

話 題

胆石、特にコレステロール系結石の成因について

日 笠 頼 則

研究は、全く未開拓の新しい分野をきりひらいていく、その時代の最先端をいく研究と過去に多くの人々によつて研究しつくされ、一見如何にも既に解決されたかの如き感を与え乍らも、実際には毫もその真の解明がなされておらず、ためにその真の解決を意図して今日なお依然として続けられている研究とに2大別され得るであろう。

胆石の成因究明の努力も後者に他ならず、その解明が意図されて以来既に久しいことは周知の如くである。ところで、われわれが胆石、特にコレステロール系結石患者の肝臓中に含有される脂酸構成を眺めた際、そこに不可欠脂酸の代謝障害が明らかに存在するものと考えて然るべき様相を呈している事実を知り得たことが、著しくわれわれの興味をそそり、更にそれがビタミン B₆の活性化の障害を基盤として発来し得るものであることをも明らかならしめ得るに至つた。

このようなビタミン B₆の活性化の障害は、それでは一体どのような機転で起こり得るものであるかは、日常の臨床に於いて、田舎の人に比べて都会人に、本邦人に比べて欧米人に、また本邦にあつても近時摂取する食餌組成の変遷に伴ないコレステロール系結石が多発する傾向にあるという事実がそれに対する返答を暗示しているように思われた。このような自然の示すところに従つて、実際に胆嚢を有するハムスターの如き試獣に、日常われわれが食餌として摂っている糖質であるところの α 澱粉を糖質補給源とし、而も飽和酸就中低級飽和酸を比較的豊富に含有した動物性脂質を添加、作製した動物性脂質含有食餌（蛋白質は適量に保有）を投与すると、1日の動物性脂質摂取量は増大、それに伴つて相対的に糖質摂取量は無脂質食投与時に比べて減少し、そこに高率にコレステロール系結石が形成されるに至つたのである。そして同時に胆嚢がコレステロール系結石形成の場を提供している事実をも実験的に明らかならしめ得た。

このような考え方からする実験的試みは、過去に於いても幾度か行なわれたものと思われるが、それに成功しなかつた最大の理由は、食餌中の糖質補給源として恐らく常に β 澱粉が用いられて来たことに起因しているものと思われる。

われわれ吾人はもとより生の澱粉（ β 澱粉）を日常そのまま摂取しているものでは決してない。必ず適量の水分を添加した上加熱、そのミセルをほどこき、消化吸收の容易な α 澱粉に一旦変化せしめ、それがなお α 澱粉の型を保持している間に食餌として通常摂取しているものである。しかし、実験的に試獣を飼育するに際して、そのようなことが実際に果たして行なわれているであろうか。否、通常は生の澱粉をそのまま投与しているかあるいは仮令適量の水分を添加した上加熱、一旦は α 澱粉の型に変じ乍らも、結局はそれが一定期間飼育用飼料箱中に放置されており、試獣は結局再び β 澱粉の型に復したそれを摂取していることになるであろう。動物実験を行なうに当たつてはこ

のような些細な点に至るまで充分に配慮して、それを行なうことが如何に必要であるかということをもまざまざと戒められたものである。殊に、ビタミン B₆ の如き腸内細菌叢によつて産生され得るビタミン類の影響を無視し難いような各種の病態生理学的研究を行なうに当たつては、殊の他留意する必要がある。また、この点に関連して、斯かる研究を行なうに際しては、試獣の飼育箱中に麦わらの如きを敷くことも従つて不適當となる。

このような点に留意さえすれば、前述の自然の現象が示すところに従つて実験を進めれば、そこに実験的コレステロール系結石が高率に形成され得るに至つたと同時に、またそれによつて自からその成因解明の道もひらけた。

他方、斯るコレステロール系結石を実験的に生じ得る条件下にある試獣は勿論のこと、コレステロール系結石患者というものは一般に Probable diabetic state (Chemical diabetic state) にあるものであるが、同時にそのようなものにあつては、その肝臓のコレステロール合成能が異常に亢進していることをも立証し得た。しかし、この肝臓におけるコレステロール合成能の異常亢進が NADPH level の如何によつて招来されるに至るものでないこともまたわれわれの立証し得たところである。

従つて、以上の事実から、われわれはコレステロール系結石の形成は飽和酸就中低級飽和酸を比較的豊富に含有するところの動物性脂質摂取量の増大とそれに伴う相対的糖質摂取量の減少がそこにピリドキシン → ピリドキシン燐酸 → ピリドキサル燐酸なるビタミン B₆ の活性化の障害を招来し、一方ではそれが不可欠脂酸の代謝障害を介して、当該個体の肝臓におけるコレステロールの異化的代謝障害を終極的に招来、胆汁中総胆汁酸量の減少並びにその質的変化を招来せしめると同時に、他方ではピリドキサル燐酸の体内欠乏を介して、古武教授門下の優れたトリプトファン代謝に関する研究からも明らかに、そこにキサントウレン酸の過剰生成によつて当該個体のインシュリン活性の低下が招来され、Probable diabetic state ともいうべき状態をそこに現出、当該個体の肝臓におけるコレステロールの合成は異常に亢進し、ひいては胆汁中へのコレステロール排泄量が増大、ために胆汁中に過剰に排泄されたコレステロールは胆汁中総胆汁酸量の減少並びにその質的変化によつて胆嚢内に於て析出、そこにコレステロール系結石の形成へと発展していくものと考えることによつて合理的に説明し得られるに至つたのである。而して、更に古武教授門下の中原等は酵素レベルにおける研究によつて、飽和酸やオレイン酸の摂取はそこにピリドキシン燐酸酸化酵素の阻害を介して活性ビタミン B₆ であるところのピリドキサル燐酸の体内欠乏を招来せしめるに至ることを明らかにされるに至つており、益々以上のようなわれわれの考え方の妥当性が裏付けられ得たように思われる。

そして、以上の事実を以てする時は、少なくともコレステロール系結石に関する限り、その主たる成因が夙に故松尾巖教授が提唱されたように全身的要因に求められて然るべきことが明らかとなつたわけであるが、それと同時に美食摂取との相関性のみならず、糖尿病、動脈硬化症、更には肥満体質者とそれが発生頻度との関連性等をもここによく合理的に説明し得られるに至つた。