

コレステロール胆石症に対する内科的溶解療法の検討 —治療による胆汁中胆汁酸分画の分析も含めて

岡山大学医学部第一内科教室（主任：長島秀夫教授）

渡 辺 淳 一

（昭和61年11月17日受稿）

Key words : cholelitholytic therapy
ursodeoxycholic acid (UDCA)
chenodeoxycholic acid (CDCA)
trihydroxy propiophenone
lithogenic index

緒 言

近年、胆石症、特にコレステロール胆石（以下コ石）の増加が指摘されている¹⁾。胆石症の治療については、外科的療法が、尚、主流であるが、最近、内科的溶解療法が注目を集めている。現在、ウルソデオキシコール酸（UDCA）とケノデオキシコール酸（CDCA）の2種類の胆汁酸が、コ石溶解剤として用いられている^{2,3)}。両者は立体異性体にも拘らず様々の生理・薬理学的相違点をもっている⁴⁻⁶⁾。又、両者の胆石溶解機序にも、差があることが指摘されている^{5,7)}。この様な観点から、両者を併用することで、より高い溶解効果を得ることを目的とし、様々の臨床研究が試みられ⁸⁻¹⁰⁾。併用療法の優位性が強調されてきた。

Oddi 筋機能不全や胆のう収縮不全による胆汁流出障害が、胆石形成の一因とされている¹¹⁾。Trihydroxy propiophenone (THP, 商品名コスパノン)は、Oddi 筋を弛緩させ、胆のうジスキネジーを改善する¹²⁾。THP を溶解療法に併用することで、溶解率の向上が期待出来ると考えられる。

我々は、UDCA, CDCA, THP の併用療法をコ石患者に施行し、臨床上の有用性と、併せ

て、胆石形成に強い関連をもつ胆汁中胆汁酸組成も検討した。

対象と方法

1. 患者の選定

コ石患者83名（男性23名、女性60名、21才-78才）を対象に選定した。選定条件は、1) 直径20 mm 以下の X 線透過性胆のう胆石であること。2) 造影良好の胆のうであること。3) 重篤な肝疾患、胆のう炎、膵炎、消化性潰瘍を合併していないもの。3) 消化管手術の既応のないもの。4) 妊娠・授乳中でないこと。である。

2. 経過観察

対象患者を6群に分けた。すなわち、A群（13例）：UDCA 200 mg + CDCA 400 mg/日、B群（13例）：UDCA 300 mg + CDCA 300 mg/日、C群（10例）：UDCA 400 mg + CDCA 200 mg/日、D群（18例）：CDCA 400 mg/日、E群（16例）：CDCA 400 mg + THP 240 mg/日、F群（13例）：UDCA 600 mg/日である。Table 1 に各群の臨床データを示す。

溶解療法開始前に、肝機能検査、末梢血液検査、血清脂質（総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、リン脂質）検査を施行した。溶解判定の為、超音波検査（US）並びに、

Table 1 Clinical data of patients

Group	Number of patients	Mean of age, years (range)	Number of females	Mean of body weight, kg (range)	Dose (mg·kg ⁻¹ day ⁻¹)	
					CDCA, UDCA	
A	13	56 (32-73)	8	57 (34-74)	3.5, 7.0	
B	13	56 (28-71)	12	57 (41-75)	5.2, 5.2	
C	10	61 (50-78)	8	58 (37-80)	6.9, 3.4	
D	18	54 (32-75)	12	56 (35-71)	7.1, -	
E	16	51 (21-73)	10	56 (36-71)	7.1,* -	
F	13	50 (25-70)	10	54 (40-72)	- , 11.1	
Total	83	55 (21-78)	60	56 (35-80)		

CDCA : chenodeoxycholic acid, UDCA : ursodeoxycholic acid
 * = combined with 240 mg trihydroxy propiophenone (THP)

経口あるいは点滴胆のう造影を、12週毎に施行した。胆のう収縮能は胆のう造影上の胆のう面積から算出し、収縮剤にて50%以上の減少を、“収縮良好”と定義した。又、USと胆のう造影にて、胆石の最大径の50%以上の減少や個数の減少を示した症例を“部分溶解”と定義した。

3. 胆汁中胆汁酸分析

対象患者83例中43例(51.8%)で治療開始前及び開始後3あるいは6ヶ月で、セルレイン刺激により、十二指腸ゾンデ法にて、空腹時、胆のう胆汁を採取し、-20°Cにて保存した。胆汁中胆汁酸分画は、著者らが報告した方法¹³⁾で、分析した。胆汁中総胆汁酸量は、Enzabileキット(日本商事)で測定し、著者らの求めた値で補正した。コレステロール、リン脂質は、Folch液で抽出後¹⁴⁾、各々、CLキット並びにPLキット(日本商事)で測定し、Hegardt & Damの方法¹⁵⁾に基づいて、Lithogenic indexを算出した。

成 績

1. 溶解効果 (Table 2)

全体症例の溶解率(完全+部分溶解)は、41%(83例中34例)であった。内、14.5%(12例)で完全溶解が得られた。群別に検討すると、最

も溶解率が低かったのは、A群で、30.8%、最も高かったのは、B群で69.2%であった。最も高い完全溶解率はB群の38.5%であった。CDCA単独投与D群とUDCA単独投与F群では、溶解率に統計学的差異は認めなかった。UDCA・CDCA併用群では、B群すなわちUDCA・CDCA各300mg併用が最も有効であり、UDCAやCDCA単独投与群に比し、有意の溶解率を得た。CDCAにTHPを併用D群では、CDCA単独E群に比べ、有意の差異はなかった。

2. 自覚症状に対する効果 (Table 2)

対象中29例(35.3%)に治療開始時、心窩部痛、背部痛、消化不良症状が存在したが、何れも軽度であった。治療開始後、これらの症状は1例を除き、すべて改善した。症状の改善と溶解効果とは直接的な関連性はなかった。

3. 副作用 (Table 3)

対象中15例(18.1%)に副作用として、下痢が認められた。特に、CDCA 400mgを投与しているD群・E群では、各々、27.8%、31.3%と高率であった。両群で、各1例、下痢のため約4週間の休養を必要としたものがあつた。他の群では、下痢は軽度で一過性であった。UDCA単独投与群では、下痢は認めなかった。

他の副作用としては、CDCA 400mgを投与

Table 2 Efficacy of cholelitholytic therapy for cholesterol gallstones

Group	Number of patients	Dissolution		Improvement of symptoms
		complete plus partial (%)	complete (%)	
A	13	4 (30.8)	1 (7.7)	5/6
B	13	9 (69.2)	5 (38.5)	2/2
C	10	** 4 (40.0)	3 (30.0)	2/2
D	18	6 (33.3)	2 (11.1)	5/5
E	16	6 (37.5)	1 (6.3)	5/5
F	13	5 (38.5)	0	9/9
Total	83	34 (41.0)	12 (14.5)	28/29 ^a

a : patients having mild epigastralgia, back pain and/or dyspepsia prior to the treatment.
 * = p < 0.05, ** = p < 0.01

Table 3 Side effects of cholelitholytic therapy for cholesterol gallstones

Group	Number of patients	Diarrhea (%)	GPT elevation (%)	Heartburn	Nausea	Skin eruption
A	13	2 (15.4)	0	0	0	0
B	13	2 (15.4)	0	0	0	0
C	10	1 (10.0)	1 (10.0)	1	0	1
D	18	5 ^a (27.8)	1 (5.6)	0	1	0
E	16	5 ^a (31.3)	1 (6.3)	1	0	0
F	13	0	0	0	0	0
Total	83	15 (18.1)	3 (3.6)	2	1	1

a : one patient discontinued the treatment due to severe diarrhea

されているC群, D群, E群で, 各1例, 肝障害が認められた。肝障害は正常の2倍以下の高トランスアミナーゼ血症で, すべて, 一過性であった。一方, UDCA投与例では, 併用CDCA量に拘らず, 肝障害は認めなかった。他に副作用として, 胸やけ, 悪心, 顔面発疹が認められたが, 臨床上, 問題とならなかった。

3. 胆汁中胆汁酸組成の変動

Table 4 に治療開始前と施行中の胆汁中胆汁酸組成を示す。UDCA・CDCA 併用療法のA群, B群, C群で, 治療後, UDCA・CDCAの分画は増加するが, CA(コール酸)分画, DCA(デオキシコール酸)分画は減少する。これらの変動は統計学的に有意(p < 0.05)であった。しかし, 胆汁酸組成の変動の程度は, UDCA・CDCA投与量とは, 関連しなかった。LCA(リ

Table 4 Effects of cholelitholytic therapy on biliary bile acid composition
(Mean molar percentage \pm Standard deviation)

Group	Cases		UDCA	CA	CDCA	DCA	LCA
A	8	pre	5.7 \pm 2.3	33.9 \pm 5.3	35.6 \pm 3.2	23.6 \pm 5.8	1.2 \pm 0.8
		on	** 23.8 \pm 4.2	* 21.2 \pm 4.0	* 43.0 \pm 2.0	** 10.7 \pm 3.8	1.4 \pm 1.0
B	10	pre	7.8 \pm 4.7	31.1 \pm 4.8	35.9 \pm 3.2	23.6 \pm 6.6	4.2 \pm 3.1
		on	** 30.7 \pm 3.3	** 14.3 \pm 3.2	* 46.4 \pm 3.5	** 6.9 \pm 4.2	1.6 \pm 1.2
C	7	pre	6.2 \pm 2.8	30.6 \pm 3.6	38.6 \pm 4.8	22.5 \pm 7.2	2.1 \pm 1.8
		on	* 17.6 \pm 10.8	** 10.5 \pm 4.0	** 61.9 \pm 5.6	** 10.0 \pm 3.0	0.4 \pm 0.3
D	6	pre	6.0 \pm 2.6	26.7 \pm 4.2	46.0 \pm 5.0	21.1 \pm 8.6	0.7 \pm 0.5
		on	* 9.0 \pm 7.2	** 12.0 \pm 4.1	** 70.3 \pm 8.2	** 8.2 \pm 2.8	0.9 \pm 0.5
E	6	pre	5.8 \pm 1.8	29.8 \pm 2.8	39.1 \pm 4.7	22.9 \pm 6.3	1.1 \pm 1.0
		on	* 8.0 \pm 2.0	** 13.4 \pm 3.3	** 68.5 \pm 7.2	** 9.2 \pm 2.8	1.6 \pm 0.8
F	6	pre	4.8 \pm 1.2	30.8 \pm 3.0	41.1 \pm 3.8	21.8 \pm 8.5	1.5 \pm 0.7
		on	** 40.2 \pm 3.8	* 20.0 \pm 2.8	* 28.2 \pm 5.6	** 10.5 \pm 3.3	1.1 \pm 0.7

UDCA: ursodeoxycholic acid, CA: cholic acid, CDCA: chenodeoxycholic acid
DCA: deoxycholic acid, LCA: lithocholic acid, Pre: before the treatment, On: during the treatment
Statistical comparison for individual bile acid determined between before and 3 or 6 months
after the starting of the treatment was made. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$

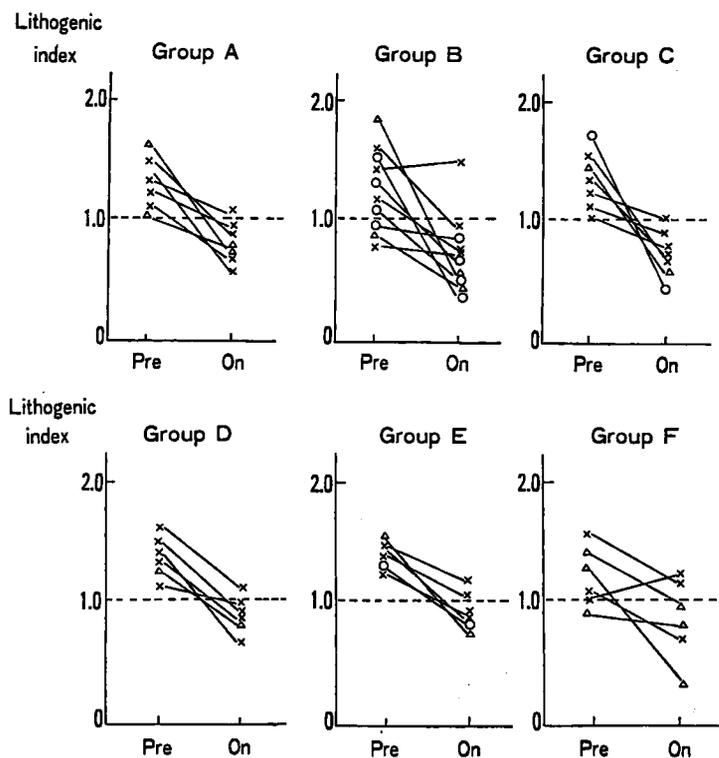


Fig. 1 Effects of cholelitholytic therapy on lithogenic index of the bile. Lithogenic index before and 3 or 6 months after the start of the treatment was calculated as described by Hegardt and Dam (14). \circ : complete dissolution, \triangle : partial dissolution, \times : no dissolution. Pre: before the treatment, and On: during the treatment.

トコール酸)分画は有意の変動を示さなかった。C群, すなわち, 400 mg CDCA・200mg UDCA 併用群で, CA 分画の減少は最大であった。D群とE群とを比較すると, 胆汁酸組成の変動は近似していたが, CDCA 単独投与にも拘らず, UDCA 分画が増加した。両群においても, LCA 分画に有意の変動は認められなかった。F群では, UDCA 分画は5.8から40.2モル%まで増加し, CA, CDCA, DCA 分画の減少が認められた。LCA 分画は, 有意の変動を示さなかった。

4. Lithogenic index の変動 (Fig.1)

治療により, Lithogenic index はB群とF群の各1例を除き, すべての例で低下した。Lithogenic index の低下を来たさなかった2例では, 溶解効果は得られなかった。B群の3例, F群の1例で, 治療開始前のLithogenic index が既に1以下で, コレステロール不飽和胆汁で

あった。しかし, この様な例でも, 溶解効果が得られた。治療によるLithogenic index の低下と溶解効果とは必ずしも関連性がなかった。

5. 血清脂質の変動 (Fig.2)

溶解療法開始後24週の, 血清脂質には有意の変動を認めなかった。この期間の対象患者の体重の増減は5%以内であった。

6. 胆石溶解効果に影響を及ぼす因子の検討 (Fig.3)

年齢:対象患者を40才以下, 41才-60才, 61才以上と, 各年齢層別に溶解効果を検討すると, 各々, 45%, 44.7%, 42.3%と同程度の結果であった。1例のみであるが, 65才以上の症例でも完全溶解が得られた。

性:女性で男性に比べ, 統計学的に有意に高い溶解率が得られた (43.8%対25%)。

体重:対象患者を肥満度で, 110%以下, 111%-130%, 131%以上の3階層に分けて, 検討

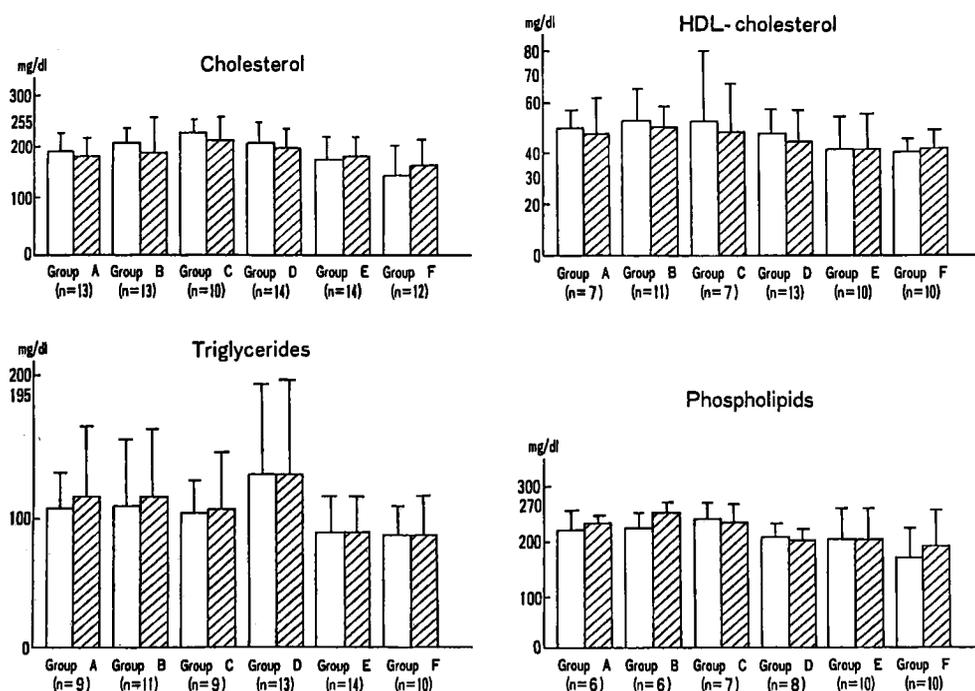


Fig.2 Effects of cholelitholytic therapy on plasma lipids. Group A-F are as described in "Materials and Methods". □: before the treatment. ▨: 6 months after the start of the treatment. Change in patients' body weight during the treatment was less than 5%. No statistically significant change in cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride and phospholipid levels was observed.

う造影とUSを併用したが、上述のコ石溶解療法に関する報告では、USを溶解効果判定に用いたものは少ない。

UDCAとCDCAのコ石溶解作用の基本的原理は、胆汁中へのコレステロール分泌を抑制し、胆汁をコレステロール不飽和状態へ導くことである。CDCAの溶解作用はミセル形成で説明される。一方、UDCAに関しては、五十君らが、液晶形成説を提唱し、注目されている⁵⁾。CDCAとUDCAのその他の差異としては、1) In vitroでCDCAはUDCAより効果的にコ石を溶解させる^{4,5)}。2) UDCAは、CDCAより迅速にコレステロール過飽和胆汁を不飽和化させる⁶⁾。3) CDCAは肝臓におけるコレステロール合成律速酵素の β -hydroxy- β -methylglutamate (HMG) Co reductaseを抑制する²⁴⁾が、この作用はUDCAでは見解の一致をみていない。4) 临床上、CDCAは下痢や肝障害を起こしやすい。UDCAでは投与中の胆石周囲の石灰化が問題となる²⁵⁾。

Stiehlら⁸⁾やPoddaら⁹⁾はUDCA・CDCA併用療法が単独療法より有効であるとの報告をしたが、その根拠は、胆汁中Lithogenic indexの低下であり、臨床的検討ではなかった。

1981年、Stiehlらは、臨床例で、UDCA (7 mg/kg/日)とCDCA (8.3 mg/kg/日)の併用療法が有効であったとの報告をした¹⁰⁾。彼らの結果は、治療開始後6ヶ月で、併用療法では完全溶解率20%に対し、UDCA (12.2 mg/kg/日)単独投与では、7.1%であった。奥村らは、UDCA・CDCAを各300 mg併用し、治療期間6ヶ月で、溶解率50%、内完全溶解率20%と報告している²⁶⁾。我々はUDCA・CDCA各300 mgの併用療法で溶解率69.2%、内完全溶解率38.5%と、上記報告に比し更に良い結果を得た。

コ石溶解療法により、自覚症状はすべての群で明らかに、改善した。この効果は、UDCAでは既実証されている²⁾。ForgacsらはUDCAは胆のう機能不全を改善し、胆のう由来の疼痛を軽減することを示した²⁷⁾。更に、松村らは、胆石症患者血清中の β -エンドルフィン様免疫活性物質、コレシストキニン様免疫活性物質、血管作働性腸管ポリペプチド様免疫活性物質に、

UDCAが作用し、胆のうを含む腸管運動を調節している可能性があり、この結果、疼痛が軽減するのではないかと述べている²⁸⁾。

下痢と肝障害はCDCAに特有の副作用である。我々の対象症例でも、CDCA 400 mgを投与している例で、頻繁に観察された。副作用の点からは、UDCAの方が安全と考えられる。更に、UDCAはCDCAの副作用を軽減する効果のあることも示唆された。

UDCA・CDCAの投与により、肝毒性をもつLCAが二次的に生成される。Rahbanらは、CDCA投与により生成されるLCAの方が、UDCA投与のより、迅速に腸管から吸収されると報告している²⁹⁾。更に、Bazzoliらは、LCAの生成量は、両者で差はないが、CDCAの方が、LCAの生成速度が大きいと報告した³⁰⁾。LCAの生成に関する両者の差が、CDCA投与により肝障害が起こることの説明になるかもしれない。今回の検討では、UDCA・CDCA投与により、胆汁中LCA分画の有意の増加は観察されなかった。従って、CDCA投与時の肝障害に関しては、LCA以外の因子を検討すべきであろう。中山らは、CDCAをヒト培養肝細胞に添加すると、肝細胞膜を破壊するが、UDCAでは形態学的変化や酵素逸脱は軽度であると報告し³¹⁾、この観察から、CDCAの直接的な細胞障害作用のある可能性が示唆された。

溶解療法後の胆汁中胆汁酸分画に関しては、Thistleらは、胆汁中chenoid分画(UDCAとCDCA分画の和)が、70モル%以上になることが、コ石溶解に好都合な条件であることを見出した³²⁾。しかし、我々の症例でも、この条件は必ずしも胆石溶解に必要とは考えられなかった。又、chenoid分画の増加の度合いはUDCA・CDCA投与量を反映してはいなかった。CDCAはCA合成を抑制的に働くことが言われているが、この作用はUDCAにはないと考えられている。他の胆汁酸の生合成に対する両者の作用の差、腸管から吸収の差等、様々の原因で、chenoid分画の変動に差が生じたものと考えられる。興味あることに、CDCA単独投与により、胆汁中UDCA分画が17モル%程度まで上昇する³³⁾。我々のCDCA単独群、CDCA・THP

併用群でも UDCA 分画の増加が観察されたが、10モル%程度であった。前述の報告の CDCA 投与量は多く、又、測定方法も我々とは異なる為、差が出たのかも知れない。CDCA 投与時の胆汁中 UDCA 分画増加の機序の一つに、腸内細菌による CDCA から、7ケトリトコール酸を介する UDCA への直接のエピマー化³⁴⁾も推定されるが、この現象の解明に今後の検討が必要であろう。

溶解療法により、Lithogenic index は、43例中2例を除く41例で、1.0以下に低下した。我々の検討では、Lithogenic index の低下の度合いと溶解効果とは必ずしも関連はなかった。胆汁がコレステロール過飽和状態になることは、コ石形成の必要条件といわれている³⁵⁾。2例と少数ではあるが、治療開始前、既にコレステロール不飽和の状態で、開始後、Lithogenic index は更に低下し、溶解効果を認めた例がある。最近、胆汁のコレステロール過飽和の因子だけでなく、胆石の病因論として、胆汁ムチン³⁶⁾や、核形成因子³⁷⁾等も、推定されている。更に、UDCA の液晶形成胆石溶解の問題も考慮すると、従来の胆汁脂質の問題のみでは、コ石溶解療法の適応を決定するには不十分で、他の因子も探追する必要がある。

血清脂質への影響については、米国の National Cooperative Gallstone Study (NCGS) で、2年間、750 mg/日の CDCA を投与された女性患者で、総コレステロール、特に、LDL コレステロールの有意の増加が報告³⁸⁾されて以来、この点に興味が集った。その後、Sunnybrook Gallstone Study では、1年間で、375 mg、750 mg CDCA 投与患者と、コントロールの間には、脂質の変動に有意差はなかったとの報告をしている²¹⁾。Perez-Aguilar ら³⁹⁾は、CDCA (15 mg/kg/日) 投与により、総コレステロールと HDL コレステロールは増加し、中性脂肪は低下したが、UDCA (10 mg/kg/日) では、血清脂質に影響はなかったと述べている。以上の報告の CDCA 投与量は我々の平均投与量 7.1 mg/kg/日と比べ、多い為、一律には論ぜられないが、今回の検討では、どの群でも、脂質への影響はないと結論した。

溶解療法の適応決定の際、60才以上の高令者、肥満患者、胆石個数の多い例でも、積極的に溶解療法を施行すべきと考える。一方、肥満患者では、溶解療法の効果が劣るとの報告⁴⁰⁾もあるが、我々の結果との差異については原因不明である。

興味あることに、収縮不良の胆のうを有するコ石患者で、溶解効果のあった6例中5例は、UDCA 投与例であった。残りの1例は、CDCA・THP 併用例であった。UDCA は、胆のう収縮不良のコ石例では、第1選択とすべきであろう。胆のう収縮良好例で極めて高い溶解効果が得られたことから、胆のう収縮を溶解療法開始前に、把握しておくことは重要と考えられた。Pomeranz ら⁴¹⁾は、コンピュータにより胆道シンチグラムを解析し、胆石症患者では、胆のう排出能が障害されており、胆のう収縮能は、胆石症の病因論や溶解療法の適応を決定する際、重要な因子であると述べ、我々と同様の見解を示している。今の所、CDCA に関しては、胆のう運動機能に対する作用の検討はない。

結 語

胆のう機能良好なコレステロール胆石症患者 83名を対象とし、内科的溶解療法を検討した。これらを、A 群：400 mg UDCA+200 mg CDCA、B 群：300 mg UDCA+300 mg CDCA、C 群：200 mg UDCA+400 mg CDCA、D 群：400 mg CDCA 単独群、E 群：400 mg CDCA+trihydroxy propiophenone 240mg、F 群：600 mg UDCA 単独群の6群に分けた。溶解効果は、胆のう造影と超音波検査で判定した。

投与後6ヶ月で、全体の溶解率は、41%で内、完全溶解は14.5%であった。B 群で最高の溶解率69.2%が得られ、完全溶解率は、38.5%であった。

D 群、E 群の400 mg CDCA 投与群で、各々27.8%と31.3%に下痢が認められた。UDCA を併用すると、副作用が軽減することが示唆された。脂質代謝への影響は、どの群でも、認められなかった。

リトコール酸を含む胆汁中胆汁酸分画の変動は、UDCA・CDCA 投与量を反映しなかつ

た。又、Lithogenic index の低下の度合いと溶解効果とは必ずしも関連性はなかった。

対象患者中、女性患者、胆のう収縮良好例で、高い溶解効果が得られた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導・御校閲を賜った長島秀夫教授に謝意を捧げます。また、本研究に際し、

終始直接御指導を賜った有馬暉勝講師、有益な御助言を賜った岡田良博雄士に深謝致します。更に、貴重な症例を提供して下さった関連病院並びに施設の諸先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第12回国際消化器病学会、第71回日本消化器病学会、東京 Falk シンポジウムにおいて発表した。

文 献

1. 亀田治男：日本人胆石症の年代的推移。日本医事新報 (1980) 2924, 28-31.
2. Tokyo Cooperative Gallstone Study Group : Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. *Gastroenterology* (1980) 78, 542-548.
3. The National Cooperative Gallstone Study Group : Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones : A controlled trial of efficacy and safety. *Ann Intern Med* (1981) 95, 257-262.
4. Hisadome T : Physical-chemical properties of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol Jpn* (1980) 15, 257-263.
5. Igimi H, Caray MC : Cholesterol gallstone dissolution in bile. Dissolution kinetics of crystalline (anhydrate and monohydrate) cholesterol with chenodeoxycholate, ursodeoxycholate, and their glycine and taurine conjugates. *J Lipid Res* (1981) 22, 254-270.
6. Stiehl A, Czygan P, Kommerell B, Weis H J and Holtermüller KH : Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. *Gastroenterology* (1978) 75, 1016-1020.
7. Corrigan OI, Su CC, Higuchi WL and Hofmann A F : Mesophase formation during cholesterol dissolution in ursodeoxycholate-lecithin solutions. New mechanism for gallstone dissolution in humans. *J Pharm Sci* (1980) 69, 869-870.
8. Stiehl A, Raedsch R, Czygan P, Götz R, Mänmer C, Walker S and Kommerell B : Effects of biliary bile acid composition on biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid and/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* (1980) 79, 1192-1198.
9. Podda M, Zuin M, Dioguardi M L, Festrarazzi S and Diaguardi N : A combination of cheno and ursodeoxycholic acid is more effective than either alone in reducing bile cholesterol saturation. *Gastroenterology* (1980) 78, 1316-1320.
10. Stiehl A, Czygan P, Kommerell B, Weis H J and Holtermüller KH : Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid : Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* (1978) 75, 1016-1020.
11. Burnett D A : Editorials-Taking the pressure off the sphincter of Oddi. *Gastroenterology* (1984) 87, 971-976.
12. 三好秋馬：Trihydroxy propiophenone の自覚症状 (特に胆道疾患) に対する効果。内科宝函 (1960) 14, 187-190.
13. Watanabe J, Arima T and Nagashima H : Application of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase column to the determination of bile acids fractionated by high-performance liquid chromatography: Advantage of pretreating human bile acids with Seppak C18 and piperidinoxypropyl Sephadex LH-20. *Acta*

- Med Okayama (1987) 41, 47-54.
14. Hanahan DJ : Lipid Analysis in Lipid Chemistry, John Wiley & Sons, New York (1960) pp.15-18.
 15. Hegardt FG and Dam H : The solubility of cholesterol in aqueous solutions of bile salts and lecithin. *Z Ehrnaehrswiss* (1971) 10, 223-230.
 16. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ and Thistle JL : Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* (1972) 286, 1-5.
 17. Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T and Dohi I : Dissolution of Cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Lancet* (1977) 2, 367-369.
 18. Bachrach WH and Hofmann AF : Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. Part II. *Dig Dis Sci* (1982) 27, 833-856.
 19. Tangedahl T, Caray WD, Ferguson DR, Forsythe S, Williams M and Raradis K : Drugs and treatment efficacy of chenodeoxycholic acid in 97 patients with cholelithiasis and increased surgical risk. *Dig Dis Sci* (1983) 28, 545-551.
 20. Roda E, Bazzoli F, Labate A MM, Mazzella G, Roda A, Sama C, Festi D, Aldini R, Taroni F and Barbara L : Ursodeoxycholic acid vs. chenodeoxycholic acid as cholesterol gallstone-dissolving agents : a comparative randomized study. *Hepatology* (1982) 2, 804-810.
 21. Fisher MM, Roberts EA, Rosen IE, Shapero TF, Sutherland LR, Davies RS, Bacchus R and Lee SV : The Sunnybrook Gallstone Study. A double blind controlled trial of chenodeoxycholic acid for gallstone dissolution. *Hepatology* (1985) 5, 102-107.
 22. Shapero TF, Rosen IE, Wilson SR and Fisher MM : Discrepancy between ultrasound and oral cholecystography in the assessment of gallstone dissolution. *Hepatology* (1982) 2, 587-590.
 23. Thistle JL : Mechanisms of cholesterol gallstone dissolution. Proceeding of a Special Symposium on Bile Acids at the 68th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. (Hiroshima ; March 30, 1982).
 24. Maton DM, Ellis HJ, Higgins MJP and Dowling RH : Hepatic HMG-CoA reductase in human cholelithiasis. Effects of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid. *Eur J Clin Invest* (1980) 10, 325-332.
 25. Bateson MC, Bouchier IAD, Trash DB, Maudgal DP and Northfield TC : Calcification of radiolucent gallstone during treatment with ursodeoxycholic acid. *Br Med J* (1981) 283, 645-646.
 26. 奥村 恂, 谷川久一, 棟久龍夫, 相良勝郎, 山口淳正 : ウルソデオキシコール酸 (UDCA) とケノデオキシコール酸 (CDCA) の併用による胆石溶解療法. *肝胆膵* (1985) 10, 325-331.
 27. Forgacs IC, Maisey MN, Murphy GM and Dowling RH : Influence of gallstones and ursodeoxycholic acid therapy on gallbladder emptying. *Gastroenterology* (1984) 87, 299-307.
 28. 松村光博, 清水一郎, 森 浩子, 森 博愛, 斉藤史郎 : 脳・腸ペプチド活性分泌動態に及ぼす UDCA の影響. *Tokyo Tanabe Quarterly* (1986) pp.41-46.
 29. Rahban S : Dihydroxy bile acid effect on intestinal cyclic nucleotides. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ and secretion. *Gastroenterology* (1978) 75, 981-991.
 30. Bazzoli F, Fromm H, Sarva RP, Sembrat RF and Ceryak S : Comparative formation of lithocholic acid from chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the colon. *Gastroenterology* (1982) 83, 753-760.
 31. Nakayama F, Miyazaki K, Facs and Koga A : Effect of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on isolated adult human hepatocytes. *Dig Dis Sci* (1984) 29, 1123-1130.

32. Thistle J L, LaRusso N F, Hofmann A F, Turcotte J, Carlson G L and Ott B J : Differing effects of ursodeoxycholic or chenodeoxycholic acid on biliary cholesterol saturation and bile acid metabolism in man. A dose response study. *Dig Dis Sci* (1982) 27, 161-168.
33. Salen G, Tint G S, Eliav B, Deering N and Mosbach E H : Increased formation of ursodeoxycholic acid in patients treated with chenodeoxycholic acid. *J Clin Invest* (1973) 53, 612-621.
34. 小沢 敦, 田爪正気 : 腸内菌叢と胆汁酸代謝. *最新医学* (1983) 38, 2410-2417.
35. Hofmann A F, Hanson R F, Hersh J and the National Cooperative Gallstone Study Group : Pre-treatment biliary lipid composition in white patients with radiolucent gallstone in the National Cooperative Gallstone Study. *Gastroenterology* (1982) 83, 738-752.
36. Lee S P, Lamont J T and Caray M C : Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones. *J Clin Invest* (1981) 67, 1712-1723.
37. Burnstein M J, Ilson R G, Petrunka C N, Taylor R D and Strausberg S M : Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* (1983) 85, 801-807.
38. Albers J J, Grundy S M, Cleary P A, Small D M, Lachin J M and Schoenfield L J : National Cooperative Gallstone Study : the effect of chenodeoxycholic acid on lipoproteins and apoproteins. *Gastroenterology* (1982) 82, 638-646.
39. Pérez-Aguilar F, Bretó M, Alegre B and Berenguer J : Increase in serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol by high-dose chenodeoxycholic acid in patients with radiolucent gallstones significantly reversed during preventive low dose after dissolution. *Digestion* (1985) 31, 225-233.
40. Maton P N, Murphy G M and Dowling R H : Lack of response to chenodeoxycholic acid in obese and non-obese patients. *Gut* (1980) 21, 1082-1086.
41. Pomeranz I S and Shaffer E A : Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* (1985) 88, 787-791.

**Cholelitholytic therapy for cholesterol gallstones
— Dissolution efficacy and biliary bile acid composition**

Jun-ichi WATANABE

First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. H. Nagashima)

Eighty-three patients with cholesterol gallstones in a functioning gallbladder were treated with 400mg UDCA and 200mg CDCA (group A), 300mg UDCA and 300mg CDCA (group B), 200mg UDCA and 400mg CDCA (group C), 400mg CDCA alone (group D), 400mg CDCA and 240mg trihydroxy propiophenone (group E), or 600mg UDCA alone (group F). All patients were followed by cholecystography and ultrasonography. At the end of 6 months of treatment, the cumulative efficacy (complete plus partial dissolution) of all subjects were 41.0%. Twelve patients (14.5%) had complete dissolution. Group B had the highest dissolution rate (69.2%: 38.5% complete and 30.7% partial dissolution), and this rate was significantly higher ($p < 0.01$) than that of the CDCA-treated patients (group D). Diarrhea was frequently observed in patients treated with 400mg CDCA (27.8% in group D and 31.3% in group E). Combination with UDCA seemed to prevent this complication. No significant changes in the plasma lipids were observed. Changes in the bile acid composition, including lithocholic acid, did not seem to be determined solely by the doses of UDCA and CDCA. Patients whose lithogenic index dropped below 1.0 during the treatment did not always show dissolution of gallstones. Although the age of the patients, obesity and stone size did not affect the dissolution rate, the female sex and good gallbladder contractility were preferable factors for the dissolution of cholesterol gallstones.