症 例

動脈管開存症治療後に生体部分肝移植を施行した乳児胆道閉鎖症の1例

愛媛大学大学院肝胆膵・乳腺外科学

上 野 義 智 藤 山 泰 二 渡 邊 常 太
井 上 仁 高 井 昭 洋 高 田 泰 次

症例は8カ月の女児。生後43日目に胆道閉鎖症に対して葛西手術が行われた。術後肝障害の進行に伴う腹水、消化管出血、精神身体発育の遅延を認め、生後7カ月で生体部分肝移植術の適応と判断した。術前の心エコー検査で動脈管開存症が発見されたが、肝移植後の左心系の容量負荷や免疫抑制剤の使用に伴う感染性心内膜炎を考慮し、まず動脈管開存症に対してinterventional radiology下に閉鎖術を行う方針とした。体重は5,100gと低体重であったがコイル挿入に伴う問題もなく、その後3週間目に父親をドナーとしてhyper-reduced left lateral segment graftを用いて生体肝移植術を施行した。術後感染症の発症もなく移植後33日目に退院した。動脈管開存症を合併した乳児に対する肝移植の報告は稀で、肝移植前の治療方針にコンセンサスはなく貴重な症例と思われたことより報告する。

索引用語：生体部分肝移植，動脈管開存症，hyper-reduced left lateral segment graft

緒 言

動脈管開存症(patent ductus arteriosus) (PDA) は、比較的頻度の高い先天性心疾患の一つであり、その頻度は新生児1,000人に対し2-4人と報告されている¹⁾。生後3カ月を過ぎると自然閉鎖は期待できず²⁾閉鎖術が検討されるが、肝移植を必要とする乳児における治療方針やタイミングに関してコンセンサスは無い。今回われわれは、PDAを合併した乳児胆道閉鎖症に対し、術前にinterventional radiology (IVR) でPDAを閉鎖後にhyper-reduced left lateral segment graft (HRLLS) graft³⁾を用いた生体部分肝移植術を施行し順調に経過した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：8カ月の女児。

現病歴：在胎39週4日に正常分娩で出生し、出生時体重は2,660g, apgar scoreは1分後8点、5分後9点であった。生後32日目に胆道閉鎖症と診断され、生後43日目に葛西手術が行われた。術後血清ビリルビン

値は低下したが、術後早期に胆管炎を発症し2度入院となった。月齢5カ月、6カ月の時、CT検査で腹水の著明な増加、側副血行路の発達、脾腫、肝萎縮を認めた。さらには門脈圧亢進症に伴って食道静脈瘤からの出血を繰り返した。肝移植の目的で当科紹介入院となった。

入院時身体所見：身長は59cm (-3Standard Deviation) (SD), 体重は5,100g (-3SD)であり、神経学的な発達遅延も認めた。黄疸なし。腹部は膨満し、腹水の貯留を認めた。また、肝臓と脾臓を触知した。

術前血液検査所見：RBCが310万/ μ l, Hb 8.5g/dlと貧血を認めた。総ビリルビン値は0.8mg/dlと黄疸

Table 1 入院時血液検査所見

WBC	5,300 $\times$ 10 ³ / μ l	T.Bill	0.8 mg/dl
RBC	3.1 $\times$ 10 ⁶ / μ l	D.Bill	0.4 mg/dl
Hb	8.5 g/dL	AST	85 U/l
Ht	27 %	ALT	69 U/l
PLT	32.5 $\times$ 10 ⁴ / μ l	LDH	305 U/l
PT	94.6 %	ALP	1,666 U/l
PT-INR	1.02	r-GTP	502 U/l
TP	4.7 g/dl	LAP	139 U/l
Albumin	2.8 g/dl	BUN	10 mg/dl
		Cr	0.29 md/dl

2017年12月1日受付 2018年1月17日採用

〈所属施設住所〉

〒791-0295 東温市志津川

Fig. 1 心臓エコー検査：白矢印は大動脈から肺動脈へ短絡する血流を表す。動脈管径は2.27mm.

Fig. 2 a) 心臓カテーテル検査所見（治療前）：白矢印は大動脈から肺動脈へ短絡する血流を表す。

b) 心臓カテーテル検査所見（治療後）：黒矢印はコイルを表す。短絡血流が消失している。

$\frac{a}{b}$

Fig. 3 CT volumetry画像：白矢印がHRLLS graft.

Fig. 4 術中写真：左外側区域の外側部分と、腹側部分を削りグラフトを作成した。

は認めず、ASTが85U/l、ALTが69U/lと肝障害を認めた（Table 1）。Child-Pugh scoreは8点（B）、Pediatric End-Stage Liver Disease（PELD）scoreは4点であった。

心臓エコー検査（葛西手術前、生後16日目）：卵円孔開存あり。左心系の容量負荷なし。

心臓エコー検査（肝移植術前、生後7カ月）：大動脈から肺動脈への短絡血流を認め、PDAの最大径は2.27mmであった（Fig. 1）。また、左心房と左心室の拡張があり、左心系の容量負荷を認めた。

以上の所見より、身体的・神経学的な成長の遅れ、

Table 2 PDA を合併した乳幼児肝移植の報告

年	著者	年齢・性別	肝疾患	肝手術	心疾患	心手術	手術順	予後
2002	Harris	10カ月男児	Alagille 症候群	肝移植	ASD, PDA	カテーテル閉鎖	心>肝	良好
2006	Garbanzo	2歳女児	胆道閉鎖症	肝移植	PDA	結紮	同時	良好
2007	Concejero	1歳男児	胆道閉鎖症	肝移植	ASD, PDA, PFO	自然閉鎖		良好
2018	本症例	8カ月女児	胆道閉鎖症	肝移植	PDA	カテーテル閉鎖	心>肝	良好

ASD：心房中隔欠損，PDA：動脈管開存，PFO：卵円孔開存。

Table 3 減量グラフトの報告例

年	報告者	ドナー	グラフト作成	グラフト領域	報告時の用語
1995	Strong	脳死	体外	Ⅲ	Monosegment
1996	Mentha	脳死	体外	Ⅱ	Monosegment
1999	Sirinivasan	脳死	体内	Partial Ⅱ + Ⅲ	Monosegment
2000	Santibanes	生体	体内	Ⅱ	Monosegment
2002	Noujain	脳死	体外	Ⅱ	Monosegment
2003	Kasahara	生体	体内	Partial Ⅱ + Ⅲ	Monosegment
2004	Enne	生体	体内	Partial Ⅱ + Ⅲ	Monosegment
2007	Ogawa	生体	体内	Reduced partial Ⅱ + Ⅲ	Reduced monosegment
2008	Kasahara	生体	体内	Reduced partial Ⅱ + Ⅲ	Hyperreduced left lateral segment
2010	Thomas	脳死	体外	Reduced partial Ⅱ + Ⅲ	Hyperreduced
2010	Mizuta	生体	体内	Ⅱ	Segment 2 monosegment
2013	Kasahara	生体	体内	Reduced partial Ⅱ + Ⅲ	Reducing the thickness of left lateral segment

肝機能障害，胆管炎を繰り返していることから，生体肝移植の適応と考えられた．肝移植術後の循環動態の変化に伴う左心系の容量負荷や，免疫抑制剤やステロイド使用による感染性心内膜炎の発症を考慮し，まずPDAに対してカテーテルによる閉鎖術を施行した．

心臓カテーテル検査所見：全身麻酔下に大腿動脈，大腿静脈にシースを挿入し，通常の心臓カテーテル検査を行った．続いて，大腿動脈より下行大動脈側から動脈管に対してアプローチを行い，造影剤を用いて透視下に動脈管を確認した（Fig. 2a）．動脈管の最大径は2.4mm，最小径は0.5mmで，Krichenko分類¹⁾の円錐型（TypeA）であった．動脈管内でorbit3mm×6cmのコイルを1個用いて塞栓を行い，flowの消失を確認した（Fig. 2b）．

カテーテル治療後，肝機能障害の悪化も見られず，治療後の経過は良好であり，3週間後に生体部分肝移植を施行した．ドナーは28歳の父親で，CT検査を基にSynapse Vincentを用いて肝臓グラフトの術前推定容量測定（CT volumetry）を行った．Left lateral

segment graft（外側区域グラフト）の推定肝容量は312cm³で，Graft to Recipient Weight Ratio（GRWR）は6.1%，reduced left lateral segment graft（左外側区域の外側部分を切除したグラフト）では推定肝容量は238cm³，GRWRは4.7%，HRLS graft（reduced left lateral segment graftの腹側を削ったグラフト）では，推定肝容量は175cm³，GRWRは3.4%となった（Fig. 3）．この結果からHRLS graftを移植することにした．

手術所見（ドナー）：最初に左肝動脈，門脈左枝，肝管を剥離し，血流を温存したまま肝鎌状間膜から右に5mmのラインで肝実質を切離した．離断終了後エコーを用いて左肝静脈を温存しながら，左外側区域の外側部を切除し，さらに腹側を切除してHRLS graftを作成した．グラフトの全ての減量切除は体内で行った．採取されたHRLS graftの重量は154gで，GRWRは2.9%であった（Fig. 4）．ドナーの手術時間は413分であり，出血量は170gであった．

手術所見（レシピエント）：レシピエントの手術は

通常通りで、肝静脈、門脈、肝動脈、胆管の順に再建が行われ³⁾、手術時間は844分、出血量は737gであった。再灌流後の低血圧や、低灌流に伴う肝障害などは見られなかった。腹壁創の閉鎖は容易で、腹部コンパートメント症候群も避けることができた。

術後の経過は特に問題がなく、術後33日目に退院した。術後10カ月目には成長のキャッチアップが見られ良好に経過している。

考 察

小児肝移植の対象疾患として最も多い胆道閉鎖症には合併奇形を認めることがあり、その頻度は報告により差があるがおよそ3-25%程度とされている^{5)~7)}。心室中隔欠損症、心房中隔欠損症の頻度が高く、その他に肺動脈狭窄、PDA、門脈・下大静脈欠損などの心血管奇形と、多脾症、腸回転異常症、腸閉鎖症、十二指腸前門脈などの腹腔内臓器の奇形が報告されている^{5)~7)}。PDAについては、胆道閉鎖症の乳児の0.4%に合併したとの報告がある⁵⁾。一般に肝移植手術を予定している患者に先天性心疾患の合併を認めた場合、治療方法や優先順位を決める必要がある。心臓手術を先行して行う場合、心臓手術に耐えられる肝予備能があるかどうかが問題となる。Garbanzoらは軽度の肝硬変であれば心臓手術に耐えうると述べているが、胆道閉鎖症に両大血管右室起始症、Fallot四徴症を合併した2症例において、術後準緊急で肝移植が必要となったと報告している⁸⁾。肝移植後に心臓手術を行う場合、未治療の心臓疾患による血行動態がグラフトに与える影響や、肝移植後の免疫抑制剤やステロイド使用による易感染性が問題となる。どちらを優先するか明確な基準は報告されておらず、個々の患者の病態やそれぞれの重症度を考慮し選択することが最良の方法であると考えられる。

本症例は胆道閉鎖症の精査時に生後16日目で心エコーを行っていたが、その時の所見ではPDAを指摘されておらず、肝移植術前の生後7カ月目の心エコーでは左右短絡を伴うPDAと左心系の容量負荷を認めた。PDAは機能的閉鎖と器質的閉鎖が知られている。機能的閉鎖とは、出生後にプロスタグランジンの血中濃度が急速に低下することと、動脈管血流の酸素濃度が上昇することで動脈管の平滑筋が収縮して起こるもので、生後12時間程度で完成する⁹⁾。一方で、器質的閉鎖とは機能的閉鎖が持続することで内膜や中膜が変性し、線維化して永久的に閉鎖するもので、生後2-3週間で完成するとされる⁹⁾。しかし、動脈管は再開通

することがあり、その原因として感染や炎症による高プロスタグランジン血症、低酸素血症、貧血、過剰輸液などが報告されている⁹⁾。本症例では動脈管が再開通したと推測されるが、その原因としては葛西手術の周術期における輸液負荷、消化管出血による慢性的な貧血、胆管炎など炎症による高プロスタグランジン血症、腹水貯留による肺の圧排や肝不全の進行による低酸素血症など複合的な要因が考えられる。PDAは成熟児の場合は生後3カ月までは自然閉鎖が期待される²⁾が、それ以降は左心系の容量負荷改善や、感染性心内膜炎予防を目的として、治療が検討される¹⁰⁾。PDAに対する治療はコイル閉鎖術が主役であるが、3~4mm以上の太い動脈管に対しては合併症のリスクから外科的治療が考慮されていた。しかし、近年Amplatzer Duct Occluderが導入され、動脈管径が大きいPDAの良い適応となっている¹¹⁾。治療時期は、乳児期早期には動脈管に近接する大動脈や肺動脈の径が細いため、心不全や肺高血圧症など緊急を要する所見がなければ、少なくとも体重5kgくらいまでは成長を待つ方が良いと言われている¹¹⁾¹²⁾。また、心雑音を認めない無症候性のPDAは治療の必要性について結論は出ていない¹¹⁾。本症例では5,100gと体格は小さかったものの、肝移植後の循環動態の変化に伴う左心系の容量負荷や、免疫抑制剤やステロイド使用による感染性心内膜炎の影響を考慮し、術前にPDAの閉鎖術を行う方針とした。本症例で診断されたPDAは心エコー検査上、最大径2.27mmであり、術前にカテーテルによるコイル塞栓術を施行した。体重が5,100gとIVRの適応判断が難しい症例であったが、治療後に合併症は認めず、3週間後に肝移植手術を行うことができた。医学中央雑誌で「胆道閉鎖症」「動脈管開存症」「肝移植」をキーワードとして1983年から2017年まで、PubMedで「Patent Ductus Arteriosus」「Biliary Atresia」「Liver Transplantation」をキーワードとして1950年から2017年まで検索したところ、PDAを合併した小児の肝移植の報告は3例あった (Table 2)⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。Harrisらは、PDA合併を認めたAlagille症候群の10カ月の男児に肝移植術前にカテーテル閉鎖術を施行したと報告しており¹³⁾、本症例はPDA治療先行例としては2例目で、報告例では最も小さな乳児症例と思われる。PDAを放置した場合の感染性心内膜炎の発症率は0.33-1%/年程度と報告されており¹⁵⁾、肝移植術後の免疫抑制剤やステロイドの使用を考えると、生後3カ月を過ぎて自然閉鎖が期待できず、左心系容量負荷

を認めるようなPDAを合併した乳児の肝移植症例においては、まずカテーテル治療による動脈管の閉鎖を検討し、動脈管の大きさや形態からカテーテル治療が適応とならない場合には、手術による動脈管の結紮を考えた方がよいと思われた。

小児の肝移植では、グラフト容量が大きい場合をLarge-for-size graftといい、低血圧、再灌流後のグラフトの低灌流、腹部コンパートメント症候群、血管径の不一致、呼吸機能障害など様々な問題点が指摘されている¹⁶⁾。これら合併症を避けるため、予想されるGRWRが4.0%を超えるときには、グラフト重量を減量する様々な方法が検討されてきた。世界で最初にmonosegment graftの言葉を用いて報告したのは1995年のStrongらで、4カ月の男児の再移植において、バックテーブルで脳死肝移植ドナーの左外側区域からS2を切除して、S3 monosegment graftを用いた¹⁷⁾。これまでに報告されている様々な減量グラフトを表にまとめた (Table 3)^{3)18)~22)}。HRLLS graftは手技が比較的容易だが、厚みが厚くなりやすく腹部コンパートメント症候群が起きる可能性がある。Kasaharaらはグラフトの厚みを薄くするために、左外側区域グラフトの外側を切除した後、門脈のP3の枝のレベルを目安として前面を削って減量する方法を報告している²¹⁾。また、MizutaらはS3を削る、S2モノグラフトを報告している²²⁾。本症例では術前のCT検査でレシピエント腹腔内のcavityを測定し、HRLLS graftで厚みは問題ないと想定されHRLLS graftを使用した。実際、腹部の閉鎖は容易であり、腹部コンパートメント症候群も避けることができた。

乳児の肝移植においては月齢に比し成長が十分でないことも多く、他臓器に合併する疾患に対する治療のタイミングや治療法が問題となることがある。また、移植するグラフトサイズによりLarge-for-size graftの問題が発生することがあり、小児科や麻酔科などと十分相談し対応することが重要と思われた。

結 語

動脈管開存症を合併した胆道閉鎖症術後の乳児に対し、カテーテルによる動脈管開存症の治療を先行して、hyper-reduced left lateral segment graftを用いた生体部分肝移植の1例を経験したので報告した。

謝 辞

IVR治療においてお世話になりました愛媛大学小児循環器科の檜垣高史先生、術前術後管理において多くの助言を頂きました愛媛大学小児科の田内久道先生に

御礼申し上げます。

利益相反：なし

文 献

- 1) Elizabeth BF, James EL, Teresa G, et al : To close or not to close : the very small patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis* 2010 ; 5 : 354 - 365
- 2) Gittenberger-de-Groot AC : Persistent ductus arteriosus : most probably a primary congenital malformation. *Br Heart J* 1977 ; 39 : 610 - 618
- 3) Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, et al : Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation* 2007 ; 83 : 1337 - 1340
- 4) Krichenko A, Benson LN, Burrows P, et al : Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 877 - 880
- 5) Jianghua Z, Jiexiong F, Yajun C, et al : Incidence of biliary atresia associated congenital malformations : A retrospective multicenter study in China. *Asian J Surg* 2017 ; 40 : 429 - 433
- 6) Tanano H, Hasegawa T, Kawahara H, et al : Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr Surg* 1999 ; 34 : 1687 - 1690
- 7) Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, et al : Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants. *Liver Int* 2011 ; 31 : 1485 - 1493
- 8) Garbanzo JP, Kasahara M, Egawa H, et al : Results of living donor liver transplantation in five children with congenital cardiac malformations requiring cardiac surgery. *Pediatr Transplant* 2006 ; 10 : 923 - 927
- 9) 豊島勝昭 : 出生後の動脈管の生理. *小児内科* 2014 ; 46 : 189 - 194
- 10) 濱岡建城, 石川司朗, 糸井利幸他 : 先天性心疾患の診断, 病態把握, 治療選択のための検査法の選択ガイドライン. *Circ J* 2009 ; 73 : 1115 - 1186
- 11) 西岡貴弘, 富田 英, 曾我恭司他 : 動脈管開存に対するカテーテル治療におけるコイル閉鎖術の役割 : Amplatzer Duct Occluder導入前後で比較.

- 日小児循環器会誌 2014 ; 30 : 287 – 293
- 12) 鎌田政博：動脈管開存：乳児期早期例，低出生体重児に対するカテーテル治療の問題点．日小児循環器会誌 2010 ; 26 : 180 – 182
 - 13) Harris M, Cao QL, Waight D : Successful combined orthotopic liver transplant and transcatheter management of atrial septal defect, patent ductus arteriosus, ad peripheral pulmonic stenosis in a small infant with Alagille syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002 ; 23 : 650 – 654
 - 14) Concejero AM, Chen CL, Liang CD, et al : Living donor liver transplantation in children with congenital heart disease. *Transplantation* 2007 ; 84 : 484 – 489
 - 15) 林 孝浩, 池田宗一郎, 川口慶一他：結紮術後再開通した動脈管開存症に内科的治療に難渋する Nutritionally variant *Streptococcus* による感染性心内膜炎を合併した1例．*心臓* 1995 ; 27 : 983 – 988
 - 16) 小川絵里, 小川晃平, 園田真理他：体重4 kg未満乳児に対する生体肝移植術10例の報告．*日小外会誌* 2012 ; 48 : 710 – 715
 - 17) Strong R, Lynch S, Ymanaka J, et al : Monosegmental liver transplantation. *Surgery* 1995 ; 118 : 904 – 906
 - 18) Enne M, Pacbeco-Moreira L, Balbi E, et al : Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome : a meta-analysis. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 564 – 569
 - 19) Kasahara M, Fukuda A, Yokoyama S, et al : Living donor liver transplantation with hyperreduced left lateral segments. *J Pediatr Surg* 2008 ; 43 : 1575 – 1578
 - 20) Thomas N, Thomas G, Verran D, et al : Liver transplantation in children with hyper-reduced grafts – a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2010 ; 14 : 426 – 430
 - 21) Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, et al : Reducing the thickness of left lateral segment grafts in neonatal living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2013 ; 19 : 226 – 228
 - 22) Mizuta K, Yasuda Y, Egami S, et al : Living donor liver transplantation for neonates using segment 2 monosubsegment graft. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 2547 – 2552

LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH INFANTILE BILIARY ATRESIA AFTER TREATMENT FOR PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

Yoshitomo UENO, Taiji TOHYAMA, Jota WATANABE, Hitoshi INOUE,
Akihiro TAKAI and Yasutsugu TAKADA

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Breast Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine

An 8-month-old baby girl had undergone a Kasai procedure for biliary atresia at age 43 days. However, postoperative liver function continued to deteriorate, together with ascites, gastrointestinal bleeding, and delayed physical and mental development. At age 7 months, the patient was deemed a candidate for living donor liver transplantation (LDLT). Preoperative echocardiography showed a patent ductus arteriosus (PDA). Due to potential left ventricular volume overload and infectious endocarditis because of immunosuppression after liver transplantation, a decision was made to first close the PDA by interventional radiology.

Although the patient had a low body weight of 5100 g, there were no problems with coil insertion. Three weeks later, LDLT was performed with a hyper-reduced left lateral segment from the father as a donor. No postoperative infection occurred, and the patient was discharged 33 days after transplantation.

Liver transplantation in infants with a PDA has rarely been reported. This interesting case in which there has been no consensus regarding treatment strategy prior to liver transplantation is reported.

Key words : living donor liver transplantation, patent ductus arteriosus,
hyper-reduced left lateral segment graft