

■ 原 著

1歳未満で生体肝移植をした胆道閉鎖症児の発達経過

金澤郁恵¹, 佐島 毅³, 川島 瞳¹, 大久保浩子¹, 橋本圭司¹,
内田 孟², 福田晃也², 阪本靖介², 笠原群生²

Development in infants following living donor liver transplantation for biliary atresia

¹Division of Rehabilitation, National Center for Child Health and Development,

²Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development,

³Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba

Ikue KANAZAWA¹, Tsuyoshi SASHIMA³, Hitomi KAWASHIMA¹, Hiroko OKUBO¹, Keiji HASHIMOTO¹,
Hajime UCHIDA², Akinari FUKUDA², Seisuke SAKAMOTO², Mureo KASAHARA²

【Summary】

【Objective】 Significant improvements in survival and physical growth in infants following living donor liver transplantation (LDLT) for biliary atresia (BA) have been reported. However, cognitive and psychological development in infants after LDLT has not been well documented. We analyzed the physiological development of infantile transplant recipients with BA, especially those at one year post transplantation.

【Methods】 Eight BA patients younger than 1 year at the time of transplantation were enrolled between November 2013 and November 2014. All patients underwent physical therapy post transplantation. Psychophysical development was assessed using the Kyoto Scale of Psychological Development (KSPD) before the therapy, at the time of discharge, and one year after LDLT. The age of the patients ranged from 4 to 11 months. They had all received the diagnosis of type III BA and had undergone a Kasai portoenterostomy before age 5 months. The pediatric end-stage liver disease (PELD) score ranged from 6 to 21, and the Child-Pugh score was either grade B or C for all the patients.

【Results】 Five patients weighed less than $-2SD$ preoperatively but approached the normal range in the following year. The height of one patient remained $-2SD$ even one year after LDLT. All the patients had achieved head control and the ability to roll on the floor prior to the LDLT, and were able to walk within one year following the operation. The KSPD development quotient indicated that the postural-motor score was much lower than the cognitive-adaptive and language-social ability scores at the time of the LDLT and discharge but that it had improved one year later.

【Conclusion】 BA patients who received a LDLT in their infancy showed significant developmental delay even one year after the operation. These results suggest that perioperative management is necessary for normal psychosocial development in these patients.

Keywords: pediatric liver transplantation, biliary atresia, development, rehabilitation, QOL

1. はじめに

肝臓移植は1963年に米国のStarzlらによって開始

され、1989年11月に永末らが、胆道閉鎖症による末期肝硬変の男児に対して国内初の生体肝移植を施行した。その後、国内においては2015年末までに8,387例に肝移植が施行されている。そのうち18歳未満の小児は2,824例であり、肝移植を必要とする原疾患

¹国立成育医療研究センターリハビリテーション科, ²国立成育医療研究センター臓器移植センター, ³筑波大学人間系
(2017・3・27受領; 2017・7・26受理)

は、胆汁うっ滞性疾患の一つである胆道閉鎖症が最も多く、年間 100 例前後に施行されている¹⁾。肝移植は、臓器保存法・免疫抑制療法・周術期管理・臓器提供システムの進歩により、その治療成績は 5 年生存率は成人で約 70～80%，小児では約 80～85%と著しく向上し²⁾、末期肝不全患者を救命するための治療手段として確立されている。

これまで小児肝移植患者の予後に関しては、生存率、肝機能や投薬などの身体管理状況、身長体重など発育状況、肝移植時期が成長発育に与える影響についての報告がなされてきた。しかし、発達の視点での調査は少なく、特に、移植時年齢 1 歳未満に限定した発達経過に関する報告はほとんどなされていない。

通常、新生児期から乳児期にかけての生後 1 年は運動・認知・言語発達面において著しい変化がみられる時期である。この重要な発達過程の途上で、肝障害による上記のような病態が加わるため、発達への影響を考えた支援が必要とされると考えるが、移植前後の発達に関する報告は見当たらない。先行研究では、幼児期の症例報告を通して周術期における理学療法（呼吸理学療法、早期離床）の有用性を述べた文献のみであり³⁾、小児肝移植患者のリハビリテーションに関する報告はきわめて少ない。

胆道閉鎖症児においては、胆汁の消化管内への排泄障害から生後早期に脂溶性ビタミンの吸収障害から凝固因子欠乏が起こり、頭蓋内出血を発症する場合や、葛西手術を要することから移植前後の長期入院、周術期における姿勢運動の制限、長期の人工呼吸器管理などが生じることがある。代謝性疾患は疾患によって移植前後の神経学的障害の程度が多様であり、急性肝不全も同様であるが、胆道閉鎖症児は、頭蓋内出血発症例以外では神経学的障害が少なく移植による影響を評価しやすい。そこで本研究では、1 歳未満で肝移植をした胆道閉鎖症児の 1 年間の発達経過を明らかにし、発達過程における課題および、その要因を分析し、支援のあり方について検討することを目的とした。

II. 対象と方法

対象は 2013 年 11 月から 2014 年 11 月までの間に、当センターにおいて肝移植を施行した 75 例中、1 歳未満で肝移植を施行した胆道閉鎖症児 29 例のうち、移植時に理学療法処方があり、退院後も理学療法外来で継続したフォローアップが可能で、保護者に研究の説明を行って同意が得られた 8 例である。

発達評価は、術前（可能な場合）、退院時、外来移行後約 1 年間の理学療法時に実施した。発達評価の内容は、運動発達評価・動作分析（姿勢、運動パターン等）・新版 K 式発達検査である。運動発達評価の各項目（定頸・寝返り・座位・ずりばい・四つばい・つかまり立ち・つたい歩き・独歩）は、獲得基準を統一するために新版 K 式発達検査における姿勢運動の指標を用いて実施した。また、術前および退院後の発達状況に関して、保護者へ聴取を行った。なお、上記実施時には、理学療法士による発達支援（理学療法、家族指導）が含まれる。新版 K 式発達検査は姿勢・運動、認知・適応、言語・社会の領域別で発達指数を算定し、正常 85 以上とした。

発達への関与が予測される要因として、対象者の基礎情報をカルテから抽出した。基礎情報の項目は、年齢、性別、出生歴、診断名、入院歴（移植待機期間および移植時在院日数）、体重、人工呼吸器管理期間、小児集中治療室（Pediatric Intensive Care Unit：PICU）在室期間、肝疾患の重症度（Pediatric End-Stage Liver Disease：PELD score、Child Pugh score）、放射線科医による頭部 MRI・CT 画像の読影結果、頭蓋内出血発症の有無、骨折の有無である。

結果の統計処理および分析は SPSS Statistic ver.24 を使用した。発達指数の比較は一元配置分散分析を用い、有意水準 5% で統計解析した。

本研究は、国立研究開発法人国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得た（承認番号 876）。

III. 結 果

1. 対象児の概要

自験 8 例についての基礎情報、出生歴、周術期管理に関する情報、合併症等を移植時期順に表 1 に示した。全例、父または母をドナーとした生体肝移植であった。男女比は、男児 5 例、女児 3 例であった肝移植後経過期間は中央値で 4.2 年（6 か月-9 年）。病型は、全例がⅢ型で、生後 5 か月以内に葛西術を実施していた。肝疾患の重症度を示す指標である PELD score は中央値 11.5（6-21）、Child Pugh score は Grade B 以上であった。出生歴については、全例が満期産であり、2,500 g 以下の低出生体重児は 1 例のみであった。移植前の入院期間は中央値 106 日（80-197 日）、移植後から退院までは 38 日（32-91 日）であった。移植時入院中における、人工呼吸器管理期間（挿管期間）は中央値 1 日（1-9 日、PICU 在室期間は 9 日

表1 対象児の概要

症例	A	B	C	D	E	F	G	H
性別	M	F	F	M	M	F	M	M
出生週数	41w5d	40w5d	40w6d	40w5d	38w6d	38w4d	40w0d	40w1d
出生体重	3480 g	3264 g	2056 g	3114 g	2820 g	2620 g	3514 g	3175 g
移植時月齢	5か月	5か月	5か月	11か月	9か月	9か月	4か月	7か月
移植時体重	7060 g	6490 g	4944 g	4900 g	6205 g	6800 g	4940 g	7115 g
移植前在院日数	106日	92日	105日	197日	132日	84日	80日	184日
移植後在院日数	54日	91日	52日	38日	37日	32日	38日	35日
PELD score	10	9	13	11	13	6	12	21
拒絶反応	あり	あり	なし	なし	なし	なし	あり	なし
再手術	なし	開腹洗浄 ドレナージ	なし	なし	なし	なし	なし	なし
免疫抑制剤 注)	TAC, MMF, PSL	CsA, PSL	CsA, PSL	CsA, PSL	TAC, PSL	TAC, PSL	CsA, PSL	TAC, PSL
ICH 発症	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし	あり
骨折	なし	なし	なし	なし	なし	右大腿 骨骨折	なし	肋骨 骨折

注) タクロリムス (TAC), シクロスポリン (CsA), ステロイド (PSL), セルセプト (MMF)
 PELD score : Pediatric End-Stage Liver Disease
 ICH : Intracerebral Hemorrhage

(7-29日)であった。入院中に拒絶反応があり、ステロイドパルス療法を実施したのは3例であった。1例が再手術をしていた(症例Bは術後6日目に腹腔内感染を疑われ開腹洗浄ドレナージ)。頭部MRIおよびCT画像にて脳障害をみとめた症例は3名であった。そのうち、頭蓋内出血発症例は2名であった。いずれも術前に判明しており、保存療法を行っていた。骨折をみとめた症例は2例あり、いずれも術前に発症した病的骨折で、保存療法を行っていた。

2. 体重・身長推移

体重は、移植前は8例中5例が-2SD未満であったが、移植後はいずれも1年以内に平均値に近づいた(図1, 図2)。全例が術前・退院時ともに平均値を下回っており、6例は退院時-2SD以下であった。退院後は全例が体重増加しており、4例が術後3か月で2.0kg以上増えていた。症例C, Eは増加しているが、退院後3か月後においても-2SD以下であった。退院後9か月以降は全例が標準範囲に入っていた。身長は、8例中1例のみ移植後1年経過時も-2SD未満であった(図3, 図4)。図1-4では、出生時から2歳までの各症例の身長・体重の推移および標準身長・体重の推移を厚生労働省「平成12年乳幼児身体発育調

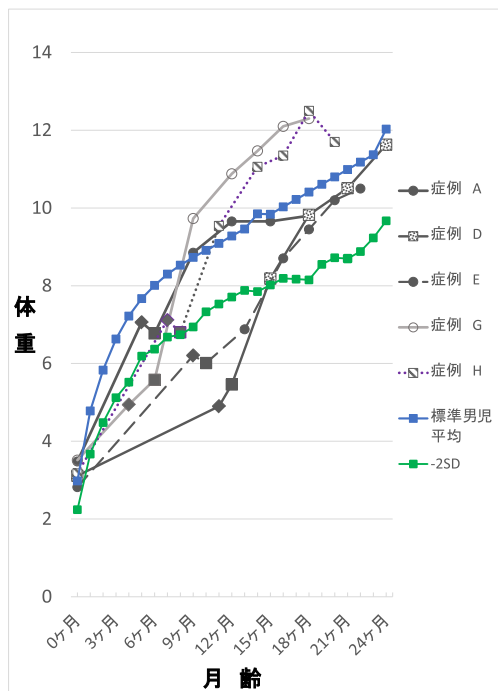


図1 出生時から2歳までの体重の推移(男児)
 ◆: 移植直前 ■: 退院時

査」の乳幼児における月齢別体重と比較し、男女別に示した。

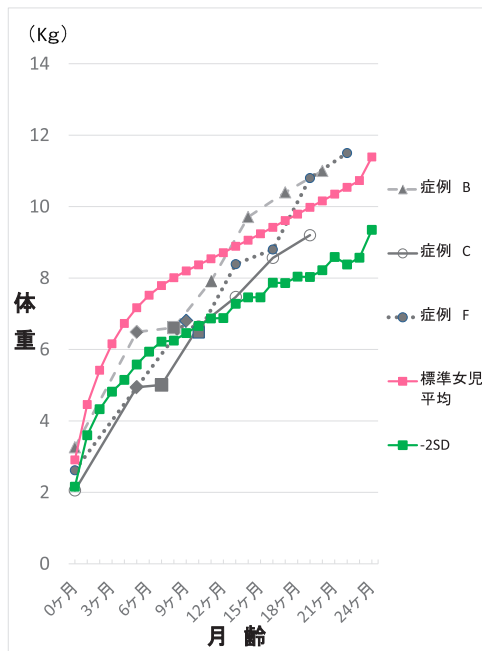


図2 出生時から2歳までの体重の推移（女児）
◆：移植直前 ■：退院時

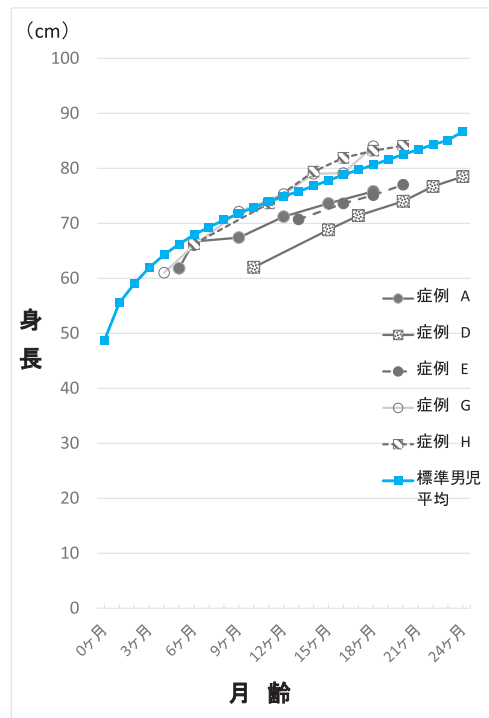


図3 出生時から2歳までの身長推移（男児）

3. 移植前から退院後1年間の運動発達経過

表2は8例の各運動発達の獲得月齢であり、移植時月齢前に獲得していた姿勢運動をを灰色で示した。全例に共通する運動発達経過は、移植前に獲得していたのは定額・寝返りのみであり、座位・ずりばい・四つばいの獲得は標準発達と比べて2か月以上の遅れをみとめた。また、退院後1年以内に独歩を獲得していた。その獲得時期は1歳2か月から2歳0か月とばらつきがみられた。頭蓋内出血発症例のF、Hはいずれも明らかな運動麻痺はみとめなかった。

4. 新版K式発達検査における発達指数の推移

新版K式発達検査における発達指数の推移を、評価領域別に図5-図7に示した。なお、術前は全身状態および理学療法処方の有無で、外来移行後は移植外科診察頻度の変化および対象児の入院等で、検査困難な場合があり、欠損値がある。発達指数の推移は、移植前または退院時の検査が可能であった8例全例が、姿勢運動領域が他領域と比べて有意に低かった(図5)。新版K式発達検査における同月齢の子どもの発達指数平均値(100)との差が大きい、時間経過とともに平均値に近づいており、退院後12か月では、

検査可能であった7例の姿勢運動領域は、退院時の発達指数に比べて上回っていた。5例が退院後6か月から12か月の間に発達指数85を超えていた。認知適応領域は5例が移植前または退院時の発達指数に比べて12か月後が上回り、85を超えていた(図6)。言語社会領域ではばらつきが大きく、一定の傾向をみとめなかった(図7)。

IV. 考 察

一般に、小児患者では身体的発育の良否が治療の有効性の目安になる⁴⁾。乳幼児における身長体重は、成長発達の指標として不可欠であり、運動機能獲得の観点からも重要である。今回、1歳未満で肝移植をした胆道閉鎖症児の体重の推移は、移植時は半数以上、退院時は8例中7例が-2SD未満で著しく低い一方、いずれも2歳までには体重増加がみられ標準範囲に入るという経過をたどることが示された。栄養障害と成長障害は、末期の小児肝疾患を有する患児にしばしば認められ⁵⁾、武市らは1歳以下で生体肝移植をした胆道閉鎖症10例において男児・女児ともに移植後半年で、身長体重ともに標準値に急速に近づいたと報告してい

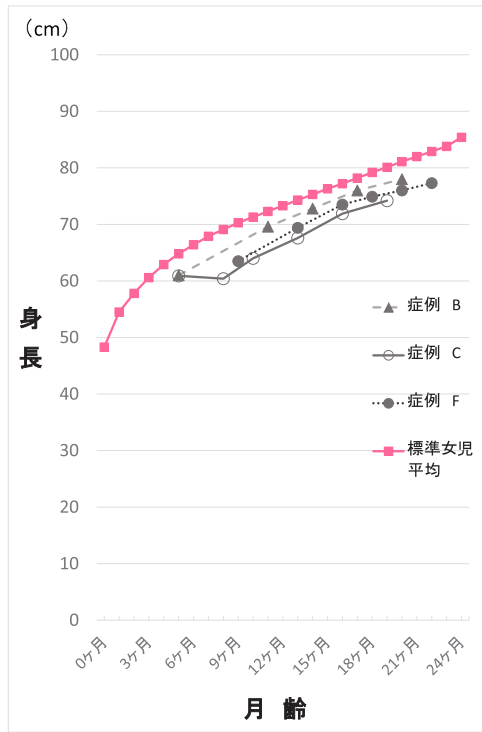


図4 出生時から2歳までの身長推移 (女児)

る⁶⁾。また、Chenらは胆道閉鎖症後肝移植児100例の検討で、肝移植前に50パーセント以下だった症例も、移植後1年で体重が著明に改善したと述べている⁷⁾。移植後に体重がキャッチアップする理由としては、肝移植後、肝代謝の回復により成長発達が促進されていると考えられる⁸⁾。Sharonらは、移植後の成長度は、主として移植時の成長遅延および移植時年齢、

術後のステロイド使用が影響すると指摘している⁹⁾。今回の研究では、身長体重の成長度と免疫抑制剤に関して明らかな因果関係はみられなかったが、今後は症例数を増やし、発達に影響する因子としてさらに検討が必要である。

8例に共通する運動発達経過は、移植前に獲得していたのは定額・寝返りのみであり、腹臥位移動(ずりばい・四つばい)・立位・歩行は、健常児の標準獲得月齢に達していても、獲得していた症例はいなかった。また、標準発達と比較すると、移植後は全例が座位・腹臥位移動の獲得において2か月以上の遅れをみると、3例がつたい歩きに比べて四つばいの獲得が遅かった。この理由として、移植前の全身状態不良、体重増加不良、手術時の腹部切開による体幹筋力の低下が挙げられる。特に胆道閉鎖症児においては末期肝不全では肝脾腫が高度となり、さらに腹水の貯留が加わると腹部全体が著明に膨満するため、術前から腹臥位保持が困難となることが多い。術直後は周術期管理上、腹部縫合等により腹部圧迫を避ける必要があるために腹臥位が制限されるなど、腹臥位そのものを経験しにくい。腹臥位移動はその後の立位歩行の獲得の基礎となる重要な運動経験であるが、肝移植児においては、上記のような制限が起こりやすく、体幹・肩甲帯の支持性が育ちにくいと考えられる。臨床的には、どの対象児も低緊張の印象があり、立位においては移植後の腹部膨隆で重心が前方となり、反張膝・外反扁平足などの下肢アライメント不良を生じることもある。これらを把握したうえで、小児肝移植前後の運動発達支援にあたっては、過度な腹部圧迫を避けることに配慮した積極的な腹臥位の経験ができるようなポジショ

表2 各運動発達の獲得月齢

症例	移植月齢	退院月齢	定額	寝返り	座位	ずりばい	四つばい	つかまり立ち	つたい歩き	独歩
A	5	6	3	7	9	10	13	10	12	14
B	5	8	4	9	11	12	13	13	14	15
C	5	7	5	8	10	9	11	10	11	14
D	11	12	5	8	15	15	20	19	20	24
E	9	10	5	10	15	15	17	17	17	19
F	9	10	5	7	11	11	12	12	12	15
G	4	6	5	7	9	10	12	13	13	15
H	7	8	5	10	11	11	13	12	12	16
標準運動発達			3-4	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	12-15

■：移植前に獲得 (か月)

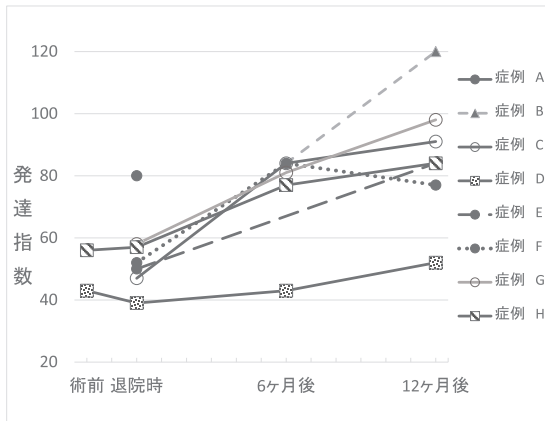


図5 新版 K 式発達検査における発達指数の推移 (姿勢運動)

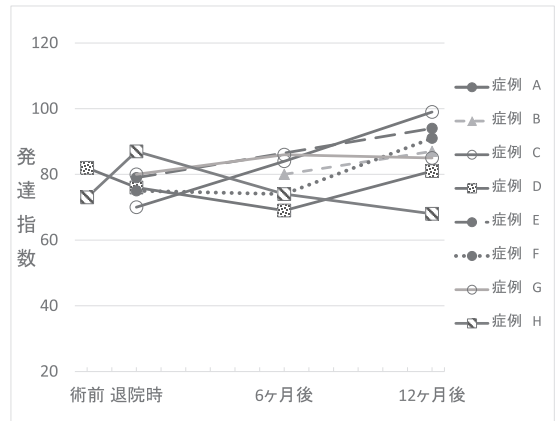


図6 新版 K 式発達検査における発達指数の推移 (認知適応)

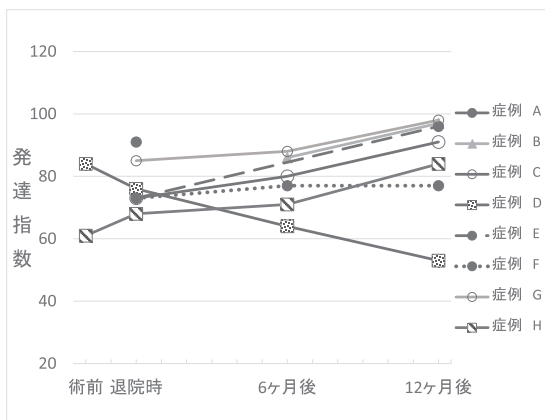


図7 新版 K 式発達検査における発達指数の推移 (言語社会)

ニングや姿勢変換の方法、上下肢支持の促しなど、肝移植児の身体特性に合わせた移動運動の獲得への介入が必要と考える。

一方、全例が退院後1年以内に独歩を獲得していたが、その獲得時期は14か月から24か月とばらつきがみられた。Stewartらは、移植前の発達の遅れが、移植後1年経過後も影響していると報告している¹⁰⁾。特に運動発達が遅かった症例Dは移植するまでの11か月間ほぼ入院生活となっており、手術月齢がもっとも遅かったことから、成育環境上、運動経験の制約が他症例と比較して大きかったことが要因と考えられる。また、術前の体重が $-2SD$ 以下と体重増加不良が顕著である一方、退院後3か月間で約3kgの急激な体重増加がみられ、移植以前の四肢支持性低下の状態か

ら移動運動の獲得が遅かったと考えられる。

新版 K 式発達検査による発達指数で標準発達と比べると、姿勢運動領域は、移植前または退院時他領域と比べて低いが、退院後12か月では上回っていた。5例が退院後6か月から12か月の間に発達指数85以上となり、運動発達のキャッチアップには移植後、退院して少なくとも半年程度かかることが示唆された。認知適応領域および言語社会領域では発達指数が平均値に達した例はみられなかった。乳児期の発達において、運動と認知・言語面の発達は密接に関係しており、移動運動の獲得の遅れ、つまり探索活動の遅れが、認知言語面に影響している可能性がある。移植前後の環境制限など考えられる背景は多岐にわたるため、詳細な分析は今後の課題であるが、少なくとも1年でキャッチアップすることは困難で長期経過をみていく必要性が示唆された。

肝移植のタイミングに関して、Fouquetらは、移植前の成長遅延は肝移植後の成長障害のリスクファクターであると報告するなど¹⁶⁾、早期の移植は術後の成長発達という観点から推奨されている。肝移植の時期決定の際には、単に患児の病状だけでなく、成長発達や社会生活面、精神的・経済的因子などを考慮し総合的になされる必要がある¹⁷⁾。1歳未満で肝移植をした子どもの発達経過は、少なくとも移植後1年間においては発達全般の遅れを伴うことが予測されることは、本研究で得られた新知見の一つになると考えられる。

また、肝移植後の子どもの発達に関する海外の先行研究¹¹⁻¹³⁾では、近年、認知発達の視点での調査が報告

されている。Kallerらは、肝移植後の子どもは注意と遂行機能に関する発達障害のリスクがあるとし^{14, 15)}、この理由として栄養状態や合併症が挙げられている。乳児期に肝移植をした胆道閉鎖症児の発達に影響を与える要因として、全身状態の他に、術前は長期入院による臥床や環境制限があり、移植時の周術期管理中は外科手術による侵襲と鎮静や呼吸器管理、多数のドレーン類など濃厚な医療行為、著しい活動制限が伴うことが考えられる。また、退院後は入退院の繰り返し、感染対策のための外出制限等の育成環境の影響など移植特有の、発達への多様な要因が影響を及ぼすと考えられる。

周術期管理技術の向上とともに、1歳未満という低月齢、低体重のうちから肝移植手術が可能となり、生存率は改善した。その上で、乳児期の発達全般に影響を及ぼす可能性を十分に認識し、医学的治療だけでなく継続的・包括的な発達支援、リハビリテーションが移植前から必要と考える。発達面は肝移植児の養育者にとっても重要な関心事である。それぞれの症例ごとに全身状態や背景は多様であり、1歳未満で肝移植をした胆道閉鎖症児の一般的な発達経過と個別性を視野に入れて、長期的な経過観察と発達支援の実践が必要と考えられる。

利益相反なし。

文 献

- 1) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二. 日本移植研究会 肝移植症例登録報告. 移植 2016; 51: 145-159.
- 2) 笠原群生. 肝臓移植. 小児科診療 2012; 75: 22-28.
- 3) 葛川 元, 畑野里枝, 萩原礼紀, 他. 小児生体肝移植周術期における理学療法の有用性. 日本私立医科大学理学療法学会誌 2004; 21: 10-13.
- 4) 橋本 俊, 中村 司, 鈴木達也, 他. 生体肝移植の現況と展開. 2. 成績とQOL. 1) 小児生体肝移植長期生存症例におけるQOL. 日本小児外科学会雑誌 2002; 103: 390-396.
- 5) 藤澤知雄, 乾あやの, 十河 剛, 他. 小児生体肝移植後の患児・家族のQOL. 小児科 2002; 43: 441-449.
- 6) 武市卒之, 猪股裕紀洋. 1歳以下で生体肝移植を施行した胆道閉鎖症症例の長期QOLについての検討. 小児外科 2010; 42: 435-438.
- 7) Chen C, Concejero A, Wang C, *et al.* Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases. *Am J Transplant* 2006; 6: 2672-2679.
- 8) 星野 健, 山田洋平, 大野道暢, 他. 成長発育の観点からみた肝移植の時期と効果. 小児外科 2008; 40: 123-127.
- 9) Sharon M, Bartosh M, Susan E, *et al.* Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 135: 624-631.
- 10) Stewart S, Uauy R, Waller D, *et al.* Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1989; 114: 574-581.
- 11) Kennard B, Petrik K, Stewart S, *et al.* Identifying factors in post-operative successful adaptation to pediatric liver transplantation. *Soc Work Health Care* 1990; 15: 19-33.
- 12) Kennard B, Stewart S, Phelan-McAuliffe D, *et al.* Academic outcome in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 17-23.
- 13) Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, *et al.* Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant* 2011; 11: 303-311.
- 14) Kaller T, Boeck A, Sander K, *et al.* Cognitive abilities, behaviour and quality of life in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 496-503.
- 15) Kaller T, Langguth N, Ganschow R, *et al.* Attention and executive functioning deficits in liver transplanted children. *Transplantation* 2010; 90: 1567-1573.
- 16) Fouquet V, Alves A, Branchereau S, *et al.* Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10 year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11: 152-160.
- 17) 増山宏明, 伊川廣道, 桑原 強, 他. 胆道閉鎖症の生体肝移植時期. 移植 2011; 43: 59-66.