【305】

氏　名（本籍）	富田慎二（静岡県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博乙第1763号
学位授与年月日	平成13年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Long-Term Ursodeoxycholic Acid Therapy Is Associated With Reduced Risk of Biliary Pain and Acute Cholecystitis in Patients With Gallbladder Stones：A Cohort Analysis （ウルソデオキシコール酸長期投与は胆嚢結石患者の胆道痛および急性胆嚢炎のリスク軽減に関与する：コホート分析）

主　査	筑波大学教授	保健学博士	加納克己
副　査	筑波大学助教授	医学博士	大塚雅昭
副　査	筑波大学助教授	医学博士	齊田幸久

論文の内容の要旨

（目的）

胆嚢結石症（胆石症）に対するウルソデオキシコール酸（UDCA）経口療法は，結石溶解効果の他に，腹部症状の軽減，消失作用があることが報告されている。しかし，これらの報告は，短期間の検討であり，不定愁訴を解析に含んでいる。長期のUDCA療法が胆石固有の症状である胆道痛発作を真に抑制するか，また，急性胆嚢炎の発生を抑制するかは未だ定かではない。本研究は，1）胆石症の長期臨床経過とそれに影響する因子，2）UDCA療法が胆石症の長期経過に及ぼす影響，3）UDCAの溶解療法としての効果，の3点を明らかにし，UDCAの適応となる患者の選択基準を設定することを目的とした。

（対象と方法）

UDCA療法（600mg/day内服）または無治療で追跡した合併症のない527例の胆石症のコホートを解析した。夜間ないし食後に出現し20分以上持続する心窩部または右季肋部の発作的疼痛を胆石による胆道痛発作とし，その有無を追跡調査した。急性胆嚢炎の発症ないし発作頻回の症例を適応手術移行例とした。

観察のエンドポイントは，1）胆道痛発作の出現，2）適応手術への移行，3）結石完全溶解消失とし，それぞれに関与する因子をCox比例ハザードモデルで多変量解析した（年齢，性別，発作既往，UDCA療法，胆石数，胆石径，胆石X線透過性，胆嚢造影での胆嚢描出）。発作出現率，手術移行率，結石消失率をKaplan-Meier法で算出し，名群の差をlog rank testで検定した。なお，統計学的有意水準は5％とした。

（結果）

527例の平均観察期間は66.4±45.3ヶ月，最長214ヶ月。UDCA療法は181例（初診時までに発作の既往を有する（有症状）例74例，発作の既往の無い（無症状）例107例）に行い，346例（有症状112例，無症状234例）は無治療で経過観察した。全527例について胆石発作出現に影響する因子を解析すると，胆石発作の既往の有無とUDCA療法の有無の2因子のみが有意であった。この2因子は適応手術への移行にも有意に影響していた。

1）胆石症の自然経過：経過観察群346例では，胆石発作の累積出現率は有症状例（10年92％）が無症状例（10

年12%）に比し有意に高く，適応手術への累積移行率も有症状例（10年88%）が無症状例（10年2%）に比して有意に高率であった。胆石発作出現および適応手術移行に関する無症状群の有症状群に対するハザード比は，各々0.19，0.04で，有意に低かった。

2）UDCA治療と胆石発作，手術移行：有症状例では，胆石発作の累積出現率は，UDCA群（10年62%）において，経過観察群に比し有意に低率であった。適応手術への累積移行率もUDCA群（10年26%）が経過観察群に比し有意に低率であった。胆石発作出現および適応手術移行に関する有症状UDCA群の有症状経過観察群に対するハザード比は各々0.19，0.08で，ともに有意に低かった。無症状例においても，胆石発作の累積出現率は，UDCA群（10年2%）が経過観察群に比し有意に低率であった。適応手術への累積移行率は，UDCA群，経過観察群ともに低率であった。UDCA療法により結石が消失した症例では，その後発作は出現せず手術への移行もなかったが，結石消失例を除外して解析しても同様の結果が得られた。すなわち，UDCA療法による発作抑制や手術移行リスクの低下は，結石残存例でも認められた。

3）UDCAによる胆石消失：UDCA群のうち定期的に画像検査で追跡された120例中19例で結石の完全消失が得られた。多変量解析では，腹部単純撮影でのX線透過性（ハザード比13,05，P＝0.017），経口胆嚢造影での胆嚢描出（同11.09，P＝0.022），10mm未満の小胆石（同13.15，P＜0.001）の3因子が，有意に結石消失に影響していた。この3因子を満す例では，良好な累積結石溶解消失率（2年57%）が得られた。

（考察）

本研究より，1）無症状胆石例は，自然経過が良好（胆道痛発作や胆嚢炎の発症が稀少）で治療を要さない。2）一方，有症状胆石例は，発作や胆嚢炎の発症が高率なため，治療を要する。3）なかでもX線透過性，経口胆嚢造影描出良好な，10mm未満の小胆石の場合，UDCAによる溶解療法の適応がある。4）UDCA療法は，結石溶解が得られない場合でも，胆石発作および急性胆嚢炎の発生リスクを低下させること，が判明した。従来の胆石溶解を目的としたUDCA療法とは別に，高リスクで手術が困難な有症状胆石例や糖尿病や高齢者など無症状でも合併的発症の危険がある例，などには長期予後改善を目的としたUDCA療法が有用であると考えられた。

（結論）

胆石症に対するUDCA療法は，長期にわたり胆石発作および急性胆嚢炎の発生リスクを顕著に低下させることが判明した。このことから，UDCA療法には，従来の胆石溶解を目的とした適応に加え，長期予後改善をめざした対症的療法としての適応が新たに考えられた。

審査の結果の要旨

本研究は，胆石症患者のコホート分析により，これまで主に経験的な判断がなされていた点を統計学的に明らかにした。すなわち，無症状胆石は胆道痛発作や胆嚢炎の発症が稀少で治療の必要がないこと，UDCA療法には胆石発作および急性胆嚢炎発生を抑制させる効果があること，また，UDCA療法の胆石溶解効果とその適応基準を明らかにした。

本研究は対象患者数が多く，観察期間も長期にわたり，多大な労力を費やして信頼性の高い結果を導きだしている。UDCA療法の有効性を含めた胆石症患者の治療指針を示しており，日常の診療における有用な知見で，高く評価できる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。