

生活の認識と実際，病気に対する捉えや体験については，カテゴリー《 》を示した。

1) 小学生の療養生活の実態

日常生活では，《生活で困っていることはない》と捉えており，制限のない日々を過ごしていた。免疫抑制剤への影響から，禁止されている食品の制限を守ることも認識しており，決められたことは守っていた。また，《清潔や食事，生活習慣に気をつけている》というように普段の衛生行動を実践していた。学校生活については，《学校生活は楽しい》と捉えており，《毎日通学していた》。《友人との関係はうまくいっている》と捉えており，下校後は友人と遊んで過ごすなど，通常の小学生と変わらない学校生活を送っていた。疾患管理では，管理の中心は免疫抑制剤の内服であり，《薬を毎日飲むことは体のために必要である》と捉えていた。しかし，《薬は自分で飲むが，うっかりして

忘れることがある》《薬は家の人に言われて飲むが，うっかりして忘れたことがある》というように，時々内服忘れがあった。外来受診については，《受診のために学校に遅刻したり休むことは気にしていない》《受診のために学校に遅刻することは体のために必要である》と捉えていた。対象の小学生は3名ともに移植時期は幼児期であり，うち1例は移植のことを《学校の課題を通して知った》状況であり，《移植をいつしたかはよくわからない》《肝臓をもらったことはよくわからない》《手術したことしかしらない》《移植のことはわからない》という認識だった。他の症例からは，移植や病気に対する認識の要素は上がらなかった（表2）。

2) 高校生の療養生活の実態

日常生活では，小学生と同様に《生活で困っていることはない》と捉えていたが，脳死肝移植登録中の症

表2 小学生の療養生活に対する認識と実際に関する要素

	認識	実際
日常生活	<ul style="list-style-type: none"> 《生活で困っていることはない》 《日常生活での制限はない》 《日常生活で注意していることはない》 《食べ物の制限を守ることは体のために必要である》 《食べ物の制限を守ることはなんともない》 《お腹を守るようしている》 《体調が悪いと勉強に集中できない》 	<ul style="list-style-type: none"> 《水泳や運動の制限は守っている》 《制限のない生活》 《禁止されている食べ物に対して決められたことを守っている》 《清潔や食事，生活習慣に気をつけている》 《体調が悪い時は寝る》
学校生活	<ul style="list-style-type: none"> 《学校生活は楽しい》 《傷が恥ずかしい》 《友人との関係はうまくいっている》 《移植のことを話した友人は，病気のことを理解してくれている》 	<ul style="list-style-type: none"> 《友人に傷のことを言われたら移植のことを話す》 《クラス全員あるいは仲の良い友人に移植のことを話している》 《熱がなかったら学校に行く》《毎日通学している》 《運動制限はない》《クラブ活動に参加している》 《体育の参加は自分または親が決定している》 《体育の参加は親が決めている》 《下校後は友人と遊んだり習い事に通っている》
疾患管理	<ul style="list-style-type: none"> 《薬を飲むことに気をつけている》 《薬を毎日飲むことは体のために必要である》 《薬をのむことは普通のことである》 《薬を飲まないと死んでしまう》 《薬は今後は自分で管理したい》 《受診のために学校に遅刻したり休むことは気にしていない》 《受診のために学校に遅刻することは体のために必要である》 《外来受診は友達と会える》 	<ul style="list-style-type: none"> 《薬は自分で飲むが，うっかりして忘れることがある》 《薬は家の人に言われて飲むが，うっかりして忘れたことがある》
病気に対する捉え・体験	<ul style="list-style-type: none"> 《学校の課題を通して知った》 《移植をいつしたかはよくわからない》 《手術したことしかしらない》 《移植のことはわからない》 《肝臓をもらったことはよくわからない》 	

表3 高校生の療養生活に対する認識と実際に関する要素

	認識	実際
日常生活	<ul style="list-style-type: none"> 《薬以外は普通の生活である》 《生活で困っていることはない》 《決められていることを守ることは体のために必要である》 《決められていることを守ることは仕方ない》 《決められていることを守ることは簡単でありなんともない》 《活動制限はない》《食べ物や活動に制限がある》 《特に気をつけていない》 《傷が気になる》《手術後のほうが体が動きやすい》 《悪くなる前は普通の生活だったが今の状況は良くない》 《自分の思いを医療者に伝えるのは難しい》 《ときどき体調が悪いことがある》 	<ul style="list-style-type: none"> 《食べ物の制限は守っている》 《制限のある食べ物は母親が外す》 《自分なりに感染予防行動をとっている》 《活動制限を守っている》 《活動制限を守れていない》 《体調が悪い時は無理をしない》
学校生活	<ul style="list-style-type: none"> 《学校生活は楽しい》《学校生活は普通である》 《学校生活は面倒くさいが進級のことがあり休めない》 《学校生活の制限は体育である》 《親しい友人には移植や病気のことを話し、理解してくれている》 《親しい友人に移植のことを説明している》 《友人関係はうまくいっている》 《友人関係はまあまあである》 	<ul style="list-style-type: none"> 《学校には毎日行っている》 《自分の体調にあわせて無理しない学校生活を送る》 《体育の参加は自分で決める》 《体育の参加は医師が決めており制限されている》 《運動制限は特にない》 《クラブ活動に参加している》 《クラブ活動に参加していない》 《担任に移植のことを説明している》 《移植後に友人とのコミュニケーションが図れなかったが、今は新たに友人を作った》
疾患管理	<ul style="list-style-type: none"> 《肝臓は問題ない》《薬を飲むことは体のために必要である》 《毎日薬をのむことは面倒くさい》 《薬を飲むことや点滴は面倒くさいが仕方ない》 《薬による副作用がある》《薬の必要性がわからない》 《薬を飲むことは友達と違うので嫌である》 《薬をのむことは移植前も後も変わらないし何ともない》 《薬は飲みたくないが悪くなったり病気になるのは困る》 《自分なりに管理している》《外来受診は面倒くさい》 《外来受診や検査は体のために必要である》 	<ul style="list-style-type: none"> 《薬は親や家族に任せている》 《内服は自分で管理している》 《薬を飲み忘れることがある》 《薬の飲み忘れがないよう自分なりに対策をとっている》 《薬を飲み忘れた時は自分なりに対処する》 《体調が悪い時は親に言ったり友達に確認してもらう》 《感染に気をつけている》 《特に気をつけていない》
病気に対する捉え・体験	<ul style="list-style-type: none"> 《移植の必要性を小学生・中学生の時に聞いた》 《移植のことを中学生で理解した》 《手術の時に移植のことは分かった》 《移植を受けたあとに移植について聞いた》 《移植については親に任せていた》 《肝臓は親がくれるものである》 《移植のことを聞いたがどうでもよかった》 《知らないうちに移植が終わっていた》 《親に聞く前から漠然と移植について知っていた》 《手術のことは覚えていないのでなかったものと一緒である》 《移植前は疲れやすかったが、移植後は身体が楽になった》 《もらった肝臓は元気である》 《自分の病気は重い病気である》 《黄疸はやばい》《肝臓をもらったことは感謝している》 	

例のみ《悪くなる前は普通の生活だったが今の状況は良くない》と捉えていた。また、活動については、一部制限のある症例もあったが、体調が良いと《活動制限を守れていない》状況であった。しかし、《体調が

悪い時は無理をしない》というように、自分なりの対処法を身に付けていた。学校生活については、《学校生活は楽しい》《学校生活は普通である》《学校生活は面倒くさいが進級のことがあり休めない》と捉えてい

た。《体育の参加は医師が決めており制限されている》症例以外は、《体育の参加は自分で決める》状況であり、《自分の体調にあわせて無理しない学校生活を送る》ようにしていた。学童後期に移植を受けた症例では、《移植後に友人とのコミュニケーションが図れなかったが、今は新たに友人を作った》状況があった。しかし、現在は全例、子どもなりに友人関係を築いていた。疾患管理では、《薬を飲むことは体のために必要である》と捉えていながらも、《毎日薬をのむことは面倒くさい》《薬を飲むことや点滴は面倒くさいが仕方ない》と捉えていた。また、《薬による副作用がある》《薬を飲むことは友達と違うので嫌である》《薬の必要性がわからない》と否定的な捉えのある者もいた。免疫抑制剤の管理では、服薬忘れの経験が全例にあり、《薬の飲み忘れがないよう自分なりに対策をとっている》者や《薬を飲み忘れた時は自分なりに対処する》者があった。病気に対する捉えや体験では、移植について知った時期は、《移植の必要性を小学生・中学生の時に聞いた》《移植のことを中学生で理解した》《手術の時に移植のことは分かった》と自分なりに捉えていた者、《移植を受けたあとに移植について聞いた》者があった。移植に対しては、高校生時に移植を受けた者は、《肝臓は親がくれるものである》と捉えていた。劇症肝炎で小学生時に移植を受けた者は、《知らないうちに移植が終わっていた》と捉えていた。幼児期に移植を受けた者は、《親に聞く前から漠然と移植について知っていた》ものの、《手術のことは覚えていないのでなかったものと一緒である》と移植の

ことを捉えていた。中学生の時に移植を受け、《移植のことを聞いたがどうでもよかった》と捉えていた者は、移植を受ける前は、移植は受けなくてよいと思っていた。また移植後は、ストーマ造設など当初のイメージとは異なる生活を送っていた。自分の病気に対しては、学童後期以降に移植を受けた者では《移植前は疲れやすかったが、移植後は身体が楽になった》と移植後の変化を捉えていた。また、自分の体調が良いことを《もらった肝臓は元気である》と捉えている者や、反対に《黄疸はやばい》と黄疸を体調悪化の指標として捉えている者もいた。脳死肝移植登録中の者は、《自分の病気は重い病気である》と現在の自分の状況を認識していた（表3）。

3. 肝移植後の学童後期・思春期の小児の生活の満足度 男女別の一般小中学生、高校生の基準値と個別に比較した結果を示す。

1) 小学生の生活の満足度

総得点は、3例ともに基準値より高かった。家と家族の満足が低いケース A/B は、ともに片親の家族構成だった。「体力と勤勉性、自尊感情」が低い症例 B は、幼児期に開けた気管切開孔が数 mm 開存しており、学校の体育で一部制限があった（図1）。

2) 高校生の生活の満足度

総得点は、6例のうち3例（D/G/I）は基準値より低い結果であった。身体的活力（第6因子）の低い症例は、4例（D/E/F/G）で最も多かった。脳死肝移植登録中の症例の総得点は、基準値よりも高く、また身

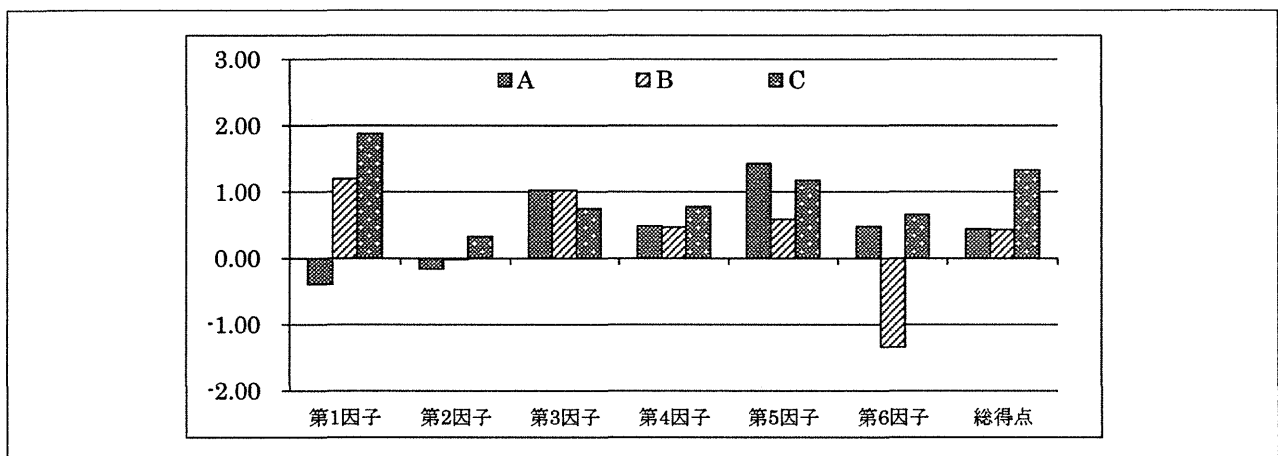


図1 小学生3例（A, B, C）の生活の満足度（0：基準値）

第1因子：「不安や悩み」、第2因子：「家と家族の満足」、第3因子：「友達の満足」、第4因子：「学校と先生の満足」、第5因子：「全体的な健康の満足」、第6因子：「体力と勤勉性、自尊感情」

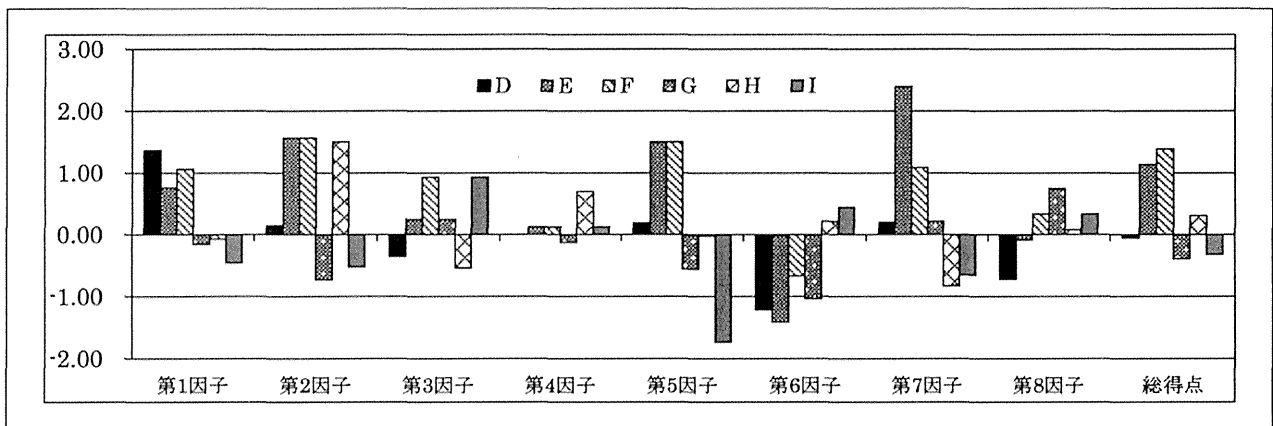


図2 高校生6例(D, E, F, G, H, I)の生活の満足度(0:基準値)

第1因子:「友達の満足」, 第2因子:「学校生活の満足」, 第3因子:「精神面の満足」, 第4因子:「親と経済の満足」, 第5因子:「異性との関係性・自尊感情」, 第6因子:「身体的活力」, 第7因子:「進学や就職の悩み」, 第8因子:「きょうだい関係の満足」

体的活力(第6因子)も高かった。症例Iは, 免疫抑制剤の内服が隔週であり, 通常の高中生と変わらない生活を過ごしているにもかかわらず, 総得点が基準値より低かった。因子ごとの得点では, 異性との関係性・自尊感情(第5因子)が, 基準値より-1.74と特に低かった(図2)。

IV. 考 察

療養生活の実態は, 発達段階を反映した相違がみられたため, 小学生と高校生に分けて療養生活の実態と生活の満足度について考察する。

1. 肝移植後の小学生の療養生活の実態と生活の満足度

肝移植後の小学生は, 日常生活・学校生活は特に困っていることはなく, 決められていることは守る生活を送っていた。また, 疾患管理の中心は免疫抑制剤の内服であり, 症例は薬の必要性を理解し, うっかり忘れはあるものの親のかかわりで適切に実施していた。小児の自分の疾患の捉え方は, 自覚症状や制限, 内服薬の有無や母親の説明, 友達や先生のかかわりだけではなく, 自分の知識や体験などの影響も受ける¹⁰⁾。対象の症例は, いずれも移植時期は幼児期であり, 移植そのものへの認識は低かった。しかし, 免疫抑制剤を毎日飲むことや特定の食品の制限は, 過去の体験から自分なりに体のために必要であることを受け止めていた。また, 制限があることを負担に感じていないことが, 療養生活での制限はないこと, 免疫抑制剤の内服の必要性といった認識につながっていたと考

える。

生活の満足度は, 総得点においては基準値より高かったが, 症例によっては「不安や悩み」, 「家と家族の満足」, 「体力と勤勉性, 自尊感情」の下位尺度において基準値より低かった。移植後の小児にとって, 普通の生活を送ることや友人や家族, 医療者等, 親しい人からの支援を得ることが生活の満足につながる¹¹⁾。一方, 小児のQOL低下には家族機能の低下と関連がある¹²⁾ことから, 生活の満足度には, 家族の状況や周囲の人との関係性も影響すると考える。「体力と勤勉性, 自尊感情」が低い症例は, 学校生活における運動制限など, 友達と違う自分という捉えから, 体力や自尊感情の低下につながっていたと考える。

2. 肝移植後の高校生の療養生活の実態と生活の満足度

肝移植後の高校生の療養生活では, 移植後1年未満の症例, 脳死肝移植登録中の症例以外は, 日常生活は困っていないと捉えており, 免疫抑制剤の内服があること以外は, 通常の高中生と変わらない生活を過ごしていた。しかし, すべての例で内服の飲み忘れの経験があり, 移植時期により内服の必要性の捉え方や移植の経験は異なっていた。内服薬の必要性を理解しなくても親への思いや親のサポートがあることにより内服を継続している¹³⁾ように, 思春期においても, 親のかかわりもあり療養行動が維持されていたと考える。

学童後期以降に肝移植を受けた症例は, 移植後の体調改善の変化を捉えていたが, 幼児期に移植を受けた

症例は、移植を受けたことは分かっているにもかかわらず、それによる変化を実感していなかった。小児腎移植後患者では、適切な療養行動遵守の動機付けとして、患者にとってちょうどよい加減の配慮や心遣いを周囲から得られること、移植腎機能の低下とそれによって起こる状況を恐れる患者の心情が影響していた¹⁴⁾。移植をしたことの実感が低くまた経過が良い場合は、不適切な療養行動の一因となりうるため、子どもの過去の体験や疾患や治療、移植そのものへの小児の認識を理解した医療者のかかわりが求められる。

生活の満足度では、一般の高校生平均に比べ身体的活力が低い症例は、運動制限のある者や体調が時々悪い者、日常生活に制限のない者であった。しかし、脳死肝移植登録中で日常生活の制限もある症例は、むしろ身体的活力の得点は高く、満足度が高かった。日常生活の制限がないにもかかわらず、異性との関係性・自尊感情の満足度が特に低い症例は、総得点の生活の満足度も低かった。肝移植後の思春期の生活体験は、発達段階だけではなく移植時期や原疾患によっても体験が異なり、QOLに影響していた¹⁵⁾ことから、生活の満足度は、病状と必ずしも一致するわけではなく、周囲との関係や自尊感情など他の要因も複雑に絡みあっていることが示唆された。

3. 肝移植後の学童後期・思春期の小児への実践への示唆

本研究で明らかとなった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は、この時期にある子どもの療養生活や発達過程の中で、子ども自身がどのような問題に直面しながら過ごしているかのアセスメントのための視点として活用できる。医療者には、発達過程で逐次変化していく学童・思春期の小児の望む生活や治療・療養行動の間の葛藤を受け止め、解決方法をともに考えること、周囲からの適切なサポートが得られるような支援が求められると考える。

4. 本研究の限界と課題

本研究は、対象者が9名と限られていること、対象者の年代が小学生と高校生に限定していること、またデータ収集が1施設であるため、研究結果の一般化には限界がある。今後、対象施設や対象者数を増やし、より信頼性のある研究結果としていく必要がある。

V. 結 論

本研究により、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について明らかとなった。学童後期は、親のかかわりもあり療養行動は保たれていた。しかし、移植を受けたことに対しては、手術を受けたことは理解しているものの、いずれも移植を受けた時期が幼児期であり、移植そのものの理解は低かった。生活の満足度は、総得点は基準値より高かったが、因子によっては、子どもの背景により低い項目があった。思春期の小児は、身体状況と生活の満足度は必ずしも一致しなかった。また、移植を受けた時期や移植に対する捉えによって療養行動に対する認識が異なった。子どもの過去の体験や疾患や治療、移植そのものへの捉えを理解した医療者のかかわりが求められる。

謝 辞

本研究にご協力いただいた対象者の皆様、本稿作成にあたり、ご助言を下さいました先生方に感謝申し上げます。

本研究は、公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成を受けた。

第49回日本移植学会総会（2013年、京都）において内容の一部を発表した。

文 献

- 1) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二. 肝移植症例登録報告. 移植 2011; 46: 524-536.
- 2) 西田みゆき. 小児外科的疾患患児の疾患と共に生きる過程. 小児保健研究 2008; 67: 41-46.
- 3) 猪股裕紀洋. 肝疾患: 小児に対する生体肝移植の現状. 小児科診療 2007; 70: 951-956.
- 4) 橋本 俊, 中村 司, 鈴木達也, 他. 成績とQOL: 小児生体肝移植長期生存症例におけるQOL. 日本外科学会雑誌 2002; 103: 390-396.
- 5) 林田 真, 松浦俊治, 佐伯 勇, 他. 小児肝移植におけるキャリアオーバー期の諸問題 免疫寛容獲得から non compliance まで 小児肝移植後長期経過例の問題点 (第110回日本外科学会定期学術集会). 日本外科学会雑誌 2010; 111: 106.
- 6) 上野豪久, 田中夏美, 高間勇一, 他. 小児肝移植に

- おけるキャリアオーバー期の諸問題 免疫寛容獲得から non compliance まで 胆道閉鎖症患者と比較した小児肝移植術後 Carry over の諸問題(第 110 回日本外科学会定期学術集会). 日本外科学会雑誌 2010; 111: 106.
- 7) 田中千代. 看護ケアに必要な知識と留意点: 思春期患者における病状/治療方針の不確かさと看護のポイント. 小児看護 2005; 28: 210-214.
- 8) 中村伸枝, 兼松百合子, 小川純子, 他. 高校生の生活の満足度 (QOL) 質問紙の検討: 小中学生の生活の満足度との比較. 小児保健研究 2004; 63: 214-220.
- 9) 中村伸枝, 兼松百合子, 遠藤巴子, 他. 小学校高学年から中学生の生活の満足度 (QOL) 質問紙の検討. 小児保健研究 2002; 61: 806-813.
- 10) 伊庭久江. 先天性心疾患をもつ幼児・学童の“自分の疾患のとらえ方”. 千葉看護学会会誌 2005; 11: 38-45.
- 11) Olausson B, Utbult Y, Hansson M, *et al.* Transplanted children's experiences of daily living: children's narratives about their lives following transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 575-585.
- 12) Denny B, Beyerle K, Kienhuis M, *et al.* New insights into family functioning and quality of life after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 711-715.
- 13) 沖 奈津子. 白血病維持療法中の学童・思春期の患者が疾患をもちながら生活する姿勢. 千葉看護学会会誌 2008; 14: 71-79.
- 14) 長 佳代. 小児腎移植後患者の思春期における療養行動の変化と関連する条件. 日本看護学会誌 2005; 25: 3-11.
- 15) Taylor RM, Franck LS, Dhawan A, *et al.* The stories of young people living with a liver transplant. *Qual Health Res* 2010; 20: 1076-1090.

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

阪本 靖介* 室川 剛 廣* 猪股 裕紀洋*

索引用語：キャリアオーバー，肝移植，免疫抑制剤

1 はじめに

1989年11月に島根医科大学にて胆道閉鎖症葛西手術後の末期肝不全に陥った患児に対して生体肝移植術が施行された。それ以後、胆道閉鎖症の小児症例を主たる適応疾患として生体肝移植術が施行され、その適応が小児期のほかの肝疾患や成人症例へと拡大された。日本肝移植研究会による肝移植症例登録報告によると2011年度末までに6,642症例に対して生体・脳死肝移植術が施行され、うち18歳未満の小児症例は2,387症例に上り、その約70%の症例が胆道閉鎖症を肝移植適応疾患とする¹⁾。胆道閉鎖症を熟知した小児外科医が、肝移植術後もその診療に関わっていくことが理想的である。また、肝移植後特有の外科的合併症への対応や免疫抑制剤の調節など、移植医が患者に対するトータルケアの主体者となることも必然性がある。一方、代謝性疾患や劇症肝不全など、小児科医が当初から関わり移植後もフォローする必要のある

疾患も少なくない。小児期に肝移植術を受けその後成人期へと達した症例が増加傾向にあり、最近「トランジション」という言葉でも表現されるキャリアオーバー症例を今後どのような体制でフォローアップしていくかは重要な課題である。

本稿においては、原疾患に関わる専門診療科の範疇を除き、原疾患に関わらず移植後患者に共通した小児期肝移植症例の長期フォローアップの現状と今後の課題について概説する。

2 小児肝移植後長期フォローアップ体制

肝移植後の外来通院間隔は、肝移植後1年以内は月に1回が基本となり、2年目以降は患者の病状に合わせて間隔を延長し、最長は3カ月に1回の頻度とする。外来では身長・体重の測定を毎回行い、肝機能を含めた一般血液検査に加えて、カルシニューリン阻害剤の投与前血液中濃度(トラフ濃度)を測定する

Seisuke SAKAMOTO et al : Long-term management in pediatric liver transplantation

*熊本大学大学院生命科学研究部小児外科学・移植外科学講座 [〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1]

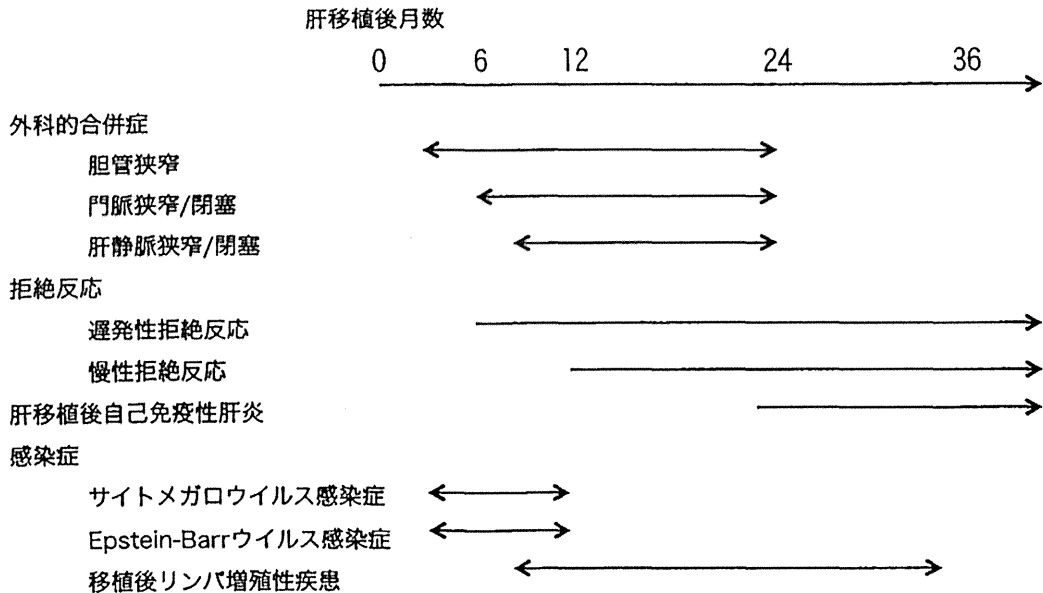


図1 主な肝移植後合併症の好発時期

必要がある。必要に応じて腹部ドップラー超音波検査を行い、グラフト肝血流や肝内胆管拡張の有無などを施行するが、以下に記述する胆管合併症・血管合併症既往のある患者は毎受診ごとに行うべきである。肝移植後、いったんグラフト肝機能が安定し長期経過していた症例においても以下のような合併症が起こりうる可能性があることを念頭におき診療にあたらなければならない(図1)。これらの合併症は肝移植後に特有な合併症も含まれており、これらが生じた(疑われた)場合には、肝移植専門施設にて治療にあたるのが肝要である。

小児肝移植後長期合併症

1) 外科的合併症

肝移植後の長期経過後の外科的合併症としては、胆管合併症・門脈や肝静脈の血管合併症がある。胆管合併症のうち、長期経過後に起こりうる合併症は胆管狭窄症であり、肝移植後の外科的合併症の中では比較的頻度の高いものである。過去の報告によれば、小児肝移植後の胆管狭窄症の頻度は9~17%であ

る^{2,3)}。移植後1年以内に発症する症例がほとんどではあるが、数年たった後に胆管狭窄症と診断される症例も稀ではない。これらの症例の多くは、腹部超音波検査や腹部CT検査などの画像検査上では肝内胆管拡張が軽度、あるいは認めず、軽度の肝機能障害のみで長期経過観察後に直接的胆管造影検査にて確定診断に至る場合が多い。肝移植後に、 γ GTPなどの胆道系酵素優位の肝機能障害が出現し、胆管狭窄症が疑われる時には、腹部超音波検査や腹部CT検査にて肝内胆管拡張が認められない場合でも、胆道シンチグラフィ検査にて胆汁排泄動態を評価することが診断につながる⁴⁾。胆管狭窄に対する診断的治療として、経皮経肝胆道造影検査+ドレナージ(PTBD)による内瘻化およびバルーン拡張術を行う。初回の治療にて狭窄が解除不可能な場合においても、いったん数週間にわたり外瘻化し胆管炎に伴う影響を取り除いたうえで再度施行すると内瘻化可能となることがある。内瘻化後は数カ月間、狭窄部のステントとしてPTBDチューブを留置することが

重要である。しかし、治療においても胆管狭窄再発を繰り返す症例が少数ながら認められ、これらの再発症例は難治性であり、肝動脈血栓症などによる胆管虚血障害・ABO血液型不適合関連拒絶反応・胆管消失を伴う慢性拒絶反応・原発性硬化性胆管炎の再発などの並存する病態が関与し、胆管吻合部狭窄の解除だけでは治療に至らず、最終的にはグラフト肝不全に陥る可能性がある。近年においては、小腸内視鏡による内視鏡的逆行性胆道造影検査とバルーン拡張術が施行されることもあり、有効な診断・治療法の1つである⁹⁾。

肝移植後長期経過後に発症しうる血管合併症として肝静脈狭窄と門脈狭窄がある。ともに無治療の場合にはグラフト機能不全に陥る可能性のある合併症である。過去の報告によれば、小児生体肝移植後の肝静脈狭窄および門脈狭窄の頻度はそれぞれ4.5%⁶⁾、7.3%⁷⁾である。病態が早期の場合には肝機能異常として現れることはなく、腹部ドップラー超音波検査などの画像検査による肝静脈および門脈の形態および血流を評価することが重要となる。肝静脈狭窄の場合には肝内の肝静脈波形が平坦化し(正常の場合には三相波である)、かつ流速が低下する。肝生検所見では中心静脈領域周囲の出血、肝細胞脱落を示す。直接的肝静脈造影検査にて形態的に狭窄が存在し、狭窄部位における圧較差が5 mmHg以上の場合に確定診断に至り、バルーン拡張術治療となる。短期間で繰り返し再発する症例に対しては血管ステント留置の適応となりうるが、小児肝移植後症例においては今後の成長発育に伴う血管径の変化を考慮するとその適応を慎重に判断する必要がある⁸⁾。門脈狭窄の場合には、狭窄部位よりグラフト側血流が乱流状態となるために、肝内門脈は拡張し(post-stenotic dilatation)、流速はジェット流

となる。門脈圧亢進症に伴う腹水貯留・側腹血行路の発達・脾機能亢進症が顕在化する。門脈狭窄の場合も経皮経肝門脈造影検査およびバルーン拡張術が診断的治療となる。肝静脈狭窄と同様に頻回に再発を繰り返す症例においてはステント留置の適応となりうる。門脈吻合部が完全に閉塞した症例においては、Roux-en Y脚(肝移植時胆管空腸吻合の際に挙上した空腸脚)の静脈血管を介してグラフト肝へと門脈血流が逆行性に流入する場合があります。時にRoux-en Y脚の静脈瘤からの出血に対して治療に難渋する。経皮経肝的アプローチにて門脈狭窄あるいは閉塞が解除できない場合には、小開腹下に上腸間膜静脈の末梢枝より順行性にアプローチすることにより狭窄部の拡張が可能となる症例も散見される⁹⁾。

これらの肝移植後長期経過後の外科的合併症に対しては、早期発見および治療が重要であり、定期的な腹部超音波検査などの画像検査によるフォローアップが不可欠である。

2) 肝機能障害

肝移植後長期経過後においても拒絶反応は起こりうる。このような拒絶反応を遅発性拒絶反応(late-onset acute rejection)と分類し、時にステロイド抵抗性を示し難治性である¹⁰⁾。病理組織学的所見では中心静脈領域の変化(内皮炎、肝細胞脱落・壊死、線維化)が特徴的である。慢性拒絶反応も肝移植長期経過後に起こりうるが、それまでにステロイドパルス治療などの免疫抑制療法に対して治療抵抗性を示す急性拒絶反応を繰り返す症例からの移行や、免疫抑制状態下に発症した重篤なウイルス感染症・真菌感染症にて免疫抑制剤を長期中止していた場合に起こりうる。病理組織学的所見では胆管消失を主体とした不可逆的变化(ductopenic rejection)であるが

mTOR阻害剤(シロリムスなど)が有効な症例もある。

肝移植後自己免疫性肝炎(*de-novo* autoimmune hepatitis)は小児生体肝移植後に2.1%の頻度で発症する特有の病態である¹¹⁾。血清IgG上昇, 抗核抗体や抗LKM-1抗体などの自己抗体が陽性となる。治療はカルシニューリン阻害剤に加えてステロイドや代謝拮抗剤を追加する。治療に不能性の場合には肝線維化が進行しグラフト不全に陥る。

外来通院中に, それまで肝機能が安定していたにもかかわらず突如, 急激な肝機能異常を示す症例においては(特に乳幼児期に肝移植術を施行され青年期に達した症例), 日頃の服薬状況を確認する必要がある。学童期となり, 学業などが多忙となることや保護者による服薬管理から自己管理への環境の変化, 思春期の精神的変化などの因子により定期的服薬がおろそかになりがちである。保護者の協力のもと服薬指導を行うことも重要であるが, 本人の病状認識が不十分であることに起因するため, 免疫抑制療法が必要不可欠であることを十分に説明するとともに, 思春期心理に精通した精神科専門医や心理療法士へのコンサルテーションも重要である。

3) 免疫抑制療法に伴う副作用

免疫抑制剤長期使用に伴う副作用として, カルシニューリン阻害剤では腎機能障害, 耐糖能異常, 高血圧症, 脂質代謝異常, 歯肉増殖症(シクロスポリンのみ)などがある。また, ステロイドによる副作用として, 小児においては成長障害, くる病, 高血圧, 白内障, 緑内障など多岐にわたる。小児肝移植後症例においては可能な限り免疫抑制剤投与量を減量することが肝要であるが, 一方, 減量・中止した結果, 拒絶反応が惹起された症例も存在する。また, 免疫抑制療法を完全に中止した

症例において, 血液検査上は肝機能異常を認めないものの, プロトコール肝生検による病理組織学的所見にて肝線維化が進行している症例もあり, 免疫抑制療法を再開する必要がある場合もある¹²⁾。

免疫抑制剤長期使用に関連した二次発癌に注意を要する。小児肝移植後に起こりうる頻度の高い腫瘍性病変として移植後リンパ増殖性疾患があり, 過去の報告によれば4~15%の頻度である¹³⁾。多くの症例がEpstein-Barrウイルス(EBV)感染症が引き金となる。特に幼少期に肝移植を施行した症例ではEBV感染に未感染状態のレシピエントに既感染状態のドナーよりグラフトを移植される場合が多いため, EBVに罹患しやすい。EBV-PCR検査にて血液中ウイルスDNA量をモニタリングすることによりその発症を防ぐことが可能であり, EBV-DNAウイルス量が 1×10^2 を超える場合にはグラフト肝機能が許容されうる限り積極的に免疫抑制剤投与量を減量することが必要である¹⁴⁾。移植後リンパ増殖性疾患はリンパ節腫脹などの腫瘤形態で発症することが多い。造影CT検査などの画像検索にて疑われる場合には生検を行い病理組織学的検討が必要であり, また腫瘍細胞のリンパ球系統およびclonalityを診断する。B細胞性リンパ腫, いわゆるバーキットリンパ腫の場合には抗CD20モノクローナル抗体であるRituximabによる治療が有効となる。その他のリンパ球系統のリンパ腫の場合にはCHOP療法などのリンパ腫に準じた治療となる。

4) 肝移植後の妊娠・出産

肝移植を受けた女性が成人期に達した時に, 妊娠・出産を計画的に行っていくように指導することは重要である。アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗剤は胎児に対する催奇形性を有するために

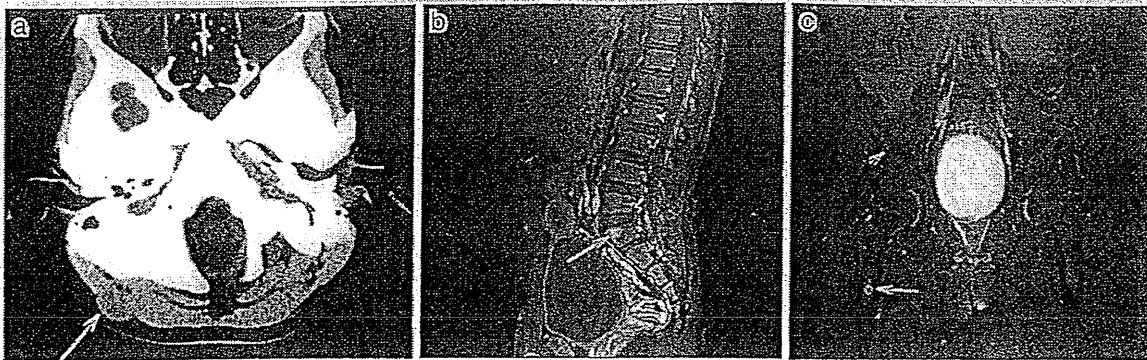


図2 生体肝移植後に発症した移植後リンパ増殖性疾患の1例

1歳時に胆道閉鎖症にて生体肝移植術を施行、移植後4年目に後頸部に腫瘤認め(a)、生検の結果、Burkitt type lymphomaと診断。また腰椎(b)、大腿骨(c)などに多発性病変を認めた。

妊娠可能時期や妊娠中には内服を中断する必要がある¹⁵⁾。免疫抑制療法の調整が必要となるため、産科医と密な連携をとりながら妊娠・出産経過を管理していくことが必須であるが、拒絶反応などのグラフト肝への悪影響を認める場合には妊娠を中断せざるをえない。カルシニューリン阻害剤に関しては、妊娠に際して減量を要することはない。

3 熊本大学における長期フォローアップ症例の検討

当科にてフォローアップを行っている15歳未満で肝移植を受け5年以上経過し生存中の76例(平均年齢14.7歳、男性36例・女性40例)において、それらの症例の臨床経過を検討した。肝移植時適応原疾患は胆道閉鎖症が最も多く55例(72.4%)、代謝性疾患8例(10.5%)、劇症肝不全7例(9.2%)と続いた。経過中に血管合併症を発症したものは9例(11.8%)で、その内訳は門脈狭窄/閉塞が7例(9.2%)、肝静脈狭窄が3例(3.9%)であった(1例ではともに合併症を発症した)。門脈狭窄/閉塞症例ではIVRあるいは外科的治療を施行し、再発なく経過している症例が2例であり、その他の5例においては治療にて寛

解せず門脈完全閉塞の状態側副血行路が発達し、消化管静脈瘤あるいは肺高血圧症を併発した状態にて経過観察中である。一方、肝静脈狭窄症例では全例においてIVRにて再発を認めなかった。胆管狭窄を4例(5.3%)に認め、その発症時期はそれぞれ、肝移植術後1、5、12、19年目であった。全例においてPTBDを施行し、2例においては再発なく経過しているが、1例ではその後再吻合術を要したうえで軽快、また1例では再発・胆管炎を繰り返して、PTBD内外瘻チューブを長期留置せざるをえない状況であった。腎機能障害を4例(5.3%)に認めた。肝移植後年数がそれぞれ6、17、22、25年経過した症例であった。二次発癌として1例(1.3%)に生体肝移植後4年目に移植後リンパ増殖性疾患(バーキットリンパ腫)を発症した(図2)。化学療法にて寛解し肝移植後9年経過し無再発生存中である。2014年4月の最終評価時における免疫抑制療法は47例(62%)がタクロリムス単独投与であり、また1例は免疫抑制療法フリーの状態となっている。評価時における年齢において54例が6～17歳で、その就学率は100%(うち9例は特別支援学級)であり、また18歳以上の21例(男性10例/女性11例)において

は、8例が就労状態、7例が就学状態、3例において安全に問題なく妊娠/出産を経験した。

一方、15歳未満で肝移植を受けた後、14例(男性8例/女性6例)において再移植を要した。再移植施行時期は初回移植後9日～17.3年(中央値2.7年)後であり、5年以上経過した症例は5例であった。再移植理由として、慢性拒絶反応が5例と最も多く、Sinusoidal obstruction syndromeが2例、また胆管狭窄および門脈閉塞に起因しグラフト不全に陥った症例がそれぞれ1例ずつであった。再移植後の外科的合併症頻度は高く7例(50%)に発症し、胆管吻合部縫合不全が5例、消化管穿孔1例、腹腔内出血1例であり、3例が死亡転帰となった。

当科にて長期フォローアップを行っている2度の生体肝移植ならびに妊娠出産を経験したレシピエントの1例を紹介する。患者は15歳時に胆道閉鎖症葛西手術後肝不全に対して生体肝移植を施行された。移植後経過は順調であったが、退院後にステロイド性2型糖尿病を合併しインスリン導入となった。移植後6年目(20歳)より胆管狭窄に伴う胆管炎を繰り返すようになり、胆管空腸再吻合術を施行した。しかしながら移植後7年目(22歳)に慢性拒絶反応に起因する移植後肝不全となり生体再肝移植を施行した。その後結婚したが妊娠できず、25歳から不妊治療を開始した。28歳で妊娠成立したが、初期から蛋白尿を認め、妊娠23週で切迫早産にて緊急入院。体重増加、全身の浮腫、両側胸水貯留を認め妊娠中毒症で妊娠継続困難と判断され、妊娠24週目に緊急で帝王切開施行し506gの女児を出産した。母体は出産後に胆管炎による感染を合併し意識障害を認め、心不全、肺水腫、胸水貯留、DIC傾向を認め集中治療管理を要した。女児は現在2歳8カ月となっている。

4

小児期肝移植症例の長期フォローアップ体制の課題

小児期に肝移植術を受けた症例は永続的に免疫抑制療法を要し、また上記に述べたごとく肝移植後特有の外科的/内科的合併症を発症する可能性がある。単に成人期に達したために成人専門の医師にそのフォローアップを委ねることは困難である一方、高血圧症や糖尿病など、加齢に伴う成人病疾患を伴う可能性があるため、必要に応じてそれらの専門医師との連携が必要となろう。そのためには、小児肝移植後特有の診療上の問題点などをまとめた「小児から成人への移行ガイドライン」なるものを作成することが重要であろう。また、幼少期に肝移植を受けた患者は自身の病気に対する自立性(autonomy)が欠如している場合が多く、保護者からの監視体制から離れた状況になった場合に non-adherence の危険性が高くなる¹⁶⁾。移植医が患者に対するトータルケアの主体者となり、他の関連各科医師のみならず、心理療法士やメディカルソーシャルワーカーなどとも強調し包括的なサポート体制が必要である。

一生涯続く医療費の問題は無視できるものではない。胆道閉鎖症などの小児慢性特定疾患の適応のある疾患では18歳までの医療費助成制度の制限を受けており、それ以降の成人期においては身体障害者手帳認定を受ける必要があるが、免疫抑制療法を継続している状況下のみ認められていることに注意する。最新の医療費助成制度を認識し、適切な医療費助成が受けられるようにサポートしていくことも重要である。

文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植

- 47 : 416–428, 2012
- 2) Egawa H, Inomata Y, Uemoto S et al : Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J Surg* 25 : 1300–1307, 2001
 - 3) Kling K, Lau H, Colombani P : Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant* 8 : 178–184, 2004
 - 4) Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T et al : Hepatobiliary scintigraphy for the assessment of biliary stricture after pediatric living donor liver transplantation for hepaticojejunostomy reconstruction: the value of the excretion rate at 60 min. *Pediatr Transplant* 15 : 594–600, 2011
 - 5) Nishimura N, Yamamoto H, Yano T et al : Safety and efficacy of double-balloon enteroscopy in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 71 : 287–294, 2010
 - 6) Sakamoto S, Egawa H, Kanazawa H et al : Hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left-sided lobe grafts : Kyoto University experience. *Liver Transpl* 16 : 1207–1214, 2010
 - 7) Ueda M, Oike F, Kasahara M et al : Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. *Am J Transplant* 8 : 2097–2105, 2008
 - 8) Sakamoto S, Ogura Y, Shibata T et al : Successful stent placement for hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation, including a case series review. *Pediatr Transplant* 13 : 507–511, 2009
 - 9) Nosaka S, Isobe Y, Kasahara M et al : Recanalization of post-transplant late-onset long segmental portal vein thrombosis with bidirectional transhepatic and transmesenteric approach. *Pediatr Transplant* 17 : E71–75, 2013
 - 10) Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K et al : Histologic characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 12 : 58–64, 2006
 - 11) Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H et al : Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78 : 128–135, 2004
 - 12) Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Haga H et al : Non-inflammatory centrilobular sinusoidal fibrosis in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus withdrawal. *Hepatol Res* 42 : 895–903, 2012
 - 13) Taylor AL, Marcus R, Bradley JA : Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 56 : 155–167, 2005
 - 14) Imadome K, Fukuda A, Kawano F et al : Effective control of Epstein-Barr virus infection following pediatric liver transplantation by monitoring of viral DNA load and lymphocyte surface markers. *Pediatr Transplant* 16 : 748–757, 2012
 - 15) Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S et al : Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 82 : 1698–1702, 2006
 - 16) Dommergues JP, Letierce A, Gravereau L et al : Current lifestyle of young adults after liver transplantation during childhood. *Am J Transplant* 10 : 1634–1642, 2010

* * *

胆汁うっ滞 遺伝性肝内胆汁うっ滞

杉浦 時雄

はじめに

胆汁うっ滞を認める場合、図1に示すような機序で出血傾向をきたすことがある¹⁾。現在でも頭蓋内出血を契機として発見される胆汁うっ滞の症例を経験する。胆汁うっ滞を疑った場合には、直接ビリルビン、 γ GTP、血清総胆汁酸、内分泌検査だけでなく、血液凝固検査を行うことが重要である。凝固異常を認めた場合でも、安易にFFPを輸血するのではなく、速やかにビタミンK製剤を静注することが肝要である。ビタミンKは1時間くらいで効果が出現するため、輸血の準備をしながら、再検査を行い、輸血の必要性を再評価する。

2012年4月から日本全国の母子手帳に便カラーカードが掲載された。スクリーニング検査で頭蓋内出血をきたす症例が減ることが期待される。また、胆道閉鎖だけでなく、遺伝性胆汁うっ滞の早期発見にも有用である。

近年、胆汁うっ滞をきたす疾患において、分子レベルでの病態の解明が進み、いわゆる新生児肝炎症候群から、多くの疾患が独立した¹⁾。胆汁うっ滞を認めるにもかかわらず、 γ GTPが正常範囲をとる疾患として、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: PFIC)、多発関節拘縮、腎障害、魚鱗癬等を伴うARC(arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis)症候群、下垂体機能低下症に伴う胆汁うっ滞²⁾などがあげられる。本稿ではその中でもPFICについて述べる。

すぎうら ときお

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野
〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
E-mail address: tokio@med.nagoya-cu.ac.jp

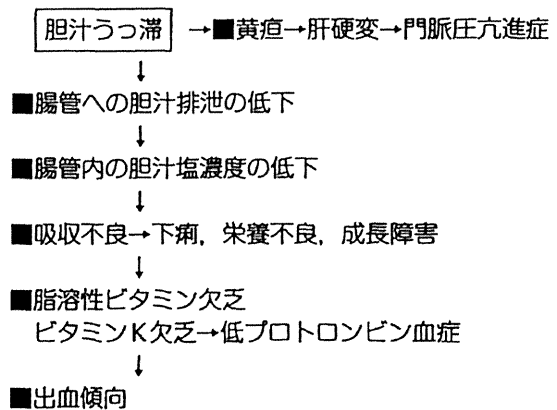


図1 胆汁うっ滞と出血傾向(杉浦, 2009)¹⁾

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)

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通常10年以内に肝硬変に至る常染色体劣性遺伝の疾患である。約45年前、ClaytonらはAmishの一家系(Jacob Byler氏の子孫)において、10歳までに死に至る肝内胆汁うっ滞症を報告し、致死性・家族性の肝内胆汁うっ滞症としてByler病と命名した。それ以降、同様の症状を示す症例がAmish以外にも数多く報告され、それらはByler症候群と称された。現在ではPFICという言葉が広く用いられている。責任遺伝子によりPFICは1型から3型まで分類される(分類によっては胆汁酸代謝異常の4型も含む)。PFIC1と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。多くは思春期までに肝硬変から肝不全に至る³⁾。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、掻痒症が出現し、

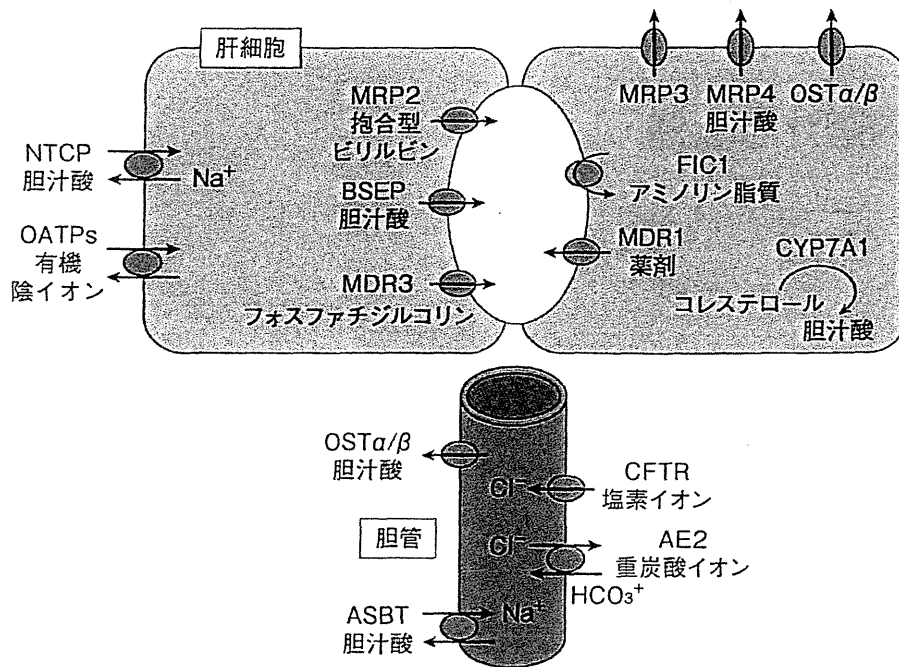


図2 肝胆系輸送にかかわるトランスポーター (杉浦, 2011)⁴⁾

BSEP : bile salt export pump, CYP : cytochrome p450, MDR : multidrug resistance gene, MRP : multidrug resistance-associated protein, NTCP:Na⁺/taurocholate cotransporter, OATP:organic anion transporter, OST: organic solute transporter, FIC:familial intrahepatic cholestasis, CFTR:cystic fibrosis transmembrane regulator, AE : anion exchanger, ASBT : apical Na⁺-dependent bile-salt transporter
PFIC1はFIC1, PFIC2はBSEP, PFIC3はMDR3の異常による。MRP2の異常により, Dubin-Johnson症候群をきたす。

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疾患である。BRICでも長期にはPFICのように進行していくため, 最近ではPFICとBRICは連続したスペクトラムと考えられている。

病態

PFICの病態を理解する上で重要な肝胆系輸送にかかわるトランスポーターを図2に示す⁴⁾。PFICのそれぞれの責任遺伝子と臨床像を表に示す⁴⁾。

1. PFIC1

1998年Bullら⁵⁾はPFIC1型の責任遺伝子を解明した。この責任遺伝子*ATP8B1*は18q21に位置し, typeIV P-type ATPase subfamilyの一員であるFIC1(familial intrahepatic cholestasis 1)蛋白をコードする。FIC1蛋白はアミノリン脂質の輸送に関与していると推定されている。細胞膜の非対称性を維持するのに必要なリン脂質(フォスファチジルセリン, フォスファチジルエタノールアミン)

のフリッパーゼ(裏返し, ひっくり返し)としての役割を果たしている。FIC1の異常は, 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。また一方で, 小腸におけるFXRの発現低下はASBT(apical Na⁺-dependent bile-salt transporter)の発現を促進して胆汁酸再吸収を促進する。PFIC1では回腸からの胆汁酸の吸収が増強されるとともに, 肝からの胆汁酸分泌が減少することで, 胆汁うっ滞をきたすと考えられる。

FIC1蛋白は肝の毛細胆管のみでなく, 消化管, 膵臓, 胃, 膀胱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, 難聴, くる病, 腎結石などの肝外症状が認められる。この下痢や成長障害は肝移植後も持続し, 腸管に強く発現しているFIC1と密接な関係にあることを反映している⁶⁾。

表 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis) の責任遺伝子と臨床像 (杉浦, 2011)⁴⁾

疾患名	PFIC1	PFIC2	PFIC3
責任遺伝子	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>
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-glyco- protein
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γGTP	低値～正常	低値～正常	高値
掻痒感	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, 膵炎, 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. PFIC2

中東の Byler 症候群家系において, 2q24 に責任遺伝子 *ABCB11* が存在することが明らかにされ, PFIC2 型として分類された⁷⁾。コードする蛋白は, 初期には sister of P-glycoprotein と呼ばれ機能が不明であったが, 現在では ATP-binding cassette (ABC) transporters の一員で, 肝細胞から毛細胆管への ATP 依存性の胆汁酸輸送の機能を有していることが明らかになり, BSEP と呼ばれるようになった。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現しており, 胆汁への一次胆汁酸 (コール酸, ケノデオキシコール酸, ウルソデオキシコール酸) 分泌のための主要なトランスポーターである。そのため BSEP の異常では, 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。実際, PFIC2 患者における胆汁中の胆汁酸は極めて低値である。BSEP は肝に限局して発現している点が FIC1 と異なる。また, PFIC2 の肝障害は肝細胞に限局され, 胆汁酸が胆管まで届かないため, PFIC1 と同様 γGTP が上がらない。

臨床像は, PFIC1 と比較し, 症状は悪化と改善

を繰り返す傾向が少なく進行が早いこと, PFIC1 でみられる膵炎, 下痢, 聴覚障害などの肝外症状を伴わないこと, トランスアミナーゼは高値をとる場合が多いことなどが異なる。しかし多くの場合, 臨床像, 組織像から確実に両者を鑑別するのは難しく, 確定診断のためには遺伝子検査が必要となる。PFIC1 と 2 では, 肝移植後の経過が異なる。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, 難治な脂肪性下痢を認め成長障害をきたす⁶⁾。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⁸⁾。そのため, 移植後の予後を予測するためにも遺伝子検査は有用である。また BSEP の遺伝子変異は抗菌薬, プロトンポンプインヒビター, 経口避妊薬, 抗精神薬等の胆汁うっ滞の副作用と関係している。

3. PFIC3

黄疸, 肝脾腫, 掻痒症, 白色便などを認め, 最終的に肝硬変に至るなど, 臨床的には PFIC1, 2 型と類似しているが, 他の閉塞性黄疸と同様に 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が、新生児期に発症することは稀である。進行性の胆汁うっ滞をきたし、肝不全となり、約半数で肝移植が必要となる。胆汁中胆汁酸は病初期には正常範囲に保たれているが、胆汁中リン脂質は正常の1~10%に低下している。責任遺伝子は染色体7q21に位置する*ABCB4*で、この遺伝子がコードするMDR3(multi drug resistance 3 P-glycoprotein) 蛋白質はABC transporterとされる⁹⁾。MDR3は肝細胞の毛細管膜に発現しているリン脂質移転酵素で、胆汁中へのリン脂質、特にホスファチジルコリンの分泌に関与している。MDR3の機能が低下すると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と考えられている。我が国における頻度は極めて稀である。MDR3の変異や多型は薬剤性の胆汁うっ滞とも関係している。MDR3欠失の患者は、MDR3によって輸送される薬(ベラパミル、シクロスポリンなど)を投与されると、胆汁うっ滞が悪化する。

遺伝子診断

我々は、次世代高速シーケンサーを用いて、PFIC1, 2, 3だけでなく、Alagille症候群、シトリン欠損症、Dubin-Johnson症候群、ARC症候群、胆汁酸代謝異常症など胆汁うっ滞をきたす疾患の網羅的遺伝子解析を構築した¹⁰⁾。

治療と予後

1. 内科的治療

中鎖脂肪酸(medium chain triglyceride : MCT)ミルク、脂溶性ビタミン(A, D, E, K)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、尿素サイクル異常症の治療薬として認可されているフェニル酪酸がBSEPの機能を改善させ、PFIC2に対する有効性が報告された¹¹⁾。今後の症例の蓄積が必要である。

2. 外科的治療

肝移植前における病態の改善や移植までのつなぎとして、部分的胆汁外瘻が有効との報告もあ

る¹²⁾。胆汁は胆嚢底部に結合された空腸のループを通り、胆嚢から腹部の皮膚に分流されることにより腸肝循環が中断されることで肝機能が改善する。末期肝硬変まで進行した場合には肝移植が最も有効な治療法となる。また、小児期においても肝細胞癌の報告があり¹³⁾、肝移植のタイミングを逃さないことが重要である。

文献

- 1) 杉浦時雄, 後藤健之: 胆汁うっ滞に関する最近の知見—新生児肝炎はどこへ?—, 小児科臨 62 : 33-41, 2009
- 2) 芦刈友加, 伊藤孝一, 杉浦時雄, 他: 先天性複合型下垂体機能低下症に伴う胆汁うっ滞の検討, 日小児会誌 118 : 653-660, 2014
- 3) 後藤健之: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症と良性反復性肝内胆汁うっ滞症, 医のあゆみ 3 : 581-584, 2006
- 4) 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
- 5) Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al : A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. Nat Genet 18 : 219-224, 1998
- 6) Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, 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
- 7) Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al : A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet 20 : 233-238, 1998
- 8) Goto K, Sugiyama K, Sugiura T, 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
- 9) de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al : Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA 95 : 282-287, 1998
- 10) 戸川貴夫, 杉浦時雄, 齋藤伸治, 他: 胆汁うっ滞95症例に対してIonPGMによる19遺伝子をターゲットとした網羅的遺伝子解析, 第31回日本小児肝臓研究会, 久留米, 2014
- 11) Naoi S, Hayashi H, Inoue T, 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
- 12) Melter M, Rodeck B, Kardorff R, 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
- 13) Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, et al : Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. Hepatology 44 : 478-486, 2006

RESEARCH

Open Access

Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1

Yasuhiro Hasegawa^{1†}, Hisamitsu Hayashi^{2*†}, Sotaro Naoi², Hiroki Kondou^{1*}, Kazuhiko Bessho¹, Koji Igarashi³, Kentaro Hanada⁴, Kie Nakao¹, Takeshi Kimura¹, Akiko Konishi¹, Hironori Nagasaka⁵, Yoko Miyoshi¹, Keiichi Ozono¹ and Hiroyuki Kusuvara²

Abstract

Background: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 (PFIC1), an inherited liver disease caused by mutations in *ATP8B1*, progresses to severe cholestasis with a sustained intractable itch. Currently, no effective therapy has been established for PFIC1. Decreased function of the bile salt export pump (BSEP) in hepatocytes is suggested to be responsible for the severe cholestasis observed in PFIC1. We found a previously unidentified pharmacological effect of 4-phenylbutyrate (4PB) that increases the expression and function of BSEP. Here, we tested 4PB therapy in three patients with PFIC1.

Methods: The therapeutic potency of 4PB in these patients was tested by oral administration of this drug with gradually increasing dosage (200, 350, and 500 mg/kg/day) for 6 months. Biochemical, histological, and clinical data were collected.

Results: 4PB therapy had no beneficial effect on the patients' liver functions, as assessed by biochemical and histological analyses, despite an increase in hepatic BSEP expression. However, therapy with 4PB at a dosage of 350 or 500 mg/kg/day significantly relieved the intractable itch. Serum levels of potential pruritogens in cholestasis were much higher than the reference ranges during the 4PB therapy.

Conclusions: 4PB therapy may be a new medication for patients with intractable cholestatic pruritus and may improve quality of life for patients and their families.

Keywords: Pediatric liver disease, Cholestasis, PFIC1, Pruritus, 4PB

Background

Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 (PFIC1), a rare inherited autosomal recessive liver disease caused by mutations in *ATP8B1*, is characterized primarily by normal serum gamma-glutamyl transferase (GGT), intrahepatic cholestasis and jaundice in the first year of life [1]. This disease progresses to severe cholestasis with sustained intractable itching, jaundice, watery diarrhea, failure to thrive,

pancreatitis, and deafness, resulting in liver failure and death before adulthood [2]. The main complaint in the clinical course of patients with PFIC1 is often intractable itching, which significantly disrupts the patients' ability to sleep and thus decreases the quality of life of patients and their families [3]. No effective medical therapy for this disease is currently available [3]. Even liver transplantation is insufficient to improve the clinical course and outcomes of patients with PFIC1 because of steatosis and fibrosis [4].

ATP8B1 is a member of the P4 subfamily of P-type adenosine triphosphatases and is expressed on the apical membrane of many epithelial cells including hepatocytes. *ATP8B1* translocates phosphatidylserine (PS) from the outer leaflet to the inner leaflet and thereby contributes to

* Correspondence: hayapi@mof.f.u-tokyo.ac.jp; kondou@ped.med.osaka-u.ac.jp

†Equal contributors

²Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

¹Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



making the hepatocanalicular membrane (CM) a rigid, liquid-ordered membrane [5,6]. In patients with PFIC1, the well-organized aminophospholipid asymmetry of the CM is disrupted by the impaired function of ATP8B1, leading to a decrease in the transport activity of the bile salt export pump (BSEP), an ABC transporter that is localized on the CM and that predominantly mediates biliary excretion of bile salts [7-10], and subsequently to the onset of severe intrahepatic cholestasis [11]. Alternatively, in patients with PFIC1, nuclear translocation of the farnesoid X receptor (FXR), a transcription factor that controls bile acid homeostasis, is disrupted and causes a decrease in BSEP expression at the CM because of mass action related to the decreased expression of BSEP mRNA [12]. Therefore, in either cause of PFIC1, an increase in BSEP function is expected to compensate for the reduced capacity for bile salt excretion into bile in patients with PFIC1, and may improve their liver function.

We have published experimental evidence that 4-phenylbutyrate (4PB), a drug used to treat ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), has another newly identified pharmacological effect that increases the hepatocanalicular expression of BSEP and the hepatocyte capacity for biliary excretion of bile salts when given at a clinically relevant concentration in OTCD patients [13]. The higher BSEP expression level in liver specimens from patients with OTCD after 4PB therapy compared with that before 4PB therapy suggests that 4PB treatment increases BSEP expression in humans [14]. Furthermore, our group and Gonzales *et al.* reported recently that 4PB therapy restored decreased BSEP expression, improved liver functions in histological and biochemical analysis, and relieved intractable pruritus in patients with PFIC type 2 (PFIC2), an inherited autosomal recessive liver disease caused by mutations in *BSEP* [15,16]. PFIC2 patients present with similar clinical symptoms and biological parameters as PFIC1 patients [17,18]. Together, these results suggest the possibility that 4PB may be a potential therapeutic compound for PFIC1 patients that could act to restore the reduced capacity of biliary excretion of bile salt through increasing BSEP expression on the CM.

To test this hypothesis, our current study investigated the effects of 4PB therapy in three PFIC1 patients. 4PB was administered orally with gradually increasing dosage (200, 350, and 500 mg/kg/day) for 6 months. We collected data on serum liver tests, histological analyses, pruritus score, and the clinical course for these patients.

Methods

We obtained approval for the study from the institutional ethics review boards. Informed consent was obtained from the patients' parents before assessment because the patients were younger than 18 years of age.

A detailed description of the materials and methods is presented in the Additional file 1. All materials and methods used standard techniques and commercially available reagents.

Patients

The patients enrolled in our study were three Japanese boys (Patient 1, 2, and 3) who were seen at Osaka University Hospital in 2012 and aged 2-, 6-, and 16-years old, respectively. All three patients developed hepatocellular cholestasis with mild elevation of serum aspartate aminotransaminase (AST) and alanine amino transaminase (ALT) levels and normal GGT levels as infants and experienced sleep disturbance because of intractable itch at around 4, 6, and 4 months of age, respectively. Patient 3 had difficulty in getting to sleep by the end of elementary school. Despite treatment with drugs including ursodeoxycholic acid, topical steroids, and antihistamine agents for 1.5, 5, and 15 years in patient 1, 2, and 3, respectively, these patients continued to experience severe cholestasis with sustained intractable itch, jaundice, diarrhea, and failure to thrive, which are typical clinical symptoms of PFIC1. The patients and/or their families preferred medical treatment to surgical procedure like partial external biliary diversion. Therefore, the patients were enrolled in this clinical study. The administration of original drugs was maintained during and after the course of 4PB treatment. The drugs given to the patients before, during, and after the course of this study are listed in the Additional file 1: Table S1.

Sequence analysis of *ATP8B1* and *ABCB11*

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using a Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI), and all exons of *ATP8B1* and *ABCB11* and flanking intron-exon boundaries were analyzed as described previously [16,19,20].

Treatment of PFIC1 patients with 4PB

Oral administration of 4PB (Ammonaps; Swedish Orphan Inter AB., Stockholm, Sweden) was started at a daily dosage of 200 mg/kg/day divided into four doses a day. After 1 month, the dosage was increased to 350 mg/kg/day and this was maintained for an additional month. Because neither a therapeutic effect nor any side effects were observed, the dosage was increased to 500 mg/kg/day, which is the clinically relevant dosage for OTCD, and this dosage was maintained for the next 4 months. A liver biopsy sample was collected 1 day before and after the course of 4PB treatment. A part of the sample was preserved in RNAlater (Qiagen, Hilden, Germany) for RNA preparation and stored at -20°C. Another portion was fixed in 10% formaldehyde at room temperature for

histological analysis, and the remaining portion was snap-frozen in liquid nitrogen for preparation of membrane fractions and stored at -70°C in a deep freezer. Serum was collected before, during, and after the course of 4PB treatment. Liver function tests were performed using standard methods immediately after collection, and the remaining specimens were preserved at -70°C for further analysis.

Pruritus evaluation

Pruritus severity was scored as reported previously [21]: 0, none; 1, mild scratching when undistracted; 2, active scratching without abrasion; 3, abrasions; or 4, cutaneous mutilation, with bleeding and scarring.

Quantitative determination of pruritogen levels in serum

The concentration and activity of autotaxin (ATX) in serum were assessed using a specific two-site enzyme immunoassay and the measurement of choline liberated from the substrate lysophosphatidylcholine as described previously [16,22].

Histological analysis of the patients' liver specimens

Liver biopsy specimens were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin. Four-micrometer-thick sections were prepared from the liver specimens and subjected to hematoxylin-eosin (HE) staining and immunohistochemistry followed by microscopic analysis with an Olympus CX41 or Olympus BX40 microscope (Olympus, Tokyo, Japan) to evaluate the degree of cholestasis, fibrosis, and inflammation in the liver tissues.

Preparation of crude membrane, nuclear, and cytosolic fractions from the patients' liver specimens

Liver specimens from the patients were homogenized in hypotonic buffer (1 mM EDTA, 5 mM sodium phosphate, pH 7.0) supplemented with protease inhibitor cocktails (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) using a QIAshredder (Qiagen), and then centrifuged at $800 \times g$ for 10 min at 4°C . The supernatant was ultracentrifuged at $100,000 \times g$ for 1 h at 4°C and the pellet and supernatant were used as the crude membrane and cytosolic fractions, respectively. After centrifugation at $800 \times g$, the pellet was suspended with high salt buffer (20 mM Tris-HCl pH 7.9, 400 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA Na, 0.1% NP-40, 1 mM DTT, 10% glycerol, 0.1% protease inhibitor cocktail), incubated on ice for 50 min with vortex mixing every 10 min, and centrifuged at $3000 \times g$ for 10 min at 4°C , and the supernatant was used as the nuclear extract.

Immunoblotting

Specimens were loaded into each well of a 7% SDS-PAGE plate with a 3.75% stacking gel, and subjected to immunoblotting as described previously [13,14,23]. Immunoreactivity was detected with an ECL Advance™

Western Blotting Detection Kit (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). The intensity of the band was quantified by MultiGauge software (version 2.0; Fujifilm, Tokyo, Japan). Expression levels of ATP8B1, BSEP, and CDC50A were normalized by the expression of Na^+ , K^+ -ATPase $\alpha 1$ subunit (NaK $\alpha 1$), which was not affected by the treatment with 4PB (data not shown).

Results

Diagnosis of PFIC1 in the patients

Sequencing analysis of all encoding exons and flanking intron-exon boundaries of *ATP8B1* identified a heterozygous mutation c.3033-34del (frame shift or splicing defect) in patient 1 and a heterozygous mutation c.1587-89del (p.F529del) in patient 2 (Table 1). The c.1587-89del (p.F529del) mutation has been reported previously in European PFIC1 patients of Caucasian descent [19]. Although no other mutations were found in *ATP8B1* on the other allele, as was the case for several PFIC1 patients reported in a previous study [19], both patients were diagnosed with PFIC1 because they exhibited the typical clinical symptoms of PFIC1 and because of the low mRNA expression and no detectable protein expression of ATP8B1 in their liver biopsy specimens (Figure 1A, B). The near absence and marked decrease of hepatic ATP8B1 mRNA in patients 1 and 2 may be explained by other mutations in the promoter region and/or untranslated region (UTR) of *ATP8B1* on the other allele that affect transcription of *ATP8B1* and/or stabilization of ATP8B1 mRNA. Patient 3 was diagnosed with PFIC1 because of lower mRNA and protein expression of ATP8B1 in his liver specimen (Figure 1A, B) and because of his clinical symptoms including intrahepatic cholestasis with normal GGT, intractable itching, failure to thrive, and deafness. The sequencing analysis of *ATP8B1* in patient 3 identified c.234C > G (p.H78Q) (rs3745079) and c.2021 T > C (p.M674T) (rs35470719) mutations on one allele and a mutation c.1729A > G (p.I577V) (rs3745078) on the other allele. However, given that these mutations had no significant effect on mRNA and protein expression, trafficking to the plasma membrane, and PS flippase activity of ATP8B1 in *in vitro* studies (Additional file 2: Figure S1 A-D), it is likely that the decreased mRNA and protein expression of ATP8B1 in this patient is caused by mutations in the promoter region and/or UTR of *ATP8B1* that affect transcription of *ATP8B1* and stabilization of ATP8B1 mRNA, but not by the mutations analyzed in this study.

Therapeutic effect of 4PB in PFIC1 patients

During the period of 4PB treatment, no improvement was observed in liver function tests for any of the patients (Figure 2). However, their itching started to attenuate in patient 1 three weeks after the dosage of 4PB