胆汁成分の血中濃度の上昇の影響も否定できる。

次に膵間質に逸脱した膵液の関与について考える。セルレイン膵炎における外分泌障害は、セルレインの投与開始後30分ですでに生じているといわれている<sup>28)</sup>。胆膵管結紮の1時間後にセルレインの投与を開始した場合、膵管内に貯留した膵液が胆汁の逆流による膵管内圧上昇により腺房周囲腔へ逸脱する可能性がある。したがって腺房周囲腔に逸脱した膵酵素の存在が、セルレイン膵炎における腺房細胞外での自己消化現象をさらに増強して重症化につながる機序が考えられる。一方、実験3のセルレインの投与開始1時間後に胆膵管を結紮したモデルは出血性病変は軽度で、2時間後に結紮したモデルはさらに軽度であった。この場合、膵外分泌がほぼ停止した状態で結紮しても、腺房周囲腔に逸脱する膵液がほとんどないことが重症化しない原因となった可能性がある。

次に膵管内圧上昇がセルレイン膵炎における腺房細胞内の病態に与える影響について考えてみる。セルレイン膵炎における酵素分泌障害は、ゴルジ体以降の分泌顆粒の成熟過程が抑制されるために生じると考えられている<sup>29)</sup>。すなわちゴルジ体で形成された濃縮空胞が、分泌顆粒とリソゾームへ分化する過程が障害される、あるいは分化後に分泌顆粒の輸送障害によりリソゾームとの融合が生じて病的空胞が形成されると考えられている。そしてこの病的空胞内でカテプシンBなどのリソゾーム酵素によってトリプシンなどの消化酵素が活性化されると考えられている。またセルレイン膵炎では、セルレインの投与開始後30分でゴルジ体近くに病的空胞が出現し<sup>9)</sup>、その後時間の経過とともに病的空胞は、ゴルジ体周囲より細胞質内を移動し互いに融合しながら、また他の分泌顆粒を取り込むがごとき像を示しながらその大きさを増すことが電顕的に観察されている<sup>6)30)</sup>。

一方、膵管閉塞は腺房細胞における酵素分泌障害を引き起こす可能性があり、その機序としては、膵管内圧上昇による分泌顆粒の腺腔への直接的な放出障害や、圧リセプターを介するような間接的な分泌障害機構の存在が考えられる。そして胆膵管結紮後にセルレインの投与を開始したモデルと比べて、結紮前にセルレインの投与を開始したモデルでは、出血性病変は軽度であったことから胆膵管閉塞によって腺房細胞が分泌障害を受けるであろう部位は、セルレイン膵炎における分泌障害部位とは異なっていると思われる。またセルレインによる分泌障害が生じてから結紮を加えてもそれほど重症化しないことから、胆膵管閉塞における分泌障害部位はセルレイン膵炎によりさらに腺腔側であろうと予想される。

そこで胆膵管閉塞下にセルレイン膵炎を作成すると出血し重症化する機序を腺房細胞内の分泌障害という側面からは次のように推論し得る。まず胆膵管末端の閉塞により膵管内圧が上昇し、腺房細胞内に酵素分泌障害が生じる。これにより分泌顆粒は細胞内に蓄積した状態となる。次に過刺激量のセルレイン投与によりゴルジ体にさらに近い部位に分泌障害が生じ、病的空胞が形成される。病的空胞内でリソゾーム酵素により消化酵素の活性化が生じ、これが細胞質内に移動しながら蓄積した分泌顆粒を大量に取り込む、あるいは取り込みの促進が生じる。これにより病的空胞内での酵素活性化が単なるセルレイン膵炎においてよりも一層増強され、出血性膵炎に至るのであろうと考えている。

今回の検討から、胆膵管閉塞によるセルレイン膵炎の重症化機構が膵間質あるいは腺房細胞内のどちらかで働くのか結論できないが、今後は単離膵腺房などを用いた *in vitro* の実験により明らかにする必要がある。

今回われわれは、ラットのセルレイン膵炎モデルを用いて、軽症膵炎の重症化に及ぼす胆膵管閉塞の影響を観察した結果、1) 胆膵管結紮の1時間後からセルレイン膵炎を作成すると浮腫性膵炎にとどまらず出血性膵炎が生じること、2) 胆汁成分の関与なしに胆膵管閉塞はセルレイン膵炎を重症化させることができること、3) 胆膵管閉塞はセルレイン投与に先だてて存在する場合に膵炎重症化に最も強く影響することを明らかにした。細胞レベルの酵素分泌障害は、セルレイン膵炎のみならず他の実験膵炎や臨床例でも認められ、胆膵管閉塞による膵管内圧の上昇した状態で急性膵炎が生ずれば、軽症膵炎でも出血性膵炎に移行し重症化する可能性が示された。また胆膵管結紮+セルレイン膵炎モデルは、胆石性膵炎の重症化機構を検討する実験モデルとして非常に有用であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 山本正博：わが国における重症急性膵炎の臨床統計。斎藤洋一編。日本における重症急性膵炎—診断と治療の手びき。国際医書出版，東京，1991，p11—26
- 2) Opie EL： The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 12 : 182—188, 1901
- 3) Safrany L, Cotton PB： A preliminary report : urgent duodenoscopic sphincterotomy for acute gallstone pancreatitis. *Surgery* 89 : 424—428, 1981
- 4) Neoptolemons JP, London N, Slater ND et al : A prospective study of ERCP and endoscopic sphincterotomy in the diagnosis and treatment of gallstone acute pancreatitis: a rational and safe approach to management. *Arch Surg* 121 : 697—702, 1986
- 5) Lampel M, Kern HF： Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch [A]* 373 : 97—117, 1977
- 6) Watanabe O, Baccino FM, Steer ML et al : Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am J Physiol* 246 : G457—G467, 1984

- 7) Saluja A, Saito I, Saluja M et al : In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am J Physiol* 249 : G702—G710, 1985
- 8) Saluja A, Hashimoto S, Saluja M et al : Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 253 : G508—G516, 1987
- 9) Aho HJ, Nevalainen TJ, Havia VT et al : Human acute pancreatitis: a light and electron microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 90 : 367—373, 1982
- 10) Klöppel G, Dreyer T, Willemer S et al : Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch [A]* 409 : 791—803, 1986
- 11) Willemer S, Klöppel G, Kern HF et al : Immunocytochemical and morphometric analysis of acinar zymogen granules in human acute pancreatitis. *Virchows Arch [A]* 415 : 115—123, 1989
- 12) Niederau C, Niederau M, Lüthen R et al : Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 99 : 1120—1127, 1990
- 13) Block MA, Wakim KG, Baggenstoss AH : Experimental studies concerning factors in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 99 : 83—90, 1954
- 14) Popper HL, Necheles H : Edema of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 74 : 123—124, 1942
- 15) Bockman DE, Schiller WR, Suriyapa C et al : Fine structure of early experimental acute pancreatitis in dogs. *Lab Invest* 28 : 584—592, 1973
- 16) Churg A, Richter WR : Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct: a light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 63 : 521—546, 1971
- 17) Zeligs JD, Janoff A, Dumont AE : The course and nature of acinar cell death following pancreatic ligation in the guinea pig. *Am J Pathol* 80 : 203—226, 1975
- 18) Popper HL, Necheles H, Russell KC : Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 87 : 79—82, 1948
- 19) Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS : Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet.

- Am J Pathol 79 : 465—480, 1975
- 20) Gilliland L, Steer ML: Effects of ethionine on digestive enzyme synthesis and discharge by mouse pancreas. *Am J Physiol* 239 : G418—G426, 1980
  - 21) Koike H, Steer ML, Meldolesi J: Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. *Am J Physiol* 242 : G297—G307, 1982
  - 22) Ohshio G, Saluja AK, Leli U et al: Esterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 96 : 853—859, 1989
  - 23) Saluja A, Saluja M, Villa A et al: Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 84 : 1260—1266, 1989
  - 24) Ohshio G, Saluja A, Steer ML: Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 100 : 196—202, 1991
  - 25) Adler G, Bieger W, Kern HF: Amino acid transport in the rat exocrine pancreas: III. effect of maximal and supramaximal hormonal stimulation in vivo. *Cell Tissue Res* 194 : 447—462, 1978
  - 26) Hadorn B, Hess J, Troesch V et al: Role of bile acids in the activation of trypsinogen by enterokinase: disturbance of trypsinogen activation in patients with intrahepatic biliary atresia. *Gastroenterology* 66 : 548—555, 1974
  - 27) Creutzfeldt W, Schmidt H: Aetiology and pathogenesis of pancreatitis: current concepts. *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 6 : 47—62, 1970
  - 28) Adler G, Rohr G, Kern HF: Alteration of membrane fusion as a cause of acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci* 27 : 993—1002, 1982
  - 29) Saito I, Hashimoto S, Saluja A et al: Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 253 : G517—G526, 1987
  - 30) Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH: Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of progumide, benzotript, and secretin. *Gastroenterology* 88 : 1192—1204, 1985

### Exacerbation of Rat Caerulein-Induced Pancreatitis by Pancreatic Bile Duct Obstruction

Masanao Adachi, Yoshifumi Takeyama, Takashi Ueda and Yoichi Saitoh  
Department of Surgery (First Division), Kobe University School of Medicine

Biliary pancreatitis, which usually remains as mild edematous pancreatitis, sometimes progresses to serious hemorrhagic necrotizing pancreatitis. However, the mechanism of the pancreatic hemorrhagic change in this disease is still unclear. In this study, to elucidate the influence of obstruction of duodenal papilla on mild edematous pancreatitis, we investigated the effect of the pancreatic bile duct ligation on caerulein-induced pancreatitis in rats, which is generally accepted as a model of mild edematous pancreatitis. In the rats, in which the pancreatic bile ducts were ligated at their ends 1 h before continuous intravenous administration of caerulein at a supramaximal dose (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), the serum amylase level was as much as 4-fold higher than in the rats with routine caerulein-induced pancreatitis, and a hemorrhagic change in the pancreas occurred 5 h after the beginning of the caerulein administration. Even when the bile duct was ligated additionally on the level of the porta hepatis in this model, the same hemorrhagic change in the pancreas was observed. On the other hand, the rats in which the pancreatic bile duct was ligated 2 h after the beginning of the caerulein administration, the hemorrhagic change in the pancreas was not observed. These results suggest that pancreatic-duct hypertension in the absence of the toxic effects of regurgitated bile can develop hemorrhagic change in the pancreas in a condition in which pancreatic-duct hypertension precedes the mild edematous pancreatitis.

**Reprint requests:** Yoshifumi Takeyama First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine  
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN