



2014年9月24日放送

「胆道感染症治療の実際」

広島大学病院 総合内科・総合診療科教授
田妻 進

胆道感染症の定義と概念

今日は胆道感染症の治療の実際ということで、話を進めてまいりたいと思います。

まず、胆道感染症という言葉の定義、概念について話をしたいと思います。

胆道感染症は、胆道を主たる感染部位とする感染症で、大きく胆管炎と胆嚢炎とに分類されます。両者とも、器質的あるいは機能的な閉塞機転に基づいて胆汁がうっ滞し、これを背景として胆道内に細菌感染が惹起され、発症するという感染症です。胆道は、肝臓でつくられた胆汁が胆管内に排せつされ、胆嚢に一旦貯留し、そして食事が摂取された状況で胆嚢が収縮し、その濃縮された胆汁が十二指腸へ流れていくという、一連の胆汁の流路の総称です。そこに細菌感染が起きた状況を胆道感染症と言います。

したがって、下部の胆管、つまり末梢の十二指腸の出口に近いところに発生した閉塞機転では、胆嚢炎と胆管炎が合併して発生することが多く、さらに胆道感染症の遷延あるいは重症化によって、肝膿瘍、敗血症など非常に重篤な状況を惹起することがあります。

胆道感染症の定義と概念

- 胆道感染症とは胆道を主たる感染部位とする感染症であり、胆管炎と胆嚢炎に分類される。
- 両者ともに器質的あるいは機能的な閉塞機転による胆汁うっ滞を背景として胆道内に細菌感染が惹起されて発症する。
- 下部胆管に発生した閉塞障害では胆嚢炎と胆管炎が合併することが多い。さらに胆道感染症の遷延や重症化により肝膿瘍や敗血症を惹起する。

胆道感染症の病因と病態

胆道感染症の病因と病態を少し掘り下げてまいります。細菌感染の経路は、前述のように、腸管内からの十二指腸乳頭を経て逆行性に感染する 경우가多く、腸管から門脈を経て、何らかの腸上皮の破綻に基づいて門脈内に侵入し、血行性に感染し、そして胆道あ

るいは胆管に感染するという場合もあります。

起炎菌は腸管内の細菌叢が多く、グラム陰性菌では *Escherichia coli*、*Klebsiella*、*Pseudomonas* が非常に多くあります。また、グラム陰性菌に対して陽性菌の場合は、*Enterococcus*、*Staphylococcus* 等が、大体 10-30%と比較的多く、さらには嫌気性菌、*Clostridium*、*Bacteroides* 等も多くて 20%程度の頻度で分離されます。

この急性に発生した胆道感染症、急性胆道炎の診療については、2005 年に、科学的根拠に基づく診療ガイドラインが作成され、2007 年には諸外国の専門医が集まって、東京でこの内容について審議がなされ、「東京ガイドライン 2007」として報告をされています。さらには、昨年改訂されて、「TG13」として現在は使用されるに至っております。

胆道感染症の病因と病態

- 細菌感染の経路としては腸管内から十二指腸乳頭を経て逆行性感染が多い
- 腸管から門脈を経て胆道に至る場合や肝動脈を介する血行性感染もある
- 起炎菌としては腸管内細菌叢が多く、グラム陰性菌では *E. coli* 31~44%、*Klebsiella* 9~20%、*Pseudomonas* 5~19%、*Enterobacter* 5~9%、陽性菌では *Enterococcus* 3~34%、*Streptococcus* 2~10%、*Staphylococcus* 0~3.6%、嫌気性菌 (*Clostridium* 3~12.7%、*Bacteroides* 0.5~8%) 4~20%が高頻度に分離される

急性胆道炎の診療

- 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(2005)
- Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis(TGL)(2007)
- 急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン(TG13)

急性胆嚢炎の病像

急性胆嚢炎については、急性腹症の 3-10%、そしてその原因としては、胆嚢結石の頸部嵌頓が最も多く 90-95%です。

一方、胆嚢頸部に発生した腫瘍や、胆のう管に発生した腫瘍による閉塞も原因となります。また、検診などでの胆嚢結石の発見率は約 3%ですが、このような無症状胆石も年率 1-2%程度で胆嚢炎を発症すると言われてています。

急性胆嚢炎の診断基準は、右季肋部痛、右季肋部圧痛、筋性防御、独特の腹部所見 (Murphy 兆候)、さらに発熱、白血球数の増加、CRP の上昇あるいは急性胆嚢炎の特徴的な画像検査所見などを踏まえて診断されます。

急性胆嚢炎診断基準

急性胆嚢炎診断基準

A. 局所の臨床徴候

- A-1. Murphy's sign
- A-2. 右上腹部の腫瘍触知・自発痛・圧痛

B. 全身の炎症所見

- B-1. 発熱
- B-2. CRP値の上昇
- B-3. 白血球数の上昇

C. 急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見

確 診 : 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のいずれかを認めるもの

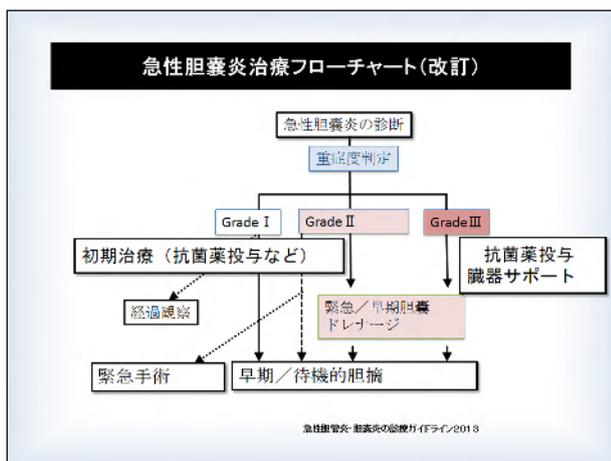
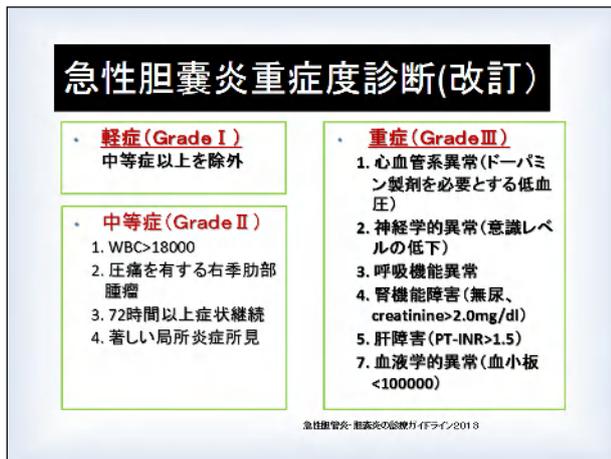
急性胆嚢炎の治療

急性胆嚢炎の場合、重症度によってその診療内容が異なってまいります。重症であれば、非常に黄疸の強い、そして局所の合併症の強い所見が得られ、その所見の強さに基づいて診療が進められていくことになります。軽症から重症まで、一般的には十分な補液を行いながら抗菌薬を投与し、重症の場合には臓器をサポートするという考え方が一般的ですが、投薬のみに依存することなく、胆管内圧を下げるための胆嚢ドレナージが用いられることが多くあります。これは、胆石症の診療ガイドラインでも同様に報告されており、急性胆嚢炎を合併した場合、早期の胆嚢摘出術またはドレナージを行うべきで、経皮経肝的、あるいは経乳頭的ドレナージの手法の選択はそれぞれの施設の陣容、モダリティの得意度に基づいて行われることが推奨されています。

胆嚢が穿孔したような非常に重症例の場合、PTGBDと言われる胆嚢ドレナージを行うか、あるいは緊急手術を行うかの RCT が報告されていますが、PTOGBD が安全で有効であるとの報告がなされ、現在では胆嚢穿孔した場合の処置としては、まずドレナージを行うことが一般的になっております。

また、ドレナージを置かないで1回の穿刺だけで感染胆汁を排せつさせて、胆嚢炎の初期治療を行うというケースもありますが、推奨度としてはやはりドレナージを置くほうが高い有効性が示されています。

また、最近では、内視鏡を用いた経乳頭的な胆嚢内のドレナージ (ENGBD) も行われるようになり、今後このケースがふえると推測されています。ただ、一般的に急性胆嚢炎診療の課題としては、中等症以上の胆嚢炎に対して、早期の胆嚢摘出術を行うか、あるいは胆嚢ドレナージを行ってから抗菌薬を十分に投与した後に、待機的に手術を行うかなどは、施設の得意度や陣容によって選択されているのが現状です。



急性胆管炎の病態

一方、急性胆管炎は、何らかの原因で閉塞した胆管に急性炎症が発症した病態ですが、多くの場合は総胆管結石によって発生します。さらには、Mirizzi 症候群、Lemmel 症候群、胆道の悪性腫瘍等によっても起こりますが、重症になると胆管の内圧が上昇し、細胆管が破綻して、胆汁中の細菌やエンドトキシンが血中へ移行して肝膿瘍や敗血症へ進展する大変危険な感染症です。

これらの診断基準も同様にガイドラインでは規定されています。大切なことは、やはり重症度に基づいて診療のプロセスが提起されていることです。

急性胆管炎の治療

一般的に初期診療は補液、抗菌薬投与などの保存的治療ですが、現在では、加えて早期に胆道ドレナージを行うことによって重症化を防ぎ、そして待機的に成因に対する治療を行うことが一般的に行われています。

これは、胆石症診療ガイドラインにおける総胆管結石治療のアルゴリズムでも同様に示されており、我が国の内視鏡医あるいは胆道専門医のいる施設では、精力的に行われている診療の1つです。

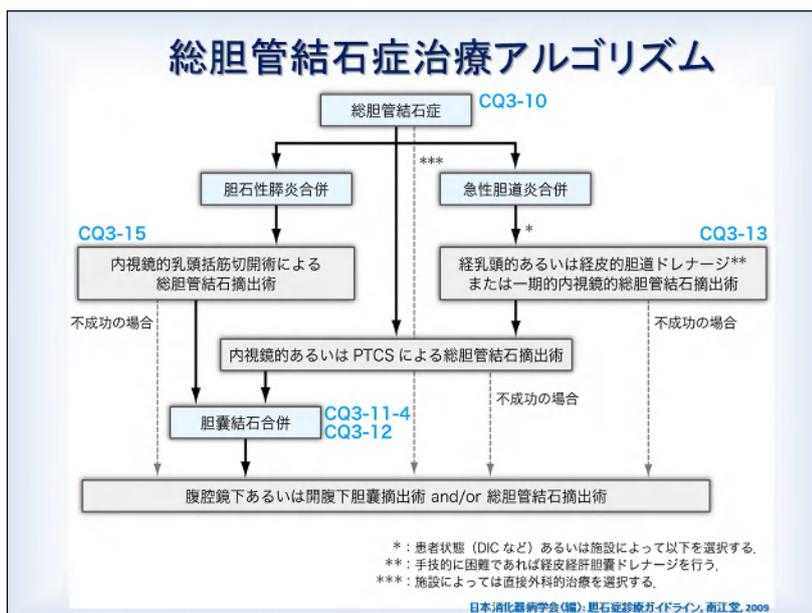
内視鏡的に総胆管結石を除去することが根治的な治療になるわけですが、その手法としては、乳頭切開術

急性胆管炎診断基準	
急性胆管炎診断基準	
A. 全身の炎症所見	
A-1.	発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)
A-2.	血液検査: 炎症反応所見
B. 胆汁うっ滞所見	
B-1.	黄疸
B-2.	血液検査: 肝機能検査異常
C. 胆管病変の画像所見	
C-1.	胆管拡張
C-2.	胆管炎の成因: 胆管狭窄, 胆管結石, スtent, など
確診: 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のいずれかをみとめるもの	

急性胆管炎・胆管炎診療ガイドライン2013 p58 を参照

急性胆管炎重症度診断(改訂)	
<ul style="list-style-type: none"> 軽症(Grade I) 中等症以上を除外 	<ul style="list-style-type: none"> 重症(Grade III) <ol style="list-style-type: none"> 心血管系異常(ドーパミン製剤を必要とする低血圧) 神経学的異常(意識レベルの低下) 呼吸機能異常 腎機能障害(無尿, creatinine>2.0mg/dl) 肝障害(PT-INR>1.5) 血液学的異常(血小板<100000)
<ul style="list-style-type: none"> 中等症(Grade II) <ol style="list-style-type: none"> WBC>18000, or <4000 体温(>39°C) 年齢(>75才) 黄疸(T.Bil>5mg/dl) アルブミン(<健常者上限x0.73g/dl) 	

急性胆管炎・胆管炎の診療ガイドライン2013



(EST) とバルーンを用いた乳頭の拡張術 (EPBD) の2つの手法があります。いずれが、その施設の得意な手技を選択するということになっていますが、おおむね EST が行われているのが我が国の現状です。

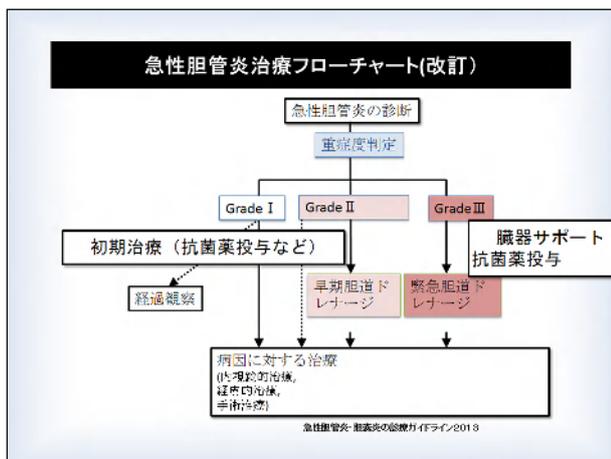
急性胆道炎の推奨抗菌薬

これらの急性の胆道炎の起炎菌としては、先述のとおりグラム陰性菌が大変多いのですが、嫌気性菌もあり、すぐには胆汁の培養に基づく起炎菌の同定が行えない場合、エンピリックな化学療法が推奨されています。その手法としては、ベータラクタム系のセフェム系、ペニシリン系、モノバクタム、ニューキノロン系薬が推奨されていますが、非常に早い段階から重症の推移を想定して、カルバペネム系の薬剤を投与することが、現在では非常に強く推奨されています。

そして、起炎菌が同定された時点で、速やかに narrow な抗菌薬に変更、概ね7日-2週間の投与が推奨されています。

我が国では、この急性胆道炎に対するドレナージに伴う抗菌薬の RCT が幾つか行われており、私どももシプロキサシ並びにカルバペネム系薬のドリペネムについて報告をさせていただいております。今後、重症化を防ぐために、早い段階から胆汁移行性を考慮しながら抗菌薬を選択し、軽症例でもスルバクタム系の使用頻度を高めながら、重症化を防いでいくことが重要と考えられます。

ニューキノロン系及びカルバペネム系薬は、重症例での使用頻度は比較的少ないのですが、今後はその使用頻度が増していくと推定されています。



推奨抗菌薬(急性胆嚢炎中等症・重症)

中等症第1選択薬	第二世代セフェム系薬	セフトラゾール フロモキシム セフトリアキソン
重症第1選択薬	第三、四世代セフェム系薬	セフトロバン セフトリアキソン セフトラゾール セフトリアキソン
重症第2選択薬	モノバクタム系薬	アズトレオナム
重症第3選択薬	ニューキノロン系薬	シプロフロキサシン パズフロキサシン エモキサシン (嫌気性菌検出 or 予想される)
	カルバペネム系薬	メリペネム イミペネム/シラスタチン パニペネム/バクタミロン ドリペネム

急性胆嚢炎・胆嚢炎の診療ガイドライン(第1版, 一部改訂)

推奨抗菌薬(急性胆管炎中等症・重症)

中等症第1選択薬	第二世代セフェム系薬	セフトラゾール フロモキシム セフトリアキソン
重症第1選択薬	第三、四世代セフェム系薬	セフトロバン セフトリアキソン セフトラゾール セフトリアキソン
重症第2選択薬	モノバクタム系薬	アズトレオナム
重症第3選択薬	ニューキノロン系薬	シプロフロキサシン パズフロキサシン エモキサシン (嫌気性菌検出 or 予想される)
	カルバペネム系薬	メリペネム イミペネム/シラスタチン ドリペネム

急性胆管炎・胆管炎の診療ガイドライン(第1版, 一部改訂)