

胆汁組成の日内変動とそれに及ぼす chenodeoxycholic acid の影響

京都大学医学部外科学教室第2講座 (主任：日笠頼則教授)

谷村 弘, 日笠 頼 則

〔原稿受付：昭和53年5月9日〕

Diurnal Rhythm of Lithogenic Bile and Treatment with Chenodeoxycholic Acid

HIROSHI TANIMURA and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Clinical trials of chenodeoxycholic acid (CDCA) for dissolution of cholesterol gallstones have also started in Japanese patients. However, there are some differences of races and dietary customs such as in Japanese or Europeans. It is necessary to determine the minimal effective dosis in each country concerning these factors.

In 10 cholecystectomized patients in our clinic, external drainage with T-tube was undertaken due to cholesterol or bilirubin-calcium stones in the common bile duct. 40 samples of 2 ml hepatic bile from T-tube were obtained every three hours without blocking enterohepatic circulation after the 10th postoperative day, when they were able to walk ad libitum and eat the hospital meals at the regular time.

After basic samples were obtained, CDCA was administered at dose of 300 mg at 21:00 once a day and at dose of 100 mg after each meal on the another day. Cholesterol, phospholipids and bile acids in bile and their fractions were measured by TLC and GLC.

In patients with cholesterol stones, a diurnal rhythm of lithogenic bile was observed and cholesterol supersaturated bile was excreted from evening to midnight. Although 300 mg of CDCA at 21:00 a day showed sufficient prevention of the production of lithogenic bile at next night, 100 mg of CDCA after each meal did not suppress effectively. The rhythm of cholesterol supersaturated bile was not observed in patients with bilirubin-calcium stones.

Key words : Diurnal rhythm, Lithogenic bile, Cholesterol gallstone, Bile acids, Chenodeoxycholic acid.

Present address : Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

表1 胆汁採取スケジュール

	午 前				午 後						
第1日	AM 7:00 (朝食) ①		AM 10:00 ②		(昼食) PM 1:10 ③	PM 4:00 ④	(夕食) PM 7:00 ⑤	PM 10:00 ⑥			
第2日	AM 1:00 ⑦	AM 4:00 ⑧	AM 7:00 (朝食) ⑨	AM 10:00 ⑩	(昼食) PM 1:00 ⑪	PM 4:00 ⑫	(夕食) PM 7:00 ⑬	午後9時 CDCA 300mg服用 ⑭	PM 10:00 ⑮		
第3日	AM 1:00 ⑯	AM 4:00 ⑰	AM 7:00 (朝食) ⑱	AM 10:00 ⑲	(昼食) AM 1:00 ⑳	PM 4:00 ㉑	(夕食) PM 7:00 ㉒	午後9時 CDCA 300mg服用 ㉓	PM 10:00 ㉔		
第4日	AM 1:00 ㉕	AM 4:00 ㉖	AM 7:00 (朝食) ㉗	AM 10:00 ㉘	(昼食) PM 1:00 ㉙	PM 4:00 ㉚	(夕食) PM 7:00 ㉛	PM 10:00 ㉜			
第5日	AM 1:00 ㉝	AM 4:00 ㉞	AM 7:00 ㉟	朝食直後 CDCA 100mg服用 ㊱	AM 10:00 ㊲	昼食直後 CDCA 100mg服用 ㊳	PM 1:00 ㊴	PM 4:00 ㊵	夕食直後 CDCA 100mg服用 ㊶	PM 7:00 ㊷	PM 10:00 ㊸
第6日	AM 1:00 ㊹	AM 4:00 ㊺									

表2 lecithinの定量

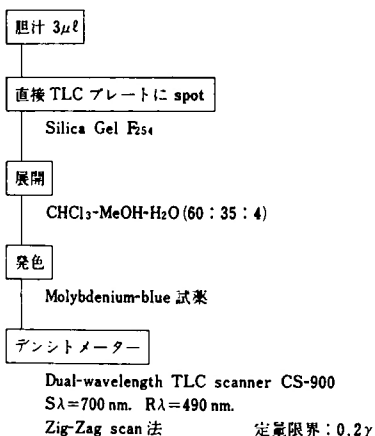


表3 コレステロールの定量

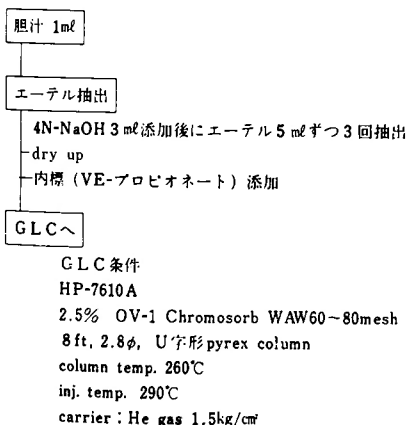


表4 胆汁酸の定量

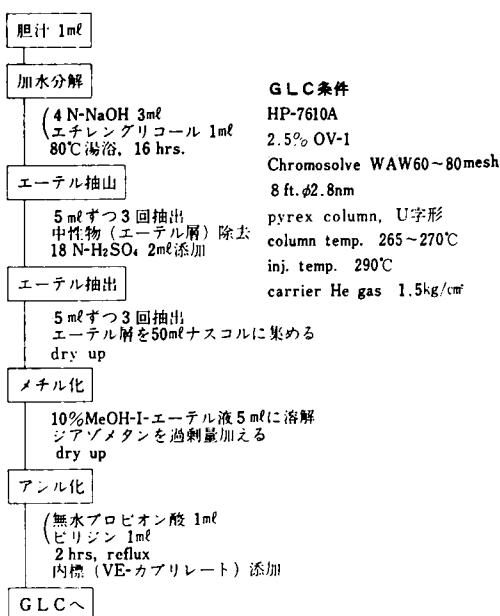
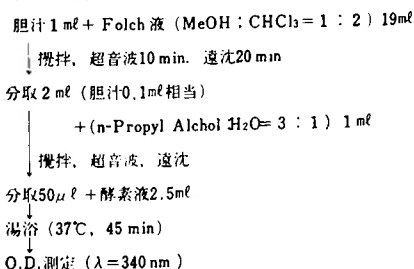


表5 酵素法による胆汁酸の定量



* 標準液として, cholic Acid 8 μM/mℓ 溶液を使用

緒 言

コレステロール系胆石の成因に関しては、当教室において脂肪乳剤の開発をはじめとする外科領域における脂質代謝⁷⁾の研究から、胆石症もまた脂質代謝異常と深く関連する疾患と考え、京都大学故松尾巖教授の提唱された「胆石症は全身疾患である」との立場から、この発生因子の究明に着手したのは、今から約20年前のことであった⁴⁾。その後10年間教室における研究成績から得られた結論¹⁴⁾⁻¹⁶⁾は、「コレステロール系胆石に関する限り、肝におけるコレステロールの生合成律速酵素 (HMG-CoA reductase の段階における) の亢進と共に、コレステロールから胆汁酸への異化障害が存在し、その結果として、肝胆汁中のコレステロール濃度の上昇と総胆汁酸量低下をもたらし、コレステロールの溶存能を低下させる。」ということであった。これらの業績は、Nair and Kritchersky 著 *The bile acids*, Vol. II (1973) および Heaton 著 *Bile salts in health and disease* (1972) に引用紹介され、さらに、第10回国際消化器病学会 (Budapest 1976) における Heaton の特別講演においても日本の成績として紹介されている。

一方、1972年 Danzinger³⁾ らにより、人間の一次胆汁酸の1つである Chenodeoxycholic acid (以下 CDCA) にコレステロール胆石溶解作用のあることが報告されて以来、欧米ではすでに幾多の臨床治験が繰り返えされ、その効果、安全性も確認されつつある。本邦においても、我々の初期の経験²⁰⁾をはじめ、第19回日本消化器病学会秋季大会²²⁾にてもかなりの成績が得られつつあると報告されている。欧米での投与量は、750 mg/日以上が多いが¹⁰⁾、日本人と欧米人では胆石の発生と深い関連を持つ食生活が異なり、最近本邦人にコレステロール胆石発生率が急増しているとはいえ、まだまだその発生率は欧米に¹⁷⁾²¹⁾及ばず、明らかに差異が認められる。

かかる観点から、欧米で使用されている750 mg/日以上以上の投与量をそのまま日本人に適用するのは問題¹⁹⁾であり、ヒトでの胆汁組成を詳細に検討し、より合理的な用法・用量を設定する必要がある。

今回、我々は経時的に胆汁を採取し、CDCAを投与した際の胆汁組成、胆汁酸組成の変化の点から、CDCAの効果について検討し、以下の知見を得たので報告する。

対象および方法

本邦の病院食による地域差のないように、新潟県、奈良県、兵庫県、大阪府、京都府の5府県において各2例ずつ症例を選び、胆のう摘出術とともに総胆管截石術を行ったコレステロール胆石およびビリルビン石灰石症例10例に、Tチューブを挿入して、術後1週間以上経過し、自由に離床でき、病院の普通食を全量摂取できる状態にまで回復した時期に、3時間毎にTチューブより2mlの胆汁を採取した。胆汁非採取時は胆汁酸のプールサイズや、腸肝循環に影響を与えないよう腸内に流入させた。胆汁の採取スケジュールは表1に示すごとく、最初24時間胆汁を採取し対照群とし、ついで CDCA 300mg を就寝前に投与し、これを2回くり返し、ついで、更にもう24時間胆汁採取のみを行い対照群とし、その後 CDCA 100mg を毎食後に投与した。

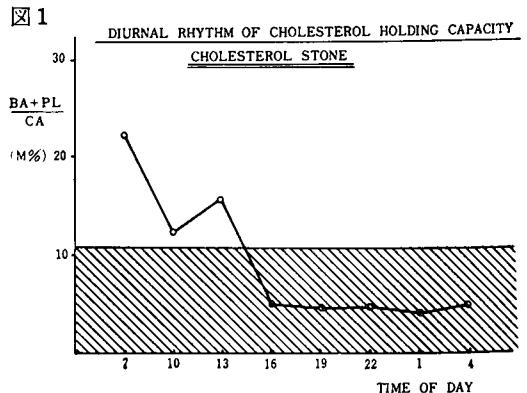
胆汁成分の分析については、レシチンの定量は表2、コレステロールは表3、胆汁酸の定量については表4に示す方法で行った。また、胆汁採取量が少ない場合は、総胆汁酸量のみを表5の方法で測定した。

胆汁分析の結果は、Thomas²³⁾ らの方式に従って、Holtzbach⁹⁾ の臨界線に基いた胆石形成指標、Lithogenic index ($\frac{BA+PL}{CA}$) および一部は Small の三角図表に示した。

- BA: 総胆汁酸モル%
- PL: レシチンモル%
- CA: コレステロールモル%

成 績

図1は、コレステロール胆石を手術により摘出した



症例の Lithogenic index を経時的に示したもので、BA+PL/CA の モル%比を縦軸に、時間を横軸にとってプロットした。

コレステロールが析出しないためには、モル%比はおよそ11以上¹²⁾でなければならないが、図1から明らかな様に、胆汁組成には、日内リズムが観察され、午前7時～午後1時まではコレステロールが析出しないミセラゾーンにあるが、午後から深夜にかけてはミセラゾーンを超えてコレステロール過飽和胆汁となっている(症例1)。

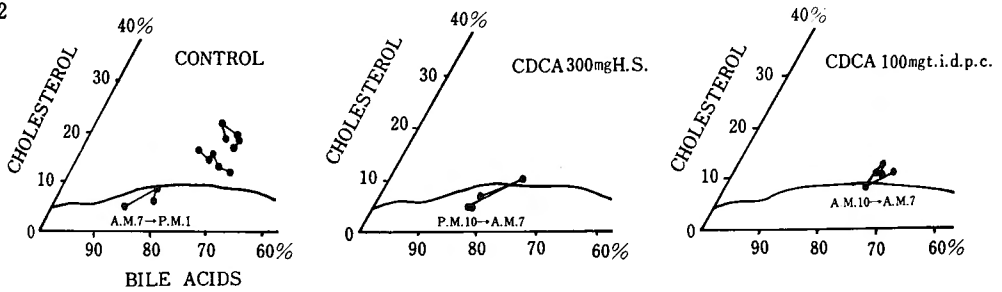
つぎに、他のコレステロール胆石術後症例について胆汁組成の日内リズムと CDCA 投与による影響を調べるべく、Small らの三角座標にプロットした(図2)。

その結果は、先例と同様、胆汁組成に明らかな日内変動が認められ、夕刻より翌朝にかけて胆汁はコレステロール過飽和の状態を示した(a)。

これに対し、同一症例に CDCA 300mg を就寝前1回投与した場合は、夜間から翌朝にかけて、肝胆汁の組成はミセラゾーンにあり、CDCA 投与による胆汁組成の改善が認められた(b)。さらに同じ症例に CDCA を毎食後に 100mg (300mg/日) を投与して胆汁組成をみるとコレステロール濃度はやや低下しているが、依然としてコレステロール過飽和の状態を示した(c)。(症例2)

症例3も同様にコレステロール胆石症例で、症例2と同様な実験を行ない、Lithogenic index BA+PL/CA (モル%) を縦軸に、時間を横軸にプロット

図2



胆汁組成の日内リズム (CDCA 非投与時)
8時に朝食、正午に昼食、午後4時に夕食を摂ると、夕刻より翌朝にかけて肝胆汁はコレステロール過飽和状態になる。

胆汁組成の日内リズム (CDCA 就寝前1回投与)
同じ症例に300mg/日就寝前1回投与により夜間から翌朝にかけての肝胆汁の組成はミセラゾーンにある。

胆汁組成の日内リズム (CDCA 毎食後1日3回分割投与)
同じ症例に100mg毎食後投与では、ややコレステロール濃度は低下するも肝胆汁組成はコレステロール過飽和状態に留まっている。

図3

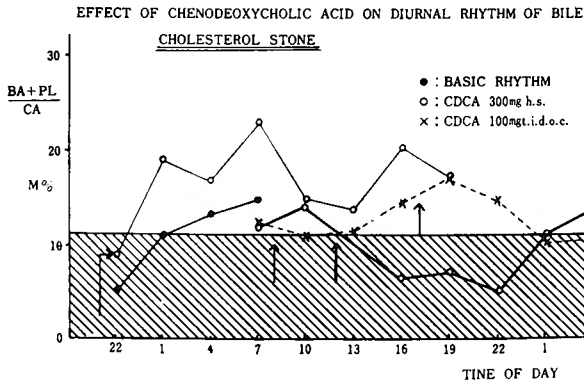
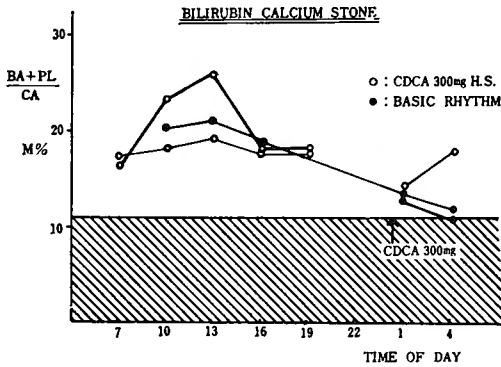


図4 EFFECT OF CHENODEOXYCHOLIC ACID ON DIURNAL RHYTHM OF BILE



した(図3). 胆汁組成の日内リズムは症例2に比較し多少のずれは認められるものの, CDCA 非投与時では夕刻より深夜にかけてコレステロール過飽和になる。[また CDCA 就寝前 300mg 1回投与と, CDCA 毎食後 1回100mg 1日3回投与後の胆汁組成は, 症例2と同様, CDCA 300mg 就寝前1回投与では良く改善されるが, CDCA 1回 100mg 毎食後投与では改善不十分であった。

つぎにビリルビン石灰石を手術により摘出した症例に対して, 同様に胆汁組成を経時的に調べ, BA+PL/CA のモル%を縦軸とし, 横軸に時間を取りプロットした(図4)。

コレステロール胆石摘出症例と異なり, ビリルビン胆石摘出症例の胆汁組成では24時間, コレステロールはミセラゾーン内を変動し, コレステロール胆石摘出症例にみられる様なミセラゾーンと非ミセラゾーンを交互に行きまする日内リズムは認められなかった。

またこの症例に CDCA 1回 300mg 就寝前1回投与を行うも, コレステロール胆石摘出症例に認められた様な胆汁組成の変化は認められなかった(症例4)。

つぎに胆汁組成の変化と胆汁酸の各成分の動きを比較検討する目的で, コレステロール胆石摘出症例で, CDCA 非投与時, CDCA 300mg 就寝前1回投与時, CDCA 1回100mg毎食後投与(300mg/日)時の, 胆汁中コレステロール, レシチン, 総胆汁酸のモル%とその時の胆汁酸の各成分のモル%を検討した(表6)。

症例1~3に示したように CDCA 300mg 就寝前1回投与後の胆汁は24時間, コレステロールが過飽和になる事はないが, CDCA 非投与時および CDC A 1回

100mg毎食後投与(300mg/日)では夕刻から深夜にかけてコレステロール過飽和の胆汁が分泌される。

この時の各種胆汁酸成分の動きを見てみると, CDCA 300mg 就寝前1回投与では, 投与後 CDCA のモル%は50%を越え, その持続時間は7~10時間であり, その間, 胆汁中コレステロールの上昇は良く抑制されている。この時, 他の胆汁酸成分であるコール酸(以下 CA と略記)のモル%は CDCA のモル%の上昇を反映し, 投与後7~10時間, 50%以下に低下している。その他二次胆汁酸であるデオキシコール酸(以下 DCA と略記)リトコール酸(以下 LCA と略記)は各々3%以下, 1%以下であり, CDCA 投与とは特に関連のある変化は認められなかった。

考 案

CDCA は肝でコレステロールより生合成される一次胆汁酸の一つである。胆汁中に排泄される水に不溶性のコレステロールが特に胆のう内で濃縮され, 高濃度になっても析出しない理由は, 胆汁中には胆汁酸やリン脂質, 主としてレシチンなどの界面活性をもつ物質が十分に存在し, コレステロールを取り囲む形でいわゆる Oil in Water のミセルとして存在しているからである。

CDCAのコレステロール胆石溶解の作用機序をこれら局所胆のう内の物理, 化学的变化に求める考え方以外に, これらの局所現象は, 「コレステロール胆石に関する限り, 肝におけるコレステロール生合成律速酵素 HMG-CoA reductase の亢進と共にコレステロールから胆汁酸への異化障害が存在し, その増加と総胆汁酸濃度の低下をもたらし, コレステロールの溶存能を低下させるに致っている」とする我々の主張してきた酵素レベルの失調の結果とする考えがある。事実, Salen¹³⁾らはコレステロール患者は正常人に比べ, HMG-CoA reductase の活性亢進が認められるが, この患者に CDCA を約4ヶ月間内服せしめると, 本酵素は正常化し, 従って肝内のコレステロールを正常化したとの報告や, Bell¹⁾らの CDCA 投与による胆汁組成の統計的有意の変化は総胆汁酸の増加でなく, コレステロール濃度の低下によるとの報告よりも肯ける。最近, 胆汁中のコレステロールは肝にプールされているものではなく, 常に, 新しく生合成されたコレステロールが排出されてくることが明らかにされ, 食餌の影響が直接肝におけるコレステロール生合成を介して, 直接胆汁中コレステロール排出量に影響していること

が立証されている。

一方、コレステロールの生合成に関し、動物実験においては、肝コレステロール生合成の日内リズムは良く知られており、この日内リズムはコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA reductase においても、コレステロールから胆汁酸への異化における律

速酵素である Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性においても認められ、これらの酵素活性が亢進するのは、夕刻から深夜にかけてであるといわれる。

さて、我々は前述の背景により胆汁組成の日内リズムを推定し、早朝空腹時に Iodoxamic acid による点滴胆道造影を行った。30分毎に胆のう内の造影剤の混

表 6

		MOL %				MOL %			
		PL	CH	BA	LC	DC	CDCA	C	
AM : 7	C	23.0	10.0	67.0	0.1	0.7	49.0	50.2	
	300	19.9	6.9	73.2	0.1	0.0	41.1	58.8	
	100	23.8	9.7	66.5	0.1	0.0	34.9	65.0	
朝食→ (100) AM : 10	C	21.7	8.6	69.7	0.1	0.6	39.8	59.5	
	300	15.3	7.5	77.2	0.1	0.0	35.5	64.4	
	100	22.9	8.6	68.5	0.1	1.0	44.3	54.6	
昼食→ (100) PM : 1	C	21.9	9.7	68.4	0.1	0.7	44.7	54.5	
	300	20.0	7.7	72.3	0.1	0.0	47.6	52.3	
	100	21.8	7.7	70.5	0.1	0.2	41.2	58.6	
PM : 4	C	21.4	7.8	70.8	0.2	1.1	40.9	57.8	
	300	18.4	8.0	73.7	0.1	0.0	44.5	55.4	
	100	12.9	8.2	78.9	0.3	2.3	40.4	57.0	
夕食→ (100) PM : 7	C	19.0	8.6	72.5	0.2	1.7	41.9	56.2	
	300	7.6	6.0	85.9	0.2	1.6	43.7	54.6	
	100	34.3	9.7	56.0	0.3	1.1	47.9	50.7	
(300)→ PM10	C	22.3	9.7	68.0	0.0	1.0	43.5	55.5	
	300	14.5	6.6	78.9	0.2	0.6	55.8	43.4	
	100	23.5	10.8	65.7	0.2	0.0	39.2	60.6	
AM : 1	C	20.8	12.1	67.1	0.2	2.1	41.1	56.7	
	300	11.8	5.8	82.4	0.2	1.5	52.3	46.0	
	180	22.5	12.9	64.6	0.3	0.0	40.1	59.6	
AM : 4	C	20.2	17.4	62.4	0.3	0.8	44.5	54.3	
	300	9.9	4.1	86.0	0.0	0.7	55.7	43.7	
	100	17.4	7.6	75.0	0.2	0.0	39.0	60.7	

C : Control (CDCA 非投薬時)

300 : CDCA 就寝前 1 回 300mg 投与

100 : CDCA 毎食後 1 回 100mg 1 日 3 回投与

PL : レシチン

CH : コレステロール

BA : 胆汁酸

LC : リトコール酸

DC : デオキシコール酸

CDCA : ケノデオキシコール酸

C : コール酸

合状態を見ると、図5に示すように造影剤を含む新しい胆汁は、前夜からの胆汁を取り囲むように胆のう壁にそって流入し、2つの異なる組成を有する胆汁が共存し、明白な境界を形成している。そこには一塊となったコアセルベートを形成してもよい状態が作り出されていると考えられる。

またこの症例を立位にしてみると図6に示す様に、帯状浮遊胆石のX線像と類似した1つの層を形成し、この層が前夜のコレステロール過飽和状態の胆汁であるとすれば、そこに一勢に粒のそろった胆石が生じ得る事も推定される。従って、コレステロール胆石症に対し CDCA を投与するに際しては、この夜間に生じるコレステロール過飽和胆汁、すなわち、コレステロール溶解力の低下した胆汁が分泌されるのを防止する事が、コレステロール胆石溶解に重要な条件であると考えられる。

そこで我々は、コレステロール胆石、ビリルビン石灰石で、胆のう摘出術と共に、総胆管截石術を行った後、Tチューブを挿入して術後1週間以上経過して、自由に雑床でき、病院の普通食を全量摂取できる状態にまで回復した時期に、3時間毎にTチューブより2mlの胆汁を採取し、胆汁中コレステロール、レシチン、総胆汁酸、また一部の症例では胆汁酸組成を検討した。

その結果、コレステロール胆石摘出患者では、胆汁組成に明らかな日内リズムが認められ、前述の動物実験

における夜間の肝コレステロール合成の亢進に良く符合し、人間においても夜間から深夜にかけてコレステロール過飽和肝胆汁が分泌され、前述の Iodoxamic acid による X線像から推定したコレステロール胆石

図5 胆のう内における造影剤と胆汁の混合状態の時間的推移 (臥位)

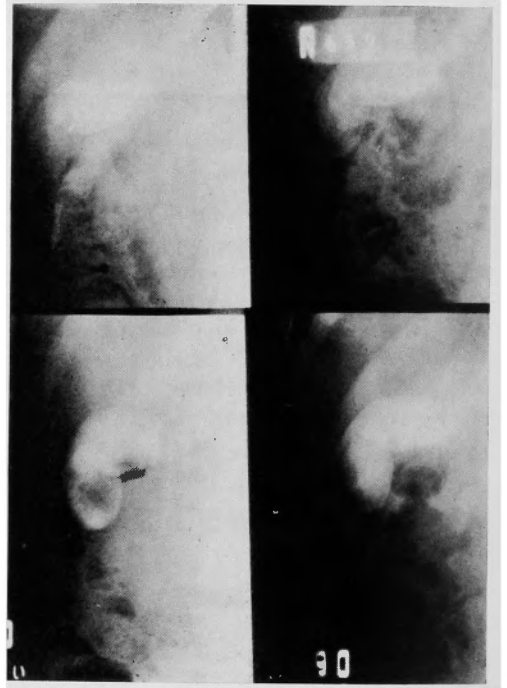
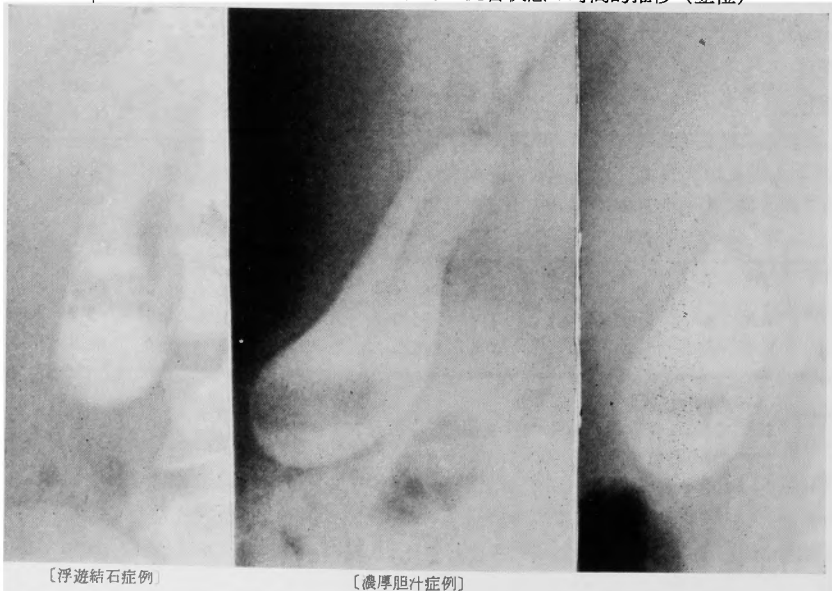


図6 胆のう内における造影剤と胆汁の混合状態の時間的推移 (立位)



の発生機序を裏付ける結果が胆汁分析の結果からも得られた。

またこれら胆汁組成の日内リズムは LaRusso N.F.,¹¹⁾等のヒトでの研究結果とよく一致するものである。一方、興味深い事にビリルビン石灰石摘出患者では、コレステロール胆石のそれに比べ、さほどの日内リズムも認められず、常にコレステロールミセラゾーン内にあり、この症例に CDCA 300mg 就寝前1回投与でも大きな変化は認められなかった。

CDCA の投与方法については、今回、我々は1日300mgの同量を、一般的に行なわれる1日3回食後投与と、前述の背景から、夕刻から深夜にかけて生じるコレステロール過飽和胆汁を効率良く防止する意味で、就寝前1回投与とを比較、検討した。その結果、CDCA 1日3回投与に比べ、就寝前1回300mg投与の方が胆汁組成が良く改善され、コレステロールが析出する事はなく、コレステロール胆石が存在すれば、その胆石は溶解するであろう事が推定された。また、この時の各種胆汁酸分析の結果により100mg毎食後投与では胆汁酸中にしめるCDCAのモル%も認められるほどの変化は示さないが、就寝前1回300mg投与においてはCDCAのモル%は50%を越え、その作用持続時間は約7~10時間と持続性的のものであり、この間、胆汁中にしめるコレステロールモル%は約4~7%と、いずれもミセラゾーンであった。一方、CDCA 100mg毎食後3回投与群は非投与群共に、胆汁酸組成にしめるCDCAの濃度変化は少なく、夕刻から深夜にかけて明らかにコレステロールモル%が上昇した。

しかし、コレステロール胆石症のCDCAによる実際の治療は3~6ヶ月間連日投与される事、またCDCAは吸収が良く^{24)~25)}、吸収されたCDCAは、いわゆる腸肝循環を営んでおり、その半減期は2日から3日と長いと考えられているので、今回、我々の行ったTチューブ挿入患者での結果が、そのまま全てコレステロール胆石症治療における投与方法として該当するとは限らないが、効率良く、合理的に薬剤を投与する方法として、夜間から翌朝にかけて生じるコレステロール過飽和胆汁の発生を防止し、コレステロール胆石を積極的に溶解する方法としては、夜間から翌朝に投与されたCDCAが上乗せせられる方法が望ましく、上乗せ効果の持続時間が7~10時間程度と考えられるので、実際の投与方法としては、就寝前1回投与または朝・夕食後1日2回投与のいずれかが、より合

理的な投与方法と考えられる。

結 語

我々は、コレステロール胆石摘出症例及びビリルビン石灰石摘出症例について、Tチューブより3時間毎に胆汁を2ml採取し、胆汁組成(コレステロール、レシチン、総胆汁酸)また一部の症例では胆汁酸の内訳(コール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸)について検討し、またCDCA 300mg 就寝前1回投与、CDCA 毎食後100mg 1日3回の胆汁組成及び胆汁酸組成を比較検討し、以下の結果を得た。

1) コレステロール胆石摘出患者では、夕刻から深夜早朝にかけてコレステロール過飽和胆汁が分泌され、胆汁組成にいわゆる日内リズムが存在する。

2) ビリルビン石灰石摘出患者では、常にコレステロール不飽和胆汁が分泌され、コレステロール胆石のそれほど変動は顕著ではない。

3) コレステロール胆石摘出の同一患者で、CDCA 1回100mg 毎食後1日3回投与と、CDCA 300mg 就寝前1回投与時の胆汁組成を比較すると、300mg 1回就寝前投与では胆汁組成は良く改善されるが、CDCA 100mg 1日3回ではその改善は不十分であった。

4) 同様に、胆汁酸組成でも、300mg 1回就寝前投与では胆汁酸中にしめるCDCAは50モル%以上を示し、その作用時間は7~10時間であったが、CDCA 100mg 1日3回では特に変化は認められなかった。

5) 胆汁酸組成の変化の内、二次胆汁酸である、デオキシコール酸、リトコール酸に一定の変化は認められなかった。

6) 以上によりCDCAの投与方法としては、夕刻から翌朝にかけて投与したCDCAの上乗せ効果が期待できる方法として、就寝前1回投与または朝・夕2回投与が合理的な投与方法と考えられる。

なお、本論文の要旨は、第61、62回日本消化器病学会(1975、1976)および第10回 International Congress of Gastroenterology (Budapest, 1976)にて発表した。胆汁採取については、端野博康(神鋼病院外科)、小山高宣(新潟県立中央病院外科)、丸山 泉(関西電力病院外科)、西嶋義信(大和高田市立病院外科)の諸先生方のご協力を感謝致します。また、ここに用いたCDCAは、エーザイ株式会社の提供によるものであり、胆汁分析に関し、ご協力いただいたエーザイ株式会社機器分析の諸氏に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Bell GD et al : Gallstones dissolution in man using chenodeoxycholic acid. *Lancet* **2** : 1213-1216, 1972.
- 2) Carey MC and Small DM : Micelle formation by bile salts. *Arch Intern Med* **130**: 506-527, 1972.
- 3) Danzinger RG et al: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *New Eng J Med* **286**: 1-8, 1972.
- 4) 日笠頼則, 他: 胆石の成因. *外科治療* **9** : 658-668, 1963.
- 5) Hikasa Y et al : Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones. *Recent advances in Gastroenterology, IV*, 208-210, 1967.
- 6) Hikasa Y et al: Initiating factors of gallstones especially cholesterol stones (III) *Arch Jap Chir* **28**: 107-124, 1969.
- 7) 日笠頼則, 他: Polyenoic fatty acid をめぐる臨床的諸問題, (III) 特に外科的立場から. *最新医学* **22** : 1227-1243, 1967.
- 8) 日笠頼則: コレステロール系胆石の成因について. *日本医事新報* No. **2805** : 13-20, 1978.
- 9) Holtzbach RT et al : Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest* **52** : 1467-1479, 1973.
- 10) Iser JH et al : Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones. A follow-up report and analysis of factors influencing response to therapy. *New Eng J Med* **293**: 378-383, 1975.
- 11) LaRusso NF et al : Effect of primary bile acid ingestion on bile acid metabolism and biliary lipid secretion in gallstone patients. *Gastroenterology* **69** : 1301-1314, 1975.
- 12) 牧野勲, 他: 本邦の胆石症における chenodeoxycholic acid 療法と胆汁酸代謝への影響に関する研究. *肝臓* **17** : 390, 1976.
- 13) Salen G et al : Chenodeoxycholic acid (CDCA) inhibits elevated hepatic HMG CoA-reductase activity in subjects with gallstones. *Clin Res* **21**: 523, 1973.
- 14) Tanimura H : Experimental studies on the etiology of cholelithiasis. *Arch Jap Chir* **34** : 1160-1180, 1965.
- 15) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石症—コレステロール結石. *日本臨床* **30** : 234-241, 1972.
- 16) 谷村 弘, 他: 胆石症; とりわけコレステロール系結石の成因. *日本臨床* **31** : 2085-2094, 1973.
- 17) Tanimura H et al : Dietary factors in the pathogenesis of cholelithiasis in Girolami A *Pathogene de la lithiase biliare. Arch Fr Mal App Dig* **62**: 157~159, 1973.
- 18) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆石症の成因とそれに関連した病態生理学的諸問題. *日本消化器病学会雑誌* **71** : 1074-1075, 1974.
- 19) 谷村弘, 竹中正文: Chenodeoxycholic acid による胆石溶解に関する実験的研究. *日外宝* **44** : 3-20, 1975.
- 20) 谷村 弘: 最近話題になっている胆石溶解剤をめぐって. *治療* **57** : 1701-1704, 1975.
- 21) Tanimura H et al : Initiating factors of cholesterol gallstones and pancreatitis. *Arch Jap Chir* **45** : 3-16, 1976.
- 22) 谷村 弘, 他: CDCA 療法と胆石表面微細構造について. 第19回日本消化器病学会秋季大会 講演予報集, p 81, 1977.
- 23) Thomas PJ and Hofman AF : A simple calculation of the lithogenic index of bile ; expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* **65** : 698-700, 1973.
- 24) Van Berge-Henegouwen GP et al : Pharmacology of chenodeoxycholic acid. (I) Pharmaceutical properties. *Gastroenterology* **73** : 291-299, 1977.
- 25) Van Berge-Henegouwen GP et al : Pharmacology of chenodeoxycholic acid (II) Absorption and metabolism. *Gastroenterology* **73**, 300-309, 1977.