

総 説

新生児胆汁うっ滞—新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として

国立病院機構仙台医療センター：総合成育医療センター・新生児科/小児科

田 澤 雄 作

キーワード：新生児肝炎，シトリン欠損症，胆道閉鎖，Alagille 症候群，
進行性家族性肝内胆汁うっ滞

新生児胆汁うっ滞の病因は多彩であるが，その代表的疾患は新生児肝炎及び胆道閉鎖である。新生児肝炎は予後良好な疾患として考えられているが，脂溶性ビタミン欠乏や肝硬変や肝癌を合併する症例がある。新生児肝炎の鑑別診断で重要なのは，シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) 及び胆道閉鎖である。近年明らかにされた NICCD は新生児胆汁うっ滞を合併する本邦の代表的な代謝性疾患であり，^{11)~13)} 同一遺伝子 (SLC25A13) 疾患である成人発症 II 型シトルリン血症 (adult-onset citrullinemia type II, CTLN2) との関連が重要な問題として残されている。^{14)~20)} 国外からも NICCD の報告があり，²¹⁾ この新たに登場した疾患に対する認識が高まり，新生児マススクリーニングで高アミノ酸血症を認める症例では考慮すべき疾患として認識されている。²²⁾ 胆道閉鎖では 60 日以内の早期診断及び治療がその予後を大きく左右するが，月齢 2 以下の症例は約半数にすぎないのが現状である。この総説では，主として新生児肝内胆汁うっ滞について記載するが，その鑑別診断として重要な新生児肝外胆汁うっ滞，肝内胆管減少症についても概略する。

新生児ビリルビン及び胆汁酸代謝

1. 黄疸と胆汁うっ滞

胆汁色素であるビリルビンの血中濃度が増加すると「黄疸」として，胆汁酸の血中濃度が上昇すると皮膚の

搔痒として観察される。黄疸は，ビリルビン代謝から間接型高ビリルビン血症と直接型高ビリルビン血症，胆汁酸代謝から胆汁うっ滞性黄疸と非胆汁うっ滞性黄疸に分類される。間接型高ビリルビン血症の病因としては，生理的黄疸，溶血性黄疸，母乳性黄疸，体質性黄疸 (Gilbert 症候群及び Crigler-Najjar 症候群)，²³⁾ 直接型高ビリルビン血症の病因としては，肝外性 (胆道閉鎖，総胆管嚢腫) 及び肝内性 (新生児肝炎，遺伝性及び代謝性疾患，感染，薬剤) に分類されるが，この他，肝内胆管減少症がある。直接型高ビリルビン血症は，高胆汁酸血症 (胆汁うっ滞) を伴うのが一般的であるが，胆汁うっ滞を伴わない場合には体質性黄疸 (Rotor 症候群及び Dubin-Johnson 症候群)²³⁾ を考える。

黄疸のない胆汁うっ滞，潜在する進行性肝病変 (肝線維症及び肝硬変) の診断は重要である。胆道閉鎖術後，新生児肝炎，Alagille 症候群 (AGS)，進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) の経過観察では，肝病変が進行して黄疸が顕性化するまで気付かれないことは稀ではない。皮膚の搔痒，脂溶性ビタミン欠乏症状 (クル病，出血傾向，深部腱反射の低下等の神経学的異常) が手掛かりとなる。胆汁うっ滞の検査では，血中総ビリルビン，直接型ビリルビン，総胆汁酸，ビタミン K 依存性凝固因子活性を測定することがポイントとなる。但し，血清直接型ビリルビン正常で総胆汁酸高値を示す場合には，潜在する胆汁うっ滞の他，静脈管開存を考慮する。静脈管開存は生理的にも存在し，新生児一過性高胆汁酸血症や高ガラクトース血症の病因でもある。静脈管開存は，日齢 0 (100%)，日齢 7 (68%)，日齢 14 (16%) で認められる。²⁴⁾ 脂肪肝を示す静脈管

連絡先住所：(〒983-8520) 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8
国立病院機構仙台医療センター：総合成育医療センター・小児科・新生児科 田澤 雄作

開存の1家系3同胞例が報告されている。²⁵⁾

2. 生理的胆汁うっ滞

新生児及び乳児早期では、生理的黄疸や母乳性黄疸など間接型ビリルビンが高値を示す症例が比較的多数あるため、病的な直接型高ビリルビン血症が見逃される危険性がある。慎重な問診及び診察と共に、疑わしい場合には、直接型ビリルビン値を測定する。直接型ビリルビン値が1.5mg/100mlを越える症例では胆汁うっ滞を疑い、経過観察と再検査を行う(注:胆道閉鎖の早期例では、直接型ビリルビン値が1.5mg/100ml以下が報告されている)。胆汁うっ滞の診断として血清総胆汁酸は有用であるが、生理的胆汁うっ滞(physiologic cholestasis)の理解も必要である。²⁶⁾

胆汁酸は腸肝循環を形成し、生後の授乳開始により活発化する。しかし、胆汁酸の血中から肝細胞への取込み、肝細胞内での輸送、肝細胞から毛細胆管への排泄機構が未成熟であり、「生理的胆汁うっ滞」が成立する。これに他因子(感染、代謝障害、先天異常、薬剤、中心静脈栄養、低酸素血症、アシドーシス)が加わり、病的な新生児肝内胆汁うっ滞が現れる。血清総胆汁酸値は生後6~8週まで高値(40~50 μ mol/L)を持続し、その後低下し、生後6か月で健常成人レベル(<10 μ mol/L)となる。²⁷⁾

3. 脂溶性ビタミン欠乏症は胆汁うっ滞のサイン

胆汁酸は腸管内でコレステロール及び磷脂質と共にミセルを形成し、脂肪の吸収に役している。従って胆汁うっ滞では腸管からの脂肪吸収が低下し、脂肪便及び体重増加不良が出現する。脂溶性ビタミンは脂肪と共に吸収されるため、脂溶性ビタミン欠乏症は胆汁うっ滞の存在を示唆することになる。

新生児及び乳児早期のビタミンD欠乏症として、くる病(頭蓋骨、くる病性念珠、二重関節、ハリソン溝、骨折、低カルシウム血症)、ビタミンK欠乏症として、出血傾向(頭蓋内出血、皮下出血、消化管出血)がある。従って、ビタミンD及びビタミンK欠乏症を認めた場合には、胆汁うっ滞の有無をチェックすることが重要である。慢性胆汁うっ滞では血清ビタミンA値の低下が認められるが、血清ビタミンEの低下に比較し高度ではない。ビタミンEはより親水性が低いためと考えられている。血清ビタミンA値は容易にコントロールされるが、ビタミンE値のコントロールのためには大量投与を必要とする。慢性胆汁うっ滞に合併する網膜電位図異常の主因はビタミンE欠乏と考えられている。²⁸⁾ ビタミンE欠乏では、2歳以降から深部腱反射の低下・消失、小脳失調、網膜色素変性などの神経学的異常が認められる。^{29)~32)}

4. 母乳栄養、母乳性黄疸、肝機能異常

母乳栄養は、腸管免疫やミルク(牛乳蛋白)アレルギー

ギーをさける等の生物学的な有用性のほか、「母子の絆」の形成、育児のゼロ・ポイントとして大切である。しかし、新生児黄疸の遷延、母乳性黄疸、ビタミンK欠乏症等の問題がある。

胆汁うっ滞では、胆汁色素(ビリルビン)の腸管への排泄低下あるいは途絶のために灰白色便が観察される。しかし、母乳には多様な色素が含まれ、この色素が灰白色便を隠蔽し、一見正常便のように観察される症例がある³³⁾(注:母乳を一時中止し人工乳に変更すると灰白色便が顕性化する)。念頭に置くべき重要な点である。また、胆汁うっ滞性黄疸の場合には、腸管細胞が黄染しているため、その腸管細胞自体が脱落し、灰白色便を隠蔽すると考えられている。もう一つの重要なポイントは、生後に肝外胆管の完全閉塞に進行する胆道閉鎖では、早期には灰白色便を認めないことである。

母乳性黄疸の一部の症例では、間接型高ビリルビン血症の他、直接型ビリルビン、血清トランスアミラーゼ、GGTPが高値を示し、血清総胆汁酸が「生理的胆汁うっ滞」のレベルを越えて高値を示すことがある。これらの症例では、母乳栄養の中断でも黄疸の減少が認められない。^{34)~36)}

新生児胆汁うっ滞を示す疾患

新生児・乳児期肝障害の病因は多様である(表1)。病因としては、第一に感染性疾患があげられるが、胆汁うっ滞性疾患、遺伝性・代謝性疾患は鑑別診断として重要である。新生児肝炎、NICCD、胆道閉鎖症、Alagille症候群が重要な疾患である。

1. 新生児肝炎

1) 定義

新生児肝炎は、1)新生児期に発症したと考えられるもので、多くは生後2か月以内に発見される肝内胆汁うっ滞で、顕性黄疸は1か月以上持続し、多くは6か月以内に消褪する、灰白色便(または淡黄色便)および濃黄色尿を伴う、2)組織学的には巨細胞性肝炎の像を見ることが多い、3)尿路感染症、敗血症、梅毒、その他の全身性感染症あるいは全身性代謝性疾患などに伴った二次性のものを除くと定義されている(厚生省特定疾患「難治性肝炎」「肝内胆汁うっ滞」調査研究班、昭和50年)。

2) 臨床像・検査所見・診断・合併症・治療・経過・予後

臨床像としては、黄疸、灰白色便、濃黄色尿、肝腫、脾腫、ビタミンD欠乏症、ビタミンK欠乏症、体重増加不良を認める。しかし、明らかに病的な肝腫大及び脾腫大は各々79%、37%に認められるにすぎない。³⁷⁾ 皮膚掻痒は観察されない。

表1 新生児肝内胆汁うっ滞を示す疾患

特発性	新生児肝炎
遺伝性	徴候性肝内胆管減少症 (Alagille 症候群)
・代謝性疾患	進行性家族性肝内胆汁うっ滞
	FIC1 欠損症 PFIC1 (Byler 病)
	BRIC1 (良性反復性肝内胆汁うっ滞)
	BSEP 欠損症 PFIC2/BRIC2
	MDR 欠損症 PFIC3
	胆汁酸代謝異常
	3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症
	Δ4-3-oxosteroid 5β-reductase 欠損症
	蛋白質アミノ酸代謝異常
	シトリン欠乏症 (NICCD), 遺伝性チロシン血症 I 型, Arginase 欠損症
	脂質代謝異常
	Niemann-Pick 病 type C, Gaucher 病, Wolman 病, 脂肪酸代謝異常
	糖質代謝異常
	ガラクトース血症, 果糖不耐症, 糖原病 IV 型
	その他
	アルファ1-アンチトリプシン欠損症, 臍線維嚢胞症, 先天性肝線維症, Caroli 病
	新生児ヘモクロマトーシス, Zellweger 症候群
	リンパ浮腫を伴う遺伝性胆汁うっ滞 (Agenaes 症候群)
内分泌疾患	甲状腺機能低下症, 下垂体機能低下症
染色体異常ほか	Down 症候群, Trisomy E, Leprechaunism
感染症	細菌
	敗血症, 尿路感染症
	梅毒, 結核, リステリア
	ウイルス
	サイトメガロウイルス, 風疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, コクサッキーウイルス, エコーウイルス, HPV B18
	水痘ウイルス, B 型肝炎ウイルス, HHV 6, HIV
	その他
	トキソプラズマ, 真菌, 寄生虫
薬剤性	非徴候性肝内胆管減少症
その他	新生児ループス
	静脈栄養
	ランゲルハンス細胞組織球症
	Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis
	ショック, 低灌流, 腸管閉塞, 多脾症

検査所見としては、直接型優位の高ビリルビン血症、高胆汁酸血症を認める。血清トランスアミラーゼ値は、異常高値を示す症例から正常範囲内を示す症例まで幅広い。³⁸⁾ 肝・胆道系の障害を示す血清 GGTP は軽度の上昇にとどまるが、回復期に上昇する現象が観察される (図 1, 2)。³⁹⁾ 血清 ALP 値は上昇するが、一部の症例では低値を示すことがある (注：体重増加不良等、栄養状態の悪い症例で認められる)。血清リポプロテイン X は陽性または陰性を示す。³⁸⁾ 経口ゾンデ法による十二指腸液の採取にて、胆汁(胆汁色素：ビリルビン)の流出を確認する。但し、高度の肝内胆汁うっ滞を示す症例では黄色胆汁は観察できない。逆に、胆道閉鎖では極めて淡い黄色の腸液が採取されることがある。腹部超音波検査では胆嚢と共に肝外胆管が観察される

が、肝内胆汁うっ滞が高度な場合には観察できない。肝生検像は、胆汁うっ滞像、巨細胞性変性、門脈域を中心とした細胞浸潤を認める。脂肪肝を認める場合には、代謝性疾患、感染、門脈の血流異常(門脈/体循環短絡)を考える。鑑別診断で重要なのは、肝外胆汁うっ滞(胆道閉鎖症、総胆管嚢腫)、徴候性肝内胆管減少症 (Alagille 症候群) である。

合併症としては、脂肪便、脂溶性ビタミン欠乏症、低血糖がある。後者は非徴候性の場合がほとんどであり、低出生体重児で比較的高頻度に認められる。

治療の第一は利胆・減黄である。近年では、フェノバルビタールの投与は推奨されていない(注：減黄はえられるが、利胆に効果がない)。現在では、ウルソデオキシコール酸 (10mg/kg/day) の投与が選択される。脂

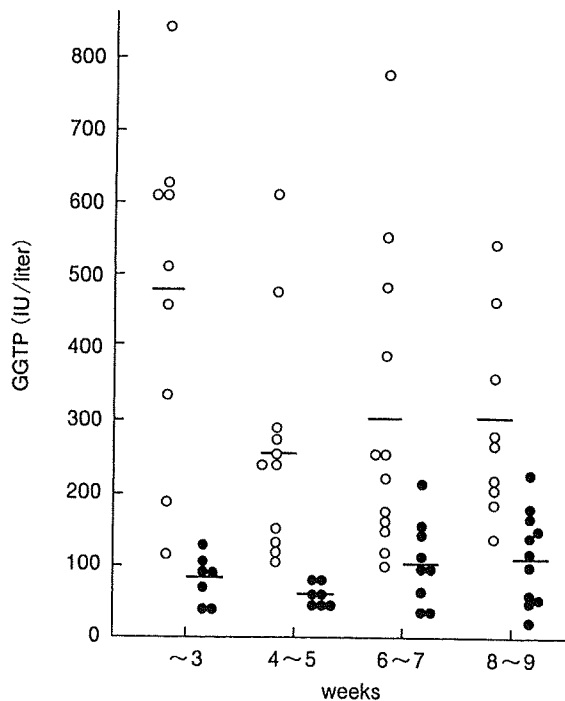


図1 胆道閉鎖と新生児肝炎の鑑別診断：血清GGTP³⁹⁾
○ 胆道閉鎖 ● 新生児肝炎

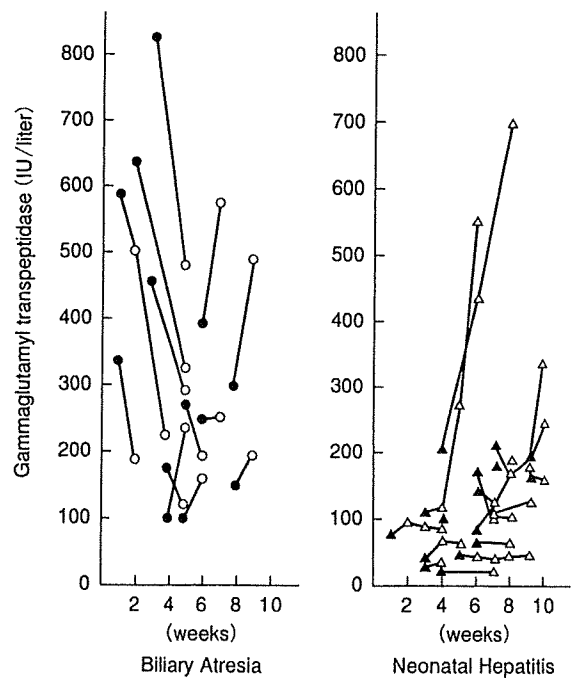


図2 胆道閉鎖と新生児肝炎の鑑別診断：血清GGTPの経時変化³⁹⁾
●○ 胆道閉鎖 ▲△ 新生児肝炎

溶性ビタミン欠乏症 (V.A, V.D, V.E, V.K), 特にビタミンK欠乏症に注意する。体重増加不良, 高アミノ酸血症(チロシン, メチオニン), 高ガラクトース血症があれば, 補液, 特殊ミルク(中鎖脂肪酸含有ミルク, 乳糖除去ミルク, 蛋白質・アミノ酸代謝異常症用ミルクほか)を選択する。

新生児肝炎の多くは, 生後3~6か月以内に黄疸は消失し, 1歳前には肝機能の正常化が得られる。しかし一部では閉塞性黄疸が遷延する。あるいは黄疸は消失しても肝機能異常が残る症例がある。海外の成績では, 一般的には, 非家族性(散発例)の予後は良好であるが, 家族性の予後は不良である。本邦例(非家族性100例)の検討では, 12か月時, 94例の患児で肝機能正常化が得られている。⁴⁰⁾しかし, 2例は乳児早期に肝不全で死亡, 2例は黄疸が消失したが肝機能異常が持続した(慢性肝炎)。2例では黄疸が持続, 1例では胆汁性肝硬変に肝癌を合併して永眠(1歳6か月)している。予後不良例(肝硬変, 肝不全)では肝移植が適応となる。

3) 新生児肝炎の問題点

(1) 新生児肝炎の発症は減少?

新生児肝炎の発症数は, 胆道閉鎖と同程度(1/10,000出生)であったが, 近年, 減少傾向にある。1996年の検討では, 胆道閉鎖症に比較し, 33%の減少が認められ, 医療技術の進歩, 環境の改善, 母乳保育の推進等がその因子として考えられた。⁴⁰⁾

(2) 新生児肝炎イコール巨細胞性肝炎?

新生児肝炎の典型的組織像は巨細胞性肝炎と言われてきたが, 本邦例は異なる。1964年の報告では, 典型的巨細胞性肝炎の像を示す症例は7/22(31%),⁴¹⁾1996年では21/62(33%)と共に全体の約1/3に過ぎない。⁴²⁾非巨細胞性肝炎群の組織像はいわゆる胆汁うっ滞あるいは肝炎の所見を示す症例が大部分を占めたが, 1996年の検討では, 脂肪肝(大脂肪滴型)の像を示す症例が6/62(9%)に認めている(写真1)。後年, この亜群の大部分がNICCDであることが明らかにされた。

新生児肝炎類似の臨床像と巨細胞性肝炎の組織像を示す新病因として, 細菌感染症(AIDS, 結核), ウイルス感染(HPV, HHV-6), 膠原病(新生児ループス), 胆汁酸代謝異常, 新生児仮死等が報告されている。

(3) 新生児脂肪性肝炎!

新生児肝炎類似の臨床像を示し, 肝組織学的に脂肪性肝炎の像を示す疾患の病因・病態を明らかにする目的で, 新生児肝炎60例・胆道閉鎖症32例(日齢30~60)の肝組織像を再検討した(1998)。⁴³⁾組織学的所見を半定量化・比較検討した結果, これまでの報告のように, 胆道閉鎖では門脈域の胆管増生・線維化が有意に高頻度に認められたほか, ヘモジデリンの沈着が優位に高頻度に認められた。脂肪肝は胆道閉鎖では稀であり, 新生児肝炎で高頻度に認められ, その大部分は大脂肪滴型であり, 同時にヘモジデリンの沈着が認められた。この脂肪肝・肝ヘモジデロシスのコンビ

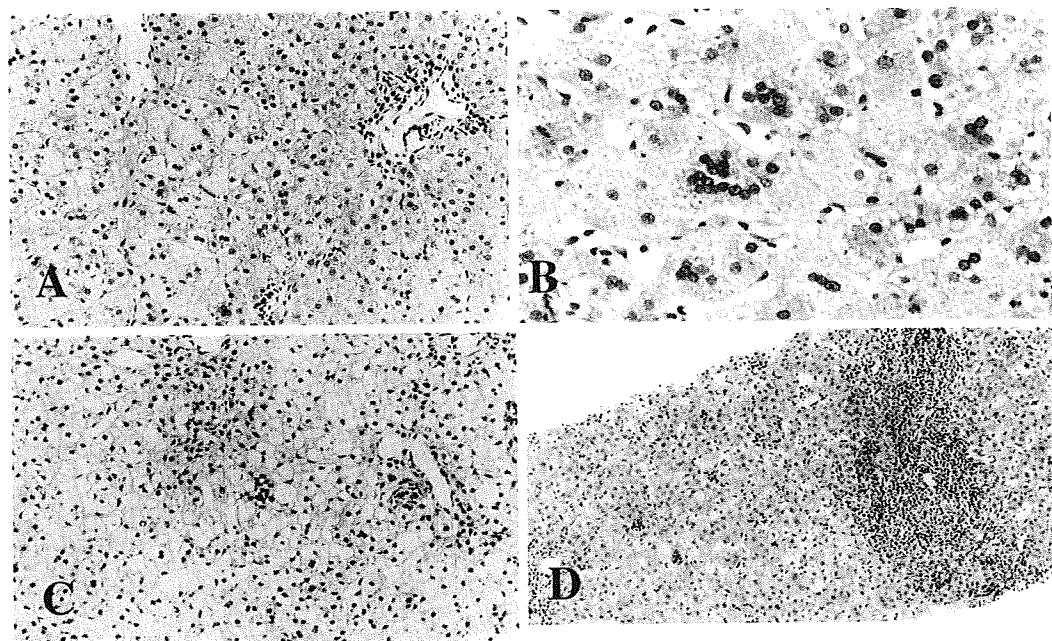


写真1 新生児肝炎の肝組織像：A) 胆汁うっ滞型 (37%, HE 染色, $\times 200$). B) 巨細胞性肝炎型 (33%, HE 染色, $\times 400$). C) 脂肪肝型 (16%, HE 染色, $\times 200$). D) 肝炎型 (13%, HE 染色, $\times 100$).

ネーションは胆道閉鎖症で認めず、新生児肝炎で高頻度に認められ(10/60 vs 0/32, $p < 0.05$), 未知の病因を示唆するものと考えられた。その臨床像は特徴的であり、一過性肝内胆汁うっ滞の他、低蛋白血症、多種高アミノ酸血症(シトルリン、メチオニン、スレオニン、チロシン、フェニルアラニン、アルギニン、リジン)、体重増加不良、ビタミンK欠乏、高ガラクトース血症(白内障)に要約された。当初、この新生児脂肪性肝炎の病因の一つとして鉄代謝異常が考えられ、鉄代謝関連血清マーカーについての検討がなされた。この特異な新生児肝炎亜群では、新生児肝炎及び胆道閉鎖症に比較し、有意なフェリチンの高値、トランスフェリンの低値、トランスフェリン飽和度を認め、新生児ヘモクロマトーシスとの鑑別診断が問題となったが、臨床経過が非致死性であること、肝組織像が非壊死性・非巨細胞性であることから、その他の未知代謝性疾患の可能性が示唆された。⁴⁴⁾

4) 新生児肝炎の病因

(1) 新生児仮死

新生児仮死は多様な臓器へ傷害を与える。肝臓では低酸素による肝壊死が出現し、虚血性肝炎 (ischemic hepatitis) を引き起こすが、一般的に肝障害は10日以内に改善し、閉塞性黄疸の合併は稀であるとされてきた。しかし、Vajroらは新生児仮死後に胆汁うっ滞性黄疸(閉塞性黄疸)の臨床像を示した4例を報告し、新生児仮死は早期発症の新生児肝内胆汁うっ滞の病因の一つであると報告した。その1例では肝組織学的検査

が行われ、巨細胞性肝炎の像が観察されている。血清トランスアミラーゼ値はAST優位のパターンを示し、血清GGTPの高値が観察されている(120~615IU/L)。その機序としては胆管の虚血性傷害、あるいは肝細胞ATPの枯渇による胆汁分泌の減少が考えられている。その後の経過は良好で、黄疸は6か月以内、肝機能試験は1年以内に正常化している。⁴⁵⁾

(2) 周産期異常

Jacqueminらは、新生児肝炎の多くの症例(81/92, 88%)で急性及び慢性の周産期異常(新生児仮死ほか)が認められることから、新生児肝炎の病因として胆汁分泌の未熟性と肝虚血が原因であると提唱している。肝生検が施行された70例中63例(90%)では肝細胞の巨細胞性変化、17例(24%)で肝細胞への脂肪沈着が観察されている。彼らの症例は特徴的な肝機能検査成績の推移を示している。解析が可能であった51例中41例(80%)では、血清ビリルビンの減少(月齢1~2)と共に血清GGTPの増加(月齢2~3)と以降の漸減及び正常化が観察されている。彼らは、新生児肝炎は「肝炎」が意味する感染あるいは炎症の結果ではなく、以下の複合要因であると述べている：1)胆汁分泌の未熟性、2)急性及び慢性の虚血あるいは乏血性傷害、3)敗血症による肝傷害、4)経口栄養開始の遅延。新生児肝炎成立の機序として、周産期の肝虚血あるいは乏血傷害が起こる状況では、肝臓をバイパスする静脈管を介しての臍帯血が増加し、肝血流の減少と再分布が起こりうると考えられる。その結果、胆汁分泌は減

表2 NICCDの臨床像と検査所見

肝組織像 (脂肪肝, 胆汁うっ滞, ヘモジデリン沈着, 肝線維化)
比較的軽度な黄疸
高度な高胆汁酸血症 (胆汁うっ滞)
脂溶性ビタミン欠乏症 (ビタミンD, ビタミンK)
軽度な肝脾腫
低出生体重児/体重増加不良
多種高アミノ酸血症 (シトルリン, メチオニン, スレオニン, チロシンほか)
低蛋白血症*
低血糖
高ガラクトース血症/白内障
高 α -fetoprotein血症
高アンモニア血症
そのほか (筋緊張低下, 痙攣, 皮下出血, 浮腫, 腹水, 腹部膨満, 精神発達遅延, 高乳酸血症)

*栄養状態が良いように見えるが, 非顕性の浮腫を合併している症例がある

少し, さらに血流の再開に伴う虚血, 乏血肝への酸素の再供給は再灌流傷害 (ischemic-reperfusion injury) を引き起こし, その傷害を増幅するものと考えられる。⁴⁶⁾

(3) 敗血症

Vajroらや Jacqueminらは, 新生児肝炎の病因のひとつとして, 細菌感染症 (敗血症) をあげている。敗血症の合併症として, 肝障害 (肝不全) は呼吸不全・腎不全に遅れて出現するのが一般的である。しかし, 軽微な肝細胞障害は肝不全前に先行する。敗血症に伴う胆汁うっ滞は患者の約3分の1では, 血液培養が陽性となる1~9日前に出現する。敗血症に伴うエンドトキシン血症は, 肝細胞類洞及び毛細胆管膜での各種物質の輸送に影響することが知られている。エンドトキシンは類洞のクッパー細胞を活性化し, 各種サイトカイン (TNF- α , IL-6) を分泌, 類洞内皮細胞・クッパー細胞上の ICAM-1, 好中球リガンド Mac-1 の発現を助長する。局所的に放出されたサイトカイン (TNF α , IL-6) は, 肝細胞の胆汁酸摂取, 毛細胆管への胆汁酸分泌を抑制し, 門脈域では胆管上皮上に MHC Class 2 抗原を発現させ, Tリンパ球の抗原認識や好中球の遊走を助長する。TNF- α は胆管上皮上の ICAM-1, 好中球のリガンド Mac-1 発現を増大させ, 好中球の遊走をさらに助長する。好中球由来のフリーラジカル及び各種酵素は胆管上皮のサイトカイン (TNF- α , IL-6) 放出を増加させ, TNF- α 自身及び IL-1 はこの過程を助長する。その結果, 胆管内胆汁酸は傷害された胆管上皮から漏出し, 門脈域の炎症と肝細胞の胆汁酸輸送の障害を引き起こし, 胆汁うっ滞が生じる。⁴⁷⁾⁴⁸⁾

2. シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)

本邦の新生児肝内胆汁うっ滞を合併する代表的な代謝性疾患としては, ガラクトース血症, 遺伝性チロシ

ン血症 I 型などがあげられ, 欧米で報告されている alpha-1-antitrypsin 欠乏症, 嚢線維嚢胞症 (cystic fibrosis of the pancreas), Niemann-Pick 病 type C 等の本邦例は極めて稀あるいは報告がなかった。

CTLN2 を含む尿素サイクル代謝異常では, 肝腫大, 脂肪肝, 肝機能異常, 肝線維化・肝硬変等が報告されているが, arginase deficiency を例外として,⁴⁹⁾ 胆汁うっ滞合併の報告はこれまでなかった。しかし NICCD は, その発見後, 新生児肝内胆汁うっ滞を合併する本邦の代表的代謝性疾患として位置づけられている。シトルリン血症の分類, SLC25A13 変異と頻度, シトルリンの機能, シトルリン欠損の病態, CTLN2 の臨床像の詳細は小林らの総説を参照していただきたい。⁵⁰⁾⁵¹⁾ ここでは NICCD の臨床像について, 自経験例 16 例と最新の本邦 75 例の報告を要約する。⁹⁾¹³⁾⁵²⁾

1) 臨床像/検査所見

2001年, NICCD が CTLN2 と同一の遺伝子 (SLC25A13) 変異による疾患であることが明らかにされ, 現在まで約 150 例前後の症例が診断されている。NICCD は, 閉塞性黄疸及び新生児マススクリーニング (ガラクトース, メチオニン, フェニルアラニン) が発見の契機となる。NICCD の臨床像及び検査所見の特徴は, 表 2 のように概略される。肝硬変を伴う肝不全例を例外として, 浮腫, 腹水, 高アンモニア血症は稀である。NICCD の臨床像で重要なのは, シトルリン血症を認めないことがある (母乳栄養児), 肝硬変 (肝不全) 合併例を例外として, 明らかな高アンモニア血症は稀な点である。⁹⁾¹³⁾

本邦例はすでに 150 例を越えているが, その約半数 75 例の臨床像がまとめられている。診断の契機は, 新生児マススクリーニング陽性 30 例, 陰性 45 例である。遺伝子異常は I 型 (851del4) および II 型 (IVS11+1G>A) が大部分を占めているが, 男女比では陽性群では男

表3 本邦 NICCD 75 例の臨床像：マススクリーニング陽性例と陰性例の比較¹³⁾

	新生児マススクリーニング	
	陽性例	陰性例
症例数	30	45
性別 (男：女)	20：10	21：21
在胎週数(週数)	38.5±1.6	39.1±1.4
出生時体重 (g)	2,533±301 (1,930-3,235g)	2,598±317 (1,988-3,202g)

表4 本邦 NICCD75 例の臨床像：主訴¹³⁾

黄疸/灰白色便	39
体重増加不良	11
プロトロンビン時間の延長	2
肝腫大	2
そのほか	6

表5 NICCD, 新生児肝炎, 胆道閉鎖の血清 AST 及び ALT の比較— Mean (SD)¹¹⁾

		NICCD N = 14	新生児肝炎 N = 14	胆道閉鎖 N = 14
AST	IU/L	114 (73)	318 (253)*	236 (280)
ALT	IL/L	56 (42)	286 (259)**	146 (148)*
AST/ALT		2.1 (0.6)	1.2 (0.2)***	1.5 (0.3)****

NICCD に対して有意差のあるもの：* P < .05, ** P < .005, *** P < .0001, **** P < .01

子例が多く認められている (表3)。新生児マススクリーニング陽性 30 例の内訳は、メチオニン・ガラクトースが 11 例、ガラクトース 8 例、フェニルアラニン 5 例、メチオニン 4 例、メチオニン・フェニルアラニン 1 例、メチオニン・ガラクトース・フェニルアラニン 1 例である。総合すると、ガラクトース陽性例 20 例、メチオニン陽性例 17 例、フェニルアラニン 7 症例である。¹³⁾

新生児マススクリーニング陰性 45 例中 42 例は生後 1~4 か月に受診している。主要な主訴は黄疸/灰白色便であるが、そのほか多様な訴えが認められる (表4)。その他皮下出血、溶血性貧血、腹水、低血糖による痙攣、水様性下痢、脱力各 1 例が報告されている。¹³⁾

最新の本邦 75 例の肝機能検査では、血清直接型ビリルビン、総胆汁酸、GGTP の高値、AST>ALT のパターン、総蛋白、プロトロンビン時間 (%) の低値が認められる。ビタミン K 依存性凝固因子活性 50% 以下の症例は 49 例中 34 例 (69%)、ビタミン K 依存性凝固因子活性 10% 以下が 2 例報告されている。新生児スクリーニング陽性例群と陰性例群との比較では、血清 GGTP 値が陽性例群で高値を示している (301±164 vs 183±88IU/L)。¹³⁾ この差異は、検査日齢が関係し、新生児早期の一過性高 GGTP 血症が関与していると考えている。新生児スクリーニング陽性例群は全例が月齢 1 以下、新生児スクリーニング陰性例群は 45 例中 44 例が月齢 1 以上である (私信)。このほか、軽度の知能発達遅延 2 例が報告されている。脂肪肝では一般的

に ALT 優位のパターンを示すが、NICCD では血清 AST 優位のパターンを示すことが報告されている (表5)。¹¹⁾

2) 肝組織像

脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝線維症、稀に肝硬変の組織像を示す。脂肪肝、肝線維化は 1 歳頃までに鎮静化するが、一部では、門脈域周辺の脂肪沈着や門脈領域の架橋形成等が観察される (写真 2)。

3) シトルリン血症を含む多種高アミノ酸血症

新生児の胆汁うっ滞性疾患の一部では、メチオニン、チロシンが高値を示すことが旧来から知られていた。しかし、上記のアミノ酸に加え、シトルリン、スレオニン、フェニルアラニン、リジン、アルギニンなどの多種高アミノ酸血症を合併する一群が存在することが報告され、⁵³⁾⁵⁴⁾後に NICCD であることが明らかにされた。¹⁾²⁾⁸⁾⁹⁾ NICCD で認められる多種高アミノ酸血症は、特徴的所見であるが必発ではない。混合栄養や母乳栄養児では認めないことがある (図 3)。その理由の一つとして、母乳の蛋白濃度は人工乳の約 1/2 に調整されているため、蛋白負荷が軽い状態にあるためと考えられている。最新の本邦 75 例の要約では、シトルリンやメチオニンは正常上限値の約 10 倍、スレオニン、チロシン、リジン、アルギニンは約 2~4 倍の高値を示している。高シトルリン血症は新生児マススクリーニング陽性群 26 例では全例に認められるが、陰性群 38 例中 6 例が正常値を示している。⁹⁾¹³⁾⁵³⁾⁵⁴⁾

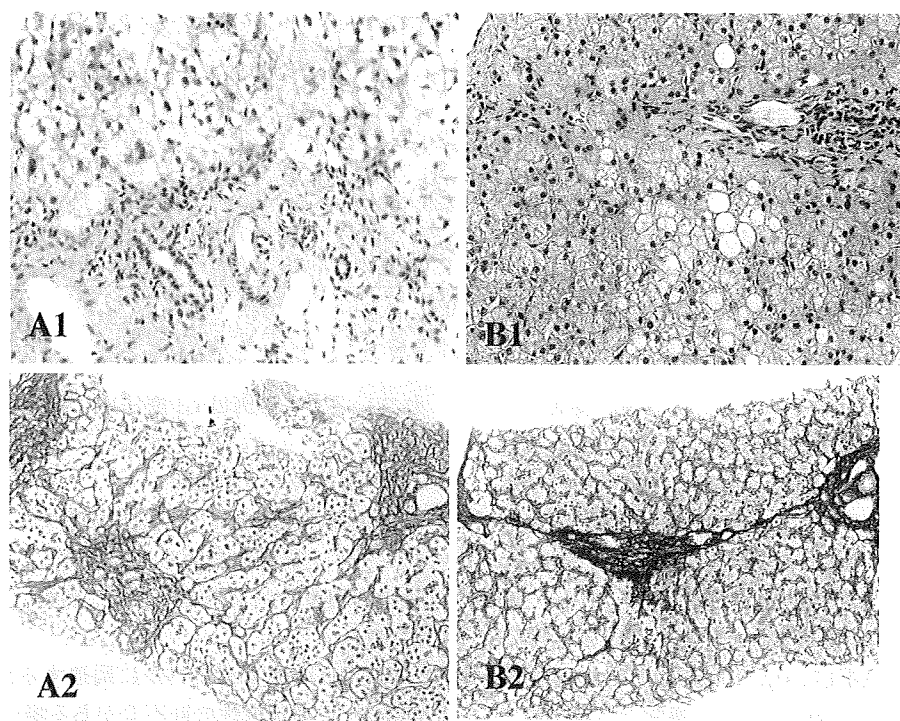


写真2 NICCD (R.M.) の肝組織像：日齢 167 では著明な脂肪沈着 (A1, HE 染色, ×200), 門脈域の線維性拡大 (A2, Ag 染色, ×200), 月齢 12 では門脈周辺部に軽度の脂肪沈着 (B1, HE 染色, ×200), 門脈域間の線維性架橋形成が認められる (B2, Ag 染色, ×200).

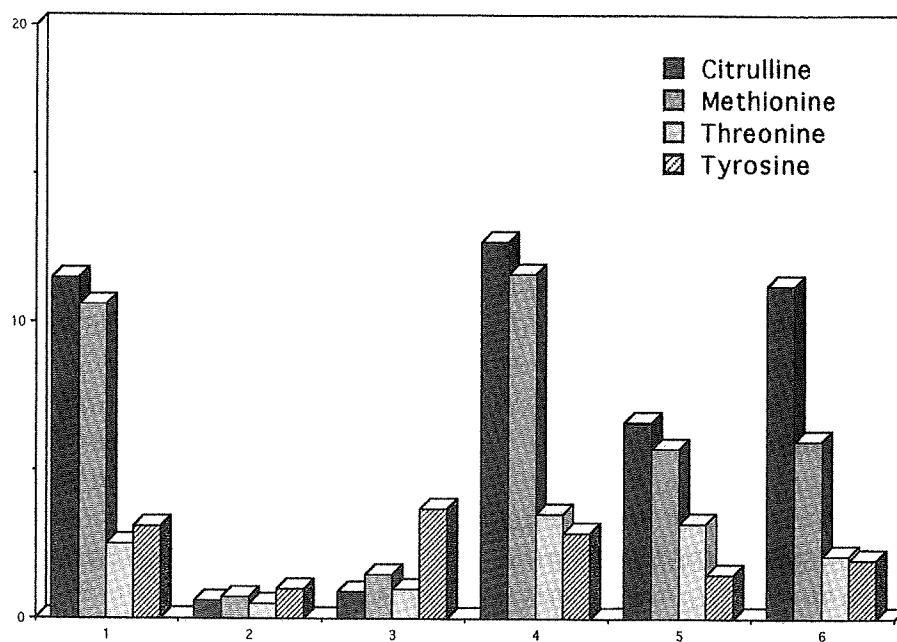


図3 シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞と多種高アミノ酸血症 6 症例の 4 つのアミノ酸分析結果を示す. 4 つのカラムは左からシトルリン, メチオニン, スレオニン, チロシンの値を示している (縦軸は正常上限値の倍数値). 症例 2 及び症例 3 では, シトルリンは正常値を示している.

4) 低蛋白血症

新生児肝炎では低蛋白血症は稀である. 臨床的に新生児肝炎と診断された 60 例中 57 例の血中蛋白レベル

は 4.9g/100ml 以上であった. しかし, その他の 3 例では高度な低蛋白血症 (3.2~4.1g/100ml) を示したが, 臨床的に浮腫・腹水は観察されていない. 肝組織像は,

表6 NICCD, 新生児肝炎, 胆道閉鎖の胆汁うっ滞の比較¹¹⁾

		NICCD N = 14	新生児肝炎 N = 14	胆道閉鎖 N = 14
総ビリルビン	mg/100ml	7.0 (2.7)	8.3 (2.3)	9.3 (2.5)*
直接ビリルビン	mg/100ml	3.4 (1.4)	5.4 (2.2)*	6.2 (2.1)*
総胆汁酸	μmol/L	229 (59)	150 (50)*	121 (38)*
総胆汁酸/直接ビリルビン	Ratio	77 (35)	32 (17)*	21 (10)*
GGTP	IU/L	181 (26)	73 (28)*	256 (46)

*NICCD に対して有意差のあるもの: P < .05.

胆汁うっ滞, 脂肪肝, ヘモジデリン沈着等の特異な所見を示し, 未知の代謝性疾患が疑われていたが, 最終的にNICCDと診断された.⁵⁵⁾ NICCDでは低蛋白血症が高頻度に認められる. 我々の症例では, 14例中半数が5.0g/100ml以下であった.⁹⁾ 浮腫や腹水を合併し, 肝移植が実施された2症例では低蛋白血症(3.7g/100ml, 4.1g/100ml)が認められている. 最新の本邦75例の集約では, 血清蛋白5.0g/100ml以下の症例は64例中36例(56%)で認めている.¹³⁾ 通常では非必須アミノ酸である aspartate (Asp) が, シトリン欠損症では肝臓において必須アミノ酸に近い状態となり, Asp減少 niyori アミノ酸のアンバランスをきたし, 蛋白合成が障害されている可能性がある⁵⁰⁾と説明されている.⁵⁰⁾

5) 高ガラクトース血症・白内障

新生児胆汁うっ滞性疾患の一部に高ガラクトース血症を合併することが報告されてきたが, その一部にNICCDが潜んでいたと考えられる. NICCDでは, 高ガラクトース血症を認めるが, ガラクトース代謝関連3酵素活性は正常である.¹¹⁾ その病因としては, 細胞質内のNADHの異常産生のため, UDP-galactose-4-epimerase 活性が抑制される可能性が指摘されている.⁵⁰⁾ 最新の本邦75例の集約では, 血中ガラクトース1.1mmol/L以上の症例が, 33例中20例(60%)で認められ, 白内障6例が報告されている.¹³⁾

6) 低血糖

検査が施行された自験例14例全例では低血糖は認めなかった.⁹⁾ しかし, 非徴候性及び徴候性低血糖の症例が各々1例報告されている(43mg/100ml, 40mg/100ml).⁵⁾ 詳細は不明であるが, 前者では新鮮凍結血漿が使用され, 後者では浮腫が認められ, 共に肝不全が背景にあると考えられる. 従って, NICCDで低血糖を認める場合には, 進行性肝病変(肝線維症, 肝硬変)を疑うことが重要である.

最新の本邦75例の集約では, 低血糖(<60mg/100ml)が18例報告され,¹³⁾ NICCDではアミノ酸からの糖新生に障害があることが示唆される. 不活発などの徴候性低血糖は6例, そのうちの2例で痙攣が報告さ

れているが, 1例はGI療法中に観察されている(私信).

7) 高アンモニア血症

新生児の尿素サイクルは未成熟であり, 一過性の高アンモニア血症を認めることがある. また, 乳児期では腸内細菌叢が未発達なため, 腸管のアンモニア産生が少ない.

NICCDの尿素サイクルに関連する酵素活性は正常であり,¹⁾ 非代償性の肝不全がある場合を例外として, 明らかな高アンモニア血症は認めない. NICCDでは, 新生児マススクリーニング発見例で軽度の高アンモニア血症が報告されている. その他の5症例でも軽度の高アンモニア血症が報告されているが, いずれも低出生体重児である(102~196μg/100ml). 以上から, 軽度の高アンモニア血症の成因はシトリンの機能低下及びアンモニア処理機構の未成熟性と考えている. この他, 最新の本邦75例の集約では, 高アンモニア血症(>110μmol/L)は検査された54例中3例(5%)で認めているが, いずれも臨床的には無症状であると報告されている.¹³⁾

8) 胆汁うっ滞

NICCDでは, 血中直接型ビリルビンに比較し, 高度な胆汁うっ滞が認められる(表6). その機序としては, NICCDでは, 生理的胆汁うっ滞を背景としてNADHのミトコンドリア内への輸送が障害されてエネルギー産生が低下し, ATP依存性胆汁酸排泄機構に影響を与えるためと考えられている. さらに脂肪吸収障害によりエネルギー代謝がさらに障害され, 悪循環が成立しているものと考えている.¹¹⁾

この他, NICCDの尿中胆汁酸分析では, 特異な所見が観察されている(表7): 尿中胆汁酸レベルは他の胆汁うっ滞性疾患と同レベルであるが, 1) コール酸/ケノデオキシコール酸比(C/CDC)は低値, 2) 総3-oxo-Δ⁴胆汁酸レベルは正常. 以上の所見は, 胆汁酸代謝の未熟成を示唆し, NICCDで観察される高度な胆汁うっ滞の原因の一つと考えられている.¹¹⁾

9) そのほかの臨床像

CTLN2発症患者さんの幼児期以降の臨床像(表

表7 NICCDの尿中胆汁酸¹¹⁾

		NICCD N = 3	新生児肝炎 N = 3	胆汁性肝硬変 N = 3
総胆汁酸	μmol/mmolCr	11.3-45.1	8.4-94.8	14.2-55.7
C/CDC		0.11-0.51	4.17-23.3	0.10-1.29
総 3-oxo-Δ4 胆汁酸	(%)	3.6-7.1	6.7-23.6	31.8-68.3

表8 SLC25A13 遺伝子異常の乳児期以降の臨床像

非肥満児の脂肪肝/脂肪性肝炎(線維化は認めるが肝硬変はまれ)
 ケトン血性(あるいはケトン産生不良の)低血糖
 無熱性けいれん
 てんかん
 精神運動発達遅延
 高グリセライド血症
 意識障害:失見当識/異常行動/痙攣やてんかん様発作
 全身倦怠感
 高脂血症
 小柄でスリムな骨格
 特異な食嗜好

2) は前述したが, NICCD の子どもたちの経過観察から得られた乳児期以降の臨床像(表8)を次に示す。

幼児期のケトン血性低血糖症は3例認める。1歳6か月の症例,⁹⁾ 肝腫大を合併した姉妹例が報告されている。姉は1歳9か月と2歳4か月時(14mg/100ml), 妹は1歳10か月時(40mg/100ml)にエピソードを認めている。姉の場合, 前日の夕食が欠食となった翌朝に発症している。¹²⁾ 発熱, 欠食などによる疾患の再燃が, 低血糖に繋がる危険性があることを示唆している。また肝予備能(糖原蓄積)の点から観ると, 進行性肝病変(肝線維化, 肝硬変)は低血糖発症の重要な因子の一つであり, その有無が重要なポイントとなる。

NICCD 罹患後, 3歳時に血清トランスアミラーゼ値の上昇が再出現し, 肝生検にて瀰漫性の脂肪肝が認められた症例を経験している(写真3)。

特異な食嗜好は診断の手掛かりとなる。米飯や甘いものなどの糖質を嫌い, ピーナッツや大豆などの豆類(注: アスパラギン酸やアルギニンが豊富に含まれている), 卵, チーズ, 牛乳, 魚肉類などの蛋白質・脂質性食品を好む。NICCD 経験者でも, すでに離乳後からこの食癖がみられる。⁵⁰⁾

付:「患者と家族の会」が発足し, 患者さん側からの貴重な情報がよせられている:「食べ物の好き嫌いが激しくて, なんてわがまま娘なの」と思っていたけれど, 「娘の超偏食は, 病気の身体が要求するものだったのね」, 「学校給食で, すべてを食べるように強要されて, 食後の嘔吐, 眠気,

倦怠感などで苦しんだ経験がある」などです。以上のエピソードは高アンモニア血症予防のための食行動, 高アンモニア血症に由来する症状と考えられる。少年たちの「むかつく, きれる, あばれる」などの問題行動の診断にさいしても参考とすべきであろう。

10) 治療と経過

NICCD の治療は新生児肝炎の治療に準ずる。利胆剤(ウルソデオキシコール酸, UDCA), 脂溶性ビタミン, ガラクトース除去ミルク, 中鎖脂肪酸(MCT)強化ミルクの投与が基本である。高度な肝障害を合併した症例では, 新鮮凍結血漿, インスリン・グルカゴン治療が施行されている。¹³⁾ NICCD の1例では, ガラクトースの投与により肝機能が悪化(生後56日)したが, 再チャレンジ(生後152日)では増悪は認めなかったと報告されている。⁴⁾ ガラクトースは急性期(胆汁うっ滞時)には増悪因子の可能性があり, 高ガラクトース血症の有無に関わらず, 急性期には乳糖除去ミルクを使用すべきと考えられる。しかし, 乳糖除去ミルク未使用例(18例)でも改善していることから,¹³⁾ 特殊ミルクの投与が短期あるいは長期予後に与える影響については, 今後の検討が必要である。

大部分の症例は1歳前に改善する。多種高アミノ酸血症, 直接ビリルビン, 総胆汁酸, GGTP, トランスアミラーゼ(AST, ALT)値の異常は, 一般的にこの順序で改善し消失する。無治療で自然に回復することもあるが, 黄疸がないだけで治癒と判断すると脂肪性肝炎が潜在し, 肝病変が進行する可能性がある。最新の本邦75例の集約では, 73例では症状の消失が認められ予後は良好である。¹³⁾ しかし肝障害が進行した2症例が報告され, 月齢5および月齢10で肝不全のため肝移植を受けている。¹³⁾ そのほかの1例は浮腫および腹水を合併したが, 1歳前に改善した。しかし, その後の経過中に肝硬変と高アンモニア血症を合併, CTLN2として発症(16歳), 肝移植を受けている。³⁾(注: CTLN2では肝硬変は稀である)。

NICCD のフォロー・アップで重要なのは, 1) アルコールの禁忌, 2) 脳症合併時の治療である。高アンモニア血症だけでなく, インフルエンザ脳症, ライ症候群などのあらゆる脳症合併時に注意が必要である。高濃度の糖液の補液やグリセロール(10%グリセロール

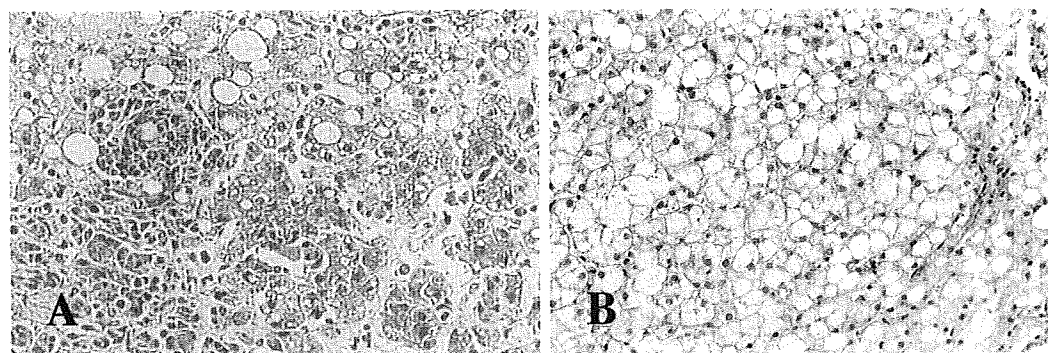


写真3 NICCD (S.M.)の肝組織像：月齢2では門脈周辺部を中心に大小の脂肪沈着が (A, HE 染色, ×200), 3歳時には瀰漫性の脂肪沈着が観察された (B, HE 染色, ×200)。

表9 シトルリン欠損症の治療：問題のある治療及び可能性のある治療⁵⁰⁾⁵¹⁾

避けるべき治療法*

アルコール/グリセロール/高糖質・高カロリー・低蛋白

効果が期待できる治療法

安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム/アルギニン/ピルピニン酸

*還元・酸化ストレスの危険性がある。発作（高アンモニア血症）の誘発，代謝障害（高脂血症，脂肪肝）を増悪し，予後不良を導く可能性がある。

と5%フルクトース)の使用は避けるべきだと考えられている。⁵⁰⁾⁵¹⁾高濃度の糖液は細胞質内のNADHが蓄積し，脂肪酸，中性脂肪の産生を亢進させ，高アンモニア血症を引き起こす。グリセロールはglycerol-3-phosphateに変換され，細胞質のNADHを大量に生成し尿素合成を阻害する。フルクトースと同様に一方的にリン酸化を受け，ATPレベルが低下する可能性がある。これらが重複し，急激な肝障害を引き起こす危険があると考えられる（注：子供のインフルエンザ脳症では脳圧亢進の治療としてD-マンニトールが推奨され，注意書きに「低血糖の時グリセロールの使用で症状の悪化をみることがある」と記載されている）。現在，アルギニンやピルピニン酸による内科的治療が検討され，治療効果が期待されている（表9）。

NICCDで発症した子供が「将来CTLN2として発症するか」は大きな問題である。現在までのところ，非代償性の肝硬変に進行し，高アンモニア血症を合併し，肝移植を受けた1例（16歳）を除けばCTLN2の発症の報告はない。CTLN2では肝硬変の合併は稀であることから，この1例はNICCD後の壊死性肝硬変あるいは持続性・反復性脂肪性肝炎から肝硬変への進行例と考えられる。従って，NICCDの経過観察のポイントの一つは「潜在する進行性肝病変」であることを再強

調したい。

シトルリン欠損症のヘテロ接合体の頻度は69人に1人，ホモ接合体の頻度は19,000人に1人と推定されている。しかし，CTLN2として発症するのはおおよそ100,000人に1人であり，全例が発症するわけではない。何らかの代償機能により，NICCDは治癒し見かけ上は健康となるが，一部の患者さんでは成人期に至り代償不全に陥り，CTLN2として発症すると考えられている。CTLN2の発症の危険因子や増悪因子としては，避けるべき治療法のほか（表9），病院食（給食）の問題もある。CTLN2の発症，臨床経過および予後を決する遺伝的あるいは環境因子を解明するために，さらにNICCDあるいはCTLN2に関するデータの集積と解析が重要である。

3. その他の新生児肝内胆汁うっ滞を示す疾患

1) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)

家族性肝内胆汁うっ滞症の代表としてPFICがあげられる（表10）。PFICは高度の慢性肝内胆汁うっ滞を呈して，進行性・致死性の経過をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症であり，常染色体劣性遺伝形式をとる。その基本的病態は，肝細胞における胆汁排泄機構の異常，とくに肝細胞から毛細胆管への胆汁酸輸送障害と考えられ，変異遺伝子および病態から3つの病型に分類されている。⁵⁶⁾

(1) PFIC1欠損症

PFIC-1 (Byler病)と良性反復性肝内胆汁うっ滞症 benign recurrent intrahepatic cholestasis 1型 (BRIC-1)は，ともに染色体18q21上にある単一遺伝子FIC1 (ATP8B1)の変異によって生じる。FIC1蛋白は肝，小腸，膵など多臓器に発現し，肝よりも小腸に強く発現している。FIC1蛋白の欠損が胆汁うっ滞を引き起こす機序は未だ不明だが，肝細胞や腸管細胞の核に発現するFarnesoid Xレセプター (FXR)が病態に関与することが推測されている。FXRはBSEP (後述)など胆

表 10 家族性肝内胆汁うっ滞症の臨床像と遺伝子異常

疾患名	臨床像	染色体部位	異常遺伝子	異常蛋白	機能	発現部位
Alagille syndrome	小葉間胆管減少 肝外症状(顔貌, 椎骨, 心血管系, 眼, 腎ほか)	20p12	<i>JAG1</i>	JAG1	Notch シグナル伝達系を介した細胞分化の決定	多臓器
FIC1 deficiency		18q21	<i>ABC8B1</i>	FIC1 (P-type ATPase)	ATP 依存性 アミノリン脂質 輸送	多臓器(肝・小腸・膵)
PFIC-1 (Byler's disease)	進行性, 遷延性 血清 G-GTP 低値 胆汁中 CDC 低値 (Byler 胆汁)					
BRIC-1	反復性, 良性 黄疸・皮膚搔痒の反復性発作 血清 G-GTP 正常～やや高値					
BSEP deficiency		2q24	<i>ABC11</i>	BSEP (ABC)	ATP 依存性 胆汁酸輸送	肝毛細胆管
PFIC-2	進行性 巨細胞変性 血清 G-GTP 正常					
BRIC-2	反復性, 良性					
MDR3 deficiency		7q21	<i>ABC4</i>	MDR3 (ABC)	ATP 依存性 リン脂質輸送 (phosphatidylcholine flippase)	肝毛細胆管
PFIC-3	細胆管増生 血清 G-GTP 高値 胆汁中リン脂質低値					

JAG, Jagged; FIC, familial intrahepatic cholestasis; ABC, ATP binding cassette; ATP, adenosine triphosphate; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis; g-GTP, g-glutamyltranspeptidase; CDC, chenodeoxycholic acid; BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; BSEP, bile salt export pump; MDR, multidrug resistance.

胆汁酸の輸送に関わる膜蛋白に作用して、胆汁酸塩のプールサイズを一定に維持するとともに、胆汁酸合成の律速酵素である 7α -hydroxylase を阻害して、細胞内胆汁酸濃度が過剰になるのを防ぎ、肝細胞を保護する「胆汁酸センサー」として働く。ノンセンス、フレームシフト、欠失による *ATP8B1* 遺伝子の変異は PFIC-1 を、ミスセンスおよびスプライシング変異は BRIC-1 を引き起こすが、同一の変異が PFIC-1 と BRIC-1 の双方や健常人にも認められることがあり、他の修飾遺伝子や環境要因が発症に重要な役割を有するものと思われる。PFIC-1 の臨床症状として進行性の黄疸、肝脾腫、著明な搔痒、特異的指趾(stubby fingers, 写真 4A)、成長障害、脂溶性ビタミン欠乏症、皮膚や爪床の肥厚化(ビタミン E 欠乏)などがみられる。血清 GGTP が低値にとどまること、電顕にて毛細胆管に粗大顆粒状の胆汁(Byler 胆汁, 写真 4B)を認めることが特徴的である。巨細胞変性や門脈辺縁の細胆管増生はみられず、門脈域の線維化が徐々に進行する。胆汁性肝硬変に進行し、多くは 20 歳までに肝不全で死亡する予後不良の疾患である。²⁹⁾³¹⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾

BRIC-1 は、著明な搔痒と高胆汁酸血症、直接型高ビリルビン血症、血清トランスアミナーゼ値の上昇を呈するが、自然に軽快するというエピソードを繰り返す。

PFIC-1 と同様に血清 GGTP はほぼ正常である。間歇期には無症状で生化学的にも異常はない。ウイルス感染、妊娠、傾向避妊薬などが発作の誘因となる。発症年齢、発作の頻度は様々であり、症状の持続期間も数週間から数か月間、まれに数年間と多様である。

(2) PFIC2 欠損症 (BSEP 欠損症)

染色体 2q24 上の *ABC11* 遺伝子の変異により毛細胆管側膜の bile salt export pump (BSEP) 蛋白が欠損し、PFIC-2 および BRIC-2 が生じる。肝特異的 ATP binding cassette (ABC) 蛋白である BSEP は、抱合型胆汁酸を ATP 依存性に肝細胞から毛細胆管へ輸送する役割を担っており、この異常によって胆汁うっ滞が生じる。PFIC-2 では多様な遺伝子変異が報告されている。PFIC-2 は、肝組織像では巨細胞変性を伴う胆汁うっ滞を呈し、乳児期より線維化がみられ、肝硬変へ進展する。電顕上毛細胆管内に無構造もしくは微細フィラメント状の胆汁が認められる。小葉間胆管は異常なく、血清 GGTP は正常である。PFIC-2 は PFIC-1 よりも進行が早く、早期に肝硬変・肝不全に移行する傾向があり、肝の悪性腫瘍も併発しやすい。

(3) PFIC3 欠損症 (MDR3 欠損症)

PFIC の臨床像を呈しながら高 GGTP 血症を示す患児において、染色体 7q21 上にある *ABC4* 遺伝子の変

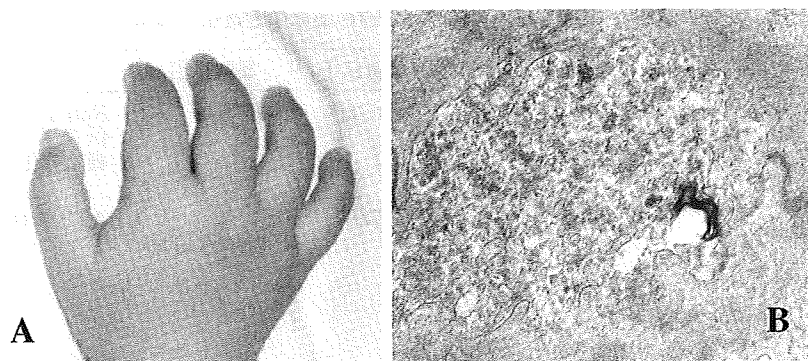


写真4 進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (PFIC1) で観察される切り株様的手指 (4A) と毛細胆管の電顕像 (4B, 毛細胆管周辺部の肥厚, 独特な粗大な顆粒で満たされた毛細胆管内の胆汁, Byler 胆汁を示す). 胆汁中ケノデオキシコール酸の極端な減少が原因と考えられている.

異とこれにコードされる MDR3 (multidrug resistance 3) 蛋白の欠損が証明され, PFIC-3 と命名された. MDR 3 蛋白は毛細胆管膜の内層から外層へ phosphatidylcholine を転送する ATP 依存性のリン脂質転送酵素 (flippase) であり, この異常によって胆汁中へのリン脂質の排泄ができないため, ミセル形成されない胆汁酸が detergent 作用により肝細胞および胆管上皮を傷害する. MDR3 欠損症の臨床像は多彩であり, 肝内コレステロール結石症, 胆汁性肝硬変症, 妊娠に伴う肝内胆汁うっ滞を呈することが知られている. PFIC-3 では, 高 GGTP 血症のほか胆汁中リン脂質の著明低値を認める (注: 胆道閉鎖及び新生児肝炎の胆汁中磷脂質には量的異常はない).⁵⁹⁾ 肝組織では早期より巨細胞変性, 門脈域周囲の炎症所見, 細胆管増生や小葉間胆管の進行性破壊像, 線維化を認める.⁵⁶⁾

Navajo neurohepatopathy は, アリゾナの Navajo 保護区の住民の子供たちに認められる疾患である. 特徴的な神経学的合併症 (知覚・運動神経障害, 角膜潰瘍ほか) と共に進行性胆汁うっ滞 (肝硬変) が認められる. 血清 GGTP は高値を示す. 肝組織像は, 胆汁うっ滞及び脂肪肝 (大小混合脂肪滴型) を示す. 本疾患患肝では, MDR3 mRNA が欠失していることが報告されているが, PFIC3 とは異なる臨床像を示している.⁶⁰⁾⁶¹⁾

(4) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の治療と経過

減黄・利胆を目的としてコレステミドの大量投与, フェノバルビタール, ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 等の投与を行うが, その効果は一定ではない. 脂溶性ビタミンの大量投与は必須である. 特に, 神経学的合併症 (深部腱反射の消失, 小脳失調, 網膜色素変性) の予防のためのビタミン E 投与が重要である. リファンピシンは掻痒を抑える効果や BRIC の症状を鎮静化するとの報告がある. 部分的胆汁外瘻 partial biliary diversion は, PFIC-1 患者の

約半数で臨床的に有効である. PFIC-1 では, 肝移植後に慢性下痢, 膵炎, 移植肝の脂肪変性など様々な合併症を呈することが多く, 移植成績は必ずしも良好でない. PFIC-2 に対する治療は支持療法が中心であり, 多くの症例では肝移植が必要となる. PFIC-2 に対する部分的胆汁瘻は PFIC-1 よりも有効である. PFIC-3 には UDCA 投与に反応する症例がある.⁶²⁾

2) 胆汁酸代謝異常

胆汁酸代謝異常は, 新生児胆汁うっ滞の病因として考えられてきた. その第一候補として, 1 水酸化胆汁酸 (lithocholic acid, 3 β -hydroxy cholenoic acid) との関連が注目されたが, 病因説を傍証する分析結果はえられなかった.^{63)~65)}

胆汁酸合成酵素欠損症ではヒト一次胆汁酸合成が障害され, その結果, 胆汁酸依存性胆汁排泄が低下あるいは肝毒性を示す異常胆汁酸の出現により, 胆汁うっ滞が生じるものと考えられる. 胆汁酸代謝関連疾患を表 11 に示す. この他, PFIC1 (Byler 病) では胆汁中 CDC の欠如,⁶⁶⁾ Zellweger 症候群では異常長鎖胆汁酸 (trihydroxycoprostanic acid, dihydroxycoprostanic acid, varanic acid) を認める.⁶⁷⁾

(1) 3 β -hydroxy- Δ^5 -C 27-steroid dehydrogenase / isomerase (3 β -HSD) deficiency

Clayton らが 1987 年に初めて報告した常染色体劣勢遺伝疾患である. 肝生検像は巨細胞性肝炎 (6 週), 巨細胞性肝炎と架橋形成を伴う肝線維化 (18 か月時) を示した. 発端者 (生後 60 日) の尿中主要胆汁酸は, 3 β , 7 α -dihydroxy-5-cholenoic acid と 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholenoic acid (硫酸抱合型) とグリシン抱合型であり, ヒト一次胆汁酸 (cholic acid : CA, chenodeoxycholic acid : CDCA) は尿中・血中共に検出されなかった. 2 歳時には, 持続する黄疸, くる病, 成長障害及び著しい掻痒感が認められた. 血清中 CDCA

表 11 胆汁酸代謝関連疾患

3 β -hydroxy- Δ 5-C ₂₇ -steroid dehydrogenase/isomerase deficiency Δ 4-3-oxo-steroid 5 β -reductase deficiency Oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency Sodium-dependent taurocholate cotransporter protein (Ntcp) の異常 7-dehydrocholesterol 7-reductase deficiency-Smith-Lemuni-Opitz 症候群 原発性胆汁酸吸収障害 Sterol 27-hydroxylase deficiency-Cerebrotendennis xanthomatosis

は検出されないが、CA は血清中 (<4.3 μ mol/L) と胆汁中に認める。4歳時から開始された経口的胆汁酸治療 (CDCA, 18mg/kg/day) は有効と報告されている。^{68)~70)}

Jacquemin らは、新生児期後 (4~46 か月) の 5 症例を報告している。その臨床像は以下のように要約される。1) 閉塞性黄疸を認めるが血清総胆汁酸は低値、2) 掻痒感がない、3) 脂溶性ビタミン欠乏症 (VE, VK)、4) 血清 GGTP 値は正常、5) コレステロール値は低値、6) 家族歴がある、7) 経口的胆汁酸治療 (ursodeoxycholic acid, UDCA, 600mg/M²/day) が有効。本疾患では血中胆汁酸が正常であること、掻痒を認めないことが特徴であると述べている (注: Clayton らの症例では加齢と共に出現している)。UDCA 療法開始後、肝機能の改善・正常化が観察されている。肝組織像は、若年例では肝線維化を伴わない巨細胞性肝炎、年長児では高度な肝線維化が認められ、1例では慢性肝炎の像を示した。同胞3例が類似の臨床像を示し死亡 (3~6歳)、生存している1例は肝硬変 (6歳) であった。肝以外の所見として、5例中2例に腎小嚢胞を認めている。⁷¹⁾

Terasawa らは2か月、小林らは22歳の本邦例を報告している。⁷²⁾⁷³⁾ 後者は5歳頃から鼻出血のエピソードが頻回にあり、ビタミンK欠乏症と診断されていた。13歳時には鼻出血のほか胆汁うっ滞性黄疸を認め、22歳時に黄疸が再出現、尿中胆汁酸分析にて本疾患と診断されている。病因不明の肝内胆汁うっ滞、脂溶性ビタミン欠乏症、慢性肝炎の鑑別診断一つとして本疾患を念頭におくことは重要である。経口的胆汁酸療法は肝病変の進行を阻止し、移植肝を温存できるからである。

(2) Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency

Setchell らは、日齢3週に紹介された1絨毛膜性双生男児例を報告している。肝のサイズは縮小し、非経口的ビタミンK投与による血液凝固能の改善は得られず、血中チロシン、メチオニンは中等度の異常高値を示した。肝組織は巨細胞性肝炎の像を示し、電顕では小サイズの毛細胆管が観察された。FAB-MASによ

る患児尿中主要胆汁酸はタウリン抱合型の異常胆汁酸 (7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid, 7 α , 12 α -hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid: 75~92%)、血中総胆汁酸値は37~52 μ mol/L、主要胆汁酸はCDCAである。胆汁中胆汁酸は低値 (<2 μ mol/L) を示した。⁷⁴⁾

Setchell らは、 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency の診断基準として、尿中異常胆汁酸 (Δ -3-oxo 胆汁酸) が全体の70%以上を占めることを提唱している。しかし、実際には多様な疾患で尿中 Δ -3-oxo 胆汁酸の増加が認められ、この診断基準には問題がある。Clayton らは Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency と考えられ、致死的経過を示した2家系を報告すると共に、多様な重症肝障害を伴う小児期疾患 (遺伝性チロシン血症、肝不全ほか) で認められることを報告している (注: 遺伝性チロシン血症 (慢性型) は肝硬変・肝癌を合併する。3-oxo- Δ 構造を持つステロイドは肝で代謝されるが、このステロイドは、肝障害及び腫瘍を生じさせる点から興味深い)。しかし、Clayton は、 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase は不安定な酵素であることから障害肝では酵素が生成されず、あるいは直ちに代謝されるため二次的な欠乏が起こると述べ、Setchell らが唱える尿中 Δ -3-oxo 胆汁酸の増加 (>70%) は、必ずしも原発性 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency の診断に有用でないと述べている。⁷⁵⁾ 胆汁酸治療に関しては割愛する。^{76)~78)}

3) 新生児ヘモクロマトーシスと Δ -3-oxo 胆汁酸

Shneider らは新生児ヘモクロマトーシスの臨床像を示した原発性 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency の2例を報告している。しかし、鉄の過剰沈着による続発性 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency の可能性も考慮している。一次胆汁酸生成障害は胆汁酸依存性胆汁分泌を低下させ、過剰な鉄沈着が起こす可能性がある。逆に、原発性鉄代謝異常の結果として肝への過剰な鉄沈着が起こり、高度な肝障害が続発し、二次的 Δ -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency が成立している可能性が推定されている。⁷⁹⁾

Shneider らは、2症例の Western blot の結果を報告している。⁷⁹⁾ 抗5 β -reductase モノクローナル抗体によ

る解析にて、症例1では蛋白の一部欠損、症例2では欠如が観察されている。Sumazakiらは、新生児ヘモクロマトーシス本邦例(日齢21,日齢76死亡)の肝組織では5 β -reductaseの蛋白発現を認めること、剖検肝組織から得られたRNA由来のcDNAの解析では一つのsingle silent mutation (A753G)のみが観察されること、尿中主要胆汁酸が Δ_4 -3-oxo胆汁酸(80.6%)でありSetechellらが提唱している診断基準を満たすが、大量の尿中 Δ_4 -3-oxo胆汁酸が認められる症例では、原発性及び二次性 Δ_4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiencyを考える必要があることを示唆している。⁸⁰⁾ Kimuraらは原発性 Δ_4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiencyの本邦第1例男児例(月齢5,月齢9死亡)を報告している。尿中 Δ_4 -3-oxo胆汁酸は全体の88.3%を占め、肝では不明瞭な5 β -reductaseのバンドが観察された。しかし、同様の所見は胆道閉鎖の症例でも観察されることから、この所見は高度な肝障害による二次的 Δ_4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiencyである可能性を示唆している。⁸¹⁾

以上、原発性あるいは二次性 Δ_4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiencyの問題が残されている。この問題解決のためにはcDNAの解析、あるいは肝機能正常化の後に胆汁酸療法を中断し、尿中 Δ_4 -3-oxo胆汁酸排泄の増加を確認する必要があると思われるが、現在までのところ未報告である。

4) その他の胆汁酸代謝異常

肝細胞類洞膜に局在するsodium-dependent taurocholate cotransporter protein (Ntcp)の異常と推定される症例が報告されている。掻痒感と脂溶性ビタミン欠乏症はあるが、肝組織像は正常である。高胆汁酸血症は存在するが、肝組織中胆汁酸濃度は正常である。胆汁中胆汁酸濃度は減少しているが、血中・尿中には二次胆汁酸が認められる。これらのことから、門脈から肝細胞への胆汁酸の取り込みに異常があると推定されている。⁷⁷⁾ 乳児期にはアトピー性皮膚炎(湿疹様皮疹)、掻痒感、難治性下痢、肝腫大が認められる。以後、黄疸、体重増加不良、脂溶性ビタミン欠乏症が出現している。血清GGTPは正常である。早期の肝組織像は胆汁うっ滞・軽度の巨細胞の出現が観察されるが、加齢後には胆汁うっ滞に伴う炎症性病変・線維化が認められる。血中胆汁酸は高値、胆汁中胆汁酸は低値を示す。黄疸の持続あるいは消長が観察される。^{82/83)}

Oxysterol 7 α -hydroxylaseに関連する遺伝子異常を伴う新生児胆汁うっ滞例(週齢10)が報告されている。この男児は、高度な胆汁うっ滞と肝不全(肝硬変)の臨床像を示したが、血中胆汁酸の90%以上が1水酸化胆汁酸が占め、27-hydroxycholesterolは著しい高値を示した。CYP7遺伝子には異常を認めなかったが、肝マ

イクロゾームoxy-7 α -hydroxylase活性は認めず、遺伝子異常(C388T)が同定されている。UDCA及びCAによる胆汁酸療法は無効、肝組織像は、巨細胞性変化、門脈域の炎症性変化と線維化、胆管増生、加齢に伴う線維化の進行が観察されている。^{84)~86)}

Smith-Lemni-Opitz症候群(7-dehydrocholesterol 7-reductase deficiency)^{88/89)}、Sterol 27-hydroxylase deficiency (Cerebrotendennis xanthomatosis, CTX)⁹⁰⁾ 原発性胆汁酸吸収障害^{91)~93)}については割愛する。

4. その他の遺伝性・代謝性疾患

新生児肝内胆汁うっ滞の病因として、遺伝性・代謝性疾患は重要である。これらは黄疸のない肝機能異常、急性肝炎(あるいは劇症肝炎)、慢性肝炎、肝硬変など多彩な臨床像を示し、感染性(細菌性、ウイルス性、真菌性)あるいは薬剤性肝炎等との鑑別診断が重要である。特に、本邦ではガラクトース血症、遺伝性チロシン血症I型、Niemann-Pick病type Cが重要である。果糖不耐症は果糖の投与で発症するが、本邦例は報告されていない。ガラクトース血症は劇症型があり、新生児の閉塞性黄疸の場合は第一に考え、ガラクトース含有ミルクを避けることが重要である。遺伝性チロシン血症I型(慢性型、2歳以降の発症)では肝癌の合併が知られている。新生児乳児期に発症する急性型では急速に肝硬変(肝不全)に進行するが、再生肝は脂肪肝を示す。画像上は多発性の腫瘤を示し、肝腫瘍との鑑別が重要となる。⁹⁴⁾ Niemann-Pick病type Cの診断では、骨髄中の泡沫細胞は診断の手掛かりとなるが、鋭敏性は低い。^{95/96)} 臨床的に疑わしい場合には、培養繊維芽細胞の異常コレステロールエステル沈着像で診断する。

新生児肝外性胆汁うっ滞および肝内胆管減少症

新生児肝炎、NICCD、PFIC、胆汁酸代謝異常などの遺伝性代謝性疾患の診断では、肝外性胆汁うっ滞との鑑別診断が重要である。その代表的疾患は、胆道閉鎖と肝内胆管減少症(Alagille症候群ほか)である。胆道閉鎖の発症頻度は1:10,000、Alagille症候群は約1:170,000である。

1. 胆道閉鎖

胆道閉鎖症の病因

ウイルス病因説(reovirus 3, rotavirus A/C, CMV)のほか、ductal plate malformation (DPM)説が提唱されている。Ductal plate (DP)は胎生12週頃に出現する。以後DPの一部に管腔構造が形成され、門脈域結合組織内へ移動(remodeling)し、胆管が完成する(生後1か月)。このremodelingの異常あるいは正常な門脈分岐の異常に伴うDPのremodelingの異

常により、胆道閉鎖症、先天性肝線維症、Caroli病等が発生すると推定されている。胎生12週前後、胎児肝門部胆管は、非薄な支持（結合）組織から厚い結合織内へ移動し再構築の過程を経るわけであるが、このremodelingが障害される場合、非薄な支持組織は胆汁流量の増加に対応できず、胆汁のリークが発生、炎症機序により胆管の障害、閉塞が発生すると推定された(図4)。⁹⁷⁾⁹⁸⁾ 他、ロタウイルス感染によるマウスの胆道閉鎖モデルでは、IFN- γ が重要な役割を果たしていることが報告されている。⁹⁹⁾

診断

胆道閉鎖症の問題は、現在も早期診断・早期手術が十分行われていない点である。日本胆道閉鎖研究会の調査研究によると、50～60%の症例が生後60日以降に手術を受けているにとどまっている。この原因は、胆道閉鎖症の診断では、常識的に判断できない要因を多様に含んでいる点にある。

胆道閉鎖症の診断は、病歴・理学的所見・検査所見による。正常の胎便は約70%黄色便の既往歴は約70%、入院時に黄色便と判定された症例は約3%、淡黄色便と判断された症例を含めると約30%となる。母乳栄養児では、母乳中成分が灰白色便を隠蔽するリスクに注意する。日齢の進んだ症例は肝脾腫大が著名であり、肝硬度も診断の参考とされた。しかし、早期症例の肝脾腫は軽く、硬度も進行していない点に注意する。生後1か月前後では、母乳性黄疸、特発性乳児ビタミンK欠乏症等との鑑別診断が重要であるが、一般肝機能検査結果の解釈も慎重でなくてはならない。胆道閉鎖症の診断における一般肝機能検査には限界がある。血清リポプロテイン-X (LP-X)あるいは血清GGTPは補助診断として簡便かつ有用である(図5)。³⁸⁾³⁹⁾¹⁰⁰⁾

血清GGTPの推移には特に注意が必要である。生後1か月を低値とし増減する現象少が認められる。正常児の血清GGTPは生直後高値を示すが、以後漸減する。新生児肝炎に比較し胆道閉鎖症(手術前)では高値を示すが、平均値は週齢と共に減少する。しかし、週齢4～5を底値として反転し漸増する特異なパターンを示す。この漸減・漸増パターンは、同一症例の経時的検査成績(手術前)でも認められる(図2)。閉塞性黄疸がある場合、常識的には血清GGTPは漸増すると考えられるが、胆道閉鎖では異なる。この現象は追認されている。¹⁰¹⁾

超音波検査は一般補助検査として有用であるが、経験のある検者を必要とする。特殊検査としては、十二指腸液検査、肝・胆道シンチ、経皮的肝生検があげられるが、各施設の状況、現場医師の経験差で選択される。十二指腸液検査が最も簡便である。胆道閉鎖症の診断では、経皮的肝生検が最も信頼性の高い検査であ

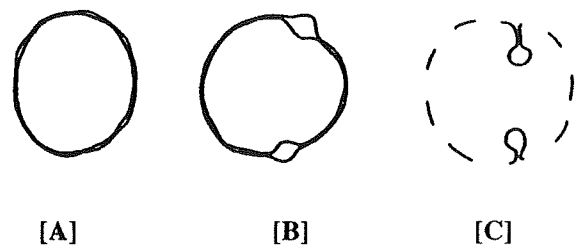


図4 Remodeling of Ductal Plate⁹⁷⁾

Ductal plateは胎生12週頃に門脈域周辺部に出現し(A)、その一部に管腔構造が形成され(B)、門脈域結合組織内へ移動して胆管が完成する(C)。

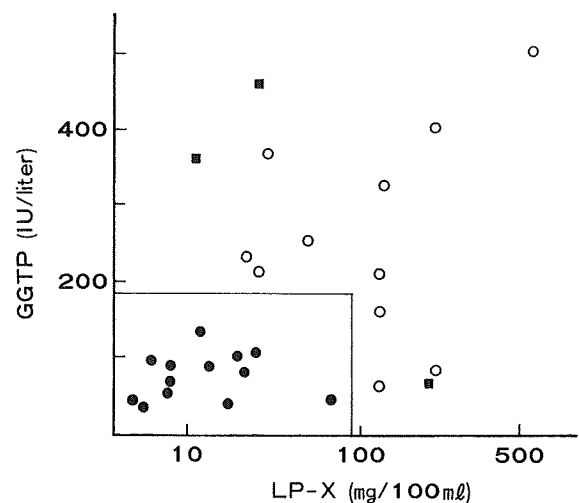


図5 血清リポプロテイン-X (LP-X)とGGTPによる胆道閉鎖と新生児肝炎の鑑別診断⁹⁹⁾

○ 胆道閉鎖 ● 新生児肝炎
■ 肝内胆管減少症

るが、残念ながら一般的には行われていない(3～4%)。我々のグループでは病歴・理学的所見を参考として、血清LP-X(または血清コレステロール、リン脂質)、血清GGTP等の一般検査、肝・胆道超音波検査、十二指腸液検査、経皮的肝生検で診断している。時間的余裕のない場合は、経皮的肝生検を割愛する。診断が確定しない場合には、開腹下胆道造影あるいは経時的経皮的肝生検を施行する。以上のシステムによる胆道閉鎖症診断の鋭敏度及び特異性は共にほぼ100%である。

2. 肝内胆管減少症 Paucity of Interlobular Bile Ducts (PLBD)

本症は症候性PILBD(Alagille症候群, AGS)と非症候性PILBDに分類される。肝組織学的診断には、十分な門脈域(>6)を評価する必要がある。門脈域数に対する小葉間胆管数の比(B/P比)の正常値は0.9～1.8であり、B/P比が0.9未満の場合、肝内胆管減少症もし

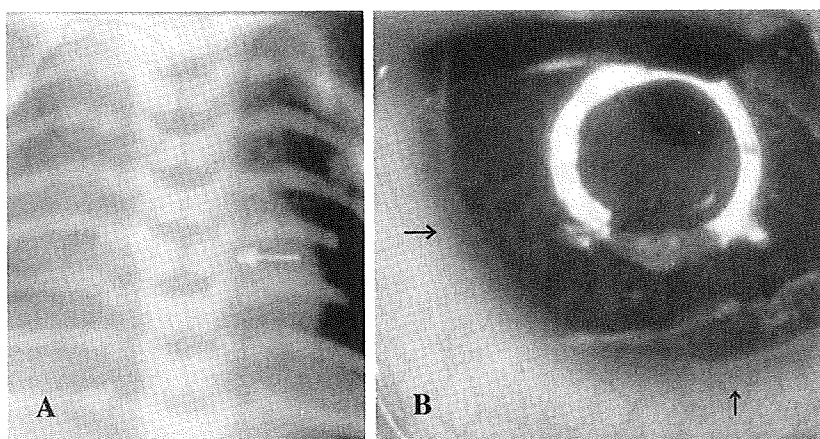


写真5 椎骨の蝶型奇形 (5A, 前弓癒合不全) 及び後部胎生環遺残 (5B, 角膜周辺部)。

くは小葉間胆管減少症と診断される。しかし胎児では、生理的に小葉間胆管減少が認められ、在胎週数に相関して増加する。B/P比0.9以上の基準は、在胎38週以降の場合に用いる。¹⁰²⁾¹⁰³⁾ 新生児や乳児早期のAGSでは、B/P比の減少は認めず、増生している症例がある。6~12月齢で胆管の破壊、減少、消失が認められる点にも注意する。

1) 症候性肝内胆管減少症 (Alagille 症候群, AGS)

AGSは、小葉間胆管減少による慢性肝内胆汁うっ滞と特徴的な肝外徴候を伴う先天性疾患である。Watson-Alagille 症候群あるいは動脈肝異形成 arteriohepatic dysplasia と同義である (表10)。AGSは染色体20p12上にあるJAG1遺伝子の変異もしくは欠失によって生じることが明らかにされ、haploinsufficiency (蛋白発現量の減少)により異常を来すと推測されている。JAG1は、細胞表面にあるNotch1レセプターに対応するリガンド (JAG1蛋白)をコードし、個体の発段階における細胞間相互作用を介して細胞の分化を調整している。胎生期においてJAG1は肝、心血管系、眼球、脊柱、腎間質、中枢神経系など広範な臓器で発現しており、Notchシグナル伝達系を活性化して血管新生や肝内胆管の形成に関与しているものと推測される。AGSは家族内発症例が多く、常染色体優性の遺伝形式をとると考えられてきたが、遺伝子解析の結果、散発例 (*de novo* 症例)が70%と高頻度に存在することが判明した。AGS患者における遺伝子変異の種類と表現型には一定の相関はみられず、同一の変異を有する患者間でも臨床像はしばしば異なっており、Notchシグナル伝達系の遺伝子異常など他の修飾遺伝子や環境要因がAGSの重症度に影響すると考えられている。多くの症例では、乳児期早期から黄疸、灰白色便を呈する。黄疸は一般に乳児期に強く、その後、漸減消失する症例もある。肝腫大、脾腫、皮膚掻痒、黄色腫が

みられ、血清生化学検査では胆道系酵素 (GGTP など) および脂質 (総コレステロール、磷脂質、リポ蛋白-X)の著明な上昇を示す。新生時期、高脂質血症は著明ではないが、次第に著明となる (注: 新生児ではリポ蛋白-Xは陰性のこともある)。軽症例は黄疸もなく、脂質も軽度の上昇にとどまる。AGSの主要徴候は、1)小葉間胆管の減少による慢性胆汁うっ滞、2)末梢性肺動脈狭窄やFallot四徴症などの心血管系異常、3)椎骨の異常 (前弓癒合不全、いわゆる蝶型奇形 butterfly vertebrae, 写真5A)、4)眼科的異常 (後部胎生環遺残, posterior embryotoxon, 写真5A)、5)特徴的顔貌 (広く突出した前額部、両眼離開、くぼんだ眼、小さく尖った顎、鞍鼻もしくは筋の通った鼻)の5項目である (表12)。Alagilleらは、主要5徴候を認める症例を完全型、慢性胆汁うっ滞を含める3主要症状以上を認める症例を不完全型に分類しているが、5項目すべてを満たす完全型は25%にとどまる。また、発端者の血縁者でJAG1変異を示した例の53%は完全型あるいは不全型AGSであったが、43%は1~2徴候を認めたのみで、4%はAGSの5徴候を全く認めなかったと報告されている。その他、腎、脾、中枢神経系の症状がみられることがある。^{104)~108)}

最近、不全型 Alagille 症候群の臨床像を示し腎の異常と糖尿病を合併する HNF-1 β (HNF-1 β) 遺伝子異常が報告されている。多様な未知疾患が潜在しているものと予測される。¹⁰⁹⁾

AGSの診断が難しい理由は、1)新生児・乳児期では特徴的な顔貌所見が不明確、2)高度な肝外胆管低形成の症例が存在する (あるいは胆管造影の技術上の問題があり、胆道閉鎖との鑑別が困難)、3)肝内胆管低形成が明らかでない、逆に胆管増生が認められる症例があることである。特徴的顔貌は Alagille 症候群の主要5徴候の一つであるが、その特異性には疑問が投げか

表 12 Alagille 症候群の臨床像

主要徴候：	慢性胆汁うっ滞 特異顔貌 椎骨（主として胸椎）の異常 先天性心・血管異常（末梢性肺動脈狭窄ほか） 後部胎生環遺残
その他の徴候：	腎障害 成長障害 知能障害 2次性徴遅延 高脂血症（黄色腫） 血管障害（頭蓋内出血）

けられている。¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾ 特に1歳以下の新生児や乳児では問題がある。臨床的に鑑別診断が困難な場合、術中胆道造影が施行されるが、胆道造影で肝外胆管の開存を証明できない場合、術者は胆道閉鎖と診断し手術に踏みきることがある。さらに本症候群の肝組織学的特徴は肝内胆管低形成であるが、生後3~6か月では、肝内胆管形成が正常あるいは増生が認められることがある（注：胆管増生の所見は胆道閉鎖症の診断に有用であるが、鑑別診断上で問題となる）。胆道閉鎖症との鑑別診断では、本症候群を念頭においた術前検査が大切である。肝の評価に加え、肝外臓器異常のルーチン検査（胸部聴診、胸椎 X-P、眼科検査）でほぼ鑑別診断は可能と考えられる。

加齢に伴い、胆汁うっ滞が軽減あるいは消失する症例は予後良好であるが、乳児期より顕性黄疸が持続する症例は予後不良であり、乳児期に肝症状を有する症例の30~50%が最終的に肝移植を必要とする。慢性肝不全徴候、病的骨折、皮膚掻痒、高度の黄色腫、栄養不良および成長障害なども考慮して、就学前に肝移植の適応を判断する。肝門部空腸吻合術を施行された症例では予後・肝移植後生存率とも不良であるため、不必要な外科治療（肝門部腸管吻合術ほか）は避けなければならない。また、重篤な心合併症を有する症例も予後不良である。¹¹⁰⁾ 長期生存例の合併症（脂溶性ビタミン欠乏症、肝不全、腎不全、頭蓋内出血、肝細胞癌など）にも注意する。

2) 非症候性肝内胆管減少症

AGSに特徴的な肝外症状を有しないPILBDの総称である。本症の病因は多様であり、病因不明の症例が多くを占める。基礎疾患として甲状腺機能低下症、汎下垂体機能低下症、アルファ-1-アンチトリプシン欠損症、サイトメガロウイルス感染症などが知られている。この場合には胆汁うっ滞は通常一過性であり、機序として小葉間胆管の発達遅延が考えられる。一方、免疫

不全症、高IgM症候群、新生児硬化性胆管炎などでは、一旦形成された小葉間胆管が進行性に破壊され消失する。他にもDown症候群、18トリソミーなどの染色体異常症、腭嚢胞性線維症、Williams症候群、¹¹¹⁾ Zellweger症候群などの遺伝性疾患や、風疹、梅毒などの胎内感染症、さらに骨髄移植後の移植片対宿主病、肝移植後の慢性拒絶反応といった免疫学的疾患が基礎疾患としてあげられる。

3) その他の肝外性胆汁うっ滞

幼児期以降の肝外性胆汁うっ滞の病因として、総胆管拡張症が最もポピュラーであるが、胎児期や新生児期に発見される総胆管嚢腫とは臨床像を異にする。黄疸、灰白色便（注：間歇的な場合もあるので注意する）のほか、嘔吐、体重増加不良、進行性の腹部膨満、臍あるいはソケイヘルニアの黄染、腹水を認める場合には総胆管穿孔を考える。腹水は黄染し、肝組織像は胆汁うっ滞像を示す。穿孔部位は総胆管・胆嚢管合流部に好発し、穿孔遠位部に総胆管の狭窄や閉塞を認めることが多い。総胆管嚢腫の臨床的問題は、外科的手術が遅れることである。緊急手術は必要ではないが、胆道閉鎖と同様に、早期手術が望まれる。手術時期の遅れは、胆汁性肝線維化から肝硬変へ進行させる要因となる。特に胎児診断されている場合には、適切な手術時期を選択しなくてはならない。¹¹²⁾¹¹³⁾

硬化性胆管炎は稀に新生児期に発症し、胆道閉鎖症あるいは肝内胆管減少症類似の臨床像を示す。Debrayらは小児56例の硬化性胆管炎を報告しているが、15例（27%）の新生児原発性硬化性胆管炎がその中に含まれている。現在まで25例の報告が認められる。成人例と同様に、血清GGTPの高値が認められるが、炎症性腸疾患の合併は報告されていない。25例中11例に両親の血族結婚歴が認められる。¹¹⁴⁾ Amedee-mansmeらは8症例を報告している。生後1週前後に出現する閉塞性黄疸は生後3~6か月後に一時消腿し、胆汁性肝硬変に進行し門脈圧亢進症を合併する特徴的臨床像を示している。胆道造影（生後8か月~10歳に施行）は硬化性胆管炎類似の異常像を示し、全例で肝内胆管、6例で肝外胆管、2例で膵管病変を認めている。肝病理学的には、生後3か月では門脈域の線維化、中等度の炎症性細胞浸潤、胆管増生を認めるが、巨細胞性変性像は軽微である。3例中2例では小葉管胆管の消失、他の1例では小葉間胆管の線維及び癍痕化が観察されている。生後6~14か月では、同様に門脈域の線維化、中等度の炎症性細胞浸潤、胆管増生を認め、2例では肝線維症あるいは肝硬変が認められている。2~9歳では、全例が肝硬変の所見を示している。¹¹⁵⁾

あとがき

新生児胆汁うっ滞の研究は、新生児肝炎と胆道閉鎖との鑑別診断から始まり、胆汁酸とビタミンE欠乏症の研究、そして病理学的研究へ進み、臨床的に新生児肝炎の像を示すが病理組織学的に脂肪肝やヘモジデリンの沈着などの特異な病理学的所見を示す亜群の発見へ、そして遺伝子診断によるNICCDの確立に繋がった。今後、新生児胆汁うっ滞の臨床研究の成果がさらに実り、NICCDの子どもたちを含めて多くの子どもたちにより大きな恩恵がもたらされる未来を願う。

謝辞 「NICCDの発見」により、小児科医としての夢の一つ果たすことができました。家族の支援と多くの友人の力を頂いたことに改めて感謝します。特に「胆汁酸代謝」の道を示していただきました故荒川雅男東北大学名誉教授、「臨床」の大切さ、「新生児胆汁うっ滞研究」の端初、そして「全てが代謝」という考え方を教えてくださいました今野多助東北大学名誉教授、楽しい仲間と自由な研究の時間をお与え頂きました秋田大学高田五郎名誉教授、鳥取大学白木和夫名誉教授、最後に、有意義な助言を頂きました、そして最大のライバルであったバリストレイ教授(シンシナチ)、ソコール教授(デンバー)に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 735—740.
- 2) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001 ; 108 : 87—90.
- 3) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 741—743.
- 4) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* 2002 ; 25 : 71—76.
- 5) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : Severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 609—613.
- 6) Tanaka T, Nagao N, Tsutsumi H. Application of mutation analysis for the previously uncertain cases of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and their clinical profiles. *Tohoku J exp Med* 2002 ; 198 : 89—97.
- 7) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatography B* 2002 ; 776 : 39—48.
- 8) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 317—322.
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004 ; 83 : 213—219.
- 10) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, et al. Effects of citrin deficiency in the perinatal period : Feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 608—614.
- 11) Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, et al. A possible mechanism of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatology Res* 2005 ; 31 : 168—171.
- 12) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164 : 109—110.
- 13) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 139—144.
- 14) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat. Genet* 1999 ; 22 : 159—163.
- 15) Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca²⁺-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001 ; 20 : 5060—5069.
- 16) Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, et al. Identification of two novel mutations in the SLC25A13 gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2000 ; 107 : 537—545.
- 17) Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, et al. Screening of SLC25A13 mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population : Identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis methods for nine mutations. *Hum Mutat* 2002 ; 19 : 122—130.
- 18) Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia : A case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 2003 ; 26 : 68—72.
- 19) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 333—341.
- 20) Kobayashi K, Lu YB, Li MX, et al. Screening of nine SLC25A13 mutations : their frequency in

- patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations. *Mol Genet Metab* 2003 ; 80 : 356—359.
- 21) Yeh JH, Jeng YM, Chen HL, et al. Hepatic steatosis and neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) in Taiwanese infants. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 642—646.
 - 22) Balistreri WF. Insight into a "new disorder"- Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Pediatr* 2006 ; 148 : 3A.
 - 23) 河野由美, 田澤雄作. 肝臓の疾患—体質性黄疸. *週産期医学* 2001 ; 31 : 669—673.
 - 24) Loberant N, Barak M, Gaitini D, et al. Closure of the ductus venosus in neonates : Findings on real-time gray-scale, color-flow Doppler sonography. *AJR* 1992 ; 159 : 1083—1085.
 - 25) Uchino T, Endo F, Ikeda S, et al. Three brothers with progressive hepatic dysfunction and severe hepatic steatosis due to a patent ductus venosus. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1964—1968.
 - 26) Suchy F, Balistreri WF, Heubi JE, et al. Physiologic cholestasis : Elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 1037—1041.
 - 27) 山田雅明, 田澤雄作, 今野多助. 母乳性黄疸. *小児科* 1984 ; 26 : 519—526.
 - 28) Alvarez F, Landrieu P, Laget P. Nervous and ocular disorders in children with cholestasis and vitamin A and E deficiencies. *Hepatology* 1983 ; 3 : 410—414.
 - 29) Tazawa Y, Konno T. Familial cholestasis with gallstone, ataxia and visual disturbance. *Tohoku J exp Med* 1982 ; 137 : 137—144.
 - 30) Tazawa Y, Nakagawa M, Yamada M, et al. Serum vitamin E levels in children with corrected biliary atresia. *Am J Clin Nutr* 1984 ; 40 : 246—250.
 - 31) Nakagawa M, Tazawa Y, Kobayashi Y, et al. Familial intrahepatic cholestasis associated with progressive neuromuscular disease and vitamin E deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 ; 3 : 385—389.
 - 32) 田澤雄作. 胆汁うっ滞とビタミンE欠乏. *小児医学* 1988 ; 21 : 767—785.
 - 33) 青山興司, 三宅みどり, 山内逸郎. 胆道閉鎖における便色について. *小児科臨床* 1978 ; 31 : 1789—1791.
 - 34) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Serum bile acids and their conjugates in breast-fed infants with prolonged jaundice. *Eur J Pediatr* 1985 ; 144 : 37—40.
 - 35) Yamada M, Tazawa Y, Nakagawa M, et al. Alterations of serum bile acid profile in breast-fed infants with prolonged jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985 ; 4 : 741—745.
 - 36) Tazawa Y, Abukawa D, Watabe M, et al. Abnormal results of biochemical liver function tests in breast-fed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia. *Eur J Pediatr* 1991 ; 150 : 310—313.
 - 37) 田澤雄作. 肝胆道系疾患と肝脾腫. *小児内科* 1988 ; 20 : 43—50.
 - 38) Tazawa Y, Konno T. Semiquantitative assay of serum lipoprotein-X in differential diagnosis of neonatal hepatitis and congenital biliary atresia. *Tohoku J exp Med* 1980 ; 130 : 209—217.
 - 39) Tazawa Y, Nakagawa M, Abukawa D, et al. Fall and rise variations of serum GGTP in preoperative infants with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 ; 10 : 555—558.
 - 40) Tazawa Y, Nishinomiya F, Abukawa D, et al. Relationship of feeding modality to clinical features in Japanese infants with idiopathic neonatal hepatitis of the non-familial form. *Acta Paediatr Jpn* 1996 ; 38 : 328—333.
 - 41) Shibuya T. Neonatal hepatitis : Liver biopsy findings and clinical features. *Tohoku J exp Med* 1964 ; 83 : 29—46.
 - 42) Nishinomiya F, Abukawa D, Takada G, et al. Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis. *Acta Paediatr Jpn* 1996 ; 38 : 242—247.
 - 43) Tazawa Y, Abukawa D, Maisawa S, et al. Idiopathic neonatal hepatitis presenting as neonatal hepatic siderosis and steatosis. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 392—396.
 - 44) Tazawa Y, Nishinomiya F, Abukawa D, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis with hepatic siderosis and steatosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998 ; 40 : 150—154.
 - 45) Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 895—898.
 - 46) Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al. Transient neonatal cholestasis : Origin and outcome. *J Pediatr* 1998 ; 133 : 563—567.
 - 47) Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 302—306.
 - 48) Crawford LM, Boyer JL. Inflammation-induced cholestasis. *Hepatology* 1998 ; 28 : 253—260.
 - 49) Grody WW, Argyle C, Kern RM, et al. Differential expression of the two human arginase genes in hyperargininemia. Enzymatic, pathologic, and molecular analysis. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 602—609.
 - 50) 小林圭子, 佐伯武頼. シトリン欠損症の分子病態生化学. *生化学* 2004 ; 76 : 1543—1559.
 - 51) 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 他. シトルリン欠損症. *日児誌* 2006 ; 110 : 1047—1059.
 - 52) 大浦敏博. シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD) —臨床像の検討. *日児誌* 2006 ; 110 : 1060—1065.
 - 53) 大浦敏博, 虻川大樹, 相川純一郎, 他. 新生児マスキリーニングを契機に発見され, 特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討. *日児誌* 1997 ; 101 : 1522—1525.
 - 54) Abukawa D, Ohura T, Inuma K, et al. An undescribed subset of neonatal intrahepatic cholestasis associated with multiple hyperaminoacidemia. *Hepatology Res* 2001 ; 21 : 8—13.
 - 55) 田澤雄作, 虻川大樹, 小宅泰郎, 他. 低蛋白血症