

「小児の難治性肝疾患の病因，早期診断， 治療に関する研究」

東北大学第2外科教授 葛西 森夫

鈴木宏志 大井竜司 千葉康夫

岡本策武

我々は小児の難治性肝疾患とくに先天性胆道閉塞症および先天性胆管拡張症の発生原因解明，治療成績向上のため種々の角度から研究をすすめているが，ここに昭和50年度の研究報告をそれらの疾患の病因，早期診断，治療の各項につき順を追って述べる。

1. 病因に関する研究

外科側の主要Projectの一つである子宮内手術手技を応用した先天性胆道閉塞症肝モデルの実験的作成は，本症における肝の病変が肝実質内に一次的に起っているものであるが，あるいは胎生期又は出生直後の肝門部を含めた肝外胆管の閉塞による二次的なものであるかを解決するために重要であり，ひいては本症の病因解明の手がかりにもなるものと思われる。本年度は妊娠家を使用し基礎的な手術手技の確立のみにおわったが，その実験的モデル作成が可能である見通しを得た。即ち妊娠23～25日の家兎（家兎の妊娠持続期間は31～32日）をネンプター静性麻酔後に開腹，子宮切開後さらに胎仔をとり出し開腹し，腹腔内臓器とくに肝をきわめて愛護的にあつかい胆嚢に到達，胆嚢内に薬物等注入をこころみようとするものである。本実験は現在経続中であるがその成果は来年度にもちこされた。

次に先天性胆道閉塞症の発生原因が胎生初期の発生異常では説明できないのではないかとする説の一つの根拠として，本症には胎生初期の胆管発生時期とその時期をほぼ同じにする他の重症合併奇型がほとんどみられないということがあげられていた。したがって最近ではむしろ妊娠後期の炎症あるいはaccident説が有力になっている状況である。しかるに1974年Colorado, DenverのLilly等が，本症22例中6例，27%もの症例にmajor intestinal Vascular abnormalityがみられたと報告して以来，本症の合併奇型は決して少なくないとの報告が相ついでいる。そこで東北大学第2外科における1953年から1975年1月までの本症150例について合併奇型を検討したところ，いわゆるmajor malformationといわれるものは12例，8%にみられ決して頻度が低くないとの結果を得た（表1）。消化管の合併奇型とくに腸迴転異常が多くみられるが，これはいわゆる吻合可能型，不能型ともにみられ，又肝外胆管と周囲組織との癒着等も様々で，相互に因果関係があるかどうかは断定し兼ねた。これに対して先天性腸閉鎖を合併している例は，他院にてmeconium peritonitisのため生後19時間で手術をうけているが，その際とくに肝外胆管系の検索はされていないが，肝は正常色調と記載されている。生後65日の先天性胆道閉塞症手術時には，肝外胆管系に経17mm×17mmのcystを有するI型の肝外胆管閉塞症で，meconium peritonitisによる肝外からの炎症の波及が，閉塞の原因になっ

ている可能性も考えられ興味深い。

表 1

ASSOCIATED MALFORMATIONS IN 150 CASES OF BILIARY ATRESIA

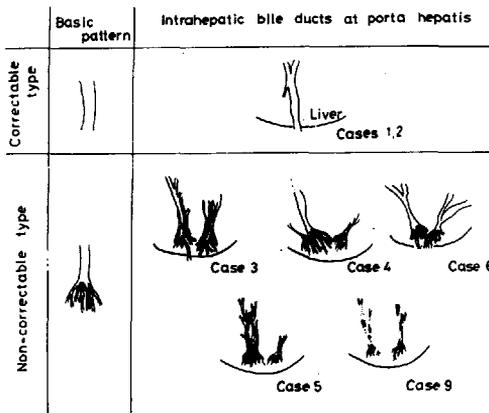
2ND DEPT. OF SURG., TOHOKU UNIV. SCHOOL OF MED.,
(1953.2 -- 1975.1)

MALFORMATION	No. OF CASES
CONGENITAL JEJUNAL ATRESIA	1
MESENTERIUM COMMUNICAE	2
MALROTATION	2
NONROTATION	2
MALROTATION + SITUS INVERSUS + ASPLENIA + CHD	1
NONROTATION + PREDUODENAL PORTAL VEIN	1
PATENT FORAMEN OVALE	1*
ABNORMALITY OF PULMONARY SEGMENTATION	1*
MECKEL'S DIVERTICULUM	3
INGUINAL HERNIA AND/OR UMBILICAL HERNIA	36
CHROMOSOME ABNORMALITY (TURNER'S SYNDROME)	1

51(12)

以外にはほとんど胆管はみられず新生胆管も少なかった。肝管が閉鎖し肝門部に拡張胆管の存在していた症例においても肝内に比較的太い胆管がみられたが、この胆管はヒダが多く内腔の閉鎖がみられ、周囲には小胆管が少数存在していた。いわゆる吻合不能型では、前に述べたような太い胆管は全くみられず、20~400ミクロンの小胆管が多数存在している状態がみられた。連続切片で追跡すると一部では肝門部に向かって籐状にひろがっており、手術時に採取した肝門部組織片にみられる小胆管群につながるものと思われた。(図1)いわゆる吻合不能型におけるこのような肝内肝

図 1



以前より先天性胆道閉塞症における肝外胆管、肝内胆管の形態について、本症の発生原因を示唆する病態を報告してきたが、このたびは肝門部附近の肝内胆管の形態を観察した。研究の対象としては1971年1月より1975年6月までに剖検された先天性胆道閉塞症9例を用いた。各症例とも肝門部附近の肝内胆管系について連続切片による再構築を行った。それによると葛西分類のI型の肝門部附近には、肝管より連続して存在していると思われる径約1000ミクロン以上の太い胆管が存在し、それがさらに肝内胆管に連なっていた。これらの太い胆管

門部の特異な胆管形態は、二次的な変化というよりはむしろその部位にもPrimaryな病変が存在することを示唆するものではないと思われる。これに関連して最近我々は、肝門部のみの閉鎖でしかも進行性閉塞機織のみられた症例を経験した。本症例は生後70日の手術時の直接胆道造影では、全肝外胆管系の閉存と肝門部のわづかな左右肝管がみとめられたが、3週間後肝門部の左右肝管は造影されなくなり、再手術により肝門部の閉鎖が確認された。その時

点でも総肝管以下は開存しており、本症例は本症の原発性病変が肝門部胆管にも存在することを示唆する興味ある症例であると思われた。

次に閉塞性黄疸肝持に先天性胆道閉塞症肝のモデル作成をかね、さらに門脈域内の増殖胆管の消長、推移を検索するため、昨年度から犬を用いて肝外胆管の Segmental ligation 実験を行っている。本実験の特長は、胆管を分葉単位で結紮するので、結紮されない分葉は健全なため長期生存がえられ、結紮された分葉にて目的とする検索を行いうることである。成犬における結果は、増殖胆管は一方向的な増殖を示し、門脈域はほぼ増殖胆管のみでしめられる。したがって線維化は目立たず、さらに日数の経過したものでも線維化により増殖胆管がおしつぶされ、減少するという先天性胆道閉塞症肝の門脈域に特徴的な所見はみとめられなかった。又肝実質細胞においても本症類似の所見はえられなかった。ひきつづいて、いまだ臓器として未熟で成長課程にあるため成犬肝とは異った反応を示すと思われる幼犬を用いての実験にうつり、現在体重が 1.5 Kg ~ 2 Kg の幼犬 5 頭と同様に segmental ligation を施行、その結果を検討中である。

2. 診断に関する研究

前年度、臨床症状、臨床一般検査成績の scoring による総合判定により、先天性胆道閉塞症と新生児肝炎を鑑別するところみを発表した。以後これを臨床に供し早期診断、早期手術への足がかりとした。1975年経験した先天性胆道閉塞症は全例本法によって診断しえたが、肝外胆管がやや細いながらも開存し、肝内にも非常に hypoplastic な胆管の存在がみとめられ、同時に先天性心疾患を有する hepatic ductular hypoplasia 類似疾患の一例に先天性胆道閉塞症との判定が出、本法を 100% 信頼しうるものにするには、さらに若干の症例のつきかさねによる検討が必要と思われた。

先天性胆道閉塞症および新生児肝炎において、胎児性蛋白である α -fetoprotein (α -F P) が生理的存在期間を過ぎて存在していることが報告され、両疾患の病因論からもその産生機序(あるいは排池遅延かもしれない)に興味もたれる。さらに Zeltger 等は、上記両疾患とも α -F P の存在が長びくが、病変が肝細胞レベルに存在する新生児肝炎の方がはるかに高い値を示し両者の鑑別に役立つと報告している。しかし東北大中検伊藤は、1973年新生児肝炎における α -F P の推移を検討報告しているが、2ヶ月代、3ヶ月代の新生児肝炎では、必ずしも高値を示すとはかぎらないと述べている。

今回我々は、先天性胆道閉塞症の α -F P 値の意義について検討を加えた。症例は 1972年から 1975年6月までの間、東北大学第2外科に入院、手術をうけた 27例で、術前数回測定しているものは、手術日にもっとも近いデータを採用した。測定法は single radial immunodiffusion (興味キット) で、 α -F P 値の定量は行っていない。結果は 27例中 20例に陽性にみられ、陽性率は 74% であった。うち 7例が 300 単位以上の強陽性を示し、20 単位以下の弱陽性例は 3例であった。(図 2) 日令によってその陽性率をみてみると、強陽性例は 90 日以前にかぎられるが、60 日以前でも陰性例がみられ、少なくとも 120 日までは日令による差はないと思われた。又術後の肝汁排池状況とその陽性率についてみると、 α -F P 弱陽性例は全例良好な胆汁

図 2

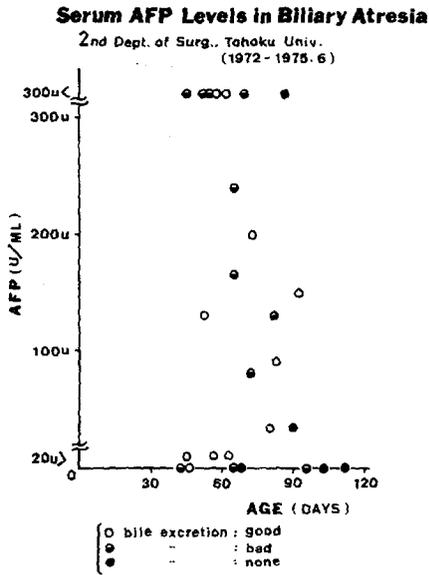
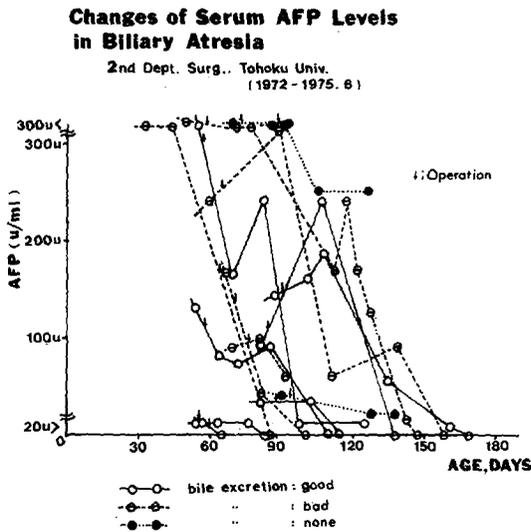


図 3



排泄をみている。又 α -F P陰性例では良好な胆汁排泄を得たのは7例中1例のみである。この点肝組織像との関連をみても、 α -F P陽性例は肝の変化がまだ流動的で、肝細胞索のみだれ、巨細胞、随外造血巣もみられており又胆汁の block は Hering's canal 以前にあるようにみられる。 α -F P陰性例は肝硬変化がみられ、肝組織像は固定化してしまっている。胆栓も門脈域内の胆管にみとめられるようになる。又強陽性例は肝細胞の高性、肝細胞索のみだれが著しく高度なものである。このことから本症における α -F Pの存在は、単なる胆道閉塞による排泄遅延ではなく、変性再生をくりかえす幼若な肝組織中に産生細胞が存在すると思われたほうがよいと思われる。

手術前後の α -F P値の推移を検討したものは15例である。(図3)それぞれ術後の胆汁排泄の有無によって比較検討した。胆汁排泄良好例はすみやかな α -F P値下降がみられた。これに対し胆汁排泄のみられなかった3例は、 α -F P値は長く停滞するようみられた。黄疸消失がえられなかったが多少でも胆汁流出のみられた症例も、その下降は比較的速やかであった。この事実は一見胆汁うつ滞と α -F P陽性率とは平行するようみえるが、黄疸が高度にあっても生後180日をこえて α -F P値が陽性を示した症例は、追跡しえた範囲内ではみとめられず、必ずしもそうとはいえない。

次に、本症における肝組織中の α -F Pの局在、ないしは産生細胞を明らかにするため、手術時又は生検によって得られた肝組織から凍結切片を作製し、間接法により α -F Pの蛍光染色をこころみた。抗血清は市販の α -F P抗血

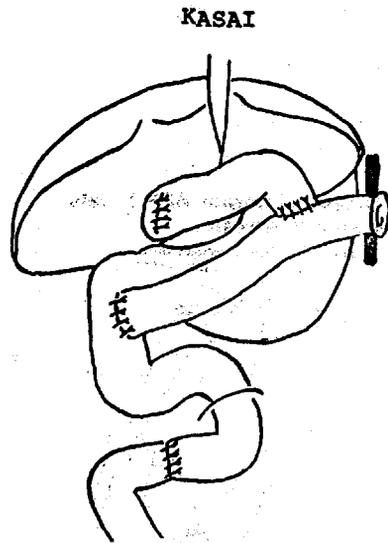
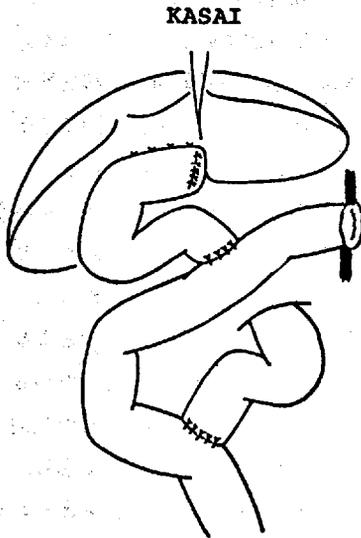
清と、家兎により作製した抗血清とを使用した。先天性胆道閉塞症においては、 α -FPは正常肝細胞とは異なる数個の集団として又は1~2コの細胞として肝組織中に均等に散在することがわかった。細胞の核は肝細胞の核よりやや小さく、胞体もさらに少ないやや小型の細胞としてみとめられた。現段階でその細胞が α -FP産生細胞とは断定しかねるが少くとも正常肝細胞と異なることは判明した。今後は正常新生児肝あるいは新生児肝炎肝等症例をふやして検討を加える必要があろう。

3. 治療に関する研究

本症の病態が正しく認識されるようになったことから早期手術例がふえ、本年度は本症8例を経験うち7例(88%)に黄疸完全消失をみ、いちじるしい治療成績の向上をえることができたといえる。黄疸消失例は生後40日代が2例、50日代が3例、60日代が1例、70日代の1例計7例で、胆汁排泄不良例は生後67日の症例であった。術後に良好な胆汁排泄が得られる要因としては、早期手術に加えて肝門部切離部位の的確さもその一つにあげられる。その際重要なことは、いわゆる吻合不能型においては、肝外索状胆管を肝門部に向かって十分に剝離後、門脈を足方に圧排し

図 4

図 5



て門脈の後で肝門部結合織を切離することである。又術後の上行感染防止のために本年度なかばまでは二重Y型肝門部空腸吻合術を行っていたが(図4)、胆汁は十二指腸に流したほうがより生理的であること、又十二指腸はより無菌的であること等の理由から、本年度後半二重Y型肝門部空腸十二指腸吻合術を考案施行している。(図5)その上行感染防止効果については、もうしばらくの症例数の追加が必要であらう。

最後に表2に、昭和46年度以後昭和50年11月までの上行感染防止術式採用症例の手術成績を示すが、本症における早期手術の必要性を如実に物語っている。

表2

肝門部空腸吻合術変法施行後
胆汁排泄状況（吻合不能型）

（東北大 第2外科 昭46.2～50.11）

相対手術時 日 令	症例数	胆汁排泄状況		
		良	不良	なし
60日以前	5	5 (100%)	0	0
61～70日	10	4 (40%)	5	1
71～90日	11	2 (18%)	8	1
91日以後	4	0 (0%)	2	2
計	30	11 (37%)	15	4

胆道閉鎖症吻合不能型症例の肝外胆管の
病理学的検討

第一報 成因についての一考察

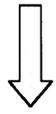
順天堂大学 小児外科 駒河敬次郎

はじめに

胆道閉鎖症の成因に関して、先天的胆管系の形成不全説(1)、あるいは肝炎および胆道炎等の炎症説等2)～3)がいわれているが、詳細については現在未だ不明である。

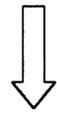
この胆道閉鎖症の成因について、本症患者にみられる、いわゆる remnant 肝外胆管のはきわめて興味深い研究対象と思われる。すなわち、われわれが胆道閉鎖症の患児の手術にあたり、その肝外胆管の remnant を見ると、個々の症例で著しい差異を認める。これは肝外胆管系の閉鎖機転の一面を示唆するものとして、本症成因の検索の一つのいとぐちを示していると考えられるからである。

既に、1970年第7回日本小児科学会総会における、東北大学葛西教授の会長講演9)でこの点について詳細な報告が行われたが、その後、この問題に関して2, 3の研究発表が散見されるに過ぎない¹⁰⁾。しかもこれらはいずれも、手術時剔出せる肝外胆管の remnant に関するものみに限られ、剖検例も含めた全肝外胆管系としての検索、すなわち十二指腸乳頭部附近の胆管の状態を含めた系統的な検索は未だ行われていない。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



我々は小児の難治性肝疾患とくに先天性胆道閉塞症および先天性胆管拡張症の発生原因解明, 治療成績向上のため種々の角度から研究をすすめているが, ここに昭和 50 年度の研究報告をそれらの疾患の病因, 早期診断, 治療の各項につき順を追って述べる。