

胆道閉鎖症 診療ガイドライン ＜第2版＞

日本胆道閉鎖症研究会 編

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）、「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年から30年）、「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班（令和元年から3年）および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者QOLの向上のための調査研究」班（令和4年から6年）

判：ver. 1.2

発行年月日：令和〇年〇月〇日

目次

前付

ガイドラインサマリー.....	2
用語・略語一覧.....	6
診療アルゴリズム.....	10

第1章 作成組織・作成経過

作成組織.....	14
作成経過.....	16

第2章 スコープ

診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項.....	20
システマティックレビューに関する事項.....	21
推奨決定から最終化、公開後の取り組みまで.....	22
胆道閉鎖症の基本的特徴	
1. 臨床的特徴.....	25
2. 疫学的特徴.....	36

第3章 診断

総論	
1. 胆道閉鎖症が疑われる症状・徴候.....	47
2. 胆道閉鎖症の診断手順と鑑別すべき疾患.....	47
3. 胆道閉鎖症の精査.....	49
4. 直接胆道造影と葛西手術.....	50
クリニカルクエスション（CQ）と推奨	
CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは早期診断に有用か？.....	54
CQ2 淡黄色便の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行うことは有用か？.....	56
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ことは有用か？.....	59
CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？.....	62
CQ5 胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検は有用か？.....	64
CQ6 病理学的検査は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？.....	68

第4章 治療

総論	
1. 胆道閉鎖症疑い患者に対する術前準備.....	75

2. 胆道閉鎖症手術と胆道再建法	76
3. 逆流防止手術と術後胆管炎が予後に与える影響.....	76
4. 肝門切離範囲と吻合の際の注意点.....	78
クリニカルクエスション (CQ) と推奨	
CQ7 生後 30 日以内の葛西手術は有用か?	80
CQ8 術後のステロイド投与は有用か?	83
CQ9 術後の抗菌薬長期投与は有用か?	86
CQ10 術後の UDCA 投与は有用か?	89
CQ11 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?	91
CQ12 胆道閉鎖症患者に対する腹腔鏡手術は有用か?	95

第 5 章 合併症

総論

1. 胆管炎と肝内胆管拡張および肝内結石.....	102
2. 門脈圧亢進症	102
3. 腫瘍.....	103
4. その他	103

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か?	107
CQ14 術後晩期の胆管炎に抗菌薬治療に加えて利胆療法, 禁食管理の併施は有用か?	109
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ドレナージ治療は有用か?	111
CQ16 胆道閉鎖症術後では乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か?	113

第 6 章 予後

総論

1. 胆道閉鎖症に対する一般的な肝移植の適応について.....	119
2. 良好な自己肝生存を得るための一般的な検査や管理.....	120
3. 内視鏡検査および治療.....	121
4. 胆道閉鎖症における妊娠出産について.....	121

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ17 胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か?	124
CQ18 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?	126
CQ19 肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か?	128
CQ20 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か?	131
CQ21 脾機能亢進症に対する治療は有用か?	134
CQ22 難治性の胆管炎, 治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植は有用か?	138
CQ23 初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植は有用か?	141

第7章 参考資料

公費負担医療の種類と申請方法.....	143
胆道閉鎖症に関する情報の入手先一覧.....	147

ガイドラインサマリー
用語・略語一覧
診療アルゴリズム

ガイドラインサマリー

診断

クリニカルクエスチョン		推 奨	エビデンス の強さ
CQ 1	胆道閉鎖症のスクリーニングは 早期診断に有用か？	生後1ヶ月前後の新生児・乳児に対する胆 道閉鎖症スクリーニングを行うことを推奨 する	B
CQ 2	淡黄色便の新生児・乳児に胆道 閉鎖症の精査を行うことは有用 か？	淡黄色便を呈する新生児・乳児では胆道閉 鎖症を疑って精査を行うことを推奨する	C
CQ 3	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こと は有用か？	遷延性黄疸と肝腫大のある新生児・乳児で は胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推 奨する	C
CQ 4	術中胆道造影は胆道閉鎖症の予 後予測に有用か？	術中胆道造影による病型診断を行うことを 推奨する	C
CQ 5	胆道閉鎖症の鑑別診断として肝 生検は有用か？	胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検を行う ことを限定的に提案する	D
CQ 6	病理学的検査は胆道閉鎖症の予 後予測に有用か？	肝門部組織を含めた病理学的検査を行うこ とを推奨する	C

治療

クリニカルクエスチョン		推 奨	エビデンス の強さ
CQ 7	生後 30 日以内の葛西手術は有用か？	生後 30 日以内の葛西手術を行うことを推奨する	B
CQ 8	術後のステロイド投与は有用か？	胆道閉鎖症に対する肝門部空腸吻合術後患者にステロイド投与を推奨する	B
CQ 9	術後の抗菌薬長期投与は有用か？	早期胆管炎の予防には、術後 2 週間程度の抗菌薬静脈投与とそれに続く長期経口抗菌薬投与を提案する	C
CQ 10	術後の UDCA 投与は有用か？	胆道閉鎖症に対する肝門部空腸吻合術後患者に UDCA 投与を提案する	C
CQ 11	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？	胆道閉鎖症葛西手術後いったん減黄したが再上昇した例、または、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした場合、再葛西手術を行うことを提案する	C
CQ 12	胆道閉鎖症患者に対する腹腔鏡手術は有用か？	推奨なし	D

合併症

臨床的クエスチョン	推 奨	エビデンス の強さ
CQ 13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？	胆道閉鎖症手術後に予防的抗菌薬投与を行うことを提案する	C
CQ 14 術後晩期の胆管炎に抗菌薬治療に加えて利胆療法、禁食管理の併施は有用か？	術後晩期の胆管炎に対して、症状に応じてステロイド、その他の利胆剤の使用を提案するが、禁食管理は行わないことを提案する	D
CQ 15 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ドレナージ治療は有用か？	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ドレナージ治療を行うことを提案する	D
CQ 16 胆道閉鎖症術後では乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か？	胃食道静脈瘤に関して、病態に応じて適切な方法によりチェックすることを提案する	D

予後

クリニカルクエスチョン		推 奨	エビデンス の強さ
CQ 17	胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か？	胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害の改善のために肝移植を行うことを提案する	C
CQ 18	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？	胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、周産期中や産後の全身状態や肝機能の悪化に備え、集学的管理を行うことを推奨する	C
CQ 19	肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？	胆道閉鎖症自己肝生存例では、長期経過症例において肝腫瘍のスクリーニング検査を行うことを推奨する	C
CQ 20	胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？	胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療を行うことを提案する	D
CQ 21	脾機能亢進症に対する治療は有用か？	脾機能亢進症に対する治療を行うことを提案する	D
CQ 22	難治性の胆管炎，治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植は有用か？	難治性の胆管炎，治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植を行うことを推奨する	C
CQ 23	初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植は有用か？	初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植を行うことを限定的に提案する	D

用語・略語一覧

1. 重要用語の定義

用語	解説
一次肝移植	胆道閉鎖症に対して胆汁流出を図る手術を実施することなく初回手術として行われる肝移植手術
黄疸	体内にビリルビンが過剰にあることで眼球や皮膚といった組織や体液が黄染した（黄色く染まる）状態
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
葛西手術	胆道閉鎖症に対する手術術式の名称で、本来は、閉塞した肝門部胆管組織を切除して肝門部胆管組織と腸管とを吻合する術式（肝門部腸吻合術）を指すが、肝内に連続する胆管（肝管）が潤存する例に対して行われる術式（肝管腸吻合術）を併せて、肝臓から分泌された胆汁の流出路の再建を図る術式全体を一括して葛西手術と呼ぶことがある。
合併症	手術中・手術後に生じる、加療を必要とする病態
肝移植	さまざまな原因により機能が低下した肝臓を取り出し、健康な肝臓を移植する治療。脳死肝移植と生体肝移植の2種類が存在する
肝硬変・肝不全	様々な成因により生じた慢性肝炎や肝障害が徐々に進行し肝臓が硬くなった状態。また、病態の悪化により肝機能が極端に低下した状態
肝腫大	様々な原因により正常の大きさを超えて肝臓の容積が増大した状態
肝生検	肝臓の組織の一部を採取し、病理学的検査を行うこと
肝胆道シンチグラフィ	放射性物質が肝臓から胆道を通じて腸管に排出される動きを追跡する検査
肝内結石	肝内の胆管内に存在する結石
肝内胆管拡張	肝臓の中の胆汁の通り道である肝内胆管が拡張した状態
肝肺症候群	肝疾患に関連して生じた肺血管拡張に基づく酸素化の異常
肝門部結合組織塊	胆道閉鎖症において肝門部の胆管が炎症により線維性構造物に置き換わった組織
針生検	特殊な針を用いて組織の一部を採取すること
自己肝生存率	胆道閉鎖症術後に肝移植をせずに自分の肝臓で生存している患者の割合
指定難病	発病の機構が不明で治療法が確立しておらず長期の療養を必要とする希少な国が指定した 338 疾患（令和 3 年 11 月 1 日施行）
小児慢性特定疾病	生命を長期にわたって脅かしたり、症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる子供の慢性的な病気のなかで、高額な医療費の負担を軽減するために国が指定した 845 疾患（令和 4 年 4 月 1 日時点）
食道胃静脈瘤	門脈圧亢進症に起因する下部食道または胃の静脈拡張
心臓超音波検査	超音波診断装置（体表から当てた超音波に反射した情報を画像化する装置）を用いて心臓の形や動きを調べる検査法
スクリーニング	集団において対象疾患または疑い強い患者を抽出するために行われる検査
ステロイド	副腎皮質ホルモンの 1 つで、炎症や免疫が過剰になるさまざまな病気の治療に用いられる薬剤
成長発育障害	年齢と性別に応じた身長・体重に対して常に少ないか、あるいは短期間に減少すること
遷延性黄疸	生まれて 2 週間以上経過したあとも黄疸が遷延した状態
総生存率	胆道閉鎖症の患者の中で葛西手術または肝移植後に生存している患者の割合
多脾症候群	内臓が左右対称性（両側性）に形成され、複数の脾臓を認める症候群
胆管炎	胆管内に急性炎症が発症した病態である。診断基準としては指定難病の胆管炎診断基準があり（表）、本ガイドラインでは胆管炎の診断基準としてこの診断基準を用いる。
胆汁うっ滞	肝臓で作られた胆汁が肝臓内外において消化管への流出障害をきたした状態
胆道閉鎖症全国登録制度	1989 年より日本胆道閉鎖症研究会によって実施されている胆道閉鎖症症例の登録制度
直接胆道造影	開腹あるいは腹腔鏡手術のもとに胆嚢から造影剤を注入して胆道の形態を調べる検査
直接ビリルビン	赤血球中のヘモグロビンなどが代謝されてつくられる間接ビリルビンが、肝臓で処理されて生成されるビリルビン。胆道閉鎖症では徐々に上昇する。
脾機能亢進症	門脈圧亢進症に起因する脾臓の腫大と脾臓の機能亢進
ビタミン K	胆汁が吸収に深く関わる脂溶性ビタミンの一種で、血液の凝固や骨の形成に関連しているビタミン
病型分類	胆道閉鎖症の分類で、基本型分類ではⅠ型（総胆管閉塞型）、Ⅱ型（総肝管閉塞型）、Ⅲ型（肝門部閉塞型）が定

	義されている
腹部超音波検査	超音波診断装置を用いて腹腔内や骨盤内臓器の形態、病変、腹水、出血などの有無を調べる検査法
部分的脾動脈塞栓術	脾機能亢進症に対して脾動脈の一部を塞栓することで脾機能亢進や脾腫大を改善させる治療法
便色異常	便の色が異常に薄く、便色カードでは1番～3番に相当する状態。灰白色便が典型的とされるが、その多くは淡黄色便と呼ばれる色の薄い黄色便である。
便色カード	胆道閉鎖症を早期発見する目的で開発された、新生児期・乳児期の便色判定のためのカード
母乳性黄疸	母乳主体の育児をしている場合に、生後1～3ヶ月まで黄疸が遷延する状態。間接ビリルビンの上昇を認め、便・尿の色に変化は認めない。
門脈圧亢進症	肝硬変などに伴い門脈の血圧が異常に高くなる病態
門脈肺高血圧症	門脈圧亢進症に起因する肺動脈性肺高血圧症
MELDスコア	12歳以上の肝硬変および肝移植登録者における肝予備能の診断のために血液検査と透析治療の有無を用いたスコアリングシステム
National Clinical Database (NCD)	日本で2011年から開始された手術症例のデータベース。日本外科学会、日本消化器外科学会、日本小児外科学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本呼吸器外科学会、日本内分泌外科学会、日本乳癌学会、日本甲状腺外科学会、日本脳神経外科学会、日本病理学会、日本泌尿器科学会、日本形成外科学会、日本内視鏡外科学会の15学会が参画している（令和4年4月1日時点）
PELDスコア	12歳未満の肝硬変および肝移植登録者における肝予備能の診断のために血液検査や年齢、成長度を用いたスコアリングシステム
UDCA(ウルソデオキシコール酸)	肝臓で合成された胆汁酸の一種で肝保護に作用する

表 急性胆管炎診断基準（難病情報センター 胆道閉鎖症（指定難病296） 概要・診断基準等より引用）

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℃
	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

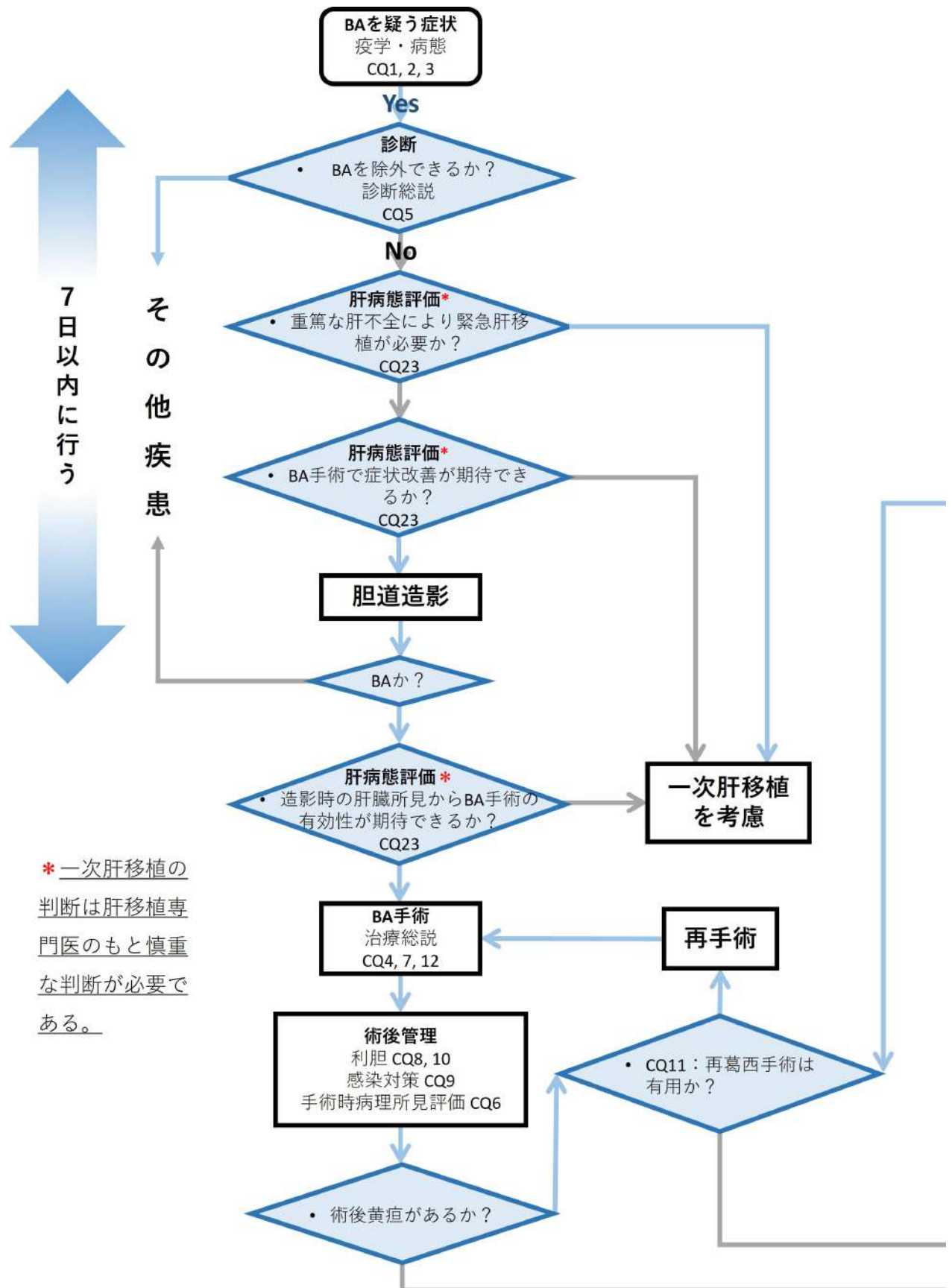
*STD (standard): 各症例の平時のデータ

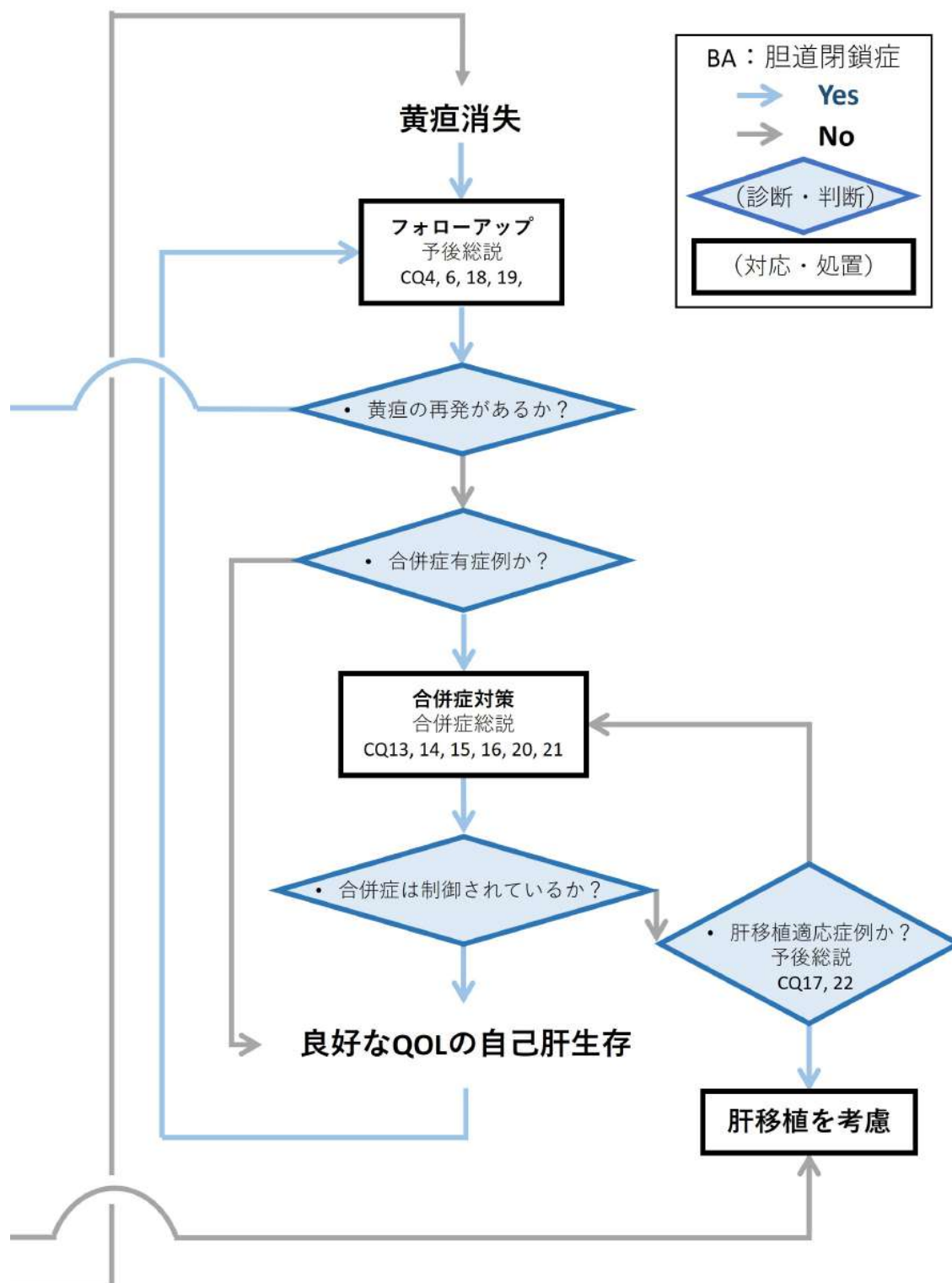
2. 略語の定義

略語名	正式名称	
ADL	activities of daily living	基本的日常生活動作
AFP	α -fetoprotein	α フェトプロテイン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	biliary atresia	胆道閉鎖症
BASM	biliary atresia splenic malformation	
B-RTO	balloon-occluded retrograde transvenous obliteration	バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術
COI	conflict of interest	利益相反
CQ	clinical question	クリニカルクエスション
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPM	ductal plate malformation	胆管板形成異常
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆管膵管造影
FNH	focal nodular hyperplasia	限局性結節性過形成
γ-GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
HA	hepatic artery	肝動脈
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICU	intensive care unit	集中治療室
JBAR	Japanese biliary atresia registry	胆道閉鎖症全国登録
MELD	model for end-stage liver disease	
Minds	medical information distribution service	
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography	核磁気共鳴胆管膵管造影
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
M2BPGi	Mac-2 binding protein glycosylated isomers	Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体
NCD	national clinical database	
NLS	native liver survival	自己肝生存
NPV	negative predictive value	陰性的中率
OPSI	overwhelming postsplenectomy infection	脾摘後重症感染症
OR	odds ratio	オッズ比

PCC	percutaneous cholecystocholangiography	経皮経胆嚢胆道造影
PELD	pediatric end-stage liver disease	
PIVKA	protein induced by vitamin K absence or antagonist	ビタミン K 依存性凝固因子前駆体
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準化比
PTC	percutaneous transhepatic cholangiography	経皮経肝胆道造影
PTCD	percutaneous transhepatic cholangio drainage	経皮経肝胆道ドレナージ
PPV	positive predictive value	陽性的中率
PS	partial splenectomy	脾臓部分切除術
PSAE	proximal splenic artery embolization	脾動脈近位塞栓術
PSE	partial splenic embolization	部分的脾動脈塞栓術
PV	portal vein	門脈
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
sROC	summary receiver operating characteristic curve	サマリーROC 曲線
TCS	triangular cord sign	
Th1	T helper 1 cell	ヘルパーT1 細胞
Th2	T helper 2 cell	ヘルパーT2 細胞
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
Treg	regulatory T cell	制御性 T 細胞
UDCA	ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
USBA	urinary sulfated bile acid	尿中硫酸結合型胆汁酸
WBC	white blood cell	白血球

診療アルゴリズム





診療アルゴリズムに関する議論内容（一次肝移植の位置づけ）

第1版の胆道閉鎖症診療ガイドラインのアルゴリズムでは、「耐術能は十分か」という（診断・判断）において「No」の症例は「肝病態評価」に進み、一次肝移植が有用と思われる症例が一次肝移植に進むアルゴリズムとなっていた（図1-1）。しかし、改訂作業において、耐術能が不十分な症例が一次肝移植に進むアルゴリズムは適切かどうか議論の焦点となった。

そこで、改訂アルゴリズムでは、「耐術能は十分か」を「極端な病態の進行があるか？」という（診断・判断）に修正を行うこととした。しかし、同判断を胆道造影による確定診断の前後どちらで行うかについては以下のような意見もあり、作成グループ内においても意見が分かれることとなった。

- 極端な病態の進行ということは、肝不全状態の患者さんでは試験開腹には耐えられない状態であり、胆道造影により葛西手術の可能性をさぐるのではなく一次肝移植を選択することがベストとなる症例がある
- 胆道閉鎖症が疑われる症例のなかには急性肝不全などの症例も含まれており、症例によってはただちに移植を準備すべき症例がある
- 胆道造影で診断が確定した場合には、肝病態が進行した症例においても葛西手術により改善する症例があり、現時点で一次肝移植の具体的な基準を設けることは難しい
- 胆道閉鎖症で診断が遅れた例では、門脈逆流や凝固機能障害、低蛋白血症、腹水の状態で紹介されてくることがまれにあり、このような症例では一次肝移植が考慮される。しかし、胆道閉鎖症の場合はビタミンK製剤や新鮮凍結血漿による治療で全身状態は持ち直すことが多く、多くの場合は安全に胆道造影が可能な状態になる
- 胆道造影は行ったものの、肝病態の進行から葛西手術は選択されず、一次肝移植を目的に紹介となった症例の経験がある

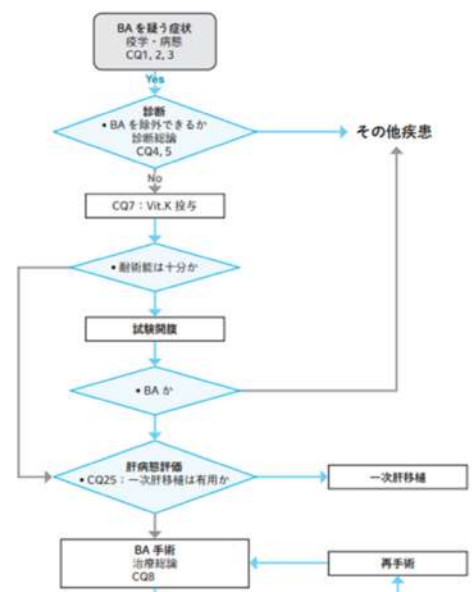


図1-1 第1版胆道閉鎖症診療ガイドライン アルゴリズムより抜粋

そこで、「極端な病態の進行があるか？」という表現を「非代償性肝硬変ではなく、BA手術で病状改善が期待できるか？」に変更しつつ、胆道造影の前後両者に「肝病態評価」を位置させることで、肝病態評価のタイミングは各施設で判断が可能なものとする案が出された。

しかし、同じ文言の（診断・判断）を記載することにより読者の混乱を招くことが懸念された。そこで、胆道造影前の「肝病態評価」については始めに危機的病態の回避を目的とした「重篤な肝不全により緊急肝移植が必要か？」という（診断・判断）を位置づけた。続いて、緊急肝移植とまではいかないものの一次肝移植を考慮すべき症例のため「BA手術で症状改善が期待できるか？」という（診断・判断）を位置づけた。さらに、胆道造影後の「肝病態評価」は「造影時の肝臓所見からBA手術の有効性が期待できるか？」に文言の修正を行った。

実臨床において一次肝移植を判断するタイミングや基準は各施設に委ねられ、本アルゴリズムが各施設判断を妨げるものではない。ただし、現時点で一次肝移植の判断基準を設けることは困難なことから、判断時には肝移植専門医

へのコンサルトのもと慎重な判断が求められることを最後に記す。

第 1 章

作成組織・作成経過

作成組織

1. 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である。

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

2. ガイドライン統括委員会

(五十音順・敬称略) (所属は 2023 年 3 月 1 日時点)

虻川 大樹	宮城県立こども病院総合診療科・消化器科
内田 広夫	名古屋大学小児外科
黒田 達夫	慶應義塾大学小児外科
鈴木 達也	藤田医科大学小児外科
仁尾 正記	東北大学小児外科
山高 篤行	順天堂大学小児外科・小児泌尿生殖器外科学
吉田 雅博	国際医療福祉大学市川病院 人工透析・一般外科

3. ガイドライン作成グループ

(五十音順・敬称略) (所属は 2023 年 3 月 1 日時点)

青木 亜紀	東北大学病院：横断的分野
虻川 大樹	宮城県立こども病院総合診療科・消化器科：診断
家入 里志	鹿児島大学小児外科：予後
乾 あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科：疫学
内田 広夫	名古屋大学小児外科：治療
大友 恭子	胆道閉鎖症の子どもを守る会：横断的分野
大畠 雅之	高知大学小児外科：診断
大藤さとし	大阪公立大学公衆衛生学分野：横断的分野
岡島 英明	金沢医科大学小児外科：予後
奥山 宏臣	大阪大学小児成育外科：診断
小野 滋	京都府立医科大学小児外科：治療
鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター：病態
笠原 群生	国立成育医療研究センター：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：疫学
黒田 達夫	慶應義塾大学小児外科：合併症
越永 従道	日本大学小児外科：治療
古村 眞	東京大学組織幹細胞・生命歯科学：合併症
齋藤 武	千葉県こども病院小児外科：病態
佐々木隆士	大阪市立総合医療センター小児外科：合併症
佐々木英之	東北大学小児外科：疫学
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	藤田医科大学小児外科：予後
田尻 達郎	九州大学小児外科：病態
仁尾 正記	東北大学小児外科：疫学・病態
西 明	群馬県立小児医療センター外科：診断
野坂 俊介	国立成育医療研究センター放射線診療部：診断
橋爪 徹	胆道閉鎖症の子どもを守る会：横断的分野
橋爪 伸江	胆道閉鎖症の子どもを守る会：横断的分野
平林 健	弘前大学小児外科：合併症
藤代 準	東京大学小児外科：合併症
湊本 康史	国際医療福祉大学成田病院小児外科：診断

文野 誠久	京都府立医科大学小児外科：作成グループアドバイザー
別所 一彦	滋慶医療科学大学医療管理学研究科：病態
本多 奈美	東北大学 大学院教育学研究科・教育学部：横断的分野
町野 翔	福島県立医科大学小児外科：横断的分野
松藤 凡	聖路加国際病院小児外科：治療
水落 建輝	久留米大学小児科：合併症
水田 耕一	埼玉県立小児医療センター移植外科：予後
見田 美穂	胆道閉鎖症の子どもを守る会：横断的分野
山高 篤行	順天堂大学小児外科・小児泌尿生殖器外科学：治療
横井 暁子	兵庫県立こども病院小児外科：治療
米田 光宏	国立成育医療研究センター小児外科：作成グループアドバイザー

4. システマティックレビューチーム（五十音順・敬称略）（所属は2023年3月1日時点）

石毛 崇	群馬大学小児科：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
岩間 達	埼玉県立小児医療センター消化器肝臓科：予後
上野 豪久	大阪大学小児成育外科：診断
梅津守一郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科：診断
大久保龍二	東北大学小児外科：合併症
垣内 俊彦	佐賀大学小児科：予後
加藤 歩	宮城県立こども病院総合診療科・消化器科：診断
熊谷 秀規	自治医科大学小児科：合併症
古賀 寛之	順天堂大学小児外科・小児泌尿生殖器外科学：治療
小西健一郎	東京大学小児外科：合併症
近藤 宏樹	近畿大学奈良病院小児科：合併症
齋藤 武	千葉県こども病院小児外科：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
櫻井 毅	東北大学小児外科：治療
佐々木隆士	大阪市立総合医療センター小児外科：合併症
佐々木英之	東北大学小児外科：疫学
里村 宜紀	大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科：治療
眞田 幸弘	自治医科大学消化器一般移植外科：予後
城田千代栄	名古屋大学小児外科：治療
鈴木 光幸	順天堂大学小児科：治療
田井中貴久	名古屋大学小児外科：治療
高橋 信博	慶應義塾大学小児外科：診断
田中 拓	昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 小児外科：診断
谷川 健	公立八女総合病院病理診断科：病態
富田 紘史	東京都立小児医療センター外科：疫学
西亦 繁雄	東京医科大学病院小児科思春期科：診断
野口 篤子	秋田大学小児科：合併症
藤代 準	東京大学小児外科：合併症
別所 一彦	滋慶医療科学大学医療管理学研究科：病態
松浦 俊治	九州大学小児外科：合併症
松村 知彦	群馬中央病院小児科：治療
水落 建輝	久留米大学小児科：予後
安井 稔博	藤田医科大学小児外科：病態
柳 忠宏	やなぎクリニック：予後
山田 洋平	慶應義塾大学小児外科：合併症

横井 暁子 兵庫県立こども病院小児外科：治療

5. 外部評価委員会

(五十音順・敬称略) (所属は 2023 年 3 月 1 日時点)

泉 陽子	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 健康政策分野
竹内 公一	胆道閉鎖症の子どもを守る会
田中 篤	帝京大学医学部内科学講座
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学分野

6. 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。

作成経過

1. 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「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0.」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 questions (CQs) 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 guidelines)。

2. 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 (CQ) 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ものではない。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の責任を負わない。診療結果に対する責任は、直接の治療担当者に帰属するべきものであり、ガイドライン作成ならびに評価に関する委員は責任を負わない。

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

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

3. 利益相反

本ガイドラインの利益相反管理は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0.」及び「日本医学会 COI 管理ガイドライン」ならびに日本胆道閉鎖症研究会「胆道閉鎖症に関する研究の利益相反に関する指針」に従って作成された「胆道閉鎖症診療ガイドライン (第 2 版)」

作成にかかわる COI 管理方針」に則り、日本胆道閉鎖症研究会利益相反委員会の協力を得て行われた。ガイドライン統括委員、作成チーム、システマティックレビューチームならびに外部評価委員は全員、利益相反（個人的 COI および組織的 COI）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。

4. 患者の意向の組み入れ

患者の意向をガイドライン作成に組み入れるために、外部評価委員会とガイドライン作成グループに胆道閉鎖症の患者会の代表および患者本人・患者家族に参加してもらい、意見を頂戴した。

5. 作成資金

本ガイドラインは、厚生労働科学研究事業「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班（令和元年から 3 年）および「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」班（令和 4 年から 6 年）の一環として、また、日本胆道閉鎖症研究会一般会計から一部の費用支弁を受けて作成された。

6. 作成工程

① 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。

2020 年 12 月 15 日の日本胆道閉鎖症研究会幹事会で Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 に則った形で胆道閉鎖症診療ガイドライン改訂を行うことが決定された。

2021 年 9 月 15 日に第 1 回ガイドライン統括委員会が開催され、ガイドライン作成組織の素案、ガイドライン作成の基本方針、COI 管理方針、作業工程案の確認ならびに決定がなされた。

② スコープ

ガイドライン統括委員会が中心となり 2021 年 10 月よりスコープの作成に着手して、2022 年 2 月 1 日にスコープを策定した。

策定されたスコープをもとに 2022 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 が確定された。

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

【会議日程と概要】

2021 年 10 月 7 日に第 2 回ガイドライン統括委員会と 2022 年 2 月 1 日に第 3 回ガイドライン統括委員会がそれぞれ開催されスコープの策定がなされた。

2022 年 3 月 10 日にガイドライン作成グループ全体説明会が開催され、スコープ策定の経緯の説明がなされた。

2022 年 3 月 15 日に第 4 回ガイドライン統括委員会、2022 年 4 月 12 日に第 5 回ガイドライン統括委員会が開催され、CQ 案作成の進捗報告がなされた。

2022 年 5 月 17 日に第 1 回ガイドライン作成グループ会議が開催され、ガイドライン作成員全体での CQ 案の討議がなされた。

2022 年 6 月 21 日の第 6 回ガイドライン統括委員会ならびに 2022 年 7 月 19 日の第 2 回ガイドライン作成グループ会議を経て各分野の CQ が確定された。

③ システマティックレビュー

2022年8月23日 第1回システマティックレビューチームミーティングでシステマティックレビューを行う際の留意点と CQ 作成の経緯などを事務局より説明して、共通の認識のもとで作業を行う基盤を整えた。その後にシステマティックレビューの作業を進めた。

2022年9月22日 第2回システマティックレビューチームミーティング

2022年11月10日 第3回システマティックレビューチームミーティング

この2回の会合でシステマティックレビューの結果を確定させた。

④ 推奨作成

ガイドライン統括委員会とガイドライン作成グループの全構成員（計 44 名）でガイドラインパネルを組織し、Web 会議を開催して、推奨草案および解説に対して修正 Delphi 法による推奨案を作成した（総意形成）。

さらに 2022 年 12 月 3 日に東京で黒田達夫会長（当時）が主催した第 49 回日本胆道閉鎖症研究会における特別企画「ガイドラインセッション」で改訂推奨草案が発表され、議論が行われた。

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（2024 年 1 月 15 日～2 月 15 日）。

【会議日程と概要】

計 6 回の Web 会議により、推奨文、推奨度、エビデンスの強さなどを修正 Delphi 法により決定した。この会議はパネルメンバー計 44 名の 75%以上にあたる 33 名以上の参加を確保して行われた。

- ・第 1 回ガイドラインパネル：2022 年 11 月 22 日（CQ2, 4）
- ・第 2 回ガイドラインパネル：2023 年 1 月 31 日（CQ1, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21）
- ・第 3 回ガイドラインパネル：2023 年 2 月 28 日（CQ7, 10, 13）
- ・第 4 回ガイドラインパネル：2023 年 3 月 28 日（CQ5, 15, 22, 23）
- ・第 5 回ガイドラインパネル：2023 年 5 月 8 日（CQ3, 6）
- ・第 6 回ガイドラインパネル：2023 年 9 月 22 日（全体まとめ）

その後、ガイドライン統括委員により、ガイドライン作成グループで作成された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。

⑤ 最終化

パブリックコメントに寄せられた意見について、ガイドライン作成グループにおいて内容を吟味した後に、回答をした。その他、外部評価委員による外部評価を受けた後に改訂を行い、最終的に作成主体としての最終化を行った（2024 年 月 日～2024 年 月 日、修正予定）。

⑥ 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。さらに、実用版の書籍化および英文化をそれぞれ予定している。

第 2 章

スコープ

診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. タイトル

胆道閉鎖症診療ガイドライン第2版

2. 目的

胆道閉鎖症診療ガイドライン第1版以降の新たなエビデンスの解析に基づき、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 と予後を得ることを目指す

3. トピック

胆道閉鎖症の診断と治療

4. 診療ガイドラインがカバーする視点

本診療ガイドラインは、individual perspective（個人視点）で作成する

5. 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）ならびに患者やその家族を含めた一般市民

6. 既存の他疾患のガイドラインとの関係

Tokyo Guidelines 2018, 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

7. 診療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

8. 重要臨床課題

① 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。

② 葛西手術の成績向上

胆道閉鎖症の治療は、現在、肝移植以外には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（腹腔鏡手術を含む）、術後管理、再手術、トランジション等について推奨診療を提示する。

③ 良好な長期 QOL 獲得

胆道閉鎖症の長期経過例には、門脈圧亢進症や肝硬変・肝不全等の発症頻度が高く、時に悪性腫瘍の合併も報告されるなど、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。

システマティックレビューに関する事項

1. 実施スケジュール

p.18「作成工程 システマティックレビュー」同様

2. エビデンスの検索

エビデンスタイプとして、(1)個別研究論文〔ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化比較試験、観察研究〕、(2)システマティックレビュー論文、(3)上記の診療ガイドラインを検索対象とする。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2022年6月末まで(CQが確定した後)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」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もあり得る。

3. 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。

① 一次スクリーニングについて

システマティックレビューチーム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に合っていないもの、採用基準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データセットを作成し、文献を収集した。

② 二次スクリーニングについて

システマティックレビューチーム2名が独立して二次スクリーニング用データセットの論文の全文を読み、2名の結果を照合のうえ採用論文を決定した。

③ 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。

④ 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。

4. 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CQ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2020ver. 3.0の手法を用いて評価した。

STEP 1：エビデンスの評価：個々の研究に対する評価

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：エビデンス総体の評価

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2020ver. 3.0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。

推奨決定から最終化，公開後の取り組みまで

1. スケジュール

- ① ガイドライン作成グループの作業に先立ち作成されたスコープ案に、その後収集された新たな情報を追加してスコープを確定した。推奨の強さを決めるため、統括委員会とガイドライン作成グループの全構成員でガイドラインパネルを組織した。
- ② 各 CQ 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エビデンスの確実性（強さ），益と害のバランスを中心に，患者・市民の価値観・希望，負担，資源利用を加味して総合的に勘案のうえ協議をした。

2. コンセンサス形成の具体的方法

基本的に修正 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討議を行い，2 回，3 回と投票を繰り返した。

3. 推奨作成の際に考慮する因子

- ① アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性（強さ）
アウトカム全般の，全体的なエビデンスの確実性（強さ）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の確実性（強さ）が弱いほど推奨は「弱い」とされる可能性が高くなる。
- ② 望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランス
望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）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。
- ③ 患者・市民の価値観・希望，負担の確実さ（あるいは相違）
ばらつきがあればあるほど，または価値観や希望における不確実性が大きければ大きいほど，推奨が「弱い」とされる可能性が高くなる。

④ 費用対効果

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。

4. 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，前述と同様な修正 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 3 回繰り返しても，70%以上の同意が得られない場合には，「推奨なし」とした。

5. 推奨の強さを表現する基準

① エビデンスの強さ（表 1-1）

表 1-1：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」：行うことを推奨する
 推奨の強さ「2」：行うことを提案する
 推奨の強さ「3」：行わないことを提案する
 推奨の強さ「4」：行わないことを推奨する
 推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

一致率：前記の推奨作成に際して開催された第3～7回ガイドラインパネルでの修正Delphi法により、担当者の作成した推奨文・推奨度の素案に対して、パネルが賛成した割合を「一致率」と定義して、推奨の強さに付記した。

6. 最終化

外部評価は外部評価委員によりなされる。

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

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

7. 公開後の組織体制

本ガイドライン公開後は次期の診療ガイドライン統括委員会、作成グループならびにシステマティックレビューチームが新たに編成されるまで活動を継続する。

8. 導入から普及・活用

- ① 本ガイドライン（実用版）を書籍として発刊し、作成主体である日本胆道閉鎖症研究会のウェブサイトに掲載予定である。またMinds（公益財団法人日本医療機能評価機構）の審査を受けてウェブサイトへの掲載を目指す予定である。
- ② ガイドラインの英文化を行い、国際学術誌への掲載を目指すことで、本ガイドラインを本邦のみならず、全世界へ発信する予定である。
- ③ 書籍による発刊、ウェブサイトでの掲載、英文化など多様な情報媒体を活用することで診療ガイドライン活用の促進が期待される。

9. 効果の評価

今回の改訂にあたり第1版の評価のために、日本胆道閉鎖症研究会の施設会員および登録参加施設に対して第1版の診療ガイドラインに関するアンケート調査を2023年に実施した。本ガイドライン公開後にはガイドライン作成の効用を評価するために改めて診療についてのアンケート調査を実施し、その変化を評価して、さらに次回の改訂を行う際の資料とする予定である。

10. 改訂

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

エビデンス、制度の変更にあわせて、全面改訂ないし部分改訂を行う。緊急の必要性がある場合には追加を行い、研究会ウェブサイトで公表する。

診療ガイドライン作成グループの一部を診療ガイドライン検討グループとして、常設の改訂検討グループとする。

11. 編集の独立性

① 経済的利益相反

- (ア) 「胆道閉鎖症診療ガイドライン（第2版）作成にかかわる COI 管理方針」に則り，かつ厚生労働科学研究としての経済的利益相反の管理を行った。
- (イ) 上記を踏まえて，ガイドライン統括委員，作成グループ，システマティックレビューチームならびに外部評価委員は全員，利益相反に関する申告を行い，全員，本ガイドライン作成に関して該当なしと判定された。

② 学術的利益相反

- (ア) 推奨決定を行った第3～7回ガイドラインパネルにおいて，学術的利益相反について確認を行い，CQ毎に学術的利益相反ありと申告した参加者は，該当するCQについては推奨の決定に関与しないこととした。

胆道閉鎖症の基本的特徴

1. 臨床的特徴

① 定義

新生児期から乳児期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きたす肝胆道疾患である。

② 歴史的事項

胆道閉鎖症の歴史は、1817年 Burns の教科書の「incurable state of the biliary apparatus」という記載に始まる¹⁾。1891年に、Thompson が初めてこの疾患を系統的に記載した²⁾。1916年、Holmes は、この疾患の16%に、肝内に連なる肝外胆管が開存する、いわゆる吻合可能型の存在を認め、手術的な治療の可能性を示した³⁾。1928年、Ladd が吻合可能型に対する初めての手術成功例を報告した⁴⁾。しかし本疾患の大多数を占める吻合不能型の外科的治療はまったく不可能な時代がしばらく続いた。

1957年、葛西は、吻合不能型の胆道閉鎖症に対して索状肝外胆管を切除して、肝門部と空腸を吻合する手術（葛西手術）を実施し、世界初の救命例を得た。1959年、この術式が雑誌「手術」に発表され⁵⁾、さらに、1963年にドイツ語で⁶⁾、1968年には英語で⁷⁾、それぞれ報告された。1970年代になって、国内では葛西手術の成績は急速に向上し⁸⁾、欧米でも少し遅れて救命例の報告が出始め、1970年代後半になって、葛西手術の外科的治療法としての意義が世界的に確認された。

1975年に、胆道閉鎖症の病型分類作成を最初の目的として日本胆道閉鎖症研究会が発足した。1989年には、この研究会が主体となって胆道閉鎖症全国登録制度(Japanese biliary atresia registry, JBAR)が開始され、2021年までに3,777例が登録され、現在も継続中である⁹⁾。この間に早期手術の重要性が広く認識され、2012年から全国の母子手帳に便色カードが綴じ込まれるようになり、早期診断症例を増やすための取り組みが続けられている。

葛西手術の成績は時代とともに向上したが、葛西手術で救命できない例も少なくなく、そのような症例には肝移植が行われる。1963年、Starzl は初めての肝移植を報告し、レシピエントは胆道閉鎖症患者であった¹⁰⁾。肝移植の成績は、当初は思わしくなかったが、1980年代になって飛躍的に向上し¹¹⁾、欧米を中心に脳死移植が急速に普及した。1988年から89年にかけて、ブラジル¹²⁾とオーストラリア¹³⁾で生体部分肝移植が行われた。国内では1989年、島根医科大学（現島根大学）で、胆道閉鎖症患者に生体肝移植が行われ¹⁴⁾、これを契機として国内でも肝移植が急速に普及した。以後、葛西手術と肝移植との連携により、胆道閉鎖症の予後は著明に向上した。

胆道閉鎖症の救命例の増加とともに、小児期から成人期への医療移行、いわゆるトランジションの対象となる症例が増加し、2013年、胆道閉鎖症が厚生労働省難病対策研究事業の対象疾患となり、幅広い年齢層にわたる診断・治療の標準化に向けた調査研究が開始された。そしてこの研究事業の流れの中で、2016年に胆道閉鎖症が指定難病に認定され、2018年には「胆道閉鎖症診療ガイドライン」（作成主体、日本胆道閉鎖症研究会）が作成された¹⁵⁾。

胆道閉鎖症は、かつては先天性胆道閉塞症あるいは先天性胆道閉鎖症という呼び名が一般的であったが、その後、この疾患が他の先天奇形と異なり、一旦形成された肝外胆管が何らかの原因による炎症機転で閉塞するとの理解が広まり、1980年頃より胆道閉鎖症と呼ばれるようになった。

③ 診断基準(令和6年度以降に改訂予定)

Definite を対象とする。

A. 手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像

胆道閉鎖症病型分類（図 2-1）における基本型分類の 3 つの形態のいずれかに当てはまるもの。

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患，先天性胆道拡張症

<診断のカテゴリー>

Definite：B を除外し，かつ A を満たすもの。

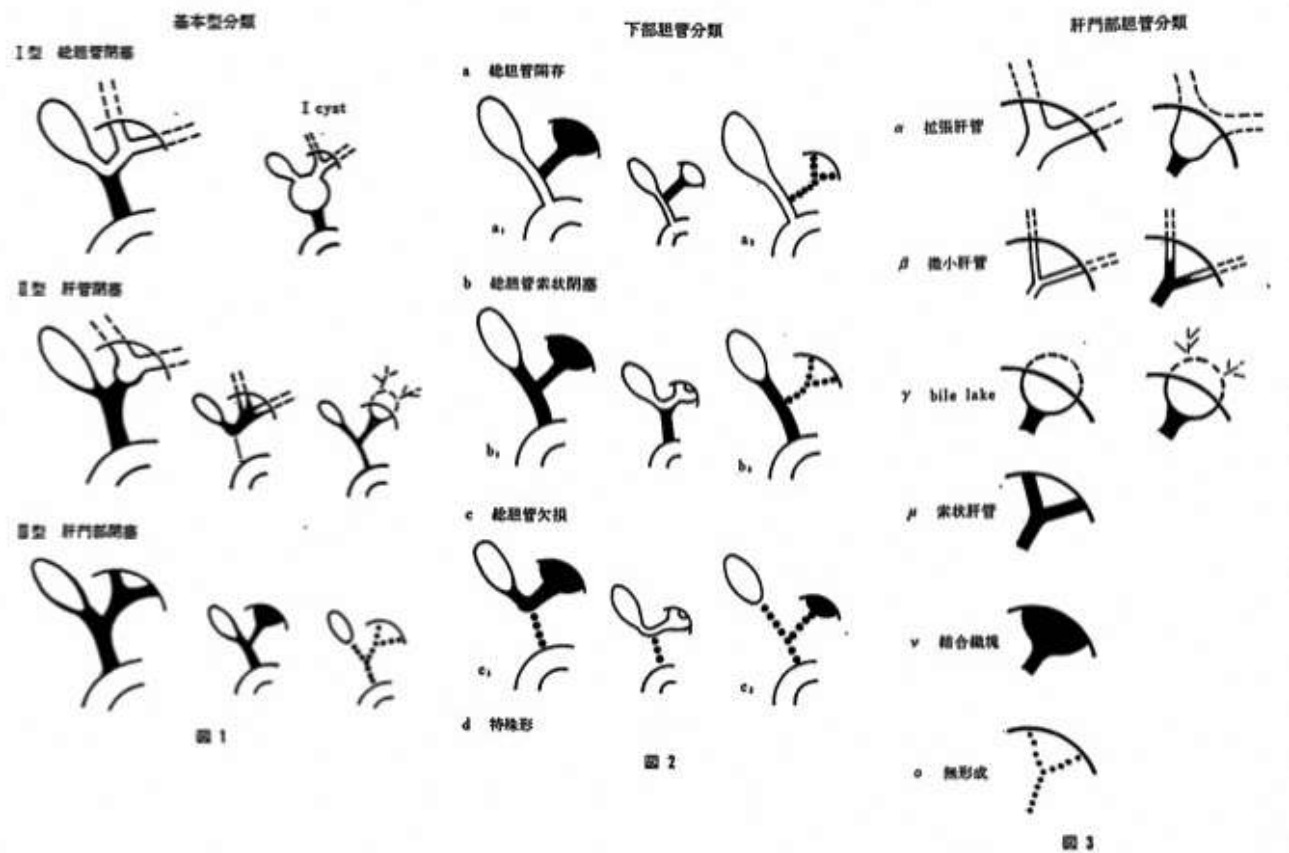


図 2-1 胆道閉鎖症病型分類

C. その他参考となる検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で，胆汁の混入を認めない。
3. 画像検査所見
 - 1) 腹部超音波検査では以下に示す所見のいずれかを呈することが多い。
 - ① **triangular cord sign**：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し，厚さが 4 mm 以上を陽性と判定。
 - ② 胆嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか，描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められないことが多い。
 - 2) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが，肝外への核種排泄が認められない。

④ 分類

本分類は、術中の肉眼的所見と直接胆道造影所見を基に決定する。

基本型分類

胆管の閉塞部位のレベルによって 3 型に分類する。I 型は閉塞部位が総胆管にある総胆管閉塞型で、このうちとくに閉塞部位より肝側胆管が嚢胞状に拡張するものを **I cyst 型** と呼ぶ。閉塞部位が肝管レベルのものを **II 型** (肝管閉塞型)、肝門部レベルのものを **III 型** (肝門部閉塞型) とする。なお、肝門部に、肉眼的には胆管構造を確認できない場合でも、胆道造影で肝内に連なる胆管が確認できれば I 型とする。

I 型と先天性胆道拡張症との違いは、胆道閉鎖症では必ず総胆管に完全閉塞部位が存在する点である。ただし、生後 2-3 ヶ月まで正常な黄色便が排泄されていた症例は胆道閉鎖症から除外する。

下部胆管分類

閉塞部位以下の胆管の形態によって、胆嚢から十二指腸まで内腔に開存のみられるもの (a)、総胆管が索状に閉塞しているもの (b)、総胆管が欠損しているもの (c) に分け、さらに肝管組織の有無により 1 と 2 に分ける。また、a, b, c のいずれにも該当しないものを特殊型 (d) とし、索状総胆管内に孤立性の嚢胞が存在する場合などがこれに当たる。

肝門部胆管分類

肝門部胆管の形態を、拡張肝管 (α)、微小肝管 (β)、bile lake (γ)、索状肝管 (μ)、結合嚢塊 (ν)、および無形成 (ο) に分ける。α では、肝内に連なる 1mm 以上の内腔を有する肝管を認める。β では、肝内に連なる内腔 1 mm 未満の肝管が造影等で確認される (肉眼で管腔が確認できない場合を含む)。γ の bile lake は、胆道から漏出した胆汁色素により肝門部に形成された仮性嚢胞であり、穿刺造影で肝内胆管との交通を認めない場合 (III 型) と肝内に向かう微細なヒゲ状の構造を認める場合 (II 型) がある。肝内胆管に連なる明らかな胆管構造を認める場合は α とする。左右に分岐する内腔のない索状肝管が存在する場合を μ、左右に分岐せず肝内のグリソンに連なる結合嚢塊を呈する場合を ν とする。ο では肝門部に肝管の痕跡すら認めない。

α と β は I 型、II 型のみに認められ、γ は II 型または III 型、μ、ν、ο は III 型における肝門部形態である。I-ν や II-μ といった組み合わせは、本分類上存在しない。

すべての症例は基本型分類、下部胆管分類、肝門部胆管分類の組合せで記載しうる。

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 ⁹⁾、アメリカ ¹⁸⁾、イギリス ¹⁹⁾、オランダ ²⁰⁾、フランス ²¹⁾ 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 2-1、2-2、2-3 に示す。

いずれにしても肝門部が結合嚢に置換されて肝門部閉塞を示す型が最も多い。

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) が最も予後が不良である (図 2-2) ^{9) 22)}。

近年、腹腔鏡下での葛西手術が報告されるようになってきた。同手術では肝門部を詳細に観察でき、肉眼的に肝門部が閉塞している場合でも、微小胆管が確認できることがあるとされる ²³⁾。今後、従来の病型分類にインパクトを与える可能性がある。

表 2-1 基本型分類

	登録数	I 型		II 型	III 型
		I 型	I cyst 型		
日本 ⁹⁾	3777	3.6%	7.9 %	1.9 %	86.5 %
アメリカ ¹⁸⁾	244	10.2 %		7.4 %	80.7 %
イギリス ¹⁹⁾	424	2 %		1.4 %	95.8 %
オランダ ²⁰⁾	214	6.5 %		12.6 %	80.4 %

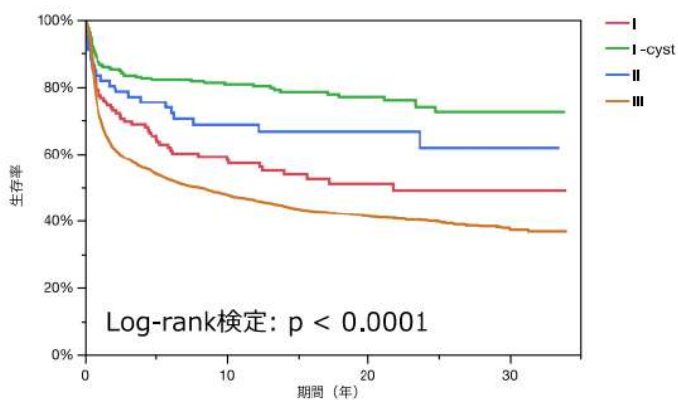
表 2-2：下部胆管分類

	a		b		c		d
	a1	a2	b1	b2	c1	c2	
日本 ⁹⁾	13.8 %	3.7 %	62.4 %	2.9 %	9.3%	3.0 %	4.9 %
アメリカ ¹⁸⁾	20.1 %		45.9 %		24.6 %		4.1 %

表 2-3 肝門部胆管分類

	α	β	γ	μ	ν	ο
日本 ⁹⁾	3.0 %	5.4 %	5.0 %	10.8 %	72.1 %	3.7 %
アメリカ ¹⁸⁾	0 %	2.9 %	2.5 %	7.4 %	78.7 %	7 %

自己肝生存率(病型別)



type	1年	5年	10年	20年	30年
I	77.5%	65.3%	59.2%	51.0%	49.0%
I -cyst	87.3%	82.2%	80.8%	77.1%	72.4%
II	83.3%	75.4%	68.6%	66.6%	61.8%
III	71.7%	54.2%	47.8%	41.3%	37.2%

図 2-2 病型と自己肝生存率 ⁹⁾

重症度分類

本邦では、本疾患は指定難病とされ、重症度分類が策定されている。この分類では、1) 胆汁うっ滞、2) 胆道感染、3) 門脈圧亢進症、4) 身体活動制限、5) 関連病態、6) 肝機能障害の6項目に基づき、軽快者、重症度1、重症度2、重症度3に区分される。重症度2では将来肝移植を要することが予測され、重症度3は早期の肝移植が必要な状況である（参考資料1-IIの「指定難病」を参照のこと）。判定の詳細は難病情報センターのウェブサイト ²⁴⁾に記載されている。

⑤ 病理・病態生理

胆道閉鎖症は、肝門部および肝外の胆管の炎症による進行性の破壊・消失、これに続く線維性結合織性置換、すなわち癒痕化に起因する胆汁うっ滞性疾患である。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、死に至る。

肝臓の病理所見

肝小葉および門脈域の各々に様々な変化が見られる。肝小葉には著明な胆汁鬱滞、肝細胞の多核巨細胞変化（図2-3）、アポトーシスを示す好酸体、髄外造血が観察される。門脈域には線維化が生じ、次第に不規則な線維性拡大を呈し、さらに線維性隔壁を形成し、肝小葉構築は改変し、最終的に胆汁性肝硬変に進行する（図2-4a-d）。門脈域の線維化に加え、門脈域および周囲における細胆管の著明な増生も特徴的な所見である（図2-5a）。新生児・乳児期に葛西手術が施行されて黄疸消失が得られると長期間の自己肝生存が期待できるが、黄疸消失後も肝内胆管障害が持続し、肝線維化の進行を示す例が時に存在する。胆道閉鎖症では門脈域に線維血管軸を中心として、これを取り巻く2層の細胞からなる胆管様構造物の形成がしばしば認められる（図2-5b）。その形態が胎児の正常胆管の発生過程で観察される構造に類似することから、胆道閉鎖症の中には妊娠早期の肝の発生過程における胆管板の再構築（remodeling）の異常を伴う例が一定割合で存在するとの考えがあり、ductal plate malformation (DPM)説と呼ばれる^{25)~27)}（1-⑥病因を参照）。

病理組織学的な鑑別疾患として、Alagille症候群が重要である。主な鑑別点は肝線維化の程度と肝内胆管形態の違いにある。胆道閉鎖症では門脈域の線維性拡大や厚い線維性隔壁形成が見られることが多いが、Alagille症候群では線維化が軽度である。また胆道閉鎖症では、ある程度進行すると全例で特徴的な肝内胆管の増生所見を認めるのに対して、Alagille症候群は小葉間胆管減少を特徴とする。時にAlagille症候群で小葉間胆管減少が目立たないこともあるが、小葉間胆管が存在しても、管腔の不整、胆管上皮細胞数の減少、上皮細胞の核腫大などの形態異常が見られる²⁸⁾。一方で、胆道閉鎖症でも、新生児症例などの中に、肝の線維化や胆管増生が目立たず、小葉間胆管の減少を示す例があり注意を要する。

肝門部胆管閉塞部の病理所見

肉眼的に肝門部胆管は結合織塊に置換されている（図2-6）。組織学的には、肝門部胆管の炎症による破壊が見られる（図2-7）。肝門部の結合織塊は組織学的に線維化、炎症細胞浸潤を伴う癒痕組織であり、この部には胆管に類似した小さな管腔様構造物が存在する（図2-8）。

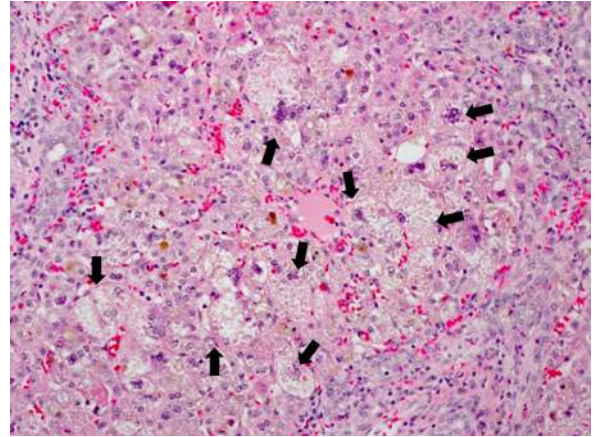


図2-3 肝小葉の変化

胆汁うっ滞と多核化した肝細胞多核巨細胞性変化（矢印）が見られる。

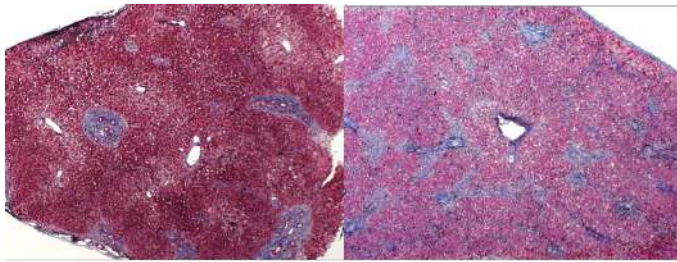


図 2-4a

図 2-4b

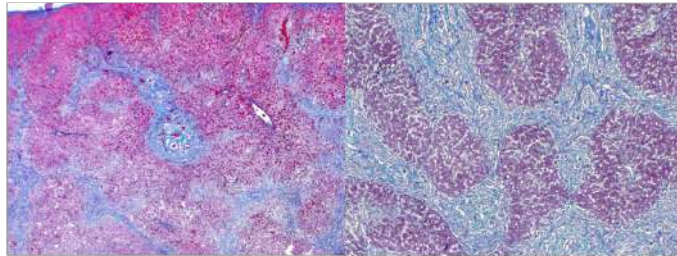


図 2-4c

図 2-4d

図2-4 肝線維化の進展 (Masson's trichrome 染色)

a: 門脈域の軽度線維性拡大, b: 門脈域の中等度線維性拡大, c: 線維性隔壁形成, d: 胆汁性肝硬

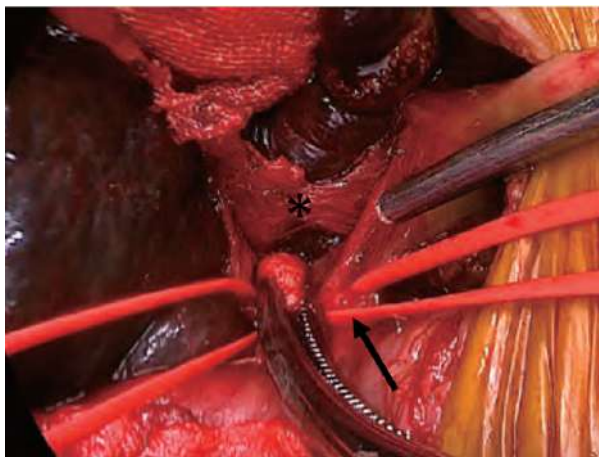


図 2-6 肝門部外観

肝門部胆管は不明で、結合組織塊(*)に置換されている。肝動脈(矢印)。

図 2-8 肝門部結合組織の組織像

a: 緻密な抗原線維の沈着と小さな管腔様構造物, b: a の□部の拡大像(管腔様構造物は細胆管に類似)

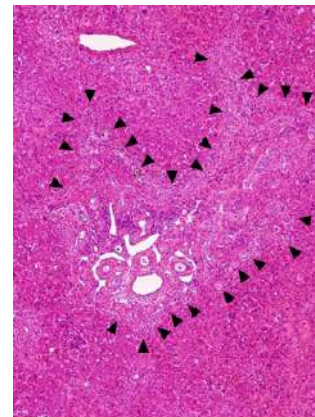


図 2-5a

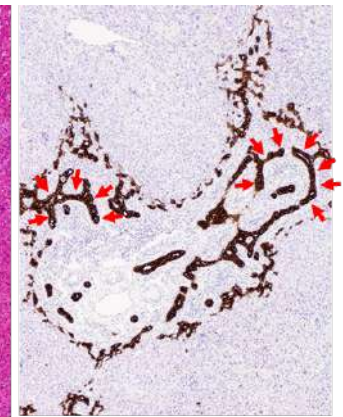


図 2-5b

図 2-5 門脈域の変化

a: 顕著な細胆管増生(矢頭), b: ductal plate

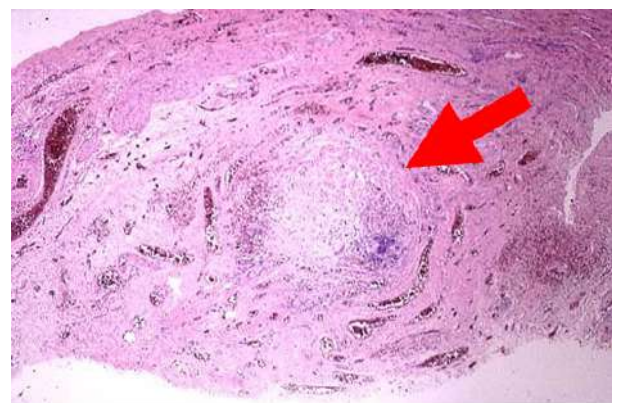


図 2-7 肝門部の炎症による胆管の破壊と消失

矢印は本来胆管が存在したと推測される部位

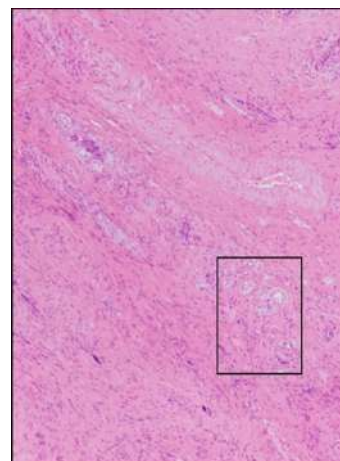


図 2-8a

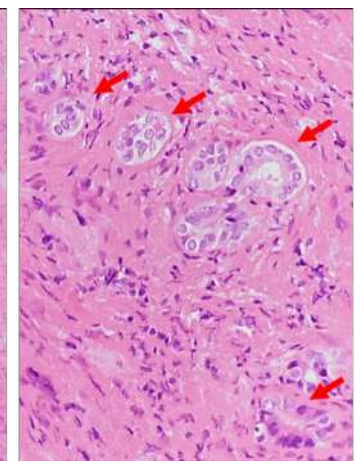


図 2-8b

⑥ 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。

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) 説である²⁹⁾³⁰⁾。胆道発生関連遺伝子の変異と胆道閉鎖症との関連 (*JAG1*³¹⁾, *INV*³²⁾, *CFC1*³³⁾, *ZIC3*³⁴⁾) 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 Sox17³⁵⁾, Hes1³⁶⁾, Hnf6³⁷⁾, Hnf1b³⁸⁾, Hhex³⁹⁾ 遺伝子などが、病因との関連を指摘されている⁴⁰⁾。

ウイルス感染説

reovirus^{41) 42)}, rotavirus^{43) 44)}, cytomegalovirus^{45) 46)}, Epstein-Barr virus⁴⁷⁾, papillomavirus⁴⁸⁾ 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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾, rhesus rotavirus group A を腹腔内接種するマウス胆道閉鎖症モデル⁵¹⁾による実験が盛んに行われてきた。

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^{52) 53)}や、胆管上皮細胞の自然免疫応答⁵⁴⁾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^{55) 56)}や、局所の Th1 優位の免疫環境を示唆する報告^{57) 58)}があるが、全身的には Th1 および Th2 の偏向はみられない⁵⁹⁾とするものもある。関連サイトカインの多型^{60)~63)}や HLA の関与^{64) 65)}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/制御性 T (Treg) 細胞の不均衡⁶⁶⁾や maternal microchimerism が病因に関与している可能性^{67) 68)}も指摘されている。

毒素説 (環境要因)

1990 年代にオーストラリアで仔羊における胆道閉鎖症のパンデミックが発生し⁶⁹⁾, 原因物質として化合物が同定され biliary atresia と名付けられた⁷⁰⁾。ゼブラフィッシュの受精卵を biliary atresia に暴露させると、幼魚の肝外胆道系の発生に異常を認めた⁷⁰⁾。

さらに biliary atresia を新生仔マウスに腹腔内投与すると一部のマウスで遷延性の黄疸を発症し死亡した⁷¹⁾。遷延性黄疸を示した仔マウスの肝外胆管は炎症線維性に閉塞しており、胆道閉鎖症様の病態が惹起されていた。

遺伝的素因

胆道閉鎖症はメンデル遺伝形式を示さないことは周知の事実であるが、これまで genome-wide association study (GWAS) では、胆道閉鎖症の発症感受性に関わる染色体領域として、chromosome 2q37.3⁷²⁾と 10q24.2⁷³⁾, *ADD3*^{74)~76)}, *EFEMP1* (2p16.1)⁷⁷⁾, *GPC1*⁷⁸⁾, *ADIPOQ*⁷⁹⁾ が報告されている。その他 *GCPI* 遺伝子のコピー数多型との関連⁸⁰⁾, また biliary atresia splenic malformation (BASM) 症候群患者の一部で *PKD1L1* 遺伝子の変異が同定されており⁸¹⁾, 胆道閉鎖症に関する何らかの遺伝的感受性を示唆する。

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⁸²⁾⁸³⁾が注目される。

また, 胆道閉鎖症児の多くで, 生後60時間以内にすでに血中直接抱合型ビリルビン高値を示すことが報告されており⁸⁴⁾⁸⁶⁾, 胆道閉鎖症の病態が胎内もしくは出生直後より進行している可能性を示唆していると考えられ興味深い。

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。さらに上記はもっぱら新生児から乳児期の発症メカニズムに焦点をあてた病因研究である。一方, 葛西手術後にも肝内病変が進行するとの報告もあり, 術後の病態メカニズムも患者の予後を改善させるための重要な研究領域であろう。

⑦ 臨床症候

主な臨床症候については「第3章 診断」に記載するものとする。

以前から, 黄疸・肝腫大・灰白色便・濃褐色尿が胆道閉鎖症の主な症状とされてきたが, 母乳性黄疸が乳児早期にしばしば見られる症状であることと, 肝腫大, 灰白色便, 濃褐色尿などは日齢が進んだ症例で明瞭となる症状であることより, 症状のみから胆道閉鎖症を早期に診断することは極めて困難と言える。また, 以前より「灰白色便」と表現されることが多かった便色異常について, その多くは「淡黄色便」と呼ばれるやや薄い黄色便であることに注意が必要である。

葛西手術が行われない場合, 生後3~4か月を過ぎる頃より, 黄疸, 肝脾腫, 腹壁血管の怒張, 腹水貯留, 腹部膨満などが顕著となる。また経口摂取不良, 脂溶性ビタミン・脂肪の吸収不良, 異化亢進によるカロリー需要の増大などにより, 栄養・成長障害を生じる⁸⁷⁾。徐々に門脈圧亢進症が進行し, 最終的には肝不全を呈し, 生後1~2年で死亡する。

文献

- 1) Burns J. Principals of Midwifery, Including the Diseases of Women and Children, Longman, London, 1817.
- 2) Thomson J. On congenital obliteration of the bile ducts, Edin. Med. J. 1891;37:523-531.
- 3) Holmes JB. Congenital obliteration of the bile ducts. Diagnosis and suggestions for treatment. Am J D Child. 1916;11:405.
- 4) Ladd WE. Congenital atresia and stenosis of the bile ducts, JAMA. 1928;91:1082-1085.
- 5) 葛西森夫, 鈴木宗三. 先天性胆道閉塞症の「所謂手術不能」症例に対する新手術術式—肝門部・腸吻合術, 手術. 1959;13:733-739.
- 6) Kasai M. Die chirurgischen Behandlungen der angeborenen Missbildungen des Gallengangs. Die Therapiewoche. 1963;16:710-715.
- 7) Kasai M, Kimura S, Asakura Y, et al. Surgical treatment of biliary atresia J Pediatr Surg. 1968;3:665-675.
- 8) Kasai M, Watanabe I, Ohi R. Follow-up studies of long-term survivors after hepatic portoenterostomy for "noncorrectable" biliary atresia. J Pediatr Surg. 1975;10:173-182.
- 9) 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2021年集計結果. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(4):826-833.
- 10) Starzl TM, Marchioro TL, Von Kaulia KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans, Surg. Gynecol. Obstet. 1963;117:659-676.
- 11) Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, et al. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. N. Engl. J. Med. 1981;305:266-269.
- 12) Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989;2:497.
- 13) Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med. 1990;322:1505-1507.
- 14) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, et al. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplantation proc 1992;24:1958-9.
- 15) 日本胆道閉鎖症研究会. 胆道閉鎖症診療ガイドライン. へるす出版, 東京, 2018.
- 16) Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: Current concepts and research directions summary of a symposium. Hepatology. 1996;23(6):1682-1692.
- 17) 葛西森夫, 沢口重徳, 秋山洋, 他. 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. 1976;12(2):327-331.
- 18) Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al. The Anatomic Pattern of Biliary Atresia Identified at Time of Kasai Hepatportoenterostomy and Early Postoperative Clearance of Jaundice Are Significant Predictors of Transplant-Free Survival. Ann Surg. 2011;254(4):577-585.
- 19) Davenport M, Ong E, Sharif K, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. J Pediatr Surg. 2011;46(9):1689-1694.
- 20) 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;160(4):638-644.e2.
- 21) Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol*. 2013;58(6):1209-1217.
 - 22) Sasaki H, Nio M, Ando H, et al. Anatomical patterns of biliary atresia including hepatic radicles at the porta hepatis influence short- and long-term prognoses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(11):931-941.
 - 23) Nakamura H, Murase N, Koga H, et al. Classification of biliary atresia in the laparoscopic era. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1209-1212.
 - 24) 難病情報センター. 胆道閉鎖症 (指定難病 296) . <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4736>
 - 25) Bezerra JA, Akihiro Asai, Greg Tiao, et al. Biliary atresia. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL, editors. *Liver Disease in Children*. Fifth. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 162-76.
 - 26) Quaglia A, Roberts EA, Torbenson M. Biliary atresia. In: Burt AD, Ferrell LD, Hubscher SG, editors. *MacSween's Pathology of the Liver*. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2018. p. 121-128.
 - 27) Kage M, Tanikawa K, Kusano H. Pathology of biliary atresia. In: Nio M, editor. *Introduction to Biliary Atresia*. Springer; 2021. p. 95-105.
 - 28) Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL, editors. *Liver Disease in Children*. fifth. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 222-240.
 - 29) Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992;16(4):1069-1083.
 - 30) Tan CE, Driver M, Howard ER, et al. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg*. 1994;29(6):808-814.
 - 31) Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):904-912.
 - 32) Schon P, Tsuchiya K, Lenoir D, et al. 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;110(2):157-165.
 - 33) Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, et al. CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):111-112.
 - 34) Ware SM, Peng J, Zhu L, et al. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*. 2004;74(1):93-105.
 - 35) Spence JR, Lange AW, Lin SC, et al. Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Dev Cell*. 2009;17(1):62-74.
 - 36) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, et al. Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet*. 2004;36(1):83-87.
 - 37) Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, et al. The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development*. 2002;129(8):1819-1828.
 - 38) Coffinier C, Gresh L, Fiette L, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development*. 2002;129(8):1829-1838.
 - 39) Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, et al. The homeobox gene Hhex is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. *Dev Biol*. 2007;308(2):355-367.
 - 40) Bessho K, Bezerra JA. Biliary atresia: will blocking inflammation tame the disease? *Annu Rev Med*. 2011;62:171-185.
 - 41) Morecki R, Glaser JH, Cho S, et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med*. 1982;307(8):481-484.
 - 42) Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology*. 1998;27(6):1475-1482.
 - 43) Hertel PM, Estes MK. Rotavirus and biliary atresia: can causation be proven? *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(1):10-17.
 - 44) Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis*. 1996;174(1):8-15.
 - 45) Xu Y, Yu J, Zhang R, et al. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(2):109-113.
 - 46) Soomro GB, Abbas Z, Hassan M, et al. Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? *J Pak Med Assoc*. 2011;61(3):281-283.
 - 47) Fjaer RB, Bruu AL, Nordbo SA. Extrahepatic bile duct atresia and viral involvement. *Pediatr Transplant*. 2005;9(1):68-73.
 - 48) Drut R, Drut RM, Gomez MA, et al. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(5):530-535.
 - 49) Saito T, Terui K, Mitsunaga T, et al. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2015;50(8):1398-1404.
 - 50) Lu BR, Brindley SM, Tucker RM, et al. alpha-enolase autoantibodies cross-reactive to viral proteins in a mouse model of biliary atresia. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1753-1761.
 - 51) Petersen C, Biermanns D, Kuske M, et al. New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1997;32(8):1190-1195.

- 52) Saito T, Hishiki T, Terui K, et al. Toll-like receptor mRNA expression in liver tissue from patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):620-626.
- 53) Huang YH, Chou MH, Du YY, et al. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology.* 2007;87(1):66-74.
- 54) Harada K, Sato Y, Itatsu K, et al. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology.* 2007;46(4):1146-1154.
- 55) Ahmed AF, Ohtani H, Nio M, et al. 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;193(3):383-389.
- 56) Mack CL, Falta MT, Sullivan AK, et al. Oligoclonal expansions of CD4+ and CD8+ T-cells in the target organ of patients with biliary atresia. *Gastroenterology.* 2007;133(1):278-287.
- 57) Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, et al. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res.* 2004;56(1):79-87.
- 58) Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet.* 2002;360(9346):1653-1659.
- 59) Narayanaswamy B, Gonde C, Tredger JM, et al. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia—evolution of the post-operative inflammatory process. *Hepatology.* 2007;46(1):180-187.
- 60) Shih HH, Lin TM, Chuang JH, et al. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics.* 2005;116(2):437-441.
- 61) Arikan C, Berdeli A, Kilic M, et al. Polymorphisms of the ICAM-1 gene are associated with biliary atresia. *Dig Dis Sci.* 2008;53(7):2000-2004.
- 62) Lee HC, Chang TY, Yeung CY, et al. Association of interferon-gamma gene polymorphisms in Taiwanese children with biliary atresia. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):68-73.
- 63) Lee HC, Chang TY, Yeung CY, et al. Genetic variability of interleukin4 gene in Taiwanese children with biliary atresia. *Cytokine.* 2012;57(3):402-405.
- 64) Donaldson PT, Clare M, Constantini PK, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in biliary atresia. *Liver.* 2002;22(3):213-219.
- 65) Yuasa T, Tsuji H, Kimura S, et al. Human leukocyte antigens in Japanese patients with biliary atresia: retrospective analysis of patients who underwent living donor liver transplantation. *Hum Immunol.* 2005;66(3):295-300.
- 66) Yang Y, Liu YJ, Tang ST, et al. Elevated Th17 cells accompanied by decreased regulatory T cells and cytokine environment in infants with biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(12):1249-1260.
- 67) Suskind DL, Rosenthal P, Heyman MB, et al. Maternal microchimerism in the livers of patients with biliary atresia. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:14.
- 68) Muraji T, Hosaka N, Irie N, et al. Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics.* 2008;121(3):517-521.
- 69) Harper P, Plant JW, Unger DB. Congenital biliary atresia and jaundice in lambs and calves. *Aust Vet J.* 1990;67(1):18-22.
- 70) Lorent K, Gong W, Koo KA, et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med.* 2015;7(286):286ra67.
- 71) Yang Y, Wang J, Zhan Y, et al. The synthetic toxin biliatresone causes biliary atresia in mice. *Lab Invest.* 2020;100(11):1425-1435.
- 72) Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, et al. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(4):886-895.
- 73) Garcia-Barcelo MM, Yeung MY, Miao XP, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2917-2925.
- 74) Wang Z, Xie X, Zhao J, et al. The intragenic epistatic association of ADD3 with biliary atresia in Southern Han Chinese population. *Biosci Rep.* 2018;38(3).
- 75) Laochareonsuk W, Chiengkriwate P, Sangkhathat S. Single nucleotide polymorphisms within Adducin 3 and Adducin 3 antisense RNA1 genes are associated with biliary atresia in Thai infants. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(5):515-520.
- 76) Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, et al. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet.* 2014;133(2):235-243.
- 77) Chen Y, Gilbert MA, Grochowski CM, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 2p16.1 within the gene EFEMP1. *PLoS Genet.* 2018;14(8):e1007532.
- 78) Bai MR, Niu WB, Zhou Y, et al. Association of common variation in ADD3 and GPC1 with biliary atresia susceptibility. *Aging (Albany NY).* 2020;12(8):7163-7182.
- 79) Udomsinprasert W, Tencomnao T, Honsawek S, et al. +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with the susceptibility to biliary atresia. *World J Pediatr.* 2012;8(4):328-334.
- 80) Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, et al. Evidence from human and zebrafish that GPC1 is a biliary atresia susceptibility gene. *Gastroenterology.* 2013;144(5):1107-1115 e3.
- 81) Berauer JP, Mezina AI, Okou DT, et al. Identification of Polycystic Kidney Disease 1 Like 1 Gene Variants in Children With Biliary Atresia Splenic Malformation Syndrome. *Hepatology.* 2019;70(3):899-910.
- 82) Li K, Zhang X, Yang L, et al. Foxp3 promoter methylation impairs suppressive function of regulatory T cells in biliary atresia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(6):G989-G997.

- 83) Matthews RP, Eauciaire SF, Mugnier M, et al. DNA hypomethylation causes bile duct defects in zebrafish and is a distinguishing feature of infantile biliary atresia. *Hepatology*. 2011;53(3):905-914.
- 84) Harpavat S, Ramraj R, Finegold MJ, et al. Newborn Direct or Conjugated Bilirubin Measurements As a Potential Screen for Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):799-803.
- 85) Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL. Newborn Bilirubin Screening for Biliary Atresia. *N Engl J Med*. 2016;375(6):605-606.
- 86) Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. *JAMA*. 2020;323(12):1141-1150.
- 87) Boster, J.M., Feldman, A.G., Mack, C.L., et al. Malnutrition in Biliary Atresia: Assessment, Management, and Outcomes. *Liver Transplant*. 2022; 28, 483–492.

2. 疫学的特徴

① わが国における発生頻度

1989年から2021年までの胆道閉鎖症全国登録の集計結果(JBAR2021)¹⁾(登録数3,777例)と同期間の本邦の出生数(36,006,915)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1.05例となる。

National Clinical Database (NCD) に登録された胆道閉鎖症手術(葛西手術)数は2011年から2019年までに計1,251例であった^{2)~6)}。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(125例)と推定すると同期間の出生数(8,834,213)から、発生頻度は1万出生あたり1.27例と計算される。

次に、JBAR2021と日本肝移植学会による肝移植症例登録報告のデータとを比較した。JBAR2021の全登録症例3,777例のうち肝移植症例数は1,616例である。一方、日本肝移植学会の肝移植症例登録では、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2,292例であった。すなわち31年間に676例がJBARに登録されずに肝移植となっているので、これらの数字を合計して発生頻度を計算すると、1万出生あたり1.24であった。実際には、1989年当時にはJBARに登録されず、肝移植が行われることもなかった例が一定数存在することが想定されるので、現実の発生頻度は1.24よりやや高いものと推定される。

以上より、国内の主な疾患登録で把握されている症例数から算出された発生頻度は、1万出生あたり1.05~1.27となるが、JBARの登録対象が日本の主要施設の経験例で、国内の全数登録の制度となっていないことを考慮すると、今回の検討から、わが国の発生頻度は1万出生あたり概ね1.3程度と見積もることができる。

今後、JBARと日本肝移植学会の肝移植症例登録との連携の下で胆道閉鎖症の登録事業を行うことにより、国内の発生頻度をより正確に把握できることが期待される。

② 発生頻度の地域差

Jimenez-Rivera らのreview⁸⁾では欧米に比較してアジアの発生率が高いことが報告されている。今回のガイドライン作成で行ったシステマティックレビューでの国や地域別の1万出生当たりの発生頻度は表のとおりで、国・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。欧米(1万人に0.5程度)に比して東アジア(1万人に1~1.5程度)で多い傾向が示されている(表2-5)。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⁹⁾もある。

日本国内では、JBAR2021¹⁾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、中部地方が多い傾向を認めたがカイ2乗検定で $p=0.06$ と統計学的有意差を認めなかった(図2-9)。

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⁷⁾。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。

③ 性差

JBAR2021では、女児が2,380例、男児が1,395例で、女児/男児の比は1.71であった¹⁾。

今回の検索では、採用論文23件中、16件が女児に多いと報告していた。女児/男児の比は最大2.2、最小0.49、中央値1.11だった(表2-5)。

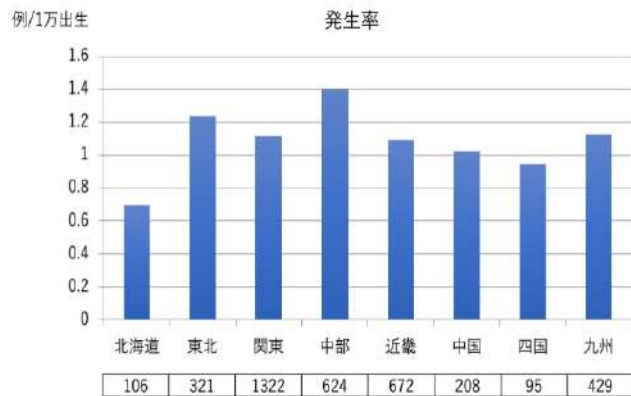


図 2-9 JBAR2021 による地域別の登録症例数

④ 人種差

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^{3D)}や白人と比較して非白人で高い発生率¹⁸⁾²⁰⁾、欧米に比較してアジアの発生率が高いことなどの報告⁸⁾がある。また母親についても、非ヒスパニック系白人の母親よりも非ヒスパニック系黒人の母親で有意に高い発生率だったとする報告³²⁾もある。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¹⁷⁾¹⁹⁾がある。このように、胆道閉鎖症発生には人種差が存在する可能性が示唆されているが、今後もさらなる検討が必要と考えられる。

⑤ 季節性

アメリカの古い報告で、テキサス州北部で8～10月に、アトランタ市で12～3月に多いという報告がみられる¹⁸⁾³³⁾が、同国のデータベースを用いた最近の研究では季節性は認められなかった²⁰⁾。韓国において夏に多いという報告がみられたが³⁴⁾、この報告がなされた期間を含む更に大規模な研究では季節性は認められなかった²⁵⁾。一方、フランス¹⁵⁾、スイス¹³⁾、イングランドとウェールズ⁹⁾、台湾²³⁾、タイ³⁵⁾、オランダ¹⁶⁾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12～3月に出生した例がそれ以外の時期より多かった²¹⁾。一方で、兵庫県では季節性は確認されていない²²⁾。

表 2-5 国や地域別の1万出生あたりの発生頻度ならびに男女比

	国(地域)	報告年	発生率(1万出生あたり)	症例数	女児	男児	女児/男児	参考文献
欧州	England and Wales, UK	2009	0.58	302	169	133	1.27	9)
	British & Ireland	2000	0.59	93	43	50	0.86	10)
	Germany	2011	0.5	183	94	89	1.06	11)
	Croatia	2010	0.42	29	17	12	1.42	12)
	Swiss	2008	0.56	48	33	15	2.20	13)
	Swedish	2002	0.71	85	34	51	0.67	14)
	France	1999	0.51	461	251	210	1.20	15)
	Netherlands	2021	0.52	311	172	139	1.24	16)
北米	NY, US	2004	0.85	249	125	124	1.01	17)
	Atlanta, US	1997	0.73	57	30	27	1.11	18)
	Texas, US	2007	0.65	305	188	177	1.06	19)
	US	2017	0.447	1056	610	446	1.37	20)
日本	Niigata, Japan	2006	1.078	87	51	36	1.42	21)
	Hyogo, Japan	2007	1.1	119	75	44	1.70	22)
	Japan(JBAR)	2021	1.03 (1.3) *	3777	2380	1395	1.71	1)
アジア・オセアニア	Taiwan	2015	1.62	540	275	265	1.04	23)
	Malasia	1997	NA	35	19	16	1.19	24)
	Korea	2019	1.16	528	315	213	1.48	25)
	China	2017	NA	851	405	446	0.91	26)
	India	2017	NA	112	37	75	0.49	27)
	Singapore	2017	NA	58	27	31	0.87	28)
	Thailand	2016	NA	133	65	68	0.96	29)
	New Zealand	2018	1.09	90	43	47	0.91	30)
	French Polynesia	1999	2.9	NA	NA	NA	NA	15)

* : 本項(1)を参照

JBAR2021 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、3月から4月の小さなピークと5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(図2-10)。

2013 年に行われたシステマティックレビュー⁸⁾でも結論は特に述べられていない。

以上より、胆道閉鎖症の発生に季節性が存在すると報告された文献は地域や期間が限定的であり、季節性がないとする文献の方が多数ではあるが、結論を出すことはできなかった。

⑥ 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はきわめて少ない。まれながら親子発生例や同胞内発生等、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。

2020 年の Xiaodan Xu らによるシステマティックレビュー論文⁵²⁾では、12 論文より 35 組の双胎についての検討が行われている。35 組 70 例の双胎のうち、1 組のみ双胎の両者が BA⁴³⁾で、それ以外は双胎のうちの 1 名のみの発症という結果だった。このシステマティックレビューでは 19 組が一卵性、15 組が二卵性で 1 組が卵生不明で報告している。また家族性の 1 例⁴³⁾以外の採用論文の症例で discordant twin だったと報告されているが、その詳細については記載されていなかった。

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 2-6)。

JBAR2021¹⁾では、表(表 2-6)における家族内発生例とは異なる症例と推察される本症の家族内発生について 8 例の登録がなされていた。血縁関係の内訳は父が 1 例、同胞 3 例、その他 4 例だった。

今回のレビューからは、根拠は限定的ながらも家族内発生の確率は一般の発生率より高く、遺伝性は確認されていないが、家族性がみられる例も存在する可能性がある。

例1 万出生

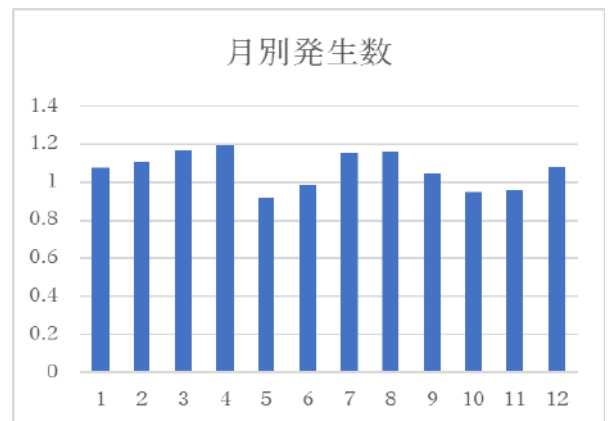


図 2-10 JBAR2021 による月別発生率

3月から4月の小さなピークと5月と10月の谷がみられるが、カイ 2 乗検定で $p=0.14$ と統計学的に有意な差とは言えなかった。

表 2-6 家族内および双胎における発生例報告一覧

家族内発生例報告一覧	参考文献
BAの母親が 2妊2産で1名発生(女児1名)	36)
5妊4産で3名発生(女児1名, 男児2名)	37)
二人の男児兄弟発生	38)
二人の男児兄弟発生	39)
3妊2産で2名発生(男児2名)	40)
家系A: 3妊3産で2名発生(女児2名)	41)
家系B: 2妊2産で2名発生(女児2名)	
3妊2産で2名発生(男児2名)	42)
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	43)
父親と先妻との間の女児がBA	44)
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。	
父親は重複染色体。	45)
双胎第1子 女児BA	
19組の双胎例の報告 全ての例で, 双胎の1名のみBA	46)
早産時のBAにおける検討。早産例21例中10例(48%)が双胎のBA。一方で, コントロール群には双胎のBAは認めなかった。	47)
6組の双胎例の報告 6組全てで, 双胎の1名のみBA。 6名中1名が第1子	48)
双胎の第2子がBA	49)
双胎の第1子がBA, 第2子が先天性胆道拡張症	50)
双胎の第2子がBA	51)

⑦ 在胎週数・出生体重

在胎週数と出生体重に関しては、早産と低出生体重で胆道閉鎖症の発生リスクが有意に高いという報告が複数認められた¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾³²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。しかし、現時点でその因果関係は不明である。在胎週数・出生体重と胆道閉鎖症発生との関連の報告を表 2-7 に示す。

一方で、早産児は感染性疾患や代謝性疾患による一過性胆汁うっ滞のリスクが高い⁵⁵⁾。このため、新生児胆汁うっ滞を母集団とした場合、胆道閉鎖症は早産児よりも正期産児で多くみられることに注意が必要である⁵⁶⁾。なお、早産児は正期産児と比べて診断が遅れることが多いが、治療成績は同等であると報告されている⁴⁷⁾。

JBAR2021¹⁾は、在胎週数は最小 24 週、最大 47 週、平均が 38.6 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、31 年間のそれぞれの在胎週数区分毎の 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 1.84/1 万出生と他の時期より有意に高い（図 2-11）。31 週以下の群の実数がか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。出生時体重についても同様の検討を行ったところ、低出生体重児（出生体重 1,500 以上 2,500g 未満の群）で発生率が高かった（図 2-12）。

表 2-7 在胎週数および出生体重と発生率の報告

報告者	報告年	在胎週数・出生体重	症例数	1万出生あたり	OR/RR	95% CI
Cavallo ³²⁾	2022	>37週	244		Reference	
		32-37週	41		1.64*	1.18-2.29
		<32週	18		3.85*	2.38-6.22
van Wessel ⁵³⁾	2017	≥37週	127	0.52 (95%CI: 0.43-0.62)		
		<37週	19	1.06 (95%CI: 0.66-1.62)*		
Chiu ⁵⁴⁾	2013	≥37週	170	1.43	Reference	
		30-36週	27	2.37	1.65*	1.10-2.48
		42-45週	7	0.71	1.2	0.5-2.7
		37-41週	63	0.54	Reference	
Fischler ¹⁴⁾	2002	33-36週	9	0.85	1.2	0.5-3.0
		22-32週	6	3.52	2.9*	1.0-8.5
		large for gestational age	4	0.49	0.8	0.2-3.5
		appropriate for gestational age	67	0.52	Reference	
		small for gestational age	13	3.01	4.7*	2.4-9.3
Caton ¹⁷⁾	2004	≥37週≥2500g	180		Reference	
		≥37週<2500g	17		2.36*	1.38-3.78
		<37週≥2500g	16		1.65	0.95-2.67
		<37週<2500g	30		2.92*	1.94-4.24
Yoon ¹⁸⁾	1997	≥37週≥2500g	29	0.75	Reference	
		≥37週<2500g	4	2.62	2.95*	1.03-8.44
		<37週≥2500g	4	1.05	1.26	0.44-3.61
		<37週<2500g	4	1.74	2.00	0.70-5.74

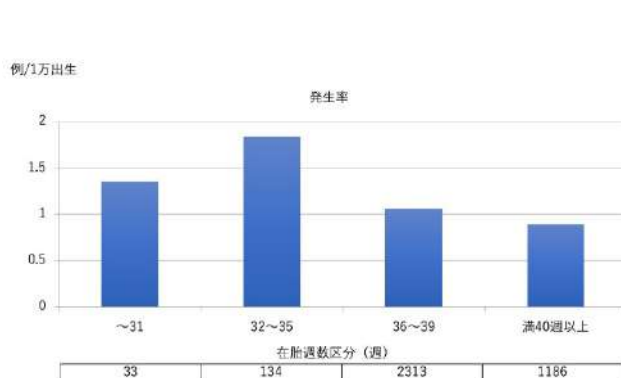


図 2-11 JBAR2021 による在胎週数別発生率
32－35 週の時期の頻度が 1.84/1 万出生であり、カイ 2 乗検定で $p<0.0001$ と他の時期より有意に高

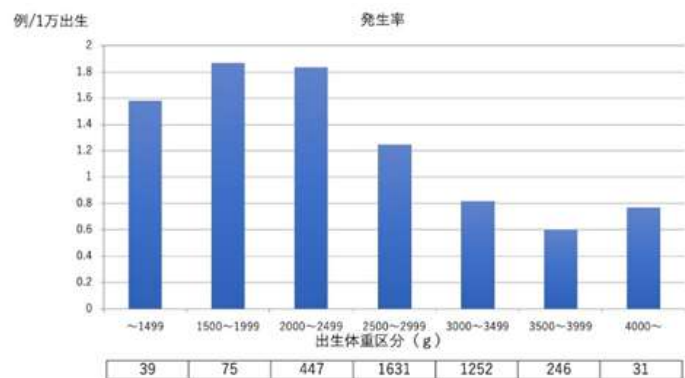


図 2-12 JBAR2021 による出生体重別発生率
低出生体重児、とくに 1,500－2,499 g で発生頻度のピークを認める。全体の分布ではカイ 2 乗検定で $p<0.0001$ で有意差を認めた。

⑧ 合併奇形

合併奇形の頻度は、報告により 4.9～30.5%と差を認める¹⁰⁾¹³⁾²⁶⁾²⁷⁾³²⁾³⁴⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾。内容としては、心房中隔欠損・心室中隔欠損などの心奇形が 6.3～15.3%¹⁴⁾³⁴⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾、腸回転異常症などの消化管奇形が 3.3～9.3%³⁴⁾⁵⁸⁾と多く報告されている。心奇形や腸回転異常症を合併する症候群として、多脾症候群および無脾症候群を含む内臓錯位症候群と胆道閉鎖症との合併が biliary atresia splenic malformation (BASM) として注目されている⁶⁰⁾。胆道閉鎖症に占める BASM の頻度は、欧米では 6.9～15.8%と報告されている^{1)9)～11)13)16)32)57)60)～62)}のに対して、日本・韓国では 1.3～2.1%と低く¹⁾³⁴⁾、人種が多様なニュージーランドではその中間の割合 (5.6%) である³⁰⁾ (表 2-8)。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、東アジア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 BASM の頻度が低くみえるとの考えがある。BASM の頻度と母集団の出生数が記載されていた報告において BASM の頻度を算出したところ、欧米で 1 万出生あたり 0.029～0.081、韓国で 0.013、ニュージーランドで 0.061 であった。JBAR2021 の登録数より計算すると本邦では 1 万出生あたり 0.023 だった。このことより本邦と欧米との比較では実際の BASM の頻度の差がそれほど大きいものでないことが推定し得る。

表 2-8 BASM の頻度に関する報告

報告者	報告年	国/地域/施設	期間	全BAの頻度	BASMの頻度	BASMの割合	1万出生あたり
Cavallo ³²⁾	2022	テキサス州	1999-2014	305	27	8.9%	0.058
Nomden ¹⁶⁾	2021	オランダ	1987-2018	311	49	15.8%	0.081
Fanna ⁶¹⁾	2019	フランス	1986-2015	1120	118	10.5%	-
Leonhardt ¹¹⁾	2011	ドイツ	2001-2005	183	23	12.6%	0.065
Grizelj ⁵⁷⁾	2010	クロアチア	1992-2006	29	2	6.9%	0.029
Livesey ⁹⁾	2009	イングランドとウェールズ	1999-2006	302	41	13.6%	0.079
Wildhaber ¹³⁾	2008	スイス	1994-2004	48	4	8.3%	0.047
Schreiber ⁶²⁾	2007	カナダ	1985-2002	196	27	13.8%	-
McKiernan ¹⁰⁾	2000	イギリスとアイルランド	1993-1995	93	9	9.7%	0.058
Davenport ⁶⁰⁾	1993	King's College	1975-1991	308	23	7.5%	-
Evans ³⁰⁾	2018	ニュージーランド	2002-2014	90	5	5.6%	0.061
		人種別		45	2	4.4%	0.084
		マオリ族		20	0	0.0%	0
		太平洋・アジア		25	3	12.0%	0.074
日本胆道閉鎖症研究会 ¹⁾	2023	日本	1989-2021	3777	84	2.2%	0.023
Lee ³⁴⁾	2017	韓国	2011-2015	240	3	1.3%	0.013

⑨ 親の年齢

本邦では母親の平均が 30.0 歳、父が 32.4 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 2-13)。

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 2-9 の通りである。

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ことより、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。

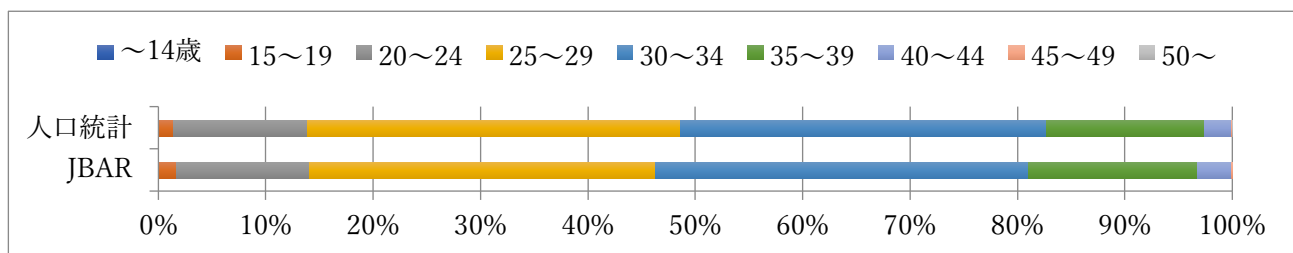


図 2-13 母親年齢分布 母の年齢は本邦の人口統計との比較でも著しく偏っていない

表 2-9 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)	14)
35 歳以上	25 歳未満	1.28 (95% CI: 0.85, 1.88)	17)
母親年齢は有意な因子ではない			18)
25 歳未満	25 から 34 歳	1.31 (95% CI: 0.77, 2.22)	19)
35 歳以上		0.72 (95% CI: 0.30, 1.73)	

⑩ その他の周生期歴

JBAR2021 の登録症例における出生順位の検討では、以下の通りであった。第 1 子 48.5% (47.3%)、第 2 子 35.6% (36.7%) 第 3 子以降 15.9% (16.0%)、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¹⁾ (図 2-14)。

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 2-10 の通りである。

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ことより、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。

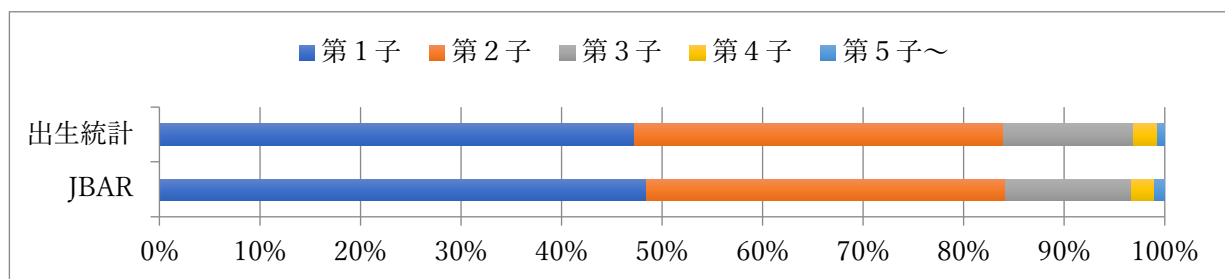


図 2-14 出生順位と発生率

本邦の出生統計と間で統計学的にはカイ 2 乗検定で $p = 0.3655$ と有意差を認めなかった。

表 2-10 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)	14)
出産数は有意な因子ではない			18)
多産	1 産	0.89 (95% CI: 0.49, 1.62)	19)

⑪ 染色体異常

システマティックレビューでは染色体異常が認められる症例報告ならびにその総論論文が抽出され^{63)~69)}、染色体異常と BA には部分的な関連性はあるものの、その発生病態を明らかにできた報告はない。

JBAR2021¹⁾における染色体異常の合併頻度は 0.4%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。

⑫ 妊娠中の発熱・発疹性疾患・薬剤服用

JBAR2021¹⁹⁾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、1.1%、8.8%で一般の出生における母親の発熱・発疹疾患感染および薬剤服用歴より高いとは言えないと考えられる。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¹⁹⁾がある。

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 2021 年集計結果. 日小外会誌. 2023;59(4):826-833.
- 2) 日本小児外科学会 データベース委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2011-2012. 日小外会誌. 2016;52(7):1350-1359.
- 3) 日本小児外科学会 NCD 連絡委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2013-2014. 日小外会誌. 2018;54(2):314-335.
- 4) 日本小児外科学会 NCD 連絡委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2015-2016. 日小外会誌. 2019;55(2):298-303.
- 5) 日本小児外科学会 NCD 連絡委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2017-2018. 日小外会誌. 2021;57(4):765-772.
- 6) 日本小児外科学会 NCD 連絡委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2019. 日小外会誌. 2022;57(5):889-895.
- 7) 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.
- 8) Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(4):344-354.
- 9) 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:F451–455.
- 10) McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. Lancet. 2000;355:25–29.
- 11) Leonhardt J, Kuebler JF, Leute PJ, et al. Biliary atresia: lessons learned from the voluntary German registry. Eur J Pediatr Surg. 2011;21:82–87.
- 12) Grizelj R, Vukovic J, Novak M, et al. Biliary atresia: the Croatian experience 1992–1996. Eur J Pediatr 2010;169:1529–1534.
- 13) Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994–2004. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:299–307.
- 14) Fischler B, Haglund B, Hjerm A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. J Pediatr. 2002;141(2):217-222.
- 15) Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986–96. J Hepatol. 1999;31(6):1006–1013.
- 16) Nomden M, van Wessel DBE, Ioannou S, et al. A Higher Incidence of Isolated Biliary Atresia in Rural Areas: Results From an Epidemiological Study in The Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(2):202-209.
- 17) Caton AR, Druschel CM, McNutt LA. The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983–98. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004;18(2):97-105.
- 18) Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. Pediatrics. 1997;99(3):376-382.
- 19) The NS, Honein MA, Caton AR, et al. Risk Factors for Isolated Biliary Atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2002. Am J Med Genet. 2007;143A(19): 2274-2284.
- 20) Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatopertoenterostomy in the United States. J Pediatr. 2017;187:253-257.
- 21) Nakamizo M, Toyabe S, Kubota M, et al. Seasonality in the incidence of biliary atresia in Japan. Acta Paediatr. 2006;95(4):509-510.
- 22) Wada H, Muraji T, Yokoi A, et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. J Pediatr Surg. 2007;42(12):2090-2092.
- 23) Lin JS, Chen SC, Lu CL, et al. Reduction of the ages at diagnosis and operation of biliary atresia in Taiwan: A 15-year population-based cohort study. World J Gastroenterol. 2015;21(46):13080-13086.
- 24) Karnameedi S1, Lim CT. Characteristics of Malaysian infants with biliary atresia and neonatal hepatitis. Med J Malaysia. 1997;52(4):342-347.
- 25) Lee JH, Ahn HS, Han S, et al. Nationwide population-based study showed that the rotavirus vaccination had no impact on the incidence of biliary atresia in Korea. Acta Paediatr. 2019;108(12):2278-2284.
- 26) Zhan J, Feng J, Chen Y, et al. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multicenter study in China. Asian J Surg. 2017;40(6):429-433.
- 27) Redkar R, Karkera PJ, Raj V, et al. Outcome of Biliary Atresia After Kasai's Portoenterostomy: A 15-year Experience. Indian Pediatr. 2017;54(4):291-294.
- 28) Chiang LW, Lee CY, Krishnaswamy G, et al. Seventeen years of Kasai portoenterostomy for biliary atresia in a single Southeast Asian

- paediatric centre. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(4):412-415.
- 29) Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, et al. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(10):927-931.
 - 30) Evans HM, Asher MI, Cameron-Christie S, et al. Ethnic Disparity in the Incidence and Outcome of Biliary Atresia in New Zealand. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):218-221.
 - 31) Shim WK, Kasai M, Spence MA. Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg*. 1974;6:53-62.
 - 32) Cavallo L, Kovar EM, Aqul A, et al. The Epidemiology of Biliary Atresia: Exploring the Role of Developmental Factors on Birth Prevalence *J Pediatr*. 2022;246:89-94.e2.
 - 33) Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982;100(5):749-753.
 - 34) Lee KJ, Kim JW, Moon JS, et al. Epidemiology of Biliary Atresia in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32(4):656-660.
 - 35) Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, Phuapradit P, et al. No association between month of birth and biliary atresia in a country with tropical climate. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(12):1368-1370.
 - 36) Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, et al. Mother-to-daughter occurrence of biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg*. 2008;43(8):1566-1568.
 - 37) Sweet LK. Congenital malformation of the bile ducts: A report of three cases in one family. *J Pediatr*. 1932;1:496-510.
 - 38) Krauss AN. Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*. 1964;65:933-937.
 - 39) Nevin NC, Bell M, Frazer MJ, et al. Congenital extrahepatic biliary atresia in two brothers. *J Med Genet*. 1969;6(4):379-381.
 - 40) Sommer A, Moody PE Jr, Reiner CB. Familial extrahepatic biliary atresia. Report of a case situation. *Clin Pediatr (Phila)*. 1976;15(7):627-629.
 - 41) Cunningham ML, Sybert VP. Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families. *Am J Med Genet*. 1988;31(2):421-426.
 - 42) Lachaux A, Descos B, Plauchu H, et al. Familial extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7(2):280-283.
 - 43) Smith BM, Laberge JM, Schreiber R, et al. Familial biliary atresia in three siblings including twins. *J Pediatr Surg*. 1991;26(11):1331-1333.
 - 44) Gunasekaran TS, Hassall EG, Steinbrecher UP, et al. Recurrence of extrahepatic biliary atresia in two half sibs. *Am J Med Genet*. 1992;43(3):592-594.
 - 45) Kosaka S, Muraji T, Ohtani H, et al. Placental chronic villitis in biliary atresia in dizygotic twins: A case report. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e15101.
 - 46) Gou Q, Chen Y, Yu C, et al. Biliary atresia in twins' population: a retrospective multicenter study in mainland China. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(6):711-718.
 - 47) Durkin N, Deheragoda M, Davenport M. Prematurity and biliary atresia: a 30-year observational study. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(12):1355-1361.
 - 48) Schweizer P, Kerremans J. Discordant findings in extrahepatic bile duct atresia in 6 sets of twins. *Z Kinderchir*. 1988;43(2):72-75.
 - 49) 望月昭彦, 四方寛子, 山本依志子, 他. 双胎の一児に胎児異常を認めた3症例. 日本産科婦人科学会滋賀地方部会雑誌. 2007;5:23-24.
 - 50) 須田博子, 武市卒之, 岩崎寛智, 他. 一卵性双生児の一方が胆道閉鎖症, 他の一方が胆道拡張症であった双生児例. 日本小児外科学会雑誌. 2006;42(7):816-820.
 - 51) 小川富雄, 宮野武, 新井健男. 双生児の1子にみられた胆道閉鎖症. 小児外科. 1984;16(11):1369-1372.
 - 52) Xu X, Zhan J. Biliary atresia in twins: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(8):953-958.
 - 53) van Wessel DBE, Boere T, Hulzebos CV, de Kleine RHJ, et al. Preterm Infants With Biliary Atresia: A Nationwide Cohort Analysis From The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):370-374.
 - 54) Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey. *J Pediatr*. 2013;163(1):100-103.e1.
 - 55) Santos Silva E, Moreira Silva H, Catarino C, et al. Neonatal cholestasis: development of a diagnostic decision algorithm from multivariate predictive models. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1477-1486.
 - 56) Ling DXH, Bolisetty S, Krishnan U. Cholestatic jaundice in neonates: How common is biliary atresia? Experience at an Australian tertiary centre. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(1):87-95.
 - 57) Grizelj R, Vuković J, Novak M, et al. Biliary atresia: the Croatian experience 1992-2006. *Eur J Pediatr*. 2010;169(12):1529-1534.
 - 58) Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(12):1192-1199.
 - 59) Aldeiri B, Giamouris V, Pushparajah K, et al. Cardiac-associated biliary atresia (CABA): a prognostic subgroup. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):68-72.
 - 60) Davenport M, Savage M, Mowat AP, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993;113(6):662-668.
 - 61) Fanna M, Masson G, Capito C, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):416-424.
 - 62) Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007;151(6):659-665, 665.e1.
 - 63) Ruraz M, Czubkowski P, Chrzanowska K, et al. Biliary atresia in children with aberrations involving chromosome 11q. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(3):e26-29.
 - 64) Allotey J, Lacaille F, Lees MM, et al. Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy. *J Pediatr Surg*.

2008;43(9):1736-1740

- 65) Lysy PA, Sibille C, Gillerot Y, et al. Partial proximal 10q trisomy: a new case associated with biliary atresia. *Hereditas*. 2007;144(5):191-194.
- 66) Ikeda S, Sera Y, Yoshida M, et al. Extrahepatic biliary atresia associated with trisomy 18. *Pediatr Surg Int*. 1999;15(2):137-138
- 67) Girard M, Panasyuk G. Genetics in biliary atresia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Mar;35(2):73-81.
- 68) Fabre A, Roman C, Roquelaure B. Somatic mutation, a cause of biliary atresia: A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2017;102:91-93.
- 69) Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;73:1-9

第 3 章

診断

総論

1. 胆道閉鎖症が疑われる症状・徴候

遷延性黄疸、便色異常、褐色尿、肝腫大を呈する新生児・乳児では胆道閉鎖症が疑われる¹⁾ (CQ2, CQ3)。新生児期には黄疸や便色や尿色の異常、肝腫大がはっきりせず、その後、徐々に顕在化することもある。なお、便色異常の典型例は灰白色便であるが、多くはやや薄い黄色便である (図 3-1) (CQ2)。2012 年から母子健康手帳に導入された便色カード (CQ1) では、1～3 番を異常とされるが、実際には 4 番以降の便色で本症と診断される例も少なくない (CQ2)。また、胆道閉鎖症では生後 1 か月以降も黄疸が遷延し、肝腫大を認め (CQ3)、病態が進行すると脾腫を呈する。胆汁排泄がないことで脂肪吸収不良となり、本症の 4.4% では脂溶性ビタミン K の欠乏により頭蓋内出血を発症する²⁾。胆道閉鎖症の多くは新生児または乳児期早期に発見されるが、出生前診断にて肝門部に嚢胞性病変が指摘され診断につながることもある³⁾。



図 3-1 淡黄色便 (便色カード 2 番相当)

胆道閉鎖症では早期発見・治療のためにスクリーニングの有用性が明らかになっているが (CQ1)、日本をはじめとした各国では、スクリーニング法として、便色法 (便色カード、便色アプリ)、ビリルビン法 (抱合型/総ビリルビン、抱合型ビリルビン)、胆汁酸法 (尿中サルフェート型胆汁酸測定 [USBA]、乾燥血液ろ紙タンデムマス測定、乾燥ろ紙血総胆汁酸測定) などが行われてきた⁴⁾ (CQ1)。日本では、胆道閉鎖症の早期発見のため 1994 年より一部の地域で便色カラーカードがスクリーニングとして導入されたのち改良を重ねられ、2012 年度より全国で母子手帳に綴じ込まれるようになった。また、一部の地域では USBA が試行されており、採血しづらい新生児の胆道疾患のスクリーニングに有用とされ、現在では保険適用となっている⁴⁾ (CQ1)。

2. 胆道閉鎖症の診断手順と鑑別すべき疾患

遷延性黄疸や便色異常、肝腫大をきっかけに、またスクリーニングにより胆道閉鎖症を疑われた場合には、早期診断・治療のため、速やかに胆道閉鎖症の確定診断や他の胆汁うっ滞性肝疾患との鑑別診断を進めていく必要がある (CQ2, CQ3, CQ5)。

胆道閉鎖症の診断手順や鑑別すべき疾患として、成書、エキスパートオピニオン、レビュー論文として各論文で鑑別フローチャート (図 3-2) や鑑別疾患の一覧 (表 3-1) を掲載し、解説されている^{5)~13)}。

遷延性黄疸に加えて、肝腫大、便色異常、褐色尿のいずれかを認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が認めら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が強く推奨される (CQ2, CQ3)。

新生児～乳児早期には生理的黄疸 (生後 2～3 週頃まで) や母乳性黄疸 (生後 2～3 か月まで) など間接ビリルビンが高値を示す症例が多くみられるため、病的な胆汁うっ滞が見逃されやすい。加えて、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。しかし、1 か月健診で胆道閉鎖症を見逃した場合、診断が生後 2 か月以降となってしまう可能性があり、頭蓋内出血のリスクも上昇する。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。また、胆道閉鎖症が疑われるような胆汁うっ滞を呈する患児に対しては、血液凝固検査を必ず行うとともに、ビタミンK製剤を静脈内投与することが強く推奨される。

出生前診断で肝門部嚢胞を指摘された症例は、胆道閉鎖症か先天性胆道拡張症の鑑別に苦慮することが少なくない。Tanaka ら³⁾は生後の便色や血液検査所見は鑑別に有用でなく、出生前後に嚢胞が縮小傾向の場合、生後胆嚢が萎縮性的の場合、 γ -GTP が高値の場合は、胆道閉鎖症をより積極的に疑うべきであるとしている。一方Okada ら¹⁴⁾は、鑑別のための開腹をさけるために先天性胆道拡張症とI-cyst 型胆道閉鎖症との鑑別に肝生検が有用と指摘している。いずれにせよ、胆道閉鎖症の診断の時期が遅れぬよう、適切に両者を鑑別し治療時期を誤らないよう注意深い検討が必要である。

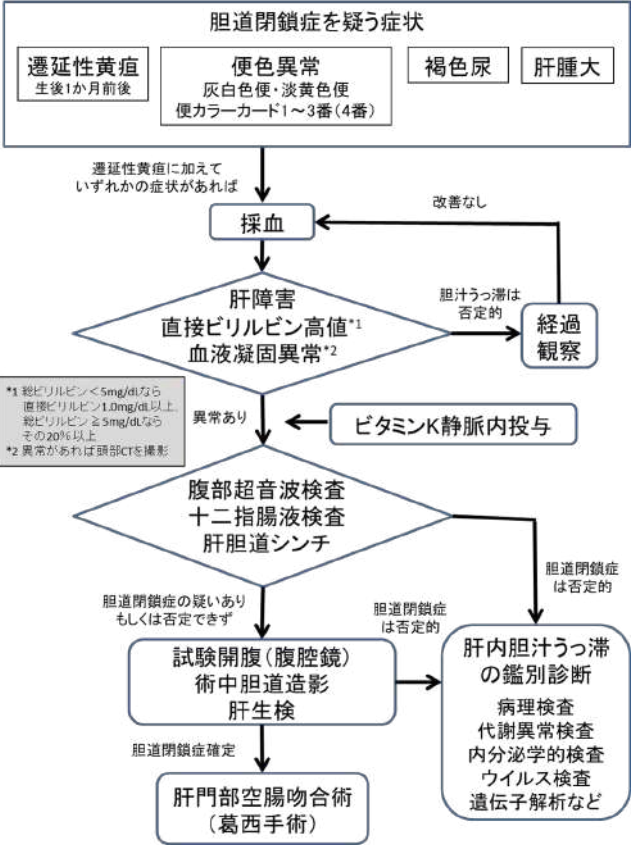


図 3-2 胆道閉鎖症に対する初期診断・治療のフローチャート（文献 4・5 より改変）

表 3-1 胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患（文献 4）

肝外胆道閉塞	代謝性疾患
胆道閉鎖症	糖質代謝異常
先天性胆道拡張症（肝胆管合流異常）	ガラクトース血症
過剰胆汁酸症候群、胆汁栓	果糖不耐症
胆石症、胆泥	糖原病Ⅳ型
腫瘍・腫瘍（胆管内、胆管外）	アミノ酸代謝異常
新生児肥化性胆管炎	チロシン血症
特発性胆道穿孔	シトリン欠損症
感染症	脂質代謝異常
ウイルス	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、Wolman病）
アデノウイルス、サイトメガロウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルス、	Niemann-Pick病C型
単純ヘルペスウイルス、HIV、パルボウイルスB19、風疹	Gaucher病2型
細菌	胆汁酸代謝異常症
尿路感染症、敗血症、梅毒	胆汁酸合成障害（1型～6型）
原虫	脳腫瘍性黄疸
トキソプラズマ	Amidation defects
遺伝性胆汁うっ滞症	Zellweger症候群
Alagille症候群	Smith-Lemli-Opitz症候群
α 1-アンチトリプシン欠損症	ミトコンドリア肝症
ARC症候群	先天性グリコシル化異常症
(arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis)	Phosphomannomutase 2 deficiency
囊胞性線維症	Phosphoglucosylase 3 deficiency
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（1型～5型）	Mannosephosphate isomerase deficiency
NISCH症候群（neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis）	その他
新生児Dubin-Johnson症候群	“特発性”新生児肝炎
同種免疫疾患（alloimmune disease）	赤痢様性小葉間胆管減少症
新生児ヘモクロマトーシス	ショック／低灌流
中毒	小腸閉塞
腸管不全関連肝障害	甲状腺機能低下症
薬物	汎下意識機能低下症（septo-optic dysplasia）

3. 胆道閉鎖症の精査

胆道閉鎖症の術前検査として、腹部超音波検査、肝胆道シンチグラフィ、腹部CT、MRI(MRCP)、ERCP、十二指腸液検査、経皮経肝胆道造影(PTC)、肝生検がある。673編の文献(全般検索652編+個別検索21編)が1次スクリーニングの対象となり、そのうち177編の文献が2次スクリーニングの対象となった。それぞれの検査における正診率や合併症などを調査した。ただし、ひとつの検査で診断可能とはならず、また各施設で検査内容や方法などが異なっていることに留意する必要がある。以下に各検査法の感度、特異度、精度、陽性的中率(positive predictive value (PPV))、陰性的中率(negative predictive value (NPV))を示す(表3-2)。PTCは検索しうる限り正診率の記載がある論文を認めなかった。

表 3-2 各検査法の感度、特異度、精度、陽性的中率、陰性的中率

検査法	感度 (sensitivity)	特異度 (specificity)	精度 (accuracy)	陽性的中率 (PPV)	陰性的中率 (NPV)	文献
腹部超音波検査	23~100%	61~100%	65~100%	52~100%	56~100%	15)~45)
肝胆道シンチグラフィ	79~100%	22~93%	65~100%	25~92%	33~100%	22)31)~33)36)37)41)43)45)~59)
腹部CT	100%	78%	90%	33%	68~100%	46)
MRI(MRCP)	58~100%	57~100%	61~100%	33~100%	27~100%	22)26)29)32)36)37)41)57)60)61)
十二指腸液検査	86~100%	67~100%	80~96%	76~100%	68~100%	22)27)47)55)62)63)
ERCP	90~100%	66~100%	83~95%	75~92%	85~100%	64)~68)
肝生検	83~100%	74~100%	94~97%	88~100%	71~100%	22)27)28)32)~34)36)45)69)80)

正診率が異なる原因として、検査機器の違い(性能)、検査実施者の経験・技能、各施設における検査方法、診断基準などが異なることが考えられる。腹部超音波検査では、Triangular cord sign (TCS)(図3-3)の有無だけでなく、胆嚢の形態・収縮の有無、Hepatic artery (HA)径、HA 径/ Portal vein (PV)径、肝被膜下の血流などで判定され、各施設で超音波検査による胆道閉鎖症の診断精度が異なっていた^{22)31)32)33)36)37)41)43)45)~59)}。肝胆道シンチグラフィでは、精度向上のためフェノバルビタールやウルソデオキシコール酸の投与を行う施設もあった³³⁾⁵⁴⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾。MRI (MRCP)では、造影剤使用の有無、胆嚢描出の有無、肝外胆管の形態などで判定されていた。侵襲性の高い開腹胆道造影を避けるため、できる限り精度を高める試みがなされていた。胆道閉鎖症の確定診断は胆道造影(CQ4)であり、これらの検査だけでは確定とはならないが、複数の検査を組み合わせることで胆道閉鎖症を疑う精度を高めることが可能であった³⁰⁾³¹⁾³⁴⁾⁴⁶⁾⁵⁵⁾。ただし、検査には迅速性が求められ、侵襲に対する配慮も重要である。



図 3-3 Triangular cord sign

日齢70, 女児。肝門部で門脈の腹側、本来肝管が描出される部位に、結合組織塊による高エコー領域(矢印)が描出される。

各検査の合併症は、PTCはJensenら⁸⁶⁾が出血などの合併症発生率を示している。ERCPは成人と同様血腫や膵炎感染などの合併症の発生について記載されている⁸⁷⁾。肝生検は、胆道閉鎖症での合併ではないものの肝生検(針)の一般的な合併症として出血などが指摘されている(CQ5)。

なお、日本胆道閉鎖症研究会全国登録集計における1989年~2021年までの検査件数(延べ数)は、超音波検査3,553

件, 十二指腸液検査 2,018 件, 肝胆道シンチグラフィ 2,480 件, MRI (MRCP) 270 件, 腹部 CT 320 件, ERCP 115 件, 肝生検 100 件であった²⁾。

4. 直接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ある場合には試験開腹により, もしくは腹腔鏡下に直接胆道造影を行い, 診断が確定すればそのまま葛西手術を施行する。術中胆道造影は胆道閉鎖症の確定診断に加えて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)。実際には胆嚢や肝外胆管が萎縮し胆道造影が施行不可能な症例も少なくないが, このこと自体が重要な所見である。

葛西手術施行時には肝門部結合組織塊が採取されるとともに一般に肝生検が施行される(CQ5, CQ6)。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あり, その後の治療方針決定の参考となる(CQ6)。

文 献

- 1) 田中 弘, 仁尾正記: 胆道閉鎖症. 小児内科. 2019;51(10):1512-1515.
- 2) 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 2021 年集計結果. 日小外会誌. 2023;59(4):826-833.
- 3) Tanaka H, Sasaki H, Wada M, et al. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. J Pediatr Surg. 2015;50(4):507-10.
- 4) 松井陽, 伊藤 玲子, 藤澤 紅: 胆道閉鎖症のスクリーニングの現状. 小児外科. 2018; 50(1): 27-32.
- 5) Abukawa D. Differential Diagnosis of Biliary Atresia. Nio M eds. Introduction to Biliary Atresia. Springer Singapore, pp113-121, 2021.
- 6) 蛇川大樹: 胆道閉鎖症. 水口雅, 山形崇倫編. クリニカルガイド小児科 専門医の診断・治療. 南山堂, 東京, pp681-685, 2021.
- 7) Rabbani T, Guthery SL, Himes R, et al. Newborn Screening for Biliary Atresia: A Review of Current Methods. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(12):28.
- 8) Cho SJ, Kim GE. A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease. Semin Diagn Pathol. 2019;36(6):375-388.
- 9) Matsui A. Screening for biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2017;33(12):1305-1313.
- 10) 工藤豊一郎. その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞 (胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患). 小児栄養消化器肝臓病学. 診断と治療社, 東京, pp417, 2014.
- 11) McKiernan. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(3):253-256.
- 12) 山内芳忠: 正常新生児が退院する際の黄疸の対応について教えてください. 小児内科. 2011;43 増刊:430-432.
- 13) 原田英明, 中嶋英輔, 芳野信: 新生児遷延性黄疸. 周産期医学. 2001;31(5):641-645.
- 14) Okada T, Sasaki F, Cho K, et al. Histological differentiation between prenatally diagnosed choledochal cyst and type I cystic biliary atresia using liver biopsy specimens. Eur J Pediatr Surg. 2006;16(1):28-33.
- 15) Liu YF, Ni XW, Pan Y, Luo HX. Comparison of the diagnostic value of virtual touch tissue quantification and virtual touch tissue imaging quantification in infants with biliary atresia. Int J Clin Pract. 2021;75(4):e13860.
- 16) Sun C, Wu B, Pan J, et al. Hepatic Subcapsular Flow as a Significant Diagnostic Marker for Biliary Atresia: A Meta-Analysis. Dis Markers. 2020;2020:5262565.
- 17) Chen Y, Zhao D, Gu S, et al. Three-color risk stratification for improving the diagnostic accuracy for biliary atresia. Eur Radiol. 2020;30(7):3852-3861.
- 18) Weng Z, Zhou L, Wu Q, et al. Enlarged hepatic hilar lymph node: an additional ultrasonographic feature that may be helpful in the diagnosis of biliary atresia. Eur Radiol. 2019;29(12):6699-6707.
- 19) Duan X, Peng Y, Liu W, et al. Does Supersonic Shear Wave Elastography Help Differentiate Biliary Atresia from Other Causes of Cholestatic Hepatitis in Infants Less than 90 Days Old? Compared with Grey-Scale US. Biomed Res Int. 2019;2019:9036362.
- 20) Dillman JR, DiPaola FW, Smith SJ, et al. Prospective Assessment of Ultrasound Shear Wave Elastography for Discriminating Biliary Atresia from other Causes of Neonatal Cholestasis. J Pediatr. 2019;212:60-65.e3.
- 21) Choochuen P, Kritsaneepailoon S, Charoonratana V, et al. Is "gallbladder length-to-width ratio" useful in diagnosing biliary atresia? J Pediatr Surg. 2019;54(9):1946-1952.
- 22) Dong C, Zhu HY, Chen YC, et al. Clinical Assessment of Differential Diagnostic Methods in Infants with Cholestasis due to Biliary Atresia or Non-Biliary Atresia. Curr Med Sci. 2018;38(1):137-143.
- 23) Koob M, Pariente D, Habes D, et al. The porta hepatis microcyst: an additional sonographic sign for the diagnosis of biliary atresia. Eur Radiol. 2017;27(5):1812-1821.
- 24) Zhou LY, Jiang H, Shan QY, et al. Liver stiffness measurements with supersonic shear wave elastography in the diagnosis of biliary

- atresia: a comparative study with grey-scale US. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3474-3484.
- 25) Wang X, Qian L, Jia L, et al. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2016;35(7):1475-1479.
 - 26) Sung S, Jeon TY, Yoo SY, et al. Incremental Value of MR Cholangiopancreatography in Diagnosis of Biliary Atresia. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158132.
 - 27) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. Predictive value of hepatic—11trasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:170-174.
 - 28) El-Guindi MA, Sira MM, Konsowa HA, et al. Value of hepatic subcapsular flow by color Doppler ultrasonography in the diagnosis of biliary atresia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):867-872.
 - 29) Jiang LP, Chen YC, Ding L, et al. The diagnostic value of high-frequency ultrasonography in biliary atresia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(4):415-422.
 - 30) Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS, et al. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):W438-445.
 - 31) Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, et al. Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? *Dig Dis Sci.* 2010;55(1):172-175.
 - 32) Yang JG, Ma DQ, Peng Y, et al. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging.* 2009;33(6):439-446.
 - 33) Ujjal Poddar, Babu Ram Thapa, Ashim Das, et al. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1260-1264.
 - 34) Roquete ML, Ferreira AR, Fagundes ED, et al. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):331-336.
 - 35) Takamizawa S, Zaima A, Muraji T, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? *J Pediatr Surg.* 2007;42(12):2093-2096.
 - 36) Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(36):5893-5896.
 - 37) Ryeom HK, Choe BH, Kim JY, et al. Biliary atresia: feasibility of mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography for evaluation. *Radiology.* 2005;235(1):250-258.
 - 38) Visrutaratna P, Wongsawasdi L, Lerttumnongtum P, et al. Triangular cord sign and ultrasound features of the gall bladder in infants with biliary atresia. *Australas Radiol.* 2003;47(3):252-256.
 - 39) Azuma T, Nakamura T, Nakahira M, et al. Pre-operative ultrasonographic diagnosis of biliary atresia—with reference to the presence or absence of the extrahepatic bile duct. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(6):475-477.
 - 40) Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Improved diagnosis of extraheptic biliary atresia by high frequency ultrasound of the gall bladder. *Br J Radiol.* 2001;74(886):952-954.
 - 41) Kim MJ, Park YN, Han SJ, et al. 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.* 2000;215(2):395-401.
 - 42) Farrant P, Meire HB, Mieli-Vergani G. Ultrasound features of the gall bladder in infants presenting with conjugated hyperbilirubinaemia. *Br J Radiol.* 2000;73(875):1154-1158.
 - 43) Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol.* 2000;30(2):69-73.
 - 44) Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 1999;34(11):1706-1710.
 - 45) Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. 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.* 1997;32(11):1555-1559.
 - 46) Andersen TB, Aleksyniene R, Petersen LJ. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy and added value of SPECT/CT versus planar imaging for diagnosing biliary atresia. *Hell J Nucl Med.* 2021;24(2):108-113.
 - 47) Yoshii D, Inomata Y, Yamamoto H, et al. The duodenal tube test is more specific than hepatobiliary scintigraphy for identifying bile excretion in the differential diagnosis of biliary atresia. *Surg Today.* 2020;50(10):1232-1239.
 - 48) Zhou H, Li J, Wei H, et al. A novel timesaving and semiquantitative method for radionuclide hepatobiliary scintigraphy for suspected biliary atresia. *Ann Palliat Med.* 2020;9(1):63-69.
 - 49) Liu X, Peng X, Huang Y, et al. Design and validation of a noninvasive diagnostic criteria for biliary atresia in infants based on the STROBE compliant. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e13837.
 - 50) Tsuda N, Shiraishi S, Sakamoto F, et al. Tc-99m PMT scintigraphy in the diagnosis of pediatric biliary atresia. *Jpn J Radiol.* 2019;37(12):841-849.
 - 51) Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol.* 2013;43(8):905-919.
 - 52) Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, et al. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. *Pediatr Radiol.* 2013;43(10):1365-1375.

- 53) Siu LY, Wong KN, Li KW, et al. Outcome of hepatobiliary scanning: preterm versus full-term cholestatic infants. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):E46-51.
- 54) Shah I, Bhatnagar S, Rangarajan V, et al. Utility of Tc99m-Mebrofenin hepato-biliary scintigraphy (HIDA scan) for the diagnosis of biliary atresia. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(1):62-64.
- 55) Liu SX, Huang ZH. The value of radionuclide hepatobiliary scintigraphy in combination with determination of bilirubin from duodenal drainage in differential diagnosis of infantile persistent jaundice. *Front Med China*. 2010;4(3):342-345.
- 56) Arora NK, Kohli R, Gupta DK, et al. Hepatic technetium^{99m}-mebrofenin iminodiacetate scans and serum gamma-glutamyl transpeptidase levels interpreted in series to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *Acta Paediatr*. 2001;90(9):975-981.
- 57) Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, et al. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology*. 1999;212(1):249-256.
- 58) Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for early diagnosis of biliary atresia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998;61(12):716-720.
- 59) Lin WY, Lin CC, Changlai SP, et al. Comparison technetium of Tc-99m disofenin cholescintigraphy with ultrasonography in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Pediatr Surg Int*. 1997;12(1):30-33.
- 60) Norton KI, Glass RB, Kogan D, et al. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology*. 2002;222(3):687-691.
- 61) Han SJ, Kim MJ, Han A, et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2002;37(4):599-604.
- 62) Fukuoka T, Bessho K, Tachibana M, et al. Total Bile Acid Concentration in Duodenal Fluid Is a Useful Preoperative Screening Marker to Rule Out Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):383-387.
- 63) Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, et al. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(3):311-315.
- 64) Negm AA, Petersen C, Markowski A, et al. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28(3):261-267.
- 65) Saito T, Terui K, Mitsunaga T, et al. Role of pediatric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an era stressing less-invasive imaging modalities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(2):204-209.
- 66) Petersen C, Meier PN, Schneider A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol*. 2009;51(6):1055-1060.
- 67) Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, et al. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):435-441.
- 68) Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M, et al. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(5):365-370.
- 69) Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, et al. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(5):522-526.
- 70) Heyman MB, Shapiro HA, Thaler MM. Endoscopic retrograde cholangiography in the diagnosis of biliary malformations in infants. *Gastrointest Endosc*. 1988;34(6):449-453.
- 71) Misra S, Majumdar K, Sakhuja P, et al. Differentiating Biliary Atresia From Idiopathic Neonatal Hepatitis: A Novel Keratin 7 Based Mathematical Approach on Liver Biopsies. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(2):103-115.
- 72) Chen G, Xue P, Zheng S, et al. A pathological scoring system in the diagnosis and judgment of prognosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2015;50(12):2119-2123.
- 73) Krishna OH, Sultana N, Malleboyina R, et al. 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*. 2014;57(2):196-200.
- 74) Sira MM, El-Guindi MA, Saber MA, et al. Differential hepatic expression of CD56 can discriminate biliary atresia from other neonatal cholestatic disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(10):1227-1233.
- 75) Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):97-102.
- 76) MC Zerbini, SD Gallucci, R Maezono, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*. 1997;10(8):793-799.
- 77) Hessel G, Yamada RM, Escanhoela CA, et al. Valor da ultra-sonografia abdominal e da biopsia hepática percutânea no diagnóstico diferencial da colestase neonatal. *Arq Gastroenterol*. 1994;31(2):75-82.
- 78) MW Lai, MH Chang, SC Hsu, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(2):121-127.
- 79) C Ridaura Sanz, E Navarro Castilla. Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants. *Rev Invest Clin*. 1992;44(2):193-202.
- 80) Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;13(3):290-292.
- 81) Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, et al. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(1):30-34.
- 82) Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, et al. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1983;58(8):591-594.

- 83) Lee SM, Cheon JE, Choi YH, et al. Ultrasonographic Diagnosis of Biliary Atresia Based on a Decision-Making Tree Model. Korean J Radiol. 2015;16(6):1364-1372.
- 84) Guan YX, Chen Q, Wan SH, et al. Effect of different time phases of radionuclide hepatobiliary scintigraphy on the differential diagnosis of congenital biliary atresia. Genet Mol Res. 2015;14(2):3862-3868.
- 85) Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, et al. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. Pediatr Radiol. 2013;43(10):1365-1375.
- 86) Jensen MK, Biank VF, Moe DC, et al. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? Pediatr Radiol. 2012;42(1):32-39.
- 87) Vegting IL, Tabbers MM, Taminiou JA, et al. Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography valuable and safe in children of all ages? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(1):66-71.

【一般向けサマリー】

遷延性黄疸に加えて、便色異常、褐色尿、肝腫大を呈する新生児・乳児や、早期発見を目的とした便色法などのスクリーニングで胆道閉鎖症を疑われたお子さんは、早期診断・治療のため、なるべく早く胆道閉鎖症の確定診断や他の胆汁うっ滞性肝疾患との鑑別診断を進める必要があります。胆道閉鎖症を調べるための検査として腹部超音波検査、十二指腸液検査、肝胆道シンチグラフィなどがあり、もし血液凝固異常（血が止まりづらい状態）を認めた場合は、頭蓋内出血を防ぐため注射や点滴によるビタミンK製剤の投与を必ず行う必要があります。これらの検査で胆道閉鎖症が疑われた場合は手術で直接胆道造影（開腹手術または腹腔鏡手術）を行い、診断が確定すればそのまま葛西手術を行います。術中胆道造影と葛西手術時の肝生検や肝門部結合組織塊の病理学的検索は、予後予測や治療方針の決定に有用な情報となることが知られています。

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは早期診断に有用か？

推奨：生後1ヶ月前後の新生児・乳児に対する胆道閉鎖症スクリーニングを行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率95%）

エビデンスの強さ：B（中）

■解説■

胆道閉鎖症は早期診断による早期手術で予後が改善すると予想される。しかし、症状の乏しい早期に発見することは難しく、スクリーニングの必要性が問われている。

スクリーニングの候補として便色カード、血中胆汁酸、直接ビリルビン、尿中硫酸抱合型胆汁酸（USBA）などが用いられ、出生後から生後1ヶ月前後にかけて行われることが多い。便色カードは便色調の変化を指標とし、胆汁酸、直接ビリルビンでは血液、USBAでは尿が用いられる。便色カードでは検査侵襲はなく、個人の費用負担も発生しない。尿を用いるUSBAでは侵襲は発生しないが、血液検体を用いる胆汁酸、直接ビリルビン測定では侵襲が生じる。また検体を利用するスクリーニングでは検査費用が必要となる。

スクリーニングの条件の一つは偽陽性・偽陰性率の低さであるが胆道閉鎖症では症状の出現の時期や程度に個体差があるため、いずれのスクリーニングでも偽陽性・偽陰性の発生を避けることは難しい。便色カードでは保護者が児の便色を便色カードと比較するため客観的評価とはいいがたいく、検体を用いた方法でも数値により判定されるものの1回のスクリーニングでは検査時年齢によって偽陽性・偽陰性発生危険性がある。

本CQでは、胆道閉鎖症の早期診断にスクリーニングを行うことが有用かどうかを検討した。

【文献検索とスクリーニング】

上記のCQに対して4つのアウトカムを設定し、Pubmedで48件、医中誌で33件、ハンドサーチで4件の計85件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、62件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に10件が抽出された。

【益の評価】

【早期診断（益）】

早期診断についての記載・論文はなく、手術時年齢の減少を早期診断に置き換えてレビューを行うと7編の観察研究が得られた。スクリーニングの内容は便色カード5編¹⁻⁵、直接ビリルビン1編⁶、USBA1編⁷であった。それぞれの論文よりスクリーニングは手術時年齢の減少に有効であり、総合的評価では観察研究ながらスクリーニングによる介入は有効であり、エビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に中程度の確信があるB（中）と判断された。

【自己肝生存率（益）】

日本、台湾、中国で便色カードの導入の有無や導入前後での自己肝生存率が検討され、便色カードの使用により自己肝生存率が改善されたという観察研究が4編¹³⁵⁸あった。総合的評価では観察研究ながら便色カード（スクリーニング）介入の効果は有効であり、エビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に中程度の確信があるB（中）と判断さ

れた。

【害の評価】

〔検査の合併症（益）〕

スクリーニング検査による合併症に関する記載・報告はなかった。検査侵襲が低いことで合併症の報告がない可能性が考えられるため評価することは出来ないと判断された。

〔費用対効果（経済的負担）（害）〕

直接ビリルビンは便色カードと比較して大幅なコストがかかるという指摘⁹があるが費用対効果は不明であった。カナダとアメリカで便色カード導入の有無で費用対効果のシミュレーションが行われ、根治術の増加と肝移植導入や回数の減少、死亡数の減少などの予後改善が得られた¹⁰。他国の医療費での研究成果のためエビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に対する確信は限定的である C（弱）と判断された。

【益と害のバランス評価】

スクリーニングにより胆道閉鎖症の早期診断による手術時日齢の減少と自己肝生存率の改善が結果として得られている。害の評価ではスクリーニングによる検査の合併症と費用対効果があげられる。最も普及している便色カードでは検査侵襲はなく、個人の費用負担も発生しない。尿を用いる USBA では身体的侵襲は発生しないが、血液検体を用いる胆汁酸、直接ビリルビン測定では身体的侵襲が生じる。また検体を利用するスクリーニングでは検査費用が発生することとなるが文献的には検証されていない。スクリーニングは検査に伴う合併症や費用の問題の害と比較して、治療効果の向上という大きな益が得られており推奨度は強いと考えられた。

【患者・市民の価値観・希望】

本 CQ に関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文はみられなかった。しかし、スクリーニングによる早期診断の益が大きいため、見逃し症例を減らすためにスクリーニングの普及と啓蒙活動が必要である。

【資源利用と費用対効果】

便色カードの導入により費用対効果ありとの報告があるが、直接ビリルビンや USBA を使用したスクリーニングではコストが問題となる。

【推奨文の作成】

第 1 版の胆道閉鎖症診療ガイドラインで「胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？」に対して早期手術により予後の改善が予想されることからスクリーニング検査を行うことが提案された。ガイドライン改訂にあたり「胆道閉鎖症のスクリーニングは早期診断に有用か？」という新しい問いに対して前回ガイドライン作成後に執筆された論文は数編にとどまっていたが、スクリーニングによる早期診断は手術日齢の減少に加え、自己肝生存率の改善が報告されている。推奨決定会議ではスクリーニングにより得られた早期診断の報告は観察研究ではあるが、エビデンスの強さは B（中）として推奨度は強いとした。スクリーニングを行う時期に言及した報告はなく、便色カードでは出生後から生後 1 ヶ月前後、検体を利用するスクリーニングでは直接ビリルビンが生後数日～2 週間、USBA が生後 1 ヶ月に行われている。日齢が進んだ段階で行われるスクリーニングは偽陽性・偽陰性判定を避けることができるが早期発見には結びつかないことから、「生後 1 ヶ月前後でのスクリーニング」としたが、今後の検討課題である。

【今後の研究】

胆道閉鎖症を特定できるマーカーが存在しない現在では、便色変化や直接ビリルビン、USBA 上昇などを測定するスクリーニングの精度向上が求められる。一方、便色変化を利用する新たな方法として、便色を AI で識別する研究 (Poop MD (米国), Popo App (イタリア), Baby Poop (日本)) が行われている。現在実証研究が行われており、AI の特性を生かした識別能力でより早期の診断が期待されている。

文献

- 1) Zheng J, Ye Y, Wang B, et al. Biliary atresia screening in Shenzhen: implementation and achievements. Arch Dis Child. 2020;105(8):720-723.
- 2) Woolfson JP, Schreiber RA, Butler AE, et al. Province-wide Biliary Atresia Home Screening Program in British Columbia: Evaluation of First 2 Years. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(6):845-849. J Pediatr. 2015;166(4):897-902.
- 3) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. A 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. 2015 Apr;166(4):897-902.e1.
- 4) Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, et al. Stool color card screening for biliary atresia. Pediatrics. 2011;128(5):e1209-15.
- 5) Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. Hepatology. 2011;53(1):202-208.
- 6) Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. JAMA - J Am med Assoc. 2020;323(12):1141-1150.
- 7) 金城僚, 大城清哲, 仲間司. 沖縄県の胆道閉鎖症スクリーニングの取り組み 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター雑誌. 2021;14(1):13-20.
- 8) Lee M, Chen SC, Yang HY, et al. Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan. Medicine (Baltimore). 2016;95(12):e3166.
- 9) Masucci L, Schreiber RA, Kaczorowski J, et al. Universal screening of newborns for biliary atresia: cost-effectiveness of alternative strategies. J med screen. 2019;26(3):113-119.
- 10) Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis. J Med Screen. 2014;21(3):126-132.

【一般向けサマリー】

早く見つけて早く手術を受けることが胆道閉鎖症の予後を改善します。いろいろな研究が行われていますが、早期発見の検査法はまだ確定されておらず、胆道閉鎖症の可能性のある赤ちゃんを探すスクリーニングという方法が行われています。胆道閉鎖症では黄疸が長引いたり、便が白くなったりしますが、赤ちゃんは母乳による黄疸があるため外見から見分けることは難しく、便の色から早く見つける便色カードが身近で利用されています。母子手帳に添付されている便色カードと赤ちゃんの便色を比較する方法で、胆汁が十分腸に排出されていれば、便の色は黄色から黄土色となりますが、胆道閉鎖症では生まれてから胆道が徐々に閉鎖するため、黄色が次第に薄くなり薄黄色から灰白色に変化します。オムツ交換時に便の色を確認することで早期発見につながりますので、便色が薄くなる場合は医療機関に相談してください。

CQ2 淡黄色便の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行うことは有用か？

推奨：淡黄色便を呈する新生児・乳児では胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 73%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■解説■

胆道閉鎖症は灰白色便を呈するという先入観により、黄疸を伴う淡黄色便を呈する新生児・乳児の精査が遅れ、胆道閉鎖

症の確定診断が遅れる症例も少なくない。

2012 年度に便色カードが全国的に母子健康手帳に添付され、胆道閉鎖症のスクリーニングが開始された。本 CQ では、その 3～4 番に相当する便色（淡黄色）を呈した場合、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことが有用かどうかを検討した。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 3 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 47 件、医中誌で 62 件、ハンドサーチで 2 件の計 110 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、56 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 17 件が抽出された。

日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局の 2012～2021 年の集計データ¹⁾によると、便色カードでスクリーニングされた症例のうち生後 1 か月以前の便色が 3～4 番であったのは 244 症例中 140 例であり、全体の 57.4%と最も多かった（1 番 6 人、2 番 42 人、3 番 56 人、4 番 84 人、5 番 5 人、6 番 0 人、7 番 5 人、不明 46 人）。生後 1 か月時、および生後 1 か月以降の便色で最多の便色はそれぞれ 3 番、2 番となっており、徐々に便色が薄くなる傾向であった。また、便色カード 4 番であった胆道閉鎖症の症例報告²⁻⁴⁾や、便色カード正常と判断された胆道閉鎖症の症例報告⁵⁻⁷⁾が散見された。また、便色カードが 3 番や 4 番であった症例を経過観察し白色便となり胆道閉鎖症の診断が遅れてしまった報告^{3,8)}や、さらに脳出血を発症してしまった報告⁴⁾も認めた。つまり、淡黄色便を呈したものの検査を行わないで経過観察することによるデメリットがあることを強く示唆する結果であった。

【益の評価】

【自己肝生存率（益）】

便色が淡黄色（便色カードで便色が 3～4 番）と判断された患者に対して精査を行う場合と行わない場合を比較検討した研究報告はなかった。

日本では便色カードは 1994 年より胆道閉鎖症の早期発見のため一部の地域でスクリーニングとして使用されてきた。現在までに改良を重ね、2012 年度より全国的スクリーニングが開始された。一方で、日本での便色カードによるスクリーニング効果報告⁹⁾やそれを参考とした台湾における全国規模での便色スクリーニング効果の報告を受け、カナダ・中国・スイス・米国の一部で便色カードによるスクリーニングが試行された¹⁰⁻¹⁵⁾。現在日本で使用されている便色カードと他国で使用されている便色カードは異なるが、一部の地域では、日本もしくは台湾の便色カードを用いてその導入による有効性が検討されていた^{13,14)}。カード使用による有用性（黄疸消失率や手術時日齢の減少など）が明らかにされているものの、淡黄色便を呈する患者に限った検討は認めなかった。

そこで、便色カード導入の有無により自己肝生存率の向上が得られたかを検討した。台湾での便色カード導入の有無で自己肝生存率の向上が得られたという観察研究が 2 件^{16,17)}あった。それらをもとに評価し統合した結果、エビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に対する確信は限定的である C（弱）と判断された。

【害の評価】

【検査の合併症・苦痛（害）】

便色が淡黄色（便色カードで便色が 3～4 番）と判断された患者に対して精査を行い、その検査による合併症についての報告は認めなかった。

【費用対効果（経済的負担）（害）】

便色が淡黄色（便色カードで便色が 3～4 番）と判断された患者に対して精査を行う場合と行わない場合を比較検討した

報告は認めなかった。

便色の各段階での検討ではないが、カナダや米国において便色カードスクリーニング導入の有無で費用対効果のシミュレーションが行われた。その結果、根治術の増加が得られ、肝移植導入や回数の減少、死亡数の減少など予後の改善が得られるため、費用対効果ありという結果であった¹⁸⁾¹⁹⁾。それらをもとに評価し統合した結果、エビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に対する確信は限定的であるC（弱）と判断された。

【益と害のバランス評価】

システマティックレビューの結果、診断・手術の遅れや頭蓋内出血の合併は胆道閉鎖症の自己肝生存率の低下に加えて生命予後や神経学的後遺症に悪影響を及ぼし、結果として医療費の増大に繋がるということがわかった。よって、その3～4番に相当する便色（淡黄色）を呈した場合、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことの益が大きく、一方で検査による合併症に代表される害は少ないため、強い推奨となった。

【患者・市民の価値観・希望】

本CQに関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文はみられなかった。しかし、胆道閉鎖症の診断が遅れ、その結果頭蓋内出血の合併や自己肝生存率の低下を来すことは、患者（家族）には受け入れ難い結果となると考えられた。

【資源利用と費用対効果】

海外において便色カードスクリーニング導入の有無で費用対効果のシミュレーションが行われ、費用対効果ありという結果が得られている。

【推奨文の作成】

今回の文献検索の結果、胆道閉鎖症では生後1か月以前に便色カード3～4番の淡黄色便を呈する症例が多く、精査せずに胆道閉鎖症の診断が遅れることにより手術時期の遅れや頭蓋内出血の発症などの害が大きいと判断された。一方、精査を行うことによる合併症や経済的負担など害を示す報告はなかった。よって、淡黄色便を呈する新生児・乳児では、胆道閉鎖症であった場合に診断・手術の遅れや頭蓋内出血を防ぐという観点から、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨した。

【今後の研究】

胆道閉鎖症全国登録データなどを基にして、便色カード番号と手術時年齢や自己肝生存率の比較検討、および費用対効果のシミュレーションを行い、淡黄色便の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行うことの有用性に関するエビデンスを創出することが望ましい。

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2021年集計結果. 日小外会誌. 2023;59(4):826-833.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 他. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2021;31(1):33-39.
- 3) 真子絢子, 久守孝司, 石橋脩一, 他. 黄疸・便色の改善と増悪を繰り返し診断に難渋した胆道閉鎖症の1例. 日本小児外科学会雑誌. 2021;57(1):27-32.
- 4) 麻穂紅, 伊藤玲子, 工藤豊一郎, 他. 胆道閉鎖症の早期発見のため医療関係者の迅速な対応が求められる 頭蓋内出血を発症した2例の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2015;25(3):289-293.
- 5) 大浜和憲, 下竹孝志, 石川暢己, 他. 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. 2010;63(8):1735-1741.
- 6) 高倉美智子, 吉永美和, 花井潤師, 他. 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. 2012;39:41-47.

- 7) Chen SM, Chang MH, Du JC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics*. 2006;117(4):1147-1154.
- 8) 齋藤寛子, 浦尾正彦, 田中奈々, 他. 便色カラーカード導入後に早期診断が困難であった最近の3例. *日本小児外科学会雑誌*. 2016;52(1):124-129.
- 9) 松井陽, 須磨崎亮, 長谷川誠, 他. 【マス・スクリーニング陽性者 そこが知りたい専門医紹介のタイミング】便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマス・スクリーニング. *小児内科*. 2004;36(12):1948-1949.
- 10) Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(12):1305-1313.
- 11) Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology*. 2008;47(4):1233-1240.
- 12) Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 2014;21(3):126-132.
- 13) Woolfson JP, Schreiber RA, Butler AE, et al. Province-wide Biliary Atresia Home Screening Program in British Columbia: Evaluation of First 2 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(6):845-849.
- 14) Kong YY, Zhao JQ, Wang J, et al. Modified stool color card with digital images was efficient and feasible for early detection of biliary atresia: a pilot study in Beijing, China. *World J Pediatr*. 2016;12(4):415-420.
- 15) Rabbani T, Guthery SL, Himes R, et al. Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods. *Curr Gastroenterol Rep*. 2021;23(12):28.
- 16) Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53(1):202-208.
- 17) Lee M, Chen SC, Yang HY, et al. Infant Stool Color Card Screening Helps Reduce the Hospitalization Rate and Mortality of Biliary Atresia: A 14-Year Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3166.
- 18) Mogul D, Zhou M, Intihar P, et al. Cost-effective analysis of screening for biliary atresia with the stool color card. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):91-98.
- 19) Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis. *J Med Screen*. 2014;21(3):126-132.

【一般向けサマリー】

「胆道閉鎖症は便が白くなる」と思われがちですが、胆道閉鎖症では生後 1 か月以前に便色カード 3～4 番の淡黄色便（やや薄い黄色の便）を呈する症例が多いことがわかっています。黄疸と淡黄色便を呈する赤ちゃんに対して胆道閉鎖症の精査を行わないと、診断の遅れから手術時期が遅れたり、頭蓋内出血を発症したりする危険性があります。そのため、淡黄色便を呈する生後 1 か月前後の赤ちゃんに対しては、胆道閉鎖症を疑って積極的に精査を行うことをお奨めします。

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ことは有用か？

推奨：遷延性黄疸と肝腫大のある新生児・乳児では胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 85%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■解説■

生後 1 か月健診は胆道閉鎖症を診断するには良い機会である。しかし、新生児～乳児期早期には生理的黄疸や母乳性黄疸などによる生後 2 週間を超えて遷延する遷延性黄疸症例も多くみられるため、胆道閉鎖症が見逃される危険性がある。さらに、このような遷延性黄疸を示す全例に直接ビリルビンを含めた血液検査を行うことは容易ではない。そのため遷延性黄疸を示す症例では淡黄色便、褐色尿の有無の確認のほかにも腹部触診による肝腫大が認められる場合には胆道閉鎖症を疑って精査を行うことが重要と思われる。

本 CQ では、新生児・乳児で遷延性黄疸と肝腫大を呈した場合、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことが有用かどうかを検討した。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 3 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 341 件、医中誌で 231 件、ハンドサーチで 8 件の計 585 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、28 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 17 件が抽出された。

胆道閉鎖症は遷延性黄疸と便色異常、褐色尿が特徴的な所見であるが便色異常は遅れて明らかになることもあり、胆道閉鎖症を 1 か月健診で見逃さないためにも腹部触診により肝臓の腫大や硬さを確認することは重要と思われた。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

National Institute for Health and Care Excellence(NICE)のガイドラインでは、正期産の遷延性黄疸では便色異常、褐色尿をチェックし、胆道閉鎖症が疑われるときは直接ビリルビンを含む血液検査及び必要な精査を行うことが勧められている¹⁾。

Lee らは肝腫大を、鎖骨中線の右肋骨縁より 2cm 以上下までの触知可能な肝臓と定義している²⁾。遷延性黄疸で肝腫大の有無と胆道閉鎖症か否かのメタアナリシス解析が 3 件の論文で報告されているが、胆道閉鎖症の肝腫大は特異度では高くないものの、感度は非常に高いものであった^{2~4)}。特に 137 例の胆道閉鎖症のうち肝腫大を 94.2%に認めたとする報告⁴⁾や胆道閉鎖症 35 例の肝腫大の感度は 94%とする報告もある²⁾。胆道閉鎖症では症例報告を含めて、肝腫大を伴うという記述のある報告は多い^{5~9)}。更に 1 か月健診では異常を指摘されなかったが、日齢 76 で頭蓋内出血による心肺停止状態で救急搬送され胆道閉鎖症と診断された症例や⁹⁾、遷延性黄疸と肝腫大を認めながらも、灰白色便は日齢 40 から認められた症例の報告がある⁸⁾。

以上より、肝腫大はエビデンスの面では強くはないものの、胆道閉鎖症を疑う重要な所見と考えられた。特に 1 か月を過ぎて灰白色便が明らかになる症例や 1 か月健診時には異常を指摘されなくとも頭蓋内出血にて胆道閉鎖症が診断される症例も存在することから、腹部触診による肝腫大をチェックすることは重要であると考えられる。

エキスパートオピニオンとして遷延性黄疸を認めたときのフローチャートを掲載し、便色の解釈は主観的なため、医療者が便色を直接チェックすることの重要性が記述されている^{10~13)}。

【害の評価】

〔検査の合併症・苦痛（害）〕

遷延性黄疸と肝腫大と判断された患者に対して精査を行い、その検査による合併症についての報告はなかった。

〔費用対効果（経済的負担）（害）〕

遷延性黄疸と肝腫大と判断された患者に対して精査を行う場合と行わない場合を比較し検討した報告はなかった。

胆道閉鎖症の場合、遷延性黄疸に肝腫大を示すとの報告は多かった。一方で RCT を行った報告はないためにエビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値に対する確信は限定的である C（弱）と判断された。

【益と害のバランス評価】

システマティックレビューの結果、診断・手術の遅れや頭蓋内出血の合併は胆道閉鎖症の自己肝生存率の低下に加えて生命予後や神経学的後遺症に悪影響を及ぼし、結果として医療費の増大に繋がることがわかった。よって、遷延性黄疸に便色異常、褐色尿のみではなく腹部を触診して肝腫大を認めた場合、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことの益が大きく、一方で検査による合併症に代表される害は少ないため、強い推奨となった。

【患者・市民の価値観・希望】

本 CQ に関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文はみられなかった。しかし、胆道閉鎖症の診断が遅れ、その結果頭蓋内出血の合併や自己肝生存率の低下をきたすことは、患者（家族）に不利益となることは自明と考えられた。

【資源利用と費用対効果】

胆道閉鎖症の診断が早ければ、根治術の増加が得られ、肝移植の導入や死亡数の減少などの予後改善が得られるために費用効果ありと考えられた。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症では黄疸があっても、便色異常が 1 か月を過ぎて明白になることもある。そのために遷延性黄疸に肝腫大を呈す新生児・乳児では、胆道閉鎖症であった場合に診断・手術の遅れや頭蓋内出血を防ぐという観点から、胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨した。

【今後の研究】

便色、尿色、眼球結膜色での黄疸の有無は、健診時の胆道閉鎖症の診断に有用である。しかし、いまだに脳出血症状で発見される胆道閉鎖症は少なくない。そのため、脳出血の予防や早期の手術による自己肝生存率の上昇に、腹部触診による肝腫大も胆道閉鎖症の診断の利用に期待される。しかし、肝腫大の定義の報告も少なく、触診による肝腫大の有無の判定も個人差がある。今後、胆道閉鎖症と非胆道閉鎖症の触診による肝腫大の程度（肋骨縁からの肝臓の距離など）の比較研究、更には医師への新生児・乳児の腹部触診の教育と啓蒙を期待する。

文献

- 1) NICE clinical guideline 98. Neonatal jaundice: Evidence Update March 2012: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 98 'Neonatal jaundice' (2010). 2012.
- 2) Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. Ann Acad Med Singap. 2010;39(8):648-654.
- 3) Robie DK, Overfelt SR, Xie L. Differentiating biliary atresia from other causes of cholestatic jaundice. Am Surg. 2014;80(9):827-831.
- 4) Sira MM, Taha M, Sira AM. Common misdiagnoses of biliary atresia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 26(11):1300-1305.
- 5) McKiernan P. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(3):253-256.
- 6) Li SX, Zhang Y, Sun M, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: a retrospective analysis of 20 patients. World J Gastroenterol. 2008;14(22):3579-3582.
- 7) 木村貞美, 中長摩利子, 位田忍, 他. 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. 2007;23(1):58-62.
- 8) 鳥飼源史, 松久保真, 春松敏夫, 他. 肝門部結合織に異所性軟骨組織を認めた胆道閉鎖症の 1 例. 日本小児外科学会雑誌. 2020;56(7):1133-1138.
- 9) 有田卓人, 宮崎頌子, 大呂陽一郎, 他. 剖検により先天性胆道閉鎖症と判明した乳児突然死の 1 例. 聖隷浜松病院医学雑誌. 2012;12(1):2-6.
- 10) Gotze T, Blessing H, Grillhosi C, et al. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. Front Pediatr. 2015;3:43.
- 11) Wang KS. Section on S, Committee on F, Newborn, Childhood Liver Disease Research N: Newborn Screening for Biliary Atresia. Pediatrics. 2015;136(6):e1663-9.
- 12) 別所一彦, 虫明聡太郎. 【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. 2007;70(増刊):457-460.
- 13) 位田 忍. 【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. 2004;36(8):1226-1227.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症は生後2週間以降も黄疸が続き（遷延性黄疸）、これに「便の黄色味が薄い」（淡黄色便）や「尿の黄色味が濃い」（褐色尿）などで診断されることも少なくありません。しかし、便色の異常などは1か月健診時には明らかでないことも多く、肝硬変が進み、血を固める力が落ちて、意識障害や嘔吐などの脳出血の症状が起こり、はじめて胆道閉鎖症と診断される例も少なくありません。胆道閉鎖症の場合、腹部を触診して肝腫大が認められるという報告が多いのも事実です。そのため、今回のガイドラインでは脳出血による重い後遺症や肝硬変が進んだ状態を少しでも避けるために、「遷延性黄疸と肝腫大を伴う場合は積極的に胆道閉鎖症を疑って精査を行うことを推奨する」とことといたしました。

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？

推奨：術中胆道造影による病型診断を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率88%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■解説■

術中胆道造影による胆道閉鎖症の病型分類は、日常の診療で通常行われている。本CQでは、術中胆道造影が胆道閉鎖症の予後予測に有用かどうかを検討した。

【文献検索とスクリーニング】

上記CQに対して2つのアウトカムを設定し、Pubmedで55件、医中誌で43件、ハンドサーチで3件の計101件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、24件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に4件が抽出された。

分類（図2-1）については「スコープ」で記載するため本CQでは詳細は記載しない。

術中胆道造影の有無により、CQ設定時に設定したアウトカムについて比較検討した研究に、介入研究は認められなかった。検索で得られた論文は胆道閉鎖症症例に対する胆道造影の症例集積論文のみであった^{1)~4)}。

なお、percutaneous transhepatic cholangiography(PTC)やpercutaneous cholecystocholangiography (PCC)など経皮的な胆道造影は総論で扱うため、このCQでは除外とした。また、開腹胆道造影をさけるために腹腔鏡下胆道造影の手技とその有効性を検討した観察研究が3件検索されたが、いずれも自己肝生存の予測および合併症の記載もないことから除外とした。

【益の評価】

【自己肝生存の予測（益）】

胆道造影が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（自己肝生存）の検討がなされていた^{1)~3)}。千葉らは、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たが、自己肝生存率などの詳細な記載はなかった¹⁾。Karrer FMらは、肝外胆管造影所見から、胆嚢・遠位側総胆管開存、肝外胆管閉塞、近位側胆管開存(correctable type)に分類し、5年生存率はそれぞれ62%、38%、72%で、近位側胆管開存の生存率が一番高かった²⁾。Nioらは、I型とII・III型における自己肝生存率を検討し、I型が統計学的に有意に高い(I:69%II/III:44%)ことを示した³⁾。また、I型を造影所見よりcloudy type, treelike type, mix typeの3群に分け、自己肝生存率はそれぞれ50%、100%、97%(自己肝生存平均年齢:20.8, 20.0, 20.2歳)であった³⁾。以上より、術中胆道造影による病型分類は自己肝生存などの予後予測に有用であると思われる。これらの結果は症例対照論

文の3編であった。介入の効果は大きく明らかに有効であり、日常の診療で通常行われているものの観察研究にとどまることを勘案しエビデンス総体のエビデンスの確実性(質)は効果の推定値に対する確信は限定的であるC(弱)と判断された。

【害の評価】

【胆道造影の合併症(害)】

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されていなかった。

Hirsig Jら⁴⁾により、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1例が報告されているものの、他疾患における合併症の報告であり、造影による合併症については、エビデンス総体のエビデンスの確実性(質)は評価困難と判断した。

術中胆道造影は、注意深く行えば、侵襲は少なく、また、使用する造影剤も大量とはならないと考えられる。

【益と害のバランス評価】

術中胆道造影による胆道閉鎖症の病型分類は、日常の診療で通常行われており、造影可能な場合は予後予測に有用であるものの、システマティックレビューの結果観察研究にとどまることがわかった。一方、造影に伴う合併症は胆道閉鎖症を除外するために行った他疾患における合併症に関する症例報告であることがわかった。以上より、術中胆道造影を行うことの益は大きく、造影に伴う害の評価は困難であることから、強い推奨となった。

【患者・市民の価値観・希望】

本CQに関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文はみられなかった。しかし、術中胆道造影による病型分類は予後予測に有用であり、患者(家族)にとって利益に繋がることが想定される。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担(費用対効果)に関する文献は存在しなかった

【推奨文の作成】

術中胆道造影による胆道閉鎖症の病型分類は、日常の診療で通常行われており、造影可能な場合予後予測に有用であり、注意深く行えば、侵襲は少なく、また、使用する造影剤も大量とはならないことから、術中胆道造影による病型診断を行うことを推奨した。

【今後の研究】

術中胆道造影の有無により予後を予測するといった介入研究の実施は容易ではないと思われるが、胆道造影が可能な胆道閉鎖症に対する肝内・外胆管造影所見による分類ならびに分類に基づく予後(自己肝生存)の検討は、今後も継続されることが望まれる。

文献

- 1) 千葉康夫, 大井龍司, 望月泉, 他. 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. 1986;1(1):16-19.
- 2) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. J Pediatr Surg. 1990;25(10):1076-1080; discussion 1081.
- 3) Nio M, Sano N, Ishii T, et al. Long-term outcome in type I biliary atresia. J Pediatr Surg. 2006;41(12):1973-1975.
- 4) Hirsig J, Rickham. Early differential diagnosis between neonatal hepatitis and biliary atresia. J Pediatr Surg. 1980;15(1):13-15.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症手術時の術中胆道造影による病型分類は、日常の診療で通常行われており、造影可能な場合、自己肝温存などの予後予測に有用です。また、注意深く行えば、侵襲は少なく、使用する造影剤も大量にはなりません。以上より、術中胆道造影による病型診断を受けられることをお勧めします。

CQ5 胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検は有用か？

推奨：胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検を行うことを限定的に提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 79%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■解説■

第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインでは、針生検による重篤な合併症を考慮して、害が益を上回るとの判断のもと「術前診断に肝針生検を行わないことを推奨」している。実際に本邦では、針生検を術前診断に行うのはごく限られた状況である。一方、欧米では、針生検は胆道閉鎖症の診断において信頼性が高い検査であるとのエビデンスが示されており、実臨床でも術前検査の一つとして行われている。このように日本と欧米では肝生検の実施状況が大きく異なっている。また時代的な背景を考慮すると、近年種々の胆汁鬱滞性疾患の診断が遺伝子解析などにより可能となり、肝生検の診断的価値はより大きくなっていると考えられる。そこで今回のガイドラインでは、CQを「術前診断」から、「鑑別診断」と修正して、胆道閉鎖症の鑑別診断における肝生検の有用性について検討した。

【文献検索とスクリーニング】

上記CQに対して下記に示す5つのアウトカムを設定し、Pubmedで71件、医中誌で26件、ハンドサーチで13件の計110件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、39件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に22件が抽出された。

【益の評価】

【感度および陽性的中率（益）・特異度および陰性的中率（益）】

上記のうち16件の論文¹⁾⁻¹⁶⁾で感度・特異度等の記載があった。結果のまとめを示す(表3-3)。一部の論文では欠損データを認めたが、できる限りの項目を記入した。

また、可能な限りフォレストプロット並びにsROC曲線を作成し示す(図3-4)。

表 3-3 感度・特異度・陽性的中率・陰性的

	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
Misra S, 2021 ¹⁾	93.4	94.6	96.6	89.7
Chen G, 2015（通常病理評価） ²⁾	86.4	74.1	87.9	71.4
Chen G, 2015（スコア化評価） ²⁾	94.7	78.1	88.5	89.3
Krishna OH, 2014 ³⁾	95.5	93.1	95.5	93.1
Boskovic A, 2014 ⁴⁾	98.6	100.0	100.0	97.4
Sira NM, 2012 ⁵⁾	83.3	100.0	100.0	85.7
Rastogi A, 2009 ⁶⁾	86.7	89.5	92.9	81.0
Roquete ML, 2008 ⁷⁾	90.2	84.6	88.5	86.8
Dehghani SM, 2006 ⁸⁾	100.0	95.7	90.5	100.0
Park WH, 1997 ⁹⁾	90.0	95.8	94.7	92.0
Zerbini, 1997 ¹⁰⁾	100.0	75.9	86.5	100.0
Hessel, 1994 ¹¹⁾	76	94		
Lai, 1994 ¹²⁾	92.9	97.6	95.1	96.5
Sanz&Castilla, 1992 ¹³⁾	89	95.5		
Fawcya, 1991 ¹⁴⁾	83.3	100.0	100.0	88.2
Toila, 1986 ¹⁵⁾	95.7	90.0	95.7	90.0
Manolaki, 1983 ¹⁶⁾	90.5	82.5	84.4	89.2

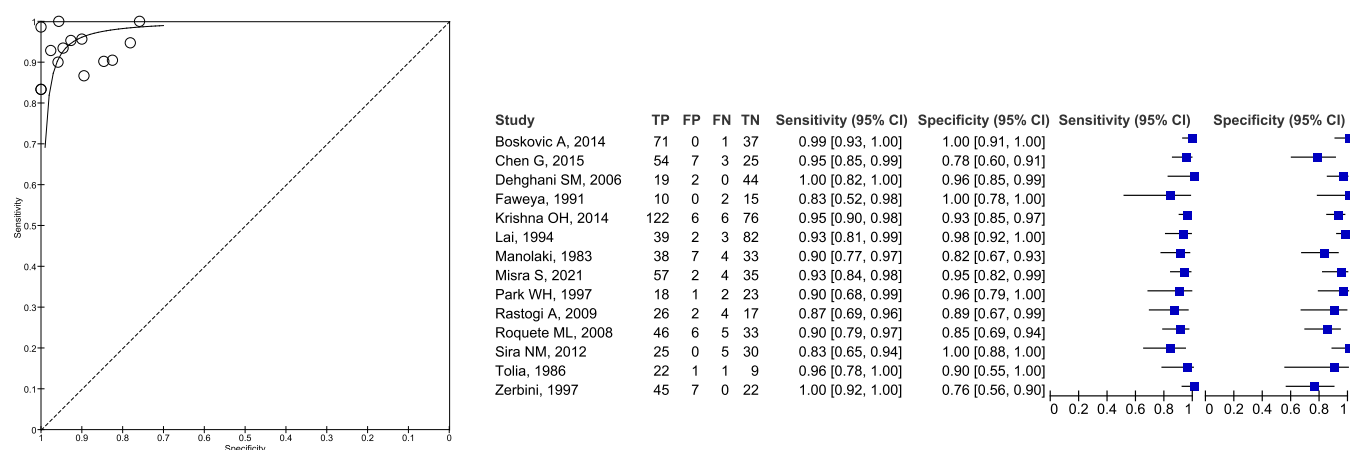


図 3-4 胆道閉鎖症の肝生検についてのメタアナリシス

【自己肝生存率（益）】

今回の検索キーワードでの論文検索では、胆道閉鎖症が疑われた児に術前検査としての肝生検を行うことにより自己肝生存率が改善したなどの論文は認めなかった。

【害の評価】

【生検の合併症（害）】

今回の検索キーワードでの論文検索では、胆道閉鎖症が疑われた児に術前検査としての肝生検を行ったことによる合併症は認めなかった。

Nadia Ovchinsky¹⁷⁾の総説では、①痛み、出血、気胸、血胸、胆汁性腹膜炎、粘性臓器の穿孔、感染症、胆道出血、神経痛などの合併症はまれであること②出血で肝動脈塞栓術や開腹術を要することはまれで、保存的な管理が可能であること③肝生検に関連する死亡は通常出血に関連しており、最も一般的に引用されている成人での死亡率は10,000回の肝生検で1以下であることなどが解説されていた。以上を踏まえ、肝生検を実施する場合には、潜在的な合併症を理解し、危険を認識し、患者を評価し、重要なイベントに対して適切に管理すべきであるとしていた。

また、ハンドサーチによる追加検索を行い、本邦における小児例の合併症は、乾ら¹⁸⁾は、1989-2013年までの間に808件の肝生検を行い、1例の死亡(0.1%)を報告していた。ミトコンドリア異常症で生検後にDICにて死亡されていた。また、梶¹⁹⁾は、合併症として疼痛、腹腔内出血、肝内出血、胆道出血、肝内血管シャント、感染、気胸・血胸、胆汁性腹膜炎、多臓器穿孔などを挙げていたが、39回のうちで重症の合併症や死亡例はなかったと報告していた。また、梶¹⁹⁾は、エコーガイドでの小児例の重症な合併症の発生率について、2012～2017年の3つの海外の報告から、重症なものは0～1.7%で死亡は0%とまとめている。

上記のごとく胆道閉鎖症が疑われた児に対する術前肝生検の合併症の報告がなく、他の疾患での合併症であるため、肝生検の合併症は、エビデンス総体のエビデンスの確実性（質）は効果の推定値がほとんど確信できないD（とても低い）と判断された。

【費用対効果（経済的負担）（害）】

今回の検索キーワードでの論文検索では、胆道閉鎖症が疑われた児に術前検査としての肝生検を行ったことによる費用対効果を検討する論文は検索する限り認めなかった。

【益と害のバランス評価】

胆道閉鎖症の術前診断における肝生検の感度および陽性的中率、特異度および陰性的中率はいずれも 90%前後との報告が多く、高い信頼性（益）が示されている。一方で、胆道閉鎖症が疑われた児に対する術前肝生検の合併症の報告がなく、害についてのエビデンスはなく、益と害のバランスを評価することはできなかった。

Nadia Ovchinsky¹⁷⁾の総説では、生検が早い段階に行われる場合、特徴がすべて存在するとは限らず、生検を繰り返すか胆道閉鎖症を除外するために術中の胆管造影が必要になる場合があるとされていた。El-Araby HA ら²⁰⁾は、診断用肝生検時と根治術および術中肝生検時の病理所見の違いを検討し、間隔が 5 日から 31 日(中央値は 14 日)で、胆管増殖と線維化の増加を示した。また、線維化の時間的変化は、胆管増殖の時間的変化と有意な正の相関を示したが、それぞれの変化は肝生検間隔や根治術日齢との相関を示さなかった。また、線維化は短期間に進行している報告²¹⁾や最初から線維化が進行している報告もある^{6,22)}。Park WH⁹⁾らは、生検時の病理所見は新生児肝炎だったが試験開腹所見は胆道閉鎖症だった症例や初回生検時の病理学的所見は新生児肝炎であったが 40 日後胆道閉鎖症の典型的な病理所見だった症例を提示していた。つまり、診断が難しいだけでなくタイミングによっては肝生検であやまって胆道閉鎖症を除外してしまい、結果的に胆道閉鎖症の診断の遅れにつながる危険性がある。

一方で、肝生検をすることにより胆道閉鎖症を否定され、開腹胆道造影などの侵襲性の高い検査を避けることも可能としている。

Nadia Ovchinsky¹⁷⁾は、小児肝生検では①小児はより複雑で費用がかかる場合がよくあること②患者の体格により適切な標本採取するには技術的な困難な場合があること③幅広または長い生検針の使用は、患者や肝臓のサイズによっては使用できない場合があること④肝生検は肝臓全体の約 1/50000 にすぎず、サンプリング エラーは 20~30% になる可能性があること⑤診断に対し十分なサンプル量採取が必要であり、そのため穿刺回数が増え合併症のリスクを高める可能性があること⑥経験豊富な病理医では非常に高い感度と特異度を示したが、専門的な経験が少ないと診断が異なることがあるという点を考慮すべきとしていた。

多くの肝疾患がまれであり、データも不十分であることから、経験豊富な施設で適応を吟味し実施後注意深い観察をすることで安全に施行できると考えられる。

【患者・市民の価値観・希望】

本 CQ に関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文は見られなかった。

本邦ではこれまで、胆道閉鎖症の術前診断としての肝生検は、そのリスクや診断の不確実性を考慮して、推奨されてこなかった。しかし近年、種々の胆汁鬱滞性疾患の鑑別診断における肝生検の有用性が示されている。以上より、肝生検のリスクを理解した上で、その適応を決めることが推奨される。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

近年種々の胆汁鬱滞性疾患の診断が遺伝子解析などにより可能となり、肝生検の診断的価値はより大きくなっている。一方で、胆道閉鎖症が疑われた児に対する術前肝生検の合併症の報告がなく、益と害のバランスを評価することはできなかった。そこで推奨文は、「胆道閉鎖症の鑑別診断として肝生検を行うことを限定的に提案する。」として、肝生検の有用性を限定的に提案することとした。

【今後の研究】

近年、肝生検の診断的価値はより大きくなっている一方で、そのリスクは明らかではない。肝生検の益と害のバランスを考慮するにあたっては、新生児・乳児期における肝生検のリスクに関するエビデンスを創出することが求められる。

文献

- 1) Misra S, Majumdar K, Sakhuja P, et al. Differentiating Biliary Atresia From Idiopathic Neonatal Hepatitis: A Novel Keratin 7 Based Mathematical Approach on Liver Biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2021;24(2):103-115.
- 2) Chen G, Xue P, Zheng S, et al. A pathological scoring system in the diagnosis and judgment of prognosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2119-2123.
- 3) Krishna OH, Sultana N, Malleboyina R, et al. 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.* 2014;57(2):196-200.
- 4) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, et al. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(2):170-174.
- 5) Sira MM, El-Guindi MA, Saber MA, et al. Differential hepatic expression of CD56 can discriminate biliary atresia from other neonatal cholestatic disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1227-1233.
- 6) Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):97-102.
- 7) Roquete ML, Ferreira AR, Fagundes ED, et al. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4):331-336.
- 8) Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(36):5893-5896.
- 9) Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. 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.* 1997;32(11):1555-1559.
- 10) Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol.* 1997;10(8):793-799.
- 11) Hessel G, Yamada RM, Escanhoela CA, et al. The role of the abdominal ultrasonography and percutaneous liver biopsy in the differential diagnosis of neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol.* 1994;31(2):75-82.
- 12) Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):121-127.
- 13) Ridaura Sanz C, Navarro Castilla E. Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants. *Rev Invest Clin.* 1992;44(2):193-202.
- 14) Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal intubation and aspiration test: utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;13(3):290-292.
- 15) Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, et al. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(1):30-34.
- 16) Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, et al. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child.* 1983;58(8):591-594.
- 17) Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, et al. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol.* 2012;19(4):250-262.
- 18) 乾あやの, 角田知之, 梅津守一郎, 他. 肝生検. *小児内科.* 2014;46 卷(増刊号):480-485.
- 19) 梶俊策. 肝生検. *小児科診療.* 2019;82 卷(増刊号):281-285.
- 20) El-Araby HA, Saber MA, Radwan NM, et al. Temporal histopathological changes in biliary atresia: A perspective for rapid fibrosis progression. *Ann Hepatol.* 2021;21:100263.
- 21) Kim SY, Seok JY, Han SJ, et al. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):198-202.
- 22) Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(4):357-62e2.

【一般向けサマリー】

近年、新生児・乳児期に黄疸で発症する疾患の診断が、遺伝子解析などにより可能となり、肝生検の診断的価値は以前より大きくなっています。一方で、新生児・乳児期の肝生検の危険性についての情報は極めて限られています。そこで今回の

ガイドラインでは、肝生検の危険性を十分に理解した上で、胆道閉鎖症の鑑別診断を目的とした肝生検の有用性を限定的に推奨することとしました。

CQ6 病理学的検査は胆道閉鎖症の予後予測に有用か？

推奨：肝門部組織を含めた病理学的検査を行うことを推奨する。

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 82%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■解説■

胆道閉鎖症に対する肝門部空腸吻合術の際に、切離された肝門部結合組織および肝生検組織は病理検査が行われ、胆道閉鎖症診断の裏付けや、肝線維化の評価に用いられる。

その病理学的検査が胆道閉鎖症の予後予測に用いることができれば、ステロイド投与や肝移植をはじめとする術後の治療方針を検討する際に有用である。

本 CQ に対する推奨文の作成にあたっては、胆道閉鎖症に対して肝門部空腸吻合術を施行した患者に対して、手術時に得られる肝門部結合組織、肝生検組織の病理組織所見による自己肝生存の予測を重要視した。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 3 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 356 件、医中誌で 104 件、ハンドサーチで 5 件の計 465 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、最終的に病理学的所見と胆道閉鎖症の経過についての記述ある 34 件の文献が抽出された。

【益の評価】

【自己肝生存の予測（益）】

肝門部結合組織の病理検査所見と治療経過との関連を論じた論文は 12 編 [13\)4\)7\)10\)23\)~29\)](#) であり、そのうち肝門部結合組織の微小胆管と生存率との検討を行った論文が 9 編 [13\)4\)7\)10\)23\)24\)26\)27\)](#) 抽出された。うち 5 編 [3\)4\)7\)23\)27\)](#) がメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す（図 3-5）。

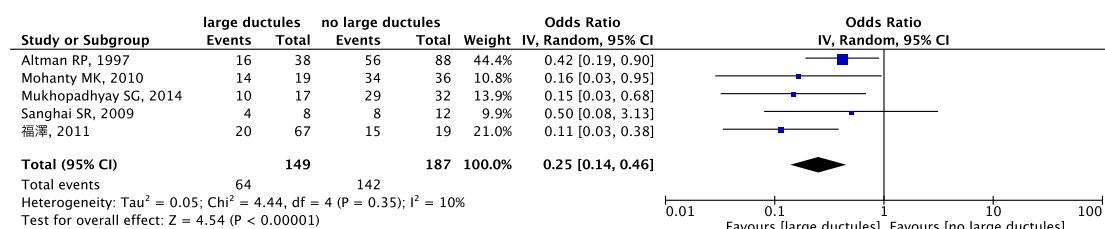


図 3-5 肝門部結合組織の微小胆管と生存率のメタアナリシス

アウトカムの判定時期について Sanghai ら [7\)](#) は論文執筆時の自己肝生存で判定されていた（フォローアップが 1 ヶ月から 7 年）ためバイアスリスクが高いと考えられ、これを除いた 4 編の解析でもオッズ比 0.22 [95%CI 0.11, 0.45] (p<0.0001) で有意差ありと同様の結果であった。

メタ解析に供するデータのなかった 4 編の論文では、いずれもアウトカム判定時期が最終フォロー時となっており検出バイアスリスクが高かった。Roy ら¹⁾では肝門部に 150 μ m 以上の胆管の有無と生存率に差は認めず (150 μ m 以上: 11/28; 36% vs 150 μ m 未満 6/9; 66.6%, $p=0.439$)、Mizra ら²⁴⁾では黄疸なし自己肝生存において、胆管の数、最大長、胆管増殖で差を認め、Baerg ら¹⁰⁾では自己肝生存例と肝移植例とで平均 247 μ m(70-750) vs 平均 162.6 μ m(40-500) ($p=0.060$) であり経過が良い群で 200 μ m 以上の胆管が多い傾向があるとしている。そのほか、肝門部組織の三次元再構築の所見と予後との関係などを論じた論文²⁹⁾が抽出された。

最終的にはレビューの結果としては、肝門部結合組織の微小胆管の病理学的所見は自己肝生存には有意な影響を与える (エビデンスレベル C (弱)) と考えられた。

ただし、何れの所見も、胆道閉鎖症の経過に影響を与えると考えられる手術時日齢や病型、その他の所見との交絡を調整したさらなる検討が必要と考えられた。

肝門部空腸吻合術時の肝生検病理所見と治療経過との関連を論じた論文は 27 編¹⁾⁻²²⁾³⁰⁾⁻³⁴⁾であった。主な肝生検病理所見は肝線維化、ductal plate malformation(DPM)、細胆管増生、肝細胞の巨細胞性変化、などであり、そのほか CK7、CD56、 α SMA、Type1 コラーゲンや SOX9 の染色性との関係性を論じた論文も認められた。

このうち論文数の多かった肝線維化と DPM について検討した。

肝線維化と自己肝生存に関する論文として 12 編が抽出された¹⁾⁻⁹⁾¹²⁾³²⁾³⁴⁾。12 編の論文中、線維化と自己肝生存に関係があると論じているのは 7 編で、5 編は関連なしと結論づけている。4 編³⁾⁷⁾⁻⁹⁾がメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す (図 3-6)。

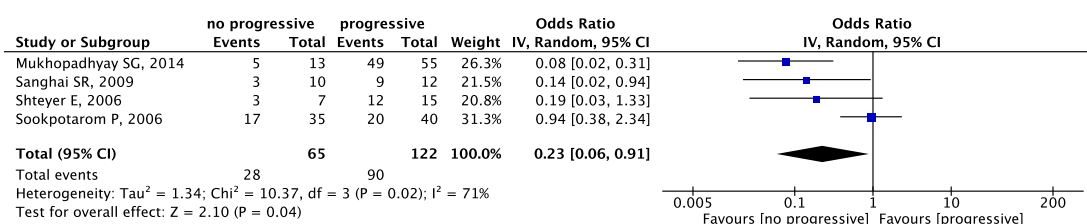


図 3-6 肝生検組織の肝線維化と自己肝生存率のメタアナリシス

しかし、アウトカムの判定時期について Sanghai ら⁷⁾は論文執筆時の自己肝生存で判定されていた (フォローアップが 1 ヶ月から 7 年) ためバイアスリスクが高いと考えられ、この論文を除いた 3 編のメタ解析ではオッズ比 0.24[95%CI 0.04, 1.37]($p=0.11$)で有意差を認めなかった。

レビューの結果としては、肝線維化は自己肝生存に有意な影響を与えない (エビデンスレベル C (弱)) と考えられた。

Ductal plate malformation(DPM)と自己肝生存に関する論文は 7 編¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾³⁴⁾抽出された。7 編の論文中、DPM と生存率に関係があると論じているのは 4 編で関連なしと結論づけているのは 3 編であった。7 編の論文中、3 編¹⁾¹³⁾¹⁴⁾ではメタ解析可能なデータ記載があった。以下にその結果を示す (図 3-7)。

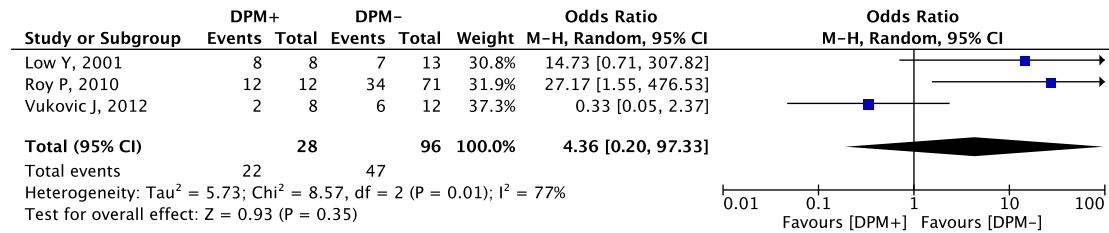


図 3-7 肝生検組織の DPM と自己肝生存のメタアナリシス

解析結果は 3 編の論文の異質性は強く、また DPM と生存率との間の関係に有意差を認めなかった。

メタ解析に供するデータのなかった 4 編の論文では、Arii ら¹⁵⁾と Shimadera ら¹⁶⁾では DPM の存在と胆汁排泄に差はないとされ、Shimadera ら¹⁶⁾では DPM の存在で黄疸消失までの期間が有意に延長しているとされ、Poddar ら³³⁾では、肝門部空腸吻合術の成功率は DPM の存在で有意に悪いとされた。

以上の結果より、レビューの結果としては DPM の有無は自己肝生存に有意な影響を与えない(エビデンスレベル C (弱))と考えられた。

その他の肝生検の病理所見と胆道閉鎖症の経過について論じたものを以下に列挙する。

- Russo ら³⁴⁾ : interlobular duct injury が moderate, marked が自己肝生存の予後不良因子である
- Longo-Santos ら³¹⁾ : 類洞周囲の Type1 コラーゲンの染色域が大きいものは自己肝生存率が有意に低い
- Arboleda-Bustan ら³³⁾ : SOX9 の発現は診断に有用だが、自己肝生存とは関係がない
- Hossain ら¹⁷⁾ : 黄疸非消失例では黄疸消失例に比して巨細胞変性が有意に多く、また PCNA 陽性肝細胞の比率も有意に高率である
- Kobayashi ら¹⁸⁾ : 黄疸非消失例では黄疸消失例に比して増生胆管と炎症細胞に HLA-DR が強陽性で認められ、また CD68 陽性マクロファージが門脈域と肝小葉の両方に著明に認められる
- Suominen ら¹⁹⁾ : 2 年以内に肝移植へ移行した症例では collagen I, α -SMA, CD34 の陽性率が高率である
- Liu ら²⁰⁾ : 胆管上皮での Fas ligand 陽性所見が予後不良因子である
- Vazquez-Estevez ら²¹⁾ : 巨細胞変性の程度が自己肝生存に関連している
- Kang ら²²⁾ : 肝線維化とその後の食道静脈瘤との関連はない
- Chen ら¹¹⁾ : 毛細胆管の発達の良い症例で自己肝生存が良好である

以上のことから、肝門部空腸吻合術の際に切除される肝門部結合組織の病理学的検査が予後予測に有用であるとエビデンスは弱いながらも示された。手術時の肝生検組織の病理学的検査では今回の検討ではエビデンスは明らかにならなかったが、手法によって有用とする報告も多い。それらをもとに評価し統合した結果、エビデンス総体のエビデンスの確実性(質)は限定的である C (弱) と判断した。

【害の評価】

【生検の合併症 (害)】

合併症について記載があったのは 1 例で、Poddar ら³³⁾では肝生検による合併症は無かったと報告されていた。レビューの結果としては明らかな害の報告はないが、件数が少ないので判定はできないと考えられた。

【費用対効果（経済的負担）（害）】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【益と害のバランス評価】

システマティックレビューの結果、病理学的検査に伴う明らかな害の報告はなく、予後予測に有用であるという益が上回ると考えられ、強い推奨となった。

【患者・市民の価値観・希望】

本CQに関する患者・市民の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した論文はみられなかった。しかし、病理学的検査により予後予測が可能になることは、患者（家族）には非常な利益となることが想定された。

【資源利用と費用対効果】

今回までのエビデンスの収集ではエビデンスを検索し得なかった。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症では肝門部空腸吻合術後に自己肝生存で経過していけるかは大きな問題である。手術時に得られる肝門部結合組織や肝生検組織の病理学的検査は、自己肝生存できるかの予後予測に有用であるかの検討を行った。肝門部結合組織の微小胆管径が自己肝生存率と関連が認められ、病理学的検査に明らかな害はないため、肝門部組織の病理学的検査を推奨する方針となった。また肝生検組織での病理学的検査では自己肝生存に関する有意な関連は認められなかったが、肝生検を行わずにいいという誤ったメッセージになってはいけないという意見もあり、「肝門部組織を含めた」病理学的検査を行うことを推奨するという表現に変更となった。

【今後の研究】

今回のシステマティックレビューにおいて、肝門部結合組織、肝組織での自己肝生存メタアナリシスでのエビデンスはまだ弱いものとどまっている。より多数例での、手術時日齢や病型などの交絡を調整した、質の高い研究が待たれる。

文献

- 1) Roy P, Chatterjee U, Ganguli M, et al. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(1):101-105.
- 2) Santos JL, Kieling CO, Meurer L, et al. The extent of biliary proliferation in liver biopsies from patients with biliary atresia at portoenterostomy is associated with the postoperative prognosis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(4):695-701.
- 3) Mukhopadhyay SG, Roy P, Chatterjee U, et al. A histopathological study of liver and biliary remnants in the long-term survivors (>10 years) of cases of biliary atresia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(3):380-385.
- 4) Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg.* 1997;226(3):348-353; discussion 353-355.
- 5) Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, et al. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):168-172; discussion 172-174.
- 6) Lampela H, Kosola S, Heikkilä P, et al. Native liver histology after successful portoenterostomy in biliary atresia. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(8):721-728.
- 7) Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, et al. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. *Ann Hepatol.* 2009;8(2):120-122.
- 8) Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, et al. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg.* 2006;29(3):188-192.
- 9) Shteyer E, Ramm GA, Xu C, et al. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):93-99.

- 1 0) Baerg J, Zuppan C, Klooster M. Biliary atresia--a fifteen-year review of clinical and pathologic factors associated with liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 2004;39(6):800-803.
- 1 1) Chen J, Li G, Liu J, et al. Ultrastructure of intrahepatic biliary canaliculi and prognosis of congenital biliary atresia. *Chin Med J (Engl).* 2001;114(9):991-993.
- 1 2) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, et al. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg.* 1990;25(10):1076-1080;discussion 1081.
- 1 3) Vuković J, Grizelj R, Bojanić K, et al. Ductal plate malformation in patients with biliary atresia. *Eur J Pediatr.* 2012;171(12):1799-1804.
- 1 4) Low Y, Vijayan V, Tan CE. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr.* 2001;139(2):320-322.
- 1 5) Arii R, Koga H, Arakawa A, et al. How valuable is ductal plate malformation as a predictor of clinical course in postoperative biliary atresia patients? *Pediatr Surg Int.* 2011;27(3):275-257.
- 1 6) Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, et al. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2008;43(2):304-307.
- 1 7) Hossain M, Murahashi O, Ando H, et al. Immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen in hepatocytes of biliary atresia: a parameter to predict clinical outcome. *J Pediatr Surg.* 1995;30(9):1297-1301.
- 1 8) Kobayashi H, Puri P, O'Brian DS, et al. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg.* 1997;32(4):590-593.
- 1 9) Suominen JS, Lampela H, Heikkilä P, et al. Myofibroblastic cell activation and neovascularization predict native liver survival and development of esophageal varices in biliary atresia. *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3312-3319.
- 2 0) Liu C, Chiu JH, Chin T, et al. Expression of fas ligand on bile ductule epithelium in biliary atresia--a poor prognostic factor. *J Pediatr Surg.* 2000;35(11):1591-1596.
- 2 1) Vazquez-Estevez, J, Vázquez J, Prieto C, et al. Biliary atresia: early determination of prognosis. *J Pediatr Surg.* 1989;24(1):48-50;discussion 50-51.
- 2 2) Kang N, Davenport M, Driver M, et al. Hepatic histology and the development of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1993;28(1):63-66.
- 2 3) Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of chologogues in patients with biliary atresia. *Trop Gastroenterol.* 2010;31(3):184-189.
- 2 4) Mirza Q, Kvist N, Petersen BL. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis--a Danish study. *J Pediatr Surg.* 2009;44(7):1344-1348.
- 2 5) Langenburg SE, Poulik J, Goretsky M, et al. Bile duct size does not predict success of portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2000;35(6):1006-1007.
- 2 6) Tan CE, Davenport M, Driver M, et al. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg.* 1994;29(11):1459-1464.
- 2 7) 福澤宏明, 漆原直人, 福本弘二, 他. 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* 2011;47(3):303-308.
- 2 8) Davenport M, Gonde C, Redkar R, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2001;36(7):1017-1025.
- 2 9) 仁尾正記, 大井竜司, 千葉庸夫, 他. 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ッ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*. 1991;23(2):216-223.
- 3 0) Arboleda-Bustan JE, Ribalta T, Albert A, et al. Expression of Protein SOX9 in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(2):e21-e26.
- 3 1) Longo-Santos LR, Teodoro WR, de Mello ES, et al. Early type I collagen deposition is associated with prognosis in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):379-385.
- 3 2) Pape L, Olsson K, Petersen C, et al. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transpl.* 2009;15(8):876-882.
- 3 3) Poddar U, Thapa BR, Das A, et al. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1260-1264.
- 3 4) Russo P, Magee JC, Anders RA, et al. Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome: A Multicenter Study. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(12):1601-1615.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症では根治術（肝門空腸吻合手術）の時に、切除した肝門部の組織と生検した肝組織を顕微鏡の検査に出して診

断の裏付けや肝臓の評価に用いています。その検査によってその後の経過の予測ができるかについていろいろと検討されていて、エビデンスは弱いものの顕微鏡検査の結果である程度予測ができるとの結果が得られています。

第 4 章

治療

総論

1. 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、生後時間が経過するにしたがって肝組織が破壊されていくため、早期手術を目指すことが重要である。

血液凝固にかかわる多くの因子がビタミンK依存性蛋白質であり、ビタミンKは正常な血液凝固に必須である。新生児、乳児、肝胆道疾患などではビタミンK不足に伴う出血症が知られており、ビタミンK欠乏性出血症を予防するためビタミンK製剤の投与が推奨されている。新生児・乳児期のビタミンK投与方法について、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2011年の報告¹⁾では3回投与方法が推奨され、3ヶ月法は留意事項として付記されていた。しかし、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する日本小児科学会の全国調査²⁾において13例の頭蓋内出血のうち11例が3回法であり、3ヶ月法の症例に頭蓋内出血を認めなかったことを受け、同年11月に周産期新生児に関わる学会・団体が共同して「哺乳確立時、生後1週または産科退院時のいずれか早い時期、その後は生後3ヶ月まで週1回、ビタミンK2を投与すること」とする提言が発表された³⁾。また、同提言内では肝胆道系疾患の早期発見のために便色カードの活用が強調されている。

胆道閉鎖症では肝細胞での胆汁酸産生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の吸収に障害をきたすことが知られている。前述の全国調査²⁾によると、13例の頭蓋内出血のうち11例で胆道閉鎖症などの肝胆道系疾患が認められており、死亡率・神経学的後遺症の発生率が高いとされる。胆道閉鎖症全国登録(JBAR2021)によるとビタミンK吸収障害による病的出血は約9%に観察され、出血例の約半数(4.4%)は頭蓋内出血であった。また、その発症日齢は平均62.1日であり、日齢51日以降の発症が138例中110例(79.7%)であった(図4-1)⁴⁾。

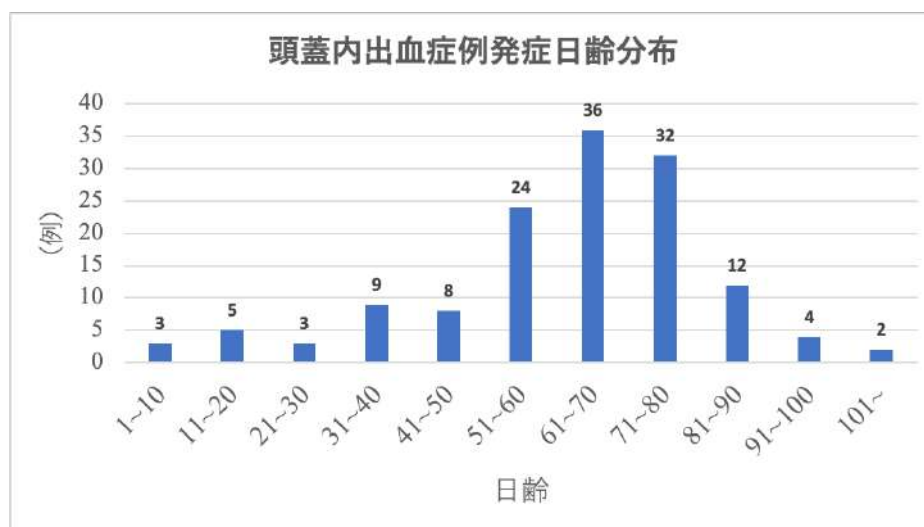


図4-1 JBAR2021における頭蓋内出血症例発症日齢分布

これらのことより、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 の欠乏による出血に留意し凝固能の確認を行い、凝固障害を是正するため術前にビタミン K を静脈内投与することが重要である。また、凝固能異常例においては頭部 CT 検査での頭蓋内出血の検索が望ましい。ケイツー®の添付文書⁵⁾では基本的注意として、プロトロンビン時間、トロンボテスト、ヘパ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ともに、投与上の注意として、急速投与でショック症状が現れることがあるため点滴静注が望ましいが、静注する場合は、緩徐に注射することとされている。

また、肝障害の進行した例では門脈圧亢進による側副血行路の発達などにより、予想外の出血をきたすことがあるため、十分量の輸血を準備して手術に備える。

2. 胆道閉鎖症手術と胆道再建法

胆道閉鎖症の non-correctable type (吻合不能型) に対する初の手術の成功例は 1959 年に葛西により報告された⁶⁾。以来、葛西手術は多くの長期生存例を得ることができ、世界的に広く行われている。葛西手術はさまざまな手技の改良が重ねられてきたが、とりわけ肝門部結合組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になっているため、後述する。今回のガイドラインにおいて、新たに腹腔鏡下胆道閉鎖症手術に関するシステマティックレビューを追加した (CQ12)。

胆道再建法としては、術後胆管炎を防止する目的で葛西原法⁶⁾、駿河Ⅱ法⁷⁾、二重 Roux-Y 法⁸⁾、澤口法⁹⁾、人工腸弁付加 Roux-Y 法¹⁰⁾など様々な術式が考案されてきたが、JBAR2021 の報告によると肝移植の発展とともに 2000 年頃より葛西原法あるいは人工腸弁付加 Roux-Y 法に集約されている⁴⁾ (図 4-2)。

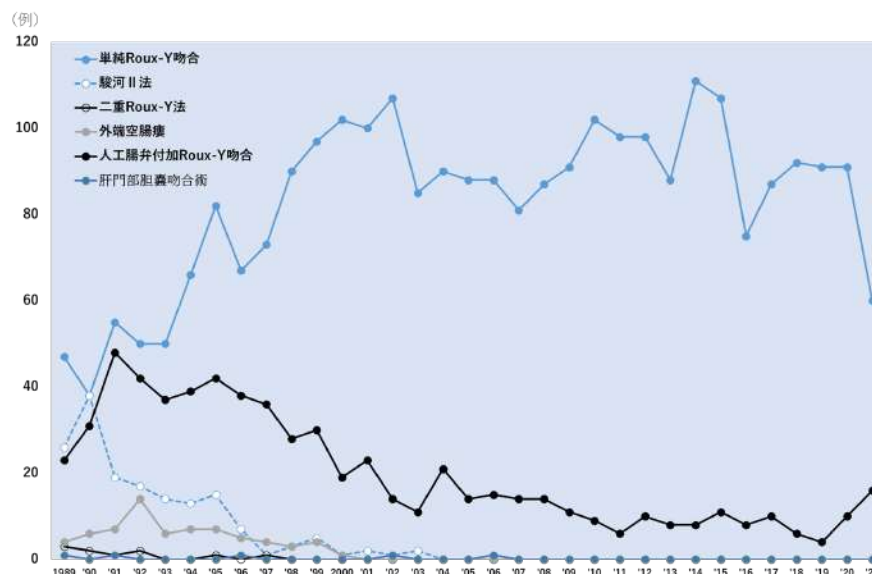


図 4-2. JBAR2021 における再建術式の推移

3. 逆流防止手術と術後胆管炎が予後に与える影響

術後胆管炎を防止する目的で、これまで外瘻術（駿河Ⅱ法⁷⁾、澤口法⁹⁾など）や逆流防止手術（二重 Roux-Y 法⁸⁾、人工腸弁付加 Roux-Y 法¹⁰⁾など）が施行されてきた。外瘻術の胆管炎発症率と非外瘻術の胆管炎発症率に相違がなかったとする報告¹²⁾、外瘻造設術に伴う出血や肝障害合併例などが報告され¹³⁾¹⁴⁾、また肝移植時の煩雑さもあり¹⁵⁾、JBAR2021 の報告によると 2000 年以降外瘻術は施行されなくなっている⁵⁾ (図 4-2)。逆流防止術については、主に人工腸弁として腸

重積弁による方法¹⁰⁾、spur valve による方法¹⁵⁾が報告された。

腸重積弁と胆管炎発生についての観察研究4編¹⁶⁻¹⁹⁾がありメタアナリシスを行うとオッズ比0.41[95%CI 0.18, 0.92]($p=0.03$)になっており腸重積弁により胆管炎発生を有意に減少させることが示唆された(図4-3)。しかし、いずれも観察研究で古いデータが含まれていることに注意が必要で、Ogasawara ら¹⁹⁾の前向き研究では、腸重積弁ありとなしとの比較では、それぞれ5/10例(50%)、6/11例(55%)で有意差は認められなかった($p>0.99$)。Spur valve による逆流防止手術¹⁰⁾では、観察研究4編²⁰⁻²³⁾があり、うち比較検討がなされた3編でメタアナリシスを行うとオッズ比0.33[95%CI 0.17, 0.61]($p=0.0005$)でspur valve により胆管炎を有意に減少させることが示唆された(図4-4)。しかし、3編中2編では対象群の再建法が異なることに注意を要する。Bowles ら²⁰⁾は10例(うち5例は先天性総胆管拡張症)のspur valve の症例で小腸造影検査を行い、肝門部に逆流を認めた症例はいなかったと報告している。JBAR2021によると⁴⁾、胆管炎発生率は単純Roux-Y吻合と比較して人工腸弁付加Roux-Y法が34.5%と低くなっており(vs. 42.8%)($p=0.0127$)、矛盾しない結果となっている。

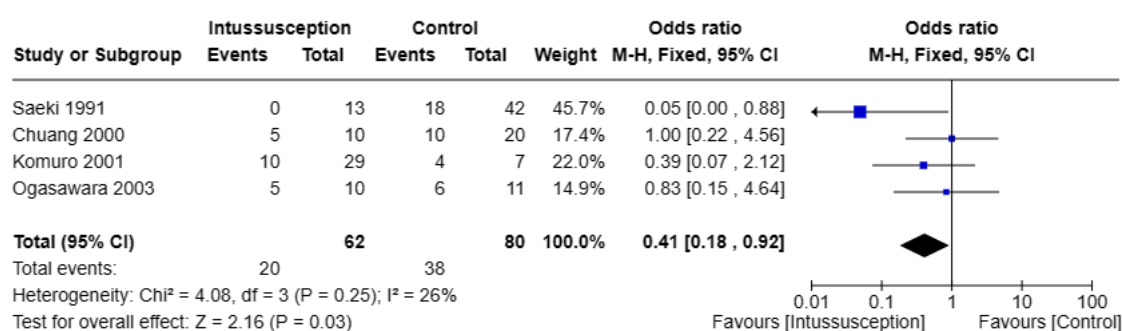


図4-3. 腸重積弁による胆管炎発生数

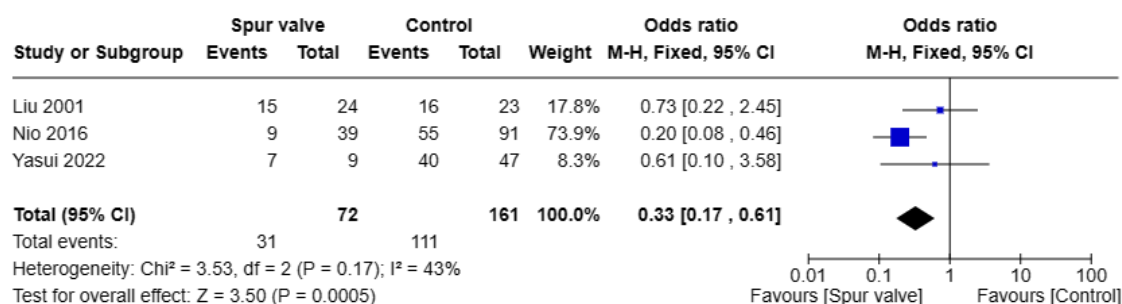


図4-4. Spur valveによる胆管炎発生数

しかし、逆流防止弁の形成は、必ずしも手術成績の向上に結び付かないなどの理由から、JBAR2021による再建術式の推移にみられるように(図4-2)、近年では単純Roux-Y吻合を選択する施設が大多数を占めており、また、Roux-Y脚を長くとする再建法が増加しつつある。これは、Roux-Y脚が短い群で胆管炎の頻度が高いことに加え、将来肝移植となった場合において、肝臓が摘出される際にRoux-Y脚の一部が切除されて短くなることも考慮に入れた結果と考えられる。

胆管炎と予後との関係について、Hung ら²⁴⁾は、葛西手術を受けた141人の多変量解析を行い自己肝生存の予後因子の一つとして繰り返す胆管炎がないこと($p=0.039$)を報告している。一方、Sasaki らは²⁵⁾、20年以上の長期生存の予後因子について多変量解析を行い、胆管炎および脾腫との関連性はなかったと報告している。

術後胆管炎とも関連があるステロイドおよび抗菌薬の使用とその効果(自己肝生存率への影響)については、今回システマティックレビューを行った(CQ8, CQ10)。

4. 肝門切離範囲と吻合の際の注意点

胆道閉鎖症において大多数は吻合不能型である。この場合、胆汁流出を得るためには、肝内から連続している微小胆管を切離面に開口させることが必須であり、閉塞した肝外胆管組織を残すことは避けるべきである。歴史的には、以前より肝門部をより広く剥離する様々な術式が行われてきた²⁶⁻²⁹⁾。Hashimoto, Ando らの術式では肝実質は見えないレベルで切離しており黄疸消失率はそれぞれ77%, 87.5%と良好であった^{28,29)}。一方、切離する深さについては、以前より深い部位で切離する方向で努力されてきたが、Wada らが、より深いレベルで切離する extended Kasai portoenterostomy (EP) と浅いレベルで切離する modified Kasai portoenterostomy (MK) とを比較し、MK の方が高い黄疸消失率が得られた(46.2% vs. 81.8%)ことを報告した。また、Nio ら²²⁾も同様に、肝被膜レベルまでの dissection を行った群が extended dissection を行った群と比較して黄疸消失率(87.2% vs. 63.0%)が高く、胆管炎 (23.1% vs. 37.0%) が低いことを報告した。また、5, 10 年自己肝生存率はそれぞれ 73.7%, 73.7% (vs. 51.1%, 44.1%) と肝被膜レベルまでの dissection を行った群で高く、累積自己肝生存率は extended dissection を行った群と比較し有意に良好であった ($p=0.0246$)。こうしたことから、現在では肝門部の剥離範囲は幅についてはより広く剥離してもよいが、深さに関しては概ね肝に切り込まずに肝被膜を温存して線維性瘢痕組織を切除することが多くなっている³⁰⁾。

文献

- 1) 白幡聡, 伊藤隼, 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). 日小児会誌 2011;115(3):705-712.
- 2) 日本小児科学会新生児委員会. 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 製剤投与の現状調査. 日本小児科学会雑誌 2021;125(1):99-101.
- 3) 日本小児科学会. 新生児と乳児のビタミン K 欠乏性出血症発症予防に関する提言. https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=134. 2021.
- 4) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録 2021 年集計結果. 日本小児外科学会雑誌 2023;59(4):826-833.
- 5) ケイツーN 注添付文書(第1版, 2023年5月)
- 6) 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術式肝門部胆腸吻合術. 手術. 1959;13(9):733-739.
- 7) 駿可敬次郎. 胆道閉鎖症の手術術式とその成績. 小児外科. 1978;10(6):659-663.
- 8) 葛西森夫, 鈴木宏志, 大井龍司, 他. 先天性胆道閉塞症の手術術式とその成績. 小児外科. 1978;10(6):653-658.
- 9) 澤口重徳, 秋山洋, 北村享俊. 小児の肝疾患先天性胆道閉鎖症の治療—特に所謂吻合不能型に対する二次的胆道再建術—. 小児科診療 1973;36(7):815-851.
- 10) Nakajo T, Hashizume K, Saeki M, et al. Intussusception-type antireflux valve in the Roux-en-Y loop to prevent ascending cholangitis after hepatic portoenterostomy. J Pediatr Surg. 1990;25(3):311-314.
- 11) Burnweit CA, Coln D. Influence of diversion on the development of cholangitis after hepatopartoenterostomy for biliary atresia. J Pediatr Surg. 1986;21(12):1143-1146.
- 12) 新実紀二, 伊藤喬廣, 長屋昌宏, 他. 胆道閉鎖症術後における駿可II法腸静脈吻合からの出血. 小児外科. 1988;20(2):219-224.
- 13) Ando H, Ito T, Nagaya M. Use of external conduit impairs liver function in patients with biliary atresia. J Pediatr Surg. 1996;31(11):1509-1511.
- 14) Meister RK, Esquivel CO, Cox KL, et al. The influence of portoenterostomy with stoma on morbidity in pediatric patients with biliary atresia undergoing orthotopic liver transplantation. J Pediatr Surg. 1993;28(3):387-390.
- 15) Zhang JZ, Wang YX, Chen JJ. Antireflux spur valve in Roux-Y anastomosis. Chin Med J (Engl). 1982;95(12):921-924.
- 16) Saeki M, Nakano M, Hagane K, et al. Effectiveness of an intussusceptive antireflux valve to prevent ascending cholangitis after hepatic portoenterostomy in biliary atresia. J Pediatr Surg. 1991;26(7):800-803.
- 17) Chuang JH, Lee SY, Shieh CS, et al. Reappraisal of the role of the bilioenteric conduit in the pathogenesis of postoperative cholangitis. Pediatr Surg Int. 2000;16(1-2):29-34.
- 18) 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(2-3):108-110.
- 19) 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(12):1826-1829.
- 20) Bowles BJ, Abdul-Ghani A, Zhang J, et al. Fifteen years' experience with an antirefluxing biliary drainage valve. J Pediatr Surg. 1999;34(11):1711-1714.
- 21) Liu J, Li G. A comparison of spur valve and percutaneous enterostomy in Roux-Y portoenterostomy for biliary atresia. Chin Med J (Engl).

- 2001;114(9):986-987.
- 22) Nio M, Wada M, Sasaki H, et al. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2016;51(12):2105-2108.
 - 23) Yasui A, Hinoki A, Amano H, et al. Adding a spur valve to laparoscopic portoenterostomy for patients with biliary atresia can achieve a high jaundice clearance rate and lower the number of episodes of cholangitis. *Pediatr Surg Int*. 2022;38(12):1881-1885.
 - 24) Hung PY, Chen CC, Chen WJ, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):190-195.
 - 25) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, et al. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(9):839-843.
 - 26) Endo M, Katsumata K, Yokoyama J, et al. Extended dissection of the portahepatis and creation of an intussuscepted ileocolic conduit for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1983;18(6):784-793.
 - 27) Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, et al. Extensive dissection at the porta hepatis for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1994;29(7):896-899.
 - 28) Hashimoto T, Ootobe Y, Shimizu Y, et al. A modification of hepatic portoenterostomy (Kasai operation) for biliary atresia. *J Am Coll Surg*. 1997;185(6):548-553.
 - 29) Ando H. A new operation for noncorrectable biliary atresia. *Nagoya J Med Sci*. 1999;62(3-4):107-114.
 - 30) 佐々木英之, 田中 弘, 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.

【一般向けサマリー】

1959年に葛西により吻合不能型の胆道閉鎖症に対する初の手術成功例が報告され、それ以来、葛西手術は世界的に広く行われており、たくさんの患者さんが長期間生存しています。肝臓で作られた胆汁を腸管内に導くために、肝臓に腸管を吻合する必要がありますが、手術後の胆管炎を防ぐために様々な工夫が行われてきました。工夫の一つとして、肝臓側へ腸液などの逆流を防止する手術によって術後の胆管炎が減少することが知られています。一方で、繰り返す胆管炎により肝移植をせずに自分の肝臓で生存している割合（自己肝生存率）が下がるという報告もありますが、関連はないという報告もあり、逆流防止術で黄疸が改善する割合や自己肝生存率が高まるかどうかははっきりとわかっていないのが現状です。そのため、最近では逆流防止術を加えない肝門部空腸吻合法（単純 Roux-Y 脚）が主流となっています。

今回の治療のガイドラインでは、術前にビタミン K を投与することは当然のこととして、CQ から除いています。術後胆管炎とも関係があるステロイドおよび術後早期の抗菌薬の使用法と自己肝生存率への影響に関して検討を行いました（CQ8, CQ10）。

胆道閉鎖症では多くの場合、腸管とつながることができる胆管がないため、肝臓で作られた胆汁が腸管へ流れるようにするためには、肝臓自体（肝門部）と腸管をつなぐ必要があります。以前は、肝門部から胆汁を出すために肝門部をより広く、深く掘ってつないでいました。しかし、むしろ肝臓を深く掘り過ぎないほうが、黄疸が改善する割合が高く、胆管炎も少ないことが分かってきています。

今回のガイドラインでは2018年に我が国で保険収載された腹腔鏡下胆道閉鎖症手術の有効性の検討（CQ12）についても検討を行いました。

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ7 生後 30 日以内の葛西手術は有用か？

推奨：生後 30 日以内の葛西手術を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 77%）

エビデンスの強さ：B（中）

■■■解説■■■

胆道閉鎖症は生後 60 日以内の葛西手術が患児の予後向上に有用であるとされているが、さらなる早期手術の是非については不確定である。そのため、生後 30 日以内に葛西手術を行った症例の予後について、自己肝生存率と黄疸消失率、および術後合併症について検討し、その早期手術の有用性について検討した。

【文献検索とスクリーニング】

前回ガイドラインでは、生後 30 日以内の葛西手術を行うことが提案された。上記 CQ に対して 2 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 174 件、医中誌で 208 件、ハンドサーチで 10 件の計 392 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、17 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 5 件の文献が抽出された。いずれも大規模後方視的コホート研究であり、メタアナリシスが可能であった。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

葛西手術の時期について生後 30 日前後で自己肝生存率を検討している文献は 4 件であった^{1)~4)}。カナダの縦断研究⁴⁾では胆道閉鎖症 349 症例のうち 312 症例が葛西手術を施行されており、葛西手術時の日齢 30 日以内、31~90 日、90 日以降での 4 年生存率はそれぞれ 49%、36%、23%、10 年自己肝生存率はそれぞれ 49%、25%、15%であり、術後 10 年の経過では生後 30 日以内に葛西手術を施行した症例で有意に自己肝生存率が高かった。

フランスの National Registry からは 2013 年³⁾および 2019 年¹⁾に自己肝生存率が報告されている。2013 年に報告されたフランスの 1,044 例を対象とした後方視的研究³⁾では、葛西手術時の日齢 30 日以内、31 日以降での 5 年自己肝生存率はそれぞれ 53.5%、40.8%、10 年生存率は 48.2%、34.9%、15 年生存率は 38.9%、31.5%、20 年生存率は 38.9%、29.4%であった。2019 年に 1,340 症例を対象に解析データの更新が行われた¹⁾。葛西手術時の日齢 30 日以内、31~60 日、61~90 日、91 日以降の 20 年自己肝生存率はそれぞれ 37.9%、29.1%、23.0%、18.6%で、生後 30 日以内の葛西手術では自己肝生存率が高かった。しかし、術後 30 年ではその差はなくなり、30 年自己肝生存率はそれぞれ 18.9%、27.4%、20.2%、14.0%であった。

基本病型Ⅲ型に関する胆道閉鎖症全国登録の検討結果が 2021 年に英文誌に報告されており²⁾、葛西手術時の日齢 30 日以内、31~45 日、46~60 日の 15 年自己肝生存率はそれぞれ 56.7%、43.9%、48.9%で生後 30 日以内の葛西手術では自己肝生存率が高い。

これらの 4 文献で術後 4-5 年、10 年、15 年自己肝生存率についてメタアナリシスが施行できた。自己肝生存率のオッズ比は 5 年で 1.89(95%CI 1.31, 2.72)($p=0.0006$)、10 年で 2.19(95%CI 1.44, 3.32)($p=0.0002$)、15 年で 1.82(95%CI 1.31, 2.53)($p<0.0003$)であり、術後 15 年までは生後 30 日以内の葛西手術は自己肝生存率の向上に寄与すると考えられたが、そ

れ以降の超長期的予後への影響は現時点では不明である(図 4-5)。

すべての基本病型を含む JBAR2021⁵⁾では、葛西手術時日齢 30 日以内の群の 5 年および 10 年自己肝生存率はそれぞれ 71.5%、65.3%で、日齢 31~60 日の群の 5 年および 10 年自己肝生存率はそれぞれ 61.2%、55.5%と、生後 30 日以内の群の自己肝生存率が高い ($p=0.0026$, $p=0.0013$)。

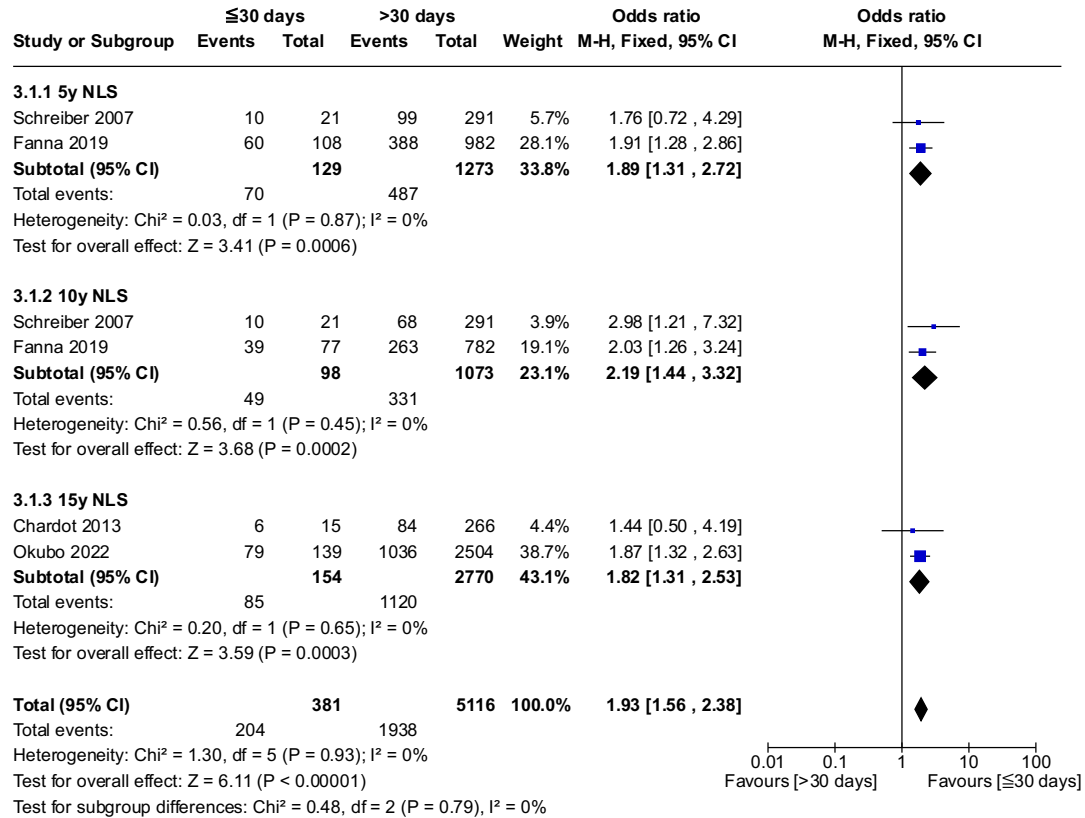


図 4-5 生後 30 日以内の葛西手術と自己肝生存率

また、明らかに自己肝生存率に影響を与える黄疸消失率についても検討した。葛西手術生後 30 日前後で黄疸消失率を検討した研究は 3 件であった¹²⁵⁾。JBAR2021⁵⁾の 3,777 症例の解析では、葛西手術時の日齢が 30 日以内、31~60 日、~60 日、91 日以降で比較したところ黄疸消失率はそれぞれ 71.6%、64.5%、61.6%、49.0%で、生後 30 日以内の群の黄疸消失率が高い ($p<0.0001$)。フランスからの後方視的研究¹⁾では、1,340 症例について葛西手術の施行日齢別に同様の黄疸消失率を検討している。葛西手術時の日齢 30 日以内、31~60 日、61~90 日、91 日以降で比較したところ黄疸消失率はそれぞれ 53.3%、41.6%、34.2%、28.2%であった。2 文献¹²⁾でメタアナリシスを行った結果、黄疸消失率のオッズ比は 1.67(95%CI 1.30, 2.15)($p<0.0001$)と、黄疸消失率においても早期手術の優位性が示された (図 4-6)。ただし、Okubo らの検討では基本病型Ⅲ型に限定した検討であることに注意を要する。

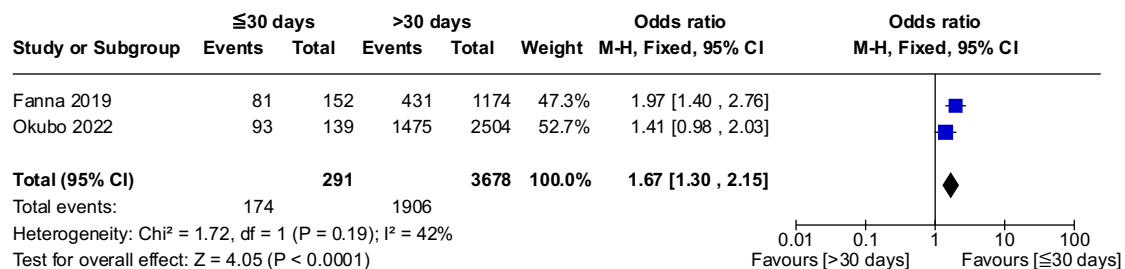


図 4-6 30 日以内の葛西手術と黄疸消失率

【害の評価】**【術後の合併症（害）】**

術後合併症について日齢別に検討された報告がないため、害についてのエビデンスは不明であった。

【益と害のバランス評価】

生後 30 日以内の葛西手術は、黄疸消失率、自己肝生存率において、生後 30 日以降の葛西手術に比べて有用である可能性が示唆されており、また新生児期手術に伴う術後合併症ははっきり示されていないことから、益と害のバランスからも推奨度は強いと考えられた。

【患者・市民の価値観・希望】

患者、家族の立場からは、黄疸消失率、自己肝生存率の向上はともに重要であり、害も明確でないことから、生後 30 日以内の葛西手術の施行を推奨することは受け入れられると考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

生後 30 日以内の葛西手術は、少なくとも術後 15 年までの自己肝生存率が高い傾向が認められ、自己肝生存率に影響を及ぼす黄疸消失率も生後 30 日以内の早期手術の優位性が示された。また、術後合併症についての日齢別に検討された報告はなく、エビデンスは不明であった。

以上より、生後 30 日以内の葛西手術を行うことを推奨するとした。最終的に大規模後方視的コホート研究によるメタアナリシスが可能であったためエビデンスの強さは B（中）とし、また益が大きく害は明らかでなかったため、推奨の強さは強いとした。

【今後の研究】

今回の検討では、生後 30 日以降の手術症例には、30–60 日や 60 日以降の手術症例が含まれているため、手術時年齢をもう少し細かくグループ分類し、生後 30 日以前の症例、30–60 日、60–90 日、そして 91 日以降の症例の自己肝生存率や黄疸消失率などの解析研究が望まれる。

文献

- 1) Fanna M, Masson G, Capito C, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(4):416-424.
- 2) Okubo R, Nio M, Sasaki H, et al. Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short-Term and Long-Term Outcomes of Biliary Atresia. Hepatol Commun. 2021;5(2):234-243.
- 3) Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. J Hepatol. 2013;58(6):1209-1217.
- 4) Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. J Pediatr. 2007;151(6):659-65, 65 e1.
- 5) 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 2021 年集計結果. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(4):826-833.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症はできるだけ早くに診断し、早い時期に手術をすることが望ましいとされています。生後 1 か月や 2 か月を

過ぎてから手術を受けた患者さんの予後が、全て悪いということではありませんが、便の色が薄い、顔が黄色い、尿の色が濃いなどの気になる症状がある場合は、できるだけ早めに近くの小児科を受診し、相談してください。

CQ8 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症に対する肝門部空腸吻合術後患者にステロイド投与を推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 73%）

エビデンスの強さ：B（中）

■■解説■■

グルココルチコイドレセプターを介した Cl/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いわれている。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。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 2 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 61 件、医中誌で 18 件、ハンドサーチで 6 件の計 85 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、23 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 16 件の文献が抽出された。RCT が 6 編¹⁾⁻⁶⁾、観察研究が 5 編⁷⁾⁻¹¹⁾、Review が 5 編あった¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

益のアウトカム（自己肝生存率の向上）について、RCT3 編¹⁾⁴⁾⁶⁾でステロイド投与の有無と自己肝生存率についてメタアナリシスを行うことができ、術後 6 か月、1 年、2 年自己肝生存率のオッズ比がそれぞれ 1.35[95%CI 0.85, 2.13], 1.82[95%CI 1.11, 2.97], 1.46[95%CI 0.95, 2.25]となっており、1 年自己肝生存率においては有意水準に達していた ($p=0.02$) (図 4-7)。

ただし、Davenport らのみ黄疸なし自己肝生存率であることには注意を要する。観察研究 4 編⁸⁾⁻¹¹⁾においては、ステロイド投与の有無と黄疸なし自己肝生存率についてメタアナリシスを行うことができ、術後 6 か月と 2 年黄疸なし自己肝生存率についてのオッズ比は、それぞれ 1.64[95%CI 0.89, 3.00]($p=0.11$), 0.88[95%CI 0.24, 3.21]($p=0.84$)となっており有意水準に達していなかった (図 4-8)。

Review の 2 編¹⁴⁾¹⁶⁾で、ステロイドの有無と 6 か月、1 年、2 年自己肝生存率についてメタアナリシスが行われ、いずれも有意水準に達していなかった。Chen ら¹²⁾のメタアナリシスでは、ステロイドの有無と黄疸消失率について検討し、オッズ比 1.51($p=0.08$)であった。Tyrakis ら¹³⁾は葛西手術が 70 日以内に限定してステロイド投与の有無と黄疸消失率についてメタアナリシスを行い、オッズ比が 1.59[95%CI 1.03, 2.45]($p=0.04$)と有意水準に達していた。

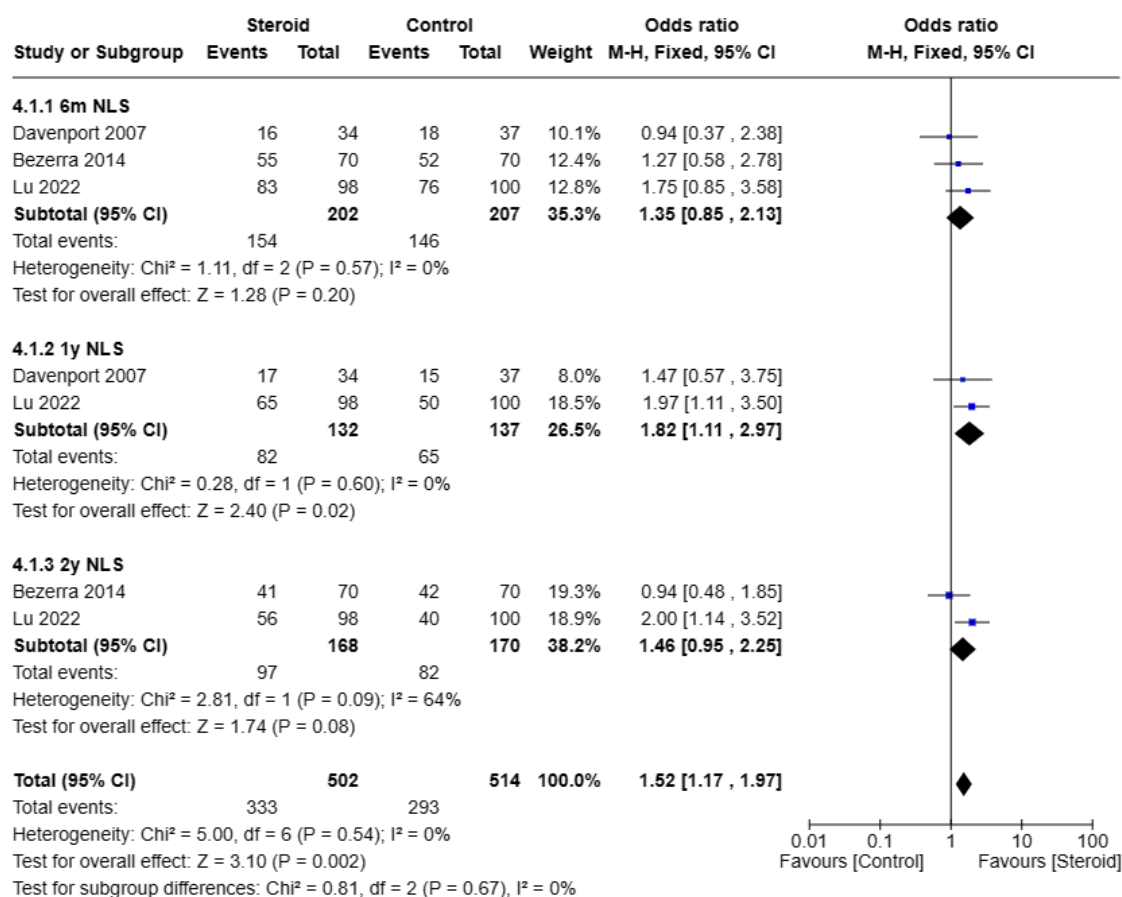


図 4-7 ステロイド投与の有無と自己肝生存率 (RCT) (6m, 1y, 2y NLS)

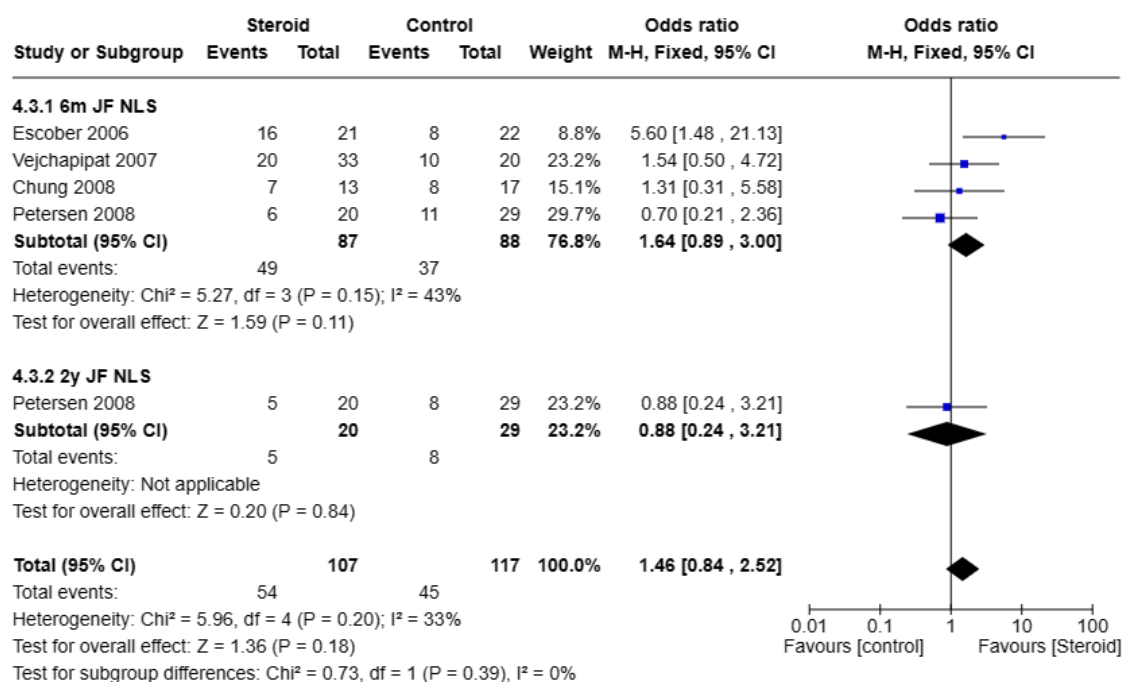


図 4-8 ステロイド投与の有無と黄疸なし自己肝生存率 (観察) (6m, 2y JF NLS)

【害の評価】

【ステロイドの副作用（害）】

害のアウトカム（副作用）について、RCT3編¹⁴⁶⁾でステロイド投与の有無と副作用の発生率についてメタアナリシを行うことができ、オッズ比 1.31[95%CI 0.80, 2.13] ($p=0.28$) となっており有意水準に達していなかった（図 4-9）。術後ステロイド投与量を比較した本邦多施設 RCT³⁾では、69 例のうち副作用として胆管炎 14 例（20.2%）感染 6 例（8.7%）、消化管出血、moon face、高血圧が 1 例（1.4%）ずつ報告されている。

Alonso ら⁵⁾により、ステロイドの有無による身長、体重、頭囲への影響についての多施設 RCT が行われ、特に胆汁排泄が良好な場合、少なくとも術後 6 か月は、身長、体重、頭囲の成長障害との関連が有意にあることが報告された。

観察研究の 4 編では、ステロイド関連の副作用はなかったと報告されていた^{7)9~11)}。

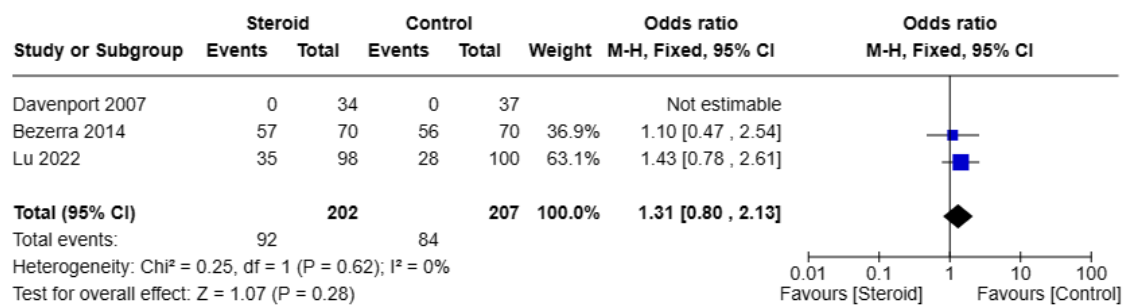


図 4-9 ステロイド投与の有無と副作用（RCT）

【益と害のバランス評価】

ステロイド投与の害（有害事象）に関する RCT も認められるが、益のアウトカムとして 3 編の RCT および 2 編のメタアナリシスがありそれを重視した。

【患者・市民の価値観・希望】

慢性疾患に対する長期ステロイド投与による有害事象とは異なり、胆道閉鎖症肝門部空腸吻合術後患者に対する短期的ステロイド投与による有害事象は軽微と考えられ、わが国の多くの小児施設で投与されている実績がある。多くの患者家族、市民が受け入れる治療選択と想定された。

【資源利用と費用対効果】

ステロイド投与は保険医療でも認められており、乳幼児医療助成制度により患者費用負担はほぼ生じないと考えられた。

【推奨文の作成】

益のアウトカムが 3 編の RCT および 2 編のメタアナリシスにより示されている。一方、有害事象を示す論文が 2 編あるが、費用対効果を示す論文はなかった。以上のエビデンスから、患者・市民の価値観と希望を考慮して、ほぼすべての患者に行うべき治療と判断された。

【今後の研究】

国内ではステロイド非投与例とのランダム化比較研究を行うのは困難なため、海外施設との多施設共同比較研究を行うのも一案と思われる。

文献

- 1) 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(6):1821-1827.
- 2) Davenport M, Parsons C, Tizzard S, et al. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *Journal of hepatology*. 2013;59(5):1054-1058.
- 3) Japanese Biliary Atresia S, Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(11):1091-1095.
- 4) Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al. Use of corticosteroids after hepatportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1750-1759.
- 5) Alonso EM, Ye W, Hawthorne K, et al. Impact of Steroid Therapy on Early Growth in Infants with Biliary Atresia: The Multicenter Steroids in Biliary Atresia Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;202:179-185 e4.
- 6) Lu X, Jiang J, Shen Z, et al. Effect of Adjuvant Steroid Therapy in type 3 Biliary Atresia: A Single-Center, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2022.
- 7) 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(3):406-411.
- 8) 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(1):99-103; discussion 99-.
- 9) Vejchapipat P, Passakornirin R, Sookpotarom P, et al. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2007;42(12):2102-2105.
- 10) 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(9):1001-1004.
- 11) Petersen C, Harder D, Melter M, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(3):712-719.
- 12) Chen Y, Nah SA, Chiang L, et al. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2015;50(9):1590-1594.
- 13) Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(3): 193-200.
- 14) Zhang MZ, Xun PC, He K, et al. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World J Pediatr*. 2017;13(1):20-26.
- 15) Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD008735.
- 16) Yang CZ, Zhou Y, Ke M, et al. Effects of postoperative adjuvant steroid therapy on the outcomes of biliary atresia: A systematic review and updated meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:956093.

【一般向けサマリー】

ステロイドの投与は障害を受けている肝臓の細胞の修復作用、胆汁排泄の促進作用、炎症の抑制作用などにより胆汁分泌を促進する可能性があることがわかってきました。しかし、胆道閉鎖症に対する手術後の全ての患者にステロイドの投与が有用であるかどうかは未だ明らかにはなっていません。胆道閉鎖症術後のステロイド投与に関して、その有効性を調べた結果、ステロイド投与が有益であった（自分の肝臓で生存する確率や黄疸が改善する確率が高くなる）とする報告がある一方で、有害事象を示す報告もありました。以上を検討した結果、ステロイドの投与は肝門部空腸吻合術が行われたほぼすべての患者に行うべき治療と判断されました。

CQ9 術後の抗菌薬長期投与は有用か？

推奨：早期胆管炎の予防には、術後 2 週間程度の抗菌薬静脈投与とそれに続く長期経口抗菌薬投与を提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 94%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆道閉鎖症根治術では、肝門部空腸吻合術が行われる。術後の胆管炎は、黄疸の悪化や重度の肝機能障害をきたすことが多い。胆管炎の予防効果、副作用、自己肝生存率への寄与について明らかにすることで、抗菌薬長期投与の有用性を評価した。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 3 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 22 件、医中誌で 7 件、ハンドサーチで 3 件の計 32 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、18 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 5 件の文献が抽出された。このうち設定したアウトカムについて比較検討された研究は、RCT 2 編、観察研究 2 編であった。

【益の評価】

[胆管炎発症率 (益)]

Chen G ら¹⁾は 108 人の胆道閉鎖症患者で予防的静脈抗菌薬を術後 7 日間投与する短期群と 14 日間投与する長期群で RCT を行った。術後 6 ヶ月以内の胆管炎の発症率には有意差は認められなかった (短期群 62%, 長期群 70%, $p=0.27$)。しかし、胆管炎発症群のうち術後 1 ヶ月以内に発症した割合は、短期群で 61%, 長期群で 38%と有意差($p=0.02$)があった。いずれの群でも内服抗菌薬の投与が 6 ヶ月間行われていた。

Meyers RL らの報告²⁾では、ステロイド投与グループで 8–12 週の経静脈投与と経口 ST 合剤の投与、ステロイド使用なしグループでは 3, 4 日の経静脈投与と経口 ST 合剤で胆管炎を発症した例はそれぞれ 28%と 43%であったと報告しているが、有意差検定はされていない。

Bu LN ら³⁾は一度胆管炎を起こした患者について、長期経口抗菌薬投与の有効性について報告している。長期経口抗菌薬投与を行っていなかった historical control(18 人)とランダムに割り当てた平均 14.6 ヶ月 ST 合剤投与群 (9 人)と平均 14.7 ヶ月 Neomycin 投与群 (10 人)を比較検討し、胆管炎再発率は TMP/SMZ も Neomycin もコントロールと比べて有意差があったと報告している($p=0.042$, $p=0.011$)。

[自己肝生存率 (益)]

Meyers RL らの報告²⁾ではステロイド投与グループで 8–12 週の経静脈投与と経口 ST 合剤の群とステロイド使用なしグループで 3, 4 日の経静脈投与と経口 ST 合剤の群では 1 年の自己肝生存率は 79%, 15% ($p<0.01$)と有意にステロイド投与とともに抗菌薬の経静脈投与を行った群が高かった。

de Vries W ら⁴⁾はオランダにおける胆道閉鎖症のデータベースから解析し、いずれの抗菌薬でも予防的に使用したかどうかで調べたところ、予防投与があった群は 4 年自己肝生存率が有意に高いと報告している (投与あり 54%, 投与なし 34%, $p=0.001$)。

この 2 文献でのメタアナリシスでは、自己肝生存率には差がないことが示された (オッズ比 1.52[95%CI 0.91, 2.54]) (図 4-10)。ただし、Meyers らの報告では長期抗菌薬に加えてステロイド投与が加わっており注意が必要である²⁾。

Chen G らの報告¹⁾で術後 6 ヶ月の自己肝生存率は短期投与群 88%, 長期投与群 81%と差はなかった ($p=0.22$)。

Bu LN らの報告³⁾では、一度胆管炎を起こした患者群の生存率は ST 合剤投与群も Neomycin 投与群もコントロールと比べて高かったが、Neomycin 群のみ有意差を認めた($p=0.09$, $p=0.018$)。

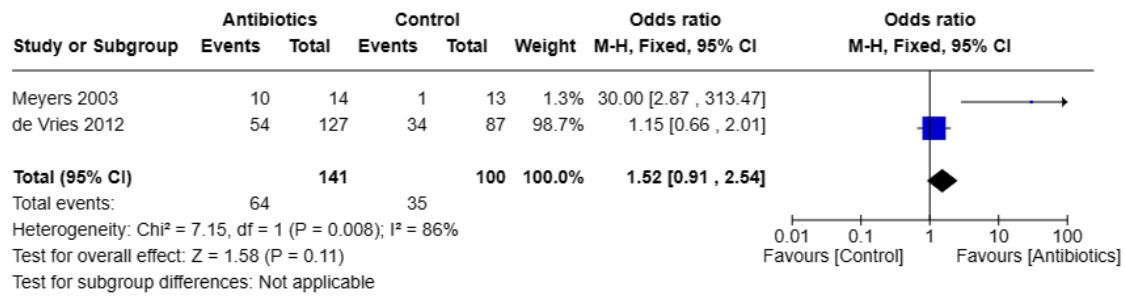


図 4-10 抗菌薬投与の有無と自己肝生存率

【害の評価】

【抗菌薬の副作用（害）】

Chen G らの報告¹⁾で短期投与群では消化管出血、穿孔を1例ずつ、短期群では消化管出血3例、穿孔1例、腸閉塞を1例に認めたが、いずれも術後合併症であり、抗菌薬の副作用は認めなかった。

他には抗菌薬の副作用について研究した論文はなかったが、井上ら⁵⁾が内服薬のTMP/SMZの副作用である皮膚障害や胃腸障害の発生頻度が5%前後、血液障害や高カリウム血症に対しても注意が必要とし、それらの副作用は投与開始から28日までに発生していると報告している。

【益と害のバランス評価】

胆道閉鎖根治術後の胆管炎は、黄疸の悪化や重度の肝機能障害など重篤な併発症をもたらす。長期抗菌薬の投与により胆管炎を予防することで、これらの併発症のリスクを軽減することが期待できる。重篤な有害事象の報告はなく、抗菌薬の長期投与は有益である。

【患者・市民の価値観・希望】

抗菌薬経静脈長期投与は、通常の術後入院期間中に行われている。また経口抗菌薬投与は外来通院で可能なことから、患者・家族への負担は少ない。患者・家族にとって最も重要な自己肝生存率への寄与については、さらなる研究に期待したい。

【資源利用と費用対効果】

抗菌薬長期投与の医療費は、乳幼児医療費助成制度の対象であり養育者の経済的な負担はない。胆管炎を発症すると入院や抗菌薬経静脈投与が必要になることが多く、その予防は医療費の抑制に寄与するものと考えられる。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖根治術後の胆管炎は、黄疸の悪化や重度の肝障害を伴う併発症であり、その予防は重要である。いくつかの研究において、術後1-2週間程度の抗菌薬の経静脈投与と数か月の経口投与は、有意差をもって胆管炎の発症率を下げることを示された。また、胆管炎発症後の長期経口抗菌薬投与の有効性についての報告もみられた。さらに、抗菌薬とステロイドの併用による自己肝生存率の向上が報告されている。

いずれも、メタアナリシスでは、有意差は認められなかったが、長期抗菌薬投与による重大な副作用の報告はなく、益と害のバランスから根治術後の長期抗菌薬投与を提案するにいたった。

【今後の研究】

胆道閉鎖根治術後には、胆管炎予防のために、施設ごとの方針に沿って抗菌剤が広く用いられている。次回改訂時には、適切な抗菌薬の使用法（抗菌薬の種類と投与期間）について、RCT 等による質の高いエビデンスが創出されていることを期待する。

文献

- 1) Chen G, Liu J, Huang Y, et al. Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(8):1089-1097.
- 2) 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(3):406-411.
- 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):590-593.
- 4) 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;160(4):638-44 e2.
- 5) 井上幹大, 松下航平, 小池勇樹, 他. 【小児外科領域における感染症-抗菌薬の選択と意義】胆道閉鎖症術後. *小児外科*. 2020;52(9):965-968.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症の手術では、腸をもちいて胆汁の流れ道を造りますので、胆管炎をおこしやすい状態です。胆管炎を発症すると、黄疸が悪化したり肝臓の働きに悪影響がでることが知られています。

術後の入院期間中に1-2週間程度の抗菌薬経静脈投与（点滴）と数か月間抗菌薬を飲むことで、胆管炎を予防することが期待できます。

長く抗菌薬を用いることによる重大な副作用の報告はありませんでした。

CQ10 術後の UDCA 投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症に対する肝門部空腸吻合術後患者に UDCA 投与を提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 88%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■■解説■■■

UDCA（ウルソデオキシコール酸）は、胆汁酸の一種であり、古くから漢方薬である熊胆（ゆうたん）の有効成分として使用されている。UDCA は重炭酸を多く含み、胆汁をアルカリ化させることで胆汁排出を促進し、有害な内因性胆汁の除去、それによる免疫調節や抗アポトーシス効果による肝細胞や胆管細胞の保護があげられる。

UDCA は、その利胆作用や肝組織保護作用を期待して、胆道閉鎖症の肝門部空腸吻合術後の患者には、国内のほとんどの施設で使用されているのが現状である。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 2 つのアウトカムを設定し、Pubmed で 16 件、医中誌で 3 件、ハンドサーチで 1 件の計 20 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、そのうち 12 件が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 5 件の文献が抽出された。観察研究が 4 件¹⁾⁻⁴⁾であった。システマティックレビューが 1 件⁵⁾あり、その中でメタアナリシスが行われていた。

【益の評価】

【自己肝生存率（益）】

推奨文作成にあたり、自己肝生存率を重視したところ、2文献が該当した。

Stringer ら¹⁾の観察研究では、葛西術後 UDCA とデキサメタゾン併用群（50 例）とその他のレジメン群（10 例）との比較において、UDCA とデキサメタゾン併用群の 25%で肝移植が行われており（vs. その他群 70%）、自己肝生存率は高かった（有意差検定なし）。また、黄疸や胆管炎の発症についても UDCA とデキサメタゾン併用群の方が少なかった。Kotb ら²⁾の観察研究では、UDCA 投与群 108 例と UDCA 非投与群 33 例との比較において、黄疸消失率は UDCA 非投与群の方が有意に高かった。ただし、手術が行われた時期が平均値 81 ± 22.9 日と遅かったことが影響していた可能性もあると述べられている。しかし、いずれも UDCA 単独投与のものではなく、エビデンスの確実性（質）は C（弱）とした。

その他、Willot ら³⁾の 16 例の観察研究では、UDCA を中止すると肝機能（AST, ALT, γ -GTP）の悪化を認め、UDCA の再開により肝機能は改善したが、ビリルビン値は有意差を認めなかった。また Yamashiro ら⁴⁾の観察研究では、UDCA 投与した群（16 例）のうち、黄疸消失群では総胆汁酸が約 40%まで減少していたが有意差はなかった。また投与前後でビリルビン値の有意差を認めなかった。また Qui ら⁵⁾は UDCA とグルココルチコイド併用群とその他のレジメン群とのシステマティックレビューでは、UDCA とグルココルチコイド併用群の方がビリルビン値は有意に低かったが（OR 2.41; CI 1.44-4.04; Z=3.34; p=0.0008）、胆管炎の発症については有意差を認めなかった（OR 0.87; CI 0.43-1.74; Z=0.40; p=0.69）。

【害の評価】

【UDCA の副作用（害）】

UDCA の副作用については、Willot ら⁵⁾や Yamashiro ら⁴⁾の報告では、副作用は認めなかったが、Kotb ら²⁾の報告では下痢、胆管炎などの併発症は 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なかった。

【益と害のバランス評価】

自己肝生存率を重視し、重大な副作用もないことから、UDCA の使用は明らかに有益であった。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症患者に対する肝移植は、生体ドナー手術のリスク、限られた脳死ドナー、免疫抑制剤服用、医療費の負担を考慮した場合、自己肝生存率の向上は患者、家族、社会の希望に合致すると考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

我々がこの推奨文を作成するにあたり、UDCA が自己肝生存率に寄与する可能性を重視した。対象となる研究では、UDCA 単独投与を比較対照としたものは存在しなかったが、その結果は UDCA の有用性を示唆していた。特に、自己肝生存率を重視した場合、UDCA 投与群と非投与群を比較した研究では、UDCA 投与が自己肝生存率の上昇に寄与している可能性が示唆されていた。また、大きな副作用の報告は見当たらなかった。UDCA のその他の潜在的な利点やリスクも考慮した結果、国内の多くの施設で既にウルソデオキシコール酸（UDCA）が使用されている現状と、胆道閉鎖症患者及びその家族が肝移植を避け、自己肝で生存することを強く望んでいる現実を踏まえ、我々は UDCA の使用を提案するに至った。

【今後の研究】

今後の研究では、他の使用薬剤を含めた背景因子を調整したうえで、UDCA 投与の有無による自己肝生存率の差を調査する多施設共同研究やランダム化比較試験（RCT）が望まれる。

文献

- 1) Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, et al. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg.* 2007;42(8):1324-1328.
- 2) Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2008;43(7):1321-1327.
- 3) Willot S, Uhlen S, Michaud, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1236-1241.
- 4) 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(3):425-428.
- 5) Qiu JL, Shao MY, Xie WF, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e12005.

【一般向けサマリー】

ウルソデオキシコール酸（UDCA）は、肝臓で生成される胆汁酸の一種で、これは漢方薬「熊胆」の主成分でもあります。肝臓病の治療に古くから用いられてきたこの物質は、胆汁の流れを改善する利胆作用と、肝細胞を保護する肝保護作用を持つことが広く知られています。肝門部空腸吻合術を受けた胆道閉鎖症の患者の場合、胆汁の流れが不十分となり、手術で露出した肝門部に存在する微細な胆管が詰まりやすくなる可能性があります。このため、UDCA は日本国内の多くの医療施設で胆道閉鎖症の患者に対して一般的に使用されています。文献検索の結果、エビデンスの強さは弱いものの、UDCA を使用した患者群の方が、肝移植をせずに自分の肝臓で生存している割合（自己肝生存率）が高かったという事実が確認されました。これはUDCA が実際に自己肝生存率を上げる可能性を示唆しています。重大な副作用の報告はなく、これらの情報を踏まえ、肝門部空腸吻合術後の胆道閉鎖症患者へのUDCA の投与が推奨されます。

CQ11 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：胆道閉鎖症葛西手術後いったん減黄したが再上昇した例、または、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした場合、再葛西手術を行うことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率91%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆道閉鎖症に対する葛西手術は基本術式であり、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なく、また、いったん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きたす例も少なくない。

【文献検索とスクリーニング】

上記CQ に対して4つのアウトカムを設定し、PubMed で67件、医中誌で12件、ハンドサーチで7件の計86件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、21件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に14件^{1)~14)}が抽出された。1件のレビューと13件の観察研究であった。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】

【自己肝生存率（益）】

「黄疸消失後の再発黄疸に対する再葛西手術」と、「黄疸非消失例に対する再葛西手術」という2群で自己肝生存率（黄疸消失）について6文献^{1)~5) 12)}のメタアナリシスを行った結果、前者において効果があることが示された（オッズ比5.15[95%CI 2.16, 12.25]）（ $p=0.0002$ ）（図4-11）。この6文献^{1)~5) 12)}における再手術後の黄疸消失率は、前者では38.2%（26/68例, 23.8–62.5%）、後者では13.6%（12/88例, 0.0–25.0%）であった。Saitoら¹⁴⁾によると、10年自己肝生存が得られた症例では得られなかった症例と比較して、再手術前減黄率が38% vs. 6%（ $p=0.08$ ）と有意ではないものの高い傾向にあり、黄疸消失後の再発黄疸例に対する長期成績が示されている。再葛西手術の適応については、安藤ら⁷⁾は初回手術後に黄疸が軽快傾向にある症例または、いったん減黄していたが再上昇した症例には再葛西手術が有効であると報告している。Nioら⁹⁾も同様に初回手術後にいったん良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄が途絶をみた症例では、再葛西手術が有効であるとしている。再葛西手術の時期に関しては、Freitasら¹⁾は初回手術後6カ月以内の再手術が有効であることを、安藤ら⁷⁾は初回手術から日数が経過してから（91日以上）黄疸が出現した症例での成績が良いことを報告している。近年では、症例数が少ないものの腹腔鏡下再手術について良好な成績が報告されている¹¹⁾。

【総生存率（益）】

再葛西手術と総生存率の向上については、4文献¹⁾²⁾⁴⁾¹²⁾が解析対象となった。このうち2文献⁴⁾¹²⁾では再葛西手術後も減黄しない症例には肝移植が行われていた。「黄疸消失後の再発黄疸に対する再葛西手術」と、「黄疸非消失例に対する再葛西手術」という2群で総生存率のメタアナリシスを行った。また、肝移植を含めていない（1996年以前）2文献¹⁾²⁾と肝移植を含めた（1997年以降）2文献⁴⁾¹²⁾でサブグループ解析を行った。メタアナリシスの結果からは、全体としてオッズ比4.56[95%CI 1.87, 11.14]（ $p=0.0009$ ）となったが、肝移植を含めると（1997年以降のサブグループ解析では）、オッズ比1.25[95%CI 0.23, 6.71]（ $p=0.79$ ）となり2群における差は認められなかった（図4-12）。ただし、Shirotaらの検討では複数回の再手術例が含まれることには注意を要する。Nioら⁹⁾は、再葛西手術の適応を限定し（一度減黄が得られた症例）、早期の肝移植を可能にすることで、総生存率の向上に寄与している可能性を述べている。また、Sumidaら¹³⁾は、レビューの中で生体肝移植が行われる時代となり、再葛西手術の役割は以前より低くなっている可能性があるとして述べている。

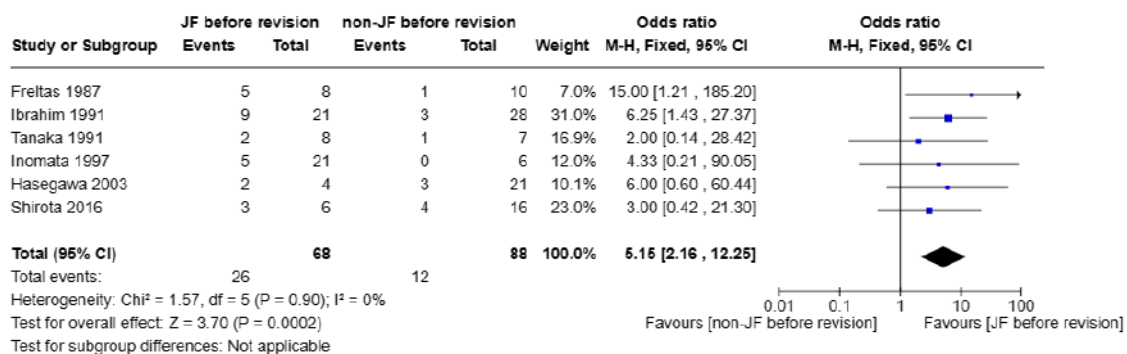


図4-11 再葛西手術の有無と自己肝生存率

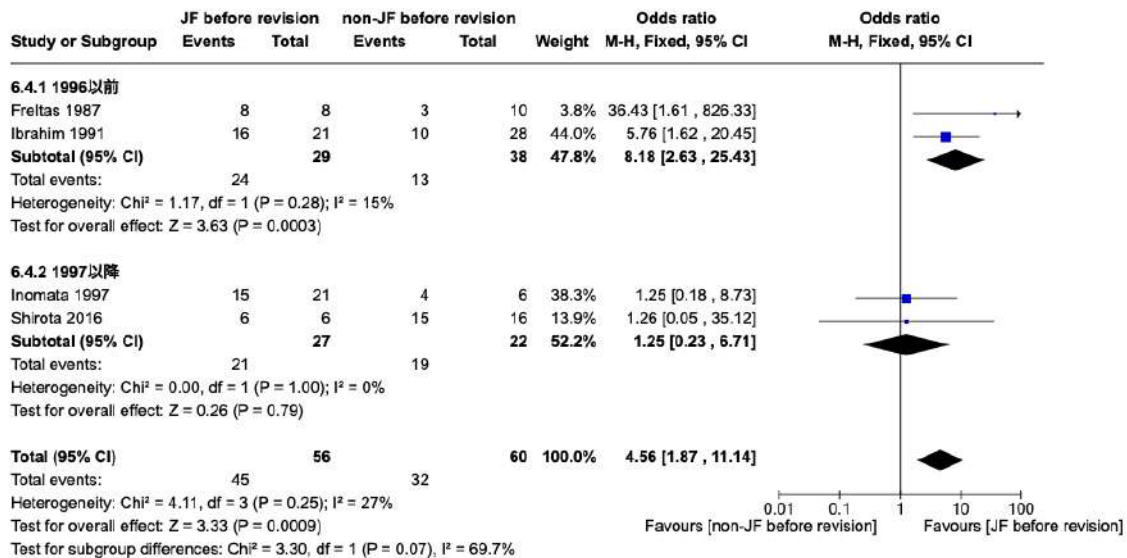


図 4-12 再葛西手術の有無と総生存率

【害の評価】

[再手術の合併症 (害)]

安藤ら⁷⁾は、再手術において腸管損傷、脈管損傷、輸血を必要とした症例はなかったと報告している。また、Shirota ら¹²⁾は、再手術を行った 3/22 例(13.6%)で輸血を必要とし、術後に 2/22 例(9.1%)で腸閉塞および十二指腸穿孔のため再手術を要したことを報告している。

[肝移植手術の合併症 (害)]

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 件^{6,10)}あり、合併症の中でも腸穿孔の発生率が高いことが示された (オッズ比 5.07[95%CI 0.97, 26.48]) ($p=0.05$) (図 4-13)。しかし、95%CI は広く、解釈には注意を要する。

Sugawara ら⁶⁾は、肝移植の側面から見た場合、再葛西手術の有無で肝移植成績に与える影響は少ないと考察している。

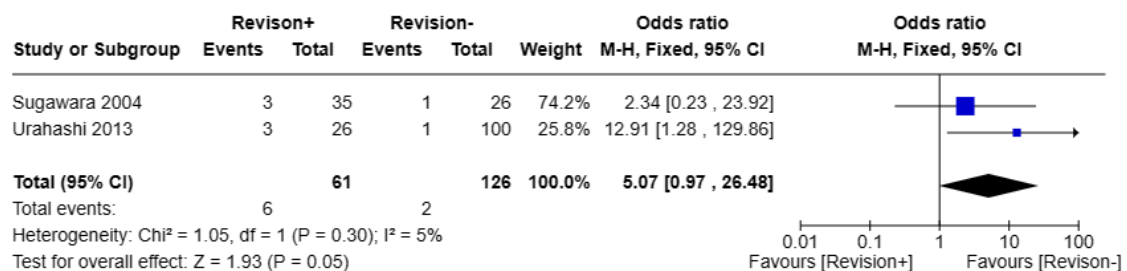


図 4-13 再葛西手術の有無と肝移植時の合併症 (腸穿孔)

【益と害のバランス評価】

再葛西手術の適応を限定すれば、自己肝生存率および肝移植を含めた総生存率の向上が期待できる。再葛西手術の有無と肝移植時の合併症との相関についてはさらなる検討が必要である。

【患者・市民の価値観・希望】

生体肝移植が普及し、安全性も向上したとはいえ、ドナーへの負担や移植に伴う合併症、レシピエントの生涯に渡る免疫抑制剤服用などを考慮すると、患者は自己肝生存を望むと考えられる。

【資源利用と費用対効果】

再葛西手術によるコストは生じるものの、自己肝生存率の向上が期待できる。また、高額療養費制度や小児慢性特定疾病医療費助成制度が利用できるとはいえ、高額な肝移植や免疫抑制剤の医療費を避けられる可能性がある。

【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、いったん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、総生存率の向上及び再葛西手術による合併症を重視した結果、いったん減黄したが再上昇した例、または、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした患者に適応を限定し、早期の肝移植を可能にすることにより、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ことが提案される。

【今後の研究】

今回のシステマティックレビューにおいて、いったん良好な胆汁排泄を認めたものの、突然胆汁排泄の途絶をきたした症例に再葛西手術は有効であるとされるが、今後より具体的に”良好”ならび”途絶”に関する胆汁排泄の基準設定の検討が期待される。また、再葛西手術の有無と肝移植時の合併症の相関については大規模な前方視的研究の報告が待たれる。

文献

- 1) Freitas L, Gauthier F, Valayer J, et al. Second operation for repair of biliary atresia. J Pediatr Surg. 1987;22(9):857-860.
- 2) Ibrahim M. Indications and results of reoperation for biliary atresia. Biliary atresia 1991.
- 3) Tanaka K, Shirahase I, Utsunomiya H, et al. A valved hepatic portoduodenal intestinal conduit for biliary atresia. Ann Surg. 1991;213(3):230-235.
- 4) Inomata Y, Oike F, Okamoto S, et al. Impact of the development of a liver transplant program on the treatment of biliary atresia in an institution in Japan. J Pediatr Surg. 1997;32(8):1201-1205.
- 5) 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(4):256-259.
- 6) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, et al. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia. Hepatogastroenterology. 2004;51(55):192-4.
- 7) 安藤久寛, 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探掘術の意義(原著論文特集). 小児外科. 2008; 40(1): 119-122.
- 8) Bondoc AJ, Taylor JA, Alonso MH, et al. The beneficial impact of revision of Kasai portoenterostomy for biliary atresia: an institutional study. Ann Surg. 2012;255(3):570-576.
- 9) Nio M, Sasaki H, Tanaka H, et al. Redo surgery for biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2013;29(10):989-993.
- 10) Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, et al. Effect of repeat Kasai hepatic portoenterostomy on pediatric live-donor liver graft for biliary atresia. Exp Clin Transplant. 2013;11(3):259-263.
- 11) Murase N, Uchida H, Ono Y, et al. A New Era of Laparoscopic Revision of Kasai Portoenterostomy for the Treatment of Biliary Atresia. Biomed Res Int. 2015;2015:173014.
- 12) Shirota C, Uchida H, Ono Y, et al. Long-term outcomes after revision of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016;23(11):715-720.
- 13) Sumida W, Uchida H, Tanaka Y, et al. Review of redo-Kasai portoenterostomy for biliary atresia in the transition to the liver transplantation era. Nagoya J Med Sci. 2017;79(3):415-420.
- 14) Saito T, Terui K, Mitsunaga T, et al. Significance and indications for reoperative portoenterostomy in biliary atresia in light of long-term outcome. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(5):275-280.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症に対する葛西手術は現在も基本術式であり、黄疸に対する減黄成績も一定の成果を得られております。しかし、葛西手術後の黄疸消失は必ずしも全患児に認められるわけではなく、また、いったんは黄疸消失を得られた場合でも、再びビリルビンの上昇をきたす例も少なくありません。そこで、そのような症例に対する再葛西手術の有効性について検討を行いました。

系統的に論文を検索した結果、初回手術でいったん黄疸消失を得た胆道閉鎖症患児は黄疸消失を得られなかった患児と比較して、再葛西手術による黄疸消失率が高く、自己肝生存率の向上に寄与している可能性が示唆されました。

また、近年では肝移植の安全性や成績も向上しており、再葛西手術の適応を限定して、早期の肝移植を可能にすることで、総生存率の向上が期待できると考えます。

再葛西手術の有無でその後の肝移植の成績に与える影響は少ないと思われませんが、腸穿孔の発生率が高くなる可能性を指摘している論文もあり、合併症については引き続き慎重に検討していく必要はあると思われします。

再葛西手術は適応を選べば、ドナー負担や移植に伴う合併症、レシピエントの生涯に渡る免疫抑制剤服用の観点からもメリットが大きく、考慮され得るべきだと考えます。

CQ12 胆道閉鎖症患者に対する腹腔鏡手術は有用か？

推奨：推奨なし

推奨の強さ：明確な推奨ができない（一致率 73%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

自己肝生存率や総生存率、黄疸消失率などは近年、短期的には開腹手術と同等であり、癒着軽減による肝移植への良い効果をもたらす可能性があることが示唆されている。しかし、腹腔鏡手術が有用であるかどうかについては明らかではない。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 64 件、医中誌で 26 件、ハンドサーチで 1 件の計 91 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、28 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 18 件が抽出された。腹腔鏡下葛西手術と開腹葛西手術での RCT が 1 編¹⁾、国内多施設後方視的コホート研究が 1 編²⁾、Review が 4 編³⁻⁶⁾、その他観察研究⁷⁻¹⁸⁾が認められた。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

6 ヶ月自己肝生存率および 2 年自己肝生存率について RCT1 編¹⁾、国内多施設後方視的コホート研究 1 編²⁾、観察研究 5 編⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾でメタアナリシスを行うことができた。また、手術時期に着目して、腹腔鏡手術が 2008 年以前と 2009 年以降に行われた群においてサブグループ解析を行った。6 ヶ月自己肝生存率は開腹手術と比べた腹腔鏡手術における全体のオッズ比は 0.67[95%CI 0.34, 1.33]($p=0.25$)で同等であった。手術時期 2008 年以前ではオッズ比 0.16[95%CI 0.03, 0.70]($p=0.02$)であるものの、2009 年以降ではオッズ比 1.04[95%CI 0.45, 2.38]($p=0.93$)にまで上昇した（図 4-14）。2 年自己肝生存率は、全体でオッズ比 0.67[95%CI 0.35, 1.28]($p=0.23$)で、2008 年以前ではオッズ比 0.21[95%CI 0.06, 0.78]($p=0.02$)と低

くなっていたが、2009 年以降ではオッズ比 1.15[95%CI 0.51, 2.57]($p=0.74$)であった (図 4-15)。

Lishuang らの review³⁾では、腹腔鏡手術のオッズ比が 0.39 であったが、Li らのメタ解析の出版時期に着目したサブグループ解析では、2016 年以前での腹腔鏡手術のオッズ比が 0.61[95%CI 0.44, 0.94]に対し、2016 年以降では 1.20[95%CI 0.86, 1.67]であった。また、Hinojosa-Gonzalez ら⁶⁾の手術時期に着目したサブグループ解析では、2009 年以前は腹腔鏡のオッズ比が 0.35[95%CI 0.20, 0.61]($p=0.0002$)だったのに対し、2010 年以降はオッズ比が 1.87[95%CI 1.18, 2.97]($p=0.008$)と経年的に腹腔鏡手術の成績向上が認められ、今回行ったメタアナリシスと同様であった。

以上より、近年では腹腔鏡手術において 6 ヶ月および 2 年自己肝生存率に差がないことが示唆された。

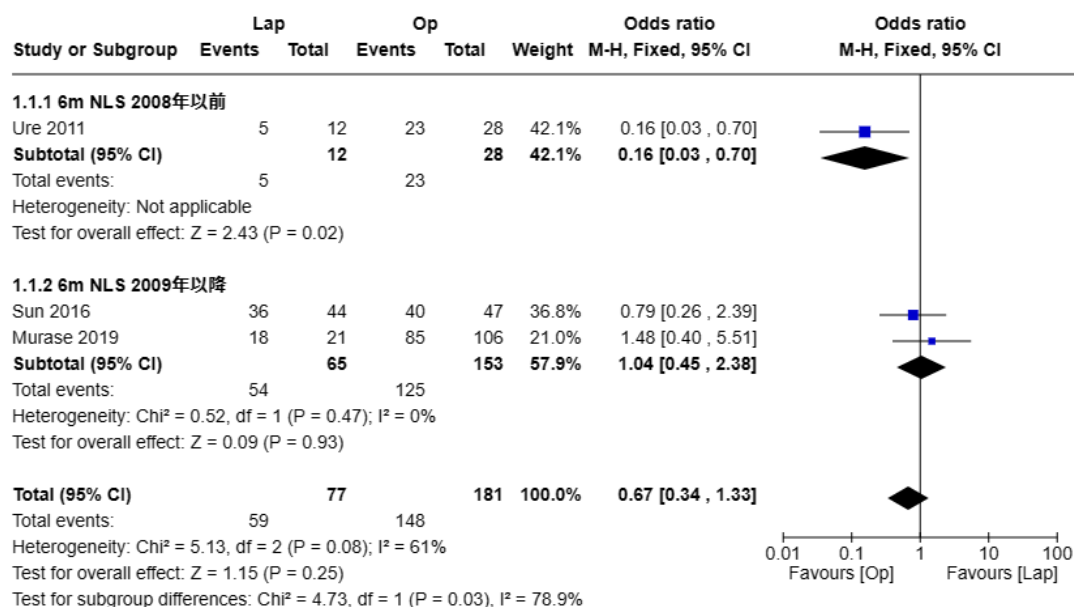


図 4-14 腹腔鏡下葛西手術と開腹葛西手術の自己肝生存率 (6 ヶ月自己肝生存率)

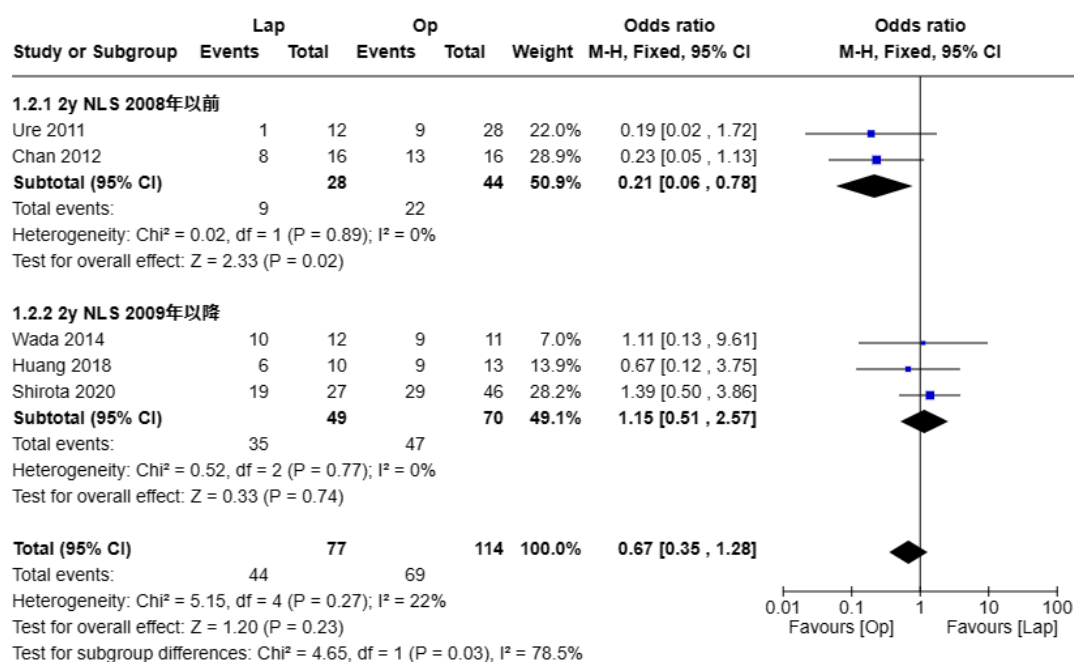


図 4-15 腹腔鏡下葛西手術と開腹葛西手術の自己肝生存率 (2 年自己肝生存率)

〔総生存率（益）〕

総生存率（肝移植後生存を含めた）についての記載は2編あり²⁸⁾，そのうち国内多施設後方視的コホート研究において，1年総生存率は腹腔鏡手術で21/21（100%），開腹手術で104/106（98.1%）で同等であった。Hussain ら⁴⁾のreviewでは腹腔鏡手術での2年総生存率は87%であった。以上から，総生存率については腹腔鏡手術と開腹手術で同等であることが示唆された。

〔黄疸消失率（益）〕

黄疸消失率については，RCT1編¹⁾，観察研究6編^{8)10)12)~15)}からメタアナリシスを行った。腹腔鏡手術の全体オッズ比は，0.99[95%CI 0.64, 1.54]($p=0.96$)で開腹とほぼ同様であった。手術時期によるサブグループ解析では，2008年以前でオッズ比が0.32[95%CI 0.10, 0.99]($p=0.05$)（腹腔鏡手術での黄疸消失率が低い）であったが，2009年以降ではオッズ比1.26[95%CI 0.77, 2.07]($p=0.36$)と有意に上昇し($p=0.03$)，開腹手術と同様の結果であることが示唆された（図4-16）。Hinojosa-Gonzalez ら⁶⁾の手術時期に着目したサブグループ解析では，2009年以前は開腹手術に対する腹腔鏡手術のオッズ比が0.60[95%CI 0.33, 1.10]($p=0.10$)，2010年以降はオッズ比が1.22[95%CI 0.88, 1.68]($p=0.23$)で両群間に有意差を認めなかった。以上より，近年では腹腔鏡手術において黄疸消失率に差がないことが示唆された。

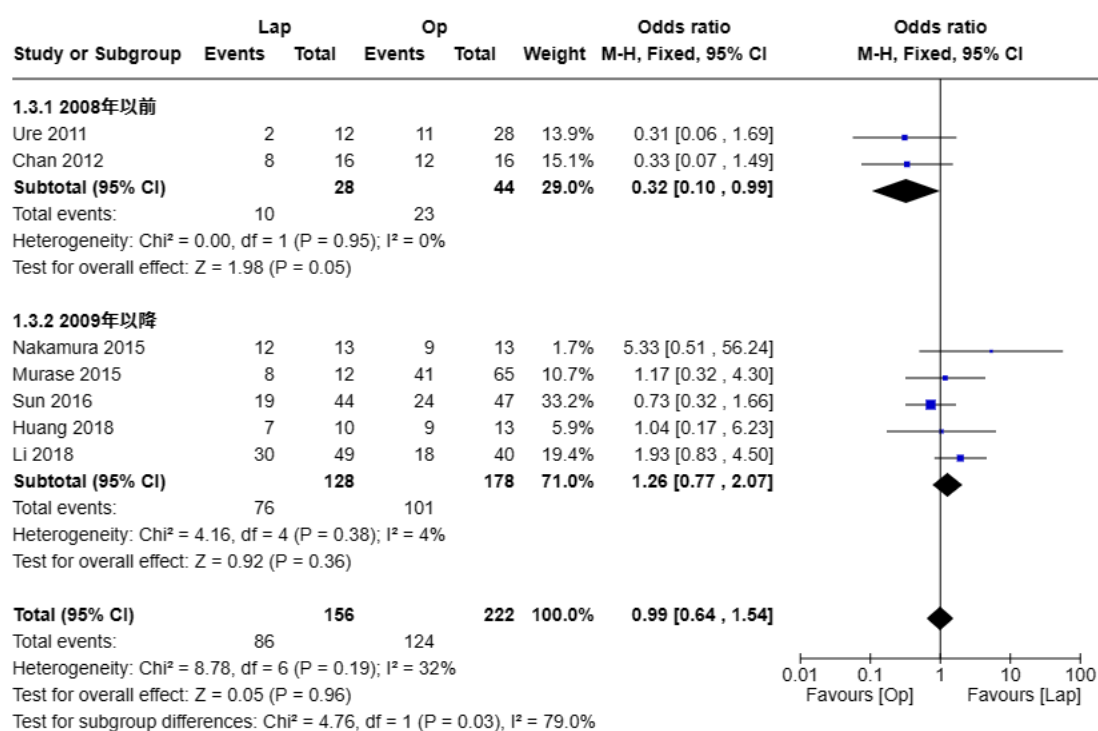


図4-16 腹腔鏡下葛西手術と開腹葛西手術による黄疸消失率

〔肝移植への影響（益）〕

肝移植への影響については，観察研究3編があった⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。肝移植手術時間については，2編で腹腔鏡手術後および開腹手術後で有意差はなかった⁹⁾¹⁸⁾。Shirota らによると肝切除までの時間が腹腔鏡手術で有意に短かった¹⁷⁾。出血量については両群において有意差はなかった¹⁷⁾¹⁸⁾。肝移植における合併症発生についてメタアナリシスを行ったところ，腹腔鏡手術のオッズ比は1.15[95%CI 0.13, 10.54] ($p=0.90$)であり同等であった¹⁷⁾¹⁸⁾（図4-17）。以上より，肝移植への影響としては癒着が少なく移植時肝切除時間を短くできる可能性があり，悪影響を及ぼすことはないことが示唆された。

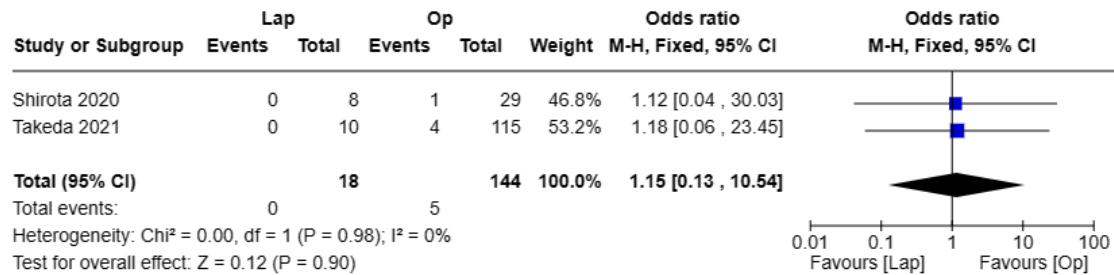


図 4-17 肝移植時の合併症

【害の評価】

【術後の合併症（害）】

胆管炎を除く合併症については、RCT1 編、国内多施設後方視的コホート研究 1 編、観察研究で 1 編認められ、発生率についてメタアナリシスを行った¹²⁾¹⁴⁾。全体では、腹腔鏡手術のオッズ比 1.27[95%CI 0.46, 3.48]($p=0.64$)であり、手術時期 2008 年以前ではオッズ比 2.14[95%CI 0.17, 26.33]($p=0.55$)に対して、2009 年以降ではオッズ比 1.13[95%CI 0.37, 3.47]($p=0.83$)であった(図 4-18)。2009 年以降での解析からは、腹腔鏡手術と開腹手術で同等であることが示唆された。Wong らにより、腹腔鏡手術 9 例中 1 例で初回手術 1 週後に小腸捻転が生じ大量小腸切除となった例が報告された⁷⁾。

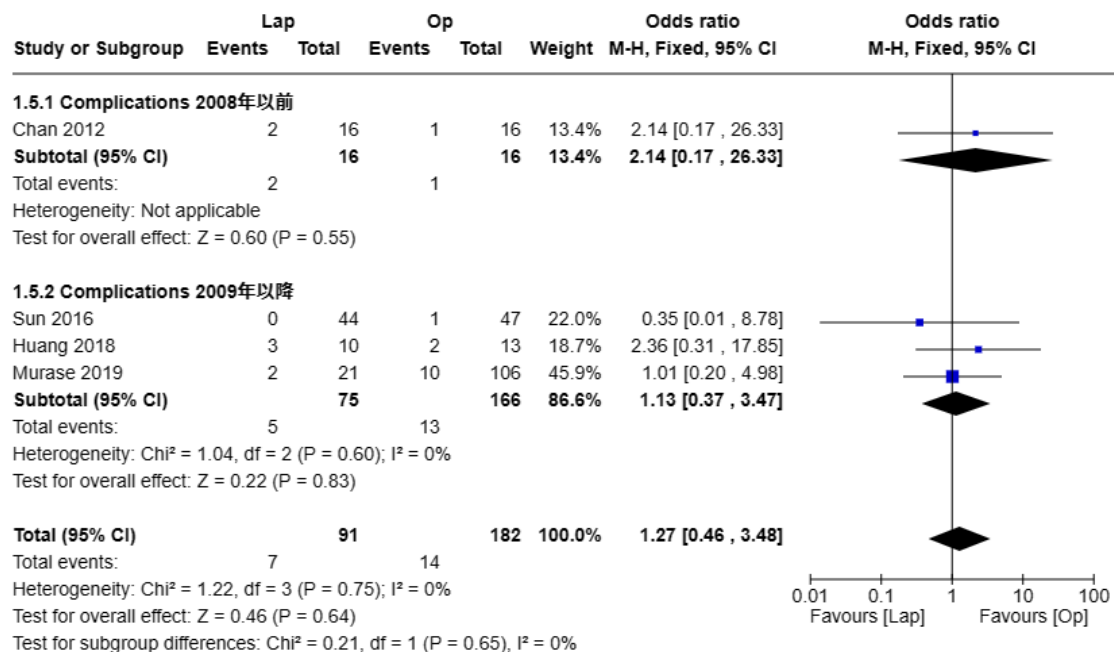


図 4-18 腹腔鏡下葛西手術後および開腹葛西手術後の合併症(胆管炎を除く)

【益と害のバランス評価】

腹腔鏡下葛西手術は、自己肝生存率や総生存率、黄疸消失率などは近年では開腹手術と同等であり、癒着軽減や移植時肝切除時間の短縮により肝移植へ良い効果をもたらす可能性があることが示唆されているが、今後の検討課題である。

【患者・市民の価値観・希望】

様々な疾患で腹腔鏡下手術が適応となっており、美容上（手術創）や術後疼痛の軽減などの観点から、胆道閉鎖症においても腹腔鏡下手術に対する患者の希望は今後増加していくことが予想される。

【資源利用と費用対効果】

乳幼児医療費助成制度や高額療養費制度、小児慢性特定疾病医療費助成制度などの利用により腹腔鏡下手術と開腹手術の間で医療費の自己負担分に大きな違いは生じないと考えられる。今回のシステムティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

2010年以降の治療成績を比較すると、1年および2年自己肝生存率、総生存率、黄疸消失率、肝移植への影響に関して、腹腔鏡手術と開腹手術で差は認められなかった。術後の合併症に関しても2009年以降のデータ解析では2群間に差は認められなかった。これらの解析結果は、RCT1編、国内多施設後方視的コホート研究1編はあるものの多くはエビデンスレベルD（とても弱い）の単独施設の観察研究から得られたものである。腹腔鏡手術は開腹手術と治療成績は同等であること、腹腔鏡手術が本邦では一般的には施行されていないことも鑑み、本ガイドラインでは腹腔鏡手術は『推奨なし』となった。今後大規模なRCTによる解析が望ましい。

【今後の研究】

大規模RCTによる、黄疸消失率、自己肝生存率の比較が必要である。また、腹腔鏡手術の肝移植への影響をみるためには、多施設共同研究などが必要であろう。

文献

- 1) Sun X, Diao M, Wu X, et al. A prospective study comparing laparoscopic and conventional Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):374-378.
- 2) Murase N, Hinoki A, Shiota C, et al. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(1):43-50.
- 3) Lishuang M, Zhen C, Guoliang Q, et al. Laparoscopic portoenterostomy versus open portoenterostomy for the treatment of biliary atresia: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(3):261-269.
- 4) Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2017;52(2):264-267.
- 5) Li Y, Gan J, Wang C, et al. Comparison of laparoscopic portoenterostomy and open portoenterostomy for the treatment of biliary atresia. *Surg Endosc*. 2019;33(10):3143-3152.
- 6) Hinojosa-Gonzalez DE, Bueno LC, Roblesgil-Medrano A, et al. Laparoscopic vs open portoenterostomy in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(11):1477-1487.
- 7) Wong KK, Chung PH, Chan KL, et al. Should open Kasai portoenterostomy be performed for biliary atresia in the era of laparoscopy? *Pediatr Surg Int*. 2008;24(8):931-933.
- 8) Ure BM, Kuebler JF, Schukfeh N, et al. Survival with the native liver after laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy in infants with biliary atresia: a prospective trial. *Ann Surg*. 2011;253(4):826-830.
- 9) Oetzmman von Sochaczewski C, Petersen C, Ure BM, et al. Laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(4):408-411.
- 10) Chan KW, Lee KH, Tsui SY, et al. Laparoscopic versus open Kasai portoenterostomy in infant with biliary atresia: a retrospective review on the 5-year native liver survival. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(11):1109-1113.
- 11) Wada M, Nakamura H, Koga H, et al. Experience of treating biliary atresia with three types of portoenterostomy at a single institution: extended, modified Kasai, and laparoscopic modified Kasai. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(9):863-870.
- 12) Nakamura H, Koga H, Okazaki T, et al. Does pneumoperitoneum adversely affect growth, development and liver function in biliary atresia patients after laparoscopic portoenterostomy? *Pediatr Surg Int*. 2015;31(1):45-51.
- 13) Murase N, Uchida H, Ono Y, et al. A New Era of Laparoscopic Revision of Kasai Portoenterostomy for the Treatment of Biliary Atresia. *Biomed Res Int*. 2015;2015:173014.
- 14) Huang SY, Yeh CM, Chen HC, et al. Reconsideration of Laparoscopic Kasai Operation for Biliary Atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(2):229-234.
- 15) Li Y, Xiang B, Wu Y, et al. Medium-term Outcome of Laparoscopic Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia With 49 Cases. *J Pediatr*

Gastroenterol Nutr. 2018;66(6):857-860.

- 1 6) Chan KWE, Lee KH, Wong HYV, et al. Ten-Year Native Liver Survival Rate After Laparoscopic and Open Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019;29(1):121-125.
- 1 7) Shirota C, Murase N, Tanaka Y, et al. Laparoscopic Kasai portoenterostomy is advantageous over open Kasai portoenterostomy in subsequent liver transplantation. Surg Endosc. 2020;34(8):3375-3381.
- 1 8) Takeda M, Sakamoto S, Uchida H, et al. Comparative study of open and laparoscopic Kasai portoenterostomy in children undergoing living donor liver transplantation for biliary atresia. Pediatr Surg Int. 2021;37(12):1683-1691.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症患者に対して以前から開腹で肝門部空腸吻合術が行われてきました。2002年に腹腔鏡での肝門部空腸吻合術が初めて報告されてから20年が経過し、近年では腹腔鏡手術は、自分の肝臓で生活できる確率や、黄疸が消失する確率などは開腹手術と同じであることがわかってきました。腹腔内の癒着が少ないことから、肝移植の際に手術が行いやすい可能性も示されています。しかし、現時点では腹腔鏡手術が限られた施設でしか行われていないこともあり、開腹手術より有用だということは明らかにされていません。

第 5 章

合併症

総論

はじめに

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）として胆管炎、胃食道静脈瘤、脾機能亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝内結石、肝胆道系悪性腫瘍（肝細胞がん、胆管がんなど）、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、栄養・代謝障害などがあげられる^{1)~7)}。

1. 胆管炎と肝内胆管拡張および肝内結石

胆管炎の発生頻度は40-90%程度の報告があり^{8)~16)}、長期自己肝生存例では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)~19)}。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く、遠隔期の胆管炎に対しては、特に肝内胆管拡張や肝内結石がなければ、抗菌薬治療への反応は良好とする報告がみられた^{3)4)20)~22)}。予防的抗菌薬投与の有用性の報告も散見される²³⁾²⁴⁾（CQ13）。

葛西手術後に胆汁のうっ滞から肝内胆管拡張をきたすことがあり、その頻度は3.1-36.4%との報告¹²⁾¹⁷⁾²⁰⁾²⁵⁾があった。胆道閉鎖症の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して現れることもある。繰り返す胆管炎から肝移植の適応とされることもある²⁶⁾（予後CQ22参照）。胆管炎の制御のために拡張した肝内胆管の外科的ドレナージが行われることもある（CQ15）。胆汁の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²⁷⁾もある。

2. 門脈圧亢進症

胆道閉鎖症術後に24-96%⁸⁾¹⁴⁾¹⁷⁾の頻度で門脈圧亢進症を認め、食道静脈瘤はじめ門脈系の静脈瘤形成、脾機能亢進症や肝肺症候群、門脈肺高血圧症などを呈することがある。

食道静脈瘤の頻度は48-64%⁸⁾¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾、静脈瘤出血（消化管出血）の頻度は4.5-21.6%^{8)12)23)30)~35)}と報告され、胆道閉鎖症術後に中央値5.5歳で最初の静脈瘤出血が見られたとする報告もある³⁶⁾。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)、脾臓摘出術・血行郭清術などの報告があり^{3)4)9)14)29)35)37)~41)}、コントロール不良例には肝移植が選択される⁴⁰⁾⁴³⁾（予後CQ22参照）。

胆道閉鎖症全国登録（JBAR2021）によると脾機能亢進症の発生率は、1年目17.5%、5年目29.8%、10年目35.1%、15年目31.6%、20年目29.5%、25年目29.6%であり、幼児期以降に顕在化することが多い¹⁵⁾。幼小児では脾臓摘出後の重症感染症のリスクを考慮して部分的脾動脈塞栓術（Partial Splenic Embolization: PSE）が選択され^{44)~50)}、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⁴⁴⁾もある。

異所性静脈瘤は主に小腸に形成される静脈瘤で、下血で発見されることが多い。胃食道静脈瘤に対する積極的治療が行われた後に、異所性静脈瘤が発生する場合がある。出血部位の同定のため、小腸カプセル内視鏡やバルーン内視鏡を行う。R-Y脚吻合部や肝門部空腸吻合部近傍などに形成されることが多い。造影CT、MR angiographyや血管造影が有効である。治療は、オクトレオチドやプロプラノロールなどの薬物療法のほか、状況に応じてinterventional radiology（IVR）、側副血行路結紮術、血行郭清術、シャント手術などが検討される⁵¹⁾。

肝肺症候群の頻度は1.5-4.0%と報告³⁴⁾¹¹⁾⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾される。肝肺症候群は重症度によって肝移植後の経過に差があるとされ早期診断が重要である⁵²⁾。スクリーニング検査としてもっとも簡便なものは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) の測定と動脈血ガス検査である⁵³⁾。その診断の感度、特異度ともに決して高いとはいえないが、非侵襲性と簡便性において、まず推奨されるべき検査であると考えられる。コントラスト心臓超音波検査や^{99m}Tc-MAAによる肺血流シンチグラフィにより診断され³⁴⁾、肝移植により改善が期待される³⁴⁾。

門脈肺高血圧症は3.0-4.6%の頻度でみられ³⁴⁾⁵⁴⁾、呼吸困難感、心電図異常、心臓超音波検査などを機に発見されるが⁵⁴⁾、特徴的な症状や身体所見に乏しく、潜在的に進行する例があり注意を要する。身体所見としては三尖弁閉鎖不全に伴う心雑音、右心不全に伴う浮腫や腹水などの症状も呈する⁵³⁾。心電図上の右心負荷に伴う右軸偏位、胸部X線上の肺動脈拡張などは肺高血圧症の存在を示唆する手がかりとなる。心臓超音波検査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³⁴⁾。予後不良であり、中等度以上の肺高血圧がある場合は移植の適応から除外され保存的治療が行われる⁵⁵⁾。

3. 腫瘍

線維化の進んだ肝組織より Focal Nodular Hyperplasia (FNH) のような良性病変や、時に肝細胞がんや胆管がんなどの悪性腫瘍の発生をみる。FNH の頻度は3.8%との報告があり⁵⁶⁾、他の良性腫瘍（腫瘍性病変）として再生結節、adenoma の報告もある⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

肝細胞がんの頻度は0.5-1.3%とされ⁸⁾⁵⁶⁾⁵⁸⁾、報告される発症年齢は0.7歳から成人期にまで及ぶ⁸⁾⁵⁶⁾。他に肝内胆管がんの報告⁵⁶⁾もある。

4. その他

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⁵⁹⁾。また、胆うっ滞、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。

胆汁分泌不全により脂肪ならびに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%とする報告⁶⁰⁾もある。

門脈圧亢進症あるいは低蛋白血症などの結果として腹水が貯留する。特発性細菌性腹膜炎は、消化管穿孔あるいは他の腹腔内臓器の感染を伴わない腹水の細菌性感染であり、報告例は多くないが死亡率が高い⁶¹⁾。

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⁶²⁾⁶³⁾。

文献

- 1) Nio M, Sano N, Ishii T, et al. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg. 2005;39(12):1792-1799.
- 2) 小林弘幸, 岡崎任晴, 宮野武, 他 【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・脾. 1999;38(2):257-262.
- 3) 佐々木英之, 田中祐, 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, 田中祐, 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, 田中祐, 他 【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) Hadzie N, Davenport M, Tizzard S, et al. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):430-433.
- 8) Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, et al. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. *Neth J Med.* 2013;71(4):170-173.
- 9) Davenport. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(1):42-48.
- 10) Lai HS, Chen WJ, Chen CC, et al. Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period. *Chang Gung Med J.* 2006;29(3):234-239.
- 11) Ng VL, Haber BH, Magee JC, et al. 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, et al. Late complications in long-term survivors of biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 1992;2(1):22-25.
- 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, 田中祐, 他. 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・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録 2021 年集計結果. *日本小児外科学会雑誌.* 2023;59(4):826-833.
- 16) 小野靖之, 内田広夫. 【肝門静脈・術後病態を学ぶ】 肝門静脈合流異常・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):23-28.
- 17) Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review. *Liver Int.* 2012;32(3):510-518.
- 18) Bessho K : Complications and Quality of Life in Long-Term Survivors of Biliary Atresia with Their Native Livers. *J Pediatr.* 2015; 167(6): 1202~1206.
- 19) 眞田幸弘ほか. 自己肝長期生存例における細菌感染. *小児外科.* 2018; 50(1): 91-95.
- 20) 土田嘉昭, 高橋篤, 鈴木則夫, 他. 【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.
- 21) 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(1):93-101.
- 22) 堀越健太郎, 塚本加奈子, 小笠原有紀, 他. 【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.
- 23) 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):590-593.
- 24) Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(4):442-447.
- 25) Tsuchida Y, Honna T, Kawarasaki. Cystic dilatation of the intrahepatic biliary system in biliary atresia after hepatic portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):630-634.
- 26) Watanabe M, Hori T, Kaneko M, et al. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. *J Pediatr Surg.* 2007;42(7):1185-1189.
- 27) Tainaka T, Kaneko K, Seo T, et al. Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):808-811.
- 28) Duche M, Ducot B, Ackermann O, et al. 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):664-668.
- 29) Mitchell AW, Jackson JE. Trans-anastomotic porto-portal varices in patients with gastrointestinal haemorrhage. *Clin Radiol.* 2000;55(3):207-211.
- 30) Shinkai M, Ohhama Y, Take H, et al. 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):443-450.
- 31) 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.
- 32) Wanty C, Helleputte T, Smets F, et al. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(5):537-543.
- 33) 大島雅之, 徳永隆幸, 望月響子, 他. 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.
- 34) 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.
- 35) Sasaki T, Hasegawa T, Shimizu Y, et al. Portal Hypertensive Gastropathy After Surgery for Biliary Atresia. *Surgery Today.* 2005;35(5):385-388.
- 36) Chiou FH, Ong C, Low Y, et al. Non-invasive predictors for first variceal hemorrhage in children with biliary atresia after Kasi portoenterostomy. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(5):581-587.
- 37) Duche 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):801-807.
- 38) Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y, et al. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(2):92-96.

- 39) Huppert PE, Goffette P, Astfalk W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002;25(6):484-493.
- 40) 西明, 山本英輝, 土岐文彰, 他. 【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.
- 41) 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):574-579.
- 42) 安井良僚, 木戸美織, 中村清邦, 他. 胆道閉鎖症における門脈圧亢進症—胃食道静脈瘤, 脾機能亢進症を中心に—. *小児外科.* 2018; 50(1):65-67.
- 43) Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, et al. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. *Ann Transplant.* 2011;16(4):7-11.
- 44) 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):195-198.
- 45) 大塚恭寛, 岡田忠雄, 吉田英生, 他. 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.
- 46) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記. 【肝門静脈・術後病態を学ぶ】 脾動脈合流異常・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.
- 47) 仁尾正記, 佐野信行, 石井智浩, 他. 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.
- 48) Urahashi T, Mizuta K, Sanada Y, et al. Pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with hepatopulmonary syndrome: the gift of a second wind. *J Pediatr Surg Int.* 2011;27(8):817-821.
- 49) 佐々木英之, 仁尾正記, 石井智浩, 他. 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.
- 50) 仁尾正記, 佐々木英之, 林富, 他. 【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.
- 51) 田中祐, 仁尾正記. 胆道閉鎖症. *小児内科.* 2019; 51(10):1512-1515.
- 52) 佐々木英之, 仁尾正記. 胆道閉鎖症. *小児外科.* 2020; 52(6):603-606.
- 53) 松浦俊治, 吉丸耕一朗, 柳佑典, 他. 肝肺症候群と肺高血圧症. *小児外科.* 2018;50(1):69-73.
- 54) 木村拓也, 井原欣幸, 佐々木隆士, 他. 【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.
- 55) 大久保龍二, 佐々木英之, 中島雄大, 他. 胆道閉鎖症 胆と膵. 2021;42(10):969-972.
- 56) Yoon HJ, Jeon TY, Yoo SY, et al. Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. *Clin Radiol.* 2014;69(3):e113-119.
- 57) 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):4529-4534.
- 58) Hadzic N, Quaglia A, Portmann B, et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. *J Pediatr.* 2011;159(4):617-622.e1.
- 59) 仁尾正記, 佐々木英之, 林富, 他. 【小児外科疾患の長期フォローアップ いづ, 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.
- 60) 平野曉, 片山仁, 白形肇宏. 先天性胆道閉鎖症における骨変化 術後患児 42 例の検討. *日本医学放射線学会雑誌.* 1990;50(1):29-39.
- 61) 松井 陽. 【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】 慢性消化器疾患 肝胆道疾患における成人期移行の現状と問題点 胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症. *小児科臨床.* 2016;69(4):743-748.
- 62) Nakano M, Saeki M, Hagane. Delayed puberty in girls having biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1990;25(7):808-811.
- 63) 中野美和子, 佐伯守洋, 黒田達夫. 【胆道閉鎖症をめぐる】 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.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症術後の合併症として胆管炎, 胃食道静脈瘤, 脾機能亢進症, 肝肺症候群, 門脈肺高血圧症, 肝内結石, 肝胆道系悪性腫瘍(肝細胞がん, 胆管がんなど), 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, 栄養・代謝障害などが知られています。

長期間生存されている方の 45-60%程度に胆管炎を合併するとされ, 特に術後 1-2 年に胆管炎を発生する頻度が高いことが知られています。術後早期の胆管炎により黄疸が再燃する危険性が高いとされており, 胆管炎を予防するために抗菌薬を投与することが有用であるとの報告もあります。

胆道閉鎖症術後に胆汁のうっ滞から肝臓の中の胆管の拡張をきたすことがあり, しばしば胆管炎や肝内結石を合併し, 肝

移植の適応とされることもあります。そのような場合に拡張した胆管の手術的に胆汁の逃げ道を作る処置（ドレナージ）を行う場合があります。

胆道閉鎖症術後には門脈圧亢進症に伴う様々な症状（食道やその他の静脈瘤の形成、脾機能亢進症による血球減少や出血傾向、二次性肺血管異常（肝肺症候群や門脈肺高血圧症など）を認めることがあります。静脈瘤出血への対処として予防的内視鏡治療、薬物療法、シャント造設術、脾臓摘出術・血行郭清術などが行われており、治療によるコントロールが難しい場合は、肝移植が選択されることがあります。脾機能亢進症に対しては脾臓摘出術、部分的脾動脈塞栓術が行われることがあります。

胆道閉鎖症術後は良性腫瘍にくわえ、時に肝細胞がんや胆管がんなどの悪性腫瘍を発生することが報告されています。

その他、術後のウイルス性肝炎や、皮膚のかゆみ、脂溶性ビタミンの吸収障害からの病的骨折、女の子の無月経（生理がこない）などが知られています。

さまざまな合併症に対して患者さんの状態に応じた適切な治療を行うことが必要です。

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：胆道閉鎖症手術後に予防的抗菌薬投与を行うことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 95%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆道閉鎖症手術の周術期管理終了後に発生する胆管炎は、入院加療を要することが多く患者本人および家族の QOL を低下させるのみならず、肝機能の悪化を招き自己肝生存率の低下を招き患者の予後も悪化させる。そのため、胆管炎の予防法の確立は重要な臨床課題である。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 14 件、医中誌で 13 件の計 27 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、12 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 3 件が抽出された。そのうち 2 件の RCT と、1 件の観察研究を認めた。

【益の評価】

【自己肝生存率（益）】

抗菌薬非投与群を含む報告は少なく、Bu ら¹⁾の報告のみが抗菌薬非投与群を含んでいた。Bu らは術後 3 年間抗菌薬予防投与を行い、非投与群と比較を行っている。自己肝生存率は Kaplan-Meier 法で示され、有意に抗菌薬投与群が良好だった。しかし、抗菌薬非投与群がランダムに振り分けられているとの明確な記載がなく、解釈には注意が必要である。Chen ら²⁾は術後 7 日間の短期的予防抗菌薬投与群と術後 14 日間の長期的予防抗菌薬投与群とで比較を行い、自己肝生存率に差は認めなかった。Pang ら³⁾は観察研究で周術期に投与する抗菌薬のプロトコールを広域な抗菌薬へ変更し、自己肝生存率は有意に良好となっていた。抗菌薬の投与期間や種類についての解釈は慎重になるべきであるが、非投与群と比較すると、良好な自己肝生存率が得られていた。

【胆管炎発症率（益）】

Bu ら¹⁾は抗菌薬投与群と非投与群を比較しているが、一部の抗菌薬にのみ胆管炎発症率に有意差が示された。しかし、抗菌薬非投与群がランダムに振り分けられているとの明確な記載がなく、解釈には注意が必要である。Chen ら²⁾は抗菌薬投与期間で比較を行っているが、胆管炎発症率に有意差は認めなかった。Pang ら⁴⁾は広域な抗菌薬投与群で、有意に胆管炎発症率が低下することを示していた。実際に、抗菌薬投与は多くの施設で施行されており、抗菌薬投与により胆管炎発症を予防する可能性が高い。しかし、胆管炎発症予防において抗菌薬の投与期間や種類を推奨するエビデンスは得られなかった。

【害の評価】

【多剤耐性菌の発生（害）】

【抗菌薬の副作用（害）】

多剤耐性菌の発生ならびに抗菌薬の副作用などの因果関係の明らかな害に関する報告は認めなかった。

【経済的負担（費用対効果）（害）】

経済的負担（費用対効果）に関する報告は認めなかった。

【益と害のバランス評価】

RCT および観察研究で有意な益の報告が見られる。しかし、因果関係の明らかな害に関する報告は認めなかった。

【患者・市民の価値観・希望】

Individual perspective の観点から自己負担はほとんどなく、自己肝生存の延長や胆管炎発症率減少の可能性を重視した

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

RCT および観察研究で胆管炎発症率や自己肝生存率に関して有意な益の報告が見られ、因果関係の明らかな害に関する報告は認めなかったことから胆道閉鎖症手術後に予防的抗菌薬投与を行うことを提案するにいたった。

【今後の研究】

予防的抗菌剤の有用性について、今後、前向きあるいは後ろ向きの大きな規模の臨床研究が期待される。

文献

- 1) 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):590-593.
- 2) Chen G, Liu J, Huang Y, et al. Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. Pediatr Surg Int. 2021;37(8):1089-1097.
- 3) Pang WB, Zhang TC, Chen YJ, et al. Ten-Year Experience in the Prevention of Post-Kasai Cholangitis. Surg Infect (Larchmt). 2019;20(3):231-235.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症手術術後の急性期を過ぎてから見られる胆管炎は、入院加療を要することが多く患者本人および家族の QOL を低下させるのみならず、肝機能の悪化を招き自己肝生存率の低下を招き患者の予後も悪化させます。そのため胆管炎の予防法の確立は重要な臨床課題です。

今回は最終的に 3 篇の論文がこの臨床課題に関連する論文として検討されました。このうち 1 篇では術後の予防的抗菌薬を長期に投与しても効果は短期投与と変わらないとされていましたが、この臨床課題とはやや研究の趣旨が異なっていました。もう 1 篇の観察研究では、手術後の抗菌薬投与は有効と報告されていました。一方で、多剤耐性菌の発生や抗菌薬の副作用など、抗菌薬の使用と因果関係の明らかな有害事象に関する報告は見られませんでした。

これより有効性と有害事象のバランスを考え、『胆道閉鎖症手術後に予防的抗菌薬投与を行うこと』を提案することとしました。しかしながら推奨の根拠は弱いとしています。

CQ14 術後晩期の胆管炎に抗菌薬治療に加えて利胆療法、禁食管理の併施は有用か？

推奨：術後晩期の胆管炎に対して、症状に応じてステロイド、その他の利胆剤の使用を提案するが、禁食管理は行わないことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 80%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

胆道閉鎖症術後の胆管炎は、遠隔期においても、QOL や予後に直接・間接的に多大な影響を及ぼす重要な合併症である。胆管炎治療の主体は抗菌薬投与であるが、多くの補助療法が経験的に併用されており、有効性のある補助療法の確立は重要と考えられる。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 4 つのアウトカムを設定し、PubMed で 23 件、医中誌で 4 件、ハンドサーチで 100 件の計 127 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、100 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 5 件が抽出された。しかし、本症術後の胆管炎に対する抗菌薬療法以外の補助療法の文献は少なく、また、メタアナリシスが可能な文献は存在しなかった。補助療法に関して、CQ 設定時に設定した O1, O2, O3, O4 について比較検討された介入研究は認めなかったが、数本の観察研究が存在した。一方、成人対象ではあるが、「急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 Tokyo Guidelines 2018 (TG18)」が見出された。

【益の評価】**【解熱率（2 週間以内）（益）】**

Steven ら¹⁾は解熱率に関する具体的な言及はないものの、抗菌薬に治療抵抗性の胆管炎に対してステロイドパルス療法を行い胆管炎エピソード 57 回中 34（60%）に効果を認め、10（17%）に効果がなかったと報告している。Li D ら²⁾は本症術後の難治性胆管炎（intractable cholangitis, IC）に対して補助療法としての静注用免疫グロブリン製剤（intravenous immunoglobulin, IVIG）の効果を検討している。29 例の IC 症例中で IVIG を併用した 16 例では非併用群と比較し、発熱期間が有意に短かった（ $p=0.011$ ）と報告している。しかし、いずれも 2 週間以内と期間を指定した解熱率ではなかった。

【黄疸消失率（1 ヶ月以内）（益）】

Qiu JL ら³⁾は本症術後のウルソデオキシコール酸（UDCA）とグルココルチコイド（GC）の効果についてメタアナリシスを行い、UDCA+GC 群で有意に黄疸消失率が高い（オッズ比 2.41; 95% CI 1.44-4.04; $p=0.0008$ ）ものの、胆管炎発症率に有意差は認めなかった（オッズ比 0.87; 95% CI 0.43-1.74; $p=0.69$ ）と報告しており、それぞれの療法の直接的効果は不明で 1 か月以内と期間を限定した黄疸消失率ではないが、有効性の可能性が考えられた。

【自己肝生存率（益）】

Li D ら²⁾は本症術後の難治性胆管炎に対して補助療法としての静注用免疫グロブリン製剤の効果を検討し自己肝生存率について有意差は認めなかった。

【害の評価】**〔補助治療の合併症（害）〕**

Karrer FM ⁴⁾は本症術後の難治性胆管炎または胆汁分泌が低下した 16 例におけるγグロブリン製剤とステロイドパルスの併用療法を報告し、併用例で副作用は認めなかったと報告している。それ以外の療法に関する報告は認めなかった。

【益と害のバランス評価】

ステロイドや利胆剤の効果に関する報告は見られるが小さなシリーズの後ろ向き研究の結果に過ぎず、またガンマグロブリン製剤の有用性に関しても小さなシリーズで発熱期間、入院期間の短縮と再発までの期間の有意な延長を報告しているのみであった。一方でこれらによる有害事象の報告がないことを勘案すると、症例によってはこれらの治療を行うことを考慮することは妥当であると思われる。禁食管理に関しては、TG18⁵⁾に「緊急ドレナージ術に即応できるように絶食を原則とする」との記載はあるものの、有用性の報告がなく、禁食管理を要する外科的介入も低いこと、一般的に禁食による栄養状態、免疫状態の低下が危惧されることを勘案し、行わないことを提案した。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症術後遠隔期における胆管炎は長期の入院加療が必要となり、また肝移植に陥る危険性もあり、患者（家族）の経済的負担・QOL に大きな影響を与えると考えられる。補助療法による入院期間短縮などの経費軽減や予後改善は患者・市民の立場としては望まれるものの、その効果に関しては不明確と考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

補助療法の益と害を比較した結果、ステロイドおよびその他の利胆剤については、解熱に関する有用性の報告と黄疸消失率、自己肝生存率の改善の可能性の指摘がみられたが、ステロイドや利胆剤の効果に関する報告は小さなシリーズの後ろ向き研究の結果に過ぎない。またガンマグロブリン製剤の有用性に関しても小さなシリーズで発熱期間、入院期間、再発までの期間の有意な短縮を報告しているのみである。一方、有害事象の報告はほとんどなく、ステロイドパルス療法における有害事象の記述のみであった。

益に関する報告もエビデンス総体のエビデンスの強さは極めて弱いことから、患者・家族の個人的な視点を重視し、推奨文ではステロイドおよびその他の利胆療法を行うことを提案することとした。ただし効果のエビデンスの見られない禁食管理については行わないことを提案することとした。

また、エビデンス総体のエビデンスの強さは効果の推定値がほとんど確信できないD(とても弱い)と判断した。

【今後の研究】

各種補助療法に対して、前向きな比較研究も必要と考えられた。

文献

- 1) Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, et al. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. J Pediatr Surg. 1989;24(8):729-732.
- 2) Li D, Wang P, He Y, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of intractable cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients. Pediatr Surg Int. 2018;34(4):399-404.

- 3) Qiu JL, Shao MY, Xie WF, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12005.
- 4) Karrer FM, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1985;20(6):693-695
- 5) Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):3-16.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症（以下、本症）の胆管炎は、術後遠隔期においても、経過によっては、肝移植を必要な状態に陥る危険性のある重大な合併症で、抗菌薬投与のほかステロイドや他の薬剤による胆汁分泌の促進や、腸管内細菌が肝門部に流れないように食事を止めて腸管を安静にするなど色々な治療が提案されています。

今回、抗菌薬投与以外の補助療法について有効性の科学的な検討を行いました。

本症術後の胆管炎に対する抗菌薬療法以外の補助療法の文献は少なく、特に複数の論文を集計して統計的な解析することはできませんでした。

ステロイドおよびその他の利胆剤（胆汁排泄を促進する薬剤）については、解熱に関する有用性の報告と黄疸消失率、自己肝生存率の改善の可能性の指摘がみられました。一方、有害事象の報告はほとんどなく、ステロイドパルス療法における有害事象の記述のみでした。

禁食管理の有効性を報告した論文は見られませんでした。

これより術後晩期の胆管炎に対してステロイドや利胆剤、ガンマグロブリン製剤の使用を考慮することは提案するが、禁食管理は行わないことを提案することとしました。

ただし推奨の根拠は非常に弱いと考えました。

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ドレナージ治療は有用か？

推奨：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ドレナージ治療を行うことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 88%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

胆道閉鎖症術後症例の中には、肝内胆管拡張や肝内嚢胞を伴うことがあり、これらは胆管炎の原因となり得る。しかし、ドレナージに関するエビデンスは不明である。また、ドレナージ方法として、経皮経肝胆管ドレナージ（percutaneous transhepatic cholangio drainage: PTCD）や拡張胆管空腸吻合術が想定されるが、有用なドレナージ方法についても不明である。そのため、治療法の確立は重要な臨床課題である。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 31 件、医中誌で 17 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングおよび二次スクリーニングし、最終的に 5 件⁴⁾が抽出された。そのうち RCT は認めず、3 件の観察研究と 2

件の case series を認めた。

【益の評価】

【解熱率（2週間以内）（益）】

今回、検索した文献では解熱率に関して検討された文献は認めなかった。

【黄疸消失率（1ヶ月以内）（益）】

今回、検索した文献では黄疸消失率ではなく、胆管炎発症率として検討されていた。有症状例において Ginström ら¹⁾は胆管炎発症頻度を比較し、拡張胆管空腸吻合術によるドレナージ施行後、有意に胆管炎発症率が低下していた($p=0.028$)と報告している。また、Watanabe ら²⁾は PTCD を行った 6 例のうち 2 例に胆管炎の軽減が得られたと報告している。しかし、全例に胆管炎を理由として PTCD を施行しておらず、解釈には注意が必要と考えられ、PTCD を推奨するデータとして解釈することは困難であった。

【自己肝生存率（益）】

3 件の観察研究について、Ginström ら¹⁾は 8 例、Watanabe ら²⁾は 6 例、Takahashi ら³⁾は 3 例のドレナージを行っていた。ドレナージ後、十分な観察期間が取れず、自己肝生存率は記載されていなかった。それぞれの研究における症例の詳細を検討したが、いずれも観察研究とはいえ、統計学的解析は困難であり、case series に近いデータとなっていた。ドレナージが推奨されると解釈できる研究は認めず、PTCD については、自己肝生存へ寄与していると解釈できなかった。

【害の評価】

【ドレナージ処置の合併症（害）】

今回、検索した文献ではドレナージ処置の合併症の報告は認めなかった。

【肝移植手術の合併症（害）】

今回、検索した文献では検討されていなかった。

【益と害のバランス評価】

エビデンス総体のエビデンスの強さは効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない D(とても弱い) と判断した。

【患者・市民の価値観・希望】

統計学的に有意なエビデンスはないが、観察研究で胆管炎発症率の低下の報告があり、患者の立場で益が期待できるものと考えた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

ドレナージ処置により胆管炎の軽減と胆管炎発症率の低下を報告した文献は散見され、胆管炎の制御に関する有効性の

可能性が指摘された。他の益に関するアウトカム改善のエビデンスは見られなかった。一方でドレナージ処置による合併症や移植手術への悪い影響の報告も見られなかった。これより、極めて微妙なバランスではあるが、益が害を上回ると判断した。

益と外のわずかなバランスおよび患者・市民の価値観を勘案して、ドレナージ治療を提案することとした。一方でエビデンス総体のエビデンスの強さは効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できないD(とても弱い)と判断した。

【今後の研究】

非侵襲的評価法に対して、前向きな比較研究も必要と考えられた。

文献

- 1) Ginström DA, Hukkinen M, Kivisaari R, et al. Biliary Atresia-associated Cholangitis: The Central Role and Effective Management of Bile Lakes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(4):488-494.
- 2) Watanabe M, Hori T, Kaneko M, et al. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation. J Pediatr Surg. 2007;42(7):1185-1189.
- 3) Takahashi A, Tsuchida Y, Suzuki N, et al. Intrahepatic biliary cysts in biliary atresia in the era of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(5):608-612.
- 4) Leuchtmann PL, Trerotola SO. Percutaneous biloma drainage and biliary decompression in a successful reduced-liver transplant. J Vasc Interv Radiol. 1999;10(4):483-486.
- 5) Nakama T, Kitamura T, Matsui A, et al. Ultrasonographic findings and management of intrahepatic biliary tract abnormalities after portoenterostomy. J Pediatr Surg. 1991;26(1):32-36.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症術後症例の中には、肝内胆管拡張や肝内嚢胞を伴うことがあります。これらは胆管炎の原因となり得ます。拡張した胆管内容をドレナージする方法として、体外から肝臓を穿刺する経皮経肝胆道ドレナージや手術により拡張胆管(肝内嚢胞)と空腸を吻合する方法などが想定されます。ドレナージが必要か、将来的な肝移植時に悪い影響が出ないようにできるだけ行うべきでないのかは重要な臨床課題です。

一次スクリーニングで検索された31件の文献のうち、最終的に3件の観察研究と2件の症例報告について検討されました。

拡張胆管をドレナージすることにより自己肝生存率や総生存率を統計学的に有意に改善したとする有意なエビデンスは認めませんでした。しかし、観察研究で胆管炎発生率を低下させたとする報告がありました。その一方でドレナージにより肝移植の際に有害事象が見られたり、ドレナージ治療自身の合併症の報告は見られませんでした。これより患者の立場からは益が期待できるものと考え、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、ドレナージ治療を行うことを提案することとしました。

CQ16 胆道閉鎖症術後では乳幼児期から胃食道静脈瘤のチェックは有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に関して、病態に応じて適切な方法によりチェックすることを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する(一致率85%)

エビデンスの強さ：D(とても弱い)

■■解説■■

胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤は、消化管出血をきたすこともあり、患者(家族)に直接的な恐怖感を与えQOLや予後

に直接・間接的に多大な影響を及ぼす重要な合併症である。そのため、胃食道静脈瘤に対するより効率的な評価法の確立が重要と考えられる。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 25 件、医中誌で 17 件、ハンドサーチで 10 件の計 52 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、27 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 4 件が抽出された。

サンプルサイズと乳幼児期の評価が含まれているもの、アウトカムとして消化管出血の予防効果・胃食道静脈瘤の非侵襲的検出法・生存率・合併症を論ずる 4 論文を採用した。

【益の評価】

〔総生存率（3 年以上）（益）〕

Duche ら¹⁾の研究では、胃食道静脈瘤の消化管出血に対して一次予防を行なった群と出血後の二次予防を行なった群に、自己肝生存率、総生存率の差は認めなかったと報告している。唯一の介入研究である Ernest ら²⁾の研究では、RCT によって内視鏡的治療をおこなった群（50 名）と治療を行わなかった群（50 名）の比較で、胆道閉鎖症以外の患者が含まれてはいるものの、総生存率の差は認められなかったと報告している。

〔上部消化管出血予防（益）〕

Duche ら¹⁾の研究では、胃食道静脈瘤の消化管出血に対して一次予防をおこなった群に、また Ernest ら²⁾の研究では内視鏡的治療を行なった群に、出血予防効果が報告されている。

【害の評価】

〔内視鏡の合併症（害）〕

〔麻酔の合併症（害）〕

Duche ら¹⁾の研究では、治療関連の合併症に関しては重篤なものは認めなかったと報告している。

〔費用対効果（経済的負担）（害）〕

Isted ら³⁾の研究および Chiou ら⁴⁾の研究において、静脈瘤のスクリーニング目的の内視鏡は、より低侵襲な画像や採血検査で代替が可能であるというデータが報告されている。

以上より、胆道閉鎖症術後の乳幼児期における胃食道静脈瘤に対する内視鏡検査と治療は、静脈瘤出血を予防する意味合いはあるが、自己肝生存を延長するというデータはなく、肝臓移植が一般的となった現状では、肝臓移植までのつなぎの治療という位置づけと考えられた。

【益と害のバランス評価】

乳幼児期からの内視鏡的胃食道静脈瘤評価が自己肝生存率や総生存率を改善したとする報告は見られず、一方でより低侵襲の画像検査や血液検査により胃食道静脈瘤の存在をスクリーニングすることが可能であるとする報告が散見されている。胆道閉鎖症術後の小児における直接性の高い予防的胃食道静脈瘤治療の有用性の報告は見られないが、成人領域では胃食道静脈瘤の一次予防の有用性が報告されており、Ernest ら²⁾の報告でも内視鏡治療の予防効果が述べられている。今回の検討からは、乳幼児期から胃食道静脈瘤をチェックすることについて益と害のバランスに優劣はつけられなかった。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血は、患者（家族）に直接的な恐怖感を与え QOL に大きな影響を与え、患者の安全からも医療経済面からも容認すべきものとは言い難く、患者・市民の立場からは胃食道静脈瘤に対する適切なチェックと治療が望まれると考えられた。一方で、小児内視鏡のリスクの問題は無視できるものではなく、胆道閉鎖症術後の乳幼児に対する効果的な胃食道静脈瘤の評価法や治療法の確立は重要なテーマと考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

小児、成人を問わず胃食道静脈瘤からの出血は一般的に患者の安全からも医療経済面からも容認すべきものとは考えられない。成人領域での食道静脈瘤に対しては一次予防を行うことで、静脈瘤からの出血を効果的に予防し、死亡率を減少させるということが報告されているが、小児内視鏡のリスクに関しては確立された問題であり、胆道閉鎖症術後の乳幼児に対する効果的な胃食道静脈瘤の評価法も含めて検討された。

一次スクリーニングで検索された 52 件の文献のうち、27 件に対して二次スクリーニングとしての評価が行われ、最終的に 4 件がレビューの対象となった。

その結果では、胆道閉鎖症術後の乳幼児期における食道静脈瘤に対する内視鏡検査と治療は、静脈瘤出血を予防する意味合いはあるが、自己肝生存を延長するというデータはなく、現状では、肝臓移植までのつなぎの治療という位置づけであった。移植待機中に内視鏡治療を行うことは出血を予防することに寄与する。一方で、静脈瘤のスクリーニング目的の内視鏡は、より低侵襲な画像検査や採血検査で代替が可能であるというデータが複数報告されており、低侵襲な検査で患者を層別化することが推奨されていた。これより、病態により非侵襲的評価法を含めて、適切な方法による胃食道静脈瘤の評価を行うことを提案した。それにより出血の危険のある胃食道静脈瘤が疑われた場合に内視鏡的評価・治療も選択肢になる。

最終的な生存率改善の報告はなく、食道静脈瘤評価の推奨に対するエビデンス総体のエビデンスの強さは D（とても弱い）とされた。

【今後の研究】

低侵襲な画像検査や採血検査による胃食道静脈瘤スクリーニングに関する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を明らかにすべく、前向きな比較研究も必要と考えられた。

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):801-807.
- 2) Gonçalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *Pediatr Surg*. 2000;35(3):401-405.
- 3) Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg*. 2015;50(10):1734-1738.
- 4) Chiou FK, Ong C, Low Y, et al. Non-Invasive Predictors for the First Variceal Hemorrhage in Children With Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(5):581-587.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血は、適切な治療が行われなければ死に至り、安全面からも医療経済面からも看過できません。成人では内視鏡検査による評価と予防的治療が一般的ですが、小児内視鏡のリスクは否定できず、頻繁な検査を行うことにも問題があります。より侵襲の少ない採血検査などの有効性も含めて、乳幼児期の食道静脈瘤の評価について検討されました。

検討された論文では、肝移植が普及した現在、葛西手術後の食道静脈瘤の治療は移植までの橋渡しの治療と位置付けられています。乳幼児期からの内視鏡的胃食道静脈瘤評価が自己肝生存率や総生存率を改善したとする報告は見られません。また、採血検査や画像検査により胃食道静脈瘤があるかどうかスクリーニングすることが可能であるとする報告が散見されました。

以上から、その時の病態に応じて、画像検査や採血検査など侵襲の低い方法も含めて適切な方法を選択して、胃食道静脈瘤の有無を評価することを提案します。それにより出血の危険のある胃食道静脈瘤が疑われた場合に内視鏡的評価・治療を行うことも選択肢になります。

第 6 章

予後

総論

胆道閉鎖症では、出生後早期に何らかの手術的治療（一般的には葛西手術、限られた症例では一次肝移植）を受けなければ長期生存は不可能である。したがって、胆道閉鎖症の予後は、通常葛西手術後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。また葛西手術後の経過のなかで、成長障害の有無や合併症・併存症の有無および妊娠出産など生存に伴う生活の質の問題、さらには、肝移植の後の生存の有無および生活の質の問題を視点とすることも考えうる。

胆道閉鎖症全国登録（JBAR2021）¹⁾による 3,777 例の胆道閉鎖症患児の 10 年全生存率は 88.7%，同自己肝生存率は 51.2%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。日本肝移植学会の 2020 年末までの集計²⁾では、胆道閉鎖症に対して 2,514 例（脳死肝移植 40 例、生体肝移植 2,474 例）の肝移植が行われており、移植後累積生存率は 10 年で脳死肝移植 89.5%，生体肝移植 88.6%であり、概ね胆道閉鎖症全体と異なる数字である。本ガイドラインでは、自己肝での生存の問題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如く大きい。したがって、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、合併症なく健常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。1つは、早期の診断（第3章「診断」）と治療（第4章「治療」）およびその後の合併症に対する適切な対応（第5章「合併症」）である。次に術後状態の必要十分な評価及び合併症の管理を行い、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。予後での CQ は、第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインと同様に、上記後半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。

第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインでは、肝移植に移行する適切な時期の診療上の指針を得るために『葛西手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）？』という CQ が設定されたが、『肝移植に適した年齢を明確に推奨できる根拠はない』という推奨となった。このことは葛西手術後の病態が非常に複雑で多様性に富むことと、後述のように胆道閉鎖症では肝不全以外の病態でも肝移植の適応となりうること（「胆道閉鎖症に対する一般的な肝移植の適応について」参照）が要因と考えられる。そこで、今回は CQ22 難治性の胆管炎、治療抵抗性の門脈亢進症による病態に肝移植は有用か？ を設定した。また、一次肝移植については、第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインでは、『PELD score 10 点以上の胆道閉鎖症に対して一次肝移植は有用か？』という CQ が設定されたが、『推奨を提示すべきではない』という推奨となった。一次肝移植が考慮される病態は、一般に診断が遅れ非代償期肝硬変の病態が進んだ患者であると考えられるので、今回は CQ 23 初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植は有用か？ を設定した。

その他の CQ はおおむね第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインに沿って設定したが、第1版胆道閉鎖症診療ガイドラインで設定した『定期的な画像検査は有用か？』という CQ は、自己肝での長期生存症例が増加し悪性腫瘍の発症の報告が散見されるようになったこともあり、CQ19 肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？ とし、定期的な画像検査の有用性は総論で記載することとした。

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、すなわち肝移植は根治的治療として絶対的意義がある。しかし、胆道閉鎖症に対する肝移植後1年の累積患者生存率は脳死肝移植で 89.9%，生体肝移植でも

92.7%³⁾と、10人に1人はなくなる治療であること、移植後免疫抑制薬を原則として一生継続する必要があること、わが国では生体肝移植が依然として中心で、ドナーの在否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とらえることは妥当ではないと考えられる。一方、救命目的であれば勿論であるが、長期間の肝障害をも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の悪影響も、心身ともに無視しえないものがあり、いかに適切なタイミングで移植にかじを切るかという課題は、胆道閉鎖症全体の治療戦略のなかで大きな課題であり無視できない。また、現在小児肝移植の対象となる疾患の約70%が胆道閉鎖症であり、その主たる治療となる葛西手術と肝移植は相補的に機能していく必要があり移植適応の判断は非常に重要である。

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。実際の肝移植適応に関しては、移植医と小児科医、小児外科医の間で一定のコンセンサスを得られていない。肝門部空腸吻合術後の減黄不良例に対して、再採掘手術を繰り返し行うことにより減黄が得られる例がある一方（治療 CQ11 参照）、複数回の採掘手術を施行された例や治療歴の長い学童や成人例では、移植手術や周術期管理が困難となる現状もある。

現在のところ細胞生物学的に肝細胞の障害程度を正確に反映する指標はなく、蛋白合成能やビリルビン値、凝固能などで代用（pediatric end-stage liver disease : PELD スコア、model for end-stage liver disease : MELD スコア）することにより予備能を把握している。肝不全症例のように PELD スコアや MELD スコアが進行性に高値になる症例においては、有用な指標になるが、PELD スコアや MELD スコアが低値を示す非肝不全症例においては、正確な肝予備能の指標としては不十分である。また、成人期まで肝機能良好で自己肝を温存できていたにも関わらず、胆管炎や妊娠・出産を契機に突然、肝不全にまで進行し、肝移植を余儀なくされる症例を経験するが、その場合も PELD スコアや MELD スコアは参考にならないことが多い。したがって、非肝不全症例に対する自己肝の予備能の評価が正確にできない現状であるが、PELD スコアや MELD スコアが低値であっても難治性胆管炎、消化管出血などの門脈圧亢進症（CQ22 参照）、致命的となる肺血管合併症、成長障害（CQ17 参照）などによる QOL（quality of life）の低下を認める場合、相対的肝移植適応と判断されることがある。脳死肝移植適応基準としても肝不全（Child-Pugh 分類 C（10 以上））以外の症例であっても、内科的治療に不応な胆道感染（過去 3 ヶ月以内に 3 回以上）や反復する吐下血（過去 6 ヶ月以内に 2 回以上）で内科的治療に不応な場合、肝肺症候群や門脈肺高血圧症を合併する場合には脳死肝移植登録が可能である。

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) 身体所見など

小児では成長発達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。肝肺症候群の早期発見のため末梢血酸素分圧もフォローが必要であるが、動脈血採血は小児には負担なため経皮的酸素分圧(SpO2)の評価でこれに代える。門脈肺高血圧症の早期発見は難しいことが多く、心電図検査、心臓超音波検査を含め、小児循環器科医師との連携が必要である。

2) 血液検査

一般的な血液検査項目としては「肝機能検査」として、血清アルブミン、AST、ALT、 γ -GTP、直接・間接ビリルビン、総胆汁酸の測定が行われる。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症の有無を疑わせる目安となる。さらに、合成能測定の1つとしてプロトロンビン時間(PT)が有用で、前述の MELD スコアの計算には、総ビリルビン値、血清クレアチニン値、PT-INR および血清 Na 値が必要である。12 歳未満では PELD スコアの計算に、年齢、身長、体重、総ビリルビン値、PT-INR、血清アルブミン値が用いられる。

胆道閉鎖症自己肝症例の肝線維化の指標として、最近従来のヒアルロン酸、IV型コラーゲン等に代わり、血清 M2BPGi の有用性も報告されている⁴⁾。

3) 画像検査

胆道閉鎖症において良好な自己肝生存を得るための一般的な画像検査に関して、システマティックレビューを行ったところ、16編の文献が基準を満たした⁴⁾¹⁹⁾。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⁵⁾、最近ではARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) によって肝線維化の重症度や⁶⁾、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う報告が増えてきている⁷⁾。また、Fibroscan® (株式会社インテグラル) 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う報告もある⁸⁾⁹⁾。

CTやMRIにおいては、静脈瘤の検出に優れるという報告や¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、肝の形態評価に優れるという報告があるが¹⁴⁾¹⁵⁾、10才以下の小児には有用ではないとの報告もある¹⁶⁾。また、肝結節性病変の存在診断にも有用とされているが¹⁷⁾、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¹⁸⁾。

核医学検査では、胆道閉鎖症術後6カ月時の肝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¹⁹⁾。

3. 内視鏡検査および治療

近年の画像検査の精度の向上によりCTやMRIにて、胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤さらには、肝門部などの異所性静脈瘤が検出されることが多くなってきた。加えて、小児の内視鏡検査では一般的に全身麻酔を含む鎮静が必要であり²⁰⁾、その実施については症例に応じた判断が必要である(CQ16参照)。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。治療についてはCQ20で詳細に記載されている。

4. 胆道閉鎖症における妊娠出産について

葛西手術後自己肝生存患者の増加とともに、妊娠の問題は広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、胎児や新生児に関連する出生児側の視点が必要である。

胆道閉鎖症患者の妊娠出産時における慎重な集学的管理の必要性については、CQ18で詳細に記載されている。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の報告も多くあり、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。

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2021年集計結果. 日本小児外科学会雑誌. 2023;59(4):826-833.
- 2) 日本肝移植学会・肝移植症例登録報告. 移植. 2021;56(3):217-223.
- 3) 日本肝移植学会・肝移植症例登録報告. 移植. 2022;57(3):221-237.
- 4) Yamada N, Sanada Y, Tashiro M, et al. Serum Mac-2 binding protein glycosylation isomer predicts grade F4 liver fibrosis in patients with biliary atresia. J Gastroenterol. 2017;52(2):245-252.
- 5) 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):588-594.

- 6) 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):869-872.
- 7) 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):559-564.
- 8) Colecchia A, Di Biase AR, Scaiola 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):659-663.
- 9) 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):323-328.
- 10) 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):482-488.
- 11) 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):309-314.
- 12) 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):168-174.
- 13) 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):1012-1016.
- 14) 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):1468-1475.
- 15) 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):1776-1779.
- 16) 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):931-934.
- 17) 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.
- 18) 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):4529-4534.
- 19) 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):1107-1113.
- 20) 小児消化器内視鏡ガイドライン 2017. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編集 診断と治療社 2017.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症で良好な予後を得ること、すなわち、合併症なく健常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ります。1つは、早期の診断（第3章「診断」）と治療（第4章「治療」）およびその後の合併症に対する適切な対応（第5章「合併症」）です。次に術後状態の必要十分な評価及び合併症の管理を行い、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です。

胆道閉鎖症に対する肝移植の絶対的適応は、勿論救命を目的とするものです。また、肝障害をもちながらの自己肝生存による、成長期障害をはじめとした生活の質の低下による悪影響も心身ともに無視しえないものがあり、いかに適切なタイミングで移植にかじを切るかという課題は、胆道閉鎖症全体の治療戦略のなかで非常に重要です。しかし一方、患者さんの症状や所見は個々に異なっており、肝移植に移行する適切な時期の決定に苦慮することが少なくありません。肝臓自体の予備力は残っていても、難治性胆管炎、消化管出血などの門脈圧亢進症、致命的となる肺血管合併症また、成長障害などによる生活の質の低下を認める場合も、相対的肝移植適応と判断されることがあります。脳死肝移植適応基準としても肝不全（Child-Pugh 分類 C（10 以上））以外の症例であっても、内科的治療に不応な胆道感染（過去 3 ヶ月以内に 3 回以上）や反復する吐下血（過去 6 ヶ月以内に 2 回以上）で内科的治療に不応な場合、肝肺症候群や門脈肺高血圧症を合併する場合には脳死肝移植登録が可能です。

良好な自己肝生存を得るためには、身体計測、血液検査、画像検査、内視鏡検査を含め、定期的な診察による経過観察が非常に重要となります。胆道閉鎖症の術後経過は非常に多彩で患者さん個々に異なります。成長発達を続ける小児期は勿

論, 成人期に達してからも症状や所見に変化が見られることが少なくありません。したがって, 診察や検査の頻度や内容は患者さんそれぞれで異なるものの, 生涯を通しての定期的な診察による経過観察が必要です。

葛西手術後自己肝生存患者さんの増加とともに, 妊娠の問題は広く認識されるようになり臨床例も増加しています。**CQ18**に詳しく述べられていますように, 関係する各診療科が連携し, 慎重に管理しながら安全な出産を目指すことが必要です。

クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ17 胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害に肝移植は有用か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例の成長障害の改善のために肝移植を行うことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 85%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆道閉鎖症の小児では黄疸や胆管炎といった症状がみられない症例においても肝細胞機能の低下からの低栄養状態や身長、体重といった身体発育に問題がみられることがある。小児において成長・発達は重要事項の 1 つであり、QOL にも大きく関与する。一方、成長障害は致死的な問題とは異なるため、その改善のために肝移植を行うということの是非は慎重な判断が必要となる。今回、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ついて検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 34 件、医中誌で 34 件、ハンドサーチで 2 件の計 70 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、21 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 9 件 [1-9](#) が抽出された。8 編は観察研究、1 編は症例報告であった。

【益の評価】

【体格のキャッチアップ（益）】

2 歳未満における自己肝不全（死亡または肝移植）は成長発育障害の危険因子とされており [1](#)、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 [2](#)。また、1 歳未満 [3-5](#) や 5 歳未満 [6](#) 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おり、さらに成長障害を来す前の早期に肝移植を行うことが良いという報告もある [7,8](#)。

一方で、Saito T ら [9](#) や Orii T ら [5](#) は、肝移植を施行しても移植後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も報告している。

【骨密度・骨代謝の改善（益）】

肝移植後の骨密度・骨代謝の改善に関して、2 年の前方視的観察で低骨塩状態が改善することが示されていた [10](#)。

【害の評価】

【長期免疫抑制による感染のリスク（害）】

免疫正常患者においては起こる頻度が低い感染（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。

【長期免疫抑制による二次発癌のリスク（害）】

肝移植後の長期免疫抑制による二次発癌リスクの報告に関して文献は存在しなかったが、免疫正常患者においては起こ

る頻度が低い腫瘍性疾患（post-transplant lymphoproliferative disease など）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。

【肝移植手術の合併症（害）】

肝移植後の手術合併症の報告に関して文献は存在しなかったが、致命的合併症を含め、肝移植後に外科的合併症を起こす症例が存在することは明らかである。

【益と害のバランス評価】

成長障害を呈している症例において、肝移植を行うことにより成長障害の改善がみられるエビデンスを報告したものが多く一方、免疫抑制剤を含めた成長障害の改善を妨げるエビデンスを示した報告はみられなかった。

【患者・市民の価値観・希望】

成長障害に起因する様々な QOL の低下に対して、肝移植後に成長障害の改善がみられることにより単に成長障害の数値の改善のみならず ADL の向上、QOL の改善が得られることは受け入れられる可能性が高いと考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかったため評価困難であるが、成長障害改善に伴う ADL/QOL の向上は直接的・間接的に医療費削減に貢献できる可能性があると考えられた。

【推奨文の作成】

長期経過症例の蓄積がなされており、懸念される免疫抑制剤長期投与に伴う感染症のリスクについて示された明確なエビデンスはない一方、身長・体重といった体格のキャッチアップや骨代謝の改善が報告されており、成長障害改善に対して肝移植を行うことを提案する。

【今後の研究】

免疫抑制剤長期投与に伴う二次癌については今後も更なる長期経過症例の蓄積による評価が必要である

文献

- 1) DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology*. 2007;46(5):1632-1638.
- 2) Beath S, Pearmain G, Kelly D, et al. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1993;28(8):1044-1047.
- 3) 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):255-259.
- 4) Kawano Y, Yoshimaru K, Uchida Y, et al. Biliary atresia in a preterm and extremely low birth weight infant: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):321.
- 5) 金澤郁恵, 佐島毅, 川島瞳, 他. 1 歳未満で生体肝移植をした胆道閉鎖症児の発達経過. *移植*. 2017;52(6):525-531.
- 6) 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):2210-2212.
- 7) Kato H, Nishizawa T, Uemoto S, et al. Somatic Growth of Children with Biliary Atresia After Living Related Liver Transplantation. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 1993;2(Supple2):139-141.
- 8) 星野健, 山田洋平, 大野道暢, 他. 【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.
- 9) 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):764-770.

- 10) Okajima H, Shigeno C, Inomata Y, et al. Long-term effects of liver transplantation on bone mineral density in children with end-stage liver disease: a 2-year prospective study. *Liver Transpl*. 2003;9(4):360-364.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症では肝臓がうまく働いてくれないと栄養が十分につかず、黄疸や胆管炎はそれほど問題とならない子どもたちにおいても身長がほかの子どもたちと比べて伸びなかったり、体重の増えが悪かったりすることがあります。ときに骨が弱く、骨折しやすいこともあります。そういった症状がみられるときには肝移植により元気な働きをもった肝臓におきかわることにより身長や体重の伸びがほかの子どもたちにおいついたり、骨が丈夫になったりすることが知られています。

CQ18 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、周産期中や産後の全身状態や肝機能の悪化に備え、集学的管理を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 76%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆道閉鎖症に対する葛西手術の術後成績が向上するに伴い、肝移植をせずに自己肝のまま成人となった自己肝成人例が増加している。しかし、自己肝は健常とは限らず、肝硬変や門脈圧亢進症を伴う例は少なくない。このような成人女性患者の妊娠出産例は増加しているが、安全な妊娠出産を担保し、産後の肝機能やQOLを維持するためには、どのような診療が妥当であるかは継続的な課題である。集学的管理に基づく診療の必要性についてエビデンスを得るべく文献のレビューを行った。

【文献検索とスクリーニング】

上記CQに対して3つのアウトカムを設定し、PubMedで62件、医中誌で61件の計123件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、17件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に4件が抽出された。全て観察研究であった^{1)~4)}。また、参考文献として3編の観察研究を採用した^{5)~7)}。

【益の評価】

【安全な出産（益）】

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）悪化、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^{3,4)}。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^{1,3)~5)}。また、妊娠前の門脈圧亢進症の有無や血清コリンエステラーゼ（ChE）値が、周産期予後を予測する因子として有用な可能性がある⁵⁾と報告されている。

【自己肝生存率（益）】

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、妊娠経過中は肝機能障害や門脈圧亢進症（静脈瘤）悪

化、胆管炎の合併症に注意すべきであり^{2)~4)}、これら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⁾⁴⁶⁾。したがって、妊娠出産は胆道閉鎖症術後患者の自己肝生存率の向上には寄与せず、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⁾⁷⁾。

【害の評価】

【経済的負担（費用対効果）（害）】

今回のシステマティックレビューでは、経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかったため、評価できなかった。

【益と害のバランス評価】

妊娠出産における集学的管理の有無による周産期の成績（益）や自己肝生存率（益）、患者の検査負担の増加（害）を比較検討した文献は存在せず益と害のバランス評価は困難であるが、上記の観察研究から胆道閉鎖症に伴う合併症が安全な妊娠出産の障害となる可能性や、逆に妊娠出産が自己肝機能増悪の誘因となる可能性が明瞭に示されているので、集学的管理はその予防や治療に適切に対処しうる態勢として利益が大きいと考えられる。

【患者・市民の価値観・希望】

自己肝生存例の肝機能の状態や合併症は患者毎に異なるため、希望する妊娠出産管理はそれぞれ異なる可能性があるが、とくに合併症のある患者の場合は、安全な周産期や順調な産後の経過を目指すとき、患者も医療者も納得して受け入れられる推奨であると考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかった。

【推奨文の作成】

費用対効果を検討した文献はないため、エビデンスの高い評価はできなかった（エビデンスの強さ：C（弱））が、胆道閉鎖症成人例の自己肝の病態（肝硬変や門脈圧亢進症）を鑑みると、病態に応じた厳重な妊娠出産管理の必要性や合併症の早期診断治療の観点から、多科協同による集学的管理は有意義と考えられ、強い推奨となった。

【今後の研究】

自己肝生存例の妊娠出産を可とするか不可とするか判断に苦慮する例が少なくない。胆道閉鎖症術後例の約半数が自己肝生存するようになった現在、現状把握やエビデンスの集積をめざして、自己肝生存例の妊娠出産や予後に関する全国的な実態調査が望まれる。

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):349-351.
- 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;42(12):2106-2109.
- 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):1329-1332.
- 4) 渡辺紀子, 種元智洋, 新家秀, 他. 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):353-357.

- 5) 落合 大吾. 胆道閉鎖症術後妊娠の周産期管理：プレコンセプションケアの重要性. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2021;56(4):616-619.
- 6) 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):1709-1712.
- 7) 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):1852-1855.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症の治療成績が向上し、肝移植をせずに成人となった方々が増加しています。成人女性の場合には妊娠出産を希望されることもあるでしょう。その場合は産科のみならず、自分の肝臓の状況を良く理解している診療科を含めた多診療科が協同して行う集学的管理を受けられることをお勧めします。それが少しでも安全な妊娠出産や産後の経過に役立つでしょう。

CQ19 肝腫瘍のスクリーニング検査は有用か？

推奨：胆道閉鎖症自己肝生存例では、長期経過症例において肝腫瘍のスクリーニング検査を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 88%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

肝臓診療ガイドライン（日本肝臓学会）にて非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象であり、また、3～6 か月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸としながら、肝硬変患者では造影剤を使用したMRI、CTの併用も考慮することを強く推奨している¹⁾。胆道閉鎖症術後の症例では、生涯にわたって肝硬変を含む慢性肝疾患の進行をモニタリングする必要があるとされており²³⁾、さらに悪性腫瘍（肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫）を含む肝腫瘍の発生⁴⁻¹⁵⁾、およびそれらの腫瘍が生命予後を左右する可能性が報告されていることを鑑みると、胆道閉鎖症術後患者においても同様に考えるべきである。しかしながら小児患者を対象とする疾患であるため、CTなど放射線被曝を伴う検査を定期的に行うことによる被曝の害を考慮しなければならず、胆道閉鎖症術後患者に特化した肝腫瘍のスクリーニングに関連するCQが重要な臨床課題であると考えられる。

【文献検索とスクリーニング】

上記CQに対して4つのアウトカムを設定し、PubMedで210件、医中誌で210件の計420件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、15件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に4件が抽出された。全て観察研究（後ろ向き3編、前向き1編）であった。また、参考文献として1編の症例集積研究と9編の症例報告を採用した。

【益の評価】

〔総生存率（益）〕

〔腫瘍の早期発見（益）〕

胆道閉鎖症術後患者における肝腫瘍の早期発見、および患者生存に関連したスクリーニング検査の有用性に関しては、スクリーニング検査実施群と未実施群とに群分けした前向きコホート研究やRCTなどの研究は存在せずエビデンスレベルは

限られる。

Hadzic²⁾らは、5/387名の肝細胞癌を報告し、肝細胞癌診断時年齢中央値2.1歳（範囲1.1–17.15歳）で全例の生存を報告している。この観察研究において、胆道閉鎖症術後患者に対する肝細胞癌発見を目的に半年毎の腹部超音波検査と血清アルファフェトプロテイン（AFP）を測定しているが、発見された肝細胞癌5名のうち、AFP上昇は2/5名、超音波検査での占拠性病変の発見は3/5名で、2/5名は移植時の摘出肝において肝細胞癌が発見されたとし、AFPと超音波検査によるスクリーニングは有用ではあるが絶対的なマーカーではないと結論づけている。一方、Yoo H ら³⁾は3例の悪性腫瘍の発生（診断時年齢中央値13歳 範囲5.8–16歳）を認め、肝細胞癌2例の生存と胆管癌1例の死亡を報告している。この観察研究においては具体的なスクリーニング方法の記述はないものの、AFP測定と定期的な画像検査（超音波検査）からなるスクリーニングは、依然として胆道閉鎖症術後患者の悪性肝腫瘍の診断の主なツールであると結論づけている。Amir AZ ら⁴⁾が報告した2例の肝芽腫の症例では1名生存され、1名は肝移植後20か月後に死亡となっている。この観察研究においては、肝移植時の摘出肝による2例の肝芽腫の症例ではAFP値の異常高値を呈していたことが報告されている。岡本ら⁵⁾の報告による2名の悪性腫瘍患者のうち肝細胞癌1名は生存し、胆管癌1名は移植後2年9か月で死亡となっている。Yoo H ら³⁾の論文内にある1965–2012年までの論文レビューによると、胆道閉鎖症患者における悪性腫瘍に伴う生存率は、肝細胞癌で18/25名(72%)、胆管癌1/5名(20%)、肝芽腫1/2名(50%)となっている。良性腫瘍に関しては、限局性結節性過形成6/6名(100%)、再生結節8/8名(100%)と報告している。今回のレビューの結果では、胆管癌の生存率の低さが目立つ結果であり、良性腫瘍では生存率への影響は認められない結果であった。今回参考文献として取り上げた症例集積報告⁶⁾と症例報告^{7–15)}（一部Yoo H ら²⁾の論文レビューと重複）では、12例の症例が報告され10名が生存し胆管癌2名で死亡と報告されている。

【害の評価】

【経済的負担（費用対効果）（害）】

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。

【保険診療上査定（害）】

今回のシステマティックレビューにおいて保険診療上査定に関する文献は存在しなかった。

また、胆道閉鎖症術後患者における定期的な画像検査（CT・MRI）のなかで、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¹⁶⁾。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曝量は成人の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。

【益と害のバランス評価】

放射線被曝の問題はあるものの、少数ながら肝細胞癌・胆管癌・肝芽腫などの肝腫瘍の発生が報告されており、とくに胆管癌ではその予後が不良であることから肝腫瘍のスクリーニングを行い早期発見につなげる益が害を上回ると考えられた。

【患者・市民の価値観・希望】

自己肝成人例の肝機能の状態や合併症は異なるため、患者の希望は異なる可能性があるが、肝細胞癌・胆管癌合併症例の報告もあり、予後を悪化する因子になり得るため、患者も医療者も推奨を受け入れる可能性が高いと考えられた。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する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肝腫瘍の早期発見・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】

今回のシステマティックレビューにおいて、胆道閉鎖症術後の長期自己肝生存例では、少数ながら肝細胞癌・胆管癌・肝芽腫などの肝腫瘍の発生が報告されており、とくに胆管癌ではその予後が不良であることが分かった。AFP 測定や定期的な超音波検査によるスクリーニングには一定の意義があるものの絶対的な指標とはなりえないことには注意を要すると考えられた。

以上より、胆道閉鎖症自己肝生存例では、長期経過症例における肝腫瘍のスクリーニング検査について、行うことを推奨するとした。

【今後の研究】

今回のシステマティックレビューにおいて胆道閉鎖症術後患者に少数であるものの肝細胞癌・胆管癌・肝芽腫の悪性腫瘍の発生が報告されている。本邦における胆道閉鎖症研究会が主体となつて行う全国登録事業にて登録されている肝腫瘍を発生した症例に関するスクリーニング方法を含めた研究が待たれる。

文献

- 1) 一般社団法人 日本肝臓学会・編：肝臓診療ガイドライン—2021 年版。日本肝臓学会，東京，2021。
- 2) Hadžić N, Quaglia A, Portmann B, et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. *J Pediatr*. 2011;159:617-622.e1.
- 3) Yoon HJ, Jeon TY, Yoo SY, et al. Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. *Clin Radiol*. 2014;69:e113-119.
- 4) Amir AZ, Sharma A, Cutz E, et al. Hepatoblastoma in Explanted Livers of Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:188-194.
- 5) 岡本晋弥, 羽賀博典, 上本伸二. 【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):84-87.
- 6) Tatekawa Y, Asonuma K, Uemoto S, et al. Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. *J Pediatr Surg*. 2001;36:436-439.
- 7) Aggarwal S, Vadada D, Sharma V. A rare complication in an adult patient after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Arab J Gastroenterol*. 2012;13:148-149.
- 8) Kim JM, Lee SK, Kwon CH, et al. Hepatocellular carcinoma in an infant with biliary atresia younger than 1 year. *J Pediatr Surg*. 2012;47:819-821.
- 9) Iida T, Zendejas IR, Kayler LK, et al. Hepatocellular carcinoma in a 10-month-old biliary atresia child. *Pediatr Transplant*. 2009;13:1048-1049.
- 10) Hol L, van den Bos IC, Hussain SM, et al. Hepatocellular carcinoma complicating biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:227-231.
- 11) Okugawa Y, Uchida K, Inoue M, et al. Focal nodular hyperplasia in biliary atresia patient after Kasai hepatic portoenterostomy. *Pediatr Surg Int*. 2008;24:609-612.
- 12) Brunati A, Feruzi Z, Sokal E, et al. Early occurrence of hepatocellular carcinoma in biliary atresia treated by liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11:117-119.
- 13) Sato A, Rai T, Takahashi A, et al. A case of rapidly expanding and increasing focal nodular hyperplasia. *Fukushima J Med Sci*.

2006;52(2):149-155.

- 1 4) 荒井勇樹, 窪田正幸, 小林隆, 他. 胆道閉鎖症の術後 39 年目に発生した肝細胞癌と肝内胆管癌の同時性重複癌の 1 例. 小児外科学会雑誌 2016;52(7):1303-1308.
- 1 5) Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, et al. Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. *Pediatr Transplant*. 2013;17:E62-66.
- 1 6) 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. 小児 CT ガイドライン—被ばく低減のために— 2005.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症術後の患者において、生涯にわたって肝硬変を含む慢性肝疾患の進行をモニタリングする必要があるとされていますが、少ないながら悪性腫瘍（肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫）を含む肝腫瘍が発生し、およびそれらの腫瘍が生命予後を左右する可能性が報告されています。肝腫瘍のスクリーニング検査は発生しうる肝腫瘍に応じた腫瘍マーカー（血清アルファフェトプロテインなど）・画像検査を定期的に行うことが推奨されますが、放射線障害をきたす可能性のある CT 検査に関しては、その適応を厳密に検討し、患者年齢に則した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考えています。

CQ20 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療を行うことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 73%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

胆道閉鎖症の術後では自己肝生存が得られている患者においても、胃食道静脈瘤を潜在的に伴っている場合があります、そのような場合には消化管出血のリスクがある。予防的静脈瘤治療が自己肝生存率を向上させるという明確なエビデンスはないが、消化管出血が患者の QOL 低下を招くことは明らかであり、今回胃食道静脈瘤に対する予防的静脈瘤治療について検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 4 つのアウトカムを設定し、PubMed で 9 件、医中誌で 29 件、ハンドサーチで 17 件の計 55 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、35 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 34 件が抽出された。メタアナリシスの対象として 3 文献が選出された。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

自己肝生存率の向上についての観察研究では予防的治療群と出血時治療群で肝移植までの期間については両群間で差は認めなかった¹²⁾。一方、治療後 3 年という期間では予防的治療群の方が出血時治療群よりも自己肝生存率が高かった（45% vs 30%）とする報告がある³⁾。また、胆道閉鎖症術後患者における静脈瘤出血は、予後不良であるという報告もあり³⁴⁾、予防的静脈瘤治療による自己肝生存率の向上が期待できる。

【上部消化管出血予防（益）】

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^{5)~8)}や、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2編あり、予防的静脈瘤治療例の自己肝生存率はそれぞれ23.1%⁹⁾、29.4%であった¹⁰⁾。

【害の評価】

【内視鏡治療の合併症（害）】

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、全体で4例の食道穿孔の報告があり⁵⁾¹⁰⁾²¹⁾²²⁾、1例は縦隔炎から死亡している²⁵⁾。食道穿孔は最も重篤な合併症である。その他の合併症には、出血⁵⁾⁷⁾²¹⁾²²⁾、胸部不快感⁶⁾、発熱⁶⁾²¹⁾²²⁾、潰瘍⁷⁾、狭窄⁷⁾、ヘモグロビン尿症⁶⁾、菌血症、肝膿瘍などが報告されている。

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、予防的治療施行例36例では、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³⁾。

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⁹⁾や、cyanoacrylate glue injection が有効であるという報告がある²³⁾。

【門脈血栓形成（害）】

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^{24)~31)}、参考文献として採用した。2013年以降で同様の検索をしたが新たな報告は認めなかった。6編は内視鏡的静脈瘤硬化療法後、1編は内視鏡的静脈瘤結紮術後、1編はバルーン下逆行性経静脈的塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO)後の門脈血栓であり、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²⁴⁾²⁵⁾³¹⁾。

内視鏡的静脈瘤硬化療法に関しては、成人肝硬変の61例中10例(16%)に治療後門脈血栓を認め²⁴⁾、48例中5例(10%)に認めたとする報告がある²⁵⁾。一方、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%)に門脈血栓を認めるため、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²⁵⁾。この他、成人において5例の内視鏡的静脈瘤硬化療法後門脈血栓の合併症が報告されている^{26)~29)}。

内視鏡的静脈瘤結紮術に関しては、成人において治療後腸間膜静脈血栓の1例が報告されている³⁰⁾。

B-RTO に関しては、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³¹⁾。

【益と害のバランス評価】

食道穿孔などの重篤な合併症はあるが、他は比較的軽度の合併症であり、臨床面での出血のリスクを考えると益が確実と考えられる。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症術後患者の胃食道静脈瘤の病態は患者により異なるが、胃食道静脈瘤からの上部消化管出血のリスクを勘案した場合には患者が推奨を受け入れる可能性は高いと考えられる。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかったため評価困難である

が、胃食道静脈瘤の予防治療に伴う自己肝生存率の向上や上部消化管出血の予防は直接的・間接的に医療費削減に貢献できる可能性がある。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症術後における胃食道静脈瘤の出血は QOL を低下させ時に死亡につながり得る重篤な合併症である。予防的静脈瘤治療について食道穿孔などの合併症の報告は見られたものの、合併症のリスク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ていた。また、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成人肝硬変患者で報告のある門脈血栓の報告は見られなかった。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、期間を限定した検討では寄与するとの報告もみられたが観察研究にとどまるものでありエビデンスの強さは D（とても弱い）と判断された。しかしながら、出血のリスクを鑑み予防的静脈瘤治療を行うことについては一定の効果が期待されたため予防的静脈瘤治療を行うことを提案するとなった。

【今後の研究】

予防的静脈瘤治療と出血時治療における長期予後の検討も含めた前向きな試験などが期待される。

文献

- 1) Chen MC, Yeh PJ, Chao HC, et al. Primary endoscopic variceal ligation reduced acute variceal bleeding events but not long-term mortality in pediatric-onset portal hypertension. *J Formos Med Assoc.* 2022;121:1515-1522.
- 2) Angelico R, Pietrobattista A, Candusso M, et al. Primary Prophylaxis for Gastrointestinal Bleeding in Children With Biliary Atresia and Portal Hypertension Candidates for Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2019;51:171-178.
- 3) 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;145:801-807.
- 4) Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr.* 2001;139:291-296.
- 5) 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;55:574-579.
- 6) Horigome H, Nomura T, Saso K, et al. Endoscopic injection sclerotherapy for esophagogastric variceal bleeding in children with biliary atresia. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:3060-3062.
- 7) 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: 438-442.
- 8) 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;33:1628-1632.
- 9) Duche M, Habes D, Roulleau P, et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:732-737.
- 10) 西明, 山本英輝, 土岐文彰, 他. 【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;44:254-258.
- 11) 田中潔, 中条俊夫, 橋都浩平, 他. 胆道閉鎖症の長期管理 胆道閉鎖症術後食道静脈瘤に対する内視鏡的静脈瘤硬化療法. *小児外科.* 1991;23:548-554.
- 12) Duché M, Ducot B, Tournay E, et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology.* 2010;139:1952-1960.
- 13) Wanty C, Helleputte T, Smets F, et al. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:537-543.
- 14) Duche M, Ducot B, Ackermann O, et al. Progression to high-risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia with low-risk signs at first endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:664-668.
- 15) Sasaki T, Hasegawa T, Kimura T, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration performed in a pediatric patient with isolated gastric fundal varices. *J Pediatr Surg.* 2004;39:130-132.
- 16) Hisamatsu C, Kawasaki R, Yasufuku M, et al. Efficacy and safety of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices in children. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:1141-1144.
- 17) Hwang JB, Jung EY, Park WH, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration treats hepatic dysfunction and gastric varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:219-221.

- 1 8) Yamagami T, Yoshimatsu R, Kajiura K, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration successfully performed for a large gastric varix in combination with temporary occlusion of the splenic artery in a child. *Acta Radiol Open*. 2015;4:2047981614555141.
- 1 9) Ackermann O, Darmellah-Remil A, Bernard O, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Primary Prophylaxis of Bleeding in Children With High-Risk Gastroesophageal Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75:491-496.
- 2 0) Quintero J, Juampérez J, Mercadal-Hally M, et al. Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for upper GI bleeding in children. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:269-275.
- 2 1) Prince MR, Sartorelli KH, Karrer FM, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1056-1059.
- 2 2) van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg*. 2004;39:6-9.
- 2 3) Rivet C, Robles-Medrand C, Dumortier J, et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1034-1038.
- 2 4) Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34:535-538.
- 2 5) Politoske D, Ralls P, Korula J. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:185-190.
- 2 6) 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;28:461.
- 2 7) Qureshi H, Siddiqui K, Ahmad R, et al. Portal vein thrombosis following sclerotherapy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39:427-428.
- 2 8) Korula J, Yellin A, Kanel GC, et al. Portal vein thrombosis complicating endoscopic variceal sclerotherapy. Convincing further evidence. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1164-1167.
- 2 9) Ashida H, Kotoura Y, Nishioka A, et al. Portal and mesenteric venous thrombosis as a complication of endoscopic sclerotherapy. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:306-310.
- 3 0) Tachibana I, Yoshikawa I, Sano Y, et al. A case of mesenteric venous thrombosis after endoscopic variceal band ligation. *J Gastroenterol*. 1995;30:254-257.
- 3 1) 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;19:529-538.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症の患者さんでは、手術後黄疸が消えた患者さんの場合でも肝臓が徐々に固くなり、そのため肝臓に流れる血管の中の門脈の血液が胃や食道に流れるようになり静脈瘤をきたすことがあります。この静脈瘤は進行すると出血をきたし、吐血や下血といった症状となって現れます。出血の量が多い場合は緊急で内視鏡による止血術やあるいはカテーテルによる塞栓術などの治療が必要となります。このような出血を防ぐために定期的に内視鏡検査（胃カメラ）を行い、必要に応じて予防的に静脈瘤の治療を行うことをお勧めします。

CQ21 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ことを提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 88%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

胆道閉鎖症の術後では自己肝生存が得られている患者においては、脾腫にともなう脾機能亢進症をきたしている場合があります。そのような場合には易出血性のリスクがある。脾機能亢進症に対する治療が自己肝生存率を向上させるという明確なエビデンスはないが、易出血性が患者の QOL 低下を招くことは明らかであり、今回脾機能亢進症に対する治療について検討を行った。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 5 つのアウトカムを設定し、PubMed で 12 件、医中誌で 42 件、ハンドサーチで 8 件の計 62 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、24 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 13 件が抽出された。介入の異なる症例対照研究 4 件、観察研究 2 件、症例集積 7 件であった。さらに、ハンドサーチによって 14 件の文献を追加した。脾摘後重症感染症およびその予防について 8 件、免疫機能の障害について、成人肝硬変患者に対して部分的脾動脈塞栓術（partial splenic embolization: PSE）を行った症例対照研究 1 件、肝移植の成績悪化について、成人の末期肝不全症例に対して移植前に脾臓摘出術（以下、脾摘）や PSE が行われた文献を 5 件追加した。介入研究が抽出されなかったため、定性的にまとめた。

【益の評価】

〔自己肝生存率（益）〕

脾臓機能亢進症を合併した胆道閉鎖症術後の症例を対象として、肝臓移植前に脾臓摘出を行われた後方視的研究では、平均 MELD スコアが、 10 ± 2.1 から 7.6 ± 1.8 へ有意に低下し、10 例中 5 例（50%）において、汎血球減少症と肝機能の改善によって肝移植を回避された（平均観察期間 56 か月）。移植を行われた 5 例の適応は、難治性胆管炎 4 例と肝肺症候群の 1 例であった¹⁾。脾臓部分切除術（partial splenectomy: PS）を行われた 15 例の観察研究では、4 例（27%）が肝臓移植を要したが、PS を行われなかった症例では 8 例（16%）で有意差は認めなかった²⁾。その他、PSE 後に、トランスアミナーゼが不変であることが報告されている³⁾。

〔易出血性（益）〕

すべての報告で手術後に血小板数が有意に改善した。PT, 出血時間についても、有意に改善したことが報告されている^{2,4,5)}。PSE 術後の有効な血小板増加効果をえるために、70%以上の脾臓を塞栓することが報告されている⁶⁾。

【害の評価】

〔免疫機能の障害（害）〕

一般的に、脾摘後は莢膜をもつ細菌に対する抵抗力が減弱し脾摘後重症感染症（overwhelming postsplenectomy infection: OPSI）のリスクが高くなることが知られている⁷⁻⁹⁾。OPSI の致死率は 50%に達するとされ^{10,11)}、効果的な感染症対策としてはワクチン接種に加えて患者教育と抗菌薬予防投与が重要とされている¹²⁻¹³⁾。

胆道閉鎖症術後の脾臓機能亢進症に対する治療により、白血球数が不変または増加した報告はみられる^{2,4,5,15,16)}。また、重症感染症がなかったこと^{1,12)}、免疫機能が低下しなかったこと¹⁷⁾が記載されている。しかし、定量的な免疫機能が分析された文献がなかったため、ハンドサーチを行った。成人の脾臓機能亢進を合併した肝硬変症例に対して PSE を施行した観察研究の 1 件を参考文献とした。PSE 後、2 年間の観察を行い、末梢血中の CD3+, CD4+, CD8+ T 細胞, CD4+CD25+ Treg 細胞, および IgA, IgG, IgM の発現を解析した結果、CD3+, CD4+および CD8+ T 細胞の数は、PSE 後の初期には正常レベルより低く、1 年後には正常レベルまで増加した。CD4+CD25+CD127low/-Treg 細胞は、術後 1 か月と 6 か月で増加し、その後徐々に正常レベルまで回復した。免疫グロブリン（IgA, IgG, IgM）は、すべての検出時期で術前と同程度であった¹⁸⁾。

〔介入処置の合併症（害）〕

観察期間に差があるため、各文献から抽出した形式で以下にまとめる。

- ・脾臓摘出術 10 例において、門脈血栓症 1 例、腸穿孔 1 例、いずれも軽快¹⁾。
- ・脾部分切除術 15 例において、4 例が輸血を要した。1 例は肝障害で保存的に軽快。1 例は門脈血栓症を認め、予定通り肝移植が行われた²⁾。
- ・PSE 8 例において、全例で発熱、腹痛 7 例、胸水 1 例、腹水 1 例³⁾。
- ・PSE 9 例において、全例で発熱、脾膿瘍 1 例⁵⁾
- ・PSE 10 例において、全例で発熱、CRP 上昇⁶⁾
- ・PSE 8 例において、全例で発熱と腹痛、脾膿瘍 1 例¹⁶⁾
- ・PSE 36 例において、11 例で血小板減少の再発¹⁹⁾²⁰⁾
- ・PSE 22 例において、全例で腹痛および発熱、腸管麻痺。高アミラーゼ血症 11 例、胸水貯留 8 例、消化管出血 5 例、高アンモニア血 1 例。脾臓破裂、膿瘍、血栓など重篤な合併症なし²¹⁾
- ・PSE 後に黄疸増強のため脾摘を行った 3 例において静脈瘤出血 2 例、重症感染症 1 例、腹水 1 例²²⁾

【肝移植手術の合併症（害）】

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認めなかった。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 5 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、術後 1 週間程度で血小板数は増加²³⁾⁴⁾、プレアルブミン、門脈血流、肝動脈血流も改善²³⁾した。移植手術の手術時間、術中出血量、輸血量は減少した²³⁾²⁵⁾。術後、proximal splenic artery embolization (PSAE) を行わなかった群において、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%, $p=0.0364$)²⁵⁾。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%)²⁶⁾。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 例のうち 6 例で細菌感染症を経験した²⁴⁾。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(61.8% vs 25.3%)²⁷⁾。

【益と害のバランス評価】

脾機能亢進症に対する脾摘や PSE に伴う合併症の報告はあるものの、血小板増加による易出血性の改善効果は明らかであり、後方視的研究ではあるものの自己肝生存率の向上が期待されることから益が害を上回ると判断された。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症術後患者の脾機能亢進症の病態は患者により異なるが、自己肝生存率の向上や易出血性の改善からみて患者が推奨を受け入れる可能性は高いと考えられる。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかったため評価困難であるが、自己肝生存率の向上や易出血性の改善は直接的・間接的に医療費削減に貢献できる可能性がある。

【推奨文の作成】

脾機能亢進症に対する治療（脾摘、PSE）により易出血性が改善することは明らかであり、さらに後方視的研究ながらも自己肝生存率の改善効果も期待されることが分かった。さらに、肝移植手術前に脾摘や PSE を行うことで手術における門

脈血流の改善や出血量の減少、死亡率の低下につながるという報告も見られた。一方で、肝移植手術後の感染症のリスクの増加につながるという報告も見られ、いずれの報告もエビデンスの強さはD（とても弱い）ものと判断された。近年、肝移植の成績が向上していることも鑑み、第1版時とは異なり脾機能亢進症に対して治療を行うことを提案することとなった。

【今後の研究】

脾機能亢進症の程度と治療内容を明確にした形での前向きな比較試験などが期待される。

文献

- 1) Takahashi Y, Matsuura T, Yanagi Y et al. The role of splenectomy before liver transplantation in biliary atresia patients. *J Pediatr Surg*. 2016;51(12):2095-2098
- 2) Tainaka T, Hinoki A, Tanaka Y et al. Long-term outcomes of the partial splenectomy for hypersplenism after portoenterostomy of patients with biliary atresia. *Nagoya J Med Sci*. 2021;83(4):765-771.
- 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) Hasegawa T, Tamada H, Fukui Y et al. Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection for portal hypertension in biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 1999;15(2):92-96.
- 5) 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. *日小外会誌*. 1988;24(6):1259-1267.
- 6) 大塚恭寛, 岡田忠雄, 吉田英生, 他. 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. *日小外会誌*. 2002;38(7):1057-1063.
- 7) Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378(9785):86-97.
- 8) Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371(4):349-356.
- 9) Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014;99(2):392-398.
- 10) Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43(3):182-186.
- 11) Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):214-218.
- 12) Salvadori MI, Price VE; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health*. 2014;19(5):271-278.
- 13) Kanhutu K, Jones P, Cheng AC, et al. Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2017;47(8):848-855.
- 14) Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haematology Oncology task force. *Br J Haematol*. 2011;155(3):308-317.
- 15) 望月泉, 大井竜司, 千葉庸夫, 他. 先天性胆道閉鎖症と門脈王亢進症. *胆と膵*. 1987;8(1):17-25.
- 16) Ando H, Ito T, Nagaya M. 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):206-210.
- 17) Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, et al. Late complications after successful Kasai's operation for biliary atresia. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1989;90(9):1348-1352.
- 18) Jin GY, Lv CZ, Tang D, et al. Effect of partial splenic embolization on the immune function of cirrhosis patients with hypersplenism. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(7):702-706.
- 19) 仁尾正記, 佐野信行, 石井智浩, 他. 門脈王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.
- 20) Nio M, Hayashi Y, Sano N, et al. Long-term efficacy of partial splenic embolization in children. *J Pediatr Surg*. 2003;38(12):1760-1762.
- 21) 檜頭成, 新開真人, 大浜用克, 他. 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誌*. 2002;31(3):137-143.
- 22) Ando H, Ito T, Seo T, et al. Splenectomy in biliary atresia patients with recurrent jaundice following partial splenic embolization. *Tohoku J Exp Med*. 1997;181(1):167-174.
- 23) Li YN, Miao XY, Qi HZ, et al. Splenic artery trunk embolization reduces the surgical risk of liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(3):263-268.
- 24) Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, et al. Role of splenectomy in living-donor liver transplantation for adults. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):721-723.
- 25) Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, et al. Preoperative proximal splenic artery embolization: a safe and efficacious portal decompression technique that improves the outcome of live donor liver transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(11):947-955.

- 26) Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, et al. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(57):625-629.
- 27) Lüsebrink R, Blumhardt G, Lohmann R, et al. Does concomitant splenectomy raise the mortality of liver transplant recipients? *Transpl Int*. 1994;7 Suppl 1:S634-S636.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症の患者さんでは、手術後に脾臓の大きさが徐々に増大し、そのために脾臓の機能が亢進した症状をきたす場合があります。具体的には脾臓の機能が亢進すると、血液中の血小板の数が少なくなり、ちょっとした打撲などで出血しやすい、あるいは出血した部位での血液が固まりにくいなどの症状が現れます。このような症状は日常生活に支障をきたしますので、脾臓の機能が亢進した状態に対する治療を受けられることをお奨めします。治療法としては脾臓を摘出する、あるいは脾臓を栄養する血管を部分的に遮断して機能を低下させるなどの方法がありますが、医療機関で十分に相談してください。

CQ22 難治性の胆管炎，治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植は有用か？

推奨：難治性の胆管炎，治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態に肝移植を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを推奨する（一致率 76%）

エビデンスの強さ：C（弱）

■■解説■■

胆管炎や食道静脈瘤，脾機能亢進症などの門脈圧亢進症は，胆道閉鎖症に合併する病態であり，JBAR2021 の追跡調査によると，胆管炎は初回登録時に 44.7%，5 年目で自己肝症例の 18.5%に認め，食道静脈瘤の合併は 1 年目に自己肝症例の 18.1%，5 年目で 28.2%と高率である¹⁾。なかでも内科的治療に応じない胆管炎や門脈圧亢進症の場合，入院期間は延長し，徐々に栄養状態の悪化や肝不全の進行をきたし，胆道閉鎖症の自己肝生存に悪影響を与える。本 CQ では，このような症例に対する肝移植の必要性についてエビデンスを得るべく文献をレビューした。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 7 つのアウトカムを設定し，PubMed で 110 件，医中誌で 126 件の計 236 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし，47 件の文献が二次スクリーニングの対象となり，最終的に 16 件が抽出された。15 編は観察研究，1 編は症例報告であった。

【益の評価】

〔総生存率（益）〕

JBAR2021¹⁾によると，自己肝での 10 年生存率は 51.2%に対し，肝移植を含めた 10 年生存率は 88.7%であり，肝移植は胆道閉鎖症術後の予後改善に大きく寄与している。日本肝移植学会の肝移植症例登録報告²⁾では，胆道閉鎖症に対する肝移植は，生体肝移植が 2,553 例，脳死肝移植は 42 例で，生体肝移植の依存度は 98%と極めて高い。10 年生存率は生体肝移植が 89.0%，脳死肝移植が 89.9%といずれも良好である。

胆道閉鎖症術後に胆管炎や門脈圧亢進症を発症すると，自己肝生存に悪影響を与えるため，それらの症状が難治性，治療抵抗性の場合には肝移植が考慮されている³⁻⁷⁾。台湾における national database を用いた肝移植実施群と未実施群の後方

視的解析では、胆道閉鎖症術後 2 年以内の胆管炎の累積発症率には差がなかったが、胆管炎のエピソード回数が肝移植実施群で有意に高い結果であった⁸⁾。また、日本の単一施設からの報告では、胆道閉鎖症術後 3 か月以内の胆管炎発症症例は、全例が肝移植を要する結果であった⁹⁾。胃食道静脈瘤を含む消化管静脈瘤からの出血、および再発は治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態の一つである。米国の単一施設からの報告では、食道静脈瘤出血を発症した胆道閉鎖症術後症例の半数が初発症状後 6 年以内に死亡、または肝移植を要する危険性があり、発症時の血清ビリルビン値が高値であるほど死亡、あるいは肝移植を要する危険性が高い結果であった⁷⁾。また、黄疸がない症例であっても消化管静脈瘤に対して繰り返し対症療法を施行すれば、制御不能な消化管出血が起こる危険性があり、肝移植を考慮すべきであると報告している¹⁰⁾。門脈圧亢進症、胃食道静脈瘤、胆管炎の発症は、その後肝移植の必要性を予測する因子と報告されているが、英国の単一施設からの報告では、青年期の胆道閉鎖症術後症例において、16 歳以上で胆管炎を発症した症例は将来的に肝移植が必要となる確率は 5 倍、16 歳までに門脈圧亢進症、あるいは胃食道静脈瘤の既往がある症例では 7~8 倍であると報告している¹¹⁾。

【QOL の改善 (益)】

QOL の改善の報告に関しては、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、難治性の胆管炎や治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態では、胆管炎や消化管出血による長期入院や繰り返す入院から、通常の世界生活が送れずに患者や家族の QOL は低下している。肝移植が成功すれば、これらの病態から脱却でき、QOL の改善が見込まれる。

【害の評価】

【肝移植の成績 (害)】

肝移植後の死亡例は術後早期が最も多く、胆道閉鎖症においても、脳死肝移植で 10.1%、生体肝移植で 7.3%が術後 1 年以内に死亡している²⁾。レシピエント年齢別の生体肝移植の成績では、10~14 歳、および 15~17 歳の群は、6~11 か月の群に比べて有意に予後不良であった²⁾。さらに、日本の胆道閉鎖症 2085 例の生体肝移植の成績では、12~17 歳の患者の生存率は、12 歳未満の患者の生存率に比べ有意に低下していた¹²⁾。

【周術期あるいは肝移植後の特殊な管理 (害)】

周術期あるいは肝移植後の特殊な管理の報告に関しては、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、一般的に難治性胆管炎で肝移植となる場合、過去の抗菌薬の長期使用歴から薬剤耐性菌の保有率が高く、周術期の重症細菌感染症への対応など、通常の肝移植よりも特殊な管理が必要となる。

【長期免疫抑制による感染のリスク (害)】

肝移植後の長期免疫抑制による感染リスクの報告に関しては、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。免疫正常患者においては起こる頻度が低い感染（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。

【長期免疫抑制による二次発癌のリスク (害)】

肝移植後の長期免疫抑制による二次発癌リスクの報告に関しては、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、免疫正常患者においては起こる頻度が低い腫瘍性疾患（post-transplant lymphoproliferative disease など）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。

【肝移植手術の合併症（害）】

肝移植後の手術合併症の報告に関しては、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、一般的に治療抵抗性の門脈圧亢進症の病態下では、肝移植手術時に易出血性であり、難治性胆管炎で肝移植となる場合、腹腔内の癒着が強く、癒着剥離や肝摘出に伴う消化管穿孔や術後出血など術後外科的合併症のリスクが高い。

【益と害のバランス評価】

システマティックレビューの結果、胆道閉鎖症術後に難治性の胆管炎や繰り返す消化管出血などの治療抵抗性の門脈圧亢進症を呈する症例では、肝移植の必要性が高いことがわかった。日本での肝移植成績は良好であるが、学童期や青年期での肝移植は、乳幼児期の肝移植に比べ予後不良であり、これらの症例に対して内科的治療を繰り返すことは、肝移植のリスクを増やすだけでなく、肝移植の適切なタイミングを逸する可能性もある。肝移植後に感染症や外科的合併症で死亡する症例も存在するが、これらの症例の多くは、肝移植によって QOL の改善が見込まれる。

【患者・市民の価値観・希望】

胆道閉鎖症術後に胆管炎や消化管出血によって入退院を繰り返している患者や家族は、自己肝での予後に対して大きな不安を抱えている。難治性の胆管炎や治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態では、将来的な肝移植の可能性が高いため、患者の多様性や肝移植の不確実性を考慮しても、本推奨は、医療者や患者へ適切なタイミングで肝移植を行うための一助となり得る。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューでは、費用対効果に関する文献はなく評価できなかった。

【推奨文の作成】

胆道閉鎖症術後の難治性の胆管炎や、治療抵抗性の門脈圧亢進症による病態では、将来的な肝移植の可能性が高い。これらの病態は、現在、日本でも脳死肝移植レシピエントの登録が可能となっている。近年、日本でも脳死下臓器提供が徐々に増加しているが、胆道閉鎖症においては、依然としてほとんどが生体肝移植である。このような患者に内科的治療を繰り返しながら、肝移植を先延ばしにしていると、適切なドナー不在のため肝移植を断念したり、高齢ドナーからの過小グラフトにより肝移植成績が悪化したりする可能性がある。肝移植が必要な患者に適切なタイミングで肝移植を実施することは重要であるため推奨するとなった。

【今後の研究】

現在、胆道閉鎖症においては、過去 3 か月以内に 3 回以上繰り返す胆管炎や、過去 6 か月に 2 回以上の消化管出血は、Child-Pugh 分類スコアに関わらず、脳死肝移植の登録が可能であるが、胆道閉鎖症の脳死肝移植実施率の低さ（2%）が示すように、胆道閉鎖症の脳死肝移植の増加にはつながっていない。肝移植が必要な胆道閉鎖症の患者が適切に脳死肝移植を受けられるような登録基準の改訂が今後の課題である。

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 2021 年集計結果. 日小外会誌. 2023;59(4):826-833.
- 2) 江口晋, 梅下浩司, 江口英利, 他. 肝移植症例登録報告. 移植. 2022;57(3):221-237.
- 3) Cheng K, Molleston JP, Bennett WE Jr. Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Receiving Hepatopuertoenterostomy: A National

- Database Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(4):452-458.
- 4) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, et al. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(9):839-843.
 - 5) Hung PY, Chen CC, Chen WJ, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):190-195.
 - 6) Jiang CB, Lee HC, Yeung CY, et al. A scoring system to predict the need for liver transplantation for biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *Eur J Pediatr*. 2003;162(9):603-606.
 - 7) Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr*. 2001;139(2):291-296.
 - 8) Chen SY, Lin CC, Tsan YT, et al. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):119.
 - 9) Koga H, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post- portoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution. *J Pediatr Surg*. 2013;48(12):2368-2372.
 - 10) Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, et al. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. *Ann Transplant*. 2011;16(4):7-11.
 - 11) Jain V, Burford C, Alexander EC, et al. Prognostic markers at adolescence in patients requiring liver transplantation for biliary atresia in adulthood. *J Hepatol*. 2019;71(1):71-77.
 - 12) Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: An analysis of 2085 cases in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant*. 2018;18(3):659-668.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症の患者さんで、入退院を繰り返すような胆管炎や食道静脈瘤などからの消化管出血を合併した場合は、その後に肝移植を必要とする可能性が高いことが明らかになっています。日本では生体肝移植がほとんどですので、そのような患者さんが青年期になると、十分な大きさの肝臓を提供するドナーがいなくなり肝移植が受けられない場合もあります。適切なタイミングで肝移植が行えるように主治医の先生へご相談下さい。

CQ23 初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植は有用か？

推奨：初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患者に一次肝移植を行うことを限定的に提案する

推奨の強さ：行うことを提案する（一致率 79%）

エビデンスの強さ：D（とても弱い）

■■解説■■

胆道閉鎖症患児において様々な要因で初診時にすでに非代償期肝硬変の病態が進んだ状態に陥っている症例がある。そういった症例においては葛西手術そのものが高侵襲手術となり、手術はもとより周術期のリスクは大きいものであるが、葛西手術による改善の期待は高くはないと考えられる。一方、初診時病態の進んだ胆道閉鎖症患児に一次肝移植を行うことも体格の小さいことに伴う手術難度が高くなることなどの問題が発生する。本 CQ ではこの問題について検討することとした。

【文献検索とスクリーニング】

上記 CQ に対して 7 つのアウトカムを設定し、PubMed で 124 件、医中誌で 5 件、ハンドサーチで 1 件の計 130 件の文献を抽出した。この文献を一次スクリーニングし、40 件の文献が二次スクリーニングの対象となり、最終的に 20 件が抽出された。1 編はメタアナリシス、19 編は観察研究であった。

【益の評価】

【総生存率（益）】

Wang らは葛西手術施行の有無が肝移植成績に影響を与えるかどうかについて 2015 年 4 月の時点で集積した 14 の過去に報告された観察研究についてメタアナリシスを行った¹⁾。その際に集積された胆道閉鎖症症例数は 1560 症例で、うち 1190 症例（76.3%）に葛西手術が施行されていた。1 年・5 年患者、およびグラフト生存率に有意差がないという結果であり、この結果は胆道閉鎖症に対し葛西手術を第一選択とする根拠となると結論付けている。

一次肝移植施行症例は胆道閉鎖症診断時期が遅く、診断時にすでに病状が進んだ症例に行われていると考えられる。Alexopoulos らは一次肝移植施行症例と葛西手術後肝移植施行症例を比較検討する際に葛西手術後肝移植施行症例について葛西手術後の肝移植施行時期が早期（1 年以内）と晚期（1 年以降）の症例に分類し比較検討した。一次肝移植施行症例が最も PELD score が高く、かつ術前 ICU 管理症例の比率が高かったが、葛西手術後早期に肝移植施行となった症例予後が一次肝移植施行症例予後よりも低かったと報告している²⁾。一方、Neto らは同様の検討において、葛西手術後早期に肝移植施行となった症例と一次肝移植施行症例においてその成績に差はなかったと報告している³⁾。

【無効な葛西手術の回避（益）】

肝疾患末期状態にあり、葛西手術による効果が期待できないとの判断は困難であるが、病態が進行し、開腹手術・葛西手術そのものが致死的风险が高く、葛西手術が無効と判断される症例においては葛西手術を回避し一次肝移植を考慮する。

【害の評価】**【一次肝移植のリスク・合併症（害）】**

Sandler らは葛西手術後肝移植施行症例において、一次肝移植施行症例と比較して腸管穿孔、出血など、腸管剥離に伴うと考えられる合併症が多く認められたと報告しているが⁴⁾、Wang らによるメタアナリシスの結果では、葛西手術後肝移植施行症例において肝移植後感染症頻度が有意に高かったが、術中出血量においては一次肝移植施行症例と有意差はなかったと報告している¹⁾。近年の報告においても同様に肝移植前の葛西手術が肝移植時の外科的合併症頻度を増加させることはないとは報告している⁵⁾。

【長期免疫抑制による感染のリスク（害）】

肝移植後の長期免疫抑制による感染リスクの報告に関して文献は存在しなかった。免疫正常患者においては起こる頻度が低い感染（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。

【長期免疫抑制による二次発癌のリスク（害）】

肝移植後の長期免疫抑制による二次発癌リスクの報告に関して文献は存在しなかったが、免疫正常患者においては起こる頻度が低い腫瘍性疾患（post-transplant lymphoproliferative disease など）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。

【益と害のバランス評価】

一次肝移植では葛西手術が無いいため手術回数が少ないことにより術後合併症は少なくなると予想されるが、近年の報告では差が無いとされている。一方、免疫抑制療法による感染リスクや発癌リスクは評価できなかったが、害となることは明らかである。

【患者・市民の価値観・希望】

葛西術後に肝移植を行うことより一次肝移植が推奨されることを支持するエビデンスは少ないが、病態が進んだ状態にある患児に対する手術そのものの侵襲の大きさや術後に肝移植が避けられない可能性が高いことによる家族の負担を考えたとき、一次肝移植という選択肢も提示されることが望ましい。

【資源利用と費用対効果】

今回のシステマティックレビューにおいて経済的負担（費用対効果）に関する文献は存在しなかったため評価困難であるが、葛西手術を行っても肝移植を回避できない可能性が高い病態において一次肝移植（葛西手術を行わないこと）は医療費削減に貢献できる可能性がある。

【推奨文の作成】

肝疾患末期状態にあり、葛西手術による効果が期待できないとの判断は困難であるが、病態が進行し、開腹手術・葛西手術そのものの致死的风险が高く、葛西手術が無効と判断される症例においては葛西手術を回避し一次肝移植を考慮する。

【今後の研究】

葛西手術が無効であると判断する基準については明確なものがなく、今後の研究において明らかとなることが期待される。

文献

- 1) Wang P, Xun P, He K, et al. Comparison of liver transplantation outcomes in biliary atresia patients with and without prior portoenterostomy: A meta-analysis. Dig Liver Dis. 2016;48(4):347-352.
- 2) Alexopoulos SP, Merrill M, Kin C, et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: early failure adversely affects outcome. Pediatr Transplant. 2012;16(4):373-378.
- 3) Neto JS, Feier FH, Bierrenbach AL, et al. Impact of Kasai portoenterostomy on liver transplantation outcomes: A retrospective cohort study of 347 children with biliary atresia. Liver Transpl. 2015;21(7):922-927.
- 4) Sandler AD, Azarow KS, Superina RA. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. J Pediatr Surg. 1997;32(3):416-419.
- 5) Li S, Ma N, Meng X, et al. The effects of Kasai procedure on living donor liver transplantation for children with biliary atresia. J Pediatr Surg. 2019;54(7):1436-1439.

【一般向けサマリー】

胆道閉鎖症のこどもたちにおいては同じ年齢で診断されても肝臓のダメージの程度はさまざまで、胆道閉鎖症がわかったとき（初診時）に肝臓のダメージがかなり進んでしまっているこどもたちもいます。こういったこどもたちにおいては身長や体重といった成長が十分でなかったり、進行した肝のダメージによるおなかに水がたまったり、出血しやすかったりすることがみられます。こういった症状がみられるときは治療として自分の肝臓で症状の改善の可能性が低いと判断されることもあり、肝臓をとりかえる治療を考えた方が良い場合があります。

第 7 章

参考資料

公費負担医療の種類と申請方法

胆道閉鎖症は新生児・乳児期早期の手術のみで治療が終了することではなく、生涯にわたる通院・加療が必要となる。さらに、(第5章「合併症」)に記載されるような合併症を発症した場合には頻回な入院加療を要することも多い。そのような状況では、さまざまな公費負担医療は患者および家族にとって有益なものである。

本稿では、診断基準 (P.25 参照) に基づき診断を受けた患者が利用可能な公費負担医療の種類と申請方法について紹介する。本稿に限り、エビデンスの評価や統合は行われていない。

1. 小児慢性特定疾病

① 受給資格

小児慢性特定疾病対策は、子どもの慢性疾患のうち、特定の疾患については、治療期間が長く、医療費負担が高額となるため、児童の健全育成を目的として、疾患の治療方法の確立と普及、患者家庭の医療費の負担軽減につながるよう、医療費の自己負担分を補助するものである。

胆道閉鎖症については小児慢性特定疾病情報センター¹⁾に詳細が記載されている。受給資格は、手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像に基づき、胆道閉鎖症病型分類における基本型の3つの形態のいずれかにあてはまることが確認された胆道閉鎖症の確定診断症例である。

胆道閉鎖症では、基本的に18歳未満の症例が受給対象となるが、「18歳到達時点において小児慢性特定疾病の対象になっており、かつ、18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象となる」という条件に該当するため、18歳以上20歳未満の症例も対象となることが多い。また、胆道閉鎖症患者であれば、現状では肝移植後も受給対象である。

② 申請

申請は指定医療機関の指定医が作成した医療意見書で行う。

1枚目の前半は小児慢性特定疾病意見書に共通の項目である。このなかに「小児慢性特定疾病 重症患者認定基準に該当」の項がある(図7-1A)。これは、後述の指定難病の重症度分類とは異なる基準であることに注意が必要である。胆道閉鎖症は小児慢性特定疾病の疾患群別で「慢性消化器疾患」に属する。その疾患群での重症患者認定基準は、「気管切開管理若しくは挿管を行っているもの、三月以上常時中心静脈栄養を必要としているもの又は肝不全状態にあるもの」と定められている。この部分は医療費助成にかかわる自己負担上限額の認定に関連する項目となる。

一方、「重症度分類」として重症度0~3までを記載する項目が別に定められている。この項は指定難病の重症度分類と共通のコンセプトで設定されている。ただし後述の指定難病の重症度分類とは異なり、基準は小児慢性特定疾病の枠組みのなかでは明示されておらず、受給の判断材料となっていない(図7-1

A



B

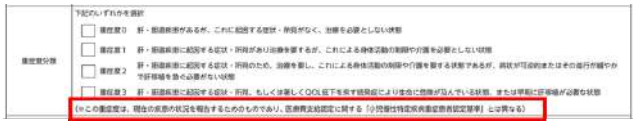


図 7-1. 小児慢性特定疾病医療意見書

A.共通部分における小児慢性特定疾病 重症患者認定基準の記入部分。B.重症度分類。(小児慢性特定疾病情報センター¹⁾)

B)。申請書は、新規申請用と継続申請用の2種類が用意されている。2つの書式における記載内容の違いは、新規申請用では「臨床所見（診断時）」および「検査所見（診断時）」の項目があることである。記載が求められる所見は、今後の小児慢性特定疾病事業のデータベースを利活用した研究に用いられることが想定されており、胆道閉鎖症を含めた小児期発症の難治性疾患の実態解明に有用であることが期待される。認定の有効期間は原則1年以内で、継続のためには継続申請を必要とする。

③ 給付内容

医療費助成にかかわる自己負担上限額は所得区分と重症患者認定基準の内容によって定められている（表7-1）²⁾。

2. 指定難病

① 受給資格

「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）による医療費助成の対象となる。2015年7月から胆道閉鎖症が指定難病に追加され、現状では、以下の重症度分類で重症度2または3が受給対象となっている（表7-2）³⁾。胆道閉鎖症患者であれば、肝移植後も重症度2以上は受給対象となる。また、症状の程度が重症度分類に該当しない軽症者でも高額な医療の継続が必要な人は、医療費助成の対象となるとされている。個別事案については医療ソーシャルワーカーなどへの確認が必要である。

表7-2. 指定難病における胆道閉鎖症の重症度判定と重症度分類

（難病情報センター³⁾）

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+

重症度判定項目のなかでもっと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。

重症度分類

- ・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あるが、病状が可逆的又はその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
- ・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低下をきた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7-1. 小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額（小児慢性特定疾病情報センター

階層区分	年収の目安 (夫婦2人子ども1人世帯の場合)		自己負担上限額		
			一般	重症 [※]	人工呼吸器等 装着者
I	生活保護等		0 円		
II	市町村民税 非課税	低所得Ⅰ（～約80万円）	1,250 円		500 円
III		低所得Ⅱ（～約200万円）	2,500 円		
IV	一般所得Ⅰ (市区町村民税7.1万円未満、～約430万円)		5,000 円	2,500 円	
V	一般所得Ⅱ (市区町村民税25.1万円未満、～約850万円)		10,000 円	5,000 円	
VI	上位所得 (市区町村民税25.1万円以上、約850万円～)		15,000 円	10,000 円	
	入院時の食費		1／2 自己負担		

※重症：①高額な医療費が長期に継続する者（医療費総額が5万円/月（例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円/月）を超える月が年間6回以上ある場合）。②現行の重症患者基準に適合するもの、のいずれかに該当。

1) 重症度分類 (令和6年度以降に改訂予定)

小児期発症希少難治性肝胆膵疾患の厚生労働科学研究が継続的に実施されている。この政策研究によって表 7-2 に示す本症の重症度分類が策定され、指定難病における胆道閉鎖症の重症度認定で用いられている。

本重症度分類は、① 胆汁うっ滞、② 胆道感染、③ 門脈圧亢進症、④ 身体活動制限、⑤ 関連病態、⑥ 肝機能障害の6項目により軽快者、重症度 1、重症度 2、重症度 3 の区分がある。重症度 2 では将来肝移植が必要となる可能性が予測され、重症度 3 は早期の肝移植が必要な状況とされる。また、重症度分類は胆道閉鎖症が指定難病に追加されてから 5 年を経過したなかで、新たなエビデンスを反映した形での重症度分類見直し作業が進められている。

A) 胆汁うっ滞

持続的な顕性黄疸を認めるものを 1+ とする。

B) 胆道感染

胆道感染の重症度は、過去 1 年間の入院期間が 1 か月未満を 1+, 1 か月以上半年未満を 2+, 半年以上の入院を要するものあるいは重症敗血症を合併したものを 3+ と規定される。

C) 門脈圧亢進症

門脈圧亢進症に伴う症候としては食道・胃静脈瘤、脾機能亢進症、続発性肺血流異常（肝肺症候群、門脈肺高血圧症）があり、それぞれの徴候ごとに重症度が規定されている。食道・胃静脈瘤は内視鏡所見および出血の既往の有無により規定され、コントロールできない静脈瘤出血を認める場合が 3+ となる。続発性肺血流異常は病態の重症度に従って規定される。肝肺症候群では室内気の動脈血酸素分圧が 60 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 90% 以下）のときに 3+ と判定される。門脈肺高血圧症は門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上のときに 3+ と判定される。門脈圧亢進症に伴う出血傾向、脾腫、貧血の状況によっても重症度が規定される。門脈圧亢進症に伴う各症候の重症度が異なる場合には、もっとも重症度の高いものが門脈肺高血圧症の重症度となる。

D) 身体活動制限

身体活動制限は performance status (PS) に従って評価し、PS 0: (無症状) の重症度は -、PS 1: (軽作業可) は 1+, PS 2: (50% 以上起居)、または PS 3: (50% 以上就床) が 2+ である。PS 4: (終日就床) は 3+ である。

E) 関連病態

皮膚掻痒は白取の痒み重症度基準に従って評価され、終日の耐え難い掻痒や眠れないほどの掻痒が 3+ で、成長発育障害は身長が -2.5 SD 以下で 3+ と規定される。

F) 肝機能障害

肝機能障害の程度はアルブミン、血清総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) あるいはアラニントランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) の採血データが一定程度の異常が認められるものは 1+, Child-Pugh score が 7~9 点を 2+ である。10 点以上が 3+ と規定される。

② 申請

申請は胆道閉鎖症の臨床個人調査票を用いて行う⁵⁾。前半の基本情報は指定難病の臨床個人調査票に共通の項目で、ついで胆道閉鎖症の診断に関する項目と指定難病における重症度分類を判定するための項目への記載を行う。支給認定の有効期間は原則 1 年以内で、有効期限を過ぎて治療継続が必要な場合は更新の申請が必要となる。

③ 給付内容

医療費助成にかかわる自己負担上限額は所得区分と治療内容（自己負担額とその期間）によって定められている。詳細は難病情報センターの医療費助成のページ⁶⁾に掲載されている。

3. 身体障害者手帳

胆道閉鎖症の身体障害者手帳制度の枠組みでの受給は、主に「肝臓の機能の障害」により認定される。ただし、続発性肺血流異常を発症している症例では「心臓、じん臓又は呼吸器の機能の障害」により認定される場合もあるが、本項では「肝臓の機能の障害」に関して記述する。

① 受給資格

身体障害者手帳制度における肝機能障害は1～4級までが規定されている。基本的には Child-Pugh 分類でB（7点）以上の症例が対象となる。そして等級の決定には3項目の「補助的な肝機能検査」、4種類の「症状に影響する病歴」、3種類の「日常生活活動の制限」の計10項目のうち、何項目を満たすかが関与する。表7-3に各等級の状態と判定基準、表7-4に等級を決定するための10項目を掲載する。このように身体障害者手帳制度は、小児慢性特定疾病や指定難病と異なり、肝機能障害全体へ対応している制度である。また肝臓移植を受けた患者については、「抗免疫療法を要しなくなるまでは、障害の除去（軽減）状態が固定したわけではないので、抗免疫療法を必要とする期間中は、当該療法を実施しないと仮定して、1級に該当するものとする」とされている。

表 7-3. 身体障害者手帳精度の肝機能障害における各等級の状態と判定基準

等級	状態	判定基準
1級	肝臓の機能の障害により日常生活活動がほとんど不可能なもの	Child-Pugh分類の合計点数が7点以上であって、肝性脳症、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値のうち肝性脳症又は腹水の項目を含む3項目以上が2点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもので、項目（a～j）のうち、5項目以上が認められるもの
2級	肝臓の機能の障害により日常生活活動が極度に制限されるもの	Child-Pugh 分類の合計点数が7点以上であって、肝性脳症、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち肝性脳症又は腹水の項目を含む3項目以上が2点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもので、項目（a～j）のうち、aからgまでの1つを含む3項目以上が認められるもの
3級	肝臓の機能の障害により日常生活活動が著しく制限されるもの（社会での日常生活活動が著しく制限されるものを除く。）	Child-Pugh 分類の合計点数が7点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもので、項目（a～j）のうち、aからgまでの1つを含む3項目以上が認められるもの
4級	肝臓の機能の障害により社会での日常生活活動が著しく制限されるもの	Child-Pugh 分類の合計点数が7点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くもので、項目（a～j）のうち1項目以上が認められるもの

表 7-4. 等級を決定するために必要な項目

	項目	区分
a	血清総ビリルビン値が 5.0 mg/dL 以上	補助的な肝機能検査
b	血中アンモニア濃度が 150 µg/dL 以上	
c	血小板数が 50,000/mm ³ 以下	
d	原発性肝がん治療の既往	症状に影響する病歴
e	特発性細菌性腹膜炎治療の既往	
f	胃食道静脈瘤治療の既往	
g	現在の B 型肝炎または C 型肝炎ウイルスの持続的感染	
h	1 日 1 時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感および易疲労感が月 7 日以上ある	日常生活活動の制限
i	日に 2 回以上の嘔吐あるいは 30 分以上の嘔気が月に 7 日以上ある	
j	有痛性筋けいれんが 1 日に 1 回以上ある	

② 申請

申請は身体障害者診断書・意見書に記載して行う。記載の注意事項としては障害の変動に関する因子としての 180 日以上の断酒についての記述、肝機能障害の重症度を評価するための検査結果は 90 日以上 180 日以内の間隔をおいた結果を記

載することがある。また「総合所見」は、経過および現症からみて障害認定に必要な事項、とくに肝臓機能、臨床症状、日常生活の制限の状態について明記し、併せて将来再認定の要否、時期などを必ず記載する、とされている。

③ 給付内容

3級以上の認定を受けている場合には心身障害者医療費助成の対象となり、医療費助成を受けることができる。ただし所得などの状況により受給状況が異なるとされており、詳細は個別に医療ソーシャルワーカーなどへの確認が必要である。

文献

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター：胆道閉鎖症, 2023 https://www.shouman.jp/disease/details/12_08_023/ (2023年10月6日アクセス)
- 2) 小児慢性特定疾病情報センター：小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額 https://www.shouman.jp/disease/details/12_08_023/ (2023年10月6日アクセス)
- 3) 難病情報センター：胆道閉鎖症（指定難病 296） <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4736> (2023年10月6日アクセス)
- 4) Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al : International Liver Transplant Society Practice Guide lines : Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Transplantation. 2016;100(7):1440—1452.
- 5) 難病情報センター：臨床調査個人票—296 胆道閉鎖症 https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/296-201704-kojin.pdf (2023年10月6日アクセス)
- 6) 難病情報センター：指定難病患者への医療費助成制度のご案内 <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460> (2023年10月6日アクセス)

胆道閉鎖症に関する情報の入手先一覧

難病情報センター：胆道閉鎖症（指定難病 296） <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4735>

日本胆道閉鎖症研究会 <https://jbas.net/>

胆道閉鎖症の子どもを守る会 <https://tando.lolipop.jp/>