シンポジウム

胆道疾患の病態生理 胆石症を中心として

（3）胆石の構造と生成機序

東京慈恵会医科大学第一内科

石原扶美武 西川 弘

SYMPOSIUM ON PATHOPHYSIOLOGY OF BILIARY TRACT DISEASES
WITH SPECIAL EMPHASIS ON GALLSTONE DISEASE

（3）STRUCTURES AND DEVELOPMENTAL MECHANISM OF GALLSTONES

Fumitake ISHIHARA, MD and Hiroshi NISHIKAWA, MD

The First Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

はじめに

胆石の生成にかんしては、従来、核中心生成説と外殻生成説とがあり、その形成機序については、いまだに定説が得られていない。核中心生成説は、まず核ができ、それを中心として、外方に向かい胆汁成分が沈着し、成長増大していくというものであり、一方、外殻生成説は、まずゾル状の溶液から、コロイド集塊（coazervate）が生じ、界面の固化がおこり、能動的機能を失ない、外層より内層に向かい徐々に結晶化していき、中心部に空洞を形成するというものである。しかしながら胆石患者の経過観察中に、胆石陰影が増大していく症例に遭遇することがある。このような症例においては外殻生成説のみでは胆石の増大を説明することは困難である。今回、われわれは胆石の生成過程を究明する目的で、各種胆石の構造ならびに無機成分についての検索を行ない、さらに胆石形成および増大の場として、胆嚢の果す役割についても臨床的に検討した。

方 法

昭和51年までに手術によつて摘出した胆石70個を対象として検索した。

（1）胆石の主成分の検索

赤外線分光光度計を用いて、亀田の方法¹⁾により、各種胆石70個の赤外線吸収スペクトル分析を行ない、30%以上含むものを主成分として分類した。

（2）胆石の構造と発育様式

代表的な51個の摘出胆石の表面および断面を実体顕微鏡を用いて観察し、さらに、薄切標本作製し、偏光顕微鏡を用いて、鉱物学的見地から、結晶の微細構造、発育方向を検討し、胆石の構造による分類を行なった。同時に、走査型電子顕微鏡を用いて、胆石の断面の、より微細な構造を観察した。

（3）胆石中の無機成分の検討

胆石中に含まれる無機成分の種類、分布を検討し、胆石の成長との関連を明らかにするために、エネルギー分散型X線分析器による無機成分の検討を行なった。エネルギー分散型X線分析器は、電子顕微鏡と組み合わせて操作される装置で、その原理は数10kVに加速された電子線を試料表面に照射し、試料を構成している各元素から発生する特性X線を検出器で捕えて、エネルギー分析す

表 1. 胆石の構造による分類

I	放射状型	
	放射型	3 例
	亜放射型	7 例
II	多孔質型	
	単純多孔質型	12 例
	中空多孔質型	11 例
III	多核型	
	単純多核型	4 例
	多核層状型	1 例
IV	同心円型	
	単純同心円型	5 例
	同心円放射複合型	3 例
	同心円亜放射複合型	3 例
V	無構造型	2 例
	計	51 例

るというものである。

(4) 臨床例の検討

最近 5 年間、当大学病院外科で胆石症のために胆嚢摘出術を施行した後、再び胆石が確認されて再手術した症例で、胆石の遺残など明らかな原因をもつものを除外した 18 例について、臨床的な検討を行なった。

結 果

(1) 赤外線吸収スペクトル分析による胆石の分類

コレステロール系石は 55 例で、そのうち純コレステロール石は 3 例、混合石は 52 例であつた。また、ビリルビン系石は 11 例で、その他は 4 例であつた。

(2) 実体顕微鏡、偏光顕微鏡および走査型電子顕微鏡による観察結果

胆石は構造上、表 1 に示すように 5 種類のタイプに分類することができた。

1) 放射状型： 幅広い結晶が中心部より直線的に外方に向かう放射型と、中心部に核が存在し、あるいは結晶が複雑な発育方向を呈しながら外方に向かう亜放射型の 2 種類の型を認めた。成分上は、前者は純コレステロール石で、後者はコレステロール系混合石でも比較的コレステロール含有量の多いものであつた。図 1 はこのタイプの 1 個の胆石の実体顕微鏡写真で、屋根型のコレステロールの構造を認める。これを偏光顕微鏡で観察すると、太いコレステロールの結晶が自形をな

図 1. 純コレステロール系石表面（放射状型胆石）（実体顕微鏡，10×）

し、外方へと発育している所見を認めた。また、他の部位では、中心部より扇形に外方へ向かつて発育してきた結晶が再びある点を中心として、さらにまた扇形に外方へ向かつて発育していく像がみられ、これらの所見より、放射状型の胆石は外方発育するものと考えた。走査型電子顕微鏡による観察では、板状のコレステロールの結晶が重なりあっている所見を認めた。

2) 多孔質型： 幅の狭い結晶が不規則な走向を示し、部分的に間隙が存在する単純多孔質型と、中心部に大きな亀裂が存在する中空多孔質型の 2 種類の型を認めた。成分上はいずれもコレステロール系混合石であつた。この型の胆石に認められる亀裂は、外殻形成後、結晶が固化する過程の収縮現象により生じたものと考えられ、また小孔状にみえる部位は親和水が脱出したことにより生じたものとも考え得る。しかし、偏光顕微鏡により、詳しく観察すると、最外層よりさらに外方に向かつてコレステロール結晶が発育している所見や、一度完成した結晶の上にさらに再結晶が生じたと思われる所見、溶解現象がおこっているような所見などを得た。これらのことから、この型の胆石は、複雑な生成過程を経て完成されたものと思われる。走査型電子顕微鏡では、コレステロール結晶が不規則に重なりあっている所見を認めた。

3) 多核型： 数個の核が集つて1個の胆石を構成している単純多核型と、その周囲に層状構造が併存する多核層状型の2種類の型を認めた。成分上は、前者はコレステロール系混合石、ビリルビン系石、黒色石などで、後者はビリルビン系石であつた。偏光顕微鏡でも数個から多数の核が集合している所見を認めたが、走査型電子顕微鏡では、多数の顆粒状物質が一塊となつている所見を認め、積み重なるように外方発育したと考えられる。

4) 同心円型： 中心より同心円を呈する単純同心円型と中心部が放射型または亜放射型を呈し、外側が層状構造を示す、同心円放射複合型および同心円亜放射複合型の3種類の型を認めた。成分上は、単純同心円型はビリルビン系石、複合型はいずれもコレステロール系混合石であつた。実体顕微鏡および偏光顕微鏡を用いてこの型の胆石を観察すると、同心円を呈する部分には多数の薄層の集積があり、これらの各層は厚さに差はあるが、いずれも年輪状の配列を呈し、各層間の結晶は外方に向かつて成長していた。図2は同心円放射複合型の典型例であるが、放射状構造を呈する部分は、中心部より外方に向かいコレステロール結晶が成長した所見を示している。これらの所見から、同心円型の胆石はいずれも、外方発育すると考えられる。

図2. コレステロール系混合石断面 (同心円放射複合型, 実体顕微鏡, 10×)

表2. 胆石の構造と発育方式

	分類	断面	偏光顕微鏡所見	発育方式
I	放射状型			
II	多孔質型			
III	多核型			
IV	同心円型			
	同心円放射複合型			
V	無構造型			

5) 無構造型： 顕微鏡学的観察でも特有な構造を認めなかつたもので、成分上は黒色石であつた。発育方向は外方発育と考えられたが明確ではない。

表2は以上の結果をまとめたものである。

(3) エネルギー分散型X線分析器による胆石中の無機成分の検討結果

1) 胆石の種類に関係なく、Caの含まれる割合が他の元素より多く、部位としては中心部に多く分布する傾向がある。

2) Caに次ぐ無機成分としてはS, Cl, P, Siなどが多く、その他Na, Mg, Al, K, Ti, Fe, Cuなどを検出した。

3) コレステロール系石よりもビリルビン系石、黒色石などの方が個々の元素の絶対量は多かつた。特に純コレステロール石は無機成分の含有量は少なかつた。

4) ある種の元素は結晶内または結晶間において特徴的な局在を示した。

図3の上段はコレステロール系混合石の中心部の走査型電子顕微鏡写真で、中段はその部位のClの面分析像であるが、やや右よりのコレステロール結晶の上部の薄い層状の部分にClの分布が多いことがわかる。下段はこの部位の分析結果で、左よりSi, S, Cl, Caのピークが認められる。

図4の上段はビリルビン系石の層状構造を呈する部分の走査型電子顕微鏡写真で、中段はその部

図 3. コレステロール系混合石

上段： 走査型電子顕微鏡写真 5000×
 中段： 上段と同一部位のClの分布像
 下段： X線分析のグラフ

位のCaの面分析像で、やや左よりの白くみえる層状の部位に一致してCaの分布が多いことがわかる。下段はこの部位の分析結果でCaが圧倒的に多い。

図 4. ビリルビン系石

上段： 走査型電子顕微鏡写真 200×
 中段： 上段と同一部位のCaの分布像
 下段： X線分析のグラフ

(4) 胆嚢摘出後の胆管内新生胆石

胆嚢摘出後に再び、胆管内胆石が認められ再手術施行した18例を検討した結果、胆石新生例と考えられた症例は8例、44%であつた。再手術まで

の最短期間は2年2カ月、最長期間は15年5カ月であつた。また再手術より得られた胆石の種類は7例がビリルビン系石で、1例がコレステロール系石であつた。

考 案

胆石は一般にコレステロール系石とビリルビン系石とに大別されるが、胆石症の病態生理を検討する場合には、さらに明確な記載が必要となる。このような意味での胆石の分類についてはAschoff²⁾以来、いくつかの代表的な分類法があげられており、わが国においても緒方³⁾、西村⁴⁾、松倉⁵⁾、亀田⁶⁾、その他の分類がなされている。

胆石の固化、成長にかんしてはNaunyn⁷⁾らが提唱した核中心生成説と、Sweet⁸⁾らの外殻生成説とが対立し、わが国においては松倉⁹⁾は偏光顕微鏡所見から、核中心生成説を支持し、一方、外殻生成説にかんしては三宅一門¹⁰⁾の広範多岐にわたる研究がある。

今回、われわれは、摘出胆石70個のうち、代表的なもの51個を選び、実体顕微鏡・偏光顕微鏡・走査型電子顕微鏡を用いて、胆石の構造の詳細な観察を行ない、構造上の分類、および発育方向の検討を行なつたが、その結果、胆石の生成機構には、その成長過程に溶解と生成を繰り返すような例もあり、従来言われているよりも、はるかに複雑な過程が存在しているとの結論に達した。すなわち、その生成過程には、ある一定のパターンはあるとしても、個々の症例においては、その症例特有の発育過程を経て、胆石が形成されるものと想定した。

胆石中の無機成分にかんしては、従来、X線分析法¹¹⁾、分光分析法⁶⁾、などの方法による報告がみられるが、これまでの方法では胆石中の各元素の局在を明らかにすることは不可能であつた。今回、われわれが用いた方法は、種々の元素の部位的測定が可能であることが特徴で、その結果、ある種の元素は結晶間、あるいは結晶内に特徴的な分布を示し、今後、胆石の構造、生成の解明に役立つものと考えられる。また、従来より言われ

ているようにCaの含有量が多いことが一つの特徴で、胆石生成に大きな意味を持つていていると考えられた。さらに、純コレステロール石には無機成分の含有量が少なく、ビリルビン系石などに多いこと、また分類上、同じタイプの胆石でも、個々の胆石においてその含有量にかなり差が認められることなどから、やはり、個々の症例により、胆石形成の過程に差があると想定した。

胆石形成において、胆嚢が果す役割にかんしては、前述した成績、および従来の臨床的な報告から、新生例と考えられる症例はほとんどビリルビン系石であること、また実験的な報告¹²⁾においても胆嚢摘出術施行したマウスに胆石生成食を投与しても胆石ができないことなどから考え合わせると、コレステロール系石新生にかんして、胆嚢は重要な役割を果していると考えられる。

結 論

摘出胆石70個について、構造、発育方向、無機成分の検討を行ない、さらに臨床例について胆嚢の果す役割を考察した。

1) 胆石は構造上、5種類に大別できる。発育方向は、放射状型は内方から外方、多孔質型は二方向への成長が混在、多核型・同心円型・無構造型は内方から外方へ成長すると考えられる。しかし、その生成機構には、複雑な発育過程が想定される。

2) 胆石内の無機成分は、特にCaが多く、生成と関連がある。無機成分は純コレステロール石では少なく、ビリルビン系石、黒石色などは多い。また、Ca、Cl等は胆石内において特徴的な局在を示す。

3) コレステロール系石の生成に胆嚢は重要な役割を果す。

謝辞： 本研究に対し御協力を頂いた、東京大学理学部地質学飯島東教授に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 亀田治男：胆のう・胆道疾患の臨床的研究、特に赤外線吸収スペクトル分析法による研究成果について、内科 6: 143, 1960.
- 2) Aschoff LU

and Bacmeister A: Die Cholelithiasis, Jena, 1909. —3) 緒方知三郎, 他: 病理学総論, 中巻, 南山堂, 1940. —4) 西村正也: 胆石の構造と分類法. 日外誌 48: 157, 1947. —5) 松倉三郎, ほか: 胆石症の研究. 日外誌 64: 8, 1963. —6) 亀田治男: 胆石症の病態生理. 最新医学 20: 6, 1965. —7) Naunyn B: Klinik der Cholelithiasis, FCW Vogel, Leipzig, 1892. —8) Sweet JE: The formation of gallstones. Ann Surg 99: 392, 1934. —

9) 松倉三郎 ほか: 胆石の形成機序について. 臨床外科 23: 1169, 1968. —10) 三宅 博: 胆石の成因並びにその治療に関する研究. 日医師会誌 53: 25, 1965. —11) 石山福二郎, ほか: X線分析法並に分光学的研究による極東人種胆石について. 日外誌 47: 142, 1946. —12) 西江 裕: 実験的マウスコレステロール結石生成過程の偏光顕微鏡的, 走査電子顕微鏡的研究. 岡山医誌 88: 5, 6, 1976.