

— 胆汁うっ滞をきたす疾患 —
新生児肝炎(症候群)と胆道閉鎖症

松井 陽

本特集でこれまでに概説された黄疸は大半が貯留性黄疸 (retention jaundice) である。貯留性黄疸では何らかの原因で肝細胞小胞体のグルクロン酸転移酵素活性処理能を上回る非抱合型ビリルビンが産生され、非水溶性の非抱合型ビリルビンが末梢血中にあふれて、皮下組織に沈着する。血液生化学的には血清総ビリルビン値は上昇するが、間接型高ビリルビン血症であって、直接型/総ビリルビン比 (D/T 比) が 15 % 未満である。血清総胆汁酸値は増加しないし、ビリルビン尿も認めない。これに対して胆汁うっ滞黄疸 (cholestatic jaundice) では、何らかの機序によって肝細胞から毛細胆管へのビリルビンおよび胆汁酸の排泄が障害される。血液生化学的には血清総ビリルビン値が上昇し、直接型高ビリルビン血症となり、D/T 比の増加 (15 % 以上) をきたす。さらに血清総胆汁酸値 (特殊な胆汁酸代謝異常症を除けば 3 α 水酸化型胆汁酸の総量) の上昇 (新生児では 40 μ M 以上) を伴い、ビリルビン尿を認める。

遷延性黄疸は生後 14 日以上の新生児、乳児に、新生児期に引き続いて認められる黄疸と定義される。遷延性黄疸をきたす児の多くは母乳性黄疸で、これは貯留性黄疸であるので D/T 比は上昇しない。一方、胆汁うっ滞型黄疸について、本稿では新生児肝炎 (症候群) および胆道閉鎖症に焦点を当てて、次稿ではシトリン欠損症について坂本らが概説する。しかしこれらの症候群または疾患は、必ずしも遷延性黄疸として発症するわけではない。生後 14 日未満の場合も、明らかな淡黄色便を発症していない場合もある。例えば生後 7 日の新生児

に黄疸があれば、敗血症の可能性があり、これを放置すれば致命的である。このような新生児は血清直接型高ビリルビン血症を呈していて、D/T 比が 15 % 以上である。したがって新生児期に認められる黄疸はすべて、血清直接型ビリルビンのスクリーニングを必要とすることを強調したい。

新生児肝炎

1. 概念

新生児肝炎とは、新生児期から続いていると推定される肝内胆汁うっ滞を主徴とする原因不明の肝炎で、敗血症、尿路感染症、梅毒、その他の全身性感染症、溶血性疾患、全身性代謝性疾患、染色体異常、遺伝性疾患などに伴った二次性の肝内胆汁うっ滞を除いたものである。特発性新生児肝炎とも呼ばれる。これに上述の二次性の感染性肝炎を加えて、新生児肝炎症候群と総称することもある。新生児・乳児胆汁うっ滞の分類を表示する (表)²⁾。出生 1 万人に 1 人とされてきたが、最近頻度が減少しているとする説がある¹⁾。男児、低出生体重児に多い。

2. 原因

特発性新生児肝炎は原因不明である。胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症との共通のウイルス (単数または複数) によるとする説があるが、証左はない。

3. 症候

原則として生後 2 か月以内に黄疸、淡黄色便 (ま

表 新生児・乳児胆汁うっ滞の分類 (Mowat, 1987 を引用改変)²⁾

肝内胆汁うっ滞	
新生児肝炎 (特発性)	
二次性肝内胆汁うっ滞	
感染性 (新生児肝炎症候群)	
・ウイルス	サイトメガロウイルス, B 型肝炎ウイルス, 風疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, コクサッキーウイルス, エコーウイルス, ヒトパピローマウイルスなど
・細菌	大腸菌 (尿路感染症, 敗血症), 梅毒, 結核, リステリアなど
・原虫	トキソプラズマ
遺伝性・奇形症候群	Alagille 症候群, α 1-アンチトリプシン欠損症, (臍) 嚢胞性線維症, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (良性反復性肝内胆汁うっ滞を含む), シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞, Aagenaes 症候群, Donahue 症候群
代謝異常	
・アミノ酸	高チロシン血症
・脂質	Wolman 病, Niemann-Pick 病 3 型, Gaucher 病, acyl-CoA 脱水素酵素欠損症
・炭水化物	ガラクトース血症, フルクトース血症, 糖原病 III / IV, phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency
・胆汁酸	トリヒドロキシコプロスタン酸血症, Δ 4-3-Oxysteroid-5 β -reductase deficiency, 3 β -Hydroxy- Δ 5-ステロイド脱水素酵素イソメラーゼ欠損症, Zellweger 症候群 (ほかのペルオキシゾーム異常を含む)
・金属	新生児鉄貯蔵症, 銅過剰症
解剖学的異常	先天性肝線維症 / 乳児多発性嚢胞性疾患, Caroli 病, 非症候性肝内胆管減少症, ミクロフィラメント機能障害
染色体異常	21 トリソミー, 18 トリソミー
中毒性	完全静脈栄養
内分泌学的異常	下垂体機能低下症 (Septo-optic dysplasia を含む), 尿崩症, 甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能低下症, 副腎機能低下症
血液学的異常	血球貪食症候群
そ血性	新生児肝壊死
自己免疫性	原発性硬化性胆管炎
肝外胆管閉塞	
肝外・肝内胆管閉塞	胆道閉鎖症
肝外胆管閉塞	先天性胆道拡張症 (特発性胆管穿孔を含む)
胆石	
悪性腫瘍	

たは灰白便)と濃黄色尿を認める。時には肝機能障害の結果として、出血傾向、低血糖、腹水、吸収不良を呈する。肝腫大を大部分に、脾腫大を約半数に認める。

4. 検査所見

臨床検査では直接型優位 (D/T 比 $\geq 15\%$) の高ビリルビン血症、胆道系酵素の上昇、AST/ALT の軽度上昇、プロトロンビン時間の延長 (ビタミン K

の非経口的投与で正常化)などを認める。血清リポ蛋白質-X は陰性のことが多いが、重症例では陽性になる。十二指腸液検査では胆汁の排泄を認めることが多いが、これも重症の場合には認められない。超音波検査では空腹時に胆嚢が描出され、哺乳によって収縮することがある。肝胆道シンチグラムでは核種の腸管への排泄を認めるのが典型的だが、これも重症例では認められない。

組織学的には胆汁うっ滞、肝実質では巨細胞性

変性、造血 (clumps of haemopoietic cells), 門脈域では細胞浸潤と胆管増生, 線維化の像をみることが多い。これらの変化は胆道閉鎖症でも認められるが, 経験を積んだ小児肝病理医であれば, 本症では門脈域によって病変の重症度が異なることを指摘できる。時に肝実質で脂肪変性を認めるが, これらの少なくとも一部はシトリン欠損症であることが, 最近の研究によって判明した(次稿参照)。

5. 診断

胆道閉鎖症, 先天性胆道拡張症をはじめとする肝外胆管閉塞, 新生児肝炎を含む二次性肝内胆汁うっ滞を除外する。後者の中で, **尿路感染症, 敗血症, 梅毒が重要である**。何となれば特異的治療手段が存在して, それらの治療によって速やかに軽快するかまたは救命できるからである。経過を観察して胆道閉鎖症を除外できない場合は, 可及的速やかに試験開腹を行って, 肝外胆管閉塞の有無を確定する。何時, 試験開腹を行うかの決定には豊富な経験を必要とする。

6. 治療

特発性新生児肝炎の場合の治療は対症的かつ支持的である。①利胆剤としてウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid) 10~15 mg/kg/日, 分3, ②脂溶性ビタミンとして, ビタミンA, ビタミンD, ビタミンE, ビタミンK, ③MCTミルクを投与する。

7. 経過・予後

大部分の症例で三主徴ともに生後5~6カ月までには軽快する。一般肝機能検査も生後12カ月までには正常化する。稀に肝硬変に移行することがある。

胆道閉鎖症

1. 概念

胆道閉鎖症は, 胆管の原因不明の硬化性炎症に

よって, 肝外胆管が閉塞, 破壊, 消失した結果, 胆汁を肝臓から十二指腸に排泄できない病態である。出生9,000人に1人の頻度で発生し, 女児に多く, 低出生体重児には稀である。

2. 原因

先天型(胎児型)と後天型(獲得型)に分けられる。前者の中には多脾症候群を合併する一群があり, 欧米では全体の25%を占めるというが, 我が国ではそれよりはかなり少ない。その他に肝組織に胆管プレート奇形 (ductal plate malformation) の組織像を呈する一群を先天型とする説もある。ヒトの胆管プレート原基は胎生11~13週に一連の特異的リモデリングを行い, その結果, 間質に取り囲まれた, より大きな胆管を形成する。何らかの不明の原因によってこのリモデリングシステムに障害をきたしたのが, 胆管プレート奇形である³⁾。

3. 症候

黄疸, 淡黄色(灰白色)便, 濃黄色尿は新生児肝炎と同じである。黄疸は新生児期から認められて新生児黄疸と見分けがつきにくいものから, 一旦軽快または消失したものが増強または再出現するものまである。非抱合型高ビリルビン血症の黄疸が明るい黄色であるのに比べると, 本症のような直接型高ビリルビン血症の新生児の黄疸はくすんだ黄色で, 一見, 色黒に見える。直接型高ビリルビン血症と気づかれずに光線療法を受けた bronze baby syndrome ではなおさらである。胎便は正常であることが多い。先天型では淡黄色便が胎便に引き続いて認められる。多数を占める後天型では, 程度の差はあれ黄色のビリルビン色素を含んだ便が出ていて, 多くは生後30日まで, 時には生後60日まで, 稀には生後3カ月に入ってから淡黄色便が出現する。完全な灰白色にならないのは, 便を黄色の尿が覆っていたり, 便に黄色の腸液が混じていることによる。母乳栄養の本症患者の淡黄色便は, 人工栄養のそれより黄色調がわずかに強

く見える。濃黄色尿はビリルビン尿によるもので異常と気づかれていないことが多い。増強すると着物についた黄色が水洗いしても落ちにくい。これらの症状に気づかれないでいて、急激にビタミンK欠乏による頭蓋内出血で発症することがある。さもなければ生後1カ月までの患児の全身状態は良い。

肝は新生児肝炎に比べると硬く、左葉が腫大していることが多く、辺縁は鈍である。脾を触知することが多い。

4. 検査所見

臨床検査では直接型高ビリルビン血症(D/T比 $\geq 15\%$)、胆道系酵素の上昇、AST/ALTの軽度上昇、プロトロンビン時間の延長(ビタミンKの非経口的投与で正常化)などは新生児肝炎と同様である。しかし新生児肝炎に比べると、血清 γ -GTPが200 U/Lを超えることが多い。血清リポ蛋白質-Xは大部分が陽性になる。十二指腸液検査でも胆汁の排泄を認めない。超音波検査では6時間の絶食によっても胆嚢を認めなかったり、検出されても哺乳による収縮が認められないことが多い。また大部分にtriangular cord signを認める。肝胆道シンチグラムでは核種の腸管への排泄を認めない。組織学的検査は試験開腹時に行うことが多いが、新生児肝炎に比べると、標本内の全門脈域に炎症性細胞浸潤、偽胆管の増生、線維化などの変化を認める点が特徴である。

5. 診断

鑑別診断で重要なのは新生児肝炎(症候群)で、これらの症例に対して全身麻酔下での開腹術をできれば回避したいところである。しかし鑑別診断のために数週間を費やして、結局、胆道閉鎖症であったというのは、その間に肝線維化が進行することを考えるとより有害である。生後1カ月未満の症例であっても、1~2週間観察して黄疸の軽快あるいは血清総・直接型ビリルビンの単調減少、便の黄色調の増強がなければ、試験開腹または手

術的胆道造影によって診断を確定する。

新生児肝炎との鑑別法として千葉のスコアが知られているが、これは生後3カ月前後の症例を念頭に作られたもので初期には推奨できない。見逃してならないのはAlagille症候群で、顔貌、心奇形、椎骨奇形、眼の異常などに注意する。稀に胆道閉鎖症に類似した肝外胆管閉塞を合併するAlagille症候群の症例がある。また手術的胆道造影を行っても、総胆管の拡張を伴う胆道閉鎖症(Icyst型)と先天性胆道拡張症との鑑別が困難な場合がある。

6. 治療

診断が確定したら、開腹に引き続いて肝門部空腸吻合術(葛西)を行う。

7. 予後・合併症

肝門部空腸吻合術の成否は血清総ビリルビンの正常化をもって判定するのが一般的である。現在、我が国においては56%の症例がこの条件を満たす。また多施設研究によれば、生後30日、生後60日、生後90日を境にして、早期に手術をしたほうが黄疸消失率が有意に高い。生後120日を過ぎても黄疸消失をみる例があるので、少なくとも生後150日までは、初回手術として肝移植ではなく肝門部空腸吻合術を行うことが望ましい。現在、我が国の自肝10年生存率は60%である⁴⁾。

しかし一旦、黄疸が消失しても、上行性胆管炎を合併するなどして黄疸が再発することが多い。これは抗生剤の経静脈的投与によって軽快することが少なくないが、黄疸が軽快せずに増強して慢性肝不全に至ることもある。また黄疸が消失した例でもほとんどがいずれ肝硬変、門脈圧亢進症を合併し、食道・胃静脈瘤破裂などによる消化管出血をきたす。この場合の脾腫は汎血球減少の原因となる。肺高血圧、門脈肺シャントを合併することもある。一方、肝門部空腸吻合術によっても黄疸が消失しない例もある。慢性肝不全、反復する胆道感染、門脈肺シャント、成長障害をきたす症例

は、肝移植の適応となる。肝移植による5年累積生存率は92%である。

文献

- 1) 松井 陽：新生児肝炎は激減したか？ 小児内科 36：1254-1255, 2004
- 2) Mowat AP：Hepatitis and Cholestasis in infancy：intrahepatic disorders. Liver Disorders in Childhood

2nd ed, Butterworths, London, pp37-71, 1987

- 3) Tan CE, Driver M, Howard ER, et al：Extrahepatic biliary atresia：a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. J Pediatr Surg 29：808-814, 1994
- 4) 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2005年集計結果. 日小外会誌 43：175-184, 2007

* * *

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail：info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)