The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝硬変症における胆汁酸代謝に関する研究 : 特に尿中ケト型胆汁酸及び異常トリヒドロキシ胆汁酸の出現と意義について
Author(s)	安室, 芳樹
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33619
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【2】

氏名・（本籍）	安室芳樹（あむろよしき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6080 号
学位授与の日付	昭和58年5月11日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**肝硬変症における胆汁酸代謝に関する研究。特に尿中ケト型胆汁酸及び異常トリヒドロキシ胆汁酸の出現と意義について**
論文審査委員	（主査）教授 岸本 進 （副査）教授 阿部 裕 教授 宮井 潔

論文内容の要旨

（目　的）

胆汁酸はコレステロールより肝において生成される。すなわち肝は胆汁酸代謝の主要な場である為，肝疾患特に肝硬変においては胆汁酸代謝が障害される事が予想され多くの研究がなされてきた。その結果肝硬変ではコール酸合成の低下やデオキシコール酸形成障害などいくつかの胆汁酸代謝異常が存在する事が判明している。しかしこれまで本症では，通常糞便以外には検出されないケト型胆汁酸のような異常胆汁酸についてはほとんど研究がなされていなかった。今回筆者は肝硬変患者の尿中胆汁酸を分析しケト型胆汁酸及びコール酸以外の異常トリヒドロキシ胆汁酸の存在の有無について検討した。

（方法ならびに成績）

24例の肝硬変患者を対象に選んだ。そのうち13例に対し尿中ケト型胆汁酸の分析を行った。さらにその13例については糞便中ケト型胆汁酸の分析も行った。又異常トリヒドロキシ胆汁酸の分析は20例について行った。尿中胆汁酸の分析方法は以下の通りである。すなわち，尿をAmberlite－XAD2カラムにapplyし胆汁酸を溶出した後，solvolysis及びhydrolysisを行い胆汁酸を遊離型とした。エチルエーテルで胆汁酸を抽出後，ケト型胆汁酸分析の場合はすぐにジアゾメタンでメチル化しさらに無水トリフルオロ酢酸（TFA）でメチルTFA誘導体とし，ガスクロマトグラフィー（GC）及びガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC－MS）で分析した。一方トリヒドロキシ胆汁酸の分析の場合は胆汁酸をエチルエーテルで抽出した後ケイ酸カラムでトリヒドロキシ胆汁酸分画を得，一部をメチルTFA誘導体，一部をメチル・トリメチルシリルエーテル誘導体としてGC及びGC－MSにて分析を行なった。糞便からの胆汁酸の抽出は既報のごとく行い（Gastroenterology, 76：1002－1006, 1979）

尿と同様に分析した。その結果尿中に5種のケト型胆汁酸が存在する事が判明した。すなわち3α－ヒドロキシ－12－ケト－5β－コラン酸が7例に，3α－ヒドロキシ－7－ケト－5β－コラン酸が1例に，3α12α－ジヒドロキシ－7－ケト－5β－コラン酸が6例に，3α7α－ジヒドロキシ－12－ケト－5β－コラン酸が4例に，3α－ヒドロキシ－7，12－ジケト－5β－コラン酸が4例にそれぞれ検出された。これらの患者のうち4例ではケト型胆汁酸が尿中胆汁酸の大部分を占める主要な胆汁酸であった。しかしこの4例の糞便中ケト型胆汁酸の量は他の患者と比べてそれ程多くなかった。又尿中ケト型胆汁酸の大量出現を認めた上記4例中3例は臨床的に腹水，食道静脈瘤及び肝性脳症の既往などを有する非代償性肝硬変患者であった。

一方，尿中の主要なトリヒドロキシ胆汁酸はコール酸であり全例に認められたがコール酸より炭素数が1つ少ないノルコール酸が20例中18例に認められその量も比較的多かった。他にウルソコール酸が9例に，ヒオコール酸が11例に，アロコール酸が13例に，1β3α12α－トリヒドロキシ－5β－コラン酸が12例に認められたが量的には少なかった。これらの異常トリヒドロキシ胆汁酸の出現と肝硬変の重症度又は組織型との間には関連がなかった。

（総　　括）

肝硬変患者の尿中胆汁酸を分析した結果，5種のケト型胆汁酸及び5種の異常トリヒドロキシ胆汁酸が尿中に存在する事が判明した。ケト型胆汁酸を尿中に大量に排泄していた患者の糞便中ケト型胆汁酸の量はそれ程多くなかったのでケト型胆汁酸尿中出現はケト型胆汁酸の腸管内過剰産生によるのではなく肝でのケト型胆汁酸還元能力の低下又は門脈側副血行路の存在により腸管から吸収されたケト型胆汁酸が肝で還元を受けにくくなる事などによるものと思われる。

又異常トリヒドロキシ胆汁酸の存在は，肝硬変においては，正常ではほとんど作動しないと考えられる胆汁酸の代謝経路が作動する事を示唆する。特にC23のノルコール酸が尿中に比較的多量に存在するという事は肝硬変ではコレステロール側鎖の異常な断裂がおこるものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は肝硬変での胆汁酸代謝を明らかにするため肝硬変患者の尿と糞便中胆汁酸を分析したものである。肝硬変では健常人にはみられない5種のケト型胆汁酸とコール酸以外の5種の異常トリヒドロキシ胆汁酸が尿中に検出された。ケト型胆汁酸出現は腸管での過剰産生よりも肝でのケト型胆汁酸還元能力の低下又は門脈側副血行路のためと考えられた。以上の成績は肝硬変における胆汁酸代謝に新しい知見を加えたものである。