

硫酸抱合型 bilirubin に関する研究

第 2 編

各種肝疾患患者の胆汁中 bilirubin sulfate 分画の臨床的意義

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

渡 部 寛

〔昭和50年5月20日受稿〕

緒 言

Billing ら¹⁾は人の胆汁中色素にalkali-stableで直接 diazo 反応を示し、しかも、水溶性で glucuron 酸を含んでいない抱合型 bilirubin が直接反応を呈する bilirubin のうち5~40%を占めることを報告した。その後、この非 glucuron 酸抱合型 bilirubin については種々の報告^{2) 3) 4)}がある。Isselbacher ら^{2) 3)}は bilirubin sulfate の存在を実証し、Noir ら^{5) 6)}はこの bilirubin sulfate が人の胆汁色素でalkaliに安定な直接 bilirubin のうち10~15%を占めると報告した。一方、bilirubin sulfate の存在を否定する報告^{7) 8)}もあり、Weber & Schalm⁷⁾は正常者の胆汁中には存在しないか、または、殆ど存在しないと、従って bilirubin sulfate は生体の bilirubin 代謝を考える場合意味をなさないと主張した。教室の河合⁹⁾は急性肝炎、肝硬変症ならびに閉塞性黄疸患者の黄疸尿中の bilirubin から bilirubin sulfate 分画を分離し、その実在を証明すると共にその臨床的意義について検討を加えた。

著者は、第一編²¹⁾において、化学的に合成した bilirubin sulfate を Gunn rat に尾静脈より負荷し胆汁中への排泄状態を調べることにより、生理的意義について検討し、bilirubin sulfate は glucuron 酸等による他の抱合を受ける必要なく速やかに胆汁中に排泄されること、および、rat では胆汁中の bilirubin - glucuron 酸 mol 比の低いものほど胆汁中 bilirubin - sulfate mol 比が上昇していることを認め、生体内 bilirubin 代謝を考える上に意義のあることを確認した。そこで本編では、種々の肝疾患患者の胆汁について bilirubin sulfate 分画の占める割合を測定し、諸肝機能検査成績と対比すること

により、bilirubin sulfate の臨床的な意義について再検討することにした。

I. 検索対象

岡山大学医学部附属病院第一内科に入院中の各種肝疾患患者で腹腔鏡、肝生検、血清学的肝機能検査などを併用して診断を確定した胆のう症8例（男5例、女3例）、急性肝炎7例（男4例、女3例）、慢性肝炎9例（男6例、女3例）、肝硬変症7例（男3例、女4例）および Gilbert 症候群4例（男4例、女0例）、計35例（男22例、女13例）の胆汁について測定した。なお、血清学的な肝機能検査成績で異常を認めない岡山大学男子学生8例を健常者とし、これより採取した胆汁について測定し対照とした。

II. 実験方法

1. 胆汁採取法

早期空腹時に十二指腸sondeを経口的に挿入しX線透視により先端が十二指腸下行部に達していることを確認し、olive油20mlを経管的に注入してB胆汁を排泄させたのちC胆汁を採取し、このC胆汁について測定した。

2. 胆汁中硫酸根測定法

胆汁中の硫酸根量は Weber & Schalm の方法⁷⁾にならない測定した。

3. Bilirubin 測定法

胆汁中の bilirubin 量は、硫酸塩析、methanol 抽出後減圧乾固し再び水溶液としたものを Jendrassik-Cleghorn 氏変法により光電比色計 (HITACHI model 101) を用い波長535m μ で測定した。

4. Glucuron 酸測定法

胆汁の ester 型 bilirubin 分画中の glucuron 酸は石館らの Naphthoresorcinol picrate を用いた NaBH₄

Table 3. Bilirubin-sulfate molar ratio and bilirubin-glucuronic acid molar ratio in the bile of human beings with acute hepatitis, and liver function

case No.	sex	age	bilirubin -sulfate molar ratio	bilirubin -glucuronic acid molar ratio	GOT u.	GPT u.	alkaline phosphatase B. L. u.	bilirubin mg/dl	ZnTT u.	TTT u.	γ -globulin g/dl
1	♂	47	0.18	1.73	121	141	1.8	1.03	5	4	1.20
2	♂	28	0.74	1.11	56	120	3.2	3.24	8	3	1.72
3	♂	36	0.63	1.23	62	80	1.2	0.36	4	2	1.59
4	♀	51	0.61	1.56	52	80	1.6	0.74	9	4	1.63
5	♀	21	0.50	1.87	62	100	1.4	1.42	8	3	1.24
6	♂	26	0.04	2.02	240	370	2.3	1.20	6	2	1.11
7	♀	31	0.02	1.92	32	43	2.0	0.72	7	2	1.14
average			0.39±0.28								

Table 4. Bilirubin-sulfate molar ratio and bilirubin-glucuronic acid molar ratio in the bile of human beings with chronic hepatitis, and liver function

case No.	sex	age	bilirubin -sulfate molar ratio	bilirubin -glucuronic acid molar ratio	GOT u.	GPT u.	alkaline phosphatase B. L. u.	bilirubin mg/dl	ZnTT u.	TTT u.	γ -globulin g/dl
1	♀	36	0.17	1.72	25	30	1.5	0.56	7	5	1.06
2	♀	32	0.15	1.82	35	51	2.0	0.65	14	7	1.23
3	♀	34	0.09	1.17	24	44	1.4	0.60	4	1	1.01
4	♂	51	0.31	1.84	57	128	2.0	0.84	13	9	1.98
5	♂	53	0.70	1.29	22	25	2.1	0.61	11	11	2.52
6	♂	43	0.10	1.97	48	39	1.2	0.70	10	4	1.81
7	♂	75	0.26	1.78	72	73	2.0	0.82	4	3	1.76
8	♂	72	0.46	0.93	107	388	3.4	2.32	8	4	1.62
9	♂	22	0.18	1.61	19	24	1.5	0.75	4	4	1.84
average			0.27±0.19								

Table 5. Bilirubin-sulfate molar ratio and bilirubin-glucuronic acid molar ratio in the bile of human beings with liver cirrhosis, and liver function

case No.	sex	age	bilirubin -sulfate molar ratio	bilirubin -glucuronic acid molar ratio	GOT u.	GPT u.	alkaline phosphatase B. L. u.	bilirubin mg/dl	ZnTT u.	TTT u.	γ -globulin g/dl
1	♀	57	0.74	1.03	72	59	1.2	1.23	19	11	1.93
2	♂	29	0.63	0.91	80	67	1.4	0.82	16	7	2.45
3	♂	48	0.61	1.21	63	32	2.0	1.00	20	9	2.18
4	♀	42	0.54	1.52	100	40	1.5	1.42	18	4	2.23
5	♀	68	0.49	0.94	89	78	1.2	0.96	20	9	1.89
6	♂	47	0.21	1.41	121	141	1.0	0.88	14	5	1.94

7 ♀ 30	0.35	1.13	35	23	1.3	0.42	14	6	1.73
average	0.51±0.17								

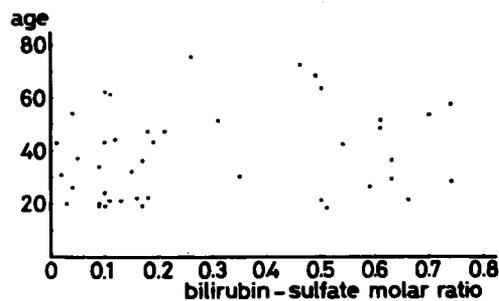
Table 6. Bilirubin-sulfate molar ratio and bilirubin-glucuronic acid molar ratio in the bile of human beings with Gilbert's syndrome, and liver function

case No.	sex	age	bilirubin -sulfate molar ratio	bilirubin -glucuronic acid molar ratio	GOT u.	GPT u.	alkaline phosphatase B. L. u	bilirubin mg/dl	ZnTT u.	TTT u.	γ-globulin g/dl
1	♂	19	0.17	0.88	27	9	3.3	11.56	7	2	1.24
2	♂	26	0.59	1.06	27	30	1.1	3.24	8	4	1.22
3	♂	18	0.51	1.00	17	22	1.6	2.83	8	3	0.93
4	♂	21	0.66	0.71	21	19	1.2	2.01	6	4	0.98
average	0.48±0.19										

III. 実験成績

胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比, bilirubin-glucuron酸mol比の測定結果および血清学的肝機能検査成績は各肝疾患別に表1～6の通りである。

Figure 1. Relation between age and bilirubin - sulfate molar ratio to direct bilirubin in bile.



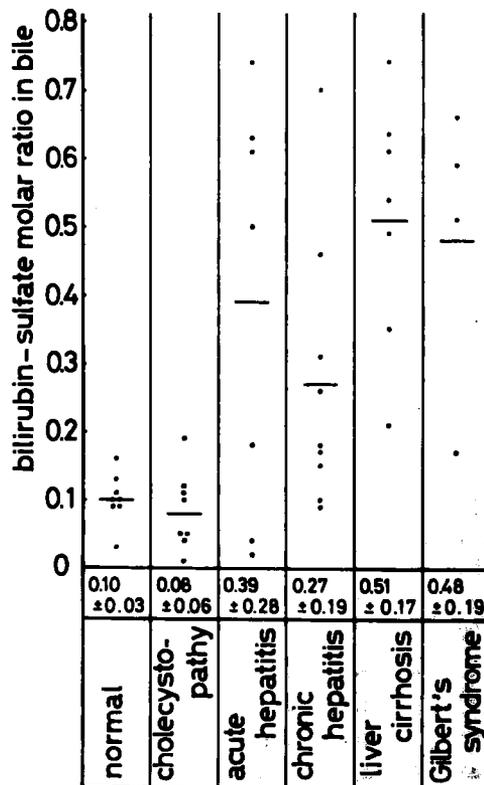
1. 性別bilirubin - 硫酸根mol比

男女の症例数が一定している胆のう症群, 急性肝炎群, 慢性肝炎群ならびに肝硬変症の男18例および女13例の各々のbilirubin - 硫酸根mol比は, 男では0.01~0.74で平均0.30±0.25, 女では0.02~0.74で平均0.30±0.24であり, 両者の間には有意の差は認められなかった。

2. 年齢によるbilirubin - 硫酸根mol比の変化
加齢によるbilirubin - 硫酸根mol比の変化は図1に示したが, 年齢との有意の相関は認められなかった ($r=0.10, p>0.05$).

3. 各種肝疾患別および健常者のbilirubin - 硫酸根mol比 (図2)

Figure 2. Distribution of molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in various liver diseases and normal subjects.



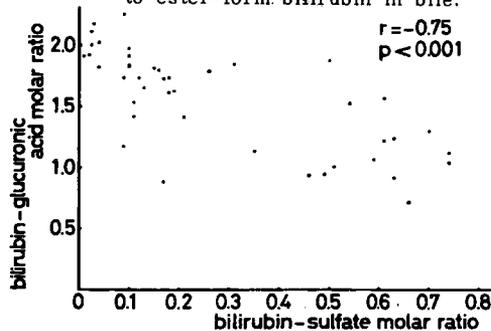
各々の肝疾患別にbilirubin - 硫酸根mol比を測定した結果, 胆のう症群0.01~0.19平均0.08±0.06, 急性肝炎群0.02~0.74平均0.39±0.28, 慢性肝炎群

0.09~0.70平均0.27±0.19, 肝硬変症群0.21~0.74平均0.51±0.17, Gilbert 症候群0.17~0.66平均0.48±0.19, 健常者0.03~0.16平均0.10±0.03であった。健常者に対する各疾患の測定値の有意差を検定すると, 胆のう症群は有意差を認めず, 急性肝炎群は危険率0.05以下で, また, 慢性肝炎群は0.05以下, 肝硬変症群は0.001以下, Gilbert症候群は0.02以下であり, 胆のう症を除く各肝疾患群ではbilirubin - 硫酸根mol比は健常者に比べ有意に高値を示した。

4. 胆汁中bilirubin - glucuron酸mol比とbilirubin - 硫酸根mol比との関係

Bilirubin - glucuron酸mol比とbilirubin - 硫酸根mol比との関係は図3の通りである。両者は相関係数-0.74, 危険率0.1%以下で有意の負の相関を示した。すなわち, bilirubin - glucuron酸mol比の低いものほどbilirubin - 硫酸根mol比は高値を示した。

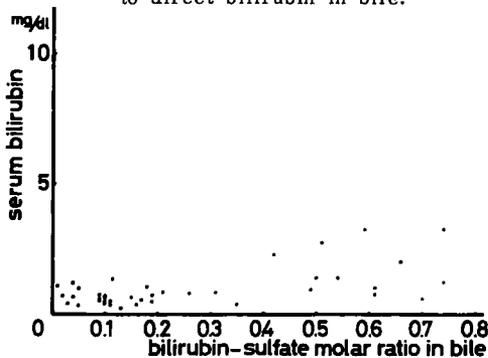
Figure 3. Relation between molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin and molar ratio of glucuronic acid to ester-form bilirubin in bile.



5. 胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と肝機能検査成績との関係

1) 血清bilirubin値との関係 (図4)

Figure 4. Relation between serum bilirubin and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.



胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清総bilirubin値との間には一定した相関関係は認められなかった ($r=0.16$ $p>0.05$).

2) 血清transaminase 活性値との関係

胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清GOT(図5)の上昇度との間には一定した相関関係は認められなかった ($r=0.21$, $p>0.05$). また, 血清GPT(図6)との間にも有意の相関が認められなかった ($r=0.14$, $p>0.05$).

Figure 5. Relation between serum GOT and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

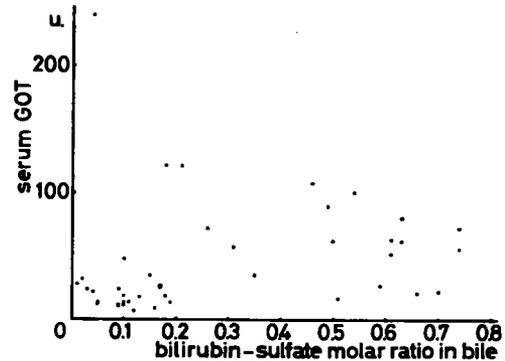
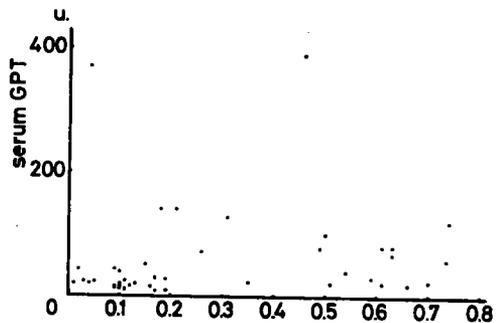


Figure 5. Relation between serum GOT and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.



3) 血清膠質反応との関係

胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清ZnTT (図7)の間には相関係数0.48, 危険率0.1%以下で有意の相関があり, また, 胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清TTT (図8)の間には相関係数0.55, 危険率0.1%以下で有意の相関が認められた。

4) 血清alkaline phosphatase 活性値との関係 (図9)

胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清alkaline phosphatase 値の間には一定した相関関係は認め

られなかった ($r=0.08$, $p>0.05$).

Figure 7. Relation between serum ZnTT and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

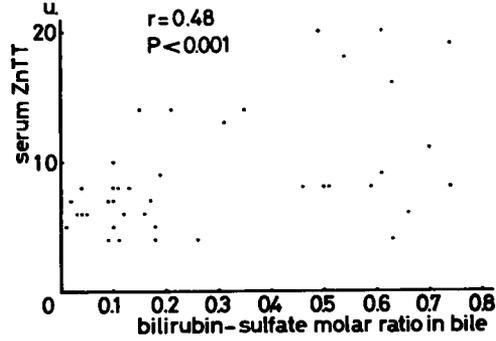


Figure 8. Relation between serum TTT and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

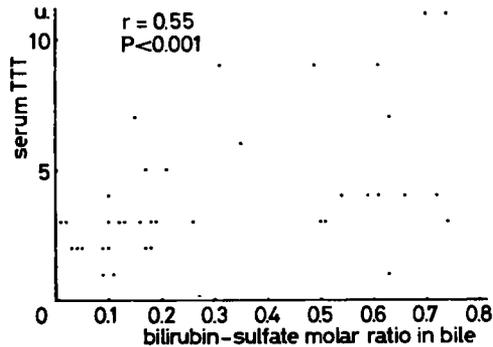
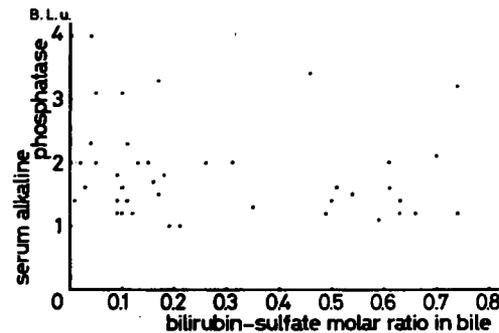


Figure 9. Relation between serum alkaline phosphatase and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

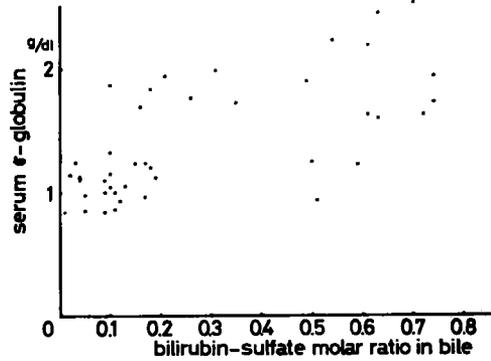


5) 血清 γ -globulin量との関係 (図10)

胆汁中bilirubin - 硫酸根mol比と血清 γ -globulin量の間には相関係数0.60, 危険率0.1%以下で有

意の相関が認められた。

Figure 10. Relation between serum γ -globulin and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile ($r=0.60$, $p<0.001$).



6) Bromsulfalein試験 (BSP test) との関係 (図11)

Figure 11. Relation between BSP test (45') and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

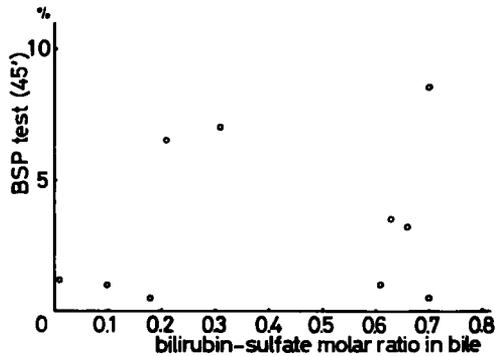


Table 7. BSP test (45') and molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin in bile.

case No.	1	2	3	4		
bilirubin -sulfate molar ratio	0.21	0.70	0.31	0.70		
BSP test % (45')	6.5	8.5	7.0	0.5		
	5	6	7	8	9	10
	0.10	0.18	0.66	0.01	0.63	0.61
	1.0	0.5	3.2	1.2	3.5	1.0

胆汁中 bilirubin - sulfate mol比と BSP test の 45分値との間には推計学的に有意の相関は認められなかった ($r = -0.06$, $p > 0.05$).

総括ならびに考案

Isselbacher & McCarthy²³⁾ により人に bilirubinsulfate が存在することが実証されて以来その臨床的意義の有無について諸家により報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ されている。著者は、健常者および肝疾患患者(胆のう症8例, 急性肝炎7例, 慢性肝炎9例, 肝硬変症7例, Gilbert 症候群4例, 計35例)について十二指腸sondeを用いて胆汁を採取し, Weber & Schalmの方法⁷⁾ にならない胆汁色素の bilirubin sulfate 分画を測定し直接bilirubinに対する mol 比として算出して肝機能検査成績と比較検討した。Bilirubin と sulfate の結合は肝細胞内で行なわれ, sulfatase等³⁾ の酵素の介入が必要であろうと推測されているが, 肝疾患患者の胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol比には男女による差がみられず, ethionine⁷⁾ 等に見られるような性差による影響は受けないことが分かった。また, 肝疾患と年齢についても論議¹⁸⁾ されているところであるが, bilirubin - 硫酸根 mol比と加齢の間には推計学的に有意の相関は認められず, 加齢によって影響を受けないものと思われる。

今回得られた人胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol比は 0.01~0.74 で平均 0.34 を示した。Noir⁶⁾ は bilirubin 1分子と硫酸根 2分子が結合していることを報告し, 著者²¹⁾ も別の方法でこれを支持する結果を得ているが, これによると, 上記結果の胆汁中 bilirubin sulfate は総直接 bilirubin のうち 0.5~37% で平均 17.1% を占めることになる。これは, Billing¹¹⁾ の直接 nonglucuronide bilirubin が最高 40% に達することがあるとする報告や, Noir⁶⁾ らの人胆汁中の alkali stable 分画は 10~15% の bilirubin disulfate と 5~10% の他の非 glucuron 酸抱合型 bilirubin を含んでいるとする成績を支持するものであった。また, 今回得られた値は正常者では平均 5% と少なく, Watson²⁰⁾ や Weber⁷⁾ らの正常者での報告に近い値であったが, 肝疾患患者では平均 15% と高値を示した。この結果は肝実質細胞障害時には bilirubin glucuronide 分画が低下するので代償的に非 glucuron 酸抱合型 bilirubin が増加するとの報告⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ を支持するものであり, さらに, 人の胆汁中の bilirubin - glucuron 酸 mol比と bilirubin - 硫酸根 mol比との関係を見ると, 相関係数 -0.74, 危険率

0.1% 以下で推計学的に極めて有意の負の相関関係にあることが分り, bilirubin glucuronide 抱合が低下しているほど bilirubin sulfate 抱合は逆に亢進していることが判明した。すなわち, glucuron 酸抱合が障害された場合には代償的に sulfate 抱合が亢進し bilirubin 排泄の役割を代償するものと考えられた。この結果は, Schoenfield¹⁴⁾ が Wister 系 rat を用いた実験で, CCl₄ により肝細胞障害時に胆汁中の bilirubin glucuronide の占める割合が減少し, bilirubin sulfate の割合が増加することを記載した事実と一致するものである。

健常者群に対する各肝疾患患者群の胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol 比の占める比率は胆のう症では有意の差が認められず, 急性肝炎群, 慢性肝炎群, 肝硬変症群および Gilbert 症候群はいずれも推計学的に有意の増加を示した。また, bilirubin sulfate の占める比率を各肝疾患群別にみると肝硬変症, Gilbert 症候群, 急性肝炎, 慢性肝炎の順に高値を占めている傾向が見られた。なお, 肝機能検査成績と胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol比との関係を見ると, Zn TT・TTT および γ -globulin とは有意の相関関係を認めたが血清 transaminase 活性値, 血清 alkaline phosphatase 活性値および血清 bilirubin 値とは有意の相関を認めなかった。

結 論

Bilirubin sulfate の臨床的意義について検討するため, 健常者を対照とし, 各種肝胆道疾患患者すなわち胆のう症, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変症ならびに Gilbert 症候群患者の胆汁中 bilirubin sulfate を Weber & Schalm の方法にならない測定し, 硫酸根の値を胆汁中直接 bilirubin に対する mol 比の型で算出して, 次の結果を得た。

1. 胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol 比は性別および年齢による変動を示さなかった。
2. 胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol 比は胆汁中 bilirubin - glucuron 酸 mol 比と有意の負の相関を示した ($r = -0.74$, $p < 0.001$).
3. 各種肝疾患別に得られた胆汁中 bilirubin - 硫酸根 mol 比の平均値は胆のう症 0.08, 急性肝炎 0.39, 慢性肝炎 0.27, 肝硬変症 0.51 ならびに Gilbert 症候群 0.48 および健常者では 0.10 であった。従って, 健常者と胆のう症の間には有意の差はないが, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変症および Gilbert 症候群の間にはいずれも推計学的に有意の差を認めた。そ

の各々の間の危険率は急性肝炎、慢性肝炎とは5%以下、肝硬変症は0.1%以下、Gilbert症候群とは2%以下であった。

4. 胆汁中bilirubin - 硫酸根mol 比は血清ZnT T値、血清TTT値および血清 γ -globulin 量と有意の相関を示し、各々の相関係数は0.48, 0.55および0.60で、危険率はいずれも0.1%以下であった。

血清GOT活性値、血清GPT活性値、血清alkaline phosphatase活性値、血清bilirubin値およびBSP testとの間には有意の相関は認めなかった。

(本論文は近藤忠亮講師の厚い御指導を頂いた。記して深く謝意を表します。)

参 考 文 献

- 1) Billing, B. H., Cole, P.G. & Lathe, G.H. : The excretion of bilirubin as a diglucuronide giving the direct van den Bergh reaction. *Biochem. J.*, **65**, 774-784, 1957.
- 2) Isselbacher, K.J. & McCarthy, E.A. : Identification of a sulfate conjugate of bilirubin in bile, *Biochim. Biophys. Acta*, **29**, 658-659, 1958.
- 3) Isselbacher, K.J. & McCarthy, E.A. : Studies on bilirubin sulfate and other nonglucuronide conjugates of bilirubin, *Clin. Invest.*, **38**, 645-651, 1959.
- 4) 近藤忠亮 : 胆汁色素の呈色反応・機構, *日消誌*, **63**, 531, 1966.
- 5) Noir, B.A. Groszman, R.J. & Walz, A.T. : Studies on bilirubin sulfate, *Biochim. Biophys. Acta*, **117**, 297-304, 1966.
- 6) Noir, B.A., Walz, A.T. & Garay, E.R. : Studies on the bilirubin sulfate conjugate excreted in human bile, *Biochim. Biophys. Acta*, **222**, 15-27, 1970.
- 7) Weber, A.P. & Schalm, L. : Evidence against "Bilirubin Sulfate", *Acta. Med. Scand.*, **177**, 519-526, 1965.
- 8) Gregory, C.H. & Watson, C.J. : Studies of conjugated bilirubin. 2. Problem of bilirubin in vivo and vitro, *Lab. and Clin. Med.*, **60**, 17-30, 1962.
- 9) 河合利夫 : 直接 bilirubin に関する研究, 第二編 Bilirubin sulfate 分画に関する研究, *岡山医学会雑誌*, **84**, 331-339, 1972.
- 10) 大館守三, 中島輝躬, 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, 5-7, 1958.
- 11) 河原田裕幸 : 胆汁色素に関する研究, 第二編 Bilirubin 3分画法の検討, *医学研究*, **37**, 200-208, 1967.
- 12) 山本繁 : Bilirubin と胆汁酸に関する研究, 第二編 Bilirubin と胆汁酸の分子化合物について, **28**, 29-36, 1958.
- 13) 原嘉之 : 胆汁色素に関する研究. 第一編生体 bilirubin 分画の chloroform 抽出性並にその定量法について, *医学研究*, **22**, 70-84, 1952.
- 14) Schoenfield, L.J., Bollman, J.L. & Hoffman, H.N., 2. Sulfate and glucuronide conjugates of bilirubin in experimental liver injury, *J. Clin. Invest.*, **41**, 133-140, 1962.
- 15) 高木明一郎 : Bilirubin glucuronide の研究, 第一編胆汁中 bilirubin glucuronide の消長と肝障害の関係について, *医学研究*, **39**, 255-264, 1969.
- 16) Franco, D., Anne-Marie Preaux & Berthelot, P. : Bilirubin mono- and diglucuronides characterization following total hepatectomy, *The Liver*, S. Karger, Basel. München. Paris. London. New York. Sidney, P. 210-214, 1973.
- 17) Natori, Y. : Studies on ethionine, 6. Sex-dependent behavior of methionine and ethionine in rats, *J. Biol. Chem.*, **238**, 2075-2080, 1963.
- 18) 太田康幸 : 老化と内科疾患—肝疾患をモデルとして—, *代謝病*, **8**, 3-20, 1974.

- 19) 阿部正和, 橋本信也, 佐々木勝久, 鈴木啓司, 斎藤裕子: 日本人血清蛋白分画の正常値, 最新医学, **23**, 1545-1554, 1968.
- 20) Gregory, C.H. & Watson, C.J. : Studies of conjugated bilirubin, 2. Problem of sulfate of bilirubin in vivo and vitro, Lab. and Clin. Med., **60**, 17-30, 1962.
- 21) 渡部寛: 硫酸抱合型 bilirubin に関する研究, 第一編 Heterozygote Gunn rat の胆汁中への硫酸抱合型 bilirubin の排泄能, 岡山医学会雑誌. 印刷中. 1975.

Studies on bilirubin sulfate

Part 2. Clinical significance of bilirubin sulfate fraction in the bile of the patients with various liver diseases.

by

Yutaka WATANABE

The First Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School.

(Director : Prof. Kiyowo KOSAKA)

Clinical significance of the components of direct bilirubin in bile was investigated on the basis of the relation between bilirubin sulfate fraction in bile and serological liver function tests in various liver diseases. Forty-three examined cases were consisted of eight cases with cholecystopathy, seven cases with acute hepatitis, nine cases with chronic hepatitis, seven cases with cirrhosis of the liver, four cases with Gilbert's syndrome and eight normal subjects, and their bile were collected with duodenal tube. The sulfate radical in direct bilirubin was quantitatively determined by Weber & Schalm's method and the molar ratio of sulfate radical to bilirubin was calculated. The following results were obtained.

- 1) No difference was observed between male and female, and among the age of patients on the molar ratios of sulfate to bilirubin.
- 2) The molar ratio of glucuronic acid to ester-form bilirubin was inversely proportional to that of sulfate radical to direct bilirubin.
- 3) The mean molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin was found to be 0.10 in normal subjects, 0.08 in the cases with cholecystopathy, 0.27 in chronic hepatitis, 0.39 in acute hepatitis, 0.51 in liver cirrhosis and 0.48 in Gilbert's syndrome. The each values of liver diseases was significantly higher than normal subjects, and no difference between normal subjects and the cases with cholecystopathy.
- 4) Significant correlation was observed between the molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin and following items, that is, ZnTT, TTT and γ -globulin ;but no correlation between the molar ratio of sulfate radical to direct bilirubin and S-GOT, S-GPT, serum alkaline phosphatase, serum bilirubin and BSP retention test.

These results suggest that the sulfate conjugation of bilirubin was compensated as compared to the disturbance of glucuronide formation of bilirubin in liver parenchymal damage.