

alloimmune mechanism of NH; therefore, the efficacy of this treatment supports the hypothesis.

At birth, our patient showed signs of liver failure, including cholestasis, hypoglycemia and thrombocytopenia, suggesting that the onset of disease was antenatal. NH is one well-known cause of antenatal liver failure.<sup>8</sup> One of the most important diagnostic criteria for NH is the demonstration of extrahepatic iron deposition.<sup>1</sup> However, the mechanism underlying iron deposition remains unclear. Recent findings have shown that iron overload does not result from an inborn error of iron metabolism but from fetal liver injury.<sup>9,10</sup>

Whittington *et al.* proposed an alloimmune mechanism of NH.<sup>11</sup> A maternal immunoglobulin G alloantibody against an alloantigen expressed by fetal hepatocytes may pass through the placenta, with the subsequent antigen–antibody reaction activating the classical complement pathway in fetuses. This, in turn, produces the membrane attack complex (C5b-9 immune complex), which causes hepatocyte injury. Immunohistochemical staining with antibody against the C5b-9 immune complex is strongly positive in the hepatocytes of patients with NH, indicating that congenital alloimmune hepatitis is the etiology in most or all patients with NH.<sup>2</sup>

In our patient, neither MRI nor lip biopsy demonstrated extrahepatic tissue siderosis. The MRI and lip biopsy each have approximately 60% sensitivity for detecting extrahepatic siderosis and negative tests do not exclude NH.<sup>5</sup> However histopathology of liver showed only weak iron deposition in hepatocytes, atypical in patients with NH. In contrast, the finding of the C5b-9 complex in hepatocytes strongly indicates that an alloimmune disease process was the cause of liver failure. Debra *et al.* reported a similar case of neonatal liver cirrhosis.<sup>12</sup> This case showed no iron deposition in both liver and extrahepatic tissue, C5b-9 was strongly positive in hepatocytes. C5b-9 complex was initially demonstrated as a specific histological marker of NH and proposed the gestational alloimmune mechanism of its pathogenesis.<sup>2</sup> Therefore, these cases without extrahepatic iron deposition suggested that siderosis of the liver or extrahepatic tissue may be a phenotypic difference within the same spectrum of gestational alloimmune liver diseases.

Whittington *et al.* suggested a term “gestational alloimmune liver disease” (GALD) for liver injury due to this alloimmune mechanism and the term “gestational alloimmune liver injury” should replace the term “neonatal hemochromatosis”.<sup>5,12</sup> Our case also demonstrated that GALD can occur even in cases of neonatal liver

failure without extrahepatic iron deposition. The iron deposition in extrahepatic tissue is just a phenotypic difference of GALD and those who show strong iron deposition in the extra hepatic tissue may have been diagnosed with NH among GALD cases. Therefore, as Whittington *et al.* pointed out, NH is a phenotype-based terminology and neonatal liver injury due to a gestational alloimmune mechanism is to be comprehensively called GALD.

In patients who present with antenatal liver failure but who do not meet the criteria for NH, gestational alloimmune liver disease should be differentiated as a cause of liver failure. C5b-9 staining of liver tissue is helpful for diagnosis but often difficult because of coagulopathy. Treatment should be initiated concurrently with diagnosis and exchange transfusion or immunoglobulin is theoretically effective for alloimmune diseases.<sup>5,6</sup> Our patient did not respond well to exchange transfusion or immunoglobulin therapy but was successfully treated with liver transplantation.

In conclusion, gestational alloimmune liver disease should be suspected in neonates with antenatal liver disease, even in the absence of obvious iron deposition. Liver transplantation is indicated in a patient refractory to exchange transfusion and immunoglobulin therapy. Additional studies are needed to understand how fetal hepatocytes are recognized as an antigen in the maternal immune system and to identify the causes of phenotypic clinical differences.

## ACKNOWLEDGMENTS

WE THANK DR Takayanagi for investigation of metabolic abnormalities and Dr Nittono for bile acid analysis of the patient. We also thank the parent of the patient for allowing the publication of this case report.

## REFERENCES

- 1 Rodrigues F, Kallas M, Nash R *et al.* Neonatal hemochromatosis – medical treatment vs. transplantation: the King’s experience. *Liver Transpl* 2005; 11: 1417–24.
- 2 Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF. Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010; 51: 2061–8.
- 3 Shneider BI, Setchell KD, Whittington PF, Neilson KA, Suchy FJ. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr* 1994; 124: 234–8.

- 4 Ueki I, Kimura A, Chen HL *et al.* SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 776–85.
- 5 Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 325–32.
- 6 Rand EB, Karpen SJ, Kelly S *et al.* Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009; 155: 566–71.
- 7 Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004; 364: 1690–8.
- 8 Durand P, Debray D, Mandel R *et al.* Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001; 139: 871–6.
- 9 Hoogstraten J, de Sa DJ, Knisely AS. Fetal liver disease may precede extrahepatic siderosis in neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1699–701.
- 10 Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006; 43: 654–60.
- 11 Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 544–9.
- 12 Debray FG, deHalleux V, Guidl O *et al.* Neonatal liver failure without iron overload caused by gestational alloimmune liver disease. *Pediatrics* 2012; 129: e1076–9.

## ■ 特集 トランジション

## 胆道閉鎖症術後成人例における肝移植の問題点

阪本 靖介\* 猪股 裕紀洋

## はじめに

胆道閉鎖症に対する肝移植治療は、葛西手術により黄疸消失が得られず乳児期に行われる場合や、また、いったん黄疸消失が得られたものの胆管炎、あるいはさまざまな肝硬変・門脈圧亢進症に伴う合併症に対して成人期にいたるまでの種々の年齢にて施行される場合がある<sup>1)</sup>。わが国にて生体肝移植が確立した医療として進歩を遂げた現在において、葛西手術のみで黄疸消失が得られない場合には、再掻爬術などの再手術は限られた症例に対して考慮され、また消化管静脈瘤からの消化管出血・脾腫に伴う汎血球減少症などの門脈圧亢進症状に対する姑息的外科手術は極力避け、胆道閉鎖症に対する治療体系は将来的に肝移植治療を見越したものへと変遷してきた。

胆道閉鎖症に対する葛西手術成績の向上に伴い、成人期に達する症例が増加する一方、また、

成人期となり肝移植が必要となる症例もまれではない<sup>2)</sup>。2011年未までの日本肝移植研究会の集計では、1994年以降に胆道閉鎖症に対する初回生体肝移植1,750例中173例(9.9%)が、18歳以上の患者に施行されている(図1)。胆道閉鎖症術後成人例(成人例)に対する肝移植においては、適応・ドナー選択・手術を含めた周術期管理など、さまざまな側面において小児例と比較し相違点がある。本稿においては、その相違点から生じうる成人例特有の問題点に焦点をあて記述する。

## I. 肝移植術前における成人例の特徴と問題点

成人例の多くは、葛西手術にて黄疸消失が得られ、成長発育に問題をきたさない程度の肝機能が保たれている一方、胆管炎や門脈圧亢進症に伴う合併症に対して治療歴のある症例である。これらの症例のなかには、若年齢の段階で肝移植適応を考慮してもよい症例が含まれている可能性があ

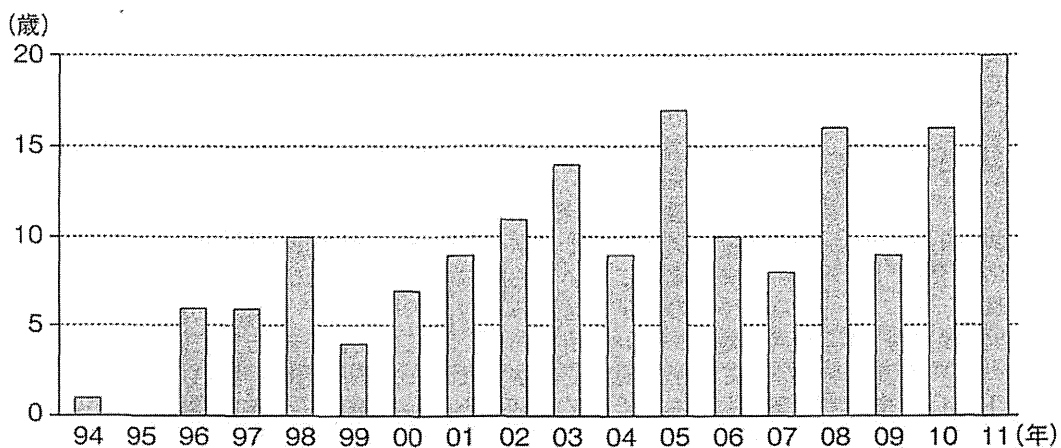


図1 18歳以上の胆道閉鎖症初回肝移植症例年次数の推移(日本肝移植研究会集計より抜粋)

Seisuke Sakamoto Yukihiro Inomata

\* 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科 [〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1]

る。また、それまで大きな問題なく良好な臨床経過をたどったものの、成人期に達しさまざまなストレス（とくに女性においては妊娠出産）を契機に胆管炎、または門脈圧亢進症状が悪化し肝移植が必要となる症例もまれではない。胆管炎を繰り返している症例では、ときに肝内外に出現した bile lake に対してドレナージ手術、あるいは消化管への内瘻化手術を施行されている場合もあり、複数回にわたり抗菌薬治療が行われた結果、抗菌薬多剤に対する耐性を獲得した細菌が肝移植術前において判明している場合がある<sup>3)</sup>。門脈圧亢進症に伴う注意すべき合併症は、肝肺症候群および門脈肺高血圧症である。いずれも無症状で経過することが多く、呼吸症状などの発症契機には、すでにある程度進行している場合が多い。肝肺症候群は肺内毛細血管拡張に伴う肺内シャント形成が本態であり、一方、門脈肺高血圧症は肺動脈の血管平滑筋の肥大と内皮の線維化がその発症機序に関与しているとされ、一酸化窒素などの血管作動性物質が肝代謝を経ずに側副血行路などを介して肺臓に直接的に、かつ慢性的に曝露されることによる<sup>4)</sup>。肝肺症候群進行症例では、酸素投与にても十分な酸素化が得られないために肝移植術後の創傷治癒に悪影響を及ぼし、胆管空腸吻合部不全などの合併症発症リスクが高く、また多血症となっているために血液粘稠度亢進に伴う血栓症が誘発される。シャント率が40%を超える場合には肝移植適応に慎重になるべきであり、また上記の合併症を予防する算段を講じる必要がある<sup>5)</sup>。門脈肺高血圧症を発症した場合には、致命的合併症となりうる。肝移植術前には、肺動脈圧を内科的治療にて十分にコントロールしたうえで手術を施行しなければならない。肺動脈平均圧が50 mmHgを超える場合には、肝移植禁忌となる。プロスタグランジン<sub>2</sub>製剤であるエポプロステノールにより十分に肺動脈圧を下げたうえで、肝移植術を施行すべきである。成人例において、肝移植術前に注意すべき点として、まれに悪性腫瘍を併存している可能性がある。悪性腫瘍のなかで肝細胞がんは比較的多くの報告がなされている<sup>6)</sup>。一方、まれに胆管細胞がんを生じている症例もあり、それらの症例の肝移植予後は非常に悪い。

Fukuda ら<sup>7)</sup>の報告では、妊娠出産を契機に肝不全が進行し生体肝移植を施行した成人例において、摘出肝の病理組織学的検査にて肝門部空腸吻合部に胆管細胞がんが発見され、術前画像検査などの後方視的検討より、その腫瘍病変が胆管閉塞を誘発した可能性が示唆された（図2）。

成人例に対する生体肝移植術において、生体ドナーおよびグラフト選択は大きな問題の一つである。生体ドナー候補者としての患者両親の多くは高齢であり、またグラフトサイズの問題から、より大きなグラフトである右葉切除術が選択される可能性があるために、生体ドナーに対する負担が大きくなり、手術合併症のリスクも高くなる<sup>8)</sup>。生体肝移植における生体ドナー安全性の確保は最重要項目であることから、近年では右葉グラフトよりも左葉グラフトを使用する傾向にあり、レシピエント側において、より小さな左葉グラフト（グラフト体重比0.6%以上は少なくとも確保して）であっても門脈血流・門脈圧を調節することにより過小グラフトに伴う合併症対策が講じられ、従来では過小グラフトと考えられていた症例においてその予後は改善された。また、成人期に達するまでに生体肝移植術を一度は考慮されたものの、ABO血液型不適合移植になることから見合わせていた症例も見受けられる。現在ではリツキシマブによる術前脱感作療法により、ABO血液型不適合に起因する抗体関連拒絶反応を抑制することが可能となり、その成績が向上してきた<sup>9)</sup>。

## II. 成人例における肝移植手術時の特徴と問題点

成人例は葛西手術を含め複数回の手術既往があることが多く、また繰り返す胆管炎などにより腹腔内に著しい癒着が存在することが多い。近年の胆道閉鎖症症例に対する葛西手術、またそのほかの再手術の際には癒着防止剤（セプラフィルム<sup>®</sup>など）を使用されていることが多く、肝移植術の際に極度の癒着を示す症例が少ない印象である。著しい癒着の影響にて長時間の手術となり、また癒着を示す部位には往々にして大小の側副血行路が発達しており、術中出血量が多くなる一因となる。癒着剝離操作に伴い腸管損傷などの副損傷をきたす恐れがあり、手術操作に伴う術後合併症が



図 2 胆道閉鎖症術後成人症例に発症した胆管細胞がんの1例 (Fukuda ら<sup>7)</sup>, 2013)  
肝移植前腹部造影 CT 検査 (A, B) では、肝門部近傍の胆管壁肥厚の所見 (矢印) より胆管炎を疑っていた。肝移植時摘出肝標本 (C, D) にて 4.2×3.4 cm 大の中分化型腺がんが判明し、門脈および所属リンパ節へ微小転移も認められた。

多くなる。京都大学における胆道閉鎖症術後症例に対する肝移植の検討では、成人例 (レシピエント年齢を 16 歳以上と規定) において、有意に再開腹術を要する消化管穿孔・腹腔内出血・胆汁漏などの頻度が高く、術後早期死亡につながっていることを報告している<sup>10)</sup>。以上のことより、食道静脈瘤に対する食道離断術・Hassab 手術などの側副血行路郭清術や、極度の汎血球減少症を呈する脾腫に対する脾臓摘出術は限定された症例に行われるべきであり、そのような治療介入が必要となる状態となった場合には、肝移植施設への肝移植適応の有無について紹介されるべきであろう。

成人期に達した胆道閉鎖症術後症例では、ときに骨盤まで達するほどの巨脾を示している症例、また左胃静脈・gastrorenal shunt・splenorenal shunt などの側副血行路が著明に発達した症例に

遭遇することはまれではない。周術期における極度の血小板減少は、肝移植後合併症および死亡率上昇の危険因子である。肝移植術にて肝硬変から正常肝へと置き換わることにより、門脈圧亢進状態が改善され、多くの症例において血小板数は正常化し、脾臓サイズも徐々に小さくなるが、ときに肝移植後数年以上経過しても、脾腫に伴う血小板減少が寛解しない症例がある。九州大学にて施行された小児肝移植症例 (そのほとんどが胆道閉鎖症術後症例) の検討では、約 16% の症例においては依然として肝移植後も血小板減少と脾腫が継続し、関連する因子の一つとして肝移植時年齢が高いことがあげられている<sup>11)</sup>。安易に脾臓摘出することは、グラフト肝への門脈血流の低下を招くことや、肺炎球菌などによる脾摘後感染症のリスクを高める可能性があるが、上記のごとく、肝移

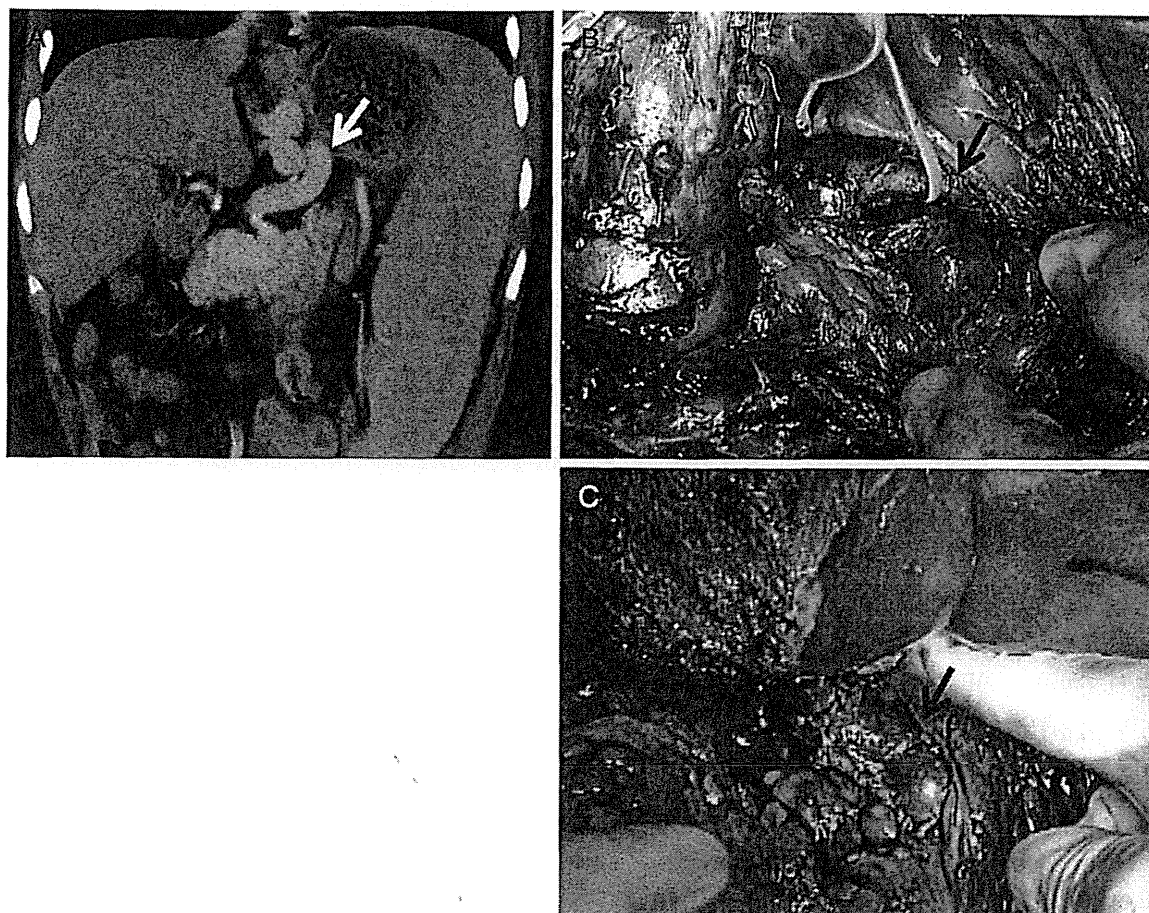


図3 拡張した left gastric vein を門脈再建術に使用した1例 (Kitajimaら<sup>12)</sup>, 2013)  
肝移植前腹部造影CT検査 (A) にて著明に拡張した左胃静脈 (矢印) を認め、また門脈本幹は完全閉塞を示していた。肝移植時に左胃静脈を露出し (B)、門脈再建術に使用した (C)。

植後遠隔期に脾腫に伴う汎血球減少症の治療に悩む症例が肝移植時成人例に多いことを考慮すると、肝移植時に脾臓を併せて摘出ことも考慮に入れる必要があるかもしれない。一方、肝移植時に側副血行路を可能な限り処理しておくことは、肝移植時年齢にかかわらず門脈血流を十分に確保するために重要な手術操作である。門脈血流が十分であるとの術中判断にて側副血行路処理（とくに巨大な splenorenal shunt）を怠ると、肝移植後に高アンモニア血症（ときに肝性脳症）や肺高血圧症などの発症誘因となりうる。逆に、門脈本幹が完全閉塞を示し門脈再建に使用することができない場合には、発達した左胃静脈・gastrorenal shunt などの側副血管が門脈再建に使用できる場合があることや、splenorenal shunt を残した状態で左腎静脈を門脈再建に利用する renoportal anastomosis も有用な術式であることを念頭にお

く必要がある<sup>12)</sup> (図3)。

### III. 肝移植術後における成人例の特徴と問題点

成人例・小児例にかかわらず、免疫抑制剤の長期的服用に伴う副作用は肝移植術後遠隔期に問題となる。カルシニューリン阻害剤では、腎機能障害・高血圧症・耐糖能異常・脂質代謝異常などが問題となる副作用である。腎機能障害を有する場合には、カルシニューリン阻害剤投与量を抑えながら、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) などの代謝拮抗剤を積極的に使用すべきである。ステロイド剤は、骨粗鬆症・高血圧症・白内障・緑内障などが副作用としてあがる。ステロイドは極力、減量・中止することが望まれる。また、肝移植を受けた女性が妊娠・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。代謝拮抗剤は胎児に対する催奇形性を有するために、妊娠可

能時期や妊娠中には内服を中断する必要がある。また、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すべきである。

#### IV. 熊本大学における胆道閉鎖症術後成人例の検討 (表)

1998年12月～2014年10月までに、当院にて生体肝移植術を施行した胆道閉鎖症術後85症例のうち、16歳以上の成人例が13例(15.3%)であった。男女比は4:9と女性が多く、肝移植時年齢は16～32歳(中央値23歳)であった。胆道閉鎖症手術に対する初回手術は、葛西手術を施行されている症例がほとんどであったが、4例においては外胆汁瘻付加手術が行われており、また3例においては初回手術後の黄疸消失が得られず再掻爬術が施行されていた。肝移植前既往手術回数は平均2回であり、1例は4回(最大回数)施行されており、そのうち2回は挙上空腸脚癒着に伴う黄疸消失不良の診断のもと、癒着剥離術が行われていた。主たる肝移植適応病態として、胆管炎を繰り返している症例が6例と多く、うち1例はI-cyst型に対して肝門部十二指腸吻合術が施行されたのち、吻合部狭窄および肝内結石症をきたし、初回手術後30年を経過し肝管空腸再吻合術を施行されたが、その後肝機能が増悪し再手術後9カ月で肝移植を施行した。消化管出血を繰り返し、肝移植適応となった症例が5例と次に多く、うち1例は十二指腸・空腸の多発性静脈瘤からの出血にて内視鏡的治療が困難となった症例であった。肺合併症を併発していた症例が3例で、肝肺症候群が2例、門脈肺高血圧症が1例であった。全例において脾機能亢進症を伴う脾腫を呈しており、また2例に部分的脾動脈塞栓術(PSE)が施行されていた。肝移植直前の平均血小板数は $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$  ( $2.5 \sim 17.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ )であり、2例のPSE施行症例のうち1例は $3.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と依然として低値を呈していた。Child-Pugh分類ではC4例、B7例、A2例であり、平均MELD scoreは15.2(7～25)であったが、MELD scoreが20を超えている症例が4例あり、これらの症例はさまざまな契機で胆管炎を発症し急激に肝不全状態となっている特徴を有していた。成人例の肝移植直前における

表 当科における胆道閉鎖症術後成人例

肝移植時年齢	16～32歳(中央値23歳)
性別	男性:4例, 女性:9例
肝移植前既往手術回数	1～4回(平均回数2回)
Child-Pugh分類	C:4例, B:7例, A:2例
MELD score	7～25(平均MELD score 15.2)
術前血液検査所見(平均値)	血小板数 $2.5 \sim 17.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ( $7.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) プロトロンビン時間 28～85%(58.2%) 総ビリルビン $0.8 \sim 27.0 \text{ mg/dL}$ ( $10.9 \text{ mg/dL}$ ) アルブミン $1.1 \sim 4.4 \text{ mg/dL}$ ( $2.7 \text{ mg/dL}$ ) コリンエステラーゼ 18～209(U/L)
肝移植適応(延べ数)	繰り返す胆管炎:6例 内科的不応性消化管出血:5例 肝肺症候群:2例 門脈肺高血圧症:1例
生体肝移植ドナー(年齢)	両親:10例 (44～58歳, 中央値55歳) 兄弟:2例(20, 21歳) FAP患者:1例(25歳)
ABO血液型適合性	適合:11例 不適合:2例
グラフト種類(GRWR)	全肝(FAPドナー):1例(1.40%) 右葉:8例(0.78～1.38%, 平均:1.04) 左葉:4例(0.69～1.10%, 平均:0.86)
手術時間(平均)	9.7～24.1時間(16.3時間)
体重当たり出血量(平均)	$4.6 \sim 245.5 \text{ cc/kg}$ ( $83.6 \text{ cc/kg}$ )
手術合併症	門脈狭窄:1例 肝静脈狭窄:2例 胆汁漏:1例 胆管狭窄:4例

血液検査所見で際立って異常を呈していた検査項目はコリンエステラーゼ(ChE)であり、平均ChE値は66(18～209)であり、10例(76.9%)でChE値が100未満であった。肝移植術前の画像検査所見にて門脈狭小化および血流減弱あるいは逆流を呈していたものが5例であり、うち1例は門脈本幹が閉塞しておりcavernous transformationの状態であった。またほとんどの症例において、巨大なsplenorenal shuntを含めた側副血行路の発達

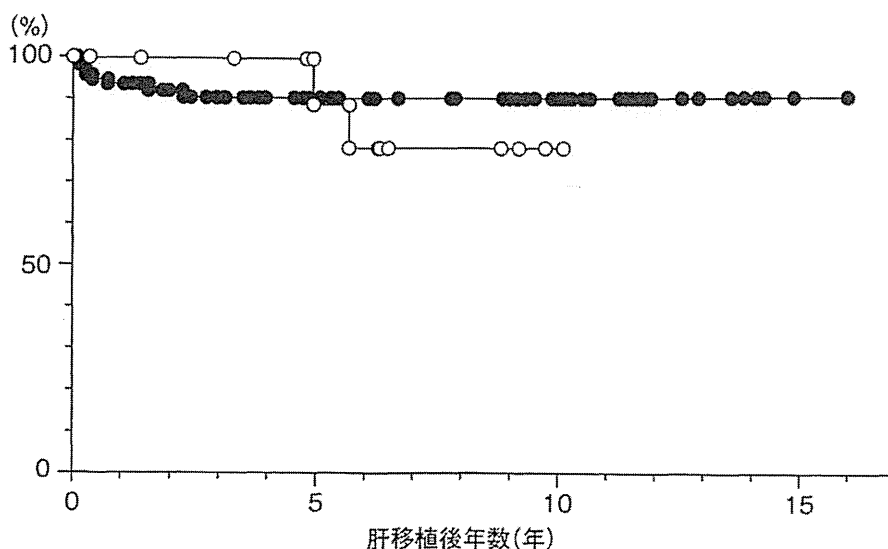


図 4 当科における年齢別グラフト生存率

胆道閉鎖症術後 16 歳以上 (n=13) (○) と 16 歳未満 (n=72) (●) とのグラフト生存率の比較では有意差を認めなかった。

16 歳以上 : 1 年 100%, 5 年 88.9%, 10 年 77.7%

16 歳未満 : 1 年 92.9%, 5 年 89.8%, 10 年 89.8%

を認めた。

生体肝移植術においては、10 例が両親から、2 例が兄弟から、1 例は家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者におけるドミノ肝移植の 2 次レシピエントとしてグラフト提供を受け、うち 2 例は ABO 血液型不適合移植であった。グラフト種類は 8 例が右葉、4 例が左葉、1 例が FAP 全肝であり、平均グラフト重量レシピエント体重比 (GRWR) は 1.01 (0.69~1.40) であった。平均手術時間は 16.3 時間 (9.7~24.1 時間) と、他疾患に対する手術時間と比較して長い傾向にあり、また平均出血量 (体重当たり) は 83.6 cc/kg (4.6~245.5 cc/kg) であり、複数回の手術既往や繰り返す胆管炎などの影響による癒着に対する剥離操作や側副血行路の発達などが影響を与える結果であった。3 例において肝移植時に脾臓摘出術を施行したが、うち 2 例は ABO 血液型不適合移植に伴う適応として、もう 1 例は術前血小板数が  $2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$  と極度の低値を示していたためであった。2 例で腸管損傷を呈し、腸管修復術を要した。上記のごとく、術前画像検査所見にて門脈血流異常を呈していた症例が 5 例であったが、うち 3 例において術中肉眼的所見からも門脈血流量が少なく、また門脈狭小化が著明であり、2 例は外腸骨静脈

を間置グラフト血管として、もう 1 例はドナー卵巣静脈を前壁パッチグラフト血管として門脈吻合を施行した。なお、術中判断のもと、レシピエント門脈本幹を使用した症例 (術前画像検査所見では門脈血流低下が疑われた症例) において、術後 8 年を経過した時点で門脈高度狭窄をきたした症例を認めた。肝動脈合併症は認めなかったが、2 例において肝静脈狭窄を呈し血管内治療 (バルーン拡張術) を要した。1 例に術後早期に胆汁瘻を呈したために開腹下ドレナージ術を要し、4 例において胆管狭窄を生じたために経皮経肝的胆道狭窄拡張およびドレナージ術を施行したが、うち 1 例は肝移植後 9 カ月目に胆管空腸再吻合術を要した。2 例がそれぞれ肝移植後 4.9 年、および 5.7 年に死亡の転帰となったが、1 例は胆汁瘻およびその後の胆管狭窄により肝内膿瘍を併発し、免疫抑制療法が不十分となった結果、拒絶反応をきたしグラフト不全となった。そのほかの症例は概ね肝機能を含めて良好な経過であり、うち 1 例において服用中の MMF を計画的に中断することにより、とくに大きな問題なく妊娠・出産を行えた。

おわりに

わが国における胆道閉鎖症術後成人例に対する



肝移植手術成績は施設間においてばらつきがあるが、幼少期において肝移植が施行された症例と比較するとその成績はやや落ちる(図4)<sup>10,13)</sup>。上記のごとく、さまざまな点において成人例に対する肝移植術特有の問題点があり、胆道閉鎖症術後症例に対する肝移植時期を適切に判断することは困難ではあるが、成人期に達するまで肝移植時期を見逃すことは避けるべきである。

### 文 献

- 1) 猪股裕紀洋, 笠原群生: 肝移植と胆道閉鎖症. 医の歩み 213 : 807-812, 2005
- 2) 小川晃平, 内田洋一朗, 上本伸二: 胆道閉鎖症術後成人例に対する生体肝移植. 小児外科 43 : 67-70, 2011
- 3) Nio M, Sano N, Ishii T, et al : Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg 39 : 1797-1799, 2004
- 4) 仁尾正記, 佐々木英之, 林 富, 他: 長期経過中の肺血流異常. 小児外科 40 : 67-71, 2008
- 5) Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, et al : Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. Transplantation 67 : 712-717, 1999
- 6) Tatekawa Y, Asonuma K, Uemoto S, et al : Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. J Pediatr Surg 36 : 436-439, 2001
- 7) Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, et al : Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. Pediatr Transplant 17 : E62-66, 2013
- 8) Iida T, Ogura Y, Oike F, et al : Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. Transplantation 89 : 1276-1282, 2010
- 9) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al : Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation : a Japanese multicenter study. Am J Transplant 14 : 102-114, 2014
- 10) Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, et al : Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. Am J Transplant 6 : 2443-2448, 2006
- 11) Matsuura T, Hayashida M, Saeki I, et al : The risk factors of persistent thrombocytopenia and splenomegaly after liver transplantation. Pediatr Surg Int 26 : 1007-1010, 2010
- 12) Kitajima T, Sakamoto S, Uchida H, et al : Living donor liver transplantation with alternative porto-left gastric vein anastomosis in patients with post-Kasai extrahepatic portal vein obstruction. Pediatr Transplant 17 : E100-103, 2013
- 13) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, et al : Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. Liver Transpl 14 : 186-192, 2008

# 周産期の 画像診断

好評

本体 10,000 円 + 税  
B5 判 2 色刷 744 頁

## 第 2 版



『周産期医学』第 43 巻増刊号 周産期医学編集委員会編  
基礎的な事項だけでなく、画像診断を駆使して診断を詰めていく考え方や、日々進歩している画像診断の最新情報も盛り込まれています。



東京医学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp)

## 先天性胆道拡張症術後の胆管および膵管に関連する合併症

福澤 宏明, 武本 淳吉, 玉城 昭彦, 森田 圭一, 岩出 珠幾,  
大片 祐一, 遠藤 耕介, 尾藤 祐子, 横井 暁子, 前田 貢作

### 要 旨

先天性胆道拡張症に対する根治術により多くの症例は問題なく経過するが、胆管・膵管に絡む合併症の報告も散見される。胆管系・膵管系合併症例を初回手術時の膵・胆管合流形態を含め後方視的に検討した。1995年4月から2013年12月に当院で先天性胆道拡張症手術を施行されたのは105例あり、その中で胆管系合併症を5例、膵管系合併症を3例に認めた。胆管系合併症5例のうち3例に肝内結石を認め、これらの症例は左右肝管起始部に相対的な狭窄を認めていた。膵管系合併症の2例に拡張した共通管内に蛋白栓を認めた。これら2例の膵・胆管合流形態は、拡張した共通管に非常に細い下部胆管が直角に合流する形態（新古味分類Ib）であった。膵管系の合併症のもう1例は、不完全型膵管癒合不全を合併しており副乳頭切開が施行された。非常に拡張した共通管を持つ症例の中に、術後共通管内に蛋白栓を認め膵炎を発症するものがあり注意が必要である。

索引用語：先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常症, 結石, 膵炎, 合併症

### I はじめに

現在、小児の先天性胆道拡張症に対する根治術（分流手術）は、ほぼ確立された術式となっており、この分流手術により多くの症例は問題なく経過する。しかし中には経過中に胆管系または膵管系の合併症を起こす例が散見される。これらの合併症として、吻合部狭窄、胆管炎、肝内結石、膵石、膵炎、発癌などが挙げられているが、大きく胆管系の合併症と膵管系の合併症に分けて考えることができる。胆管系合併症の代表である肝内結石は、戸谷IV-Aのような左右肝管起始部に相対的な狭窄の存在する症例に高率に起こると言われている。しかし、先天性胆道拡張症後の膵炎に関しては、どのような膵・胆管合流形態に発生しやすいかという報告は少ない<sup>1)2)</sup>。

今回、当院で根治手術を施行した先天性胆道拡張症をもとに、術後の胆管系・膵管系合併症例の初回手術時の胆管・膵管の形態を調べ、その特徴を検討した。

### II 症 例

1995年4月から2013年12月までに当院で根治術が施行された先天性胆道拡張症は105例であった。その

内、術後に胆管系・膵管系に合併症を認めたのは8例（7.6%）存在した。5例（4.8%）は胆管炎、肝内結石などの胆管系合併症、3例（2.8%）は膵管系合併症である膵炎を発症した。

胆管系合併症を表1に示す。胆管系合併症のうち、肝内結石を3例（症例1, 2, 3）に認め、結石を伴わない胆管炎を2例（症例4, 5）に認めた。肝内結石を認めた3例の初回手術時の胆管形態は、いずれも戸谷IV-Aで肝内胆管の拡張を伴っていた。肝内結石の発症時期は術後9年、16年、7年といずれも根治術からかなり経てから発症していた。また肝内結石の発生部位は、初回手術時に肝内胆管に拡張を認めていた部位であった。肝内結石を形成せず胆管炎のみを発症した2例は、両葉にわたる肝内胆管の軽度拡張を認めた。

胆管系合併症を提示する。なお胆管の形態は戸谷分類<sup>3)</sup>で示した。

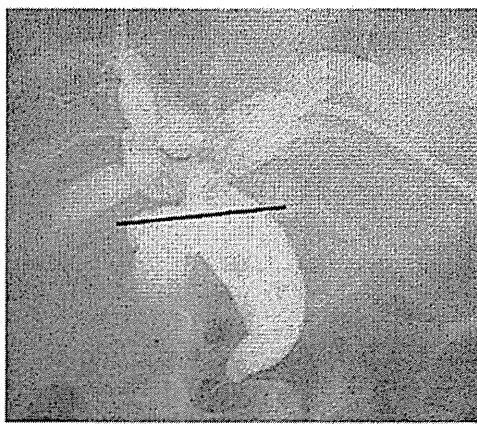
【症例1】左肝管起始部に相対的狭窄を伴う戸谷IV-A型の先天性胆道拡張症に対し、相対的狭窄を残して拡張胆管空腸吻合術が施行された（図1a）。根治術後9年目に胆管炎を発症、CTにて肝左葉の肝内胆管拡張を認め、肝内結石を認めた（図1b）。絶食にて結石は、1週間で自然排出し、その後5年間症状なく経過している。

【症例2】右肝管起始部が嚢胞状に拡張している戸谷IV-Aに対して、右肝管に切り上げて、相対的狭窄を開

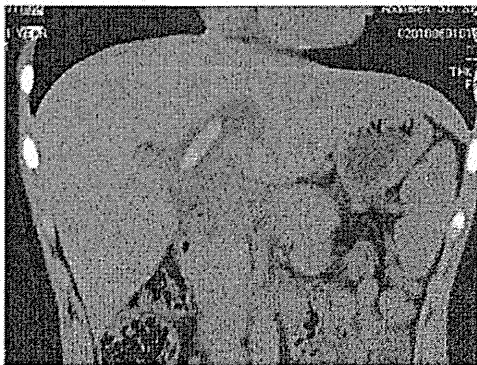
兵庫県立こども病院小児外科  
代表者連絡先：福澤宏明 〒654-0081 神戸市須磨区高倉台1-1-1  
兵庫県立こども病院小児外科

表1 胆管系合併症

症例	根治術時年齢(歳)	合併症	トラブルまでの期間	胆管の形態	胆管空腸吻合位置	転帰
1	2.49	肝内結石	9年	IV-A (左右肝管起始部に相対狭窄)	総肝管で吻合	自然に結石は排出された その後5年症状なし
2	1.86	肝内結石	16年	IV-A (右肝管が嚢胞状に拡張)	右肝管の拡張部に 切り込んで吻合	他院にて治療中
3	1.81	肝内結石	7年	IV-A (左肝管起始部に相対狭窄)	左肝管に 切り込んで吻合	自然に結石は排出された その後12年症状なし
4	2.13	繰り返す 胆管炎	1年	Ic	総肝管で吻合	現在も胆管炎を繰り返す
5	0.39	胆管炎	11年	Ia	総肝管で吻合	現在は症状なし その後1年症状なし



a

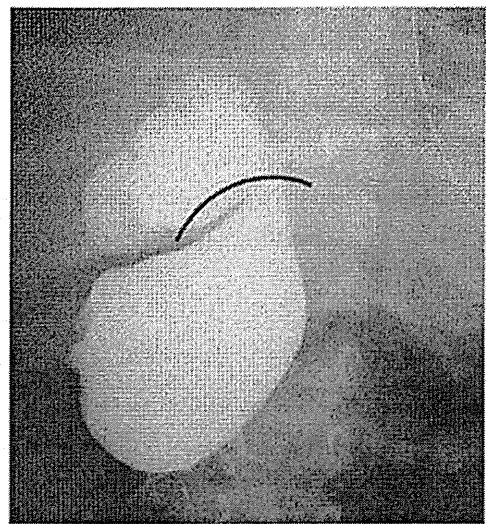


b

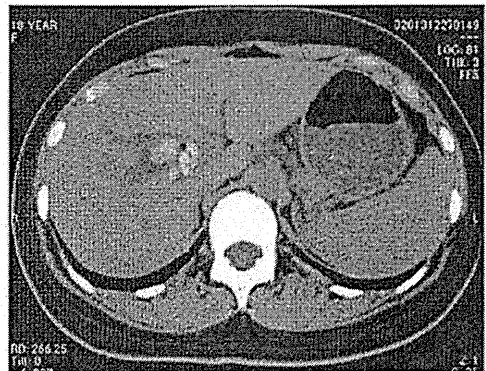
図1 a 症例1: 戸谷 IV-A 型, 総肝管レベルで吻合 (実線). b 症例1: 左肝管内に結石

放するように肝管空腸吻合が施行された(図2a). しかし, 根治術後16年目に嚢胞状に拡張した右肝管に結石を認めた(図2b). 現在他院で治療中である.

【症例3】左肝管起始部に相対的狭窄を認める戸谷 IV-A 症例に対し, 相対的狭窄を解除すべく左肝管に切り上げて肝管空腸吻合が施行された(図3a). 根治術後7年目に胆管炎で発症し, CTにて肝左葉の肝内胆管拡張と同部に結石を認めた(図3b). これに対し, ウルソ



a



b

図2 a 症例2: 右肝内胆管が嚢胞状に拡張, 拡張した胆管を開放し, 肝管空腸吻合が施行された(実線). b 症例2: 根治術後16年目に右肝内胆管に結石を認めた.

デオキシコール酸を内服したところ, 結石は4日目に自然排出された. その後12年症状なく経過している.

【症例4】戸谷 Ic の先天性胆道拡張症に対し, 総肝管での肝管空腸吻合が施行された(Roux-en-Y脚は40 cm).

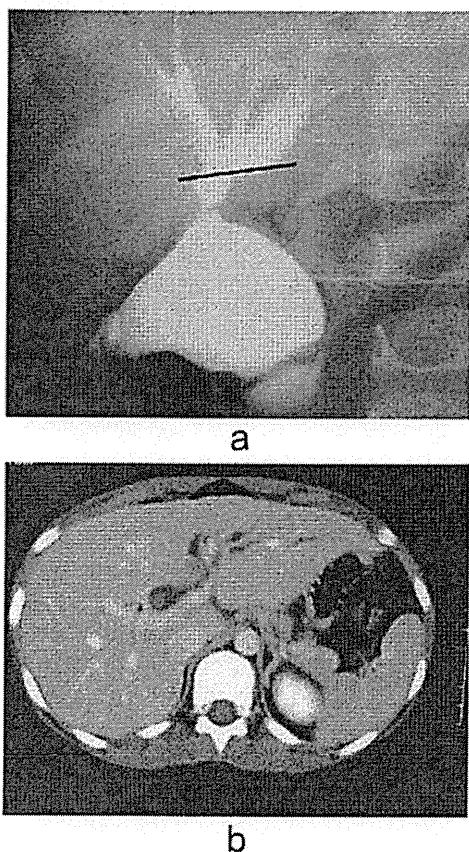


図3 a 症例3：左肝管起始部に相対的狭窄を認め、左肝管に切り上げて吻合（実線）。b 症例3：左肝管に結石影を認め、肝左葉の肝内胆管拡張が見られる。

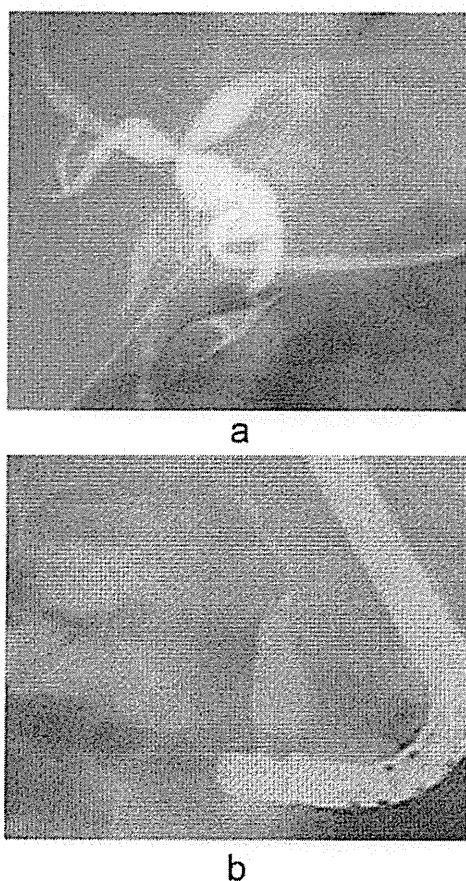


図4 a 症例6：術前Tチューブからの胆道造影，新古味分類Ibの合流形態で共通管内に陰影欠損を認める。b 症例6：膵炎後のERCP。拡張した共通管は依然存在していた。また陰影欠損，膵内の遺残胆管は見られなかった。

根治術後1年目より，月1回程度の胆管炎を繰り返している。CTで両葉の軽度胆管拡張と中等度の胆管気腫を認めるが，肝内結石は認めない。DIC-CTでは肝内胆管拡張は軽度であるが，長く蛇行するRoux-en-Y脚を認めた。Roux-en-Y脚の輸送能に問題があると考えており，再手術（Roux-en-Y脚を短くし，胆管空腸の再吻合）を予定している。

【症例5】新生児期発症のIa型に対し，総肝管空腸吻合が施行された。根治術後11年目に，両葉にわたる肝内胆管拡張を伴う胆管炎を発症。保存的に軽快した。その後1年症状なく経過している。

膵管系合併症を表2に示す。膵管系合併症（膵炎）は3例に認めた。2例は拡張した共通管内の蛋白栓が原因と考えられ，1例は不完全型膵管癒合不全が原因と考えられた。

膵管系合併症を提示する。なお膵・胆管合流形態は新古味分類<sup>1)</sup>で示した。

【症例6】胆道穿孔で発症した先天性胆道拡張症に対し，胆管Tチューブドレナージが施行された。合流形態は新古味分類Ibで，非常に細くなった下部胆管が拡

表2 膵管系合併症

症例	根治術時年齢(歳)	合併症	トラブルまでの期間	胆管の形態	膵・胆管の合流形態	処置	転帰
6	1.25	膵炎	2年0か月	IV-A	Ib (共通管に蛋白栓)	内視鏡下主乳頭切開	症状軽快 その後6年症状なし
7	4.47	膵炎	21日	IV-A	Ib (共通管に蛋白栓)	ERCPのみ	症状軽快 その後16年症状なし
8	8.46	膵炎	1年2か月	非拡張	III-C2	内視鏡下副乳頭切開	膵炎残存

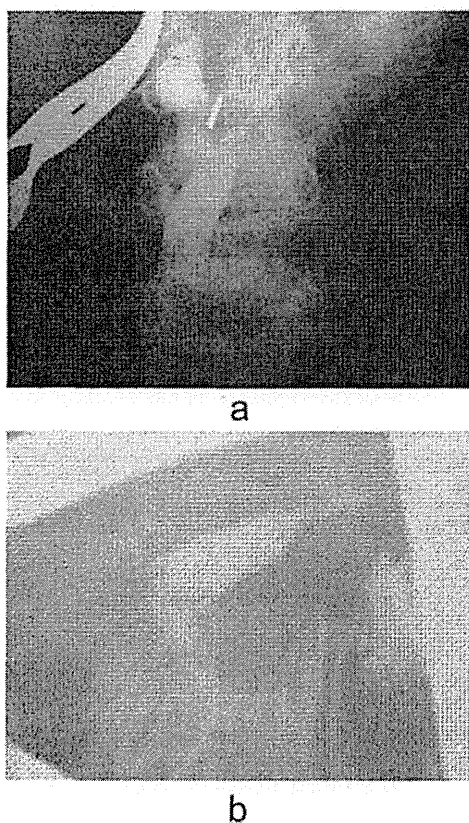


図5 a 症例7：術中胆道造影で新古味分類Ibの合流形態を、拡張した共通管内に陰影欠損を認めた。  
b 症例7：術後ERCP。拡張した共通管は認めるが、陰影欠損、膵内遺残胆管は見られなかった。

張した共通管膵管に直角に合流していた(図4a)。術中造影で拡張した共通管には蛋白栓と思われる陰影欠損を認めた。術後2年目に膵管拡張を伴う膵炎を発症。エコー検査にて拡張した共通管内に蛋白栓と思われる高エコー域を認めた。膵炎は保存的に軽快し、その後施行したERCPで、拡張した共通管は依然存在していたが、下部胆管の遺残は見られなかった(図4b)。乳頭機能に問題があると考えられ、内視鏡下主乳頭切開が施行され、その後6年間無症状で経過している。

【症例7】膵・胆管合流形態が新古味分類Ibの先天性胆道拡張症に対し根治術施行。術中胆道造影で共通管に陰影欠損を認めた(図5a)。術後早期から膵炎を発症。エコー検査にて拡張した共通管内に蛋白栓と思われる高エコー域を認めた。根治術後21日目にERCPが施行された。拡張した共通管は依然存在していたが、胆管の遺残は認めなかった(図5b)。ERCP施行時は拡張した共通管内に陰影欠損を認めず、乳頭切開は行われなかった。その後16年症状なく経過している。

【症例8】高アマラーゼ血症を伴う腹痛で発症し、CT検査で膵管拡張を伴う膵腫大と膵周囲の浮腫を認める膵

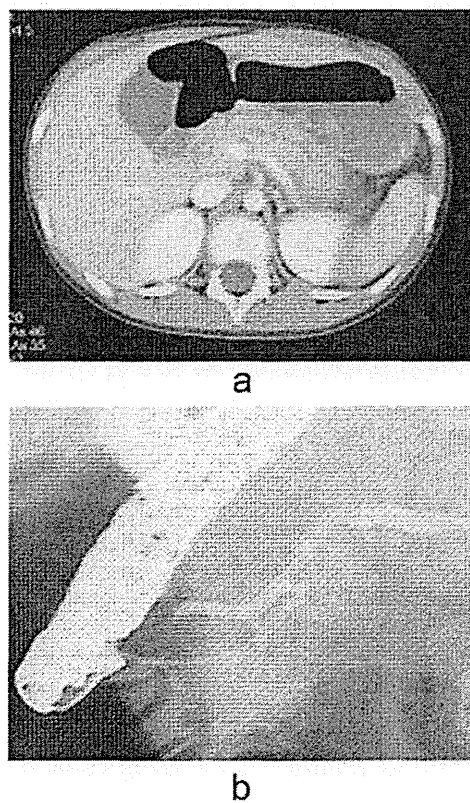


図6 a 症例8：発症時のCT。膵腫大と膵周囲の浮腫を認め膵炎と診断。b 症例8：術後ERCP(主乳頭より)。細く蛇行したWirsung管と太いSantorini管を認めることより、不完全型の膵管癒合不全と考えられる。

炎と診断(図6a)。ERCPにて胆管非拡張の膵・胆管合流異常をみとめ、これに対し根治手術が施行された。しかし術後1年目より膵炎を繰り返すようになった。ERCPでは、細く屈曲した腹側膵管と太い背側膵管を認め、不完全型膵管癒合不全の存在が疑われた(図6b)。不完全型膵管癒合不全が膵炎の原因と考えられ、内視鏡下副乳頭切開が施行されたが現在も膵炎を繰り返し治療に難渋している。

### III 考 察

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奇形と定義され、先天性胆道拡張症のほぼ全例に認められる。機能的に十二指腸乳頭部括約筋(Oddi筋)の作用が合流部に及ばないため、膵液と胆汁の相互逆流が起こり、胆道ないし膵に種々の病態を引き起こし得る病態である<sup>9)</sup>。小児では胆管拡張のあるものはもちろん、胆管非拡張症例においても将来の発癌を懸念して分流手術がなされることが一般的となっている<sup>9)</sup>。多くの症例は分流手術後問題なく経過するが、中に胆管系あるいは膵管系の合併症を認める報告があり

問題となっている<sup>6)-9)</sup>。

胆管系の合併症の代表として肝内結石が挙げられる。安藤ら<sup>10)</sup>はIV-A型の術後に2～13年の観察期間で32%に肝内結石が生じたと報告しており、これは胆道拡張症全体の術後肝内結石の発生率(7～8%)<sup>11)12)</sup>と比べると高い。IV-A型は肝門部または肝内胆管に相対的な胆管狭窄が存在し、これら相対的狭窄を残存した形で再建すると、術後の肝内結石の原因となると言われており<sup>13)</sup>、IV-A型は術後肝内結石の危険因子であると考えられている。また、先天性胆道拡張症の肝内胆管には7～8割の例に狭窄が見られるとの報告もある。これら狭窄には膜様・索状などの形態があり、狭窄のほとんどが肝門部付近に存在している<sup>14)</sup>。術後結石形成予防のために、これらの狭窄は手術時に見落とすことなく対処する必要があるとされている。

当院で経験した肝内結石3例はいずれも戸谷IV-A型であり、初回手術時に左右肝管起始部に相対的狭窄(高度狭窄を認める症例はなかった)を認めていた。また、発症時期は初回手術から7年、9年、16年とかなり経っていた。肝内結石の発症時期に関しては、術後5か月から20年であったとの報告もあり<sup>15)</sup>、術後肝内結石の形成には比較的長い年月がかかることが推測された。

我々の経験した肝内結石3例はいずれも、左右どちらかの肝内胆管に発生していた。結石形成をきたした肝内胆管は、初回手術時にはすでに拡張を認め、肝管起始部に相対的狭窄も認めていた。1例は初回手術時に狭窄を残したまま肝管空腸吻合がなされており、2例は狭窄を解除するように切り上げて吻合がなされていた。その2例は胆管を左右に切り上げて吻合されていたにもかかわらず、拡張した肝内胆管に結石を形成した。

その理由として狭窄の解除が不十分であった、もしくは切り上げた胆管の再癒合などの理由で、拡張した肝内胆管内の胆汁のドレナージ不良が生じたと推測される。初回手術時に肝門部胆管に相対的狭窄があり肝内胆管拡張がある症例では、肝門部胆管の胆管形成を行っても、肝内結石を形成する症例があった。幸いなことに、肝内結石を形成した3例中2例は保存的に結石が排出されたが、結石の原因が肝内胆管の胆汁の流出障害であるとすると、いずれまた肝内結石の再形成を来すことが予想される。肝内結石に対するアプローチに関しては非観血的治療もあるが、仮に結石を除去できても相対的狭窄による肝内胆汁ドレナージ不良が残存し、再度肝内結石を形成してくるため、肝切除を行うべきとの意見もある<sup>16)</sup>。肝切除まで行うかどうかについては議論のあるところであるが、再度肝内結石を形成したときは、少なくとも肝

門部胆管の形成を加えた肝門部肝管空腸再吻合を行うべきであると考えている。

肝内結石を伴わない胆管炎は2例に認めた。1例(症例5)は術後11年目に軽度肝内胆管拡張を伴うもので保存的に軽快した。肝内胆管拡張は両葉にわたり存在し、おそらく吻合部の軽度狭窄に起因したものであると推測される。もう1例(症例4)は術後1年目より繰り返す胆管炎で、肝内結石は認めず中等度の胆管気腫を認める。DIC-CTにてRoux-en-Y脚が非常に長く蛇行しており、造影剤の通過が悪い所見が得られた。こちらは、過長な屈曲したRoux-en-Y脚により胆汁の輸送能に問題があると考えられ現在再手術待機中である。現在当院では根治手術の際、Roux-en-Y脚の横行結腸間膜より頭側の部分をなるべく短くすることにより、肝門部付近での蛇行が少なくなるように心がけている。

先天性胆道拡張症術後の膵炎は合併症の1つとして挙げられるが、胆管系の合併症に比してその頻度は少ない。分流手術後の膵炎の原因の1つに、根治術の際の下部胆管の遺残が挙げられる。膵頭部に遺残する拡張胆管とその内部への膵液の逆流とうっ滞により膵液の排出が障害され膵炎を惹起することが原因と考えられている。Koshinagaら<sup>6)</sup>は、根治術後に遺残した下部胆管内に膵石を形成した3例を報告している。それによると根治術後6年、15年、15年といずれも長期経過後に発症しており、別の報告<sup>17)</sup>でも分流手術後5年、6年、27年後に発症した遺残胆管内の結石形成が報告されている。そのことから下部胆管の遺残が原因での膵炎は術後長期経過し発症してくることが予想される。

またもう1つの術後膵炎の原因として、膵頭部膵管の形態異常による膵液の排出障害が挙げられる。吾妻ら<sup>9)</sup>は、術後早期に膵炎を発症した遺残胆管のない症例を報告し、拡張した膵管内に膵石を認めたことから、術後膵炎の発症には膵頭部における膵管の形態異常が重要であると述べている。我々が経験した、術後膵炎2例(症例6, 7)は、下部胆管が非常に細く、共通管内の蛋白栓に術中アプローチする事が比較的難しい合流形態と考えられる。膵炎発症時のERCPで遺残胆管はなく、非常に拡張した共通管(膵管)を認め、手術時の造影でどちらも共通管内に陰影欠損を認めていたことから、拡張した膵管内の物質(おそらく蛋白栓)による膵液の排出障害が原因と推測される。この蛋白栓が、分流手術時から存在していたものか分流手術後に形成されたものかは議論になるところである。

Kanekoらによると、膵・胆管合流異常症における蛋白栓はほとんどが、Lithostathineであり、トリブシノー

ゲンと Lithostathine が胆道内へ逆流すると機序は不明だがトリプシンが活性化し不溶性 Lithostathine が生じて蛋白栓が形成されると報告している<sup>17)-19)</sup>。また Ando ら<sup>20)</sup>によると膵内胆管の遺残があると分流手術をしても10%に蛋白栓の再形成が生じ、逆に手術により膵内胆管を完全に切除すれば、術後に蛋白栓が再形成されることはないとしている。我々の経験した症例6, 7は膵内胆管が完全に切除されていたにも関わらず拡張膵管の通過障害にて膵炎を発症した。理論上、遺残胆管のない分流手術後に蛋白栓が再形成されないとすると、初回手術時の共通管内の蛋白栓が完全に除去されていなかった可能性がある。特に、症例7は術後21日目に膵炎を発症しており、共通管内の蛋白栓の遺残がその原因であることは容易に想像できる。2例(症例6, 7)は、どちらも新古味分類Ibであり、共通管の拡張とその内部の蛋白栓を術中造影で認めた。このような下部胆管が非常に細く共通管内にアプローチしにくい形態の場合は、術中胆道造影を繰り返し、確実に蛋白栓を洗い流すことが重要と考えられた。

残りの1例(症例8)は、不完全型の膵管癒合不全が原因の膵炎と考えられた。根治術前の発症時に、CTで膵周囲に液体貯留を伴う真の膵炎所見を呈していた。基本的に膵・胆管合流異常での高アミラーゼ血症は、共通管の通過障害による膵液の cholangio venous reflux が原因と考えられており<sup>21)</sup>、CT上膵炎所見(膵周囲の浮腫など)を呈することは希である。おそらく発症時の症状(高アミラーゼ血症を伴う腹痛)は膵・胆管合流異常によるものではなく、膵管癒合不全による症状であると推測される。Terui ら<sup>22)</sup>は自験例の検討より先天性胆道拡張症の膵管癒合不全合併は1.4%であると報告しており、頻度の高いものではない。根治術前の発症時にCT上真の膵炎所見を呈している例は、膵管癒合不全を併存している可能性があるため、画像検査を慎重に行い診断を付ける必要がある。また、膵管癒合不全を認めたときは術後に膵炎を起こす可能性があるため慎重にフォローする必要がある。

先天性胆道拡張症術後の胆管系・膵管系合併症について自験例をまとめた。以前から指摘されているとおり肝内結石は、左右肝管起始部の相対的狭窄と肝内胆管拡張を伴った例に発症しており、肝門部胆管を形成し大きな吻合口を作成することが重要であることが再認識された。膵管系の合併症に関し、新古味分類Ibのような非常に細くなった下部胆管が拡張した共通管に合流するような症例の場合、共通管内の蛋白栓の遺残のリスクがある。そのため術中胆道造影を繰り返し蛋白栓の遺残のな

いことを確認する必要があると思われた。また、CT上膵炎所見を呈するような膵・胆管合流異常症の場合、膵管癒合不全などの膵管の奇形を合併している可能性があるため、画像検査を慎重に行い評価する必要がある。

著者全員、この論文について申告すべき利益相反はありません。

## 文 献

- 1) 古味信彦：先天性胆道拡張症に伴う膵管胆道合流異常50例の分類—いわゆる古味分類補遺—。膵臓, 6: 28-38, 1991.
- 2) 吾妻 司, 吉川達也, 今泉俊秀, 他：先天性胆道拡張症術後の胆管炎および膵炎の原因と対策。日消外会誌, 30: 1839-1846, 1997.
- 3) Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al: Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedure, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*, 134: 263-269, 1977.
- 4) 神澤輝実, 田畑拓久：膵・胆管合流異常の診断基準。高田忠敬編：膵・胆管合流異常の新たな展開。pp 37, 医学図書出版株式会社, 東京, 2011.
- 5) 野田卓男, 渡辺泰宏：非拡張型膵・胆管合流異常に対する分流手術。小児外科, 40: 1369-1371, 2008.
- 6) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al: Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J Ped Surg*, 30: 478-481, 1995.
- 7) Kaneko K, Ando H, Seo T, et al: Bile infection contributes to intrahepatic calculi formation after excision of choledochal cysts. *Pediatric Surg Int*, 21: 8-11, 2005.
- 8) Koshinaga T, Hoshino M, Inoue M, et al: Pancreatic complicated with dilated choledochal remnant after congenital choledochal cyst excision. *Pediatr Surg Int*, 21: 936-938, 2005.
- 9) 吾妻 司, 吉川達也, 今泉俊秀, 他：先天性胆道拡張症術後の胆管炎および膵炎の原因と対策。日消外会誌, 30: 1839-1846, 1997.
- 10) 安藤久實, 金子健一郎, 渡辺芳夫, 他：戸谷IV-A型小児胆道拡張症の長期予後 特に術後肝内結石の発生について。胆と膵, 20: 585-589, 1999.
- 11) 金子健一郎, 安藤久實：先天性胆道拡張症と肝内結石。胆と膵, 24: 759-762, 2003.
- 12) 森 俊幸, 鈴木 裕, 阿部展次, 他：わが国における肝内結石症の変遷。胆と膵, 28: 479-482, 2007.
- 13) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al: Co-existing

- biliary anomalies and anatomical variants in choledochal cyst. *J Pediatr Surg*, 30: 760-763, 1998.
- 14) Ando H, Ito T, Kaneko K, et al: Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cyst. *J Am Coll Surg*, 181: 426-430, 1995.
- 15) 福澤宏明, 漆原直人, 福本弘二, 他: 術式別に見た胆道再建後の晩期合併症の検討. 第33回日本膵・胆管合流異常研究会プロシーディングス, 33: 64-65, 2010.
- 16) Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, et al: Comparison of treatments for hepatolithiasis: Hepatic resection versus cholangioscopic lithotomy. *J Am Coll Surg*, 189: 177-182, 1999.
- 17) Kaneko K, Ando H, Seo T, et al: Proteomic analysis of protein plugs: Causative agent of symptoms in patients with complicating choledochal cyst/pancreaticobiliary maljunction. *Dig Dis Sci*, 54: 1475-1480, 2009.
- 18) Ochiai K, Kaneko K, Kitagawa M, et al: Activated pancreatic enzyme and pancreatic stone protein (PSP/reg) in bile of patient with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cysts. *Dig Dis Sci*, 49: 1953-1956, 2004.
- 19) Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, et al: Acidic and basic solutions dissolve protein plugs made of Lithostathine complicating choledochal cyst/pancreaticobiliary maljunction. *Dig Dis Sci*, 54: 1475-1480, 2009.
- 20) Ando H, Kaneko K, Ito T, et al: Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts. *J Am Coll Surg*, 183: 317-321, 1996.
- 21) Urushihara N, Todani T, Watanabe Y, et al: Dose hyperamylasemia in choledochal cyst indicate true pancreatitis? An experimental study. *Eur J Pediatr Surg*, 5: 139-142, 1995.
- 22) Terui K, Hishiki T, Saito T, et al: Pancreas divisum in pancreaticobiliary maljunction in children. *Pediatr Surg Int*, 26: 419-422, 2010.

(2014年6月6日受付)

(2014年11月14日採用)

## Complications Related to Bile Duct or Pancreatic Duct After Congenital Choledochal Cyst Excision

Hiroaki Fukuzawa, Jyunkichi Takemoto, Akihiko Tamaki, Keiichi Morita, Tamaki Iwade, Yuichi Okata, Kosuke Endo, Yuko Bitoh, Akiko Yokoi, and Kosaku Maeda

*Department of Pediatric Surgery, Kobe Children's Hospital*

Recently, some complications involving the bile duct or pancreatic duct have been reported in patients with choledochal cyst. In this series, complications involving the bile duct or pancreatic duct in patients with choledochal cyst treated in our institution from April 1995 to December 2013 were investigated. Moreover, the shapes of the bile duct or pancreatic duct in these patients were evaluated. Five cases of bile duct complications and 3 cases of pancreatic duct complications were identified. Three cases of bile duct complications were associated with intrahepatic bile

duct stones. In these 3 cases, intrahepatic bile duct dilation and intrahepatic bile duct stricture were found during a definitive operation. In 2 cases of pancreatic duct complications, a protein plug was identified in a common channel in the patients who pancreatitis after a definitive operation. Regarding the shape of the connection of their bile duct and pancreatic duct examined during a definitive operation, a very narrow distal bile duct was connected to a dilated common channel, and a protein plug was observed in that common channel. Another case of pancreatic duct complication was caused by incomplete pancreas divisum, and endoscopic sphincterotomy of the minor duodenal papilla was performed. Patients having a dilated common channel containing a protein plug detected during the definitive operation may have a risk of pancreatitis after operation and should be monitored closely.

**Key words:** choledochal cyst, pancreaticobiliary maljunction, stone, pancreatitis, complication

*Correspondence to: Hiroaki Fukuzawa, Department of Pediatric Surgery, Kobe Children's Hospital, 1-1-1, Takakuradai, Suma-ku, Kobe, Hyogo, 654-0081 JAPAN*



## Original Article

## Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption

Hisamitsu Hayashi,<sup>1\*</sup> Sotaro Naoi,<sup>1\*</sup> Yu Hirose,<sup>1\*</sup> Yusuke Matsuzaka,<sup>1</sup> Ken Tanikawa,<sup>2</sup> Koji Igarashi,<sup>3</sup> Hironori Nagasaka,<sup>4</sup> Masayoshi Kage,<sup>2</sup> Ayano Inui,<sup>5</sup> and Hiroyuki Kusuhara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital, Kurume, <sup>3</sup>Bioscience Division, Reagent Development Department, TOSOH, Ayase, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Takarazuka City Hospital, Takarazuka, and <sup>5</sup>Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Yokohama, Japan

**Aim:** Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 (BRIC2) is caused by mutations in *ABCB11*, a gene encoding the bile salt export pump (BSEP) that mediates biliary bile salt secretion, and presents with repeated intermittent cholestasis with refractory itching. Currently, no effective medical therapy has been established. We previously provided experimental and clinical evidence suggesting the therapeutic potential of 4-phenylbutyrate (4PB) for the cholestatic attacks of BRIC2.

**Methods:** After examining the potential therapeutic use of 4PB treatment by *in vitro* studies, a patient with BRIC2 was treated *p. o.* with 4PB at gradually increasing doses (200, 350, and 500 mg/kg per day) for 4 months. Biochemical, histological and clinical data were collected.

**Results:** The patient was diagnosed with BRIC2 because he had non-synonymous mutations (c.1211A>G [p.D404G] and 1331T>C [p.V444A]) in *ABCB11*, reduced hepatocanalicular expression of

BSEP and low biliary bile salt concentrations. *In vitro* analysis showed that 4PB treatment partially restored the decreased expression of BSEP caused by p.D404G mutation. During the first 2 months of 4PB therapy at 200 and 350 mg/kg per day, the patient had no relief from his symptoms. No beneficial effect was observed after additional treatment with bilirubin absorption and endoscopic nasobiliary drainage. However, after starting treatment at a dose of 500 mg/kg per day, the patient's liver function tests and intractable itching were markedly improved. No apparent side-effects were observed during or after 4PB therapy. The symptoms relapsed within 1.5 months after cessation of 4PB therapy.

**Conclusion:** 4PB therapy would have a therapeutic effect on the cholestatic attacks of BRIC2.

**Key words:** benign recurrent intrahepatic cholestasis, bile salt export pump, intrahepatic cholestasis, 4-phenylbutyrate

## INTRODUCTION

FAMILIAL CHOLESTATIC LIVER disease comprises a variety of clinically and genetically heterogeneous

*Correspondence:* Dr. Hisamitsu Hayashi, Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Department of Medical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan. Email: hayapi@mol.f.u-tokyo.ac.jp  
\*These authors contributed equally to this work.

*Author contribution:* H. H. designed and supervised all of the research and took a lead role in writing the manuscript. S. N., Y. H. and Y.M. carried out the *in vitro* experiments and contributed to data interpretation. A. I. recruited and enrolled the patient, collected specimens from the patient, carried out clinical assessment and follow up and revised the manuscript for intellectual content. K. T. and M. K. performed histological analysis. K. I. measured ATX concentration. H. N. and H. K. revised the manuscript for intellectual content.

Received 15 May 2015; revision 10 July 2015; accepted 21 July 2015.

disorders. Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC), a rare inherited autosomal recessive liver disease, is characterized by intermittent episodes of intrahepatic cholestasis with normal serum  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) activity, refractory pruritus and jaundice.<sup>1–3</sup> In contrast to progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), which progresses to severe cholestasis with sustained intractable itching, jaundice, diarrhea and failure to thrive, leading to liver failure in the first year of life,<sup>1–3</sup> in most cases of BRIC, the symptoms last from weeks to months, but resolve spontaneously without progressing to liver failure.<sup>2</sup> However, a reduction in the number and duration of the attacks is highly desirable, because intractable itching accompanied by cholestasis disrupts patients' activities of daily living and their ability to sleep, making the patients disabled and depressed, and consequently decreases their

quality of life and that of their families. There are case studies of medical therapy for cholestatic attacks in BRIC patients with rifampicin, cholestyramine and corticosteroids, and of invasive therapy with nasobiliary drainage (NBD).<sup>4-9</sup> However, all of these treatments are symptomatic therapy only, because of the lack of understanding of the molecular mechanism underlying intrahepatic cholestasis in BRIC, and inconsistent results have been reported for each treatment.<sup>2-4</sup>

Benign recurrent intrahepatic cholestasis is subdivided into BRIC type 1 (BRIC1) and BRIC type 2 (BRIC2) based on the causal genes. BRIC1 and BRIC2 are caused by mutations in *ATP8B1* and *ABCB11*, respectively, which encode a member of the P4 subfamily of P-type adenosine triphosphatases and the bile salt export pump (BSEP).<sup>10,11</sup>

BSEP is an adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transmembrane transporter located on the canalicular membrane (CM) of hepatocytes, which mediates the biliary excretion of monovalent bile salts.<sup>12-15</sup> Therefore, although no direct evidence has been provided, it is suspected that during the cholestatic episodes in BRIC2 patients, biliary bile salt secretion and the resultant bile flow formation are impaired because of the decreased function of BSEP, leading to accumulation in the body of bile constituents, probably including pruritogens.

We have published experimental evidence that 4-phenylbutyrate (4PB), a drug used to treat ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), has an additional newly identified pharmacological effect that increases the hepatocanalicular expression of BSEP and the capacity for biliary excretion of bile salts by hepatocytes.<sup>16-18</sup> Furthermore, our group and Gonzales *et al.* reported recently that 4PB therapy restored decreased BSEP expression, improved liver functions and relieved intractable pruritus in patients with PFIC2, a subtype of PFIC caused by mutations in *ABCB11*.<sup>19,20</sup> These results indicate the possibility that 4PB therapy may also be effective for the cholestatic attacks in a majority of BRIC2 patients, because all BRIC2-type mutations studied so far reduce the cell surface expression of BSEP, but not the transport activity of BSEP per se.<sup>21,22</sup>

The present study provides the first direct clinical evidence that a patient with BRIC2 actually presented with impaired bile salt secretion into bile during a cholestatic attack because of lessened expression of BSEP at the CM of hepatocytes. To test the therapeutic potency of the 4PB therapy, the patient was treated p.o. with 4PB at gradually increasing doses (200, 350 and 500 mg/kg per day) for 4 months and then followed for 8 months after the therapy. We collected and analyzed data on serum liver tests, histology and the clinical course for this patient. This is

the first report to investigate the therapeutic effect of the 4PB treatment on cholestatic attack in a patient with BRIC2.

## METHODS

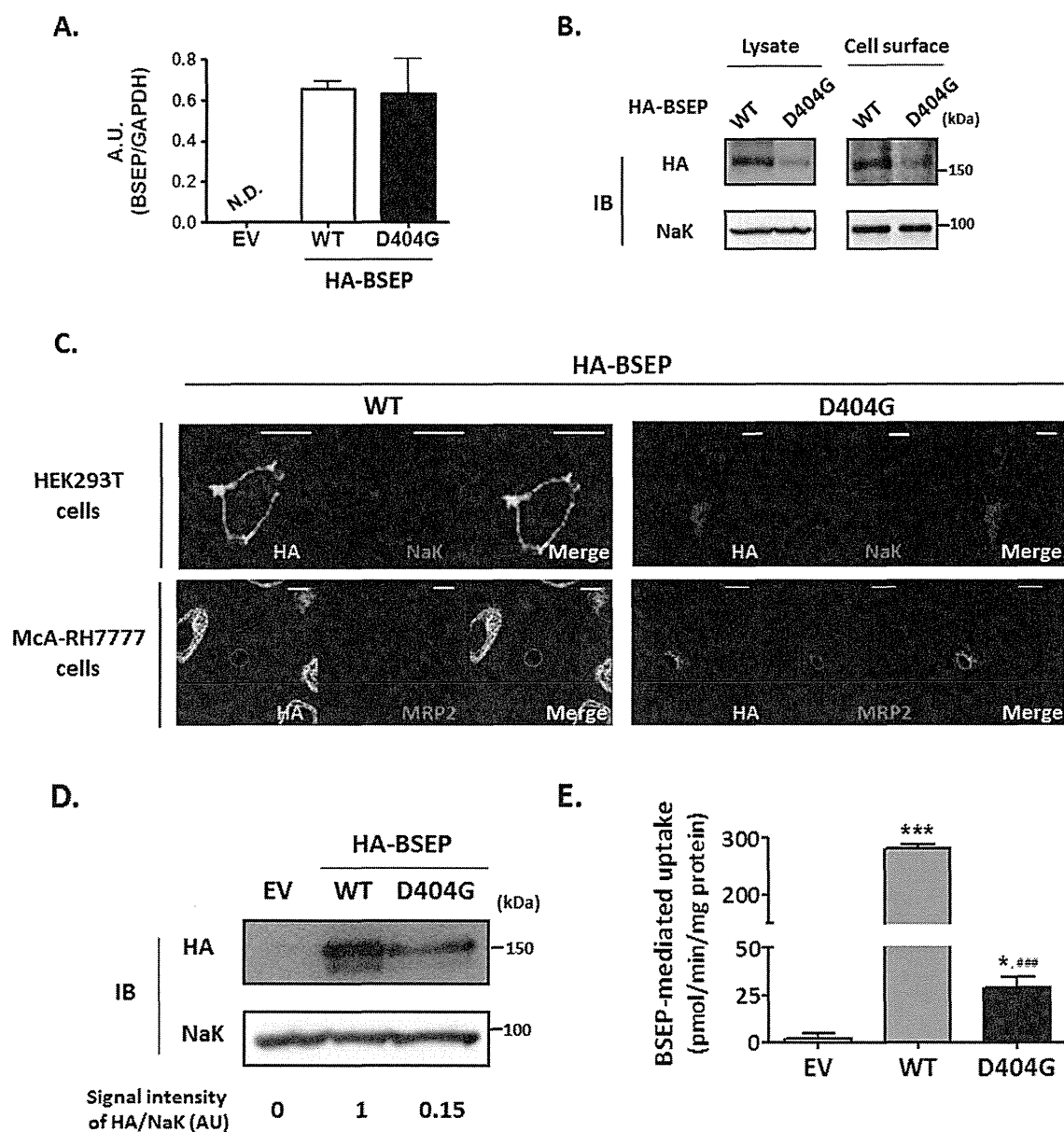
WE OBTAINED APPROVAL for the study from the institutional ethics review boards. Informed consent was provided by the patient's parents before assessment because the patient was under 18 years of age. All materials and methods used standard techniques and commercially available reagents. A detailed description of the materials and methods is presented in the online supporting information.

## Case report

The patient, a Japanese boy who is currently aged 16 years old, was born normally to healthy parents with no clinically documented consanguinity. He had no cholestatic episode in the newborn period, was entirely healthy and developed normally. He experienced the first cholestatic episode with jaundice and intractable itching at the age of 9 months, which was preceded by the appearance of cutaneous pruritus. No apparent symptomatic relief was provided by treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA), cholestyramine, phenobarbital and fat-soluble vitamins. Parameters of liver function tests were elevated except for normal  $\gamma$ -GT activity. Those values 6 months after onset of the cholestatic attack were 110 U/L aspartate aminotransferase (AST), 71 U/L alanine aminotransferase (ALT), 49.6  $\mu$ M total bilirubin (T-Bil), 37.6  $\mu$ M direct bilirubin (D-Bil), 20 U/L  $\gamma$ -GT, and 164.8  $\mu$ M total bile acids. The cholestatic episode lasted for 8 months, then gradually improved and liver function tests were normalized completely. Percutaneous liver biopsy was performed after the relief of cholestasis. Histological analysis showed intact hepatic lobular architecture, no lobular inflammation and near absence of cholestasis (data not shown). Immunohistochemical analysis showed reduced immunosignal of BSEP at the CM of hepatocytes (Fig. 1b). At age 15 years, his second cholestatic episode occurred. Blood tests on admission showed 74 U/L AST, 83 U/L ALT, 265.1  $\mu$ M T-Bil, 188.1  $\mu$ M D-Bil, 16 IU/L  $\gamma$ -GT and 426.1  $\mu$ M total bile acids. The clinical course in this patient is similar to that in previously reported cases, who experienced more than two cholestatic episodes and initially no signs of liver damage.<sup>11</sup>

Genomic sequencing analysis of all encoding exons and flanking areas of *ABCB11* was performed and identified a heterozygous c.1211A>G (p.D404G) mutation and homozygous c.1331T>C (p.V444A) mutation in *ABCB11*





**Figure 2** Characterization of c.1211A>G (p.D404G) mutation in *ABCB11*. (a,b) Determination of mRNA and protein expression levels of BSEP<sup>D404G</sup>. EV, HA-BSEP<sup>WT</sup> or HA-BSEP<sup>D404G</sup> HEK293T cells were subjected to (a) quantitative polymerase chain reaction and (b) cell surface biotinylation, and then analyzed as described in Methods. (c) Cellular localization of BSEP<sup>D404G</sup>. HEK293T cells (top) and McA-RH7777 cells (bottom) expressing HA-BSEP<sup>WT</sup> (left) or HA-BSEP<sup>D404G</sup> (right) were fixed and stained with the plasma membrane markers and analyzed by confocal immunofluorescence microscopy as described in Methods (scale bar, 10  $\mu$ m). (d,e) BSEP<sup>D404G</sup>-mediated uptake of [<sup>3</sup>H]-TC. Membrane vesicles (30  $\mu$ g in [d] and 10  $\mu$ g in [e]) prepared from EV, HA-BSEP<sup>WT</sup> and HA-BSEP<sup>D404G</sup> HEK293T cells were subjected to (d) immunoblotting and (e) an uptake assay. In (d), Image Gauge software was used to quantify the ratio of band intensities of HA-BSEP<sup>WT</sup> and HA-BSEP<sup>D404G</sup> relative to that of NaK. For the uptake assay, membrane vesicles were incubated at 37°C with [<sup>3</sup>H]-TC (1  $\mu$ M) for 5 min in the presence of 5 mmol/L ATP or AMP. The uptake of ligand was obtained by subtracting the value in the absence of ATP from that in its presence. A representative result of two or three independent experiments is shown. Bars represent the mean  $\pm$  SEM of each experiment in triplicate. \* $P$  < 0.05 vs EV; \*\*\* $P$  < 0.001 vs EV; and ### $P$  < 0.001 vs WT. [<sup>3</sup>H]-TC, [<sup>3</sup>H]-taurocholate; AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; A.U., arbitrary units; BSEP, bile salt export pump; EV, empty vector; IB, immunoblotting; NaK, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 1 subunit; N.D., not detected because of low expression levels; SEM, standard error of the mean; WT, wild type.