

## 胆石の種類と胆汁組成からみた胃切除後胆石の成因

東北大学第1外科

白井 律郎 伊勢 秀雄 高橋 良延  
 北山 修 森安 章人 佐藤 正一  
 井上 晴之 鈴木 範美 松野 正紀

胃切除後胆石の成因を明らかにする目的で胃切除術胆石53例の結石種類、胆汁中細菌、胆汁組成の検討を行った。結石種類は、胃切再建術式に関わらず黒色石が多くみられた。胃切除後黒色石例の胆汁組成では胆汁酸およびリン脂質濃度の低値とイオン化カルシウム (Ca<sup>++</sup>) 濃度の高値が特徴であった。胆汁中 Ca<sup>++</sup>高値は、胆汁酸およびリン脂質の低下の結果と考えられ、この高濃度の胆汁中 Ca<sup>++</sup>が胃切除術後の黒色石生成に重要な役割を果たしていることが示唆された。十二指腸が空置される再建術式 (B-II 群) においては黒色石とともにピルビンカルシウム石が高頻度にみられ、胆汁中細菌も高率に陽性であった。これらの再建術式後では空置された十二指腸内の細菌叢の変化から胆道感染が引き起こされ、ピ石形成の原因となっていることが考えられた。

**Key words:** gallstones after gastrectomy, calcium in bile, bile acid, phospholipid in bile

### I. はじめに

胃切除術施行後症例には胆石の発生頻度が高く、その結石種類は色素胆石が多いと報告されている<sup>1)~4)</sup>。一般に色素胆石はピルビンカルシウム石(以下ピ石)と黒色石に分類され、それぞれ異なる機序で生成されると考えられている<sup>5)~7)</sup>。したがって胃切除後胆石(以下本症)にみられる色素胆石の成因の解明は当然結石種類別になされるべきである。今回著者らは、本症の特徴を明らかにする目的で本症自験例の結石種類、胆汁感染の有無を胃切再建術式との関係から検討し、さらに本症黒色石例と胃切除の既往のない黒色石例の各胆汁を分析して、胃切除後の病態下での黒色石の生成を胆汁組成の面から検討した。

### II. 対象と方法

#### (1) 臨床例の概要

1971年から1988年の18年間に教室で手術を施行した胆石症1,443例のうち、胃切除の既往があり、その時点の精査で胆石が否定され、かつ今回が胆道系の初回手術であった53例を対象とした。53例の内訳は男性35例、女性18例で、年齢は59±11歳(平均値±標準偏差)、胃手術後胆道手術施行までの経過年数は平均10.7年(4か月~29年)であった。胃切除の対象となった疾患は

良性疾患27例、悪性疾患26例であった。胃切除術式は幽門側胃切除術41例、噴門側胃切除術6例、胃全摘術4例、幽門保存胃切除術2例であった。これらを再建術式により食物が十二指腸を通過する群(以下B-I群)14例と、十二指腸が空置される群(以下B-II群)39例の2群に分類した(**Table 1**)。胆石の分類は日本消化器病学会胆石症検討委員会案によったが、一部は赤外分光分析を行った。また、胆汁中細菌検査は術中胆嚢穿刺により採取した胆汁を用いた。

#### (2) 胆汁分析

本症黒色石9例と、胃切除の既往がなく、肝硬変、溶血性疾患などの特殊な基礎疾患を有していない黒色石15例の胆汁分析を行った。胆汁は術中胆嚢穿刺によ

**Table 1** Gastrectomy and reconstruction procedures

B-I group *	14	cases
Distal gastrectomy (Billroth-I)	6	
Proximal gastrectomy	6	
Pylorus-preserving gastrectomy	2	
<b>B-II group **</b>	<b>39</b>	
Distal gastrectomy (Billroth-II)	35	
Total gastrectomy (Roux-en-Y)	4	
<b>Total</b>	<b>53</b>	

\*, \*\*: In B-I group, gastric content passes through duodenum, while in B-II group, pathway of meal is altered and the duodenal loop is excluded.

り採取し、以下の定量をそれぞれの測定法および装置を用いて行った。

胆汁脂質は、総胆汁酸をエンザバイル-2(第一化学薬品)を用いて酵素比色法にて、リン脂質をフォスフォリビッドC-テストワコー(和光純薬工業)を用いてコリシオキシダーゼ DAOS 法にて測定した。コレステロールは Bligh-Dyer 法<sup>9)</sup>により抽出後コレステロール E-テストワコー(和光純薬工業)を用いて COD-DAOS 法にて測定した。

総ビリルビン濃度はビリルビン B-II テストワコー(和光純薬工業)を用いて alkaline azobilirubin 法にて測定した。総カルシウムは原子吸光度計 AA610-S(島津製作所)を用い、イオン化カルシウムはイオン電極法イオン化カルシウム測定装置 NOVA-2 (NOVA biomedical, USA)を用いて測定した。胆汁 pH は pH メーター M8-AD (堀場製作所)にて測定した。なお、総ビリルビン濃度、イオン化カルシウム濃度および pH の測定は、検体を採取後直ちにアルゴンガス封入褐色ビンに移し30分以内に行った。

統計学的処理は Student's t-test および  $\chi^2$ 検定により、5%未満の危険率を有意水準とした。

III. 成 績

(1) 結石種類

53例の結石種類は、コレステロール胆石(以下コ石)17例(32.1%)、黒色石23例(43.4%)、ピ石13例(24.5%)であった (Table 2)。胃切除の既往のない胆石症例に比べ、本症の黒色石の頻度は高率であったが (p<0.01)、コ石は低率で(p<0.01)、ピ石は多い傾向を認めた。

結石種類を再建術式別にみると、B-I 群ではコ石は8例(57.1%)で胃切除の既往のない胆石症例の66.2%よりやや低く、黒色石は6例(42.9%)で12.7%よりはるかに高値を示した(p<0.01)。他方 B-II 群ではコ

Table 2 Gallstone classification

	Cholesterol stone	Black stone	Ca. bilirubinate stone	Total
<b>Post-gastroctomy</b>				
B-I group	8 (57.1)	6 (42.9) **	0	14 (100)
B-II group	9 (23.1) **	17 (43.6) **	13 (33.3) *	39 (100)
Total	17 (32.1) **	23 (43.4) **	13 (24.5)	53 (100)
<b>Without prior gastroctomy</b>				
	920 (66.2)	177 (12.7)	272 (19.6)	1390 <sup>a</sup> (100)

a: containing 21 rare stone cases. ( ) : % , \* p<0.05, \*\* p<0.01 vs cases without prior gastroctomy.

石は9例(23.1%)と胃切除の既往のない胆石症例に比べ頻度は低く (p<0.01)、黒色石、ピ石はそれぞれ17例(43.6%)、13例(33.3%)で12.7% (p<0.01)、19.6% (p<0.05) に比べ高頻度であった。

(2) 胆汁中細菌

胃切除後胆石症で胆汁中細菌培養を行った39例の細菌陽性例は26例(66.7%)と高率であった (Table 3)。検出された菌種は主に E. coli, Klebsiella などの腸内細菌であり、いずれも通常の胆石症にみられる菌種であった。再建術式別にみると、細菌陽性例は B-I 群では8例中4例(50%)であったのに対して、B-II 群では31例中22例(71.0%)と高率であったが、統計学的に有意の差は認められなかった。結石種類別にみると、コ石12例中6例(50%)、黒色石16例中10例(62.5%)、ピ石11例中10例(90.9%)といずれも半数以上が細菌陽性例であった。

(3) 胆汁組成

Table 3 Bile culture of post-gastroctomy gallstone patients

	Bile culture		Total
	(+)	(-)	
<b>B-I group</b>	4 (50)	4 (50)	8 (100)
Cholesterol stone	2	3	5
Black stone	2	1	3
<b>B-II group</b>	22 (71.0)	9 (29.0)	31 (100)
Cholesterol stone	4	3	7
Black stone	8	5	13
Ca. bilirubinate stone	10	1	11
<b>Total</b>	26 (66.7)	13 (33.3)	39 (100)

(11%)

Fig. 1 Lipid concentration in bile of black stone patients.

Control; patients without prior gastroctomy, gastroctomy; patients after gastroctomy. Values are expressed as the mean ± standard deviation, \* p<0.05.

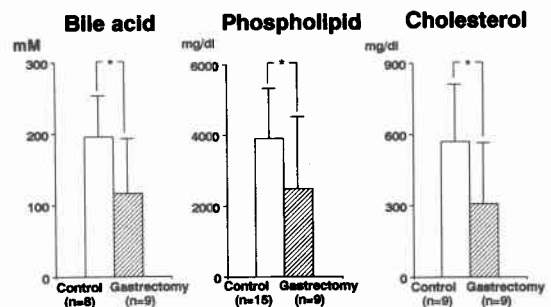


Fig. 2 Total bilirubin concentration in bile of black stone patients.

\*\*p<0.01

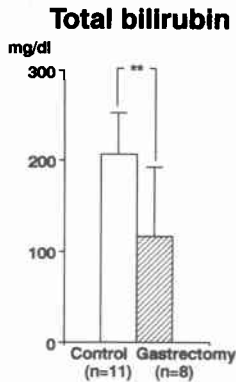
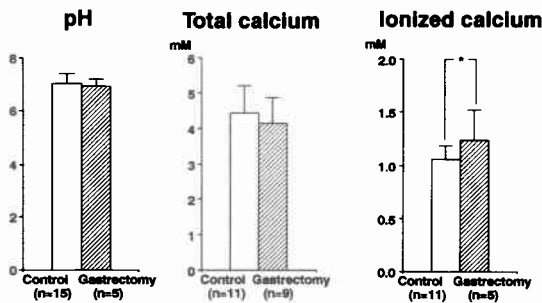


Fig. 3 pH and calcium concentration in bile of black stone patients.

\*p<0.05



a) 胆汁脂質：胃切除後黒色石例の胆汁脂質は総胆汁酸 $117 \pm 77 \text{mM}$  (mean  $\pm$  SD), リン脂質 $2,490 \pm 2,030 \text{mg/dl}$ , コレステロール $308 \pm 258 \text{mg/dl}$ で, 対照の黒色石例の胆汁脂質はそれぞれ $196 \pm 57 \text{mM}$ ,  $3,910 \pm 1,420 \text{mg/dl}$ ,  $571 \pm 241 \text{mg/dl}$ であり, 対照黒色石例に比べて胃切除後黒色石例の脂質はいずれも低濃度であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

b) 総ビリルビン濃度：胃切除後黒色石例では $117 \pm 75 \text{mg/dl}$ , 対照の黒色石例では $206 \pm 46 \text{mg/dl}$ であり, 前者は後者に比べて低値であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

c) 胆汁 pH およびカルシウム：胃切除後黒色石例の胆汁 pH は $6.95 \pm 0.21$ , 総カルシウム濃度は $4.15 \pm 2.03 \text{mM}$ と対照の黒色石例の $7.05 \pm 0.38$ ,  $4.43 \pm 0.77 \text{mM}$ と差は認めなかったが, イオン化カルシウム濃度は胃切除後黒色石例で $1.24 \pm 0.28 \text{mM}$ , 対照例で $1.06 \pm 0.13 \text{mM}$ であり, 胃切除後黒色石例で高値であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

#### IV. 考 察

胆石の生成機序は, 結石種類によりそれぞれ異なるものと考えられている。コ石はコレステロール過飽和胆汁中に析出したコレステロール結晶から<sup>9)</sup>, ビ石は, 感染胆汁中で細菌性  $\beta$ -グルクロニダーゼの作用により生じたビリルビンカルシウムの沈澱から生成される<sup>5)</sup>。黒色石の生成機序の詳細についてはいまだ不明な点も少なくないが, その臨床像や結石分析の成績などから, コ石やビ石とは全く異なった機序で生成されたと考えられている<sup>11)</sup>。したがって, 胃切除後に高頻度に見られる色素胆石の成因についても, 色素胆石を黒色石とビ石とに分類して検討する必要性が考えられる。

胃切除後胆石の成因に関しては, これまで主として胆嚢収縮能との関連で検討されてきた<sup>11)-14)</sup>。すなわち, 胃切除後には迷走神経切離や cholecystokinin 分泌動態の変化などに起因する胆嚢収縮能低下から, 胆嚢内に debris を生じ, これが結石の原因となるとの推察がなされている。しかし, 胆嚢収縮能が回復するといわれる術後 6 か月ないし 1 年以降にも胆石の発生を認めること<sup>2)</sup>, また, 胆嚢機能低下からのみでは, コ石が減少し色素胆石が増加する理由が説明されないことなど, 胆嚢運動の異常のみから本症の成因を説明することは無理があると思われる。これらのことから, 今回著者らは本症を結石種類別に分類することにより本症に特有な病態を把握することに努め, その成因の解明を試みた。

本症の結石種類は, 胃切再建術式に関わらず黒色石が 40% 以上と高率にみられ, 本症の成因解明には胃切除後の黒色石の生成機序を検討することが最も重要と思われた。そこで, 胃切除後の黒色石の成因を, 本症黒色石例の胆汁組成から検討した。胆汁組成解析の対照としては溶血性疾患や肝硬変を合併していない黒色石例を用い, 胃切除後という特殊な病態下の黒色石胆汁の組成と比較した。その結果, 本症黒色石例の胆汁の特徴の 1 つは胆汁中  $\text{Ca}^{++}$  濃度が高値を示すことであった。黒色石中にはビリルビンカルシウム重合体としてのカルシウムの他, 無機カルシウム塩が多量に含まれており, 胆汁中のカルシウム, 特に反応性の高い  $\text{Ca}^{++}$  が黒色石生成に重要な役割を果たすと考えられている<sup>7)10)15)</sup>。

豊島ら<sup>7)</sup>は, 胆汁中では胆汁酸や胆汁酸-リン酸質混合ミセルが  $\text{Ca}^{++}$  を捕捉しその濃度を低下させるが, 肝硬変症例では胆汁中の  $\text{Ca}^{++}$  を捕捉する胆汁酸などの物質が減少し, その結果  $\text{Ca}^{++}$  濃度が上昇していると

述べている。胃切除後黒色石例においても胆汁中胆汁酸およびリン脂質の低値を認めたが、これが肝硬変症例の場合と同様、胆汁中  $\text{Ca}^{++}$ 濃度高値の原因と考えられた。すなわち、胃切除後例の胆汁中の高濃度の  $\text{Ca}^{++}$ の存在は本症の黒色石生成の重要な因子と考えられた。

胃切除後では胃酸低下や十二指腸空置による腸内細菌叢の変化、あるいは低栄養などに起因して、胆汁酸代謝に変化を来していることが予想されるが、このような胆汁酸代謝の変化が胆汁中胆汁酸減少と関係している可能性が考えられる。今後さらに、胃切再建術式による胆汁組成の相違、あるいは、胆汁酸プール、分画の変化などについての詳細な検討が必要と考えられた。

再建術式別に結石種類をみると、B-II群では、黒色石と同時にピ石も高頻度に見られた。すなわち、コ石が少なく色素胆石が多いという本症の特徴がより鮮明であった。そこで、B-II群における病態の特徴を検討した。ピ石はB-II群にのみみられ、胆汁中細菌陽性率も90.9%と高率であったことから、胃切除後のピ石生成には十二指腸の空置が大いに関係していることが推測された。さらに、胆道感染の有無を規定する因子の1つとして胃の最大酸分泌量(MAO)と胆汁中細菌との関係を検討した教室の成績<sup>16)</sup>では、胆石症例271例の胆汁中有菌例のMAOは $2.08 \pm 3.23$  (mean  $\pm$  SD) mEq/hで胆汁無菌例の $3.61 \pm 7.17$  mEq/hに比べ低い傾向を示し、また、ピ石例は全例有菌例で、MAOは $1.70 \pm 2.38$  mEq/hとコ石例に比べ低値であった ( $p < 0.05$ )。B-II groupでは胃液は十二指腸を通過せず、空置された十二指腸内は細菌の増殖には好条件であると考えられる。このような腸内細菌叢の変化が胆道感染や胆汁組成変化をもたらし、ピ石生成の誘因になっているものと考えられた。

#### 文 献

- 1) Majoor, CLH, Suren, JJ Th: Gallbladder complications following resection of stomach for peptic ulcer. *Br Med J* 2: 8—11, 1947
- 2) 杉山 謙, 小沢正則, 三上泰徳ほか: 胃切除後胆石症について—発生頻度を中心に—. *日消外会誌* 19: 920—924, 1986
- 3) 島山俊夫, 香月武人, 北村儀雄ほか: 胃切除後胆石症の病因に関する考察. *日消外会誌* 17: 1956—1860, 1984
- 4) 秋山高儀, 島 弘三, 上田順彦ほか: 胃切除後胆石症の検討. *日消外会誌* 19: 35—41, 1986
- 5) 槇 哲夫: ビリルビン石灰石の成因をめぐって. *日消病会誌* 67: 671—685, 1970
- 6) 佐藤寿雄: 胆石症の時代変遷とその背景. *日消病会誌* 85: 1335—1339, 1988
- 7) 豊島 隆, 伊勢秀雄, 新谷史明ほか: 胆汁中イオン化カルシウム濃度を規定する因子について—特に胆汁酸の影響に関して—. *胆道* 3: 36—45, 1989
- 8) Bligh EG, Dyer WJ: A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37: 922—917, 1959
- 9) Admirand WH, Small DH: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 47: 1043—1052, 1968
- 10) 鈴木範美: 黒色胆石の成因とその臨床. *日消外会誌* 17: 517—516, 1984
- 11) Smith RB, Edwards JP, Johnston D: Effect of vagotomy on exocrine pancreatic and biliary secretion in man. *Am J Surg* 141: 40—47, 1981
- 12) Rehnberb O, Haglund U: Gallstone disease following antrectomy with or without vagotomy. *Ann Surg* 201: 315—318, 1985
- 13) 高橋 徳, 石川羊男, 山村武平ほか: 胃全摘後の胆のう収縮師—超音波映像下での検討—. *日消外会誌* 17: 2006—2011, 1984
- 14) 洲上 哲: 胃癌切除後における胆嚢超音波像および胆嚢運動機能—超音波検査による経時的観察—. *日外会誌* 90: 64—64, 1989
- 15) Sutor DJ, Wikie LI: Calcium in bile and calcium salts in gallstones. *Clin Chem Acta* 79: 119—127, 1977
- 16) 佐藤寿雄, 高橋 渉, 鈴木範美ほか: 胆石症と腸内細菌—胆道感染症. *最断医* 33: 2034—2037, 1978

**Pathogenesis of Gallstones Developed Following Gastrectomy with Special Reference to Classification of Stones and Bile Analysis**

Ritsuro Usui, Hideo Ise, Yoshinobu Takahashi, Osamu Kitayama, Akihito Moriyasu,  
Shoichi Satoh, Haruyuki Inoue, Noriyoshi Suzuki and Seiki Matsuno  
First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

Fifty-three patients who had received gastrectomies were studied by gallstone classification, bile culture and bile analysis to determine the factors affecting gallstone formation after gastrectomy. Black stones were found most frequently (43.4%), and the results of bile analysis showed that the concentration of total bile acid and phospholipid decreased in 9 patients with black stones after gastrectomy compared with those of 15 black stone patients without prior gastrectomy, while the ionized calcium concentration increased in those post-gastrectomy patients. The excess of ionized calcium in the bile of these patients was thought to be the result of the decreased concentration of bile acid and phospholipid, and it is suggested that the increased level of ionized calcium in bile promotes black stone formation after gastrectomy. In patients who underwent gastric resection with duodenal diversion such as the Billroth-II method, black stones were found in 43.6%, calcium bilirubinate stones were frequent (33.3%) and positive bile culture was at high rate (71.0%). It is suggested that, after such reconstruction procedures, absence of gastric acid in the duodenum induces a change in the bacterial flora in the excluded loop resulting in bile duct infection and may eventually induce calcium bilirubinate stone formation.

**Reprint requests:** Ritsuro Usui First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine  
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980 JAPAN

---