

エンドトキシン血症を呈した総胆管結石による 急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC) の1例

山科 順裕, 矢島 義昭, 枝 幸基
高橋 信孝, 山岸 初志, 宮崎 敦史
杉山 幸一, 奥山 和男*

はじめに

急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC) は、敗血症、エンドトキシン血症を併発し、多臓器不全より死の転機をとりうる重篤な疾患である。今回、我々は総胆管結石発作に続発した AOSC 例を経験したが、胆道ドレナージを中心とした適切な治療により救命した。文献的考察を交え報告する。

症例呈示

患者：73 歳，女性

家族歴，既往歴：特記事項なし

現病歴：食事中に突然，嘔吐が出現して軽快せず，当院の救急外来を受診した。

入院時現症：意識清明，血圧 154/90 mmHg，体温 38.4°C，心拍数 112/分，皮膚黄染あり，腹部軽度膨満，右季肋部に軽度の圧痛あり，反跳痛，筋性防御なし。

入院時検査成績 (表 1)：週末の緊急入院であったため，十分な検査ができなかったが，肝機能検査では GOT，GPT と総ビリルビンの上昇を認めた。白血球と CRP は軽度上昇し，血小板の低下を認めた。第 3 病日の検査ではさらに血小板の低下が進行した。

入院時 CT 所見 (図 1)：肝内胆管から総胆管にかけての拡張，胆嚢結石，総胆管結石が確認された。

入院後経過 (図 2)：直ちに緊急経皮経肝胆嚢ド

レナージ (PTGBD) が施行された。AOSC を疑い直後よりメシル酸ガベキセート (FOY 2,000 mg/日) が投与された。翌日には乏尿となり，血清クレアチニンが入院時の 1.1 mg/dL から 1.8 mg/dL へと悪化がみられた。第 3 病日の月曜日には PT 活性 66%，Fibrinogen 552 mg/dL，FDP 17 μg/mL であることが判明し，さらには，第 2 病日に採取されていた検体より血中エンドトキシンが 53.3 pg/mL と高値に検出され，エンドトキシン血症，DIC，腎不全の合併が明らかとなった。後日，入院当日の血液培養から Klebsiella が，胆汁培養からは Enterobacter が検出された。第 4 病日からは血小板も増加に転じ，以後順調に経過した。PTGBD から造影を行ったところ，総胆管に巨大な結石を確認し (図 3)，第 30 病日に内視鏡的碎石に成功した (図 4)。

考 察

Longmire¹⁾ が Charcot の 3 徴 (右季肋部痛，発熱，黄疸) に，ショック，意識障害の加わった Reynolds の 5 徴²⁾ を満たすものを急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC) と呼ぶことを提唱して以来，AOSC の定義については Reynolds の 5 徴を参考にした多くのものが公にされている。玉熊ら³⁾ は 5 徴に更に『その他，何らかの重篤な徴候』を追加した。考藤ら⁴⁾ は更にこれを改変して，『症状，検査にて胆管炎が疑われたもののうち，ショック，意識障害，臓器不全 (DIC を含む) のいずれかを伴うもの』とした。われわれはエンドトキシン血症に伴う病態として DIC (血小板減少) を最も重視しており⁵⁾ AOSC に関しても『その他の重篤な徴

仙台市立病院消化器科

*同 中央検査室

表1. 入院時検査成績

生化学		末梢血	
GOT	155 IU/L	WBC	11800 / μ L
GPT	113 IU/L	RBC	419 万/ μ L
ALP	IU/L	Hb	14.1 g/dL
LDH	IU/L	Ht	41.2 %
γ GTP	IU/L	PLT	13.6 万/ μ L
TB	6.9 mg/dL	凝固系(第3病日)	
TP	7.2 g/dL	PT	66 %
alb	3.9 g/dL	APTT	42.1 sec
γ -gl	g/dL	Fib	552 mg/dL
BUN	24 mg/dL	FDP	17 μ g/ml
Cr	1.1 mg/dL	PLT	8.1 万/uL
Na	136 mEq/L	エンドトキシン (第2病日)	
K	3.4 mEq/L		53.3 pg/ml (<10)
Cl	103 mEq/L	血清学	
尿一般		HBsAg	(+)
糖	(-)	HCVAb	(-)
蛋白	(+)	CRP	2.4 mg/dL
ウロビリノーゲン	(+)	腫瘍マーカー	
沈渣		CEA	2.2 ng/mL
rbc	<20~29 /HPF	CA19-9	10 U/mL
wbc	<5~9 /HPF		
cast	<1~9 /HPF		

候』としてはDICが最も頻度が高かったので考藤らの定義が最も实际的であると判断した。

嶋田ら⁶⁾は、エンドトキシン血症は補体の活性化を介してDICを高率に合併することを示した。本例でもエンドトキシン血症とDICの密接な関係が示された。DICとエンドトキシン血症の関係については動物実験でも良く知られている。特に血小板はエンドトキシンの血管内投与によって時間単位で減少するという⁷⁾。実際の臨床例においては、発病初期に見られるであろうこの減少過程を記録することはできないが、エンドトキシン血症の正常化を待って血小板数が増加に転じる回復過程が明らかにされている⁵⁾。エンドトキシン血症によって惹起されるDICにおいては、まず血小板が減少し、その他の凝固パラメーターの変化は遅れて現われる。そのため、AOSC症例の初診時においては、厚生省のDIC調査研究班のDIC診断基準⁸⁾に依った場合、明らかに血小板の減少が

みられているにもかかわらず点数を満たさないことがある。従って、玉熊らが主張するように、有意な血小板の減少をもってDICとして治療を開始すべきである⁹⁾。

谷ら¹⁰⁾は、エンドトキシン吸着カラム(PMX)を用いて、血中エンドトキシン濃度の有意な減少を報告している。一方、遠藤ら¹¹⁾は、従来使用されていた量の1/10の微量のポリミキシンBを筋注することによって、エンドトキシン血症が改善したとしている。しかし、AOSC例において経験されるように、ドレナージ等の適切な治療が講じられた場合には血中エンドトキシン濃度は急激に改善することが知られている⁵⁾。従って上述の治療法が本当にエンドトキシン血症を改善したのかどうか判定にあたっては慎重を要する¹²⁾。

本症例においては、救急外来受診時において、発熱と黄疸は認められたものの、腹部の自発痛はなく、意識障害、ショックも認められなかった。しかしな

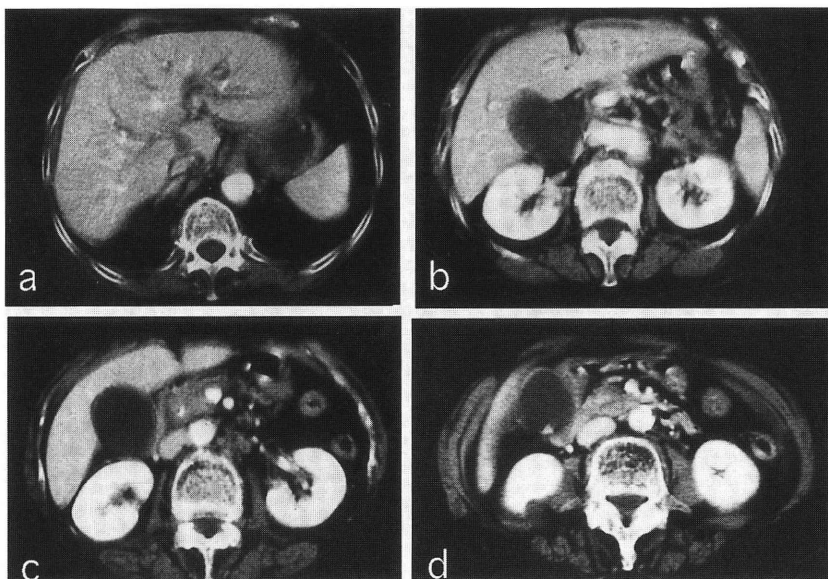


図1 入院時造影 CT 所見

- a: 肝内胆管の拡張が認められる。
- b: 総胆管の拡張も見られる
- c: 総胆管下部に石灰化胆石が認められた。
- d: 腫大した胆嚢内に石灰化胆石が認められる。

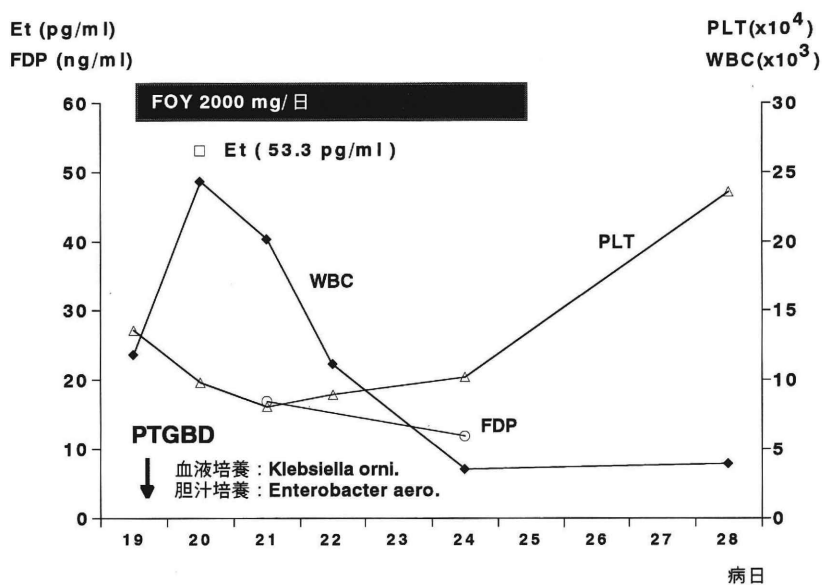


図2 入院後経過

胆汁培養からは *Klebsiella* が、血液培養からは *Enterobacter* が検出された。

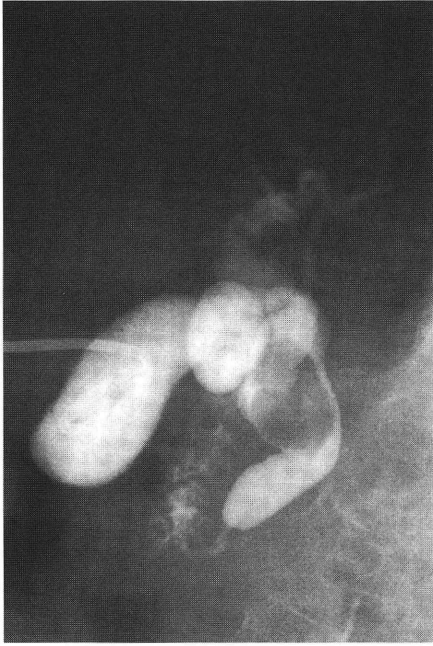


図3 PTGBD チューブからの造影所見。総胆管内に巨大な結石が認められる。

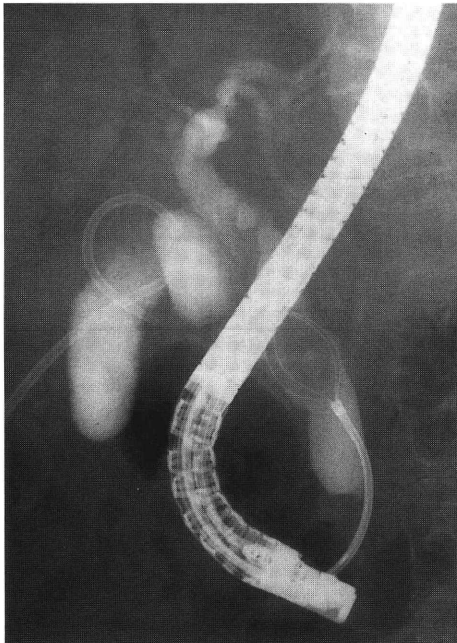


図4 内視鏡下碎石術。バスケットカテーテルが結石を把持している。

から経過中に急性腎不全, DIC, エンドトキシン血症の合併が明らかとなった。入院時の血小板は $13.6 \text{ 万}/\mu\text{L}$ と明らかに減少しており, DIC の合併を疑って AOSC として胆道ドレナージを施行したことは正解であった。

近年, 現症および簡便な検査成績より全身性炎症症候群 (SIRS) が定義されて臨床の現場で用いられている¹³⁾。SIRS は簡便な指標ではあるが, それを引き起こす原疾患は様々な病態がありうる。たとえば, 敗血症は感染によって引き起こされた SIRS と定義されている。本例は初診時に SIRS の診断基準を満たしていた。しかし, SIRS は簡便であるが故に特異性に乏しい欠陥がある。少なくとも AOSC の診断と緊急ドレナージの適応を決定する上では SIRS に言及する必要はないと考えている。

本例では, 胆汁培養のみならず血液培養でもグラム陰性菌が検出されており, かつエンドトキシン血症が証明された。菌血症はかならずしもエンドトキシン血症を伴うとは限らず, エンドトキシン血症を合併した場合は生体のエンドトキシン解毒能を上回るエンドトキシンが血中に流入している, あるいはエンドトキシン解毒能が破綻している状態が推定される。この意味において, エンドトキシン血症が検出されることは極めて重篤な感染状態を意味する。しかし, 血中エンドトキシン定量法を用いて明らかになったことは, 血中エンドトキシン値の高低はショックの合併と, さらには予後とも無関係であるということである¹²⁾。嶋田らも述べているように, エンドトキシン血症以外の生体側の要因によって決まると思われる。近年, サイトカインをめぐる研究が進展した結果, エンドトキシンショックの発現にはエンドトキシンと TNF 等のサイトカインの協同作用が不可欠であることが明らかにされている¹⁴⁾¹⁵⁾。

AOSC の治療としては速やかな胆道ドレナージが重要である。時期を失しない場合には本例のごとく救命が可能である。しかし, 症例によっては, 重篤なエンドトキシンショックに陥り致死的な経過をとりうる。このような症例に対しては, PMX-CHDF の併用療法¹⁶⁾ が今後試みられるこ

とになるう。

AOSCは死の転機をとりうる重篤な疾患であるが、本例のごとく迅速に診断を行い、適切なドレナージと治療をおこなえば、必ずしもPMX-CHDFは必要では無く、今後はこれらの治療の適応を明らかにしていくことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Longmire WP: Suppurative cholangitis. Critical surgery illness (Hardy JD ed.) Saunders, Co, pp 397-424, 1971
- 2) Reynolds BM, Dargan EL: Acute obstructive cholangitis: A distinct clinical syndrome. *Ann Surg* **150**: 299-303, 1958
- 3) 玉熊正悦 他: 急性閉塞性化膿性胆管炎の病態. *胆と膵* **1**: 955-960, 1980
- 4) 考藤達哉 他: 高齢者急性閉塞性化膿性胆管炎 (AOSC)の臨床的検討. *日消誌* **89**: 627-632, 1992
- 5) 矢島義昭 他: エンドトキシン血症における多臓器不全. *薬理と治療* **24**: 21-30, 1996
- 6) 嶋田 紘 他: 急性胆管炎とエンドトキシン. *最新医学* **35**: 540-546, 1980
- 7) Shimamoto T et al: Bacterial endotoxin in on the number of circulating platelets. *Proc Japan Acad* **34**: 444-449, 1958
- 8) 前川 正: DICの診断. *治療* **63**: 783-791, 1981
- 9) 玉熊正悦 他: 外科的感染症例のDICとその治療—Gabexate mesilate (FOY)の効果を中心に—. *救急医学* **7**: 1821-1825, 1983
- 10) 谷 徹 他: 敗血症性循環不全, 呼吸不全におよぼす血中エンドトキシン除去療法の治療効果. *基礎と臨床* **29**: 2649-2660, 1995
- 11) Endo S et al: Treatment of endotoxemia with low-dose intramuscular injections or oral administration of polymyxin B. *Clin Ther* **14**: 64-67, 1992
- 12) 矢島義昭, 他: 急性閉塞性化膿性胆管炎におけるエンドトキシン血症の推移. *薬理と治療* **26**: 161-165, 1998
- 13) Members of the american college of chest physicians: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20**: 864-874, 1992
- 14) Tracey KJ et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevents septic shock during lethal bacteremia. *Nature* **330**: 662-664, 1987
- 15) Endo S et al: Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* **38**: 264-274, 1992
- 16) 谷 徹 他: 重症敗血症に対するエンドトキシン除去療法 (PMX) と他の血液浄化法 (CHF, CHDF, HD) の併用療法について—臓器不全の改善とその推移—. *腎と透析* **47**: 277-285, 1999