

論 文 要 旨

Microvascular proliferation of the portal vein branches in the liver of biliary atresia patients at Kasai operation is associated with a better long-term clinical outcome.

胆道閉鎖症の肝生検検体における
門脈枝の形態と臨床経過との相関の検討

春松 敏夫

【 序論及び目的 】

胆道閉鎖症 (BA) とは、新生児期から乳児期早期にかけて肝内および肝外胆管が不可逆的に閉塞する疾患で、閉塞性黄疸、灰白色便、胆汁うっ滞性肝障害を主症状とする難治性の疾患である。新生児期から乳児期に発症する小児外科疾患には先天性疾患が多いが、本疾患は出生後に病状が完成することが特徴で、出生直後は黄色便が排泄されていたにもかかわらず次第に便色が灰白色を呈するようになる。治療としては肝門部肝空腸吻合術 (葛西手術) が標準術式として確立され、多くの症例で黄疸消失が得られるようになったものの、減黄不良による肝不全、減黄症例においても胆管炎の反復や門脈圧亢進症の進行のため、成人までに約半数が肝移植を必要とする予後不良の疾患である。

BA の原因としてはウイルス感染説、免疫異常説、遺伝子異常説等が提唱されてきたが、いずれも決定的な証拠たりうる報告はなく、発症機序は明らかにされていない。そこで我々は BA の病因究明のため、形態学的な分析も含めて研究を開始した。

BA の肝組織では様々な程度で線維化が生じており、黄疸消失後も進行する。従来、BA の晩期合併症である門脈圧亢進症は肝の線維化が進行した結果と考えられてきた。しかしながらこれまでに肝内の門脈の形態について詳細に検討した報告は少ない。先行研究では、肝内の門脈の形態について BA 以外の肝疾患と比較し、線維化の程度と血管所見との関連性を検討し報告した (図 1)。

本研究では、BA の葛西手術時に採取される肝生検の検体における門脈枝の特徴を形態計測学的に解析し、その臨床経過との比較検討を行うことを目的とする。

【 材料及び方法 】

2000 年から 2014 年に当科で葛西手術時に肝生検を行った BA 症例 25 名 (男児 13 名、女児 12 名、葛西手術時日齢中央値 62 日) を対象とした。長期予後としては、肝移植の有無と血液検査値によって患者を 3 群に分類し、Excellent 群: 自己肝生存かつ正常肝機能 ($n = 11$)、Good 群: 自己肝生存だが肝障害あり ($n = 6$)、Poor 群: 肝移植あり、または肝移植待機中 ($n = 8$) とした。正常肝機能の定義は、AST/ALT が正常範囲かつ γ -GTP 100 IU/L 未満を満たすものとした。

検体は全て、葛西手術時に肝右葉から楔状切除で採取された。染色は、Hematoxylin Eosin 染色、線維化領域と中膜弾性板を明瞭にするため Elastic Masson 染色 (Combined Verhoeff and Masson trichrome)、血管内皮とリンパ管内皮との鑑別目的で CD34 + D2-40 二重免疫染色を行った。

評価項目

cellSens Standard 1.16®を用いて以下の項目を計測した。

< 標本全体 >

総面積、線維化領域の面積

< 門脈 >

個数、径 (内腔短径)、内腔面積

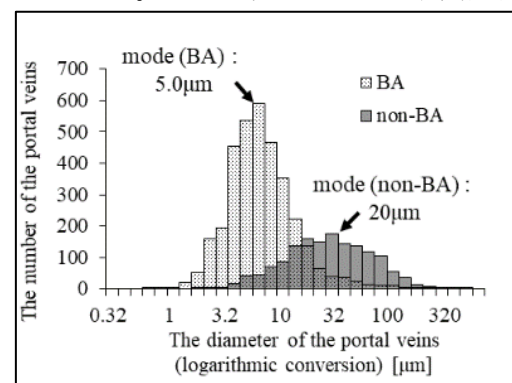


図 1 門脈径

表 1 患者背景

	Excellent	Good	Poor	p value
Number of patients	11	6	8	
Days of age at KPE surgery	58.8 ± 13.7	73.7 ± 19.9	82.4 ± 30.0	0.11
Follow up period (years)	13.9 ± 4.5	10.0 ± 3.7	10.0 ± 2.9	0.11

【結果】

< 患者背景 > Excellent 群、Good 群、Poor 群において、葛西手術時の日齢と経過観察期間に有意な差は認めなかった(表1)。自己肝生存群(Excellent 群と Good 群)における、血液検査では、AST と GT、PT-INR の項目で、Excellent 群の方が有意に低値であった(表2)。

< 門脈 >

単位面積当たりの門脈枝数において、Excellent 群と Poor 群において有意差を認めた(3.1±0.6 vs. 5.2±2.0/mm², p=0.03) (図3)。また、単位面積当たりの門脈枝数について、肝移植をアウトカムとして ROC 曲線を引くと、3.34/mm² が単位面積当たりの門脈枝数のカットオフとして求められた。この指標は、BA におけるその他の予後予測因子と比較しても遜色のない結果であった(表3)。

【結論及び考察】

本研究より以下の結果が導かれた。

- 1) BA では門脈の径が小さく、数が多かった。
- 2) 肝移植を要するような予後不良群では、単位面積当たりの門脈枝数が減少していた。

BA 症例における門脈枝の減少は ductal plate malformation theory でも説明されており胎生期の ductal plate のリモデリング不全が原因であるとされる。胎生期のウイルス感染や maternal microchimerism による GVHD などがリモデリング不全の原因と考えられるが、BA の発症原因として胎生期における ductal plate のリモデリング不全が原因であることを支持する結果であると考えられた。また、BA において径 5µm 程度の門脈が多く見られたのは、正常径の門脈枝の狭小化に伴う側副血行路が増生したものと考えられた。

BA の発症機序の一つとして、妊娠中に経胎盤的に胎児に迷入した母親の細胞が免疫学的に関与することで肝組織が障害される Maternal Microchimerism 説が提唱されている。血管内皮細胞は拒絶反応において標的となるが、今回の研究結果として得られた門脈の狭小化は、免疫学的機序で生じた細胞傷害の結果として組織所見上は矛盾しないものである。

BA においては肝の左外側区域が萎縮傾向にあることが知られている。組織学的には萎縮した左葉における門脈枝の消失も

報告されている。胎児循環において臍帯静脈は左葉外側区域を還流することから、この部分に母親由来細胞が生着しやすいことが予測される。今後 BA の病因究明へ向けた形態学的なアプローチとして、従来右葉のみから行っている葛西手術時の肝生検を両葉で行い比較するとともに、生化学的なアプローチとして母親細胞の定量、患児抗原との反応性について検討を行っていく。

(Pediatric Surgery International, 35(12):1437-1441, 2019 (ISPAR 2019 issue) 掲載)

表2 自己肝生存群における血液検査結果

	Excellent	Good	p value
TB (mg/dl)	0.63 ± 0.36	0.68 ± 0.23	0.78
DB (mg/dl)	0.06 ± 0.04	0.05 ± 0.04	0.74
AST (IU/l)	26.3 ± 5.9	50.2 ± 24.2	0.009
ALT (IU/l)	24.2 ± 46.6	46.6 ± 25.0	0.05
GT (IU/l)	28.7 ± 23.5	88.0 ± 63.3	0.02
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.24
PT-INR	1.01 ± 0.07	1.09 ± 0.04	0.03
Platelet count (×10 ⁹ /l)	181 ± 105	153 ± 41	0.57

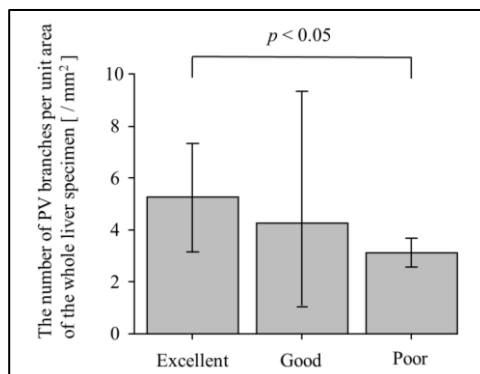


図2 単位面積当たりの門脈枝数

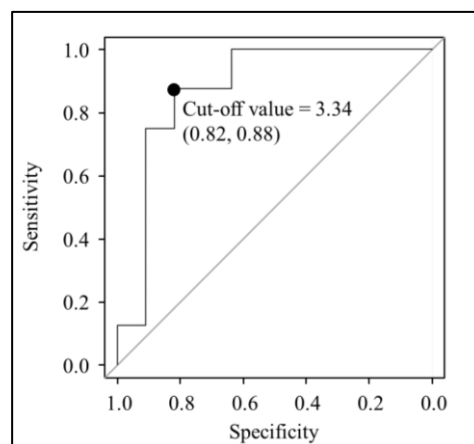


図3 門脈枝数における ROC 曲線

表3 BA におけるその他の予後予測因子との比較

Score	AUROC	95% CI	p Value	Cut-off	Sensitivity	Specificity
the number of PV branches per unit area	0.88	0.703 - 1.00	0.005	3.34	88	82
iBALF score	0.65	0.382 - 0.914	0.295	3.63	63	64
PELD score	0.55	0.264 - 0.827	0.57	4.83	50	73
APRI	0.47	0.178 - 0.754	0.18	0.54	63	55