

# 岡山醫學會雜誌

第64卷4号 (第682号)

昭和27年4月30日発行

## ビリルビンの腸管内吸収に関する実験的研究

### 第一 篇

#### ビリルビンの腸管内吸収機転に就て

岡山医科大学第一内科教室 (主任山岡教授)

研究生 藤井 弘吉

(昭和27年3月10日受稿)

#### 緒 言

肝臓より胆道を経て胆汁と共に腸管内に排泄された胆汁色素が、その後如何なる運命を辿るかと言う問題に就ては、古くから多くの学者に依り種々研究され来つたが、未だ多くの未解決の点を残している。腸管内 Bilirubin が細菌性還元作用に依り Urobilinogen に変化した後、一部は尿と共に排泄され、一部は腸管壁より吸収されるという事は今日広く一般の承認する所で、疑問の余地はないと考えられる。即ち Urobilin 体の腸管内吸収に就ては、1892年 Müller が之を主張して以来、McMaster & Elman (1925) に依り確認され、Blankenhorn (1927) は Urobilin 体が門脈及び淋巴管から可成り大量に吸収されると唱えている。又 Royer (1932) は Urobilinogen が主として上行結腸より、一部S字状結腸より吸収される事を明かにし、Watson (1937) は Urobilinogen の吸収量が可成り多く 30~70%位であろうと考えた。尙その他多くの学者が Urobilin 体の腸管内吸収を実験的に確認している。所が Bilirubin が腸管内に於て

Urobilinogen に還元される前に、Bilirubin そのまゝの形で果して吸収され得るものか否かに就ては、今日未だ多くの異論の存する所である。即ち Bilirubin 吸収の可能性を主張するものとしては、既に古く 1883年 Baddi が之を推測して以来、Naunyn & Minkowsky (1886) は腸管内吸収性 Bilirubin が生理的 Bilirubin 血を形成し、その多量な場合溶血性黄疸を起すと唱え、肝外性 Bilirubin 生成説を否定した。その後 Wertheimer (1892)、Stadelman (1896)、Wilbur & Addis (1914) 及び Addis (1915) 等は何れも吸収可能なりと主張、Retzlaff (1922) は犬の十二指腸内に牛胆汁を注入後、門脈血及び胸管淋巴中に間接 Bilirubin の増加を認め、腸管内 Bilirubin は門脈及び胸管より吸収され、主として胸管を介して一般循環血に移行、生理的 Bilirubin 血を形成すると唱え Naunyn 等の説を支持した。尙彼は吸収に際し直接 Bilirubin が間接 Bilirubin に反応の転換を行うものと考えた。同年 Broun, McMaster & Rous は胆嚢犬の十二指腸内に牛胆汁を注入後排泄胆汁中に Bilirubin の増加を認め、又 Cholohe-matin を

含む山羊胆汁を注入した場合、胆汁中に此の色素の排泄を認めた結果、Bilirubin の吸収は胸管を介して少量行われると唱えた。Meyer & Knüpper は健康者では食後2~5時間で血清 Bilirubin 量が減少するのに反し、肝障碍患者では食後反つて Bilirubin 量の増加するのを認め、之は腸管内吸収性 Bilirubin が障碍肝を通過して一般血行中に入るものと考え、又 Meyer & Heinelt (1923) は犬の十二指腸内に胆汁或は Bilirubin 溶液注入後血清 Bilirubin の増加を認めた。岡 (1925) は犬或は豚胆汁を犬の十二指腸内に注入した所、胸管淋巴中にのみ Bilirubin の出現を認め、此の際 Bilirubin の反応転換は認められないとし、Retzlaff の説に反対したが、榊原 (1928) 及び新藤 (1931) は同様の実験の結果、反応の転換を認めた。McMaster & Elman (1925) 及び Blankenhorn (1925) も胆瘻犬での実験の結果吸収を主張、筑柴及び渡辺 (1931) は胆瘻性貧血を起した犬に Bilirubin 溶液を投与すると、貧血を阻止する点より、Bilirubin は腸管内で吸収され、門脈を介し一般循環血中に入り造血に関与するものと考えた。又渡辺及び片野 (1932) は犬腸管を部分的に結紮、その中に牛胆汁を注入し、2時間後腸管内残留胆汁中の Bilirubin 量の減少を認め、同時に門脈血中に間接 Bilirubin の出現を認めた結果、Retzlaff の説を支持した。同年中村は犬十二指腸内に牛胆汁を注入、胸管淋巴中に間接 Bilirubin の出現を認め、石川 (1933) は Bilirubin が門脈中より胸管淋巴中に早期且つ著明に現れる事を認めた。更に町田 (1936) は同様の実験の結果、胸管淋巴並に門脈血中に直接並に間接 Bilirubin の増加を認め、特に前者に著明な点より主として胸管を介して Bilirubin は吸収され、その際反応の転換は起らないと考えた。同年 Royer は犬の小腸内に犬胆汁を注入、2~4時間後小腸内 Bilirubin は平均56.0%減少し、又胆汁中に Bilirubin の増加を認めたのみならず、更に腸間膜静脈血中に Bilirubin の出現を見、吸収を主張した。斯の様に多くの人々が Bilirubin の腸管

内吸収を主張しているのに反し、一部の学者は種々の実験の結果、Bilirubin の腸管内吸収の明確な証拠を見出し得なかつたと唱え、何れも吸収を否定している。即ち Whipple & Hooper (1917) は胆瘻犬の十二指腸内に胆汁を注入したが、6~15時間後胆汁中に Bilirubin 排泄の増加を認め得ず、巻野 (1924) は豚胆汁を注入したが、門脈血及び胸管淋巴中に Bilirubin の出現を認めず、更に Boliman, Sheard & Mann (1926) は犬腸管内に胆汁を注入しても、輸胆管結紮或は胆嚢摘出に依る黄疸に何等影響を与えないのを見、何れも吸収を否定している。又谷口 (1928) は肝摘出に依り血清中に現れた Bilirubin は腸からの吸収に依らず、肝外性に生成される事を主張した。Scholderfer (1933) は Ratte の小腸内に Bilirubin 溶液を注入後、小腸内容物中の Bilirubin の減少を認めず、仮に Bilirubin の吸収があるとしても1~2時間以内に注入量の10%を越えぬと考えた。又 Sackey, Johnston & Ravdin (1933) は同様の実験に依り吸収を否定、Watson (1938) は総輸胆管閉塞の患者の十二指腸内に Bilirubin 溶液を注入後、Bilirubin 吸収の明確な証拠を見出し得なかつた。斯の様に之等の人々は何れも Urobilin 体の吸収は認め乍らも Bilirubin そのまゝの形で吸収は否定している。以上述べ来た如く腸管内 Bilirubin の吸収に関しては賛否両論相錯綜し、未だ明確な結論を見出すに至っていない。さて上記の多数の学者に依り用いられた実験方法を概観すれば、凡そ次の三種に分つ事が出来る。即ち、①胆瘻設置動物の腸管内に各種動物の胆汁、Bilirubin 溶液或は肝臓抽出物を注入後、排泄胆汁中 Bilirubin 量の変化を調べたもの、②動物の腸管内に各種胆汁或は Bilirubin 溶液を注入、一定時間後腸内容物中の Bilirubin 量の変化を調べたもの、③動物腸管内に各種胆汁或は Bilirubin 溶液を注入後、門脈血、胸管淋巴或は一般循環血中の Bilirubin 量の変化を調べたものの三者である。而してその変化を量的に観察した実験に於ける Bilirubin 定量法

は、總て今日既に種々の缺点が明かにされ古典的定量法として殆んど省みられなくなつた Hijmann van den Bergh 法、その他の比色計に依る方法が用いられ、特に胆汁或は腸内容物中 Bilirubin 定量にも同様の方法が準用されて居り、その成績は今日全く信を置くに値しない。然も之等何れの方法でも直接並に間接 Bilirubin の分離定量は不可能である。又 Bilirubin の腸管内吸収に際して、Retzlaff、榊原及び新藤等はその反応が転換し、直接 Bilirubin は總て間接 Bilirubin に變ずると唱え、岡、町田及び中村等は之に反対しているが、之等の主張は何れも直接並に間接 Bilirubin の本態に関する明確な概念を、何等把握する事なく主張しているに過ぎず、此の意味に於て之等の実験は正に致命的な缺陷を有するものと考えなくてはならない。そこで私は最近数ヶ年間に当教室に於て解明され、且つ主張され來つた胆汁色素、特に直接並に間接 Bilirubin の本態に関する知識を基礎とし、全く新しい見地に立つて Bilirubin の腸管内吸収の問題に就き実験を試みてみた。即ち私は上記三種の実験方法の中、第三の方法が Bilirubin の吸収機転、吸収量並に一般循環血中 Bilirubin 量との關係等を、解明する上に最も適していると考え、此の方法を用いた。又血清並に淋巴中 Bilirubin 定量法としては、今日その正確度に於て最も優秀と考えられ、且つ直接 Bilirubin 定量の可能である Jendrassik & Cleghorn 法に依る事とした。

さて此の Bilirubin の腸管内吸収実験を行うに先立ち、従来文献的に精細な記載が見られず、特に直接並に間接 Bilirubin の量的關係に就き、殆んど全く知られていない犬及び牛の胆嚢胆汁中胆汁色素量、並に犬血清 Bilirubin 量を測定しその正常値を求めて、Bilirubin の腸管内吸収に際し直接並に間接 Bilirubin の關係が如何になるかを知る上の参考とした。尙併せて犬の血清が他種動物に比し經驗的に屢々溶血を起し易い点を考慮し、溶血々清中 Bilirubin 定量法に就き Jendrassik & Cleghorn 法に基いて検討を加える事とし

た。

## 実験方法

(1) 実験動物としては専ら体重 8.0~15.0 ㍉程度の犬を用いた。

(2) 犬胆嚢胆汁は開腹後直ちに注射器にて胆嚢を穿刺して採取、牛胆嚢胆汁は屠殺後直ちに胆嚢ごとくに切離し、何れも可及的速かに之を使用した。

(3) 胆汁中 Biliverdin 及び總 Bilivubin 定量は数室山本の方法、間接 Bilirubin 定量は教室原の方法に依り行つた。又胆汁中 Urobilinogen 定量は、Heilmeyer & Krebs の尿中 Urobilinogen 定量法に倣い之と同様に行つた。

(4) 血清並に淋巴血清中総並に直接 Bilirubin 定量は、Jendrassik & Cleghorn の方法に依り行つた。

(5) Hamoglobin 液の調製は Engel の方法に従い、家兎血液より作つた。

(6) Hamoglobin 定量は、Heilmeyer 法の変法である平出の方法に依り行つた。

(7) 黄疸血清は家兎の総輸胆管を結紮、2~3 日後之より全採血し血清を分離して得た。

(8) 淋巴は胸管瘻を設置之より採取した。即ち実験犬を仰臥位に固定し、3%塩酸 Morphin を每㍉ 0.5 ㍉皮下注射に依り麻酔、左側頸部を切開した左側外頸静脈を露出二重結紮の上之を離断し、同静脈の左側鎖骨下静脈への合流部背側に於て胸管の同部に注ぐ部分を露出剝離して、之に小切開を加え硝子製 Kanüle を挿入、之より流出する淋巴を時間置きに試験管に採取、淋巴清を分離して使用した。

(9) 門脈よりの採血は開腹後、注射器にて直接之を行い、又一般循環血として股静脈血を選び之を採血、何れも直ちに遠心沈澱して血清を分離、可及的溶血を避けた。

(10) 吸収実験に使用した牛胆嚢胆汁は屠殺当日のものに限り、犬を開腹後注射器にて十二指腸内に直接注入した。尙胆汁注入後甚しい下痢を起したものは除外した。

### 實驗成績並に考按

#### (1) 犬の胆嚢胆汁中胆汁色素量に就て

犬の胆汁中 Bilirubin 量或は Urobilinogen 量に就ては従来多くの人々に依り測定されているが、その Bilirubin 定量法の多くは緒言に述べた様に Hijmanns van den Bergh 血清中 Bilirubin 定量法及びその変法が準用され、犬胆汁 Bilirubin は大部分直接 Bilirubin であり、間接 Bilirubin は微量乃至少量に過ぎぬと言われている。然し此の直接並に間接 Bilirubin 量に就ては正確と言ひ難い。唯諸隈 (1943) が Varela & Recarte 直接並に間接 Bilirubin 分割定量法を用いて測定し、直接 Bilirubin 量平均 52.93 厩%、間接 Bilirubin 量平均 2.04 厩%の価を示しているが、此の方法も尙正確度に於て不備な点が多いと考えられる。又 Urobilinogen も Adler 法或は Terwen 法等に依り測定され、健康犬胆汁

中に常に極く微量乍ら証明されると言われているが、之等も総て比色計に依る定量で不正確なものと考えられる。そこで私は健康と目される犬の胆嚢胆汁に就き、Biliverdin 及び総 Bilirubin 量を前述の通り教室山本法、間接 Bilirubin 量を教室原法、及び Urobilinogen 量を Heilmeyer & Krebs 法に依り夫々測定した。

即ち 10 例に就き測定した結果は第一表に示す通りで、犬に依り個体差が可成り強いが、一般に人、家兎或は牛に比し遙かに多量である。又殆んど Bilirubin に占められ Biliverdin は少量である。間接 Bilirubin は総 Bilirubin の約  $\frac{1}{10}$  の微量であるが健康例でも常に証明され、正常肝細胞に依つても間接 Bilirubin の一部は直接化される事なく胆汁中に排泄されるのではないかと考えられる。又 Urobilinogen も殆んど常に証明されるが個体差が甚だ強く、従来の文献に比すればその量は可成り多い。

第一表 健康犬胆嚢胆汁中胆汁色素量 (厩%)

番号	Biliverdin 量	総 Bilirubin 量	間接 Bilirubin 量	Urobilinogen 量
1	3.78	39.04	測定せず	測定せず
2	0.17	75.19	"	"
3	15.89	80.84	"	5.98
4	13.12	33.98	"	0
5	20.74	39.04	"	1.39
6	7.77	23.20	2.07	2.81
7	9.67	109.89	9.36	8.88
8	4.68	133.00	12.44	0.83
9	1.40	21.97	0.84	8.88
10	4.82	126.52	8.89	10.12
平均	8.20	68.26	6.72	4.86

#### (2) 牛の胆嚢胆汁中胆汁色素量に就て

Bilirubin の腸管内吸収実験に使用した屠殺当日の牛の胆嚢胆汁 25 例に就き、Biliverdin、総 Bilirubin、間接 Bilirubin 及び Urobilinogen 量を夫々定量した。諸隈は直接 Bilirubin 量平均 13.61 厩%、間接 Bilirubin 量平均 0.30 厩%と称しているが、私の得た成績は第二表に示す通りで、犬に比し総て色素量は遙かに少ないが、Biliverdin 量と総 Bilirubin 量の比は

犬の場合に略々似ている。間接 Bilirubin 量は総 Bilirubin 量の約  $\frac{1}{11}$  で殆んど常に証明され、Urobilinogen も大多数例で定量可能であつた。

#### (3) 犬の血清 Bilirubin 量に就て

健康犬の血清 Bilirubin 量に就ては従来証明され得ないと考える人が多く、唯 Mann, Sheard & Bellman (1926) が Spektral-photometrie に依り測定して、微量乍ら常に証明さ

第二表 健康牛胆嚢胆汁中胆汁色素量 (麤%)

番号	Biliverdin 量	総 Bilirubin 量	間接 Bilirubin 量	Urobilinogen 量
1	2.41	10.62	測定せず	0
2	1.39	17.17	"	1.09
3	2.91	6.50	"	0
4	2.19	8.67	"	0.73
5	4.92	23.15	"	2.28
6	2.91	9.76	"	0.61
7	0.29	10.12	"	0.28
8	1.65	9.75	"	0.12
9	1.94	5.20	"	1.29
10	2.29	6.94	"	0.70
11	4.01	12.29	1.38	2.52
12	4.03	23.13	2.35	7.95
13	1.33	13.88	1.24	0
14	3.10	12.29	0.79	0.95
15	0.40	13.18	1.21	0.99
16	3.26	26.75	2.25	6.22
17	4.37	10.12	1.55	0
18	0.30	13.73	0.94	2.87
19	0.74	4.69	0.25	0
20	0.85	13.73	0.76	1.10
21	1.34	10.48	0.95	0.21
22	0.65	9.76	0.51	0.38
23	0.20	7.95	1.21	0
24	0.70	6.50	0	0.41
25	4.27	6.14	0.34	0.08
平均	2.09	11.70	1.04	1.23

れると唱えているに過ぎない。然し之等の成績は前記の如く何れもその定量法に信を置けないので、私に Jendrassik & cleghorn 法に依り、健康と目される犬 20 例の股静脈より空腹時に採血した血清中の総並に直接 Bilirubin

量を測定した。その結果は第三表に示す通りで、全例に於て総 Bilirubin は定量可能であるが人血清に比し稍々低値を示した。直接 Bilirubin は 2 例を除き大多数例に於て証明されなかつた。

第三表 健康犬血清 Bilirubin 量 (麤%)

番号	総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量	番号	総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量
1	0.20	0	11	0.36	0
2	0.10	0	12	0.29	0.13
3	0.16	0	13	0.17	0
4	0.14	0	14	0.17	0
5	0.09	0	15	0.10	0
6	0.23	0	16	0.17	0
7	0.26	0.08	17	0.08	0
8	0.14	0	18	0.29	0
9	0.14	0	19	0.13	0
10	0.13	0	20	0.32	0

## (4) 溶血々清中 Bilirubin 定量法に就ての検討

犬の血清は人或は家兎の血清に比し従来兎角溶血を起し易いと言われているので、私は犬血清分離に当つては採血直後遠心分離し、その他種々の点に於て可及的溶血を避ける様細心の注意を払つたが、事実矢張り一部に於て極く軽度の溶血を避けるを得なかつた。そこで私は Jendrassik & Cleghorn 法に依る血清 Bilirubin 定量を行うに当り、溶血が Bilirubin 値に如何なる影響を与えるか検討を試みてみた。即ち先づ Engel の方法に依り家兎の全採血を行い得た血液より Hamoglobin 溶液を調製し、之を種々の Hamoglobin 濃度を有する様に稀釈、各稀釈度に於て Jendrassik & Cleghorn 総 Bilirubin 定量法に倣い、Hamoglobin 溶液 1.0 兎に Coffein 混液 2.0 兎、蒸溜水 1.5 兎及び Diazo 混液 0.5 兎を加え、対照として Diazo 混液の代りに蒸溜水を加えたものを置いて、Pulfrich の光度計で Filter S<sub>53</sub> を用い夫々吸光度係数を測定した。その結果は第四表に示す通りで、吸光度係数には Hamoglobin 濃度の如何に拘らず何等 Hamoglobin に依る影響は認められなかつた。此の場合被検混液の pH は 5.4 で、Hamoglobin 濃度約 0.9% 以上になると、光度計では測定困難となつた。次に直接 Bilirubin 定量法に倣い、Hamoglobin 溶液 1.0 兎に生理的食塩水 3.5 兎及び Diazo 混液 0.5 兎を加え、対照として Hamoglobin 溶液 1.0 兎に生理的食塩水 4.0 兎を加えたものを置いた場合には、Hamoglobin 濃度の上昇に伴い吸光度係数は漸次低くなる。之は此の場合 Diazo 混液中の塩酸の爲被検混液の pH が 3.8 となるので、Hamoglobin が酸 Hamatin と Globin に分解して、Hamatin の褐色々調を帯びるのに反し、対照は依然 Hamoglobin の真紅色々調を保つ爲、Filter S<sub>53</sub> では反つて吸光度係数が低くなるものと考えた。尙 Hamoglobin の酸 Hamatin への変化はその Methamoglobin に類した吸収線に依り確められた。そこで私は Jendrassik & Cleghorn 法

に倣い緩衝液として 3/4 飽和醋酸曹達溶液を加え、被検混液の pH を調節してみた。即ち Hamoglobin 溶液 1.0 兎に 3/4 飽和醋酸曹達溶液 1.0 兎、生理的食塩水 2.5 兎及び Diazo 混液 0.5 兎を加え、対照として Diazo 混液の代りに生理的食塩水を加えたものを置いた場合には、被検混液の pH は 5.8 に止り、色調の変化もなく、Hamoglobin に依る吸光度係数への影響は何等認められなくなつた。

第四表 溶血々清中 Bilirubin 定量法に就ての検討 (I)

Hamoglobin 溶液に就ての検討(吸光度係数)

番号	Hamoglobin 濃度 (%)	A	B	C
1	0.91	測定困難	測定困難	測定困難
2	0.73	0	-0.41	0
3	0.54	0	-0.27	0
4	0.45	0	-0.21	0
5	0.36	0	-0.19	0
6	0.18	0	-0.06	0
7	0.09	0	-0.03	0
8	0.04	0	0	0
9	0.02	0	0	0

- (註) A Hb 液 1.0+ Coffein 混液 2.0+ 水 1.5 + Diazo 混液 0.5 (兎)  
 B Hb 液 1.0+ 食塩水 3.5+ Diazo 混液 0.5 (兎)  
 C Hb 液 1.0+ 3/4 飽和醋酸曹達液 1.0+ 食塩水 2.5+ Diazo 混液 0.5 (兎)

次に総輸胆管結紮に依り黄疸を起させた家兎を全採血、血清を分離して之に家兎血液より調製した Hamoglobin 溶液を、種々の Hamoglobin 濃度に於て夫々等量づゝ混合し、種々の Hamoglobin 濃度を有する所謂溶血黄疸血清を得た。此の混合液に就き Jendrassik & Cleghorn 法に依り、総並に直接 Bilirubin 量を測定、併せて 3/4 飽和醋酸曹達溶液を加える私の方法に依り直接 Bilirubin 量を定量した所、第五表に示す通り総 Bilirubin 量及び私の方法に依る直接 Bilirubin 量は Hamoglobin 濃度の如何に拘らず、対照と殆んど差異が認められず、唯 Jendrassik & Cleghorn 原法に依る直接 Bilirubin 量は Hamoglobin 濃度の上昇に伴い、対照に比し漸次その値を

減ずる。尙溶血黄疽血清の Hamoglobin 濃度が約 1.4% 以上になると光度計で測定困難となるが、私の実験中経験した溶血例では斯る

高度のものは一例もなく、概ね Hamoglobin 濃度 0.1~0.2% 程度の極く軽度の溶血であった。

第五表 溶血々清中 Bilirubin 定量法に就ての検討 (I)  
家兎溶血黄疽血清に就ての検討 (厩%)

番号	Hämoglobin 濃度 (%)	総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量	
			原 法	緩 衝 法
1	1.89	測定困難	測定困難	測定困難
2	1.34	2.38	0.51	1.27
3	0.66	2.47	0.70	1.30
4	0.47	2.41	0.83	1.35
対 照	0	2.44	1.41	1.37

即ち以上の実験に依り、私は溶血々清中 Bilirubin 定量に当つては、総 Bilirubin 量は Jendrassik & Cleghorn 法に倣い、直接 Bilirubin 量は血清 1.0 兎に 3/4 飽和醋酸曹達溶液 1.0 兎、生理的食塩水 2.5 兎及び Diazo 混液 0.5 兎を加え、対照として血清 1.0 兎に 3/4 飽和醋酸曹達溶液 1.0 兎、及び生理的食塩水 3.0 兎を加えたものを置き定量するのを適当と考える。

(5) Bilirubin の腸管内吸収機転に関する実験

健康犬を開腹後、第二表に示す如き種々の胆汁色素濃度を有する牛の胆嚢胆汁 300 兎を直接注射器で十二指腸内に注入し、その後時

間的に胸管淋巴、門脈血及び股静脈血中の総並に直接 Bilirubin 量の変化を観察した。尙胆汁注入前既に各淋巴、血清中に総 Bilirubin が少量乍ら常に定量されるのを確めたが、直接 Bilirubin は殆んど証明されなかつた。

a) 胸管淋巴並に門脈血中 Bilirubin 量の変化

胸管瘻設置犬で胆汁注入後、胸管淋巴並に門脈血中に於ける総並に直接 Bilirubin 量の変化を同時に測定した結果は、第六表に示す通り胸管淋巴中には注入後 1 時間で明かに総並に直接 Bilirubin 量の増加が認められ、2~5 時間で最高値を示し爾後減少した。門脈血中に於ては淋巴中に於けるより可成り遅れ

第六表 胸管淋巴並に門脈血中 Bilirubin 量 (牛胆汁 300 兎注入) (厩%)

実験番号	実験犬性体重 (厩)	胆汁注入後経過時間 (時)	胸 管 淋 巴		門 脈 血		注 入 胆 汁 中 胆 汁 色 素 量
			総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量	総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量	
1	15.0	前	0.35	0.26	0.13	0	Biliverdin 量 : 5.81 厩% 総総 Bilirubin 量 : 7.77 " Urobilinogen 量 : 1.10 "
		0.5	0.80	0.77			
		1.0	1.04	0.99	0.15	0	
		1.5	0.98	0.83			
		2.0	2.04	1.67	0.04	0	
		3.0	0.45	0.42	0.04	0	
		4.0	0.51	0.48	0.17	0.04	
		5.0	0.45	0.31	0.29	0.13	
		6.0	0.49	0.31	0.61	0.45	
		7.0	0.56	0.23	0.70	0.56	
8.0	0.18	0.13	0.61	0.39			

2	♂	前	0.21	0.04	0.18	0	Biliverdin 量 : 0.30 兎% 総Bilirubin 量 : 13.73 " Urobilinogen量: 2.87 "
		0.5	0.22	0.17			
		1.0	0.40	0.36	0.23	0	
		2.0	0.42	0.39	0.39	0.04	
		3.0	0.40	0.39	0.36	0.07	
		4.0	0.74	0.61	0.39	0	
		5.0	0.84	0.74			
		6.0	0.39	0.29	0.44	0	
		7.0	0.40	0.29			
		8.0	0.26	0.17	0.61	0.17	
3	♀	前	0.30	0.01	0.10	0	Biliverdin 量 : 4.37 兎% 総Bilirubin 量 : 10.12 " 間接Bilirubin量: 1.55 " Urobilinogen量: 0 "
		0.5	0.17	0			
		1.0	0.39	0.26	0.13	0	
		2.0	0.23	0.07	0.26	0.10	
		3.0	0.32	0.20	0.29	0.26	
		4.0	0.45	0.36	0.20	0.13	
		5.0	0.61	0.51			
		6.0	0.55	0.36	0.42	0.32	
		8.0	0.39	0.23	0.48	0.29	

2~5 時間で初めて総 Bilirubin 量の増加が認められ、7~8 時間で最高値に達する。然し Bilirubin 量増加の程度は淋巴中に於けるより軽度で、特に直接 Bilirubin 量の加増は著明でなかつた。

b) 胸管淋巴並に股静脈血中 Bilirubin 量の変化胸管瘻設置犬に胆汁注入後、胸管淋巴並に一般循環血としての股静脈血に於ける総並に直接 Bilirubin 量の変化を同時に測定し

た結果は、第七表に示す通り胸管淋巴中には 1~2 時間で総 Bilirubin 量の増加が認められ、直接 Bilirubin 量は之より稍々遅れ 2 時間前後で増加を示し、何れも 5~6 時間で最高値に達して爾後減少する。股静脈血中に於ては遙かに遅れて 6~8 時間で漸く Bilirubin 量の増加が認められ、10 時間で最高値に達するが、淋巴中に比しその増加の程度は著しく軽微である。尙此の場合は胸管瘻造設の為胸管

第七表 胸管淋巴並に股静脈血中 Bilirubin 量 (牛胆汁 300 兎注入) (兎%)

実験 番号	実験犬 性 体重 (兎)	胆汁注入 後経過時 間(時)	胸 管 淋 巴		股 静 脈 血		注 入 胆 汁 中 胆 汁 色 素 量
			総Bilirubin量	直接Bilirubin量	総Bilirubin量	直接Bilirubin量	
1	♂	前	0.41	0.10	0.17	0	Biliverdin 量 : 1.65 兎% 総Bilirubin 量 : 9.75 " Urobilinogen量: 0.12 "
		0.5	0.64	0.23			
		1.0	0.55	0.42	0.13	0	
		1.5	0.85	0.45			
		2.0	0.05	0	0.05	0	
		3.0	0.13	0	0.10	0	
		4.0	0.29	0.05	0.17	0	
		5.0	1.27	0.99	0.07	0	
		6.0	1.90	0.83	0.20	0	
		7.0	1.46	0.84			
		8.0	1.71	0.70	0.50	0.05	
		10.0	0.13	0	0.55	0.13	
11.5	0.07	0	0.20	0			



2	♂	前	0.32	0.05	0.20	0	Biliverdin 量 : 4.01 兪% 総Bilirubin量 : 12.29 " Urobilinogen量: 2.52 "
		1.0	0.23	0.05	0.05	0	
		2.0	0.50	0.29	0.10	0	
		3.0	0.64	0.41			
		4.0	0.39	0.13	0.07	0	
	14.5	6.0	0.29	0.05	0.20	0	
		8.0	0.20	0.13	0.29	0.05	
		10.0	0.07	0	0.55	0.20	
		12.0	0.07	0	0.50	0.17	
		15.0	0.10	0.05	0.29	0	
3	♂	前	0	0	0.17	0	Biliverdin 量 : 0.30 兪% 総Bilirubin量 : 13.73 " 間接Bilirubin量: 0.94 " Urobilinogen量: 2.87 "
		1.0	0.26	0.13	0	0	
		2.0	0.17	0	0.13	0	
		3.0	0.45	0.13			
		4.0	0.42	0.32	0.10	0	
	8.0	5.0	0.77	0.58			
		6.0	0.36	0.32	0.23	0	
		8.0	0.32	0.20	0.32	0.07	
		10.0	0.20	0	0.26	0.17	
		12.0	0.23	0.10	0.26	0.05	

第八表 門脈血並に股静脈血中 Bilirubin 量 (牛胆汁 300 兪注入) (兪%)

実験 番号	実験犬 性 体重 (兪)	胆汁注入 後経過時 間 (時)	門 脈 血		股 静 脈 血		注 入 胆 汁 中 胆 汁 色 素 量	
			総Bilirubin量	直接Bilirubin量	総Bilirubin量	直接Bilirubin量		
1	♂	前	0.76	0	0.36	0.02	Biliverdin 量 : 4.03 兪% 総Bilirubin量 : 23.13 " 間接Bilirubin量: 2.35 " Urobilinogen量: 7.95 "	
		1.0	0.39	0.13	0.21	0		
		2.0	0.64	0.23	0.74	0.17		
		3.0	0.85	0.23	0.97	0.20		
		4.0	1.15	0.39	1.08	0.74		
		13.0	6.0	1.35	0.70	0.31		0.05
			8.0	0.47	0.05	0.32		0
2	♂	前	0.10	0	0.08	0	Biliverdin 量 : 1.34 兪% 総Bilirubin量 : 10.48 " 間接Bilirubin量: 0.95 " Urobilinogen量: 0.21 "	
		1.0	0.13	0	0.51	0		
		2.0	0.29	0.04	0.13	0		
		3.0	0.20	0	0.23	0.01		
		4.0	0.51	0.20	1.34	0.20		
		12.0	6.0	0.45	0	0.83		0.13
			8.0	1.02	0.32	0.32		0
3	♀	前	0.20	0	0.26	0	Biliverdin 量 : 1.33% 総Bilirubin量 : 13.88 " 間接Bilirubin量: 1.24 " Urobilinogen量: 0 "	
		1.0	0.36	0.26	0.67	0.58		
		2.0	0.32	0.20	0.77	0.48		
		3.0	0.36	0.29	0.39	0.29		
		4.0	0.74	0.61	0.42	0.29		
		8.0	6.0	0.39	0.29	0.36		0.23
			8.0	0.45	0.29	0.32		0.17

淋巴は一般循環血中に流入しないから、胸管淋巴中の Bilirubin は一般循環血へ移行しないと考えて良い。

c) 門脈血並に股静脈血中 Bilirubin 量の変化

胸管瘻を造設する事なく一般循環血中への淋巴の流入を自由に許し、門脈血並に股静脈血中の Bilirubin 量の変化を同時に測定した結果は第八表に示す通り、門脈血中には1~2時間で総並に直接 Bilirubin 量の増加が認められ、4~8時間で最高値に達す。股静脈血

中に於ける Bilirubin 量の増加は胸管瘻設置犬の場合に比し遙かに著明に認められ、1~2時間で増加、2~4時間で最高値に達し爾後減少する。

d) 対照実験

胸管瘻設置後牛胆汁の代りに生理的食塩水300 ㄉを犬十二指腸内に注入し、胸管淋巴並に門脈血中の Bilirubin 量の変化を測定した所、第九表に示す通りその何れにも注入前に比し Bilirubin 量の増加は認められなかつた。又直接 Bilirubin は終始証明出来なかつた。

第九表 胸管淋巴並に門脈血中 Bilirubin 量 (生理的食塩水 300 ㄉ注入) (ㄉ%)

実験 番号	実験犬 性 体重(ㄉ)	食塩水注入後 経過時間(時)	胸 管 淋 巴		門 脈 血	
			総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量	総 Bilirubin 量	直接 Bilirubin 量
1	♀ 10.5	前	0.05	0.05	0.05	0
		1.0	0.10	0	0.07	0
		2.0	0.15	0	0.05	0
		3.0	0.10	0	0.17	0
		4.0	0.07	0	0.15	0
		6.0	0.07	0	0.05	0
		8.0	0.05	0	0.07	0
		2	♂ 9.0	前	0.20	0
1.0	0.17			0	0	0
2.0	0.17			0	0.13	0
3.0	0.23			0	0.07	0
4.0	0.10			0	0.17	0
6.0	0.13			0	0	0
8.0	0.10			0	0.07	0

以上の実験成績を要約すれば、牛胆汁注入後胸管淋巴並に門脈血中に明かに総並に直接 Bilirubin 量の増加が認められ、一般に淋巴中の Bilirubin 量の増加は血清中より早期に且つ著明に認められた。又一般循環血としての股静脈血中の Bilirubin 量の増加は、胸管瘻を造設胸管淋巴の一般循環血への流入の遮断された場合、淋巴中に比し時間的に遙かに遅れて起り、且つ極く軽微であるのに反し、胸管瘻を造設せず胸管淋巴の一般循環血中への流入が行われている場合は、門脈血中 Bilirubin 量の増加と略々平行し同程度に認められる。然し一般に十二指腸内注入胆汁中 Bilirubin 量の極めて大量なのに比すれば、淋

巴並に血清中 Bilirubin 量の増加は比較の対照には置き得ぬ程の微量と言わねばなるまい。

さて上記の実験成績より考えるに、肝実質細胞に依り、主として直接 Bilirubin として胆汁と共に胆管を介して腸管内に排泄された Bilirubin は、一旦腸管内に入るやその大部分は主として腸内細菌の作用に依り Urobilinogen に還元されるが、その一部は明かに Bilirubin そのまゝの形で腸管壁より吸収されるものと考えられる。そしてその吸収経路は主として胸管より、一部門脈より行われるもの様である。勿論胸管淋巴中 Bilirubin 量の増加が、総て腸管内吸収にのみ基くものか否か

に就ては更に検討を要するとも考えられるが、対照実験として行われた生理的食塩水注入例に於ける結果よりみれば、腸管内吸収性 Bilirubin 以外の要因に就ては、殆んど考慮の必要はないのではなからうか。次に胸管淋巴並に門脈血中総 Bilirubin 量の増加と略々平行して、直接 Bilirubin 量の増加が明かに認められ、特にその最高値に於ては総 Bilirubin 量の殆んど 3/4 以上を示した事は極めて興味ある事実で、Retzlaff、榊原及び新藤等一部の学者の主張に反し、腸管内直接 Bilirubin の一部は吸収に際し間接化される事なくそのまま吸収されるものと考えられる。次に胆汁注入後一般循環血中にも認められた総並に直接 Bilirubin 量の増加は、胸管淋巴並に門脈血中に出現した Bilirubin の移行したものと考えられ、此の場合胸管淋巴の一般循環血中への流入が遮断されると、その Bilirubin 量の増加は遙かに遅れて 6~8 時間で漸く認められ、且つ増加の程度は極めて軽微なのに反し、淋巴の流入が自由に行われると、一般循環血中の Bilirubin 量の増加は前者に比し極めて早期且つ著明に現れ、門脈血中に於けると略々同時に又同程度に認められたと言う事は、一般循環血中への Bilirubin の移行が主として胸管、一部門脈を介して行われる事を示しているものと考えられる。斯の様に腸管内胆汁注入後一般循環血中にも Bilirubin 量の増加が明かに認められた事より、Retzlaff 等多くの学者が唱えた如く腸管内吸収性 Bilirubin が所謂生理的 Bilirubin 血形成に極めて重要な意義を有するものと断じて差支えなからう。又特に総 Bilirubin 量の増加と略々平行して一般循環血中にも認められた直接 Bilirubin の出現は、最も興味ある事実であろう。即ち従来一般に血清中直接 Bilirubin の存在は肝実質細胞の障碍乃至胆毛細管の破綻を示すものと考えられ乍ら、一方臨床的に健康と目される人の血清中に意外に多く直接 Bilirubin が証明される点より、高橋等は健康人と見做れる者の中に多くの潜在性肝障碍の存する事を唱えているが、私の得た此の実験

成績は此の問題に対し必ずしも常に従来の如き解釈を下す必要はない事を示すものではないかと考える。勿論私の実験では生理的限界を遙かに越えた極めて大量の胆汁を一時に腸管内に注入している点より、此の実験成績を以て直ちに生理的条件下に於ける結果を推論する事は批判の余地があるかも知れないが、然し是と言う肝実質細胞の障碍を起さずして、生理的に腸管内直接 Bilirubin の吸収に依り、一般循環血中にも直接 Bilirubin の出現し得る可能性の存する事を私は考えたい。即ち腸管吸収に依る所謂生理的 direct Bilirubin 血の存在を示唆するものとする。

## 結 論

(1) 健康犬10例に就きその胆嚢胆汁中胆汁色素量を測定したが、一般に人、家兎或は牛に比し色素濃度は遙かに高く、大部分 Bilirubin で占められ、その殆んど総てが直接 Bilirubin であるが、間接 Bilirubin も微量乍ら常に存在する。Biliverdin は微量で Urobilinogen も殆んど常に証明された。

(2) 健康牛胆嚢胆汁25例に就きその胆汁色素量を測定したが、一般に犬に比すれば色素濃度低く、犬同様大部分 Bilirubin が占め、間接 Bilirubin も矢張り微量乍ら殆んど常に存在する。Biliverdin は微量で、Urobilinogen も大多数例で定量された。

(3) 健康犬の血清 Bilirubin 量を 20 例に就き測定したが、総 Bilirubin は全例に於て定量可能で人に比し可成り少い。直接 Bilirubin は大多数例で証明出来なかつた。

(4) 犬の血清は兎角溶血を起し易いので、溶血々清中 Bilirubin 定量法に就て Jendrassik & Cleghorn 法に基き検討するに、総 Bilirubin 定量に当つては Hamoglobin に依る影響は何等認められないが、直接 Bilirubin 定量の場合には Diazo 混液中の塩酸の為に、Hamoglobin が酸 Hamatin と Globin 分解し、Hamatin の褐色々調を帯びるので、Hamoglobin 濃度の上昇に伴い Bilirubin 値は漸次低下する。此際血清 1.0 兎に 3/4 飽和醋酸曹達溶液 1.0

耗, 生理的食塩水 2.5 耗及び Diazo 混液 0.5 耗を加えて行う事に依り, Hamoglobin の Bilirubin 値に及ぼす影響を防ぐ事が出来る。

(5) Bilirubin の腸管内吸収機転を明かにする為に犬の十二指腸内に牛の胆嚢胆汁を注入後, 胸管淋巴, 門脈血及び股静脈血中の Bilirubin 量の変化を時間的に調べたがその結果は,

a) 胸管淋巴並に門脈血中の変化を同時に調べると, その何れにも総並に直接 Bilirubin 量の増加が認められ, 特に淋巴中には早期且つ著明に現れた。

b) 胸管淋巴並に股静脈血中の変化を同時に調べると, 股静脈血中にも 8~12 時間で軽度乍ら総並に直接 Bilirubin 量の増加が認められた。

c) 胸管瘻を造設しない犬で門脈血と股静

脈血中の変化を同時に調べると, 股静脈血中の総並に直接 Bilirubin 量の増加は胸管瘻設置犬に比し極めて早期且つ著明に認められた。

d) 牛胆汁の代りに生理的食塩水を注入したが, 胸管淋巴並に門脈血中 Bilirubin 量には何等著明な変化が認められなかつた。

以上の結果より腸管内 Bilirubin はそのまゝの形で, 主として胸管より一部は門脈より吸収される事が可能である。又腸管内直接 Bilirubin は間接化される事なくそのまゝ吸収されると考えられる。従つて生理的 Bilirubin 血特に直接 Bilirubin 血の存在には, 腸管よりの吸収が一部関与し, 生理的 Bilirubin 血の存在を一部論者の如く, 肝の病理学的変化に求める必要はないと思う。

## 主 要 文 献

- 1) Broun, G. O., P. D. McMaster & P. Rous: J. exper. Med., 41 (1923) 719.
- 2) Bollman, J. L., C. Sheard & F. C. Mann: Amer. J. Physiol., 78 (1926) 658.
- 3) Blankenhorn, M. A.: J. exper. Med., 45 (1927) 195.
- 4) Heilmeyer, L. & W. Krebs: Biochem. Z., 231 (1931) 393.
- 5) 平出: 日新医学, 3 卷, 10 号, (昭 23).
- 6) 原: 医学研究第 22 卷, 第 4 号, (昭 27).
- 7) Jendrassik, L. & A. Cleghorn: Biochem. Z., 289 (1937) 1.
- 8) McMaster, P. D. & R. Elman: J. exper. Med., 41 (1925) 513, 719.
- 9) Meyer, E. C. & H. Knupffer: Dtsch. Arch. klin. Med., 138 (1922) 321.
- 10) Meyer, E. C. & H. Heinelt: Dtsch. Arch. klin. Med., 142 (1923) 94.
- 11) Makino, J.: Beitr. path. Anat., 72 (1924) 808.
- 12) 町田: 長崎医学会雑誌, 14 卷, 8 号, (昭 11).
- 13) 諸隈: 長崎医学会雑誌, 21 卷, 9 号, (昭 18).
- 14) 中村: 長崎医学会雑誌, 10 卷, 5 号, (昭 7).
- 15) Oka, T.: Tohoku J. exper. Med., 6 (1925) 489.
- 16) Retzlaff, K.: Z. exper. Med., 34 (1923) 133.
- 17) Royer, M.: Compt. rend. soc. biol., 111 (1923) 408, 466.
- 18) Royer, M.: Compt. rend. soc. biol., 123 (1936) 75, 76.
- 19) 榊原: 日本外科学会雑誌, 29 回, 8 号, (昭 3).
- 20) 新藤: 岡山医学会雑誌, 43 年, 5 号, (昭 6).
- 21) Scholderer, H.: Biochem. Z., 257 (1933) 145.
- 22) Sackey, M. S., C. G. Johnston & J. S. Ravdin: J. exper. Med., 60 (1934) 189.
- 23) Taniguchi, K: Arch. exper. Path., 130 (1928) 37.
- 24) 筑柴, 渡辺: 日本内科学会雑誌, 19 卷, 2 号, (昭 6).
- 25) 角尾: 日本内科学会雑誌, 21 卷, 1 号, (昭 8).
- 26) 高橋: 臨床内科小児科, 2 卷, 4 号, (昭 22).
- 27) Whipple, G. H. & C. W. Hooper: Amer. J. Physiol., 42 (1917) 256.
- 28) 渡辺: 日本消化機病学会雑誌, 30 卷, 9 号, (昭 6).
- 29) 渡辺, 片野: 熊本医学会雑誌, 8 卷, 12 号, (昭 7).
- 30) Watson, C. J.: J. Amer. Med. Assoc., 104 (1935) 247.
- 31) Watson, C. J.: Arch. int. Med., 59 (1937) 206.
- 32) 山本: 医学研究, 21 卷, 12 号, (昭 26).