

肝疾患時の胆汁酸と Bilirubin に関する研究

第 1 編

肝疾患における血清胆汁酸の臨床的意義

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 長島秀夫教授)

石 川 泰 祐

(昭和55年2月13日受稿)

Key words: 血清胆汁酸, 血清 Bilirubin,
肝生検組織所見, 一般肝機能検査

緒 言

胆汁酸は肝臓で cholesterol より生成され, glycine, taurine などと抱合されて胆汁中に排泄される。Sherlock ら¹⁾は, 肝疾患時に胆汁酸代謝障害が起ることを報告し, Makino ら²⁾, Neale ら³⁾も肝疾患黄疸時に血清胆汁酸が増加することを認めている。Korman ら⁴⁾は, 無黄疸期の血清総胆汁酸を測定し, 慢性活動性肝炎では非活動性肝炎に比較して高いことを認め, また大貫ら⁵⁾は, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変症と肝実質障害が高度となるにつれて血清総胆汁酸が高くなることを報告した。この様に肝疾患時に胆汁酸代謝異常がみられることが明らかになってきたが, 他の肝臓の代謝, ことに胆汁酸と同じく肝細胞で抱合されて胆汁中に排泄される bilirubin との関連については, 肝障害を伴う黄疸時では血清胆汁酸が上昇することは諸家^{1)~5)}の認めるところである。しかし, 無黄疸時での両者の関連については明らかにされたとは言えない現状である。そこで従来⁶⁾の検討に加えて胆汁酸と, bilirubin との関連を検索し, 胆汁酸の臨床的意義を無黄疸期の肝疾患で検討した。

実験対象および材料

1976年~1978年の3年間に岡山大学第一内科に入院した患者で, 血清総 bilirubin 濃度 2.0mg/dl 以下の肝疾患患者147例を対象とした。この内

訳は, 急性肝炎28例, 慢性肝炎62例 (慢性活動性肝炎45例, 慢性持続性肝炎17例), 肝硬変症42例, 原発性肝癌15例である。対照は, 肝機能検査で異常を認めない健康成人24例 (男性22例, 女性2例) である。各肝疾患の診断は, 臨床像, 諸種肝機能検査, 腹腔鏡所見, 肝生検組織所見によって確立されたものである。血清は早朝空腹時に採血し, 血清を分離, 測定当日まで-20℃にて保存した。

実験方法

1) 血清総胆汁酸濃度の測定

血清総胆汁酸濃度の測定は Murphy ら⁶⁾, Iwata ら⁷⁾の方法に改良を加えた教室西原^{8,15)}の方法に従い, 酵素蛍光法により測定した。すなわち, 血清 0.5ml に加温 ethanol 3ml を加え, 充分振盪し, 約 5 分間室温に放置後 2,000r.p.m. で 5 分間遠沈した。上清をとり残渣に加温 ethanol 3ml を加え振盪し同様に放置後遠沈した。この操作を計 3 回おこない集めた上清に bilirubin による蛍光光度の修飾を除去する目的で, 0.3 N の Ba(OH)₂ 0.2ml と, 5% の ZnSO₄ 0.2ml を加え振盪し, 2,000r.p.m. で 5 分間遠沈し上清を 60℃ で減圧乾固した。これを ethanol 1ml で溶解し, 5N HCl 0.02ml, acetone 9ml を加え室温に 48 時間放置することにより抱合胆汁酸を水解したのち, 60℃ で減圧乾固した残渣を ethanol 1ml で溶解し蒸留水 1 ml を加え, さらに ethyl ether 1ml, n-heptane 1ml を

加えて充分に振盪後、2,000r.p.m.で5分間遠沈し、2相に分離した上層を吸引除去し、えられた下層を測定材料とした。この測定材料を2本の小試験管に0.25mlづつとり減圧乾固し、一方を対照に、他方を標本に使用した。標本には0.1M sodium pyrophosphate buffer (pH 9.5) 2.56mlと、5% hydrazine hydrate (pH 9.5) 0.20ml, 5mMのNADを含む0.1M sodium pyrophosphate buffer (pH 9.5) 溶液0.02ml, および約2 α units/mlとなるように4℃の蒸留水と乾燥細胞を攪はんしたのち20,000Gで20分間遠沈してえられた3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (Sigma社H7127)の溶液0.02mlを加えた。対照には標本系より5mMのNADを含む0.1M sodium pyrophosphate buffer (pH 9.5) 溶液を除いた組合せとした。なお3 α -hydroxysteroid dehydrogenaseはその都度調整した。以上のように作製した標本、対照の試験管を26℃の温浴槽中で50分間インキュベートした後に、島津蛍光光度計(RF302型)を用い、励起波長350m μ 、蛍光波長460m μ で測定した。標本と対照との蛍光度の差より血清総胆汁酸量を算出した。測定時常にcholic acid 1 γ の試料を対照として測定した。

2) 血清 Bilirubin 3分画法

小坂、原⁹⁾の方法によった。すなわち血清1mlにchloroform 2mlを加え振盪後、1,500r.p.m.で10分間遠沈してえられたchloroform相を間接型bilirubinとし、このchloroform相を除去後、0.1N HCl 1mlを加え弱酸性とし再び2mlのchloroformを加え、振盪後遠沈してえられたchloroform相を塩型bilirubinとした。さらにchloroform相を除去後、硫酸で塩折し、methanol 10mlを加え3,000r.p.m.で10分間遠沈してえられるmethanol相をester型bilirubinとした。

3) Bilirubinの測定

間接および塩型bilirubin分画は上記のchloroform相より1mlをとり、methanol 3.5ml次いでEhrlichのdiazo試薬0.5mlを加え、混和し15分後、日立分光光度計100-10型をもちい波長535m μ で測定した。ester型bilirubinは上記のmethanol相より4.5mlをとりdiazo試薬0.5mlを加え、混和後、前2者と同様に測定した。

尚 diazo 試薬は Ehrlich の I 液10mlとII液0.3mlを混和してその都度作製して用いた。

4) Glucuron 酸定量法

上記(3)の ester 型 bilirubin の methanol 相より5mlをとり、減圧乾固したものを試料とし、石館ら¹⁰⁾によるNaBH₄を用いたnaphthoresorcinol picrate法でglucuron酸を定量した。尚、標準曲線はその都度作製し、glucuron酸量を求めた。

5) Ester 型 Bilirubin 分画に対する glucuron 酸 mol 比 (M.R.) について。

次式より M.R. を求めた。

$$\text{M.R.} = \frac{\text{ester 型 bilirubin 分画中の glucuron 酸}(\gamma)}{\text{ester 型 bilirubin}(\gamma)} \times \frac{\text{bilirubin 分子量}(585)}{\text{glucuron 酸分子量}(196)}$$

6) 肝生検組織所見

慢性肝炎15例、肝硬変症12例について、血清総胆汁酸濃度と腹腔鏡下に採取された肝生検組織所見との比較検討を行った。組織診断よりえられた個々の所見を正常(-)、微少変化(±)、軽度(+)、中等度(±)、高度(≡)、とし、それぞれ1~5の標点をつけ血清総胆汁酸濃度との関連を求めた。

7) 肝機能検査

肝機能検査として、血清 transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase (Al-Pase), choline esterase (Ch-Ease), cholesterol, thymol 混濁試験 (TTT), 硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT), cephalin cholesterol flocculation test (CCF), 血清総蛋白 (T.P.), 血清 albumin (Alb), γ -globulin (γ -gl) 濃度, A/G, および K_{ICG} を測定した。

実験成績

1) 血清胆汁酸の回収率

測定血清にcholic acid (Sigma社)を5 γ または10 γ 加えた際の回収率をみたものがTable 1である。5 γ 添加では回収率は平均78.7%, 10 γ では平均80.6%であり、両平均値間には有意の差はなかったため回収率を80%として算出した。

2) 健康人ならびに肝疾患の血清総胆汁酸濃度

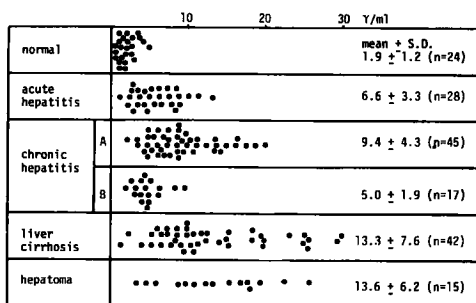
健康成人24名の血清総胆汁酸濃度は0.5~5.0 γ /mlで、平均値±標準偏差は1.9±1.2 γ /mlで

Table 1. RECOVERY OF CHOLIC ACID ADDED TO SERUM

	original solution (γ/ml)	original solution +5 γ -cholic acid (γ/ml)	recovery(%)	original solution +10 γ -cholic acid (γ/ml)	recovery(%)	
total bile acid No.1	8.96	12.80	76.8	17.36	84.0	
(hydrolysis with 5N-HCl)	2	7.68	11.50	15.30	76.2	
	3	8.96	13.03	17.20	82.4	
	4	8.06	12.08	80.4	16.32	82.6
	5	8.58	12.50	78.4	16.36	77.8
mean	8.45	12.38	78.7	16.51	80.6	

動性肝炎45例の血清総胆汁酸濃度は2.9~20.0 γ/ml , 平均9.4 \pm 4.3 γ/ml で39例(87%)が異常高値を示した。一方, 慢性持続性肝炎17例の血清総胆汁酸濃度は, 2.2~9.8 γ/ml で, 平均5.0 \pm 1.9 γ/ml であり5

Fig. 1. SERUM TOTAL BILE ACID CONCENTRATION IN VARIOUS LIVER DISEASIS



A:chronic aggressive hepatitis
B:chronic persistent hepatitis

あった。各種肝疾患における血清総胆汁酸濃度を Fig 1 に示した。急性肝炎28例の血清総胆汁酸濃度は1.3~13.7 γ/ml で, 平均6.6 \pm 3.3 γ/ml であり17例(61%)が異常高値を示した。慢性活

例(29%)が異常高値を示した。尚, 慢性肝炎の活動型と持続型との血清総胆汁酸濃度は1%以下の危険率で有意の差がみられた。肝硬変症42例の血清総胆汁酸濃度は1.4~30.0 γ/ml で, 平均13.3 \pm 7.6 γ/ml であり38例(90%)が異常高値を示した。原発性肝癌15例の血清総胆汁酸濃度は3.4~25.6 γ/ml で, 平均13.6 \pm 6.2 γ/ml であり, 14例(93%)が異常高値を示した。すなわち, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変症, 原発性肝癌の総数147例中, 血清総胆汁酸濃度の上昇を認めたものは113例(77%)であった。

3) 血清総胆汁酸濃度と肝機能検査

血清総胆汁酸濃度と各種肝機能検査成績との関係を Table 2 に示した。急性肝炎では各肝機能検査との相関はみられなかった。慢性肝炎では活動型において Ch-Ease, Alb と負の相関を認めたが, 持続型では相関がみられなかった。慢性肝炎を全体としてみれば, Ch-Ease, Alb と負

Table 2. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN TOTAL BILE ACID CONCENTRATION AND LIVER FUNCTION TESTS

	Al-Pase	Ch-Ease	Chol.	TTT	ZTT	CCF	T.P.	Alb.	γ -gl.	A/G	K _{ICG}
acute hepatitis											
chronic hepatitis A		-0.32*						-0.37*			
B											
total		-0.41**						-0.42**			
liver cirrhosis		-0.34*		0.32*				-0.42*			-0.44**
hepatoma		-0.79**	-0.56**	0.86**	0.89**	0.87**		-0.87**	0.82**		-0.99**
total	0.21*	-0.59**	-0.26**	0.29**	0.50**	0.41**	-0.32**	-0.60**	0.31**	-0.39**	-0.55**

*P<0.05 **P<0.01

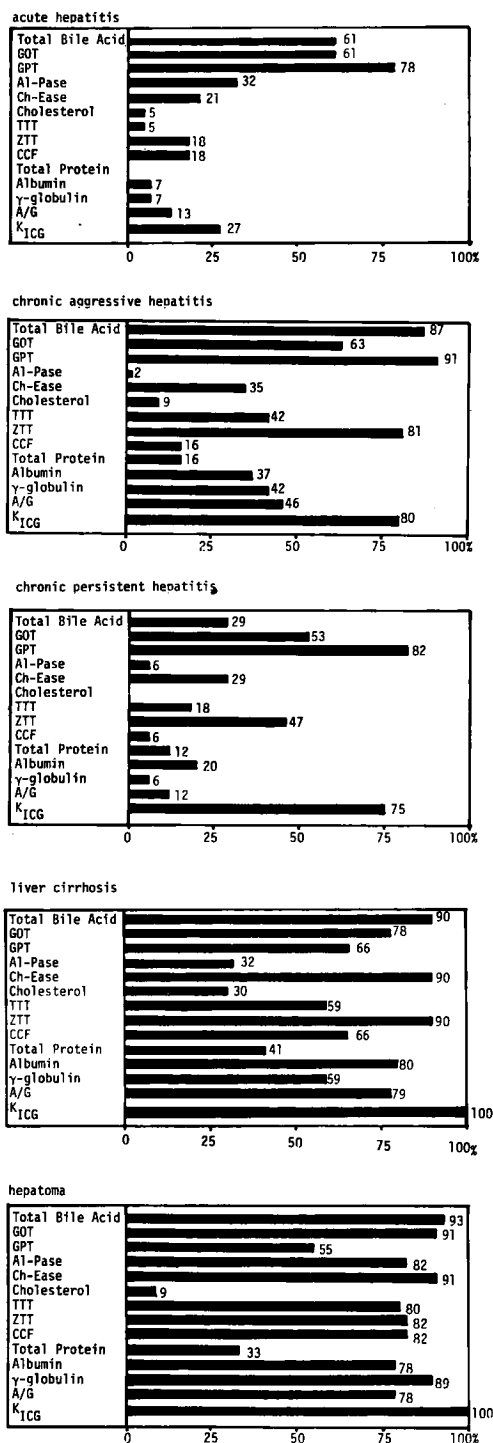
A:chronic aggressive hepatitis

B:chronic persistent hepatitis

No significant correlation between total bile acid concentration and GOT or GPT.

Abbreviations were see text.

Fig. 2. PERCENT OF ABNORMALITY OF TOTAL BILE ACID AND OTHER LIVER FUNCTION TESTS IN VARIOUS LIVER DISEASIS



の相関がみられた。肝硬変症では、TTT と正の相関を、また Ch-Ease, Alb および K_{ICG} と負の相関を認めた。原発性肝癌では、TTT, ZTT, CCF, γ -gl と正の相関を認め、Ch-Ease, cholesterol, Alb および K_{ICG} と負の相関を認めた。肝疾患全体として血清総胆汁酸濃度と各種肝機能検査成績との関連をみると、Al-Pase, TTT, ZTT, CCF, γ -gl と有意の正相関が、Ch-Ease, cholesterol, T.P., Alb, A/G, K_{ICG} と負の相関がみられた。

4) 血清総胆汁酸濃度ならびに各種肝機能検査成績の異常出現率

急性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、肝硬変症、原発性肝癌の5群にわけ、血清総胆汁酸濃度と各種肝機能検査成績の異常出現率をみたのが Fig 2 である。急性肝炎では、GPT の78%に続いて血清総胆汁酸濃度は GOT の61%と同じ異常率であった。慢性活動性肝炎では、GPT に続き87%の異常率を示した。慢性持続性肝炎では、異常率は29%と比較的低く、GOT, GPT, ZTT, K_{ICG} の異常率が高値を示した。肝硬変症では、K_{ICG} の異常率が高値を示した。肝硬変症では、K_{ICG} の100%に続き血清総胆汁酸濃度、Ch-Ease, TTT が90%の異常率を示し、transaminase より高値であった。原発性肝癌では、肝硬変症と同じく K_{ICG} の異常率は100%であり、ついで血清総胆汁酸濃度、GOT, Ch-Ease, γ -gl の順に高異常率を示した。

5) 血清総胆汁酸濃度と Bilirubin 分画, M.R. との関連

急性肝炎18例、慢性活動性肝炎10例、慢性持続性肝炎9例、肝硬変症13例、原発性肝癌14例について bilirubin 分画と M.R. を測定し、血清総胆汁酸濃度との関連を求めたものが Table 3 である。慢性持続性肝炎で ester 型 bilirubin と正の相関が、また M.R. と負の相関がみられ、慢性肝炎全体では、総 bilirubin と正の相関がみられた。原発性肝癌では、総 bilirubin と正の相関がみられた。肝疾患全体では、総 bilirubin, 間接 bilirubin, 塩型 bilirubin と正の相関がみられ、M.R. と負の相関がみられた。

6) 血清総胆汁酸濃度と肝生検組織像との関連 肝組織像と血清総胆汁酸濃度との関連は、

Table 3. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN TOTAL BILE ACID CONCENTRATION AND BILIRUBIN

	n	total -bili.	indirect -bili.	salt-form -bili.	ester-form -bili.	molar ratio
acute hepatitis	18					
chronic hepatitis	A 10					
	B 9				0.81**	-0.91**
total	19	0.36*				
liver cirrhosis	13					
hepatoma	14	0.59*				
total	64	0.24*	0.22*	0.34*		-0.35*

A:chronic aggressive hepatitis B:chronic persistent hepatitis
bili:bilirubin molar ratio:molar ratio of glucuronic acid to ester-form bilirubin
*P<0.05 **P<0.01

Table 4. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN TOTAL BILE ACID CONCENTRATION AND HISTOLOGICAL APPEARANCE

patients	chronic hepatitis aggressive persistent	n=15 n=10 n= 5	liver cirrhosis	n=12
1)swelling and increased number of Kupffer cell				0.40*
2)destruction of limiting plate				0.49*
3)proliferation of collagen fiber				0.66**
4)cell infiltration, destruction of limiting plate				0.61**
5)proliferation of collagen and elastic fiber				0.61**
6)distortion of lobular architecture				0.51**
7)cell infiltration, destruction of limiting plate, distortion of lobular architecture				0.64**
8)proliferation of collagen and elastic fiber, distortion of lobular architecture				0.62**
9)cell infiltration, destruction of limiting plate, proliferation of collagen and elastic fiber, distortion of lobular architecture				0.67**

p* <0.05 p** <0.01

Table 4 のとおりで、星細胞の肥大と増殖、限界層破壊、膠原線維の増殖、小葉変形と改築とにそれぞれ有意の相関がみられ、さらにこれらの項目を組合せることによりさらに高い相関関係が認められた。

総括ならびに考察

血清胆汁酸には、amino 酸抱合以外に硫酸抱合型¹¹⁾、glucuron 酸抱合型¹²⁾があり、従来多くの報告⁶⁾⁷⁾は加水分解を行っていないので酵素を

用いる測定法では後 2 者はいずれも測定されない。そこで加水分解を行い血清総胆汁酸を測定し検討した。加水分解を行った後の健康人血清総胆汁酸濃度は $1.9 \pm 1.2 \gamma/ml$ であり正常値は $5.0 \gamma/ml$ 以下と考えられた。従来の $1 \sim 2 \gamma/ml$ とする報告¹³⁾よりや、高いが、これは加水分解することにより抱合型胆汁酸が遊離化されたためと考えられた。

肝疾患時の血清総胆汁酸濃度

慢性肝炎では活動型が持続型に比し有意の高

値を示し、Kormanら⁴⁾の成績を支持するものであったが、持続型でも高値を示すものもあり、また活動型に進行するとその値が上昇するかについては明らかにしえなかった。肝硬変症は、慢性肝炎よりさらに高値を示し、平均13.3 γ /mlであったがこれはJavittら¹³⁾の15.57 γ /mlとほぼ等しい値であり、Makinoら²⁾の26.23 γ /mlより低値であった。これらの違いは、肝硬変症のstageによる差と思われた。

肝機能検査と血清総胆汁酸およびその異常率
血清総胆汁酸濃度と肝機能検査成績との関連について赤松ら¹⁴⁾は、急性肝炎極期ではGOT, GPT, 回復期ではAl-Pase, LAP, γ -GTP, 慢性肝炎活動型ではcholesterol, Ch-Ease, KicG, 肝硬変症では血清総bilirubinとの相関を認め、教室西原¹⁵⁾は、黄疸時での血清総胆汁酸濃度と肝機能検査成績との関連をみた結果、急性肝炎、慢性肝炎では一定の関係はみられず、肝硬変症でGPT, ZTT, との相関がみられ、肝疾患全体としてGPT, cholesterolとの間に相関がみられたという、一般に血清胆汁酸濃度は、腸管よりの吸収、肝血流、肝細胞の取込みと排泄のバランスの上になりたっていると考えられる。したがって著者の成績は急性肝炎では血清総胆汁酸濃度とGOT, GPT, との間に相関はなかったが、異常出現率はともに高値であり肝細胞壊死との関連を示唆するものであった。肝硬変症では、KicGと負の相関がみられ肝血流との関連が示唆された。肝疾患全体では、Ch-Ease, Alb, KicGと良い相関がみられたことは無黄疸時の肝疾患では、血清総胆汁酸はAlbの合成能、あるいは細胞の全体機能の表現ともいえるCh-Ease, 肝血流量を示すKicGと密接な関係があることが示された。血清胆汁酸測定は肝疾患における最も鋭敏な指標の1つであるとの多くの報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。そこで疾患別に血清総胆汁酸濃度、各肝機能検査成績の異常出現率をみると、急性肝炎ではGPTに次ぐ陽性率(61%)であり肝細胞壊死との関連が推測された。慢性活動性肝炎では、GPT, ZTT, KicGとほぼ同程度の異常率(87%)が認められたが反面、持続型では29%と活動型に比較して臨床的意義は低いと考えられる。肝硬変症と原発性肝癌では、異常率は90%, 93%

であったが、これらの疾患では他の肝機能検査成績も異常率が高く、特に血清総胆汁酸測定がすぐれているとは考えられないようである。Koplowitzら¹⁹⁾は、肝疾患26例で食後2時間の血清総胆汁酸濃度の異常と他の諸種肝機能検査の異常率とを比較し、前者は100%の異常がみられ他の検査よりも有用であるとしている。しかし空腹時血清で測定した著者の成績では100%異常率を示す疾患はないが、慢性肝炎で血清総胆汁酸濃度の高い場合は活動型である可能性が高いと言える。これはKormanら⁴⁾の成績と一致するものであるが、血清総胆汁酸がtransaminaseの上昇に先立って上昇するか否かは明らかにしえなかった。

血清総胆汁酸濃度と各Bilirubin分画, M.R.との関連

血清胆汁酸と血清bilirubin量との関係はSherlockら¹⁾, Osbornら²⁰⁾は、閉塞性黄疸では明らかな正の相関を示し、真下ら²¹⁾も同様の結果を得、また彼等は肝硬変症では相関が強く急性肝炎の場合には関係が認められないとしている。またFausaら²²⁾は、胆汁うっ滞状態や肝実質障害時にも血清bilirubinと胆汁酸は相関するとしている。Nealeら³⁾, 平山ら²³⁾は、急性肝炎の経過中に胆汁酸とbilirubinはほぼ平行して推移し、かつ前者の方がより早く変動するとしている。一方、赤松ら¹⁴⁾は、胆汁酸とbilirubinは必ずしも一定のパターンで変動するものではないとしている。この様に肝疾患時の血清胆汁酸とbilirubinとの関連は報告者により異なることから、bilirubinの質的变化と胆汁酸との関連を各bilirubin分画ならびにM.R.との面より比較検討することが必要と思われる。教室西原¹⁵⁾は、黄疸期において血清総胆汁酸濃度は、塩型, ester型bilirubinと正の, M.R.と負の相関があるとしている。無黄疸期における著者の成績は、肝疾患全体として、総, 間接・塩型bilirubinと低いながら正の相関が、M.R.と負の相関がみられた。このことより血清胆汁酸とbilirubinは平行して変動する場合が多いと考えられる。またM.R.と逆相関することは血清胆汁酸測定が肝microsomeのよい示標となると思われた。

血清胆汁酸と肝組織像

肝実質細胞障害が進展するにつれて血清総胆汁酸濃度の上昇がみられ Scherlock ら¹⁾、大貫ら⁵⁾の成績と一致した。すなわち肝硬変症で KICG と胆汁酸濃度との間に関連がみられたが、肝組織所見との対比でも肝実質障害を裏付ける限界層破壊、小葉の変形と改築、星細胞の肥大、増殖と血清総胆汁酸とが関連した。小葉構造の変化すなわち肝実質細胞の減少とともに血流の影響もあると考えられた。また慢性活動性肝炎が慢性持続性肝炎に比し血清総胆汁酸濃度が高かったが、これらの例では教室西原¹⁵⁾の、肝細胞の増殖、星細胞の肥大・増殖例に多いとの報告と一致する。すなわち、慢性肝炎では炎症症状にかなり関連すると考えられた。

以上のごとく血清胆汁酸濃度は肝疾患の時期によりまた組織の変化の程度により、その上昇の機序となる要因は異なることが明らかとなった。従ってその臨床的意義は大きいと考えられた。

結 論

無黄疸肝疾患で血清総胆汁酸濃度を酵素蛍光法で測定し、各種肝機能検査、Bilirubin 分画、肝組織像との関連を検討し次の結論を得た。

1) 血清総胆汁酸濃度は急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変症の順に高値を示した。慢性肝炎では持続型に比較して活動型が有意の高値を示した。

2) 血清総胆汁酸濃度と各種機能検査成績との間に有意の相関がみられたのは、慢性肝炎で Ch-Ease, Alb と負の、肝硬変症で TTT と正の、Ch-Ease, Alb, KICG と負の、原発性肝癌で、TTT, ZTT, CCF, γ -gl と正の、Ch-Ease, chole-

sterol, Alb, KICG と負の相関がみられ、肝疾患全体では、Al-Pase, TTT, ZTT, CCF, γ -gl. と正の、Ch-Ease, cholesterol, T.P. Alb, A/G, KICG と負の相関がみられた。

3) 血清総胆汁酸濃度の異常率出現頻度は、急性肝炎で GPT に続き GOT と同率で第2位であり、慢性肝炎活動型では GPT に続き第2位、持続型では GPT, KICG, GOT, ZTT に続き第5位であり、肝硬変症では KICG に続き cholesterol, ZTT と同率で第2位であり、原発性肝癌では KICG に続き第2位であった。また全体では、原発性肝癌、肝硬変症、慢性活動性肝炎、急性肝炎、慢性持続性肝炎の順に高異常率を示した。

4) 血清総胆汁酸濃度と bilirubin 分画に有意の相関がみられたものは、慢性持続性肝炎で、ester 型 bilirubin と正の、M.R. と負の相関が、慢性肝炎全体で総 bilirubin と正の相関があり、肝疾患全体では、総、直接、塩型 bilirubin と正の、M.R. と負の相関がみられた。

5) 血清総胆汁酸濃度と肝組織像との関連では、慢性肝炎、肝硬変症において、星細胞の肥大と増殖、限界層破壊、膠原線維の増殖、小葉の変形と改築にそれぞれ有意の相関があり、また細胞浸潤を加えた上記の組織変化との組合せとも有意の相関がみられた。

稿を終るにあたり御指導と御校閲をいただいた長島秀夫教授および近藤忠亮講師に深謝いたします。

本論文の要旨は第28回日本消化器病学会中国四国地方会（昭和52年、徳島）ならびに、第64回日本消化器病学会総会（昭和53年、札幌）において発表した。

文 献

1. Sherlock, S. and Walsche, V.: Blood cholate in normal subjects and liver disease. *Clin. Sci.* 6, 223—234, 1948.
2. Makino, I., Nakagawa, S. and Mashimo, K.: Conjugated and unconjugated serum bile acid levels in patients with hepatobiliary diseases. *Gastroenterology* 56, 1033—1039, 1969.
3. Neale, G., Lewis, B., Wearer, V. and Panveliwalla, D.: Serum bile acids in liver disease. *Gut* 12, 145—152, 1971.
4. Korman, M.G., Hoffman, A.F. and Summerskill, W.H.J.: Assesment of activity in chronic active liver disease. *N. Engl. J. Med.* 290, 1399—1402, 1974.
- 5) 大貫啓三, 岩下貞厚: 肝疾患における血清胆汁酸と肝組織像との対比. 日消会誌, 75, 389—390, 1978.
6. Murphy, G.M., Billing, B.H. and Baron, D.N.: A fluorometric and enzymatic method for the estimation of serum total bile acids. *J. Clin. Pathol.* 23, 594—598, 1970.
7. Iwata, T. and Yamasaki, K.: Enzymatic determination and thin layer chromatography of bile acids in blood. *J. Biochem.* 56, 424—431, 1964.
8. 西原孝雄: 肝疾患時の胆汁酸と Bilirubin に関する研究. 第一編, 岡山医学会誌, 91, 611—624, 1979.
9. 原 嘉之: 胆汁色素に関する研究. 第一編, 生体 Bilirubin 各分画の chloroform 抽出性並びに定量法について. 医学研究, 22, 536—550, 1950.
10. 石館守三, 中島暉躬, 渡辺光夫: 第4回グルクロン酸研究会報告集. P5—8, 1958.
11. 牧野 勲, 中川昌一: 胆汁酸の抱合・排泄“とくに硫酸抱合型”代謝, 10, 1080—1089, 1973.
12. Fröhling, W. and Stiehl, A.: Bile salt glucuronides: Identification and quantitative analysis in the urine of patients with cholestasis. *Eur. J. Clin. Invest.* 6, 67—74, 1976.
13. Javitt, N.B.: Bile acids and hepatobiliary disease. In *Diseases of the Liver*, ed. L.J.B. Schiff., Lippincott Co., Philadelphia. Tronto, p.111—145, 1975.
14. 赤松興一, 田中 昭, 武田和久: 酵素法による血清胆汁酸について. 日消会誌, 74, 340—350, 1977.
15. 西原孝雄: 肝疾患時の胆汁酸と Bilirubin に関する研究. 第二編 肝疾患時における血清中胆汁酸と Bilirubin 3分画の臨床的意義. 岡山医学会誌, 91, 625—635, 1979.
16. Barnes, S., Gallo, G.A., Trash, D.B. and Morris, J.S.: Diagnostic value of serum bile acid estimations in liver disease. *J. Clin. Pathol.* 28, 506—509, 1975.
17. Frosch, B., and Wagener, H.: Quantitative determination of conjugated bile acids in serum in acute hepatitis. *Nature* 213, 404—405, 1967.
18. Issacs, P.E.T., Iser, J.H., Murphy, G.M., and Dowling, R.H.: Serum bile acids (SBA's) and plasma bile acid disappearance (PBAD) as tests of liver function: a study in controls, patients with liver disease and gallstone patients before and after chenodeoxycholic acid (CDCA) treatment. *Gut (Abstract)* 17, 822, 1976.
19. Koplowitz, N. and Javitt, N.B.: Postprandial serum bile acid for the detection of hepatobiliary disease. *J. Am. Med. Assoc. (J. A. M. A.)* 225, 292—293, 1973.
20. Osborn, E.C., daSilva, L.C. and Sherlock, S.: Serum bile acid levels in liver disease. *Lancet* 2, 1049—1053, 1959.
21. 真下啓明, 中川昌一, 石谷 孝, 牧野 勲: 血中胆汁酸について. 最新医学, 24, 615—627, 1969.
22. Fausa, O., and Gjone, E.: Serum bile acid concentrations in patients with liver disease. *Scand. J. Gastroenterot.* 11, 535—543, 1976.
23. 平山千里, 川崎寛中, 古賀俊逸, 入佐俊武, 有林勝彦, 中村正憲, 坂口正剛: 肝疾患における血清胆汁酸の診断的意義. 肝臓, 16, 851—858, 1975.

Studies on bile acid and bilirubin in liver disease

Part 1. Clinical significance of serum bile acid in various liver diseases

Yasusuke ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. H. Nagashima)

Serum total bile acid concentration in unicteric liver diseases was measured by enzymatic-fluorometry, and the relation among serum total bile acid concentration and non-specific liver function tests, bilirubin fractions and liver biopsy specimen was evaluated.

The following results were obtained. 1) Serum total bile acid concentration was elevated in the order of acute hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis. Significant elevation was observed in chronic aggressive hepatitis more than in chronic persistent hepatitis. 2) Significant correlation among serum total bile acid concentration and non-specific liver function tests were as follow, Ch-Ease and albumin in chronic hepatitis, TTT, Ch-Ease, albumin and K_{ICG} in liver cirrhosis, TTT, ZTT, CCF, γ -globulin, Ch-Ease, cholesterol, albumin and K_{ICG} in primary hepatoma, all examined tests except GOT & GPT were correlated with serum total bile acid concentration in total cases. 3) Abnormality of serum total bile acid concentration in acute hepatitis and in chronic aggressive hepatitis were second to GPT, in chronic persistent hepatitis fifth in order to GPT, K_{ICG}, GOT and ZTT, and in liver cirrhosis, second following K_{ICG}. In total, the abnormality was increased in order of primary hepatoma, liver cirrhosis, chronic aggressive hepatitis, acute hepatitis and chronic persistent hepatitis. 4) Significant correlations among serum total bile acid concentration and bilirubin fractions were with ester-form bilirubin and the molar ratio of glucuronic acid to ester-form bilirubin (M.R.) in chronic persistent hepatitis, with total bilirubin in chronic hepatitis and primary hepatoma. In all cases, total bilirubin, direct bilirubin and M.R. correlated with serum total bile acid concentration. 5) In chronic hepatitis and liver cirrhosis, there was good correlation among serum total bile acid concentration and histological appearance, that is, swelling and increased number of Kupffer cell, destruction of limiting plate, proliferation of collagen and elastic fiber, cell infiltration and distortion of lobular architecture.