

第 1 編

胃癌患者に於ける胆嚢胆汁に就て

岡山大学医学部津田外科教室 (主任 津田教授)

助手 小川 義夫

[昭和 27 年 3 月 10 日受稿]

内 容 目 次

緒 言

第 1 章 検 査 方 法

第 2 章 胆嚢胆汁検査成績

第 3 章 考 按 及 び 総 括

A ビリルビン

B 無 機 磷

C カルシウム

D ヒョレステロール

E 胆 汁 酸

第 4 章 結 論

第 5 章 主 要 文 献

第 1 章 緒 言

人胆汁は、胆嚢に貯溜している間に濃縮其他の多少の変化を蒙つた後に、いわゆる胆嚢胆汁として胆嚢の収縮に伴い排出される。肝臓は数多い機能の一として胆汁を分泌するのであるが、之は一方に於ては或種の物質の排泄の途となり、又一方に於て消化と吸収とに関し重要な役割をする。胆汁の分泌は血行のある肝臓から絶えず行われている。西丸の実験によれば肝動脈から酸素を充分含んだ血液又はヘモグロビンが流れる場合には、肝臓から色素に富んだ胆汁の分泌が認められる。若し灌流液の中に KCN の様な細胞の瓦斯代謝を邪魔する毒物を含むときは胆汁の分泌が起らない。之から考えると肝臓が胆汁を分泌する機能は肝動脈並に肝機能によつて支持されていると言わなければならない。その様にして出来る胆汁は病気により種々な成分に変化すると思われる。

胆汁の研究は古往に於ても重要視されて来たが、その採取法が当を得ない為その研究亦遅々としている。往時に於ては胆汁屢を有す

る患者の胆汁を以て唯一の研究材料としていた。然るに 1910 年頃 Einhorn 及び Gross が十二指腸管を考案して以来之を利用した十二指腸液の研究相次で発表されるに至り、殊に Rost は犬について、Stepp は人体に就て濃厚なる胆嚢胆汁を獲る事を得た。1919 年 Lyon は Metzler の動物実験に立脚し、人体に於て 25%硫酸マグネシア液を十二指腸内に注入する事によつて濃厚なる胆汁を採取する事に成功した。爾来此の方法により胆嚢炎の治療並に胆汁及び十二指腸液の検査に応用され多大の貢献をした。之により生理的及び病的の場合に於ける胆汁流出の有様を精細にしたのみでなく十二指腸胆汁の研究を容易にした。然し胆汁の研究業績を見るに一、二、物質の変化に偏して行われたるもの多く、又種々疾患特に胆石症に対する胆汁成分の研究は、Heinlein, 滋野井等多く見るが、胃癌並に胃十二指腸潰瘍の胆嚢胆汁を比較研究したものは見ない。

私は胃癌及び胃、十二指腸潰瘍患者の胆嚢

胆汁を手術時穿刺により採取し、主成分たる「ビリルビン」、「胆汁酸」、「ヒョレステロール」、「無機磷」、「カルシウム」の定量をなし、且つ Hepatosulfalein 肝機能検査、其他臨床検査をなし、その差異を明らかにせんと試みた。

第1章 検査方法

第1節 胆汁採取方法

患者の状態及び手術に差支えなしと認めたる時、開腹後直に胆嚢を穿刺して採取した。其の穿刺孔は Kocher 氏止血鉗子にて挟み、結紮する。之等の患者は手術前夜攝食せず、ヒマン油 20g 頓用せしめ通痢し、手術当日は一切の飲食を禁じ、前晩及び術前に胃洗滌、高圧浣腸をする。又術前ロック氏液 1000c.c. 前麻酔としてパントボン、スコボラミン 0.4, 0.3, 0.3c.c. の分割注射をなし、0.5%塩酸プロカインの局所麻酔にて開腹した。故に採取せる胆汁は、手術準備の為少なくとも12時間以上胃が空虚なる状態にあり、皆略々同一条件の下に置かれた患者より攝取したものである。

第2節 定量法

A) ビリルビン (Malloy and Evelyn)

試薬

1. Diazo 試薬、使用前 Diazo A. 10c.c. Diazo B. 0.3c.c. を混和する。

Diazo A: スルファニール酸溶液

スルファニール酸 1g を濃塩酸 15c.c. にとかし、更に水でうすめて全量 1l. とする。

Diazo B: 亜硝酸ソーダ溶液

亜硝酸ソーダ 0.5g を水でとかし全量 100c.c. とす。

2. Diazo Blank 試薬 濃塩酸 15c.c. を水でうすめて 1l. とする。

3. 純メチールアルコール

検量曲線 0.05 規定過マンガン酸カリ溶液 2c.c. を水でうすめて 100c.c. となし、Klett-Summerson 光電比色計、Filter 緑にて Blank を水で比色す。之はビリルビン 10mg % に相当す。

実施 胆汁 1.0c.c. を水でうすめ全量 10c.c. となし、この液を 4.0c.c. 宛、(I) 5.0c.c. メタノールと Diazo 試薬 1.0c.c. を含むもの (II) 5.0c.c. メタノールと Diazo Blank 試薬 1.0c.c. を含むものに混じ静かに転倒混和 30 分放置後、(II) を Blank として生じた赤紫色の (I) の透過率を求め検量曲線より mg % を知る。Filter は緑。

B. 無機磷 (Fiske and Subbarow)

試薬

1. 10%トリクロール醋酸

2. モリブデン酸アンモニウム溶液

作り方: モリブデン酸アンモニウムを 25g 約 200c.c. の水に溶かし 10N 硫酸 300c.c. に之を加える。水を加えて 1l. とす。

3. アミノナフトールスルホン酸溶液

カルシウムの試薬と同じ

4. 標準液 0.351g の KH_2PO_4 に水を加え、之を 1l. のメスコルベンに移し、10c.c. の 10N 硫酸を加えて 1l. とす。之は 5.0c.c. の中に 0.4mg の磷を含む。Filter は赤。

検量曲線 5c.c. の標準液を 50c.c. のメスコルベンに入れ、10%トリクロール醋酸を加えて 50c.c. とす。その内 5.0c.c. を 10c.c. の目盛付試験管に移す。1.0c.c. のモリブデン酸溶液、0.4c.c. のアミノナフトールスルホン酸溶液を加え水を加えて 10c.c. とする。5分放置後之を比色す。

実施:

試験管に胆汁 2.0c.c. を入れ 10%トリクロール醋酸 8.0c.c. を加え混和後濾過、濾液をクロロホルム 4c.c. にて振盪、ビリルビンをのぞき遠沈、上澄 5.0c.c. を試験管に取りモリブデン酸アンモニウム液 1.0c.c. アミノナフトールスルホン酸溶液 0.4c.c. 及び水を入れ 10c.c. とす。之を混和后 5分放置して透過率を求める。クロロホルム操作をのぞくと呈色が青色とならない。Blank: 5.0c.c. の 10%トリクロール醋酸に 1.0c.c. のモリブデン酸アンモニウムを入れアミノナフトールスルホン酸溶液 0.4c.c. 加え水を加えて 10c.c. となし 5分放置後 Klettsummersson 光電比色

にて透過率を求める。Filter 赤。

c. カルシウム (Roe and Kahn)

- 試薬 1. 10%トリクロール醋酸溶液
2. 5%第三磷酸ソーダ溶液
3. アルカリ性アルコール洗液

作り方：95%エチールアルコール 58c.c. とアミールアルコール 10.c.c. を混じ更に水を加えて全量 100c.c. とす。2 滴の 1%フェノールフタレインを加え、5%苛性ソーダ約 3 滴を加えピンク色とす。

4. 25%苛性ソーダ液
5. モリブデン酸アンモニウム液

作り方：12.5g のモリブデン酸アンモニウムを 500c.c. のメスコルペンに取り水 400c.c. を加える。次に徐々に濃硫酸 100c.c. を加える。

6. アミノナフトールスルホン酸溶液、195 c.c. の 15%酸性亜硫酸ソーダ溶液に 0.5g の 1.2.4. アミノナフトールスルホン酸を加え振盪、5c.c. 20%亜硫酸ソーダを加え沈澱の無くなる迄振る。若し溶けねば更に 1.0 c.c. を加える。

7. 標準液、乾燥した純酸性磷酸カリ 2.265g. を水に溶かして 1l とする。此の 1.0 c.c. は 0.517mg の磷を含み且 1mg のカルシウムに相当する。之を保存液とし、実際にはその 10 倍の稀釈液を用いる。

検量曲線 1.0c.c. 中 0.1mg のカルシウムに相当する。磷酸標準溶液を 10c.c., 15c.c. の目盛付試験管に入れる。1.0c.c. のモリブデン酸試薬、0.5c.c. のアミノナフトールスルホン酸試薬を加え、水を加えて 15c.c. とす。10 分放置後 Klett-Summerson 光電比色計で比色する。

実施 試験管に胆汁 2.0c.c. と 10%トリクロール醋酸 8.0c.c. を混じ濾過、次で 15c.c. 円錐状目盛付試験管を用意し上記濾液 5.0c.c. を入れ、25%苛性ソーダ 1.0c.c. を混じ、5 分放置後 1c.c. の 5%第三磷酸ソーダを加え管を横に振つて混和、1 時間放置して生じた第三磷酸カルシウムの沈澱を 1 分間 2000 廻転の速度で 2 分間遠沈、上澄をすて管を厚手の

濾紙上に斜倒 2 分間水分を切り、管口を拭き、洗液 5.0c.c. を管底を叩いて沈澱を攪拌し乍ら、管内壁を洗い込み遠沈すること 2 分、同様にして上澄を捨てる。もう一度洗つて遠沈再び濾紙の上に斜倒しアルコールを流出さす。次にこの胆汁中の Ca と結合した磷酸を次の方法で測定する。モリブデン酸アンモニウム溶液 1.0c.c. を入れ沈澱を溶解し、アミノナフトールスルホン酸溶液 0.5c.c. を加え水を 15c.c. 送入れる。混和後生じた青色を 5 分間放置後 Klett-Summerson 光電比色計で透過率を求める。

Blank：水 5.0c.c. に 1.0c.c. のモリブデン酸アンモニウム溶液を入れ 0.5c.c. アミノナフトールスルホン酸溶液を加え水にて 15c.c. とし 5 分放置後透過率を求める。Filter 赤。

D ヒョレステロール (Riegel and Rose)

試薬

1. 15%硫酸マグネシア
2. アルコール、アセトン 1:1
3. フェノールレッド

0.02%の割に 50%アルコールに溶解する。

4. 塩酸：1 容量濃塩酸に 7 容量の水を加える。

5. デギトニン試薬
a. 0.7%水溶液
b. 0.5%アルコール溶液

6. 氷醋酸
7. 無水醋酸
8. 濃硫酸
9. 苛性カリ
10. アセトン、エーテル

1 容量アセトンに 2 容量純エーテル

検量曲線 ヒョレステロールデギトニッド 0.75g を氷醋酸にとかし、100c.c. とす。その溶液を 0.5, 1.0, 2.0, 3.0c.c. を試験管にとり、氷醋酸を加え 3.0c.c. 宛にする。6c.c. の無水醋酸をまぜ、よく混ぜず。0.3c.c. の濃硫酸を加えて交ぜる。25 分放置後 Klett-Summerson 光電比色計にて透過率を求める。Blank は氷醋酸、Filter は赤。

実施：胆汁 2.0c.c. を小コルベンに取り水を加えて 10c.c. とする。1.0c.c. の 15% 硫酸マグネシアと 100c.c. のエーテルを加え 20 分振盪する。二層に分れてから、エーテル層を 500c.c. の三角コルベンに移し此の様に 3 回エーテルで振る。重湯煎上でエーテルを飛ばし 5c.c. とする。之に 1 : 1 アルコール、アセトンを 5c.c. 加える。重湯煎上で 3.0c.c. に濃縮し 15c.c. の遠心管に移し、もとのコルベンをアルコール、アセトンで 3 回洗い、洗液を遠沈管に移し、約 10c.c. になる迄行う。1 滴のフェノールレッドを加え、酸性でなければ 5% 塩酸を加え弱酸性として 0.7% デギトニン水溶液を 1 滴加えるとわずかに濁る。遠心管を 50°C の重湯煎に入れ、温まつてから静かに混じ乍ら 4.0c.c. の 0.7% デギトニン水溶液を加える。一夜室温に放置する。遠心後 0.5% デギトニンアルコール溶液を加えて、若し沈澱が出来ればヒョレステロールが完全に沈澱して居ない。其の時は更にデギトニンを加える。次にアルコール、アセトンを 15c.c. になる迄加える。遠沈して大部分の上澄は吸い上げて除く。ガラス棒を入れて 10c.c. のアルコール、アセトンを加えて混じ、遠沈、上澄をすてる。沈澱物を 10c.c. エーテルで 2 回洗い、沈澱を一夜室温に放置する。発色させる前に 100°C に 10 分乾燥させる。之に 3.0c.c. の氷醋酸を入れ 50°~60°C に温めて溶解さす。冷後 6c.c. の無水醋酸を加えてよく混じて 0.3c.c. の濃硫酸を加えてよく混じ 25 分放置後 Klett-Summerson 光電比色計で透過率を求める。Filter 赤。

総ヒョレステロール定量の場合にはアルコール、エーテル抽出液に 1 滴のフェノールレッドを加え、0.1c.c. の 33% 苛性カリを混じ、37°~40° に 2 時間保ちたる後、5% の塩酸を加え酸性となし上記同様に操作す。

E 胆汁酸 (Gregory and Pascoe)

- 試薬
1. 95% エチルアルコール
 2. 45% 硫酸
 3. 0.3% フルフロール
 4. 標準液は人胆汁の場合グリコヒ

ヨール酸、犬胆汁の場合タウロヒョール酸、各々の 0.5% のアルコール溶液を用いた。

実施：1.0c.c. 胆汁に 95% アルコール 8.0c.c. を加える。沸盪、濾過する。濾液に 95% アルコールを加えて 25c.c. とする。その 1.0c.c. をとり、アルコールを飛ばして 1.0c.c. の水に溶解し、45% 硫酸 6.0c.c. を加え、0.3% フルフロール 1.0c.c. を加え軽く試験管に栓をなし 65°C の水浴中にて 30 分放置後生じた呈色液の透過率を求める。Filter 赤。比色は Klett-Summerson の光電比色計により行つた。

第 3 節 肝機能(ヘパトサルファレイン法)

体重 1kg に就き 5mg 即ち体重 10kg に就き 1.0c.c. を極めて徐々に静脈内に注射し、注射後 30 分に乾燥注射器にて採血し、採血した血液は血清を分離し 10% 苛性ソーダ液 2 滴を加え対照として注射前採血血清と比色し、色素含量 5% 以下を正常とした。血清の高田氏反応も実施したが、夏季の事とて陰性多く余り価値を認めなかつた。

第 2 章 胆嚢胆汁検査成績

胃痛患者 14 例、潰瘍患者 11 例、其の他慢性胆嚢炎、胆石症、胃炎、肝癌の成績は第 1 表、第 2 表、第 3 表の如く、痛患者では「ビリルビン」は 22.2mg%~362mg% にして平均 142mg% である。潰瘍例に於ては 113mg%~584mg% にして平均 440mg% である。潰瘍例に於ては 350mg% 以上が 10 例にして 1 例のみが低い。痛患者に於ては 349mg% 以下が 13 例にして、以上例は 1 例のみである。大体に於て 350mg% を限界と見做してもよい。之をヘパトサルファレイン肝機能検査との関係を見るに痛例立石某は 25% で 181mg%、潰瘍例中野某は 22% で 420mg% である。必ずしもヘパトサルファレイン検査と平行しない。又赤血球数、血色素量、術前輸血量との関係を見るに、赤血球数の痛例平均は 342 万、潰瘍患者は 420.7 万にして、赤血球数に於ては痛患者は減少を認めるが、ビリルビンに於ける程著明なる変化を認めない。血色素量(ザリー)

の平均も病患者 63.2%, 潰瘍患者 77.6%で矢張り病患者に減少を認めるが、ビリルビンに於ける程著明に認めない。術前輸血量も病患者岩佐某は 1400c.c. 長原某は 800c.c. 輸血せるも、ビリルビン値は低く、夫々 22.2 mg%及び 92 mg%である。潰瘍患者井隅某, 中野某は夫々 900c.c. 輸血せるも輸血を全然していない多田某より低い。故に術前輸血量とも必ずしも並行しない。又糞便の潜血反応陽性者に於ても胆汁中のビリルビン値には、変化を認めない様である。

無機磷は病患者の最低 0.6mg%にして最高 13.4mg%にして平均値は 4.1mg%である。潰瘍患者は 3.8mg%~16.6mg%にして平均値は 8.8mg%にして、平均値に於ては病例は潰瘍例の約 1/2 値である。

カルシウムは、病患者に於て 3.6mg%~34.8mg%, 平均値は 15.7mg%である。潰瘍患者に於て 8.4mg%~48mg%で、平均値は 26.3mg%である。平均値に於て病例は、潰瘍例の約 1/2 値である。

ヒョレステロールは、病患者に於て 10.4 mg%~288mg%にして平均値は 102.3mg%である。潰瘍患者に於ては最低 84mg%最高 416 mg%, 平均値は 277.6mg%で矢張り病

例は約 1/2 値を示す。

胆汁酸は病患者 152mg%~6060mg%にして平均値は 2544.5mg%であり、潰瘍患者は 2333mg%~6060mg%で平均値は 4291mg%である。之も平均値に於て病例は約 1/2 の低下を示している。

其の他の疾患として、慢性胆嚢炎は培養により双球菌を証明した。ビリルビン値は 432 mg%, 無機磷 4.0mg%, カルシウム 18.0mg%, ヒョレステロール 220mg%, 胆汁酸 2280 mg%値を得た。胆石症 2 例に於てビリルビンは、24mg%, 22mg%と非常に低値を認め之は諸家の研究に近い値を得た。無機磷は 4.8mg%, 2.8 mg%, カルシウムは 2.4mg%, 5.2mg%, ヒョレステロール 12mg%, 10.4 mg%, 胆汁酸 1020mg%, 909mg%にして、之等は Heinlein, 滋野井等の値に近い。胃炎例はビリルビン 620mg%, 無機磷 14.2mg%, カルシウム 48.0mg%, ヒョレステロール 368mg%, 胆汁酸 2511mg%で之は大体健康人に近い値であろう。

乳癌手術後肝転移例に於ても之に近い値を見た。即ち病患者の胆嚢胆汁成分は潰瘍患者の其より一般に低く、平均値に於てビリルビンは特に低く約 1/2 値を示し、他の成分は約 1/2 値である。

第1表 病患者胆嚢胆汁成分

氏名	ビリルビン mg%	無機磷 mg%	カルシウム mg%	ヒョレステロール mg%	胆汁酸 mg%	ヘパトサルファレン, 5%以下 (-)	入院時 赤血球数 (単位 は万)	入院時 血色素量 (ザ- リー)	入院時 白血球数	糞便 潜血反応	術前 輸血量 (c.c.)
桑木	157	9.8	13.2	104.8	2585	5%	274	60	7600	P(+)	800
高橋	362	5.8	20.4	288.0	4924	5	230	48	6800	P(+)	650
岩佐	22.2	1.0	6.4	24.8	152	5	370	40	6200	P(-)	1400
金	112	13.4	17.2	132.0	3220	5	300	55	3200	P(+)	400
大西	201	1.8	16.0	142.4	6060	5	420	70	6800	B(-)	600
白井	72	2.6	13.2	48.0	1970	0	380	80	5600	P(-)	200
竹田	100	4.8	34.8	96.8	3210	10	320	75	6400	P(+)	700
立石	181	5.0	6.0	145.6	2040	25	380	70	6000	B(+) P(±)	450
山田	100	3.0	22.8	10.4	980	5	390	80	5300	B(+) P(-)	300
西原	240	5.2	23.6	154.3	3030	7	280	51	6900	P(+)	600
長原	92	0.8	3.6	16.0	1073	3	257	60	6500	P(-)	800
杉本	161	2.4	23.6	92.0	1740	5	364	60	7250	B(+) P(-)	200
小野	88	1.2	13.2	156.0	4000	5	375	51	4700	B(-)	600
近藤	100	0.6	6.2	22.4	640	7	448	85	5000	P(-)	200
平均値	142	4.1	5.7	102.3	2544		342	63.2	6017		564

第2表 潰瘍患者胆嚢胆汁成分

氏名	ビリルビン mg%	無機磷 mg%	カルシウム mg%	ヒヨレステロール mg%	胆汁酸 mg%	ヘパトサルファレン. 5%以下 (-)	入院時赤血球数 (単位は万)	入院時血色素量 (ザ-)	入院時白血球数	糞潜血反応	便反応	術前輸血量 (c. c.)
清坂	423	7.2	23.6	300.0	2970	0%	422	80	5400	P(+)		300
井限	581					5	400	95	6200	B(-)P(-)		900
矢吹	382					5	355	60	6800	B(+)	P(+)	300
宝諸	564	4.8	24.4	405.6	4150	0	520	95	6200	P(+)		600
多田	584	5.8	38.4	416.0	6060	7	440	80	6200	P(+)		0
植西	487	16.6	31.2	304.8	5300	7	370	68	5450	P(-)		400
中野	420	14.8	8.4	206.0	2840	22	358	58	5100	B(+)	P(+)	900
坂上	113	6.6	24.4	84.0	5111	0	423	84	7400			不明
野々村	420	3.8	48.0	226.0	2333	3	460	82	7200	B(+)	P(-)	200
富岡	420	10.2	10.5	298.5	4560	3	374	67	7200	B(+)	P(-)	300
松尾	450	9.4	28.0	257.6	5303	5	506	85	6050	P(+)		0
平均値	440	8.8	26.3	277.6	4291		420.7	77.6	6290			390

第3表 其の他の疾患胆嚢胆汁成分

病名	ビリルビン mg%	無機磷 mg%	カルシウム mg%	ヒヨレステロール mg%	胆汁酸 mg%	ヘパトサルファレン. 5%以下 (-)	入院時赤血球数 (単位は万)	入院時血色素量 (ザ-)	入院時白血球数	糞潜血反応	便反応	術前輸血量 (c. c.)
慢性胆嚢炎	432	4.0	18.0	220.0	2280	5%	450	85	9400	P(-)		200
胆石症	24	4.8	2.4	12.0	1020	15%	530	80	7600	P(-)		0
胆石症	22	2.8	5.2	10.4	909	5%	324	63	7200	P(-)		400
乳癌手術後 肝臓轉移	661	7.0	30.8	231.0	4000	5%	290	45	7400	P(+)		1100
胃炎	620	14.2	48.0	368.0	2511	7%	320	67	6800	B(±)		300

第3章 考按及び總括

A) ビリルビン

人の胆汁中の色素の主なる部分はビリルビンで、之はヘモグロビンのポルフィリン環が開裂して生じたものであろう。細網内皮系、ことに骨髓、脾臓、及び肝臓の Kupffer 氏細胞で胆汁の生成と代謝がおこなわれ、肝実質細胞も胆汁色素の生成に関与するらしい。その主たる働きは血清から色素をとつて、之を胆汁中に排泄するのである。赤血球のヘモグロビンが胆汁色素になる迄の過程については、色々の説があつたが、最近は大分明らかになつた。Fischer, Warburg, Barkan, Lemberg, 等の研究によると、ヘモグロビンはヘマチンからプロトポルフィリンを経てビリルビンを生ずるのではなく、別の途を通つて生ずることを示している。ヘモグロビンのヘムのポル

フィリン環がLのメチン橋のところで切れ、鉄とグロビンはなおつたままである。之を Lemberg はヴェルドヘモグロビンと言つている。こうして生じたものはたやすく鉄をはなすのである。Barkan 等によれば赤血球中の鉄の5%は酸性において容易に鉄をはなす所のヴェルドヘモグロビンだといつている。ヴェルドヘモグロビンはおそらくビリヴェルヂン-鉄-グロビンであり、Cohn のいう blue-green L-globulin はこのものかも知れない。鉄は血清中では蛋白質と結合して存在するが、ビリヴェルヂンはすぐ還元されてビリルビンになり、もとの如くグロビンと結合している。

グロビンの量は非常に少く、アルブミンから分けることは困難である。ビリルビンが肝細胞を通つて胆管へ排泄されるときに初めてグロビンからはなれるのである。ビリルビンは橙黄色で亜硝酸や塩化第二鉄やヨードで酸

化されればビリヴェルヂンとなり緑色を呈する。ビリルビンが腸内に排泄せられると大腸の細菌によつて還元されてウロビリノーゲンとなる。このウロビリノーゲンが酸化されれば橙黄色のウロビリリンとなる。腸内に生じたウロビリリンの一部は腸から吸収されて肝臓に至り、そこで再びビリルビンとなり、胆汁中に排泄される。肝臓で処理されなかつたウロビリノーゲンは大循環血液中に入つて尿中及び胆汁を通じて少量が排泄される。

・ 健常胆嚢胆汁のビリルビン値は文献を尋ねるに単独にビリルビンのみを定量したものは少なく、諸家多くはムチン及び胆汁色素を合算した。Burgsch and Rother (1922) は胆嚢胆汁の胆色素量を Hijmans v. d. Bergh の血清ビリルビン定量法により測定したら 200 単位であり、H. v. d. Bergh は 66.6~50 単位、Strisower (1922) は 66.6~33.3 単位といつてゐる。Wieland and Reverey は人屍体に於て胆汁色素を定量し之をビリヴェルヂンに換算をして 1340mg% と云う。

滋野井によればグメリン反応陽性最大稀釈倍数とモイレングラハト氏数を以て、健常胆嚢胆汁のグメリン反応は 800~4000 倍、平均 2646 倍迄陽性、モイレングラハト氏数は 800~3000、平均 1462 である。Le Pehne は健康屍体の胆嚢胆汁を 50~125mg% と発表し、Heinlein は病理解剖に於て 125~800mg% の値を出し、急死者につき、乾燥残渣 2% に対し胆汁色素 37~155mg% の値を発表している。Kirklin, Bayrlcaylor and Ballmann (1928) の 4 氏は胆嚢炎胆嚢胆汁の胆色素は慢性症にて 16.5~55.3mg%、急性及び亜急性症にては 0~6.75mg%、慢性変性症に於ては 0 なりと云う。私は Malloy and Evelyn 氏法により、比較的変化なしと思える胃炎患者に於て 620mg% の値を見た。

Heinlein は胃癌屍体解剖例に於て胆色素量 400mg%、800mg% を発表し、滋野井は癌例、潰瘍例に余り差を見ない。又川原は癌患者にビリルビンを注射して体外排出の遅きを以つて、網内系機能の低下による血中滯溜により

癌患者の血清ビリルビンが増加すると云い、今村、米田は結核患者に於て血清ビリルビンは重症に於てはビリルビン産生の低下、中等症、軽症にては網内系機能の亢進による産生増加すると言ふ。

私は癌例に於ては 22.2mg%~362mg% にして平均値 142mg% の値を得た。潰瘍患者は 113mg%~584mg% にして平均値 440mg% で、癌例平均は潰瘍例平均の約 $\frac{1}{3}$ 値であり、癌例は 100mg% 以下 6 例、101mg%~200mg% の間が 5 例、201mg%~300mg% 2 例、301mg% 以上 1 例にして殆んど例に於て 200mg% 以下である。

潰瘍例に於ては 100mg% 以下は無く 101mg%~200mg% 1 例、201mg%~300mg% 無し、301mg%~400mg% 1 例、401mg%~500mg% 6 例、501mg%~600mg% 3 例にして殆んど例は 401mg% 以上であつた。

B) 無機燐

燐は生体内ではすべて無機燐酸塩乃至燐酸エステル形で存在する。燐酸の生理的意義は近年ますます重要視されるやうになつてきた。糖質、脂質、蛋白質を通じ、その中間代謝は燐酸との結合によつて進行し、化学ポテンシャルの高い燐酸結合の開裂によつて遊離したエネルギーが運動その他に利用せられる。また細胞の構成分としては核蛋白質、燐脂質をはじめ、種々の燐酸化合物が存在してそれぞれ重要な生理的の機能にあづかつてゐる。しかし身体内に含まれる燐の大部分は無機の燐酸カルシウムとして骨を形成している部分で、骨の燐は支柱組織を強化しているという本来の役目の外に、身体内の各種燐化合物の代謝に際しての貯蔵庫をなしている。骨を構成している燐は昔は、組織液との間に交渉はあまりないものと考えられていたが、放射性燐を使用しての実験によるとその交替度は存外活潑で、常に身体全体の燐代謝に大きく寄与していることが明かになつた。

然し胆汁中の無機燐の研究は殆んど見ない。私は胆汁中無機燐を Fiske and Subbarow 氏法により定量し比較的健康状態に近いと思わ

れる胃炎患者に於て 14.2mg % の値を出した。

腫瘍患者では一般に血中磷量は増加する。又 P 商即ち $\frac{P_2O_5 \text{ (血液 10c.c. 中)}}{\text{赤血球数 (単位 100 万)}}$ も又増大すると云つてをるものが多い。Gröbly の研究の結果によれば血液の相対的 P 含量は悪性腫瘍の診断、予後及び治療上重要なことが提唱されているのである。

健康人全血中の P_2O_5 含量は Jarisch によると 0.72835~0.7827mg % で Nagel の著書中には 0.729mg % と記載している。結核患者では Freund の研究ではかえつて減少しておる。私は癌患者胆嚢胆汁で 0.6mg % ~ 13.4mg %, 平均値 4.1mg %, 潰瘍患者例で 3.8mg % ~ 16.6mg %, 平均値 8.8mg % の値を見た。平均値に於ては癌例は潰瘍例の約 1/2 値である。此の値を分類すれば癌患者に於ては 1.0mg % 以下 3 例, 5.0mg % 以下 8 例, 10mg % 以下 2 例, 11mg % 以上 1 例にして殆んど例が 5.0mg % 以下である。潰瘍例は 1.0mg % 以下無く, 5.0mg % 以下 2 例, 10mg % 以下 4 例, 以上 2 例にして殆んど例に於て 5mg % 以上である。

じ) カルシウム

カルシウムは腸から一部吸収され、成人ではカルシウム出納は平衡状態にあるから、吸収されたと同じだけのカルシウムは排泄されている。糞中のカルシウムは食物の未吸収分ばかりでなしに、腸壁から排泄される分も含んでいるのであつて、食物のカルシウムを減じてもかなりのカルシウムが糞として出される。カルシウムの吸収率はそれが可溶性の形であるかないかによつて大いに左右されるので、一般に腸内容が酸性にかたむくと吸収がよくなる。これは食物の消化によつて遊離した磷酸がカルシウムと磷酸カルシウムを作り、之は中性乃至アルカリ性では水に溶けにくく、酸性では溶けるからである。それゆえ塩酸は吸収をたすけ、重曹は吸収を少くする。塩化カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムの順に吸収されるのも、腸内の溶解度の差によるものである。またカルシウム

の吸収場所が胃液の酸性の影響の大きい小腸上部であるのもこれで理解できる。脂肪の適量はカルシウムの吸収をたすけるが、之は脂肪酸のカルシウム塩が胆汁酸塩の存在の下に水溶性となるからである。胆汁の排泄が不良であつたり、脂肪が多すぎて全部の胆汁酸が脂肪と結合してしまつたりすると、吸収が悪くなる。又食物中カルシウムに対し磷があまりに過量に存在すると、カルシウムの吸収は悪くなる。

酸性物質の攝取はカルシウムの吸収を助けるけれども、全身のアチドーゼを招くほどになると骨組織のカルシウムが他のアルカリ類とともに体外へ失われ、カルシウム負出納になる。体内へ吸収されたカルシウムは尿中へ排泄されるが、一部は腸粘膜及び胆汁を通じて糞中へも排泄されるので、 $CaCl_2$ を静脈内注射したカルシウムが 1/3 が尿中へ、2/3 が腸内へ排出されると云う Dadlez の実験がある。又 Gillert は動物実験により胆汁より排出されるカルシウムは腎臓のカルシウム排泄障害される時は増加すると云う。清水氏によれば胆汁内カルシウムは一部胆嚢より吸収されると云ひ、藤井は胆汁中に含まれるカルシウム即ち主としてビリルビン石灰は胆汁中の保護物質即ち、胆汁酸塩類、脂肪酸アルカリ塩、脂肪及びレチン等により膠質状態として溶解せらると云う。胆嚢胆汁のカルシウム量に関する業績は、Peel の大部分は屍体材料一部は手術材料によるもので、25 例に於て 6mg % ~ 71mg %, 平均値 45.9 mg % と云う。Lichtwitz and Bock によれば胆石症胆嚢胆汁のカルシウム含量は 8.5mg % ~ 35.0mg %, 瘻管胆汁に於ては 6.51mg % ~ 8.39mg % である。

滋野井は胆石症患者 8mg % ~ 20mg %, 平均 18mg % にして対照として行つた胃疾患例にて 29mg % ~ 86mg %, 平均 51mg % にして、胃痛、潰瘍例に殆んど差を認めない。癌患者の血液中のカルシウムは、高橋は血液並に血清中のカルシウムは多くの場合減少すると発表し、Theis, Benedict も低下するのを認め

た。De Fermo は 46 人の癌患者に就て調べたが、初期で若い人では Ca は正常範囲であるが、癌の進行したものでは Ca 量が低下して、此の減少は多くは悪液質或は腎炎或は黄疸或は水血症等の二次的影響によると見ているものが多い。

私は胆嚢胆汁に於て比較的健康的に近き胃炎患者に於て 48mg % の値を見た。癌患者に於ては 3.6mg % ~ 34.8mg % , 平均 15.7mg % , 潰瘍患者に於ては 8.4mg % ~ 48mg % , 平均 26.3mg % にして、平均値に於て癌患者は約 $\frac{1}{2}$ 値で、高橋の血清のカルシウム量減少せるに平行状態にある。カルシウム値を細かく見れば、癌例に於ては 10mg % 迄 4 例, 20mg % 迄 5 例, 30mg % 迄 4 例, 31mg % 以上 1 例にして、大半は 20mg % 以下である。潰瘍例に於ては、10mg % 以下 1 例, 20mg % 以下 1 例, 30mg % 以下 4 例, 40mg % 以下 2 例, 41mg % 以上 1 例にして大半は 20mg % 以上であつた。

D) ヒヨレステロール

動物組織及び体液中には微量乍ら必ず類脂肪体的一种ヒヨレステロールを含有する。其排泄は肝臓を主道とし専ら胆汁中に移行するが其の他外分泌腺、皮膚、唾液、粘液等よりも排泄せられる。樺本によれば吸収されたヒヨレステロールは 20% 体内に残溜し、70% は胆汁を経て再び腸管内に排泄せらると云う。

Sperry は動物実験よりヒヨレステロールは胆汁以外腸壁全体よりも排泄せられる事を証明し、胆汁中に排泄せらるものと腸壁より排泄せられるものとは溶解点を異にすると提唱す。

要するにヒヨレステロール排泄は主として肝臓より胆汁を経て行われるもので、Naunyn によれば血中のヒヨレステロールは肝臓の Kupffer 氏星状細胞及び肝細胞を経て胆道毛細管に排泄せらると云う。斯くの如く肝臓とヒヨレステロールとは密接な関係を有し、肝臓は血中ヒヨレステロールの重要な調節器である。故に胆汁ヒヨレステロールを測定し以て肝臓の機能的診断に資せんとするも敢て徒

勞にあらずと思ふ。胆汁中にはエステル型は殆んど存在せず Thannhauser 及び池口氏等の研究によれば、血液及び肝臓中には、エステル型を分解する酵素存在し之がヒヨレステロールの遊離型と結合型との調節を保つものと思われると云つた。

Peirce は屍体 23 例の胆嚢胆汁に就いて、遊離及び結合ヒヨレステロールを定量し、之によれば結合ヒヨレステロールは缺如し、たとえ存するも極微量に過ぎないと云つている。正常胆嚢胆汁内ヒヨレステロール量は、V. Gorup-Besanez は死刑囚又は傷害死者の新鮮なる胆汁 2 例に 4730 及び 3090mg % , Frerichs の 2 例は 160 及び 260mg % を報告した。Trivanowsky は 2 例の屍体胆嚢胆汁を検査して、251mg % 及び 335mg % , Hoppe-Seyler は 1 屍体について 350mg % の値を得た。Peirce は屍体 23 例の胆嚢胆汁に就て Windaus 法により定量した。之等の屍体は一定しない疾患で死亡した為一様でない。即ち 9~1304mg % , 平均 284mg % である。Hammersten の測定によれば 986 及び 870mg % で、Peel は 25 例の屍体に於て 10~892mg % , 平均 283.2mg % である。

Baginsky and Sommerfeld が小児の胆汁に就て平均 340mg % , 問田は健康胆嚢胆汁に於て 175.2~272.8mg % , 平均 217mg % であると云つている。滋野井は手術時採取した胆嚢胆汁で 253~714mg % , 平均 430mg % , Heinlein によれば病理解剖時 13~850mg % の値を出している。私は胃炎患者に於て 368mg % であつた。胃癌及び潰瘍の胆嚢胆汁の差は、滋野井は癌患者に減少を認め、Pierce は増加を認めている。血液については B. Lustig and Langer, A. Goldfeder 等は血中ヒヨレステロールは癌患者では増加す^とと云い H. Guthmann, K. Klaus は癌患者血中ヒヨレステロールは減少すると云い K. Fuge 等は正常値であると云つている。私は癌患者に於て胆嚢胆汁中ヒヨレステロールは 10.4~288mg % , 平均 102.3mg % , 潰瘍患者 84~416mg % , 平均 277.6mg % で平均値では癌

は約 $\frac{1}{2}$ 値である。分類して見ると癌患者例では 100mg %以下 7 例, 200mg %以下 6 例, 300mg %以下 1 例で殆んど例は 200mg %以下である。潰瘍患者例は, 100mg %以下 1 例, 200mg %以下無し, 300mg %以下 5 例, 400mg %以下 1 例, 500mg %以下 2 例で, 1 例を除く外は皆 200mg %以上である。

E) 胆汁酸

胆汁酸の名で現在総称される物質は沢山あるが、動物の種類によつて胆汁の中に含まれる胆汁酸は夫々異なる。人間では主に Glykochol 酸と Taurochol 酸即ち Glykokoll 及び Taurin と結合した Chol 酸であるが、兎では Chol 酸成分はむしろ少なく Desoxychol 酸が主である。とに角自然界胆汁酸の大部分はこのどちらかの型のものである。此等の胆汁酸の化学構造がヒョレステロールと近縁なものであること及びヒョレステロールが其の名に示す様に胆汁中に見出される事を考えると、ヒョレステロールが胆汁酸の母体ではないかといふ疑問も一応考えられるが、今までの多数の研究者の成績は食物中のヒョレステロールが多くても胆汁酸の生成に格別影響しないことを示している。之に反しエルゴステリン等が食物に含まれているのが胆汁酸の起源になるのではないかと云う推定はかなり確かめられた。清水多栄教授の研究室で家兎をオカラとクロバ草で飼うと胆汁内胆汁酸 (Glykocholein 酸) の含有量が前者は 12.89 %, 後者は 2.38 % 含有していた。この場合胆汁酸の母体はオカラに比較的多量のエゴステリン類の物質が含まれていると説明している。又其の肝臓を灌流してその灌流液の中にエルゴステリン、紫外線を照射したエルゴステリン、アロコレステリン、オリーブ油、コレステリン、Dihydrocholesterin 又は Sitosterin を入れた所が、エルゴステリン、照射エルゴステリン、及び Allocholesterin の場合には、Pettenkofer 反応が陽性に出て胆汁酸の生成されることを示しているが、コレステリン及び其以下の物質の場合には胆汁酸を生成する能力がなかつた。以上の業績から推定すると

一般に胆汁酸はエルゴステリン物質から肝細胞によつて生成されるものであり、そのエルゴステリンは恐らく食物に由来するものであろう。其後壺井は 7-dehydrocholesterol を用い家兎肝臓の灌流を行い胆汁酸の母体は Ergosterin よりもむしろ 7-dehydrocholesterol であらうと報告した。

健康人胆嚢胆汁の胆汁酸に就ては、諸家の胆嚢胆汁に就いて定量があり、即ち Trivansky は 2849mg % 及び 2362mg %, Hoppe-Seyler は 3900mg %, Socoloff は 3819~9794 mg %, 平均 6471mg %, Frerichs は 7220 及び 9140mg %, Gorup-Besanez は 10790 及び 5650mg % であると云つている。問田は 16 例の健康生体胆嚢胆汁について 6520~9494mg %, 平均 8018mg % であると云つている。Feigl and Querner は 1500mg % と云い、菅野氏は 5 例の健康生体で 5226~8155mg %, 平均 7633mg % を含有すると発表した。岡田は胆石症の場合 1/5~1/10 に減少を認め、私も胆石症例に於て著明な減少を認めた。又胃痛患者に於ては 152mg %~6060mg % 平均 2544 mg % で、潰瘍患者は 2333~6060mg %, 平均 4291mg % で平均値では癌患者は潰瘍患者の約 $\frac{1}{2}$ に減少している。之を分類すれば癌例に於ては 1000mg %以下 3 例, 2000mg %以下 3 例, 3000mg %以下 2 例, 4000mg %以下 4 例, 4100mg %以上 2 例にして大半は 4000 mg %以下である。潰瘍例に於ては 2000mg %以下無く, 3000mg %以下 2 例, 4000mg %以下 0, 5000mg %以下 2 例, 5100mg %以上 4 例にて大半の例は 4000mg %以上であつた。

第4章 結 論

手術時穿刺によつて胃痛 14 例潰瘍 11 例の採取した胆嚢胆汁のビリルビン、無機磷、カルシウム、ヒョレステロール、胆汁酸の定量をなし次の様な結果を得た。

1) ビリルビンは、癌例では、22.2mg %~362mg %, 平均 142mg %。潰瘍例では、113mg %~584mg %, 平均 440mg % で平均値では他の物質より著明に減少して約 $\frac{1}{2}$ に癌

例は減少している。

又術前輸血量，潜血反応，ヘパトサルファ
レイン肝機能検査とは影響を見なかつた。

2) 無機燐，癌例では0.6mg%~13.4mg
%，平均4.1mg%。潰瘍例では3.8mg%~
16.6mg%，平均値8.8mg%で平均値では癌
例は約 $\frac{1}{2}$ に減少を認めた。

3) カルシウム，癌例では3.6mg%~34.8
mg%，平均値15.7mg%。潰瘍例では，8.4
mg%~48mg%，平均値26.3mg%で，平均
値では，癌例は約 $\frac{1}{2}$ に減少を認めた。

4) ヒョレステロール，癌患者では10.4~
288mg%，平均102.3mg%。潰瘍例84mg%
~416mg%，平均277.6mg%で，平均値で

は癌例は約 $\frac{1}{2}$ に減少している。

5) 胆汁酸，癌例152mg%~6060mg%，
平均2544mg%。潰瘍例2333mg%~6060mg
%，平均4291mg%で平均値では癌例は約 $\frac{1}{2}$
に減少している。即ち癌患者の胆嚢胆汁の無
機燐，カルシウム，ヒョレステロール，胆汁
酸は潰瘍患者の約 $\frac{1}{2}$ 量でビリルビンは特に
減少して約 $\frac{1}{8}$ である。

(本研究は文部省科学研究費に拠つた。茲に感謝
の意を表す)

稿を終るに臨み御指導，御高閲を賜つた恩師津田
教授並びに御教示を受けた生化学教室清水教授，水
原助教授に心から感謝の意を捧ぐ。

主 要 文 献

- 1) Heinlein : Krankheits forschung Bd. 9, (1932)
- 2) Malloy and Evelyn : J. Biol. Chem. 119, (1937).
- 3) Fiske and Subbarow : J. Biol. Chem. 66 (1925).
- 4) Roe and Kahn : J. Biol. Chem. 81, (1929).
- 5) Riegel and Rose : J. Biol. Chem. 113, (1938).
- 6) Gregory and Pascoe : J. Biol. Chem. 83, (1929).
- 7) Hawk, Oser, Summerson : Practical Physiological Chemistry, (1949).
- 8) Cantarow and Trumper : Clinical Biochemistry (1946).
- 9) Greenstein : Biochemistry of cancer (1947).
- 10) E. Stansky : Zeit. exp. med. 77, (1931).
- 11) 川原 : 日本放射線学会雑誌, 7巻, 6号, (昭14).
- 12) 藤井 : 生化学実験法, (昭24).
- 13) 今村, 米田 : 結核, 第14巻, (昭11).
- 14) 小島 : 外科, 13巻, 1号, (昭26).
- 15) 滋野井 : 岡山医学会雑誌, 471号, (昭4).
- 16) 福田 : 人体生理学, (昭24).
- 17) 吉川 : 臨床医化学, (昭25).
- 18) 森, 鈴江 : 実験腫瘍学, (昭9).
- 19) 天田 : 日本生化学会報, 15, (昭15).
- 20) 生沼 : 日本解剖学生理学計数, (昭9).
- 21) 清水 : 胆汁酸の化学及生理, (昭13).
- 22) 正木 : 日本外科学会雑誌, 40回, (昭14).
- 23) 高橋 : 実験消化器病学 3, (昭3).
- 24) 壺井 : 生化学, 21巻, 1号, (昭24).
- 25) 齊藤 : 光電比色計による臨床化学検査, (昭24).