

# コレステロール系遺残結石に対する直接溶解剤としての テルペン系製剤に関する研究 第II報 臨床応用における諸問題の検討

福岡大学医学部第1外科  
五十君裕玄 志村秀彦  
九州大学医学部第1外科  
浜田建男 鎌田正博

## STUDIES ON THE DIRECT SOLUBILIZER FOR TERPENE PREPARATION FOR CHOLESTEROL RETAINED GALLSTONES

No. 2

(Especially about the Problems of Clinical Application)

Hirotsune IGIMI, M.D.\*, Tatsuo HAMADA, M.D.\*\*\*, Masahiro KAMATA,  
M.D.\*\*\* and Hidehiko SHIMURA, M.D.\*

\*First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

\*\*First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

胆石症に対する外科的治療が一般化している今日、外科医にとって全く不著名な「胆のう摘除後症候群」という医学用語が生まれた。術後の愁訴を症候群として取り扱われた例は他に見当らず、当然原因を明らかにして適切な治療が施行されなければならない。

著者らは本症候群のうち再手術をしなければならない症例の60~70%は術後遺残結石が原因になっていることに着目し、再手術以外の治療法について研究をすすめ、その一環としてコレステロール系遺残結石に対する仮称 GA-100という直接溶解剤を開発した。前報では臨床応用に至るまでの基礎実験を中心に報告したが、今回は最近までに60例の臨床経験をj得ることが出来たので、溶解効果と副作用の両面から検討を加えた。

索引用語 遺残結石, GA-100, d-limonene, CHR チューブ, ヘキサメタ燐酸ナトリウム。

### 序 論

コレステロール系(コ系)遺残結石に対する直接溶解剤として著者らはテルペン系の製剤を開発し、GA-100として1974年本誌上で報告した<sup>1)</sup>。

製剤の詳細は省くが、本剤はモノテルペン化合物のd-limoneneを主成分とするため、水溶液である胆汁とは分離し、結石表面との接触も期待し難いので、Tween系界面活性剤を少量混ざることによって胆汁との Emulsion を作り易い製剤とした。ついで毒性実験、代謝実

験および第1相臨床実験で安全性を確認し、さらに本剤使用時に必ず使用しなければならない耐油性の Epichlorohydrine Rubber 製医用チューブ(CHR チューブ)の開発をおこないいくつかの臨床例を含めて報告した。

開発当初、著者らは、遺残結石の大部分はおそらく肝内結石を含むビルビン系石であり、コ系遺残結石の頻度は極めて低いだろうと予想していたにもかかわらず、過去3年間(1973—1976, 5月)にこの直接溶解剤を使

用させていただいた症例のみで66例（データを得た例60）に達している。この事実は今日なお再手術が主なる治療法であると考えられている遺残結石の中でコ系遺残結石の発生頻度が決して少なくないことを物語るものであり、さらに近年コ系石の手術例数が増加の傾向にあるという報告<sup>9)</sup>と考えあわせれば、コ系遺残結石の問題は今後の胆道外科領域における大きな課題の1つと考えるべきであろう。

ところで、著者らは本剤使用による重篤な副作用や、後遺症などの経験はないが、失敗例についてみると約半数が初回注入時に上腹部および前胸部の痛みが主な原因で中止している。この事実を分析してみると、本剤自身の性質に起因するものと、使用法に問題があるものとに分けられる。

本剤の性質上問題とすべきことは、本剤がテルペンという芳香性をもった油性製剤であるということ、さらに軽度とはいえ局所刺激性を有するという事実である。

また、使用法として問題とすべきことは本剤が術後胆管ドレーンからの直接注入剤であり、術後胆管ドレーンから注入する造影剤以外に直接胆道系に注入する薬剤で一般に認められたものは現在まで存在しないということである。

以上、著者らが臨床応用の経験を重ねることによって生じてきた諸問題に検討を加えた結果、本剤を使用するにあたって慎重な適応決定を行い、かつ使用法を誤らなければ充分な溶解効果が期待できることを強調したい。

効果について

直接溶解剤の効果判定について当初は all or nothing の考え方で充分であるとしていたが、実際には溶解効果とは別に、胆道系に薬剤を注入するという物理的な効果も考えられ、最近の報告<sup>9)</sup>を見ても、注入圧によって結石が胆道系から十二指腸に排出されたと思われる症例もあり、仮にこのような効果を洗浄効果という言葉で表現すれば、著者らの症例のうちにも洗浄効果が主体をなすものが含まれている可能性はある。

しかしながら全ての症例について薬剤注入を著者らの手で行ったわけではないので、現時点で溶解効果と洗浄効果を分けて論ずることは難しく、表1~4に示すA, B, C, Dの各群に分類してみた。即ちA群は本薬剤GA-100の注入のみで全ての遺残結石が消失した26例、B群はGA-100によって明らかに遺残結石の溶解効果を認められたが、最終的には別の方法を用いた13例、C群はビリル

表1 A群：GA-100注入のみで遺残結石の消失をみた例

No	Name	Sex	Age	in vitro 溶解時間	遺残結石 存在部位	遺残個数		注入 回数	洗浄** 効果
						前	後		
1	J.K.	M	33	3時間以内	総胆管*	1	3		
2	M.S.	M	47	"	総胆管肝管	2	5		
3	T.N.	F	74	"	総胆管	1	8		
4	N.H.	M	70	"	"	1	8		○
5	E.Y.	M	42	"	"	1	5		
6	S.I.	F	36	3~6時間	"	4	13		
7	S.K.	F	51	"	"	3	5		
8	K.T.	F	33	"	左肝管	2	6		
9	Y.S.	F	31	"	総胆管	2	6		
10	E.T.	F	37	"	"	4	20		
11	F.O.	F	38	"	"	2	19		
12	A.W.	F	23	"	"	3	24		
13	M.N.	F	43	"	"	4	10		
14	T.T.	F	50	"	"	4	23		
15	Y.M.	M	50	"	"	1	4		
16	S.K.	F	28	"	"	6	5		
17	S.U.	M	47	"	左肝管	1	4		○
18	K.O.	F	72	"	総胆管	1	6		
19	K.Y.	F	54	"	"	1	8		○
20	S.I.	F	43	"	"	1	10		○
21	H.H.	F	46	"	"	4	13		
22	H.Y.	F	29	24時間以上	"	1	15		○
23	M.K.	F	24	不明	"	1	10		
24	S.N.	M	42	"	"	2	9		
25	F.H.	F	62	"	胆のう	2	4		
26	Y.A.	F	44	"	総胆管	1	13		

\* 総肝管も総胆管に含む

\*\* 洗浄効果も加味されたと考えられる症例

表2 B群：GA-100の溶解効果を認めたが最終的には他の方法によって治療した例

No	Name	Sex	Age	in vitro 溶解時間	遺残結石 存在部位	遺残個数		注入回数	最終処置
						前	後		
1	T.U.	F	49	3~6時間	総胆管	3	1	5	ソケット
2	Y.U.	F	54	"	"	3	1	51	"
3	T.N.	F	66	"	"	1	-	13	再手術
4	T.I.	F	68	"	"	2	-	7	ソケット
5	K.I.	F	59	"	"	5	2	36	"
6	T.M.	M	31	6~12時間	左肝管	4	3	18	"
7	R.F.	M	34	"	総胆管肝管	3	-	12	"
8	T.I.	F	54	"	"	6	3	20	再手術
9	T.Y.	M	36	"	"	7	2	8	経過観察
10	N.K.	F	53	"	総胆管	4	3	10	"
11	M.H.	F	27	不明	"	4	-	3	再手術
12	I.T.	M	42	"	"	1	-	25	手術
13	K.O.	F	21	"	胆のう	1	-	37	"

ビン系石（ビ系石）に対しキレート効果を持つ5%ヘキサメタ磷酸ナトリウム溶液（HMP）と併用して溶解効果を認めた8例、D群は無効13例である。

著者らが関与することができ、データを集め得た60例中何らかの効果を認め再手術なしに成功した症例数は42

表3 C群: GA-100と HMP を併用して溶解効果を認めた例

No	Name	Sex	Age	GA-100 in vitro 溶解時間	遺残結石存在部位	遺残個数	GA-100 注入回数	HMP 注入回数
1	K.A.	M	68	3~6時間	総胆管	1	2	10
2	K.U.	M	59	"	"	1	14	5
3	Y.K.	M	42	"	"	1	32	3
4	K.M.	F	39	12~24時間	"	2	3	13
5	K.A.	M	55	"	"	1	26	26
6	I.S.	M	36	24時間以上	左肝管	無数	32	45
7	T.M.	M	35	"	肝管	1	4	5
8	T.Y.	M	25	"	"	無数	17	23

表4 D群: 無効例

No	Name	Sex	Age	in vitro 溶解時間	遺残結石存在部位	遺残個数	注入回数
1	Y.T.	F	26	3時間以内	総胆管	1	1
2	K.K.	F	48	"	"	3	1
3	K.H.	F	39	3~6時間	"	2	3
4	M.N.	F	63	"	"	1	1
5	Y.Y.	F	30	"	"	1	1
6	K.K.	F	72	"	胆のう	1	2
7	T.M.	F	81	"	総胆管	1	4
8	T.W.	F	55	"	"	1	4
9	K.F.	F	27	24時間以上	"	1	18
10	T.J.	M	54	"	"	1	20
11	M.S.	F	50	不明	"	3	1
12	T.N.	M	65	"	"	1	26
13	K.I.	M	42	"	胆のう	8~10	5

他に有効例 2 } 詳細不明  
 無効例 4 }  
 Papillom 1  
 チューブ交換失敗 1  
 (五十君)

例で有効率70%にのぼっている。

A群: GA-100のみで溶解効果をみた症例について詳しく検討を加えると、A-4, A-17, A-19については遺残結石の径が小さく、GA-100の注入による物理的な圧力によって総胆管から十二指腸乳頭部を經由して結石が腸管内へ排出された可能性は大きく、いわゆる洗浄効果を加味して考えねばならない。このうち A-17, A-19にはそれぞれ4回目、8回目の GA-100注入後発作様の右季肋部痛があり、直後の胆道造影で結石が消失していたものである。

その他の例では GA-100注入後結石の縮小を示すレントゲン像を得ており、とくに嵌頓した結石を有していた

症例では嵌頓結石が最後に消失しており、その他の結石は溶解したと考える以外にない。このことは GA-100の注入が決して洗浄効果のみならず、溶解効果による結石の消失を促すものであることを証拠づけたものと考えている。

遺残結石に対する直接溶解剤の適応の有無を決めるにあたっては、ほとんどの症例において術中に遺残結石と同じ組成の結石が取り出されているはずであり、その結石を溶解剤に浸漬して、すなわち in vitro で効果判定をすべきであるということは、これまでも繰り返し強調してきたところである<sup>4)5)</sup>。著者らは小指頭大以下の結石を選んでそのままの形で小試験管内の GA-100, 10ml に投入し、37°Cに保って24時間観察を行い、3時間以内で溶解してしまうもの、3~6時間、6~12時間、12~24時間、また24時間たっても溶解しないものの5群に分類している。この際使用する結石は取り出した結石そのものを用いねば意味がなく、断面をみるために割を入れた結石では表面からだけの溶解効果を見ることができない。すなわち、断面からの溶解も加わるので、生体内で起こりうる溶解とは全く別のものを観察することになってしまう。また、結石を GA-100中に静かに浸漬しておく、見かけ上は全く変化していなくとも、試験管を振盪すると泥状に変化することがある。そのため各観察時間毎に振盪を加えて効果判定をしているが、判定基準は全く溶解してしまうか、泥状に変化した時のみ溶解効果ありと判断し固形残渣が存在する時は適応としない。

3時間以内で溶解してしまうものは結石のコレステロール含量が約95%以上で、ほとんど純粋なコレステロール結石といえる。3~6時間で溶解するものは70%以上コレステロールを含み、一般にコレステロール色素石灰石と呼ばれるものの大部分である。6時間以上たっても変化のないものはビリルビンやカルシウムの含量が多く、コレステロールの溶け出しはあっても固形残渣を認めるものが多い。

以上の分類法にしたがってA群の26例をみると3時間以内5例、3~6時間16例で、不明の4例を除くと大部分が試験管内溶解実験で6時間以内に溶解ないしは泥状に崩壊してしまった。しかも24時間以上かかった例では洗浄効果が加味された症例であることを考えると、GA-100の適応範囲を37°C in vitro で6時間以内に溶解効果を認めた症例に限定すべきではないかと考えている。

つぎに、注入回数と溶解効果について検討を加えるための表1の *in vitro* で6時間以内に溶解した21例についてみると、10回以上注入したほとんどの例では遺残結石の個数が多く、胆管ドレーン先端と結石の位置関係および注入回数との間に相関関係はないというデータを得た。そのため著者らが強調してきたような胆管ドレーンをCHRチューブと交換するにあたってチューブの先端をできるだけ結石に近づけ、高濃度のGA-100が接触するようにしなければならないという理論のうらづけは明らかではない。

このことからGA-100の比重(0.84)と胆汁の比重(1.01)の差を考えながらポンピングなどの操作を用いて注入すれば、必ずしもドレーンの先端を結石に近づけないでも良いようにも考えられる。しかしながら直接胆道系に注入して結石の溶解をはかる薬剤である以上はできるだけ胆汁によってすすめられることなく結石と接触するように使用するのが当然である。

B群：表2の13例はGA-100を使用し、明らかに溶解効果を認めながら最終的に他の方法によって遺残結石を除去したものでこの群に対する考え方は2つに分けられる。

まず著者らはコ系遺残結石を持つ患者の非観血的治療の1つとしてGA-100を使用しているにすぎず、他に良い方法があれば当然その方法を採用している。

すなわち、バスケットカテーテルなどの機械的結石截石術の適応を、結石の存在部位と胆管ドレーン先端の位置および大きさと推定硬度などによって決定し、充分安全に結石を取り除きうると判断した場合は機械的除去を優先している<sup>9)</sup>。

一方B群の中にはD群の無効例で多くみられるようにGA-100の副作用のため患者から注入を拒否された例も含まれている。

バスケットカテーテルを使用した症例のうちB-1, B-6, B-7は取り出した結石が石としての硬度を有せず泥状の固まりであった。このことから結石を把持したバスケットを胆管ドレーンとともに引き出す時、胆管のドレーン挿入部や瘻孔を傷つけないためにもさらにバスケットカテーテル使用の面から考えても前もって溶解剤による結石の縮小および軟化をはかった上で用いるのがより安全だと考えている。またB-2は3個の遺残結石を有し、注入21回目で嵌頓していた結石以外は全て溶解したが、その後51回注入しても嵌頓石に変化がみられなかったため、最終的には機械的截石術を試みた症例で

あるが、初回手術からの経過が長かったためか取り出した結石はコ系石であったにもかかわらずこの石の表面に胆汁色素が沈着し、そのため試験管内でGA-100に浸漬しても思うように溶解しなかった。

最終的に再手術を行った症例のうち、B-8は総胆管内の4個の結石のうち3個が消失したが、右肝内胆管の結石に変化がみられなかったため再手術をして総胆管内のポロポロになったコ系石と、ほとんど変化していなかった肝内のコ系石をそれぞれ取り出ししている。

B-3, B-11の2症例はGA-100注入に伴う上腹部痛が強く、患者の希望でそれぞれ13回、3回注入後に再手術が行なわれているが、レントゲン造影上はあきらかに溶解効果を認めたものである。

B-9, B-10は患者の希望で、将来遺残結石による症状がでたときに改めて再手術をしてもらうということで、胆管ドレーンも抜去して現在経過観察中という報告をうけている。しかし、B-3, B-11と同じく副作用のためにGA-100の注入を拒否されたものと思われるが、その段階で著者らは関与できなかったため詳細は不明である。

B-12, B-13は遺残結石の症例ではなく、それぞれ総胆管末端と胆のうに径1.5cmの1個の結石があり選択的経皮経肝胆道ドレナージ(SPTCD)<sup>7)</sup>によって結石の近くにドレーン先端を挿入し、そのドレーンからGA-100の注入を試みた症例である。これらは胆石症の手術をうけていないので当然*in vitro*での結石溶解実験をおこないえず、GA-100の適応であったか否かを注入中も常に疑問としなければならず、いずれもレントゲン造影上、結石の縮小と形態の変化を認めながらも、結局手術によって結石を取り出ししている。2例とも一部が溶解し丁度虫歯のように空洞のできたコ系石であったが*in vitro*実験では固形残渣が多く必ずしも良い適応であったとは考え難い。

この2例でもはっきりしているように、直接溶解剤使用にあたっては必ず*in vitro*で溶解効果を確認した上で用いなければ、いたずらに患者の負担を大きくするだけであり効果も期待できない。胆のう内へのGA-100注入についてはいろいろと問題が多く、詳細は副作用の項で述べる。

C群：C群の症例は、HMPと併用して効果のあった例で、C-1はHMPの注入で結石に変化がなかったため、GA-100を2回使用しただけで胆管ドレーンから結石溶解後の残渣の流出をみた。C-2, C-3, C-4

は *in vitro* で GA—100の溶解効果を認めたが、同時に HMP でも崩壊効果を認めたので GA—100使用の間で HMP を数回併用した。C—5も上の症例と同じような *in vitro* の結果を得、1つの試みとして GA—100と HMP を交互に注入し結石を消失せしめた。

C—6, C—7, C—8はいずれも肝内に存在した結石であったが、GA—100に浸漬したところ24時間である程度崩壊したので HMP と併用した。C—6は胆管狭窄部より末梢に存在した結石の消失を見、溶解効果を確認できたが、C—7では洗浄効果が加味されていた可能性が高い。C—8は SPTCD のドレーンから GA—100と HMP を注入して左右の肝内の結石の大部分を消失せしめ、現在経過観察中である。

このようにビス系石に対しても HMP がキレート効果で金属成分を溶かし、GA—100でビス系石に平均10%は含まれているコレステロールを溶かし、さらに非抱合型のビリルビンが GA—100に溶けるということは、HMP と GA—100の相乗作用を期待できるものと考えている。しかしながら、これですべてのビス系石を崩壊に導き得ると考えては大きな間違いをおかすことになり、あくまで *in vitro* 実験をもとに適応を決定しなければならない。

D群：この13例は全て無効例であるが、D—1～D—8までは *in vitro* で6時間以内に溶解してしまっている。またこれらの症例はいずれも1～4回の注入で再手術が行われたという事実注目すると、これらの症例において無効という意味は必ずしも溶解効果がなかったと考えるべきでなく、副作用のために GA—100の注入を続行できなかった症例が多いと考えるのが妥当であり、各施設からの報告でも全例注入時の上腹部痛を訴えている。

以上、最近までの臨床経験を効果の点からまとめてみると、今後問題とすべき点は大きく分けて2点あり、1つは適応の問題、他方は副作用の問題であり、それら以外の点についてはコレ系石の直接溶解剤として GA—100はほぼ満足すべき製剤であるという結果を得た。

副作用については以下にまとめて詳述し、検討する。

#### 副作用について

前報<sup>1)</sup>表13に示した副作用では、右前胸部圧迫感と右前胸部圧迫痛とを分けて記載し、暗に胆道内圧上昇による刺激と、薬剤自身のもつ刺激による症状発現の程度を分類していたつもりであったが、今回は表5の如く60例中44例に GA—100注入中、または注入後の上腹部症状の発現している事実を知り、改めて考え直さねばならないと思う。

表5 副作用

	A群	B群	C群	D群	計
症例数	26	13	8	13	60
上腹部症状	17	10	5	12	44
嘔気、嘔吐	11	8	2	10	31
食欲不振	6	4	2	4	16
下痢	6	3	5	2	16
発熱その他	2	0	2	0	4

上腹部症状とは、軽度の上腹部圧迫感を訴えた症例(22例)から、上腹部痛とともに冷汗、血圧低下をきたした症例(2例)までを含む。

副作用のうちで特に問題とすべき事柄は上記の刺激作用であり、GA—100使用にあたって注意を要する点であると考えられるので、基礎実験および臨床経験をともに検討を加えたい。

GA—100と同じテルペン系の製剤である *Oleum Sinapis* や *Oleum Terebinthinae* などが皮膚刺激による消炎剤として使用されていることを考えると GA—100にもある程度の刺激性を考慮しなければならない。

軽度の刺激は血管を拡張させて発赤を促し、さらに血管透過性を高めて浮腫を起こさしめ、内部の炎症を緩和軽減させると考えられており、一般には肺炎時にカレン泥を胸部に塗布したり、最近ではパップ剤として発売されているものの全てに、何らかのテルペンが混入され、軽度の刺激による疼痛軽減とともに、他の薬物の経皮吸収を促進するための発赤剤として多用されている。

以上のことから明らかのようにテルペンの一つである *d-limonene* が軽度の刺激作用をもつことが予想されるのであるが、前報<sup>1)</sup>で述べた如く健康な皮膚や粘膜に塗布する薬理実験においては刺激作用を証明できなかった。また堀内らの方法<sup>9)</sup>による兎の皮内注射による刺激試験も陰性で、薬理学の立場からは刺激性無しという結論を得ている。

ところが、著者らが *d-limonene* を大量口の中に含んでいた場合は、軽いしびれ感と異和感を感じ、乱切を加えた皮膚に塗布すると灼熱感とともに発赤の生じることも事実であり、何よりも重要なことは胆管ドレーンから生理的食塩水を注入した時とは異なる患者の訴えをしばしば経験してきたことである。

最近、著者らは *d-limonene* の胆道系における吸収実験を犬を用いて行った。

成雑犬をペントバルビタール麻酔下に開腹し、総胆管末端を結紮した上で、CHR チューブを用いた胆のう外嚢を造設、胆のう、胆管内胆汁を充分吸引して生食で洗浄、 $[^{14}\text{C}]$  d-limonene 10ml (22.38 $\mu\text{Ci}$ ) を注入、以後経時的に12時間後まで血中と尿中の放射能を測定した(表6)。この結果から d-limonene は胆道系からほとんど吸収されず、毒性に関しては前報<sup>1)</sup>の経口投与の条

表6 胆道系からの d-limonene の吸収

投与量 時間	22.38 $\mu\text{Ci}$ 血中濃度 (血清) dpm/ml
1	14.0
2	85.0
4	140.5
6	88.0
8	169.0
12	132.0
尿中排泄量 (12時間) 0.772 $\mu\text{Ci}$	
尿中排泄率 ( " ) 3.48%	
いずれも2頭の平均値	

件で充分であるという確認を得た。

この実験の後、胆のうおよび胆管の組織学的検索をおこない胆のうにおいては粘膜炎の一部脱落、粘膜炎下層の高度の浮腫と細胞浸潤を認め、胆のう内容はゲル化したムチン様物質であった。これに引き替え、胆管には粘膜炎下層の軽度の浮腫を認めたにすぎない。

臨床例で B-12, B-13はいずれも SPTCD でおの胆のうと胆管にドレーンを入れて GA-100 を注入し、最終的に手術をした症例であるが、B-12の胆のうは壊疽性胆のう炎であり、B-13で採取した胆管壁の一部は粘膜炎下層の浮腫を認めたのみで粘膜炎自体に変化はなかった。この場合も結石自身によって惹起される炎症と明確な区別ができず胆のうと胆管の GA-100 に対する反応の違いを証明できたとは考えていないが、少なくとも、A-25, D-6, D-13のように胆のう内に GA-100 を注入した症例では上腹部症状が強かったように思われる。そこで今後、胆のうにおける GA-100 の刺激作用の本態が究明されるまでは胆のう内への注入はひかえるべきであると思う。

このことと関連して GA-100 の軽度の刺激作用も炎症が存在する部に塗布して発赤の拡大を見るという著者らの経験から催炎作用を有すると判断している。そのため炎症を伴う胆道系に注入する時は十分な注意を要する。

ここで、胆道系、とくに胆管の痛みを考えると、

一般に認められているものは結石の嵌頓などによる胆汁うっ滞のための緊満感とその際に亢進する蠕動運動によって起こる痛みの2つであり、いわゆる痛覚などは存在しないはずである。

そこで d-limonene 注入時に胆管の過蠕動がおこっているのではないかという推測が成り立ち、急速注入時に下痢を来たすことから考えても充分ありうることで、症例によっては鎮痙剤投与で上腹部症状が軽くなる例が認められた。

ここで GA-100 のもつ刺激性と注入時の上腹部症状を論じていく上で著者らが必ず言及しなければならない1つの課題がある。それは一般に GA-100 の注入をつづけていくうちに次第に上腹部症状が軽減していくという事実である(表7)。これを精神的な患者の馴れによるものであるとか、CHR チューブ周囲の肉芽形成と相関していると考え報告してきたのはもしかすると誤りであったかもしれない。

重篤な胆管炎を伴った患者の手術時に、径が拡張し、壁が極めて肥厚した胆管をみることは決してめづらしい

表7 上腹部症状の経過

注入回数を重ねると共に軽減	26例
" 重ねても変化なし	6例
" 重ねると共に増強	1例
不明	11例

ことではない。したがって胆汁がうっ滞せずに腸管に流れ込みさえすれば胆管そのものは1つの管であればよいのではないかと考えていた。そのため、GA-100 使用後の胆管における不可逆的变化の有無については深く注意を払わなかった。

しかし、GA-100 の注入を繰り返して、次第に上腹部症状が軽減するという事は、胆道系に不可逆的变化が起こった結果かもしれないという可能性は考えられる。すなわち、GA-100 の刺激による浮腫がすすむ過程で胆管の自動性が減少し、過蠕動の起こりうる余地がなくなり、それに伴って症状も軽くなるのではないかという考え方である。

また、わずか5例ではあるが2年後の検診で、点滴静脈胆管造影(DIC)を行い、とくに胆道系の異常で2年間のうちに治療を受けなければならなかった症例はないが、胆管径が明らかに小さくなったと思われる症例を得ることもできなかった。

いずれにしても GA-100 の副作用のうち最も問題と

すべきは上腹部症状であるが、これの原因を薬剤自体の刺激性によるとする見地にたてば、本剤の催炎作用も考え合わせて、胆管ドレーンの胆管挿入部の炎症、ドレーンや結石自体による機械的損傷などを考慮に入れて使用するべきである。

他方、注入手技による胆道内圧上昇に対しても充分注意すべきで、A-12の若い女性の症例などでは、著者らが自らの手で注入した時には何の訴えもなく、その他の時には次の注入を拒否する程の訴えがあったことも事実で、手技上の問題も重要な因子であると考えられる。

他の副作用について検討を加えていく上で、GA-100がテルペン系製剤である以上不可避のものが多く、丁度大量に油を飲んだ時のように腸管に過蠕動が起り、それに伴う下痢と逆蠕動によって誘発される嘔気、嘔吐の可能性は充分にある。さらにレモンの香りそのものがd-limoneneであるため十二指腸から胃に逆流した際に強烈な臭いがし、微量ではさわやかな香りも、大量になると嘔気を催し、注入後の食欲も減退してくる。

このような副作用を避けるには手技上の点で考える以外に、GA-100を胆道系から十二指腸へ流出させないようにパンピングなどの方法を用いて大部分を回収することが効果的であった。

次に臨床検査所見を表8~11に示すが、全例についてデータを入力することができず、とくに無効例については、無効であったという報告のみに終わった例が多いため、最も欲しいD群のデータ処理ができていない。そのため60例中一応データを集めることができた37例中異常値を示した症例について検討を加えた。

血液一般検査、尿検査、腎機能検査で異常を認めた症例は1例もなく、肝臓、膵臓の機能検査で異常を認めた症例についてまとめてみた。

肝機能検査において血清膠質反応で異常値を示した症例はなく、GOT, GPTがGA-100注入中に異常な値を示した例を表8~9に示す。

いずれも急性肝炎時に見るような1,000U.を越えた症例はなく、しかも全症例において一過性の上昇で、退院時または退院後には正常値内に入っている。

しかしながらA-4において顕著であるが、GA-100注入中のみGOT, GPTが上昇したことを考えると何らかの肝障害が起こったことは明らかで、その原因が薬剤自身の性質によるものか、胆道内に異物を注入するという単に物理的な原因であるかは不明である。しかし、前報で述べたようにd-limoneneは腸肝循環をするにもか

表8 GOTが異常値を示した症例

症	正常値	入院時	使用前	使用中	使用後	退院時	退院後
A-4	40(U)以下	34	—	470	70	24	
A-9	•	27	21	—	83	24	
A-21	•	235	50	199	—	25	
B-2	•	24	55	85	34	35	
B-5	•	23	97	85	133	30	
C-4	25(KU)以下	—	25	290	—	25	13(4ヶ月)
C-7	40(U)以下	38	—	93	65	67	14(3ヶ月) 16(6ヶ月)
C-8	•	50	67	30	115	—	39(6ヶ月)
D-8	25(KU)以下	18	27	52	58	29	

表9 GPTが異常値を示した症例

症	正常値	入院時	使用前	使用中	使用後	退院時	退院後
A-4	40(U)以下	30	—	505	100	32	
A-9	•	41	19	—	153	16	
A-13	•	432	59	41	69	45	
A-21	•	235	50	199	—	25	
B-1	•	25	30	50	103	96	19(4ヶ月)
B-2	•	27	87	95	35	35	
B-4	35(U)以下	48	24	64	—	17	
B-5	40(U)以下	23	97	85	133	30	
B-12	•	35	—	74	107	20	
C-4	19(KU)以下	—	36	182	—	36	6(4ヶ月)
C-8	40(U)以下	79	74	24	98	—	51(6ヶ月)
D-8	19(KU)以下	54	59	66	88	69	
D-9	35(U)以下	69	—	88	—	55	

表10 アルカリフォスファターゼ値が異常値を示した症例

症	正常値	入院時	使用前	使用中	使用後	退院時	退院後
A-4	10(KAU)以下	22	—	23	5	7	
B-2	85(mIU/L)以下	95	145	163	78	70	
C-4	10(KAU)以下	—	27	53	—	13	10(4ヶ月)
C-7	85(mIU/L)以下	92	156	170	202	169	120(1ヶ月) 65(6ヶ月)
D-6	10(KAU)以下	22	18	33	43	18	
D-9	85(mIU/L)以下	277	—	513	—	234	

表11 血中アミラーゼ値が異常値を示した症例

症	正常値	入院時	使用前	使用中	使用後	退院時	退院後
A-4	160(U)以下	108	—	270	105	150	
B-2	•	90	—	235	140	142	
B-4	150~400(U)	280	644	1480	—	450	335(2ヶ月)
B-12	160(U)以下	103	—	200	158	153	
D-6	•	122	213	313	234	—	

かわらず、毒性実験、経口投与の慢性実験で肝機能検査に全く異常をみていないことから考えると、物理的な要素による肝臓の負荷と考えるのが妥当だと思う。これらの症例のうちLDHの上昇をみたものはA-4のみで1,000KU値であった。

なお、全例において肝炎を思わせる自覚的および他覚的な所見は得ていない。

本剤使用中黄疸が出現した症例はなく、表10のアルカリフォスファターゼが上昇した例は全例に胆管ドレーンが施行してあったことから考えても胆道の閉塞機転に

よるとは考え難く、GOT や GPT と同じく胆道系の浮腫や物理的刺激と何らかの関係があると考えるのが妥当であろう。

これらの症例において投与回数と検査値が必ずしも平行していないことは、注入頻度よりもむしろドレーン先端の位置、注入圧、嵌頓石の有無などによって左右されていると考えられる。

前報において自験例が存在しなかったにもかかわらず、GA-100の膵管内逆流は禁忌であるとしてきた。このため術後胆管造影時に膵管像が鮮明に写し出される症例にはGA-100の使用は避け、また、全例についてGA-100使用中頻回にアマラーゼの測定を行い、不可逆性膵炎に対する予防をしてきた。

しかしながら表11に示す5例において血中アマラーゼの上昇をみ、とくにA-4、B-4においては患者の訴えも上腹部よりむしろ背部の痛みが強く、A-4においては一般的傾向とは逆に注入回数が増すにしたがって症状が増強し、B-4においても少なくとも次第に訴えが軽くなったとはいえず難かった。

幸い、両者とも白血球増多や発熱などを認めず、注入を止めた段階で症状がなくなり、その後アマラーゼ値が正常に復したことは一過性の膵炎であったことを示しているが、今後とも注意を払うべきであると考えている。

GA-100を薬学の立場から見た場合、人間がこの世に登場して以来食べてきた天然リモネンであることから全く無毒で、経口摂取では副作用などの存在する余地はないはずである。

他方、臨床の立場から見ると、胆道ドレーンから注入して使用するという今までにない薬剤であるため、使用方法と相まって副作用が起こりうる可能性は充分にあるということを知っておかなければならない。

### 結 語

遺残結石の非観血的治療法についてはPribramらの時代からしばしば論じられ<sup>9)10)</sup>、各研究者は独自の立場から最も侵襲の少ない治療法を検討してきた。

アルゼンチンのR. Mazzariello<sup>11)</sup>はバスケットカテーテルやその他の器具を駆使して220例に機械的摘石術を行っているが、彼の業績は高く評価されるべきであろう。

著者らも遺残結石に対する非観血的治療の研究と取り組み、その1つの成果としてコレステロール系遺残結石に対する直接溶解剤としてのGA-100を開発し、現在まで60例の臨床応用を試み42例に対して溶解効果を認め

ている。この事実は直接溶解剤による遺残結石の治療という分野を改めて考え直すだけの価値あるものになし得たと考えている。

ただし、本剤も決して理想的な薬剤ではなく、今後もしばしば検討を加え、できる限り患者の苦痛が少なく、しかも充分な溶解効果をもつ薬剤とするため努力を重ねていくつもりである。

最後に、今後本剤を使用される時の参考になるよう、著者らがおこなっている手技と、その際注意すべきことを列記する。

1. 遺残結石を認めたら、術中取り出した結石のうち小指頭大以下のものを選び、割を入れずにGA-100、10ml中に浸漬、37°Cで6時間以内に完全溶解、または泥状に崩壊した場合にのみ本剤の適応と考える。

2. ドレーン周囲の瘻孔形成期間、すなわち術後3週目を過ぎたら透視下でTチューブやネラトンなどの天然ゴム製の胆管ドレーンをCHRチューブと入れ替える。この操作については別報<sup>9)</sup>に詳述しているが、入れ替えたチューブの先端は、薬剤と結石とができるだけ接触しやすいように挿入すべきである。

3. 入れ替えたチューブ周囲の肉芽形成を待ち(約7~10日間)、胆汁漏出のないことを確認するとともにチューブ挿入部の皮膚の炎症をできる限り除いておく必要がある。

4. 本剤を注入する前に透視下で造影剤を用いてゆっくり注入したり、パンピングしたりしながら造影剤と結石が接触するための体位や注入圧を決定する。この際、一般に用いられている造影剤の比重は1.0より大きく、GA-100とは逆の動きをするということ、すなわちGA-100は胆汁や造影剤よりも比重が小さいことを常に念頭に置いておかなければならない。また膵管への逆流がないことも同時に観察しておく必要がある。

5. 代謝実験から考えて1回20ml、2日に1回の割合でGA-100を使用するが、1回30分以上かけるつもりでゆっくりと注入、ないしはパンピングを行うべきである。また、注入圧については肝臓からの胆汁分泌圧250~300mm/H<sub>2</sub>O 近くまで上昇させないよう充分注意しなければならない。

6. 初回注入時は結石の溶解を考えるよりはむしろ、本剤注入による患者の訴えを細かく観察することに重点を置くべきである。なお、使用時には本剤の性質と副作用を充分知っておく必要がある。

7. 注入中、何らかの異常を認めたらただちに胆管造



影を行うよう心がけなければならない。また、少なくとも6回注入した後は造影を試みて結石の変化を確認しておくべきである。

8. 肝機能、脾機能検査は頻回に行い、異常値をみたらGA-100の使用を一時中止する。

9. レントゲンの結石の消失を認めても、泥状残渣などが残っている可能性があるため、生食の点滴注入などによる洗浄を行ってから、胆管ドレーンを抜去する。

以上、GA-100に対する著者らの臨床経験をもとに反省と検討を加え、使用上の問題点を明らかにした。

#### 謝 辞

本剤の臨床応用にあたり、各大学病院をはじめ多くの施設の先生方にご協力いただいたことを心から感謝する。

本研究に関し、終始ご指導ご鞭撻いただいた前九州大学第1外科西村正也教授、九州大学附属病院薬剤部堀岡正義部長、九州大学第1外科久次武晴助教授、九州大学附属病院薬剤部青山敏信副部长、久光製薬研究所井出博之、野田寛治両氏に深甚なる感謝の意を捧げる。

#### 文 献

- 1) 五十君裕玄ほか：コレステロール系遺残結石に対する直接溶解剤としてのテルベン系製剤に関する研究。日本消化器外科学会雑誌，**7**：586—603，1974。
- 2) 亀田治男：本邦臨床統計集，胆石症，胆のう症，日本臨床，1974年度夏季増刊，402—414。
- 3) Britton, C.C., et al.: The removal of retained gallstones from the common bile duct: Experience with sodium cholates infusion and the Burhenne catheter. *British J. Surgery*, **62**: 520—523, 1975.
- 4) 五十君裕玄：最近話題になっている胆石溶解剤をめぐって。治療，**57**：1714—1716，1975。
- 5) 西村正也ほか：胆石溶解剤の現状。日本医事新報，**2659**：16—20，1975。
- 6) 五十君裕玄：胆道疾患の基礎と臨床—最近の動向—。遺残胆石の非観血的治療。臨床成人病，**6**：1257—1263，1976。
- 7) 五十君裕玄ほか：胆石溶解剤に関する研究（第4報）選択的経皮経肝胆道ドレナージによる局所胆石溶解剤の応用。日本外科学会雑誌，**76**：824—826，1975。
- 8) 堀内茂友：局所刺激試験。薬理と治療，**2**：757—768，1974。
- 9) Pribram, B.O.C., et al.: Ether treatment of gallstones impacted in the common duct. *Lancet*, **236**: 1311—1313, 1939.
- 10) Best, R.R., et al.: An evaluation of solutions for fragmentation and dissolution of gallstones and their effect on liver and ductal tissue. *Ann. Surgery*, **138**: 570—581, 1953.
- 11) Mazzariello, R.: Review of 220 cases of residual biliary tract calculi treated without reoperation—An eight-year study. *Surgery*, **73**: 299—306, 1973.