

胃切除後胆石症

—とくに胆汁の lithogenicity と胆嚢収縮能について—

横浜市立大学第2外科

仲野 明 石黒 直樹 嶋田 紘
杉山 貢 福島 恒男 土屋 周二

POSTGASTRECTOMY CHOLELITHIASIS

—CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL STUDY IN RELATION TO BILE LITHOGENICITY AND GALL BLADDER CONTRACTILITY—

Akira NAKANO, Naoki ISHIGURO, Hiroshi SHIMADA, Mitsugi SUGIYAMA,
Tsuneo FUKUSHIMA and Shuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama

過去5年に教室で行った胃切除術後に6例胆石症を経験した。それらの症例の胆汁中のコレステロール、磷脂質、胆汁酸の%モル比から胆汁の lithogenicity を求め一般胆石症および胆石症を伴わない胃切除後症例の lithogenicity と比較検討した。また胃切除症例の術前、後の胆嚢収縮率について比較を行った。

Admirand-Small の三角の位置からみると胃切除後胆石症および胆石症を伴わない胃切除後症例の lithogenicity は、一般胆石症のそれに比して低いと考えられた。

胃切除後の胆嚢収縮率は術前に比して低下していた。これらのことより胃切除後胆石症の成因としては、胆汁の lithogenicity の変化より、術後に胆嚢機能が低下し胆汁うっ滞による因子が強いと考えられた。

索引用語：胃切除後胆石症，lithogenicity，胆石の成因，胆汁酸，胆嚢収縮率

はじめに

胃手術後にはいろいろな合併症がおこりうるが、その一つとして胆石症が知られている。

最近胆石の発生機序、胆汁の lithogenicity などの研究が進んでいるが、胃切除後胆石症の病態は一般の胆石症の成因を知るうえからも興味深い問題を含んでいる。

胃切除後胆石症の原因としては、胆汁の lithogenicity の変化、手術時の迷走神経肝枝切断による胆汁うっ滞などが考えられている。

著者らは、最近経験した6例の胃切除後胆石症例の胆汁の lithogenicity を求め一般胆石症および胆石症の合併のない胃切除後症例のそれと比較した。また胃手術の胆嚢収縮率におよぼす影響を検索するために、胃手術前

後に経口兼経静脈の胆嚢造影を行ない caerulein 投与前後にレ線上の面積の差より胆嚢収縮率も測定した。

両者の結果にもとづき胃切除後胆石症の成因について検討を加えたので報告する。

Ⅰ 対 象

1974年4月から1979年3月までの5年間に横浜市大病院第2外科において胃切除術を行った447例中3例(0.6%)、さらに他院および1974年4月以前に胃手術を受け最近胆石の合併をみた3例、合計6例を対象とした。

年齢は52歳から62歳で平均58.6歳であり、男女比は1:1であった。胆石症発生例の胃手術時の診断は、胃潰瘍3例、胃十二指腸潰瘍1例、胃癌2例であり、手術術式は胃亜全摘5例、選択的胃迷切兼幽門洞切除術1例

表1 胃手術後の胆石合併症例

No	患者名	性別	年齢	胃疾患名	胃手術術式
1	SM	♂	59	胃潰瘍	胃亜全摘 (B I)
2	TF	♀	57	胃十二指腸潰瘍	SV+Antrectomy(BI)
3	MI	♀	60	胃癌	胃亜全摘 (B I)
4	TF	♂	52	胃潰瘍	胃亜全摘 (B I)
5	KM	♀	62	胃癌	胃亜全摘 (B II)
6	DY	♂	62	胃潰瘍	胃亜全摘 (B I)
	平均		58.5		

表2 胆石発症までの期間、術式および数、性状

No	発症までの期間	発症	術式	胆石数	性状
1	1年	なし	胆嚢摘出術 総胆管切開	胆嚢内18個 総胆管内2個	コレステロール 結石
2	1年	なし	胆嚢摘出術	胆嚢内5個	コレステロール 系結石
3	5年	なし	胆嚢摘出術 総胆管切開	胆嚢内126個 総胆管内12個	コレステロール 結石
4	2年	なし	胆嚢摘出術	胆嚢内2個	コレステロール 系結石
5	11年	なし	手術せず	胆嚢内2個	コレステロール 系結石の疑い
6	12年	あり	胆嚢摘出術 総胆管切開	総胆管内数個	コレステロール 結石
	平均	5.3年			

であった。全例胃手術時に胆石のないことが確認されている(表1)。

胃手術後胆石症発症までの期間は1年から12年で平均5.3年であった。胆石占居部位による診断は、胆嚢結石4例、胆嚢総胆管結石1例、総胆管結石1例であった。胆石症の治療は2例に胆嚢摘出術、3例に胆嚢摘出術兼総胆管切開術を行った。また1例は手術せず経過観察中である(表2)。胆石の性状については後述する。

また一般胆石症5例、および胆石症を合併しない胃切除後の5例の胆汁組成を胃切除後胆石症のそれと比較した。

胆石症を合併しない胃手術後の5症例の原疾患は胃潰瘍2例、胃十二指腸潰瘍2例、十二指腸潰瘍1例であり、これらに対する手術は、近位選択的胃迷切4例、胃亜全摘 Billroth I 法再建1例、選択的胃迷切兼幽門洞切除術1例であった。両症例とも胆汁採取時、肝機能障害は認められなかった。

II 方法

1) 胆汁採取

胃切除後胆石症例および胆石症を合併しない胃切除後症例は、早朝空腹時に十二指腸ゾンデを挿入し、レ線透視下に先端の位置を確認したのち、caerulein 0.2μg/kg の筋注後に得られた濃厚胆汁を採取し、検体とした。

胆石症例では手術時に胆嚢を穿刺して得られた胆嚢胆汁を検体とした。

採取した胆汁は、直ちに氷結保存し測定時に室温にて溶解した。

2) 胆汁組成の測定

胆汁中のコレステロール、磷脂質、胆汁酸の定量を以下の方法で行った。

コレステロールは酵素法により505nmの吸光度で測定し含量を求めた。磷脂質は同様に酵素法で測定した。また胆汁酸は胆汁試料をエタノール抽出し、ヘキサンで脱脂した後加水分解(120°C 4時間)した。これをエーテル抽出しジアゾメタンを添加してメチルエステル化し、さらに TMS 化剤(東京化成)を用いてトリメチルシリル化した後、ガスクロマトグラフィー法にて測定した。

ガスクロマトグラフは GC-4CM(島津社製)を用い、検出器は FID, カラムは 0.18% Poly I 110/クロモソルブ W-HP 80~100 メッシュを充填した長さ2m 内径3mm のガラスカラムを用いた。検出器温度は256°C, カラム温度は220°C でキャリアーガスは He (60ml/min) を用いた。得られたガスクロマトグラムより各胆汁酸とコラン酸の面積比を計算し、標準胆汁酸の検量線より各胆汁酸濃度を求めた。

また抱合型胆汁酸の glycine/taurine 比(以下 G/T 比)、および trihydroxycholan 酸/dihydroxycholan 酸比(以下 T/D 比)は、薄層クロマトグラフィーを用いて Gänshirt¹⁾ の方法に従って測定した。胆汁をエタノール抽出し減圧乾固後メタノールに溶解し試料とし、Kieselgel 60 (Merck 社) にスポットした。展開溶媒は、n-butanol : 氷酢酸 : 水 = 10 : 1 : 1 を用いた。展開時間は210~240分間、展開距離は15~17cm であった。スポットの発色にはヨードガスを用いた。スポットを掻き取り、68%硫酸を加えて、65°C で60分間温浴後386nm で比色定量を行った。

3) 結石成分の分析

胃切除後胆石症例、胆石症例の胆嚢および総胆管内より得られた結石は、赤外線スペクトル法によりその組成分析を行った。

4) 胃手術前後における胆嚢収縮率の測定

胃手術前後に胆嚢造影を行った。造影法は検査施行前夜にイオポナードナトリウム0.5g を経口投与し、当日ビリグラフィン静注による胆道造影を併用し60分後レ線撮影を行った。また caerulein 0.2μg/kg 筋注15分後に胆嚢収縮像を撮影した。体位はすべて立位約15度第2斜

位、背腹方向で撮影した。胆石非合併例の撮影は胃手術後2週間以後に行った。収縮前後の胆嚢陰影の面積をプランメーターで測定し収縮率を計算した。得られた胃手術前後の収縮率を比較した。

III 成績

1) 胆汁成分：各症例の総胆汁酸濃度、磷脂質濃度、総コレステロール濃度より%モル比を計算し、Admirand-Small²⁾の三角上に位置を求め各症例間の lithogenicity を比較した。

胃切除後胆石症例は、胆石合併のない胃切除後症例とほぼ同位置にあり一般胆石症に比して micellar phase のうち低い位置にあった(図1)。

図1 胃切除後症例、胃切除後胆石症、胆石症の胆汁成分

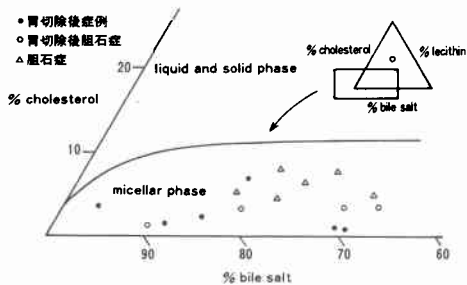


図2 胃切除後症例、胃切除後胆石症例、胆石症例、および正常対照群の平均胆汁酸組成比(%)

	コール酸	デオキシコール酸	ケノデオキシコール酸
胃切除後症例 5例	33.2	22.7	35.3
胃切除後胆石症例 5例	33.8	21.9	41.8
胆石症例 6例	37.8	22.8	33.2
正常対照群	37.3±2.9	23.8±2.6	34.8±1.4

2) 胆汁酸構成比：胃切除後胆石症の cholic acid deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid の平均構成比は、それぞれ33.8%, 22.3%, 41.8%であり、胆石非合併の胃切除後症例はそれぞれ33.2%, 22.7%, 35.7%, 胆石症例は37.8%, 22.8%, 33.2%であった。正常対照群では37.3±2.9 (SEM) 23.8±2.6, 34.8±1.4であった(図2)。

抱合型胆汁酸 G/T 比は、胃切除後胆石症4.74±1.15 (SEM), 胃切除後症例3.31±1.35, 胆石症例は8.44±2.62であり、正常対照群では3.55±0.70であった。T/D 比は、胃切除後胆石症0.43±0.15, 胃切除後症例0.88±

図3 胃切除後症例、胃切除胆石症および胆石症における胆汁酸 G/T 比 T/D 比

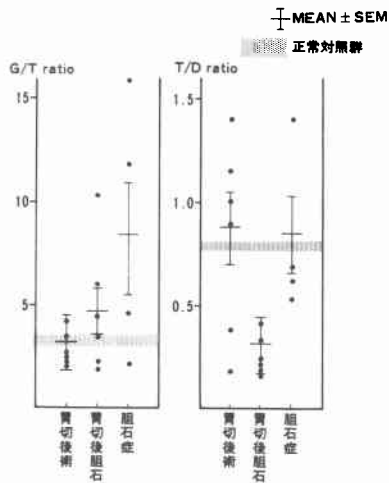
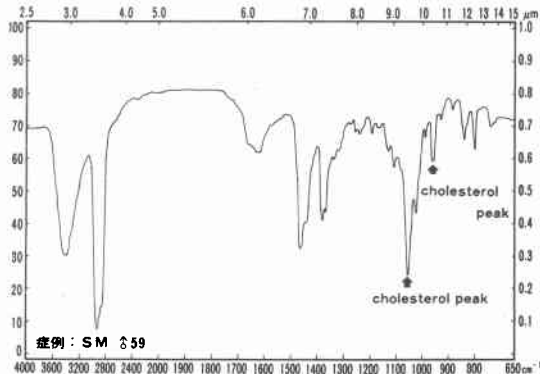


図4 結石分析結果、赤外線吸収スペクトル分析法



0.18, 胆石症例は0.85±0.18であり、正常対照群では0.78±0.02であった(図3)。

3) 結石分析：胃切除後胆石症4例と胆石症全例に赤外線スペクトル法による結石分析を行った。胃切除後胆石症は全例コレステロール結石であり、今回対照とした一般胆石症例も全例コレステロール結石であった。図4は胃切除後胆石症の結石分析の1例である。

コレステロール特有の吸収ピークを示し、コレステロール結石であった。

4) 胃手術前後の胆嚢収縮率：胃手術前の胆嚢収縮率は28~70%で、手術後の収縮率は20~58%であった。術後の胆嚢収縮率は胆石合併の有無にかかわらず、2例を除いてすべて低下していた(図5)。

図5 胃手術前後における胆嚢収縮率の変化

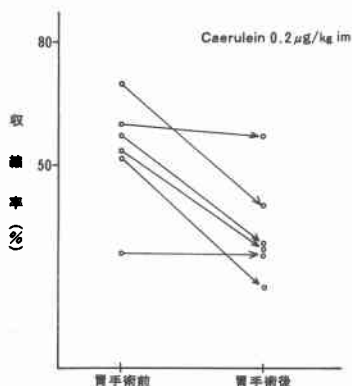


表3 胃切除後胆石症の合併頻度

Metheny and Lundmark	17%	(1957)
Clave and Gaspar	23%	(1969)
Horwitz and Kirson	38%	(1965)
Ihász et al	12%	(1976)
Tompkins et al	16%	(1969)
千葉大1外	2%	(1973)
順天堂大消化器外科	0.46%	(1978)
横浜市大2外	0.6%	(1979)

IV 考 察

胃切除後胆石症は胆石症の病因を知る意味で非常に興味深いものであり、諸外国の文献では高頻度に起こると報告されている(表3)。

たとえば、Horwitz and Kirson³⁾は、胃切除後の38%の症例に胆石の発生をみたとしている。胃迷走神経切断術と胆石症の関係ではClave and Gaspar⁴⁾は23.5%、Tompkinsら⁵⁾は16%、Nobles⁶⁾は23%に合併したと報告している。本邦においては木村ら⁷⁾が2%、著者らも0.6%と諸外国に比して低い発生率であるが、これは一般胆石症発生頻度が外国のものとの差があること、わが国では胃癌のための胃切除が多いことによると考えられる。

胆汁のlithogenicityについて著者らは、各症例の胆汁酸、磷脂質、コレステロールの値から%モル比を計算しAdmirand-Smallの三角上に表示して比較した。

胆石症群に比して胃切除群、胃切除後胆石症群はmicellar phaseの低い位置にあった。そのことから胃切除後の胆汁は、一般胆石症よりlithogenicityが低いと考えられた。胃切除後胆石症の胆汁は一般のコレステロール結石の要因とされるコレステロール過飽和胆汁²⁾⁸⁾⁹⁾

ではなく、胆石生成因子として胆汁の性状以外の因子を考えなければならないと思われた。しかしTompkinsら⁵⁾はイヌを用いた実験で、全迷走神経切断術後では選択的胃迷走神経切断術後に比して有意にphospholipid/cholesterol比が低下すると報告している。またSheen, 中山ら¹⁰⁾, Fujino¹¹⁾はヒトの胆石症患者の99%コレステロール胆嚢結石をイヌの胆嚢内に入れ、イヌに選択的胃迷走神経切断術、全迷走神経切断術を行い胆汁成分変動、胆石重量変化などを測定し全迷走神経切断後の胆汁のlithogenicityが有意に上昇すると報告している。このようにわれわれの結果とは異った報告もある。その原因としてはイヌのlithogenicityそのものがヒトに比して相当低いため一般に容易に変動しやすいためとも思われた。

胆汁酸構成比は胃切除後症例、一般胆石症例はほぼ正常時照群に一致したが、胃切除後胆石症ではchenodeoxycholic acidがやや増加していた。chenodeoxycholic acid自体、胆石融解剤として使用されており、本剤の使用中はchenodeoxycholic acid分画が増加するという文献が多い¹²⁾。しかし胆石症自体の胆汁酸分画も報告者¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾によって異なっており、胆石症に特異的な胆汁酸分画はないとも考えられる。

胃切除後胆石症のG/T比は正常対照群にほぼ一致していたが、T/D比の低下がみられた。それは胆汁酸分画上にdihydroxycholan酸のひとつであるchenodeoxycholic acidが増加していたためと考えられる。一般胆石症の胆汁ではG/T比、T/D比共に低下するとされている¹⁵⁾が、それと反対の報告もある¹⁴⁾。われわれの症例においては症例数が少なく、結果にばらつきがあり一定の傾向は認められなかった。

胃手術前後の胆嚢収縮率はわれわれの症例では2症例を除き全例低下していた。選択的胃迷走神経切断術を行った1症例は術前より胆嚢収縮率は低下していた。胃切除術および胃迷走神経切断術と胆嚢運動機能に関しては多くの報告がある。

Johnson¹⁶⁾, Inberg¹⁷⁾などは全迷走神経切断後に空腹時胆嚢陰影が約2倍に拡張することを報告しており、Gleanville and Duthie¹⁸⁾は陰影の拡張はみないが、著明な収縮率の低下をきたすと報告している。白鳥ら¹⁹⁾は、胃手術後症例240例に胆嚢造影を行い健康人の平均値と比較し、X線上の胆嚢面積はBillroth I法の36%、Billroth II法の46%に25cm²以上の腫大が認められたとしている。また有馬²⁰⁾も胃切除後約1年胆嚢収縮率を測定して約1/3の症例に低下を認めたと報告している。わ

れわれの症例では胃癌で胃全摘術を行った症例が6例中4例あるが、手術中に肝枝切断の可能性が高いと考えられ収縮率の不良は、胆嚢を支配する迷走神経肝枝切断に起因するのであろう。Coxら²¹⁾も同様な指摘をしている。

胆石症患者の胆汁酸プールは減少しているとされている²²⁾が、Stempelら²³⁾によれば胃迷走神経切断後、胆汁酸プールは増大しコレステロール%モル比も減少し lithogenicity は低下すると報告している。

胃切除後の病態において胆管、小腸内の細菌の増殖も胆石の形成に一因をなす可能性もある。Greenlee²⁴⁾によると胃切除後上部空腸に細菌は $10^{7-9}/\text{ml}$ と著しく増加していたとし、またVan Outryveら²⁵⁾によるとBillroth I, II法では少なくとも $10^5/\text{ml}$ と細菌の増殖を認めたとしている。

以上胃切除後胆石症では胆汁の lithogenicity は低下しており、結石の原因としては手術操作中の迷走神経肝枝切断により胆嚢収縮不全のためと考えられる。

V 結 語

胃切除後胆石症を6例経験し lithogenicity および胃切除後症例の術前、後の胆嚢収縮率について検討を加え以下の結果を得た。

① 胃切除後胆石症発生までの期間は平均5.3年で男女比は1:1であった。

② 胃切除後胆石症の結石はコレステロール結石または、コレステロール系結石であった。

③ 胃切除後胆石症と胃切除後症例の胆汁は一般胆石症に比して、Admirandの三角上 micellar phase の低い位置にあり、胆汁の lithogenicity は低いと考えられた。

④ 胆汁中の抱合型胆汁酸の G/T 比はほぼ正常対照群と一致し、T/D 比は低下していた。胆汁酸分画では chenodeoxycholic acid の増加が認められた。

⑤ 胃手術後の胆嚢収縮率は、術前に比して著明に低下していた。

(本論文の要旨は第13回日本消化器外科総会において発表した。)

文 献

1) Gänshirt, H., Koss, F.W. and Morianz, K.: Untersuchung zur quantitativen Auswertung der Donnschichtchromatographie. 2 Mitteilung: Trennung und Bestimmung von Gallensäuren Arzneimittel Forschung, **10**: 943—947,

1960.
 2) Admirand, W.H. and Small, D.M.: The physico-chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest., **47**: 1043—1048, 1968.
 3) Horwitz, A. and Kirson, S.M.: Cholecystitis and cholelithiasis as a sequel to gastric surgery. Am. J. Surg., **109**: 760—762, 1965.
 4) Clave, R.A. and Gasper, M.R.: Incidence of gallbladder disease after vagotomy. Am. J. Surg., **118**: 169—176, 1969.
 5) Tompkins, R.K., et al.: Clinical and biochemical evidence of increased gall-stone-formation after complete vagotomy. Surgery, **71**: 196—200, 1972.
 6) Nobles, E.R.: Vagotomy and gastroenterostomy, 15 year follow up of 175 patients. Ann. Surg., **163**: 177, 1966.
 7) 木村靖宏ら: 胃切除胆道にみられる変化について。日臨外誌, **5**: 600—601, 1973.
 8) Metzler, A.L., et al.: The lithogenic index—A numerical expression for the relative lithogenicity of bile. Gastroenterology, **49**: 62, 1972.
 9) 佐藤寺雄ほか: 胆石症へのアプローチ。金原出版, 1978.
 10) Sheen, P.C.: Risk of developing cholelithiasis after vagotomy. Jap. J. Surg., **1**: 19—25, 1972.
 11) Fujino, R.: Consequence of selective proximal vagotomy in biliary tract pathology. Jap. J. Surg., **4**: 104—110, 1974.
 12) 大野孝則ほか: コレステロール胆石症の胆汁組成ならびに chenodeoxycholic acid 療法における胆汁組成変動に関する研究。日消会誌, **74**: 619—631, 1977.
 13) 菅田文夫ほか: 胆石症患者に対する ursodeoxyceolic acid 投与の胆汁脂質、胆汁酸組成。日消会誌, **75**: 492—498, 1978.
 14) 穴沢雄作: 各種胆道疾患における胆汁中の胆汁酸。Tokyo Tanabe quarterly **46**: 19—23, 1973.
 15) Heaton, K.W.: Bile salts in health and disease. Churchill Livingstone, London, 1972.
 16) Johnson, F.E. and Boyden, E.A.: The effect of double vagotomy on the motor activity of the human gall bladder. Surgery, **32**: 591—598, 1952.
 17) Inberg, M.V., et al.: Human gall bladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy. Acta. Chir. Scand., **135**: 625—629, 1969.
 18) Gleanville, J.N. and Duthie, H.L.: Vagotomy and gall bladder. Clin. Rad., **15**: 350—358, 1964.

- 19) 白鳥常男ほか：胃手術後遠隔時の胆嚢機能。外科，**27**：799—804，1965。
- 20) 有馬 甫：胃切除後の胆嚢機能ならびに組織学的考察，特に幽門洞切除迷走神経切断合併術後について。横浜医学，**19**：190—199，1969。
- 21) Cox, H.T., et al.: Changes in the gall bladder after elective gastric surgery. *Lancet.*, **1**: 764, 1958.
- 22) Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C., et al.: Diminished bile acid pool size in patients with gall stones. *Gastroenterology*, **59**: 165—168, 1970.
- 23) Stempel, J.M., et al.: Biliary lipids and bile acid pool size after vagotomy in man. *Gastroenterology*, **75**: 608—611, 1978.
- 24) Greenlee, H.B., Vivit, R. and Paez, J.: Changes in intestinal microflora following peptic ulcer surgery. *Gastroenterology*, **58**: 955, 1970.
- 25) Van Outryve, et al.: Bile salts and microflora in partial gastrectomy. *Am. J. Gastroenterology*, **69**: 550—558, 1978.
- 26) Ihasz, M., et al.: Incidence of cholelithiasis after truncal and selective vagotomy. *Acta. Chir. Acad. Sci. Hung.*, **18**: 115—121, 1977.
- 27) Metheney, D. and Lundmark, W.O.: A review of 155 gastric resections in private practice from 1946 to 1956. *Amer. J. Surg.*, **94**: 357—367, 1957.
- 28) 杉谷通治ら：胃切除術々後の胆石発生例についての検討。日消外会誌，**11**：424，1978。