

# 胆石症における血中および胆管内胆汁中の胆汁酸について

## —特に胆道系炎症と胆汁酸に関する研究—

名古屋市立大学第1外科

花井 拓美 由良 二郎 品川 長夫  
三宅 孝 宮池 英夫

### MEASUREMENT OF BILE ACIDS IN SERUM AND BILE DUCT BILE IN CHOLELITHIASIS

#### —WITH SPECIAL REFERENCE TO THE RELATIONSHIP BETWEEN BILE ACIDS AND INFLAMMATORY BILIARY DISEASES—

Takumi HANAI, Jiro YURA, Nagao SHINAGAWA,  
Takashi MIYAKE and Hideo MIYAIKE

The 1st Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

胆石症46例につき従来、報告がほとんどみられない血中および胆管内胆汁酸を測定し、とくに胆道系炎症症例との関係を中心に検討した。胆汁酸の測定には $3\alpha$ -HSD 固定化酵素を組み合わせた高速液体クロマトグラフィーを使用した。成績および結論：① 胆のう結石症例では、ビ系石に比べコ系石症例で胆管内胆汁中の TCDCA が低下していた。② 胆汁の流出障害が無ければ胆汁中細菌が胆汁酸組成に及ぼす影響は少ないと考えられた。③ 胆管炎を併発した総胆管結石症例では血中 GCDCA の上昇、胆管内胆汁中の GCA, GCDCA, GUDCA, TUDCA の低下がみられ肝障害にともなうグリシン抱合型一次胆汁酸の排泄障害、肝における UDCA 合成抑制、肝における器質的破綻の可能性が示唆された。

索引用語：胆石症, 胆管炎, HPLC, 血中抱合胆汁酸, 胆汁中抱合胆汁酸

#### はじめに

胆石症と胆汁酸との関係は Admirand と Small の報告<sup>1)</sup>をはじめ多くの報告がみられるが、そのほとんどが胆石症と胆のう胆汁中胆汁酸との関係が検討されている。また胆汁酸の測定は従来からガスクロマトグラフィーが広く使用され、最も高感度かつ信頼性に富む方法とされてきたが、操作が煩雑であり血液などの微量胆汁酸を測定するには多量の試料を必要とした。

近年、普及しつつある高速液体クロマトグラフィー(以下 HPLC と略す)は極性化合物をそのままの形で測定できるため胆汁酸測定に適している<sup>2)3)</sup>とされている。われわれは固定化酵素を組み合わせた HPLC を使用し、従来、胆石症例において報告が数少ない血中

および胆管胆汁中の胆汁酸を測定し、胆石、胆汁中細菌、胆道系炎症と胆汁酸との関係につき検討した。

#### 対象および方法

昭和56年10月から昭和58年1月までの当教室における胆石症例のうち血中胆汁酸、総胆管胆汁中の胆汁酸を同時に測定したコレステロール系結石(混合石、混成石を含む)症例およびビリルビンカルシウム結石症例のみの46症例について本研究を行った。結石の同定は結石の外観、断面の性状および赤外線スペクトル分析による。血液および胆汁採取は手術当日に行った。すなわち血液は手術直前に EDTA-2Na の採血管で採血し、総胆管胆汁は術中に血液、胆のう胆汁の混入無きようにすみやかに滅菌試験管に採取した。検体は $-80^{\circ}\text{C}$ の deep freezer に保存し胆汁酸を測定した。

測定方法：奥山の方法<sup>2)</sup>に準じ $3\alpha$ -HSD ( $3\alpha$ -Hydroxysteroid dehydrogenase)固定化酵素カラムを

<1984年7月11日受理> 別刷請求先：花井 拓美  
〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 名古屋市立  
大学医学部第1外科

使用した HPLC で分析を行った。

測定胆汁酸はウルソデオキシコール酸 (UDCA), コール酸 (CA), ケノギオキシコール酸 (CDCA), デオキシコール酸 (DCA), リトコール酸 (LCA) の 5 種類胆汁酸でそれぞれにつき遊離型, グリシン抱合型, タウリン抱合型として検出した。

成績

胆のう炎と胆汁酸

胆のう結石症例について胆のう炎症例 (急性胆のう炎, 慢性胆のう炎を示す) と非炎症例とに群別し抱合胆汁酸値 (グリシン抱合をG, タウリン抱合をTとする) につき検討した。胆のう炎は各種, 臨床所見にもとづいて判定した。

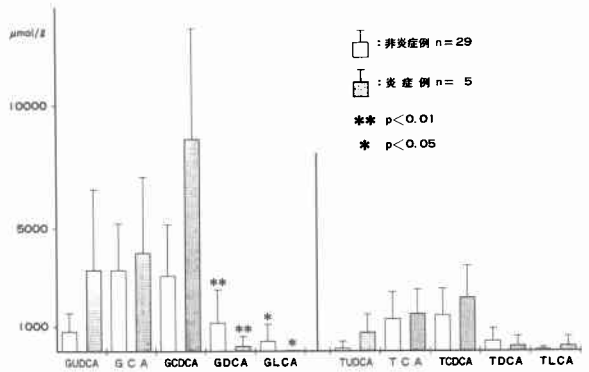
a) 胆のう炎と血中抱合胆汁酸 (図1)

胆のう炎症例 4 例, 非炎症胆のう結石症例 32 例につき各胆汁酸値を比較すると, 図1のごとくである。GUDCA は非炎症例  $1.86 \pm 1.67 \mu\text{mol/l}$ , 炎症例  $2.06 \pm 2.08 \mu\text{mol/l}$ , 以下同様に GCA,  $4.19 \pm 7.95 \mu\text{mol/l}$ ,  $1.53 \pm 1.79 \mu\text{mol/l}$ , GCDA  $3.52 \pm 5.03 \mu\text{mol/l}$ ,  $3.47 \pm 2.01 \mu\text{mol/l}$ , GDCA  $0.61 \pm 1.21 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.73 \pm 0.95 \mu\text{mol/l}$ , GLCA  $0 \mu\text{mol/l}$ ,  $0 \mu\text{mol/l}$ , TUDCA  $0.07 \pm 0.14 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.56 \pm 1.12 \mu\text{mol/l}$ , TCA  $0.8 \pm 2.0 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.88 \pm 1.01 \mu\text{mol/l}$ , TCDCDA  $0.8 \pm 1.74 \mu\text{mol/l}$ ,  $2.19 \pm 3.03 \mu\text{mol/l}$ , TDCA  $0.29 \pm 1.54 \mu\text{mol/l}$ ,  $0 \mu\text{mol/l}$ , TLCA  $0 \mu\text{mol/l}$ ,  $0 \mu\text{mol/l}$  であった。各胆汁酸値において群間に有意差を認めなかった。

b) 胆のう炎と胆管胆汁酸中抱合胆汁酸 (図2)

胆のう炎症例 5 例, 非炎症性の胆のう結石症例 29 例につき胆管内胆汁酸中の抱合胆汁酸濃度を測定した。GUDCA 非炎症  $796.3 \pm 763.22 \mu\text{mol/l}$ , 炎症例

図2 胆のう結石症における胆管内胆汁酸中抱合胆汁酸



$3,345.12 \pm 3,345.14 \mu\text{mol/l}$ , 同様に GCA  $3,290.26 \pm 2,205.61 \mu\text{mol/l}$ ,  $4,088.92 \pm 318.18 \mu\text{mol/l}$ , GCDCDA  $3,080.85 \pm 2,151.34 \mu\text{mol/l}$ ,  $8,596.41 \pm 4,504.34 \mu\text{mol/l}$ , GDCA  $1,176.39 \pm 1,289.58 \mu\text{mol/l}$ ,  $208.02 \pm 453.5 \mu\text{mol/l}$ , GLCA  $34.71 \pm 85.36 \mu\text{mol/l}$ ,  $0 \mu\text{mol/l}$ , TUDCA  $186.25 \pm 210.36 \mu\text{mol/l}$ ,  $786.53 \pm 627.52 \mu\text{mol/l}$ , TCA  $1,359.32 \pm 1,056.17 \mu\text{mol/l}$ ,  $1,483.73 \pm 972.12 \mu\text{mol/l}$ , TCDCDA  $1,470.18 \pm 1,123.07 \mu\text{mol/l}$ ,  $2,161.96 \pm 1,236.67 \mu\text{mol/l}$ , TDCA  $371.14 \pm 474.95 \mu\text{mol/l}$ ,  $187.17 \pm 408.06 \mu\text{mol/l}$ , TLCA  $20.75 \pm 41.26 \mu\text{mol/l}$ ,  $193.40 \pm 421.57 \mu\text{mol/l}$  であった。GDCA, GLCA において炎症群は非炎症群に比較し有意に (それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) 低値となった。その他の胆汁酸分画においては群間に有意差を認めない。

胆管炎と胆汁酸

胆管炎ともっとも関係の深い総胆管結石症例について胆管炎併発症例とそうでない症例に群別 (血中および胆管内胆汁酸中の抱合胆汁酸濃度につき比較検討した。胆管炎症例とは Charcot の 3 徴を呈した急性胆管炎症例で術前に保存的療法で臨床的に治癒している症例を示す。

a) 胆管炎と血中抱合胆汁酸 (図3)

GUDCA は非炎症例  $1.16 \pm 1.56 \mu\text{mol/l}$  に対し炎症例  $2.98 \pm 5.08 \mu\text{mol/l}$ , 同様に GCA は  $4 \pm 5.48 \mu\text{mol/l}$ ,  $40.9 \pm 40.92 \mu\text{mol/l}$ , GCDCDA は  $4.43 \pm 4.83 \mu\text{mol/l}$ ,  $26.93 \pm 23.41 \mu\text{mol/l}$ , GDCA は  $0.80 \pm 0.73 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.71 \pm 0.71 \mu\text{mol/l}$ , GLCA は trace, trace, TUDCA は  $0.08 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.64 \pm 1.1 \mu\text{mol/l}$ , TCA は  $0.52 \pm 0.76 \mu\text{mol/l}$ ,  $27.75 \pm 37.51 \mu\text{mol/l}$ , TCDA は  $1.08 \pm 1.28 \mu\text{mol/l}$ ,  $20.88 \pm 26.39 \mu\text{mol/l}$ , TDCA は

図1 胆のう結石症における血中抱合胆汁酸

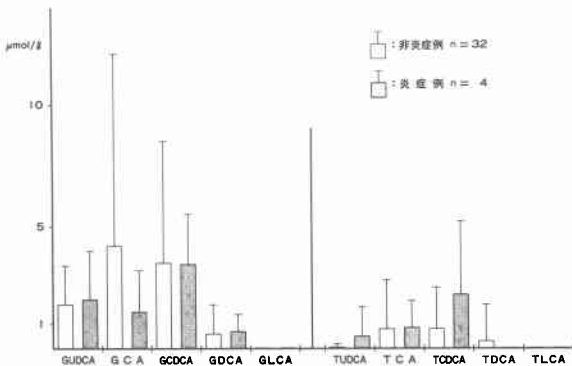
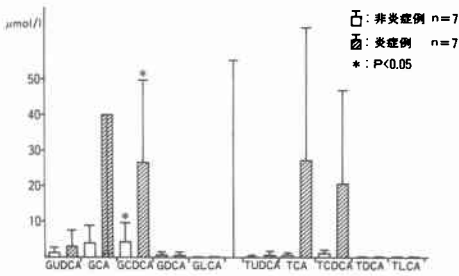


図3 総胆管結石症における血中抱合胆汁酸



0.08±0.12μmol/l, 0.08±0.16μmol/l, TLCAは0 μmol/l, 0.04±0.1μmol/lであった。GCDCAにおいて胆管炎症例は非炎症例に比べ有意に高値を示した。その他の胆汁酸分画においては群間に有意差を認めなかった。

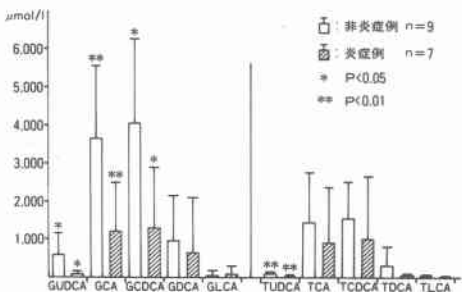
b) 胆管炎と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸 (図4)

GUDCAは非炎症例604.68±563.55μmol/lに対し炎症例76.12±96.8μmol/lであり、以下各胆汁酸分画は同様にGCA 3,650.77±1,918.96μmol/l, 1,193.43±1,357.49μmol/l, GCDCA 4,043.99±2,331.80μmol/l, 1,299.58±1,670.65μmol/l, GDCA 984.79±1,269.97μmol/l, 653.59±1,478.34μmol/l, GLCA 57.16±110.24μmol/l, 90.16±218.27μmol/l, TUDCA 75.53±47.39μmol/l, 10.9±20.36μmol/l, TCA 1,453.46±1,331.96μmol/l, 924.97±1,463.86 μmol/l, TCDCは1,574.53±976.35 μmol/l, 1,034.33±1,672.69μmol/l, TDCA 332.83±522.1 μmol/l, 8.88±23.51μmol/l, TLCA trace, traceであった。GUDCA, GCA, GCDCAおよびTUDCAにおいて炎症例では非炎症例に比べ有意に低値を示した。

胆汁中細菌と抱合胆汁酸

各種腸内細菌による抱合胆汁酸の脱抱合<sup>4)5)</sup>および一次胆汁酸の二次胆汁酸への変換が報告<sup>6)</sup>されている。そこで胆汁中細菌と抱合胆汁酸の関係につき検討

図4 総胆管結石症における胆管胆汁中抱合胆汁酸



した。

a) 胆汁中細菌と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸 (図5) (非炎症胆のう結石症例)

炎症による胆汁酸への影響を除外するため、非炎症胆のう結石症例において胆汁中細菌と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸との関係につき検討した。図5のごとく各胆汁酸分画において胆汁中細菌の有無による有意差は認められなかった。

b) 総胆管結石症例(非炎症例)における胆汁中細菌と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸 (図6)

胆管炎の無い総胆管結石症例において胆汁中細菌と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸との関係につき検討した。各胆汁酸分画において群間に有意差を認めない。

総胆管結石症における胆管内胆汁中の胆汁酸濃度 (mol%) (表1)

総胆管結石症例における胆管内胆汁中の胆汁酸濃度をmol%で表示し胆汁中細菌の有無、炎症の有無により群別し比較検討した。各胆汁酸分画において群間に

図5 胆管内胆汁中抱合胆汁酸と胆汁中細菌との関係 (非炎症胆のう結石症例)

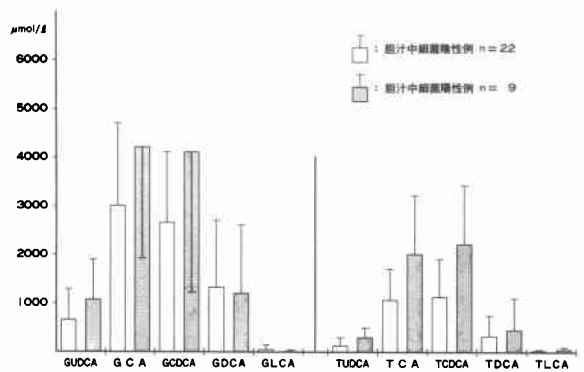


図6 胆管内胆汁中抱合胆汁酸と胆汁中細菌との関係 (非炎症総胆管結石症例)

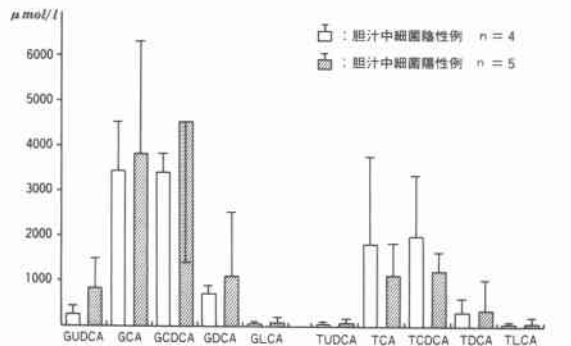


表1 総胆管結石症における胆管内各胆汁酸濃度 (mol%)

	UDCA	CA	CDCA	DCA	LCA
細菌(+) n=5	7.4±3.3*	37.3±4.8	45.3±13.1	9.1±13.3	1.0±2.1
細菌(-) n=4	3.0±1.7*	42.2±11.9	44.8±2.3	9.7±12.2	0.4±0.7
炎症(+) n=6	2.9±2.7	50.7±18.9	37.4±6.9	8.2±14.6	0.8±2
炎症(-) n=9	5.4±3.4	39.5±8.46	45.0±9.3	9.4±12.0	0.7±1.6

\*p<0.05

有意差は認められなかった。

胆石の性状と胆汁酸

胆汁の流出障害がなく胆のう炎が無い胆のう結石症例につき赤外線スペクトル(コ系石:コレステロール70%以上, ビ系石:ビリルビン30%以上)および断面の性状から判定したコ系石およびビ系石症例のみについて胆汁酸分画を比較検討した。

a) 胆石と血中抱合胆汁酸(図7)

GUDCAはコ系石群で $0.98 \pm 1.65 \mu\text{mol/l}$ , ビ系石群 $1.83 \pm 2 \mu\text{mol/l}$ である。以下同様に各胆汁酸のコ系石, ビ系石群における濃度は, それぞれ GCA  $3.98 \pm 7.48 \mu\text{mol/l}$ ,  $6.24 \pm 8.11 \mu\text{mol/l}$ , GCDCA  $3.18 \pm 4.7 \mu\text{mol/l}$ ,  $6.66 \pm 8.26 \mu\text{mol/l}$ , GDCA  $0.58 \pm 1.27 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.87 \pm 0.42 \mu\text{mol/l}$ , GLCA  $0.02 \pm 0.14 \mu\text{mol/l}$ , trace, TUDCA  $0.06 \pm 0.12 \mu\text{mol/l}$ ,  $0.18 \pm 0.1 \mu\text{mol/l}$ , TCA  $0.7 \pm 1.98 \mu\text{mol/l}$ ,  $1.77 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$ , TCDCA  $0.58 \pm 1.08 \mu\text{mol/l}$ ,  $2.93 \pm 3.79 \mu\text{mol/l}$ , TDCA  $0.02 \pm 0.06 \mu\text{mol/l}$ ,  $3.05 \pm 4.91 \mu\text{mol/l}$ , TLCA trace,  $0.06 \pm 0.1 \mu\text{mol/l}$ であった。各胆汁酸において結石別の有意差は認めなかった。

図7 胆のう結石症例(非炎症)における血中抱合胆汁酸

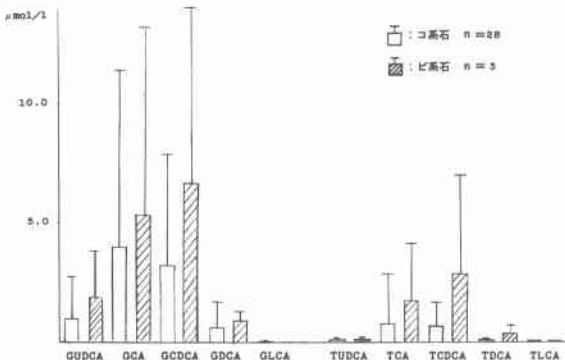
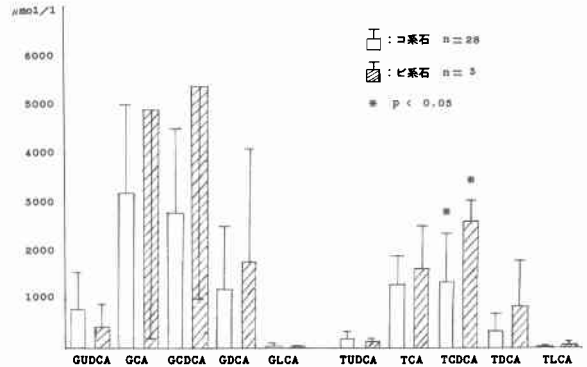


図8 胆のう結石症例(非炎症)の胆管内胆汁中抱合胆汁酸



b) 胆石と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸(図8)

炎症のない胆のう胆石症例において結石と胆管内胆汁中の抱合胆汁酸との関係を検討した。GUDCAはコ系石 $828.6 \pm 787.53 \mu\text{mol/l}$ , ビ系石 $494.86 \pm 462.36 \mu\text{mol/l}$ であった。以下, 各胆汁酸分画は同様に, GCA  $3,198.11 \pm 1,788.37 \mu\text{mol/l}$ ,  $4,915.72 \pm 4,789.46 \mu\text{mol/l}$ , GCDCA  $2,852.03 \pm 1,682.45 \mu\text{mol/l}$ ,  $5,361.98 \pm 4,337.19 \mu\text{mol/l}$ , GDCA  $1,269.11 \pm 1,293.32 \mu\text{mol/l}$ ,  $1,744.86 \pm 2,217.31 \mu\text{mol/l}$ , GLCA  $36.33 \pm 89.33 \mu\text{mol/l}$ ,  $19.7 \pm 34.11 \mu\text{mol/l}$ , TUDCA  $193.89 \pm 218.70 \mu\text{mol/l}$ ,  $115.07 \pm 97.96 \mu\text{mol/l}$ , TCA  $1,303.32 \pm 1,055.44 \mu\text{mol/l}$ ,  $1,660.76 \pm 661.46 \mu\text{mol/l}$ . TCDCA  $1,351.56 \pm 1,090.94 \mu\text{mol/l}$ ,  $2,383.97 \pm 476.49 \mu\text{mol/l}$ , TDCA  $348.26 \pm 374.23 \mu\text{mol/l}$ ,  $855.87 \pm 1,047.46 \mu\text{mol/l}$ , TLCA  $17.49 \pm 36.44 \mu\text{mol/l}$ ,  $51.16 \pm 78.01 \mu\text{mol/l}$ であった。TCDCAにおいてコ系石症例でビ系石症例に比べ有意に低値となった。

考 察

胆石症と胆汁酸との関係については古くから多くの研究<sup>1)7)~9)</sup>がなされているが, 従来の測定方法では血中などの微量胆汁酸を検出できないものが多い。近年, 微量の血中胆汁酸測定にもHPLCをはじめ種々の測定法<sup>2)3)10)11)</sup>が開発されている。Kanazawaら<sup>12)</sup>は従来, 胆汁酸分析に頻用されていたガスクロマトグラフィーはいくつかの理由でHPLCより劣ると指摘している。

今回, われわれは奥山法に準じ<sup>2)</sup>, 約10ngまで測定可能な $3\alpha$ -HSD固定化酵素カラムを使用したHPLCを使用し, コレステロール結石症例およびビリルビンカルシュウム結石症例のみを対象とし血中および胆管内

胆汁の測定を行い、胆石、胆汁中細菌、胆道系炎症との関係を比較検討した。

胆汁の流出障害が無く炎症が無いと判定された胆のう結石症例において、結石別に比較検討すると血中胆汁酸では差が無く、胆管胆汁ではコ系石症例において有意に TCDCA が低値を示した。コレステロール結石症例において Danzinger ら<sup>13)</sup>は CDCA による胆石溶解療法を報告し、また本邦では菅田ら<sup>14)</sup>により UDCA による胆石溶解療法が報告され、以後両胆石溶解剤の有効性が多数報告されている。われわれのこの成績からみると減少している胆汁中の TCDCA を増加させるという意味で CDCA 投与の有効性があるように思われる。一方、胆石溶解剤の胆石溶解機点としては、胆汁酸プールを増加させることによるとする報告<sup>15)16)</sup>、胆汁中コレステロール排泄の減少にともなう lithogenic index を改善させると指摘する報告<sup>15)</sup>、コレステロール合成律速酵素 HMG-CoA reductase の活性を低下させることにより胆汁中コレステロールが減少するとの報告<sup>17)</sup>、腸管からのコレステロール吸収障害によるとする報告<sup>18)</sup>、CDCA 投与によりコレステロールのミセル化が促進するとの報告<sup>19)</sup>、UDCA により液晶が進み胆石溶解が行われるとの報告<sup>20)</sup>があり、また、それらの反対の報告もあり一定した見解が得られていない。

一方、Maruyama<sup>21)</sup>は胆のう胆汁中の胆汁酸においてビ系石症例で GCDCA の低下を報告しているが、われわれの胆管胆汁中の成績では、コ系石症例とビ系石症例との間に GCDCA の差を認めなかった。今後、胆のう胆汁と胆管胆汁との胆汁酸分画の差があるのか、どうかを含めさらに検討されるべきと考えられる。

胆汁中細菌と胆汁酸との関係についてみると胆汁の流れが良好な胆のう結石症例においても、胆汁流出障害がある程度想定される総胆管結石症例においても、胆汁中細菌の有無による胆管内胆汁酸組成の差は見られなかった。in vitro において嫌気性菌をはじめとする腸内細菌の抱合胆汁酸の脱抱合能<sup>4)5)</sup>、一次胆汁酸から二次胆汁酸への変換<sup>6)</sup>が報告されているが、われわれの臨床成績では、急性化膿性胆管炎のごとき著明な胆汁流出障害が無ければ、胆管胆汁酸への細菌による影響は少ないと考えられた。しかし、急性化膿性胆管炎では胆汁酸変換に関与する嫌気性菌が高率に好気性菌と混合で分離されて<sup>22)</sup>おり、起炎性のある二次胆汁酸、遊離胆汁酸が問題となる可能性は否定できない。

胆道系炎症の有無と胆汁酸との関係を検討すると、

胆のう結石症例では胆のうの炎症の有無による血中抱合胆汁酸の変化は無かったが、胆管内胆汁中の抱合胆汁酸は二次胆汁酸である GDCA, GLCA のみが炎症例で低下していた。このことは炎症例では血中胆汁酸の変化が無いにもかかわらず胆汁中の GDCA, GLCA が低下しており、腸肝循環のどこかで GDCA, GLCA が吸収もしくは喪失したと考えられ、その場として炎症のある胆汁酸プールの場合として小腸とならぶ胆のうを考えたい。Dietschy<sup>23)</sup>によれば炎症があると胆のう上皮の吸収能は亢進すると述べており、われわれの推論を説明するには都合の良い報告である。胆汁の流出障害が考えられる総胆管結石症例の血中胆汁酸についてみると、胆管炎症例の GCDCA が非炎症例に比べ有意に高値となった。また、血中 GCA, TCA, TCDCA は有意差は無かったが胆管炎症例において異常高値例が認められた。胆管内胆汁の抱合胆汁酸については胆管炎で GUDCA, GCA, GCDCA, TUDCA の低下が認められた。上野山<sup>24)</sup>も同様に HPLC 法にて血中胆汁酸を測定し、慢性肝障害症例 GCDCA が高値となると報告し、われわれと同様の成績を得ている。一般に血中胆汁酸上昇の機序として、腸管より再吸収されて肝細胞に摂取される際、肝細胞膜障害によりそのまま大循環系へ流れる可能性、肝細胞癌に取り込まれた胆汁酸の輸送機構の破綻による血中への逆流の可能性、肝内 shunt の形成による血中移行の可能性、Disse 腔などの破綻にともなう cholangio-venous reflux の可能性などが文献的に論じられている<sup>10)11)</sup>。われわれの成績では胆管炎症例において、血中二次胆汁酸は変化しないことから胆管炎症例における血中胆汁酸上昇機構として、Disse 腔の破綻などの肝の器質的異常が招来された可能性が示唆される。

胆管炎症例において胆管内 GCA, GCDCA の低下が認められる点について考案するに、血中ではグリシン抱合型一次胆汁酸 GCDCA の上昇を認めるのでグリシン抱合能はそれ程障害は無く、また、肝障害の主体は、胆管内 TCA, TCDCA には変化がないので一次胆汁酸のグリシン抱合後の排泄経路における障害の結果であると推論された。なお、Jacobson ら<sup>25)</sup>はグリシン抱合能はタウリン抱合能に比べ種々の因子の影響を受け易いと述べている。一方、Vlahcevic ら<sup>7)</sup>によれば、胆石症例では胆汁酸プールが正常人の半分に減少しているとしているが、Northfield and Hofmann<sup>26)</sup>によれば胆汁酸プールの大きさと腸肝循環の頻度もは逆相関にあり、胆石症患者では胆汁酸プールが減少している

にもかかわらず腸肝循環回数の増加により胆汁酸分泌はほとんど変化しないとしている。また、胆汁酸の生成は、肝細胞内に流入する胆汁酸量によってフィードバックコントロールされており<sup>27)</sup>、われわれの胆管炎症例においても肝障害にともなうCA, CDCAの合成障害は少ないと考えられた。

UDCAの代謝経路としてMahowald<sup>28)</sup>, Samuelsson<sup>29)</sup>が腸管内においてCDCAから7-keto LCAへ変換され、ついで肝臓において7-keto LCAからUDCAへ変換されることをラットの実験で推論している。また、Salenら<sup>30)</sup>は胆石症患者4例およびCerebrotendinous Xanthomatosis 3例にCDCAを4か月投与したところ胆汁中のUDCAの増量が認められ、また<sup>3</sup>H標識CDCAの静注後の胆汁中UDCA分画への放射能の出現状況や<sup>3</sup>H標識7-keto LCA由来の放射能がUDCA, CDCA両分画に検出されることから、前記ラットの実験と同様に人においてもCDCA→7-keto LCA→UDCAの合成系が肝で行われていると推論している。われわれの胆管炎症例では二次胆汁酸が非炎症例と差が無いにもかかわらずGUDCA TUDCAは低値となり、胆管炎にともなう肝障害によりUDCA合成が低下したものと考えられ、UDCA合成に肝が関与するのは間違い無いものと考えられる。

われわれが検討を行った胆管炎症例には重症な急性化膿性胆管炎症例は含まれておらず、術前に急性胆管炎と判定され抗生物質投与などの保存的療法で臨床的に治癒したと判定された後、手術を施行した症例である。胆管炎の既往のある胆石症例では臨床的に異常が認められなくても、血中および胆管内胆汁酸をみるかぎり肝細胞障害が存在すると考えられる。かかる症例に対しては肝障害の進行しない前に、胆石症の手術による胆汁うっ滞の原因除去を行うことが肝要であり、また過大な手術侵襲や出血などにより予期せざる肝障害の悪化、肝不全などを惹起する可能性のあることを十分念頭において、細心な注意と肝庇護対策が必要であると考えられる。

### 結 語

1) 総胆管結石症例において、胆管炎をともなうものでは炎症のないものに比べ血中GCDCAの上昇、胆管胆汁中のGCA, GCDCA, GUDCA, TUDCAの低下があり、胆汁うっ滞性肝障害にともなうグリシン抱合型一次胆汁酸の排泄障害、肝におけるUDCA合成抑制、肝における器質的破綻の可能性が示唆された。

2) 胆汁の流出障害がなければ、胆汁中に存在する細菌が胆汁酸組成に影響をおよぼすことは少ない。

3) 胆のう結石症例において、ビス系症例に比べペコ系石症例で胆管内胆汁中のTCDCAが低下していた。

本文の要旨の一部は第23回、日本消化器外科学会において発表した。

### 文 献

- 1) Admirand WH, Small DM: The physico-chemical basis of cholesterol gall stone formation in man. *J Clin Invest* 47: 1043-1052, 1968
- 2) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィーに固定化酵素カラムを組み合わせた血中遊離および抱合型各胆汁酸分画の高感度蛍光分析測定. *肝臓* 20: 1194, 1979
- 3) 馬場茂明, 住ノ江啓子, 上野山林造ほか: 高速液体クロマトグラフィーによる血中胆汁酸分画の高感度蛍光分析測定法. *医と生物* 97: 219-223, 1978
- 4) Aries V, Hill MJ: Degradation of steroids by intestinal bacteria. I. Deconjugation of bile salts. *Biochim Biophys Acta* 202: 526-534, 1970
- 5) Shimada K, Bricknell KS, Finegold SM: Deconjugation of bile acids by intestinal bacteria. Review of literature and additional studies. *J Infect Dis* 119: 273-281, 1969
- 6) Hill MJ, Draser BS: Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. *Gut* 9: 22-27, 1968
- 7) Vlahcevic ZR, Bell CC, Buhac I et al: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology* 59: 165-173, 1970
- 8) Nakayama F, van der Willem L: Bile from gallbladder harbouring gallstone: Can it indicate stone formation? *Acta Chir Scand* 136: 605-610, 1970
- 9) 大久保尚男: ガスクロマトグラフィーによる胆汁中胆汁酸の臨床的研究. *日外会誌* 67: 865-885, 1968
- 10) Makino I, Nakagawa S, Mashimo K: Conjugated and unconjugated serum bile acid levels in patients with hepatobiliary diseases. *Gastroenterology* 56: 1033-1039, 1969
- 11) 大菅俊明, 眞重文子, 今井一洋ほか: 血中胆汁酸測定とその意義. *内科* 37: 1351-1355, 1976
- 12) Kanazawa Y, Koizumi M, Hirakawa H et al: Effect of UDCA on biliary acid composition in patients with cholesterol gallstone. *Tohoku J Exp Med* 136: 235-249, 1982
- 13) Danzinger RG: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *New Engl J Med* 286: 1-8, 1972
- 14) 菅田文夫, 清水盈行: 胆石陰影消失例の再検討. *日*

- 消病会誌 71 : 75-84, 1974
- 15) LaRusso NF, Hoffman NE, Hofmann AF et al : Effect of primary bile acid ingestion on bile acid metabolism and biliary lipid secretion in gallstone patients. *Gastroenterology* 69 : 1301-1314, 1975
  - 16) Von Bergmann K, Gutsfeld M, Schlze-Hagen K et al : Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion in patients with radiolucent gallstones. *Biological effects of bile acids* (ed. by Paumgartner), G.9, MTP, Lancaster, 1979, 61-66
  - 17) Maton PN, Murphy GM, Dowling RH : Ursodeoxycholic acid treatment of gallstones. *Lancet* 2 : 1297-1301, 1977
  - 18) Pons de Leon M, Carulli N, Loria P et al : The effect of chenodeoxycholic acid (CDCA) on cholesterol absorption. *Gastroenterology* 77 : 223-230, 1979
  - 19) Corrigan OI, Su CC, Hignchi WL et al : Mesophase formation during cholesterol dissolution in ursodeoxycholate-lecithin solution; new mechanism for gallstone dissolution in human. *J Pharm Sci* 69 : 869-871, 1980
  - 20) Igimi H, Asakawa S, Watanabe D et al : Liquid crystal formation in ursodeoxycholate-rich human bile. *Gastroenterologia Japonica* 18 : 93-97, 1983
  - 21) Maruyama K : Analysis of conjugated bile acids in bile by high pressure liquid chromatography. II. Clinical application in bile of patients with gallstones. *Arch Jpn Chir* 51 : 14-43, 1982
  - 22) 花井拓美, 由良二郎, 品川長夫 : 急性化膿性胆管炎についての細菌学的考察—特に嫌気性菌との関係について—. *日消外会誌* 15 : 774-780, 1982
  - 23) Dietschy JM : Recent developments in solute and water transport across the gall bladder epithelium. *Gastroenterology* 50 : 692-707, 1966
  - 24) 上野山林造 : 血中胆汁酸分画の臨床的意義に関する研究. 第2編. 肝胆道系疾患診断における血中胆汁酸分画の意義. *神戸医学紀要* 42 : 499-507, 1980
  - 25) Jacobsen JG, Smith LH Jr : Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol Rev* 48 : 424-511, 1968
  - 26) Northfield TC, Hofmann AF : Biliary lipid secretion in gallstone patients. *Lancet* 1 : 747-748, 1973
  - 27) Dowling RH, Mack E, Small DM : Effects of controlled interruption of the enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection on bile salt resection. Synthesis and pool size in the rhesus monkey. *J Clin Invest* 49 : 232-242, 1970
  - 28) Mahowald TA, Matschiner JT, Hsia SL et al : Bile acids. VII. Metabolism of 7-ketolithocholic acid-24-14C in the rat. *J Biol Chem* 230 : 581-586, 1958
  - 29) Samuelsson B : The metabolism of 7-ketolithocholic acid-24-14C in the rat. *Acta Chem Scand* 13 : 236-240, 1959
  - 30) Salen G, Tint GS, Eliav B et al : Increased formation of ursodeoxycholic acid in patients treated with chenodeoxycholic acid. *J Clin Invest* 53 : 612-621, 1974