胆汁リン脂質に関する研究

大阪大学医学部木谷内科（主任教授 木谷威男）

北 村 次 男

STUDIES ON PHOSPHOLIPIDES IN BILE

Tugio KITAMURA

The Second Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School
(Prof.: Takeo Kitani)

概要 本研究は胆汁リン脂質の量及びその組成を明らかにし、更に P^{32} を用いて胆汁リン脂質の肝よりの分泌過程と、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因の解明を目的とした。イヌ肝胆汁リン脂質濃度は血漿よりも遙かに高く数倍に及び、胆汁中に分泌されるリン脂質の1日量は、全血漿リン脂質の20%に達する。胆汁リン脂質のほとんどはレシチンで、セファリン及びスフィンゴミエリンはモル比でそれぞれ数%及び1%以内であつた。従来閉塞性黄疸時に見られる高リン脂質血の成因に胆汁リン脂質は関与しないとされていたが、胆管閉塞後3日目に開放したイヌで、筋注した $P^{32}O_4$ の胆汁及び血漿リン脂質へのとり込みを測定し、正常犬と比較することによつて、閉塞性黄疸時の高リン脂質血は、胆汁リン脂質の血中への逆流が大きな役割を果すことを証明した。

I 緒 言

最近胆汁リン脂質は胆汁中のコレステロールを溶解させる成分として重視されている¹⁾。Johnston and Nakayama は、大豆リン脂質とウシの胆嚢胆汁を服用させると、胆汁中にリン脂質と胆汁酸塩の排泄が増加することを見出し、これによつてコレステロール胆石を溶解せしめる作用のあることを報告している²⁾。しかし胆汁リン脂質の値は、その測定方法がまだ不完全であり報告者により異なるため、個々の報告に大きな変動がある³⁾⁴⁾。著者はまず胆汁リン脂質をヒト及びイヌについて、Zilversmit らの方法⁵⁾により定量し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより質的な検討をも行なつた。更に $P^{32}O_4$ を用いて胆汁リン脂質生成機構を肝におけるリン脂質代謝の面より究明した。

さて、閉塞性黄疸により著明な高リン脂質血のおこることは、古くから知られている事実である。Balfour は、閉塞性黄疸患者に $P^{32}O_4$ を注

射し、血清リン脂質へのとり込みを測定して閉塞性黄疸患者においても既存の高リン脂質血に稀釈されることなく、正常の血清リン脂質値を示す者と同じように血清リン脂質の高い比放射能が得られるという事実から、肝におけるリン脂質合成の増加が高リン脂質血の発生に関与するものと推測している⁶⁾。しかしこのような血清リン脂質の比放射能測定のみでは、胆汁中のリン脂質が血中に逆流することを否定し得ない。そこで著者は $P^{32}O_4$ を用いて血清並びに胆汁リン脂質へのとり込みを測定し、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因をしらべて胆汁リン脂質の役割を明らかにし得たので報告する。

II 実験方法

A) リン脂質の抽出、定量及びカラムクロマトグラフィー

肝、血清及び血漿リン脂質の抽出は、クロロホルム（以下クロと略す）対メタノール（以下メタと略す）2：1により還流冷却器付のコルベン

中で60°C20分間抽出を3回反復した。胆汁リン脂質の抽出は、胆汁1容をクロ対メタ2:1の30容により、上記コルベン中で60°C1時間抽出を行なった。これらの抽出液を減圧窒素気流中で乾燥した後、クロで再抽出し、再抽出溶媒の半容のメタと $\frac{3}{10}$ 容の水を加えて振盪、遠心沈澱して上層を捨て、Folchの方法⁷⁾に準じて同比率混合溶媒の上層を加えて更に2度水洗した。水洗後表面に残る上層に対しては少量のメタを加えて均一化した。

脂質リンは過塩素酸で酸化分解した後 Fiske-Subbarow の方法⁸⁾により無機リンとして測定し、エタノールアミン・セファリンは Axelrod らの方法⁹⁾に従いリン脂質を2N水酸化ナトリウムでアルカリ水解した後、エタノールアミンをDNP化して比色定量した。スフィンゴミエリンも Robins らの方法¹⁰⁾に従って6N塩酸で水解後、スフィンゴシンをDNP化して比色測定した。放射能はガイガーカウンターで直接測定した。

総リン脂質のカラムクロマトグラフィーによる分析は、Hanahan らの方法¹¹⁾に準じて、シリカゲルを吸着剤とし、これに半量のセライトを固定剤としたものを使用、クロ、クロ対メタ4:1、クロ対メタ3:2、メタで逐次溶出した。リン脂質の負荷量は、断面1cm²の管に吸着剤6gを充填したものに対して1~2mg脂質リンである。

B) 臨床実験

1) 胆汁の採取

胆嚢胆汁は、開腹手術時に直接胆嚢を穿刺吸引して得た。他に十二指腸ゾンデによつて得られるB胆汁を使用した。

2) P³²の血清リン脂質へのとり込みの測定

第3表に記載せる諸種疾患患者に P³²O₄ 1mc を筋注し、42時間後に採血し上記の方法により、脂質リンとその放射能を測定した。

C) 動物実験における P³²の血漿並びに胆汁リン脂質へのとり込みの測定

イヌをチオペンタールナトリウムで麻酔して開腹、胆嚢胆管を結紮し、総胆管にビニール管を

挿入し総胆管瘻を造設したもの（以下正常犬と称す）、更にこのビニール管を結紮し皮下に埋没して閉塞性黄疸を起こさせ、術後3日目に埋没したビニール管を取り出し結紮を開放し総胆管瘻を造設したもの（以下閉塞後開放犬と称す）、別に胆嚢胆管結紮後、総胆管を結紮して閉塞性黄疸を起こさせ、術後3日目のもの（以下閉塞犬と称す）、以上3種のイヌに P³²O₄ 0.05~0.5mc/kg を筋注し、時間的に血液並びに胆汁を採取し、上記の方法により脂質リンとその放射能を測定した。

III 実験成績

A) 胆汁リン脂質に関する基礎的事項

1) 胆汁リン脂質の安定性

イヌの胆汁を採取した後37°Cに保ち、1時間ごとに3時間後まで、そのエステル脂酸並びに脂質リンを測定し、採取直後のものと比較したが両者ともに見るべき差異がなかった。

2) 胆汁リン脂質の量

脂質リン量は $\mu\text{g/ml}$ で表わし、リン脂質は一応すべてをレシチンとみなして、脂質リンの値に25を乗じた値をもつて mg/ml で表わした。犬胆汁リン脂質濃度は、胆管瘻造設後4時間までに採取せるものでは、正常犬で平均12.2mg/ml、閉塞後開放犬で平均16.0mg/mlである。この値はそれぞれの平均血漿リン脂質濃度の2.7mg/ml、4.3mg/mlに比し遙かに高い。胆管瘻造設後24時間に胆汁中に排泄されるリン脂質量は、正常犬並びに閉塞後開放犬でそれぞれ平均195.1mg、625.7mgである。これはそれぞれの血漿リン脂質濃度より概算される血漿総リン脂質に比較すると、正常犬で20%閉塞後開放犬で50%である。すなわち正常犬では血漿総リン脂質の20%に相当するリン脂質が、1日の間に胆汁中に排泄されている。

開腹手術時に直接胆嚢を穿刺吸引して得た Dubin-Johnson 氏症候群患者の胆嚢胆汁のリン脂質濃度は、16.9mg/ml という高濃度であつた。肝硬変患者に早朝空腹時十二指腸ゾンデを行なつて得たB胆汁では、平均2.0mg/mlであつた（第1表）。

第1表. ヒト並びにイヌの胆汁リン脂質量

胆汁の種類			胆汁リン脂質		血清リン脂質濃度 mg/ml
			濃度 mg/ml	1日量 mg	
犬	肝胆汁	正常	26.2 ~ 4.1 (12.2)	206.1 ~ 1574 (195.1)	3.9 ~ 2.0 (2.7)
		閉塞後開放犬	18.9 ~ 11.2 (16.0)	954.2 ~ 322.6 (625.7)	5.2 ~ 3.4 (4.3)
ヒト	胆嚢胆汁:手術時 十二指腸ゾンデによる胆汁		16.9	—	(1.9)
			2.4 ~ 1.4 (2.0)	—	

数値は範囲を表わし、括弧内に平均値を示した。
正常犬は4例、閉塞後開放犬3例、胆嚢胆汁1例、
B胆汁3例。
リン脂質は一応すべてをレシチンとみなして、脂質
リンの値に25を乗じた値をもつて表わした。

第2表. イヌ胆汁のセファリン含有率

試料	セファリン	方法	総リン脂質 濃度 $\mu\text{M}/\text{ml}$	セファリン 濃度 $\mu\text{M}/\text{ml}$	セファリン 総リン脂質 モル比
1	エタノールアミン セファリン	Axcelrod D.M.P.法	54.6	0.15	0.27
2	〃	〃	52.2	0.55	1.05
3	〃	〃	32.0	0.47	1.48
4	クロ:メタ 4:1 溶出部分	シリカゲル クロマトグラフィー	—	—	3.24
5	〃	〃	—	—	6.06

総リン脂質濃度は本表のみセファリンとのモル比算
出のため $\mu\text{M}/\text{ml}$ で表わした。試料3はイヌ胆のう
胆汁、試料5は閉塞後開放犬肝胆汁

3) 胆汁リン脂質の分画

DNP化法によつて測定したエタノールアミン
・セファリンの総リン脂質中で占める割合は、モ
ル比で0.27%~1.48%であり、シリカゲルクロマ
トグラフィー分析法によれば、クロ対メタ4:1
で溶出するセファリン分画の占める割合は3~6
%であつた(第2表)。

DNP化法によつて測定したスフィンゴミエリ
ンの総リン脂質中で占める割合も、1%以下の少
量に過ぎなかつた。

シリカゲルクロマトグラフィーでは、クロ対メ
タ4:1で溶出するセファリンの低い山がある
が、クロ対メタ3:2分画の前部分には脂質リン
は証明されず、クロ対メタ3:2分画の後部分に
おいてほとんど単一の溶出曲線を示すレシチンの

第1図. P^{32} 標識犬胆汁リン脂質のクロマトグラフィー 第2図. P^{32} 標識ラット肝リン脂質のクロマトグラフィー

山を認めることができた(第1図)。

4) P^{32} 標識リン脂質のクロマトグラフィー分析

総胆管瘻を造設したイヌに P^{32}O_4 を注射し、8
時間後に得られた胆汁からリン脂質を抽出し、ク
ロマトグラフィーで分析して脂質リンと放射能の
溶出曲線をしらべた。放射能はリンの溶出曲線に
相当してクロ対メタ3:2分画の後部分にほとん
ど完全に集中して山をつくる(第1図)。第2図は
対比の目的をもつて、in vivo で P^{32}O_4 によつて

第3図. P^{32} 標識犬肝及び胆汁リン脂質 レシチン部分のクロマトグラフィー

標識したラッセ全肝リン脂質のクロマトグラフィー分析の結果を表わしたものである。この場合はクロ対メタ4:1, 同3:2の前部分画に強い放射能を有する少量成分が存在するが、胆汁リン脂質中にはこのような成分は認められない。Marinettiの方法¹²⁾に基づいて、2-pentanone-醋酸30:1を溶媒とするペーパークロマトグラフィーを行ない、オートラジオグラムによつて P^{32} を検出した結果も同様で、放射能はレシチン部分にほとんど完全に局在する。

しかし胆汁リン脂質のシリカゲルクロマトグラフィーにおける脂質リンの溶出曲線と放射能の溶出曲線の山の間には僅かなずれが見られる。第3図Bは比放射能の溶出分画による分布を図示したものであるが、速く溶出する不飽和度の高い脂酸を含む部分から、遅く溶出する飽和度の高い脂酸を含む部分に至るまで、比放射能は著明に増加するのが認められる。これは肝リン脂質の場合と一致する傾向であつて、対比のために第3図Aにイヌ肝リン脂質の溶出曲線と比放射能曲線を示した。

B) 閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因について

1) 閉塞性黄疸患者血清リン脂質への P^{32} の

第3表. 諸種疾患患者の血清脂質リンへの P^{32} のとり込み

氏名	病名	黄疸指数	脂質リン μg/ml	脂質リンの放射能	
				全放射能 cpm/μl	比放射能 cpm/μg
A.T.	心臓弁膜症	8	36.0	2120	58.9
H.M.	急性肝炎	6	87.0	2030	23.3
U.T.	肝硬変症	7	90.0	2090	23.2
K.T.	肝硬変症	13	42.7	1940	45.3
T.M.	肉索性黄疸	39	94.5	3470	36.7
F.O.	肉索性黄疸	225	288.0	10640	36.9

各症例に $P^{32}O_4$ 1mcを筋注し、42時間後に採血して測定した放射能は筋注した放射能を 1×10^5 cpmとして算出した。急性肝炎例は回復期のものである。

とり込み

$P^{32}O_4$ 筋注42時間後の血清リン脂質へとり込まれた放射能は、閉塞性黄疸患者では黄疸のないものに比して著明に増加しているが、比放射能では両者の間に差が見られない(第3表)。

2) 実験的胆管閉塞家兎血清リン脂質への P^{32} のとり込み

次に実験的に家兎に胆管閉塞を造設して3日後及び4日後に $P^{32}O_4$ を筋注して、時間を追つて血清リン脂質中への P^{32} のとり込みを見ると、正常家兎に比して胆管閉塞家兎では明らかなとり込みの増加が見られる。殊に胆管閉塞後3日目の

第4表. 胆管閉塞家兔の血清脂質リンへの P^{32} のとり込み

実験 番号	実験条件	P^{32} 注射後4時間				P^{32} 注射後12時間				P^{32} 注射後24時間			
		胆汁リンの放射能		血漿リンの放射能		胆汁リンの放射能		血漿リンの放射能		胆汁リンの放射能		血漿リンの放射能	
		μg/μl	cpm/μg	μg/μl	cpm/μg	μg/μl	cpm/μg	μg/μl	cpm/μg	μg/μl	cpm/μg	μg/μl	cpm/μg
1	正常	360	90	2.5	360	440	12.3	517	1080	20.9			
	胆管閉塞 (3日目)	406	1020	21.5	630	2770	44.0	720	3880	53.9			
2	正常	30.6	200	6.4	31.5	570	18.1	297	880	30.1			
	胆管閉塞 (4日目)	71.5	550	7.1	71.1	1800	25.3	70.2	2740	39.0			

cpm は注射した放射能を 1×10^6 cpm として算出した。

第4図. 正常犬の胆汁・血漿脂質リンへの P^{32} のとり込み

例では時間の経過と共に血清リン脂質は上昇して行くのが見られ、比放射能も著明に高くなっている(第4表)。

3) 正常犬の胆汁リン脂質への P^{32} のとり込み

さて、総胆管瘻を造設したイヌに $P^{32}O_4$ を筋注射し、胆汁並びに血漿リン脂質への P^{32} のとり込みを見ると、第4図に見られるように血漿リン脂質の比放射能はゆるやかに増加し、24時間後もなお増加の傾向を示す。これに比し胆汁リン脂質の比放射能は急速に増加し、8~12時間で最高となり、その後漸次低下する。しかも血漿よりも数倍の比放射能がある。これは肝で合成されたリン

第5表. 正常犬・閉塞犬・閉塞後開放犬の胆汁及び血漿リン脂質の比放射能

正 常 犬										閉 塞 犬					
時間	I		II		III		IV		時間	I		II		III	
	胆汁	血漿	胆汁	血漿	胆汁	血漿	胆汁	血漿		血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	
2	1.3	1.5	1.3				0.4								
4	6.1	0.9	10.0	0.3	11.0	1.7	6.2	0.7		4.7	4.5	3.4			
6	12.6	1.5	17.7				14.6								
8	31.2	3.9	24.0	3.6	29.5	3.5	21.7	3.3		12.3	7.4	8.3			
10	34.0	5.7	28.9				29.6								
12	32.0	7.4	28.2	8.9	25.9	7.7	28.6	6.3		15.7	12.6	12.2			
16			28.0	10.6	22.5	10.0	20.9	8.0		16.1	21.0	13.4			
18	30.5	13.8													
24	28.0	15.2	27.0	12.7	17.3	13.8	19.3	12.0		18.6	21.0	14.3			

閉塞後開放犬:開放後 P^{32} 注										閉塞後開放犬:開放8時間前 P^{32} 注					
時間	I		II		III		I		時間	I		II		III	
	胆汁	血漿	胆汁	血漿	胆汁	血漿	胆汁	血漿		胆汁	血漿	胆汁	血漿	胆汁	血漿
2															
4			28.7	1.1		1.3		4.3				4.8		2.3	
5	15.1	2.3													
6					23.3										
8			31.3	3.6		4.6		8.5				8.3		6.7	
9							31.6					38.1		23.6	
10	18.9	4.4			21.2		31.9					28.9			
11														18.5	
12			27.5	6.4		6.8	26.0	12.6		30.2	10.4		10.4		
14					21.5									17.7	
15	15.6	7.2													
16			25.8	8.2		9.7	23.4	13.3		35.8	13.4		12.0		
20	11.3	3.0			20.1					33.3			17.5		
24			24.7	9.9		11.0	22.1	15.7				15.0		13.2	
25	11.6	9.5													

正常犬・閉塞犬・閉塞後開放犬については本文参照
比放射能は cpm/脂質リンμg で表わした。
cpm は注射した放射能を 1×10^6 cpm として算出した。時間の単位は hour である。

脂質が血液を介せず、胆汁中に直接分泌されていることを示すものであり、Zilversmit の報告⁵⁾に一致するものである。

4) 閉塞性黄疸時のイヌ血漿リン脂質への P^{32} のとり込み

総胆管を結紮し黄疸を起こさせたイヌに術後3日目に $P^{32}O_4$ を筋注射し、血漿リン脂質への P^{32} のとり込みを見ると、第5図の如く対照の正常犬に比して速かに急峻なカーブを描いて血漿リン脂質の比放射能が上昇し、その後は漸次ゆるやかになるが、24時間後でも正常犬に比し高くなっている。

5) 閉塞性黄疸時のイヌ胆汁リン脂質への P^{32}

第5図、閉塞犬の血漿脂質リンへの P^{32} のとり込み 第6図、閉塞後開放犬の胆汁血漿脂質リンへの P^{32} のとり込み

とり込み

閉塞後開放犬で開放後 $P^{32}O_4$ を筋注し、胆汁及び血漿リン脂質への P^{32} のとり込みを見ると、第6図の如く血漿リン脂質の比放射能は極めてゆるやかな増加を見、対照の正常犬よりもむしろ低くなっている。これに対し胆汁リン脂質の比放射能は対照よりも速かに4時間で最高になる。

閉塞後開放犬で開放8時間前に $P^{32}O_4$ を注射

第7図、閉塞犬の胆汁・血漿脂質リンへの P^{32} のとり込み：閉塞8時間前 P^{32} 注射

すると、胆汁リン脂質は開放直後から極めて高い比放射能が見られ、胆管閉塞の状態では胆汁リン脂質への P^{32} のとり込みが増加していることを示す(第7図)。

以上の成績を総括すると、第8図に示すように $P^{32}O_4$ 筋注後24時間の間に胆汁に分泌された脂質リンの放射能は、正常犬に比し閉塞後開放犬で遙かに高いのに、24時間後の血漿の総脂質リンの放射能はこの両者の間にほとんど差がない。これに対し閉塞犬の24時間後の血漿の総脂質リンの放射能が、正常犬より高くなっている。

6) 閉塞性黄疸時の血漿リン脂質の交替率

イスに $P^{32}O_4$ 3~5 mc を筋注し24時間後に採血して得た血漿を、閉塞犬及び全く処置をしていない対照犬に静注し、血漿リン脂質の比放射能を時間的に見ると第9図の如き減衰を示した。これから Zilversmit らの等式¹³⁾によつて交替時間を求めると、対照犬では10.5~11.9時間、閉塞犬では8.6~12.2時間で両者の間に差が見られない(第6表)。

IV 総括並びに考案

胆汁リン脂質量について古くより見られる報告の多くは、非常に低濃度であり、ほとんど注目に

第8図. $P^{32}O_4$ 注射後24時間にイヌ胆汁・血漿脂質リンにとり込まれる全放射能及び胆汁リン脂質量に対する胆管閉塞の影響

第9図. イヌに静注した P^{32} 標識リン脂質の血中よりの消失

第6表. 静注した P^{32} 標識リン脂質の消失よりしらべたイヌ血漿リン脂質の交替時間

		リン脂質リン $\mu g/ml$	交替時間 hr
対照犬	1	78.3	10.5
	2	94.5	11.9
閉塞犬	1	207.0	10.5
	2	189.0	12.2
	3	126.0	8.6

値しない程度であると記載している³⁾⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. 1952年 Isaksson は胆汁脂質の定量法を改良して発表

した⁴⁾. すなわち, 従来 Hammarsten や Roger がヒトの胆嚢胆汁のリン脂質濃度をそれぞれ 1.8 mg/ml 及び 2.2mg/ml と報告しているのに対し, 彼の改良法によれば, 正常人の男及び女で胆嚢胆汁のリン脂質濃度はそれぞれ 11~43 平均 27 mg/ml 及び 15~53 平均 34mg/ml であると報告している¹⁶⁾. 胆汁の主成分である胆汁酸塩は水に溶解して存在しており, この状態ではリン脂質の有機溶媒への抽出性が, 使用する胆汁量と有機溶媒の量の割合によって大きく影響される. 著者は Zilversmit らの方法¹²⁾に準じたが Dubin-Johnson 氏症候群の男の患者で開腹時に得た胆嚢胆汁リン脂質濃度は, Isaksson の示したものに充分匹敵するものである. Zilversmit 自身胆汁中の脂質リンと全リンとを比較し, その比がほとんど 1 に近いことを見ている. 一方 Johnston らは胆汁を 0°C に保存しても速かにコリンが遊離してくることを報告しているが¹⁷⁾, 著者は胆汁を 37°C で 3 時間放置し脂質リン並びに脂酸エステルの変動を観察したが, 見るべき差異がなかった. 更に胆汁より抽出した脂質をカラムクロマトグラフィーで分析し, その脂質リンがレシチンの溶出されるべき分画に一致して溶出されていることを証明すると同時に, in vivo で P^{32} にて標識した場合にも, その放射能曲線がこの山に一致することも証明した. 以上著者の用いた胆汁リン脂質の抽出並びに測定法は contamination のない充

分満足すべき方法であると考える。

かゝる方法で著者が測定したイヌの胆汁リン脂質濃度は、従来の $0.6 \sim 0.5 \text{ mg/ml}$ という報告値³⁾ に比し著しく高く、血漿リン脂質濃度よりも約4倍も高い。従つて1日の間に胆汁中に分泌されるリン脂質量が、全血漿リン脂質量の20%にも及ぶ事実は注目すべきである。

胆汁リン脂質が大部分レシチンから成ることはすでに古くから報告されている。Johnston らは Reineck 塩によるコリン定量によつて、胆汁リン脂質のコリン対リンのモル比がほとんど1に近いことから、そのほとんどすべてがコリン含有リン脂質であることを報告した¹⁷⁾。著者の分析結果ではDNP化により測定せるエタノールアミン・セファリンの量は、胆汁中濃度 $0.15 \sim 0.55 \mu\text{M/ml}$ 、総リン脂質中で占める比率は $0.27 \sim 1.48\%$ であり、シリカゲルクロマトグラフィーによれば3~6%であつた。最近 Philips もシリカゲルクロマトグラフィーにより胆汁リン脂質を分析して同様な結果を報告している¹⁸⁾。著者の結果ではセファリン含量は可成り変動が大きく、かつ胆嚢胆汁で殊に高い値を示すことから考えて、胆汁中のセファリンは肝から分泌される本来の成分よりも、むしろ胆管や胆嚢上皮の剝脱によつて生ずる二次的な成分かも知れない。何れにしても胆汁リン脂質の大部分はレシチンである事実に間違はない。レシチンの山の後方に溶出するリン脂質量は多くの場合2~3%に過ぎず、Robins らの方法でDNP化によつて定量したスフィンゴミエリン量も、1%であつた。

in vivo で P^{32} によつて肝のリン脂質を標識して分析すると、各リン脂質がそれぞれ異なつた比放射能を示し、フォスファチジン酸やイノシトールリン脂質のあるものが殊に高い交替率をもつことが報告されている¹⁹⁾。しかし著者は、胆汁リン脂質中にこのような高い交替率を示す少量部分を認めることができなかった。従つてこの種の少量成分は、全く肝細胞から分泌されないものである。

リン脂質のほとんどがレシチンで占められるといつても、そのレシチンは種々の脂肪酸の組合せを持つことが想像される。肝から胆汁中にリン脂質を分泌するに際して、これら脂肪酸の種類による分泌の選択性が存在するかどうかは明らかでない。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出曲線から見ると、胆汁リン脂質の不飽和度に関しての分布状態は全肝リン脂質とほとんど大差がない。又 P^{32} 標識リン脂質についての実験でも、脂肪酸の不飽和度を異にする溶出分画の間に全肝リン脂質の場合と同様な交替率の差異を認める。もしもリン脂質の肝からの分泌にあつて、合成に引続いておこる active な分泌過程を仮定すれば、胆汁リン脂質の比放射能は脂肪酸の種類によらず一定となることが推定される。しかし著者の成績はこれに否定的であり、細胞成分の無選択的流出と考えられるが、脂肪酸の種類によるリン脂質分泌の選択性の存否に関しては、なお今後追求すべき問題であらう。

血清リン脂質はほとんどすべて肝において合成され、肝にて処理される。又胆汁リン脂質も肝から直接分泌されることが明らかである。従つて閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因としては、1) 肝におけるリン脂質合成の増加、2) 胆汁リン脂質の血中への逆流、3) 肝又はその他の組織による血漿リン脂質の摂取又は分解の減少によることが考えられる。

閉塞性黄疸患者の血清リン脂質への P^{32} のとり込みが、黄疸のないものに比して明らかに全放射能は増加しているが、比放射能に差がない。この事実は肝におけるリン脂質合成の増加を示すものである。しかしながらその比放射能の減少がないからといつて、Balfour の如く胆汁リン脂質の血中への逆流や、肝におけるリン脂質処理の減少を全く無視することはできない。すなわち胆汁リン脂質の量が従来の多くの報告に見られる如く少量であるならば、そして又胆汁リン脂質の肝よりの分泌が血液を介して行なわれるならば、Balfour の如く胆汁リン脂質の逆流を無視して

もよい。しかし胆汁リン脂質の量は無視するには余りにも大量であり、全血漿リン脂質の20%に及ぶリン脂質が1日の間に胆汁中に分泌されている。閉塞後開放犬では胆汁のうつ滞が開放されたためとはいえ、実に全血漿リン脂質の50%に相当するリン脂質が1日の間に胆汁に分泌される。

Popper は肝胆汁リン脂質濃度は 0.1mg/ml を超えず、胆道を通じてのリン脂質の分泌は血清リン脂質濃度の決定に余り大きな役割をしていないと述べているが²⁰⁾、これは明らかに再考を要すべきだろう。

胆管閉塞及び正常の家兎で、 P^{32}O_4 筋注後の血清リン脂質の比放射能は、胆管閉塞家兎の方が正常よりも急激に上昇した。これはイヌを用いての実験でも同様であり、殊に胆汁リン脂質の比放射能が著明に高くなる初めの数時間に、血漿リン脂質の比放射能が閉塞犬で正常犬に比して著明に上昇することは、胆汁リン脂質の血中への逆流の存在を窺わせるものである。更に閉塞後開放犬の胆汁リン脂質の比放射能が正常犬より速かに最高に達し、1日間の胆汁リン脂質の全放射能も多いことは閉塞時に肝でのリン脂質の合成の増加を現わすが、同時に見られる血漿リン脂質の比放射能が正常犬よりも低く、閉塞犬に比し著明に減少している事実は、胆管閉塞時の高リン脂質血の成因に対し胆汁リン脂質の逆流が関与している明白な証拠である。

最後に P^{32} 標識リン脂質を静注し血漿リン脂質の処理を見ると、血中標識リン脂質の交替時間は対照犬と閉塞犬との間に差異がみられない。すなわち閉塞性黄疸時の高リン脂質血に、血漿リン脂質の処理の減少が関与している可能性は一応否定される。

V 結 論

1) 胆汁リン脂質濃度は、従来の諸家の報告よりも著明に高く、正常犬の肝胆汁では、レシチンとして平均 12.2mg/ml である。また、正常犬の胆汁に分泌されるリン脂質の1日量は全血漿リン脂質量の約20%に相当する。

2) 胆汁リン脂質の成分は、ほとんどすべてがレシチンであり、セファリンはモル比で1~6%、スフィンゴミエリンはモル比で1%以下である。

3) 胆汁リン脂質のシリカゲルクロマトグラフ

ィーにおいて、レシチンの山の中で認められる脂肪酸の不飽和度並びに比放射能の溶出曲線は、全肝リン脂質に認められるものと殆ど同じである。

4) 閉塞性黄疸時には臨床実験でも、動物実験でも P^{32}O_4 筋注後に血清又は血漿リン脂質にとり込まれる総放射能は正常より増加し、胆管閉塞後3日目に開放せるイヌにおいては、胆汁リン脂質の比放射能は正常犬よりも速かに最高に達し、肝のリン脂質合成が増加していることが証明される。

5) P^{32}O_4 筋注後24時間に胆汁リン脂質に出現する総放射能は、胆管閉塞後3日目に開放したものが正常よりも高いのに、血漿リン脂質にとり込まれる放射能はこの両者の間に大差がない。

6) 胆管閉塞犬に静注した血漿 P^{32} 標識リン脂質の交替時間は、対照犬と変らず、血漿リン脂質の交替率は閉塞性黄疸時に減少していない。

7) 以上の成績から閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因に、胆汁リン脂質の血中への逆流が大きな役割を果たすことを明らかにした。

(本論文の要旨は第57回日本内科学会総会講演会及び第33回日本生化学会総会で発表した。)

文 献

- 1) Isaksson: Acta Soc. Med. Upsaliensis, 59, 296 (1953-54). — 2) Johnston et al: Arch. Surgery, 75, 436 (1957). — 3) 浦城: 綜合臨牀, 7, 2255 (昭33). — 4) Isaksson: Acta Soc. Med. Upsaliensis, 56, 177 (1952). — 5) Zilversmit et al: Arch. Biochem. and Biophys., 73, 224 (1958). — 6) Balfour: Gastroent., 9, 686, (1947). — 7) Folch et al: J. Biol. Chem., 226, 497 (1957). — 8) Fiske and Subbarow: J. Biol. Chem., 66, 375, (1952). — 9) Axelrod et al: J. Biol. Chem., 204, 903 (1953). — 10) Robins et al: J. Biol. Chem., 220, 661 (1956). — 11) Hanahan et al: J. Biol. Chem., 228, 685 (1957). — 12) Witter et al: Arch. Biochem. and Biophys., 68, 15 (1957). — 13) Zilversmit et al: J. Biol. Chem., 176, 209 (1948). — 14) Jones et al: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 35, 535 (1937). — 15) Schaffner et al: Fed. Proc., 10, 369 (1951). — 16) Isaksson: Acta Soc. Med. Upsaliensis, 59, 277 (1953-54). — 17) Johnston et al: J. Biol. Chem., 131, 425 (1939). — 18) Phillips: Biochem. Biophys. Acta, 41, 361 (1960). — 19) Hokin et al: J. Biol. Chem., 233, 805 (1958). — 20) Popper et al: Liver: Structure and Function, McGraw-Hill Book Co., 34 (1957).