

- 4) 伊藤尚志, 坂東由紀, 安藤 寿, 他: 小腸穿孔を合併した乳児 food protein-enterocolitis syndrome 症例の病態. アレルギー, 56: 1159, 2007.
- 5) 原絵津子, 森 真理, 松永展明, 他: 生後8ヵ月時に耐性不獲得であった新生児結腸穿孔後ミルクアレルギーの1例. 日小児会誌, 114: 1768, 2010.
- 6) 西山由梨佳, 吉成 聡, 小澤綾子, 他: 腸管壊死で発症したミルクアレルギーの1例. 日小児会誌, 114: 1768, 2010.
- 7) Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al: Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics, 123: 459-464, 2009.
- 8) Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al: The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome in a population-based study. J Allergy Clin Immunol, 127: 647-653, 2011.
- 9) 木村光明, 田口智英, 他: 牛乳蛋白による消化管アレルギー患者の予後についての研究. 日小児会誌, 8: 1301-1306, 2011.
- 10) Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A: Food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol, 128: 1386-1388, 2011.
- 11) 木村光明: 食物アレルギーの診断 その他の検査 (ALST, DLST, HRT, BAT). 小児診療, 7: 1117-1122, 2010.
- 12) Hwang JB, Sohn SM, Kim AS: Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. Arch Dis Child, 94: 425-428, 2009.
- 13) Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al: Food protein-induced enterocolitis syndrome by FRZiV P LON proteins passed through breast milk. J Allergy Clin Immunol, 127: 679-680, 2011.
- 14) Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, et al: Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. Pediatrics, 111: 829-835, 2003.
- 15) Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS: Rice: A common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. Arch Dis Child, 94: 220-223, 2009.

(2012年6月6日受付)

(2012年12月26日採用)

## An Infantile Case of Milk Allergy Presenting With Intestinal Perforation

Kengo Nakaya<sup>1</sup>, Masayuki Kubota<sup>1</sup>, Naoki Okuyama<sup>1</sup>, Kumiko Kobayashi<sup>1</sup>,  
Kanako Sato<sup>1</sup>, Yuhki Arai<sup>1</sup>, and Toshiyuki Ohyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A boy was born at 33 weeks 6 days gestation by cesar-section with a birth weight of 2,210 g. His growth was unremarkable by breast feeding. On postnatal day 53, he had an acute abdomen with fever and free air on X-ray. Although emergency laparotomy was performed, the site of perforation was not found. He was doing well after opera-

tion; however, he was referred again on postnatal day 86 because of paralytic ileus. Although he responded well to conservative treatment, symptoms recurred on the day 5 after admission. Although milk-specific IgE and allergen-specific lymphocyte milk allergy was suggested through a careful history taking. Thereafter, oral milk was strictly prohibited, and breast feeding followed. Thereafter, he fared well and was non-eventful. Milk allergy should be considered when an infant presents intestinal perforation of unknown origin.

Key words: intestinal perforation, milk allergy, ALST

Correspondence to: Kengo Nakaya, Department of Pediatric Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-754 Asahimachi-doori, Chuou-ku, Niigata, 951-8510 JAPAN

## 胆道閉鎖症 biliary atresia

名古屋大学大学院医学系研究科小児外科学 安藤久實

### 〔定義・概念〕

胆道閉鎖症 (biliary atresia : 以下本症) は妊娠末期から出生直後、または生後1ヶ月前後において、肝外胆管の一部または全部が何らかの原因により閉塞し、胆汁を腸管に排泄できない状態となった疾患で、黄疸で発症し、放置すれば死に至る小児の難治性疾患の1つである。古くは先天性胆道閉鎖症と呼ばれていたが、明らかに出生後に発生した例がみられることや、胆管の閉塞が二次的、または後天的な炎症によるものであると考えられる例が大部分であるため、先天性という冠詞を付けず単に胆道閉鎖症と呼ぶ。

### 〔分類〕

肝外胆管の閉塞部位により3つの基本型に分けられている(図1)。基本型分類I型は総胆管に閉塞がみられるもので、このうち閉塞部より肝側の胆管が嚢胞状に拡張したものをI cyst型としている。I型の手術成績は比較的良好であるが本症の12%程に過ぎない。基本型分類II型は総肝管で閉塞しているもので2%と少なく、本症の86%程は肝門部閉塞を示す基本型分類III型であり、術後の黄疸消失率も59%程度と不良である。また、下部胆管や肝門部胆管の閉塞状態を基に更に細かな分類がなされている。

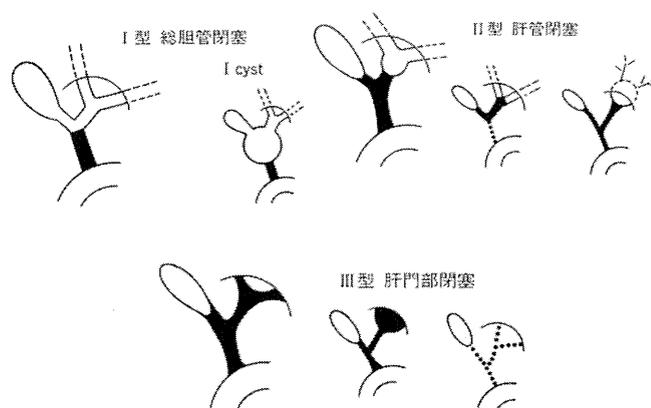


図1：胆道閉鎖症の基本型分類

肝外胆管の閉塞部位により3つの基本型に分類される。基本型分類I型は総胆管に閉塞がみられるもの、基本型分類II型は総肝管で閉塞しているもの、基本型分類III型は肝門部で閉塞しているものである。黒い部分が閉塞部を示している。

### 〔病因〕

器官発生異常説、血行障害説、胆汁酸障害説、臍胆管合流異常説、ウイルス説、免疫異常説、ductal plate malformation 説など多くの説が提唱されたが、いずれの説も現在のところ確証が得られていない。本症の多くの例で肝外胆道が存在することや、多くの例で生後しばらくは黄色便を呈することからも、胆管発生は正常に行われるが胎生後期から生後間もなくの間に胆道閉塞が生じたものと考えられる。

### 〔疫学〕

出生 10,000 人から 15,000 人に 1 人の割合で発生し（本邦では 1 年間に約 80～100 人）、人種差はなく、男女比は約 1：2 で女兒に多い。合併奇形は 10%程に見られるが、比較的多い異常としては腸回転異常、多脾症である。また、低出生体重児や早産児には少なく、遺伝性は確認されていない（仁尾，2012）。

### 〔病理、病態生理〕

本症は肝外胆管の閉塞だけでなく、肝内胆管の異常や肝細胞構築の変化も認められる。すなわち、巨細胞の出現、肝細胞の局所壊死、小葉内の線維化、胆汁鬱滞、浮腫や小円形細胞浸潤を伴った門脈域の拡大、増生胆管と呼ばれる細い多数の胆管の出現などが特徴的である。なお、これらの所見は肝全域にわたってみられ、局所的な変化ではない。増生胆管は細いために胆汁を十分に排泄することは出来ず、また、肝内胆管壁は経時的に不整を呈するようになり、狭窄や閉塞を生じて胆汁輸送が肝内胆管全域にわたって障害される。

### 〔臨床症状〕

新生児期から生後 2 ヶ月頃にかけて黄疸、灰白色便（図 2）、褐色尿が見られるようになるが、胎便は 73%程で正常であり、黄色便がみられた例が 70%程もある。一般状態は良好で食欲も旺盛であるが、まれにビタミン K の吸収障害に伴う頭蓋内出血や痙攣で発症する場合がある。肝は肋骨弓下から心窩部にかけてやや固く触知する。腹圧の上昇により鼠径ヘルニアや臍ヘルニアの合併がみられることが多い。生後 4 ヶ月を過ぎると栄養障害や著明な腹水貯留がみられるようになる。

### 〔検査所見〕

血清総ビリルビン値は 5～10mg/dl 程度であり異常高値を示す例は少なく、また、ALP や  $\gamma$ -GTP などの胆道系逸脱酵素は著明な上昇がみられるものの、GOT(AST)、GPT(ALT)などの肝逸脱酵素の上昇は 100IU/l 前後と比較的軽度であ

る。リポプロテインXがほぼ全例に陽性となる。

99mTc-PMT による胆道シンチグラムでは、24 時間後においても排泄が全く見られない。

超音波検査では胆嚢は描出できないか壁が不整なことが特徴である。肝門部の結合織塊が echogenic に描出される triangular cord sign も参考になる。

MRI では胆嚢が描出されないか、または、小さく壁の不整な胆嚢が存在すれば診断に有用である。また、T2 強調画像で肝門部における門脈周囲域に不整帯状の高信号像がみられる。

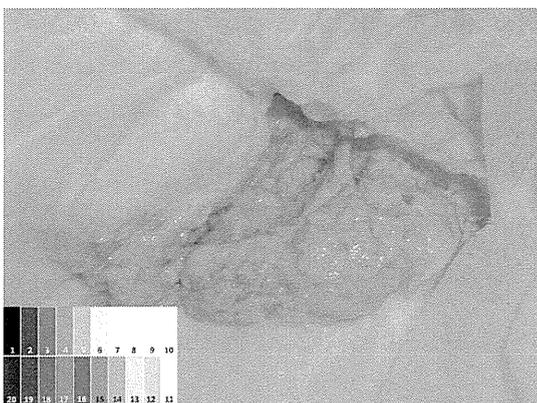


図2：胆道閉鎖症にみられる灰白色便

胆道閉鎖症の典型的な灰白色便であり、オムツの白色と比べると黄色いが、左下のカラースケールと比較すると、乳児の正常な便色である7番、14便に比べて白い(8～9番)のが明らかである。

#### 〔鑑別診断〕

生後早期に黄疸を呈するすべての疾患が鑑別診断の対象となるが、特に新生児肝炎や肝内胆管形成不全 (Alagille 症候群) との鑑別が重要である。超音波検査や MRI で胆嚢が描出されない場合は本症である可能性が高いが、本症の I 型では胆嚢が描出されたり、逆に肝内胆管形成不全や重症の肝炎では胆嚢が描出できないこともある。また、I cyst 型本症では先天性胆道拡張症との鑑別が容易ではなく、肝炎や肝内胆管形成不全では肝胆道シンチグラムで排泄が見られないことがある。

種々の検査で診断が確定できない場合には、躊躇せず診断的開腹術を施行する。開腹すると胆嚢は肝に埋没気味に存在し、肝十二指腸靱帯は炎症性変化のために胆管や肝動脈が見分けにくく、肝臓の表面にはリンパ管が放射状に発達しており肝炎などの他疾患とは一見して鑑別可能である。術中胆道造影で I 型では不整な肝内胆管が得られることがあり、III 型では肝内胆管は造影できない。

### 〔治療〕

放置しておくとう胆汁性肝硬変が進行して2～3歳までにほぼ全例が死亡し、薬物療法は全く効果がない。治療法としては肝門部腸吻合術（葛西手術）が行われる。肝門部腸吻合術は1957年葛西らによって報告され、肝門部の索状物を切除した後、切離面の微小胆管から流出する胆汁を肝門部に縫合した消化管（空腸）内腔に流出させるというものである（葛西，1957）。葛西手術は本症に対する最初に行う減黄手術として世界的に施行されている。

### 〔経過・予後〕

葛西手術により黄疸の完全消失と肝機能の正常化が得られた場合には、正常な発育が期待できる。日本胆道閉鎖症研究会全国登録によると、葛西手術後に63%程の例で黄疸消失が得られている。ただし、生後70日以内に葛西手術を受けることが重要で、90日を越えるとその成績は低下する。葛西手術後の黄疸消失率が6割程度であるのは、本症では手術時において既に肝硬変が進行しているため、胆汁を排泄して黄疸を消失させるだけの機能を有する例が多くないこと、90日以降の症例が16%程あること、術後の胆管炎が肝機能に悪影響を及ぼして黄疸消失率を低下させていること、等の理由による（安藤，2006）。

本症の肝内胆管は黄疸消失例においても正常な形態を示さないことが多く、胆管辺縁はすべての領域にわたって不整であり、また、肝門部において狭窄が認められる。このため、発熱、白血球増加、CRP上昇、GOT(AST)、GPT(ALT)の上昇、血清ビリルビン値の上昇、便色の淡黄色化などを特徴とする上行性胆管炎が45%程に生じている。上行性胆管炎は黄疸の再上昇をもたらす肝細胞を破壊して肝障害の進行を早める。肝硬変が進行すると門脈が狭小化すると共に、脾腫大、門脈圧亢進が進行して腹壁静脈の怒張や吐下血を来す。血液検査では血小板の減少を始めとする汎血球減少がみられ、内視鏡検査では食道静脈瘤が著明となる。また、葛西手術後長期経過例において、肝内結石の形成や、妊娠・分娩を契機に急激に病状が悪化する例が少なくない等、長期にわたる厳重な観察が必要である。

葛西手術後も黄疸が持続したり、黄疸の再上昇、繰り返す胆管炎、コントロール出来ない門脈圧亢進に伴う食道静脈瘤からの出血、腹水や低アルブミン血症、肝障害のためにQOLが著しく損なわれた場合、あるいは著しい成長障害がみられる場合などで、肝移植によりこれらの状態が改善されると判断された場合には肝移植の適応となる。肝移植は主に親族をドナーとする生体部分肝移植

が行われる。この場合、提供されるドナー肝の大きさとレシピエントである患児の大きさとのバランスが術後管理や術後成績に関係するので、可能な限りドナー体重が 6kg を超えていることが望ましく、その意味でも初回治療として葛西手術を行い、患児の成長と体重増加を計ることが重要である。

〔文献〕

- 1) 仁尾正紀：胆道閉鎖症．標準小児外科学，第 6 版（高松英夫、福澤正洋、上野滋 編集），pp228-232，医学書院，東京，2012 年
- 2) 葛西森夫、渡辺 薫、他：先天性胆道閉鎖症，特に外科的治療とその成績．日本医事新報 1730：15-23，1957.
- 3) 安藤久實：胆道閉鎖症治療における問題点と小児外科医の課題．外科治療，94：191-195，2006.

## 膵・胆管合流異常の歴史とその概念

安藤 久實\* 金子 健一朗 小野 靖之  
村瀬 成彦 牧田 智 小田嶋 貴之

### はじめに

近年では膵・胆管合流異常が先天性胆道拡張症に合併することはよく知られるようになり、胆管の拡張を伴わない膵・胆管合流異常の存在についても認識度が高まってきた。先天性胆道拡張症が最初に報告されたのが1852年<sup>1)</sup>であり、膵・胆管合流異常と考えられる膵管と胆管との異常合流が報告されたのはその約50年後の1906年である<sup>2)</sup>。以来、約100年を経過した2012年に、『膵・胆管合流異常診療ガイドライン』が発刊された<sup>3)</sup>。この発刊は膵・胆管合流異常に対するとらえ方を整理するうえで、画期的な事柄であると考えられる。そこで、本稿では改めて膵・胆管合流異常の概念について整理をすることにした。

### I. 膵・胆管合流異常の発生論

膵・胆管合流異常は、腹側膵と胆管が十二指腸から発生・成長する過程において、膵管と胆管とが異常な結合をすることによって生じた発生異常であるが、その発生機序は多くの推論があるのみでいまだ明らかではない。Yotuyanagi<sup>4)</sup>は、下部胆管の上皮細胞の増殖の低下により、膵管腹側枝が胆管と異常な形で吻合したと推論し、Wongら<sup>5)</sup>は、通常は膵管と胆管との結合が成長とともに十二指腸内腔に向かうが、この移動が停止すると膵・胆管合流異常が生じ、狭窄部は胆管括約筋の作用が強すぎて細くなっていると推論した。

しかし、膵・胆管合流異常は、膵管系の異常が副膵管との合流部または胆管との合流部より乳頭側にしかみられず、かつ乳頭部には異常を認めないことから、腹側膵と胆管とのあいだに生じた異常と考えられる。

大井は<sup>6,7)</sup>、おのおのに導管を有する頭側および尾側の2葉の腹側膵原基が、胎生4週ごろに癒合して1葉の腹側膵として形成され<sup>8)</sup>、通常は頭側腹側膵の導管が消退し、尾側腹側膵が発達して背側膵と癒合するのであるが、消退すべき頭側腹側膵の導管が遺残することにより、膵・胆管合流異常が生じたと推論した(図1)。

Sudaら<sup>9)</sup>やMatsumotoら<sup>10)</sup>は、拡張胆管下部狭小部に分枝がみられることから狭小部は膵管であるとし、膵・胆管合流異常は腹側膵と胆管との癒合時に膵管分枝と胆管とが結合したものであると推論した(図2)。

田中<sup>11)</sup>は、腹側膵の回転時に左側にずれが生じた結果、胆管下部が引き伸ばされて再開通障害をきたして閉塞し、いったんは消失していた左腹側膵管が再開通するが、左腹側膵管は距離が短くなっているため狭窄をきたして狭小部を形成すると推論した。

筆者<sup>12)</sup>は、先天性十二指腸閉鎖・狭窄の発生機序と同様のことが、胆管および腹側膵の発生段階で生じた場合に膵・胆管合流異常となると推論した(図3)。すなわち、胆管と右腹側膵との角度が通常よりも鋭角に位置すると、右腹側膵管分枝とvacuolesの状態下にある胆管との吻合が生じ、膵管は胆管に対してY字状に開口することとなる。この間の胆管のvacuolizationに障害が生じて再開通が生じなかった場合(no vacuole formation)

Hisami Ando Kenichiro Kaneko Yasuyuki Ono  
Shigehiko Murase Satoshi Makita Takayuki Odajima

\* 名古屋大学大学院医学系研究科小児外科  
(〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

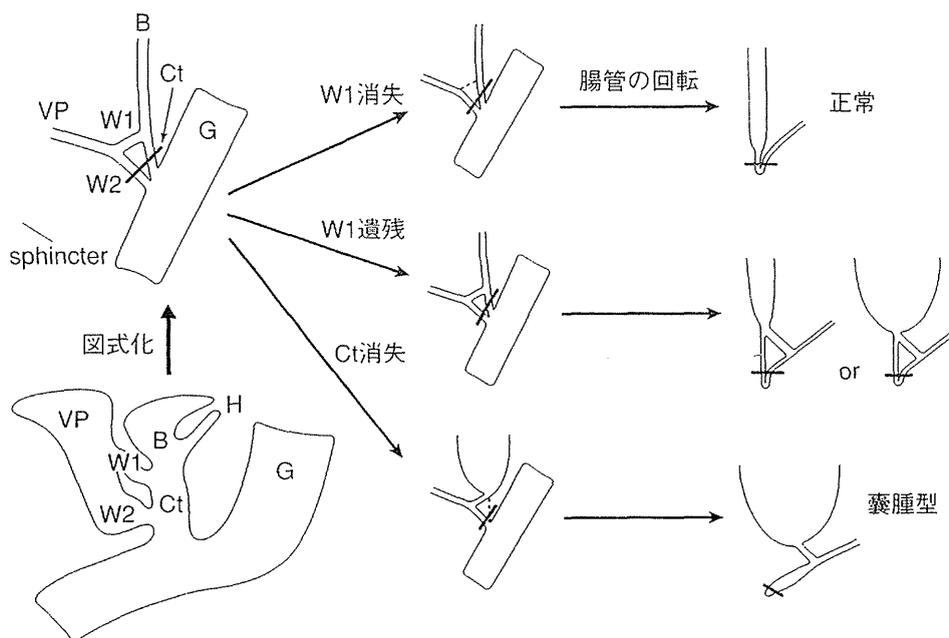


図 1 大井<sup>6,7)</sup>の膵・胆管合流異常発生説

正常では頭側膵原基の導管 (W1) が消退する。頭側膵原基の導管が遺残すれば、膵管系と胆管系が 2 カ所で合流する複雑な膵・胆管合流異常が生じる。腹側膵原基の形成異常により同部位の総胆管末端 (Ct) が閉塞すれば、胆道拡張を伴う膵・胆管合流異常が生じ、尾側腹側膵原基の形成不全が起こると胆道拡張を伴わない膵・胆管合流異常が生じる。  
(大井<sup>3)</sup>, 2012 より引用一部改変)

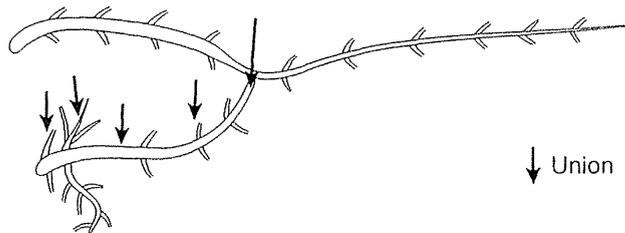


図 2 松本ら<sup>10)</sup>の膵・胆管合流異常発生説

腹側膵の細枝を含めた膵管 (➡) と総胆管が合流することにより、膵・胆管合流異常が生じる。  
(Matsumoto ら<sup>10)</sup>, 2003 より一部改変)

には、膵管ならびに膵管分枝は閉鎖した胆管断端にそれぞれ開口して合流異常となる。一方、膵管の癒合のみが起こり空胞化が不十分となった場合 (poor vacuole formation) には、胆管は狭窄して拡張程度の軽い合流異常となる。また、胆管と膵管との癒合は生じたものの胆管の再開通障害に影響を与えなかった場合は、胆管非拡張型合流異常となる、というものである。

このように緒家の発生論は、腹側膵の発生時期の異常にその原因を求める場合と、胆管と膵管と

の合流部の位置異常にその原因を求める場合とに二分され、また、狭小部を左腹側膵管と考えるか、右腹側膵管と考えるかによっても見解が分かっているが、いずれも具体的な証明がなされたわけではないために、今後のさらなる検討が必要である。

## II. 膵・胆管合流異常の定義とその後の展開

膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症とが合併することを最初に報告したのは Arnolds<sup>2)</sup>とされている。わが国においては、木積ら<sup>13)</sup>が膵・胆管合流異常と先天性胆道拡張症との関連を詳細に分析しており、“嚢様拡大は 3 管合流部付近で、かつ、膵管と相合して 1 本の管となり乳頭部に注ぐが、これは偶然ではなく相共に原因結果を生じ、一定の条件に基づいて成立している”と記している (図 4)。

しかし、その後は長年にわたってこの異常に注意は払われず、膵・胆管合流異常がわが国において注目されるようになったのは、膵液の胆管内逆流が胆管拡張に関係しているという Babbitt<sup>14)</sup>の論文を古味<sup>15)</sup>が紹介してからであろう。当時ま

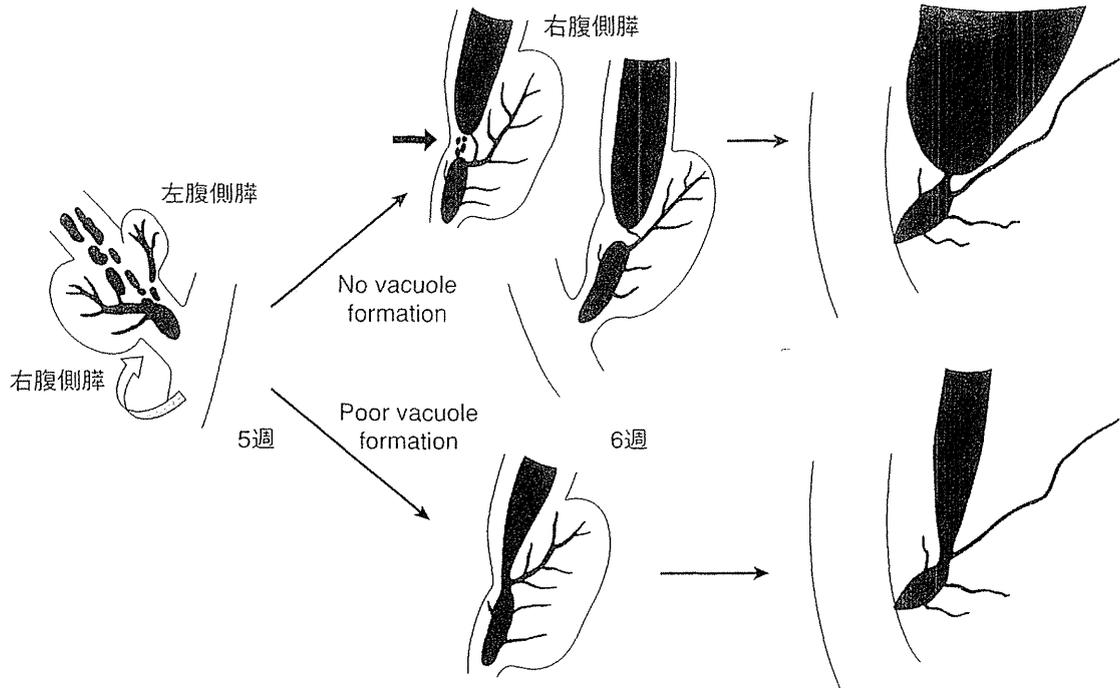


図3 安藤<sup>12)</sup>の膵・胆管合流異常発生説 (安藤<sup>12)</sup>, 2011 より引用一部改変)

胆管と右腹側膵との角度が通常よりも鋭角に癒合し、膵管と膵管分枝に挟まれた間の胆管に再開通が生じなかった場合には、膵管と膵管分枝は閉鎖した胆管断端にそれぞれ開口して合流異常となる。また、膵管との癒合は生じたが空胞化が不十分な場合には、胆管は狭窄し拡張程度の軽い合流異常となり、胆管の再開通障害に影響を与えなかった場合は、胆管非拡張型合流異常となる。

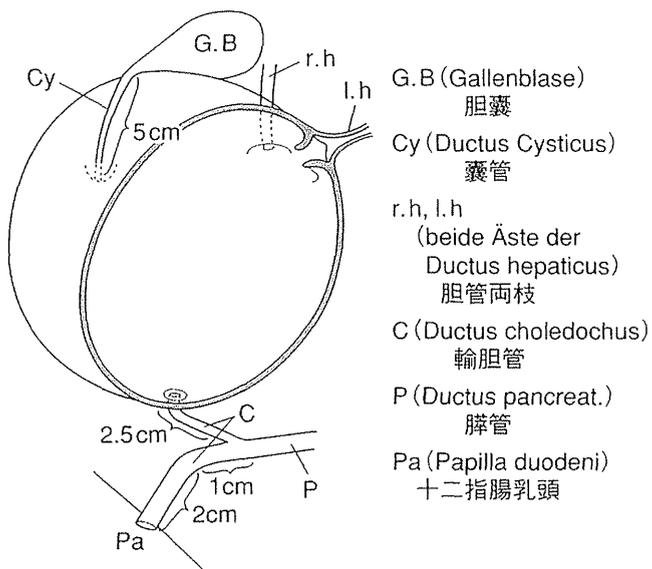


図4 木積, 兒玉<sup>13)</sup>の合流部の図

膵管と胆管との合流状態が詳細に図示されている。  
(木積<sup>13)</sup>, 1916 より引用一部改変)

会総会 (1978 年) に膵管胆道合流異常研究会が発足し、小児外科学会総会から独立するとともに、1983 年に古味会長のもとで第 6 回日本膵管胆道合流異常研究会が開催されたとき、Babbit 教授が招待講演者として来日したことが膵・胆管合流異常が脚光を浴びるきっかけになったと思われる。このときに戸谷教授を委員長とし 11 名からなる診断基準検討委員会が設立され、第 9 回日本膵管胆道合流異常研究会において診断基準 (案) が提起されたのである<sup>16)</sup>。この診断基準 (案) では、“解剖学的に膵管と胆管が十二指腸乳頭開口部より上流の十二指腸壁外で合流するもの、あるいは膵管と胆管が異常な形で合流する先天性の奇形”とされたが、1990 年の改訂版では、“解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の奇形”と定義され、診断基準 (案) にあった“膵管と胆管が異常な形で合流する”という、やや曖昧な文言が消された<sup>17)</sup>。

だ膵・胆管合流異常というものが認識され始めたばかりであり、診断基準が各施設においてバラバラであった。そのため、第 15 回日本小児外科学

### III. 膵・胆管合流異常の確認方法

膵管と胆管とが十二指腸壁外で合流していることを確認することは容易ではないため、日常臨床的には、膵管と胆管との合流点から乳頭部まで(共通管)の距離がX線上異常に長い場合、とされている<sup>17)</sup>。共通管の長さは、成人では2~10 mm(平均4~5 mm)であることから<sup>18,19)</sup>、成人で10 mm、小児で4 mm以上を異常に長い共通管と規定される場合が多い<sup>16)</sup>。しかし、共通管の長さは撮影方法や体位で異なるのみならず、小児においては正常な共通管の長さは年齢とともに変化する<sup>20)</sup>。また、共通管の長さが6 mm以上あっても膵・胆管合流部に乳頭部括約筋作用がおよぶ例もあり、このような例に対してKamisawaら<sup>21)</sup>は、“膵胆管高位合流”という疾患群として提唱しており、共通管の長さのみで合流異常と診断するのは問題がある。

膵・胆管合流異常の確認方法には ERCP, MRCP, MDCT などさまざまな方法があるが、多くの施設では ERCP が用いられている<sup>22)</sup>。これは、体位変換ができるために MRCP よりも長さの測定にはより確実な方法であるということに起因している。しかし、膵・胆管合流異常の診断は乳頭部括約筋作用が膵・胆管合流部におよんでいるか否かを判定することであり、長さを測ることではない。この点、EUS は十二指腸固有筋層および膵実質の描出が可能であり、共通管の長さにかかわらず十二指腸壁外での膵管と胆管の合流を確認できるという利点がある<sup>23)</sup>。ただし、この検査法は術者により診断能に差があるため、十分に習熟した専門医が行う必要があり、どの施設においても行えるというものではないのが問題である。佐野ら<sup>24)</sup>は、Oddi 括約筋が取りまく範囲が X 線写真上で notch として確認でき、共通管を notch 下共通管と notch 上共通管に分け、notch の上流側で胆管と膵管が合流する場合を膵・胆管合流異常としている(図5)。この方法によれば、括約筋の範囲と合流部の相対的な位置関係が認識され、膵・胆管合流異常を容易に診断できる。

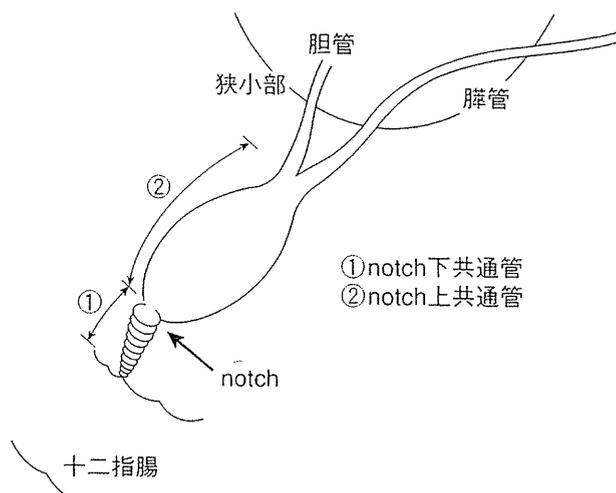


図5 佐野ら<sup>24)</sup>の膵・胆管合流異常の診断基準  
共通管を notch 下共通管と notch 上共通管に分け、notch 上共通管において狭小部と膵管が合流する場合を膵・胆管合流異常とする。

(佐野ら<sup>24)</sup>, 1981 より引用一部改変)

### おわりに

膵・胆管合流異常の存在が知られてから 100 年以上の年月が経過したが、その定義や判定方法にはいまだ明瞭となっていない点が少ない。今後ともこの定義およびその判定方法について検討を加え、より明瞭な基準を提起する必要がある。

### 文 献

- 1) Douglas AH : Case of dilatation of the common bile duct. *Mon J Med Sci* 14 : 97-101, 1852
- 2) Arnolds H : Einer mannskopfgroßen Retentionszyste des Choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 32 : 1804, 1906
- 3) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会(編) : 膵・胆管合流異常診療ガイドライン, 医学図書出版, 東京, 2012
- 4) Yotuyanagi S : Contributions to the aetiology and pathogeny of idiopathic cystic dilatation of the common bile-duct with report of three cases : A new aetiological theory based on supposed unequal epithelial proliferation at the stage of the physiological epithelial occlusion of the primitive choledochus. *Gann* 30 : 601-652, 1936
- 5) Wong KC, Lister L : Human fetal development of the hepato-pancreatic duct junction-a possible explanation of congenital dilatation of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 16 : 139-145, 1981

- 6) 大井 至, 大橋正樹: 膵・胆管合流異常の発生学的考察. 胆と膵 3 : 463-476, 1982
- 7) 大井 至: 発生学的背景. 古味信彦 (編): 消化器病セミナー 27 膵胆道合流異常, へるす出版, 東京, pp15-26, 1987
- 8) Odgers PNB: Some observations on the development of the ventral pancreas in man. J Anat 65 : 1-7, 1930
- 9) Suda K, Matsumoto Y, Miyano T: Narrow duct segment distal to choledochal cyst. Am J Gastroenterol 86 : 1259-1263, 1991
- 10) Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, et al: Pancreaticobiliary maljunction: pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. Arch Surg 388 : 122-131, 2003
- 11) 田中恒夫: 膵胆管合流異常の発生機序 Dislocation Theory. 胆と膵 17 : 711-714, 1996
- 12) 安藤久實: 先天性胆道拡張症・膵胆管合流異常の発生論. 胆道 25 : 239-244, 2011
- 13) 木積一次, 兒玉琢四郎: 輸胆管囊様拡張ノ 1 例ヲ述ベテ其成因ニ及ブ. 東京医学誌 30 : 1413-1423, 1916
- 14) Babbitt DP: Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. Ann Radiol 12 : 231-240, 1969
- 15) 古味信彦: 先天性胆道拡張症における膵胆道系の合流異常について. 手術 29 : 73-83, 1975
- 16) 日本膵胆管合流異常研究会診断基準検討委員会: 膵・胆管合流異常の診断基準 (案). 胆と膵 8 : 115-118, 1987
- 17) 日本膵胆管合流異常研究会診断基準検討委員会: 膵・胆管合流異常の診断基準 (改訂). 船曳孝彦 (編): 膵・胆管合流異常—その Consensus と Controversy, 医学図書出版, 東京, pp1-4, 1997
- 18) 木村邦夫: 成人における先天性総胆管拡張症 28 例の検討 (胆管像および胆管・膵管合流様式と病態について). 日消病会誌 73 : 401-414, 1976
- 19) Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG: Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. Arch Surg 84 : 229-246, 1962
- 20) Guelrud M, Morera C, Rodriguez M, et al: Normal and anomalous pancreaticobiliary union in children and adolescents. Gastrointest Endosc 50 : 189-193, 1999
- 21) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al: Origin of the long common channel based on pancreatographic findings in pancreaticobiliary maljunction. Dig Liver Dis 37 : 363-367, 2005
- 22) 土田明彦, 永川裕一, 粕谷和彦, 他: 膵・胆管合流異常における諸問題. 青木達哉, 土田明彦 (編): 膵・胆管合流異常の新たな展開—概念, 疫学, 診断, 治療の総点検, 医学図書出版, 東京, pp31-35, 2011
- 23) 川島啓揮, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 他: 腹部超音波検査 (US), 超音波内視鏡 (EUS), 膵管内超音波検査 (IDUS) による膵胆管合流異常の診断. 胆と膵 29 : 903-907, 2008
- 24) 佐野 博, 中澤三郎, 内藤靖夫: 膵胆管合流異常に関する X 線学的研究—先天性胆道拡張症との関連を含めて. Gastroenterol Endosc 23 : 1722-1734, 1981

# 臨床研究と 論文作成のコツ

—読む・研究する・書く

## 好評

編集: 松原茂樹 著者: 松原茂樹, 大口昭英, 名郷直樹

定価 3,990 円 (本体 3,800 円 + 税) A5 判 2 色刷 400 頁

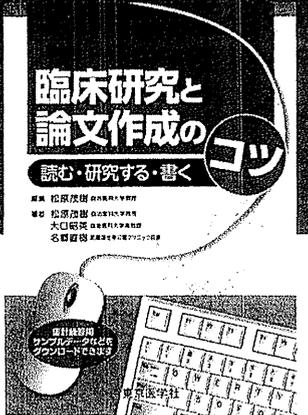


東京医学社

〒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

URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp)



## 膵・胆管合流異常診療ガイドラインを巡る残された問題点

## 先天性胆道拡張症の定義を巡る問題点

濱田 吉則<sup>1,2)</sup>・安藤 久實<sup>2)</sup>・糸井 隆夫<sup>2)</sup>・漆原 直人<sup>2)</sup>・神澤 輝実<sup>2)</sup>  
越永 従道<sup>2)</sup>・藤井 秀樹<sup>2)</sup>・仲野 俊成<sup>3)</sup>・島田 光生<sup>2)</sup>・嶋田 紘<sup>2)</sup>

要約：先天性胆道拡張症の定義について、現在ある分類をもとにまとめてみた。2012年に発行された膵・胆管合流異常診療ガイドラインでは、先天性胆道拡張症を膵・胆管合流異常があり胆管が拡張する例（胆管拡張型）と定義している。最近、日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会から、胆管径の上限値は5歳で3.9 mm、10歳で4.5 mm、15歳で5.0 mm、20歳代で6.1 mm、30歳代で6.4 mm、40歳代で6.9 mm、50歳代で7.3 mm、60歳代で7.9 mm、70歳代以上で8.8 mmと策定された。この機会に「胆管拡張の定義は小児，成人ともに年齢別の胆管径上限値を超えるものとする」ことを提唱したい。慣例的に信じられてきた成人10 mm，小児5 mmという一律の数字は捨てるべき時が来ている。日本膵・胆管合流異常研究会の登録事業においては、率先して科学的根拠に基づいた Evidence Based Medicine (EBM) を実践し，拡張，非拡張を分類していただきたい。

Key words：先天性胆道拡張症，膵・胆管合流異常，胆管径

## はじめに

先天性胆道拡張症を定義するには基本となる分類が重要である。先天性胆道拡張症の分類としては、古くは1959年のAlonso-Lej分類<sup>1)</sup>がある。本邦における「先天性胆道拡張症」の名称は1977年に発表された「先天性胆道拡張症の新分類試案<sup>2)</sup>」が初出とされる<sup>3)</sup>。さらにこれらを基本にして使いやすくしたものが現在広く使われているTodani分類<sup>4)</sup>・戸谷分類<sup>5)</sup>である。本稿では先天性胆道拡張症の定義について、現在ある分類をもとにまとめてみたい。

## I. 先天性胆道拡張症の分類

先天性胆道拡張症は総胆管を含む肝外胆管の限局性拡張と定義されているが、そもそもどこが拡張しているのか？ それに回答するには、私見をはさまず先天性胆道拡張症の分類をもとに論じるのが妥当であろう。

十二指腸乳頭部から胆管に膵管が合流する部位までの共通管と膵管を膵管系として胆道から除くと、胆管系は大きく肝内胆管と肝外胆管に分けられる。肝内胆管は末梢胆管から下流に向かって、三次、二次分枝から一次肝管である左右の肝管となり肝門部で1本の総肝管となって肝外胆管に連続する。肝外胆管は総肝管、胆嚢管、胆嚢、総胆管（膵外胆管と膵内胆管）という名称の胆管となる。

日本膵・胆管合流異常研究会と日本胆道学会が編集し、2012年に発行された「膵・胆管合流異常診療ガイドライン<sup>3)</sup>」において、先天性胆道拡張症は胆管拡張型膵・胆管合流異常のことであり、“総胆管を含む肝外胆管の限局性拡張を呈しほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷I型（Ibは除く）とIV-A型の先天性胆道拡張症”と同一と定義された。

Unsolved Issues on the Definition of Congenital Bile Duct Dilatation

Yoshinori Hamada et al

1) 関西医科大学附属枚方病院小児外科 (〒573-1191 枚方市新町2-3-1)

2) 日本膵・胆管合流異常研究会

3) 関西医科大学大学情報センター

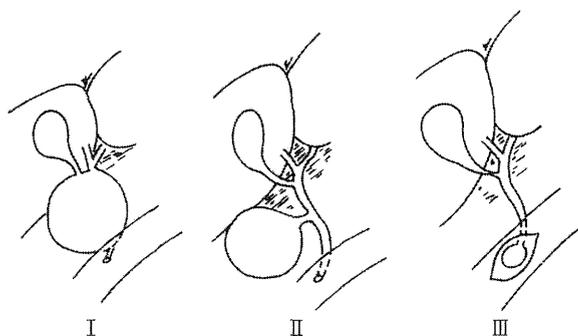


図 1 Alonso-Lej 分類 (文献 1 より引用)

現在我が国では、いわゆる狭義の先天性胆道拡張症は、戸谷 I 型 (Ib は除く) と IV-A 型を意味することが多い。広義にはこの胆管系のさまざまな部位に種々の程度において、限局性の拡張がみられるものを先天性胆道拡張症と考えてよい。ただし先天性胆道拡張症では、胆嚢自体が単独で拡張するものではなく、また胆管拡張に胆嚢拡張を伴うことも通常みられない。したがって、戸谷<sup>5)</sup>が先天性胆道拡張症の定義のところで触れているように、胆道という場合は胆嚢を含んでいるので、疾患名としては胆道拡張症よりも胆管拡張症の方が適切であると思われる。

### 1. Alonso-Lej 分類 (図 1)

**I 型** : cystic dilatation of choledochus. 総胆管の一部が嚢胞状に拡張している。

**II 型** : choledochodiverticulum. ほぼ正常径の総胆管の一部が憩室状に拡張している。

**III 型** : choledochoceles. 総胆管瘤で総胆管末端部の粘膜が十二指腸壁内に粘膜脱の形で起こる。

肝外胆管の拡張部位により 3 型に分類されているが、II 型、III 型はほとんどみられない。またこの分類には合流異常の概念はない。

### 2. 先天性胆道拡張症の新分類試案 (図 2)

その後、肝内胆管も同時に拡張している症例が存在することが広く認識されるようになり、先天性胆道拡張症の成因とともに型分類を行う有志の研究会が開催され、1977 年に新分類試案が発表された。

拡張部位として I は総胆管、II は肝管から肝内区域枝までの太い主要胆管、III は末梢肝内胆管を表し、拡張形態として c は嚢胞状拡張 (cystic)、f は紡錘状拡張 (fusiform) を表し、拡張部が 2 個以上 (多数) なら m (multiple) を付加する。また膝・胆管合流異常が明らかに存在するものには p と記載することになっている。この組み合わせで拡張部位と拡張形態などを表現するものである。たとえば合流異常があり、総胆管が紡錘状に拡張し、肝内胆管も左右とも紡錘状に多

発性に拡張していれば If Ifm (p) という表現になり、胆管の拡張状態がこの表現でおおまかに理解できる利点がある。

### 3. 戸谷分類 (図 3)

1977 年の Todani 分類<sup>4)</sup>は、Alonso-Lej 分類を基本に肝内胆管の拡張も考慮して作成された画期的なもので、使いやすく世界的に一般的に使用されるようになった。さらに戸谷は 1995 年に膝・胆管合流異常の概念を加えた戸谷分類<sup>5)</sup>を発表した。これらの分類では、臨床的に Ia 型、Ic 型、IV A 型がほとんどを占め、膝・胆管合流異常もほぼ 100% に合併している。そのほかの Ib 型、II 型、III 型、IV-B 型、V 型は極めてまれで、膝・胆管合流異常の合併はほとんどみられない。また胆管拡張の定義はないものの、先天性胆道拡張症に対する分類ゆえに非拡張型の概念はここには含まれていない。

**I 型** : Ia 型と Ic 型は普遍型で、総胆管が嚢胞状あるいは円筒状に拡張し、肝内胆管の拡張はみられない。総胆管末端部は嚢胞状拡張で狭窄を示すが、円筒状拡張ではその程度が軽度である。どちらもほぼ全例、膝・胆管合流異常を合併しており、嚢胞型は直角型、円筒型は鋭角型の合流を示す傾向にある。Ib 型は分節型で、総胆管が嚢胞状に拡張するが、膝・胆管合流異常はなく極めてまれである。

**II 型** : 憩室型で極めてまれである。憩室は総胆管以外にも肝内、肝外胆管にみられてよいが、ふつう膝・胆管合流異常は伴わない。

**III 型** : 胆管瘤型で、十二指腸壁内の総胆管末端部に拡張があり、乳頭閉塞症状を示すことが多い。極めてまれで、膝・胆管合流異常を合併することも少ない。

**IV 型** : 多発型であり、肝内、肝外ともに拡張がみられる IV-A 型と、肝外だけに多発性の拡張をみる IV-B 型に分けられる。IV-A 型の頻度は高く、ほぼ 100% に膝・胆管合流異常を合併する。IV-B 型は極めてまれで、胆管瘤を合併するものは膝・胆管合流異常を伴うことは少ない。

**V 型** : 肝内胆管のみが拡張したもので、単発と多発があり、通常膝・胆管合流異常は伴わない。この中に Caroli 病を含めてもよい。

土岐ら<sup>6)</sup>によれば、膝・胆管合流異常研究会登録症例 2,013 例のうち、Ia 型は 544 例 (27%)、Ic 型は 640 例 (31.8%)、IV-A 型は 771 例 (38.3%) で、これらで全体の 97.1% を占めたとしている。成人と小児でその比率をみると、小児では成人に比べて若干 IV-A 型が多く Ic 型が少ない傾向が見受けられる。

先天性胆道拡張症の新分類試案 (1977.4)

1. 拡張部位の分類

I : 総胆管拡張

II : 主要胆管拡張

(注) 肝門を中心として肝外・肝内をとわず左・右肝管および前・後・外・内枝まで拡張したもの。I から連続して拡張した総肝管は I に含める。

III : 肝内末梢胆管拡張

(注) II より分枝した末梢肝内胆管の拡張をいう。特殊型として Caroli 病を含む。

IV : 十二指腸壁内胆管拡張

V : その他

2. 形・数の分類

形 : { 囊胞状 (c) cystic, 紡錘状 (f) fusiform (びまん状, 同筒状も同意語)

{ 憩室状 (d) diverticular

数 : { 単数はとくに記載しない。

{ 2 個以上 (多数) (m) multiple

3. その他の分類

膵管胆道合流異常 : { 明らかに存在したもの (p)

{ 無かったもの, 不明は記載しない

肝門部の狭窄 : { 明らかに存在したもの (h)

{ hepatic hilum stenosis

{ 無かったもの, 不明は記載しない。

胆石・胆砂・胆泥 : { 存在したもの (s), 存在部位を部位

{ 記号の次に記す。

4. 表現方法

上記の部位分類に形・数, その他の分類を加えて表現する (例えば)

Alonso-Lej A = I c (1)

Alonso-Lej B = I d (2)

Alonso-Lej C = IV c (3)

主肝内胆管拡張 = II cm (4)

総胆管拡張 (結石あり), 主肝管拡張 = I c (s) II fm (5)

肝内末梢胆管拡張, 主肝管, 総胆管拡張 = I f III f III fm (6)

総胆管拡張, 肝門部狭窄 } = I f (h) II fm (7)

主肝管拡張

膵管合流異常を伴うもの = I c (p) (8)

5. 分類に際しての注意

乳幼児期より胆管拡張があり, また病因が先天性であるものを対象とする。

拡張は術前・術中・術後の X 線検査および肉眼所見を総合して確定する。

肝内胆管および末梢総胆管・膵管造影はそれぞれ別個に行施するのが望ましい。

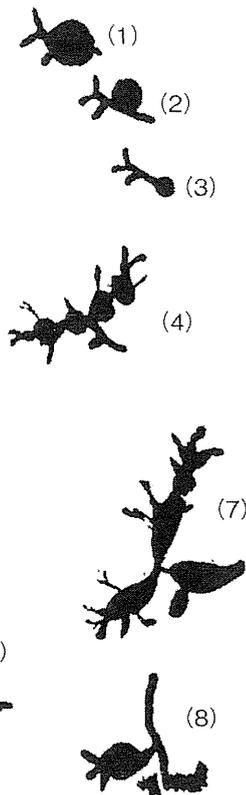


図 2 先天性胆道拡張症の新分類試案 (文献 2 より引用)

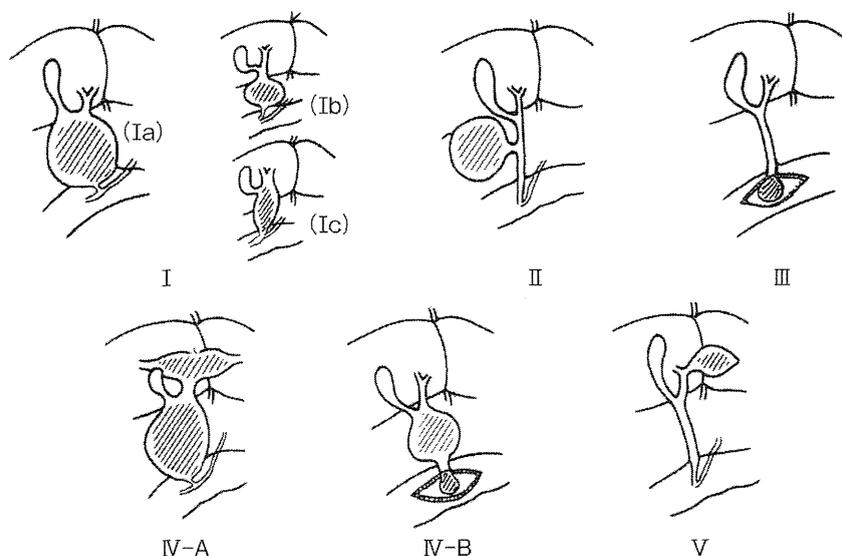


図 3 戸谷分類 (文献 5 より引用)

表 1 成人の胆管径。年代別平均値と上限値（文献7より引用）

年齢	症例数	平均値 (mm)	標準偏差 (mm)	上限値 (mm)
20 歳代	279	3.9	1.1	6.1
30 歳代	1,240	4.0	1.2	6.4
40 歳代	2,768	4.3	1.3	6.9
50 歳代	2,115	4.7	1.3	7.3
60 歳代	1,345	4.9	1.5	7.9
70 歳代以上	571	5.4	1.7	8.8

## II. 胆管拡張とはどう定義されるか

### 1. 胆管径を正しく評価するには、胆道に圧がかからない方法で平常時に計測すべきである

検査方法の条件：検査法が最も重要である。超音波検査、MRCP、単純 CT・MDCT は胆道に圧がかからないので、胆管径を静止状態で測定するうえで最も推奨される検査である<sup>7)</sup>。胆道に圧がかかる ERCP や術中胆道造影による評価はしてはならない。経静脈的胆道造影 (DIC) や同時に施行される DIC-CT は造影剤による利胆作用や胆汁の流動が胆管径に影響しかねない。

身体側の条件：膵・胆管合流異常は有症状時には胆道内圧があがって胆管は拡張し検査値も異常を呈する<sup>3)</sup>。このようなときに患者の平常時の胆管径は評価できないので、症状がなく検査値も正常時に判断する。合流異常に合併する胆管癌や胆嚢癌の症例では、たとえ胆道ドレナージが奏功してもすでに胆管壁に肥厚、浮腫などの変化をきたしていて本来の胆管径を正しく評価できない。その他、成人では食事、体位、日内変動による差もいわれている。胆石症に対する胆嚢摘出後は胆管径が拡張している。また胆管剝離や迷走神経肝枝を廓清によって切離する胃癌手術後では胆嚢、胆管とも拡張しているので評価すべきではない。

### 2. 胆管拡張は年齢別に判断することが肝要で、胆管径の上限値を超えるものと定義すべきである

小児、成人ともに胆管径の基準値について、研究会の診断基準検討委員会において、多数例のエコーによる解析がなされてきた<sup>7)</sup>。小児では身体の成長を加味して二次曲線回帰で、成人は直線回帰で統計解析が行われた。15歳を小児と成人の境として異なる統計法を用いて検討をしたが、小児から成人へはほぼ連続性のある有意な増加がみられ、ピーク値を示す年齢はみられなかった。小児、成人とも年齢によって基準値が異なることがわかったが、小児では成長に伴って胆管径も増加し、成人では加齢に伴って胆管壁の弾力性低下による弛緩、拡張が起きると解釈され、胆管径はヒト

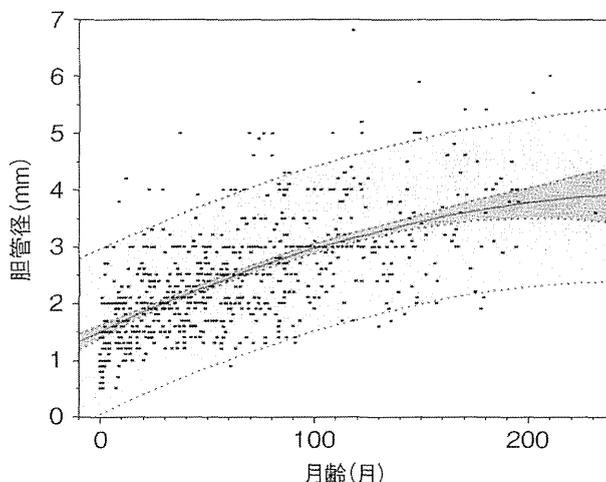


図 4 小児の胆管径。月齢別基準値と上限値（文献7より引用）

の一生を通じて経年的に大きくなるという大変興味深い結果が得られた。

胆管径の小児における基準値を図4に示す。胆管径 =  $1.64 + 0.014 \times \text{月齢} - (3.26e - 5) (\text{月齢} - 63.0)^2$  と表され、小児胆管径は月齢と有意に相関した。おおまかな年齢ごとの胆管径を示すと、5歳で2.4 mm、10歳で3.2 mm、15歳で3.7 mmであった。成人における胆管径の平均値を表1に示す。胆管径と年齢の関係は、胆管径 =  $2.82 + 0.03 \times \text{年齢}$  で表され、成人においても胆管径は年齢と正の相関があり、10歳ごとに0.3 mmずつ大きくなることが認められた。胆管径の平均値は20歳代で3.9 mm、30歳代で4.0 mm、40歳代で4.3 mm、50歳代で4.7 mm、60歳代で4.9 mm、70歳代以上で5.4 mmであった。

上限値は統計学的処理で割り出される。小児の上限値は個別値信頼区間の上限とし、図4から読み取れるが、5歳で3.9 mm、10歳で4.5 mm、15歳で5.0 mmである。成人では10歳ごとの年代別の平均値に標準偏差の2倍を加えた数値を上限値とした。表1に示すように、上限値は20歳代で6.1 mm、30歳代で6.4 mm、40歳代で6.9 mm、50歳代で7.3 mm、60歳代で7.9 mm、70歳代以上で8.8 mmである。上限値は基準値

と比べて小児では1.3~1.5 mm, 成人では2.2~3.4 mmも大きく, ほとんどは上限値以下に分布しているので, 上限値を超えるものは明らかな異常であり, 拡張していると認識するべきである。

胆管拡張型は, 小児, 成人ともに上記の年齢別の胆管径上限値を超えるものと定義することをこの機会に提唱したい。慣例的に信じられてきた成人10 mm, 小児5 mm という数字は捨てるべき時が来ている。適切な測定方法で計測され, 多数例の統計学的解析から得られた基準値と上限値こそが科学的根拠に基づいたEvidence Based Medicine (EBM) である。今後は日本膵・胆管合流異常研究会の登録事業において, 率先して年齢をもとに胆管径の拡張, 非拡張の診断がなされることを希望する。

## おわりに

先天性胆道拡張症の定義を現在広く認められている分類に基づいて解説した。先天性胆道拡張症の診断・定義は, 膵・胆管合流異常の診断基準と密接に関わっているが, 1990年の膵・胆管合流異常の診断基準の改訂以降, 各領域の診断ならびに治療法の進歩に伴って, 変更の必要性が示唆されてきた。そこで2012年の第35回日本膵・胆管合流異常研究会において, 「膵・胆管合流異常の臨床診断基準2012(案)」が叩き台として提示され, 2013年の第36回研究会において新たな診断基準が決定される見込みである。最近, 日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会におい

て, 胆管径の基準値と上限値が策定されてきたので, その分類において科学的根拠に基づいた胆管非拡張, 拡張の定義が行われることを期待する。

## 謝辞

日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会ならびにデータ集積, 統計処理に尽力いただいた関係施設の諸兄に深謝する。

## 参考文献

- 1) Alonso-Lej F, Rever WB Jr, Pessagno DJ: Congenital choledochal cyst, with a report of 2 and analysis of 94 cases. *Int Abstr Surg* 108: 1-30, 1959.
- 2) 齊藤純夫, 古味信彦, 由良二郎, ほか: 先天性胆道拡張症の新分類試案. *日小外会誌* 13: 817-819, 1977.
- 3) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会編: 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 2012.
- 4) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al.: Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 134: 263-269, 1977.
- 5) 戸谷拓二: 先天性胆道拡張症の定義と分類. *胆と膵* 16: 715-717, 1995.
- 6) 土岐 彰, 鈴木淳一, 渡井 有, ほか: 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の各種分類法は本当に役立つのか? *胆と膵* 33: 17-22, 2012.
- 7) 濱田吉則, 神澤輝実, 糸井隆夫, ほか: 先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常は区別できるのか?—小児から成人の胆管径基準値からの考察—, *胆と膵* 33: 33-36, 2012.

\* \* \*

■ 特集 膵・胆管合流異常アップデート

## 膵・胆管合流異常と胆道結石，蛋白栓

小野 靖之\* 金子 健一朗 村瀬 成彦  
小田嶋 貴之 牧田 智 安藤 久實

### はじめに

膵・胆管合流異常（合流異常）とは，解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の奇形で，機能的に十二指腸乳頭部括約筋（Oddi 筋）の作用が合流部におよばないため，膵液と胆汁の相互混入（逆流）が起こり，胆道ないし膵にいろいろな病態を引き起こしうるとされている。

合流異常では腹痛，黄疸などの症状を起こすことがあり，われわれはこれまでに，合流異常により共通管や胆道内に生成された蛋白栓が，これらの臨床症状と密接な関係にあることを明らかにしてきた<sup>1~3)</sup>。

本稿では蛋白栓と症状の関係，蛋白栓の生成機序，蛋白栓に対する処置および蛋白栓以外の胆道結石について述べる。

### I. 蛋白栓と症状の関係

合流異常の臨床症状は，腹痛，嘔吐，黄疸，発熱，白色便などである。これらの症状は突然に起こり，通常一過性であることが多い。症状が軽快すると多くの場合，全くの無症状となる。しかし，これらの症状を繰り返すことがある。血液検査ではビリルビン，胆道系酵素，アミラーゼの上昇がみられることがある。これらの異常は有症状時にみられ，症状が軽快するとともに速やかに改善することが多く，無症状のときは血液検査に異常がないことが多い。

従来，これらの症状は，膵液の胆管への逆流または胆汁の膵管への逆流により胆管炎や膵炎が発生するためとされてきた。合流異常は先天性の異常であり，膵液と胆汁の相互逆流は常に起きうる状態にあるにもかかわらず，症状はあるとき突然出現し，通常一過性である。膵液と胆汁の相互逆流では，この臨床経過を説明することができない。

われわれは自験例の検討から，蛋白栓が症状を引き起こすという結論に達した（蛋白栓説：protein plug theory）。以下にその根拠を示す。術前の ERCP などの画像検査で，共通管近傍に透亮像が 3~4 割でみられること（図 1, 2）。症状発症早期の検査では透亮像の頻度が高いこと。症状が悪化または遷延する症例で，胆道外瘻により症状が軽快すること。外瘻からの造影で透亮像や十二指腸への排出障害がみられること（図 3）。有症状時と無症状時の胆管径を比較すると，有症状時のほうが有意に太いこと。そして術前に認めた透亮像で手術時に残存していたものを摘出し，赤外線吸光分析で成分を調べると蛋白であったこと。これらのことから合流異常では，共通管ないし下部胆管の狭小部に蛋白栓が閉塞し，胆道または膵管内圧が上昇し，腹痛，嘔吐，黄疸，白色便などの症状が出現し，蛋白栓が自然に乳頭から排出され閉塞が解除されると症状が軽快する，と推測できる。また蛋白栓による閉塞で胆道内圧の急激な上昇が起こると，胆道穿孔が引き起こされるのであろう。蛋白栓以外の胆道結石や膵石により症状が出現することもあるだろうが，多くの症例では蛋白栓が症状の原因となっていると考えられる。

このように蛋白栓説は膵・胆管合流異常の症状をよく説明できるが，これまでに蛋白栓はあまり

Yasuyuki Ono Kenichiro Kaneko Naruhiko Murase

Takayuki Odashima Satoshi Makita Hisami Ando

\* 名古屋大学大学院医学系研究科小児外科

〔〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65〕

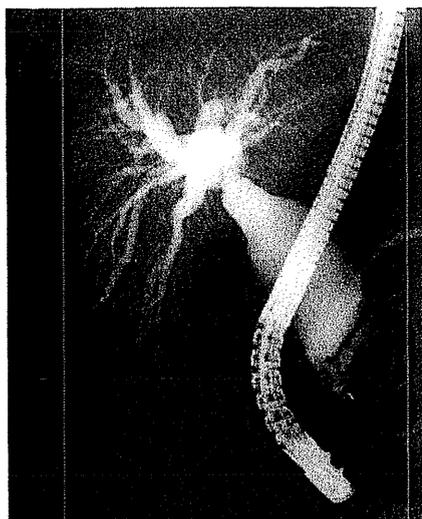


図 1 1歳 女児  
腹痛，嘔吐で発症した。共通管に透  
亮像を認め，胆管拡張および軽度の  
膵管拡張がみられる。

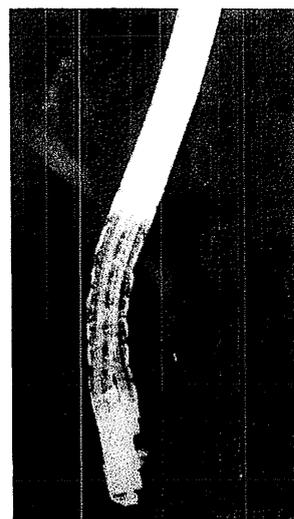


図 2 6歳 女児  
腹痛，嘔吐で発症した。ERCP  
で共通管に陰影欠損を認める。



図 3 2歳 男児 胆道穿孔例  
胆汁性腹膜炎で発症し，初回手術で T-  
tube を留置した。造影で胆管膵管合流  
部に透亮像を認めた。共通管から十二  
指腸への排出はみられず，副膵管を  
経て造影剤が十二指腸に流出した。

いることも少なくない。また ERCP で蛋白栓を認めても，根治術のときには消失していることも多い。そのために蛋白栓の存在に気づかないことも多いと考えられる。

## II. 蛋白栓の形成機序

それでは，この蛋白栓はどのようにしてできるのだろうか？

われわれは手術で得られた蛋白栓にプロテオーム解析を行ったところ，蛋白栓の成分のほとんどは lithostathine であることが判明した<sup>4)</sup>。lithostathine は膵腺房細胞で合成され膵液中に分泌される蛋白で，pancreatic stone protein (PSP) とよばれることもある。PSP には 5 つの isoform (PSP S1-5) がある。腺房細胞から分泌される PSP S2-5 は可溶性であるが，膵液中でトリプシンが活性化すると可溶性の PSP S2-5 から不溶性の PSP S1 に変化し，凝集を起こすことが知られている<sup>5)</sup>。われわれは合流異常患児における胆汁中のトリプシン酵素活性と lithostathine を測定したところ，lithostathine と活性化トリプシンが存在した<sup>6)</sup>。このことから膵液中のトリプシノーゲンと lithostathine が胆道へ逆流し，トリプシンが活性化することにより不溶性の lithostathine が生じて，これが凝集して蛋白栓が形成されると考えられる<sup>3,4)</sup>(図 5)。

注目されてこなかった。それは蛋白栓の発生頻度が低いとされてきたためだろう。術前の画像検査では MRI で胆管内に蛋白栓がみられることもあるが(図 4)，共通管などに嵌頓していると MRI では評価できないことが多い。ERCP や胆道外瘻からの直接造影を行えば確認しやすいが，症状が経過していると蛋白栓がすでに乳頭から排出して

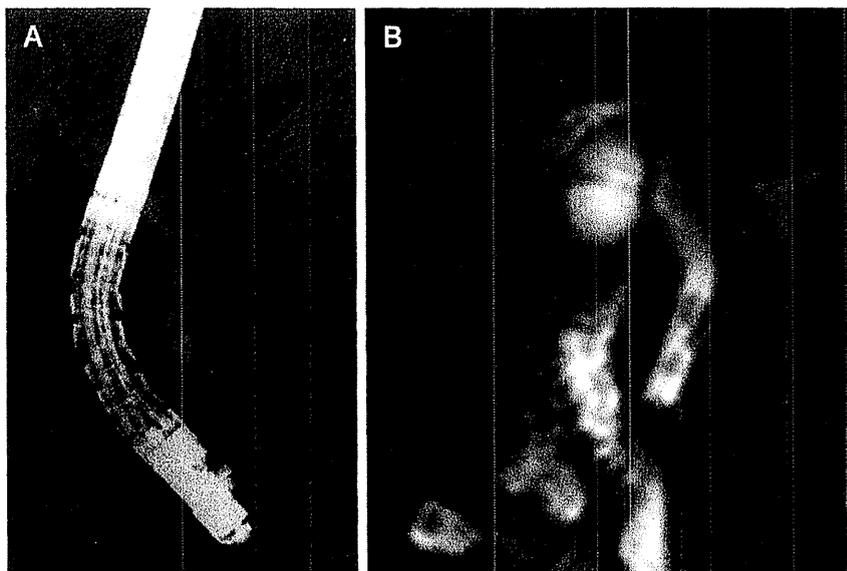


図 4 6歳 女児

A. ERCP で胆管内に透亮像を認める。B. MRI でも同様の所見あり。

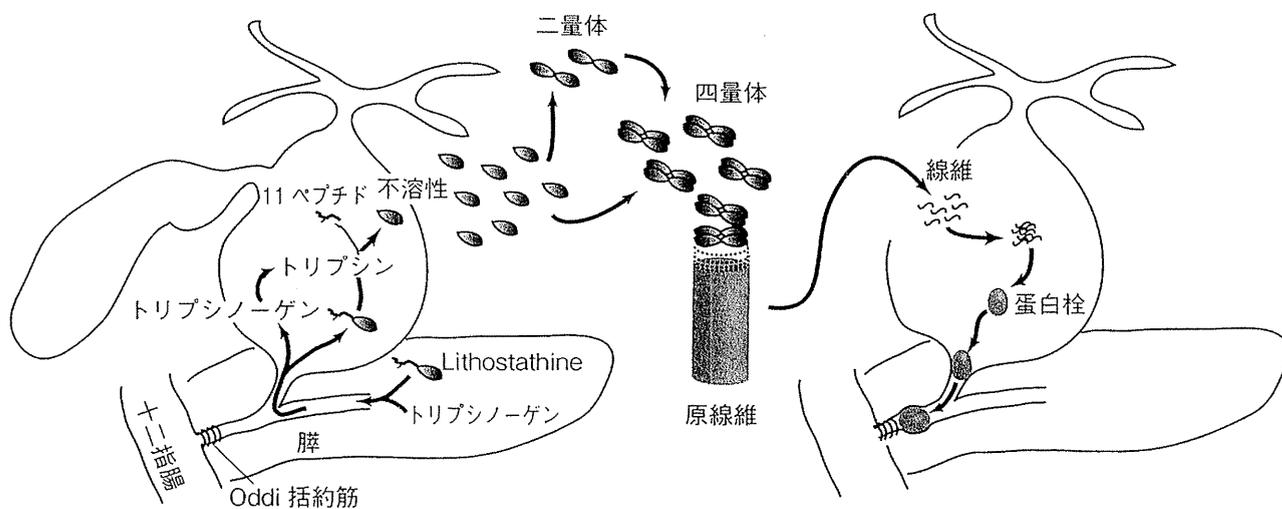


図 5 蛋白栓の形成機序

トリプシンにより不溶性となった lithostathine は四量体となり、電気的結合で集合して原線維を形成する。これが凝集して蛋白栓が形成される。

### III. 蛋白栓に対する治療

腹痛、嘔吐、黄疸などの症状は通常一過性で、絶食などにより数日以内に治まることが多い。これは蛋白栓が自然に排出されたり、また完全に排出されなくても胆管、膵管の閉塞が解除されたためと考えられる。しかし、なかには症状が遷延したり、食事の再開により同様の症状を繰り返す症例もある。蛋白栓説によれば、共通管や胆管下部狭窄部に蛋白栓が詰まることにより症状が起きて

いるので、とくに胆汁排泄障害があるときは胆道ドレナージを行えばよいと考えられる。実際、以前は症状が遷延する症例に対して胆道外瘻を行っており、これにより速やかに症状が改善した。最近では症状遷延例に対しては積極的に、ERCPを行うようにしている。ERCPのカニュレーションなどの操作により蛋白栓が崩れて乳頭から排出されることもある。蛋白栓が充満している症例に対しては、経乳頭的に胆道にステントチューブを留置し(図6, 7)、ドレナージを行うようにしてお



図 6 2歳 男児

腹痛，嘔吐で発症し，症状が遷延した。ERCP で胆管内に多数の透亮像を認めた。内視鏡的にステントチューブを留置した。

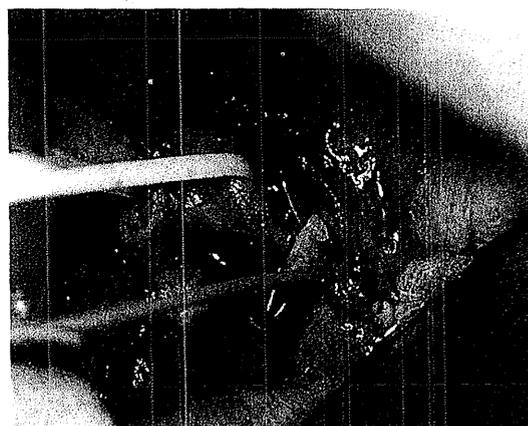


図 7 2歳 女児

術前にステントチューブを留置した症例。手術時に胆管を切開すると，チューブとともに蛋白栓が排出された。

り，ステントチューブを留置できた症例は全例症状が改善している<sup>7)</sup>。

次に，根治術時における蛋白栓に対する処置について述べる。蛋白栓は自然排出されることが多いので，術中に共通管や膵管内の蛋白栓を放置しておいてもよいという意見もある。しかし，蛋白栓の遺残により膵内結石の発生や術後膵炎のリスクもあるため，術中に可能な限り蛋白栓を除去することが重要と考える。

われわれは術中造影検査で共通管内に陰影欠損を認めた場合，胆管下部を切開し，そこから胆道鋭匙を挿入して共通管内の蛋白栓を除去するようにしている。胆管下部の狭小部が狭く鋭匙を挿入できないときは，細いチューブを挿入して洗浄により除去を行う。膵内遺残胆管があると蛋白栓は術後にも発生することがあるので，膵内胆管を全切除するようにしている。拡張した共通管内に蛋白栓ができる原因として乳頭機能不全を疑い，乳頭切開を勧めている報告もある。しかし，われわれの経験では，膵内胆管を全切除するようしてから，術後に膵管内に蛋白栓や膵石が発生した症例はなく，乳頭切開は不要と考えている。

#### IV. 胆道結石（蛋白栓以外の可能性）

Tashiro ら<sup>8)</sup>の全国集計報告によれば，合流異常に合併する胆道結石の頻度は，先天性胆道拡張症で 17.9%，胆管非拡張型で 27.3%と報告されている。

諸家の報告では胆石の組成では，コレステロール結石，混合石，ビリルビン結石の頻度が高い。

しかし，われわれの小児例の経験では，これまでに脂肪酸カルシウム結石を 2 例認めたのみである<sup>9)</sup>。小児例では胆道結石の頻度は低いと考えられるが，蛋白栓以外の結石の存在にも注意をする必要がある。

#### ま と め

合流異常における症状の多くは，蛋白栓によって引き起こされるという蛋白栓説で説明できる。蛋白栓は自然に排出されることが多く，症状は通常一過性であるが，症状の悪化例，遷延例では胆道ドレナージが有効である。根治手術時には蛋白栓を可能な限り除去することと，再形成予防のためにも膵内胆管の遺残がないように切除することが重要と考える。

#### 文 献

- 1) Kaneko K, Ando H, Ito T, et al : Protein plugs cause