

小児肝疾患における胆汁中胆汁酸の変動

自治医科大学 小児科 小田原真理子

肝疾患と胆汁酸代謝に密切な関係のあることは古くから議論され、また、最近では小児の家族性肝内胆汁うつ滞症の原因として先天性の胆汁酸代謝異常が注目されつつある。しかし測定法が煩雑なために、特に小児科領域では、その方の研究はまだ殆どなされていないのが現状である。

著者は、小児肝疾患における胆汁酸代謝の一端を究明する意味で、まず正常児および各種肝疾患児における胆汁中胆汁酸およびその構成を測定した。

対象および方法：

種々の肝疾患6例、および正常と思われる小児5例の胆汁中胆汁酸、ならびにその構成について測定した。正常群の年齢は生後4カ月から12歳に分布している。肝疾患のうちわけは新生児肝炎1例(2カ月)、胆道閉鎖1例(3カ月)、総胆管嚢腫2例(5カ月、4歳)、B型急性肝炎1例(8カ月)、およびRotor症候群1例(9歳)である。

総胆管嚢腫の生後4カ月例については嚢腫内容液を用い、先天性胆道閉鎖については、肝内空腸吻合術後2日、7日、14日、21日、2カ月目の空腸外瘻液胆汁について測定した。その他の症例については、12指腸ゾンデを用いて12指腸液胆汁を採取し、測定まで -20°C に凍結保存した。

測定法は、まず抱合胆汁酸をエタノールで抽出し、次いでアルカリ加水分解を行い、エーテルで遊離胆汁酸を抽出した。胆汁酸カルボキシル基のメチルエステル化、水酸基のトリメチルシリル化を行ったあと gas liquid chromatography を用いて測定した。内部標準物質には cholanolic acid を使用した。

測定成績：

正常群における総胆汁酸値は0.3~5.7 mg/mlで、12歳の男児に5.7mg/mlの比較的高値を認め、た他は、乳児例ではあるが0.2~1.9 mg/ml に分布している、その胆汁酸構成は、cholic acid と chenodeoxycholic acid の比(以下 C/CDCと略す)で

表1 正常児胆汁中胆汁酸値

症例	性	年齢	胆汁酸 mg/ml (%)							C/CDC
			C	CDC	C D	L	U	total		
1	M	4mo	1.38 (72)	0.06 (3)	0.37 (19)	0 (0)	0.10 (5)	1.91	3.72	
2	F	5mo	0.27 (25)	0.04 (4)	0.68 (63)	0 (0)	0.09 (9)	1.08	0.40	
3	F	7mo	0.14 (48)	0.07 (26)	0.07 (26)	0 (0)	0 (0)	0.28	1.86	
4	M	1y2mo	0.24 (53)	0.05 (11)	0.17 (37)	0 (0)	0 (0)	0.46	1.43	
5	M	12y	1.52 (27)	2.56 (45)	1.41 (25)	0.09 (2)	0.07 (1)	5.65	1.07	

観察すると、5例中4例が1以上を示し、cholic acid が主であった。lithocholic acid (h) は12歳の年長児のみに1.6%認められたが、その他の症例には証明されなかった。ursodeoxycholic acid (u) は、その12歳の年長児に1.6%、5カ月の乳児例に8.5%認められた。

肝疾患別にみると、総胆管嚢腫の5カ月の女児例は、生後3か月ごろから軽度の黄疸、灰白色便、腹部腫瘤に気付かれ、開腹時には内容800mlの巨大な紡垂状の嚢腫を認めた症例である。手術時に採取した嚢腫内容液胆汁中の総胆汁酸値は0.31mg/mlで正常範囲内と思われる。その構成は、C:CDC:DCが1.1:1:0.2でDCの減少がみられた。

lithocholic acid は証明されないが、ursodeoxycholic acid が13%にも増加していた。4歳の女児例は、1年以上も軽

度の臍痛様発作がみられることを主訴として来院し、理学的検査で上腹部にピンポン玉大の腫瘤

図1 正常小児の胆汁中胆汁酸 (K.M. 12yr. M.)

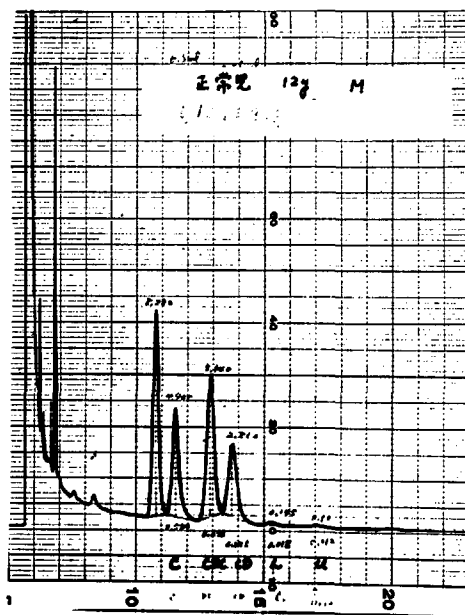


表2 肝疾患の小児における胆汁中胆汁酸値

症 例	性	年 令	診 断 名	胆 汁 酸 mg/ml (%)						total	C/CDC
				C	CDC	D C	L	U			
S.F.	F	5mo	Choledochal cyst	0.13 (42)	0.12 (37)	0.03 (9)	0	0.04 (13)	0.31	1.12	
T.K.	F	4yr	Choledochal cyst	4.21 (40)	3.65 (35)	2.04 (19)	0.42 (4)	0.19 (2)	10.52	1.15	
N.M.	M	8mo	Acute hepatitis type B	0.02 (8)	0.16 (49)	0.08 (24)	0.03 (9)	0.03 (10)	0.32	0.15	
K.Y.	M	2mo	Neonatal hepatitis	0.20 (46)	0.08 (18)	0.05 (11)	0.05 (11)	0.06 (14)	0.44	2.48	
K.S.	M	3mo	Biliary atresia	0	0	0	0	0	0	0	
A.A	F	9yr	Rotor syndrome	3.34 (53)	2.25 (35)	0.57 (9)	0.05 (1)	0.16 (2)	6.36	1.48	

を触知した症例である。黄疸の既往歴はなく、胆汁中胆汁酸を測定した時の肝機能にも異常はみられなかった。その総胆汁酸は1.052 mg/mlでやや高値を示したが、胆汁酸構成はC: CDC: DCが1.1: 1: 0.5で正常範囲内にあり、またlithocholic acidは4%, ursodeoxycholic acidは2%認められた。8カ月のB型急性肝炎の症例は、胆汁中胆汁酸を測定した時の血清総ビリルビンは1.6 mg/ml, GOT 1250, GPT 1400, HBs Ag 陽性で、肝生検組織はグリソン鞘の中等度の炎症性細胞浸潤、肝線維化、肝小葉の改築傾向、肝細胞壊死がみられ、臨床的には劇症の経過を示した症例である。その総胆汁酸値は0.32 mg/mlで正常範囲内であったが、C: CDC: DCは0.2: 1: 0.5でCDCおよびDCの相対的な増加がみられた。lithocholic acidは9%, ursodeoxycholic acidも10%に認められた。

乳児肝炎の1例は生後2カ月で、軽度の黄疸を主訴とし、肝生検組織では巨細胞性肝炎の像を呈した経過の順調な症例である。総胆汁酸は0.44 mg/mlで正常範囲内である。C: CDC: DCは2.5: 1: 0.6で、cholic acid

の増加がみられた。また lithocholic acid は11%, ursodeoxycholic acid は14%に増加していた。Rotor 症候群は9才の女兒で、幼児期より動揺性の極く軽度の黄疸、易疲労感を主訴として来院した症例である。肝生検組織は正常検査時の血清総ビリルビンは2.6 mg/dlで、GOT, GPTは正常であった。総胆汁酸は6.36 mg/mlで正常上限であったが、C: CDC: DCは

図2 T.K. 4y. F.
Choledochal cyst

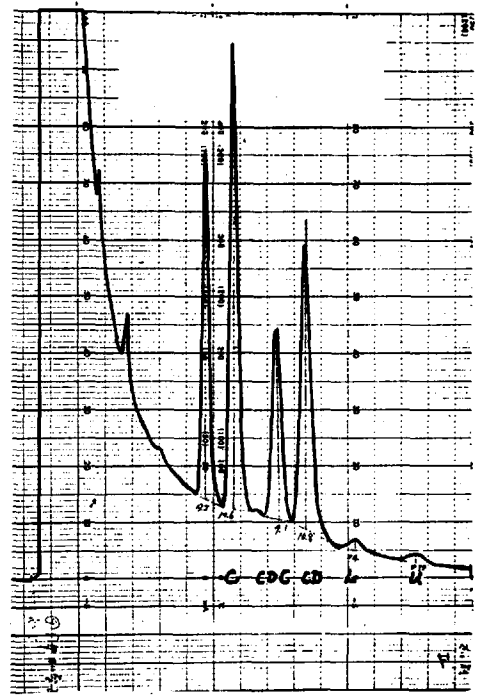
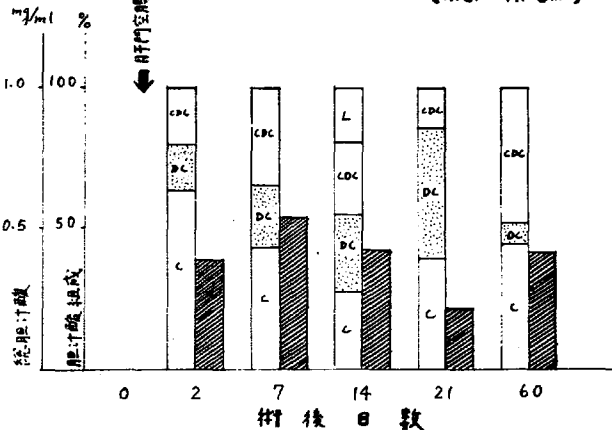


図3

胆道閉鎖1例の肝門空腸吻合術前後における胆汁中胆汁酸の変動 (K.S. M. 3mo)



1.5 : 1 : 0.3 で deoxycholic acid の軽度の減少がみられた。

lithocholic acid は 1%, ursodeoxycholic acid は 2% に認められた。胆道閉鎖は生後 2.5 カ月で肛門空腸吻合術を行った症例である。術後 2 カ月で上行性胆管炎を合併したが、生後 1 年になる現在血清総ビリルビンは 1.5 mg/dl で、経過は比較的良好である。外瘻液胆汁について定期的測定した結果は、術後 2 日目で総胆汁酸 0.38 mg/ml と正常範囲内に達したが、その構成は C : CDC : DC 3.1 : 1 : 0.9 で cholic acid の相対的な増加がみられた。その後は術後 7 日, 14 日, 21 日でも総胆汁酸には著変はみられないが, cholic acid の漸減と, chenodeoxycholic acid の増加する傾向がみられた。また術後 2 カ月目に上行性胆管炎に罹患し、一時灰白便を呈したが、その時の総胆汁酸は 0.42 mg/ml で特に著変はみられず, C : CDC : DC は 0.9 : 1 : 0.2 で chenodeoxycholic acid の増加, cholic acid と deoxycholic acid の減少傾向がみられた。

考 按:

胆汁酸は肝でコレステロールから作られるが、胆汁酸の投与、または腸肝循環を遮断することによってその生成は feed back によるコントロールを受ける。ヒトの胆汁酸プールは第一次胆汁酸の cholic acid と chenodeoxycholic acid、それに cholic acid から腸内菌叢により作られる deoxycholic acid で構成され、三者の比率 C : CDC : DC は 1.1 : 1 : 0.6 と云われる。数少ない正常小児の年令別胆汁中胆汁酸に関する報告によると、年少者ほど低値の傾向を示すと云われ、著者の結果もそれに一致していた。また正常小児の胆汁中胆汁酸構成に関する報告は更に少ないが、一般には C / CDC は 1 以上で cholic acid が主をなすものと考えられ、lithocholic acid は普通は認められない。今後更に症例数を増して、正常小児、特に新生児、乳児に関する検討が必要である。

肝疾患で血中、あるいは胆汁中胆汁酸濃度とその構成比に変化の起きことは既に知られているが、実際にはその代謝面にまだ明らかでない点が多い。例えば、急性肝炎の初期、肝内胆汁うつ滞などで cholic acid と chenodeoxycholic acid が増加し、肝硬変では主に chenodeoxycholic acid が増加すると云われる。また lithocholic acid は胆汁うつ滞、胆管炎、胆管上皮細胞の増殖を来し、長期に与えると肝硬変を生ずるとも云われる。これらの病変が一次的なものか、あるいは胆汁酸の代謝異常の結果であるのかはまだ議論が多いが、著者の結果では総胆管囊腫、急性 B 型肝炎、新生児肝炎の症例に lithocholic acid を認めた。また動物実験で、胆汁瘻造設により、腸肝循環を遮断することによって胆汁酸生成はヒトで 4-6 倍にも増加すると云われるが、著者の成績では、胆道閉鎖の 1 例に外瘻を造設し、外瘻液胆汁酸を経日的に測定した成績では増加はみられず、Chenodeoxycholic acid の増加する傾向がみられた。

最近、致死性の家族性肝内胆汁うつ滞症 (Byler 病) の病因に胆汁酸の代謝異常が重要視され、また、その他にも cholic acid の前駆物質である $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihydroxy- 5β -cholestan-26-oic acid の増加する家族性の肝内胆管異常が発見されている。

むすび：

肝疾患と胆汁酸代謝には密切な関係がある。特に、今までは原因不明とされていたいくつかの小児の肝内胆汁うつ滞症には、先天性の胆汁酸代謝異常が関与している可能性があるため、その方の病因を明らかにする上でも胆汁酸代謝の研究は重要である。

今後症例を増して更に検討する予定である。

“Cytomegalovirus (CMV) によると思われる 肝炎並びに肝性くる病の一卵性双生児例”

帝京大学小児科 吉野加津哉, 目黒英典, 伊東繁
牛島広治, 藤井良知

Cytomegalovirus (CMV) によると思われる乳児性肝炎および肝性くる病を併発した一卵性双生児例を経験したので報告した。

〔症例1〕3カ月の女兒

〔主訴〕黄疸

〔家族歴〕一卵性双生児の姉、母は26才で初産。妊娠中等度の妊娠中毒症を認む。

〔既往歴〕存胎34週。生下時体重2,400g, 分娩時, 前期破水, 羊水混濁あり。混合栄養。

新生児黄疸は遷延し, 生後8日目のビリルビン値は4mg/dlであった。

〔現病歴〕生後34日目の退院時2カ月の健診時に, 黄疸を認めている。3カ月健診時, 黄疸, 肝脾腫を認め精査のため入院した。それまで食欲不振, 下痢, 白色便, 嘔吐, 咳嗽, 発熱など認めていない。

〔入院時所見〕体重4340g, 皮フ, 眼球結膜は明らかな黄染あり, 軽度の頭蓋癆を認める。

心肺は正常, 腹部は軽度の膨隆があり, 肝は右季肋下で2.5黄指, 触知し辺縁は丸く硬い。脾は左季肋下に辺縁を触知した。表在性リンパ節腫脹はない。

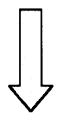
〔一般検査所見〕入院当初の検査所見では, 末梢白血球の軽度増加, GOT, GPT, ALK-P, LDH等の肝機能検査所見の異常を認めるほか正常であった(表1)。骨線像では骨端部の明瞭なる杯形感があり, くる病所見が認められた(写1)。

〔症例2〕3ヶ月の女兒

〔主訴〕黄疸

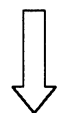
〔家族歴〕症例1の一卵性双生児の妹。

〔既往歴〕生下時体重1,500g, 分娩時2度の仮死あり, 混合栄養。新生児黄疸は遷延し, 生後8日目で最高(T.B. 13.8mg/dl)となり, 漸次軽快し50日目に退院した。2ヶ月健診時, 異常なし。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



肝疾患と胆汁酸代謝に密切な関係のあることは古くから議論され、また、最近では小児の家族性肝内胆汁うつ滞症の原因として先天性の胆汁酸代謝異常が注目されつつある。しかし測定法が煩雑なために、特に小児科領域では、その方の研究はまだ殆どなされていないのが現状である。

著者は、小児肝疾患における胆汁酸代謝の一端を究明する意味で、先ず正常児および各種肝疾患児における肝汁中胆汁酸およびその構成を測定した。