

●ビリルビンの起源(ビリルビン生成 図1)

ビリルビンは不溶性の高分子物質で、精製品は赤褐色をしている。単独では水に溶けず、蛋白質と結合したり、胆汁酸に抱合され可溶性となって体内に存在している。

その起源は赤血球中のヘムである。ヘムは4つのN基五員環構造が、中心の鉄イオンを囲みヘム鉄を作っている。ヘム鉄にグロビン蛋白が結合したものがヘモグロビン、鉄イオンが酸素と結合し酸素運搬を担っている。

赤血球の寿命が来ると、赤血球膜が破れヘモグロビンが流出する。溶血である。溶血後に鉄イオンは放出再利用されるが、ヘムは分解排泄される。ヘムオキシゲナーゼで酵素分解されビリルビンになる。ビリルビンは不溶性のため、即座に血中アルブミンと結合して血液中を肝臓に移動し処理される。

●ビリルビンの胆汁排泄経路(図2)

肝臓では、アルブミン結合を解除し、胆汁酸(グルクロン酸)抱合されて胆汁中に排泄される。この一連の過程は血管→肝細胞→胆管の移送で起こるため、肝細胞内外の移送や処理が障害されれば、障害される部位により、抱合前後のビリルビンが混在して血中に逸脱する。さらに抱合後、胆汁中に分泌された後も、胆管閉塞があれば胆管内圧により、そのままの抱合型ビリルビンが血中に逸脱する。

最終の排泄形態は「抱合」で「結合」ではない。抱合は結合と違い容易に脱抱合される。一旦脱抱合されれば、再び不溶性のビリルビンが遊離し、胆汁中のCaイオンを結合してビリルビンCaとなり、胆管内で沈殿物が誕生する<sup>1)</sup>。これが胆石となり新たな問題を発生させる。

●直接ビリルビンと間接ビリルビン

ビリルビン自体は不溶性の物質であり、生成から排泄まで変わらない。直接と間接とは、測定(アゾ色素法)時に「無処理で直接測れる」か「一手間アルコール処置が必要で直接測れない」かの違いでの呼称である。胆汁中排泄のために抱合されたものが「直接」、それ以外は「間接」と考えると理解しやすい。

直接と間接は抱合前後の違いを示し、血中に逸脱するビリルビンは、どちらかが100%を占めることはない。それ故、高ビリルビン血症は、多くを占める方を「優位」と呼んでいる。一般に間接ビリルビン優位は溶血から肝臓運搬までの原因、直接ビリルビン優位は、肝内から胆汁排泄までに原因がある。

●ビリルビン代謝から黄疸分類を考える(図3)

ビリルビンの代謝中にビリルビンが血中逸脱して、皮膚黄染の症状として現れたものが「黄疸」である。ビリルビン代謝経路と黄疸の関係を図3に示す。溶血亢進でビリルビン処理が追いつかず、間接ビリルビンが血中逸脱したものが溶血性黄疸。アルブミン結合したビリルビンの肝内への取込み力が生まれつき弱いため、間接ビリルビン優位に血中逸脱が起こるのが体質性黄疸。肝内取込後胆汁中排泄までに、薬剤・ウイルスなどの肝細胞障害や、抱合・移送障害で、抱合前後の両ビリルビンが血中逸脱し混在するのが肝障害性黄疸、胆汁うっ滞型黄疸。直接抱合型ビリルビンとして胆汁中に分泌された後、排泄路の閉塞で胆管内圧の上昇により、胆汁中の直接ビリルビンが血中逸脱するのが閉塞性黄疸。臨床の黄疸では、癌や胆石などによる閉塞性黄疸が最多である。

今回ビリルビン代謝から黄疸種類に言及した。病態理解の重症性を伝えるとともに、臨床医学は分類ありきではないことを力説したい。

図1 ヘムからビリルビンの生成

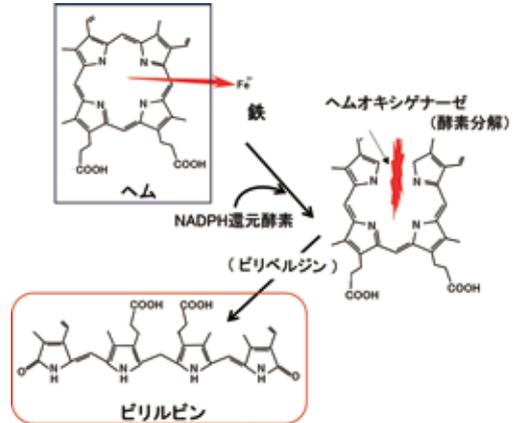
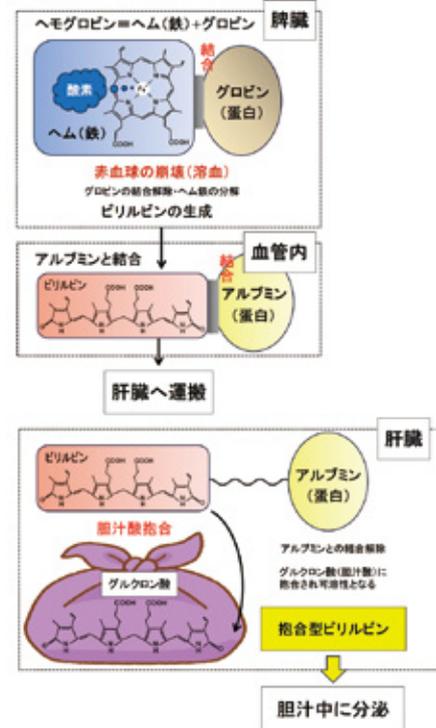


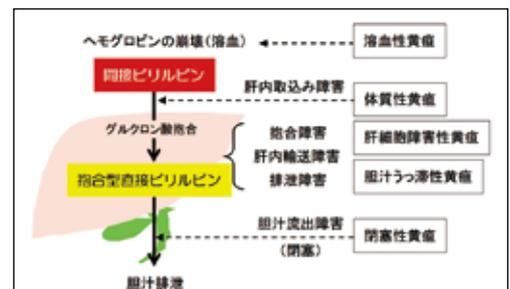
図2 ビリルビンの胆汁排泄経路



直接: 無処理で直接測れるもの(アゾ色素法)  
間接: アルコール前処理がないと直接測れないもの

非抱合型: 肝臓に到達する前でグルクロン酸抱合されていないもの  
抱合型: 肝臓でグルクロン酸抱合された後に胆汁中に含まれるもの  
非抱合型=間接=溶血など肝臓以前に抱合自体の原因  
抱合型=直接=肝細胞~胆管の肝処理と胆汁流路の原因

図3 ビリルビン代謝からみた黄疸分類



1) Maki T, Suzuki N: On mechanism of coagulation and solidification of gallstone ingredient in bile. Tohoku J. Med 84:259-273 1964