シンポジウム

胆道疾患の病態生理 胆石症を中心として

発言 (1) 胆汁酸代謝異常

北海道大学医学部第二内科

中川 昌一 牧野 勲

SYMPOSIUM ON PATHOPHYSIOLOGY OF BILIARY TRACT DISEASES
WITH SPECIAL EMPHASIS ON GALLSTONE DISEASE
SUPPLEMENTARY (1) CHANGES OF BILE ACID METABOLISM
BY ADMINISTRATION OF CHENODEOXYCHOLIC
ACID AND URSODEOXYCHOLIC ACID

Shoichi NAKAGAWA, MD and Isao MAKINO, MD

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

目 的

最近内科的胆石溶解治療にchenodeoxycholic acid (CDCA)およびursodeoxycholic acid (UDCA)の両胆汁酸製剤が用いられ、その有効性が報告されているが¹⁾²⁾、胆汁酸の長期投与は、当然生理的胆汁酸代謝機構に種々の変化を及ぼすため、これらにかんする多面的な検討が、胆汁酸療法の実用化には必要である。今回われわれは胆汁酸投与前後の胆汁、血清、糞便試料について、脂質および胆汁酸構成を分析し、胆汁酸代謝異常様相を検討した。

方 法

1) 胆汁脂質および胆汁中胆汁酸

コレステロール胆石症の患者に、CDCAおよびUDCAを経口投与し、胆汁試料を投与前と投与2～4カ月後の2回、早朝空腹時に採取した。投与量はCDCAの場合3群に大別し、150～300mg/day(d) (n=6)、450mg/d (n=5)、600～750mg/d (n=5)であり、UDCAの場合は、150mg/d (n=9)、600mg/d (n=8)の二群であつた。

胆汁コレステロールは酵素法(デタミナーTC:協和発酵)³⁾、総胆汁酸は3 α -hydroxysteroid dehydrogenaseを用いた酵素法 (Sterognost 3 α ; 第一化学薬品)⁴⁾、磷脂質はHoeffmayr変法の比色法⁵⁾で行なつた。胆汁中胆汁酸構成は、胆汁中lithocholic acid (LCA)の一部が硫酸抱合型で存在するため、胆汁試料のsolvolysis、およびアルミナカラムによる精製操作を行なつた後、ガスクロマトで分析し、場合によつては、Sephadex LH-20により硫酸抱合胆汁酸を分離定量した⁶⁾。胆汁脂質はおのおのモル%で算出し、胆汁中コレステロール飽和度を示すlithogenic index⁷⁾は、Thomas and Hofmann⁷⁾の方法により計算した。

2) 血中胆汁酸

血清試料 (n=9) は、UDCA 450mg/d 3～6カ月間治療中の患者から早朝空腹時採血され、血中胆汁酸はAmberlite XAD-2により抽出後、solvolysisを行ない、ガスクロマトで分析した⁶⁾。血中UDCAは、われわれが今回開発した特異性の極めて高いUDCA radioimmunoassayを用いて測定し

た。

3) 糞便中胆汁酸

糞便試料はUDCA治療前 ($n=3$) とUDCA 450 mg/d治療中 ($n=4$) に採取され、Grundyら⁸⁾の方法によるガスクロマトで分析した。

結果と考案

1) Lithogenic index

CDCA投与群およびUDCA投与群とも、投与開始前の胆汁はlithogenic indexが1.0以上のコレステロール過飽和であつた。CDCA療法では、投与量が150～300mg/dの場合、indexに十分な改善はみられず (1.66 ± 0.27)、450mg/dおよび600～750mg/dの投与ではindexがそれぞれ 0.78 ± 0.35 , 0.92 ± 0.16 と1.0以下に低下し、ある程度dose responseして胆汁のlithogenicityが改善した。このことは日本人の場合CDCA療法における有効投与量として450mg/d前後が必要であることを示している。これに反し、UDCAの場合は150mg/d投与群で既にindexが十分改善され (0.62 ± 0.18)、600mg/d投与群におけるindex (0.73 ± 0.25) との間に統計的有意差が存在しなかつた。このことはUDCAによる胆汁中コレステロール飽和度の低下が、dose responseして反応せず、UDCAはCDCAよりも低投与量で、胆石症におけるコレステロール過飽和胆汁を改善し、UDCAとCDCAの薬理作用が同一でないことを意味している。

2) 胆汁脂質

胆汁酸投与により胆汁中コレステロールが不飽和状態にまで改善されたCDCA 450mg以上の投与群 ($n=10$) とUDCA 150mg群 ($n=8$)、600mg群 ($n=9$) について、胆汁脂質の構成成分を投与前後で比較検討した。その結果いずれの群においても、胆汁酸と磷脂質には、有意な変化が認められなかつたが、胆汁中コレステロールのモル%は、投与後有意に減少した。したがつて異常lithogenic indexの改善は、おそらく胆汁中コレステロールの排泄減少に基づくものと推定された。

3) 胆汁中胆汁酸構成

CDCA療法の場合は、胆汁中胆汁酸のほとんど

がCDCAで占められ、450mg/d以上群では、90%以上に達し、その反面deoxycholic acid (DCA) と cholic acid (CA) が減少し、従来の報告と一致していた。一方UDCA療法の場合は、胆汁中UDCAがdose responseして増加し、それと共にDCA, CDCA, CAの減少がみられ、肝における一次胆汁酸の生成過程に質的量的変化が生じていることを示している。最近ヒトで、CDCAとUDCAとの間にinterconversionが証明され⁹⁾、両異性体は、互いにprecursor-productの関係にあるが、本実験でUDCA投与量の増大と共にCDCAが減少することは、UDCAからCDCAへの転換が、生体においてそれ程高率に起こっていないことを意味し、UDCA投与によつて出現した胆汁lithogenicityの改善はUDCAがCDCAにconversionされるためではなく、UDCAそれ自身の作用であることを暗示している。minor構成成分ではあるが、ヒトの腸内で二次的に生成され、肝毒性を有するLCAについては、CDCA療法の場合、投与前 ($1.2 \pm 1.2\%$) に比較して、150～300mg/d群 ($0.3 \pm 0.3\%$) と450mg/d群 ($0.1 \pm 0.2\%$) では増量せず、600～750mg/d群では個人差があるにせよ $3.4 \pm 2.1\%$ に上昇し、これは投与前よりも有意の増加であつた。それに反し、UDCA療法の場合は、150mg投与群 ($1.6 \pm 1.9\%$)、600mg投与群 ($1.8 \pm 2.0\%$) ともLCAの有意な増加は認められなかつた。硫酸抱合はLCAの代謝経路として、最近重要視されているが¹⁰⁾、LCAのうち硫酸抱合型が占める%はCDCA投与群で $21.5 \pm 22.2\%$ 、UDCA投与群で $30.9 \pm 34.5\%$ であり、個人差が著明であつた。

4) 血中胆汁酸

CDCA投与後、血中胆汁酸が軽度増加し、CDCAは投与前に比較して数倍に上昇していることが報告されている¹¹⁾。今回UDCA 450mg/d 3～6ヵ月治療中で、肝機能が正常である症例について血中胆汁酸を分析した。その結果、血中総胆汁酸は $0.3 \sim 4.9 \mu\text{g/ml}$ (2.6 ± 1.7) と軽度上昇を示し、その構成成分はUDCA 55%、CDCA 29%、DCA 10%、CA 5%、LCA 1%以下であつて、この構

成パターンは胆汁中胆汁酸構成によく類似しており、UDCAが腸管から効率よく吸収され、肝を通過する際、biotransformationをあまり受けていないことを示している。一方血中UDCAをradioimmunoassay法で測定すると、正常値は $0.05 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、UDCA投与群は $1.87 \pm 0.88 \mu\text{g/ml}$ で、正常の30倍以上に上昇しており、このことがUDCAの場合、低投与量でもlithogenic indexが改善される理由の一つと思われる。

5) 糞便中胆汁酸

糞便中胆汁酸はUDCA投与前、LCA 32%, DCA 51%であったが、UDCA 450mg/d投与中はLCA 60%に増量し、DCAは22%迄減少した。また下痢便以外から、UDCAは検出されなかつた。以上の事実は投与されたUDCAが、腸管から吸収される一方、腸内細菌の作用によつてC-7の脱水酸化が起こり、UDCAからLCAが生じていることを示している。しかしこの様な条件下にもかかわらず、UDCA投与で胆汁中LCAが有意に増加していなかつた説明は不十分であり、この点にかんしては今後の課題である。

総括

1) CDCAおよびUDCAの投与は胆汁脂質、胆汁中胆汁酸、血中胆汁酸、糞便中胆汁酸に著しい

影響を及ぼすが、両異性体の薬理作用は、同一ではない。

2) UDCAはCDCAより低投与量で、胆石症における胆汁中コレステロール飽和度を改善する。その発現機序の一つとして、UDCA投与後血中UDCAが投与前の約30倍に上昇していることが挙げられる。

3) 投与されたUDCAはCDCAと同様、腸内細菌で脱水酸化され、LCAが生じているが、胆汁中LCAは有意に増加せず、この機序については今後の課題である。

文 献

- 1) Danzinger RG, et al: New Engl J Med 286: 1, 1972. —2) 牧野 勲, ら: 日消会誌 72: 690, 1975. —3) Allain CC, et al: Clin Chem 20: 470, 1974. —4) Iwata T, et al: J Biochem 56: 426, 1964. —5) Hoeflmayr J, et al: Medizin & Ernährung 7: 9, 1966. —6) Makino I, et al: Gastroenterology 68: 545, 1975. —7) Thomas PJ, et al: Gastroenterology 65: 698, 1973. —8) Grundy SM, et al: J Lipid Res 6: 397, 1965. —9) Salen G, et al: Gastroenterology 70: 992, 1976. —10) Palmer RH: Proc Natl Acad Sci USA 58: 1047, 1967. —11) Stiehl A, et al: Advance in Bile Acid Research (ed by Matern S, et al) Schattauer Verlag, Stuttgart, 1975, p 347.