

2. 急性胆管炎診断基準、重症度判定基準

Diagnosis and severity grading of acute cholangitis
(material)

Diagnostic criteria for acute cholangitis

Q1. What is the role of Charcot's triad in the diagnostic criteria for acute cholangitis? 「Background Question」

Charcot's triad shows very high specificity. The presence of any one sign of Charcot's triad strongly suggests the presence of acute cholangitis. However, due to the low sensitivity, it is not applicable in using as diagnosis criteria for acute cholangitis. (Recommendation 1, Level D)

急性胆管炎は、長らく慣用的に臨床徴候である Charcot3 徴[8]に基づいて診断されてきた。しかし、実際に Charcot3 徴は診断基準として特異度は高い[9]が、感度は 50~70% 程度で低いと報告[9-12]されている。さらに、近年行われた多施設の症例集積研究では、Charcot3 徴の診断率は 26.4%[4]、21.2%[11]と低かった。従って、Charcot3 徴による急性胆管炎の診断には大きな限界がある。

Reference

- 1) Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. Surg Clin North Am. 1990;70(6):1297-312. [PMID: 2247816]
- 2) Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14:52-8. [PMID: 17252297 PMCID: PMC2784515 DOI: 10.1007/s00534-006-1156-7]
- 3) Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Hasegawa H, Norimizu S, et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18:250-7. [PMID: 21042814 DOI: 10.1007/s00534-010-0338-5]
- 4) Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:548-56. [PMID: 22825491 PMCID: PMC3429782 DOI: 10.1007/s00534-012-0537-3]
- 5) Tsuyuguchi T1, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Sep;19(5):557-65. [PMID: 22825492 DOI: 10.1007/s00534-012-0538-2]
- 6) Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J

Q2. How are TG13 diagnostic criteria for acute cholangitis appraised?

「Foreground Question」

TG13 診断基準は、軽症例や画像所見を得にくい症例の診断に限界があるが、現在提唱されている唯一の診断基準であり、より多くの急性胆管炎と考えられる患者を急性胆管炎と診断することが可能である。(Recommendation 1, Level D)

1) エビデンスの強さ

(1) 検索： TG13 急性胆管炎診断基準を評価した研究は極めて少なく、症例集積研究 2 編のみであった。

(2) 評価： 近年、日本ならびに台湾において大規模な多施設による急性胆管炎の症例集積研究が行われて TG13 急性胆管炎診断基準が検証された[1]。この研究では、TG13 発刊以前の 2011 年から 2 年間に臨床的に急性胆管炎として入院治療されていた患者を対象に、TG13 診断基準を当てはめると、6,063 例中 5,454 例(90.0%)で確診もしくは疑診であった。しかし、軽症特に全身の炎症反応所見が乏しい症例、ならびに画像所見を得にくい成因の同定が困難な症例の診断率は低かった。一方、TG07 急性胆管炎診断基準の診断率は 5,729 例 (78.6%)であり、TG13 によって急性胆管炎の診断能が改善されていることが確認された。なお、TG13 と TG07 の診断率は、ほぼ同等であったという報告[2]があるが、この研究では診療ガイドラインが対象とする急性胆管炎と異なって、膿性胆汁が確認されたという限られた急性胆管炎を対象として確診のみで検討されていた。このため、Charcot3 徴を基本にした TG07 診断基準で高い診断率となったと考えられる。

最良の→エビデンスは症例集積研究のみであった。大規模な多施設の症例集積研究も各医療施設の判断で急性胆管炎の治療がされた症例が対象であり、施設間で不均一の可能性がある。また、診断率のみの評価で、特異度に関して評価されていない。以上から、エビデンスの強さは D と判断した。

(3) 統合： 急性胆管炎には Gold standard がないため、診断基準を検証する研究は困難である。迅速に診断して的確な治療を行わないと life-threatening となる危険性のある本症の診断基準には、特異度よりも長好な感度であることが最も求められる。

2) 益と害のバランス

3) 患者の希望

4) コスト評価

TG13 急性胆管炎診断基準は、約 90%と高い診断率であり、現在、TG13 急性胆管炎診断基準以外に、提唱されている急性胆管炎の診断基準はない。しかも、TG13 急性胆管炎診断基準は、臨床徴候、迅速に施行が可能で結果が得られるルーチンの

血液検査と画像診断によって診断が可能であり、患者への侵襲も小さく、コストも高くない。

従って、TG13 急性胆管炎診断基準は、実地臨床において標準的に使用されることが強く推奨される。

Reference

- 1) Kiriya S, Takada T, Tsann-Long Hwang, Akazawa H, Miura F, Gomi H, Mori R, Endo I, Itoi T, Masamichi Yokoe Miin-Fu Chen, Yi-Yin Jan, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: An international multicenter observational study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 [投稿中]
- 2) Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, Kong J, Wang X, Meng J, Du H, Wang H, Huang Q, Hyder Q, Zhang. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21(2): 113-9 2014. [PMID: 23813895 DOI: 10.1002/jhbp.9]

投票 10日 $\frac{21人}{21人}$

Imaging findings

CTは有用か?
の診断に
は推奨されるか?

CQ3. 急性胆管炎における US の位置づけは?

推奨文案: 胆管炎そのものを US で診断することは容易でないが、その間接所見である胆管拡張や原因となる結石、腫瘍の描出に有用であり、さらにその低侵襲性、普及度、簡便性、経済性から急性胆管炎の形態学的診断において第一選択的検査法として位置付けられる。
(推奨度, level)

1) エビデンスの強さ

(1) 検索: ガイドライン2編 と症例報告 数件?

(2) 評価: US による胆管炎の診断に関する近年の報告は検索したが見当たらなかった。胆管炎の主な成因である胆管結石の診断能に関しても過去にいくつかの報告はみられ、ばらつきは大きいものの比較的良好な診断能が示されているが、2013年以降のものは見当たらない。他の outcome として安全性、普及度、経済性を採択したが、これらに関する論文は検索した範囲では見当たらなかった。これらはエビデンスがないのではなくあえて研究する必要のない常識的事項として認識されていると思われ、ガイドラインでもこれらの点における US の優位性が述べられている。

(3) 統合: 超音波の診断能に関する近年の報告がなく、定量的統合は言うまでもなく定性的統合もできなかった。

2) 益と害のバランス

US は低侵襲であり、行うことによる大きな害はないが、ある程度の胆管結石を診断することが可能であり、益が害を上回ると考えられる。

3) 患者の希望

US を拒否する患者は極めて少ないと考えられ、他の検査法に比較して受容しやすいものと思われる。

4) コスト評価

明らかに他の形態学的診断法に比較して安価である。

Reference

1) Internal Clinical Guidelines Team (UK). Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Oct. PMID:25473723

2) European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016 Jul;65(1):146-81. PMID:27085810

TG13 診断
基準を用いた
ための画像
検査が必要
である
ことと確認

投票13日
推奨者/総 10人
33% 11人 / 21人

CQを組み合わせ

21日 強く推奨 17人
33% 3人 / 20人

future research question

Q4. CTは急性胆管炎の診断に有効か？

造影

ダイナミック CTは急性胆管炎の診断に有用であり、検査を推奨する。

(エビデンスレベル C)

1) エビデンスの強さ

(1) 検索: MA, RCTなし, 6つのOS

(2) 評価: 急性胆管炎の画像診断について、2009年以降にOSが6件見られており、ダイナミックCTの有用性が報告されている。ただし画像所見の主観性が高いこと、検査方法の不一致からエビデンスの強さはCとした。

(3) 統合: 急性胆管炎の画像診断の主な役割は、原因診断と合併症の評価である(CPG)(1)。一方でダイナミックスタディの早期相(肝動脈優位相)において、肝実質の一過性早期濃染(Transient hyperattenuation difference: THAD)が急性胆管炎の特徴的画像所見として報告されてきた(OS)(2)。すなわち正常肝ではほとんどTHADが見られない(有所見率1.78~5%)のに対し、急性胆管炎では67.9~85%でTHADが認められる(OS)(2,3)。またTHADの広がり(程度、胆管径、閉塞性病変の有無)でスコア化をすることで急性胆管炎の良好な診断能を示した報告(OS)(4)やTHADの広がり(程度)と腹痛や熱発などの臨床症状および白血球数、CRPとの相関を認めたという報告(OS)(5)もあり、THADは急性胆管炎の診断のみならず、重症度の予測因子として有用である可能性が示唆されている。またTHADは急性化膿性胆管炎と急性非化膿性胆管炎の分離に有用であると報告(OS)(6)や急性胆管炎93例を総胆管拡張の有無で2群に分けてTHADの有無を評価した検討では、総胆管拡張がある群におけるTHADはない群と比べより広い範囲で見られたと報告されている(OS)(7)。しかしながら、胆管ドレナージ施行前の123例について急性胆管炎の有無で2群間に分けた画像解析の研究ではTHADの程度と重症度には関係は見られなかったとの報告(OS)(8)もあり、重症度判定に係わる有用性は一致していない。さらにTHADは急性膵炎や腎盂腎炎、肺炎など、そのほかの疾患でも幅広く見られる所見であるため、特異度は高くないと考えられる。急性胆管炎の補助診断として有用と考えられる。胆管壁の肥厚については2つのOS(6,9)が見られるのみであり、対象症例が異なるため、評価はできない。

2) 益と害のバランス

造影CTは電離放射線による被ばくに加え、造影剤を使用するため、経済的にも身体的にも負担のかかる検査である。しかし、造影CTでは急性胆管炎そのものをTHADにより診断できるのみならず、急性胆管炎の原因(総胆管結石や胆道癌、膵癌など)の検索にも有用であり、総合的に益が害を上回ると考えられる。

3) 患者の希望

造影CTは造影剤の投与という苦痛を伴うものの、比較的短時間かつ安全に行う

投票 10回
強く推奨 5人
弱く 17人 / 22人

は有用か？

Q6. 急性胆管炎において、MRI/MRCPの適応および意義は？

MRI/MRCP は急性胆管炎の成因診断，炎症の評価に有用であり，検査を推奨する。
(エビデンスレベル C)

1)エビデンスの強さ

- (1) 検索：2010年以降，急性胆管炎の診断におけるMRI/MRCPの有用性について検討した論文はOS2本のみであった。
- (2) 評価：急性胆管炎のMRI/MRCPの有用性については超音波検査，CTを凌ぐ診断能が期待されるものの，エビデンスが少なく，エビデンスの強さはCとした。
- (3) 統合：一般的にMRI/MRCPはaccessibilityに制限があるため，画像検査の中では通常の超音波検査やCTで診断が困難あるいは確証が得られない場合に，行われる検査である。MRCPは造影剤を用いることなく胆道を明瞭に描出でき，またMRIは優れたコントラスト分解能を有し，任意の断面を撮像できる特徴があり，その有用性に異論の余地はない(CS)(1)。しかし急性腹症を訴える患者には，腹部超音波検査がもっともアクセスが容易かつ優れた診断能を有するため，まず行われるべき検査である。急性胆管炎では造影CTにて肝実質の一過性早期濃染が見られるが，同様の所見が造影MRIで検討したところ，有所見率47%，非急性胆管炎例と比べて有意差が見られたと報告(OS)(2)されている。また，T2強調像で胆管周囲の信号上昇，膿瘍の併発，門脈血栓，不均一な胆管壁濃染が急性胆管炎例で有意に見られると報告されており，急性胆管炎のMRI/MRCP診断および合併症の診断の有用性が示されている。閉塞性黄疸の成因の診断精度について，MRI/MRCP，CT，腹部超音波検査と比較した研究では，MRI/MRCP・CT・腹部超音波検査の良性疾患/悪性疾患における診断精度はそれぞれ98/98%・82.86/91.43%・88/88%(OS)(3)であり，MRCPは最も高い診断能を有する。したがって，腹部超音波検査やCTで確診がもてない場合，MRI/MRCPを推奨する。

2)益と害のバランス

MRI/MRCPはCTと異なり，電離放射線を用いないため，被爆なしに行うことが可能である。またMRCPは造影剤を用いることなく胆道解剖の描出が可能であり，有用性は高い。

3)患者の希望

MRI/MRCPの検査時間はおよそ30分程度であり，造影CTと比べ検査時間が長い。また鎮静が得られない患者では画質が悪化するため，急性腹症を訴える患者の検査としては問題がある。しかしながら最近の技術革新により撮影時間の短縮，動きに対する補正がかかるようになってきており，これらの課題は解消されつつある。

投票 1回目 強く推奨 20人
弱く " 1人 / 21人

Severity assessment criteria for acute cholangitis

Q7. How are TG13 Severity Assessment Criteria for acute cholangitis appraised?

「Foreground Question」

TG13 急性胆管炎重症度判定基準は、予後予測とともに早期に胆管ドレナージを施行することによって予後の改善が期待できる患者を同定することが可能であり、治療方針の決定に有用な指標として用いることが可能である。(Recommendation 1, Level D)

有用な指標とTG18が同じ。

一方、予後の予測因子に関しては、成因の違いによる影響を考慮する必要があり、今後の検討課題が残されている。

1) エビデンスの強さ

- (1) 検索： TG13 急性胆管炎重症度判定基準には、予後の予測とともに治療方針の決定、特に早期の胆管ドレナージが必要な患者を抽出するという意義がある。TG13 重症度判定基準の予後予測因子に言及した報告は、症例集積研究 3 編であった。一方、TG13 重症度判定基準の胆管ドレナージの indicator としての評価に言及した報告は、症例集積研究 2 編のみであった。
- (2) 評価： 日本ならびに台湾における大規模な多施設による急性胆管炎の症例集積研究では、TG13 重症度判定基準を当てはめると Grade III 1,521 例(25.1%), Grade II 2,019 例(33.3%); and Grade I 2,523 例(41.6%)であった。重症度が増すとともに 30-day mortality は有意に高くなっていた。しかし、成因が悪性腫瘍関連の急性胆管炎では、重症度と 30-day mortality は相関しなかった[1]。一方、TG13 重症度判定基準の問題として、Grade III の各予後因子が同じ重みづけであることが指摘され、単変量解析の結果から意識障害が最も重要であると報告されている[2]。なお、日本・台湾における多施設共同研究では、Grade III の各予後因子は、多変量解析の結果 hepatic dysfunction 以外は予後予測に有意な因子ではほぼ同等の重みづけであった。また、Grade II の予後因子では、白血球数異常と低アルブミン血症が有意であった[1]。予後予測因子としては、単変量解析から腎不全、hepatic dysfunction、肝内胆管の狭窄、悪性疾患の成因、低アルブミン血症が 30-day mortality に有意であったが、多変量解析では肝内胆管の狭窄と低アルブミン血症が有意な因子であったと報告されている[3]。したがって、各因子の重みづけに関して結果は異なり、また hepatic dysfunction が有意な因子であったという報告もあり一致していない。TG13 重症度判定基準の予後予測に関するエビデンスの強さは D と判断された。

一方、TG13 重症度判定基準の胆管ドレナージの indicator としての評価に言及した報告は、症例集積研究 2 編のみであった。日本ならびに台湾における多施

投票

強 20人
弱 1人/21人

設の症例集積研究では、緊急ならびに早期の胆管ドレナージが施行された患者群とそれ以外の患者群の 30-day mortality が比較された。Grade I と Grade III の患者群では差がなく、Grade II の患者群で早期胆管ドレナージが施行された患者群が有意に 30-day mortality が低かった[1]。すなわち、TG13 急性胆管炎重症度判定基準は、胆管ドレナージを施行することによって予後を改善することが可能な症例を、Grade II として同定することが可能であると考えられた。一方、緊急、早期胆管ドレナージが必要な症例の一部が Grade I として過小評価されているという報告もある[4]。しかし、どのような症例で過小評価されたかは不明で、小規模な症例集積研究であった。TG13 重症度判定基準の胆管ドレナージの indicator としての評価に関するエビデンスの強さは D であった。

- (3) 統合： TG13 重症度判定基準を用いた予後予測に関して、成因が悪性疾患関連の急性胆管炎では問題があるものの、重症度と死亡率に相関がみられ有用と考えられる。一方、各予後因子の重みづけ、hepatic dysfunction の妥当性など、研究により結果は異なり、今後の課題として残されている。一方、胆管ドレナージの indicator としても、早期の胆管ドレナージが必要な症例を Grade II として同定することが可能であり有用であると考えられる。臓器不全になっていないがその危険があるため、早期の胆管ドレナージが必要な胆管炎とされた Grade II の判定基準が、TG07 から TG13 への改訂の際の最重要課題であった。実地臨床において、急性胆管炎患者の予後の改善には、予後予測よりも胆管ドレナージの indicator としての意義が重要と考えられる。

2) (4) 益と害のバランス

3) (5) 患者の希望

4) (6) コスト評価

さらに、TG13 重症度判定基準は、臨床徴候と迅速に施行が可能で結果が得られるルーチンの血液検査によって判定が可能であり、患者への侵襲も小さく、コストも高くない。

以上から、TG13 急性胆管炎重症度判定基準は、実地臨床において標準的に使用されることが強く推奨される。

Reference

- 1) Kiriya S, Takada T, Tsann-Long Hwang, Akazawa H, Miura F, Gomi H, Mori R, Endo I, Itoi T, Masamichi Yokoe Miin-Fu Chen, Yi-Yin Jan, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: An international multicenter observational study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 [投稿中]
- 2) Schneider J, Hapfelmeier A, Thöres S, Obermeier A, Schulz C, et al. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with

Q8. Is procalcitonin useful for diagnosis and severity assessment for acute cholangitis? 「Future Research Question」

Procalcitonin is suggested as a useful parameter for the severity assessment of acute cholangitis. (レヴュー)

急性胆管炎は、胆管閉塞に伴う急激な胆管内圧の上昇によって感染胆汁が胆管から体循環に流入して全身の炎症反応をきたすことにより発症し、この状態が持続すれば敗血症となる。重症急性胆管炎は、敗血症による臓器障害を来した病態であり、近年、敗血症の血清マーカーである血清プロカルシトニンの測定がより簡便かつ迅速に急性胆管炎の重症度判定を行える可能性が報告されている。

血清プロカルシトニン値と急性胆管炎の重症度との関連に関して、症例集積研究3編が報告されている。血清プロカルシトニン値は、TG07 重症度判定基準の重症度に従って有意に高値であった[1]と報告され、さらに TG13 重症度判定基準によって重症と判定された症例は軽症よりも有意に高値[2]、そして重症度に従って有意に高値であった[3]と報告されている。従って、血清プロカルシトニン値は急性胆管炎の重症度判定に有用であることが示唆される。しかし、まだエビデンスは少なく単施設の小規模な症例集積研究のみであり、その有用性に関しては今後さらなる臨床研究が必要である。

Reference

- 1) Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, Watabe T, Numata M, Yosioka A, Ito Y, Hosoi. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. Clin Lab 59(1-2): 177-83, 2013. [PMID: 23505924]
- 2) Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, Yamauchi Y, Noritomi. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21(10) : 777-85, 2014. [PMID: 24985067, DOI: 10.1002/jhbp.132]
- 3) Umefune G1, Kogure H1, Hamada T1,2, Isayama H3, Ishigaki K1, Takagi K1, Akiyama D1, Watanabe T1, Takahara N1, Mizuno S1, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. J Gastroenterol. 2016 Oct 25. [PMID: 27783206, DOI: 10.1007/s00535-016-1278-x]