

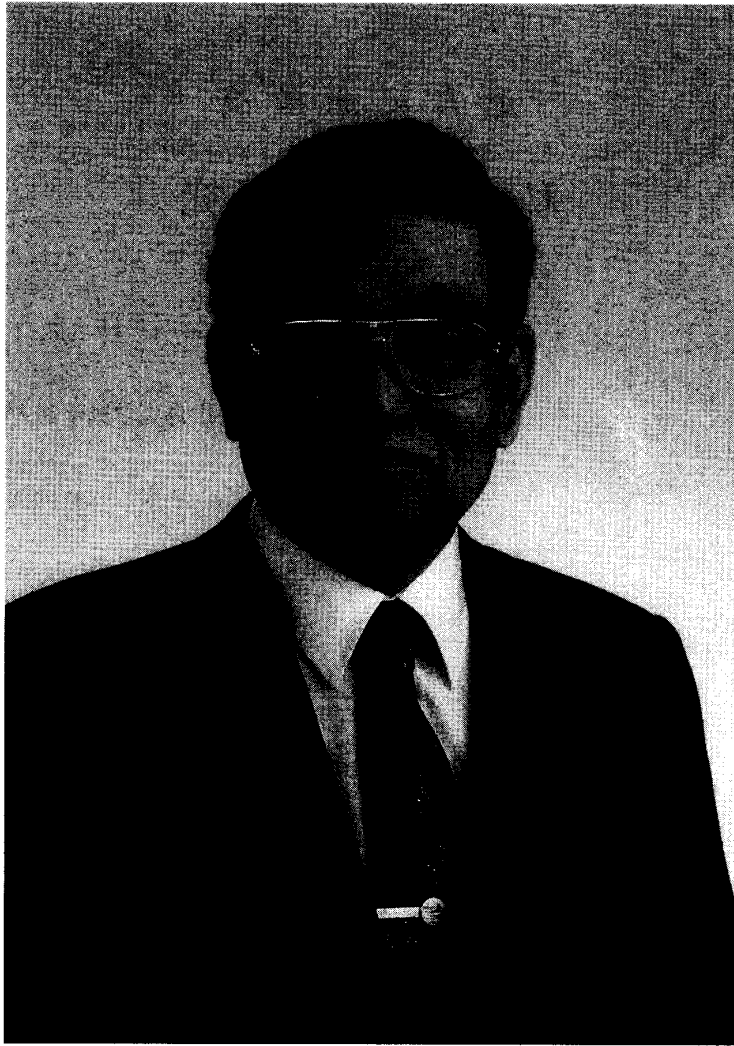
退官記念講演
私と胆石症研究

梶 山 梧 朗

広島大学医学部内科学第一講座教授

平成12年3月2日

(於：広島大学医学部第5講義室)



梶山 梧朗 教授 略歴

- | | |
|------------|---|
| 昭和38年 | 広島大学医学部卒業 |
| 同38年 | 国立呉病院 (インターン) |
| 昭和39年 | 広島大学第一内科入局 |
| 同39年 | 吉田総合病院内科 |
| 昭和41～43年 | 米国ボストン大学留学
(脂質・胆汁酸代謝研究 Prof. Ira Gore, Vladimir Stefanovich) |
| 昭和45年 | 広島大学助手医学部 |
| 昭和46年 | 済生会呉総合病院内科部長 |
| 昭和48年 | 広島大学講師医学部 |
| 昭和57年 | 広島大学教授 |
| 昭和63年～平成4年 | 広島大学保健管理センター所長 (併任) |
| 平成7年 | 広島大学評議員 (平成9年9月まで) |
| 平成10年 | 広島大学医学部附属病院長 |
| 平成12年 | 広島大学名誉教授 |
| 同12年 | 厚生連尾道総合病院院長 |

【主な研究分野】 内科学，消化器病学 特に胆石・胆汁酸代謝・脂質代謝

【主な学会理事・評議員】

日本内科学会（理事，平成5年～平成6年）
日本消化器病学会（中国支部長）
日本胆道学会（理事，平成4年～）
日本臨床代謝学会
日本動脈硬化学会（理事，平成3年～）
日本消化器集団検診学会
日本肝臓学会
日本内分泌学会
日本平滑筋学会
日本成人病学会
日本老年医学会
日本臨床生理学会
日本消化器内視鏡学会
日本心臓病学会
日本肝臓学会西部会

【主催学会】

第30回日本胆道学会総会（平成6年4月）
平成9年度日本動脈硬化学会冬季大会（平成9年11月）
DDW-Japan 1999運営委員長，第41回日本消化器病学会大会会長（平成11年10月）

18年の教授生活を経て，退官の日を迎えることとなりました。今日は，私がたどってまいりましたこの教授生活の間にやったことを全て喋るといことはとてもできませんけれども，教室の流れにそって私は生きてきたところを，そして最近の話題といったようなものをお話しさせていただきたいと考えております。

私は瀬戸内海の呉湾に近いところに育ちました。私の恩師は，第一代の第一内科教授浦城二郎先生でございます。浦城二郎先生の先生は私達の御先祖様にあたられます第一代の医学部長，清水多栄先生でございます。若い先生は御存知ないかもしれませんが，清水多栄先生は熊から採取した胆汁酸ウルソデオキシコール酸，ウルソというのはロシア語で熊のことですが，その世界的権威者であり，その研究業績は歴史に残るものでございます。その研究を継がれた方はたくさんいらっしゃるようですが，浦城先生もそのうちのお一人でした。浦城先生は広島大学に來られて第一内科を支えられ，第一内科での胆汁酸研究を広められました。私はその教室に入局いたしまして6年間仕えました。その当時の第一内科はすべて胆汁酸の仕事であり，学会も胆汁酸の仕事を持って参加しますし，先生の業績集を見ますとたくさんの胆汁酸に関する業績が残っております。そういう中で私は浦城先生のおそらく現存するわずかな弟子のひとりではないかと思えます。残念ながら先生は今年の10月に92才をもって天寿を全うされました。たくさんの先生方に参列いただき，改めてここにお礼を申し上げる次第でございます。浦城先生は昭和45年退官なさいましたが，退官講演が胆石に関するものでございました。それをまねて私も今日は胆石の話をしていただきます。昭和45年と申しますと高度成長時代にさしかかり，日本はあらゆるものが豊かになり始めた頃でございます。いうまでもなく食事も豊かになり，今ほどではございませんけれどもみんな良い生活ができるようになってきた時代で，戦後が回復してきたという時代でございます。その時に浦城先生は講演の中で「病気というものは変化していくものなんだ。結核を見てみろ，どんどん結核が，患者さんが良くなっている。きっと他の病気も同じように変化するであろう。その中に胆石がある。胆石はビリルビン結石がまだまだ多く占めているけれどもきっと何年か後にはコレステロール結石が首位を占めてくるであろう」ということを話されたのを私は覚えております。私の教室も加わって行われた3年前の全国調査の成績を見ますと，先生の予言が見事に当たっており，コレステロール結石が最も多くなっています。そのデータを見ながらつくづ

く先生を思い出した次第でございます。私の時代になってまいりまして、胆石をどうやって予防するか、どうやって治療するかということが話題になってまいりました。たまたま英国の Danzinger という方のケノデオキシコール酸で胆石が溶けるという論文が出たのです。これは学会論文でありましたけれど、その後正式な論文となってジャーナルに記載されました。ほとんど時を同じくして、わが国では清水多栄先生のウルソデオキシコール酸が同じように治療に使えるということが明らかになりました。私が就任いたしました、胆汁酸といいますとウルソデオキシコール酸という時代を迎えました。構造式を見ますと、ケノデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸は7位の水酸基の配置だけが逆になった異性体です。ですが、両方とも胆石を溶かすことができる、あるいは発育を抑止することができるということがわかってまいりまして、わが国ではウルソ（ウルソデオキシコール酸の商品名）がどんどん使われるようになりましたが、外国ではある時期ケノデオキシコール酸が使われていたものの、そのうちに日本が勝ったようになりました。当時の日本はあらゆるものが、新幹線ができ高層ビルができという時代に、こちら日本が勝ったという時期を迎えたわけでありまして、その後の研究が大変盛んに行われるようになってまいりました。

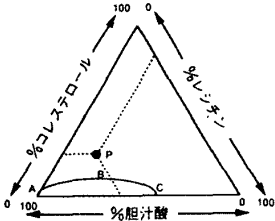
エコーの装置ができてまいりまして、ウルソを投与すると胆石がどんどん小さくなってそのうちに消失する様子が観察できるようになりました。胆石は手術しなくてもいいのではないかという話にまで、つまり胆石は内科のものであるという時代になりましたけれど、実際には溶けないものもあつたりいろんな胆のうの器質的病変があつたりして、現在はウルソだけというのではなくて外科的な治療も必要であり、広島大学でも外科のお世話になっている症例はたくさんあるということだけは事実でございます。

今申しましたウルソデオキシコール酸とケノデオキシコール酸は両方とも胆石を溶かすけれども、何となく違うということで、どこがどう違うのかということが話題になってまいりました。特にケノデオキシコール酸は肝毒性がわずかながらございます。ですから肝臓が悪いとなかなか使いづらい。ところがウルソの方は肝炎の治療に使用できる。御存じのようにC型肝炎の治療薬として長期に使えるものはこれしかありません。ウルソとケノデオキシコール酸では全く違うということがだんだんとわかってまいりました。胆石に対してもどう違うのかということが話題になってまいりました。歴史的にはケノデオキシコール酸の方が先でございますが、その溶解原理は要するにコレステロール胆石ですから、これが溶けるためには界面活性剤である胆汁酸とレシチンの割合がコレステロールに対して大きくないとけないが、胆汁酸が少ないと胆石ができる方向に進んでしまうのである(図1-1)。ケノデオキシコール酸も同じように胆汁酸だから胆汁酸を飲むことによって胆汁酸を増やせば、コレステロールが相対的に少なくなって胆のうの中で少しずつ溶けてゆくのであろうということが考えられたわけですが、どうも全くそういう気配もしない。で、ただわかってまいりましたのはコレステロールの過飽和胆汁と同時に、それだけではなくて、胆石ができるためにはその過飽和という状態をさらに逸脱して、コレステロールの結晶構造もできなくてはいけないということがわかってまいりました。つまり、胆石というのはコレステロールが集まって目に見えるだけ大きくなったものですが、その集まるというのはただ単にコレステロールがたくさんあるというだけではなくて、こういう結晶が集積してできてゆく。この結晶構造を呈するようになったものを nucleation と言いますが、胆石の患者さんをみますとその時間が非常に早いということがわかってまいりました(図1-2)。これは何かの原因でこの時間が縮まると、どんどんこういうものが胆のうの中にできてくるとお互いがひつつきあつて胆石になってくる。ただ単に過飽和ということ以外にこういうステップがもう一つ加わらないと意味がないということがわかってまいりました。そういうことで2段階の条件が揃う必要がある。肝臓がどんどんコレステロールを排出する。さらに結晶がどんどんできあがるという2つ目の条件が加わる必要がある。この条件とは何ぞやということが問題になってまいりました。

肝臓からコレステロールとレシチンのディスク粒子のようなものが出てきます。これは血液中にも出てまいります。血液中で球形の HDL という善玉のリポ蛋白ができるわけですが、胆汁中に出てきたものもやはり同じような形で出てまいりまして、こういう形では当然水に対して反発いたしますので、お互いが球形を呈してお互いが助けあつてベジクルという形になり、液晶になりコレステロール結晶ができあがる(図2)。こういうコレステロール結晶化への流れが正常でもわずかながらありますが、コレステロールが多くなって胆汁酸が少なくなってしまうと、ミセルという状態ではなくてベジクルという状態になる。そして最後にはコレステロール結晶がたくさん出てくる。ミセルは非常に安定した球体をしていて、少々たたいても蹴ってもくずれるものではありませんが、ベジクルは簡単にくずれてコレステロール結晶になっていく。ただこのままですと非常に簡単に壊れる。胆

コレステロール胆石ができるための2つのステップ

1) 過飽和胆汁の形成



2) コレステロール結晶形成(Nucleation)のおこりやすさ

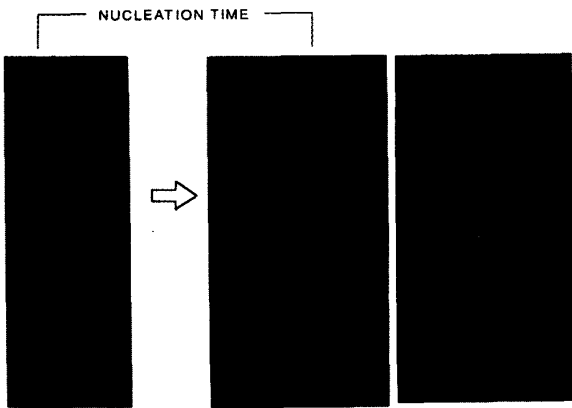


図1 胆汁中に析出したコレステロール結晶結晶ができるまでの時間=nucleation time (=おこりやすさ)

nucleation time: 長い 起こりにくい
 nucleation time: 短い 起こりやすい

- 1) 過飽和胆汁の形成
- 2) コレステロール結晶形成 (nucleation) の起こりやすさ

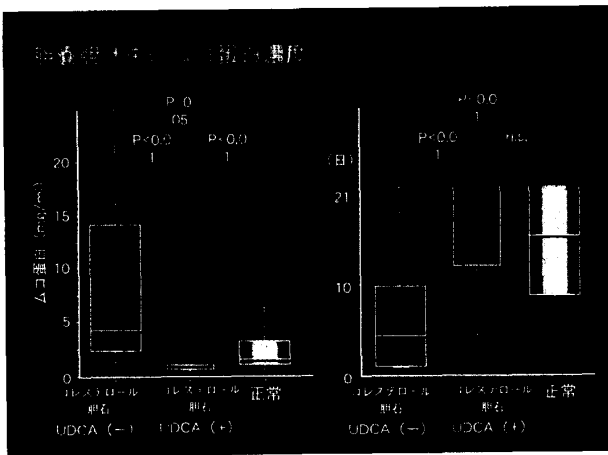


図3 UDCA (ウルソ) 投与による胆嚢胆汁中のムコ蛋白濃度と nucleation time の変化

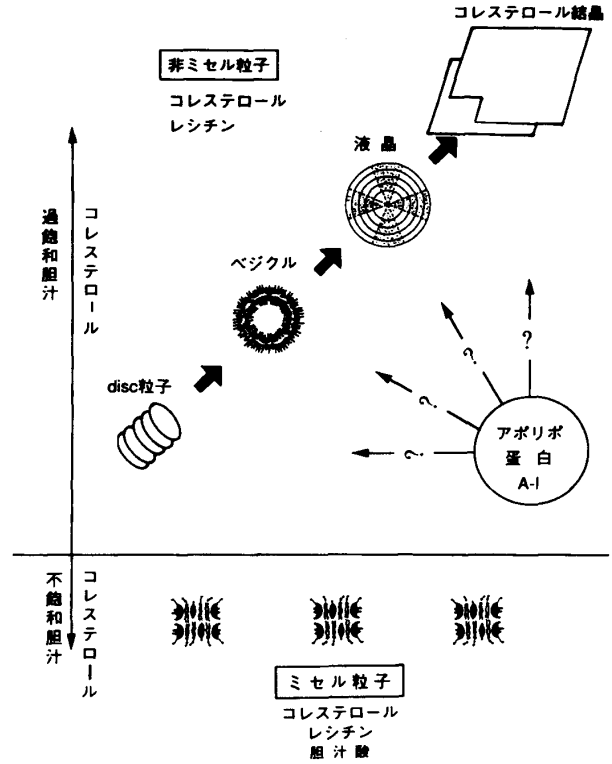


図2 胆汁脂質粒子からコレステロール結晶化への流れ

汁の中ではコレステロールとレシチンだけではあまりにも不安定なので、血液の中と同じようにアポ蛋白がくっついていて簡単に壊れるのを防ごうとしている。粘液糖蛋白のように非常にどろどろとして胆汁の中にとどまって、逆に結石を作りやすくするものも共存しているということがわかってまいりました。従ってアポリポ蛋白を増やせば、あるいは粘液糖蛋白の方を少なくすれば胆石はできにくくなる。

そういうことでウルソには何か別の作用があるだろうということが考えられるようになってまいりました。私達はこれをもう少しつっこんでコレステロールの保持能、コレステロールが胆汁酸とリン脂質に結びつくところを見てまいりました。コレステロールが保持されて胆汁酸と結びついてミセルを形成いたしますがウルソはその保持能がきわめて悪い。ケノデオキシコール酸はコレステロールをたくさん保持することができる。コレステロール保持能が悪いということは、ミセルをつくってはいるけれどもコレステロールをうまくまとめて胆汁中でコレステロールの結石をつくらずに流れる能力はウルソでは劣っているということになります。従ってコレステロールがたくさん分泌されていたら保持能がなければミセルとしては役に立たない。なのに胆石がなぜ溶けるのかということでございます。

患者さんにウルソを飲ませて nucleation time つまりコレステロールが結晶化する時間を測定するとこれが非常に長くなる。つまり nucleation time が遅くなっている。コレステロール結石の患者さんにこういうものを飲ませると結晶構造ができにくくなり胆石が凝集しにくくなるということがわかってまいりました。

つまり2ステップの段階の2番目の nucleation というものを抑えている。コレステロール結晶の生成を遅らせると、そういうことが胆のうの中で時間差ですずっと起こってくれば胆石生成を抑制することができるということがわかる。ケノデオキシコール酸とは全く違うところで胆石の形成を抑制しているということがわかってまいりました。胆汁を電顕で見るとディスクのようなものが見えますが、だんだん妙な形になってまいりまして7日目には結晶構造を呈してくる。ウルソを投与したものではほとんど結晶が現れてこないということを電顕下で見ることができ、我々の想像していたことが正しい、つまり2段階で胆石が起こる後の段階をウルソは抑制しているということが直接証明されました。

で、それをもう少ししつこく見ようということで胆汁をカラムに通してベジクル、ディスク粒子、ミセルに分離してそれぞれの形成を分析しました。ウルソを投与致しますとディスク粒子と同じところに ApoA-1 がたくさん出てまいります。アポ蛋白 A-1 がディスク粒子に結びついて結晶を起ささせないように抑制しているだろうということがわかりました。

そういうことがわかってくると同時に、ウルソはもう一つ胆石を形成させやすいムコ蛋白を抑制してしまう(図3)。ムチンはいまでもなく、プロスタグランジンカスケードから出てくるので、こういう経過をおそらく抑制しているだろうと考えられます。それにより nucleation time が、胆石をつくる時間がだんだんと長くなっていく。これももう一つの作用でしょう。

私達は現在でも胆石の治療に当たってきておりますけれども、もう一つ副作用という点も考えなければいけないということを言っておりました。ちょうどこれは知らずに高脂血症の患者さんにクロフィブレート系の胆石溶解剤を飲ませておりましたところ、胆石ができてまいりました。手術をしてみるとコレステロール混合石が出てきていました。この時には我々は何の罪の意識もなく胆石ができましたねと患者さんに言っていたのでありますけれども、その後どうもこういう系統のお薬は結晶を、コレステロール結晶をつくるということが言われてまいりました。

そこでさきほどのコレステロール過飽和状態が起こっているかどうかということを見ますと、フィブラート系の薬ではコレステロール過飽和胆汁をつくりますが、逆にスタチン系では胆石形成指数が下がってきます。薬によって全然逆効果のものが出てくるということがわかってまいりました。これを測定するのは胆汁をとってその分析をするわけですが、非常にやっかいでございます。我々はこれを一挙に測れないかと、特にコレステロールとリン脂質と脂肪酸を同時に測ればお互いの3つの間の比でミセルの量が決まるわけですし、コレステロール過飽和状態がわかるわけですから、当時はガスクロマトグラフィー、今は HPLC になっていると思っておりますけれども、そういう方法で非常に効率的で精度の高い測定法を開発いたしました。私達の教室は消化器グループでございますので、内視鏡で胆汁をとるのはお得意のことです。よその大学でほとんどやらなくなってからは広島大学にこの測定に関しては全部依頼が来るようになりました。治験でも大変うけさせていただきました。今から大学には独法化がやっております。日本にお金がなくなった、自分で稼げというのが独法化という意味でございます。そのお金をことを外部導入資金、外部資金と言っているんですけどもその内容はもちろん科学研究費、といってもこれも国のお金でございます。それから企業から依頼を受けてきちんと研究する治験というものがああります。その他受託研究費、あらゆるものどれが良いとか悪いとかいうものではなくて、とにかく外部資金を導入しなくてはならない時代になってまいりました。そういうことをこれから若い先生方は十分に認識され、それに対応できる、よその国に負けないで、大学としての役目である治験も含めてやっていかななくてはならないものではないだろうかと思っております。それが何であれとにかく国にお金がないわけでございます。中国で解放政策のきっかけを作った鄧小平が「黄色いネコも黒いネコもねずみをとるネコはいいネコである」と。まさしくそういう気持ちで取り組まなければならない時代が私達の目の前に来ております。原子力発電は大変汚い電気で風力発電はきれいな電気でありますけれども、出てきた電気、それにかかるお金は全部同じ1円は1円、100円は100円です。しかし、できるだけそれをピュアにして我々がピュアなお金として得て、つまり精度の高い研究で企業に協力する部分は協力しなければ、我々特に臨床に携わる者は我々自身がたっていないということだけは確かでございます。大学病院には治験委員会というものができまして、万全な体制が今つくられております。こうい

う体制を十分確立するためには人間だけがバラまかれたのではダメであり、やはりそれに携わってくる人に対する経済的補助といきましょうか、人員の増強といきましょうかあらゆるものを整えてこれからやっていかなければ独法化には対処できないことは確かでございます。私は辞めてまいりますけれども、若い先生方にはそういうことを考えていただき、21世紀を乗り切っていただくことをお願いしたいと思います。私が今日わざとウルソとか商品を出しましたが、何がなんでもとにかく外部導入資金の時代ということを若い先生に何度でも言いたい。もちろん科学研究費がとれる人はそれに頑張ってもらいたいのは当然ですが、我々臨床に携わる者は患者のためになるものを大いにしかも高い精度で専念しながらやっていただきたいという言葉を残して、私は去ってまいります。どうも御静聴ありがとうございました。