

## 当科における胆道閉鎖症手術症例の治療成績

好沢 克\* 高見澤 滋 吉澤 一貴

長野県立こども病院外科

### Results of Kasai Operation for Biliary Atresia in a Single Institution

Katsumi YOSHIZAWA, Shigeru TAKAMIZAWA and Kazuki YOSHIZAWA

Department of Surgery, Nagano Children's Hospital

**Purpose:** We reviewed our experience of the Kasai operation for biliary atresia (BA) to assess the surgical outcomes.

**Methods:** From May 1993 to May 2013, 58 patients with BA underwent the Kasai operation at our institution. They were divided into two groups, group 1 representing the early period (from 1993 to 2000; n=24) and group 2 the late period (from 2001 to 2013; n=34), based on the difference in postoperative management protocols. Medical records were retrospectively analyzed.

**Results:** There was no statistically significant difference between the two groups in age, body weight, and the serum bilirubin level at operation. The operation time in group 2 was significantly longer than in group 1. The postoperative jaundice-free ratio (PJFR) in group 2 was significantly higher than in group 1 (79.4 % vs. 29.2 %). There was no significant difference in the PJFR between patients who underwent the Kasai operation after 61 days or more and those before 61 days. The overall 5-year survival rate of the native liver (SRNL) was 37.8 %. The SRNL in group 2 was higher than in group 1 (50.0 % vs. 26.1 %).

**Conclusions:** Improvement in PJFR in group 2 was probably related to changes in postoperative management protocols. Based on our data, early diagnosis and early Kasai operation does not necessarily improve postoperative outcomes such as SRNL or PJFR in patients with BA. The 5-year SRNL in group 2 was higher than in group 1, which might be a result of improvement in PJFR. *Shinshu Med J* 64 : 195—199, 2016

(Received for publication October 9, 2014; accepted in revised form February 18, 2016)

**Key words:** biliary atresia, Kasai procedure, outcome

胆道閉鎖症, 葛西手術, 治療成績

### I はじめに

胆道閉鎖症（以下本症）は、本邦では出生10,000～12,000に対して1人の割合でみられる<sup>1)</sup>まれな疾患であり、厚生労働省の小児慢性特定疾患に指定されている、いわゆる難病の1つである。当院は開院以来、県下唯一の小児外科認定施設として、本症に対する葛西手術後の黄疸消失率向上に努めてきたが、2002年にさらなる成績向上のため治療方針の変更を行った。今回

我々は、その治療方針変更の妥当性を検証することを目的に、術後管理の変遷と各々の成績について後方視的に検討を行ったので報告する。

### II 対象と方法

1993年5月の開院から2013年5月までの20年間に当科で本症に対して葛西手術を行った58例を対象とした。2002年より術者および術後の治療方針を変更したことから、対象を、1993年5月～2001年12月に経験した前期群（24例）、2002年1月～2013年5月に経験した後期群（34例）に二分した。具体的な変更点としては、術者は前期では1名のみ限定していたが、後期では

\* 別刷請求先：好沢 克 〒399-8288  
安曇野市豊科3100 長野県立こども病院外科  
E-mail: k.yoshizawa@naganocho.gr.jp

表1 術前の状態に関するパラメーター

	前期群	後期群	p 値
手術時日齢 (日)	53.6±32.7	58.5±32.5	0.2874
手術時体重 (g)	4132.5±1030.7	4250.9±1186.2	0.3473
術前 T.bil 値 (mg/dl)	9.0±3.0	9.3±3.0	0.3750
術前 D.bil 値 (mg/dl)	5.6±1.9	5.8±2.1	0.3756

表中の数値は平均値±標準偏差で表記。

表2 手術に関するパラメーター

	前期群	後期群	p 値
手術時間 (分)	266.0±53.0	335.5±60.4	0.0000
		**	
出血量 (ml)	54.4±46.8	69.3±60.1	0.1603

\*\* :  $p < 0.01$

表中の数値は平均値±標準偏差で表記。

複数名 (小児外科指導医 1 名, 小児外科専門医 2 名, 小児外科研修医 3 名) となっていた。また術後管理において, 前期では哺乳開始を術後 1 カ月以降としていたが, 後期では術後 3~10 日に短縮した。利胆剤は, 前期では哺乳開始と同時に経口投与を開始していたが, 後期では術翌日からデヒドロコール酸を経静脈的に投与し, 哺乳開始とともに経口内服剤へ変更, 漢方薬である茵陳蒿湯の内服も追加した<sup>2)</sup>。それぞれの群について, 術前の状態に関して手術時日齢, 体重, 術前 T.bil 値, D.bil 値, 手術に関して手術時間, 術中出血量, 治療成績として術後黄疸消失率, 手術時日齢別黄疸消失率, 術後 5 年の自己肝生存率について統計学的解析を行い比較, 検討した。統計学的解析は, Student's t-test, Mann-Whitney U test,  $\chi^2$  test および Fisher's exact probability test を用い, 統計解析ソフトは IBM® SPSS® Statistics version20 を使用した。数値は平均値±標準偏差で表記し, 有意水準は  $p < 0.05$  とした。また葛西手術後 6 カ月以内に T.bil 値が 1.2 mg/dl 未満または D.bil 値が 0.4 mg/dl 未満となったものを黄疸消失とした。

### III 結 果

術後観察期間は前期群で 3 カ月~18 年 11 カ月, 後期群で 4 カ月~9 年 11 カ月であった。手術時日齢は, 前期群 53.6±32.7 日, 後期群 58.5±32.5 日, 手術時体重は前期群 4,132.5±1,030.7 g, 後期群 4,250.9±1,186.2 g, 術前 T.bil 値は前期群 9.0±3.0 mg/dl, 後期群 9.3±3.0 mg/dl, 術前 D.bil 値は前期群 5.6±

1.9 mg/dl, 後期群 5.8±2.1 mg/dl でいずれも両群間に有意差を認めなかった (表 1)。また病型分類では前期群の I 型 2 例, 後期群の I cyst 型 3 例を除き, 全例が III 型であり, 肝門部結合織の肉眼的形態は前期では  $\nu$  が 17 例,  $\mu$  が 5 例,  $\gamma$  および  $\sigma$  が各 1 例, 後期群では  $\nu$  が 30 例,  $\sigma$  が 3 例,  $\alpha$  が 1 例であり, 前期群で  $\mu$  が有意に多かった。手術時間では前期群 266.0±53.0 分, 後期群 335.5±60.4 分で有意に後期群の方が長かった (表 2)。一方で, 出血量は前期群 54.4±46.8 ml, 後期群 69.3±60.1 ml で両群間に有意差を認めなかった (表 2)。術後黄疸消失率は前期群が 29.2% (7 例/24 例) で, 後期群が 79.4% (27 例/34 例) と後期群で有意に高かった (表 3)。手術時の日齢別に黄疸消失率を比べると, 前期群では日齢 61~90 で 75.0% であったが, 後期群では日齢 31~60 および日齢 61~90 でそれぞれ 81.3%, 100% と高値であった (表 3)。全体としても日齢 61~90 が 90.9% と最も高かった (表 3)。また手術時日齢 60 以内と 61 以上で黄疸消失率を比較すると, 前期群でそれぞれ 18.8%, 50%, 後期群でそれぞれ 77.3%, 83.3% で両群とも日齢 60 以内と 61 以上で有意差を認めなかった (表 4)。術後 5 年の自己肝生存率については, 前期群では転居により follow out した 1 例を除いた 23 例のうち 6 例が自己肝で生存しており, 26.1% であった。後期群では術後 5 年を経過した 22 例のうち 11 例が自己肝で生存を得られており, 50.0% であった。全体としては 37.8% の自己肝生存率であり, 両群に有意差はなかったが, 後期群に高い傾向を認めた (表 5)。なお非

自己肝症例については前期群の17例中16例に、後期群の11例全例に生体肝移植が行われており、死亡例は前期群で肝移植を受けずに死亡した2例および後期群で肝移植後に死亡した1例であった。

#### IV 考 察

本症は先天性あるいは生後早期に肝外肝内胆管の一部あるいは全部が進行性に閉鎖、消失するという疾患で、放置すれば胆汁うっ滞性肝硬変に移行し1～2歳で死亡する<sup>3)</sup>。本症に対しては、初回手術として一般的には葛西手術が行われるが、術後に必ずしも自己肝による生存を得られるわけではなく、術後全く胆汁排泄が得られず黄疸が増強する症例、軽減した黄疸が再び増強する症例、あるいは黄疸が消失してもコントロールのつかない食道静脈瘤や上行性胆管炎などの重症続発症を併発した症例は肝移植の適応となり得る<sup>1)</sup>。

本症に対する葛西手術は、1989年から日本胆道閉鎖症研究会が毎年行っている胆道閉鎖症全国登録集計結果によれば、日齢が早いうちに手術が行われるほど術後の黄疸消失率が有意に高い<sup>4)</sup>という結果が出ており一般的には日齢60～70以内に行われるのが望ましい、とされている<sup>5)</sup>。平成24年度から母子手帳に便色カラーカードが導入され、本症の早期発見、早期治療の一助になると考えられている。また、尿中硫酸抱合型胆汁酸が肝・胆道系疾患で特異的に上昇し、生理的黄疸と病的胆汁うっ滞の鑑別に有用されることから、生後2～3週で尿中硫酸抱合型胆汁酸を測定し、本症をより早期に発見する取り組みもなされている<sup>6)</sup>。当科における手術時日齢の平均は前期、後期とも60日以内であり、胆道閉鎖症全国登録集計結果では2012年症例が平均64.9日、1989年からの症例全体で平均68.7日であること、両群ともほとんどの症例が院外からの紹介症例であることから、当科へ紹介される時期としては、概ね適切であったと考えられる。また、手術時日齢、手術時体重、術前 T.bil 値、D.bil 値のいずれも両群間で有意差を認めなかったことから、術前の状態としては両群ともほぼ同等であったと考えられる。

手術に関しては、術中出血量に有意差は認められなかったが、手術時間は有意に前期群で短かった。これは、前期群では術者1名で24例の手術を行っているのに対して、後期群では34例を6名の術者で手術を行っており、術者1名あたり6例弱と少ないことから、葛西手術の経験の差によると推測される。

一方で、治療成績については前期群に比べ後期群で

表3 日齢別黄疸消失率①

	前期群	後期群	p 値	全
～30日	9 (2) 22.2%	6 (4) 66.7%	0.1189	15 (6) 40.0%
～60日	7 (1) 14.3%	16 (13) 81.3%		0.0049
～90日	4 (3) 75.0%	7 (7) 100.0%	0.3636	
～120日	3 (0) 0%	3 (2) 66.7%		0.2000
121日～	1 (1) 100.0%	2 (1) 50.0%	0.6667	
計	24 (7) 29.2%	34 (27) 79.4%		0.0002

\* :  $p < 0.05$

\*\* :  $p < 0.01$

各群の上段は症例数、括弧内は黄疸消失に至った症例数、下段は黄疸消失率を示す。

表4 日齢別黄疸消失率②

	～60日	61日～	p 値
前期群	16 (3) 18.8%	8 (4) 50.0%	0.1340
後期群	22 (17) 77.3%	12 (10) 83.3%	
全	38 (20) 52.6%	20 (14) 70.0%	0.0995

各群の上段は症例数、括弧内は黄疸消失に至った症例数、下段は黄疸消失率を示す。

表5 術後5年自己肝生存率

	自己肝	非自己肝	自己肝生存率	p 値
前期群	6	17	26.1%	0.0982
後期群	11	11	50.0%	
全	17	26	37.8%	

非自己肝は死亡例を含む。

術後5年の時点で、前期群の1例が転居により follow out しているため母数が23例となり、後期群では2013年5月の時点で、5年を経過していない症例が12例あるため母数が22例となっている。

術後の黄疸消失率が有意に高かった。後期群で術後の黄疸消失率が有意に高かったことについては症例の偏りの問題、術者の変更、術後管理の変更の3つの要因が考えられる。症例に関しては、手術時日齢、体重、術前のT.bil値、D.bil値に有意差はなかったが、病形分類では肝門部結合組織の肉眼的形態において、前期群の $\mu$ に有意差を認めた。しかし、同型の黄疸消失率は40%（5例中2例）と前期群全体の黄疸消失率より高く、前期群の黄疸消失率が低い理由とは考えがたい。肝門部結合組織の肉眼的形態の有意差は両群の黄疸消失率には影響しないと考えられる。術者については、手術時間、出血量、1名あたりの症例数から手術経験は明らかに前期群の術者が上回っていると考えられる。葛西手術において、胆汁排泄のために最も重要となるポイントは、肝門部結合組織塊の切除レベルといわれており、肝実質に切り込まないぎりぎりのところ<sup>3)</sup>とされる。しかし“ぎりぎり”というのは術者により切除レベルが変化しうるあいまいな表現であり、さらに Yamataka<sup>7)</sup>は腹腔鏡下で葛西手術を行い、肝門部結合組織塊を“より浅いレベル”で切除し、8例全例に黄疸消失を得たと報告した。つまり肝門部結合組織塊の切除レベルはあいまいで、手術経験の差や技術の差は直接的に治療成績には反映されにくいのではないかと考えられる。安藤<sup>8)</sup>は、最近10年間で経験した本症40例の黄疸消失率が術者を限定することで82.5%まで向上した経験から、本症の成績向上には術者を限定することが必要と報告している。当科においては、後期の術者は複数であり、かつ手術時間や出血量から手術経験は前期より低いと考えられるものの、安藤とほぼ同等の成績をあげており、術者の手術経験が低くても経験豊富な小児外科医が術中指導に当たることで手術の質は維持可能と考えられる。以上から後期群で術後の黄疸消失率が有意に高かったことについては後期に術後管理の方針を大きく転換したことが関与していると考えられる。前期では術後の上行性胆管炎予防に主眼を置き、術後のイレウスや腸炎による腸管麻痺を回避するため利胆剤の内服を含めた経口摂取開始を術後1カ月以降としていたが、後期では術後早期に胆汁排泄を促進、安定化させ、肝門部切離面に開口した細胆管と吻合腸管の瘻孔化を早期に成立させることを優先するため、術後の経口摂取開始までの期間を短縮し、術後早期より利胆剤を投与することで、胆汁分泌量を増加させ、腸管蠕動を促した。このように、術後早期に積極的な利胆を図ることは、合目的かつ術後の

黄疸消失に大きく貢献すると考えられ、術後管理の重要性を再認識する結果となった。

手術時日齢別に治療成績をみると、前期、後期を通じて新生児症例の黄疸消失率は高いとはいえず、最も高かったのは手術時日齢61~90の症例であった。本症に対する葛西手術は一般的には日齢60以内に行うことが望ましいとされているが<sup>9)</sup>、今回の検討では、前期、後期とも日齢60以内と61以降では有意差を認めなかった。以上から、手術時日齢が早いということのみで成績が向上するとは必ずしもいえず、本症の病態の複雑さが示唆された。

術後5年の自己肝生存率は、両群間で有意差はないものの後期群で高い傾向を認めた。本症において葛西手術後減黄不能あるいは黄疸再燃による胆汁性肝硬変例、減黄例でも各種合併症の進行により生命予後が不良と判定された例、難治性反復性胆管炎などにより本人および家族のQOLが著しく損なわれる症例については肝移植の適応とされる<sup>3)</sup>。本研究では非自己肝症例についての検討は行っていないが、前期群に比べ後期群の術後黄疸消失率が有意に高く、術後5年の自己肝生存率においても有意差はないものの後期群のほうが高い傾向にあるということは、術後の黄疸消失率上昇に伴い長期の自己肝生存率も向上することを示唆しており、本症の中長期の成績を考えていくうえで重要と考えられる。

本症は、原因不明の進行性、難治性の疾患であり、1957年に葛西手術により本症患者が世界で初めて救命されて以来<sup>9)</sup>、50余年を経過した現在でも、いわゆる根治が困難な疾患である。本症は、胆汁うっ滞をきたす疾患であり、葛西手術は黄疸の消失を目的としているが、黄疸消失後においても、短期・長期に多くの問題が続発して自己肝生存を脅かす<sup>1)</sup>。当科では、術後管理の変更により葛西手術の黄疸消失率は飛躍的に向上し、その変更は妥当であったといえる。また両群の術後5年の自己肝生存率の比較からは、術後の黄疸消失率の改善により、長期の自己肝生存率も向上する可能性が示唆された。とはいえ、後期群の術後黄疸消失率が79%であるのに対し、術後5年自己肝生存率は50%であり、葛西手術後の黄疸消失率の向上のみならず、一人でも多くの患児が自己肝で長期生存していることが今後の課題といえよう。



文 献

- 1) 仁尾正記：第17章 肝・胆・膵A胆道閉鎖症. 高松秀夫, 福澤正洋, 上野 滋 (編), 標準小児外科学, 第6版, pp 228-232, 医学書院, 東京, 2012
- 2) 好沢 克, 高見澤滋, 町田水穂, 岩出珠幾, 瀬尾尚吾：胆道閉鎖症における茵陳蒿湯術後早期投与の有用性に関する検討. 日外科系連会誌 37 : 724-729, 2012
- 3) 佐々木隆士：第21章 肝・胆道・膵・脾疾患 1. 胆道閉鎖症 (biliary atresia ; BA). 福澤正洋, 中村哲郎, 窪田昭男 (編), 系統小児外科学, 改訂第3版, pp 611-622, 永井書店, 大阪, 2013
- 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2012年集計報告. 日小外誌 50 : 273-278, 2014
- 5) 飯沼泰史, 岩渕 眞, 内山昌則, 八木 実, 金田 聡, 大滝雅博, 山崎 哲, 村田大樹：当科において肝門部腸吻合術を施行した胆道閉鎖症88例の年代別手術成績の検討. 日小外誌 36 : 1050-1057, 2000
- 6) 大島雅之：尿中硫酸抱合型胆汁酸測定による胆道閉鎖症早期発見への取り組み. 小児外科 40 : 56-60, 2008
- 7) Yamataka A : Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia. J Hepatobiliary Pancreat Sci 20 : 481-486, 2013
- 8) 安藤久實：胆道閉鎖症治療における問題点と小児外科医の課題. 外科治療 94 : 191-195, 2006
- 9) 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・腸吻合術. 手術 13 : 733-739, 1959

(H 26. 10. 9 受稿 ; H 28. 2. 18 受理)