

## 【要約】

# The impact of acute cholangitis due to choledocholithiasis on liver function in cirrhosis: a multicenter retrospective study

(肝硬変患者において胆石性急性胆管炎が肝機能に与える影響)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：加藤 直也教授)

泉水 美有紀

## 【背景と目的】

肝硬変は、慢性炎症により肝障害と再生が繰り返された結果、線維化が進行し偽小葉が形成された状態で、肝機能低下と門脈圧亢進症を来す。肝硬変の死亡率は、世界的には 1990 年から 2013 年の期間で 46%増加したと報告されている。肝硬変における死因は、acute-on-chronic liver failure (ACLF) と呼ばれる、高い短期死亡率を特徴とする多臓器不全が最も頻度が高い。ACLF の trigger としては、細菌感染症が最も多く、細菌感染による ACLF 患者は、非感染性の ACLF に比べ死亡率が高いと報告されている。

急性胆管炎は、胆汁うっ滞に細菌感染を伴い発症する、細菌感染症と急性肝障害の二面性を有する疾患である。胆道内圧上昇により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、敗血症などの重篤かつ致死的な感染症に移行しやすい特徴がある。

肝硬変患者が急性胆管炎を発症した場合、細菌感染症による高い致死率や急性肝障害・胆汁うっ滞による恒久的な肝機能低下が起こるという仮説が立てられるが、それらを検証した報告はない。現在、急性胆管炎診療ガイドラインとして、Tokyo Guidelines 2018 が使用されているが、肝硬変を背景とした患者への対応は特に記載されていない。

本研究では、急性胆管炎を発症した肝硬変例の予後や内視鏡的胆道ドレナージ後の肝機能変化を、非肝硬変例と比較して差異を明らかにすることとした。なお、胆管炎の影響が肝臓全体におよぶ病態で上記を検証することとし、成因を総胆管結石に限定した。

## 【方法】

### 患者選択

当院と東千葉メディカルセンターの 2 施設での後方視的研究で、2004 年 1 月から 2019 年 12 月に内視鏡的逆行性胆道膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP)を施行した連続症例を ERCP 台帳から抽出した。全部で 4632 人の ERCP 施行症例があり、そこから総胆管結石に対して ERCP を施行した成人例 1654 人を抽出した。次に、Tokyo Guidelines 2018 で急性胆管炎の非確診例、および ERCP 前に経皮的ドレナージを施行した症例を除外し、699 人の総胆管結石性胆管炎に対して ERCP を施行した症例を抽出した。

### 評価項目

肝硬変群および非肝硬変群における、30 日以内死亡、ACLF 発症、ERCP 合併症を解析した。また、胆管炎発症前 6 ヶ月以内の T-Bil・Alb 値がある 312 人のコホートで、肝硬変群および非肝硬変群における、T-Bil 回復率、Alb 回復率、減黄速度を解析した。

### 定義

#### ・ T-Bil および Alb 回復

T-Bil 回復は、胆道ドレナージ後に T-Bil 値が 2mg/dL 未満となること、ただし胆管炎発症前値が 2mg/dL 以上であった場合にはその前値以下となることと定義した。Alb 回復は、ドレナージ後 Alb 値が 3.5g/dL をこえること、ただし前値が Alb 3.5g/dL 以下の場合にはその

前値以上となることと定義した。

#### ・減黄速度

減黄速度の指標として、Tokyo criteria 2014 による臨床的成功を用い、ERCP 後 14 日以内に T-Bil 値が 50%減少または正常化することと定義した。正常化は、T-Bil 回復と同様、T-Bil 値が 2mg/dL 未満または胆管炎発症前値以下となることと定義した。

### 【結果】

699 人中、肝硬変群は 44 人、非肝硬変群は 655 人であった。

#### 30 日死亡と ACLF 発症

30 日以内に死亡したのは 14 例で、肝硬変 6 例、非肝硬変 8 例であった。C-P 分類で A、B が 1 例ずつ、C が 3 例であった。診断時重症度はほとんどが中等症以上であった。ERCP のタイミングとして Tokyo Guidelines を順守できていない症例が約半数あった。死因は肝不全が 4 例、感染が 4 例だった。肝硬変例では半数が肝不全で死亡していた。ERCP 後合併症が原因で死亡した人はいなかった。ロジスティック多変量解析を用いて、30 日以内死亡の危険因子を解析したところ、肝硬変が独立した危険因子であり、Odds 比は 9.32 であった。EASL の基準を用いて、ACLF の発症を調査したところ、ミラノ基準外の進行肝細胞癌症例や TACE 直後に胆管炎を発症した症例など、12 人が除外され、32 人が対象となった。32 人中 4 人が ACLF を発症し、そのうち 2 人が死亡していた。ACLF 発症のなかった 28 人の中でも 1 人が死亡し、32 人中 3 人、9%が 30 日以内に死亡していた。

#### ERCP 後合併症

ERCP 後合併症を 3%で認めたが、肝硬変群と非肝硬変群で有意差は認めなかった。肝硬変群で ERCP 後出血をきたした症例はなかった。30 日以内死亡例は、肝硬変群で 14%、非肝硬変群で 1%で、肝硬変群の方が有意に多いという結果であった。

#### T-Bil・Alb 回復率

胆管炎発症前の T-Bil・Alb 値の判明している総胆管結石性胆管炎患者 312 人中、肝硬変群が 38 人、非肝硬変群が 274 人であった。

T-Bil 回復は肝硬変群で有意に遷延しており、半数が回復するのに非肝硬変群は 2 日であるのに対し、肝硬変群では 12 日かかるという結果であった。ただ、肝硬変群でも 90 日以内に約 8 割程度は回復した。Alb 回復については、半数が回復するのに、非肝硬変群は 14 日、肝硬変群では 40 日かかり、やはり肝硬変群の方が有意に回復に遷延するという結果であった。ただ、肝硬変群でも 90 日以内に約 8 割程度は回復した。T-Bil に比べ、Alb の方が回復に時間がかかった。

T-Bil 回復に関して、COX 比例ハザード回帰分析を行った。年齢、肝硬変の有無、診断時意識障害・呼吸不全・循環不全・腎不全の有無、診断時 T-Bil 値、診断時 CRP 値、診断から ERCP までの時間、ERCP 後合併症の 7 項目で多変量解析を行うと、肝硬変と診断時 T-Bil 高値が、T-Bil 回復の遷延に関わる有意な項目として抽出された。

Alb 回復に関しても同様に解析を行った。年齢、肝硬変の有無、診断時意識障害・呼吸不全・循環不全・腎不全の有無、診断時 Alb 値、診断時 CRP 値、診断から ERCP までの時間、ERCP 後合併症の 7 項目で多変量解析を行うと、高齢、肝硬変、診断時 Alb 値低値、診断時 CRP 値高値が Alb 回復の遷延に関わる有意な項目として抽出された。

生存例に限定した T-Bil および Alb 回復率を検証したが、やはり T-Bil、Alb ともに肝硬変群で回復が有意に遷延した。肝硬変群でも 90 日以内には T-Bil 回復が全例で得られ、Alb 回復も 91%で得られた。

### 減黄速度

臨床的成功率は、非肝硬変群では 95%、肝硬変群では 63%であり、有意に肝硬変群で低いという結果あった。

### 【考察】

既報では、急性胆管炎は胆道ドレナージが成功した後に救命されることが多く、死亡率はわずか 2.7%とされているが、本研究での肝硬変患者での死亡率は 14%、ACLF 基準で胆管炎発症前での致死的疾患を除いても 10%であり、肝硬変患者の死亡率は高い結果であった。肝硬変で死亡率が高くなる原因としては、免疫不全状態にあり、細菌感染が致命的となることの他に、感染が制御できても、胆汁うっ滞による肝障害で肝不全が進行することが考えられ、本研究で肝硬変群の半数で死因が肝不全であったことは、それを支持する結果と思われた。

また、ERCP 後出血は肝硬変患者で頻度が増加したとする報告が散見されるが、この見解にはまだ議論の余地があるとする報告もある。本研究では ERCP 後出血例を認めなかったが、その原因としては、リスクの高い患者を治療する際は内視鏡専門医を術者として厳格に選定していること、括約筋切開は最小限に抑えていること、ERCP 後の出血を Cotton の基準で定義しており、出血による Hb 減少が 3g/dL 未満であった症例を除外していることが考えられた。

肝硬変群で T-Bil 回復が遅延した原因の 1 つとして、治療前の T-Bil 値が非肝硬変患者に比べて高かったことが考えられた。また、急性胆管炎で黄疸が出る仕組みとして、肝内の胆汁うっ滞、つまり肝細胞から胆管への胆汁排泄障害と、肝外胆管閉塞の両方が起きていると考えられる。肝外胆管閉塞については、肝硬変群も非肝硬変群も胆道ドレナージにより解除されるが、肝硬変群では、肝細胞から胆管へのビリルビン排泄能が低下しており、このことが T-Bil 回復遅延の原因として考えられた。Alb 回復が遅延した原因としては、治療前 Alb 値が非肝硬変患者に比べて低かったこと、肝細胞障害により Alb 産生能が低下していることが原因として考えられた。

本研究の強みとしては、内視鏡治療後の急性胆管炎患者を連続症例として抽出したこと、内視鏡治療後の肝機能の変化を評価したこと、データはすべて Tokyo Guidelines 2018 の基準に従って評価したことが挙げられる。本研究の限界としては、2 施設(ともに三次医療機

関)の後方視的研究であり、症例数が少ないこと、胆管炎発症前の PT 値や腹水量等が評価されていない症例が多く、Child-Pugh 分類による解析が困難であったこと、胆管炎を発症した肝硬変患者の中には、内視鏡治療を行うリスクが高すぎるとの判断で、内視鏡治療を行わなかった症例もあると考えられること、が挙げられる。

本研究結果から、急性胆管炎を発症したのが肝硬変患者であれば、死亡率の高い重症疾患と考えて行動することが重要といえる。また、肝硬変患者では、急性胆管炎発症から肝機能の回復に至るまで数週間かかり、特にこの間は厳重な経過観察が必要であると考えられる。肝硬変患者では、できるだけ胆管炎を発症しないようにするための戦略を立てるべきであり、例えば無症状胆管結石に対しては、胆管炎発症前に内視鏡的結石除去術を行えるように努め、胆嚢結石に対しては、胆管結石の既往がある場合には、胆嚢摘出術と胆管炎の死亡率を比較した上で、胆嚢摘出術を検討すべきと考える。

#### 【結語】

肝硬変を有する急性胆管炎患者の予後は不良であった。内視鏡的胆道ドレナージ後の肝機能回復に時間を要すが、救命できれば、大半の症例で、90 日以内の肝機能回復を期待できる。