

琉球大学学術リポジトリ

[原著]Ursodeoxycholic acid の胆石溶解効果の臨床的検討

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川平, 稔, 真喜志, 金造, 辺野喜, 英夫, 佐久本, 健, 普天間, 弘, 三村, 悟郎, 知名, 孝明, 山城, 宗亮, Kwahira, Minoru, Makishi, Kinzo, Benoki, Hideo, Sakumoto, Ken, Futenma, Hiromu, Mimura, Goro, China, Takaaki, Yamashiro, Soryo メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016447

Ursodeoxycholic acid の胆石溶解効果の臨床的検討

国立療養所 沖縄病院 内科

川平 稔

琉球大学保健学部附属病院 内科

真喜志金造 辺野喜英夫 佐久本 健

普天間 弘 三村 悟郎

琉球大学保健学部附属病院 放射線科

知名 孝明 山城 宗亮

1972年 Danzinge¹⁾ら, Bell²⁾らが, Chenodeoxycholic acid (以下CDCA) の経口投与によるコレステロール係胆石の溶解療法が発表されて以来, CDCAによる胆石溶解療法の有効性が確認されてきた^{3) 4)}。本邦ではCDCAの7-B-OH異性体である Ursodeoxycholic acid (以下UDCA) が注目され, 北海道⁵⁾, 関東⁶⁾, 九州⁷⁾, 大阪⁸⁾の各地区での open study あるいは double blind test による胆石溶解効果の成績が報告されている。これらの成績はほぼ一定した有効率が得られ, UDCAの胆石溶解効果の有効性は確立された感がある。今回, 我々もUDCAを6カ月以上投与した胆石症43例につきUDCAの有効性につき検討したので報告する。

研究対象及び方法

1977年11月より1979年5月までの琉大病院内科外来患者で, 男21例, 女22例の計43例の胆石症患者を対象とした。

症例は, 胆のう造影で胆のうがよく造影され, 形態の著しい異常がなく胆のう内に胆石のあるものを対象にし, 妊娠中及び妊娠予定のある者, 消化性潰瘍, 膵炎等の合併症のある者, 疼痛頻回な患者で手術の適応があると思われた者は除かれた。

年齢は35歳から70歳, 平均年齢は47.8歳である。

ほとんどの患者は他施設の間ドックで胆石症を指摘され, 紹介された患者で, 無症状37例, 軽度の上腹部症状を有する者6例であった。

2) UDCA投与量と投与期間

1日あたりUDCA 600mg (ウルンサン錠[®]12錠) が42例に, 300mgが1例に投与された。投与期間は, 薬剤投与後胆のう造影で観察できた期間とした。最短6カ月で最長18カ月, 平均11.7カ月であった。

胆のう造影は原則として, 薬剤投与前, 投与後3, 6, 12, 18カ月にを行い効果を判定した。胆のう造影は経口法で行い, 撮影体位は, 背臥位, 腹臥位に, 必ず立位を加え胆石の浮遊の有無をみた。

3) 効果判定

胆石の消失, 縮少又は胆石数減少, 不変, 増大にわけ, 縮少は直径が20%以上小さくなったものを縮少とした。

臨床成績

43例中消失例は1例, 縮少又は胆石数の減少は12例, 不変が30例, 胆石の増大した例はみられなかった。消失例と縮少又は減少した例を有効例とすれば13例で, 有効率は30.2%であった。

(1) 胆石の大きさと溶解効果 (Table 1)

胆石の大きさが増すにつれ, 溶解効果は悪くなる傾向がみられた。胆石の大きさが10mm以下では5例全例有効であったが, 16~20mmでは有効率19

%, 21mm以上では9%と低い値を示した。15mm以下の胆石で有効率を出す $\frac{9}{16}$ (56.2%)と高い有効率を示した。

2) 胆石の数と溶解効果 (Table 2)

胆石の数が3個以上は、小胆石が多い事もあるが71.4%と高い有効率を示した。

3) 石灰化の有無と溶解効果 (Table 3)

石灰化例は、43例中7例で1例のみ有効であった。これは中心部石灰化例で、外殻部のX線透過

部が溶解した例であった。外殻部石灰化例は全く溶解効果がみられなかった。

4) 胆石浮遊性の有無と効果 (Table 4)

浮遊胆石は43例中9例にみられたが、そのうち7例に有効で有効率は70.6%と高い値を示した。

5) 効果出現時期 (Table 5)

有効例13例につき効果出現時期をみると、12例が12カ月内に縮少し始めた。13カ月以降に縮少し始めたのは、1例のみであった。

Table 1. Size of Gallstones and Dissolution Efficacy of UDCA Treatment

Stone Size (mm)	Cases	Effective Cases	Dissolving Effect
< 10	5	5	$\frac{5}{5}$
11 ~ 15	11	4	$\frac{4}{11}$
16 ~ 20	16	3	$\frac{3}{16}$
> 21	11	1	$\frac{1}{11}$
Totals	43	13	$\frac{13}{43}$

Table 2. Number of Gallstones and Dissolution Efficacy of UDCA Treatment

Number of Gallstones	Cases	Effective Cases	Dissolving Effect
1	32	7	$\frac{7}{32}$ (21.8%)
2	4	1	$\frac{1}{4}$ (25.0%)
3	7	5	$\frac{5}{7}$ (71.4%)

Table 3. Calcification of Gallstones and Dissolution Efficacy of UDCA Treatment

	Cases	Effective Cases	Dissolving Effect
Calcification	7	1	$\frac{1}{7}$ (14.2%)
No Calcification	36	12	$\frac{12}{36}$ (33.3%)

Table 4. Floating of Gallstones and Dissolution Efficacy of UDCA Treatment

	Cases	Effective Cases	Dissolving Effect
Floating	9	7	$\frac{7}{9}$ (77.6%)
No Floating	34	6	$\frac{6}{34}$ (17.6%)

Table 5. Starting Time of Dissolving Effect
(13 effective cases)

Starting Time (Month)	3	4 ~ 6	4 ~ 12	13 ~ 18
Cases	4	4	4	1

Average : 7.3 Months

症 例

胆石消失の1例と著明な縮少と胆石数の減少がみられた2例を呈示する。

症例1 Y. T. 42歳 男 (Fig. 1)

人間ドックで胆石を指摘され、UDCA 600 mgが投与された。投与前には浮遊性の小胆石が多数みられた。投与3カ月後の胆のう造影から胆石数の減少がみられ、12カ月後の胆のう造影では、明らかな胆石像はみられず胆石の溶解が考えられた。

症例2 S. H. 50歳 女 (Fig. 2)

人間ドックで胆石を指摘され、UDCA 600 mgが投与された。投与前の胆のう造影では、2個の浮遊性の胆石で、大きさは12mm大であった。3カ月後の胆のう造影より胆石の縮少が認められ、10カ月後の胆のう造影では2個の胆石とも3mm大に縮少した。経過より、数カ月内に完全溶解するものと考えられる。

症例3 K. K. 54歳 男 (Fig. 3)

人間ドックで発見された無症状胆石で、UDCA 600 mgが投与された。投与前の胆のう造影では1cm以下の小胆石が多数みられた。6カ月後の胆のう造影より胆石数の著明な減少と径の縮少がみられ、18カ月後の胆のう造影では、2個の3mm大の小胆石がみられるのみでほとんど消失に近い状態を示した。

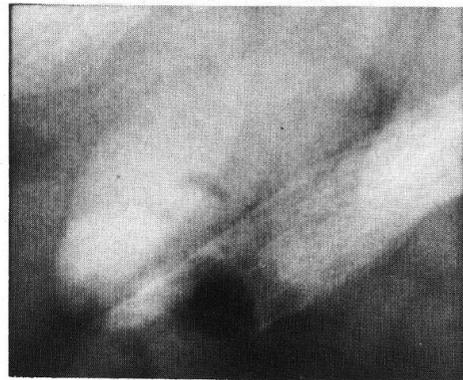
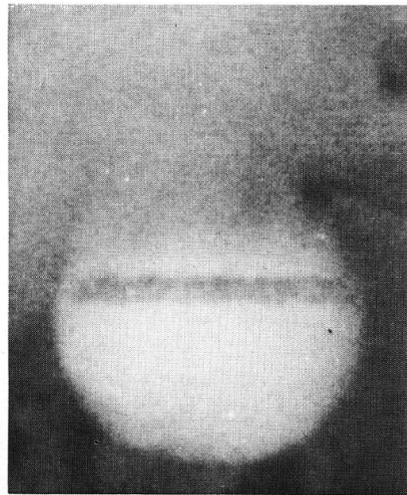


Fig. 1. Case 1: A, original cholecystogram, showing numerous floating gallstones. B, cholecystogram after UDCA treatment for 12 months. The previously recognized stons have disappeared.

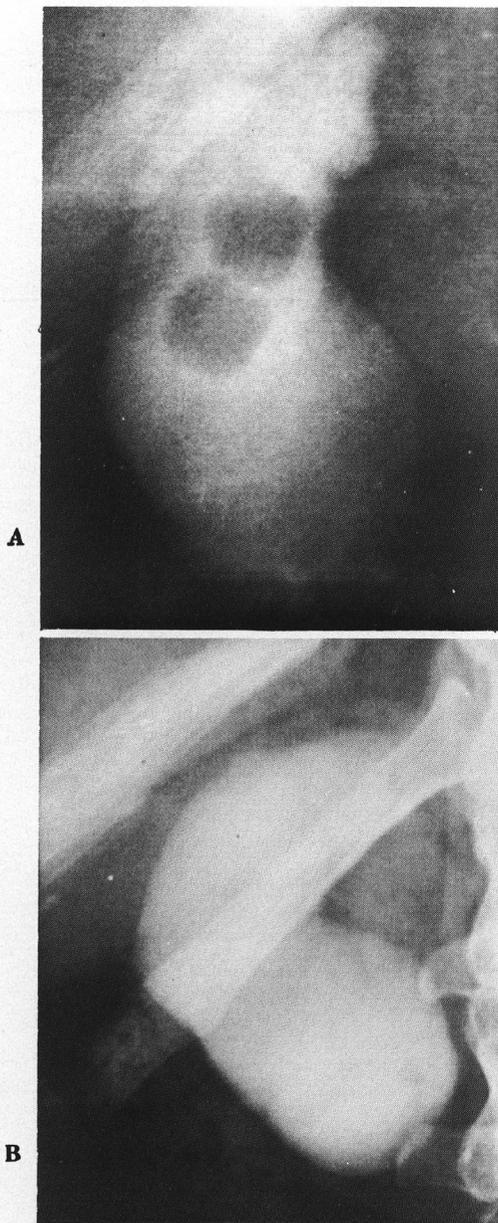


Fig. 2. Case 2: A, original cholecystogram, showing two radiolucent gallstones. (12×12 mm) B, cholecystogram taken after UDCA treatment for 10 months, showing remarkable reduction in diameter. (3×3 mm)

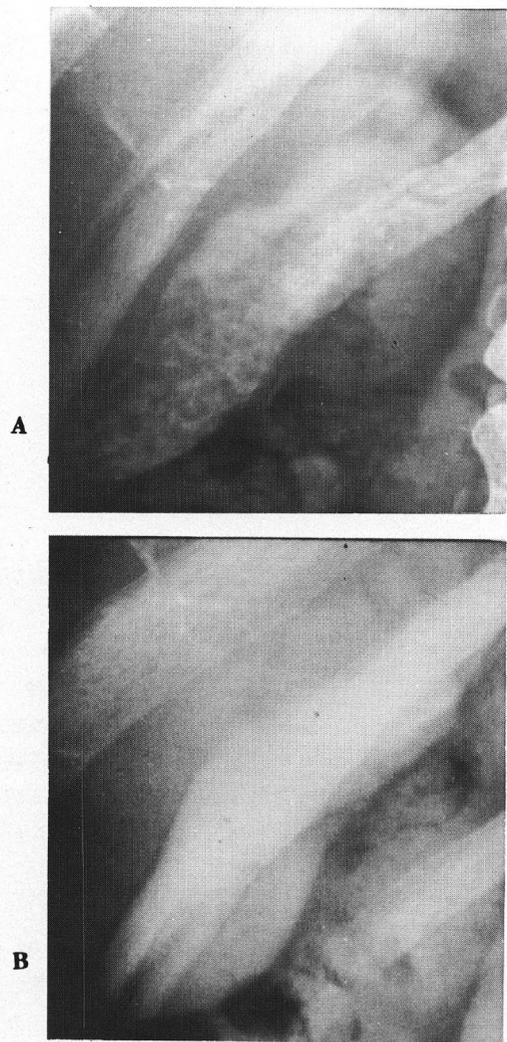


Fig. 3. Case 3: A, original cholecystogram, showing multiple small gallstones. B, cholecystogram taken after UDCA treatment for 18 months, showing remarkable reduction in number.

考 案

UDCAは1902年Hammarstenによりクマ胆汁中から発見された胆汁酸で、わが国では、利胆剤として、20年来広く用いられてきた。UDCA

はCDCAのC7のOHの配位を異にした異性体である事から、UDCAにも胆石溶解効果が期待された。菅田、清水ら⁹⁾(1974)は、利胆の目的でUDCAを1日量100~300mgを6月から2年間投与した4症例において、結石陰影の消失を認め、UDCAによる胆石溶解効果を示唆した。

牧野ら¹⁰⁾(1975)は、450mg~2gのUDCAを4月から1年半投与し、11例中1例に完全消失、3例に胆石陰影の縮少又は数の減少を認め、有効率は $\frac{4}{11}$ (約37%)と報告した。その後、各地区のopen study, double blind study^{5) 6) 7) 8)}では有効率はだいたい30%台を示している。しかし松本ら¹¹⁾は、比較的長期間である1年間の投与期間で28例中16例(57.1%)に有効で、1年以上30カ月の長期間投与では、75%と高い有効率をえていて、他施設の有効率の低い原因はUDCAの投与期間が短いためであろうと推測している。

UDCAによる胆石溶解療法の今後の関心は、基礎的に溶解機序を明らかにする事と、臨床的には、溶解の有効率を高める為の適応例の選択であろう。溶解の機序としては、肝コレステロールの胆汁中への排泄低下を生じ、胆汁中のコレステロールの含有低下を生じる為と、胆汁中UDCA, CDCAの増加によりlithogenic bileを改善するといわれている¹²⁾。

適応例の選択に関しては、今回の検討で胆石の大きさ、個数、石灰化の有無、浮遊性の有無について溶解効果をみたが、諸家の報告と同様な結果をえた。すなわち、大きさについては10mm以下、個数については3個以上、石灰化のないもの、浮遊性のあるものに有効率が高かった。

CDCAの投与例についてはあるが、三木ら¹³⁾は29例の胆石溶解例について検討し、浮遊結石、非浮遊結石のうち円形~楕円形の10mm以下の胆石が29例中28例を占めたとの報告をしている。

非適応例については、一般に、石灰化石があげられている。胆石の大きさについては、どの程度の大きさから非適応とするか、まだ一致した意見がないが、芦沢ら⁶⁾は、15mm以上の胆石例22例で1例も効果がなかったとしており、今回の我々の検討でも、16mm以上では27例中4例(14%)にししか効果がなく、16mm以上は非適応とした方がよい様に思われる。又、田村ら¹⁴⁾の40例の溶解剤無

効例についての検討では、胆石が不整なもの、胆のうの変形があるもの等のほかに、高度な肥満、コントロール不良な糖尿病の合併をあげていて、胆のう外の条件も考慮する必要がある事を示唆している。

副作用については、UDCAはCDCAに比べ毒性が少ないと言われており¹⁵⁾我々の検討でも軟便が1例に認められたのみであった。他報告でも、数%の頻度で下痢、軟便が報告されているが^{6) 7) 8)}血液像の異常、肝機能異常等の重篤な副作用については報告がなく、1年以上の長期間投与例でも認められていない。¹¹⁾

投与期間と効果発現の時期については、有効なものは1年内に何らかの変化がみられ、1年たっても変化を示さないものでは、その後も縮少、溶解の可能性は少ない¹⁶⁾との考えと1年から1年半の投与で効果が現われ始める例もあり、少なくとも2年間の投与観察が必要⁸⁾との意見もあり定まっていない。今回の我々の検討でも、有効例13例中12例について1年内に縮少し始めており、1年から1年半程度で本療法が成功するか否かを判断するのが適当と思われる。

投与量については、1日量300mgの投与量で効果ありとする意見も¹¹⁾もあるが、一般には450mg以上の投与が必要といわれている。胆汁組成の検討からは600mgが適量といわれており¹²⁾下痢等の副作用がないかぎり、600mg投与が望ましいと思われる。

縮少し始めた胆石が、一定程度縮少したまま完全に溶解しないでとどまるかどうかについては、まだまとまった報告がなく、今後の問題であろう。

消失した胆石の再発も問題であるが、再発はそれ程多くなく、菅田ら¹⁷⁾は19例中4例(21%)に再発、Hofmannら¹⁸⁾もCDCA投与15例中3例(20%)の再発を報告している。菅田らは、胆石消失後UDCA 100mg投与例に再発はなかったと報告しており、再発予防になると考えられ、今後の検討が待たれる。

ま と め

胆石症43例につき、UDCA(300~600mg)を6~18カ月間投与し、胆石溶解剤としての有効性

を検討した。

- 1) 対象43例中消失1例，縮少及び減少12例で有効率は30.2%であった。
- 2) 浮遊胆石，小胆石（10mm以下），胆石数の多いものに有効率が高かった。
- 3) 石灰化石，15mm以上の大胆石は溶解効果が期待しがたい。

以上，コレステロール系胆のう胆石症に対するUDCA療法は，適応を充分選択すればかなり効果が期待できるものと思われる。

参考文献

- 1) Danzinger, R. G., Hofmann, A. F., Schofield, L. J., and Thistle, J. L., : Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *New Engl. J.* ed. 286, 1-8, 1972.
- 2) Bell, G. D., Whitney, B., and Dowling, R. H., : Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. *Lancet*, 2, 1213-1216, 1972.
- 3) Thistle, J. L., and Hofmann, A. F. ; Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. *New Engl. J. Med.* 289, 655-659, 1973.
- 4) Iser, J. H., Dowling, R. H., Mok, H. Y. I., and BELL, G. D.: Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones. A follow up report and analysis of factors influencing response to therapy. *New Engl. J. Med.* 293: 378-383, 1975.
- 5) 中川昌一，牧野勲，平山亮夫，石谷孝，篠崎堅次郎，熊野博之，牧田茂雄，浅野武彦，阿部守邦，氏家昭，矢嶋戩のぼる，広中望，霜山一雄，平手三郎，清水昇，辻仁，戸田安士，早川哲夫，野田愛司，中野哲，中村昌男，武市政之，中江良三，石崎高志，土肥一郎：Ursodeoxycholic acid のコレステロール胆石溶解効果二重盲検比較試験，診断と治療，65, 185~192, 1977.
- 6) 芦沢真六，石井信光，石原扶美武，伊藤 纒やすし，上野幸久，大沢 仁，大菅俊明，小笠原道夫，男全正三，鹿島恭子，勝田紀男，金田春夫，亀田治男，工村房二，粟原龍太郎，黒田博之，河野 実，酒井孝夫，佐島敬清，清水盈行，菅田文夫，高橋正憲，高橋吉彦，辻村深治，常岡健二，名尾良憲，永井俊彦，中沢克己，浪久利彦，南部勝司，新田義朗，野村益世，長谷川吉康，初芝澄雄，八田善夫，平林久繁，藤田力也，本田利男，松本泰二，村上義次，山中正己，山本次郎，土肥 豊：Ursodeoxycholic acid の胆石溶解作用に関する臨床的研究，二重盲検法による検討，医学のあゆみ，101：922~936，1977.
- 7) 奥村 恂，谷川久一，中馬康男，小路敏彦，中川昌壯，中村裕一，飯野治彦，山崎晴一郎，久次武晴：Ursodeoxycholic acid 長期投与による胆石症の治療，日消誌，74：1030~1041，1977.
- 8) 山本祐夫，辻井 正，荒木恒治，大岡照二，垣内義亨，川合弘毅，北村次男，清永伍市，金堅一郎，清水達夫，高岡愛明，田村雅宥，中島健一，熨斗秀興，樋口 勝，藤本隆由，松岡洋一，松山義則，森田倫史，門奈丈之：Ursodeoxycholic acid の胆石溶解療法に関する研究，日消誌，75：500~510，1978.
- 9) 菅田文夫，清水盈行：胆石陰影消失例の再検討，日消誌，71：75~80，1974.
- 10) 牧野 勲，篠崎堅次郎，芳野宏一，中川昌一：Ursodeoxycholic acid 長期投与によるCholesterol 胆石溶解例の検討，日消誌，72：690~702，1975.
- 11) 松本泰二，名尾良憲：Ursodeoxycholic acid の長期投与による胆石溶解効果について，臨床成人病，7：2069~2078，1977.
- 12) 菅田文夫，山中正己，松本泰二，勝田紀男：胆石症患者に対するUrsodeoxycholic acid 投与の胆汁脂質，胆汁酸組成におよぼす影響，日消誌，75：492~499，1978.
- 13) 三木 亮，上野高次，大藤正雄，大野孝則：胆石の肉眼的構造，化学的組織ならびにX線像，一胆石溶解療法の適応の検討—日消誌，75：1233~1247，1978.
- 14) 田村雅宥，辻井 正，深井泰俊，中野博重，内本 泉：胆石溶解療法の適応について，

- 不成功例の検討を中心に— 第65回日本消化器病学会抄録集, p 385, 1979.
- 15) Fedorowski, T., Salen, G., Zaki, F. G., Shefer, S., and Mosbach, E. H., Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. *Gastroenterology*, 74: 75-81, 1978.
- 16) 南部勝司, 黒田博之, 浪久利彦, 大浜宏文, 前田 稔: Ursodeoxycholic acid によるコレステロール系胆石の溶解機序と血清胆汁酸の定量分析について, 日消誌, 75: 1768. ~ 1780, 1978.
- 17) 川瀬定夫, 菅田文夫: UDCA による胆石溶解療法の問題点。第65回日本消化器病学会抄録集。p 388, 1979.
- 18) Thistle, J. L., Hofmann, A. F., Ott, B. J., and Stephens, D. H.: Chenotherapy for gallstone dissolution. 1. Efficacy and safety. *JAMA*, 239: 1041-1046, 1978.

Abstract

Clinical Study of Dissolving Effect on Ursodeoxycholic Acid Therapy

Minoru KAWAHIRA

Department of Internal Medicine, National Okinawa Hospital

Kinzo MAKISHI, Hideo BENOKI, Ken SAKUMOTO,
Hiromu FUTENMA and Goro MIMURA

Department of Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Takaaki CHINA, Soryo YAMASHIRO

Department of Radiology, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

The dissolution of gallstones was studied in 43 patients who were given 300 mg or 600 mg of Ursodeoxycholic acid (UDCA) per day for an average of 11 months.

The gallstones completely disappeared in one case and reduced in size or in number in 12 cases. As a result, UDCA proved effective in 13 of 43 patients (30.2%).

The small floating gallstone was most effective on UDCA therapy. No remarkable side effect was observed except that transient loose stool was observed in one case.

The present study indicates that if suitable patients are selected, UDCA will be an effective gallstone dissolving agent.

(Ryukyu Univ. J. Health Sci. Med. 2 (4))