

黄 疸

Jaundice

[要 旨] 黄疸は血中ビリルビン濃度の異常高値であり，その原因疾患は多岐にわたる。入院加療や緊急処置が必要となる場合も多いため，その診断は迅速かつ正確であることが求められる。黄疸には，直接型ビリルビンが上昇するものと間接型ビリルビンが上昇するものがあり，さらに直接型優位のものには AST, ALT の上昇を伴う肝実質性肝障害，ALP, γ -GT など胆道系酵素の上昇が前面となる肝内胆汁うっ滞性肝障害，超音波検査にて胆管拡張を伴う閉塞性黄疸に分けられる。詳細な病歴の聴取や身体所見によりある程度の鑑別が可能であり，血液検査，画像検査にてさらに鑑別診断を進め，治療を開始することが重要である。また，緊急性を要する疾患の場合には，専門医にコンサルテーションしたり，然るべき施設への搬送の手配が必要となる場合もある。

[キーワード] 直接型ビリルビン，間接型ビリルビン，肝実質障害，胆汁うっ滞，閉塞性黄疸

=====

外来で黄疸患者を診察したら

黄疸をきたす疾患は数多くあげられる(表1)。特に自覚症状もなく他科通院中や健康診断にて指摘され依頼されることも多い。これらの疾患の鑑別を迅速に，そして正しく行うことはプライマリケア医や一般内科医にとっても重要である。

A. 臨床症状

黄疸は，眼瞼結膜の黄染が早期から認められ，その後皮膚の黄染へと進展し，血清ビリルビン値が 3.0~3.5mg/dl 以上にて顕性の全身の黄疸となる。皮膚黄染が出現して来院する例も少なくないが，その前段階の眼球黄染や尿濃染にて受診する例も多い。ビリルビン値が基準値上限以上であっ

表1 黄疸を来す疾患

間接型優位の高ビリルビン血症

1. 溶血性貧血
2. 体質性黄疸(Gilbert 症候群, Criglar-Najarr 症候群)
3. シャント高ビリルビン血症
4. 進行肝硬変, 肝不全

直接型優位の高ビリルビン血症

1. 肝実質性黄疸(ウイルス性肝炎, 自己免疫性肝炎, 薬剤性肝障害, アルコール性肝障害, 肝硬変, 転移性肝腫瘍など)
2. 肝内胆汁うっ滞型黄疸
急性: アルコール性, 薬剤性
反復性: 良性反復性, 妊娠性反復性
慢性: 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎, 薬剤性, アルコール性)
3. 閉塞性黄疸(悪性腫瘍, 結石, 炎症)
4. 体質性黄疸(Dubin-Johnson 症候群, Rotot 症候群)
5. その他(敗血症, 血球貪食症候群, 移植後拒絶, Graft versus host disease など)

ても視覚的に黄疸が捉えられない場合(不顕性黄疸)でも、皮膚掻痒感、あるいは全身倦怠感、食欲不振などの症状で受診することがある。

B. 医療面接のポイント

黄疸には直接型ビリルビン優位と間接型ビリルビン優位の場合がある。実際に黄疸で受診する患者のほとんどが直接型優位であり、この点を考慮し検査をすすめる。病歴聴取では尿、便の色調の変化が重要である。特に閉塞性黄疸などでは直接型ビリルビンの腸管への排泄障害により尿の濃染とともに大便の色が薄くなり、進行した黄疸例では灰白色となる。急性の肝実質性障害を来した場合には、全身倦怠感、食欲低下、嘔気嘔吐などの症状を伴うことが多い。この場合には生もの摂取の有無、海外渡航歴、不特定多数との性交渉の有無、薬物や飲酒歴、家族歴などにつき聴取する。これらが無い場合は胆汁うっ滞を念頭に置いて、やはり薬物服用や飲酒歴を聴取する。閉塞性黄疸を念頭に置いて、腹痛や発熱の有無、体重減少についての確認も重要である。また、皮膚掻痒感も胆汁うっ滞時に多く見られる。

C. 身体所見

眼球結膜、皮膚の黄染の程度よりビリルビン値をある程度類推する。肝・脾腫の有無、腫瘤を触知するか否か、圧痛の有無・部位など、通常の肝胆膵疾患時と同様に診察をすすめる。閉塞性黄疸では、悪性腫瘍による胆道閉塞の場合、黄疸が著明なわりに自覚症状に乏しいことが多い。また、Courvoisier 徴候を認めた場合は胆管の三管合流部以下が閉塞していると考えられる。これに対し結石・胆管炎などでは、黄疸は比較的軽度でも、発熱、右季肋部痛などの症状を伴い、Murphy 徴候を認めれば胆嚢炎が疑われる。また、薬剤性の場合には、皮疹が見られることがあるので注意する。

診断の進め方

黄疸の鑑別診断につき、図1のフローチャートを参考に述べる。

A. 黄疸の基本的検査

黄疸患者で、まず行うのは病歴聴取とともに血

液・尿検査である。T-Bil 値を D-Bil, I-Bil も含め測定し、直接型が間接型か鑑別する。健常人の TB 値は 0.2~1.0mg/dl で、そのうち D-Bil は 0~0.4mg/dl である。抱合型ビリルビンの上昇が続くと、アルブミンと共有結合したデルタビリルビンが出現してくる。従来測定法ではデルタビリルビンが直接ビリルビンの中に測り込まれるため、直接ビリルビン値が実際の抱合型ビリルビン値を大きく上回ってしまうので留意する必要がある。最近では、抱合型をより選択的に測定可能な新しい酵素法が普及しつつある。肝細胞障害の有無をみるためには AST, ALT が、胆汁うっ滞の有無については、ALP, γ -GT の測定が必須である。PT, HPT など血液凝固系、ALB, ChE, TC などは肝障害、予備能の程度を予測し、ZTT は慢性肝疾患の有無を鑑別するのに用いられる。WBC を含む末梢血検査、CRP は炎症の程度を反映し、胆道系の炎症性疾患の際に緊急処置が必要となるかどうかの判断に役立つ。また腹部超音波検査は侵襲もなく、血液検査と同時にあるいは結果により早急に施行を検討する。胆管拡張の有無から閉塞性黄疸か否かが鑑別可能となる。

B. 黄疸の鑑別診断の進め方

基本的検査により、まず黄疸の型を鑑別し、それぞれの疾患を鑑別する。

1) 間接型ビリルビン優位の黄疸

赤血球の破壊亢進により、肝細胞内におけるビリルビンの抱合が追いつかない場合は、間接ビリルビン優位の黄疸が生じる。これらは主に各種溶血性疾患、大量輸血などの際にみられる。血清 LDH 値の上昇(特に L2 分画)、網状赤血球の増加、血清ハプトグロビン低下を認めた場合は溶血性黄疸を疑う。肝疾患で間接ビリルビンが高値となるものとしては、後述する体質性黄疸があるが、肝硬変においても非代償性の場合や、あるいは劇症肝炎のような著しく肝予備能が低下した場合に、ビリルビン抱合能低下によりデータ上間接型が優位となる場合がある。

2) 肝実質性黄疸

肝細胞障害すなわち血清肝逸脱酵素(AST, ALT)の上昇に随伴する高ビリルビン血症である。

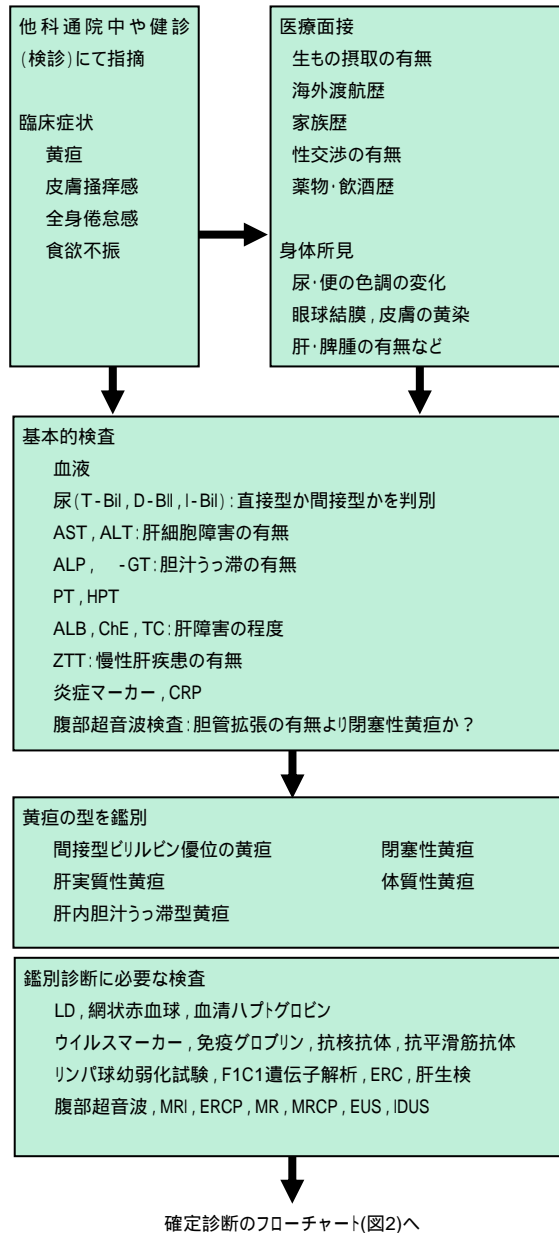


図1 黄疸の場合の検査のフローチャート

肝実質性黄疸を呈する疾患としては、肝炎や肝硬変が一般的であるが、特に肝炎では急性肝炎あるいは慢性肝炎の急性増悪のような肝の炎症が強い場合に、AST、ALTの異常高値を認めた後に直接ビリルビン優位の黄疸を来す。急性ウイルス性肝炎ではA型が多く、B型が続く。これら各

種のウイルスマーカーをまず検査し、自己免疫性肝炎の鑑別には免疫グロブリン、抗核抗体、抗平滑筋抗体(保険未収載だが抗核抗体陰性の場合には必要)を調べる。また、これらが否定される場合は薬物性、アルコール性の可能性が高くなるので、飲酒歴、薬物服用歴を詳細に聴取する。近年、

健康食品などによる肝障害も報告されており、留意が必要である。

3) 肝内胆汁うっ滞型黄疸

肝内胆汁うっ滞は胆汁排泄障害により生じ、D-Bilの上昇に加え、胆道系酵素であるALP、 γ -GTの上昇が見られる。急性の場合は薬物性が多い。大量連日の飲酒によって生ずるアルコール性肝炎では、しばしば胆汁うっ滞型肝炎を生ずるため、飲酒パターンの詳細な問診は重要である。ウイルス性肝炎でも胆汁うっ滞型黄疸を呈する場合は多いが、ほとんどが肝逸脱酵素の上昇に伴う。薬物性では皮疹、好酸球上昇を認める場合があり、リンパ球幼弱化試験なども鑑別に有用であるが、本試験が陰性であっても特に中毒作用に由来する場合は、起因薬物として否定されたことにはならない。良性反復性肝内胆汁うっ滞はまれな疾患であり、黄疸の既往と、確定診断としては原因遺伝子であるF1C1遺伝子解析を行う。また、妊娠性反復性肝内胆汁うっ滞は出産後速やかに改善することから鑑別される。

慢性に経過するものとしては原発性胆汁性肝硬変(PBC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)があり、いずれも進行すると黄疸を呈する。PBCは中年以降の女性に好発し、胆道系酵素上昇にて疑われる場合が多く、IgM高値、抗ミトコンドリア抗体陽性であれば診断される。PSCが疑われる場合は内視鏡的逆行性胆管造影(ERC)を施行し、肝外および肝内胆管に多発性狭窄や数珠状変化を認めれば本疾患が強く疑われる。いずれの疾患も肝生検は確定診断の助けとなる。薬物性でも慢性に経過する場合があり、起因薬物としてサルファ剤、クロプロマジンなどがある。

4) 閉塞性黄疸

胆道の機械的な閉塞に伴って黄疸が生じる場合であり、腹部超音波にて肝内外胆管拡張を確認することが診断の糸口となり、肝内胆汁うっ滞型との鑑別点となる。結石や胆道感染症に伴った閉塞性黄疸の場合、黄疸の程度は概して軽度であり、右季肋部痛、発熱などの症状を伴う。Murphy徴候を認めれば急性胆嚢炎が疑われる。一方、悪性腫瘍に伴う場合は黄疸以外の自覚症状には乏しい

が、身体所見上、高度の黄疸を呈してから受診するケースが少なくない。また、Courvoisier徴候を認めた場合は三管合流部以下が閉塞していると考えられる。各種腫瘍マーカーは診断の助けとなるが、確定診断は腹部CT、MRI、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)など画像診断に委ねられることが多い。黄疸が高度で肝内胆管の拡張が著明であれば、経皮経肝胆道ドレナージとチューブ造影を施行することにより、減黄とともに閉塞部位の同定が可能となる。また近年MR cholangiopancreatography(MRCP)、超音波内視鏡(EUS)、腔内超音波(IDUS)などの胆道系の画像検査も頻用され、より診断が確実になってきている。

5) 体質性黄疸

体質性黄疸は先天的に肝におけるビリルビンの取り込み、あるいは抱合障害、さらに毛細胆管への排泄障害などによる疾患で、間接型優位のものにはCrigler-Najjar症候群、Gilbert症候群があり、直接型優位のものにはDubin-Johnson症候群、Rotor症候群がある。

入院か外来かの判断

初診で黄疸が最近出現した患者を診たら、原因疾患に関わらず、顕性黄疸を認める場合は入院適応と考えて良い。なぜなら肝実質性、胆汁うっ滞型を含め黄疸を伴う急性肝障害、肝炎は重症である。また閉塞性黄疸においても、胆管炎、胆嚢炎などでは緊急にドレナージや手術などの処置が必要であり、悪性疾患では緊急性は要さなくとも、待機的な処置は必要となる。

専門医にコンサルテーションするポイント

黄疸を認めたら、必ず肝実質型、胆汁うっ滞型のいずれの型であるかを鑑別し、専門医にコンサルテーションする。肝実質型や肝内胆汁うっ滞が疑われれば、消化器・肝臓内科医に依頼し、また閉塞性黄疸を含め肝外胆汁うっ滞が疑われれば、インターベンションのできる専門医に依頼する。

特に緊急性を要する黄疸では速やかな対応が必要である。意識障害を伴い、肝濁音界の縮小や腹水を認めるような黄疸は、劇症肝炎や非代償性肝

