

回腸バイパス術後の胆石発生に関する実験的研究

第3編：食餌性因子の意義について

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

小 林 展 章

〔原稿受付：昭和55年1月10日〕

Experimental Studies on Gallstone Formation after Partial Ileal Bypass Operation

(III) Effects of Diets on Lithogenicity of Bile after Partial Ileal Bypass in Hamsters

NOBUAKI KOBAYASHI

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

In the viewpoint of cholesterol gallstone formation, the effects of lithogenic diet (containing 60% glucose and 10% butter fat) and 2% cholesterol-added chow diet on the lithogenicity of bile after partial ileal bypass operation were examined in hamsters, and the following results were obtained.

1) The animals fed with lithogenic diet for 6 weeks had high biliary secretion of cholesterol, and the ratio of bile acids to cholesterol (B/C ratio) decreased. In bile acid composition, chenodeoxycholic acid (CDCA) increased while cholic acid (CA) and deoxycholic acid (DCA) decreased. Cholesterol gallstones were formed in forty percent of these animals, which showed lower value of B/C ratio.

2) The animals fed with lithogenic diet for 6 weeks after the partial ileal bypass operation formed no cholesterol gallstones. They showed lower biliary secretion of cholesterol and higher B/C ratio almost same as control group in contrast to the non-operated group. The secretion of DCA and CA increased while CDCA decreased, but the ratio of CA was lower than control group.

Key words : Partial ileal bypass operation, Lithogenic diet, Cholesterol-added diet, Biliary lipids, Gallstone formation.

索引語：回腸バイパス術，胆石形成食，コレステロール添加食，胆汁脂質，胆石発生。

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

3) In the animals fed with cholesterol-added diet for 6 weeks, serum cholesterol level increased remarkably. Both biliary secretion of bile acids and cholesterol increased, but B/C ratio and bile acid composition did not change. Cholesterol gallstone was not formed in this group.

4) In the animals fed with cholesterol-added diet for 6 weeks after the partial ileal bypass operation, serum cholesterol level was lower than in control group. The biliary secretion of bile acids and cholesterol showed lower levels and B/C ratio was higher than in non-operated group. DCA increased while CDCA and CA decreased. Cholesterol gallstone was not formed in this group too.

It was concluded that the partial ileal bypass did not induce postoperative cholesterol gallstone formation.

結 言

小腸の遠位3分の1を迂回させる Partial ileal bypass術⁵⁾は、胆汁のコレステロール胆石易形成性を高めるか否か、について著者はこれまで、イヌおよびハムスターに Partial ileal bypass 術を施行し、術後の胆石発生の有無、胆汁脂質組成、胆汁酸組成の変化について検討し報告してきた^{26), 27)}。

イヌにおける実験成績では、術後8カ月までの追跡で、Partial ileal bypass 術後に、胆汁脂質の中、胆汁酸とくにコール酸の減少が特徴的で、胆汁のコレステロール胆石易形成性を示す胆汁酸+リン脂質/コレステロール比²⁴⁾が減少したが、胆汁中のコレステロール値が低いイヌでは胆石の形成はみられなかった²⁶⁾。

胆汁脂質組成がイヌよりもヒトのそれに近いハムスターにおける実験成績では、Partial ileal bypass 術後に糞便中への胆汁酸とステロールの排泄量が増加し、Washout 法でしらべた胆汁酸の肝における合成量が有意に増加した。しかし、胆汁酸のプールサイズは減少せず、胆汁酸およびコレステロールの胆汁中への分泌量も変化を示さなかった。総胆汁酸量は変らなかったが、胆汁酸の組成比は術後著明に変化し、デオキシコール酸が増加し、コール酸とケノデオキシコール酸は減少した。胆汁酸、コレステロール、リン脂質の組成比 (Molar ratio) にも変化をきたさず、胆汁酸+リン脂質/コレステロール比も減少せず、術後3カ月までの追跡では、ハムスターにおいてもまたコレステロール胆石の形成はみられなかった²⁷⁾。

一方、ヒトにおける回腸切除術後や回腸炎の合併症

として、胆石の発生頻度が自然発生率の数倍も高いことがいわれてきたが^{51), 11), 21), 23), 25)}、胆汁酸の吸収障害からくる腸肝循環障害という点で、ヒトにおける Partial ileal bypass 術後にも同様にコレステロール胆石の発生する可能性が示唆される⁸⁾。

他方、実験動物としてのハムスターにおいては、コレステロール胆石形成食餌で飼育すると、容易に、而も高率にコレステロール胆石を発生することが知られているので⁴⁰⁾、もし、Partial ileal bypass 術後に胆石が発生するとすれば、この手術の他に何かの因子、例えば食餌性の因子などの関与があるのかもしれないと考えられる。

そこで、著者は、Partial ileal bypass 術に加えて食餌性因子の影響を追求するため、Partial ileal bypass 術後にコレステロール胆石形成食餌あるいは2%コレステロール添加食餌で実験動物を飼育し、胆石発生の有無と胆汁脂質におよぼす影響について検討した。

実験材料並びに方法

試験として、体重120~150gの雄ゴールデンハムスター (以下ハムスター) (静岡県実験動物農業協同組合) を用いた。搬入されたハムスターはステンレス製金網底の個別ケージ内に収容し、完全空気調整下に室温26°C、湿度60%に維持し、照明は午前9時から午後6時までとした。

Partial ileal bypass 術に加えて、食餌性因子の影響をみるために、実験食餌として、ハムスターにコレステロール胆石を形成させうる、グルコースと動物性

Table 1 Composition of experimental diets.

Lithogenic diet ⁽⁴⁰⁾		Chow diet ⁽³⁹⁾	
Glucose	60%	Wheat & Corn	59.3%
Casein	20	Crude casein	22.6
Butter fat	10	Vegetable oil	6.4
Cellulose	3.5	Cellulose	4.5
Vitamins	1.5	Vitamins	0.4
Minerals	5.0	Minerals	6.8

Group	No. of animals	←4 weeks→	←6 weeks→
I	3	C	
II	10	C	L
		Operation	
III	7	C	L
IV	5	C	A
		Operation	
V	5	C	A

C : Chow diet

L : Lithogenic diet

A : 2 % cholesterol-added diet

Operation : Partial ileal bypass operation

Fig. 1 Feeding schedule of various diets after partial ileal bypass.

脂肪を多量に含んだコレステロール胆石形成食餌（以下胆石形成食餌⁽⁴⁰⁾）あるいは、コレステロール負荷の目的で、一般市販固型食を粉末にしたものにコレステロールを2%の割合に添加した食餌（以下コレステロール添加食餌）を投与した。各実験食餌の組成はTable 1に示す。手術の有無と食餌の組合せにより、ハムスターを次の5群に別った。すなわち、第Ⅰ群：対照群として一般飼育用固型食餌（船橋農場・千葉）で飼育した3匹。第Ⅱ群：胆石形成食餌で6週間飼育した10匹。第Ⅲ群：Partial ileal bypass 術後4週間一般食餌で飼育した後、胆石形成食餌で6週間飼育した7匹。第Ⅳ群：コレステロール添加食餌で6週間飼育した5匹。第Ⅴ群：Partial ileal bypass 術後4週間一般食餌で飼育した後、コレステロール添加食餌で6週間飼育した5匹（Fig. 1）。

なお、各食餌は ad libitum に与え、飲料水は給水瓶による自然給水とした。また、Partial ileal bypass 術後および各実験食餌投与後の体重変化とその間の糞便の性状を観察した。

各群のハムスターをネンブタール®（Pentobarbital sodium, アボットラボラトリーズ, USA）50mg/kg 体重による腹腔内麻酔下を開腹し、胆石発生の有無を観察し、同時に肝胆汁を採取してその脂質成分について分析した。さらに右心房穿刺にて採血し、血清コレステロール値を測定した。

1) Partial ileal bypass 術の手術手技

ネンブタール® 腹腔内麻酔下にて下腹部正中切開にて開腹し、回盲部より腸間膜附着部で計測して10cm 口

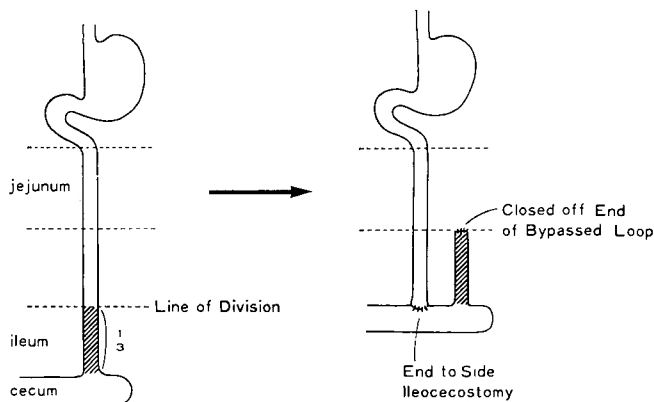


Fig. 2 Diagram of partial ileal bypass operation.

側で小腸を切断し、遠位切断端を閉鎖の上、近位切断端を盲腸根部に端側に吻合した⁸⁾。予備実験で、用いた体重120~150gのハムスターの小腸の長さはいずれもほぼ30cmであったので、10cmをもって全小腸の長さの3分の1とした (Fig. 2)。

2) 肝胆汁採取

肝胆汁の採取は既報²⁷⁾の方法に従い、胆嚢管結紮後総胆管に外径 0.61mm 内径 0.28mm のポリエチレンチューブ (Intramedic®, PE-10, Clay Adams, USA) を肝側へ 1cm 挿入し結紮固定の上、閉腹して完全外胆汁瘻とし、自然滴下で60分間にわたり胆汁を採取し

た。

3) 胆汁脂質の分析

胆汁中脂質の分析は既報の^{26), 27)}方法に従い、コレステロールを塩化第二鉄法で^{22), 47)}で測定し、胆汁酸を3% QF-1 充填カラムを用いたガスクロマトグラフィー⁴⁴⁾で測定した。正常ハムスターの胆汁中の主な胆汁酸はデオキシコール酸 (以下 DCA), ケノデオキシコール酸 (以下 CDCA), コール酸 (以下 CA) であったが、リトコール酸 (以下 LCA) も少量認められたので、これら4者の合計から総胆汁酸量を求めた。

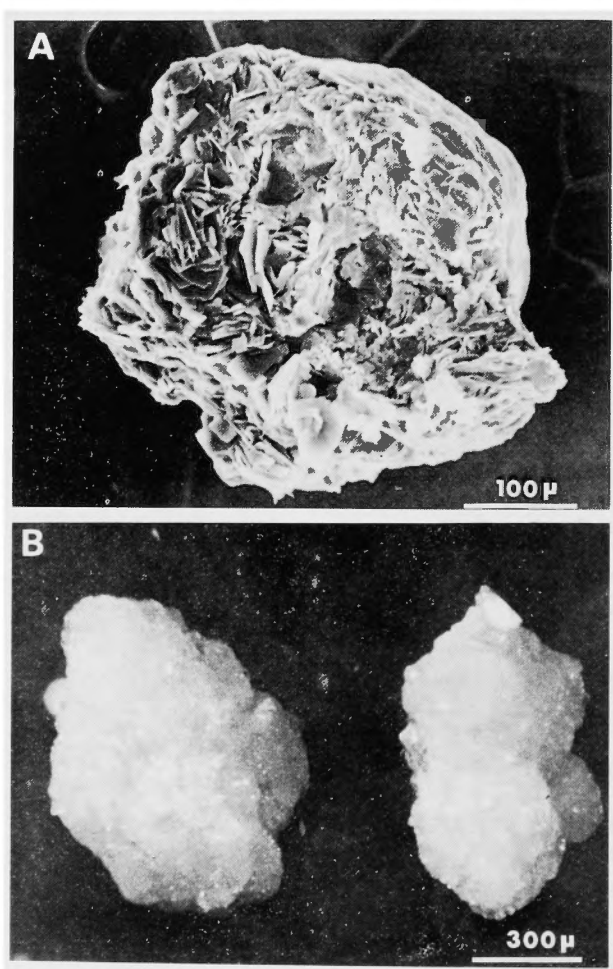


Fig. 3 Cholesterol gallstone produced in the gallbladder of a hamster fed with lithogenic diet (group II).

(A : Scanning electron micrograph.
B : Stereophotomicrograph.)

Table 2 Effects of lithogenic diet and 2% cholesterol-added chow diet on biliary secretion of total bile acids and cholesterol, and on the ratio of bile acids to cholesterol, with and without partial ileal bypass operation in hamsters.

Group	I	II	III	IV	V
Diet	Chow diet	Lithogenic diet	Partial ileal bypass + Lithogenic diet	2% chol.-added diet	Partial ileal bypass + 2% chol.-added diet
No. of animals	3	7	6	5	4
Bile flow (ml/hour)	0.34 ± 0.07 ^{a)}	0.49 ± 0.07	0.57 ± 0.11	0.39 ± 0.08	0.40 ± 0.04
Total bile acids (μmol/hour)	4.21 ± 0.69	4.63 ± 1.28	6.26 ± 1.90	5.27 ± 0.92	4.00 ± 0.77
Cholesterol (μmol/hour)	0.21 ± 0.03	0.35 ± 0.13	0.23 ± 0.05	0.35 ± 0.13	0.14 ± 0.04
Total bile acids / Cholesterol	19.9 ± 4.4	14.0 ± 3.9	27.7 ± 6.4	17.7 ± 9.0	29.3 ± 4.5

a) : Mean ± S.D.

4) 血清コレステロールの測定

採血後直ちに血清分離を行い、酵素法にて血清総コレステロールおよびエステルコレステロールを測定した（測定試薬、コレステロール C-AR II, 和光純薬工業, 東京）。

実験成績

1) 胆石の発生

コレステロール胆石の発生は、非手術—胆石形成食餌投与のⅡ群のみにみられ、10匹中4匹（40%）に認められた（Fig.3）。他の全ての群（Ⅰ, Ⅲ～Ⅴ群）ではコレステロール胆石の発生は全く認められなかった。

2) 体重変化と糞便の性状

一般食餌投与のⅠ群では、体重変化は殆んどみられなかった。Ⅱ群では、胆石形成食餌投与6週目の体重は、投与前体重の平均97.3%でほとんど減少しなかった。Partial ileal bypass 術を行ったⅢ群では、胆石形成食餌投与開始時の術後4週目には、術前に比べ平均82%に減少していたが、胆石形成食餌投与6週後は投与開始時体重の平均97.3%と、胆石形成食餌投与中の体重変化はなかった。コレステロール添加食餌投与のⅣ群では、投与6週後に投与前体重の平均96.1%とほとんど変らなかった。Partial ileal bypass 術を施行したⅤ群では、コレステロール添加食餌開始時の術後4週目には術前体重に比べ平均72%に減少していた

が、コレステロール添加食餌投与開始後6週目の体重は開始時体重の平均101.7%であった。すなわち、各群とも食餌摂取量は1日平均約8gで、実験食餌投与中の体重変化の差異はほとんどなかったといえる。

一方、Partial ileal bypass 術を施行したⅢ, Ⅴ群では、術後4週間の間終始下痢は伴わなかった。バター脂10%を含む胆石形成食餌投与のⅡ, Ⅲ群では、一部のものと投与中に脂肪性糞便の排出がみられたが、両群のいずれも、脱毛、脱肛の如き必須脂肪酸欠乏を疑わせる症状を呈したものはみられなかった。コレステロール添加食餌で飼育したⅣ, Ⅴ群は、Ⅰ群と比べ、糞塊が大きめであり、その肝重量はⅣ群のものがⅤ群に比べ約2倍に腫大し、その肉眼的所見は白色肝を呈していた。

3) 胆汁中脂質の分泌量の変化

Partial ileal bypass 術後、胆汁中への胆汁酸とコレステロールの分泌に対する各食餌の影響を手術の有無によって検討した結果を Table 2 に示す。

i) 胆石形成食餌投与群についてみると、40%にコレステロール胆石を発生したⅡ群のうち7匹の成績では、対照のⅠ群と比べ、胆汁酸分泌量は変らなかったが、コレステロール分泌量が約50%増加し、その結果、胆石易形成性を示す指標の1つである胆汁酸/コレステロール比¹³⁾（以下 B/C比）が平均でⅠ群の19.9に対し、14.0と減少した。とくにコレステロール胆石を発生した4匹の平均では B/C 比が11.6と低い値を

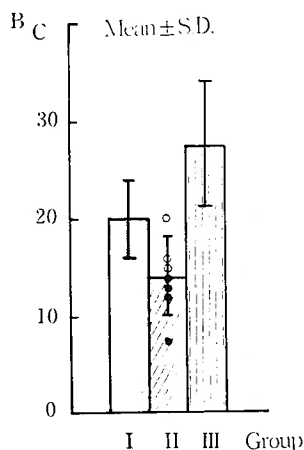


Fig. 4 Changes of the ratio of bile acids to cholesterol of bile from hamsters fed with lithogenic diet with and without partial ileal bypass.

(●: Animals with cholesterol gallstones, ○: Animals without cholesterol gallstone.)

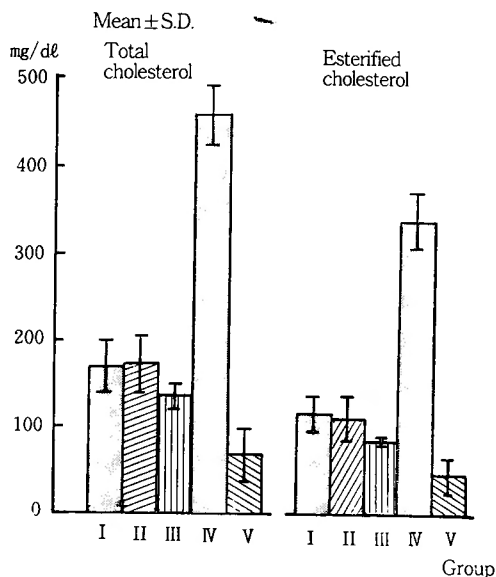


Fig. 5 Serum cholesterol levels of hamsters fed with lithogenic diet and 2% cholesterol-added diet with and without partial ileal bypass. (I: Chow diet, II: Lithogenic diet, III: Partial ileal bypass + Lithogenic diet, IV: 2% cholesterol-added diet, V: Partial ileal bypass + 2% cholesterol-added diet.)

Table 3 Effects of lithogenic diet and 2% cholesterol-added chow diet on biliary secretion of each bile acid and the percentage distribution in the total bile acids, with and without partial ileal bypass operation in hamsters.

Group	I	II	III	IV	V
Diet	Chow diet	Lithogenic diet	Partial ileal bypass + Lithogenic diet	2% chol.-added diet	Partial ileal bypass + 2% chol.-added diet
No. of animals	3	7	6	5	4
Lithocholic acid ($\mu\text{mol}/\text{hour}$)	$0.15 \pm 0.05^a)$	0.33 ± 0.12	0.28 ± 0.13	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03
(%)	(3.2 ± 1.3)	(7.4 ± 3.0)	(4.8 ± 2.3)	(2.6 ± 0.3)	(3.7 ± 0.4^c)
Deoxycholic acid ($\mu\text{mol}/\text{hour}$)	0.77 ± 0.30	0.43 ± 0.13	$2.73 \pm 0.88^b)$	0.70 ± 0.11	$2.17 \pm 0.52^c)$
(%)	(16.6 ± 7.6)	(9.7 ± 3.8)	(44.2 ± 10.7^b)	(13.4 ± 2.1)	(54.4 ± 7.4^c)
Chenodeoxycholic acid ($\mu\text{mol}/\text{hour}$)	1.14 ± 0.23	2.91 ± 1.00	$0.95 \pm 0.63^b)$	1.45 ± 0.22	$0.39 \pm 0.24^c)$
(%)	(29.4 ± 5.4)	(62.1 ± 5.9)	(14.8 ± 8.3^b)	(27.7 ± 1.1)	(9.4 ± 4.5^c)
Cholic acid ($\mu\text{mol}/\text{hour}$)	1.91 ± 0.74	0.97 ± 0.43	$2.30 \pm 0.98^b)$	2.98 ± 0.62	$1.29 \pm 0.29^c)$
(%)	(50.8 ± 12.7)	(20.8 ± 6.6)	(36.2 ± 8.5^b)	(56.3 ± 2.8)	(32.4 ± 5.2^c)

a) : Mean $\pm$ S.D.

b) : Statistically significant ($p < 0.05$) against Group II.

c) : Statistically significant ($p < 0.05$) against Group IV.

示した (Fig. 4)。これに対して Partial ileal bypass 術を施行したⅢ群のうち6匹の成績では、Ⅰ群と比べコレステロール分泌量が低値、胆汁酸分泌量が高値を示し、B/C 比はために上昇し、Ⅰ群と同様の値を示した。

胆汁酸組成の変化は Table 3 に示す如くである。Ⅱ群では CDCA の分泌がⅠ群に比べて2倍以上に増加し、その割合は総胆汁酸量の60%以上を占めたが、DCA, CA は夫々半量近くまで減少した。Ⅲ群ではⅡ群に比べて CDCA は著明に減少し、DCA, CA は増加した。その結果、Ⅲ群では CDCA, CA はⅠ群とほぼ等しい分泌量を示し、DCA は著明な高値を示したが、組成比では CDCA, CA ともⅠ群よりも低値を示した。

ii) 次にコレステロール添加食餌投与群についてみると、Ⅳ群の胆汁酸およびコレステロールの胆汁中への分泌はⅠ群に比べてともに高値を示したが、B/C 比はほとんど変らなかった。Partial ileal bypass 術を施行したⅤ群のうち4匹の成績では、非手術のⅣ群よりも胆汁酸およびコレステロールの分泌がともに低値を示し、B/C比は高い値を示した (Table 2)。

胆汁酸組成の変化についてみると、Ⅳ群ではⅠ群より CA 分泌がやや高い値を示したが、組成比でみると各胆汁酸ともⅣ群はⅠ群と差がなかった。これに対してⅤ群では分泌量、組成比とも CDCA, CA の減少がみられ、DCA は著明に増加した (Table 3)。

4) 血清コレステロール値の変化

各群の血清コレステロールの値を Fig. 5 に示す。Ⅱ群の血清総コレステロール (171.8mg/dl) およびエステルコレステロール (110.3 mg/dl) の値はⅠ群 (167.8mg/dl, 115.8mg/dl) と変らなかったが、Ⅲ群 (136.2mg/dl, 84.0mg/dl) はⅡ群に比べ両者とも低値を示した。

一方、Ⅳ群はⅠ群に比べ血清総コレステロール (460.1mg/dl)、エステルコレステロール (341.3mg/dl) とも極めて高い値を示した。これに対し Partial ileal bypass 術を行ったⅤ群はⅣ群と比べ両者ともⅠ群よりもなお低い値 (68.2mg/dl, 45.7mg/dl) を示した。

考 按

回腸切除術後には、胆石の発生頻度が自然発生率 (8~12%) より数倍も高い 24.5~34%にみられ^{1),11),21),23),25)}、その原因は、胆汁酸の主たる吸収部位であ

る回腸^{18),28),36)}を喪失するために、胆汁酸の吸収障害から胆汁酸の腸肝循環障害が生じ、そのため胆汁中脂質組成が変化して胆石が生じやすくなるものと考えられてきた^{1),11),15),20),21),23),25),29),35)}。

また、高コレステロール血症患者に対する外科治療の目的で行われる小腸の遠位3分の1を迂回させる Partial ileal bypass 術⁵⁾後にも、腸内容が回腸を迂回することで、胆汁酸の吸収障害から腸肝循環障害によって⁶⁾、同様に、コレステロール胆石が発生しやすくなることが推測される⁸⁾。しかし、臨床の実際には、Partial ileal bypass 術後最高10年間の追跡調査で101例中術後性の胆石発生はわずか1例にみられたにすぎなかったとの報告がある⁶⁾。著者は、はたして Partial ileal bypass 術後にも胆石が発生しやすいのか否か、胆汁の胆石易形成性 (Lithogenecity) が高まるのか否か、についてこれまでイヌとハムスターにおいて検討してきた^{26),27)}。

その結果、いずれの実験動物においても Partial ileal bypass 術後に胆石発生を認めることはできなかった。胆汁脂質の組成変化については、イヌにおいては、術後、胆汁中の総胆汁酸 (とくにコール酸) が減少し、そのため胆石易形成性を表わす指標の1つである胆汁酸+リン脂質/コレステロール比²⁴⁾が減少し、胆汁の胆石易形成性が高まる方向に変化するといえるが、イヌは本来胆汁中のコレステロール濃度が低く²⁵⁾、自然発生的にもコレステロール胆石を生じにくいこともあって³⁰⁾、胆石発生に至らなかったと考えられた²⁶⁾。また、胆汁組成がヒトに近いと考えられる^{3),45)}ハムスターにおける成績では、一般市販固型食で飼育した結果、Partial ileal bypass 術後3ヶ月間の経過観察で、術後、糞便中への胆汁酸およびコレステロールの排泄が増加した。Washout 法で測定した胆汁酸のプールサイズは減少せず、胆汁中の胆汁酸、コレステロール、リン脂質の濃度および相対比 (Molar ratio) にも有意な変化はみられず、胆汁酸+リン脂質/コレステロール比も減少するに至らなかった。胆汁酸組成では、CA, CDCA は減少し、DCA が増加して、グリシン抱合型とタウリン抱合型胆汁酸の比 (G/T 比) の上昇がうかがえた。こうした変化は、少なくとも Washout 法では肝における胆汁酸の合成が亢進している事実や、二次胆汁酸である DCA が残存小腸および大腸から大量に再吸収されて胆汁酸プールに加わった結果と考えられた。言い換えれば、胆汁酸の喪失量増加に対して胆汁酸の腸肝循環への代償機転が働き、

その結果 Partial ileal bypass 術後に胆汁脂質の組成比は変化せず、ハムスターにおいてもコレステロール胆石の発生をみることはできなかった²⁷⁾。さらに回腸 bypass 術後9カ月目の臨床例の検索では、胆石は発見されず、胆汁中の胆汁酸、コレステロール、リン脂質の相対比 (Molar ratio) が対照患者との間に差がみられず、胆汁酸組成比では CA, CDCA の低値と DCA の高値がみられた。この胆汁脂質の変化は、ハムスターにおける成績と極めてよく似ていた²⁷⁾。

このような結果から、もしも Partial ileal bypass 術後に胆石が発生するとすれば、手術に重ねて、何か他の因子の関与が、加わらなければならない。そこで今回は、ハムスターが食餌性に容易にかつ高率にコレステロール胆石を発生しうること⁴⁰⁾に着目し、Partial ileal bypass 術後に胆石形成食餌あるいはコレステロール添加食餌をハムスターに投与し、それがコレステロール胆石形成の有無と胆汁脂質におよぼす影響とを検討した。

共同研究者の1人である谷村は、ハムスターを高グルコース、高動物性脂肪の食餌 (Table 1) で飼育し、4週後には80~90%の動物に純コレステロール胆石を生じせしめることに成功した⁴⁰⁾。これは肝の HMGCoA Reductase 活性を高め、肝におけるコレステロール合成を亢進させた結果、胆汁へのコレステロール分泌が増加したことによることも判明している⁴²⁾。今回6週間にわたり、その胆石形成食餌で飼育した非手術のⅡ群では40%の割合にコレステロール胆石の発生をみた (Fig. 3)。この発生率の差は、一般に体重60gから実験を開始すると80%以上に胆石が発生するのに反し、今回使用したハムスターが、体重120~150gと大きかったためと思われる。胆汁中への胆汁酸の分泌に減少はみられなかったが、コレステロールの分泌が増加し、その結果 B/C 比が減少し (Table 2)、胆石易形成性が高まったものと思われる。而も同Ⅱ群内でも胆石を発生したもので B/C 比がより低い値を示した (Fig. 4)。また胆汁酸組成では CDCA の増加と CA, DCA の減少がみられた (Table 3)。Ginsbergら¹⁷⁾はわれわれと同じ食餌でハムスター (30~50g) を6週間飼育し、11匹中7匹・64%にコレステロール胆石の発生をみたとしている。その時の胆汁酸の変化として CDCA が増加し、CA が減少していたとし、彼はこの CDCA と CA の Shift が胆石の成因と関係があるとのべている。

これに対して Partial ileal bypass 術後にこの胆

石形成食餌で6週間飼育したⅢ群では、コレステロール胆石の発生は全くみられず、非手術のⅡ群に比べてコレステロール分泌は減少し、胆汁酸分泌が軽度増加して B/C 比が上昇し、対照と同様の値を示した (Table 2)。胆汁酸組成では、Ⅲ群と比べて CDCA の減少と CA の増加、DCA の増加がみられ、Ⅱ群における CDCA と CA の Shift を元に戻すように思われるが、対照のⅠ群と比べると DCA の増加、CDCA, CA の減少となってあらわれ (Table 3)、既報²⁷⁾の一般食餌のみの実験結果にみられる Partial ileal bypass の影響がうまく表面に出たといえる。この胆石形成食餌投与と実験の成績からみる限り、Partial ileal bypass に加え胆石形成食餌の負荷にもかかわらず全く胆石が発生せず、B/C 比が手術群の方が非手術群よりも対照群に近いことから (Table 2)、Partial ileal bypass 術後はむしろコレステロール胆石が発生しにくい状態にあるといえる。

次にコレステロール添加食餌投与の影響について検討した。ハムスターは食餌中のコレステロール負荷や糖負荷後の肝含有コレステロールが最も高く⁴¹⁾、ウサギ、ラット、モルモットなどよりも、体内コレステロール代謝の如何がもっともよくその成績に反映される点で^{2), 4)}、この種の実験には好都合な試獣といえる。また、コレステロール胆石を発生させるには、リスザル³²⁾やマウス⁴³⁾ではコレステロールの添加が必要であるけれども、ハムスターでは、その胆石発生に対する必要性については、Dam らによると、高グルコース、無脂肪食餌でハムスターを飼育し、高率にコレステロール胆石が発生したが¹²⁾、この食餌にコレステロールを1%の割合に添加するとコレステロール胆石の発生率は減少したと報告している¹⁴⁾。また、 α -デンプンと20%にバター脂を含む食餌で飼育したハムスターの50%にコレステロール胆石が発生したのに対し、この食餌に1%の割合でコレステロールを添加しても、コレステロール胆石の発生率は増加しなかったこと¹⁹⁾からも、1%コレステロール添加は、ハムスターにおけるコレステロール胆石発生を増進しないことを認めている⁴¹⁾。さらに今回の実験に先立って施行したハムスターを2%コレステロール添加の一般食餌で1週間飼育した実験成績⁴⁶⁾では、血清総コレステロール値が251.1mg/dl から316.1mg/dl に上昇し、肝1gあたりのコレステロール量が7.2mg から35.1mg に増加した。その際、胆汁中へのコレステロール分泌量が0.25 μ mol/時から0.31 μ mol/時に、総胆汁酸とリン脂

質の分泌も夫々 $4.6\mu\text{mol}/\text{時}$ から $5.6\mu\text{mol}/\text{時}$ へ, $0.82\mu\text{mol}/\text{時}$ から $1.02\mu\text{mol}/\text{時}$ へと増加していたが, 胆汁中各脂質の組成比 (Molar ratio) には有意な変化は生じなかった。

われわれと同様にハムスターを胆石形成実験モデルとして研究している Schoenfield ら^{10),34)}は, ハムスター (115~135 g) をコレステロールを 0.24% に含む一般食餌で 1 カ月間飼育したところ, 胆汁中コレステロールの Molar ratio が 4.4% から 6.8% に増加した¹⁰⁾。この点, さらに詳細に検討するため, 彼らは同じ食餌で 12 週間ハムスターを飼育したところ 50% の動物に, この食餌に Estrogen を添加すると 90% の動物に, コレステロール胆石の発生をみた。その際, 肝の HMGCoA Reductase 活性が低下し, 7α -コレステロール水酸化酵素活性は上昇し, 胆汁中コレステロールの Molar ratio は有意に上昇していた³⁴⁾。今回の 2% コレステロール添加食餌投与で 6 週間飼育した IV 群では, 胆汁中へのコレステロールおよび胆汁酸の分泌が対照群に比較して, いずれも増加していたが, B/C 比の上昇は認められず (Table 2), 単なるコレステロール添加のみではハムスターにおいてはコレステロール胆石の発生を招来せしめ得なかった。しかし, コレステロールの添加は, 肝におけるコレステロール含量の増加をきたすことから, HMGCoA Reductase 活性の低下からコレステロール生合成は抑制されても, 摂取された大量の外因性コレステロールの胆汁中への Overflow と, 7α -コレステロール水酸化酵素活性の亢進によるコレステロールから胆汁酸への転換量の増加の結果, 胆汁中への胆汁酸の増量となり, 結果として B/C 比は変化しなかったものといえよう。それ故胆汁酸組成については, コレステロール添加によって有意な変化は観察されないわけであろう (Table 3)。

これに対して, Partial ileal bypass 術後にコレステロール添加食餌で飼育した V 群では, IV 群と比較してコレステロール分泌が低下したのに対し, 胆汁酸分泌はほとんど変化せず, その結果として B/C は上昇し, 対照群よりも高い値を示した (Table 3)。すなわち, 肝へのコレステロール蓄積が認められなかった事実は, Partial ileal bypass 術による腸管のコレステロールの吸収面積の減少により, IV 群で認められたようなコレステロール添加の影響はすべて相殺され, 肝におけるコレステロール生合成がたとえ亢進していても, 胆汁中のコレステロール増加にまで及ぶほどに

は至らないことを示している。しかし, 胆汁酸組成は, CDCA, CA の減少と DCA の増加が認められ (Table 3), それは Partial ileal bypass 後に一般食餌のみで飼育した場合²⁷⁾とほぼ同様の変化であった。従って, Partial ileal bypass 術後にはたとえコレステロール添加食餌を負荷しても, それは胆汁のコレステロール胆石易形成性を高めることにはならないといえよう。

さらに IV 群では, 2% コレステロール添加により, 血清総コレステロール値が $460\text{mg}/\text{dl}$ と上昇し (Fig. 5), 高コレステロール血症状態を呈していた。しかし, Partial ileal bypass 術を施行した V 群では, 術後に, このような外因性コレステロール負荷を行っても血清コレステロール値は上昇しないばかりか, かえって対照群の一般食餌のみの場合よりもなお低値を示した (Fig. 5)。臨床的にも, 高コレステロール血症患者に対する Partial ileal bypass は血清コレステロール値を 30~40% 下げる効果が 9 年以上も持続することが認められている^{9),31)}ほか, イヌ³⁷⁾, ウサギ^{7),32)}, アカゲザル³⁸⁾などの動物においても動脈硬化をもたらすような変化を抑制する効果も明らかにされている。著者の成績は, ハムスターにおいても, コレステロール添加の際にも血清コレステロール値の上昇を抑制する効果は十分あるといえる。

以上これまでの一連の実験成績を要約すると, 以下の如くである。

小腸の遠位 3 分の 1 を迂回させる Partial ileal bypass 術を行うと, 胆汁酸の主たる吸収部位である回腸を腸内容が迂回することにより, 胆汁酸の吸収障害が起り, またコレステロールに対しても吸収面積減少の効果から, 糞便中への胆汁酸とステロールの排泄が増加し, 血清コレステロール値を低下させる。しかし, 肝における胆汁酸の合成が亢進することや, 残存小腸の拡張や回盲弁の喪失などから二次胆汁酸である DCA の再吸収が増加し, 胆汁酸プールに加わり, 胆汁酸プールサイズ保持の役割をはたし, プールサイズは減少しない。胆汁中胆汁酸は CDCA, CA の減少, DCA の増加と組成は変化するが, 総胆汁酸分泌は減少しない。肝におけるコレステロール合成亢進から胆汁中コレステロール分泌も減少せず, その結果胆汁中の胆汁酸, コレステロール, リン脂質の相対比 (Molar ratio) も変化せず, 胆汁のコレステロール胆石易形成性は高まらず, 術後にコレステロール胆石の形成もみられなかった。同様の胆汁脂質の変化が回腸

bypass 術後の臨床例にも認められた²⁷⁾。

一方, in vitro の成績で, 胆汁酸の中でも DCA がコレステロール溶存能がもっとも高いとされている¹⁶⁾ことから, DCA の増加はコレステロール胆石の発生促進には働かないといえよう。さらにコレステロール胆石形成食餌(内因性コレステロールを高めると考えられる)負荷やコレステロール添加食餌(外因性コレステロールを高める)負荷に際しても, なお Partial ileal bypass 術後には, 胆汁の胆石易形成性は高まらず, コレステロール胆石の形成は全くみられなかった。

これらの事実から, Partial ileal bypass 術は, 高コレステロール血症の治療には明らかに有効であることを立証するとともに, その際, 危惧されてきたコレステロール胆石発生の可能性はほとんどないと結論できる。

結 語

Partial ileal bypass 術は胆石を発生させるか否か, コレステロール胆石易形成性を高めるか否かにについて, 食餌性因子の関与を明らかにする目的で, ハムスターに Partial ileal bypass を施行し, 術後にコレステロール胆石形成食餌あるいは2%コレステロール添加一般食餌を投与して, 胆石形成の有無と胆汁中脂質組成について検討し, 以下の結論を得た。

1) コレステロール胆石形成食餌で6週間飼育した群のみに40%の割合にコレステロール胆石が発生した。同群では, 胆汁中へのコレステロール分泌が高まり, その結果 B/C 比が減少した。とくに胆石を発生した動物で B/C 比が低値を示した。胆汁酸組成では CDCA が増加し, CA, DCA が減少した。

2) Partial ileal bypass 術後に胆石形成食餌で6週間飼育した群では, コレステロール胆石の形成はみられなかった。非手術群に比べて, 胆汁中へのコレステロール分泌が減少し, B/C 比は上昇し, 対照と同様の値を示した。胆汁酸組成では, DCA, CA は増加し, CDCA は減少したが, 対照に比べると CA 比は低値を示した。

3) コレステロール添加食餌で6週間飼育した群では, 血清コレステロール値が著明に上昇した。胆汁中へのコレステロール, 胆汁酸の分泌はいずれも増加したが, B/C 比の値は対照と変わらず, コレステロール胆石は発生しなかった。胆汁酸組成も対照と比べ変化しなかった。

4) Partial ileal bypass 術後にコレステロール添加食餌で6週間飼育した群では, 血清コレステロール値は対照よりも低い値を示した。胆汁中へのコレステロールおよび胆汁酸の分泌は, 非手術群よりいずれも低い値を示し, B/C 比は上昇し, コレステロール胆石は発生しなかった。胆汁酸組成では, CA, CDCA は減少し, DCA が増加した。

以上の成績から, Partial ileal bypass 術は高コレステロール血症の治療には明らかに有効であることを立証し, その際, 危惧されてきたコレステロール胆石発生の可能性はほとんどないと結論できる。

この研究の一部は, 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65回日本消化器病学会総会(東京, 1979)において発表した。

稿を終るにあたり, 終始御指導頂き, 且つ御校閲を頂いた恩師日笠頼則教授, 並びに御指導頂いた室家大久博士, 谷村弘博士に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) Baker AL, Kaplan MM : Gallstone in inflammatory bowel disease. *Digestive Disease* 19 : 109-112, 1974.
- 2) Beher WT, Baker GD, et al : A comparative study of the effects of bile acids and cholesterol on cholesterol metabolism in the mouse, rat, hamster and guinea pig. *J Nutrition* 79 : 523-530, 1963.
- 3) Beher WT, Casazza KK, et al : Effects of accumulated tissue cholesterol on bile acid metabolism in hypophysectomized rats and hamsters. *Atherosclerosis* 12 : 383-392, 1970.
- 4) Bernick S, Patek PR, et al : Effect of cholesterol feeding on the thyroid gland and vascular structures of the rabbit, guinea pig, hamster and rat. *Amer J Path* 41 : 661-677, 1962.
- 5) Buchwald H : A surgical operation to lower circulating cholesterol. *Circulation* 28 : 649, 1963.
- 6) Buchwald H, Gebhard RL : Localization of bile salt absorption in vivo in the rabbit. *Ann Surg* 167 : 191-198, 1968.
- 7) Buchwald H, Moore RB, et al : Effect of ileal bypass on cholesterol levels, atherosclerosis, and growth in the infant rabbit. *Ann Surg* 175 : 311-319, 1972.
- 8) Buchwald H, Moore RB, et al : Surgical treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 45 : Suppl 1-37, 1974.
- 9) Buchwald H, Varco RL : Partial ileal bypass

- for hyperlipidemia management : past, present and future. *In* Metabolic surgery, edited by Buchwald H, Varco RL, New York, San Francisco, London, Crune and Stratton Press, 1978, p 85.
- 10) Coyne MJ, Bonorris GG, et al : Role of dietary cholesterol on the effect of chenodeoxycholic acid on biliary lipids. *In* Bile acid metabolism in health and disease, edited by Paumgartner G, Stiehl A, Lancaster, England, MTP Press, 1977, p.203.
- 11) Cohen S, Kaplan M : Liver disease and gallstone in regional enteritis. *Gastroenterology* 60 : 237-245, 1971.
- 12) Dam H, Christensen F : Alimentary production of gallstones in hamsters. *Acta Path Microbiol Scand* 30 : 236-242, 1952.
- 13) Dam H, Kruse I, et al : Studies on human bile ; I. Composition of bladder bile from cholelithiasis patients and surgical patients with normal bile compared with data for bladder bile of hamsters on different diets. *Scand J Clin Lab Invest* 18 : 385-404, 1966.
- 14) Dam H, Prange I, et al : Alimentary production of gallstones in hamsters. 20. Influence of dietary cholesterol on gallstone formation. *Z Ernährungswiss* 9 : 43-48, 1968.
- 15) Dowling RH, Bell GD, et al : Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction. *Gut* 13 : 415-420, 1972.
- 16) Furusawa T, Nakama T, et al : Reappraisal of cholesterol solubilization in bile salt-lecithin solution and the stability of bile. *Gastroenterologia Japonica* 12 : 253-262, 1977.
- 17) Ginsberg RL, Duane WC, et al : Hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in hamsters on a lithogenic diet. *J Lab Clin Med* 89 : 928-936, 1977.
- 18) Glasser JE, Weiner IM, et al : Comparative physiology of intestinal taurocholate transport. *Amer J Physiol* 208 : 359-362, 1965.
- 19) Hashimoto K : Experimental studies on gallstone formation. *Arch Jap Chir* 35 : 981-996, 1966.
- 20) Heaton KW, Austed WI, et al : Enterohepatic circulation of C¹⁴-labelled bile salts in disorders of the distal small bowel. *Gastroenterology* 55 : 5-16, 1968.
- 21) Heaton KW, Read AE : Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salts metabolism. *Brit Med J* 3 : 494-496, 1969.
- 22) Henly AA : The determination of serum cholesterol. *Analyst* 82 : 826-827, 1957.
- 23) Hill GL, Main WSJ, et al : Gallstones after ileostomy and ileal resection. *Gut* 16 : 932-936, 1975.
- 24) Isaksson B : On the dissolving power of lecithin and bile salts for cholesterol in human bladder bile. *Acta Soc Med Upsalien* 59 : 296-306, 1954.
- 25) Kelly TR, Klein RL : Alteration in gallstone solubility following distal ileal resection. *Arch Surg* 105 : 352-355, 1976.
- 26) 小林展章 : 回腸バイパス術後の胆石発生に関する実験的研究 ; 第1編, イヌの胆汁脂質におよぼす回腸バイパス術の影響. *日外宝* 48 : 698-711, 1979.
- 27) 小林展章 : 回腸バイパス術後の胆石発生に関する実験的研究 ; 第2編, ハムスターの胆汁脂質および胆汁酸の腸肝循環におよぼす回腸バイパス術の影響. *日外宝* 49 : 85-99, 1980.
- 28) Lack L, Weiner IM : Intestinal bile salt transport : structure-activity relationships and other properties. *Amer J Physiol* 210 : 1142-1152, 1966.
- 29) Marks JW, Conley DR, et al : Gallstone prevalence and biliary lipid composition in inflammatory bowel disease. *Digestive Disease* 22 : 1097-1100, 1977.
- 30) Martensson K : Studies on the etiology of gallstones ; A subtilislike bacilli group as an etiologic factor. *Acta Chir Scand* 84 : Suppl 1-227, 1941.
- 31) 室家大久, 日笠頼則 : 高コレステロール血症に対する外科療法——partial ileal bypass 術. *医学のあゆみ* 94 : 587-592, 1975.
- 32) Okubo JA, Ferguson CC, et al : The effect of ileal bypass on dietary induced atherosclerosis in the rabbit. *Can J Surg* 11 : 69-77, 1968.
- 33) Osuga T, Portman OW : Experimental formation of gallstones in the squirrel monkey. *Proc Soc Exp Biol Med* 136 : 722-726, 1971.
- 34) Pearlman BJ, Bonorris GG, et al : Cholesterol gallstone formation and prevention by chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Gastroenterology* 77 : 634-641, 1979.
- 35) Pellerin D, Bertin P, et al : Cholelithiasis and ileal pathology in childhood. *J Pediat Surg* 10 : 35-41, 1975.
- 36) Schiff ER, Small NC, et al : Characterization of the kinetics of the passive and active transport mechanisms for bile acid absorption in the small intestine and colon of the rat. *J Clin Invest* 51 : 1351-1362, 1972.
- 37) Scott HW Jr, Stephenson SE Jr, et al : Prevention of experimental atherosclerosis b

- bypass: twenty percent cholesterol diet and ^{131}I -induced hypothyroidism in dogs. *Ann Surg* **163** : 795-807, 1966.
- 38) Scott HW Jr, Stephenson SE Jr, et al: Effects of bypass of the distal fourth of small intestine on experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis in rhesus monkeys. *Surg Gynecol Obstet* **125** : 3-12, 1967.
- 39) 田嶋嘉雄: 実験動物学, 各論. 朝倉書店, 東京 1972, p. 438.
- 40) Tanimura H: Experimental studies on the etiology of cholelithiasis. *Arch Jap Chir* **34** : 1160-1180, 1965.
- 41) 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.
- 42) Tanimura H, Shioda R, et al: Initiating factors in formation of cholesterol gallstones. *Arch Jap Chir* **47** : 427-445, 1978.
- 43) Tepperman J, Caldwell FT, et al: Induction of gallstone in mice by feeding a cholesterol-cholic acid containing diet. *Amer J Physiol* **206** : 628-634, 1964.
- 44) Uchida K, Nomura Y, et al: Effects of estradiol, dietary cholesterol and l-thyroxine on biliary bile acid composition and secretory rate, and on plasma, liver and bile cholesterol level in rats. *Endocrinol Jap* **17** : 107-121, 1970.
- 45) 内田清久, 門脇真澄: 胆汁と胆汁酸の比較生化学, 代謝 **14** : 増刊号199-210, 1977.
- 46) 内田清久, 小林展章, 他 (未発表).
- 47) Zak B: Simple rapid microtechnic for serum total cholesterol. *Amer J Clin Path.* **27** : 583-588, 1957.