



2013年7月31日放送

「急性胆管炎～診断と治療の実際について～」

千葉大学大学院 消化器・腎臓内科学講師
露口 利夫

はじめに

本日は急性胆管炎の診断と治療の実際についてと題して胆管炎のお話をさせていただきます。さて、感染症の中でも急性胆管炎はとっつきにくい印象をもつ疾患ではないでしょうか？胆管は肝臓で作られた胆汁を十二指腸に流す細い管ですので胆石や腫瘍などで胆管が閉塞すると内圧が上昇し、胆汁内の細菌やエンドトキシンが血中・リンパ流中へ移行することで、敗血症などの重篤な感染症に進展しやすいという特徴があります。急性胆管炎の死亡率は1980年以前では死亡率が50%と高率でしたが、1981年以後では10~30%、2000年以降では2.7~10%と低下しています。対象となる胆管炎の重症度の違いで死亡率にばらつきがありますが、1980年以前の50%は非常に高い印象を受けると思います。これは治療法、すなわちドレナージ法の違いによるものです。1974年に内視鏡的乳頭括約筋切開術（endoscopic sphincterotomy, EST）が世界で初めて導入され、それまで開腹手術でないとできなかった胆管ドレナージが内視鏡的に行えるようになりました。開腹手術は侵襲的なため重症胆管炎の多くの方が命を落とされていた訳ですが、ESTにより経鼻胆道ドレナージチューブを置くことができるようになりドレナージ術自体の侵襲性は極めて少なくなりました。1992年にN Engl J Medに掲載されたLai先生によるEST41例と開腹手術41例を無作為比較試験の論文では、EST41例と手術41例の死亡率が10%対32%と明かな有意差がでました（Lai EC, et al.: Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med 326:1582-1586, 1992）。この後は急性胆管炎の1st lineのドレナージ術は内視鏡的ドレナージということになり今日に至っています。

急性胆管炎の診断基準

さて、急性胆管炎は1877年にCharcotが肝臓熱として記載した「悪寒を伴う間欠的

発熱」「右上腹部痛」「黄疸」が後に Charcot3 徴と呼称され、急性胆管炎の診断基準として長く用いられてきました。しかし、Charcot3 徴の特異度は 90%以上と高いものの感度が 50~70%と低いことが大きな問題点でした。このため 2006 年に国際コンセンサスミーティングが東京で開かれ、胆管炎・胆嚢炎の Global な診断基準として Tokyo Guidelines2007 (これ以降 TG07 と呼びます) が公開されました。本邦においても TG07 をもとに日常的診療が行われるようになりました。それから 6 年を経て TG07 の見直し・改訂作業が終わり今春には国際ガイドラインである Tokyo Guidelines 2013 (これ以降 TG13 と呼びます) が公開されました。TG13 の日本語版である急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン第 2 版も 3 月 27 日に医学図書出版より刊行されました。新たな診断基準は 3 項目から成り立っています。A ; 全身の炎症所見、B ; 胆汁うっ滞所見、C ; 胆管病変の画像所見になります。今回の改訂で注目していただきたい点は Charcot3 徴の「右上腹部痛」がなくなったことです。

胆管炎の臨床徴候として「右上腹部痛」は大切な所見ですが、急性胆嚢炎が急性胆管炎と誤って診断される偽陽性率が 38.8%にもものぼることから新基準である TG13 からははずされました。実際の症例を用いて比較すると急性胆嚢炎での偽陽性率は Charcot3 徴、TG07、TG13 でそれぞれ 11.9%、15.5%、5.9%、となり TG13 が最も偽陽性率が低い結果となっています。

急性胆管炎診断基準 Tokyo Guidelines 2013 (TG13)

<p>A. 炎症反応</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発熱 (>38°C、悪寒戦慄を伴うこともある) 2. 血液検査: 炎症反応所見 (WBC<4000, or >10000; CRP ≥1) <p>B. 胆汁うっ滞所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 黄疸 (T-Bil ≥2mg/dl) 2. 血液検査: 肝機能検査異常 (>1.5 × 正常上限) <p>C. 画像所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 胆管拡張 2. 胆管炎の成因: 胆管狭窄、胆管結石、ステントなど 	
<p>確定: Aのいずれか+Bのいずれか+Cのいずれかを認めるもの 疑診: Aのいずれか+BもしくはCのいずれかを認めるもの</p>	

重症度判定基準

日常臨床において重症度判定基準は極めて重要です。表のように重要な項目から順に重症、中等症、軽症と列挙されています。最初に述べましたように重症胆管炎は直ちに胆管ドレナージを行うこととなります。臓器不全徴候として、循環障害、中枢神経障害、呼吸機能障害、腎機能障害、肝機能障害、血液凝固障害を有するも

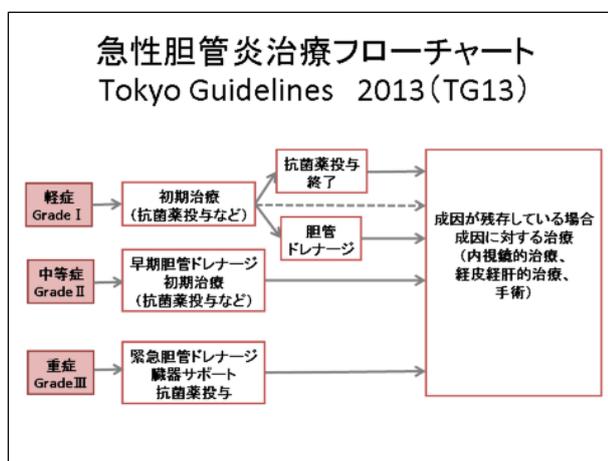
急性胆管炎の重症度判定基準 Tokyo Guidelines 2013 (TG13)

<p>重症 (Grade III)</p> <p>いずれかの臓器不全を伴うもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心血管系: ドーパミン ≥5 μg/kg/min もしくはドブタミン使用 ● 神経系: 意識障害 ● 呼吸器系: PaO₂/FiO₂ < 300 ● 腎臓: S-CRE > 2.0mg/dl ● 肝: PT-INR > 1.5 ● 血液: 血小板 < 10万/μl <p>中等症 (Grade II)</p> <p>5項目のうち2項目を満たすもの、初期治療に反応しないもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ● WBC > 12000, or < 4000/mm³ ● 発熱 (≥39度) ● 年齢 (≥75歳) ● 黄疸 (≥5mg/dl) ● アルブミン (<健常値上限 * 0.73g/dl) <p>軽症 (Grade I)</p> <p>Grade II、IIIを満たさないもの</p>	
---	---

のは重症と判定されます。そして昇圧剤を用いるなどの臓器サポートとなる治療をしながら緊急ドレナージを行います。この重症基準は改訂前の TG07 と同じ内容ですが、中等症には大きな変更があります。改定前は保存的治療に反応しないものを中等症と規定しており、診断時には重症度を判定できなかったのです。TG13 では白血球数、39 度以上の発熱、75 歳以上、黄疸、低アルブミン血症の 5 項目のうち 2 項目を満たせば中等症と診断することができるようになりました。中等症は早期ドレナージが推奨されており、重症化するリスクを有する症例として中等症というカテゴリーを systematic にチェックすることができるようになりました。

治療フローチャート

重症度判定から治療のフローチャートをご覧ください。軽症では補液、抗菌薬投与などの初期治療を行い、待機的に胆管炎の原因疾患である胆管結石などの治療を行うこととなります。一方、中等症では早期、重症では緊急胆管ドレナージを行うことが推奨されています。ところで、重症度判定は一度行えばいいのではなく、診断から 24 時間以内および 24~48 時間に繰り返し判定することが求められています。入院時に軽症であっても保存的治療に反応せず重症化することもありえるため重症度判定は繰り返して行うことが大切です。



リスクファクター

中等症の 5 項目は重症化するリスクが高いことを想定して規定されました。ここで私の所属する千葉大学のデータを御紹介します。TG07 をもとに診断・治療した 215 例の急性胆管炎の転帰をもとに死亡を first outcome、一ヶ月以上の入院加療が必要なものを難治性として 2nd outcome にしてそれぞれの危険因子を多変量解析で分析しました。215 例中 9 例が死亡、57 例が難治性でした。死亡に関連する因子は低アルブミンとプロトロンビン INR の延長でした。INR の延長は血液凝固障害なので重症項目の一つですが低アルブミンは低栄養状

当院における215例の急性胆管炎における予後悪化の危険因子の解析 Tsuyuguchi T: J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012

因子	OR (95% CI)	p value
血清アルブミン値 ≤2.8 g/dl	15.9 (1.7-142.9)	0.017
PT-INR >1.5	22.7 (3.7-142.9)	0.001

因子	OR (95% CI)	p value
血清アルブミン値 ≤2.8 g/dl	2.4 (1.02-5.56)	0.045
PT-INR >1.5	4.8 (1.39-16.39)	0.013
悪性腫瘍	4.3 (1.94-9.43)	<0.001
入院患者	4.3 (1.96-9.35)	<0.001

態を反映しています。難治性の因子として上記の2項目に加えて悪性腫瘍と入院患者に有意差がでました。低アルブミン血症、悪性腫瘍、入院患者はいずれも宿主因子であり、胆管炎の診療には宿主因子を無視することはできないことがわかります。そしてこれらの宿主因子は医療関連感染というカテゴリーにオーバーラップすることになります。

抗菌薬治療

TG07 までは抗菌薬の選択は重症度を反映するものの医療関連感染は考慮されていませんでした。一方で本邦における肺炎診療ガイドラインでは10年以上前より市中肺炎と院内肺炎では異なる empiric therapy を推奨しており、また、最近では医療・介護関連肺炎 (NHCAP) という新しい治療概念をもとに、重症度ではなく耐性菌リスクの有無などによる抗菌薬選択基準を提示しています。改訂された TG13 では医療関連感染としての胆道系感染に対する抗菌薬療法を新たに設定しています。市中感染は重症度に応じて推奨抗菌薬が異なりますが、医療関連感染には重症度は反映されません。この考え方は肺炎と同様です。市中感染の重症と医療関連感染には同じ抗菌薬が推奨されておりそれぞれ基本として使用する抗菌薬をどの範疇から選択するかにより表にあげられています。注意しなければならない点としてメトロニダゾールは経口薬のみで静注薬は本邦では未承認であることです。ところで胆道感染においてはこの表に掲載されているどの系統の抗菌薬が最も優れているかどうかのデータはほとんどないのが実情です。例えばペニシリン系とカルバペネム系を比較したデータはないのです。どの系統の薬剤を first line として推奨すべきか？そのエビデンスがない以上それぞれの施設における耐性菌の出現頻度などをもとに各施設で first line を選択すべきという状況です。

抗菌薬の選択(TG13)

- TG13では医療関連感染と市中感染で抗菌薬の推奨を別にした
- 重症の市中感染と医療関連感染(重症度を問わない)には下記の薬を推奨

- ✓ペニシリン系: タゾバクタム・ピペラシリン
- ✓セファロスポリン系: セフェピム、セフトアジジム、セフトラゾラム
- ✓カルバペネム系: イミペネム・シラスタチン、メロペン、ドリペネム
- ✓モノバクタム系: アズトレオナム

カルバペネム系薬剤の成績

最後に本邦から報告された胆道炎に対する抗菌薬の成績をお示しします。広島大学、東邦大学大森病院、藤田保健衛生大学、名古屋市立大学、山口大学、千葉大学による前向き多施設研究です。第一版の日本語版ガイドラインの基準で中等症以上の胆管炎、胆嚢炎に対して抗菌薬としてカルバペネム系のドリペネムを選択した成績です。この研究は比較試験ではありませんが前向きであることやエントリー基準を中等症以上としていることなど一定の質が保たれた介入試験と考えられます。なお、胆道ドレナージはガイドラインに則して行われています。全体で119例がエントリーされ平均年齢は72歳、

胆癌患者が 21%を占めていました。有害事象は肝障害、下痢などいずれも軽微なもので痙攣発作などの重篤な合併症はありませんでした。胆道炎のうちわけは、胆管炎 60 例、胆嚢炎 44 例、胆管炎・胆嚢炎合併例 15 例でした。重症 7 例を含む胆管炎 60 例のうち 59 例、すなわち 98%に臨床的改善が認められており、胆嚢炎、胆管炎・胆嚢炎合併例でも同様の良好な成績が得られました。今後は first line としてどの系統の薬剤を選択すべきかを前向き比較試験で検討すべきであると考えられます。

中等症以上の急性胆管炎・胆嚢炎に対するdoripenemの有効性および安全性の検討—多施設前向き研究— Hepatol Res 41:340-349,2011

- 症例数 119例
- 男女比 79:40
- 平均年齢 72.1 ± 12.2 歳
- 背景疾患(悪性疾患比率)21%
- 有害事象 5%(肝障害、下痢など)

	n	重症/ 中等症	改善		悪化 Bad	p値
			Good	Fair		
急性胆管炎	60	7/53	57	2	1	NS
急性胆嚢炎	44	5/39	41	3	0	
胆管炎・ 胆嚢炎合併	15	2/13	12	3	0	
計	119	14/105 13.3%	110 92.4%	8 6.7%	1 0.8%	