

WE'RE ROUNDING
THE PATIENTS
IN GASTROENTEROLOGY
FOCUS ON HEPATO-BILIARY-PANCREATIC

消化器内科

ただいま Division of
Gastroenterology 回診中!

肝胆膵編

[著]

亀田総合病院消化器内科 西脇拓郎

亀田総合病院消化器内科 船登智將

[監修]

亀田総合病院消化器内科部長 中路 聡

the
G

中外医学社

1

肝機能検査

1

肝機能検査



Summary

- ✓ 肝機能異常の解釈に強くなろう !!
- ✓ 移植になりうる症例を検出できるようにしよう。

CASE



パーキンソン病の診断で 10 年前より抗パーキンソン病薬で治療中の ADL 寝たきりの 80 歳男性。来院日からの発熱で救急外来を受診し、酸素需要のある誤嚥性肺炎として同日総合内科入院した。入院第 3 病日より血液検査で「肝機能異常」が急激に進行するということで当科へコンサルトとなった。

既往歴・併存疾患 パーキンソン病，高血圧

内服薬 レボドパ・カルビドパ配合錠 100 mg 6 錠分 3，ロピニロール 40 mg，サフィナミド 50 mg，ソニサミド 50 mg，サクビトリルバルサルタン 200 mg，ミルタザピン 7.5 mg，レンボレキサント 5 mg

現症 体温 37.3℃，呼吸数 20 回/分，SpO₂ 94%（室内気），脈拍数 90 回/分，血圧 102/55 mmHg

身体所見 頭部：眼球結膜，黄染あり。腹部：平坦，軟，圧痛なし，肝叩打痛なし

血液検査 WBC $3.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，Hb 9.7 g/dL，Plt $8.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，TP 5.2 g/dL，Alb 2.8 g/dL，BUN 31 mg/dL，Cr 0.7 mg/dL，T-Bil 3.1 mg/dL，D-Bil 1.8 mg/dL，AST 858 U/L，ALT 898 U/L，LDH 635 U/L，ALP 224 U/L，γ-GTP 205 U/L，CK 104 U/L，Glu 56 mg/dL，HbA1c 5.8%，CRP 5.3 mg/dL，TSH 1.61 U/L，FreeT4 0.85 U/L，PT 18%，HBs 抗原陰性，HBs 抗体陰性，HBc 抗体陰性，HCV 抗体陰性

腹部超音波検査 軽度の脂肪肝疑い，肝萎縮なし，総胆管拡張なし，総胆管結石なし

ここでは主に血液検査異常としての「肝機能異常」について扱います。ルーチン採血に含まれることが多く、病棟・外来問わず頻繁に遭遇しますので正しい解釈ができるようになります。

「肝機能異常」は解釈！

よく遭遇するAST・ALT、ALP・ γ -GTP・ビリルビンなどの上昇は、「酵素/物質の血中への逸脱」という事象を表しており、「肝機能」を正確に反映しているわけではありません。誤った解釈が入ってしまうため「肝機能異常」と呼ばない癖をつけましょう。肝機能は血液検査においてはプロトロンビン時間やアルブミンなどに反映されますが、いずれも肝疾患に特異的なものではありません。図1の通り肝臓の機能は多種多様で、血液検査でわかる情報は限られています。ここでは肝酵素上昇時の考え方、特に、ビリルビンの上昇の有無に関わらず、臨床で迷うAST、ALT、ALPの上昇時の対応についてみていきましょう。

血液の濾過と貯蔵

門脈圧亢進

- ・食道胃静脈瘤、脾腫(→血球破壊)、腹水、痔核
- ・側副血行路発達(メドゥーサの頭、腹壁静脈怒張)

免疫(Kupper細胞)

易感染性

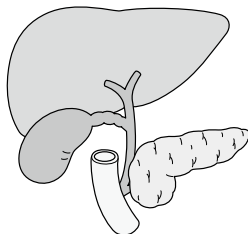
胆汁の産生

胆汁酸排泄障害

- ・脂肪吸収不良→下痢症(脂肪便)
- ・脂溶性ビタミン吸収不良→欠乏症

ビリルビン排泄障害

- ・高(直接型)ビリルビン血症、ビリルビン尿



代謝

糖緩衝機能(グリコーゲン→グルコース)、糖新生 低血糖/高血糖
コレステロール合成 低コレステロール血症

アンモニア→尿素(解毒)

高NH₃血症→肝性昏睡

血漿蛋白質の生成 アルブミン、凝固因子欠乏→膠質浸透圧低下、出血傾向

ビリルビン抱合 高ビリルビン血症
※胆汁うっ滞があれば基本は直接優位となるが、肝細胞障害が強ければ間接優位にもなる

エストロゲン 女性化乳房、クモ状血管腫

薬物、アルコール 中毒症

貯蔵(ビタミンA/D/B12、鉄)

欠乏症

図1 肝臓の多種多様な生理学的機能とその異常

AST, ALT はアミノ基転移を触媒する酵素であることから「トランスアミナーゼ」と呼ばれます。いずれも肝細胞内に豊富に存在しており、肝細胞が障害されると血中に逸脱してきます（このことから「肝逸脱酵素」とも呼ばれます）。AST は様々な臓器に広く分布しますが、肝臓では zone 3 と呼ばれる中心静脈域を中心に細胞質・ミトコンドリアに存在し、半減期は約 18 時間です。ALT は肝細胞内の含有割合が高く特異的であり、肝臓では zone 1 と呼ばれる門脈域を中心に細胞質のみに存在します **図2**。半減期は約 36 時間です。肝臓内での活性比は $AST:ALT=2.5:1$ と AST 優位ですが、半減期の関係で血中濃度は通常はほぼ $1:1$ となっています。

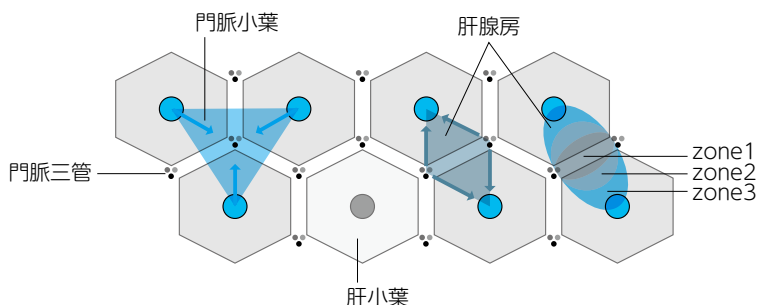


図2 肝小葉と zone

(<https://www.aasld.org/liver-fellow-network/core-series/pathology-pearls/normal-liver-histology-101> を元に作成)

高 AST・ALT 血症の鑑別は **表1** の通り多岐にわたります¹⁾。ALT 優位の上昇の場合は基本的に肝細胞障害と判断します。AST 優位の上昇の場合、心筋障害や溶血など、肝臓以外の病態が比較的多く含まれるため注意しましょう。肝細胞障害で AST 優位の上昇となる病態として、①アルコール性肝疾患、②急性肝炎の極期、③慢性肝炎による線維化の進行（肝硬変）、④血行動態の変動による肝障害（虚血性肝障害、うっ血性肝障害など）を押さえておきましょう。①はアルコール摂取によりピリドキサル 5'-リン酸（ビタミン B6）の欠乏により ALT の活性が低下することで²⁾、②では半減期を無視した急激な肝細胞障害が起こることで AST 優位となります。③④は主に zone 3 を侵す病態であるため AST 優位となります。

表1 高 AST・ALT 血症の鑑別

肝疾患（AST 優位）	アルコール性肝疾患，肝硬変，虚血性肝障害，肝動脈障害/血栓/閉塞，うっ血性肝障害，急性 Budd-Chiari 症候群，中心静脈栄養
肝疾患（ALT 優位）	MASLD/MASH，慢性/急性ウイルス性肝炎，薬剤/中毒性肝障害，ヘモクロマトーシス，自己免疫性肝炎，Wilson 病， α -1 アンチトリプシン欠損症，セリアック病，急性胆道閉塞，肝外傷，肝臓術後，類洞閉塞症候群，悪性腫瘍のびまん性肝転移，HELLP 症候群，急性妊娠脂肪肝，敗血症，血球貪食症候群
肝臓以外	骨格筋障害/横紋筋融解症，心筋障害，甲状腺疾患，マクロ AST 血症，激しい運動後，熱中症，溶血，副腎不全など

(Kwo RY, et al. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 18-35 を元に作成)

表2 ALP アイソザイムと上昇する病態

アイソザイム	特性	上昇する病態
ALP1	高分子肝型	肝外胆道閉塞（総胆管結石，胆管癌，膵頭部癌，肝癌，胆管炎など） 肝内胆汁うっ滞（原発性胆汁性胆管炎，薬剤性肝障害，急性/慢性肝炎，肝硬変など）
ALP2	肝型	肝の占拠性病変（肝膿瘍，原発性/転移性肝癌，悪性リンパ腫，サルコイドーシス，粟粒結核など）
ALP3	骨型 (骨芽細胞)	骨肉腫，転移性骨腫瘍，多発性骨髄腫，骨軟化症，Paget 病，骨折，ビタミン D 欠乏症，副甲状腺機能亢進症，甲状腺機能亢進症，慢性腎臓病など
ALP4	胎盤型	妊娠，卵巣癌など
ALP5	小腸型	正常（B 型，O 型における食後の上昇）
ALP6	免疫グロブリン 結合型	潰瘍性大腸炎など

ALP はアルカリフォスファターゼの略で，アルカリ性の環境でリン酸モノエステルを加水分解する酵素です。肝臓（胆管上皮の細胞膜に存在し胆汁中に分泌），骨，小腸粘膜上皮，胎盤などに多く含まれ，異なるアイソザイムがあります。高ALP血症の原因としてはこれらの臓器での病態が含まれます **表2**。肝外/肝内に関わらず，胆汁うっ滞が起こると胆汁への排泄が障害され，血中に逆流して濃度が上昇します。

γ -GTP は γ -グルタミルトランスペプチダーゼの略で，ALP と同様に細胞膜



Summary

- ✓胆管炎を病歴から想起し，診断できるようになる。
- ✓治療は抗菌薬療法，ERCP，支持療法の3つ。

はじめに

ここからは胆管炎，胆嚢炎について扱います。胆嚢炎が発症する機序ですが，まず，結石が胆嚢管あるいは胆嚢頸部に嵌頓することで，胆嚢内胆汁がうっ滞し，急激に胆嚢内圧が上昇します。その結果，粘膜の血流障害をきたし，炎症性メディエーターが活性化し，さらに，感染が加わることで発症します。一方，胆管炎の場合は，ざっくり言うと，これが胆嚢内ではなく，胆管内で閉塞と胆汁中の細菌増殖により生じることを指します。細菌またはエンドトキシンが胆道から血中へ移行すると敗血症やエンドトキシン血症を引き起こし，ショック，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC），多臓器不全など致死的な状態になることもあります¹⁾。

胆管炎の二大因子 図1

実際にイメージとして，発熱でショックに陥っている重症な方から，38℃の発熱と腹痛を訴える方やほぼ自覚症状はなく，黄疸の見方など，臨床像は多様

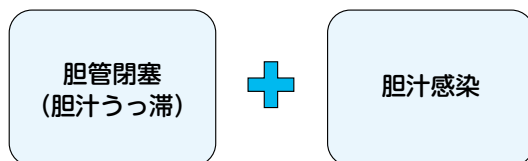


図1 胆管炎の二大因子

です。したがって救急外来、内科外来、入院中の病棟の全ての場面で出会うことがあり、胆管炎を鑑別にあげ、診断し、治療方針を考えていくことは必要なスキルになります。

では、どのように気づき、診断していくのでしょうか。

胆管炎の診断基準ってどんなのがあるの？ とりあえずTG18を知っておけばいいんでしょ？

診断について

昔は、発熱、腹痛、黄疸の Charcot 3 徴と言われて有名でした。しかし、胆管炎の場合、右季肋部や心窩部などの腹痛があるのが通常ですが、胆管炎の場合、認めないことも多々あります。胆管炎の診断は、胆管内の炎症病変を証明する必要があるため、内視鏡的胆管膵管造影がないと診断することはできません。

したがって、診断のゴールドスタンダードはありません。

本来の診断

胆管の炎症や胆汁の感染を証明



つまり、全例で内視鏡的胆管膵管造影（ERCP）が必要

侵襲度も高く、現実的ではない。

胆管炎を診断するとともに治療として ERCP が必要であるかを判断するためにさまざまな診断基準が提唱されています。

実臨床において、東京ガイドライン 2018 がよく用いられており、表1 のような内容です。

A のいずれか+B または、C のいずれかで疑診、A で 1 つ、B で 1 つ、C で 1 つ 満たせば確定診断になります。急性胆管炎の診断精度に関しては、感度 91.3%，特異度 77.7%とされています²⁾。

実臨床において、胆管炎の診断で TG18 と昔の Charcot 3 徴 表2 や DPSG (Dutch Pancreatitis Study Group) の基準 表3 を前向きで比較したものがありますが、TG18 は感度 82%，特異度 60%でした。一方、Charcot 三徴や DPSG 基準はそれぞれ、感度 46%，42%，特異度 99%，99.7%でした³⁾。TG18 は、特



表1 TG18/TG13 診断基準

A. 全身性炎症	
A-1. 発熱 および, または悪寒 A-2. 炎症反応上昇	A-1. 発熱 $>38^{\circ}\text{C}$ A-2. $\text{WBC}<4000$ or $>10000/\mu\text{L}$, $\text{CRP}>1$ mg/dL
B. 胆汁うっ滞	
B-1. 黄疸 B-2. 異常な肝機能検査	B-1. $\text{T-Bil}\geq 2$ (mg/dL) B-2. $\text{ALP}>1.5\times\text{STD}$ $\gamma\text{-GTP}>1.5\times\text{STD}$ $\text{AST}>1.5\times\text{STD}$ $\text{ALT}>1.5\times\text{STD}$
C. 画像所見	
C-1. 胆道拡張 C-2. 画像所見における病因の証拠	C-2. 狭窄, 石, スtentなど

STD: upper limit of normal value

(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 [第3版]. 医学図書出版; 2018)¹⁾

表2 Charcot 3 徴

発熱 ($>38^{\circ}\text{C}$) and/or 悪寒
黄疸
腹痛 (上腹部, 右季肋部)

表3 DSPG criteria

24 時間以内における院内での体温:

38.5°C 以上+悪寒+明らかな他の原因(膀胱炎, 肺炎, 血栓性静脈炎など)がない。
悪寒のない 39°C 以上+明らかな他の原因がない。

+

以下のいずれかに該当する場合:

①腹部 US, CT, EUS または MRI で胆管結石症が認められる。

②胆石および/またはスラッジがない場合

75 歳未満で 8 mm 以上, 75 歳以上で 10 mm 以上と定義される画像上の総胆管拡張, または, 連続 2 日以上, 胆汁うっ滞が進行し, $\text{T-Bil}>2.3$ mg/dL を超える。

異度としてはいいまいですが, 感度は高く, やはり否定目的には使用できそうです。それでも 2 割程度は過剰診断され, 治療として不必要な ERCP が施行される可能性があります。TG18 の基準を満たしたとしても, 他の疾患がないか, 確認することや特に軽症例では, 必要に応じて経過フォローを行って診断をつけていく必要があると考えます。