

表5 国立成育医療研究センターにおける小児脳死肝移植登録症例

症例	年齢	疾患名	緊急度	待機期間	現状	転帰(観察期間)
1	1m	劇症肝不全	9	8日	生体肝移植済	寛解(8カ月)
2	5m	胆道閉鎖症	6	36日	生体肝移植済	寛解(7カ月)
3	7y	Caroli病	6	15日	生体肝移植済	寛解(7カ月)
4	9y	劇症肝不全	9	2日	脳死肝移植済	寛解(8カ月)
5	10m	劇症肝不全	9	2日	生体肝移植済	寛解(8カ月)
6	12y	劇症肝不全	9	4日	生体肝移植済	死亡(12日)
7	11m	胆道閉鎖症	9	41日	脳死肝移植済	寛解(3カ月)
8	9y	原発性硬化性胆管炎	3	4カ月	待機中	
9	14y	原発性硬化性胆管炎	6	3カ月	待機中	
10	6m	劇症肝不全	9	3日	生体肝移植済	軽快(3カ月)
11	10y	胆道閉鎖症	3	58日	待機中	
12	2y	メチルマロン酸血症	9	2日	生体肝移植済	寛解(3カ月)
13	1y	胆道閉鎖症	6	13日	待機中	
14	7m	劇症肝不全	9	1日	生体肝移植済	生存(3日)
15	1m	劇症肝不全	9	2日	生体肝移植済	生存(1日)

H23/5/5現在

死肝移植を優先した理由には、親の疾患(心疾患、糖尿病、肝炎、気管支喘息、脂肪肝、脳梗塞、原発性硬化性胆管炎)、親の肥満、ABO血液型不適合でかつレシピエントが2歳以上、肝腎同時移植の適応、生体肝提供の既往などを認めた。

5 法改正の小児脳死肝移植への影響

わが国における臓器移植法改正が小児重症肝疾患の診療に与えたインパクトをQ & A方式で以下に述べる。

Q1. 脳死肝が提供される機会が増えたか？

A1. 平成22年7月17日以降に脳死肝移植症例数が1カ月あたり0.46件から4.7件に増加した。これは注目すべき変化である(表4)。平成23年5月5日現在、15歳未満の脳死小児

からの肝臓提供は平成23年度の5例中1例のみである。

Q2. 法改正によって小児に対する脳死移植の機会を増やすことが期待されたはずだが、それは実現したのか？

A2. 10歳未満の小児患者に対する肝移植数は、1カ月あたり0.04件から0.22件に確かに増えていて、その1カ月あたりの増加率は5倍になっている。しかし20歳以上の患者に対する肝移植数は0.38件から4.3件と10倍になっている。観察期間が大幅に異なるので一概にはいえないが、法改正は相対的に20歳以上の肝疾患患者に対する肝移植数を増やすのにより大きな役割を果たしている可能性がある(表4)。

Q3. そもそも小児には移植の対象となる

ような患者がいらないのではないか？

A3. それは大いなる誤解である。日本肝移植研究会²⁾によれば、わが国で生体肝移植を受けたレシピエント5,510名の年齢別原疾患の上位3疾患は以下の通りであった。すなわち18歳未満の2,006名のうち胆汁うっ滞が1,507名(うち胆道閉鎖症1,342名)、代謝性肝疾患が179名(うちWilson病59名)、急性肝不全が178名(うち原因不明153名)であった。一方、18歳以上の3,504名のうち悪性新生物が1,157名(うち肝細胞癌1,124名)、肝細胞疾患が918名(うちC型肝炎675名、B型肝炎357名)、胆汁うっ滞が799名(うち原発性胆汁性肝硬変503名)だった。15歳未満の胆道閉鎖症の小児が、わが国においては生体肝移植を受けている点が諸外国とは異なるのであって、これらの患者は脳死ドナーが出現すればその臓器の恩恵に浴する機会を与えられるべきで人たちの命である。

Q4. 分割肝移植は1人のドナーから子ども1名と、もう1人の成人または子どものレシピエント1名に移植できるのが利点だが、この数は増えていないのか？

A4. 1カ月あたりの肝提供機会は0.45から4.3と10倍近く増えているのに、肝提供機会あたりの分割肝移植数は0.081から0.077と変化がない。これは移植外科医が、法改正後、分割肝移植に消極的になっていることを示唆しているのかもしれない(表4)。

Q5. 分割肝移植は技術的に難しい手術なのか？

A5. 簡単な手術ではない。また脳死判定から多臓器摘出まで、また摘出から臓器の搬送まで多くの時間がかかるという制約の中で肝を摘出し、さらにviabilityを保ちながら肝を分割する作業はできれば避けたいという移植外科医の心情は理解できないわけではな

い。しかしわが国が世界の移植外科医をリードするレベルまで発達した生体部分肝移植は正に分割肝移植である。この技術がさらにもう1人の肝臓病に苦しむ子どもを分割脳死肝移植で救うのだという気概を持っていただきたい。

6 今後期待される変革

第一に小児のドナー不足を解消しなければならないが、親の心情を考えるとこれほどの困難はない。現在の脳死判定制度によれば、保護者が担当医、移植コーディネーターの話を聞いたうえで、自分の子どもの生死に関する最初の決定を下さなければ、脳死判定は始まらないことになっている。脳死の判定法が進歩し、脳死が一律に人の死であると認められれば、保護者もこれを受け入れやすい。それには脳死とされうる状態と正しく判定された患者の予後調査が必要である。肝移植の場合は生体肝移植があるではないかといわれがちだが、レシピエントが成長してドナーの肝臓とサイズ不適合をきたして、移植ができなくなることがある。生体肝移植のために健康な人に肝切除を行うのは、まず脳死肝移植をしてそれが機能しなかったり、拒絶されたりした場合に限りたい。また小児のドナーからは小児のレシピエントに優先配分されるような指針を作成する必要がある。同時に成人のドナーが優先順位第1位となった場合にも、可能な限り分割肝移植を行って、小児の優先順位第1位の患者にも移植できる体制が必要である。さらに肝移植を必要とする小児患者には、肝腎、肝小腸など多臓器移植を必要とする者がいる。多臓器移植を必要とする小児患者を救命するためには、脳死移植を推進する以外は方法がなく、小児脳死移植に対する基盤整備が必要である。

第二に今後の移植医療を展開するには、小規模乱立の施設に依存した移植では限界があるので、小児肝移植医療を4カ所程度に集約すべきである。そこに小児科、外科、移植科、こころの専門チームを結成して、小児肝臓病総合医療センターを創設する。

第三に肝臓移植が将来、幹細胞・再生医療にとってかえられる日に備えて、生体肝移植施行時などに生じた余剰肝細胞を保存し、肝細胞移植に使用する³⁾。こうした息の長い試みが、子どもの脳死肝移植のドナー不足解消に役立つことを願ってやまない。

7	おわりに
----------	-------------

本来、小児臓器移植を増やすと期待され、改正された脳死臓器移植法案であるが、臓器提供機会は増えても肝移植を必要とする重症

肝疾患の患者にも、命がけの危険をおかしてドナーとなって患者を救おうとする家族にも真の福音をもたらしてはいない。小児の脳死ドナー不足は依然として存在し、それを補うための小児ドナー優先配分方針も、分割肝移植の運用指針も整備されていない。現状を打開するには脳死判定法の確立、国家的戦略に基づく肝および肝細胞移植医療の体制整備が必要である。

文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク. <http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/index.html>
- 2) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告. [http://jlts.umin.ac.jp/annual/Registry\(2009\).pdf](http://jlts.umin.ac.jp/annual/Registry(2009).pdf)
- 3) Puppi J, Strom SC, Hughes RD et al : Improving the Techniques for Human Hepatocyte Transplantation: Report from a Consensus Meeting in London. Cell Transplant 2011 Apr1, Epub.

*

*

*

胆汁うっ滞の定義, 症候, 診断

松井 陽*

I 定義

胆汁うっ滞は、一疾患ではなく症状あるいは症候で、胆汁生成あるいは胆汁流量が減少した病理学的状態と定義される^{1,2)}。この定義は胆汁生成または胆汁流量が測定できないヒトの胆汁うっ滞よりも、両者の測定が可能な実験的状況により良く適合する。したがって、臨床的な胆汁うっ滞の定義は、正常であれば胆汁中に分泌される物質が貯留する状態としたほうがよい。そうした物質のうち最も一般に測定されるのは抱合型ビリルビンと胆汁酸である。胆汁の主成分であるビリルビンは肝細胞でグルクロン酸抱合され、水溶性の抱合型ビリルビンになって末梢血中に逆流、増加して黄疸をきたす。ほかに胆汁酸、コレステロール、微量元素なども末梢血中に逆流する。抱合型ビリルビンはさらに尿中に排泄されて、褐色調のビリルビン尿をきたす。また、胆汁色素であるビリルビンの腸への排泄が著明に減少すれば、淡黄色便を呈する。

病理学の立場からすれば、胆汁うっ滞は肝細胞または胆管系内に胆汁色素または胆汁栓を認めることと定義される。肝細胞性胆汁うっ滞は、胆汁構成成分の肝細胞による取り込み (uptake)、肝細胞内輸送、細胆管への分泌における一連の病態生理学的障害の出現である。胆汁うっ滞は、その病変部位によって、非閉塞性胆汁うっ滞と閉塞性胆汁うっ滞に分けられる。しかし、前者の病理学的

特徴が後者にも認められることがあり、とくに終末像は閉塞性胆汁うっ滞と臨床的に鑑別困難なこともある。

一方、症候の出現が急激であるか否かによって、急性と慢性に分けられる。急性胆汁うっ滞は黄疸を伴うことが多いが、慢性の場合は黄疸が目立たないこともある。急性、慢性を区別する定説はないが、岡庭³⁾は肝内胆汁うっ滞症の黄疸が1か月以上持続し、6か月以内に消失するものを急性、それ以上持続するものを慢性としている。

II 原因

胆汁うっ滞をきたす患者は、まれな遺伝性・代謝性・感染性肝疾患を含む広範な疾患群に罹患している。新生児・乳幼児および年長児・思春期の胆汁うっ滞の原因を、非閉塞性、閉塞性に分けて表示する (表 1, 2)。

III 症候

1. 黄疸

高ビリルビン血症のために、皮膚、粘膜、強膜が黄染して見えることを指す。年長児では成人と同様に血清総ビリルビン値が2~3 mg/dLに達すると認められる。しかし新生児では、この値が5 mg/dL以上にならないと黄疸として認知されないことがある。新生児期には生理的黄疸が認められるが、これは成熟児では生後14日をこえて遷延しない。したがって、生後14日をこえて持続するか、いったん消失した黄疸が再び認められる場合には、精査の対象になる。

Matsui Akira

* 国立成育医療研究センター

〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

TEL 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222

E-mail : matsui-a@ncchd.go.jp

表 1 新生児・乳幼児胆汁うっ滞の分類 (Mowat を改変)

非閉塞性胆汁うっ滞	
新生児肝炎 (特発性)	胆汁酸
二次性肝内胆汁うっ滞	トリヒドロキシコプロスタン酸血症
感染性 (新生児肝炎症候群)	Δ4-3-oxysteroid-5β-reductase 欠損症
ウイルス	3β-hydroxy-Δ5-ステロイド脱水素酵素イソメラーゼ欠損症
サイトメガロウイルス, B 型肝炎ウイルス, 風疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, コクサッキーウイルス, エコーウイルス, ヒトパピローマウイルスなど	Zellweger 症候群 (他のペルオキシゾーム異常を含む)
細菌	金属
大腸菌 (尿路感染症, 敗血症), 梅毒, 結核, リステリアなど	新生児鉄貯蔵症
原虫	銅過剰症
トキソプラズマ	解剖学的異常
遺伝性・奇形症候群	先天性肝線維症/乳児多発性嚢胞性疾患
Alagille 症候群	Caroli 病
α ₁ -アンチトリプシン欠損症 (臍) 嚢胞性線維症	非症候性肝内胆管減少症
進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (良性反復性肝内胆汁うっ滞を含む)	ミクロフィラメント機能障害
シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞	染色体異常
Aagenaes 症候群	21 トリソミー
Donahue 症候群	18 トリソミー
代謝異常	中毒性
アミノ酸	完全静脈栄養
高チロシン血症	内分泌学的異常
脂質	下垂体機能低下症 (septo-optic dysplasia を含む)
Wolman 病	尿崩症
Niemann-Pick 病 3 型	甲状腺機能低下症
Gaucher 病	副甲状腺機能低下症
acyl-CoA 脱水素酵素欠損症	副腎機能低下症
炭水化物	血液学的異常
ガラクトース血症	血球貪食症候群
フルクトース血症	阻血性
糖原病 III/IV	新生児肝壊死
phosphoenolpyruvate carboxykinase 欠損症	自己免疫性
閉塞性胆汁うっ滞	原発性硬化性胆管炎
肝外・肝内胆管閉塞	自己免疫性肝炎
胆道閉鎖症	胆石
肝外胆管閉塞	悪性腫瘍
先天性胆道拡張症 (特発性胆管穿孔を含む)	

2. 淡黄色便

胆汁うっ滞の結果, 胆汁流量が著明に減少する場合には, 便中への胆汁色素排泄が減少して淡黄色便 (pale-pigmented stools) [無胆汁便 (acholic stools)] を呈する。胆道閉鎖症は肝外胆管の完全閉塞をきたすが, 閉塞が完成するのは生直後から生後 1 か月までのある時期で, それまでは便も黄色で, その後も淡黄色であることが多く, 灰白色になるのは何らかの事情で長期間放置された場

合である。進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (PFIC) のように, 胆汁酸排泄障害はあるが, ビリルビンの排泄障害が軽度である場合には, 著明な胆汁うっ滞があっても便は黄色調を失わないことが多い。

3. 皮膚癢痒

胆道閉鎖症の黄疸持続例, PFIC, Alagille 症候群など, 胆汁うっ滞による黄疸のある症例に認め

表 2 年長児・思春期胆汁うっ滞

非閉塞性胆汁うっ滞

- ・ 感染
ウイルス性肝炎，エンドトキシン血症，敗血症
- ・ 中毒性
薬物性肝障害，完全静脈栄養
Hodgkin 病
- ・ 遺伝性疾患
Wilson 病，進行性家族性肝内胆汁うっ滞
- ・ 妊娠
妊娠性肝内胆汁うっ滞
- ・ 膠原病
皮膚筋炎
- ・ 自己免疫性肝炎
- ・ 肝硬変（原因不明）
- ・ 原発性胆汁性肝硬変
- ・ 原発性硬化性胆管炎
- ・ IgG4 関連性胆管炎
- ・ 移植片対宿主病（急性，慢性）
- ・ 移植後拒絶（急性，慢性）
- ・ 移植後胆道系梗塞（肝動脈閉塞による）
- ・ 胆管消失症候群：イブプロフェン，クロルプロマジンなど

閉塞性胆汁うっ滞

- ・ 胆石
- ・ 悪性腫瘍
膵がん，胆管腺がん
- ・ 総胆管狭窄

(Li⁹⁾ 2004 を改変)

る。たえず皮膚を引っ掻くことから，皮膚には掻痒痕，爪には光沢がある。

4. 肝脾腫

肝腫大を多くの症例に認める。肝硬変への進行により，縮小し，硬くなるが，表面の結節の大きさは疾患により異なる。脾腫大は門脈圧亢進症を合併する場合に多いが，感染症，蓄積症などでも認められる。

5. 吸収不良

腸管内胆汁酸が減少するため，小腸での脂肪をミセル化することによる脂肪吸収能が低下して，脂肪便とエネルギー不足，成長障害をきたす。同様の機序で脂溶性ビタミンの吸収不良を生じる。ビタミン A 不足は夜盲症を，ビタミン D 不足はカルシウムの腸における吸収を障害しくる病，骨粗鬆症を，ビタミン E 欠乏は貧血，深部腱反射消失，ビタミン K 欠乏は頭蓋内出血などの出血

傾向をきたす。

6. クモ状血管腫・手掌紅斑

慢性肝疾患の患者に認められる。クモ状血管腫は，小児では顔面頬部，胸部に多い。手掌紅斑は母指球，小指球，指先に多い。

7. 黄色腫

慢性胆汁うっ滞による著明な高コレステロール血症の患者に認める。四肢伸側，Alagille 症候群の患者に多い。

8. 門脈圧亢進症

門脈圧は正常値が 7 mmHg であるが，これが 10~12 mmHg をこえる場合と定義される。肝硬変の重要な合併症である。脾腫，胃・食道静脈瘤などによる吐下血，内痔核，脾機能亢進症，腹水，吸収不良，蛋白漏出性腸症，成長障害などをきたす。

9. 腹水

慢性肝疾患における腹水の出現は，門脈圧亢進症のほかに肝不全の存在を示唆する。非代償性肝硬変では腹水が治療に抵抗して軽快しない。加えて前脛骨部に浮腫が出現するのは末期徴候である。

10. 肝性脳症

傾眠傾向から昏睡にいたるまで意識障害を中心とする多彩な神経精神症状を呈する。知能低下，感情失禁をきたすこともある。最も特徴的なのは羽ばたき振戦で，これは患者に前腕を伸展させ，手関節を最大限に背屈させると，MP 関節および手関節の屈曲，伸展運動が 1，2 秒ごとに観察できる。

11. 肝腎症候群

末期の肝疾患患者における機能的な腎不全と定義されが，機序は不明である。クレアチニンクリアランスの低下で気づかれる。肝移植を適切な時期に行うことにより，腎機能は回復する。

12. 肺病変

門脈圧亢進症に伴う肺血管病変として、肝肺症候群と門脈肺高血圧症がある。肝肺症候群では末梢肺血管の拡張により、肺血流の増加、右左シャントをきたし、高度の低酸素血症となる。肝移植を適切な時期に行うことにより、症状の良好な回復を期待できる。一方、門脈肺高血圧症では肺血管の収縮に伴い肺高血圧を呈する。こちらは進行すると肝移植によっても症状は変わらない。

13. 反復性胆管炎

胆管系の上行感染は小児の胆汁うっ滞に多く、グラム陰性腸内細菌が原因であることが多い。

内科的治療が奏功しない場合には、肝移植が有効である。

IV 診断

胆汁うっ滞の診断は、臨床所見に加えて生化学的検査、画像検査、病理組織学的検査、遺伝子検査、ときには試験開腹所見を組み合わせることで総合的に確定する。

1. 生化学的検査

1) ビリルビン

急性胆汁うっ滞や新生児・乳児の胆汁うっ滞の多くで、血清総ビリルビン値上昇、直接型ビリルビン値上昇（多くは 1.5 mg/dL 以上）、直接型対総ビリルビン比上昇（新生児で D/T 比 20%以上、それ以降は 50%以上）、尿ビリルビン陽性を認める。

2) 胆汁酸

空腹時血清総胆汁酸の上昇（生後 30 日までの成熟新生児では 40 μ M 以上、小児は 10 μ M 以上）を認める。この総胆汁酸というのは、正確には 3 α 水酸化型胆汁酸の総量で、胆汁うっ滞の指標としては最も感度が高い検査である。例外として胆汁酸代謝異常⁴⁾があり、3 α 水酸化型総胆汁酸値が上昇せず、異常胆汁酸が増加する。また、尿中サルフェート型胆汁酸（クレアチニン補正）も増加する⁵⁾。胆汁酸分画上昇はルーチン検査ではないので、ここでは省略する。空腹時血清総胆

汁酸の上昇はまた、門脈圧亢進症による側副血行路の発達を示唆することもある。

3) 血清 ALP, γ GTP

代表的な血清中胆道系酵素 ALP と γ GTP が上昇する。ALP では肝型アイソザイムの ALP1, ALP2 が上昇する。ただし、小児の正常値は骨型である ALP3 の影響によって成人の 3~5 倍高い。 γ GTP の正常値も年齢によって異なり、新生児は成人の 2 倍、乳幼児期は成人の半分、学童期は成人の 1/4 である。ただし、例外は PFIC1 と PFIC2 で、 γ GTP が正常であるか、他の臨床所見から明らかに胆汁うっ滞が示唆されるのに、不つり合いに上昇の程度が軽い。

4) 血清 AST, ALT

これらの血清トランスアミナーゼ活性は、軽度の肝細胞障害でも増加するので、通常、感染や薬剤による肝炎の早期発見や、肝炎の経過観察に有用である。正常値の上限は新生児期において成人の 2.5 倍であるが、次第に低下して 2 歳までに成人のそれに近づく。胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、胆石症、胆嚢炎、肝内悪性腫瘍といった肝胆道疾患で軽度から中等度に上昇する。

5) 血清総コレステロール

この値は新生児では低く、最初の 1 年間で増加して、その後、成人の値に近づく。慢性的な胆道閉塞、とくに Alagille 症候群などの肝内胆管低形成では、正常上限の 6 倍にも達することがある。PFIC では逆に低値をきたす。

2. 画像検査

1) 超音波検査

超音波断層検査はその簡便性と無侵襲性から、小児、新生児においても、胆汁うっ滞の診断上、第 1 選択の診断法となっている。それは肝内胆汁うっ滞と肝外胆汁うっ滞を明白に鑑別するのに役立つ。一般に、肝内胆汁うっ滞においては肝外胆管、胆嚢、肝内胆管の拡張がない。肝外胆汁うっ滞ではこれらの拡張を認める。また、肝内、肝外を問わず、結石像の描出 (acoustic shadow)、悪性腫瘍の形態と浸潤範囲を明らかにするのに有用である。また、経皮的肝針生検、超音波ガイド下腫瘍生検を安全に行うための補助手段でもあ

る。さらに、超音波ドプラー法を用いれば、侵襲なく脈管の検索ができ、肝動脈、門脈、静脈との位置関係を、とくに門脈圧亢進症を合併する場合には、門脈血流が求肝性か遠肝性かを知ることができる。詳細は本号「胆汁うっ滞の画像診断」の稿を参照されたい。

2) 放射線検査

肝・胆道シンチグラフィは核医学検査の一つで、肝臓から胆道に排出される核種の動きを検出する。これにより、血管から肝細胞への取り込み、肝から肝外胆管への排泄の速度を評価し、肝内・肝外胆汁うっ滞の鑑別に役立つ。CT（コンピュータ断層撮影）検査からは肝臓の鮮明な画像が得られる。悪性腫瘍、多発性肝嚢胞、肝膿瘍などの診断に有効である。MRI（核磁気共鳴画像）検査は悪性腫瘍、ヘモクロマトーシスの診断に有用である。MRCP（核磁気共鳴胆道膵管造影）検査は、ERCP（内視鏡的逆行性胆管膵管造影）検査に比べてより侵襲が少なく造影剤も不要で、検査後の膵炎合併の危険もない。原発性硬化性胆管炎に有効で、陰性適中率、陽性適中率ともにERCPに劣らない⁶⁾とされている。詳細は本号「胆汁うっ滞の画像診断」の稿を参照されたい。

3. 肝生検

肝組織所見と上記の臨床所見、生化学的検査、画像検査、遺伝子検査などを総合することにより、診断を確定することができる⁷⁾。病理診断に有用なのは、胆道閉鎖症、新生児肝炎、代謝性肝疾患、小葉間胆管減少症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞、先天性肝線維症、自己免疫性肝疾患などである。そのほかには、先天性代謝異常における酵素分析、鉄、銅などの蓄積物質の定性・定量があげられる。詳細は本号「胆汁うっ滞の病理」の稿を参照されたい。

4. 遺伝子検査

Alagille 症候群、PFIC、嚢胞性線維症、シトリ

ン欠損症などが報告されている⁸⁾。

Key Points

- ① 胆汁うっ滞は、胆汁生成あるいは胆汁流量が減少した病理学的状態と定義される。
- ② 非閉塞性と閉塞性に分けられ、原因疾患は多彩である。
- ③ 症候として黄疸の頻度が高い。そのほかは胆汁うっ滞によるものと、合併症によるものがある。
- ④ 診断は、臨床所見、生化学的検査、画像検査、病理組織学的検査、遺伝子検査、ときには試験開腹所見から総合的に確定する。

文 献

- 1) Cholestasis Working Group ; Haber B, Ferreira CT, Aw M, et al : Cholestasis : Current issues and plan for the future. J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr **47** : 220-224, 2008
- 2) Heathcote J : Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol **5** : 776-782, 2007
- 3) 岡庭真理子 : 慢性肝内胆汁うっ滞症. 小林 登, 多田啓也, 藪内百治責任編集 : 新小児医学大系, 11 卷 D, 中山書店, 東京, pp33-58, 1983
- 4) Bezerra JA, Balistreri WF : Cholestatic syndromes of infancy and childhood. Seminar Gastrointest Dis **12** : 54-65, 2001
- 5) Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, et al : Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. J Pediatr **129** : 306-308, 1996
- 6) Ferrara C, Valeri G, Salvolini L, et al : Magnetic resonance cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis in children. Pediatr Radiol **32** : 413-417, 2002
- 7) Jevon GP, Dimmick JE : Histopathologic approach to metabolic liver disease. : Pediatr Developmental Pathol **1** : 179-199, 1998
- 8) Jansen PLM, Muller M : The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. Gut **47** : 1-5, 2000
- 9) Li MK, Crawford JM : The pathology of cholestasis. Seminar Liver Dis **24** : 21-42, 2004

* * *

胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点

笠原群生* 垣内俊彦 阪本清介 福田晃也
重田孝信 中澤温子 松井 陽

はじめに

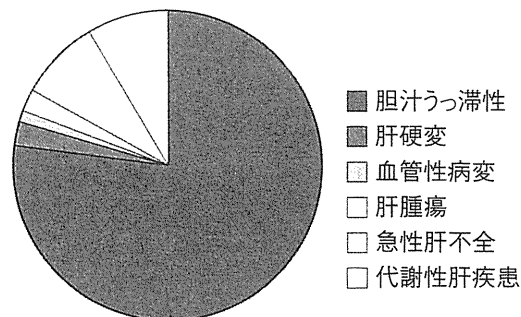
わが国の肝移植は、脳死肝移植が進まない状況のもと、1989年11月島根大学の永末らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に施行したのが最初であり、2006年末まで4000例以上に生体肝移植が施行されている¹⁾。日本肝移植研究会2006年度肝移植症例登録によると、年間小児肝移植症例数は100~120例で、18歳未満の小児肝移植症例の患者生存率は1年86.2%、10年79.1%と安定した成績であり、すでに末期肝疾患に対する治療方法として確立されている²⁾。わが国において報告されている18歳未満の小児肝移植1612症例のうち、胆汁うっ滞性疾患の占める割合は77.2%で、次いで急性肝不全8.6%、代謝性肝疾患1238症例の内訳は胆道閉鎖症92.2%、Alagille

症候群4.0%、遺伝性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)2.2%、原発性硬化性胆管炎1.1%であった(図1)。米国のStudies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)報告によると、小児脳死肝移植941例で胆汁うっ滞性疾患は50.0%と報告されており、わが国と胆汁うっ滞性肝疾患が移植適応に占める割合が異なる³⁾。本稿では、小児胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点を、胆道閉鎖症、Alagille症候群、PFICを含めた胆汁酸代謝異常症に関して概説する。

I 胆道閉鎖症に対する肝移植の問題点

胆道閉鎖症は新生児期から早期乳児期に胆管の線維性閉塞をきたし、胆汁性肝硬変にいたる疾患である。わが国では1/1万人出生の発生で、年間約100~120例の発症がある。併存する合併奇形も多く、多脾症候群、十二指腸前門脈、先天性

小児肝移植症例 (n=1612)



胆汁うっ滞性疾患 (n=1238)

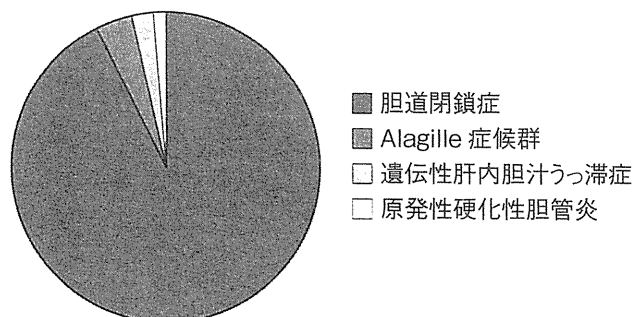


図1 小児肝移植症例数 (日本肝移植研究会²⁾ 2007より改変)

Kasahara Tomoo Kakiuchi Toshihiko Sakamoto Seisuke Fukuda Akinari

Shigeta Takanobu Nakazawa Atsuko Matsui Akira

* 国立成育医療研究センター移植外科 [〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1]

TEL 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222 E-mail: kasahara-m@ncchd.go.jp

心疾患を伴うことが多い。胆道閉鎖症の早期診断後に葛西手術，効果不良例に移植を選択するという方針が現在の治療法のコンセンサスである。Thomson による初の症例報告からすでに 120 年が経過しているが，その病因については未だ確定されておらず，現在にいたるまで早期発見・早期手術のみが有効な治療方法である⁴⁾。

胆道閉鎖症に対する肝移植の問題点は，移植時期の設定に尽きる。図 2 に葛西手術後，3 回の胆管炎既往で肝移植にいたった 6 歳女児の術中写真を提示するが，肝臓肉眼所見は暗緑色で硬変肝であることがわかる。胆道閉鎖症は葛西術後早期に肝不全にいたる症例や，年長児まで比較的元気に生活している症例などさまざまであるが，基本的に肝硬変であることに変わりなく，移植時期の設定が最も重要である。では，どのような時期に移植を設定すべきか。われわれは①体重増加不良，②くり返す胆管炎・減黄不良，③消化管出血，④肝肺症候群（肺内シャント・肺高血圧）を認める場合，至適移植時期としている。近年，症例は少なくなったが，くり返す胆管炎・減黄不良症例での再葛西手術・胆汁囊空腸吻合術や，消化管出血に対する食道離断手術・脾臓摘出手術・シャント手術は，腹腔内癒着を増やし移植成績を悪化させることが報告されており，控えるべき手術である⁵⁾。図 3 に葛西手術を 5 回施行後生体肝移植にいたった症例の術中肝臓所見を提示するが，図 2 に比較して周囲の癒着が非常に高度で手術が困難である。生後 150 日以降で診断される胆道閉鎖症では一期的な肝移植が行われることもあるが，小児外科医の間でコンセンサスを得るにいたっていないため，当院では実施していない。

また，年長児の肺内シャント・肺高血圧症に伴う移植成績の悪化も報告されている。食道静脈瘤などの門脈圧亢進症の治療経過で，肺内シャントが進行することで，門脈圧亢進症状が改善することがあるため，外来経過観察時に定期的経皮的酸素濃度測定が重要である。妊娠・分娩を契機に悪化する成人胆道閉鎖症例を含めて，至適移植時期の決定には小児外科医および小児肝臓内科医と移植外科医の緊密な連携が必要である⁶⁾。思春期以

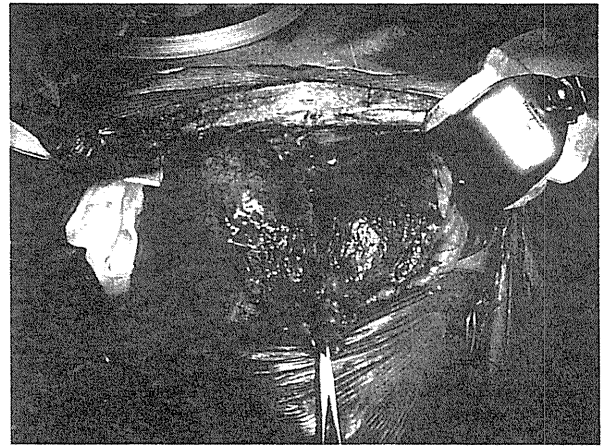


図 2 胆道閉鎖症の肝臓

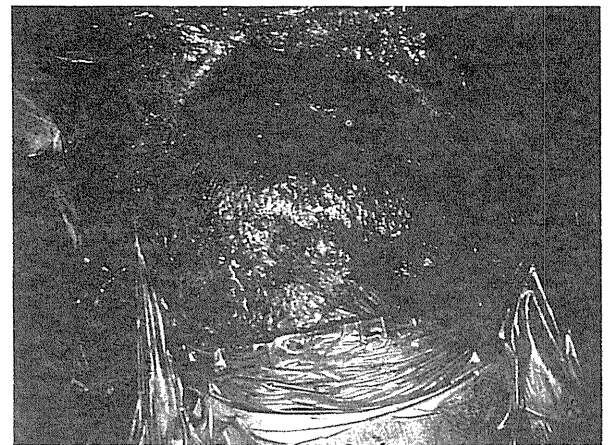


図 3 くり返し葛西手術が行われた症例の肝臓

降の胆道閉鎖症患者に対する，肝移植のタイミングはたいへん難しい。脳死肝移植の症例数が少なく，移植手段が生体肝移植しか現実的でないわが国で，思春期・成人期の生体肝移植は，生体肝臓の約 60% を占めるドナー右側肝臓を必要とする。相対的な高齢ドナーへの負担も勘案し，移植時期決定要因として考慮すべきである。

II Alagille 症候群に対する肝移植の問題点

1975 年に，Alagille らが肝内胆管形成不全の 30 症例を検討し，特徴的な臨床症状を呈することを見出し症候群として報告した⁷⁾。主要症状として，①肝内胆管低形成・消失，②心血管系異常（末梢性肺動脈狭窄症など），③特徴的顔貌，④椎弓欠損，⑤眼科的異常（後部胎生環）の 5 項目があげられる。発症頻度は 1/10 万人であるが，小児の慢性肝内胆汁うっ滞症で比較的頻度は

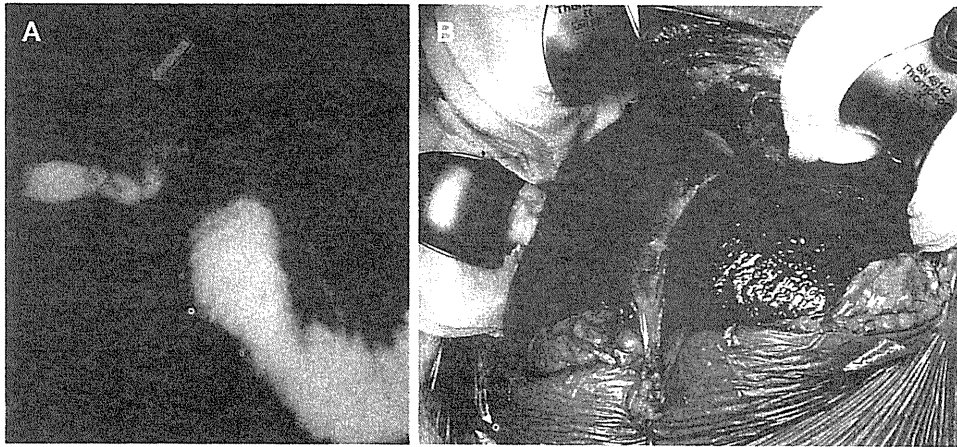


図 4 Alagille 症候群 A：胆道造影 B：術中肝所見

高い。Alagille 症候群は家族内発症することが知られていた。その多くで常染色体優性遺伝形式をとり、約 70%の症例で 20 番染色体短腕 *Jagged1* 遺伝子の変異が報告され原因遺伝子と考えられている⁸⁾。肝内胆管低形成・消失に伴い胆汁うっ滞性肝硬変にいたる症例では、積極的に肝移植が適応されている。ときに胆道閉鎖症と診断され、術中胆道造影で肝内胆管の低形成を認め診断されることがある。程度にもよるが肝表面は暗緑～黒色を帯び比較的滑らかである(図 4)。Alagille 症候群に対する術中胆道造影は必ずしも確定診断にはならないことが多い。さらに AGS に対する肝門部空腸吻合を含めたドレナージ手術は、胆汁うっ滞の改善にはいたらず、疾患の自然予後を不良にすると報告されている⁹⁾。不要な外科手術は慎むべきであろう。

肝移植を実施する場合の問題点は、保因者である生体ドナーに同様の肝内胆管の低形成を認めることがあること、肝臓以外の合併奇形により移植適応自体が制約を受けることである⁹⁾。Alagille 症候群では比較的高ビリルビン血症に耐えるため、*Jagged1* 遺伝子診断を実施してから肝移植を実施している。保因者ドナーを除外するためには、通常の術前ドナー検査以外に、MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) 検査、MRCP 検査で異常所見を認めた場合はドナー肝生検が必要である。

Alagille 症候群における他臓器合併症で移植禁忌になりうるのは心臓奇形である。Alagille 症候群では末梢性肺動脈狭窄 (60%)、肺動脈狭窄 +

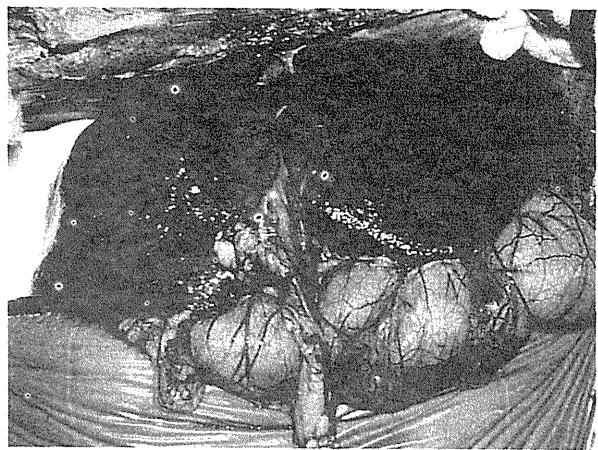


図 5 PFIC-2 の肝臓

心房中隔欠損 (15%)、大動脈縮窄 (5%)、大動脈弁狭窄 (5%) が報告されている⁹⁾。とくに、末梢性肺動脈狭窄症は加齢とともに進行し、心不全の原因となりうる。並存する心血管系異常は、移植後死亡原因の 30%になりうるため、心臓カテーテル検査による術前評価が必要で、心血管系異常に対する治療を肝移植に先立って行うかどうかを含め、慎重に肝移植の適応を考慮することが肝要である。また、末梢性肺動脈狭窄は肝移植後も進行する可能性があるため、厳重な経過観察が必要である。なお、併存する腎機能障害・低形成では肝移植禁忌にならないと考えている。

III 遺伝性肝内胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点

遺伝性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) は PFIC-1 (Byler 病)、-2、-3 に分類され遺伝子変異が報

告されている。通常2歳以前に発症し、進行性の肝硬変を認める疾患で、PFIC-1, -2では γ -GTP/T-chol 低値が特徴とされる。PFIC-1では染色体18q21にある遺伝子 *ATP8B1* の変異によるとされ FIC-1 というトランスポーターの異常が病因である。PFIC-1 小腸・膵・膀胱・胃に強発現し、低レベルであるが肝・腎などの他臓器にも広く発現しているため、肝移植後も難治性下痢は持続し胆汁酸を吸着するイオン交換樹脂（コレステラミン）で対応するが治療に難渋することがある。また PFIC-1 は、良性反復性肝内胆汁うっ滞症（behign recurrent intrahepatic cholestasis : BRIC type 1）という PFIC の軽症型で間欠的に肝内胆汁うっ滞は起こすが非進行性の疾患の原因遺伝子でもある。したがって、病初期に PFIC-1 と BRIC-1 とを遺伝子診断のみで鑑別することは困難で、ある程度の経過観察により肝組織所見の進行性により判断しなければならない。PFIC-1 は細胞膜二重層外側から内側へアミノリン脂質を転送する働きが想定されており、PFIC-1 の異常のため、胆管上皮細胞の細胞膜が脆弱化し、胆汁中の高濃度の疎水性胆汁酸により障害を受けやすくなり、二次的に胆汁酸の排泄を行うトランスポーター BSEP の機能が低下する。

近年、PFIC-1 に対する biliary diversion（胆汁外瘻）の有用性が報告されているが、胆汁外瘻により胆汁の腸肝循環を減少させる、あるいはウルソデオキシコール酸を投与することにより胆汁酸がより親水性の高い一次胆汁酸に置き換わるため、病変の進行が抑えられる可能性があると推測されている¹⁰⁾。PFIC-1 では肝単独移植よりも、肝小腸移植のほうが好ましい可能性がある。

1997年に、中東家系で染色体2q24にある遺伝子 *ABCB11* の変異により胆汁酸を輸送する bile salt export pump (BSEP) の欠失が PFIC-2 型の原因と報告された¹¹⁾。BSEP は肝細胞膜の細胆管側に発現しており、この BSEP の欠失により胆汁中の胆汁酸分泌が減少し、胆汁酸による肝細胞障害が惹起される。高度の肝内胆汁のうっ滞にもかかわらず、 γ -GTP が上昇しないのは、胆汁中の胆汁酸濃度は通常の 1/100 以下であるため、胆管上皮細胞が障害されないためと考えられ

る。PFIC-1 同様、PFIC-2 にも同一の遺伝子異常により BSEP の欠失を生じるが進行性の経過をとらない BRIC-2 という病態が存在することが知られている。

BSEP の発現は肝細胞にのみ限局しているため、肝移植により PFIC-2 は完治する。図5に PFIC-2 の肝臓を提示する。暗緑色で表面は比較的平滑なことが多い。PFIC-2 は肝移植のよい適応であると考えていたが、2009年にドイツとスペインの移植施設から PFIC-2 に対する肝移植後に移植前にはなかった BSEP に対する自己抗体が出現しグラフト肝に胆汁うっ滞が再発したとの報告された¹²⁾。PFIC-2 に関して自己免疫学的な新たな発症機序を検討する必要がある、成功裏に終了した肝移植後、安易に免疫抑制薬を減量すべきではないと考えている。

Key Points

- ① 胆汁うっ滞症は、肝移植の可能性があるため、移植医との連携が重要。
- ② 胆道閉鎖は、移植時期の設定が重要。
- ③ Alagille 症候群は、ドナー選択に注意。

文献

- 1) Nagasue N, Kohno H, Matsuno S, et al : Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc* **24** : 1958-1959, 1992
- 2) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. *移植* **41** : 599-608, 2007
- 3) Studies of Pediatric Liver Transplantation Home page <https://web.emmes.com/study/lvr/>
- 4) Thomson J : On congenital obliteration of the bile-ducts. *Edinburgh Obsterical Society* **12** : 523-531, 1892
- 5) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, et al : Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* **6** : 2443-2448, 2006
- 6) Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, Watanabe K : Management of adult biliary atresia patients : should hard work and pregnancy be discouraged ? *J Pediatr Surg* **42** : 2106-2109, 2007
- 7) Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP : Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* **86** : 63-71,

- 1975
- 8) Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, et al : Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* **16** : 235-242, 1997
- 9) Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al : Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* **75** : 2147-2150, 2003
- 10) Usui M, Isaji S, Das BC, et al : Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 : a

- case report. *Pediatr Transplant* **13** : 611-614, 2009
- 11) Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al : Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* **61** : 630-633, 1997
- 12) Jara P, Hierro L, Martinez-Fernandez P, et al : Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* **361** : 1359-1367, 2009

雑誌『小児内科』43巻5号(2011年5月号) 定価2,730円
特集 現代を生きる子どもたち —小児科医に求められる対応

好評発売中



序 —キレル子どもたち
【現代社会と子どもの行動】
 現代社会が子どもの脳に及ぼす影響
 愛着形成について
 低年齢化している“メディア漬け”への警鐘
 早寝・早起き・朝ご飯
 —子どもたちの生活習慣を考える
 子どもの慢性疲労
 食生活と子どもの心
 現代の親の気質と子育て
【現代社会の抱える問題と子どもへの影響】
 性の問題
 喫煙
 薬物、飲酒
 マスメディアと子ども
 家庭の貧困と子どもの心
 現代社会における子どもの死の認識と死を
 通して生を考える教育

【子どもをとりまく社会的現象、行動上の問題とその対応】

“メディア漬け”が子どもの育ち・親子関係を
 蝕む

インターネット依存
 いじめ、いやがらせ
 最近の不登校の特徴とその対応
 青年期のひきこもり、ニート
 少年非行、触法行為
 若年妊娠、性逸脱行動
 子どもの自殺

21世紀の問診票

【子育てをする家族への助言】

愛着形成のための支援
 しつけの考え方とアドバイスの仕方
 —しつけには一般論は通用しない
 未就学児をもつ家族への助言
 小・中学生をもつ家族への助言
 思春期の子どもをもつ家族への助言
 ネットメディア：家族で取り組むこと

東京医学社







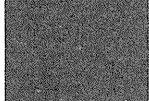

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
 E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

胆道閉鎖症に対する便色カラースクリーニングのその後

守島亜季*,* 坂本なほ子* 松井 陽**

胆道閉鎖症では、早期発見・早期手術が良好な長期予後のために重要と考えられており、現在までさまざまな方法が模索されている¹⁾。当センターの松井により導入された便色カラーカード法もその一つで、胆道閉鎖症の患児では、生後約1か月までの便色に異常をきたすことが多く、便色カラーカードを利用し、1か月健診以前および当日までに便色を正確に確認することが、胆道閉鎖症の早期発見を導くと考えられている。現在まで、松井らが考案したハガキ型の便色カラーカード（旧版カード、図1）が胆道閉鎖症の早期発見ツールとして栃木県や新潟県などの9自治体で取り入れられ、効果が期待されている。新潟県では、2007年4月から母子健康手帳に便色カラーカードの添付が開始され、便色カラーカードにより胆道閉鎖症に対する母親の関心を高めることが可能であり、胆道閉鎖症の患児が、より早期に発見される可能性が報告されている²⁾。また、便色カラーカードを標準化して2006年からすでに導入している台湾では、便色カラーカード普及後に、生後60日以内の胆道閉鎖症の発見率が72.5%から97.1%へと飛躍的に上昇した。また、生後60日以内の早期段階で葛西手術施行率が60%から74.3%に増加し、葛西術後3か月の減黄率が37%から59.5%に飛躍したと報告されて

生後1ヶ月の赤ちゃんへ
たんどうへいさしよ
胆道閉鎖症の早期発見のために

 1	毎日みているお子様の便の色はどうか？ 左の写真の何番に近いですか？
 2	1, 2, 3 に近い色の便だったら注意が必要です。胆道閉鎖症の病気は皮膚が黄色（黄疸）、便が白っぽい、お腹が大きいなどの症状が出やすくなります。この病気は肝臓と十二指腸を結ぶ胆管が何らかの原因で詰まり胆汁が腸管に流れにくくなって肝細胞をこわしてしまう小児の難病です。しかし、早期に発見し治療を受けることで良好な結果が期待されます。このカラーカードを参照していただき1ヶ月健診時に担当医と相談して下さい。なお1ヶ月以降でも便の色がうすくなることもあります。気にかかることがありましたら、かかりつけの小児科医を受診して下さい。なお、ご不明な点は下記までご連絡下さい。
 3	
 4	
 5	
 6	
 7	
 7	

連絡先：〒010-0874 秋田市千秋久保田町6-6
 秋田県健康環境センター
 保健衛生部 新生児マススクリーニング担当
 TEL：018-832-5029 FAX：018-832-5938

図1 現在配布されている便色カード
(写真は秋田県で使用されているもの)

いる³⁾。

このように、便色カラーカードは胆道閉鎖症の早期発見に有用であると考えられるが、現在わが国で導入されている旧版カードでは、いくつかの課題がある。主なものとして、

- 1) 便色カラーカードが導入されている9自治体において、カードの形式や挿入されている便色見本が定量的に標準化されたものではなく、自治体ごとにさまざまな形式のカードが配布されていること、

Morishima Aki Sakamoto Nahoko Matsui Akira
 * 国立成育医療研究センター成育疫学研究室
 [〒157-8538 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]
 TEL 03-5494-7765
 E-mail: card@nch.go.jp
 (* 現 順天堂大学大学院公衆衛生学講座)
 ** 国立成育医療研究センター病院長

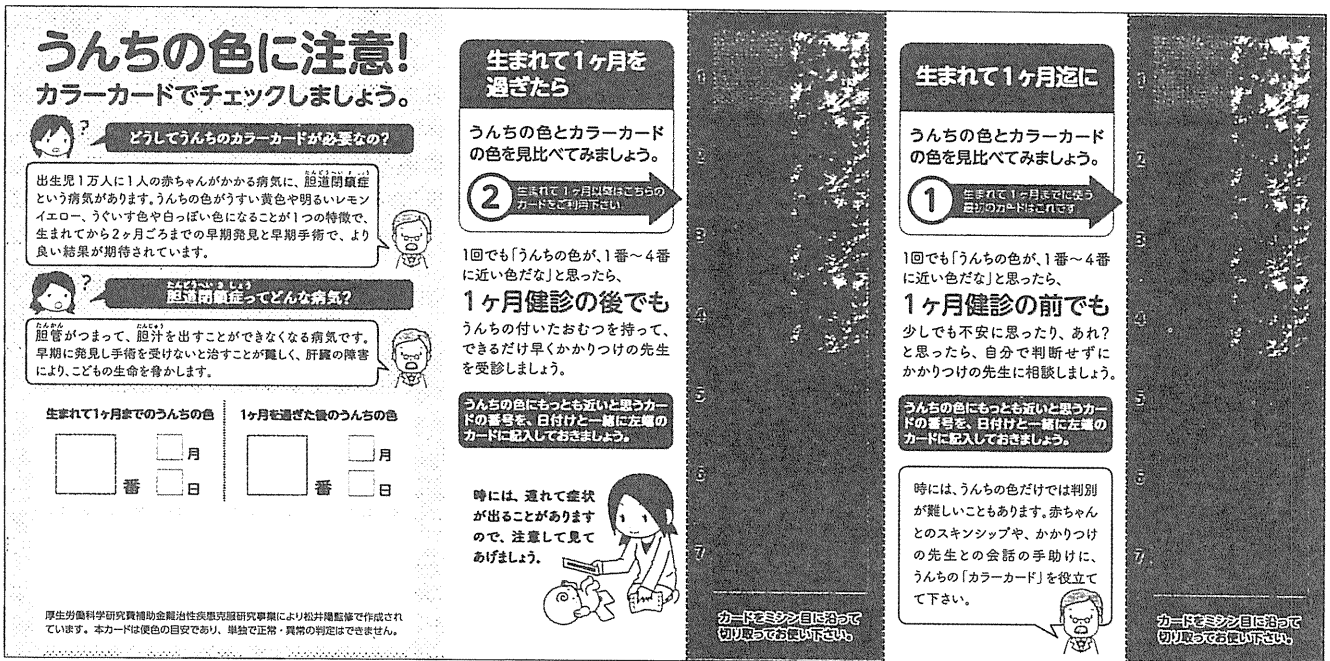


図 2 開発した色調定量化標準式便色カード ※ 無断転載禁

- 2) 郵送などで回収するハガキ型の形式では、個人情報記入欄があること、
- 3) 便色カラーカードの導入を希望し予算の捻出が可能な自治体行政が、カードの配布および回収するシステムを各自治体が独自に検討する形式をとっており、システム自体も各自治体で統一されたものではないこと、
- などが改善すべき課題として考慮されてきた。

当研究室では、これらの課題を改善し、胆道閉鎖症の早期発見を促す方法を確立するため、松井とともに、旧版カードの改良版として色調定量化便色カラーカード（新版カード、図2）を開発した。開発にあたり、胆道閉鎖症の患児と健康な新生児から計196名の便サンプルを収集し、分光スペクトルを用いて定量化された色を数値解析し、色差を等間隔に区分してカラーマネジメントモニター上で代表的な7種類の便色を選別した。便色の選別後、全国の5名の胆道閉鎖症専門医と3名の胆道閉鎖症患児の母親に対し、カードの形状と色調について訪問聞き取り調査を行い、新版カードを作成した。旧版カードでは個人情報を記載したうえで医師会や病院内担当部署など1か所にカードを回収する必要があったが、新版カードではあくまでも注意喚起のためのツールであり個人情報の記載を求めず、母子健康手帳など

に添付できるものとしたことが大きな違いである。

今後の便色カラーカードの展望として、開発した色調定量化便色カラーカードの全国配布の実現可能性を検討すべく、2010年12月から順次、対象自治体（神奈川県の一部市町村）でパイロット事業を開始した。本パイロット期間は2012年3月31日までを予定しており、当研究室内に便色カード事務局を開設し、新版カードに関する問い合わせ窓口を設けている。便色カードの配布は、①母子健康手帳の配布時、②出生届け時、③妊娠届け時、④産院（自治体に準ずる）である。本パイロット事業では、日本胆道閉鎖症研究会事務局の協力のもと、対象自治体で出生し胆道閉鎖症と診断された患児のデータ収集を行い、その解析を行う予定である。

胆道閉鎖症の早期発見には、便色カラーカードを配布するだけでなく、乳幼児健診に携わる産婦人科医や保健師などの医療従事者、小児科医、そして行政の母子保健担当者との連携が不可欠である。本パイロット事業の開始にあたり、対象自治体で母子保健に携わる行政担当者や、産科婦人科医会、小児科医会、小児科学会などに所属されている諸先生方から助言をいただいた。本パイロット事業を通じて、患児の早期発見にいたる円滑な

医療連携システムを構築し、検証することも目標として掲げている。本パイロット事業に賛同いただいた自治体の対象者（保護者とその児）に新版カードを利用いただき、便色カラーカードの普及と、産院や行政窓口でのポスター発布などによる胆道閉鎖症に対する啓発が、胆道閉鎖症の手術時日齢をどの程度早めるのかなどについて、対象自治体で調査を行う。本パイロット事業で得られる結果は、今後の胆道閉鎖症の総合的な診断支援システムにつながる一端になると考えており、日本胆道閉鎖症研究会などを通じて公表する予定である。

本パイロット事業の趣旨をご理解いただきご尽力下さった、神奈川県と宮城県の自治体関係者の皆様に心から感謝を申し上げます。東日本大震災の被災地である宮城県で

は、2011年4月より新版カードのパイロット事業開始のご意向をいただき、東北大学小児外科学 仁尾正記教授、佐々木英之先生、日本胆道閉鎖症研究会事務局の皆様、宮城県各市町村自治体の皆様にご尽力をいただきました。この場をお借りして関係者皆様のご活動へのご苦勞に敬意を表すとともに、被災地の一日も早い復興をお祈り申し上げます。

文 献

- 1) 松井 陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 他: 便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスキング. 小児内科 **36**: 1948-1949, 2004
- 2) 山際岩雄, 秋山友美: 妊婦の胆道閉鎖症に対する知識・関心に関するアンケート調査—便色調カラーカード導入による早期発見・治療への貢献. 新潟青陵学会誌 **1**: 113-119, 2009
- 3) Cheng-Hui Hsiao, Mei-Hwei Chang, Huey-Ling Chen, et al: Universal Screening for Biliary Atresia Using an Infant Stool Color Card in Taiwan. Hepatology **47**: 1233-1240, 2008

違法コピーに注意!!

そのコピーは大丈夫ですか?

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第30, 31条等）のこく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です!

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人

日本医書出版協会

不正なコピーは

許さない!

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法?」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会

<http://www2.accsjp.or.jp/>

小 児 科 第52巻 第1号 (平成23年1月1日発行) 別冊

Pediatrics
of Japan

小 児 科

特集：小児の肝疾患 *up to date*

小児の急性肝不全

須磨崎 亮 乾 あやの 位 田 忍
長 田 郁 夫 松 井 陽 虫 明 聡太郎

金 原 出 版 株 式 会 社

小児の急性肝不全

すまざきりょう^{*1} 須磨崎 亮
いぬい 乾 あやの^{*2}
い だ し の ぶ^{*3} 位田 忍
なが た いく お^{*4} 長田 郁夫
まつ い あ き ら^{*5} 松井 陽
むし あ げ そ う た ろ う^{*6} 虫明 聡太郎

要旨

急性肝不全とは、初発症状出現から8週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じ、プロトロンビン時間（PT）が40%以下を呈する症候群である。小児ではWilson病など先天代謝異常による急性肝障害とウイルス、薬剤、自己免疫による劇症肝炎が主要な基礎疾患である。乳児例が35%以上を占め、この年齢層では成因不明例も多い。日々刻々と変わる状況に応じて、基礎疾患の治療、血液浄化療法を含む集中治療、肝移植といった複雑な治療を行う。保護者も短時間で大きな決断を迫られることから、十分な情報提供と精神的な支援が必要である。近年の全国調査では日本の救命率は69%であり、欧米諸国の成績を上回っている。

I 急性肝不全の疾患概念と劇症肝炎、劇症肝不全

急性肝不全とは、急速かつ高度の肝細胞障害によって、血液凝固障害や肝性脳症などの肝不全症状をきたす症候群である。日本では従来から劇症肝炎という病名が頻用され、「初発症状出現から8週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じ、プロトロンビン時間（PT）が40%以下を呈する肝炎」と定義されている¹⁾²⁾。一方、小児急性肝不全の主要な基礎疾患を表1に示した。小児では、劇症肝炎と同様の臨床経過を示すが、肝臓の炎症を伴わない代謝性肝疾患が多く、この意味で「急性肝不全」の用語は小児科の臨床に適した疾患概念である。欧米の文献でもacute liver failureの用語が頻用されている。

すなわち、急性肝不全は劇症肝炎より広義の概念で、劇症肝炎はウイルス性、薬剤性、自己免疫性など病理学的に肝炎像を呈する急性肝不全である。

また、劇症肝炎の定義には肝性脳症の出現が含まれているが、乳幼児では必ずしも軽度の意識障害を判定するのは容易ではない。欧米の小児急性肝不全では肝性脳症の有無を必須としないとする考え方もある³⁾。そこで本稿では、肝性昏睡を伴う最重症例を「劇症肝不全」とよび、肝性脳症の有無にかかわらずPTが40%以下の急性肝障害を「急性肝不全」と記す。

小児急性肝不全は比較的まれな疾患であり、全体像を把握するためには全国調査が必要である。日本小児肝臓研究会の急性肝不全ワーキンググループが中心となって、小児急性肝不全症例の全国調査を行った^{4)~6)}。本稿ではその解析結果に基づいて、小児急性肝不全の診断、治療について概説する。

*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科・小児科
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

*2 済生会横浜市東部病院こどもセンター *3 大阪府立母子医療センター消化器・内分泌科 *4 鳥取大学医学部周産期小児医学 *5 国立成育医療研究センター *6 摂南総合病院小児科

表1 小児急性肝不全の成因

新生児期 感染症 単純ヘルペスウイルス, アデノウイルス, エコーウイルス, コクサッキーウイルス 先天代謝異常, 免疫関与 ガラクトース血症, チロシン血症, 新生児ヘモクロマトーシス, 果糖不耐症, チトクローム C オキシダーゼ欠損症, Zellweger 症候群, α_1 アンチトリプシン欠損症 循環障害 先天性心疾患 (左心低形成など低心拍出量の心奇形), 開心術, 重症仮死 乳幼児期以降 感染症 B 型肝炎ウイルス, EB ウイルス, A 型肝炎ウイルス, ヒトヘルペスウイルス 6, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペスウイルス, C 型肝炎ウイルス, レプトスピラ 薬剤性 バルプロ酸, イソニアジド, アセトアミノフェン, サリチル酸, ハロセン, その他 代謝異常 Wilson 病, 尿素サイクル異常症, シトリン欠損症, ミトコンドリア異常症 (Alpers-Huttenlocher 症候群など) や高乳酸血症, 脂肪酸代謝異常症, 果糖不耐症, その他 循環障害 ウイルス性心筋炎, 心筋症, ショック, Budd-Chiari 症候群, 肝静脈閉塞症 (venoocclusive disease : VOD), 開心術後 その他 血球貪食症候群, Reye 症候群, 自己免疫性肝炎, 熱射病 学童期以降では, とくに Wilson 病, 自己免疫性肝炎, 薬剤性に注意する。

下線は頻度の高い基礎疾患

II 小児急性肝不全の全国調査

1. 1979~1994 年の劇症肝炎

鳥取大学の白木らによって 15 年間に 15 歳以下の劇症肝炎 287 例が集積され, うち 1 歳未満の症例が 129 例 (45%) であった⁷⁾。成因別では B 型肝炎ウイルス (HBV) が 26% であり, 他のウイルスや薬剤といった原因の明らかなものは少なく, 不明例が 65% と過半数を占めていた。発症年度別にみると 1988 年頃から B 型劇症肝炎が著減して, 小児劇症肝炎の年間発生数は 20 例以下となった。HBV キャリア妊婦に対する母子感染予防処置の普及と献血ドナー検査への HBc 抗体検査の導入が貢献したと考えられる。この時代にはいまだ肝移植や交換輸血以外の血液浄化療法は行われておらず, 救命率は 30.7% であった。

2. 1995~2005 年の急性肝不全

2006 年に全国調査が再開され, 全国の主要な小児診療施設を対象に過去 11 年分の急性肝不全症例が調査された。調査症例の選択基準を表 2 に示す。今回は, 劇症肝炎以外に代謝性肝疾患や Reye 症候群, 血球貪食症候群, 循環器疾患などすべての急性肝不全を調査に含めた。1 次調査の回答率は 49% であった。2 次および 3 次調査によって重複登録を削除し, 最終的に肝性脳症を伴った劇症肝不全 105 例, 明らかな肝性昏睡をきたさなかった急性肝不全 30 例の計 135 例が収集された。135 症例の内訳を表 3 に示す。なお初発症状出現 8 週以降 24 週までに肝性昏睡をきたす遅発性肝不全が 7 例登録されたが, 基礎疾患は劇症肝不全と差がなかったため, 劇症肝不全に含めて検討した。表 4 に劇症肝不全 105 症例の予後調査をまとめた。

表2 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡II度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型がある。

(注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合には劇症肝炎から除外する。ただし、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。

(注2) 肝性脳症の昏睡度分類は第5回小児肝臓ワークショップに基づく(下表)

(注3) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡I度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全(LOHF)に分類する。

(注4) ここで調査対象とする小児劇症肝不全には、上記の劇症肝炎以外に、高度の急性肝機能障害に加えて、血液凝固異常とII度以上の意識障害をきたしたすべての症例を含む。例えば、薬剤中毒、左心低形成症候群など先天性心疾患による循環不全、Wilson病・高チロシン血症・ガラクトース血症・新生児ヘモクロマトーシスなどの代謝異常、血球貪食症候群や新生児ヘルペスなど肝炎ウイルス以外のウイルス性感染症なども劇症肝炎類縁疾患として、劇症肝炎(劇症肝不全)に含めて記載する。

第5回小児肝臓ワークショップによる小児肝性昏睡の分類

意識障害 (昏睡度)	年 長 児	乳 児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当意識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない
III	大きな声で呼ぶとかろうじて開眼する	
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	
V	痛み刺激にまったく反応しない	

表3 日本における小児急性肝不全の登録症例(1995~2005年)(日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績)

	肝性脳症を伴う 劇症肝不全	肝性脳症を伴わない 急性肝不全	合計
症例数	105	30	135
男:女	58:47	20:10	78:57
平均年齢 (1歳未満の割合)	5歳(35%)	7歳(33%)	(35%)

(須磨崎亮ほか, 2007⁹⁾)

3. 小児急性肝不全の特徴

a. 発生頻度, 発症年齢, 病型

登録もれが少ない最近5年間の症例に限ると、小児劇症肝不全の発生数は年間9.3例であった。1次調査の回答率にバイアスがかかっていないと仮定すれば、年間10~20例程度の発生数と推定される。日本肝移植研究会の肝移

植症例登録報告⁸⁾ともほぼ合致する。過去の全国調査と比較すると、ここ20年間で小児劇症肝不全の発症数に大きな変動はない。

1歳未満の乳児例が15~30年前には45%、今回の調査でも35%、1歳代も含めると約半数を占めていた。表5に示すように欧米でも乳幼児例が多く、時代や国を越えて共通の傾向であ