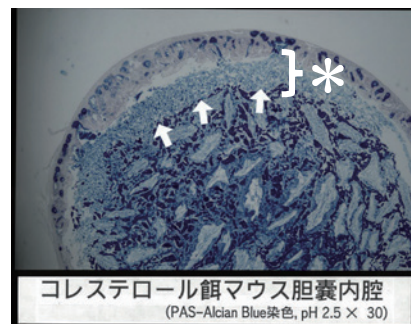


●ムチンの存在に気付いたきっかけ

胆石がコレステロールなどの胆汁成分からできているのは昔から誰も知っている。どれくらいの含有比率なのか？入局したての研修医には疑問であった。「外注に出せば」先輩に言われ、胆石の組成分析を外注検査した。白色調のコレステロールの多いものと、茶褐色のビリルビンCaの多いものを提出した。予想に反して2つには大差なかった。胆石を粉末乾燥し大部分を占める未知の物質を除去、検査可能な既知の物質だけを測定しているため、肉眼的分類と関係なく結果に差が出なかったのだ。未知の物質も含めた含有量を測るには？未知の物質？ここからムチン探しが始まった。

●胆石中ムチンはどこから来たか？

従来の胆石組成は、胆汁由来のものから考えていた。手術標本の病理検査で、胆石症の胆嚢は「慢性胆嚢炎」の診断となる。肉眼的には何の変化のない胆嚢には、病理学的に100%炎症が存在していることに着目した。“粘膜の炎症”⇒“粘膜障害と修復機転”⇒“粘液細胞の分泌亢進”、その遊離した粘液がムチンである。胆汁酸の化学的刺激で胆嚢粘膜に炎症が生じ、ムチン分泌が亢進する。胆石成因にムチンが関係すると推論した。初めは推論だけでは相手にされなかった。胆石・胆汁中ムチンの分析、動物実験で組織学的検討¹⁾(右写真：胆嚢内に小結石が形成され、胆嚢壁に沿いムチン層(*)が出来ている)を加えて、推論を1つずつ詰めていった。



●胆石中ムチンをこの目で見たい！

ムチンとは、粘液に含まれるムコ多糖の総称で無数の種類が存在し、1つの分子量で規定される物ではない。このため既知の分子量の測定を行う外注検査では、ムチンは未知の物質とされ取り除かれた。総称であるムチンは、加水分解により最小の6炭糖(ヘキソサミン)に分解できるため、このヘキソサミンを測定することで含有量の比較が可能となる。未知の物質である胆石中ムチンは予想通りコレステロール胆石には少なく、ビリルビンCa石には多い結果であった²⁾(右表)。ムチンが胆石に含まれることはこの化学分析でも確実となったが、どのような形態で胆石に含まれるのだろうか？この目で確認するにはどうすればいいか？次の難題が持ち上がった。

胆汁中・胆石中ヘキソサミン量

	胆汁中 (μg/ml)	胆石中 (mg/g)
純コレステロール石	561±868 (8)	0.26±0.20 (8)
混合石	190±74 (12)	0.71±0.60 (16)
混成石	101±42 (3)	1.50±0.59 (5)
ビリルビンCa石	122±49 (7)	6.53±0.86 (5)
黒色石	141±52 (12)	2.87±1.84 (20)

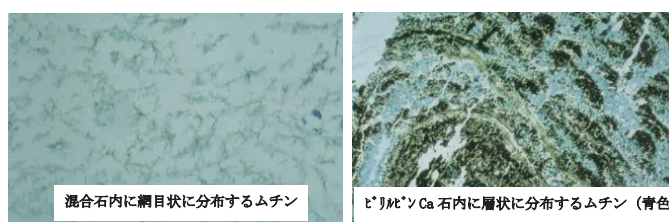
Mean±SD (n)

●胆石の薄切標本作り

顕微鏡で確認するには、病理組織作りと同様にパラフィン包埋し、ミクロトームで薄切し観察するという方法しかない。しかし、相手は石である。薄く切るには硬さを取り除く必要がある。硬いのはコレステロール結晶、この結晶を溶解する前処理を行って、パラフィン包埋し薄切することに成功した。薄切さえできれば染色は病理組織に準じて行える。散々苦労したこの方法は、未だ世に存在しないため、英文で速報³⁾した。

●胆石中ムチンは予想どおりに分布していた

コレステロール石の結晶成分の少ない間隙に、ムチンが放射線状に染色され、一方、ビリルビンCa石の玉ネギ状のビリルビンCa成分の間隙に多量のムチンが層状に確認できた⁴⁾。ヘキソサミンの化学分析結果で得られた数的変化を実際に見て確認できるものであった。



●胆石成分の間隙にあるムチンの意味「胆石骨格」

肉眼的観察から、間隙を埋めるムチンがなければ、個々の成分には結合がないため集まって1つの石という形が作れない。さらに量的にも個々の成分よりムチンは圧倒的に多い。ムチンの塊の中に各成分が埋め込まれている状態にある。学会や研究会、厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班会議など至る所で発表し続けて「胆石成因にムチンが必要」は市民権を得た。さらに胆石の「形を作るにはムチンが不可欠」という考えが定着し、胆石内に広がる網目状のムチン構造を指して「胆石骨格」というネーミングまで獲得した。

胆石骨格は当時一世を風靡し、胆石成因の図には必ずムチンが加えられるようになった。



さらにこれを逆手に取って、「胆石骨格を崩せば全ての胆石は溶かせる」の発想で、“夢の胆石溶解剤”“肝内結石症予定遺残結石への対応策”へと話が進むのであるが、紙面が足りず次回ブログへ続けることにする。

1) 平間義之、伊勢秀雄、森安章人ほか：胆嚢結石生成における胆汁中産生ムチンの検討。胆道 8:329-335, 1994

2) 森安章人、伊勢秀雄、北山 修ほか：胆石中ムチンの構造と機能。厚生省特定疾患肝内結石症調査研究班平成2年度第2回総会 平成3年2月4日 京都市

3) Akihito Moriyasu, Hideo Ise, Noriyoshi Suzuki et al.: A new technique for thin sections of the gallstones: Microscopic detection of mucopolysaccharides in gallstone, rapid communication Gastroenterologia Japonica vol 26 Number 3 1991, The Japanese Society of Gastroenterology

4) 森安章人、伊勢秀雄、北山 修ほか：胆石中ムチンの分布とその意義-胆石薄切標本の観察-、胆と膵 13: 85-89, 1992