

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, BRIC1	PFIC2, BRIC2	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
癢痒感	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. 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⁾。

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)

6章 NAFLDの病理所見

1. はじめに

- NAFLDはNAFL(単純性脂肪肝 simple steatosisとも呼ぶ)と肝細胞変性・壊死, 炎症や線維化を伴うNASHに大別されるが, 典型例は別として, しばしばどちらに診断してよいか苦慮する症例に遭遇する. NASHの成立機序としてDayらが提唱した“two-hit theory”やTilgらのmultiple parallel hits hypothesisからすれば, 当然このような境界の病理所見を呈する例が数多く存在する.
- すなわち, NAFLDはNAFLとNASHに大別されるが, Matteoniらは予後に重点を置いて病理所見からNAFLDをさらに細かくtype 1~4に分類し, BruntらはNASHのグレードを1~3に, ステージを1~4に分類した.
- 本章では, これらの診断をするうえでポイントとなるballooning, マロリー・デンク体 Mallory-Denk body, 脂肪化, 線維化の所見の評価法を具体的に示し, 診断基準の統一に寄与することを目的とした.

2. 病理所見

① ballooningの評価

- ballooning(肝細胞風船様変性)は, 病理学的には, 水腫変性, 空胞変性, 淡明化ともいわれる. 肝細胞膨化の程度がどれぐらいあれば風船様変性とするのかという判断が問題となる. 風船化は, 代謝障害, 炎症, 循環障害による細胞の変性所見であり, 軽度の変性から高度の変性まで連続的な変化がみられる. ballooningは, NAFLかNASHかを鑑別する重要な所見であることから, ここでは高度のballooning変性を評価する基準を図1に示す.
- さらに, ballooning評価のフローチャートを図2に示す.

② マロリー・デンク体の評価

- マロリー・デンク体は, ユビキチン化された細胞骨格の1つである中間径フィラメント intermediate filament(IF)の異常な凝集物(単なる凝集物ではない)からなる. HE染色で好酸性に染色される不整形(多くは芋虫様)の封入体で, アルコール性肝炎のみならずNASH, 肝癌, 原発性胆汁性肝硬変や長期胆汁うっ滞症例などに観察される. NASHでは脂肪変性の部位, 原発性胆汁性肝硬変では門脈域周囲にみる. NASHでは細胞質に存在する脂肪滴によりIFや小胞体を含む細胞内小器官が圧排されて好酸性に染色され, 一見マロリー・デンク体に見えるため, これを過大に評価しないことが重要である. 具体的な評価基準を図3に示す.

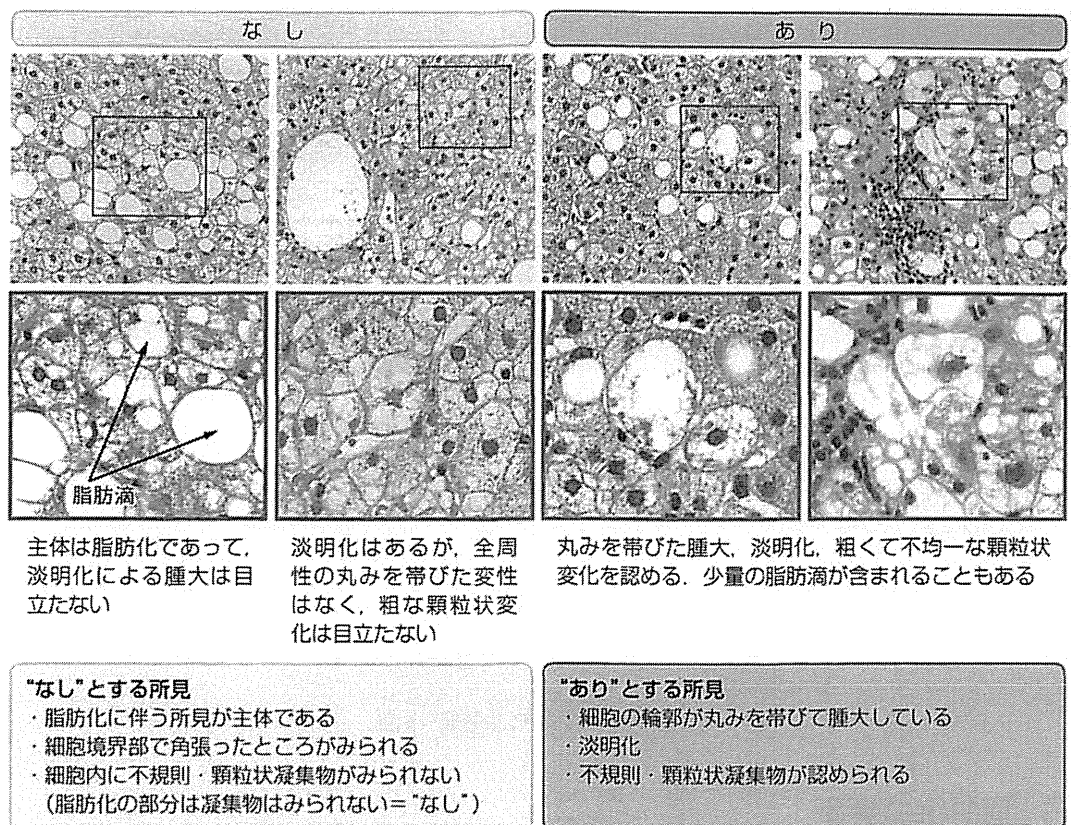


図1 ballooningの評価：なし、少数、多数

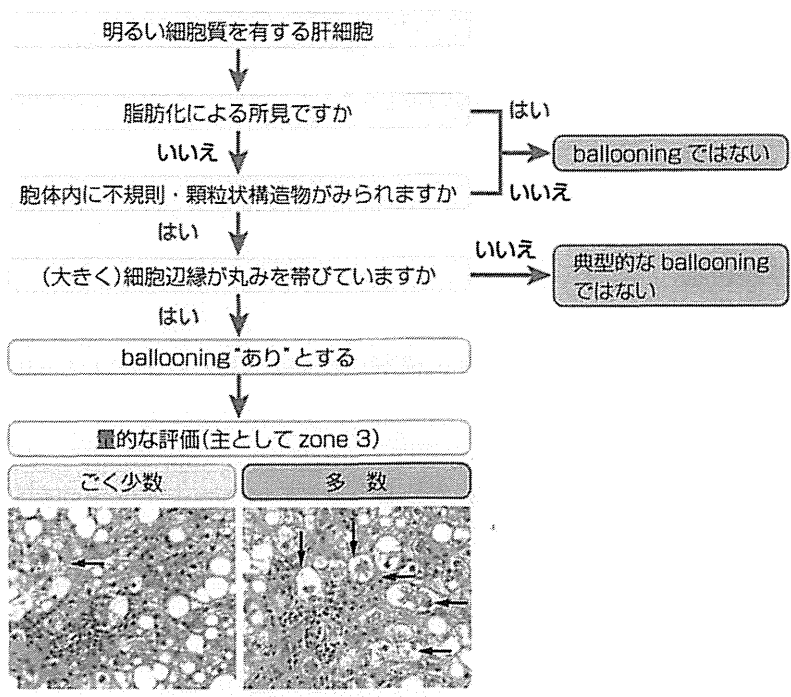


図2 ballooningの評価：フローチャート

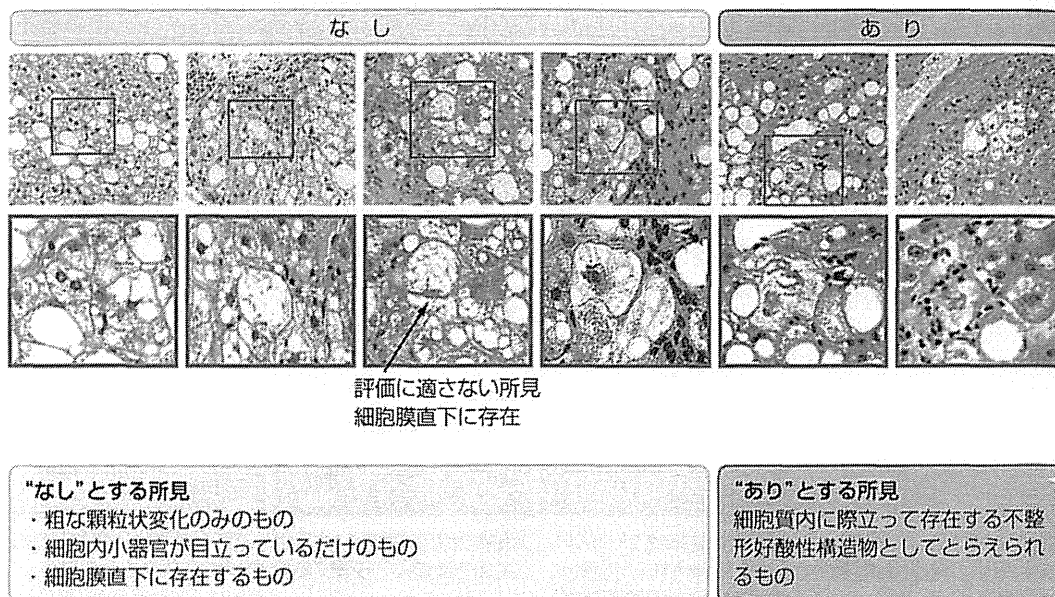


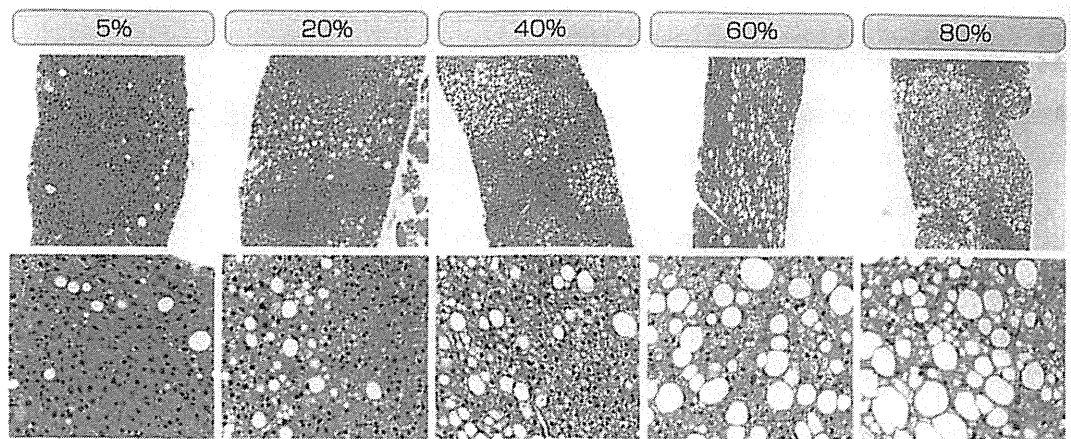
図3 マロリー・デンク体：なし，あり

3 脂肪化の評価

- 肝細胞の5%以上に脂肪滴を認めれば脂肪肝と診断する。肝炎ウイルスマーカー陰性の非飲酒者(1日飲酒量エタノール換算で男性30g未満，女性20g未満)で，ウイルス性肝疾患や自己免疫性疾患などを除外できればNAFLDと診断される。
- 細胞内の脂肪滴の多くは大滴性であるが，小滴性脂肪変性も評価の対象とする。領域によって脂肪化の程度が異なるので，低拡大($\times 4$)と中拡大($\times 10 \sim 20$)で総合的に判断する。代表的な%の所見を図4に示す。

4 線維化の評価

- Masson trichrome, Elastica van Gieson (EVG), 銀 (Ag) 染色などの特殊染色を行うことで線維化の評価がしやすくなるため，評価にあたっては，HEと特殊染色を併せて評価することが望まれる。染色にあたっては，膠原線維が適切に染め分けられていることを確認する。
- Brunt分類のstage 1～4に相当する所見を図5に示す。stage 1はKleiner分類に従って，stage 1a, 1b, 1cにさらに分類される。



*脂肪化の分布は不均一なことが多い

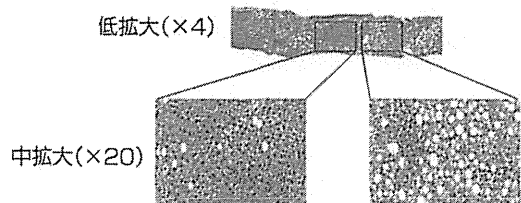


図4 脂肪化の評価：%を記載

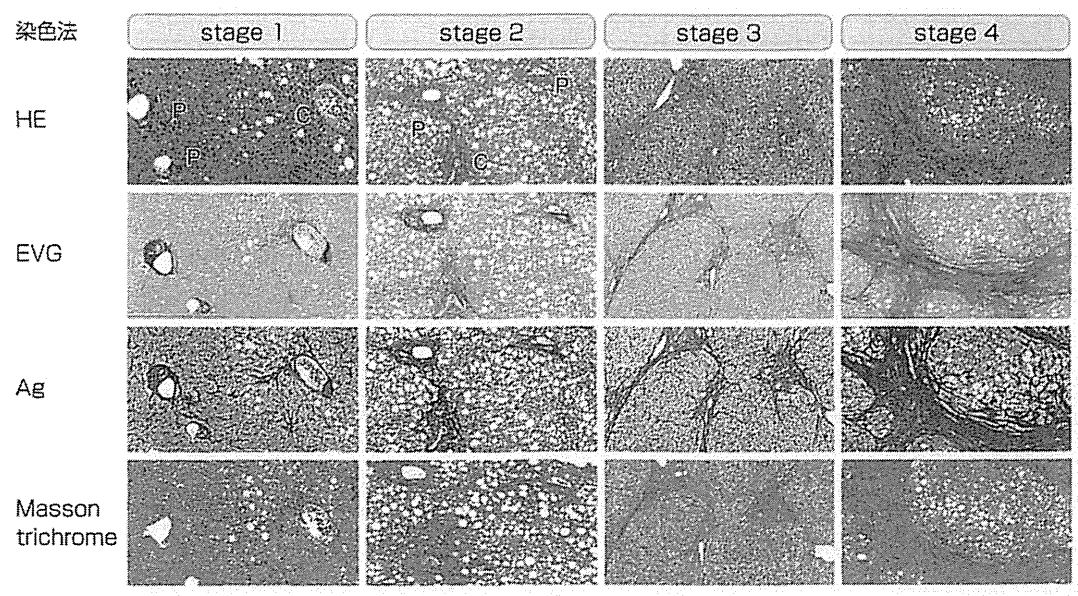


図5 線維化の評価：Brunt分類(stage 1~4)
* P=Portal vein, C=Central vein

3. 所見の記載と総合評価

- NAFLD評価の記載項目は表1のとおりである。これまで述べてきた所見の評価に基づき、総合的にNASHかNAFLかを判断する。ballooningあり, lobular inflammation 1+≦, fat 5%以上でNASHと診断する。
- NASH, NAFLの実際の評価例を表2に示す。
- burn out NASHが疑われる症例に関しては、(生活慣習病の有無, 臨床所見, 経過などを踏まえて)上記に準じた記載を心がける。小児に関しては、門脈域の炎症が目立つ, ballooning所見が出にくい, Kleiner分類における1cパターンが多いなど, 成人とは特徴が異なる例が多い。
- さらに, 総合評価として, NAS (NAFLD activity score), Brunt分類, Matteoni分類を記載する。Brunt分類, Matteoni分類の代表的な所見を図6, 7に示す。

表1 評価の記載

fat: ○ %
 ballooning: なし, ごく少数, 多数
 Mallory-Denk body: なし, あり
 lobular inflammation: - ~ 3+
 portal inflammation*: none, mild, moderate
 fibrosis: stage 0 ~ 4

* grading評価の主たる項目ではないが, 参考所見として記載する。

表2 実際の評価例

● NASHの場合
 liver, needle biopsy
 — steatohepatitis
 fat: 80%
 ballooning: 多数
 Mallory-Denk body: あり
 lobular inflammation: 2+
 portal inflammation: moderate
 fibrosis: stage 3

● NAFLの場合
 liver, needle biopsy
 — steatosis
 fat: 60%
 ballooning: なし
 Mallory-Denk body: なし
 lobular inflammation: -
 portal inflammation: -
 fibrosis: stage 0

*参考: 必要であれば, さらに下記を記載する。

NAS: ○/8
 Brunt分類: stage 1 ~ 4, grade 1 ~ 3
 Matteoni分類: type 1 ~ 4

grading	steatosis	inflammation		ballooning
		portal	lobular	
	約30% ~1/3	none none-mild	<2 foci/×20 field	minimal
	約50~60% (小滴性含む) 1/3 ~ 2/3	mild mild-moderate	2~4 foci/×20 field	present
	90%以上 1/3 ~	moderate mild-moderate	>4 foci/×20 field	marked

図6 BruntのNASH grade分類

(文献5より引用)

type 1	type 2

図7 Matteoni分類

(文献4より引用)

4. 参考資料

- 総合評価として現在用いられることが多い, NAS(NAFLD activity score), Brunt分類, Matteoni分類を表3~6に, FLIPアルゴリズムを含めた各分類の相互関連を図8に列挙する.

表3 NAFLD activity score (NAS)

factor	definition	score/code
脂肪化	< 5%	0
	5 ~ 33%	1
	33 ~ 66%	2
	> 66%	3
小葉内炎症	なし	0
	< 2カ所 (対物20倍の視野)	1
	2 ~ 4カ所	2
	> 4カ所	3
ballooning変性	なし	0
	少数	1
	多数	2

NAS満点8点

*NASは活動度の指標であり, 診断を目的としたものではない.

(文献6より引用)

表4 BruntのNASH grade/stage分類

活動 (grading)	steatosis	ballooning	lobular inflammation (×200倍視野)	portal inflammation
grade 1 (mild)	最大66%	ときどき	2カ所未満	なし~軽度
grade 2 (moderate)	5%以上	zone 3に明らか	2~4カ所	軽度~中等度
grade 3 (severe)	66%以上	zone 3に著明	5カ所以上	軽度~中等度
病期 (staging)				
stage 0	線維化なし			
stage 1	小葉中心部の線維化			
stage 2	stage 1 + 門脈域の線維化			
stage 3	bridging fibrosis			
stage 4	肝硬変			

(文献5, 19より引用)

表5 BruntのNASH grade/stage分類: 備考

stage 1	
stage 1a	小葉中心部の軽度の線維化
stage 1b	小葉中心部の中等度の線維化
stage 1c	門脈域/門脈域周囲の線維化のみ

*Kleinerらはstage 1をさらに3型に亜分類する案を提案している.

(文献5, 6, 19より引用)

表6 Matteoni分類

type 1	脂肪沈着	NAFL
type 2	脂肪沈着+小葉内炎症	NAFL
type 3	脂肪沈着+肝細胞の風船様変性	NASH
type 4	脂肪沈着+肝細胞の風船様変性+マロリー・デンク体あるいは線維化	NASH

(文献4より引用)

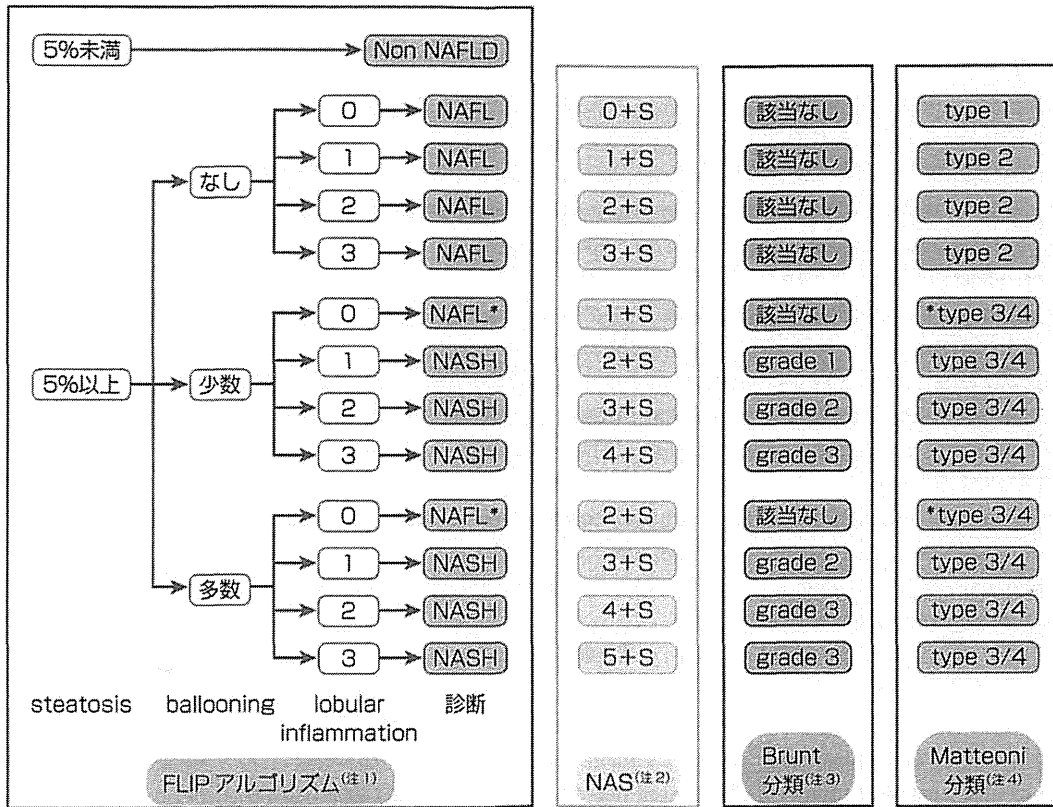


図8 診断に用いられる各分類の相互関連

注1: この相互関連表は、Bedossaらの論文 (FLIPアルゴリズム: 文献22) より引用した所見・診断の流れに分類・スコアとの比較を加えて作成した。

注2: 表示したスコアにsteatosisスコア(S)を加える。スコア1=5~33%steatosis; スコア2=34~66%; スコア3=66%<

注3: NAFLDには対応していない。記したgradeは代表的なもので、各因子の重みに関する取り決めがないため、総合的に判断する。

注4: type 3/4はマロリー・デンク体と線維化の有無で分類する。

*脂肪化とballooningを認めるが炎症を認めない症例は、FLIPではNAFL、Matteoniではtype 3/4 (NASH)と分類されることになるが、このような症例はきわめてまれで、例外的である。

1 NAFLDの定義と分類

2 NAFLDの病態

3 NAFLDの診断

4 NAFLDの治療

5 NAFLDの血液検査所見

6 NAFLDの病理所見

7 NAFLDの予防

5. まとめ

- NASHの最終診断は病理診断とはいえ、問題点も多く残されている。診断基準の統一により、病理所見とその総合評価に基づく分類が、病態や予後の差を反映し、臨床の場でその症例のフォローや治療方針を決定する指標となることが期待される。
- 本章は、日本肝臓学会NASH診断WG、同 病理医協議会における検討をもとに作成された。

文 献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-438, 1980
- 2) Okanoue T, Ohta M, Ou O et al: Relationship of Mallory bodies to intermediate filaments in hepatocytes. A scanning electron microscopy study. *Lab Invest* 53: 534-540, 1985
- 3) Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC et al: Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 11: 560-565, 1998
- 4) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999
- 5) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94: 2467-2474, 1999
- 6) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321, 2005
- 7) Fukusato T, Fukushima J, Shiga J et al: Interobserver variation in the histopathological assessment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 33: 122-127, 2005
- 8) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al: Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 42: 641-649, 2005
- 9) 岡上 武, 西原利治, 小野正文 他: 日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009 NASHの診断と治療. *肝臓* 50: 741-747, 2009
- 10) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA et al: Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD—Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 49: 809-820, 2009
- 11) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al: A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53: 372-384, 2010
- 12) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA et al: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 53: 810-820, 2011
- 13) 高後 裕, 竹井謙之, 堤 幹宏 他: アルコール性肝障害診断基準2011年版. 旭川: アルコール医学生物学研究会, 2011
- 14) Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N et al: Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: inter-protocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 53: 1874-1882, 2011
- 15) Weng H, Li H, Dooley S: Inflammation does not always kill hepatocytes during liver damage. *Hepatology* 54: 366; author reply 367, 2011
- 16) Angulo P: Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 53: 1792-1794, 2011
- 17) Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE et al: Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 54: 344-353, 2011

- 18) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55: 2005-2023, 2012
- 19) Brunt EM, Kleiner DE: Pathology of NAFLD. In: Farrell GC, McCullough AJ, Day CP eds, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide*, Wiley-Blackwell, 27-36, 2013
- 20) Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J: Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatology* 45: 20-28, 2015
- 21) 日本消化器病学会: NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 南江堂, 2014
- 22) Bedossa P, Poitou C, Veyrie N et al: Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 56: 1751-1759, 2012

1 NAFLDの
定義と分類

2 NAFLDの疫学

3 NAFLDの
病因・病機

4 NAFLDの病態

5 血液検査所見

6 NAFLDの
病理所見

外科的な疾患であり、肝胆脾を専門とする小児外科医、消化器外科医ないし消化器内科医との連携が必須である。
有症状時は補液のうえで絶飲食とし、肝外分泌刺激を減らす。

病態

- ・腹痛、嘔気・嘔吐、黄疸、淡黄色便などの症状を示し、大部分が一過性だが、繰り返すことが特徴である。
- ・腹部超音波で胆管の拡張から診断されることが多い。
- ・広義には胆管のさまざまな部位に拡張を呈する胆管の形成異常で、戸谷分類では5型に分類されている(図1)。
- ・狭義には戸谷分類のIa・Ic・IV-A型を指し、ほぼ全例に脾・胆管合流異常を伴う。これら以外の型では脾・胆管合流異常を伴っていないのが普通である。
- ・脾・胆管合流異常では脾液と胆汁の相互逆流が起こり悪影響があり、間欠的に症状を起こす。蛋白栓が形成されて総胆管狭小部や共通管が閉塞と開通を繰り返すとみられている。無治療では成人期には胆嚢癌・胆管癌を高率に合併する。報告のある胆管癌の最幼若例は3歳男児であった。
- ・胆管の拡張を伴わない、非拡張型の脾・胆管合流異常もある。
- ・2012年に日本脾・胆管合流異常研究会の「脾・胆管合流異常の診療ガイドライン」が発刊された。

治療方針

治療の主体は外科的治療であり、小児科医は橋渡しをする。その間の保存的治療も大切である。

外科的治療

超音波像などで診断を得た、あるいは疑ったら、肝胆脾を専門とする小児外科医、消化器外科医、あるいは消化器内科医に連絡をとり、診療計画を検討する。相談先は地域の状況によって異なると思われる。診断手技には

先天性胆道拡張症

congenital biliary dilatation

工藤豊一郎 国立成育医療研究センター・肝臓内科医長

④ 治療のポイント

腹部超音波検査でのスクリーニングを心がける。

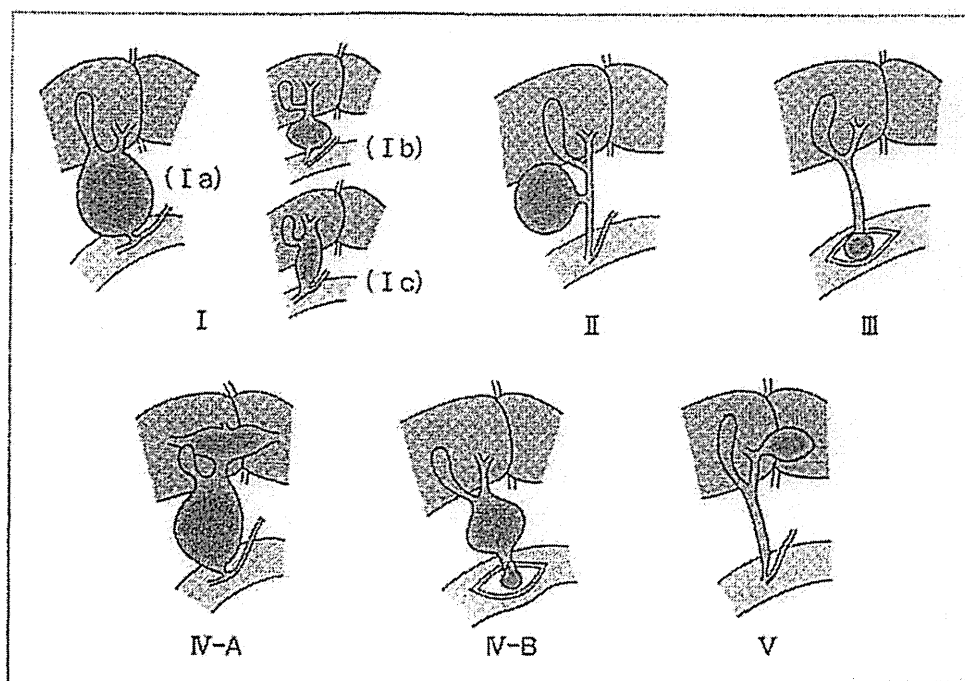


図1 先天性胆道拡張症の戸谷分類 (1995年改変)
 (戸谷拓二: 先天性胆道拡張症の定義と分類. 胆と膵 16: 716, 1995より)

超音波, CT, MR胆管膵管撮影(MRCP)のほかに減圧・減黄といった治療を兼ねて内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査(ERCP), 経皮経肝胆道造影(PTCD), 超音波内視鏡(EUS), 造影MDCT, あるいは開腹しての術中胆道造影などが有用な場合もあり, すみやかに連携する必要がある。

病型により外科的治療の方針は異なる。狭義の先天性胆道拡張症(Ia・Ic・IV-A型)では肝外胆管切除・胆道再建が行われる。III型では内視鏡的開窓術が奏効する例がある。

新生児や乳児の有症状例は可及的早期に手術する対象である。無症状の新生児や乳児は肝機能などを観察し, 生後3~6か月ごろまで待機してもよいが, 上述の連携が前提であろう。

なお, 膵・胆管合流異常と診断されれば, 無症状でも手術適応である。

保存的治療

保存的治療は急性膵炎の治療に準じる。腹痛は胆管・膵管の内圧上昇に関連しており, 絶飲食として膵外分泌刺激を減らすことが重

要である。入院のうえで十分に補液して観察する。電解質補正など一般的注意が重要である。経鼻胃管は腸閉塞合併例や激しい嘔吐を伴う症例で考慮するとどめる。蛋白分解酵素阻害薬は必須とはされていない。

処方例 以下のいずれかを用いる。

①ヴァインD注 点滴静注

②ソリタ-T1号注 点滴静注

投与速度は逐次見直す必要がある。維持輸液量に脱水などの補正を加味し, 体重1kg当たり1mL/時程度の利尿を目安に行う。

急性膵炎の評価, 治療の詳細については他項(⇨491, 「急性膵炎」), あるいは「急性膵炎診療ガイドライン2010(第3版)」などを参照されたい。

術後の追跡

成人以降も生涯にわたる定期的追跡が必要な疾患であり, 経験ある医師による追跡が望ましい。

術後の合併症としては胆管炎, 肝内結石, 膵石・膵炎, 胆道癌(胆嚢癌, 総胆管癌)があげられる。胆管炎では右季肋部痛・肝機能異

常・発熱などをみる。術後の肝内胆管結石には肝内胆管の狭窄が関係しており、間欠的な胆管炎をきたす。

胆管炎の治療は主治医と連携をはかり、補液のうえで絶飲食とし、紹介を考慮する。

📌 専門医へのコンサルト

- ・すみやかに肝胆膵を専門とする小児外科医・消化器外科医ないし消化器内科医と連携する。
- ・成人以降も生涯にわたる定期的追跡が必要な疾患であり、フォローから脱落している症例には主治医かそれに代わる専門医の受診を勧める。
- ・術後合併症に遭遇した場合も主治医と連携し、紹介する。

📌 患児・家族説明のポイント

- ・外科的治療の目的は、腹痛などの症状をなくすとともに、将来の発癌リスクを減らすことにある。
- ・術後の合併症としては胆管炎、肝内結石、膵石・膵炎、胆道癌(胆嚢癌、総胆管癌)などがあり、これらが起こっていないか、追跡を行う必要がある。
- ・ひとたび外科的治療が行われれば症状はほぼなくなるが、生涯にわたって合併症がないか追跡を受ける必要があることを説明する。

📌 看護・コメディカルへの指導

- ・ひとたび治療が奏効すれば症状はなくなり、合併症の頻度も高くないため患者は治癒したと感じて追跡から脱落しがちであるので注意する。
- ・年に1回程度の、頻度の低い長期追跡が行われる例が多いが、追跡のための受診を大切にしよう説明する。

膵・胆管合流異常症（先天性胆道拡張症を含む）

pancreaticobiliary maljunction (congenital biliary dilatation)

濱田吉則 関西医科大学教授・小児外科

病態と診断

① 疾患概念と病態

- 膵・胆管合流異常は、解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。
- 膵・胆管合流異常では、共通管が長く、機能的に十二指腸乳頭部括約筋（Oddi 筋）の作用が膵・胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流する。
- 膵液の胆道内への逆流（膵液胆道逆流現象）は高率に胆道癌を発生させ、胆汁の膵管内への逆流（胆汁膵管逆流現象）は膵炎を惹起させることがある。

- 日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会から「膵・胆管合流異常の診断基準 2013」が作成された（胆道 27：785-787, 2013）。また、「膵・胆管合流異常診療ガイドライン」が日本膵・胆管合流異常研究会と日本胆道学会との共同で 2012 年に作成された（医学図書出版）。

② 分類

- 胆管拡張の有無によって、胆管拡張を伴うもの（先天性胆道拡張症）と、胆管拡張を伴わないもの（胆管非拡張型膵・胆管合流異常）に分類されてきた。しかし、胆管径の基準値は小児、成人ともに年齢に伴って大きくなるので、胆管拡張の診断は、小児、成人を一律の径で定めるべきではなく、年齢に相当する総胆管径の基準値を参考に行うことが推奨されている。
- 合流形式による分類（図）では、X 線学的に胆管と膵管の合流部の角度などから、①胆管が膵管に合流する胆管合流型、②膵管が胆管に合流する膵管合流型、③どちらにも属さない複雑な合流形式を呈する複雑型の 3 つに分類することが多い。
- また、これらに膵管癒合不全や共通管拡張の有無の概念を取り入れた新古味分類もある。

③ 診断

画像または解剖学的検索によって行われ、以下のいずれかを満たせばよい。

1. 画像診断

- 直接胆道造影〔内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）、経皮経肝胆道造影、術中胆道造影など〕、または磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）や 3D-DIC-CT 像などで、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか、異常な形で合流することを確認する。
- 超音波内視鏡（EUS）または multidetector-row CT（MD-CT）の multi-planar reconstruction（MPR）像などで、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流することを確認する。

2. 解剖学的診断

- 手術または剖検などで、膵・胆管合流異常部が十二指腸壁外に存在するか、または膵管と胆管が異常な形で合流することを確認する。

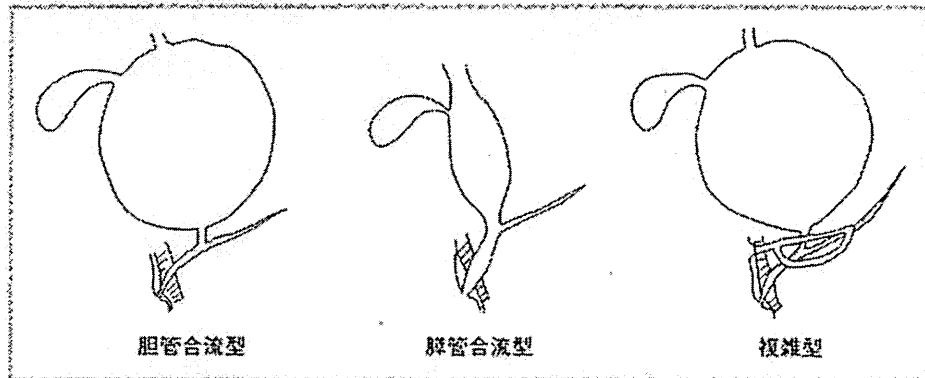
3. 補助診断

- 高アミラーゼ胆汁、肝外胆管拡張の所見は、膵・胆管合流異常の存在を強く示唆しており有力な補助診断となる。
- なお、胆管拡張の診断は年齢に相当する総胆管径の基準値を参考にする。

治療方針

膵・胆管合流異常の診断が確定すれば、症状の有

図 膵・胆管合流異常の分類



〔石橋広樹：膵・胆管合流異常（先天性胆道拡張症を含む）。山口 徹，他監：今日の治療指針 2013，p519，医学書院，2013より改変〕

無とは無関係に早期に手術を行う。出生前診断例を含めて新生児や乳児では有症状例は可及的早期に、無症状例は肝機能などを観察しながら3-6か月まで待機するのがよい。手術は胆道癌の発生母地である胆嚢と胆管を含めた肝外胆管切除と、肝管空腸吻合術（Roux-en-Y）による胆道再建術，すなわち膵液と胆汁の流路を分離する目的のいわゆる分流手術を行う。

④ 胆道癌非合併例

肝外胆管の拡張の有無にかかわらず，上記の分流手術が小児，成人で望ましい。成人で拡張型にもかかわらずあいまいな定義によって非拡張型と診断されて胆嚢摘出のみが行われると，将来胆管癌が発生する危険がある。肝内胆管拡張を伴う場合は肝門部肝管での大きな吻合と肝管形成を行い，肝管起始部に先天的な膜様または索状狭窄を合併する場合は狭窄部切除・形成を付加して，術後に胆汁うっ滞，胆泥・結石形成，胆管炎などが起きないように手術を行う。

⑤ 胆道癌合併例

癌の局在や進展に応じて膵頭十二指腸切除術，肝切除術，リンパ節郭清などを行う。

患者説明のポイント

- ・先天的な疾患であり手術が必要である。
- ・放置すると，膵液と胆汁の相互逆流により胆道や膵に難治性の病態を引き起こし，胆道癌が高率に発生する。
- ・手術は，胆嚢と胆管を含めた肝外胆管切除と肝管空腸吻合による胆道再建が必要である。この分流手術によって膵液と胆汁は混和しなくなり，術前の症状が軽快するとともに将来の癌化リスクも大きく軽減する。
- ・術後早期合併症には，縫合不全，出血，急性膵炎，膵液瘻，消化管出血，イレウスがある。

- ・術後の長期予後は一般的に良好であるが，晚期合併症には胆管炎，肝内結石，遺残胆管癌，膵石，膵炎，イレウスなどがあるので，血液検査や画像診断による長期的なフォローアップが必要である。

4. 胆道閉鎖症

A 概念、疫学

胆道閉鎖症 (biliary atresia : BA) は、胎児期から出生前後に肝外胆管が完全に閉塞して、胆汁排泄ができなくなり、重篤な病態をきたす。わが国では、BA は出生約 10,000 人に 1 人の頻度で、男女比約 1 : 1.7 と女兒に多い¹⁾。

B 病因

病因はまだ解明されておらず、いくつかの仮説が述べられている。ウイルス感染説、胆管板形成異常 (ductal plate malformation : DPM) を含む発生異常説、免疫異常説、血行異常説などが提唱されている。単一の原因で生じるのではなく、いくつかの要因が重なり合って発生するという考え方もある。いずれも確定的な結論は出ていない。

C 症状、病態

黄疸、灰白色便 (薄い便色)、濃褐色尿 (ビリルビン尿)、肝腫大が主な症状である。便色は典型例で灰白色であるが、種々の程度に黄色調を示すことが多い。診断時、灰白色便を認める症例は約 70% である。生後しばらく黄色便がみられ、灰白色便に変わる症例があることより、肝外胆道閉鎖が生後完成する症例もあることを示している。現在わが国では、胆道閉鎖症早期発見のため、便色カードを用いたスクリーニングを開始している。この便色カードは母子手帳に綴じ込まれており、保護者が便色を確認することで、胆道閉鎖症の早期発見に繋げている²⁾。早期では肝はあまり

硬く触れないが、病態が進行すると、肝腫大、硬度が増してくる。また、胆汁うっ滞に伴う脂肪吸収障害のため、脂溶性のビタミン K が欠乏する。その結果、頭蓋内出血をきたし、これを契機に発見される例もみられる。

D 検査

a. 血液・生化学検査

高直接ビリルビン血症を認める。ALP、LAP、 γ GTP などの胆道系酵素、総胆汁酸が上昇する。AST、ALT も上昇するが、著しく高値となることはまれである。血清脂質では総コレステロール、リン脂質が上昇する。閉塞性黄疸のときに血清中に出現するリポプロテイン X はほぼ全例で陽性となる。

b. 胆汁排泄判定の検査

- ・十二指腸液検査：十二指腸内にカテーテルを挿入、十二指腸液を採取、胆汁の有無を調べる。
- ・肝胆道シンチグラフィ：肝胆道系からの核種の排泄を捉える検査である。

これらの検査で胆汁排泄が確認できれば、BA は否定できる。臨床的には、一般的に BA の診断は困難でないが、他の疾患と鑑別が困難な場合、開腹胆道造影および肝生検が施行される。

E 病型

本症の肝外胆管の閉塞形態を記載するため、病型分類が用いられる。この分類では、基本型分類、下部胆管分類、肝門部胆管分類の 3 つの組み合わせで表現される (図 1)³⁾。


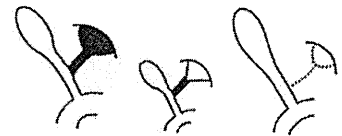

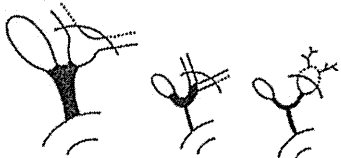


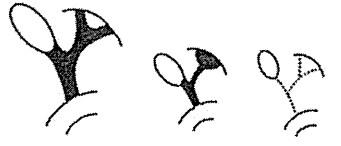






先天性胆道閉塞（鎖）症 基本形分類	下部胆管分類	肝門部胆管分類
<p>I 型 総胆管閉塞</p> 	<p>a 総胆管開存</p> 	<p>α 拡張肝管</p> 
<p>II 型 肝管閉塞</p> 	<p>b 総胆管索状閉塞</p> 	<p>β 拡張肝管</p> 
<p>III 型 肝門部閉塞</p> 	<p>c 総胆管欠損</p> 	<p>γ bile lake</p> 
	<p>d 特殊型</p> 	<p>μ 索状肝管</p> 
		<p>ν 結合織塊</p> 
		<p>o 無形成</p> 

図1 胆道閉鎖症病型

【葛西森夫ほか：先天性胆道閉塞（鎖）症の新分類法試案。日小外会誌 12: 327-331, 1976 より引用】

基本型分類は，I 型（総胆管閉塞），II 型（肝管閉塞），III 型（肝門部閉塞）がある。I 型のうち，肝外胆管の拡張を伴う場合は I cyst 型となる。

下部胆管分類は，総胆管の形態により，a（総胆管開存），b（総胆管索状閉塞），c（総胆管欠損），d（特殊型）がある。さらに，総肝管組織の有無により，それぞれ1（総肝管組織あり），2（総肝管組織なし）に分けられる。a～cの型に当てはまらないものはdの特殊型となる。

肝門部胆管分類は， α （拡張肝管）， β （微小肝管）， γ （bile lake）， μ （索状肝管）， ν （結合織塊），o（無形成）がある。

それぞれ，III型が約85%，b1が約60%， ν が約65%であり，もっとも多い組み合わせは，III-b1- ν となる。

病理組織所見

① 肝組織

肝組織には門脈域に不規則な線維性拡大が起こり，進行すると門脈域は相互に連結し，太い線維性架橋が形成される。小葉構築は改変し，胆汁性肝硬変の像を呈する。門脈域には様々な程度のリンパ球浸潤がみられる。好酸球の浸潤を伴うことが多い。門脈域辺縁には，BAの20～40%にDPMがみられる。門脈域周囲には細胆管増生が著明である。増生した細胆管は大小に拡張し，しばしば管腔内に胆汁栓がみられる。肝小葉には著明な胆汁うっ滞がみられる。とくに中心帯領域に高度である。肝細胞は多核巨細胞性変化を呈する。多核巨細胞は中心帯領域に目立つことが多い。類洞内には髓外造血が様々な程度でみられる（図2～図4）。

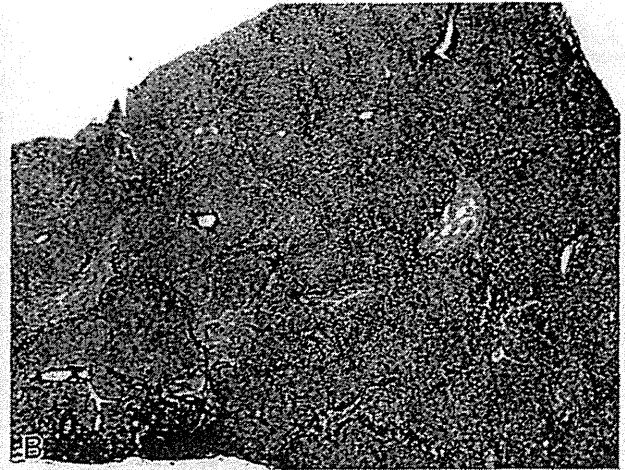
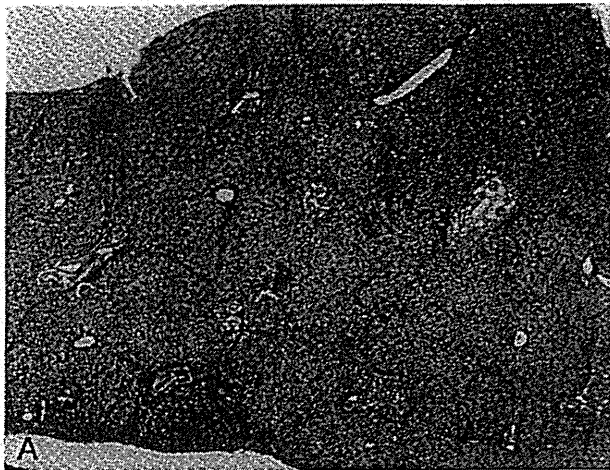


図2 HE染色 (A), Azan染色 (B)

弱拡大像、門脈域は線維性に拡大、線維性架橋形成がみられ、小葉構築の改変傾向がみられる。

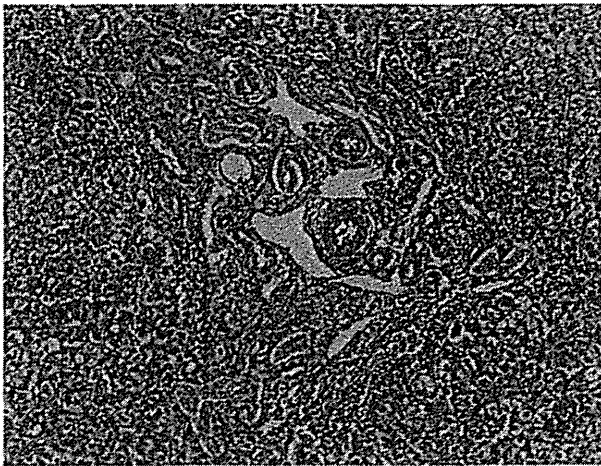


図3 HE染色

門脈域辺縁に胆汁うっ滞、細胆管の増生が目立つ。

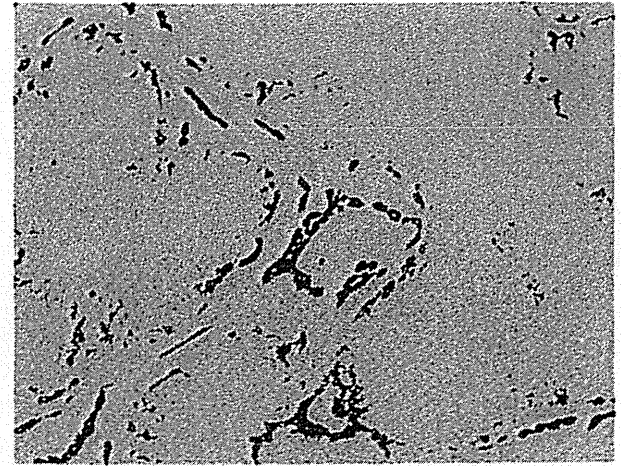


図4 抗サイトケラチン抗体による免疫組織化学

門脈域辺縁に細胆管の増生、DPMがみられる。



図5 Azan染色

剖検症例、太い線維性架橋形成がみられ、再生結節を形成している。

前述のように、病変が進行すると胆汁性肝硬変の像を呈し(図5)、これに伴い小葉間胆管は傷害を伴う。胆管上皮配列の乱れ、胆管上皮の空胞形成、核濃縮・萎縮、胆管上皮内への炎症細胞浸潤がみられる。進行すると、胆管基底膜肥厚、胆管周囲線維化を伴い、胆管上皮の萎縮あるいは消失が起こる。最終的に小葉間胆管は消失する。また、門脈域の動脈は壁が肥厚し、門脈枝は狭小化する。