

する。

IgG4関連疾患に関する調査研究は現在幅広く行われるようになっており、IgG4関連硬化性胆管炎という概念で捉えられるに至っている。その胆管像(画像)は特徴的でPSCとの鑑別が可能であるとの見解が示されている。その胆管像や病理像に言及した診断基準(案)について筆者の提案を表3に示す。また、PSCと本疾患の胆管像を図2に供覧する。Nakazawaらが提唱する胆道画像¹¹⁾による両者の鑑別診断に矛盾しないものである。胆管狭窄像はMRCPあるいはERCPにて評価する。原発性硬化性胆管炎の特徴的胆管像である“帯状狭窄”，“数珠状所見”，“憩室様突出”を呈することは少なく、個々の胆管狭窄の長軸範囲が比較的長い。中沢らは特徴と鑑別診断を以下の4型に分類している¹²⁾。

Type1 (下部胆管のみの狭窄)：膵癌による締め付けまたは下部胆管癌と鑑別

Type2 (下部胆管および肝内胆管の多発狭窄)：原発性硬化性胆管炎と鑑別

Type3 (下部胆管と肝門部胆管に狭窄)：胆管癌と鑑別

Type4 (肝門部胆管のみの狭窄)：胆管癌と鑑別

* Type2はさらに上流胆管の拡張を伴うaと拡張を伴わないbに分類される。

腹部超音波(US)，腹部CT，腹部MRI，超音波内視鏡(EUS)，管腔内超音波(IDUS)にて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め、内膜面，外膜面は平滑で内部は均一である。また、明らかな狭窄部以外の胆管壁にも広範に同様の所見を認めるのが特徴的である。

4 おわりに

以上、硬化性胆管炎を疾患概念から、①原発性硬化性胆管炎、②IgG4関連硬化性胆管

炎、③二次性硬化性胆管炎に分類して診断基準に関する私案を述べた。現在、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(坪内班)で硬化性胆管炎診断基準作成WGに関わる専門家として、坪内博仁教授(鹿児島大学)、中沼安二教授、原田憲一先生(金沢大学)、滝川一教授(帝京大学)、石橋大海先生(国立病院機構長崎医療センター)、向坂彰太郎教授(福岡大学)、露口利夫先生(千葉大学)、大原弘隆教授、中沢貴宏先生(名古屋市立大学)、岡崎和一教授(関西医科大学)を紹介して稿を終える。

文 献

- 1) 田妻 進：硬化性胆管病変をどう診るか。日消誌103：1119-1126, 2006
- 2) 田妻 進：硬化性胆管炎・診断基準WG報告書。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究，平成22年度総括・分担報告書(印刷中)
- 3) LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J et al : Current concepts. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 310 : 899-903, 1984
- 4) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 41 : 613-625, 2006
- 5) Hamano H, Kawa S, Uehara T et al : Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? Gastrointest Endosc 62 : 152-157, 2005
- 6) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J et al : Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 101 : 2070-2075, 2006
- 7) Takikawa H : Characteristics of primary sclerosing cholangitis in Japan. Hepatol Res 37 : S470-S473, 2007
- 8) Lindor KD, LaRusso NF : Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff's disease of the liver, Ninth edition, Schiff L, Schiff ER, editors. JB Lippincott, Philadelphia, 2003, pp673-684

- 9) 小迫大輔, 田妻 進: 原発性硬化性胆管炎と胆道癌～発癌メカニズムとマネジメント～. 胆と膵 31 : 193-197, 2010
- 10) 西森 功: 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 難治性膵疾患調査研究班, 平成19年度総括・分担報告書 pp122-132
- 11) Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al : Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. Pancreas 30 : 20-25, 2005
- 12) 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁, 他: 自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎の鑑別. 肝胆膵 50 : 635-644, 2005

*

*

*

自己免疫性肝疾患

田妻 進 (広島大学病院総合内科・総合診療科)

はじめに

自己免疫性肝疾患には肝細胞障害を主体とする自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) と胆管病変を主体とする原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC), 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) があり, それぞれ病態や診療指針が異なり, 今なお厚生労働省難病対策事業として研究班が組織され全国的な調査や成因・病態研究, さらに診療指針の作成に向けた活動が継続的に行われている。本稿では実地臨床の場に必要の本疾患群の概念や病態, 診断・治療ならびに予後などを難病情報センター¹⁾ならびに厚生労働省難病対策事業の研究報告^{2,3)}をもとに概説する。

1. 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)

【概念・定義・頻度】

肝細胞に対する自己免疫機構の成立により発症する肝炎で, 中年以降の女性に好発し, 血清 γ -グロブリン高値と抗核抗体 (ANA) 陽性を特徴とし



田妻 進
(たづま すずむ)

昭和 55 年 山口大学医学部卒業
昭和 58 年 米国オハイオ州クリーブランドクリニック消化器内科フェロー
平成 11 年 広島大学第一内科講師
平成 13 年 広島大学内科学第一講座助教授
平成 15 年 広島大学総合診療科教授
平成 19 年 広島大学病院長補佐

て慢性に経過するが, 副腎皮質ホルモンによる治療が著効する。ただし, その原因と発症機構は不明である。わが国の AIH 患者数は約 1 万人程度と推定されており, その男女比は 1:7 である。

通常型 I 型に対して, 抗肝腎マイクロゾーム (LKM) 抗体陽性で小児に発症することが多い II 型を分類する。II 型の発症年齢は 6~70 歳代まで分布するが, 10 歳代に好発する。男女比は 1:8 で急速に進行して肝硬変に進行しやすい。胃壁抗体陽性と, 白斑, 甲状腺疾患, 1 型糖尿病などのほかの自己免疫疾患の合併頻度が高いことも特徴である。

【臨床症状・診断手順】

初発症状としては, 全身倦怠感, 食欲不振, 発熱や関節痛などがあるが, 特異的な症状はない。

(1) 潜在性に進行して肝硬変として発見される例, (2) 慢性肝炎, 肝硬変から急性増悪として急性肝炎様に発症する例, (3) 急性肝炎として発症して劇症化・重症化する症例など発症様式もさまざまである。

診断手順として, 適切な問診・医療面接と検査所見を診断基準に照らして診断する。

1) 問診・医療面接: 症状発現と経過を明らかにする。AIH に関連する症状に加えて, 自己免疫疾患の症状, 肝炎歴, 輸血歴や飲酒歴を聴取する。健康食品や薬物服用歴と自己免疫疾患の既往は特に重要である。家族歴では肝疾患と自己免疫疾患の有無を確認するとともに家族の受診もすすめる。

2) 検査所見: (1) 血液検査として通常の肝機能検査に加えて, 血沈, CRP, γ -グロブリン・IgG, ANA, 抗平滑筋抗体 (ASMA), 抗 LKM 抗体, HLA-DR4 を測定する。(2) 診断確定のために肝

表 1 自己免疫性肝炎 診断指針 厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班 自己免疫性肝炎分科会 (1996)

概 念
<p>中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される*¹。診断にあたっては肝炎ウイルス*²、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫疾患に基づく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する*³。</p>
主要所見
<p>1. 血中自己抗体（特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など）が陽性 2. 血清γグロブリン値またはIgG値の上昇（2g/dl以上） 3. 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常 4. 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性*² 5. 組織学的には肝細胞壊死所見およびpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。ときに急性肝炎像を呈する</p> <p>註 *1：本邦ではHLA-DR4陽性症例が多い。 *2：本邦ではC型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。 *3：C型肝炎ウイルス感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏功する例もある。</p>
診 断
<p>上記の主要所見1から4より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。</p>

生検（できれば腹腔鏡検査）を行う。ANA陽性率85%以上、ASMA陽性率約25%、血沈亢進とCRP高値も高率でγグロブリン高値(>2g/dl)も60%を超える。急性肝炎として発症する症例は、初診時IgGやγグロブリンも低値でAIHスコアも低い。経過中にIgG増加やANA力価の増加を認める。

3) 診断方法：典型的なAIHの診断は容易であるが、ウイルス肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患や薬物性肝障害を除外する必要がある。肝細胞障害型の肝機能検査異常に加えて、血沈亢進、血清γグロブリンとIgG高値、自己抗体陽性、副腎皮質ホルモン治療の奏効はAIHを示唆する。厚生労働省作成の診断基準(表1)と国際診断基準(表2)とは一般医にとってAIHスクリーニングに有用である。確定診断には広範な肝細胞脱落と形質細胞浸潤などの肝生検組織所見が根拠となるが、実際には発症および経過が非典型的で診断および治療法の選択に苦慮する場合も少なくない。その際は肝臓専門医(学会ホームページ掲載)に紹介することが望ましい。

【鑑別診断】

ウイルス肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、膠原病に伴う肝機能検査異常を鑑別する。

ウイルス肝炎はウイルスマーカーで容易に鑑別できるが、HBs抗原陰性のde novo B型肝炎には注意を要する。HCV-RNA陽性でAIHの特徴をもつ症例では国際診断基準のスコアリングの点数に基づいてAIH治療の優先性を判断する。スコアが低い場合には肝炎増悪に注意しながらC型肝炎治療を行う。

一方、PBCでは95%以上に抗ミトコンドリア抗体ないしはM2抗体陽性を認める。ANA陽性のPBCと抗ミトコンドリア抗体陽性のAIHは、肝機能検査の特徴と肝生検組織所見から鑑別する。PBCとAIHが同時ないしは異時に併存する症例(mixed typeあるいはoverlap)が存在することに注意する。

急性肝炎ないしは急性増悪例では、急性ウイルス肝炎、薬物性肝障害などを鑑別する。プロトロンビン時間の低下がみられる症例では、自己抗体の検査と肝生検を早期に行い鑑別診断し、早期に治療を開始する。

表 2 自己免疫性肝炎の診断基準 (scoring system)
International autoimmune hepatitis group, 1999

評価項目	点数	評価項目	点数
女性	+2	平均アルコール摂取量	
ALP : AST/ALT 比		<25 g/日	+2
<1.5	+2	>60 g/日	-2
1.5~3.0	0	肝組織像	
>3.0	-2	interface hepatitis	+3
血清グロブリンまたは IgG 値正常上限との比		リンパ球や形質細胞浸潤	+1
>2.0	+3	肝細胞のロゼット形成	+1
1.5~2.0	+2	上記のいずれの所見も認めない	-5
1.0~1.5	+1	胆管病変	-3
<1.0	0	他の病変	-3
ANA, SMA または LKM-1 抗体		他の自己免疫疾患	+2
>1 : 80	+3	付加項目	
1 : 80	+2	他の認識された自己抗体陽性	+2
1 : 40	+1	HLA DR3HDL DR4 陽性	+2
AMA 陽性	-4	治療反応性	
肝炎ウイルスマーカー		寛解	+2
陽性	-3	再燃	+3
陰性	+3	総合点数による評価	
薬物投与歴		治療前 AIH 確診例 (definite)	>15
陽性	-4	AIH 疑診例 (probable)	10~15
陰性	+1	治療後 AIH 確診例 (definite)	>17
		AIH 疑診例 (probable)	12~17

【治療と予後】

1) 治療方針：生命予後の延長と QOL の改善を目的とする。初期治療は原則として入院で行う。副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬による長期間治療となるため、副腎皮質ホルモンの急激な減量や維持療法の中断は AIH の再燃を誘発すること、再燃した場合には治療抵抗性となる可能性もあることに注意する (表 3)。

2) 薬物療法

(1) 副腎皮質ホルモン

第一選択薬は副腎皮質ホルモンである。適切な継続治療により、肝組織所見と生存率が改善する。初期用量としては、プレドニゾロン 30~40 mg/日を経口投与するが、重症例 (プロトロビン時間 40%以下) ないしは、重症化が疑われる症例 (プロトロビン時間 60%以下、総ビリルビン値 3 mg/

dl 以上) では、メチルプレドニゾロンによるパルス療法か高用量プレドニゾロン (60~80 mg/日) で治療を開始する。初期用量を 2~3 週間投与して、その後、AST, ALT 値の改善を指標として週 5 mg を目安に減量する。維持量はプレドニゾロン 5~15 mg/日、ないしはプレドニゾロン 5~10 mg/日にウルソ 600 mg を併用する。軽症例では UDCA 600 mg のみで治療することもあるが、例外的である。副腎皮質ホルモンの減量時に UDCA 600 mg/日を併用する。UDCA 600 mg はプレドニゾロン 5 mg に相当すると経験的に考えられている。副腎皮質ホルモン投与は長期となるため、感染症、消化性潰瘍、糖代謝異常、骨粗鬆症、精神的変調などの合併症に注意する。副腎皮質ホルモンの患者による自己中断は撤退症候群を引き起こすため、投与前から十分な対策を講じておく。

表 3 自己免疫性肝炎 治療指針
 ～厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班自己免疫性肝炎分科会（1996）～

1. 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法（プレドニゾロンなど）を行う。
2. プレドニゾロン初期投与量は充分量（30 mg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。
3. C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては
 - a. 国際診断基準（Scoring system）でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい。
 - b. 国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロンも考慮される。しかし、その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する。投与開始後血中ウイルス量、肝機能の評価し、明らかな改善がみられない場合には、すみやかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する。

(2) 免疫抑制剤

副腎皮質ホルモン使用不能例あるいは不応例には、アザチオプリン（イムラン）、6-メルカプトプリン、シクロスポリンなどの免疫抑制薬を重篤な副作用に注意しながら使用する。副腎皮質ホルモンによる初期治療を2～3週間行いAST、ALT値が改善しない場合には、副腎皮質ホルモン難治例としてイムラン1 mg/kg/日の併用を行う。それでもなおAST、ALTが基準値内とならない場合には、診断を再検討して、脂肪肝ないしは非アルコール性脂肪肝炎（NASH）などの別の原因を考える必要がある。

3) 肝移植

肝硬変進行に伴う肝予備能低下や肝不全症状が強い症例、劇症化ないしは重症化したAIHでは肝移植を検討する。副腎皮質ホルモンが2週間を超えると、移植後の感染症が危惧されるので、遅くとも副腎皮質ホルモン治療後4週間以内には移植を行う。他の遺伝的肝疾患と比較して急性拒絶反応の合併率は高く、de novo AIHを肝移植後の遅い時期に2%程度認める。

4) 予後

肝硬変進行例に対する合併症を含めた治療が予後に影響する。食道・胃静脈瘤の内視鏡下硬化術や結紮術、肝不全に伴う分岐鎖アミノ酸（BTR）低下には特殊アミノ酸製剤の投与と夜間の分割食（late evening snack, LES）、腹水・浮腫には利尿薬と栄養療法により治療を行う。まれにAIHに肝細胞癌を合併することから定期的なスクリーニ

ング検査が肝要である。

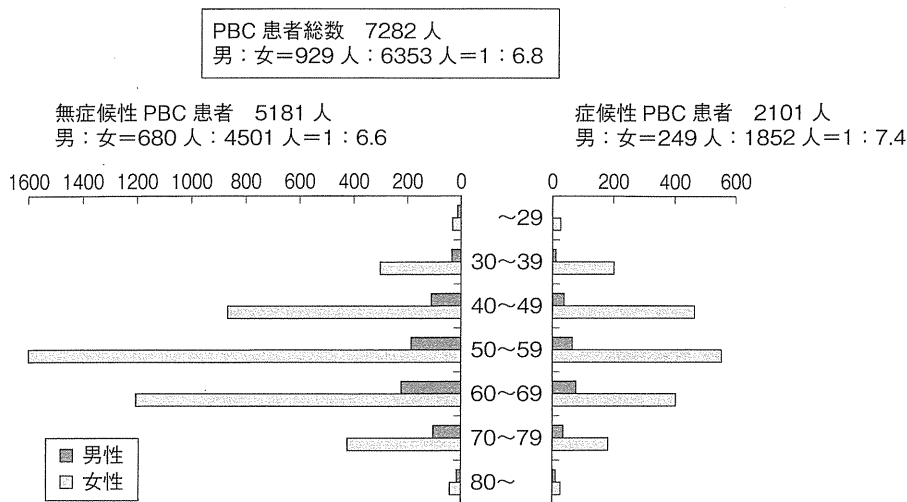
わが国のAIHの多くは副腎皮質ホルモンが奏効し、比較的予後がよい。寛解が得られた症例の10年生存率は90%以上である。一方、死因の多くは肝不全である。AIHの予後規定因子はICG、血小板数とALTであり、肝硬変に進展した症例の予後は不良である。非代謝性肝硬変に進展させないためにはALTが基準値内であること、副腎皮質ホルモンの治療の継続が重要である。劇症肝炎、重症肝炎へ移行したAIHは予後が悪い。

2. 原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, PBC）

【概念・定義・頻度】

中年女性に好発する慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis, CNSDC）を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死や小葉間胆管の破壊・消滅により慢性胆汁うっ滞が進行する結果、肝実質細胞の破壊と線維化を経て突極的に肝硬変から肝不全に至る。門脈圧亢進に伴う症状と血清学的に抗ミトコンドリア抗体（AMA）が高頻度に出現することを臨床的特徴としており、病因・病態に自己免疫機序の関与が考えられている。

男女比は1:7～9と中年以後の女性に多く、2006年度のわが国における難病申請による医療費公費負担・症候性PBC患者数は約1万4000人であり、無症候性PBCを含む推定患者総数は約5



(厚生省「難治性の肝・胆道疾患」第 14 回全国調査報告 2010)

図 1 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の年齢構成および性別

万人とされる。2010 年の厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患」第 14 回全国調査報告に基づく症候性・無症候性の年齢分布でも従来と大きな変動は認めない (図 1)。

【臨床症状・診断手順】

PBC には、皮膚掻痒感、黄疸、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する症候性 PBC と、それらを欠く無症候性 PBC に分類される。無症候性の多くは数年以上にわたって無症状に経過するが、門脈圧亢進症状や黄疸・肝不全が急速に進行する。したがって、臨床症状は、(1) 胆汁うっ滞に基づく症状、(2) 肝障害・肝硬変・合併症に伴う症状、(3) 他の合併自己免疫疾患に伴う症状、に分けられる。

初期は無症状、胆汁うっ滞を呈する中期・後期に皮膚掻痒感が出現する。進行とともに黄疸や肝硬変に伴う胃食道静脈瘤、腹水などの身体所見が現れる。一方、無症候性 PBC では合併する他の自己免疫性疾患の病態や症状が認められることが多く、掻痒感に伴う掻き傷や高脂血症に伴う目瞼黄色腫、肝臓腫大などを認める。

特殊な病態として、(1) 早期 PBC (血液生化学検査は正常ながら AMA 陽性と肝組織変化を呈する)、(2) 自己免疫性胆管炎 (臨床的には PBC

像を呈するものの AMA 陰性、ANA 高力価を)、(3) PBC-AIH オーバーラップ症候群 (PBC と AIH の両方の病像と検査所見を呈し、病理学的に PBC 組織所見に加えて活動性肝炎像を示す) が報告されており、念頭におく必要がある。

診断手順としては、厚生労働省「難治性の肝疾患」調査研究班 (1996 年) による診断基準 (表 4) が用いられている。

1) 胆道系酵素 (ALP, γ GTP) 優位の肝機能検査値異常。

2) 原則としてウイルスマーカーが陰性、かつ原因となるような薬剤服用歴なし。

3) 画像診断にて閉塞性黄疸など他疾患を除外。

4) 血清中 AMA (蛍光抗体法, ELISA 法) 陽性。

以上の所見が認められれば PBC と診断できる。さらに、(1) 肝組織像にて CNSDC および肉芽腫など特徴的所見を認める場合、(2) 組織学的には CNSDC を認めないが PBC に矛盾しない (compatible) 組織像と AMA 陽性を認める場合、(3) 組織学的検索の機会はないが AMA 陽性で、臨床像・臨床経過から PBC と考えられる場合も PBC と診断される。

なお、組織学的分類には Scheuer 分類が広く用いられており、4 期に分けられている。

表 4 原発性胆汁性肝硬変・診断基準
(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 (1996))

<p>1) 胆道系酵素 (ALP, γ-GTP) 優位の肝機能異常を呈する慢性の胆汁うっ滞性疾患である。</p> <p>2) 原則としてウイルスマーカーが陰性、かつ原因となるような薬剤の服用もない。</p> <p>3) 画像等により閉塞性黄疸など他の疾患が除外されている。</p> <p>4) 血清中に AMA (蛍光抗体法, ELISA 法) が陽性である。</p> <p>以上の所見がそろえばほぼ PBC と診断できるが、</p> <p>1) 肝組織において CNSDC および肉芽腫など特徴的所見が認められれば、診断は確実である。しかし、</p> <p>2) 組織学的には CNSDC の所見を認めないが PBC に矛盾しない (compatible) 組織像を示すもので AMA が陽性のもの、</p> <p>あるいは、</p> <p>3) 組織学的検索の機会はないが AMA が陽性で、しかも臨床像および経過から PBC と考えられるものも、</p> <p>PBC と診断される。</p>

I 期：多彩な胆管病変 (florid bile duct lesions)

II 期：細胆管増生 (ductular proliferation)

III 期：癍痕 (線維性隔壁と架橋形成) [scarring (septal fibrosis and bridging)]

IV 期：肝硬変 (cirrhosis)

【鑑別診断】

肝組織像における CNSDC に類似した胆管障害像は、原発性硬化性胆管炎 (肝内型)、慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞、成人性肝内胆管減少症、移植片対宿主病 (GVHD)、肝移植拒絶反応、サルコイドーシス、自己免疫性肝炎でも認められるが、原則として胆管破壊性変化ではない。

【治療と予後】

1) 治療方針

根治的治療法は確立されていないため対症的治療にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫機序と胆汁うっ滞に基づく症状や合併症に対して治療する。肝硬変に至るとその合併症に対する治療を行う。

2) 薬物療法

UDCA が第 1 選択薬とされており初期から投与される。脂質異常症治療薬ベザフィブラートも有効とされているが、両者の作用機序は異なる。自己免疫性胆管炎の初期や PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い際には副腎皮質ホルモンを併用する。経過観察は毎月の肝機能検

査を指標としつつ、3~4ヵ月に一度の血清免疫学的検査にて推移を観察する。搔痒症状や合併症(骨粗鬆症、胃食道静脈瘤)に対する治療と予防も行いながら、肝癌併発にも留意する。末期では内科的治療の限界となり肝移植の適応となる。

また血清総胆汁酸高値を呈する搔痒感に対しては陰イオン交換樹脂製剤が有効である。

3) 肝移植

肝硬変が進展した場合は肝移植が唯一の治療法である。5年生存率は80%以上と良好である。

4) 予後

無症候性 PBC は経過中に 5 年間で 25% が症候性 PBC に移行する。黄疸期まで進行すると予後不良となり、血清総ビリルビン > 5 mg/dl 以上の 5 年生存率は 35% である。症候性 PBC の死因は肝不全、食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占める。



3. 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)

【概念・定義・頻度】

原発性硬化性胆管炎 (PSC) は原因不明の進行する慢性肝内胆汁うっ滞である。病理組織学的には胆管周囲の炎症細胞浸潤と線維化を特徴としており、胆管の線維性狭窄に基づく慢性胆汁うっ滞を介して肝硬変へと進展する。潰瘍性大腸炎 (UC)

に代表される炎症性腸疾患（IBD）を合併することが多く、7～20%程度に胆管癌を合併する。

PSCは傷害される胆管により分類される。1)胆管造影では確認できない細い肝内胆管に病変を有する small duct type (15%)、2)肝内外の太い胆管に病変が認められる large duct type (10%)、および、3) その両者ともに傷害される global duct type (75%)である。large duct typeには自己免疫膵炎の胆管病変やIgG4関連胆管炎などClassicalなPSCとは異なる疾患が含まれている可能性もあるため、その診断には注意を要する。

欧米ではPSC患者の70%以上にIBD合併が報告されている。一方、IBD患者におけるPSCの合併率は2.4～4%程度と報告されており、UC患者数から推定されるPSC有病率は欧米で10万人あたり8～14程度、わが国では10万人あたり1.3とされているが、一般的には欧米に多く、アジアには少ないとされている。PSCは小児から高齢者まで患者が存在するが、好発年齢は40歳前後であり、男女比は2:1と男性に多い。

【臨床症状・診断手順】

PSC特有の症状はなく、全身倦怠感や胆汁うっ滞に伴う搔痒感などが主症状となる。閉塞性黄疸や胆道感染合併に伴う腹痛、発熱なども認められるが、健診や医療機関受診の際に血液検査や画像診断によって偶発的に診断されるケースが多い。

1) 問診・医療面接

欧米に比べてわが国での合併率は低率ではあるが、PSCにIBDが高率に合併することから下痢や腹痛などの症状について聴取する必要がある。

2) 診断基準

従来は1984年にMayo clinicのグループから提案された肝組織像に基づく診断基準が汎用されてきたが、2003年にLindorらによって改訂された診断基準(表5)⁴⁾では胆管造影所見を重視して組織学的所見は要求されていない。ただ、前述のsmall duct typeの診断には肝生検が有用である。一般医家にとっては腹部超音波にて胆管壁肥厚を拾い上げてMRCP、MDCTなどの低侵襲画像検査にて特徴的な狭窄像精査への道筋を整えること

表5 原発性硬化性胆管炎・診断基準
(2003年、文献4を一部改変)

1. 胆道造影による典型的な胆管の異常所見
2. 臨床像、血液生化学所見がPSCに矛盾しない IBDの既往、胆汁うっ滞による症状 ALPの3倍以上の増加が6ヵ月以上持続
3. 除外項目 AIDSに伴う胆道病変 胆道の腫瘍性病変（PSCの診断が先行する場合は除く） 胆道の手術、外傷 胆道結石 胆道の先天性異常 腐食性硬化性胆管炎 虚血に伴う狭窄性変化 floxuridine (5-FU)の動脈内投与に伴う胆道狭窄

が肝要である(図2)⁵⁾。

【鑑別診断】

PSCは肝病変としてはAIH、PBCを鑑別する必要がある。一方、胆道病変としては胆道癌、IgG4関連疾患(自己免疫性膵炎における胆管病変、IgG4関連硬化性胆管炎)を鑑別する必要があるが、いずれも内視鏡診断を活用する画像診断が主体である。最近の研究結果から、胆管画像の特徴によりある程度は鑑別可能であるが決して容易ではない。

【治療と予後】

PSCに対する治療方針は確定的ではないが、関連学会および厚生労働省難病対策事業での研究成果を基に整理する。

1) 薬物治療

(1) UDCA

有効な薬物治療法が確立しているとはいえないが、UDCAが第一選択として頻用されている。初期段階のPSCでは肝機能検査値の改善をもたらす場合が少なくないが、予後の改善には寄与しないと考えられている。UDCA高用量療法(体重kg当たり20～30mg)の有効性も報告されているが確定的ではない。

(2) その他

UDCAにより十分な効果が得られない場合、

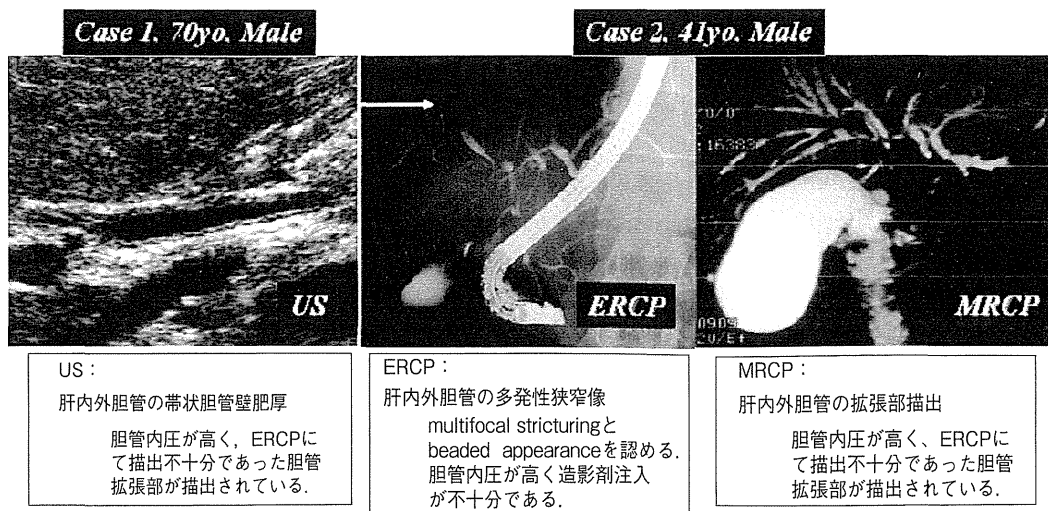


図 2 PSC の胆管像 (文献 5 より引用)

ベザフィブラートの投与が試みられる。単独でも有効な場合もあるが、UDCA との併用療法が推奨される。自己抗体陽性を示す場合などで副腎皮質ホルモンの併用による改善が報告されており、骨粗鬆症や感染リスクに留意しながらの UDCA 併用療法、あるいは一時的な使用は有効性を期待できる可能性がある。ただし、ステロイドの使用時には胆道感染の除外を行う必要がある。

胆汁うっ滞による搔痒感に対しては、血清総胆汁酸高値を呈する場合には陰イオン交換樹脂製剤を投与する。脂溶性ビタミン不足については、当該ビタミンを内服薬で補う必要がある。

2) 内視鏡的治療または観血的治療

(1) 胆道ドレナージ

胆管の閉塞により黄疸が進行する場合にはドレナージやステント留置が有効な場合がある。内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) や内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) の実施、あるいはステント留置の併用による閉塞性黄疸の解除が考えられるが、逆行性胆道感染機会の増加を招来するため推奨しない意見もある。経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) は PSC の肝内胆管は拡張を呈さない場合が多く、胆管穿刺は容易ではない。

(2) 外科治療

狭窄部切除と上流胆管—空腸吻合も選択肢として考えられるが、胆管との吻合が可能であることが条件となる。PSC では胆道癌や胆石の合併も認められ、適切な外科治療を選択する必要がある。

3) 予 後

PSC の診断から死亡または肝移植までの期間は 8~17 年とされている。病状経過は多彩だが肝不全への進行を止める方法は現在のところ存在しない。予後予測モデルが提唱されており予後判定が行われる。New Mayo モデルで計算された risk score が 0 の場合は低リスク、 $0 < R < 2.0$ の場合は中リスク、2.0 以上の場合は高リスクとして分類される。New Mayo モデルでは各リスクにおける生存予測が示されており、予後の判定は risk score から行うことが可能である。高リスク群は肝移植を検討する必要があり、risk score > 44 では胆道癌合併が増加するとされる。胆道癌合併例では移植後の成績が不良であるため、肝移植が必要と考えられる症例では risk score が高値化する前に移植に踏み切る必要がある。PSC は脳死肝移植の適応疾患に含まれ、Child B で移植を検討、Child C で移植適応となる。胆道癌非合併例では移植成績は比較的良好だが、移植後 PSC 再発率

は12~37%とされている。

〇 ま と め

自己免疫性肝疾患について難病情報センターや厚生労働省難病対策事業から発信される最新情報を踏まえて概説した。確かな診断と適切な治療により生命予後を良好に維持できることを認識して、プライマリケアの現場で本疾患に向き合いたいものである。

文 献

- 1) 難病情報センターホームページ
http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/029_i.htm
- 2) 厚生労働省「難治性の肝疾患」調査研究班報告書(2004年)
- 3) 厚生労働省「難治性の肝疾患」調査研究班報告書(2006年)
- 4) Lindor KD, LaRusso NF: Primary sclerosing cholangitis. Disease of the liver, (Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC), 9th ed., 673-684, JB Lippincot Company, Philadelphia, 2003
- 5) 田妻 進: 硬化性胆管病変をどう診るか. 日消誌, 103: 1119-1126, 2006

セルフアセスメントテスト

【第1問】 以下について、誤っているものを一つ選びなさい。

- a. AIHは肝細胞障害が主体である。
- b. PBCは胆管障害が主体である。
- c. PSCはIBDを合併する頻度が高い。
- d. PBCとPSCがオーバーラップする頻度が高い。
- e. PSCに胆管癌が合併する。

【第2問】 以下について、誤っているものを一つ選びなさい。

- a. AIHの第一選択薬はステロイドである。
- b. PBCの第一選択薬はUDCAである。
- c. PSCの第一選択薬はニューキノロンである。
- d. AIHは劇症化する。
- e. PSCの肝移植後にPSCが再発する。

この総説は“日臨内認定医及び専門医制度単位取得企画”です。設問の解答を会誌の前方に綴じ込まれている履修単位取得用郵便振込用紙のオモテ面に記入し、ご提出ください。正解の場合は履修単位を取得できます。詳細につきましては郵便振込用紙のページをご覧ください。なお、正解は次号の編集後記の頁に掲載されます。

Original Article

Clinical efficacy of i.v. doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: A multicenter trial

Susumu Tazuma,¹ Yoshinori Igarashi,² Kazuo Inui,³ Hirotaka Ohara,⁴ Toshio Tsuyuguchi,⁵ Shomei Ryozaawa⁶ and the BTI Therapy Research Group

¹Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Graduate School of Medical Science, Programs of Applied Medicine, Clinical Pharmacotherapy, Hiroshima, ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, ³Department of Internal Medicine, Second Teaching Hospital, Fujita Health University School of Medicine and ⁴Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, ⁵Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, and ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan

Aim: We conducted a multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of i.v. doripenem (DRPM), a new class of carbapenem, in patients with moderate to severe biliary tract infection based on severity assessment using the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis (1st Edition).

Methods: One hundred and nineteen patients with moderate to severe acute cholangitis and/or cholecystitis were subjected to this study. After the initial collection of bile, patients were administrated DRPM 0.5 g three times daily by i.v. drip infusion.

Results: The characteristics of the 119 patients were well balanced, including 60 with cholangitis, 44 with cholecystitis and 15 with cholangitis complicated by cholecystitis; there were 88.2% (105/119) moderate cases and 11.8% (14/119) severe. Based upon the assumption of the use of bile

drainage, the rate of response to DRPM was 92.4% (110/119) in the group of all patients. The clinical response rates were 95.0% (57/60) for cholangitis, 93.2% (41/44) for cholecystitis and 80% (12/15) for cholangitis complicated by cholecystitis. Also, the clinical response rate was 80% (8/10) in 10 patients without drainage. In contrast, bacteriological efficacy was assessed in 50 patients, and the response rates were 87.0% (20/23) in patients with cholangitis, 100% (20/20) in patients with cholecystitis and 85.7% (6/7) in patients with cholangitis complicated by cholecystitis. Adverse events were found in six patients (5.0%), but were not serious and disappeared after treatment.

Conclusion: These findings suggest that DPRM is useful as a new option for moderate to severe biliary tract infection.

Key words: bile, cholangitis, cholecystitis

INTRODUCTION

ALTHOUGH BILIARY TRACT infection is prevalent and not uncommonly becomes severe, few randomized controlled trials (RCT) of it have been

performed and no guidelines existed for the treatment of biliary tract infection in Western countries or Japan before 2005. In Japan, the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis (1st Edition)¹ were developed in 2005 for the first time in the world, and the Tokyo Guidelines were presented to the international community in 2005.² However, the evidence remains insufficient for establishment of criteria for antimicrobial selection. While third- and fourth-generation cepheems and carbapenems are widely used in empirical antimicrobial therapy of biliary tract infection,³ an increasing number of hospital-acquired infections caused by extended spectrum β -lactamase

Correspondence: Professor Susumu Tazuma, Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Graduate School of Medical Science, Programs of Applied Medicine, Clinical Pharmacotherapy, 1-2-3 Kusumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. Email: stazuma@hiroshima-u.ac.jp
Received 24 November 2010; revision 6 January 2011; accepted 10 January 2011.

(ESBL)-producing Gram-negative bacilli that exhibit resistance to cepheims and by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* have been reported.⁴ Our biliary tract infection study group also conducted and reported two clinical trials,^{5,6} but found no study that investigated the efficacy of antimicrobials in relation to disease severity. In 2005, doripenem (DRPM), a new carbapenem for i.v. infusion with strong antimicrobial activity against *P. aeruginosa* and fewer effects on the central nervous system (and less concern regarding the occurrence of convulsions), was launched in Japan. This drug is highly effective against not only aerobic Gram-negative and Gram-positive bacteria but also anaerobic bacteria.⁷ In addition, it suppressed the growth of antimicrobial-resistant *P. aeruginosa*.^{8,9} However, the usefulness of DRPM against biliary tract infection has not been studied well. Because mild cases can improve without antimicrobial treatment, we conducted a multicenter clinical trial to determine the efficacy and safety of DRPM for moderate to severe biliary tract infection.

METHODS

Subjects

THIS TRIAL INCLUDED patients with acute cholangitis and cholecystitis aged 16 years or older and hospitalized at medical institutions participating in this trial between October 2007 and March 2009 (see Appendix I).

Patients meeting any of the following criteria were excluded: those with a history of shock or hypersensitivity to this drug; serious underlying disease or complications which might interfere with efficacy assessment; with a history of convulsive disorder such as epilepsy or with central nervous system disease associated with convulsions at the start of the trial; drug-induced allergy or a history of serious adverse effects probably due to β -lactams such as carbapenems, cepheims and penicillin; women who were or may have been pregnant, or were lactating; those suspected of having methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and others resistant to the test drug; obvious postoperative failure of sutures; and those who had not responded to other carbapenems.

Also, those previously enrolled in this trial, requiring treatment with drugs not approved for concomitant use in the protocol and those assessed as inappropriate by a study physician were excluded.

Further, patients with severe cardiac dysfunction or renal impairment, requiring hemodialysis were admin-

istrated DRPM up to 0.25 g twice daily when serum creatinine (Cr) was 2.0 or above.

Informed consent

This trial was conducted based on the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki.

Informed consent was obtained from patients, and they were confirmed for eligibility based on the disease being tested and the inclusion criteria. It was also confirmed that they met none of the exclusion criteria. Informed consent were obtained from patients (or legally authorized representatives) after full explanation of the objectives and content of this clinical trial using an informed consent form according to the procedure for human rights of patients.

Method of administration

The Japanese guidelines recommend prompt biliary drainage for moderate cholecystitis and cholangitis, and emergency biliary drainage for severe biliary tract infection. Therefore, this protocol made it a principle to perform biliary drainage at the same time as the start of trial therapy in accordance with the Japanese guidelines.

After the initial collection of bile, DRPM 0.5 g three times daily was administered by i.v. drip infusion for 30–60 min. According to package inserts, the appropriate dose reduction of DRPM for patients with decreased renal function was performed. As usual, it was done up to 7 days of administration, and the continuation was permitted, when necessary.

Concomitant drugs

Concomitant use of sodium valproate formulations (Depakene; Kyoma, Tokyo, Japan and Selenica; Kowa, Nagoya, Japan) was prohibited.

Regarding other concomitant drugs, switching to or addition of other antimicrobials, antifungal agents or human immunoglobulin formulations was prohibited for 3 days from initiation of administration of DRPM.

Items and times of observation

Patient characteristics

Patients' initials, age, sex, body height, bodyweight, name and severity of infection diagnosed, underlying disease, complications, previously administered antimicrobials, concomitant use of antimicrobials, whether surgical drainage was performed or not and its type and so on were investigated.

Clinical signs and symptoms

Body temperature, heart rate and respiratory rate were observed before, during and after administration of the test drug.

Laboratory tests

Blood biochemical tests (total protein, amylase, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, total bilirubin, blood urea nitrogen [BUN], Cr, Na, K, Cl, fetal bovine serum, total cholesterol, C-reactive protein [CRP]) were observed before, during and after administration of the test drug.

Bacteriological examination

For bacteriological examination, the sampling of the bile was taken before and at the end of the administration, and stored in Kenki-Porter II containers (Clinical Supply, Tokyo, Japan). After that drug susceptibility testing was performed.

Adverse events

When accompanying signs or clinical significant abnormal changes were observed, causal relationships with the test drug were assessed by the following criteria: (i) definite; (ii) probable; (iii) possible; or (iv) unrelated.

When those events were assessed as (i), (ii) or (iii) they were considered as adverse reactions. Severity of the signs was assessed by the following 3-point scale: (i) non-serious, (ii) light-serious; or (iii) serious.

The assessment was done according to clinical symptoms and laboratory data in association with imaging by the authors themselves and clinical investigators participating in this study listed in Appendix I.

Assessment

Severity at the start of the trial

Based on the severity assessment criteria of the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis (1st Edition),¹ the patients were classified into moderate or severe categories (Tables 1,2).

Clinical efficacy

Based on clinical signs and laboratory test findings, the assessment was performed using the following criteria: (i) good (patients whose clinical findings improved within 7 days from the initiation of the administration); (ii) fair (patients whose clinical findings improved partially during the administration, and improved after its

Table 1 Severity criteria for acute cholangitis

Severe acute cholangitis
Acute cholangitis involving any of the following signs is deemed "severe"
(1) Shock
(2) Bacteremia
(3) Disturbance of consciousness
(4) Acute renal failure
Moderate acute cholangitis
Acute cholangitis involving any of the following signs is deemed "moderate"
(1) Jaundice (bilirubin >2.0 mg/dL)
(2) Hypoalbuminemia (albumin <3.0 mg/dL)
(3) Renal impairment (creatinine >1.5 mg/dL, blood urea nitrogen >20 mg/dL)
(4) Thrombocytopenia
(5) High fever of $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Based on the severity assessment criteria of the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis (1st Edition).¹

completion); or (iii) poor (patients whose clinical findings not improve during the administration, those who findings remained unchanged or worse, or those who exhibited no trend toward improvement and were switched to other medication, including other antimicrobials).

Table 2 Severity criteria for acute cholecystitis

Severe acute cholecystitis
Acute cholecystitis involving any of the following signs is deemed "severe"
(1) Jaundice
(2) Serious local complication: biliary peritonitis, pericholecystic abscess, liver abscess
(3) Torsion of the gallbladder, emphysematous cholecystitis, gangrenous cholecystitis, suppurative cholecystitis
Moderate acute cholecystitis
Acute cholecystitis is involving any of the following signs is deemed "moderate"
(1) Strong inflammatory response (white blood cell >14 000/mm ³ or C-reactive protein >10 mg/dL)
(2) Pericholecystic fluid accumulation
(3) Pronounced inflammatory changes: irregular contour of the gallbladder wall, marked thickening of the gallbladder wall

Based on the severity assessment criteria of the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis (1st Edition).¹

Bacteriological efficacy

Assessment was performed using the following criteria after or at the end of trial treatment to determine whether the presumed causative bacteria had been eradicated. The grades included: (i) eradication (cases in which the causative bacteria [including those presumed to be causative] were clearly eradicated from properly sampled and cultured specimens after administration of the test drug or in which signs and symptoms had markedly improved and sampling was not possible at the end of the trial); (ii) decrease in bacteria or partial eradication (cases in which the causative bacteria [including those presumed to be causative] were clearly reduced on quantitative culture or in which one or more but not all of multiple causative bacteria observed were eradicated); (iii) replacement (cases in which the causative bacteria were eradicated, but different strains were detected within the same site after initiation of trial treatment with clear signs and symptoms and signs of infection); (iv) persistence, for which the test drug was considered effective (cases in which the causative bacteria [including those presumed to be causative] were confirmed from the infection site after the trial treatment irrespective of the presence or absence of inflammation); and (v) unknown, for which the test drug was considered ineffective (cases in which the causative bacteria were unknown or in which changes in the causative bacteria were unclear).

Statistical analysis

The response rate of patients with cholangitis complicated by cholecystitis was evaluated by comparison with those of patients with cholangitis or cholecystitis alone by Fisher's exact probability test. To determine whether response rate by severity varied between patients with cholangitis and cholecystitis, the differences between these group's response rates were compared by severity using Fisher's exact probability test. In addition, whether the relationships between severity and response rate differed among disease groups was examined using the Breslow–Day test. Whether bacteriological efficacy differed among the three disease groups was examined using Fisher's exact probability test.

RESULTS

Registered patients

THE TOTAL NUMBER of patients enrolled was 119. The number of patients analyzed for clinical efficacy of the test drug was 119. We had no incomplete patients

Table 3 Number of patients and their severity by the type of infection

Infection	n	Severity	
		Moderate	Severe
Cholangitis	60	53	7
Cholecystitis	44	39	5
Cholangitis plus cholecystitis	15	13	2
Total	119	105 (88.2%)	14 (11.8%)

on the enrollment in this study, and intention-to-treat analysis was performed on all of them as follows. Table 3 shows the numbers of patients and their severity by type of infection. There were 60 patients with cholangitis, 44 with cholecystitis and 15 with cholangitis complicated by cholecystitis. The numbers of moderate patients and severe patients for all diseases were 105 and 14, respectively (Table 3).

Patient characteristics

The patient population consisted of 79 men and 40 women aged 72.1 ± 12.2 years (mean \pm standard deviation, $n = 119$). Body mass index was 22.5 ± 3.6 kg/m² ($n = 107$). In addition to microbial therapy, drainage was performed in 109 patients, while it was impossible or not performed in 10 patients (Table 4).

For the most part, endoscopic biliary tract drainage was used in patients with cholangitis and percutaneous transhepatic drainage in those with cholecystitis (Table 4). Sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) was most commonly used before the trial ($n = 40$), followed by flomoxef (FMOX) ($n = 5$). Sixty-six patients were not receiving any antimicrobial therapy (Table 5). The most frequent duration of administration was 8 days, with a mean of 7.7 days (Fig. 1).

Clinical efficacy

Table 6 shows clinical efficacy by type of infection. All cases were assessable. The response rates (response rated

Table 4 Details of drainage by the type of infection

Drainage	Cholangitis (n = 60)	Cholecystitis (n = 44)	Cholangitis plus cholecystitis (n = 15)
Endoscopic	51	0	8
Transhepatic	4	40	6
No drainage	5	4	1

Table 5 Preceding administration of antimicrobials

Antimicrobials	n
SBT/CPZ	40
FMOX	5
CTRX	4
PIPC	1
LVFX	1
CTM	1
CAZ	1
None	66
Total	119

CAZ, ceftazidime; CTM, cefotiam; CPZ, cefoperazone; CTRX, ceftriaxone; FMOX, flomoxef; LVFX, levofloxacin; PIPC, piperacillin; SBT, sulbactam.

good) of patients with cholangitis and patients with cholecystitis were 95.0% and 93.2%, respectively. However, patients with cholangitis complicated by cholecystitis exhibited a relatively low rate of 80%, though it did not differ significantly from those in the other groups. The response rate of all patients was 92.4%. Table 7 shows clinical efficacy in treating each infection by severity. The response rates for moderate cholangitis, cholecystitis and cholangitis complicated by cholecystitis were 96.2%, 100% and 76.9%, respectively. The response rates for severe patients were 85.7%, 40.0% and 100%, respectively; that in patients with

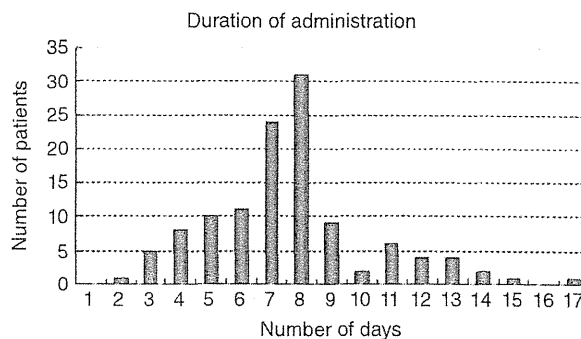


Figure 1 Duration of administration. The most frequent duration of administration was 8 days, with a mean of 7.7 days.

severe cholecystitis was significantly lower than that in moderate patients ($P < 0.0001$). In 10 patients without drainage, including cholangitis ($n = 5$), cholecystitis ($n = 4$) or both ($n = 1$), the clinical response rate was 90%. In addition, the preceding administration of antimicrobials did not affect the clinical efficacy.

Changes in CRP level and white blood cell count were investigated for patients who exhibited a response. The changes before to after trial therapy for cholangitis and cholecystitis are shown in Figures 2 and 3, respectively. In most patients, CRP level and white blood cell count were markedly improved to normal levels after 7 days

Table 6 Clinical efficacy by the type of infection

Infection	n	Good	Fair	Poor	
Cholangitis (%)	60	57 (95.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	P = 0.0859
Cholecystitis (%)	44	41 (93.2)	3 (6.8)	0 (0.0)	
Cholangitis plus cholecystitis (%)	15	12 (80.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	
Total (%)	119	110 (92.4)	8 (6.7)	1 (0.8)	

Fisher's exact probability test.

Table 7 Clinical efficacy according to severity in each type of infection

Infection	Severity	n	Good	Fair	Poor	
Cholangitis	Moderate (%)	53	51 (96.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	P = 0.32
	Severe (%)	7	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	
Cholecystitis	Moderate (%)	39	39 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	P < 0.0001
	Severe (%)	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	
Cholangitis plus cholecystitis	Moderate (%)	13	10 (76.9)	3 (1) 23.1	0 (0.0)	P = 0.05
	Severe (%)	2	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

(patients without drainage)

Fisher's exact probability test.

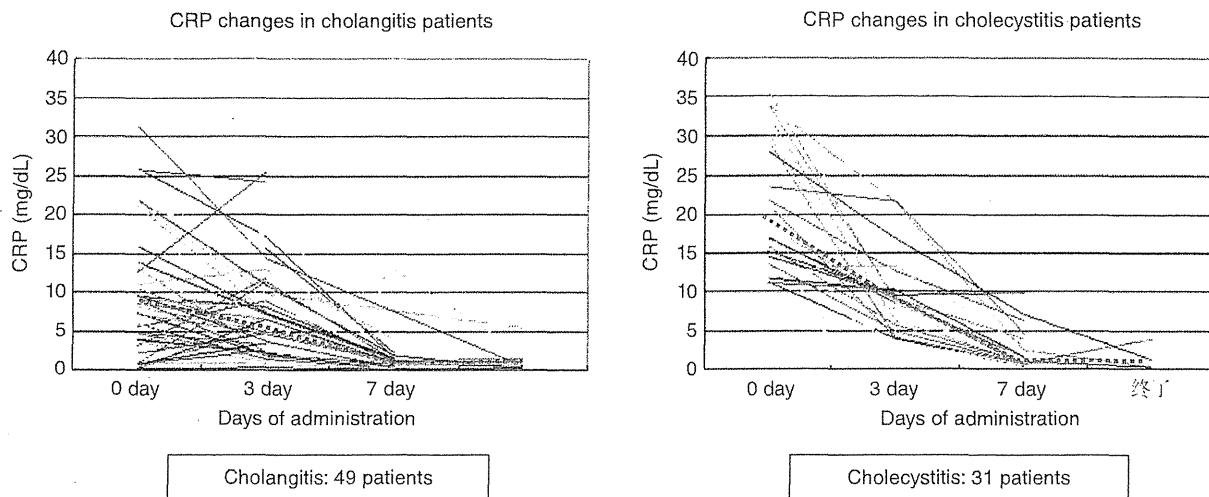


Figure 2 C-reactive protein (CRP) level changes in patients who responded to treatment. Changes in CRP level were investigated for patients who exhibited an assigned response. The changes before to after trial therapy for cholangitis and cholecystitis are shown, respectively. In most patients, CRP levels were markedly improved to normal levels after 7 and 3 days from the start of trial treatment.

and 3 days from the start of trial treatment, respectively. In addition, Figure 4 shows the number of days to resolution of fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ body temperature). Antipyretic effect was observed in most patients by 3 days after the initiation of treatment.

Bacteriological efficacy

Table 8 shows the results of bacteriological examination. There were 69 patients in whom no bacteriological examination was performed or no isolates were found

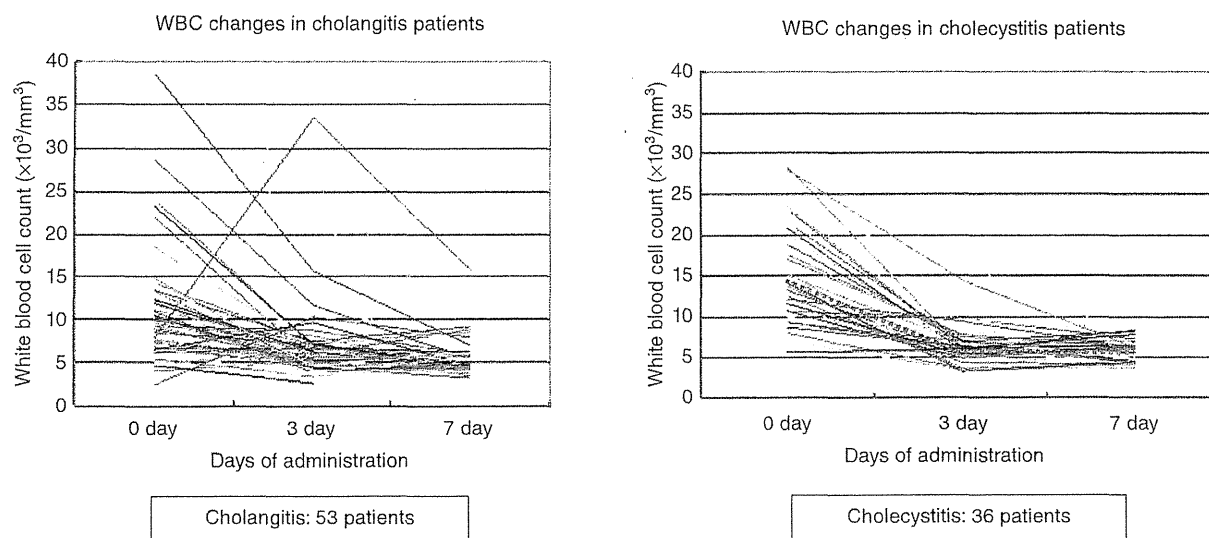


Figure 3 White blood cell (WBC) changes in patients who responded to treatment. Changes in WBC levels were investigated for patients who exhibited an assigned response. The changes before to after trial therapy for cholangitis and cholecystitis are shown, respectively. In most patients, WBC levels were markedly improved to normal levels after 7 days and 3 days from the start of trial treatment.

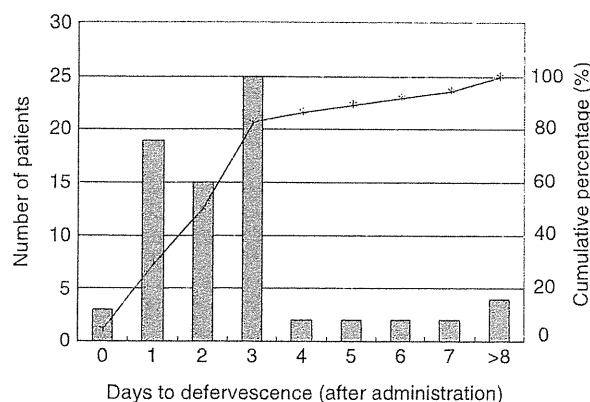


Figure 4 Number of days to defervescence ($\leq 37.5^{\circ}\text{C}$) in patients who responded to treatment. The number of days to resolution of fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ body temperature). Antipyretic effect was observed in most patients by 3 days after the initiation of treatment.

in the bile culture collected before the trial treatment. Bacteriological efficacy was assessed for the remaining 50 patients.

One hundred and ten strains were isolated from the bile of 82 patients. The most prevalent strains were *Escherichia coli* (34 strains; 33.7%), followed by *Klebsiella* spp. (23 strains; 22.8%) and *Enterococcus* spp. (16 strains; 15.8%). In addition, six strains of *P. aeruginosa* and *Citrobacter* spp. were isolated each (Table 9).

Table 8 Results of bacteriological examinations

Patients assessable for bacteriological efficacy (in bile)	50
Patients not assessable for bacteriological efficacy	69
No isolations were found in culture before therapy	(24)
Culture not performed (during) after therapy	(32)
Blood culture was performed (bile culture not performed)†	(6)
No bacteriological examination was performed	(7)
Total	119

†All blood culture patients were negative.

Table 10 Bacteriological efficacy of isolates from the bile

Infection	Eradication	Decreased	Replacement	Persistence	Unknown	Eradication rate
Cholangitis	11 (3)	8 (1)	1	3	0	20/23 (87.0)
Cholecystitis	15	5 (1)	0	0	0	20/20 (100)
Cholangitis plus Cholecystitis	3	2 (1)	1	1	0	6/7 (85.7)
Total	29	15	2	4	0	46/50 (92.0)

(): no. of patients without drainage (%)

P = 0.2370

Fisher's exact probability test.

Table 9 Isolated strains from the bile

Species	Number of strains	%
<i>Escherichia coli</i>	34	33.7
<i>Klebsiella</i> spp.	23	22.8
<i>Enterococcus</i> spp.	16	15.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	5.9
<i>Citrobacter</i> spp.	6	5.9
<i>Enterobacter</i> spp.	5	5.0
<i>Streptococcus</i> spp.	5	5.0
Others	6	5.9
Total	110	100

Table 10 shows bacteriological efficacy by type of infection. The response rates were 87.0% for cholangitis, 100% for cholecystitis and 85.7% for cholangitis complicated by cholecystitis. Moreover, it was 100% in patients without drainage. On the other hand, some patients with cholangitis exhibited bacteriological persistence despite clinical effectiveness. The overall response rate was 92.0%. There were no significant differences in bacteriological efficacy among types of infection.

Adverse events

There were six (5.0%) adverse events, including three of abnormal hepatic function and one each of diarrhea, increased BUN and Cr, and hyperkalaemia. None of these adverse events was significant, and signs and symptoms disappeared after the administration of the test drug. Two events were assessed as being unrelated to the test drug, while a causal relationship with the test drug could not be ruled out for the other four events (Table 11).

DISCUSSION

ACUTE BILIARY TRACT infection (acute cholecystitis or acute cholangitis) requires judicious administration of antibiotics and other crucial treatment in the initial stage. With inappropriate treatment the condition may worsen, sometimes leading to death in the early stage.¹⁰

Table 11 Overview of adverse events (six events)

Adverse events	Severity	Onset date from the start of therapy	Trial therapy	Action	Outcome	Causal relationship
Abnormal hepatic function	Not serious	4 days	Continue	None	Recovered	Not related
Diarrhea (MRSA enteritis)	Not serious	After completing trial	-	Administration of VCM	Recovered	Probably related
Increased BUN and Cr	Not serious	1 day	Continue	None	Recovered	Not related
Hyperkalaemia	Not serious	3 days	Continue	None	Recovered	Possibly related
Abnormal hepatic function	Not serious	7 days	Withdrawal	None	Recovered	Probably related
Increased hepatic enzyme	Not serious	4 days	Withdrawal	None	Recovered	Probably related

The overall incidence rate of adverse events was 5.0%.
 BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin.

Despite the recent development of new techniques for the treatment for acute biliary tract infection, including abdominal ultrasonography, computed tomography, and endoscopic and laparoscopic surgery, the therapeutic algorithm varies among institutions,^{11,17} and acute biliary tract infection still remains a fatal disease. The Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis developed in Japan in 2005 are excellent, and the first in the world to supply diagnostic and severity assessment criteria for acute biliary tract infection.

Doripenem is the newest carbapenem for i.v. infusion, and was launched in Japan in 2005, in the USA in 2007, and in Europe in 2008, and has a broad spectrum of excellent antimicrobial activity, particularly against *P. aeruginosa*.⁹

This study was conducted not only to examine the efficacy and safety of DRPM in biliary tract infection by severity, but also to investigate its bacteriological efficacy based on the prevalence of causative bacteria, actual measurements of and rates of change of white blood cell count and CRP level before and after treatment, as well as the efficacy of trial treatment in patients who were ineligible for drainage or for whom drainage procedures failed. Moreover, we attempted to clarify the feasibility of treatment with this algorithm in this study.

A comparison of response rates (response rated good) revealed no significant differences among types of infection (95.0% and 93.2% for cholangitis and cholecystitis, respectively), although cholangitis with cholecystitis had a relatively low 80.0% response rate. The total response rate was 92.4%, and almost equivalent to the rate of response of 94.4% to IPM/CS (imipenem/ cilastatin) in the previous clinical study we conducted.⁵ Clinical response did not differ between severe and moderate patients with cholangitis (Table 7), although the rate in severe patients with cholecystitis was significantly lower than in moderate ones. It appeared that the clinical response to antimicrobials may differ between cholangitis and cholecystitis, depending on severity ($P = 0.05$, Table 7). The finding that the response rate of severe cholecystitis was lower than that of cholangitis in spite of drainage in all patients with severe cholangitis or cholecystitis is reflected by the fact that the utility of drainage in high-risk acute cholecystitis is still unproved.¹³

By the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis developed in Japan in 2005, the severity was reflected on the clinical rates in the patients with cholecystitis, but not in the patients with cholangitis. Presumably, drainage was promptly performed in the latter cases. For the meantime, the

treatment of cholecystitis might not be so effective as for cholangitis.

The clinical outcome of cholecystitis depended on severity assessed using the Guidelines' criteria, while that of cholangitis was not affected by severity. The reason why severity of cholangitis was not reflected in clinical outcome might be that drainage was promptly performed. This finding also suggests that drainage is not as effective for patients with cholecystitis as for patients with cholangitis.

Because there is a consensus on the effectiveness of drainage, it is ethically difficult to conduct an RCT with establishment of a non-drainage group. However, in this study, clinical effects of DRPM were unexpectedly obtained in a few severe or moderate patients without drainage. On the other hand, the reason why in three patients in whom cholangitis treatment was not effective bacteriologically, but was clinically effective, is difficult to ascertain. It is necessary to study more of the various conditions in patients with cholangitis and cholecystitis.

The characteristics of biliary tract infection are cholestasis and bacterial infection, and thus biliary drainage and appropriate antimicrobial treatment are indispensable. There are some routes of bacterial infection, including the routes via a systemic parenteral, portal vein or an apertural area of duodenum hematogenously.¹⁴ A total of 110 isolates were obtained from 82 patients. *E. coli* was the most prevalent, followed by *Klebsiella* spp. and *Enterococcus* spp., similar to the profile in previous clinical studies.^{1,15,16}

C-reactive protein, white blood cell count and duration to resolution of fever were examined. In most cases, white blood cell count and fever improved after 3 days, and CRP level tended to return to normal before 7 days had passed from the start of trial therapy.

Our findings suggest that this therapeutic algorithm for acute biliary tract infection with drainage was clarified in practice, by DRPM (0.5 g three times daily), under the Guidelines for the Management of Acute Cholangitis and Cholecystitis developed in Japan in 2005. In the near future, we will conduct an RCT trial for further clarification of the clinical efficacy and positioning of DRPM.

ACKNOWLEDGMENTS

WE EXPRESS OUR deepest appreciation to the members of the Biliary Tract Infection (BTI) Therapy Research Group and to their institutions. For full details, please see Appendix I.

REFERENCES

- 1 Committee on guidelines for the management of acute cholangitis. *Guidelines for the Management of Acute Cholangitis/Cholecystitis*, 1st edn. Tokyo: Igaku Tosho Shuppan, 2005.
- 2 Takada T, Kawarada Y, Nimura Y *et al.* Background: Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 1–10.
- 3 Kanafani ZA, Khalife N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use in acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect* 2005; 51: 128–34.
- 4 Choi SH, Lee JE, Park SJ *et al.* Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC β -lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 995–1000.
- 5 Tazuma S, Iwamoto K, Iiyogo H *et al.* Clinical experience of injectable ciprofloxacin (CIP) for biliary tract infection. *J Biliary Tract Pancreas* 2003; 24: 781–5.
- 6 Tazuma S, Igarashi Y, Tsuyuguchi T *et al.* Clinical efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with biliary tract infection: a randomized controlled trial with carbapenem as comparator. *J Gastroenterol* 2009; 44: 781–92.
- 7 Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021–57.
- 8 Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot* 2006; 59: 220–8.
- 9 Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, Okuzumi K, Ike Y. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3795–800.
- 10 Sung JY, Lyon DJ, Suen R *et al.* Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 855–64.
- 11 Lent AUG, Bartelsman FWM, Tytgat GNJ, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 518–22.
- 12 Bornman PC, Beljon JI, Krige JFJ. Management of cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 406–14.
- 13 Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I *et al.* Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002; 12: 1778–84.
- 14 Shinagawa N, Takeda S, Oohira S *et al.* Efficacy and safety of sulbactam/cefoperazone for hepato-biliary infections. *Jpn J Antibiot* 1997; 50: 862–70 (in Japanese with English abstract).