

四塩化炭素肝障害ウサギ胆汁 中胆汁色素の糖負荷による変化

岡山大学医学部第一内科教室（主任：長島秀夫教授）

近藤 忠亮・三好 莞爾

（昭和53年2月3日受稿）

緒 言

血色素より biliverdin が生成される経路については諸説があるが¹⁾、山岡²⁾らは血色素から biliverdin にいたる代謝過程は肝細胞で起るとしている。また Singleton³⁾らは biliverdin は肝細胞で酵素的に還元されて bilirubin になるという。1924年 Barry & Levine は glucose を用いることにより、biliverdin より bilirubin への還元能が亢進すると報告した。さらに教室山本⁴⁾、山田⁵⁾は胆汁中に bilirubin と biliverdin とが共存するウサギを用いて、glucose を静脈中に負荷することにより、胆汁中 bilirubin の増量を認め biliverdin より bilirubin への還元が促進されることを示した。著者ら⁶⁾も健康なウサギの耳静脈に glucose, fructose, xylitol 液を負荷することにより biliverdin より bilirubin への還元が促進されることを報告した。今回は四塩化炭素により急性肝障害を起したウサギに糖質を負荷することにより胆汁中胆汁色素の変化を検討した。

実験動物

体重2～3kgの雄性ウサギを使用した。

実験方法

1) 急性四塩化炭素障害法

実験の2日前に四塩化炭素1mlをolive油5mlに溶解し、ウサギ大腿内側に注射した。

2) 外胆汁瘻の作成と胆汁採取

ウサギは実験当日は絶食とした。腹部正中線上で開腹し、総輸胆管内にポリエチレンチューブ（イガラシ医科工業製 No. 10）を挿入することにより外胆汁瘻を作成した。流出する胆汁を30分毎に分割採

取した。胆汁採取は糖液負荷前30分と糖質負荷後5時間半までの6時間とした。

3) 糖液負荷法

5% glucose 液、5% fructose 液、または5% xylitol 液を使用した。糖液の負荷は胆汁採取30分後に耳静脈よりウサギ体重1kgあたり糖液10mlの割合で行った。

4) 胆汁中の biliverdin, bilirubin 定量法

採取した胆汁は胆汁量を測定したのち、教室山本⁴⁾の方法により総胆汁色素量 (biliverdin として測定) と bilirubin 量を測定した。即ち総胆汁色素は胆汁を生食で10倍に希釈したのち0.25mg% NaNO₂液0.5mlを加え、氷酢酸3.6ml次いで濃塩酸0.4mlを加えて波長610m μ で、また総 bilirubin と直接 biliverdin の測定は胆汁を10倍に生理的食塩水で希釈した0.5mlに Ehrlich 氏 diazo 試薬0.5mlを加え20分放置後、直接 bilirubin の場合は生理的食塩水0.5ml、総 bilirubin の場合は2.5% caffein sodium benzoate 液0.5mlを加えたのち、氷酢酸3.6ml、次いで濃塩酸0.4mlを加えて波長570m μ で測定した。吸光度の測定は Leitz 分光光度計 (Model M) を用いた。

基準曲線は biliverdin dihydrochloride (Sigma) を用い作成した。biliverdin は総胆汁色素濃度より総 bilirubin 濃度を引くことにより求めた。

5) glucuron 酸測定法

O-glucuronide と E-glucuronide を naphthoresorcinol picrate を用いた石館ら⁷⁾の NaBH₄法で定量した。標準曲線はその都度作成した。

6) 総胆汁色素-glucuron 酸 mol 比

bilirubin と biliverdin の glucuronide が存在するため、総胆汁色素量に対する glucuron 酸量を mol

Table 1. Bile volume before and after loading of Glucose, Fructose and Xylitol

Group	Fraction No No	1 ml %											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5 % Glucose	4	2.2	124.8	78.7	80.4	69.2	93.2	72.3	70.6	79.3	63.3	69.4	71.2
		± 0.8	± 19.3	± 40.4	± 38.9	± 12.6	± 44.3	± 31.8	± 28.8	± 33.8	± 22.8	± 31.1	± 32.0
5 % Fructose	4	2.8	107.1	154.6	80.3	85.1	76.1	105.4	134.6	85.4	123.9	117.6	127.3
		± 0.3	± 13.0	± 101.3	± 22.4	± 21.9	± 28.0	± 48.1	± 59.0	± 30.2	± 21.3	± 15.8	± 12.6
5 % Xylitol	4	3.0	63.0	81.0	67.8	69.2	74.9	59.6	72.0	58.7	69.2	70.0	69.5
		± 0.2	± 30.8	± 46.1	± 40.0	± 21.0	± 17.2	± 24.6	± 26.4	± 14.4	± 14.4	± 69.2	± 19.0

Each fraction was collected for 30 minutes, and compared with fraction No. 1 that was shown as 100. Statistical significance was evaluated between fraction No. 1 and other fractions.

Table 2. Excreted amount and concentration of total bile pigment before and after loading of Glucose, Fructose and Xylitol

Group	No	Fraction No											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5 % Glucose	4	203.2 γ	132.4	212.2	101.1*	93.1	133.4	105.8	98.3	106.1	83.8	90.5	78.3
		± 106.4	± 41.6	± 203.4	± 39.3	± 29.1	± 78.1	± 63.5	± 49.6	± 64.0	± 44.9	± 44.7	± 39.1
5 % Fructose	4	7.9mg%	123.0	127.9	145.7*	151.1	161.3	148.4	143.9	133.4	134.2	137.9	120.3
		± 1.7	± 27.1	± 18.5	± 28.4	± 44.3	± 62.4	± 39.1	± 49.4	± 44.7	± 43.9	± 54.1	± 44.5
5 % Xylitol	4	167.2 γ	119.5	165.3	102.2	157.9	135.3	123.5	171.4****	109.0	142.7****	120.5	133.0
		± 86.4	± 31.6	± 63.9	± 38.6	± 72.0	± 52.9	± 22.4	± 25.4	± 30.6	± 18.1	± 33.1	± 35.9
5 % Fructose	4	5.8mg%	110.7	149.1**	127.2*	181.1*	181.5*	181.3*	171.8****	166.8*	165.6****	163.9****	166.6****
		± 2.5	± 23.9	± 24.9	± 18.9	± 48.6	± 34.7	± 41.1	± 27.9	± 34.7	± 24.3	± 24.3	± 23.5
5 % Xylitol	4	291.3 γ	66.3	112.2	118.0	154.6	143.8	125.5	179.9	153.2	171.9	160.4	180.1
		± 48.9	± 38.9	± 52.8	± 71.8	± 99.4	± 47.6	± 63.3	± 83.5	± 61.9	± 94.8	± 71.4	± 110.0
5 % Xylitol	4	9.9mg%	111.7*	146.4*	196.4	221.4	204.7	245.2	270.3	279.8	253.6	237.3	242.8
		± 1.5	± 7.6	± 25.7	± 73.8	± 95.4	± 79.6	± 104.7	± 112.0	± 120.3	± 101.6	± 93.3	± 103.3

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005
Conditions were same as Table 1.

Table 3. Percentage of total bilirubin to total bile pigment before and after loading of Glucose, Fructose and Xylitol

Fraction No. Group	No.	Total bile pigment	T. Bil T. B. P											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5% Glucose	4	8.0	52.6	61.9	63.2	52.2	57.8	53.0	56.3	62.9	68.6*	71.5*	78.0**	76.2**
		± 1.6	± 5.9	± 10.8	± 10.0	± 7.0	± 3.4	± 4.2	± 5.3	± 7.5	± 5.5	± 9.4	± 8.9	± 6.9
5% Fructose	4	6.0	51.7	60.5	58.7	62.1	65.6	72.2*	72.9*	73.0*	73.8**	75.7**	77.0**	75.8*
		± 2.8	± 9.4	± 13.5	± 8.2	± 8.7	± 7.4	± 5.5	± 7.2	± 3.7	± 4.1	± 5.6	± 4.6	± 8.7
5% Xylitol	4	8.0	55.7	62.9	62.8	63.7	69.3	70.6*	69.8	71.8	71.8	73.8	73.9*	76.9*
		± 1.4	± 3.7	± 6.0	± 8.7	± 7.1	± 11.4	± 9.9	± 12.6	± 11.9	± 16.2	± 13.4	± 10.2	± 13.9

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005

Table 4. Percentage of direct bilirubin to total bilirubin before and after loading of Glucose, Fructose and Xylitol

Fraction No. Group	No.	Total D.B./T.B.	D. B. : direct bilirubin, T. B. : total bilirubin											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5% Glucose	4	4.2	88.9	90.7	86.0	96.0	95.2	93.4	95.3	96.6	94.7	95.5	96.0	94.3
		± 0.8	± 6.9	± 5.1	± 15.6	± 1.0	± 3.0	± 4.2	± 3.0	± 3.0	± 2.6	± 3.8	± 1.7	± 1.3
5% Fructose	4	3.0	87.2	90.0	88.4	93.5	97.4	97.5	89.1	87.8	90.8	88.8	86.7	93.4
		± 1.3	± 10.5	± 7.0	± 7.2	± 3.0	± 1.4	± 2.2	± 6.3	± 9.3	± 6.4	± 10.6	± 16.4	± 6.3
5% Xylitol	4	4.4	93.0	94.0	94.3	91.6	94.3	90.8	86.7	96.7	94.8	96.0	94.7	93.4
		± 0.5	± 3.9	± 1.9	± 2.4	± 4.1	± 1.2	± 7.0	± 18.5	± 2.3	± 2.9	± 2.1	± 5.2	± 3.3

Total 5. Molar ratio of glucuronic acid to total bile pigment before and after loading of Glucose, Fructose and Xylitol

Group	No.	Fraction No.											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5% Glucose	4	1.42	1.82*	1.67	1.42	1.37	1.47	1.51	1.45	1.44	1.37	1.33	1.32
		± 0.10	± 0.16	± 0.20	± 0.18	± 0.16	± 0.16	± 0.16	± 0.13	± 0.11	± 0.10	± 0.10	± 0.09
5% Fructose	4	1.67	1.93	1.84	1.96	1.75	1.58	1.55	1.50	1.44	1.44	1.44	1.42**
		± 0.09	± 0.21	± 0.16	± 0.21	± 0.11	± 0.15	± 0.20	± 0.09	± 0.20	± 0.19	± 0.18	± 0.12
5% Xylitol	4	1.50	1.77*	1.55	1.48	1.52	1.53	1.38	1.42	1.36	1.31	1.31	1.31
		± 0.14	± 0.08	± 0.26	± 0.27	± 0.26	± 0.22	± 0.20	± 0.18	± 0.17	± 0.15	± 0.10	± 0.13

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005

比の形で次式より求めた。

$$\text{mol 比} = \frac{\text{glucuron 酸量}(\gamma)}{\text{総胆汁色素量}(\gamma)} \times \frac{582}{194}$$

実験成績

胆汁量, 総胆汁色素濃度と排泄量についてはそれぞれ糖質負荷前値が異なるため糖質負荷前値を100として負荷後の値を表示した。

1) 胆汁量

胆汁量の経時的变化は表1の通りである。

glucose 負荷群では負荷後0.5時間に, fructose 負荷群では負荷後0.5~1時間に増量傾向がみられたが有意ではなかった。xylitol 負荷群では減少傾向を示したが有意ではなかった。

2) 総胆汁色素濃度と排泄量

糖質負荷前後の総胆汁色素濃度と排泄量の変化は表2の通りである。胆汁色素排泄量は glucose 負荷群で負荷後1.5時間, fructose 負荷群では負荷後3.5と4.5時間に有意の増量を認めた。xylitol 負荷群では増量の傾向はあったが有意ではなかった。総胆汁色素濃度は glucose 負荷群で負荷後1.5時間, fructose 負荷群で負荷後1~5.5時間, xylitol 負荷群では負荷後0.5と1時間に有意の上昇が認められた。糖質負荷後の胆汁色素排泄量と濃度の変化は glucose 負荷群, fructose 負荷群, xylitol 負荷群の3群間には有意の差はなかった。

3) 総胆汁色素分画中の bilirubin 分画占有率

ウサギ胆汁中には bilirubin とその前段階物質である biliverdin とがあるため, bilirubin 分画の総胆汁色素分画中の占有率を求めた。糖質負荷後の総胆汁色素中の bilirubin の占有率は表3の通りである。糖質負荷前の総胆汁色素中の bilirubin の平均占有率は glucose 負荷群 52.6%, fructose 負荷群 51.7%, xylitol 負荷群は 55.7% と biliverdin に比較して bilirubin が優位であった。糖質負荷後は各群とも bilirubin の占有率の増加傾向が見られ, glucose 負荷群では負荷後 4~5.5時間, fructose 負荷群では負荷後 2.5~5.5時間, xylitol 負荷群では負荷後 2.5, 5, 5.5時間に有意の上昇がみとめられた。glucose 負荷群の負荷後の変化と fructose 負荷群, xylitol 負荷群の変化を比較すると fructose 負荷群では負荷後 2.5と3時間, xylitol 負荷群では負荷後 2.5時間に glucose 負荷群より有意の高値がみとめられた。

4) 総 bilirubin 分画中の直接 bilirubin 占有率

糖質負荷前後の総 bilirubin 中の直接 bilirubin の占有率の変化は表4の通りである。直接 bilirubin 中に占める割合は平均で glucose 負荷群 88.9%, fructose 負荷群 87.2%, xylitol 負荷群 93.0% と極めて高率であった。糖質負荷後いづれの群でも直接 bilirubin 占有率の増加傾向がみられたが有意ではなかった。

5) 総胆汁色素に対する glucuron 酸 mol 比

糖質負荷前後の総胆汁色素に対する glucuron 酸 mol 比は表5の通りである。糖質負荷後0.5時間には上昇がみられ, glucose 負荷群と xylitol 負荷群では有意であった。fructose 負荷群では負荷後5.5時間では有意に低下した。総胆汁色素に対する glucuron 酸 mol 比の変動は糖質負荷3群間では有意の変動はなかった。

総括並びに考案

ウサギ胆汁は bilirubin と bilirubin の前段階物質である biliverdin とが含まれ, 両者はいづれも肝臓で抱合されて直接型(抱合型)となり胆汁中に排泄される⁴⁾。肝臓での biliverdin より bilirubin への還元は glucose により促進されることは既に1924年 Barry & Levine が報告した。教室山本⁴⁾(1951), 山田⁵⁾(1953) はウサギを用いた実験で biliverdin が bilirubin の前段階物質であり, その還元を glucose が促進することを報告した。兼重ら⁹⁾ は fructose, xylitol, sorbitol, を rat に投与したさいに肝の redox state は還元型に変化すると云う。最近 Heirwegh ら¹⁰⁾, Kuenzle ら¹¹⁾ は bilirubin glucoside, bilirubin xyloside や bilirubin と dissacharide の結合物が存在すると報告した。また胆汁の肝細胞よりの排泄には ATP の関与が注目されているため, glucose, fructose, xylitol の3種類の糖質を選び, 健康ウサギ胆汁中の胆汁色素に及ぼす影響を検討した成績は既に報告した。今回はウサギに四塩化炭素を投与して急性肝障害を起し, これら3種の糖質を負荷することによる胆汁中胆汁色素の変化を検討した。四塩化炭素による急性肝障害では核酸ことに m-RNA による蛋白合成が阻害され, 結果として細胞内 ATP 量が減少し, energy 代謝不全のため細胞は壊死におちいるとされている¹²⁾¹³⁾。従って兼重らは糖質負荷により肝細胞内での ATP が増加することを報告しており, 糖質を負荷することにより四塩化炭素による肝障害を多少とも改善さし, 胆汁色素の還元や排泄に好影響をあたえることが期待され

る。ところで四塩化炭素による急性肝障害は個体により障害の程度に差があることが知られている。従って肝障害の程度を等しくした群での検討が必要となるが、使用出来るウサギの数にも限りがあり、各群でのバラツキを少なくするため1群4羽として比較検討した。なおえられた各群内でのバラツキは比較的少なく糖質の影響を判定するにあたり偏ったものとは考えられなかった。

負荷糖質量と濃度は健康なウサギの場合と同じく5%液とし、ウサギ体重1kgあたり10mlの割合で投与した。この投与量は50kgの人の場合には500mlとなり通常の投与量であり適量と考えられる。

胆汁採取時間は山本³⁾、三宅⁹⁾らが glucose をウサギ耳静脈に投与した場合胆汁中の胆汁色素に及ぼす影響が出現するものは、負荷後3時間以内としているのでやや長い負荷後5.5時間までの胆汁を採取した。

胆汁量は糖質負荷前健康なウサギの約1/2に減少していた。糖質負荷後は健康なウサギでは減少傾向をみたのに反し、glucose 負荷群、fructose 負荷群では増加傾向がみられたが、xylitol 負荷群では健康ウサギ群と同じく減少傾向を示したが有意ではなかった。また教室山本は急性四塩化炭素肝障害ウサギに生理的食塩水のみを負荷し著者らと同様の変化を観察しているが、その結果（以下生理食塩水負荷の場合）では胆汁量は漸減傾向を示している。その成績と比較すると glucose 及び fructose 負荷群では糖質負荷後に明らかに増量がみられた。これら糖質負荷により胆汁分泌は亢進し、正常化の傾向を示すと考えられた。

胆汁色素排泄量は負荷前より糖質負荷後は増加傾向がみられ、生理的食塩水の場合は総胆汁色素排泄量は胆汁量と平行して負荷後は漸減傾向を示すのに反し、糖質負荷群では直接の比較は出来ないにしても糖質負荷により総胆汁色素排泄量は負荷後1.5時間程度は増加すると考えられ胆汁量増加と一致した。

胆汁色素濃度は生理的食塩水負荷、糖質負荷3群とも負荷後に濃度の上昇を認め、糖質負荷群では有意の時期もあったが、胆汁色素排泄量の増加は有意ではなく、胆汁色素濃度の上昇は胆汁量の増加した時期をのぞけば胆汁量の減少のためと考えられた。糖質負荷により一過性の胆汁分泌の促進が起ると考えられた。

健康なウサギの胆汁では biliverdin が bilirubin より優位を示したのとことなり、糖質負荷前既に

bilirubin が優位であった、これは山本によれば biliverdin の減少のためとしている。糖質負荷群ではいづれの場合も総胆汁色素中の bilirubin 占有率は上昇傾向を示し、負荷2時間以後には有意の増加がみとめられた。この際総胆汁色素排泄量は増加ないし減少の傾向はあるにしても有意ではないので、biliverdin より bilirubin への還元が糖質により促進されるものと思われた。この機序が Singleton ら³⁾ が報告した biliverdin reductase 活性の上昇によるものか、還元型 glutathione の生成増加¹⁰⁾ あるいは兼重ら⁹⁾により証明された肝の redox state が還元型になるためかは不明であるが、そのいづれかが強く働いたものと考えられる。

糖質負荷による胆汁中の直接 bilirubin の変動は上昇の傾向がみとめられたが有意ではなかった。また総胆汁色素量に対する glucuron 酸 mol 比は各糖質負荷後ともに上昇傾向を示し、glucose, xylitol 負荷群では有意の上昇がみられた。これは健康ウサギ群にこれら糖質を負荷した場合と同一傾向を示した。山本は直接 biliverdin が一部還元されて直接 bilirubin になることを既に証明している。したがって biliverdin glucuronide が還元されて bilirubin glucuronide になることが想定されるが、その場合には総胆汁色素量に対する glucuron 酸 mol 比には変動はない筈であり、この際の胆汁色素排泄量は負荷前後で有意の変動はないから mol 比の増加ないし増加傾向は glucuron 酸生成亢進を促すとしても bilirubin glucuronide 生成を促進するとは考え難く、直接 bilirubin 分画の有意の変動がなかった成績をも裏付けるものと云えよう。

結 論

biliverdin より bilirubin への還元過程や肝より胆汁中への排泄に及ぼす糖質の影響を急性四塩化炭素で肝障害を起したウサギに、糖質としては5%の glucose, fructose, xylitol 液を選び、これを耳静脈に負荷することにより検討し、次の結果をえた。

- 1, 糖質負荷後の胆汁量は glucose 負荷群では負荷後0.5時間、fructose では負荷後0.5と1時間と3時間以後に増量傾向がみられたが、xylitol 負荷群では減量傾向がみられた。
- 2, 胆汁色素濃度と排泄量では糖質負荷3群共に増加ないし増加傾向がみられた。
- 3, 糖質負荷後の総胆汁色素分画中の bilirubin 分画の占有率は各群共漸増した。

4, 総 bilirubin 分画中の直接 bilirubin の占有率は 3 群共に糖負荷により増加傾向はみられたが有意ではなかった。総胆汁色素-glucuron 酸 mol 比は糖負荷直後に 3 群とも軽度の上昇が認められ glucose と xylitol 群では有意であった。

以上の成績は健康ウサギ群に同一の条件で糖質負

荷を行った成績と異なり胆汁量, 総胆汁色素排泄量を増加させた。

稿を終るにあたり御校閲いただいた岡山大学第一内科長島秀夫教授に深謝する。

文 献

- 1) 中島修, 山藤靖展: ビリルビンの各種生成経路と特殊黄疸の発生. 日本臨牀, **30**: 1836—1841, 1972.
- 2) Nakajima, H., Takemura, T., Nakajima, O. & Yamaoka, K.: Studies on heme- α -methenyl oxygenase. I. J. Biol. Chem., **238**: 3784—3796, 1963.
- 3) Singleton, J. W. & Laster, L.: Biliverdin reductase of Guinea pig liver. J. Biol. Chem., **240**: 4780—4789, 1965.
- 4) 山本芳雄: ビリベルジン代謝に関する研究. 医学研究, **21**: 1391—1444, 1951.
- 5) 山田彌一郎: 胆汁内胆汁色素に関する研究. 医学研究, **25**: 408—469, 1953.
- 6) 近藤忠亮, 三好莞爾, 広畑衛: 胆汁中 bilirubin 分画と肝機能について. 肝臓, **14**: 4—6, 1973.
- 7) 三好莞爾: 胆汁 bilirubin に関する研究, 第 2 編. 家兎胆汁中胆汁色素の性状とその糖質負荷による変動について. 岡山医会誌, **90**: 571—578, 1978.
- 8) 石館守三, 中島暉躬, 渡辺光夫: グルクロン酸定量法の検討. 第 4 回グルクロン酸研究会報告集, p 5—7, 1958.
- 9) 兼重順次, 陶山大輔, 河野宏: 肝における Glucose, Fructose, Sorbitol, Xylitol の代謝に関する比較研究, 肝臓, **14**: 253—262, 1973.
- 10) Heirwegh, K. P. M., Van Hess, G. P., Leroy, P., Van Roy, F. P. & Jansen, F. H.: Heterogeneity of bile pigment conjugates as revealed by chromatography of their ethylanthranilate azo pigments. Biochem. J., **120**: 877—890, 1970.
- 11) Kuenzle, C. C.: Microheterogeneity of complex glucosides of bilirubin from human bile. Experimentia., **31**: 626—627, 1975.
- 12) Glaser, G. & Mayer, J.: Biochemical studies on the mechanism of action of liver poisons. I. Inhibition of protein synthesis. Biochim. Biophys. Acta., **261**: 487—499, 1972.
- 13) Judah, J. D., Mc Lean, A. E. M. & Mc Lean, E. K.: Biochemical mechanism of liver injury. Amer. J. Med., **49**: 609—616, 1970.
- 14) Maruyama, E., Kojima, K., Higuchi, T. & Sakamoto, Y.: Effect of diet on liver glutathione and glutathione reductase. J. Biochem., **63**: 398—399, 1968.

**Influence of sugar loading on the change of bile pigment composition
in the bile of rabbit whose liver was damaged
with acute carbon tetrachloride poisoning**

Tadasuke KONDO and Kanji MIYOSHI

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Hideo Nagashima)

Influence of sugar loading on the reduction process from biliverdin to bilirubin and their excretion into bile from the liver was studied using the rabbit whose liver was damaged with acute carbon tetrachloride poisoning. Five percent solution of glucose, fructose and xylitol were used for the experiments, and loaded into the auricular vein of the rabbit at the rate of 10ml per Kg of rabbit's weight. Following results were obtained;

- 1) After sugar loading, bile volume increased at a half hour in glucose loading group and at 0.5, 1 and over 3 hours in fructose loading group, but decreased in xylitol loading group.
- 2) Bile pigment concentration and the excreted amount of bile pigment increased or showing the increasing tendency after sugar loading in all groups.
- 3) The bilirubin fraction in the total bile pigment increased gradually after sugar loading in all groups.
- 4) The direct bilirubin in the total bilirubin fraction increased after all sugar loading groups, but not significant. Molar ratio of glucuronic acid to total bile pigments increased slightly immediately after sugar loading in all groups and increased significantly in glucose and xylitol loading group.