

実験的閉塞性黄疸における胆管炎の検討

小 国 輝 武

日本大学医学部第3外科学教室

(主任 坂部 孝教授)

(指導 西岡伸也講師)

(昭和54年3月29日受付)

閉塞性黄疸における胆管炎を検討するため、Sprague Dawley ラットの総胆管を結紮切離し、十二指腸、上部空腸の細菌叢および門脈血、胆汁中細菌の経日的変動を、術後1日から6週まで検討した結果、閉塞性黄疸においては上部腸管の細菌の増加が認められ、門脈血および胆汁からも類似の細菌が検出された。生化学的にはSGOT、SGPTの上昇と、肝組織から門脈域の細胞浸潤の増加が、細菌の動態と時期を一にしていることから、閉塞性黄疸における胆管炎は、腸内常在菌が上部腸管内で増殖し、門脈血内に侵入した後、肝臓に達し、胆道内に細菌が排泄されて発生しているものと推察された。

緒 言

閉塞性黄疸という病態がひき起す数々の合併症の1つに、いわゆる胆管炎と総称される感染を伴うことはよく知られている。1876年 CHARCOT¹⁾ は上腹部痛、黄疸および悪感戦慄を併発する3主徴を認める例として、これを記載しているが、1959年 REYNOLDS and DARGAN²⁾ は、胆管炎のうちでもっとも予後不良な例を急性閉塞性胆管炎と命名して、早急な外科的治療の必要性を提唱した。このような胆道感染の発生機転に関しては、1890年に GILBERT ら³⁾ が胆嚢炎患者の胆嚢胆汁から大腸菌を検出したという報告に始まり、1892年 NAUNYN ら⁴⁾ は細菌が第1義的な原因であるという細菌感染説を唱え、以来現在に至るまで数多くの細菌学的検査成績が発表されている。しかし、1935年 ANDREWS ら⁵⁾ は臨床的に胆管炎として手術された症例の胆嚢胆汁がしばしば無菌であり、また正常胆嚢胆汁と比較して有菌率に差がないことから、Chemical Cholecystitis という概念を示唆した。すでに WOLFER⁶⁾、POPPER⁷⁾ は胆汁による胆管炎を報告していたが、ARONSOHN ら⁸⁾、WOMACK ら⁹⁾ は胆汁中の胆汁酸が主役を演じているとし、また WEISMAN ら¹⁰⁾ は胆汁中の脂質が胆嚢粘膜に刺激作用をおよぼすと述べている。一方、胆嚢炎成立機転にアレルギーの役割を重視する説が GLIECMAN ら¹¹⁾、ARONSOHN ら⁸⁾、三宅ら¹²⁾、そして松倉ら¹³⁾ により報告され、さらに石橋ら¹⁴⁾ による自己免疫説が述べられているが、胆管炎の非細菌説を主張する報告においても、細菌が無関係であるとは考えられていない。これは閉塞性黄疸を伴った良性胆道疾患では、高率に胆汁中から細菌が検出さ

れ^{15,16)}、また菌血症に陥った症例も多く経験されているからである^{2,17,18)}。

細菌が胆道内に到達する経路に関しては、古くから多くの論議が繰返されており、上行性、リンパ行性、血行性とする臨床的、実験的研究業績に接することができる。本邦では上行性感染を支持する者が多い¹⁹⁻²¹⁾ が、DINEEN²²⁾、CHOU ら²³⁾ は門脈血中に細菌を注入することにより胆汁中にこれを証明し、胆道の閉塞があればさらにこの病態は起りやすいと報告している。また KUNE²⁴⁾ は、生体では正常の状態でも腸管から常に細菌が門脈経由で肝臓に至り、そして胆汁中に排泄されるとし、胆道の閉塞とともにこの門脈由来の細菌が胆汁中に増加すると述べている。

そこで著者は、閉塞性黄疸時において上部腸管内細菌叢がどのような変化を示すか、また門脈を経由して胆汁中にその細菌が侵入している可能性の是非を検討するため、Sprague Dawley ラットの総胆管を結紮切離して上部腸管、とくに十二指腸と上部空腸の細菌叢、そして門脈血、胆汁中細菌の経日的変動面から相互の関連性を観察し、同時に肝機能および肝組織の推移から、閉塞性黄疸時における胆管炎の病態に関して、若干の知見が得られたのでここに報告する。

実験対象および方法

1) 閉塞性黄疸作製法

術前約1週間一定食飼管理下で飼育した、体重200g前後の Sprague Dawley ラット (SD ラットと略す) を使用し、手術当日は禁食として、エーテル麻酔下で上腹部正中切開により開腹して、総胆管を膵管合流部より

上部で結紮後切離し、腹壁は1次的に閉鎖した。なお、同麻酔下で開腹しただけに閉腹したものを Sham operation 群、そして無処置群を対照とした。

2) 検体採取法

表検動物 5~10 匹を 1 群として、対照群および総胆管閉塞作製後、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週の各群に分け、エーテル麻酔下で再開腹し、胆汁、門脈血、下大静脈血を採取したのち屠殺して、十二指腸、空腸内容物の採取および肝臓を摘出した。なお、十二指腸は幽門部とその肛門側 5cm の部位、空腸は幽門より肛門側 15cm の部位とその肛門側 5cm の部位で結紮し、腸管内に滅菌生理的食塩水 1ml を注射器で穿刺注入して、腸管内腔を十分に洗浄したのち吸引し、これを被検液とした。そして Sham op. 群も同様にして検索した。

3) 細菌学的検索法

前記採取法による被検液を原液 (10%) として、これを滅菌生理的食塩水で 10 倍階段希釈し、これらの各 1 白金耳 (0.05 ml と計算した) を好気性培養では血液寒天培地に塗抹し、37°C、48 時間培養したのち、すべての集落を数え、各々異なった集落をクリグラータ培地、シモンズ、クエン酸培地、SIM 培地、SF 培地で再び 37°C、24 時間培養し菌種を判定した^{25,26)}。嫌気性培養では GAM 寒天培地を使用し、被検液の 1 白金耳を平板塗抹して、ただちに嫌気性ジャーに入れ、鈴木²⁷⁾に準じ 37°C、48 時間嫌気下培養した。発育陽性の場合には異なった集落ご

とに分けて数えて釣菌し、再び GAM 寒天培地 2 枚に相対する区画をつけてそれぞれ分画塗抹を行い、一方は嫌気的に、もう一方は好気的に 37°C、48 時間培養した。そして好気性培養では発育せず、嫌気性培養だけで発育した集落を偏性嫌気性菌として、先に数えてあった菌数から嫌気性菌数を換算した。

また菌種の同定は集落の性状、Gram 染色、顕微鏡所見から酒井、鈴木^{28,29)}に準じ、BERGEY の分類体系³⁰⁾に従った。なお血液および胆汁の培養には、前記の方法とともにカルチャーボトル (栄研) を併用して、菌の発育を認めたものには同様の方法で菌種を判定した。

4) 血液生化学的検査法

下大静脈血を用いて以下の検査を行った。

Total Bilirubin (mg/ml) : EVELYN-MALLOY 法

Alkaline Phosphatase (KAU) : KIND-KING 改良法

Leucin-Amino-Peptidase (u) : GOLDBERG 法

Glutamic-Oxaloacetic-Transaminase (u)

Glutamic-Pyruvic-Transaminase (u) : REITMAN-

FRANKEL 百瀬変法

5) 病理組織学的検査法

摘出肝臓はすみやかに 10% ホルマリンで固定後、組織標本を作製し、Hematoxylin-Eosin 染色、Van-Gieson 染色、Mallory-Azan 染色を行い検索した。

成 績

1) 細菌学的検査

A) 十二指腸内容 : 十二指腸内容物の検出菌および検

Table 1 Kinds and incidences of the duodenal contents in SD rats after common bile duct obstruction

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 weeks |
|--------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|---------|
| Anaerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Peptococcus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/5 | — | — | — |
| <i>Veillonella</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/5 | — | — | 1/5 | — | — |
| <i>Lactobacillus</i> | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 1/5 | 1/5 |
| <i>Clostridium perf.</i> | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 2/5 | 2/5 | 2/5 | 1/5 | 1/5 |
| <i>Bacteroides</i> | — | — | — | — | — | 1/5 | 3/5 | 2/5 | 4/5 | 3/5 | 3/5 | 3/5 | 3/5 |
| <i>Fusobacterium</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/5 | 2/5 | 1/5 | 1/5 | — |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> | 3/5 | 4/5 | 4/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 | 3/5 | 3/5 | 3/5 |
| <i>Streptococcus</i> | 3/5 | 4/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 |
| <i>E. coli</i> | — | — | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 4/5 | 4/5 | 4/5 | 4/5 | 3/5 | 3/5 | 4/5 | 3/5 |
| <i>Klebsiella</i> | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 1/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 | 1/5 | 2/5 |
| <i>Ent. cloacae</i> | — | — | — | — | — | 1/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 1/5 | — | — | — |
| <i>Proteus</i> | — | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | — | — | — | — | — |
| <i>Pseudomonas</i> | — | — | — | — | — | — | — | 2/5 | 1/5 | 1/5 | — | 1/5 | 2/5 |

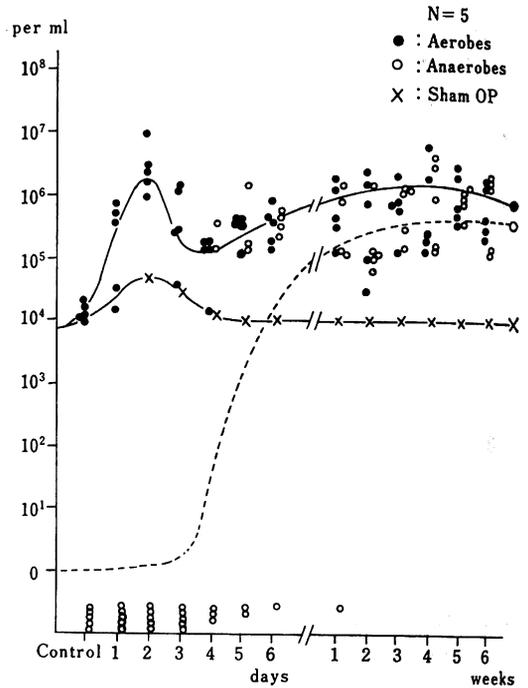
1) Figures : No. of rats showing positive culture/No. of rats examined.

2) : Negative culture in all rats.

出率をみると、対照群では *Staphylococcus* 5 例中 3 例、*Streptococcus* 5 例中 3 例と好気性グラム陽性球菌だけで、大腸菌および嫌気性菌は検出されなかった。しかし総胆管閉塞後 2 日群では、*Staphylococcus* 5 例中 4 例、*Streptococcus* 2 例と *Staphylococcus* の検出率が高くなり、同時に *E. coli*、*Proteus* が 5 例中各 1 例検出された。さらに 4 日群ではグラム陽性球菌のほか、*E. coli* 5 例中 2 例、*Klebsiella* 1 例と大腸菌群の菌種および検出率も増加してきたが、ここで初めて *Lactobacillus* や *Clostridium perf.* などの嫌気性菌が 5 例中各 1 例検出された。その後閉塞期間の延長とともに菌種および検出率の変動がみられたが、*Staphylococcus*、*Streptococcus* は 1 週群でも 5 例中各 3 例と対照群と同様で、以後も大きな変動を示さず経過した。*E. coli*、*Klebsiella* は対照群と異なり持続して高率に検出し、とくに *E. coli* はこれが顕著であった。*Proteus* は 5 例中 1 例認められたが 2 週以後消失し、*Ent. cloacae* は 5 日群から検出して、1 週群では 5 例中 3 例と最高となり、以後減少して 4 週後消失した。*Pseudomonas* は 1 週以後検出されたしたが、経日変動を認めなかった。嫌気性菌は総胆管閉塞 4 日後に出現し、黄疸の持続とともに菌種を増して、とくに *Bacteroides* の検出は高頻度であった。*Veillonella* および *Peptococcus* は少数の検出にとどまった (Table 1)。

この時の総菌数を好気性菌と嫌気性菌別に検討すると、対照群は好気性菌を 2.2×10^4 /ml 認めたが、嫌気

Fig. 1 Bacterial counts of the duodenal contents in SD rats after common bile duct obstruction



性菌は検出していない。好気性菌は 2 日群で 10^6 /ml 台と急激な増加を示し、4 日群で 10^5 /ml 台と一時減少傾

Table 2 Kinds and incidences of the jejunal contents in SD rats after common bile duct obstruction

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 weeks |
|--------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|-----|---------|
| Anaerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Peptococcus</i> | — | — | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | — | — | — | — | — |
| <i>Veillonella</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/5 | — | — | — | 1/5 | — |
| <i>Lactobacillus</i> | — | — | — | — | 1/5 | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | — | 1/5 |
| <i>Clostridium perf.</i> | — | — | — | — | 1/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 1/5 | 3/5 |
| <i>Bacteroides</i> | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 4/5 | 4/5 | 3/5 |
| <i>Fusobacterium</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | — | 1/5 | 1/5 |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 1/5 | 3/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 |
| <i>Streptococcus</i> | 2/5 | 2/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 2/5 | 2/5 |
| <i>E. coli</i> | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 3/5 | 3/5 | 3/5 | 5/5 | 2/5 | 3/5 | 4/5 | 3/5 | 3/5 |
| <i>Klebsiella</i> | — | — | 1/5 | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 1/5 | 4/5 | 2/5 | 3/5 | 2/5 | 2/5 |
| <i>Ent. cloacae</i> | — | — | — | 1/5 | — | 2/5 | — | 2/5 | 1/5 | — | — | — | — |
| <i>Proteus</i> | — | — | — | 1/5 | 2/5 | 1/5 | 1/5 | 2/5 | 1/5 | — | — | — | — |
| <i>Pseudomonas</i> | — | — | — | — | — | — | 1/5 | 1/5 | 3/5 | 1/5 | 1/5 | — | — |

1) Figures : No. of rats showing positive culture/No. of rats examined
 2) — : Negative culture in all rats

向を示したが、これは Sham op. 群の細菌数の推移から、2日群の好気性菌の増加は手術の影響と推察された。嫌気性菌は総胆管閉塞4日群で 10^2 /ml 台みられ、次第に好気性菌とともに漸増して、1週群では、 10^{5-6} /ml で以後 Plateau に達している (Fig.1)。

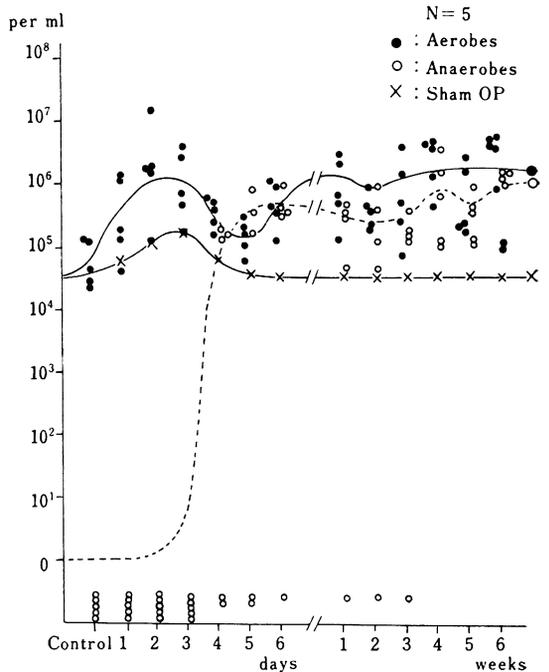
B) 空腸内容：空腸内容物の検出菌種および検出率は、対照群で *Staphylococcus* 5例中3例、*Streptococcus* 5例中2例と、空腸においてもほぼ十二指腸と同様な菌種の検出率を示し、大腸菌群および嫌気性菌は検出されなかった。しかし、3日群ではこれらの他に *E.coli*, *Klebsiella*, *Ent. cloacae* が5例中各1例と菌種を増し、さらに4日群では *Lactobacillus*, *Clostridium perf.*, *Bacteroides* などの嫌気性菌が5例中各1例検出され、以後は経日的に好・嫌気性菌ともに菌種および検出率も十二指腸と類似の傾向を示したが、*Clostridium perf.* は十二指腸と比較してわずかであるが検出率が高かった (Table 2)。

この時の総菌数は、対照群で好気性菌 8.8×10^4 /ml と十二指腸と比較してやや高いが、嫌気性菌は同様検出されていない。そして総胆管閉塞後、好気性菌は2日群で 10^8 /ml 台と急激に増加し、4日群では 10^5 /ml 台と減少して十二指腸と同様手術侵襲の影響をうけ、その後は再び増加して1週群で 10^6 /ml 台となり、以後 Plateau であるが対照群と比較して有意に増加している。

嫌気性菌は4日群で 10^3 /ml 台と初めて出現し、以後好気性菌と同様漸増して 10^5 /ml 1台検出された。総菌数で十二指腸と空腸を比較してみると、空腸のほうが多少増加している傾向がみられた (Fig. 2)。

C) 門脈血：門脈血の検出菌種および検出率をみると、対照群では好・嫌気性菌ともに検出されず、総胆管

Fig. 2 Bacterial counts of the jejunal contents in SD rats after common bile duct obstruction



閉塞後6日群で *Streptococcus* が10例中1例初めて検出された。そして1週群では *E.coli*, *Bacteroides*, *Streptococcus* が10例中各1例、2週群では *Staphylococcus*, *Lactobacillus* が10例中各1例検出されたが、それ以後閉塞期間が延長しても菌種および検出率の増加をみなかった (Table 3)。

総菌数についてみると、好・嫌気性菌ともに1週以後

Table 3 Kinds and incidences of the blood in portal vein in SD rats after common bile duct obstruction

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 weeks |
|--------------------------|---------|---|---|---|---|---|--------|-------|-------|------|-------|-------|---------|
| Anaerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Clostridium perf.</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | — | — | 1/10* |
| <i>Bacteroides</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/10* | — | — | 1/10 | 1/10* | — |
| <i>Lactobacillus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | — | — | 1/10 | 1/10 |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> | — | — | — | — | — | — | 1/10* | — | 1/10 | — | 1/10 | 1/10 | — |
| <i>Streptococcus</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | — | — | — | — | — |
| <i>E. coli</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | 1/10* | 1/10 | 1/10* | — | 1/10 |
| <i>Klebsiella</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | 1/10* | 1/10* |
| <i>Proteus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

1) Figures : No. of rats showing positive culture/No. of rats examined

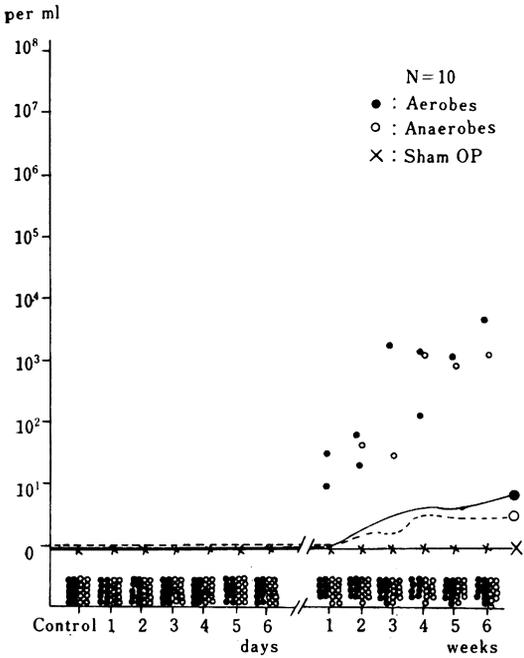
2) — : Negative culture in all rats

3) * : Positive culture in culture bottles

わずかではあるが増加する傾向がみられた。Sham op. 群では門脈血中に細菌を検出し得なかった (Fig. 3)。

D) 胆汁・胆汁の培養でも対照群では好・嫌気性菌ともに検出されておらず、総胆管閉塞5日群で初めて *Staphylococcus* が10例中1例検出され、6日群では *Staphylococcus* および *Lactobacillus* が10例中各1例と好・嫌気性菌が検出され、2週群では *Staphylococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* の好気性菌が10例中各1例, *Bacteroides*, *Lactobacillus* および *Clostridium perf.*

Fig. 3 Bacterial counts of the blood in portal vein in SD rats after common bile duct obstruction



の嫌気性菌が各1例と菌種の増加をみて、以後閉塞期間の延長とともにこの持続が認められた (Table 4)。

総菌数は好・嫌気性菌ともに5日以後わずかではあるが増加傾向を示している。Sham op. 群では細菌を検出してない (Fig. 4)。

2) 肝機能検査

総胆管閉塞群の Total Bilirubin, ALP, LAP の平均

Fig. 4 Bacterial counts of the bile in SD rats after common bile duct obstruction

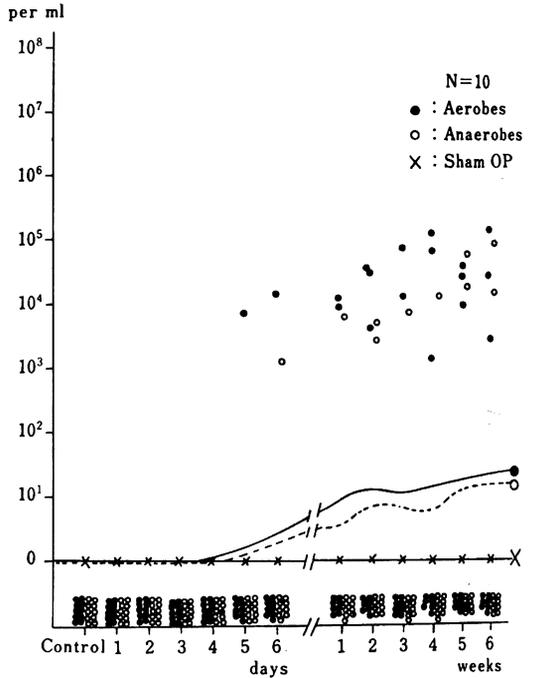


Table 4 Kinds and incidences of the bile in SD rats after common bile duct obstruction

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|---------|------|---|---|---|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | days | | | | | | weeks | | | | | |
| Anaerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Clostridium perf.</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10* | — | — | 1/10 | 1/10* |
| <i>Bacteroides</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | — | 1/10 | 2/10* | 1/10 |
| <i>Lactobacillus</i> | — | — | — | — | — | — | 1/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | — | — | 1/10 |
| <i>Fusobacterium</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10* | — | — |
| Aerobes | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus</i> | — | — | — | — | — | 1/10 | 1/10 | — | 1/10 | — | 1/10 | 1/10 | 1/10 |
| <i>Streptococcus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10* | 1/10 | — | — | — |
| <i>E. coli</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | 1/10 | 2/10* | 2/10* | 1/10 | 2/10* |
| <i>Klebsiella</i> | — | — | — | — | — | — | — | 1/10 | — | — | 1/10 | 2/10* | 2/10* |
| <i>Proteus</i> | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1/10* | — | — |

1) Figures : No. of rats showing positive culture/No. of rats examined
 2) — : Negative culture in all rats
 3) * : Positive culture in culture bottles

Table 5 Liver function following common bile duct obstruction (N=5)

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 weeks |
|--------------------|---------|-----|-----|-----|-----|------|--------|------|------|------|-----|-----|---------|
| T.bilirubin(mg/dl) | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 0.3 | 1.5 | 4.2 | 3.9 | 3.2 | 11.3 | 12.0 | 10.8 | 13.2 | 11.1 | 6.0 | 6.1 | 4.2 |
| SD | 0.2 | 0.3 | 1.4 | 1.6 | 1.4 | 2.1 | 0.7 | 2.9 | 2.0 | 1.5 | 2.6 | 2.3 | 2.6 |
| ALP (KAU) | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 60 | 105 | 110 | 83 | 93 | 94 | 105 | 120 | 145 | 157 | 135 | 126 | 128 |
| SD | 13 | 15 | 17 | 7 | 9 | 9 | 15 | 20 | 24 | 27 | 20 | 26 | 20 |
| LAP (U) | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 97 | 176 | 138 | 130 | 110 | 141 | 142 | 152 | 170 | 145 | 146 | 129 | 135 |
| SD | 10 | 21 | 27 | 6 | 22 | 21 | 23 | 37 | 20 | 26 | 16 | 18 | 19 |
| s-GOT (U) | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 135 | 675 | 702 | 600 | 429 | 420 | 302 | 226 | 335 | 211 | 175 | 183 | 173 |
| SD | 27 | 150 | 125 | 136 | 100 | 80 | 103 | 73 | 109 | 59 | 74 | 63 | 40 |
| s-GPT (U) | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 30 | 357 | 350 | 159 | 98 | 147 | 109 | 54 | 45 | 57 | 37 | 97 | 69 |
| SD | 10 | 75 | 106 | 27 | 16 | 37 | 18 | 25 | 17 | 20 | 6 | 18 | 32 |

Table 6 Histological changes in liver tissue following common bile duct obstruction (N=5)

| | Control | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 weeks |
|---------------------------------|---------|---|---|-----|---|---|--------|---|---|---|---|---|---------|
| Glisson's capsule | | | | | | | | | | | | | |
| Inflammatory cells | — | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Enlargement | — | ± | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Fibrosis | — | — | — | — | — | — | ± | + | + | + | + | + | + |
| Bile duct hyperplasia | — | ± | ± | ±~+ | ± | + | + | + | + | + | + | + | + |
| " dilatation | — | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Injury to the limiting membrane | — | — | — | — | — | — | — | + | + | + | + | + | + |
| Hepatic lobules | | | | | | | | | | | | | |
| Inflammatory cells | — | — | — | — | — | — | ± | + | + | + | + | + | + |
| Hepatic cells degeneration | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | + | + |
| " necrosis | — | — | — | — | — | — | ± | + | + | + | + | + | + |
| Fibrosis | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ± | + | + |
| Increase in Kupffer's cells | — | — | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Pus cells | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ± | ± |

値をみると、総胆管閉塞後徐々に上昇し、2週群でほぼ最高値となり、以後は低下する傾向がみられ、黄疸が長期にわたってもそれと平行して上昇していない。GOT、GPTは総胆管閉塞後1~2日群で最高値に達し、以後は低下傾向を示したが、対照群と比較して有意に高かった (Table 5)。

3) 肝の組織学的変化

総胆管閉塞後5日群までは、グリッソン鞘に軽度の細胞浸潤と細胆管の増生、拡張が認められたが、肝細胞の変性や壊死像は著明でなかった。しかし、1週群ではグリッソン鞘内に軽度の線維化と肝小葉類洞内に細胞浸潤が認

められ、2週群ではさらにこれらが増強した。4週群では細胆管の増生、拡張が著明となり、小葉内類洞の細胞浸潤や細胆管周囲の線維化も認められるに至り、5週群以後はこれらの変化が高度となった (Table 6)。

総括ならびに考案

閉塞性黄疸例において、胆管炎が発生することは広く知られている。そしてこの胆管炎を惹起する要因として、腸内細菌による感染が重要であり、またその感染経路に関しては、古くから上行性、リンパ行性そして血行性感染が考えられている。

上行性感染説は、1890年 GILBERT ら³⁾がチフス菌の

胆道内侵入経路として、十二指腸を經由して総胆管内を上行したとする考えに初まったが、BAUMGÄRTEL³²⁾は胃無酸症をとりあげて、下部腸管由来の細菌叢が十二指腸に上行して、総胆管内に逆行性に侵入してくると述べている。しかしMEYER³²⁾は兎の十二指腸に細菌を注入しても、胆汁中に検出しなかったとし、PATEY³³⁾は兎の十二指腸を不完全狭窄の状態にして*Clostridium welchii*を注入すると、多くは肝臓および胆嚢から回収されたが、胆汁中には少量しか認められないとして、総胆管を上行しての細菌の侵入を否定した。そして近年は、この上行性感染はありえないとした報告が多い³⁴⁻³⁶⁾。

リンパ行性感染説は、1918年GRAHAM³⁷⁾、1923年PETERMAN³⁸⁾により主張され、いったん門脈性に細菌が肝臓に達したのち、リンパ管を通り胆道に侵入しているが、WINKENWERDER³⁹⁾は、猫の実験から肝臓と胆嚢の間にリンパの関連はないと述べ、PATEY³³⁾はリンパの流れから逆であるとしてこれを否定した。

またDINEEN²²⁾は、モルモットの総胆管付近の腹膜にIndian Inkを注入し、KUNE⁴⁰⁾は同部に細菌を注入したが、両者とも肝臓、胆道にこれを証明し得なかったとして、腹膜から直接リンパ行性に胆道に達する経路を否定し、総胆管結紮時の胆汁内細菌の由来はリンパ行性ではないだろうと述べている。

血行性感染説は、大循環からの経路と門脈行性に分かれるが、ROSENOW⁴¹⁾は歯あるいは扁桃から病巣感染由来の細菌が、胆汁内に侵入してくると述べ、ILLINGWORTH⁴²⁾もこれを支持している。そしてKUNE⁴⁰⁾は、腸管の細菌がリンパ管を通り頸静脈に入るか、食道あるいは肛門から直接大循環に入って胆汁内に侵入する経路を記載しているが、DINEEN²²⁾はモルモットの耳静脈から*E. coli*を大量に注入すると、総胆管結紮群、非結紮群ともに胆汁中にこれを認めるが、非結紮群では3日後には微量の検出にとどまるとし、また微量の*E. coli*注入ではわずかな検出にとどまると述べている。

そしてKUNE⁴⁰⁾は、*E. coli*を腸管に接種した際にみられる大循環の菌血症は、門脈血の菌血症に由来したのものとしており、胆汁中の細菌は腸内細菌が門脈血を介して肝臓に到達し、胆汁中に排泄されたものと報告している。この門脈行性説は、1905年MOYNIHAN⁴³⁾が*Salmonella typhi*、*E. coli*の胆汁中侵入経路としてすでに述べ、これには腸管壁の炎症性あるいは潰瘍性病変を伴っていることが、門脈血中侵入に必要なこととしている。そして門脈血由来の細菌は肝臓のKupffer細胞で破壊され、少量の細菌しか胆汁中には移行しないと述べているが、PATEY³³⁾は兎の門脈血に*Clostridium welchii*を注入して、胆汁中からこれを認めたことによ

り、肝臓は細菌に対して有効な濾過効果を示さないと報告している。一方、DINEEN²²⁾はモルモットの総胆管結紮群と非結紮群の門脈血中に細菌を注入して、前者は後者より肝臓および胆汁中に細菌の検出が高いとし、胆汁うっ滞時に細菌の増殖が起り、肝臓での白血球による喰食ができず胆管炎に至ると述べ、ONG³⁵⁾、CHOU³⁸⁾も同じく閉塞性黄疸時の細菌由来を門脈行性としている。また、SHATTEN⁴⁴⁾は臨床例25例の門脈血を培養して8例に細菌を認め、そのうち7例は胆道疾患であったと報告し、LYKKEGAARD NIELSEN⁴⁵⁾は広範囲の腹部手術、腸管粘膜の病変、化学的腹膜炎および上部小腸に細菌が停滞した際などの非生理的な状態では、細菌が腸管壁の防壁を通過して門脈内に侵入しているとしている。

そこで著者はSDラットを用いて実験的に閉塞性黄疸を作製し、とくに十二指腸および空腸上部の細菌叢の変化から、門脈行性による胆道内細菌の侵入経路を検討した。

SDラットの対照群における十二指腸内容物からは、*Staphylococcus*と*Streptococcus*だけが検出されており、菌数は 10^8 /ml台であった。また、空腸内容物からも*Staphylococcus*と*Streptococcus*で、菌数も 10^4 /ml台とほぼ十二指腸に類似の傾向を示した。動物の消化管内細菌叢については、これまでに多くの報告があるが、前島⁴⁶⁾は4~5週令マウスの胃および腸管内容物の細菌叢について検索し、*Enterobacter*、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Bacteroides*を主に腸管下部に検出し、*Lactobacillus*、Yeastsは胃および小腸に常在することはないと報告している。しかし、SMITH⁴⁷⁾はラットの上部小腸から*Streptococcus* 10^8 /g、*Lactobacillus* 10^7 /g、Yeasts 10^8 /g 検出されたと述べ、DUBOS⁴⁸⁾はNCS miceの上部小腸を検索して、*Lactobacillus*、*Streptococcus*を認めるが、食飼による菌数の変化が起るとしている。著者のSDラットの検索では*Lactobacillus*、Yeastsを対照群の上部小腸に検出しなかったが、飼育環境によるものと思われた。

SDラットでの閉塞性黄疸作製後2日群で、十二指腸にグラム陽性球菌と空*E. coli*、*Proteus*、腸ではさらに*Klebsiella*が検出されており、総菌数はともに 10^8 /mlと増加した。そして4日群で初めて十二指腸に*Lactobacillus*と*Clostridium perf.*、空腸では*Bacteroides*の嫌気性菌が検出され、以後は好・嫌気性菌ともに多彩となっている。総菌数は好気性菌では4日群でいったん減少するが、以後閉塞期間の延長にとまって 10^8 /ml台まで増加した。嫌気性菌は4日群で出現後、ほぼ好気性菌と同様な増加傾向を示した。十二指腸、空腸ともに総胆管閉塞1~2日群で菌数の一時的な増加をみるが、

これは Sham op. 群における上部消化管総菌数の変動から、総胆管の手術操作や麻酔の影響による腸管麻痺が、細菌のうっ滞増殖を惹起するものと推察され、DIXON⁴⁹⁾の小腸内細菌の増減は腸管の蠕動に支配されているとする説からも理解される。上部腸管の細菌叢は閉塞性黄疸作製とともに変化した。MENGUY⁵⁰⁾は幽門結紮によりラットの胃分泌を検討して、総胆管結紮切離で胃液容量、酸度いずれも低下することを認め、また NAHRWOLD⁵¹⁾は小腸から胆汁を除くと、胃分泌の腸相が低下することを指摘した。そして BEAMER⁵²⁾は胆汁が腸内に存在すると胃分泌は促進すると述べ、KAMALOV⁵³⁾は胆嚢切除で胆汁が持続的に腸内に流れるようになると、胃分泌が亢進するとしている。このように胆道系と胃液分泌とは密接な関係があるようであるが、BAUMGÄRTEL⁵⁴⁾は胃液酸度により腸内細菌は大きく影響されると報告している。一方、CREGAN⁵⁴⁾は胃分泌に小腸の抗菌機構は依存しないと、田村⁵⁵⁾は胆道疾患群で上部腸管にグラム陰性菌が多数検出されるとして腸管内の pH、消化液の殺菌作用、および腸管の蠕動がこの分布を規定していると述べている。

本問⁵⁶⁾は、腸内には多数の菌が定着しており、動物の種類や年齢によって菌種が異なり、宿主は生後これらの菌の定着とともに菌体成分によって感作され、同時にそれによって抵抗性を獲得し、またこれらの常在菌が細菌叢を形成して、他から侵入した病原菌に対し防御する機構となるが、腸管内において細菌の環境条件である酸化還元電位、pH などが乱されることにより、他の経路で侵入した細菌の増殖を促すことになると述べている。従って胆汁が腸管に流入しない条件下では、上部腸管内常在菌の環境の破壊により、容易に下部腸管から細菌の上行を許すと同時に、上部腸管も回腸下部と同様な環境となり、そこに病的細菌叢を形成したものと推察される。そして嫌気性菌の発育する環境も、好気性菌にひき続き起っているものと推察された。

大西⁵⁷⁾は、ラットの総胆管を脾管合流部より末梢側で結紮して、実験的閉塞性黄疸兼脾炎を作製し、十二指腸内容を検索しているが、結紮8時間ですでに正常では証明されていない *E. coli*, *Staphylococcus*, *Clostridium welchii*, *Bacteroides* を 10^{3-5} /ml 台認めると述べているが、著者の成績では *Clostridium perf.*, *Bacteroides* を4日群以後に認めていることから、腸内細菌の生棲に胆汁も大きな役割をはたしていることがうかがい知れる。また松倉⁵⁸⁾は、家兎の胆道を閉塞すると12時間後には *E. coli*, *Enterococcus* が上部小腸から十二指腸にまで上行し、24時間後は胃においても検出されており、その際大腸菌数は増加するが腸球菌は逆に減少して

Dysbacterie の状態を招来するとし、Deoxychol 酸を経口投与すると大腸菌数の増加が阻止され、腸球菌は増加し正常の家兎の腸内細菌叢に接近するとして、胆汁中胆汁酸の影響を述べている。しかし PORTMAN⁵⁹⁾は、*E. coli* を胆汁酸培地で継代培養すると、増殖が促進されると述べ、真下⁶⁰⁾はこれを追試して同様な結果を得たと報告している。従って胆汁酸と腸内細菌の発育に関しては、なお検討を要するものと思われる。

対照群 SD ラットの門脈血からは、著者の検索で好・嫌気性菌ともに検出していないが、FREEDMAN⁶¹⁾はラットで、TAYLOR⁶²⁾, ORLOFF⁶³⁾は臨床で同様に門脈血の細菌を検索して無菌であるとしている。そして著者の閉塞性黄疸作製後の門脈血では、1週間後から *Bacteroides*, *Streptococcus* および *E. coli* などが、それぞれ単独で検出され、菌数もわずかではあるが増加傾向が認められた。SHATTEN⁴⁴⁾は胆道疾患において、門脈血から細菌を高頻度で認めたと述べ、BODEN⁶⁴⁾, BROOKE⁶⁵⁾は潰瘍性大腸炎の際、門脈血から細菌を検出したとしている。ここで問題となるのは、正常腸内細菌叢の細菌が、腸管壁を通過して門脈血に侵入しているかどうかということであるが、KUNE²⁴⁾は生体では正常状態においても、腸管から常に細菌が門脈を経て肝臓に達しているとしている。しかしこれに関しては、実験的および臨床的にも、なんら証明がなされていない。OCHSNER⁶⁶⁾は、肝膿瘍の575例中197例(34.2%)は化膿性虫垂炎から門脈血を経由しているとし、OSTERMILLER⁶⁷⁾は腹部臓器の感染が門脈を経て肝膿瘍を起していると述べ、大西⁵⁷⁾は実験的閉塞性黄疸兼脾炎作製後8時間で、門脈血中 *E. coli*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium welchii*, *Bacteroides* を 10^{1-4} /ml 検出したとしていることから、病的状態においては、門脈血中に細菌が侵入することは間違いない。SEARS⁶⁸⁾は腸内大腸菌について定住菌と一過性菌との関係を述べ、定住菌は腸管に防御的役割を持っているとし、また、BAUMGÄRTEL⁵⁴⁾は一過性菌は宿主と調和のある共生関係が存在しないため、局所に炎症性病変を起すと述べていることから、著者が認めたとおり閉塞性黄疸時の上部腸管内に細菌の増殖が起り、そして門脈内への細菌の侵入を招来しているものと推察された。

胆汁中の細菌は SD ラットの対照群で検出されていない。胆汁は無菌であると古くから言われており、CSENDES⁶⁹⁾の臨床における検索でも、胆汁は無菌であると報告している。しかし KUNE²⁴⁾は、正常の胆汁中にも細菌は存在するが、これらは極めて微々たるもので、普通の細菌培養法では無菌の胆汁とみなされていると推論している。閉塞性黄疸作製後の胆汁についてみると、著

者の成績では6日群で *Staphylococcus* 1週群で *E. coli*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* などが検出され、総菌数は 10^4 /ml 台と微量ではあるが漸増傾向がみられた。KUNE⁴⁰⁾ はモルモットの総胆管結紮後5例中2例に細菌を胆汁に証明しており、大西⁵⁷⁾はラットによる閉塞性黄疸兼肺炎作製後、胆汁中に好・嫌気性菌ともに 10^3 /ml 台認め、菌種は *Staphylococcus*, *E. coli*, *Lactobacillus*, *Clostridium welchii* の順で、とくに *Staphylococcus* の検出率が高いと報告している。著者の胆汁中細菌は、門脈中細菌の種類と出現時期がほぼ一致していることから、ラットの閉塞性黄疸作製時の胆汁中細菌を門脈血由来とみなし、KUNE²⁴⁾⁴⁰⁾ の考えを支持するものとなった。

ここで問題となることは、腸管壁から侵入した細菌が門脈血に入り、肝細胞を通して胆汁内へ排出されるか、または、いったん大循環に入って動脈性に細菌が胆嚢壁、総胆管あるいは肝の網細胆管を通して胆汁内に侵入するのかわかるが、いずれも不明である。しかし STEINER⁷⁰⁾は、ラットの閉塞性黄疸作製後 mercuric sulphide を胆管内に注入して電顕で調べた結果、これは胆管細胞を通して胆管周囲血管および Sinusoid に運ばれるとし、これより CHOU²³⁾ は胆管閉塞のため、胆管の自然は抵抗力が障害されていることから、細菌は逆方向すなわち門脈血から胆管内に侵入するのであろうと述べている。

DINEEN²²⁾ はモルモットの総胆管結紮後、耳静脈と門脈血中に細菌を注入して胆汁内細菌を検索した結果、門脈血中に注入したほうがより胆道感染が起きやすいとしている。しかし、LYKKEGAARD NIELSEN⁷¹⁾は兎の実験から感染経路は血行性であるとし、その経路にも2つあり、1つは動脈性に胆嚢壁や総胆管壁から侵入する経路と、もう1つは細菌が肝臓内に停滞した後、胆汁内に排泄される経路であると述べているが、後者の説に関して西岡⁷²⁾は、閉塞性黄疸例を良性疾患と悪性疾患に分けて検討し、経皮的胆管穿刺を行なった悪性疾患例では、SCOTT¹⁵⁾とほぼ同様16.3%の胆汁中細菌の検出にすぎなかったが、同例の経皮的胆管ドレナージ中では88.4%と高率に腸内細菌を認めていることから、胆管内圧の低下で肝臓内にうっ滞していた細菌が胆汁外液中に流出してくるものとしていることから、著者が考える門脈行性の胆汁中細菌由来をうらづけるものである。

胆管炎時の細菌は、多く好気性腸内細菌で占められているが⁷³⁻⁷⁶⁾、胆汁中細菌が腸管由来であるならば、嫌気性菌をより高頻度に検出しなければならない。近年嫌気性菌の培養技術の進歩により、臨床においても嫌気性菌が高率に検出されたし⁷⁷⁻⁸⁰⁾、著者の閉塞性黄疸時の胆汁

中嫌気性菌の出現状態を納得させるものである。

胆管炎の検討に際し、動物の種類、そして検出菌数および菌種、また、単独感染か混合感染かによって経過が異なってくる。CHOU²³⁾ は総胆管結紮後、門脈血内に *E. coli* を注入すると、家兎は細菌に対する抵抗力がなく早期に死亡し、ラットはこれに強いと述べている。また、LYKKEGAARD NIELSEN⁸¹⁾は家兎の総胆管を結紮して、静脈内に *E. coli* を注入後の総胆管内への移行を検討した結果、総胆管胆汁中 *E. coli* 10^6 /ml 以下では死亡せず、肝膿瘍の発生もみなかったとし、また、好・嫌気性菌の単独注入および両者を混合注入した場合、単独注入では17%の肝膿瘍を発生したが死亡はなく、*E. coli* と *Bacteroides* の混合注入では42%の死亡率にのぼり、生存例の86%に肝膿瘍を認めたと報告し、胆汁中の嫌気性菌の意義を強調している。由良⁸⁰⁾は胆道内で嫌気性菌は単独では毒性を示すことは少なく、混合感染をきたした好気性菌の種類によって病原性を示すので、これはその発育環境における酸化還元電位の変化に左右されると述べている。著者の成績でも、胆汁内嫌気性菌は全例とも好気性菌とともに検出されており、由良⁸⁰⁾の報告に一致するものである。

閉塞性黄疸時の細菌による胆管炎を肝機能面からみると、CHINSKY⁸²⁾はダイコクネズミの胆道閉塞後6時間ですでに GOT, GPT 活性値の上昇をみているが、組織学的には肝の異常が認められておらず、閉塞解除により正常に戻ったと報告している。このような胆汁うっ滞そのものが酵素活性値を上昇させるという考え方の他に、武内⁸³⁾は犬の胆道閉塞で、活性値の強いものでは肝細胞障害がみられたことから、胆汁うっ滞の結果、2次的に肝細胞障害が起り、酵素の血中逸脱をきたし活性値の上昇をきたすと述べている。著者の成績でも閉塞後1日群で血清中の GOT, GPT の急激な上昇をみるが、肝組織には大きな変化はなく、CHINSKY⁸²⁾の述べるとおり単に胆汁うっ滞で酵素の活性値の上昇が起ったものと思われる。しかし、6日群でグ翰内炎症細胞の増加、とくに門脈域の細胞浸潤がみられ、グ翰の拡大、胆管の拡張と限界板損傷などの変化が出現し、肝小葉の細胞の壊死も認められており、この時期の血清中の GOT, GPT の上昇は、武内⁸³⁾の述べる肝細胞障害が原因となっていることも推察される。そして肝機能、肝組織の変化が胆汁内細菌の出現と時期を一にしていることから、閉塞性黄疸時の胆管炎の発生を、細菌性門脈炎から波及した肝・胆道系の細菌感染とする説に1つの裏付けを与えたものと考えられる。この際の肝組織の変化に胆汁酸を初めとする化学的物質^{84,85)}、胆管内圧の上昇による循環障害⁸⁶⁻⁸⁸⁾などがこれに加味されているが、この状態におい

で致命的になるのは、多くの報告にみるとおり胆管炎で、肝膿瘍からついには菌血症で死亡している症例があることから^{20, 67, 89-93}、細菌を第1義的に考えてこれに対処する必要がある。また、胆汁中細菌は起炎性を有するとされる遊離胆汁酸^{11, 94}、および2次の胆汁酸を胆道内で生成し、胆管炎をさらに助長させていることが推察されているため⁹⁵⁻⁹⁸、閉塞性黄疸時は腸内細菌濃の変動から目を向けて、胆管炎の解決を計るべきものと考えられた。

結 語

閉塞性黄疸時における胆管炎を検討するために、SD系ラットの総胆管を結紮切離し、十二指腸、上部空腸の細菌叢および門脈血、胆汁中細菌の経日的変動、肝機能と肝組織の相互の関連性を観察して、以下の結論を得た。

1) 対照群における十二指腸、空腸内容物からは、*Staphylococcus* と *Streptococcus* だけが 10^3-4 /ml 台に認められ、門脈血と胆汁からは好・嫌気性菌ともに検出されなかった。

2) 総胆管閉塞2日群は、手術侵襲の影響で十二指腸に *Staphylococcus* と *Streptococcus* のほか *E. coli*, *Proteus* が検出され、空腸ではさらに *Klebsiella* をみている。4日群よりこれら好気性菌以外に十二指腸では *Lactobacillus* と *Clostridium perf.*, 空腸では *Bacteroides* などの嫌気性菌を検出し、以後両部位で好・嫌気性菌とも経日的に多彩となり、菌数も漸増して 10^6 /ml 台に達した。

3) 門脈血では総胆管閉塞1週群から *Bacteroides*, *Streptococcus* および *E. coli* などがそれぞれ単独で検出され、総菌数もわずかではあるが増加傾向が認められた。

4) 胆汁中細菌は総胆管閉塞6日群で *Staphylococcus* が初めて検出され、1週群では *E. coli*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* の好・嫌気性菌が認められ、以後菌種および検出率ともに増加し、総菌数も 10^1 /ml 台と微量ではあるが漸増傾向がみられた。

5) 以上から、閉塞性黄疸とともに上部腸管内に細菌の増加が認められ、門脈血および胆汁からもそれと類似の細菌が検出されている。また同時に GOT, GPT の上昇と門脈域の細胞浸潤も著明となっていることから、閉塞性黄疸時の胆管炎は、腸内常在菌が上部腸管内で増殖し、そして門脈血内に侵入した後、肝臓に達し胆道内に排泄されて発生しているものと推察した。

本論文の要旨は昭和48年10月、第20回日本化学療法学会東日本支部総会、昭和51年2月、第6回嫌気性菌感染症研究会、昭和51年10月、第18回日本消化

器病学会秋季大会において発表した。

稿を終るにのぞみ、ご校閲を賜った坂部 孝教授に深く感謝の意を表し、終始ご指導、ご助言いただいた恩師石山俊次前教授、西岡伸也講師、ご協力くださった肝胆道班、化学療法班、そして教室の各位に心からお礼申し上げます。

参考文献

- 1) CHARCOT, J. M.: 18). DOW から引用
- 2) REYNOLDS, B. M. & E. L. DARGAN: Acute obstructive cholangitis. *Ann. Surg.* 150: 229~303, 1959
- 3) GILBERT, A. & J. GIRODE: Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. *Sem. Méd.* 10: 413, 1890
- 4) NAUNYN, B.: 60) 真下らから引用
- 5) ANDREWS, E. & L. D. HENRY: Bacteriology of normal and diseased gallbladders. *Arch. Int. Med.* 56: 1171~1188, 1935
- 6) WOLFER, J. A.: The rôle of the pancreatic juice in the production of gallbladder disease. *Surg. Gynec. Obst.* 53: 433~447, 1931
- 7) POPPER, H. L.: Pankreassaft in den Gallenwegen. *Arch. F. Klin. Chir.* 175: 660~695, 1933
- 8) ARONSOHN, H. G. & E. ANDREWS: Experimental cholecystitis. *Surg. Gynec. Obst.* 66: 748~768, 1938
- 9) WOMACK, N. A. & E. M. BRICKER: Pathogenesis of cholecystitis. *Arch. Surg.* 44: 658~676, 1940
- 10) WEISMANN, R. E. & J. R. McDONALD: Cholecystitis. *Arch. Path.* 45: 639~657, 1948
- 11) GLIECMAN, P. B.; R. H. PALMER & A. KAPPAS: Steroid fever and inflammation. *Arch. Int. Med.* 114: 46~58, 1964
- 12) 三宅 博, 鍛塚登喜郎, 中村義彦, 松尾博之, 為末紀元, 小玉益生, 小笹剛一, 村越敏男, 吉幸田直: 胆石生成機序に関して. *最新医学* 14: 3088~3103, 1959
- 13) 松倉 三郎, 他: 胆石, 胆嚢炎の臨床的並びに実験的研究. *日外誌* 57: 703~705, 1956
- 14) 石橋幸雄, 他: 胆嚢炎の病理. *臨床の日本* 2: 562~568, 1956
- 15) SCOTT, A. J. & G. A. KHAN: Origin of bacteria in bile duct bile. *Lancet* ii: 790~792, 1967
- 16) EDLUND, Y. A.; B. O. MOLLSTEDT & O. OUCHTERLONG: Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the gallbladder and liver. *Acta Chir. Scand.* 116: 461~467, 1958
- 17) HINCHEY, E. J. & C. E. COUPER: Acute obstructive suppurative cholangitis. *Am. J. Surg.* 117: 62~68, 1969
- 18) DOW, R. W. & S. M. LINDENAUER: Acute ob-

- structive cholangitis. *Ann. Surg.* 169 : 272~276, 1969
- 19) MAKI, T.: Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone. *Ann. Surg.* 164 : 90~100, 1966
- 20) 板谷博之: 急性閉塞性化膿性胆管炎. *日本医事新報* 2720 : 16~20, 1976
- 21) 菅原克彦, 田島芳雄, 玉能正悦, 柏井昭良, 三谷進, 河野信博: 胆管炎の臨床. *臨床外科* 27 : 1061~1070, 1972
- 22) DINEEN, P.: The importance of the route of infection in experimental biliary tract obstruction. *Surg. Gyn. Obst.* 119 : 1001~1008, 1964
- 23) CHOU, S. T. & J. B. GIBSON : Experimental cholangitis and cholelithiasis. *Brit. J. Exp. Path.* 49 : 565~573, 1968
- 24) KUNE, G. A.: Current practice of biliary surgery. Little, Brown and Company, Boston, 1972
- 25) 福見秀雄: 病原微生物, 細菌編. 医学書院 1962
- 26) Eiken Manual 日本栄養化学発行, 1967
- 27) 鈴木祥一郎: 臨床材料より嫌気性菌の分離培養手技. *モダンメディア* 3 : 322~328, 1957
- 28) 小酒井望, 鈴木祥一郎編: 嫌気性菌と嫌気性菌症. 医学書院, 第1版, 1968
- 29) 小酒井望: 臨床細菌検査における嫌気性菌. *最新医学* 19 : 2499~2505, 1964
- 30) ROBERT, S. B. *et al.*: BERGEY'S manual of determinative bacteriology. 7th Ed. The Williams & Wilkins Company, 1957
- 31) BAUMGÄRTEL, T.: Physiologie und Pathologie der Darmflora. *Dtsch. Med. Wschr.* 77 : 1309~1311, 1952
- 32) MEYER, K. F. ; N. M. NEILSON & M. L. FEUSIER: The mechanism of gallbladder infection in laboratory animals. *J. Infect. Dis.* 28 : 456~509, 1921
- 33) PATEY, D. H. & L. E. H. WHITBY : The paths of gallbladder infection. *Brit. J. Surg.* 20 : 580~589, 1933
- 34) COOK, J. ; P. C. HOU, H. C. HO & A. J. S. McFADZEAN : Recurrent pyogenic cholangitis. *Brit. J. Surg.* 42 : 188~203, 1954
- 35) ONG, G. B.: A study of recurrent pyogenic cholangitis. *Arch. Surg.* 84 : 199~225, 1962
- 36) STOCK, F. E. & J. H. Y. FUNG.: Oriental cholangiohepatitis. *Arch. Surg.* 84 : 409~412, 1962
- 37) GRAHAM, E. A.: Hepatitis. A constant accompaniment of cholecystitis. *Surg. Gynec. & Obst.* 26 : 521~537, 1918
- 38) PETERMAN, M. G.: Cholecystitis and its complications. *Surg. Gynec. Obst.* 36 : 522~541, 1923
- 39) WINKENWERDER, W. L.: A study of the lymphatics of the gallbladder of the cat. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 41 : 226~238, 1927
- 40) KUNE, G. A. ; J. HIBBERD & R. MORAHAN : The development of biliary infection. *Med. J. Aust.* 1 : 301~303, 1974
- 41) ROSENOW, E. C.: Focal infection and elective localization of bacteria in appendicitis, ulcer of the stomach, cholecystitis, and pancreatitis. *Surg. Gyn. Obst.* 33 : 19~26, 1921
- 42) ILLINGWORTH, C. F. W.: Types of gall-bladder infection. *Brit. J. Surg.* 15 : 221~228, 1928
- 43) MOYNIHAN, B.: The gall-bladder and its infections. *Brit. Med. J.* 1 : 3496~3503, 1928
- 44) SCHATTEN, W. E. ; J. D. DESPREZ & W. D. HOLDEN : A bacteriologic study of portal-vein blood in man. *Arch. Surg.* 71 : 404~409, 1955
- 45) LYKKEGAARD NIELSEN, M.: Route of infection in extrahepatic biliary tract disease. *Scand. J. Gastroent. Suppl.* 37 : 11~16, 1976
- 46) 前島一淑, 前島房子, 田嶋嘉雄: マウスの消化管内細菌に関する検索. *実験動物* 17 : 142~149, 1968
- 47) SMITH, H. W.: Observations on the flora of the alimentary tract of animals and factors affecting its composition. *J. Path. Bact.* 89 : 95~112, 1965
- 48) DUBOS, R. ; R. W. SCHAEGLER, R. COSTELLO, & P. HOET : Indigenous, normal and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 122 : 67~76, 1965
- 49) DIXON, J. M. S.: The fate of bacteria in the small intestine. *J. Path. Bact.* 79 : 131~139, 1960
- 50) MENGUY, R. & E. KOGER : Mechanism of inhibition of gastric secretion in the rat following bile duct ligation. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 101 : 666~668, 1959
- 51) NAHRWOLD, D. L. & M. I. GROSSMAN : Effect of exclusion of bile from the intestine on gastric acid secretion. *Gastroent.* 52 : 667~669, 1967
- 52) BEAMER, W. D. ; M. H. F. FRIEDMAN, J. E. THOMAS & M. E. REHFUSS : The effect of gastric and intestinal instillation of bile on gastric secretion. *Fed. Proc.* 3 : 3, 1944
- 53) KAMALOV, S. A. ; H. SHAY, M. RAYPORT & S. S. FELS : Some observations on gastric secretion in normal rats. *Gastroent.* 3 : 406~413, 1944
- 54) CREGAN, J. ; E. E. DUNLOP & N. J. HAYWARD : The bacterial content of human small intestine in disease of the stomach. *Brit. Med. J.* 2 : 1248~1251, 1953
- 55) 田村金寿: 開腹手術における胃および腸管内細菌叢の研究. *日消会誌* 61 : 169~193, 1964
- 56) 本間 遜: グラム陰性桿菌とその細菌毒性. *外科* 36 : 1410~1415, 1974
- 57) 大西哲夫: 実験的脾炎における好気性菌および嫌気性菌の動態とその意義に関する研究. *名市大医誌* 20 : 595~612, 1969
- 58) 松倉三郎, 代田明郎, 富田一男: 細菌の胆道感染

- について。臨床と研究 42 : 94~109, 1965
- 59) PORTMAN, O. W.; S. SHAH, A. ANTONIS & B. JORGENSEN : Alteration of bile salts by bacteria. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 109 : 959~965, 1962
- 60) 真下啓明, 他 : 胆道感染。治療 47 : 1061~1075, 1965
- 61) FREEDMAN, L. R. : The effect of common bile duct obstruction on susceptibility of the liver to bacterial infection. Yale J. Biol. Med. 35 : 301~317, 1963
- 62) TAYLOR, F. W. : Blood-culture studies of the portal vein. Arch. Surg. 72 : 889~892, 1956
- 63) ORLOFF, M. J.; G. W. PESKIN & H. L. ELLIS : A bacteriologic study of human portal blood. Ann. Surg. 148 : 738~746, 1958
- 64) BODEN, R. W.; J. G. RANKIN, S. J. M. GOULSTONE & W. MORROW : The liver in ulcerative colitis. Lancet 2 : 245~248, 1959
- 65) BROOKE, B. W. & G. SLANEY : Portal bacteremia in ulcerative colitis. Lancet 1 : 1206~1207, 1958
- 66) OCHSNER, A.; M. DEBAKEY & S. MURRAY : Pyogenic abscess of the liver. Amer. J. Surg. 40 : 292~319, 1938
- 67) OSTERMILLER, W. & R. CARTER : Hepatic abscess. Arch. Surg. 94 : 353~356, 1967
- 68) SEARS, H. J. & I. BROWNLEE : Further observation on the persistence of individual strains of *Escherichia coli* in the intestinal tract of man. J. Bact. 63 : 47~57, 1952
- 69) CSENDES, A.; M. FERNANDEZ & P. URIBE : Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. Amer. J. Surg. 129 : 629~631, 1975
- 70) STEINER, J. W.; J. S. CARRUTHERS & S. R. KALIFAT : Disturbance of hydration of cells of rat liver in extrahepatic cholestasis. Virchows Arch. Path. Anat. 336 : 99~114, 1962
- 71) LYKKEGAARD NIELSEN, M. & T. JUSTESEN : Susceptibility of the liver and biliary tract to anaerobic infection in extra-hepatic biliary tract obstruction. Scand. J. Gastroent. 10 : 769~775, 1975
- 72) 西岡伸也 : 閉塞性黄疸例の SBPC 胆汁内移行に関する検討。抗生剤の体内動態と術後感染。リランリン研究会。武田薬品, 1978
- 73) FLEMMA, R. J.; L. M. FLINT, S. OSTERHOUT & W. W. SHINGLETON : Bacteriologic studies of biliary tract infection. Ann. Surg. 166 : 563~572, 1967
- 74) ANDERSON, R. E. & J. T. PRIESTLY : Observations on the bacteriology of choledochal bile. Ann. Surg. 133 : 486~489, 1951
- 75) MASON, G. R. : Bacteriology and antibiotic selection in biliary tract surgery. Arch. Surg. 97 : 533~537, 1968
- 76) ELKELES, G. & P. L. MIRIZZI : A study of the bacteriology of the bile duct in comparison with the other extrahepatic segments of the biliary tract. Ann. Surg. 166 : 360~366, 1942
- 77) SABBAJ, J.; V. L. SUTTER & S. M. FINEGOLD : Anaerobic pyogenic liver abscess. Ann. Intern. Med. 77 : 629~638, 1972
- 78) 代田明郎, 三樹 勝, 吉岡正智, 恩田昌彦, 山下精彦, 関谷宗則, 山本保博, 滝沢隆雄, 山口建次, 本田英世, 山川 秀, 金 徳栄 : 急性胆管炎の病態。臨床成人病 6 : 1209~1225, 1976
- 79) RUBIN, R. H.; M. N. SWARTZ & R. MALT : Hepatic abscess. Changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. Am. J. Med. 57 : 601~610, 1974
- 80) 由良二郎, 品川長夫, 柴田清人 : 肝, 胆道外科とその感染症。日本医事新報 2782 : 8~14, 1977
- 81) LYKKEGAARD NIELSEN, M.; S. ASNAES & T. JUSTESEN : Susceptibility of the liver and biliary tract to anaerobic infection in extrahepatic biliary tract obstruction. Scand. J. Gastroent. 11 : 263~272, 1976
- 82) CHINSKY, M. & S. SHERRY : Serum transaminase as a diagnostic aid. Arch. Int. Med. 99 : 556~568, 1957
- 83) 武内重五郎, 金山隆一 : 肝疾患と酵素。内科 11 : 210~217, 1963
- 84) 石橋幸雄, 胆道の病態生理。外科治療 3 : 336~342, 1960
- 85) HIRSH, E. F. : Relation of the chemical composition of lipids to characteristic tissue lesions. Arch. Path. 31 : 516~527, 1941
- 86) POPPER, H. & P. B. SZANTO : Intrahepatic cholestasis. Gastroenterol. 31 : 683~700, 1956
- 87) SCHAFFNER, F.; D. G. BACCHIN, F. HUTTERER, H. H. SCHARNBECK, L. L. SARKOZI, H. DENK & H. POPPER : Mechanism of cholestasis. Gastroent. 60 : 888~897, 1971
- 88) 石橋幸雄, 渋谷 勲, 他 : 胆管炎症候群。日本医事新報 1797 : 11~19, 1958
- 89) HAUPERT, A. P.; L. C. CAREY, W. E. EVANCS & E. H. ELLISON : Acute suppurative cholangitis. Arch. Surg. 94 : 460~468, 1967
- 90) 大内清太, 小野慶一, 嶋野松朗, 阿部広介, 秋田泰郎, 小田桐充孝 : 急性閉塞性化膿性胆管炎について。外科治療 30 : 469~478, 1974
- 91) FUREY, A. T. : Ascending cholangitis. N. Y. State J. Med. 66 : 1299~1303, 1966
- 92) COLE, W. H. : Suppurative cholangitis. Surg. Clin. N. Amer. 27 : 23~36, 1947
- 93) GLENN, F. & F. G. MOODY : Acute obstructive suppurative cholangitis. Surg. Gyne. Obstet. 113 : 265~273, 1961
- 94) GATCH, W. D.; J. S. BATTERSBY & K. G. WAKIM : The nature and treatment of cholecystitis. JAMA 132 : 119~121, 1946
- 95) NORMAN, A. & M. S. SHORB : Formation of

- deoxycholic and lithocholic acid by human intestinal micro-organisms. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 110 : 552~555, 1962
- 96) LINDSTEDT, S. & A. NORMAN : The excretion of bile acids in rats treated with chemotherapeutics. Acta Physiol. Scand. 38 : 127~134, 1956
- 97) 村越敏男 : 各種腸内細菌による実験的胆嚢炎時の胆汁成分の変化について。福岡医学雑誌 53 : 680~694, 1962
- 98) 西岡伸也 : 胆道外瘻造設時の胆汁酸代謝の検討。日臨外会誌 39 : 680~688, 1978

EXAMINATION ON CHOLANGITIS IN EXPERIMENTAL OBSTRUCTIVE JAUNDICE

TERUTAKE OGUNI

The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

(Director : Prof. TAKASHI SAKABE)

(Instructor : SHINYA NISHIOKA, M. D.)

In order to examine cholangitis in obstructive jaundice, choledochus of SD rat was ligated and separated and time-lapse variation in bacterial flora in duodenum and upper jejunum as well as variation of bacteria of portal blood and bile and the mutual relationship were observed. The following results have been obtained.

1) From the duodenal and jejunal contents in the control group, only 10^{8-4} per ml level of *Staphylococcus* and *Streptococcus* were observed and neither aerobe nor anerobe was detected from portal blood and bile.

2) In the second day group of obstruction of choledochus, because of the influence of surgical invasion, *E. coli* and *Proteus* were detected in duodenum other than *Staphylococcus* and *Streptococcus* and besides, *Klebsiella* was observed in jejunum. From the fourth day group, other than these aerobic bacteria, such anerobic bacteria as *Lactobacillus* and *Clostridium* were detected in duodenum and *Bacteroides* in jejunum and afterwards in the both sites, both aerobes and anerobes became variegated with lapse of time, and also number of bacteria increased gradually till it attained 10^8 per ml level.

3) As for portal blood, from one week group of obstruction of choledochus, *Bacteroides*, *Streptococcus* and *E. coli* were detected alone respectively and total number of bacteria showed increasing tendency although slightly.

4) As for bacteria in bile, *Staphylococcus* was first detected in sixth day group of choledochal obstruction and in a week group, aerobe and anerobe such as *E. coli*, *Klebsiella* and *Lactobacillus* were observed and afterwards, both the kinds of bacteria and detective rate increased. Also total number of bacteria showed gradual increasing tendency, although it was as minute as 10^1 per ml level.

5) From above results, increase of bacteria in upper intestinal tract was observed with production of obstructive jaundice, and the similar bacteria were detected also from portal blood and bile. From simultaneous rise in GOT and GPT as well as marked cellular infiltration in portal area, it has been presumed that cholangitis in case of obstructive jaundice is provoked by the fact that bacteria which are always present in intestine proliferate in the upper intestinal tract and after invading into portal blood, they reach liver and are eliminated into bile duct.