

胆道閉鎖症 診療ガイドライン

作成主体：

日本胆道閉鎖症研究会

厚生労働科学研究事業「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班（平成26年から27年）および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成28年）

判：ver. 1.0

発行年月日：平成29年5月31日

目次

第1章 前付	-----	3
第1節 ガイドラインサマリー	-----	3
第2節 用語・略語一覧	-----	6
第3節 診療アルゴリズム	-----	9
第2章 作成組織・作成過程	-----	13
第1節 作成組織	-----	13
第2節 作成経過	-----	15
第3節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	-----	19
第4節 システマティックレビューに関する事項	-----	20
第5節 推奨決定から最終化、導入方針まで	-----	21
第3章 スコープ	-----	24
第1節 胆道閉鎖症の基本的特徴	-----	24
第4章 診断	-----	52
第1節 診断領域総論	-----	52
第2節 診断領域 クリニカルクエスションと推奨	-----	61
第5章 治療	-----	87
第1節 治療総論	-----	87
第2節 治療領域 クリニカルクエスションと推奨	-----	96
第6章 合併症	-----	124
第1節 合併症領域総論	-----	124
第2節 合併症領域 クリニカルクエスションと推奨	-----	132
第7章 予後	-----	153
第1節 予後領域総論	-----	153
第2節 予後領域 クリニカルクエスションと推奨	-----	157
第8章 システマティックレビューの資料	-----	182
第9章 外部評価資料	-----	267

胆道閉鎖症診療ガイドライン

第1章 前付

第1節 ガイドラインサマリー

診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし

エビデンスの強さ：D

注釈：カラーカード4番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード4番は大勢いること、などが議論された。

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。

エビデンスの強さ：C

治療

CQ7 術前のビタミン K 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミン K 不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、術前にビタミン K を静脈内投与する事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ8 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、30 日以内の葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスメーティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的としたステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。

エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後 2～4 週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌剤投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ11 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、UDCA の投与を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。

エビデンスの強さ：D

合併症

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で TMP/SBT などの抗菌剤投与の考慮を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対してPTBDは有用か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対するPTBDは、胆管炎制御のために短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来でのSpO₂測定は有用か？

推奨：肝肺症候群の早期発見のために経時的にSpO₂の測定を行なうことを提案する。

エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：肺高血圧が疑われる症例に対して心臓エコー検査を行うことを推奨する。

エビデンスの強さ：B

予後

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は、特に1歳や5歳などの比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、集学的管理を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)

の原則に沿った画像検査とする。

エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することで有用である事を提案する。

エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。

エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。

エビデンスの強さ：D

第2節 用語・略語一覧

第1項 重要用語の定義

胆道閉鎖症（病型分類を含む）

新生児または乳児早期に発症する原因不明の硬化性炎症により肝外胆管が閉塞し、肝から十二指腸への胆汁排泄の途絶を来す肝胆道疾患である。

本ガイドラインでは胆道閉鎖症は胆道閉鎖症病型分類（図 1-1）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるものとする。

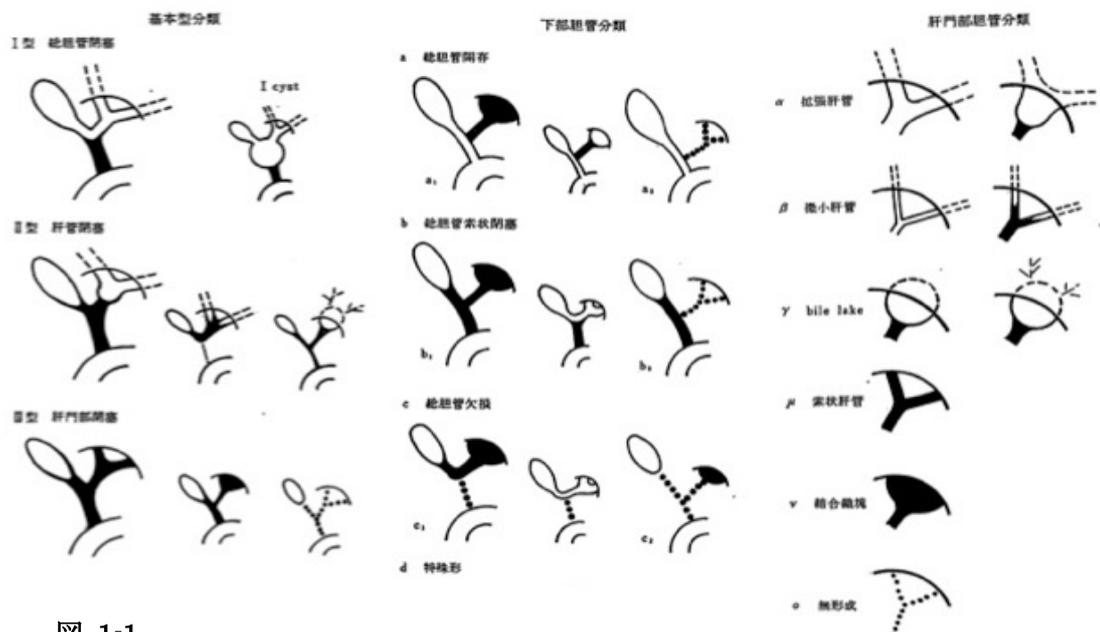


図 1-1

(日本小児外科学会雑誌第12巻2号 pp327-331, 1976 より引用)

胆道閉鎖症の重症度分類 (表 1-1)

軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態

重症度1：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態

重症度2：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態で、病状が可逆的またはその進行が緩やかであるが、将来的に肝移植を考慮する必要がある状態

重症度3：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

表 1-1

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+		
胆道感染	-	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

黄疸消失

本ガイドラインでは胆道閉鎖症術後の黄疸消失は、日本胆道閉鎖症研究会の全国登録事業に基づいて、各施設の総ビリルビン値の正常値を下回った場合に、黄疸消失したと定義する。

胆管炎

胆管内に急性炎症が発症した病態である。その診断基準としては指定難病の胆管炎診断基準がある (表 1-2)。この診断基準は急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準拠しつつ、胆道閉鎖症の病態に適合するように厚生労働科学研究班の研究で作成されたものである。本ガイドラインでは胆管炎の診断基準としてをこの診断基準を用いる。

表 1-2

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)				
A-2. 血液検査: 炎症反応所見				
B. 胆汁うっ滞所見				
B-1. 黄疸の出現または増悪				
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常				
確診	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A-1:	発熱	BT>38°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 \times STD
			γ -GTP (IU)	>1.5 \times STD
			AST (IU)	>1.5 \times STD
			ALT (IU)	>1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

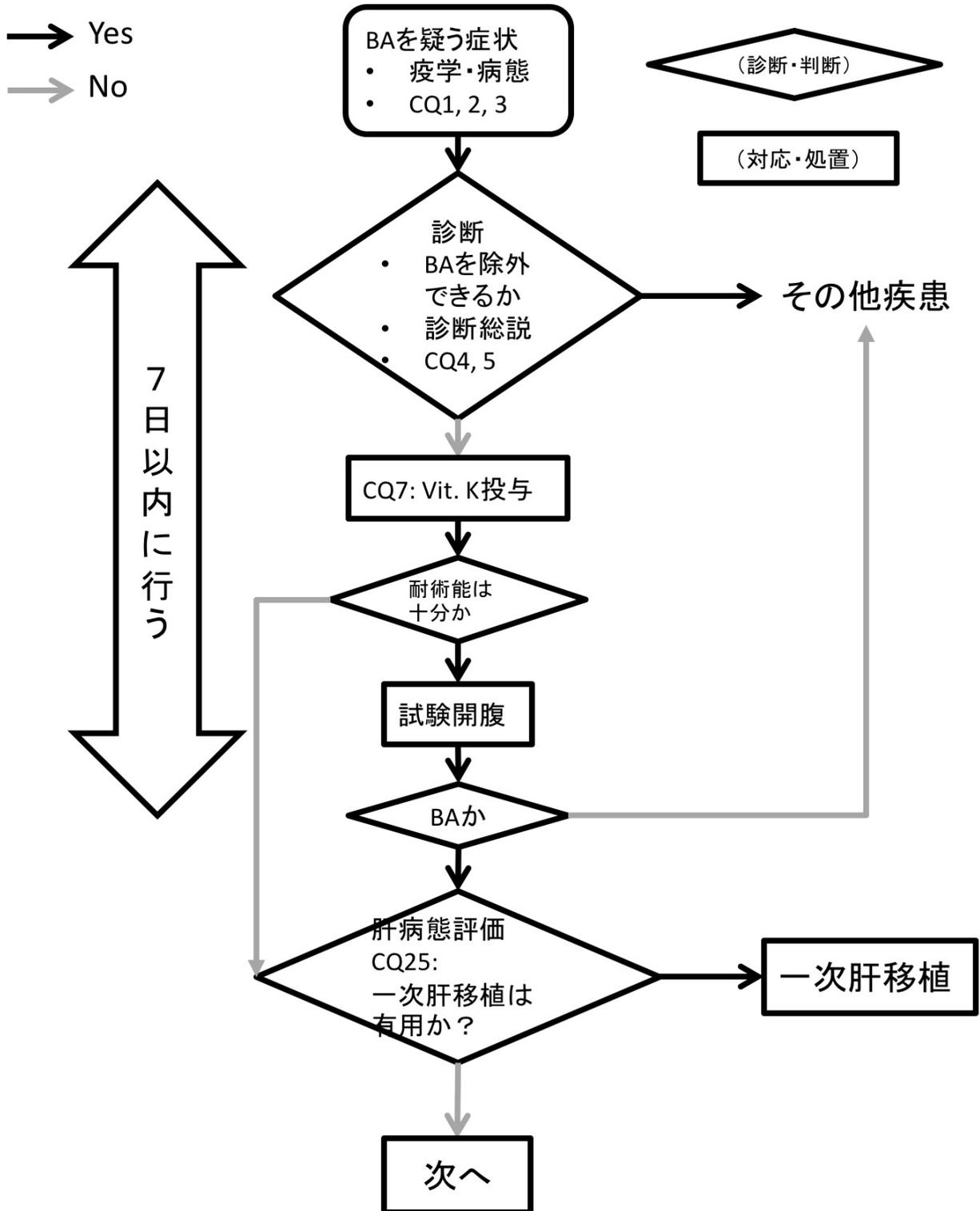
胆管炎の重症度分類

難病の重症度分類

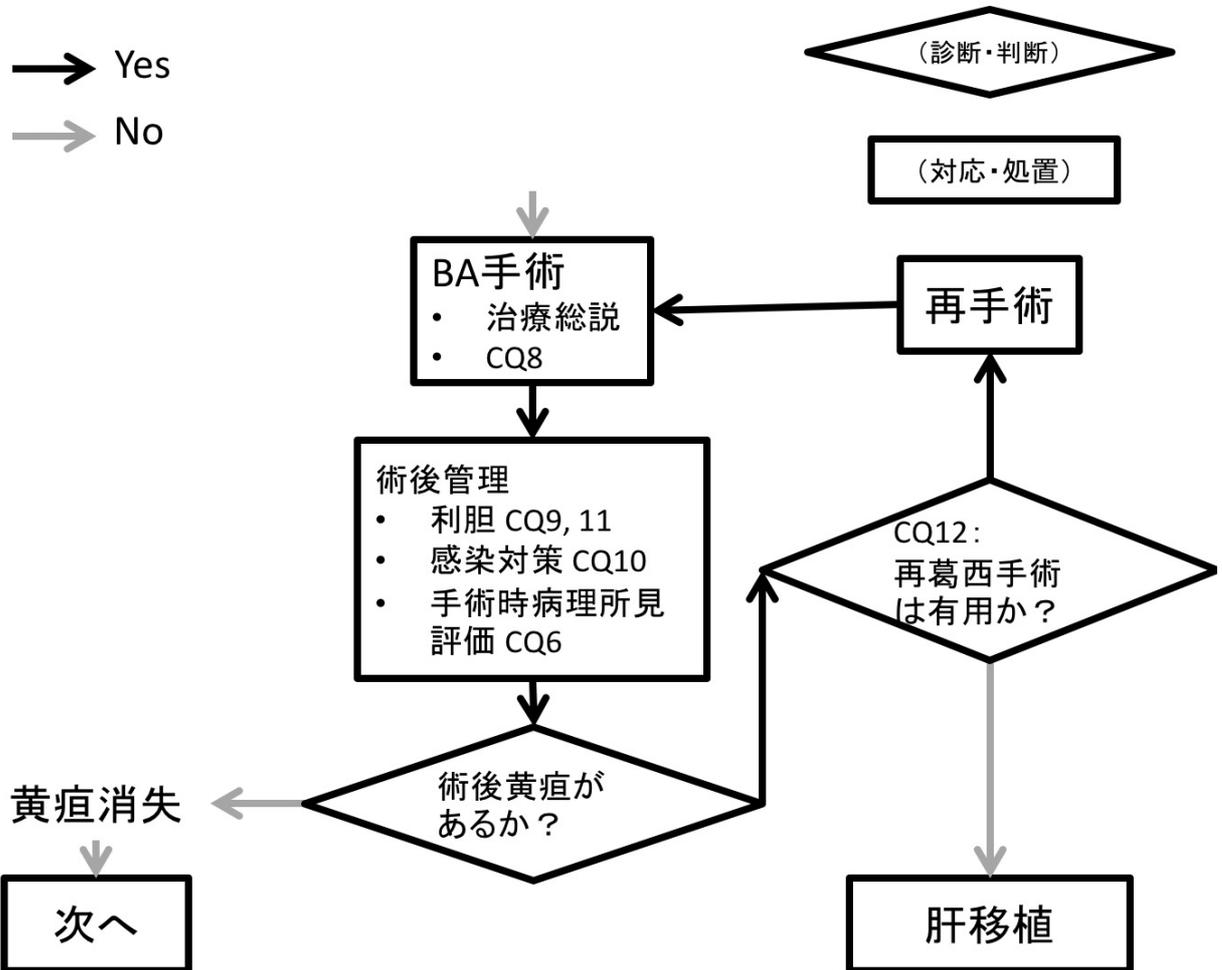
- 1+. 過去1年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの
- 2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの
- 3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

第3節 診療アルゴリズム

胆道閉鎖症診断フローチャート

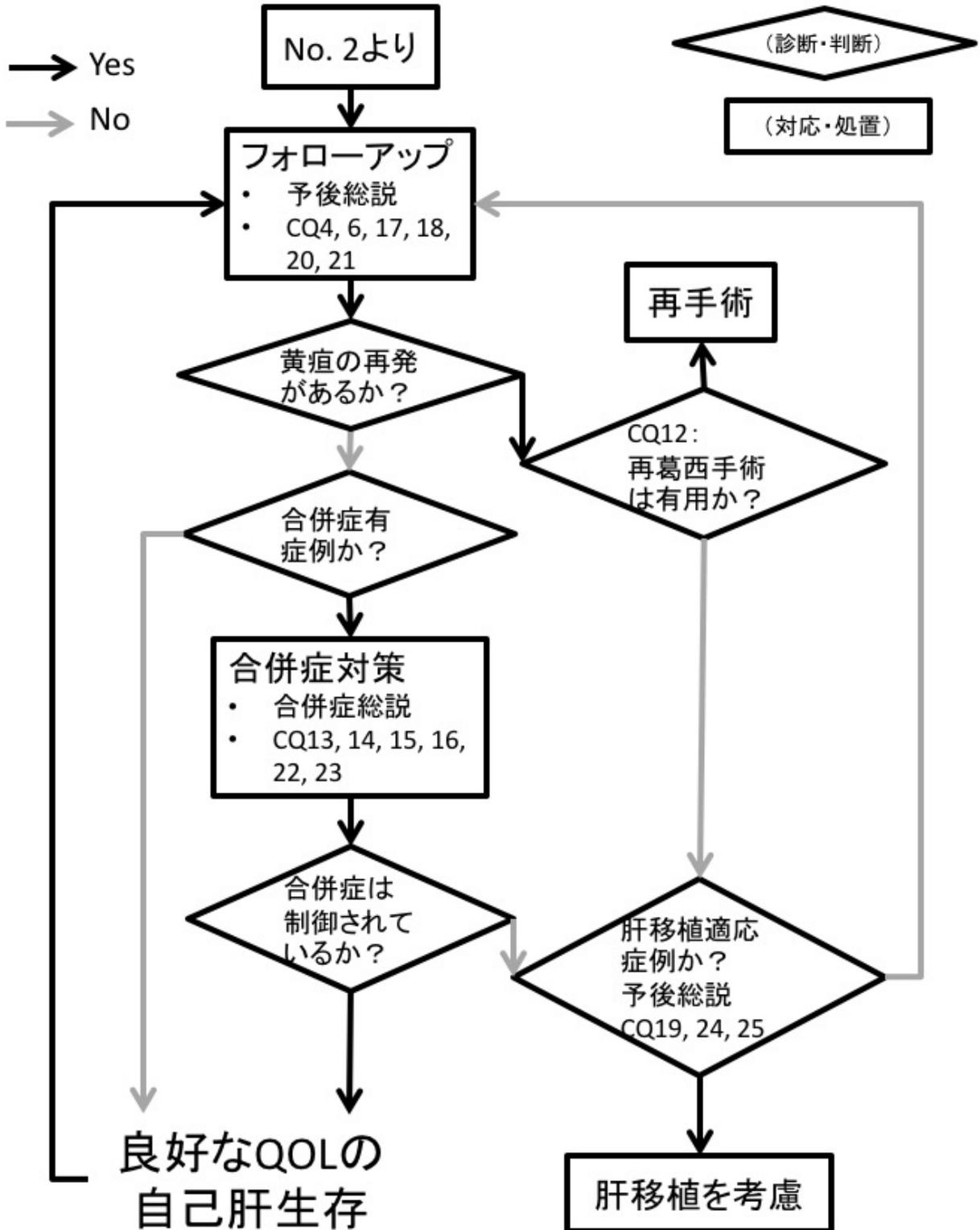


BA: 胆道閉鎖症



BA:胆道閉鎖症

No. 3



BA:胆道閉鎖症

第2章 作成組織・作成過程

第1節 作成組織

第1項 作成主体

本ガイドラインの作成主体は日本胆道閉鎖症研究会ならびに厚生労働科学研究事業「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」班である。

また本ガイドラインは日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児放射線学会、日本肝移植研究会、日本小児肝臓研究会からの作成協力を得て作成された。

第2項 ガイドライン統括委員会（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

安藤 久實（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・小児外科）

猪股裕紀洋（熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野）

岩中 督（埼玉県立小児医療センター）

黒田 達夫（慶應義塾大学医学部外科学(小児外科)）

仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）

松井 陽（聖路加国際大学・看護学部（小児科学・小児肝臓学））

吉田 雅博（化学療法研究所附属病院・人工透析・一般外科）

第3項 ガイドライン作成グループ（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

秋山 卓士（広島市立広島市民病院小児外科）；合併症

虻川 大樹（宮城県立こども病院総合診療科）；診断

安藤 久實（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・小児外科）；治療

乾 あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）；疫学

猪股裕紀洋（熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野）；予後

岩中 督（埼玉県立小児医療センター）；診断

牛島 高介（久留米大学医療センター小児科）；合併症

大畠 雅之（高知大学医学部附属病院外科（小児外科））；診断

笠原 群生（国立成育医療研究センター臓器移植センター）；予後

金森 豊（国立成育医療研究センター外科）；合併症

北川 博昭（聖マリアンナ医科大学外科学小児外科）；疫学

工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）；診断

窪田 正幸（新潟大学医歯学総合研究科小児外科学分野）；診断

黒岩 実（東邦大学医療センター大森病院小児外科）；合併症

- 黒田 達夫（慶應義塾大学医学部外科学(小児外科)）；合併症
 河野 美幸（金沢医科大学外科学小児外科）；疫学
 越永 従道（日本大学医学部小児外科）；治療
 古村 眞（埼玉医科大学病院小児外科）；合併症
 新開 真人（神奈川県立こども医療センター外科）；予後
 鈴木 達也（藤田保健衛生大学医学部小児外科学講座）；予後
 田口 智章（九州大学大学院医学研究院小児外科学分野）；治療
 田尻 達郎（京都府立医科大学大学院小児外科学）；病態
 中野美和子（さいたま市立病院小児外科）；予後
 仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野）；疫学
 野坂 俊介（国立成育医療研究センター放射線診療部）；診断
 橋本 俊（名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学）；予後
 濱田 吉則（関西医科大学小児外科）；合併症
 前田 貢作（神戸大学大学院医学研究科小児外科学）；治療
 増本 幸二（筑波大学医学医療系小児外科）；予後
 松井 陽（聖路加国際大学・看護学部（小児科学・小児肝臓学））；病態
 松藤 凡（聖路加国際大学・聖路加国際病院小児外科）；治療
 水田 耕一（自治医科大学移植外科）；予後
 連 利博（茨城県立こども病院）；病態
 八木 実（久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門）；病態
 山高 篤行（順天堂大学小児外科）；治療
 吉田 英生（千葉大学大学院小児外科学）；診断

第4項 システムティックレビューチーム五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在)

- 石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学）；治療
 伊藤 玲子（国立成育医療研究センター総合診療部）；診断
 乾 あやの（済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科）；疫学
 岡田 忠雄（北海道教育大学教育学部札幌校養護教育専攻医科学看護学分野）；治療
 工藤豊一郎（水戸済生会総合病院小児科）；診断
 窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療部）；合併症
 熊谷 秀規（自治医科大学小児科）；合併症
 小森 広嗣（東京都立小児総合医療センター外科）；診断
 近藤 宏樹（近畿大学奈良病院小児科）；合併症
 齋藤 武（千葉大学大学院小児外科学）；病態

阪本 靖介（国立成育医療研究センター臓器移植センター）；予後
佐々木隆士（兵庫医科大学外科学小児講座小児外科）；合併症
佐々木英之（東北大学病院小児外科）；疫学
眞田 幸弘（自治医科大学移植外科）；予後
杉浦 時雄（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）；治療
鈴木 光幸（順天堂大学医学部小児科）；治療
田井中貴久（名古屋大学大学院医学系研究科小児外科）；治療
田中 拓（東北大学病院小児外科）；診断
谷川 健（公立八女総合病院病理診断科）；診断
藤代 準（東京大学大学院医学系研究科小児外科）；合併症
別所 一彦（大阪大学小児科）；病態
松浦 俊治（九州大学大学院医学研究院小児外科学分野）；合併症
水落 建輝（久留米大学医学部小児科学講座）；予後
村上 潤（鳥取大学医学部周産期・小児医学）；合併症
柳 忠宏（久留米大学病院小児科）；予後
横井 暁子（兵庫県立こども病院外科）；治療

第5項 外部評価委員会（五十音順・敬称略、所属は2016年7月1日現在）

福澤 正洋（大阪大学）
山城雄一郎（順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座）
中山 健夫（京都大学大学院医学研究科社会医学系専攻 健康情報学分野）
竹内 公一（胆道閉鎖症のこどもを守る会）

第6項 ガイドライン作成事務局

本ガイドラインの作成事務局は日本胆道閉鎖症研究会事務局内に設置された。

第2節 作成経過

第1項 作成方針

本診療ガイドライン作成にあたって重視した全体的な方針を以下に記載する。

1. Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き2014」に準拠する。
2. 利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインを作成する。
3. 臨床現場の需要に即した clinical question (CQ)を掲げる。
4. 現段階におけるエビデンスを公平な立場から評価し、コンセンサスの形成により結論を導き出す（evidence based consensus guideline）。

第2項 使用上の注意

本ガイドラインは、それぞれのエビデンスの研究デザインを明示するとともに研究の質を評価した上で、質の高いエビデンスを重視した。しかし胆道閉鎖症が希少疾患であることより、全てのクリニカルクエスチョンに対して、決して

良質なエビデンスを得ることができない場合も存在していた。そのような臨床課題では今後のさらなる検討が必要と考えられた。以上の状況を踏まえて総体としてのエビデンスの質を評価し、日本での医療状況を加味した上で、推奨の強さを決定した。

推奨文は簡潔にまとめられているため、推奨に至る背景を理解するためには解説文を一読することが望ましい。

ガイドラインはあくまで指針である。診療行為を行うにあたり、本ガイドラインは決してその行為を制限する物ではない。実際の診療行為は施設の状況（人員、経験、機器など）や個々の患者の個別性を加味して、最終的な対処法が決定されるべきである。

ガイドライン作成については正確性を保つために万全を期しており、ガイドラインの記述の内容については、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員が責任を負うものとする。一方で利用者がガイドラインの情報を利用することにより何らかの不利益が生じたとしても、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は一切責任を負わない。診療結果に対する責任は、直接の治療担当者に帰属するべきものであり、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は責任を負わない。

また、本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

本ガイドラインの有効期限は原則公開から 5 年とし、下記団体を中心として 5 年以内に改訂を行う予定である。

第 3 項 利益相反

ガイドライン作成責任者、作成ならびに評価委員は全員、利益相反に関する申告を行い、全員、本ガイドライン作成に関して該当なしと判定された。

第 4 項 患者の意向の組み入れ

患者の意向をガイドライン作成に組み入れるために、外部評価委員会に胆道閉鎖症の患者会の代表に参加してもらい、意見を頂戴した。

第 5 項 作成資金

厚生労働科学研究事業「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究」（平成 26 年から 27 年）および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」（平成 28 年）

日本胆道閉鎖症研究会 一般会計

第 6 項 作成工程

準備

委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点などについて記載する。

2013年11月15日の日本胆道閉鎖症研究会幹事会で胆道閉鎖症診療ガイドライン作成が決定され、日本胆道閉鎖症研究会幹事会の元にガイドライン作成WGが組織された。

2013年11月22日に第1回ガイドラインWGが開催されガイドライン作成組織の素案とガイドライン作成の基本方針が決定された。

2014年4月5日に第1回ガイドライン統括委員会が開催された。

スコープ

ガイドライン統括委員会が中心となり2014年2月よりスコープの作成に着手して、同年5月11日にスコープを策定した。

策定されたスコープをもとに同年7月までにガイドライン作成グループにより各分野のCQ案が策定された。

CQを作成する際には重要臨床課題からP (patients: 介入対象) ,I (interventions: 検討する介入) /C (comparisons: 比較検討の介入), O (outcomes: アウトカム (転帰事象))を抽出した。このときに抽出されたアウトカムについてはガイドライン作成グループの担当者により相対的な重要性を評価して、システマティックレビューを行う際に検索対象とする「重要・重大とされるアウトカム」を選定した。

この策定されたCQ案によるプレ検索を実施した。2014年10月から2015年2月までの第1回から第3回のシステマティックレビューミーティングを中心にプレ検索されたレビューの結果を踏まえて、2015年2月から5月にかけてガイドライン作成グループによるCQの改定作業が行われてCQの確定を見た。

システマティックレビュー

まず下記の第1回から第3回のシステマティックレビューミーティングを開催した。

2014年10月10日 第1回システマティックレビューチームミーティング

2014年12月27日 第2回システマティックレビューチームミーティング

2015年2月7日 第3回システマティックレビューチームミーティング

この3回のミーティングでシステマティックレビューを行う際の留意点とCQ作成の経緯などを事務局より説明して、共通の認識のもとで作業を行う基盤を整えた。その後にシステマティックレビューの作業を進めた。

ついで

2015年7月19日 第4回システマティックレビューチームミーティング

2015年8月22日 第5回システマティックレビューチームミーティング

の2回の会合でシステマティックレビューの結果をシステマティックレビュー委員およびガイドライン統括委員の参加の下に発表して、その結果を確定させた。

推奨作成

2015年10月12日に第2回ガイドライン作成グループ会議を開催して推奨草案および解説に対して Delphi 法による推奨案を作成した（総意形成）。さらに2015年11月7日に東京で岩中督会長（当時）が主催した第42回日本胆道閉鎖症研究会で特別企画「エビデンスに基づいた胆道閉鎖症診療ガイドラインの作成に向けて」ではじめて推奨草案が発表され、議論が行われた。この時の推奨草案を元に解説文の作成を行った。

その後、一般に広く受け入れられる推奨草案にするために、日本胆道閉鎖症研究会のホームページに推奨草案を掲載し、パブリックコメントを求めた。

（2016年9月12日から10月12日）

【会議日程と概要】

2015年10月12日10時から17時の日程で開催された第2回ガイドライン作成グループ会議により、推奨文、推奨度、エビデンスの強さなどを Delphi 法により決定した。この第2回ガイドライン作成グループ会議は36名のガイドライン作成グループの構成メンバーのうちの32名と吉田雅博統括委員の計33名が参加して行われた。

その後2016年2月6日、4月2日にガイドライン統括委員会を開催して、ガイドライン作成グループで作成されている解説文の確認と外部評価後の確認、公開に至るまでの作業工程を確認した。

最終化

パブリックコメントに寄せられたご意見について、本診療ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に、回答をした。その他、外部評価委員による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終的に作成主体としての最終化を行った。（2016年12月12日から2017年1月31日）

公開

ガイドライン作成事務局である日本胆道閉鎖症研究会のホームページで公開する。また Minds に最終版を提出し、承諾が得られれば Minds のホームページに公開予定である。

改訂

本ガイドラインの有効期限は原則公開から5年とし、現在の厚生労働科学研究事業ならびに日本胆道閉鎖症研究会を中心として5年以内に改訂を行う予定である。

改訂のための評価のために、ガイドライン作成前に日本胆道閉鎖症研究会の施設会員に対して胆道閉鎖症の治療の現況アンケート調査を 2015 年に実施した。本ガイドライン公開後にはガイドライン作成の効用を評価するために改めて診療についてのアンケート調査を実施して、その変化を評価して、次回の改訂を行う際の資料とする予定である。

第 3 節 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

タイトル

胆道閉鎖症診療ガイドライン

目的

胆道閉鎖症の早期発見のための適切な診断について明らかにし、最適な手術的治療および薬物治療や医療者の介入により、胆道閉鎖症患者の良好な QOL と予後を得る事を目指す

トピック

胆道閉鎖症の診断と治療

対象

日本人の胆道閉鎖症が疑われる新生児・乳児あるいは胆道閉鎖症の診断が確定した患者

想定される利用者、利用施設

医療者（診断に関しては新生児から乳児期早期の対応に当たる医療関係者、胆道閉鎖症の診断がついた後の治療については専門機関に従事する医療関係者を対象とする）

既存のガイドラインとの関係

TG13、肝硬変診療ガイドライン、膵・胆管合流異常診療ガイドライン、原発性胆汁性肝硬変の診療ガイドラインなどから、胆道閉鎖症の診療と関連のある領域を参照する

重要臨床課題

早期診断

胆道閉鎖症の予後向上のためには、早期発見が重要であるが、適切な診断方法は検討・普及していない。早期診断の方法について明らかにし、その普及を促進する。

葛西手術の成績向上

胆道閉鎖症の治療は、現在、葛西手術が唯一の治療方法であるが、治療成績は良好とはいえない。成績向上のための術前管理、術式、術後管理、再手術について推奨診療を提示する。

良好な長期 QOL 獲得

胆道閉鎖症の長期経過例には、肝硬変、肝癌、肝不全等の合併症の発症頻度が高く、いまだに予後不良である。肝移植の適応を含め、良好な長期 QOL 獲得のための推奨診療を提示する。

ガイドラインがカバーする範囲

胆道閉鎖症が疑われる新生児・乳児期早期の黄疸症例ならびに自己肝生存している胆道閉鎖症症例。肝移植については適応についてはカバーするが、移植の手術手技や管理、合併症についてはカバーしない。

第4節 システマティックレビューに関する事項

実施スケジュール

エビデンスの検索

検索するデータベースは PubMed と医学中央雑誌とする。検索を行う時期は 2014 年 7 月とする。ヒトを対象とした臨床研究として、検索式としてはキーワードとして基本的に PubMed では「biliary atresia」で「English」「Japanese」で制限を加え、医学中央雑誌では「胆道閉鎖症」を含み会議録を除くものとする。一部必要と考えられる場合には上記キーワードを含まない検索を行う場合やハンドサーチによる文献収集もあり得る。検索結果は各 CQ に詳記した。

文献の選択基準、除外基準

文献選択は一次スクリーニング、二次スクリーニングを経て実施した。

一次スクリーニングについて

SR チーム 2 名が独立して一次スクリーニングを行った。一次スクリーニングではタイトル、アブストラクトから CQ に合致しないものを除外した。2 名の結果を照合して、二次スクリーニング用のデータセットを作成した。

二次スクリーニングについて

二次スクリーニング用のデータセットの論文をフルテキストで読み、CQ に合致しないものを除外した。

選択基準について

複数の論文が存在する場合に、分析的疫学研究以上のスタディデザイン論文を選択した。分析的疫学研究以上の論文が検索し得なかった場合には、必要に応じて記述研究や専門家の意見を採用した。既存の診療ガイドラインは CQ との関連性に応じて適宜採用した。

除外基準について

動物実験の報告や、遺伝子に関する論文は除外した。

エビデンスの評価と統合の方法

まず胆道閉鎖症の診断、治療に関わる各クリニカルクエスチョンが含む、重要、重大なアウトカムを提示した。次いで、このアウトカムを結果に含む論文を研

究デザインでグループ分けして用いた。

収集されたエビデンスを Minds 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 1.1 の手法を用いて評価した。

STEP 1：個々のエビデンスの評価

アウトカムごとにまとめられた個々の論文について、分析疫学研究以上のエビデンスについては研究デザイン毎にバイアスリスク、非直接性を評価し、対象人数を抽出した。

記述研究については構造化抄録を作成した。

STEP 2：エビデンス総体とエビデンス総体の総括

アウトカム毎にエビデンス総体を評価した。研究デザイン毎に Minds 診療ガイドライン作成マニュアル ver. 1.1 の手法を用いて評価を実施した。

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合し、CQ に対する「エビデンス総体の総括」の強さを決定した。

第 5 節 推奨決定から最終化、導入方針まで

推奨作成の基本方針

第1項 スケジュール

1. 診療ガイドライン作成に先立ちスコープ作成を行った。推奨の強さを決めるためのガイドライン作成グループを組織した
2. 各クリニカルクエスチョンの担当者は、システマティックレビューの作業によって得られた結果をもとに、診療の推奨文章の案を作成、提示した。
3. ガイドラインパネルはこれら 4 項目の集計結果を総合して評価した。さらに日本の医療状況を加味して協議をした。

第2項 コンセンサス形成の具体的方法

1. 基本的に Delphi 法を用い、70%以上の賛成をもって決定とした 1 回目で結論が集約できないときは、各結果を公表した上で、2 回、3 回と投票を繰り返した。

第3項 推奨作成の際に考慮する因子

1. エビデンスの確かさ
アウトカム全般の全体的なエビデンスが強いほど推奨は「強い」とされる可能性が高くなる。逆に全体的なエビデンスが弱いほど推奨は「弱い」とされる可能性が高くなる。
2. 患者の価値観や意向・希望
価値観や意向・希望に確実性（一貫性）があるほど「強い」とされる可能性が高い。
3. 患者にとっての利益と害

望ましい効果（益）と望ましくない効果（コストを含まない害）の差が大きいほど推奨が強くなる可能性が高い。逆に正味の益が小さいほど、あるいは有害事象が大きいほど推奨が「弱い」とされる可能性が高い。

4. コスト評価

コストに見合った利益があることが明らかであるほど推奨が「強い」とされる可能性が高くなる。

第4項 推奨を文章で表現する際に準拠するルール

1. その結果を踏まえて、前述と同様な **Delphi** 法を用いて、表に示す「推奨の強さ」を決定し、本文中の囲み内に明瞭に表記した。ただし、投票を何度繰り返しても、70%以上の同意が得られない場合には、「推奨できず」とした。

第5項 推奨の強さを表現する基準

1. エビデンスの強さ（表 2-1）

表 2-1：エビデンスの強さ	
A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果推定値がほとんど確信できない

2. 推奨の強さの記載方法

推奨の強さ「1」：強く推奨する

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（提案する）

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

一致率：前記の推奨作成に際して開催された第 2 回ガイドライン作成グループ会議での **Delphi** 法により、担当者の作成した推奨文・推奨度の素案に対して、パネルが賛成した割合を「一致率」と定義して、推奨の強さに付記した。

第6項 最終化

外部評価は外部評価委員によりなされる。

具体的には平成 27 年 11 月 7 日に開催された第 42 回日本胆道閉鎖症研究会の特別企画のなかでそれまでの進捗状況を逐次報告し、コメントを求めた。また平成 28 年 9 月 12 日から 1 ヶ月にわたって日本胆道閉鎖症研究会ホームページにてコメントを求めた。

さらに 14 ページに記した外部評価委員の評価を考慮して最終的に作成主体としての最終化を行った。

第 7 項 本ガイドライン普及推進の工夫

1. 本ガイドラインを書籍として発刊し、作成主体である日本胆道閉鎖症研究会のウェブサイトに掲載予定である。また Minds（公益財団法人日本医療機能評価機構）の審査を受けてウェブサイトへの掲載を目指す予定である。
2. ガイドラインの英文化を行い、国際学術誌への掲載を目指すことで、本ガイドラインを本邦のみならず、全世界へ発信する予定である。

第 8 項 編集の独立性

1. 経済的利益相反
 - (ア) 本ガイドラインの作成主体の一つである厚生労働科学研究としての経済的利益相反の管理を行った。
 - (イ) 上記を踏まえて、改めてガイドライン作成責任者、作成ならびに評価委員は全員、利益相反に関する申告を行い、全員、本ガイドライン作成に関して該当なしと判定された。
2. 学術的利益相反
 - (ア) 推奨決定を行った第 2 回ガイドライン作成グループ会議において、学術的利益相反について改めて確認を行い、各クリニカルクエスション毎に学術的利益相反ありと申告した参加者は、該当するクリニカルクエスションについては推奨の決定に関与しなかった。

第3章 スコープ

第1節 胆道閉鎖症の基本的特徴

第1項 臨床的特徴

1. 定義

新生児または乳児早期に発症する原因不明の硬化性炎症により肝外胆管が閉塞し、肝から十二指腸への胆汁排泄の途絶を来す肝胆道疾患である。

2. 分類

分類としては臨床像による分類と閉塞部位による分類がある。

臨床像による分類としては Davenport ら¹⁾ が提唱した多脾、無脾、内臓錯位、十二指腸前門脈、下大静脈欠損、腸回転異常などを伴うもの (biliary atresia splenic malformation (BASM) syndrome) を含めた① 症候性、② 嚢胞性²⁾、③ cytomegalovirus (CMV) 関連、④ 孤発性という4型の分類³⁾や、発症時期で① 胎児型 (出生前型、胎児型) と② 周産期型 (後天型) を区別する分類がある⁴⁾。

かつては欧米を中心に **correctable** (吻合可能型)、**non-correctable** (吻合不能型) が用いられたが、わが国では日本胆道閉鎖症研究会が定めた病型分類が広く用いられている。この病型分類では肝外胆管の閉塞部位により3つの基本型に分類され、基本型とともに下部胆管分類、肝門部胆管分類として詳細な形態が分類される⁵⁾。(図3-1)

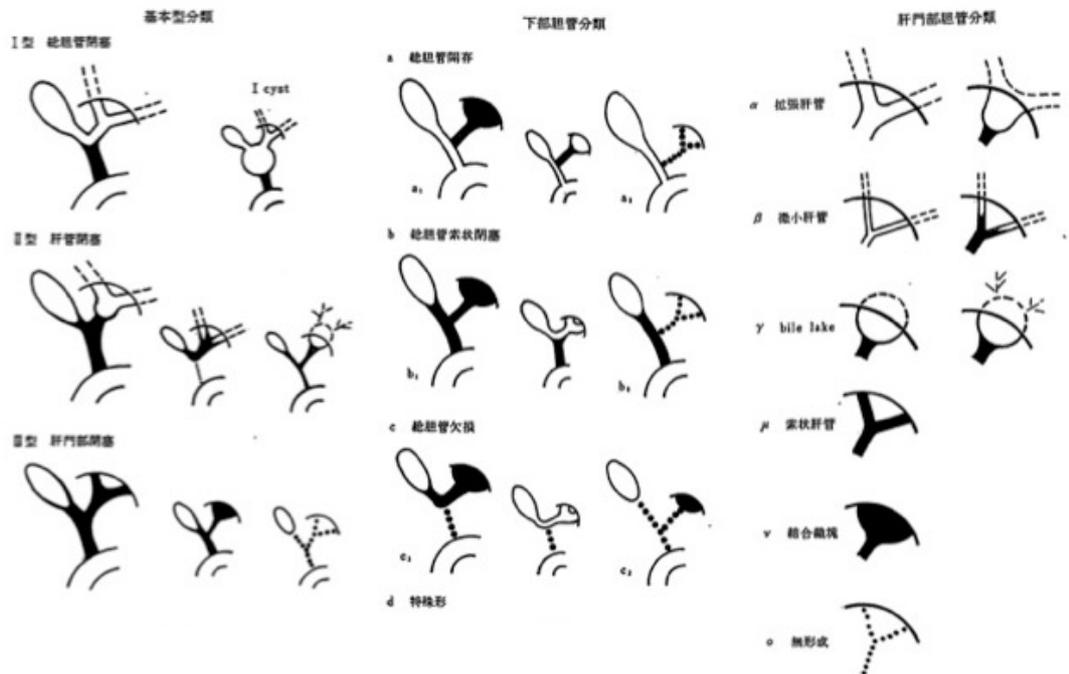


図 3-1 胆道閉鎖症病型分類 (日本小児外科学会雑誌第 12 巻 2 号 pp327-331, 1976 より引用)

病型につき言及した近年の大規模な報告は 5 報あり、日本⁶⁾、アメリカ⁷⁾、イギリス⁸⁾、オランダ⁹⁾、フランス¹⁰⁾から報告されている。

本邦の病型分類に準じた 4 報について表 3 に示す。

● 表 3-1 : 基本型分類

	登録数	I 型		II 型	III 型	参考文献
		I 型	I cyst 型			
日本	2900	3.8 %	8 %	2 %	85.2 %	6)
アメリカ	244	10.2 %		7.4 %	80.7 %	7)
イギリス	424	2 %		1.4 %	95.8 %	8)
オランダ	214	6.5 %		12.6 %	80.4 %	9)

● 表 3-2 : 下部胆管分類

	a		b		c		d	参考文献
	a1	a2	b1	b2	c1	c2		
日本	12.6 %	3.5 %	58.7 %	3 %	9.1 %	2.8 %	4.2 %	6)
アメリカ	20.1 %		45.9 %		24.6 %		4.1 %	7)

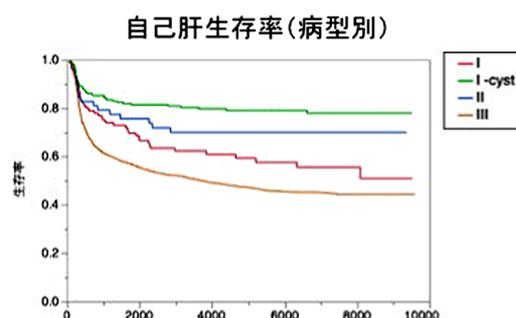
● 表 3-3：肝門部分類

	α	β	γ	μ	ν	ρ	参考文献
日本	3 %	4.9 %	5.1 %	11.3 %	66.8 %	3.5 %	6)
アメリカ	0 %	2.9 %	2.5 %	7.4 %	78.7 %	7 %	7)

一方、フランスの分類は type 1(総胆管限局閉塞), type 2(肝門部嚢胞とこれと連結する異形成肝内胆管), type3(胆嚢・胆嚢管・総胆管開存), type4 (肝外胆管完全閉塞)であり、各 2.2%, 7.6%, 17.1%, 73.0%である。フランスの type 1は研究会病型分類の I 型、type 2は II 型、type 3と4が III型でそれぞれ subtype a、subtype bに一致する¹⁰⁾。

いずれにしても肝門部が結合織に置換されて肝門部閉塞を示す型が最も多いが、様々な閉塞パターンがあることを念頭において、診断することが重要である。

また、病型は黄疸消失率や自己肝生存率と関連し、肝門部閉塞型 (III 型)が最も重篤である。(図 3-2)



type	1年	5年	10年	20年
I	85.3%	69.8%	62.2%	55.4%
I-cyst	89.1%	81.5%	79.7%	78.0%
II	84.5%	75.6%	70.0%	70.0%
III	78.1%	56.3%	50.1%	44.6%

図 3-2：病型と自己肝生存率（文献 6 より）

3. 病理・病態生理

肝門部および肝外胆管索状組織、そして肝内胆管は種々の程度の線維性変化ないし癒痕形成により破壊され閉塞する。

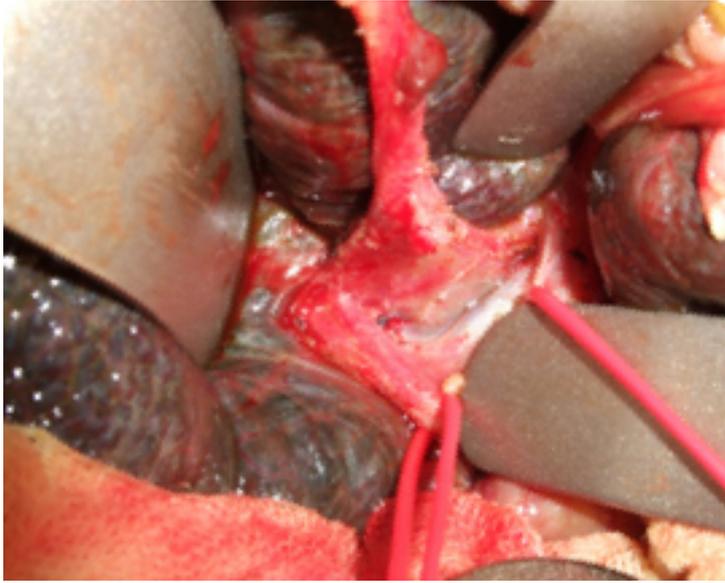


図 3-3 胆道閉鎖症外観
肝門部胆管は結合繊維塊に置換されている。また肝臓は暗赤色であり、表面は結節状に変化している。

肝では著明な胆汁うっ滞、巨細胞変性と浮腫、炎症性細胞浸潤、アポトーシスを示す好酸体、線維芽細胞の活性化と線維組織の増加による門脈域の拡大を認める。門脈域周囲には多数の増生胆管を認める^{11, 12)}。(図 3-4)

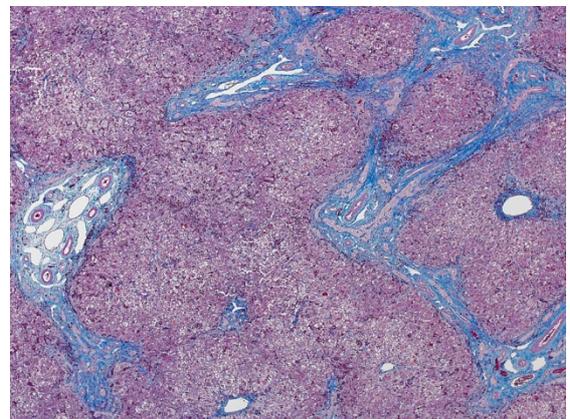
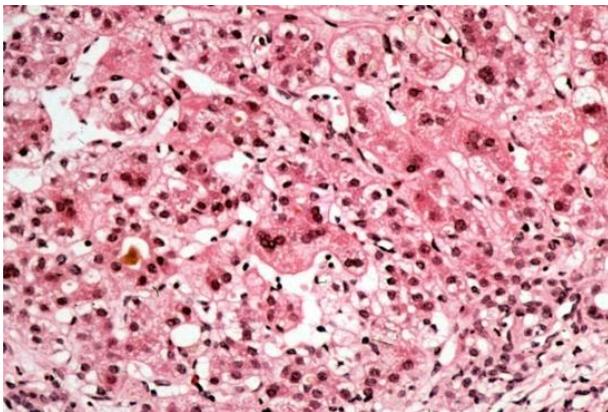


図 3-4 胆道閉鎖症 肝組織

門脈域は線維性拡大を認め、増生胆管が認められる。小葉構造は乱れ、空胞化、巨細胞変性、胆汁栓などを認める。

胆汁うっ滞が解除されなければ、やがて胆汁性肝硬変から肝不全へと進行し、全例死に至る。手術時日齢が遅くなるほど肝炎様所見およびリンパ球浸潤が目立たなくなる一方で、線維化が著明となる。

4. 病因

病因としては環境因子、多因子遺伝または epigenetics (DNA の配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステム)

の関与が示唆される。以下にこれまでに提唱された病因を列挙する。

1) 胆道形成異常説

Ductal plate は胎生 7～8 週頃から形成される肝前駆細胞で、これがリモデリングされて成熟した管状の肝内胆管になる。この過程が何らかの原因で障害され出生後にも残存するというのが ductal plate malformation (DPM) 説^{13,14)}である。胆道発生関連遺伝子の変異と BA との関連¹⁵⁻¹⁹⁾が調べられているが、未だ因果関係は不明である。一方、動物実験では Sox17²⁰⁾, Hes1²¹⁾, HNF6²²⁾, HNF-1 β ²³⁾, Hhex²⁴⁾ 遺伝子などが、胆道閉鎖症の病因との関連が指摘されている。

2) ウイルス感染説

reovirus^{25,26)}, rotavirus²⁷⁾, cytomegalovirus²⁸⁾, Epstein-Barr virus²⁹⁾, papillomavirus³⁰⁾などが提唱されているが、因果関係ははっきりしていない³¹⁾。近年、ウイルス感染で生じた胆管障害が契機となり、異常な自己免疫反応が惹起されるという考え方が注目され³²⁾、rhesus rotavirus group A を腹腔内接種するマウス胆道閉鎖症モデル³³⁾による実験が盛んに行われている。

3) 免疫異常説

自然免疫の受容体の一つである Toll-like receptor (TLR)の発現量^{34,35)}や、胆管上皮細胞の自然免疫応答³⁶⁾の報告があり、宿主の免疫寛容の不成立が持続炎症を惹起する可能性を指摘している。胆道閉鎖症肝の門脈域では細胞性免疫の異常反応^{37,38)}や、局所の Th1 優位の免疫環境を示唆する報告^{37,39)}があるが、全身的には Th の偏向はみられない⁴⁰⁾とするものもある。関連サイトカインの多型性⁴¹⁻⁴⁶⁾や HLA の関与^{47,48)}も検索されているが一定の見解には達していない。また Th17/Treg 細胞の不均衡⁴⁹⁾や maternal microchimerism が病因に関与している可能性^{50,51)}も指摘されている。

4) その他の説

遺伝子転写、X 染色体不活化、genome imprinting には DNA のメチル化が関与するが、これは薬剤、toxin、

ウイルス、遺伝子異常でも惹起され得る。ヒト胆道閉鎖症での DNA 低メチル化の病因への関与⁵²⁾ が注目される。

genome-wide association study (GWAS)では、胆道閉鎖症の susceptibility に関わる染色体領域として、chromosome 2q37.3⁵³⁾と 10q24.2⁵⁴⁾が報告されている。

このように様々な研究結果が報告されているが、現時点では病因についての一定の見解は得られていない。

5. 臨床症候

胆道閉鎖症全国登録 (JBAR2014)⁶⁾によると、胎児超音波検査で肝門部嚢胞を指摘された例を 4.6%、出生直後の胎便の色調異常を 15.1%に認めている。

胆道閉鎖症の主な症状は、遷延性黄疸、淡黄色（ベージュ色）便、濃黄色尿、肝腫大であるが、すべて揃っていないこともある。黄疸は肉眼で認められる所見だが、発症初期には認めないこともある。出生後しばらくは黄色であった便の色調が次第にうすくなって淡黄色（ベージュ色）になることが少なくない。尿が黄色から褐色になるのはビリルビン尿のためであるが、便の色調の変化より先にこちらに気がつかれる事がある。肝腫大は全例に認める所見であるが、やはり初期には目立たない。最も注意を要する徴候の一つであるビタミン K 吸収障害による病的出血は約 1 割に観察される。出血例の約半数は頭蓋内出血であった。

初期には全身状態が良いことが多い。生後 3～4 か月を過ぎる頃から慢性肝疾患の様相を呈する。すなわち黄疸の増強、体重増加不良、肝脾腫、腹壁血管の怒張、腹水貯留、腹部膨満などが次第に顕著となる。

引用文献

1. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993 Jun;113(6):662-8.

2. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg.* 1998 May;33(5):700-4.
3. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Aug;21(3):175-84. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010. Review.
4. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, Sokol RJ. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1682-92. Review.
5. 先天性胆道閉鎖症の新分類法試案. 葛西森夫, 他. *日小外会誌* 12: 327, 1976.
6. 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 2014年集計結果 *日小外会誌* 2106 Vol. 52 p.291-297
7. Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al: The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg.* 2011 Oct;254(4):577-85.
8. Davenport M, Ong E, Sharif K, et al: Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011 Sep;46(9):1689-94.
9. de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, et al: Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr.* 2012
10. Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al: Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol.* 2013 Jun;58(6):1209-17.
11. Suchy FJ. Biliary Atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts, *Liver Diseases in Children* 4th Ed, 2014
12. Burt AD. Extrahepatic biliary atresia, *MacSween's Pathology of the Liver* 5th Ed, 153-159
13. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992 Oct;16(4):1069-83. Review. No abstract available.
14. Tan CE, Driver M, Howard ER, Moscoso GJ. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg.* 1994 Jun;29(6):808-14.
15. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, Kawasaki H, Inomata Y, Tanaka K, Miyauchi J. The significance of human jagged

- 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):904-12.
16. Schön P, Tsuchiya K, Lenoir D, Mochizuki T, Guichard C, Takai S, Maiti AK, Nihei H, Weil J, Yokoyama T, Bouvagnet P. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human *INV* gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Hum Genet*. 2002 Feb;110(2):157-65. Epub 2001 Dec 18.
 17. Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, Bernard O, Jacquemin E. *CFC1* gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):111-2.
 18. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, Hadchouel M. *CFC1* gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Mar;34(3):326-7.
 19. Ware SM, Peng J, Zhu L, Fernbach S, Colicos S, Casey B, Towbin J, Belmont JW. Identification and functional analysis of *ZIC3* mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):93-105. Epub 2003 Dec 16.
 20. Spence JR, Lange AW, Lin SC, Kaestner KH, Lowy AM, Kim I, Whitsett JA, Wells JM. *Sox17* regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Dev Cell*. 2009 Jul;17(1):62-74. doi: 10.1016/j.devcel.2009.05.012.
 21. Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, Masu M, Keino-Masu K, Osawa M, Nakauchi H, Kageyama R, Matsui A. Conversion of biliary system to pancreatic tissue in *Hes1*-deficient mice. *Nat Genet*. 2004 Jan;36(1):83-7. Epub 2003 Dec 14.
 22. Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, Roskams T, Rousseau GG, Lemaigre FP. The onecut transcription factor *HNF6* is required for normal development of the biliary tract. *Development*. 2002 Apr;129(8):1819-28.
 23. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, Tronche F, Schütz G, Babinet C, Pontoglio M, Yaniv M, Barra J. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of *HNF1beta*. *Development*. 2002 Apr;129(8):1829-38.
 24. Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, Cong R, Vasavada H, Kaestner KH, Bogue CW. The homeobox gene *Hhex* is essential for proper hepatoblast

- differentiation and bile duct morphogenesis. *Dev Biol.* 2007 Aug 15;308(2):355–67. Epub 2007 May 25.
25. Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med.* 1982 Aug 19;307(8):481–4.
 26. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, Le M, Karrer FM, Narkewicz MR, Tyson RW, Murphy JR, Low R, Brown WR. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology.* 1998 Jun;27(6):1475–82.
 27. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, Uhnoo I, Greenberg SJ, Schäkel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, el-Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccoli D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis.* 1996 Jul;174(1):8–15.
 28. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila).* 2012 Feb;51(2):109–13. doi: 10.1177/0009922811406264. Epub 2011 Dec 5.
 29. Fjaer RB, Bruu AL, Nordbø SA. Extrahepatic bile duct atresia and viral involvement. *Pediatr Transplant.* 2005 Feb;9(1):68–73.
 30. Drut R, Drut RM, Gómez MA, Cueto Rúa E, Lojo MM. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Nov;27(5):530–5.
 31. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Ono S, Mise N, Yoshida H. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2015 Aug;50(8):1398–404. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.04.006. Epub 2015 Apr 25
 32. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: cellular dynamics and immune dysregulation. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Aug;21(3):192–200. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.003. Review.
 33. Petersen C, Biermanns D, Kuske M, Schäkel K, Meyer-Junghänel L, Mildemberger H. New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1997 Aug;32(8):1190–5.
 34. Saito T, Hishiki T, Terui K, Mitsunaga T, Terui E, Nakata M, Yoshida H. Toll-like receptor mRNA expression in liver tissue from patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Dec;53(6):620–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182307c9c.

35. Huang YH, Chou MH, Du YY, Huang CC, Wu CL, Chen CL, Chuang JH. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Lab Invest.* 2007 Jan;87(1):66-74. Epub 2006 Oct 30.
36. Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Ikeda H, Yasoshima M, Zen Y, Matsui A, Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology.* 2007 Oct;46(4):1146-54.
37. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Karrer FM, Kotzin BL, Whittington PF, Miller SD. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res.* 2004 Jul;56(1):79-87. Epub 2004 May 5.
38. Ahmed AF, Ohtani H, Nio M, Funaki N, Shimaoka S, Nagura H, Ohi R. CD8+ T cells infiltrating into bile ducts in biliary atresia do not appear to function as cytotoxic T cells: a clinicopathological analysis. *J Pathol.* 2001 Mar;193(3):383-9.
39. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, Sokol RJ, Aronow BJ. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1653-9.
40. Narayanaswamy B, Gonde C, Tredger JM, Hussain M, Vergani D, Davenport M. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia--evolution of the post-operative inflammatory process. *Hepatology.* 2007 Jul;46(1):180-7.
41. Shih HH, Lin TM, Chuang JH, Eng HL, Juo SH, Huang FC, Chen CL, Chen HL. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics.* 2005 Aug;116(2):437-41.
42. Arikan C, Berdeli A, Kilic M, Tumgor G, Yagci RV, Aydogdu S. Polymorphisms of the ICAM-1 gene are associated with biliary atresia. *Dig Dis Sci.* 2008 Jul;53(7):2000-4. doi: 10.1007/s10620-007-9914-1. Epub 2008 Apr 10.
43. Lee HC, Chang TY, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, Chen WF, Chan HW, Liu HF, Lin M, Lee YJ. Association of interferon-gamma gene polymorphisms in Taiwanese children with biliary atresia. *J Clin Immunol.* 2010 Jan;30(1):68-73. doi: 10.1007/s10875-009-9330-8. Epub 2009 Sep 10.
44. Lee HC, Chang TY, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, Chen WF, Chan HW, Yang HW, Lin M, Lee YJ. Genetic variability of interleukin4 gene in Taiwanese

- children with biliary atresia. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):402-5. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.011. Epub 2012 Jan 5
45. Cheng G, Tang CS, Wong EH, Cheng WW, So MT, Miao X, Zhang R, Cui L, Liu X, Ngan ES, Lui VC, Chung PH, Chan IH, Liu J, Zhong W, Xia H, Yu J, Qiu X, Wu XZ, Wang B, Dong X, Tou J, Huang L, Yi B, Ren H, Chan EK, Ye K, O'Reilly PF, Wong KK, Sham PC, Cherny SS, Tam PK, Garcia-Barceló MM. Common genetic variants regulating ADD3 gene expression alter biliary atresia risk. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1285-91. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.021. Epub 2013 Jul 19.
46. Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, Bessho K, Hakonarson H, Bezerra JA, Russo PA, Haber BA, Spinner NB, Devoto M. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet*. 2014 Feb;133(2):235-43. doi: 10.1007/s00439-013-1368-2. Epub 2013 Oct 9
47. Donaldson PT, Clare M, Constantini PK, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Howard E, Kelley D. HLA and cytokine gene polymorphisms in biliary atresia. *Liver*. 2002 Jun;22(3):213-9.
48. Yuasa T, Tsuji H, Kimura S, Niwa N, Yurugi K, Egawa H, Tanaka K, Maruya E, Saji HO, Asano H, Maekawa T. Human leukocyte antigens in Japanese patients with biliary atresia: retrospective analysis of patients who underwent living donor liver transplantation. *Hum Immunol*. 2005 Mar;66(3):295-300.
49. Yang Y, Liu YJ, Tang ST, Yang L, Yang J, Cao GQ, Zhang JH, Wang XX, Mao YZ. Elevated Th17 cells accompanied by decreased regulatory T cells and cytokine environment in infants with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2013 Dec;29(12):1249-60.
50. Suskind DL, Rosenthal P, Heyman MB, Kong D, Magrane G, Baxter-Lowe LA, Muench MO. Maternal microchimerism in the livers of patients with biliary atresia. *BMC Gastroenterol*. 2004 Jul 31;4:14.
51. Muraji T, Hosaka N, Irie N, Yoshida M, Imai Y, Tanaka K, Takada Y, Sakamoto S, Haga H, Ikehara S. Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):517-21. doi: 10.1542/peds.2007-0568.
52. Matthews RP, Eauc Claire SF, Mugnier M, Lorent K, Cui S, Ross MM, Zhang Z, Russo P, Pack M. DNA hypomethylation causes bile duct defects in

- zebrafish and is a distinguishing feature of infantile biliary atresia. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):905–14. doi: 10.1002/hep.24106. Epub 2011 Feb 11.
53. Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, Jurkiewicz D, Rand EB, Pawlowska J, Kaminska D, Russo P, Gai X, Krantz ID, Kamath BM, Hakonarson H, Haber BA, Spinner NB. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A*. 2010 Apr;152A(4):886–95. doi: 10.1002/ajmg.a.33332.
54. Garcia-Barceló MM, Yeung MY, Miao XP, Tang CS, Cheng G, So MT, Ngan ES, Lui VC, Chen Y, Liu XL, Hui KJ, Li L, Guo WH, Sun XB, Tou JF, Chan KW, Wu XZ, Song YQ, Chan D, Cheung K, Chung PH, Wong KK, Sham PC, Cherny SS, Tam PK. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet*. 2010 Jul 15;19(14):2917–25. doi: 10.1093/hmg/ddq196. Epub 2010 May 11.
55. Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, Momoya T, Shimada T, Ishikawa T, Abukawa D, Kimura A, Adachi K, Tazuke Y. Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing for selective screening of neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):306–8

第2項 疫学的特徴

1. 本邦における発生頻度

1989年から2014年までの胆道閉鎖症全国登録の集計結果(JBAR2014)¹⁾(登録数3034例)と同期間の本邦の出生数(29,644,500)から計算すると、胆道閉鎖症の発生頻度は1万出生あたり1.02例となる。

National Clinical Database (NCD) (2011年および2012年)に登録された胆道閉鎖症手術(葛西手術)数は年間156例(2011年)と161例(2012年)であった²⁾。この数には再葛西手術例も含まれるが、再葛西手術を全体の1割と推定すると手術施行症例数は1万出生あたり1.37例である。

また、小児慢性特定疾患の2011年から2012年の新規申請数のデータ³⁾からの値は、1万出生あたり1.03例である。

次に、日本肝移植研究会による肝移植症例登録報告⁴⁾とJBAR2014を比較した。JBAR2014の登録症例3034例のうち肝移植実施数は1166例である。一方で肝移植研究会による肝移植症例登録データベースでは1989年以降に出生し、原疾患が胆道閉鎖症で肝移植となった症例が1731例である。すなわち25年間で565例がJBARに登録されずに肝移植となっているので、この数字をもとに胆道閉鎖症の発生率を計算すると、1万出生あたり1.22である。

以上を総合して、各種疾患登録で把握されている症例数に基づいて見積もると、国内における胆道閉鎖症発生頻度は1万出生あたり1.03-1.37程度と推定される。

今後、各種データを詳細に検討することで発生状況をより正確に評価できる可能性がある。

2. 性差

JBAR2014より男女比は0.59と計算され、女兒に多く発生している。

疫学に関して検索しえた16文献⁵⁻²⁰⁾中13文献^{5-8, 11, 13-20)}が女兒に多いと報告していた。男女比は最小0.45、最大1.41、中央値0.83だった。(表3-4)

表3-4: 各国の男女比

地域	国	男女比	参考文献
欧州	England and Wales, UK	0.79	5)
	Germany	0.95	6)
	Croatia	0.71	7)
	Swiss	0.45	8)
	Swedish	1.41	9)
	British & Ireland	1.16	10)

	France	0.84	11)
北米	NY, US	1.05	12)
	Atlanta, US	0.83	13)
	US	0.94	14)
日本	Niigata, Japan	0.67	15)
	Hyogo, Japan	0.57	16)
	Japan (JBAR)	0.58	17)
東アジア	Taiwan	0.88	18)
	Taiwan	0.63	19)
	Malaysia	0.84	20)

3. 人種差・地域差

胆道閉鎖症発生における人種差について、ハワイでの白人に少なく有色人種に多い傾向²¹⁾や白人と比較して非白人で高い発生率¹³⁾、欧米に比較してアジアの発生率が高いことなどの報告²²⁾がある。また母親が白人に比して非白人で発生率が高いとする報告^{12, 14)}がある。アジア内でも本邦と比較して台湾やフィリピンの発生頻度が高いとの報告²²⁾もある。

国や地位別の1万出生当たりの発生頻度は表3-5のとおりで、地域によって発生頻度が大きく異なることが示されている。ただし、やはり比較的少数例での検討が多く、根拠は限定的である。

胆道閉鎖症の発生頻度到人種差がある可能性は否定できないが、世界人口の多くを占める中国やインドその他の発展途上国の頻度は報告されておらず、世界レベルで多数例を集積して正確に比較することが難しいので、現段階で人種差があるとの明確な根拠はない。

地域差に関する海外の報告では、都市部と比較して農村部での頻度が高いとの報告²³⁾やその反対の傾向を示す報告¹²⁾、国内での地域差についての報告⁵⁾があるが、差がないとの報告も多い^{13, 24)}。

日本国内では、JBAR2014でみると出生数あたりの報告数の比較で、北海道が他の地域より少なく、東北地方が多い傾向を認めた。また小児慢性特定疾患の都道府県別の出生数あたりの申請数をみると、秋田県、島根県、鳥取県、大分県が多く、長野県、群馬県、静岡県が少ない傾向を認めた³⁾。これらのデータは地域差を示唆するものではあるが、里帰り分娩や患者の紹介移動などを考慮する必要がある。

以上より胆道閉鎖症の発生頻度到人種差がある可能性はあるが、現段階では、明確な根拠が得られるには至っていない

表 3-5 : 国や地域別の 1 万出生当たりの発生頻度

地域	国	1 万出生当たりの発生頻度	参考文献
欧州	Croatia	0.42	10)
	Finland	0.5	25)
	France	0.512	26)
	France	0.509	26)
	France	0.51	11)
	Germany	0.5	6)
	Netherlands	0.5	24)
	West Germany	0.59	24)
	Norway	0.55	27)
	Sweden	0.71	9)
	Switzerland	0.56	8)
	England and Wales, UK	0.58	5)
	UK	0.5	28)
	British & Ireland	0.59	10)
北米	Canada	0.525	29)
	Texas, US	0.65	23)
	NY, US	0.85	12)
	Atlanta, US	0.74	13)
日本	Japan	1.078	15)
	Japan	1.04	30)
	Japan	1.1	16)
台湾	Taiwan	1.7	31)
	Taiwan	1.85	31)
	Taiwan	1.46	18)
	Taiwan	1.48	32)
	Taiwan	1.51	33)
フレンチポリネシア	French Polynesia	2.9	11)

4. 季節性

米国の一部地域で夏から秋、春先/冬期に多いという報告^{13, 23)}が少数みられる。一方、ハワイ²¹⁾、フランス¹¹⁾、英国⁵⁾、オランダ²⁴⁾からの報告では、季節性を認めないとしている。

わが国では、新潟県では12月から3月に出生した例がそれ以外の時期より多かった¹⁵⁾一方で、兵庫県では季節性は確認されていない¹⁶⁾。JBAR2014 (図13-5) および小児慢性特定疾患データ³⁾から月別の発生頻度をみると、季節ごとに明瞭な差があるとまでは言えないが、2月から3月の小さなピークと6月と10月の谷がみられるが、統計学的に有意な差とは言えなかった。

以上より季節性についても存在する可能性はあるが、根拠は限定的である。

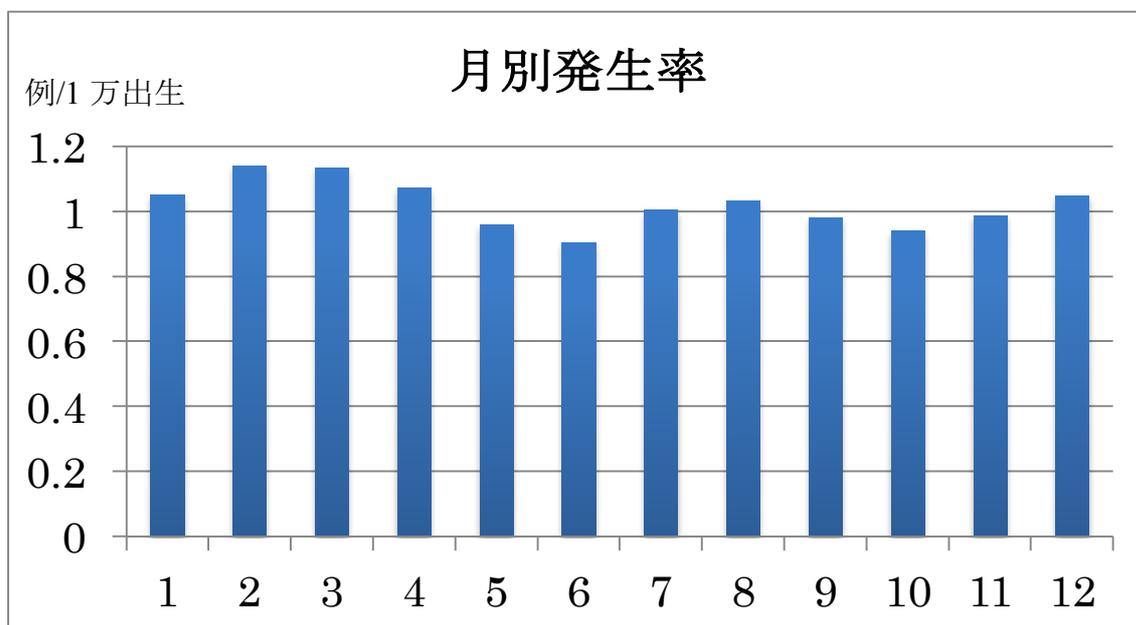


図3-5：JBAR2014による月別発生率

2月から3月の小さなピークと6月と10月の谷がみられるが、カイ2乗検定で $p=0.26$ と統計学的に有意な差とは言えなかった。

5. 遺伝性・家族性

明らかな遺伝性は確認されていない。通常、胆道閉鎖症は、双生児の一方にのみ発生し、双生児の双方に発生したとの報告³⁴⁾はきわめて少ない。まれながら親子発生例³⁵⁾や同胞内発生等、家族内発生の報告が散見される。ただし非常に古い報告もあり、記載内容が胆道閉鎖症と合致しない報告も散見される。

以下に胆道閉鎖症と所見が合致する報告の一覧とその内容を掲載する。(表3-6)

(表 3-6) 家族内発生例報告一覧

家族内発生例報告一覧	参考文献
5 妊 4 産で 3 名発生 (女児 1 名、男児 2 名)	36)
二人の男児兄弟発生	37)
二人の男児兄弟発生	38)
3 妊 2 産で 2 名発生 (男児 2 名)	39)
家系 A : 3 妊 3 産で 2 名発生 (女児 2 名) 家系 B : 2 妊 2 産で 2 名発生 (女児 2 名)	40)
3 妊 2 産で 2 名発生 (男児 2 名)	41)
双胎第 1 子 女児 BA、双胎第 2 子 女児 BA、第 3 子 正常女児、第 4 子 女児 BA、第 5 子 正常女児	42)
父親と先妻との間の女児が BA その後父親と現妻との間に二人の子どもが出生。一人目は健常女児、二人目は男児 BA。 父親は重複胆嚢。	43)
BA の母親が 2 妊 2 産で 1 名発生 (女児 1 名)	35)

BA: 胆道閉鎖症

JBAR2014 では、本症の家族内発生は同胞 3 例を含む 6 例に認められた。

以上より通常の遺伝形式による遺伝性の存在は否定的であるが、何らかの素因が存在する可能性を完全には否定できない。

6. 在胎週数・出生体重の分布

在胎週数と出生体重に関しては、早期産と低出生体重が胆道閉鎖症の発生リスクを高めるとの報告がある。

在胎週数については JBAR2014¹⁾ では、最小 26 週、最大 42 週、平均が 38.7 週である。本邦の出生全体を出生時週数で 4 期 (31 週以下、32-35 週、36-39 週、40 週以上) に区分し、それぞれの時期の 1 万出生当たりの胆道閉鎖症発生頻度を比較すると、32-35 週の時期の頻度が 1.75/1 万出生と他の時期より有意に高い (図 3-6)。31 週以下の群の実数がかなり少なくなることを考慮すると、32-35 週では胆道閉鎖症発生のリスクがわずかには高いことになる。40 週以上では相対的発生頻度はさらに低下する。

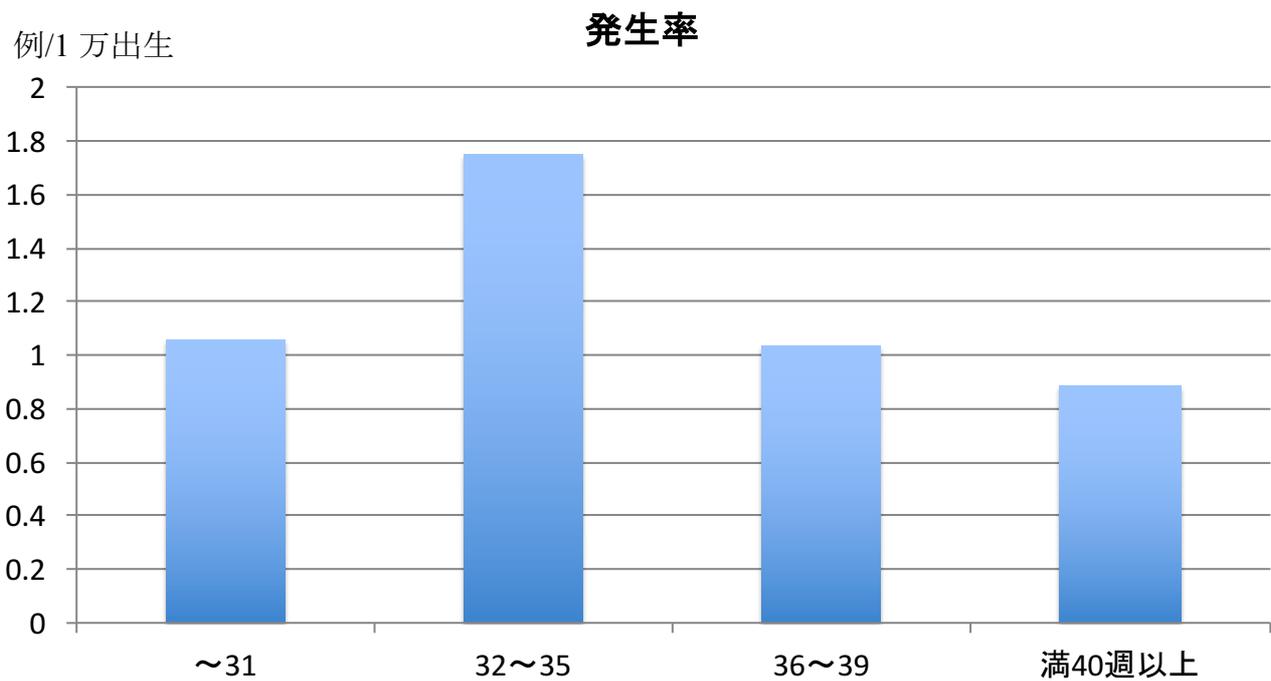


図 3-6 : JBAR2014 による在胎週数別発生率

32-35 週の時期の頻度が 1.75/1 万出生でカイ 2 乗検定で $p < 0.0001$ と他の時期より有意に高い。

出生体重の分布に関しては、JBAR2014 では、出生体重の最大 4,940 g、最小 877 g、平均 2,912 g である。出生体重も低出生体重児、とくに 1,500–2,499 g で発生頻度のピークを認める。極低出生体重児（1,500 g 未満）と 2,500–3,499 g の群でも発生率が全体の発生率（1.02/1 万）より高く、一方、3,000 g 以上では 0.8/1 万程度またはそれより低くなる（図 3-7）。

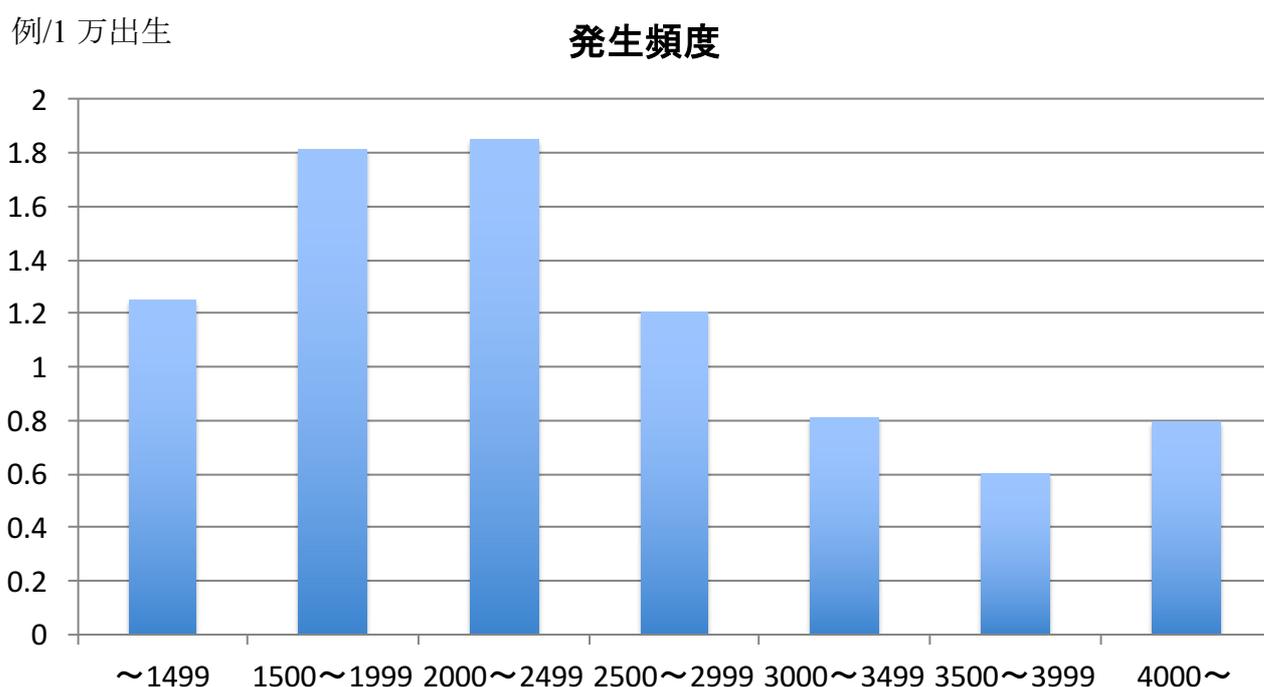


図 3-7 : JBAR2014 による出生体重別発生率

低出生体重児、とくに 1,500–2,499 g で発生頻度のピークを認める。全体の分布ではカイ 2 乗検定で $p < 0.0001$ で有意差を認めた。

在胎週数および出生時体重と胆道閉鎖症発症との関連の報告を表 3-7 に示す。

出生体重	reference	オッズ比	引用文献
small for gestational age	appropriate for date infant	4.7 (95% CI: 2.4, 9.3)	9)
low birth weight infant	normal birth weight infant	1.42 (95% CI: 0.56, 3.58)	14)
在胎週数			
22-32 週	37-41 週	2.9 (95% CI: 1.0, 8.5)	9)
36 週以下	37 週以降	1.96 (95% CI: 0.99, 3.90)	14)
在胎週数と出生体重の両者			
preterm low birth weight infant	term normal birth weight infant	2.92 (95% CI: 1.94, 4.24)	12)
preterm normal birth weight infant		1.65 (95% CI: 0.95, 2.67)	
term low birth weight infant		2.36 (95% CI: 1.38, 3.78)	
preterm low birth weight infant	term normal birth weight infant	2.00 (95% CI: 0.70, 5.74)	13)
preterm normal birth weight infant		1.26 (95% CI: 0.44, 3.61)	
term low birth weight infant		2.95 (95% CI: 1.03, 8.44)	

表 3-7 : 出生体重および在胎週数と発生率の報告

胆道閉鎖症例では在胎週数が短く出生体重が少ない傾向が認められたものの、根拠は限定的であり、解釈にはなお注意を要する。

7. 合併奇形

合併奇形の頻度は、報告により 10%-50%と差を認める。内容としては、卵円孔開存、動脈管開存、心室中隔欠損などの心奇形と腸回転異常症、腸閉鎖症、直腸肛門奇形などの消化管奇形が最も多く、とくに両者に共通する心房内臓錯位症候群（多脾症候群および無脾症候群）の合併が Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM)⁴⁴⁾として注目されている。

胆道閉鎖症に脾異常を合併する頻度は欧米では 6.9%から 13.6%と報告されている^{5-10, 29)}のに対して、JBAR2014 では 2%と有意に低い^{1, 30)} (p<0.0001)。

(表 3-8) ただし、脾異常を合併する本症の頻度が欧米で高いというより、本邦

において脾異常を合併しない症例の発生頻度が高いため、相対的に脾異常合併例の頻度が低くみえるとの考えがある。

表 3-8 : Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM)に関する報告

国	非 BASM	BASM	BASM の割合	引用文献
Canada	322	27	7.70%	29)
Croatia	27	2	6.90%	7)
Germany	160	23	12.60%	6)
Switzerland	44	4	8.30%	8)
United Kingdom England and Wales	261	41	13.60%	5)
United Kingdom; Ireland	84	9	9.70%	10)
小計	898	106	10.60%	
Japan	3035	66	2.17%	1)
Japan	1348	33	2.40%	30)

8. 親の年齢

本邦では母親の平均が 29.6 歳、父が 32.1 歳である¹⁾。母の年齢は本邦の人口統計との比較でも著しく偏っていない（図 3-8）。

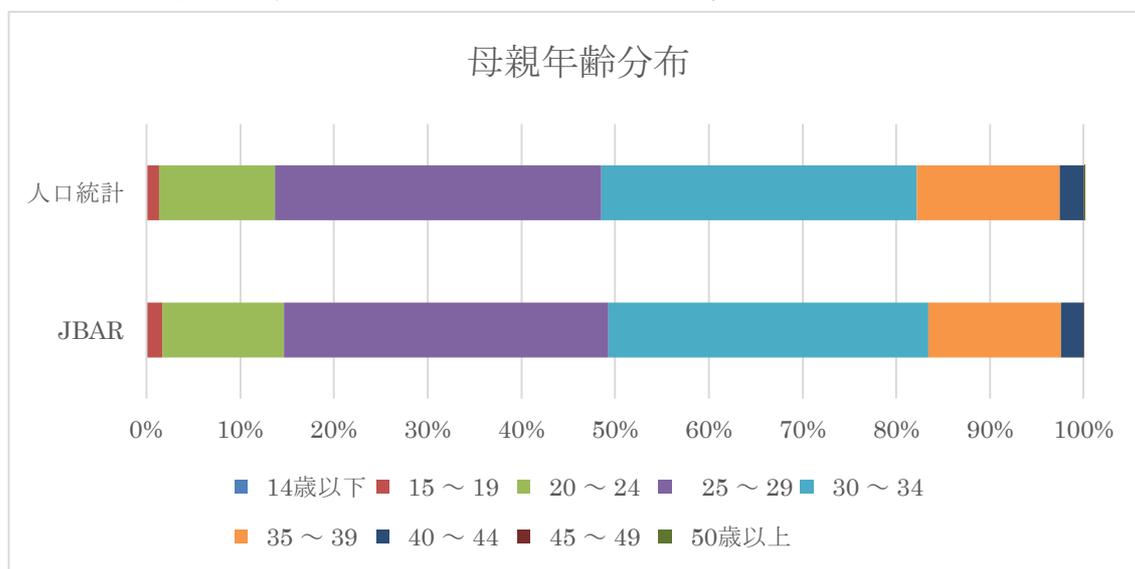


図 3-8：母親年齢分布

母の年齢は本邦の人口統計との比較でも著しく偏っておらず、統計学的にもカイ 2 乗検定で $p=0.118$ で有意差を認めなかった。

母親の年齢と胆道閉鎖症発症との関連についての報告は表 3-9 の通りである。

表 3-9：母親年齢と発生率

母親年齢	reference	オッズ比	引用文献
35 歳以上	15 歳から 24 歳	3.0 (95% CI: 1.3, 6.8)	9)
35 歳以上	25 歳未満	1.28 (95% CI: 0.85, 1.88)	12)
母親年齢は有意な因子ではない			13)
25 歳未満	25 から 34 歳	1.31 (95% CI: 0.77, 2.22)	14)
35 歳以上		0.72 (95% CI: 0.30, 1.73)	

現時点では相反する報告がなされていることと、母集団が限定されている事より、母親年齢と発症との関連についての根拠は限定的である。

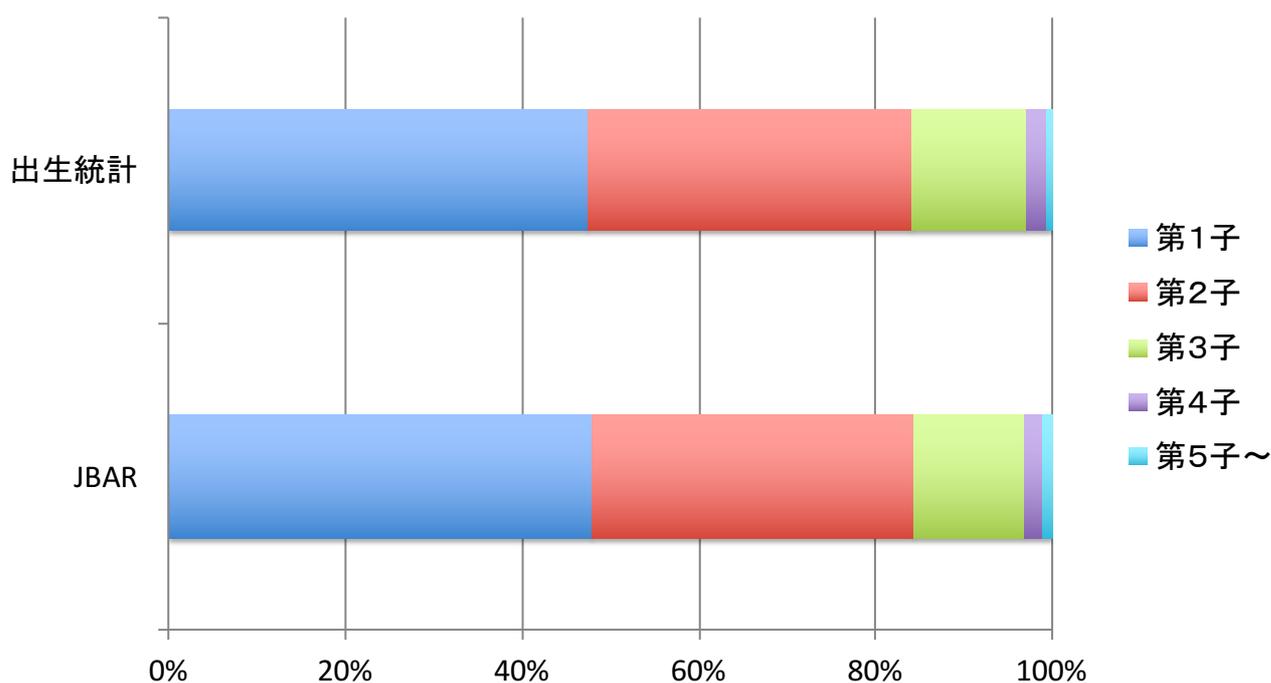
9. その他の周生期歴

出生順位の検討では、以下の通りであった。第 1 子 46.0% (45.8%)、第 2 子 36.1% (48.2%) 第 3 子以降 17.9% (16%)、ただし () は人口統計にお

ける割合。本邦の出生統計と有意差はみられず、出生順位が本症発生のリスク因子となっている可能性は低いものと考えられた（図 3-9）。

図 3-9：出生順位と発生率

本邦の出生統計と間で統計学的にはカイ 2 乗検定で $p = 0.2461$ と有意差を認めなかった。



出生順位と胆道閉鎖症発症との関連についての報告は表 3-10 の通りである。

表 3-10：出生順位と発生率

出産数	reference	オッズ比	引用文献
4産以上	2-3産	2.2 (95% CI: 1.1, 4.5)	9)
出産数は有意な因子ではない			13)
多産	1産	0.89 (95% CI: 0.49, 1.62)	14)

現時点では相反する報告がなされていることと、母集団が限定されている事より、出生順位、出生数と発症との関連についての根拠は限定的である。

10. 染色体異常について

JBAR2014における染色体異常の合併頻度は0.3%で出生統計による一般の出生における染色体異常合併頻度より高いとは言えず、その中には21トリソミー合併例は含まれなかった。

既報ではいくつかの染色体異常の論文⁴⁵⁻⁴⁹⁾が散見された。

(11) 妊娠中の発熱・発疹性疾患・薬剤服用

JBAR2014によると、妊娠中の母親の発熱・発疹疾患感染および薬剤服用歴はそれぞれ、1.2%、1.5%のみで、いずれも胆道閉鎖症の発生に大きな影響を及ぼした可能性はほぼ否定的と考えられる。また周産期の感染歴、葉酸摂取、喫煙、アルコール摂取は胆道閉鎖症発症との関連なしとする報告¹⁴⁾がある。

引用文献

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2014年集計結果 日小外会誌 2106 Vol. 52 p.291-297
2. データベース委員会：米倉竹夫，臼井規朗，古村 眞，岡本晋弥，佐々木隆士，尾藤祐子 高安 肇，家入里志，藤野明浩，藤代 準，前田貢作 NCD解析チーム：宮田裕章，平原憲道，渡辺栄一郎 小児外科領域 Annual Report 暫定データ (2011年度・2012年度)日本小児外科学会 <http://www.jsps.gr.jp/img/member/lwgx7j>
3. 平成27年度厚生労働科学研究補助金今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業））総合研究報告書 in press
4. 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 Vol. 50, p. 156-169
5. Livesey E, Cortina BM, Sharif K, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F451-5.
6. Leonhardt J, Kuebler JF, Leute PJ, et al. Biliary atresia: lessons learned from the voluntary German registry. Eur J Pediatr Surg. 2011;21:82-7.
7. Grizelj R, Vukovic J, Novak M, et al. Biliary atresia: the Croatian experience 1992-1996. Eur J Pediatr 2010;169:1529-34.
8. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:299-307.

9. Björn Fischler, Bengt Haglund and Anders Hjern. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr.* 2002: 217-222
10. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.
11. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol.* 1999; 31:1006-13.
12. Alissa R. Caton, Charlotte M. Druschel and Louise A. McNutt, The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983-98. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004, 97-105
13. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997 Vol. 99 376-382
14. Natalie S. The, Margaret A. Honein, Alissa R. Caton, Cynthia A. Moore, Anna Maria Siega-Riz, Charlotte M. Druschel, and The National Birth Defects Prevention Study. Risk Factors for Isolated Biliary Atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet.* 2007: 2274-2284
15. Nakamizo M, Toyabe S, Kubota M, Komata O, Suzuki H, Akazawa K. Seasonality in the incidence of biliary atresia in Japan. *Acta Paediatr.* 2006: 509-510
16. Hidemi Wada, Toshihiro Muraji, Akiko Yokoi, Tatsuya Okamoto, Shiiki Sato, Shigeru Takamizawa, Jiro Tsugawa, Eiji Nishijima, Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *J Pediatr Surg.* 2007: 2090-2092
17. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, Kamiyama T, Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. *Tohoku J Exp Med.* 1997 Jan;181(1):85-95.
18. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, et al. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:62-6.
19. Lee H, Lewis J, Schoen BT, Brand T, Ricketts RR. Kasai portoenterostomy: differences related to race. *J Pediatr Surg.* 2001 Aug;36(8):1196-8

20. Karnameedi S1, Lim CT. Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. *Med J Malaysia*. 1997 Dec;52(4):342-7.
21. Shim WK, Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg*. 1974; 6:53-62.
22. Jimenez-Rivera, J *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Apr;56(4):344-54.
23. Strickland AD, Shannon K, Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982 May;100(5):749-53.
24. Houwen RH, Kerremans II, van Steensel-Moll HA, van Romunde LK, Bijleveld CM, Schweizer P, Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany. *Z Kinderchir*. 1988 Apr;43(2):68-71.
25. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides highquality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:99-107.
26. Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44:75-84.
27. Henriksen NT, Drablos PA, Aagenaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Arch Dis Child* 1981;56:622-7.
28. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:345-7.
29. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007;151:659-65. e1.
30. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003;38:997-1000.
31. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47:1233-40.

32. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, et al. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2011;128:e1209-15.
33. Lin YC, Chang MH, Liao SF, et al. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009. *Pediatrics* 2011;128:e530-6.
34. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, Weber AM, Blanchard H. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg.* 1991 Nov;26(11):1331-3.
35. Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Watanabe M, Sato K. Mother-to-daughter occurrence of biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg.* 2008 Aug;43(8):1566-8.
36. Sweet LK, Congenital malformation of the bile ducts: A report of three cases in one family. *J Pediatr.* 1932; 1:496-510.
37. Krauss AN, Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr.* 1964; 65:933-937.
38. Nevin NC, Bell M, Frazer MJ, Froggatt P. Congenital extrahepatic biliary atresia in two brothers. *J Med Genet.* 1969 Dec;6(4):379-81.
39. Sommer A, Moody PE Jr, Reiner CB. Familial extrahepatic biliary atresia. Report of a case situation. *Clin Pediatr (Phila).* 1976 Jul;15(7):627-9.
40. Cunningham ML, Sybert VP. Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families. *Am J Med Genet.* 1988 Oct;31(2):421-6.
41. Lachaux A, Descos B, Plauchu H, Wright C, Louis D, Raveau J, Hermier M. Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988 Mar-Apr;7(2):280-3.
42. Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, Weber AM, Blanchard H. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg.* 1991 Nov;26(11):1331-3.
43. Gunasekaran TS, Hassall EG, Steinbrecher UP, Yong SL. Recurrence of extrahepatic biliary atresia in two half sibs. *Am J Med Genet.* 1992 Jun 1;43(3):592-4.
44. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery.* 1993 Jun;113(6):662-8.
45. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, Mowat AP. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic

- heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand.* 1991 Dec;80(12):1192-9.
46. Rurarz M, Czubkowski P, Chrzanowska K, Cielecka-Kuszyk J, Marczak A, Kamińska D, Pawłowska J. Biliary atresia in children with aberrations involving chromosome 11q. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Mar;58(3):e26-9
47. Allotey J, Lacaille F, Lees MM, Strautnieks S, Thompson RJ, Davenport M. Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy. *J Pediatr Surg.* 2008 Sep;43(9):1736-40
48. Lysy PA, Sibille C, Gillerot Y, Smets F, Sokal EM. Partial proximal 10q trisomy: a new case associated with biliary atresia. *Hereditas.* 2007 Nov;144(5):191-4.
49. Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, Ohshiro H, Ueno M, Izaki T, Akizuki M, Hamamoto R, Uchino S. Extrahepatic biliary atresia associated with trisomy 18. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(2):137-8

第4章 診断

第1節 診断領域総論

第1項 はじめに

1. 胆道閉鎖症が疑われる症状・徴候¹⁾

黄疸、淡黄色便（図 4-1）又は灰白色便、濃褐色尿、肝腫大を有する新生児・乳児では胆道閉鎖症が疑われる（CQ3）。胎便は明らかな異常を認めない例も多く、また新生児期には黄疸や便色異常がはつきりせずその後、徐々に顕在化することもある。便色異常に関しては、平成 24 年度から胆道閉鎖症のスクリーニングを目的として母子手帳の 19 頁に便色カード（CQ1, CQ2）が綴じ込まれており、母親への啓発と早期受診のきっかけとしての役割は大きい。また、比較的少数ではあるが、胆道閉鎖症による胆汁排泄障害に伴うビタミン K 吸収障害の結果生じる頭蓋内出血や吐下血、採血時の止血困難などを契機として発見される場合もある。出生前診断にて肝門部に嚢胞性病変が指摘され、胆道閉鎖症や先天性胆道拡張症が疑われ鑑別を要することもある^{2, 3)}。



図 4-1 淡黄色便（便色カード 2 番相当）

2. 胆道閉鎖症の術前精査¹⁾

上記の契機により胆道閉鎖症が疑われた場合、鑑別診断のための精査を考慮する必要がある。胆道閉鎖症の病態は胆道閉塞による胆汁うっ滞であり、最初に直接ビリルビンを含めた血液検査を行うことが比較的簡便で有効である（CQ3）。

胆汁うっ滞が存在する場合、後述する胆道閉鎖症に対する精査を進める

と同時に、平行して胆道閉鎖症との鑑別を要する主な疾患（表）に対する検査を考慮する。尚、脂溶性ビタミンの吸収障害によるビタミンK欠乏の可能性があるため、乳児胆汁うっ滞が判明した時点でビタミンKの経静脈的投与を考慮する（治療、CQ7）。

胆道閉鎖症に対する術前精査のための検査としては、腹部超音波検査、肝胆道シンチグラム、腹部CT、MRCP(MRI)、十二指腸液採取、ERCP、経皮経肝胆道造影(PTC)、肝生検などがある。これらはいずれも直接的、間接的に胆道閉塞の有無を評価することを目的としているが、新生児肝炎などの肝内胆汁うっ滞と胆道閉鎖症との正確な鑑別は困難である。胆道閉鎖症は葛西手術の早期施行により長期成績の向上が期待され（治療、CQ8）、上記の検査のいくつかを可及的早期に施行して胆道閉鎖症の疑いが強い場合には、早期に試験開腹・術中胆道造影(CQ4)にて確定診断し葛西手術を実施することが望ましい。

腹部超音波検査は、主に肝門部索状物塊を反映する triangular cord sign（図4-2）、胆嚢の萎縮や収縮の有無、肝動脈径や肝動脈/門脈径比などが評価される。腹部超音波検査の正診率に関しては13編の報告⁴⁻¹⁶⁾があり、sensitivityは70-99.3%、specificityは71-100%、accuracyは50-96.7%、positive predictive value (PPV)は73.9-100%、negative predictive value (NPV)は63-97.3%であった。

肝胆道シンチグラムでは核種の肝臓から腸管内への排出を評価し、胆汁排泄が認められた場合には胆管開存を示唆するが、胆汁うっ滞を呈する病態では胆道閉塞の有無にかかわらず胆汁排泄を認めないことも多い。肝胆道シンチグラムの正診率は8編の報告^{7, 10, 12, 13, 15-18)}があり、sensitivityは80-100%、specificityは35-87.5%、accuracyは56-90.5%、PPVは38.1-79%、NPVは80-100%であった。

腹部CT、MRCP(MRI)は胆道系の解剖学的異常を目的とする検査であるが、乳児の体格では正常であっても胆道系の描出が困難なことも多い。CTの正診率に関する報告は無く、MRIは2編の報告^{13, 16)}があり、sensitivityは85.3-100%、specificityは57.1-100%、accuracyは85.3-100%、PPVは65.9%、NPVは80%であった。

十二指腸液検査は十二指腸液の組成から胆汁の十二指腸への排出を評価する検査であるが、胆道シンチグラムと同様に胆汁うっ滞の状態では胆

道閉塞の有無にかかわらず胆汁排泄を認めないことも少なくない。2編の報告^{5, 19)}があり、sensitivityは97-97.3%、specificityは72-93.7%、accuracyは89-95.3%、PPVは87-92.3%、NPVは93-98.6%であった。

ERCP、PTCは共に胆管の直接造影により胆道閉塞または開存の評価を行う検査であるが、侵襲的で乳児では施行困難な事も多い。ERCPの正診率に関しては2編の報告^{20, 21)}があり、sensitivityは86-100%、specificityは94.9%、PPVは96-98%、NPVは100%であった。PTCの正診率に関する報告はなかった。

胆道閉鎖症を術前診断する目的での肝生検(主に経皮針生検)は適切に施行されれば診断能は高いものの、重篤な合併症や葛西手術の遅延の懸念がある(CQ5)。

尚、2014年の日本胆道閉鎖症研究会全国登録集計では、1989年から2014年までの胆道閉鎖症登録症例3035例²²⁾における各検査の施行症例数は、腹部超音波検査2860例(94.2%)、肝胆道シンチグラム2014例(66.4%)、CT251例(8.3%)、MRI226例(7.4%)、十二指腸液検査1755例(57.8%)、ERCP113例(3.7%)であった。



図4-2 Triangular cord sign

3. 術中胆道造影と葛西手術

上記のような術前精査を行い、胆道閉鎖症の疑いが強い場合には試験開腹・術中胆道造影により胆道閉鎖症を確定診断し、葛西手術(肝門部空腸吻合術)を施行する。胆嚢にカニューレーションできれば造影検査は可能で

あり、胆嚢のみが造影されるという所見も重要な所見である。術中胆道造影は病型分類に重要な役割を果たし、また予後の推定や術後の治療決定の参考として有用である(CQ4)。ただし、まれながら胆嚢が高度に萎縮し術中胆道造影が施行不可能な症例も存在する。尚、本邦では、胆道閉鎖症の病型分類には肉眼所見と造影所見を元にした分類²³⁾が用いられることが多く、日本胆道閉鎖症研究会の全国登録や難病指定においても本分類が採用されている。

葛西手術施行時には肝門部結合組織塊が採取されると共に一般に肝生検が施行される。葛西手術施行時の肝生検や肝門部結合組織塊の病理学的検索は、自己肝生存の予測に有用でその後の治療方針決定の参考となる(CQ6)

尚、術前検査や開腹時の所見で、肝病態の高度進行を認めた例では、稀に葛西手術が施行されずに一次肝移植(予後、CQ25)が行われることがあるが、その適応等は現時点では定まっていない(CQ25)。



図 4-3 胆道閉鎖症の肝臓 (術中写真)

表 4-1： 胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患⁽²⁴⁾より改変)

- 胆道の閉塞をきたす疾患
 - 先天性胆道拡張症, 臍・胆管合流異常
 - Alagille 症候群
 - 繊毛病 (Caroli 病および Caroli 症候群, 先天性肝線維症)
 - Non-syndromic paucity of interlobular bile ducts, 濃縮胆汁症候群など
- 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 (PFIC)
 - Type 1 (FIC1 病, Byler's disease), 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 (BRIC) (Type 1)
 - Dubin-Johnson 症候群 (MRP2 病), Rotor 症候群, Arthrogyryposis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) 症候群 (VPS33B 病), 嚢胞性線維症 (CFTR 病), α 1-アンチトリプシン欠損症など
- 感染症 (先天性を含む)
 - ウイルス性: 単純ヘルペスウイルス (HSV), サイトメガロウイルス (CMV) など
 - 細菌性: E. coli, K. pneumoniae (いずれも尿路感染症・敗血症), 梅毒など
- 代謝性疾患
 - ミトコンドリア肝症
 - シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD), ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MPV17 異常など), ミトコンドリア呼吸鎖複合体欠損症, GRACILE 症候群など
 - 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
 - 蓄積病
 - Niemann-Pick 病 type C, Gaucher 病, Wolman 病, コレステロールエステル蓄積症 (CESD) など
 - アミノ酸代謝異常症
 - チロシン血症 1 型, 高メチオニン血症
 - 尿素サイクル異常症
 - Arginase 欠損症

糖類の代謝異常

ガラクトース血症，果糖不耐症，糖原病 IV 型，先天性グリコシル化異常症

ペルオキシゾーム病

Zellweger 症候群，乳児 Refsum 病など

先天性胆汁酸代謝異常症

3 β -HSD 欠損症，5 β -reductase 欠損症など

・母体の免疫異常

新生児ヘモクロマトーシス、新生児ループス

・原発性免疫不全症

家族性血球貪食リンパ組織球症（perforin 欠損症などによる）など

・血液疾患ないし腫瘍性疾患

ランゲルハンス細胞組織球症，神経芽腫など

・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，McCune-Albright 症候群など

・染色体異常

常染色体性トリソミー (21 trisomy, 18 trisomy, 13 trisomy), Turner 症候群

・中毒

中心静脈栄養に伴う胆汁うっ滞，母体の薬物使用

・循環障害

うっ血性心不全，新生児仮死，ECMO など

・溶血性疾患

・不明の新生児肝硬変

・不明の新生児肝炎症候群

【参考文献】

- 1) 仁尾 正記 2012. 胆道閉鎖症. 伊藤 泰雄, 福澤 正洋, 上野 滋 (編.) 標準小児外科学 第6版. 東京: 医学書院.
- 2) Okada T, Sasaki F, Cho K, et al. 2006. Histological differentiation between prenatally diagnosed choledochal cyst and type I cystic biliary atresia using liver biopsy specimens. *Eur J Pediatr Surg*, 16, 28-33.
- 3) Tanaka H, Sasaki H, Wada M, et al. 2015. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg*, 50, 507-10.
- 4) Azuma T, Nakamura T, Nakahira M, et al. 2003. Pre-operative ultrasonographic diagnosis of biliary atresia--with reference to the presence or absence of the extrahepatic bile duct. *Pediatr Surg Int*, 19, 475-7.
- 5) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. 2014. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. *Turk J Gastroenterol*, 25, 170-4.
- 6) Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. 2001. Improved diagnosis of extrahepatic biliary atresia by high frequency ultrasound of the gall bladder. *Br J Radiol*, 74, 952-4.
- 7) Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, et al. 2010. Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? *Dig Dis Sci*, 55, 172-5.
- 8) Jiang LP, Chen YC, Ding L, et al. 2013. The diagnostic value of high-frequency ultrasonography in biliary atresia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 12, 415-22.
- 9) Lee HJ, Lee SM, Park WH, et al. 2003. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology*, 229, 395-400.
- 10) Lin WY, Lin CC, Changlai SP, et al. 1997. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal

- jaundice. *Pediatr Surg Int*, 12, 30-3.
- 1 1) Park WH, Choi SO, Lee HJ. 2001. Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic "triangular cord" sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 8, 337-41.
 - 1 2) Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. 1997. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg*, 32, 1555-9.
 - 1 3) Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, et al. 2005. Biliary atresia: feasibility of mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography for evaluation. *Radiology*, 235, 250-8.
 - 1 4) Sun Y, Zheng S, Qian Q. 2011. Ultrasonographic evaluation in the differential diagnosis of biliary atresia and infantile hepatitis syndrome. *Pediatr Surg Int*, 27, 675-9.
 - 1 5) Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. 2000. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol*, 30, 69-73.
 - 1 6) Yang JG, Ma DQ, Peng Y, et al. 2009. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging*, 33, 439-46.
 - 1 7) Kim MJ., Park YN., Han SJ, et al. 2000. Biliary atresia in neonates and infants: triangular area of high signal intensity in the porta hepatis at T2-weighted MR cholangiography with US and histopathologic correlation. *Radiology*, 215, 395-401.
 - 1 8) Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. 2001. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics*, 108, 416-20.
 - 1 9) Larrosa-Haro A, Caro-Lopez AM, Coello-Ramirez P, et al. 2001. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 32, 311-5.
 - 2 0) Keil R, Snajdauf J, Rygl M, et al. 2010. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large

- series. *Endoscopy*, 42, 121-6.
- 2 1) Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, et al. 2009. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 49, 435-41.
- 2 2) 日本胆道閉鎖症研究会. 日本胆道閉鎖症研究会事務局 HP [Online]. Available: <http://jbas.net/> [Accessed 2016/08/20 2016].
- 2 3) 葛西 森夫, 沢口 重徳, 秋山 洋 1976. 先天性胆道閉塞(鎖)症の新分類法試案. *日本小児外科学会雑誌*, 12, 327-31.
- 2 4) 工藤 豊一郎 2014. その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞(胆道閉鎖症と鑑別を要する疾患). 日本小児栄養消化器肝臓学会編 小児栄養消化器肝臓病学 初版. 東京: 診断と治療社.

第2節 診断領域 クリニカルクエスションと推奨

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 90%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

胆道閉鎖症では、早期手術で予後は改善すると予想され、早期発見が望まれる。しかし早期には症状が乏しく、マススクリーニングが望まれる¹⁾。

マススクリーニングの成立する条件例は①放置すれば進行して難治性の疾患になる、②発生頻度がある程度高い、③スクリーニングで発見する時点では、症状がほとんどないか、または十分に揃っていない、④治療もしくは生活管理の効果が充分期待できる、⑤発見方法に偽陰性がない、⑥費用便益をみると益のほうが大である、などが挙げられている。

胆道閉鎖症は比較的頻度が高く、偽陰性がなく費用のかからない検査法があればマススクリーニングの対象とすべき疾患である¹⁾。

【文献検索結果】

このCQに対してPubMedで32件、医中誌で47件、ハンドサーチにて3件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして5件の文献を抽出した。

【益の評価】

- ・ 胆道閉鎖症マススクリーニングの候補となる検査法

胆道閉鎖症のマススクリーニング指標の候補と考えられるものは、血液では胆汁酸¹⁾、直接型ビリルビンなど、尿では硫酸抱合型胆汁酸^{2, 3)}、便では色調^{4, 5)}などが挙げられる。これらについてさまざまな試みが行われてきたが、今回検索したところ早期診断が増加するか検証が行われたものは便色カードによるスクリーニングのみであった。

- ・ 胆道閉鎖症マススクリーニングの報告

Gu らは、栃木県で 19 年間に渡って 313, 230 例の新生児をスクリーニングし、スクリーニング開始前および全国平均と比較してスクリーニング群で葛西手術を受けた日が有意に早まったと報告した⁴⁾。スクリーニング開始前の手術日は平均で日齢 70.3、開始後は 59.7 日であった。

Lien らは台湾で 2002 年に便色カードが導入され始め 2004 年に全土に拡大した結果、生後 60 日以前の葛西手術例が 49.4%から 65.7%へと有意に増加したと報告した⁵⁾。黄疸を伴わない自己肝生存も有意に増加した。

【害の評価】

害の評価として、スクリーニングによる検査の合併症について文献検索が行われたが、検索範囲で害に関する記載は認められなかった。

【推奨文の作成】

これらの報告から、スクリーニングを行なうことは有用とした。いずれも観察研究であり、エビデンスの強さは弱いとした。

【参考文献】

- 1) 松井 陽, 山口 修一 1994. 胆道閉鎖症のマススクリーニング法の開発 便色調カラーカード法を中心に. 小児科, 35, 1069-75.
- 2) Muraji T, Harada T, Miki K, et al. 2003. Urinary sulfated bile acid concentrations in infants with biliary atresia and breast-feeding jaundice. *Pediatr Int*, 45, 281-3.
- 3) Suzuki M, Muraji T, Obatake M, et al. 2011. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants. *Pediatr Int*, 53, 497-500.
- 4) Gu Y H, Yokoyama K, Mizuta K, et al. 2015. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr*, 166, 897-902.
- 5) Lien T.H, Chang M.H, Wu J.F, et al. 2011. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*, 53, 202-8.

CQ2 便色カード 4 番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：現時点で便色カード 4 番の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症の精査は、考慮してもよいが推奨できる十分な科学的根拠はないことから、「推奨無し」の結論となった。

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

(最多意見:行うことを弱く推奨、一致率 52%)

エビデンスの強さ：D (とても弱い)

解説

1) 便色カードとは

本邦における胆道閉鎖症早期発見のための便色カードは 1994 年から栃木県で開始され、その後、札幌市、茨城県、岩手県、岐阜県、石川県、秋田県、北海道、新潟県、富山市、神奈川県、宮城県などでスクリーニングとして採用された。2012 年度から全国的スクリーニングとして開始され母子手帳に添付されている (図 4-4)。海外では台湾、スイスなどで便色カードが導入され胆道閉鎖症の発見への効果が報告されている。

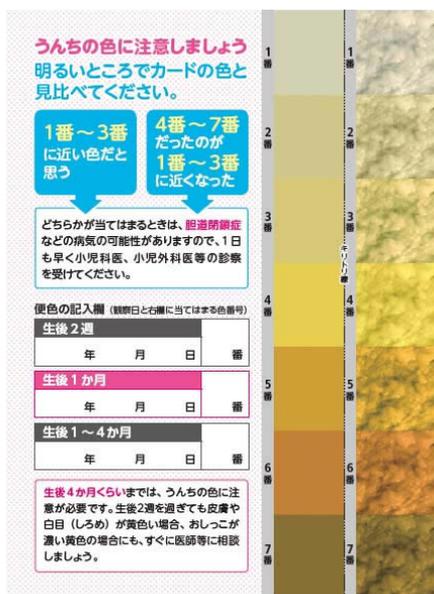


図 4-4 便色カード

2012 年度から全国的に母子手帳に添付されている

(本写真は色調が正確に再現されていない可能性がありますので、判定には母

子手帳に添付されている便色カードをご使用ください)

【文献検索結果】

このCQに対してPubMedで27件、医中誌で22件、ハンドサーチで1件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして5件の論文が抽出された。

【益の評価】

- ・ 便色カードの便色4番とは

現行の便色カードは導入時に使用されたものと同様に便色に応じて1番から7番に分類されているが、色調、表現方法が変更されている。便色のチェック時期は生後2週、4週、1～4ヶ月(2ヶ月)で、便色が1～3番の場合は医療機関への受診を勧めており、4番以上のものであっても便色が薄くなる場合への注意が記載されている。日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局の2016年報告¹⁾では胆道閉鎖症で術前に便色を確認することの出来た77例のなかで1ヶ月時の便色が4番であったものが13例であった。以前の便色カードでも便色正常とされた後に、胆道閉鎖症と診断された症例が報告されており、便色が4番であっても胆道閉鎖症を否定することはできない²⁻⁴⁾との考えから便色4番への慎重な取り扱いが必要となった。

【害の評価】

- ・ 便色カードの問題点と今後

現行の便色カードが開始されてから3年しか経過しておらず、便色4番と胆道閉鎖症についての文献はない。前回の便色カード使用時期においても便色4番と胆道閉鎖症発生や予後に関する本邦および海外からの報告はない。小児の先天性代謝異常スクリーニングや難聴スクリーニングと違い、便色カードは保護者自身が便の色調を判定することが大きな相違点である。便色カードと便を直接比較しても色調判定は保護者の主観が入るだけでなく、児の体調や照明の違いによっても左右される可能性がある。

便色が明らかに白い場合には、胆道閉鎖症を疑う検査として非常に有用と思われるが、便色4番の場合の取り扱いは注意が必要である。論文としては報告されていないが、2015年の日本小児外科学会で母親が生後2週間で約60%、生後1ヶ月で約50%が児の便色を4番と判定したとの発表がある。したがって、便色4番に対して精密検査を行うことは多くの健常児に過大な負担を課する結

果となる可能性がある。

便色を専門医が判定する方法として便と便色カードを並べた写真を専門医に送信する試みが報告されている⁵⁾。今後、保護者世代に普及している携帯端末機器を利用した便色の光学的解析アプリケーション開発などによる胆道閉鎖早期発見に期待したい。

【推奨文の作成】

便色カードによる検査は簡便であり被検者へ不利益になる事象は発生せず、被検者および保護者への経済的負担も殆どない。しかし現時点で便色カード 4 番の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症の精査は、考慮してもよいが推奨できる十分な科学的根拠はないことから、「推奨無し」の結論となった。

【参考文献】

- 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 2014 年集計結果 日小外会誌 2106 Vol. 52 p. 291-297.
- 2) Chen S. M., Chang M. H., Du J. C., et al. 2006. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. Pediatrics, 117, 1147-54.
- 3) 高倉 美智子, 吉永 美和, 花井 潤師. 2012. 2001～2011 年における胆道閉鎖症スクリーニングの実施状況. 札幌市衛生研究所年報, 41-7.
- 4) 大浜 和憲, 下竹 孝志, 石川 暢己. 2010. 胆道閉鎖症早期発見に「便色チェックカード」を導入して 石川県での試み. 小児科臨床, 63, 1735-41.
- 5) 濟陽 寛子, 連 利博, 矢内 俊裕 2014. 携帯電話のメールを利用した便色カラーカードによる胆道閉鎖症スクリーニング. 日本小児外科学会雑誌, 50, 1017-21.

Q3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための精査を行うことを推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 72%）

エビデンスの強さ：B（中）

解説

生後 1 か月健診が胆道閉鎖症を診断する絶好の機会であることは論をまたない。しかし、新生児～乳児早期には生理的黄疸（満期産児では生後 2 週頃まで、早期産児では生後 3 週頃まで¹⁾）や母乳性黄疸（生後 2～3 ヶ月まで）など間接型ビリルビンが高値を示す症例が多くみられるため、病的な直接型高ビリルビン血症が見逃される危険性がある。加えて、生後 1 か月健診で遷延性黄疸を認めても、全例で直接ビリルビンを含めた採血を行うことは容易ではない。そこで、便色異常や褐色尿の他に胆道閉鎖症を疑うべき症状として肝腫大を取り上げ、上記 CQ を作成した。

【文献検索結果】

この CQ に対して PubMed で 502 件、医中誌で 197 件の文献を抽出し、これらをスクリーニングして遷延性黄疸と肝腫大について記述のある 13 件の論文¹⁻¹³⁾を抽出した。

このうち遷延性黄疸の診療について 2 編のガイドラインが抽出された。

【益の評価】

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のガイドライン⁶⁾では、正期産の遷延性黄疸では便色異常、褐色尿をチェックし、直接ビリルビンを含むビリルビン採血を含めた精査を行うことが勧められている。米小児科学会 (AAP) のガイドライン²⁾では、遷延性黄疸患者では胆汁うっ滞の検索のために直接ビリルビンを含めたビリルビン採血を益と害を考慮して行い、胆汁うっ滞の徴候がある場合にはさらに精査を行うことが勧められている。

一方、遷延性黄疸で肝腫大の有無と胆道閉鎖症か否かの記述のある 3 件の論文^{4, 7, 8)}のメタ解析を行ったが、バラツキが大きい結果であった（図 4-5）。こ

これらの論文では肝腫大の明確な定義はされておらず、また来院時の肝腫大の有無のみの記載であることがその原因と考えられた。このうち Lee らの前方視的コホート研究⁴⁾では閉塞性黄疸の患者の95%が肝腫大を伴っていたと記述しており、他の症例報告論文^{5, 13)}でも胆道閉鎖症では全例肝腫大を認めたとされている。以上より、肝腫大はエビデンスの強さとしては低い胆道閉鎖症の存在を疑う重要な所見と考えられた。

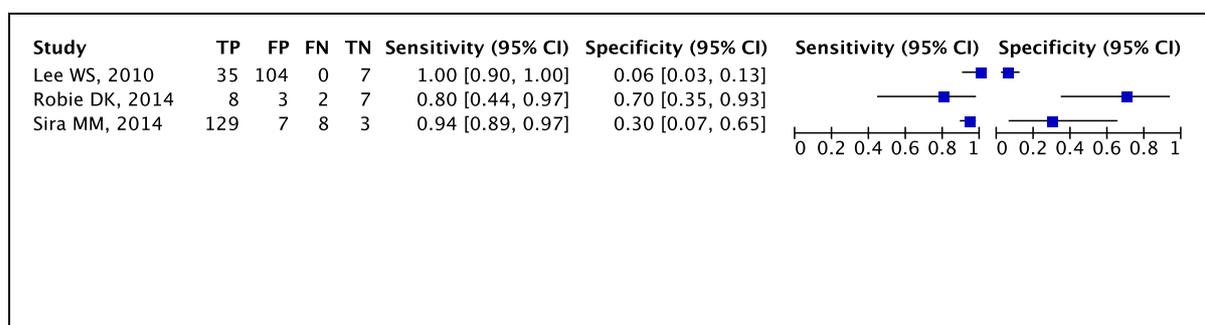
複数のエキスパートオピニオンが遷延性黄疸を認めたときのフローチャートを掲載し^{1, 10, 11)}、1st stepとしてビリルビン分画をチェックすることを勧めている。さらに、遷延性黄疸患者の診察では便色を医療者が直接チェックすることの重要性を記述している^{3, 6, 9, 12)}。

【害の評価】

検査を行うことの害としては、直接ビリルビンの検査コストはわが国の保険制度からは認容できる範囲であり、採血に伴う合併症や苦痛も同様と考えられる。さらに医療者の労力も考慮すべきであるが、それ以上に早期に胆汁うっ滞を鑑別することによる患者への利益が大きいことを重要視した。

【推奨文の作成】

以上より、直接ビリルビン採血は患者に対する益と害のバランスを考慮しても、今回の条件では行うべきと考えられた。生後1か月健診で遷延性黄疸を認めた場合、母乳栄養であるから母乳性黄疸だろうと短絡的に考えず、便・尿の色調および肝腫大に関する慎重な問診と診察を行い、疑わしい場合には積極的に採血を施行すべきである。



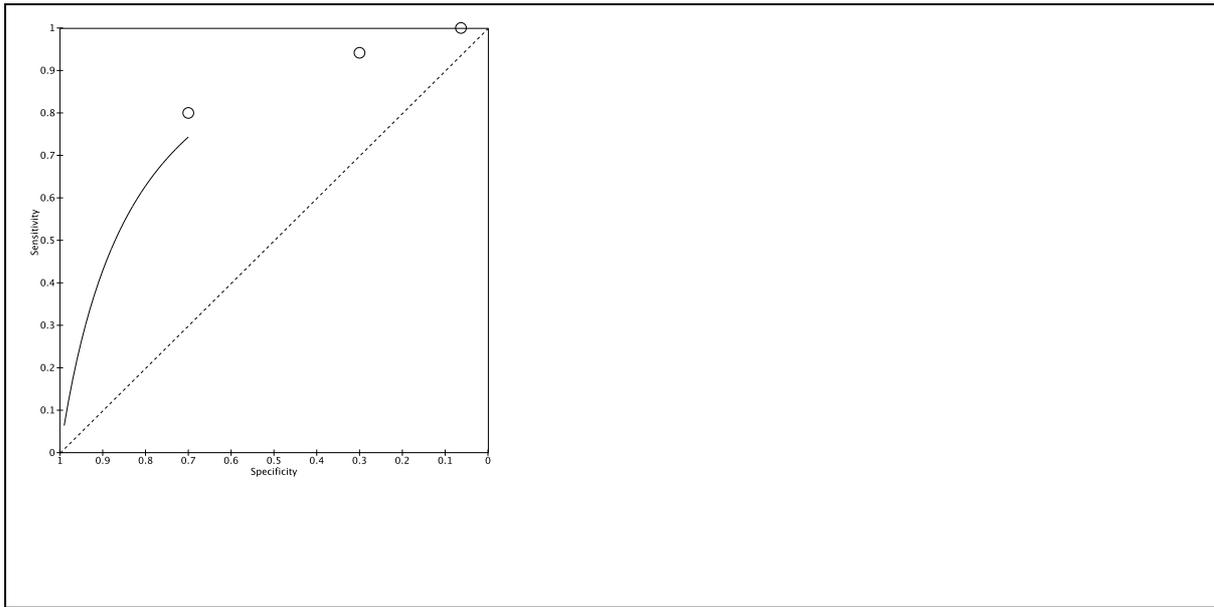


図 4-5 本委員会 SR チームによるメタ解析

【参考文献】

- 1) McKiernan P. 2012. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 36, 253-6.
- 2) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. 2004. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 114, 297-316.
- 3) Gotze T, Blessing H, Grillhosl C, et al. 2015. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. Front Pediatr, 3.
- 4) Lee W.S, Chai P.F. 2010. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. Ann Acad Med Singapore, 39, 648-54.
- 5) Li S.X, Zhang Y. Sun M, et al. 2008. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. World J Gastroenterol, 14, 3579-82.
- 6) NICE clinical guideline 98 2010. Neonatal Jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- 7) Robie D.K, Overfelt S.R, Xie L. 2014. Differentiating biliary atresia

- from other causes of cholestatic jaundice. Am Surg, 80, 827-31.
- 8) Sira M. M, Taha M, Sira A. M. 2014. Common misdiagnoses of biliary atresia. Eur J Gastroenterol Hepatol, 26, 1300-5.
- 9) 位田 忍 2004. 【そこが知りたい小児の肝・胆道疾患】 乳児検診で肝臓が大きいと判断した場合の対応は? 小児内科, 36, 1226-7.
- 10) 原田 英明, 中嶋 英輔, 芳野 信 2001. 【周産期と肝臓・肝機能】 新生児遷延性黄疸. 周産期医学, 31, 641-5.
- 11) 山内 芳忠 2011. 【これが大切!1 ヶ月以内の新生児疾患】 症候からみた鑑別診断のしかた 遷延性黄疸. 小児科診療, 74, 557-61.
- 12) 別所 一彦, 虫明 聡太郎 2007. 【症候からみた小児の診断学】 腹部の症候 肝腫大. 小児科診療, 70, 457-60.
- 13) 木村 貞美, 中長 摩利子, 位田 忍 2007. 新生児期に黄色便であったが直接ビリルビンの上昇が発見のきっかけになった胆道閉鎖の2例. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌, 23, 58-62.

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か

推奨：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、術中胆道造影の施行を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 87%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

この CQ に関しては、術中胆道造影実施可能な患者に対して、1) 造影所見による予後予測、2) 造影に伴う合併症に関して文献検索を行い、推奨文を作成した。

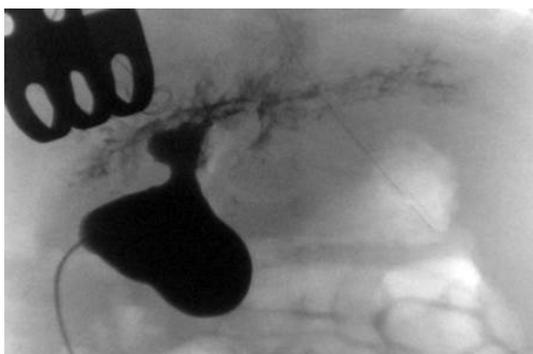


図 4-6 術中胆道造影

（出典：野坂俊介、宮崎治 【胎児・新生児の肝・胆道疾患】 画像診断 肝・胆道疾患における胎児 MRI 周産期医学 44(10) 1383-7, 2014. 東京医学社より許諾の元に転載）

【文献検索結果】

この CQ に対して PubMed で 44 件、医中誌で 35 件の文献を抽出し、これらをスクリーニングした。文献検索の結果、1)、2) のいずれについても、介入研究、観察研究ともに認められず、存在したのは胆道閉鎖症に対する胆道造影の症例集積論文¹⁻⁴⁾のみであった。

【益の評価】

- ・ 造影所見による予後予測に関して

術中胆道造影可能な胆道閉鎖症に対し肝内・外胆管造影所見により分類が行われ、その分類により予後予測（自己肝生存）が検討されている。千葉ら⁴⁾は、I型の肝内胆管像をおぼろ状（雲状）、小嚢胞像、混合型に分類し、小嚢胞像で黄疸持続例が多く、予後不良と示している。Nioら³⁾は、I型とII・III型における移植なし生存率、全生存率を検討し、I型が統計学的に優位に高いことを示した。また、I型を造影所見より Cloudy type, treelike type, mix type の3群に分け、移植なし生存率を示した（それぞれ、50%, 100%, 97%）。また、Karrerら²⁾により、肝外胆管造影所見で検討が行われた。胆嚢・遠位側総胆管開存、肝外胆管閉塞、近位側胆管開存（いわゆる correctable type）に分類し、5年生存率を算出し、近位側胆管開存 72%, 胆嚢・遠位側総胆管開存 62%, 肝外胆管閉塞 38%という結果となった。つまり、胆道造影は病型を決定するうえで必要であり、自己肝生存などの予後予測に有用であると思われる。

【害の評価】

- ・ 造影に伴う合併症に関して

胆道閉鎖症に対する術中胆道造影の合併症について記載や検討は、症例報告レベルで、胆道閉鎖症を除外するための胆嚢造影で胆嚢穿孔を起こした Biliary hypoplasia の報告¹⁾を認めた。しかし、術中胆道造影は、注意深く行われれば、侵襲は少なく、また、使用する造影剤も大量とはならない。

【推奨文の作成】

一般的に、胆道閉鎖症における自己肝生存は、病型だけでは予測できず、術後の胆管炎・門脈圧亢進症の合併など多因子で影響されると推測できる。しかし、術中胆道造影は、胆道閉鎖症の除外ならびに病型を含めた診断といった点から、標準的な開腹手術の際に省略されることは稀な手技で、注意深く行えば侵襲も少ないことから、施行を推奨する結論に至った。

【参考文献】

- 1) Hirsig J, Rickham PP. 1980. Early differential diagnosis between neonatal hepatitis and biliary atresia. J Pediatr Surg, 15, 13-5.
- 2) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. 1990. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. J Pediatr Surg, 25, 1076-80.
- 3) Nio M, Sano N, Ishii T, et al. 2006. Long-term outcome in type I biliary

atresia. J Pediatr Surg, 41, 1973-5.

- 4) 千葉 庸夫, 大井 竜司, 望月 泉 1986. 先天性胆道閉鎖症の肝外・肝内胆管. 臨床小児放射線研究会雑誌, 2, 16-9.

Q5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 70%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

このCQに関しては、肝生検の診断の精度と合併症に関して文献検索を行い、推奨文を作成した。

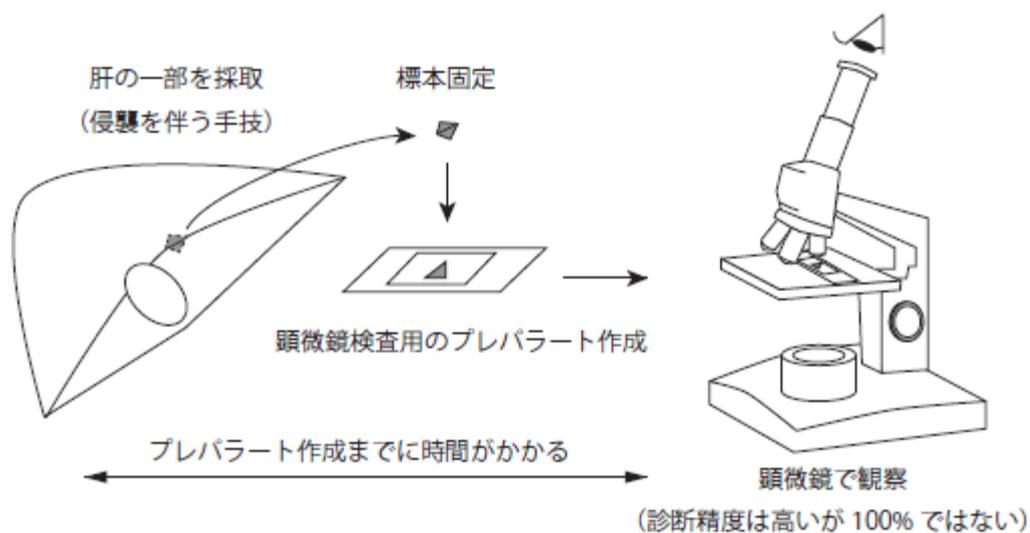


図 4-7 肝生検による胆道閉鎖症の診断

【文献検索結果】

診断の精度に関して PubMed で 92 編、医中誌で 101 編の文献を抽出し、他から 1 件を追加し、最終的に 194 編をスクリーニングして、肝生検に関する 11 編の論文¹⁻¹¹⁾を抽出した。

術前検査のための経皮的肝生検に限定して文献検索し、PubMed で 84 件、医

中誌で19件の文献を抽出し、これら103編をスクリーニングして肝生検の合併症に関する12件の論文^{7, 11-21)}を抽出した。

【益の評価】

5編の論文^{3, 5, 8, 11, 22)}では、胆道閉鎖症の診断における肝生検の感度や特異性の記述があり、4編の文献で感度(95% CI)は0.93以上、特異性(95% CI)は0.93以上であった(図4-8)。これらの研究からは、肝生検の胆道閉鎖診断における有用性は高いと判定される。

しかし、組織判定パネルを作成し10人の独立した病理医の判定を調べた結果、平均陽性的中率は90.7%で、陰性的中率は67.0%と報告され⁷⁾、病理医間のバラツキが観察されている。また、病理医のバラツキを少なくするためには、スコアリングシステムの構築が有用であったとの報告がある⁴⁾。以上のことより、肝生検の診断能は高く有用であるものの、100%の精度ではなく病理医のバラツキも存在し、最終的な手段ではないと判断される。

【害の評価】

10編の論文で2122回の肝生検が実施され、3編(712回)では合併症の記載はなかったが、残りの7編では2.9~25%の発生頻度と報告され、1410回の肝生検で166件(11.8%)の発生頻度であった。輸血や手術が必要な合併症は、全論文を合わせると1.8%であった。また、体格や年齢との合併症の関連では、関係なしとする報告¹⁴⁾や若年者や体格が小さい場合にリスクが高いとする報告^{7, 11, 18)}があった。年齢では、3ヵ月未満児に高い傾向が報告されていた¹³⁾。本邦の経験豊富な2施設からの報告では、適応を選べば安全に施行できるとされている^{20, 21)}。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖の確定診断は、術中胆道造影と手術所見によりなされる。術前の肝生検は、診断能は高いが絶対的では無く、しかも本症で施行される年齢は、新生児から乳児期早期で、合併症の発生リスクの高い時期である。しかも、本邦においては、生検から組織診断までの日数が欧米より長いとされ、術前に肝生検を行うことで根治術施行が遅れ、本症の治療において最も重要である早期治療の妨げとなる。そのため、本邦における結論として行わないことを提案する

こととなった。

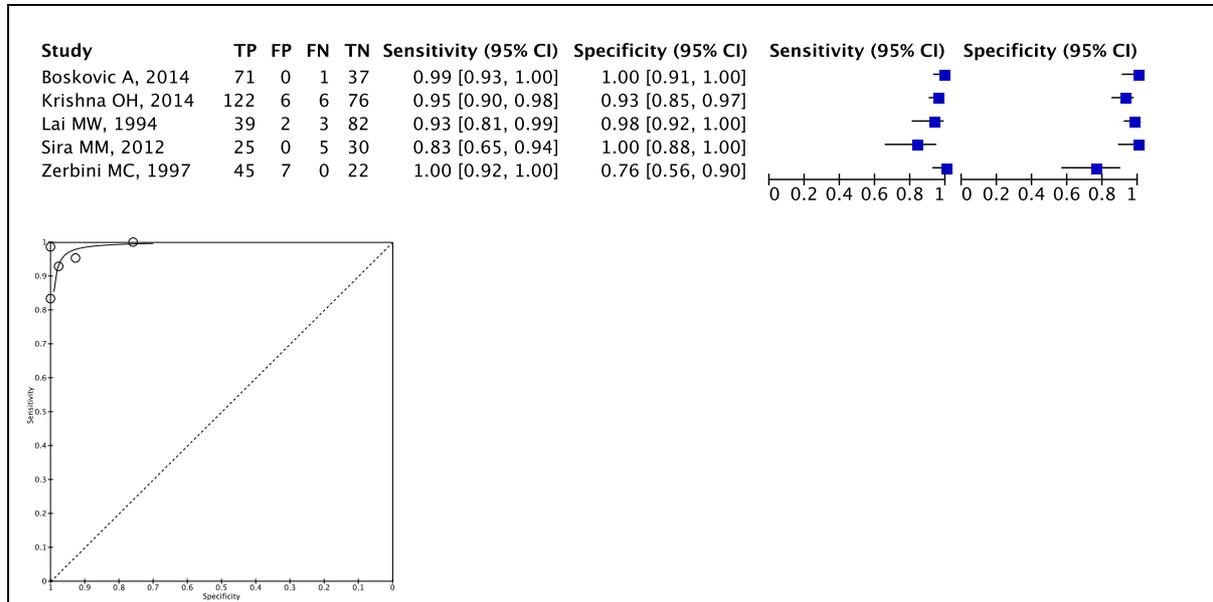


図 4-8 肝生検の胆道閉鎖症診断における肝生検の感度と特異度

【参考文献】

- 1) Abdalla AF, Fathy A, Zalata KR, et al. 2013. Morphometric assessment of liver fibrosis may enhance early diagnosis of biliary atresia. World J Pediatr, 9, 330-5.
- 2) Aktas S, Diniz G, Ortac R. 2003. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis. Hepatogastroenterology, 50, 1811-3.
- 3) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. 2014. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. Turk J Gastroenterol, 25, 170-4.
- 4) El-Guindi MA, Sira MM, Sira AM, et al. 2014. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. J Hepatol, 61, 116-23.
- 5) Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. 1994. Differential diagnosis of

- extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 18, 121-7.
- 6) Rastogi A, Krishnani N, Yachha S.K, et al. 2009. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 97-102.
 - 7) Russo P, Magee J C, Boitnott J, et al. 2011. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 357-62.
 - 8) Sira MM, El-Guindi MA, Saber MA, et al. 2012. Differential hepatic expression of CD56 can discriminate biliary atresia from other neonatal cholestatic disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24, 1227-33.
 - 9) Sira MM, Taha M, Sira AM. 2014. Common misdiagnoses of biliary atresia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 1300-5.
 - 10) Yeh MM. 2009. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 936-8.
 - 11) Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. 1997. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*, 10, 793-9.
 - 12) Amaral JG, Schwartz J, Chait P, et al. 2006. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *AJR Am J Roentgenol*, 187, W644-9.
 - 13) Azzam RK, Alonso EM, Emerick KM, et al. 2005. Safety of percutaneous liver biopsy in infants less than three months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41, 639-43.
 - 14) Cohen MB, HH A. Kader, Lambers D, et al. 1992. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*, 102, 629-32.
 - 15) El-Shabrawi MH, El-Karakasy HM, Okahsa SH, et al. 2012. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol*, 18, 26-33.
 - 16) Lichtman S, Guzman C, Moore D, et al. 1987. Morbidity after

- percutaneous liver biopsy. Arch Dis Child, 62, 901-4.
- 17) Potter C, Hogan M. J, Henry-Kendjorsky K, et al. 2011. Safety of pediatric percutaneous liver biopsy performed by interventional radiologists. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 53, 202-6.
 - 18) Short SS, Papillon S, Hunter CJ, et al. 2013. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 57, 644-8.
 - 19) Westheim BH, Aagenaes I, Ostensen AB, et al. 2013. Effect of operator experience and frequency of procedure performance on complication rate after ultrasound-guided percutaneous liver biopsies. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 57, 638-43.
 - 20) 乾 あやの, 十河 剛, 小松 陽樹 2004. 【そこが知りたい小児の肝・胆道疾患】 小児期の肝生検適応とコツは? 小児内科, 36, 1367-9.
 - 21) 藤澤 知雄 2002. 【わかりやすい親への説明マニュアル】 病棟診療 肝生検. 小児科診療, 65, 1838-41.
 - 22) Krishna OH. Sultana N, Malleboyina R, et al. 2014. Efficacy of the seven feature, fifteen point histological scoring system and CD56 in interpretation of liver biopsies in persistent neonatal cholestasis: a five-year study. Indian J Pathol Microbiol, 57, 196-200.

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、治療方針を決める際に参考とすることを推奨する

推奨の強さ「1」：強く推奨する(一致率 82%)

エビデンスの強さ：C (弱)

解説

本 CQ では、BA の自己肝生存と初回手術時の肝・肝門部結合塊の病理所見との関連につき検討した論文をレビューし、ガイドライン作成委員の経験と見解を盛り込んだ上で、推奨草案を作成した。

【文献検索結果】

まず PubMed で 245 件、医中誌で 104 件、ハンドサーチで 5 件の計 354 論文から、BA の予後・治療成績と病理組織所見との関連に言及した論文 29 件を抽出した。葛西手術時の肝生検所見と治療経過との関連をのべた論文は 22 編¹⁻²²⁾あり、組織所見として、線維化、ductal plate malformation (DPM)、細胆管増生^{9, 10, 13, 21)}、肝細胞の巨細胞化^{3, 6, 10, 21)}、などを取り上げていた。これら所見の中から肝線維化と DPM につき検証し、次いで肝門部結合塊の切離断端における微小胆管の所見に着目した。

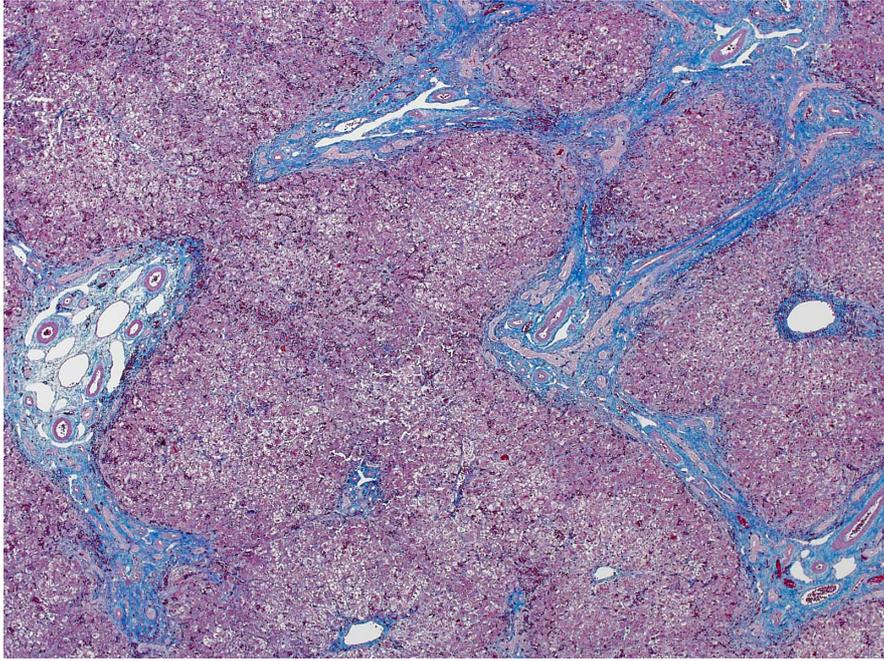


図 4-9 胆道閉鎖症における肝線維化（アザン染色）

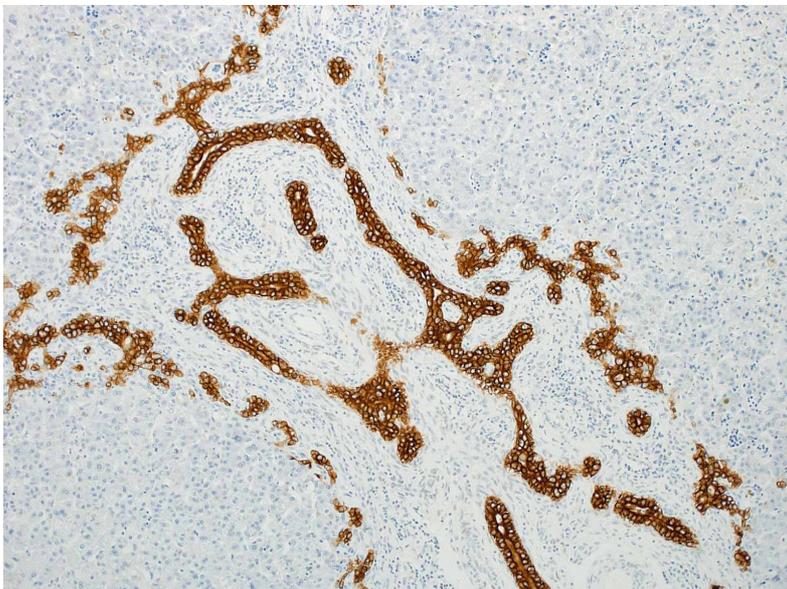


図 4-10 ductal plate malformation (DPM) (CK7 免疫組織化学)

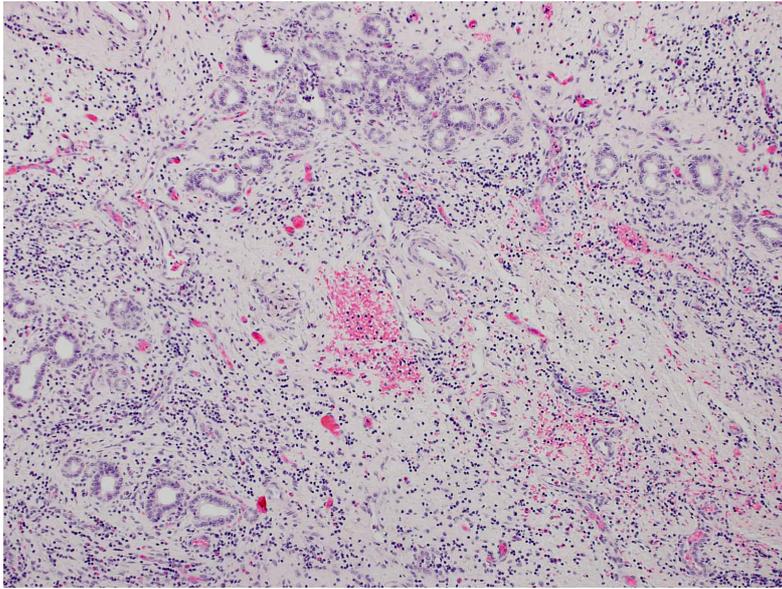


図 4-11 肝門部結合織塊の微小胆管 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

【益の評価】

- ・ 肝線維化について

初回術時の肝線維化と自己肝生存につき検討した 10 論文^{1, 3, 8, 10, 13-16, 18, 19)}から、メタ解析の可能な 4 文献^{13, 15, 18, 19)}を抽出すると (図 4-12)、オッズ比 0.23 [0.06, 0.91] ($p=0.04$) と有意差が認められ、肝線維化が軽微なものほど自己肝生存が良好である可能性が示唆された。しかしアウトカムの判定が論文執筆時になされフォローアップ期間が短い報告¹⁵⁾を除くと、有意差は検出されなかった ($p=0.11$)。自己肝生存の判定時期にバリエーションがあったり^{13, 18, 19)}、線維化の定義に統一がなかったりする¹⁹⁾点は留意する必要がある。総じて、肝線維化の程度が予後に関連するとする報告^{8, 13-15, 18)}と、関連しないとする報告^{1, 3, 10, 16, 19)}が混在する。文献を総括し、初回術時の肝線維化と自己肝生存は相関するとは言い難いと判定した。

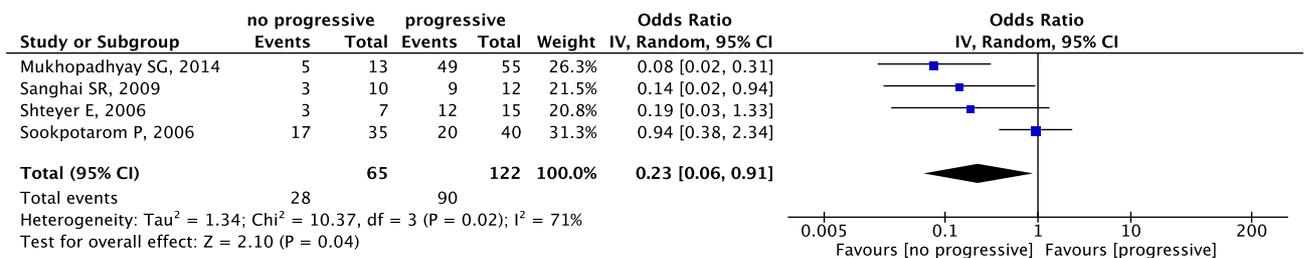


図 4-12 肝線維化と自己肝生存の関係に関するメタ解析

・ Ductal plate malformation (以下 DPM) について

胎児期肝内には ductal plate が生じ、これが改変(リモデリング)することで肝内胆管が形成される。DPM は、ductal plate がリモデリングの障害をきたした病態とされ、門脈域のグリソン・血管群を中心に微小胆管様構造が同心円状に配列し¹²⁾、その組織所見は BA を含む種々小児肝胆道疾患で認められる²³⁾。BA の胎児期発症を示唆する所見としても注目され、その同定率と BA の重症度や予後との関連を検討した報告が散見される。短期予後のアウトカムとして、術後の steroid 投与量や葛西術後黄疸消失との関係を検討したものがあるが、いずれも症例対象研究で^{2, 17, 22, 24)}結論はでていない。一方、DPM と自己肝生存の関連に言及した論文は 6 編^{3, 10, 12-14, 22)}あり、この中から 3 編を抽出しメタ解析を行った^{12, 14, 22)}(図 4-13)。観察期間が短い¹²⁾、アウトカム判定が 2 年自己肝生存である¹⁴⁾、症例数が少ない^{12, 22)}などバイアスリスクは高く、DPM の有無は長期予後に関係しないと判定した(オッズ比 4.36[0.20, 97.33]($p=0.35$))。6 論文中、3 論文は DPM と予後に関連あり¹²⁻¹⁴⁾とし、3 編^{3, 10, 22)}が関連なしと報告している。エビデンス総体を考慮し、DPM は自己肝生存に有意な影響を与えないと結論した。

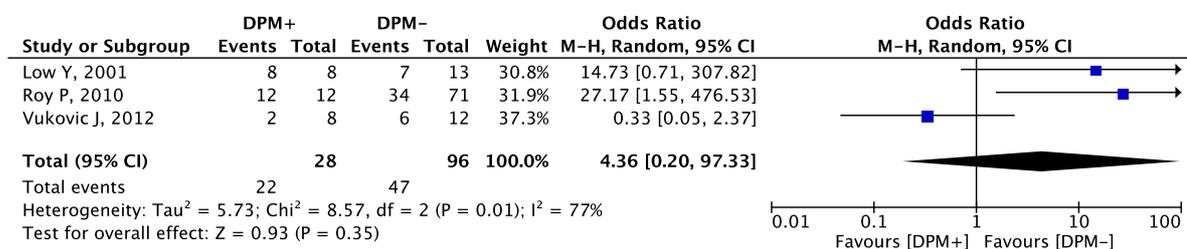


図 4-13 DPM と自己肝生存の関係に関するメタ解析

・ 肝門部結合織塊の切離断端に認められる微小胆管について

従来から、BA の肝門部結合織塊の切離断端に認められる微小胆管の有無や胆管径と、術後の予後につき議論されてきた^{1, 4, 13-15, 25-31)}。自己肝生存率につき言及した論文は 9 編^{1, 4, 13-15, 27-29, 31)}抽出され、5 件がメタ解析可能であった^{1, 13, 15, 28, 31)}。メタ解析では、肝門部微小胆管径が大きいほど(もしくは存在すると)長期予後が良好であることが示唆された(オッズ比 0.25[0.14, 0.46]($p<0.0001$))(図 4-14)。前出の検出バイアスの高い報告¹⁵⁾を除いても、オッズ比 0.22[0.11, 0.45]($p<0.0001$)で有意差は認められた。ちなみに、各論文

のグループ分けの定義は、微小胆管径 150 $\mu\text{m}^{1)}$ 、50 $\mu\text{m}^{28)}$ 、150 $\mu\text{m}^{13)}$ 、200 $\mu\text{m}^{15)}$ および微小胆管の有無³¹⁾であった。福澤ら³¹⁾は、切離断端の微小胆管の有無は減黄率や長期予後に相関するが、最大径は予後に影響しないとし、その理由として手術や標本作成時の影響を指摘している。またアウトカムは5年^{1, 28, 31)}および10年¹³⁾自己肝生存率となっていた。

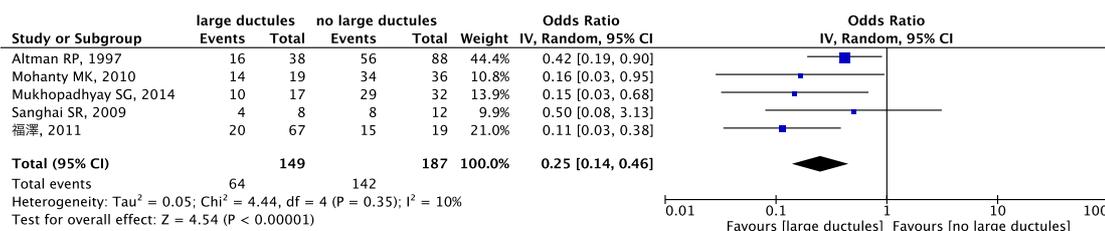


図 4-14 微小胆管径と自己肝生存の関係に関するメタ解析

メタ解析に供さなかった4報の論旨は以下のとおりである。Tanらは、微小胆管を認めない例や直径100 μm 未満の胆管が少数しか存在しない例で自己肝生存が不良とし²⁹⁾、Royらは、径150 μm 以上の微小胆管を有する群で、黄疸なし2年生存が良好とした¹⁴⁾。またMizraら²⁷⁾は、黄疸なし自己肝生存例で切離断端の胆管の数が多く最大径が大きく、かつ胆管増殖が目立つとした。さらにBaergら⁴⁾は自己肝生存例と小児期肝移植施行例の初回手術時の肝門部胆管径を比較し、前者は平均247 μm で後者163 μm より胆管径が大きいと報告した。

以上の知見より、肝門部組織塊における微小胆管の病理組織学的所見は自己肝生存の予測に有用と判定した。

【害の評価】

害の評価として、検査コストの増加に関する文献検索が施行されたが、害に関する記載は検索範囲で認められなかった。

【推奨文の作成】

抽出論文は、手術時日齢、病型、フォロー期間が調整されていないものが多く、アウトカム判定時期も論文ごとに異なるため、メタアナリシスではバイアスリスクが高くなっている。今後、これらを見据えた大規模研究を実施することにより、本項を再評価することが切望される。臨床の現場では肝・肝門部結合織の病理組織所見に基づき、術後steroidの投与方法や再手術・肝移植適応を

吟味する場面が多いことに鑑み、本推奨文とした。

【参考文献】

- 1) Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. 1997. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg*, 226, 348-53.
- 2) Arii R, Koga H, Arakawa A, et al. 2011. How valuable is ductal plate malformation as a predictor of clinical course in postoperative biliary atresia patients? *Pediatr Surg Int*, 27, 275-7.
- 3) Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, et al. 1997. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg*, 32, 168-72.
- 4) Baerg J, Zuppan C, Klooster M. 2004. Biliary atresia—a fifteen-year review of clinical and pathologic factors associated with liver transplantation. *J Pediatr Surg*, 39, 800-3.
- 5) Chen J, Li G, Liu J, et al. 2001. Ultrastructure of intrahepatic biliary canaliculi and prognosis of congenital biliary atresia. *Chin Med J*, 114, 991-3.
- 6) Hossain M, Murahashi O, Ando H, et al. 1995. Immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen in hepatocytes of biliary atresia: a parameter to predict clinical outcome. *J Pediatr Surg*, 30, 1297-301.
- 7) Kang N, Davenport M, Driver M, et al. 1993. Hepatic histology and the development of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 28, 63-6.
- 8) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. 1990. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg*, 25, 1076-80.
- 9) Kobayashi H, Puri P, O'Brian D. S, et al. 1997. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg*, 32, 590-3.

- 1 0) Lampela H, Kosola S, Heikkila P, et al. 2014. Native liver histology after successful portoenterostomy in biliary atresia. *J Clin Gastroenterol*, 48, 721-8.
- 1 1) Liu C, Chiu JH, Chin T, et al. 2000. Expression of fas ligand on bile ductule epithelium in biliary atresia—a poor prognostic factor. *J Pediatr Surg*, 35, 1591-6.
- 1 2) Low Y, Vijayan V, Tan CE. 2001. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr*, 139, 320-2.
- 1 3) Mukhopadhyay SG, Roy P, Chatterjee U, et al. 2014. A histopathological study of liver and biliary remnants in the long-term survivors (>10 years) of cases of biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol*, 57, 380-5.
- 1 4) Roy P, Chatterjee U, Ganguli M, et al. 2010. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol*, 53, 101-5.
- 1 5) Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, et al. 2009. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. *Ann Hepatol*, 8, 120-2.
- 1 6) Santos JL, Kieling CO, Meurer L, et al. 2009. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg*, 44, 695-701.
- 1 7) Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, et al. 2008. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 43, 304-7.
- 1 8) Shteyer E, Ramm GA, Xu C, et al. 2006. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42, 93-9.
- 1 9) Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, et al. 2006. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience

- from one institution. *Asian J Surg*, 29, 188-92.
- 2 0) Suominen JS, Lampela H., Heikkila P, et al. 2014. Myofibroblastic cell activation and neovascularization predict native liver survival and development of esophageal varices in biliary atresia. *World J Gastroenterol*, 20, 3312-9.
- 2 1) Vazquez-Estevez J, Stewart B, Shikes RH, et al. 1989. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg*, 24, 48-50.
- 2 2) Vukovic J, Grizelj R, Bojanic K, et al. 2012. Ductal plate malformation in patients with biliary atresia. *Eur J Pediatr*, 171, 1799-804.
- 2 3) Desmet VJ. 1992. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*, 16, 1069-83.
- 2 4) Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, et al. 2015. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol*, 14, 902-9.
- 2 5) Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. 2001. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 36, 1017-25.
- 2 6) Langenburg SE., Poulik J, Goretsky M, et al. 2000. Bile duct size does not predict success of portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 35, 1006-7.
- 2 7) Mirza Q, Kvist N, Petersen B. L. 2009. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis--a Danish study. *J Pediatr Surg*, 44, 1344-8.
- 2 8) Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. 2010. Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of chologogues in patients with biliary atresia. *Trop Gastroenterol*, 31, 184-9.
- 2 9) Tan CE, Davenport M, Driver M, et al. 1994. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg*, 29, 1459-64.
- 3 0) 仁尾 正記, 大井 龍司, 千葉 庸夫 1991. 胆道閉鎖症における肝門部

近傍の肝内胆管の構造 コンピュータグラフィクスを用いた連続切片からの3次元再構成による検討. 小児外科, 23, 216-23.

- 3 1) 福澤 宏明, 漆原 直人, 福本 弘二 2011. 胆道閉鎖症における、手術日齢と肝門部索状物内微小胆管の長期予後への影響. 日本小児外科学会雑誌, 47, 303-8.