

図1 胆管板(ductal plate)のリモデリングの概念的模式図

- a : 胆管板の2層の細胞はスリット状の腔で分かれている
 b : 腔の一部が拡張して管腔を形成していく
 c : 胆管は門脈域の実質に取り込まれ、残された胆管板は退化する

disease : ADPKD)をきたす *PKD1* と *PKD2*, および ARPKD をきたす *PKHD1* などの遺伝子であり, これらの遺伝子産物は一次繊毛基部の basal bodies に局在する. *Pkd1* の異常を有する ADPKD モデルマウスでは肝嚢胞がみられる. また, ARPKD モデルの多嚢胞腎ラットで多発性肝内胆管拡張を観察した報告がある. Joubert 症候群や orofaciogigital syndrome I に関与する *OFD1* の産物は中心体蛋白であり一次繊毛基部の basal bodies に局在している. これらの異常に関連して細胞が外界の情報感知の仕組みが破綻し, 腎嚢胞が形成されると想定されており, 肝嚢胞, 肝内胆管拡張にも関係すると思われる³⁴⁾.

同時にみられる CHF の機序はまだ十分明らかでない. CHF では膠原線維が豊富で弾性線維は乏しく, connective tissue growth factor (CTGF) やヘパラン硫酸プロテオグリカンの分布が肝硬変とは大きく異なるとされる^{1~3)}.

2. 病理

CHF の肝断面では, 肉眼で多数の灰白色のバンド状の線維性間質を確認できる²⁾. 顕微鏡下では, 幅の広いまたは狭い成熟した線維性組織で隔てられた正常な肝細胞が島状に分布する. 線維性組織は胆管上皮を有する嚢状の DPM を含み, 門脈域へと連なっている. 高度の門脈域の線維化に対し炎症細胞浸潤は軽度である.

肝硬変の組織像は再生結節であり, 炎症と壊死が伴っている. また線維性隔壁に胆管はみられない点で CHF と区別される.

3. 病態

Caroli 病は胆汁うっ滞を起こしやすく, 異常胆管に細菌感染をきたしやすい. 経過中に肝合成能

の低下をみる場合は, 上行性胆管炎の反復が関与することが多い²⁾.

CHF では線維性の組織が末梢門脈を圧迫し, 門脈分枝に異常をきたし門脈圧亢進に至るとされる. 肝硬変と異なり, 肝の合成能は保たれる. DPM は生後からみられるものの, 線維化と門脈圧亢進は年齢とともに緩徐に進行し, 初期には症状は現れない. 同一家系内でも進行速度に差があり, 予後予測を困難にしている²⁾.

臨床症候

1. 症状

肝症状が現れる時期は幼児期から 60 歳代まで幅広いが, 多くは思春期である. ①門脈圧亢進症を主徴とする場合, ②胆管炎を主徴とする場合, ③混合型, ④無症状などがある²⁾.

①門脈圧亢進症型: 吐下血, 脾腫, 血小板減少などで気づかれる. 合併症として門脈肺高血圧や肝肺症候群があり, 酸素飽和度低下, 頻脈, 労作時の多呼吸, バチ状指, チアノーゼなどに注意する.

②胆管炎型: 胆汁うっ滞, 反復する胆管炎をきたす. 不明熱, 敗血症, 肝障害, 成長障害などを合併しやすい. また, 若年で胆石, 胆管細胞がんの合併が知られており注意を要する.

2. 身体所見・血液所見

胆管炎時や肝不全に至った際に黄疸を呈する. 腹部膨満, 肝腫大がみられることがある. 肝は硬く左葉の腫大が目立つ. 門脈圧亢進症で脾腫をみる.

合併症がなければ一般的血液検査は正常である. 胆管炎の際には肝酵素, ビリルビン, γ -グル

表 1 先天性肝線維症(CHF)または Caroli 病を伴う疾患

疾患名	遺伝形式	責任遺伝子(蛋白名)	肝病変	腎病変	特徴
常染色体劣性多発性嚢胞腎症 (ARPKD)	AR	<i>PKHD1</i> (フィブロシチン)	DPM, CHF, Caroli 病	集合管の嚢胞性拡張	新生児期から腎腫大があり, 超音波で高輝度の腎と肝の斑点状の高輝度像
常染色体優性多発性嚢胞腎症 (ADPKD)	AD	<i>PKD1</i> (ポリシスチン1), <i>PKD2</i> (ポリシスチン2)	DPM, CHF, まれに Caroli 病	尿細管の全部位に由来する複数の嚢胞	肝嚢胞は胆管と連続しない, 頭蓋内または大動脈に動脈瘤, 僧帽弁逸脱, 脾嚢胞, 大腸憩室, 鼠径ヘルニア
常染色体優性嚢胞性肝疾患 (ADPLD)	AD	<i>PRKCSH</i> (ヘパトシチン), <i>SEC63</i>	胆管性微小過誤腫に由来する嚢胞, まれに CHF	なし	ときに ADPKD と類似の腎外病変を有する
ネフロン癆 3 型	AR	<i>NPHP3</i> (ネフロシチン-3)	CHF	皮髄境界部に多発する嚢胞	思春期ネフロン癆ともよばれ, 平均 19 歳頃に末期腎不全をきたす, 網膜色素変性をみる
Jeune 症候群	AR	Loci 12p, 15q13: IFT8 (intraflagellar transport protein)	CHF, Caroli 病	cystic renal tubular dysplasia	別名で窒息性胸郭異形成症ともよばれる
Joubert 症候群	AR	<i>AH11</i> (jouberin) ほか多数	CHF	嚢胞性変性, ネフロン癆	OMIM 上では現在 22 種類に分類されている
COACH 症候群 (Joubert 症候群との重複あり)	AR	<i>TMEM67</i> (<i>MKS3</i>), ときに <i>CC2D2A</i> および <i>RPGRIP1L</i>	CHF	嚢胞, ネフロン癆など	Cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia (mental retardation), congenital ataxia, ocular coloboma, and hepatic fibrosis の略である
Meckel-Gruber 症候群	AR	<i>MKS1</i> ほか多数	DPM	皮髄境界部嚢胞	OMIM 上では現在 11 種類に分類されている. 腎の嚢胞性病変, 中枢神経系の形態異常, 肝線維症などが特徴. ほか先天性心疾患, 多合指(趾)症など
Bardet-Biedl 症候群	AR, triallelic inheritance	<i>BBS1</i> ほか多数	CHF	嚢胞性変性, ネフロン癆	OMIM 上では現在 19 種類に分類されている. 網膜変性, 肥満, 四肢の形態異常, 性腺機能低下など
口腔顔面指趾症候群 I 型 (orofaciodigital syndrome I)	X-linked	<i>OFD1</i> (中心体蛋白であり原始繊毛の起点の basal bodies に局在)	CHF, dilatations of the intrahepatic ducts	多発する腎髄質と皮質の粗大な嚢胞	口腔の裂孔, 舌の過誤腫または嚢胞, 指の形態異常, 脾嚢胞
Ivemark 症候群	AR	Right Atrial Isomerism では <i>GDF1</i>	CHF, Caroli 病	嚢胞性変性	脾線維症, situs inversus, 多脾症, 先天性心疾患, 中枢神経系の形態異常
先天性グリコシル化異常症 Ib	AR	<i>PMI</i> (ホスホマンノースイソメラーゼ)	DPM, CHF	なし	慢性下痢, 蛋白漏出性胃腸症, 凝固障害

[Arnon R, et al.: Chapter 41. Fibrocystic liver disease. In: Suchy FJ et al.(eds), Liver Disease in Children, 4th ed., Cambridge Medicine, 710-727, 2014/中西浩一, 他: 繊毛病. 日本腎臓学会誌 25: 127-131, 2012, を元に OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> 2014 年 8 月接続) および Gene Reviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> 2014 年 8 月接続) を疾患ごとに参照して作成]

タミルトランスフェラーゼ(γ -GT)などが異常を示す. また門脈圧亢進症があれば血小板減少, 好

中球減少などがみられる.

診断

1. 検査

Caroli病とCHFの診断は画像診断によるところが大きく、肝生検を要する例は限られる。

腹部超音波では、エコー輝度の高い斑状のパターンが肝実質に多発する。門脈圧亢進が進行すると脾腫を伴い、門脈血流は減少、次いで逆流が観察可能になる。拡張胆管には胆泥、胆砂・胆石をみることがある。拡張胆管内に細い門脈枝が走り、低エコー内に高エコー像があるcentral dot signを呈することがある。

CTやMRI(MRCP)は超音波像の確認や病変の進展を確認するために行う。多発性肝嚢胞との鑑別にも有用である。

CHFやCaroli病を見出した際は、腎病変、眼病変(網膜色素変性、colobomaなど)など、表1にみる肝外病変にも注意を払いたい²⁴⁾。また、遺伝的カウンセリングを検討する。

2. 鑑別診断

CHFと肝硬変は混同されやすいが、CHFでは通常、肝の合成能は正常である。肝細胞索などの正常な構造が保たれ、壊死はみられない。炎症もないか軽微である。ときに原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis:PSC)との鑑別が困難であるが、PSCは肝硬変の病態を示す。non-cirrhotic portal hypertensionに伴って過形成結節がみられる場合は、さらに鑑別困難である。既往歴、画像所見、肝合成能などを参考にす。PSCやnon-cirrhotic portal hypertensionでは、鑑別に肝生検を要することがある²⁾。肝内の少数で小型の嚢胞は正常範囲内としてよいであろう。

治療

保存的治療が主体である。胆管炎には抗菌薬を

使用し、再発性の胆管炎には予防的抗菌薬投与も行われる。結石の扱いは部位、数、大きさによって方針が異なり、経験豊富な施設での対応が望ましい²⁾。ウルソデオキシコール酸の功罪は不明である。門脈圧亢進症の扱いもエビデンスは乏しいが、内視鏡で高リスクの静脈瘤を同定すれば、非特異的 β 遮断薬を選択する施設もある。静脈瘤の治療には内視鏡的硬化療法(endoscopic sclerotherapy)または食道静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation/band ligation)がある。出血を繰り返す難治例では門脈体循環シャント術を考慮する。脾機能亢進に対する摘脾は門脈圧亢進症の治療にならず、門脈血流減少など増悪を招く点で禁忌とされている。

肝移植適応には末期肝疾患、肝肺症候群、難治性胆管炎などがある。ARPKD例では肝・腎の2臓器移植が課題である。

予防

A型およびB型肝炎ワクチン接種を行うことが望ましい。

●文献

- 1) 中沼安二, 他: 肝内胆管の形成異常—多嚢胞性肝疾患と先天性肝線維症+カロリ病を中心に. 肝臓 44: 619-631, 2003
- 2) Arnon R, et al.: Chapter 41. Fibrocystic liver disease. In: Suchy FJ et al.(eds). Liver Disease in Children, 4th ed., Cambridge Medicine, 710-727, 2014
- 3) 乳原善文, 他: 厚生労働省進行性腎障害調査研究班 多発性嚢胞腎診療指針 2010年8月. 日本腎臓学会誌 53: 556-583, 2011
(<http://www.jsn.or.jp/guideline/guideline.php> 2014年8月接続)
- 4) 中西浩一, 他: 織毛病. 日本腎臓学会誌 25: 127-131, 2012

(工藤豊一郎)

10 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC, BRIC)

概念

1. 定義

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis : PFIC) は、乳児期に胆汁うっ滞型の肝障害を発症した後、慢性かつ進行性の経過で肝硬変に至る。一方、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis : BRIC) は平常時には黄疸はないが、手術や感染などを契機に黄疸、痒痒感が出現し、しばらく症状が続いた後、自然に正常化するエピソードを繰り返す。

2. 分類

PFIC は、責任遺伝子により 1 型から 3 型まで分類される (表 1)。

疫学

まれである。また、日本人における頻度は不明である。

病理・病態生理

PFIC の病態を理解するうえで重要な肝胆系輸送にかかわるトランスポーターを図 1 に示す¹⁾。

1. PFIC1

FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) 蛋白の異常による。肝細胞、小腸細胞において、胆汁酸代謝にかかわる核内受容体である FXR (farnesoid X receptor) の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。

2. PFIC2

BSEP 蛋白の異常による。肝細胞から胆管内に

胆汁酸を分泌できなくなり、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎を引き起こし、胆汁うっ滞をきたす。

3. PFIC3

MDR3 (multi drug resistance 3) P 糖タンパクの異常による。胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害をきたす。

病因

表 1 に示す。

臨床症候

黄疸、肝脾腫、痒痒感、白色便などを認める。PFIC1, PFIC2 では、胆汁うっ滞があるにもかかわらず γ -GTP が上昇しない。

1. PFIC1

FIC1 蛋白は肝のみでなく、消化管、膵臓などさまざまな組織に幅広く発現している。そのため、膵炎、下痢、成長障害などの肝外症状が認められる。

2. PFIC2

PFIC1 と比較し、進行が早い、肝外症状を伴わない、トランスアミナーゼは高値を示す、ことなどを特徴とする。

3. PFIC3

γ -GTP は上昇する。発症時期は、乳児期から成人に至るまでとさまざまである。

診断

1. 検査

①血液検査 (γ -GTP, 胆汁酸, 内分泌学的検査等), ②各種画像検査, ③肝生検: 組織, などであり, 所見を表 1 に示す。

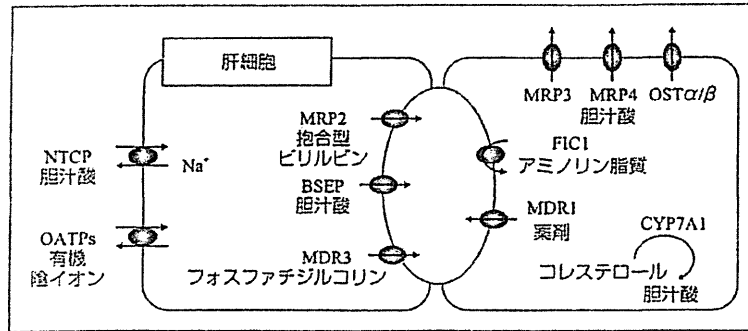


図1 肝胆系輸送にかかわるトランスポーター

BSEP : bile salt export pump, CYP : cytochrome p450, MDR : multi drug resistance gene, MRP : multi drug resistance-associated protein, NTCP : Na⁺/taurocholate cotransporter, OATP : organic anion transporter, OST : organic solute transporter, FIC : familial intrahepatic cholestasis

(杉浦時雄：遺伝性肝内胆汁うっ滞の病態。小児内科 43 : 1034-1037, 2011)

表1 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)の責任遺伝子と臨床像

疾患名	PFIC1, PFIC1	PFIC2, PFIC2	PFIC3
責任遺伝子	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性
遺伝子座	18q21	2q24	7q21
蛋白	FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1)	BSEP (bile salt export pump)	MDR3 (multi drug resistance 3) P糖タンパク
蛋白の機能	アミノリン脂質フリッパーゼ	胆汁酸分泌	フォスファチジルコリン分泌
発現部位	肝, 腸管, 膵, 腎など	肝のみ	肝のみ
発症時期	新生児~乳児期	新生児~乳児期	乳児~成人
血清γ-GTP	低値~正常	低値~正常	高値
瘙痒感	高度	高度	中等度
経過	再発することが多い	早期に肝硬変に進行	慢性
組織所見	線維化, 胆管の減少・消失, 粗雑な顆粒状の胆汁	巨細胞性肝炎	胆管増生, 線維化
電顕所見	Byler's Bile	無構造な胆汁	
肝外症状	成長障害, 肺炎, 難聴, 下痢	なし	なし
肝移植後の経過	難治性下痢	下痢なし	下痢なし

2. 鑑別診断

胆汁うっ滞にもかかわらずγ-GTPが上昇しない疾患として、汎下垂体機能低下症などがあげられる。

3. 確定診断

臨床像, 組織像から PFIC1 と PFIC2 を鑑別するのはむずかしく, 確定診断のためには遺伝子検査が必要となる。

治療

1. 内科治療

中鎖脂肪酸 (medium chain triglyceride : MCT) ミルク, 脂溶性ビタミンの補充, ウルソデオキシコール酸, フェノバルビタールの投与を行う。最近, 高アンモニア血症に使用されるフェニル酪酸の PFIC2 に対する有効性が報告された²⁾。

各 論

2. 外科治療

肝移植までのつなぎとして、部分的胆汁外瘻 (partial external biliary diversion: PEBD) が有効との報告もある³⁾。

合併症

小児期においても肝細胞がんの報告があり、肝移植のタイミングを逃さないことが重要である。

転帰・長期予後

PFIC1 では、FIC1 蛋白は肝臓だけでなく腸管など多臓器に発現しているため、肝移植後に胆汁酸が排泄されるようになると、難治性の脂肪性下痢を認め、成長障害をきたす⁴⁾。一方、BSEP 蛋白は肝臓のみに発現しているため、PFIC2 では肝移植後の予後は良好である⁵⁾。

◎文献

- 1) 杉浦時雄：遺伝性肝内胆汁うっ滞の病態。小児内科 43 : 1034-1037, 2011
- 2) Naoi S, et al. : Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. J Pediatr 164 : 1219-1227, 2014
- 3) Melter M, et al. : Progressive familial intrahepatic cholestasis : partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol 95 : 3522-3528, 2000
- 4) Lykavieris P, et al. : Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features : no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. J Hepatol 39 : 447-452, 2003
- 5) Goto K, et al. : Bile salt export pump gene mutations in two Japanese patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 36 : 647-650, 2003

(杉浦時雄)

28 肝不全

2) 肝硬変, 慢性肝不全

概念

1. 定義

肝硬変とは、種々の原因による慢性の肝細胞障害により肝組織が破壊と再生を繰り返す、同時に創傷治癒としての線維化が進展した結果、肝全体にびまん性に偽小葉が形成される慢性肝疾患の終末像である¹⁻⁴⁾。正常な肝組織では、類洞に沿って肝細胞が整列し中心静脈を中心に放射状に分布して六角形の肝小葉を形成するが、肝硬変では小葉構築は破壊され、線維性結合組織に囲まれた結節状の再生肝細胞集団(偽小葉結節)が形成される。その結果、肝の毛細血管は圧迫されて門脈圧が上昇し、胆管系も圧迫される。さらに、栄養素や酸素、代謝産物の運搬に不均衡が生じる。肝硬変をきたした場合には長期予後およびQOLを考慮して治療計画を立てることが大切である。

2. 分類

肝硬変の分類としては、病因的分类と形態学的分類、機能的分類に分けられる。病因的分类として、小児期に肝硬変をきたす疾患を表1に示す¹⁾。組織学的分類では「新犬山分類」が臨床でよく用いられ、線維化の程度をF0~F4、炎症/壊死の程度をA0~A4、肝硬変はF4と表される。機能的分類としては、肝機能がよく保たれていて、腹水などの症状がない代償期と、黄疸・腹水・出血傾向などの重篤な症状の認められる非代償期に大別する分類と、残存肝予備能を基準とした「Child-Pugh分類」⁵⁾がある(表2)。特に、Child-Pugh分類は肝移植の適応を評価するうえでも肝予備能をはかる基準として広く用いられている。

疫学

日本国内すべての患者を集計することはできないが、肝硬変患者は成人を含めて全国で40万~50万人と推定されている³⁾。そして、肝硬変だけで死亡する人の数は年間約17,000人で、70%が男性である。成人では、各病因の頻度はC型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、アルコール、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪肝炎、自己免疫性肝炎の順であるが、小児では先天性の原因による肝硬変が多い。

病理・病態生理

肝硬変へ進展する病態では、種々の病因により肝臓全体で、①肝細胞障害/壊死、②創傷治癒としての線維化、③肝再生、の3つの過程が競合しながら正常な肝組織構築が破壊していく。近年、原因治療が奏効すれば線維化は改善することから、途中の過程は可逆的であることが知られている。

次に、肝硬変の病態としては、肝機能低下と門脈圧亢進に大別できる²⁾。肝硬変では蛋白、糖質、脂質、ビリルビンなどの代謝能が低下するため、低アルブミン血症、血液凝固能の低下、耐糖能異常、黄疸など、多彩な病態を呈する。また、肝線維化による類洞内圧の上昇が門脈圧亢進を引き起こす。その結果、食道胃静脈瘤などの側副血行路の発達や、脾機能亢進による血小板数の低下が認められる。肝性脳症や腹水貯留は、肝機能低下と門脈圧亢進のいずれの病態からも起こりうる。

病因

小児では表1に示すように、代謝疾患、自己免

表1 小児期に肝硬変をきたす疾患

代謝疾患	Wilson病, 先天性胆汁酸代謝異常症, ミトコンドリア異常症, シトリン欠損症(NICCD), ヘモクロマトーシス, 糖原病III型, IV型, 遺伝性高チロシン血症, Niemann-Pick病C型, Gaucher病, Wolman病, フルクトース血症, ガラクトース血症, 遺伝性果糖不耐症, histiocytosis X, α 1-アンチトリプシン欠損症, 線状線維症, インディアン小児肝硬変(Indian childhood cirrhosis)	胆道系の奇形	胆道閉鎖症, Alagille症候群, 肝内胆管減少症, 総胆管囊腫, 先天性肝線維症(Calori病, Down症関連肝線維症を含む)
感染症	サイトメガロウイルス, B型慢性肝炎(±D型肝炎), C型慢性肝炎, 単純ヘルペスウイルス, 風疹, 逆行性胆管炎, 繰り返す新生児敗血症, パルボウイルスB16, エンテロウイルス	血管系の異常	Budd-Chlari症候群, 先天性心疾患(Fontan術後を含む)に伴ううっ血性肝障害, 肝中心静脈閉塞症(veno-occlusive disease: VOD), 肝静脈閉塞症(venocaval web)
自己免疫疾患	自己免疫性肝炎, 原発性硬化性胆管炎	薬物, 毒物	キノコ中毒, 肝毒性薬物, 有機溶剤
		栄養の異常	静脈栄養関連肝障害(短腸症候群など), ビタミンA過剰症, 栄養障害
		特発性疾患	Zellweger症候群, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC), 特発性新生児肝炎
		その他	寄生虫(日本住血吸虫など)

(Suchy FJ, et al.(eds) : Liver Disease in Children, 4th ed, Cambridge University Press, 2014, より一部改変)

表2 Child-Pugh分類

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	あり	中等量
総ビリルビン(mg/dL)	1~2	2~3	3以上
アルブミン(g/dL)	3.5以上	2.5~3.5	2.8未満
プロトロンビン時間	70%以上	40~70%	40%未満

各スコアの合計で診断, Grade A: 5~6点, Grade B: 7~9点, Grade C: 10~15点
 [Pugh RN, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 60 : 646-649, 1973]

表3 肝硬変で見られる所見

1. 全身の所見: 成長障害, 全身倦怠感, 易疲労感, 出血傾向, 栄養障害, 浮腫, 発熱, 筋力低下, 易骨折性, 有痛性筋けいれん
2. 皮膚・四肢の所見: 黄疸, チアノーゼ, 手掌紅斑, クモ状血管腫, ばち状指, Terry爪
3. 腹部の所見: 腹部膨満, 肝腫大あるいは萎縮, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 腹壁静脈怒張, 腹水, 脾腫, 消化管出血, 直腸静脈瘤
4. 神経症状: 羽ばたき振戦, Babinski反射陽性, 深部腱反射異常, 肝性昏睡(昏睡度により多様な精神症状あり)
5. その他: 女性化乳房, 精巣萎縮, 不妊, 女性化, 二次性徴の遅れ

疫疾患, 胆汁うっ滞性疾患などさまざまな疾患が肝硬変に至りうる。そのうちもっとも多い疾患は胆道閉鎖症で, 小児の肝移植例の約半数を占める。

臨床症候

代償期には, 肝硬変の症状は認めないか, あっても軽微であることが多い。非代償期に進行すると, 全身倦怠感, 易疲労感, 食欲不振の悪化とともに, 表3に示すように成長障害や腹部膨満などを認める¹⁾。有痛性筋けいれん(こむら返り)もよくみられる。

診断

1. 検査

個々の疾患に関する検査・診断については各項に譲るが, 小児肝硬変の診断は成人同様, 血液検

査および画像検査でおおむね可能である。血液検査としては, 一般検査に加え, 生化学検査, 凝固検査を行い, 重症度を分類する(表2)。脾機能亢進があれば汎血球減少, 特に血小板減少がみられる。肝逸脱酵素はAST, ALT値は上昇をみるが, 肝硬変が進行してくるとかえって低値となる。コリンエステラーゼやアルブミンは代償期にはほぼ正常であるが, 肝硬変が進行すると低値を示す。その他, 総ビリルビン(T-Bil)や直接ビリルビン(D-Bil), 総胆汁酸も上昇するが, 末期にはD/T-Bil比は低下する。血清ヒアルロン酸やIV型ニラゲンも肝線維化の評価に有用である。プロトロンビン時間も次第に低下し, ビタミンK投与にも反応しない。血清アミノ酸分析では, Fischer比は低下する。肝硬変の長期経過をみる場合には多

がんを考慮し、AFPやCEA、PIVKA IIも定期的に検査し画像検査と合わせて評価する。ICG (indocyanine green) 試験による静注15分後のICG残留量が30%以上なら肝硬変が疑われる。

画像検査では、腹部超音波や造影CT、MRIが定期評価に有用である。腹部超音波では肝臓の辺縁は鈍、表面は凹凸不整であり、実質内は結節状となる。ドブラ検査では、門脈血流が求肝性であるか遠肝性であるか評価できる。また、肝内腫瘍や脾腫、腹水の有無の検出にも優れている。腹部造影CTでは、側副血行路の描出や肝内腫瘍性病変の検出に有用である。門脈血流が低下してくると門脈の狭小化が観察される。

肝生検による組織検査にて偽小葉が認められれば肝硬変と診断されるが、採取される組織が肝臓全体を反映していない場合もあり、約20%の症例で偽陰性となる⁴⁾。近年、非侵襲的に肝線維化を評価する方法として、汎用超音波画像診断装置(FibroScan[®])⁶⁾が保険適用となり、また、拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)によるfunctional MRIも肝線維化の評価に有用である⁷⁾。

2. 鑑別診断

様々な病因により肝硬変に至りうるため、個々の原因疾患の鑑別診断に関する詳細は各論を参照されたい。

3. 確定診断

血液検査および画像検査にておおむね診断は可能である。多種類の検査を組み合わせて行い、総合的に判定することで診断される。

治療

肝線維化の進行はある程度までは可逆的であり、原因疾患の治療を行うことで肝硬変への進展が防げるとともに、線維化の改善も期待できる。代償期の治療は、病因に応じた治療が主となるが、原疾患に関する治療については各項に譲る。原因治療が困難な場合には、肝庇護療法や対症療法を行う。脾腫があれば、脾破裂の危険があるスポーツは禁じる。

さらに非代償期になると、生命予後を脅かすさまざまな合併症が現れる(表4)。これらの合併症は生命予後を悪化させるため、早期発見・治療が

重要である。また、肝硬変の診断や治療は成人とほぼ同様であるが、小児科特有の管理もある。特に新生児・乳児期は、神経学的にも栄養学的にも大きく発達を遂げる時期であり、この時期の障害は種々の不可逆な病変を残しうるため、細心の注意を要する。以下、小児科的管理やおもな合併症の治療について述べる。

1. 栄養障害

肝硬変の状態では、肝細胞機能低下からインスリン様成長因子-1(insulin-like growth factors: IGF-1)産生が低下し、成長ホルモン(growth hormone: GH)抵抗性となる⁸⁾。また、安静時エネルギー消費量が上昇しており、通常1歳までは100~120 kcal/kg/日のエネルギー摂取が必要であるが、それでも体重増加不良な場合、より積極的なエネルギー投与を行う⁸⁾。肝硬変では、必要摂取エネルギーの120~150%が必要とされる。胆汁うっ滞患児には中鎖脂肪酸(medium chain triglyceride: MCT)ミルクは効果的である。しかし、肝脾腫や腹水のために胃排泄低下、早期満腹のため哺乳量が低下することも多く、経口栄養が進まない場合は経鼻経管栄養を導入する⁸⁾。特に胃に容量を一度に入れられない患児には持続鼻注栄養や、腸管からの吸収が期待できない場合や食道静脈瘤が著明で経口投与を進めることができない場合には中枢ルートを確認のうえ、経静脈栄養を行う。身長・体重を常にモニタリングすることが大切であるが、腹水増加や肝脾腫によって体重増加を過大評価する可能性に注意しながら行う⁸⁾。

次に、脂溶性ビタミンやミネラルの吸収障害も重要である。これらの欠乏症では、末梢神経障害や皮膚炎、くる病・骨粗鬆症、造血障害をきたすため、十分な量を投与する必要がある。静脈ルートがある場合には、経静脈投与にて確実な投与を行う。年長児の場合には、栄養障害は二次性徴の遅れや、女児の場合は一次性、二次性無月経が起こりうる⁸⁾。十分な栄養治療を施しても効果が認められない成長障害の場合、肝移植のよい適応となる。ただし、移植後も15%の患児には成長障害が残る⁸⁾。

2. 感染症予防、ワクチン接種⁹⁾

小児の免疫は未熟であり、特に肝硬変や末期肝

表4 合併症

肝硬変	黄疸, 低アルブミン血症, 骨粗鬆症, くる病, 成長障害, 皮膚癌
門脈圧亢進	胃食道静脈瘤, 門脈圧亢進性腎症・腸症, 腹壁静脈怒張, 直腸静脈瘤, 脾腫, 脾機能亢進症, 汎血球減少
腹水	腹水, 血液凝固障害, 肝性脳症, 肝腎症候群, 肝肺症候群, 肺高血圧症, 胆管炎(bacterial translocationを含む), 敗血症, 特発性細菌性腹膜炎(SBP), 播種性血管内凝固(DIC), 耐糖能障害

不全では易感染性があるため, 可能な限りのワクチンを接種しておくべきである。肝移植を予定している場合, 移植後の免疫抑制療法のため生ワクチン接種は原則困難となるため, 予定を前倒ししてでも接種すべきである。それでも, サイトメガロウイルスやEBウイルスに未感染の場合, 肝移植後の初感染により移植後リンパ増殖性疾患(posttransplant lymphoproliferative disorder: PTLD)のリスクは増加する。

3. 低アルブミン血症, 腹水の管理

小児肝硬変では, 腹水は一般的な合併症である⁸⁾。腹水が増加すれば胃排泄障害からエネルギー摂取が低下し, また肝脾腫や腹水により胸郭が下から押し上げられるため呼吸障害をきたし, 呼吸器感染のリスクともなるため, 腹水コントロールは重要である。黄疸や腹水を認めるときは安静, 塩分制限⁴⁾と適切なエネルギー摂取を行う。食事は, 一度に多くの量を摂取すると腸管血流が一気に増加し, また長時間の絶食は肝予備能が低下してくると低血糖のリスクとなるため, 決められた1日量を小分けにして摂るのがよく, 就寝前補食の有効性が示されている⁴⁾。

肝硬変では, 膠質浸透圧の低下によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化した二次性アルドステロン症の状態にあり, 抗アルドステロン薬であるスピロラクトンが第一選択となる。スピロラクトンの効果が不十分な場合にはフロセミドを併用する²⁾。2013年9月にパンプレシン V₂-受容体拮抗薬(トルバプタン)が肝硬変における体液貯留に適応となり, 年長児では使い始めている。血清アルブミン値が3.5 g/dL未満

の場合は分枝アミノ酸製剤の投与を開始し, 血清アルブミン値が2.5 g/dL未満の場合は, アルブミン製剤の点滴静注も考慮する。アルブミン投与は腹水消失率を高めるとともに, 腹水再発を予防する。また, 大量腹水穿刺排液後の循環不全予防にも効果がある。特発性細菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis: SBP)患児の全身循環動態を改善させ, 肝腎症候群の発生を抑制する⁴⁾。ただし, 低アルブミン血症というだけでは, 漫然とは投与しない²⁾。

4. 特発性細菌性腹膜炎(SBP)

小児の報告は数少ないが, SBPはしばしば合併し, 徴候として腹部膨満, 発熱, 腹痛, 嘔吐, 下痢, 脳症を認める。その多くは反跳痛を伴い, すべての症例で腸蠕動音が減弱していた。しかし, 発症時には無症状, もしくはわずかな症伏のみであったり, 腹部膨満や白血球上昇のみの場合もあるため注意を要する¹¹⁾。SBPに特異的な生化学マーカーはなく, 確定診断は, 腹水培養陽性か, 腹水中の多核球>250個/ μ L(表5)¹¹⁾。起因菌としては, 肺炎レンサ球菌, *Klebsiella pneumoniae*, インフルエンザ菌, 大腸菌, 緑色レンサ球菌, 腸球菌が含まれていたと報告されている⁹⁾。治療としてはセフトキシムがまず選択される⁸⁾。SBPを合併すると予後不良となり, 再発予防が必要となる。成人ではノルフロキサシンやシプロフロキサシンの投与により再発を予防できると報告されている⁴⁾。しかし, 長期投与には耐性菌の出現や副作用に十分注意する。

5. 肝腎症候群

肝腎症候群の病因については不明な部分が多い。また, 特異的なマーカーも存在しない。疾患により治療法が大きく異なるため, 他の腎疾患との鑑別が重要である。出血や体液喪失による腎前性腎不全, 腎実質性腎不全, 薬剤性腎障害が鑑別すべき腎疾患としてあげられる。糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR), 尿中電解質, 血圧測定, そしてGFR低下時にはシスタチンCが腎機能をみるうえで感度が高い。治療法としては症例によっては, 経頸静脈肝内門脈大循環シャント術(transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS)は腎機能の改善や腹水軽減に有効

表5 腹水所見によるSBPと小腸穿孔による二次的腹膜炎との鑑別

検査	SBP	腸穿孔
多核球数	>250個/ μ L	>250個/ μ L
総蛋白	<1g/dL	>1g/dL
糖	>50mg/dL	<50mg/dL
LDH	血清レベル	>血清レベル
培養検出菌	1種類	多種類

(Suchy FJ, et al. (eds): Liver Disease in Children. 4th ed. Cambridge University Press. 2014)

な治療法⁴⁾ではあるが、予後は改善しない。肝移植が唯一、肝腎症候群の予後を改善できる⁴⁾。

6. 肝性脳症

肝性脳症とは、重篤な肝細胞機能障害や門脈-大循環シャントの形成に伴って出現する意識障害を主とする精神神経症状の総称である。軽度から深昏睡まで幅広く含まれる²⁾。昏睡度については、前項を参照されたい。病因としては、アンモニアを代表とする中毒性物質や偽性神経伝達物質が肝臓で代謝されず、最終的に脳症を引き起こす²⁾。

おもな誘因として、消化管出血、蛋白質の過剰摂取、便秘、感染症、鎮痛薬や利尿薬の投与などがあげられ、これらには十分な注意が必要である。高アンモニア血症に対しては、腸内アンモニア産生抑制のため、発育が障害されない程度の蛋白制限(2~3 g/kg/日)やカナマイシンなどの抗菌薬を投与する。また、腸管アンモニア吸収抑制のためラクツロースを投与する。ラクツロースは、大腸の腸内細菌によりガラクトースとフルクトースに分解され、腸管内pHを酸性化し、アンモニア産生菌の発育を抑制して腸管内アンモニアの吸収を抑制する。重症の場合には、中毒物質除去目的で交換輸血や血漿交換を行う場合がある。

7. 肝肺症候群、肺高血圧症

肝肺症候群は肝硬変に合併するが、肺高血圧症は必ずしも肝硬変まで至らなくても門脈-大循環シャントがある症例には合併しうる。これらの合併症は肝移植の治療成績を下げるため、早期発見が必要である⁸⁾。肝肺症候群では肺内シャント血管が拡張し、ルーム・エアでのガス交換効率が低下し、酸素飽和度が低下する⁸⁾。この状態が長期に続けば、チアノーゼやばち指が症状として現れ

る。酸素飽和度および定期検査で肺シンチ、A-aDO₂を測定し、肺内シャントを早期に発見できるように努める。過去の報告では、肝移植した患児の約6~9%は肝肺症候群を合併している⁸⁾。

次に、肺高血圧では平均肺動脈圧が25 mmHg以上と定義され、治療しなければその予後は致死的である⁸⁾。小児と成人を含めた報告では、肝移植患者の2~8.5%が肺高血圧症に罹患している¹⁰⁾。スクリーニングとしては心電図、胸部単純X線、心臓超音波にて定期的にモニタリングし、肺高血圧症の徴候が少しでも見つければ、躊躇せず心臓カテーテルを行い、病状を正確に把握するように努める。心臓超音波では肺高血圧症の検出はできるが、肺高血圧の程度を正確に評価するのは困難である。これらの疾患の根本治療は肝移植しかなく、しかも病状が進行して禁忌となる前に適応を検討しなければならず、スクリーニングを怠ってはならない。

8. 消化管出血、門脈圧亢進症

詳細は別項(各論G-IV. 26. 門脈圧亢進症と静脈瘤)に譲る。

9. 肝移植

詳細は別項(総論F.1. 肝移植)に譲る。ドナーの年齢や体格を考慮して時期を考える必要性も出てくるため、移植時期決定は決して単純ではない。

転帰・長期予後

肝硬変の重症度や予後予測にChild-Pugh分類が有用であり、3年生存率はおよそA:Grade 90%、B:Grade 70%、C:Grade 40%とされている。さらに、重症度をより正確に評価するため、MELD scoreとのちにPELD scoreが開発された。MELD scoreは全米臓器分配ネットワーク(United Network for Organ Sharing: UNOS)において12歳以上の肝臓移植希望患者の重症度の判定、優先順位の設定に用いられており、日本でも広く使用されている。評価はPT-INR、ビリルビン、クレアチニンの値から計算される。<http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98>で簡単に計算することができ、15点以上は移植すべきと考えられている。一方、PELD scoreは12歳未満の患児に使用され、患者の年齢・性別、身

長、体重、ビリルビン、PT-INR、アルブミンから計算される。 <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=99> で簡単に計算することができ、15点以上は移植すべきと考えられている。

●文献

- 1) Suchy FJ, et al.(eds) : Liver Disease in Children. 4th ed., Cambridge University Press, 2014
- 2) 日本肝臓学会(編) : 肝臓専門医テキスト. 南江堂, 2013
- 3) 日本消化器病学会(編) : 患者さんと家族のための肝硬変ガイドブック. 南江堂, 2011
- 4) 日本消化器病学会(編) : 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂, 2010
- 5) Pugh RN, et al. : Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 60 : 646-649.

1973

- 6) Foucher J, et al. : Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study. Gut 55 : 403-408, 2006
- 7) Fujimoto K, et al. : Evaluation of the mean and entropy of apparent diffusion coefficient values in chronic hepatitis C : correlation with pathologic fibrosis stage and inflammatory activity grade. Radiology 258 : 739-748, 2011
- 8) Leonis MA, et al. : Evaluation and management of end-stage liver disease in children. Gastroenterology 134 : 1741-1751, 2008
- 9) Giefer MJ, et al. : Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. J Pediatr Gastroenterol Nutr 52 : 503-513, 2011
- 10) Koch DG, et al. : Pulmonary hypertension after liver transplantation : case presentation and review of literature. Liver Transpl 15 : 407-412, 2009

(近藤宏樹)

5 食育

近年のわが国では、栄養の偏り、不健全な食習慣・食生活が要因となり、肥満と生活習慣病・メタボリックシンドロームの増加、女性のやせ過ぎの増加をはじめ、さまざまな問題が指摘されている。これは成人のみならず、小児においても同様である。これらの食の問題に対応するために、平成17(2005)年に「食育基本法」が制定された。このなかで、食育とは「さまざまな経験を通じて『食』に関する知識と『食』を選択する力を習得し、健全な食生活を実践できる人間を育てること」とされている。この法律に基づき、全国各地の自治体で食育推進計画が実施されている。家庭、学校や保育所、行政が連携をとりながら実践しなければ、生活習慣病などの課題を克服することは困難である。

本項では、広く母乳育児支援から生活習慣・食習慣の確立、生活習慣病対策、食品マーケティングの問題について解説する。

母乳育児支援

平成19(2007)年3月、厚生労働省から「授乳・離乳の支援ガイド」が発表された。母子保健医療関係者が保健・栄養指導を通じて、子育てを支援する際に活用するように期待されている。これは、母乳育児をしたくてもできない最大の要因は適切な支援が不十分であること、との考えからである。母乳哺育はまさに母と児にとっての食育とも考えられる。

1. 母乳の免疫能

母乳には免疫グロブリン、ラクトフェリンなどの感染防御因子が多く含まれ、乳児を感染から保護している。そして実際、母乳哺育により乳児死亡は減少し、授乳期間が長いほど死亡リスクは減

少することも報告されている。また、授乳期間も感染症リスクに関係していて、生後4か月まで完全母乳栄養でその後に混合栄養の場合、人工栄養児と比較して35%感染症を減少させ、生後6か月まで完全母乳の場合はさらに63%減少した。しかし、授乳期間が終わると比較的短期間でその感染予防効果は消失してしまう。

また、正期産児では急性中耳炎、消化管感染症、下気道感染症の発症リスクを減少させたが、興味深いことは喘息、肥満、2型糖尿病、白血病、乳児突然死症候群、早産児の壊死性腸炎など、なかには比較的のちの世代で問題となる生活習慣病のリスク軽減にも寄与していることである。

2. 赤ちゃんの授乳・睡眠リズムの確立

生後6~8週以降になって、乳児の授乳間隔や授乳回数、授乳量は安定してくる。生後3~4か月頃になると、昼起きて夜眠るというリズムが確立してくる。6か月頃には昼に起きている時間が長くなり、夜にまとまって眠るようになる。授乳リズムと睡眠は密接に関係している。

3. 母乳育児成功のための10か条

母乳哺育は児の栄養改善、死亡率の減少だけではなく、母子関係が注目され、WHO/UNICEFは1989年に共同声明「母乳育児成功のための10か条」を提唱した。

4. 離乳食の進め方

離乳食については、乳幼児の食欲、摂食行動、成長・発達パターン、地域の食文化、家庭の食習慣等を考慮し、無理のない進め方をすること、離乳食の内容や量は個々に合わせて進めること、画一的にならないようにすることが大切である。そして、生活リズムを身につけ、食べる楽しさを体験してこそ、「食べる力」を育むという食育につながる

る¹⁾。

生活習慣病対策

1. DOHaD

Barker らは²⁾、低出生体重児では成人期の虚血性心疾患による死亡率やメタボリックシンドロームの発症が高率であることを報告し、胎児が子宮内で低栄養などのストレスにさらされ胎児発育不全になると出生後も飢餓に備えるための適応が生じるという、生活習慣病の起源が胎児期に獲得されると提唱した。

感受期の環境をトリガーに遺伝子にエピジェネティックな変化がもたらされ、この変化は数世代にわたって連鎖することが認められ、Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 仮説として提唱されている。すなわち、子宮内環境によってもたらされた変化は出生後の環境に適應するには不利であり、その後の豊富な栄養摂取によってメタボリックシンドロームや生活習慣病などのリスクになるとされている。

こういった意味でも、母体の妊娠期からの栄養知識や食育の重要性が増している。

2. 小児のメタボリックシンドローム

成人領域では以前から、心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患にかかわる危険因子として、高コレステロール血症、高LDL-C血症、高トリグリセリド血症、低HDL-C血症、高血圧、高インスリン血症、高血糖、肥満、などがあげられている。これらの因子の一つひとつは軽微な異常ではあっても、重なることにより動脈硬化性疾患のリスクは非常に増大する。日本では内臓脂肪の蓄積(腹囲で簡便に表す)と血中トリグリセリド、HDL-C血症、血圧、血糖などが重視された診断基準が提唱されている。小児においても、表1に示すような診断基準が提唱されている。

3. 「やせ」の問題

平成24年国民健康・栄養調査の結果では³⁾、BMI<18.5を示す「やせ」の20~29歳の男性は7.2%と前年の8.4%より減少したが、女性では21.8%と前年の21.9%とほぼ同じであった。1980年代前半は男性で6~9%、女性で12~15%であったことを考えると、若い女性の「やせ」の増加には

表1 小児期(6~15歳)メタボリックシンドロームの判定基準

- ①腹囲：80 cm 以上
 - ②血清脂質：中性脂肪 120 mg/dL 以上
かつ/または
HDL コレステロール 40 mg/dL 未満
 - ③血圧：収縮期血圧 125 mmHg 以上
かつ/または
拡張期血圧 70 mmHg 以上
 - ④空腹時血糖：100 mg/dL 以上
- ①があり、②~④のうち2項目を有する場合、小児期メタボリックシンドロームと診断する。
小学生では、腹囲 75 cm 以上で項目①に該当するとする
(厚生労働省研究班, 2010.3)

特に注意が必要である。

4. 朝食欠食、孤食、夜食

単に高エネルギー・高脂肪食という肥満につながる栄養の問題だけではなく、朝食欠食、孤食、夜食などの食習慣の問題も、肥満をはじめとする生活習慣病と大きく関係している。さらに、長いテレビ/ゲーム視聴時間、遅い就眠時刻、運動不足などの日常の生活習慣の乱れが、食事内容ばかりでなく食事習慣の変化をもたらし、肥満につながり、結果として、偏食、孤食、朝食欠食と関係すると考えられている⁴⁾。

朝食欠食の調査は、厚生労働省が毎年「国民健康・栄養調査」を行っていて、「朝食欠食の調査を実施した任意の日において朝食を欠食した者の割合」として算出している。欠食とは、食事をしなかった場合、錠剤などによる栄養素の補給、栄養ドリンクのみの場合、菓子・果物・乳製品・嗜好飲料などの食品のみを食べた場合の合計である。これによると「平成24年国民健康・栄養調査」の結果では³⁾、朝食欠食率は全年齢の合計でみると前年より減少しているが、この10年でみると高止まりしている。1~6歳では男児6.5%、女児4.6%、7~14歳では男児3.6%、女児4.5%であるが、15~19歳には急に増加し始めて男児12.3%、女児10.7%となり、20~40歳代がもっとも多くなる。

15~19歳は男女ともに受験、クラブ活動などがもっとも盛んな時期になり、夜型の生活リズムになって朝食を欠食したと考えられる。

「朝食欠食」は肥満児の29.2%、非肥満児の8.9%にあり、「間食を食べたいときに食べる」は肥満児の48.8%、非肥満児の44.7%にあると報告されている。朝食欠食は肥満との関連性が強いとされているが、不規則な夜食の摂取も肥満と関連するとの報告もある。

肥満と朝食欠食を含む生活習慣の関連を検討した論文では、いずれも肥満児は非肥満児に比べ、朝食欠食率は高い数字であった。しかし、肥満児は朝食欠食だけでなく、不規則な間食、夜食摂取習慣、遅い就眠時間、短い睡眠時間、運動不足、運動嫌い、長時間のテレビやテレビゲームなどの生活習慣とも関連している。すなわち、朝食欠食が肥満の原因とはいえ、むしろ肥満児は全般的に不健康な生活を送っており、朝食欠食はその一現象と考えられる。このように生活習慣の適正化と食育は同時に推進する必要がある。

時代とともに変化する生活リズムの影響を受けて、食事をするときの状況もどんどん変化し、塾通いのために夜も弁当持参であったり、夜遅く1人で食事をするのが多くなり(孤食)、また家族が個々に好きなものを個々の時刻に食べる(個食)傾向が進み、夜型生活のために夕食自体も夜遅くにずれ込んでいる。食習慣を含めた生活習慣を健全なものにしなければ、生活習慣病などは防げない。

食品マーケティングから子どもを守る

人々の健康的な食生活の実現には、日常生活を

取り巻く環境へのアプローチが重要であり、国の役割が重要であるとされている。WHOでは未熟でだまされやすい子どもに対して、非健康的な食物選択につながるようなマーケティング(広告、スポンサー、プロモーションなど)の規制が各国でどのような状況であるのか、子どもたちにどのような影響を与えているのかについて調査検討され、一連の推奨が示されている。

小児肥満の原因として、肥満につながるような食品や飲料のマーケティングとの関連が示され、それを受けて業界の自主規制に委ねるのではなく、国の政策形成に反映させて一定の成果をあげている諸外国もあり、今後の日本の食育政策の重要な位置づけになるものと考えられる⁵⁾。

●文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭母子保健課：授乳・離乳の支援ガイド。2007 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-17.pdf>)
- 2) Barker DJ, et al.: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1: 1077-1081, 1986
- 3) 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課：平成24年国民健康・栄養調査結果の概要。2013 (<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf>)
- 4) 玉井 浩, 他：子どもの朝食欠食について考える。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 22: 22-32, 2008
- 5) 吉池信男, 他：子どもを対象とした食品マーケティングの規制。保健の科学 55: 313-320, 2013

(玉井 浩)

28 肝不全

1) 急性肝不全

概念

肝不全とは、肝細胞の変性・壊死、あるいは代謝的機能障害により、肝臓の合成、代謝、および浄化能が低下した状態である。急性肝不全ではトランスアミナーゼ値の上昇、高ビリルビン血症、血液凝固能低下が短期間に進行し、重症化に伴って腹水、栄養障害、さらに意識障害(肝性脳症)などの症状をきたす。「急性」とは、正常あるいは無症候な状態からの発症を指すが、潜在性の慢性肝疾患(Wilson 病や自己免疫性肝炎など、ほとんどが肝硬変を基盤に有する)が存在し、それが急性増悪する病態を“acute on chronic”とよぶ。

1. 定義

正常肝ないし予備能が正常と考えられる肝に障害が生じ、初発症状出現から8週以内に高度の肝障害に基づいてプロトロンビン時間(PT)が40%以下、ないしは国際標準化比(international normalized ratio: INR)値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。

2. 分類

急性肝不全は、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また「昏睡型急性肝不全」は、初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。なお、わが国では、急性肝不全のうち短期間で肝臓に広汎な壊死が生じ、肝性昏睡II度以上を呈するものを「劇症肝不全」あるいは「劇症肝炎」と呼称してきた。このことから本項では「昏睡型」への臨床的移行を「劇症化」として記載する。

表1 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	あやしても笑わない
III	見当識障害がある	母親と視線が合わない
IV	大きな声で呼ぶとかろうじて開眼する	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	

〔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 93: 212-214, 1989〕

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「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。

PTが40%以下ないしはINR値1.5以上で、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(late-onset hepatic failure: LOHF)」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

肝性脳症の昏睡度分類は、小児では「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」(1989年)を用いる(表1)¹⁾。

なお、これらの定義と分類は、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班ワーキンググループによる「急性肝不全の診断基準」2011年に基づく²⁾。

疫学³⁾

わが国において日本小児肝臓研究会小児急性肝不全ワーキンググループが行った全国調査

(1995～2005年および2008～2010年を対象とした発症時15歳以下の急性肝不全症例)では、総計201例、年間平均14.3例の症例が登録された。うち、昏睡型は150例、非昏睡型は51例で、男女比はそれぞれ1:1と3:2であった。

病理・病態生理

肝臓は、他臓器に比べて予備能の高い臓器であり、70%以上の肝細胞を失って初めて機能不全に陥る。急性肝不全では肝細胞の量的な喪失だけでなく、質的・機能的な低下が関与する。それらは肝細胞傷害、合成能低下、および代謝・浄化機能の低下となって順次症候を呈する。

肝細胞傷害の程度はAST, ALT, LDH, γ -GTPといった血清肝酵素値の上昇に現れる。黄疸は、病態の初期には肝細胞から毛細胆管腔への胆汁排泄の障害のために直接ビリルビン優位の胆汁うっ滞性黄疸として現れる。肝合成能の低下はプロトロンビン活性の低下など半減期の短いものから始まって、コリンエステラーゼ、アルブミン、コレステロール値などの低下がそれに続き、さらに代謝・浄化能の低下、すなわち血漿アンモニアの上昇や、ビリルビン抱合能の低下による間接ビリルビン比率の上昇が現れる。

肝臓は本来、再生能の豊富な臓器であり、一定の障害を受けてもその原因が除去されれば不全状態から回復することが十分期待される。しかし、障害の原因を除去・回避することができなければ全肝的な肝細胞の変性・消失(壊死やアポトーシス)が進行して、腫大していた肝は萎縮傾向に転じる。この段階に入ると、機能障害は合成能低下から代謝・浄化能の低下へと進行し、その結果、中枢神経系に対する有害物質が蓄積して脳症が進行し、昏睡型の病態(劇症化)へと進む。

病因

急性肝不全の原因となりうる疾患群は、感染性、薬剤(中毒)性、代謝異常、循環障害、その他に大別される。表2に小児の急性肝不全の成因を、新生児期と乳幼児期以降とに分けて示す。

これらの成因いずれにおいても、血液凝固能の低下と肝性脳症の進行があれば定義上は昏睡型急

表2 小児急性肝不全の成因

新生児期
感染症
HSV, 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, 遺伝性果糖不耐症, 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), 開心術後, 重症仮死
乳幼児期以降
感染症
HBV, EBV, HAV, HHV6, CMV, HSV, HCV, 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および関連疾患, 脂肪酸代謝異常症, Reye および Reye 様症候群, 熱射病その他
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, 開心術後
血液・免疫異常
血球貪食リンパ球組織球症, 自己免疫性肝炎
学童期以降では、特に 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)

性肝不全となりうるが、わが国での全国調査では昏睡型(劇症化)症例のうち代謝疾患を除くと、その半数以上が成因不明であった。なお、欧米の統計では急性肝不全の成因のうちアセトアミノフェンによるものの比率が10～15%と高いが、わが国での調査では認められていない³⁾。

臨床症候

1. 症状

原因により症候の現れ方は一定ではない。多くは黄疸(褐色尿, 白色調便)の発現をもって気づかれるが、Reye 症候群や一部の代謝異常症では顕性の黄疸を呈さない。一方、先行する症候として発熱, 全身倦怠(元気がない), 食欲低下, 腹痛, 悪

心・嘔吐や下痢などの消化器症状がみられることがある。ただし、劇症化症例でも初期には活気や食欲がさほど低下しないことがあるので、注意が必要である。また、成因に関与する食物・薬剤や先行感染が認められる場合があるので、投与された薬剤などを含めて十分な問診を行うことが重要である。

2. 所見

腹水が認められる場合もあるが、必発ではない。初期から腹水がみられる場合には Wilson 病など、基礎に肝硬変が存在する可能性が示唆される。一方、肝腫大はほぼ全例に認められ、急速な腫大に伴う右季肋部の圧痛、叩打痛が認められる。腹部の診察時には、触知する肝下縁を油性ペンで記しておく。通常、脾腫は伴わないが、認められる場合は基礎に肝硬変や血液・免疫疾患、あるいは代謝疾患の可能性を考える。血液凝固能の低下は必ずしも早期から顕性の出血や出血斑の出現を伴うとは限らないため、採血部の止血や血腫に留意する。意識障害は鎮静薬剤の影響なども加わって、特に年少児では客観的評価が容易でなく、昏睡 I 度の判定は II 度に入った後に振り返って認識されることもある(表 1)。

診 断

1. 検査・鑑別診断

原因検索に関する検査項目は、成因となりうる疾患(表 2)それぞれの各論に譲る。肝不全への進行が考えられる場合、回復と予後を予測するために、血算、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、T-Bil、D-Bil(D/T-Bil 比)、プロトロンビン時間(%PT、INR)、フィブリノーゲン、BUN、クレアチニン、 NH_3 は頻回に検査を行って経時的変化をみる。血液製剤の投与や人工肝補助療法の導入前には必ず血清、尿を保存し、代謝疾患の診断やウイルス分離、抗体価の評価に供し、被疑薬剤がある場合は薬剤リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)を提出する。循環不全に基づく疾患では治療戦略が全く異なるため、X線、心電図、および心臓超音波を行って迅速な鑑別が必要である。腹部超音波のほか、腹部 CT では容量測定(volumetry)を行って肝の腫大と縮小につ

いての客観的評価を行う。また、肝性脳症の評価には脳波検査(三相波出現の評価)を施行し、頭部 CT も繰り返し行って脳浮腫の出現に備える。

血清ビリルビン値は、回復機転においてほかのマーカーに遅れて低下に転ずる場合もある。また、 γ -GTP は回復期に上昇することもある。そのほか、コレステロールのエステル化能の低下(E/T-Chol 比 <0.2)、血清アミノ酸プロファイルの異常(Fischer 比の低下: <1.8)などが肝予備能不全の指標となりうる。血漿アンモニア値は尿素サイクル異常症ではしばしば $400 \mu\text{g/dL}$ 以上の高値をとるが、その他の病態では $200 \mu\text{g/dL}$ 前後までの上昇にとどまることが多く、劇症化例では窒素代謝回転の停止により BUN、UA が低下する。

2. 確定診断(劇症化の診断)

急性肝不全診療においてもっとも重要な予後因子、すなわち劇症化を示唆する所見は肝性昏睡の進行であるが、それに先行して現れる所見が重要であり、下記の項目は劇症化予知の指標として有意である⁴⁾。

- ①初診時 %PT 値が 40% 未満。
- ②PT 活性の持続的低下(血漿交換を反復して行っても PT 活性が維持できない)。
- ③D/T-Bil 比の経時的低下(0.67 未満は劇症化が強く疑われる)。
- ④トランスアミナーゼ値の急速な低下。
- ⑤BUN 値の低下(4 mg/dL 以下)。
- ⑥腫大していた肝の萎縮。

これらのほか、劇症化例では血清 HGF(hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)値が上昇(3 ng/mL 以上)し、逆に肝細胞の再生機転を反映して α -フェトプロテイン値が上昇する。

なお、2009 年厚生労働省「難治性肝疾患調査研究班」より「劇症肝不全に対する肝移植適応判断のためのガイドライン」が提案された(表 3)。これら 6 項目の合計点数が高いほど死亡率が高く、成人では 5 点以上を予後不良として移植を考慮すべきとしており、小児例でも予後予測の参考となり得る⁵⁾。

治 療

肝不全治療の大原則は、原因の除去である。そ

表3 移植適応基準スコアリング

ポイント	0	1	2
発症から脳症までの日数	0~5日	6~10日	11日~
%PT	20.1%~	5.1~20.0%	0~5%
T-Bil	~9.9	10~14.9	15~
D/T-Bil比	0.7~	0.5~0.69	0~0.49
PLT	10.1万~	5.1~10.0万	5.0万以下
肝萎縮	なし	あり	—

脳症(肝性昏睡II度以上)発現時のデータをもって評価
〔持田 智: 劇症肝炎: わが国における問題点. 肝臓
50: 497-506. 2009〕

のため病因診断が最重要であり、的確な診断のためのプロセスを経ず、やみくもにグリチルリチン製剤やステロイドを投与したり、安易に新鮮凍結血漿を補給したりすることは避けるべきである。以下に、各種治療の意義を述べる。

1. ビタミンK

%PT 値の低下に対しては、まずビタミン K の投与を行う。乳幼児でも 1 回に 5 mg(年長小児以上では 10 mg)を静注。%PT 値の改善がみられない場合は、肝予備能の重篤な低下が示唆される。

2. ステロイド

血液疾患に基づく急性肝不全や自己免疫性肝炎など、成因によっては早期の適用(メチルプレドニゾロンパルス療法)が有効であるが、一般に成因不明の劇症化予防や治療に有効であるというエビデンスはなく、無作為化試験においてステロイド投与を行った患者の転帰悪化が示されている。易感染性の助長、創傷治癒遅延などのデメリットがあり、劇症化と判断し移植手術を控えた段階での投与は行うべきでない。

3. グルカゴン・インスリン療法

おもにわが国において肝再生促進により血液凝固能の改善に効果があるとされるが、欧米での評価は得られていない。末梢輸液では水分負荷が大きく、血糖・電解質(K)の注意深い管理が必要である。

4. 新鮮凍結血漿

生検や中心静脈ルートの確保などの観血的処置を行う際に、必要と考えられる場合に凝固因子補充を目的として使用する。持続低用量の投与に

は、肝不全の予後を改善させる効果は全くない。

5. 浸透圧利尿薬

脳症・脳浮腫の予防・治療にはマンニトール[®](0.5~1.0 g/kg/回)を用いる。グリセオール[®]は乳酸アシドーシスを招く場合があることと、シトリン欠損症などでは病態を増悪させるため原則として使用しない。

6. 抗ウイルス療法

A 型肝炎では、対症療法として輸液やビタミン剤投与を行う。B 型肝炎、単純ヘルペスでは、迅速かつ適切な抗ウイルス治療が行われれば、劇症化を阻止して治癒せしめうるため、診断の確定を急ぐべきである。B 型キャリア例ではエンテカビルなどの核酸アナログ製剤を投与するが、その効果発現には数日を要するため、インターフェロンを併用した抗ウイルス療法を実施するのが望ましい。

7. 抗凝固療法

血小板数が減少している症例では、肝類洞内の微小循環障害が広汎肝壊死の原因であると想定されることから、抗凝固療法を実施する。抗凝固療法にはアンチトロンビン III 製剤と合成蛋白分解酵素阻害薬を用い、ヘパリンは原則として併用しない。

8. 高アンモニア対策

腸内細菌によるアンモニア産生を抑制する目的でカナマイシン、ラクツロースを投与し、必要時に浣腸を行って排便を促す。

9. 肝不全用アミノ酸製剤

分枝鎖アミノ酸を高配合し、芳香族アミノ酸を除いた組成により、肝性脳症の治療とアンモニアの上昇抑制に有効であるが、高度の肝細胞機能障害においては窒素負荷を助長するため、重症肝不全における適用には考慮を要する。

10. 血漿交換(plasma exchange: PE)、血液濃過透析(hemodiafiltration: HDF)

PE の適応は血液凝固能の低下に伴う出血傾向であり、脳症の予防・改善に効果は期待できない。血中有害物質の除去、脳症の進行阻止には HDF を用いる。PE と持続 HDF(continuous HDF: CHDF)の併用によって劇症化例を救命できる可能性があるが、しばしば肝移植までの橋渡しにし

かなり得ない。劇症化が危惧される症例では、顕性の出血傾向が出現する前に中心静脈ルート(ブラッドアクセス)を確保し、いつでも人工肝補助療法を施行できるよう備える。

11. その他

制酸剤・胃粘膜保護剤を投与し、カルニチン、亜鉛製剤、キレート剤(Wilson病の診断兼治療)の使用を考慮する。グリチルリチン製剤には急性肝不全の予後を改善したり、劇症化を防ぐというエビデンスはない。

劇症化と肝移植について

小児、特に乳幼児の劇症化例では、肝性脳症の発現から脳浮腫や非可逆的中枢神経障害に至る経過が成人に比して急速である。実際に肝移植の対象となる可能性の高低を問わず、肝機能異常に血液凝固能低下や黄疸を伴う場合には、早期から治療手段の1つとして肝移植についても考慮した家族への説明(インフォームド・コンセント:IC)を行う必要がある。

わが国では脳死肝移植の施行率がきわめて低く、緊急的な肝移植に対応するためにはまずドナーの選定と検査が的確かつ迅速に行われなければならない。したがって、ICを行う際には、それに先立って緊急肝移植に対応可能な施設への連絡と十分な情報提供をしておくべきである。ドナー候補があり、患児の病状に対して人工肝補助療法を含めた有効な待機の治療が必要と考えられる場合は、可及的早期に(できればII度以上の肝性昏睡へ進行する前に)患児を移植施行施設へ搬送する。また、原則としてドナー検査は移植施設で進めるため、場合によっては患児の移送より先に家族に移植施設へ出向いてもらうことも必要である。

合併症

①腎機能障害:重症肝疾患では、黄疸の増悪や循環動態の異常などから続発性の腎機能障害(肝腎症候群)を呈することがある。

②消化管出血:Wilson病など背景に肝硬変が存在する症例では、消化管粘膜のうっ血や静脈瘤があり吐・下血をきたしうる。治療過程のストレス性

による急性胃粘膜病変などのリスクも大きい。

③低血糖:肝不全では実効的肝細胞量が減少する。特に年少児では体内グリコーゲン量が少なく低血糖に陥りやすいため、十分なブドウ糖(7.5~15%)の補給が必要である。ただし、シトリン欠損症における肝不全発症時には、高濃度のブドウ糖輸液はむしろ禁忌である。

④溶血性貧血:劇症肝炎型Wilson病では、赤血球膜に対する銅毒性により溶血発作をきたす。ハプトグロビン製剤の補充投与を行う。

⑤易感染性:重症化に伴って易感染性が問題となる。しかし、広域スペクトラム抗菌薬の予防投与には慎重であるべきで、初期から各種培養を提出して起因菌の同定に努める。

転帰・長期予後

小児急性肝不全のうち「非昏睡型」の予後は一般に良好である。一方、「昏睡型」(劇症肝不全)の予後は、わが国で肝移植が行われるようになる以前には救命率30%程度であったが、1995年(肝移植導入)以降の救命率は約70%となっている。ただし、時機を逸すれば、救命し得ても神経学的後遺症を遺すこともある。

また、劇症肝不全の移植では他の疾患に比して重篤な拒絶反応を生ずる率が高いとされるほか、原疾患の再発と考えられる経過をとる例も存在する。

文献

- 1) 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93:212-214, 1989
- 2) 持田 智, 他:我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立:厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループI, 研究報告, 肝臓52:393-398, 2011
- 3) 須磨崎 亮, 他:小児の急性肝不全の特徴, 肝胆睪55:197-205, 2007
- 4) 虫明聡太郎, 他: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114:64-72, 2010
- 5) 持田 智:劇症肝炎:わが国における問題点, 肝臓50:497-506, 2009

(虫明聡太郎)