

胃切除後胆石症の実験的研究—胃切除後の

イヌ胆嚢胆汁組成の経時的変化—

弘前大学医療技術短期大学部, 弘前大学第2外科*

杉山 讓 羽田 隆吉 森谷 洋* 小堀 宏康*
清藤 大* 三上 泰徳* 鈴木英登士* 今 充*

胃切除後胆石症の原因の1つとされる胆嚢胆汁組成の経時的変化について、イヌを用いて検討した。外胆嚢瘻に胃切除を追加した群では、胆石発生に胆汁感染が重要であることを報告した。しかし、胆汁感染が外胆嚢瘻由来か、胃切除由来かは不明であった。そこで外胆嚢瘻を造設せず、単開腹のみの対照群6頭、胃下垂全摘兼全幹迷走神経切離を施行しBII再建のBII群6頭、Pylorus-preserving gastrectomy 施行のPPG群5頭で初回、6, 12か月に開腹下胆汁採取を行い検討した。対照群、PPG群に胆汁感染、胆石は発生せず、胆汁酸分画の変動は軽度で、遊離型胆汁酸もPPG群2頭で検出されたのみであった。BII群では胆汁感染(2頭は6か月, 1頭は6, 12か月)、胆石が各3頭(1頭は細菌陰性)に発生、胆汁酸分画の変動は他の2群より大きかったが、外胆嚢瘻造設群での変動より小さかった。BII群自体が胆汁感染や胆汁組成の変化を引き起こし、胆石発生へ至る可能性が示唆された。

Key words: gallstone disease after gastrectomy, subtotal gastrectomy (BII) with truncal vagotomy, pylorus-preserving gastrectomy, bile infection, bile acids

はじめに

胃切除後胆石症(以下、胃切後胆石と略記)の原因のなかで、胆石形成に至る胆嚢胆汁組成の経時的変化については、臨床上胆嚢胆汁の経時的採取が困難なため¹⁾、ほとんど知られていない。われわれは外胆嚢瘻を造設したイヌに胃切除を行い、胆嚢胆汁組成の変化、胆汁感染の有無、胆石発生の有無を1か月ごとに1年間にわたり調べた。その結果、胆汁感染が胆石発生の重要な因子の1つであることが示唆された²⁾。しかし、胆汁感染が外胆嚢瘻造設に関係したものか、あるいは胃切除に関係したものかは不明であった。そこで今回、外胆嚢瘻を造設しないイヌ実験モデルで胆嚢胆汁を経時的に採取し、検討することにした。

対象と方法

体重10kg前後の雄雑種成犬17頭を用い、手術前日昼より24時間絶食後、チオペンタール静脈麻酔下に開腹した。胆嚢底部に小さなタバコ嚢縫合を置き、同部より注射針で胆嚢胆汁を穿刺・吸引後、タバコ嚢縫合を閉鎖した(以下、外胆嚢瘻(-)群)。そのうち6頭で

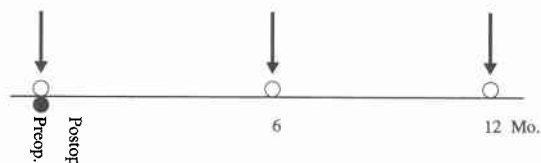
はそのまま開腹し(以下、対照群)、残る11頭中6頭では胆汁採取後、広範な大・小網の切除を伴う胃下垂全摘術(以下、胃下垂全摘と略記)と全幹迷走神経切離術を行い(以下、幹迷切と略記)、Billroth II法(以下、BIIと略記)で再建(以下、BII群)、5頭では大・小網の切除を可及的小範囲とし迷走神経肝枝を温存、さらに幽門輪を温存する幽門保存胃切除術(pylorus-preserving gastrectomy: 以下、PPGと略記)³⁾を施行した(以下、PPG群)。しかし、術後種々のトラブルが発生し6か月までの実験継続が困難であった4頭は、今回検討した17頭には加えなかった。

胆汁採取は全て開腹して無菌的操作下に行い、初回開腹時(以下、術前と略記)、術後6か月、12か月に行った(Fig. 1)。採取した胆汁は細菌検査、ビリルビン、コレステロール、リン脂質定量用に分取した後、ただちに-20°Cで凍結保存し、後の胆汁酸定量に供した。細菌検査では胆汁を嫌気ポーターに採取し、血液寒天培地を用い37°C、48時間好気性培養を行い、同時にベクトン社製BBLガスパックシステムを用いた嫌気性培養も行った。ビリルビンは可及的早期に片山社製T-Bilテストキットを用い、オリンパス社製AU550自動分析装置で分析した。コレステロール、リン脂質は

<1995年2月8日受理>別刷請求先: 杉山 讓
〒036 弘前市本町66-1 弘前大学医療技術短期大学部

Fig. 1 Collection of gallbladder bile

○ laparotomy, ● gastrectomy, ↓ bile collection by gallbladder puncture



和光純薬社製測定キットを用い、日立社製139型分光光電光度計にて比色定量した。胆汁酸は島津社製 GC8-A 水素炎イオン化検出器を用い、gas liquid chromatographyにて定量した。

胆石発生の有無については、まず術中胆道超音波検査と採取胆汁の肉眼観察にて胆石がないことを確認し、その後は実験終了時または実験継続が困難と判断された時点で全例剖検を施行して確認した。剖検時に発見された胆石の種類決定には、肉眼判定基準「日本における胆石の新しい分類」⁴⁾を用い、さらに赤外線吸収スペクトル分析の結果を併用した。得られたデータの分析には Student-t 検定を行い、 $p < 0.05$ 以下を有意

差ありとした。

結 果

1. 胆嚢胆汁中細菌

対照群と PPG 群では細菌は全く検出されなかった。一方、BII 群では 6 頭中 3 頭 (2 頭は術後 6 か月、1 頭は術後 6, 12 か月) に細菌が検出された。細菌の種類は *E. coli* が 3 頭に、ほかに *Enterococcus*, *Bacteroides* が各 1 頭に検出された (Table 1)。

2. 胆汁酸

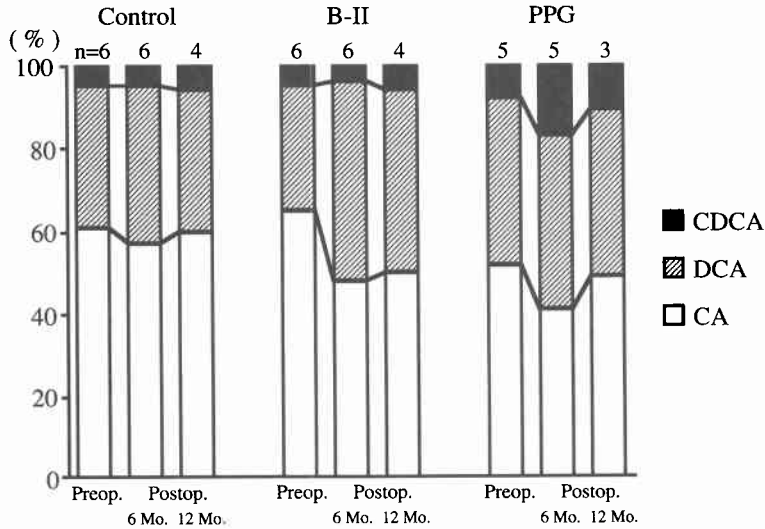
総胆汁酸 (total bile acid: 以下, TBA と略記) は対照群, BII 群では術前に比べ術後 6 か月ではほぼ横ばい, 12 か月では軽度の増加を示した。PPG 群では術前に比べ術後 6 か月, 12 か月で軽度減少がみられた。しかし, 3 群間に有意差はみられなかった。胆汁酸分画でも TBA とほぼ同様の傾向がみられた。分画比率は対照群では術前, 術後の比率はほぼ一定していた。BII 群では対照群に比べ術後は %デオキシコール酸 (deoxycholic acid: 以下, DCA と略記) の軽度増加, %コール酸 (cholic acid: 以下 CA と略記) の軽度減少を認めたが, %CA, %DCA の逆転はみられなかった。PPG 群では術後 6 か月に %CA の軽度減少, %ケ

Table 1 Bile infection and gallstone formation in gastrectomized dogs without external cholecystectomy

	No.	Bile infection		Free bile acid (mg/ml)		Gallstone	
		6Mo.	12Mo.	6Mo.	12Mo.	6Mo.	12Mo.
Control	1	(-)	ND	(-)	ND	(-)	(-)
	2	(-)	ND	(-)	ND	(-)	(-)
	3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	4	(-)	ND	(-)	ND	(-)	(-)
	5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
B-II	1	<i>E. coli</i>	ND	0.47	ND	(-)	ND
	2	<i>E. coli</i>	<i>Bacteroides</i>	2.70	0.21	(-)	(+)
	3	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	ND	0.99	ND	(+)	ND
	4	(-)	(-)	(-)	0.21	(-)	(-)
	5	(-)	(-)	0.63	0.63	(-)	(+)
	6	(-)	(-)	0.31	0.26	(-)	(-)
PPG	1	(-)	(-)	0.11	1.90	(-)	(-)
	2	(-)	(-)	0.74	(-)	(-)	(-)
	3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	4	(-)	ND	(-)	ND	(-)	ND
	5	(-)	ND	(-)	ND	(-)	ND

Absence of gallstone disease was confirmed during surgery. Negative culture and no traceable of free bile acids were demonstrated for the gallbladder bile obtained at the time of surgery. B-II, Billroth II gastrectomy; PPG, Pylorus-preserving gastrectomy; ND, not determined.

Fig. 2 Percentage bile acid fractions in gallbladder bile from gastrectomized dogs without external cholecystostomy



ノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid : 以下, CDCA と略記) の軽度増加を認めたが, %DCA は術前に比べ変化はなかった (Fig. 2).

遊離型胆汁酸 (free bile acid : 以下, FBA と略記) は対照群には検出されなかったが, BII 群では 6 頭全例に, PPG 群では 6 頭中 2 頭に検出された (Table 1).

3. コレステロール

対照群では術前に比べ術後に軽度増加, BII 群では術後 6 か月で不変, 12 か月に軽度増加, PPG 群では術後 6 か月, 12 か月で軽度の減少がみられた。しかし, 3 群間に有意差はなかった。

4. リン脂質

対照群では術前・術後で変化はみられなかった。BII 群では術後 6 か月, 12 か月で低下がみられた。PPG 群は術前, 術後 6 か月で差はなかったが, 12 か月で軽度増加がみられた。しかし, 3 群間に有意差はなかった。

5. Lithogenicity

3 群ともに低く, いずれも micellar zone 内にあった。

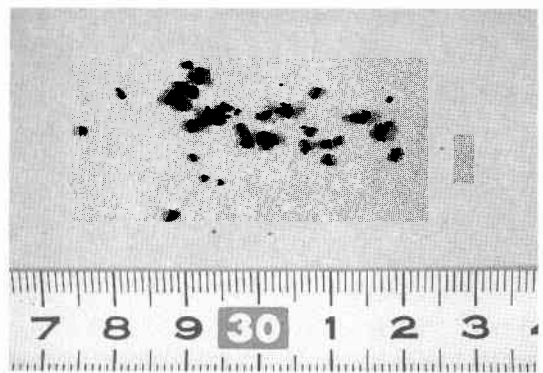
6. 総ビリルビン

対照群では術前に比べ術後に増加がみられた。これとは逆に BII 群, PPG 群では術後 6 か月, 12 か月で減少がみられたが, 対照群との間に有意差はなかった。

7. 胆石形成

対照群, PPG 群では胆石形成はみられなかったが, BII 群では 6 頭中 3 頭 (1 頭は術後 6 か月, 2 頭は術後

Fig. 3 Small stones with partly black and partly brown pigmentation found in the gallbladder of a B-II gastrectomized dog without external cholecystostomy. Infrared absorption-spectral analysis categorized the specimen as black stone containing calcium bilirubinate.



12 か月) にビリルビンカルシウムを含む黒色石²⁾が認められた (Table 1, Fig. 3).

考 察

われわれは胃切後胆石発生に至る胆嚢胆汁組成の経時的変化を知る目的で, 外胆嚢瘻 (+) 群として外胆嚢瘻造設のみの対照群 4 頭, これに胃亜全摘兼幹迷切を追加し Billroth I 再建の BI 群 3 頭, BII 再建の BII 群 4 頭の実験モデルで検討を行った。その結果, 胆石発生には胆汁感染が重要な因子の 1 つであると考えら

れた²⁾。しかし、胆汁感染の原因が外胆嚢瘻造設に基づくものか、胃亜全摘兼幹迷切に基づくものかは不明であった。そこで外胆嚢瘻(-)群の実験モデルで追加実験を行った。この研究ではBI群に代えPPG群による検討を行った。その理由は、1) 外胆嚢瘻(+)群のBII群とBI群の間には胆汁組成の変化に基本的差がみられず²⁾、従って胆汁組成の変化を検討するに当たってはBII群で代表できると考えたこと、2) 最近、胃癌の縮小手術あるいは機能温存手術の1つとしてPPGが臨床に应用されることが多くなったため⁵⁾、胃切除後胆石の発生に関する基礎的検討が必要であると判断したことによる。

胆汁感染は外胆嚢瘻(+)群の対照群では4頭中3頭で術後2~3か月より認められたが²⁾、外胆嚢瘻(-)群の対照群6頭では全く認められなかった。このことから、外胆嚢瘻(+)群の対照群にみられた胆汁感染は、外胆嚢瘻造設に基づく可能性が高いと考えられた。また、胆汁感染は外胆嚢瘻(-)群の対照群の場合と同様にPPG群5頭では全く認められなかったが、BII群では術後6か月より6頭中3頭にみられた。外胆嚢瘻(+)群のBII群(4頭)、BI群(3頭)では術後1~3か月から全例に胆汁感染がみられたことから²⁾、外胆嚢瘻(+)群のBII群、BI群にみられた胆汁感染は、外胆嚢瘻造設と胃亜全摘兼幹迷切の双方に起因する可能性のあることが考えられた。また、外胆嚢瘻(-)群でもBII群にのみ胆汁感染がみられたことから、BII兼幹迷切が胆汁感染を引き起こす可能性のあることが推測された。これに対して、PPG群から得られた結果から、迷走神経肝枝を温存するPPGは胆道感染を起こしにくい再建術式であることが考えられた。

臨床的には胃切除後胆石は、BII、胃全摘などの「摂取食物が十二指腸を通らない」再建術式に多いといわれている⁶⁾⁻¹²⁾。その原因として胃切除・迷切に伴う胆嚢収縮能の低下や胆嚢拡張、胃酸分泌の低下や十二指腸空置に起因する十二指腸内細菌叢の変化などにより、胆汁感染発生の可能性が高くなることが考えられている⁸⁾¹³⁾⁻¹⁵⁾。その結果として生じる結石はピリルピンカルシウム石が多く、結石所在部位では総胆管の頻度が高いという報告がある⁸⁾⁹⁾¹³⁾¹⁶⁾。一方、胃切除後胆石は、臨床的には細菌感染の関与が少なくとされる黒色石が多いとするものもある¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。しかし、胃切除後胆石に限定すれば、黒色石症例の62.5%が細菌陽性であったという報告²⁰⁾もあり、細菌感染に関しては胃切除後胆石の

成因を含め今後なお検討を要するものと考えられる。

胃切除後患者に認められる胆道末端部オッチ筋の機能異常は胃再建方法のいかんにかかわらず、本症発生原因の1つと推測されている²⁰⁾²¹⁾。しかし、胃の肛門側切離線が十二指腸にある胃亜全摘(BI, BII)や胃全摘に比べ、幽門輪が温存されるPPGではオッチ筋機能がよりよく温存されるという報告がある²²⁾。われわれの研究結果から、PPGは胆汁感染の面からもその有用性が示唆され、この術式による胃切除後胆石発生頻度の減少が期待される。

TBAは対照群、BII群、PPG群の3群間で差はなかった。外胆嚢瘻(+)群²⁾では術前に比べ術後6か月、12か月と減少する傾向にあったが²⁾、外胆嚢瘻(-)群では減少傾向を認めなかった。また、TBAレベルは外胆嚢瘻(+)群と比較して有意差はなかった。分画もTBAとほぼ同様に推移したが、BII群、PPG群では外胆嚢瘻(+)群でみられたような細菌の関与を強く示唆する2次胆汁酸DCAの増加²⁾はみられなかった。分画比率は、BII群では対照群に比べ%DCAの軽度増加、%CAの軽度減少が認められた。しかし、外胆嚢瘻(+)群でみられたような%DCAと%CAの逆転²⁾はみられなかった。PPG群では%DCAに変化はなく、%CAの軽度減少、%CDCAの軽度増加を認めたのみであった。

FBAは対照群では全く検出されなかったが、それら全例で細菌も陰性であった。一方、BII群6頭では細菌陽性の3頭に加え、細菌陰性の3頭でもFBAが検出され、さらに細菌陰性のPPG群6頭でも2頭にFBAが検出されている。しかし、FBAの値は外胆嚢瘻(+)群のBII群、BI群²⁾に比べ低値であった。FBAは胆汁感染との関連が強いと考えられているが²⁾、BII群では6頭中3頭のみ細菌が検出されたにすぎず、またPPG群では全く検出されなかった。これらのことからFBAの出現には細菌感染に加え、胃切除自体が影響する可能性があるとして推測された。

コレステロール、リン脂質は3群間で差はなく、また外胆嚢瘻(+)群²⁾との間にも有意差はなかった。臨床例で報告されているようなTBAの低下とそれに伴うリン脂質の低下¹⁾²⁴⁾はみられなかった。Lithogenicityは3群ともに低く、いずれもmicellar zone内にあった。Lithogenicityに関しては外胆嚢瘻(+)群でも同様で²⁾、色素胆石にみられる結果と同様に低いものであった¹⁾²⁴⁾。総ピリルピンは3群間に有意差はなく、外胆嚢瘻(+)群²⁾との間にも有意差はなかつ

た。これは臨床報告例にみられる胆汁中ビリルビンの減少²⁴⁾とは異なる結果であった。

胆石はBII群6頭中3頭にビリルビンカルシウムを含む黒色石が発生し、その性状は外胆嚢瘻(+)群でみられた胆石²⁾と同様であった。しかし、胆石発生の3頭中1頭では胆汁感染を認めなかった。以上の結果より胆石発生と胆汁感染との関連は極めて強いものの、胃垂全摘(BII)兼幹迷切自体が胆汁感染や胆汁組成の変化を引き起こし、ひいては胆石発生に大きな影響を与えるものと思われた。

文 献

- 1) 杉山 讓, 森谷 洋, 羽田隆吉ほか: 胃癌切除前後の胆嚢胆汁組成の変化. 日消外会誌 27: 1765—1770, 1994
- 2) 杉山 讓, 森谷 洋, 羽田隆吉ほか: 胃癌切除後胆石症の実験的研究—胃垂全摘術兼全幹迷走神経切断術後のイヌ胆嚢胆汁組成の経時的変化—. 日外会誌 93: 731—738, 1992
- 3) Maki T, Shiratori T, Hatafuku T et al: Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery* 61: 838—845, 1967
- 4) 山形敏一, 榎 哲夫, 大菅俊明ほか: 日本における胆石の新しい分類(日本消化器病学会検討委員会). 日消病会誌 83: 309—316, 1986
- 5) 鈴木英登士, 三上泰徳, 遠藤正章ほか: M領域早期胃癌に対する機能温存手術—迷走神経肝枝並びに幽門括約筋温存胃切除術, 胃胃吻合術—. 手術 47: 1453—1458, 1993
- 6) Cipollini F, Mecozzi V, Altilia F: Increased risk of gallstone disease in subjects operated on for partial gastrectomy with gastrojejunostomy (B II operation). *Ital J Gastroenterol* 23: 351—353, 1991
- 7) Lorusso D, Misciagna G, Noviello MR et al: Cholelithiasis after Billroth II gastric resection. *Surgery* 103: 579—583, 1988
- 8) 杉山 讓, 鈴木英登士, 羽田隆吉ほか: 胃癌切除後胆石症の臨床的検討. 弘前医 43: 138—147, 1991
- 9) 岡田憲幸, 川口義弥, 武田亮二ほか: 胃切除後胆石症について. 倉敷中病年報 57: 207—210, 1988
- 10) Hauters P, de Neve de Roden A, Pourbaix A et al: Cholelithiasis: a serious complication after total gastrectomy. *Br J Surg* 75: 899—900, 1988
- 11) Cattey RP, Wilson SD: Cholelithiasis follows total gastrectomy in Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 106: 1070—1073, 1989
- 12) Pezzolla F, Lantone G, Guerra V et al: Influence of the method of digestive tract reconstruction on gallstone development after total gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 166: 6—10, 1993
- 13) Sano C, Haraguchi Y, Sugio K et al: Potential occurrence of calcium bilirubinate stone after gastrectomy. *Fukuoka Acta Med* 76: 99—103, 1985
- 14) 八尾板勤: 胃切除後胆石症の成因に関する臨床的並びに実験的検討. 獨協医誌 6: 213—226, 1991
- 15) Ohdan H, Oshiro H, Yamamoto Y et al: Bacteriological investigation of bile in patients with cholelithiasis. *Surg Today* 23: 390—395, 1993
- 16) 眞弓俊彦, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘ほか: 術式別にみた胃切除後胆石症例の検討. 胆道 5: 146—152, 1991
- 17) 慶田祐一, 田畑正久, 中山文夫ほか: 細菌学的検索からみた黒色石. 胆と膵 8: 937—941, 1987
- 18) 伊勢秀雄, 北山 修, 早坂弘人ほか: 胃切除後胆石症. 日臨 51: 1875—1878, 1993
- 19) 浦 一秀, 太田信吉, 松本光之ほか: 胃切除後胆石症の頻度とその要因. 日臨外医学会誌 54: 2005—2008, 1993
- 20) 白井律郎, 伊勢秀雄, 高橋良延ほか: 胆石の種類と胆汁組成からみた胃切除後胆石の成因. 日消外会誌 23: 2350—2354, 1990
- 21) Odani K, Nimura Y, Yasui A et al: Paradoxical response to cerulein on sphincter of Oddi in patient with gastrectomy. *Dig Dis Sci* 37: 904—911, 1992
- 22) 鈴木英登士, 遠藤正章, 今 充: 十二指腸乳頭部圧と臓器相関. 外科 55: 634—640, 1993
- 23) 森 雅信, 柚木靖弘, 合地 明ほか: 幽門保存胃切除術後のヒトOddi括約筋運動に対するセルレインの効果. *J Smooth Muscle Res* 29: 454—456, 1993
- 24) 伊勢秀雄, 白井律郎, 北山 修ほか: 胆汁組成の変動と黒色石の形成. 胆と膵 12: 979—982, 1991

**An Experimental Study on Development of Gallstone Disease after Gastrectomy
—Postoperative Alteration of the Composition of Canine
Gallbladder Bile after Partial Gastrectomy—**

Yuzuru Sugiyama, Ryukichi Hada*, Hiroshi Moriya*, Hiroyasu Kobori*
Dai Seito*, Yasunori Mikami*, Hidetoshi Suzuki*
and Mitsuru Konn*

Hirosaki University School of Allied Medical Sciences

*Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

In connection with reported higher incidences of gallstone disease (GS) after gastrectomy, we had examined changes in the composition of gallbladder (GB) bile collected through external cholecystostomy from subtotal-gastrectomized dogs with truncal vagotomy. Black stones containing calcium bilirubinate developed in 3/7 gastrectomized dogs but not in 4 external-cholecystostomized control dogs. Analysis of bile suggested that altered bile composition possibly related to bile infection may be a lithogenic factor and that gastrectomy may promote the process of lithogenesis. The high possibility of bile infection through cholecystostomy, however, urged further investigations utilizing canine models without cholecystostomy. Bile was obtained from 5 pylorus-preserving gastrectomized (PPG), 6 Billroth-II gastrectomized and truncal-vagotomized (B-II) and 6 control (sham operation) dogs by GB puncture during laparotomy at gastric surgery, 6 and 12 postoperative months. Five PPG and 6 control dogs incurred neither bile infection nor GS. Though free bile acids were detected in GB bile from 2/5 PPG dogs, there were no other remarkable changes in bile acids composition in these groups. B-II dogs incurred bile infection in 3/6 (two at 6 months, one at 6 and 12 months) and GS in 3/6. Bile culture was positive for 2/3 dogs with GS. A more marked alteration in bile acids composition was found in B-II dogs compared with those in other two groups. B-II may be more liable to bile infection and subsequent derangement of bile composition with a resultant high incidence of GS.

Reprint requests: Yuzuru Sugiyama Hirosaki University School of Allied Medical Sciences
66-1 Honn-cho, Hirosaki, 036 JAPAN
