

学位論文題名

早期産児における尿中総胆汁酸の発達の推移

学位論文内容の要旨

【はじめに】

胆汁酸は、肝細胞においてコレステロールから生合成された後、十二指腸へ分泌され脂肪の消化吸収に重要な役割を果たしている。一方、新生児肝・胆道系疾患や先天性代謝異常症患者の体液及び分泌物中より種々の異常胆汁酸および胆汁アルコールが見いだされ、これらを指標とした臨床的診断法の開発が進められている。しかしながら胎児期から新生児期における胆汁酸代謝の詳細については未だ不明な点が多い。

近年、新生児の尿中に 1β -水酸化胆汁酸が多量に存在することが見いだされ、成人の組成と大きく異なることが明らかにされた。 1β -水酸化胆汁酸には、 1β -水酸化コール酸あるいは 1β -水酸化ケノデオキシコール酸などがある。本研究においては、このうち 1β -水酸化コール酸の早期産児における発達の推移を明らかにし、今後の臨床診断に応用することを目的とした。

【対象と方法】

肝・胆道系疾患を認めない早期産児(在胎25週3日~36週6日・平均31週1日)118名の随時尿を試料として、Maharaらの方法で処理後、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー(GC-MS)により胆汁酸定量分析を施行し、尿中総胆汁酸ならびに 1β -水酸化コール酸を測定し、尿中総胆汁酸に対する 1β -水酸化コール酸の割合(urinary 1β -hydroxylated cholic acid/total bile acid ratio 以下 u CA- 1β -ol/TBA)を算出した。また、尿は原則として修正-13週(在胎相当27週)、-10週、-7週、-5週、-4週、-2週、0週、20週、30週、40週、60週、80週および110週に採取したものとした。ここでは、早期産児それぞれの出生時在胎週数が異なるため、採尿した週を修正週に統一し、修正0週以前は修正-(マイナス)週とした。尚、対象となった早期産児の主なる栄養源は母乳であり、経口あるいは栄養カテーテルにより可能な限り早期に授乳を開始した。

【結 果】

早期産児118名の u CA- 1β -ol/TBA(%)について測定しえた各修正週数における平均値および標準偏差は、出生後速やかに増加傾向を示し修正0週で50%前後に達した。その後は発達に伴い減少傾向を呈した。すなわち、修正-13週で $9.3 \pm 7.4\%$ 、修正-10週には $27.3 \pm 10.4\%$ 、修正-5週では $38.2 \pm 10.0\%$ と増加し、修正0週の $47.2 \pm 11.8\%$ を最高値とし

て、それ以降は、修正20週で $18.4 \pm 7.0\%$ と減少し、修正30週は $10.2 \pm 5.8\%$ 、修正40週には $6.6 \pm 5.0\%$ 、修正80週では $3.2 \pm 2.8\%$ 、更に修正110週では $0.8 \pm 0.4\%$ と検出すら困難であった。また、増加の傾向は出生から修正0週までは一様に急激であった。減少の傾向は修正0週から40週までは急激であり、その後は緩徐になる傾向が認められた。

次に出生時在胎週数別 u CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移を比較するために出生時在胎25~27週、28~30週、31~33週、34~36週と4グループに分けて個々の値を平均し推移を検討した。どのグループも出生後速やかに増加傾向を呈し、修正0週からは減少傾向を呈した。また、早期産であればあるほど出生後比較的初期の u CA- 1β -ol/TBA (%) は低値であった。すなわち、出生時在胎25~27週グループの平均は9.3%、28~30週では23.9%、31~33週は29.6%、34~36週では40.9%であった。尚、出生時在胎週数に関わりなく修正0週から80週における推移は、ほぼ同様な傾向であった。

次に出生時体重別に u CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移を比較するために出生時体重が1000g未満 (Extremely low birth weight 以下 ELBW)、1000~1499g (Very low birth weight 以下 VLBW)、1500~2499g (Low birth weight 以下 LBW) と3グループに分けてその平均値の推移を検討した。各グループ共に、ほぼ同様に出生後速やかに増加傾向を呈し、修正0週からは減少傾向を呈した。

次に u CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移について性差を比較した。男女共に出生後速やかに増加を開始し、修正0週には50%前後に達した。その後は減少傾向を呈したが、全経過を通して u CA- 1β -ol/TBA (%) は女子の方が高値となる傾向が認められた。

次に u CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移について出生時体重がsmall-for-gestational-age (以下 SGA) の場合とappropriate-for-gestational-age (以下 AGA) の場合での比較をした。AGA、SGA共にほぼ同様な傾向を呈した。

【考 察】

早期産児における u CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移は、出生後速やかに増加を開始し修正0週で50%前後となり、それ以降は急激な減少傾向を呈し、修正40週には10%以下となり、その後も緩徐な減少を呈した。但し、出生時在胎週数に差がある場合は、早期産であればあるほど出生後比較的初期の u CA- 1β -ol/TBA (%) は低値であった。更に、修正0週から110週までの u CA- 1β -ol/TBA (%) は、出生時在胎週数に差があっても、更にはLBW、VLBWおよびELBWなど出生時体重に差があっても関わりなく各々ほぼ同値になる傾向があると考えられた。このことは出生時の在胎週数別および体重別に見て修正0週からの発達の推移に相違はないことを意味する。また、性差についても男女共に週数の経過にしたがい同様の増加減少傾向を呈したが、全経過を通して u CA- 1β -ol/TBA (%) は女子の方が高値となる傾向が認められた。しかし、その理由は未だ不明であり、今後の検討課題である。

また、低出生体重児においては、AGAあるいはSGAであるかにより、血清総胆汁酸と蛋白投与との関係については差異を認めると考えられている。本研究においては、そ

それぞれの群において、ほぼ同様な栄養条件下にあったためか、今回対象となった早期産児におけるAGAとSGAの μ CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移については、共にほぼ同様な傾向を呈したと考えられる。

早期産児の新生児期における μ CA- 1β -ol/TBA (%) 推移は、出生時在胎週数が異なると推移のパターンが多少異なり、早期産であればあるほど出生後比較的初期の μ CA- 1β -ol/TBA (%) は低値であり、その後は発達に伴い増加傾向を示すことが確認された。これは、出生直後より自力で急速に胆汁酸を体外に排泄する必要性があるため、 1β -水酸化反応が活性化される結果、早期産であればあるほど早く 1β -水酸化コール酸の排泄が増加するため出生時在胎週数が異なると推移のパターンも異なるものと推測される。この後、早期産児の乳幼児期には、発達に伴い 1β -水酸化反応が活性化される必要性が徐々に無くなり成人の胆汁酸排泄機構に近づくものと考えられ、その状態に到達した後は出生時在胎週数が異なってもほぼ同様の推移をたどるものと推測される。

1β -水酸化コール酸の生理的意義については今なお未解決である。胆汁酸の体外排泄促進のために 1β -水酸化反応が活性化される必要があるとする仮説は興味深いものであり、水酸化反応により極性を高めることで胆汁酸を排泄しやすい形とするための生体反応のひとつであると考えられる。本研究により、早期産児における μ CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移に関する傾向が把握された。今後は更に、満期産児の推移をも踏まえたうえで、胆道閉鎖症および乳児肝炎など各種肝・胆道系疾患における μ CA- 1β -ol/TBA (%) をも詳細に検討していくことにより、本法を用いた胆汁酸の解析が臨床診断のうえで有用な指標になり得るものと期待される。

【結 論】

早期産児における μ CA- 1β -ol/TBA (%) についての発達の推移を検討した。

1. その推移は出生後速やかに増加を始め、修正0週で50%前後に達した。その後は発達に伴い減少傾向を呈し修正40週では10%以下であった。出生後から修正0週までの増加の傾向は急激であった。減少の傾向は修正0週から40週までは急激に、その後は緩徐なものであった。
2. 早期産であればあるほど出生後比較的初期の μ CA- 1β -ol/TBA (%) は低値であった。
3. 出生時在胎週数、出生時体重、およびSGAあるいはAGAの早期産児などに関わりなく出生から修正110週における μ CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移は、ほぼ同様な傾向であった。
4. 男女共に出生から修正110週における μ CA- 1β -ol/TBA (%) の発達の推移は、ほぼ同様の傾向であるが、全経過を通して μ CA- 1β -ol/TBA (%) は女子の方が高値となる傾向が認められた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 本 脩 三
副 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 内 野 純 一

学 位 論 文 題 名

早期産児における尿中総胆汁酸の発達の推移

胆汁酸は、脂肪の消化吸収に重要な役割を果たしているが、胎児期から新生児期における胆汁酸代謝の詳細については未だ不明な点が多い。近年、新生児の尿中に 1β -水酸化胆汁酸が多量に存在することが見出され、成人の組成と大きく異なることが明らかにされた。この物質には、 1β -水酸化コール酸と 1β -水酸化ケノデオキシコール酸などがあるが、日向氏の今回の研究は、このうち 1β -水酸化コール酸の早期産児における発達の推移を明らかにし、今後の臨床診断に応用することを目的としたものである。

肝・胆道系疾患を認めない早期産児（在胎25週3日～36週6日）118名の随時尿を試料として、Maharaらの方法で処理後、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー(GC-MS)により胆汁酸を定量、尿中総胆汁酸ならびに 1β -水酸化コール酸の測定と、尿中総胆汁酸に対する 1β -水酸化コール酸の割合($u\ CA-1\beta-ol/TBA$)を算出した。その結果、早期産児における $u\ CA-1\beta-ol/TBA$ (%)の発達の推移は、出生後速やかに増加を開始し、修正0週で50%前後となり、それ以降は急激な減少傾向を呈し、修正40週には10%以下となり、その後も緩徐な減少を呈することが確認された。但し、出生時在胎週数に差がある場合は、早期産であればあるほど出生後比較的初期の $u\ CA-1\beta-ol/TBA$ (%)は低値であった。また、修正0週から110週までの $u\ CA-1\beta-ol/TBA$ (%)の推移は、出生時在胎週数に差があっても、更に出生時体重に差があっても関わりなく同様な傾向を呈することも確認された。更に、出生時体重がsmall-for-gestational-ageの場合とappropriate-for-gestational-ageの場合でも、共にほぼ同様な傾向を呈することが確認された。

早期産児の新生児期における $u\ CA-1\beta-ol/TBA$ (%)の推移は、出生時在胎週数が異ると推移のパターンが多少異り、早期産であればあるほど出生後比較的初期の $u\ CA-1\beta-ol/TBA$ (%)は低値であり、その後は発達に伴い増加傾向を

示すことが確認された。これは、出生直後より自力で急速に胆汁酸を体外に排泄する必要があるため、 1β -水酸化反応が活性化される結果、早期産であればあるほど早く 1β -水酸化コール酸の排泄量が増加するので出生時在胎週数が異ると推移のパターンも異なるものと推測される。この後、早期産児の乳幼児期には、発達に伴い 1β -水酸化反応が活性化される必要性が徐々に無くなり成人の胆汁酸排泄機構に近づくものと考えられ、その状態に到達した後は出生時在胎週数が異ってもほぼ同様の推移をたどるものと推測された。

1β -水酸化コール酸の生理的意義については今なお未解決であるが、 1β -水酸化反応が活性化されるのは水酸化反応により極性を高めることで胆汁酸を排泄しやすい形とするための生体反応のひとつであると考えることができる。このような生理的意義へのプラス α もさること乍ら、この研究により、早期産児における $u\text{ CA-}1\beta\text{-ol/TBA}(\%)$ の発達の推移に関する傾向が把握されたことは、胆道閉鎖症および乳児肝炎など各種肝・胆道系疾患における $u\text{ CA-}1\beta\text{-ol/TBA}(\%)$ の動態を知り、それらの結果を臨床診断に応用していく上で極めて有用な指標となりうるものであり学位に値する成果と考えられた。口頭発表時に副査の内野、小林両教授並びに寺沢教授との間で各数問の質疑が交わされ、且つ又後日副査の両教授により個別に時間をとって具体的な審査が行われたがいずれも研究成果が評価され、合格と判定された。