

## 7 小児の難治性肝疾患の病因，早期診断治療に関する研究

班員	東京大学小児科教授	小林登
研究協力者	東北大学小児科助教授	今野多助
	筑波大学小児科教授	滝田 齊
	自治医科大学小児科助教授	小田原 真理子
	都立駒込病院感染科部長	南谷 幹夫
	帝京大学小児科講師	吉野 加津哉
	順天堂大学小児科助手	松平 隆光
	東京大学小児外科助教授	斉藤 純夫
	東北大学外科教授	葛西 森夫
	順天堂大学小児外科教授	駿河 敬次郎
	国立小児病院外科医長	沢口 重徳
	東京大学病理学教授	森 亘
	東京大学小児科助教授	白木 和夫
事務担当		白木 和夫 土田 嘉昭

### 総括研究報告

#### 研究目的

乳幼児期の難治性肝疾患，とくに先天性胆道閉鎖症，新生児肝炎，特発性総胆拡張症などは未だその病因が明らかでなく，その早期診断法，治療方針についても問題が多い。更にこれら疾患の診断基準も従来明確でなかった。そこで先ず適切な診断基準を検討し，設定すると共に，これら疾患の病因と病態を明確化し診断と治療の為の基礎を確立することを目標とした。

#### 研究計画

##### I 診断基準の設定

先天性胆道閉鎖症，新生児肝炎，特発性総胆管拡張症，その他について，現在の時点で最も妥当と考えられる診断基準を設定する。

##### II 病因に関する研究

##### 1) ウイルス学的研究

とくに HB ウイルス，サイトメガロウイルスの病因的意義を検討する。

## 2) 胆汁酸に関する研究

胆汁および血清の胆汁酸をガスクロマトグラフィーを用いて測定し、これら疾患における特異的変化の有無を検索する。

## 3) 病理組織学的研究

とくに先天性胆道閉鎖症の肝外胆道を追求し、一部は stereological な手段を用いて、その成因に関する形態学的な追求を行なう。

## Ⅲ 診断、治療法の改善に関する研究

診断に関しては特に Lipoprotein-X,  $\alpha$ -fetoprotein などにつき検討し、また先天性胆道閉鎖症の治療と予後を追跡する。

## 研究成績

### I 診断基準の設定

現在の時点において診断基準設定の必要のある小児難治性肝疾患として、新生児肝炎、Byler 病、肝内胆管閉塞症、先天性胆道閉鎖症、特発性総胆管拡張症、先天性多発性肝内胆管拡張症、その他を挙げ、これらの診断基準に関して検討を加えた結果、別紙のごとき診断基準を定めた。しかしながらこれら疾患の病因が確定していない為に、将来改訂を加えられるべきものと考えられるので暫定診断基準とした。この診断基準設定により、従来とかく不統一な診断になり勝ちであった点が是正され、今後これら疾患の診断法、治療法などを検討するに当たっての基礎が固められたものと考えられる。(別紙参照)

### Ⅱ 病因に関する研究

#### 1) ウイルス学的研究

B 型肝炎 (HB) ウイルスは、かつて新生児肝炎の主たる病因ではないかと考えられ、そのような症例報告も見られるが、新生児肝炎31例、先天性胆道閉鎖症20例およびその両親の HBsAg, anti-HBs を検索したところ陽性例は少なく、これら疾患の大部分は HB ウイルスによるものではないことが明らかにされた。

サイトメガロウイルスに対する抗体価は CF では新生児肝炎、先天性胆道閉鎖のいずれでも上昇した例が多かったが、感染のより良い指標と考えられる早期抗原抗体価は先天性胆道閉鎖症では低値であったのに対し、新生児肝炎では41%で上昇がみとめられた。また尿からのサイトメガロウイルス分離は先天性胆道閉鎖症7例中1例、新生児肝炎4例中3例に陽性であり、新生児肝炎でサイトメガロウイルス感染が多いことが判明した。しかしながら肝の病理組織像では、明らかにサイトメガロウイルスの全身感染を伴っている症例では、いわゆる巨細胞性肝炎の像は認められず、従来一般に新生児期から続く閉塞型黄疸で「新生児肝炎」と診断されているものの一部がサイトメガロウイルスによる肝炎である可能性が示唆されたと共に、これとは別の「新生児肝炎 (狭義)」の存在が考えられるに至った。これらの他のウイルス、風疹ウイルス、単純性ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルスなどの関与はほとんど認められなかった。

#### 2) 胆汁酸に関する研究

正常乳児の胆汁中総胆汁酸値は年長児より低く、年齢と共に増加する傾向があり、コール酸が主な胆汁酸であった。新生児肝炎ではやや低値が認められたが、正常児と明らかな差は見られなかった。

血清中総胆汁酸値は先天性胆道閉鎖症や新生児肝炎で上昇しており、コール酸/ケノデオキシコール酸比は先天性胆道閉鎖症では1.00以下であったのに対し、新生児肝炎では1.00以上のものが見られた。

胆汁うっ滞の原因として重要なリトコール酸に関しては一定した結果が認められず、結論を得るに至らなかった。

### 3) 病理形態学的研究

先天性胆道閉鎖症のいわゆる吻合不能型に対して肝門部空腸吻合を施行した場合、良好な胆汁流出を得る症例としからざるものがある。そこで索状の肝外胆管残遺組織について再構築法を含めて病理組織学的検討を行ない、組織学的所見と術後経過との間にある程度の関連性を認めた。とくに既存の破壊されたと思われる胆管の閉塞状態から、高度の胆管周囲炎の存在が示唆された。また月令と共に肝門部胆管の微細管腔が更に狭小化して行く傾向が認められた。

### Ⅲ 診断・治療法の改善に関する研究

Lipoprotein-X (LP-X) は閉塞性黄疸に際し上昇することが知られているが、この半定量法を利用して先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎とが鑑別し得ることが明らかになった。即ち LP-X は先天性胆道閉鎖症で8倍以上であったのに対し、新生児肝炎ではほとんどが陰性であり、陽性症例も4倍以下であった。

血清  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) は、先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎のいずれでも高度上昇するが、これは正常乳児でも高値を示すので、先ず正常乳児55例についてその正常範囲を求めた。先天性胆道閉鎖症13例中10例はこの正常域以上に上昇した。診断に関しては未だ最終的な結論に至っていない。なお AFP はリンパ球の Blast 化あるいは MLC において抑制効果をもつことが確かめられ、この作用が新生児肝炎、先天性胆道閉鎖症の病態に何らかの影響を及ぼしている可能性があり、今後検討すべき課題と考えられた。

なお先天性胆道閉鎖症と新生児肝炎の臨床像、検査所見の組合せによる“CBA score”を鑑別に用いる試みが行なわれ、かなり有用であることが判明し、将来この面での検討も臨床上必要と考えられた。

また先天性胆道閉鎖症の術後追跡調査では、早期手術例ではかなり治癒が期待できることが明らかになったが、更に向上させるためにはしっかりした術後長期管理が必要であることも明らかになり、この面での管理規準の設定が必要と考えられた。

以上の他、小児肝疾患におけるアミノ酸代謝の検討、肝硬変症と肝炎との関係に関する検討が各個研究として行なわれた。

↓ **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

研究目的

乳幼児期の難治性肝疾患,とくに先天性胆道閉鎖症,新生児肝炎,特発性総胆拡張症などは未だその病因が明らかでなく,その早期診断法,治療方針についても問題が多い。更にこれら疾患の診断基準も従来明確でなかった。そこで先ず適切な診断基準を検討し,設定すると共に,これら疾患の病因と病態を明確化し診断と治療の為の基礎を確立することを目標とした。