

綜 説

胆 石 の 成 因

— コレステロール系石 —

中 藤 晴 義

信州大学医学部第2外科

CURRENT CONCEPTS ON THE PATHOGENESIS OF CHOLESTEROL GALLSTONES

Haruyoshi NAKAFUJI

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. Rikio FURIHATA)

Key words: 胆石 (gallstone)
コレステロール (cholesterol)
胆汁脂質 (bile lipids)
胆嚢 (gallbladder)
胆嚢切除術 (cholecystectomy)

はじめに

コレステロール系結石(以下コ系石と略)の成因に
関しては、古くから多くの研究がなされ、胆道機能障
害説、胆道感染説、代謝障害説などがあるが、現在な
お満足すべき結論に達していない。しかしながら、最
近の生化学的、あるいは生物物理化学的理論や実験技
術の進歩を胆石成因論に導入することによって、しだ
いに解明されつつある。これらの知見をもとに最近で
は、胆石、とくにコ系石の予防や治療などにも新しい
方法が用いられるようになって来たので、最近の知見
やわれわれの研究成績から胆石の成因論について考察
を加えてみたい。

胆汁脂質の膠質化学¹⁾

胆石は胆汁を母体として生成されることは云うまで
もない。肝より分泌される胆汁は大部分が水分で、胆
汁酸、リン脂質(主としてレシチン)、コレステロール
など胆汁脂質のほかには蛋白質、電解質を溶質として
いる水溶液である。このような水溶液中に水に不溶性
のコレステロールを溶存させるために胆汁酸・レシチ

ン系が主役を演じていることは、ほぼ時を同じくして
Isaksson²⁾ と Polonovski³⁾ によって報告され、電顕
像⁴⁾ でも "striped cigar-shaped assemblies" という
表現で確認されている。これらの胆汁脂質が膠質化
学的特性、および、それらの特性がどのように相互作
用をしているかについて文献的に考察する。

胆汁酸は図1に示すように、非イオン極性基である
水酸基と陰イオン極性基であるカルボン酸やスルフォ
ン酸は親水性で、ステロイド核の背面は非極性を示
し、疎水性である両親媒性(amphiphilic)物質であ
る。したがって、単一な胆汁酸分子は水・油境界面
においては極性基である水酸基と陰イオン極性基は同一
平面上に並んで水層に向い、非極性基であるステロイ
ド核の背面は油層に向うようになる。水溶液中で胆汁
酸濃度が少ないと各成分はばらばらになって溶解する
が、胆汁酸濃度がある一定の濃度(critical micellar
concentration, CMC)以上になると極性基を水層側
にし、非極性基を内側に配列した分子の集合体、すな
わち、ミセル(micelle)を形成する。生体内において
は1つのミセルに胆汁酸分子が10~12個含まれてお
り、ある環境下においては dihydroxy bile acids

胆石の成因

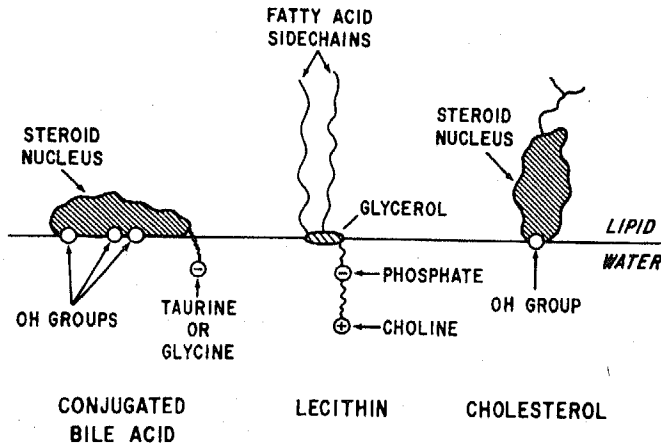


図1 抱合胆汁酸、レシチン、コレステロールの水・油境界面での配列 (Wheeler⁵⁾より)

(ケノデオキシコール酸とデオキシコール酸)は非常に大きなミセルを形成し、さらに各々のミセルが集合して胆汁酸分子の数が増えるといわれている。

レシチンはグリセロールを中心に疎水性の脂肪酸側鎖と親水性の陰イオン極性基である phosphate および陽イオン極性基を示す choline とからなる amphiphilic な物質であるが、その極性は水溶性というにはおよばない。しかし、図2のように、液・結晶相を形成して円筒状または層状の集合を示し、極性基相互の間に水の分子が存在する形となる。

コレステロールは親水基である水酸基と疎水性であるステロイド核からなり、極性基は水・油境界面ですれら自身の分子を順応させる充分な強い力を持っているが、大きな COOH 部分同志の間の相互の牽引力に打勝つほど強いものではないので、全体としては油相として分離してしまい、水に不溶性となる。

上記のような性質をもった胆汁酸とレシチンは図3

のような混合ミセル、または複合ミセルを形成し、胆汁中ではこれがドラムのようになってコレステロールを溶存している(図4)。このミセルの安定性はコレステロールを水溶液の形で保持することであるから、

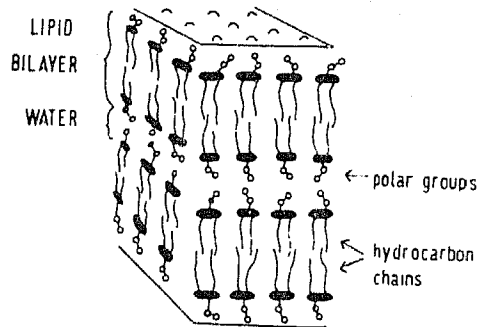


図2 液・結晶相を形成する水とレシチンの集合 (Heaton¹⁾より)

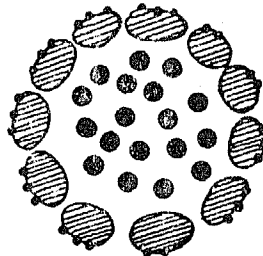
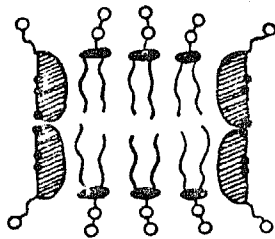


図3 胆汁酸とレシチンの混合ミセル (Heaton¹⁾より) 左が縦断面、右が横断面

これら胆汁脂質の胆汁中における相対濃度に依存している。In vitro における水溶液中の胆汁脂質の相対濃度に関する基礎的研究⁶⁾をもとに、Admirand and Small⁷⁾ は in vitro で胆汁酸-水-レシチン-コレステロール系におけるすべての物理的状態を表現する正三角形四面体(図5右上)を想定して、水が90%の部分で切断した面の正三角形を拡大し、胆汁酸、レシチン、コレステロールの%モル濃度を図5左下のように目盛りをして、コレステロールが1相の液状となって溶存される範囲を設定し、これを“micellar zone”と呼んでいる。Admirandら⁷⁾は、さらに、この三角図表にヒト胆嚢胆汁を plot すると、正常人のそれは micellar zone 内にあり、胆汁中にコレステロール結

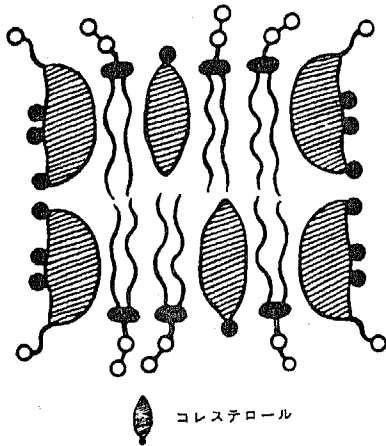


図4 レシチンで膨化した胆汁酸ミセルがコレステロールを取り込んでいる (Heaton¹⁾より)

晶のない胆石症では micellar zone の辺縁に近く、コレステロール結晶の認められる胆汁は micellar zone から逸脱していることを認めた。しかし、Smallら⁸⁾は図6に示すように、コレステロールの最大溶存能は胆汁中の固形成分であるコレステロール、胆汁酸、レシチンの濃度(肝胆汁のそれは1.5~2%、胆嚢胆汁は10%)に依存していることを見出しており、また、実際には胆石保有者の胆汁でも micellar zone 内に入っている場合もあり、反対に、健康人でも micellar zone の外に位置する場合もある⁹⁾⁻¹²⁾。しかし、胆石保有者では胆汁組成からみるとコレステロールが過飽和の状態にあるので、Admirandら⁷⁾の云う micellar zone よりさらに狭い zone の設定が必要であることを提唱している研究者⁹⁾もある。この

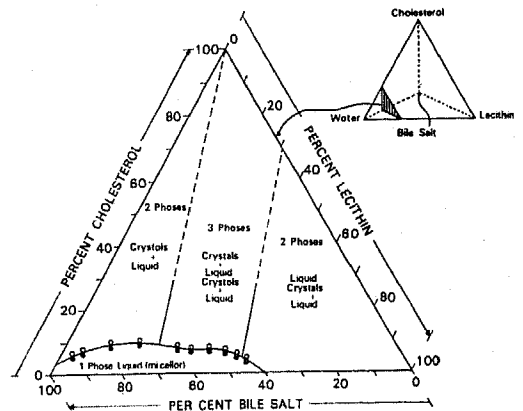


図5 胆汁酸-レシチン-コレステロールの相平衡を示す三角図表 (Admirand and Small⁷⁾より)

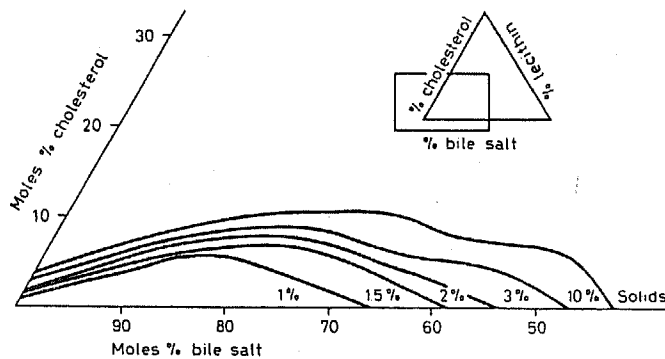


図6 胆汁中固形成分の濃度に依存するコレステロール溶存能の変化 (Smallら⁸⁾より)

胆石の成因

ため胆汁中におけるコレステロール飽和度を知るのに、Admirandら⁷⁾の三角図表を利用して算出する lithogenic index¹³⁾や、% saturation¹⁴⁾を求める考え方が提唱されている。

コレステロール系胆石の成因

コ系石の主成分は胆汁中で析出されるコレステロールであることに異論はない。コレステロールの析出は胆汁中におけるコレステロールの溶存能力が減少することによって起こり、前述した胆汁脂質組成の三角図表で胆汁の状態に適切な micellar zone⁸⁾ から逸脱した胆汁はコレステロールが過飽和になって来る。このような胆石形成の条件をそなえている胆汁を“lithogenic bile”という。したがって、lithogenic bile は単に胆汁が濃縮した状態ではなく、胆汁中におけるコレステロールの相対的濃度が増加するか、あるいは胆汁酸とリン脂質の相対的濃度が減少した状態と考えられる。このような理論を実証する成績も報告されている。すなわち、アメリカ南西部に住む Pima Indian の女性では、高頻度に胆石を合併しており、とくに25才から44才までの年齢層では75%が胆石を保有し¹⁵⁾、同時に lithogenic bile を持つ人が多く認められた¹⁶⁾。一方、食餌中のコレステロール含有量が多いにもかかわらず、コレステロール系石の頻度の低い東アフリカの Masai 族では、胆汁の lithogenicity が低いことが報告されている¹⁷⁾。また、スウェーデン人と日本人で

はコ系石の頻度に相違があり、前者ではコ系石が多く、コレステロール過飽和の胆汁を持つ人が多いことも指摘されている¹⁸⁾。

また、コ系石は大部分胆嚢で形成されることが多いが、胆嚢胆汁と肝胆汁を比較してみると、肝胆汁の方がより lithogenicity が高いことが報告され¹⁹⁾²⁰⁾、lithogenic bile がすでに肝において産生されている⁸⁾とする胆石形成の肝原説が主張されるに至った。しかしながら、Mackay ら²¹⁾は胆石症患者と健康人とを比較し、胆汁の lithogenicity のみが胆石形成における必須条件ではないと主張し胆石形成における肝原説を批判している。

以下、コ系石の成因に関して、これに影響する因子を述べる。

1. 肝胆汁組成の変化

肝胆汁脂質の主成分であるコレステロール、胆汁酸およびリン脂質は勿論、肝において産生されて胆汁中に排泄されるが、この過程において互いに影響しあいながら調節されている。Scherstén²²⁾によると、図7のように、胆汁酸の分泌の増加に伴ない、レシチンは曲線的関係で増加し、コレステロールは胆汁酸が $5\mu\text{mol/min}$ 以上では、ほぼ直線的に増加するが、それ以下では症例によってさまざまであり、胆汁酸が分泌されなくともコレステロールは独自に或る程度分泌されることを示している。

これら胆汁脂質の相互の関係において、コ系石患者

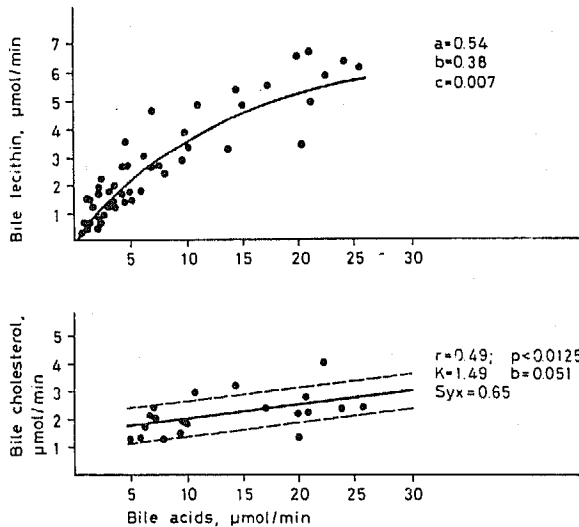


図7 胆汁酸の分泌速度とコレステロールおよびリン脂質の分泌速度との関係 (Scherstén²²⁾より)

では、コレステロールが相対的に過剰分泌の状態にあることが示唆され⁽¹⁶⁾²³⁾、また、動物実験⁽²⁴⁾²⁵⁾でも実証されている。コレステロールは肝において、図8のように、酢酸が acetyl-CoA, acetoacetyl-CoA を経て、3-hydroxy-3-methylglutaryl-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 の触媒によって、メバロン酸が産生される。さらに、種々な酵素の作用によって farnesyl pyrophosphate や squalene を経てコレステロールが産生される。しかし、コ系石患者では血中のコレステロール濃度が正常であるが、肝組織中のアセト酢酸が減少し、コレステロールが増加していたという²⁶⁾。この原因は HMG-CoA reductase の亢進、または、HMG-CoA からアセト酢酸への分解酵素の活性低下によるものと考えられた。しかし、最近ではこれを HMG-CoA reductase 活性の亢進とコレステロール異化の律速酵素である 7-hydroxylase 活性の低下によるものとする報告もあり²⁷⁾、また、ピリドキサルリン酸欠乏によってコレステロールから胆汁酸への分解過程に異常をきたすという説²⁸⁾もある。いずれにしろ、肝でのコレステロール代謝、とくに HMG-CoA reductase 活性はコレステロールの吸収と胆汁酸の腸肝循環によって影響を受けており²⁹⁾³⁰⁾、コレステロールの過剰産生のみが lithogenic bile 産生の原因ではないように思われる。この点に関して、Grundy ら³¹⁾は胆汁脂質を直接測定する方法を用いて、空腹状態では胆汁が胆嚢に貯蔵されており、胆汁中の胆汁酸とリン脂質の分泌は著明に低下するが、胆汁中へのコレステロールの分泌は持続しており、コレステロール濃度の相対的な増加が起る。さらに、食事により胆嚢が刺激され胆嚢胆汁が腸管に排泄されると、胆汁中には胆汁酸とリン脂質の分泌増加が起り、胆汁にはコレステロール不飽和となることを見出した。また、胆汁脂質の相対濃度には日内変動のあることが報告され³¹⁾³²⁾、われわれも胆石症患者で確認している (図9, 図10)³³⁾。さらに、これを裏づける証拠として HMG-CoA reductase 活性が同様な日内変動を示すことが認められている³⁰⁾³⁴⁾。

コ系胆石症患者の胆汁中胆汁酸量は多くの研究者により減少していたと報告されている³¹⁾³⁵⁾、正常であったとするものも³⁶⁾ある。元来、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、(1) 3β 水酸基の 3α 水酸基への反転、(2) 7α-hydroxylase による 7α 位の水酸化 (cholic acid の場合)、(4) Δ⁵ 二

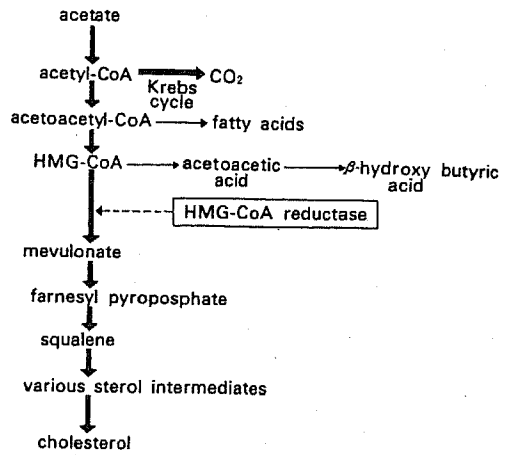


図8 コレステロール産生過程

Percentage Diurnal Changes in Biliary Lipids after Cholecystectomy

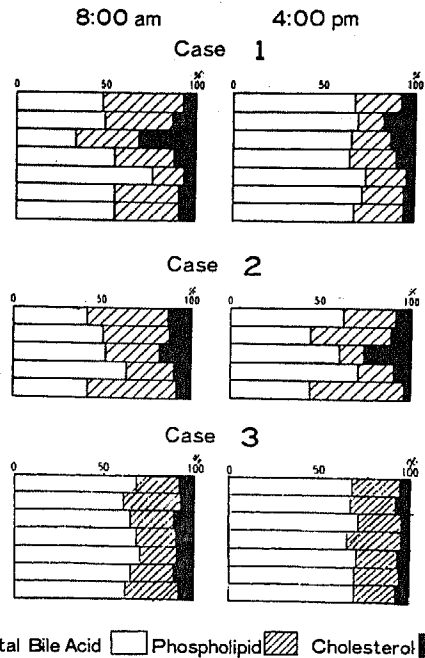


図9 胆嚢切除後の胆汁脂質の変動

早朝空腹時 (8.00am) と食事の影響のあられる時 (4.00pm) では、空腹時ににおいて lithogenicity が高い

重結合の飽和、(5) 側鎖の切断など5つの反応が主として酵素反応によって胆汁酸に変換される (図11)。

胆石の成因

Relative Composition of Biliary Lipids
(plotted on triangular coordinates)

- 8:00am
- 4:00pm

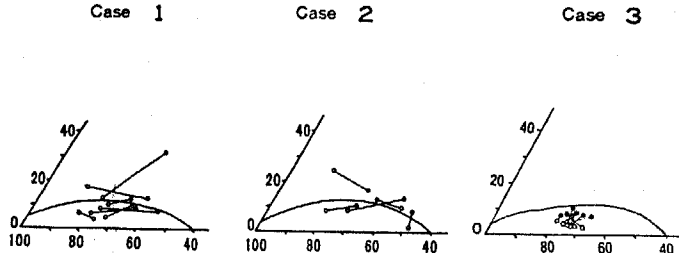


図10 図9を三角図表に表わす

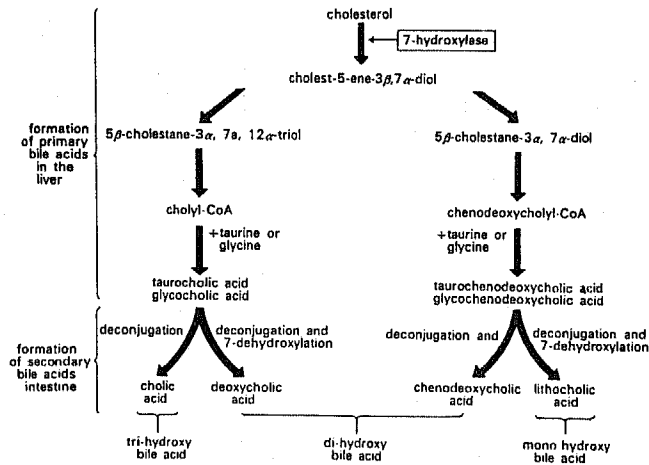


図11 胆汁酸代謝過程

肝でコレステロールから産生される胆汁（一次胆汁酸, primary bile acids）は cholic acid（以下 CA）と chenodeoxycholic acid（以下 CDCA）で、そのままの遊離胆汁酸または、glycine や taurine と抱合され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生ずる胆汁酸（二次胆汁酸 secondary bile acid）、すなわち、deoxycholic acid（以下 DCA）と lithocholic acid（以下 LCA）に変換される。したがって、このような胆汁酸分泌の減少をコレステロールから胆汁酸への変換の律速酵素である 7 α -hydroxylase や 12 α -hydroxylase の活性低下に原因を求めている者²⁷⁾もある。Byers and Friedman²⁷⁾は甲状腺ホルモンが 12 α -hydroxylase 活性を抑制し、26水酸化反応を促進することから、甲状腺機

能低下症における胆汁酸の減少の原因をこれに求めている。また、Van der Linden²⁸⁾はミセルの極性と安定性から、tri-hydroxy bile acid/di-hydroxy bile acid 比が胆石症患者の胆汁で低かったと述べているが、これに対する反論²⁹⁾もある。

胆管より小腸に排出された胆汁酸の多くは、腸管主として、回腸より吸収され、門脈を介して肝に戻り、肝内酵素の作用を受けて再び胆汁中に分泌される（胆汁酸の腸肝循環, enterohepatic circulation, EHC）ので、肝より分泌される胆汁酸は大部分が再循環されたものである。したがって、肝における胆汁酸分泌の決定因子は胆汁酸プールに関係していることが想像される。これに関して、Vlahcevic⁴⁰⁾はコ系石患者では胆汁酸プールが著明に減少しており、とくに、一次

胆汁酸である CDCA のプールが減少していたことを報告し、その変換率と産生速度が遅く、小腸においてより有効に処理されているためであるとしている⁴¹⁾。また、コ系石患者では胆汁酸プールの減少により胆汁中へのリン脂質分泌が低下しているが、コレステロール分泌はほとんど変動していないことを認め、胆汁脂質の相対濃度からみると、コレステロールの過飽和と胆汁酸プールの減少とがコレステロールの折出に重要な役割を演じており、この原因を肝における胆汁酸産生障害に求め⁴²⁾⁴³⁾、胆石症においては胆汁酸プールの減少が胆石形成に先行していたと報告している⁴⁴⁾。

胆汁外瘻造設によって胆汁酸の腸肝循環を中断すると、肝胆汁組成が変化することが認められており⁴⁵⁾、Scherstén ら⁴⁶⁾によると、腸肝循環の中断後数時間すると、肝胆汁の胆汁酸とリン脂質は減少するが、コレステロールには変動はなく、胆汁酸を十二指腸に注入すると、肝胆汁組成が元に戻ることを認めた。これは腸肝循環が胆汁脂質の産生に対して negative feedback を行っていることを示唆している。したがって、このような腸肝循環中断状態では lithogenic bile が分泌され、コ系石形成の一因となり得ることが考えられる。しかしながら、Northfield and Hofmann⁴⁷⁾は、胆石症患者における胆汁酸プールの減少は胆汁酸の腸肝循環回数を増加させ、単位時間内に分泌される胆汁酸量はあまり変化のないことを報告し、lithogenic bile 産生と胆汁酸プールの減少とが簡単に結びつきにくいことを示している。

胆汁中におけるコレステロール溶存のためにリン脂質が関与していること²⁾⁻⁴⁾は前述した通りであるが、その後、Tompkins³⁶⁾も胆石症患者では胆汁中のリン脂質濃度が減少しており、ヒト胆石を溶解する能力のある犬の胆汁ではこれが非常に増加していることを認めている。また、最近の放射性同位元素を用いた報告⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾によると、リン脂質の胆汁中への分泌は食餌性のリン脂質量に依存しており、腸肝循環中の胆汁酸がこれを調節していることを示している。また、胆汁中のリン脂質は肝における小さな動的プールに由来しており、その産生は胆汁酸の腸肝循環の中断によって抑制されるが、この間に十二指腸へ胆汁酸を注入することによって、リン脂質の産生が急激に増加することを認めた⁵⁰⁾⁻⁵²⁾。すなわち、胆汁中へのリン脂質分泌を規制する主な因子は、肝におけるリン脂質の産生速度であって、これが腸肝循環中の胆汁酸量によって制御されていることになる。

このような基礎的な研究と臨床的な事実とは互いに関連性を持っていることは興味深い。すなわち、胆石症患者では、しばしば胆汁中へのリン脂質分泌が低下しており、胆嚢胆汁中のリン脂質濃度も減少していると同時に hypertriglyceridemia を合併している⁴⁹⁾。また、prebeta hyperlipoproteinemia で胆石症を合併しているものでは、胆汁中の胆汁酸およびリン脂質濃度が低下していると云われる²²⁾。これは肝における脂質代謝異常を意味するものであろう。最近、胆石溶解の目的でリン脂質や CDCA を投与した場合に過コレステロール血症が発生して来るという危惧が想定され、これを確めるために行なった成績では⁵³⁾⁵⁴⁾、これらの投与によって血中のコレステロールは増加せず、かえって血中の triglyceride が減少し、血清の lipoprotein の電気泳動パターンが正常に戻ったといわれている。また、リン脂質は胆汁中でのコレステロールの溶存に関与しているが、結石溶解能は第アミンや、他の薬剤の活性より弱いことが立証されている⁵⁵⁾。しかし、リン脂質、とくにレシチンの投与は他の薬剤の結石溶解能を助長するという可能性のある点は注目に値しよう。

2. 胆嚢の役割

胆石形成における胆嚢の役割、あるいは、胆嚢の機能と胆嚢剔除の胆汁成分におよぼす影響について述べる。

1) 胆嚢の機能

胆嚢の機能は、云うまでもなく胆汁の貯溜、濃縮、粘液分泌および筋収縮による胆汁の排出である。これら機能の生理的変化、あるいは、何らかの病的変化が胆嚢胆汁の化学的組成や、膠質化学的狀態を変化させることが明確になってきた。

元来、胆嚢粘膜は抱合ビリルビン、胆汁酸塩、リン脂質およびコレステロールに対して不透過性であるが、水や電解質を吸収して血清と等滲透圧にまで濃縮し⁵⁷⁾、胆嚢の粘膜透過性はその過伸展とともに変化する⁵⁸⁾。また、胆嚢内では胆汁の濃度は必ずしも均等ではなく、とくに、結晶沈降が始まると思われる胆嚢壁に近い部位ではコレステロール濃度が多様で⁵⁸⁾、水や電解質の移動と粘液分泌は結石の核形成や、発育に好条件を与えている。動物実験で胆石を発生させると結石形成に先行して粘液分泌が増加すること³⁹⁾、胆石症胆汁中には特異な糖蛋白が存在すること⁶⁰⁾⁶¹⁾、胆石自体およびこの周囲の胆汁がしばしば粘液多糖体を含有していること⁵⁹⁾などが観察されている。また、細菌感

染は胆汁脂質を脱抱合し、胆汁の混入は lecithin を lysolecithin から脂肪酸と monoglyceride へ加水分解して、胆嚢内胆汁中でのコレステロール溶存を阻害する結果となる。

胆嚢は、胆汁酸の腸肝循環においてポンプ作用を行っているが、胆嚢内に胆汁が貯溜することによって、肝胆汁の組成に変化をきたすことが報告されている^{45) 62) 63)}。すなわち、飢餓時や、食間では胆嚢内に一時的に胆汁が隔離され、胆汁酸の腸肝循環が一時的に中断され、胆汁流出量も減少してコレステロール過飽和の胆汁が肝で産生されることになる。しかし、最近の Hepner の研究⁶⁴⁾によると、食餌刺激が欠除して胆嚢の収縮が無い場合でも胆汁酸の腸肝循環は有効に行われており、食餌を摂取することによって胆汁酸のプールサイズは増大し、その fractional turnover rate は低下するが、胆汁酸の産生には変化がないとしている。いずれにしろ、肝胆汁の流出量とコレステロール過飽和胆汁の排泄は胆嚢収縮の程度と回数に依存しているものと考えられる。

胆汁の収縮についてはなお未解決の点が多いが、副交感神経の刺激および体液性因子、とくに、cholecystokinin (以下 CCK) によるものが重要とされている。すなわち、アミノ酸や脂質を摂取すると、CCK が小腸の中核側粘膜から放出され、直接胆嚢平滑筋に作用して胆嚢を収縮させ、Oddi 括約筋を弛緩する。したがって、胆嚢収縮障害を惹起し、胆汁うっ滞をきたすような迷走神経切断術、CCK の放出に変化をきたす状態⁶⁵⁾、胆管閉塞、肝外胆管圧の上昇⁶⁶⁾、および、妊娠または女性ホルモン⁶⁷⁾などによって、胆嚢の筋緊張や収縮力に変化をきたすことも考えられる。

2) 胆嚢剔除の効果

胆汁組成におよぼす胆嚢剔除の効果については、現在、種々な議論がなされている。すなわち、Simmons⁶⁸⁾および Shaffer⁶⁹⁾は、胆嚢剔除前にコレステロール過飽和であった胆石症患者の肝胆汁は胆嚢剔除後に、これが不飽和になったと述べ、McSherry^ら⁶³⁾も動物実験において胆嚢が肝胆汁組成を調節していることを見出し、これが胆嚢剔除後に結石を再生しにくい理由であろうと主張している。また、最近の報告^{70) 71)}でも胆石症患者で胆嚢が functioning である時には lithogenic bile を分泌しており、胆嚢剔除前でも胆嚢が non-functioning となると、すでに、コレステロール不飽和となり、胆汁中にコレステロール結晶が消失し、胆嚢剔除後にもこの状態が持続することを示

している。このような胆汁組成の変化する機序として、胆嚢剔除後には、胆汁酸の腸肝循環が増加し、コレステロールの分泌はそのままにとどまっているが、一次胆汁酸である CA や CDCA にとどまらず、二次胆汁酸である DCA の増加⁷²⁾、または、keto bile acids の増加⁷²⁾するために胆汁の lithogenicity が低下することが推定される。最近、Shaffer^ら⁷³⁾は、放射性同位元素を用いて肥満な胆石症患者は、過剰なコレステロールを分泌しており、肥満でない患者は胆汁酸とリン脂質の分泌が減少して胆汁酸プールも縮小しており、両者の間に lithogenic bile の分泌機序が相違していることを指摘し、胆嚢剔除後には、コレステロールの分泌には変動はないが、胆汁酸の腸肝循環が頻回に行われることによって、胆汁酸とリン脂質分泌の増加が起り、胆汁脂質組成に改善がみられるとしている。

一方、Almond^ら⁷⁴⁾、および、Pomare^ら⁷⁵⁾は、胆嚢剔除前後において胆汁の lithogenicity、胆汁酸のプール、および、一次胆汁酸の産生に変化がなく、CA と CDCA の fractional turnover rate が増加しているのみで、胆汁酸のプールや lithogenic bile 産生に対して胆嚢は重要な意味をもっていないとしている。また、胆嚢剔除後の患者の長期に亘る観察⁷⁶⁾やアメリカ南西部の Indian の研究⁷⁷⁾において lithogenic bile の分泌が持続していたことを指摘している。さらに、胆嚢剔除後に胆汁酸プールが補正されるのは、胆嚢剔除によるのではなく、小腸内で産生される二次胆汁酸の増加によるのであるとの報告⁷⁸⁾もある。Kimball^ら⁷⁹⁾は、胆嚢剔除後 4 カ月に亘る観察で、一次胆汁酸の pool size が縮小したが、その産生量には変化が認められなかったことを認め、これは、CA と CDCA の fractional turnover rate が増加していることより、縮小した胆汁酸プールが頻回に再循環しているためであると推論している。すなわち、胆嚢剔除によって肝における lithogenic bile 産生が改善されるのではなく、胆嚢は結石形成の局所的な要因を提供しているにすぎないと推論している。また、Nahrwold and Rose⁸⁰⁾は、動物実験で胆嚢剔除により肝胆汁質組成およびその分泌量に変化をきたすが、この効果は肝実質または胆管系に対する影響ではなく、細胆管系に変化をおよぼすためであると主張している。

以上のように胆嚢剔除後においては、食事による胆汁脂質の組成の変化と lithogenicity の低下は一般的

に認められているが、コ系石患者における胆嚢剔除の効果ないし意義については、今日においてもまだ統一的な見解はない。

3. その他の因子

以上のほかに、遺伝的因子や estrogen, 経口避妊薬, phenobarbital, cholestyramine, clofibrate などの薬剤や肝硬変症, 妊娠, 肥満, 回腸切除または、回腸 bypass, 終末回腸炎などの後天性性疾患が胆汁脂質代謝や胆汁の腸肝循環に変化をもたらし、胆石の形成に関与しているといわれている。

ま と め

コ系石形成機序に関して、主として、その基礎的な知見および、肝胆汁組成の変化, 胆嚢機能, 胆嚢剔除術の効果などについて、最近の考え方とわれわれの研究成績を述べた。

文 献

- 1) Heaton, K. W. : In "Bile Salts in Health and Disease", pp. 24-38, Churchill Livingstone Edinburch and London, 1972
- 2) Isaksson, B. : On the lipid constituents of normal bile. *Acta Soc. Med. upsal.*, 56 : 177-195, 1951
- 3) Polonovski, M. and Bourrillon, R. : Les phospholipides de la bile. *Bull. Soc. Chim. biol.* 34 : 712-719, 1952
- 4) Howell, J. I., Lucy, J. A., Pirola, R. C., Bouchier, I. A. D. : Macromolecular assemblies of lipid in bile. *Biochim, biophys. Acta*, 210 : 1-6, 1970
- 5) Wheeler, H. : Pathogenesis of gallstone. *Sug. Clin. N. Amer.*, 53 : 963-972, 1973
- 6) Small, D. M., Bourges, M., Dervichian, D. G. : Ternary and quaternary aqueous systems containing bile salt, lecithin and cholesterol. *Nature (Lond.)*, 211 : 816-818, 1966
- 7) Admirand, W. H. and Small, D. M. : The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation. *J. clin. Invest.*, 47 : 1043-1052, 1968
- 8) Small, D. M. : The formation of gallstones. *Advanc. intern. Med.*, 16 : 243-264, 1970
- 9) Holzbach, R. T., Marsh, M., Olszewski, M. :

Cholesterol solubility in bile EVIDENCE THAT SUPERSATURATED BILE IS FREQUENT IN HEALTHY MAN. *J. clin. Invest.*, 52 : 1467-1479, 1973

- 10) Dam, H., Kruse, I., Prange, I., Kallehauge, H. E., Finger, H. J., Jensen, M. K. : Studies on human bile. III. Composition of duodenal bile from surgical patients with and without uncomplicated gallstone disease. *Z. Ernährungs.* 10 : 160-177, 1971
- 11) Nakayama, F. and van der Linden, W. : Bile from gallbladder harbouring gallstone : Can it indicate stone formation. *Acta chir. scand.*, 136 : 605-610, 1970
- 12) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C. Jr., Juttijadana, P., Swell, L. : Bile-rich duodenal fluid as an indicator of biliary lipid composition and its applicability to detection of lithogenic bile. *Amer. J. dig. Dis.*, 16 : 797-802, 1971
- 13) Metzger, A. L., Heymsfield, S., Grundy, S. M. : The lithogenic index—a numerical expression for the relative lithogenicity of bile. *Gastroenterology*, 62 : 499-501, 1972
- 14) Redinger, R. N. and Small, D. M. : Bile composition, bile salt metabolism and gallstone. *Arch. intern. Med.*, 130 : 618-630, 1972
- 15) Comes, L. J., Bennet, P. H., Burch, T. A. : Clinical gallbladder disease in Pima Indians. Its high prevalence in contrast to Framingham, Massachusetts. *New Engl. J. Med.*, 17 : 894-898, 1966
- 16) Grundy, S. M., Metzger, A. L., Adler, R. D. : Mechanisms of lithogenic bile formation in american Indian women with cholesterol gallstones. *J. clin. Invest.*, 51 : 3026-3043, 1972
- 17) Biss, K., Ho, K-J., Mikkelsen, B., Lewis, L., Taylor, C. B. : Some unique biologic characteristics of the masai of east Africa. *New Engl. J. Med.*, 284 : 694-699, 1971
- 18) Nakayama, F. and van den Linden, W. : Bile composition : Sweden vs. Japan. *Amer. J. Surg.*, 122 : 8-12, 1971

胆石の成因

- 19) Small, D. M., and Rapo, S. : Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *New Engl. J. Med.*, 283 : 53-57, 1970
- 20) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C. Jr., Swell, L. : Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man. *Gastroenterology*, 59 : 62-69, 1970
- 21) Mackay, C., Crook, N., Smith, D. C., McAllisten, R. A. : The composition of hepatic and gallbladder bile in patients with gallstones. *Gut*, 13 : 759-762, 1972
- 22) Scherstén, T. : Formation of lithogenic bile in man. *Digestion*, 9 : 540-553, 1973
- 23) Sarles, H., Chabert, C., Pommeau, Y., Save, E., Mouret, H., Gérolami, A. : Diet and cholesterol gallstones. A study of 101 patients with cholelithiasis compared to 101 matched controls. *Amer. J. Dis. Dis.*, 14 : 531-537, 1969
- 24) Wheeler, H. O. : Biliary excretion of bile acids, lecithin and cholesterol in Hamster with gallstones. *Gastroenterology*, 65 : 92-103, 1973
- 25) Osuga, T. and Portman, O. W. : Relationship between bile composition and gallstone formation on squirrel monkeys. *Gastroenterology*, 63 : 122-133, 1972
- 26) Villa, L., Idea, G., Agostoni, A., Diognardi, N. : Further studies on liver metabolism in subjects with gallbladder cholesterol stones : Liver content of acetoacetate and cholesterol. *Acta med. scand.*, 175 : 691-695, 1964
- 27) Salen, G., Nicolau, G., Shefer, S., Mosbach, E. H. : Hepatic cholesterol metabolism in patients with gallstones. *Gastroenterology*, 69 : 676-684, 1975
- 28) Hikasa, Y., Matsuda, S., Nagase, M., Yoshinaga, M., Tobe, T., Maruyama, I., Shioda, R., Tanimura, H., Muraoka, R., Muroya, H., Togo, M. : Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones (III). *Arch. Jap. Chir.*, 38 : 107-124, 1969
- 29) Dietschy, J. M. and Wilson, J. D. : Regulation of cholesterol metabolism. *New Engl. J. Med.*, 282 : 1128-1138, 1970
- 30) Bortz, W. M. : On the control of cholesterol synthesis. *Metabolism*, 22 : 1507-1524, 1973
- 31) Grundy, S. M. and Metzger, A. L. : A physiological method for estimation of hepatic secretion of biliary lipids in man. *Gastroenterology*, 62 : 1200-1217, 1972
- 32) Metzger, A. L., Adler, R., Heymsfield, S., Grundy, S. M. : Diurnal variation in biliary lipid composition, possible role in cholesterol gallstone formation. *New Engl. J. Med.*, 28 : 333-336, 1973
- 33) 中藤晴義, 若林正夫, 降旗力男 : コレステロール系胆石症における胆汁組成の変動. 第19回日本消化器病学会秋季大会発表, 1977年10月
- 34) Danielson, H. : Relationship between diurnal variations in biosynthesis of cholesterol and bile acids. *Steroid*, 20 : 63-72, 1972
- 35) Grundy, S. M., Daune, W. C., Adler, R. D., Aron, J. M., Metzger, A. L. : Biliary lipid output in young women with cholesterol gallstones. *Metabolism*, 23 : 67-73, 1974
- 36) Tompkins, R. K., Burke, L. G., Zollinger, R. M., Cornwell, D. G. : Relationship of biliary phospholipid and cholesterol concentrations to the occurrence and dissolution of human gallstones. *Ann. Surg.*, 172 : 936-945, 1970
- 37) Byers, S. O. and Friedman, M. : Effect of thyroidectomy on conversion of cholesterol into bile acids. *Pro. Soc. exp. Biol.*, 143 : 551-555, 1973
- 38) Van der Linden, W. : Bile acid patterns of patients with and without gallstones. *Gastroenterology*, 60 : 1144-1145, 1971
- 39) Thistle, J. L., and Schoenfield, L. J. : Lithogenic bile among young Indian women. Lithogenic potential decreased with chenodeoxycholic acid. *New Engl. J. Med.*, 284 : 177-181, 1971
- 40) Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C., Buhac, I., Farrar, J. T., Swell, L. : Diminished bile and pool size in patients with gallstone. *Gastroenterology*, 59 : 165-173, 1970

- 41) Vlahcevic, Z. R., Miller, J. R., Farra, J. T., Swell, L. : Kinetics and poolsize of primary bile acids in man. *Gastroenterology*, 61 : 85-89, 1971
- 42) Swell, L., Bell, C. C. Jr., 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
- 43) Bell, C. C. Jr., McCormic, W. C. III, Gregory, D. H., Law, D. H., Vlahcevic, Z. R., Swell, L. : Relationship of bile acid pool size to the formation of lithogenous bile in male Indians of the south-west. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 134 : 473-478, 1972
- 44) Bell, C. C. Jr., Vlahcevic, Z. R., Prazich, J., Swell, L. : Evidence that a diminished bile acid pool precedes the formation of cholesterol gallstones in man. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 136 : 961-965, 1973
- 45) Thureborn, E. : Humen hepatic bile. Composition changes due to altered enterohepatic circulation. *Acta chir. scand. suppl.* 303, 1962
- 46) Scherstén, T., Nilsson, S. V., Cahlin, E. : Current concepts on the pathogenesis of human gallstones. *Scand J. Gastroent.*, 5 : 473-482, 1970
- 47) Northfield, T. C. and Hofmann, A. F. : Biliary lipid secretion in gallstone patients. *Lancet*, 1 : 747-748, 1973
- 48) Swell, L., Entenman, C., Leong, G. F., Holloway, R. J. : Bile acids and lipid metabolism IV. Influence of bile acids on biliary and liver organella phospholipids and cholesterol. *Amer. J. Physiol.*, 215 : 1390-1396, 1968
- 49) Nilsson, S. and Scherstén, T. : Importance of bile acids for phospholipid secretion into human hepatic bile. *Gastroenterology*, 57 : 525-532, 1969
- 50) Tompkins, R. K. and William, K. III. : Investigations of the enterobiliary metabolism of lecithin. *Surgery*, 75 : 243-252, 1974
- 51) Balint, J. A., Beeler, D. A., Kyriakides, E., Treble, D. H. : The effect of bile salts upon lecithin synthesis. *J. Lab. clin. Med.*, 77 : 122-133, 1971
- 52) Nilsson, S. V. and Scherstén, T. : Influence of bile acids on the synthesis of biliary phospholipid in man. *Europ. J. clin. Invest.*, 1 : 109-111, 1973
- 53) Bell, G. D., Lewis, B., Petrie, A., Dowling, R. H. : Serum lipids in cholelithiasis : Effect of chenodeoxyeholic acid therapy. *Brit. Med. J.*, 3 : 520-523, 1973
- 54) Tompkins, R. K., Corlin, R. F., Parkin, L. G., King, W. III. : Induced alterations in human serum lipids by prolonged phospholipid ingestion. *clin. Res.*, 21 : 276, 1973
- 55) Higuchi, W. I., Sjuib, F., Mufson, D., Simonelli, A. P., Hofmann, A. F. : Dissolution kinetics of gallstones : Physical model approach. *J. pharm. Sci.*, 63 : 942-945, 1973
- 56) Lahana, D. A., Bonorres, G. G., Schoenfield, L. J. : Gallstone dissolution in vitro by bile acids, heparin and quaternary amines. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 138 : 683-685, 1974
- 57) Bouchier, I. A. D. and Freston, J. W. : The aetiology of gallstones. *Lancet*, 1 : 340-344, 1968
- 58) Hall, R. C., Crosby, J. T., Tepperman, J. : Bile flow and enlargement of the gallbladder in experimental cholelithiasis. *Surg. Forum*, 22 : 384-386, 1971
- 59) Womack, N. A., Zeppa, R., Irvin, G. L. III. : The anatomy of gallstones. *Ann. Surg.*, 157 : 670-686, 1963
- 60) Matsushiro, T., Nemoto, T., Endo, M., Yoshizawa, Z. : Glycoproteins and sulfated glycoprotein isolated from human bile. *Clin. chim. Acta*, 30 : 645-655, 1970
- 61) 伊集院一成 : 胆汁特有蛋白質の分離精製. *日消会誌*, 72 : 1075-1093, 昭50
- 62) Dowling, R. H., Mack, E., Small, D. M. : Biliary lipid secretion and bile composition after acute and chronic interruption of the enterohepatic circulation in the Rhesus mon-

- key. IV. Primate biliary physiology. *J. clin. Invest.*, 50 : 1917-1926, 1971
- 63) McSherry, C. K., Morrissey, K. P., Javitt, N. B., Glenn, F. : Role of hepatic bile composition in gallstone formation in baboons. *Ann. Surg.*, 178 : 669-675, 1973
- 64) Hepner, G. W. : Effect of decreased gallbladder stimulation on enterohepatic cycling and kinetics of bile acids. *Gastroenterology*, 68 : 1574-1581, 1975
- 65) Isaza, J., Jones, D., Dragstedt, L. R., Woodward, E. R. : The effect of vagotomy on motor function of the gallbladder. *Surgery*, 70 : 616-621, 1971
- 66) Strasberg, S. M., Dorn, B. C., Small, D. M., Egdahl, R. H. : The effect of biliary tract pressure on bile flow, bile salt secretion, and bile salt synthesis in the primate. *surgery*, 70 : 140-146, 1971
- 67) Nilsson, S. and Statlin, S. : Gallbladder emptying during the normal menstrual cycle. *Acta chir. scand.*, 133 : 648-655, 1967
- 68) Simmons, F., Ross, A. P. J., Bouchier, I. A. D. : Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy. *Gastroenterology*, 63 : 466-471, 1972
- 69) Shaffer, E. A., Braasch, J. W., Small, D. M. : Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy. *New Engl. J. Med.* 287 : 1317-1322, 1972
- 70) Antsaklis, G., Lewin, M. R., June Sutor, D., Cowie, A. G. A., Clark, C. G. : Gallbladder function, cholesterol stones, and bile composition. *Gut*, 16 : 937-942, 1975
- 71) Redinger, R. N. : The effect of loss of gallbladder function on biliary lipid composition in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 71 : 470-474, 1976
- 72) Malagelada, J. R., Go, V. L. W., Summerskill, W. H. J., Gamble, W. S. : Bile acids secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. *Amer. J. dig. Dis.*, 18 : 455-459, 1973
- 73) Shaffer, E. A. and Small, D. M. : Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease. The effect of cholecystectomy and obesity. *J. clin. Invest.*, 59 : 828-840, 1977
- 74) Almond, H. R., Vlahcevic, Z. R., Bell, C. C. Jr., Gregory, D. H., Swell, L. : Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy. *New Engl. J. Med.*, 289 : 1213-1216, 1973
- 75) Pomare, E. W. and Heaton, K. W. : Bile salt metabolism in patients with gallstones in functioning gallbladder. *Gut*, 14 : 885-890, 1973
- 76) McDougall, R. M., Walker, K., Thurston, O. G. : Prolonged secretion of lithogenic bile after cholecystectomy. *Ann. Surg.*, 182 : 150-153, 1975
- 77) Adler, R. D., Metzger, A. L., Grundy, S. M. : Biliary lipid secretion before and after cholecystectomy in American Indians with cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 66 : 1212-1217, 1974
- 78) Hepner, G. W., Hofmann, A. F., Malagelada, J. R., Szczepanik, P. A., Klein, P. D. : Increased bacterial degradation of bile in cholecystectomized patients. *Gastroenterology*, 66 : 556-564, 1974
- 79) Kimball, A., Pertsemlidis, D., Panveliwalla, D. : Composition of biliary lipids and kinetics of bile acids after cholecystectomy in man. *Amer. J. dig. Dis.*, 21 : 776-781, 1976
- 80) Nahrwold, D. L. and Rose, R. C. : Changes in hepatic bile secretion following cholecystectomy. *Surgery*, 80 : 178-182, 1976

(53. 5. 20 受稿)