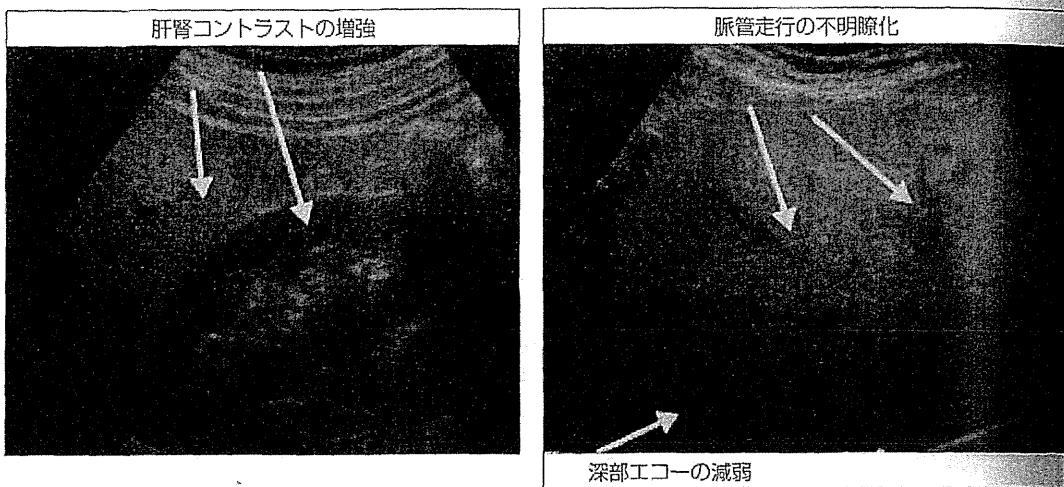


図Ⅲ-124 脂肪肝の組織像(HE染色).  
a: 軽度, b: 高度.

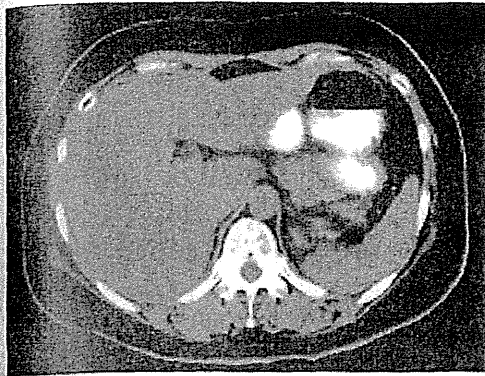


図Ⅲ-125 脂肪肝の腹部超音波像

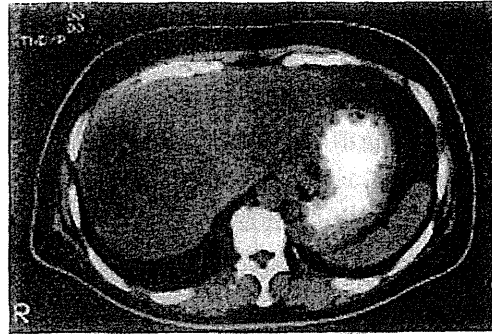
また、まれにコレステロールの沈着している場合もあるが、通常の顕微鏡観察でこれらを鑑別することは困難なため、このような症例も脂肪肝と診断される場合がある。

## 2 診断

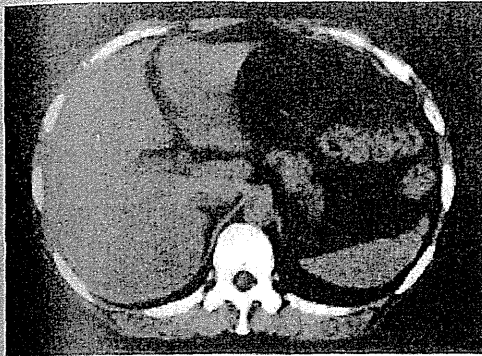
剖検あるいは針生検により得られた検体について病理学的に検索すれば、中～大滴性の脂肪滴は染色されずに円形粒子状に抜けるため、脂肪滴の存在診断を行うことは容易である(図Ⅲ-124)。しかし、画像診断学の進歩により今日では脂肪肝を診断するために針生検を行うことはない。画像診断の中では、腹部超音波検査が広く行われ、肝実質の輝度上昇に伴う肝腎コントラストの上昇、肝内血管の不鮮明化、深部エコーの減弱などの変化をもとに脂肪肝の存在診断を行う(図Ⅲ-125)。腹部CT検査で肝臓のCT値は脂肪の沈着程度に応じて低下するが、脾臓のCT値はほぼ一定である。そこで、肝/脾比を用いて脂肪肝の半定量化を行うことができる。肝/脾比が0.9の場合、ほぼ3割の肝細胞に脂肪滴が貯留している(図Ⅲ-126)。脂肪肝症例ではしばしば腫大した肝臓を触知するが、アルコール性肝炎を除き圧痛を認めることは少ない。



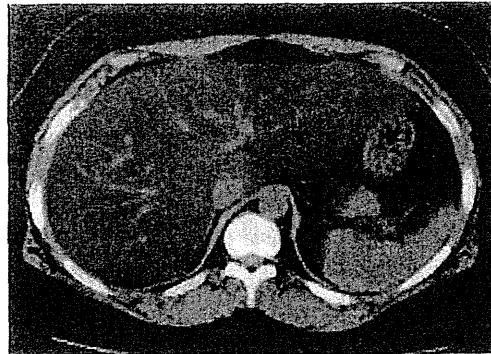
24%



49%



34%



76%

図Ⅲ-126 CT像から見た脂肪肝の程度

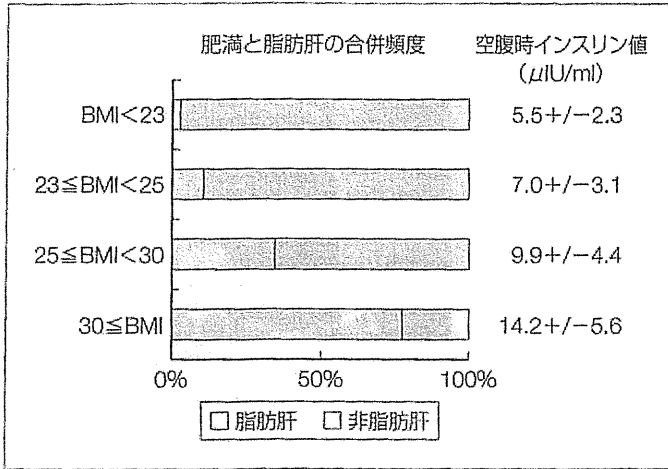
脂肪滴を有する肝細胞の割合を%で表示した。脂肪肝では肝実質のCT値が低下する。

### 3 治療

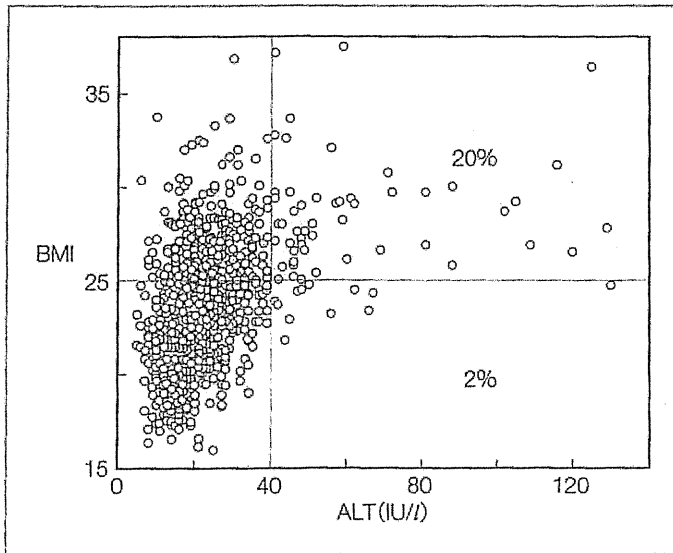
肥満は脂肪肝の重要な危険因子であり(図Ⅲ-127)、肝障害を惹起する(図Ⅲ-128)。脂肪肝治療の原則は誘因の除去である。薬物性やアルコール性など誘因の明らかな場合にはその中止、糖尿病や甲状腺機能低下症などでは適切な治療を行うことが治療の前提となる。肝臓に沈着した脂肪は一見きわめて安定的に貯留しているように見えるが、その半減期は5~12日と比較的短いため、誘因を除去し、肝臓における脂肪の収支を改善すれば脂肪肝は比較的速やかに改善する。その典型が過量飲酒、そして過食と運動不足である。

#### 1. 過食と運動不足による脂肪肝

肥満人口は年率4%で増え続けている。その主因は過食と運動不足である。減量を得るためには月余の治療を継続する必要がある。具体的にどのような生活指導が有用であるか検討する必要がある。熱量制限や脂肪制限食など食事面での工夫、さらには適正な運動負荷法とその量などについて種々の検討が行われ、食事量の制限と有酸素運動を組み合わせ



図Ⅲ-127 肥満の程度と脂肪肝の頻度



図Ⅲ-128 肥満の程度と肝障害の頻度

BMI 25 以上は肥満. 肥満者の肝障害の頻度は 20%.

わせるとのコンセンサスが得られた<sup>1)</sup>.

筋肉に貯蔵された脂肪やグリコーゲンは自然に放出されることはないので、有酸素運動を行って脂肪やグリコーゲンを消費することが必要となる。しかし、1時間歩行しても脂肪の消費量は10g程度であり、有酸素運動だけで減量を達成することは不可能である。運動に加えて食事量を制限すれば肝臓に負荷される脂肪量が減少し、肝臓から放出される脂肪量が減少する。筋肉に含まれる脂肪量が1%を下回れば筋肉のインスリン感受性は回復し、食後の筋肉への糖や脂肪の取り込みが回復し、食後高血糖、脂質異常症が解消される。適切な管理を行えば、インスリン感受性の改善に要する期間はわずか数日である。

肥満者は肝臓で糖新生を行うので、極端な糖分の制限を行っても高インスリン血症の改

善にはつながらない。必要なのはインスリン分泌をできるだけ刺激しない糖の摂取法を心がけることである。強い刺激能をもつ単純糖質ではなく、複合糖質として総熱量の50～60%を摂取するように心がけ、脂肪合成の基質となりやすい果糖を多く含む果物の摂取を制限することが望ましい。インスリン感受性が回復すれば血中インスリン値は低下し、脂肪組織から脂肪酸の放出が始まる。しかし、kg単位での減量を得るためには週単位での治療が必要なので、食事制限と有酸素運動を日常生活の中に定着させる必要がある。

空腹時に10分間早足で歩くと、腰部や下肢の筋肉のグリコーゲンが消費されるとともにアドレナリンの作用により肝臓からグルコースが放出され低血糖が緩和される。低血糖が解消すれば空腹感は和らぎ、過食を防ぐことができる。また、少し長めに歩けば筋肉に含まれる中性脂肪も消費される。食後に10分間早足で歩くと腰部や下肢の筋肉で糖の需要が高まり、食後血糖の上昇が緩和される。また、中性脂肪の需要が高まれば食後の高カイロミクロン血症や高VLDL(超低比重リポタンパク)血症を短時間に留めることも可能となる。1日3回の食事ごとに行えば、毎日1時間の有酸素運動を確保することができる。これは1つの例にすぎない。症例に応じた実行可能で具体的な治療戦略が求められる<sup>4,5)</sup>。

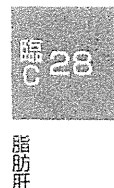
たとえば、食事は基礎代謝量に合致する熱量、もしくは身長より算出した標準体重をもとに30 kcal/kgを必要量として3分して摂食するようにすれば、間食に必要な熱量を捻出できる。身長が170 cm以上の人では日本人の平均エネルギー摂取量である1,900 kcalが1つの目安となる。脂肪の円滑な燃焼にはカルニチンが必要なため、タンパク質の摂取量は標準体重をもとに1～1.5 g/kgとし、筋肉の減少を防ぐ。ビタミンやミネラルの豊富な食品の必要性はいうまでもないが、脂肪は総熱量の20%以下に制限し、n-3系などの多価不飽和脂肪酸を含む食品をメニューに加える。必ずしも禁酒の必要はないが、清酒1合が200 kcal相当のエネルギーを肝臓に提供することを考えれば、食事の多様性を犠牲にしてまで飲酒を続けることは得策ではない。

脂肪肝の改善には減量がほぼ必須であるが、脂肪肝の改善が得られない3 kg程度の減量でも肝障害の改善は得られることが多いので、試みるべきである。しかし、1.5 kg/週を超える急激な減量は飢餓状態に伴う脂肪肝の生じることがあり、留意が必要である。また、脂肪細胞のサイズ縮小に伴い細胞膜の構成成分であるコレステロールが組織から放出される。コレステロールは腸肝循環を繰り返すため、胆道系への負荷により胆嚢胆管結石の発生が促進される可能性があるので予防が必要である。

## 2. 飲酒による脂肪肝

「ノン・カロリー」と表示されていても、上述したようにアルコール飲料にはエタノール1 g当たり9 kcalに相当する熱量が含まれている。清酒1合から得られるNAD(P)H<sup>+</sup>量は200 kcalに相当するので、5合/日は1,000 kcal相当の負荷となり、肝臓が毎日必要とするATPを賅って余りある。このため、清酒換算で5合/日以上飲酒を5週間続けるとほぼ全例で脂肪肝が観察される。また、エタノールが肝臓で代謝される時に、NADが大量にNAD(P)H<sup>+</sup>に変換されるため肝細胞内のNADが減少し、NAD(P)H<sup>+</sup>を消費しNADの産生を行う脂肪酸合成系が活性化されるため、酒と同時に摂取された糖類の多くが脂肪酸の合成に用いられることも脂肪肝発生の重要な誘因である。

肝臓で過量に合成された脂肪酸は中性脂肪となり、VLDLとして血中に放出され高中



性脂肪血症をきたす。二日酔いでしばしば高中性脂肪血症が観察されるのはこれが原因である。また、皮下および内臓周囲の脂肪組織に貯蔵されビール腹を形成する。当然のことながら、このようにして生じる脂肪肝は禁酒とともにタンパク質とビタミンを十分に含む低熱量食を摂取することにより比較的速やかに改善に転じる。

肥満に伴う脂肪肝を誘因とする NAFLD に罹患している症例は検診受診者の 14%、1,400 万人に達する。その 1~2 割を、酸化ストレスによりミトコンドリアの機能異常を生じるなど進行性の肝病変を生じやすい NASH が占めており、10 年弱の経過で 2 割の症例が肝硬変に移行する<sup>6)</sup>。肝硬変を伴った症例では肝細胞癌のリスクが高まるので、とくに留意が必要である<sup>7)</sup>。

NASH の確実な治療法はいまだ確立されていないが、減量と有酸素運動が推奨されている。他方、わが国では毎年新たに 100 万人の肥満症例が生じており、肥満の若年化も進行するなど、NASH の増加を抑制する対策は後手に回っている。脂肪肝は NASH への入口であるばかりでなく、肥満に伴う肝障害は生活習慣病やメタボリックシンドロームへの入口でもあることも理解して、日常診療に当たることが重要である。

#### [文献]

- 1) 奥平雅彦：脂肪肝—病理の立場から。肝臓 21：914-918, 2004
- 2) 日本肝臓学会(編)：NASH・NAFLD の診療ガイド 2010。文光堂, 2010
- 3) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al: A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 257-268, 2011
- 4) 日本動脈硬化学会(編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版。日本動脈硬化学会, 2007
- 5) 日本肥満学会(編)：肥満症ガイドライン 2006。肥満研究 12(臨時増刊), 2006
- 6) Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP: Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 35: 746-752, 2002
- 7) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al: Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 428-433, 2011  
(西原 利治, 小野 正文)

### アルコール性肝障害 alcoholic liver disease

西原利治 高知大学教授・消化器内科学

#### 病態と診断

##### ① 病態

アルコール性肝障害は過度の飲酒に伴い生じる慢性肝疾患で、その臨床像は脂肪肝から肝線維症あるいは脂肪肝を越えて肝硬変に至る。社会的、家庭的、経済的環境因子が加味されて生じるアルコール不適切使用の1つの表現型で、日本酒換算で5合/日以上を消費する問題飲酒者を中心とした重症型アルコール性肝炎は後を絶たない。このような症例ではすみやかに肝線維化をきたすが、近時、アルコール性肝線維症の疾患概念が確立されるとともに、肝炎を伴わずに肝線維化が進展する機構として肝細胞の糖質・脂質代謝に大きな影響を与える肥満や糖尿病などの関与が示唆されるようになった。

アルコールは肝細胞における還元当量を増加させて脂肪酸合成を亢進させるので、肝細胞の糖質・脂質代謝に影響を与える肥満や糖尿病などに罹患している症例では、より高度の脂肪肝が惹起される。このため、わが国のアルコール消費量は1990年代以降横ばい状態を推移しているものの、欧米と同様に肥満や糖尿病症例を中心に潜行性にアルコール性肝線維症をはじめとするアルコール性肝障害の増加している可能性がある。男性の半数、女性の1割はいまだに日本酒換算で1合/日を超える飲酒を行っているため、肥満や糖尿病症例では留意が必要である。また、飲酒はC型肝炎の予後を大きく劣化させることも知られており、留意が必要である。

##### ② 診断

飲酒歴についての問診が最も大切である。肝臓の腫大や圧痛を伴う症例では本症の可能性を考慮する。血液検査ではγ-GTPやAST/ALT比、IgAの高値が診断の参考となる。また、アルコール性肝線維症では早期より肝臓における線維化が出現するため、ヒアルロン酸がほかの肝線維化マーカーに先んじて早期より高値を示す。発熱や黄疸、意識障害、腹水、消化管出血などの重篤な身体所見、白血球数やビリルビンの増加、凝固異常、腎障害などを認める場合には、致死率の高い重症型アルコール性肝炎を考慮する。肝生検により肝細胞の風船様変性や多核白血球の浸潤、アルコール硝子体などの所見を得ればアルコール性肝炎の確定診断を得ることが可能である。

#### 治療方針

治療の基本は禁酒と重篤な合併症であるウェルニッケ脳症の予防を目的としたビタミンB<sub>1</sub>の補充である。

##### ① アルコール離脱症候群

禁酒後にはしばしばアルコール離脱症候群をきたし、ウェルニッケ脳症との鑑別が必要となる。そこで、早期にウェルニッケ脳症や脚気衝心の予防を目的としたビタミンB<sub>1</sub>の補充を行い、アルコール離脱症候群の徴候である手指振戦、動悸、発汗、不眠、あるいは意識障害や幻覚、せん妄などに留意し、その早期発見に努める。

##### 1. ウェルニッケ脳症や脚気衝心の予防

###### ① 処方例

アリナミンF注 1回100mg 1日1回 緩徐に静注

2. アルコール離脱症候群の治療 なんらかの徴候が観察されたら、アルコールと交叉耐性をもつベンゾジアゼピン系薬剤を早期に頓用する。セルシン注射液には保険適用があるが、「ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者」は禁忌となっており、留意が必要である。

###### ② 処方例

セルシン錠(5mg) 1錠 頓用(2錠/1回)

② アルコール性脂肪肝から肝線維症 禁酒に加え、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏症とコリン欠乏症を考慮に入れて偏食の是正を行う。また、フェリチン高値症例では除鉄を目的に滴血を行う。肥満症例ではBMIを25以下に保ち、糖尿病の十分な制御を行う。

##### 1. ビタミンB<sub>1</sub>の補充

###### ① 処方例

アリナミンF糖衣錠(25mg) 2錠/分2回 朝食直後

##### 2. コリンの補充

###### ① 処方例

EPLカプセル(250mg) 6カプセル/分3回 食後

##### ② アルコール性肝硬変

アルコール性肝線維症に準じて治療を行う。合併する肝硬変による腹水や浮腫、肝性脳症などに対しては、他の成因に基づく肝硬変の治療に準じて行う。なお、過量飲酒は腸管上皮に障害を与えるため、腸管の血管透過性が高まり肝臓へのエンドトキシン負荷が増大しやすいので、便通をよくして腸内細菌の異常繁殖を避けるように日頃から心がける必要がある。

1. 腹水を伴う症例 塩分制限を行う。腹水が中等度以上の症例ではループ利尿薬を使用するが、低カリウム血症をきたすことがあるので留意が必要。低カリウム血症を伴う場合には、2)のカリウム保持性利尿薬を併用する。血清アルブミン値が2.5g/dL以下の症例ではループ利尿薬の効果が減弱するので、アルブミン製剤とループ利尿薬を併用する。浮腫が合併しない症例では血管内脱水に留意する。

##### ① 処方例

① 処方例 1) 利尿薬として、2) カリウム保持性利尿薬として、3) 25% 献血アルブミン注(50mL/バイアル) 1回1回バイアルをラシックス注(20mg/アンパ) 1回1回2分注 点滴静注

##### 2. 肝性脳症を伴う症例

① 処方例 1) によりFischer比の改善を行うと同時に、2) により腸管内容物を酸性化し腸管細菌の異常増殖による腸管からのアンモニア吸収亢進を是正する。効果不十分症例には3)を併用する。

① 処方例 1) は経口摂取量不良例に、2)と3)の併用は経口摂取量の十分な症例に用いる。

② 処方例 1) 1包は飲直前に使用、2) 1包は朝食後、3) 1包は夕食後、4) 1包は朝食後、5) 1包は朝食後、6) 1包は朝食後、7) 1包は朝食後、8) 1包は朝食後、9) 1包は朝食後、10) 1包は朝食後、11) 1包は朝食後、12) 1包は朝食後、13) 1包は朝食後、14) 1包は朝食後、15) 1包は朝食後、16) 1包は朝食後、17) 1包は朝食後、18) 1包は朝食後、19) 1包は朝食後、20) 1包は朝食後、21) 1包は朝食後、22) 1包は朝食後、23) 1包は朝食後、24) 1包は朝食後、25) 1包は朝食後、26) 1包は朝食後、27) 1包は朝食後、28) 1包は朝食後、29) 1包は朝食後、30) 1包は朝食後、31) 1包は朝食後、32) 1包は朝食後、33) 1包は朝食後、34) 1包は朝食後、35) 1包は朝食後、36) 1包は朝食後、37) 1包は朝食後、38) 1包は朝食後、39) 1包は朝食後、40) 1包は朝食後、41) 1包は朝食後、42) 1包は朝食後、43) 1包は朝食後、44) 1包は朝食後、45) 1包は朝食後、46) 1包は朝食後、47) 1包は朝食後、48) 1包は朝食後、49) 1包は朝食後、50) 1包は朝食後、51) 1包は朝食後、52) 1包は朝食後、53) 1包は朝食後、54) 1包は朝食後、55) 1包は朝食後、56) 1包は朝食後、57) 1包は朝食後、58) 1包は朝食後、59) 1包は朝食後、60) 1包は朝食後、61) 1包は朝食後、62) 1包は朝食後、63) 1包は朝食後、64) 1包は朝食後、65) 1包は朝食後、66) 1包は朝食後、67) 1包は朝食後、68) 1包は朝食後、69) 1包は朝食後、70) 1包は朝食後、71) 1包は朝食後、72) 1包は朝食後、73) 1包は朝食後、74) 1包は朝食後、75) 1包は朝食後、76) 1包は朝食後、77) 1包は朝食後、78) 1包は朝食後、79) 1包は朝食後、80) 1包は朝食後、81) 1包は朝食後、82) 1包は朝食後、83) 1包は朝食後、84) 1包は朝食後、85) 1包は朝食後、86) 1包は朝食後、87) 1包は朝食後、88) 1包は朝食後、89) 1包は朝食後、90) 1包は朝食後、91) 1包は朝食後、92) 1包は朝食後、93) 1包は朝食後、94) 1包は朝食後、95) 1包は朝食後、96) 1包は朝食後、97) 1包は朝食後、98) 1包は朝食後、99) 1包は朝食後、100) 1包は朝食後、101) 1包は朝食後、102) 1包は朝食後、103) 1包は朝食後、104) 1包は朝食後、105) 1包は朝食後、106) 1包は朝食後、107) 1包は朝食後、108) 1包は朝食後、109) 1包は朝食後、110) 1包は朝食後、111) 1包は朝食後、112) 1包は朝食後、113) 1包は朝食後、114) 1包は朝食後、115) 1包は朝食後、116) 1包は朝食後、117) 1包は朝食後、118) 1包は朝食後、119) 1包は朝食後、120) 1包は朝食後、121) 1包は朝食後、122) 1包は朝食後、123) 1包は朝食後、124) 1包は朝食後、125) 1包は朝食後、126) 1包は朝食後、127) 1包は朝食後、128) 1包は朝食後、129) 1包は朝食後、130) 1包は朝食後、131) 1包は朝食後、132) 1包は朝食後、133) 1包は朝食後、134) 1包は朝食後、135) 1包は朝食後、136) 1包は朝食後、137) 1包は朝食後、138) 1包は朝食後、139) 1包は朝食後、140) 1包は朝食後、141) 1包は朝食後、142) 1包は朝食後、143) 1包は朝食後、144) 1包は朝食後、145) 1包は朝食後、146) 1包は朝食後、147) 1包は朝食後、148) 1包は朝食後、149) 1包は朝食後、150) 1包は朝食後、151) 1包は朝食後、152) 1包は朝食後、153) 1包は朝食後、154) 1包は朝食後、155) 1包は朝食後、156) 1包は朝食後、157) 1包は朝食後、158) 1包は朝食後、159) 1包は朝食後、160) 1包は朝食後、161) 1包は朝食後、162) 1包は朝食後、163) 1包は朝食後、164) 1包は朝食後、165) 1包は朝食後、166) 1包は朝食後、167) 1包は朝食後、168) 1包は朝食後、169) 1包は朝食後、170) 1包は朝食後、171) 1包は朝食後、172) 1包は朝食後、173) 1包は朝食後、174) 1包は朝食後、175) 1包は朝食後、176) 1包は朝食後、177) 1包は朝食後、178) 1包は朝食後、179) 1包は朝食後、180) 1包は朝食後、181) 1包は朝食後、182) 1包は朝食後、183) 1包は朝食後、184) 1包は朝食後、185) 1包は朝食後、186) 1包は朝食後、187) 1包は朝食後、188) 1包は朝食後、189) 1包は朝食後、190) 1包は朝食後、191) 1包は朝食後、192) 1包は朝食後、193) 1包は朝食後、194) 1包は朝食後、195) 1包は朝食後、196) 1包は朝食後、197) 1包は朝食後、198) 1包は朝食後、199) 1包は朝食後、200) 1包は朝食後、201) 1包は朝食後、202) 1包は朝食後、203) 1包は朝食後、204) 1包は朝食後、205) 1包は朝食後、206) 1包は朝食後、207) 1包は朝食後、208) 1包は朝食後、209) 1包は朝食後、210) 1包は朝食後、211) 1包は朝食後、212) 1包は朝食後、213) 1包は朝食後、214) 1包は朝食後、215) 1包は朝食後、216) 1包は朝食後、217) 1包は朝食後、218) 1包は朝食後、219) 1包は朝食後、220) 1包は朝食後、221) 1包は朝食後、222) 1包は朝食後、223) 1包は朝食後、224) 1包は朝食後、225) 1包は朝食後、226) 1包は朝食後、227) 1包は朝食後、228) 1包は朝食後、229) 1包は朝食後、230) 1包は朝食後、231) 1包は朝食後、232) 1包は朝食後、233) 1包は朝食後、234) 1包は朝食後、235) 1包は朝食後、236) 1包は朝食後、237) 1包は朝食後、238) 1包は朝食後、239) 1包は朝食後、240) 1包は朝食後、241) 1包は朝食後、242) 1包は朝食後、243) 1包は朝食後、244) 1包は朝食後、245) 1包は朝食後、246) 1包は朝食後、247) 1包は朝食後、248) 1包は朝食後、249) 1包は朝食後、250) 1包は朝食後、251) 1包は朝食後、252) 1包は朝食後、253) 1包は朝食後、254) 1包は朝食後、255) 1包は朝食後、256) 1包は朝食後、257) 1包は朝食後、258) 1包は朝食後、259) 1包は朝食後、260) 1包は朝食後、261) 1包は朝食後、262) 1包は朝食後、263) 1包は朝食後、264) 1包は朝食後、265) 1包は朝食後、266) 1包は朝食後、267) 1包は朝食後、268) 1包は朝食後、269) 1包は朝食後、270) 1包は朝食後、271) 1包は朝食後、272) 1包は朝食後、273) 1包は朝食後、274) 1包は朝食後、275) 1包は朝食後、276) 1包は朝食後、277) 1包は朝食後、278) 1包は朝食後、279) 1包は朝食後、280) 1包は朝食後、281) 1包は朝食後、282) 1包は朝食後、283) 1包は朝食後、284) 1包は朝食後、285) 1包は朝食後、286) 1包は朝食後、287) 1包は朝食後、288) 1包は朝食後、289) 1包は朝食後、290) 1包は朝食後、291) 1包は朝食後、292) 1包は朝食後、293) 1包は朝食後、294) 1包は朝食後、295) 1包は朝食後、296) 1包は朝食後、297) 1包は朝食後、298) 1包は朝食後、299) 1包は朝食後、300) 1包は朝食後、301) 1包は朝食後、302) 1包は朝食後、303) 1包は朝食後、304) 1包は朝食後、305) 1包は朝食後、306) 1包は朝食後、307) 1包は朝食後、308) 1包は朝食後、309) 1包は朝食後、310) 1包は朝食後、311) 1包は朝食後、312) 1包は朝食後、313) 1包は朝食後、314) 1包は朝食後、315) 1包は朝食後、316) 1包は朝食後、317) 1包は朝食後、318) 1包は朝食後、319) 1包は朝食後、320) 1包は朝食後、321) 1包は朝食後、322) 1包は朝食後、323) 1包は朝食後、324) 1包は朝食後、325) 1包は朝食後、326) 1包は朝食後、327) 1包は朝食後、328) 1包は朝食後、329) 1包は朝食後、330) 1包は朝食後、331) 1包は朝食後、332) 1包は朝食後、333) 1包は朝食後、334) 1包は朝食後、335) 1包は朝食後、336) 1包は朝食後、337) 1包は朝食後、338) 1包は朝食後、339) 1包は朝食後、340) 1包は朝食後、341) 1包は朝食後、342) 1包は朝食後、343) 1包は朝食後、344) 1包は朝食後、345) 1包は朝食後、346) 1包は朝食後、347) 1包は朝食後、348) 1包は朝食後、349) 1包は朝食後、350) 1包は朝食後、351) 1包は朝食後、352) 1包は朝食後、353) 1包は朝食後、354) 1包は朝食後、355) 1包は朝食後、356) 1包は朝食後、357) 1包は朝食後、358) 1包は朝食後、359) 1包は朝食後、360) 1包は朝食後、361) 1包は朝食後、362) 1包は朝食後、363) 1包は朝食後、364) 1包は朝食後、365) 1包は朝食後、366) 1包は朝食後、367) 1包は朝食後、368) 1包は朝食後、369) 1包は朝食後、370) 1包は朝食後、371) 1包は朝食後、372) 1包は朝食後、373) 1包は朝食後、374) 1包は朝食後、375) 1包は朝食後、376) 1包は朝食後、377) 1包は朝食後、378) 1包は朝食後、379) 1包は朝食後、380) 1包は朝食後、381) 1包は朝食後、382) 1包は朝食後、383) 1包は朝食後、384) 1包は朝食後、385) 1包は朝食後、386) 1包は朝食後、387) 1包は朝食後、388) 1包は朝食後、389) 1包は朝食後、390) 1包は朝食後、391) 1包は朝食後、392) 1包は朝食後、393) 1包は朝食後、394) 1包は朝食後、395) 1包は朝食後、396) 1包は朝食後、397) 1包は朝食後、398) 1包は朝食後、399) 1包は朝食後、400) 1包は朝食後、401) 1包は朝食後、402) 1包は朝食後、403) 1包は朝食後、404) 1包は朝食後、405) 1包は朝食後、406) 1包は朝食後、407) 1包は朝食後、408) 1包は朝食後、409) 1包は朝食後、410) 1包は朝食後、411) 1包は朝食後、412) 1包は朝食後、413) 1包は朝食後、414) 1包は朝食後、415) 1包は朝食後、416) 1包は朝食後、417) 1包は朝食後、418) 1包は朝食後、419) 1包は朝食後、420) 1包は朝食後、421) 1包は朝食後、422) 1包は朝食後、423) 1包は朝食後、424) 1包は朝食後、425) 1包は朝食後、426) 1包は朝食後、427) 1包は朝食後、428) 1包は朝食後、429) 1包は朝食後、430) 1包は朝食後、431) 1包は朝食後、432) 1包は朝食後、433) 1包は朝食後、434) 1包は朝食後、435) 1包は朝食後、436) 1包は朝食後、437) 1包は朝食後、438) 1包は朝食後、439) 1包は朝食後、440) 1包は朝食後、441) 1包は朝食後、442) 1包は朝食後、443) 1包は朝食後、444) 1包は朝食後、445) 1包は朝食後、446) 1包は朝食後、447) 1包は朝食後、448) 1包は朝食後、449) 1包は朝食後、450) 1包は朝食後、451) 1包は朝食後、452) 1包は朝食後、453) 1包は朝食後、454) 1包は朝食後、455) 1包は朝食後、456) 1包は朝食後、457) 1包は朝食後、458) 1包は朝食後、459) 1包は朝食後、460) 1包は朝食後、461) 1包は朝食後、462) 1包は朝食後、463) 1包は朝食後、464) 1包は朝食後、465) 1包は朝食後、466) 1包は朝食後、467) 1包は朝食後、468) 1包は朝食後、469) 1包は朝食後、470) 1包は朝食後、471) 1包は朝食後、472) 1包は朝食後、473) 1包は朝食後、474) 1包は朝食後、475) 1包は朝食後、476) 1包は朝食後、477) 1包は朝食後、478) 1包は朝食後、479) 1包は朝食後、480) 1包は朝食後、481) 1包は朝食後、482) 1包は朝食後、483) 1包は朝食後、484) 1包は朝食後、485) 1包は朝食後、486) 1包は朝食後、487) 1包は朝食後、488) 1包は朝食後、489) 1包は朝食後、490) 1包は朝食後、491) 1包は朝食後、492) 1包は朝食後、493) 1包は朝食後、494) 1包は朝食後、495) 1包は朝食後、496) 1包は朝食後、497) 1包は朝食後、498) 1包は朝食後、499) 1包は朝食後、500) 1包は朝食後、501) 1包は朝食後、502) 1包は朝食後、503) 1包は朝食後、504) 1包は朝食後、505) 1包は朝食後、506) 1包は朝食後、507) 1包は朝食後、508) 1包は朝食後、509) 1包は朝食後、510) 1包は朝食後、511) 1包は朝食後、512) 1包は朝食後、513) 1包は朝食後、514) 1包は朝食後、515) 1包は朝食後、516) 1包は朝食後、517) 1包は朝食後、518) 1包は朝食後、519) 1包は朝食後、520) 1包は朝食後、521) 1包は朝食後、522) 1包は朝食後、523) 1包は朝食後、524) 1包は朝食後、525) 1包は朝食後、526) 1包は朝食後、527) 1包は朝食後、528) 1包は朝食後、529) 1包は朝食後、530) 1包は朝食後、531) 1包は朝食後、532) 1包は朝食後、533) 1包は朝食後、534) 1包は朝食後、535) 1包は朝食後、536) 1包は朝食後、537) 1包は朝食後、538) 1包は朝食後、539) 1包は朝食後、540) 1包は朝食後、541) 1包は朝食後、542) 1包は朝食後、543) 1包は朝食後、544) 1包は朝食後、545) 1包は朝食後、546) 1包は朝食後、547) 1包は朝食後、548) 1包は朝食後、549) 1包は朝食後、550) 1包は朝食後、551) 1包は朝食後、552) 1包は朝食後、553) 1包は朝食後、554) 1包は朝食後、555) 1包は朝食後、556) 1包は朝食後、557) 1包は朝食後、558) 1包は朝食後、559) 1包は朝食後、560) 1包は朝食後、561) 1包は朝食後、562) 1包は朝食後、563) 1包は朝食後、564) 1包は朝食後、565) 1包は朝食後、566) 1包は朝食後、567) 1包は朝食後、568) 1包は朝食後、569) 1包は朝食後、570) 1包は朝食後、571) 1包は朝食後、572) 1包は朝食後、573) 1包は朝食後、574) 1包は朝食後、575) 1包は朝食後、576) 1包は朝食後、577) 1包は朝食後、578) 1包は朝食後、579) 1包は朝食後、580) 1包は朝食後、581) 1包は朝食後、582) 1包は朝食後、583) 1包は朝食後、584) 1包は朝食後、585) 1包は朝食後、586) 1包は朝食後、587) 1包は朝食後、588) 1包は朝食後、589) 1包は朝食後、590) 1包は朝食後、591) 1包は朝食後、592) 1包は朝食後、593) 1包は朝食後、594) 1包は朝食後、595) 1包は朝食後、596) 1包は朝食後、597) 1包は朝食後、598) 1包は朝食後、599) 1包は朝食後、600) 1包は朝食後、601) 1包は朝食後、602) 1包は朝食後、603) 1包は朝食後、604) 1包は朝食後、605) 1包は朝食後、606) 1包は朝食後、607) 1包は朝食後、608) 1包は朝食後、609) 1包は朝食後、610) 1包は朝食後、611) 1包は朝食後、612) 1包は朝食後、613) 1包は朝食後、614) 1包は朝食後、615) 1包は朝食後、616) 1包は朝食後、617) 1包は朝食後、618) 1包は朝食後、619) 1包は朝食後、620) 1包は朝食後、621) 1包は朝食後、622) 1包は朝食後、623) 1包は朝食後、624) 1包は朝食後、625) 1包は朝食後、626) 1包は朝食後、627) 1包は朝食後、628) 1包は朝食後、629) 1包は朝食後、630) 1包は朝食後、631) 1包は朝食後、632) 1包は朝食後、633) 1包は朝食後、634) 1包は朝食後、635) 1包は朝食後、636) 1包は朝食後、637) 1包は朝食後、638) 1包は朝食後、639) 1包は朝食後、640) 1包は朝食後、641) 1包は朝食後、642) 1包は朝食後、643) 1包は朝食後、644) 1包は朝食後、645) 1包は朝食後、646) 1包は朝食後、647) 1包は朝食後、648) 1包は朝食後、649) 1包は朝食後、650) 1包は朝食後、651) 1包は朝食後、652) 1包は朝食後、653) 1包は朝食後、654) 1包は朝食後、655) 1包は朝食後、656) 1包は朝食後、657) 1包は朝食後、658) 1包は朝食後、659) 1包は朝食後、660) 1包は朝食後、661) 1包は朝食後、662) 1包は朝食後、663) 1包は朝食後、664) 1包は朝食後、665) 1包は朝食後、666) 1包は朝食後、667) 1包は朝食後、668) 1包は朝食後、669) 1包は朝食後、670) 1包は朝食後、671) 1包は朝食後、672) 1包は朝食後、673) 1包は朝食後、674) 1包は朝食後、675) 1包は朝食後、676) 1包は朝食後、677) 1包は朝食後、678) 1包は朝食後、679) 1包は朝食後、680) 1包は朝食後、681) 1包は朝食後、682) 1包は朝食後、683) 1包は朝食後、684) 1包は朝食後、685) 1包は朝食後、686) 1包は朝食後、687) 1包は朝食後、688) 1包は朝食後、689) 1包は朝食後、690) 1包は朝食後、691) 1包は朝食後、692) 1包は朝食後、693) 1包は朝食後、694) 1包は朝食後、695) 1包は朝食後、696) 1包は朝食後、697) 1包は朝食後、698) 1包は朝食後、699) 1包は朝食後、700) 1包は朝食後、701) 1包は朝食後、702) 1包は朝食後、703) 1包は朝食後、704) 1包は朝食後、705) 1包は朝食後、706) 1包は朝食後、707) 1包は朝食後、708) 1包は朝食後、709) 1包は朝食後、710) 1包は朝食後、711) 1包は朝食後、712) 1包は朝食後、713) 1包は朝食後、714) 1包は朝食後、715) 1包は朝食後、716) 1包は朝食後、717) 1包は朝食後、718) 1包は朝食後、719) 1包は朝食後、720) 1包は朝食後、721) 1包は朝食後、722) 1包は朝食後、723) 1包は朝食後、724) 1包は朝食後、725) 1包は朝食後、726) 1包は朝食後、727) 1包は朝食後、728) 1包は朝食後、729) 1包は朝食後、730) 1包は朝食後、731) 1包は朝食後、732) 1包は朝食後、733) 1包は朝食後、734) 1包は朝食後、735) 1包は朝食後、736) 1包は朝食後、737) 1包は朝食後、738) 1包は朝食後、739) 1包は朝食後、740) 1包は朝食後、741) 1包は朝食後、742) 1包は朝食後、743) 1包は朝食後、744) 1包は朝食後、745) 1包は朝食後、746) 1包は朝食後、747) 1包は朝食後、748) 1包は朝食後、749) 1包は朝食後、750) 1包は朝食後、751) 1包は朝食後、752) 1包は朝食後、753) 1包は朝食後、754) 1包は朝食後、755) 1包は朝食後、756) 1包は朝食後、757) 1包は朝食後、758) 1包は朝食後、759) 1包は朝食後、760) 1包は朝食後、761) 1包は朝食後、762) 1包は朝食後、763) 1包は朝食後、764) 1包は朝食後、765) 1包は朝食後、766) 1包は朝食後、767) 1包は朝食後、768) 1包は朝食後、769) 1包は朝食後、770) 1包は朝食後、771) 1包は朝食後、772) 1包は朝食後、773) 1包は朝食後、774) 1包は朝食後、775) 1包は朝食後、776) 1包は朝食後、777) 1包は朝食後、778) 1包は朝食後、779) 1包は朝食後、780) 1包は朝食後、781) 1包は朝食後、782) 1包は朝食後、783) 1包は朝食後、784) 1包は朝食後、785) 1包は朝食後、786) 1包は朝食後、787) 1包は朝食後、788) 1包は朝食後、789) 1包は朝食後、790) 1包は朝食後、791) 1包は朝食後、792) 1包は朝食後、793) 1包は朝食後、794) 1包は朝食後、795) 1包は朝食後、796) 1包は朝食後、797) 1包は朝食後、798) 1包は朝食後、799) 1包は朝食後、800) 1包は朝食後、801) 1包は朝食後、802) 1包は朝食後、803) 1包は朝食後、804) 1包は朝食後、805) 1包は朝食後、806) 1包は朝食後、807) 1包は朝食後、808) 1包は朝食後、809) 1包は朝食後、810) 1包は朝食後、811) 1包は朝食後、812) 1包は朝食後、813) 1包は朝食後、814) 1包は朝食後、815) 1包は朝食後、816) 1包は朝食後、817) 1包は朝食後、818) 1包は朝食後、819) 1包は朝食後、820) 1包は朝食後、821) 1包は朝食後、822) 1包は朝食後、823) 1包は朝食後、824) 1包は朝食後、825) 1包は朝食後、826) 1包は朝食後、827) 1包は朝食後、828) 1包は朝食後、829) 1包は朝食後、830) 1包は朝食後、831) 1包は朝食後、832) 1包は朝食後、833) 1包は朝食後、834) 1包は朝食後、835) 1包は朝食後、836) 1包は朝食後、837) 1包は朝食後、838) 1包は朝食後、839) 1包は朝食後、840) 1包は朝食後、841) 1包は朝食後、842) 1包は朝食後、843) 1包は朝食後、844) 1包は朝食後、845) 1包は朝食後、846) 1包は朝食後、847) 1包は朝食後、848) 1包は朝食後、849) 1包は朝食後、850) 1包は朝食後、851) 1包は朝食後、852) 1包は朝食後、853) 1包は朝食後、854) 1包は朝食後、855) 1包は朝食後、856) 1包は朝食後、857) 1包は朝食後、858) 1包は朝食後、859) 1包は朝食後、860) 1包は朝食後、861) 1包は朝食後、862) 1包は朝食後、863) 1包は朝食後、864) 1包は朝食後、865) 1包は朝食後、866) 1包は朝食後、867) 1包は朝食後、868) 1包は朝食後、869) 1包は朝食後、870) 1包は朝食後、871) 1包は朝食後、872) 1包は朝食後、873) 1包は朝食後、874) 1包は朝食後、875) 1包は朝食後、876) 1包は朝食後、877) 1包は朝食後、878) 1包は朝食後、879) 1包は朝食後、880) 1包は朝食後、881) 1包は朝食後、882) 1包は朝食後、883) 1包は朝食後、884) 1包は朝食後、885) 1包は朝食後、886) 1包は朝食後、887) 1包は朝食後

## 概念

胆石症とは、胆汁中の成分が析出・凝集した結果、固形物となった疾患の総称である。結石の存在部位によって、胆嚢結石、総胆管結石、肝内結石に分類される。胆石症の頻度は、胆嚢結石78%、総胆管結石21%、肝内結石1.3%であり、毎年約50万人の新規症例が発見される common disease である。胆石症は、良性疾患であるが、胆石発作と共に急性胆嚢炎・胆管炎を併発し、敗血症・播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) に移行する場合もあり、注意が必要である。

## 成因・診断

### 1. 胆嚢結石

#### a. 成因・分類

胆嚢内で形成される結石は、大きく2つに分類される。すなわち、コレステロール胆石と色素胆石である(表1)。胆汁内において、本来、疎水性のコレステロールが可溶性である理由は、胆汁酸とリン脂質によってミセルあるいはベジクルという水溶性粒子を形成することでなされており、コレステロール・胆汁酸・リン脂質で規定される胆汁中のコレステロール飽和度(cholesterol saturation index ; CSI)を超過するコレステロール濃度の出現、胆嚢収縮能の低下、各種胆汁中糖タンパクの影響により本来疎水性のコレステロールが結晶として析出し結石を形成すると考えられている。一方、色素石の形成機序は、明確ではないが、胆嚢内の炎症・感染の存在が、ビリルビンの脱抱合を

促し、不溶化、結晶化を招くと考えられている。

#### b. 症状・診断

胆嚢結石症の約8割は無症状で経過する。健康診断時の超音波検査で偶然発見されることが多い。顕症化の典型例は、食後や夜間、突然の右季肋部～心窩部の仙痛で発症し、30分～2時間程度持続する。背部・右肩甲骨部への放散痛や悪心・嘔吐を伴うこともある。身体所見として、右季肋部叩打痛、右季肋下を圧迫した状態で深呼吸をすると痛みのため呼吸が止まる(Murphy徴候)が特徴的である。

疼痛に加えて、発熱、黄疸を併発すると Charcot 3徴と呼ばれる。これは、急性胆嚢炎の合併を意味している。Charcot 3徴に加えて、ショック、意識障害が認められると Reynolds 5徴と称し、急性閉塞性化膿性胆管炎(acute obstructive suppurative cholangitis ; AOSC)の合併を示唆している。

#### c. 検査

胆嚢結石の存在診断は、超音波検査(ultrasonography ; US)が最も低侵襲かつ有用である。典型的なエコー像として、体位変換にて移動する高エコー域と後方の音響陰影(acoustic shadow ; AS)を認める。診断が不確実な場合、CT検査やMRI[磁気共鳴胆管膵管撮影法(magnetic resonance cholangiopancreatography ; MRCP)], 超音波内視鏡(endoscopic ultrasound ; EUS), 内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; ERCP)などの検査が有用である(図1)。また、結石の成分を推測することも治療選択において重要である。たとえば、純コレステロール石では、US

表1 ● 胆石の種類とその頻度

種類	頻度(%)
コレステロール胆石	59.4
純コレステロール石	13.2
混成石	17.8
混合石	28.4
色素胆石	38.5
黒色石	19.6
ビリルビンカルシウム石	18.9
まれな胆石	2.1
炭酸カルシウム石	0.8
脂肪酸カルシウム石	0.2
ほかの混成石	0.7
その他の胆石	0.4

(亀田治男他:日本胆道学会胆石調査委員会報告.胆道 1990; 4: 396-404より引用)

では明らかであっても、CT上、描出されない。

## 2. 総胆管結石

### a. 成因・分類

総胆管結石の成因は、①総胆管内で結石が生ずる原発性、②胆嚢結石の総胆管への落下、③肝内結石の落下、以上3つの原因が考えられる。原発性総胆管結石は、肝でグルクロン酸抱合を受け水溶性となったビリルビンが、経乳頭性あるいは経門脈性に侵入した細菌のβ-グルクロニダーゼによって脱抱合され、胆汁中で結晶化すると考えられている。

### b. 症状・診断

胆管に存在する結石は、高率に顕症化し、重篤化する場合が多い。つまり、胆管内において結石が嵌頓した場合、すなわち閉塞性黄疸の状態となり、胆管炎、敗血症、DICを併発すると、症状、肝機能検査共にさまざまな病態を呈し、早期に適切な処置を行わないと致死的となる。重症度の判定については、急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドラインに沿って行うのが適切である。胆管内の結石による閉塞機転が生じていない場合、明らかな腹部症状を認めず、肝機能検査においても変化を示さないか、胆管系酵素の軽度の上昇を認めるにとどまることが多い。ほかの目的で行われたCT検査で偶然発見されることも多いが、基本的には発見された時点で積極的に結石を除去することを治療方針とする。

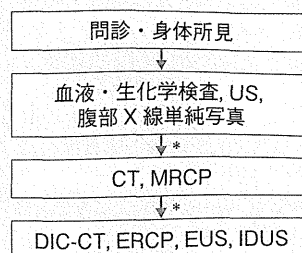


図1 ● 診断フローチャート

\* : 診断が不確実な場合や病態に応じていずれかを選択する。

(日本消化器病学会編:胆石症 診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2009より引用)

### c. 検査

結石嵌頓のない状態で、かつ、総胆管結石を疑った場合、CT検査か、MRI(MRCP)を行うことが有用である。この時期のUSでは、結石自体を描出できるのは、おおよそ20%、また、間接所見である総胆管や肝内胆管の拡張も明らかでない場合も多い。腹部CT、点滴静注胆道造影法(drip infusion cholangiography; DIC)-CT, MRI(MRCP), EUSを行えば、結石の存在は、ほぼ決定される。不確かな症例では、ERCPや管腔内超音波検査法(intraductal ultrasonography; IDUS)が、確定診断のツールとなる。

## 3. 肝内結石

### a. 成因・分類

肝内胆管に生じた結石であり、成分は色素石が大部分であるが、コレステロール石の報告もある。結石の発生には、先天性・遺伝性因子よりも食事内容や衛生環境の後天的因子の関与が強いと報告されている。また、ビリルビンカルシウム石では、胆道感染、胆汁成分の変化に伴い、慢性胆管炎、ムチンの表現型の変化や過分泌などが関連因子と考えられている。結石の肝門部側に胆管の狭窄と拡張を認めることが多く、結石の成因と考えられている。

### b. 症状・診断

肝内結石症では、右季肋部・心窩部痛、発熱、胆管炎症状を呈することが多く、腹痛、



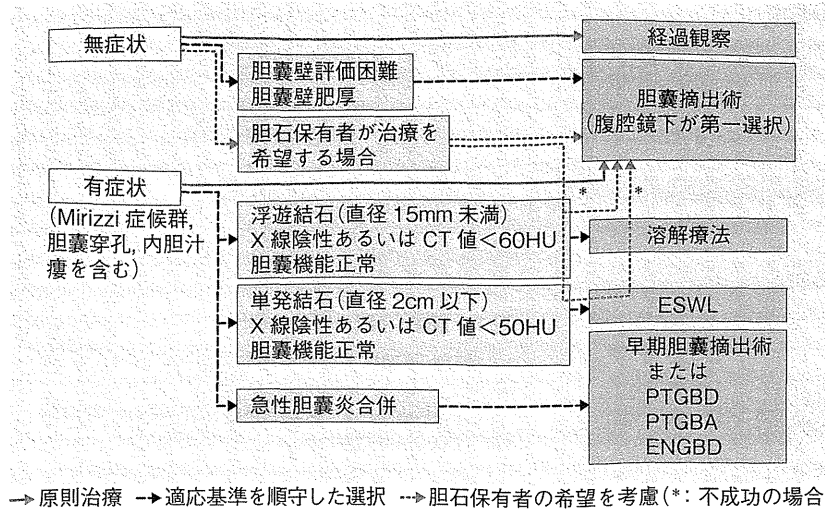


図2●胆嚢結石症治療フローチャート

(日本消化器病学会編：胆石症診療ガイドライン、南江堂、東京、2009より引用)

発熱，黄疸のいわゆる Charcot 3徴は，約60%の症例で認められる．化膿性胆管炎や肝膿瘍を合併する頻度も高い．

c. 検査

血液生化学検査と共に，US，腹部単純X線検査，続いてCT，MRCPを行う．さらに正確な診断のためには，DIC-CT，ERCP，EUS，IDUSなどの検査が有用である．

● 治療・予後

1. 胆嚢結石

胆嚢結石の治療方針は，無症状胆石と有症状あるいは合併症を伴う胆嚢結石に分けて考える(図2)．

a. 無症状胆石

無症状胆嚢結石に対しては，基本的に経過観察とするが，結石と発がんの関連は，完全に否定されていないので，年1回程度の超音波検査を勧めるべきである．結石の有症状化を未然に防ぐ意味での経口溶解療法，体外衝撃波碎石術(extracorporeal shockwave lithotripsy；ESWL)も適応であるが，結石成分や胆嚢機能の程度により，治療効果の期待できない例では慎むべきである．経口溶解療法の適応は，結石が，純コレステロール石(腹部超音波上，土屋分類I型，CT上結石が描出されない)で，かつ，胆嚢

機能が温存されていることが条件であり，ウルソデオキシコール酸(UDCA)600mg/日内服が標準的な治療薬となる．ESWLの適応は，コレステロール石(腹部超音波上，土屋分類I型およびIIa型，CT上結石の外郭石灰化部分のCT値が50HU以下であること)で，かつ，胆嚢機能が温存されていることが条件である．同療法で結石除去に成功した症例でも，破碎後，経過観察のみとした場合，5年間でおおよそ40%の結石再発を認めることもあらかじめ説明しておく必要がある．無症状胆石に対しての胆嚢摘出術は，併存する陶器様胆嚢，胆嚢腺筋症，石灰乳胆汁などが合併の危険のある場合は適応と考えるが，胆嚢機能の温存されている症例で胆嚢摘出した場合，胆摘後症候群を含め，食後の腹痛，下痢などの症状を約30%で認めており，あくまでも相対的適応である．

b. 有症状胆石

右季肋部痛を繰り返すような症例は，治療対象である．結石成分がコレステロール主体で，かつ，胆嚢機能が温存されておれば，経口胆石溶解療法やESWLの適応である．これらの治療の適応がない場合，胆嚢摘出術の適応となる．しかしながら，たとえ有症状であっても，症状の頻度や程度はさまざまであり，患者の社会的背景，二次的な合併症，あるいは

は胆嚢存在の生理的意義，加えて，患者の希望も汲んだうえでの治療選択とインフォームドコンセントがなされることが望まれる。

### c. 合併症併発時の治療

胆嚢結石を基礎疾患として併発してくる合併症は，ときとして致命的な病態となる。最も頻度が高いのは，急性胆嚢炎で，ALP， $\gamma$ -GTP，LAPといった胆管系酵素の上昇，AST，ALTの上昇，急性炎症を反映してTTT，ZTTの上昇，ビリルビン値の高値を認める。感染の存在は，WBC，CRPの上昇を伴い，DIC，敗血症への進展は，PT，PTT凝固系因子の延長，血小板数の低下をもたらす。

急性胆嚢炎時の治療方針は，炎症から離脱する治療と結石除去の治療に大別されるが，まず，炎症の治療が優先される。炎症の治療の基本は，抗菌剤の投与とドレナージであり，時期をのがさず実施されなければならない。ドレナージの基本手技は，経皮経肝胆嚢穿刺を行いチューブ留置(percutaneous transhepatic gallbladder drainage；PTGBD)と穿刺吸引(percutaneous transhepatic gallbladder aspiration；PTGBA)を行う方法がある。また，経乳頭的アプローチとして内視鏡的経鼻胆嚢ドレナージ(endoscopic naso-gallbladder drainage；ENGBD)も行われる。

また，胆嚢穿孔や胆嚢外への炎症の波及が存在する場合は，緊急の手術の対象となる。病期の判断には，超音波検査，CTなどの画像診断は不可欠で，肝機能検査も併せて，総合的に判断しなければならない。急性胆嚢炎の病態の病期判定と必要な処置は，急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドラインにまとめられている。

結石に対する治療は，緊急で胆摘術を選択した場合は，同時に行われたこととなる。ドレナージを基本に治療した場合でも，再発，再燃を考慮して炎症の改善を待って胆摘術を考慮する。

## 2. 総胆管結石

閉塞性黄疸を呈していない場合は，結石除去を治療方針とする。総胆管結石除去の方法

は，①内視鏡的に経乳頭的なアプローチ，②ESWL，③外科的手術があるが，ほとんどの場合，内視鏡的な結石除去が行われる。この方法は，ERCPの延長線上に位置するテクニックで，十二指腸乳頭開口部からカニューレションを行った後，ガイドワイヤーに置換し，パピロトミーナイフでOddi筋を切開する方法(endoscopic sphincterotomy；EST)と，バルーン拡張してOddi筋を弛緩させた後，切石する方法(endoscopic papillary balloon dilatation；EPBD)が，一般的に普及している。いずれの場合も，乳頭への処置後，採石バスケットやバルーンを用いて結石を把持し，十二指腸側へ摘出する。

閉塞性黄疸など総胆管結石に起因する合併症が存在する場合は，胆管系のドレナージを最優先とする。すなわち，経乳頭的に，内視鏡的逆行性胆管ドレナージ(endoscopic retrograde biliary drainage；ERBD)，内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(endoscopic nasobiliary drainage；ENBD)を行うことが多い。経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic cholangiole drainage；PTCD)や経皮経肝胆嚢ドレナージ(PTGBD)を行ってもよい。要するに胆管系の閉塞を解除することが重要である。緊急的処置が効果を示した時点で，結石に対する治療を考慮する。

## 3. 肝内結石

結石が胆管末梢に位置し，肝実質の萎縮を認めなければ，経過を観察するが，肝の萎縮や胆管炎の合併が認められる場合には，肝の区域切除が適応となる。また，経皮経肝胆道鏡(percutaneous transhepatic cholangioscopy；PTCS)下に電気水圧式結石破碎(electrohydraulic lithotripsy；EHL)を行う場合や，経乳頭的なルートからEHLやバスケットによる碎石が行われることもある。肝内結石治療後の肝内胆管がんの合併の頻度が比較的高いことには留意する必要がある。危険因子として結石除去術後に胆管の狭窄がなお存在する場合は要注意である。



## 3

## 胆嚢・胆管結石症

## a. 非観血的治療

菅野啓司, 田妻 進

## ♣ 患者への説明のポイント

- 胆嚢結石無症状例は、経過観察が基本である。
- 総胆管結石は、重篤な合併症の危険があるため無症状例でも碎石術が必要である。
- 胆嚢結石に対する胆石溶解療法や体外衝撃波結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy：ESWL）は適応が限られており、適応外症例では胆嚢摘出術が行われる。
- 肝内結石症は、肝内胆管癌の合併頻度が高く慎重な対応が必要である。
- 胆石溶解療法は、完全溶解までに時間を要するため服薬の維持が重要である。

## 疾患の解説

わが国における胆石保有率は一般成人の約10%と考えられており、高齢化や生活習慣の欧米化に伴い増加傾向にあるものと推測される。このため、一般臨床医として胆石症の取扱いに習熟することが求められている。

胆石は存在部位により胆嚢結石（全体の約8割）と胆管結石（肝内結石・総胆管結石）（約2割）に分類され、両者が併存することもある<sup>1)</sup>。胆石の成分からはコレステロール結石（約6割）と色素石（黒色石・ビリルビンカルシウム石）（約4割）に大別される。コレステロール結石は、脂質代謝異常により胆汁中コレステロール濃度が上昇することが主因となり、胆嚢結石の形態をと

ることが多い。一方、黒色石は溶血性貧血や肝硬変症などビリルビン負荷が病態に関与している。ビリルビンカルシウム石は胆道内の細菌感染が成因で胆管結石のほとんどを占める。

胆嚢結石保有者の多くは無症候性に経過し、有症状化率は年率1~6%である。最終的には全体の20~30%は胆石発作などの有症状化や合併症の併発を認め治療を要する（表1）<sup>2)</sup>。胆嚢癌の合併が多いとの報告もあるが、10年間の経過で1%以下であり、予防的胆嚢摘出術は勧められない。

総胆管結石症は胆管炎や胆管閉塞症状を初発に発見されることが多い。無症状で発見された場合でも、有症状化率が高く、閉塞性化膿性胆管炎や胆石瘵炎などの重篤な合併症の危険があり、内視鏡的碎石術などの積極的な加療を要する。肝内結石症は腹痛や胆管炎症状を呈する 경우가多い。再発率が高い点や肝内胆管癌の発生率が高いなど問題が多く、難病指定されている。

表1 胆嚢結石保有者の臨床転帰

1. 無症候性胆石症：胆石保有者の60~80%
2. 症状出現率
  - 無症候性胆石症：1~6%/年間
  - 有症状胆石症：6~69%/年間（再発）
3. 合併症出現率
  - 無症候性胆石症：0.1~0.3%/年間
  - 有症状胆石症：1~3%/年間

(Lammert F et al: Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice (3rd ed), Blackwell Publishing, New Jersey, p1518-1540, 2007, 改変)

## 診断と検査

## 1 症状

胆石が存在するだけでは有意な症状を認めないことが多い。胆石が胆嚢頸部や胆嚢管、下部総胆

管に陥頓することで急激な胆道内圧の上昇を認め胆石疝痛発作をきたす。胆嚢結石による胆石発作は通常、右季肋部～心窩部の激痛で、悪心・嘔吐や右肩への放散痛を伴うこともある。典型例では脂肪に富んだ食事の1～2時間後に出現することが多く、結石の陥頓が解除されれば疼痛は治まる。この他に、胆石が胆道閉塞をきたせば黄疸、感染症を併発すれば発熱などを認める。

## 2 血液検査

胆嚢結石では肝機能検査値異常を認めることは少ない。一方、総胆管結石ではALP、総ビリルビン、 $\gamma$ GTPなど胆道系酵素の上昇を認めることがある。感染症合併時には炎症反応の亢進を認める。

## 3 画像検査

胆道疾患が疑われる症例でまず行うべき検査は腹部超音波検査（US）である。胆石は音響陰影を伴う高エコー域として描出され、胆嚢結石ではほぼ100%、胆管結石では25～75%の診断能である。CTにおける胆石の描出率はカルシウム含有

量に依存しており、一部の純コレステロール石は描出されない。DIC-CTにおける総胆管結石の診断能はERCPに匹敵すると報告されている。

この他、MRCPやEUS、IDUSなどの総胆管結石に対する診断能の優劣について多くの報告があるが、患者への侵襲度、施設の充実度、内視鏡関連手技の習熟度などを総合的に判断して画像検査が行われる。

# 治療の一般方針

## 1 治療方針の立て方

### a. 胆嚢結石症

健診などで発見される無症状の胆石保有者の場合、胆嚢癌の合併を考慮に入れながら6～12ヵ月ごとにUSでの経過観察のみ行う（図1）<sup>3)</sup>。無症状例でも結石の充満などでUSでの観察が困難な場合は胆嚢摘出術も考慮する。胆石疝痛発作の既往のある場合、発作の再発率が高いため治療を要する（表1）。胆嚢機能が保たれている症例で、胆石の性状が適応基準を満たす場合には胆汁酸製

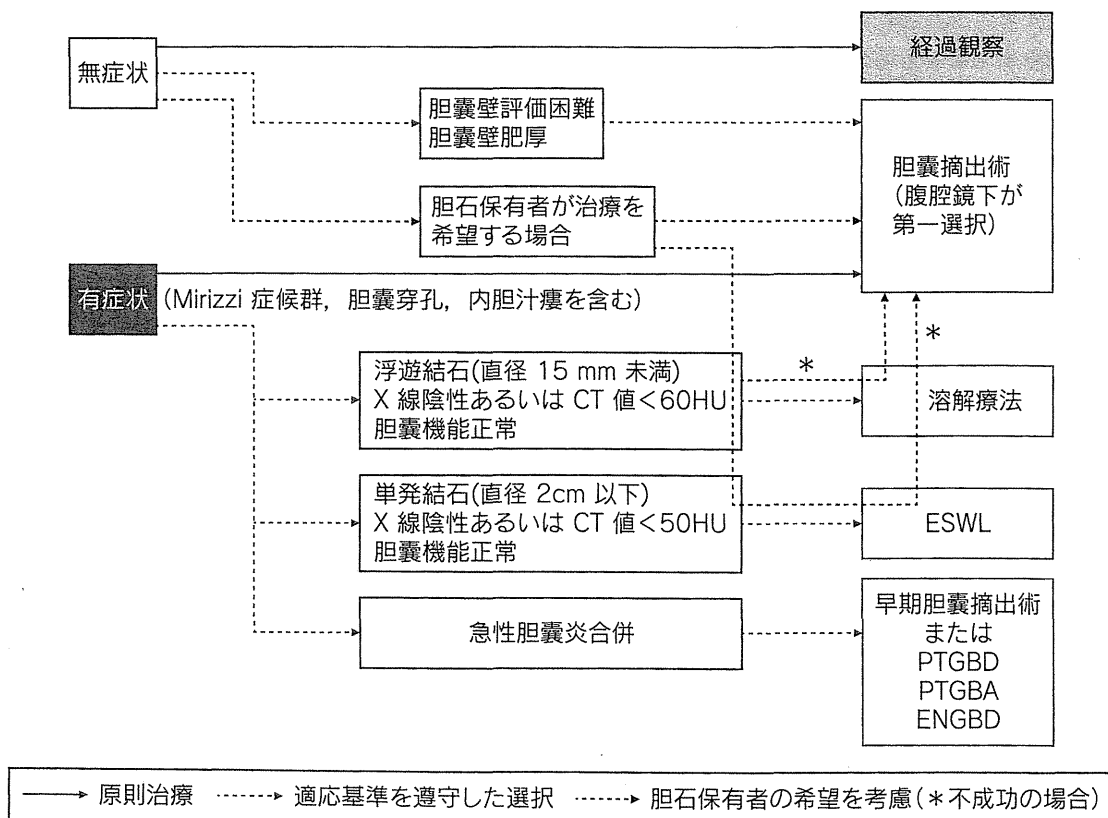


図1 胆嚢結石治療のフローチャート

(日本消化器病学会(編):胆石症診療ガイドライン, p xv, 南江堂, 東京, 2009)

剤による胆石溶解療法や ESWL を考慮する。

これらの胆嚢温存療法の適応のない症例では、腹腔鏡下胆嚢摘出術が標準的加療となっている。痙攣発作のない腹部不定愁訴（上腹部不快感、膨満感など）のみを認める例は、胆嚢摘出術後に症状の持続や増悪を認めることがあるため、慎重な対応が望まれる。

## b. 胆管結石症

総胆管結石症では経乳頭の内視鏡治療が第一選択で、内視鏡的乳頭切開術（endoscopic sphincterotomy：EST）と内視鏡的乳頭バルーン拡張術（endoscopic papillary balloon dilatation：EPBD）に分けられる。ESTとEPBDの優劣や偶発症について多くの比較検討が報告されている。

ESTは出血のリスクのため出血傾向のある患者では適応から外れるが結石除去率が高い。EPBDは手技的に簡便だが、膵炎の発症が多いという報告があり欧米では普及していない。一般的には結石径1 cm以下で少数結石、出血傾向のある場合はEPBDが適応となる。経乳頭の内視鏡治療に難渋する例では、ESWLの併用や経皮経肝的ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage：PTBD）ルートを介して碎石を行うなど、治療施設により選択基準が異なる。

肝内結石症に対する非観血的な治療としては、経皮的内視鏡治療（percutaneous transhepatic cholangioscopy：PTCS）が行われることが多い。電気水圧衝撃波破碎術（electric hydraulic lithotripsy：EHL）の併用などにより結石除去率は80%を超えるものの、胆管狭窄合併例では治療に難渋することもある。治療後の結石再発率が高く、肝内胆管癌発生の危険性もあることから、肝切除を推奨する意見も多く、今後の検討が望まれる。

## 2 薬物治療

胆石溶解療法では、胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸（UDCA）が用いられる<sup>4)</sup>。適応症例（図1）は全体の10%以下と少なく、完全消失率も20~40%程度と考えられているが、治療施設を選ばず低侵襲に加療できる点で優れる。奏効例でも完全溶解には数ヵ月~数年の期間を要するため、服薬コンプライアンスの維持が重要で

ある。一般的には治療開始から半年でUSを行い効果判定する。完全溶解後の再発予防のためUDCA 200~300 mg/日で維持療法を数年行うことを勧める報告もある。UDCAは比較的安全な薬剤で、主な副作用として数%に下痢を認める。

### 処方例

- ウルソ（600 mg/日）分3（分1就寝前でも可）
- リポバス（10 mg/日）分1（夕食後）  
UDCAとの併用により胆石溶解率が高いとの報告もあり、高コレステロール血症合併例では考慮する<sup>5)</sup>。
- コスパノン（40~80 mg）3錠 分3  
胆石が原因と考えられる腹部不定愁訴に対して有効なことがある。

## 3 ESWL

適応症例は経口胆石溶解療法と類似し（図1）、通常はUDCAを併用する。胆石症診療ガイドラインでは、胆石消失率の既報を参考にやや厳格な適応基準が採用されている。治療施設が限定され、再発の問題点もあるため、胆嚢摘出術の高リスク群などでの選択肢とされる。一般的なESWLの禁忌としては、妊娠、出血傾向、ペースメーカー装着、大動脈瘤などが挙げられる。

### トピックス

#### エゼチミブとコレステロール胆石

小腸のコレステロール吸収輸送体NPC1L1を阻害するエゼチミブ（ゼチーア）は、高コレステロール血症治療薬として汎用されるようになった。ヒトでは肝細胞毛細胆管側膜にもNPC1L1が発現しており、胆汁からのコレステロール再吸収に寄与していると考えられた。このため、エゼチミブの投与は再吸収を阻害することで胆汁中コレステロール含量の増加をきたし胆石形成を促進することが危惧された。しかし、胆石症患者におけるエゼチミブの小規模な臨床検討では胆汁中コレステロールは逆に低下しており、さらなる大規模臨床評価が望まれている。

A) de Bari O et al: Ezetimibe: its novel effects on the prevention and the treatment of cholesterol gallstones and nonalcoholic fatty liver disease. J Lipids 2012; 302847: 16

## 役に立つ豆知識

## 胆石症の医療費

アメリカでは年間 700,000 件以上の胆嚢摘出術が行われており、胆嚢疾患に要した年間総医療費は約 65 億ドル (2000 年) と推計されている。これは、主な消化器疾患の中でも GERD に次いで第 2 位に位置し、医療経済的に問題視されている。このような社会背景から、スタチンによる胆石予防効果について大規模な臨床研究が行われており、スタチンの長期投与は胆石による胆嚢摘出術のリスクを有意に低下させることが報告されている。

## 生活指導

コレステロール結石の危険因子としては、妊娠・エストロゲン製剤・高カロリー低残渣食・肥

満・急激な体重減少・脂質異常症・フィブラート製剤などがある。一方、色素石の原因として完全静脈栄養や抗菌薬セフトリアキソン (ロセフィン) が挙げられる。これらを考慮し生活指導を行う。

## 文 献

- 1) 谷村 弘ほか：全国胆石症 1996 年度調査結果報告。胆道 1997; 11: 133-140
- 2) Lammert F et al: Gallstone disease. Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice (3rd ed), Blackwell Publishing, New Jersey, p1518-1540, 2007
- 3) 日本消化器病学会 (編)：胆石症診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2009
- 4) 菅野啓司ほか：ケノコールおよびウルソ 経口胆石溶解剤。肝胆膵 2010; 61: 1269-1273
- 5) Tazuma S et al: A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 287-291

# D 漢方薬の有効性と医療科学

## 序 漢方薬の発展と漢方薬学

日置智津子

日本は高齢化社会を迎え、世界的に保健医療改革が急速に進められている。この改革を成功させるためには、患者の健康問題を解決するための実践的な医療科学を構築し、明確な目的意識のもとに最善の科学的情報を適用して、患者個々に適した薬剤を使用することが重要である。臨床から疾病予防まで、幅広く使用できる漢方製剤も、このような保健医療改革のなかで着目されており、西洋医学の視点と手法で薬効を評価し、作用機序を解明しようという EBM に向けた研究と実践がなされるようになった。漢方が現代医療の質の向上に貢献し、治療に広がりをもたらす可能性を模索している。このような研究で解明された漢方製剤は、がん治療の例にみられるとおり、病名治療の過程において西洋薬と併用される機会が多い。漢方薬と西洋薬併用による主成分の吸収や排泄、代謝や分布の過程を解析することも、重要な研究課題である。

気血水という漢方の生理や病態論を考えれば、漢方薬は代謝系や神経系など、人体のシステムに同時並行に作用する。そのように働くように、複数の生薬を用いて練られた処方がある。各種の漢方方剤である。生薬は生物や天然物を基原とし、その成分系は水溶性や脂溶性物質、種々の分子量をもつ代謝産物からなる。多くの漢方製剤は、水やエタノールにより抽出された物質群であるが、生薬研究では、生薬の成分系をさらに絞り込みながら、薬効評価することが多い。臨床で使用されるよりも細分化された条件の下で結果が導かれる。よって抽出分画により、相反する結果をみることがあるが、生物が基原である以上、このような結果は免れないと考えられる。このように一見、塩梅が悪くみえる漢方薬の多様な薬効が、個々の医療を可能にしている。漢方薬は、化学的知識と生物学的知識の両側を駆使して活用されることが重要であり、研究においても幅広い領域に跨った展開が、進歩をもたらすものと期待できる。

本項目では、エビデンスが集積された漢方薬に焦点を絞って薬効薬理を記した。これらの漢方薬を構成する生薬の成分系の薬効薬理についても解説をした。評価され

た薬効は、いずれの方剤においても、漢方医学の根幹となる古典に記された効能を礎石としている。EBM 研究には、漢方先達の知恵と洞察力が参考にされていることは明白である。また生薬の配合に着目して、漢方製剤の分類を試みた。生薬を配合することで得られる薬効とエビデンスとの相関については、さらなる課題である。まことに漢方の研究は暇がない。学術領域や洋の東西を問わない卓越した研究と、臨床実践の積み重ねが、現代人の健康に福音をもたらすかもしれない。

漢方薬の有用性を判断し、日本国民が適切かつ安全に漢方薬を使えるように、漢方薬学の構築を目指したい。

## 1 漢方薬の薬効と薬理

### A 大黄・山梔子を含む漢方薬

【生薬の組み合わせ】茵陳蒿、山梔子、大黄はいずれも利胆作用がある。大黄を加えることで清熱、利胆作用に瀉下効果が加わり、実熱を除き有形の滯積を解消することで代謝を促す。防風通聖散も山梔子、大黄を含む。

#### 1. 茵陳蒿湯

【構成生薬】茵陳蒿、山梔子、大黄

【消化器領域における薬効薬理】

〈効果〉日常臨床の現場において胆汁うっ滞や黄疸の患者に遭遇する頻度は高い。胆汁うっ滞とは肝細胞における初期胆汁の生成とその胆汁分泌が障害された病態である。随伴する酸化ストレスにより肝細胞のサイトスケルトンが障害される結果、重度の黄疸(高ビリルビン血症)を呈し、肝機能障害も長期にわたって遷延する場合もある。

漢方製剤の茵陳蒿湯は、古くから中国および日本において胆汁うっ滞や黄疸の治療薬として広く使用されてきた漢方薬である。わが国において本剤は、慢性の胆汁うっ滞を呈する原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、先天性胆道閉鎖症術後<sup>1)</sup>、遷延性閉塞性黄疸などの症例に対して経験的に使用されてきた経緯がある。このように本剤の胆汁うっ滞症における肝機能障害や高ビリ

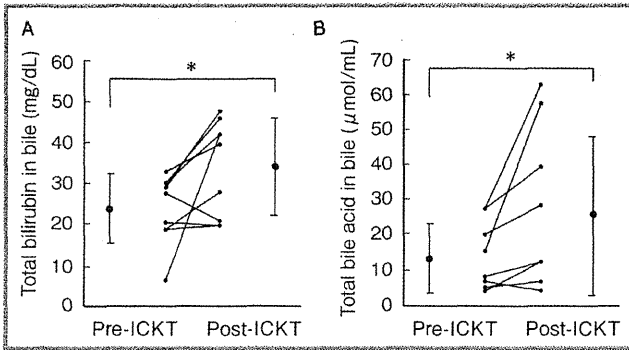


図1 茵陳蒿湯投与前後における胆汁中総ビリルビン濃度(A)および総胆汁酸濃度(B)の比較

ルビン血症の軽減などの病態改善効果に関する症例報告は多いが、病態改善の背景に存在する分子機構の詳細について言及したものは少ない。一般的に漢方は薬理効果が日常臨床の場で認められておきながら、その有益な効果の背景にある分子メカニズムが解明されないために、evidence-based medicine を重んじる立場から、その使用が普及しない製剤が多い。

最近になってようやく胆道がん肝切除例における術前茵陳蒿湯投与の有用性に関するランダム化臨床試験の結果が報告された<sup>2)</sup>。胆道がんはしばしば胆管閉塞による閉塞性黄疸を随伴する。閉塞性黄疸の遷延化は肝機能の低下を招くことが知られている。本報告では、閉塞性黄疸のために術前に胆道ドレナージを必要とした胆道がん肝切除例に対して、無作為に茵陳蒿湯投与群、非投与群を設定して本剤の臨床効果を比較検討した内容である。茵陳蒿湯の投与群では、投与前に比較して投与後では顕著に胆汁流量、胆汁中総ビリルビン濃度と総胆汁酸濃度の上昇が認められた(図1)。その理由として、肝組織切片において、ビリルビンを含む有機陰イオンの肝輸送タンパクである multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) の肝細胞毛細胆管膜における発現が有意に増加することが明らかとなった。また、肝ホモジェネートを用いたウエスタンブロット(Western blotting)法においても Mrp2 タンパク発現量の有意な増加が確認された。茵陳蒿湯の術前投与は、Mrp2 の肝発現量と毛細胆管側膜における局在を増加させることで胆汁へのビリルビンと胆汁酸の排泄を促進し、術前の肝機能障害を軽減することにより、肝切除の手術リスクを低下させる可能性が示唆された。茵陳蒿湯の臨床的有用性に関するエビデンスが示された。

〈基礎研究・生薬成分の働き〉茵陳蒿湯の有する強力な肝細胞保護あるいは胆汁分泌促進作用、およびその主要な活性成分については古くより報告があったが、その作用メカニズムが詳細に解明されてきたのはごく最近のこと

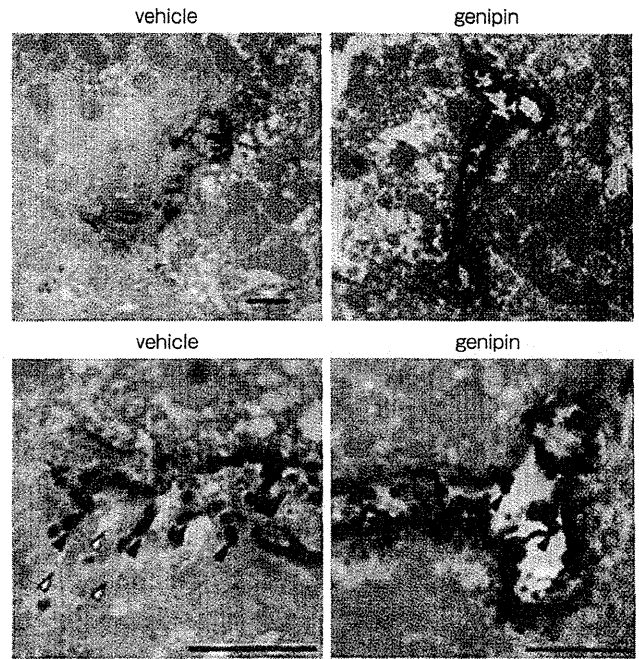


図2 茵陳蒿湯投与ラットの肝毛細胆管膜における multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) の発現レベルの変化(免疫電顕写真)

である<sup>3,4)</sup>。

山梔子に含まれる geniposide は腸管内で腸内細菌による加水分解を受けてグルコース部分が外れ、活性体の genipin に変換される。この genipin の急性投与は、有機陰イオンであるビリルビンや還元型グルタチオンを肝細胞から毛細胆管腔へ排泄するポンプの薬物トランスポーターである Mrp2 について、その毛細胆管膜への集積を強力に促進することが判明した(図2)<sup>5)</sup>。その結果、肝臓からのビリルビン排泄能力は高まり、同様に排泄が増加する還元型グルタチオンは胆汁酸非依存性に胆汁分泌を促進する。geniposide, genipin をラットに1週間の長期間の経口投与を行ったところ、胆汁流量はいずれの群でも対照に比し有意に増加し、還元型グルタチオンの胆汁分泌も同様に増加した<sup>6)</sup>。肝臓における還元型グルタチオン濃度もこれら生薬成分の投与により対照に比較して有意に高値であった<sup>6)</sup>。

ヒト肝細胞を有するヒト肝キメラマウスに対して、同様に geniposide, genipin を1週間の長期間の経口投与を行ったところ、マウス肝細胞と同レベルに、ヒト肝細胞において Mrp2 タンパクの増加が免疫染色ならびにウエスタンブロット法にて確認された<sup>6)</sup>。

また、茵陳蒿の主要成分である 6,7-dimethylesculetin は、ビリルビン排泄の key regulator である constitutive androstane receptor (CAR) を活性化し、ビリルビンの肝細胞への取り込み、細胞内輸送、グルクロン酸抱合、毛細胆管腔への排泄に関与する各種因子(Oatp2,



Cyp2b10, Ugt1a1, Mrp2, Gsta1, Gsta2)の遺伝子発現を増加させることで、血中からのビリルビンをクリアランスを増強させることが報告されている<sup>7)</sup>。

【考察】茵陳蒿湯の有する強力な胆汁分泌(利胆)機序には、その生薬成分の genipin が肝輸送タンパク Mrp2 の肝細胞毛細胆管膜への集積を促進させることにより、胆汁酸非依存性に胆汁分泌の増加を引き起こしているものと考えられる。本薬理効果は、ウルソデオキシコール酸に抵抗性を示す原発性胆汁性肝硬変症に対する第二選択薬としての有用性が評価されつつある<sup>8)</sup>。今後、茵陳蒿湯は小児、外科領域を含む胆汁うっ滞性肝機能障害の治療薬として有用であると考えられる。

## 文献

- 1) Kobayashi H, et al : Pediatr Surg 17 : 386-389, 2001
- 2) Watanabe S, et al : Hepatology Res 39 : 247-255, 2009
- 3) Yamamoto M, et al : Hepatology 118 : 380-389, 2000
- 4) Yamamoto M, et al : Hepatology 23 : 552-559, 1996
- 5) Shoda J, et al : Hepatology 39 : 167-178, 2004
- 6) Okada K, et al : Am J Physiol 292 : G1450-1463, 2007
- 7) Huang W, et al : J Clin Invest 113 : 137-143, 2004
- 8) Koide A, et al : Gastroenterology 128 : A170, 2005

(正田純一)

## B 麻黄・桂枝・甘草を含む漢方薬

【生薬の組み合わせ】麻黄により体温を上昇させて発汗を促し、桂皮により血行をよくして体表を温めることで発汗作用を強め、ウイルスや細菌の増殖を抑制して病気を治す発汗療法の組み合わせである。発汗により表証がとれることから、発汗解表と称される。葛根湯、小青竜湯も同じであり、これらの処方を用いて温かい食物をとり、布団などで上昇した体温を維持すると、より効果的である。

## 2. 麻黄湯

【構成生薬】麻黄、桂皮、杏仁、甘草

『傷寒論』に記された麻黄湯の正証は、「風にあたって悪寒がするような初期状態のときで、熱発するが汗はなく、頭が痛く、さらに腰痛や関節痛があり全身が痛み、咳が出て呼吸が苦しくなるような激しい症状」である。このような状態は、肺炎やインフルエンザなど比較的重い感染症の初期にみられ、麻黄湯はインフルエンザの初期に保険適用が認められている。2004年、乳児は血管脳関門の発達が未熟であり、抗ウイルス薬でノイラミダーゼを阻害するオセルタミビル(タミフル<sup>®</sup>)の投与は、安全でないという理由から、1歳未満の小児に対する使用回避が報告された<sup>1)</sup>。日本では2007年、厚生労働省医薬食品局安全対策課による「オセルタミビル服用

後の異常行動」が報告されて以降、服用後の異常行動に対する注意喚起と、原則として10歳代の青少年への処方禁止され、慎重投与が必要となった。同効の吸入薬であるザナミビル(リレンザ<sup>®</sup>)も、使用対象は5歳以上であり、このように抗インフルエンザウイルス薬の使用は、年齢的制約がある。一方、麻黄湯は乳児の鼻閉塞や哺乳困難にも保険適応されており、近年、小児インフルエンザ感染症の急性期治療における有用性が、複数報告されている。

## 【呼吸器系疾患領域における薬効薬理】

〈効果〉2007年、15歳未満のA型インフルエンザ患者(81名)、およびB型インフルエンザ患者(48名)を対象に、麻黄湯エキス(0.08~0.19g/kg/日、2~8日服用)の効果をオセルタミビル群(4mg/kg/日、2~5日服用)、対症療法群(2002および2003年度における症例)と比較検討した。A型インフルエンザ患者では、麻黄湯とオセルタミビル投与群は対症療法群に比べ発熱期間が短縮されたが、両薬剤間では差は認められなかった。B型インフルエンザ患者では、両投与群ともに対症療法群に比べて発熱期間が短縮され、両薬剤間で比較すると、内服後、解熱までにかかった時間は麻黄湯服用群が10.7時間速く、頭痛や全身倦怠感、食欲不振などの全身症状消失までの時間は、麻黄湯が25.5時間速く消失した( $p < 0.05$ )<sup>2)</sup>。

一方でKuboらは、A型インフルエンザ患者を麻黄湯エキス単独投与群( $n=17$ , 4.5±4.8歳, 0.06g/kg/日)、オセルタミビル単独投与群( $n=18$ , 5.4±1.9歳, 2mg/kg/日)、両剤併用群( $n=14$ , 5.2±1.9歳)に群別し、投薬開始から37.2度に解熱するまでの経過時間を調べた。その結果、オセルタミビル単独投与群の解熱時間が24時間であったことに比べると、麻黄湯単独群は15時間、併用群では18時間と有意に短縮された。治療中の症状悪化や副作用は観察されていない<sup>3)</sup>。ウイルスの型に言及せず成人例を含めて、麻黄湯エキスがインフルエンザ治療では、オセルタミビルと同等の効果があるという臨床報告は少なくない。しかし、インフルエンザは急性熱性疾患であるため、報告のいずれもが厳密な無作為化比較試験ではない。その有用性については、さらに検討を重ねる必要がある。

〈基礎研究・生薬成分の働き〉麻黄湯によるインフルエンザウイルス感染抑制のメカニズムについては、A型インフルエンザウイルスPR-8株[A/PR/8/34(H1N1)(PR8)]感染Madin-Darby canine kidney(MDCK)細胞を用いて検討した報告がある<sup>4)</sup>。50gの麻黄を500mLの水で抽出して得られた成分系は、感染後10分以内に投与された場合、エンドソームやライソゾームの酸性化を濃度依存的に阻止して、ウイルスの脱殻を阻害するこ

## Clinical efficacy and pharmacology

---

### Kampo formulae containing Rhubarb (大黃, daio) and Gardenia Fruit (山梔子, sanshishi)

---

Inchinkoto (茵陳蒿湯)

Jun-ichi Shoda

[Combination of crude drugs]

Artemisia Capillaris Flower (茵陳蒿, inchinko), Gardenia Fruit (山梔子, sanshishi) and Rhubarb (大黃, daio) all have choleric action. Rhubarb (大黃, daio) adds cathartic action to heat pattern-treating (*Seinetsu*) and choleric actions, and removes excess heat and solid waste, thereby promoting metabolism. Bofutsushosan (防風通聖散) also contains Gardenia Fruit (山梔子, sanshishi) and Rhubarb (大黃, daio).

[Component crude drugs]

Artemisia Capillaris Flower (茵陳蒿, inchinko), Gardenia Fruit (山梔子, sanshishi), Rhubarb (大黃, daio)

[Clinical efficacy and pharmacology in the gastrointestinal tract]

<Clinical effects> In clinical practice, we frequently encounter patients with cholestasis and jaundice. Cholestasis is a pathology characterized by impaired early-stage bile production in hepatocytes and impaired bile secretion. The accompanying oxidative stress may damage hepatocytes and thereby result in severe jaundice (hyperbilirubinemia), prolonging liver dysfunction.

Kampo formulation inchinkoto has long been widely used in China and Japan for treatment of cholestasis and jaundice. In Japan, inchinkoto has been empirically used for cases presenting with chronic cholestasis, including primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, postoperative congenital biliary atresia (1), and prolonged obstructive jaundice. Despite the many reports showing improvements by inchinkoto, including relief of liver dysfunction and hyperbilirubinemia in cholestasis, few have attempted to describe the molecular mechanism underlying these improvements. Although the pharmacological effects of Kampo formulae are recognized in clinical practice, the use of many Kampo formulae has failed to become widespread because of emphasis on evidence-based medicine and the lack of molecular mechanisms underlying these beneficial effects.

The results of randomized clinical trials on the usefulness of inchinkoto administration before hepatectomy for biliary tract cancer have been reported only recently (2). Biliary tract cancer is often accompanied by obstructive jaundice due to bile duct obstruction. Prolongation of obstructive jaundice leads to decreased liver function. In the study of Watanabe et al., hepatectomized patients with biliary tract cancer requiring preoperative biliary drainage for obstructive jaundice were randomly assigned to receive or not to receive inchinkoto to compare the clinical efficacy of inchinkoto. Patients receiving inchinkoto showed

marked pre- to post-treatment increases in bile flow, total bilirubin concentration in bile, and total bile acid concentration in bile (Figure 1). This was explained by the significant increase in the expression of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2), a liver transporter protein for organic anions including bilirubin, located on the hepatocyte bile canalicular lumina membrane. The Western blotting method using liver homogenate also confirmed the significant increase in Mrp2 protein expression. It has been suggested that preoperative administration of inchinkoto increases Mrp2 expression in the liver and Mrp2 localization on the bile canalicular lateral membrane to promote excretion of bilirubin and bile acid in bile, thereby relieving preoperative liver dysfunction and reducing the operative risk of hepatectomy. Thus, these findings provided evidence for the clinical usefulness of inchinkoto.

**<Basic research/actions of component crude drugs>** Although the potent hepatocytes-protective and choleric actions and main active ingredients of inchinkoto have long been known, it is only recently that the mechanism of action has been elucidated in detail (3,4).

Geniposide contained in Gardenia Fruit (山梔子, sanshishi) is hydrolyzed by the intestinal bacteria to be converted to the active form genipin, with the glucose portion detached. It was demonstrated that acute administration of genipin potently promotes translocation of Mrp2, a drug transporter functioning as a pump to excrete bilirubin, an anion, and reduced glutathione, from hepatocytes to the bile canalicular lumina, and localization on the bile canalicular membrane (Figure 2) (5). This results in enhanced ability to excrete bilirubin from the liver and to excrete reduced glutathione, thereby promoting bile secretion in a bile acid-independent manner. One-week oral administration of geniposide and genipin to rats (compared with control) significantly increased bile flow and also bile secretion of reduced glutathione (6). The concentration of reduced glutathione in the liver was also significantly increased by geniposide and genipin compared with the control (6).

In addition, 1-week oral administration of geniposide and genipin to chimeric mice with livers repopulated by human hepatocytes increased Mrp2 protein levels in human hepatocytes to that of mouse hepatocytes, as revealed by the immunostaining and Western blotting methods (6).

It has been reported that the main component of Artemisia Capillaris Flower, 6,7-dimethylesculetin, activates constitutive androstane receptor (CAR), the key regulator of bilirubin excretion, to increase expression of genes in hepatocytes involved in uptake, intracellular transport, glucuronate conjugation, and bilirubin excretion into the bile canalicular lumina (*Oatp2*, *Cyp2b10*, *Ugt1a1*, *Mrp2*, *Gsta1*, *Gsta2*), thereby potentiating bilirubin clearance from blood.7)

#### [Discussion]

The mechanism of the potent effect of inchinkoto on bile secretion (choleric effect) is attributable to its component crude drug, genipin, which stimulates localization of the liver transporter protein Mrp2 located on the bile canalicular membranes of hepatocytes, thereby causing a bile acid-independent increase in bile secretion. Because of its pharmacological effects, inchinkoto is emerging as the second-line treatment for primary biliary cirrhosis resistant to ursodeoxycholic acid (8). In the future, inchinkoto may offer useful treatment for children with cholestatic liver disease and patients who undergo gastrointestinal surgery.

## References

1) Kobayashi H, et al. *Pediatr Surg.* 17: 386-389, 2001; 2) Watanabe S, et al. *Hepatology Res.* 39: 247-255, 2009; 3) Yamamoto M, et al. *Hepatology.* 118: 380-389, 2000; 4) Yamamoto M, et al. *Hepatology.* 23: 552-559, 1996; 5) Shoda J, et al. *Hepatology.* 39: 167-178, 2004; 6) Okada K, et al. *Am J Physiol.* 292:G1450-1463, 2007; 7) Huang W, et al. *J Clin Invest.* 113: 137-143, 2004; 8) Koide A, et al. *Gastroenterology.* 128:A170, 2005

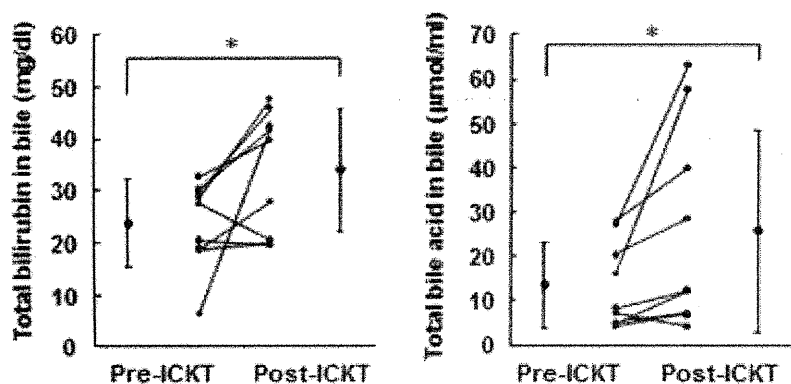


Figure 1

Comparison of total bilirubin concentration (A) and total bile acid concentration (B) in bile before and after inchinkoto administration.

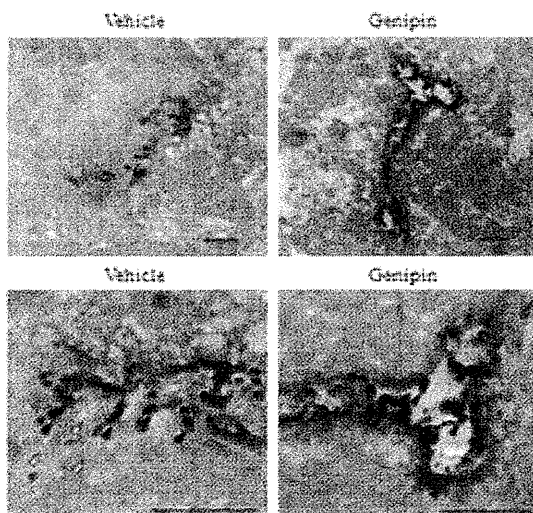


Figure 2

Changes in the level of expression of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) on bile canalicular membranes in inchinkoto-treated rats (immunoelectron micrograph).