

氏 名 (本籍) 臼 井 律 郎

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 3 2 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 2 月 27 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 59 年 3 月 27 日
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 溶 血 性 疾 患 に 合 併 す る 黒 色 胆 石 の 生 成 機 序

 (主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 松 野 正 紀 教 授 林 典 夫
 教 授 豊 田 隆 謙

論文内容要旨

目 的

溶血性疾患に合併した黒色石症例の胆汁分析を行い、また雑種成犬に対する溶血血液およびビリルビン負荷時のビリルビン動態と胆汁組成の変化を検討し、溶血性疾患に合併する黒色石の生成機序を解明することを目的とした。

対 象 と 方 法

1. 臨床例の検討. 遺伝性球状赤血球症に合併した黒色石例4例(男性1例, 女性3例, 平均年齢33才)(以下, 溶血例)の術中胆嚢穿刺により採取した胆汁の組成を, 溶血性疾患のない黒色石例11例(以下, 非溶血例), 胆嚢ポリープ13例(以下胆嚢ポリープ例)と比較した。2. 基礎的検討. 雑種成犬20頭を用いた。I) One Shot負荷群; 15頭を静脈麻酔下に開腹, 胆嚢穿刺により胆汁(対照胆嚢胆汁)を採取した。次に総胆管にカテーテルを留置し対照肝胆汁を採取した後ビリルビン5 mg/kgを静注負荷するビリルビン5 mg/kg負荷群(n=5), ビリルビン10mg/kgを静注負荷するビリルビン10mg/kg負荷群(n=5), 全溶血させた自家血10ml/kgを静注負荷する溶血負荷群(n=5)の3群とし, 各々の負荷を行った後30分ごと4時間までの肝胆汁を採取した。II) 持続負荷群(n=5); ビリルビン1 mg/kg・hを7日間持続静注した後, 対照胆汁と同様の方法で胆嚢胆汁および肝胆汁を採取した。また, One Shot負荷, 持続負荷の両群で, 負荷前後の血清総ビリルビン濃度を測定した。3. 測定方法. 胆汁総ビリルビン(以下, TB)濃度はアルカリアゾビリルビン法にて, 抱合型ビリルビン画分はジアゾ化した後薄層クロマトグラフィーにて, 胆汁pHは胆汁pHメーターを用いて測定した。総カルシウム濃度は原子吸光度計にて, イオン化カルシウム濃度はイオン電極法にて測定した。総胆汁酸, リン脂質, コレステロール濃度は各々酵素法にて測定し, 3者の合計を総脂質濃度とした。

成 績

1. 臨床例の検討. 1) 胆嚢胆汁中ビリルビン: 溶血例の胆汁TB濃度は, 非溶血例胆嚢ポリープ例に比し高値であった。胆汁中抱合型ビリルビン画分のうち, Bilirubin-monoconjugate(以下, BMC)は, 溶血例で他の2群より高値を示した。2) 胆嚢胆汁pH, 総カルシウム濃度, イオン化カルシウム濃度は3群間に有意の差を認めなかった。3) 胆汁総脂質濃度は, 溶血例で非溶血例, 胆嚢ポリープ例に比し低値を示した。2. 基礎的検討. 1) One Shot負荷群. a) 血清TB濃度は, ビリルビン負荷群では負荷後速やかに上昇して後減少して前値とほぼ同値まで回

復した。溶血負荷群では、血清TB濃度の上昇は認めなかった。b) 胆汁ビリルビン；ビリルビン5 mg/kg負荷群では、胆汁TB濃度は負荷後上昇して1.0時間値 935.1 ± 325.8 mg/dl (Mean \pm SD) とピークを呈したのち減少した。BMCは、1.0時間値 $33.8 \pm 7.4\%$ および1.5時間値 $26.8 \pm 6.7\%$ で前値に比し有意に上昇したが、その後減少した。ビリルビン10mg/kg負荷群では、胆汁TB濃度は負荷後2.0時間値で 1956.3 ± 1387.1 mg/dlとピークに達した後も高値を持続した。BMCは負荷後1.5時間値で $39.2 \pm 3.5\%$ まで上昇し、4.0時間値でも前値に比し高値であった。溶血負荷群では、胆汁TB濃度は負荷後より徐々に上昇し、負荷後1.5時間値および2.5時間値で前値に比して有意の増加を認めた。胆汁BMCは、負荷後1.0時間、1.5時間、3.0時間、3.5時間および4.0時間値で前値より増加していた。II) 持続負荷群。a) 血清TB濃度は、負荷後は有意に上昇していた。b) 胆汁ビリルビン；胆嚢胆汁TB濃度は、 267.0 ± 174.0 mg/dl、BMCは $30.6 \pm 6.2\%$ で、対照胆嚢胆汁に比しいずれも有意に高値であった。肝胆汁TB濃度は、 227.2 ± 44.2 mg/dl、BMCは $23.3 \pm 2.3\%$ と、それぞれ対照肝胆汁より高値であった。c) 胆汁pHとカルシウム；胆嚢胆汁および肝胆汁のpH、総カルシウム濃度、イオン化カルシウム濃度は、対照胆汁と有意の差を認めなかった。d) 胆汁総脂質濃度は、胆嚢胆汁、肝胆汁でそれぞれ対照胆汁に比し低値を示す傾向がみられた。

考 察 お よ び 結 語

溶血例には黒色石の合併が多いが、溶血時のビリルビン動態や胆汁変化については不明な点が少ない。そこで著者は、動物実験と臨床溶血例の胆汁組成から溶血性疾患に合併する黒色石の成因を検討した。犬に対するOne Shotのビリルビン負荷時には、負荷されたビリルビンは速やかに血中より消失して胆汁中へ排泄され、胆汁TB濃度の上昇とBMCの増加をもたらした。溶血負荷後の胆汁中には持続的なTBおよびBMCの増加を認め、溶血に伴う胆汁の変化は、産生されたビリルビンが胆汁中へ排泄されるためと考えられた。ビリルビン持続負荷後の肝胆汁および胆嚢胆汁にも同様の変化を認め、しかもこのような胆汁組成の特徴は、臨床溶血例の胆汁と類似していた。BMCの増加した胆汁中にはビリルビンカルシウム沈澱を生じ易く、黒色石が生成され易いことが考えられる。溶血性疾患症例では、溶血に伴い過剰に産生されたビリルビンが胆汁中へ排泄され、黒色石生成に関与していることが示唆された。

審査結果の要旨

白井律郎君より提出された論文の要旨は以下の如くである。

目的：雑種成犬に対する溶血血液およびビリルビン負荷時のビリルビン動態と胆汁組成の変化を検討し、また溶血性疾患に合併した黒色石症例の胆汁分析を行い、溶血性疾患に合併する黒色石の生成機序を解析することを目的とした。

対象と方法：1. 臨床的検討；遺伝性球状赤血球症に合併した黒色石例4例（以下、溶血例）、溶血性疾患のない黒色石例11例（以下、非溶血例）、胆嚢ポリープ13例（以下、胆嚢ポリープ例）の胆嚢胆汁組成を分析した。2. 基礎的検討；雑種成犬20頭を用いた。I）One Shot負荷群；15頭を静脈麻酔下に開腹し対照胆嚢胆汁、対照肝胆汁を採取した。ビリルビン5 mg/kg負荷群（n=5）、ビリルビン10mg/kg負荷群（n=5）、溶血自家血10ml/kg負荷の溶血負荷群（n=5）の3群に分け、各々の静注負荷を行った後30分ごと4時間までの肝胆汁を採取した。II）持続負荷群（n=5）；ビリルビン1 mg/kg/hを7日間持続静注した後、胆嚢胆汁及び肝胆汁を採取した。3. 測定方法；胆汁総ビリルビン（以下、TB）濃度はアルカリアゾビリルビン法にて、胆汁Bilirubin-monoconjugate（以下、BMC）は薄層クロマトグラフィーにて測定した。

成績：1. 臨床的検討；溶血例の胆汁TB濃度及び胆汁BMCは、非溶血例、胆嚢ポリープ例に比し高値であった。2. 基礎的検討；I）One Shot負荷群；ビリルビン5 mg/kg負荷群では、胆汁TB、胆汁BMCは、負荷後速やかに上昇したが、その後減少した。ビリルビン10mg/kg負荷群では、胆汁TBおよびBMCは負荷後速かに増加し、4.0時間値まで前値に比し高値であった。溶血負荷群では、胆汁TB、胆汁BMCは、負荷後緩やかに上昇し、4時間まで高値を持続した。II）持続負荷群；胆嚢胆汁TB濃度、胆汁BMCは、対照胆嚢胆汁に比し有意に高値であった。肝胆汁TB濃度、BMCは、対照肝胆汁より高値であった。以上の如く、本論文は独創性に富み、よって学位に値するものと考えられる。