胆石の成因

Pathogenesis of Gallstones

鈴木 範美*, 伊勢 秀雄**, 新谷 史明**

Noriyoshi SUZUKI Hideo ISE, Fumiaki SHINYA

高橋 良延**, 田中 純一**

Yoshinobu TAKAHASHI and Junichi TANAKA

Key Words : Gallstone, Cholesterol, Bilirubin, Coagulation, Agglomerate

はじめに

胆石は、胆汁を母体として生成することには異論はないが、胆道系で生成される胆石の種類は種々様々である。一体何が原因で胆石が生成し、いかなる条件で種々の胆石が形成されるのであろうか。胆石に関する研究は枚挙にいとまがないが、その成因は未だ明らかではない。わが国の胆石症は、近年コレステロールを主成分とする胆石が著しく増加し、ビリルビン色素を主成分とするビリルビンカルシウム石は激減している。また、胆石の外観と割面が黒色を呈する黒色胆石の増加も興味のあるところである。日本人の胆石保有率は10%前後といわれているが、その頻度からみて良性疾患ではあるが注目すべき疾患の一つである。

今回は胆石を代表するコレステロール胆石とビリルビンカルシウム石の成因について教室の成績を織り込みながら述べることにする。

1. 胆汁の組成

胆汁は、肝で生成されて胆嚢で濃縮・貯蔵され、食物が胃から十二指腸に到達すると、主に消化管ホルモンの作用で胆嚢が収縮して胆汁は総胆管を経て十二指

腸に送り出される(図1)。そして胆汁は、食餌中の脂肪の消化吸収を助ける生理的意義と体内に生じた老廃代謝産物を肝で解毒して胆汁中に放出して体外に排泄する役目を有している。胆汁は有機、無機物質を含むコロイド溶液で固形成分は数%以下である。固形成分の大部分は有機化合物で、胆汁酸、リン脂質(90%以上はレシチン)、コレステロール、胆汁色素、蛋白質、ムチンなどである。肝でコレステロールから生成された一次胆汁酸は腸内細菌の働きにより、さらに二次胆汁酸となる。これらの胆汁酸は小腸の末端から吸収されて肝に戻り再び胆汁中に排泄される。すなわち、胆汁中の胆汁酸は腸肝循環を行なっている。コレステロールは、主に肝で生成される。胆汁中のコレステロールはそのほとんどが水不溶性の遊離型であり、胆汁中に存在するためには特殊な溶存機構が必要となる。それについては後述する。

一方、胆汁色素は赤血球の崩壊産物のHeme由来のTetrapyrrole核を有する種々の誘導体からなる物質で、

図1 胆道系と胆石

昭和62年10月7日受付

* 東北大学医療技術短期大学部(〒980 仙台市星陵町2-1)
TEL022-274-1111 内線 3625

** 東北大学医学部第一外科学教室(〒980 仙台市星陵町1-1)
TEL022-274-1111 内線 2552

〈著者紹介〉

鈴木範美:

昭和41年東北大学大学院医学研究科修了

昭和54年東北大学医療技術短期大学部教授兼東北大学医学部第一外科講師 現在に至る。

胆石の成因ならびに胆道生理に関する研究

表1 胆汁組成と胆石の種類

胆汁組成	胆石の種類	主成分
胆汁色素 (ビリルビン)	→ ビリルビカルシウム石 → 黒色石	→ ビリルビン → 胆汁色素重合体
コレステロール	→ コレステロール胆石	→ コレステロール
胆汁酸		
リン脂質	→ 脂肪酸カルシウム石	→ ステアリン酸など (レシチン)
無機物質	→ 炭酸カルシウム石	→ 炭酸カルシウム

主体はビリルビンである。ビリルビンは大部分が抱合型として水溶性となり胆汁中に排泄される。胆汁の黄褐色色調は、この色素に由来するものである。肝から分泌されたこれらの諸物質を含む胆汁(肝胆汁)は、一部胆嚢内に貯蔵されて約5～10倍に濃縮される。

胆汁から生成する胆石は、その外観、剖面構造、組成、大きさ、数などまったく種々様々である(表1)。基本的には胆汁中のコレステロールを主成分とする胆石と、ビリルビンを主成分とする胆石とに大別¹⁾できる。

2. 胆石の成因

胆石の成因は、胆石の種類別にその誘因、主成分の析出機構、結石化機構の三つに分けて論ずる必要がある。

2.1 コレステロール胆石

コレステロールを主成分とする胆石で主に胆嚢で生成される(図1)。このコレステロール胆石(以下コ石)は、通常純コレステロール石、混成石、混合石の三つのタイプに分けられる。

純コレステロール石(図2)は、構成成分のほとんどがコレステロールで剖面では中心部からコレステロールの結晶が放射状に配列している。われわれは中心部の色素塊を通常「核」と呼称している。混成石は、純

図2 純コレステロール石(剖面)

コレステロール石の外側に他の成分が析出して剖面で内層と外層に区別できる胆石であり、混合石はコレステロールを主成分とするものの、色素成分が5%前後含有されるために茶褐色を呈し、剖面で放射状構造が認められる胆石である。これらの胆石の化学分析では90%以上がコレステロールである。

2.1.1 誘因

古くから食生活との関係が注目されていた。事実西欧では最も頻度の高い胆石であるが、わが国では戦後食生活の西欧化(高脂肪・高蛋白食)に伴い、胆石症の増加とともに激増した。このことは食生活とコ石の生成が密接な関係にあることを物語っているものである。食生活の中でも高コレステロール食、高カロリー食、摂取する脂肪の種類(動物性脂肪、飽和脂肪酸)などが胆石の生成に関係するようである。肥満者に胆石症が多いことは衆知の通りである。次に女性に多いことであるが、妊娠と胆石症の関係は明白ではないが、女性ホルモン剤の服用は胆汁を胆石生成促進性(催石性)とするし、経口的避妊剤投与では胆石生成の増加が認められている。また薬剤クロフィブレートの長期服用は血中コレステロールの胆汁中排泄を促進し、回腸疾患による胆汁酸の吸収障害、糖尿病なども胆石誘発疾患として問題となっている。

一方、遺伝・人種差などもコ石生成の誘因として指摘されている。

2.1.2 コレステロールの析出機構

(1) コレステロールの溶存

コレステロールは、胆汁中では胆汁酸とレシチンが形成する複合ミセル(Mixed micelle)に取り込まれて存在している。胆汁酸は、親水基と疎水性部分を有する両親媒性物質の界面活性剤で、これはCritical Micelle Concentration(CMC)以上では複数個の分子が会合してミセル(Micelle)を形成し、このミセルの中央部にコレステロールなどの脂溶性物質を取り込んで溶存²⁾することができる。また、レシチンも界面活性剤であり、それ自体は水に難溶である(図3)。胆汁中ではこの胆汁酸とレシチンの両親界面活性剤で形成する複合ミセルがコレステロールを溶存するわけである。

AdmirandとSmallら³⁾は人工胆汁を用いたモデル実験から、コレステロールのミセル溶存は、その絶対濃度で規定されずコレステロール、胆汁酸、レシチンの三者の相対濃度(相対モル%)によることを明らかにして、三角図(Triangular phase diagram)を作製した(図4)。そして三角図では、コレステロールが溶存可能な領域をミセル層(Micellar zone)とし、それ

図3 胆汁中脂質の分子模型

図4 コレステロール析出機構

を逸脱すればコレステロールが過飽和となり、コレステロールが析出結晶化するとした。このコレステロール過飽和胆汁は一般に催石性胆汁(Lithogenic bile)といわれている。その後、Holzbachら⁴⁾はこの三角図上のコレステロール溶存の臨界線を修正し、Admirand-Small線との中間の領域をMetastable supersaturated zoneと称し、コレステロールは過飽和ではあるがその程度が低く結晶の析出機構が異なることを示した。

(2) 催石性胆汁(Lithogenic bile)の生成機構

一般にコ石症例の肝から分泌される胆汁は、すでに催石性胆汁の状態であることが証明されている。さて、この催石性胆汁の産生機構であるが、胆汁酸、レシチン、コレステロールの三者の関連性から考えると、コレステロール過飽和胆汁の生成は胆汁中へのコレステロールの排泄増加、または胆汁酸とレシチンの排泄減少の組み合わせによるものといえる。

コ石症例における肝生検の検討では、コレステロールの生合成の律速酵素 HMG-CoA reductase 活性の上昇とコレステロールから胆汁酸への生成を律速する酵素 Cholesterol 7 α -hydroxylase 活性の低下がみられたことから、肝におけるコレステロール合成亢進と胆汁酸生成の減少により催石性胆汁が生成されるものと考えられている。また、胆汁酸の腸管からの吸収障害で胆汁酸の腸肝循環の損失が大量に起こると、

肝での胆汁酸合成が代償できず胆汁酸プール量が減少して結果的に催石性胆汁となることも判明している。また、リン脂質の胆汁中排泄は胆汁酸依存性であるが、コレステロールの排泄はリン脂質ほど胆汁酸依存性はない。したがって、胆汁酸の排泄量が低下するとリン脂質もそれに伴って減少するが、コレステロール排泄量は胆汁酸の変化に平行しないため胆汁は催石性となる。

一般に胆汁酸の胆汁内排泄量が減少すると胆汁流量も減少して胆汁は催石性となる。長時間の絶食または夜間には、正常人でも胆汁酸プールの大部分が胆嚢に蓄積されて胆汁酸分泌は低下し、肝胆汁のコレステロール飽和度は上昇する。したがって、胆汁のコレステロール過飽和状態は生理的にも出現する現象であり、催石性胆汁は胆石形成の必要条件であっても十分条件ではない。

2.1.3 結石化機構

コレステロールは、過飽和度が高い領域(Labile zone)ではコレステロールは速やかに析出して Homogenous nucleation が起こり、過飽和度の低い領域(Metastable zone)ではコレステロール結晶の析出はゆっくりで、異質の小物質を核とする Heterogenous nucleation が起こる^{5,6)}という(図4)。しかし、三角図の臨界ミセル曲線は、総胆汁脂質濃度、温度、胆汁酸の種類や塩類濃度などで影響を受けるので結石形成の条件は単純なものではない。

一般に、コ石症例の胆汁中にはコレステロール結晶が常に証明されることから、非胆石症例の単なるコレステロール過飽和胆汁よりは胆石形成と関係が深いと考えられる。しかし、コレステロール過飽和の状態でも結晶化しないものがあることから、Antinucleation agents または Antigrowth agents の存在の可能性も示唆⁶⁾されている。

さて、胆汁中に析出したコレステロール結晶は動物実験によると、胆汁中で凝集したり層状成長をしながら大きくなり板状の構築単位を形成して、これが微小結石・砂状の胆石へと成長し、コレステロール結晶は中心より外に向かって放射状に配列して幾何学的選択によって成長する^{7,8)}という。この点に関して、次項で教室の成績を少し述べることにする。

次に、胆石成長の場合としての胆嚢の役割も重要である(図1)。例えば、コ石症例では手術で胆嚢を摘出すると胆石が再発することはないが、なんらかの理由で胆嚢を摘出せず胆石のみを摘出した場合には手術後胆石が高頻度で再発する。

また、胆嚢は胆汁酸の腸肝循環の機械的ポンプ役を

行なっているが、胆嚢の機能不全ではこのポンプ作用の障害から肝への胆汁酸還流量が減少して胆汁は催化性が高まる。同時に胆嚢は収縮不良のために胆汁うっ滞が生じ、胆汁は層を形成する。この胆嚢胆汁の層形成はコレステロールの結晶成長には好条件となる。

また、胆石中にびまん性に分布するムコ物質（ムチン）の存在から、胆嚢粘膜内またはそれに近接した胆汁中のムコ物質の存在も胆石形成に大きな役割を演じているものと推測され、胆嚢胆汁が保有する Nucleation factor⁹⁾ が注目されている。

2.1.4 コレステロール結晶の成長

さて、Nucleationした微細なコレステロール結晶が肉眼的サイズの胆石にまで育つ過程はほとんど解明されていないといってよい。著者らは結晶成長学の立場からこの過程を検討してきたので簡単に紹介する。

コ石で手術を受けた患者の胆嚢胆汁を偏光顕微鏡で観察すると、大部分の症例で胆汁採取直後から多数の Cholesterol monohydrate crystal を認める。長辺が 10～100 μ m 程度で極めて薄い平行四辺形の板状結晶である。胆汁を放置しておく、これらの微細な単結晶はサイズが大きくなるとともにその数も増えてくる。すなわち、核生成および結晶成長という二つの過程が同時に進行している。そこで、さらに分解能の高い位相差顕微鏡を用いて結晶面を観察すると様々な Step が認められる。一際目立つのは、渦巻き状の Step であり、Screw dislocation に伴った Spiral step である（図 5）。Facet が広く発達した結晶の形態から考えても、これらが胆汁中で沿面成長（Lateral growth）を行なっていることが推測されるわけである。この明瞭な Step の Morphology をとらえたのはわれわれが最初¹⁰⁾である。ヒト胆汁中のコレステロール単結晶が沿面成長を行なっていることは明らかとなったが、個々の単結晶がどのようにして球状の多結晶体の胆石にまで育つのかは明らかではない。そこで結晶の成長を経時的に“その場観察（*in situ* observation）”

図 5 ヒト胆汁中のコレステロール単結晶
（多数の Spiral step あり、位相差顕微鏡写真）

図 6 モデル胆汁中で成長した球晶
（偏光顕微鏡写真）

する必要がある。ヒト胆汁は組成が極めて複雑で、個々の症例におけるコレステロールの過飽和度も問題があり、また胆汁色素の褐色色調は結晶の光学的観察を妨げる可能性が大きいなどの理由から、われわれはモデル胆汁を作製し、Cholesterol monohydrate crystal の成長を経時的に“その場観察”することにした。モデル胆汁は pH 7.5 のリン酸緩衝液にタウロケノデオキシコール酸とレシチンをそれぞれ 100mM、40mM の濃度になるよう溶解したミセル系にコレステロールを加えたものである。

Nucleation し成長してきたコレステロール結晶の形態は、ヒト胆汁中の単結晶とよく似ており、結晶表面には Spiral step が観察された。さらに、長時間にわたって結晶の育成を続けると、多数の板状結晶が放射状に集合して、全体として球形をなすようになった（図 6）。このような球形の多結晶体を球晶と呼ぶが、この球晶の結晶構築はサイズは小さいものの純コレステロール石（図 2）に類似している。なお、板状結晶が放射状に配列して球晶となるメカニズムはまだ明らかではない。

2.2 ビリルビンカルシウム石

ビリルビンカルシウム石はかつてわが国の代表的な胆石であり、とくに東北地方に多いとされてきた。ビリルビンカルシウム石（以下ビ石）の主成分はビリルビンカルシウムであるが、その他コレステロール、脂肪酸カルシウム、胆汁酸などもかなり含まれる。外観は茶褐色から黒褐色を示し、断面では年輪状の層状構造を示すもの（図 7）とまったく無構造泥状塊のものがある。一般に、軽くて脆い胆石で主に胆管系で形成され、再発しやすい胆石である。ビ石の成因に関しては東北大学第一外科教室の成績を中心に述べることにする。

2.2.1 誘 因

わが国では、第二次世界大戦前および戦後10年ぐら

図7 ビリルビンカルシウム石(剖面)

いまでは地域により多少の差はあっても、一般的には全胆石症手術例の50～60%はピ石であった。しかし、近年ピ石は全胆石の10～20%を占めるのみとなり著しく減少している。このピ石の変遷は、ピ石の成因に関して重要な示唆を与えるものである。

ピ石は、細菌感染と密接な関係を有することが古くから指摘されていた。ピ石症例の胆汁中の細菌検出率はコ石症例に比して極めて高く、検出される主な菌種は70%が大腸菌で、他は嫌気性菌など種々様々である。また、回虫が胆道(図1)に迷入して胆汁の汚染が起ると、胆石が形成される可能性がある。近年、公衆衛生の徹底から回虫の寄生率は激減したが、戦前あるいは戦後まもない時期にピ石の頻度が高かったことは、回虫と極めて密接な関係を有していたことを物語るものである。

ピ石生成には胆道系の胆汁うっ滞も重要な因子である。回虫が胆道内に迷入すると、ファーター乳頭部(図1)に強い機械的刺激が加わり、急性または慢性の乳頭炎が発生し胆汁うっ滞を惹起する。乳頭炎は、ピ石形成の局所的誘因として重要な意味をもつものである。ピ石の形成と食物の関係では、日本人の従来の食生活の組成内容(高炭水化物・低脂肪食)は、胆汁組成の検索からピ石の生成を促進させる可能性が強いことが示唆されている。

2.2.2 ビリルビンカルシウムの析出機構

ピ石の主成分であるビリルビンカルシウム(Calcium bilirubinate)は、遊離型ビリルビンのカルボキシル基にカルシウムが結合したものである。したがって、胆石中のビリルビンカルシウムは、胆汁中の抱合型ビリルビンが加水分解されて遊離型ビリルビンを生成し、カルシウムと結合して水不溶性のビリルビンカルシウムになる必要がある。

胆汁中のビリルビンは、96%以上が抱合型ビリルビンであり、その約60%はビリルビングルクロナイド(Bilirubin glucuronide)で占められている。このビリルビングルクロナイドを加水分解する酵素に β -グルクロニダーゼ(β -glucuronidase: β -G)がある。ピ石症例の胆汁では、pH 7.0付近に β -G活性の極大が認められ、この β -G活性は大腸菌由来の β -Gである。事実、健康人の胆汁に市販の細菌性 β -Gを添加するとビリルビンカルシウムの沈殿を認める。最近嫌気性菌の β -Gもビリルビングルクロナイドの加水分解酵素として注目されている。

なお、胆汁中ビリルビンは、胆汁のpHをアルカリ性になると、細菌の関与がなくとも遊離型ビリルビンが増加してビリルビンカルシウムを生成する可能性がある。

さて、胆汁中の大腸菌が β -G活性を現わすか否かは、感染細菌の量、および細菌の有する β -G活性の強弱が関係するが、もうひとつの因子として β -G活性阻害物質の存在がある。 β -Gの特異的阻害物質にグルカロー1,4-ラクトン(Glucaro-1,4-lactone)がある。ピ石症例の胆汁中のグルカロー1,4-ラクトン(グルコ糖酸として測定する)量は健康例胆汁の1/5量と低く、また、グルコ糖酸の量と β -G活性阻害率とは正の相関を示す。すなわち、グルコ糖酸(グルカロー1,4-ラクトン)が多量に存在する症例では β -G活性の阻害率が高く、胆汁中のビリルビングルクロナイドは加水分解されにくいことになる。教室の動物実験でも高炭水化物・低脂肪食で飼育したラットの胆汁はグルコ糖酸量が低い。その他、 β -G活性阻害物質としては胆汁酸も無視できない。

以上の成績から、正常例では胆汁中のグルカロー1,4-ラクトンの作用によりビリルビングルクロナイドは加水分解されないが、病的状態では胆汁うっ滞に細菌感染が起り、細菌性 β -G活性が増強して胆汁中

図8 ビリルビンカルシウムの析出機構

ビリルビングルクロナイドは加水分解されて遊離型ビリルビンを生じ、カルシウムと結合してビリルビンカルシウムを形成するものとする(図8)。

2.2.3 凝集・結石化機構

胆汁中に析出したビリルビンカルシウムの粒子が凝集し結石化するためには、第一に電解質による静電気的作用、第二には線状有機高分子電解質による粒子の架橋作用(Bridging action)、第三には運動エネルギーの付加が必要である(図9)。人体内に最も普通にみられる高分子物質としてはムコ物質(ムチン)がある。古くからムコ物質は胆石形成になんらかの役割を演じている可能性が推察されていた。事実、酸性基を有するムコ物質は胆石の全域にわたり網目状に分布し、胆石や胆汁の化学分析でこのムコ物質は主に硫酸化糖蛋白(Sulphated glycoprotein)であることが証明された。そして、この胆汁中の硫酸化糖蛋白は胆汁中に析出した粒子を激しく凝集させることも判明した。すなわち、胆石生成には胆汁中の硫酸化糖蛋白が線状有機高分子物質として、胆汁中に析出した結石成分を凝集・結石化するのに極めて重要な働きをしていることになる。胆汁中に析出した粒子の凝集・結石化については次項で少し詳細に述べることにする。

2.2.4 懸濁粒子の凝集・結石化

著者らは、胆汁中に析出した水不溶性の胆石構成成分がどのようにして凝集して結石化するかを検討した。一般に、疎水性コロイドおよび懸濁液の安定性は Verwey - Overbeek の説から粒子間に作用する van der Waals attractive potential energy (V_A) と Repulsive potential energy (V_R) の両者から決定される Potential energy barrier (V_m) によって支配されるもので、 V_m が粒子の運動エネルギーより大であれば粒子の凝集は妨げられ、逆に低ければ凝集が起

こると考えられている。この V_m は固体表面の電位やイオン雰囲気の高さなどの関係から決まるものである。そこで、この V_m を低めるために懸濁液に適当な電解質を加えると、イオン雰囲気の高さの圧縮や、Zeta-電位(ζ)の低下をきたし、粒子間の反発力が減少し、 V_A の効果が優勢となり粒子は凝集を起こす。すなわち、電気二重層の理論により特異吸着の存在しない場合は Schultz-Hardy の法則にしたがって凝集するわけである。著者らは、均一なビリルビンカルシウムの粒子を生体から大量に入手することができないので、胆石に炭酸カルシウムを主成分とする白色、無構造のものがあることから、市販の沈降性炭酸カルシウムの懸濁液を用いて各種電解質による凝集を検討した。とくに、有機高分子電解質による凝集は市販のアルギン酸ナトリウムのほか各種の凝集剤を用いたが、炭酸カルシウム粒子はこれら電解質の低濃度の添加で激しく凝集して、懸濁液の上清は透明となり、 ζ -電位は符号を反転した。また、高濃度に添加すると逆に粒子は分散し、溶液は白濁した。

アルギン酸ナトリウムは線状有機高分子物質であり、生体のムコ物質に類似する構造を有している陰性線状高分子電解質である。したがって、陽荷電を有する炭酸カルシウム粒子表面には容易に吸着し、分子中のカルボキシル基において炭素カルシウム粒子と結合し、架橋的(Bridging action)に粒子を連結して巨視的な凝集粒子になる。この際、さらに無機電解質を添加すると、アルギン酸ナトリウムの線状構造は「糸まり状」となり、炭酸カルシウム粒子の表面荷電が中和され、 ζ -電位は低下して凝集が促進される。このように有機高分子電解質による凝集機構は、有機高分子物質中に含まれる官能基、すなわち硫酸基、カルボキシル基やアミド基などを通じて水素結合、化学結合または静電気結合などによって粒子を架橋して凝集させるもの

図9 懸濁粒子の凝集・結石化機構

図10 ビリル 胆汁中ムコ物質の Zeta-電位の変化（炭酸カルシウム懸濁液の Zeta-電位）

と考えられる。この場合、粒子の表面荷電と反対符号の有機高分子電解質は粒子に対する吸着の容易さや粒子表面荷電の中和などにより凝集にとって好条件を与えている。

生体から抽出したムコ物質（家兎の腸粘膜粗物質、ヒト胃粘膜酸性画分）は低濃度で凝集が起こり、 ζ -電位の変化もアルギン酸ナトリウムと同一であった。また、ピ石症例の胆汁から抽出したムコ物質の Frac-

図 11 胆石様凝塊形成過程
(左上：炭酸カルシウム懸濁液，右上：凝集剤を添加して回転エネルギーを負荷，左下：小凝塊生成，右下：胆石様凝塊)

tion 2 は凝集効果が強力であり，Fraction 2 をさらに分画溶出させた Subfraction 0.2 M NaCl は低濃度の添加で激しく凝集して ζ -電位は符号を逆転した（図 10）。その化学分析では，Hexose, Hexosamine, L-fucose のほか硫酸が少量含まれる硫酸化糖蛋白であった。

著者らは，さらに胆石様凝塊をつくるために最適の凝集条件の下で炭酸カルシウム懸濁液に回転のエネルギーを加えたところ，無構造の胆石様凝塊を作成することができた（図 11）。*in vitro* で作成した炭酸カルシウムの胆石様凝塊はヒト炭酸カルシウム石と組織化学的にきわめて類似していた。

おわりに

胆石の成因に関して，コレステロール胆石とビリルビンカルシウム石についてその概要を解説した。また，コ石についてはコレステロールの結晶成長について，ピ石に関しては炭酸カルシウム懸濁液の凝集分散について教室の成績を述べ，それぞれの胆石の結石化機構について推察した。

胆石の主構成成分の胆汁中への析出機構はある程度解明されてきているが，胆汁中に析出した結晶がいか

に成長し結石化するか，また懸濁粒子がいかに凝集し，結石化するかについての研究はこれからの課題である。

引用文献

- 1) 鈴木範美，佐藤寿雄：胆と膵，**7**，1476 (1986)
- 2) Small, D. M. : *Adv. Intern. Med.*, **16**, 243 (1970)
- 3) Admirand, W. H. and D. M. Small : *J. Clin. Invest.*, **47**, 1043 (1963)
- 4) Holzbach, R. T. and C. Y. C. Pak : *Am. J. Med.*, **56**, 141 (1974)
- 5) Carey, M. C., and D. M. Small : *J. Clin. Invest.*, **61**, 998 (1978)
- 6) Small, D. M. : *N. Engl. Med.*, **302**, 1305 (1980)
- 7) Osuga, T., O. W. Portman, et al. : *Lab. Invest.*, **30**, 486 (1974)
- 8) Osuga, T., K. Mitamura, et al. : *Lab. Invest.*, **31**, 696 (1974)
- 9) Burnstein, M. J., R. G. Ilson, et al. : *Gastroenterology*, **85**, 801 (1983)
- 10) 田中純一，伊勢秀雄ほか：日消誌，**83**，1816 (1986)
- 11) 佐藤寿雄，鈴木範美：最新医学，**30**，936 (1975)
- 12) Maki, T., T. Matsushiro, et al. : "Intrahepatic calculi" p. 81, Alan R. Liss Inc. (1984)
- 13) Maki, T. and N. Suzuki : *Tohoku J. Exp. Med.*, **84**, 259 (1964)
- 14) Maki, T. and N. Suzuki : *Tohoku J. Exp. Med.*, **88**, 181 (1966)
- 15) Nagashima, H., N. Suzuki, et al. : *Tohoku J. Exp. Med.*, **113**, 225 (1974)