

② 鑑別診断

a. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型

progressive familial intrahepatic cholestasis type 2

肝細胞巨細胞性変化・線維化は類似した所見である。BA では、胆汁栓を伴う細胆管増生が非常に高度である。病期が進行すると、両者とも胆汁性肝硬変を呈し、鑑別は困難となる。

b. 肝内胆管減少症

paucity of intrahepatic bile ducts (PIBD)

肝細胞巨細胞性変化は共通の所見である。鑑別点は線維化、小葉間胆管の消失である。PIBDでは、小葉間胆管減少以外の組織変化は軽度である。BA では、門脈域の線維性拡大、厚い線維性隔壁が形成される。進行した BA では小葉間胆管の減少がみられる。また、肝巨細胞性変化は PIBD の方が軽度であることが多い。

である。線維化を含めて、肝病変の進行した症例での治療成績は不良である。BA は、葛西手術なしでは多くが 2 歳までに胆汁うっ滞性肝硬変で死亡する。葛西手術は生後 60 日以内に施行されると予後が良好であるとされている。葛西手術で胆汁排泄は改善されるが、多くの症例では病状が緩徐に進行し、胆汁性肝硬変に至る。

肝門部の結合組織塊の病理組織学的所見と、葛西手術成績との関連が検討されている⁴⁾。肝門部切離面に存在する最大胆管径によって、術後の胆汁流出量に関連があるといわれているが、関連がないという報告もある^{5, 6)}。また、最大胆管径には関連しないが、胆管様管腔構造物の総面積が関連するとの報告もある⁷⁾。

② 術後合併症

葛西手術の成績が向上するとともに、成人期を迎える症例が増加してきている。それに伴い、長期合併症が問題となってきている。その代表的な問題点は、胆管炎、門脈圧亢進症（食道静脈瘤、脾機能亢進、肝肺症候群、門脈肺高血圧症）である⁸⁾。

a. 胆管炎

cholangitis

胆管炎は葛西術後の重大な合併症の 1 つである。術後早期の胆管炎は胆汁排泄の著しい減少を招き、しばしば持続的な黄疸の原因となる。術後晩期の胆管炎合併症例で、とくに短期間に胆管炎を繰り返す場合には、背景に肝内胆管病変が存在することが多い。主な変化として、肝内胆管の拡張と肝内結石症が挙げられる。肝内胆管拡張や結石形成が肝両葉にびまん性にみられることもある。多発嚢胞を形成する症例は予後不良との報告もある。

b. 門脈圧亢進症

portal hypertension

本症術後の重要な晩期合併症のもう 1 つが門脈圧亢進症である。その中でもっとも頻度の高いのは食道静脈瘤と脾機能亢進症である。さらに、二次性肺血行異常として、肝硬変に続発して肺内動脈静脈シャントを形成する肝肺症候群と、肺高血圧

③ 肝外胆管閉塞部組織

肝門部の結合組織塊の組織所見は、線維化、炎症細胞浸潤を伴う癒痕組織を主体とし、その中に径数十 μm から数百 μm の管腔様構造物が存在する。

索状になった肝管あるいは総胆管の組織所見も、線維化、炎症細胞浸潤を伴う癒痕組織であり、管腔はまったく消失している。I 型や II 型において、開存している肝管は粘膜が脱落し、その壁は炎症細胞浸潤を伴い線維性に肥厚する。

G 予 後

① 肝線維化、肝門部結合組織塊

BA の肝病理組織像を主として肝線維化の程度によって分類し、予後との関連が検討されている。肝線維化は日齢とともに進行するが、手術日齢、線維化、病型は必ずしも相関しない。すなわち、症例ごとに肝病変の進行度に差があるということ

症を発症する門脈肺高血圧症がある。肝肺症候群は呼吸困難を訴え、チアノーゼ、太鼓ばち指を示すことが特徴である。コントラスト心エコーや肺血流シンチグラフィで診断される。門脈肺高血圧症は特徴的な症状や身体所見に乏しく、呼吸器症状が認められる頃にはすでに高度の肺高血圧症をきたしていることがある。

文 献

- 1) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局：胆道閉鎖症全国登録2012年集計結果。日小外会誌 50: 273-278, 2014
- 2) 松井 陽：胆道閉鎖症のスクリーニング 便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義。小児保健研 71: 795-799, 2012
- 3) 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
- 4) Kasai M: Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg 6: 5-52, 1974
- 5) Ohi R, et al: In biliary atresia duct histology correlates with bile flow. J Pediatr Surg 19: 467-470, 1984
- 6) Lawrence D, et al: Hepatic portoenterostomy for biliary atresia. A comparative study of histology and prognosis after surgery. Arch Dis Child 56: 460-463, 1981
- 7) Matsuo S, et al: Histological study of the remnant of porta hepatis in patients with extrahepatic biliary atresia-A computed picture analysis of 30 cases. Z Kinderchir 39: 46-49, 1984
- 8) 仁尾 正ほか：小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題：胆道閉鎖症。日外会誌 110: 195-198, 2009

5. その他 (アラジール症候群)

A 概念, 疫学

アラジール症候群 (Alagille syndrome: AS) は, 肝外胆道系が保たれているにも関わらず, 肝内胆管の形成不全が認められる. また, 本疾患群は胆管病変以外にも特徴的な顔貌, 眼病変, 脊椎異常, 心血管系異常を伴う. AS は出生約 7~10 万人に 1 人の頻度で, 性差はみられない.

B 病因

156 AS の病因として, 染色体 20p12 上にある *JAG1* の遺伝子の変異や Notch シグナル経路の異常との関連性が指摘されている¹⁻³⁾. これらの遺伝子は胆管発生に関与している.

C 症状, 病態

a. 肝病変

多くは乳児期早期から胆汁うっ滞が出現し, 黄疸, 灰白色便を呈する. また, 肝腫大, 脾腫, 皮膚掻痒, 黄色腫がみられる. 血液生化学検査では, 直接ビリルビン, 胆道系酵素 (ALP, γ GTP など), 総胆汁酸, 総コレステロールなどが著明に上昇する. 一般に黄疸は乳児期に高度で, それ以降で低下する傾向がある.

b. その他の病変

特徴的な顔貌 (前額部突出, 両眼離開, くぼんだ眼, 尖った顎, 鞍鼻など), 眼病変 (後部胎生環, 網膜色素変性, 網膜脈絡膜萎縮など), 脊椎異常 (蝶形椎体, 椎弓欠損など), 心血管系異常 (末梢性肺動脈狭窄, 大動脈狭窄, 心室中隔欠損症など)

が認められる.

D 病理組織所見 (図 1)

肝病理所見の特徴は, 肝内胆管の減少, あるいは完全な消失である. 肝組織内に存在する小葉間胆管数と門脈域総数の比 (小葉間胆管数/門脈域数比 = B/P 比) 0.6 以下 (基準値は 0.9~1.8) が AS の診断基準となっている. ただし, 生後 6 ヶ月未満では, 胆管減少が明らかでないことがあり, 診断に苦慮することもある. 肝線維化の進行は緩徐で, 肝硬変への進行例は少ないとされている. 門脈域には炎症細胞浸潤はないか, あっても軽微であり, 門脈域辺縁に細胆管増生がみられることがある. 肝小葉には, 軽度の肝細胞の巨細胞性変化, 胆汁うっ滞がみられる.

また, 最近の筆者らの検討では, AS 症例に存在する小葉間胆管に変化が認められた. すなわち,



図 1 HE 染色

門脈域には明瞭な小葉間胆管が認められない. 門脈域に炎症細胞浸潤は軽度である. 動脈壁は肥厚が目立つ.

[症例は順天堂大学小児科 鈴木光幸先生のご厚意による]

小葉間胆管には不規則な管腔構造, 胆管上皮細胞の配列の乱れなどがしばしばみられる。しかも小葉間胆管の変化のみならず, 門脈狭小化, 動脈壁肥厚も認められる。このような所見から, ASの肝病変の成因として, 門脈の3つ組である胆管, 門脈, 動脈の形成異常が示唆される。



鑑別疾患

a. 胆道閉鎖症

biliar atresia (BA)

前項「胆道閉鎖症」を参照。まれに, ASで高度な線維化および細胆管増生を示し, BAの組織像に類似することがある。また, ASに肝外胆管の閉塞を合併することがあり⁴⁾。BAと誤診されることがある。ASに肝門部空腸吻合術(葛西手術)を施行すると予後不良であるといわれている。

b. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2型

progressive familial intrahepatic cholestasis type 2

前項「胆道閉鎖症」を参照。

文 献

- 1) Oda T, et al: Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 16: 235-242, 1997
- 2) Li L, et al: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 16: 243-251, 1997
- 3) Markowitz J, et al: Arteriohepatic dysplasia. I. Pitfalls in diagnosis and management. *Hepatology* 3: 74-76, 1983
- 4) Gorelick FS, et al: Biliary tract abnormalities in patients with arteriohepatic dysplasia. *Dig Dis Sci* 27: 815-820, 1982

7 その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞 (胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患)

概念

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

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

疫学

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

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

病態生理

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

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

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

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

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

臨床症候

1. 症状

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

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

表1 胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患

- ・胆道の閉塞をきたす疾患
 - 先天性胆道拡張症
 - Alagille 症候群, 非症候性肝内胆管減少症 (non-syndromic paucity of interlobular bile duct)
 - Caroli 病, 先天性肝線維症
 - 臍胆管合流部異常, 胆管狭窄
 - 胆石症, 濃縮胆汁症候群 (inspissated bile), mucous plug 腫瘍・腫瘤 (胆管内および胆管外)
 - Claudin1 変異を認める新生児硬化性胆管炎特異性胆管穿孔
- ・肝内胆汁うっ滞性の疾患
 - 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
 - Type 1 (Byler's disease, FIC1 病), Type 2 (BSEP 病), Type 3 (MDR3 病), TJP2 異常症
 - 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (Type 1)
 - Dubin-Johnson 症候群 (MRP2 病), Rotor 症候群
 - arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome (VPS33B 病)
 - Aagenaes 症候群 (hereditary cholestasis with lymphoedema)
 - 北米インディアンにみられる胆汁うっ滞症
 - Nielsen 症候群 (グリーンランドイヌイットにみられる)
- ・免疫学的な異常
 - 新生児ヘモクロマトーシス
 - 新生児血球貧食リンパ組織球症
- ・感染症 (先天性を含む)
 - ウイルス性
 - サイトメガロウイルス (CMV), 単純ヘルペスウイルス (HSV), その他のウイルス*
 - 細菌性
 - E. coli*, *K. pneumoniae* (いずれも尿路感染症, 敗血症), リステリア症, 結核
 - 原虫・寄生虫・真菌
 - 梅毒, トキソプラズマ症, マラリア, トキソカラ症, レプトスピラ症, ヒストプラズマ症
- ・内分泌疾患
 - 甲状腺機能低下症・亢進症, 汎下垂体機能低下症 (septooptic dysplasia), McCune-Albright 症候群, HNF1 β 変異を伴う maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5), Donahue 症候群 (leprechaunism)
- ・代謝性疾患
 - アミノ酸代謝異常
 - チロシン血症, 高メチオニン血症
 - 尿素サイクル異常症 (arginase 欠損症)
 - 単糖類の代謝異常
 - ガラクトース血症, 果糖不耐症, 先天性グリコシル化異常症
- 蓄積病
 - Nieman-Pick 病 (type C), Gaucher 病
 - Wolman 病, コレステロールエステル蓄積症 (CESD)
 - ムコリピドーシス II 型 (I cell disease), ムコ多糖症 VII 型
 - 糖原病 IV 型, Farber 病 IV 型
 - 金属の代謝異常症
 - MEDNIK 症候群
 - ミトコンドリアの異常
 - シトリン欠損症, 呼吸鎖欠損症, GRACILE 症候群
 - β 酸化の異常
 - 短鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, 長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
 - ペルオキシゾーム病
 - Zellweger 症候群, 乳児 Refsum 病, その他
 - 胆汁酸代謝異常症
 - 3β -水酸化- Δ^5 C27 ステロイド脱水素酵素イソメラーゼ (3β -HSD) 欠損, δ^4 -3-オキシステロイド 5β リダクターゼ欠損, オキシステロール 7α -ヒドロキシラーゼ欠損, ステロール 27 -ヒドロキシラーゼ欠損, 2-methyl-CoA-racemase CoA/amino acid N-acyltransferase 欠損
 - コレステロール合成の異常
 - Smith-Lemli-Opitz 症候群, lathosterosis, メバロン酸キナーゼ欠損症 (高 IgD 症候群)
 - α 1-アンチトリプシン欠損症, 嚢胞性線維症
- ・中毒
 - 薬物**
 - 完全中心静脈栄養
 - セフトリアキソンによる胆石症
- ・循環障害
 - うっ血性心不全, 新生児仮死, ショック, 胎児不整脈体外循環 (ECMO)
 - Budd-Chiari 症候群, 静脈閉塞性疾患
- ・染色体異常
 - 常染色体性トリソミー (21 トリソミー, 18 トリソミー, 13 トリソミーなど), Turner 症候群
- ・不明の共存
 - 新生児白血病, 神経芽細胞腫, 肝芽腫, histiocytosis X, 新生児ループス, インド小児肝硬変, 移植片対宿主病 (GVHD), 胎児赤芽球症, 胎児血栓性血管障害, systemic juvenile xanthogranuloma, pseudo-TORCH 症候群, COACH 症候群 (MKS3, CC2D2A, RPGRIP1L 変異), Jeune 症候群, Kabuki 症候群
- ・その他の関連する病態
 - 門脈体循環短絡
 - 静脈管開存, 先天性門脈欠損症
 - 溶血性の疾患

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

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

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

を含む代謝異常症, ミトコンドリア肝症, 進行した肝不全などに注意する。

2. 所見

新生児の黄疸は総ビリルビンが 5(mg/dL)以上

でないと見出されにくい, 眼球結膜は比較的観察しやすい。

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

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

診 断

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

1. 検 査

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

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

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

2. 鑑別診断

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

疾患が診断されるようになり，徐々に用いられなくなっている。

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

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

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

予 防

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

●文献

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

(工藤豊一郎)

16 Caroli 病, 先天性肝線維症

概念

1. Caroli 病, Caroli syndrome

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

2. 先天性肝線維症 (CHF)

CHF は歴史的には肝の線維化, 門脈圧亢進症, 腎の嚢胞性疾患を特徴とする遺伝性疾患として記載された²⁾. 多くは常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) に伴う. 肝組織では, 成熟した線維性組織に囲まれた島状の正常な肝細胞が特徴的とされる²⁾. 同様の組織所見が³⁾, ARPKD 以外にも複数の先天性疾患で記載されている. 先天性疾患に伴うか, 他疾患を伴わず先天性と推測され, 特徴的肝組織像を呈するものを CHF とよぶ.

疫学

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

伝子である *PKHD1* の変異頻度は約 1/70 であるという³⁾.

病理・病態生理

1. 発生

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

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

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

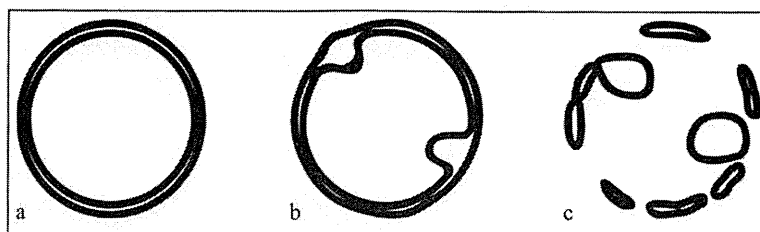


図1 胆管板(ductal plate)のリモデリングの概念的模式図

- 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 orofacioidigital 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を感じ取る仕組みが破綻し, 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^{3,4)}.

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く, 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. 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る、平均 19 歳頃に末期腎不全をきたす、網膜色素変性を見る
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>RPGRIPL</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: 織毛病, 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/NBK11116/>) 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^{2,4)}。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)

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し、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、病因的分類と形態学的分類、機能的分類に分けられる。病因的分類として、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綻していく。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, 糖尿病 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, 嚢胞性線維症, 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, 総胆管嚢腫, 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-Chiari 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 肝硬変でみられる所見

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 型コラー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発

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。ドプラ検査では、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を行い、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⁸⁾

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

肝機能不全によるもの	黄疸, 低アルブミン血症, 骨粗鬆症, くる病, 成長障害, 皮膚癢痒
門脈圧亢進によるもの	胃食道静脈瘤, 門脈圧亢進性胃症・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
両方が関与しているもの	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月にバソプレシン 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状のみであったり, 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	腸管穿孔
多核球数	>250 個/ μ L	>250 個/ μ L
総蛋白	<1 g/dL	>1 g/dL
糖	>50 mg/dL	<50 mg/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、優先順位の決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)

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 見当識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない
III	大きな声で呼ぶとかるうじて開眼する	
IV	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 $400 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の高値をとるが、その他の病態では $200 \mu\text{g}/\text{dL}$ 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($4 \text{ mg}/\text{dL}$ 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($3 \text{ ng}/\text{mL}$ 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