

臨床病理検討会報告

葛西術後の先天性胆道閉鎖症に対し、  
生体肝移植を施行した1例

臨床担当：志村 亮祐 (研修医)・遠山 茂 (消化器内科)  
病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

**Live-donor liver transplant in biliary atresia after Kasai operation.**  
Ryosuke SHIMURA, Shigeru TOHYAMA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA  
**Key Words** : Live-donor liver transplant – biliary atresia – Kasai operation

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 30歳代 男性

【主 訴】 発熱

【現病歴】

生後2ヶ月 先天性胆道閉鎖症で葛西手術施行 (他院)。  
3歳～ 当院小児科にて経過観察開始。  
13歳 他院にて脾摘。  
18歳 肝移植 (donor: 父, Gilbert症候群) を行う  
が拒絶反応出現。免疫抑制剤の投与開始。  
22歳～ 経皮経肝胆管ドレナージ (以後PTCD) 施行,  
この後ドレナージチューブの抜去・再挿入・交  
換を繰り返す。  
25歳 吻合部狭窄に対し胆管空腸吻合術, 狭窄拡張術。  
27歳 肝酵素上昇, 肝生検にて拒絶と診断。ステロイ  
ド投与開始。

以後当院小児科, 消化器外科にてチューブ交換, 胆道  
洗浄を行うも, 胆管炎による入退院を繰り返していた。

最終入院の21日前から5日前まで発熱・急性胆管炎に  
て入院。PTCD交換, 胆道鏡を用いた切石を行い, 向  
後も段階的に切石施行の予定であった。

第0病日 発熱を主訴に救急外来を受診し, 急性胆管炎  
として緊急入院となった。

【既往歴】 前述事項以外に特記事項なし。

【生活歴】 喫煙なし, 飲酒なし, 特記事項なし。

【入院時現症】

JCS 0 GCS15 BT37.2℃ HR72/min

BP108/60mmHg。

身長158cm 体重45.5kg。全身に軽度黄疸を認める。

胸部：呼吸安定, 呼吸音清。

腹部：上腹部やや膨隆, 圧痛なし。PTCD留置されて  
いる。胆汁色褐色。

四肢：浮腫なし。

【検査所見①：第0病日】

[生化学]	LDH	214 IU/l	CPK	52 IU/l	
総ビリルビン	2.4 mg/dl	γ-GTP	425 IU/l	CRP	6.54 mg/dl
直接ビリルビン	1.7 mg/dl	Ch-E	96 IU/l	[血算]	
間接ビリルビン	0.7 mg/dl	AMY	82 IU/l	白血球数	141 /μl
総蛋白	6.7 g/dl	NA	134 mEq/l	赤血球数	326 /μl
アルブミン	2.6 g/dl	K	3.9 mEq/l	血色素	10.0 g/dl
ALP	1614 IU/l	CL	105 mEq/l	ヘマトクリット	28.7 %
GOT	72 IU/l	尿素窒素	17 mg/dl	血小板数	12.9 × 10 <sup>4</sup> /μl
GPT	33 IU/l	クレアチニン	1.0 mg/dl		

【経過①】

第0病日 発熱あり救急外来受診。急性胆管炎として緊  
急入院。頻回に胆道洗浄を施行。

第12, 30, 47, 68病日

胆道鏡にて切石術施行

→第26病日頃より血中ビリルビンの改善乏  
しくなり, 上昇傾向となった。

⇒再移植に関して, 某大学移植医療部へ  
コンサルト。

肝不全状態であり, 再移植の適応との  
診断。

第78病日 担当医師が来院。肝再移植の準備を開始した。

第90病日 血中ビリルビン上昇のため血漿交換を開始,  
人工透析を併用。

【検査所見②：第89病日】

[生化学]	AMY	183 IU/l	[血算]	白血球数	143 /μl
総ビリルビン	19.7 mg/dl	NA	123 mEq/l	赤血球数	262 × 10 <sup>4</sup> /μl
直接ビリルビン	15.3 mg/dl	K	5.5 mEq/l	血色素	7.9 g/dl
間接ビリルビン	4.4 mg/dl	CL	96 mEq/l	ヘマトクリット	21.2 %
総蛋白	6.0 g/dl	尿素窒素	25 mg/dl	血小板数	25.3 × 10 <sup>4</sup> /μl
アルブミン	2.1 g/dl	クレアチニン	1.0 mg/dl	[凝固]	
ALP	363 IU/l	CPK	106 IU/l	PT (SEC)	18.0 sec
GOT	211 IU/l	血糖	78 mg/dl	PT %	45.1 %
GPT	125 IU/l	血中アンモニア	33 μg/dl	APTT	52.3 sec
LDH	278 IU/l			INR	1.57
γ-GTP	58 IU/l			Dダイマー	5.7 μg/ml
Ch-E	77 IU/l				

**【経過②】**

その後血漿交換+血液濾過透析, FFPやRCCの輸血を繰り返すが凝固系異常は亢進傾向になった。

第128病日 透析後, 突然大量の吐血を生じ, 緊急内視鏡を施行。食道には静脈瘤あるものの出血を認めず。胃壁の静脈瘤破裂を確認(図1), 内視鏡的止血に成功。

第130病日 腹痛の訴えが増悪。

第135病日 全身の痛みを訴えるようになり, 塩酸モルヒネの持続投与を開始した。

第136病日 全身状態悪化し, 永眠。

血漿交換は合計6回, 透析は合計13回の施行となった。

**【検査所見③: 第136病日】**

【生化学】	AMY	32 IU/l	【血算】	
総ビリルビン 25.0 mg/dl	T-CHO	81 IU/l	白血球数	3/μl
直接ビリルビン 19.3 mg/dl	NA	140 mEq/l	赤血球数	224×10 <sup>4</sup> /μl
間接ビリルビン 5.7 mg/dl	K	3.5 mEq/l	血色素	6.8 g/dl
総蛋白 4.0 g/dl	CL	101 mEq/l	ヘマトクリット	19.2%
アルブミン 2.2 g/dl	尿素窒素	56 mg/dl	血小板数	5.1×10 <sup>4</sup> /μl
ALP 130 IU/l	クレアチニン	3.0 mg/dl	【凝固】	
GOT 205 IU/l	CPK	127 IU/l	PT(Sec)	38.1 sec
GPT 125 IU/l	血糖	102 mg/dl	APTT	300以上 sec
LDH4 12 IU/l	CRP	6.53 mg/dl	INR	3.56
γ-GTP 58 IU/l	血中アノモニア	125 μg/dl	Dダイマー	28.4 μg/ml
Ch-E 165 IU/l				

**II. 臨床上的の問題点 (解剖により明らかにした点)**

- 直接的な死因の解明 (胆管炎か肝不全か)
- 胃以外に出血源があるか
- 永眠時の肝の状態確認

**III. 病理解剖所見****【肉眼所見】**

体重56kg。皮膚は黄褐色で黄疸著明。眼球結膜出血。上腹部にPTCD留置。腹部膨満著明。上腹部に横方向の手術痕が2本見られ, 頭側から順に26cm, 28cm。足背部に浮腫を認める。

胸腹部切開で剖検開始。腹水は黄色透明で2300ml。胸水左500ml, 右600mlだが血液混入の強い所見。心嚢液は混濁し150ml。心外膜および心嚢は出血・壊死著明な心外膜炎の所見(図2)。化膿性炎症を疑う所見も見られた。屍血量1000ml。

心臓 435g, 11.5×12.3×6.0cm。剖面は著変なし。

左肺 365g, 21.5×13×3.5cm。右肺 420g, 20.5×10.5×5cm。全体に黄色調が強く点状出血をび漫性に認めた。左肺尖部, 右下葉はうっ血著明。剖面はうっ血水腫とした。

空腸が肝彎曲側に挙上され, 正中側に折れ返る形とな

り, 先端が肝門部と吻合されていた。肝臓は挙上空腸をあわせ1175g, 18.5×11×9cm。肝硬変の所見。肝内結石を多数認めた(図3)。空腸と胆管の吻合部に閉塞は見られなかった。脾臓は摘出後状態。脾臓著変なし。門脈に血栓を認めた。

左腎臓 165g, 右腎臓 235g。剖面は黄色を帯びた色調。尿管には点状出血を認めた。膀胱は粘膜内出血高度な所見で出血性膀胱炎とした。

食道著変なし。胃では胃食道吻合部から1cmの前壁側部分に9×7mmの血腫が付着しており胃静脈瘤止血後として矛盾のない所見。小腸では回腸末端部に潰瘍を認めた。また横行結腸に粘膜内出血を認めた。

大動脈の粥状動脈硬化はごく軽度。下大静脈著変なし。全身のリンパ節腫脹が見られた。

以上, 肝硬変による肝不全で全身状態が悪化して死亡したと考えられた。

**【病理解剖学的最終診断】**

主病変

先天性胆道閉鎖症で生体肝移植術後+肝硬変+肝内結石症

副病変

1. 全身性 MRSA 感染症 (心外膜炎+軽度心筋炎+軽度心内膜炎+甲状腺内菌塊多数出現+気管支肺炎+肝血管内菌塊出現+腎実質炎+回盲部菌塊出現)
2. 胃静脈瘤止血後状態
3. 門脈血栓症
4. 出血傾向+出血性膀胱炎
5. 回腸末端潰瘍+横行結腸腸炎
6. 多発リンパ節腫脹
7. 浮腫 (腹水 2300ml + 足背部浮腫)
8. 黄疸

<細菌培養検査・心嚢液>

Sta. aureus (MRSA 株) 2+

E. coli 少数

**【主要組織所見および総括】**

肝臓は混合結節型肝硬変の所見(図4)。肝内結石が多数であり胆汁性肝硬変として矛盾のない所見である。肝細胞の脱落, 細胆管の増生が目立つ所見。出血も見られた。肝不全として矛盾のない所見。

吻合部の状態に関して, 剖検時にPTCDの孔から吻合部にかけて挿入したチューブに対して垂直に切り出して標本作製し検討した。標本30の深切り標本が吻合部に相当し, チューブの入った胆管と共にそれと垂直に走行する胆管が見られた。チューブに沿った方向の胆管には閉塞は見られなかったが, チューブを挿入したために管腔が広がっただけである可能性は否定できなかった。それと垂直な胆管は内腔が虚脱しており, 胆汁流出が不

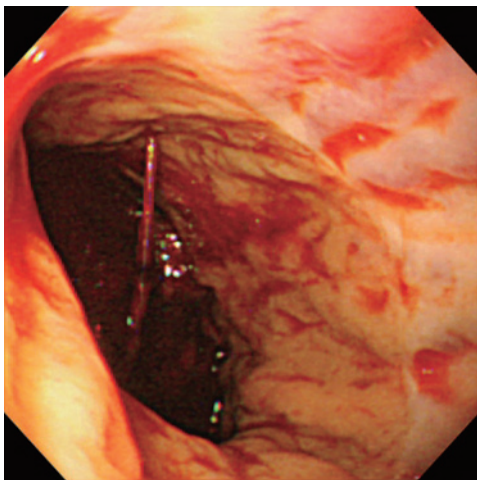


図1 胃静脈瘤からの出血

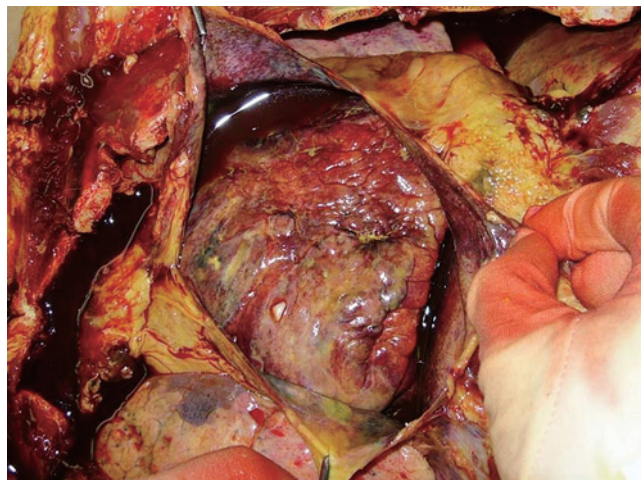


図2 出血・壊死著明な心外膜炎

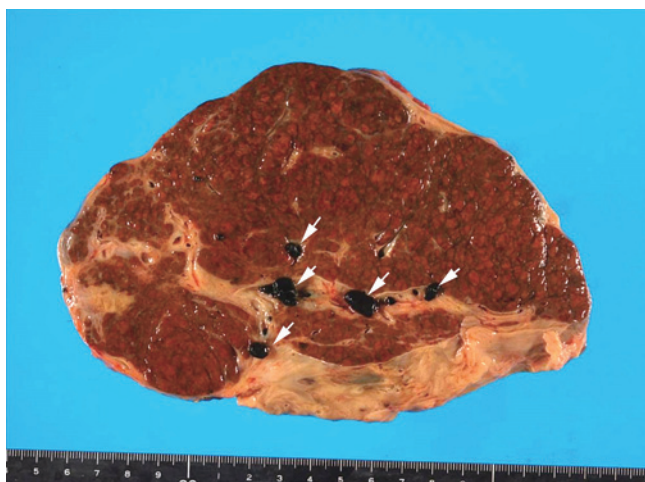


図3 肝臓肉眼所見 肝硬変 肝内結石 (矢印)

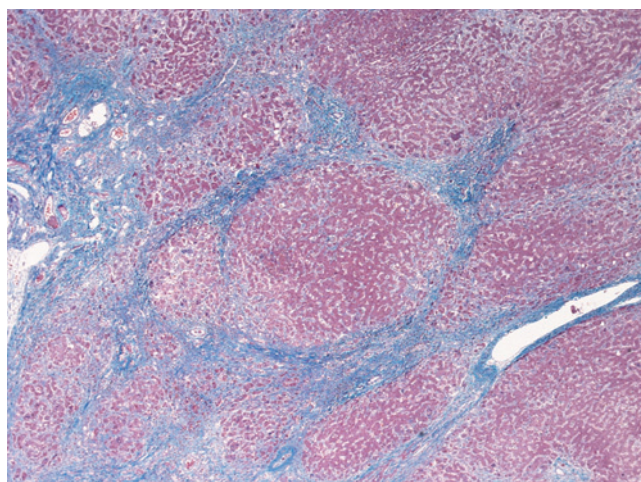


図4 肝臓組織所見 肝硬変 (Azan 対物4倍)

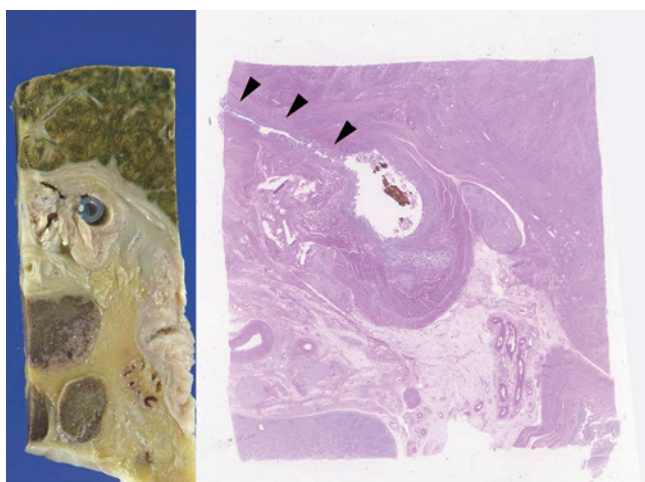


図5 肝門部胆管 チューブに垂直な胆管 (矢頭) は虚脱

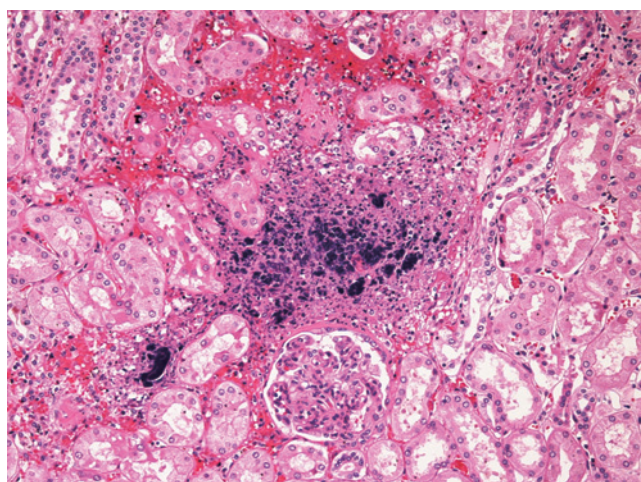


図6 腎臓組織像 MRSA 感染 (HE 対物20倍)

良だった可能性がある (図5)。

心外膜にはフィブリン析出、出血と好塩基性のGram陽性菌の塊が付着していた。同様の菌塊が心筋内、心内膜、甲状腺内、肺、肝臓血管内、両腎、回盲部潰瘍部分にも見られ、心筋細胞の変性、壊死、肺での炎症反応、腎臓 (図6) での実質破壊を伴っていた。心嚢液の培養検査ではMRSAと判定され、形態上もMRSAとして矛盾のない所見である。どこからかは不明であるがMRSAが血行性に全身に広がっていたと考えられた。

胃静脈瘤止血部分は粘膜が脱落し、出血、壊死した所見。その部分には拡張した静脈が見られ静脈瘤として矛盾のない所見であった。

膀胱は出血著明であった。

回盲部では粘膜が脱落し高度のリンパ球浸潤を呈していた。横行結腸は粘膜下層の浮腫、好中球浸潤、マクロファージの浸潤、出血が高度であった。

腫大していたリンパ節では非特異的なリンパ節炎、sinus histiocytosisの所見が見られた。赤血球貪食像もわずかに見られるが血球貪食症候群というには不足と思われた。

以上、肝硬変、肝内結石症による肝不全を基礎に、全身性のMRSA感染を来たして死亡したと考えられた。

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容

- 葛西手術後に肝硬変となった場合、手術はどのような術式になるのか？

当初は肝と腸管をつなぐ形で再建した。しかし吻合部が狭窄してしまい、25歳時に狭窄部に対し胆管空腸吻合術、狭窄拡張術を施行するも詰まってしまったため、胆汁の流れは複雑化していたようだ。

- PTC Dの位置はどうだったのか、適切だったのか？

先端は腸管内に達する形で留置していた。そのためドレーン洗浄の際は腸液が引けていた。末期には2~3週間で詰まっては交換を繰り返していた。

- 血漿交換をする時、透析は行うのか？

血漿交換は適応回数が限られるため、透析も併用していた。

- 他に胆道閉鎖症の患者を診たことはあるか？

先天性胆道閉鎖症は葛西手術で黄疸の改善がかなり見込めるようになったが、胆管炎や胆汁性肝硬変で死亡する例が多かった。本症例も黄疸は改善したが肝硬変となり、移植の方針となった。移植で長期生存が期待されたが、残念ながら胆管炎でドレナージを繰り返す結果となってしまった。同様の症例として当院フォロー中の若年女性の例があるが、そちらの症例は大き

な問題は生じず、免疫抑制剤も少量で経過しているため、結婚することも可能な見通しである。肝移植を行った症例では、経過が順調であれば健常人と同様の生活を維持できるようだ。

- 最終的には敗血症に至っていたのか？

透析も行っていることから、どこかで感染が生じたものと考えられる。透析等の影響で免疫能も相当低下していたことが推測される。

#### V. 症例のまとめと考察

生後2ヶ月で先天性胆道閉鎖症に対し葛西手術を施行したものの、胆管炎のコントロール不良のため生体肝移植を行い、移植後も拒絶反応、吻合部胆管狭窄などのトラブルが続き、PTCDを留置するも胆管炎およびドレナージによる黄疸のコントロールがつかず全身状態が悪化し、再度の肝移植の適応と判断されるもドナー選定前に死亡に至った1例である。

先天性胆道閉鎖症はおよそ出生10000人に1人の頻度で発症し、男女比は約1:2。病態は進行性に悪化するため、早期に閉鎖を解除する手術を行う必要があるが、耐術能等との兼ね合いもあり、60日以内に手術を行うこととされている。約90%の症例は腸管へ吻合すべき胆管が存在しないため、肝門部と腸管を直接吻合する葛西手術という術式が選択される。葛西手術後の黄疸消失率は報告により70-80%とされているが、葛西手術のみでは10年生存率は50-60%程度であり、黄疸が消失しない場合、あるいは黄疸消失後も繰り返す胆管炎等により肝の線維化・瘢痕化が進み肝硬変に陥ってしまった例に対しては肝移植が適応となる。肝移植後の10年生存率は80-90%と良好であるが、ドナーの適合率の低さが問題となり、症例の多くは近親者からの生体肝移植を受けている状況である。

本症例でも、葛西手術単独での長期生存は果たせず、近親者をドナーとする生体肝移植となった。しかし移植後も拒絶反応や胆管炎といった合併症が生じ、再度の肝移植が必要となった結果、ドナー選定が間に合わず死亡に至った。

葛西手術は術式上、術後胆管炎のリスクは不可避であり、また本症例のような移植後の合併症は一定の率で生じる問題であるため、これらの点の改善は容易ではない。よって本症例のような結果を回避するためには、ドナー選定率を向上する事が必要と考えられる。日本では倫理的な面、また知名度の面で脳死臓器移植が行われていないという現状があり、この点が改善されれば今後の胆道閉鎖症患者の予後向上に寄与すると考える。