

小児肝疾患における胆汁酸の研究

研究協力者 自治医科大学小児科 小田原 真理子
共同研究者 “ 須田 純子

I. 緒 言

肝疾患と胆汁酸代謝に密切な関係があることは従来から云われていたが、測定法が煩雑なために、特に、小児科領域ではまだ充分な検討がなされていなかった。また、最近では、小児の胆汁うっ滞症の一部に胆汁酸の代謝異常を一次的原因としてとらえようとするものがみられ、小児肝疾患の病態を明らかにするためには、この方面の研究が不可欠と思われる。

今回、著者らは種々小児疾患の12指腸液、血中および一部肝組織の胆汁酸、ならびにその分画を測定し若干の検討を行った。

II. 対象および方法

対象は昭和50年4月から51年12月までの間に当科外来を訪ずれた、または入院した2カ月から15才までの小児である。そのうち分けは正常児16例、先天性胆道閉鎖8例、開腹により胆道狭窄と思われた3例、総胆管拡張症4例、新生児肝炎3例、急性ウイルス性肝炎5例、臨床的に Byler 病と思われた2例、および Gilbert 症候群、Rotor 症候群、チロジン血症の各々1例である。

12指腸液は早期空腹時の B 胆汁で、先天性胆道閉鎖には胆道再建術の後経的に採取した腸液を用いた。測定まで血清と同様に -20°C に凍結保存を行った。肝組織はホモジネートした後、レオフィライザーにて処理した。胆汁酸の測定は、抱合胆汁酸をアルカリで加水分解し、遊離胆汁酸をエーテルにて抽出した後、トリメチルシリル化を行ってガスクロマトグラフィーにて測定した。内部標準物質にはコロン酸を用い、コール酸、デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸の各検量線とのピーク比でもって各胆汁酸分画の重量を算出した。

III. 結 果

2才以前の正常乳児の12指腸液総胆汁酸値は $0.28\sim 1.91\text{ mg/ml}$ の間に分布しており、2才以後 ($4.6\sim 5.2\text{ mg/ml}$) のそれより明らかに低値を示した。また分画でも前者においてコール酸優位で、デオキシコール酸の占める割合が小さいのに対し、2才以上の正常児では、コール酸38%、デオキシコール酸26%、ケノデオキシコール酸34%、リトコール酸1%、ウルソデオキシコール酸1%であり成人と同様の分画を示した。肝疾患群では、12指腸液中総胆汁酸値は概して正常範囲内にあったが、胆汁うっ滞の著明な症例において低値を示す傾向がみられ、特に Byler 病では著明な低値が認められた。その分画は、胆汁うっ滞を示す症例でコール酸の占める割合が大きいのに対し、肝硬変ではケノデオキシコール酸が増加し、また肝硬変の経過の長い症例ではリトコール酸が総胆汁酸の5%を占めるものもみられた(図1, 2)。

血清については、正常児の総胆汁酸は $0\sim 0.002\text{ mg/ml}$ の値を示した。胆汁うっ滞の著明な先天性胆道閉鎖、急性ウイルス性肝炎、特に Byler 病とチロジン血症では高値を認めたが、新生児肝炎の例は回復時で黄疸は軽度であり、その総胆汁酸値も正常範囲内にあった(図3)。

肝組織については、対照として神経芽細胞腫および骨肉腫の各々1例を測定した。先天性胆道閉鎖は2例である。症例 K. S. は生後2カ月の開腹手術時のもので、症例 O. T. は1才6カ月に高度の胆汁性肝硬変により死亡し、その剖検時のものを測定した。また、チロジン血症は生後1才で肝硬変および急性肝不全により死亡した症例である。肝疾患群では対照群に比べてケノデオキシコール酸の占める割合が大きく、また、先天性胆道閉鎖の2カ月の乳児例では肝硬変を伴った他の2例より総胆汁酸値は遙かに高値を示した(表1)。

先天性胆道閉鎖3例における肝門空腸吻合術後の腸嚢

液胆汁酸の変動は、術後2—3日でまずコール酸の増加が認められ、総胆汁酸は術後7日で正常に近い値に達した(図4)。

次に、Byler病1例にフェノバルビタール2mg/kgを経口的に投与し、その前後の12指腸液中胆汁酸を測定した。治療前の12指腸液中胆汁酸は著明な低値を示した

が、血清中は0.17mg/mlで著明な高値を示し、その分画はケルデオキシコール酸が優位であった。治療後5日目、臨床的には搔痒感は軽減し、血中胆汁酸も0.015mg/mlに減少した。治療後60日目では、その値は更に0.004mg/mlにまで減少し、分画もケルデオキシコール酸からコール酸優位へと変動がみられたが、12指腸液中

DUODENAL BILE ACID CONCENTRATIONS IN LIVER DISEASES AND NORMAL CONTROL IN INFANCY AND CHILDHOOD

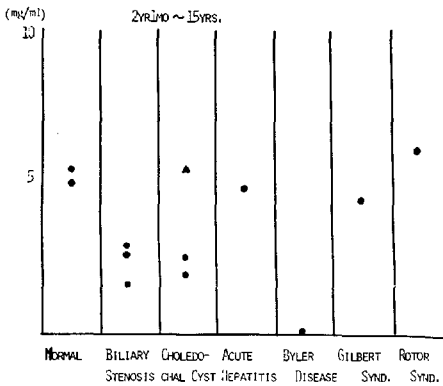
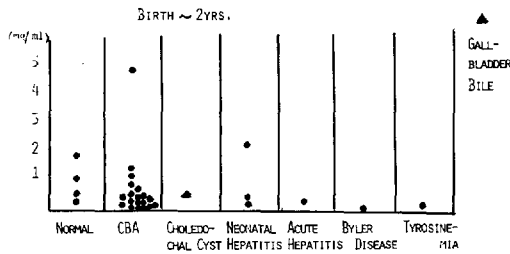


図1 肝疾患の十二指腸液胆汁酸値

表1 肝疾患における肝組織中の胆汁酸値

BILE ACID CONCENTRATIONS IN LIVER SPECIMEN OF PATIENTS WITH LIVER AND NON-LIVER DISEASES

NAME	SEX	AGE	DIAGNOSIS	BILE ACID $\mu\text{g/g}$ LIVER WET WEIGHT						TOTAL	C/CDC
				C	DC	CDC	L	U			
K.S.	M	2mo	CONGENITAL BILIARY ATRESIA	0.017 (3)	0.017 (3)	0.479 (94)	-	-	0.509	0.03	
O.T.	M	1yr 6mo	CONGENITAL BILIARY ATRESIA	0.011 (14)	0.015 (20)	0.050 (66)	-	-	0.024	0.21	
N.M.	F	12mo	CONGENITAL TYROSINEMIA	0.009 (12)	0.008 (10)	0.057 (75)	0.001 (1)	0.001 (1)	0.076	0.16	
F.K.	M	1yr 11mo	NEURO-BLASTOMA	0.012 (32)	0.010 (27)	0.015 (41)	-	-	0.037	0.78	
S.T.	M	8yr	OSTEOSARCOMA	0.014 (28)	0.011 (22)	0.025 (50)	-	-	0.050	0.56	

C: CHOLIC ACID
 CDC: CHENODEOXYCHOLIC ACID
 U: URSODEOXYCHOLIC ACID
 DC: DEOXYCHOLIC ACID
 L: LITHOCHOLIC ACID
 (): X

BILE ACID CONCENTRATIONS IN SERUM OF THE CASES WITH LIVER DISEASES AND CONTROL

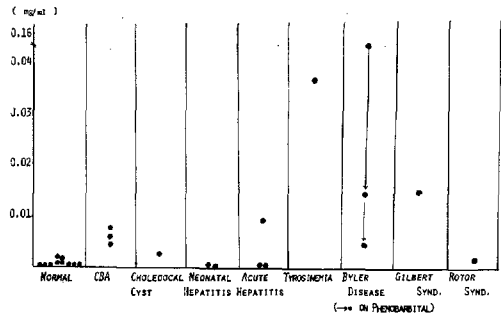


図3 肝疾患の血清胆汁酸値

SERIAL DUODENAL BILE ACID CONCENTRATIONS IN A CASE WITH CONGENITAL BILIARY ATRESIA AFTER HEPATOLEJUNOSTOMY (K.S., M., 2mo)

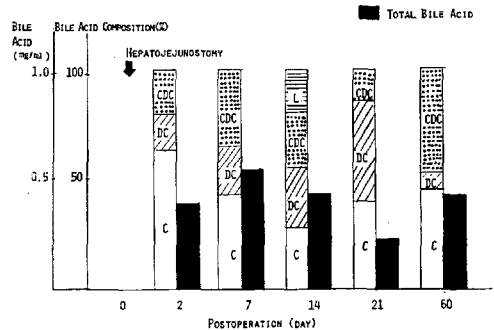


図4 先天性胆道閉鎖1例における肝門空腸吻合術後の腸液胆汁酸の変動

DUODENAL BILE ACID COMPOSITION IN LIVER DISEASES AND NORMAL CONTROL IN INFANCY AND CHILDHOOD

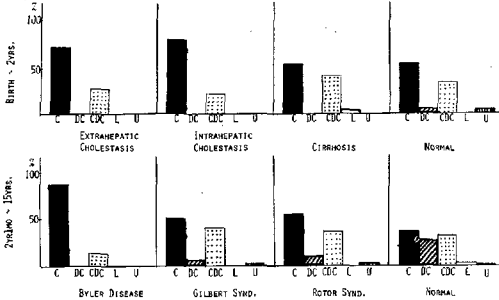


図2 肝疾患における十二指腸液の胆汁酸構成

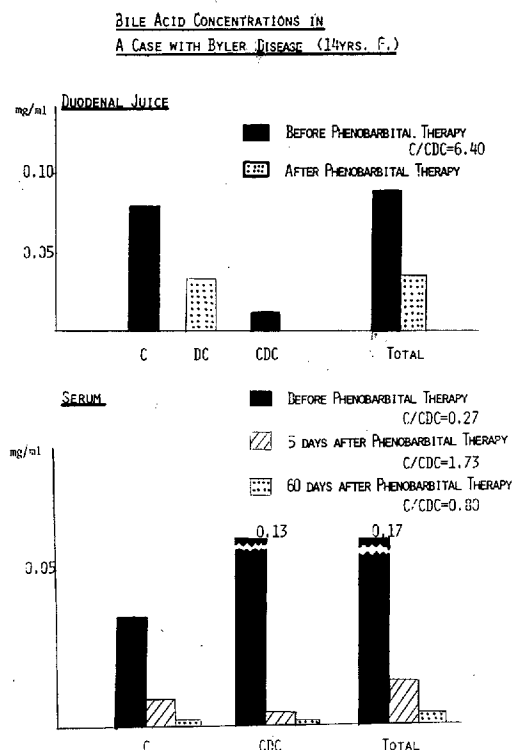


図5 Byler病1例のフェノバルビタール投与に対する血中および12指腸液胆汁酸の変動

胆汁酸は相変わらず低値を示し変動はみられなかった(図5)。

IV. 考 按

胆汁酸は肝でコレステロールから生成され、腸肝循環の feed back mechanism に支配されるが、その代謝経路はまだ十分に確立されておらず、また、胎児期では特殊な代謝経路が存在するとも云われている。正常小児の胆汁酸に関する報告は少ない。著者らは12指腸液胆汁酸を2才前後に分けて検討したところ、2才以下の乳児では2才以後の群より明らかに低値を示し、また、デオキシコール酸の占める割合が少なかった。これは、Sandberg によると2才頃までに腸内細菌の確立により増加するものと云われる。ヒトの胆汁酸プールにおける胆汁酸構成はコール酸(C)、ケノデオキシコール酸(CDC)、デオキシコール酸の比は1.1:1:0.6と云われる。正常小児に関する報告は少ないが、一般にはC/CDCは以上で、デオキシコール酸は認められないものと考えられている。今後、更に胎児、新生児、乳児を中心とした正常小児の

検討が望まれる。

肝内胆汁うっ滞ではコール酸が増加し、肝硬変ではケノデオキシコール酸が増加していた結果は今までの報告に一致していた。コール酸の増加は、ミトコンドリアの障害により側鎖の酸化の低下によると云われるが、肝硬変など肝障害の高度な状態においては、Andersonによると、通常の major pathway の他に 3β -hydroxy-5-choleonoic acid, リトコール酸、およびケノデオキシコール酸を生じる minor pathway が存在するために、リトコール酸、またはケノデオキシコール酸が増加すると云われる。リトコール酸は動物実験で胆汁うっ滞、肝管炎胆管上皮細胞の増殖あるいは肝硬変を来すと云われる。肝疾患におけるこれら胆汁酸の変動が一次的なものか、あるいは二次的なものかは議論の多いところである。最近、Hanson らにより家族性の肝内胆汁うっ滞症の中にコール酸 precursor である $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihydroxy- 5β -cholestan-26-oic acid の異常に増加していた症例が見い出されており、小児の胆汁うっ滞の原因の一つに胆汁酸の先天代謝異常が示唆されている。著者らの結果では、先天性胆道閉鎖の術後長期間にわたって肝硬変のみられた症例、および一部の総胆管囊腫において軽度のリトコール酸の増加がみられた。Byler 病では、リトコール酸の増加がその病態と関係があるように云われているが、最近では否定的な報告もみられ、著者らの臨床的に本症と思われた症例もリトコール酸の増加はみられなかった。また、フェノバルビタール療法による血中胆汁酸値の低下は痒痒感の軽減を支持する所見であったが、12指腸液で変動がみられないのはフェノバルビタールの投与量、あるいは投与期間の問題とも考えられる。

肝組織については、著者らの結果ではケノデオキシコール酸の占める割合が対照群でもやや多くみられたが、先天性胆道閉鎖、および肝硬変を伴ったチロジン血症など肝疾患群では更に著明な高値を認めた。また、総胆汁酸値は先天性胆道閉鎖の初期の例で非常に高値を呈したが、文献的報告がまだみられないため今後の研究課題と思われる。

V. 結 語

1) 2才以下の正常乳児では、12指腸液中および血中総胆汁酸値は低値であり、コール酸の占める割合が大きい傾向にあった。

2) 肝疾患、特に胆汁うっ滞では血中総胆汁酸は高値を示し、12指腸液では低値を示した。その分画は、胆汁うっ滞でコール酸、肝硬変ではケノデオキシコール酸が

優位で、また、肝硬変の長期間続いた症例では、リトコール酸の増加したものも少数みられた。

3) Byler 病では、総胆汁酸は12指腸液で著明な低値を示し、血中で著明な高値を認めた。後者はフェノピタール投与により著明に低下したが、前者には変動はみられなかった。

4) 先天性胆道閉鎖では、肝門空腸吻合術後2～3日でまずコール酸の増加がみられ、総胆汁酸は術後7日で正常に近い値に達した。

5) 肝組織中胆汁酸は、月令の早い先天性胆道閉鎖で著明な高値を示した。分画は肝疾患群においていずれも対照群に比べてケノデオキシコール酸の増加が目立った。

新生児肝炎と先天性胆道閉鎖症における

胆汁酸代謝について

順天堂大学医学部小児科学教室 松平隆光 入戸野博
馬場善朗 鈴木武雄

胆汁酸は肝細胞で cholesterol の側鎖が切れて生ずる異化代謝産物である。ヒトに存在する主な胆汁酸のうち cholic acid (以下 C と略す) と chenodeoxycholic acid (以下 CDC と略す) は肝細胞において cholesterol から直接生成されるので一次胆汁酸とよばれる。腸管内に出た抱合一次胆汁酸の一部は、腸内細菌の作用によって7 α 位の水酸基脱がおり、Cからは deoxycholic acid (以下 DC と略す)、CDC から lithocholic acid (以下 LC と略す) の2次胆汁酸がおのおの生じている。

胆汁酸の研究は古くからあるが、最近 Gasliquid chromatography を用いることにより大きな進歩をしている。

小児期に黄疸を来たす重要な疾患に新生児肝炎(以下 N. H. と略す)と先天性胆道閉鎖症(以下(BA と略す)があり、この原因を同一視する傾向もある。LCをはじめとする monohydroxycholic acid が胆汁うっ滞作用が強いため NH と CBA 両者の原因とも考えられるので、GLC を用い正常小児の胆汁および血中胆汁酸、NH の胆汁および血中胆汁酸と CBA の血中胆汁酸を測定した。

胆汁と血中胆汁酸を測定する場合、メチル化、アセチル化し、2% OV-7 カラムを用いた。添加回収試験は全て80%以上であった。

検査対象は、先天性胆道閉鎖症6例(全例女児)、NH 7名(男児6名、女児1名)、で対象とした健康小児は男児12名、女児12名の24名であった。胆汁採取は、早朝空腹時に十二指腸ソングを用い実施し、胆汁採取直後に血中胆汁酸を測定するために採血をした。

I. 胆汁中胆汁酸

1. 正常小児における胆汁中胆汁酸(表1)

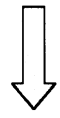
正常小児24名の胆汁中総胆汁酸量は、0.09～9.93 mg/ml、CDC は0.04～5.10 mg/ml、C は0.05～6.70 mg/ml、C/CDC は0.40～10.10と全ての値に大きな幅があった。2次胆汁酸であるLCは全例に陰性、DCは5才以下に認めなかった。

2. 新生児肝炎における胆汁中胆汁酸(表2)

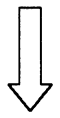
胆汁中胆汁酸値は、0.04～4.87 mg/ml、CDCは0.02～1.38 mg/ml、Cは0.02～3.49 mg/ml、C/CDCは0.67～2.53であった。

表1 Bile acid concentrations in the duodenal contents of healthy children (mg/ml)

Age	Cases	LC	DC	CDC	C	Total	C: CDC ratio
20—30 d	5	—	—	0.04—0.17	0.05—0.20	0.09—0.37	1.10—3.33
1—12 m	7	—	—	9.14—2.03	0.17—6.70	0.31—8.73	0.69—3.30
1—6 y	5	—	0—1.10	1.05—5.10	0.52—4.93	1.81—9.93	0.40—4.29
6—12 y	7	—	0—0.92	0.18—4.92	0.33—5.05	0.61—9.92	1.00—10.10



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



緒言

肝疾患と胆汁酸代謝に密切な関係があることは従来から云われていたが、測定法が煩雑なために、特に、小児科領域ではまだ十分な検討がなされていなかった。また、最近では、小児の胆汁うっ滞症の一部に胆汁酸の代謝異常を一次的原因としてとらえようとするものがみられ、小児肝疾患の病態を明らかにするためには、この方面の研究が不可欠と思われる。

今回、著者らは種々小児疾患の12指腸液、血中および一部肝組織の胆汁酸、ならびにその分画を測定し若干の検討を行った。