

胆道閉鎖症 診療ガイドライン

(案)

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. 0.8

発行年月日：平成28年〇月〇日

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。

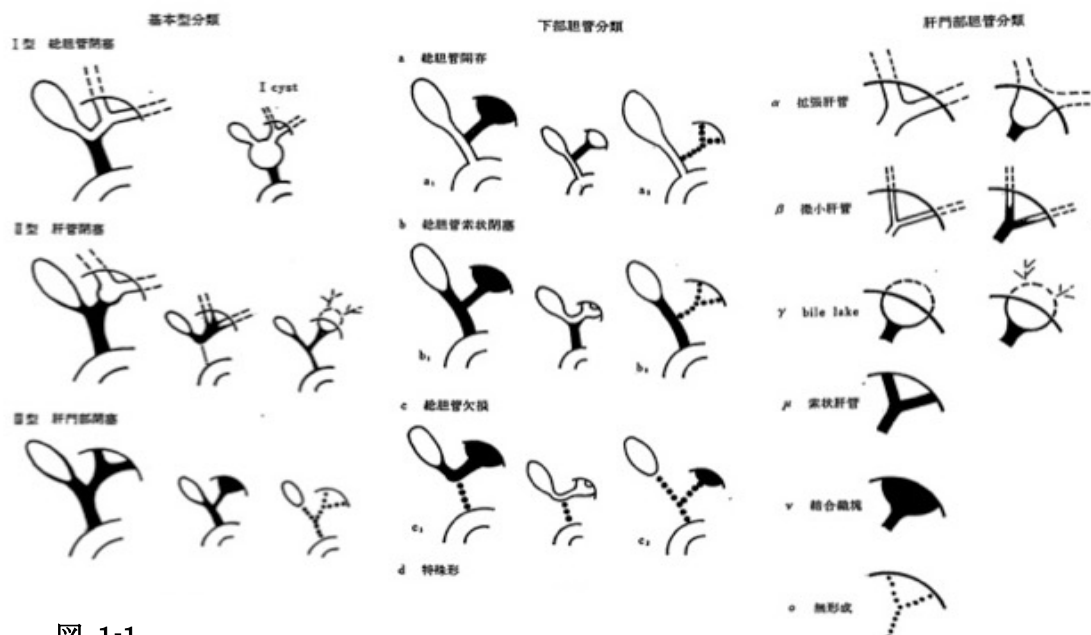


図 1-1

(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

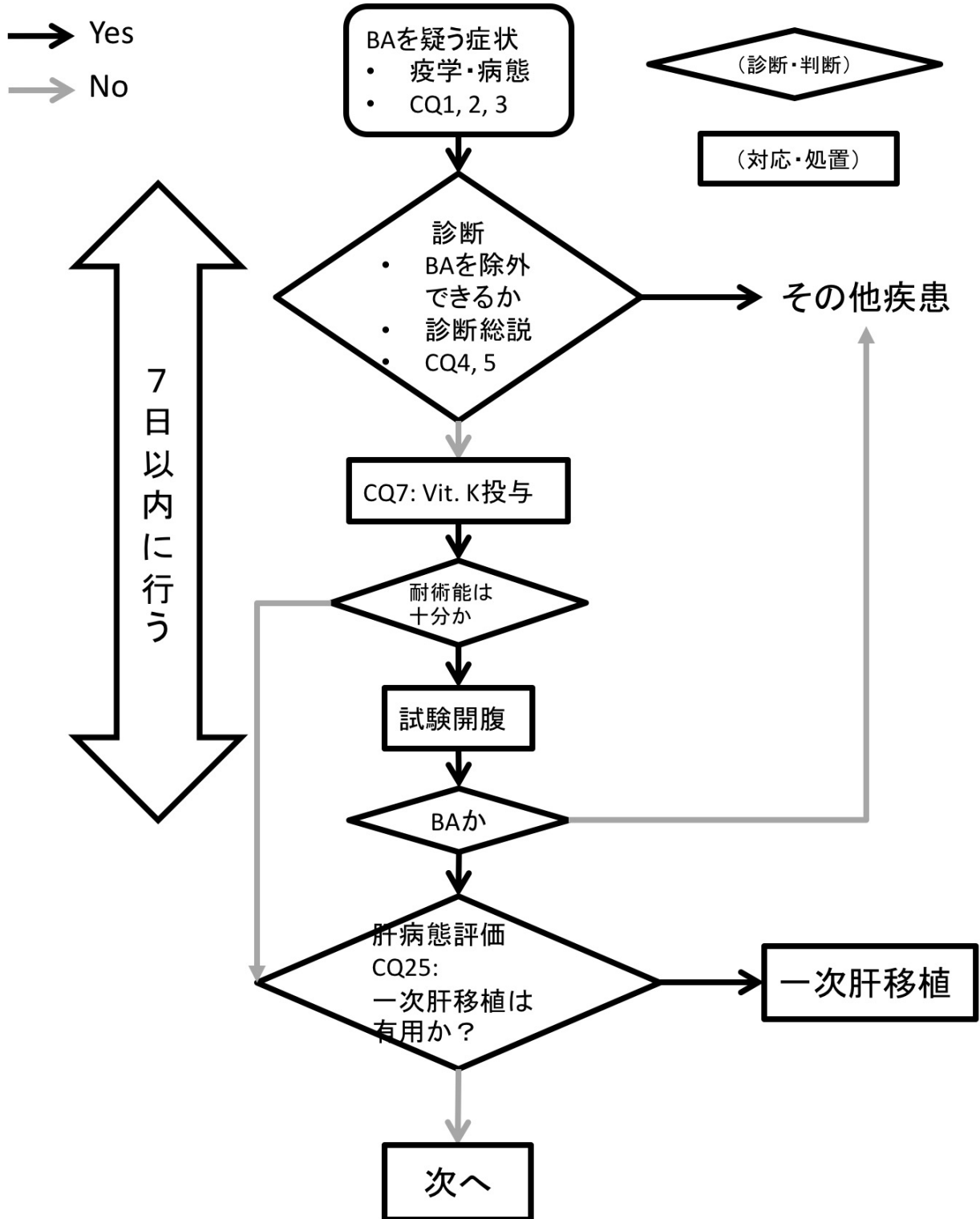
胆管炎の重症度分類

難病の重症度分類

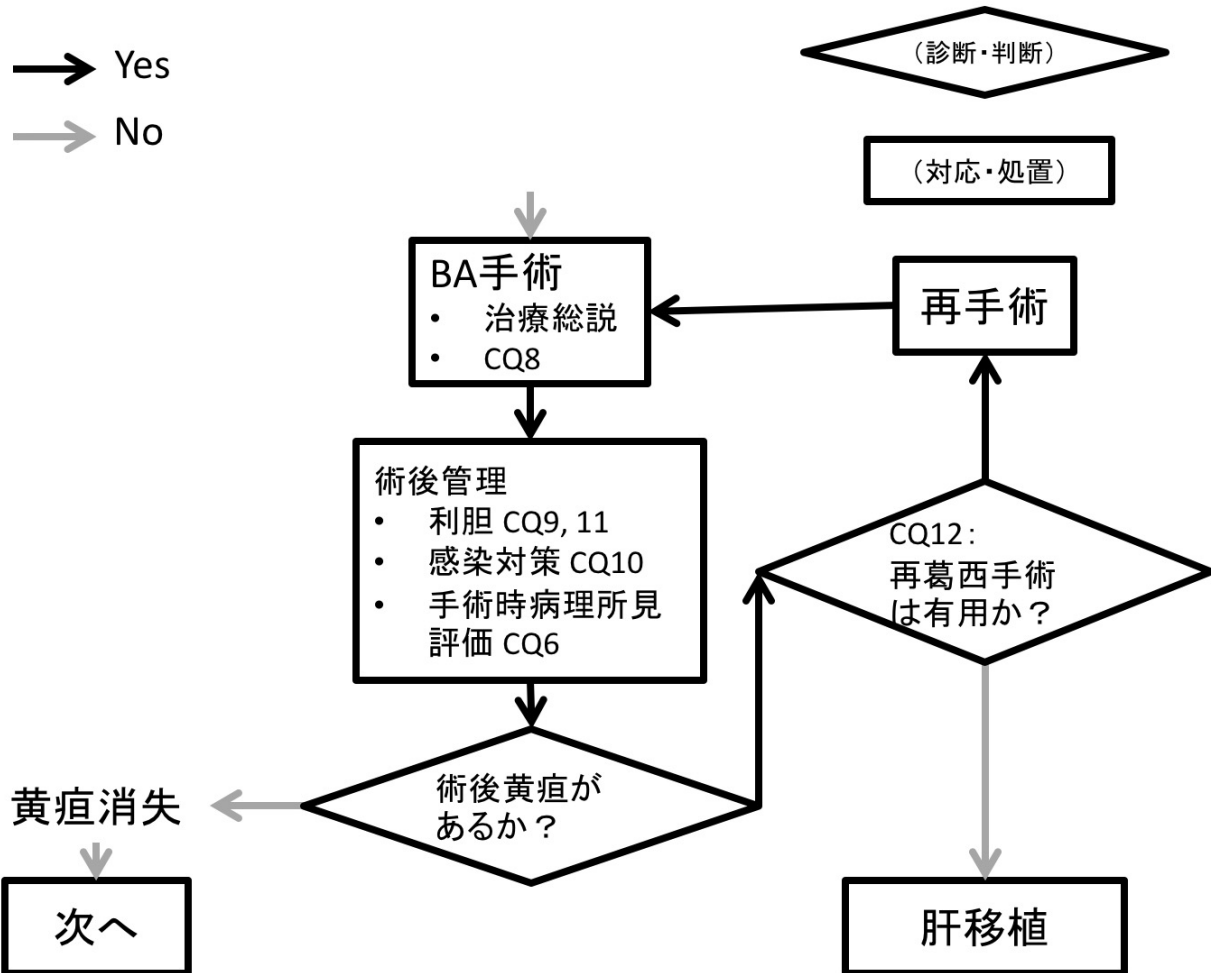
- 1+. 過去1年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの
- 2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの
- 3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合

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

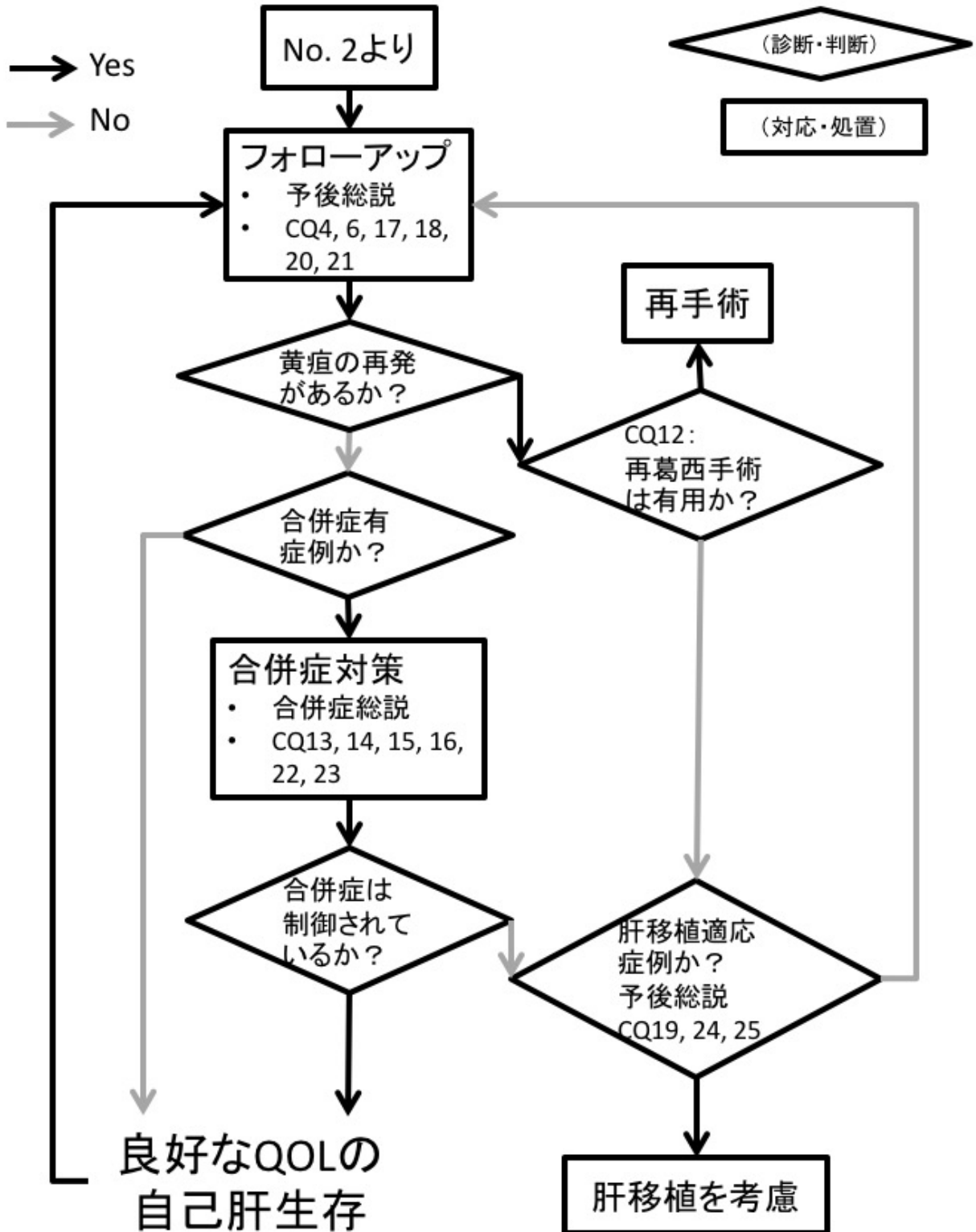


BA: 胆道閉鎖症



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。

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) ; 合併症
 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) ; 合併症
 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) ; 治療
 熊谷 秀規 (自治医科大学小児科) ; 治療
 小森 広嗣 (東京都立小児総合医療センター外科) ; 診断
 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) ; 治療
 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) ; 合併症

鈴木 光幸 (順天堂大学医学部小児科) ; 合併症

田井中貴久 (名古屋大学大学院医学系研究科小児外科) ; 合併症

田中 拡 (東北大学病院小児外科) ; 診断

藤代 準 (東京大学大学院医学系研究科小児外科) ; 治療

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) ; 治療

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) ; 治療

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) ; 合併症

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 建夫 (京都大学大学院医学研究科健康管理学講座 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公開から 5 年とし、改訂がなされない限り本ガイドラインは失効する。

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 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」

日本胆道閉鎖症研究会 一般会計

第 5 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。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回のシステム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。

システムティックレビュー

まず下記の第1回から第3回のシステム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回システム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回システム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回システム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ム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。その後にシステム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回システム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回システムティックレビューチームミーティング

この2回の会合でシステムティックレビューの結果をシステム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年〇月〇日から〇月〇日）

【会議日程と概要】

2015年10月12日に第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、エビデンスレベルなどをDelphi法により決定した。

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、最終化した。(2016年〇月〇日から〇月〇日)

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。

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」とされる可能性が他無くなる。

2. 患者の価値観や好み

価値観や好みに確実性（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

- 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. エビデンスレベル（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

最終化

外部評価は、あらかじめ組織した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 年〇月〇日から 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。

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)

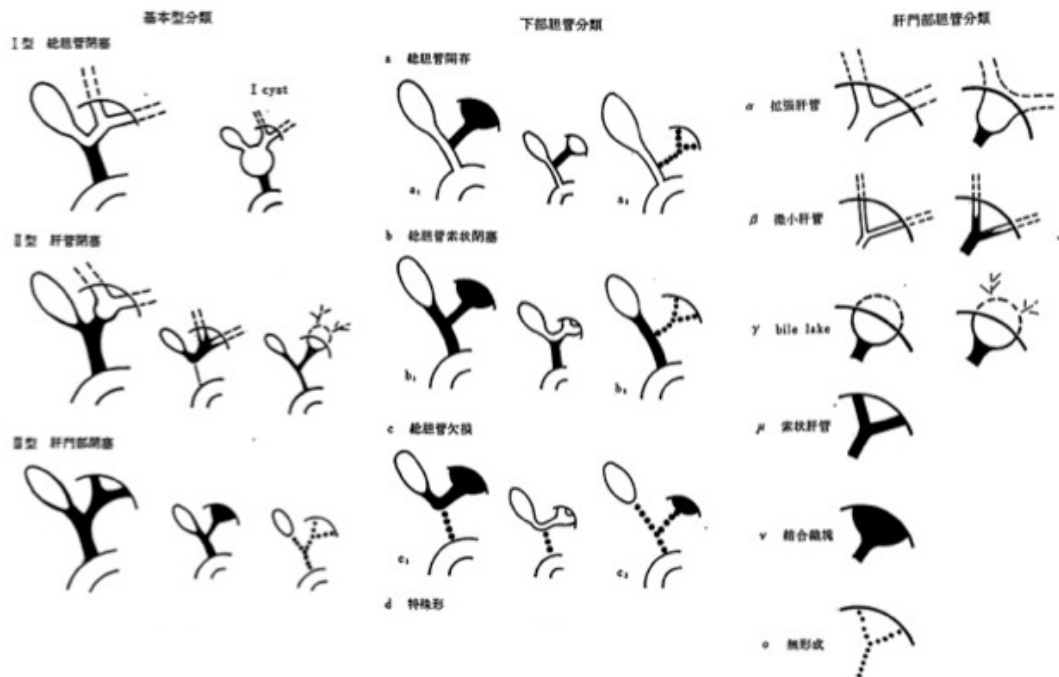


図 3-1 胆道閉鎖症病型分類 (日本小児外科学会雑誌第 12 巻 2 号 pp327-331, 1976 より引用)

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)

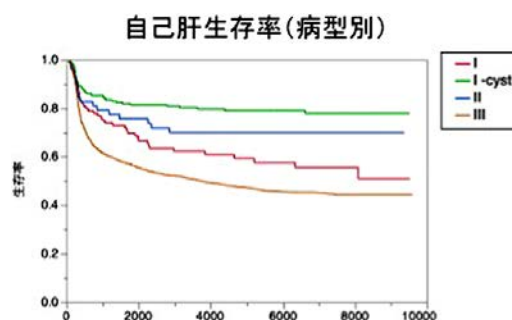
● 表 3-3 : 肝門部分類

	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。

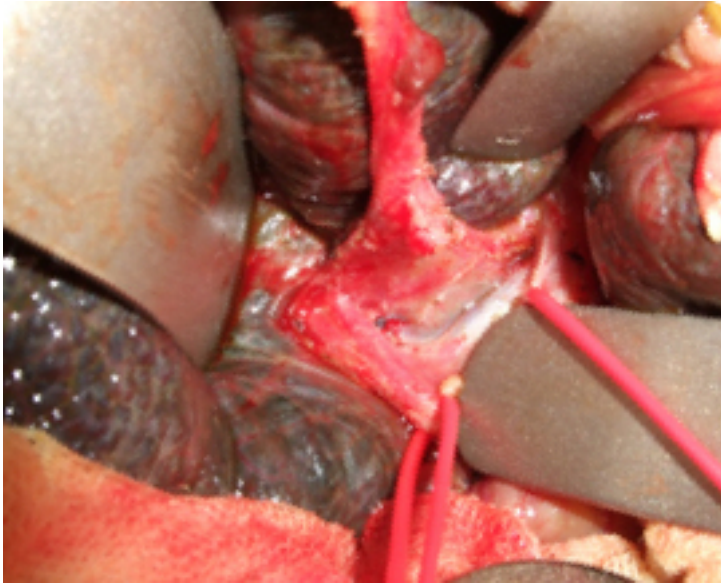


図 3-3 胆道閉鎖症外観
肝門部胆管は結合組織塊に置換されている。また肝臓は暗赤色であり、表面は結節状に変化している。

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)

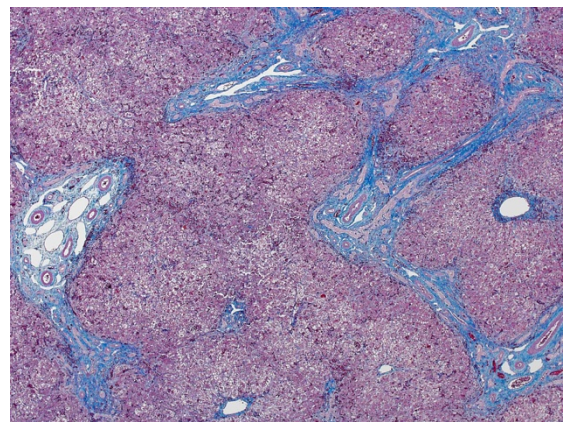
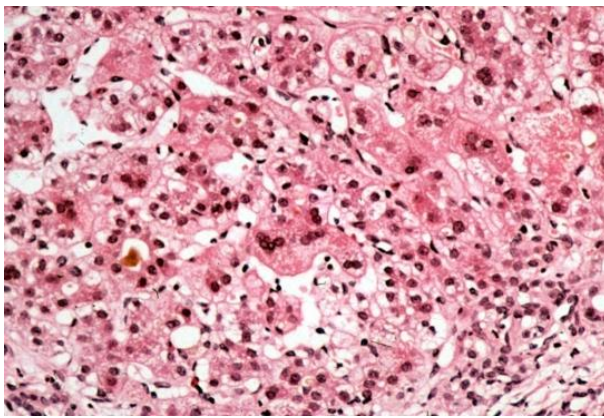


図 3-4 胆道閉鎖症 肝組織

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 oncut 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。

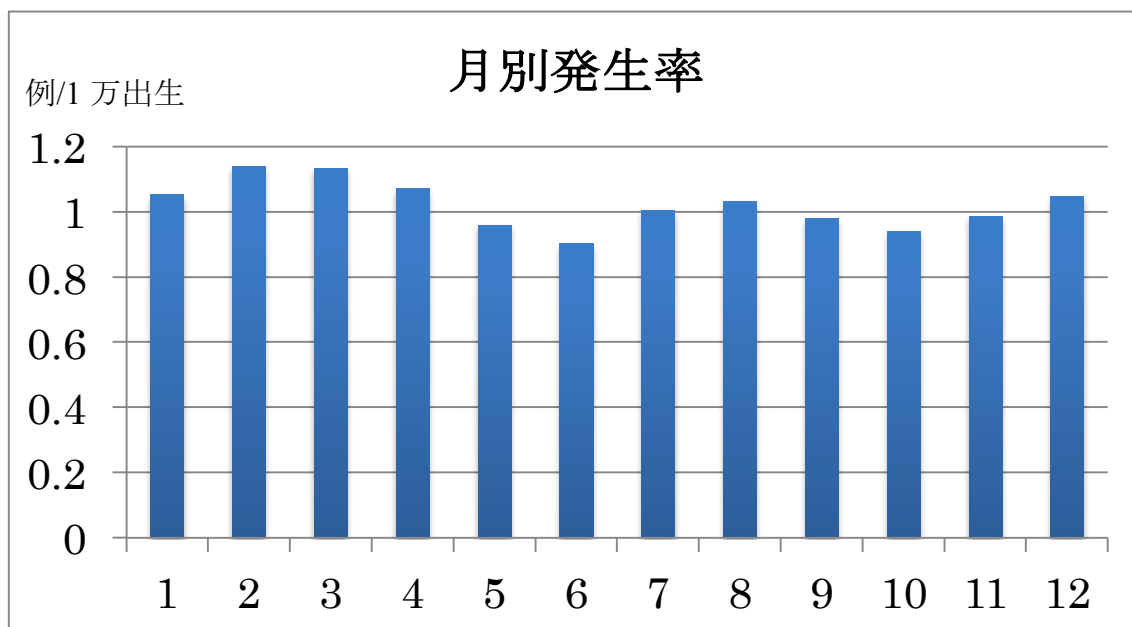


図3-5: JBAR2014による月別発生率

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。

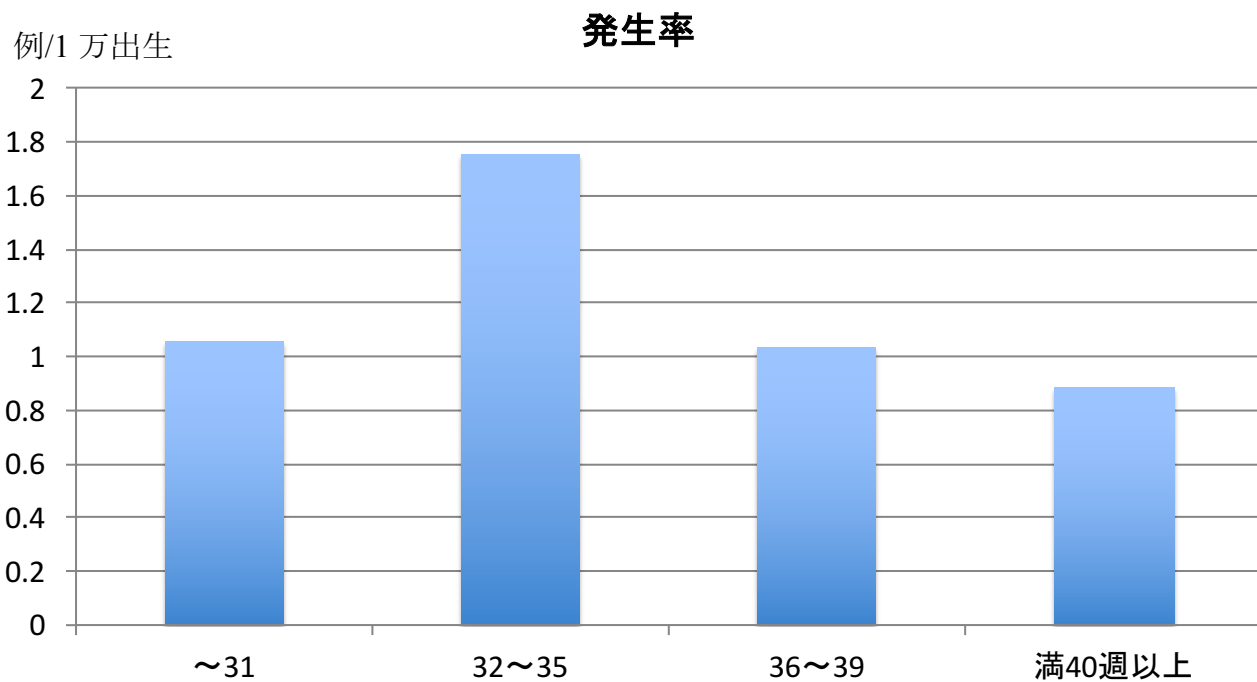


図 3-6 : JBAR2014 による在胎週数別発生率

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）。

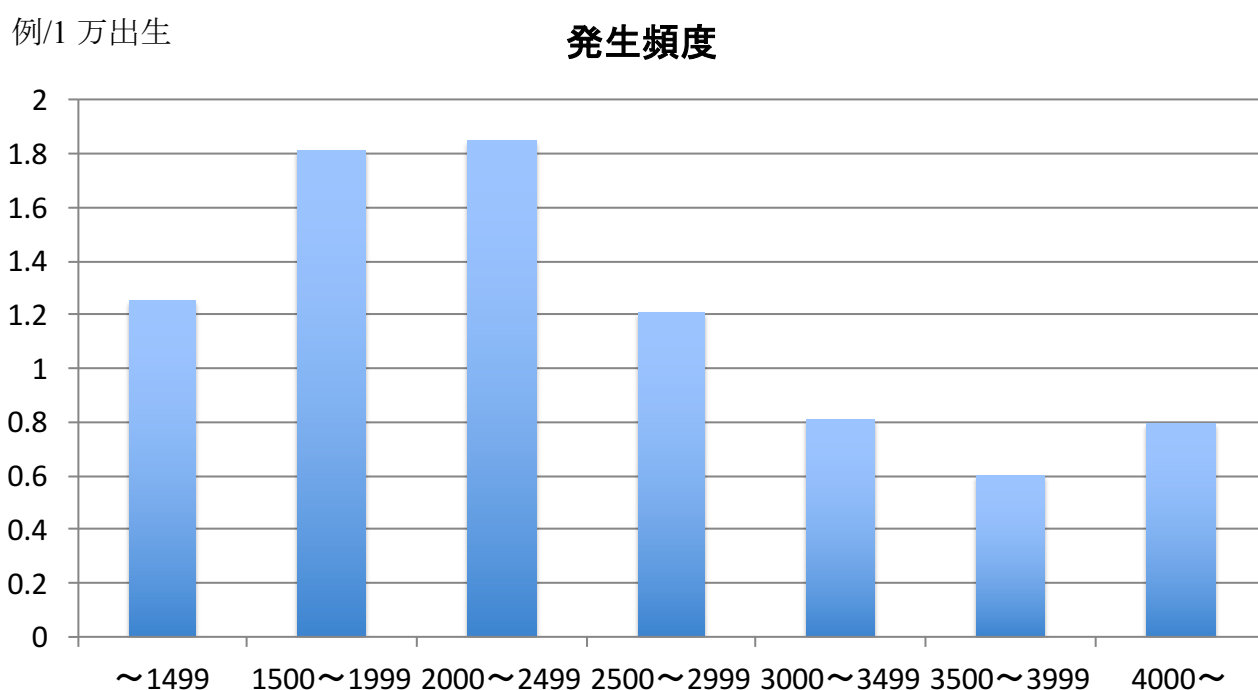


図 3-7 : JBAR2014 による出生体重別発生率

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）。

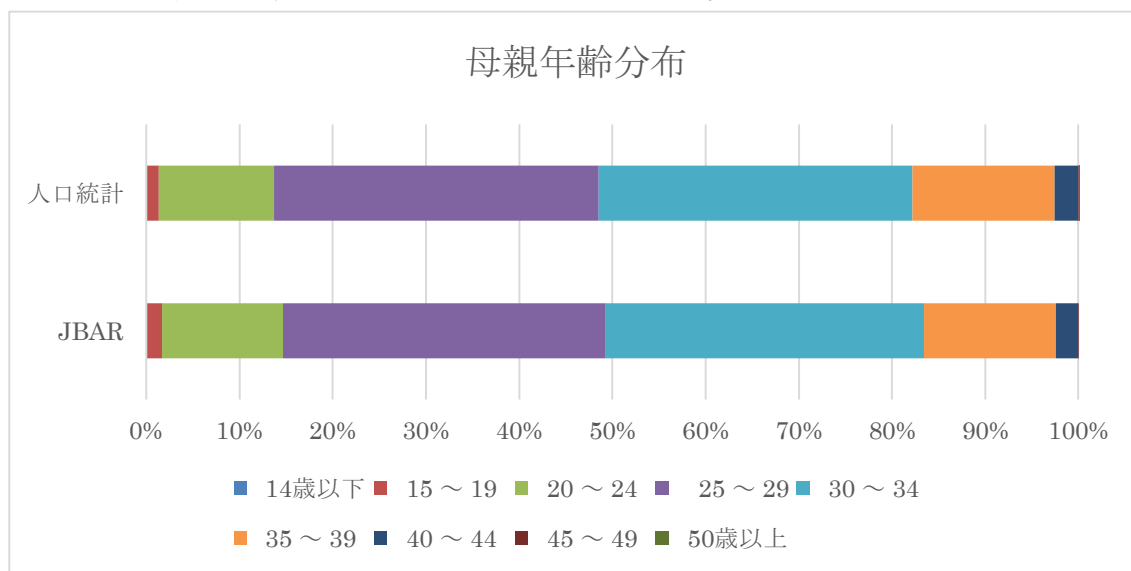


図 3-8：母親年齢分布

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。

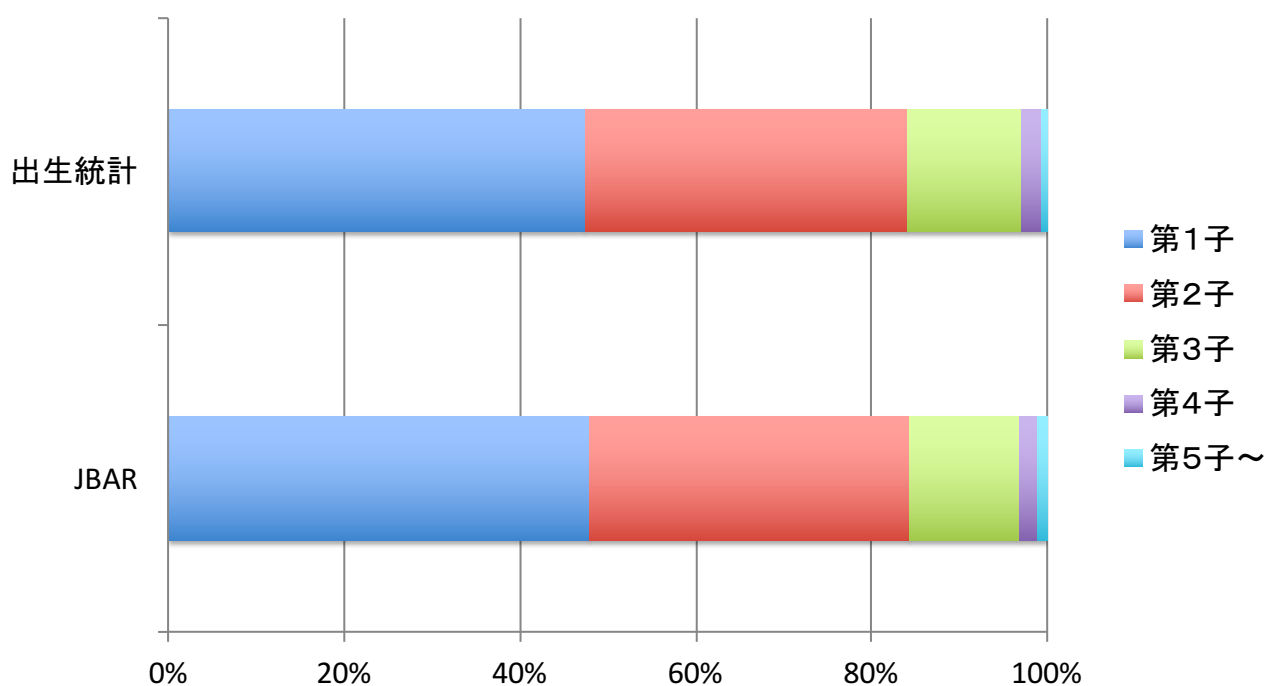
9. その他の周生期歴

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っきりせずその後、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72-97.3%、accuracyは92.3%、PPVは87%、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)。

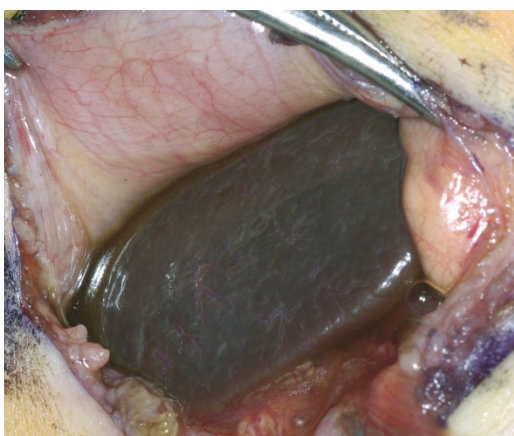


図 4-3 胆道閉鎖症の肝臓 (術中写真)

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.

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レベル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。

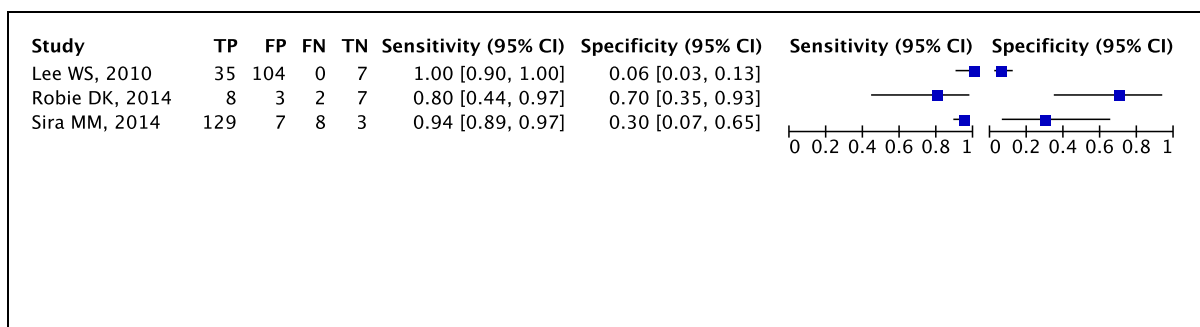
複数のエキスパートオピニオンが遷延性黄疸を認めたときのフローチャートを掲載し^{1, 10, 11)}、1st stepとしてビリルビン分画をチェックすることを勧めている。さらに、遷延性黄疸患者の診察では便色を医療者が直接チェックすることの重要性を記述している^{3, 6, 9, 12)}。

【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。



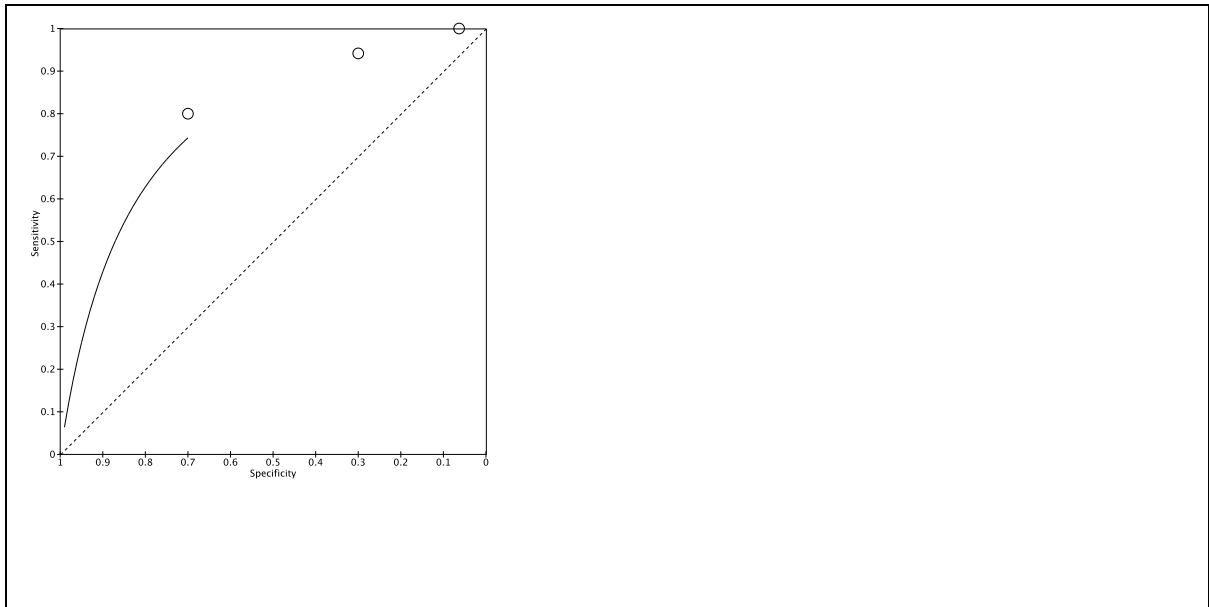


図 4-5 本委員会 SR チームによるメタ解析

【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。

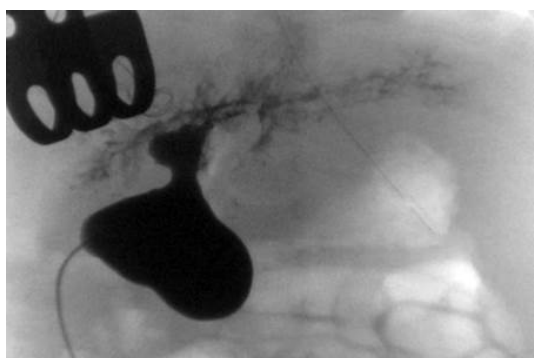


図 4-6 術中胆道造影

(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。

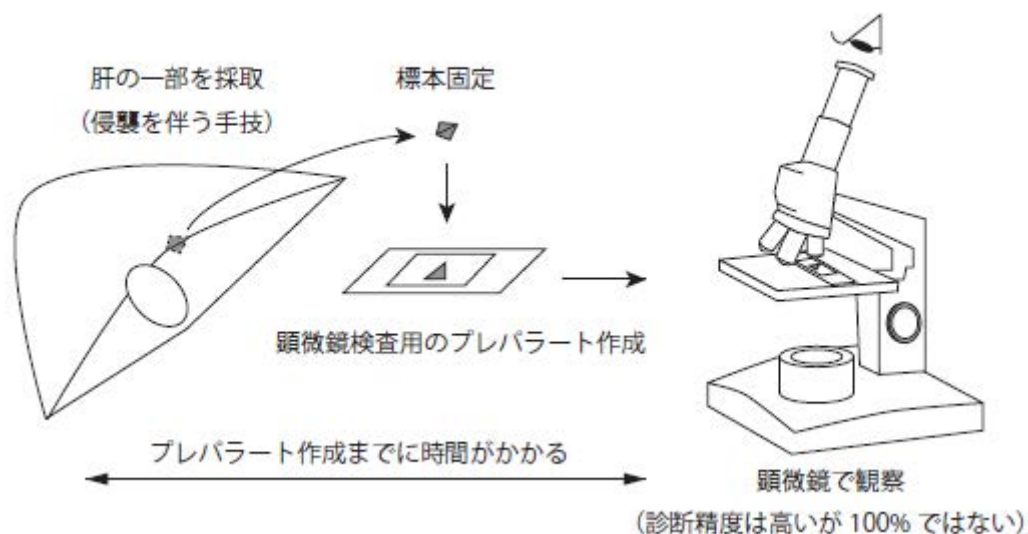


図 4-7 肝生検による胆道閉鎖症の診断

【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 ヶ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。

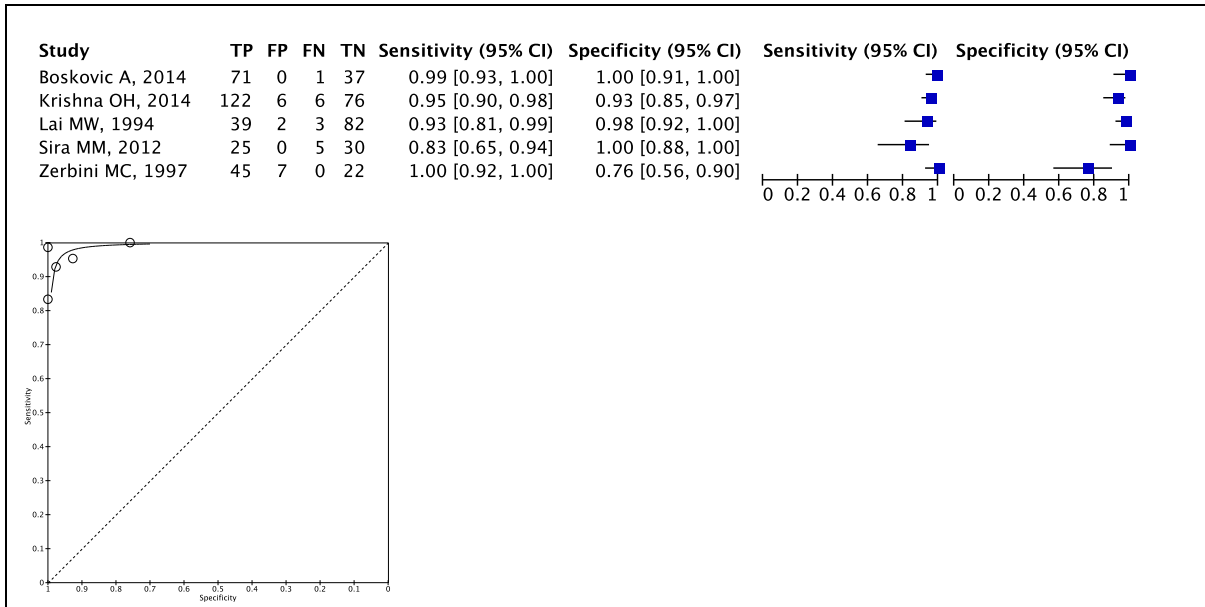


図 4-8 肝生検の胆道閉鎖症診断における肝生検の感度と特異度

【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.
 - 1 0) Yeh MM. 2009. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 936-8.
 - 1 1) Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. 1997. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*, 10, 793-9.
 - 1 2) 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.
 - 1 3) 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.
 - 1 4) Cohen MB, HH A. Kader, Lambers D, et al. 1992. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*, 102, 629-32.
 - 1 5) 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.
 - 1 6) 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。

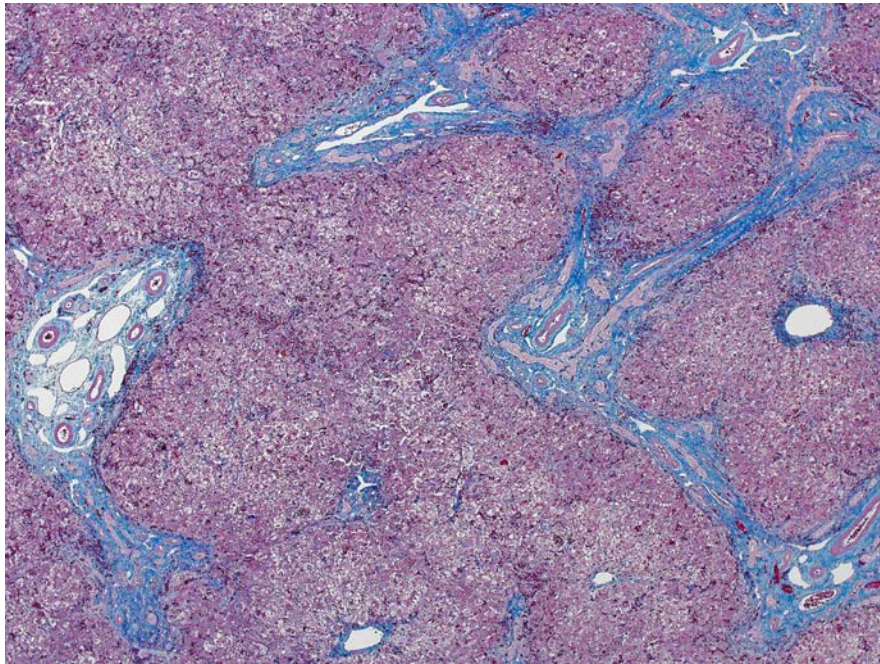


図 4-9 胆道閉鎖症における肝線維化（アザン染色）

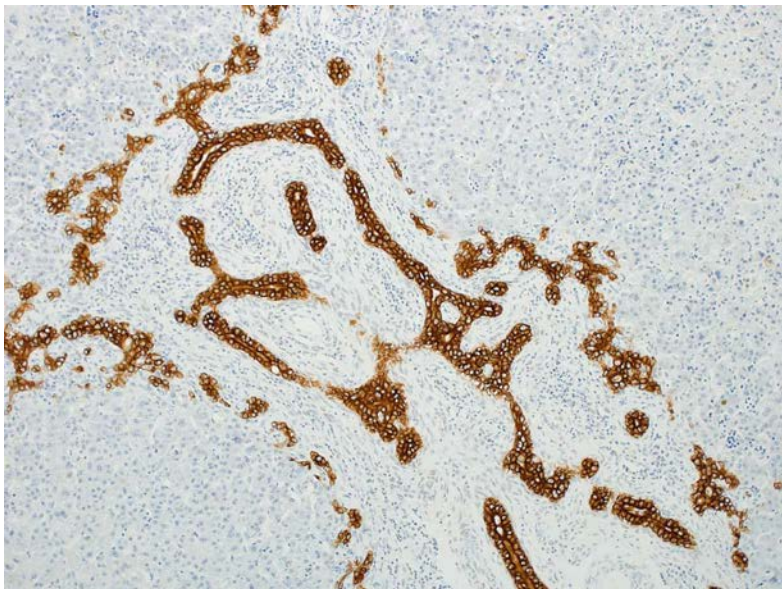


図 4-10 ductal plate malformation (DPM) (CK7 免疫組織化学)

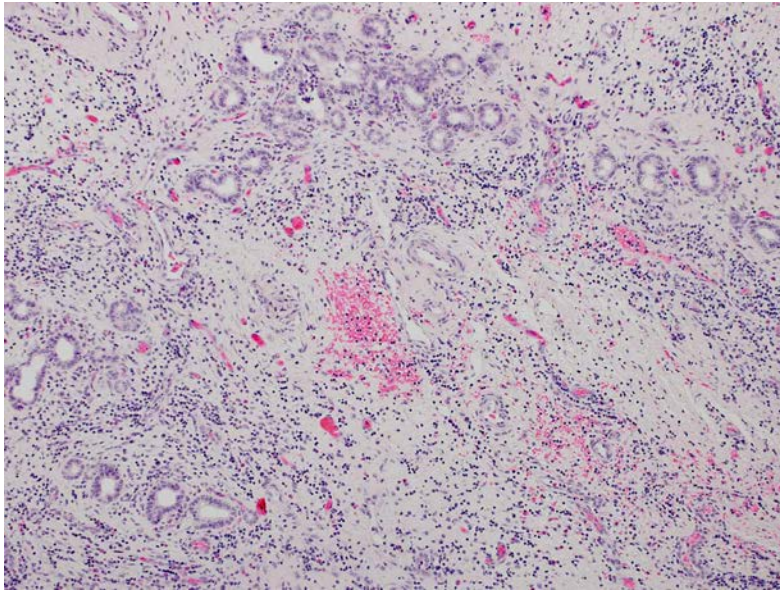


図 4-11 肝門部結合織塊の微小胆管 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

【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。

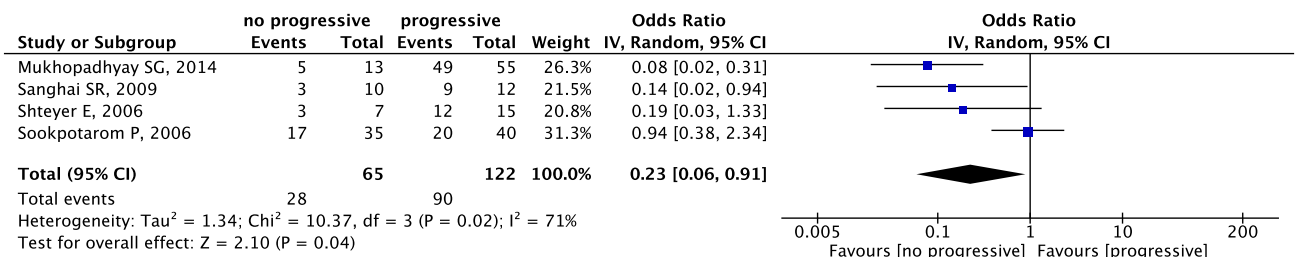


図 4-12 肝線維化と自己肝生存の関係に関するメタ解析

- 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。

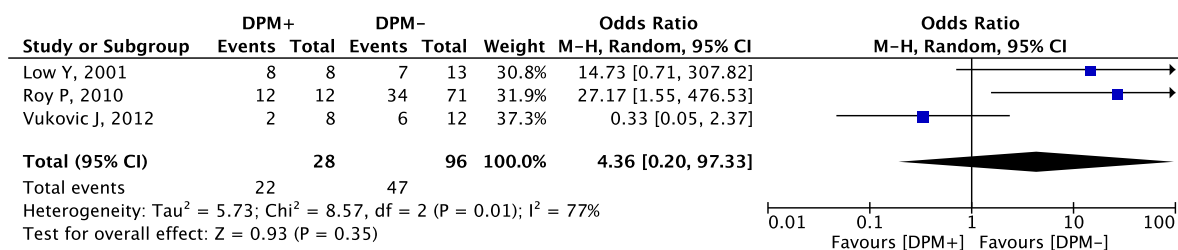


図 4-13 DPM と自己肝生存の関係に関するメタ解析

- 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 μm ¹⁾, 50 μm ²⁸⁾, 150 μm ¹³⁾, 200 μm 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。

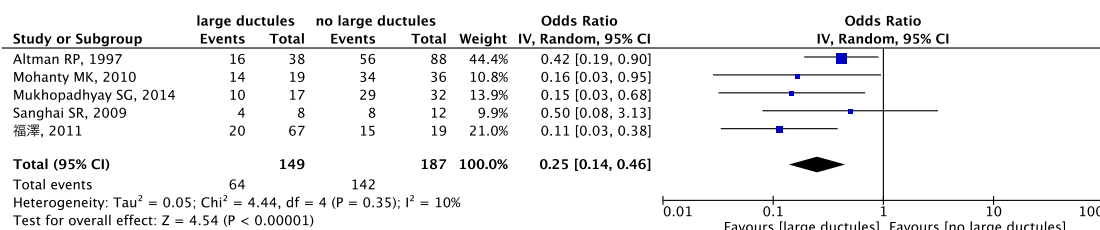


図 4-14 微小胆管径と自己肝生存の関係に関するメタ解析

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'Brien 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.

第5章 治療

第1節 治療総論

第1項 胆道閉鎖症疑い患者に対する術前準備

胆道閉鎖症では肝内胆汁うっ滞により時間の経過と共に肝組織が破壊されていくため、早期に手術を行うことが重要で、経静脈的にビタミンKを投与して出血傾向の是正を図ることを始めとした迅速な術前準備が求められる。手順に従って手術を行えば輸血が必要となる程の術中出血に遭遇することは少ないが、肝障害の進行した例では凝固障害や門脈圧亢進による側副血行路の発達等により、予想以上の出血を来すこともあるので、MAPと新鮮凍結血漿を準備しておく。また、手術前にできるだけ大腸を空虚にしておくで大腸ガスが手術の妨げとなりにくい。手術体位は仰臥位とし、術野を浅くするため背枕を入れるのも良い。手術開始直前に抗生剤の経静脈的投与を行う。

第2項 胆道閉鎖症手術（葛西手術）

胆道閉鎖症が特異的な疾患であることを最初に報告したのは Thomson¹⁾で(1892年)、1916年には Holmes²⁾が correctable type と noncorrectable type に分類した。correctable type に対する初の手術成功例は 1928年に Ladd³⁾によって報告され、noncorrectable type に対する初の手術成功例は 1959年に葛西ら⁴⁾により報告された。以来、hepatic portoenterostomy (肝門部腸吻合術：葛西手術) は多くの長期生存者を得る事が出来、世界に広く受け入れられている。葛西手術は様々な手技の改良が図られて来たが、取り分け肝門部結合織の切除範囲および深さをどの程度行うかが重要なポイントとなっている。そこで、肝門部結合織の切離操作に関するシステムティックレビューを行い、英文論文2編、邦文論文5編が最終的に採用された。なお、腹腔鏡手術に関する論文についてのレビューは実施しなかった。

Kimura ら⁵⁾ は、37例の胆道閉鎖症に対する症例対照研究を行い、肝門部結合織を肝臓まで切り込む“supra-portal”、肝臓には切り込まない“portal”、肝門部結合織が遺残するレベルの“infra-portal”について検討した結果、胆汁排泄が認められたのは、“supra-portal”では9例中1例(11.1%)で2年以上の自己肝生存例は無く、“portal”では25例中19例(76.0%)で2年以上の自己肝生存例が8例、“infra-portal”では3例中0

例で2年以上の自己肝生存例も無かった。肝門部結合織の切離ラインには至適レベルが存在する、ということを示唆している点で重要であるが、研究が実施されたのは40年以上も前であり、また、群分けにバイアスが存在すること、“portal”のグループでも肝門部結合織の切離方法が一定していないなどから、エビデンスとしては限定的と考えられる。

Kobayashi ら⁶⁾は、胆道閉鎖症14例に対して肝門部で結合織を明らかにし、結合織と尾状葉との境界部に糸をかけ、肝臓へ切り込むことが無い様、また、切除範囲は左右の門脈の内側である様に注意しながら、肝門部結合織と肝臓との境界を切離すると共に、腸管の縫合に際しては粘膜を外翻させて切離面にかからないよう留意するという方法を実施した。その結果、14例中13例(92.9%)で術後のビリルビンが2mg/dl以下となった。本研究は症例集積研究であり、エビデンスとしては限定的と考えられる。

安藤ら⁷⁾、橋本ら⁸⁾、増山ら⁹⁾、仁尾ら¹⁰⁾は、それぞれの施設における工夫を凝らした肝門部結合織塊の切離方法を記述しているが、いずれもその切離ラインは肝被膜レベルである(図5-1)。肝門部結合織塊の切除範囲は、安藤、橋本、仁尾では左右の門脈の内側で、増山は門脈右枝の第一分枝によって形成される三角部および門脈臍部内・外側部の可及的広範囲としている。これら4施設の黄疸消失率は70~80%であった。なお、1989年から2014年までの胆道閉鎖症全国登録の集計¹¹⁾では、黄疸消失率は61.0%でIII型のみに限ると58.9%であった。

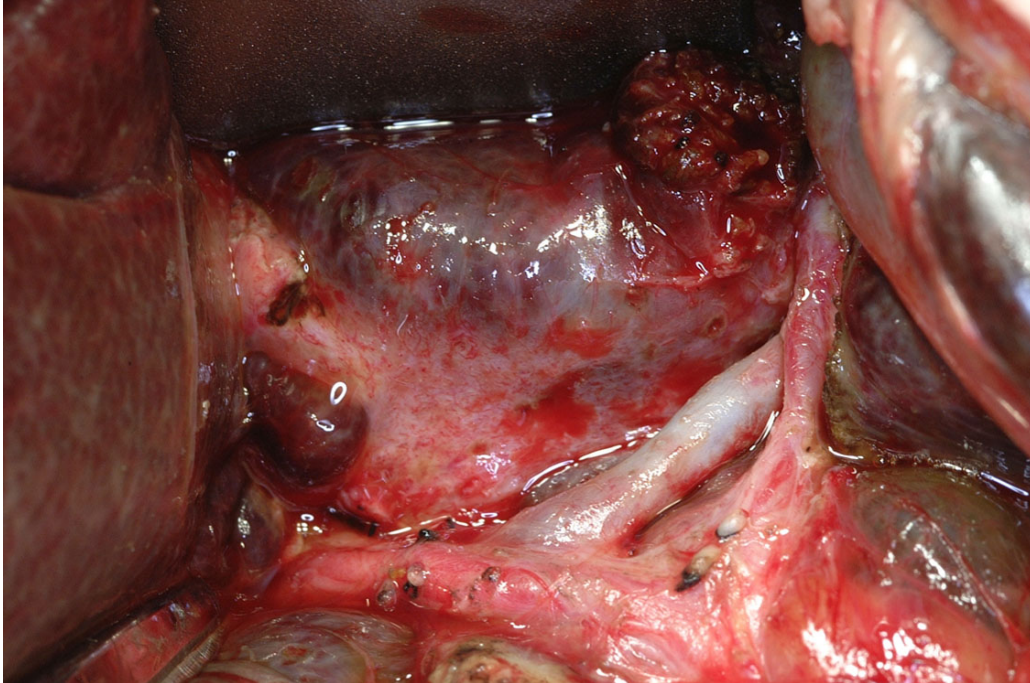


図 5-1：肝門部結合織を切除した後の肝門部

第3項 術後胆管炎と逆流防止手術

胆道閉鎖症に対する標準術式として肝門部空腸吻合術（葛西手術）が施行されているが、肝門部における胆管は肉眼的に見えない程細いため、粘膜-粘膜縫合を行う事は不可能であり、さらに、胆汁流量も少ない事から術後に胆管炎を生じ易い。

Nio ら¹²⁾は 20 年以上生存した胆道閉鎖症患者 92 例を対象とした症例対照研究において、自己肝生存 72 例の良好群と持続性黄疸のある不良群 20 例の 2 群に分け、手術時年齢、黄疸消失期間、早期の胆管炎の有無について 2 群間で検討した結果、不良群では 75%に胆管炎が認められたのに対して、良好群では 47%であり、黄疸消失時間に加え術後早期の胆管炎が長期生存者にとっても有意に ($p=0.028$) 影響を与えているとしている。また、Qiao ら¹³⁾の 244 例の検討でも、90 日以上の手術例および術後胆管炎のみられた症例が、Kaplan-Meier 生存曲線で有意に ($p<0.001$) 予後不良であることを示している。

胆道閉鎖症術後胆管炎は予後を不良にしているため、これを防ぐ目的で抗生剤投与を含め、外瘻術や人工腸弁形成術などの逆流防止手術などが施行されている。しかし、外瘻術の胆管炎発症率(33%)と非外瘻術の胆管炎発症率(32%)に違いが無かったとの報告¹⁴⁾や、外瘻造設に伴う害などが指摘

され¹⁵⁾、近年では外瘻術は施行され無くなってきた¹¹⁾。そこで、再建術式における逆流防止手術についてシステマティックレビューを実施した結果、英文8編、邦文2編が検索でき、手術の内容は9編が重積型人工腸弁、1編が spur valve についてであった。胆管炎発症率の減少および自己肝生存率の向上についての検討がされた8編のうち2編において、人工腸弁が胆管炎発症率を減少させると結論づけており、6編では発症率を減少し得なかったと結論づけている。

Nakajo ら¹⁶⁾の症例集積研究では、人工腸弁付加手術15例のうち13例で胆汁排泄を得、これらの例では術後2年から5年において胆管炎の発症は無かったと報告しているが、本研究はコントロールが存在せずエビデンスレベルは低い。

Saeki ら¹⁷⁾の症例対照研究では、1984年から1989年にかけて人工腸弁付加手術を実施した14例のうち13例で胆汁排泄を得、胆管炎の発症も無かった。一方、1975年から1984年にかけての50例では、42例に胆汁排泄を認め、18例に胆管炎の発症をみたとして人工腸弁の有用性を報告している。ただし、本研究では人工腸弁の有無により経過観察期間に大きな差があることがバイアスとなり注意を要する。

Sartorelli ら¹⁸⁾の症例対照研究では、1983年から1993年の胆道閉鎖症50例のうち、inclusion criteria を満たした38例を人工腸弁の有無で2群に分けて後方視的に検討した結果、38例全例で胆管炎を発症し、胆管炎発症回数にも有意差は認めず、黄疸消失については人工腸弁あり群で10/19(53%)、人工腸弁無し群で9/19(47%)であり、有意差は無かったとしている。この報告では胆管炎発症率が通常より高率であることに注意を要する。

Bowles ら¹⁹⁾の症例集積研究では、1984年から1998年に spur valve 付加手術を行った20症例の検討を行い、胆管炎が9例に延べ18回発症し、報告時点での自己肝生存は6例で、このうち5例に対して人工腸弁の逆流の有無を造影検査で検索した結果、全例において逆流はみられ無かった。しかし、5例中2例では胆管炎をそれぞれ1回と2回発症しており、著者らは胆道閉鎖症における胆管炎の発症に逆流が関与する可能性は余り高く無いとしている。本研究はコントロールが存在しない研究であり、エビデンスレベルは低い。

Chung ら²⁰⁾ の症例対照研究では、1986 年から 1997 年の胆道閉鎖症 41 例中 inclusion criteria を満たした 39 例を、Roux-Y 脚 40cm のオリジナル葛西手術 20 例、Roux-Y 脚 40cm に人工腸弁を付加した 10 例、60cm の long Roux-Y 脚の葛西手術 9 例の 3 群で検討した結果、胆管炎発症率はそれぞれ 10 例 (50%)、5 例 (50%)、3 例 (33%) で、3 群間に有意差を認め無かった。また、39 例のうち 16 例 (41.0%) で黄疸消失を得たが、手術日齢、性別、胆管炎防止術式、胆管炎発症について多変量解析を実施したところ、胆管炎発症は胆管炎防止術式とは有意差が無く、手術日齢と有意 (オッズ比 5.74、 $p=0.0395$) であったとしている。ただし、本研究では術式がどのように選択されたかが記載されておらず、この点にバイアスを認める。

Komuro ら²¹⁾ の症例対照研究では、1974 年から 1999 年の胆道閉鎖症 36 例の検討を行い、1984 年以前の人工腸弁無し 7 例の胆管炎発症は 4 例 (57.1%) で、1984 年以降の人工腸弁あり 29 例の胆管炎発症は 10 例 (34.5%) であった。論文には記述されていないが、この症例数で Fisher の確率検定を実施すると、 $p=0.394$ で両群間に有意差を認め無かった。本研究は経過観察期間に違いがある点が大きなバイアスとなる。

Ogasawara ら²²⁾ の非ランダム割り付け介入研究では、1998 年から 2001 年の胆道閉鎖症 21 例を、前方視的に非ランダムに人工腸弁あり 10 例、人工腸弁無し 11 例に分けて検討した結果、胆管炎の発症は人工腸弁あり群が 5/10 (50%)、人工腸弁無し群が 6/11 (55%) で両群間に有意差を認め無かった。黄疸消失率でも、人工腸弁あり群が 9/10 (90%)、人工腸弁無し群が 7/11 (63.6%) で両群間に有意差を認めなかった。本研究は割り付けが非ランダムであることと、対象人数が比較的少人数であるというバイアスを認める。

仁尾ら²³⁾ の症例対照研究では、1982 年から 1990 年の駿河 II 法症例 52 例と、1991 年から 2001 年の重積弁 + spur valve 症例 45 例の比較検討を行い、胆管炎発症率は 57.7% vs 40% ($p=0.0822$)、黄疸消失率は 73.1% vs 62.2% ($p=0.2529$) でいずれも有意差を認めなかった。本研究では historical control であることのバイアスと、コントロールが駿河 II 法であることに注意を要する。

一方、逆流防止手術に伴う害については 2 編の症例報告があり、Nichol ら²⁴⁾ は重積弁の部位に術後 20 年経過して形成された胆石イレウスを報告

しており、小野ら²⁵⁾は人工腸弁が原因と考えられる小腸捻転症の1例を報告している。

2014年の胆道閉鎖症全国登録集計¹¹⁾では、単純Roux-Y吻合が2,078例、人工腸弁付加Roux-Y法が580例登録されており、胆管炎の発生は単純Roux-Y吻合では869例(41.8%)で、人工腸弁付加Roux-Y法では196例(33.3%)であり、Fisherの確率検定は $p=0.0005$ であった。また、黄疸消失は単純Roux-Y吻合では1,293例(62.2%)で、人工腸弁付加Roux-Y法では357例(61.6%)であり、Fisherの確率検定は $p=0.7717$ であった。ただし、この検定は他の交絡因子(手術日齢、病型など)が考慮されておらず注意を要する。

逆流防止弁の形成は、必ずしも手術成績の向上に結びつかないなどの理由から、胆道閉鎖症全国登録集計による再建術式の推移にみられるように(図5-2)、近年では単純Roux-Y吻合を施行する施設が増え、また、Roux-Y脚を長くとする再建法も増加しつつある。これは、将来肝移植となった場合において、肝が摘出される際にRoux-Y脚の一部が切除されて短くなる事も考慮に入れた結果と考えられる。胆道閉鎖症における胆管炎の発生原因は、腸内細菌の単純な逆流よりも、さらに複雑な機序による可能性が示唆される。

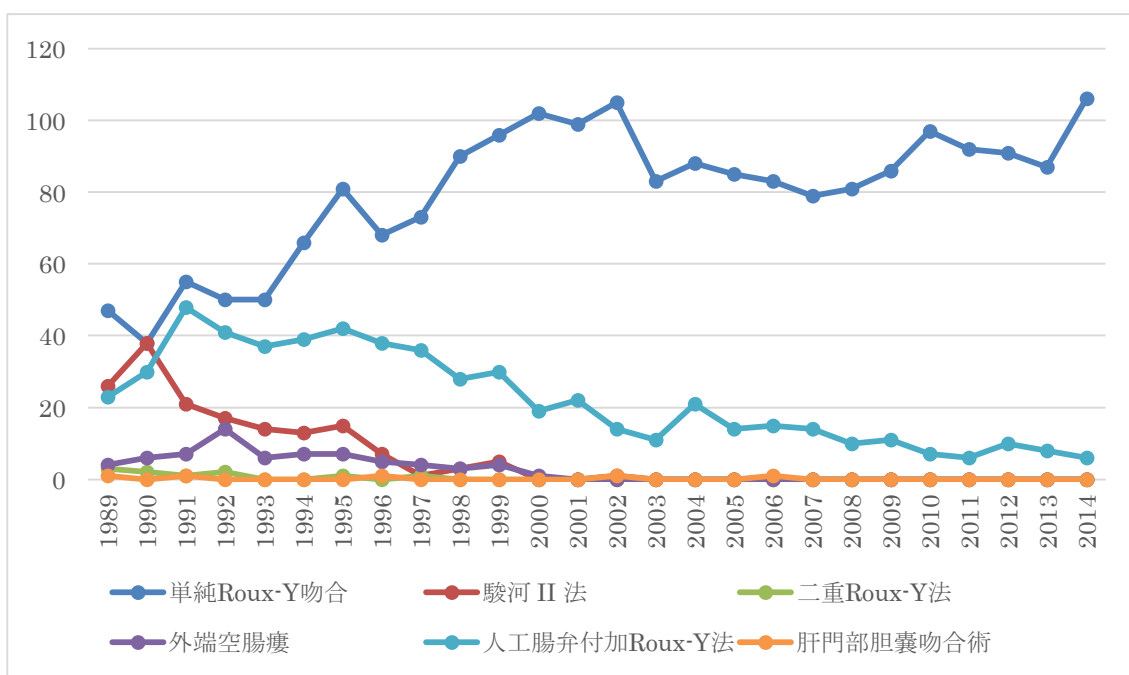


図5-2：胆道閉鎖症全国登録集計(2014年)による再建術式の推移

参考文献

- (1) Thomson, J. : On congenital obliteration of the bile-ducts. *Edinb Med J* 1891-1892; 37: 523.
- (2) Holmes, J.B. : Congenital obliteration of the bile ducts-diagnosis and suggestions for treatment. *Am J Dis Child* 1916; 11: 405-431.
- (3) Ladd, W.E. : Congenital atresia and stenosis of the bile ducts. *JAMA* 1928; 91: 1082-1085.
- (4) 葛西森夫, 鈴木宗三 : 先天性胆道閉塞症の“所謂手術不能” 例に対する新手術々式 : 肝門部・腸吻合術. *手術* 1959;13: 733-739.
- (5) Kimura K, Tsugawa C, Kubo M, et al. : Technical aspects of hepatic portal dissection in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 27-32.
- (6) Kobayashi H, Yamataka A, Urano M, et al. : Innovative modification of the hepatic portoenterostomy. Our experience of treating biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006; 41: E19-22.
- (7) 安藤久實、瀬尾孝彦、金子健一朗、他 : 胆道閉鎖症に対する肝門部郭清と肝門部空腸吻合術-アランチウス管切離による肝門部郭清. *小児外科* 2006; 38: 866-869.
- (8) 橋本俊、原普二夫、富重博一、他 : 胆道閉鎖症に対する CUSA を用いた肝門部腸吻合術-胆管病態と肝門部の解剖を基にした肝門部処理と縫合の要点. *小児外科* 2006; 38: 854-860.
- (9) 増山宏明、伊川廣道、福本泰規、他 : 胆道閉鎖症肝門部郭清と肝門部空腸吻合-胆管走行に基づく胆道閉鎖症の肝門部郭清. *小児外科* 2006; 38: 870-874.
- (10) 仁尾正記、大井龍司、林 富 : 胆道閉鎖症肝門部郭清と肝門部空腸吻合-肝門部結合織 2 分割による人工腸弁 (spur valve) 付加肝門部空腸吻合術の実際. *小児外科* 2006; 38: 861-865
- (11) 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* 2016; 52: 291-297.
- (12) Nio M., Wada M., Sasaki H., et al. : Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2179-2183.
- (13) Qiao G., Li L., Cheng W., et al. : Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a Chinese

- population-based study. J Pediatr Surg 2015; 50: 1310-1315.
- (14) Burnweit C.A, Coln D. : Influence of diversion on the development of cholangitis after hepatopertoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Surg 1986; 21: 1143-1146.
- (15) Ando H, Ito T, Nagaya M. : Use of external conduit impairs liver function in patients with biliary atresia. J Pediatr Surg 1996; 31: 1509-1511.
- (16) Nakajo T, Hashizume K, Saeki M, et al. : Intussusception-type antireflux valve in the Roux-en-Y loop to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunosomy. J Pediatr Surg 1990; 25: 311-314.
- (17) Saeki M, Nakano M, Hagane K, et al. : Effectiveness of an intussusceptive antireflux valve to prevent ascending cholangitis after hepatic portojejunosomy in biliary atresia. J Pediatr Surg 1991; 26: 800-803.
- (18) Sartorelli K.H., Holland R.M., Allshouse M.J., et al. : The intussusception antireflux valve is ineffective in preventing cholangitis in biliary atresia. J Pediatr Surg 1996; 31: 403-406.
- (19) Bowles B.J., Abdul-Ghani A., Zhang J., et al. : Fifteen years' experience with an antirefluxing biliary drainage valve. J Pediatr Surg 1999; 34: 1711-1714.
- (20) Chuang J.H., Lee S.Y., Shieh C.S., et al. : Reappraisal of the role of the bilioenteric conduit in the pathogenesis of postoperative cholangitis. Pediatr Surg Int 2000; 16: 29-34.
- (21) Komuro H., Makino S., Momoya T., et al. : Cholangitis associated with cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts after antireflux valve construction in biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2001; 17: 108-110.
- (22) Ogasawara Y., Yamataka A., Tsukamoto K., et al. : The intussusception antireflux valve is ineffective for preventing cholangitis in biliary atresia: A prospective study. J Pediatr Surg 2003; 38: 1826-1829.
- (23) 仁尾正記、佐野信行、風間理郎、他 : 胆道閉鎖症について : 逆流防止付加術式は必要か? 小児外科 2006; 38: 316-318.

(24) Nichol P.F., Adzick S.: Gallstone ileus 20 years after a Kasai procedure using a stapled antireflux valve. J Pediatr Surg 2007; 42: 264-266.

(25) 小野誠吾、永易希一、丹羽浩一郎、他：胆道閉鎖症手術の逆流防止弁が原因と考えられた小腸捻転症の1例 日本腹部救急医学会誌 2011; 31: 807-810.

Q7: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は、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。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率78%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

血液凝固に関わる多くの因子がビタミンK依存性タンパク質であり、ビタミンKは正常な血液凝固に必須である。成人では、通常の食事で血液凝固に関してビタミンK不足になることはほとんどないが、新生児、乳児、肝疾患等によりビタミンK不足に伴う出血症が知られる。胆道閉鎖症では肝細胞での胆汁酸生産低下や胆汁うっ滞のため、腸管への胆汁酸の分泌が不十分となり、脂溶性ビタミンであるビタミンKの吸収に障害を来す。ビタミンK欠乏性出血症に対する1980年前後の全国調査によると、二次性のものは313例中137例(43%)であり¹⁾（図5-3）、死亡率・神経学的後遺症率が高い。

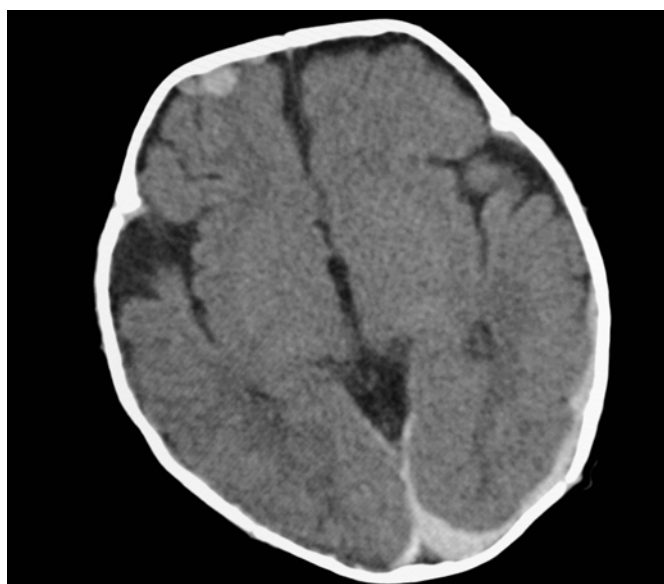


図5-3：胆道閉鎖症手術前患児にみられた右前頭部および両側後頭からテントに沿う硬膜下出血

【文献検索結果】

75 件の文献リストを作成してスクリーニングを実施した結果、4 件^{2~5)} の文献の採用が可能と考えられたが、これらは胆汁うっ滞症例に対する一般的な術前処置といったエキスパートオピニオンや、胆汁うっ滞症例におけるビタミンK 欠乏状態についての症例集積研究などが主でありその他ハンドサーチによる 3 篇^{6~8)} を加えて検討した。

【益の評価：手術時における出血量の減少】

van Hasselt ら²⁾ によるオランダとデンマークの胆道閉鎖症登録から分析した報告では、ビタミンK 欠乏として PT-INR>1.5、厳しいビタミンK 欠乏として PT-INR>4、ビタミンK 欠乏性出血として PT-INR>4 及び出血症状と定義し、ビタミンK 投与方法によるビタミンK 欠乏状態についての検討が行われている(表 5-1)。それによると、オランダでは 1990 年から 2003 年までは出生後 1mg のビタミンK の経口投与を行い、母乳栄養の場合は生後 2 週から 13 週までは 25 μ g/日投与を行っていたが、この期間に発生した胆道閉鎖症 118 例中ビタミンK 不足による頭蓋内出血を来したのは、母乳で育てられた 30 例のうちの 13 例であった(表 5-2)。一方、デンマークでは 1994 年から 2000 年においては出生後 2mg のビタミンK の経口投与、その後は母乳栄養であれば 1mg/週を継続し、この間に発生した胆道閉鎖症 18 例中母乳栄養の胆道閉鎖症は 13 例であったが頭蓋内出血は無かった。2000 年以降では 2mg の筋注 1 回に変更されたが、この間に発生した母乳栄養の胆道閉鎖症 10 例でも頭蓋内出血は無かった。他方、両国とも人工乳栄養児に対するビタミンK の投与は生後の 1 回のみであり、同期間に発生した人工乳栄養児に生じた胆道閉鎖症 93 例では、ビタミンK 欠乏性出血は 1 例のみであった。その結果、ビタミンK の経口投与を受けていても、特に母乳栄養児の胆道閉鎖症においてはビタミンK 欠乏状態があることが示されている(表 5-3)。即ち、母乳栄養児の胆道閉鎖症においては、ビタミンK の 25 μ g/日投与ではビタミンK 欠乏をもたらすばかりでなく、頭蓋内出血を防ぐことができないが、1mg/週投与は胆道閉鎖症患児のビタミンK 欠乏および頭蓋内出血に対して、2mg の筋肉内投与と同程度の有効性があるとしている。

表 5-1 : 患者背景

	オランダ (1991-2003)	デンマーク (1994-2000/1月)	デンマーク (2000/7 月-2005)
投与方法	生直後に 1mg を経口投与。その後に 25 μ g を連日投与	生直後に 2mg を経口投与。その後に 1mg を毎週投与	生直後に 2mg を筋注
出生児数	2,963,609	440,529	356,602
胆道閉鎖症の登録数	139	26	20
胆道閉鎖症の発生率	1:21,321	1:16,943	1:17,830
除外症例数	21	8	6
検討症例数	118	18	10
母乳栄養	30	13	10
人工乳栄養	88	5	0

(文献 2 より引用)

表 5-2：母乳栄養の胆道閉鎖症患者における異なる予防投与方法下のビタミンK
欠乏の発生リスク

	A: 25 μgを 連日 経口 投与	B: 1mg を毎 週経 口投 与	C: 生 直後に 2mgを 筋注	p 値	投与方法Aと投与方法 Bの比較		投与方法Aと投与方法 Cの比較	
					リスク比	95%信頼 区間	リスク比	95%信頼 区間
ビタミン K欠乏	30/30 (100)	5/13 (39)	3/10 (30)	<0.001	2.6	1.3-5.2	3.3	1.3-8.6
重症ビタ ミンK欠 乏	29/30 (100)	3/13 (23)	2/10 (20)	<0.001	4.2	1.5-11.3	4.8	1.4-16.7
ビタミン K欠乏性 出血症	25/30 (83)	1/13 (8)	1/10 (10)	<0.001	10.8	1.6-71.7	8.3	1.3-53.9
頭蓋内出 血	13/30 (43)	0/13 (0)	0/10 (0)	0.001				

(文献2より引用)

表 5-3：胆道閉鎖症患者における異なる予防投与方法下での母乳栄養と人工乳栄養でのビタミンK欠乏の発生リスク

		ビタミンK欠乏		重症ビタミンK欠乏		ビタミンK欠乏性出血症	
		リスク比	95%信頼区間	リスク比	95%信頼区間	リスク比	95%信頼区間
人工乳栄養児	n=93	1	na	1	na	1	na
母乳栄養+生直後に 2mg を筋注	n=10	4.7	1.4-15.8	18.6	1.9-187.0	9.3	0.6-138
母乳栄養+1mg を毎週経口投与	n=13	6	2.1-16.8	21.5	2.4-1910	7.2	0.5-108
母乳栄養+25 μ g を連日経口投与	n=30	15.5	7.2-33.6	89.9	12.7-632.0	77.5	11.0-548.0

(文献 2 より引用)

他方、Mager ら³⁾によると、43 例の軽度から中等度の胆汁うっ滞肝疾患患者と、44 例の健常児および 29 例の軽度から中等度非胆汁うっ滞肝疾患患者の PIVKA-II 値を検討した結果、胆汁うっ滞肝疾患患者が 61.9 ± 144 、非胆汁うっ滞肝疾患患者が 1.2 ± 3 と、胆汁うっ滞群で有意な上昇が認められた。また、PIVKA-II 値は血清直接ビリルビン値 ($r^2 = 0.172$, $p = 0.003$)、総胆汁酸 ($r^2 = 0.22$, $p = 0.001$)、肝疾患の重症度 ($r^2 = 0.24$, $p = 0.0001$) と正の相関が認められたと報告している。

また、エキスパートオピニオンとして Diamond ら⁴⁾は、閉塞性黄疸の術前には凝固能を検査し、必要に応じてビタミンK投与や新鮮凍結血症などを投与すべきとしている。

日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し小委員会による「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイド

ライン（修正版）」においては、合併症を持たない場合にはK2シロップの3回投与方法が推奨されており、また、生後3ヶ月までK2シロップ2mgを週1回投与方法が留意事項として付記されている⁵⁾。日本小児科学会の全国調査⁶⁾によると、1,373施設のビタミンK欠乏性出血71例のうち、ビタミンK製剤3回投与方法のうち10例に頭蓋内出血がみられ、そのうち7例が胆道閉鎖症・肝炎であった。一方、日本小児外科学会の2009年の全国調査では、胆道閉鎖症84例のうち病的出血が11例みられ、そのうち5例(6.0%)が頭蓋内出血であった。ビタミンK製剤の3回投与方法が一般的になった後の1989年から2009年の11年間の集計では、胆道閉鎖症2,417例中104例(4.3%)に頭蓋内出血を併発しており、胆道閉鎖症に合併した頭蓋内出血の頻度は平均9.5例/年であった。即ち、K2シロップの3回投与方法でも胆道閉鎖症の場合には頭蓋内出血が生じ得る。

【害の評価：薬剤投与の副作用】

ビタミンK製剤の治療的投与に対する英国のガイドライン⁷⁾では、① ビタミンK欠乏性出血症が疑われた時には、例え診断が確定していなくてもビタミンK製剤1mgを静注する。但し、ビタミンK製剤の静注はアナフィラキシー反応を惹起することがあるのでゆっくりと静注する（筋注は禁忌）② 重症例には新鮮凍結血漿 10～15ml/kgの輸注を併用する③ 最重症例には第Ⅸ因子複合体濃縮製剤の併用を考慮する、となっている。また、ケイツー[®]の添付文書⁸⁾における使用上の注意点として、プロトロンビン時間、トロンボテスト、ヘパプラスチンテストの実施やPIVKAの証明を行い、ビタミンK依存性凝固因子の異常を確認すると共に、適用上の注意として、急速投与でショック症状があらわれることがあるため点滴静注が望ましく、点滴静注する場合は、製剤の光分解を防ぐための遮光カバーを用いるなど十分に注意することが挙げられている。

【推奨文の作成】

定量的システマティックレビューとしては、アウトカムに沿ったエビデンスを述べる適切な論文は検索範囲に認められなかった。しかし、胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸の患者を診察した際、ビタミンK欠乏症に対するビタミンK製剤の補充は当然であり、添付文書上も重篤な副作用が認められていないことから、胆道閉鎖症が疑われるような患者を診察した場合には、術前にビタミンKを静脈内投与する事を強く推奨する。

参考文献

- 1) 白幡 聡：ビタミンK欠乏性出血症 周産期医学. 2010;40:993-995.
- 2) van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al.: Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Breastfed Infants- Lessons From the Dutch and Danish Biliary Atresia Registries. Pediatrics 2008;121:e857-863.
- 3) Mager DR, McGee PL, Furuya KN, et al.: Prevalence of Vitamin K Deficiency in Children with Mild to Moderate Chronic Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:71-76.

- 4) Diamond T, Parks RW. : Perioperative management of obstructive jaundice
Br J Surg 1997;84:147-149
- 5) 白幡 聡、伊藤 進、高橋幸博、他 : 「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症
に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン (修正版) 」日児誌
2011;115:705-712.
- 6) 白幡 聡、伊藤 進、高橋幸博、他 : 乳児ビタミンK 欠乏性出血症全国調査
成績(1999~2004 年). 日産婦新生児血会誌 2006;16:S55-56.
- 7) Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES, et al. : The investigation and
management of neonatal haemostasis and thrombosis. Brit J Haematol 2002;
119:295-309.
- 8) ケイツーN注添付文書 (第8版、2009年9月)

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。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 94%）

エビデンスの強さ：C

解説

【文献検索結果】

Pubmed より 112 篇、医中誌より 30 篇、その他 Hand search による 1 篇の合計 143 文献について 2 次スクリーニングを行い、30 日以内に葛西手術後を施行した症例の自己肝生存率について記載されている 15 文献を検索した結果、メタアナリシスが可能であったのは 3 文献^{1~3)}であった。

【益の評価：自己肝生存率の上昇】

葛西手術を施行した 312 症例を対象としたカナダの縦断研究¹⁾では、30 日未満の手術例と 31 日から 90 日、および 91 日以降の手術例の成績を比較検討し、4 年自己肝生存率は、生後 30 日未満の手術で 49%、生後 31 日から 90 日の手術で 36%、生後 91 日以降の手術で 23% ($p < 0.0001$)であった。ただし、それ以降の年齢における自己肝生存率は示されていない。

1,044 症例を対象としたフランスの後方視的研究²⁾では、葛西手術を生後 1 カ月までに施行した症例と、生後 2 カ月、3 カ月、およびそれ以降に施行した症例を比較検討した結果、20 年自己肝生存率は生後 30 日までの手術が 39%、生後 2 カ月までの手術が 32%、生後 3 カ月までの手術が 28%、生後 3 カ月以降手術が 19% ($p = 0.0002$)であったことより、30 日以内の葛西手術は自己肝生存率を上げると結論している。

一方、米国の単一施設で葛西手術を施行された 92 人の胆道閉鎖症患者のうち、30 日未満で手術を施行された 9 症例を対象とした後方視的研究³⁾では、生後 11.0 ± 4.3 カ月の時点で肝移植を施行された症例は 7 例 (77.8%)、30 日以降に葛西手術を施行されて肝移植となった症例は生後 32.1 ± 7.1 カ月の時点で 53.4% であり、30 日未満での葛西手術は自己肝生存率を下げるという結果であった。ただし、肝移植率では有意差は無く ($p = 0.166$)、肝移植年齢では有意差がみられたが ($p = 0.039$)、観察期間が 15 年と長く同様な技量の外科医が執刀していな

い、移植の適応が明確でないなどの影響が考えられるものの詳細は明らかでない。

これら3文献についてメタ解析を行った結果、自己肝生存率のオッズ比は0.47 (95%信頼区間0.29~0.78)と、早期手術の優位性が示された。(図5-4)。

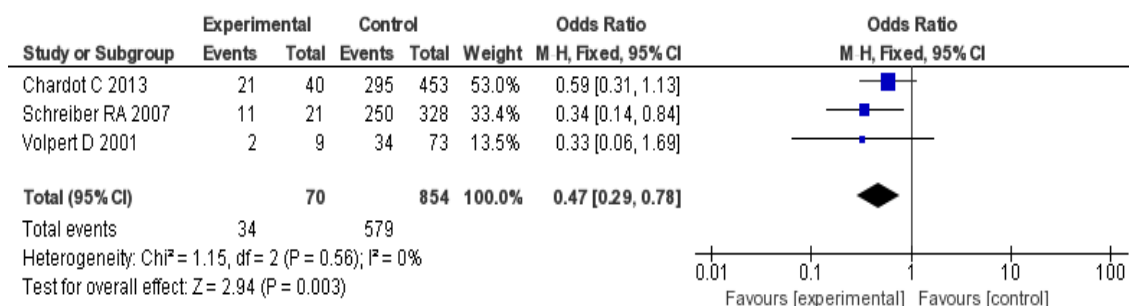


図 5-4

その他、手術日齢の層別化が30日以外で行われた論文も含めた14論文の定性的レビュー⁴⁾では、いずれも早期手術の有用性を示唆すると報告されている。本CQでは、手術日齢30日で層別化した論文を対象としたが、これ以外にもより早期に手術を行った場合の有用性を示す論文が多数みられている。症例数の多い観察研究では早期手術の有用性が示されていて、早期手術は自己肝生存率を高める可能性が高い。

また、我が国の胆道閉鎖症全国登録における2005年から2014年までの10年間における日齢別黄疸消失率を見てみると、30日以内73.1%、60日以内66.5%、90日以内59.5%、120日以内57.4%、121日以降19.6%と、30日以内の葛西手術における減黄率は、30日以降の手術に比較して減黄率の改善に有意差(p<0.0001)があり、早期手術の有用性が示唆されるが、自己肝生存率との関係については検討できていない(図5-5、図5-6)。

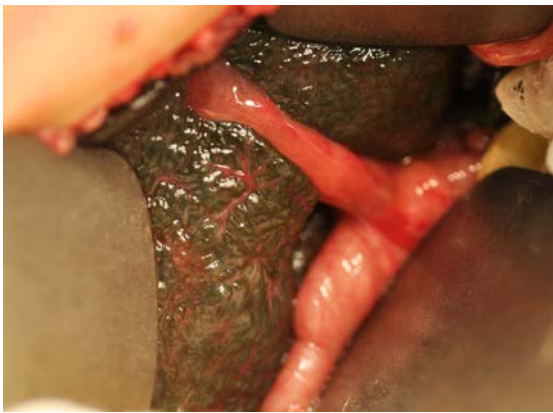


図 5-5： 30 日以内手術例(左)の肝表面に比し、60 日以降手術例(右)では肝表面の凹凸が著明である。

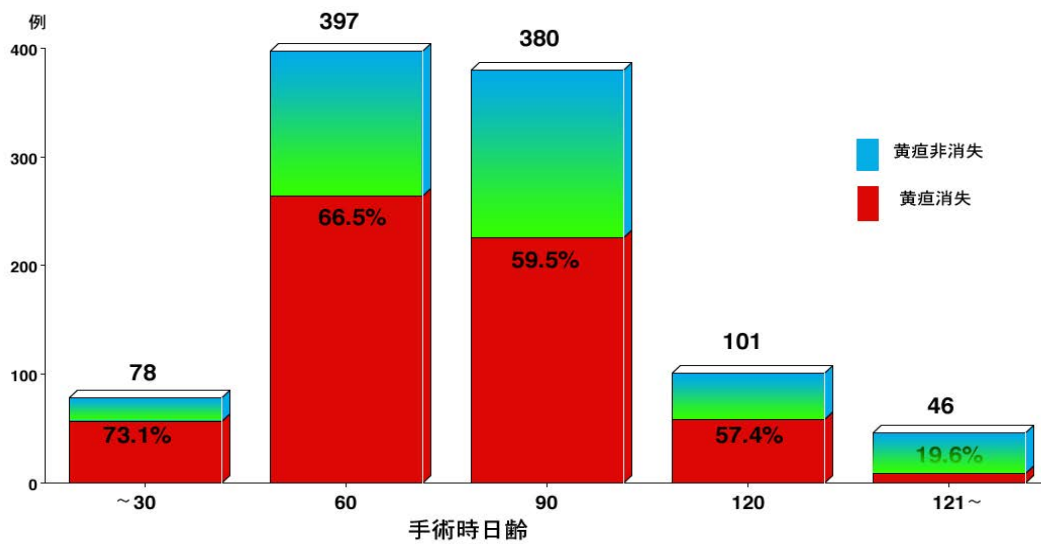


図 5-6：手術時日齢別減黄率(胆道閉鎖症全国登録 2005~2014 年集計)

【害の評価：術後合併症の増加】

手術合併症についての日齢別に検討された報告が無いため、害についてのエビデンスは不明である。

【推奨文の作成】

以上より、当初提案された推奨文章案は、「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推奨する」と提示された。しかし、その後の議論で、30日以内の診断が困難な場合が相当数存在することを考慮すると、「推奨する」ということが不可能なのではないか、という意見が表明された。その結果、「理想的には30日以内の手術が望ましが、現状を考慮すると困難が伴う」という内容を記述することで一致し、その後の投票の結果合意が得られた。また、エビデンスレベルについては、最終的には「C: 効果の推定値に対する確信は限定的である」で合意に達した。

参考文献

- 1) Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Canadian Pediatric Hepatology Research G, et al.: Biliary atresia: the Canadian experience. J Pediatr 2007;151:659-665.
- 2) Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al.: Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. J Hepatol 2013;58:1209-1217.
- 3) Volpert D, White F, Finegold MJ, et al.: Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:265-269.
- 4) Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al.: International incidence and outcomes of biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:344-354.

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。

推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない（一致率 58%）

エビデンスの強さ：B

解説

【文献検索結果】

グルココルチコイドレセプターを介した $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ の交換装置の活性化によるステロイドの直接的な利胆作用が明らかになってきており、障害を受けている肝細胞の修復、細胆管における胆汁排泄促進、炎症の抑制などステロイドの投与は胆汁分泌を促進する可能性があると言われている。しかし、胆道閉鎖症術後にステロイドの投与が有用であるかどうかについては明らかでない。そこで、一次スクリーニングの対象とした 244 文献のうち、ステロイド投与が黄疸無し自己肝生存率の向上に役立つのか、ステロイド投与に伴う副作用、という益と害について検討すべき基準を満たした 13 編^{1~13)}について検討を加えた。

【益の評価：黄疸無し自己肝生存率の向上】

胆道閉鎖症術後のステロイド投与に関するメタアナリシスの 2 編^{1、2)}、および介入研究の 2 編^{3、4)} が検出されたが、ステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で、黄疸無し自己肝生存率の向上という点に対してはいずれも有意水準に達していなかった ($p=0.60$)。(図 5-7)

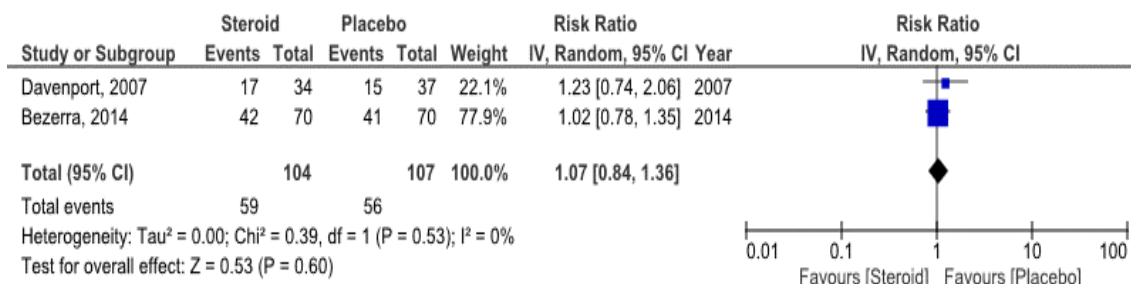


図 5-7

観察研究7編^{5~11)}では、ステロイド投与が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あるとするのは1論文¹⁾のみであり、他の論文ではステロイド投与群とステロイド非投与群の比較で、黄疸無し自己肝生存率は有意水準に達していなかった(p=0.95)。(図5-8)

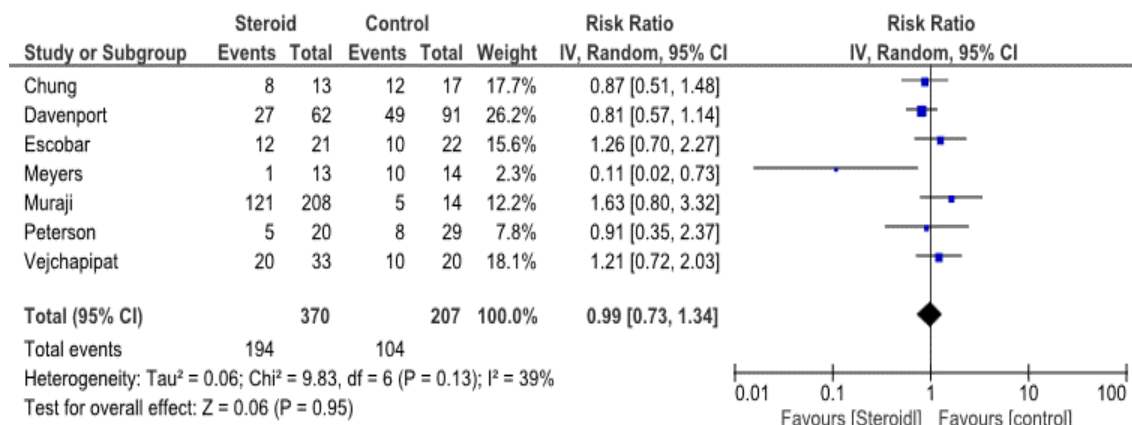


図 5-8

【害の評価：ステロイドの副作用】

介入研究2論文^{3, 4)}および観察研究7論文^{5~11)}におけるステロイド投与群とステロイド非投与群のステロイドの副作用の比較については、いずれも有意水準に達していなかった(p=0.38, p=0.83)。(図5-9、5-10)。介入研究の1論文³⁾で感染、消化管出血、腸管穿孔などの高度な有害事象が全て記載されていた。また、高血圧と moon face の各々1例¹²⁾と胆管炎の2例⁶⁾の記載があるが、6編^{4, 5, 7, 8, 11, 13)}では副作用は無かったと記載されていた。

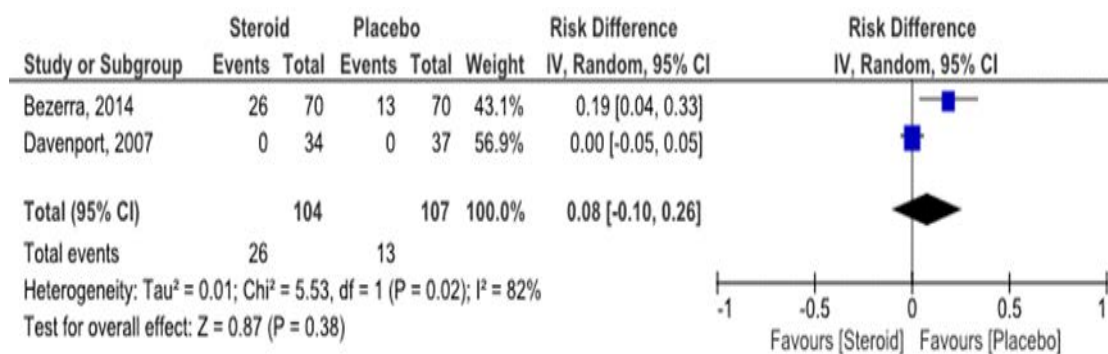


図 5-9

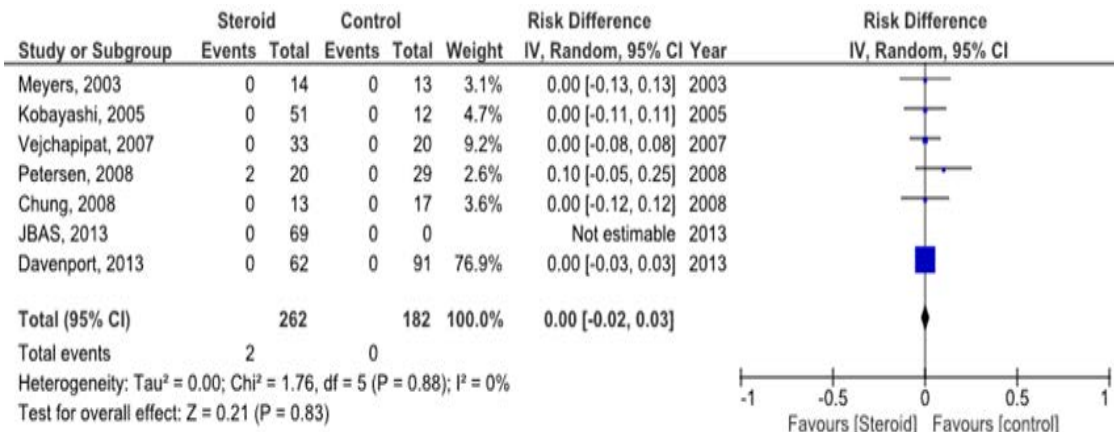


図 5-10

【推奨文の作成】

以上の結果、長期的な減黄や自己肝生存率の改善において、ステロイドの投与は有意な効果が有るとは認められず、また、これまでの専門家の治療経験等を考慮すると、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という結論となった。

参考文献

- 1) Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, et al.: Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol.* 2011;25:440-444.
- 2) Zhang D, Yang HY, Jia J, et al.: Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2014;12:1203-1209.
- 3) Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al.: Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1750-1759.
- 4) Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology.* 2007;46:1821-1827.

- 5) Davenport M, Parsons C, Tizzard S, et al. : Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol.* 2013;59:1054-1058.
- 6) Petersen C, Harder D, Melter M, et al. : Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:712-719.
- 7) Chung HY, Kak Yuen Wong K, Cheun Leung Lan L, et al. : Evaluation of a standardized protocol in the use of steroids after Kasai operation. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:1001-1004.
- 8) Vejchapipat P, Passakonnirin R, Sookpotarom P, et al. : High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2007;42:2102-2105.
- 9) Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, et al. : Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2006;41:99-103.
- 10) Muraji T, Nio M, Ohhama Y, et al. : Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia--a nationwide survey. *J Pediatr Surg.* 2004;39:1803-1805.
- 11) Meyers RL1, Book LS, O'Gorman MA, et al. : High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2003;38:406-411.
- 12) Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T. : Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2013;29:1091-1095.
- 13) Kobayashi H1, Yamataka A, Koga H, et al. : Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2005;40:327-330.

CQ10:術後の抗菌薬長期静脈投与は有効か？

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週間の静脈内抗生剤投与と、それに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率74%)

エビデンスの強さ：D (とても弱い)

解説

胆道閉鎖症の多くは、肝門部に正常な胆管が存在せず胆汁流出量も少ないことから、術後に胆管炎を生じ易い。日本胆道閉鎖症研究会全国登録2014年の集計結果によると、術後胆管炎の発生頻度は39.7%と報告されている¹⁾。胆管炎発症後に黄疸上昇や肝機能悪化が見られる事が多いが、抗菌薬投与が胆管炎発症率を低下させるという事について直接的に述べた文献は無く、抗菌薬の投与期間を比較検討した質の高いエビデンスも無い。また、経口抗生剤の予防的投与についても、抗生剤の種類、投与期間に関するエビデンスは少ない。

抗菌薬の使用方法に関しては、「胆道閉鎖症術後ステロイド投与：他施設ランダム化試験ワーキンググループ」の12施設に対するアンケート調査結果がある²⁾。その報告によると、手術開始前～開始時に抗菌薬の初回投与を行う施設は50%、手術中に投与を開始する施設を含めると75%であった。最初に使用する抗菌薬はセフェム系とアミノグリコシド系の併用が84%、セフェム系ではCMZ、アミノグリコシド系ではAMKが選択されることが多く、継続投与期間は1～2週間(75%)であった。抗菌薬の種類を1～2週ごとに定期的に変更している施設と、感染症(疑い)で変更している施設がそれぞれ45%であった。静注薬の使用期間は2週間以内が36%、3～4週間以内が54%と、ほとんどの施設で4週間以内に投与を終了していた。

【益の評価：胆管炎発生率低下、黄疸無し自己肝生存率の向上】

Ernest ら³⁾ は胆道閉鎖症術後 6 カ月以内に胆管炎を発症した 37 例と、それ以降に発症した 40 例を術後 16.5 年まで追跡調査して比較検討した結果、自己肝生存率に有意差はなかった ($p=0.52$) と報告しているが、術後早期の抗菌薬の有無に関しては述べられていない。

de Vries ら⁴⁾ は抗菌薬の種類、投与期間、投与方法にかかわらず、術後 4 年における自己肝生存率は、抗菌薬あり 54 例/124 例 (44%)、抗菌薬なし 34 例/87 例 (39%) と有意 ($p=0.04$) に抗菌薬使用群が高いと報告している。しかし、術後遠隔期の胆管炎に対する予防的抗菌薬経口内服群も含まれており、術後早期の抗菌薬静注が自己肝生存率向上へ関与しているかは明確ではない。

Meyers ら⁵⁾ はステロイド静注 + 抗菌薬静注 (8~12 週) + ウルソ投与群と、ステロイドなし + 抗菌薬静注 (3~4 日間) + ウルソなし群各々 14 例を比較して、ステロイド静注 + 抗菌薬静注 + ウルソ投与群において有意 ($p<0.01$) に自己肝生存率が高い (10 例/14 例 : 1 例/14 例) と報告しているが、本研究は抗菌薬単独の効果を評価したのではなく、エビデンスレベルは低い。

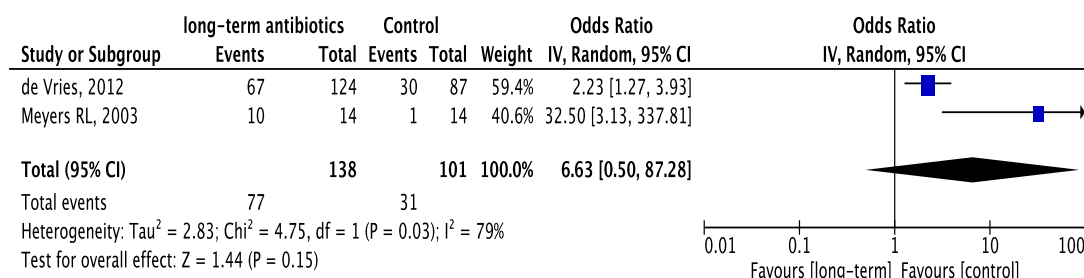


図 5-11

【害の評価：抗生剤投与の副作用】

耐性菌の出現、抗菌薬使用中の真菌感染症の顕在化に関する懸念があるものの、抗菌薬の副作用を評価する論文はなかった。東本ら²⁾ のアンケート調査では、耐性菌出現を考慮して抗菌薬の種類を定期的に変更している施設が 90% を占めていた。

【推奨文の作成】

耐性菌の出現、抗菌薬使用中の真菌感染症の顕在化に関する懸念が示唆されているが、術後胆管炎の治療は入院等に伴う患者の負担が大きく、抗菌薬投与

による害の報告が少ない点を考慮し、術後2～4週間の静脈内抗生剤投与と、それに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。

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) 東本恭幸、齋藤武、金田英秀、他：【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎の抗菌薬治療. 小児外科 2008;40:93-101.
- 3) Ernest van Heurn LW, Saing H, Tam Park KH. : Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors. J Pediatr 2003;142:566-571.
- 4) de Vries W, Zacharias JDL, Henk G, et al. : Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. J Pediatr 2012;160:638-644.
- 5) Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. : High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. J Pediatr Surg 2003;38:406-411.

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。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率 78%)

エビデンスの強さ：D (とても弱い)

解説

UDCA (ウルソデオキシコール酸) は生薬として知られている熊胆 (ユータン) の有効成分を製剤化したものである。肝臓でコレステロールから合成される 1 次胆汁酸にはコール酸、ケノデオキシコール酸等があり、これらはグリシンやタウリン等のアミノ酸と結合して、ミセル化作用の強い抱合型胆汁酸として胆汁中に分泌される。胆道から十二指腸へ分泌された胆汁酸の一部は、遠位部回腸や結腸で腸内細菌により 2 次胆汁酸 (デオキシコール酸、リトコール酸等) に変換される。腸に分泌された胆汁酸の多くは腸管上皮から吸収され、門脈を経て肝に至り、肝で効率よく取り込まれ再び胆汁中に排泄される (腸肝循環)。胆汁酸の働きとしては、①腸内の脂肪をミセル化し、脂質と脂溶性ビタミンの吸収を促進 ②界面活性剤として細菌の細胞膜を溶解し、腸内の細菌増殖を抑制 ③コレステロールの排出 ④肝臓からの異化生成物質の排泄促進、などが挙げられている。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後の UDCA 投与に関して、1 次スクリーニングで 58 編の文献が抽出され、そのうち 7 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 2 編^{1, 2)} の文献が基準を満たした。UDCA 投与群とプラセボ群で検討した介入研究は、系統的文献検索を行った限りでは報告が無く、また、メタアナリシスの報告も無かった。システマティックレビューでは、胆道閉鎖症術後症例における UDCA の投与に対する黄疸無し自己肝生存率の向上をアウトカムとした、質の高いエビデンスは無かった。

【益の評価：自己肝生存率の向上】

Willot ら¹⁾の16例の胆道閉鎖症術後症例に対する後方視的検討では、UDCA投与を中止すると肝機能（AST, ALT, γ GTP）は悪化し、再開により有意に改善したが、ビリルビン値は有意差を認め無かった。一方、Kotb ら²⁾の後方視的観察研究では、UDCA投与群108例とUDCA非投与群33例の比較で、黄疸消失率はUDCA非投与群の方が有意に高かった。いずれも黄疸無し自己肝生存率と肝移植の記載は無かった。

【害の評価：薬剤投与の副作用】

Willot ら¹⁾の報告では副作用は認め無かったが、Kotb ら²⁾の報告では下痢、胆管炎等の併発症はUDCA投与群の方が多かった。なお、UDCA投与に伴う重大な合併症の記載は無かった。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症術後には、肝細胞での胆汁酸生産低下や胆汁うっ滞のため、腸管への胆汁酸の分泌が不十分となり、脂肪や脂溶性ビタミンの吸収障害、小腸での腸内細菌増殖の抑制、胆汁酸の腸肝循環の障害等を来す³⁾。そのため、胆道閉鎖症術後の患者には、①UDCAを投与して胆汁酸を補充することにより、脂肪や脂溶性ビタミン吸収の改善を計る。②胆汁酸の腸肝循環において、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸などの組織障害性の高い胆汁酸に代わって組織障害性の低いUDCAの割合が高くなることにより、肝細胞への障害作用を軽減する。③胆汁酸の生産量が増加し、胆汁うっ滞による胆管炎が減少する。などの効果を期待してUDCAの投与がなされて来た^{4~7)}。

UDCAは肝機能の改善や胆汁流出の改善がみられることから、本邦の多くの専門施設で胆道閉鎖症術後の患者に投与されている。黄疸無し自己肝生存率の向上についての評価は無かったが、UDCAは胆汁酸分泌促進、吸収障害改善、肝細胞保護などの益が期待でき、重篤な害の報告も無いことから、胆道閉鎖症術後症例への投与が推奨される。

参考文献

- 1) Willot S Uhlen S, Michaud L, et al. : Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics*. 2008;122:e1236-41.
- 2) Kotb MA : Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2007;43:1321-1327.
- 3) 飯沼 泰史 : ウルソデオキシコール酸経口負荷試験を用いた胆道閉鎖症術後の胆汁酸代謝障害に関する検討 : 日小外会誌 1994;30:76-84.
- 4) 安藤 正、大井 竜司、大河内 信弘、他 : 胆道閉鎖症に対する抱合型 UDCA 添加静注用脂肪乳剤経腸投与の効果 : 消化と吸収 1993;16:103-108.
- 5) Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. : Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of cholagogues in patients with biliary atresia. *Trop Gastroenterol* 2010;31:184-189.
- 6) Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. : Effects of ursodeoxycholic acid treatment on essential fatty acid deficiency in patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1994;29:425-428.
- 7) Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. : Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia. *Biomed Pharmacother*. 1989;43:37-41.

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。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する(一致率 76%)

エビデンスの強さ： C (弱)

解説

【文献検索結果】

胆道閉鎖症に対する葛西手術は胆道閉鎖症に対する基本術式であり、黄疸に対する減黄成績も一定の成果が得られている。しかし、葛西手術後の黄疸消失は必ずしも全症例に認められるわけでは無く、また、一旦は黄疸消失が得られた場合でも、再びビリルビンの上昇を来す例も少なくない。このような黄疸再発症例に関する文献として 77 編が 1 次スクリーニング、30 編が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 10 編¹⁻¹⁰⁾が基準を満たしたが、すべて観察研究であった。再葛西手術施行と再葛西手術以外で比較検討した介入研究は認められなかった。

【益の評価：黄疸無し自己肝生存率向上、総生存率の向上】

黄疸消失後の再発黄疸に対する再手術か、非消失例に対する再手術かという症例対照研究 5 論文¹⁻⁵⁾でメタ解析を行った結果、「一旦黄疸消失を得た」という適応を限定することにより、効果があることが示唆された(オッズ比 6.65)。(図 5-12)。

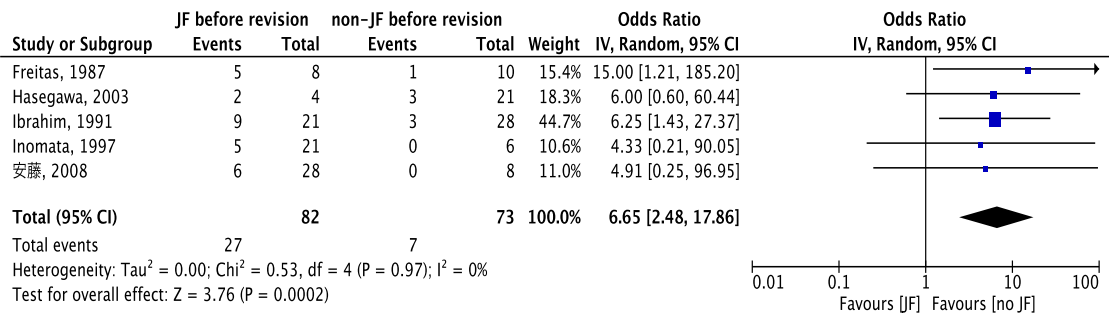


図 5-12

再葛西手術に関する後方視的研究のうち、比較的症例数の多い5論文^{2, 5~8)}における再葛西手術後の黄疸消失率は31~55.6%であった。再葛西手術の適応については、安藤ら⁵⁾は初回手術後に黄疸の減少傾向がみられた症例、または、一旦減黄していたが再上昇した症例には再葛西手術は有効であると報告し、佐伯ら⁶⁾は初回手術後胆汁流出が突然停止した症例の黄疸消失率が高い(50%)傾向であると報告している(図5-13)。Nioら⁷⁾は初回手術後に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場合に対して、再葛西手術は有効であるとしている。再葛西手術の時期については、Freitasら²⁾は初回手術後6か月以内、西ら⁸⁾は初回手術後1年未満、佐伯ら⁶⁾は胆汁排泄停止後15日以内に行うと有意に黄疸が消失すると報告している。

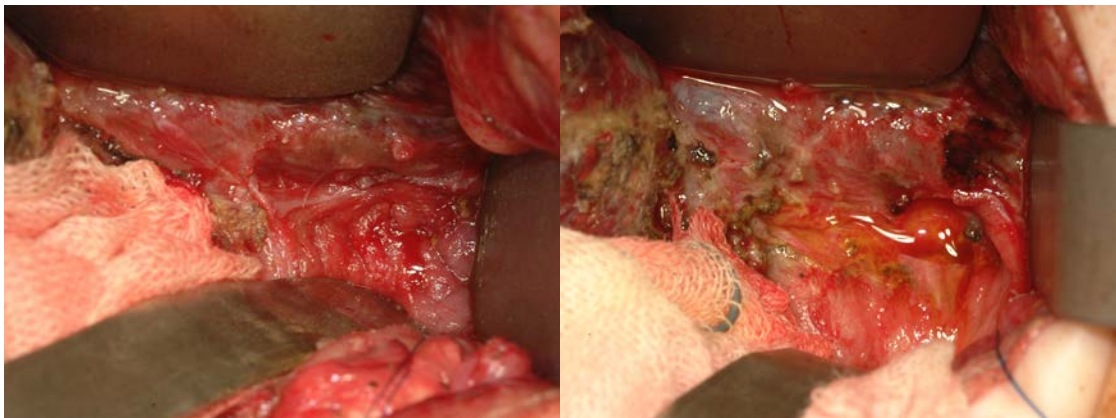


図 5-13：腸管粘膜で覆われた肝門部が再探掘により解放され胆汁流出を得た。

再葛西手術と総生存率の向上については、再葛西手術後の肝移植の成績につ

いての研究が2論文^{4、9)}と、胆道閉鎖症の診療全体の中での成績について述べられた1論文¹⁰⁾が該当した。この3論文についてのメタ解析を実施したところ、再葛西手術の有無は総生存率には影響を与えていない可能性が示唆された(オッズ比1.03)。(図5-14)。しかし、Nioら⁷⁾は再葛西手術の適応を限定し早期の肝移植を可能にすることで、総生存率の上昇につながっている可能性があるとしている。

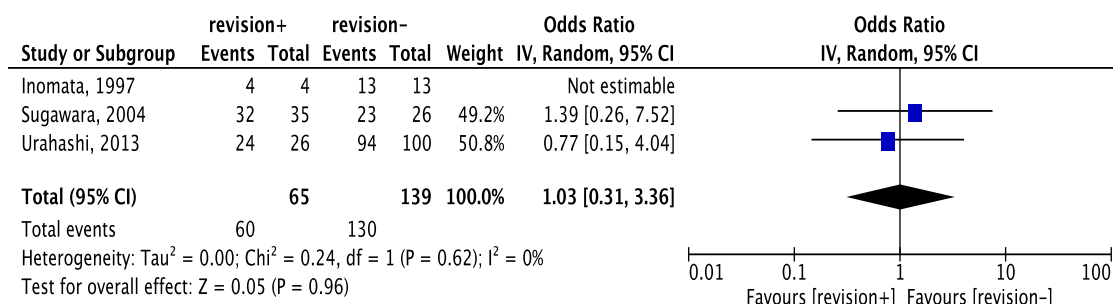


図 5-14

【害の評価：再手術による合併症】

再葛西手術を実施した際の合併症については、1論文⁵⁾で大きな合併症は無かったと報告されているが、再葛西手術そのものを実施した際の比較検討論文は認められ無かった。しかし、再葛西手術の有無と肝移植時の合併症について検討した症例対照研究が2編^{9、10)}あり、これらのメタ解析からは、腸管穿孔の頻度が高いことが示された(オッズ比5.81)。(図5-15)。しかし、信頼区間は広く、解釈に注意を要する。

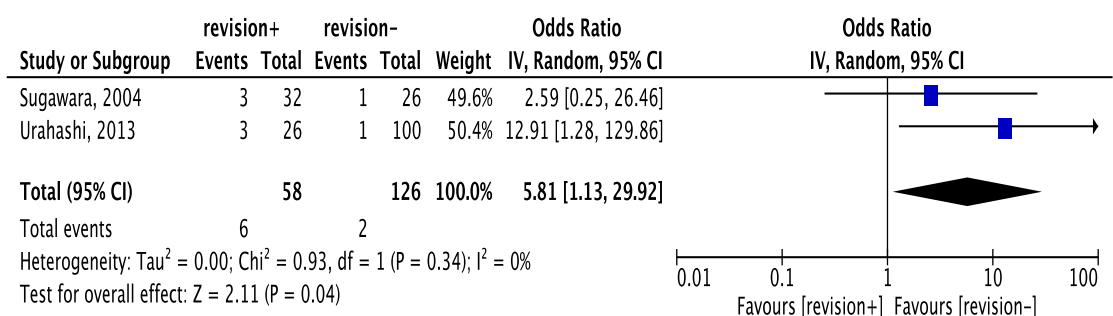


図 5-15

【推奨文の作成】

再葛西手術に対する推奨の作成にあたっては、一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する自己肝生存率の向上、総生存率の向上および再葛西手術による合併症を重視した結果、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たものの、突然胆汁排泄の途絶を来した患者に適応を限定し、早期の肝移植を可能にする事により、総生存率の上昇につながっていく可能性があるため、再葛西手術を行う事が提案される。

参考文献

- 1) Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, et al.: Indications and results of reoperation for biliary atresia. in Biliary atresia (Ohi R, ed), 1991, pp.96-100. ICOM Associates Inc, Tokyo.
- 2) Freitas L, Gauthier F, Valayer J: Second operation for repair of biliary atresia. J Pediatr Surg 1987;22:857-860,.
- 3) Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, et al.: Indication for redo hepatic portoenterostomy for insufficient bile drainage in biliary atresia: re-evaluation in the era of liver transplantation. Pediatr Surg Int 2003;19:256-259.
- 4) Inomata Y, Oike F, Okamoto S, et al.: Impact of the development of a liver transplantation program on the treatment of biliary atresia in an institution in Japan. J Pediatr Surg 1997;32:1201-1205.
- 5) 安藤久實、金子健一郎、小野靖之、他：胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端 肝移植時代における肝門部再採掘術の意義. 小児外科 2008;40:119-122.
- 6) 佐伯 守洋、中野 美和子、黒田 達夫：胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術 胆道閉鎖症再手術症例の検討 小児外科 1997;29:972-976.
- 7) Nio M, Sasaki H, Tanaka H, et al.: Redo surgery for biliary atresia. Pediatr Surg Int 2013;29:989-993.

- 8) 西寿治, 山本弘, 檜村統子: 1997 胆道閉鎖症 肝門部腸吻合術の再手術
胆道閉鎖症再手術の時期. 小児外科 1997;29:928-933.
- 9) Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, et al.: Effect of repeat Kasai hepatic
portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia.
Experimental and Clinical transplantation 2013;3:259-263.
- 10) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J. et al.: Impact of previous multiple
portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary
atresia. Hepato-Gastroenterology 2004;51:192-194.

第6章 合併症

第1節 合併症領域総論

第1項

胆道閉鎖症術後遠隔期の主な合併症（入院中の急性期合併症を除く）としてシステマティックレビューの結果では、胆管炎、食道・胃静脈瘤、脾機能亢進症、肝肺症候群、肺高血圧症、肝内結石、肝細胞がん、FNH、消化管出血（異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症および腸症）、肝性脳症、病的骨折、術後ウイルス性肝炎、皮膚掻痒などが挙げられ¹⁻⁷⁾、これらにつき系統的文献検索が行われた。

1. 胆管炎と肝内胆管拡張

胆管炎の発生頻度は40-90%程度の報告があり⁸⁻¹⁶⁾、長期生存例では45-60%程度に胆管炎の既往があると報告されている^{13,14,17)}。術後1-2年に発生頻度が高いとされ^{3,4,9)}、術後早期の胆管炎により黄疸が再燃する危険性が高い。遠隔期においても胆管炎はその後の経過を左右する重要な合併症であり¹⁾、遠隔期の胆管炎に対して、特に肝内胆管拡張や肝内結石がなければ抗生剤治療への反応は良好とする報告がみられた^{3,4,18-20)}。予防的抗菌剤投与の有用性の報告も散見される^{21,22)}。

葛西手術後の胆汁うっ滞から肝内胆管拡張を来すことがある頻度は3.1-36.4%との報告^{12,17,18,46)}があり、I型、II型でも見られ^{3,4)}、しばしば胆管炎を併発し葛西手術後の自己肝の終末像とする指摘もある。繰り返す胆管炎から肝移植の適応とされることもある⁴⁶⁾。胆汁うっ滞から肝内結石が形成されることがあり、その頻度は2.0-23.8%とされる^{12,17)}。肝移植時の摘出肝では53%に肝内結石を認めたとの報告⁴⁸⁾もある。

2. 門脈圧亢進症

門脈圧亢進症の頻度は24-96%^{8,14,17)}、食道静脈瘤の頻度は48-64%^{8,17,23,24)}、静脈瘤出血(消化管出血)の頻度は4.5-21.6%^{8,12,21,25-30)}と報告されている。対処として予防的内視鏡治療、薬物療法(βブロッカー)、シャント造設術(distal splenorenal shunt, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; TIPS)、脾摘・血管廓清術などの報告があり^{3,4,9,14,30-36)}、コントロール不良例には肝移植が選択される^{34,37)}。

脾機能亢進症やそれに対する脾摘術、部分脾塞栓術(Partial Splenic Embolization; PSE)の頻度に関する記載は少ないが、胆道閉鎖症術後の脾機

能亢進症が 15.3%に見られたとする報告¹²⁾もある。小児では摘脾後の重症感染症のリスクを考慮して脾摘よりも PSE が選択され³⁸⁻⁴⁴⁾、重度の脾機能亢進症の制御に早期の PSE が有効であったとの報告³⁸⁾もある。

肝肺症候群の頻度は 1.5-4.0%と報告^{3,4,11,42-44)}される。コントラスト心エコーや肺血流シンチにより診断され^{3,4)}、肝移植により改善が期待される^{3,4)}。

肺高血圧症は 3.0-4.6%の頻度で見られ^{3,4,45)}、呼吸困難感、心電図異常、心エコーなどを機に発見される⁴⁵⁾が、症状が目立たず潜在的に進行する例があり注意を要する。心エコーによりスクリーニング・フォローアップを行い、最も信頼度の高い確定診断法は心臓カテーテル検査と考えられている^{3,4)}。

3. 腫瘍

線維化の進んだ肝組織より限局性結節性過形成 (FNH) のような良性病変や、時に肝細胞がんの発生をみる。肝細胞がんの頻度は 0.5-1.3%とされ^{8,49,50)}、発症年齢は 0.7 歳から成人期にまで及ぶ^{8,50)}。他の悪性腫瘍として肝内胆管がんの報告⁵⁰⁾もみられる。FNH の頻度は 3.8%との報告があり⁵⁰⁾、他の良性腫瘍 (腫瘍性病変) として再生結節、腺腫の報告もある^{50,51)}。

4. その他の合併症

術後ウイルス性肝炎として輸血後肝炎の報告がみられる⁵²⁾。また、胆汁うっ滞、高胆汁酸血症による皮膚掻痒も良くみられる。さらに、肝線維化が進行して非代償性肝硬変になれば肝性脳症がみられることも考えられるが、今回の検索では胆道閉鎖症に関連した報告は認められなかった。また、胆汁分泌不全により脂肪および脂溶性ビタミンの吸収障害が起こり、ビタミン D 欠乏から病的骨折を起こすこともある。骨病変 (骨塩量減少、骨折など) の頻度は 73.8%にみられたとする報告⁵³⁾もある。さらに、12 歳以上の胆道閉鎖症術後女児において、無月経 (原発性、二次性) が 42.8%、でみられ、ほぼ正常とされたのは 21.4%に留まるとされる^{54,55)}。

【文献】

1. Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2005. 39(12): 1792-9.
2. 小林 弘幸, 岡崎 任晴, 宮野 武, 陳 守誠. 【胆と脾疾患の長期予後】

- 胆道疾患 胆道閉鎖症の長期予後に関する検討. 肝・胆・膵. 1999. 38(2): 257-262.
3. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】胆道閉鎖症の手術と遠隔期の問題点. 日本外科学会雑誌. 2014. 115(6): 317-322.
 4. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム-手術直後から遠隔期の問題点まで】胆道閉鎖症. 小児外科. 2014. 46(11): 1124-1128.
 5. 高橋 翼, 岡崎 任晴, 山高 篤行. 胆道閉鎖症 最近の治療と予後. 小児科. 2009. 50(2): 225-230.
 6. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 岡村 敦. 【胆汁うっ滞-診療の最先端】胆道閉鎖症. 小児内科. 2011. 43(6): 1022-1026.
 7. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003. 37(4): 430-3.
 8. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, de Man . The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. . Neth J Med. 2013. 71(4): 170-3.
 9. Davenport. Biliary atresia. . Semin Pediatr Surg. 2005. 14(1): 42-8.
 10. Lai HS, Chen WJ, Chen CC, Hung WT, Chang . Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period. . Chang Gung Med J. 2006. 29(3): 234-9.
 11. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, Karpen SJ, Kerkar N, Molleston JP, Romero R, Rosenthal P, Schwarz KB, Shneider BL, Turmelle YP, Alonso EM, Sherker AH, Sokol . Medical status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: results from a North American multicenter consortium. . J Pediatr. 2014. 165(3): 539-546.e2.
 12. Chiba T, Ohi R, Nio M, Ibrahim. Late complications in long-term survivors of biliary atresia. . Eur J Pediatr Surg. 1992. 2(1): 22-

- 5.
13. 仁尾 正記, 大井 龍司, 林 富. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】 成人期に達した胆道閉鎖症術後症例の問題点と対処について. 小児外科. 2006. 38(10): 1201-1206.
14. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 岡村 敦. 小児から成人に至る外科こどもからおとなへ 胆道閉鎖症術後の成人期の問題. 日本外科学会雑誌. 2013. 114(4): 201-205.
15. 日本胆道閉鎖症研究会事務局. . 日本胆道閉鎖症研究会全国登録集計用紙 (1989-2013) . . <http://jbas.net/registration/>: (2015/08/06 ダウンロード).
16. 小野 靖之, 内田 広夫. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 肝門部空腸吻合後胆管炎の頻度・対処法. 肝・胆・膵. 2014. 69(1): 23-2
17. Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, Ng V, Lilly L, Therapondos G, Hiasa Y, Michitaka K, Onji M, Watanabe Y, Sen S, Griffiths W, Roberts E, Heathcote J, Hirschfield . Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review. . Liver Int. 2012. 32(3): 510-8
18. 土田 嘉昭, 高橋 篤, 鈴木 則夫, 河原崎 秀雄, 本名 敏郎. 【胆道閉鎖症をめぐって】 胆道閉鎖症術後における肝内胆管嚢胞状拡張. 小児外科. 1999. 31(3): 266-272.
19. 東本 恭幸, 齋藤 武, 金田 英秀, 古屋 武史, 佐藤 かおり, 岩井 潤, 星野 直. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎の抗菌薬治療. 小児外科. 2008. 40(1): 93-101.
20. 堀越 健太郎, 塚本 加奈子, 小笠原 有紀, 村上 哲朗, 岡田 安弘, 小林 弘幸, 山高 篤行, 宮野 武. 【小児外科疾患の長期合併症と予後】 思春期以降の胆道閉鎖症の胆管炎の治療方針. 小児外科. 2002. 34(8): 966-969.
21. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, Hsu WM, Chang . Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. . J Pediatr Surg. 2003. 38(4): 590-3.

22. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer . Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999. 29(4): 442-7.
23. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Jacquemin E, Bernard. Progression to high-risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia with low-risk signs at first endoscopy. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015. 60(5): 664-8.
24. Mitchell AW, Jackson . Trans-anastomotic porto-portal varices in patients with gastrointestinal haemorrhage. . Clin Radiol. 2000. 55(3): 207-11.
25. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, Hatata. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009. 48(4): 443-50.
26. van Heurn LW, Saing H, Tam . Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. . J Pediatr Surg. 2004. 39(1): 6-9.
27. Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013. 56(5): 537-43.
28. 大島 雅之, 徳永 隆幸, 望月 響子, 田浦 康明, 稲村 幸雄, 永安 武. 胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症による消化管出血 特に小腸からの出血が疑われた症例について. 長崎医学会雑誌. 2011. 86(1): 1/9/2015.
29. 久保 雅子, 徳丸 忠昭, 尾上 正孝. [先天性胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症] 腸間膜静脈瘤の診断と治療. 小児外科. 1988. 20(2): 225-231.
30. Sasaki Takashi, Hasegawa Toshimichi, Shimizu Yoshiyuki, Kimura Takuya, Soh Hideki, Fukuzawa Masahiro. Portal Hypertensive Gastropathy After Surgery for Biliary Atresia(胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症性胃病変). Surgery Today. 2005. 35(5): 385-388.
31. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-

- Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. . *Gastroenterology*. 2013. 145(4): 801-7
32. Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, Tanano H, Okada. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. . *Pediatr Surg Int*. 1999. 15(2): 92-6.
33. Huppert PE, Goffette P, Astfalk W, Sokal EM, Brambs HJ, Schott U, Duda SH, Schweizer P, Claussen . Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. . *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002. 25(6): 484-93.
34. 西 明, 山本 英輝, 土岐 文彰, 黒岩 実, 鈴木 則夫. 【小児消化管内視鏡: 診断と治療の最前線】 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. *小児外科*. 2012. 44(3): 254-258.
35. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, Pakarinen . Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. 55(5): 574-9.
36. Mitchell AW, Jackson . Trans-anastomotic porto-portal varices in patients with gastrointestinal haemorrhage. . *Clin Radiol*. 2000. 55(3): 207-11.
37. Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Egami S, Ushijima K, Otomo S, Sakamoto K, Yasuda Y, Kawarasaki. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. . *Ann Transplant*. 2011. 16(4): 7/11/2015.
38. 仁尾 正記, 和田 基, 佐々木 英之, 風間 理郎, 西 功太郎, 田中 拓. 【小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題】 胆道閉鎖症. *日本外科学会雑誌*. 2009. 110(4): 195-198.
39. 大塚 恭寛, 岡田 忠雄, 吉田 英生, 松永 正訓, 幸地 克憲, 大沼 直躬. 当科における胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討. *日本小児外科学会雑誌*. 2002. 38(7): 1057-1063.

40. 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【肝胆膵・術後病態を學ぶ】 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含めて). 肝・胆・膵. 2014. 69(1): 29-35.
41. 仁尾 正記, 佐野 信行, 石井 智浩, 佐々木 英之, 木村 大, 林 富, 大井 龍司. 門脈圧亢進に伴う脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の効果 血小板数の長期的推移に関する検討. 日本小児外科学会雑誌. 2003. 39(2): 181-186.
42. Urahashi T, Mizuta K, Sanada Y, Umehara M, Wakiya T, Hishikawa S, Hyodo M, Sakuma Y, Fujiwara T, Yasuda Y, Kawarasaki. Pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with hepatopulmonary syndrome: the gift of a second wind. . *Pediatr Surg Int*. 2011. 27(8): 817-21.
43. 佐々木 英之, 仁尾 正記, 石井 智浩, 佐野 信行, 林 富, 大井 龍司. 胆道閉鎖症長期経過例における続発性肺血流異常症例の検討. 日本小児外科学会雑誌. 2006. 42(5): 561-567.
44. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 林 富, 大井 龍司. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 長期経過中の肺血流異常. 小児外科. 2008. 40(1): 67-71.
45. 木村 拓也, 井原 欣幸, 佐々木 隆士, 長谷川 利路, 上野 豪久, 小垣 滋豊, 虫明 聡太郎, 福澤 正洋. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 胆道閉鎖症術後の肺高血圧症. 小児外科. 2008. 40(1): 72-77.
46. Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki. Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. . *J Pediatr Surg*. 1994. 29(5): 630-4.
47. Watanabe M, Hori T, Kaneko M, Komuro H, Hirai M, Inoue S, Urita Y, Hoshino. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. . *J Pediatr Surg*. 2007. 42(7): 1185-9.
48. Tainaka T, Kaneko K, Seo T, et al, 2006, Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 41:808-811

49. Hadzic N, Quaglia A, Portmann B, Paramalingam S, Heaton ND, Rela M, Mieli-Vergani G, Davenport. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. . J Pediatr. 2011. 159(4): 617-22. e1.
50. Yoon HJ, Jeon TY, Yoo SY, Kim JH, Eo H, Lee SK, Kim . Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. . Clin Radiol. 2014. 69(3): e113-9.
51. Liang JL, Cheng YF, Concejero AM, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Ou . Macro-regenerative nodules in biliary atresia: CT/MRI findings and their pathological relations. . World J Gastroenterol. 2008. 14(28): 4529-34.
52. 仁尾 正記, 佐々木 英之, 林 富, 大井 龍司. 【小児外科疾患の長期フォローアップ いつ、何をチェックするか】 胆道閉鎖症の長期フォローアップ. 小児外科. 2007. 39(10): 1203-1207.
53. 平野 暁, 片山 仁, 白形 彰宏. 先天性胆道閉鎖症における骨変化 術後患者 42 例の検討. 日本医学放射線学会雑誌. 1990. 50(1): 29-39.
54. Nakano M, Saeki M, Hagane. Delayed puberty in girls having biliary atresia. . J Pediatr Surg. 1990. 25(7): 808-11.
55. 中野 美和子, 佐伯 守洋, 黒田 達夫. 【胆道閉鎖症をめぐって】 思春期以降における胆道閉鎖症の諸問題. 小児外科. 1999. 31(3): 286-290.

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推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 78%）

エビデンスレベル：C（弱）

解説：

【文献検索結果】

抗菌薬の予防的投与の有用性を検討した論文の中で、メタアナリシスが可能な前方視的検討を行った論文は存在しない。しかし、いくつかの観察研究や症例報告がある。Lally ら¹⁾は後方視的検討の結果、予防的抗菌薬投与群の胆管炎再発率は非投与群に比して低かったと報告している。また、Mones ら²⁾は TMP/SMZ 服用中に胆管炎を繰り返していたが、neomycin に切り替えたところ再発しなくなったという 3 症例を報告している。一方、Bu ら³⁾の報告によると、予防的抗菌薬投与群（TMP/SMZ または neomycin）は非投与群に比して有意に胆管炎再発率が低く、かつ生存率が高いとしており、かつ TMP/SMZ と neomycin の間には差がなかったとしている。参考として、Zhang ら⁴⁾の術後のステロイド使用に関するメタアナリシスの論文では、術後胆管炎の発生にはステロイドは影響を与えないという結果が記載されている。

抗菌薬投与に関する有害事象を報告した論文は存在しないが、抗菌薬使用による耐性菌発生の問題は常に念頭に置く必要があり、使用する抗菌薬の種類は今後慎重に検討をすることが求められるとともに、Lien ら⁵⁾のプロバイオティクスが neomycin と同等の胆管炎予防効果があったとする報告は注目に値することを追記する。

【益の評価】

胆管炎の発症率を低下させる、自己肝生存率を向上させる、の 2 点を評価した。

【害の評価】

耐性菌を増加させる、抗生剤投与にかかわる副作用の 2 点を評価したが、これらを報告した論文は見いだせなかった。

【推奨文作成の経過】

以上の様な観察研究や症例報告を参考にすると、エビデンスレベルは低いものの、使用した際の有害事象に重篤なものがないと考えられる点(害の評価)と、胆管炎を予防する効果があるといういくつかの報告(益の評価)の示唆に基づいて、術後予防的抗菌薬投与を行うことを推奨することが妥当であると結論した。

【文献】

1. Lally KP, Kanegaye J, Matsumura M, et al. 1989. Perioperative factors affecting the outcome following repair of biliary atresia. *Pediatrics* 83:723-6.
2. Mones RL, DeFelice AR, Preud'Homme D. 1994. Use of neomycin as the prophylaxis against recurrent cholangitis after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 29: 422-4.
3. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. 2003. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 38: 590-3.
4. Zhang D, Yang HY, Jia J, et al. 2014. Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a meta-analysis. *Int J Surg* 12: 1203-9.
5. Lien TH, Bu LN, Wu JF, et al. 2015. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 60: 654-8.

CQ14:胆管炎に対する薬物投与は有用か？

推奨:胆管炎に対しては初期治療(エンピリック治療)に適した抗菌薬を投与し、その後は細菌学的検索で得られる分離菌に感受性を有する抗菌薬で治療することを推奨する。

推奨の強さ「2」:弱く推奨する(一致率 81%)

エビデンスの強さ:C(弱)

解説

胆道閉鎖症の術後胆管炎の発生頻度は 30-50%とされ¹⁾、近年においてもその発生は減少しておらず、依然として患児の予後を左右する重大な合併症の一つである^{1, 2)}。胆管炎に対する治療は経口摂取制限や薬物療法からなり、薬物療法の主体は抗菌薬投与であり、その他にはステロイドおよび利胆薬などがある。

一方、胆管炎に対する抗菌薬の有用性に関するエビデンスは、その数、質ともに十分とは言えず、その大部分²⁻⁸⁾は観察研究であり科学的エビデンスに乏しいと言わざるを得ない。胆道閉鎖症の術後胆管炎に関するガイドラインは存在せず、現状では成人を対象とした改訂「胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13)」⁹⁾が抽出されたのみである。胆道閉鎖症における胆管炎の起炎菌は、腸内細菌に加え緑膿菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(NFGNR)の頻度が高い^{6, 7)}とされるが、抗菌薬投与に当たっては細菌の感受性に加えて抗菌薬の胆汁移行性や薬物動態・薬力学への考慮が求められ^{6, 7, 10)}、同時に、世界規模での腸内細菌群を筆頭とする薬剤耐性化や新たな抗菌薬の登場なども考慮する必要がある。

胆管炎の治療においては、抗菌薬以外の薬剤または治療法に関しエビデンスを提供する文献を見いだすことはできなかった。

【文献検索結果】

1次スクリーニングで検索された 278 文献のうち、80 編に対し 2次スクリーニングとして評価が行われた。最終的に 15 編¹⁻¹⁵⁾がレビュー対象となった。しかし、胆道閉鎖症術後の胆管炎に対する薬物療法の文献は少なく、また、メタアナリシスが可能な文献も存在しなかった。比較的新しいと考えられる 2000 年以降の論文は数編のみで、各施設における抗菌薬の有効性を述べた症例観察研究であり²⁻⁴⁾、抗菌薬同士の比較や抗菌薬投与の有効性を科学的に検証したもの

はなかった。胆道閉鎖症の胆管炎に関するガイドラインは存在しなかった。一方、成人対象ではあるが、2013年版胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13)⁹⁾が見いだされた。

【益の評価】

観察研究で有効とされた薬剤は、予防投与ではST合剤（スルファメトキサゾール/トリメトプリム（TMP/SMZ））またはネオマシシ³⁾、胆管炎発症時の治療にはセフォペラゾール（CPZ）または経年的に奏効率低下が懸念されるCPZに代わり推奨されたメロペネム⁴⁾であった。長期予後への影響に関しては、予防投与群の胆管炎発生は非投与群に較べ有意に少なく、投与群の生存率は向上していた³⁾。

胆管炎発症時の初期治療の点では、成人の改訂胆道感染症の国際診療ガイドライン Updated Tokyo Guidelines (TG 13)⁹⁾が参考に値する。このガイドラインでは、市中・医療関連別に、胆道感染の重症度別に応じて、細菌学的診断が確定するまでの初期治療（エンピリック治療）に使用が適切と判断される抗菌薬が選定されている。治療対象となる起炎菌バリエーションも胆道閉鎖症のそれに似通っており、小児と成人との差異、肝門部空腸吻合術後の特殊な点を理解していることを前提に初期治療の際に参考できる。

【害の評価】

胆管炎の治療における絶飲食やステロイドおよび利胆剤投与の有効性に関しては、エビデンスを提供する文献は見当たらなかった。また、重大な副作用を報告する論文も存在しなかった。

【推奨文の作成】

以上より、胆汁移行が良く分離菌に感受性を有する抗菌薬の投与は、胆道閉鎖症の胆管炎に対して有用である。治療に当たっては病原細菌を同定する検査を行い、その結果に基づいて抗菌薬を選択することは、合理的かつ有用であると言える。

【文献】

1. Deguchi E, Yanagihara J, Shinjo H, et al. Periodic bile cultures and irrigation of the external jejunostomy for cholangitis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 1996; 11(4): 234-6.

2. Wu ET, Chen HL, Ni YH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int.* 2001; 17(5-6): 390-5.
3. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(4): 590-3.
4. Wong KK, Fan AH, Lan LC, et al. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia--an evolving scene. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(12): 1800-2.
5. Hitch DC, Lilly JR. Identification, quantification, and significance of bacterial growth within the biliary tract after Kasai's operation. *J Pediatr Surg.* 1978; 13(6D): 563-9
6. 東本 恭幸, 齋藤 武, 金田 英秀ら. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 EBMに基づいた胆管炎の抗菌薬治療. *小児外科.* 2008; 40 (1) : 93-101.
7. 溝手 博義, 秋吉 建二郎, 中溝 博隆ら. 【小児の感染症】 腹部外科感染症 胆道感染症(胆道閉鎖症術後症例). *小児外科.* 2003; 35(11): 1343-8.
8. Schukfeh N, Doerner JM, Heintschel von Heinegg E, et al. Spectrum of pathogens in native liver, bile, and blood during pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014; 18(3): 266-71.
9. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(1): 60-70.
10. 林 周作, 橋本 俊, 南 宗人ら. 胆道閉鎖症術後胆管炎の対策 特に起炎菌の推定と抗生剤の選択について. *日小外会誌,* 1992; 28(6): 1132-40.
11. Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, et al. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1989; 24(8): 729-32.
12. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, et al. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr.* 1987; 111(6Pt 1): 824-9.
13. Yura J, Kamiya Y, Suzuki T, et al. Pharmacokinetics and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in pediatric surgery. *Jpn*

- J Antibiot. 1988; 41(11): 1721-30.
14. Houwen RH, Bijleveld CM, de Vries-Hospers HG. Ciproxacin for cholangitis after hepatic portoenterostomy. Lancet. 1987; 1(8546): 1367.
 15. Chaudhary S, Turner RB. Trimethoprim-sulfamethoxazole for cholangitis following hepatic portoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr. 1981; 99(4): 656-8.

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胆管嚢胞に対して PTBD は有効か？

推奨：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage; 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。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 84%）

エビデンスレベル：D（とても弱い）

解説

【文献検索結果】

CQ に対して、1 次スクリーニングで 74 編の文献を抽出し、そのうち 21 編が 2 次スクリーニングの対象となった。最終的に 14 編の文献が基準を満たしたが、益の評価、害の評価について言及のない 1 編を除外した 13 編をレビューの対象とした。一次スクリーニングで 74 文献が同定され、このうち 21 文献が検討された。6 文献はメタアナリシスの報告であった。胆管炎頻度の低下または胆管炎制御、自己肝生存率の上昇あるいは自己肝生存の延長、合併症をアウトカムとして文献を解析した。

【益の評価】

胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対して、経皮経肝的胆道ドレナージ施行後に胆管炎頻度が減少したとする文献はなかった。Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage; PTBD 施行後に胆管炎が制御されたとする症例を有効として、観察研究のメタアナリシスを行ったところ、PTBD 施行群において PTBD 非施行群よりも有効例が若干多い傾向が認められたが、エビデンスレベルは低く、有意差はなかった ($p=0.18$)^{1), 2), 3)-5), 6)}。メタアナリシスには含まれなかった症例集積研究では、PTBD 施行後も胆管炎が制御できなかったとする報告が 2 編存在した^{7), 8)}。(エビデンスレベル D)

後方視的研究ではあるが、肝内胆管拡張(嚢胞)の形態(simple or complicated, communicating or isolated)や嚢胞の個数(solitary or multiple)などによる肝内胆管嚢胞状拡張の病態の違いを指摘する文献が存在する^{6), 9)}。胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張の病因については諸説あり^{5), 8)}、その病態も多く因子が関与する。今後 PTBD の適応、他の治療内容や病態などの条件を揃えた観察研

究が行われれば、PTBD の胆管炎制御効果について、エビデンスレベルが上がる可能性がある。

PTBD とその後の肝移植施行について言及された文献について、観察研究のメタアナリシスを行ったところ、自己肝生存率は PTBD 施行群でやや高い(44.4% vs 32%) 傾向が認められたが、有意差はなかった($p=0.13$)^{1), 2), 4)-6), 9)}。アウトカムとしての死亡や移植の原因・理由が単一ではなく、観察期間や PTBD 後に行われた治療内容についても一律ではないことから、アウトカムが PTBD による直接的な効果かどうか疑問である。(エビデンスレベル D)

【害の評価】

PTBD 挿入時の合併症や処置に対する精神的ストレスに関する文献はなかった。PTBD の挿入手技や方法は他の疾患と同じであり、胆道閉鎖症で特別異なることはない。ただ、症例の年齢、体格や全身状態(出血傾向、腹水、呼吸状態など)について、症例ごとに特別な配慮が必要である。また、精神的ストレスに関して定量的に評価することは困難であるが、PTBD の手技やカテーテルの長期間留置状態が患児や家族に精神的ストレスを惹き起こし、QOL を低下させることは想像に難くない。

以上から、胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD の有効性については、極めて低いエビデンスレベルの文献しかないので、胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対する PTBD は、肝移植待機患児などにおける胆管炎制御のための短期的な橋渡しの姑息的治療として行われる治療である。

【推奨文作成の経過】

肝内胆管嚢胞は多くの因子が関与する病態であり、病態の背景や PTBD の適応基準は統一されておらず、メタアナリシスにおいて PTBD の効果である胆管炎頻度の低下や自己肝生存率の向上を示す報告はなかった。胆管炎制御効果を示す観察研究、症例報告は散見された。また合併症の報告もなかったが、カテーテル挿入や留置の伴う患者のストレスを重視し、効果と患者不利益のバランスを総合的に勘案して推奨文を作成した。

【文献】

1. Nakama T, Kitamura T, Matsui A, et al. 1991. Ultrasonographic findings and management of intrahepatic biliary tract abnormalities after portenterostomy. J Pediatric Surgery 26: 32-36.

2. Ishii K, Matsuo S, Hirayama Y, et al. 1989. Intrahepatic biliary cysts after hepatic portoenterostomy in children with biliary atresia. *Pediatric Radiology* 19: 471-473
3. Werlin SL, Sty JR, Starshak RJ, et al. 1985. Intrahepatic biliary tract abnormalities in children with corrected extrahepatic biliary atresia. *J pediatric Gastroenterology Nutrition* 4: 537-541
4. Kimura K, Hashimoto S, Nishijima E, et al. 1980. Percutaneous transhepatic cholangiodrainage after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatric Surgery* 15: 811-816.
5. Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki H. 1994. Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *J Pediatric Surgery* 29: 630-634.
6. Watanabe M, Hori T, Kaneko M, et al. 2007. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. *J Pediatric Surgery* 42 : 1185-1189.
7. Erdman SH, Barber BJ, Barber LL. 2002. *Aspergillus* cholangitis: A late complication after Kasai portenterostomy. *J Pediatric Surgery* 37: 923-925.
8. Bu LN, ChenHL, Ni YH, et al. 2002. Multiple intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia. *J Pediatric Surgery* 37: 1183-1187.
9. Kawarasaki H, Itoh M, Mizuta K, et al. 1997. Further observations on cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *Tohoku J Experimental Medicine* 181: 175-183.

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

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 71%）

エビデンスレベル：C（弱）

解説

1) 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に関連した合併症として、門脈圧亢進症の頻度は 24-96%¹⁾⁻³⁾、食道静脈瘤の頻度は 48-64%³⁾⁻⁵⁾、静脈瘤出血(消化管出血)の頻度は 4.5-21.6%^{2)、6)-8)} と報告されていた。対処として予防的内視鏡治療、薬物療法(βブロッカー)、シャント術(経頸静脈肝内門脈大循環短絡術 Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)、distal splenorenal shunt、脾摘術などの報告があった^{1)、9)-13)}。「近年シャント術の適応は減少していると思われる」との記載¹⁴⁾があり、また、コントロール不良例には肝移植が選択されるとの報告があった¹⁴⁾。止血し得た症例においても将来的な肝移植を考慮する必要がある。

2) 既出ガイドラインの包括的な記述

成人の胃食道静脈瘤急性出血に対する治療は、「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013年）15）」に以下のように示されている。

食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では、一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的速やかに内視鏡的硬化療法（endoscopic injection sclerotherapy: EIS）、内視鏡的静脈瘤結紮術（endoscopic variceal ligation: EVL）などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術（Hassab手術）」を考慮する。

胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。

2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では、一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的速やかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration : B-RTO) などの血管内治療や緊急手術も考慮する。

3. 手術方法としては、脾摘術および胃上部の血行遮断術 (Hassab 手術) を考慮する。

小児では RTC やメタアナリシスに基づくガイドラインは存在せず、小児の胃食道静脈瘤出血に対する処置についてはエビデンスが限定的ではあるが、エキスパートオピニオンとしてのガイドライン¹⁶⁾ から抜粋した。

食道静脈瘤破裂による出血に対して

1. 一般的出血ショック対策を行う。
2. 循環動態安定後、24 時間以内に可及的速やかに上部内視鏡検査を行う。
3. 血管作動薬は、上部内視鏡検査前に可及的速やかに開始し、5 日間継続する。
4. 内視鏡治療では EVL が推奨される。新生児や結紮困難な小児では EIS が推奨される。
5. バルーンタンポナーデ法は、大量出血時に次の治療までの一時的な治療としてのみ適応になる。
6. 最初の 5 日以内の再出血では、内視鏡治療を考慮する。血管作動薬と内視鏡治療でも出血が続く場合は、PTFE-covered stent による TIPS が推奨される。新生児や体格の小さな小児では、サイズ的に uncovered stents の方が選択されるだろう。
7. TIPS が無効の場合は、緊急で門脈体循環シャント術を考慮する。

胃静脈瘤破裂による出血に対して

1. 組織接着剤による内視鏡治療を考慮する。
2. 噴門部の静脈瘤には B-RTO が考慮されるが、小児での有効性・安全性に関するエビデンスはない。
3. TIPS/門脈体循環シャント術は、代替的な治療と考えられる。

【文献検索結果】

胃食道静脈瘤出血に対する治療に関して、急性期を中心としたアウトカムである総生存率、合併症および中・長期的なアウトカムである自己肝生存率について、胆道閉鎖症術後に限定した文献と、背景疾患を限定しない文献とを別々に検索した。胆道閉鎖症術後に限定した文献検索では 213 編が抽出され、スクリーニングの結果、最終的に 7 編の文献が抽出され¹⁷⁾⁻²³⁾、全て観察研究 (症例報告) であった。一方、背景疾患を限定しない文献検索では 274 編が抽出され、スクリーニングの結果、最終的に 8 編が抽出された^{15)16) 24)-29)}。そのうち 2 編¹⁵⁾¹⁶⁾ は前

述のガイドラインであった。

【益の評価】

胆道閉鎖症術後に限定した文献検索によって抽出された7編の論文で19症例あり、そのうち17例がEndoscopic Injection Sclerotherapy; EIS（うち1例は部分脾動脈塞栓症を追加、1例はEVLを追加）と大半を占めた。EVL単独は2例のみであった¹⁸⁾²¹⁾。16例で止血成功、2例は出血を繰り返し（1例はHassab手術施行し自己肝生存、1例は死亡）¹⁹⁾²⁰⁾、1例は出血死しており²³⁾、大半は止血に成功していた。

背景疾患を限定しない文献検索でのRCT1編²⁷⁾、case-control study1編²⁶⁾はいずれもEISと内視鏡的バンド結紮術（endoscopic band ligation; EBL法）の比較であり、止血効果については2編とも有意差を認めなかった。

【害の評価】

報告された内視鏡治療の合併症は、大半が重篤な合併症を認めなかったが¹⁷⁾²¹⁾²³⁾、潰瘍形成が2例（EIS1例、EVL1例）あった¹⁸⁾²²⁾。

内視鏡治療の合併症については、総説²⁵⁾では、小児は成人と比較してEndoscopic Variceal Ligation; EVL時に注意が必要で、食道径が小さいために1回の操作で2-4回のバンド結紮が許容され、結紮による隆起で一時的な食道閉塞が危惧されると記述されていた。RCT1編²⁷⁾、症例対照研究1編²⁶⁾では合併症も検討されたが、RCT²⁷⁾ではEISの方がEVLよりも有意に合併症が多かったが（25% vs 4%; P=0.049）、症例対照研究²⁶⁾では有意差を認めなかった（18.9% vs 10.3%）。数値を比較すると、EISの方が合併症が多い可能性がある。食道静脈瘤のcase series²⁸⁾では合併症の具体的な症例数は示されていないが、腹水、小腸閉塞、肝腎症候群が報告されていた。もう1つの症例集積研究²⁹⁾は108例のEISを行った検討で、合併症は食道潰瘍29%、食道狭窄16%であった。症例集積研究についてはいずれも小規模な研究で、治療方法や静脈瘤の位置が異なることから、まとめて論じることができないと判断された。

【推奨文の作成】

胃食道静脈瘤出血が致命的な有害事象であり、救命効果を最重要視した。検索結果から、成人領域などのエビデンスレベルの高い関連ガイドラインや文献を勘案・採用するとともに、小児または胆道閉鎖症術後の報告に関しては、エビデンスレベルの低いものも勘案した。現状で小児に行われる頻度の低い治療は推奨文に含めなかった。

【文献】

- 1) 仁尾 正記, 佐々木 英之, 田中 拓, 他. 2013. 小児から成人に至る外科
こどもからおとなへ 胆道閉鎖症術後の成人期の問題. 日本外科学会雑誌
114, 201-205
- 2) Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, et al. 2013. The long-term outcome
of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a
systematic review. *Neth J Med.* 71: 170-3
- 3) Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. 2012. Biliary atresia and
survival into adulthood without transplantation: a collaborative
multicentre clinic review. *Liver Int.* 32:510-8
- 4) Duche M, Ducot B, Ackermann O, et al. 2015. Progression to high-
risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia with
low-risk signs at first endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*
60:664-8
- 5) Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. 2012. Endoscopic surveillance
and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in
biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 55:574-9
- 6) Wanty C, Helleputte T, Smets F, et al. 2013. Assessment of risk of
bleeding from esophageal varices during management of biliary
atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56:537-43
- 7) Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. 2009. Long-term outcome of
children with biliary atresia who were not transplanted after the
Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J
Pediatr Gastroenterol Nutr.* 48:443-50
- 8) Chiba T, Ohi R, Nio M, et al. 1992. Late complications in long-term
survivors of biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2:22-5
- 9) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 2014. 【肝胆膵・術後病態を學ぶ】 膵胆
管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は
(どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含めて).
肝・胆・膵. 69:29-35
- 10) 西 明, 山本 英輝, 土岐 文彰, 他. 2012. 【小児消化管内視鏡: 診断と治

療の最前線】 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. 小児外科. 44:254-258.

- 11) Erlichman J, Hohlweg K. 2009. Biliary atresia: how medical complications and therapies impact outcome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 3:425-34
- 12) Huppert PE, Goffette P, Astfalk W, et al. 2002. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. Cardiovasc Intervent Radiol. 25:484-93.
- 13) Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, et al. 1999. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. . Pediatr Surg Int. 15:92-6.
- 14) 仁尾 正記, 和田 基, 佐々木 英之, 他. 2009. 【小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題】 胆道閉鎖症. 日本外科学会雑誌. 110:195-198.
- 15) 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班. “門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン (2013年). http://www.nanbyou.or.jp/pdf2/082_1.pdf
- 16) Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, et al. 2012. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. Pediatr transplant. 16: 426-437. 15)
- 17) 奥本和夫, 水野 恵, 勝見 智大, 他. 2014. 脾摘6ヵ月後に食道静脈瘤出血を来した胆道閉鎖症術後の1小児例. 日本門脈圧亢進症学会雑誌. 20:142-146.
- 18) 武居友子, 大森 泰, 中村 理恵子, 他. 2014. 内視鏡治療を施行した乳児食道静脈瘤の2例. Progress of Digestive Endoscopy. 84:84-85.
- 19) 林田良啓, 高松 英夫, 田原 博幸, 他. 2005. 小児の食道静脈瘤に対する内視鏡治療. 日本腹部救急医学会雑誌. 25:41-44.
- 20) Shimizu Y, Hashimoto T, Otake Y, et al. 1997. Long-term survivors in biliary atresia--findings for a 20-year survival group. Tohoku J Exp Med. 181:225-33.
- 21) 山田秀一, 宮藤 康則, 笹島 雅彦, 他. 1995. 小児胆道閉鎖症における食

- 道胃静脈瘤出血に食道静脈瘤結紮術が有効であった1例. *Progress of Digestive Endoscopy*. 46: 206-207.
- 22) Shibuya S, Takase Y, Sharma N. 1991. 先天性胆道閉鎖症外科手術後の食道静脈瘤の endoscopic sclerotherapy. *Digestive Endoscopy*. 3:519-525.
- 23) 望月泉, 大井 竜司, 千葉 庸夫, 他. 1987. 先天性胆道閉鎖症と門脈圧亢進症. *胆と膵*. 8:17-25
- 24) Oh SH, Kim SJ, Rhee KW, et al. 2015. Endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric varices in children. *World J Gastroenterol*. 21:2719-2724.
- 25) Giouleme O. 2013. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *JPGN*. 57: 419-425.
- 26) Kim SJ, Oh SH, Jo JM, et al. 2013. Experiences with endoscopic interventions for variceal bleeding in children with portal hypertension: a single center study. *PGHN*. 16:248-253.
- 27) Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. 2002. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous pbstruction. *Hepatology*. 36:666-672.
- 28) Evans S, Stovroff M, Heiss K, et al. 1995. Selective distal splenorenal shunts for intractable variceal bleeding ing pediatric portal hypertension. *J Pediatr Surg*. 30: 1115-1118
- 29) Howard ER, Stringer MD, Mowat AP. 1988. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. *Br J Surg*. 75:404-8

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：胆道閉鎖症術後において、肝肺症候群を早期に発見するために経時的に SpO₂の測定を行なうことを提案する。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 87%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

肝肺症候群は胆道閉鎖症の術後合併症の 1 つで、減黄例や肝予備能が保たれている例にも合併することがあり、小児の胆道閉鎖症術後の 9-20%に合併する¹⁾。その本態は、肺内の拡張血管や新生血管によって生じる右左シャントが原因の低酸素血症であり、酸素投与にて軽減する。しかし、根本的な治療としては肝移植が必要となり、低酸素血症が進行すると肝移植の成績に影響するため、早期の発見が重要である²⁾。低酸素血症の早期発見に簡便な方法として、パルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和濃度（SpO₂）の測定があるので上記 CQ を作成した。

【文献検索結果】

SpO₂測定が肝肺症候群の早期発見のために有用か否かについて、アウトカムを偽陽性症例に対する精査に伴う合併症、肝移植成績向上、総生存率向上として文献検索を行なった。その結果、SpO₂測定による肝肺症候群の診断に関する論文が 4 件検索された³⁻⁶⁾。しかし、肝肺症候群における SpO₂測定とアウトカムとの関係についての文献は検索できなかった。

SpO₂測定による肝肺症候群の診断に関する 4 論文³⁻⁶⁾の対象疾患は、胆道閉鎖症のみならず成人も含めた様々な基礎疾患に伴う肝硬変症であり、非直接性、バイアスリスクは中等度と考えられた。これらの報告のデータからメタアナリシスと ROC 分析を行った。その結果、SpO₂のみで肝肺症候群のスクリーニングを行うことには限界があると考えられた。また、論文間の非一貫性も強く、より適切なデザインによる検証が必要と考えられた。（図 6-1）。SpO₂測定により早期に肝肺症候群を診断できたとする論文は見いだせなかった。

【益の評価】

SpO₂測定は、信頼度は落ちるが非侵襲で簡便である点で意義があり、経時的な SpO₂の測定によって低下傾向が認められるものは、肝肺症候群の可能性が高くなることが示されている⁶⁾。一方、SpO₂が正常例であっても耳介からのキャピラ

リー採血による血液ガス分析によって肝肺症候群を診断し得るとの報告もある⁵⁾。これらのことより、肝肺症候群の早期発見のための経時的 SpO₂ 測定は、診断の感度、特異度ともに高いとはいえないが、その非侵襲性と簡便性ゆえに測定を行うことを提案する。

【害の評価】

SpO₂ 測定を行うことの害としては、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、検査による苦痛もほとんど伴わないと考えられる。偽陽性による精査から派生した有害事象の報告もない。

【推奨文作成の経過】

肝肺症候群の早期発見の有用性は確立されている。患者の身体的・経済的負担と、発見が遅れた場合や偽陽性の際の精査に起因する有害事象を考慮し、患者の効果（益）と不利益（害）とのバランスを重視した。SpO₂ 測定による肝肺症候群の診断の特異性は低く、スクリーニングには限界がある。しかし、肝肺症候群を軽症の間に治療することは、胆道閉鎖症患者のその後の生存率向上に有用であるとされる。

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Arguedas MR, 2007	16	5	25	81	0.39 [0.24, 0.55]	0.94 [0.87, 0.98]		
Deibert P, 2007	4	13	0	299	1.00 [0.40, 1.00]	0.96 [0.93, 0.98]		
Hoerning A, 2013	0	0	18	27	0.00 [0.00, 0.19]	1.00 [0.87, 1.00]		
Kochar R, 2011	13	7	9	25	0.59 [0.36, 0.79]	0.78 [0.60, 0.91]		

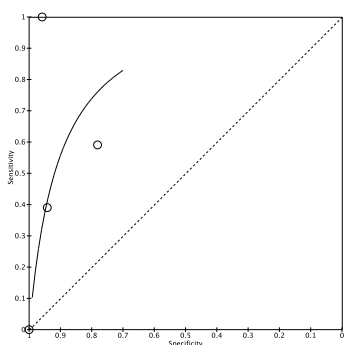


図 6-1

【文献】

- 1) Noli K, Solomon M, Golding F, et al. 2008. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics* 121:e522-527.
- 2) Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. 2005. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation.

Hepatology 41 (5):1122-1129.

- 3) Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. 2007. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 5:749-754.
- 4) Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, et al. 2006. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. BMC Gastroenterol 6:15.
- 5) Hoerning A, Raub S, Neudorf U, et al. 2014. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. J Pediatr 164:546-552.
- 6) Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. 2011. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. Dig Dis Sci 56:1862-1868.

CQ18:肺高血圧症の早期診断に心臓エコー検査は有用か

推奨：門脈圧亢進症のある症例に対しては潜在的な肺高血圧症の可能性を考慮して心臓エコー検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 84%)

エビデンスの強さ：B(中)

解説

胆道閉鎖症の合併症として門脈圧亢進症に伴う肺高血圧症は、移植の適応決定にも関わる重要な合併症であるが、臨床的には明らかな自覚症状がなく潜在的に肺高血圧症が進行する症例もみられる。

肺高血圧は、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧(mean PAP)が25mmHg以上の場合と定義されている¹⁾。心臓エコー検査は、肺高血圧症が疑われる例には必須の検査であり、非観血的に肺動脈圧を推定するのに有用で、肺高血圧のスクリーニング検査として有用である²⁾。

【文献検索結果】

肝硬変患者に合併し得る肺高血圧症を除外するための心臓エコー検査の有用性を検索した。他の診断方法と比較した論文は2編の症例報告^{3,4)}のみで、RCTや症例対照研究はなかった。なお、胆道閉鎖症に肺高血圧を合併した症例についての総説が本邦より報告されている⁵⁻⁷⁾。肺高血圧症の診断における心臓エコー検査の精度について論じた文献は多く、これに加えて既存の『肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)』の記述²⁾を重視した。

【益の評価】

『肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)』²⁾では、心臓エコー検査は、肺高血圧症が疑われる症例には必須の検査であり、非観血的に肺動脈圧を推定するのに有用であるとされている。肺高血圧では右室流出路血流波形での駆出加速時間の短縮や、右心室・右心房の拡張がみられ、高度肺高血圧に進展すると心室中隔の左室側への偏位や右室壁肥厚が認められる。

心臓エコー検査で systolic right ventricular pressure が50mmHg以上の例では、29/39例で右心カテーテルでの平均肺動脈圧(mPAP)が35mmHg以上であり、

sysolic right ventricular pressure が 50mmHg 以下の例では、mPAP が 35mmHg 以上だったのは 1/35 例のみであり、スクリーニング検査としての有用性が証明されている⁴⁾。

心臓エコー検査による肺動脈圧の推定にはいくつかの方法があるが、連続ドプラ法を用いた三尖弁逆流速度から簡易ベルヌーイ式（推定肺動脈収縮期圧＝4 ×（三尖弁逆流速度）＋推定右房圧）を用いて推定する方法が最も一般的である。推定右房圧は、5mmHg または 10mmHg の固定値が用いられるが、より詳細な右房圧を下大静脈径と呼吸性変動の程度から推定する方法も提唱されている²⁾。

肺高血圧の確定診断には右心カテーテル検査が必須であるとされている^{2,7)}。しかし、経験のある施設では右心カテーテル検査に伴うリスクは高くはないが、1%前後の有害事象が報告され致命的合併症も認められている⁸⁾。また、小児領域でのカテーテル検査のリスクは成人領域よりも高く、肺高血圧症の小児で全身麻酔下に実施された右心カテーテル検査では 6%（4/70）に心マッサージが行われていた⁹⁾。

【害の評価】

心臓エコー検査は肺高血圧の過小評価や過大評価も少なくない¹⁰⁾。しかし、非侵襲的で繰り返し施行できる検査法であり、患者への利益が大きいことを重要視した。

【推奨文の作成】

肺高血圧症の異常所見は、心臓エコー検査と右心カテーテル検査によって全例を捉えることができるとされる³⁾。右心カテーテル検査のリスクを鑑み、肺高血圧症は心臓エコー検査でスクリーニングを行い、右心カテーテル検査で確定診断し、心臓エコー検査によるフォローアップが有用である⁷⁾。以上より、肺高血圧が疑われる症例に対する心臓エコー検査は、患者に対する益と害のバランスを考慮して行うべきであると考えられた。

【文献】

- 1) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 2009. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 30: 2493-2537.

- 2) 中西宣文、安藤太三、植田初江、他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版) 肺高血圧ガイドライン. 2012. 7-12.
- 3) Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, N, et al. 2005. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. J Pediatr. 147:20-26.
- 4) Kim RW, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. 2000. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl. 6: 453-8.
- 5) 木村 拓也, 井原 欣幸, 佐々木 隆士, 他. 2008. 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 胆道閉鎖症術後の肺高血圧症. 小児外科. 40, 72-77.
- 6) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 2014. 【わが国の小児外科五十年のあゆみ】 胆道閉鎖症の手術と遠隔期の問題点. 日本外科学会雑誌. 115, 317-322.
- 7) 佐々木 英之, 田中 拓, 仁尾 正記. 【ビジュアル小児外科疾患のフォローアップ・プログラム-手術直後から遠隔期の問題点まで】 胆道閉鎖症. 小児外科. 2014. 46: 1124-1128.
- 8) Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2546-2552.
- 9) Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, et al. Risk of cardiac catheterization under anesthesia in children with pulmonary hypertension. Br J Anaesth 2007; 98: 657-661.
- 10) Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail 2011; 17: 56-64.

第7章 予後

第1節 予後領域総論

第1項

胆道閉鎖症と診断されれば、まず葛西手術を受ける。通常、診断が確定しない状態で開腹され、造影所見や肉眼所見で確定診断が得られた後に葛西手術が引き続いて施行されるが、開腹せずに、あるいは開腹して胆道閉鎖症と確診したのち、葛西手術ではなく一次的な肝移植を選択される例も少数存在する。

胆道閉鎖症の予後は、通常、葛西手術の予後として自己肝での生存が可能であるかどうかという視点で判断されることが多いが、その中で、成長障害の有無や妊娠など、生存に伴う生活の質の問題、さらには、一次的、二次的な肝移植の後の生存の有無を視点とすることも考え得る。

2014年日本胆道閉鎖症研究会集計による3035例の累積10年患者生存率は87.8%、同10年自己肝生存率は53.2%で、その差が肝移植による生存率の下支えということになる。日本肝移植研究会の2014年末までの集計では、全国で1985例に対する肝移植が行われており、移植後累積患者生存率は10年で86.5%であり、概ね胆道閉鎖症全体と異なる数字である。このことは、肝移植後の死亡を除くと、胆道閉鎖症で亡くなる患者は極めて少ないということが推定される。本ガイドラインでは、基本的には自己肝での生存を予後の主たる視点として記載することになるが、肝移植が胆道閉鎖症患者の生存率向上に果たしている意義は上記のごとく大きいことから、他の治療法との優劣を検討する場合には、肝移植を対極において、生活の質への影響も一部含めた生命予後の視点から診療上の指針を検討した部分も含まれる。

胆道閉鎖症で良好な予後を得ること、すなわち、自己肝で合併症無く健全な生活を送ることを最善とした場合、それに至るいくつかのステップがある。一つは、葛西手術の有効性を高めること（これは「治療領域」に記載）、次に、葛西手術の術後合併症を適切に管理して、生命を確保しつつできるだけ通常の生活を維持すること、さらに、適切な時期や状態で肝移植に移行してより良好な生活の質を維持しつつ生命を保つこと、の3点に集約される。

予後領域でのクリニカルクエスションは、上記の後半2点を目標とした場合の診療上のガイドラインを得るために設定された。

1. 胆道閉鎖症に対する一般的な肝移植の適応について

胆道閉鎖症は多くの場合、肝臓の異常のみにとどまる限局的な疾患であり、臓器置換、すなわち肝臓移植は根治的治療として絶対的意義がある。しかし、移植後累積患者生存率は1年でも91.2%と、10人に一人は亡くなる治療であること、移植後免疫抑制剤を原則一生涯継続する必要があること、日本では生体肝移植が依然中心で、ドナーの存非の問題が小さくないことなど、移植をユニバーサルな一義的治療として捉えることは妥当で無く、これは世界的にも認められつつあるコンセンサスである。一方、救命目的であればもちろんであるが、長期間の肝障害を持ちながらの自己肝生存が与える成長期の小児に対する非可逆的なQOL上の悪影響も、心身ともに無視し得ないものがあり、いかに適切なタイミングで移植に舵をきるかという課題は、胆道閉鎖症全体の治療戦略の中で無視できない。

肝移植の絶対的適応は非可逆的肝不全であるが、その症状や所見に幅があるのが現実で、個々の患者での適切な時期の決定に苦慮することが少なくない。最も分かり易いのは、(1)葛西手術をしても黄疸が消失しない場合や(2)いったん消失した黄疸が再出現して治療によっても消えない状態であり、放置すれば胆汁うっ滞から肝硬変化して死亡することになるため、早急に移植へ踏み切ること以外救命手段はない。(2)は成人後でもあり得る状況で、これ以後は安心という年齢がないのが実態である。さらに、(3)黄疸は消失しても、胆管炎を繰り返して入退院を反復し正常な生活ができないとき、(4)門脈圧亢進に伴う食道や胃の静脈瘤、脾腫大、脾機能亢進症、さらには(5)肺血管への影響に伴う二次性肺高血圧症、肝肺症候群の発症、なども適応要因となる

2. 良好な自己肝生存を得るための一般的な検査や管理

1) 理学的所見など

小児では成長発育の評価は重要であり、身長体重の測定は欠かせない。四肢の筋肉の状態、浮腫の有無も評価が必要である。腹水貯留がある例では腹囲測定も行われる。また、肝脾腫の程度や腹壁上の静脈怒張などのチェックも経時的に必要である。

肝肺症候群の認識のため、末梢血酸素分圧も年長児以降でフォローが必要であるが、動脈採血は小児には負担なため、経皮酸素分圧の評価でこれに代える(注1 CQ17と関連)。

2) 血液検査

一般的に「肝機能検査」として行われる採血検査項目として、血清アルブミン、AST, ALT, γ -GTP, 直接間接ビリルビン、総胆汁酸値が、また、血小板、白血球、血色素値などの一般血液検査は脾機能亢進の有無を疑わせる目安となる。さらに、合成能測定の一つとしてプロトロンビン時間が有用で、秒や%の他、最近はINR (International Normalizing Ratio)として標準化されて示される事が多い。この他、肝障害に合併する腎障害の指標もフォロー中には評価が必要で、成人の移植適応やその優先順位を量るときに用いられるMELDスコア (Model for END-stage Liver Disease) 計算には、総ビリルビン値と血清クレアチニン値が必要である。これと同じ目的で、小児 (12歳未満) で用いられるPELDスコアというものがあり、これは患者の年齢、身長、体重、ビリルビン、PT-INR, アルブミンから計算される (計算式は、<http://tpp.uah.edu/tcalc/peld>)。この他、毎回の外来受診時には不要であろうが、肝線維化の指標としてP-III-P コラーゲン値なども測定されることがある。

3) 画像検査

定期的な画像評価の必要性については他の節で記載されているので、一般に行われている検査について記載する。

最も低侵襲で有効なものとしては超音波検査がある。外来受診時に身体所見の把握と同時に施行可能である。肝臓の変形、肝内胆管拡張や嚢胞の有無、腹水の有無、脾腫大の計測、さらにドップラー機能を用いての門脈の内腔、その血流の速さや方向の確認、動脈血流の亢進の有無等も把握できる。最近はVibration-Controlled Transient Elastography というような検査で、肝臓の固さを計測する機器が開発され、その評価の妥当性について検討されている。

CTを定期的に行う事の妥当性は、被爆との兼ね合いで功罪があるので、その推奨の有無は他の節に譲るが、造影CTによって定期的に肝臓と腹部臓器全体の臓器の内部や大きさの質的診断、門脈系の血流評価を行う事は有用であり、また、説明材料として患者や他の医療従事者と情報を共有するときには超音波検査に勝る。

3. 内視鏡検査

小児での内視鏡検査は鎮静の問題があり、全身麻酔下で行われ、施設によっては入院も必要であり、その推奨については他の節を参照されたい。しかし、消化管出血の既往がある場合や、静脈瘤の形成が確認されている症例では、上部消化管を主とした定期的な検査が望ましい。その頻度は静脈瘤の程度や治療の要否によって異なる。

4. 胆道閉鎖症における妊娠出産について

妊娠は女性の健全な生活の中で通常出現することであり、その可否は胆道閉鎖症術後患者の生活の質に直結し、また、それが生命に影響することもある。よって、これについても予後の領域で記載する。胆道閉鎖症葛西術後自己肝生存患者の増加とともに、妊娠の問題は大きく認識されるようになり、臨床例も増加している。妊娠出産に関しては、安全に出産が可能かどうかという母親 (=胆道閉鎖症患者) 側の視点と、胎児や新生児異常に関連する出生児側の視点が必要である。CQ20 の部分で詳細に記載されているが、妊娠を契機に、母体の合併症として肝機能障害や門脈圧亢進症 (静脈瘤) の悪化、(上行性) 胆管炎に注意すべきであり、これらの合併症が流産や肝不全の原因になることもあると報告されている。以上の事が、胆道閉鎖症患者の妊娠出産に際して慎重な集学的管理の必要な理由である。しかし、妊娠適応外ではないとされ、厳重な管理によって安全に妊娠出産は可能であると報告されているので、慎重に管理しながら安全な出産を目指すことが求められる。

CQ 19: 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？

推奨文：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。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率74%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

肝移植が葛西手術無効患者の救命に有用である事は当然であるが、成長障害を是正するかどうか、すなわち小児のQOLの一部である成長発育に関する有用性に関しては議論がある。肝移植一般の不利な点、すなわち、感染や二次がん発生という長期的視点と、思春期にとどまる成長発育への意義を同列に論じていかという問題はあるが、胆道閉鎖症で肝移植の要否を論ずる機会が概ね思春期以前の小児期に限られる事から、肝障害を持ちつつも自己肝で生存を果たすことと、リスクは受け入れながらもよりよいQOLを得ることのいずれを選択するかの指針を得ることを目的にCQが設定された。

【文献検索結果】

成長発育障害を伴う胆道閉鎖症術後患者に対する生体肝移植の有用性に関して、69編の文献（全般検索64編＋個別検索5編）が1次スクリーニングの対象となった。そのうち21編の文献が2次スクリーニングの対象となり、最終的に5編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。生体肝移植後の長期免疫抑制による感染リスクの増加に関して、38編の文献が2次スクリーニングの対象となり、最終的に1編の文献が基準を満たし、観察研究であった。生体肝移植後の長期免疫抑制による二次発癌リスクの増加に関して、22編の文献が2次スクリーニングの対象となった。

【益の評価：体格のキャッチアップが得られる】

成長発育障害の改善における生体肝移植の有用性に関しては、肝移植後1年で成長障害は身長体重ともに有意に改善されたと報告されている¹⁾。また、1歳未満²⁾や5歳未満³⁾で生体肝移植を施行することが成長発育障害の改善に有効であると報告されている。星野ら⁴⁾は、8歳以前の肝移植症例は移植前の発育上が不良であるが、移植後のキャッチアップは、8歳以降の移植症例に比し

て良好であるとしている。一方、移植後のステロイド投与が長期化すれば成長発育障害の危険因子になると報告されている^{3, 5)}。また、成人の自己肝生存症例の25%に不安や心配、鬱症状を認める報告もあり、必要であるなら、早期の移植はこの点でも勧められることになる⁶⁾。1990年～1999年に、京都大学で生体肝移植を受け2年以上生存中の胆道閉鎖症患者を、移植時期により1歳未満(95例)、1歳以上6歳未満(95例)、6歳以上(68例)の3群に分けて、移植前後の身長推移を標準値との比較(Z-スコア)でみたところ、6才以上の移植例で移植後のキャッチアップが不良であった(図1、未公表)。

【害の評価: 長期免疫抑制による感染リスクの増加】

長期免疫抑制、すなわち肝移植の有無による感染リスクの増加に関しては、Fittsら⁷⁾は肝移植後患者と免疫正常の入院症例において、院内発症のロタウイルス感染症の臨床的特徴を検討している。細菌感染に関しては、移植後感染症の中で最も頻度が高いものであり⁸⁾、手術手技や外科的合併症が関与するとされている⁹⁻¹¹⁾。ウイルス感染に関しては、移植後20.8-50.0%に起こるとされ^{8, 9, 11-13)}、水田ら¹²⁾は、サイトメガロウイルス感染症は術前抗体価陰性がリスクであるが、EBウイルス感染症は術前抗体価に関係なく発症すると報告している。真菌感染に関しては、移植後6.0-40.5%に起こるとされるが^{8, 9, 14, 15)}、真菌感染発症症例の5年生存率は53%(非真菌感染症例90%)と予後不良である¹⁴⁾。以上より、免疫正常患者においては発症頻度の低い感染(日和見感染)が、肝移植後の免疫抑制によって引き起こされる症例や、全身状態や免疫抑制療法の程度によって、より重症化する症例が存在することは明らかである。

【害の評価: 長期免疫抑制による二次発癌リスク増加】

小児において腫瘍性疾患はEBウイルス関連のpost-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)がほとんどで、移植後3.1-9.9%に起こるとされ、致死率は0-57.1%と幅がある¹⁶⁻¹⁹⁾。その他、EBウイルス非関連のPTLDやEBウイルス関連のliposarcomaの報告を認めるが^{15, 21)}、いずれも生存している。

以上より、免疫正常患者においては発症頻度の低い腫瘍性疾患(PTLD)が、肝移植後の免疫抑制によって引き起こされる症例が存在することは明らかである。

【推奨文の作成】

以上から、成長発育障害を伴う患者と限定すれば、肝移植が特に小児期早期に実施される方が、益が害を上回るということが論文で報告されている点を重

視して推奨を決定した。

【参考文献】

1. Beath S, Pearmain G, Kelly D, et al. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1993;28(8):1044-7.
2. Alonso G, Duca P, Pasqualini T, et al. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplant.* 2004;8(3):255-9.
3. Orii T, Ohkohchi N, Koyamada N, et al. Growth of pediatric patients with biliary atresia after liver transplantation: influence of age at transplantation and steroid administration. *Transplant Proc.* 2000;32(7):2210-2.
4. 星野 健, 山田 洋平, 大野 道暢, 下島 直樹, 瀧本 康史, 森川 康英【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 成長発育の観点からみた肝移植の時期と効果 *小児外科* 2008 40(1) 123-127
5. Saito T, Mizuta K, Hishikawa S, et al. Growth curves of pediatric patients with biliary atresia following living donor liver transplantation: factors that influence post-transplantation growth. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):764-70.
6. Lind RC, de Vries W, Keyzer-Dekker CM, et al. Health status and quality of life in adult biliary atresia patients surviving with the native livers. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25(1):60-5.
7. Fitts SW, Green M, Reyes J, et al. Clinical features of nosocomial rotavirus infection in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 1995;9(3 Pt 1):201-4.
8. Bouchut JC, Stamm D, Boillot O, et al. Postoperative infectious complications in paediatric liver transplantation: a study of 48 transplants. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(1):93-8.
9. Uemoto S, Tanaka K, Fujita S, et al. Infectious complications in living related liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1994;29(4):514-7.
10. Saint-Vil D, Luks FI, Lebel P, et al. Infectious complications of

- pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 1991;26(8):908-13.
11. Ueda M, Uemoto S, Inomata Y, et al. A proposal of FK506 optimal dosing in living related liver transplantations. *Transplantation.* 1995;60(3):258-64.
 12. 水田 耕一, 河原崎 秀雄, 伊東 充宏ら. 【胆道閉鎖症肝移植前後の感染症対策】胆道閉鎖症生体部分肝移植術後のウイルス感染症対策. *小児外科.* 1997;29(9):1198-203.
 13. 寺田 克, 橋倉 泰彦, 池上 俊彦ら. 【胆道閉鎖症肝移植前後の感染症対策】胆道閉鎖症生体部分肝移植術後のウイルス感染症対策. *小児外科.* 1997;29(9):1193-7.
 14. Ohkubo T, Sugawara Y, Takayama T, et al. The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(4):382-8.
 15. Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, et al. Risk factors for fungal infection in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(2):220-5.
 16. Narkewicz MR, Green M, Dunn S, et al. Decreasing incidence of symptomatic Epstein-Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl.* 2013;19(7):730-40.
 17. Pinho-Apezato ML, Tannuri U, Tannuri AC, et al. Multiple clinical presentations of lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1763-8.
 18. Wiederkehr JC, Coelho IM, Avilla SG, et al. Prevalence of posttransplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42(2):521-2.
 19. Nakanishi C, Kawagishi N, Sekiguchi S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in living-donor liver transplantation. a single-center experience. *Surg Today.* 2012;42(8):741-51.
 20. Williams KM, Higman MA, Chen AR, et al. Successful treatment of a child

with late-onset T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder/lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(3):667-70.

21. Brichard B, Smets F, Sokal E, et al. Unusual evolution of an Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma occurring after liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5(5):365-9.

CQ 20: 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？

推奨文：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。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 77%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

胆道閉鎖症長期生存例の増加に伴い、女性患者での妊娠出産例は増加している。思春期以降女性の自己肝生存例に、妊娠出産に関してどのような助言を与えてフォローしていくかは、小児科医、小児外科医、あるいはトランジションをはさんでの内科医、外科医、さらには実例に遭遇する産科医にも大きな命題である。患者の利便性や医療コストを考えれば、一般的な妊娠管理が妥当であるが、その安全性が担保できるかどうかについて文献をレビューし、指針を得るためにCQを設定した。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産における集学的管理の必要性に関して、27編の文献（全般検索24編＋個別検索3編）が1次スクリーニングの対象となった。そのうち11編の文献が2次スクリーニングの対象となり、最終的に4編の文献が基準を満たし¹⁾⁻⁴⁾、全て観察研究であった。

【益の評価：就学的管理を行う事で安全に出産できる】

胆道閉鎖症術後患者の妊娠出産においては、肝機能が安定していても経過中の合併症出現に注意が必要であり、通常より厳重な妊娠管理が必要であるとされている¹⁾。合併症に関しては、肝機能障害や門脈圧亢進症（静脈瘤）の悪化、（上行性）胆管炎に注意すべきであり²⁻⁴⁾、これらの合併症が流産や肝不全の原因になることもあると報告されている²⁻⁴⁾。しかし、妊娠適応外ではないとされ、厳重な管理によって安全に妊娠出産は可能であると報告されている⁵⁻⁹⁾。

【益の評価：集学的管理を行う事が自己肝生存率の向上につながる】

胆道閉鎖症術後患者の妊娠出産における自己肝生存率に関しては、前述の合併症が肝不全の原因になり、肝移植が必要になった症例が報告されている^{3,4,10)}。したがって、妊娠出産は胆道閉鎖症術後患者の自己肝の生存率向上には寄与せず、むしろ、妊娠出産を契機に自己肝機能が悪化するため、経過中の自己肝機

能のフォローが重要であると報告されている^{2,11)}。

【害の評価：患者の検査負担の増加】

妊娠出産における集学的管理の際のBA術後患者の検査負担の増加に関しては、今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったが、「産婦人科診療ガイドライン-産科編-2014」（日本産科婦人科学会）において妊娠中の放射線被曝の胎児への影響が記載されている¹²⁾。診断目的での放射線被曝線量はしきい線量よりも相当小さいので（例えば腹部CT検査の胎児の平均被曝線量は8.0mGy、最大被曝線量は49mGy）、妊娠のどの時期であっても被曝による奇形が問題になるケースは少ないと記載されており、ガイドライン上は、50mGy未満被曝量では奇形発生と被曝量間に関連は認められないと結論づけられている。一方、低線量被曝に伴う発癌および遺伝的な影響に関しては十分に解明されていない。10mGy程度の放射線被曝は、小児癌の発症頻度をわずかに上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは低いと記載されている。

【推奨文の作成】

管理に伴うコストやリスクは、得られる安全性に比して小さいことが観察研究の論文から比較的明瞭に示され、直接に自己肝生存率の向上に寄与するわけではないが、母子の安全を期する観点から、推奨を作成した。

【参考文献】

1. Shimaoka S, Ohi R, Saeki M, et al. Problems during and after pregnancy of former biliary atresia patients treated successfully by the Kasai procedure. *J Pediatr Surg.* 2001;36(2):349-51.
2. Kuroda T, Saeki M, Morikawa N, et al. Management of adult biliary atresia patients: should hard work and pregnancy be discouraged? *J Pediatr Surg.* 2007 Dec;42(12):2106-9
3. Sasaki H, Nio M, Hayashi Y, et al. Problems during and after pregnancy in female patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2007;42(8):1329-32.
4. 渡辺 紀子, 種元 智洋, 新家 秀ら. 先天性胆道閉鎖症術後妊娠 10 例 13 回の検討. *日産婦関東連会報.* 2006;43(4): 353-7.
5. O'Sullivan OE, Crosby D, Byrne B, et al. Pregnancy complicated by portal hypertension secondary to biliary atresia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:421386.

6. McMichens TT, Robichaux AG 3rd, Smith JW. Successful pregnancy outcome in a patient with congenital biliary atresia. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 2):492-4.
7. 高橋 ゆう子, 兵藤 博信, 入山 高行ら. 妊娠中期に胆汁鬱滞を起こし保存的加療で分娩に至った先天性胆道閉鎖症合併妊娠の一例. *関東産婦誌.* 2014;51(1):99-105.
8. 仁尾 正記, 大井 龍司, 林 富. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】 成人期に達した胆道閉鎖症術後症例の問題点と対処について. *小児外科.* 2006;38(10):1201-6.
9. 肥沼 幸, 新井 勝大, 田川 学ら. 【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】 胆道閉鎖症術後の妊娠症例の臨床経過とその検討. *小児外科.* 2006;38(10):1195-200.
10. Kuroda T, Saeki M, Nakano M, et al. Biliary atresia, the next generation: a review of liver function, social activity, and sexual development in the late postoperative period. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1709-12.
11. 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.* 2005;40(12):1852-5.
12. 産婦人科診療ガイドライン-産科編-2014 日本産科婦人科学会.

CQ 21: 定期的な画像検査は有用か？

推奨文：定期的な画像検査は、早期の障害探知のために有用であるので強く推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に則った画像検査とする。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 74%）

エビデンスの強さ：C（弱）

解説

CT など放射線被曝を伴う検査を定期的に行う事による被曝の害は考え得るが、観察研究ながら、胆道閉鎖症の合併症の早期認知による対応を可能にするという報告は多く、検査の適応を厳密に判断しながら検査を実施することを推奨する。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査の有用性に関して、98 編の文献（全般検索 84 編＋個別検索 14 編）が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 19 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 15 編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。

【益の評価：早期に障害を探知できる】

胆道閉鎖症術後患者において早期に障害を探知するための画像検査として、超音波、CT、MRI などの有用性が報告されている。超音波においては、肝動脈径の拡大が早期肝移植に関係するという報告があり¹⁾、最近では ARFI によって肝線維化の重症度や²⁾、脾硬度測定によって門脈圧亢進症の重症度が評価できるとい報告が増えてきている³⁾。また、Fibroscan による肝硬度測定によって食道静脈瘤が評価できるとい報告もある^{4、5)}。CT や MRI においては、静脈瘤の検出に優れるとい報告や⁶⁻⁹⁾、肝の形態評価に優れるとい報告があるが^{10、11)}、10 才以下の小児には有用ではないとの報告もある¹²⁾。また、肝結節性病変の存在診断にも有用とされているが¹³⁻¹⁵⁾、悪性の否定には生検の必要性を記載している報告もある¹⁶⁾。なお、胆道閉鎖症術後 6 カ月時の胆道シンチグラフィは胆汁排泄の動態評価として有効であり、予後予測になると報告されている¹⁷⁾。

胆道閉鎖症で、肝障害の持続から門脈圧亢進症を呈する場合、あるいは脾臓や

門脈系の先天異常を伴っている場合には、肺の合併症、すなわち、肝肺症候群、あるいは門脈性肺高血圧症発症の可能性をフォローアップ上懸念する必要がある。低酸素血症や労作時の失神などの有症状時はもちろん、定期的なコントラスト心臓エコー検査や肺血流シンチグラムは診断と評価に有用であり（注1：CQ17.18と関連）、時期を失しない肝移植適応決定に有用である^{18,19)}（図3）。

【益の評価：自己肝生存率の向上】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査によって自己肝の早期障害を把握できることが報告されているため¹⁻¹⁹⁾、定期的な画像検査によって合併症の早期発見治療が可能となれば、自己肝生存率の向上に寄与できると思われる。

【害の評価：放射線障害を来す(CT)】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査（CT）の中で、放射線障害に関しては今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったが、「小児CTガイドライン-被ばく低減のために-2005」（日本医学放射線学会/日本放射線技術学会/日本小児放射線学会）において放射線被曝の小児への影響が記載されている²⁰⁾。小児は放射線に対する感受性が成人の数倍高く、また体格が小さいため臓器あたりの被ばく量は成人の2-5倍になる。したがって、検査の適応を厳密に検討し、小児のための撮影プロトコルを適用した上で、検査の必要性を患者とその家族に十分説明して実施することが重要であると結論づけている。

【害の評価：医療費が高くなる】

胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査によって発生する医療費に関しては、今回のシステマティックレビューにおいて文献は存在しなかったため評価困難であるが、胆道閉鎖症術後患者の定期検査によって合併症の早期発見治療が可能となれば、医療費削減に貢献できる可能性がある。

【推奨文の作成】

「定期的」と記載する以上、検査の妥当な間隔を記すべきという考えもあるが、適切な間隔を示すエビデンスは無く、患者状態によって変化し得るので記載しないこととした。この推奨にあたり、自己肝生存に直結するエビデンスは得られていないため、推奨に値するかどうかの議論があり、また推奨するとしても、「強く」か「弱く」かのニュアンスの間で意見の相違があり、合意形成までに4回の投票を要した。

【参考論文】

1. Jeon TY, Yoo SY, Kim JH, et al. Serial ultrasound findings associated with early liver transplantation after Kasai portoenterostomy in biliary atresia. *Clin Radiol*. 2013;68(6):588-94.
2. Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, et al. Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(9):869-72.
3. Uchida H, Sakamoto S, Kobayashi M, et al. The degree of spleen stiffness measured on acoustic radiation force impulse elastography predicts the severity of portal hypertension in patients with biliary atresia after portoenterostomy. *J Pediatr Surg*. 2015;50(4):559-64.
4. Colecchia A, Di Biase AR, Scaioli E, et al. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):659-63.
5. Chang HK, Park YJ, Koh H, et al. Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: a useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(3):323-8.
6. Mo YH, Chen HL, Hsu WM, et al. Less-invasive MR indices of clinically evident esophageal variceal bleeding in biliary atresia patients. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(9):482-8.
7. Saito T, Hishiki T, Terui K, et al. Use of multi-detector row CT for postoperative follow-up of biliary atresia patients with sequelae. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(3):309-14.
8. Yang CT, Chen HL, Ho MC, et al. Computed tomography indices and criteria for the prediction of esophageal variceal bleeding in survivors of biliary atresia awaiting liver transplantation. *Asian J Surg*. 2011;34(4):168-74.
9. Kuroiwa M, Suzuki N, Hatakeyama S, et al. Magnetic resonance angiography of portal collateral pathways after hepatic portoenterostomy in biliary atresia: comparisons with endoscopic findings. *J Pediatr Surg*. 2001;36(7):1012-6.
10. Caruso S, Miraglia R, Milazzo M, et al. Multidetector computed

tomography hepatic findings in children with end-stage biliary atresia. Eur Radiol. 2010;20(6):1468-75.

11. Takahashi A, Tsuchida Y, Hatakeyama S, et al. A peculiar form of multiple cystic dilatation of the intrahepatic biliary system found in a patient with biliary atresia. J Pediatr Surg. 1997;32(12):1776-9.

12. Takahashi T, Kobayashi H, Kuwatsuru R, et al. Magnetic resonance angiography versus endoscopy for the assessment of gastroesophageal varices in biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2007;23(10):931-4.

13. Liu YW, Concejero AM, Chen CL, et al. Hepatic pseudotumor in long-standing biliary atresia patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2007;13(11):1545-51.

14. Miraglia R, Caruso S, Maruzzelli L, et al. MDCT, MR and interventional radiology in biliary atresia candidates for liver transplantation. World J Radiol. 2011;3(9):215-23.

15. Wang ZJ, Coakley FV, Ferrell LD, et al. CT and MRI of hepatic pseudotumor in long-standing biliary atresia. J Comput Assist Tomogr. 2002;26(3):444-7.

16. Liang JL, Cheng YF, Concejero AM, et al. Macro-regenerative nodules in biliary atresia: CT/MRI findings and their pathological relations. World J Gastroenterol. 2008;14(28):4529-34.

17. Castagnetti M, Davenport M, Tizzard S, et al. Hepatobiliary scintigraphy after Kasai procedure for biliary atresia: clinical correlation and prognostic value. J Pediatr Surg. 2007;42(6):1107-13.

18. 仁尾正記、和田基、佐々木英之、他. 小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題 胆道閉鎖症 日本外科学会雑誌. 2009 ;110(4):195-8.

19. Madan N, Arnon R, Arnon R. Evaluation of cardiac manifestations in pediatric liver transplant candidates. Pediatr Transplant. 2012 Jun;16(4):318-28.

20. 小児 CT ガイドライン-被ばく低減のために. 日本医学放射線学会/日本放射線技術学会/日本小児放射線学会. 2005.

CQ 22: 胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨文: 胃食道静脈瘤に対する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ために有用である事を提案する。

推奨の強さ「2」: 弱く推奨する (一致率 74%)

エビデンスの強さ: C (弱)

解説

予防的治療により、処置後 3 年という時間を区切った場合に自己肝生存率が高くなり、消化管出血を有意に減少させるという益の報告がある。一方、処置に伴う重大合併症の発生が少なく、成人で時に問題となる門脈血栓に関しても、小児胆道閉鎖症に限った報告はない。ただし、処置後においても再出血率は低いがないために経過観察が必要であり、治療後の一定期間を規定すればその間の自己肝生存率は向上するといえるが、最終的な自己肝生存率を向上するという報告は無い。

【文献検索結果】

胆道閉鎖症術後の患者における胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療の有用性に関して、87 編の文献 (全般検索 75 編 + 個別検索 12 編) が 1 次スクリーニングの対象となった。そのうち 20 編の文献が 2 次スクリーニングの対象となり、最終的に 7 編の文献が基準を満たし、全て観察研究であった。また、参考文献として 10 編を採用し、6 編は観察研究、4 編は症例報告であった。

【益の評価: 自己肝生存率の向上】

予防的静脈瘤治療による自己肝生存率の向上に関しては、予防的治療症例の方が出血時治療症例よりも治療後 3 年の自己肝生存率が高かった (45% vs 30%) という報告がある¹⁾。他の予防的静脈瘤治療の有効性としては、出血のエピソードを減らすことができるという報告や 2-5)、良好な状態で肝移植に臨めるという bridging therapy としての報告がある 6, 7)。Duche ら 6) の報告では、予防的静脈瘤治療例の自己肝生存率は 23.1% であり (13 例中 3 例自己肝、2 例死亡、8 例肝移植)、西ら 7) の報告では 29.4% であった (17 例中 5 例自己肝、2 例死亡、10 例肝移植)。

【益の評価: 静脈瘤からの出血エピソードの減少】

予防的静脈瘤治療によって消化管出血のエピソードが減少すると報告されてい

るが 2-5)、予防的治療を施行しても再発のリスクがあるため、繰り返し内視鏡検査は必要であると結論づけている 1)。

【害の評価：内視鏡治療に伴う合併症】

内視鏡治療に伴う合併症に関しては、重大なものはないという報告が多いが、食道穿孔は最も重篤な合併症である。全体で 4 例の食道穿孔の報告があり 2, 7-9)、1 例は縦隔炎を生じて死亡している 2)。その他の合併症には、胸部不快感、発熱、出血、潰瘍、狭窄、ヘモグロビン尿症などが上げられている。合併症のリスクに関しては、予防的治療施行例の方が出血時治療施行例よりも頻度が少ないとされ、Duche ら 1) は予防的治療施行例 36 例において、1 例に一過性発熱を認めるのみで潰瘍や狭窄はなかったが、出血時治療施行例 30 例では、1 例に呼吸器感染、3 例に治療部位潰瘍を認めたと報告している。

合併症の予防に関しては、octreotide が潰瘍や狭窄率低下に有効であるという報告や 6)、cyanoacrylate glue injection が有効であるという報告がある 10)。

【害の評価：門脈血栓形成】

胆道閉鎖症術後患者における予防的静脈瘤治療の合併症として、門脈血栓の報告はなかったが、胆道閉鎖症術後患者以外の成人肝硬変患者において、予防的静脈瘤治療後の門脈血栓の報告を 8 編認めたため¹¹⁾⁻¹⁸⁾、参考文献として採用した。成人肝硬変患者においては予防的静脈瘤治療後に 10-16%の頻度で門脈血栓を合併していた^{11)-12), 18)}。

内視鏡的静脈瘤硬化療法後の門脈血栓の発生率に関しては、Politoske ら 12) は成人肝硬変の 48 例中 5 例 (10%) に認めたと、内視鏡的硬化療法を施行していない成人肝硬変 52 例においても 5 例 (10%) に認めたと、内視鏡的硬化療法を施行したから門脈血栓の発生率が上昇したわけではないと報告している。この他、成人において 5 例の内視鏡的静脈瘤硬化療法後の門脈血栓の合併症が報告されている 13-16)。

B-RT0 に関しては、Cho ら 18) が成人肝硬変の 60 例中 9 例 (15%) に治療後門脈血栓を認めたと報告している。

【推奨文の作成】

予防的静脈瘤治療は害に比して出血を未然に防ぐことにより、出血に伴う急激な肝機能の低下を防ぐため、結果的に自己肝生存に寄与するという多くの報告をまとめて推奨を決定した。

【参考文献】

1. Duché M, Ducot B, Ackermann O, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013;145(4):801-7.
2. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):574-9.
3. Horigome H, Nomura T, Saso K, et al. Endoscopic injection sclerotherapy for esophagogastric variceal bleeding in children with biliary atresia. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(30):3060-2.
4. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1989;24(5):438-42.
5. Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1998;33(11):1628-32.
6. Duche M, Habes D, Roulleau P, et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(4):732-7.
7. 西明, 山本英輝, 土岐文彰ら. 【小児消化管内視鏡:診断と治療の最前線】胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡治療. *小児外科*. 2012;44(3):254-8.
8. Prince MR, Sartorelli KH, Karrer FM, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1056-9.
9. van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg*. 2004;39(1):6-9.
10. Rivet C, Robles-Medrandá C, Dumortier J, et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc*.

2009;69(6):1034-8.

- 1 1. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34(7):535-8.
- 1 2. Politoske D, Ralls P, Korula J. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(1):185-90.
- 1 3. Shim CS, Cho YD, Kim JO, et al. A case of portal and splenic vein thrombosis after Histoacryl injection therapy in gastric varices. *Endoscopy*. 1996;28(5):461.
- 1 4. Qureshi H, Siddiqui K, Ahmad R, et al. Portal vein thrombosis following sclerotherapy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39(5):427-8.
- 1 5. Korula J, Yellin A, Kanel GC, et al. Portal vein thrombosis complicating endoscopic variceal sclerotherapy. Convincing further evidence. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1164-7.
- 1 6. Ashida H, Kotoura Y, Nishioka A, et al. Portal and mesenteric venous thrombosis as a complication of endoscopic sclerotherapy. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(3):306-10.
- 1 7. Tachibana I, Yoshikawa I, Sano Y, et al. A case of mesenteric venous thrombosis after endoscopic variceal band ligation. *J Gastroenterol*. 1995;30(2):254-7.
- 1 8. Cho SK, Shin SW, Do YS, et al. Development of thrombus in the major systemic and portal veins after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treating gastric variceal bleeding: its frequency and outcome evaluation with CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(4):529-38.

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨文：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 76%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症は、門脈圧亢進の一徴候、症状として非常に一般的なものであり、非代償性肝不全に至る前に生じる事が多く、故に直ちに移植を選択するという事は検討されず、部分的脾栓塞術（PSE）や脾摘など、一般小児外科医として実績のある手技での対応が可能であることから、現在でも広く行われている。ただし、その基礎となるような治療手技や処置による危険性と、逆に最終的な自己肝生存率向上に寄与しうるかどうかの明瞭な比較検討を行った報告はなかった。自己肝生存に直接つながる治療とはいえないが、易出血性を改善し、少なくとも肝不全を生じるまでの QOL を維持し、さらに、観察研究における害の評価は、術後の合併症などにとどまる限定的な報告が多かった。実際に肝移植を行う場合には、脾臓周囲の癒着による肝臓摘出を難しくする点や、門脈血栓形成による血行再建の難しさを誘発することなど、不利な点も想定されるが、将来の肝移植に対して手技的に明確に悪影響を及ぼすという報告は意外になく、今後、移植医側からの報告が待たれるが、現時点では広く行われているこの治療を否定する根拠はない。

【文献検索結果】

免疫機能への悪影響、自己肝生存率の向上、易出血性の改善、処置に伴う合併症、の各項目に対する介入研究は検索されず、部分的脾動脈塞栓術（PSE）や脾摘を行わないという対象をおいた観察研究は 1 件のみ¹⁾で、6 例が PSE または脾摘が行われ、2 例のみが経過観察された論文であった。そのため、同論文以外に、介入の異なる症例対照研究、症例蓄積の論文が 9 件であり、アウトカムについてはこの 10 件からのまとめに留める。また、これらの処置が特に肝移植に対して悪い影響を及ぼすか否かについて、胆道閉鎖症術後患者を対象とした肝移植との関連について論じられた論文はなかった。そのため、ハンドサーチで再検索を行い、成人の末期肝不全症例に対するして移植前に脾摘や PSE が行われた文献を 5 編検索し、2 次スクリーニングによって 5 編を参考文献とした。

【益の評価： 自己肝生存率向上】

手術前後でトランスアミナーゼが不変であることや、脾摘によってビリルビンが低下または不変であると報告された2-5)。また、PSE 後長期フォローアップで良好な経過であることの処置の記載はあるが6)、介入研究がなされていないため、自己肝生存率が向上したかどうかは不明である。

【益の評価： 易出血性の改善】

すべての報告で手術後に血小板が有意に改善した。なお、PT、APTT などの凝固系については手術前後で変化がなかった7)。PSE 術後の有効な血小板増加効果を得るために、70%以上の脾を塞栓することが報告されている8)。

【害の評価： 免疫機能に障害を来す危険性がある】

免疫機能の低下症状がなかったこと9)や術後に重篤な感染症が認められなかったこと10)など臨床的な記載はあるが、定量的な結果はみられなかった。

【害の評価： 介入処置に伴う合併症】

各論文から抽出した形式で以下にまとめる。

- ・全例で腹痛5)
- ・発熱、CRP 上昇8)、
- ・全例で腹痛および発熱、腸管麻痺。高アミラーゼ血症(1・全例で腹痛および発熱、腸管麻痺。高アミラーゼ血症(11/22 50%)、胸水貯留(8/22 36%)、消化管出血(5/22 23%)、高アンモニア血(1/22 5%)。脾臓破裂、膿瘍、血栓など重篤な合併症なし10)
- ・全例に発熱、腹痛(7/8 88%)、重篤な合併症なし4)
- ・全例に発熱(平均17日)、脾膿(1/10 10%)7)
- ・PSE(N=3)によって、全例に腹痛(6-8日)、腸管麻痺(3-4日)、発熱(8-21日)が認められ、1例に脾膿瘍1)

【害の評価： 肝移植の成績悪化】

胆道閉鎖症術後に脾摘やPSEが行われた例に対し、肝移植の成績との関連について論じられた報告はなかった。そのため、ハンドサーチで再検索を行った。成人の末期肝不全患者で肝移植前に脾摘またはPSEが行われた6文献を参考文献としてまとめる。

肝移植のレシピエントが、移植前に脾摘またはPSEを受けると、施術後1週間程度で血小板は増加11)12)、プレアルブミン、門脈血流、肝動脈血流も改善11)した。移植手術中の手術時間、出血量、輸血量は減少した11)13)。術後、

非 proximal splenic artery embolization (PSAE) 群において、術後の出血や全身状態不良による入院中の死亡率は有意に高かった (non-PSAE vs PSAE, 13.3% vs 3.3%, $p=0.0364$) 13)。脾摘または splenic artery ligation が行われた症例では、移植後 5 年生存率が有意に高かった (100% vs 79.6%) 14)。移植前に脾摘が行われた症例では、11 例の検討で、2 例が死亡 (肺炎、脳出血)、その他の 9 例で、6 例が細菌感染症を経験した 12)。また、脾摘が行われた 34 例と行われずに移植が行われた 87 例の比較では、脾摘が行われた例に対する感染症のリスクが高かったと報告されている (21/34 61.7% vs 22/87 25.3%) 15)。

【推奨文の作成】

CQ における「有用」の意味の取り方によって推奨文が変わる CQ であり、最終的な自己肝生存向上に至る上で、「有用」か「有用でない」という点では根拠が極めて弱い、上記のごとく、胆道閉鎖症自己肝生存患者の QOL 向上につながり、かつ、害が比較的少ないことが明らかとなり、広く実施されている現状も鑑みて推奨文が作成された。

【参考文献】

1. Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, Nose K, Nakai Y, Tomimoto Y, Muraji [Late complications after successful Kasai's operation for biliary atresia]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989 90(9) 1348-52
2. Ando H, Ito T, Seo T, Ito F, Kaneko Splenectomy in biliary atresia patients with recurrent jaundice following partial splenic embolization. *Tohoku J Exp Med* 1997 181(1) 167-74
3. 真鍋 隆夫, 村田 佳津子, 松尾 良一, 他 先天性胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討 *臨床放射線* 1997 42(2) 223-228
4. Saeki M, Honna T, Nakano M, Kuroda [Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1996 97(8) 648-52
5. Nio M, Ohi R, Hayashi Y, Endo N, Ibrahim M, Iwami Current status of 21 patients who have survived more than 20 years since undergoing surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996 31(3) 381-4
6. 林 富, 大井 竜司, 千葉 敏雄, 他 先天性胆道閉鎖症術後脾機能亢進症に対する部分脾動脈塞栓術 (PSE) の効果 *日本小児外科学会雑誌* 1988 24(6)

1259-1267

7. 大塚 恭寛, 岡田 忠雄, 吉田 英生, 松永 正訓, 幸地 克憲, 大沼 直躬 当科における胆道閉鎖症術後の脾機能亢進症に対する部分的脾動脈塞栓術の検討 日本小児外科学会雑誌 2002 38(7) 1057-1063
8. 佐々木 志朗, 矢野 博道, 藤戸 好典 [先天性胆道閉鎖症術後の門脈圧亢進症]先天性胆道閉鎖症術後門脈圧亢進症の治療法 とくに部分的脾動脈塞栓術について 小児外科 1988 20(2) 183-188
9. 檜 顕成, 新開 真人, 大浜 用克, 武 浩志, 福里 吉充, 村上 徹, 西 寿治 胆道閉鎖症術後脾機能亢進症における PSE の効果と長期予後に関する検討 こども医療センター医学誌 2002 31(3) 137-143
10. Ando H, Ito T, Nagaya Partial splenic embolization decreases the serum bilirubin level in patients with hypersplenism following the Kasai procedure for biliary atresia. J Am Coll Surg 1996 182(3) 206-10
11. Li YN, Miao XY, Qi HZ, Hu W, Si ZZ, Li JQ, Li T, He ZJ. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015 Jun;14(3):263-8. Splenic artery trunk embolization reduces the surgical risk of liver transplantation.
12. Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Makuuchi M. Hepatogastroenterology. 2002 May-Jun;49(45):721-3. Role of splenectomy in living-donor liver transplantation for adults.
13. Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, Iwamoto T, Satoh D, Iwagaki H, Tanaka N. Transpl Int. 2007 Nov;20(11):947-55. Preoperative proximal splenic artery embolization: a safe and efficacious portal decompression technique that improves the outcome of live donor liver transplantation.
14. Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Yoshizumi T, Soejima Y, Suehiro T, Maehara Y. Hepatogastroenterology. 2004 May-Jun;51(57):625-9. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft.
15. Lüsebrink R, Blumhardt G, Lohmann R, Bachmann S, Knoop M, Lemmens HP, Neuhaus P. Transpl Int. 1994;7 Suppl 1:S634-6. Does concomitant splenectomy raise the mortality of liver transplant recipients?

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(早期の移植は推奨されるか)?

推奨文：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠はない。

推奨の強さ「2」：弱く推奨する（一致率 71%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

日本肝移植研究会での集計結果では、乳児期から 10 歳までと、それ以降の年齢で移植後生存率に差があり、早期の移植を推奨する弱い根拠にはなり得る。一方、移植後の免疫抑制に伴う感染リスクや二次発がんの増加傾向は、移植の有益性を損なう結果となり得る。以上を考慮すると、肝移植の時期を明瞭に推奨できる根拠がなく、年齢という点での時期に関する推奨を提示すべきではないと考えられた。肝移植適応は、肝不全による救命の必要性、さらには、重度肝障害に伴う小児の成長障害を伴う QOL の低下によって規定されるものであり、今後、年齢による「早い」「遅い」ではなく、患者の状態による時期の規定で本 CQ が再度検討されるべきと思われる。

【文献検索結果】

介入研究および観察研究は検索されなかった。胆道閉鎖症の肝移植に、患者の年齢がどのように関与し得るかについての症例対照研究 1-4) から、移植時期が、(1)成人例 (16 歳以上) と小児例 (16 歳未満)、(2) 乳児例 (2 歳未満) と 2 歳以降の小児について、益の評価 01 (生存率) のメタアナリシスを行った。その他のアウトカムについては、メタアナリシスを行うことができなかったため、症例集積を加えてまとめるに留めた。

【益の評価： 生存率が向上する】

(1) 成人例 (16 歳以上) と小児例 (16 歳未満) の比較検討

2 文献 1, 2) のメタアナリシスからは、成人例と小児例での有意差は認められなかった。しかし、2 文献で異なる結論がなされており、文献数が少なく、エビデンスの推奨度も低いため、有意水準ではない。

(2) 乳児例 (2 歳未満) と 2 歳以降の小児の比較検討

2 文献 3, 4) も同様に、メタアナリシスからは年齢的な差異は認められなかったが、有意水準ではなかった。

【害の評価：移植後成績への悪影響】

移植前の状態から移植後の合併症や成績を評価している論文はなかった。2文献(2,3)では、それぞれ年齢による有意差があると結論づけていた。2文献(5,6)では、早期に移植を行った症例では移植後生存率に差がなく、成長発達が良好であったと記載されており、手術時期が遅れることで成長発達に影響を及ぼす可能性を示唆している。システマティックレビュー実施後の最近の論文(7)では、2歳前に移植された群1408例と、2-18歳で移植された410例の比較がなされ、2歳後の方が2歳前より移植後生存率が有意に高かったとの報告がある。しかし、これは米国移植幹旋機関(UNOS)の患者のデータであり、日本と異なり対象患者の80%以上が脳死肝移植後であり、死因が再建肝動脈の血栓症や、移植肝が始めから機能しないprimary non-functionによるもので、これらの原因による移植後死亡が日本の生体肝移植では極めて少数であることから、本ガイドラインには参考にできないデータである。

【害の評価：特殊な移植後、あるいは周術期管理を要する】

直接の管理上の差異を論じた論文はなく、合併症の発症が管理を複雑にするという点を捉えると、Okamotoら³⁾の論文では、移植年齢による合併症の発生率比較を行った結果、2歳未満での移植15例で移植後合併症が4例、2歳以上での移植12例で7例に認められたが、合併症発生率に有意差はなかった。

【害の評価：長期免疫抑制による感染リスク増加】

CQ19に記載の通り

【害の評価：長期免疫抑制による二次発癌リスク増加】

CQ19に記載の通り

【推奨文の作成】

肝移植適応を年齢で規定することは、現時点の論文検索の結果では困難であるため、高い一致率で推奨文が作成された。

【参考文献】

- 1 Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi. Outcome of living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia in adults. *Liver Transpl* 2008 14(2) 186-92
- 2 Uchida Y, Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Ogawa K, Ogura Y, Uryuhara

- K, Morioka D, Sakamoto S, Inomata Y, Kamiyama Y, Tanaka. Long-term outcome of adult-to-adult living donor liver transplantation for post-Kasai biliary atresia. *Am J Transplant* 2006 6(10) 2443-8
- 3 Okamoto T, Yokoi A, Okamoto S, Takamizawa S, Satoh S, Muraji T, Uemoto S, Nishijima. Pretransplant risk factors and optimal timing for living-related liver transplantation in biliary atresia: experience of one Japanese children's hospital and transplantation center. *J Pediatr Surg* 2008 43(3) 489-94
- 4 Alonso G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia *Pediatr Transplant* 2004 8(3) 255-9
- 5 武市 卒之, 猪股 裕紀洋. 【小児外科疾患を有する患児のQOL】 1歳以下で生体肝移植を施行した胆道閉鎖症症例の長期QOLについての検討 *小児外科* 2010 42(4) 435-438
- 6 星野 健, 山田 洋平, 大野 道暢, 下島 直樹, 湊本 康史, 森川 康英 【胆道閉鎖症 診断・治療・研究の最先端】 成長発育の観点からみた肝移植の時期と効果 *小児外科* 2008 40(1) 123-127
- 7 Arnon R, Annunziato RA, D'Amelio G, et al. Liver transplantation for biliary atresia: Is there a difference in outcome for infants? *J Ped. Gastroenterol Nutr.* 2015;62:220-225

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？

推奨文：推奨を提示すべきではない。

推奨の強さ「1」：強く推奨する（一致率 90%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

解説

PELD で胆道閉鎖症の一次肝移植適応を規定した文献はなかった。胆道閉鎖症研究会の集計では、国内での一次肝移植は、試験開腹後葛西手術を行わずに移植になった例を含めても全登録例の 1%以内と思われ、日本では極めて例外的な治療である。現時点では、日本国内の一次肝移植の優劣を、葛西術後の肝移植と明確に比較して論じた報告はなく、推奨に言及する根拠がない。葛西手術での操作が、後に肝門部付近の炎症につながり門脈の狭小化を助長するのではないかという懸念もあったが、客観的な証拠はない（図 4）。最近の論文検索で得られた比較的多数症例を対象にしたメタアナリシスでは、葛西手術を行っているか否かが移植成績に影響を与えるかについては、影響は認められないという結果が出ている。ただし、一次肝移植の選択例は、診断時期が遅く肝不全がすでに進行していて移植が避け得ない症例が含まれており、CQ を参照にして選択を考える医療者が多い、あるいはその機会が多いとは考えにくいのが現実である。今後、一次肝移植の症例が増加し、その選択を要する機会が増えるのであれば、再度推奨を検討する可能性はある。さらに、診断が遅れた症例は残念ながら今後も出現する可能性があり、PELD を含め、日齢や肝不全の状態をより詳細に規定した CQ の設定での再検討を行う余地はある。

【文献検索結果】

15 編の文献が一次スクリーニングの対象となった。そのうち、スコープで定められた I/C に合致する観察研究は 2 件であった。さらに、最近発表の論文をハンドサーチで追加した。

【益の評価：移植後生存率向上】

観察研究が 2 文献^{1,2)} 検索された。症例数が少なく症例対照研究であるためエビデンスのレベルとしては弱い。メタアナリシスの結果から一次肝移植と葛西術後肝移植では、1 年後の生存率に有意な差は認められなかった（リスク比 0.99 95%信頼区間 0.74-1.33, p=0.96）。Wang ら¹⁾の報告では、PELD スコアに

有意差は認められなかったが、一次肝移植症例では病態が悪化していると判断されるため、今後十分な背景因子の検討が必要と思われた。また、最近のメタアナリシスでも、移植前の葛西術施行の有無は患者の生存率および移植肝生着率に影響しない、という結果が得られている³⁾。

【害の評価：移植時の合併症】

Wang ら¹⁾の報告では、葛西術後症例で胆管炎が多い傾向にあった。一次移植症例 (N=18) では、移植後の腸管穿孔が4例であったが、葛西術後肝移植症例 (N=10) では認められなかった。その他の肝動脈合併症や拒絶反応に有意差は認められなかった。Sandler ら²⁾の報告では、葛西術後症例 (N=49) では、一次肝移植 (N=8) の症例に比べて腸管穿孔 (14.2% vs 0) や出血 (22.4% vs 0) など、癒着剥離に伴うと考えられる合併症が多く認められた。その他、拒絶反応やBile leakなどに有意差は認められなかった。Wang ら³⁾のメタアナリシスでも、肝移植前の葛西術は移植後感染症の頻度を増加させるが、合併症の発症率を増加させている根拠はないとしている。

【推奨文の作成】

現時点では、一次肝移植を検討する機会があまりに少なく、国内での必要性が少なくまた根拠も全くない現状で、一次移植の有用性についての投票を行わないことが妥当かどうかの投票に留め、推奨文を決定した。

【参考文献】

- 1 Wang Q, Yan LN, Zhang MM, et al. The pre-Kasai procedure in living donor liver transplantation for children with biliary atresia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013 12(1) 47-53
- 2 Sandler AD, Azarow KS, Superina. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1997 32(3) 416-9
- 3 Wang P, Xun P, He K, et al. Comparison of liver transplantation outcomes in biliary atresia patients with and without prior portenterostomy: A meta-analysis. *Digestive and Live* 6 48:347-352