

氏名(本籍)	やまぐち たかし (東京都) 山口 高史 (東京都)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 720 号		
学位授与年月日	平成 3 年 10 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	胆石症の非観血的治療に関する研究 (胆汁酸による経口的溶解療法, 体外衝撃波破碎療法を中心にして) (Dissertation形式)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	滝 田 齊
副 査	筑波大学教授	医学博士	小 磯 謙 吉
副 査	筑波大学教授	理学博士	坂 内 四 郎
副 査	筑波大学教授	医学博士	福 富 久 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	三 輪 正 直

## 論 文 の 要 旨

### 〈目 的〉

近年、胆石症に対して胆汁酸による経口的溶解療法、体外衝撃波破碎療法、内視鏡的除去術、腹腔鏡下胆摘術、経皮経肝直接溶解法などさまざまな治療法が開発され、その選択をめぐって混乱が生じている。本研究は、以下の5つの課題すなわち、1)胆石症の推移と自然経過、2)胆嚢癌における胆石合併頻度とその臨床像、3)各種胆石中の微量元素の組成及びコレステロール胆石と肝胆汁、胆嚢胆汁との微量元素含有量の差、4)ウルソデオキシコール酸による経口的溶解療法の有用性、5)体外衝撃波破碎療法の効果を自験例で解明し、文献的考察も加えて胆石症の治療法のアルゴリズムを作成することを目的とした。

### 〈対 象〉

上記5つの課題に対し、それぞれ以下の症例または検体を対象として用いた。

- 1)1977年から1987年までの10年間に筑波大学附属病院を受診した胆石症患者987名中、手術を受け、胆石検体の保存されていた453名と無治療で経過を観察されていた412名。
- 2)同期間中、同病院で胆嚢癌と診断された59名。
- 3)筑波大学附属病院で手術時に摘出されたコレステロール胆嚢胆石15例(純コレステロール胆石5例、混成石5例、混合石5例,) ビリルビンカルシウム胆石5例。
- 4)上記胆石症患者987名中、ウルソデオキシコール酸を1年以上確実に服用した89名。

5) 体外衝撃波破碎療法施行後、9か月以上経過を観察しえた50名。

#### 〈方法〉

各課題の研究方法は、以下のとおりである。

- 1) 胆石の分類は、日本消化器病学会の分類に従い3名の医師が行った。自然経過・予後は、電話による聞き取り法で調査した。調査内容は、本院受診後の症状の経過、手術の有無及び時期、内科的治療の有無及び内容、定期的検査の有無である。
- 2) 各症例の臨床経過、胆石合併症の有無を診療記録で検討した。
- 3) 胆石の分類は、1)と同じ方法で行った。胆石中のコレステロールとビリルビンカルシウムは赤外分光光度計302A型(日本分光工業製)を、胆石と胆汁中の元素(Ca, P, Na, S, Mg, Cu, Fe, Al, Zn, Mn)はICPA1000 II(島津社製)を用いて測定した。胆汁中のコレステロールはCholesterol-B testキット(和光純薬製)を使用し、比色法で測定した。
- 4) ウルソデオキシコール酸は600mg/dayを分3で食後に服用させた。平均投与期間は、 $2.4 \pm 0.7$ 年であった。
- 5) 体外衝撃波破碎装置は、MPL-9000(西独、Dornier社製)を使用した。衝撃波碎は、破碎片の直径が4mm以下になるまで照射した。照射後1か月毎に超音波検査を施行し、破碎片の状況を観察した。

#### 〈結果〉

各課題について、以下の結果をえた。

- 1) 胆石の種類は約7割がコレステロール石であり、最近の傾向として、ビリルビンカルシウム石の減少、黒色石の増加が認められた。胆石症患者の36%が本院受診時に無症状であり、その中の90.8%が約10年間無症状のまま経過した。
- 2) 胆嚢癌は女性に多く、年齢別には60歳代に多かった。胆石の合併は47.5%と高かったが、胆石が胆嚢癌に先行したと思われる症例は僅か6.8%であった。胆石合併胆嚢癌では無症状胆石が85.7%と多かった。
- 3) 純コレステロール石、混成石、混合石は重判別分析でその80%を、ビリルビンカルシウム石とコレステロール石はその100%を判別できた。胆石と肝胆汁、胆嚢胆汁とを比較すると、胆石に選択的にCaとPが増加しており、コレステロール石の成長段階におけるCaとPの関与が示唆された。
- 4) ウルソデオキシコール酸による胆石完全溶解率は18.0%、有効率24.7%であり、完全溶解例の年再発率は12.5%であった。
- 5) 体外衝撃波破碎療法後ウルソデオキシコール酸併用療法9か月後の成績は、消失8%、有効率74%であった。治療効果を上げるためには、胆石をより小さく粉碎する必要性が示唆された。

#### 〈まとめ〉

以上の結果と文献的考察を踏まえて、次のような胆石症治療のアルゴリズムを作成した。

- ①まず、超音波検査や胆道造影で胆石の存在を確認する。
- ②胆石が胆管に存在する場合は、経皮的乳頭切開術、経皮経肝内視鏡的胆石除去術または手術を行う。
- ③胆石が胆嚢に存在し、症状のない

場合は、経過を定期的に観察する。とくに、50歳以上の胆石保有者では、胆嚢癌の早期発見のために、1年毎に超音波による精密検査を行う。症状のある場合は、腹部単純エックス線検査、CTスキャン等で石灰化の有無を調べる。④石灰化のない場合は、コレステロール胆石を対象に、経口的胆石溶解療法、体外衝撃波胆石破碎療法または経皮経肝直接胆石溶解療法を行う。石灰化のある場合は、経皮経肝内視鏡的胆石除去術、腹腔鏡下胆嚢摘出術または手術の適応である。⑤胆石症が再発した場合は、石灰化の有無を調べ、上記④に戻る。

## 審 査 の 要 旨

本研究は、筑波大学附属病院で開院以来10年間に経験した987例の胆石症を対象として、その臨床像の推移、予後、胆嚢癌との関係を丹念に調べ、ウルソデオキシコール酸による経口的胆石溶解療法及び体外衝撃波胆石破碎療法の成績を検討し、これらの豊富なデータと十分な文献的考察に基づいて胆石症治療のアルゴリズムを作成したものであり、臨床医学的に高く評価できる。また、胆石、胆汁中の微量元素の分析では、CaとPが胆石の成長に関与していることを示唆する新知見をえており、今後の研究の発展が期待される。

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。