

柳佑典、松浦俊治、 林田真、田口智章	重症肝肺症候群を合併した胆道閉鎖症に対し生体肝移植を施行した1例	日小外会誌	50	900-905	2014
藤田紋佳、林田真、 田口智章	生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度	移植	49	303 -311	2014
阪本靖介、室川剛廣、 猪股裕紀洋	小児から成人への移行期(Transition)の医療サポート 肝移植を受けた小児患者の長期フォローアップ体制 現状と問題点	肝・胆・膵	69 (4)	559 -565	2014
杉浦時雄	遺伝性肝内胆汁うっ滞	周産期医学	44 (10)	1307 -1310	2014
Hasegawa Y, Hayashi H (corresponding author), Naoi S, Kondou H (corresponding author), Bessho K, Igarashi K, Hanada K, Nakao K, Kimura T, Konishi A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Ozono K, Kusuhara H	Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1	Orphanet Journal of Rare Disease			2014
中野聡、鈴木光幸、 清水俊明	胎児・新生児の肝・胆道疾患	周産期医学	44 (10)	1273-77	2014
Suzuki M, Sai JK, Shimizu T	Acute pancreatitis in children and adolescents	World J Gastrointestinal Pathophysiology	5 (4)	416-26	2014
清水教一	Wilson病	小児診療増刊号「小児の治療指針」	77	552-553	2014
Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, Kusuhara H	Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2	The journal of pediatrics.	164 (5)	1219 -1227	2014
岩中督	エビデンスのもたらすもの：臨床医学の発展と医療行政への発信	日小外会誌	50 (1)	9-16	2014
Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T	Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system.	Surg Today [Epub ahead of print]	44	1991 -1999	2014
Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A	Stool color card for detection of early biliary atresia and long-term native liver survival-a 19-year cohort study in Japan	Journal of Pediatrics			2015 in press
Kamisawa T, Ando H, Shimada M, Hamada Y, Iti T, Takayashiki T, Miyazaki M	Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	21	87-92	2014

Terumi Kamisawa, Hisami Ando, Yoshinori Hamada, Hideki Fujii, Tsugumichi Koshinaga, Naoto Urushihara, Takao Iti, Hiroshi Shimada, The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction	Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013	Journal of Hepato-Biliary- Pancreatic Sciences.	21	159-161	2014
安藤久實	膵・胆管合流異常の外科治療の現状と 問題点	日本消化器病学会 雑誌	111	712-717	2014
松浦俊治、林田真、 吉住朋晴、調憲、 前原喜彦、田口智章	特集 小児肝胆膵疾患のトランジション 肝移植	肝胆膵	69 (4)	527-531	2014
Urano E, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Sugihara K, Morine Y Imura S, Utsunomiya T, Shimada M, Takeda E	Pre-and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation	Hepatol Res	44 (11)	1102 -1109	2014
Asanoma M, Mori H, Ikemoto T, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Arakawa M, Kanamoto M, Iwahashi S, Saito Y, Yamada S, Shimada M	Cytokine expression in spleen affects progression of liver cirrhosis through liver-spleen crosstalk	Hepatol Res	44 (12)	1217 -1223	2014
Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T	Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer	Journal of Gastroenterology			2014
Itokawa F, Kamisawa T, Nakano T, Itoi T, Hamada Y, Ando H, Fujii H, Koshinaga T, Yoshida H, Tamoto E, Noda T, Kimura Y, Maguchi H, Urushihara N, Horaguchi J, Morotomi Y, Sato M, The Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction	Exploring the length of the common channel of pancreaticobiliary maljunction on magnetic resonance cholangiopancreatography	J Hepatobiliary Pancreat Sci		DOI: 10.1002/ jhbp.168	2014
神澤輝実、来間佐和子、 田畑拓久、千葉和朗、 岩崎将	膵・胆管合流異常とその診断基準の改 訂	日本消化器病学会	111	681- 689	2014
神澤輝実、来間佐和子 田畑拓久、千葉和朗、 岩崎将、小泉理美、 遠藤佑香、倉田昌直、 本田五郎	膵・胆管合流異常	肝胆膵	69 (6)	1051 -1059	2014
Kumamoto T, Tanaka K,	Intrahepatic cholangiocarcinoma	Surg Today	44	354	2014

Takeda K, Nojiri K, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Ueda M, Sugita M, Ichikawa Y, Nagashima Y, Endo I	arising 28 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst: report of a case			-358	
窪田正幸	膵・胆管合流異常の最前線：出生前診断例の臨床的特徴	胆と膵	35	927-931	2014
漆原直人、福本弘二、宮野剛、納所洋、矢本真也、三宅啓、金城昌克、小山真理子	膵・胆管合流異常の型分類	胆と膵	35	955-962	2014
Miyahara Y, Bessho K, Kondou H (corresponding author), Hasegawa Y, Yasuda K, Ida S, Ihara Y, Mizuta K, Miyoshi Y, Ozono K.	Negative feedback loop of cholesterol regulation is impaired in the livers of patients with Alagille syndrome	Clinica Chimica Acta	440	49-54	2014
Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Kuroda T	Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests	J Hepatol	60 (6)	1242-1248	2014
乾あやの、角田知之、川本愛里	ウイルス性肝炎、その他の慢性肝疾患	診断と治療	101 No. 12	1877-1880	2014
Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, Sogo T, Komatsu H, Kasahara M, Nakazawa A and Fujisawa T	Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload	Hepatology Research		doi: 10.1111/hepr.12381. [Epub ahead of print]	2014 Jun 30.
虫明聡太郎	特集 胎児・新生児の肝・胆道疾患：新生児の肝不全	周産期医学	44 (10)	1279-83	2014
Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H.	Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism.	Hepatology Research	44 (10)	E100-109	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

3 その他

3) 血漿交換, 血液浄化療法

目的

1. 急性肝不全に対する血液浄化療法の位置づけ
急性肝不全昏睡型は致死率の高い予後不良な疾患であり、発症早期から速やかな血液浄化療法(人工肝補助療法)を含む適切な全身管理が必要である。また、救命率で肝移植に優る方法はないため、患者が発生した時点で肝移植を念頭におく必要がある。したがって、人工肝補助療法は肝移植までの短期間の橋渡しの治療と位置づけられる。

一方で、肝再生により肝移植を回避できる可能性もあるため、人工肝補助療法は肝再生が得られるまでの間に肝性脳症の進行や頭蓋内出血を未然に防ぎ、中枢神経系に不可逆的な障害を残さないためのもっとも有効な治療手段となる。

2. 血液浄化療法の目的および選択

急性肝不全に対する血液浄化療法の目的として、①肝毒性物質やビリルビンなどの除去、②肝合成能低下により不足する凝固因子等の補充、③サイトカインなど臓器不全の原因となる humoral mediator の除去、④肝不全に伴う水・電解質の補正があげられる。

血漿交換(plasma exchange: PE)は、プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)40%以下(PT-INR値1.5以上)もしくはヘパプラスチンテスト(hepaplantin test: HPT)30%以下の凝固障害を認め、新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)の輸血で凝固異常の補正ができない場合に行われる。

持続血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)は、アンモニアをはじめとする肝毒性物質の除去や電解質異常の是正を目的に行われる。多くの肝毒性物質は中分子物質と推定されるため、濾過(filtration)を併用する。また、PEで使

用する FFP 中のクエン酸の除去、腎機能低下例などでの腎代替療法、輸液や輸血のスペースづくりのための除水、肝移植前に状態を安定させるための肺水腫や浮腫の治療といった役割も負う。

適応

急性肝不全昏睡型(肝性脳症II度以上)の診断がつか次第、人工肝補助療法を開始する。ただし、乳幼児では肝性脳症I・II度の判定は容易ではないため、急性肝不全と診断された時点で小児集中治療の可能な施設に搬送し、人工肝補助療法を含めた集学的治療を早期に開始する。

方法

1. 開始準備

開始前に頭部CTを撮影して、頭蓋内出血を否定しておく。安定したバスキュラーアクセスの確保が何より重要であり、内頸静脈もしくは大腿静脈より透析用のカテーテルを挿入する。血液流量(blood flow rate: QB)を多くとる必要があるため、カテーテル径が太めのものを選択するとよい。

2. CHDF

中分子物質の除去を目的として、モジュールは持続緩徐式血液濾過器を使用する。

QBは2~5 mL/kg/分、透析液流量(dialysate flow rate: QD)はQBの0.5~1倍、濾過流量(filtration flow rate: QF)はQBの20~25%として、アンモニア(目標100 µg/dL未満)や脳波所見を参考に調整する。成人領域ではQD 300~500 mL/分のhigh-flow dialysate CHDFの有用性が報告されているが、器械の精度の問題から水分バランスが崩れる可能性があり、乳幼児には不向きである。

肝性脳症惹起物質の除去のためにはQFをなる

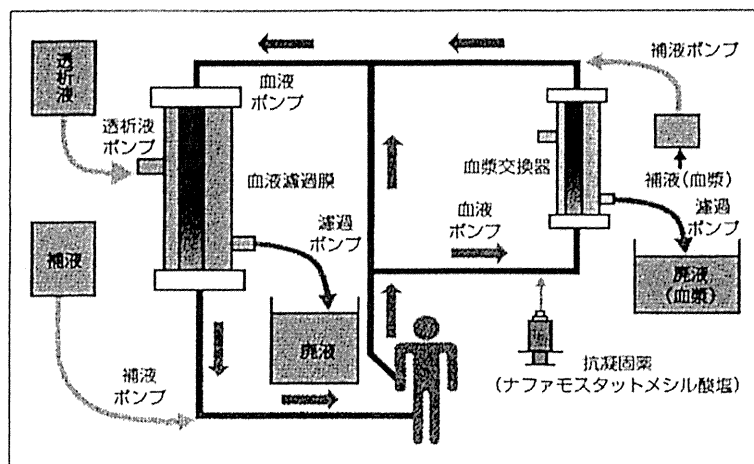


図1 当院における人工肝補助療法(CHDF+PE)の回路

べく多くとることが望ましいが、濾過が増えると膜間圧格差(transmembrane pressure: TMP)の上昇を生じ、膜の寿命が短くなるため、QFをQBの25%以上にするのは困難である。

3. PE

PEは6~10時間で施行するslow-PEか、24時間連続施行を選択する。置換液はFFP、交換量は1回または1日につき100~150 mL/kg(2~3血漿単位に相当)とする。大量のクエン酸投与を伴うため、後述のようにCHDFとの併用が望ましい。

合併症・注意点

血液浄化療法に共通した合併症として、①低体温、②カテーテル感染、③出血、④血液が異物である膜を通過することによる発熱、悪寒、血小板減少、ショック、肺水腫、⑤血液製剤による感染、⑥不整脈や低血圧、⑦置換液による電解質異常、⑧回路トラブル(出血、空気塞栓、血栓など)がある。

感染と閉塞がバスキュラーアクセス喪失の2大原因であり、カテーテルの管理が重要となる。刺入部の観察や固定の工夫、静脈圧や凝固時間の変化に細心の注意が必要である。

肝不全ではアルカローシスになりやすく、血液脳関門におけるアンモニアの通過性が増す。CHDFの補充液はもともと慢性腎不全の治療を目的とした組成のためアルカリになっており、アルカローシスになりすぎないように注意する。

FFPには抗凝固薬としてクエン酸が添加され

ており、クエン酸はカルシウムと結合して低カルシウム血症を引き起こす(クエン酸中毒)。そのため、PEでFFPに置換された血液を透析してクエン酸を除去する必要がある。PE回路をCHDF回路の脱血側に、いわゆる「直並列」に接続する(図1)。血清カルシウムをモニタリングし、必要があればグルコン酸カルシウムで補正する。

肝不全では凝固能低下、血小板減少による出血傾向があるため、抗凝固薬はナファモスタットメシル酸塩を使用し、脳出血に注意する。

人工肝補助療法を開始するとビリルビン値や肝逸脱酵素が低下し、アンモニアが安定化するなど、一見肝不全が改善したかのような印象を受ける。また、鎮静の影響で肝性脳症の評価も困難となる。人工肝補助療法を開始する時点で肝移植が可能な施設に連絡もしくは搬送し、高度な内科治療を3~4日行った時点で高ビリルビン血症や凝固能の回復が見込まれない場合は、時機を逸せず肝移植に踏み切ることが肝要である。

●参考文献

- ・ 十河 剛, 他: 小児急性肝不全の内科的治療戦略. 日本小児科学会雑誌 117: 718-731, 2013
- ・ 亀井宏一: 急性肝不全. 伊藤秀一, 他(監), 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京医学社, 114-123, 2013
- ・ 稲垣徹史: 病態別の導入基準, 条件設定と注意点(含むモジュール選択). 伊藤秀一, 他(監), 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京医学社, 35-46, 2013

(虻川大樹)

I 病態・分類

◎新生児外科疾患の疫学

- ・日本小児外科学会は5年に1回、全国の小児外科施設を対象に新生児外科疾患の調査を行っている。最新のものは2008年の統計である（図66）。
- ・最も多いのは直腸肛門奇形（鎖肛）で、腸閉鎖・狭窄症、Bochdalekヘルニア（先天性横隔膜ヘルニア）、食道閉鎖症、消化管穿孔がトップ5である。以下、Hirschsprung病、肥厚性幽門狭窄症、腸回転異常症、臍帯ヘルニア、腹壁破裂、卵巣嚢腫、胎便性腹膜炎、鼠径ヘルニア、胃食道逆流症、壊死性腸炎、仙尾部奇形腫となっている。
- ・新生児外科疾患の症例数は経年的に増加し、日本小児外科学会が発足した50年前に比較して、人口は120%で頭打ち、出生数は約2/3に低下しているにもかかわらず、約5倍に増加している（図67）。
- ・これは産科医や新生児科医が手術すれば救命できる疾患を認識し小児外科

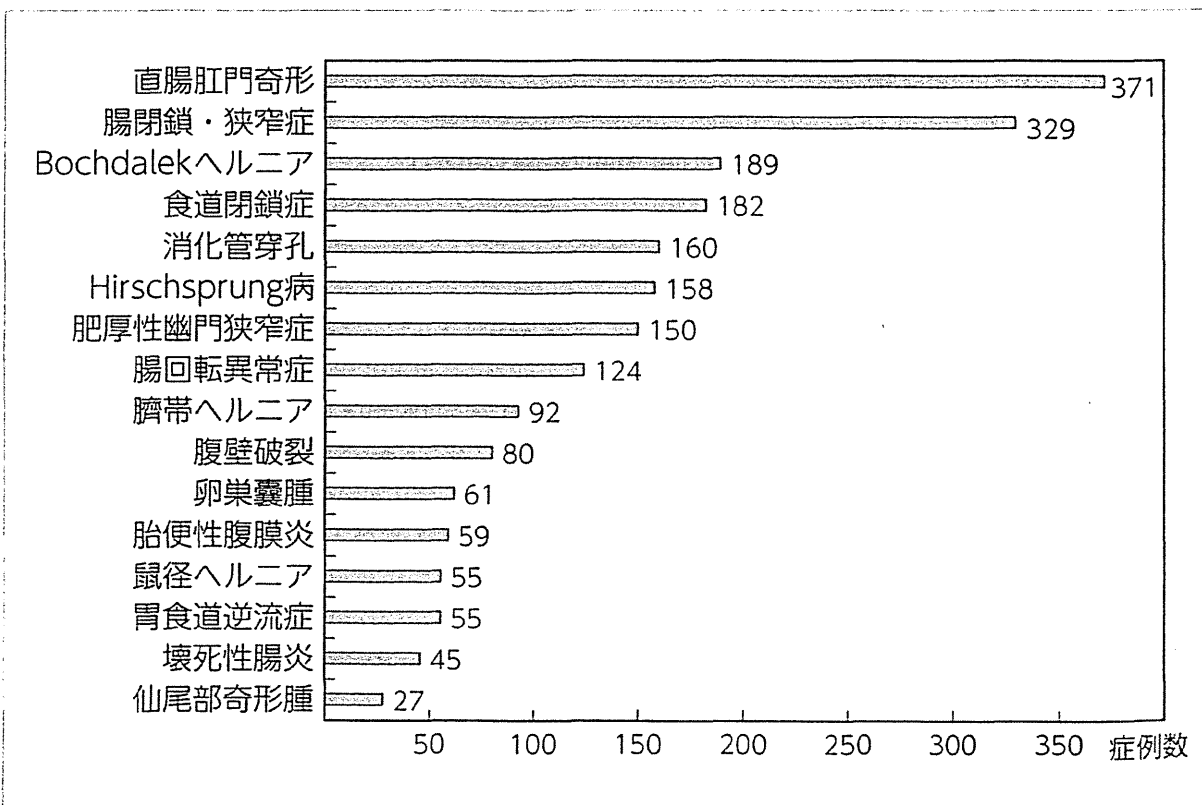


図66 ● 主要新生児外科疾患の頻度（2008年）

（日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：日小外会誌 46：101-114, 2010）

医のもとに到達するようになったことが大きな要因と考えられる。

一方、疾患別死亡率は経年的に低下し、日本小児外科学会が発足した50年前は、死亡率が60%前後であったのが最近では10%前後まで低下している(図68)。

- つまり、重症心奇形、致死的染色体異常、多発奇形を合併する症例以外はほぼ100%救命できていることになる。

④ 新生児外科手術が必要な疾患

- 新生児外科手術の定義は、日本小児外科学会で生後30日以内としている。このうち新生児早期に発症し手術が必要な疾患は直腸肛門奇形(鎖肛)、腸閉鎖・狭窄症、先天性横隔膜ヘルニア、食道閉鎖症、消化管穿孔、臍帯ヘルニア、腹壁破裂、胎便性腹膜炎、壊死性腸炎、仙尾部奇形腫である。
- 一方、肥厚性幽門狭窄症は生後2~3週くらいに発症するため手術は1カ月前後に行われることが多い。鼠径ヘルニアは嵌頓を起こさなければ新生児期に発見されても乳児期に手術されることが多い。
- またHirschsprung病も新生児期に診断が確定するのは約半数である。また遷延性黄疸により発見される胆道閉鎖症や胆道拡張症も乳児期に手術されることが多い。

2 症状・所見

- 症状の発現により診断が進められる。発見動機となる症状は、嘔吐、腹部膨満、下血、呼吸困難、体表異常、遷延性黄疸などで、症状別に表121にまとめた。

3 診断・検査の進め方

- 産科領域の超音波機器の進歩や診断技術の向上により、新生児外科疾患が出生前に発見されるようになった。5年毎の集計では経年的に診断率が向上している(図69)。
- 主に腹部嚢胞疾患、上部消化管閉塞症、体表面の異常、心臓の位置異常(横隔膜ヘルニア)などの発見率が高い。一方、下部消化管閉塞(鎖肛やHirschsprung病)はほとんど発見されない。
- 出生後の診断は、まず全身の視診として腹部膨満の有無と肛門部を観察し、肛門の有無、肛門の位置異常などチェックする。



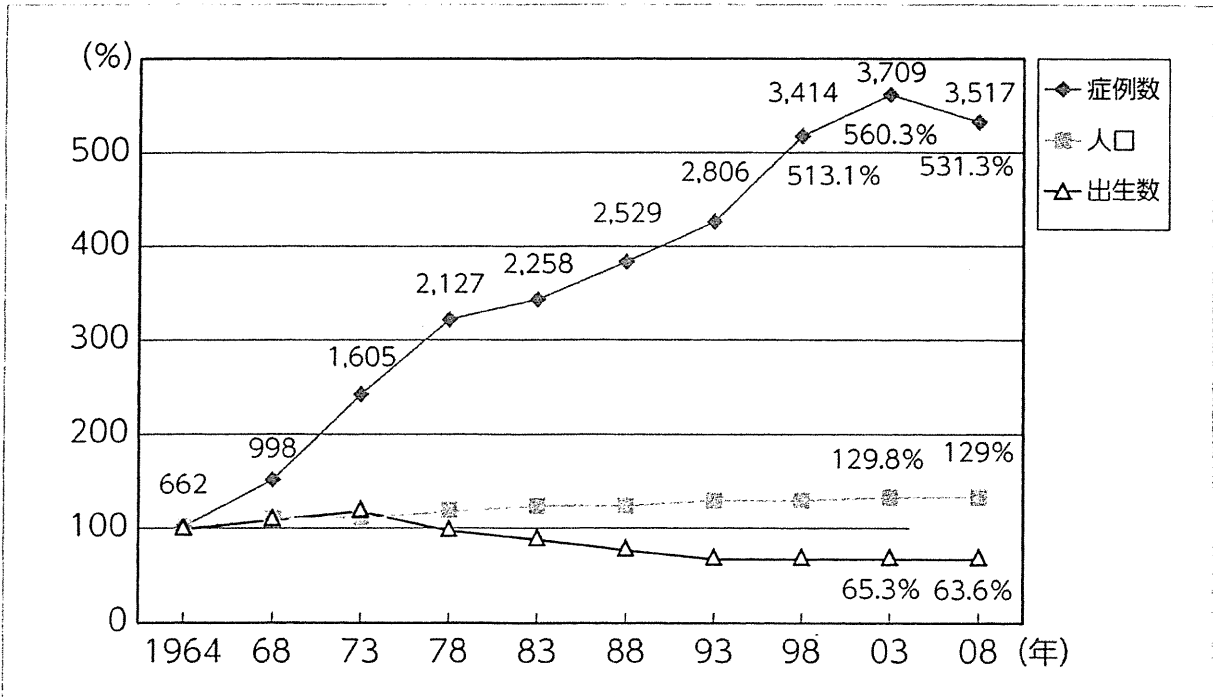


図 67 ● 人口・出生数および新生児外科疾患症例数の推移
 (日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：日小外会誌 46：101-114, 2010)

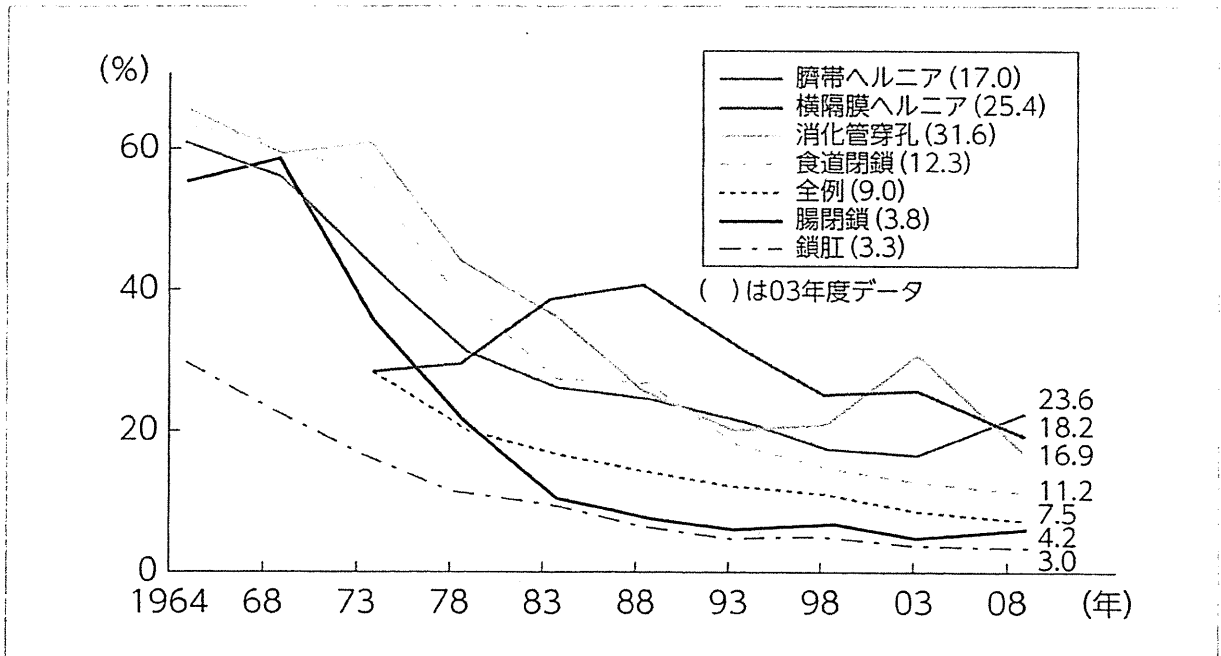


図 68 ● 新生児外科疾患死亡率 (2008年)
 (日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：日小外会誌 46：101-114, 2010)

表 121 ● 主な新生児外科疾患の発見動機

症 状	疾患名
嘔 吐	先天性食道閉鎖症, 食道裂孔ヘルニア, 胃食道逆流症, 新生児胃破裂, 肥厚性幽門狭窄症, メコニウムイレウス, 先天性小腸閉鎖症・狭窄症, 腸回転異常症, 壊死性腸炎, 胎便性腹膜炎, Hirschsprung 病
腹部膨満	新生児消化管穿孔, 肥厚性幽門狭窄症, メコニウムイレウス, 先天性小腸閉鎖症・狭窄症, 腸回転異常症, 壊死性腸炎, 胎便性腹膜炎, Hirschsprung 病, 直腸肛門奇形
下 血	腸回転異常症 (中腸軸捻転症), 壊死性腸炎
呼吸困難	気管狭窄症, 気管軟化症, 先天性嚢胞性肺疾患, 肺葉性気腫, 先天性横隔膜ヘルニア, 横隔膜弛緩症, 新生児消化管穿孔
体表異常	リンパ管腫, 臍帯ヘルニア, 腹壁破裂, 膀胱腸裂, 鼠径ヘルニア, 直腸肛門奇形, 仙尾部奇形腫, 停留精巣, 尿道下裂
遷延性黄疸	胆道閉鎖症, 先天性胆道拡張症

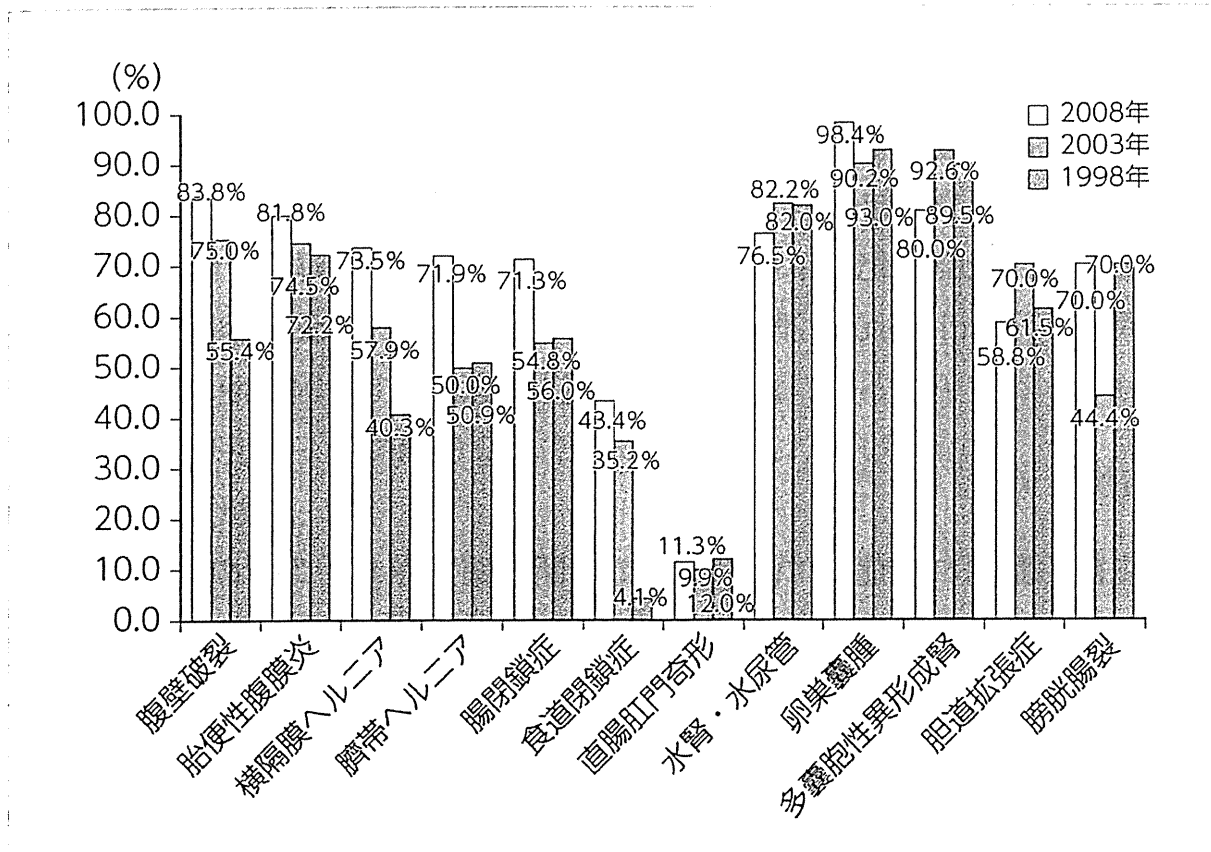
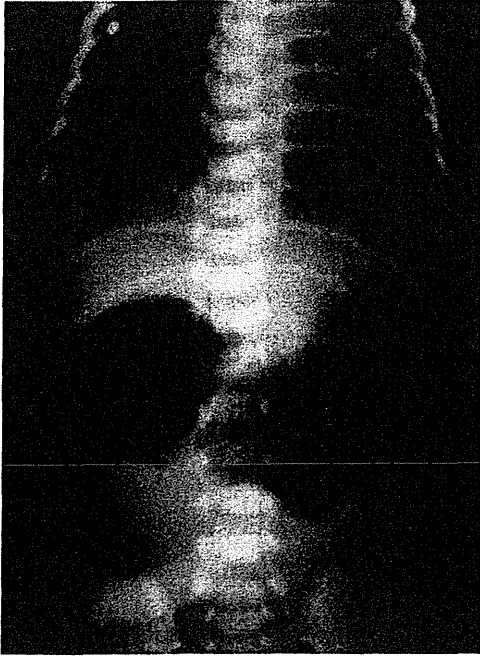


図 69 ● 主要新生児外科疾患の出生前診断率 (2008年)

(日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会：日小外会誌 46：101-114, 2010)



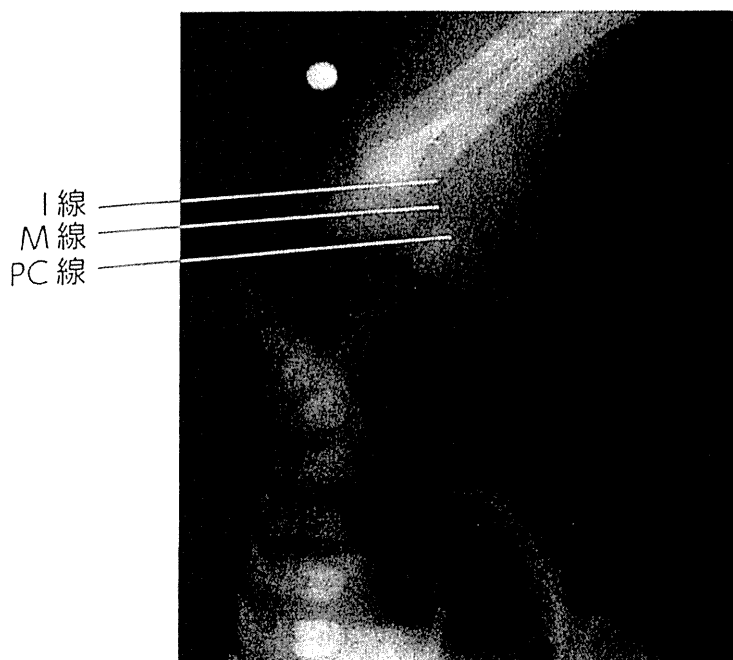
ダブルバブルサインを認める

図 70 ● 十二指腸閉鎖の腹部 X 線撮影

- つぎに胸腹部単純 X 線撮影が基本である。左胸部に胃や腸管ガスがあれば横隔膜ヘルニア，肺に嚢胞があつて横隔膜が同定できれば CCAM や肺分画症など嚢胞性肺疾患，食道閉鎖ではコイルアップ腸閉鎖は腸管拡張像の部位により，ダブルバブルサインは十二指腸閉鎖（図 70），トリプルバブルは高位空腸閉鎖，さらに多くのガス像があり結腸のガス像が欠如すれば回腸閉鎖や全結腸型の Hirschsprung 病が疑われる。
- 注腸造影は上部消化管閉塞では microcolon，腸回転異常では回盲部の位置異常，Hirschsprung 病では narrow segment や caliber change がみられる。

4 治療・対応

- 出生前診断された症例は，出生後，診断を確定させ，手術の準備を行う。経口摂取すると誤嚥して肺合併症を起こすので，絶食とし直ちに輸液路を確保する。
- また合併疾患の検索として心エコーおよび頭部エコーは必須である。
- 新生児の外科的疾患が疑われる場合は遠慮なく早めに日本小児外科学会の認定施設の小児外科医に相談する。
- 対応は疾患別に異なるため，ここでは代表的外科疾患について解説する。



I線よりガスが上に達していれば低位鎖肛、M線に達していなければ高位である

図71 ● 鎖肛における倒立位単純撮影 (Inverso-graphy)

III

E

㉓ 横隔膜ヘルニア

- ・直ちに気管挿管し、消化管に空気が入るのを防ぎ、呼吸補助を行う。また胃管を挿入して消化管の減圧を図る。

㉔ 食道閉鎖

- ・上体を挙上し胃液の逆流を防ぎ口腔内の唾液を吸引して肺合併症の防止に努める。
- ・臍帯ヘルニアや腹壁破裂は低体温になりやすいので乾いた布などで覆い、保育器に収容する。
- ・腸閉鎖の診断が確定すれば十二指腸閉鎖は胃管による減圧で待てるが、回腸閉鎖は穿孔のリスクがあるので早く手術にもっていく。

㉕ 直腸肛門奇形

- ・生後24時間後に倒立位X線撮影にて病型診断（高位，中間位，低位）を行い（図71），人工肛門造設か会陰式肛門形成術か決定する。

39. 手術前・手術後の注意点

その他の外科疾患

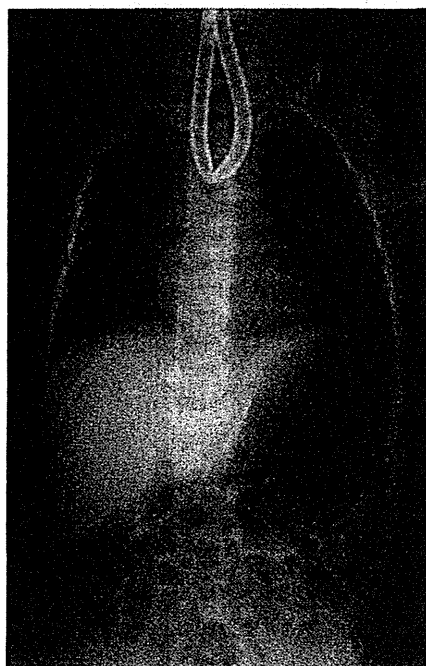
I 術前の検査と評価の進め方

- ・まず全身状態の安定化と合併奇形や合併症のチェック，疾患別の病型診断，手術の時期と方法を決定する。

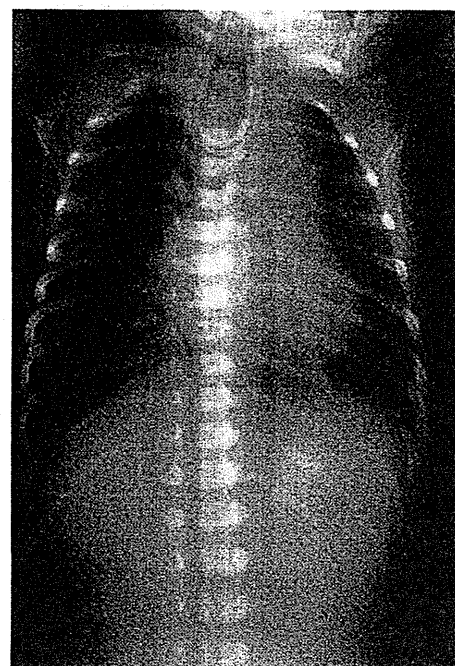
- モニターを装着し、バイタルサインのチェック，輸液路の確保，必要に応じて動脈ラインの確保を行う。
- 基本的に絶食になるので血糖のチェックおよび持続的な糖の投与を開始する。手術が前提であるのでビタミン K₂ 投与は忘れないように経静脈的に行う。
- 以下，特に術前注意が必要な食道閉鎖と横隔膜ヘルニアについて述べる。

㊦ 食道閉鎖

- 胸腹部 X 線でコイルアップと腹部消化管のガスの有無により気管食道瘻 (TEF) がある Gross C 型か TEF のない Gross A 型かの診断を行う (図 72)。
- Gross C であれば肺合併症を起こさないうちに直ちに手術を行い，TEF の閉鎖と一期的吻合を行う。Gross A は long gap が多いので，まずチューブ胃瘻造設を行いミルクの注入ができる状態にしておいて，上下の gap の状態を評価してから方針を決める。
- 根治までは口腔内の唾液の吸引は必要である。食道閉鎖では合併奇形が多いので VACTER の頭文字に沿って合併奇形を見落とさないようにする。また顔貌や四肢の観察で染色体異常も rule out する。



Gross C



Gross A

図 72 ● 食道閉鎖症の胸腹部単純 X 線写真

表 122 ● 横隔膜ヘルニアにおける Gentle Ventilation と待機手術の戦略

- PaCO₂ < 65mmHg まで許容, pH > 7.2 維持
- Pre-ductal SpO₂ > 90%を維持できれば OK
- 呼吸器の条件を最初高めに設定し, 下げていく: 初期設定 HFO 15Hz, MAP 15mmHg, SV 15
- 鎮静するが筋弛緩剤は持続投与しない
- 循環安定まで待つ
収縮期血圧 60mmHg 以上, 尿量 1mL/kg/hr 以上
- 原則として 72 時間以上待機して手術
- 手術を ICU で行う (動かさない)

⑤ 横隔膜ヘルニア

- 直ちに気管挿管し, 消化管に空気が入るのを防ぐ。また胃管を挿入して消化管の減圧を図る。Gentle ventilation の概念で呼吸管理を行い, 原則として状態が安定するまで待機して手術を行う (表 122)。

2 手術の場所

- 原則として手術室に移動し, 手術室の室温を上昇させて手術する。麻酔科や介助看護師の配置, 手術器具の高度化 (特に電子機器) などから, 手術する立場としては手術室での手術が望ましい。
- しかし, 超低出生体重児や横隔膜ヘルニアでは患児の移動によるデメリットが大きいため, 超低出生体重児の消化管穿孔や腸閉塞のストーマ造設, 腹壁破裂のサイロ形成などは NICU のスタッフの協力のもと, 手術器具と麻酔科医と介助看護師の出張をお願いして NICU で保育器内やインフュージョンラジアントウォーム下で行っている。移動によるストレスや低体温や脳出血を防止するためである。一方横隔膜ヘルニアは ECMO のスペースまで考慮して ICU で管理し, 安定したらそのまま ICU で手術している。

3 術後の注意点

- 手術法の詳細は日本で唯一の小児外科の手術書「スタンダード小児外科手術」(メジカルビュー社, 2013) に譲るが, 最近は従来の皺を利用した傷が目立たない手術が普及している。

- 腋窩の皺を利用した手術（図 73）と臍部の皺を利用した手術（図 74）である。腋窩皺切開では食道閉鎖や嚢胞性肺疾患の手術が可能である。臍部皺切開では腸閉鎖，卵巣嚢腫，肥厚性幽門狭窄などの手術が可能であり術後傷がほとんど目立たない。
- 術後は出血のチェック（ドレーン，腹腔内，胸腔内，頭蓋内出血），循環状態の安定化，呼吸状態の安定化，また絶食の状態にあるため低血糖や低カルシウム血症のチェックが必要である。
- 特に早産児は late preterm を含めて低血糖や低酸素血症に注意する。対応が遅れると重症心身障害児になる危険性がある。消化管閉塞では高ビリルビン血症にも注意が必要である。
- 血液ガスのチェックでは lactate は有用である。末梢循環が安定してくると lactate が下がってくる。また尿量の確保も循環の安定のパラメータとして重要である。
- 全身状態の急激な悪化や痙攣の場合は，頭蓋内出血の危険性があるので，目に見える出血や気胸がない場合は念頭にいれて頭部エコーを行う。
- 血圧や脈拍や呼吸数や SpO₂ の変動はモニターで監視する。

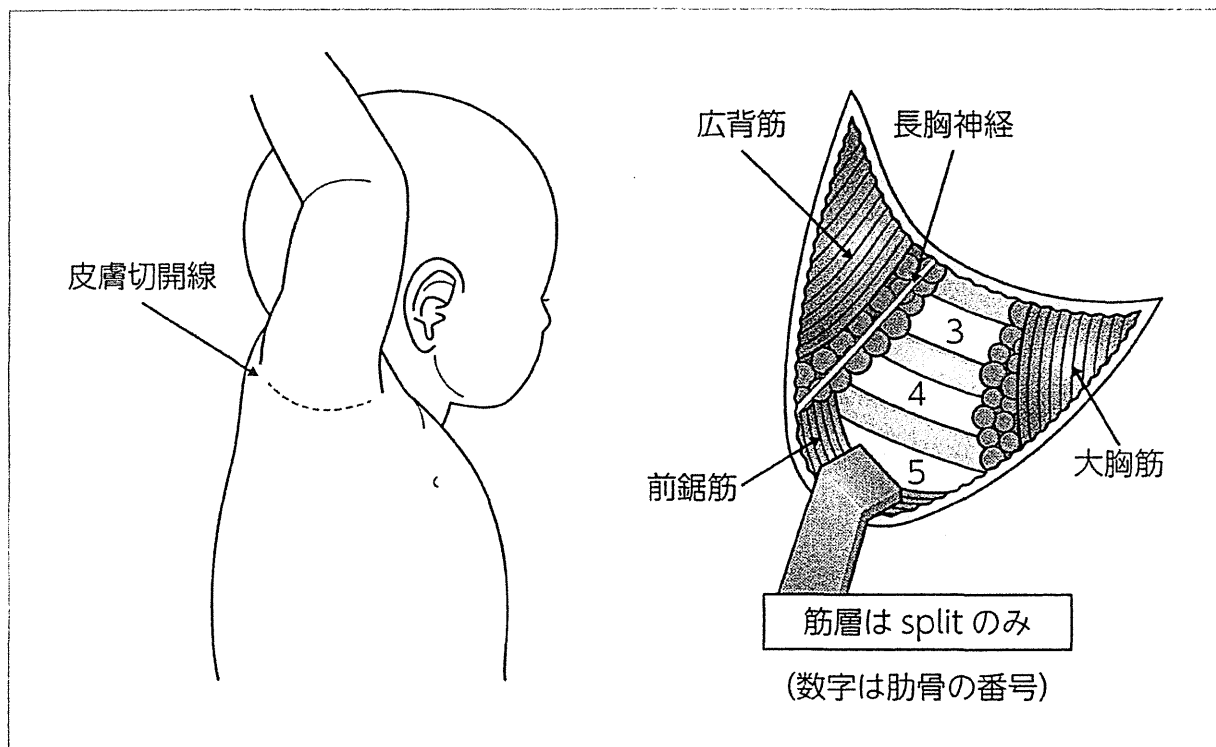


図 73 ● 腋窩皺切開による食道閉鎖症および CCAM の手術

(Taguchi et al : Muscle sparing Axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int* 28 : 239-244, 2012)

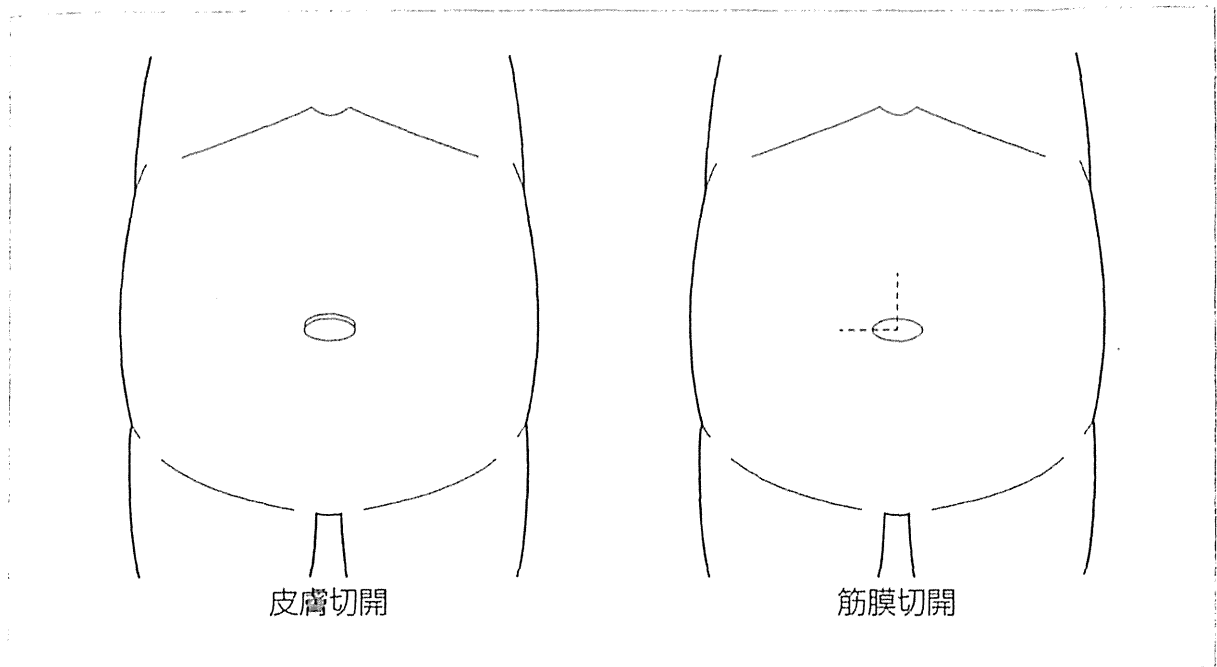


図 74 ● 臍部皺切開による新生児腹部手術

(Takahashi Y, Taguchi T, et al : Umbilical crease incision for duodenal atresia. *Pediatr Surg Int* 26 : 963, 2010)

- ・心エコーは適宜施行し、右と左のバランス、心収縮力、心内心外シャントなどをチェックし、必要な薬剤やNO吸入などの対応を行う。特に横隔膜ヘルニアでは心エコーの所見がNO吸入やECMO適応などの決定的役割を果たすことがある。

40. 未熟児網膜症

眼科疾患

I 病態・分類

- ・未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity ; ROP) は発達途上の網膜血管に起こる増殖疾患である。
- ・網膜血管は動脈、静脈ともに胎生 14 週頃から視神経乳頭より発生して、網膜の最周辺部に到達するのは鼻側では胎生 8 カ月頃で、耳側では鼻側より視神経乳頭からの距離が長いため 9 カ月頃である。

㊦ 病 態

- ・出生という急激な環境変化により、発達途上の網膜血管はその成長先端部で成長を停止し網膜無血管野が生じる。したがって、網膜症は網膜血管の到達が遅い耳側で起こりやすい。

7 その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞 (胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患)

概念

胆汁うっ滞とは胆汁に分泌されるべき成分が血液中や肝外の組織中にみられることであり¹⁾、血清の直接ビリルビン高値は異常である。

母乳性黄疸や生理的黄疸にまぎれて直接ビリルビン高値の胆汁うっ滞は見落とされやすいが、その多くは予後のよくない疾患であり、小児科医には黄疸をきたした新生児例からこれらの疾患例をすくいあげる努力が求められている²⁾。鑑別が多岐にわたるため、頻度の高いものから順に、患児への侵襲を考慮しつつ精査する。

疫学

乳児の胆汁うっ滞の頻度は海外では2,500例に1例程度とされ、わが国でもおおむね同程度と推測される³⁾。胆汁うっ滞性疾患のなかでは胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで比較的遭遇しやすいのはAlagille症候群、シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞(neonatal intrahepatic cholestasis cause by citrin deficiency: NICCD)、進行性家族性肝内胆汁症(progressive familial intrahepatic cholestasis: PFIC)などである。頻度は本書の個々の項目を参照されたい。他の重篤な新生児溶血性疾患の3%は胆汁うっ滞を伴い、追跡すべきという³⁾。

本項の主題はそれ以外の胆汁うっ滞症であり、表1のようなリストがしばしば作成されている^{1,2)}。

病態生理

生理的な胆汁うっ滞は生後2週頃までに改善し始める。しかし、乳児の臓器は胎児期の発生を継続しており、肝臓も例外でなく予備力は少ない。

胆汁排泄能も低く、このために多彩な疾患が乳児期に胆汁うっ滞のかたちで現れる。

多彩な疾患が胆汁うっ滞に至るメカニズムは、それぞれ異なると思われる。Alagille症候群、NICCD、PFICは各項目を参照されたい。

新生児の尿路感染症が黄疸をきたすのは、流血中のエンドトキシンが肝内のKupffer細胞に作用し、微小環境内でサイトカイン放出を介してトランスポーター発現を低下させるためとみられる。これは感染症に対する肝の反応の一部とも考えられる⁴⁾。完全中心静脈栄養(total parenteral nutrition: TPN)に伴う胆汁うっ滞症のメカニズムには胆汁産生の未熟性、感染と炎症、腸管機能の不足、有害物質の存在などが想定され、近年はフィトステロールの関与が疑われている⁴⁾。

他に、最近、母乳性黄疸についてMaruoらはUGT1A1*6多型が過半数で関与することを示し、母乳に含まれる5 α -pregnane-3 α , 20 β -diolが同遺伝子の産物に作用して肝でのグルクロン酸抱合が低下しうることを指摘している⁵⁾。

臨床症候

1. 症状

基礎疾患によりさまざまであるが、黄疸とともに暗黒色の尿、色の薄い便がみられる。概して初期は一見健康にみえやすく、重複する母乳性黄疸の消退は誤った先入観を与えやすい。ビタミンK欠乏に伴う皮膚の止血困難で気づかれる例がある。他の胆汁うっ滞の重篤な症状は各項目を参照されたい。

黄疸に伴って神経症状(易刺激性、活気低下、哺乳力低下、筋緊張低下、けいれんなど)をみれば、敗血症、頭蓋内出血、あるいはZellweger症候群

表1 胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患

<ul style="list-style-type: none"> ・胆道の閉塞をきたす疾患 <ul style="list-style-type: none"> 先天性胆道拡張症 Alagille 症候群, 非症候性肝内胆管減少症 (non-syndromic paucity of interlobular bile duct) Caroli 病, 先天性肝線維症 臍胆管合流部異常, 胆管狭窄 胆石症, 濃縮胆汁症候群 (inspissated bile), mucous plug 腫瘍・腫瘤 (胆管内および胆管外) Claudin1 変異を認める新生児硬化性胆管炎特発性胆管穿孔 ・肝内胆汁うっ滞性の疾患 <ul style="list-style-type: none"> 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 <ul style="list-style-type: none"> Type 1 (Byler's disease, FIC1 病), Type 2 (BSEP 病), Type 3 (MDR3 病), TJP2 異常症 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (Type 1) Dubin-Johnson 症候群 (MRP2 病), Rotor 症候群 arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome (VPS33B 病) Aagenaes 症候群 (hereditary cholestasis with lymphoedema) 北米インディアンにみられる胆汁うっ滞症 Nielsen 症候群 (グリーンランドイヌイットにみられる) ・免疫学的な異常 <ul style="list-style-type: none"> 新生児ヘモクロマトーシス 新生児血球貧食リンパ組織球症 ・感染症 (先天性を含む) <ul style="list-style-type: none"> ウイルス性 <ul style="list-style-type: none"> サイトメガロウイルス (CMV), 単純ヘルペスウイルス (HSV), その他のウイルス* 細菌性 <ul style="list-style-type: none"> <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> (いずれも尿路感染症, 敗血症), リステリア症, 結核 原虫・寄生虫・真菌 <ul style="list-style-type: none"> 梅毒, トキソプラズマ症, マラリア, トキソカラ症, レプトスピラ症, ヒストプラズマ症 ・内分泌疾患 <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺機能低下症・亢進症, 汎下垂体機能低下症 (septo-optic dysplasia), McCune-Albright 症候群, HNF1β 変異を伴う maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5), Donahue 症候群 (leprechaunism) ・代謝性疾患 <ul style="list-style-type: none"> アミノ酸代謝異常 <ul style="list-style-type: none"> チロシン血症, 高メチオニン血症 尿素サイクル異常症 (arginase 欠損症) 単糖類の代謝異常 <ul style="list-style-type: none"> ガラクトース血症, 果糖不耐症, 先天性グリコシル化異常症 	<ul style="list-style-type: none"> 蓄積病 <ul style="list-style-type: none"> Nieman-Pick 病 (type C), Gaucher 病 Wolman 病, コレステロールエステル蓄積症 (CESD) ムコリビドーシス II 型 (I cell disease), ムコ多糖症 VII 型 糖原病 IV 型, Farber 病 IV 型 金属の代謝異常症 <ul style="list-style-type: none"> MEDNIK 症候群 ミトコンドリアの異常 <ul style="list-style-type: none"> シトリン欠損症, 呼吸鎖欠損症, GRACILE 症候群 β酸化の異常 <ul style="list-style-type: none"> 短鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, 長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 ペルオキシゾーム病 <ul style="list-style-type: none"> Zellweger 症候群, 乳児 Refsum 病, その他 胆汁酸代謝異常症 <ul style="list-style-type: none"> 3β-水酸化-$\Delta 5C27$ ステロイド脱水素酵素イソメラーゼ (3β-HSD) 欠損, $\delta 4$-3-オキステロイド 5β リダクターゼ欠損, オキステロール 7α-ヒドロキシラーゼ欠損, ステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損, 2-methyl-CoA-racemase CoA/amino acid N-acyltransferase 欠損 コレステロール生合成の異常 <ul style="list-style-type: none"> Smith-Lemli-Opitz 症候群, lathosterosis, メバロン酸キナーゼ欠損症 (高 IgD 症候群) $\alpha 1$-アンチトリプシン欠損症, 嚢胞性線維症 ・中毒 <ul style="list-style-type: none"> 薬物** <ul style="list-style-type: none"> 完全中心静脈栄養 セフトリアキソンによる胆石症 ・循環障害 <ul style="list-style-type: none"> うっ血性心不全, 新生児仮死, ショック, 胎児不整脈 体外循環 (ECMO) Budd-Chiari 症候群, 静脈閉塞性疾患 ・染色体異常 <ul style="list-style-type: none"> 常染色体性トリソミー (21 トリソミー, 18 トリソミー, 13 トリソミーなど), Turner 症候群 ・不明の共存 <ul style="list-style-type: none"> 新生児白血病, 神経芽細胞腫, 肝芽腫, histiocytosis X, 新生児ループス, インド小児肝硬変, 移植片対宿主病 (GVHD), 胎児赤芽球症, 胎児血栓性血管障害, systemic juvenile xanthogranuloma, pseudo-TORCH 症候群, COACH 症候群 (MKS3, CC2D2A, RPGRIP1L 変異), Jeune 症候群, Kabuki 症候群 ・その他の関連する病態 <ul style="list-style-type: none"> 門脈体循環短絡 <ul style="list-style-type: none"> 静脈管開存, 先天性門脈欠損症 溶血性の疾患
--	---

* : HHV-6, 水痘, 風疹, エコーウイルス, レオウイルス 3 型, アデノウイルス, コクサッキーウイルス, エンテロウイルス, パルボウイルス B19, A・B・C 型肝炎, ヒト免疫不全ウイルス, Epstein-Barr ウイルス

** : 覚醒剤, 胎児アルコール症候群, 抱水クロラル, アルミニウム, エリスロマイシン, イソニアジド, リファンピシン, メトトレキサート, テトラサイクリン, 含硫化合物

[Feldman A, et al. : Chapter 8. Approach to the infant with cholestasis. In : Suchy FJ, et al. (eds), Liver Disease in Children. 4th ed., Cambridge Medicine, 101-110, 2014, ほかを改変]

を含む代謝異常症, ミトコンドリア肝症, 進行した肝不全などに注意する。

2. 所見

新生児の黄疸は総ビリルビンが 5 (mg/dL) 以上

でないと見出されにくい, 眼球結膜は比較的観察しやすい。

高度の肝腫大は超音波を併用するか, 常に腸骨縁から肝を探す工夫がないと見落とされやすい。

頬部の毛細血管拡張，手掌紅斑にも気をつけたい。ほか一般的所見は各項目を参照されたい。

診 断

胆汁うっ滞を診るには診断と並行してビタミンK 欠乏症を治療する必要があり，欠乏症を発見すれば経静脈投与する。予防可能な脳出血を確実に予防することが大切である。同様のことが甲状腺機能低下症での甲状腺薬，尿路感染症での抗菌薬，ミトコンドリア肝症でのビタミンカクテル，ガラクトース血症(一次性)での乳糖除去ミルクなどについてもいえる³⁾。

1. 検 査

症状がある場合のスクリーニングには直接ビリルビンを測定する。わが国では総ビリルビンと直接ビリルビンが測定されており，抱合型ビリルビンはあまり用いられていない。北米小児消化器肝臓栄養学会(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: NASPGHAN)は，血清中の抱合型ビリルビン 1.0 (mg/dL)をスクリーニングの閾値としこれを超えれば精査を勧めている。直接ビリルビンの場合は総ビリルビン値 5(mg/dL)までであれば 1.0 (mg/dL)，総ビリルビン値 5以上ではその 20%を閾値としている³⁾。より確実なスクリーニングには血清総胆汁酸を測定する。直接ビリルビン高値で総胆汁酸正常と解離している場合は胆汁酸代謝異常症を考える。

直接ビリルビン値の 1 回のスクリーニングでは診断されない胆汁うっ滞症例も現存するため，ガイドラインを盲信せず，経時的に観察して病的胆汁うっ滞を確実に除外することが大切である。

スクリーニング陽性の場合に，一般状態に留意しつつ血液検査，腹部超音波，タンデムマスキング，アミノ酸分析，尿中有機酸分析，十二指腸液採取など侵襲の少ない検査から鑑別を進める。

2. 鑑別診断

従来「特発性新生児肝炎(idiopathic neonatal hepatitis)」が診断名として用いられたが，表 1 の

疾患が診断されるようになり，徐々に用いられなくなっている。

γ -GTP はしばしば鑑別に有用であり，これが正常か，AST・ALT 上昇と比べて不当に低い場合に PFIC，胆汁酸代謝異常症などが鑑別にあがりやすい。

遺伝子解析は重要な手段であり，最近では網羅的に複数遺伝子を同時に解析した報告がみられる。従来は肝生検を経て候補疾患を絞り込んでから遺伝子解析する手法が主流であったが，複数遺伝子を安価・迅速に解析できるならば，今後は頻用される可能性がある。

門脈体循環短絡があると哺乳後の高ガラクトース血症(二次性)と高胆汁酸血症がみられ，マスキングから鑑別にあがる例が目立つ。黄疸・凝固障害は軽度で，画像診断で胆汁うっ滞症から除外される。

予 防

2012 年 4 月から全国で母子手帳に便色カラーカードが添付され，保護者に「便色の異常は重要」と知れわたるようになった。これに伴い胆道閉鎖症以外でも便色の異常を訴えて早期に医療機関を受診する例が目立つようになりつつある。今後の効果拡大が期待される。

●文献

- 1) Feldman A, et al.: Chapter 8. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, et al.(eds), Liver Disease in Children. 4th ed., Cambridge Medicine, 101-110, 2014
- 2) Feldman A, et al.: Neonatal Cholestasis. Neoreviews 14: e63-e73, 2013. doi: 10.1542/neo.14-2-e63
- 3) Moyer V, et al.: Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 39: 115-128, 2004
- 4) Gupta NA, et al.: Chapter 3. Mechanism of bile formation and cholestasis. In: Suchy FJ, et al.(eds), Liver Disease in Children. 4th ed., Cambridge Medicine, 24-31, 2014
- 5) Maruo Y, et al.: Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. J Pediatr 165: 36-41, 2014

(工藤豊一郎)

16 Caroli 病, 先天性肝線維症

概念

1. Caroli 病, Caroli syndrome

Caroli 病は先天性の肝内胆管拡張症であり, 肉眼で末梢性の肝内胆管の多発性, 分節状, 嚢状の拡張をみるものが古典的である¹⁾. Caroli の最初の記載にちなみ, 門脈域に先天性肝線維症 (congenital hepatic fibrosis : CHF) を伴うものを Caroli syndrome, 伴わないものを Caroli disease と欧米ではよんでいる. わが国では Caroli 病として Caroli syndrome を報告する例が多く, 中沼らは Caroli syndrome を CHF/Caroli 病, Caroli 病 + CHF などと表記し, Caroli disease は純型 Caroli 病と表記するなどの工夫をしている. 先天性の肝内胆管拡張症の大部分は Caroli syndrome である.

2. 先天性肝線維症 (CHF)

CHF は歴史的には肝の線維化, 門脈圧亢進症, 腎の嚢胞性疾患を特徴とする遺伝性疾患として記載された²⁾. 多くは常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) に伴う. 肝組織では, 成熟した線維性組織に囲まれた島状の正常な肝細胞が特徴的とされる²⁾. 同様の組織所見が, ARPKD 以外にも複数の先天性疾患で記載されている. 先天性疾患に伴うか, 他疾患を伴わず先天性と推測され, 特徴的肝組織像を呈するものを CHF とよぶ.

疫学

わが国の Caroli 病に関する疫学調査は乏しい. 海外で Caroli syndrome の頻度は出生 10,000~60,000 に 1 人とされる¹⁾. CHF をきたす疾患として最も多い ARPKD は, 海外で出生 10,000~40,000 に 1 人とされる³⁾. また, ARPKD の原因遺

伝子である *PKHD1* の変異頻度は約 1/70 であるという³⁾.

病理・病態生理

1. 発生

肝内胆管は原始肝細胞に由来する胆管板 (ductal plate) から発生する. 胆管板とは 1~2 層性の細胞からなる円筒状構造物で, ヒトでは胎生 8 週頃から前駆細胞にサイトケラチン 19 などの発現が増加し, 門脈域辺縁に輪状に形成される^{1,2)}. 左右肝管より肝側の胆管および肝内胆管付属腺は胆管板に由来する. 胎生 12 週から肝門部から末梢へ向けて胆管板は伸びていき, この過程は出生後も持続する. 発生が進むと胆管板はリモデリングを経て門脈域内に遊走し (図 1), 胎生 20 週頃に成熟肝内胆管および胆管周囲付属腺が現れ始める. 出生後も胆管形成が継続する. 管腔形成に至らなかった胆管板はサイトケラチン 19 の発現など胆管細胞としての性格を失って肝細胞へと分化する. リモデリングの停止などの異常から胆管板形成不全 (ductal plate malformation : DPM) が生じるとされる.

ネフロンの発生も胎生 8 週頃から始まる. ARPKD をはじめ, しばしば肝と腎に嚢胞性疾患をみる一群の疾患を hepatorenal fibrocystic disease という. 近年, 非運動性の一次繊毛 (primary cilia) に関する知見が増加し, 一次繊毛とその関連構造物の遺伝子変異により腎嚢胞, 肝・胆管の異常ほか多彩な異常をみることに解明され始め, 繊毛病 (cilinopathy) の一部としてこの疾患群が理解されつつある^{1~4)}.

最もよく検討されているのは常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney