

—— 症例報告 ——

頭蓋内出血を契機に発見された胆道閉鎖症の1例

相原 悠, 楠本 耕平, 堅田 有宇
鈴木 力生, 大浦 敏博

はじめに

胆道閉鎖症 (Biliary Atresia; BA) は新生児期に肝外および肝内胆管の閉鎖を来す疾患であり, 8,000~18,000 出生に対し 1 名発症する稀な疾患であるが, 新生児期の胆汁うっ滞の原因および小児における肝移植の原疾患としては最も多いとされている¹⁾. 本症患者の 4.3~7% は頭蓋内出血を合併すると報告されており^{2,3)}, また, 早期に手術した方が黄疸消失率や自己肝生存率は良いとされている⁴⁾. そのため, 早期に発見し治療することで長期予後を改善するための研究がおこなわれてきた^{5~10)}.

BA は時に早期発見に苦慮することも少なくない. その理由は, BA のスクリーニングとして感度の高い方法が確立されておらず, 確定診断には開腹術が必要であるためである¹⁾.

今回我々は, 生後 1 か月健診で黄疸を指摘され, 生後 2 か月の段階で頭蓋内出血を来したことで発見された胆道閉鎖症の 1 例を経験した.

症 例

患児: 0 歳 2 か月, 男児

主訴: 意識障害, 出血傾向

出生歴: 在胎 38 週 5 日, 出生体重 3,022 g, 仮死なし, 新生児黄疸なし, 完全母乳栄養

既往歴: 1 か月健診で黄疸を指摘されたが経過観察されていた. 便色は黄色で, 1 か月健診時の便色カラーカード検査では異常は指摘されなかった.

服薬歴: 日齢 1 日, 5 日, 1 か月の時に mena-

tetrenone (ビタミン K 製剤) シロップ 2 mg を経口投与された.

家族歴: 同胞なし, 両親に特記すべき事項なし

現病歴: 入院前日 (第 1 病日, 日齢 68), 哺乳後に嘔吐あり, 活気不良になったため前医を受診したが, 急性胃腸炎として整腸剤を処方され帰宅した. 同日夜, 口唇チアノーゼと共に 1 分未満の全身強直発作が出現し数回回復したため前医を再診した. 脱水症と診断され点滴補液後に帰宅した. 帰宅後も 30 秒~1 分の全身強直発作が数回出現した.

第 2 病日朝, 前日採血した右上肢肘部からの出血に母が気づき前医を再診した. 意識障害, 大泉門膨隆, 項部硬直を認め, 髄膜炎など中枢神経感染症を疑われ, 精査加療のため当院へ転院搬送となった.

身体所見: 体温 34.7°C, 脈拍数 145 回/分, 呼吸数 14 回/分, 血圧 108/72 mmHg, SpO₂ 100% (リザーバー付マスク 5 L/分), Japan Coma Scale III-200, Glasgow Coma Scale 6 (E1V1M4). 来院時も全身強直発作を認めた. 顔面は蒼白, 四肢は冷汗著明であった. 大泉門は膨隆していた. 瞳孔は左右ともに 5 mm 大, 対光反射は遅延していた. 腹部では肝臓を右肋骨弓下に 4 横指弾性硬に触知した. 右上肢肘部から持続的な出血を認めた.

血液検査: 著明な貧血と凝固機能の異常, および肝胆道系酵素の上昇を認めた (表 1).

細胞培養検査: 血液, 尿培養はいずれも陰性だった.

画像所見 (図 1A): 前医で施行された頭部 CT では, 脳実質はびまん性に腫脹し脳溝は同定できず, 脳実質全体が低吸収であり皮髄境界や基底核のコントラストは消失していた. 脳表や大脳鎌沿

いに線状高吸収域が認められ（矢印）、急性硬膜下血腫の所見と考えられた。

入院後経過：時系列に整理したものを図2に示す。初診の段階では、ビタミンK欠乏性出血、劇症型肝不全、先天性代謝異常、先天性な脳および動静脈の奇形などを鑑別に挙げた。来院後も痙攣が持続していたため、ただちに抹消静脈ラインを確保しmidazolam 0.1 mg/kgを投与したところ痙攣は頓挫した。その後、濃厚赤血球 20 ml/kg、

新鮮凍結血漿 20 ml/kg、menatetrenone（ビタミンK製剤）1 mg/kgを経静脈投与した。気管内挿管し、ICUへ入院した。

来院時に認めたPT、APTTの異常高値は来院から24時間以内に正常範囲内にまで改善した。入院2日目に血中PIVKA-II > 9 µg/mlと異常高値を認め、ビタミンK欠乏性出血が疑われた。入院2日目、3日目にもビタミンK 1 mg/kgを静脈内投与した。その後はmenatetrenone（ビタミン

表1. 来院時血液検査所見

白血球数	21,300 /µl	AST	114 U/l
赤血球数	126 × 10 ⁴ /µl	ALT	49 U/l
Hb	4.0 g/dl	ALP	1,352 U/l
MCV	92.9 fL	LDH	553 U/l
MCH	31.7 pg	γ-GTP	549 U/l
MCHC	34.2%	T-bil.	6.0 mg/dl
血小板数	55.5 × 10 ⁴ /µl	TP	5.6 g/dl
PT	>100 秒	Alb	3.8 g/dl
PT	<10%	Na	132 mEq/l
PT-INR	>10	K	5.2 mEq/l
APTT	>200 秒	Cl	102 mEq/l
Fibg	255 mg/dl	Ca	8.6 mg/dl
AT III	107%	P	4.2 pg/ml
FDP	17.2 µg/ml	BUN	7 mg/dl
		Cr	0.10 mg/dl
		CK	979 U/l
		CRP	1.06 mg/dl

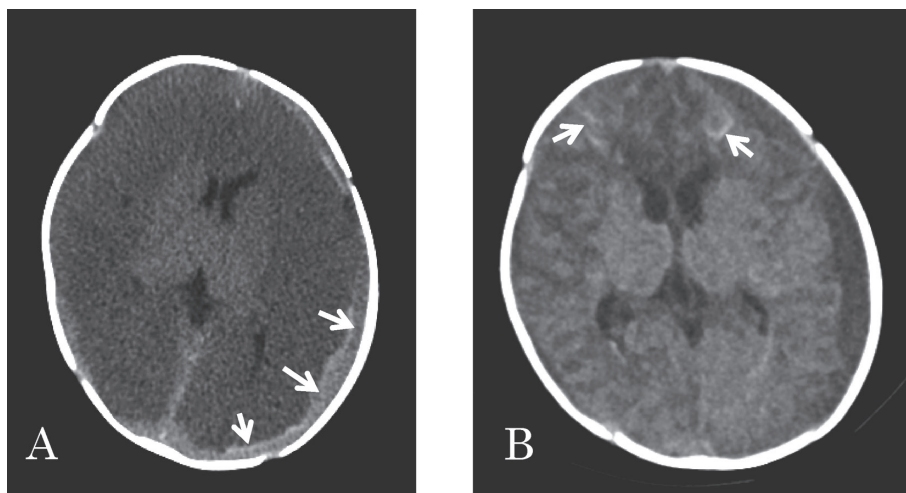


図1. 第2病日、前医での頭部CT (A) と第14病日の頭部CT (B)

ンK製剤) 1 mg/kg を週1回投与し、凝固機能は退院まで正常範囲内で推移した。

また、入院2日目に便色カードで1番に当てはまる様な灰白色便を認め(図3)、入院3日目に血清総ビリルビン値 6.0 mg/dl、直接ビリルビン

4.5 mg/dL と直接ビリルビン優位の血清ビリルビン上昇を認めた。入院5日目、8日目の血中総胆汁酸(基準値 10 $\mu\text{mol/L}$ 未満)はそれぞれ 59.6 $\mu\text{mol/L}$ 、69.5 $\mu\text{mol/L}$ と上昇していた。腹部超音波検査を施行したところ、胆嚢は萎縮しており胆

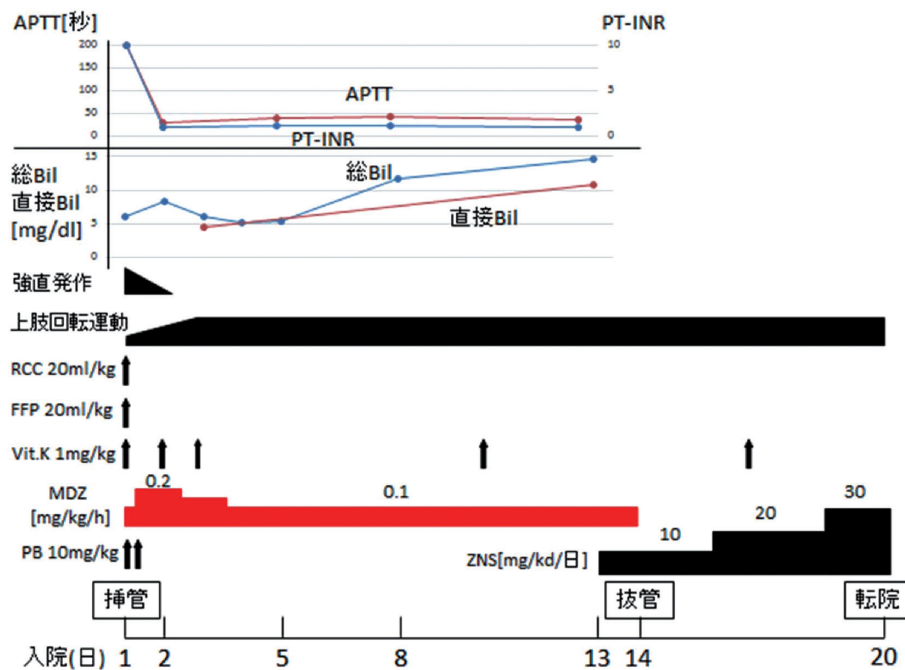


図2. 入院後経過



図3. 第3病日に認めた灰白色便(左). 本邦で使用されている便色カラーカード(右).

管・胆道は同定できず、肝門部に **triangular cord sign** と思われる管状の高エコー領域を認め、胆道閉鎖症を疑わせる所見であった。

入院当日、脳波検査を施行したが全誘導で平坦であった。しかし、数10分ごとに数秒間全身強直発作や上肢を回転するような動きがみられたため痙攣発作の群発と判断し抗痙攣薬の持続静注および急速静注を行った。その後、全身強直発作は見られなくなったが、上肢を回転するような動きは数10分おきに2~3分間出現し、転院まで認められた。入院13日目より、上肢の動きに対してゾニサミドを追加投与した。同日の頭部CT (図1B) では、脳腫脹は改善しているが白質や小脳の濃度低下は残存し、硬膜下血腫は濃度が低下していた。両側前頭葉や右放線冠に高吸収域が散見され血腫と考えられた (矢印)。入院14日目に抜管し、入院20日目、手術目的に他院へ転院搬送となった。

転院後経過: 日齢96に肝門部空腸吻合術 (葛西術) が行われた。術中胆道造影により胆道閉鎖症 (III型) と確定診断された。黄疸は術後すみやかに消失し、現在はリハビリを行っている。

考 察

胆道閉鎖症によりビタミンK欠乏性頭蓋内出血を来した1例を経験した。BAで頭蓋内出血を来した場合には、死亡率も高くその後の精神運動発達に障害を残す例も多いとされており²⁾、頭蓋内出血を来す前にBAを早期発見することが重要である。

生後2週間を超える黄疸を認めた場合、稀とはいえBAを念頭に追加の検査を施行すべきという報告もある¹⁾。2004年に米国で発行された乳児胆汁うっ滞性疾患に関するガイドラインでは、生後2週間を超えて (あるいは、母乳栄養で正常発達かつ濃尿や白色便を認めていない児では生後3週間を超えて) 黄疸が遷延する場合には、血清直接ビリルビン値を測定し、血清総ビリルビン値の15%以上に上昇していた児にはBAの精査をするように勧めている⁵⁾。人種差の点から、同ガイドラインが日本人に応用できるかは不明であるが、

本症例では完全母乳栄養児とはいえ生後1か月を超えて遷延性黄疸を認めており、生後3週間~生後1か月の段階で血清直接ビリルビン値を測定していれば、頭蓋内出血を来す前にBAを早期発見できていた可能性があったと考えられる。

本邦において現時点で最も普及しているBAのスクリーニング検査は便色カードである。本邦における19年間のコホート研究についての2015年の報告では、生後1か月までの児に便色カードを適用することで、BAに対する感度76.5%、特異度99.9%であったとされている⁶⁾。海外においても便色カードは使用されており、BAの早期発見に有用であると報告されている⁷⁾。しかし、BAと診断された時点でも約30%の患者は黄色調の便であるとされており^{2,3)}、便色によるBAのスクリーニングには限界がある。本症例も入院2日目に灰白色便を認めるまでは黄色調の便であったとされており、便色からの早期発見は難しかったと考えられる。

また、最も早期に頭蓋内出血を発症した例として、日齢5で頭蓋内出血を合併した例が報告されており²⁾、そのような症例で頭蓋内出血発症前に早期発見・治療することはさらに困難と考えられる。過去の報告では、後にBAと診断された児では出生24~48時間の段階で血清抱合型もしくは直接ビリルビン値が高いという報告もあるが⁷⁾、現時点でBAの原因が明確になっておらず、本症例のようにBAを発症する要因が見当たらない児も含め生後24~48時間時点で全新生児の採血を行うことはコスト面から現実的ではないと考えられる。

他の方法として、尿中硫酸抱合胆汁酸測定⁸⁾、血清胆汁酸値測定⁹⁾も行われているが、基準値が定まっておらず、検体の保存方法、コスト面などの問題があり、普及には至っていない。特に本症例のように家族歴、出生歴に特記すべき所見の無い例も含めて全例に行う場合にはコスト面が大きな問題になるが、本症例でも発症後ではあるが血清胆汁酸上昇が認められており、測定されていれば頭蓋内出血発症よりも早くBAが疑われていたかもしれない。

BAの成因や自然経過には不明な点が多い。現時点でBAを確実に診断する方法は術中胆道造影のみであり、便色カードや血清直接ビリルビン値測定といったBAのスクリーニングには感度やコストの面から限界がある。同様の症例の検討により、いまだに確立されていないBAの早期発見に寄与する可能性もあり、今後の症例の蓄積が望まれる。

結 語

頭蓋内出血を契機に診断されたBAによるビタミンK欠乏性出血の生後2か月児を経験した。現在普及しているBAのスクリーニング法には限界があり、生後3週間を超えて黄疸が遷延する場合には、血清直接ビリルビン値測定を含めた黄疸の精査を検討することが望ましい。

謝 辞

本稿を終えるに当たり、本症例の外科的治療を施行していただいた東北大学病院 小児外科・小児腫瘍外科 佐々木英之先生、仁尾正記先生に深謝致します。

文 献

- 1) Mikelle D et al : Biliary Atresia : Recent Progress. J Clin Gastroenterol **42** : 720-729, 2008
- 2) 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2009年集計結果. 日小外会誌 **47** : 274-285, 2011
- 3) 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年集計結果. 日小外会誌 **50** : 273-278, 2014
- 4) Serinet MO et al : Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence : a rational basis for biliary atresia screening. Pediatrics **1233** : 1280-1286, 2009
- 5) Moyer V et al : Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants : recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr **39** : 115-128, 2004
- 6) Gu YH et al : Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival : A 19-Year Cohort Study in Japan. J Pediatr **166** : 897-902, 2015
- 7) Lien TH et al : Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. Hepatology **53** : 202-208, 2011
- 8) Suzuki M et al : Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants. Pediatr Int **53** : 497-500, 2011
- 9) Harpavat S et al : Patients with Biliary Atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. Pediatrics **128** : e1428-1433, 2011
- 10) Kejun Z et al : Elevated Bile Acids in Newborns with Biliary Atresia (BA). PLOS ONE **7** : e49270, 2012