

胆石の化学的分析

第2編：胆石の分類法と構成成分組成に関する研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

向原純雄

〔原稿受付：昭和56年3月10日〕

Chemical Analysis of Gallstones

[II] Classification and Composition of Human Gallstones

SUMIO MUKAIHARA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Received for Publication, March 10, 1981.

Using the previously described easy, rapid and accurate microchemical technique 602 specimens from 365 gallstones obtained at the time of surgery from June, 1975 to May, 1978 in the Second Surgical Department of Kyoto University and ten affiliated hospitals were examined. The amounts of cholesterol, bilirubin, fatty acids, calcium, inorganic phosphorus and residue were determined and from these values the amounts of phosphate, carbonate and unknown substances were calculated. On the basis of the chemical analysis and macroscopic morphological study, the gallstones are classified into 5 main groups: cholesterol, bilirubin, black, combined and other.

1) Gallstones containing more than 70% cholesterol in most of their layers are classified as cholesterol stones. Type I cholesterol stones are almost pure cholesterol. Type II cholesterol stones contain more than 90% cholesterol in most of the layers. In Type III cholesterol stones the inner or outer layer resemble Type II and the other layer has less cholesterol and more of the other components. Type III cholesterol stones are subdivided into Type IIIa and IIIb respectively. All of the cholesterol stones were found in the gallbladder.

2) Gallstones containing about 30% bilirubin as the main constituent and with a brown concentric stratified cut surface are classified as bilirubin stones. These gallstones are subdivided into Type I and II, according to the fatty acid content. Type I bilirubin stones are called "bilirubin calcium stones" and Type II bilirubin stones, which contain more than 20% fatty

Key words: Gallstone, Chemical analysis, Classification of gallstones, Composition of gallstones, Components.
索引語：胆石，化学的分析法，胆石の分類法，胆石の組成，構成成分。
Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

acids, are called “bilirubin fatty acid calcium stones”. Bilirubin stones were found in the gallbladder, the common bile duct and the intrahepatic bile duct.

3) Gallstones with a black or brown surface and black or brown amorphous cut surface, which were found in the gallbladder, are classified as black stones. They are neither cholesterol stones nor bilirubin stones and their cut surface does not exhibit a radiating or concentric stratified structure. Black stones are subdivided into 4 groups in accordance with their composition of calcium, phosphate and carbonate. From Type I to Type IV black stones, the amounts of bilirubin, black colored residue and unknown substances decrease and inorganic constituents such as calcium, phosphate and carbonate increase. In general, more calcium phosphate is found in the inner layer and more calcium carbonate in the outer layer of black stones.

4) Gallstones made up of layers of clearly different constituents (i.e. cholesterol and black stone, or cholesterol and bilirubin stone), if each layer occupies a substantial part of the gallstone, are classified as combined stones. Combined stones are subdivided into 2 groups. Type I combined stones are made up of cholesterol and black stone. Type II combined stones are made up of cholesterol and bilirubin stone. Type I combined stones are significantly more numerous than Type II.

5) Rare gallstones are classified as other stones.

Gallstones containing more than 50% fatty acids are fatty acid calcium stones. Fatty acid calcium stones have a white or grey waxy cut surface and irregular laminar structure.

Chemical analysis of intrahepatic stones shows that there are gallstones of high cholesterol content in addition to bilirubin stones and fatty acid calcium stones in the intrahepatic bile duct. These intrahepatic stones of high cholesterol content differ from cholesterol stones of the gallbladder in having a bilirubin content of more than 15%, brown color and stratified structure of the cut surface with an obscure radiating structure. Therefore, intrahepatic stones of high cholesterol content are classified as “atypical cholesterol stones.”

Gallstones containing a high percentage of calcium carbonate with light brown surface and cut surface are classified as inorganic stones. Some inorganic stones, however, closely resemble Type IV black stones in their constituents.

Gallstones which do not belong to any one of the above classification are classified as “un-classifiable stones”

緒 言

胆石の構成成分組成や構造，形態を基礎にして，胆石を各種の群に分類することは，胆石症の成因や病態を解明するために，極めて重要な課題である。それ故，今日まで数多くの研究が行なわれてきたが^{5,6,8,11,13,16,22,27,38,43,48,52,54,56,66,79)}，このような詳細な検討によっても，胆石の分類法は，未だ確立されるには至らず，様々な分類法が提唱されている^{2,3,7,27,29,32,38,49,53)}。その理由としては，従来から採用されてきた分析法の多く

が，種々の構成成分からなる多様な組成の胆石を，簡易で迅速かつ正確に分析することができず，多数の胆石に於ける十分な比較検討をなし得なかったためといっても過言ではない。或る種の胆石に対しては，ケノデオキシコール酸^{12,74)}やウルソデオキシコール酸³⁴⁾などの胆汁酸製剤による内科的胆石溶解療法が開発されてきた現在，胆石の分類法を確立することは，胆石症の成因や病態の解明ばかりでなく，胆石症の治療に際しても重要となってきた。

このような観点から，著者は，簡易，迅速，正確な

胆石構成成分の微量化学的分析法を新たに開発し報告したが⁴⁾、今回この分析法を応用して各種のヒト胆石を多数分析し、構成成分の組成と肉眼的剖面構造及び形態から、胆石の分類法について再検討を加え、その確立を試みた。

実験方法

1975年6月から1978年5月までの3年間に、京都大学医学部外科学教室第2講座で手術した胆石症250例について、その摘出胆石を所在部位並びに表面や剖面の色調、構造から、肉眼的にそれぞれの系統に凡そ分類した後、比較的分類し易く、しかも、症例数の極めて多い、いわゆるコレステロール系石を一部除外し、それ以外の全ての胆石を分析の対象とした。また、いわゆる黒色石と肝内結石については、多数の症例で検討を行なう必要性から、1975年6月から1978年5月までの3年間に本教室関連10施設で手術を施行した症例の胆石をも併せ分析した。

試料の採取は、胆石剖面の色調や構造が、胆石全層にわたり同一の性状を呈する場合には、胆石全体もしくはその一部から、異なった性状を示す場合には、それぞれの部位から行なった。すなわち、365個の胆石から合計602試料を採取し、既報の如き化学的分析法⁴⁾によって、コレステロール、ビリルビン、脂肪酸、Ca、PO₄、CO₂、残渣の7成分を測定、計測した。なお、各々の試料に於いて、これら7成分の合計が100%に満たない場合は、その不足量を算出し、これを不明物質とした。

実験成績

365個の胆石から得た602試料について、化学的分析を行ない、測定した各種構成成分の組成と、試料を採取した胆石の表面及び剖面の色調や構造の肉眼的観察

所見から、胆石を Table 1 の如く5群に大別した。化学的分析により得た各種構成成分の組成は、胆石全層、または内層及び外層といった、分析を行なった部位別にそれぞれ解析した。

[I] コレステロール系石 (Cholesterol stones)

胆石の全層にわたり、あるいは内層もしくは外層のいずれかのコレステロール量が70%以上あり、しかも、その部位が胆石の大部分を占めているものを、コレステロール系石として一括、分類した。この種の胆石は、総胆管に落下したと考えられる一部のものを除き、全て胆嚢内に存在していたが、そのうちの92個、178試料について化学的分析を行ない、その組成を検討した。その結果、これらのコレステロール系石を Table 2 の如く、胆石全体にわたりコレステロールをほぼ純粋に含有する I 型、胆石の全層にわたって90%以上のコレステロールを含有するが、微量の他成分が混在している II 型、胆石の内層もしくは外層は II 型に類似した組成を示すが、外層もしくは内層に於けるコレステロール量はかなり減少し、逆にビリルビン、Ca、PO₄、CO₂、残渣、不明物質質量が増加している III a、III b 型に分類することとした。

I 型は、Fig. 1, 2 の胆石の如く、円形または卵円形で、一般に大きな形状の胆嚢内孤立性胆石であり、いわゆる純コレステロール石 (Pure cholesterol stones) と呼ばれるものである。表面及び剖面は乳白色を呈し、放射状の剖面構造が特徴的であるが、時には Fig. 2 の胆石の如く、その剖面内層に、極微量のビリルビンによる茶褐色の着色が認められることもある。

II 型は、Fig. 3, 4 の胆石の如く、表面は淡褐色で、しばしば接面形成を認め、時に桑実状や卵円形を呈し、剖面は淡褐色ないし茶褐色で、放射状構造と共に不明瞭な層状構造や裂隙形成を認める。しかし、時には Fig. 5 の胆石の如く、剖面の放射状構造が不明瞭なも

Table 1. 胆石の分類法 (Classification of human gallstones)

- | |
|---|
| I) コレステロール系石 (Cholesterol stones) |
| II) ビリルビン系石 (Bilirubin stones) |
| III) 黒色石 (Black stones) |
| IV) 混成石 (Combined stones) |
| V) その他の胆石 (Other stones) |
| 1) 脂肪酸カルシウム石 (Fatty acid calcium stones) |
| 2) 異型コレステロール石 (Atypical cholesterol stones) |
| 3) 無機石 (Inorganic stones) |
| 4) 分類不能石 (Unclassifiable stones) |

Table 2. Classification and composition of cholesterol stones

Component		Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO ₄	CO ₃	Residue	Unknown substances	
Classification										
Type I (n=5)	Total layer (n=5)	102.8±1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1±0.1	
Type II (n=58)	Total layer (n=14)	94.7±2.5	0.8±0.2	1.2±0.3	0.9±0.2	0.3±0.1	0.9±0.3	0.3±0.2	3.0±1.3	
	Internal layer (n=44)	95.4±1.2	1.7±0.3	3.4±0.4	0.4±0.1	0.4±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1	1.2±0.4	
	External layer (n=44)	97.2±0.9	0.6±0.2	2.5±0.3	1.0±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2	0.8±0.4	0.0	
Type IIIa (n=13)	Internal layer (n=13)	87.0±6.4	1.5±0.9	2.9±0.6	2.1±0.8	1.0±0.7	2.0±1.0	3.1±2.9	2.2±1.2	
	External layer (n=13)	56.2±5.5	4.4±1.8	3.8±1.2	9.3±1.8	1.6±0.5	11.6±3.0	4.8±2.3	7.1±2.5	
Type IIIb (n=16)	Internal layer (n=16)	45.3±6.3	9.3±1.1	4.1±0.6	3.3±0.8	2.9±1.2	0.8±0.3	12.7±3.6	26.3±5.1	
	External layer (n=16)	92.3±1.8	0.3±0.1	2.3±0.5	1.6±0.7	0.4±0.2	1.9±1.0	0.7±0.3	1.3±0.6	
		Mean±S.E.								

のも存在する。このⅡ型の胆石も、胆嚢内にも存在していたが、Ⅰ型と異なり孤立性ではなく、多数同時に発生したと思われる点が特徴的で、時には数千個に及ぶこともあり、従来から混合石(Mixed stones)と呼ばれてきた種類のものである。

Ⅲ型は、明らかに内層と外層の組成や構造が異なっているものを分類し、Fig. 6, 7の胆石の如く、内層はコレステロールを多量に含有するが、それを取囲む外層には、ビリルビンや無機成分が多く、コレステロール量が少ないⅢa型と、逆にFig. 8, 9の胆石の如く、内層にはコレステロールが少なく、ビリルビンや無機成分をかなり多く含有するが、外層ではⅡ型コレステロール石といってもよいようなⅢb型とに細分した。このⅢ型の胆石もⅠ、Ⅱ型と同様に、胆嚢内に存在していたが、その剖面構造や組成からみると、胆石の形成状況に変化があったものと考えられる。なかでもFig. 9の胆石では、剖面中心部に後述する黒色石Ⅱ型とほぼ同一の色調と組成の部位が認められ、厳密には混成石に相当する。しかし、これらⅢ型の胆石では、コレステロールを多量に含有する内層あるいは外層が、コレステロール量の少ない外層もしくは内層と比較して、その大部分を占めており、この点を重視して、このような胆石はコレステロール系石の範疇に分類し、後述する如く混成石からは除外することとした。

[II] ビリルビン系石 (Bilirubin stones)

化学的分析により測定し得た胆石構成成分の組成と、胆石の表面や剖面の色調及び構造から、44個の胆石をビリルビン系石として分類した。ビリルビン系石とした44個の胆石から、合計71試料を採取し、その化学的分析を行なったが、この系統に属す胆石が示す組成上の特徴は、Table 3の如く、ビリルビンを主成分とし、平均30%前後含有していることで、コレステロール系石に比べれば勿論、分類の際問題となる後述の黒色石に比べても、その含有量が多い。また、脂肪酸やコレステロールの含有量も、黒色石に比し多く、逆に残渣量はかなり少なく、これらの点でも黒色石とは明確に区別ができる。しかし、不明物質の多い点では、なお黒色石と共通点を有しており、平均30%以上にも及ぶ不明物質が存在している。

このビリルビン系石の剖面には、白色の層状構造がしばしば認められる。そのような部位を化学的に分析してみると、20%以上にも及ぶ脂肪酸が存在し、時にはビリルビン量よりも却って多い場合すらあった点から、Table 3に示す如く、ビリルビン系石を、20%以上の脂肪酸を含有する部位を持ったⅡ型と、そうでないⅠ型とに細分することにした。

Ⅰ型のビリルビン系石を Fig. 10, 11, 12 に示す。

Table 3. Classification and composition of bilirubin stones

Component		Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO ₄	CO ₃	Residue	Unknown substances
Classification									
		%	%	%	%	%	%	%	%
Type I (n=29)	Total layer (n=13)	5.5±1.8	38.5±2.5	8.4±1.0	2.7±0.6	1.3±0.7	0.4±0.3	4.6±1.5	38.6±1.1
	Internal layer (n=16)	8.1±2.2	35.0±2.8	9.5±1.0	2.0±0.3	0.3±0.1	0.2±0.1	5.6±2.2	38.9±1.5
	External layer (n=16)	6.4±1.4	38.2±2.5	7.8±0.9	2.0±0.4	0.1±0.0	0.5±0.4	4.8±1.7	40.0±1.2
Type II (n=15)	Total layer (n=4)	9.3±1.5	22.4±4.1	27.3±4.6	2.3±0.3	0.1±0.1	0.0	8.1±3.9	30.6±3.0
	Internal layer (n=11)	14.3±3.2	22.7±3.0	29.4±2.4	3.4±0.6	0.2±0.1	0.9±0.9	0.7±0.3	29.0±4.2
	External layer (n=11)	9.0±1.3	30.3±1.9	24.1±2.9	3.4±0.7	0.2±0.0	1.0±1.0	2.7±0.5	28.8±1.1
Total (n=44)	Total layer (n=17)	6.4±1.4	34.7±2.7	12.8±2.3	2.6±0.4	1.0±0.5	0.3±0.2	5.4±1.5	36.7±1.4
	Internal layer (n=27)	10.7±1.9	30.0±2.3	17.7±2.2	2.6±0.3	0.2±0.1	0.5±0.4	3.9±1.6	35.4±2.1
	External layer (n=27)	7.5±1.0	35.0±1.8	14.4±2.0	2.5±0.4	0.2±0.0	0.7±0.5	4.1±1.1	36.0±1.5

Mean ± S.E.

Fig. 10 の胆石は、中空状の内層と、典型的な茶褐色、同心円状の層状構造を示す外層を持ち、Fig. 11 の胆石は、同心円状層状構造が認められず、茶褐色、無構造の軟らかい断面を呈しており、共に総胆管内に存在していた。Fig. 12 は、絹糸を核として総胆管内に形成された再発胆石であり、色調こそやや異なるが、内層、外層共にほぼ同様の組成を持っている。このように I 型のビリルビン系石は、一般に総胆管内に存在することが多かった。

Fig. 13, 14 は、胆嚢内に存在していた II 型のビリルビン系石を示す。Fig. 13 の胆石は、白色を混じた同心円状の層状構造を呈し、典型的な II 型のビリルビン系石であるが、Fig. 14 の胆石は、脂肪酸量が多いにもかかわらず、その断面はやや淡い褐色の色調を一様に呈し、白色の色調は全く認められない。この II 型のビリルビン系石は、I 型とは異なりむしろ胆嚢内に存在する傾向が大であった。

以上の如く、ビリルビンを主成分として、同心円状層状の断面構造を呈する胆石を、ビリルビン系石と呼び、その脂肪酸量の如何によって、更に 2 型に細分した。主成分から、I 型はビリルビンカルシウム石 (Bilirubin calcium stones)、II 型はビリルビン脂肪酸

カルシウム石 (Bilirubin fatty acid calcium stones) といつてよい。しかし、同一症例の胆石でも、胆嚢または総胆管とその存在部位が異なれば、脂肪酸量は変動し、しかも、同一胆石の内層と外層とでも大幅な組成の変動の認められるものがあった。

[III] 黒色石 (Black stones)

胆嚢内に存在し、表面、断面共に黒色で、コレステロール系石やビリルビン系石とは異なり、放射状や同心円状層状の断面構造を持たず、無構造の断面を呈する胆石を、一般にその色調から黒色石、あるいは、胆汁色素が主成分であろうとの考えから、純色素石とも呼んでいる^{21,29,32,38,39,45,64,65,71,72,77,78}。このいわゆる黒色石については、未だ統一された見解はなく、それだけに構成成分の組成、胆石表面や断面の色調、構造を、可及的に多数例について検討し、その概念を是非とも確立する必要がある。そこで、前述の如く、最近 3 年間に本教室及び関連 10 施設に於いて、手術により摘出した胆石から、コレステロール系石やビリルビン系石といつてよい肉眼的に比較的分類の容易な胆石を除外し、黒色色調を呈する胆石を選別、収集した。その構成成分の組成を化学的に分析検討し、135 例の胆

Table 4. Classification and composition of black stones

Component		Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO ₄	CO ₃	Residue	Unknown substances
Classification									
Type I (n=24)	Total layer (n=24)	0.7±0.2	17.2±1.7	0.9±0.2	2.7±0.3	1.4±0.3	0.8±0.2	33.1±2.8	41.2±1.9
Type II (n=46)	Total layer (n=31)	0.4±0.1	11.6±1.1	1.3±0.3	12.3±1.0	16.7±1.5	0.4±0.1	20.0±2.9	36.8±1.3
	Internal layer (n=15)	0.2±0.1	7.7±1.3	1.2±0.4	22.4±1.3	31.0±2.5	1.1±0.5	6.2±1.7	29.7±2.1
	External layer (n=15)	0.7±0.5	14.1±2.0	1.1±0.4	5.4±1.4	5.9±1.9	0.5±0.2	32.2±4.8	37.7±2.3
Type III (n=22)	Total layer (n=4)	0.2±0.1	5.5±0.8	1.3±0.4	23.6±1.7	17.0±3.1	16.8±5.1	5.4±2.2	28.5±4.4
	Internal layer (n=18)	1.1±0.3	11.3±1.1	1.6±0.4	16.3±1.5	16.2±1.8	6.2±1.6	13.4±2.3	34.4±1.9
	External layer (n=18)	0.6±0.2	7.7±1.2	1.2±0.2	24.0±1.8	3.0±0.8	32.0±3.2	8.8±1.9	22.5±2.2
Type IV (n=43)	Total layer (n=24)	0.8±0.4	5.2±1.2	1.3±0.3	27.0±1.6	1.4±0.3	38.4±2.5	8.2±1.8	17.2±1.8
	Internal layer (n=19)	0.7±0.2	15.8±1.5	2.7±0.6	15.3±1.9	1.0±0.2	19.9±2.8	13.9±2.9	28.7±2.4
	External layer (n=19)	0.4±0.1	6.6±1.0	2.1±0.4	27.1±1.6	0.9±0.1	38.8±2.4	7.2±1.7	17.2±1.8

Mean±S.E.

石を黒色石とし、更にそれらを Ca, PO₄, CO₃, すなわち、磷酸カルシウムや炭酸カルシウムといった無機成分の組成如何により、Table 4 の如く、4型に細分した。I型からN型へと移行するにつれ、無機分量は増加し、逆にビリルビン、残渣、不明物質量は漸次減少し、それに伴って胆石の黒色色調は消退する。しかし、何れにしても黒色石の範疇に属すべきものは、総胆管に落下した一部のものを除いて、胆嚢内のみ見出され、走査電子顕微鏡的には無構造で、コレステロール、脂肪酸をほとんど含有せず、残渣はなお黒色を呈すという共通した特徴を有しており^{39),45),67)}、コレステロール系やビリルビン系からは容易に区別し得る。黒色石の残渣は、一般に黒色、多量であり、その中にはまた高分子蛋白質も存在している²⁰⁾。

I型は、Ca 以外の PO₄ や CO₃ といった無機成分量が約5%以下と少なく、ビリルビン、残渣、不明物質の含有量が最も多いものである。その形態は、Fig. 15, 16 に示す如く、円形ないしは卵円形、時には Fig. 17 の如く、金平糖状で、表面、断面共に黒色、金属様の光沢を有し、無構造の割面を持った石炭様の硬

い胆石である。

II型は、磷酸カルシウムとして約10%以上含有している点が特徴的で、ビリルビン、残渣、不明物質量は、I型に比較しやや少ない。このII型の黒色石に於いて、その内層と外層の組成を比較してみると、Table 4 の如く、一般に内層には磷酸カルシウムが多く、外層はI型の組成に類似している。II型の胆石を、Fig. 18, 19, 20 に示すが、表面は黒色で光沢を有し、断面は茶褐色ないし黒色を呈し、直径5mm前後の小さな硬い胆石であることが多い。

III型は、II型とN型の中間型ともいえる組成を示し、磷酸カルシウムと炭酸カルシウムが混在して15%以上含有されているという特徴を持つが、一般に Table 4 の如く、内層は磷酸カルシウム、外層は炭酸カルシウムが主成分となっているものが多かった。Fig. 21, 22, 23 にIII型の黒色石を示すが、組成的に眺めた以上にその形態は多様で、黒色の色調はI, II型よりも、やや淡くなる感がある、このIII型の黒色石は、N型と類似して非常に硬いことが特徴的である。

N型は、主成分が炭酸カルシウムであり、10%以上

含有するが、ビリルビン、残渣、不明物質量はかなり少ない点特徴的である。組成に比較して、その構造や形態はⅢ型以上に多様であり、今回採用した化学的分析法による組成学的立場から、この型に分類し得た代表的な胆石としては、Fig. 24, 25, 26, 27 に示す胆石が挙げられる。Fig. 27 の胆石では、外層が淡褐色を呈しているが、内層は黒色であることから、黒色石Ⅳ型に分類した。

[IV] 混成石 (Combined stones)

同一胆石内に明らかに異なった組成の部分、すなわちコレステロール系石、ビリルビン系石、黒色石等に相当すると思われる層が、内層と外層とに劃然と別れて存在し、しかも、それぞれが単一の胆石内でかなりの部分を占めているような場合、そのような胆石を混成石と呼ぶこととした。それ故、前述したコレステロール系石Ⅲ型の一部も、厳密に言えば混成石の一種ではあるが、コレステロール系石以外の層が極めて薄いものであるところから、この項で取扱う混成石からは除外した。

Fig. 28 は、内層と外層が黒色石で、中間層はコレステロールが主成分となっている混成石である。Fig. 29 は、内層が黒色石、外層がコレステロール系石からなる混成石である。何れも胆嚢内に存在していた。

Fig. 30 は、内層、中間層がコレステロール系石、外層がビリルビン系石の色調、構造を示し、総胆管内に存在していた混成石である。この症例では、胆嚢内にも Fig. 30 に示す内層・中間層と全く同じ組成、構造の胆石が充満していた。従って、これは胆嚢内結石が総胆管内に落下して二次的に形成されるに至った混成石と考えられる。この混成石の外層は、ビリルビン系石の形態を示すにもかかわらず、コレステロール量のかなり多い点特徴的である。

以上の如く、混成石には、様々な構造、組成の胆石が含まれることになるが、大別すると、コレステロール系石と黒色石、あるいは、コレステロール系石とビ

リルビン系石からなる、2種の混成石に分類することができる。この種の胆石は、36個、78試料について化学的分析を行なったが、コレステロール系石と黒色石からなる混成石のほうが、33個、90%以上と圧倒的に多数を占めていた。

[V] その他の胆石 (Other stones)

その他の胆石としたものの頻度は、比較的少ない。

1) 脂肪酸カルシウム石 (Fatty acid calcium stones)

50%以上の脂肪酸を含有する胆石を、脂肪酸カルシウム石とした。Table 5 にその平均組成を示すが、この種の胆石は、6個、12試料について化学的分析を行なった。脂肪酸量に比例して、Ca量が比較的多く、ビリルビンとコレステロール量は、様々であるが、一般にコレステロール量はビリルビン系石に比べ多い。Fig. 31, 32 に示す胆石が、脂肪酸カルシウム石である。一般に総胆管内に存在しており、割面は灰白色ないし淡褐色を呈し、不正形の層状構造とロウ様の光沢と感触を有することが特徴的である。

2) 異型コレステロール石 (Atypical cholesterol stones)

本教室及び関連10施設に於いて、最近3年間に経験した肝内結石症の中で、胆嚢からの胆石の落下、総胆管からの遊走が疑われる症例を全て除外し、左右肝管分岐部より肝側に胆石が存在した34症例から得た肝内結石43個、64試料について化学的分析を行なった。その結果、肝内結石を、コレステロール、ビリルビン、脂肪酸の3大成分の含量により、Table 6 の如く、ビリルビンを主成分として、前述のビリルビン系石とほぼ同一の平均組成を示すⅠ型、コレステロールを主成分としたⅡ型、脂肪酸を主成分とし、前述の脂肪酸カルシウム石とほぼ同一の平均組成を示すⅢ型とに細分した。これらの3型に共通した組成上の特徴は、 PO_4 と CO_3 をほとんど含有していないことである。肝内結石症34例中、Ⅰ型が22例、Ⅱ型が8例、Ⅲ型が4例であった。Ⅰ型とⅢ型は、それぞれ前述のビリルビン系石、

Table 5. Composition of fatty acid calcium stones

Component	Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO_4	CO_3	Residue	Unknown substances
Internal layer (n=6)	11.0±3.2%	6.2±2.5%	61.7±7.9%	4.2±0.5%	0.1±0.0%	0.0%	0.0%	4.2±1.8%
External layer (n=6)	15.1±4.2	2.9±0.8	64.5±5.5	4.4±0.3	0.2±0.0	0.0	0.0	3.3±2.7

Mean ± S.E.

Table 6. Classification and composition of intrahepatic stones

Component		Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO ₄	CO ₃	Residue	Unknown substances
Classification		%	%	%	%	%	%	%	%
Type I (n=25)	Total layer (n=16)	13.0±2.3	30.6±2.6	16.6±2.9	1.8±0.2	0.0	0.0	5.2±1.2	33.6±2.4
	Internal layer (n=9)	8.2±1.5	35.9±3.6	14.6±2.6	1.9±0.1	0.0	0.0	6.4±2.6	33.7±1.6
	External layer (n=9)	9.4±2.0	34.4±3.6	13.2±2.2	1.6±0.1	0.0	0.0	8.2±2.0	32.5±2.3
Type II (n=12)	Total layer (n=6)	53.9±5.6	16.8±1.9	4.3±0.8	0.7±0.1	0.0	0.0	7.5±2.7	19.7±2.3
	Internal layer (n=6)	31.4±4.8	21.8±3.8	16.0±5.5	1.6±0.3	0.0	0.0	3.1±1.7	22.7±6.9
	External layer (n=6)	49.4±4.8	18.3±2.0	7.4±3.6	0.9±0.2	0.0	0.0	1.8±0.9	19.1±2.8
Type III (n=6)	Total layer (n=3)	20.2±1.2	4.8±2.3	70.8±6.9	4.7±0.5	0.1±0.1	0.0	0.0	3.2±2.6
	Internal layer (n=3)	11.8±2.8	8.6±2.5	64.2±5.0	4.6±0.3	0.1±0.1	0.0	1.9±1.3	8.8±6.2
	External layer (n=3)	8.6±1.8	15.1±5.5	54.3±9.2	4.1±0.6	0.1±0.1	0.0	0.9±0.6	14.0±7.1

Mean±S.E.

脂肪酸カルシウム石と全く同様の組成と形態、構造を示していた。Ⅱ型の肝内結石は、30～70%、平均40%以上という多量のコレステロールを含有しているが、ビリルビン量もまた10～30%、平均15%以上あり、しかも、茶褐色、層状の剖面構造を持ち、胆嚢内に生ずる典型的なコレステロール系石とは異なった組成と形態、構造を示すものであったことから、これを異型コレステロール石と呼ぶことにした⁴⁾ この異型コレステロール石を、Fig. 33, 34, 35, 36, 37 に示す。Fig. 33, 34 は同一症例の肝内結石である。このような肝内結石の剖面を、ルーペで詳細に観察すると、不明瞭とはいえ、Fig. 33, 34, 35, 36 の胆石では、コレステロールの結晶による放射状の剖面構造が認められる。そして、Fig. 35, 36 の胆石の如く、内層の組成はビリルビン系石の特徴を有し、その外層にコレステロールを多量に含有する層が取り巻いているのが異型コレステロール石の一般的特徴でもある。しかし、中には、Fig. 37 の胆石の如く、組成の上では異型コレステロール石に分類し得るが、その形態は全くビリルビン系石の特徴を示すものもあり、肝内結石は必ず厳密に化学的分析し、分類する必要がある。

3) 無機石 (Inorganic stones)

Fig. 38 は、胆嚢内に存在した無機石を示す。炭酸カルシウムとして80%以上含有するこの胆石は、組成の上からは黒色石Ⅳ型と、全く区別ができないが、黒色石の成因や病態が解明されていない現在、その色調からみて無機石の範疇に含めておくのが妥当と思われる。Fig. 39B は、純白色で非常に硬く、ほぼ純粋に炭酸カルシウムからなる無機石である。胆嚢管に Fig. 39A のようなコレステロール系石Ⅰ型が嵌頓しており、胆嚢内に充満していた石灰乳胆汁中に、この胆石は認められた。無機石は、3個について分析を行なったが、全て炭酸カルシウムが主成分であり、80%以上を占めていた。

4) 分類不能石 (Unclassifiable stones)

Fig. 40 は、胆嚢に存在した胆石であり、その剖面の色調、構造からはビリルビン系石に属するものと考えられたが、組成的にはコレステロールが主成分で、しかも、コレステロール系石の形態的特徴も有せず、ために肉眼分類の全く不可能な胆石である。このような胆石が胆嚢内に生じ得る可能性を特に指摘しておきたいため、別項を設け記した。その他、組成や構造、形態の上から検討しても、分類不能の胆石があり、この種の胆石としては、6個が見い出された。

Fig. 1.

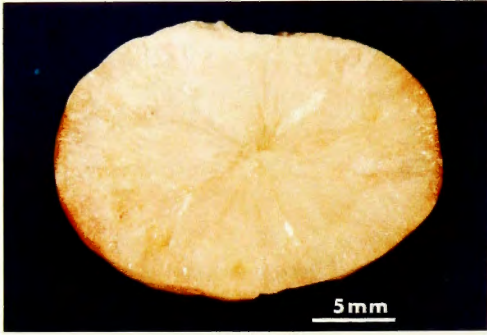


Fig. 2.



Fig. 3.

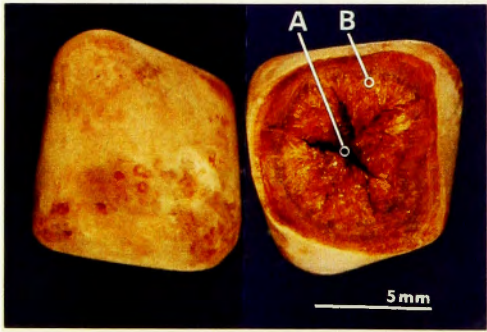


Fig. 4.

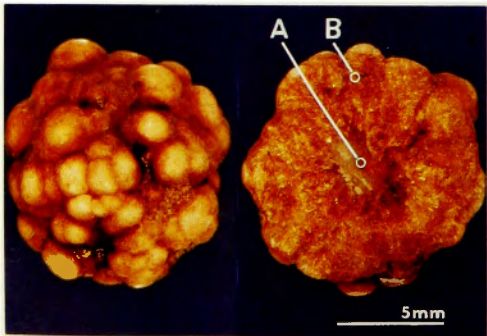


Fig. 5.

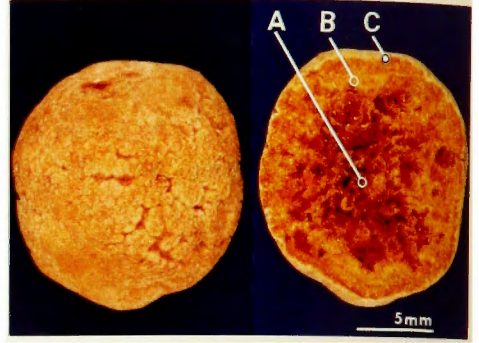


Fig. 6.

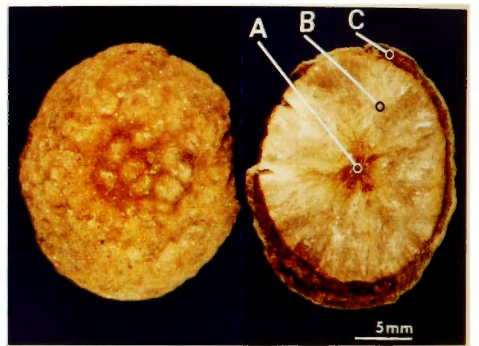


Fig. 7.

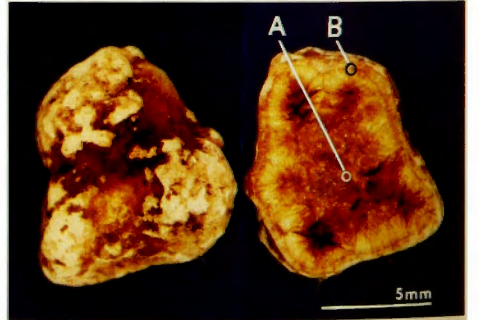


Fig. 8.

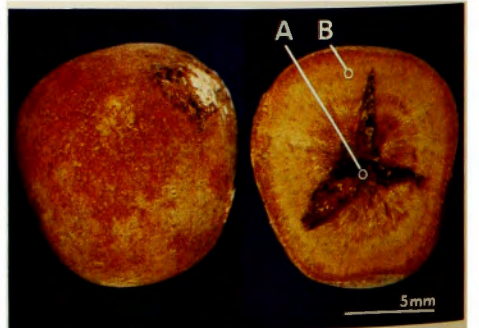


Fig. 1.

Component	
Cholesterol	99.4%
Bilirubin	0.0
Fatty acids	0.0
Ca	0.0
PO ₄	0.0
CO ₃	0.0
Residue	0.0
Unknown	0.6

Fig. 2.

Component	
Cholesterol	103.4%
Bilirubin	0.0
Fatty acids	0.0
Ca	0.0
PO ₄	0.0
CO ₃	0.0
Residue	0.0
Unknown	0.0

Fig. 3.

Component	A	B
Cholesterol	94.2%	101.0%
Bilirubin	1.9	0.2
Fatty acids	4.1	2.6
Ca	0.3	1.1
PO ₄	0.4	0.4
CO ₃	0.0	0.9
Residue	0.0	0.0
Unknown	0.0	0.0

Fig. 4.

Component	A	B
Cholesterol	97.3%	98.1%
Bilirubin	0.3	0.2
Fatty acids	1.6	1.6
Ca	0.1	0.0
PO ₄	0.2	0.2
CO ₃	0.0	0.0
Residue	0.0	0.0
Unknown	0.5	0.0

Fig. 5.

Component	A	B	C
Cholesterol	106.7%	101.9%	102.8%
Bilirubin	0.1	0.3	0.0
Fatty acids	1.3	1.6	1.7
Ca	0.1	0.1	0.0
PO ₄	0.2	0.2	0.3
CO ₃	0.0	0.0	0.0
Residue	0.7	3.4	0.0
Unknown	0.0	0.0	0.0

Fig. 6.

Component	A	B	C
Cholesterol	106.4%	103.7%	84.2%
Bilirubin	0.1	0.0	2.1
Fatty acids	6.4	3.9	5.9
Ca	0.4	0.0	2.8
PO ₄	0.0	0.2	0.3
CO ₃	0.0	0.0	3.0
Residue	0.0	0.0	0.0
Unknown	0.0	0.0	1.7

Fig. 7.

Component	A	B
Cholesterol	93.6%	47.4%
Bilirubin	0.3	0.1
Fatty acids	2.3	2.1
Ca	3.6	22.1
PO ₄	0.2	0.4
CO ₃	5.0	32.6
Residue	0.0	0.0
Unknown	0.0	0.0

Fig. 8.

Component	A	B
Cholesterol	71.2%	89.2%
Bilirubin	6.4	0.2
Fatty acids	7.2	1.7
Ca	3.5	4.3
PO ₄	0.7	0.3
CO ₃	3.0	6.0
Residue	1.8	0.0
Unknown	6.2	0.0

Fig. 9.

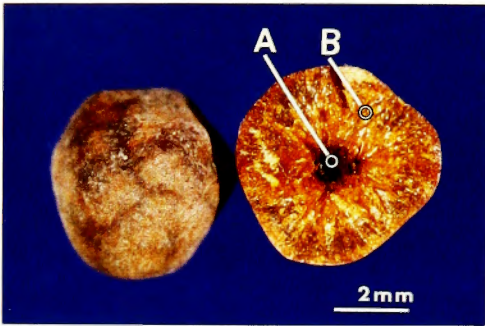


Fig. 13.

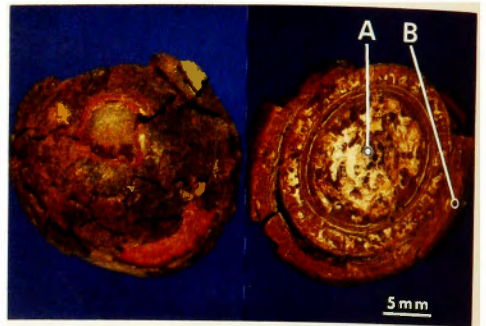


Fig. 10.

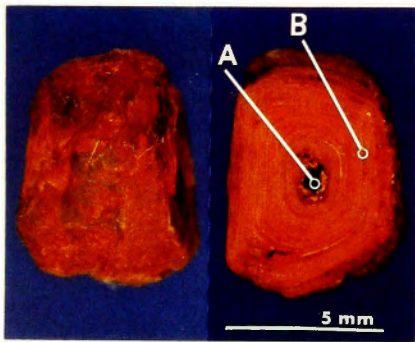


Fig. 14.

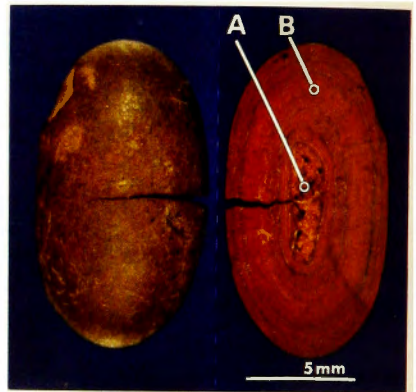


Fig. 11.

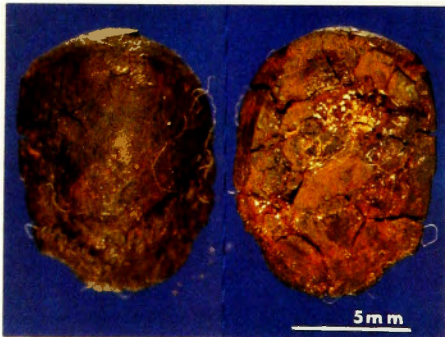


Fig. 15.

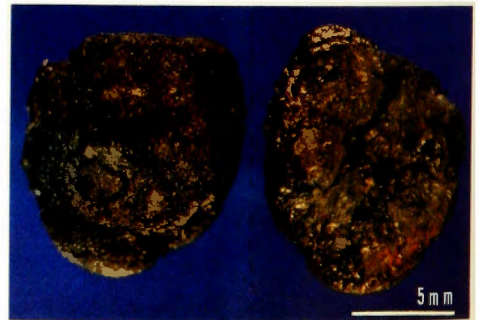


Fig. 12.

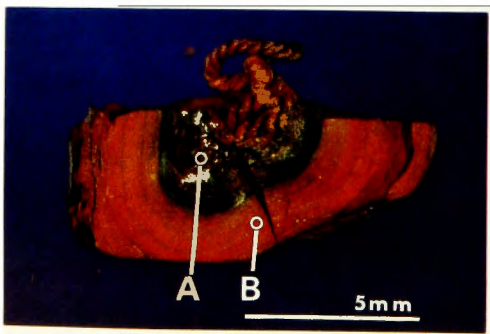


Fig. 16.



Fig. 9.

Component	A	B
Cholesterol	12.4%	98.2%
Bilirubin	7.2	0.0
Fatty acids	3.8	2.3
Ca	10.2	0.0
PO ₄	14.4	0.2
CO ₃	0.0	0.0
Residue	4.8	0.0
Unknown	47.2	0.0

Fig. 10.

Component	A	B
Cholesterol	6.6%	7.4%
Bilirubin	24.0	39.6
Fatty acids	9.9	5.2
Ca	2.4	1.3
PO ₄	0.9	0.5
CO ₃	0.0	0.0
Residue	0.0	16.1
Unknown	56.2	29.9

Fig. 11.

Component	
Cholesterol	1.7%
Bilirubin	42.0
Fatty acids	6.3
Ca	1.7
PO ₄	0.0
CO ₃	0.0
Residue	6.0
Unknown	42.3

Fig. 12.

Component	A	B
Cholesterol	3.0%	3.8%
Bilirubin	38.3	38.1
Fatty acids	6.1	6.6
Ca	1.7	1.6
PO ₄	0.1	0.1
CO ₃	0.0	0.0
Residue	1.3	2.1
Unknown	49.5	47.7

Fig. 13.

Component	A	B
Cholesterol	10.6%	7.5%
Bilirubin	27.8	28.8
Fatty acids	33.4	31.3
Ca	2.9	3.1
PO ₄	0.1	0.1
CO ₃	0.0	0.0
Residue	0.0	2.5
Unknown	25.2	26.7

Fig. 14.

Component	A	B
Cholesterol	35.9%	8.9%
Bilirubin	7.8	34.5
Fatty acids	38.8	24.7
Ca	3.2	3.1
PO ₄	0.9	0.6
CO ₃	0.0	0.0
Residue	0.0	1.0
Unknown	13.4	27.2

Fig. 15.

Component	
Cholesterol	0.0%
Bilirubin	11.5
Fatty acids	0.3
Ca	1.2
PO ₄	0.1
CO ₃	0.3
Residue	51.2
Unknown	35.4

Fig. 16.

Component	
Cholesterol	0.5%
Bilirubin	13.2
Fatty acids	1.0
Ca	1.8
PO ₄	0.1
CO ₃	1.1
Residue	40.4
Unknown	41.9

Fig. 17.



Fig. 21.



Fig. 18.

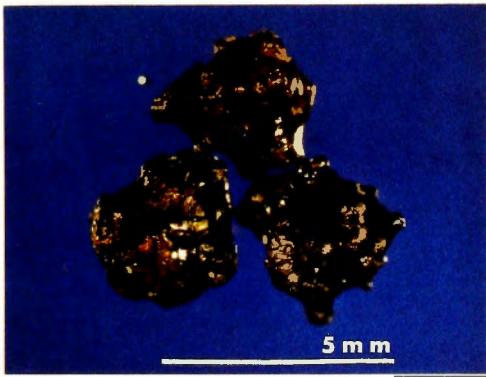


Fig. 22.

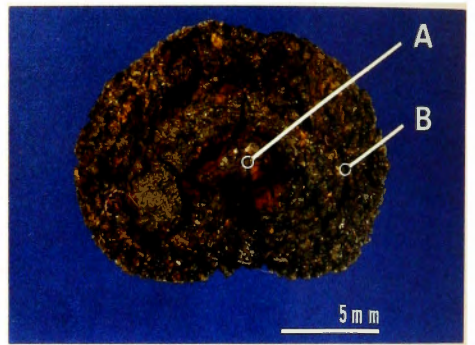


Fig. 19.

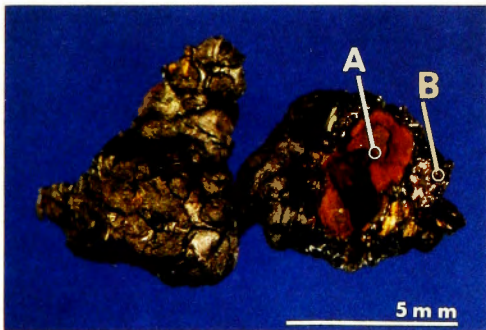


Fig. 23.

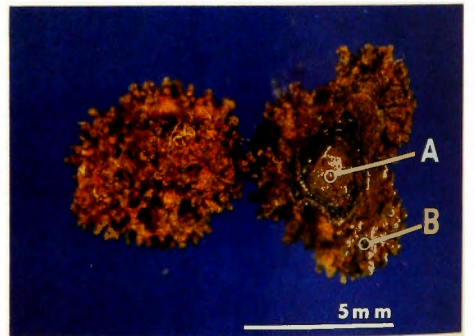


Fig. 20.

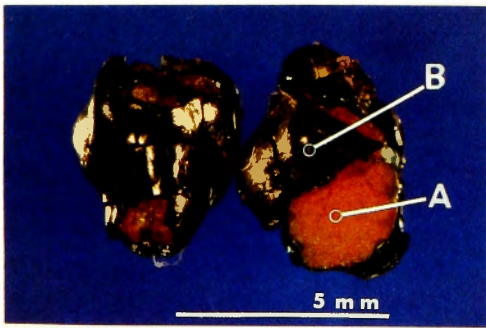


Fig. 24.



Fig. 17.

Component	
Cholesterol	0.2%
Bilirubin	13.0
Fatty acids	0.5
Ca	2.3
PO ₄	1.8
CO ₃	0.0
Residue	35.7
Unknown	46.5

Fig. 18.

Component	
Cholesterol	0.1%
Bilirubin	8.1
Fatty acids	0.0
Ca	14.0
PO ₄	21.1
CO ₃	0.0
Residue	19.2
Unknown	37.5

Fig. 19.

Component	A	B
Cholesterol	0.5%	0.8%
Bilirubin	13.2	9.7
Fatty acids	0.4	0.6
Ca	15.6	3.6
PO ₄	22.1	4.3
CO ₃	0.0	0.0
Residue	26.6	45.6
Unknown	21.6	35.4

Fig. 20.

Component	A	B
Cholesterol	0.0%	0.1%
Bilirubin	7.2	22.8
Fatty acids	0.0	0.0
Ca	23.9	4.1
PO ₄	36.5	4.0
CO ₃	0.0	0.0
Residue	5.1	25.7
Unknown	27.3	43.3

Fig. 21.

Component	
Cholesterol	0.3%
Bilirubin	6.5
Fatty acids	0.0
Ca	22.6
PO ₄	24.5
CO ₃	7.5
Residue	5.0
Unknown	37.7

Fig. 22.

Component	A	B
Cholesterol	0.4%	0.3%
Bilirubin	4.0	10.6
Fatty acids	2.8	2.3
Ca	23.8	18.4
PO ₄	29.4	1.5
CO ₃	3.9	24.6
Residue	11.6	12.7
Unknown	24.1	29.6

Fig. 23.

Component	A	B
Cholesterol	0.2%	0.1%
Bilirubin	8.4	2.2
Fatty acids	0.0	0.0
Ca	19.3	31.4
PO ₄	18.7	0.9
CO ₃	8.8	45.9
Residue	8.0	5.6
Unknown	36.6	13.9

Fig. 24.

Component	A	B
Cholesterol	0.1%	0.1%
Bilirubin	26.8	6.7
Fatty acids	4.6	0.8
Ca	14.3	32.4
PO ₄	1.2	1.8
CO ₃	17.0	45.8
Residue	2.2	0.6
Unknown	33.8	11.8

Fig. 25.

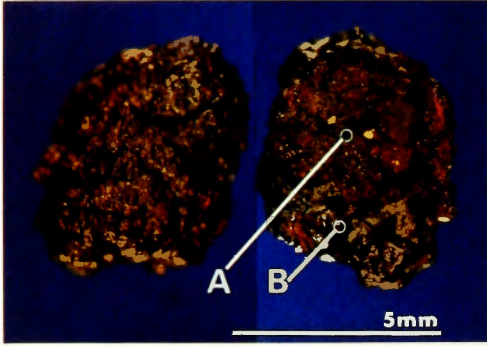


Fig. 26.

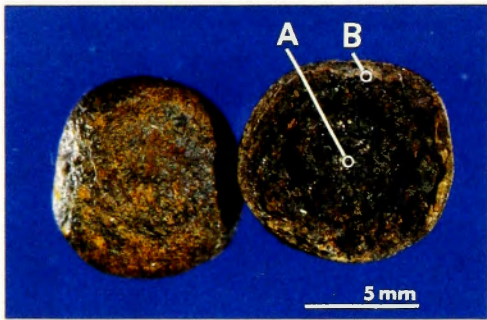


Fig. 27.

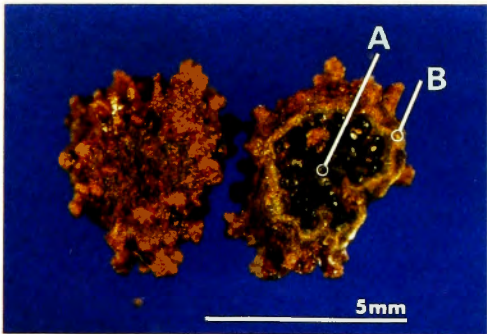


Fig. 28.

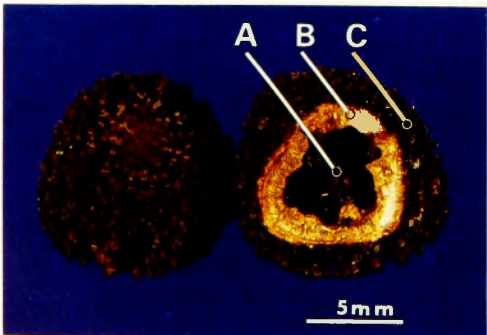


Fig. 29.

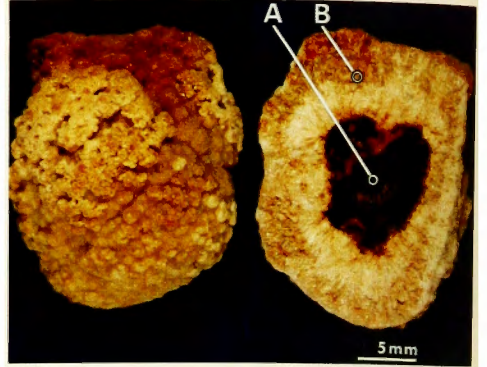


Fig. 30.

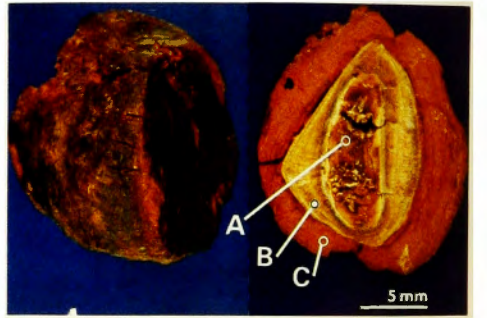


Fig. 31.



Fig. 32.

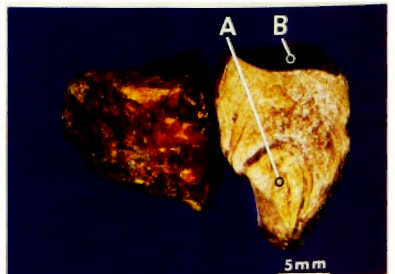


Fig. 25.

Component	A	B
Cholesterol	0.6%	0.2%
Bilirubin	1.9	8.4
Fatty acids	0.0	1.5
Ca	31.0	14.5
PO ₄	1.2	0.9
CO ₃	45.2	19.8
Residue	7.5	26.5
Unknown	12.6	28.2

Fig. 26.

Component	A	B
Cholesterol	0.0%	0.4%
Bilirubin	11.8	3.5
Fatty acids	1.3	1.3
Ca	18.5	31.7
PO ₄	2.1	1.1
CO ₃	24.2	46.1
Residue	22.4	6.6
Unknown	19.7	9.3

Fig. 27.

Component	A	B
Cholesterol	1.3%	2.3%
Bilirubin	17.9	1.9
Fatty acids	3.3	1.5
Ca	8.1	35.8
PO ₄	0.3	0.9
CO ₃	9.6	52.5
Residue	25.0	2.9
Unknown	34.5	2.2

Fig. 28.

Component	A	B	C
Cholesterol	9.3%	50.7%	4.6%
Bilirubin	9.2	0.5	1.8
Fatty acids	2.7	5.1	2.7
Ca	16.1	11.9	32.3
PO ₄	18.4	0.8	0.7
CO ₃	3.4	16.5	47.3
Residue	13.9	0.2	6.8
Unknown	27.0	14.3	3.8

Fig. 29.

Component	A	B
Cholesterol	21.6%	92.6%
Bilirubin	12.5	0.1
Fatty acids	2.8	1.8
Ca	7.8	1.2
PO ₄	0.6	0.3
CO ₃	9.5	1.4
Residue	2.2	0.0
Unknown	43.0	2.6

Fig. 30.

Component	A	B	C
Cholesterol	88.1%	102.0%	66.5%
Bilirubin	6.6	0.5	11.6
Fatty acids	8.9	8.0	9.7
Ca	0.5	0.2	0.6
PO ₄	0.0	0.0	0.1
CO ₃	0.0	0.0	0.0
Residue	0.0	0.0	10.5
Unknown	0.0	0.0	1.0

Fig. 31.

Component	
Cholesterol	21.4%
Bilirubin	3.7
Fatty acids	77.1
Ca	4.8
PO ₄	0.2
CO ₃	0.0
Residue	0.0
Unknown	0.0

Fig. 32.

Component	A	B
Cholesterol	18.6%	12.5%
Bilirubin	2.6	2.4
Fatty acids	75.4	75.6
Ca	5.3	5.5
PO ₄	0.1	0.1
CO ₃	0.0	0.0
Residue	0.0	0.0
Unknown	0.0	3.9

Fig. 33.



Fig. 37.

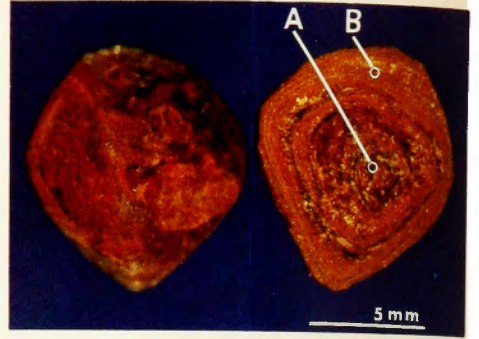


Fig. 34.

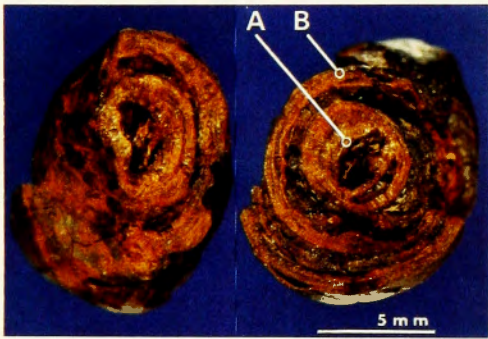


Fig. 38.

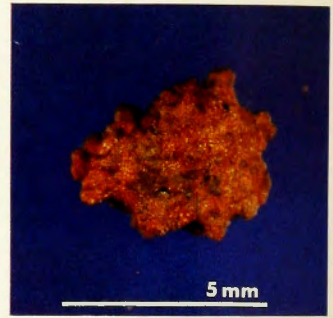


Fig. 35.

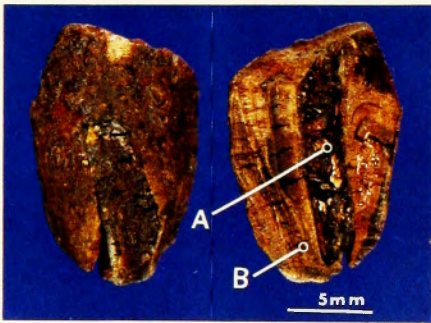


Fig. 39.

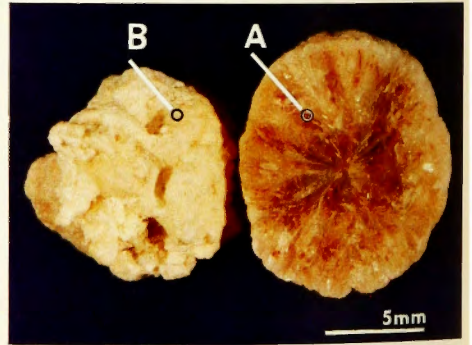


Fig. 36.

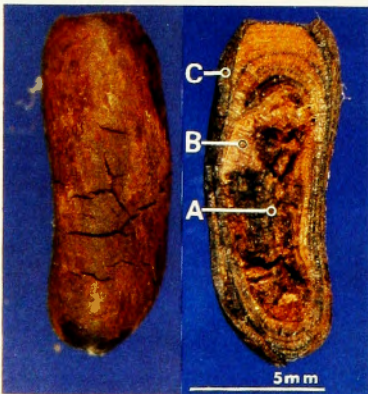


Fig. 40.

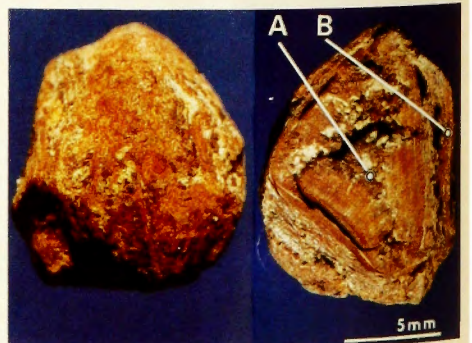


Fig. 33.

Component	
Cholesterol	73.8%
Bilirubin	12.8
Fatty acids	2.9
Ca	0.2
PO ₄	0.0
CO ₃	0.0
Residue	1.8
Unknown	8.5

Fig. 34.

Component	A	B
Cholesterol	51.4%	52.5%
Bilirubin	18.8	20.0
Fatty acids	4.4	3.8
Ca	0.5	0.5
PO ₄	0.0	0.0
CO ₃	0.0	0.0
Residue	3.5	4.7
Unknown	21.4	18.5

Fig. 35.

Component	A	B
Cholesterol	16.5%	43.8%
Bilirubin	37.7	25.9
Fatty acids	9.6	0.5
Ca	0.9	0.8
PO ₄	0.0	0.0
CO ₃	0.0	0.0
Residue	5.4	1.1
Unknown	29.9	27.9

Fig. 36.

Component	A	B	C
Cholesterol	27.4%	61.0%	72.0%
Bilirubin	27.0	15.4	11.8
Fatty acids	7.0	0.8	0.0
Ca	1.5	0.5	0.3
PO ₄	0.1	0.1	0.1
CO ₃	0.0	0.0	0.0
Residue	0.0	0.0	0.3
Unknown	37.0	22.2	15.5

Fig. 37.

Component	A	B
Cholesterol	32.7%	52.1%
Bilirubin	24.8	20.6
Fatty acids	17.4	7.0
Ca	1.6	0.8
PO ₄	0.0	0.0
CO ₃	0.0	0.0
Residue	1.3	0.8
Unknown	22.2	18.7

Fig. 38.

Component	
Cholesterol	0.0%
Bilirubin	3.9
Fatty acids	4.1
Ca	34.2
PO ₄	0.6
CO ₃	49.8
Residue	1.4
Unknown	6.0

Fig. 39.

Component	A	B
Cholesterol	101.4%	3.4%
Bilirubin	0.1	0.0
Fatty acids	0.0	0.0
Ca	0.7	40.1
PO ₄	0.1	0.2
CO ₃	0.9	59.9
Residue	0.0	0.0
Unknown	0.0	0.0

Fig. 40.

Component	A	B
Cholesterol	56.9%	61.4%
Bilirubin	5.3	7.1
Fatty acids	17.7	15.0
Ca	1.6	1.2
PO ₄	0.1	0.2
CO ₃	0.0	0.0
Residue	2.7	3.3
Unknown	15.7	11.8

考 按

胆石の分類は、胆石症の成因や病態の解明ばかりでなく、治療方針の決定にも必要不可欠となる。ところが、胆石を構成する成分が非常に多様であることから、従来より種々の分類法が提唱されているが、未だ確立された分類法というものはない。とはいえ、現在まで胆石はコレステロール系石とビリルビン系石とに二大別され論じられてきた。更に最近では、黒色の色調を呈するいわゆる黒色石と呼ばれる胆石が増加しており、注目を集めている^{15,65,72)}。この黒色石は胆嚢内に於いてのみ形成され、その胆汁の細菌感染率は、コレステロール系石と同様に低いにもかかわらず^{15,72)}、胆汁の細菌感染率が高い胆石として知られてきたビリルビン系石の主成分であるビリルビンを、比較的多く含有している。ビリルビン系石例と黒色石例について、疫学的調査やそこに存在する胆汁を分析検討してみると、それらの病態は全く異なるものと解釈できる²⁰⁾。しかし、胆石構成成分組成の相違点については、未だ明確にされておらず、両者について、それぞれ多数の胆石を分析し、その組成を比較検討した報告はない。

これら3種の胆石に加えて、他種の胆石も存在しているため、京都大学医学部外科学教室第2講座及びその関連10施設に於いて、1975年6月から1978年5月までの3年間に、手術により摘出した各種の胆石365個を集め、得られた602試料について、既に報告した如き正確な化学的分析法⁴⁾を駆使し、その中に含まれるコレステロール、ビリルビン、脂肪酸、Ca、PO₄、CO₂残渣、不明物質の8成分を測定、計測し、胆石分類の確立を試みた。胆石の剖面構造からみて、その組成が明らかに異なると考えられる層構成単位の全てを一括し、一つの試料として分析することは、意味を持たないと考え、そのような場合には、一個の胆石でもそれぞれ部位別に組成の分析を行なった。

コレステロールを70%以上含有する部位が、その胆石の大部分を占拠しているようなものを、コレステロール系石とした。胆石全体にわたりコレステロールをほぼ100%含有するI型、90%以上含有するII型、コレステロール以外の他成分を含有する層もあるが、胆石の大部分では、コレステロール量が70%を越えているものをIII型とし、III型は、他成分の多い層が、外層または内層のいずれに存在するかによって、IIIa型とIIIb型とに細分した。

これらのコレステロール系石は、全て胆嚢内で見い

出されたことから、胆嚢で形成されたと考えてよい。すなわち、胆嚢胆汁中で、胆汁酸やレシチンによりミセル化されて溶存しているコレステロールの比率が増大し、AdmirandやSmall、更にはHoltzbachらが提唱する、これら3者のmol%標示による三角座標のミセル域から外れるに至った場合に、コレステロール結晶が析出し、そこにコレステロール系石が形成されるものと考えられてきた^{1,23)}。その原因として、著者らは、バター等の動物性脂肪に多量に含まれる飽和脂肪酸や、ブドウ糖、蔗糖といった精製された糖質が多量に摂取されると共に、リノール酸のような不飽和脂肪酸や線維質の摂取不足がおこったような際に招来するものと考えている^{17,18,19,20,26,44,73,75)}。

コレステロール系石I型の一部とII型やIII型には、多少ともビリルビンを含有している。胆石中のビリルビンは、一般に大腸菌由来の β -glucuronidaseの作用によって、胆汁中のグルクロン酸抱合型ビリルビンのグルクロン酸が脱抱合された後、Caと結合して析出するものと考えられてきた^{31,33)}。しかし、コレステロール系石症例に於ける胆嚢胆汁中の細菌感染率は、ビリルビン系石症例の感染率が80%以上と高いのに対し、20%前後と低い^{15,72)}。また、ハムスターに於けるコレステロール石形成実験の成績をみても、細菌性 β -glucuronidase活性は低いことから、ビリルビンの混在は、細菌性 β -glucuronidaseによる作用機転以外のことが考えられる²⁰⁾。すなわち、コレステロール系石に混在するビリルビンは、組織性 β -glucuronidaseやその他の影響により、グルクロン酸抱合型ビリルビンが脱抱合され、Ca等と結合し析出するに至ったと考えられる。

IIIa型では、外層にしばしば炭酸カルシウムを含有していた。胆嚢以外で形成された胆石には、炭酸カルシウムを全く含有していないことから、炭酸カルシウムは胆嚢内の胆石にのみ析出してくるといえる。

ビリルビン系石も、その構造や組成から、他の種類のものと同様に鑑別し得る。脂肪酸の含有量から、更に、I型とII型に分類したが、一般にはビリルビン系石を一括して取り扱ってよい。

Table 7は、胆石の存在した部位別に、ビリルビン系石の組成を比較検討したものであるが、存在部位が胆嚢から総胆管へと、また、胆石の内層から外層へと移行するに従って、脂肪酸の含有量が減少し、ビリルビン量が増加してゆく傾向を示している。しかし、脂肪酸量の多い脂肪酸カルシウム石は、総胆管もしくは

Table 7. Composition of bilirubin stones in the gallbladder and common bile duct

Component		Cholesterol	Bilirubin	Fatty acids	Ca	PO ₄	CO ₃	Residue	Unknown substances
Stone location	Internal layer (n=12)	11.6 ± 2.9	26.2 ± 4.0	21.6 ± 3.9	3.6 ± 0.6	0.3 ± 0.2	1.1 ± 0.8	4.4 ± 4.0	31.5 ± 3.6
	External layer (n=12)	8.6 ± 1.7	31.7 ± 3.3	16.6 ± 3.3	3.6 ± 0.7	0.2 ± 0.0	1.7 ± 1.0	4.7 ± 2.8	32.5 ± 2.3
Common bile duct (n=15)	Internal layer (n=15)	9.9 ± 2.6	33.0 ± 2.5	14.5 ± 2.2	1.9 ± 0.2	0.2 ± 0.0	0.0	3.6 ± 1.0	37.6 ± 2.3
	External layer (n=15)	6.5 ± 1.3	37.6 ± 1.7	12.7 ± 2.4	1.7 ± 0.2	0.2 ± 0.0	0.0	3.8 ± 0.9	37.9 ± 1.7
Mean ± S.E.									

肝内胆管に存在していたことから、脂肪酸量は、胆石の存在部位によってのみ規定されるものとはいえない。脂肪酸量の多い胆石が存在した部位の、胆道壁や胆汁の炎症性変化が一般に高度であったところから、脂肪酸量は炎症との関連が強くと示唆された。

胆道系の手術に際して、非吸収性の絹糸を使用すると、それを核として胆石が形成される場合がよく経験される。その際の胆石は、ほとんどがビリルビン系石である。

コレステロール系石では、化学的分析により、ほぼ100%もの成分組成の同定を行なえたのに反し、ビリルビン系石では、抽出最終残渣を含めても60~70%余りであり、その残りの成分組成は全く明らかにできず、これを不明物質と記載することにした。不明物質には、今回測定を行なわなかったレシチン、胆汁酸、金属類が含まれているものと推測されるが、それらを測定している従来の報告^{38,46,62,63}から検討してみると、合計しても精々10%を超えず、多量不明物質をそれらのみでは説明し得ない。このような不明物質は、黒色石にも認められている。

ビリルビン系石では、ビリルビンとCaが1:1の分子比、すなわち、14.6:1の重量比で結合しているものとされてきた。しかし、今回のビリルビン系石の分析に際して、その点をも検討したが、ビリルビン量とCa量との間には、よい相関性が得られず、また、胆石中の他のCa化合物の影響を除外しても、Caの測定値は予測値よりも低かった。

なお、ビリルビン系石に於ける残渣は、一般に微量であり、現在分析中の中間成績からは、蛋白質類似物質がその大部分であると考えられる。

黒色石は、コレステロール系石と同様に胆嚢に於い

てのみ形成され、表面、剖面共に、黒色~暗褐色を呈し、無構造の剖面を持つことが特徴である。黒色石をその組成により、更に4型に細分したが、コレステロール量は非常に少なく、中には全く含有しない場合もあり、また、脂肪酸量も少なく、それがI型からV型までに共通した組成上の特徴点である。とはいえ、I型からN型へと移行するにつれて、ビリルビン、残渣、不明物質量は減少し、逆に、磷酸カルシウムや炭酸カルシウム等の無機成分量は増加する。

黒色石の成因については、溶血を伴う疾患である遺伝性球状赤血球症^{24,25,28}や鎌状赤血球症^{11,14,35,57}、または肝硬変症^{9,36,50}等に於いて好発すると報告されており、胆汁の細菌感染率はコレステロール系石に似て低率であることから、代謝性機序により形成されると推測されている²⁰。

この黒色石は、I、II型に於いて顕著に認められる如く、黒色を呈する残渣が多く^{10,21,39,67}、しかも、ビリルビン系石と同様に不明物質が多量に存在する。この黒色残渣の成分について、メラニン説^{21,37}やビリルビン重合物質説^{67,68,69,70}等が提唱されてきた。最近Wosiewiczらが、黒色石の主成分は、ビリルビン並びにlow molecular bile pigment polymerとhigh molecular bile pigment polymerからなり、黒色残渣は後者であると、ガスクロマトグラフィーによる分析結果から報告している⁷²。

著者もこの点につき検討を試み、まず、黒色石試料と市販ビリルビンとを、ジメチルスルフォキシド(DMSO):1N塩酸=99:1の溶媒⁴⁰に溶解し、可視域吸収スペクトル分析を行なった。最高吸収波長や波形に於いて両者間には相違が認められ、黒色石中にはビリルビン以外の他の胆汁色素の存在することが推測で

きた。事実、少数例ではあるが、黒色石中にはビリルビンと共にビリベルディンをかかなり含有しているものがみられるし⁴⁹⁾。また、ビリルビン系石や特に黒色石 I、II 型に於いては、平均して 30~40% の不明物質が存在し、その大部分はレシチン、胆汁酸、金属類以外の物質と考えられる。従って、この不明物質は、抽出に際して使用した DMSO または DMSO:1N 塩酸=99:1 の溶媒に溶解するが、ビリルビンとビリベルディンを測定する比色定量法に反応しない胆汁色素がその主成分であると考えられる。すなわち、不明物質の大部分は、Wosiewicz らが提唱するところの low molecular bile pigment polymer であると推測された。しかし、黒色残渣については、著者の検討によれば、かなり多量の高分子蛋白質をも含有しているところから、Wosiewicz らの high molecular bile pigment polymer 説は肯定し得ず、むしろ高分子蛋白質を含有する proteoglycan 等のような物質であることが考えられた。

さて、黒色石 I 型から II 型へと移行するにつれ、磷酸カルシウムと炭酸カルシウムといった無機成分が増加する。一般に磷酸カルシウムは胆石の内層に、炭酸カルシウムは外層に多い。また、ビリルビン、黒色残渣、不明物質は、Table 4 より検討すると、炭酸カルシウムよりも磷酸カルシウムとの関連が強いようである。

このように無機物質が、胆石中に混在する機転については、胆石等が胆嚢の頸部を完全に閉塞した際によく認められる炭酸カルシウムからなる石灰乳胆汁^{42,51,58,59,60)}や、陶器様胆嚢に於ける磷酸カルシウムの胆嚢壁内沈着^{55,76)}といった現象、また、黒色石は、胆嚢壁内結石として頻発しており、Rokitansky-Aschoff's sinus の関与が考えられるなど、胆嚢粘膜との関連性が強く示唆され、これらの点について今後検討する必要があらう。

混成石のうち、コレステロール系石と黒色石からなる混成石の頻度の方が圧倒的に高かったが、コレステロール系石と黒色石では、全く異なった組成や形態上の特徴を持つとはいえ、存在部位、胆汁の組成、細菌感染等の点では互いに共通点を持っており²⁰⁾、しかも、コレステロール系石と黒色石が時々同一胆嚢内に共存してみられることなどを考え併せると、コレステロール系石と黒色石とは、相互に移行性を持った成因によって形成されることが推測される²⁰⁾。

一方、コレステロール系石とビリルビン系石からなる混成石の大部分は、元来胆嚢に存在していたコレス

テロール系石が、総胆管へと落下した際に形成されるものと考えられる。しかし、外層を取り巻くビリルビン系石の組成は、その形態から予想される組成とは大いに異なり、コレステロールがその主成分となっていた。この事實は、コレステロール系石が形成された際の胆汁の lithogenicity は、胆石が落下して総胆管内で外層が形成される際にも持続していたことを立証するものである。

同一系統の胆石からなる混成石、たとえば、コレステロール系石 I 型と II 型からなる混成石は、著者の混成石の範疇からは除外したが、このようなものはコレステロール系石として取り扱って差し支えない。

50%以上脂肪酸を含有する胆石を、脂肪酸カルシウム石とした。この種の胆石は、総胆管や肝内胆管に存在しており、今回検討した胆石中には、胆嚢内に存在した脂肪酸カルシウム石は全く認められなかった。含有される脂肪酸は、そのほとんどがパルミチン酸であり^{48,52,61)}、パルミチン酸:Ca が分子比 2:1、すなわち、12.7:1 の重量比で結合したものと仮定して算定してみると、この胆石中の脂肪酸と Ca の含有量は、よく一致することから、レシチンが分解されて遊離したパルミチン酸が Ca と結合して析出した⁴⁷⁾と考えてよい。脂肪酸カルシウム石に無機磷は、全くといってよいほど含有されていなかった。脂肪酸カルシウム石の存在した症例では、胆石の存在した部位の胆嚢壁や胆汁の炎症性変化が高度であったが、それらがこの種の胆石の形成に大いに関与している可能性を推測させた^{47,61)}。

肝内結石は、その色調と形態からビリルビン系石と信じられ、詳細な分析がなされないままに放置されてきた。しかし、肝内結石症は、胆石症の中で最も難治性の疾患として近年頃に注目を集めており、その成因や病態を究明するには、形成された肝内結石の成分をまず分析する必要がある。そこで、胆嚢や総胆管から胆石の移動したことが疑われる症例は全て除外した上で、左右肝管分岐部より肝側に胆石が存在していた肝内結石症例 34 例、43 個の胆石から 64 試料を採取し、化学的にその分析を行ない検討した結果、肝内結石を 3 型に分類した。I 型はビリルビン系石、III 型は脂肪酸カルシウム石であるが、分析前の予想に反し、更に、コレステロール含量の多い II 型が存在することが判明した。この II 型の肝内結石は、コレステロールを主成分として 40% 以上含有する部位を持つが、胆嚢内で形成されるコレステロール系石ほど多量には含有せず、

Table 8. Sex distribution and types of intrahepatic stones and incidence of intrahepatic bile duct stenosis

Type of intrahepatic stones	Age (mean)	Male	Female	Total	Stenosis of intrahepatic bile duct			
					Incidence (%)		Male	Female
	y.o.	cases	cases	cases	cases		cases	cases
Type I	53.6	13	9	22	11	(50%)	8	3
Type II	53.4	1	7	8	8	(100%)	1	7
Type III	49.8	3	1	4	1	(25%)	1	0
Total	53.1	17	17	34	20	(59%)	10	10

しかもビリルビン量が15%以上と、いわゆるコレステロール系石とは異なる組成上の特徴を持っていた。また、その剖面構造は、茶褐色、固状で、注意深く観察すれば不明瞭ながらも放射状構造が認められるが、いわゆるコレステロール系石の範疇には属さず、そこで、異型コレステロール石と新たに命名し、分類した。このⅡ型は、Table 8の如く、肝内結石症34例中8例に認められ、8例全例に肝内胆管の狭窄があり、その肝側に胆石が充満して存在していたが、Ⅰ、Ⅲ型が男性に多いのに比し、8例中7例までが女性であったことは興味深い。このように、肝内結石といえども、コレステロールを多量に含有しているものもあり、化学的にその組成を検討することなく、形態のみから安易に胆石を分類することは、誤りを導き易い。また、コレステロールを多量に含有する肝内結石が存在し、しかも肝内胆管の狭窄を伴い、女性に多かったことから、肝内結石症に於いては、従来考えられてきたように、胆汁のうっ滞や細菌感染ばかりでなく、肝胆汁の lithogenicity もその形成機序に大いに関与していることが示唆される。

炭酸カルシウムを主成分とするが、その色調が黒色を呈していないものを、無機石として分類した。しかし、色調を除き、組成的には黒色石Ⅳ型と類似し、その区別が不可能な場合も稀にあり、成因の上から両者間には強い関連性のあることが示唆された。

以上の如く、多数の胆石を化学的に分析しその組成と形態から、胆石の分類を再検討したが、肉眼的形態のみから胆石を分類する方法では、時に胆石の組成を十分に反映していないこともあり、少なくとも簡便な赤外線吸収スペクトル分析か、厳密にはより正確な化学的分析を行ない分類する必要があることが判明した。従って、著者の開発した化学的分析法は簡易に施行で

き、有意義なものといえよう。ただし、臨床的には、胆石中のコレステロール量のみを測定を行ない、その胆石の形態、剖面構造、色調等と併せ判定すると、かなり正確に胆石を分類できるため、実行すべきである。

胆石の分類は、簡単であるほど臨床的に応用し易いことから、前述のように5群に大別し、また、胆石の病態や成因を詳細に検討するために、その5群を更に細分したが、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型といったように命名し、その簡易化をはかった。このように胆石の分類を行なうことの臨床的意義は、治療方針の決定に大いに役立つからである。すなわち、胆石症の治療法には、内科的胆石溶解療法と手術療法があり、前者は主にコレステロール系石Ⅰ、Ⅱ型が適応となるが、胆石の大きさなどから全てが適応となるわけでもなく、経口の及び経静脈的胆道造影法により胆石の種類を鑑別し、その適応を厳格に決定しなければならない。また、開腹手術を行なった場合、摘出した胆石の種類を肉眼的に直ちに判断し、その手術方針を決定する必要がある。たとえば、コレステロール系石や黒色石が胆嚢内に見い出された場合、胆管内に胆石の遺残がなければ、胆嚢を摘除するだけでよく、再発のおそれはないといえる。ビリルビン系石の場合には、胆道のいずれの部位からも発生し得るため、必ず総胆管や肝内胆管を術中造影などにより充分検索する必要がある。更に、総胆管内に異型コレステロール石が認められた際は、肝内結石症との関連性から、肝内胆管の精査が必要となるなど、適確に対応し得るため、従来多いといわれてきた再手術などを減少させることができよう。

結 語

前報で報告した簡易で迅速かつ正確な胆石の微量化学的分析法を応用し、1975年6月から1978年5月まで

の3年間に、京都大学医学部外科学教室第2講座及びその関連10施設で手術により摘出した365個の胆石から、602試料を採取し、コレステロール、ビリルビン、脂肪酸、Ca、PO₄、CO₂、残渣、不明物質の8成分の測定、計測を行なった。その結果、胆石の形態と組成から、胆石をコレステロール系石、ビリルビン系石、黒色石、混成石、その他の5群に大別した。

1) 胆石の全層にわたり、または内層もしくは外層のいずれかのコレステロール量が70%以上であり、しかも、その部位が胆石の大部分を占めているものを、コレステロール系石とした。これは、胆石全体にわたりほぼ純粋にコレステロールを含有するⅠ型、胆石全体にわたり90%以上のコレステロールを含有するが、他成分も微量ながら含有されているⅡ型、胆石の内層もしくは外層がⅡ型に類似した組成を示し、外層もしくは内層では、コレステロール量が減少し、他成分が増加しているⅢ型に細分し、Ⅲ型は更にⅢa、Ⅲbに分けた。コレステロール系石は全て胆嚢に存在していた。

2) ビリルビンを主成分とし、それを30%前後含有する、茶褐色の同心円状層状剖面構造を示す胆石を、ビリルビン系石とした。そして、その脂肪酸量の多少からⅠ型とⅡ型に細分した。Ⅰ型はビリルビンカルシウム石、Ⅱ型はビリルビン脂肪酸カルシウム石ともいうべきもので、それらは胆嚢、総胆管、肝内胆管のいずれの箇所にもみられた。

3) 胆嚢に存在し、表面、剖面共に黒色で、コレステロール系石やビリルビン系石とは異なり、放射状や同心円状層状の剖面構造を示さない無構造な胆石を黒色石として分類し、その組成により更に4型に細分した。Ⅰ型からⅣ型へと移行するに従い、ビリルビン、黒色残渣は減少し、逆に磷酸カルシウムや炭酸カルシウムといった無機成分量は増加する。一般に内層には磷酸カルシウム、外層には炭酸カルシウムが多く含有される傾向を示す。

4) 同一胆石内に明らかに異なると考えられる組成、即ちコレステロール系石、ビリルビン系石、黒色石に相当する組成を示す層が、それぞれ内層と外層とに全く別個に存在し、しかもそれぞれの層が胆石中でかなりの部分を占めている胆石を混成石とした。この種の胆石は、コレステロール系石と黒色石、及びコレステロール系石とビリルビン系石とからなる、2種の混成石に細分され、前者のみられる頻度が圧倒的に高かった。

5) 頻度の少ない胆石を、その他の胆石とした。50

%以上脂肪酸を含有する胆石を脂肪酸カルシウム石としたが、灰白色、ロウ様の光沢と感触を持ち、不正形の層状構造が特徴である。

6) 肝内結石を化学的に分析し、コレステロールをかなり多量に含有する胆石が存在することを明らかにし、異型コレステロール石と命名した。この胆石は、ビリルビン量が15%以上で、茶褐色、層状の剖面構造と、不明瞭な放射状の剖面構造を有する点で、胆嚢内で形成されるコレステロール系石とは明らかに異なったものである。

7) 無機石は、多量の炭酸カルシウムを含有し、しかも、表面、剖面の色調が黒色を示さないものとした。組成的には黒色石Ⅳ型と明確に区別し得ない胆石もあった。

分類不能石として、以上の何れの胆石群にも属さない胆石を取り扱うことにした。

稿を終るに当たり、御指導と御校閲を賜った日笠頼則教授、並びに終始御指導を戴いた故長瀬正夫博士、及び谷村 弘博士に深く感謝の意を表す。

なお、本研究の一部は、昭和53年度文部省科学研究費No. 244050の補助によるものである。

本論文の要旨は、第66回日本消化器病学会総会(東京, 1980)、及び第22回日本消化器病学会秋季大会(鹿児島, 1980)に於いて発表した。

参 考 文 献

- 1) Admirand WH, Small DM: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* **47**: 1043-1052, 1968.
- 2) Anderson WAD, Kissane JM: *Pathology*. Vol. II, 7th Ed. 1444-1449, CV Mosby, St. Louis, 1977.
- 3) Aschoff L, Bacmeister A: *Die Cholelithiasis*. Verlag von Gustav Fisher, Jena, 1909.
- 4) Barrett-Connor E: Cholelithiasis in sickle cell anemia. *Am J Med* **45**: 889-898, 1968.
- 5) Been JM, Bills PM, et al: Microstructure of gallstones. *Gastroenterology* **76**: 548-555, 1979.
- 6) Bills PM, Lewis D: A structural study of gallstones. *Gut* **16**: 630-637, 1975.
- 7) Bochs HL: *Gastroenterology*. Vol. III, 3rd Ed. 754-759, WB Saunders, Philadelphia, 1976.
- 8) Bogren H: The composition and structure of human gall stones. *Acta Radiol Suppl* **226**: 1-75, 1964.
- 9) Bouchier IAD: Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* **10**: 705-710, 1969.
- 10) Chen JS, Ho KJ, et al: Biliary composition and excretion in Chinese and its relationship to

- cholelithiasis. 1. Gross appearance and chemical composition of gallstones. *J Formosan Med Assoc* **78**: 661-669, 1979.
- 11) Chihara G, Kobayashi E, et al: Medical and biochemical application of infrared absorption spectra IV. Studies on gall stones by infrared spectra and their new classification. *Chem Pharm Bull* **8**: 771-777, 1960.
 - 12) Danzinger RG, Hofmann AF, et al: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Eng J Med* **286**: 1-8, 1972.
 - 13) Edwards JD, Adams WD, et al: Infrared spectrums of human gallstones. *AM J Clin Path* **29**: 236-238, 1958.
 - 14) Flye MW, Silver D: Biliary tract disorders and sickle cell disease. *Surgery* **72**: 361-367, 1972.
 - 15) Goodhart GL, Levison ME, et al: Pigment vs cholesterol cholelithiasis. Bacteriology of gall-bladder stone, bile and tissue correlated with biliary lipid analysis. *Dig Dis* **23**: 877-882, 1978.
 - 16) 端野博康, 杉田太一, 他: 胆石中に含まれる微量金属元素のX線マイクロアナライザーによる分析的研究. *日外宝* **44**: 21-50, 1975.
 - 17) Hikasa Y, Matsuda S, et al: Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones (II). *Arch Jpn Chir* **34**: 1430-1461, 1965.
 - 18) Hikasa Y, Matsuda S, et al: Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones (III). *Arch Jpn Chir* **38**: 107-124, 1969.
 - 19) 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* **2805**: 13-20, 1978.
 - 20) Hikasa Y, Nagase M, et al: Epidemiology and etiology of gallstones. *Arch Jpn Chir* **49**: 555-571, 1980.
 - 21) 平山藤彦: 黒色胆石に関する研究. *福岡医誌* **52**: 841-853, 1961.
 - 22) Holt PF, Tárnoky AL: The analysis of calculi using microchemical methods. *J Clin Path* **6**: 114-117, 1953.
 - 23) Holtzbach RT, March M, et al: Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest* **52**: 1467-1479, 1973.
 - 24) 飯塚益生, 丸山 洋, 他: 遺伝性球状赤血球症に合併した胆石症の1例. *診断と治療* **66**: 1058-1062, 1978.
 - 25) 石川 宏, 田島芳雄, 他: 遺伝性球状赤血球症に合併する胆石症. *臨床成人病* **2**: 1495-1499, 1972.
 - 26) 鎌田壽夫: 肝臓 HMG-CoA 還元酵素活性とコレステロール胆石の形成および溶解との相関に関する実験的研究. *日外宝* **49**: 477-495, 1980.
 - 27) 亀田治男, 千原呉郎, 他: 赤外線吸収スペクトルによる胆石の分析とその臨床的応用. *最新医学* **13**: 445-468, 1958.
 - 28) 亀田治男, 千葉一夫, 他: 溶血性貧血と胆石. *日*
本医事新報 **2167**: 22-26, 1965.
 - 29) 亀田治男: 胆石の分類. *胆と膵* **2**: 13-19, 1981.
 - 30) 笠原 洋, 田辺廣己, 他: 磁器様胆嚢. *日外宝* **46**: 757-763, 1977.
 - 31) Maki T: Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: Role of *E. coli*, β -glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann Surg* **164**: 90-100, 1966.
 - 32) 槇 哲夫, 佐藤丈夫: 胆石の臨床的分類. *治療* **48**: 1735-1740, 1966.
 - 33) 槇 哲夫: ビリルビン石灰石をめぐる. *日消会誌* **67**: 671-685, 1970.
 - 34) 牧野 勲, 篠崎堅次郎, 他: Ursodeoxycholic acid 長期投与による Cholesterol 胆石溶解例の検討. *日消会誌* **72**: 690-691, 1975.
 - 35) McCall IW, Desai P, et al: Cholelithiasis in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. *Am J Hematology* **3**: 15-21, 1979.
 - 36) 松本和則, 鈴木侑信, 他: 肝硬変と胆石の合併について. *日本臨床* **31**: 2957-2962, 1973.
 - 37) 三宅 博, 永光慎吾, 他: 黒色胆石に関する研究. *日新医学* **48**: 710-715, 1961.
 - 38) 三宅 博, 鍛塚登喜郎, 他: 日・米・中華三国に於ける胆石の化学的分析による比較研究. *福岡医誌* **54**: 781-826, 1963.
 - 39) 向原純雄, 谷村 弘, 他: 黒色胆石の成分分析とその分類について. *日消会誌* **77**: 555, 1980.
 - 40) 向原純雄, 谷村 弘, 他: 肝内結石症における胆石成分分析の意義について. 第22回日消会秋季大会講演予報集: 199 (鹿児島) 1980.
 - 41) 向原純雄: 胆石の化学的分析. 第1編: 胆石構成成分の抽出法と定量法に関する研究. *日外宝* **50**: 190-201, 1981.
 - 42) 村瀬允也, 蜂須賀喜多男, 他: 石灰胆汁と磁器様胆嚢. *外科* **33**: 395-402, 1971.
 - 43) 永光慎吾: 胆石の組織化学的研究一特に蛋白質を中心として一. *日外会誌* **57**: 1542-1547, 1956.
 - 44) 長瀬正夫, 塩田隆三, 他: コレステロール系胆石の成因. *最新医学* **30**: 926-935, 1975.
 - 45) 長瀬正夫, 谷村 弘, 他: 胆石手術症例3,387例の集計結果, 特に黒色胆石について. *外科治療* **40**: 129-134, 1979.
 - 46) 中嶋久裕: 胆石の化学的分析. 第3報コレステリン系胆石の分析結果について. *弘前医学* **11**: 345-356, 1960.
 - 47) 中村 保: 胆石生成機序に関する実験的研究. 特に脂肪酸石灰石の生成機序に就て. *福岡医誌* **43**: 289-301, 1952.
 - 48) Nakayama F: Quantitative microanalysis of gallstones. *J Lab Clin Med* **72**: 602-611, 1968.
 - 49) 中山文夫: 胆石症の成因と手術適応. *消化器外科* **3**: 141-148, 1980.
 - 50) Nicholas P, Rinaudo PA, et al: Increased incidence of cholelithiasis in Laënnec's cirrhosis. *Gastroenterology* **63**: 112-121, 1972.

- 51) 新妻伸二, 手島栄三郎, 他: 石灰胆汁の4例と磁器様胆嚢の2例. 臨床放射線 **11**: 869-882, 1966.
- 52) Nishimura M: Über die chemische Zusammensetzung der Gallensteine. J Biochem (Tokyo) **28**: 265-292, 1938.
- 53) 西村正也: 胆石の構造と分類論. 臨床外科 **3**: 145-151, 1948.
- 54) 野間元繁人: 邦人胆石の構造に関する顕微鏡的研究. 医学研究 **18**: 415-426, 1944.
- 55) Ocsner SF, Carrera GM: Calcification of the gallbladder. ("Porcelain gallbladder") Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med **89**: 847-853, 1963.
- 56) Peel AAF: Chemische Untersuchungen über Gallensteine und Galle und ihre Bedeutung für die Frage der Cholelithiasis. Z f Physiol Chemie **167**: 250-284, 1927.
- 57) Perrine RP: Cholelithiasis in sickle cell anemia in a Caucasian population. Am J Med **54**: 327-332, 1973.
- 58) Plemister DB, Rewbridge AG, et al: Calcium carbonate gall-stones and calcification of the gallbladder following cystic-duct obstruction. Ann Surg **94**: 493-516, 1931.
- 59) Plemister DB, Day L, et al: Calcium carbonate gall-stones and their experimental production. Ann Surg **96**: 595-614, 1932.
- 60) Plemister DB, Aronsohn HG, et al: Variation in the cholesterol, bile pigment and calcium salts contents of gallstones formed in gallbladder and in bile ducts with the degree of associated obstruction. Ann Surg **109**: 161-186, 1939.
- 61) Sanjo T: Biochemical and histochemical study on fatty acid-calcium gallstones. Tohoku J exp Med **161**: 237-249, 1970.
- 62) 佐藤丈夫: 胆石の化学的分析. 第1報: 胆石成分の定量に関する基礎実験. 弘前医学 **12**: 695-706, 1961.
- 63) 佐藤丈夫: 胆石の化学的分析. 第2報: ビリルビン系胆石の分析結果について. 弘前医学 **12**: 707-715, 1961.
- 64) 瀬戸山元一, 谷村 弘, 他: 胆石の微細構造に関する研究 (II) いわゆる黒色石について. 日消会誌 **74**: 980, 1977.
- 65) Soloway RD, Trotman BW, et al: Pigment gallstones. Gastroenterology **72**: 167-182, 1977.
- 66) Sutor DJ, Wooley SE: A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. Gut **12**: 55-64, 1971.
- 67) Suzuki N: On black pigment of gallstones with special reference to difference from melanins. Tohoku J exp Med **85**: 238-247, 1965.
- 68) Suzuki N: On bilirubin-metal complex compounds in relation to black pigments of gallstones. Tohoku J exp Med **90**: 195-205, 1966.
- 69) 鈴木範美: 肝・胆道系に生成される黒色素素について. 東北医誌 **75**: 141-145, 1967.
- 70) Suzuki N, Nakamura Y, et al: On metal elements in pure pigment gallstones. Tohoku J exp Med **116**: 233-240, 1975.
- 71) Suzuki N, Nakamura Y, et al: Infrared absorption spectroscopy of pure pigment gallstones. Tohoku J exp Med **116**: 259-265, 1975.
- 72) 鈴木範美, 佐藤寿雄: Ⅹ純色素石の臨床. 現代外科学大系年刊追補 **1979-C**: 151-171, 中山書店 (東京), 1979.
- 73) 谷村 弘, 塩田隆三, 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.
- 74) 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.
- 75) Tanimura H, Shioda R, et al: Initiating factors in formation of cholesterol gallstones. Arch Jpn Chir **47**: 427-445, 1978.
- 76) Weiner PL, Lawson TL: Porcelain gallbladder. Am J Gastroent **64**: 224-227, 1975.
- 77) Woisewitz U, Schroebler S: On the chemistry of 'black' pigment stones from the gallbladder. Clin Chim Acta **89**: 1-12, 1978.
- 78) Woisewitz U, Wolpers C, et al: Röntgennegative Pigmentgallensteine. Leber Magen Darm **8**: 353-360, 1978.
- 79) 湯田 伝: 胆石の重金属の意義. 医学研究 **23**: 1434-1449, 1953.