

門脈圧亢進症における胆汁酸代謝の検討

—門脈系血中胆汁酸値の立場から—

新潟大学医学部内科学第三教室（主任：市田文弘教授）

島山重秋

Bile acids kinetics in patients with portal hypertension

Sigeaki HATAKEYAMA

Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, (Niigata)

For the elucidation of bile acids kinetics in portal hypertension (PH), bile acid concentrations in portal (Po), superior mesenteric (SM), splenic (Sp), hepatic (HV) and peripheral (Pe) veins from 24 patients with PH and 3 controls were measured using high performance liquid chromatography.

The gradient of total bile acid (TBA), cholic acid (C) and chenodeoxycholic acid (CDC) levels in PH were $SM > Po > Sp > Pe > HV$. In some cases, bile acid levels were higher in Sp than in Po. Bile acid levels in Pe were correlated with those in Po and in Sp, but were not correlated with those in SM.

Pe/Po ratio of TBA and each fraction was higher in PH than in controls, and Pe/Po ratio of C was lower than of CDC in PH.

Key words: bile acid, portal hypertension, percutaneous transhepatic portal catheterization, bile acids in the portal system, high performance liquid chromatography.

胆汁酸，門脈圧亢進症，経皮経肝門脈カテーテル法，門脈系血中胆汁酸，高速液体クロマトグラフィー

緒 言

胆汁酸は、肝細胞においてコレステロールの異化代謝産物として生成される。そして胆汁中へ分泌された後、主として回腸末端部においてほとんどが吸収され、門脈を経て肝臓に効率よく摂取されるという極めて閉鎖的な腸肝循環を行っている。そのため健康人では、大循環系に漏出する胆汁酸は、極めて微量である。しかし、肝実

質障害、胆汁うっ滞、門脈—大循環短絡などの病態では、肝細胞による胆汁酸摂取の障害、胆汁酸の逆流および胆汁酸濃度の高い門脈血の大循環への流入などにより、末梢血中胆汁酸値の上昇を来す。とりわけ、門脈圧亢進症においては、その基礎にある肝実質障害および胆汁うっ滞に加え食道静脈瘤形成をはじめとする門脈—大循環短絡路が存在し、末梢血中胆汁酸値に多大な影響を与えている。そのため門脈圧亢進症における胆汁酸動態の検討に

Reprint requests to: Sigeaki Hatakeyama,
Third department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通一番町
新潟大学医学部内科学第三教室

島山重秋

際しては、門脈系血中胆汁酸の分析が重要であるが、かかる観点からの検討は極めて少ない^{1)~5)}。本研究では、門脈圧亢進症における門脈系、末梢静脈ならびに肝静脈血中胆汁酸濃度およびその組成の測定を行い、門脈圧亢進症における胆汁酸動態の検討を試みた。また、基礎的研究として絶食時間の相違による胆汁酸動態の変化についても検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

対象は、肝硬変20例、原発性胆汁性肝硬変2例、特発性門脈圧亢進症2例、計24例で、その内訳は男性13例女性11例であり、これらを門脈圧亢進群（以下PH群）と総称した。診断は、腹腔鏡検査および肝生検、臨床所見、血液生化学検査所見によった。また、明らかな肝障害を有さない早期胃癌2例および持続性肝炎（肝組織像：非特異性反応）1例を対照群とした。

2. 方法

1) 試料の採取

血液試料は経皮経肝門脈カテーテル法にて門脈本幹(Po)上腸間膜静脈(SM)脾静脈(Sp)より可及的速やかに採血、ほぼ同時に左肘静脈(Pe)からも採血した。そのうち2例では下腸間膜静脈(IM)からも採血した。肝静脈カテーテル法を同時に施行した3例では肝静脈(HV)からもほぼ同時に採血した。また肝硬変4例ではHVとPeからのみ採血した。採血部位は、Poでは左胃静脈の合流部を越えて、できる限り肝門部に近い門脈本幹、SMではSpとの合流部よる約5cm腸側、Spでは下腸間膜静脈の合流部を越えて、できる限り脾門部に近い部位、HVでは楔入直前の部位とした。また対照群のうち早期胃癌2例では手術時にPoとPeより採血した。採取した血液は速やかに血清分離し測定まで-20°Cにて冷凍保存した。

2) 血清胆汁酸の定量

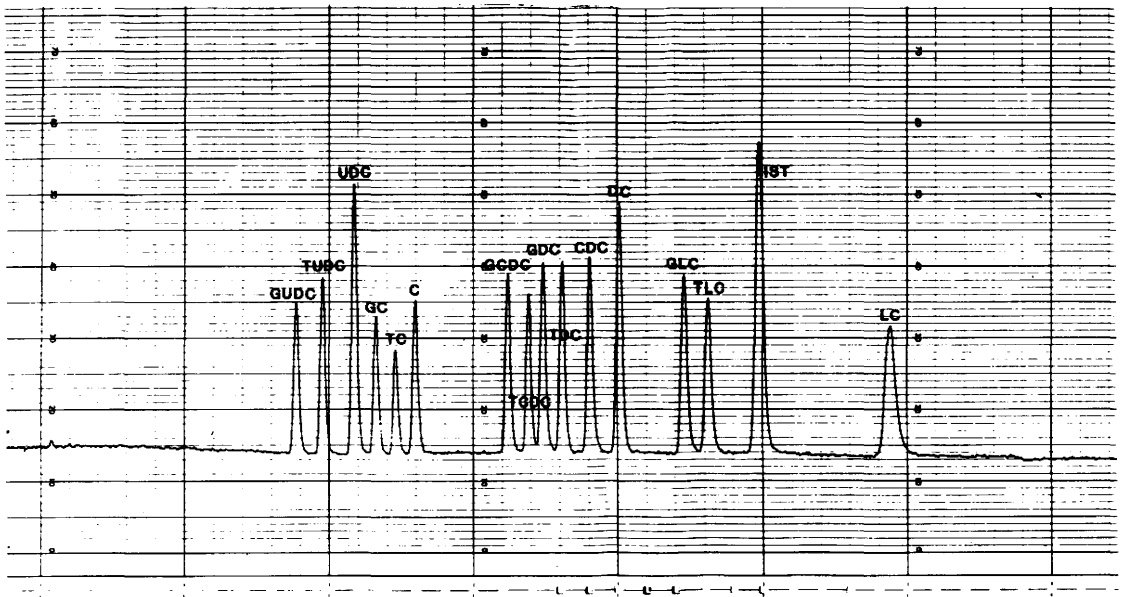


Fig. 1 Chromatogram of standard sample by using high performance liquid chromatography

GUDC: glyoursodeoxycholic acid, TUDC: taoursodeoxycholic acid, UDC: ursodeoxycholic acid, GC: glycocholic acid, TC: taurocholic acid, C: cholic acid, GCDC: glycochenodeoxycholic acid, TCDC: taurochenodeoxycholic acid, GDC: glycodeoxycholic acid, TDC: taurodeoxycholic acid, CDC: chenodeoxycholic acid, DC: deoxycholic acid, GLC: glycolithocholic acid, TLC: tauroolithocholic acid, IST: internal standard (5β-pregnane 3α, 17α, 20α-triol), LC: lithocholic acid.

血清胆汁酸の定量分析は、奥山らの方法⁶⁾に準じて行った。分析カラムは、JASCO Bile pack-II, 酵素反応カラムは JASCO Enzymepack を用い、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、コール酸(CA), ケノデオキシコール酸(CDCA), デオキシコール酸(DCA), ウルソデオキシコール酸(UDCA), リトコール酸(LCA)の各々の遊離型(F-), グリシン抱合型(G-), タウリン抱合型(T-)など計15種の胆汁酸分画を測定した。溶離液は(A)【CH₃CN/CH₃OH = 50/50】/30mM Ammonium Acetate = 60/40, (B)【CH₃CN/CHOH₃ = 50/50】/30mM Ammonium Acetate = 40/60 を用い(A), (B)の混合比を経時的に変化させることにより各胆汁酸を分離溶出させた。そしてこの溶離液とβ-NAD液を酵素反応カラム内で反応させ、生成されたNADHの蛍光を蛍光光度計にて測定し、標準物質と比較することにより各胆汁酸の濃度を定量した。内部標準は5β-pregnane 3α, 17α, 20α-triolを用いた。総胆汁酸(TBA)は各胆汁酸の総和として求めた。Fig. 1に標準物質の分析チャートを示す。検量線は各胆汁酸すべて200ngまで直線性が得られた。各胆汁酸の回収率は93%から108%の間を示した。

3) 胆汁酸値の検討

a) 各部位における濃度較差をみる目的でTBA, CA, CDCAの各濃度について検討した。

b) 各胆汁酸のPeとPo, SM, Spとにおける相関を検討した。

c) 肝臓における各胆汁酸のクリアランスを知る目的でCA, CDCA各々の左肘静脈血中濃度と門脈血中濃度の比(Pe/Po), 左肘静脈血中濃度と上腸間膜静脈血中濃度の比(Pe/SM)の検討を行い、更に測定した各部位のコール酸とケノデオキシコール酸の比(CA/CDCA), およびグリシン抱合型胆汁酸とタウリン抱合型胆汁酸の比(G/T)の検討を加えた。

d) 検査前日午後6時から検査当日午後3時(検査施行時)まで絶食したMeal(-)群(絶食時間21時間)と検査当日朝食を摂取し午前8時から午後3時まで絶食したMeal(+)群(絶食時間7時間)の2群にわけ、Pe/PoおよびPe/SMを検討した。

成 績

a) 各部位における胆汁酸濃度

総胆汁酸濃度(μmol/ℓ)は、SMが最も高濃度を示し、以下、Po, Sp, Pe, HVの順であった(Table 1,

Fig. 2)。各部位総胆汁酸濃度について対応のあるt検定を行うと、Peと各部位における総胆汁酸濃度の比較では、PeとPoは対応数n=19, Pe: 17.79 ± 11.55 (Mean ± 3D), Po: 28.81 ± 18.87, p < 0.01で、PeとSMはn=16, Pe: 15.56 ± 9.58, SM: 43.58 ± 29.71, p < 0.01, PeとSpはn=14, Pe: 16.24 ± 9.68, Sp: 22.81 ± 12.57, p < 0.01でそれぞれ有意差を認め、また

Table 1 Total bile acids concentrations of portal system, hepatic and peripheral veins.

Diag.	HV	Pe	Po	SM	Sp	IM	
LC	1	40.70	58.42	62.75	47.41		
	2	11.71	39.91	96.03	22.76		
	3	11.71	27.67	33.47	22.27		
	4	7.42	12.46	88.37	8.56		
	5	16.49	23.47				
	6	25.44	76.13	102.13	45.42		
	7	9.91	13.31	24.87	12.08		
	8	15.57	19.50	24.09	21.94	22.60	
	9	25.53	33.81				
	10	10.52	33.62	43.69	18.97		
	11	14.63	16.29	33.79	25.26		
	12	13.66	26.08	30.79	18.15		
	13	30.87	35.46	41.11	37.51		
	14	14.79	17.35	32.91	54.49	19.07	20.58
	15	4.08	4.80	5.68	5.64		
	16		21.69		29.50		
	17	7.89	8.60				
	18	7.74	12.77				
	19	4.33	10.27				
	20	11.47	26.29				
PBC	21		6.65	11.96	12.95	7.23	
	22	10.31	11.16	10.50	13.61	12.66	
IPH	23		48.02	53.00			
	24		15.81	17.17			
Cont	25		3.49	23.92			
	26		3.70	9.80			
	27		1.62	7.79	16.23	2.14	

Diag.: diagnosis, LC: liver cirrhosis, PBC: primary biliary cirrhosis, IPH: idiopathic portal hypertension, PH: portal hypertension group, Cont: control group, HV: hepatic vein, Pe: peripheral vein, Po: portal vein, SM: superior mesenteric vein, Sp: splenic vein, IM: inferior mesenteric vein. (μmol/L)

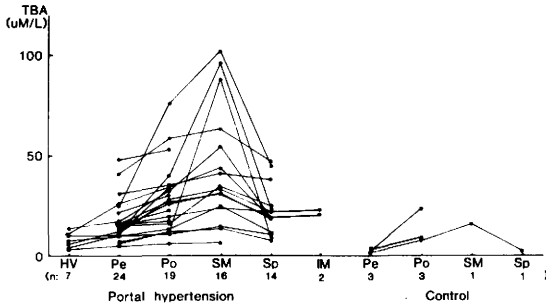


Fig. 2 Total bile acids concentrations of portal system, hepatic and peripheral veins

Po と SM は n=15, Po : 27.99 ± 19.32, SM : 44.52 ± 30.51, p < 0.02, Po と Sp は n=14, Po : 29.59 ± 19.00, Sp : 22.81 ± 12.57, p < 0.05, SM と Sp は n=14, SM : 47.30 ± 29.63, Sp : 22.81 ± 12.57, p < 0.01 とそれぞれ有意差を認めた。また HV と Pe は n=7, HV : 8.89 ± 3.83, Pe : 13.03 ± 6.99, p < 0.10 と Pe が高い傾向にあった。HV と Po, SM および Sp とは統計学的有意差を認めなかった。また IM から採血した 2 例の総胆汁酸濃度は SM > IM であった。

CA, CDCA についても, Table 2, Table 3 に示すように SM が最も高値を示し以下 Po, Sp, Pe, HV の順であった。

また対照群においても同様の結果を得た (fig. 2, Table 1, 2, 3)。

b) Pe と Po, SM, Sp との相関

同一症例における TBA については Pe と Po は r=0.738, p < 0.01, Pe と Sp は r=0.916, p < 0.01 とそれぞれ相関を示したが, Pe と SM とは相関を示さなかった (fig. 3, 4, 5)。CA および CDCA についても同様であった (Table 4)。

c) 各胆汁酸の Pe と Po, SM における濃度の比較

PH 群では Pe/Po は, CA 0.62 ± 0.24, CDCA 0.70 ± 0.23, p < 0.05 と有意差を以て CA が低値を示した。G- と T- とのあいだには有意差を認めなかった。また PH 群と対照群を比較すると, 各分画とも Pe/Po は PH 群で高値を示した。Pe/SM も同様の結果を得た。また, 各分画で Pe/Po と Pe/SM を比較すると, いずれも Pe/Po で高値を示した (Table 5)。

d) 各部位における CA/CDCA, G/T の検討

PH 群の各部位における CA/CDCA, G/T は Table 6 に示す通りである。CA/CDCA については

Table 2 Cholic acid concentrations of portal system, hepatic and peripheral veins.

Diag.	HV	Pe	Po	SM	Sp	IM	
LC	1	11.85	18.19	23.48	14.43		
	2	3.59	22.19	53.47	5.29		
	3	4.58	10.61	14.20	8.93		
	4	3.36	4.70	36.82	3.22		
	5	4.94	7.02				
	6	7.84	19.23	25.09	11.49		
	7	2.63	3.81	7.79	3.51		
	8	3.96	5.35	6.54	4.73	5.80	
	9	8.55	14.40				
	10	0.95	5.11	6.52	3.95		
	11	3.20	3.75	7.45	4.48		
	12	5.35	11.18	13.15	7.10		
	13	11.15	12.72	15.14	14.51		
	14	5.20	7.35	16.21	26.78	7.33	8.02
	15	1.38	1.96	2.40	2.32		
	16		8.52		11.54		
	17	3.91	4.96				
	18	3.02	5.20				
	19	1.93	3.93				
	20	5.30	13.47				
PBC	21		1.77	3.32	4.12	1.73	
	22	6.27	6.46	6.05	8.21	7.73	
IPH	23		3.43	11.72			
	24		2.89	3.15			
Cont	25		0	9.81			
	26		1.26	3.15			
	27		0.47	3.06	6.50	0.75	

(μmol/L)

Pe と Po, SM, Sp また Po と Sp は有意差を示さなかったが, SM と Po, Sp では有意に SM が高値を示した。G/T については有意差を認めなかった。

e) 絶食時間の相違による Pe/Po, Pe/SM の検討

PH 群で Pe/Po を検討すると TBA は Meal (+) 群 (n=8) : 0.59 ± 0.21, Meal (-) 群 (n=12) : 0.78 ± 0.22 であり, CA は Meal (+) 群 : 0.51 ± 0.18, Meal (-) 群 : 0.76 ± 0.26 でも有意差を以て Meal (+) 群が低値を示したが, CDCA では Meal (+) 群 : 0.64 ± 0.23, Meal (-) 群 : 0.79 ± 0.23 で有意差を認めなかった。更に PH 群で Pe/SM を比較すると, TBA は Meal (+) 群 : 0.21 ± 0.16, Meal (-) 群 : 0.62 ± 0.22,

Table 3 Chenodeoxycholic acid concentrations of portal system, hepatic and peripheral veins.

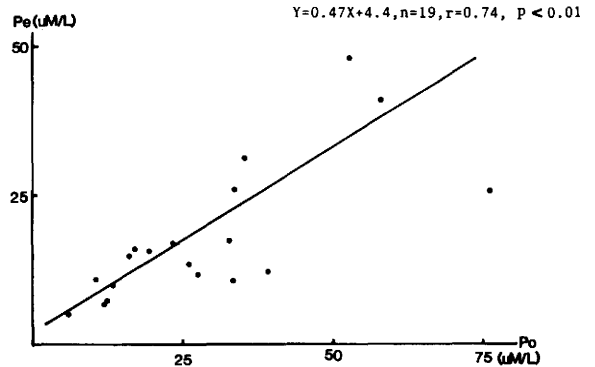
Diag.	HV	Pe	Po	SM	Sp	IM	
LC	1	28.85	39.86	39.02	32.76		
	2	7.42	15.10	35.78	6.68		
	3	5.66	14.43	16.53	11.00		
	4	2.81	5.86	40.10	4.23		
	5	10.33	15.57				
	6	15.45	50.44	68.59	30.24		
	7	6.97	8.84	16.61	8.37		
	8	10.52	12.97	15.82	15.15	14.87	
	9	16.71	18.57				
	10	7.03	21.20	29.12	10.54		
	11	10.55	11.50	20.03	19.00		
	12	8.24	14.86	17.54	10.94		
	13	18.39	21.37	24.23	21.65		
	14	7.45	7.75	13.10	22.21	9.51	9.56
	15	1.74	2.05	2.19	2.26		
	16		12.30		16.63		
	17	3.98	3.64				
	18	4.19	6.65				
	19	1.97	5.00				
	20	5.40	11.56				
PBC	21	3.54	6.35	6.93	4.14		
	22	3.80	4.50	4.26	5.15	4.68	
IPH	23	31.35	32.37				
	24	12.66	13.60				
Cont	25	2.32	7.78				
	26	1.60	3.87				
	27	0.90	3.31	6.10	1.01		

(μmol/L)

CA は Meal (+) 群 : 0.25 ± 0.14 , Meal (-) 群 : 0.63 ± 0.23 , CDCA は Meal (+) 群 : 0.29 ± 0.15 , Meal (-) 群 : 0.64 ± 0.22 と TBA, CA, CDCA とともに有意差を以て Meal (+) 群が低値を示した (fig. 6).

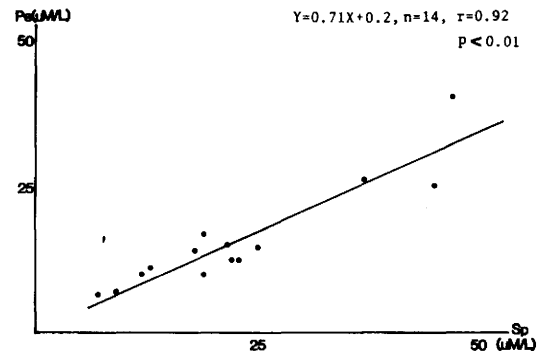
考 察

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成された後、胆汁中へ分泌され腸管へ流入する。そしてその大部分は小腸下部で再吸収され、門脈を経て肝細胞に摂取され再び胆汁中へ分泌されるという極めて閉鎖的な腸肝循環を行っている。しかし、肝障害時には 1) 肝細胞での胆汁酸合成障害。 2) 肝細胞による胆汁酸摂取の障害。 3) 肝

**Fig. 3** Correlation between total bile acids concentrations of peripheral vein and portal vein

Pe: total bile acids concentrations of peripheral vein.

Po: total bile acids concentrations of portal vein.

**Fig. 4** Correlation between total bile acids concentrations of peripheral vein and splenic vein.

Pe: total bile acids concentrations of peripheral vein.

Sp: total bile acids concentrations of splenic vein.

細胞内での胆汁酸の抱合、移送の障害。 4) 胆汁中胆汁酸の逆流。 5) 門脈-大循環短絡による門脈系血中胆汁酸の大循環への漏出などにより胆汁酸代謝に破綻を来す。一方、肝障害時における胆汁酸代謝異常については数多くの報告がみられるが^{7) - 9)}、門脈-大循環短絡の存在する門脈圧亢進症における門脈系血中胆汁酸の研究は散見されるにすぎない。

本研究では経皮経肝門脈カテーテル法および肝静脈カテーテル法を用い門脈系各部位、肝静脈および末梢静脈血中の胆汁酸の検討を試みた。TBA は SM が最も

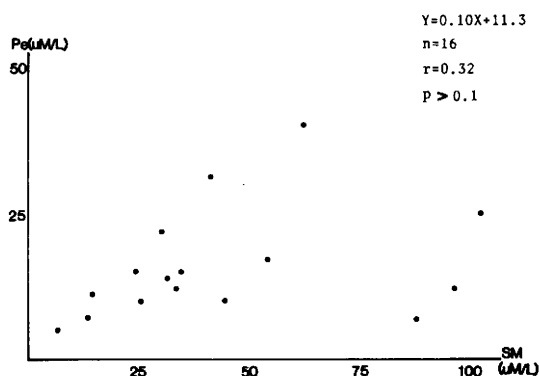


Fig. 5 Correlation between total bile acids concentrations of peripheral vein and superior mesenteric vein

Pe : total bile acids concentrations of peripheral vein.

SM: total bile acids concentrations of superior mesenteric vein,

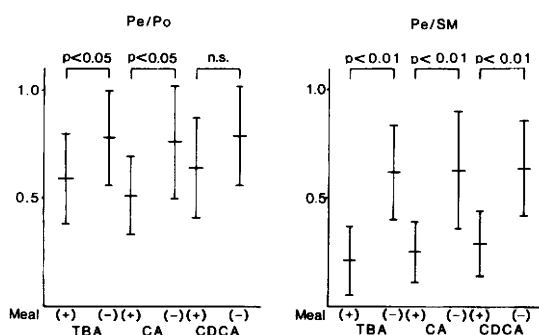


Fig. 6 Pe/Po and Pe/SM in Meal(+)group and Meal(-)group

Meal(+): 7hours starvation, Meal(-): 21hours starvation. Pe/Po: ratio of peripheral venous to portal venous bile acid concentration. Pe/SM: ratio of peripheral venous to superior mesenteric venous bile acid concentration. TBA: total bile acid, CA: cholic acid, CDCA: chenodeoxycholic acid.

高値を示し、以下 Po, Sp, Pe, HV の順であり従来の報告と一致した^{3) 4)}。すなわち胆汁酸濃度の高い SM と濃度の低い Sp が混入し Po がその中間の値を示すことが示唆された。Po の胆汁酸の大部分は肝臓において摂取され、それを免れた胆汁酸が HV の胆汁酸値として表現されるが、門脈圧亢進症では Pe は胆汁酸濃度の高い門脈系血の混入のため胆汁酸値の上昇を来し、Pe が HV よりも高値になるものと考えた。Sp の胆

Table 4 Correlation of cholic acid and chenodeoxycholic acid concentrations between peripheral vein and portal system.

	Pe VS Po (n=19)	Pe VS SM (n=16)	Pe VS Sp (n=14)
CA			
r	0.65	0.21	0.94
p	<0.01	>0.10	<0.01
CDCA			
r	0.76	0.47	0.92
p	<0.01	<0.10	<0.01

CA : cholic acid, CDCA : chenodeoxycholic acid, Pe : peripheral vein, Po : portal vein, SM : superior mesenteric vein, Sp : splenic vein.

Table 5 concentration ratio Pe/Po and Pe/SM in each bile acid fraction.

	PH	control
Pe/Po		
TBA	0.67 ± 0.23	0.15, 0.38, 0.15,
CA	0.62 ± 0.24	0, 0.40, 0.15,
CDCA	0.70 ± 0.23	0.34, 0.43, 0.14,
G-	0.68 ± 0.25	0.10, 0.36, 0.12,
T-	0.63 ± 0.27	0.16, 0.41, 0.20,
Pe/SM		
TBA	0.45 ± 0.27	0.07
CA	0.44 ± 0.25	0.15
CDCA	0.50 ± 0.26	0.05
G-	0.48 ± 0.25	0.06
T-	0.46 ± 0.24	0.12

** : P<0.01 * : P<0.05

Pe/Po : ratio of peripheral venous to portal venous bile acid concentration.

Pe/SM : ratio of peripheral venous to superior mesenteric venous bile acid concentration.

TBA : total bile acid, CA : cholic acid, CDCA : chenodeoxycholic acid, G- : glycine conjugated bile acids, T- : taurine conjugated bile acids, PH : portal hypertension group, control : control group.

Table 6 Statistical significance of CA/CDCA and G-/T- between peripheral vein and portal system

	Mean ± SD	Mean ± SD	n	p
CA/CDCA	Pe 0.59 ± 0.34	Po 0.67 ± 0.38	19	NS
	Pe 0.65 ± 0.34	SM 0.76 ± 0.40	16	NS
	Pe 0.63 ± 0.36	Sp 0.62 ± 0.36	14	NS
	Po 0.73 ± 0.40	SM 0.77 ± 0.41	15	<0.05
	Po 0.70 ± 0.40	Sp 0.62 ± 0.36	14	NS
	SM 0.75 ± 0.42	Sp 0.62 ± 0.36	14	<0.05
G/T	Pe 4.31 ± 3.98	Po 3.82 ± 4.55	19	NS
	Pe 5.58 ± 7.61	SM 4.45 ± 6.30	16	NS
	Pe 4.14 ± 4.33	Sp 3.14 ± 3.36	14	NS
	Po 3.63 ± 5.08	SM 3.24 ± 4.20	15	NS
	Po 3.78 ± 5.24	Sp 3.14 ± 3.36	14	NS
	SM 3.39 ± 4.32	Sp 3.14 ± 3.36	14	NS

CA/CDCA : ratio of cholic acid to chenodeoxycholic acid concentration.

G-/T- : ratio of glycine conjugated to taurine conjugated bile acids concentration.

Pe : peripheral vein, Po : portal vein, SM : superior mesenteric vein, Sp : splenic vein, NS : no significance.

胆汁酸値が Pe のそれより高値を示すのは SM, IM, Po の逆流のためと考えられる¹⁰⁾. 一部の症例で Sp の胆汁酸値が Po のそれよりも高値を示したが、これは胆汁酸濃度の低い胃冠状静脈血の門脈への流入¹¹⁾, 胆汁酸濃度の高い SM, IM の脾門部への逆流などの影響によると考えた。IM の胆汁酸値を測定しえたのはわずか2例であるが、いずれも SM が IM より高値を示したことより、小腸末端部が胆汁酸再吸収の主座であるとする従来の報告を支持する結果であった。また CA, CDCA についても同様の結果を得た^{3) 4) 12)}。

TBA, CA, CDCA はともに Pe と Po および Sp との間に相関を認めたが、Pe と SM との間には相関を認めなかった。大久保らは TBA の検討で Pe は Po, SM, Sp すべてと相関を認め、門脈一大循環短絡のみならず腸管からの胆汁酸吸収が末梢血中胆汁酸の重要な決定因子であるとしているが、本研究では Pe と SM は相関を認めず大久保らの報告と結果を異にする。この違いは彼らの対象が advanced liver cirrhosis を除外しているのに対し、本研究の対象は非代償性肝硬変や原発性胆汁性肝硬変、特発性門脈圧亢進症などを含み門脈血行動態がより複雑で Po の決定因子すなわち SM と Sp の Po での混合比が多岐にわたり、更に門

脈一大循環短絡の形態が多様であるためと推察した。

健常人においては CA の合成量は CDCA の約2倍であり胆汁中では CA/CDCA は1以上を示すが、末梢血では1以下となる¹³⁻¹⁵⁾。これは肝臓における胆汁酸の摂取能が胆汁酸の種類によって異なり CA が CDCA に比して摂取能が亢進しているためとされている^{16) 18)}。本研究では PH 群の CA と CDCA, G- と T- との間の肝臓への摂取率の相違、および PH 群と対照群との相対的な胆汁酸摂取能をみる目的で肘静脈胆汁酸濃度と門脈本幹胆汁酸濃度の比 (Pe/Po) を検討した。すなわち Pe/Po は門脈一大循環短絡やジヌソイドにおける肝動脈と門脈との混合比の影響はあるものの、概ね胆汁酸摂取能の違いを把握することができ、Pe/Po が小さい程胆汁酸摂取能が高いと仮定した。PH 群で Pe/Po をみると CA と CDCA の比較では CA が有意に低値を示し、PH 群においても健常人と同様 CA の摂取能が CDCA よりも高いことが示唆された。G- と T- との間には有意差を認めなかった。PH 群と対照群を比較すると、対照群の例数の不足のため統計学的検討は行えないものの、各分画とも PH 群が高値を示したが、これは門脈一大循環短絡の影響および肝障害による胆汁酸摂取能の低下によるものと類推

した。

同様の目的で PH 群における各部位の CA/CDCA, G/T を検討した。CA/CDCA は SM で最も高値を示し、以下 Po, Sp, Pe の順であった。統計学的有意差を認めしたのは SM と Po, Sp のみであったが、上述のように CA が CDCA よりも肝摂取能が高いことからしても、SM や Po では Pe よりも CA が CDCA に比し相対的に豊富であることが示唆された。また CA/CDCA は肝実質障害で低下することはよく知られているが、これは肝実質障害では CDCA に比し CA のプールサイズおよび生成量の低下がおり、そのため CA/CDCA の低下を来すとされている^{13) - 15)}。別府らは門脈圧亢進症においては CA の豊富な門脈系血の末梢血への混入がさらに末梢血中の CA/CDCA に影響を与えていると述べている⁴⁾。すなわち門脈一大循環短絡の多い例では CA の豊富な門脈系血の末梢血への混入のため CA/CDCA の上昇を来す可能性がある。本研究の結果からも別府らの報告と同様にその可能性が示唆された。

末梢血中胆汁酸値が食事内容の影響を強く受けることは広く知られている¹⁹⁾。そのためルーチン検査としては早期空腹時胆汁酸を用いるのが一般的であるが、絶食時間の長さの胆汁酸値に与える影響についての検討は少ない。著者は、肝硬変においては早朝空腹時からさらに絶食を継続することにより胆汁酸値がより低下する例があることを報告した²⁰⁾。本研究では、PH 群を絶食時間 7 時間の Meal (+) 群と絶食時間 21 時間の Meal (-) 群にわけ二群間の各胆汁酸の Pe/Po, Pe/SM を比較検討した。Pe/Po は TBA, CA が Meal (+) 群で統計学的有意差を以て低値を示したが、CDCA については Meal (+) 群が低値を示したものの有意差は得られなかった。Pe/SM では TBA, CA, CDCA とともに統計学的有意差を以て Meal (+) 群が低値を示した。すなわち、絶食時間の相違により Pe/Po, Pe/SM は異なり、Meal (+) 群では Meal (-) 群に比し腸肝循環が未だ盛んであり SM, Po から肝臓への胆汁酸の流入が相対的に多いのに対し、Meal (-) 群では腸肝循環がより stable な状態で Meal (+) 群に比し腸管からの吸収が減少していることを示唆するものと考えた。Pe/Po において TBA, CA が有意差を以て Meal (+) 群で低値を示したのに対し CDCA では有意差を示さなかった事実は CDCA の肝摂取能が CA に比し低下しており長時間の絶食にもかかわらず肝臓の CDCA の摂取が不十分であることもその理由の一つと

してあげられる。

結 語

経皮経肝門脈カテーテル法、肝静脈カテーテル法を用い血中胆汁酸値の検討を行い次の結果を得た。

- 1) 肝汁酸濃度は SM で最も高値を示し、以下 Po, Sp, Pe, HV の順であった。
- 2) Pe の胆汁酸値は Po と相関を示し、Pe が Po に規定されることが示唆されたが、Pe と SM との間には相関がなかった。
- 3) 門脈系血では末梢血よりも CA 濃度が高く、また門脈圧亢進症においても健康人と同様に CA の肝摂取能は CDCA よりも高いことが示唆されたが、門脈一大循環短絡の存在する例では末梢血中 CA/CDCA はその影響を受ける可能性も予測された。
- 4) 絶食時間の相違により各胆汁酸値の Pe/Po, Pe/SM は変動した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲賜りました市田文弘教授に謹んで感謝の意を捧げます。また直接御教示頂きました大貫啓三講師に深謝致します。さらに御指導、御協力頂きました尾崎俊彦助手、塚田芳久、大野隆史両先生をはじめとする教室の諸兄、ならびに貴重な試料を御提供下さった信楽園病院外科清水武昭先生に深謝致します。

なお本論文の一部は第19回日本肝臓学会東部会、第72回日本消化器病学会総会パネルディスカッション『胆汁酸と消化器疾患』において発表した。

参 考 文 献

- 1) Paré, P., Hoefs, C.H. and Ashcavai, M.: Detarminants of serum bile acids in chronic liver disease. *Gastroenterology* 81: 959~964, 1981.
- 2) Lindblad, L., Lundholm, K. and Schersten, T.: Bile acid concentrations in systemic and portal serum in presumably normal man and in cholestatic and cirrhotic conditions. *Scand. J. Gastroenterol.* 12: 395~400, 1977.
- 3) 別府倫兄, 和田達雄, 青山洋右, 他: 門脈圧亢進症における血清胆汁酸, とくに門脈血シャント因子の関与について. 「胆汁酸研究の進歩」, 三好秋馬, 中山文夫, 大管俊明他編, 東洋書店, 東京, 1984,

- 104~110.
- 4) Ohkubo, H., Okuda, K., Iida, S., et al.: Role of portal and splenic vein shunts and impaired hepatic extraction in the elevated serum bile acids in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 86: 514~520, 1984.
 - 5) 守田政彦, 大野孝則, 大藤正雄, 他: 肝硬変における胆汁と血清胆汁酸ならびに胆汁成分一病態との関連についての検討一, 日消会誌, 78: 1953~1961, 1981.
 - 6) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィ法と固定化酵素カラムの組み合わせによる血清遊離およびグリシン抱合タウリン抱合各胆汁酸分画の分析・臨床病理 29: 446~458, 1981.
 - 7) Makino, I., Nakagawa, S. and Masimo, K.: Conjugated and unconjugated serum bile acid levels in patients with hepato-biliary diseases. *Gastroenterology* 56: 1033~1039, 1969.
 - 8) Osuga, T., Mitamura, K., Mashige, F. et al.: Evaluation of fluorimetrically estimated serum bile acid in liver disease. *clin. Chim. Acta.* 75: 81~90, 1977.
 - 9) 田中直見, 大管俊明, 鳥居正男, 他: 肝疾患における血清胆汁酸測定 of 臨床的意義・肝臓, 22: 785~801, 1981.
 - 10) 川崎俊彦, 森安史典, 西田 修, 他: 超音波ドップラー法による門脈逆流症例の検討, 日消会誌, 84: 1655~1660, 1987.
 - 11) 井口 潔, 小林迪夫, 朔元 則, 他: 門脈圧亢進症における門脈循環の特性と食道静脈瘤の成因に関する考察・肝臓, 18: 891~898, 1977.
 - 12) Borgstrom, B., Lundh, G. and Hofmann, A.F.: The site of absorption of conjugated bile salts in man. *Gastroenterology* 62: 918~934, 1972.
 - 13) Vlahcevic, Z.R., Buhac, I., Farrar, J.T., et al.: Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. I. Kinetic aspects of cholic acid metabolism. *Gastroenterology* 60: 491~498, 1971.
 - 14) Vlahcevic, Z.R., Juttijudata, P., Bell, C.C., Jr., et al.: Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. II. Cholic and chenodeoxycholic acid metabolism. *Gastroenterology* 62: 1174~1181, 1972.
 - 15) McCormic, W.C.III., Bell, C.C., Jr., Swell, L., et al.: Cholic acid synthesis as an index of the severity of liver disease in man. *Gut* 14: 895~902, 1973.
 - 16) Ewerth, S., Angelin, B., Einarsson, K., et al.: Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 88: 126~133, 1985.
 - 17) Ahlberg, J., Angelin, B., Björkhem, I., et al.: Individual bile acids in portal venous and systemic blood serum of fasting man. *Gastroenterology* 73: 1377~1382, 1977.
 - 18) Angelin, B., Björkhem, I., Einarsson, K., et al.: Hepatic uptake of bile acids in man. Fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum. *J. Clin. Invest.* 70: 724~731, 1982.
 - 19) 篠崎堅次郎, 菊地英明, 横山浩二, 他: Chenodeoxycholic acid radioimmunoassay の開発と応用・肝臓, 24: 981~988, 1983.
 - 20) 畠山重秋, 大貫啓三: 門脈圧亢進症における胆汁酸動態の検討一門脈血中胆汁酸を中心として一日消会誌, 83: 413, 1986.

(特別掲載) (昭和62年12月12日受付)