

Total bile acids extracted from dried blood spots were elevated during the first ten days of life prior to the onset of pale-pigmented stools indicating preexisting cholestasis (2). The incidence of BA is reported to be 1.03 to 1.08 per 10,000 live births in Japan, but ranges from 0.48 in the U.K. to 3.20 in French Polynesia (3). A twin study demonstrated that the concordance rate of BA in monozygotic twins is no higher than that in dizygotic twins (unpublished data). These results suggest that the atresia of extrahepatic bile ducts should be completed postnatally and it might be caused by acquired and/or by genetic factors.

Congenital vs. Acquired Theory

There are at least two clinical types of BA. One is fetal (embryonic) type and the other is acquired (perinatal) type. The former (ten to twenty percent) includes those with i) chromosome anomalies, ii) significant congenital abnormalities in other organs such as splenic malformation syndrome, iii) intestinal atresias and cardiovascular anomalies, and possibly iv) ductal plate malformation (DPM). Failure of the remodeling process at the hepatic hilum, with persistence of fetal bile ducts (DPM) and poor support by mesenchyme may cause bile leakage from these abnormal bile ducts at perinatal increase of bile flow and trigger an intense inflammatory reaction, with subsequent obliteration of the biliary tree (4).

The latter type of BA explains eighty to ninety percent of all cases and obliteration of the normally developed bile ducts is believed to complete around or after birth through sclerosing inflammation. The pathogenesis is still unknown in spite of extensive investigations, however, several factors are proposed including infectious (bacterial, viral), toxic, vascular ones, immune-mediated damage (5) and alloautoimmune responses (6). In order to shed light on the etiopathogenesis and improve a long-term prognosis of this intractable

disease, multi-center investigations are urgently needed in Japan as are already evolving in the U.S. and EU.

References

1. Chiba T, Ohi R, Kamiyama T, et al: Japanese biliary atresia registry. In Ohi R (ed): Biliary Atresia. PP79-86, ICOM Associates Inc., Tokyo, 1991.
2. Matsui A, Fujimoto T, Takazawa Y, et al: Serum bile acid levels in patients with extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis during the first 10 days of life. *J Pediatr*, 107: 255-7, 1985.
3. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, et al: Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, A national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol*, 23: 62-6, 2008.
4. Tan CE, Driver M, Howard ER, et al: Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg*, 29: 808-14, 1994.
5. Sokol RJ, Mack C: Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis*, 21: 517-24, 2001.
6. Muraji T, Hosaka N, Irie N, et al: Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics*, 121: 517-21, 2008.

Living Donor Liver Transplantation for Congenital Absence of the Portal Vein with Situs Inversus

Mureo Kasahara,¹ Atsuko Nakagawa,² Seisuke Sakamoto,¹ Hideaki Tanaka,³ Takanobu Shigeta,¹ Akinari Fukuda,¹ Shunsuke Nosaka,⁴ and Akira Matsui⁵

Departments of ¹Transplant Surgery, ²Clinical Pathology, ³Pediatric Surgery, and ⁴Radiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; and ⁵National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Received March 10, 2009; accepted May 17, 2009.

Congenital absence of the portal vein (CAPV) is a rare disorder that may lead to the development of hepatic neoplasms, hepatic encephalopathy, pulmonary hypertension (PH), and hepatopulmonary syndrome (HPS). The portal vein develops by selective involution of the vitelline venous system, and associated abnormalities may result in CAPV. Some patients with CAPV are diagnosed at the time of neonatal screening for hypergalactosemia.¹ The etiology of PH/HPS is an imbalance of vasoconstrictors and vasodilators, either produced or metabolized by the liver, that affect the pulmonary arterioles and capillaries by a portosystemic shunt.² A patient whose portal vein is patent and perfuses the liver as well as a shunt vessel (type 2) can be treated by shunt ligation (or graded shunt embolization) without portal hypertension being induced. However, if the liver is not perfused with portal blood and the entire splanchnic blood supply flows through a shunt vessel into a systemic vein (type 1), then either surgical or radiological intervention of the portal vein might be contraindicated. Liver transplantation (LT) is indicated as a curative operation for CAPV in patients with uncontrollable hepatic encephalopathy and PH/HPS. Situs inversus (SI) is also a rare congenital anomaly with a frequency of 0.002% to 0.1%.³ SI occurs in association with polysplenia syndrome and midgut malrotation, a preduodenal portal vein, an aberrant hepatic arterial supply, and absence of the inferior vena cava

(IVC). Consideration, therefore, has to be given to additional vascular reconstruction at LT for CAPV with SI.

A 16-month-old Asian girl weighing 9.5 kg who presented with hyperammonemia (serum NH₃, 150 μmol/L) was admitted to the hospital. The patient was diagnosed to have hypergalactosemia by neonatal metabolic screening. At the time of assessment, a laboratory evaluation showed the following: serum bilirubin, 0.34 mg/dL; aspartate aminotransferase, 72 IU/L; gamma glutamyl transferase, 21 IU/L; albumin, 2.8 g/dL; total protein, 4.8 g/dL; total biliary acid, 126.6 μmol/L; and prothrombin time international normalized ratio, 1.21. Further imaging studies revealed CAPV with SI, polysplenia, and absence of the retrohepatic IVC (Fig. 1). The results of a chest and cardiac examination were unremarkable. Because of recurrent hyperammonemia and progressive hyperintensity in the globus pallidus on magnetic resonance imaging, despite medical treatment and protein restriction, the patient underwent living donor LT.

The donor was her 27-year-old mother, who had the identical blood type. The liver graft, a reduced left lateral sector weighing 154 g and thus representing 1.62% of the graft-to-recipient weight ratio, was procured. The recipient laparotomy showed CAPV, SI, polysplenia, midgut malrotation, and absence of the retrohepatic IVC. The hepatic veins drained directly into the right atrium (Fig. 2A). The right renal vein was patent and

Abbreviations: CAPV, congenital absence of the portal vein; HPS, hepatopulmonary syndrome; IVC, inferior vena cava; LT, liver transplantation; PH, pulmonary hypertension; SI, situs inversus; SMV, superior mesenteric vein; SPV, splenic vein.

This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Japanese Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology, Allergy, and Organ Transplant from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (17591358).

Address reprint requests to Mureo Kasahara, M.D., Ph.D., Department of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-Ku, Tokyo, Japan, 157-8535. Telephone: +81-3-3416-0181; FAX: +81-3-3416-2222; E-mail: kasahara-m@ncchd.go.jp

DOI 10.1002/lt.21839

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

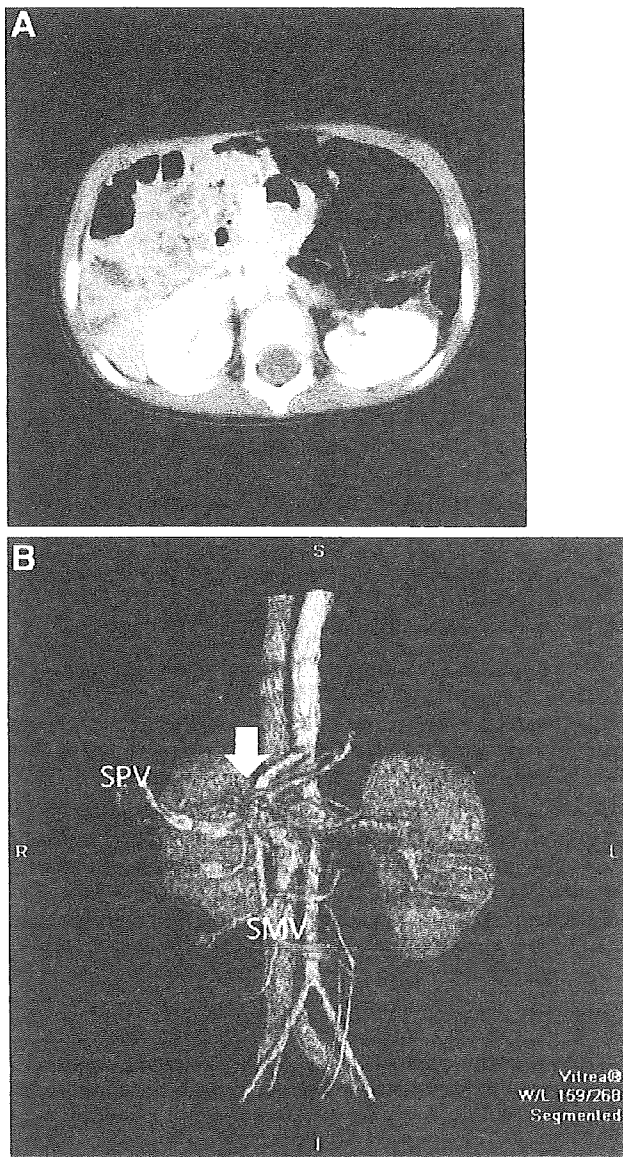


Figure 1. Preoperative computed tomography. The conduit (arrow) of the superior mesenteric vein (SMV) and splenic vein (SPV) drained into the right renal vein without entering the hepatic hilum.

drained through the retroperitoneal channels into the azygous system. The recipient hepatectomy was uncomplicated. A histological examination of the 200 g of explanted symmetric native liver, which was 61.6% of the estimated standard liver volume, showed atrophic portal veins visible in the portal tracts (Fig. 2B). The conduit of the superior mesenteric vein and splenic vein drained into the right renal vein without entering the hepatic hilum (Fig. 3A). After the hepatic vein reconstruction to the right atrium, the shunt vessel was divided at its junction with the right renal vein. The stump of the shunt vessels, measuring 3.0 cm in length, was turned upward behind the pancreas and anastomosed directly to the graft portal vein in an end-



Figure 2. (A) An intraoperative view shows the absence of the retrohepatic inferior vena cava (white arrow) and that the hepatic veins drained directly into the right atrium (asterisk). Note the Arantius ligament (black arrow) and absence of portal branches in the hepatic hilum. (B) A histological examination showed a normal bile duct and hepatic artery and an atrophic portal vein in the portal tract.

to-end fashion (Fig. 3B). During the clamping of the portal vein, the portal vein pressure increased from 12 to 32 mm Hg. Mesenteric venous congestion developed, but it was tolerable over the 21 minutes of warm ischemic time. Biliary reconstruction was carried out with a Roux-en-Y choledochojejunostomy. The operation lasted 8 hours 36 minutes, and the blood loss was 520 mL. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on postoperative day 39. During the 9-month follow-up, the patient did well with normal liver function and normal magnetic resonance imaging findings without hyperammonemia.

The type 1 anomaly seen in the present case is often associated with aberrant malformations, such as biliary atresia, liver tumors, cardiac anomalies, and polysplenia. The present case had 3 additional conditions not reported so far: SI, polysplenia, and absence of the retrohepatic IVC, which are otherwise technically demanding if LT is indicated. The indications for LT in

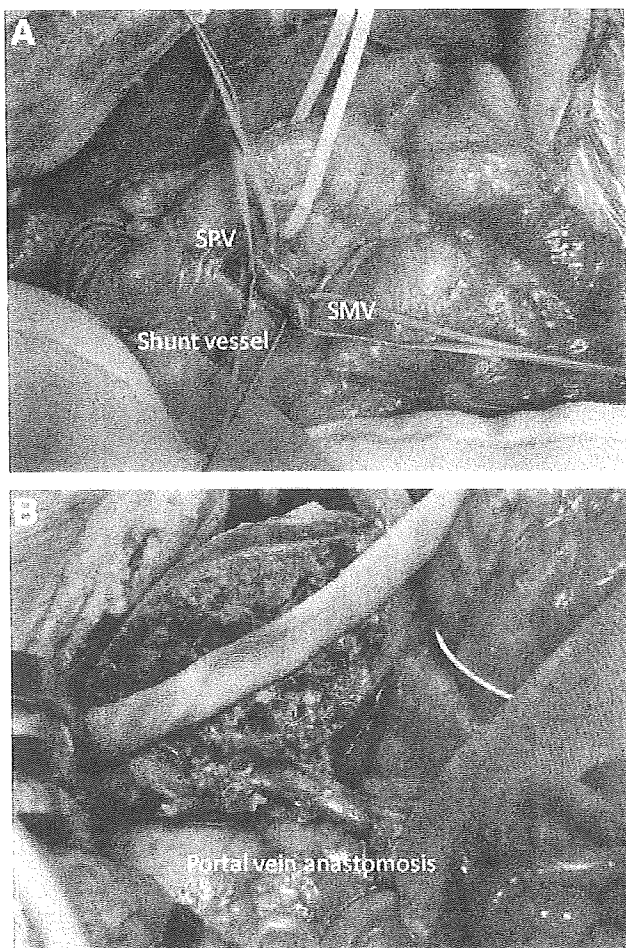


Figure 3. (A) An intraoperative view shows that the shunt vessel, conduit of the superior mesenteric vein (SMV) and splenic vein (SPV), drained into the right renal vein. (B) The stump of the shunt vessel was turned upward behind the pancreas and anastomosed directly to the graft portal vein in an end-to-end fashion.

patients with CAPV have not yet been established. Ten cases of CAPV treated with LT have been reported.^{1,4-13} The indications for LT were liver cirrhosis secondary to biliary atresia in 5, an unresectable liver tumor in 3, hyperammonemia in 3, PH in 2, HPS in 1, and hematochezia in 1, and they were resistant to conventional medical treatment. PH was not seen in the present patient; the pathophysiology of PH in CAPV is demonstrated as thromboembolic pulmonary arterial hypertension, and this state can be cured if the shunt vessel can be closed. Recently, preemptive LT for a CAPV patient was performed because LT is the only therapeutic option to prevent regression of progressive PH.¹⁴ In HPS, there is an imbalance between vasodilator and vasoconstrictor substances that have activity in the pulmonary circulation. Pulmonary vasodilation may occur if portocaval shunting impairs the metabolism of

vasoactive substances by the liver. Emre et al.¹³ reported that HPS could be treated by the routing of the portal flow into the liver with auxiliary LT because it confirms that a major cause of HPS is impaired hepatic clearance of vasoactive substances.

Early LT should therefore be indicated in symptomatic CAPV patients, even in those without impaired liver function, before advanced PH/HPS and/or irreversible brain damage due to hyperammonemia.

REFERENCES

- Howard ER, Davenport M. Congenital extrahepatic portocaval shunts. The Abernethy malformation. *J Pediatr Surg* 1997;32:494-497.
- Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-1468.
- Blegen HM. Surgery in situs inversus. *Ann Surg* 1949;129:244-259.
- Barton JW, Keller MS. Liver transplantation for hepatoblastoma in a child with congenital absence of the portal vein. *Pediatr Radiol* 1989;20:113-114.
- Woodle ES, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Vogelbach P, Yousefzadeh DK, Broelsch CE. Successful hepatic transplantation in congenital absence of portal vein. *Surgery* 1990;107:475-479.
- Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 1994;29:1239-1241.
- Taoube KA, Alonso CJL, Yandza T, St. Vil D, Blanchard H. Congenital absence of portal vein in a girl with biliary atresia treated with liver transplant. *Cir Pediatr* 1999;12:38-41.
- Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T, Yamamoo H, Fujita S, Take H, et al. Congenital absence of portal vein and role of liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1026-1031.
- Charre L, Roggan F, Lemaire J, Mathijs J, Goffete P, Danse E, Lerut J. Hematochezia and congenital extrahepatic portocaval shunt with absent portal vein: successful treatment by liver transplantation. *Transplantation* 2004;78:1404-1406.
- Ohnishi Y, Ueda M, Doi H, Kasahara M, Haga H, Kamei H, et al. Successful liver transplantation for congenital absence of the portal vein complicated by intrapulmonary shunt and brain abscess. *J Pediatr Surg* 2005;40:1-3.
- Takeichi T, Okajima H, Suda H, Hayashida S, Iwasaki H, Ramires MZ, et al. Living domino liver transplantation in an adult with congenital absence of portal vein. *Liver Transpl* 2005;11:1285-1288.
- Soejima Y, Taguchi T, Ogita K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation for a child with congenital absence of portal vein. *Liver Transpl* 2006;12:845-849.
- Emre S, Arnon R, Cohen E, Morotti RA, Vaysman D, Shneider BL. Resolution of hepatopulmonary syndrome after auxiliary partial orthotopic liver transplantation in Abernethy malformation. A case report. *Liver Transpl* 2007;13:1662-1668.
- Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, Yuge T, Kanaya Y, Yamaki S, Hara T. Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previously unrecognized association. *Pediatrics* 2008;121:892-899.

特集：急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩

本邦における小児期の劇症肝不全

日本小児肝臓研究会急性肝不全ワーキンググループ¹⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター²⁾大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科³⁾筑波大学大学院人間総合科学研究科小児科⁴⁾鳥取大学医学部周産期・小児医学⁵⁾国立成育医療センター⁶⁾大阪大学大学院医学系研究科小児科⁷⁾乾あやの^{1),2)}, 位田 忍^{1),3)}, 須磨崎亮^{1),4)}, 長田郁夫^{1),5)},松井 陽^{1),6)}, 虫明聡太郎^{1),7)}, 藤澤知雄^{1),2)}

要旨：1995年から2005年の11年間に診療した15歳以下の全国の劇症肝不全と急性肝不全重症型と診断した症例について、その原因、転帰、予後などをアンケート調査によって後方視的に検討した。また移植例について、主な移植施設に向いて移植前後の経過について調査した。登録患者数は135例で、このうち劇症肝不全は105例あり、年間平均発症数は約10例であった。成因別では成因不明が43%と最も多く、ついで代謝性とウイルス性がおおの25%と22%を占めていた。予後は、肝移植導入前の救命率が30.7%であったのに対して69%まで向上した。しかし、1歳未満の劇症肝不全例の救命率は、移植導入後も54%であった。成因検索については、各施設での診断能力に差があり、小児急性肝不全の予後を改善するためには、国家レベルでのシステム作りと小児肝臓専門医の介入が重要と考えられた。

【索引用語】 代謝性肝疾患，血球貪食症候群，肝炎ウイルス，EBウイルス

I. 小児における劇症肝不全の特徴

「劇症肝不全」は欧米で頻用される用語であり、「発症から肝性脳症までの期間が8週以内で基礎に肝疾患がない」と定義されている¹⁾。わが国では成人の劇症肝不全の大部分が肝炎ウイルスに起因していると考えられているため「劇症肝炎」という用語が好んで用いられる。しかし、小児では欧米と同様に原因が多岐にわたり、肝炎ウイルスの関与は少ない。小児では代謝性肝疾患の比率が多く、潜在する代謝性肝疾患が何らかのきっかけで急性増悪し、crisisとして発症することがある。さらに、後述するが小児とくに年少例では肝性脳症の診断は困難なことが多い。しかも明らかな脳症が出現した時点では内科的な救命が難しいことも少なくない。図1に小児における急性肝不全と鑑別すべき疾患を示した。これらの疾患は、いずれも小児期に高度の肝機能異常をきたしうる。

小児期の肝性脳症の評価として、表1に1989年第5回大山（小児肝臓）ワークショップにおいてコンセンサスが得られ、成人の犬山分類と対応した小児の肝性昏睡度の指標を示した。昏睡Ⅲ度では、診断も比較的容易であるが、昏睡Ⅱ度では食欲もある程度保たれている場合があり、完全に覚醒した段階で後方視的に脳症が存在していたと判断されることもある。

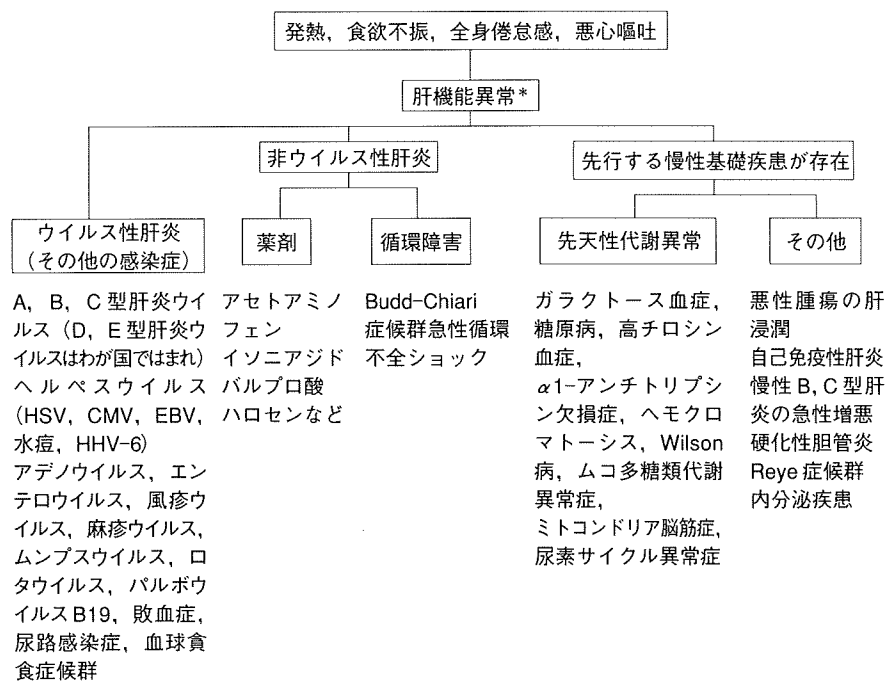
II. 小児期の劇症肝不全の頻度と成因（表2）

厚生労働省研究班による劇症肝炎の全国集計の報告は、毎年行われているが、日本消化器病学会および日本肝臓学会の評議員が所属している施設を中心とした報告で、小児例はほとんどなく、特に1歳以下は除外されていた。また、小児の劇症肝炎については1979年から1994年まで行われ以降中断されていた²⁾。さらに、この調査は主にウイルス性肝炎を中心とした調査で、それ以外の成因についてはほとんど調査されていない。そこで、第21回日本小児肝臓研究会（会長藤澤知雄）で急性肝不全ワーキンググループを立ち上げ、小児の劇症肝不全の成因と頻度の全国調査を行った³⁾。

1. 調査方法

1995年から2005年の11年間に診療した15歳以下の劇症肝不全、急性肝不全重症型と診断した症例について、全国の大学病院小児科、小児専門病院および300床以上の総合病院小児科（計640施設）を対象に一次アンケート調査を行った。劇症肝不全の定義は、症状発症後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、PT40%以下を示すものとし、PT延長のみで意識障害のないものを急性肝不全重症型（以下、急性肝不全）とした。

一次調査の回答率は49%であった。回答された施設について二次調査を依頼した。二次調査では、成



*トランスアミナーゼ上昇 and/or 黄疸 and/or 凝固障害 and/or 高アンモニア血症

図1 急性肝不全の成因および鑑別すべき疾患

表1 小児の肝性昏睡度の簡単な指標

昏睡度	成人 (犬山分類)	小児
I	睡眠-覚醒の逆転や精神症状の変調がみられる。	いつもより元気がない (両親しか異常に気がつかないことも多い)。
II	眠傾向であるが普通の呼びかけには開眼する。δ波優位。	学童では傾眠傾向で大人しい。乳児では母親があやしても笑わない。
III	呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する。简单命令以外に応じられない。	大きな声で名前を呼ぶとなんとか開眼したり, うなずいたりする。
IV	痛み刺激でも覚醒しないが, 顔をしかめたり払いのけようとする。	同左
V	痛み刺激に反応しない	同左

表2 小児期の劇症肝不全の頻度と成因

	劇症肝不全	急性肝不全重症型	合計 (1995~2005)	米國小児* (1999~2004)
症例数	105	30	135	348
男:女	58:47	20:10	78:57	157:143
平均年齢 (<1歳%)	5歳 (35%)	7歳 (33%)	(35%)	(24%)
成因 (%)				
代謝性	28 (26%)	6 (20%)	24 (25%)	36 (10%)
薬剤性	9 (9%)	2 (6%)	11 (8%)	65 (19%)**
ウイルス	20 (19%)	10 (33%)	30 (22%)	20 (6%)
自己免疫	2 (2%)	1 (3%)	3 (2%)	22 (6%)
成因不明	46 (44%)	11 (38%)	57 (43%)	169 (49%)

**45/65 はアセトアミノフェンによる

(*文献⁹⁾ から引用)

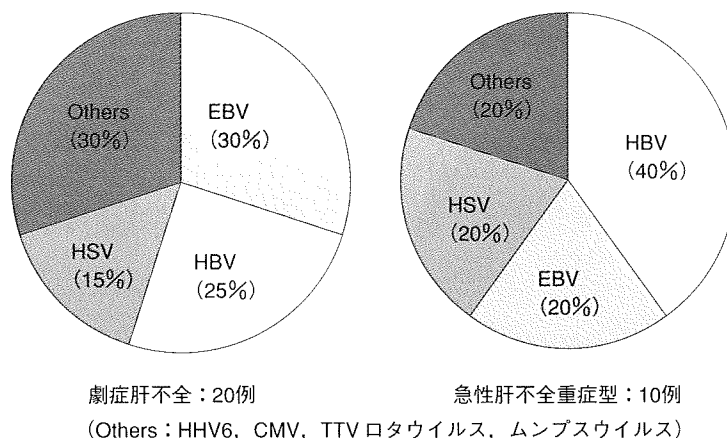


図2 原因ウイルスの内訳

因、肝移植の有無、予後等について調査した。成因については、①代謝性、②薬剤性、③ウイルス性、④自己免疫性、⑤成因不明に分類した。特にこの分類の内訳のなかで、小児期に肝不全症状をきたす疾患として、血球貪食症候群^{4) 5)}、Reye 症候群、尿素サイクル異常症^{6) 7)}などは、病理学的に広範な肝細胞の壊死、脱落はないが、脳症を伴う肝機能異常を呈するため劇症肝不全と診断されることがある。また Wilson 病⁸⁾では、黄疸、溶血性貧血、意識障害を呈する臨床表現型があり、Wilsonian fulminant hepatitis と呼ばれるが、組織学的には大部分は完成された肝硬変である。これらの疾患は、肝移植を含めたその予後については不明な点が多い。そこで二次調査では、①血球貪食症候群、② Wilson 病、③尿素サイクル異常症、④ Reye 症候群の4疾患について、診断の根拠となる項目を抽出して調査した。

一方、全国の主な小児肝移植施設（北海道大学、慶應大学、信州大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学、京都大学、大阪大学、九州大学、熊本大学）にワーキンググループのメンバーが直接出向いてカルテを閲覧し、移植前後の経過について調査した。

2. 頻度

登録症例数は135例で、劇症肝不全群は105例、急性肝不全群は35例であり、劇症肝不全群の発症は年間平均約10例であった。男女比は78:57で男児が多かった。劇症肝不全群では、男女比が58:47であったのに対し、急性肝不全群では20:10であった。平均年齢は、劇症肝不全群が5歳であったのに対して、急性肝不全群は7歳で発症年齢は高かった。また、1歳未満の症例は劇症肝不全群で35%、急性肝不全群で33%を占め、両群で差はなかった。

3. 成因

成因別では、成因不明が43%と最も多く、次いで

代謝性とウイルス性がおおの25%と22%であった。自己免疫性は2%であった。米国では、Squires ら⁹⁾が、1999年から2004年にかけて小児の急性肝不全について多施設合同の前方視的に、成因、臨床症状、患者分布、予後因子の検討を行っている。この検討では意識障害の有無にかかわらず、ビタミンKに反応しない、PTが20秒以上 and/or INR>2を満たす肝機能異常の症例を急性肝不全と定義している。筆者らの登録症例（劇症肝不全群+急性肝不全群）とほぼ同様の検討であり、成因を比較してみると、成因不明は49%でほぼ同等であったが米国では本邦に比して薬剤性が多く、代謝性とウイルス性が少なかった。薬剤については65例の薬剤による急性肝不全症例のうち、45例(69%)はアセトアミノフェンによるものであり、アセトアミノフェンが容易に購入できる社会的背景によるものと考えられた。ウイルス性については、本邦ではB型肝炎ウイルス（以下、HBV）が急性肝不全群で最も多く、劇症肝不全群ではEBウイルス（以下、EBV）について多かったのに対して（図2）、米国ではHBVによる急性肝不全例は皆無であった。これは、米国においては出生児全員にHBワクチンを接種する universal vaccination が効を奏しているものと考えられた¹⁰⁾。代謝性については、米国ではすべての登録患者について、血清あるいは血漿、肝組織をテキサス大学の Southern Medical Center で解析し、本邦ではいまだ確定診断が困難な脂質代謝異常症やミトコンドリア病などが診断可能となっている。にもかかわらず、本邦の方が代謝性疾患による頻度が高いのは遺伝的背景の違いによる可能性がある。

Ⅲ. 各成因からみた予後

1. 代謝性 (図3)

a) Wilson 病

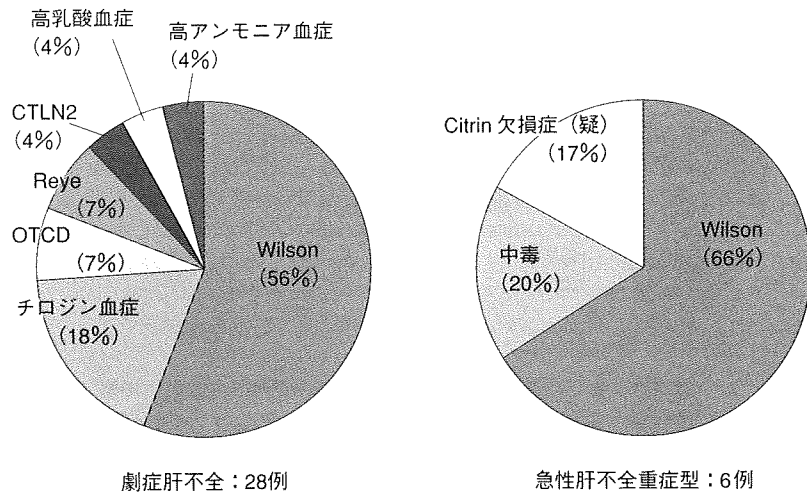


図3 代謝性疾患の内訳

表3 B型肝炎ウイルス感染

	1歳未満 (2～9ヵ月)	1歳以上 (1～11歳)
症例数	4例	5例
劇症肝不全	3例	2例
急性肝炎重症型	1例	3例
家族歴	全例、母親がHBe抗体陽性HBVキャリア	父親HBVキャリア2例 残3例は家族歴なし

診断方法：

HBs 抗原 + IgM-HBc 抗体	2例	陽性率：	
HBs 抗原	1例	HBs 抗原	3例 / 8例 (38%)
IgM-HBc 抗体	1例	IgM-HBc 抗体	2例 / 7例 (28%)
HBV-DNA のみ	2例	HBV-DNA	3例 / 4例 (75%)
肝組織でHBc 抗原	1例		
不明	2例		

代謝性肝疾患で、最も多かったのは Wilson 病であった。Wilson 病は 20 例あり、平均年齢は 10 歳であった。診断は、血清セルロプラスミン値と尿中銅値からなされていた。このうち、16 例が劇症肝不全群で 4 例が急性肝不全群であり、15 例（劇症肝不全群 14 例、急性肝不全群 1 例）に肝移植が施行され、14 例（93%）が生存していた。残りの 1 例はドナーが HCV キャリアであったため、移植後の HCV 感染で死亡した。以上のことから、Wilson 病は診断が確実になされ、移植による予後は良好と考えられた。しかし、劇症肝不全群でも 2 例は内科的に救命できている一方で、急性肝不全群の 1 例で移植がなされている。臨床的に確定診断が容易であるが、真に移植すべき症例についてさらなる臨床病理学的な検討が必要と考えられた。

b) 高チロジン血症

Wilson 病に次いで頻度が高かったのは、チロジン血症（4 例）でいずれも劇症肝不全群であった。平均

年齢は 2.8 ヶ月で生後 5 ヶ月までに発症し、3 例で移植が施行され全例後遺症なく生存していた。しかし、フェニルアラニンが代謝される過程の酵素欠損によるいわゆる遺伝性高チロジン血症¹¹⁾と診断されていたのは 1 例のみであった。肝不全になれば、二次的高チロジン血症を呈する可能性がある。確定診断が可能なシステム作りが重要である。

2. ウイルス性 (図 2)

前述したとおり、本邦ではウイルスによる登録例で最も頻度が高かったのは、HBV と EBV であり、劇症肝不全群と急性肝不全群とともに両者を合わせると約 60% に達していた。

a) HBV (表 3)

成人における HBV による劇症肝炎は成因の中で最も多く、急性感染例とキャリアからの急性増悪例が 3 : 2 とされている¹²⁾。小児では、キャリアからの発症は 1 例もなく、9 例全例が急性感染であった。1 歳未満

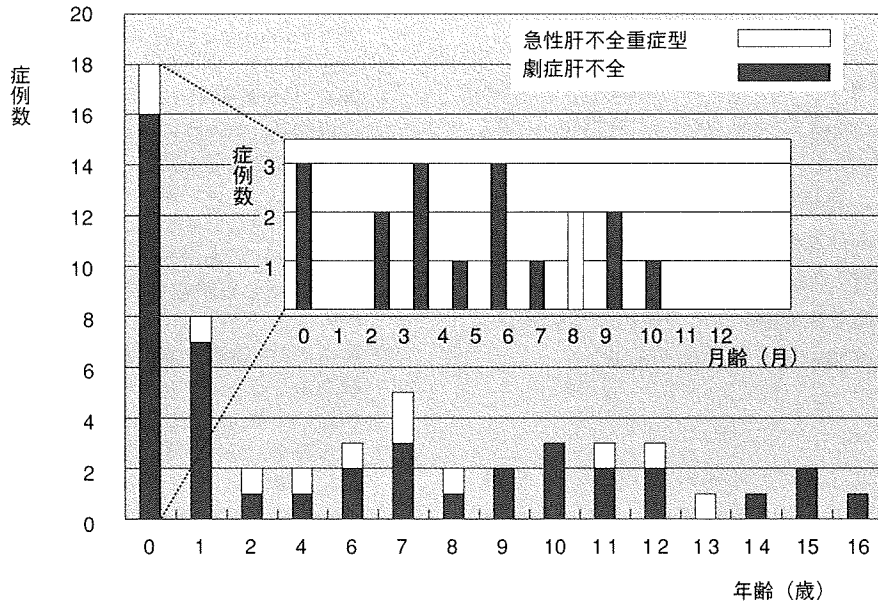


図4 病因不明例の年齢分布

の乳児例の4例については、全例がHBe抗体陽性のHBVキャリアからの水平感染であり、1歳以上の年長児例5例のうち、父親からの水平感染が2例で、残りの3例については感染源が不明であった。また、HBVによる急性肝不全はHBs抗原やIgM HBe抗体で診断される症例が少なく、HBV DNAを直接測定できる施設でのみ診断が可能であった症例が4例あった。これら9例のうち、移植で救命されたのが8例、劇症肝不全群で内科的に救命されたのが1例あった。移植例は、その後も免疫抑制剤と定期的なHBsヒト免疫グロブリンの投与が必要とある。小児のHBVによる急性肝不全は乳児期早期のuniversal vaccinationで回避することが可能と考えられた。

b) EBV¹³⁾

EBVは初感染時、唾液などを介して咽頭上皮より侵入しB細胞に感染する。感染B細胞は不死化し無限に増殖するが、NK細胞やウイルス特異的細胞傷害性T細胞などに制御される。しかし、ごくまれにB細胞のみならずCD8+T細胞もしくはNK細胞に感染・増殖する場合があります。血球貪食症候群へと発展する。血球貪食症候群では、感染したT細胞やNK細胞から過剰に産生されたTNF α やIFN γ がマクロファージを活性化し、高サイトカイン血症をきたし組織障害を起こす。肝内のマクロファージであるKupffer細胞も同様に活性化し、黄疸、肝機能異常、意識障害をきたす。このため、劇症肝不全と診断される症例がある。しかし、本疾患の病態は全身の高サイトカイン血症による血管炎、組織障害およびミトコンドリア障害で、肝細胞の壊死・炎症はみられず、むしろうつ血肝をき

たして、肝臓は硬く腫大する。また、脾腫がみられることもある。本調査でもEBVによる血球貪食症候群は4例あり、肝移植を施行された1例は移植後に死亡している。EBVは、いわゆる”肝炎(肝細胞壊死・炎症)”を惹起することもあり、このような症例への肝移植は有効であった。血球貪食症候群では、①高熱の持続、②トランスアミナーゼ値に比してLDH値が一桁高い、③フェリチン値の異常高値、④病状の進行につれて肝脾腫が著明になる、などが診断の手がかりとなる。EBV感染は、抗体系では確定診断できず、ウイルス量が決め手となる。

3. 成因不明

成因不明例は57例(43%)にみられ、その各年齢分布を図4に示した。1歳未満は17例で成因不明例の30%で年齢別では最も頻度が高く、生後1ヵ月未満から9ヵ月まで幅広い月齢層にみられた。劇症肝不全群では1歳未満の救命率が15例中7例(47%)であったのに対して、1歳以上の救命率は31例中20例(65%)で1歳未満での救命率が低かった。成因不明例については、米国の調査⁹⁾と異なり、原因検索については、各施設で可能なものに限られており、診断能力に施設間で差がみられる。真の原因究明のためシステム作りが重要課題である。

IV. 劇症肝不全群の生存率と移植率³⁾

以前に行われた小児劇症肝炎の全国調査では²⁾、肝移植導入前で救命率は30.7%であったが、本調査での救命率は69%と向上した。これは主に肝移植術の導入によるものと考えられるが、人工肝補助療法

もその一躍を担っている。内科的治療法がどの程度救命率を向上させたのか、今後の検討が必要である。

さらに以前の調査では、1歳未満の劇症肝炎例が全体の45%を占め、本調査では35%（105例中37例）で10%程度減少したが、依然として大きな比率を占めている。しかも、移植率は1歳未満と1歳以上でおのおの73%と75%で大きな差はなかったが、移植での救命率は1歳未満で54%に対して、1歳以上では76%と1歳未満での予後が悪い。この原因については、移植外科医を含めて検討をする必要がある。

おわりに

生体部分肝移植によって、小児の劇症肝不全の予後は著明に改善した。しかし、肝移植導入後も、依然として1歳未満の頻度が高く、成因も不明なものが多い。さらに移植後の救命率も他の年齢層に比べて低い。また、Wilson病以外は成因不明例を含めて、各施設での診断能力に差がある。今後は、原因究明のための国家レベルのシステム作りと小児肝臓専門医の介入が重要と考えられた。

謝辞：日本小児肝臓研究会急性肝不全ワーキンググループの二次調査にご協力いただいた下記の移植外科施設に心より深謝いたします。

北海道大学病院，慶應大学病院，信州大学病院，
名古屋大学病院，藤田保健衛生大学病院，京都大学病院，
大阪大学病院，九州大学病院，熊本大学病院

なお，本研究の一部は，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」の助成を受けて実施された。

参考文献

1) Sherlock S, Dooley J : Acute liver failure. In Diseases

of the Liver and Biliary System. Oxford : Blackwell Publishing 2002 : 111-146.

- 2) 原田友一郎，白木和夫：日本における劇症肝炎の全国調査. 小児科臨床 1995；10：1689-1694.
- 3) 須磨崎亮，乾あやの，位田 忍，ほか：気急性肝不全 6 小児. 治療学 2007；41：358-362.
- 4) 乾あやの，十河 剛，小松陽樹，ほか：血球貪食症候群による急性肝不全の3例. 肝臓 2002；43：A363.
- 5) 野磨昌俊，乾あやの，十河 剛，ほか：血球貪食症候群を併発した劇症肝炎の1例. 肝臓 2004；45：671-677.
- 6) 乾あやの，藤澤知雄，茂木 陽，ほか：生体部分肝移植をおこなったオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の1例. 日児誌 1997；101：963-967.
- 7) 徳永泰幸，原田英明，芳野 信：肝不全を呈する先天性代謝異常症. 小児科 2000；41：2016-2022.
- 8) 小松陽樹，乾あやの，大川貴司，ほか：生体部分肝移植にて救命し得た溶血発作を伴う劇症肝炎型のWilson病（Wilsonian fulminant hepatitis）の1女児例. 肝臓 1996；37：244-249.
- 9) Squires RH, Shneider B, Bucuvalas J, et al : Acute liver failure in children : the first 348 patients in the pediatric acute liver study group. J Periater 2006；148：652-658.
- 10) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al : A comprehensive immunization strategy eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR 2005；54：1-23.
- 11) 遠藤文夫：遺伝性高チロシン血症. 小児内科 2003；35：317-321.
- 12) 持田 智：我が国におけるB型劇症肝炎の実態のラミブジンの有用性. 肝臓 2004；45：619.
- 13) Kimura H, Ito Y, Suzuki R, et al : Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load : the significance and application for each EBV-associated disease. Rev Med Virol 2008；18：305-319.

論文受付 平成21年1月29日

同 受理 平成21年4月1日

**Acute Liver Failure in Japanese Children : Findings of the Acute Liver Failure Study Group
in the Japanese Pediatric Hepatology Research Association**

Ayano Inui^{1),2)}, Shinobu Ida^{1),3)}, Ryo Sumazaki^{1),4)}, Ikuo Nagata^{1),5)},
Akira Matsui^{1),6)}, Soutaro Mushiake^{1),7)}, Tomoo Fujisawa^{1),2)}

Working Group for the Study of Pediatric Acute Liver Failure in The Japan Society of Pediatric Hepatology¹⁾

Children's Center for Health and Development, Yokohama Eastern Hospital²⁾

Division of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Medical Center and
Research Institute for Maternal and Child Health³⁾

Department of Pediatrics, Tsukuba University School of Medicine⁴⁾

Division of Pediatrics and Perinatology, Tottori University Faculty of Medicine⁵⁾

National Center for Child Health and Development⁶⁾

Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine⁷⁾

To clarify the outcome of Japanese children with acute liver failure (severe acute liver failure and fulminant liver failure), a retrospective multicenter case study was performed from 1995 to 2005. One hundred and thirty five children were enrolled. Thirty cases were categorized into severe acute liver failure and fulminant liver failure accounted for 105 cases. The cause of acute liver failure included metabolic disease (25%), viral infection (22%), drug-related hepatotoxicity (8%), autoimmune liver disease (2%); and indeterminate in 43%. The survival rate has been improved from 30.7% to 69% for those who underwent liver transplantation. Even after undergoing liver transplantation, the outcome of children under one year of age was still not good. The high percentage of indeterminate cases should provide a good incentive for investigation throughout Japan.

