

Table 1. Continued

Level of evidence	Therapy/prevention, Etiology/harm	Prognosis	Diagnosis	Economic analysis
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies ^a)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies ^b)	Any of: <ul style="list-style-type: none"> • Reference standard was unobjective, unblinded, or not independent • Positive and negative tests were verified using separate reference standards • Study was performed in an inappropriate spectrum^d of patients 	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research, or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research, or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research, or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory

1. These levels were generated in a series of iterations among members of the NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine (Chris Ball, Dave Sackett, Bob Phillips, Brian Haynes, and Sharon Straus)

2. Recommendations based on this approach apply to "average" patients and may need to be modified in light of an individual patient's unique biology (risk, responsiveness, etc.) and preferences about the care they receive

3. Users can add a minus-sign "-" to denote the level that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide confidence interval (such that, for example, an absolute risk reduction (ARR) in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR an SR with troublesome (and statistically significant) heterogeneity

 = Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate grade D recommendations

SR, Systematic review; RCT, randomized controlled trial; CPG, clinical prediction guide

^aBy homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level

^bSee note no. 2 above for advice on how to understand, rate, and use trials or other studies with wide confidence intervals

^cMet when all patients died before the treatment became available, but some now survive on it; or when some patients died before the treatment became available, but none now die on it

^dMet when there are no reports of anyone with this condition ever avoiding (all) or suffering from (none) a particular outcome (such as death)

^eAn "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis

^fGood, better, bad, and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits

^gBy poor quality cohort study, we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and nonexposed individuals, and/or failed to identify or appropriately control known cofounders, and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study, we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same blinded, objective way in both cases and controls, and/or failed to identify or appropriately control known cofounders

^hBy poor quality prognostic cohort study, we mean one in which sampling was biased in favor of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in fewer than 80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, nonobjective way, or there was no correction for confounding factors

Table 2. Grading system for ranking recommendations in clinical guidelines^a

A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use

^aFrom reference 6**Outline of management of acute pancreatitis**

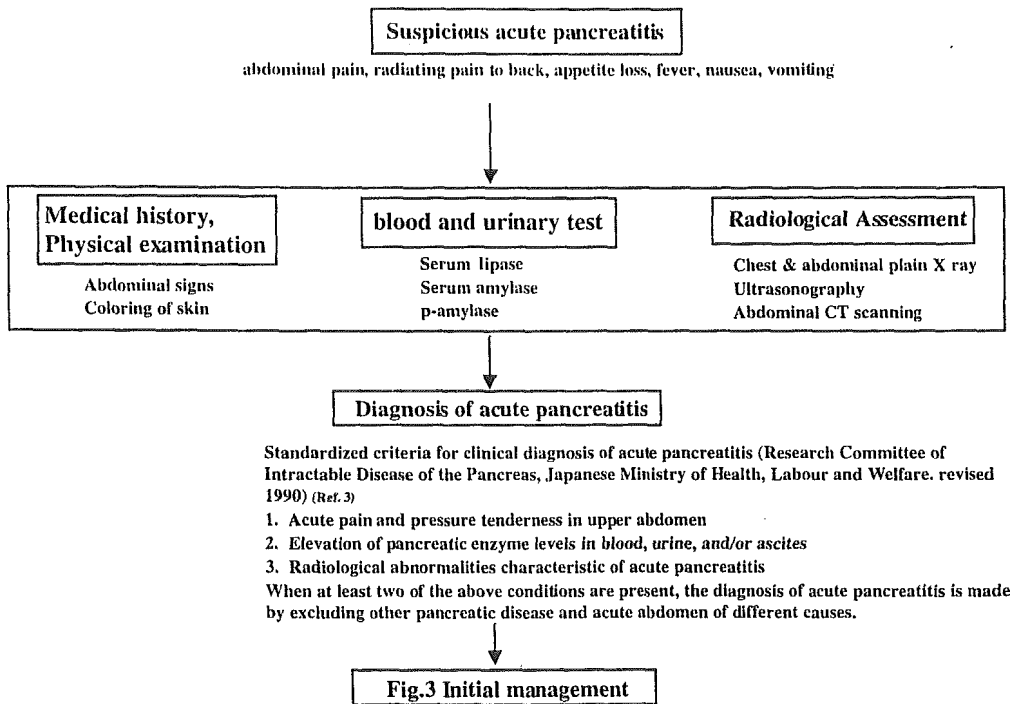
The management of acute pancreatitis is divided into three steps. The first step includes diagnosis and initial management. The second step includes, running simultaneously, severity stratification, management according to disease severity, and etiological assessment. The final step involves the detection and management of complications.

Table 3. Summary of recommendations

Etiology of acute pancreatitis should be determined in 75%–80% of cases and no more than 25% should be classified as “idiopathic” (grade B).
Lipase is superior to amylase in the diagnosis of acute pancreatitis (grade A).
Chest and abdominal X-rays should be taken in all patients with possible acute pancreatitis (grade A).
Abdominal ultrasonography should be examined in all patients with possible acute pancreatitis on admission (grade A).
Unless diagnosis is determined from clinical signs, laboratory findings, and ultrasonography, or if is not defined, abdominal computed tomography (CT) should be examined (grade A).
Although magnetic resonance imaging (MRI) is not sufficient alone at present, MRI is useful in the diagnosis of acute pancreatitis (grade C).
Unless there is confirmed etiology of acute pancreatitis or gallstone pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is not necessary in the diagnosis of acute pancreatitis (grade E).
ERCP is examined in recurrent pancreatitis and possible bile duct stone (grade A).
The use of proteinase inhibitor is recommended with ERCP in acute pancreatitis (grade B).
Severity stratification of acute pancreatitis is necessary to achieve adequate initial management of the disease (grade A).
Although in some cases clinical signs are useful, these are usually used in combination with other data in the stratification of the severity of acute pancreatitis (grade B).
The use of clinical signs only is not sufficient for early stratification of the severity of acute pancreatitis (grade D).
Neither the use of serum amylase nor that of lipase is useful in stratification of the severity of acute pancreatitis (grade D).
Serum C-reactive protein (CRP) at 48 h after onset of acute pancreatitis is useful in stratification of the severity of acute pancreatitis (grade A).
Because obesity is a risk factor in the prognosis of acute pancreatitis, body mass index is useful in stratification of the severity of acute pancreatitis (grade B).
Because there is correlation of the severity of acute pancreatitis with both necrosis and the degree of expansion of inflammatory changes, enhanced CT is necessary for the determination of these factors (grade B).
In stratification of the severity of acute pancreatitis, using a scoring system is recommended (grade A).
For a scoring system for the severity of acute pancreatitis, the scoring system of the Japan Ministry of Health, Labour and Welfare and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score is recommended within 24 h, and the Ranson score and Glasgow score are also useful in 24–48 h. Physicians should determine the severity of acute pancreatitis after diagnosis of the disease (grade A).
All patients with severe pancreatitis should be managed in, or referred to, a specialist unit setting with full monitoring and system support and interventional radiological, endoscopic, or surgical procedures (grade B).
In mild to moderate acute pancreatitis, nasogastric tube drainage is not necessary in most cases (grade D).
In severe and possibly severe acute pancreatitis, broadspectrum antibiotics should be used prophylactically (grade A). But in mild to moderate cases, prophylactic antibiotics should not be used (grade D).
High doses of gabexate mesilate may decrease the morbidity of acute pancreatitis (grade B).
The effectiveness of histamine H2 antagonists is not confirmed (grade D).
No efficacy has been confirmed for long-acting formulations of somatostatin (octreotide) in regard to either mortality or morbidity in severe acute pancreatitis (grade D).
No efficacy is proven for octreotide for the prevention of acute pancreatitis after ERCP (grade D).
Although enteral nutrition has not been proven to improve survival in acute pancreatitis, it probably reduces complications. Enteral nutrition delivered with a jejunal inserted tube should be started early in the course of acute pancreatitis if possible (grade B).
Total parenteral nutrition (TPN) has not been proven efficient in acute (mild to moderate) pancreatitis (grade D).
Selective digestive decontamination (SDD) may decrease infectious complications and mortality in severe acute pancreatitis (grade C).
The efficacy of peritoneal lavage in acute pancreatitis is not proven (grade D).
Early induction of continuous hemodiafiltration (CHDF) in severe acute pancreatitis may prevent multiple organ failure (grade C).
Continuous arterial infusion of proteinase inhibitor and antibiotics may decrease mortality and infectious complications of necrotizing pancreatitis (grade C).

Table 3. *Continued*

Urgent ERCP with/without endoscopic sphincterotomy is indicated in gallstone pancreatitis with prolonged biliary obstruction with jaundice, cholangitis, or severe pancreatitis (grade B).
 Suspected infectious necrosis requires evaluation by radiologically guided fine-needle aspiration (grade A).
 In patients with infectious necrosis, necrosectomy is required (grade A).
 Most noninfected necrosis recovers of itself, but if there is progression of organ dysfunction or no signs of improvement, with undeniable evidence of infection, operation is a relative indication (grade B).
 Necrosectomy is the standard operative method for necrotic pancreatitis (grade B).
 Conventional drainage is not recommended after necrosectomy (grade D).
 At present, either continuous closed lavage, open drainage, or another drainage method can be selected, depending on operative findings and operators' experience (grade C).
 In gallstone pancreatitis, after the inflammatory process has subsided, cholecystectomy (with choledochotomy, if necessary) is recommended during the same hospital admission (grade B).
 In mild gallstone pancreatitis without complications, laparoscopic cholecystectomy can be selected (grade B).
 Percutaneous drainage may be effective for some pancreatic abscesses (grade C).
 If percutaneous drainage does not improve clinical signs, open drainage should be performed without delay (grade B).
 Absolute indications for therapeutic intervention for pseudocyst of pancreas are the presence of clinical symptoms, complications, or enlargement of the size of cyst (grade A).
 Relative indication for therapeutic intervention for pseudocyst of pancreas is a diameter of 6 cm or over (grade C).
 If there is no improvement after percutaneous drainage carried out for over 6 weeks, surgical intervention should be considered (grade B).

**Fig. 2.** Diagnosis of acute pancreatitis. CT, Computed tomography

Diagnosis

The diagnosis of acute pancreatitis may be difficult in some cases. The standardized criteria for the clinical diagnosis of acute pancreatitis put forward by the Research Committee of Intractable Disease of the Pancreas, Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (revised 1990) are usually used in Japan, but these criteria still need the exclusion of other causes of acute abdomen and can not be evaluated in terms of positive

and negative likelihood ratios. However, as there is no gold standard for the diagnosis of acute pancreatitis, these criteria are recommended for diagnosis.

Because the specificity of lipase is superior to that of amylase, with the same sensitivity, measuring lipase is recommended in the diagnosis of acute pancreatitis (level 2a-4; grade A). Abdominal ultrasonography (US) can detect pancreatic swelling and peripancreatic inflammatory change, as well as gallstones, dilatation of the common bile duct, and ascites (level 1b-2b). It is

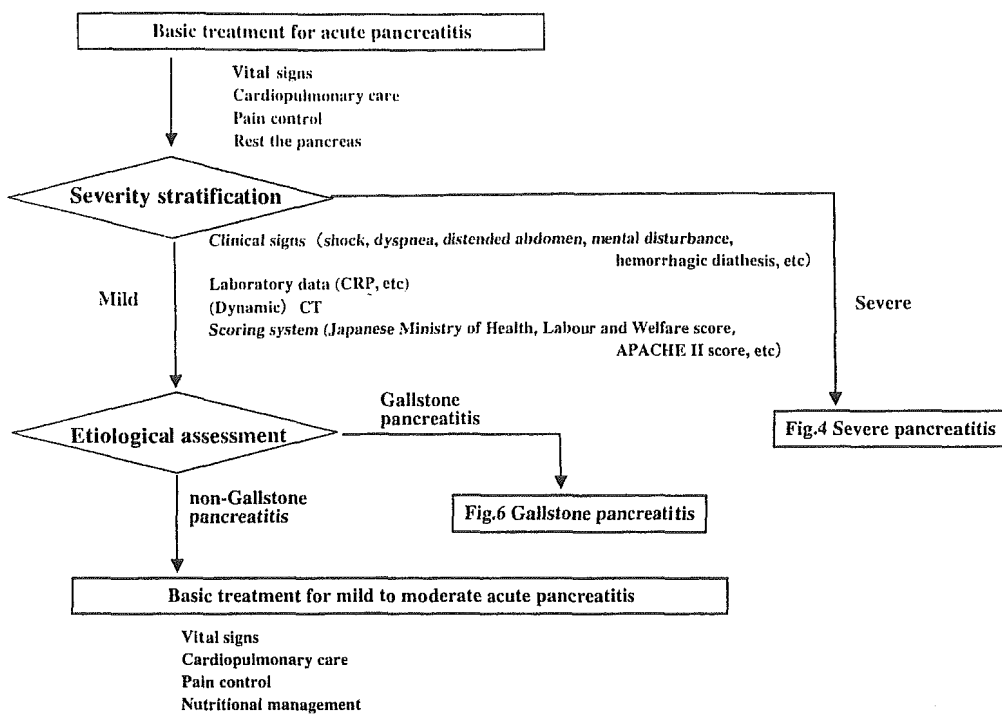


Fig. 3. Initial management of acute pancreatitis. CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography

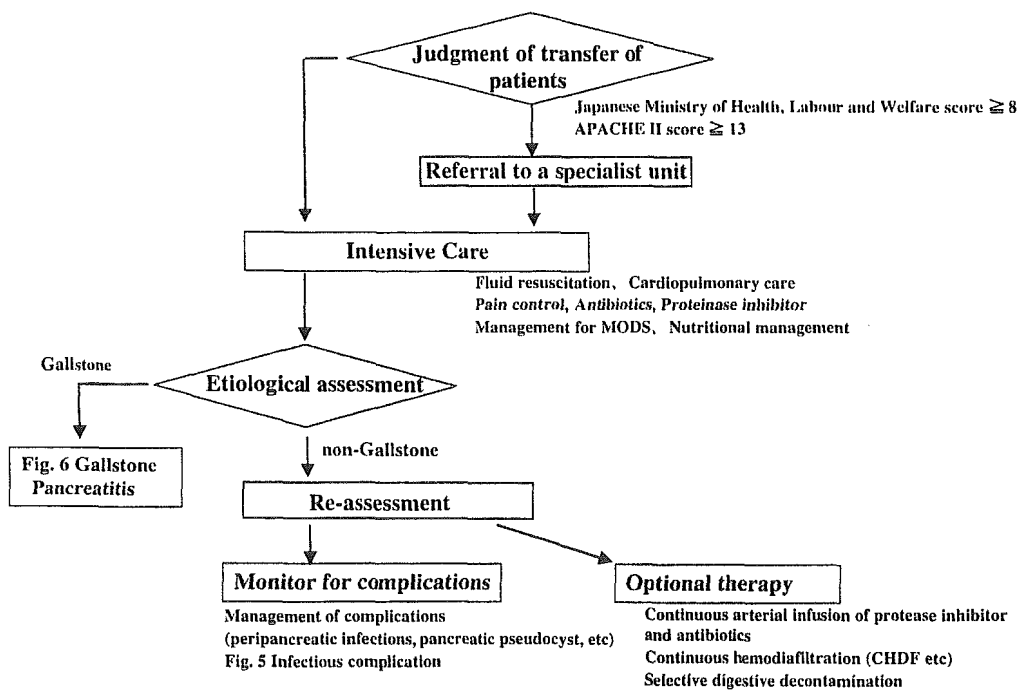


Fig. 4. Management of severe acute pancreatitis. MODS, Multiple organ dysfunction syndrome

also useful to exclude other causes of acute abdomen, such as abdominal aortic aneurysm. US findings should be examined in all patients with possible acute pancreatitis on admission (grade A). On the other hand, although abdominal computed tomography (CT) is useful in the assessment of severity, it is not necessary for the diagnosis itself of acute pancreatitis. In cases of diagnostic doubt, particularly those with atypical presentation

or unknown etiology, abdominal CT should be examined (grade A).

Initial management

In the initial management of acute pancreatitis, monitoring of temperature, pulse, blood pressure, and urine output; cardiopulmonary care with sufficient fluid re-

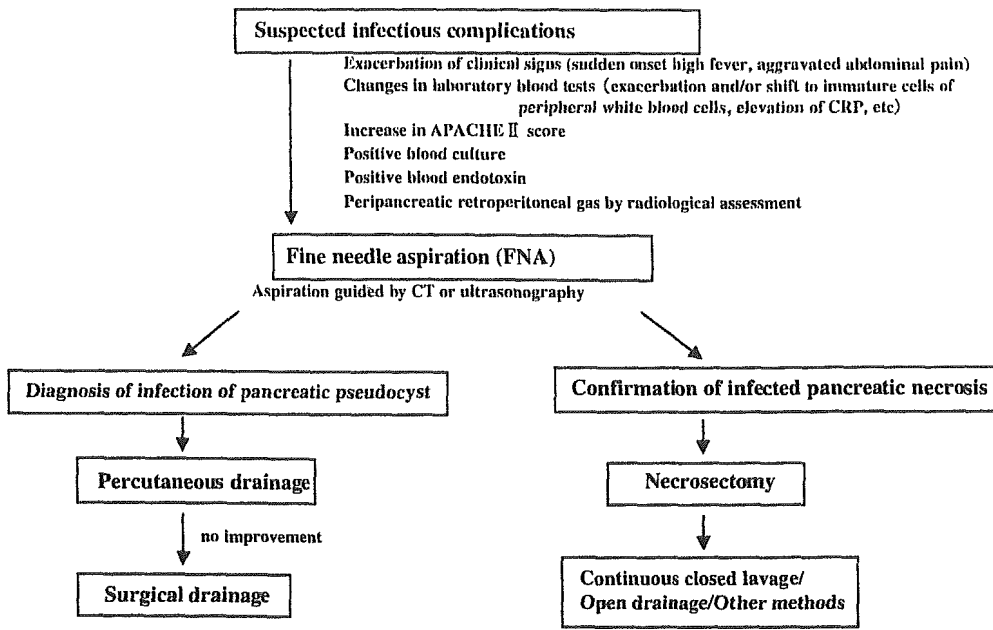


Fig. 5. Management of infectious complications of acute pancreatitis. CT, Computed tomography

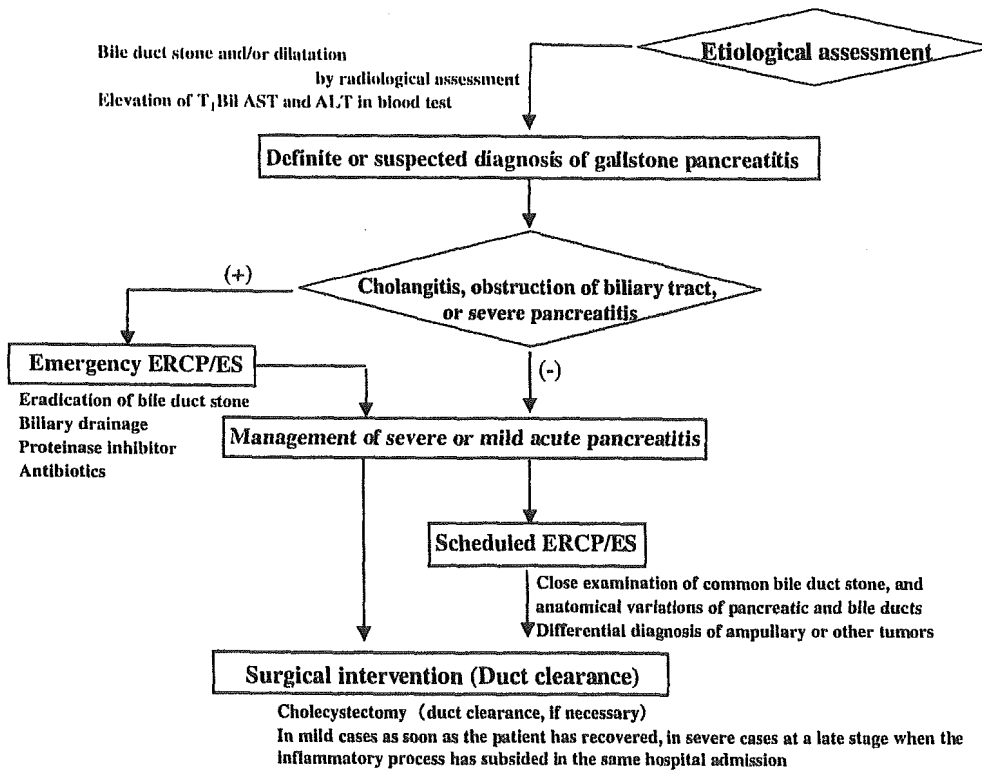


Fig. 6. Management of acute pancreatitis due to gallstone. ERCP/ES, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without endoscopic sphincterotomy; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

suscitation; pain control; and resting the pancreas are needed.

Severity stratification

Mild acute pancreatitis runs an uneventful self-limiting course, but severe pancreatitis needs intensive monitor-

ing and management, and still shows 20%–30% mortality rates^{3,4} (levels 3b). Therefore, early assessment of the severity of acute pancreatitis is needed in all patients (grade A). CT, especially enhanced CT, is useful in the assessment of severity of the disease to evaluate the degree of pancreatic necrosis and expansion of inflammation⁷ (level 1c, grade B).

Table 4. Severity scores and stages of the Japanese Ministry of Health and Welfare; and mortality rates^a

Severity score	Stage	Mortality (%)
0	0 (Mild)	0/22 (0)
1	1 (Moderate)	0/13 (0)
2–8	2 (Severa I)	2/34 (6)
9–14	3 (Severe II)	7/16 (44)
15 or over	4 (Severe III)	5/5 (100)

^aFrom Ogawa et al.⁸

A scoring system has the potential to provide improved measurements of the severity and outcome of acute pancreatitis. Not only clinical signs, with laboratory data such as C-reactive protein (CRP), and radiological assessment, but also a scoring system, such as that of the Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II should be used in the assessment of severity in the early stage of the disease^{8,9} (grade A). Table 4 shows the mortality of acute pancreatitis according to the severity score and the stages of the JMHW, which are well correlated (level 3b).⁸ Those patients with predicted severe pancreatitis, with a JMHW score of 8 or over or an APACHE II score of 13 or over need to be transferred to a specialist unit for management (grade B).

Etiological assessment and management

Because the etiology of an attack of acute pancreatitis affects decision-making and further therapeutic interventions, etiological assessment is needed in all patients. Early abdominal US is recommended in all patients to detect gallstones and dilation of the bile duct (grade A). In complicated gallstone pancreatitis, urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with/without endoscopic sphincterotomy is proven to decrease complications and mortality^{10–13} (level 1b). Therefore, in severe gallstone pancreatitis or gallstone pancreatitis with cholangitis or obstruction of the biliary tract, emergent ERCP is recommended (grade B).

Management of acute pancreatitis

In mild to moderate acute pancreatitis, nasogastric tube drainage is not necessary in most cases (level 1b; grade D). In severe and possibly severe acute pancreatitis, broadspectrum antibiotics should be used prophylactically¹⁴ (level 1a; grade A). But in mild to moderate cases, prophylactic antibiotics should not be used (level 1a; grade D).

Continuous infusion of high doses of gabexate mesilate does not affect mortality, but significantly re-

duces the incidence of complications requiring surgery and the incidence of complications in general (level 1a).^{15,16} Therefore, gabexate mesilate is recommended in severe pancreatitis (grade B). Several randomized controlled trials (RCTs) of H₂ receptor antagonists failed to show any clinical benefit (levels 1b; grade D).

Although enteral nutrition was not proven to improve survival in acute pancreatitis, it was proven to reduce complications^{17–19} (level 1b). Enteral nutrition delivered with a jejunal inserted tube should be started early in the course of acute pancreatitis if possible (grade B). On the other hand, total parenteral nutrition (TPN) has not proven to be effective in acute (mild-to-moderate) pancreatitis^{17–20} (level 1b; grade D).

Selective digestive decontamination (SDD) was reported to decrease infectious complications and mortality in severe acute pancreatitis in one RCT²¹ (level 1b). Although this procedure still needs large and good quality studies, it may be used in severe cases (grade C).

The efficacy of peritoneal lavage in acute pancreatitis is not proven (grade D). In Japan, continuous hemodiafiltration (CHDF) and the continuous arterial infusion of proteinase inhibitor and antibiotics are used in some patients with severe pancreatitis. Although there are many case reports that show the efficacy of these therapies, good quality RCTs have not been performed (level 3b–4). Early induction of CHDF in severe acute pancreatitis, and the continuous arterial infusion of proteinase inhibitor and antibiotics in necrotizing pancreatitis may decrease mortality and infectious complications (grade C).

Surgical intervention

If patients with severe acute pancreatitis have exacerbation of clinical signs (sudden onset of high fever, aggravated abdominal pain, etc), laboratory blood test charges (such as exacerbation or shift to immature cells in peripheral white blood cells, elevation of CRP, etc), increased APACHE II score, or a positive blood culture or endotoxin, image-guided fine-needle aspiration should be done for the diagnosis of infectious pancreatic necrosis (level 2b; grade A). If the finding is positive, necrosectomy should be done, which is the standard operative method for necrotic pancreatitis (grade A).

Indications for surgical intervention in noninfected necrosis are still controversial. Because most noninfected necrosis recovers of itself (levels 2c–3b), indication for operation is limited to patients with progression of organ dysfunction or no signs of improvement (grade B).

Both continuous closed lavage and open drainage are reported to be superior to conventional closed catheter drainage in terms of survival (level 2a). Conventional

drainage is not recommended after necrosectomy (grade D). At present, either continuous closed lavage, open drainage, or an other drainage method can be selected, depending on operative findings and operators' experience (grade C).

In gallstone pancreatitis, recurrence of pancreatitis occurs frequently. After the inflammatory process has subsided, cholecystectomy (with choledochotomy, if necessary) is recommended during the same hospital admission (grade B). In mild gallstone pancreatitis without complications, laparoscopic cholecystectomy can be selected (grade B).

Percutaneous drainage may be effective in some pancreatic abscesses (grade C). But if percutaneous drainage does not improve the clinical signs, open drainage should be performed without delay (grade B).

Absolute indications for therapeutic intervention for pseudocyst of the pancreas are the presence of clinical symptoms, complications, or enlargement of the size of the cyst (grade A). Relative indication for therapeutic intervention for pseudocyst of the pancreas is a diameter of 6cm or over (grade C). If there is no improvement after percutaneous drainage performed for over 6 weeks, surgical intervention should be considered (grade B).

Conclusions

Evidence-based practice guidelines for acute pancreatitis have been developed by the Japanese Society of Emergency Abdominal Medicine. The guidelines depend on a systematic review to collect the most reliable evidence. The strength of evidence and the recommendations for various interventions are stated. The Working Group has summarized the evidence for important interventions in a manner that allows practitioners to make more well-informed decisions about which treatment to offer to their patients. Although the guidelines are still under development, it is hoped the practice guidelines for acute pancreatitis will provide useful information for physicians to manage the disease.

References

- British Society of Gastroenterology (1998) United Kingdom Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis. British Society of Gastroenterology. *Gut* 42: Suppl 2:S1-13
- Derveniz C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I (1999) Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 25:195-210
- Yamamoto M, Saitoh Y (1996) Severe acute pancreatitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 3:203-209
- Lin Y, Takamoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Ogawa M, Hirota M (2000) Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. In: Annual Report of Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases (in Japanese). The Ministry of Health and Welfare of Japan, Tokyo, pp 72-78
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (1999) Levels of evidence and grades of recommendations. (<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>) November 23, 1999
- Kish MA (2001) Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 32:851-854
- Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ (1990) Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localising pancreatic necrosis. *BMJ* 300:1425-1428
- Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno M, Watanabe S, Atomi H, Otsuki M, Kashima T, Koizumi M, Harada H, Yamamoto M, Nishimori I (1999) Stages of severity stratification for acute pancreatitis (in Japanese). In: Ogawa M (ed) Annual report of Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases, Division of Gastrointestinal Diseases, The Ministry of Health and Welfare of Japan, pp 19-22
- Larvin M (1997) Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9:122-130
- Neoptolemos JP, Carr LD, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP (1988) Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* II:979-983
- Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J (1993) Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 328:228-232
- Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek T, Rybicka J (1995) Final results of the prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis (abstract). *Gastroenterol* 108:380
- Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W (1997) Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 336:237-242
- Golub R, Siddiqi F, Pohl D (1998) Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastro Surg* 2:496-503
- Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Olivato R, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Martini N (1995) Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis. *Dig Dis Sci* 40:734-738
- Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F (1998) Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 12:237-245
- McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, Dukes LG, Goldsmith LJ (1997) Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 21:14-20
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV (1998) Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 42:431-435
- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA (1997) Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 84:1665-1669
- Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Hamilton FN, Bell RJ, Fischer JE, Bower RH (1987) Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 153: 117-124
- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA (1995) Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 222:57-65

感染と肝障害

新井利幸 [名古屋大学大学院医学系研究科器自調節外科]

はじめに

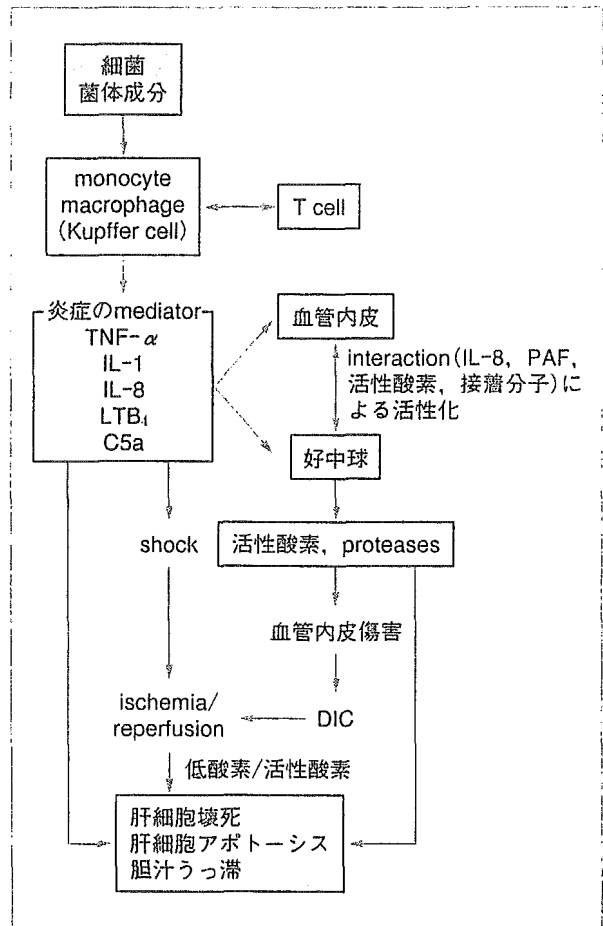
実験動物に細菌あるいは、LPS を静注すると、その 60~90 % が数分以内に肝臓に捕捉される。また、炎症の mediator である TNF- α 、IL-1、IL-6 などを静注してもその多くは肝臓に集積する¹⁾。これは、菌血症や、高サイトカイン血症に対する免疫応答において、肝臓が中心的な役割を演じていることを示しており、逆に、重症感染症において肝臓が障害の標的となりうることを示唆している。細菌感染に伴う肝障害は、臨床的には、敗血症や遷延する汎発性腹膜炎・腹腔内膿瘍による肝細胞傷害や胆汁うっ滞として経験される。

肝障害のメカニズム

実験レベルでは、Schwarzman 反応として知られている LPS 誘発肝不全モデルや、細菌 (*Propionibacterium acnes*, BCG) や D-galactosamine 投与後に LPS や SEA (スーパー抗原) を投与して惹起される肝不全モデルなど、細菌および菌体成分によって惹起される肝不全モデルは多い²⁾。これら細菌感染に伴って発症する肝障害の機序は一律ではなく、未だ不明な点が多いが、肝細胞の壊死、アポトーシス、あるいは胆汁うっ滞を引き起こす最終的な effector は、虚血、TNF- α 、proteases、活性酸素、Fas-L などと考えられている (図 1)。

治療

細菌感染に伴う肝障害に対する特異的な治療は確立していないが、感染局所のコントロール (適切な抗生剤とドレナージ) と循環の維持が基本である。しかし、通常これだけでは、肝不全を含む多臓器不全という病態から脱出することはできず、臨床的にはステロイド、蛋白分解酵素阻害剤の投与、血液浄化法、LPS の吸着などが試みられている。動物実験レベルでは、炎症 mediator の中和あるいは産生の抑制、炎症細胞の活性化の抑制を目的として、抗 TNF 抗体、IL-10、cAMP/prostaglandin^{3,3)}、抗接着分子抗体などの投与が報告されているが、臨床的な有効性には至っていない。



【図1】 感染による肝障害のメカニズム

ない。しかし、感染抵抗性を強めることと抗炎症療法は相反することであること³⁾が臨床治療上の問題点である。

文献

- 1) Pastor, CM et al: Liver injury during sepsis. J Critical Care 10: 183-197, 1995
- 2) Arai, T et al: IL-10 is involved in protective effect of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate on endotoxin-induced inflammatory liver injury. J Immunol 155: 5743-5749, 1995
- 3) Takano, M et al: Prostaglandin E₂ protects against liver injury after *Escherichia coli* infection but hampers the resolution of the infection in mice. J Immunol 161: 3019-3025, 1998

3-b 肝門部胆管癌の外科治療の進歩

名古屋大学大学院器官調節外科学

東海病院外科*

新井 利幸, 神谷 順一, 榑野 正人, 上坂 克彦, 湯浅 典博,
小田 高司, 早川 直和*, 山本 英夫*, 二村 雄次

はじめに

2001年7月、教室の肝門部胆管癌切除例が200例をこえた。肝門部胆管癌は、その解剖学的位置関係から根治切除が難しい癌の代表であり、胆道疾患に対する外科治療の進歩は、この疾患の治療に集約されるといっても過言ではない。近年、肝門部や肝内区域脈管の外科解剖に関する研究が進み、肝不全予防のための術前処置の開発、閉塞性黄疸の病態・肝再生の生理に関する理解とあいまって、高度進行癌や高リスク症例に対しても、積極的に手術が行われるようになってきた。

本稿では、教室における治療戦略と成績を述べながら、肝門部胆管癌の外科治療の進歩、最近の知見を概説する。

1. 高度進行癌・肝機能不良例に対する外科治療の実際

【症例1】高度門脈浸潤を伴った肝門部胆管癌(49歳、男性)

閉塞性黄疸のためERCPが行われ、上部胆管閉塞の診断がなされた(図1a)。PTBDカテーテルからの胆管造影では、右肝内胆管は右後枝を中心に上流深くまで浸潤を認めた。左側への進展は内側枝・外側枝ともに上枝・下枝の合流部の下流にとどまっていた(図1b)。



図1a ERCPで上部胆管の閉塞を認める

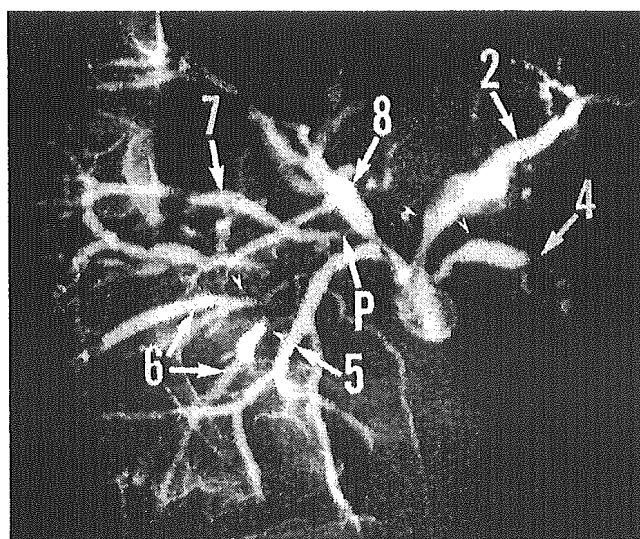


図1b PTBDカテーテルからの胆管造影(強い第一斜位)
左は内側枝(4)と外側枝に短い狭窄を認めるが、右は後下枝(6)にいたる上流側まで狭窄が広範である。
矢印：浸潤の上流側境界。

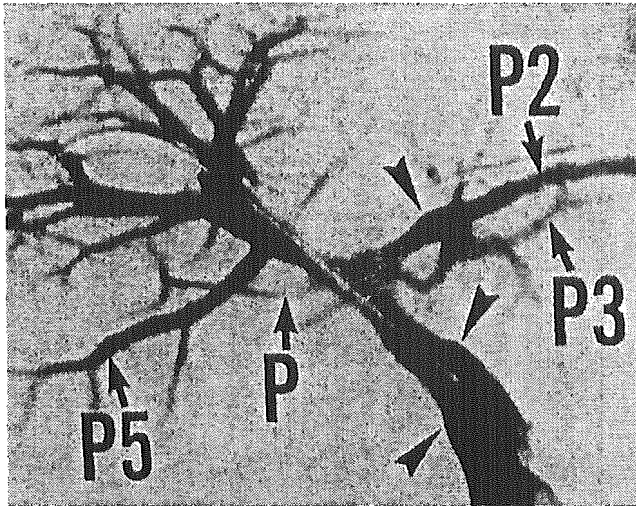


図2a 経皮経肝門脈造影(正面像)
門脈本幹から左門脈の臍部近傍まで狭窄を認める(矢印)。右後枝(P)は著明に狭窄している。

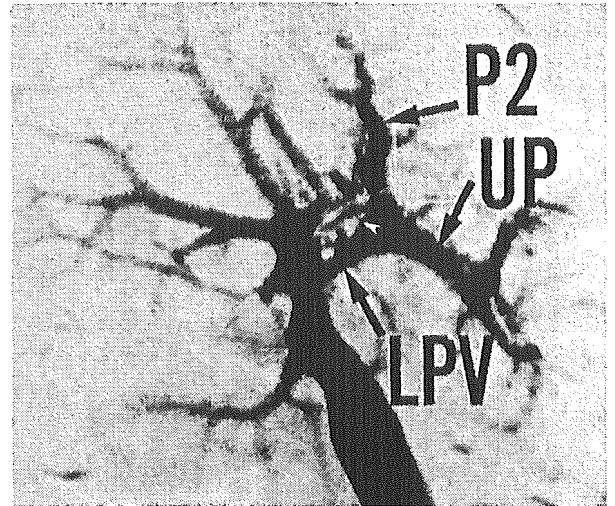


図2b 経皮経肝門脈造影(側面像)
左門脈(LPV)の狭窄は左外側後枝(P2)分岐部近くにおよぶ(白矢印)。

胆管造影像からは、左内側枝・外側枝を別々に切除する拡大肝右葉切除・尾状葉切除が必要と考えられた。しかし、造影CTで下部胆管周囲から門脈臍部右側にいたるまで腫瘍の浸潤を疑う低吸収領域がみられ、経皮経肝門脈造影(PTP)でも、門脈本幹から左門脈の臍部近傍まで広範に狭窄像を認めた(図2)。これらの所見から、上記肝切除に加え、膈頭十二指腸切除、門脈本幹から左門脈臍部までの門脈切除再建が必要であると診断した。右門脈に対する経皮経肝門脈枝塞栓術(PTPE)2週間後、肝切除率50.8%、ICGK 0.153の段階で、拡大肝右葉切除、尾状葉切除、亜全胃温存膈頭十二指腸切除、右外腸骨静脈グラフトによる門脈血行再建術を施行した。術後経過は良好で、術後第28日に退院し、術後17ヵ月の現在、再発兆候なく健在である。

【症例2】肝機能の不良な肝門部胆管癌(54歳、女性)

黄疸と腹満で発症し、CTで肝内胆管の拡張と著明な腹水を認めた(図3)。HCV抗体が陽性であった。PTBDにより全肝をドレナージしたが減黄不良で、24.5mg/dLであった血清総ビリルビンが2以下になるのに2ヵ月を要した。腹水は利尿剤によって減少したが、減黄後のKICG値は0.051ときわめて不良であった。画像所見からは、

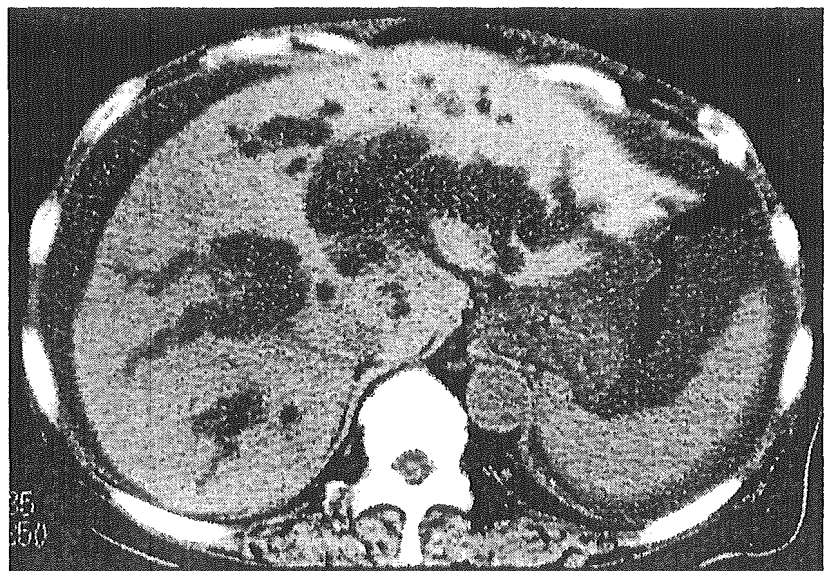


図3 単純CT
肝内胆管の拡張と著明な腹水を認める。

肝右葉切除・尾状葉切除が必要と考えられたので、右門脈に対してPTPEを施行したが、2週間を経過しても左葉の肥大が得られなかった(左葉体積: $649\text{cm}^3 \rightarrow 643\text{cm}^3$)。このため、右肝動脈に対してエタノールを用いた塞栓術(TAE)を行った。これにより、ドレナージを要する肝膿瘍(図4)がみられたが、左葉の体積はTAE21日後には 789cm^3 (全肝の68%)となり(図4)、KICGもTAE47日後には0.119に達した。入院後、実に173日目に肝右葉切除、尾状葉切除、肝外胆管切除・再建を行い、術後経過は良好、最高ビリルビン値は 5.5mg/dL であった。現在患者は術後3年7ヵ月、再発の兆候なく健在である。

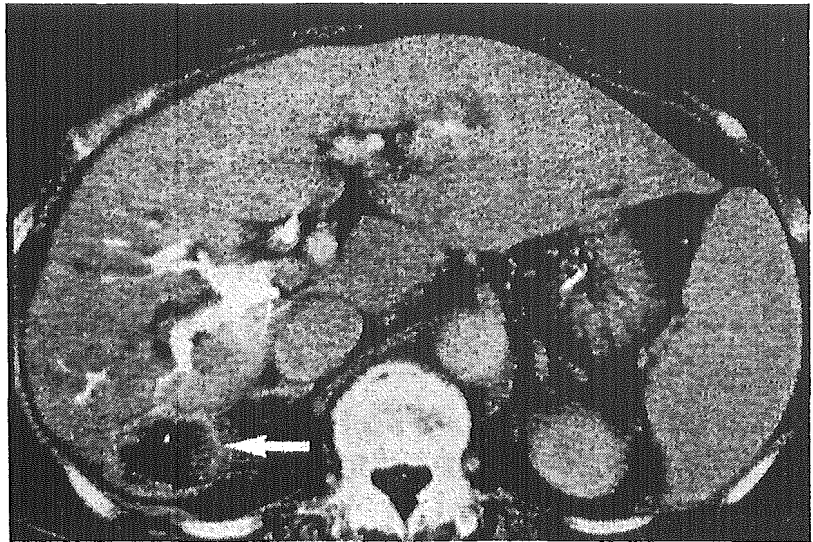


図4 造影CT

TAE後21日目、右後区域に膿瘍を認める。右葉の萎縮、左葉の肥大を認める。濃く造影されているのは、右門脈内の塞栓物質。

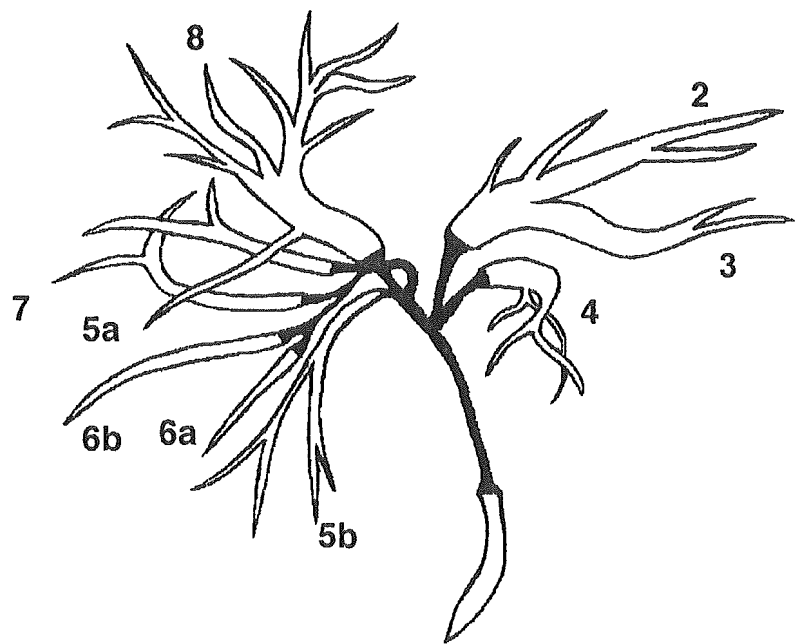


図5 症例1の胆管の合流形態と癌の進展範囲の術前診断
これに動脈・門脈を加え、切除術式を立案する。

2. 肝門部胆管癌の診断と治療の進歩

教室では、区域・亜区域胆管枝の一本一本への癌の進展範囲を術前診断してschemaにし(図5、症例1)、それらと動脈、門脈との関係を立体的に把握して手術術式を立案するようにしている。そのために

は、適切なPTBDと、PTBDカテーテルからの選択的胆管造影を種々の体位で行うことが必要である。腫瘍が乳頭型や結節型の場合には、約1/4の症例で表層拡大進展を伴うので、経皮経肝胆道鏡(PTCS)下直視下生検によって癌の粘膜内進展範囲を診断する。浸潤型や結節浸潤型では、胆管像における硬化狭窄所見が癌の浸潤範囲に一致する²⁾。

癌の胆管壁外浸潤の診断には、CTと血管造影が適している。ヘリカルダイナミックCTを行えば、主病巣と肝動脈・門脈との関係、時に浸潤の有無を診断することもできる。教室ではDSAによる動脈造影を行っているが、体位をかえながら撮影を行い、腫瘍の近傍

や根治切除を行う上で重要な動脈枝をCTと対比しながら立体的に把握する。門脈造影も癌浸潤の診断と門脈の分岐形態を診断するために重要である。特に、門脈合併切除が必要な症例では、PTPを種々の体位で行い、門脈の血行遮断部位・切除範囲・再建方法などを術前に検討しておく必要がある³⁾。

肝門部胆管癌では、肝外胆管切除に肝切除を加えることにより、根治切除が可能となった⁴⁾。これは単に胆管の肝側断端を癌陰性にするだけでなく、肝内グリソンに浸潤した癌や、浸潤を受けた主要肝動脈や門脈を合併切除するという意義がある。尾状葉胆管は、癌が肝門部胆管に存在する場合には容易に浸潤を受けるので、大部分の症例で尾状葉切除を伴う肝区域切除および肝外胆管切除が必要となる⁴⁾。どの肝区域を切除するかは、それぞれの区域胆管枝に対する進展度診断と主肝動脈・門脈に対する浸潤の有無に基づいて決定する。最も広範な肝切除は、尾状葉切除を伴う肝右3区域切除または肝左3区域切除である。切離限界は、前者では門脈臍部の左側での左外側区域胆管枝、後者では右門脈の頭側に位置する右後区域胆管枝あるいは右後上枝と後下枝となる。

3. 当科の基本手術方針と手術成績

肝門部胆管癌の治療の基本は、術前に脈管の解剖と癌進展を正確に診断し、それに基づいて確実に切除することである。1977年4月から2001年7月までに教室で経験した肝門部胆管癌症例は258例であり、202例(78%)が切除可能であった。治癒切除：148例、非治癒切除：54例、非切除：56例であったが、非治癒切除例のうち肝側切除断端が主な非治癒

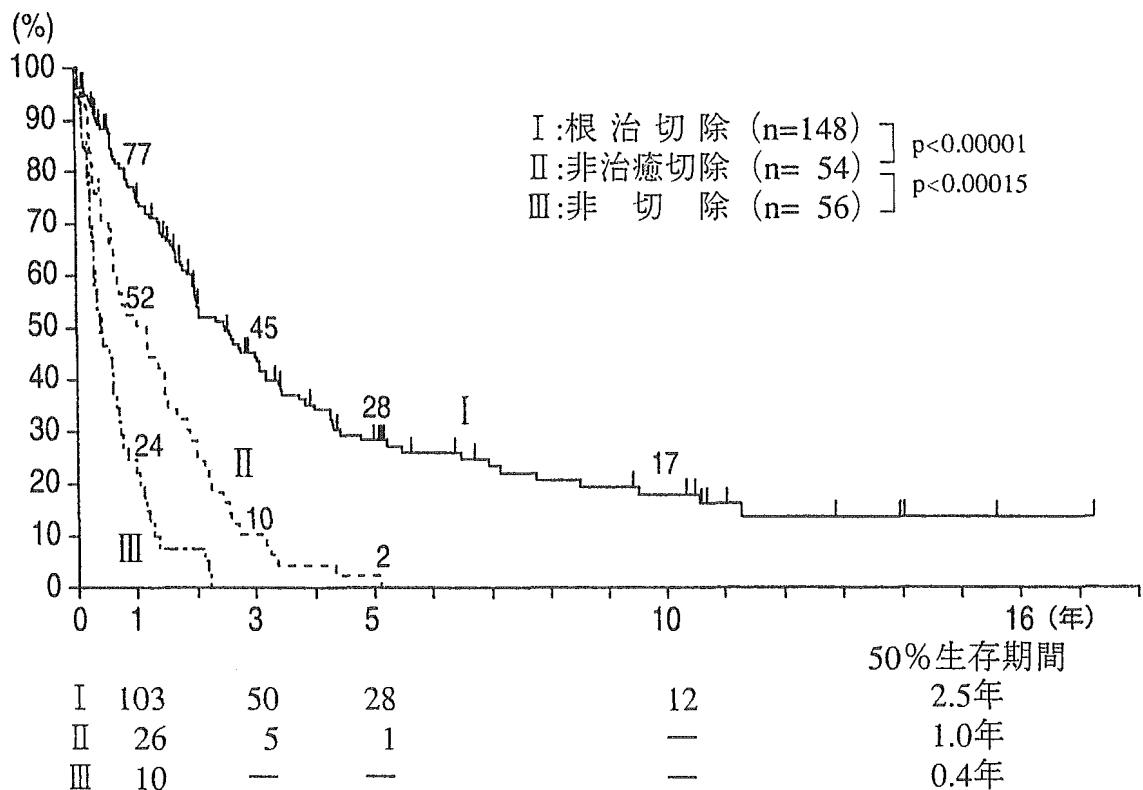


図6 教室の肝門部胆管癌の治療成績
期間：1977年4月－2001年7月

因子であったのは20例であった。治癒切除例と非治癒切除例の術後1年、3年、5年生存率はそれぞれ、<77、45、28%>と<52、10、2%>であるが、非切除例の1年生存率は24%でほとんどが2年以内に死亡している(図6)。肝門部胆管癌では、根治切除を行うことが望ましいが、非治癒切除以上を目指す努力が必要と考えられる。

肝門部胆管癌ではリンパ節転移の有無が重要な予後規定因子であることはいうまでもない。しかし、リンパ節郭清の意義特に大動脈周囲リンパ節郭清についての系統的な研究はこれまでみられなかった。教室ではこれを検討し報告した⁷⁾。局所(No.8,9,12,14)・大動脈周囲リンパ節(No.16)を系統的に切除した肝門部胆管癌症例110例では、リンパ節転移陰性例(Group I) 47.3%、局所リンパ節のみ転移陽性(Group II) 35.5%、局所および大動脈周囲リンパ節の両者に転移陽性(Group III)が17.3%であった。これらの3/5年生存率は、Group I: 55.4%/30.5%、Group II: 31.8%/14.7%、Group III:12.3%/12.3%であり、リンパ節、特に大動脈周囲リンパ節転移陽性例は予後不良であった。しかし、Group IIの症例やGroup IIIでも肉眼的には大動脈周囲リンパ節に転移を認めなかった症例では長期生存が得られていることから、リンパ節郭清の意義はあるものと思われる。これらは、大動脈周囲リンパ節に転移を有する症例の予後が非切除例と差のない進行胆嚢癌の場合と異なる点である。

神経周囲浸潤は胆管癌で高頻度にみられる。教室の検討では、70例の胆管癌切除例の81.4%に神経周囲浸潤がみられ、その有無、浸潤の程度が予後に反映する因子であった⁸⁾。われわれは、神経叢郭清は肝十二指腸間膜内、総肝動脈から腹腔動脈根部まで行い、さらに右腹腔神経節の切除を行っている。

門脈合併切除再建を行った症例は68例で、3人の5年以上生存が得られている。門脈合併切除を併施せずに切除可能であった134例よりは予後不良であるが、非切除症例(n=56)

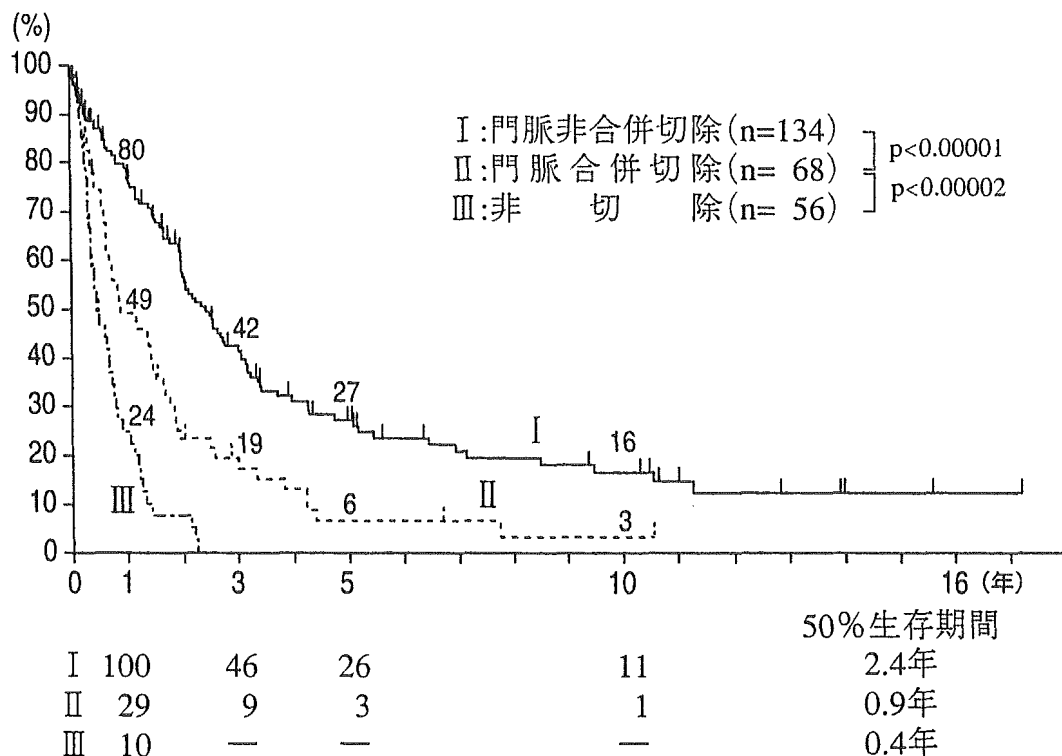


図7 教室における同期間の肝門部胆管癌門脈切除例の成績

より予後良好である(図7)。門脈切除・再建に関連した合併症は経験していない。教室では、門脈合併切除再建は予後の向上に貢献できると考え、積極的に行う方針としている。一方、動脈切除再建は8例に施行し、最長生存は今のところ24ヵ月である。長期生存がいまだ得られていないが、症例ごとにその適応を検討し、その意義を今後検討していく方針である。

4. 広範囲肝切除のための肝不全対策

閉塞性黄疸で発症することの多い胆道癌症例では、広範囲肝切除後に約20%の割合で肝不全が発症する。肝不全は一旦発症すると治療は困難であるので、手術の安全性を高める処置を術前に講じておくべきである。

PTPEは本来、広範囲肝切除となる症例に対して、術前にあらかじめ予定残肝を肥大・再生しておいて、大量肝切除に起因する肝不全を予防する目的で開発された⁹⁾。PTPEにより約10%の肝切除率の減少が期待できる。PTPEは予定残肝の体積のみならず、機能も改善することから¹⁰⁾、肝機能不良例や糖尿病の合併例、肝臓十二指腸切除が予定される症例には必須の術前処置である。教室では、右葉切除以上の肝切除例に対して術前にPTPEを行っている。PTPEの導入によって胆道癌に対する広範囲肝切除後の肝不全死亡率は、その導入以前(1977-1991、n=57)の14%から導入後(1992-2001.2、n=96)の7%と確実に減少した。また一方で、PTPEの導入後、手術術式も変化してきた。小さな肝切除はかえって手技が煩雑で手術時間も長くなることがあるが、右3区域切除などの大きな肝切除は手技が比較的容易で出血量が少なく手術時間も短いなど有利である。PTPEの導入により、根治性を落とさずに広範囲肝切除を選択できるようになった。PTPEによっても予定残肝の肥大が得られない場合には、先に述べたようにTAEを行う場合もある¹¹⁾。

閉塞性黄疸例に対するPTBDの必要性に関しては、いまだ結論がでていない。しかし、少なくとも肝門部胆管癌に関しては、胆管壁内の癌進展の診断、胆管炎の予防、肝機能改善、腸粘膜のintegrityを保つという四つの観点から、PTBDは必要と考えている。PTBDによって胆汁の内瘻化がはかれれば理想的であるが、外瘻となった場合でも、経鼻胃管から胆汁を小腸に戻せば胆汁酸の腸管循環が回復し、肝再生に有利であり¹²⁾、また腸管からのbacterial translocationが減少することが実験的にも示されている¹³⁾。

おわりに

肝門部胆管癌では、高度進行例でも根治切除が得られれば予想以上に長期生存が得られることから、肝機能不良例も含めて、あきらめずに根治手術にもっていく努力が重要であることを改めてつけ加えておきたい^{14,15)}。閉塞性黄疸を伴う肝門部胆管癌の胆道ドレナージにはPTBDを第一選択とするべきであることを先に述べたが、専門の施設で切除不能と診断されるまでは、ERBDなどの減黄処置はすべきでないと思われる。今後の我々の課題は手術の安全性をさらに高めることであるが、そのためにも減黄後の肝機能の術前評価法と黄疸肝の安全な切除限界を明らかにすることが必要と考えている。

文 献

- 1) 神谷順一, 榑野正人, 上坂克彦 他: 胆管造影、胆道鏡による肝門部胆管癌の進展度診断. 消化器画像, 1:193-202, 1999.
- 2) Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N et al: The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma. A histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg*, 227:405-411, 1998.
- 3) Nishio H, Kamiya J, Nagino M et al: Value of percutaneous transhepatic portography prior to hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*, 86:1415-1421, 1999.
- 4) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al: Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg*, 14:535-544, 1990.
- 5) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al: Hilar cholangiocarcinoma-surgical anatomy and curative resection. *J Hep Bil Pancr Surg*, 2:239-248, 1995.
- 6) Kamiya J, Nimura Y, Hayakawa N et al: Preoperative cholangiography of the caudate lobe: Surgical anatomy and staging for biliary carcinoma. *J Hep Bil Pancr Surg*, 4:385-389, 1994.
- 7) Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J et al: Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma; Audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg*, 233:385-392, 2001.
- 8) Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J et al: Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg*, 215:344-349, 1992.
- 9) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al: Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection; the ipsilateral approach. *Radiology*, 200:559-563, 1996.
- 10) Uesaka K, Nimura Y, Nagino M: Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization: An appraisal by biliary indocyanine green excretion. *Ann Surg*, 1996:77-83, 1996.
- 11) Nagino M, Kanai M, Morioka A et al: Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve. *JVIR*, 11:1063-1068, 2000.
- 12) Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y et al: Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology*, 20:1318-1322, 1994.
- 13) Parks RW, Clements WDB, Smye MG et al: Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg*, 83:1345-1349, 1996.
- 14) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S et al: Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hep Bil Pancr Surg*, 7:155-162, 2000.
- 15) Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J et al: Management of hilar cholangiocarcinoma: Comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg*, 232:166-174, 2000.

特 集

術後感染症対策の最近の進歩と問題点

6. 肝臓外科における胆道感染

名古屋大学大学院器官調節外科学

新井 利幸, 棚野 正人, 二村 雄次

キーワード

閉塞性黄疸, 胆汁細菌, 感染性合併症, 菌血症, 肝不全

I. 内容要旨

閉塞性黄疸を合併した胆道癌に対する肝切除後には、肝細胞癌や転移性肝癌に対する肝切除に比べて、菌血症に代表される感染性合併症が高率に発症する。その起炎菌の多くが術前の胆汁中細菌に一致することから、閉塞性黄疸に伴う胆道感染が術後合併症に強く関与している可能性がある。胆管閉塞に伴う胆道感染や、PTBD施行後の胆道感染の増加のメカニズムは不明である。しかし、閉塞性黄疸による腸管内胆汁の欠如は、腸内細菌叢の変化や腸粘膜の integrity の低下をもたらす。これが bacterial translocation による経門脈性の胆道感染に少なからず関与している可能性がある。また、閉塞性黄疸による Kupffer 細胞の機能低下や肝細胞の tight junction の異常が肝切除後の菌血症に関与していることが推定されている。肝切除後の肝不全は一旦発症すると治療が困難である。その発症には感染性合併症が深く関与し、逆に肝不全が重篤な感染を引き起こすという悪性サイクルを形成するので、術前の肝予備能の十分な回復と感染症対策が必要である。

II. はじめに

胆道癌に対する肝切除後には、肝細胞癌や転移性肝癌に対する肝切除に比べて高率に感染性合併症が発生する。その起炎菌の多くが胆汁中細菌に一致し、肝切除後肝不全の多くが感染性合併症と密接に関連していることから、胆道癌における術前の高い胆道感染率が術後の合併症を考える上で問題となる。本稿では、胆

道癌肝切除例の術後感染性合併症の現状、その病態、感染症対策について概説する。

III. 胆道癌肝切除例の術後感染性合併症

1. 胆道癌, 閉塞性黄疸では肝切除後に菌血症が多い
1990年からの10年間に教室で葉切除以上の肝切除を行った肝門部胆管癌症例(n=97)の術後感染性合併症は、創感染37.1%, 菌血症17.1%, 腹腔内膿瘍12.4%であった¹⁾。このうち肝不全と密接に関連のある菌血症の発症を、同期間に行った全ての初回肝切除407例で検討した²⁾。肝切除後の菌血症の発生率は全体では46例, 11%であったが、肝細胞癌(n=101)で4%, 転移性肝癌(n=62)で2%, 良性疾患(n=42)で1%であったのに対して、胆道癌(n=200)では19%と有意に高率であった。これを入院時の閉塞性黄疸の有無で比べると有黄疸例(n=141)で24%, 無黄疸例(n=266)で5%に術後菌血症が発生しており、胆道癌症例、特に閉塞性黄疸症例で術後に菌血症の発生率が高いことがわかる。菌血症の起炎菌の多くはPTBD胆汁中に高頻度に検出される細菌であった(表1)。菌血症症例46例のうち21例(46%)では、腹腔内膿瘍, 呼吸器感染症, カテーテル感染, 腸炎など、原因と考えられる感染巣が特定できた。一方、肝切除後に菌血症が見られたものの原因部位が特定できなかった10症例のうち7例では、菌血症の原因菌が術前の胆汁中細菌と一致していた。

2. 剖検肝による菌血症の原因の推定
胆道癌肝切除例では上述のごとく菌血症の頻度が高

BILIARY BACTERIAL INFECTION IN LIVER SURGERY

Toshiyuki Arai, Masato Nagino and Yuji Nimura

Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

表1 肝切除後 (n=405) に血液培養によって検出された菌種と患者数

Gram-positive bacteria	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (5)
<i>Enterococcus faecium</i>	4
<i>Enterococcus avium</i>	2
<i>Streptococcus bovis</i>	1
<i>Bacillus loeschii</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
Gram-negative bacteria	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1
<i>Candida albicans</i>	3
Total	62*

()はメチシリン耐性菌 * 11人は複数菌の感染

く、またその原因部位がしばしば特定できない。胆道癌肝切除後の肝不全死亡例の剖検肝 12 例の検討では、下流胆管に胆汁鬱滞を伴わない細胆管レベルでの胆汁鬱滞の所見が 9 例に見られ、また肝細胞壊死に伴う微小肝膿瘍の多発が 4 例に見られた。かかる所見も、胆道癌肝切除後の原因の特定できない菌血症に胆汁中細菌が関与していることを示唆している。また、胆汁色素を貪食して腫大した Kupffer 細胞が 8 例にみられ、網内系臓器として肝臓の機能が低下して菌血症が起りやすい状態にあることが推定される。

3. 胆管炎合併は肝不全の危険因子

術前の胆管炎の存在は胆道癌肝切除後の肝不全の危険因子である³⁾。その原因を推定するため、肝細胞におけるビリルビンの排泄蛋白である multidrug resistance protein 2 (MRP2) の発現に注目すると、肝不全症例では術前に MRP2 の発現がすでに低下しており、これら肝不全例の多くが術前に胆管炎を合併していることが明らかとなった(未発表データ)。動物モデルでは炎症性刺激(たとえば胆管炎)により MRP2 の発現が低下することが示されている⁴⁾ので、肝切除後肝不全を予防するには術前の胆道感染のコントロールが重要と考え

られる。

IV. 胆道感染の病態

1. 閉塞性黄疸では何故胆道感染がおこるか?

正常の胆汁は無菌であるが、閉塞性黄疸患者ではしばしば胆汁中に細菌が証明される。その多くは腸内細菌に属するが、どのように胆道に侵入するかは未だ結論が出ていない。主に、経十二指腸乳頭性、経門脈性、経リンパ管性、の3つの感染ルートが考えられている⁵⁾。乳頭からの逆行性感染は臨床的には広く信じられているがこれを証明した報告はほとんどない。本来、十二指腸内は無菌といわれている。門脈に投与した細菌が胆汁中に検出されることは、動物実験で報告されており⁶⁾、また術中や経皮経肝門脈造影の際に採取した門脈血中にも細菌が証明されるので、胆汁の流出障害があれば経門脈性に胆道感染が起ることは十分考えられる。リンパ行性の胆道感染はあるとしても主要なものではないであろう。

2. PTBD を行うと胆道感染が起る?

Audisio らは 38 例の胆管閉塞患者の初回 PTBD 時の胆汁は 20 例 (31.5%) が菌陽性であったが、PTBD 15 日後には全例が菌陽性になったと報告している⁷⁾。外因性の細菌がドレーンから逆行性に感染する可能性も示唆されているが、閉塞性黄疸、胆汁外瘻による胆汁酸の腸肝循環の遮断と胆汁酸プールの減少が胆汁中細菌の異常な増殖を増長している可能性もある。なぜならば、胆汁酸そのものに菌の増殖を抑制する作用があるからである⁸⁾。

3. 何故菌血症がおこりやすいか?

胆道癌に対する肝切除後になぜ菌血症がおこりやすいのかは全くわかっていない。しかし、検出される菌の種類から、胆汁や腸管内の細菌が直接・間接に血流に入っていることはほぼ間違いない。胆管閉塞による肝細胞の tight junction の異常により胆汁中細菌が直接門脈血流に移行する可能性が考えられている⁹⁾。閉塞性黄疸による腸管内胆汁の長期にわたる欠如や、手術侵襲による腸管の透過性の亢進によって腸内細菌の門脈血流への移行 (bacterial translocation) が起りやすいことも知られている¹⁰⁾。また、大量肝切除により人体最大の網内系臓器を切除すること、黄疸肝における Kupffer 細胞の機能低下も菌血症が発生しやすい原因となりうると考えられる。

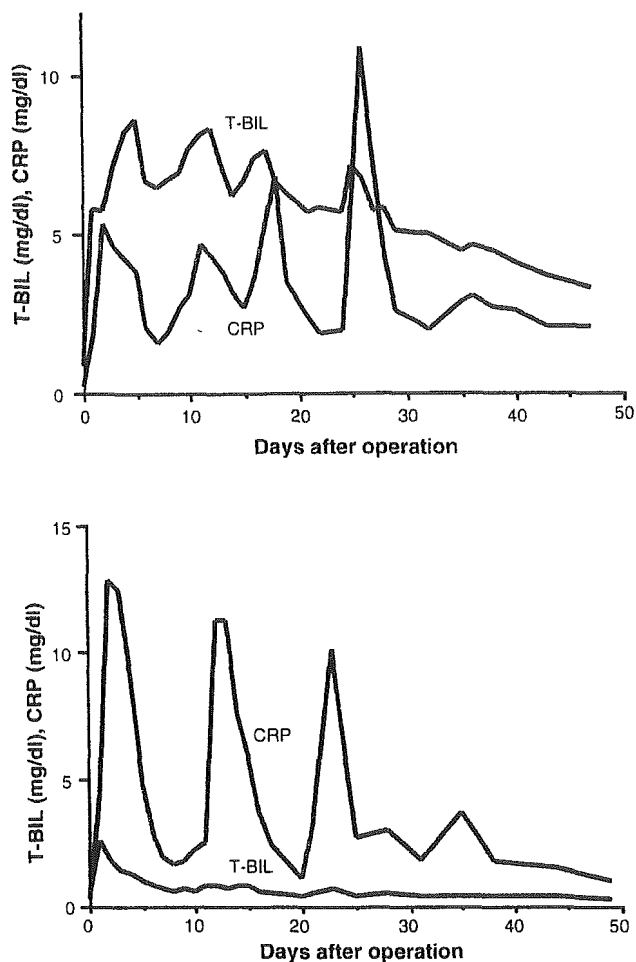


図1 胆道癌に対する肝切除後の炎症と血清総ビリルビン値 感染性合併症 (CRP の上昇) に伴って血清ビリルビンが上昇している (上)。肝機能が良好ならビリルビンは上昇しない (下)。

V. 胆道癌肝切除例に対する感染対策と問題点

肝切除後の肝不全の発症には感染性合併症が深く関与し、逆に肝不全が重篤な感染を引き起こすという悪性サイクルが形成されるので¹¹⁾、術後感染症対策と肝不全対策は表裏一体といえよう。感染は肝機能、特に胆汁排泄能に大きな影響を及ぼす。ラットの実験では、炎症性サイトカインやLPSは胆汁酸の排泄蛋白であるBSEPやビリルビンの排泄蛋白であるMRP2の発現を低下させることが知られている¹²⁾。臨床的にも、感染性合併症により血清ビリルビンが上昇することはしばしば経験するが、これは感染により胆汁排泄が障害されることを示唆しているといえよう (図1)。肝切除後1日目の胆汁中のHGFやIL-6濃度が肝切除後の最高血清

ビリルビン値と有意な負の相関を示すこと¹²⁾¹³⁾は、肝切除を行った段階でその後に肝不全に移行するか否かが大きく決まっていることを示している。これらの事実から、教室では以下のような感染症対策・肝不全対策を行っている。

＜術前・術後の胆汁返還＞術前・術後を通じて、PTBD胆汁はその全量を経口あるいは経管的に腸管に戻す。これは、腸粘膜の保護、bacterial translocationの予防、胆汁酸の腸肝循環の維持による肝機能の回復に役立つと考えられるからである。胆汁内瘻は肝切除後の肝再生に有用であり¹⁴⁾、また胆汁酸の腸肝循環によって抗生剤の胆汁移行が改善するとの報告¹⁵⁾がある。

＜経皮経肝門脈枝塞栓術 (PTPE)＞肝右葉以上の切除が予定されれば、PTPEを行う。PTPEにより、肝切除率を10%程度低下させることができ、また、残存予定肝の胆汁排泄能を術前に高めておくことができる¹⁶⁾。

＜区域性胆管炎の治療＞肝門部胆管癌など肝門部で区域胆管が分断されているような症例では、1~2本のPTBDがなされていても、必ずしも全ての胆管枝がドレナージされているわけではない。区域性胆管炎を疑う症状があれば速やかにCTなどで診断しPTBDを追加する¹⁷⁾。

＜腹腔内の胆汁汚染の予防＞手術中にはPTBD胆汁は体外へ誘導し、胆汁による腹腔内の汚染を防ぐ。また、開腹直後に腹膜と皮膚を連続縫合で閉鎖し皮下脂肪層を胆汁による汚染から守ることも創感染を防ぐよい方法である¹⁸⁾。

＜術後の抗生剤の選択＞上述のごとく、肝切除後の感染性合併症の起炎菌の多くが胆汁中細菌に一致するので、術前にPTBD胆汁中の細菌の同定と抗生剤の感受性試験を行い、術中・術後の抗生剤を選択する。

文 献

- 1) Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al.: Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*, 25: 1277-1283, 2001.
- 2) Shigeta H, Nagino M, Kamiya J, et al.: Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbeck's Arch Surg*, 387: 117-124, 2002.
- 3) Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, et al.: Logistic regression and discriminant analyses of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract. *World J Surg* 17: 250-255, 1993.
- 4) Trauner M, Meier PJ, Boyer JL.: Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*, 339: 1217-1227,

- 1997.
- 5) Yu J-L, Anderson R, Ljungh A: Infections associated with biliary drains. *Scand J Gastroenterol*, 31 : 625—630, 1996.
 - 6) Sung J Y, Shaffer EA, Olson ME, et al. : Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system. *Hepatology*, 14 : 313—317, 1991.
 - 7) Audisio RM, Bozzetti F, Severini A, et al. : The occurrence of cholangitis after percutaneous biliary drainage : Evaluation of some risk factors. *Surgery* 103 : 507—512, 1987.
 - 8) Sung JY, Shaffer EA, Costerton JW : Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens. *Digest Dis Sci*, 38 : 2104—2112, 1993.
 - 9) Kawaguchi T, Sakisaka S, Sata M, et al. : Different lobular distribution of altered hepatocyte tight junctions in rat models of intrahepatic and extrahepatic cholestasis. *Hepatology*, 29 : 205—216, 1999.
 - 10) Parks RW, Clements WDB, Smye MG, et al. : Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 83 : 1345—1349, 1996.
 - 11) Arai T, Yoshikai Y, Kamiya J, et al. : Bilirubin impairs bactericidal activity of neutrophils through an antioxidant mechanism in vitro. *J Surg Res*, 96 : 107—113, 2001.
 - 12) Takeuchi E, Nimura Y, Nagino M, et al. : Human hepatocyte growth factor in bile : an indicator of posthepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma. *Hepatology*, 26 : 1092—1099, 1997.
 - 13) Maeda A, Nagino M, Takeuchi E, et al. : Interleukin 6 in bile as an indicator of liver function after hepatectomy in patients with biliary tract carcinoma. *Br J Surg*, 86 : 458—464, 1999.
 - 14) Suzuki H, Iyomasa S, Nimura Y, et al. : Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy. *Hepatology* 20, 1318—1322, 1994.
 - 15) Kawaguchi H : An experimental study on the biliary excretion of ceftizoxime in the presence and after relief of biliary obstruction with special reference to the influence of bile acid metabolism on the biliary excretion of the antibiotic. *Japanese J Gastroenterol* 86 : 50—59, 1989.
 - 16) Uesaka K, Nimura Y, Nagino M, et al. : Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization : An appraisal by biliary indocyanine green excretion. *Ann Surg* 1996 : 77—83, 1996.
 - 17) Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, et al. : Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving hepatic hilus. *Surgery* 119 : 498—504, 1996.
 - 18) Hiramatsu K, Nagino M, Kamiya J et al. : A new method to prevent wound infection: a controlled clinical trial in patients with combined liver and bile duct resection. *Langenbeck's Arch Surg*, 383 : 437—441, 1998

BILIARY BACTERIAL INFECTION IN LIVER SURGERY

Toshiyuki Arai, Masato Nagino and Yuji Nimura

Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University
Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Hepatectomy for biliary tract carcinoma with obstructive jaundice is associated with a higher incidence of postoperative septic complications as compared with hepatectomy for hepatocellular carcinoma or metastatic liver cancer. Since most bacteria isolated from septic sites are identical to those found in the preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) bile, bacterial colonization in bile appears to be responsible for posthepatectomy septic complications in patients with biliary tract carcinoma. Although it remains unclear how bile becomes contaminated after bile duct obstruction or why preoperative PTBD increases the incidence of biliary infection, bacterial translocation via the portal vein, resulting from loss of integrity of the intestinal mucosa and change in intestinal microflora, may in part account for the mechanisms. Moreover, impaired function of Kupffer cells and altered structure and function of hepatocyte tight junctions might also participate in the development of postoperative bacteremia in such patients. As septic complications and liver failure are profoundly associated with each other, it is important to take all measures *before surgery* to enhance liver function and to prevent postoperative septic complications.

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 15 年度）

1. Sekoguchi E., Fukata S., Yasui A., et al : A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting, *J.Biol Chem* 25, 2003
2. 錦見尚道、上田裕一、高松純樹. 向血栓性素因のスクリーニング検査 *静脈学* 14:315-318, 2003
3. 北川雄光、小澤壯治 : 高齢者食道癌手術の術中・術後管理（幕内雅敏 監修、幕内博康編集）*食道外科の要点と盲点*、文光堂、東京 313-315, 2003.10
4. Kojima E, Takeuchi A, Haneda M, Yagi A, Hasegawa T, Yamaki K, Takeda E, Akira S, Shimokata K, Isobe K.: The function of GADD34 is a recovery from a shutoff of protein synthesis induced by ER stress: elucidation by GADD34-deficient mice. *FASEB J.* 17; 1573-1575, 2003.
5. Lin P, Asai A, Okada A, Isobe K., Nakajima H.: Dramatic increase of telomerase activity during dendritic cell differentiation and maturation. *J Leukoc Biol* 74; 270-276, 2003.
6. Yagi A, Hasegawa Y, Xiao H, Haneda M, Kojima E, Nishikimi A, Hasegawa T, Shimokata K, Isobe K.: GADD34 induces p53 phosphorylation and p21/WAF1 transcription.; *J Cell Biochem.* 90 ; 1242-1249, 2003.
7. Nakajima H, Asai A, Okada A, Lin P, Hamajima F, Sata T, Isobe K.: Transcriptional regulation of ILT family receptors.; *J Immunol* 171 ; 6611-6620, 2003.
8. 磯部健一: ストレスと老化 ; *老年病学会誌* 40;565-568,2003.
9. 磯部健一、城川哲也: ストレスと老化; *基礎老化研究*, 27; 29-34,2003.
10. Ueshima K., Kobayashi N., Saitoh M., Yamazaki T., Segawa I., Nakamura M., Froelicher V. and Hiramori K., Pathophysiology of atrial fibrillation evaluated by cardiopulmonary exercise testing, *Jpn. J.Appl. Physiol.*,33, 143-150, 2003
11. 伊藤智範、瀬川郁夫、平盛勝彦、糖尿病と虚血性心疾患、循環器 *New Trends シリーズ*、虚血性心疾患のリスクファクターと予防戦略、メジカルビュー社、東京、46-56、2003
12. Takashi Hiromatsu, Toshiki Yajima, Tetsuya Matsuguchi, Hitoshi Nishimura, Worawidh Wajiwalku, Toshiyuki Arai, et al.: Overexpression of Interleukin-15 Protects against Escherichia coli-Induced Shock Accompanied by Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis. *JID* 187:1442-1451, 2003.
13. Takashi Hiromatsu, Tetsuya Matsuguchi, Hideyuki Shimizu, Toshiki Yajima, Hitoshi Nishimura, Toshiyuki Arai, et al.: NK T cells stimulated with a ligand for TLR2 at least partly contribute to liver injury caused by *Escherichia coli* infection in mice. *Eur. J. Immunol.* 33:2511-2519, 2003.
14. 安井章裕、森岡 淳、横山幸浩: 嚥下障害に対する輪状咽頭筋切断術・喉頭挙上術—高齢者への手術適応の拡大—手術 : 847-851, 2003