

原 著

胆石症における胆汁脂質組成の変化に関する研究  
——とくにコレステロール系結石症とビリルビン  
系結石症との差異について——

若 林 正 夫  
信州大学医学部第二外科学教室  
(主任: 降旗力男教授)

STUDIES ON BILE LIPIDS COMPOSITION IN PATIENTS WITH  
GALLSTONE DISEASE  
—ESPECIALLY ON THE DIFFERENCE BETWEEN CHOLESTEROL  
AND CALCIUM BILIRUBINATE GALLSTONES—

Masao WAKABAYASHI  
Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine  
(Director: Prof. Rikio FURIHATA)

WAKABAYASHI, M. : *Studies on bile lipids composition in patients with gallstone disease. —Especially on the difference between cholesterol and calcium bilirubinate gallstones —*. Shinshu Med. J., 28 : 482-497, 1980

Bile acids and bile lipids composition from the patients with gallstones and control subjects was studied to investigate the influence of cholecystectomy on bile composition and pathogenesis of cholesterol gallstone.

Gallbladder bile was obtained from 10 patients with cholesterol gallstones, 10 patients with calcium bilirubinate gallstones and 6 control subjects. Hepatic bile was obtained before and after cholecystectomy from 14 patients with cholesterol gallstones and 7 patients with calcium bilirubinate gallstones. Furthermore, diurnal variation in biliary lipid composition of hepatic bile from 7 patients (5 cholesterol and 2 calcium bilirubinate gallstones) who were undergone cholecystectomy was analyzed.

In the patients with cholesterol gallstones, the biliary lipid composition showed a relative increase of cholesterol concentration. Especially, the hepatic bile of them was supersaturated with cholesterol, and the bile acid composition showed a relative decrease of chenodexychoic acid. In the patients with calcium bilirubinate gallstones, the cholesterol concentration showed no significant difference compared with the control subjects, and the hepatic bile was within the zone of micellar solubilization for cholesterol on the triangular coordinates by Admirand and Small.

Three weeks after cholecystectomy, the lithogenicity of the hepatic bile in the patients with cholesterol gallstones significantly decreased in comparison with that before cholecystectomy, but in the patients with calcium bilirubinate gallstones the lithogenicity of the hepatic bile showed no significant difference.

Diurnal variation in the bile lipid concentration of the hepatic bile after cholecystectomy in

## 胆石症における胆汁脂質組成の変化

both the patients with cholesterol and calcium bilirubinate gallstones showed that total bile acids decreased and cholesterol increased during the fasting time in the early morning compared with those at 4 P.M.

It is concluded from the results that cholecystectomy is recommended for the patients with cholesterol gallbladder-stone, and that the pathogenesis on cholesterol gallstone and calcium bilirubinate gallstone are due to different mechanisms.

(Received for publication ; May 30, 1980)

Key words ; コレステロール系胆石 (cholesterol gallstones)

ビリルビン石灰石 (calcium bilirubinate gallstones)

胆汁組成 (bile lipid composition)

胆嚢摘除 (cholecystectomy)

ミセル域 (micellar zone)

### I 緒 言

胆石の成因に関しては、近年生化学的、あるいは生物、物理化学的理論や、測定法の進歩に伴い、その複雑な成因がしだいに解明されてきた。

コレステロールは胆汁中で胆汁酸ならびにリン脂質と混合ミセルを形成して溶存しているが、1968年 Admirand と Small<sup>1)</sup>は *in vitro* の実験をもとにして、コレステロールの溶存能を、胆汁中の胆汁酸、リン脂質およびコレステロールの3者の%モル濃度で表す三角図表を作成し、コレステロールが水溶液の形として溶解状態にある範囲をミセル域 (micellar zone) と呼んだ。すなわち、ミセル域内にある胆汁ではコレステロールは溶解状態にあるが、ミセル域から逸脱した胆汁ではコレステロールが過飽和となり、その結果コレステロールの析出をきたし、結石形成へと発展することが解明されてきた<sup>1)-3)</sup>。このような胆石形成の条件をそなえている胆汁を lithogenic bile と呼んでいる。また、コレステロール系胆石 (以下コ系石) 症患者において胆嚢胆汁と肝胆汁とを比較すると、肝胆汁の方がより胆石形成性 (lithogenicity) が高いと報告され<sup>2)4)</sup>、lithogenic bile がすでに肝において産生されている<sup>5)</sup> とする胆石形成の肝原説が主張されるに至った。しかし、コ系石の大部分が胆嚢内で形成されることをみれば、胆嚢の役割も無視することはできないが<sup>3)</sup>、その役割についても種々の意見がある<sup>6)-9)</sup>。

胆汁酸は肝でコレステロールから産生され一次胆汁酸である cholic acid (CA), chenodeoxycholic acid (CDCA) となり、胆汁中に排泄される。さらに、一次胆汁酸は腸管内細菌叢の作用によって二次胆汁酸、す

なわち deoxycholic acid (DCA) と lithocholic acid (LCA) に変換される。腸管より小腸に排出された胆汁酸の多くは、主として回腸より吸収され、門脈を介して肝にもどる腸肝循環を営んでいるが、この循環している胆汁酸の総量である胆汁酸プールもコ系石の形成に影響をおよぼしている<sup>10)-12)</sup>。このように、コ系石の形成には複雑な要因が重なっていると考えられる。

一方、ビリルビン石灰石 (以下ビ系石) の成因については、特殊例を除き、胆道感染が関係しており、大腸菌の産生する  $\beta$ -glucuronidase によって胆汁中のビリルビンは脱抱合<sup>13)14)</sup>されるが、このことがビ系石形成の第一歩になると考えられている。すなわち、ビ系石の成因はコ系石のそれと異なっているとされている。

著者は胆石症に対する胆嚢摘除前後の病態生理とコ系石の成因を解明する目的で、胆汁中の胆汁酸、リン脂質、コレステロールなどの胆汁脂質を測定し、胆石症患者の胆嚢胆汁、胆嚢摘除前後の肝胆汁組成の変化および胆嚢摘除後の肝胆汁脂質の経時的変動などを、ビ系石症患者ならびに対照群と対比しながら検討した。

### II 対象および方法

#### A 胆汁採取法

##### 1 胆石症群と対照群の胆嚢胆汁の採取

胆石症群は、コ系石症患者10例で、男性3例、女性7例であり、年齢は48歳~70歳、平均年齢59.3歳であった。またビ系石症患者は10例、男性6例、女性4例で、年齢は26歳~77歳、平均年齢56.8歳であった。対照群は胆石を保育しないことを確認した肝機能正常の胃・十二指腸潰瘍患者6例で、男性5例、女性1例、

年齢は40歳～68歳，平均年齢51.3歳であった。

以上の胆石症患者および対照群について開腹時，胆嚢穿刺によって胆汁を直接採取した。

### 2 胆嚢摘除前後の肝胆汁の採取

コ系石を有する胆嚢結石症患者14例（男性8例，女性6例，年齢34歳～67歳，平均年齢49.2歳）につき，Dreiling のチューブをX線透視下に十二指腸の第三部にまで挿入し，術前および術後3週目の肝胆汁を採取した。胆嚢収縮には Caerulein（協和発酵）0.2 $\mu$ g/体重 $\cdot$ kgを筋注した。また，ビ系石症患者7例（男性4例，女性3例，年齢50歳～72歳，平均年齢62.6歳）についても術前と術後3週目に同様に胆汁を採取した。

### 3 胆嚢摘除後の肝胆汁の経時的採取

コ系石症で胆嚢摘除術を行い，さらに総胆管にT-チューブを挿入した5例（男性3例，女性2例，年齢28歳～55歳，平均年齢41.8歳）につき，胆汁酸の腸肝循環を中断しないように胆汁採取量を1日40ml以下<sup>15)</sup>にし，T-チューブから4時間毎に1日6回胆汁を採取した。採取時期は術後常食摂取が可能となった7日以後で，5日から9日間にわたって採取した。またビ系石症患者2例（男性2例，年齢67歳～72歳，平均年齢69.5歳）についても同様に1日6回胆汁を採取した。

なお，各症例とも食事の摂取時間は，朝食は午前8時，昼食は12時，夕食は午後5時である。採取された胆汁は測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結し，測定時には室温で溶解して実験に用いた。

### B 胆汁脂質の測定方法

1 胆汁酸：胆汁酸の測定は以下に示すごとく trimethyl silyl 化法<sup>16)</sup>により行った (Fig. 1)。

室温で溶解した胆汁を攪拌し，この0.2mlにエタノール4.0mlを加え，攪拌後室温に24時間以上放置した。次にこれを濾過し，濾液1.0mlにエタノール3mlおよび1N水酸化ナトリウム1mlを加え，中性ステロール（主にコレステロール）をヘキサンにて抽出除去した。中性ステロールを除去したエタノール層を沸騰水浴中に入れ，エタノール層を乾固した後，残渣に1N水酸化ナトリウム4mlを加え，オートクレーブ中（ $120^{\circ}\text{C}$  1kg/cm<sup>2</sup>）で4時間加熱，加水分解を行った。加水分解物に6N塩酸を加えて酸性（pH1）にした後，加水分解された遊離胆汁酸を3回にわたってエーテルで抽出した。エーテル層を合わせ，無水硫酸ナトリウムで脱水，減圧乾固した後，残渣をエタノールに溶解し，これに内部標準物質である cholanolic acid の一定量を添加，減圧乾固した。残渣を少量のエタノールに溶解

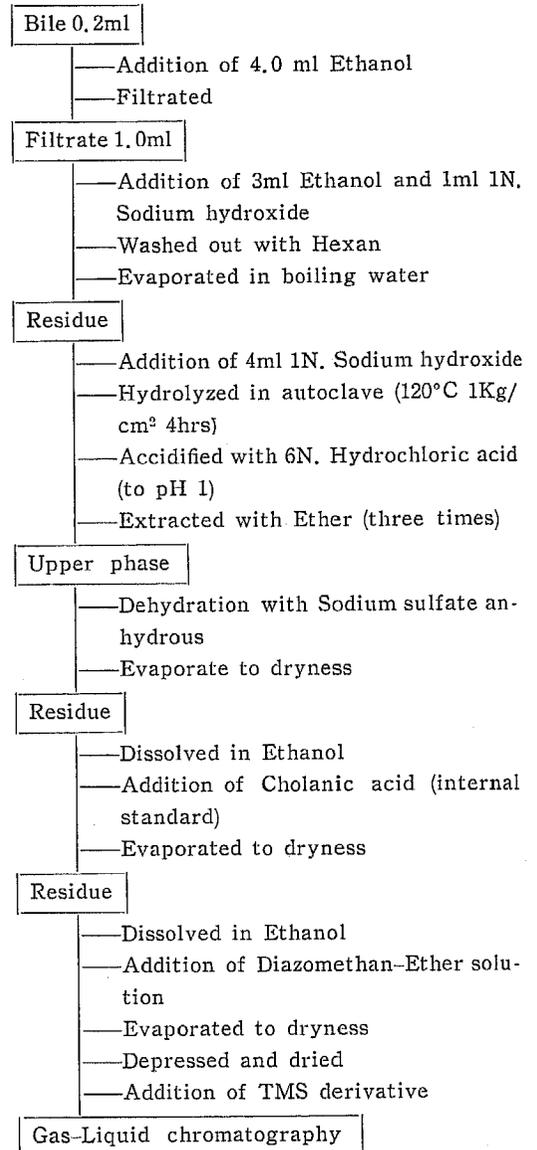


Fig. 1. Determination of individual bile acid

し，ジアゾメタンのエーテル溶液を加え，メチルエステル化を行った後，溶媒を減圧乾固して得られた胆汁酸のメチルエステルを五酸化リンの乾燥デシケター中にて減圧し， $70^{\circ}\text{C}$ ，30分間放置した。冷却後TMS 化剤 200 $\mu$ l を加えて攪拌し，室温にて30分間反応させガスクロマトグラフに注入した。ガスクロマトグラフは島津GC-4A型を用い，カラムは0.18% Poly I 110/クロモゾルブ W-HP（80～100 mesh）を充填したガラスカラムで，内径3mm，長さ2mのものを

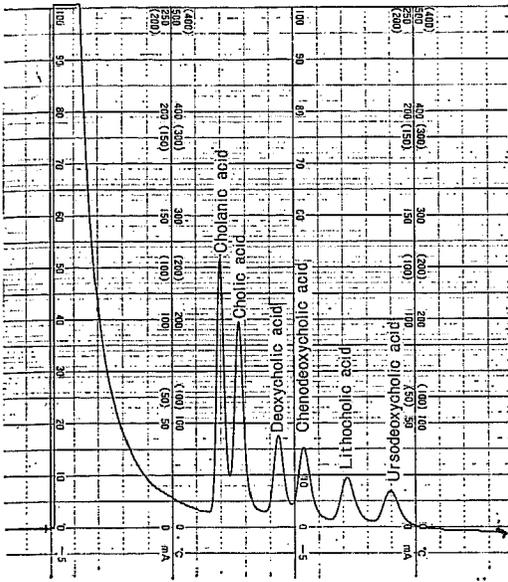


Fig. 2. Gas-Liquid chromatogram of bile acid

使用した。測定時のカラム温度は220°C、試料注入部および検出器の温度は260°Cとした。キャリアガスにはヘリウムを用い、流速は40ml/minとした。得られたガスクロマトグラムから cholanolic acid の peak 面積に対する試料の各 peak 面積比を算出し、各胆汁酸の含量を求めた。この操作における各種胆汁酸の分離状態は Fig.2 のごとくであった。

2 コレステロール：胆汁1.0mlにクロロホルム20ml、5%硫酸12mlを加え攪拌し、宇田<sup>17)</sup>の方法にしたがって定量した。

3 リン脂質：胆汁0.5mlにメタノール8mlとクロロホルム16mlを加え、50°~60°Cの温浴中で10分間放置後、室温に戻し、クロロホルムを加え全量を25mlとし、濾過した。濾液20mlに蒸留水4mlを加え洗浄後、水層を除去し、有機層をクロロホルムで20mlにし、その2.0mlを減圧乾固し、湿性灰化による Fiske-Subbarow 法<sup>18)</sup>にて測定した。

胆汁脂質の構成は、総胆汁酸、リン脂質およびコレステロール濃度 (mg/ml) の3者の合計を100%とし、そのモル濃度比で表した。さらに、総胆汁酸+リン脂質/コレステロール、総胆汁酸/コレステロールおよびリン脂質/コレステロールのモル比で示し、コレステロールの飽和度を表す lithogenic index は Metzger ら<sup>19)</sup>にしたがって算出した。胆汁酸構成比は、それぞれの胆汁酸の比を求めた。対照群、コ系石症患者およびビ系石症患者におけるそれぞれの値は t 検定によって統計的に処理し、 $P < 0.05$ を有意とみなした。

### III 成 績

#### A 胆石症群と対照群の胆嚢胆汁の比較

コ系石症患者10例、ビ系石症患者10例および対照群6例について胆嚢胆汁の脂質を測定した。

胆汁中の3主成分である総胆汁酸、リン脂質およびコレステロールのモル百分率を示すモル濃度比では、Table 1 のごとく総胆汁酸は、コ系石症 $69.93 \pm 9.09\%$ 、ビ系石症 $73.10 \pm 10.16\%$ で、対照 $90.43 \pm 5.42\%$ に比し、それぞれ有意の差をもって低い比率を示した。リン脂質はコ系石症 $22.75 \pm 8.40\%$ 、ビ系石症 $22.44 \pm 8.27\%$ で、対照 $7.18 \pm 4.15\%$ に比しそれぞれ有意の高率を示した。コレステロールはコ系石症 $7.32 \pm 2.35\%$ 、

Table 1. Bile lipid composition of gallbladder bile in control subjects and patients with gallstones

Group	Molar percentage of bile lipids			Molar ratio		
	T. B. A.	P. L.	Ch.	T. B. A. + P. L. Ch.	T. B. A. Ch.	P. L. Ch.
Controls (n=6)	90.43 ± 5.42	7.18 ± 4.15	2.39 ± 1.31	49.45 ± 20.82	46.50 ± 21.06	2.96 ± 0.53
Cholesterol stones (n=10)	69.93** ± 9.09	22.75** ± 8.40	7.32** ± 2.35	14.25** ± 5.83	10.78** ± 4.68	3.44 ± 1.87
Calcium bilirubinate stones (n=10)	73.10** ± 10.16	22.44** ± 8.27	4.46*** ± 2.26	29.81 ± 21.77	24.17* ± 20.86	5.63* ± 2.27

(Mean ± S.D.)

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , versus control group

\*\*\*:  $P < 0.05$ , versus cholesterol stone group

T. B. A. : Total bile acids, P. L. : Phospholipids, Ch. : Cholesterol

ビ系石症 $4.46 \pm 2.26\%$ で、対照 $2.39 \pm 1.31\%$ に比べコ系石症のみ有意の増加を示した。また、ビ系石症に比べコ系石症はコレステロールのみが有意の高値を示した。さらに、胆汁中コレステロールの胆汁酸ならびにリン脂質との共存下における可溶性 $20)$ を知る目的で、コレステロールに対する他の胆汁脂質相互のモル比を比較検討したところ、総胆汁酸(T.B.A.)+リン脂質(P.L.) / コレステロール(Ch.) 比の平均では、対照 $49.45 \pm 20.82$ に対してコ系石症 $14.25 \pm 5.83$ は有意の低下を示したが、ビ系石症 $29.81 \pm 21.77$ は有意差を示さなかった。T.B.A./Ch. 比は対照 $46.50 \pm 21.06$ に対しコ系石症 $10.78 \pm 4.68$ およびビ系石症 $24.17 \pm 20.86$ で、ともに有意の低下を示した。P.L./Ch. 比では対照 $2.96 \pm 0.53$ とコ系石症 $3.44 \pm 1.87$ では有意の差を認めなかったが、ビ系石症 $5.63 \pm 2.27$ は有意の上昇を示した。コ系石症とビ系石症ではT.B.A.+P.L./Ch. 比、T.B.A./Ch. 比およびP.L./Ch. 比のいずれも有意の差は認められなかった。

胆汁脂質の構成をAdmirandとSmall $11)$ の三角図表で表すと(Fig.3)、胆石症群も対照群も全例ミセル域内に位置していたが、対照群はミセル域内の左下方の深い位置にあるのに対し、胆石症群は右やや上方にあって飽和線に近接する傾向がみられ、とくにコ系石症ではその傾向が著明であった。

胆汁酸構成比は、全例において一次胆汁酸であるcholic acid (CA), chenodeoxycholic acid (CDCA) および二次胆汁酸である deoxycholic acid (DCA) の3者が全胆汁酸の大半を占め、lithocholic acid (LCA) は僅かに認められたに過ぎず、ursodeoxycholic acid (UDCA) も痕跡ないし数パーセント程度

△ : Controls  
○ : Cholesterol stones  
● : Calcium bilirubinate stones

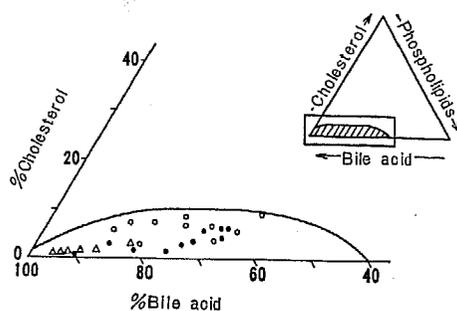


Fig. 3. Bile lipid composition of gallbladder bile in control subjects and patients with gallstones (Plotted on triangular coordinates)

Table 2. Bile acid composition of gallbladder bile in control subjects and patients with gallstones

Group	Percentage of total bile acids		
	CA	CDCA	DCA
Controls (n=6)	24.34 ± 5.80	68.88* ± 7.78	6.78 ± 5.22
Cholesterol stones (n=10)	31.28 ± 9.75	54.31 ± 10.38	14.41 ± 10.38
Calcium bilirubinate stones (n=10)	28.68 ± 7.58	65.57** ± 7.39	5.81 ± 7.00

(Mean ± S.D.)

\*P<0.02, \*\*P<0.05, versus cholesterol stones

CA : cholic acid

CDCA : chenodeoxycholic acid

DCA : deoxycholic acid

Table 3. Changes of bile lipid composition of hepatic bile in patients with cholesterol stones before and after cholecystectomy

	Molar percentage of bile lipids			Molar ratio			Lithogenic Index
	T.B.A.	P.L.	Ch.	T.B.A. + P.L. Ch.	T.B.A. Ch.	P.L. Ch.	
Before	65.85 ± 9.05	23.08 ± 8.17	11.03 ± 6.35	10.51 ± 5.51	7.79 ± 4.24	2.72 ± 1.62	1.06 ± 0.59
After	75.00 ± 6.75	18.37 ± 6.44	6.63 ± 3.38	23.12 ± 21.12	18.61 ± 17.48	4.51 ± 4.72	0.63 ± 0.31
	P<0.01	NS	P<0.02	P<0.01	P<0.05	NS	P<0.01

(n=14) (Mean ± S.D.)

T.B.A. : Total bile acids, P.L. : Phospholipids, Ch. : Cholesterol, NS : not significant

胆石症における胆汁脂質組成の変化

の存在に過ぎなかった。CA, CDCA, DCAの合計を100%とした場合、胆汁酸構成比の平均は Table 2のごとくであり、CAはコ系石症で31.28±9.75%、ビス系石症で28.68±7.58%、対照24.34±5.80%であり3者の間に有意の差を認めなかったが、CDCAはコ系石症は54.31±10.38%で、ビス系石症65.57±7.39%および対照68.88±7.78%に比べ有意に低下していた。一方、DCAはコ系石症14.41±10.38%、ビス系石症5.81±7.00%、対照6.78±5.22%であり、3者の間に有意の差を認めなかった。

B 胆嚢摘除前後の肝胆汁組成の変化

1 コ系石症における変化

コ系石症で胆嚢摘除術を施行した14例について、摘除前と摘除後3週目の肝胆汁の胆汁脂質を検討した。胆汁脂質のモル濃度比の平均を胆嚢摘除前後で比較すると Table 3のごとく、総胆汁酸は術前値65.85±9.05%に比し、術後値75.00±6.75%と、術後に有意の増加を示し、また、コレステロールは術前値11.03±6.35%、術後値6.63±3.38%と、術後に有意の減少を示した。しかし、リン脂質は術前値と術後値の間には有意差はなかった。

つぎに、コレステロールに対する他の胆汁脂質のモル比を胆嚢摘除前後で比較すると、T.B.A.+P.L./Ch.比は術前値10.51±5.51に比べ、術後値は23.12±21.12と有意の増加を示した。また、T.B.A./Ch.比は術前値7.79±4.24に比べ、術後値は18.61±17.48と有意の増加を示したが、P.L./Ch.比は胆嚢摘除前後で有意の差はみられなかった。胆汁中のコレステロール飽和度を示す lithogenic index の平均は術前値1.06±0.59に比べ、術後値は0.63±0.31であり有意の低下を示した。

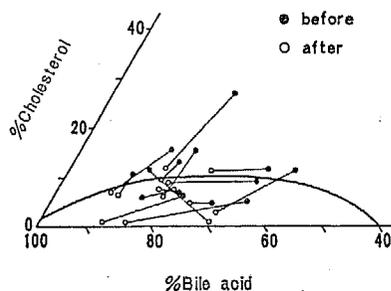


Fig. 4. Changes of bile lipid composition of hepatic bile in patients with cholesterol stons before and after cholecystectomy (Plotted on triangular coordinates)

Table 4. Changes of bile acid composition of hepatic bile in patients with cholesterol stones before and after cholecystectomy

	Percentage of total bile acids		
	CA	CDCA	DCA
Before	30.17± 7.71	49.51±12.29	20.32±13.31
After	30.76±12.40	56.29±12.98	12.95±13.91
	NS	NS	NS

(n=14) (Mean±S.D.)

CA : cholic acid  
 CDCA : chenodeoxycholic acid  
 DCA : deoxycholic acid  
 NS : not significant

Table 5. Changes of bile lipid composition of hepatic bile in patients with calcium bilirubinate stones before and after cholecystectomy

	Molar percentage of bile lipids			Molar ratio			Lithogenic Index
	T.B.A.	P.L.	Ch.	T.B.A.+P.L./Ch.	T.B.A./Ch.	P.L./Ch.	
Before	77.42	16.28	6.30	17.44	14.80	2.64	0.62
	± 8.33	± 7.10	± 2.07	± 9.77	± 9.87	± 1.14	± 0.15
After	73.29	18.97	7.75	15.40	12.42	2.98	0.69
	± 7.63	± 6.01	± 3.24	±10.26	± 8.69	± 1.72	± 0.28
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

(n=7) (Mean±S.D.)

T.B.A. : Total bile acids, P.L. : Phospholipids, Ch. : Cholesterol, NS : not significant

肝胆汁の脂質の変化を Admirand と Small<sup>1)</sup> の三角図表でみると、Fig. 4 のごとく、ミセル域外に位置していた8例のうち6例がミセル域に移動し、他の1例もミセル域に接近した。

胆汁酸構成比の平均は Table 4 のごとく、術前値はCA 30.17±7.71%，CDCA 49.51±12.29%，DCA 20.32±13.31%で、術後値はCA 30.76±12.40%，CDCA 56.29±12.98%，DCA 12.95±13.91%であり、それぞれ有意の差は認められなかった。

2 ビ系石症における変化

ビ系石症患者7例について、コ系石症患者と同様に胆嚢摘除前および摘除後3週目の肝胆汁を検討した。胆汁脂質のモル濃度比の平均を胆嚢摘除前後で比較してみると、Table 5 のごとく、術前値は総胆汁酸 77.42±8.33%，リン脂質16.28±7.10%，コレステロール6.30±2.07%で、術後値は73.29±7.63%，リン脂質 18.97±6.01%，コレステロール 7.75±3.24%であり、それぞれ術前値と術後値との間に有意の差は認められなかった。

つぎに、コレステロールに対する他の胆汁脂質のモル比の平均値を比較すると、術前値は T.B.A. + P.L. /Ch. 比17.44±9.77, T.B.A. /Ch. 比14.80±9.87, P.L. /Ch. 比2.64±1.14で、術後値は T.B.A. + P.L. /Ch. 比15.40±10.26, T.B.A. /Ch. 比12.42±8.69, P.L. /Ch. 比2.98±1.72であり、それぞれ術前値と、術後値との間に有意の差は認められなかった。また、lithogenic index の平均値でも、術前値は0.62±0.15, 術後値は0.69±0.28であり、有意の差は認められなかった。

胆汁脂質の変化を三角図表でみると、Fig. 5 のご

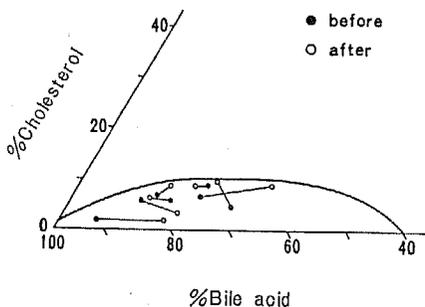


Fig. 5. Changes of bile lipid composition of hepatic bile in patients with calcium bilirubinate stones before and after cholecystectomy (Plotted on triangular coordinates)

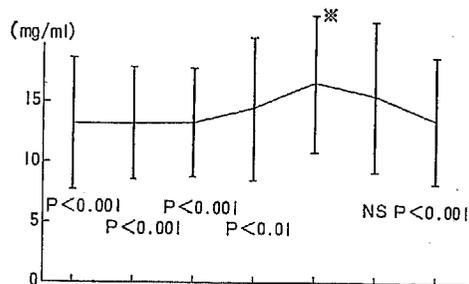
Table 6. Changes of bile acid composition of hepatic bile in patients with calcium bilirubinate stones before and after cholecystectomy

	Percentage of total bile acids		
	CA	CDCA	DCA
Before	29.72±11.91	65.44±12.78	4.84±5.15
After	29.39±15.08	68.12±14.64	2.50±2.91
	NS	NS	NS

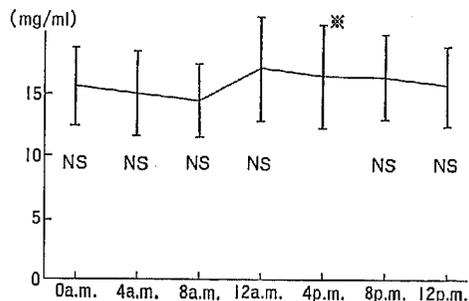
(n=7) (Mean±S.D.)

CA : cholic acid  
 CDCA : chenodeoxycholic acid  
 DCA : deoxycholic acid  
 NS : not significant

1. Cholesterol stone group (n=33) (Mean±S.D.)



2. Calcium bilirubinate stone group (n=11) (Mean±S.D.)



NS : not significant  
 Statistical significance is compared with concentration of total bile acids at 4p.m. (\*)

Fig. 6. Diurnal changes in total bile acids concentration after cholecystectomy

胆石症における胆汁脂質組成の変化

とく、全例が術前、術後ともミセル域内にとどまり、その変動はわずかであった。

胆汁酸構成比の平均では、Table 6のごとく、術前値はCAが29.72±11.91%、CDCAが65.44±12.78%、DCAが4.84±5.15%で、術後値はCAが29.39±15.08%、CDCAが68.12±14.64%、DCAが2.50±2.91%であり、いずれも術前値と術後値との間に有意の差は認められなかった。

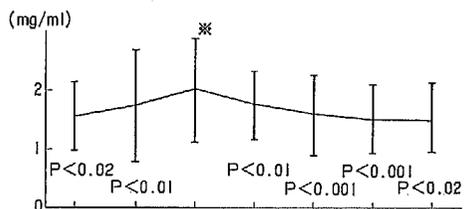
C 胆嚢摘除後の肝胆汁の経時的変動

コ系石症患者で胆嚢摘除と総胆管にTチューブを挿入した5例について、合計33回にわたって胆汁酸の腸管循環を中断しないようにし<sup>15)</sup>、術後4時間毎に胆汁脂質の経時的変動を検討した。

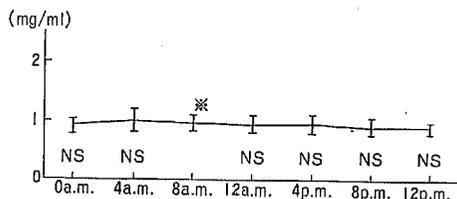
一方、ビ系石症患者で胆嚢摘除と総胆管にTチューブを挿入した2例について、合計11回にわたって、同様に4時間毎に胆汁脂質の経時的変動を検討した。

総胆汁酸は、Fig. 6のごとく、コ系石症患者では午後4時に高値を、午前0時、午前4時および午前8時に低値を示し、午後4時に比べ、0時、午前4時、

1. Cholesterol stone group (n=33) (Mean±S.D.)



2. Calcium bilirubinate stone group (n=11) (Mean±S.D.)

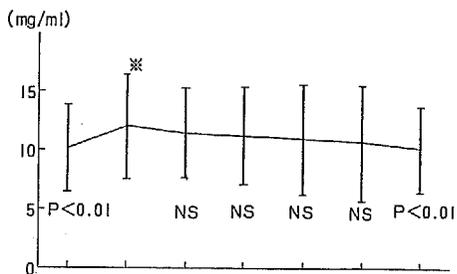


NS : not significant

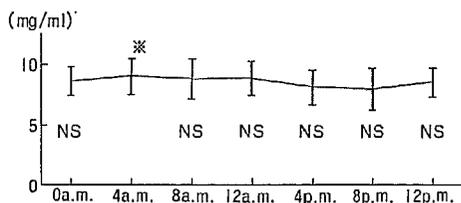
Statistical significance is compared with concentration of cholesterol at 8 a.m. (※)

Fig. 7. Diurnal changes in cholesterol concentration after cholecystectomy

1. Cholesterol stone group (n=33) (Mean±S.D.)



2. Calcium bilirubinate stone group (n=11) (Mean±S.D.)



NS : not significant

Statistical significance is compared with concentration of phospholipid at 4 a.m. (※)

Fig. 8. Diurnal changes in phospholipids concentration after cholecystectomy

午前8時および12時(正午)には有意の低下を示した。一方、ビ系石症患者では、12時、午後4時および午後8時に高く、午前4時および午前8時に低い傾向を示したが、有意の差は示さなかった。コレステロールはFig. 7のごとく、コ系石症患者では総胆汁酸とは逆に午前8時に高く、午後4時、午後8時および0時に低値を示し、午前8時に比べ他の時間の値は有意の低下を示した。一方、ビ系石症患者では、午前4時、午前8時に高く、午後8時に低い傾向を示したが、変動はわずかであり、有意の差は認められなかった。リン脂質の変動はFig. 8のごとく、コ系石症患者では、コレステロールと同様、午前4時、午後8時に高く、午後4時、午後8時および0時に低値を示し、午前4時と0時との間に有意の差を認めた。一方、ビ系石症患者でも、コレステロールと同様の変動を示し、午前4時、午前8時および12時に高く、午後4時および午後8時に低値を示したが、有意の差は認められなかった。そこで早期空腹時の午前8時と午後4時とで各胆

Table 7. Diurnal changes of molar percentage in biliary lipids after cholecystectomy

1. Cholesterol stone group (n=33)

	Total bile acids	Phospho-lipids	Cholesterol
8 a. m.	62.45 ± 8.99	27.35 ± 7.53	10.23 ± 4.02
4 p. m.	69.91 ± 8.62	22.48 ± 7.05	7.62 ± 3.91
	P<0.001	P<0.001	P<0.001

(Mean±S.D.)

2. Calcium bilirubinate stone group (n=11)

	Total bile acids	Phospho-lipids	Cholesterol
8 a. m.	73.41 ± 4.53	21.53 ± 3.69	5.06 ± 0.97
4 p. m.	76.51 ± 4.97	18.83 ± 3.85	4.66 ± 1.18
	P<0.02	P<0.02	NS

(Mean±S.D.)

NS : not significant

Table 8. Diurnal changes of molar ratio in biliary lipids after cholecystectomy

1. Cholesterol stone group (n=33)

	$\frac{T.B.A. + P.L.}{Ch.}$	$\frac{T.B.A.}{Ch.}$	$\frac{P.L.}{Ch.}$
8 a. m.	10.22 ± 4.34	7.23 ± 3.68	2.98 ± 1.25
4 p. m.	15.24 ± 7.45	11.72 ± 6.36	3.52 ± 1.73
	P<0.001	P<0.001	NS

(Mean±S.D.)

2. Calcium bilirubinate stone group (n=11)

	$\frac{T.B.A. + P.L.}{Ch.}$	$\frac{T.B.A.}{Ch.}$	$\frac{P.L.}{Ch.}$
8 a. m.	19.48 ± 4.07	15.19 ± 3.85	4.30 ± 0.46
4 p. m.	21.83 ± 6.21	17.73 ± 5.93	4.10 ± 0.39
	P<0.05	P<0.05	NS

(Mean±S.D.)

T.B.A. : Total bile acids

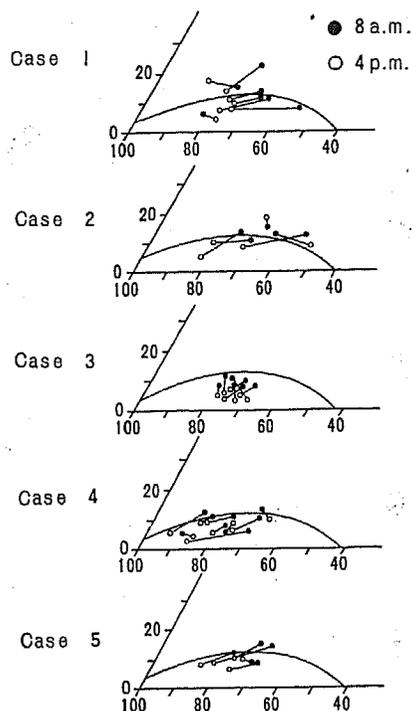
P.L. : Phospholipids

Ch : Cholesterol

NS : not significant

胆汁質のモル濃度比を比較検討したところ、Table 7のごとく、コ系石症患者では総胆汁酸値は午前8時の62.45±8.99%に比べ、午後4時は69.91±8.62%と有意の増加を示した。コレステロール値は午前8時の27.35±7.53%に比べ、午後4時には22.48±7.05%と有意の低下を示した。またリン脂質値は午前8時の

1. Cholesterol stone group



2. Calcium bilirubinate stone group

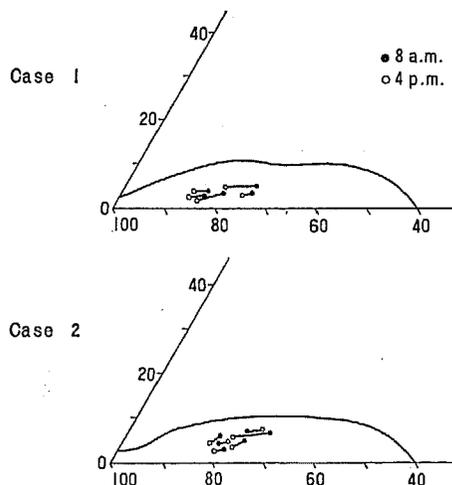


Fig. 9. Changes of the bile lipids composition at 8a.m. and 4p.m. (Plotted on triangular coordinates)

胆石症における胆汁脂質組成の変化

10.23±4.02% に比べ、午後4時には7.62±3.91%と有意の低下が認められた。一方、ビス系石症患者では総胆汁酸値は午前8時の73.41±4.53%に比べ、午後4時には、76.51±4.97%と有意の増加を示し、リン脂質は午前8時の21.53±3.69%に比べ、午後4時には18.83±3.85%と有意の低下を認めたが、コレステロール値は午前8時5.06±0.97%、午後4時4.66±1.18%で、有意の差を示さなかった。

つぎに、コレステロールに対する他の胆汁脂質のモル比の平均値を求めた結果、Table 8のごとく、コ系石症患者ではT.B.A.+P.L./Ch.比は午前8時の10.22±4.34に比べ、午後4時には15.24±7.45と有意の増加を示した。T.B.A./Ch.比は午前8時の7.23±3.68に比べ、午後4時には11.72±6.36と有意の増加を示したが、P.L./Ch.比は午前8時と午後4時の間に有意の差を認めなかった。一方、ビス系石症患者でもコ系石症患者と同様にT.B.A.+P.L./Ch.比は午前8時の19.48±4.07に比べ、午後4時には21.83±6.21で有意の増加を示し、T.B.A./Ch.比も午前8時の15.19±3.85に比べ、午後4時には17.73±5.93で有意の増加を示したが、P.L./Ch.比は午前8時と午後4時との間に有意の差を認めなかった。

各胆汁脂質の構成を症例ごとに三角図表に描記すると、Fig. 9のごとく、コ系石症患者では午前8時にAdmirandとSmall 1)のミセル域外または飽和線近くに位置していたものが、午後4時には大部分ミセル域内に移動した。一方、ビス系石症患者では、2例ともミセル域内での変動であった。lithogenic indexの平均はTable 9のごとく、コ系石症患者では午前8時1.01±0.39、午後4時0.72±0.36であり、ビス系石症患者では午前8時0.48±0.07、午後4時0.44±0.11であって、ともに午前8時に比べ、午後4時には有意の低下を示した。しかし、胆汁酸構成比はTable 10のごとく、コ系石症患者のCA, CDCA, DCA, ビ系石症患者のCA, CDCA, DCA, ともに午前8時

Table 9. Diurnal changes of lithogenic index in biliary lipids after cholecystectomy

Group	Cholesterol stones (n=33)	Calcium bilirubinate stones (n=11)
8 a.m.	1.01±0.39	0.48±0.07
4 p.m.	0.72±0.36	0.44±0.11
	P<0.001	P<0.05

(Mean±S.D.)

Table 10. Diurnal changes of percentage in bile acids composition after cholecystectomy

1. Cholesterol stone group (n=33)

	CA	CDCA	DCA
8 a.m.	51.86±11.22	46.62± 9.05	1.52± 2.90
4 p.m.	52.36± 9.26	46.09± 7.67	1.55± 2.43
	NS	NS	NS

(Mean±S.D.)

2. Calcium bilirubinate stone group (n=11)

	CA	CDCA	DCA
8 a.m.	35.50± 5.59	60.04± 5.58	4.46± 3.84
4 p.m.	35.93± 9.19	60.83± 8.56	3.25± 1.55
	NS	NS	NS

(Mean±S.D.)

CA : cholic acid  
 CDCA : chenodeoxycholic acid  
 DCA : deoxycholic acid  
 NS : not significant

と午後4時の間で有意の差を示さなかった。

IV 考 察

肝胆汁脂質の主成分である胆汁酸、コレステロールおよびリン脂質は肝において産生され、胆汁中に排泄されている。コレステロールは肝において、酢酸がacetyl-CoAを経て3-hydroxy-3-methylglutanyl-CoA (HMG-CoA)となり、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA reductaseならびにその他の酵素の作用によってコレステロールが産生される。胆汁酸は肝のマイクロゾーム分画でコレステロールより7α-hydroxylaseなど種々の反応によって一次胆汁酸であるCA, CDCAが産生されそのままの遊離胆汁酸または、glycineやtaurinと抱合され胆汁中に排泄される。さらに一次胆汁酸は腸内細菌叢の作用によって生ずる二次胆汁酸、すなわちDCA, LCAに変換される。胆管より小腸に排出された胆汁酸の大部分は主として回腸より吸収され、肝にもどる腸管循環を営んでいる。したがって、コ系石の成因を腸管循環や胆嚢の役割のみでなく、HMG-CoA reductase活性の上昇<sup>21)</sup>や7α-hydroxylase活性の低下<sup>22)23)</sup>に原因を求めている者もある。

著者は胆汁中の胆汁脂質を測定することにより、コ

系石の成因を検討した。また胆汁脂質の組成におよぼす胆嚢摘除の効果および肝胆汁の日内変動などの検討は、コ系石症患者の治療面からも重要な課題である。

#### A 胆石症の胆嚢胆汁組成

##### 1 コ系石症の胆汁組成

コ系石症患者の胆汁中の総胆汁酸、リン脂質およびコレステロールのモル百分率を示すモル濃度比は、対照群に比較し、コレステロールとリン脂質が高く、総胆汁酸が低い比率を示した。コ系石症の胆汁組成に関しては、種々の報告があり、コ系石症の胆汁中の総胆汁酸のモル濃度比は、対照に比べ有意に低下し、リン脂質のモル濃度比は対照との間に有意の差がなく、コレステロールのそれは有意に高値を示すという報告<sup>10)24)</sup>や、また胆汁の胆石形成性 (lithogenicity) はコレステロールの絶対的な分泌増加と胆汁酸の絶対的な分泌低下によるものであるという報告<sup>25)</sup>、あるいは3者の間に有意の差がみられなかったという報告<sup>26)</sup>などもあり、現在のところ、未だ定説はない。コレステロールに対する他の胆汁脂質相互のモル比に関しては、Issakson<sup>20)</sup>の報告以来 T. B. A. + P. L. / Ch. 比および T. B. A. / Ch. 比、P. L. / Ch. 比は胆汁酸塩系のコレステロール可溶化量を示すため<sup>27)</sup>、多くの研究者に胆汁脂質構成の指標として用いられている。コ系石症患者では対照群に比べ、T. B. A. + P. L. / Ch. 比、T. B. A. / Ch. 比は低値を示す<sup>14)24)26)28)</sup>といわれているが、P. L. / Ch. 比は低値を示すもの<sup>14)24)</sup>、あるいは差がないとするもの<sup>26)</sup>などがある。著者の成績では、コ系石症患者は、T. B. A. + P. L. / Ch. 比、T. B. A. / Ch. 比は対照群に比べ有意の低値を示したが、P. L. / Ch. 比は差を示さなかった。したがって、胆汁脂質のうち胆汁酸とコレステロールの相対的濃度が胆石形成に意義のあるものと考えられる。しかし、胆汁中のコレステロールの分泌増加をリン脂質との関連で重要視している報告もみられる<sup>29)</sup>が、著者の P. L. / Ch. 比は差を示さないという成績からみても、リン脂質はコレステロールの変動にしたがって変動し、従属的な関係にあるものと思われる。しかし、これら胆汁脂質の相互関係は複雑で、この数式に当てはめるだけでは、十分な説明とはならないと著者は考えている。1968年、Admirand と Small<sup>1)</sup>は人工胆汁を作って、胆汁酸、リン脂質およびコレステロール相互間に三角図表 (phase diagram) を画いて、コレステロールが胆汁中に溶存できる条件は、胆汁酸、リン脂質およびコレステロールの3者の絶対的濃度とは関係なく、むしろ

相対的な比率によって決定されると報告した。さらに Admirand と Small<sup>1)</sup>はこのような3者の関係はコ系石症患者に対しても適応することができることを証明し、胆汁脂質構成とコレステロール溶存との関係について新しい考え方を提唱した。しかし、ヒト胆汁の生理的条件下では、三角図表におけるコレステロールの飽和線を決定する上に問題があり、ミセル域の範囲が小さいという報告もみられる<sup>30)</sup>。著者もコ系石症と対照の胆汁脂質構成を Admirand と Small<sup>1)</sup>の飽和線を用いて三角図表に表したところ、胆汁組成はコ系石症においても、対照においてもともにミセル域内に位置していたが、コ系石症患者では飽和線に近接する傾向がみられた。コ系石症患者の胆汁組成ではミセル域外または飽和線に近接するという報告<sup>14)31)</sup>が多い。著者の実験に用いた胆汁は胆嚢胆汁であるのに対して、Small と Rapo<sup>2)</sup>は開腹時採取した肝胆汁はミセル域外に位置するが、胆嚢胆汁は胆嚢内で過量のコレステロールが沈殿し、コレステロールの結晶を形成するため、コレステロール濃度が相対的に低下し、胆汁酸濃度が相対的に増加し、ミセル域に位置すると報告している。中山<sup>6)</sup>も胆嚢内では水分、電解質の吸収により胆汁がしだいに濃縮されて lithogenicity が低下すると述べている。また、Shaffer ら<sup>7)</sup>も肝胆汁はミセル域外にあるが、胆嚢胆汁はミセル域内にあると報告しており、著者の成績と一致している。また、Small と Rapo<sup>2)</sup>は、肝より分泌される胆汁はコレステロール濃度の増加と胆汁酸濃度の減少を生じ、コレステロール過飽和の状態にあると報告し、肝においてすでに lithogenic bile が生成されるものと考えられる。

胆汁酸構成については、コ系石症では対照に比べ、CDCA の減少が認められた。胆汁酸構成上、コ系石症では CDCA が減少していたという報告<sup>32)33)</sup>と、変化がなかったという報告<sup>11)26)</sup>があり、一致した見解はない。しかし、著者の成績および CDCA 投与による胆石消失例の報告<sup>34)35)</sup>などよりみれば、コ系石症では  $7\alpha$ -hydroxycholesterol より一次胆汁酸生成の過程において CDCA の生成障害がおこり、CDCA が低下して来るものと推論される。

以上の著者の成績より考察すると、コ系石症患者では、肝でのコレステロール生合成の亢進 (HMG-CoA reductase 活性の上昇)<sup>21)</sup>とコレステロールから胆汁酸への異化障害 ( $7\alpha$ -hydroxylase 活性の低下)<sup>22)23)</sup>があり、コレステロール濃度の相対的な増加および胆汁酸濃度の相対的な減少をきたす結果、胆汁中にコレ

ステロールの析出をうながすと共に、CDCAの生成障害がおこると考えられる。

## 2 ビ系石症の胆汁組成

ビ系石の成因には、肝および胆汁中におけるピリリンの脱抱合<sup>13)</sup>が主役を演じており、この種の胆石の形成には胆汁脂質の変化は関与していないといわれ、久野<sup>28)</sup>、RedingerとSmall<sup>31)</sup>はビ系石症の胆汁組成は対照と比べ、変化がないと報告している。著者の成績ではビ系石症患者における胆汁脂質の%モル濃度比は対照群に比較し、総胆汁酸が低く、リン脂質が高い比率を示したが、コレステロールは有意の差を示さなかった。また、コ系石症患者と比較すると、コレステロール値のみ有意の低下を示した。コレステロール濃度比がコ系石症患者に比べ有意に低下し、対照群との間に差がないため、AdmirandとSmall<sup>1)</sup>の三角図表で表示すると、ビ系石症患者の胆汁組成はコ系石症患者のそれに比べ左下方に位置する傾向にあった。この点については、著者と同様の成績を報告する研究者<sup>4)7)31)</sup>もみられる。以上のように、ビ系石症患者においては対照群に比べ総胆汁酸濃度の低下とリン脂質濃度の増加がみられるが、コレステロール濃度は正常で、この胆汁組成はコ系石症における胆汁脂質濃度の相対的な変化によるコレステロール溶存能の低下とは異なるものであって、したがって、ビ系石とコ系石とは成因上本質的な相違があると考えられる。

胆汁酸構成に関しては、ビ系石症はコ系石症に比較し、CDCAの増加が認められたが、対照とは差異がなかった。ビ系石症の胆汁酸構成については、コ系石症と比べ差がない<sup>4)</sup>とするもの、あるいはビ系石症とコ系石症とは異なり、ビ系石症ではCDCAの増加、コ系石症ではCDCAの減少がみられ、ビ系石症ではCDCAの多い胆汁が二次胆汁酸であるLCAの形成を通じて炎症反応を促進している<sup>28)</sup>との報告もみられる。しかし、著者の成績ではビ系石症のCDCAは上述のごとく対照との間に差異を示さなかった。その理由は、ビ系石の成因がコ系石の成因とは異なるためと考えられる。

## B 胆嚢摘除による肝胆汁組成の変化

### 1 コ系石症の肝胆汁組成の変化

胆嚢摘除後の胆汁脂質組成を検討すると、術前に比し総胆汁酸の増加とコレステロールの減少が認められ、コレステロールに対する他の胆汁脂質比を求めると、T.B.A.+P.L./Ch.比とT.B.A./Ch.比の上昇が認められた。ただし、P.L./Ch.比は有意の差を示さ

なかった。AdmirandとSmall<sup>1)</sup>の三角図表で図示してみると、胆嚢摘除後にはミセル域外からミセル域に移動する傾向がみられ、コレステロールの飽和度を示すlithogenic indexでも術前に比べ術後には有意に低下した。胆嚢摘除後の胆汁脂質組成に関して、Simmonsら<sup>36)</sup>は胆嚢摘除前の肝胆汁は総胆汁酸、リン脂質に比べコレステロールが多いが、胆嚢摘除後には総胆汁酸が増加し、コレステロールとリン脂質が減少し、モル比ではT.B.A.+P.L./Ch.比、P.L./Ch.比の増加がみられ、三角図表に図示すると、胆嚢摘除後にはコレステロール溶存能が増加していると報告している。また、Shafferら<sup>7)</sup>は胆石症患者の開腹時採取した肝胆汁はコレステロール過飽和の状態であり、対照群とは明らかな差異があったが、胆嚢摘除後には対照群と差異がなくなったと報告している。しかし、胆嚢摘除2週間後にT-チューブから得られた肝胆汁は、ミセル域内に位置するものはわずかで、大部分はミセル域外にあったという報告<sup>2)</sup>や、胆嚢摘除後1.5~23年経過してもなおlithogenic bileであったという報告<sup>37)</sup>、さらに胆嚢摘除後にも肝胆汁がなおlithogenicであったという報告<sup>38)</sup>もみられる。ところで、著者の成績では胆嚢摘除前にはlithogenicであったが、摘除後には、肝胆汁のlithogenicityが低下を示した。これは胆石形成の場である胆嚢がなく、肝胆汁が持続的に流れるため胆汁のうっ滞する場が失われ、胆石が形成されにくくなったと考えられている<sup>8)9)</sup>。著者は胆嚢摘除後コレステロール過飽和の状態がなくなった理由として、胆嚢摘除後は胆汁が胆嚢内に停滞せず、循環している胆汁酸の総量である胆汁酸プールの循環が頻回になるためと考えている。一般に、コ系石症患者の胆汁酸プールは対照群に比べ減少している<sup>10)12)</sup>が、胆嚢摘除後では対照群と比べ差がなくなる<sup>39)</sup>といわれている。したがって、一定量のコレステロール分泌に対し胆汁酸の腸肝循環が頻回となるため、総胆汁酸濃度に対して、コレステロール濃度の相対的に減少した胆汁が分泌されると考えられる。しかし、胆嚢摘除後に胆汁酸の腸肝循環が増加するならば、胆汁中には二次胆汁酸であるDCAが増加すると予測されるが、著者の成績では術後の肝胆汁中胆汁酸構成比は、胆嚢摘除の前後において特徴的な変化を示さなかったことから、腸肝循環のみならず、胆嚢摘除後では肝におけるコレステロール合成の抑制(HMG-CoA reductaseの抑制)とコレステロールから胆汁酸への異化の促進(7 $\alpha$ -hydroxylaseの亢進)とい

う点も考慮しなければならない。

胆嚢内のコ系石に対して胆嚢摘石術のみでは肝胆汁の組成が変化せず、胆石の再発率も高いことが報告<sup>40)</sup>されている。この事実は胆嚢が肝における胆汁脂質の合成および分泌に影響を与えていることを示唆しており、胆嚢内コ系石症の治療としては、胆嚢摘除術が適切な手術であることを示しているものと考えられる。

## 2 ビ系石症の肝胆汁組成の変化

ビ系石症患者では、胆嚢摘除の前後における胆汁脂質組成の変化は認められず、モル比でも変化は認められなかった。Admirand と Small<sup>1)</sup>の三角図表に当てはめてみると、胆嚢摘除前後における脂質組成の変動はわずかであり、lithogenic index も有意差を示さなかった。このことはビ系石の成因が胆汁組成の異常によるものでなく、コ系石の成因とは異なることを示している。したがって、ビ系石の成因には Maki<sup>13)</sup>、泉<sup>14)</sup>の主張するごとく、大腸菌感染によるビリルビンの脱抱合が関係しているものと考えられ、ビ系石症患者の治療には胆嚢摘除のみでなく、胆道感染の制圧に務める必要がある。

## C 胆嚢摘除後の肝胆汁の経時的変動

### 1 コ系石症の経時的変動

胆嚢摘除後のコ系石症患者において総胆管に挿入したT-チューブから肝胆汁を4時間毎に採取し、その経時的変動をみると、総胆汁酸は0時、午前4時および午前8時に低値を示し、午後4時に高値を示した。コレステロールは逆に午前8時に高値を示し、午後4時、午後8時および0時に低値を示した。また、リン脂質はコレステロールとほぼ同様の変動を示した。胆汁脂質のモル濃度の変化を午前8時と午後4時とで比較すると、午前8時に比べ、午後4時には総胆汁酸の増加、コレステロールおよびリン脂質の減少がみられた。したがって、総胆汁酸およびコレステロールの日内変動、モル比の変化および lithogenic index の変化もあわせ考察すると、午前8時に lithogenicity が最も高く、午後4時に lithogenicity が最も低い値を示していた。胆嚢摘除後、腸肝循環が中断されていない状態におけるこの変化は、食事摂取の影響によるものと考えられる。Metzger ら<sup>41)</sup>は空腹時に比べ、胆嚢収縮後および食事投与後では胆汁中コレステロールのモル濃度比が低下すると述べ、その理由として空腹時では胆嚢中に胆汁酸が貯えられ、胆汁酸プールが隔離されているため、肝胆汁中の胆汁酸は減少しているが、一方、コレステロールの分泌は持続し、このため

コレステロール濃度の相対的な増加がおけると説明している。胆嚢摘除後の肝胆汁成分の変化については、Gerolami ら<sup>15)</sup>は著者と同様、胆嚢摘除後4時間毎にT-チューブより採取した肝胆汁の胆汁脂質を測定し、コレステロールが最も過飽和となるのは午前4時と午前8時の間であり、主体をなすものはコレステロール濃度の変化であったと報告している。著者の成績でもコレステロール濃度が最も高くなるのは午前8時であったが、胆汁脂質の変化を検討すると、総胆汁酸とコレステロールとの両者の相対的变化によるものであった。胆嚢摘除前のみならず、胆嚢摘除後でも食事摂取により胆汁脂質に変化がおこる理由として、Soloway と Schoenfield<sup>42)</sup>は朝食に反応して胆汁酸分泌が増加するが、コレステロール分泌量は変化しないと述べており、胆嚢摘除後では食事摂取により腸肝循環が頻繁となり、肝の胆汁酸分泌量が増加し、その結果 lithogenicity が減少するためと考えられる。しかし腸肝循環のみならず、肝における HMG-CoA reductase 活性<sup>43)44)</sup>および 7 $\alpha$ -hydroxylase 活性<sup>45)</sup>が日内変動を示すことも認められており、両者により胆嚢摘除を行った後でも、肝胆汁成分の日内変動が起きているものと考えられる。

### 2 ビ系石症の経時的変動

ビ系石症においてもコ系石症と同様の経時的変動が認められたが、コ系石症のようにミセル域の内、外を移動するような著明な変化ではなく、lithogenic index も低値を示した。ビ系石症の日内変動に関しては谷村<sup>46)</sup>も同様な成績を報告している。この成績はビ系石症でもコ系石症と同様に腸肝循環とともに肝における HMG-CoA reductase 活性<sup>43)44)</sup>および 7 $\alpha$ -hydroxylase 活性<sup>45)</sup>により日内変動が出現していると考えられる。

## V 結 語

コ系石症、ビ系石症および対照の胆汁中胆汁脂質を測定し、以下の結論を得た。

1 コ系石症患者における胆汁中の脂質構成は、コレステロール濃度の相対的な上昇を示しており、とくに肝胆汁のコレステロールは過飽和状態にある。

以上から、コ系石症患者では肝の脂質代謝異常があるものと推測される。また、胆汁酸構成比では CDCA の低下が認められた。

2 コ系石症患者では胆嚢摘除により、肝胆汁の lithogenicity は低下した。すなわち、胆汁所見から

## 胆石症における胆汁脂質組成の変化

みても、 $\chi$ 系石症患者に対する胆嚢摘除は有効であることが実証された。

3  $\beta$ 系石症患者における胆汁中の脂質構成では、 $\chi$ 系石症患者とは異なり、コレステロール濃度の変化は認められず、胆嚢胆汁および肝胆汁ともに Admirand と Small のミセル域内にあった。

4  $\beta$ 系石症患者では、胆嚢摘除前後における肝胆汁の組成に変化を認めなかった。このことは、 $\chi$ 系石の成因と $\beta$ 系石の成因には、本質的な差異のこのことを示唆している。

5 胆嚢摘除後の肝胆汁の日内変動をみると、 $\chi$ 系石症および $\beta$ 系石症ともに、午前8時には、食事の影響のあらわれる午後4時に比較し、総胆汁酸濃度は低下を、コレステロール濃度は上昇を示し、lithogenicity の上昇が認められた。

本論文の要旨は第20回(1978年10月)、第21回(1979年10月)日本消化器病学会秋季大会において発表した。

### 文 献

- 1) Admirand, W. H. and Small, D. M. : The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest*, 47 : 1043-1052, 1968
- 2) Small, D. M. and Rapo, S. : Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *N Engl J Med*, 283 : 53-57, 1970
- 3) 中藤晴義 : 胆石の成因 —コレステロール系石—。信州医誌, 26 : 256-267, 1978
- 4) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C. and Swell, L. : Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man. *Gastroenterology*, 59 : 62-69, 1970
- 5) Small, D. M. : The formation of gallstones. *Adv Intern Med*, 16 : 243-264, 1970
- 6) 中山文夫 : 胆石症と胆汁酸代謝。日消会誌, 75 : 390-391, 1978
- 7) Shaffer, E. A., Braasch, J. W. and Small, D. M. : Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy. *N Engl J Med*, 287 : 1317-1322, 1972
- 8) Nahrwold, D. L. and Grossman, M. I. : Effect of cholecystectomy on bile flow and composition in response to food. *Am J Surg*, 119 : 30-34, 1970
- 9) Simmons, F. and Bouchier, I. A. D. : Intra-luminal bile salt concentrations and fat digestion after cholecystectomy. *S Afr Med J*, 46 : 2089-2092, 1972
- 10) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C., Gregory, D. H., Buker, G., Juttijudata, P. and Swell, L. : Relationship of bile acid pool size to the formation of lithogenic bile in female Indians of the southwest. *Gastroenterology*, 62 : 73-83, 1972
- 11) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C., Buhac, I., Farrar, J. T. and Swell, L. : Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology*, 59 : 165-173, 1970
- 12) Swell, L., Bell, C. C. and Vlahcevic, Z. R. : Relationship of bile acid pool size to biliary lipid excretion and the formation of lithogenic bile in man. *Gastroenterology*, 61 : 716-722, 1971
- 13) Maki, T. : Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: Role of *E. coli*,  $\beta$ -glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann Surg*, 164 : 90-100, 1966
- 14) 泉 公美 : 胆汁及び胆石内諸成分について —特にコレステロール系石とビリルビン系石の差異に関して—。福岡医誌, 56 : 488-523, 1965
- 15) Gerolami, A., Crotte, C., Reynier, M. O., Mule, A., Domingo, N. and Sarles, H. : Diurnal changes of bile lipid concentration in hepatic bile of cholecystectomized man. *Digestion*, 12 : 209-220, 1975
- 16) Nakayama, F. : Quantitative microanalysis of bile. *J Lab Clin Med*, 69 : 594-609, 1967
- 17) 宇田敏孝 : 上腹部外科的疾患開腹時に於けるコレステロール量に関する研究。外科の領域, 8 : 163-184, 1960
- 18) Fiske, C. H. and Subbarow, Y. : The colorimetric determination of phosphorous. *J Biol Chem*, 66 : 375-400, 1925
- 19) Metzger, A. L., Heymsfield, S. and Grundy, S. M. : The lithogenic index—a

- numerical expression for the relative lithogenicity of bile. *Gastroenterology*, 62 : 499-501, 1972
- 20) Issakson, B. : On the dissolving power of lecithin and bile salts for cholesterol in human bladder bile. *Acta Soc Med Upsal.*, 59 : 296-306, 1954
- 21) Nicolau, G., Shefer, S., Salen, G. and Mosbach, E. H. : Determination of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in man. *J Lipid Res*, 15 : 94-98, 1974
- 22) Nicolau, G., Shefer, S., Salen, G. and Mosbach, E.H. : Determination of hepatic cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase activity in man. *J Lipid Res*, 15 : 146-151, 1974
- 23) Hepner, G.W. and Quarfordt, S.H. : Kinetics of cholesterol and bile acids in patients with cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*, 69 : 318-325, 1975
- 24) 垣内義亨, 久野信一郎, 横村 徹, 進士義剛, 山本 章 : 胆石症に於ける胆汁組成の変化に関する研究—第一報—利胆剤投与による胆汁組成の変化について. *日消会誌*, 72 : 260-269, 1975
- 25) Grundy, S.M., Metzger, A.L. and Adler, R.D. : Mechanisms of lithogenic bile formation in american Indian women with cholesterol gallstones. *J Clin Invest*, 51 : 3026-3043, 1972
- 26) 大野孝則, 大藤正雄, 河村浩一, 守田政彦 : 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の変動に関する研究. *日消会誌*, 74 : 619-633, 1977
- 27) 古沢悌二, 松浦良平 : 胆石生成の界面化学. *表面*, 5 : 749-761. 1967
- 28) 久野信一郎 : 胆石症に於ける胆汁組成の変化に関する研究—特に胆汁酸代謝異常について—. *日消会誌*, 75 : 1983-1990, 1978
- 29) Tompkins, R.K., Burke, L.G., Zollinger, R.M. and Cornwell, D. G. : Relationship of biliary phospholipid and cholesterol concentrations to the occurrence and dissolution of human gallstones. *Ann Surg*, 172 : 936-945, 1970
- 30) Holzbach, R.T., Marsh, M., Olszewski, M. and Holan, K. : Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest*, 52 : 1467-1479, 1973
- 31) Redinger, R. N. and Small, D.M. : Bile composition, bile salt metabolism and gallstones. *Arch Intern Med*, 130 : 618-630, 1972
- 32) 大久保尚男 : ガスクロマトグラフィーによる胆汁中胆汁酸の臨床的研究. *日外会誌*, 69 : 865-885, 1968
- 33) Thistle, J.L. and Schoenfield, L.J. : Lithogenic bile among young Indian women. Lithogenic potential decreased with chenodexychoic acid. *N Engl J Med*, 284 : 177-181, 1971
- 34) Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.J. and Thistle, J.L. : Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*, 286 : 1-8, 1972
- 35) Bell, G.D., Whitney, B. and Dowlin, R. H. : Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. *Lancet*, 2 : 1213-1216, 1972
- 36) Simmons, F., Ross, A.P.J. and Bouchier, I.A.D. : Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy. *Gastroenterology*, 63 : 466-471, 1972
- 37) McDougall, R.M., Walker, K. and Thurston, O.G. : Prolonged secretion of lithogenic bile after cholecystectomy. *Ann Surg*, 182 : 150-153, 1975
- 38) Almond, H.R., Vlahcevic, Z.R., Bell, C. C., Gregory, D.H. and Swell, L. : Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy. *N Engl J Med*, 289 : 1213-1216, 1973
- 39) Malagelada, J.R., Go, V.L.W., Summerskill, W.H.J. and Gamble, W.S. : Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. *Am J Dig Dis*, 18 : 455-459, 1973

胆石症における胆汁脂質組成の変化

- 40) Norrby, S. and Schönebeck, J. : Long-term results with cholecystolithotomy. *Acta Chir Scand*, 136 : 711-713, 1970
- 41) Metzger, A.L., Adler, R., Heymsfield, S. and Grundy, S. M. : Diurnal variation in biliary lipid composition, possible role in cholesterol gallstone formation. *N Engl J Med*, 288 : 333-336, 1973
- 42) Soloway, R.D. and Schoenfield, L.J. : Effects of meals and interruption of enterohepatic circulation on flow, lipid composition, and cholesterol saturation of bile in man after cholecystectomy. *Am J Dig Dis*, 20 : 99-109, 1975
- 43) Bortz, W.H. : On the control of cholesterol synthesis. *Metabolism*, 22 : 1507-1524, 1973
- 44) Dugan, R.E., Slakey, L.L., Briedis, A.V. and Porter, J. W. : Factors affecting the diurnal variation in the level of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl Coenzyme A reductase and cholesterol-synthesizing activity in rat liver. *Arch Biochem Biophys*, 152 : 21-27, 1972
- 45) Danielson, H. : Relationship between diurnal variations in biosynthesis of cholesterol and bile acids. *Steroids*, 20 : 63-72, 1972
- 46) 谷村 弘, 日笠頼則 : 胆汁組成の日内変動とそれに及ぼす chenodexychoic acid の影響. *日外宝*, 47 : 474-482, 1978

(55. 5. 30受稿)