Chenodeoxycholic Acid の副作用に関する 文献的考察

片 桐 義 博* 橋 本 洋* 福 間 宏*
西 村 久 雄* 佐 伯 孝 雄*

(受付: 1984 年 11 月 22 日)

Literature Survey on the Frequency of Adverse Reactions to Chenodeoxycholic Acid

Yoshihiro KATAGIRI* Hiroshi HASHIMOTO*
Hiroshi FUKUMA* Hisao NISHIMURA*
and Takao SAEKI*

* Department of Pharmacy, Shimane Medical University Hospital,
Enya-cho 89-1, Izumo 693, Japan

The most common side effects occurring with chenodeoxycholic acid (CDCA) therapy are diarrhea and elevations of serum transaminases. However, the frequency of these adverse reactions have varied among studies. It is the purpose of this study to estimate the frequency of adverse drug reactions and the predisposing factors that seem to affect the development of adverse drug reactions. Twenty-three papers on gallstone dissolution therapy, appearing between 1976 and 1982 in Japan, were examined.

Of 401 patients surveyed, 299 (74.6%) were females and 102 (25.4%) were males. The mean age of females and males was 47.5 and 47.2 years respectively (range 17-78 years). In both sexes, no age-related differences in the incidences of diarrhea and abnormal liver function were observed. Likewise, no significant sex differences were found in the incidences of diarrhea and abnormal liver function. Diarrhea occurred in 12.5% of the patients receiving less than 400 mg/day, and 33.1% in those receiving over 400 mg/day, and abnormal liver function was also more frequent in the patients

---

* 島根医科大学医学部附属病院薬剤部
〒693 出雲市塩冶町 89-1

receiving over 400 mg/day.

There were significant differences in both adverse drug reactions corresponding to the daily doses. Diarrhea occurred in 8.2% of the patients receiving 200 mg 2 times daily after the morning and evening meals, 15.9% of the patients receiving 100 mg 3 times daily after each meal, and 33.3% of the patients receiving 200 mg 3 times daily after each meal. The incidence of diarrhea was significantly higher in the dose group receiving 200 mg 3 times daily than in the other groups. The incidence of abnormal liver function in the three different dose groups showed a trend similar to that of diarrhea. When CDCA was administered daily in two divided doses, the incidence of abnormal liver function was significantly lower than that obtained after administration in three divided doses. It is considered that the frequency of side effects of CDCA is related to both the daily dose and the dose timings.

Key words : chenodeoxycholic acid (CDCA), adverse drug reaction, diarrhea, abnormality of liver function

緒 論

新しく開発され、臨床に導入される医薬品の種類は増加する一方であり、それに伴って医薬品に関する情報は急速に増加し膨大なものとなっている。しかも、それらの情報のなかでは有効性に関する情報が、安全性に関する情報に比べて圧倒的に多いのが現実である。すなわち、副作用に関する情報は断片的なきらいがあり、また定量的な副作用発現頻度が得られないなど、情報不足が問題となっている。

Chenodeoxycholic acid (以下 CDCA) は、1972 年 Danzinger ら¹⁾および Bell ら²⁾によって臨床的に始めて応用され、コレステロール系胆石の溶解効果があることが報告されて以来、多くの臨床成績が発表されている。CDCA による胆石溶解療法において従来より指摘されている主な副作用は、下痢・軟便および肝機能異常の発現である。しかし、これらの副作用の発現頻度は報告者によって大きく異なっている。また製薬企業からの資料、例えばインタビューフォームあるいは総合パンフレットによっても、その記載内容に相違が認められる。そこで CDCA による副作用の発現頻度およびそれに影響を及ぼす要因を調査するこ

とによって、より有用な情報を臨床に役立て、より安全性の高い使用方法を把握することを目的に文献的な検討を加えた。

資料および方法

資料として、日本医薬情報センターの日本医薬文献抄録カード (JAPIC カード) より 1976 年以降 1982 年に至る 7 年間に医薬専門誌に発表された CDCA の臨床評価に関する報告を調査対象とし検索した。検索して得られた 33 編のうち、対象患者個々について、その背景要因と副作用の発現状況が明らかに記載されている 23 論文^{3)~25)}を解析対象とし、副作用の発現頻度を調査した。副作用の項目として下痢および肝機能異常を選び、下痢は軟便の発現をも含めた自覚症状により、肝機能異常は生化学的検査による異常値をもって副作用の発現とした。それらの発現頻度について、年齢、性、および用法・用量を層別項目として、頻度との関連性について検討した。なお、データ解析は Yates の修正を施した χ^2 検定を用いて行った。評価基準の異なる論文からの症例の集計であることを考慮して、危険率 1% 未満を有意差ありとした。

結 果

1. 解析対象

検索した論文 33 編のうち副作用の発現頻度を図にプロットすると、Fig. 1 のごとくである。下痢については、その発現頻度は 0～83%，肝機能異常のそれは 0～56%と報告によりかなりのバラツキが見られている。このうち 23 論文は対象患者の性別、年齢、用量および副作用について識別可能であった。対象となった症例の内訳は、男性 102 例、女性 299 例の 401 例である。その年齢は男性 18～78 歳（平均 47.5 歳）、女性 17～78 歳（平均 47.2 歳）であり、男女とも 40 歳代が最も多く、次いで 50 歳代、30 歳代の順となり、30～50 歳代では全例数の 71%と大半を占めていた。CDCA の用量は、男性 300～625 mg/日（平均 435 mg/日）、女性 50～750 mg/日（平均 415 mg/日）の範囲であるが、用量の大部分は男性女性とも 300 mg/日、400 mg/日および 600 mg/日であった。

2. 年齢

下痢が認められた患者の平均年齢は 46.2 ± 11.4 歳で、下痢が認められなかった患者の平均年齢 47.6 ± 13.3 歳と差がなかった。同様に肝機

能異常の発現した患者の平均年齢は 48.2 ± 12.5 歳で、それが認められなかった患者の平均年齢 47.1 ± 13.1 歳と差はなかった。10 歳ごとの年齢階級別の下痢および肝機能異常の発現率を Tab. 1 に示した。下痢・肝機能異常の発現率はともに 30 歳代、40 歳代および 50 歳代で他の年齢階級より、やや高い傾向を示したが、年齢とそれらの発現率の間には、特に関連性は認められなかった。

3. 性

Tab. 2 に男女別の下痢の発現率を示した。1 日用量が 400 mg 以下の群（400 mg ≥ 群）では男 17.9%，女 10.8%であり、また 400 mg を超える群（400 mg < 群）では男 40.0%，女 30.5%であった。いずれの群においても男性は女性に比べて発現率が高い傾向を示したが、有意差は認められなかった。Tab. 3 に男女別の肝機能異常の発現率を示した。400 mg ≥ 群では男 20.9%，女 10.8%であり、400 mg < 群では男 34.3%，女 25.3%であったが、下痢の場合と同様に、いずれの群においても肝機能異常の発現率に性差は認められなかった。

4. 用量

Fig. 1 Frequency of adverse reactions to CDCA in clinical studies.

Tab. 1 Age and Frequency of Adverse Reactions to CDCA

A) Diarrhea

Age (years)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
10-19	0	0	0.0
20-29	34	4	11.8
30-39	81	19	23.5
40-49	109	24	22.0
50-59	96	19	19.8
60-69	64	11	17.2
70-79	14	0	0.0
Total	401	77	19.2

B) Abnormality of liver function

Age (years)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
10-19	0	0	0.0
20-29	34	3	8.8
30-39	81	16	19.8
40-49	109	22	20.2
50-59	96	18	18.8
60-69	64	11	17.2
70-79	14	2	14.3
Total	401	72	18.0

Tab.2 Sex and Frequency of Diarrhea

A) 400mg/day $\geq$

Sex	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
Male	67	12	17.9
Female	204	22	10.8

B) 400mg/day<

Sex	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
Male	35	14	40.0
Female	95	29	30.5

Tab.3 Sex and Frequency of Abnormality of Liver Function

A) 400mg/day $\geq$

Sex	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
Male	67	14	20.9
Female	204	22	10.8

B) 400mg/day<

Sex	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
Male	35	12	34.3
Female	95	24	25.3

1 日用量別にみた下痢および肝機能異常の発現率を Tab. 4 に示した。400 mg $\geq$ 群の下痢の発現率は 33.1%であり、400 mg<群の 12.5%に比べて約 2.6 倍と非常に高い発現率であった。同様に肝機能異常の発現率は、400 mg $\geq$ 群の場合は 13.3%であるのに対して、400 mg<群の場合は 27.7%と 400 mg $\geq$ 群の約 2.1 倍の発現頻度を示した。下痢、肝機能異常の両者ともに、400 mg<群ではそれらの発現率は 400 mg $\geq$ 群より有意に高い値であった。

5. 投与回数

1 日用量が 300 mg, 400 mg および 600 mg のう

Tab. 4 Daily Dose and Adverse Drug Reactions

A) Diarrhea

Dose (mg)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
400 $\geq$	271	34	12.5
400 <	130	43	33.1*

* Significantly higher than 400 $\geq$, p<0.001

B) Abnormality of liver function

Dose (mg)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
400 $\geq$	271	36	13.3
400 <	130	36	27.7*

* Significantly higher than 400 $\geq$, p<0.001

Tab. 5 Dose Times and Adverse Drug Reactions

A) Diarrhea

Dose (mg x times)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
200 x 2	98	8	8.2
100 x 3	63	10	15.9
200 x 3	72	24	33.3*

* Significantly higher than 200x2, p<0.001

B) Abnormality of liver function

Dose (mg x times)	No. of patients	Patients with reaction	
		No.	%
200 x 2	98	7	7.1
100 x 3	63	17	27.0*
200 x 3	72	24	33.3**

* Significantly higher than 200x2, p<0.005

** Significantly higher than 200x2, p<0.001

ち、1 日の投与回数および 1 回の用量の明らかなものについての、下痢および肝機能異常の発現頻度を Tab. 5 に示した。1 回 200 mg 朝夕食後 2 回 (200 mg $\times$ 2) 群、1 回 100 mg 毎食後 3 回 (100 mg $\times$ 3) 群および 1 回 200 mg 毎食後 3 回 (200 mg $\times$ 3) の 3 群について、各群内では下痢および肝機能異常の両者とも性差は認められなかった。下痢の発現頻度は 200 mg $\times$ 2 群で 8.2%, 100 mg $\times$ 3 群で 15.9%, 200 mg $\times$ 3 群で 33.3%であり、

Fig. 2 Relative risk of adverse drug reaction in different doses and times.

用法・用量によって下痢の発現率に有意な差が認められた。特に、200 mg×3群では200 mg×2群に比べて有意に高い発現率を示した。

肝機能異常は200 mg×2群で7.1%，100 mg×3群で27.0%，200 mg×3群で33.3%に認められた。下痢の場合と同様な傾向であったが，そのなかでも200 mg×2群は100 mg×3群および200 mg×3群に比べて明らかに低い発現率を示した。Fig. 2にはCDCAの用法と副作用発現との関係を200 mg×2群に対するそれぞれの相対危険度（Relative Risk）で示した。200 mg×3群では，相対危険度は下痢が4.06，肝機能異常は4.69を示した。100 mg×3群の肝機能異常，および200 mg×3群の下痢と肝機能異常が200 mg×2群に対して非常に高い相対危険度を示した。

考 察

今回の調査において，解析対象となった患者は明らかに女性が多く，年齢的には40歳代の患者が多かった。このことはコレステロール系胆石症患者についての従来の報告²⁶⁾²⁷⁾と一致するものであり，今回の調査がごく一般的なコレステロール系胆石症患者について行われたことを示すものである。また，年齢，性，用量，投与回数の層別項目については論文による偏りは認められなかった。

医薬品による副作用の発現頻度は，一般に年齢が進む程高くなることが知られている。Seidlら²⁸⁾は50歳以上の患者では，それより若年者に比べて副作用の発現率が高いことを報告している。また，Hurwitz²⁹⁾は1160例の調査で，59歳以下の副作用の発現頻度は6.3%であるのに対し，60歳以上の場合は15.4%であり，その発現頻度に差を認めている。さらにこれを年齢別にみると，20歳代の副作用の発現頻度は3.0%であるのに対し，40歳代では7.5%，60歳代では10.7%に達し，年齢と共に副作用の発現頻度は上昇すると報告している。CDCAによる副作用の発現頻度と年齢との関連性についての報告は見られない。著者らの成績でも下痢および肝機能異常と年齢との間に関連性は認められなかった。このことは副作用の発現は頻度だけでなく質的にも異なり，個々の薬剤あるいは副作用の種類によっても異なるためと考えられる。

副作用の発現に関するいくつかの調査のなかで，Seidlら²⁸⁾，Hurwitz²⁹⁾およびDomecqら³⁰⁾は，いずれも副作用の発現は男性よりも女性において高率であったと報告している。しかし，Ogilvieら³¹⁾は副作用の発現率に性差を見い出していない。CDCAによる副作用の発現について，穴沢ら³²⁾は下痢は男女間でその発現率に差が認められないが，肝機能異常は女性だけに発現し明らかに男女間に差が認められたと報告している。CDCAの副作用は投与量に関連しており，従って発現率の性差については用量を考慮に入れる必要がある。今回の著者らの成績では，CDCAの1日用量別に比較したところ，それぞれの用量群内では性差は認められなかった。CDCAの副作用の発現率の性差に関する報告は他にはなく，今後のさらに多くの臨床データにより明らかになってくるものと考えられる。

副作用の発現頻度と投与量について，Domecqら³⁰⁾およびOgilvieら³¹⁾は，副作用の大部分は投与量との関連性が認められると報告している。CDCAの用量と下痢の発現頻度について，Mokら³³⁾は750～1000 mg/日投与群で27例中11例に

下痢の発現を認めているが、250～500 mg/日投与では下痢の発現を認めていない。Iser ら³⁴⁾は1000 mg/日以上投与によりその49%、750 mg/日以下の投与でその28%に下痢が観察され、その発現は用量依存性であると報告している。また、Shoenfield ら³⁵⁾が中心となって行った National Cooperative Gallstone Study (NCGS) の成績によると、下痢の発現は750 mg/日投与群の40.9%、375 mg/日投与群の22.9%に認められ、375 mg/日投与群ではプラセボ群と同程度の発現率であった。一般に外国における投与量は国内における投与量より多いが、国内においても同様の成績が得られている。森賀³⁶⁾は300 mg/日投与では下痢、軟便の発現は認められず、600 mg/日に増量すると15例中6例に下痢が発現したと報告している。穴沢ら³²⁾の報告によると、下痢の発現頻度は100 mg/日投与で11.2%、600 mg/日投与では43.0%である。また中沢ら⁹⁾は、300 mg/日投与時では4.3%、400 mg/日投与時では10.0%、600 mg/日投与時では33.3%に下痢の発現を観察しており、CDCAの投与量の増加に比例して下痢の発現頻度も高くなると報告している。著者らの得た成績でも、CDCAの投与量が400 mg/日を超える群では、明らかに下痢の発現頻度は高く、従来の成績と一致するものであった。

肝機能異常の発現と投与量との関連性について、Mok ら³³⁾はCDCAの500 mg/日投与の場合10例中1例のみに肝機能検査による異常値が認められたが、750～1000 mg/日投与では27例中7例に異常値が認められたと報告している。Thistle ら³⁷⁾の報告では、肝機能異常の発現率は15～25 mg/kg/日投与で17.9%、5～10 mg/kg/日投与で11.7%である。またSchoenfield らのNCGS³⁵⁾でも下痢の場合と同様に、肝機能異常の発現も用量依存性が認められている。一方、国内の報告においては、大野ら³⁾が肝機能異常の出現頻度はCDCAの投与量の差に関係がなかったと述べているにすぎず、CDCAの投与量と肝機能異常の発現頻度との関連性について言及している報告は他にみられない。しかし、著者らの成績は

外国における多くの成績と同様に、CDCAの投与量が高い群に肝機能異常の発現率も高いことが認められた。このことは、外国における投与量に比して国内における投与量は低いが、その投与量においても肝機能異常の発現には用量依存性があることを示唆するものと考えられる。

CDCAの副作用の発現と1日の投与回数について、Maudgal ら³⁸⁾は、14～16 mg/kg/日の投与量で朝食後1回投与、毎食後3回分割投与および就寝時に1回投与の3種類の投与方法による臨床試験において、下痢の発現頻度は投与方法による差が認められなかったと報告している。一方、斉藤ら¹³⁾は1日400 mg 朝夕食後2回投与により下痢の発現は抑制される可能性があることを示唆している。著者らの成績では、下痢の発現率は、100 mg×3群と200 mg×2群の間に有意差は認められなかった。しかし、200 mg×2群は200 mg×3群に比べて有意に低い発現率を示した。すなわち、1日2回投与の方が下痢の発現率が低い可能性を示すものと考えられる。肝機能異常の発現頻度は朝夕食後2回投与では1回100 mg および200 mg 毎食後3回投与に比べて明らかに低く、特に100 mg×3回投与に比べて200 mg×2回投与では1日投与量が高いにもかかわらず、逆に肝機能異常の発現率は低い値であった。また肝機能異常発現の相対危険度は1日2回投与に対して1日3回投与では非常に高い値であり、投与回数との関連性が強いことを示している。このことは肝機能異常は1日の投与量よりも、1日の投与回数に大きく関連しており、投与回数が多いほど肝機能異常が発現しやすい可能性を示すものとする。

薬物の評価においては、有効性と安全性を加味して考慮しなければならないことは言うまでもない。今回の調査においては、各論文によって患者の臨床症状も様々であり、また胆石溶解効果の判定基準も一定でなかったため、効果と副作用発現についての解析は不可能であった。しかし、胆石溶解療法におけるCDCAの200 mg×2回投与方法の有効性はすでに認められており²²⁾³⁹⁾、効果と副作用の両面から200 mg×2回投与は有用である

と考えられる。

薬物による副作用は、特異体質やアレルギーを除くと、薬理効果の過剰発現として把握されるものがほとんどであり、しかもそのうち over dose によるものも多いと考えられている。この意味からも用法・用量と副作用発現との関連性を検討することは重要である。しかし、薬物の臨床評価に関する報告や製薬企業の資料では、副作用に関しては詳細な情報はほとんどなく、その項目と頻度のみが記載されているにすぎず、有用な情報となり得ない。従って、副作用の症状や頻度だけでなく、その重みや、どのような特性の患者に投与した時に起こるのか、どのような用法・用量において起こりやすいか、といった発現の背景等を明らかにすることによって、より有用な副作用情報となり得、またそのことによって効果的でより安全な使用法の確立につながるものと考ええる。また副作用の発現に及ぼす他の要因も多くあり、それらについてもさらに調査することが必要であると考えられる。

結 論

CDCA の副作用としての下痢および肝機能異常の発現状況をよりの確に把握する目的で、1976 年以降 1982 年までに公表された国内論文 23 篇を調査した。限られた調査範囲であり、記載方法、内容等に均質性を欠く論文を総括して考察するには種々の制約があったが、CDCA の副作用発現に関して、いくつかの成績が得られた。

1) 下痢および肝機能異常ともに、その発現頻度と年齢との間に関連性は認められなかった。

2) 下痢、肝機能異常の発現頻度は、いずれも男性において高い傾向を示したが、有意な性差は認められなかった。

3) CDCA の 1 日用量が 400 mg を越える場合は、それ以下の場合に比べて下痢、肝機能異常ともに 2 倍以上の発現率を示した。

4) 1 回 200 mg 朝夕食後 2 回投与では、1 回 200 mg 毎食後 3 回投与に比べて、下痢、肝機能異常の発現率は両者ともに明らかに低い値であった。

文 献

- 1) Danzinger, R. G., Hofmann, A. F., Schoenfield, L. J. et al. : Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N. Engl. J. Med.*, 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) 大野孝則, 大藤正雄, 河村浩一ほか : Chenodeoxycholic acid による胆石溶解療法の研究—有効性ならびに安全性についての検討—. *日本消化器病学会雑誌*, 73 : 1232-1246 (1976).
- 4) 藤井一利, 佐々木尚之, 北原桂子ほか : 胆石症における Chenodeoxycholic acid の臨床効果. *基礎と臨床*, 11 : 2291-2298 (1977).
- 5) 北村次男, 中川史子 : 胆石溶解剤の試用経験. *基礎と臨床*, 11 : 2857-2864 (1977).
- 6) 瀧野辰郎, 結城武彦, 杉原恒臣ほか : Chenodeoxycholic acid (CDCA) の胆石症治療に関する臨床的研究. *基礎と臨床*, 11 : 2867-2875 (1977).
- 7) 田中教英, 白根友吉, 岡田高明ほか : ケノデオキシコール酸による胆石の治療効果. *基礎と臨床*, 11 : 3238-3246 (1977).
- 8) 山下克子, 松野 堅, 赤土 晃ほか : 成人病定期検診で発見された胆石. 第 1 報 : 無症候性胆石の臨床的検討. 第 2 報 : 胆石溶解剤 (CDCA) の使用経験. *診療と新薬*, 14 : 1903-1913 (1977).
- 9) 中沢三郎, 内藤靖夫, 今井健二ほか : 胆嚢結石症の内科的治療—胆石溶解剤 Chenodeoxycholic acid (CDCA) の臨床的検討—. *診療と新薬*, 14 : 1915-1925 (1977).
- 10) 中川昌壮, 外村政憲, 赤星玄夫ほか : Chenodeoxycholic acid による胆石症の内科的治療効果とその胆汁組成の変動. *熊本医学会雑誌*, 51 : 286-300 (1977).
- 11) 梶山梧朗, 水野敏之, 山田勝士ほか : 胆石症に対するケノデオキシコール酸の効果. *基礎と臨床*, 12 : 344-356 (1978).
- 12) 田村雅有, 森田倫史, 松井 勉ほか : Chenodeoxycholic acid による胆石溶解療法の検討. *基礎と臨床*, 12 : 907-919 (1978).
- 13) 斉藤博文, 竹内治男, 児玉秀文ほか : 胆嚢胆石症の内科的治療 (Chenodeoxycholic acid の臨床的検討). *基礎と臨床*, 12 : 2525-2535 (1978).
- 14) 荒川弘道, 向島 偕, 久保信之ほか : 胆石症に対する Chenodeoxycholic acid (CDCA) の使用経験. *基礎と臨床*, 12 : 2537-2544 (1978).

- 15) 平川亮夫, 板垣佑司, 石谷 孝ほか: 胆石症に対する Chenodeoxycholic acid の長期投与効果に関する検討. 基礎と臨床, 12: 2545-2548 (1978).
- 16) 牧野 勲, 宮田敏夫, 山口 彰ほか: コレステロール胆石症に対するケノデオキシコール酸療法. 基礎と臨床, 12: 2549-2558 (1978).
- 17) 北村次男: 胆石溶解剤の試用経験—ケノデオキシコール酸 (E-613) を使用して—. 基礎と臨床, 12: 2559-2568 (1978).
- 18) 水田 寛, 重田幸二郎, 右田 徹ほか: ケノデオキシコール酸による胆石症の治療成績. 診断と治療, 66: 533-542 (1978).
- 19) 郡 大裕, 須藤洋昌, 高橋示人ほか: Chenodeoxycholic acid (CDCA) によるコレステロール胆石溶解療法の検討. 診療と新薬, 15: 1219-1234 (1978).
- 20) 岩村健一郎, 市川一男: Chenodeoxycholic acid (CDCA) による胆石溶解に関する臨床的研究. 慶応医学, 55: 71-81 (1978).
- 21) 鶴沼直雄, 田川一海, 楠瀬博人ほか: ケノデオキシコール酸の胆石溶解効果—効果の再現性をみた症例を中心として—. 内科, 41: 845-848 (1978).
- 22) 渡邊幹雄, 西村幸隆: 胆石症に対する E-613 (Chenodeoxycholic acid) の臨床効果について. 診療と新薬, 16: 2387-2395 (1979).
- 23) 佐々木義樹, 金沢鉄男, 姉崎善明ほか: 胆石溶解剤 Chenodeoxycholic acid (CDCA) の使用経験. 臨床と研究, 57: 644-650 (1980).
- 24) 関 秀一, 堀口正彦, 古杉 譲ほか: Chenodeoxycholic acid, Ursodesoxycholic acid の臨床的比較検討 (マッチドペア法). 診療と新薬, 17: 375-385 (1980).
- 25) 赤松興一, 水上祐治, 宮田聡一郎ほか: 胆石患者に対する Chenodeoxycholic acid の臨床治療. 薬理と治療, 10: 2263-2269 (1982).
- 26) Hikasa, Y., Nagase, M., Tanimura, H. et al.: Epidemiology and etiology of gallstones. Arch. Jap. Chir., 49: 555-571 (1980).
- 27) 柴田耕司, 石原扶美武, 亀田治男: 本邦臨床統計集—診療に必須の情報・数値. 日本臨牀社, 大阪, pp. 580-588 (1983).
- 28) Seidl, L. G., Thornton, G. F., Smith, J. W. et al.: Studies of the epidemiology of adverse drug reactions Bull. Johns Hopk. Hosp., 119: 299-315 (1966).
- 29) Hurwitz, N.: Predisposing factors in adverse reactions to drugs. Brit. Med. J., 1: 536-539 (1969).
- 30) Domecq, C., Naranjo, C. A., Ruiz, I. et al.: Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 18: 362-366 (1980).
- 31) Ogilvie, R. I. and Ruedy, J.: Adverse drug reactions during hospitalization. Canad. Med. Ass. J., 97: 1450-1457 (1967).
- 32) 穴沢雄作, 石渡淳一, 市岡四象ほか: Chenodeoxycholic acid の胆石溶解効果—二重盲検法による低投与量と高投与量の比較—. 医学のあゆみ, 105: 122-134 (1978).
- 33) Mok H. Y. I., Bell G. D. and Dowling, R. H.: Effect of different doses of chenodeoxycholic acid on bile-lipid composition and on frequency of side-effect in patients with gallstones. Lancet, 2: 253-257 (1974).
- 34) Iser, J. H., Dowling, R. H., Mok. H. Y. I. et al.: Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones. A follow-up report and analysis of factors influencing response to therapy. N. Engl. J. Med., 293: 378-383 (1975).
- 35) Shoenfield L. J., Lachin J. M., The Steering Committee & The National Cooperative Gallstone Study Group: Chenodiol (Chenodeoxycholic Acid) for dissolution of gallstones: The national cooperative gallstone study. Ann. Inter. Med., 95: 257-282 (1981).
- 36) 森賀本幸: 胆石症に対する Chenodeoxycholic acid (CDCA) の臨床治療. 基礎と臨床, 11: 3480-3484 (1977).
- 37) Thistle, J. L. and Hofmann, A. F.: Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. N. Engl. J. Med., 289: 655-659 (1973).
- 38) Maudgal, D. P., Bird, R. and Northfield, T. C.: Optimal timing of doses of chenodeoxycholic acid in patients with gallstones. Brit. Med. J., 1: 922-923 (1979).
- 39) 荒川弘道, 五十嵐 勤, 石川 宏ほか: コレステロール胆石溶解剤としての E-613 (Chenodeoxycholic acid) の臨床的評価—Ursodeoxycholic acid を対照薬とした多施設二重盲検試験—. 診療と新薬, 18: 2399-2418 (1981).