

宿題報告

胆石の成因に関する実験的・臨床的研究

京都大学医学部第2外科
谷村 弘

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE ETIOLOGY OF GALLSTONES

Hiroshi TANIMURA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

新しいコレステロール石形成食を案出し、実験的混合石形成に成功した。肝のコレステロール合成律速酵素の測定によっても、また臨床例における栄養調査でも食餌性因子が主たる成因であることを確認した。さらにヒト胆汁組成にも日内リズムがあることを見出し、夜間の胆汁組成を重視すべきことを指摘した。

肝内結石の化学的組成分析から、かなりのコレステロールを含むものが存在することを見出した。ビリルビン石症例におけるグリシン抱合型胆汁酸の減少と胆汁中Ca⁺⁺のイオン化抑制、遊離型ビリルビンの存在および先の混合石形成食の組成と併せ考え、ビリルビン石もまた食餌が成因に関与している可能性を指摘した。

索引用語：胆石の成因，食餌性因子，コレステロール石，ビリルビン石，黒色石

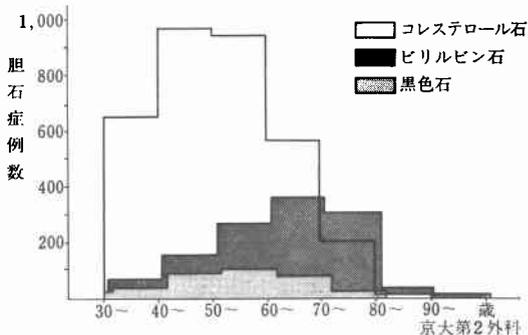
はじめに

最近、胆道系画像診断法の著しい進歩により、胆石そのものの截石は容易になったとはいえ、肝内結石症の治療法が意見の一致を見ないことから分かるようにその再発防止につながる胆石成因の解明はまだまだ不十分である¹⁾。消化器外科医の立場から臨床研究を、また実験動物としてハムスターを使用して胆石の成因に関する基礎的裏付けを行ったので、その成績の一端を報告する。

1. 胆石症の疫学的調査

京都大学第2外科関連施設の協力を得て、西日本領域の胆石症の手術症例を集計し、1980年までの6年間に5,088例の初回胆石症手術症例を経験しているが、コレステロール石、ビリルビン石、黒色石を含むそのほかの胆石症の手術時年齢との関係は図1のごとく、70歳以上の高齢者にビリルビン石が多く認められるが、それ以下の年代ではコレステロール石が圧倒的多数を

図1 最近6年間ににおける胆石症例の年齢別頻度



占めている²⁾。

日本人の胆石症例数を正確に知ることは容易ではないが、その手段として人間ドック検診における頻度の7%を基に年代別の胆石保有者数を推定してみると、全国では450万人となり、そのうちわれわれの手術症例における年齢分布を掛け合わせると、コレステロール石の保有者数は330万人となり、極めて多い疾患であり³⁾、フランスの自由医学会による年間胆石症診断件数360万件とほぼ一致するまでになってきた⁴⁾。

※第24回日消外会総会

<1984年10月8日受理>別刷請求先：谷村 弘
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部第2外科

2. 実験的コレステロール石の研究

胆石とは、「胆汁成分が何らかの機序で不溶化し、析出・沈澱し、肉眼的な塊りとして判別できるようになったもの」であるから、一言でいうと、胆石の成因は、胆汁中でコレステロールや遊離型ビリルビンを可溶化している胆汁酸やリン脂質が減少するか、あるいはコレステロールやビリルビンが急激に増加する条件ということになる⁵⁾。

胆石の成因の研究方法には、実験動物を用いて実際に胆石を形成させて、その因子を解明する方法と、薬剤使用時や外科的処置後に医原的ともいべき胆石が発生したという臨床的事実の因子解析との2つがある⁶⁾。

胆石症の実験モデルは、すでに1930年代に京都大学内科の松尾巖教授が一連の実験的胆石の形成因子についての研究を行い、食餌性因子によって胆石が形成されるという画期的な成果を報告され、外科医に対して「胆石症の原因は全身的な疾患少なくとも肝機能異常がprimaryなものであるにもかかわらず、君達外科医は胆嚢摘出術のみによって胆石症が完全に治癒すると思っているのか」とまで喝破されたのである。しかし、その研究は専らウサギが用いられたため、胆汁酸の問題で行き詰っていた⁷⁾。

1952年、デンマークのDamらがハムスターの胆嚢に胆石が形成されることを偶然発見して以来、コレステロールを添加しない食餌で胆石を形成せしめうる唯一の実験小動物であったが、彼の食餌は無脂肪という極端な条件であり、追試した人々を失望させた⁸⁾。

その後、マウス、リスザル、ヒヒ、プレリードッグ、ツパイなどにも実験的胆石形成法が確立されたが、いずれも1~2%のコレステロール添加食を主体とし、0.5%の胆汁酸の添加なくしては胆石形成をみないことから、著者は教室で継続研究してきたラットで観察された胆汁脂質の変化をハムスターに応用した⁹⁾。

a. 食餌性因子の影響

実験動物においては、このように食餌性因子と薬剤投与と2種類の胆石形成法があるが、最近の日本人のコレステロール石保育率の急増などを考慮すると、食餌性因子の胆石形成に及ぼす影響をまず検討しなければならない¹⁰⁾。少なくともハムスターにおける実験的胆石形成食の組成としては、まず第1に糖質としてブドウ糖などの単糖類が最も重要な因子であることが判明した。しかし、ブドウ糖の代りにα澱粉を用いた際には、脂質として、無脂肪状態よりも脂肪を添加する

ことにより動物の発育も良好になり、しかもバター脂のような動物性脂肪の大量摂取が、胆石形成にもより効果的であることをも見出し、結局、糖質と脂質いずれもが同時に影響を与えることが判明した¹¹⁾。また、食物繊維としてセルロースの減量が第3の因子であることも突止めた¹²⁾。

すなわち、われわれがハムスターで見出した10%動物性脂肪としてのバター脂と60%ブドウ糖を主体とする食餌は、コレステロール添加なしで85%以上の高率でコレステロール石を形成せしめる。さらに、20%バター脂、50%α澱粉でもコレステロール石を60%生じ、臨床の食事内容に近ずいた(表1)。

糖としてはブドウ糖、脂肪としてはパルミチン酸あるいは必須脂肪酸としてリノール酸の5%添加食にて、肝におけるコレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA reductase活性を測定すると、胆石のできる動物ではこの酵素活性が亢進しており、無脂肪よりも飽和脂肪酸の存在が酵素活性をより亢進していることが確認された(図2)¹³⁾。

b. 肝におけるコレステロール律速酵素の活性亢進
われわれが行ったHMG-CoA reductase活性の亢進と胆石形成時期との関連性をみた実験成績からは、第1週にこの酵素活性が肝で上昇した後に、第2週に

表1 実験的胆石形成食

組 成	純コレステロール石(a)	純コレステロール石(b)	混合石・混成石
ブドウ糖	60.0%	—	50.0%
α-澱粉	—	50.0%	20.0%
カゼイン	20.0	20.0	8.5
バター脂	10.0	20.0	5.0
ビタミン類	1.5	1.5	1.5
ミネラル	5.0	5.0	5.0
セルロース	3.5	3.5	10.0
胆石形成率	85~90%	60%	

図2 HMG-CoA reductase活性に及ぼす食餌中脂肪の影響

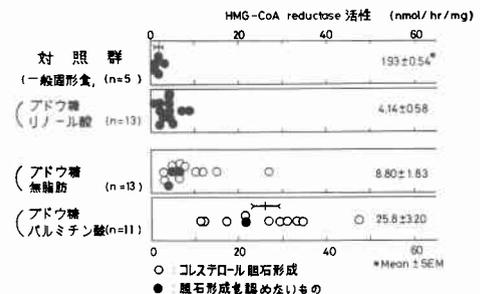
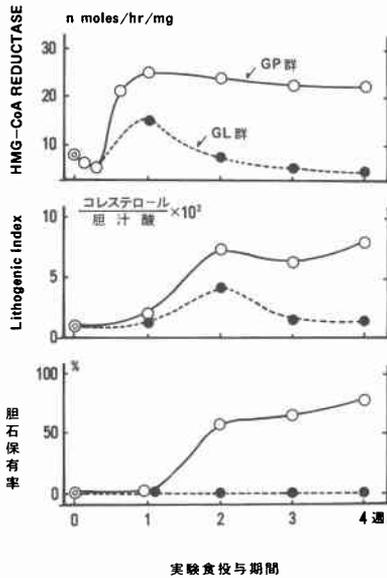


図3 胆石形成期間と肝・胆汁の変化との関係



主として胆汁中コレステロール量の増加により、肝から排泄される胆汁がすでにコレステロールの催石性胆汁 lithogenic bile になり、すなわち胆汁酸・リン脂質との濃度比率を中心とした Admirand and Small のいわゆる三角座標説におけるコレステロールの過飽和状態にあることが胆石成因の第1段階と考えられ、第3～4週に肉眼的に判別できる胆石が形成されるという順序で進行しているのが分る(図3)¹⁴⁾。

逆に食餌を元に戻して胆石を溶解する実験において、まず肝の HMG-CoA reductase 活性の低下が起り、ついで胆石が溶解消失することからも、胆石の形成には肝の HMG-CoA reductase 活性の変化が大切であるといえる。すなわち、コレステロール石形成の第1段階は、食餌性因子の影響により、肝におけるコレステロール合成の律速酵素 HMG-CoA reductase が亢進し、またコレステロールから胆汁酸への異化反応を律速する 7α -hydroxylase 活性の低下も認められ、肝胆汁がコレステロール過飽和になるものと考えられる。

c. 薬剤による実験的胆石形成

¹³C 標識 CA と CDCA を用いた胆汁酸の生合成を測定した成績から、健康女性でも避妊薬服用により胆汁酸の分泌減少と胆汁中コレステロールの増加がもたらされることが知られ、これをヒントに一般固型食に1%コレステロールを添加し、さらにエストラジオールを投与すると、ハムスターに90%の高率で胆石を形

成することが見出され、その肝では HMG-CoA reductase 活性よりも 7α -hydroxylase 活性への影響が大きいことが指摘され、同じハムスターにおける実験的胆石形成機序でも両酵素の亢進状態の相違により2種類の経路があることが明らかとなった。

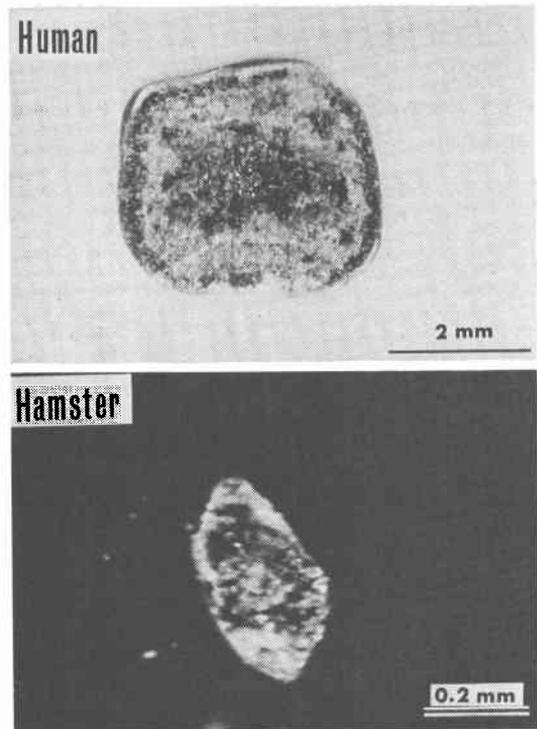
7α -hydroxylase 酵素の測定はまだ出来ていないが、それに及ぼす因子としてエストラジオールやビタミンCのほか、われわれはビタミンEに注目している¹⁵⁾。ビタミンE欠乏により上昇した胆汁中コレステロールに対する α -tocopherol の投与はわずかに減少させるにとどまるが、実験的コレステロール石形成食のように、胆汁中コレステロールが著しく増加している際には、ビタミンEの効果はきわめて顕著であり、さらに一次胆汁酸の増加をもたらすことから、 7α -hydroxylase を左右する因子の1つと考えている。

3. 実験的混合石および混成石の形成

しかし、臨床の実際では、混合石 mixed stone とよばれる胆石が純コレステロール石よりも圧倒的に多いのである。その断面はかなり茶褐色を呈しても、そのビリルビンの含量は0.5%以下であるのが特徴である。

そこで、われわれはこれらの臨床のモデルに相応し

図4 実験的混合石



い実験的混合石あるいは混成石を作成したいと考えた。

a. 低蛋白と食物繊維の影響

日本人にビリルビン石が多かった時代には、低蛋白で食物繊維の多い食事であったという歴史的事実に基づき、その胆石形成食はコレステロール石形成食の組成から、蛋白を減量し、食物繊維を増加するという工夫を行った。

その結果、胆石の大きさは著しく臨床のヒト胆石とは異なるとはいえ、図4のごとく、剖面構造はヒトのそれと極めて類似した混合石を実験的に形成せしめることに成功した。同時に、図5のごとく、混成石とも呼んでいような石も形成することが認められた¹⁶⁾。

b. 走査電子顕微鏡による研究

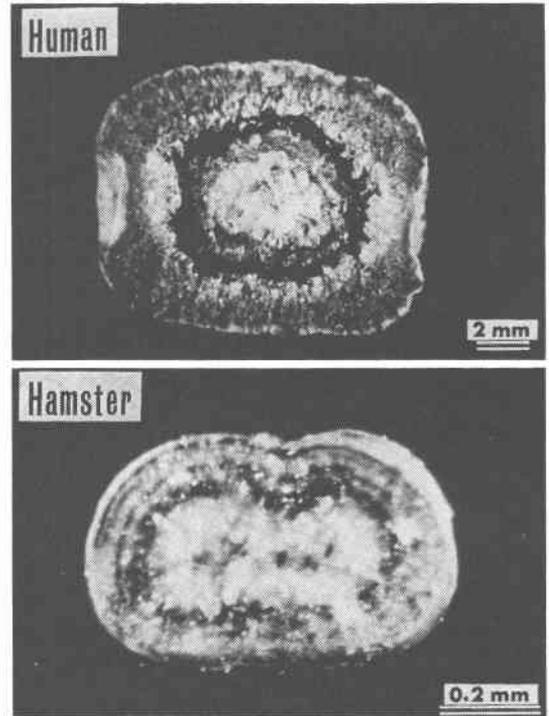
走査電子顕微鏡(日立製作所卓上型 S-310A 型)の観察では、純コレステロール石ではヒトの胆石も実験的胆石も、コレステロールの板状結晶のみが観察されるが、先に形成した実験的混合石とヒト混合石との走査電子顕微鏡像を比較してみると、コレステロールの板状結晶の隙間に球状ビリルビンCaと思われる像を多数認める(図6)。

この部分をX線マイクロアナライザーでCaの線分析を行うと、この球状物がCaを多量に含んだものであることが証明出来た(図7)。

c. 胆石症例の食事の栄養調査

わが国におけるコレステロール石の急増は1960年代からの脂肪摂取量の増加と比例していることや、また女性胆石例に肥満が多く天然繊維の摂取不足が指摘されるなど、食餌性因子の関与を示唆する統計は多数あ

図5 実験的混成石



るが、臨床の患者について食事調査をした研究は極めて少ない。

カナダの Williams は胆石症13例と胆石のない46人について連続4日間食餌記録を行った結果、食餌内容が胆汁中DCAとCDCA、コレステロールのモル%と関係していることを明らかにし¹⁷⁾、また、イギリスの Heaton は胆石症例では有意に精製砂糖の増加、繊維

図6 実験的混合石の走査電子顕微鏡像

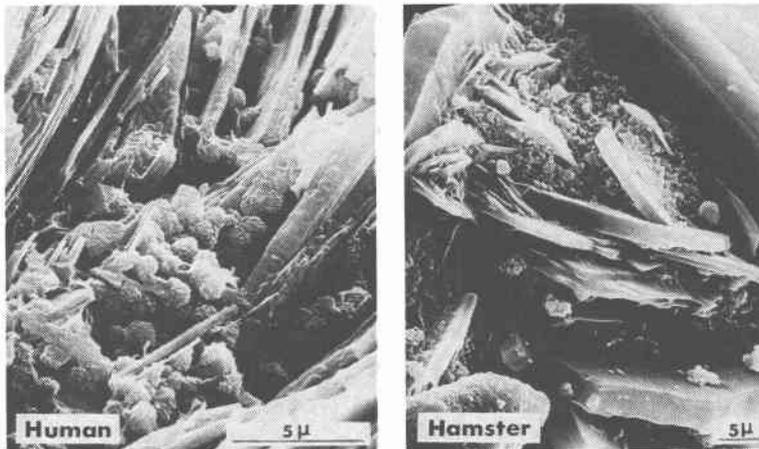
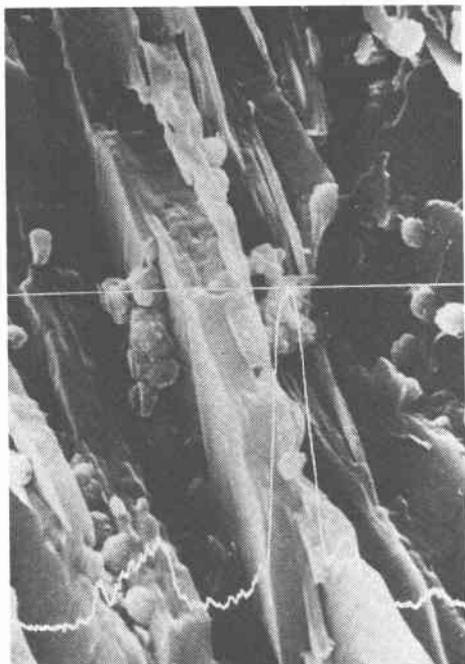


図7 X線マイクロアナライザーによるCa線分析



の摂取量減少、ビタミンの摂取量の減少を認め、その胆石症13例に精製糖質食(砂糖106g 繊維13g/日)と末精製穀物食(砂糖6g 繊維27g/日)を6週間ずつ摂取させると胆汁中コレステロール飽和指数が1.50から1.20と減少することを示した¹⁸⁾。

そこでわれわれは、国民栄養調査の方法に基づき、胆石症患者の術前後の在宅時に3日間ずつ患者自身に食品秤を贈与し正確に秤量させ、摂取栄養の分析を行った結果、各栄養素のカロリーに占める割合でみると、純コレステロール石では、ビリルビン石と比べて、穀物摂取量の減少と蛋白質の増加にはっきりと有意差を認めた¹⁹⁾。とくに動物性蛋白質が純コレステロール石で有意に多く、しかも混合石との間にも有意差を認めたことは、先の実験的混合石において蛋白量を減少させたことが臨床の実際でも確認されたことになる。

しかし、脂質については、全例疼痛発作などを経験した胆石手術予定患者であったので、患者自ら脂肪摂取量の制限をしており、動物性脂質には残念ながら差を認めず、植物性脂質のみに差を認めた。

イスラエルでも胆石症の家族内発生について胆嚢造影施行200例をペアマッチで比較すると、家族グループでは胆石が20.5% (男16.7%女22.8%) 発見され、対照群の9% (男8%女10.3%) より2倍の胆石頻度が

認められるなど²⁰⁾、家庭における食餌の影響がみられる。

d. 胆汁成分の日内リズムの意義

このように食餌性因子によりヒト胆汁脂質の構成成分の変化が起こるとしても、それではいかなる時期に胆石となるかについては、まだ完全に解明されていない。

胆汁酸は胆汁中に最も多く含まれる胆汁脂質であるが、各種実験動物における胆汁酸の種類の違いは、進化の過程を反映してヒトとの差が著しく、ヒトと完全に一致するものはない。したがって、胆石生成と胆汁酸の関係を解明するためには、まず臨床例における胆汁の分析から始めねばならない。しかし、その際、「現在の胆汁成分の分析結果が、胆石として析出した時期の胆汁と果して同一性状であるか」という「胆汁燃え滓論」的な批判がある。

胆汁中に析出する条件は、コレステロールが増加するか、胆汁酸・リン脂質が相対的に低下するかにより定まるが、手術時に得られた胆石症の胆嚢胆汁中のリン脂質、コレステロール、総胆汁酸の濃度は、対照例のそれらに比べいづれも低値を示すが、胆汁脂質の構成比をみると、コレステロール石例では、コレステロールの割合が多く、リン脂質も少し増加し、胆汁中胆汁酸の濃度とその構成比では、総胆汁酸濃度の低下が認められ、黒色石例でもコレステロール石例と同じ傾向を示すが、GCDCA 濃度が全く低下しない特徴を有し、ビリルビン石例では Glycine 抱合型胆汁酸濃度の著明な減少が特徴的である²¹⁾。

われわれは総胆管に T tube を挿入した各種胆石症患者の術後に胆汁を毎3時、1日8回採取し、胆汁中コレステロールの溶存能の変化を検討した。胆汁酸+リン脂質/コレステロールで表現すると、コレステロールの溶存能は夜間から早期にかけて低下することが判明し、ヒト胆汁組成にも日内リズムがあることを見出した²²⁾。

これを、コレステロールと胆汁酸とリン脂質で表わす Admirand and Small による三角座標で表現すると、夜間にはコレステロール過飽和領域にあるが、昼間はミセル領域にあり、2日目も同様であった。これに対し、就寝前に CDCA 300mg を1回服用させるだけで、この夜間のコレステロール過飽和を防止出来ることを明らかにし、このように日内リズムの存在が、CDCA 投与時のコレステロール溶存効果を大きく左右することを指摘した。

このように夜間における効果を期待して投与する就寝前服薬法がわが国はもちろんヨーロッパにおいてもベッド・タイム服薬として推奨された。たとえば、Kupfer は48例に低コレステロール食とともに就寝前にCDCAを15mg/kg/日投与し、6カ月後その溶解率を比較すると、1日3回分割投与群の36%に対し、この方法では60%が胆石の減少を示し、平均減少面積も完全溶解までに至る治療期間も短縮し、また、低コレステロール食とCDCA 8mg/kg/日夜間投与でも絶食中の胆嚢中コレステロール飽和指数が対照群の1.14より0.83と低下したとい²³⁾、また、Duaneも²⁴⁾C-cholesterolを用いて腸肝循環を遮断することなく、胆汁酸合成の日内リズムをヒトで確認し、±35~55%の幅で変動するが、午前9時が最高値になることを証明した²⁴⁾。これらの成績はわれわれの発見を追認するものである。

HMG-CoA reductase 活性にも日内リズムが認められ、不規則な食生活とくに長時間の絶食などはコレステロール過飽和の胆汁の生成をもたらす。事実、20~35歳のフランス女性の胆石症では絶食時間が平均14時間と、対照の12時間よりも長く、かつ朝食を抜いているものが半数を占めている²⁵⁾。

胆汁は夜間絶食時にその主成分が胆嚢に集中して存在し、腸肝循環する胆汁酸は減少し、これが肝におけるHMG-CoA reductase 活性の亢進に働き、コレステロールの分泌に対して胆汁酸・リン脂質の分泌は減少

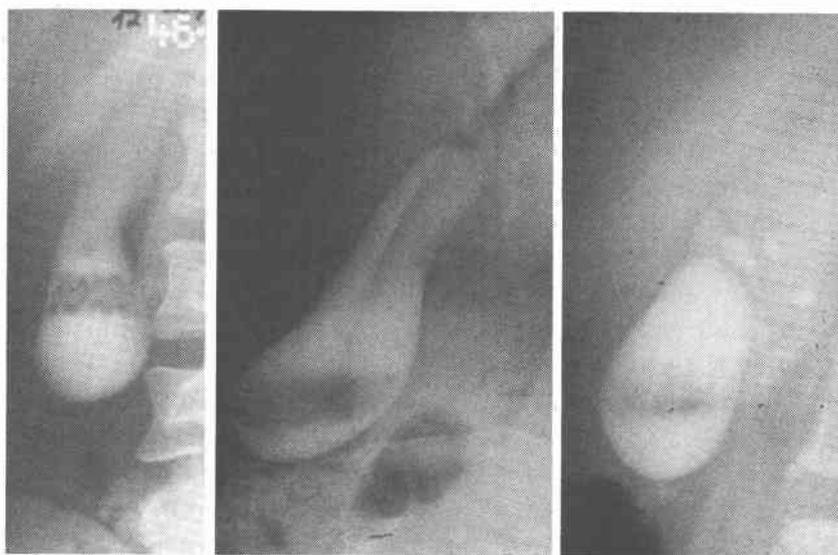
し、胆汁は催石性となる。しかも、胆嚢内に貯留する絶食時の胆嚢胆汁は完全に排出されず、このようなコレステロール過飽和胆汁が充満している胆嚢の残存胆汁の上に新しく食餌摂取により分泌された肝胆汁が流入し重畳され胆嚢内で胆汁の層形成が起こる。新しい胆汁と貯留していた胆汁との間に明らかに図8右2つに示したように境界が生じ、図8左端のようなコレステロール浮遊胆石と同じ位置を占めることは周知の事実である。この境界面こそコレステロール石が形成される場であると推測される。このように絶食時間こそ重要であるといえ、最近注目されてきた高カロリー輸液施行下の絶食時に見られる胆石発生にも関係している。

4. ビリルビン石の成因

コレステロール石ではコレステロールが95%以上を占めるのとは大いに異なり、ビリルビン石では、胆石中のビリルビンは1N-HCl 処理後DMSO抽出でも30~40%含むに過ぎない。しかし、その成因についてはビリルビンの過剰産生のみが強調されてきたが、われわれはビリルビン石の成因もまた胆汁酸が大きく関与している可能性を指摘したい。

総胆管原発ビリルビン石で、単なるT tube 挿入術に終わった1年後に外見上、全く同一の胆石を再発した症例において、摘出した2個の胆石の中心部と外殻とを別々に化学分析してみると、初回の胆石の外殻と再発時の中心部とが全く同一性状であることが判明し、

図8 絶食後の胆嚢胆汁と浮遊結石との比較



胆汁成分の連続性が示唆された²⁶⁾。

a. 胆汁中遊離型ビリルビンの測定

胆汁中のビリルビンがビリルビン・ジグルクロナイドであり、ビリルビン石の中のビリルビンはCaと結合しているといわれ、脱抱合された非抱合型ビリルビンであるはずであり、われわれはHPLCによる胆汁中遊離型ビリルビン測定法を開発し、ビリルビン石の分析を行うと、ビリルビンIX α がほとんどで、その両脇にIII α とXII α 分画が少量認められた。

胆汁のビリルビンがいかにして胆石として析出するかについては胆汁中の遊離型ビリルビンの由来を研究する必要がある。しかし、T tubeやPTCDからの胆汁試料では光と酸素とpHの変化により、ビリルビン・ジグルクロナイドは急速にモノグルクロナイドと遊離型ビリルビンに変化するので、手術時採取したfreshな胆汁試料を直ちに遮光しアルゴン充填下に30分以内にHPLCに注入する方法で測定すべきことを強調してきた。このようにして得られた各種胆石症例の胆汁中総ビリルビンに対する遊離型ビリルビンの比率はビリルビン石の胆汁で高くなっていた²⁷⁾。

中国における胆汁色素24.1 \pm 1.18%のビリルビン石例の胆汁の分析では、 β -glucuronidase活性が0であるにもかかわらず、胆汁の37°C incubationにより抱合型ビリルビンが減少することが指摘され²⁸⁾、また、イタリアではT tube挿入例にアルコールを500mlの生食に溶解して0.5g/kg体重を投与すると、2時間後を最高に、非抱合型ビリルビンが2.37%に増加し、ビリルビン石の成因と考えているなど²⁹⁾、遊離型ビリルビンが肝から分泌されることを示唆している。

b. 胆汁中胆汁酸の測定

一方、胆汁中胆汁酸の測定は従来ガスクロマトグラフィーにて行われていたため、CA, CDCA, DCA, UDCA, LCAの各GlycineおよびTaurine抱合型を併せ、15種を同時に一本のカラムで分離定量することはHPLCができるまで困難であった³⁰⁾。

われわれはヒト胆汁中では遊離型胆汁酸が極めて少量であることから、胆嚢胆汁をメタノールで抽出するだけで前処理をほとんど必要としないHPLCによる胆嚢胆汁中の胆汁酸測定法を開発し、早速、臨床応用を行った。

その結果、各種胆石症の胆汁中胆汁酸は、ビリルビン石が極端に低く、GlycineとTaurine抱合型のG/T比も著しく低下していることが判明した。予想に反し、コレステロール胆石症例の胆汁酸にはこれと言った特

徴がなく、その構成比ではビリルビン石でGCDCAが減少しているのが特徴的であった³¹⁾。

また、非抱合型ビリルビンが、たとえ β -glucuronidaseにより急増しても、胆汁酸量が十二分にあれば容易には析出することなく溶存されることがin vitroで証明されている。逆に言えば、胆汁酸が減少した際には急激にこのビリルビンの溶存能が0に近くなる。

c. 胆汁中カルシウムの測定

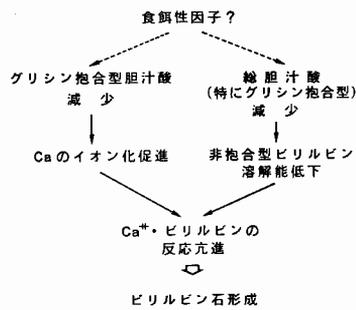
これに加えて、ビリルビンと結合するイオン状態のCa⁺⁺を選択的Caイオン電極を使用した自動分析器(Orion社製Space Stat-20)を胆汁に応用して、胆汁中Ca⁺⁺濃度とそれに及ぼす胆汁酸の影響について検討した³²⁾。

Na 150mEq/lの存在下で各種胆汁酸の濃度をそれぞれ変えてみると、Ca⁺⁺濃度と無関係に、胆汁酸の濃度に比例してCa⁺⁺回収率が低下することが分った。Ca 20mEq/lの溶液における各種胆汁酸の影響は、遊離およびTaurine, Glycine抱合型胆汁酸9種すべてに、その濃度に比例した抑制効果が認められ、抱合型ではTaurine抱合型よりGlycine抱合型の方が抑制効果が大きいことも分った。また、OH基の数では、trihydroxy胆汁酸であるCAよりもdihydroxy胆汁酸であるDCAやCDCAの方がCaのイオン化を抑制する効果が大きいことも判明した。すなわち、Glycine抱合型のDCA, CDCA, UDCAが80%の抑制率を示し、LCA-Naはこのような100mMまでは溶解しないが、溶解しえた濃度内ではLCAの方がDCAより抑制効果が大きかったことから、この胆汁酸Ca⁺⁺イオン化の抑制効果は胆汁のOH基の数に逆相関するものと考えられる。なお、レシチンの添加はほとんど影響しなかった。参考までに尿中Ca⁺⁺を測定してみると、Ca⁺⁺が総Caの50%を占め、胆汁中のCa結合物質(複合ミセル)の親和性が、尿中の尿酸よりも高いこと、すなわち、胆汁中ではイオン化が低く抑制されていることを示している。

d. ビリルビン石の胆汁の変化と成因

低蛋白食による混合石形成の実験成績と、Ca⁺⁺化抑制の最も強いGCDCAがビリルビン石の胆汁で低いことと、非抱合型ビリルビンの胆汁中における溶解が胆汁酸に依存していることを併せ考えると、胆汁酸の減少によりビリルビンとCaが反応しやすい状態となる可能性が示唆され、食餌中の植物性蛋白が多く、かつ低蛋白であった時代の食餌はTaurineに比べて

図9 ビリルビン石の形成に及ぼす諸因子



Glycineの摂取量が少なく胆汁中のGlycine抱合型胆汁酸の減少をもたらしていたとすれば、ビリルビン石の成因についても胆汁酸の減少を介する食餌性因子が関与している可能性が考えられる(図9)。

5. 黒色石の成因

最近、CTや超音波の普及に伴い壁内胆石を含めて黒色石が発見される機会が多くなり、われわれの本年6月までの3年間の胆石症2,032例の解析でも13.9%を占めるようになり、ビリルビン石の17.5%に次ぐものとなって無視出来ない存在となってきた。しかし、黒色石の構成成分はコレステロールと脂肪酸をほとんど含まない点とルーチンの化学分析では残渣として残る黒色の成分が主体となっている点が共通であるとはいえ、多変量解析では、コレステロール石やビリルビン石では1カ所に集合しているのに対して、黒色石の成分を CaCO_3 と $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ とビリルビンとの関係でみると、いずれのものも特徴的に集まることなく、一様に分布する。逆に、残渣量と CaCO_3 量との間に連続的な関係にあり、1つの因子のみで、その成因を論ずることは出来ない³³⁾。

また、T tubeの外脚をクランプし胆汁成分の腸肝循環を正常化した後、T tubeから胆汁を体外に流出させると、腸肝循環をしている胆汁酸とMnは漸時減少するのに対し、ビリルビンとCuは、次第に排泄が増加してくるが、この事実は黒色石の主成分がビリルビン・ポリマーと多量のCuを含んでいることと大いに関係があるかもしれない。

6. 肝内結石の成因

肝内結石症は胆嚢・胆管結石症と異なり、その成因、診断、治療にはなお多くの問題点を残している疾患である。肝内結石症はその成因の複雑さから、いまだ確立された治療方針のないまま、対症的な手術療法が優先しているのが現状であり、また、肝内結石症はほと

んどすべてビリルビン石であり、胆汁うっ滞と細菌感染がその主因を成していると広く信じられているが、これらは臨床経験より得られた状況証拠に基づいた仮説に過ぎない。

われわれの肝内結石の分析結果では、肝内結石中のビリルビン量とカルシウム量はほとんど相関せず、むしろ脂肪酸とカルシウムとがよく相関し、カルシウムの含有量はビリルビン分子に対して低過ぎることが少ない³⁴⁾。胆嚢結石症が胆石の種類により分類されているのに対し、肝内結石症は、胆管の狭窄および拡張という胆管の形態異常に基づき分類されてきた。肝内結石とこれら肝外胆管に生じた胆石と、その化学分析による構成成分の比較をすると、同じビリルビン石として取り扱われているものでも、コレステロールの含量が大いに異なることに気付いた。

a. 肝内結石の化学的分析と位置付け

肉眼的な色調はかなりビリルビン石に近いものであるが、その成分は、外殻では60%以上のコレステロールを含み、肉眼的な分類による肝内限局型(I型)44例ではコレステロール石が6例13.6%と肝内外型87例中の7例8%よりもかなり多く、このことは肝内でコレステロール成分の多い胆石が形成される可能性があることを意味する。

われわれは、左右肝管分岐部より肝側に胆石が存在した34症例の男17例、女17例より得た43個の肝内結石について化学的微量分析を行い、胆嚢内コレステロール石や黒色石、胆嚢内および総胆管内のビリルビン石と比較して、肝内結石の組成成分による分類を試みた結果、肝内結石は従来のビリルビン石と同じものと、コレステロールが多いものと、脂肪酸が多いもの、の3種類に分けられた。

胆管狭窄の有無では、肝内胆管狭窄例は34例中20例であったが、この第2型の肝内結石を有する症例は8例中7例が女性であり、さらに8例全例に肝内胆管の著明な狭窄(右葉が1例、左葉が7例)が存在し、その奥に、このような胆石が存在していたことから、胆汁成分の変化が、その成因に大きく関与していることを示している。

b. 走査電子顕微鏡的観察

不明瞭とはいえ、放射状の剖面構造も観察でき、剖面の走査電子顕微鏡像では、典型的な板状のコレステロール結晶像の層を認め、一部は溶解、融合した像を示し、結晶・溶解・融合を繰り返していると考えられる。

ま と め

以上の研究成績から明らかに出来た事実は、

- 1) コレステロール石の成因は、食餌性因子なかでも脂質、糖質、食物繊維が主なものであり、肝におけるコレステロール生合成律速酵素 HMG-CoA reductase 活性が主因であること。
- 2) ビリルビンとCaの溶存には、胆汁酸ことにGCDCAの低下が関与していること。
- 3) 黒色石の成分である抽出残渣、炭酸Ca、リン酸Ca、ビリルビンは連続的な分布を示し、その成因を一元的に説明できないこと。
- 4) 肝内結石にはコレステロールを主成分とするものがあることである。

このように、胆石症の成因を明らかにすることは、胆石症に対する適切な治療法と再発予防対策を取りうることに繋がり、われわれ消化器外科医はそれを十分考慮して手術すべきである。

文 献

- 1) 谷村 弘, 日笠頼則: 肝内結石症. 消外 7: 925-928, 1984
- 2) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 日本人胆石の特徴. 肝胆脾 7: 861-867, 1983
- 3) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆石溶解療法の実際. 東京, エーザイ, 1983, p1-21
- 4) 谷村 弘, 小林展章, 加藤仁司ほか: 無症状胆石 (silent gallstone) の手術適応. 消外 5: 1961-1967, 1982
- 5) 谷村 弘, 小林展章, 斎藤 徹: コレステロール胆石の成因. 日臨 42: 1677-1682, 1984
- 6) 谷村 弘: 肝胆脾疾患モデル-胆石症. 肝胆脾 5: 751-756, 1982
- 7) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石症-コレステロール結石. 日臨 30: 231-241, 1972
- 8) 谷村 弘: 胆石の生成. Medico 11: 4360-4364, 1980
- 9) Tanimura H: Experimental studies on the etiology of cholelithiasis. Arch Jpn Chir 34: 1160-1180, 1965
- 10) 谷村 弘: 実験的胆石. 胆と脾 2: 663-669, 1981
- 11) 谷村 弘: 実験動物の作り方. 胆石症. 代謝 11: 1551-1555, 1974
- 12) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石症における食物繊維の意義. 日臨栄養会誌 4: 117-121, 1982
- 13) 谷村 弘, 小林展章, 日笠頼則: 胆石の生成と胆汁酸. 最新医 37: 1953-1958, 1982
- 14) Kamata T, Tanimura H, Hikasa Y et al: Experimental study on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase activity in relation to the formation and disappearance of cholesterol gallstones in hamsters. J Appl Biochem 4: 72-80, 1982
- 15) 斎藤 徹, 谷村 弘, 小林展章ほか: ビタミンEの胆汁中コレステロール濃度に及ぼす影響に関する実験的, 臨床的研究. 日消会誌 81: 631, 1984
- 16) 瀬戸山元一, 谷村 弘, 竹中正文ほか: コレステロール色素混合石の実験的形成法とその構造に関する研究. 日消病会誌 73: 1429, 1976
- 17) Williams CN, Johnston JL, McCarthy S et al: Biliary lipid, bile acid composition, and dietary correlations in Micmac Indian women. A population study. Dig Dis Sci 26: 42-49, 1981
- 18) Heaton KW, Emmett PM, Henry CL et al: Not just fibre-the nutritional consequences of refined carbohydrate foods. Hum Nutr Clin Nutr 37: 31-35, 1983
- 19) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石の種類とその治療方針. 今日の臨床外科 25B: 13-17, 1981
- 20) Gilat T, Feldman C, Halpern Z et al: An increased familial frequency of gallstones. Gastroenterology 84: 242-246, 1983
- 21) 谷村 弘: グリシンおよびタウリン抱合型の胆汁酸の測定法. 平山次郎ほか編: 消化器病学会最近のトピックス. 東京, 東洋書店, 1981, p152-154
- 22) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆汁組成の日内変動とそれに及ぼす chenodeoxycholic acid の影響. 日外宝 47: 474-482, 1978
- 23) Kupfer RM, Maudgal DP, Northfield TC: Gallstone dissolution rate during chenic acid therapy. Effect of bedtime administration plus low cholesterol diet. Dig Dis Sci 27: 1025-1029, 1982
- 24) Duane WC, Levitt DG, Mueller SM et al: Regulation of bile acid synthesis in man. Presence of a diurnal rhythm. J Clin Invest 72: 1930-1936, 1983
- 25) Capron JP, Delamrre J, Herve MA et al: Meal frequency and duration of overnight fast: A role in gallstone formation? Br Med J 283: 1435, 1981
- 26) 高橋 裕, 谷村 弘, 小林展章ほか: 胆汁成分からみた総胆管結石の成因. 胆と脾 4: 589-597, 1983
- 27) Takahashi H: Mechanism of the formation of bilirubin stones. II. Analysis of conjugated and unconjugated bilirubin by high performance chromatography and measurements of calcium ion by ion-selective electrode in bile of patients with gallstones. Arch Jpn Chir 53: 3-32, 1984
- 28) Zhou XS, Wang SS, Zhang KL et al: Pigment

- gallstones study. *Chin Med J* 95 : 905—811, 1982
- 29) Padova CD, Tritapepe R, Rovaganati P et al: Effect of ethanol on biliary unconjugated bilirubin and its implication in pigment gallstone pathogenesis in humans. *Digestion* 24 : 112—117, 1982
- 30) Maruyama K, Tanimura H, Hikasa Y: Analysis of conjugated bile acids in bile by high-pressure liquid chromatography. *Clin Chem Acta* 100 : 47—54, 1980
- 31) Maruyama K: Analysis of conjugated bile acids in bile by high-pressure liquid chromatography. II. Clinical application in bile of patients with gallstones. *Arch Jpn Chir* 51 : 14—43, 1982
- 32) 谷村 弘: 胆汁酸と胆汁中カルシウム. *Medico* 14 : 27—30, 1984
- 33) 谷村 弘, 高橋 裕, 向原純雄ほか: 肝内結石症の病態と治療. *臨成人病* 11 : 877—883, 1981
- 34) 谷村 弘, 関谷 司, 高橋 裕ほか: 胆石成分からみた肝内結石症. *外科 Mook* 26 : 29—38, 1982
-