

急性胆嚢炎・急性胆管炎の病態・診断・治療

宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科（外科学第一講座） 千々岩 一 男

I. はじめに

急性胆道炎（急性胆嚢炎，急性胆管炎）は早期診断・治療が遅れると重篤化し，敗血症や臓器不全で死亡率が高くなるため臨床上重要な疾患であり，胆道ドレナージ（経皮経肝または内視鏡下経乳頭的）の技術の安定とその手法が充分広まっていなかった30年以上前までの重症胆管炎や急性閉塞性化膿性胆管炎（acute obstructive suppurative cholangitis：AOSC）の死亡率は50%を越えていた。2005年（平成17年）に「科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン」¹⁾（以下，診療ガイドラインと略記）が出版された。さらに，2006年4月に東京において，欧米からの専門家を招いて国際的なコンセンサスを得るべく討議が重ねられ，2007年 Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis（以下；Tokyo Guideline と略記）が世界に先駆けて発表された²⁾。今後，統一された診断基準や重症度判定に基づく治療結果を討議できるようになってきたことは重要な意義があると考えられる。今回の講演では，ガイドラインの紹介と共に，急性胆嚢炎と急性胆管炎の病態，診断法・診断基準，重症度判定，治療，予後について述べる。

また，Pub Med で検索した最新の論文による急性胆道炎に対する治療成績の現状についても述べる。

II. 急性胆道炎における Key words

急性胆道炎における key words として，Murphy 徴候（sonographic Murphy sign），Charcot 3徴，Reynolds 5徴などがある。Murphy sign とは，腹部触診時に右季肋下に手指を挿入し，大きく息を吸い込ませると痛みで吸気できなくなる徴候，

Charcot 3徴は急性胆管炎の確定診断にも用いられる腹痛，発熱，黄疸の3症状，Reynolds 5徴は，Charcot 3徴にショック，意識障害（精神症状）を加えた5症状をいう。

急性胆道炎の症状として，発熱・悪寒，腹痛，黄疸，悪心・嘔吐，意識障害，shock 等が考えられ，これらの症状がある場合は急性胆道炎を疑い，血液検査や画像診断（US，腹部単純 X 線検査，CT，MRI（MRCP），ERC，PTC など）で診断する。

III. 急性胆嚢炎

1. 成因・病態

胆嚢に急性炎症が生じた病態であり，その90～95%は胆石に起因する³⁾⁴⁾が，他に胆嚢の血行障害，化学的傷害，細菌や寄生虫感染，膠原病，経静脈栄養，アレルギー反応，術後など成因は多彩である。多くは胆石が原因であり，胆石が胆嚢管に嵌頓し閉塞をきたすことにより，胆嚢内胆汁がうっ滞し，胆嚢粘膜の傷害とそれに引き続き炎症性メディエーターが活性化され急性胆嚢炎を生じる。急性胆嚢炎における胆嚢胆汁の細菌培養陽性率は40～54%程度である⁵⁾⁶⁾。特殊な急性胆嚢炎として，黄色肉芽腫性胆嚢炎，気腫性胆嚢炎，胆嚢捻転症などがある。壊疽性胆嚢炎，化膿性胆嚢炎，胆嚢穿孔，気腫性胆嚢炎などの重篤な胆嚢炎は17%程度で起こるとの報告もある⁷⁾。重篤化の危険因子として，高齢や糖尿病などの基礎疾患が考えられている。

急性胆嚢炎が発症すると，発症早期（発生から3～4日）は病理学的に鬱血・浮腫性胆嚢炎，その後出血性・壊死性胆嚢炎，発生から7～10日では化膿性胆嚢炎となり胆嚢周囲膿瘍も形成する。

表 1 急性胆嚢炎の重症度判定基準 (Tokyo Guideline vs. 診療ガイドライン)

Severe (Grade III) : associated with dysfunction of organs/systems Cardiovascular, Neurological, Respiratory, Renal, Hepatic, Hematological [重症] ①黄疸 ②重篤な局所合併症：胆汁性腹膜炎, 胆嚢周囲膿瘍, 肝膿瘍 ③胆嚢捻転症, 気腫性胆嚢炎, 壊疽性胆嚢炎, 化膿性胆嚢炎
Moderate (Grade II) : 1. Elevated WBC (> 18000/mm ³), 2. Palpable tender mass, 3. Duration of complaints > 72hrs, 4. Marked local inflammation (biliary peritonitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, gangrenous cholecystitis) 次のいずれかを伴う場合は「中等症」である ①高度の炎症反応 (白血球数 > 14,000/mm ³ , または CRP > 10mg/dL) ②胆嚢周囲液体貯留 ③胆嚢壁の高度炎症性変化：胆嚢壁不整像, 高度の胆嚢壁肥厚
Mild (Grade I) : does not meet the criteria of Grade II or Grade III 軽症急性胆嚢炎：中等症, 重症の基準を満たさないもの

2. 診断

急性胆嚢炎の診断基準は、診療ガイドラインと Tokyo Guideline で概ね同じである。急性胆嚢炎の診断基準として、A. 局所所見：右季肋部痛、圧痛、筋性防御、Murphy sign, B. 全身の炎症反応：発熱、CRP 上昇、白血球数増加、C. 急性胆嚢炎の特徴的画像所見 の項目がある。診療ガイドラインでは A のいずれかと B のいずれかを認めるものを疑診としていたが、これが Tokyo Guideline では確定となった。C の特徴的画像所見とは、超音波検査 (US) で sonographic Murphy sign, 胆嚢壁肥厚、胆嚢腫大、嵌頓した胆嚢結石、デブリエコー、胆嚢周囲液体貯留、胆嚢壁 sonolucent layer, 不整な多層構造を呈する低エコー帯など、CT で胆嚢壁肥厚、胆嚢周囲液体貯留、胆嚢腫大、胆嚢周囲脂肪組織内の線状高吸収域などである。

3. 重症度判定

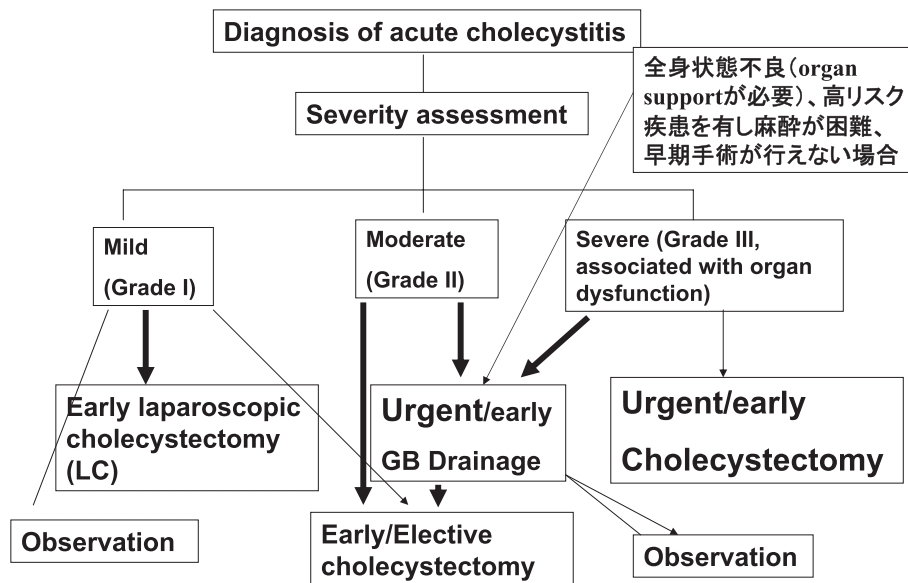
重症度を判定することは、治療の緊急性や専門施設への搬送の目安として、さらには重症度別の標準的治療法を確立するうえで重要である。診療ガイドラインでは重症、中等症、軽症に、Tokyo Guideline では Severe (Grade III), Moderate (Grade II), Mild (Grade I) の 3 つに分類されているのは同じであるが、大きな違いは、Tokyo Guideline

では Severe (Grade III) は臓器不全を伴うものと定義され、局所の重篤な炎症所見 (気腫性胆嚢炎、壊疽性胆嚢炎、化膿性胆嚢炎、胆嚢周囲膿瘍など) があっても臓器不全を伴わないものは Moderate (Grade II) へ移行した。診療ガイドラインと Tokyo Guideline の重症度判定の違いを示す (表 1)。Tokyo Guideline は予後を反映する因子を重視し、severe (Grade III) の急性胆嚢炎は、dopamine 5µg/kg 以上または dobutamine を必要とする低血圧を伴う心血管系の不全、意識レベルの低下などの神経学的障害、Pa2/FiO2比300以下の呼吸不全、乏尿や血清クレアチニン2.0mg/dl 以上の腎機能不全、PT-INR 1.5以上の肝不全、血小板10万以下の血液学的異常のどれか1つを示しているもので、moderate (Grade II) は臓器不全がなく、白血球数18,000以上、圧痛のある腫瘤触知、72時間以上の症状の持続、著明な局所炎症 (胆汁性腹膜炎、胆嚢周囲膿瘍、肝膿瘍、壊疽性胆嚢炎など) のどれかに一致するものとし、mild (Grade I) は、severe (Grade III) と moderate (Grade II) の基準を満たさないものに分類し、治療法選択の指針とした。

4. 治療

急性胆嚢炎に対する一般的な初期治療は、絶食、

図1 Tokyo Guidelines for the management of acute cholecystitis



輸液，抗菌薬の投与で，痛みが強ければ鎮痛剤を使用する．急性胆嚢炎における胆嚢胆汁中の細菌培養陽性率は40～54%程度で高くはないが，抗菌薬の適応となる．Severe (Grade III) の場合は，複合菌・耐性菌感染の可能性が高く，第一選択として幅広い抗菌スペクトルを持つ第3世代または第4世代のセフェム系抗菌薬やペニシリン，アミノグリコシドが，moderate (grade II) ではラクタマーゼ阻害薬配合広域ペニシリン系薬（アンピシリン，ピペラシリン）か第2世代のセフェム系薬が，mild (grade I) では第一世代のセフェム系薬（セファゾリン）や上記ラクタマーゼ阻害薬配合広域ペニシリン系薬が推奨されている．いずれにしても，急性胆嚢炎の最終治療の基本は胆嚢摘出術である．

Tokyo Guideline²⁾による急性胆嚢炎の severity 別の治療方針の流れを示す(図1)．Severe (Grade III) の急性胆嚢炎は，臓器不全に対する全身管理を行い，全身状態が許せば緊急または早期の胆嚢摘出術を，全身状態不良や高リスク疾患を有し麻酔困難で手術が行えないような場合は緊急・早期の経皮経肝胆嚢ドレナージを行う．Moderate (Grade II) では早期(発症から72～96時間以内)の胆嚢摘出術を基本とするが，局所の炎症が高度で

まずは炎症を抑える必要があると判断した場合は，胆嚢ドレナージを行って早期または待期的胆嚢摘出術を行う．Mild (Grade I) の急性胆嚢炎では，早期の腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましい．急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術時期に関する prospective randomized study では，早期手術群で，開腹移行率，術後合併症発生率，入院期間で優れていたとの報告がある⁸⁾⁹⁾．発症後早期では，病理学的にも鬱血・浮腫性胆嚢炎の状態であり，手術がやりやすいことが考えられる．従って，全身状態不良で麻酔不可能な場合を除き，早期腹腔鏡下胆嚢摘出術が望ましいと考えられるが，施設の状態では開腹下手術も考慮してよい．

IV. 急性胆管炎

1. 病態

健常者では本来胆汁は無菌であるが，経乳頭的な上行感染か bacterial translocation による門脈内細菌により胆管内胆汁が感染される．しかし，細菌感染だけでは胆管炎は惹起されない．胆管内圧は正常で7～14cmH₂O であるが，胆管狭窄により胆管内圧が上昇すると急性胆管炎が発生する¹⁰⁾．従って，急性胆管炎とは，胆管内に細菌が増殖し，かつ細菌またはエンドトキシンが血流内に

表2 Diagnostic criteria for acute cholangitis (Tokyo Guidelines)

A. Clinical context and clinical manifestation
1. History of biliary disease 2. Fever and/or chills 3. Jaundice 4. Abdominal pain (RUQ or upper abdominal)
B. Laboratory data
Evidence of inflammatory response (WBC, CRP, and others) Abnormal Liver function tests (ALP, γ -GTP, AST, ALT)
C. Imaging findings
Biliary dilatation, or evidence of an etiology (stricture, stone, etc)
Suspected : Two or more items in A
Definite : (1) Charcot's triad (pain, fever, jaundice) (2) Two or more items in A + both items in B + C

逆流 (cholangiovenous reflux) するような胆管内圧の上昇の2因子を認めることで急性炎症が発生した病態であり、炎症の程度により敗血症や臓器不全を惹起する。胆管閉塞の原因として、胆管結石、良性胆管狭窄、悪性腫瘍が多い。発熱、腹痛、黄疸の所謂 Charcot's triad が症状としてよく知られているが、Charcot の3徴は急性胆管炎の50~70%で発現するといわれている。しかし、Charcot の3徴にショックと意識障害を加えた Reynolds の5徴は、重症胆管炎の10%未満の症例にしか認められない。急性胆管炎における胆管胆汁の細菌培養陽性率は60~76%程度と報告されている⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。主な細菌は、好気性菌として E. Coli, Klebsiella, Enterococcus, Enterobacter などが、嫌気性菌として Clostridium, Bacteroides などが多く検出される。

2. 診断

Tokyo Guideline による急性胆管炎の診断基準を示す(表2)。Aの臨床背景と徴候として、胆道疾患の既往、発熱、黄疸、腹痛の4つの因子、Bの検査所見として、炎症反応(白血球数、CRPの上昇)、肝機能異常(ALP、 γ -GTP、AST、ALT)、Cの画像所見として、胆管拡張か狭窄、結石など原因の存在を挙げ、Aの中の2つ以上で疑診、AのCharcot's triadを呈するものやAの2つ以上の因子とB、Cの両方全てを満たすものを確診とした。診療ガイドラインでは、Aの胆道疾患の既往は因子として含まれていなかったし、疑診、確

診ともにAの中の1つの因子の存在としていた点がTokyo Guidelineと異なる。

3. 重症度判定

Tokyo Guideline による急性胆管炎の重症度判定では、急性胆嚢炎の重症度判定と同じように臓器不全と血小板数 $100,000/\mu\text{l}$ 以下を severe (Grade III)、moderate (grade II) は全身管理と抗菌薬による初期治療に反応しなかったものと定義した。診療ガイドラインとTokyo guidelineの違いを示す(表3)。

4. 治療

Tokyo Guideline に沿った治療手順を示す(図2)。臓器不全を伴う場合は必然的に severe (Grade III) になり、緊急胆道減圧ドレナージが選択される。近年ではENBDまたはERBDによる内視鏡的緊急胆道ドレナージが主に選択され、胆道ドレナージ後に原因疾患(胆管結石、良性胆道狭窄、胆道癌)に対する治療を行う。初期治療(全身管理、輸液、抗菌薬)に反応しない moderate (grade II) の場合でも早期の胆道ドレナージを行うべきである。急性化膿性胆管炎に対するERBDとENBD治療の安全性と効果を比較したところ、両群で差を認めていない¹³⁾。内視鏡的胆道ドレナージの後で全身状態の改善を待って、胆管狭窄や総胆管結石などの原因に対する治療を内視鏡的、手術、経皮的に行う flow chart になっている。原因が胆管結石で、全身状態が許し出血傾向(DICや抗

の胆管ドレナージ，経皮経肝胆道ドレナージなどが広く臨床応用された以前の時期に相当し，緊急胆道減圧ドレナージの意義が伺われる。ちなみに，急性胆管炎に対する保存的治療では83~100%の致死率であったと報告されている^{21)~23)}。

最近3年間で急性胆管炎（重症例含む）に対してENBD，ERBDで治療した成績の報告をPubMedで検索した。Tokyo Guidelineで分類してみると，Grade IIでは死亡率0%²⁴⁾，Grade IIとIIIを合わせた報告で1.3%¹³⁾，Grade IIIでは13.4%²⁵⁾などと報告されている。Severe (Grade III)では依然として死亡率が高いことが伺われ，severity別の治療成績の検討とその改善策が必要である。最近，LeeはTokyo Guidelineを紹介し，各種治療法の有利，不利を明らかにすべきと述べている²⁶⁾。

予後を規定する因子としては，臓器不全(Grade III)，敗血症，血清ビリルビン高値，高齢などが考えられている。

一方，急性胆嚢炎の過去の報告による死亡率は0%~10%であった^{27)~29)}。高齢者，無石胆嚢炎，術後性の症例で死亡率が高く，それぞれ4~10%³⁰⁾³¹⁾，6~40%³²⁾³³⁾，23%³⁴⁾などと報告されている。死因は，心，肺，肝，腎などの臓器不全が多い。

PubMedによる最近の文献検索では，急性胆嚢炎全体では0.4~4.2%の死亡率で，開腹胆嚢摘出術の予後が腹腔鏡下胆嚢摘出術より不良と報告されている³⁵⁾³⁶⁾。定義は明らかでないが最も重病な場合(sickest group)の死亡率は腹腔鏡下胆嚢摘出で1.7%，開腹胆嚢摘出で6.4%と報告されている³⁶⁾。

VI. おわりに

急性胆嚢炎・胆管炎は予後が改善してきたといっても，未だSevereな例では決して満足できる状況ではない。今後，急性胆嚢炎，急性胆管炎の早期診断とseverity assessmentによる治療法選択に従ったprospectiveな研究で，予後の改善が図れるか，治療法の改良点は何かなどの解明が望まれる。

文 献

- 1) 高田忠敬. 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会 編. 科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン. 東京: 医学図書出版株式会社: 2005
- 2) Takada T. Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007
- 3) Gouma DJ, Obertp H. Acute calculous cholecystitis. What is new in diagnosis and therapy? *HPB Surg* 1992; 6: 69—78.
- 4) Barie PS, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 232—244.
- 5) Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Archives of Surgery* 1996; 131 (4): 389—394.
- 6) Chang WT, Lee KT, Wang SR, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2002; 18 (5): 221—228.
- 7) Tokunaga Y, Nakayama N, Ishikawa Y, et al. Surgical risks of acute cholecystitis in elderly. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 671—676.
- 8) Lo CM, Liu CL, Fan ST, et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1998; 227 (4): 461—467.
- 9) Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, et al. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *The American Surgeon* 2000; 66 (9): 896—900.
- 10) Huang T, Bass JA, Williams RD. The significance of biliary pressure in cholangitis. *Arch*

- Surg 1969 ; 98 : 629—632.
- 11) Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, et al. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1989 ; 36 : 132—135.
 - 12) Csendes A, Mitru N, Maluenda F, et al. Counts of bacteria and pyocytosis of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1996 ; 43 : 800—806.
 - 13) Park SY, Park CH, Cho SB, et al. The safety and effectiveness of endoscopic biliary decompression by plastic stent placement in acute suppurative cholangitis compared with nasobiliary drainage. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 1076—80.
 - 14) Lee JK, Lee SH, Kang BK, et al. Is it necessary to insert a nasobiliary drainage routinely after endoscopic clearance of the common bile duct in patients with choledocholithiasis-induced cholangitis? A prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 105—10.
 - 15) Andrew DJ, Johnson SE. Acute suppurative cholangitis, a medical and surgical emergency. A review of ten years. *Am J Gastroenterol* 1970 ; 54 : 141—54.
 - 16) Shimada H, Nakagawara G, Kobayashi M, et al. Pathogenesis and clinical features of acute cholangitis accompanied by shock. *Jpn J Surg* 1984 ; 14 : 269—77.
 - 17) Liu TJ. Acute biliary septic shock. *HPB Surg* 1990 ; 2 : 177—83.
 - 18) Lai EC, Tam PC, Paterson IA, et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high risk patients. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 55—9.
 - 19) Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *New Engl J Med* 1992 ; 326 : 1582—86.
 - 20) Chijiwa K, Kozaki N, Naito T, et al. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg* 1995 ; 170 : 356—60.
 - 21) O'Connor MJ, Schwarz ML, McQuarrie DG, et al. Acute bacterial cholangitis : an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg* 1982 ; 117 : 437—41.
 - 22) Welch JP, Donaldson GA. The urgency of diagnosis and surgical treatment of acute suppurative cholangitis. *Am J Surg* 1976 ; 131 : 527—32.
 - 23) 代田明郎, 三樹 勝, 吉岡正智. 外科的胆道疾患と細菌に関するアンケート集計成績. *日消外会誌* 1980 ; 13 : 446—9.
 - 24) Sharma BC, Agarwal N, Sharma P, et al. Endoscopic biliary drainage by 7 Fr or 10 Fr stent placement in patients with acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 1355—59.
 - 25) Lee CC, Chang IJ, Lai YC, et al. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 563—569.
 - 26) Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 6 : 533—541.
 - 27) 柿田 章, 吉田宗紀, 松沢克典. 消化器外科における今日の標準的治療 急性胆嚢炎. *消外* 1994 ; 17 : 447—50.
 - 28) Addison NV, Finan PJ. Urgent and early cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Brit J Surg* 1988 ; 75 : 141—3.
 - 29) Gagic N, Frey CF, Galness R. Acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1975 ; 140 : 868—74.
 - 30) Hafif A, Gutman M, Kaplan O, et al. The management of acute cholecystitis in elderly pa-

- tients. *Am Surg* 1991 ; 57 : 648—52.
- 31) Glenn F. Surgical management of acute cholecystitis in patients 65 years of age and older. *Ann Surg* 1981 ; 193 : 56—9.
- 32) Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, et al. The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients. Results of a 7-year study. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 433—7.
- 33) Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, et al. Acute acalculous cholecystitis : incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg* 1998 ; 64 : 471—5.
- 34) Inoue T, Mishima Y. Postoperative acute cholecystitis : a collective review of 494 cases in Japan. *Jpn J Surg* 1988 ; 18 : 35—42.
- 35) Csikesz N, Ricciardi R, Tseng JF, et al. Current status of surgical management of acute cholecystitis in the United States. *World J Surg* 2008 ; 32 : 2230—36.
- 36) Csikesz NG, Tseng JF, Shah SA. Trends in surgical management for acute cholecystitis. *Surgery* 2008 ; 144 : 283—9.