

表 1 当科における劇症肝炎の成因・転帰

	Viral infection				AIH	Drug	Unknown
	HAV	HBV acquired	HBV carrier	HEV			
1990		●			○●	●*	○
91		●					●●●*
92	○	○●*	●●		●		○●
93	●	●		●		●	●●*
94	●●		●			●	●
95		○●*	●●●				●
96		●				●	●●
97		○●●●	●			●	●*
98	○					○● _(LT)	
99		●●●●●					●
2000			●			●	
01	○	●					
02		○			● _(LT)		●●
03		●●●			●*	●	
04		○●○	○●		○*	●	
05		○●	●				○
06			●				
07		○●			●●●●*		●
08	●				●●●*	○●	○ _(LT)
09					○● _(LT)		

HAV, hepatitis A virus ; HBV, hepatitis B virus ; HEV, hepatitis E virus ; AIH, autoimmune hepatitis ; LT, liver transplantation ; * , late onset hepatic failure ; ○ , alive ; ● , died
(Fujiwara, et al : Hepatol Res 2011)

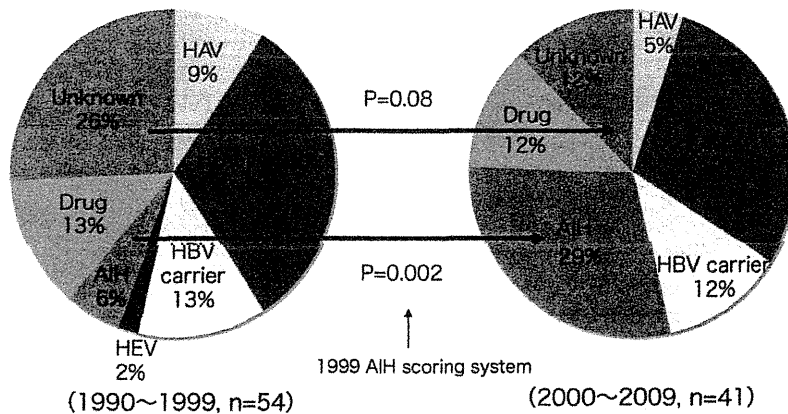


図 1 当科における劇症肝炎の成因の変遷 (Fujiwara, et al : Hepatol Res 2011)

表2 2009年 全国 HBV キャリア 劇症化症例
(厚生労働省「難治性の肝胆道疾患調査研究班」劇症肝炎・LOHF 全国調査集計結果より)

	病型	転帰	基礎疾患とその治療		前 HBsAg	治療	
1	61F	Acute	死亡		+	Pulse+ETV	
2	89M	Acute	死亡		+	Pulse+ETV	
3	35M	Acute	移植		+	Pulse+ETV	
4	61M	Subacute	死亡		+	Pulse+ETV+IFN	
5	77M	Subacute	死亡		?	Pulse+ETV+CyA	
6	30M	Subacute	移植	RA	MTX	+	Pulse+ETV+CyA
7	39M	Subacute	移植			+	
8	60F	Subacute	移植			+	ETV
9	33M	Subacute	移植			+	ETV
10	36F	Subacute	移植	ML	PSL	+	ETV+IFN
11	43M	LOHF	死亡	ML		+	Pulse+ETV
12	84M	Acute	死亡	ML	R-CHOP	+	Pulse+ETV+IFN
13	67F	Subacute	死亡	MmK	Farm, CPA, 5FU, Dex	+	ETV
14	58M	Subacute	死亡	RA	MTX, FK506	+	Pulse+ETV
15	46F	Subacute	移植	RA	MTX, PSL, Infliximab	+	Pulse+ETV+CyA
16	69F	LOHF	死亡	CLL	CPA, PSL	+	Pulse+ETV+IFN
17	44F	Acute	移植	ML	R-CHOP	-	Pulse+LMV
18	79M	Subacute	死亡			-	Pulse+ETV
19	86M	Subacute	死亡			-	PSL

表3 2009年 全国 AIH 劇症化症例
(厚生労働省「難治性の肝胆道疾患調査研究班」劇症肝炎・LOHF 全国調査集計結果より)

	病型	AIH スコア	転帰	ステロイド	
1	49F	Subacute	20	生存	Pulse
2	67F	Subacute	21	生存	PSL
3	33F	Subacute	11	死亡	Pulse
4	57F	Subacute	14	死亡	Pulse
5	73F	Subacute	5	死亡	Pulse
6	53F	Subacute	13	移植	PSL
7	64F	Subacute	15	移植	PSL
8	48F	LOHF	16	死亡	Pulse

抑制療法が有用な可能性がある (図2)。そこでわれわれは1997年以降、HBV キャリアの重症化を、「経過中に ALT \geq 300 IU/l, T-BIL \geq 3.0 mg/dl, PT \leq 60% を満たすもの」で定義して prospective に早期の免疫抑

制薬と核酸アナログの併用療法を施行してきた。その結果、それ以前と比較して治療成績(救命率)の有意な改善をみた(図3)^{4~6)}。このように重症化例では病初期に(重症化の診断から10日以内に)適切な免疫抑制療法、

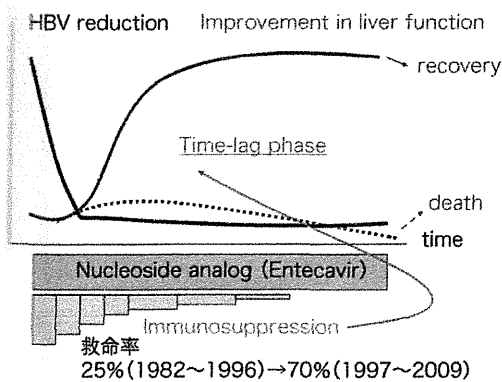


図2 HBV キャリア重症化例に対する核酸アナログ + 早期免疫抑制薬併用療法 (文献4~6より) (Fujiwara et al : 2005, 2008, 2010)

retrospective	prospective	Therapy
'82 ●	'97 ○○○	CS
'83 ●	'98 ○○○○○○	
'84 ●		
'85 ●●	'99 ●○○	CS + NA
'86 ●●	'00 ○○	
'87 ●	'01	
'88	'02 ○○○	
'89	'03 ●	
'90	'04 ○○	
'91	'05 ●●	
'92 ●○○○	'06 ●	
'93	'07 ○○	
'94 ●○	'08	○: recovery
'95 ●●●	'09 ○	●: death
'96 ○		

図3 HBV キャリア重症化例に対する核酸アナログ + 早期免疫抑制薬併用療法の治療成績 (文献5より) (Fujiwara, et al : J Gastroenterol 2008 改変)

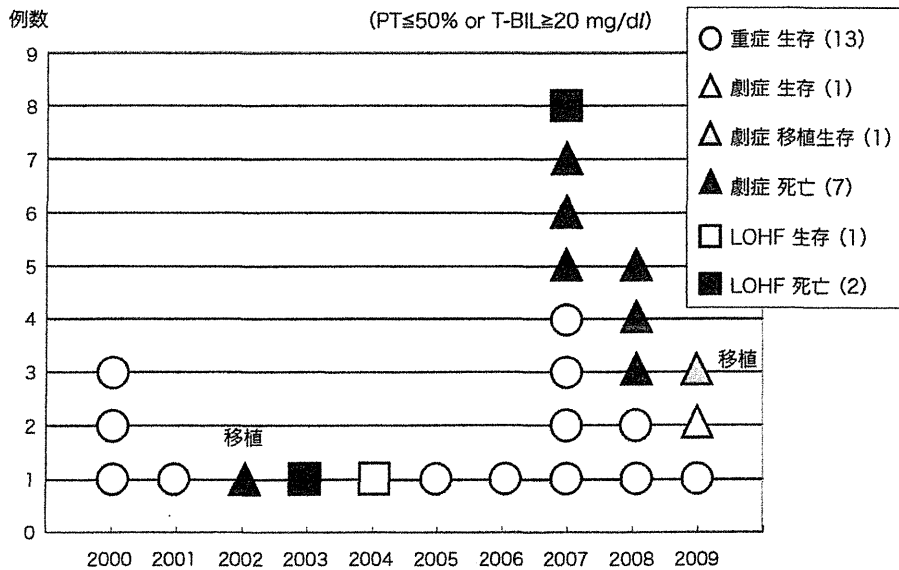


図4 当科における自己免疫性急性肝不全例の推移 (文献2より) (2000~2009年千葉大学腫瘍内科学, 25例) (Fujiwara, et al : Hepatol Res 2011)

抗ウイルス療法がなされれば改善が期待されるが、時期を逸して肝再生不全に陥った場合は肝移植以外の方法では救命が困難であっ

た。また、ウイルス増殖の非常に強い症例に対する対処が課題として残っている。

早期の免疫抑制療法の有効性については、

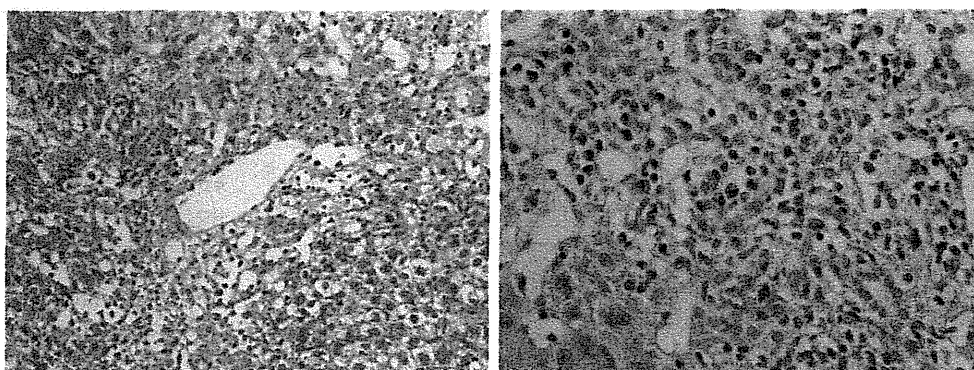


図5 急性発症型 AIH の組織学的特徴 (文献7より)

急性発症型 AIH の組織学的特徴は、centrilobular necrosis/collapse であることが各報告の共通するところである。(Fujiwara, et al: J Gastroenterol 2008)

PT \leq 60% の症例に対して全国臨床試験が進行中である。しかし、重症化の定義のコンセンサスが得られておらず、また controlled trial の困難性から免疫抑制薬の種類・量・期間など至適性についての解析もいまだなされていないのが現状である。さらに致死性疾患患者に対して臨床試験として治療選択を委ねることには多くの困難が伴う。

自己免疫性肝炎からの急性肝不全

非典型的な AIH は診断困難なことが多く、中でも急性発症型 AIH には診断基準が存在しない。急性発症例は、AIH としての典型的な臨床的・病理学的特徴を呈さないことが多い。つまり自己抗体陰性例、IgG 正常例、組織学的にも急性肝炎像を呈する例も多い。その場合、原因不明とされて結果として適切な治療も困難となる。重症肝炎に至ると免疫抑制療法にも抵抗性となることが多く、さらに劇症化した場合には肝移植なしでは救命率は全国的にも 20% 以下である。また、原因不明の急性肝障害の中にはステロイド反応性のものがあり、自己免疫性肝炎の急性発症例が

少なからず含まれていると思われる。

1999 年に国際 AIH グループによってスコアリング・システム¹⁾が提唱され、また急性発症例の存在が徐々に認識されるようになり、AIH による急性肝不全も診断されるようになってきた。

図4に過去10年間の当科における AIH による急性肝不全例を示す。PT \leq 50% あるいは T-BIL \geq 20 mg/dl で AIH の重症化(急性肝不全)を定義した。重症化例の約半数が劇症化し、劇症化例の非移植救命率は 20% に満たなかった²⁾。

原因が特定困難な急性肝障害に遭遇した場合には、急性発症型 AIH の可能性があることを考慮し、そのような症例には早期に肝生検を施行し、その特徴を踏まえて適切に診断・治療を行い重症化・劇症化を阻止することが重要である。急性発症型は亜急性の経過をとることが多く、医療機関初診時には PT は保たれていて肝生検を行うタイミングが残されていることが多い。凝固能の低下や腹水などのために経皮的肝生検が施行困難な場合には、経静脈的肝生検という方法もある。

急性発症型 AIH の組織学的特徴は、

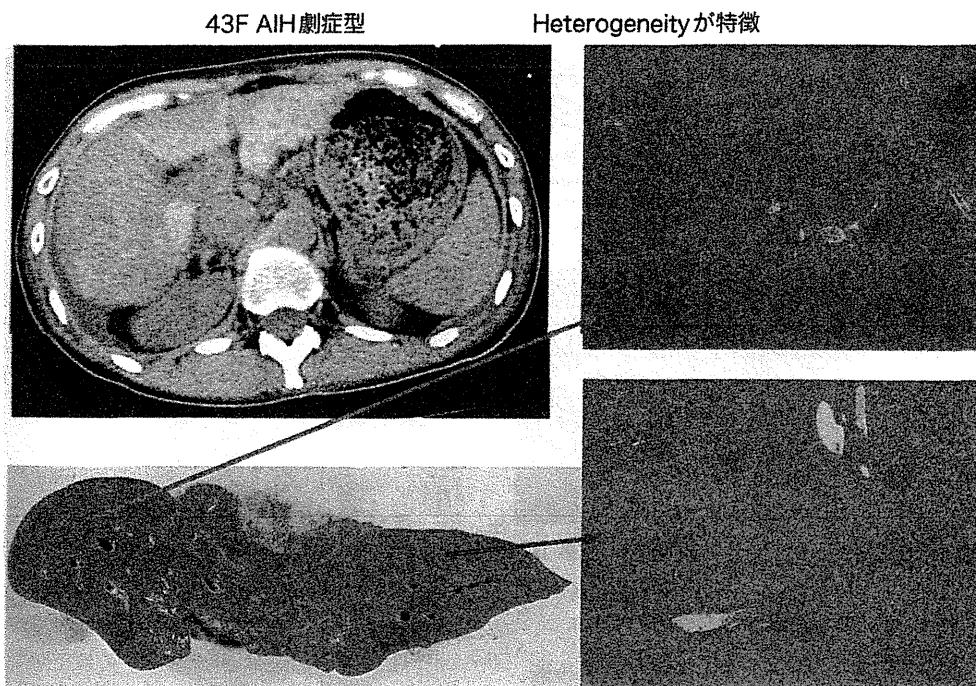


図6 劇症型 AIH 症例における heterogeneity (文献 12 より) (Yasui, Fujiwara, et al : Dig Liver Dis 2011)

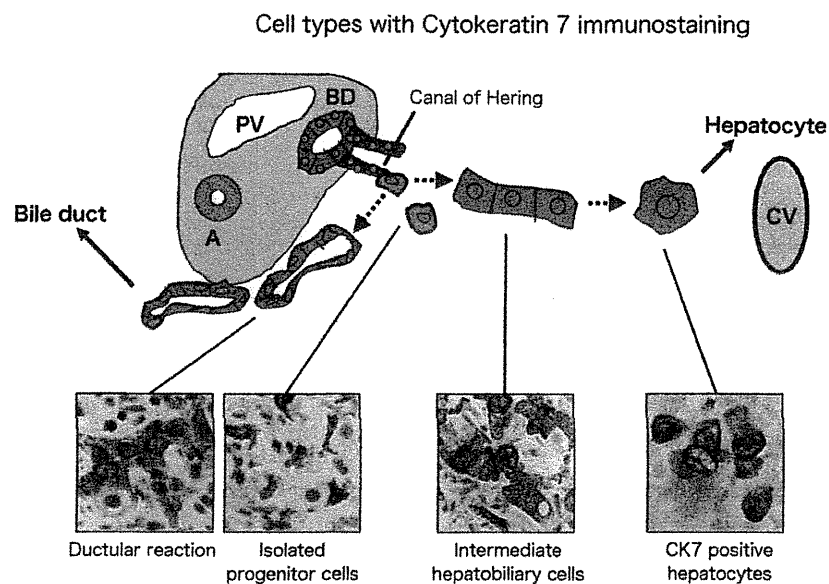


図7 CK7 免疫組織染色による ductular reaction の観察 (文献 13 より)
(Eleazar, et al : J Hepatol 2004 を改変)

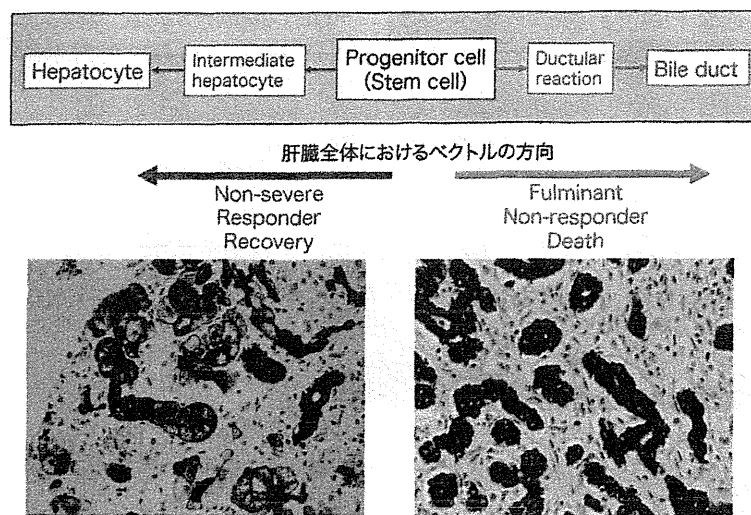


図8 AIHにおける肝再生 (文献14より) (Fujiwara, et al. Histopathology 2011)

centrilobular necrosis/collapse であり，診断に有用であった (図5)^{7~9)}。これは各報告の共通するところである。米国急性肝不全グループからも，成因不明の急性肝不全例の58%が組織学的にAIHと考えられるという報告が最近みられ，われわれの結果と一致していた^{10,11)}。

また，自己免疫性肝疾患の組織学的特徴はheterogeneity (部位による壊死・再生の状態の差異が大きいこと) であることがいわれており，AIHによる急性肝不全においてその傾向が顕著である。そのような症例では単純CT画像でまだら像を呈することも診断の参考になる。つまり，組織学的なheterogeneityは画像的なheterogeneityにつながり，さらには臨床的なheterogeneityを呈するようになる¹¹⁾。急性発症型AIHではPTが保たれていても肝組織は進展していることがあるため，PTが低下している症例では組織はかなり進展していることが容易に予想できる (図6)^{11,12)}。

急性発症型 AIH における肝再生

急性発症型AIHのような激しいnecrosisを起こす病態における肝再生は，periportal areaに存在するprogenitor cellからのpathway (ductular reaction) が主体と考えられている。ductular reactionにおける肝再生形態はcytokeratin 7による免疫組織染色にて観察が可能である (図7)¹³⁾。

われわれの検討では，progenitor cellからmature hepatocyteへの分化の過程にあるintermediate hepatocyteが肝再生の指標として重要と考えられ，重症・劇症例ではprogenitor cellからhepatocyteへの分化が障害され，特に治療不応例で著明であった (図8)¹⁴⁾。

おわりに

HBV キャリア・AIH 両者の劇症肝炎の非

移植救命率を改善するには、肝再生不全に陥る前に免疫抑制療法を開始することが必要である。そのためには診断基準の作成、感染症などの合併症対策を含めた免疫抑制療法のガイドラインの作成が望まれる。

文 献

- 1) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al : International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31 : 929-938, 1999
- 2) Fujiwara K, Yasui S, Tawada A et al : Autoimmune fulminant liver failure in adults: Experience in a Japanese center. *Hepatol Res* 241 : 133-141, 2011
- 3) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他 : 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2009年)
- 4) Fujiwara K, Yokosuka O, Kojima H et al : Importance of adequate immunosuppressive therapy for the recovery of patients with "life-threatening" severe exacerbation of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 11 : 1109-1114, 2005
- 5) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y et al : Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 43 : 711-719, 2008
- 6) Fujiwara K, Yasui S, Okitsu K et al : The requirement of sufficient period of corticosteroid treatment in combination with nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 45 : 1255-1262, 2010
- 7) Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O : Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 43 : 951-958, 2008
- 8) Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y et al : Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 46 : 378-390, 2011
- 9) Fujiwara K, Yasui S, Tawada A et al : Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 31 : 1013-1020, 2011
- 10) Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ et al : Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 53 : 517-526, 2011
- 11) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O : Efforts at making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 54 : 371-372, 2011
- 12) Yasui S, Fujiwara K, Yokosuka O : Autoimmune fulminant hepatic failure in chronic hepatitis C during peg-interferon-alfa 2b plus ribavirin treatment showing histological heterogeneity. *Dig Liver Dis* 43 : 666-667, 2011
- 13) Eleazar JA, Memeo L, Jhang JS et al : Progenitor cell expansion: an important source of hepatocyte regeneration in chronic hepatitis. *J Hepatol* 41 : 983-991, 2004
- 14) Fujiwara K, Nakano M, Yasui S et al : Advanced histology and impaired liver regeneration are associated with disease severity in acute onset autoimmune hepatitis. *Histopathology* 58 : 693-704, 2011

* * *

12. 急性肝不全・劇症肝炎での対応

井上和明

Point

- ・急性肝不全も劇症肝炎も高度に肝細胞が破壊されて、出血傾向や意識障害をはじめとした多彩な病態を呈する症候群である
- ・軽度の肝性脳症を評価するにはnumber connection test (NCT) は有用である
- ・肝不全から回復するまでの期間、また肝移植までのbridgingに大量の緩衝液で血液を浄化する人工肝補助療法は必須である
- ・肝細胞破壊の原因が持続する場合は、原因に応じた治療が必要となる
- ・劇症化が予知された場合は、劇症化の阻止を目標にためらわずに肝細胞破壊を止める治療を開始する

はじめに

劇症肝炎と急性肝不全は本邦では同義語として使われている。劇症肝炎は原因が肝炎反応（リンパ球反応）によるものに限定され、急性肝不全はパラセタモールによる中毒性の肝不全のように肝炎反応を伴わない中毒性の肝障害も含まれる。それでは劇症肝炎や急性肝不全の特徴的な症候は何であろうか。1つはタンパク合成能の低下、特に急速に肝細胞破壊の進行するときには半減期の短いタンパクの代表である凝固因子の低下による出血傾向が明らかになる。しかしゆっくりと肝細胞破壊が進行するときは、凝固因子の低下よりむしろアルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロールの低下が明らかになるので、凝固因子ばかりに眼を奪われてはいけない。もう1つは肝臓における解毒機能の低下により有害物質が蓄積して昏睡が惹起されることである。これらとりもなおさず劇症肝炎の診断基準でもある出血傾向と意識障害を示している。急性肝不全でもう1つ注意しなくてはならないことは、クッパー細胞の機能も肝実質細胞機能とともに低下するために、易感染であるということである。

急性肝不全の治療は対症療法の人工肝補助療法で出血傾向を是正し、患者を昏睡から覚醒させて、そのうえで肝細胞破壊の進行を原因に対する治療で停止させて肝臓を再生に向かわせることにある。欧米の標準治療が究極の対症療法の肝移植であることが示しているように、内科的な治療は人工肝補助療法、劇症化の予知、原疾患治療を三本柱として、移植治療も視野に入れて治療を開始する必要がある（図1）。したがって移植外科医、移植コーディネーターとの早めの密接な連携も必須である。

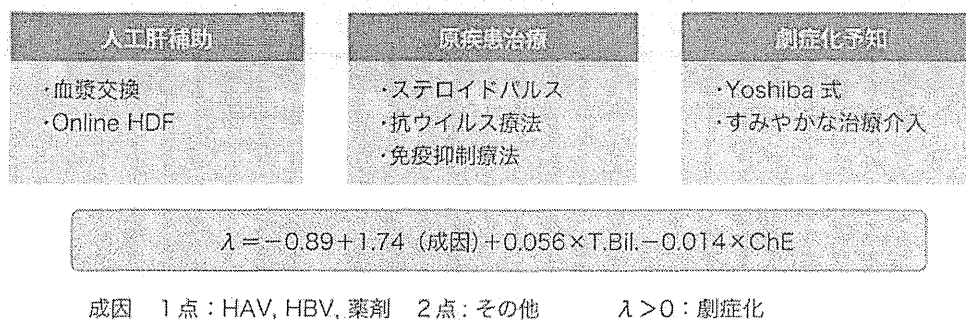


図1 内科治療の三本柱
文献1より引用

症例① 劇症肝炎 急性型

54歳の男性。2カ月前に中国旅行をした。3日前から発熱し全身倦怠が生じたため近医で投薬を受けたものの、倦怠感が増強し家人より黄疸を指摘されて、当院を受診し採血の結果AST 18,050 U/L, ALT 14,720 U/L, T-Bil 6.8mg/dL, D-Bil 3.6mg/dL, プロトロンビン時間10%と著明な肝機能障害のため入院となった。入院時の意識は病歴をきちんと述べて一見清明であったが、NCTを施行したところ100秒であった。原因検索としてはHBs抗原が低力価陽性で、HBs抗体もIgM-HBc抗体、HBV DNAも陽性であった。

症例② 劇症肝炎 亜急性型

58歳の男性。生来健康であったが1カ月前に肝機能障害を指摘され10日前から近医に入院中であった。本日のデータはAST 148U/L, ALT 121U/L, T-Bil 18.8mg/dL, D-Bil 12.1mg/dL, プロトロンビン時間は32%であった。成因は検索したが既知のウイルスマーカーおよび自己抗体はすべて陰性で薬物服用歴もなかった。NCTは120秒以上かけても終了できなかった。

7. ここでどうすべきか

■ 診断のポイント (表)

1) 肝性脳症の診断

まず劇症脳症の有無が最初の診断上のポイントである。症例1および症例2ともにプロトロンビン時間は40%を切っているが、脳症があるかどうかの問題である。脳症があれば1度でも患者を覚醒させるために血液浄化療法が必要となるので、脳症の診断は重要である。実際に多くの施設から脳症なしとの触れ込みで転送されてくる患者の多くは診察してみると軽度の脳症が存在することが多い。

ここで研修医諸君に最も気をつけてほしいことは、対話が成立するからといって、脳症なしと判定してはいけないということである。肝性脳症I度の患者の受け答えは一見正常であり、医療面接だけでは軽度の脳症はほとんど見落とされる。そのため軽度の脳症を判定するにはNCTが一番簡易な検査である。NCTは1から25までランダムにならべた数字を線で結んでゆくテストである。この検査で1分以上要する場合は、脳症ありと考えて対応することが必要となる。従って

表 急性肝不全・劇症肝炎の診断・治療のポイント

1. 一見脳症がなさそうに見えてもnumber connection testをやってみよう
2. プロトロンビン時間ばかりに眼を奪われてはいけない。亜急性の経過を取る症例では、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロールの低下が重症化の指標となる
3. 肝炎の原因診断は予後予測、治療方針決定上有用である
4. 直接ビリルビン/総ビリルビン (D/T比) は肝予備能を見るうえで重要な指標である
5. CTによる肝容積の測定は毎週行う。CT上の変化は病勢の変化を遅れて表す点に注意
6. 人工肝補助の基本は大量の緩衝液で血液を洗うこと
7. 肝細胞破壊の持続する症例では破壊を止める治療が必要である
8. 移植施設との相談は早めに行い、連携を密に

症例1, 2ともに脳症があると言える。軽度の脳症の診断は運動のスピードや巧緻性で判定するのがポイントと覚えておこう。また入院時にきちんと病歴を自力で話した重症肝炎患者が、回復後に聞いてみると、入院時の状況を全く覚えていないことはしばしば経験される。

2) 原因診断と重症度

次に見るべきポイントは原因診断で1例目はHBVの急性感染で2例目はいわゆる成因不明例である。

重症度を診断するデータは基本的には通常検査で十分である。直接ビリルビンと総ビリルビンの比 (D/T比) は、ビリルビンの抱合能を見る指標であり、肝予備能のうち最も障害を受けにくい指標である。従ってこれが低下するようであればかなりの重症であるといえ、重症度判定と予後予測に有用である。ただしD/T比は①溶血がなく②総ビリルビンが5 mg/dLを越えていれば有用な指標として用いることが可能であるが、総ビリルビン値が低い場合はほかの肝予備能と併せて検討することが望ましい。D/T比からみて脳症出現のボーダーラインはだいたい0.6である。

症例1のようにトランスアミナーゼの高い症例では、経過とともにD/T比が急速に低下する可能性があり、その推移を見守ることは肝移植を決断するうえでも重要である。D/T比からみた内科的救命限界は急性型では0.1から0.2、一方亜急性型0.35から0.45である。これは急性型では原因が一過性に排除されるケースが多いのに、亜急性型では多くの場合で肝細胞破壊の原因が持続するのでD/T比が0.4を切ると内科治療での回復は難しくなり、移植が必要となる。亜急性の経過をとる肝炎患者を診た場合は、脳症が発現したときには、肝細胞破壊が不可逆的に進行していることも稀ではなく、劇症化を早期に予知して(少なくとも自然回復しない肝炎であることに気がつくことが大事)、治療介入で劇症化を阻止することが今後の課題である。

もう1つの注意点は、凝固のデータばかりに眼を奪われないことである。亜急性型は脳症発現ぎりぎりまでプロトロンビン時間が保たれていることもあり、アルブミン、コレステロール、コリンエステラーゼの低下があれば肝障害が持続していると考えて、肝障害の原因に対する治療が必要と考えてほしい。

2 画像診断のポイント

われわれの施設では入院時に頭部、胸部、腹部の単純CTを必ず撮影している。さらに肝臓の萎縮の評価のために腹部のCTを毎週撮っているが、画像の変化が病勢の変化を反映するには約1週間のタイムラグがあると考えた方がいい。

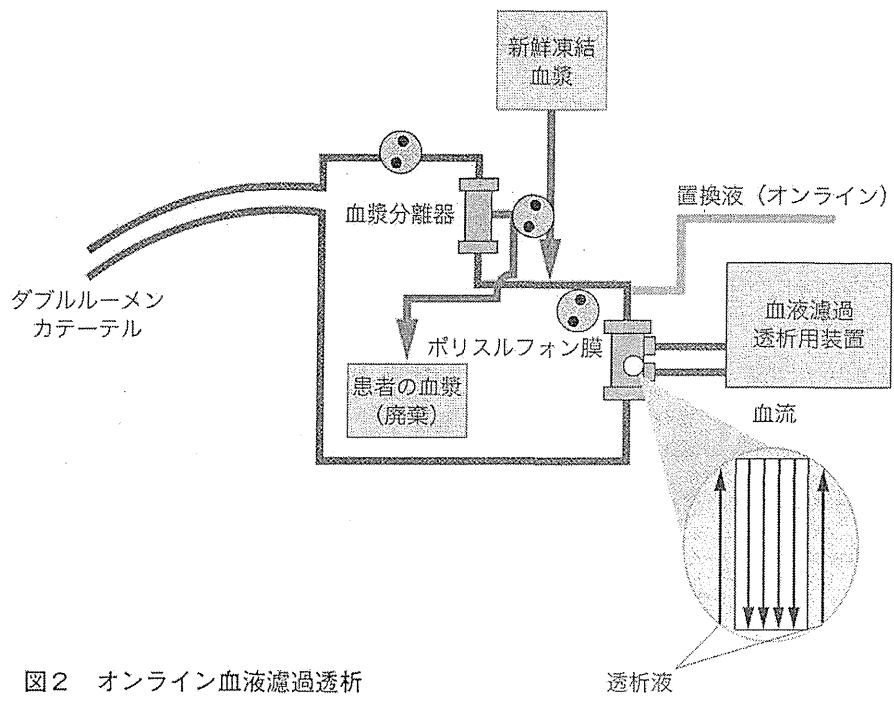


図2 オンライン血液濾過透析

③ 治療のポイント (表)

劇症肝炎の治療を開始する前に移植治療の可能性も念頭に置いて、生体肝移植のドナーの候補者がいるか、また移植登録をするかどうかについて、患者本人と家族の意志を確認する必要がある。

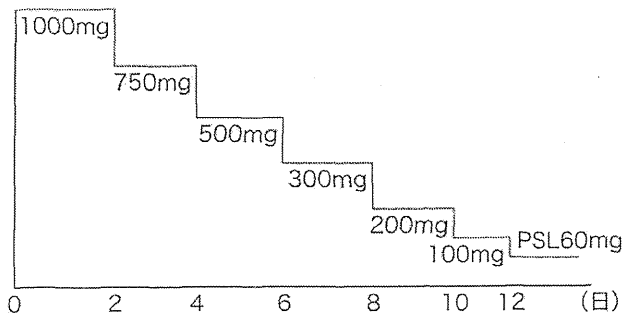
2. 人工肝補助療法の実際 (図2)

人工肝補助療法の目的は血漿交換で欠乏する凝固因子を補充し、大量の緩衝液を用いた血液濾過透析で水溶性の毒性物質を大量に除去することである。例えばこの人工肝補助療法を行えば90%以上の患者が覚醒し、臨床的に問題となる脳浮腫の合併はない。

症例1ではHBVの急性感染による劇症肝炎と診断し、速やかに新鮮凍結血漿40単位を用いた血漿交換と血液濾過透析(透析液500mL/分と置換液15L/時後希釈法)を組合わせた人工肝補助療法を開始した。血液濾過透析のポイントは大量の緩衝液で血液を洗うことであり、前希釈法を用いたオンライン血液濾過透析は非常に効率の高い方法で、かつ膜が目詰まりせず管理が容易である。体内分布容積の大きなグルタミンは血漿交換では除去することのできないが、この方法で10時間血液濾過透析を施行すると、透析液が0.5L/分×60分×10時間で300L、置換液が15L/時×10時間で150L、合計450Lの水で血液を浄化すれば体内分布容積の大きなグルタミンも除去可能となる。われわれは緩衝液の総量とグルタミンの総除去量の間には正の相関があることを示し、例えば総量500Lの緩衝液を用いて血液を浄化すれば血漿30L中に含まれる以上のグルタミンが除去できる。

血液浄化がきちんとできれば患者の生存は保障できる。劇症肝炎急性型は人工肝補助療法がうまく行えて、その間に肝再生が起これば患者は生存し、肝再生が起これないと、覚醒しても移植以外に救命方法はなくなる。

メチルプレドニゾン



シクロスポリンA



図3 免疫抑制療法のプロトコール

IFN β

3 MU/日 or 1 MU \times 2 ~ 3/日

ETV

0.5 mg or 1 mg/日

図4 抗ウイルス療法のプロトコール
インターフェロンは自己免疫と薬剤が否定されれば成因不明例でも積極的に使用する。ETVはHBVキャリアの急性増悪例、genotypeAのHBV急性感染、急性感染でもHBV DNA高値の症例、de novo症例に使用する

症例2のような劇症肝炎重急性型においても人工肝補助療法の対応は同様である。この場合は脳症が出現しているが、本来であればより早期の時期に劇症化を予知して、肝細胞破壊を止める治療を開始すべきであると考えらる。

予知の方法と治療の方法は図1, 3, 4を参照していただきたい。症例2は成因不明例であるがわれわれは免疫抑制療法と抗ウイルス療法を積極的に行い高い救命率を達成している。

●肝移植のIC (informed consent) について

肝移植の中でも生体肝移植は劇症肝炎のような急性疾患の場合、心の準備のできていない家族に多大な精神的、肉体的負担をかけるものである。ICは上級医とともに決して強制にならないように行ってほしい。また移植登録は移植施設との連携を密にとって行い、データを可及的速やかにそろえることが必要である。

おすすめ文献

- Yoshida, M., et al. : Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe acute viral hepatitis : multicenter study. J Gastro, 37 : 916-921, 2002

プロフィール

井上和明 (Kazuaki Inoue)

昭和大学藤が丘病院消化器内科

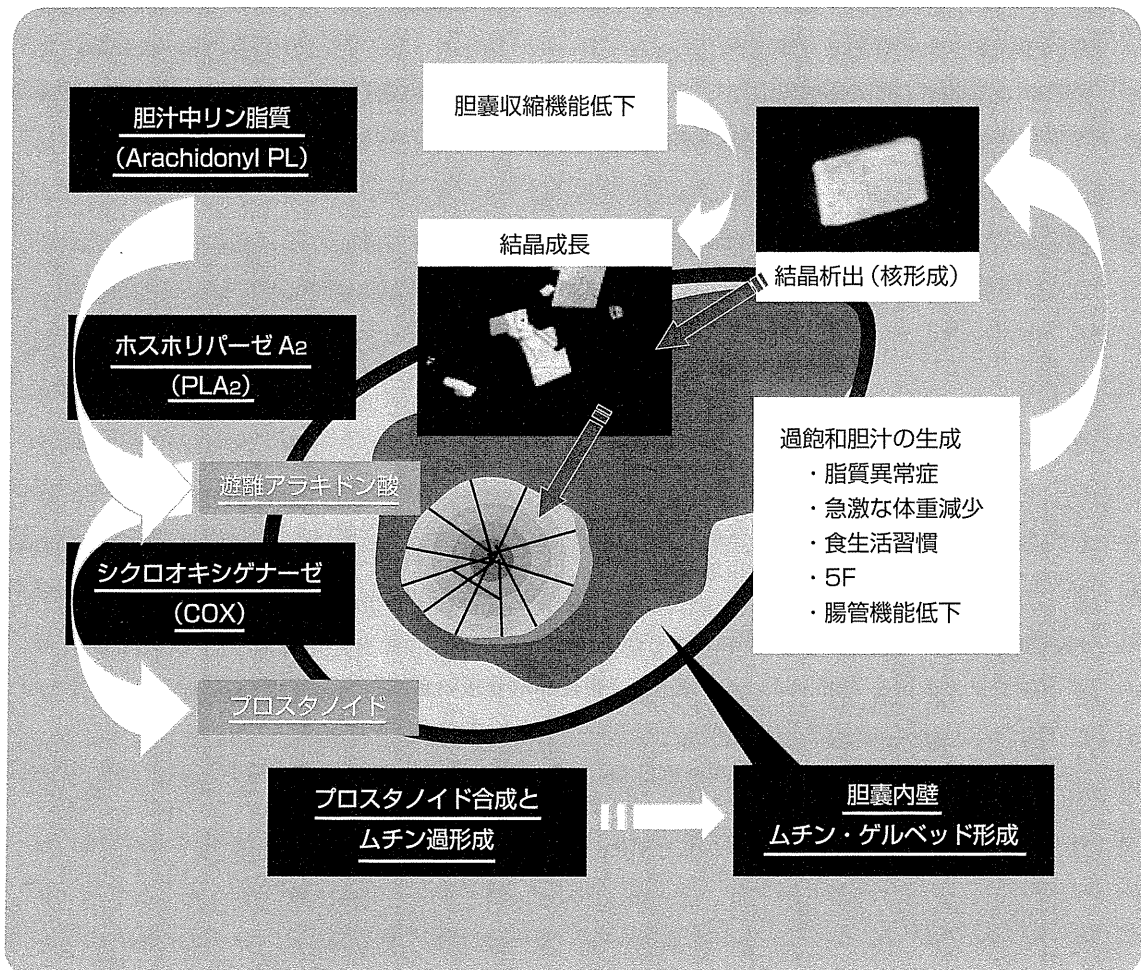
劇症肝炎・ウイルス肝炎に取り組んで20年近くたちます。肝性脳症の研究は現在少しずつ全体像が見えてきているところです。若者の参入を期待します。

図表で見る 胆石症・胆道炎・胆道がん

田 妻 進

コレステロール胆石形成機序と関連因子

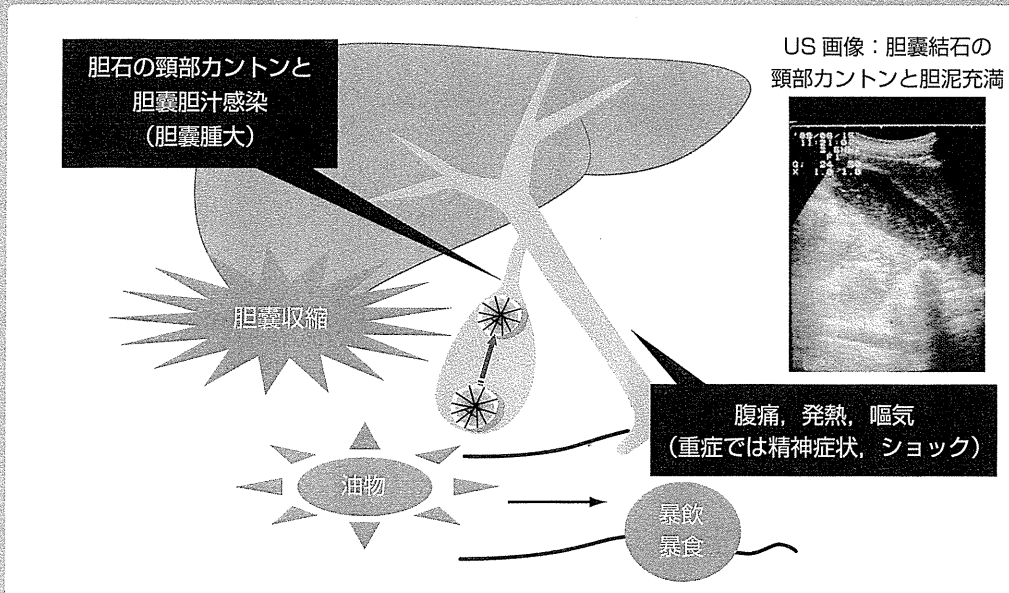
肝臓内で遺伝的要因や生活習慣などの2次的要因（脂質異常症，急激なダイエット，食生活習慣など）によって形成されたコレステロール過飽和胆汁は，胆嚢内においてコレステロール結晶を析出させる．胆嚢収縮機能が低下した状態では，その結晶が胆嚢内壁にゲル化したムチン・ゲルベッド内で成長して肉眼的な胆石へと形成されていく．そのムチン・ゲルベッドは，アラキドン酸・プロスタノイド経路にて生成・分泌されると考えられる．



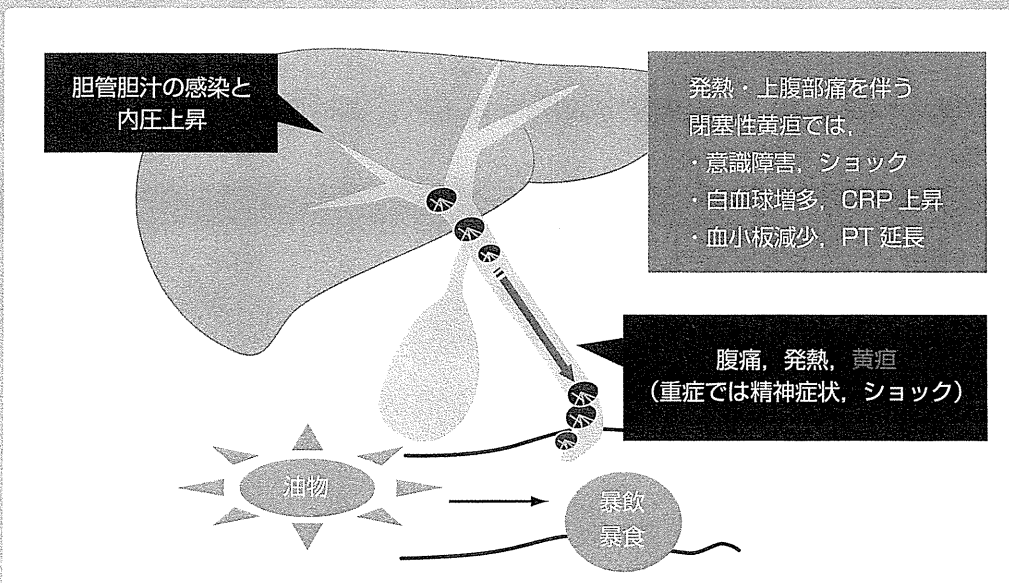
急性胆嚢炎・胆管炎発症メカニズム

胆嚢結石症患者では、脂肪成分の豊富な食事を過剰に摂取すると胆嚢収縮を過度に促進して胆石の頸部カントンを惹起して、急性胆嚢炎を発症させる (A)。同様に、総胆管結石症患者では急性胆管炎を惹起する (B)。後者では早期から閉塞性黄疸を惹起するが、両者共に重症化すると精神症状やショックを伴う。

A. 急性胆嚢炎

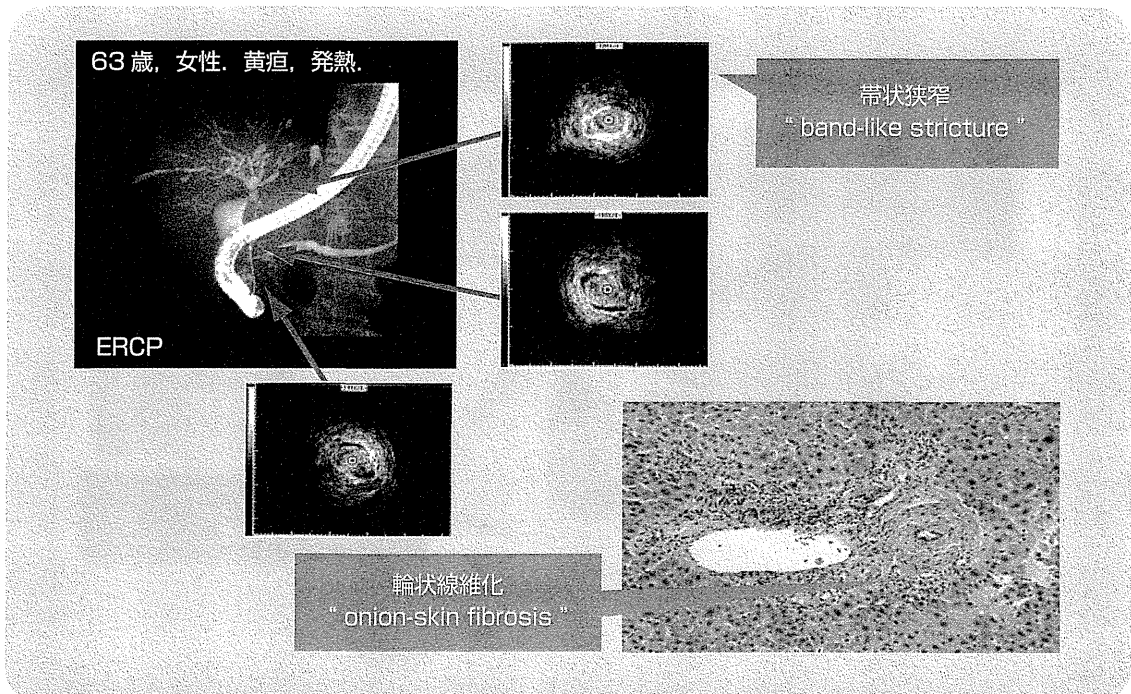


B. 急性胆管炎



原発性硬化性胆管炎 (PSC) ～胆管像と肝病理組織像～

PSC は、原因不明の肝内胆汁うっ滞を来す難治性の慢性肝疾患である。その診断基準は欧米でも改訂が続き、現在は血清 ALP 値が正常上限の2倍以上であることと特徴的な胆道画像が重要とされているが、肝生検でも胆管周囲の輪状線維化 (onion-skin lesion) を特徴としている。



硬化性胆管病変の鑑別

硬化性胆管病変を来す疾患は、① 原発性硬化性胆管炎 (PSC), ② IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) に大別される。

	PSC	IgG4-SC
病変の局在	びまん性 胆管内腔側	限局性 > びまん性 全層性
腫瘤形成 (炎症性偽腫瘍)	なし	あり
リンパ球・形質細胞浸潤	あり	あり
好酸球浸潤	あり	あり
黄色肉芽腫性炎症	あり	なし
上皮のびらん性変化	強い	弱い
胆管上皮の異型性	時にあり	なし
付属腺周囲の硬化性炎症	弱い	強い
閉塞性静脈炎	なし	あり
IgG4 陽性細胞の浸潤	なし～少数	多数, びまん性

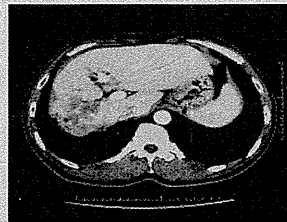
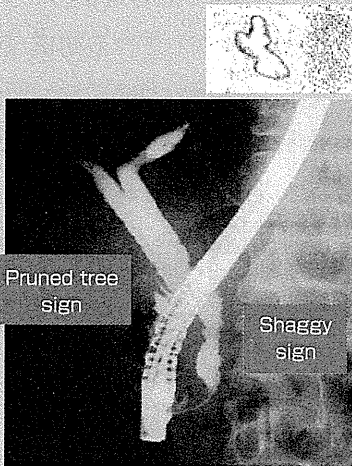
原発性硬化性胆管炎 (PSC) と胆道がんの合併

PSC は胆道がんのリスクファクターと考えられている。本邦の 2004 年の集計での 4% に合併している。筆者らが経験した PSC 経過中の肝内胆管がん合併例を供覧する。本例は現在も生存中である。

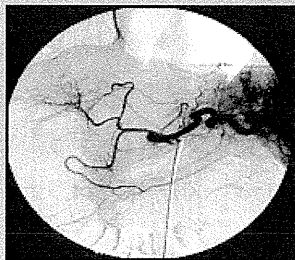
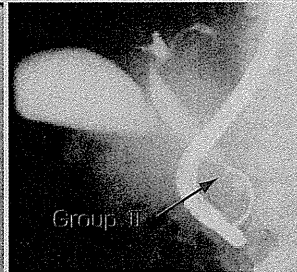
(2004 年集計から)	総数 (n=388)	IBD 合併 (n=125)	AIP 合併 (n=28)
胆道がん合併率 (%)	4	2	0

PSC : UC 合併 (1994. 7)
52 歳 男性 黄疸

PSC : UC 合併 (2001. 8)

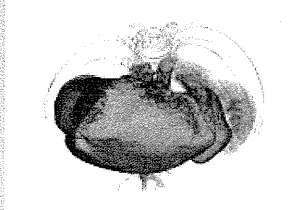


T-Bil 0.9 mg/dl
AST 65 IU/L
ALT 110 IU/L
CEA 9.9 ng/ml
CA19-9 90 U/ml
ICG-R 15.4%

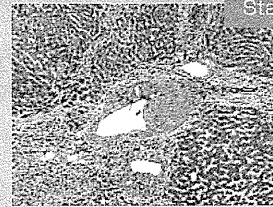
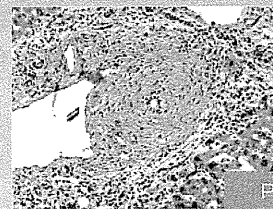
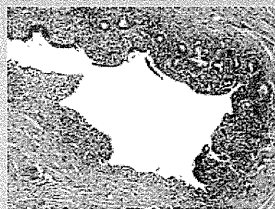


肝右葉切除
+ S1・S4 切除
+ 胆管切除
+ 胆嚢摘出術実施

Well differentiated tubular
adenocarcinoma
patBhl, INF α , lyO, vO, pn1, ss,
hinf1 a, ginfO, pancO, hmO,
dmO, emO



S2+S3 : 917cc
R+S1+S4 : 242cc (PTPE)



PSC
Stage 2

第1章 胆石症

病因・病態生理

要旨

胆石は胆嚢あるいは胆管の胆道内に生じた固形物である。胆石はその含有成分により、コレステロール石、色素石、まれな胆石に分類される。その存在部位と主たる構成成分により、胆石形成の背景にある病態生理や病因が異なる。それらの理解のためには、胆汁の生成、分泌、濃縮の生理学の知識が必要である。胆嚢結石と胆管結石に分けて、病態生理と病因を解説する。また、2009年発刊された『胆石症診療ガイドライン』の内容についても紹介する。

はじめに

胆石症は胆嚢や胆管の胆道系に結石が形成される疾患の総称で、日常臨床の現場において遭遇する頻度の多い胆道疾患である。胆石はその存在部位と構成成分により、背景病態や生成の機序が異なる。また、食生活週間などのライフスタイルの変化や環境衛生の改善が、胆石症の変遷に影響を与えてきた。本稿では、最初に胆汁の生成、分泌、濃縮の生理学について概説し、次いで、胆嚢結石と胆管結石の病因（形成因子）、結石形成の病態生理（形成機序）について解説する。

胆汁の生成、分泌と濃縮

肝臓では1日に約600～800 mlの胆汁が生成され、毛細胆管に分泌される。これが胆道系の始まりである。摂食の影響により、日中の分泌量がやや多い。

胆汁（肝胆汁と胆嚢胆汁）は水、有機物および無機イオンから成る体液である。その大部分は水より成る。肝胆汁と胆嚢胆汁の組成を表1に示す。胆汁の主たる固形成分は、胆汁酸、胆汁色素、コレステロール、リン脂質である。このように、胆汁は脂質成分の多い消化液で

● キーワード

- 胆石
- 病因
- 病態生理
- 胆汁組成
- 胆石症診療ガイドライン

表1 肝胆汁と胆嚢胆汁の組成

	肝胆汁	胆嚢胆汁
pH	8	6.5
水分 (%)	98	84
胆汁酸 (mg/ml)	2 ~ 20	15 ~ 100
リン脂質 (mg/ml)	1.4 ~ 8.1	8 ~ 50
コレステロール (mg/ml)	0.5 ~ 1.6	1 ~ 4
ビリルビン (mg/dl)	5 ~ 20	>100
Na ⁺ (mEq/L)	150	300
K ⁺ (mEq/L)	4	10
Ca ²⁺ (mEq/L)	5	25
Cl ⁻ (mEq/L)	90	15
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	45	10

あり、タンパク成分の多い唾液、胃液、膵液とは対照的である。

胆汁酸は胆汁中有機物の約50%を占める。肝細胞においてコレステロールより生合成される。胆汁中胆汁酸の成分には、肝細胞で生成される一次胆汁酸（コール酸とケノデオキシコール酸）と一次胆汁酸が腸内細菌による分解の結果生成される二次胆汁酸（デオキシコール酸とリトコール酸）がある。

胆汁色素は胆汁中有機物の約2%を占める。胆汁色素のうち重要なものはビリルビンである。ビリルビンは老廃赤血球のヘモグロビンの分解産物であり、網内系において生成される。肝細胞に取り込まれたビリルビンは、グルクロン酸抱合を受けて水溶性となり、胆汁中へ分泌される。腸管内では、腸内細菌により脱抱合され、さらに還元反応を受けてウロビリノーゲンになる。ウロビリノーゲンの一部は胆汁酸同様に再吸収され、腸肝循環を行う。

胆汁脂質として、コレステロール、リン脂質は、胆汁酸と共に分泌される。コレステロール、リン脂質の胆汁分泌状況は、肝臓における胆汁酸の生成や分泌に影響される。

胆嚢は胆汁を貯留し、胆汁を濃縮する機能を有している臓器である。胆嚢において、肝胆汁中の電解質と水の約90%が吸収される。胆嚢胆汁は肝胆汁の5~10倍に濃縮される。

ヒトでは、脂肪を含む食物が十二指腸に達すると、消化管ホルモンであるセクレチンとコレシストキニンが分泌され、胆嚢は収縮し、オッデイ（Oddi）括約筋は弛緩する。セクレチンにより胆管胆汁の分泌は増加する。それらの結果、胆汁排泄は促進する。

表2 胆石の分類

コレステロール胆石	純コレステロール石 混成石 混合石
色素胆石	黒色石 ビリルビンカルシウム石
まれな胆石	炭酸カルシウム石 脂肪酸カルシウム石 ほかの混成石 その他

(日本消化器病学会胆石症検討委員会 1986年2月)

胆石分類

胆石症はその存在部位により，胆嚢結石症，総胆管結石症，肝内結石症に分類される．また，胆石成分により，コレステロール胆石，色素胆石（ビリルビンカルシウム石と黒色石），まれな胆石に分類される．我が国における胆石分類を表2に示す．

胆石の病因（形成因子）と病態生理（形成機序）

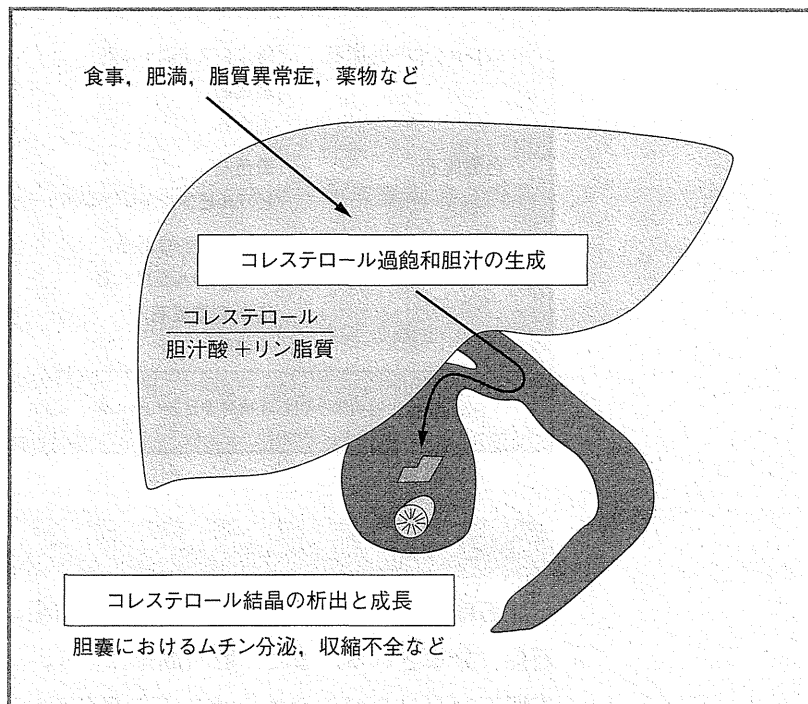
胆石は胆嚢あるいは胆管の胆道内に生じた固形物であり，胆汁成分が析出，凝結したものである．胆石の形成因子は胆石の種類で異なる．その形成機序は，胆石主要構成成分の胆汁における過剰排泄，それに伴う結晶化による析出，さらに胆道系における結晶の迅速な成長から成る．

1. 胆嚢結石

1) コレステロール胆石

近年の我が国では，食生活習慣の欧米化と人口高齢化の進展により，コレステロール胆石は増加してきた．医療経済上の観点からも，その病因の解明と予防が重要な問題となっている．コレステロール胆石の生成は多段階的，多因子的であり，その形成機序は大別して，① 肝脂質代謝の異常によるコレステロール過飽和胆汁の生成，② 胆汁中コレステロール存在様式の不安定化に伴うコレステロール結晶の析出および成長，③ 胆嚢収縮機能異常に伴う結晶の胆石への成長，の3

図1 コレステロール胆石の形成機序



条件が関与する（図1）。

胆汁脂質は、前述したように、主に胆汁酸、コレステロール、リン脂質から構成される。水に不溶のコレステロールは、胆汁酸、およびリン脂質により形成される混合ミセルの様式で胆汁中に溶存している。コレステロール過飽和胆汁は、胆汁に排泄されるコレステロールが胆汁酸に対して相対的に過剰となり、コレステロール、胆汁酸、およびリン脂質の相対的濃度比がコレステロール飽和度を上回る場合において生成される。

コレステロール過飽和胆汁からは、コレステロール結晶が析出する。この現象は健常者においても認められるが、コレステロール胆石の患者では結晶析出に要する時間が短縮しており、さらにその成長も迅速である（コレステロール結晶動態の亢進）。

コレステロール結晶は、胆嚢内で肉眼的レベルの結石に成長する。この過程では、胆嚢機能が保たれているかどうかが重要である。胆嚢機能が保持されていれば、結晶は速やかに排泄されるために、コレステロール過飽和胆汁であっても、胆石には進展しないことが多い。