

閉塞性黄疸減黄術後における ursodeoxycholic acid 投与の 胆汁組成におよぼす影響

福島県立医科大学第2外科

星野 正美 小山 善久 阿部 力哉

閉塞性黄疸患者15症例に対し減黄術後に ursodeoxycholic acid (UDCA) を投与し、胆汁組成の変化につき検討した結果、1) 胆汁量の増加、2) 1次胆汁酸分泌量(CA, CDCA)の増加、3) 胆汁中ビリルビン排泄量の増加を認め、さらに1次胆汁酸分泌およびビリルビン排泄の増加は非黄疸肝に投与した場合と比べ、長く持続する傾向にあった。次に黄疸群を減黄率 b 値から減黄良好群と不良群の2群に分け同様な検討を行ったが、その結果: 1) 両群とも UDCA 投与後1次胆汁酸分泌量の増加を認め、特に減黄良好群では投与後180分においても前値に比べ有意の増加を示した。2) ビリルビン排泄量は良好群では有意に増加したが、不良群では増加しなかった。したがって以上の結果は、閉塞性黄疸減黄術後における UDCA の投与は、1次胆汁酸およびビリルビンの胆汁中分泌を促進させ、有用なものと思われた。

Key words: obstructive jaundice, bile acid, bile secretion, ursodeoxycholic acid, cytoprotection of the hepatic cell

緒 言

生体に投与された胆汁酸はその種類にかかわらず、ほとんどのものが胆汁分泌促進作用を示すが、過剰投与では逆に胆汁鬱滞を引き起こす¹⁾。これらの作用の強さは胆汁酸の種類により異なり、広義の2次胆汁酸といわれる ursodeoxycholic acid (UDCA) は肝細胞に対する負荷極量が他の胆汁酸より大きく、さらに他の胆汁酸と同時に投与することにより他の胆汁酸の排泄を促進し、結果的に他の胆汁酸の肝細胞障害作用を軽減する²⁾³⁾¹⁵⁾。

一方、閉塞性黄疸における肝障害は、肝外胆管閉塞により起こる胆汁鬱滞に起因する肝細胞および毛細胆管の障害と考えられ、胆汁の成分を考えると、この障害は胆汁酸により惹起されている可能性は大きい。実際、悪性胆道閉塞例における肝の超微形態像は胆汁酸投与により生じた胆汁鬱滞時に生ずる所見と近似している⁴⁾。

これらの2点に着目し、今回閉塞性黄疸症例の減黄術後に UDCA の経口投与を行い、胆汁成分の変化について検討した結果、興味ある知見を得たので報告す

る。

対象および方法

I. 対象

胆管癌、膵頭部癌などによる悪性閉塞性黄疸で、減黄術後1~2週の造影で肝外胆管の完全閉塞を認めた15症例を対象とした。減黄術としては全例に経皮経肝胆管ドレナージ(以下PTCD)を施行した。これら症例の減黄術前の血清総ビリルビン値は全例10mg/dl以上であった。

対照は総胆管結石症で載石、T・ドレナージ施行症例のうち肝機能正常であった5例を用い、術後2~3週経過し、手術の影響がとれたと考えられる時点で黄疸症例と同様の操作を施行した。これらの操作を施行中患者は安静臥床としたが、後に述べるごとく、これらの胆汁からは2次胆汁酸(CDCA, LCA)はほとんど検出されず、また胆汁排出量が1日500~700ccであったことからこれらの症例はほぼ完全な外瘻状態に近いと考え対照例とした。

II. 方法

1. 閉塞性黄疸症例と対照例との比較検討

減黄術後1週の早朝空腹時に UDCA 500mg (約10mg/kg) を経口投与し、投与前30分から投与後180分まで、30分ごとに区切り胆汁を全量採取。胆汁量、胆汁

中胆汁酸量, およびビリルビン量を測定した。

測定方法: ビリルビン値は Michaelsson の変法⁵⁾。胆汁酸量は Nakayama⁶⁾の方法にしたがい, 0.1~0.5ml の胆汁から胆汁酸をエタノール抽出後, 加水分解し, メチルエステル化, およびトリメチルシリル化し, ガスクロマトグラフィーを用いて5分画に分画, 定量した。しかし2次胆汁酸である deoxy cholic acid (DCA) および lithocholic acid (LCA) は完全胆汁外瘻下であるため外瘻症例はもとより, T-チューブドレナージの対照症例においても極めて微量しか検出されず, したがって今回は1次胆汁酸の cholic acid (CA), chenodeoxy cholic acid (CDCA) および広義の2次胆汁酸である UDCA につき検討を加えた。なお胆汁中ビリルビンおよび胆汁酸量は胆汁流量が, これら固形成分, 特に胆汁酸の分泌量と相関してくるため, 濃度で比較することには問題があり, 単位時間内の分泌総量につき各群で比較検討を加えた。

III. 減黄効果別にみた UDCA 投与の胆汁組成に及ぼす影響

UDCA の胆汁組成に及ぼす影響と減黄効果との関係につき検討するために, 閉塞性黄疸症例を清水ら⁷⁾の減黄率 b 値から減黄の良好な群 group 1 ($b < -0.05$) と不良な群 group 2 ($b < -0.05$) との2群に分け, この2群間で UDCA 投与後の胆汁成分につき比較・検討を加えた。

結 果

I. 黄疸肝と非黄疸肝における比較

1. 胆汁量

UDCA 投与後, 閉塞性黄疸群 (以下, 黄疸群) では60分, 対照群では90分に頂値を持つ胆汁量の増加を認め, 以降は両群とも漸減するパターンを示した。特に黄疸群では60分以降の増加は前値に比べ有意 ($p < 0.01$) であり, 対照群でも90分値は投与前値に比べ有意の増加である。UDCA 投与後60分以降は両群とも, 胆汁排泄量および経時的パターンはほとんど類似していた (Fig. 1)。

2. 胆汁中 UDCA 量

両群とも UDCA 投与前はほとんど検出されなかったが, 投与後は著明に増加した。しかしその増加速度は黄疸群で小さく, 投与後180分における黄疸群の胆汁中 UDCA 量は $15.75 \pm 8.7 \text{mg}/30 \text{分}$ と対照群 $33.72 \pm 7.6 \text{mg}/30 \text{分}$ の1/2弱であった (Fig. 2)。

3. 胆汁中1次胆汁酸量

1) CA 分泌量

Fig. 1 Sequential changes of bile flow after UDCA administration

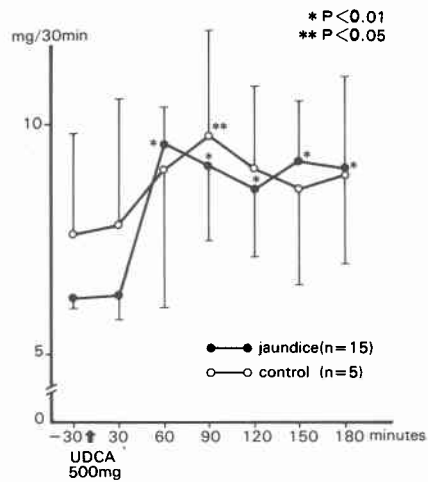
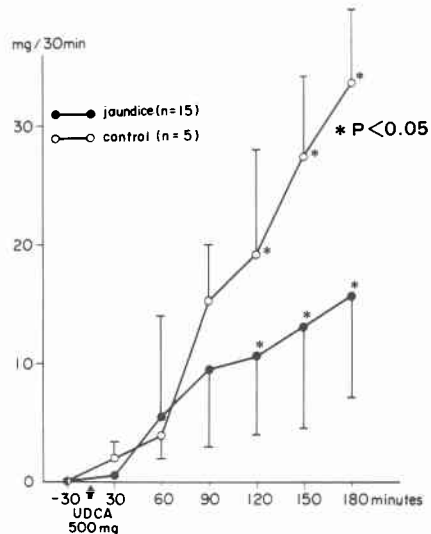


Fig. 2 Sequential changes of UDCA secretion after UDCA administration



投与前値は黄疸群 $11.67 \pm 6.5 \text{mg}/30 \text{分}$, 対照群 $33.72 \pm 7.6 \text{mg}/30 \text{分}$ と黄疸群で低値であった。しかし UDCA 投与後の CA 分泌量増加は投与60分後の頂値で両群とも前値の約50%の増加を示し, 黄疸群 $16.94 \pm 10.12 \text{mg}/30 \text{分}$, 対照群 $59.3 \pm 5.3 \text{mg}/30 \text{分}$ である。しかし頂値をとった後の経過は両群で異なり, 投与後60分で前値に比べ有意の増加を示した時, 速やかに分泌量が減少する対照群に比べ, 黄疸群ではその増加が長く続く傾向にあり, 投与後180分においてもなお前値より40%以上の有意の増加 ($p < 0.05$) を示していた (Fig.

Fig. 3 Sequential changes of CA secretion after UDCA administration

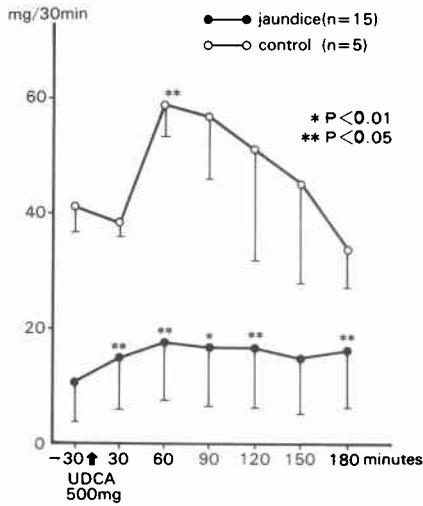
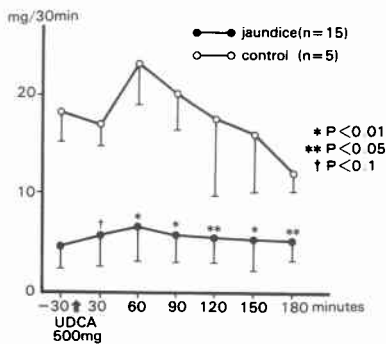


Fig. 4 Sequential changes of CDCA secretion after UDCA administration



3).

2) CDCA 分泌量

両群の投与前値を比較すると、黄疸群 4.68 ± 1.71 mg/30分、対照群 18.2 ± 3.1 mg/30分と黄疸群のCDCA分泌はCAと比べ強く障害されていると思われる。しかしUDCA投与後におけるCDCA分泌量の推移はCAとほぼ同様で両群とも頂値では投与前値に比べ約45%の増加を示し、また黄疸群では60分以降の分泌量は全て、前値に比べ有意に増加していた (Fig. 4).

4. 胆汁中ビリルビン排泄量

投与前値は黄疸群 3.75 ± 1.29 mg/dl、対照群 2.3 ± 0.3 mg/dlと黄疸群で高値であるが投与後は両群とも増加し、黄疸群で60分、対照群で30分に最大排泄量を

Fig. 5 Sequential changes of bilirubin excretion after UDCA administration

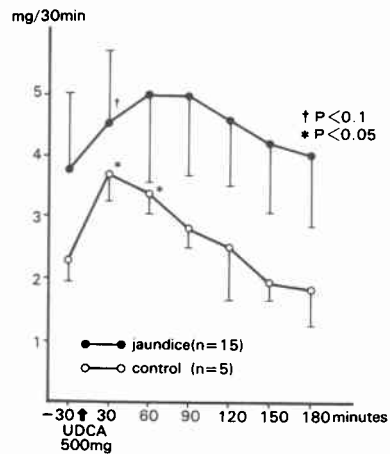
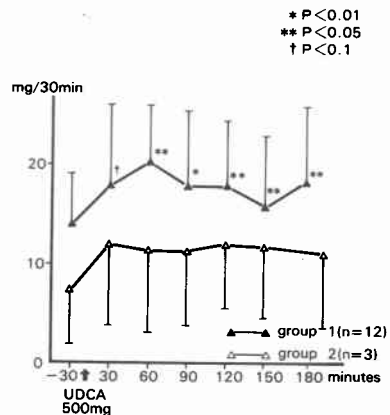


Fig. 6 Sequential changes of CA secretion after UDCA administration in the group 1 and 2



示した。この頂値は投与前値に比べ、黄疸群で33%、対照群で48%の増加を示しその増加率は対照群で高値であり、この増加は黄疸群では投与後30分、60分で有意の増加を、対照群では30分の時点で増加の傾向を示した。

頂値をとった後の経過では、速やかに低下する対照群に比べ、黄疸群のビリルビン排泄量の増加は長く持続した (Fig. 5).

II. 減黄効果別に見た UDCA 投与の胆汁組成におよぼす影響

1. CA 分泌量

UDCA投与前30分における胆汁中CA分泌量はgroup 1, 12.5 ± 5.0 mg/30分、group 2, 7.35 ± 6.3 mg/30分であり、減黄良好なgroup 1で高値であった。

Fig. 7 Sequential changes of CDCA secretion after UDCA administration in the group 1 and 2

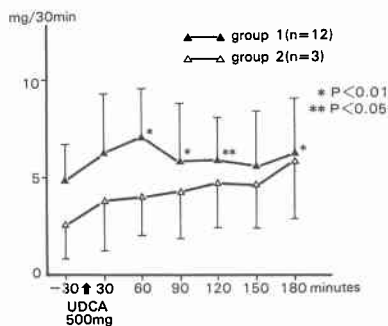
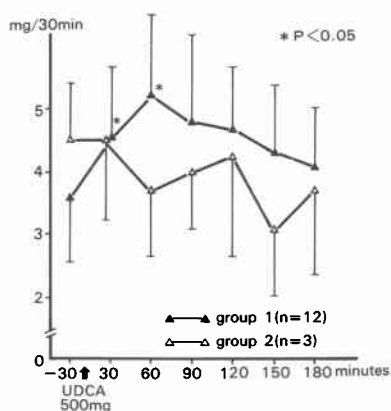


Fig. 8 Sequential changes of bilirubin excretion after UDCA administration in the group 1 and 2



UDCA 投与後、両群とも CA 分泌量は増加したが、減黄不良の group 2 で CA 分泌量の増加が長い時間、持続する傾向にあった (Fig. 6)。

2. CDCA 分泌量

UDCA 投与前の CDCA 分泌量は group 2 で低く group 1 のほぼ 1/2 であった。両群とも UDCA 投与後 CDCA 分泌量は増加し CA とほぼ同様の推移を示したが、興味深いことに group 2 における分泌量は時間の経過とともに増加し、180 分の時点での CDCA 分泌量は group 1 の値とほとんど同程度となった (Fig. 7)。

3. ビリルビン排泄量

UDCA 投与後のビリルビン排泄量の変化は減黄良好な症例、つまり group 1 においては 1 次胆汁酸排泄と相似したパターンを示したが、group 2 では 1 次胆汁酸分泌が経時的に増加するのは異なり逆に減少した (Fig. 8)。

考 察

胆汁成分のほとんどは水分であり、肝胆汁ではその 97% をしめ、残りの固形成分は胆汁酸、ビリルビン、コレステロール、磷脂質、脂肪酸、無機塩類⁸⁾、蛋白質、アミノ酸、多糖類⁹⁾¹⁰⁾などである。

これらのうち強い細胞障害性を有すると思われるものは胆汁酸であり、この作用の強さは各種胆汁酸の種類により異なる界面活性作用の強さと比例する¹¹⁾。

したがって胆汁酸の細胞障害作用の強さは LCA > DCA > CDCA > CA > UDCA であり、このことは分離肝細胞を用いて¹²⁾¹³⁾、あるいはラットに多量の CDCA および UDCA を投与し、肝組織の形態を検討した実験¹⁴⁾から証明されている。

一方、黄疸は古くから肝外性(閉塞性)と肝内性(閉塞性および非閉塞性)に二大別されており、肝内性黄疸を更に直接障害を受けている主たる肝内構造物の違いにより細分化する人もいる¹⁵⁾。

しかし、いずれの黄疸においても毛細胆管、細胆管、あるいは肝内大型、小型胆管はオーバーラップして障害を受け、特に肝細胞障害は閉塞型、非閉塞型を問わず出現するため、黄疸を細分化しても形態状の見かけの分類となる¹³⁾。

事実、肝外胆道閉塞における肝細胞の光顕上あるいは超微構造上の異常は、薬物により惹起されたそれと差異がなく⁴⁾、ともに胆汁の排泄障害に伴って生じた構造異常と考えられる。したがってこれら肝障害に胆汁中の細胞障害成分、つまり胆汁酸が大きくかかわっていることは予想に難くなく、特に閉塞性黄疸における肝障害は 2 次的な肝内胆汁鬱滞により生じる訳であり胆汁酸の持つ意味は大きいものと思われる。しかし先に述べたごとく胆汁酸の持つ細胞障害性はその種類により異なる。広義の 2 次胆汁酸といわれるウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、(1) 他の胆汁酸に比べて肝細胞障害作用が極めて弱く¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、(2) 胆汁内最大排泄率が CA の 2 倍も高い¹⁷⁾、(3) ラットにおいては UDCA を CA と混注することにより、CA 単独で出現する胆汁鬱滞を防止し CA の胆汁内排泄率を増加させ²⁾、また、(4) UDCA の投与は他の胆汁酸投与による胆汁中への蛋白漏出を防止することから他の胆汁酸からの肝細胞膜保護作用を有する³⁾などの種々の特徴が報告されている。実際、臨床的にはある種の肝内胆汁鬱滞に対して有効であったとする報告も最近散見されるようになってきた¹⁸⁾。

閉塞性黄疸肝における今回の検討でも減黄術後にお

ける UDCA の投与は 1 次胆汁酸の CA, および CDCA の分泌量を増加させ, 興味深いことに対照とした肝機能正常な総胆肝結石群に比べ, 黄疸群でその分泌増加時間は長く持続した。またこの傾向は減黄良好群と不良群の間の差異としても認められ, 減黄不良群の UDCA 投与による 1 次胆汁酸分泌量増加の持続時間は, 減黄良好群に比べ長時間であった。

木谷ら¹⁹⁾は UDCA 負荷後の胆汁流量は胆汁中胆汁酸量とは相関せず, 肝内胆汁酸量と相関すると述べている。また UDCA 500mg を経口投与した際, 正常肝ではその 60 から 90% が 1 回の腸肝循環で肝へ取り込まれることを考えると, 黄疸肝においては UDCA 投与後の肝細胞内 UDCA 量の増加速度が低く, 増加の持続時間の長いことが予想される。この点に関しては投与された UDCA の肝静脈へのシャント率, 肝組織内 UDCA 量, 1 次胆汁酸量などの面から更なる検討を要する。

従来, ビルルビンが抱合されて胆汁中へ排泄される過程は $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP ase によって行われる能動輸送で, 胆汁酸とは無関係であるといわれてきた²⁰⁾。しかし近年の胆汁分泌に関する知見の進歩につれ, タウロコール酸注入により胆汁中へのビルルビン排泄が直線的に増加することからビルルビンは胆汁酸に依存して排泄されるという報告²¹⁾や, ビルルビンのみでなく iopanoic acid, rose bengal, 抱合型および, 非抱合型の sulfo bromophthalein などの陰イオンの排泄量は胆汁酸排泄量と相関する²²⁾などの報告が近年散見されるようになってきている。

これらの報告では, この機序としてビルルビンを初めとする有機陰イオンの胆汁内排泄は, 混合ミセルやその他高分子配合体に取り込まれて排泄されるためであるとしている。

しかし, ミセルを形成しない dehydrocholate も BSP の排泄を増加させるとの報告²³⁾もあり, 結局, 胆汁酸のビルルビン排泄促進作用は肝細胞内の色素移送排泄機構に対する賦活によるものと考えられる。

閉塞性黄疸肝における今回の検討でも, 減黄良好例に限っては, UDCA によりビルルビン排泄は促進される傾向を認め, 血清ビルルビン高値の時期における本剤の投与は胆汁中へのビルルビン排泄を促進し, 結果として減黄を促進すると考えられ理にかなった方法と思われる。

一方, 減黄不良例においては UDCA 投与によるビルルビン排泄促進効果は認められなかった。Arias

ら²⁴⁾はラットを用いた実験で閉塞性黄疸肝では静脈内に注入された未抱合のビルルビンを胆汁中に排泄しえなかったとしており, 閉塞性黄疸肝でのビルルビン排泄障害が抱合能の障害に起因することも考えられる。

しかし, 閉塞性黄疸における血中ビルルビンの大部分は抱合型であり, 抱合能に色素排泄障害の原因をもとめるよりも移送機構の障害を考えた方が妥当であろう。

いずれにしても, 胆汁中の固形成分のうち強い細胞障害作用を持つものは胆汁酸であり, 減黄良好例はもとより, UDCA 投与によりビルルビン排泄が促進されなかった減黄不良例においても 1 次胆汁酸分泌が促進される傾向にあったことは, UDCA を持続投与した場合, 肝細胞の機能回復を促し, その後にビルルビン排泄促進効果が発現することを期待する裏付けとなるものと思われる。

胆道閉塞が長期にわたると肝線維化が進み, 遂には不可逆性変化となることは良く知られている。培養ヒト胎児線維芽細胞を用いた実験²⁵⁾で CA 或は CDCA により線維芽細胞の蛋白合成およびコラーゲン合成の促進が認められているが, 肝組織内にこれらの胆汁酸が慢性に増加している状態では, 肝の線維化が促進される可能性のあることが考えられる。この点からも閉塞性黄疸減黄術後における UDCA 投与の 1 次胆汁酸分泌促進効果は, 肝機能回復および線維化の予防に有効であることが示唆される。

文 献

- 1) 木谷健一: 胆汁分泌機構と胆汁酸. 日臨 42: 1543-1547, 1984
- 2) Kitani K, Kasai S: Tauroursodeoxycholate prevents taurocholate induced cholestasis. Life Sci 30: 515-523, 1982
- 3) Kitani K, Kasai S: Tauroursodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat. Am J Physiol 248: 407-417, 1985
- 4) 太田五六: "黄疸" 成因と病理. 肝・胆・膵 13: 841-847, 1986
- 5) Thompson RPH: Modification of Michaelsson's method for the measurement of plasma total bilirubin. J Clin Pathol 22: 439-441
- 6) Nakayama F: Quantitative micro analysis of bile. J Lab Clin Med 69: 594-609, 1967
- 7) 清水武昭, 吉田奎介: 高度閉塞性患者の減黄術後の血清ビルルビン濃度減少の法則について. 肝臓 19: 59-64, 1978

- 8) Gilleland JL, Gast JH, Halpest B: Sodium and potassium concentrations in bile from human gallbladders. *Proc Soc Exp Biol Med* 94 : 118—119, 1957
- 9) 三宅 博: 胆石及び胆石症. *日外会誌* 48 : 165—183, 1947
- 10) 三宅 博: 胆石生成機序に関する研究. *最新医* 3 : 456—463, 1948
- 11) Attili AF, Angelico M, Cantafora A, et al: Bile acid-induced liver toxicity. Relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids. *Med Hypotheses* 19 : 57—69, 1986
- 12) Vyvoda OS, Coleman R, Holdsworth G: Effects of different bile salts upon the composition and morphology of a liver plasma membrane preparation. *Biochem Biophysica Acta* 465 : 68—76, 1977
- 13) Billington D, Evans CE, Godfrey PP, et al: Effects of bile salts on the plasma membranes of isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 188 : 321—327, 1980
- 14) Scafner S, Zali FG, Salen G: Early morphologic and enzymatic changes in livers of rat treated with chenodeoxy cholic and ursodeoxy cholic acid. *Hepatology* 3 : 201—208, 1983
- 15) Desmet VJ: Morphologic and histochemical aspects of cholestasis. Edited by Popper H, Schaffner F. *Progress in liver diseases*. Vol. 4, Grune and Stratton, New York, 1972, p97
- 16) Hatoff DE, Hardison WGM: Bile acid dependent secretion of alkaline phosphatase in rat bile. *Hepatology* 2 : 433—439, 1982
- 17) Kitani K, Kanai S: Biliary transport maximum of taurocholate in the rat. *Life Sci* 29 : 269—275, 1981
- 18) 第5回西日本胆汁酸研究会: パネル「肝内胆汁鬱滞とUDCA」博多1986
- 19) Kitani K and Kanai S: Effect of Ursodeoxy cholate on the bile flow in the rat. *Life Sci* 31 : 1973—1985, 1982
- 20) 近藤忠亮, 長島秀夫: ビリルビンの抱合および排泄. *臨床検査 MOOK No6*, 金原出版, 東京, 1981, p67—75
- 21) Goreski CA, Haddad HH, Klugger WS,: The enhancement of maximal bilirubin excretion with Taurocholate-induced increments in bile flow. *Canad J Physiol Pharmacol* 52 : 389—403, 1974
- 22) Bruce FS, Bruce CR,: The miscellar sink. A quantitative assesment of the association of organic anions with mixed miscelles and other macromoleculuar aggregates in rat bile. *J Clin Invest* 62 : 1121—1131, 1978
- 23) Ware AJ, Carey MC, Combes B: Solution properties of sulphobromophthalein sodium (BSP) compounds alone and in association with sodium taurocholate (TC). *J Lab Clin Med* 87 : 443—456, 1976
- 24) Arias M, Johnson L, Wolfsen S: Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and bunn rats. *Biochem J* 178 : 235—243, 1979
- 25) 渋谷義博, 正木盛夫, 大原守弘ほか: 各種胆汁酸分画の培養ヒト胎児線維芽細胞のサイミジンおよびプロリン取り込みにおよぼす影響. *肝臓* 26 : 341—348, 1985

Effect of Ursodeoxycholic Acid on Bile Composition after Release of Biliary Obstruction

Masami Hoshino, Yoshihisa Koyama and Rikiya Abe
Department of Surgery, 2, Fukushima Medical College

Changes in hepatic secretion of primary bile acids (CA, CDCA) and bilirubin after oral administration of ursodeoxycholic acid (UDCA) (500 mg/body) were studied seven days after biliary decompression in 15 patients with malignant obstructive jaundice. Five patients with T-tube drainage after biliary tract lithotomy were used as the control. The results were as follows. 1) Bile flow was increased and reached a peak on 90 minutes after UDCA administration, then decreased gradually. 2) UDCA excretion was increased gradually in both the jaundice and the control group, but the rate of increase until 180 minutes was lower in the jaundice group than in the control group. 3) Before UDCA administration, CA secretion was 11.67 ± 6.5 mg/30 minutes in the jaundice group and 33.7 ± 7.0 mg/30 minutes in the control group. CA secretion was faster and in 60 minutes reached a peak that was approximately 50% higher than that before UDCA administration in both groups. However, in a later stage CA secretion tended to remain at a high level in the jaundice group and diminished rapidly in the control group. 4) Changes in CDCA secretion appeared to be similar to those in CA secretion. 5) After UDCA administration, bilirubin excretion was markedly increased in the patients who showed a prompt decrease in serum bilirubin.

UDCA administration is thought to promote the synthesis of hepatic bile in patients with malignant obstructive jaundice after release of biliary obstruction.

Reprint requests: Masami Hoshimo Department of Surgery 2, Fukushima Medical College
1 Hikarigaoka, Fukushima, 960-12 JAPAN
