

表4 日本における小児劇症肝不全の予後（1995～2005年）（日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績）

	1歳未満	1歳以上	合計
症例数	37例	68例	105例
男/女	20/17	38/30	58/47
生存数	20	52	72
男/女	11/9	26/26	37/35
生存率（%）	54	76	69
移植無で生存	5	10	15
移植後生存	15	42	57
移植での救命率（%）	56	82	73
移植数	27	51	78
移植率（%）	73	75	74
移植後の死亡	12	9	21

（須磨崎亮ほか，2007<sup>5)</sup>）

表5 日本と欧米における急性肝不全の比較

	日本	英国 <sup>*1</sup>	北米 <sup>*2</sup>
調査期間	1995～2005	1991～2000	1999～2004
症例数（人）	135	97	348
乳幼児例（%）	35（1歳未満）	63（0～5歳）	36（0～2歳）
成因（%）			
代謝性	25	23	12
ウイルス性	22	18	6
薬剤性	8	20	19
自己免疫性	2	3	6
成因不明	43	37(nAnBnC肝炎*)	49

\*nAnBnC肝炎：非A、非B、非C型肝炎（<sup>\*1</sup>Lee WS et al, 2005<sup>9)</sup> <sup>\*2</sup>Squires RH et al, 2006<sup>3)</sup>）

る。一方、乳児劇症肝不全の救命率は年長児例よりも低く（表4）、生存しても重篤な中枢神経後遺症が10%程度にみられることから、重症化しやすい群として別枠で対処する必要がある。

成人の劇症肝炎では、初発症状の出現後10日以内に肝性脳症をきたす急性型は11日以降に発現する亜急性型より予後が良いことが知られている。小児劇症肝不全にこの分類を当てはめると、急性型：亜急性型：遅発性肝不全が、64：31：7であった。成人では、急性型と亜急性型はほぼ同数であり<sup>1)</sup>、小児劇症肝不全では経過の早い急性型の割合が多い。

### b. 急性肝不全の成因

今回集計された小児急性肝不全135例の成因は代謝性25%、ウイルス性22%、薬剤性8%、自己免疫性2%、不明43%であった。日本ではアセトアミノフェンの薬剤性肝障害がほとんどないこと以外は、基礎疾患の比率は欧米と類似している（表5）<sup>3)9)</sup>。成人の劇症肝炎と比較すると、小児ではHBVなどウイルス性が少ない。逆に成人では代謝性の急性肝不全は、Wilson病を除いてほとんどみられない<sup>10)</sup>。

#### 1) 代謝性疾患による急性肝不全

Wilson病が半数以上を占め、チロシン血症、尿素サイクル異常症・Reye症候群、高アンモ

ニア血症，シトリン欠損症，新生児ヘモクロマトーシス，ミトコンドリア異常症，ガラクトース血症，果糖不耐症などが含まれる。診断にあたっては発症年齢が最初の手掛かりとなる。Wilson 病は年長児，新生児ヘモクロマトーシスは新生児，その他の多くの代謝異常による急性肝不全は乳児期に多い。

### ＜劇症型 Wilson 病＞

年長児の急性肝不全では Wilson 病の比率が高い。Wilson 病による急性肝不全では，基礎に肝硬変を伴い溶血発作をきたす点が通常の急性肝不全と異なる。Wilson 病では銅が胆汁中に排泄できず，まず肝臓に銅の蓄積が起こる。溶血発作は肝臓外への非セルロプラスミン結合銅の流出によって起こるため，劇症型 Wilson 病を発症する時点では，すでに慢性の肝障害が継続し，線維化が進行している。このような慢性の肝障害の上に肝不全を起こすことを“acute on chronic”とよんでいる。腹水を伴いやすい，ALT の上昇が比較的軽度，溶血を伴うため黄疸は高度，間接ビリルビンの著しい上昇などの臨床的特徴がある。一方，Wilson 病以外の急性肝不全でも，急激に多量の肝細胞が崩壊すると二次的に血清銅の高値，血清セルロプラスミンの合成低下など Wilson 病と類似した検査値を示す場合がある。Wilson 病では銅キレート薬が有効であり，肝不全の原因治療が可能であるため，正確な診断が求められる。

### 2) ウイルス性肝炎

原因ウイルスとして，EBウイルス，HBV，単純ヘルペスウイルス，A型肝炎ウイルスが多い。ヒトヘルペスウイルス6，サイトメガロウイルスなどのヘルペス群ウイルスによる急性肝不全の報告がある。EBウイルスによる急性肝不全では高熱，血球減少など血球貪食症候群の症候を伴うことが多い。血球貪食症候群を合併した急性肝不全では肝移植症例の予後は悪く，免疫抑制・化学療法を優先する。単純ヘルペスウイルスでは母子感染例が多く，新生児期に早

期診断・早期治療が求められる。

HBVによる小児急性肝不全では，抗原・抗体系による診断は困難なことが多く，HBV-DNAの検出が確定診断に役立つ。ほぼ全例が急性感染であり，成人と異なりHBVキャリアからの発症はまれである。母子感染は乳児に，その他の家族内感染は1歳以上に多い。このような家族内感染を防ぐために，HBワクチンの接種が重要である。A型肝炎ウイルスによる急性肝不全は比較的軽症例が多い。

### 3) 薬剤性肝障害

今回の小児急性肝不全の調査では抗菌薬，消炎鎮痛薬，鎮咳去痰薬，ステロイド薬，漢方薬，抗けいれん薬が被疑薬として挙げられていた。しかし一般的な使用頻度との関係もあり，特定の薬剤が危険とはいえない。診断は臨床経過や肝生検による病理組織像によることが多い。リンパ球刺激試験は陽性であれば診断根拠になるが，陰性だからといって薬剤性肝障害を否定できない。

### 4) 自己免疫性肝炎

一般的には高IgG血症や抗核抗体，抗平滑筋抗体，抗LKM抗体などの自己抗体が診断に有用である。しかし急性発症の自己免疫性肝炎では上記の免疫学的異常が明確でないことが多く，しばしば診断が困難である。国際診断基準スコアリングシステム<sup>11)</sup>は小児例でも有効である。出血傾向が強まる前に，肝生検による病理学的検索を行うことが診断のポイントである。亜急性型が多く，他の成因による急性肝不全よりも経過が長い傾向がある。乳児例も報告されているが，多くは年長児例である。

### 5) 成因不明の急性肝不全

小児急性肝不全の原因疾患の調査では，時代と国を問わず常に半数以上が成因不明である<sup>3)4)7)9)</sup>。今回の調査で成因不明例の年齢分布を図1に示した。0～1歳児に多いが，HBVの母子感染が生後3～4カ月に鋭いピークを形成するのと異なり，明確な好発年齢はみられない。

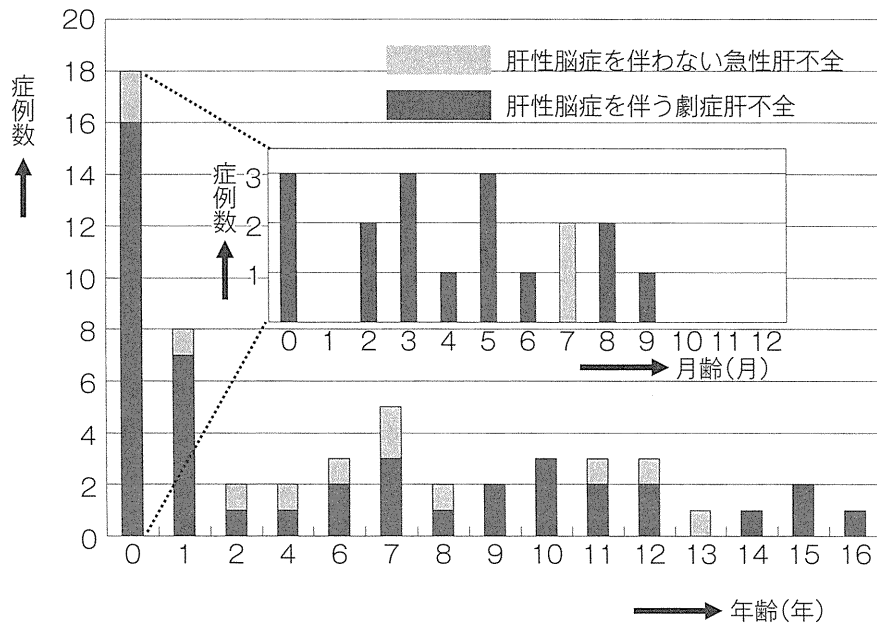


図1 成因不明の急性肝不全症例の年齢分布 (日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績) (須磨崎亮ほか, 2007<sup>5)</sup>)

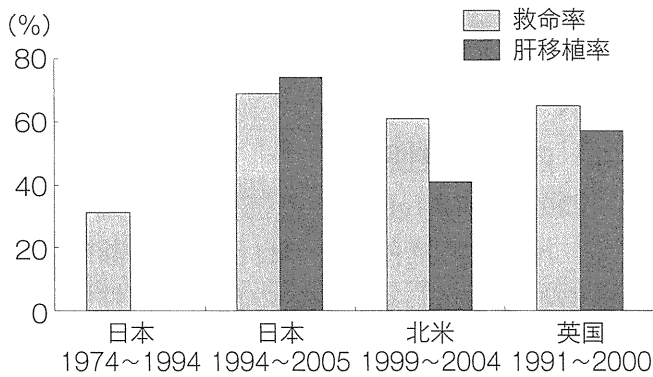


図2 小児劇症肝不全の治療成績 (表4と文献5, 9) から計算)

同じ成因不明例としても、20年前と現在、日本と欧米が同一の病因によると即断はできないが、乳幼児に多いことはいずれの疫学調査も類似している。成人の成因不明例との関連は不明である。

### III 小児急性肝不全の治療と予後

#### 1. 治療法と予後の現況

##### a. 日本の治療成績

急性肝不全の治療は、基礎疾患の治療、血液浄化療法を含む集中治療、肝移植へと進む。血液浄化療法や生体部分肝移植は、日本で発達した治療である。図2に示すように、救命率と肝移植率がともに北米、英国、日本の順に高くなることから、日本の治療法は世界的にみても高水準にあると推測される。

##### b. 治療上の問題点

現在のもっとも重要な問題は血液浄化療法、生体部分肝移植、脳死肝移植といった多様な治療法の中から、患児の病状と保護者の希望にあわせて適切な選択を行うことにある。まず、肝移植の可能性を念頭におきながら内科的な集中治療を進める。肝移植を適切な時期に実現するためには、短時間で両親に十分な情報を提供し、その希望を確認し、場合によっては移植施設と連絡をとりながら患児を安全に移送する必要が

表6 小児急性肝不全の治療方針

病状の進行 ↓	1. トランスアミナーゼの異常高値, 黄疸を伴う急性肝障害: 肝障害の原因検索 (抗ウイルス薬, 自己免疫性肝炎に対する免疫抑制薬, Wilson 病に対するキレート薬などの治療の必要性を正確に判断する)
	2. プロトロンビン時間の延長: ビタミン K <sub>2</sub> の静注に反応しなければ, 集中治療の開始 (小児肝臓専門医への相談)
	3. プロトロンビン時間 40% 以下: 血液浄化療法の開始を考慮, 移植施設への連絡
	4. II 度以上の肝性昏睡の出現: 移植可能施設への転送, 脳死肝移植への登録
	5. 肝移植適応ガイドライン (新) で 5 点以上 or 肝性昏睡進行 or 血液浄化療法からの離脱困難: 肝移植の実施

ある。実際には子どもが急性肝不全に罹患すると、両親は生体肝移植ドナーを希望することが多く、「移植により必ず救命できるはず」との強い期待をもっている。このため、内科的治療の限界を見定めて無用な移植を避けるのが困難な場合もある。また逆に、急激に病状が進行するにもかかわらず、保護者の病気に対する受容に時間がかかることもある。このような場合、ドナーになることへの精神的圧迫を避けて保護者が冷静に判断できるように支援する必要がある。移植決定前に時間的余裕を得るための手段として、最終的な救命効果とは別に、血液浄化療法の有用性は定着している。

### c. 乳児の劇症肝不全

小児劇症肝不全の約半数は乳児期に発症しており、その予後が悪いことが注目される (表 4)。乳児例で予後が悪いのは、肝移植手術や術後経過の困難さが理由と考えられる。前述のように、意識障害の判定困難な乳児例では肝移植が遅れがちとなり、不可逆的な脳浮腫をきたし、劇症肝不全の治療後に重症心身障害児となることがある。また、成因不明の乳児劇症肝不全に肝移植を行うと、術後に急激に強い肝壊死が再発することが注目されている<sup>12)</sup>。最近、乳児例には強力な免疫抑制療法が行われるようになり、一部の施設では治療成績の向上が報告されている<sup>13)</sup>。

## 2. 小児急性肝不全の治療方針

小児急性肝不全の治療方針を表 6 に示す。小児急性肝不全を最初に疑うきっかけは、トランスアミナーゼ異常高値または黄疸を伴う急性肝炎様の症候である。とくに注意すべきは血液凝固異常の出現である。ビタミン K<sub>2</sub> 2~10 mg を静注して数時間後にも PT の明らかな改善がなければ、急性肝不全への進行を予想して、小児肝臓専門医と連携しながら治療にあたる必要がある。

### a. 急性肝不全の成因と原疾患の治療

まず重要なのは、ポイントを絞った病歴聴取と特異性の高い検査所見によって、肝障害の原因を能率的に検索することである。原疾患に対する特異的な治療が可能な場合は、一刻も早く開始する。新生児期の単純ヘルペスウイルス感染症と血中 HSV-DNA の検出、母親を含めた家族の HBV キャリアの存在と血清 HBV-DNA の検出、自己抗体や病理所見による自己免疫性肝炎の診断、年長児の劇症型 Wilson 病の特徴的な症候などは、基礎疾患を検索する際に注目すべき事項である。

HBV ではエンテカビルやラミブジンとインターフェロンの併用、単純ヘルペスウイルスに対してはアシクロビルを使用する。今回の全国調査では、HBV や単純ヘルペスウイルスの母子感染による乳児劇症肝不全で、肝性昏睡に陥り肝移植の準備をしていたが抗ウイルス薬が著

効したために、移植せずに救命できた症例が報告された。自己免疫性肝炎や薬剤性肝炎に対しては、また場合によってはウイルス性や成因不明例でもステロイドパルス療法を行う。血球貪食症候群やEBウイルス感染に伴う急性肝不全症例では、ステロイド薬、免疫抑制薬や化学療法薬による薬物療法が第1選択である。Wilson病におけるキレート薬など、代謝性疾患による急性肝不全に対しても特異的な治療が必要な場合が多い。

### b. 劇症化の予知と血液浄化療法

意識障害がなくPTが40%以下の急性肝不全症例で、肝性脳症の発症を予測することを「劇症化の予知」という。成人劇症肝炎では、多数例の統計的解析に基づいて、いろいろな劇症化予知式が提唱されているが、小児例ではいずれも無効なことが多い<sup>14)</sup>。

今回の全国調査の成績から劇症化の予知に有用な項目を検討した<sup>6)</sup>。身体所見では、肝萎縮と黄疸が重要な徴候である。経時的に丹念な触診と腹部超音波検査を反復し、肝萎縮が疑われる場合は腹部CTで肝臓の広範壊死を確認する。また、詳細な神経学的評価を行う必要がある。乳児では、軽度の肝性昏睡の評価は困難なため、食欲、活気などの全身状態や視線が合わないなどの軽微な徴候に注意を払い、経時的に脳波検査を行って高振幅徐波化に注意する。また、検査治療のための鎮静薬の使用は最小限に留める。もし使うならば、間欠的に使用して意識状態を常に評価できるように心掛ける。われわれはdexmedetomidine<sup>15)</sup>を多用し、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用を避けている。

乳児では、軽微な肝性昏睡を診断しにくいいため、PTが40%以下になれば持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)や、血漿交換などの血液浄化療法を準備する。小児劇症肝不全ではPTが40%以下に低下してから肝性脳症が出現するまで平均2日であり、進行の早い症例が多い。並行して、肝移植治療の

必要性を考慮して外科と連絡をとる。また、肝性脳症が出現すれば、保護者の了解のもとに肝移植施設に依頼して脳死肝移植の登録を行う。臓器移植法の改正により、脳死ドナーが増加の傾向にある。劇症肝不全では優先度がもっとも高いため、従来よりも臓器提供を受けられる可能性が高くなっている。

血液浄化療法を開始すると、トランスアミナーゼ、ビリルビンなどの検査値が低下し肝性昏睡も軽減するので、基礎にある肝障害の進行の有無を慎重に見極める必要がある。この時にもっとも信頼できる検査は直接ビリルビン/総ビリルビン値である。肝障害の進行とともに抱合能が低下するため、経時的に測定するとよい。とくにこの比が0.67以下に低下してくると、肝性昏睡が出現し病状がさらに悪化する可能性が高い。また、 $\gamma$ GTPがトランスアミナーゼと同様に持続的に低下する、BUNが5mg/dL以下に低下するなどの所見も劇症化の予知に役立つ。全国調査で収集された症例の経時的な変化を図3に示す。血液浄化療法中は、血漿交換を行う直前にPTを含めた血液検査を行うと病勢を評価するのに役立つ。凍結血漿の輸注によるPTの改善効果は数時間で消失するからである。また、III-2-aに記したように、免疫抑制治療と集中治療を同時に行う場合が多く、清潔操作など感染症の予防には細心の注意を払う。

### c. 肝移植の適応判断と実施時期

肝移植を行うか否かの目安には、肝移植適応ガイドラインが有用である。IV度以上の肝性昏睡に陥ると、数時間で脳浮腫が急激に進行する場合がある。このため、いつでも肝移植ができる体制のもとで血液浄化療法を行うべきである<sup>13)</sup>。

日本急性肝不全研究会によって作成された劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(表7)が小児劇症肝不全でも適用可能か否か自験例10例で後方視的に検討した。予後不良を示すI)の5項目のうち「年齢45歳以上」を除く2~5の

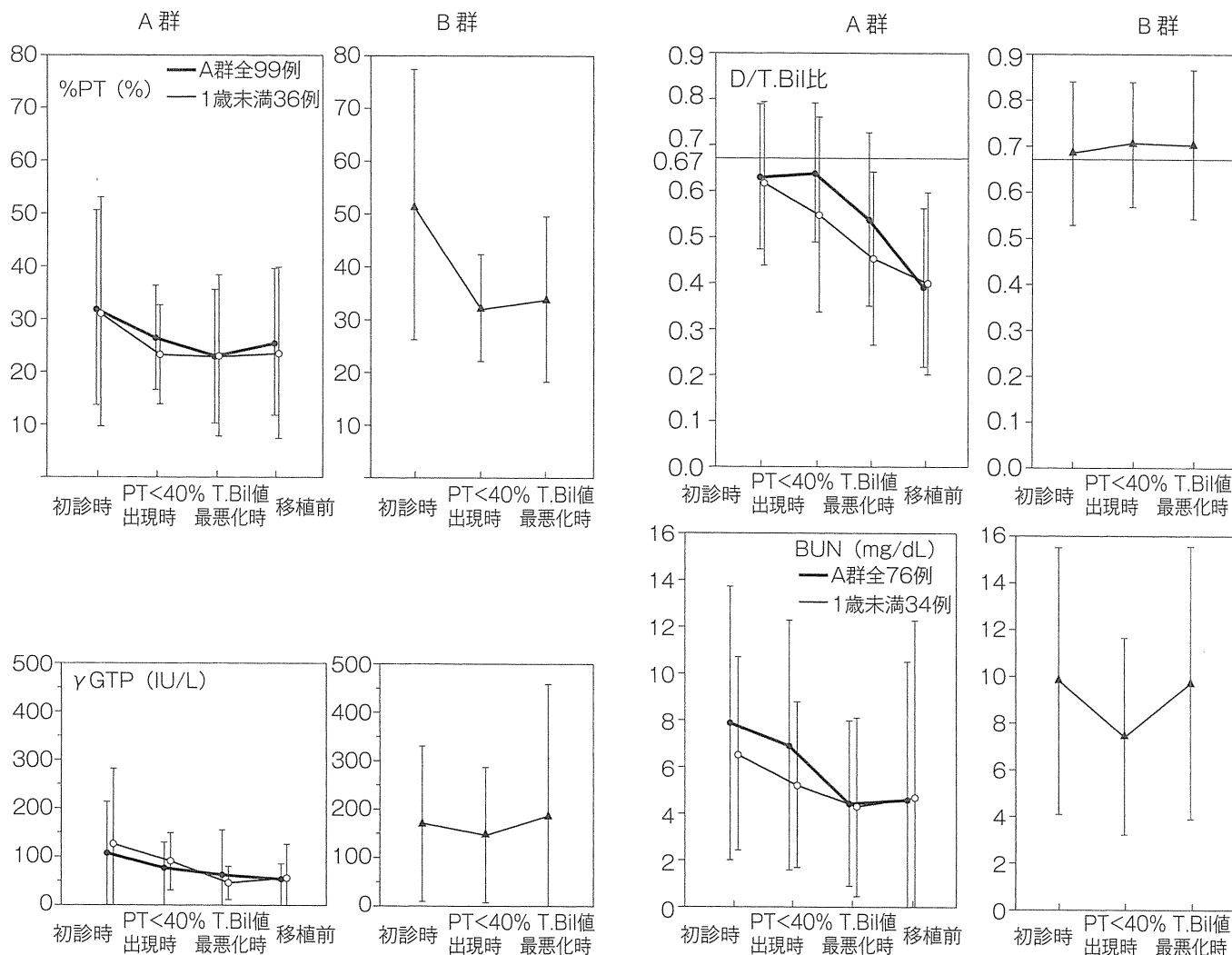


図3 小児急性肝不全における検査値の推移 (日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績) (虫明聡太郎ほか, 2010<sup>6)</sup>)

A群: 劇症肝不全 (肝性昏睡II度以上を伴う急性肝不全)  
 B群: 明らかな肝性昏睡を伴わず, プロトロンビン時間40%以下の急性肝不全

表7 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (旧)

<p>I) 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齢: 45歳以上</li> <li>2. 初発症状から脳症発現時までの日数: 11日以上 (亜急性型)</li> <li>3. プロトロンビン時間: 10%以下</li> <li>4. 血清総ビリルビン濃度: 18 mg/dL以上</li> <li>5. 直接/総ビリルビン比: 0.67以下</li> </ol> <p>II) 治療開始 (脳症発現) から5日後における予後の再評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳症が1度以内に覚醒, あるいは昏睡度でII度以上の改善</li> <li>2. プロトロンビン時間が50%以上に改善</li> </ol> <p>以上の項目のうちで, 認められる項目数が</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2項目の場合: 生存と予測し肝移植登録を取り消す</li> <li>0または1項目の場合: 死亡と予測して肝移植登録を継続する</li> </ol>
--

(持田 智, 2009<sup>10)</sup>)

表 8 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (新)

スコア	0	1	2
発症-昏睡 (日)	0~5	6~10	11≦
PT (%)	20<	5<≦20	≦5
T. Bil (mg/dL)	<10	10≦ <15	15≦
D/T	0.7≦	0.5≦ <0.7	<0.5
血小板 (万/ $\mu$ L)	10<	5< ≦10	≦5
肝萎縮	なし	あり	

昏睡II度出現時に計5点以上の場合を死亡と予測する。  
(持田 智, 2009<sup>10)</sup>)

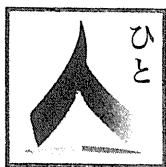
有無を調べると、死亡例や肝移植例で2~3項目を満たす症例が多かった。これらの項目は高度の肝不全を示唆する項目であり、小児劇症肝不全の診療現場でもこのガイドラインは一定の目安として使用可能である。

最近、成人劇症肝炎患者を対象にスコアシステムによる新しい劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (表 8) が示された<sup>10)</sup>。小児劇症肝不全でもこのスコアリングシステムが使えるか検討したところ、肝移植を行った例や死亡例ではスコアが経時的に悪化することが報告された<sup>16)</sup>。小児例で、具体的な死亡確率が成人例と同様に計算できるか否か、小児急性肝不全ワーキンググループで検討が進められており、その結果の公表が待たれる。臨床の現場では、この死亡確率を保護者と共有しながら、肝移植の必要性について家族と相談できる体制が望まれる。

文献

1) 難病情報センター (厚生労働省と難病医学研究財団で運用) ホームページ [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/087\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/087_i.htm)  
 2) 第5回大山 (小児肝臓) ワークショップ (代表: 白木和夫). 日本小児科学会雑誌 1989; 93: 212-

214  
 3) Squires RH et al: Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr 2006; 148: 652-658  
 4) 松井 陽: 厚生労働科学研究補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 17 年度研究報告書  
 5) 須磨崎亮ほか: 小児の急性肝不全の特徴. 肝胆膵 2007; 55: 197-205  
 6) 虫明聡太郎ほか: 小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 64-72  
 7) 原田友一郎ほか: 日本における劇症肝炎の全国調査. 小児科診療 1995; 58: 1689-1694  
 8) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 2008; 43: 458-469  
 9) Lee WS et al: Etiology, outcome and prognosis indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 575-581  
 10) 持田 智: 劇症肝炎: わが国における問題点. 肝臓 2009; 50: 497-506  
 11) Alvarez F et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-938  
 12) Uemoto S et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation 2000; 70: 152-157  
 13) 唐木千晶ほか: 小児劇症肝不全の集学的管理と生体肝移植適応. 日本集中治療医学会雑誌 2009; 16: 279-288  
 14) 須磨崎亮ほか: 小児急性肝炎の劇症化は予知できるか? 小児内科 2004; 36: 2358-2360  
 15) Enomoto Y et al: Prolonged use of dexmedetomidine in an infant with respiratory failure following living donor liver transplantation. Paediatr Anaesth 2006; 16: 1285-1288  
 16) 十河 剛ほか: 『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の小児期発症劇症肝不全への適応. 肝臓 2010; 51: 582-585



# 松井 陽 さん

Matsui Akira

独立行政法人国立成育医療研究センター病院長

1948年東京都生まれ。75年東大卒。90年自治医大助教授、97年筑波大小児科教授を経て、2007年より現職。日本小児科学会理事、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長。



## 便色カードで胆道閉鎖症の早期発見を

2012年度から母子健康手帳に、胆道閉鎖症を早期発見するため、乳児の便の色を見本で示した「便色カード」が綴じ込まれる。このカードを考案したのが松井さんだ。

胆道閉鎖症は肝外胆管が原因不明の炎症で閉塞し、肝臓から腸に胆汁を排出できなくなる疾患。放置すれば肝硬変が進み、2、3歳までに亡くなってしまう。患者は新生児の約9000人に1人という稀な疾患だが、同年齢の肝・胆道系疾患では最も死亡率が高い。

特徴的なのは便の色がうすくなること。患児の7、8割は生後4週までに便が淡い黄色（淡黄色便）になる。ただ言葉による説明だけで保護者が微かな色の違いを見分けることは難しい。そこで便と比べられる色見本があれば早期発見につながると松井さんは考えた。

胆道閉鎖症の治療は通常、閉塞部分を取り除き、肝門部に小腸をつなぐ手術を行う。手術が早いほど生存率は高く、生後60日までなら術後20年の生存率は43%。61～90日では33%、91～120日では25%と下がっていく。生後60日以内に手術を受ける患者は全体の約4割にとどまっているのが現状だ。

便色カードには淡黄色便の3色と正常な便の4色の写真を記載。カードを導入した栃木県では10年間で60日以内に手術を受けた患者の割合が75%と大幅に増加した。カードは台湾やスイスでも採用され、早期発見・治療に大きな成果を上げている。

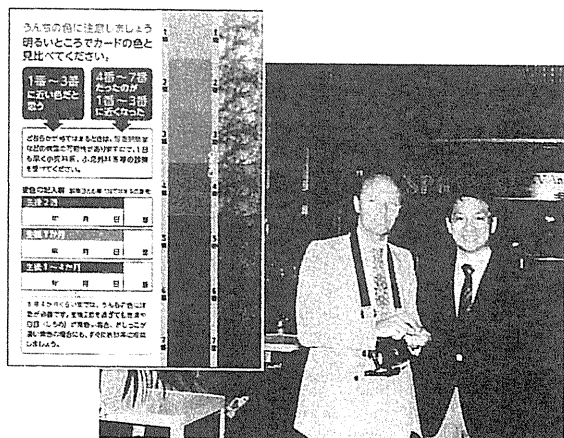
「淡黄色便が異常だと知らなくても、保護者から医師に危険信号だと知らせられるのがこのカードのポイントです」



現在は国立成育医療研究センターの病院長としてマネジメントに心を砕く毎日。小児医療を担う若手を育成する環境作りに力を注ぐ。

時間があれば胆道閉鎖症の原因を解明する研究を再開したいと考える。「妊娠後期から生後間もない時期のウイルス感染が炎症を引き起こす」というのが松井さんの仮説だ。

「僕自身はこの先、原因を見つけられないかもしれませんが、何が胆道閉鎖症の原因か分かってから死にたいですね(笑)」



1982年にスペイン・マドリッドで開かれた欧州小児栄養消化器肝臓学会で恩師の Mowat 教授(左)と



日から全面的に施行され、本人の臓器提供の意思が不明の場合でも、家族の承諾があれば臓器提供ができるようになった。これにより15歳未満の方からの脳死下での臓器移植も可能になる。

患者さんが脳死状態と判断された場合、ドナー発生施設では、受持医あるいは院内移植チーム担当者が、病状説明、臓器移植の機会があること、および移植コーディネーターからの説明があることなどを、どのようにに家族に話をするかも微妙な問題である。特に本人の意思が不明の場合では、まず家族が脳死下の臓器提供を考えるかどうかの判断を行うことになるので、負担は非常に重いものになるう。

家族から説明を受ける承諾を得た後、移植ネットワークに連絡する。家族は、派遣された移植コーディネーターから脳死下臓器提供および心停止下臓器提供などを含めた臓器提供についての一般的な説明を受けてから、どのような判断をするのかを決めることになる。このように、家族の死の前に、その死を受け入れ、臓器提供する判断をするのは家族であり、家族

の個人個人の考えをまとめて結論を出すことを余儀なくされる。このため、法律を正しく理解して、個人と家族においてどのような対応するか、家族内で十分に意思の確認をしておくことも必要になる。

改正法の全面施行に当たり、臓器移植にかかわる医療機関は、移植医療に関する啓発及び知識の普及に努め、専門的知見に基づいた情報を発信する必要がある。さらに、臓器提供に同意した家族、同意しなかった家族、臓器移植を受けた患者・家族のいずれにもフォローアップ・ケア体制のさらなる充実が必須であると考える。

### 移植医療における人権

独立行政法人国立成育医療  
研究センター病院院長  
松井 陽

今年7月17日、改正臓器移植法が全面施行されるに当たって、小児科医としての私見を述べたい。私は1979年に英国留学して以来、小児肝臓病専門医として働

いてきた。1989年、脳死肝移植を受ける目的で12歳の少女をブリスベーンの病院に紹介し、帰国後の治療にあたった。その後、患者さんの脳死肝移植と生体部分肝移植の両方にかかわってきた。

脳死移植に反対する人々は我が国ではコンセンサスが形成されていないという。しかし2年前の内閣府調査では、43%が自分が脳死と判定されたら臓器を提供したいと答えている。それに脳死移植が定着している外国でも、100%の人が認めているわけではない。

ある人は小児の脳死判定基準が確立していないから反対と言う。無呼吸テストを正しく2回行っても、脳死と判定された小児が短期間に心臓死に至らない場合は、稀としてもゼロにはならないだろう。それでも我が国の脳死判定基準は世界で最も厳格である。

ある人は子ども虐待の事例を除外することが困難であるから反対と言う。専門家でも限られた時間内に虐待を100%見抜くことはできないだろう。仮に見抜けなかったとしても、被害者の臓器提供後に加害者を立ち直らせることは不可能ではない。

小児の救急医療体制が不十分だから反対と言う人もいる。ではどのような状況になったら脳死移植をして良いのだろうか。それでもこれらの批判にこたえる基盤整備の努力を続けるべきである。

大切にしなければならぬ四種の人権がある。第一は脳死移植以外に生存の可能性のない患者さんの人権、第二は脳死と判定される患者さんの人権、第三は脳死と判定された患者さんの家族の人権、第四は脳死移植ができないために生体臓器のドナーとなる人の人権である。移植医療に少しでもかわる者は忘れてはならない。患者さんと家族には臓器提供を断わって医療を受ける権利があることを。

### 再び世界医師会ヘルシンキ宣言を考える

元日本医師会会長・慈山会  
医学研究所理事長  
坪井 栄孝

世界医師会のヘルシンキ宣言は、1947年6月、ナチスの人体実験の反省により生じたニュルンベ

## ポイント

- 小児で栄養療法の対象となるのは慢性肝疾患であり、なかでも慢性肝炎、肝硬変、代謝性肝疾患である。
- 慢性肝炎には、急性肝炎から移行するものと、無症状に経過して偶然発見され徐々に進行するものがある。それらの終末像が肝硬変である。
- 無症候の慢性肝疾患をもつ小児、特に肥満児には肥満による脂肪肝が共存している場合があるので、まず正しい栄養療法を行い、本態の正確な把握に努める。
- 肝硬変には代償性のものと、非代償性のものがある。肝性脳症をきたすのは、おもに劇症肝不全および非代償性肝硬変の患児である。
- 肝疾患患児には、肝性脳症が出現するまでは高エネルギー、高蛋白食を基本とし、蛋白源として分岐鎖アミノ酸を投与するのが望ましい。

## a 疾患の概念

## 定義と概要

肝炎は種々の原因による肝臓のびまん性の炎症で、通常は肝細胞の変性と壊死を伴う。経過から急性肝炎と慢性肝炎に分けられる。急性肝炎は通常、ウイルスや薬剤などの原因に曝露してから数週間～数カ月のうちに発症し、通常は完全に回復するが慢性化するものもある。これに対して慢性肝炎は、6カ月以上にわたって炎症が持続し、あるものは再燃しその一部は肝硬変に移行する。

肝硬変とは、慢性の肝細胞の障害により肝細胞の再生と結合組織の増生が生じ、線維性隔壁に囲まれた再生結節がびまん性に形成された状態である。通常は非可逆性であって、肝障害の多くの病型の終末期である。おもな病態生理学的影響は、肝細胞脱落と門脈圧亢進症による肝機能障害である。代償性肝硬変とは、残存肝細胞、再生肝細胞が存在し、重篤な肝機能不全徴候がない状態である。これに対して非代償性肝硬変とは、肝機能不

全が進行して、黄疸、腹水、肝性脳症、出血傾向などの症状を伴う状態である。肝硬変はさらに、成人期にはもちろん、小児期においても肝癌の危険因子となる。劇症肝炎(肝不全)について本項では、肝性脳症に関連して簡単に記載するにとどめる。

## 原因と病態

小児急性肝炎の原因は感染性(ウイルス、細菌、寄生虫)、薬物性、特発性などに分類されるが、ウイルスによるものが多い。肝炎を起こすウイルスには肝炎ウイルスと非肝炎ウイルスがある。前者の主病変は肝臓に、後者のそれは肝臓以外にある。非肝炎ウイルスによる肝炎が少なくないのが小児期の急性肝炎の特徴である。小児に肝炎を起こすウイルスを表1に示す。慢性肝炎の原因は小児においても肝炎ウイルスによるものが多く、B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)が大部分を占める。しかし自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、非アルコール脂肪肝炎、代謝性疾患などでも、慢性的な肝機能障害が持続する。胆汁うっ滞性肝硬変をきたすおもな疾患には、胆道閉鎖症、

表1 小児に肝炎を起こすウイルス

	肝炎ウイルス	非肝炎ウイルス
RNA ウイルス	A 型肝炎ウイルス	コクサッキーウイルス
	C 型肝炎ウイルス	エコーウイルス
	D 型肝炎ウイルス	風疹ウイルス
	E 型肝炎ウイルス	麻疹ウイルス
		ムンプスウイルス
DNA ウイルス	B 型肝炎ウイルス	サイトメガロウイルス
	TT ウイルス	EB ウイルス
		単純ヘルペスウイルス
		水痘・帯状疱疹ウイルス
		パルボウイルス
		アデノウイルス

中心静脈栄養による胆汁うっ滞，進行性家族性肝内胆汁うっ滞<sup>アラジール</sup>，Alagille 症候群，自己免疫性肝炎，原発性硬化性胆管炎<sup>ウィルソン</sup>，Wilson 病，シトリン欠損症などがある。

## 症状・所見

急性肝炎の症状は成人と同様に原因によって異なり，無症状のものから黄疸，食欲不振，悪心・嘔吐，全身倦怠感，発熱などをきたすものまで様々である。慢性肝炎の患児の多くは無症状だが，血清トランスアミナーゼなど一般肝機能検査が軽度～中等度の異常の状態は何年も経過する。しかし自己免疫性肝炎の患児では，全身倦怠感，黄疸，食欲不振，関節痛，発熱などの症状がみられることがある。慢性肝炎と代償性肝硬変の鑑別は往々にして困難だが，後者では脾腫，くも状血管腫(前胸部，頰部)，手掌紅斑などを認めることが多い。

## 診断

急性ウイルス性肝炎ではウイルスマーカーによって確定する。劇症化については詳述しないがその予測は重要で，プロトロンビン時間(%PT)が80%を下回るときは要注意である。慢性肝炎では炎症，線維化の重症度，予後，経時的変化の判定，またある時は原因疾患の特定を目的として，経皮的または腹腔鏡的肝生検を行って病理学的診断に供する。

## 治療

急性肝炎では抗ウイルス薬などの特異的療法を

表2 胆汁うっ滞における栄養療法の指標

エネルギー	標準体重推奨量の 125% 60%：炭水化物(マルトデキストリン) 30%：脂肪(15%：MCT)
カロリー濃縮液	0.8～1 kcal/mL
サプリメント	MCT，ココナッツオイル(MCT)，コーンオイル，紅花オイル(EFA)
蛋白	2～3 g/kg/日(幼弱乳児) 0.5～1 g/kg/日(肝性脳症) BCAA(植物性)
投与経路	経鼻経管(要すれば夜間) 胃瘻は避ける
ビタミン等	A：25,000～50,000 IU，筋注，2 カ月ごと 5,000～10,000 IU，経口，毎日 D：30,000～60,000 IU，筋注，2 カ月ごと E：25～200 IU/kg/日，経口(酢酸トコフェロール) K：1 mg/kg，最大 10 mg，筋注，7～15 日に 1 回 Ca：50～100 mg/kg/日，経口 P：25～50 mg/kg/日，経口 Zn：1 mg/kg，経口(硫酸亜鉛) 水溶性ビタミン：推奨量の 1.5～2 倍

[Bavdekar A, Bhave S, et al.: Nutrition management in chronic liver disease. Indian J Pediatr 69: 427-431, 2002.]

行わないことを原則とする。B 型慢性肝炎に対しては，HBe 抗原陽性で 6 カ月以上にわたって血清トランスアミナーゼ高値が持続し，肝生検で肝硬変へ進展する可能性が大きい症例に，インターフェロン療法を行う。2 歳以上ではラミブジンが使用されている。C 型慢性肝炎に対して，ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が有効である。

肝硬変に対しては門脈圧亢進症などの合併症に対して，食道・胃静脈瘤硬化(結紮)療法，部分的脾動脈塞栓術などを行う。非代償性肝硬変に移行したら，肝移植を視野に入れて必要な予防接種を行うとともに，後述するような栄養療法により全身状態の改善をはかる。最終的には，医学的緊急性の高い症例を選択して生体または脳死下臓器提供による肝移植を行う。

## 予防

現在，予防可能であるのは B 型ウイルス性肝炎である。その母子垂直感染に対してわが国では，HBe 抗原陽性妊婦から出生した児に，B 型肝炎ワクチンを生後 2，3，5 カ月時に，HB 免疫グロブ

表3 代謝性肝疾患における食事療法

疾患	推奨される食事療法	食事療法の転帰
ガラクトース血症	無ガラクトース食(無乳糖) 母乳禁, 動物乳禁 大豆(無乳糖)乳 カルシウム補充	精神遅滞, 言語障害 通常は神経学的症候を呈する
フルクトース血症	無果糖, 無ショ糖, 無ソルビトール食 ビタミンC補充	治療への反応良 腎・肝機能改善
チロシン血症	低フェニルアラニン, 低チロシン, 低メチオニン食 アスパルテーム(人工甘味料の1つ)を避ける	付加的役割 肝疾患は進行性(NTBC療法・肝移植)
シトルリン欠損症	蛋白:脂質:糖質=20:45:35 新生児期~乳児期はMCTミルク, 乳糖除去ミルク, 脂溶性ビタミン 適応・代償期は食癖を「是正」しない(低炭水化物・高蛋白・高脂肪) 成人発症II型シトルリン血症には, 食事療法の他にピルビン酸投与, 高カロリー輸液・グリセオール禁	多くは1歳までに肝機能正常化, 無症状 精神神経症状(意識障害, 失見当識, 異常行動, けいれん, てんかん発作)
糖原病I型	高澱粉食(エネルギーの50%), 低ガラクトース, 低果糖, 低ショ糖 低脂肪, 低コレステロール(エネルギーの15~30%) 正常蛋白(5~10%) 頻回および夜間食事摂取 コーンスターチ	血糖モニタリング重要 年長ほど治療は容易だが, 長期的には合併症
脂肪酸酸化異常	急性期:高濃度グルコース輸液…カルニチン補充 予防:飢餓回避…経鼻胃管栄養, コーンスターチ…早期グルコース輸液 高炭水化物, 低脂肪 長鎖 低脂肪, MCT 中鎖 低脂肪, MCT回避	新生児期発症は予後不良 急性発作回避できれば発達正常
尿素サイクル	蛋白制限食 必須脂肪酸補充 アルギニン・シトルリン補充 安息香酸ナトリウム	新生児の高アンモニア昏睡は予後不良
Wilson病	銅制限食(ドライフルーツ, ナッツ, チョコレート, 他のココア食品回避)	付加的役割(キレート療法重要)

[Bavdekar A, Bhavne S, et al.: Nutrition management in chronic liver disease. Indian J Pediatr 69: 427-431, 2002. を一部改変]

リンを生後48時間までと生後2カ月時に投与している。B型肝炎ワクチンをすべての小児に対してB型肝炎ワクチンを, 生後0, 1, 6カ月時に投与する国際方式が望ましいが実現されていない。

## 予後

慢性肝炎ではB型肝炎患児の約60%でHBe抗原の陰性化とHBe抗体の陽性化(セロコンバージョン)を認める。セロコンバージョン後, 一般肝機能検査が正常化しても, HBe抗原が再陽性化し, 一般肝機能検査が異常となる場合がある。肝硬変は小児期ではまれである。しかし肝癌の小児例も

報告されている。C型慢性肝炎はHCV感染者に高率に認められ, 感染状態が長く持続することが多い。多くは慢性肝炎の増悪と軽快を繰り返しつつ, 20年以上の長期の経過で肝硬変から肝癌へと進展する。

## 6 栄養のあり方・食事療法

### 疾患に対する栄養のあり方

急性肝炎に対しては特別の栄養療法を必要としない。食事療法が必要な慢性肝疾患として, ウイ

ルス性慢性肝炎，脂肪肝，非アルコール性脂肪肝炎，肝硬変があげられる．無症候の慢性肝疾患の診療で重要なのは脂肪肝の合併を除外することである．特に肥満を呈する小児で軽度の肝機能障害をもつ児に対しては，過食を避け，炭水化物，蛋白，脂肪のバランスの取れた食事を指導する．あわせて適度の運動をさせる．これによって肥満および脂肪肝を改善したうえで，慢性肝疾患の本態の正確な理解に努める．

肝硬変の治療には，栄養療法が重要な地位を占める．小児の肝硬変に伴う蛋白・エネルギー栄養障害は，肝硬変患児の予後を決定する重要な因子である．肝硬変には成人の患者に対して行われている，分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acids)剤の投与<sup>1,2)</sup>や，夜食(late evening snack ; LES)による栄養状態の改善が期待される．しかしわが国の小児にはこれらはまだ十分に普及していない．

## 1 食事療法

慢性肝炎および代償性肝硬変の患児には，通常，特別の食事療法を必要としない．しかし推奨量の蛋白摂取と高エネルギー食が望ましい．これに対して肝硬変の患児には，肝性脳症が出現しない限り，経腸栄養で推奨エネルギー摂取量の140%，蛋白4 g/kg/日(このエネルギーのうち31%が分岐鎖アミノ酸由来)を投与して，高アンモニア血症あるいは他の副作用を起こすことなく，栄養状態を改善できた<sup>3-5)</sup>．肝性脳症が出現した場合には蛋白を0.5~1 g/kg/日に減量する．

胆汁うっ滞の栄養療法の指標を表2に，代謝性肝疾患の食事療法の方法を表3に示す．著明な腹水が存在する場合には塩分制限が必要だが，成長障害をきたしうるので適切なエネルギーが摂取されるように注意する．肝移植術後の生存は，栄養状態と強い相関がある．術前には高エネルギー，高蛋白，MCT強化，グルコース・ポリマー含有の食事を与える．これは通常，夜間も経鼻胃チューブを用いて行われることが多い<sup>6)</sup>．

## 1 栄養評価

栄養状態の評価には詳細な病歴聴取と身体診察

表4 慢性肝疾患の栄養評価指標

エネルギー	上腕三頭筋背側部，肩甲骨下部皮下脂肪厚，体重，身長，間接熱量測定，DEXA
必須脂肪酸	リノール酸値，Triene/Tetraene 比>0.3
蛋白	上腕筋周囲長，血清アルブミン，プレアルブミン，トランスフェリン
ビタミンA	乾皮症，角膜軟化症，Retinol/RBP mol 比<0.8 相対的用量依存性
ビタミンD	くる病，骨軟化症，25 OHD<14 ng/mL
ビタミンE	ビタミンE/総脂質比
ビタミンK	PT延長，PIVKAII 増加
Ca	血清カルシウム値，24時間尿中カルシウム排泄量
P	血清リン値
Mg	血清マグネシウム<1.4 mEq/L
Zn	血漿亜鉛<60 μg/dL
鉄	血清鉄減少，TIBC 増加 鉄飽和インデックス<16%
セレン	血漿セレン<40 μg/L

[Bavdekar A, Bhave S, et al.: Nutrition management in chronic liver disease. Indian J Pediatr 69 : 427-431, 2002.]

が必須である．成長曲線は成長障害の程度，持続期間の推定に役立つ．しかし身体測定値は栄養障害を過小評価する可能性がある．上腕三頭筋背側部，肩甲骨下部皮下脂肪厚測定による体脂肪，上腕筋周囲長測定による体蛋白のほうがよりよい指標になる．評価指標を表4に示す．

## 2 文献

- 1) 酒井浩徳: BCAA 療法. 肝と栄養の会(編): 実践 肝疾患の栄養療法. 南江堂, 152-158, 2006.
- 2) Plauth M, Cabre E, et al.: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr 25 : 285-294, 2006.
- 3) Bavdekar A, Bhave S, et al.: Nutrition management in chronic liver disease. Indian J Pediatr 69 : 427-431, 2002.
- 4) Chim SE, Shepherd RW, et al.: Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. Am J Clin Nutr 56 : 158-163, 1992.
- 5) Charlton CP, Buchanan E, et al.: Intensive enteral feeding in advanced cirrhosis: reversal of malnutrition without precipitation of hepatic encephalopathy. Arch Dis Child 67 : 603-607, 1992.
- 6) Leonis MA, Balistreri WF: Evaluation and management of end-stage liver disease in children. Gastroenterology 134 : 1741-1751, 2008.

【松井 陽】



