<原 著>

高齢者胆嚢結石症の自然経過と Ursodeoxycholic acid 経口投与の有用性について

隈井 知之   加藤 直也   中山 善秀   山本 俊幸
星野 信   早川 富博   宮治 眞   武内 俊彦*

<要 約> 超音波検査の普及により多数の無症状な胆嚢結石保有者が発見されているが、その取扱いについてはいまだ一定の見解は得られていない。特に高齢者の場合はその取扱いに際し多数の要因が絡み、問題は複雑である。今回われわれは老人医療施設における65歳以上の剖検1,771例(男性:女性=1:1.2, 平均年齢80.2歳)と3年以上経過観察可能であった無症状胆嚢結石121例(男性:女性=1:1.9, 平均年齢85.8歳)の胆嚢結石保有者を対象として、その臨床経過から高齢者胆嚢結石症の取扱いを検討した。併せて Ursodeoxycholic acid (以下 UDC) の長期経口投与の有用性についても考察した。

剖検例における結石保有率は16%, 女性に多く、加齢とともに増加の傾向であった。結石、胆嚢癌が直接死因となった例はわずか1.8%であり、結石の有症状化も3.2%と低率であった。有症状化による手術施行率は、UDC 非投与群で18.9%, UDC 投与群では6.4%であった。胆嚢造影能は UDC 投与群で改善例が多くみられ、胆石溶解効果は非石灰化例では55.9%と良好であった。以上より高齢者胆嚢結石症では、有症状化率や胆石自体のまたは癌合併による死因への関与がきわめて低いため、その取扱いの多くは経過観察が妥当である。また、UDC の長期投与は胆石溶解効果の点からばかりでなく、有症状化の抑制の面からも有用であると考えられる。

Key words : 高齢者, 胆嚢結石, 自然経過, 経口溶解療法, Ursodeoxycholic acid

緒 言

近年の超音波検査の普及により、高齢者においても多数の胆嚢結石保有者が無症状で発見されるようになった。しかし、その取扱いについてはいまだ一定の見解が得られていない。積極的外科治療を主張する立場からは、高齢の胆嚢結石保有者は疝痛発作などの既往は少ないが、一旦胆道感染が発症すると重篤化しやすいこと¹⁾や胆嚢癌が胆嚢結石例に多く合併することなどをその根拠としている。また、保存的治療の立場からは、高齢者胆嚢結石では有症状化が少ないこと、手術の危険度が高い²⁾³⁾ことなどより、経過観察が妥当であるとしている。

今回われわれは、高齢胆嚢結石保有者の取扱いを明らかにする目的で、老人医療施設における剖検例及び

生存例を対象として、高齢者胆石症の自然経過を検討した。併せて Ursodeoxycholic acid (以下 UDC) の長期経口投与の有用性についても考察した。

対象と方法

名古屋市厚生院における1961年3月から1992年3月までの65歳以上の剖検1,771例(男性801例, 女性970例, 平均年齢80.2歳)と3年以上経過観察可能であった無症状胆嚢結石121例(男性35例, 女性86例, 平均年齢85.8歳)を対象とした。経過観察例のうち、UDC 投与(300~600mg/day)例は、3年以上継続投与可能であった47例(男性9例, 女性38例, 平均年齢84.7歳)、(最短投与期間3年, 最長投与期間14年11ヵ月, 平均8年10ヵ月)とした。胆石の数、大きさの測定は排泄性胆嚢造影にて行い、最大径が治療前の70%以下になったものを縮小と判定した。また、胆石の溶解効果良好は結石完全消失例と縮小例を合わせたものとした。

成 績

(I) 剖検例での検討

T. Kumai, N. Katoh, Y. Nakayama, T. Yamamoto :
名古屋市厚生院内科

* S. Hoshino, T. Hayakawa, M. Miyaji, T. Takeuchi : 名古屋市立大学第一内科

受付日 : 1993. 6. 10, 採用日 : 1993. 7. 1

1) 胆嚢結石保有率について (Fig. 1)

全剖検例中284例 (16.0%) に胆嚢結石を認めた。男女比は1 : 1.87で女性に多く、胆石保有率は加齢と共に増加傾向を認めた。

2) 胆石保有者の死因

Fig. 1 Incidence of gallbladder stones in autopsy cases

死因は呼吸器系良性疾患が32.4%と最も多く、循環器系疾患が次に続くが、胆嚢結石が死因に直接関与したと思われる症例は1例 (0.4%) のみであった (Fig. 2)。一方、胆嚢結石保有者の胆嚢癌合併率は3.2%で、無石例の1.2%に比し有意に高率であった ($p < 0.05$)。しかし、胆嚢癌が直接死因となったものは有石例で1.1%であり、無石例の0.7%と比較し有意な差はなかった (Table 1)。

3) 有症状化とその転帰

胆石保有者のうち、胆石によると思われる腹痛、発熱、肝機能異常などが発症し、治療を必要とした症例を有症状化例とすると、胆嚢結石保有者の有症状化は9例 (3.2%) と低率であったが、手術例は7例あった。

手術施行時の平均年齢は76.7歳、手術後の平均生存期間119.3カ月 (9.9年) であった (Table 2)。ドレーナージ例は1例のみであり、発症時82歳で、胆嚢炎が治癒

Table 1 Frequency of occurrence of gallbladder carcinoma in patients with gallstones

Group	Cases	Carcinoma of the gallbladder	Death caused by cancer
gallstone (-)	1487 cases	18 (1.2%)	10 (0.7%)
gallstone (+)	284 cases	9 (3.2%)	3 (1.1%)
Total	1771 cases	27 (1.5%)	13 (0.7%)

Fig. 2 Causes of death in 284 autopsy cases with gallbladder stones

Table 2 Prognosis after operation

Case No.	Age	Causes of operation	Post-operative survival (months)	Causes of death
1	81	Right hypochondralgia	2	Miliary tuberculosis
2	75	Cholecystitis	48	Pneumonia
3	77	Epigastragia	108	Myocardial infarction
4	73	Right hypochondralgia	98	Lung cancer
5	84	Cholecystitis	231	Pneumonia
6	74	Cholecystitis	168	Urinary tract infection
7	73	Cholecystitis	180	Ileus
Average	76.7		119.3	

Table 3 Clinical course of asymptomatic gallstones with or without UDC-treatment (follow up over 3 years)

Group	Cases	Symptom		Operation
		Symptomatic	Asymptomatic	
UDC (-)	74	14 (18.9%)	2 (2.7%)	16 (21.6%)
UDC (+)	47	3 (6.4%)	2 (4.3%)	5 (10.6%)
Total	121 cases	17 cases	4 cases	21 cases

UDC : ursodeoxycholic acid

した後は経過観察のみで87歳まで生存した。

(II) 経過観察例の検討

1) UDC 投与の有無における有症状化率 (Table 3)

UDC 非投与群では74例中16例 (21.6%) に手術が施行されているが、そのうち胆嚢炎の発症が手術の契機となったものが14例あった。一方、UDC 投与群47例での手術例は5例 (10.6%) みられるが、有症状化のため手術された例は3例 (6.4%) のみであった。

2) UDC 投与による結石の変化

UDC : ursodeoxycholic acid

Fig. 3 Efficacy of UDC dissolution therapy in the presence or absence of gallstone calcification

: disappear, : decrease, : no change, : increase, : calcification

Fig. 4 Relationship between gallstone diameter and efficacy of UDC treatment (47 cases)

Fig. 5 Relationship between gallstone numbers and efficacy of UDC treatment (47 cases)

Fig. 6 Changes in visualization of gallbladder on cholecystogram (follow up : over 3 years)

排泄性胆嚢造影法により3年以上にわたり追跡し得た47例につき、胆石の大きさ、個数、胆嚢造影能の変化について検討した。

a) 石灰化の有無からみた溶解効果 (Fig. 3)

UDCの溶解効果は石灰化例では完全消失例はなく、有効率は7.7%にとどまったが、非石灰化例では12例(35.3%)に完全消失を認め、その有効率は55.9%を示した。しかし、治療中の6例(17.6%)に新たに結石の石灰化を認めた。

b) 胆石の大きさからみた溶解効果 (Fig. 4)

最大径10mmを境に明瞭に2分され、10mm以下では9例(39.1%)に完全消失を3例に縮小を認め、その有効率は52.2%であった。一方、10mm以上では29.2%の有効率にとどまった。

c) 胆石の個数からみた溶解効果 (Fig. 5)

胆石の個数を10個以上、4~9個、3個以下の3グループに分けて検討した。各グループのUDCによる溶解効果の有効率は各々57.2、33.3、38.7%であり、個数と溶解効果との間には有意な相関はなかった。

3) 胆嚢造影能の変化 (Fig. 6)

3年以上にわたって追跡し得た98例の排泄性胆嚢造影像において、胆嚢造影能の変化をUDC投与の有無により比較した。UDC非投与51例では、造影能が良好から良好が24例、陰性から不良あるいは良好へ改善した例は各々1例、また、不良より良好への改善例は2例のみであった。胆嚢造影能良好例34例中2例(5.9%)が不良化し、8例(23.5%)は陰性化した。全体では23例(45.1%)が胆嚢造影能が改善しないか悪化した。これに対し、UDC投与例では胆嚢造影能の非改善例あるいは悪化例は10例(21.3%)にすぎず、18例中15例(83.3%)では造影能が不良から良好へ改善した。

考 案

当院の剖検例における胆嚢結石の保有率は、加齢と共に増加し、全体では16.0%であり女性で高率であった。また、胆石保有高齢者の有症状化率は3.2%であり、死因は良性呼吸器疾患や循環器疾患が多かった。そして、胆嚢結石が直接的に死因に関与したのは1例のみであった。胆嚢結石保有例の胆嚢癌の合併頻度については、報告により大きな差異を認める^{14)~7)}。当院での検討では有石例で3.2%、無石例では1.2%に合併がみられ、有意に有石例の癌合併率が高かった。しかし、われわれは胆石保有高齢者における胆嚢癌合併の持つ臨床的意味は、それが直接の死因となりうるかどうか

によって違ってくると考えている。この観点より、胆嚢癌が直接の死因となった比率について検討すると、有石例は1.1%、無石例は0.7%であり、両者に有意な差は認めなかった。

無症状胆嚢結石の有症状化については従来より多数の報告がみられる。人間ドックで発見された無症状胆石を対象にした大藤ら⁷⁾の検討では、有症状化率は5.7%のみであった。しかし、一般外来を受診した患者を対象に経過観察したComfortら⁸⁾や亀田ら⁹⁾は、各々45%、26.8%の有症状化率であったと報告している。われわれの検討では3.2%とこれらの報告に比しきわめて低値であった。その理由としては、有症状化の定義、観察期間などの違いも考えられるが、最も大きな理由は対象の違いであると思われる。本研究で対象とした無症状胆石の多くは、老人ホーム入所者を中心に施行された腹部超音波検査によるスクリーニングにて胆嚢結石を発見されたものであり、高齢者の人間ドックを対象としたものに近いと思われる。以上の検討より、高齢胆嚢結石保有者では胆嚢癌の発生が無石例に比し高率ではあるが、直接死因となる可能性はきわめて低く、予防的胆嚢摘出術の必要性はないと考える。また、胆嚢炎の発症例も低く、たとえ発症しても十分な対応が可能と思われる。したがって、高齢者の無症状胆嚢結石患者の取扱いには経過観察が妥当と思われる。

コレステロール系胆嚢結石に対するUDCの長期経口投与による胆石の完全溶解率は適応例のおよそ20%とされ、低率ではあるが一定の証価が得られている。しかし、UDCの長期経口投与が胆嚢機能に影響を与えないとする¹⁰⁾報告がある一方、胆嚢機能を低下させ^{11)~14)}、特に高齢者においては胆石の溶解効果が悪いとする¹⁵⁾報告がある。溶解療法による胆石の変化については、亀田ら¹⁶⁾は外来通院患者に対して行った検討にて8.4%が消失、3.8%が縮小、32.7%が増大したと報告している。今回われわれの検討では、対象が高齢者であるにもかかわらず、非石灰化結石では55.9%と高い有効率を認めた。さらに、溶解効果と結石の大きさ、個数との関連について詳しく検討すると、直径が10mm未満の小結石では消失率が大き結石に比し非常に良好であった。一方、個数と溶解効果との検討では両者に関連がなかった。この結果により65歳以上の高齢者においても成人例の報告¹⁷⁾と同様に溶解効果は結石の個数にはあまり左右されず、結石の最大径に関係する傾向がみられた。しかし、最大径10mmを超える胆

石の溶解効果に関しては、多くの報告がみられるが^{18)~20)}、一定の見解はない¹⁰⁾。直径10mmより大きい結石に対する自験例では、10mm以下に比し溶解効果は良くはないが、3年以上の長期投与により、完全消失3例、縮小4例と29.1%の有効例があり、長期投与と服薬コンプライアンスを保つことが可能な症例では、10mmより大きい結石も十分適応はあると思われる。

われわれのUDC溶解療法の成績は他の報告と比べてきわめて良好であるが、その理由としては、特殊施設内における投薬であり、長期投与にもかかわらず服薬コンプライアンスが良好であったことや大結石に対しても積極的に投与したことによると思われる。しかし、適応のあるコレステロール系石であっても、すべてが消失するわけではなく、小さくなった胆嚢結石は胆嚢管に嵌頓したり、総胆管に落下して胆管炎を起こす可能性もあり、溶解療法中も腹部超音波検査を中心とした定期的観察が必要である。

次に胆嚢造影能の変化について検討する。無症状胆石を内科的に管理する上で排泄性胆嚢造影法は肝・胆道系の生理的機能を評価するための簡便で不可欠な検査である。その造影能の不良化・陰性化は胆嚢摘出術の必要な疾患の存在を示唆する場合もある。今回の検討では、排泄性胆嚢造影能はUDC非投与51例中15例(29.1%)に悪化が認められ、前回良好例だった34例中10例(29.4%)が造影不良になったり、陰性化していた。この成績は亀田ら¹⁶⁾の外来患者を対象にした胆嚢造影の陰性化例9.6%、大藤ら²¹⁾の造影能の変化7.4%よりも高率であった。高齢者の胆嚢造影能の老化に伴う低下は報告されており²²⁾、このことがUDC非投与例の造影能の悪化の要因の一つであると考えられた。一方、UDC投与例は47例中15例(31.9%)に造影能の改善を認めた。また、UDC長期投与により有症状化率が著減したことは、高齢者胆嚢結石例に対し発症を予防する治療法としての意味を持つ可能性を示唆したものと思われる。しかしながら、胆嚢造影能の改善や有症状化の予防にUDCがどのような機序で関与しているかについての詳細は不明である。われわれは以下のように考えている。高齢の胆石保有者は胆汁酸合成能の低下や腸管運動の低下により一般に胆汁酸プールが減少している²³⁾と予想されている。また、加齢による生体防御機構の低下と胆汁の分泌能の低下により胆道系の易感染状態にあると考えられる。この状態にUDCを投与し胆汁酸プールを増やすと胆汁生成が増加す

る。その結果として、胆嚢への造影剤の流入が増加し胆嚢造影能が改善するのではないと思われる。また、胆汁流量の増加は逆行性感染の危険性を減少させ、有症状化率を低下させると考えている。

高齢者の胆石症は、溶解療法の適応となる石の割合は低い¹⁷⁾といわれているが、最近ではコレステロール系石の割合が増加しており¹⁾、本院でも結石分析を施行しえた34例中14例(41.2%)がコレステロール系石であり、かなりの胆嚢結石症例に対しUDCの溶解効果が期待できると思われる。また、色素系石に対してもUDCは胆汁分泌を促進することにより感染機会を低下させると考えられる。したがって、有症状化防止の観点からは有用性があると思われる。

結 語

高齢者においては、

(1) 胆嚢結石保有率は高いが、胆嚢結石の有症状化、致死率は極めて低く、また、無石例と比較して胆嚢癌死亡率に有意な差はなかった。

(2) 経口胆石溶解剤により有症状化率は抑制され、胆嚢造影能は改善した。また、高齢者であっても胆石溶解効果は良好であった。

(3) 以上より、高齢者の胆嚢結石の取扱いは、絶対的手術適応例を除き経過観察が妥当である。また、経口溶解療法の適応例はもちろんのこと、非適応例についても有症状化防止の点からはUDCの長期投与が有用であると考えられた。

尚、本論文の要旨は第34回日本消化器病学会大会にて発表した。

文 献

- 1) 野呂俊夫, 山城守也, 中山夏太郎, 橋本 肇, 高橋忠雄, 日野恭徳, 平島得路, 内山周也, 依田一郎, 鈴木祐次郎: 高齢者無症状胆石の治療方針。胆と膵 1984; 5: 1259—1265.
- 2) 蜂矢 仁, 早川富博, 宮治 真, 武内俊彦: 高齢者無症状胆石症の経過と治療。消化器病学の進歩'85 (太田康幸 編), 日本医学館, 東京, 1985; p256—257.
- 3) 早川富博, 宮治 真, 片桐健二, 遠山一太, 友松武, 伊藤 誠, 武内俊彦, 白井智之, 山本俊幸, 前田甲子郎: 高齢者無症状胆石の臨床病理学的検討。日消誌 1984; 81: 2033—2037.

- 4) Newman HF, Northup JD: Gallbladder carcinoma in cholelithiasis—A study of probability —. *Geriatrics* 1964 ; 19 : 453—455.
- 5) 伊藤 徹, 出月康夫: 無症状胆石の経過と治療方針—外科の立場から—. *消化器外科* 1989 ; 12 : 1405—1410.
- 6) 柴田耕司, 月江英一, 石原扶美武, 亀田治男: Silen Stone とその取り扱い方. *クリニカ* 1985 ; 12 : 398—402.
- 7) 大藤正雄: 無症状胆石の手術適応. *臨床成人病* 1972 ; 2 : 659—663.
- 8) 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.
- 9) 亀田治男, 石原扶美武, 柴田耕治, 月江英一, 高木一郎, 日原雅文, 山秋拓司, 日野博宣: 無症状および若年者・高齢者胆石症. *肝胆膵* 1983 ; 7 : 995—1001.
- 10) 丹野尚昭, 小泉 勝, 目黒敬義, 阿部直司, 金沢義彦, 平川秀紀, 豊田隆謙: 胆汁酸製剤による経口胆石溶解療法有効例の臨床的検討, 特に, 大胆石例の経過と胆嚢機能の変化について—. *胆道* 1992 ; 6 : 380—386.
- 11) Malageld JR, Go Vay LM, Dimagno EP, Summerskill WHJ: Interactions between intraluminal bile acids and digestive products on pancreatic and gallbladder function. *J Clin Invest* 1973 ; 52 : 2160—2165.
- 12) Forgas IC, Maisey MN, Murphy GM, Dowling RH: Influence of gallstones and ursodeoxycholic acid therapy on gallbladder emptying. *Gastroenterology* 1984 ; 87 : 299—307.
- 13) Sylwestrowicz TA, Shaffer EA: Gallbladder function during gallstone dissolution, Effect of bile acid therapy in patients with gallstone. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 740—748.
- 14) Festi D, Frabboni R, Bazzoli F, Sangremano A, Ronchi M, Rossi I, Parini P, Orsini M, Primerano AMM, Mazzella G, Aldini R, Roda E: Gallbladder motility in cholesterol gallstone disease. Effect of ursodeoxycholic acid administration and gallstone dissolution. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1779—1785.
- 15) 菅田文夫: 胆石溶解療法. *現代医療* 1983 ; 14 : 2253—2257.
- 16) 亀田治男: 胆石症の自然消失について. *最新医学* 1972 ; 27 : 1113—1125.
- 17) 大野孝則, 大藤正雄, 守田政彦, 税戸宏光, 土屋幸浩, 木村邦夫: 経口胆石溶解療法の適用, 副作用ならびに胆石再発について. *胆と膵* 1982 ; 3 : 1555—1562.
- 18) 柴田久雄, 岡村博文, 国文茂博: Ursodeoxycholic acid によるコレステロール胆石溶解の経過及び消化後の再発に関する検討. *日消誌* 1982 ; 79 : 53—60.
- 19) 児島辰也, 渋谷裕史, 福田定男, 斉藤利彦, 芦沢真六, 初芝澄雄: 完全溶解例からみた経口胆石溶解剤の投与期間に関する臨床的検討. *医学と薬学* 1989 ; 22 : 703—709.
- 20) 土屋幸浩, 大藤正雄, 税所宏光, 江原正明, 高梨秀樹, 埴谷一夫: 経口胆石溶解療法—溶解例からみた超音波診断の意義. *胆と膵* 1988 ; 9 : 7—16.
- 21) 大藤正雄: 無症状性胆石症 (Silent stone) の手術適応について. *日消誌* 1971 ; 68 : 470—472.
- 22) 宮治 真, 武内俊彦: 老年者における消化器疾患. *現代医学* 1981 ; 29 : 171—175.
- 23) Vlahcevic ZR, Bell CC, Buhac I Jr, Farrar JT, Swell L: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology* 1970 ; 59 : 165—173.

Abstract

Natural History and URSO Dissolution Therapy of Gallbladder Stones in the Elderly

Tomoyuki Kumai, Naoya Katoh, Yoshihide Nakayama, Toshiyuki Yamamoto*, Tomihiro Hayakawa, Makoto Hoshino Makoto Miyaji and Toshihiko Takeuchi**

To determine how to treat silent gallstones in the elderly, 1771 autopsied cases 65 years of age or older were studied retrospectively, and 121 cases with asymptomatic gallbladder stones were followed for over 3 years. Of these, 47 cases treated with ursodeoxycholic acid (UDC) for over 3 years were investigated to determine the efficacy of UDC therapy. In the autopsied cases, the incidence of gallbladder stones was 16%, and increased with age. The ratio of males to females was 1:1.2. Only 3.2% of people with silent gallstones developed symptoms. Autopsy studies showed that the majority of people with gallstones died of unrelated causes such as benign respiratory and circulatory dis-

eases. Only 1.8% of patients with gallstones died of acute cholecystitis or gallbladder carcinoma. UDC treatment was effective in 55.9% of patients with radiolucent stones. The percentage of patients requiring surgery due to becoming symptomatic was much lower (6.4%) in UDC-treated patients. The visualization of the gallbladder on cholecystogram improved in cases treated with UDC. These results indicate that elderly patients with silent gallstones generally develop neither symptoms nor carcinoma. Therefore, follow-up management by ultrasonography and cholecystography can be allowed. We also emphasized that a satisfactory response was obtained with long term UDC therapy.

Key words: *Elderly people (patients), Silent gallstone, Natural history, Dissolution therapy, Ursodeoxycholic acid*

(Jpn J Geriat 1993, 30: 849—856.)

* Nagoya-shi Kouseiin Geriatric Hospital

** First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School