Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Cholelithiasis Prevalence and Risk Factors in Individuals with Severe or Profound Intellectual and Motor Disabilities

渡部，彩

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2024-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第8894号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490119

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Cholelithiasis Prevalence and Risk Factors in Individuals with Severe or Profound Intellectual and Motor Disabilities

重症心身障碍児・者における胆石症の有病率と危険因子

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児外科学
（指導教員：尾藤　祐子　教授）

渡部　彩

【目的】
重症心身障碍者・児（以下、重心者）の若年層において胆石症の存在が注目されている。これまでの研究からは、健常者とは異なる発症の頻度や年齢分布が考えられるものの、重心者における胆石症の疫学的な調査は行われておらず、その状況は不明確である。
重心者は自身の症状を訴えにくく、また自らの身体症状の重要性を理解しにくいため、胆石症が早期に発見されない可能性がある。さらに、治療においても他の合併症を有するケースや、適切な手術体位の確保や内視鏡的な治療が難しい事例がある。したがって、重心者における胆石症の早期発見や合併症の予防が重要であり、疫学やリスク因子に関する調査が不可欠である。
先行研究では、重心者における胆石症の調査が行われているが、その対象は血清肝胆道酵素レベルの上昇、先天性異常のスクリーニング、および腹腔内感染の疑いのある患者が対象であった。しかし、健康上の問題がないと考えられる全ての重心者における調査はこれまでに行われていなかった。本研究の主な目的は、単独の重症心身障碍者施設の重心者における胆石症の有病率や関連する因子、合併症発生率、治療経過を明らかにすることである。
【方法】この研究のデータは単独の重症心身障碍者施設の診療録を用い、後方視的に調査した。胆石に関しては定期的に行われているスクリーニングの腹部超音波で音響陰影を伴う高エコー域を伴うものまた腹部 CT で胆嚢に結石が認められるものとした。対象者は入所中の重心者 84 名(年齢 5～76 歳、中央値 42.5 歳)で、胆石を有する群を CL 群 (23 人; 27%) 、有しない群を N 群 (61 人; 73%) とした。
胆石症の関連因子を調べるために、BMI、GMFCS、てんかん、意思表示、心疾患、糖尿病、膀胱結石、腎結石、栄養剤使用、呼吸補助(気管切開、呼吸器装着、非侵襲的陽圧換気療法)、経口摂取などについて調査した。
【解析】連続変数は標準偏差±平均として示し、Mann–Whitney U 検定を用いて比較した。カテゴリー変数は、フィッシャーの正確検定を使用して比較した。単変量ロジスティック回帰分析により、重心者における胆石症のリスクのオッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)を決定した。単変量解析で $p<.05$ であった変数を多変量解析に含めた。
すべての統計解析は、EZR（埼玉医療センター、自治医科大学、日本）を用いて実施された。より正確には、R commander（version1.55）を改良し、生物統計

学で頻繁に使用される統計関数を追加したものである。差は p<0.05 で統計的に有意であると考えられた。

【結果】対象者は 84 名で年齢は 5~76 歳(中央値 42.5 歳)であった。基礎疾患は神経筋疾患が 33 名、脳性麻痺が 23 名、低酸素脳症が 14 名、感染症が 7 名、染色体異常が 7 名であった。重心者となった原因は、2 つのグループ間で有意差はなかった。すべての患者が腹部超音波検査、腹部 CT、またはその両方を受けた。

CL 群と N 群の比較において人口統計学的指標については平均年齢(43.57 ± 15.62 vs 42.64 ± 15.82 歳;p =0.80)、平均体重(39.51 ± 8.04 vs 36.78 ± 9.35 kg; p = 0.2)、平均身長(153.79 ± 12.46 vs 149.61 ± 15.52 cm; p = 0.25)、平均 BMI(16.69 ± 2.71 vs 16.41 ± 3.83 kg/m2;p = 0.75)、BMI が 25 kg/m2 以上の患者のいずれの項目でも有意差はなかった。群間の性分布(CL 群：男性 19 人、女性 4 人 vs N 群：男性 37 人、女性 24 人)も有意差はなかった(p = 0.072)。

てんかんが基礎疾患にある患者では CL 群と N 群で有意差はなかった(n = 20 [86.96%] vs 52 [85.3%])、(p = 1.0)。また、コミュニケーション障害(p = 0.20)、心疾患(p = 1.0)、糖尿病(p = 0.48)、膀胱結石(p = 0.60)、尿路結石(p = 0.50)などの他の併存疾患も有意差はなかった。

しかし、気管切開または喉頭気管分離を有する患者や(p=0.024)および人工呼吸器管理を行なっている患者(p=0.0025)には有意差が認められ、いずれも N 群よりも CL 群の方が有意に高かった。さらに、CL 群の患者は N 群の患者よりも経腸栄養を少なくとも 1 回以上使用している者の割合が有意に高かった(39.1% vs 6.56%;p = 0.00075)。

胆嚢炎や胆管炎などの胆道性炎症性疾患は、平均年齢 41.1(16-68)歳の CL 群の患者 23 人中 6 人(26%)でみられた。罹患した 6 人の患者全員が胆嚢摘出術を必要とし、そのうち 2 人は術前の内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)または経皮的経肝胆嚢ドレナージ(PTGBD)も必要であった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、SPIMD 患者における胆石症の有病率の危険因子は、経腸栄養(OR 10.4、95%CI 1.98-54.7)および人工呼吸器管理(OR 20.0、95%CI 1.99-201.0)であることが示された。単変量解析において気管切開/喉頭気管分離を有する者は N 群と比較して CL 群に有意に多く認められたが(P=0.024)、人工呼吸器管理の項目で調整後に有意差は認められなかった(OR 0.16, 95% CI 0.014-1.82)。

【考察】本研究では、単独の重症心身障碍者施設に入所している患者の胆石症の有病率とその危険因子について調査した。調査の結果、胆石症の有病率が高いことがわかり、特に経腸栄養と人工呼吸器管理が主要な危険因子であった。
本研究における重心者の胆石症有病率は 27%であり、これは健常な日本人の有病率の 4%~10%を上回っている。
また、胆石症を伴う重心者における急性胆嚢炎または胆管炎の発生率は 25%であり、これは急性胆嚢炎または胆管炎患者の胆石症の一般的な発生率（1%~2%/年）よりも高いと考えられる。これらの結果から、重心者の管理においては、胆石症およびその関連症状に対する十分な注意が必要であることが示唆されている。
本研究では、性別、年齢、体重、身長、および GMFCS スコアは、ＣＬ群とＮ群の間で有意差は認められなかった。これは、年齢、性別、および肥満が重要な危険因子として確立されている一般集団の所見と矛盾していた。
一般集団と一致しない結果が得られた要因は、主に重心者特有の病態生理学的メカニズムや、限られたサンプルサイズによるものである可能性がある。年齢、性別、肥満が重心者にも当てはまる危険因子であるかどうかを明確にするためには、より大規模な研究が必要である。
CL 群と N 群の 2 群間で、少なくとも 1 日 1 回の経腸栄養剤を摂取しているかどうかで有意差を認めた。これは経腸栄養剤がグリセミック・インデックスの高い炭水化物を含むことが多く、高インスリン血症の影響で胆石ができやすいことが原因である可能性がある。また、重心者が使用する経腸栄養剤には、スフィンゴ脂質が豊富な牛乳や大豆に由来する成分が含まれているため、血清スフィンゴ脂質は重心者の早期診断に有用である可能性がある。
経腸栄養と胆石形成の正確な根本的なメカニズムと関連性は依然として解明されておらず、これについての詳細な検証と解明を行うには、さらなる研究が不可欠である。
本研究では、気管切開または喉頭気管分離の既往と呼吸補助、特に人工呼吸器管理は、胆石形成のリスクが高かった。これは、長期気管切開による侵襲的換気に依存している重心者において、胆石症および胆嚢炎の発生率が高いという以前の知見と一致している。しかし、気管切開と喉頭気管分離や人工呼吸器などの呼吸補助との密接な相関、および長期の安静などの他の危険因子との相関の可能性は、有意な交絡因子となる可能性がある。

本研究における急性胆嚢炎の発症年齢は 41.1 歳で一般集団の平均発症年齢(50-60 歳)よりも若年であった。しかしこれらの詳細は診療録から得ることができなかった。

急性胆嚢炎の発症から治療開始までの期間は、患者の転帰に影響を与える重要な要素で、重心者における胆石症および急性胆嚢炎の有病率が一般集団よりも高いことを考慮すると、急性胆嚢炎から生命を脅かす敗血症への進行を防ぐためには、早期発見、早期治療が重要である。

この研究にはいくつかのリミテーションがある。第一に、これは単一の施設で実施された観察研究であり、潜在的な選択バイアスをもたらす可能性がある。さらに、我々の結論は少数の患者に基づいており、急性胆嚢炎の診断の難しさまたは重症度と胆嚢摘出術の必要性との間に決定的な関係を確立するためさらなる調査が必要である。

結論として、重心者では、一般集団よりも胆石症の有病率と急性胆嚢炎の発生率が高く、人工呼吸器管理と経腸栄養の使用が重心者の胆石症の危険因子であることがわかった。重心者における胆石症の有病率と危険因子についての結果は、重心者の胆石症の予防戦略と治療介入の開発に貢献する可能性がある。これらの知見は臨床的意味合いがあり、重心者の病態生理学の理解を深めるために、より大きな調査が必要になる可能性がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第3389 号	氏 名	渡部 彩
論文題目 Title of Dissertation	Cholelithiasis Prevalence and Risk Factors in Individuals with Severe or Profound Intellectual and Motor Disabilities 重症心身障碍児・者における胆石症の有病率と危険因子		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	福本 巧 永瀬 裕朗 児玉 裕三	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【目的】
重症心身障碍者・児（以下、重心者）の若年層において胆石症の存在が注目されている。重心者における胆石症の疫学的な調査は行われておらず、その状況は不明確である。
重心者は自身の症状を訴えにくく、胆石症が早期に発見されない可能性がある。さらに、治療においても適切な手術体位の確保や内視鏡的な治療が難しい事例がある。したがって、重心者における胆石症の早期発見や合併症の予防が重要であり、疫学やリスク因子に関する調査が不可欠である。
本研究では、単独の重症心身障碍者施設の重心者における胆石症の有病率や関連する因子、合併症発生率、治療経過を明らかにすることを主目的とした。

【方法】この研究のデータは単独の重症心身障碍者施設の診療録を用い、後方視的に調査した。胆石に関しては定期的に行われているスクリーニングの腹部超音波で音響陰影を伴う高エコー域を伴うものまた腹部 CT で胆嚢に結石が認められるものとした。対象者は入所中の重心者 84 名(年齢 5～76 歳、中央値 42.5 歳)で、胆石を有する群を CL 群（23 人; 27%）、有しない群を N 群（61 人; 73%)とした。
胆石症の関連因子を調べるために、BMI、GMFCS、てんかん、意思表示、心疾患、糖尿病、栄養剤使用、呼吸補助(気管切開、呼吸器装着、非侵襲的陽圧換気療法)、経口摂取などについて調査した。

【結果】対象者は 84 名で年齢は 5-76 歳(中央値 42.5 歳)であった。基礎疾患は神経筋疾患が 33 名、脳性麻痺が 23 名、低酸素脳症が 14 名、感染症が 7 名、染色体異常が 7 名であった。重心者となった原因は、2 つのグループ間で有意差はなかった。すべての患者が腹部超音波検査、腹部 CT、またはその両方を受けた。
CL 群と N 群の比較において平均年齢(43.57 ± 15.62 vs 42.64 ± 15.82 歳;p =0.80)、平均体重(39.51 ± 8.04 vs 36.78 ± 9.35 kg; p = 0.2)、平均身長(153.79 ± 12.46 vs 149.61 ± 15.52 cm; p = 0.25)、平均 BMI(16.69 ± 2.71 vs 16.41 ± 3.83 kg/m2;p = 0.75)、群間の性分布(CL 群：男性 19 人、女性 4 人 vs N 群：男性 37 人、女性 24 人)も有意差はなかった(p = 0.072)。
しかし、気管切開または喉頭気管分離を有する患者や(p=0.024)および人工呼吸器管理(以下呼吸器管理)を行なっている患者(p=0.0025)には有意差が認められ、いずれも N 群よりも CL 群の方が有意に高かった。さらに、CL 群の患者は N 群の患者よりも経腸栄養を少なくとも 1 回以上使用している者の割合が有意に高かった(39.1% vs 6.56%;p = 0.00075)。
胆嚢炎や胆管炎などの胆道性炎症性疾患は、平均年齢 41.1(16-68)歳の CL 群の患者 23 人中 6 人(26%)でみられた。罹患した 6 人の患者全員で胆嚢摘出術が実施されていた。
多変量ロジスティック回帰分析の結果、SPIMD 患者における胆石症の有病率の危険因子は、経腸栄養(OR 10.4、95%CI 1.98-54.7)および呼吸器管理(OR 20.0、95%CI 1.99-201.0)であることが示された。

【考察】本研究では、単独の重症心身障碍者施設に入所している患者の胆石症の有病率とその危険因子について調査した。調査の結果、胆石症の有病率が高いことがわかり、特に呼吸器管理と経腸栄養剤の使用が主要な危険因子であった。
本研究における重心者の胆石症有病率は 27%であり、これは健常な日本人の有病率の4%-10%を上回っている。また、年齢、性別、および肥満など一般集団で重要な危険因子と言われている項目に有意差は認めなかった。
本研究では、気管切開または喉頭気管分離の既往と呼吸補助、特に呼吸器管理は、胆石形成のリスクが高かった。これは、長期呼吸器管理をしている重心者において、胆石症および胆嚢炎の発生率が高いという以前の知見と一致している。
また、CL 群と N 群の 2 群間で、少なくとも 1 日 1 回の経腸栄養剤を摂取しているかどうかで有意差を認めた。これは経腸栄養剤がグリセミック・インデックスの高い炭水化物を含むことが多く、高インスリン血症の影響で胆石ができやすいことが原因である可能性が示された。また、重心者が使用する経腸栄養剤には、スフィンゴ脂質が豊富な牛乳や大豆に由来する成分が含まれているため、血清スフィンゴ脂質の分画は重心者の早期診断に有用である可能性が示された。

【総括】
重心者では、一般集団よりも胆石症の有病率と急性胆嚢炎の発生率が高く、呼吸器管理と経腸栄養剤の使用が重心者の胆石症の危険因子であることがわかった。重心者における胆石症の有病率と危険因子についての結果、特に経腸栄養剤の使用を危険因子とする報告は過去になく、重心者の胆石症の予防戦略と治療介入の開発に貢献する可能性がある。

本研究は、重心者における胆石症について、従来ほとんど行われなかった有病率と危険因子を研究したものであるが、一般集団よりも胆石症の有病率と急性胆嚢炎の発生率が高く、呼吸器管理と経腸栄養の使用が重心者の胆石症の危険因子であることを明らかにした報告であり、重心者の胆石症の予防戦略と治療介入の開発に貢献する可能性がある点で重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。
　よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。