

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルで肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 86%で肝門部における胆管の閉塞が認められ、多くの症例において炎症性の胆管障害は肝外のみならず肝内にまでおよんでいる。わが国における発生頻度は 10,000 出生に 1.3 人とされ、1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2021 年までに 3,777 例の登録が行われている。

2. 原因

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、これまでに提唱された病因論として、胆道形成異常説、ウイルス感染説、免疫異常説、毒素説 (環境要因)、遺伝的素因などがあるが、未だ明らかでない。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に発症し、便色異常、肝腫大、黄疸、濃褐色尿を主な症状とするが、初期にはこれらの症状があまり目立たず、徐々に進行することが多い。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のため出血傾向を来す場合があり、全体の約 4.4%は脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や種々の画像検査を行うが、最終的な確定診断には直接胆道造影が必要である。診断確定後は病型に応じて肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。術後に黄疸が遷延または再発した場合や、種々の合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。また、診断時すでに肝病態が高度に進行し、胆道閉鎖症手術の有効性が期待できない場合には、一次肝移植が考慮されることがある。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的である。胆管炎は全体の約 40%に発症し、術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。門脈圧亢進症では、消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症の頻度が高い。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性があり、脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また、門脈圧亢進症に伴い肺血流異常 (肝肺症候群や門脈肺高血圧症) を生じることがあり、予後に大きな影響を与える。自己肝で成人期を迎えた例でも種々の晩期合併症を抱え、あるいは徐々に肝病態が進行することも稀ではない。2021 年の全国登録の集計では 10 年自己肝生存率が 51.2%、

20年自己肝生存率が44.9%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
422人
2. 発病の機構
不明(胆道形成異常、ウイルス感染、免疫異常、毒素(環境要因)、遺伝的素因などの種々の説が挙げられているが未説明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(閉塞した肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。)
4. 長期の療養
必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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」
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

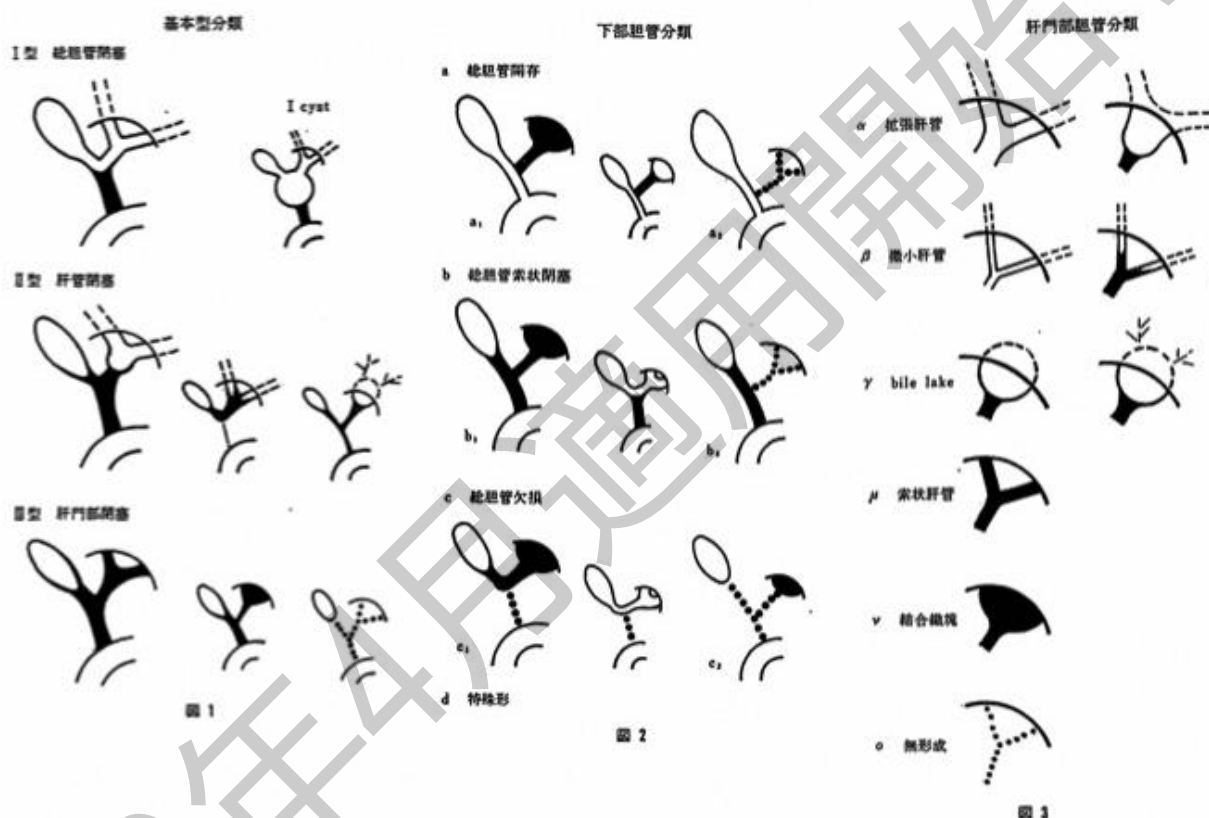
Definite を対象とする。

A. 新生児期または乳児期早期に発症し、手術時の肉眼的所見と直接胆道造影所見で、胆道閉鎖症病型分類(図)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



胆道閉鎖症病型分類(図)

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たす

<参考事項>

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

- a. 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。
 - (ア) 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4mm以上を陽性と判定。
 - (イ) 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。
- b. 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、肝外への核種排泄は認められない。

<重症度分類>

重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

● 重症度判定

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+

※ 各因子の重症度は次ページ以降の重症度判定項目を参照

※ 重症度判定項目の中で最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を必要とはしない。

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

a. 胆道感染の定義

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°C	
	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

(TG18/TG13 急性胆管炎診断基準からの改変)

b. 胆道感染の重症度

- 1+. 過去1年以内に胆管炎を1回以上発症し、その入院加療期間が1か月未満のもの。
- 2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。
- 3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症

a. 食道・胃・異所性静脈瘤(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版からの改変)

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではなく、身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるもので、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、又は発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

b. 肝肺症候群

(ア) 肺泡気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂) ≥ 15 mmHg (65 歳以上では>20mmHg)

(イ) 肺内シャントの存在確認(コントラスト心エコーあるいは 99mTc-MAA 肺血流シンチ)

- 1+. PaO₂ が室内気で 80mmHg 未満、60mmHg 以上(参考所見: 経皮酸素飽和度では 90~95%)
で身体活動の制限や介護を必要としない状態。

- 2+. PaO₂が室内気で80mmHg未満、60mmHg以上(参考所見:経皮酸素飽和度では90~95%)
で身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. PaO₂が室内気で60mmHg未満(参考所見:経皮酸素飽和度では90%以下)。

c. 門脈肺高血圧症(難病情報センター 肺動脈性肺高血圧症(指定難病86)からの改変)

(ア) 右心カテーテル検査で(1)(2)を共に満たす

- (1) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で25mmHg以上、かつ肺血管抵抗で3 Wood unit、
240dyne·sec·cm⁻⁵以上)
- (2) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg以下)

(イ) 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし

(ウ) 門脈肺高血圧症の重症度判定

- 1+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage1または2の状態。
- 2+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage3の状態。
- 3+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage4または5の状態。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

- I度: 通常の身体活動では無症状
- II度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。
- III度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。
- IV度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-FC)

- I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者
普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。
- II度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者
安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- III度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者
安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
- IV度: どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者
これらの患者は右心不全の症状を表している。
安静時にも呼吸困難及び/又は疲労がみられる。
どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

肺動脈性肺高血圧症 重症度分類

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用	更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-FC/NYHA I~II	40 > mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし	Stage 1	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用なし
Stage 2	WHO-FC/NYHA I~II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし	Stage 2	WHO-FC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-FC/NYHA I~II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり	Stage 3	WHO-FC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用あり
	WHO-FC/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず		WHO-FC/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-FC/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず	Stage 4	WHO-FC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-FC/NYHA III~IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず		WHO-FC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 5	WHO-FC/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず	Stage 5	WHO-FC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
				PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なく Stage 5		WHO-FC/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合はWHO-FC分類、mPAPの値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高いStageを選択

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高いStageを選択。

更新時はStage 3以上又はNYHAII度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

d. 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち1つもしくは複数認め、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。
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち治療を必要とするものを1つもしくは複数認め、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。
- 3+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうちいずれかの症状のコントロールが困難で著しくQOLを阻害する場合。

4. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

5. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

a. 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと掻きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く。
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2又は3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

b. 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 採血データ及び Child-Pugh score

a. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの。

b. Child-Pugh score

2+. 7~9点

3+. 10点以上

			高度異常
A 系列	1	アルブミン	2.8g/dL 未満
B 系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dL 以上
C 系列	3	AST	200 単位以上
	4	ALT	200 単位以上
D 系列	5	GGTP	200 単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pugh スコア

スコア	1 点	2 点	3 点
脳症	なし	I - II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dL)	<2	2-3	3<
Alb (g/dL)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。