

特 集

小児外科疾患術後患者の長期予後—成人期における諸問題—

5. 胆道閉鎖症

東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児外科学分野

仁尾 正記, 和田 基, 佐々木英之
風間 理郎, 西 功太郎, 田中 拓

キーワード 胆道閉鎖症, 長期予後

I. 内容要旨

胆道閉鎖症（以下本症）術後成人期を迎える症例が急速に増加し、新たな問題点も浮かびあがってきている。胆管炎は成人期にもなお患者に深刻な影響を与えている。背景に両葉にわたる肝内胆管病変が存在すると、胆管炎は反復性難治性となり、肝移植が必要となることが多い。門脈圧亢進症も重要な晩期続発症であるが、食道静脈瘤は破裂する前の内視鏡的治療が、脾機能亢進症に対しては部分的脾動脈塞栓術が、それぞれ有効である。また、肝肺症候群や門脈肺高血圧症などの二次性肺血行異常がときにみられ、いずれも進行性の病態であるため、早期の肝移植が考慮される。とくに肺高血圧症は予後不良で警戒を要する。本症術後症例の妊娠・出産が本症の肝病態へ悪影響をきたすことが知られている。産前産後を通じた経過観察と支援体制の強化が必要である。わが国の肝移植は生体移植に依存しており、とくに成人患者では、ドナー候補となる両親の高齢化や健康状態、グラフトサイズなどが問題となることがあり、脳死移植の早期定着のための法整備が急務である。成人期を迎えた例では、身体的、精神心理的、あるいは社会的な種々の問題を抱えている場合が少なくなく、医療者と行政や福祉の担当者が連携する包括的なサポート体制の構築が必要である。

II. はじめに

1950年代に葛西手術が開発されて以来、胆道閉鎖症（以下本症）の手術成績の改善のために様々な努力

が続けられてきた。その成果が実り、1970年代から80年代にかけて本症の手術成績は大幅に向上した。このような時代背景にあって、近年成人期を迎える症例が急速に増加している。成人症例が少なかった頃には比較的良好な長期成績が示されていた¹⁾が、症例が蓄積されるにつれ長期経過例にみられる問題点も次第に明らかとなってきている²⁾³⁾。幼児期から学童期、思春期と数々の問題をかかえた症例が成人に達し、問題が一層深刻となるケース、それまで順調に経過していた症例が、成人期を迎えて病態悪化をきたすケースなど、病状もさまざま、このような症例に対する治療は容易ではない。今後このような問題例がさらに増加することが予測され、いろいろな側面から対応できるように準備する必要がある。本稿では、自己肝で成人期に達した本症症例の問題点を探り、その対処法と将来への展望を検討する。

III. 胆管炎・黄疸再発・肝不全

胆管炎は本症術後早期のもっとも重大な合併症のひとつであり、この時期の胆管炎は直ちに胆汁排泄の著しい減少を招き、しばしば持続的な黄疸再発の原因となる。これに対して胆汁流出経路が確立された後にみられる胆管炎は、頻度も少なくなり、肝病態が進行した例でなければ、抗生剤や利胆剤等の保存的療法が奏功し、重篤化することはまれと考えられてきた。しかし、思春期から成人期にかけて、あるいはそれ以降にも胆管炎はなお患者に深刻な影響を与え続けていることが最近の検討で明らかとなった⁵⁾。この時期の胆管

COMPLICATIONS IN LONG-TERM SURVIVORS OF BILIARY ATRESIA

Masaki Nio, Motoshi Wada, Hideyuki Sasaki, Takuro Kazama, Kotaro Nishi and Hiromu Tanaka
Department of Pediatric Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

5. 胆道閉鎖症

炎合併例で、とくに短期間に繰り返し発症するような場合には、背景に肝内胆管病変が存在することが多い。主な変化として、肝内胆管の拡張と肝内結石症があげられる。胆管拡張が局所的で、結石が弧発性またはごく小数の場合は、外科的治療の適応や、これを考慮しながらの経過観察が可能である。このような例では臨床経過の推移とともに各種画像所見の変化を参考にして治療方針を決定することになる。繰り返す胆管炎に対する手術としてこれまで実際にわれわれが経験した手術には、Roux-en Y脚や腸管の癒着剝離術などがある。その結果は必ずしも満足すべき状況とはいえないものの、胆管炎合併頻度の減少など一定の効果が得られており、十分な適応評価ならびにインフォームドコンセントの後に行われるならば妥当な選択肢と思われる。片葉に限局する胆管拡張を有する例に対する肝葉切除⁶⁾や、Roux-en Y脚への逆流傾向が疑われる例に対する逆流防止弁付加手術⁷⁾なども場合によっては選択が可能であるが、やはり肝病態を十分考慮した上で採用すべき術式である。

肝内胆管拡張や結石形成が肝両葉にびまん性にみられる例では、手術的治療に限界があり、このような例では肝実質の変化も進行性で、いずれ肝移植が必要となることが多い。本症にみられる多発嚢胞を形成するものは予後不良との報告もある⁸⁾。

肝内胆管拡張をきたす症例の基本病型は、I型、II型、III型のいずれにもみられる。一般的にI、II型に比較してIII型症例の肝内病変は重症であると考えられており、根治手術の成績もIII型がもっとも不良である。しかし遠隔期の肝内胆管の変化に関してはI、II型にもよく認められ、いわゆる吻合可能型であっても長期的には肝内胆管形態の異常が出現する頻度が決して低くないことを認識すべきである。本症の肝内胆管にこのような変化が生じるメカニズムは不明であるが、もともとの成因により障害された肝内胆管にその後局所的な胆汁うっ滞や胆管炎が影響を及ぼして、長期間を経て徐々に変形するものと推測される。

経過良好で肝内胆管に著しい異常を認めない成人例でもまれに突然の胆管炎を合併することがある。胆道感染を制御することで回復することが期待できるが、ときに感染が消退した後に黄疸が遷延することがあり、利胆剤やステロイド投与が必要となる。また経過良好とされていた例がこのような胆管炎を繰り返す間に徐々に肝病態が進行することがあり、十分な注意を要する。

いずれの場合も肝病態を正確に把握することが治療方針の決定や予後予測に不可欠で、とくに肝予備能の変化をいかに的確にとらえるかが重要である。肝予備能の評価に、われわれは^{99m}Tc-Galactosyl Human Serum Albumin (GSA) シンチグラフィーによる解析結果を重要視しており⁴⁾、これが異常値を示し、さらに経時的に悪化する例は肝移植の適応を考慮すべきと考えている。

IV. 門脈圧亢進症

本症術後の重要な晩期続発症のもうひとつが門脈圧亢進症である。その中でもっとも頻度の高いのは食道静脈瘤と脾機能亢進症である。

食道静脈瘤の治療は破裂する前の内視鏡的治療が有用である⁹⁾。適切な時期に内視鏡的治療を行うためには、穿孔が切迫した状況を客観的に捉えることが必要で、そのためには定期的に内視鏡検査を行うことがもっとも確実と考えている。内視鏡的治療の適応は、F2以上の青色静脈瘤で、red-colorサインが陽性のものとしている。実際の治療法には、静脈瘤血管内またはその周辺に硬化薬剤を注入する内視鏡的硬化療法 (endoscopic injection sclerotherapy, EIS) と、静脈瘤を吸引圧で内視鏡の先端に装着した筒状の部分に引き込み根部を輪ゴムで結紮する内視鏡的結紮術 (endoscopic variceal ligation, EVL) がある。EVLが簡便であるが、再発や胃静脈瘤の残存の問題があり、われわれはEISとEVLを組み合わせて行うことを原則としている。最近ではEISの穿刺部分をそのまま吸引して結紮できるように工夫された器具も市販されており、有用である。ほとんどの例が内視鏡的治療のみで対処可能となっているが、肝病態が高度に進行した例では、内視鏡的にコントロールしきれない可能性がある。しかし、このような例は肝移植の適応となることが多く、シャント手術等の侵襲の大きな治療法が選択される例は少数と思われる。

脾機能亢進症については、幼小児では摘脾による重症感染症の危険を避けるために部分的脾動脈塞栓術 (partial splenic embolization, PSE) がよく行われる。重症な脾機能亢進症例であっても、比較的早い時期にPSEが行われることで安定した成績が得られている¹⁰⁾ ため、思春期・成人期になって脾機能亢進症が問題となることは多くない。ただし、この時期に何らかの治療を行う必要が生じた場合に、PSEを行うべきか脾摘を行うかについては、その後に行われる可能性があ

5. 胆道閉鎖症

る肝移植との関連でいまだ議論がある。

門脈圧亢進症の特殊型として二次性肺血行異常がある。これには肝硬変に続発して肺内動静脈シャントを形成する肝肺症候群 (hepatopulmonary syndrome, HPS) と、肺高血圧症を発症する門脈肺高血圧症 (portopulmonary hypertension, PPH) がある。HPS は呼吸困難を訴え、チアノーゼ、太鼓ばち指を示すことが特徴で、くも状血管腫をよく合併する。コントラスト心エコーや^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチグラフィで確定診断が得られる。PPH は特徴的な症状や身体所見に乏しく、呼吸器症状や労作時息切れなどを認める頃にはすでに高度の肺高血圧をきたしていることがある。ドップラー心エコーや心カテーテル検査で診断される。いずれも進行性の病態であり、また QOL を著しく低下させることから、早期の肝移植が考慮される。HPS では、肝移植により肝病態が改善すると肺血流異常も回復することが期待できるが、低酸素血症が高度となると肝移植の成績に悪影響を及ぼすことから、病態が進行する前に肝移植を考慮すべきである。一方、肺高血圧症は予後不良であることが知られており、とくに警戒を要する¹¹⁾。肝移植の有効性は肝肺症候群ほど決定的とはいえず、中等度以上の肺高血圧があると、移植の適応から除外され、専ら保存療法が選択される。薬剤としては PGI₂ 製剤が用いられることが多い。PGI₂ 誘導体投与により肺血圧を長期間コントロールし得、あるいは肝移植が可能となった例も報告されている¹²⁾¹³⁾。

V. 妊娠・出産

最近、本症術後症例の妊娠・出産の報告も蓄積されつつある¹⁴⁾。妊娠・出産を期に肝病態が急激に進行した例が報告されており、われわれの経験症例中にも第二子出産を契機として黄疸再発をきたした例を認め¹⁵⁾。患者が妊娠・出産を希望する際は、事前に肝病態を十分に把握して妊娠出産のリスクを理解してもらい必要がある。妊娠・出産に関わる母体のホルモン環境の変化や周産期および育児の際のストレスが患者に与える影響は大きく、妊娠経過中および産後の肝病態に対する監視体制を整えておくとともに心理面・精神面を含む支援体制の整備が必要である。

VI. その他

成人期を迎える症例が増加するにつれ、新たな問題の深刻化がみられている。ひとつには経過観察から脱

落する症例の増加である。就職や結婚などによる転居等により継続的な観察が難しくなることが大きな要因であるが、とくに経過がよかった例では通院することの重要性に対する患者本人の認識が薄いことがもう一つの要因となっている。成長するまでは患者の健康は親の責任として通院させることができていたが、成人すると患者本人の自覚に頼らざるを得ず、受診がおろそかになりがちになる。またこの時期には飲酒、喫煙等の悪影響も無視できない。さらに就職したり、結婚して家庭をもったりすると、格段にストレス等が増える一方で、自分の健康のことに十分気を配る余裕がなくなる。事実、しばらく受診が途絶えている間に肝病態が悪化し、黄疸再発をきたして外来を訪れる患者をときに経験する。

もうひとつの問題が患者の経済的負担の増加である。小児慢性特定疾患事業の助成が18歳（または20歳）までで打ち切りとなるため、その後の患者・家族の経済的負担が大きくなり、とくに肝移植を要するような重症例で深刻である。

VII. おわりに

本症術後症例に生じるもっとも重篤な問題は黄疸の再発と肝不全の進行で、このような状況では肝移植以外には救命の道はない。しかし、わが国の肝移植は生体部分移植に大きく依存しており、成人患者では、主な生体ドナー候補である両親の高齢化や健康状態、グラフトサイズも不十分となりがちなことなどが問題となる¹⁶⁾。生体移植の倫理的医学的問題が未解決であることと併せて、脳死移植の早期定着のための法整備と啓蒙が必要である。

また、成人期を迎えたキャリアオーバー症例では、肝病態以外にも身体的、精神心理的、あるいは社会的な種々の問題を抱えている例が多く、主治医だけでは対応しきれないことが少なくない。精神科を含む関連各科、心理療法士、メディカルソーシャルワーカー、行政や福祉の担当者などとも連携して、包括的なサポート体制を構築する必要がある。

文 献

- 1) Howard ER, MacLean G, Nio M, et al.: Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg*, 36: 892—897, 2001.
- 2) Ohi R, Nio M, Chiba T, et al.: Long-term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 25: 442—445, 1990.

5. 胆道閉鎖症

- 3) Nio M, Ohi R, Hayashi Y, et al. : Current status of 21 patients who have survived more than 20 years since undergoing surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 31 : 381—384, 1996.
- 4) Ishii T, Nio M, Shimaoka S, et al. : Clinical significance of ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin liver scintigraphy in follow-up patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 38 : 1486—1490, 2003.
- 5) 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.
- 6) Yamanaka J, Iimuro Y, Hirano T, et al. : Successful liver resection for biliary atresia with intrahepatic biliary cysts after Kasai procedure. *J Pediatr Surg*, 40 : E9—11, 2005.
- 7) Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, et al. : Surgical management for intractable cholangitis in biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 37 : 1713—1715, 2002.
- 8) Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki H : Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *J Pediatr Surg*, 29 : 630—634, 1994.
- 9) Nio M, Ohi R, Shimaoka S, et al. : The outcome of surgery for biliary atresia and the current status of long-term survivors. *Tohoku J Experimental Medicine*, 181 : 235—244, 1997.
- 10) Nio M, Hayashi Y, Sano N, et al. : Long-term efficacy of partial splenic embolization in children. *J Pediatr Surg*, 38 : 1760—1762, 2003.
- 11) Losay J, Piot D, Bougaran J, et al. : Early liver transplantation is crucial in children with liver disease and pulmonary artery hypertension. *J Hepatol*, 28 : 337—342, 1998.
- 12) Krowka MJ, Frantz RP, McGoan MD, et al. : Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*, 30 : 641—648, 1999.
- 13) Fix OK, Bass NM, De Marco T, et al. : Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl*, 13 : 875—885, 2007.
- 14) Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al. : Biliary atresia and pregnancy: puberty may be an important point for predicting the outcome. *J Pediatr Surg*, 40 : 1852—1855, 2005.
- 15) Sasaki H, Nio M, Hayashi Y, et al. : Problems during and after pregnancy in female patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 42 : 1329—1332, 2005.
- 16) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. *移植*, 40 : 518—526, 2005.

COMPLICATIONS IN LONG-TERM SURVIVORS OF BILIARY ATRESIA

Masaki Nio, Motoshi Wada, Hideyuki Sasaki, Takuro Kazama, Kotaro Nishi and Hiromu Tanaka
Department of Pediatric Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

While most long-term survivors of biliary atresia lead lives of good quality, some patients experience late complications. Cholangitis is a common complication even among 20-year survivors including some who develop ongoing liver dysfunction. Portal hypertension is another late complication. Endoscopic treatment for esophageal varices and partial splenic embolization for hypersplenism is effective as long as hepatic functional reserve is preserved. On the other hand, the treatment of secondary intrapulmonary vascular disorders including hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension is difficult. Early liver transplantation is recommended for these conditions. Pregnancy and delivery can be stressful events potentially leading to liver failure in female patients. Even very long-term survivors should be carefully monitored in terms of liver function, portal hypertension, and cholangitis.