

## &lt;第 52 回日本胆道学会学術集会記録&gt;

## 日本胆道学会認定指導医養成講座

## 胆石の自然史

正田 純一

要旨：胆石症は胆嚢や胆管の胆道系に結石が形成される疾患の総称であり、日常臨床において遭遇する頻度の高い疾患である。胆石症の自然史は、無治療にて追跡調査をしていくと、追跡調査前の 1 年間に胆道痙攣を経験した有症状患者では、調査前に胆道痙攣を経験しなかった無症状患者に比較して、より高頻度に症状が出現する。しかし、大多数の有症状患者において胆道痙攣は長期間にわたり持続することはなく、穏やかな自然経過をとることが多いとされる。無症状胆石の自然史において、重症合併症の発生頻度は数%である。重症合併症の中で最も頻度の高いものは急性胆嚢炎である。無症状胆石の有症状化率は診断されてからの 1~3 年が最も高く、経過観察期間が長期にわたるほど合併症の発生頻度は低下してくる。観察期間中に胆嚢癌の発生を認められた症例はなかったと報告されている。無症状胆石の対応手順は原則的に経過観察することが推奨されている。

索引用語： 胆石 自然史 合併症 無症状胆石 胆嚢癌

## はじめに

胆石症は胆嚢や胆管の胆道系に結石が形成される疾患の総称で、日常臨床の現場において遭遇する頻度の多い消化器疾患である。胆石はその存在部位と構成成分により、背景病態や形成の機序が異なる。また、食生活習慣などのライフスタイルの変化や環境衛生の改善が胆石症の変遷に影響を与えてきた。本総説では、胆石症の疫学、胆石の分類、胆石の自然史、胆石と胆嚢癌について概説する。

## 胆石の疫学

本邦における胆石全体の保有者は、厚生労働省「国民基礎調査」に基づく推計総患者数より、平成 2 年度までは増加している<sup>1)</sup>。しかし、最近 15 年間は全国的な疫学調査が行われていない。2013 年に日本胆道学会が行った調査では、同年 8 月の 1 カ月間の調査期間中に集積された胆石症は回答施設 56 施設 611 症例であり<sup>2)</sup>、1997 年の日本胆道学会胆石調査プロジェクトで報告さ

れた 890 施設 3713 例<sup>3)</sup>に比較し、施設当たりの症例数は増加していた。最近の肥満人口の増加など胆石形成のリスクファクターと考えられている因子の動向より、胆石保有率は増加していると推測される。

## 胆石の種類

胆石はその存在部位により胆嚢、肝外胆管、肝内結石に分類される。また、胆石成分により、コレステロール胆石、色素胆石(ビリルビンカルシウム石と黒色石)、稀な胆石に分類される。わが国における胆石分類を表 1 に示す。

胆嚢結石の種類別の推移として、2013 年の調査報告<sup>2)</sup>では、1997 年の報告<sup>3)</sup>に比して、純コレステロール胆石は横ばい状態、コレステロール混成石の割合が増加傾向にあった。色素胆石ではビリルビンカルシウム石が減少して黒色石が増加傾向にあった。肝外胆管結石では、コレステロール石(純コレステロール石と混合石)の割合が増加しており、落下結石の増加が示唆された。

## 胆石の自然史

腹部超音波の普及により、人間ドックや集団健診において無症状胆石が発見される機会は多い。胆石症と胆嚢癌には以前より関連性が指摘されてきたことより、

表 1 胆石の種類

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
| 1. コレステロール胆石   | Cholesterol gallstone      |
| a) 純コレステロール石   | Pure cholesterol stone     |
| b) 混成石         | Combined stone             |
| c) 混合石         | Mixed stone                |
| 2. 色素胆石        | Pigment gallstone          |
| a) 黒色石         | Black stone                |
| b) ビリルビンカルシウム石 | Calcium bilirubinate stone |
| 3. まれな胆石       | Rare gallstone             |
| a) 炭酸カルシウム石    | Calcium carbonate stone    |
| b) 脂肪酸カルシウム石   | Fatty-acid calcium stone   |
| c) 他の混成石       | Other combination stone    |
| d) その他の胆石      | Miscellaneous stone        |

日本消化器病学会胆石症検討委員会 (1984. 7. 21.)

表 2 無症状胆石と有症状胆石の転帰

| 報告者<br>(年度)        | 対象    | 症例数 | 追跡期間<br>(年) | 急性胆嚢炎 | 重篤な合併症 (%) |     |    |     |
|--------------------|-------|-----|-------------|-------|------------|-----|----|-----|
|                    |       |     |             |       | 顕著な黄疸      | 胆管炎 | 脾炎 | 胆嚢痛 |
| Comfort<br>(1948)  | 無症状胆石 | 112 | 15          | 0     | 0          | 0   | 0  | 0   |
| Lund<br>(1960)     | 無症状胆石 | 95  | 13          | ?     | ?          | 1   | 0  | 0   |
| Gracle<br>(1982)   | 無症状胆石 | 123 | 11          | 2     | 0          | 0   | 1  | 0   |
| McSherry<br>(1987) | 無症状胆石 | 135 | 5           | 3     | 0          | 0   | 0  | 0   |
| Friedman<br>(1989) | 無症状胆石 | 123 | 7           | 4     | 2          | 2   | 0  | 0   |
| Thistle<br>(1984)  | 無症状胆石 | 305 | 2           | 3     | 0          | 0   | 0  | 0   |
| Wenckert<br>(1966) | 有症状胆石 | 781 | 11          | 81    | 59         | 0   | 59 | 3   |
| Friedman<br>(1989) | 有症状胆石 | 344 | 9           | 20    | 10         | 1   | 3  | 2   |
| Newman<br>(1968)   | 有症状胆石 | 332 | 10          | 38    | ?          | ?   | 1  | 2   |
| McSherry<br>(1987) | 有症状胆石 | 556 | 7           | 47    | 19         | 0   | 0  | 1   |

Friedman GD, Am J Surgery 165 : 399-404, 1993

無症状胆石は経過観察で良いか方針に迷う場面は少なからず存在する。無症状胆石とは「胆石がありながら、発見される以前より現在に至るまで胆石に由来する症状（痛痛発作）が全く自覚されない場合、あるいは胆石特有の症状を経験することはないが、日常の軽い不定の消化器症状を訴える場合」と定義される。適切な対応手順を実施していくためには、無症状胆石の自然史（転帰）に関するエビデンスを十分に理解すること

が重要である。

Friedman は無症状胆石の自然史について自らの報告も含めて過去の成績をレビューしている<sup>4)</sup>。無症状胆石の転帰に関するエビデンスについて代表的な論文を表 2<sup>5)~10)</sup>に示す。Friedman ら<sup>5)</sup>は、123 名の無症状結石の患者を 25 年間にわたり経過観察している。その結果、急性胆嚢炎などの有害事象の累積率は 41% であり、経過観察期間が長期にわたるほど合併症の発生頻度は低

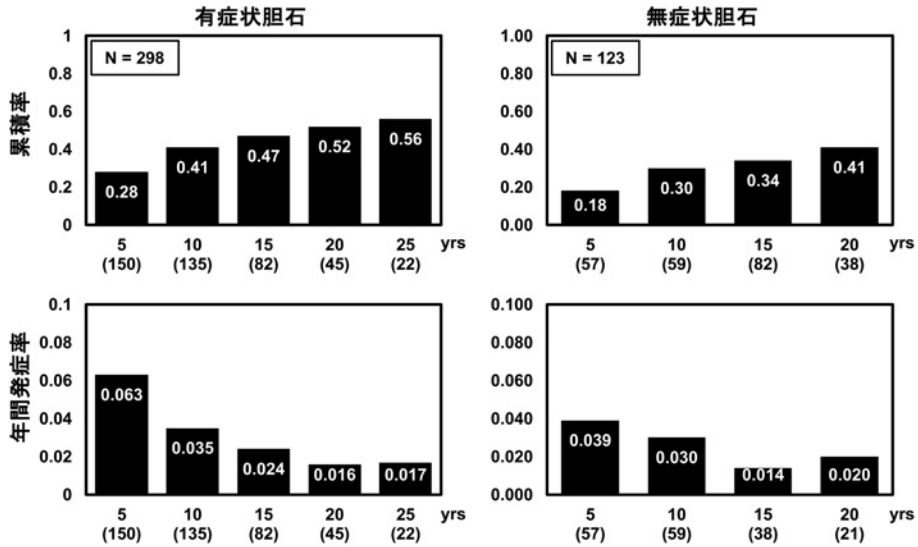


図1 無症状胆石の診断から25年の観察期間における有害事象の累積率と年間発症率

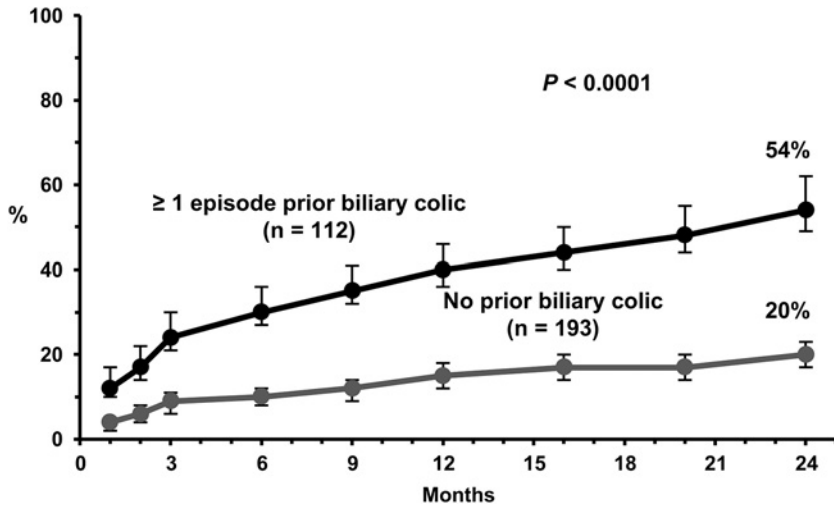


図2 胆石症の診断から24カ月の観察期間における胆道痛の累積率

下してくると報告している(図1)。また、無症状胆石における有害事象の年間発症率は診断されてから最初の1~3年が最も高いと報告されている。さらに、合併症の発生に関しては、男性よりも女性に、やせた患者よりも肥満した患者に多かったことを報告している。

Thistleら<sup>10)</sup>は、無症状結石を含む305名の胆嚢結石症の患者を無治療にて24カ月間追跡したところ、追跡調査前の1年間に胆道痛を経験した有症状患者では、24カ月間に54%の患者において胆道痛の再燃を認め

たが、一方、調査前に胆道痛を経験しなかった無症状胆石の患者では、20%にのみ症状が出現したと報告している(図2)。本観察期間における胆石容積の変化は、評価が可能であった204例の解析より、38%のケースで胆石容積が増加し、18%のケースで胆石容積が減少した。残りの44%のケースでは不変であった。胆石容積の変化と胆道痛の出現、また、胆汁生化学との関連性については見出せていない。

表2のいずれの報告についても、無症状胆石の経過

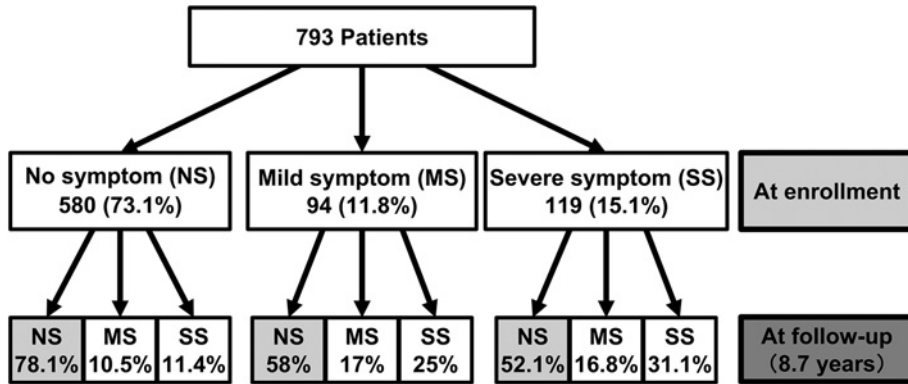


図3 胆石症患者の長期観察期間における胆道痛の変動

観察の期間における重篤な合併症の頻度は数パーセントと非常に低く、また、胆嚢癌の発生を認めた症例は存在しなかったことが示されている。

Attili らも無症状胆石の累積有症状化率について報告しているが、診断時に無症状胆石であった118例のうち、診断から10年の観察期間において累積有症状化率は、10年間で25.8%であった<sup>11)</sup>。本邦では杉浦らの報告がある<sup>12)</sup>。胆嚢結石を無治療にて1年以上にわたり自然経過観察した449例のケースでは、累積有症状化率は、無症状群では10年間の観察期間で12.7%であった。日本人においても無症状結石のケースでは無症状で経過することが多いと考えられる。無症状胆石において、10年間における累積の有症状化率は10-20%程度であると推測される。また、杉浦らは、無症状胆石の自然経過の観察において有症状化をきたしたケースについて解析を行なった結果、胆道痛が生じるまでの期間は平均3.8年であり、有症状化に関して、男女比、年齢、胆石数は、無症状であったケースとの比較において有意な差を認めなかった。超音波分類ではIII型(ビリルビンカルシウム石、黒色石)において有症状化が少なかったことを報告している。

一方、有症状胆石は無症状胆石に比較して、いずれの報告<sup>5)9)13)14)</sup>においても、観察期間における有害事象の累積率および年間発症率は有意に高率であった(図1)。表2のいずれの報告についても、有症状胆石の経過観察の期間における重篤な合併症の頻度は高率であり、胆嚢癌の発生を認めたケースも存在した。

Festi らは多施設においてコホート研究を実施し<sup>15)</sup>、胆石症患者における胆道痛の変動について調査した。平均8.7年の観察期間において、580人の無症状胆石の

ケースでは、78.1%が無症状のまま、10.5%が軽度の症状、11.4%が重度の症状が出現したとの結果であった(図3)。また、94人の軽度の症状のあったケースでは、58%に症状の消失をみた。119人の重度の症状のあったケースでも、52.1%に症状の消失をみたと報告している。無症状胆石患者の有症状化率は低いこと、また、軽度あるいは重度の症状を呈する胆石患者においても、大多数のケースでは症状が消失することが明らかとなった。胆石症は症状があってもなくても良性的自然経過をたどるケースが多いと考えられる。

胆石保有者の死因について疫学調査の結果が米国から報告されている<sup>16)</sup>。約18年間の観察期間において、胆石患者は胆石非保有者に比較して累積死亡率が高値であったと報告されている。胆石保有者の死因調査の内訳については、肥満・生活習慣病が胆石のリスクファクターであることより、胆石保有者では心血管疾患、がんや糖尿病による死亡率が高いことが報告されている。また、心血管疾患による死亡リスクは胆嚢摘出術により低下する。一方、糖尿病による死亡リスクは胆嚢摘出術により上昇する。疫学調査であり、詳しいメカニズムは不明である。

### 胆石と胆嚢癌

胆石保有者から発生する胆嚢癌に関する randomized control trials (RCT) は存在せず、cohort study や case-control study が多く、エビデンスレベルの高い論文はない(表3)。過去に行われた12の case-control study<sup>17)</sup>では、胆嚢癌と非胆嚢癌症例を比較して、胆石の保有の観点より癌との関連性を検証している。相対危険度は2.3-34.4と幅があるが、いずれの報告も胆石を保有す

表3 胆嚢結石と胆嚢癌発生の関連に関するエビデンス

| <i>Case-control study</i> |            |                    |   |           |   |
|---------------------------|------------|--------------------|---|-----------|---|
| 報告年                       | 報告者        | study design       | 対象と症例数  | 追跡期間      | 発癌の relative risk (95%CI)   |
| 1985                      | Lowenfels  | case-control study | 胆嚢癌 131 例と非胆嚢癌 2,399 例                        | —         | non-Indians 4.4 (2.6 ~ 7.3)<br>Indians 20.9 (8.1 ~ 54.0)  |
| 1988                      | Nervi      | case-control study | 14,768 例の剖検例                                  | —         | 7.0 (5.9 ~ 8.3)   |
| 1989                      | WHO        | case-control study | 胆嚢癌 58 例と非胆嚢癌 355 例                           | —         | 2.3 (1.2 ~ 4.4)   |
| 1989                      | Kato       | case-control study | 109 例の胆嚢癌, 84 例の胆管癌, 386 例のコントロール             | —         | 34.4 (4.51 ~ 266.0)   |
| 1997                      | Zatonski   | case-control study | 胆嚢癌 196 例と非胆嚢癌 1,515 例                        | —         | 4.4 (2.6 ~ 7.5)   |
| 1999                      | Okamoto    | case-control study | 194,767 例のコントロール, 胆嚢結石 7,985 例 (4.1%)         | —         | 10.8 (4.1 ~ 28.4)   |
| 1999                      | Khan       | case-control study | 胆道癌 69 例, コントロール 138 例                        | —         | 26.6 (7.0 ~ 101.4)<br>女性 28.9 (4.7 ~ 173.0)   |
| 1999                      | Scott      | case-control study | 胆嚢癌 68 例, 胆嚢結石 272 例                          | —         | 有症状胆石<br>17.2 (1.5 ~ 190)   |
| 2002                      | Serra      | case-control study | 胆嚢癌 114 例, 胆嚢結石 114 例                         | —         | 長期間の胆道癌<br>11.0 (1.4 ~ 85.2)  |
| 2007                      | Ahrens     | case-control study | 男性 153 例の肝外胆道癌,<br>男性 1,421 例のコントロール          | —         | 肝外胆道癌 2.5 (1.3 ~ 4.7)<br>胆嚢癌 4.7 (1.9 ~ 11.8)   |
| 2009                      | Grainge    | case-control study | 胆嚢癌 184 例, 胆管癌 372 例,<br>5,760 例のコントロール       | —         | 胆嚢癌 3.6 (2.2 ~ 5.8)<br>胆管癌 1.8 (1.2 ~ 2.7)  |
| 2011                      | Alvi       | case-control study | 胆嚢癌 60 例, 胆嚢結石 120 例                          | —         | 直径 1cm 以上の胆石<br>2.7 (1.4 ~ 5.4)   |
| <i>Cohort study</i>       |            |                    |   |           |   |
| 報告年                       | 報告者        | study design       | 対象と症例数  | 追跡期間      | 発癌の relative risk (95%CI)   |
| 1987                      | Maringhini | cohort study       | 胆嚢結石 2,583 例                                  | 20 年間     | 2.8 (0.9 ~ 6.6)<br>男性 8.3 (1.0 ~ 30.0)<br>女性 2.0 (0.4 ~ 5.7)  |
| 1999                      | Chow       | cohort study       | 胆嚢結石温存 17,715 例,<br>胆摘後 42,461 例 (計 60,176 例) | 4 ~ 16 年間 | 3.6 (2.6 ~ 4.9)   |
| 2004                      | Yagyū      | cohort study       | 113,394 例                                     | 11 年間     | 男性 1.2 (0.3 ~ 4.7)<br>女性 1.1 (0.4 ~ 2.9)  |
| <i>Meta-analysis</i>      |            |                    |   |           |   |
| 報告年                       | 報告者        | study design       | 対象と症例数  | 追跡期間      | 発癌の relative risk (95%CI)   |
| 2006                      | Randi      | meta-analysis      | 3 cohort studies<br>10 case-control studies   | —         | total<br>4.9 (3.3 ~ 7.4)<br>cohort studies<br>2.2 (1.2 ~ 4.2)<br>case-control studies<br>7.1 (4.5 ~ 11.2) |

ることが胆嚢癌と関連があると結論付けている。3つの cohort study も報告されている。2つの報告においては、相対危険度が 2.8 と 3.6 であり、胆石を保有することが

胆嚢癌の発生と関連するとしている。1つの報告では相対危険度は 1.1-1.2 であり、胆石の保有は胆嚢癌の発生には関連しないとしている。さらに、Randi らは meta-



胆石既往のない場合を1とした時、既往あり場合のリスク

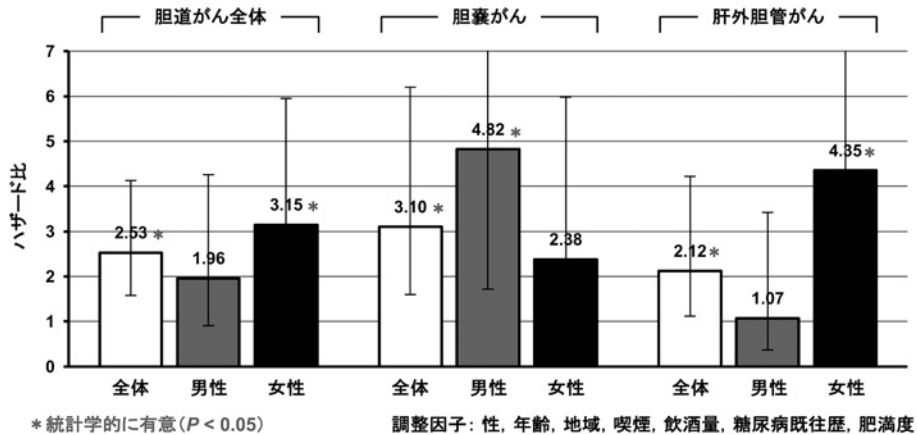


図4 胆石の保有と胆道がんのリスク

analysis の結果, 胆石を保有することにより相対危険度は 4.9 倍に上昇すると報告しているが, 相対危険度は 10 以下であり強い相関関係は認められない. これらの報告より, 胆石を保有することが胆嚢癌のリスクとなる可能性が示唆されるが, すべての胆石保有者を胆嚢癌のハイリスク群として囲い込むことは困難であると考える.

本邦においては, 国立がんセンターにより大規模コホート研究 (JPHC Study) が実施されており, 胆石の保有と胆嚢癌の関連性について解析結果が報告されている<sup>18)</sup>. 一般人口に対して種々の因子 (年齢, 性別など) を matching させた解析より, 胆嚢癌においては, 胆石の保有が男女全体においては 3.1 倍, 男性においては 4.8 倍と, そのハザード比を上昇させていた (図 4). 本邦においても, 胆石の保有は胆嚢癌の発生には関連があるとしているが, 強い因果関係が存在するとの結論には至っていない.

胆石の臨床病型と胆嚢癌の関連性について, 無症状胆石, 有症状胆石, 胆嚢癌の 592 例を解析したところ, 胆石の個数では, 無症状胆石では単発結石が多かった. 一方, 胆嚢癌では多発結石が多い傾向にあった<sup>19)</sup>. 胆嚢癌症例では, 無症状胆石, 有症状胆石症例と比較して, 胆石個数にはかわからず, 胆石サイズが大きかった<sup>19)</sup>. 胆嚢癌症例における胆石の個数とサイズの増大は, 癌との関連性は低く, 患者に高齢者が多いことより, 胆石の保有期間の長さに関連すると報告されている.

また, 慢性胆嚢炎, 胆嚢 dysplasia, 胆嚢癌のケース

について, それらの胆石の容積と重量を比較したところ, 胆石の平均容積と平均重量は胆嚢癌で有意に大きい結果であった<sup>20)</sup>. 胆石の平均個数も胆嚢癌で有意に多い結果であった. しかし, 胆石の平均サイズには差を認めなかったと報告している<sup>20)</sup>. 胆石の種類が胆嚢癌の発生に関連するかについて検討した case-control study<sup>21)</sup> では, 胆嚢癌症例は胆石症例と比較して, コレステロール石を随伴する比率は低く, オッズ比は低下していた. 一方, 胆嚢癌が mixed stones (混合石) を随伴する比率は高く, オッズ比も上昇していた. 年齢調整した解析の結果, コレステロール石の随伴は胆嚢癌の発生のオッズ比を低下させることが明らかとなった. さらに, 重回帰分析による胆嚢癌の危険因子の解析においても, 胆石に関する項目として, コレステロール胆石の随伴 (オッズ比低下), 胆道痛の既往 (オッズ比上昇) が独立した因子として抽出された<sup>21)</sup>. コレステロール胆石の随伴は胆嚢癌の発生リスクを低下させると報告されている. チリにおける調査結果では, 胆嚢癌 114 例, 胆石症 114 例の比較解析により胆嚢癌の危険因子として, 極めて低い社会経済レベル, 胆道痛の 24 年以上にわたる継続, 多産, 便秘, 肥満が報告されている<sup>22)</sup>. これまでの報告により, 胆石の容積, 重量, 個数の増大, 胆石の種類, 胆道感染の合併, 胆道痛の継続など, 胆石の保有期間の長さに関連する因子が, 胆嚢癌の発生に関連していると推測された.

胆石を長期間保有することが胆嚢癌がんのリスクを高める分子メカニズムについて概説すると, 胆道上皮

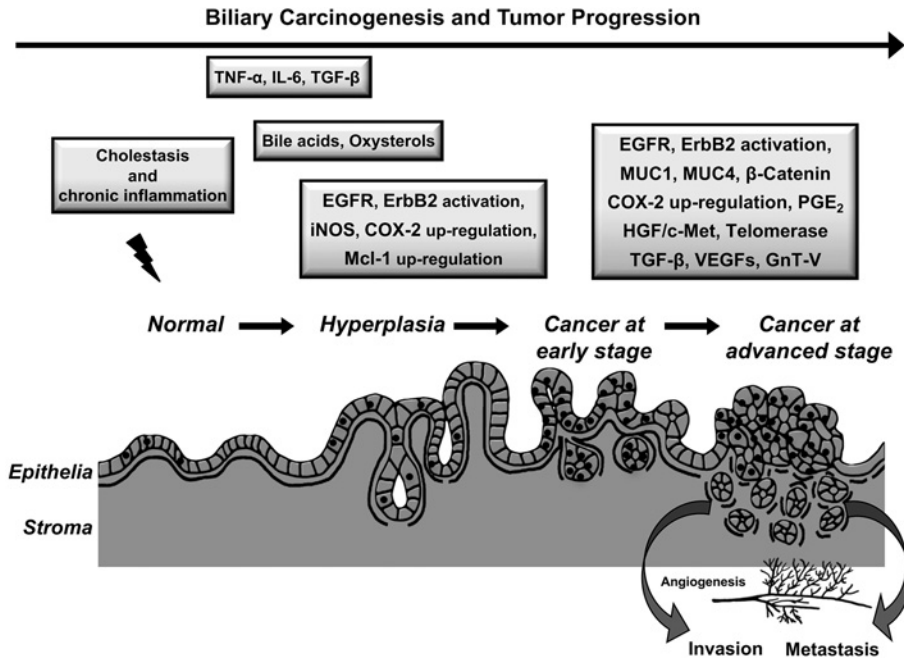


図5 胆道上皮の発癌から癌進展にかかわる腫瘍生物学的因子

の発癌から癌進展には、胆汁うっ滞と慢性炎症の病態が重要な因子と考えられている。胆石と胆道発癌の接点には、炎症を誘導する病態分子である炎症性サイトカイン、胆汁酸、オキシステロール、COX-2/PGE2などが重要な因子と考えられる(図5)<sup>23)</sup>。

Grainjeららの胆嚢癌危険因子に関する報告では、胆嚢癌の危険因子として、胆石症の既往に加えて、体格指数の増大、すなわち、肥満が報告されている<sup>24)</sup>。特に、BMIが30以上の中高度肥満ではリスクが増大すると報告している。胆嚢癌と肥満に関する、cohort studyおよびcase-control studyに関するメタ解析の結果においても、肥満が胆嚢癌のリスクは約1.7倍に増加させると報告されている<sup>25)</sup>。肥満と消化器癌の関連性について、米国の大規模疫学調査により報告がなされているが、肥満が男女ともに胆嚢癌のリスクを増加させることが判明している<sup>26)</sup>。胆石が胆嚢癌のリスクを増加させる点に関しても、直接的な影響か、肥満を介した影響かについて現時点では不明である。

#### まとめ

1. 胆石症は無治療にて追跡調査をしていくと、調査前に無症状であった患者では有症状であった患者に比較して胆道痛の累積出現率は低い。

2. 無症状胆石において、10年間における累積の有症状化率は10-20%程度である。有症状化率は診断されてから最初の1~3年が最も高い。症状の発生は、男性よりも女性に、やせた患者よりも肥満患者に多い。

3. 無症状胆石において重症合併症の発生頻度は数%である。最も頻度の高いものは急性胆嚢炎であるが無症状で経過することが多い。

4. 大多数の有症状患者においても、胆道痛は長期間にわたり持続することはなく、穏やかな自然経過をとることが多い。

5. 胆石の保有と胆嚢癌の発生には関連性はあるが、強い因果関係が存在するとの結論には至らない。

#### おわりに

胆石症の疫学、胆石の分類、胆石の自然史、胆石と胆嚢癌について概説した。

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし

#### 文 献

- 1) 厚生統計協会. 患者調査に基づく推計総患者数, 傷病小分類 年次別. 厚生指標 1993; 39: 29-35
- 2) 日本胆道学会学術委員会. 胆石症に関する2013

- 年度全国調査結果報告. 胆道 2014 ; 28 : 612—617
- 3) 日本胆道学会胆石調査プロジェクト. 1997 年度胆石全国調査報告. 胆道 1998 ; 12 : 276—293
  - 4) Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993; 165: 399—404
  - 5) Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 127—136
  - 6) Comfort MW, Gray HK, Wilson JM. The silent gallstone: a ten to twenty year follow-up study of 112 cases. *Ann Surg* 1948; 128: 931—937
  - 7) Lund J. Surgical indications in cholelithiasis: prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow up on 526 nonoperated cases. *Ann Surg* 1960; 151: 153—161
  - 8) Gracie WA, Ransohoff DF. The national history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982; 307: 798—800
  - 9) McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, et al. The national history of diagnosed gallstone diseases in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1987; 202: 59—63
  - 10) Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al. The national history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 171—175
  - 11) Attili AF, De Santis A, Capri R, et al. The natural history of gallstones: the GREPCO experience: The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21: 655—660
  - 12) 杉浦信之, 阿部朝美, 税所宏光. 胆嚢結石症治療のガイドライン作成に向けて 胆嚢結石症における胆嚢温存療法の意義. 胆道 2004 ; 18 : 114—118
  - 13) Wenckert A, Robertson B. The national course of gallstone disease: eleven-year review of 781 nonoperated cases. *Gastroenterology* 1966; 50: 376—381
  - 14) Newman HF, Northup JD, Rosenblum M, et al. Complications of cholelithiasis. *Am J Gastroenterol* 1968; 50: 476—496
  - 15) Festi D, Reggiani ML, Attili AF, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719—724
  - 16) Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011; 140: 508—516
  - 17) Randi G, Franceschi S, Vecchia CL. Gallbladder cancer world wide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591—1602
  - 18) Ishiguro S, et al. Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 33—41
  - 19) Csendes A, Becerra M, Rojas J, et al. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 481—485
  - 20) Roa I, Ibacache G, Roa J, et al. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol* 2006; 93: 624—628
  - 21) Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, et al. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1619—1625
  - 22) Serra I, Yamamoto M, Calvo A, et al. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 2002; 102: 407—411
  - 23) Shoda J, Kawamoto T, Yamamoto M. Gallbladder cancer: pathogenesis and molecular targeting strategies for therapeutic options. *Horizons in Cancer Research* 2012; 48: 1—24
  - 24) Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009; 100: 178—180
  - 25) Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 1457—1461
  - 26) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625—1638



## Natural History of Gallstones

Junichi Shoda

A gallstone is defined as a concrement present in the biliary tract consisting of the gallbladder and bile duct. Gallstone diseases are often encountered in daily clinical practice. In the natural history of gallstones, a follow-up survey for gallstone patients with no treatment showed that the probability of having biliary tract pain during the prospective evaluation was significantly increased in the patients who had a prior history of biliary tract pain compared to those who had no history of pain before. However, the majority of symptomatic gallstone patients do not persist biliary colic for a long time but take a peaceful natural course. In the natural history of asymptomatic gallstones, the incidence rate of severe complications is reportedly a few percent. Among the severe complications, the most frequent one is acute cholecystitis. The conversion rate from asymptomatic to symptomatic gallstone is the highest within a few years after the diagnosis is made, and the rate complications decreases in parallel to the observation period. Moreover, it has been reported that no occurrence of gallbladder cancer is found in the observation period. The corresponding manner for asymptomatic gallstone is generally advised to watch clinical course.

*JJBA* 2017; 31: 187—195

---

Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba (Ibaraki)

**Key Words:** gallstone, natural history, complication, asymptomatic gallstone, gallbladder cancer