

氏名(本籍)	と 豊	しま 島	たかし 隆
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医	第	2042 号
学位授与年月日	平成元年2月22日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
最終学歴	昭和57年3月 岩手医科大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	胆汁中イオン化カルシウム濃度を規定する因子について—特に胆汁酸の影響に関して—		
論文審査委員	(主 査) 教授 松野正紀 教授 林 典夫 教授 豊田隆謙		

論文内容要旨

最近増加の傾向にある黒色石はその成因についてはまだ不明の点が多いが、その主成分である黒色素はビリルビンカルシウムの重合したものであり、また黒色石中には様々なカルシウム塩が含まれていることが明らかになってきている。したがってこの黒色石の成因を考えると胆汁中のカルシウム濃度、特にイオン化カルシウム濃度についての検討が必要と思われるがこれまであまり検討されていなかった。これには溶液中のカルシウムイオン濃度を直接測定することが困難であったことがその大きな要因として考えられる。そこで本研究では最近実用化されたイオン電極法によるイオン化カルシウム測定装置NOVA-2 (NOVA Biomedical, USA) を用いて種々の状態下での人工胆汁酸溶液中のイオン化カルシウム濃度を測定し、胆汁中イオン化カルシウム濃度に影響を与える種々の因子、特に胆汁酸の影響を検討した。

胆汁酸には溶液中でカルシウムイオンと結合、もしくはミセル内に取り込むことで結果として溶液中のカルシウムイオン濃度を下げる作用があり、そしてこのカルシウム結合能はグリシン抱合型胆汁酸がタウリン抱合型胆汁酸より優れ、同じ抱合型ではdi-hydroxy型がtri-hydroxy型より優れていた。

人工胆汁酸溶液にレシチンを加えるとイオン化カルシウム濃度はさらに低下した。胆汁酸は溶液中でミセルを形成し、その大きさはdi-hydroxy型がtri-hydroxy型より大きいこと、またその溶液にレシチンを加えるとミセルの大きさはさらに大きくなることが知られており、より大きなミセルを作る状況で胆汁酸のカルシウム結合能は大きくなることが示唆された。

また、これら胆汁酸のカルシウム結合能は溶液中の電解質にも影響を受け、特に胆汁中で最も多いナトリウムイオンの影響を受けているものと思われた。すなわち、溶液中のナトリウムイオン濃度の高いものほど胆汁酸のカルシウム結合能は低下し、ここに一種の陽イオン同士の競合が作用しているものと思われた。

胆汁中に含まれるその他の脂質、レシチンとコレステロールとの関係については、前述の如くレシチン濃度の高いものほどカルシウム結合能は高くなるのに対しコレステロールは胆汁酸のカルシウム結合能にほとんど影響を与えてはいなかった。

手術時に採取した胆嚢胆汁に先の実験でカルシウム結合能の優れていたグリコデオキシコール酸 (GDCA) と最も劣っていたタウロコール酸 (TCA) の2種類の胆汁酸を添加する実験を行った。この結果胆汁中のイオン化カルシウム濃度はいずれも低下するもののその低下率はいずれの濃度でも先の実験でカルシウム結合能の優れていたGDCAがTCAを上回った。したがって生体内でも胆汁中では胆汁酸によって反応性の高いイオン化カルシウム濃度が上昇することを

防止する作用が働いていること、さらにこの胆汁酸の濃度、あるいは組成が変化することによって胆汁中のイオン化カルシウム濃度が変化することも十分あり得ることが示唆された。

手術時に採取した各種胆石症、および対照例の胆嚢胆汁を分析した結果、胆汁中総カルシウム濃度にはほとんど差はないもののイオン化カルシウム濃度は黒色石やビリルビンカルシウム石（いわゆる色素胆石）の症例で混合石症例や対照例に比し有意に高値を示し、これらの胆汁ではカルシウムがビリルビンと結合し不溶性のビリルビンカルシウムを作り易い環境にあるものと思われた。特に、黒色石を合併した肝硬変ではイオン化カルシウム濃度はより高い値であった。

これらの胆汁の胆汁酸の分析では、ビリルビンカルシウム石例では総胆汁酸量の著名な減少を認め、黒色石合併肝硬変例では総胆汁酸量の減少のほかにその組成においてグリシン抱合型胆汁酸の減少、タウリン抱合型胆汁酸の増加、特にタウロコール酸の増加が認められた。したがってビリルビンカルシウム石症例や黒色石を合併した肝硬変症例では先の実験と合わせ、胆汁中イオン化カルシウム濃度が高くなり、胆汁中にビリルビンカルシウムとして析出しやすい環境にあるものと思われた。

しかし、肝硬変を合併しない黒色石例ではイオン化カルシウム濃度は有意に高値を示すものの、胆汁酸はその量も、組成も対照例とあまり変わらず今回検討した以外の別の因子も働いているものと思われ、胆汁中イオン化カルシウム濃度を規定する因子について今後さらに検討を重ねたい。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、黒色石の成因解明のために胆汁中イオン化カルシウム濃度に影響を与える種々の因子、特に胆汁酸の影響を検討したものである。

胆汁酸には溶液中でカルシウムイオンと結合、もしくはミセル内に取り込まれることで溶液中のカルシウムイオン濃度を下げる作用があり、このカルシウム結合能はグリシン抱合型胆汁酸がタウリン抱合型胆汁酸より優れ、同じ抱合型ではdi-hydroxy型がtri-hydroxy型より優れていた。

人工胆汁酸溶液にレシチンを加えるとイオン化カルシウム濃度はさらに低下した。これはレシチンを加えるとミセルの大きさが大きくなり、胆汁酸のカルシウム結合能が大きくなることが示唆された。また、これら胆汁酸のカルシウム結合能は溶液中の電解質、特に胆汁中で最も多いナトリウムイオンの影響を受けており、ナトリウムイオン濃度の高いものほど胆汁中のカルシウム結合能は低下した。

カルシウム結合能の優れていたグリコデオキシコール酸 (GDCA) と最も劣っていたタウロコール酸 (TCA) の 2 種類の胆汁酸を添加する実験を行ったところ胆汁中のイオン化カルシウム濃度はいずれも低下したが、その低下率はいずれの濃度でも GDCA が TCA を上回った。したがって生体内でも胆汁中では胆汁酸によって反応性の高いイオン化カルシウム濃度の上昇を防止する作用が働いていること、さらに胆汁酸の濃度、あるいは組成が変化することにより胆汁中のイオン化カルシウム濃度が変化することも十分ありうることが示唆された。

そこで手術時に採取した各種胆石症、および対照例の胆嚢胆汁を分析した結果、胆汁中総カルシウム濃度にはほとんど差はなかったが、イオン化カルシウム濃度は黒色石やピ石の症例で混合石症例や対照例に比し有意に高値を示した。特に、黒色石を合併した肝硬変ではイオン化カルシウム濃度はより高い値であった。これらの胆汁の胆汁酸の分析では、ピ石例で総胆汁酸量の著明な減少を認め、肝硬変合併黒色石例では総胆汁酸の減少の他グリシン抱合型胆汁酸の減少、タウリン抱合型胆汁酸の増加が認められた。したがってピ石症例や肝硬変合併黒色石例では胆汁中イオン化カルシウム濃度が高くなり、胆汁中にビリルビンカルシウムとして析出しやすい環境にあるものと思われた。しかし、肝硬変を合併しない黒色石例ではイオン化カルシウム濃度は有意に高値をしめすものの、胆汁酸はその量も、組成も対照例とあまり変わらず、この様な黒色石では今回検討したもの以外の因子も働いているものと思われた。

以上、本論文は最近急増している黒色石の成因についての独創的研究であり、学位に値するものと考えられる。