

# 急性胆管炎のmanagement ～ Tokyo Guidelines 2018 に準拠して～

亀田総合病院 総合内科

シニアレジデント：西脇拓郎

監修

天理よろづ相談所病院 総合診療教育部

：佐田竜一

分野：消化管

テーマ：治療

# 症例 66歳女性 主訴 発熱、心窩部痛

< 現病歴 > 高血圧、脂肪肝、高尿酸血症のある66歳女性。  
1日前の昼に心窩部痛と嘔気を自覚し、3回嘔吐。  
その後悪寒を伴う発熱を認めた。  
心窩部痛と全身倦怠感が持続したため救急受診した。

< 既往歴 > 高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症

< 生活歴 > 4人暮らしの専業主婦  
アレルギー なし

< 薬剤歴 > ロスバスタチンカルシウム、  
アムロジピンベシル塩酸塩、フェブキソスタット

## <現症>

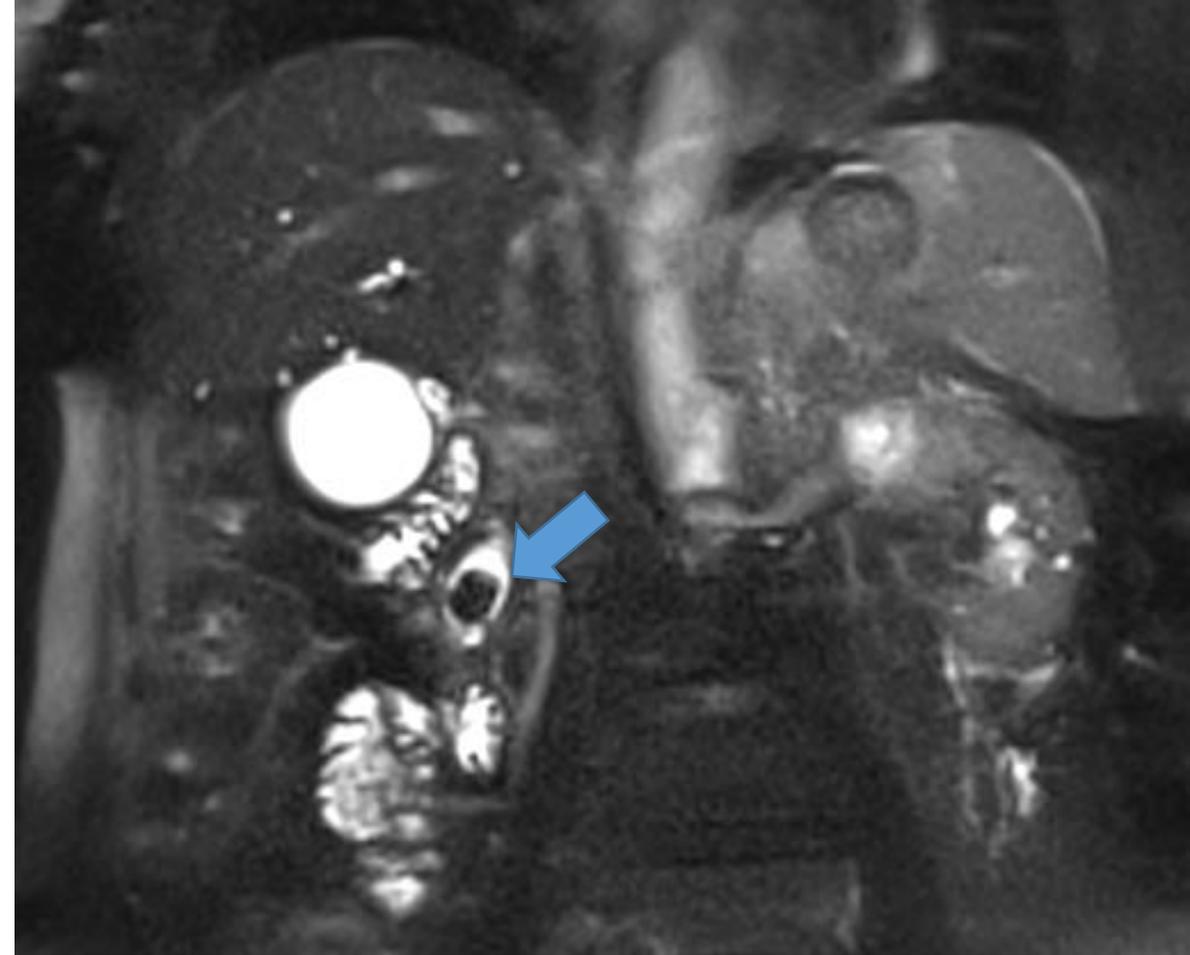
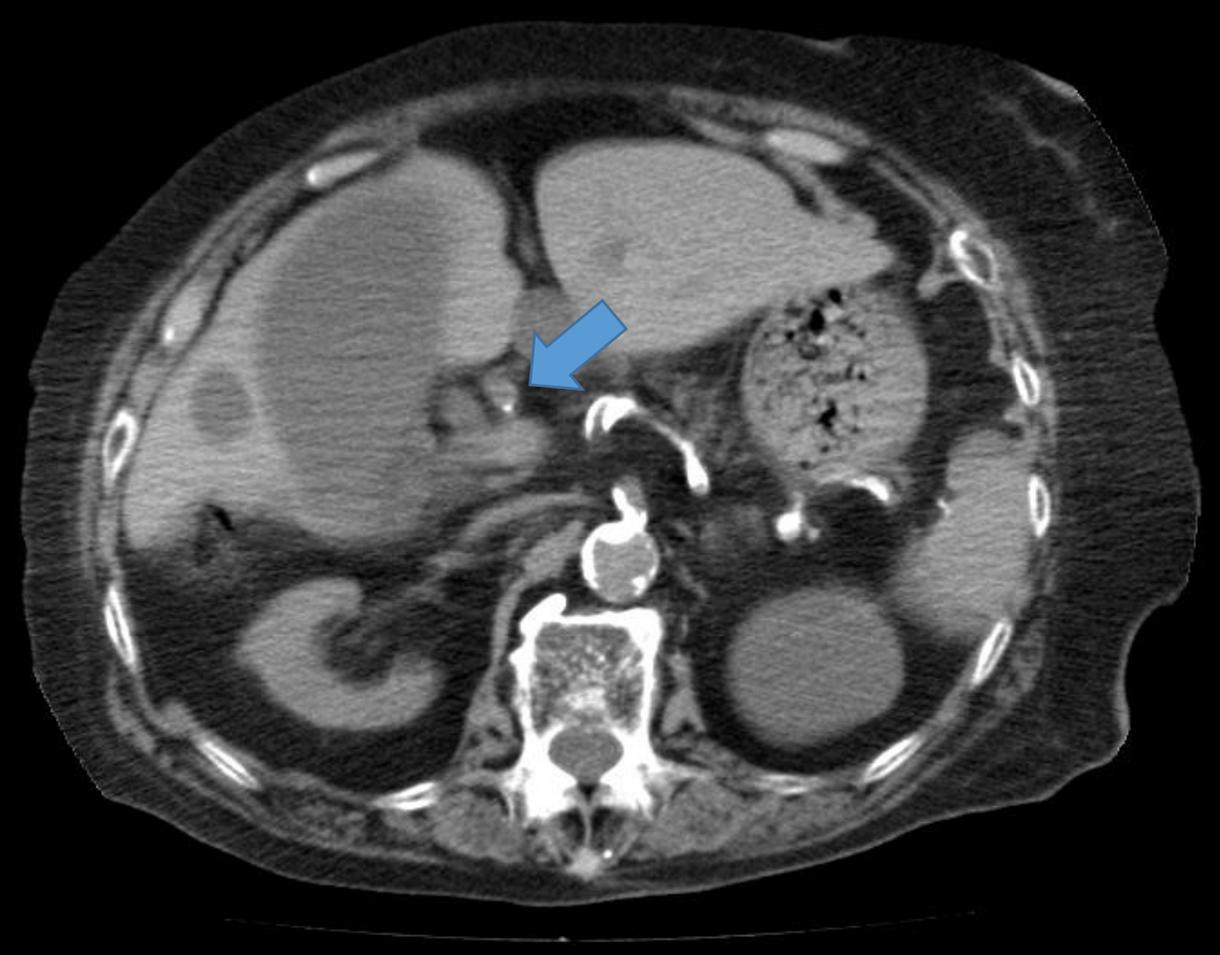
Vital E4V5M6,  
BP 158/83 mmHg, PR 73 bpm, BT 37.5 °C ,RR 18 回/min, Sat 96 % (Room air)

## <身体所見>

眼球結膜黄染 なし、腹部 平坦 軟、 圧痛なし Murphy徴候 陰性

## <血液検査>

血算		生化		凝固			
WBC	<b>15,000</b> / $\mu$ L	Alb	3.9 g/dL	$\Gamma$ -	<b>208</b> IU/L	PT	<b>13.9</b> 秒
Hb	11.9 g/dL	AST	<b>219</b> IU/L	GTP		PT-INR	1.12
Plt	$12.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	<b>367</b> IU/L	AMY	52 IU/L	APTT	30.2 秒
		LDH	<b>211</b> IU/L	BUN	<b>45</b> mg/dL		
		T-Bil	<b>6.2</b> mg/dL	Cre	<b>1.69</b> mg/dL		
		D-Bil	<b>3.2</b> mg/dL	Na	141 mEq/L		
		ALP	<b>647</b> IU/L	K	4.3 mEq/L		



CT：総胆管の拡張、下部胆管に高吸収像の陰影がみられる。胆嚢の緊満あり、膵管拡張なし

MRCP：下部胆管に10×9.3mmのdefectを認める。

腹部エコー：胆管内に結石は認めず、総胆管拡張を認める。

診断：  
急性胆管炎

# 東京ガイドライン(TG)18の特徴

東京ガイドライン(TG)2018は2005年の急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドラインに始まり、2007年、2013年に続いて今回で3度目の改訂となる。

## ～概要～

- ・ 前回と同じくTG13の診断基準、重症度分類が採用された。
- ・ 抗菌薬療法の期間が体系的に見直された。
- ・ 待機的ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography)における予防的抗菌薬使用の推奨がなくなった。

# ~CQ~

- ①胆管炎はどう診断するのか？
- ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？
- ③ERCPの適切なtimingとは？
- ④胆石除去後の管理はどうか？

# ①胆管炎はどう診断するのか？ ~症状、血液検査~

- Charcotの3徴(発熱,黄疸,右上腹部痛)

診断精度は、感度(26.9%)・特異度(95.9%)

*J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012 ; 19 : 548–56.*

- 血液検査の陽性的中率

項目	陽性率
白血球 > 10,000/mm <sup>3</sup>	79%
総Bill > 2 mg/dL	65%
ALP > 正常上限 2倍	74%
AST上昇 or ALT上昇	72%

*Ann Surg 1989 ; 209 : 435–38.*

*Br J Surg 1992 ; 79 : 655–58.*

**単一の症状や血液検査のみで、胆管炎を否定することは困難**

# ①胆管炎はどう診断するのか？～TG18 / TG13診断基準～

*J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 Jan;20(1):24-34.

## A.全身性炎症

A-1.発熱 および、または悪寒

A-2.炎症反応上昇

\*閾値

A-1. 発熱 $>38^{\circ}\text{C}$

A-2. WBC  $< 4000$  or  $> 10000/\mu\text{L}$ ,  
CRP $>1$  mg/dL

## B.胆汁うっ滞

B-1.黄疸

B-2.異常な肝機能検査

B-1. T-Bill  $\geq 2$  (mg/dL)

B-2. ALP  $> 1.5 \times \text{STD}$

$\gamma$  GTP  $> 1.5 \times \text{STD}$

AST  $> 1.5 \times \text{STD}$

ALT  $> 1.5 \times \text{STD}$

STD: upper limit of normal value

## C.画像所見

C-1.胆道拡張

C-2.画像所見(狭窄、石、ステントなど)における病因の証拠

疑い：Aのいずれか+BまたはCのいずれか

確定診断：Aで1つ、Bで1つ、Cで1つ

**感度 87.6 % , 特異度 77.7 %**

TG18/13診断基準の1432名の患者(胆管炎患者と他疾患患者)の

後方視的研究では、感度91.8%,特異度77.7%であった。

**「診断基準 = gold standard」ではないが否定には使えそう。**

# ①胆管炎はどう診断するのか？ ~画像所見の位置付け~

USG(エコー)	感度(%)	特異度(%)
総胆管拡張 $\geq 10$ mm	42(28-56)	96(94-98)
総胆管結石	38(27-49)	100

*Gastrointest Endosc.* 1996;**44**:450-7.

	造影 CT			MRCP		
	DA%	SE%	SP%	DA%	SE%	SP%
総胆管結石	94.3	75	96.8	98	100	97.1
乳頭部癌	97.1	85.7	100	100	100	100
胆管癌	97.1	83.3	100	98	83.3	100

DA; diagnosis accuracy, SE; Sensitivity, SP; Specificity

*J Clin Diagn Res.* 2014; 8 : 103-7.

- ・ **エコーでは総胆管結石の除外はできない。**
- ・ **胆道条件の造影CT/MRCPだと感度/特異度ともに高い。**

# ①胆管炎はどう診断するのか？ ~TG18 / TG13重症度分類~

## Grade II (中等症急性胆管炎)

初診時に、以下の5項目のうち2つ該当するものがある場合には「中等症」とする。

- ・ WBC $>12,000$ , or $<4,000/mm^3$
- ・ 発熱(体温 $\geq 39^\circ C$ )
- ・ 年齢(75歳以上)
- ・ 黄疸(総ビリルビン $\geq 5 mg/dL$ )
- ・ アルブミン( $<$ 健常値下限 $\times 0.73 g/dL$ )

上記の項目に該当しないが、初期治療に反応しない急性胆管炎も「中等症」とする。

## Grade I (軽症胆管炎)

急性胆管炎のうち、「中等症」, 「重症」の基準を満たさないものを「軽症」とする。

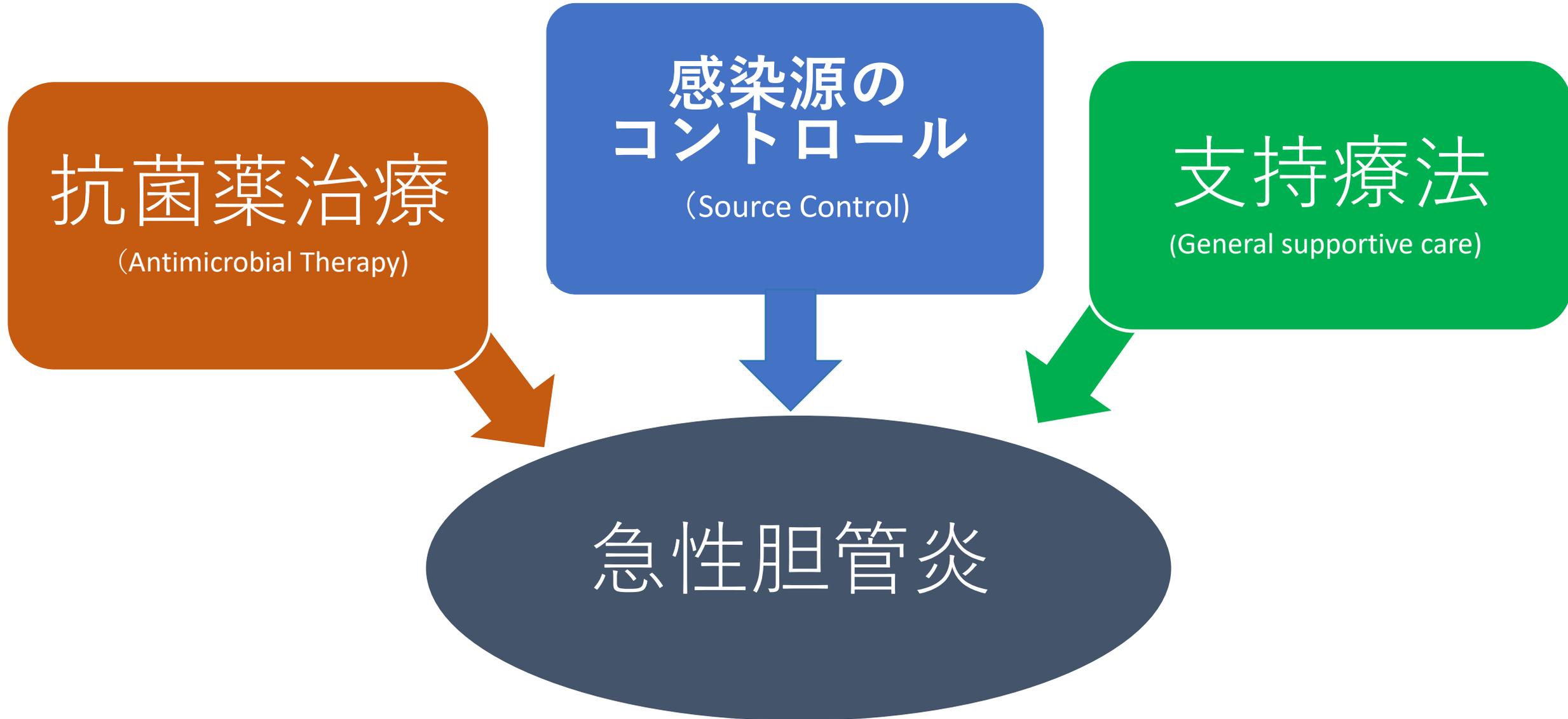
## Grade III (重症急性胆管炎)

急性胆管炎のうち、以下のいずれかを伴う場合「重症」である。

- ・ 循環障害(ドーパミン $\geq 5 \mu g/kg/min$ , or ノルアドレナリンの使用)
- ・ 中枢神経障害(意識障害)
- ・ 呼吸機能障害( $PaO_2/FiO_2$  比 $<300$ )
- ・ 腎機能障害(乏尿, もしくは  $Cr>2.0 mg/dL$ )
- ・ 肝機能障害( $PT-INR>1.5$ )
- ・ 血液凝固異常(血小板 $<10$ 万  $/mm^3$ )

**重症度分類を行う意義は、早期胆道ドレナージによって予後が改善される可能性がある患者は、これらの基準を用いて同定することができる。**

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~胆管炎の治療~



## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？～胆管炎の原因菌～

血液培養	グラム陰性菌	市中感染(%)
	<i>Escherichia coli</i>	35–62
	<i>Klebsiella</i> spp.	12–28
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4–14
	<i>Enterobacter</i> spp.	2–7
	<i>Acinetobacter</i> spp.	3
	<i>Citrobacter</i> spp.	2–6
	グラム陽性菌	
	<i>Enterococcus</i> spp.	10–23
	<i>Streptococcus</i> spp.	6–9
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	
Anaerobes	1	
Others	17	

胆汁培養	グラム陰性菌	
	<i>Escherichia coli</i>	31–44
	<i>Klebsiella</i> spp.	9–20
	<i>Pseudomonas</i> spp.	0.5–19
	<i>Acinetobacter</i> spp.	-
	<i>Citrobacter</i> spp.	-
	グラム陽性菌	
	<i>Enterococcus</i> spp.	3–34
	<i>Streptococcus</i> spp.	2–10
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0
Anaerobes	4-20	
Others	-	

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~抗菌薬選択~

	Grade I	Grade II	*Grade III
ペニシリン系	**アンピシリン・スルバクタム	ピペラシリン・タゾバクタム	ピペラシリン・タゾバクタム
セフェム系	○第1~3世代セフェム ± メトロニダゾール ○セフメタゾール単剤 ○セフォペラゾン・スルバクタム	○第3,4世代セフェム ± メトロニダゾール ○セフォペラゾン・スルバクタム	○第3,4世代セフェム (第3はセフトジジムのみ) ± メトロニダゾール ○セフォペラゾン・スルバクタム
その他	キノロン/カルバペネム系		

\*特に重症例で *Enterococcus* spp. のカバーが必要と判断したら、バンコマイシン併用を検討

\*\*アンピシリン・スルバクタムは *E.coli* 感受性が80%未満であれば使用が推奨されない。

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~投与期間~

- **Gradeに関らず、感染源が制御されれば4~7日**
- **残存胆石や胆管の閉塞があれば、解剖学的問題が解決されるまで抗菌薬投与は継続**

推奨度1, Level D

Tokyo Guidelines 2018 (TG18)

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~投与期間~

### ■グラム陰性桿菌 (Gram negative rod; GNR) 菌血症の場合

GNR菌血症を合併した急性胆管炎患者の抗菌薬治療期間および入院期間の観察研究。2013年5月以降の52例において、抗菌薬投与期間の中央値10日であったが、再発例、死亡例はともに認めなかった。 *Int J Infect Dis.* 2016;55:81-5.

#### Study outcomes.

	Before May 2013 (n=40)	After May 2013 (n=52)	p-Value
Treatment duration, median days (IQR)	14.5 (14-15)	10.0 (7.25-12.75)	<0.001 <sup>a</sup>
Hospital length of stay, median days (IQR)	17.5 (16-22.5)	14.0 (10.0-17.0)	<0.001 <sup>a</sup>
30-day mortality rate, n/n (%)	2/35 (5.7)	0/47 (0.0)	0.179 <sup>b</sup>
Recurrence rate within 3 months, n/n (%)	4/30 (13.3)	0/37 (0.0)	0.036 <sup>b</sup>

**グラム陰性菌血症があった場合でも10日ほどでも問題なさそう。**

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~投与期間~

### ■グラム陽性球菌 (Gram positive cocci; GPC) 菌血症の場合

- ・第6回アジア太平洋肝胆道膵臓手術会議でのexpertへのアンケート結果  
グラム陽性球菌による急性胆管炎のドレナージ成功後の抗菌薬投与期間は14日間(9%)、10日間(3.8%)、7日間(26.9%)、4-5日間(32.1%)、3日以下(26.9%)で、87%のexpertが7日以内を選択した。
- ・急性胆管炎患者の心内膜炎の発生数：6,147人中17人(0.3%)であった。  
*J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24:310–8.*

**グラム陽性球菌では、expertの大多数が7日以内を選択しているものの、今の所、2週間が堅実である。**

## ②抗菌薬の選択、投与期間はどうか？ ~投与期間~

- 急性胆管炎患者80名の後方視的研究では、ERCP後の投与期間は3日以内、4~5日間、5日以上の3群では、死亡率/再発率に差がなかった。

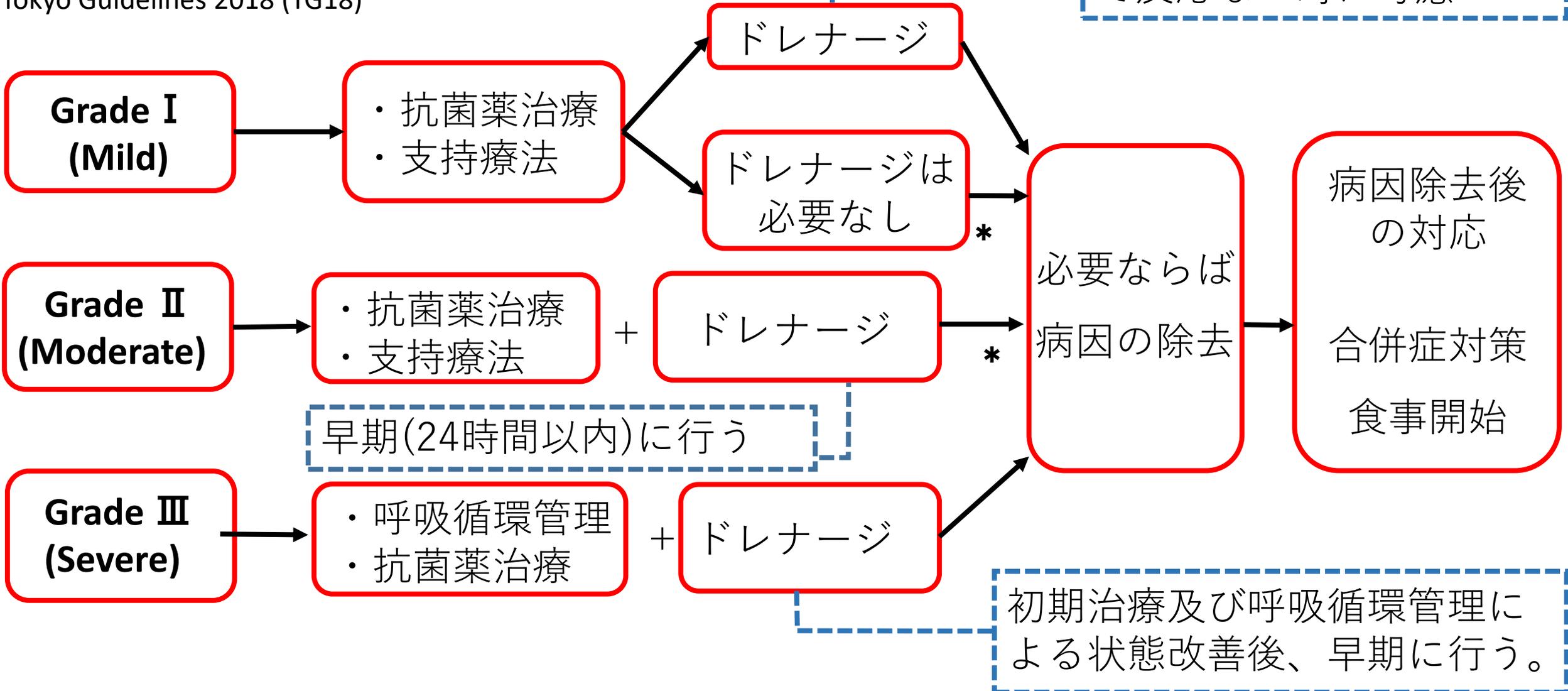
Duration of antibiotic therapy	≤3 d (n = 41)	4/5 d (n = 19)	>5 d (n = 20)	Total (n = 80)	p Value
Length of follow-up (d) (median, range)	71 (2-214)	143 (6-184)	181 (28-184)	121 (2 - 184)	0.062*
Endpoints (n, %)					
Recurrent cholangitis	11 (27)	4 (21)	4 (20)	19 (24)	0.80†
Surgical procedures	9 (22)	4 (21)	2 (10)	15 (19)	
Death	6 (15)	2 (11)	1 (5)	9 (11)	
New course of antibiotics	4 (10)	1 (5)	2 (10)	7 (9)	
Complications related to this episode	0	0	1 (5)	1 (1)	
Total	30 (73)	11 (58)	10 (50)	51 (64)	0.17†
Time until recurrent episode of cholangitis (d) (median, range)	70 (23-173)	35 (2-60)	40.5 (8-92)	52 (2-173)	0.15*

*Gastrointest Endosc.* 2002 Apr;55(4):518-22.

**抗菌薬の投与期間に関しては、ドレナージ後4~7日としているが、expert opinionの面が強く、今後、質の高い研究結果が待たれる。**

# ③ ERCPの適切なtimingとは？

Tokyo Guidelines 2018 (TG18)



\* 可能であれば、胆道ドレナージが行われるのと同時に病因を治療すべき

### ③ ERCPの適切なtimingとは？ ~予後との関連~

- 急性胆管炎と診断された6063人のTG13による重症度別の30日死亡率と胆道ドレナージとの関係を収集した多施設後ろ向き観察研究。
- Grade IIの急性胆管炎患者のうち、緊急または早期(24時間以内)の胆道ドレナージを受けた患者の30日の死亡率は、残りのGrade IIの患者よりも有意に低かった。

**Table 10** 30-day mortality rate relevant to the timing of biliary drainage and severity grading by TG13

Severity grade	30-day mortality according to the timing or absence of biliary drainage					
	Urgent biliary drainage			Urgent or early biliary drainage		
	Within 24 h (n = 2,709)	After 24 h or absence (n = 3,354)	P-value	Within 48 h (n = 3,730)	After 48 h or absence (n = 2,333)	P-value
Grade III (n = 1,521)	5.4% (42/781)	4.9% (36/740)	0.727	4.9% (50/1,017)	5.6% (28/504)	0.622
Grade II (n = 2,019)	1.7% (16/939)	3.4% (37/1,080)	<0.05	2.0% (25/1,272)	3.7% (28/747)	<0.05
Grade I (n = 2,523)	1.3% (13/989)	1.2% (18/1,534)	0.853	1.1% (16/1,441)	1.4% (15/1,082)	0.586
Total (n = 6,063)	2.6% (71/2,709)	2.7% (91/3,354)	0.873	2.4% (91/3,730)	3.0% (71/2,333)	0.164

*J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;**24**:329–37.

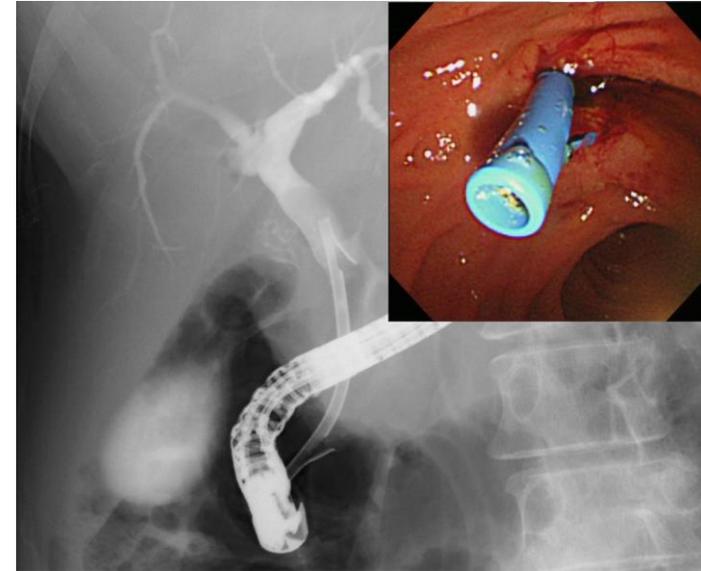
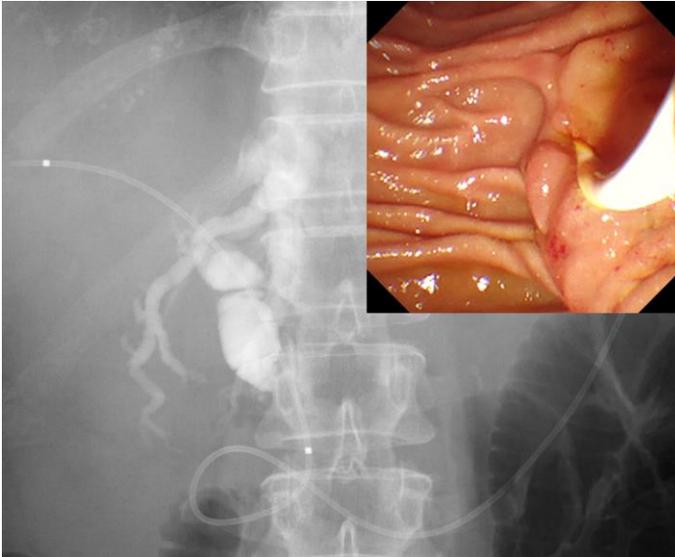
**Grade IIの早期(24時間以内)ドレナージは入院期間、死亡率に関わる。**

# ③ ERCPの適切なtimingとは？ ~ドレナージの選択~

内視鏡経腔内胆道ドレナージ

ENBD

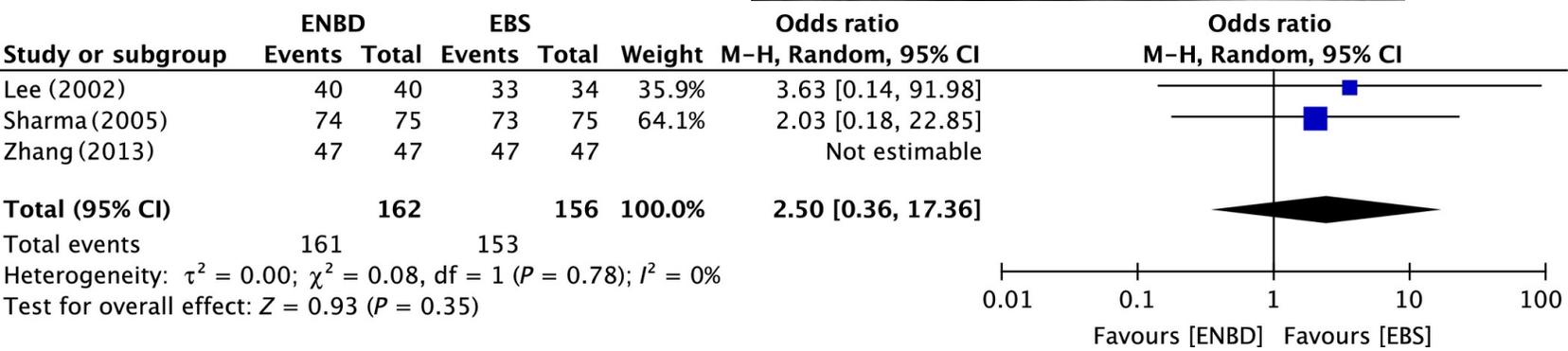
EBS



急性胆管炎では、  
内視鏡経腔内胆道ドレナージ  
が推奨される。 推奨1,level B

患者の状況や条件に応じて、  
ENBDまたはEBSの  
いずれかが胆道ドレナージに  
考慮される。 推奨1,level A

技術的成功率に有意差なし、  
合併症でも有意差ない。  
患者の背景および嗜好で  
変更する。胆管癌の場合で  
はENBDで行う。



ENBD (Endoscopic nasobiliary drainage)    EBS (Endoscopic biliary stenting)

*J Gastroenterol.* 2011;**46**:242–8.  
Tokyo Guidelines 2018 (TG18)

# ④胆石除去後の管理はどうするか？

## ERCP行った場合

- ・ ERCP後膵炎の予測に4時間後の血清アミラーゼの測定が推奨される。

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline 2014

- ・ 食事開始時期タイミングについては明確な推奨はないが、ERCP後合併症リスクのある患者は液体、服薬のみに留める。翌日より食事再開し4時間から6時間ごとに食上げ行う。

Up to date®

## ERCPに関わらず、病因の除去ができなかった場合

- ・ 食事開始時期に関しては定まったものはない。
- ・ ただし、緊急胆道ドレナージ術に即対応できるように絶食(禁食)を原則とする。

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(第1版).  
東京,医学図書出版,2005.

# ④胆石除去後の管理はどうか？ ~post-ERCP pancreatitis~

- ERCP後の合併症として膵炎、出血、胆管、腸管穿孔、感染、心筋梗塞などがあるがERCP後膵炎がもっとも頻度(3~5%)が多い。
- 膵炎を伴っていない患者は、4時間アミラーゼ値が正常上限値の5倍を超えると膵炎と診断

**Table 6.** Accuracy of various cut-off amylase levels in predicting moderate or severe post-ERCP pancreatitis in patients who did not have pancreatogram. Pre-test probability was based on our series.

Cut-off value	Positive predictive value	Negative predictive value	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio
<b>Amylase &gt;5 ULR</b>	9.1% (2/22)	100% (527/527)	100% (2/2)	96.3% (527/547)	27.350
<b>Amylase &gt;2.5 ULR</b>	4.3% (2/47)	100% (502/502)	100% (2/2)	91.8% (502/547)	12.156
<b>Amylase &gt;1.5 ULR</b>	3.0% (2/67)	100% (482/482)	100% (2/2)	88.1% (482/547)	8.415

予防

*Journal of the Pancreas.2011 ;12(4):372-6.*

非ステロイド性鎮痛薬のERCP直腸投与が推奨される。

インドメタシンまたはジクロフェナク100mg 直前もしくは直後の投与\*

内視鏡技術以外で予防できるのはこれのみ。

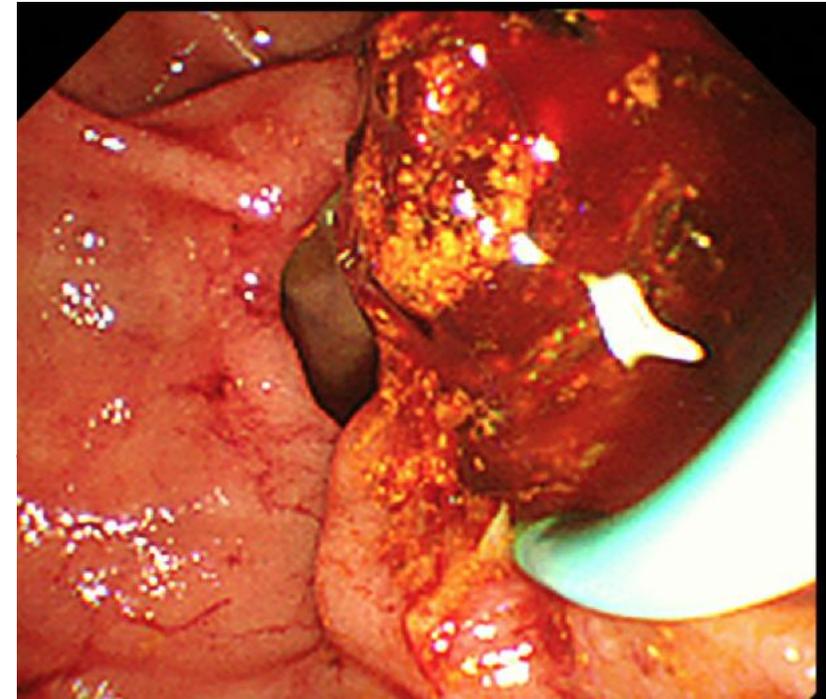
\*但し保険適応はなし

# その後の経過

入院時検査の所見からGradell胆管炎と診断した。  
絶食、補液、ピペラシリン・タゾバクタム(PIPC/TAZ) 2.25g q6hで治療開始した。

第2病日にERCPを施行。下部胆管径14mm 総胆管に11mmのdefect認め、バルーンで排石施行した。  
ERCP後4時間の採血でアミラーゼの上昇はなく、第3病日より食事開始した。

血液培養は陰性で、PIPC/TAZはERCP後より5日間投与した。経過良好で第6病日に退院した。



# Take home message

- TG13診断基準で胆管炎のrule-outは比較的容易だがrule-inは難しいことも！特異度の高い検査で診断を詰める。
- 抗菌薬投与期間はグラム陽性球菌菌血症でなければドレナージ後 4~7日
- Grade II, IIIでは早期のドレナージを行う。
- ERCP後4時間のアミラーゼを測定する。