

- を伴う新生児肝炎—脂肪肝・肝へモジデローシスの合併. 日児誌 1997 ; 101 : 840—844.
- 56) Balistreri WF, Bezzera JA, Jansen P, et al. Intrahepatic cholestasis : Summary of an American Association for the Study of Liver Disease Single Topic Conference. *Hepatology* 2005 ; 42 : 222—235.
- 57) Tazawa Y, Abukawa D, Nakagawa M, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis linked to chromosome 18q21-q22 in a Japanese family. *Hepatology* 1997 ; 26 : 384A.
- 58) Bull LN, Juijn JA, Liao M, et al. Fine-resolution mapping by halotype evaluation : the examples of *PFIC1* and *BRIC*. *Hum Genet* 1999 ; 104 : 241—248.
- 59) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Biliary lipid compositions in cholestatic diseases of infancy. *Arch Dis Child* 1983 ; 58 : 819—823.
- 60) Holve S, Hu D, Shub M, et al. Liver disease in Navajoneuropathy. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 482—493.
- 61) Zhang X, Arias IM. Deficient *MDR3* expression in liver from patients with Navajo neuropathy : a human homologue of *mdr2*<sup>-/-</sup> mice. *Hepatology* 1997 ; 26 : 369A.
- 62) Alvarez L, Jara P, Hierri L, et al. Molecular basis of cholestatic diseases of surgical interest. *Sem Pediatr Surg* 2005 ; 14 : 200—205.
- 63) Tazawa Y, Konno T. Urinary monohydroxy bile acids in young infants with obstructive jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1982 ; 71 : 91—95.
- 64) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Unconjugated, glycine-conjugated, taurine-conjugated bile acid nonsulfates and sulfates in urine of young infants with cholestasis. *Acta Paediatr Scand* 1984 ; 73 : 392—397.
- 65) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Serum bile acid patterns determined by an enzymatic method and high-performance liquid chromatography in young infants with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 ; 3 : 394—401.
- 66) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Bile acid profiles in siblings with progressive intrahepatic cholestasis : Absence of biliary chenodeoxycholate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985 ; 4 : 32—37.
- 67) Une M, Tazawa Y, Tada K, et al. Occurrence of both (25R)- and (25S)-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-5-cholestanic acids in urine from an infant with Zellweger's syndrome. *J Biochem* 1987 ; 102 : 1525—1530.
- 68) Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -hydroxy- and 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1031—1038.
- 69) Ichimiya H, Nazer H, Gunasekaran T, et al. Treatment of chronic liver disease caused by 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency with chenodeoxycholic acid. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1121—1124.
- 70) Ichimiya H, Egestad B, Nazer H, et al. Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase deficiency : Effects of chenodeoxycholic acid treatment. *J Lip Res* 1991 ; 32 : 829—841.
- 71) Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis : 3 $\beta$ -hydroxy-C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 379—384.
- 72) Terasawa S, Kimura A, Inoue T, et al. An infant with 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency presenting with typical neonatal hepatitis syndrome : The first Japanese case. *Acta Paediatr Jpn* 1998 ; 40 : 638—640.
- 73) 小林昌和, 小池通夫, 崎山美知代, 他. 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase 欠損症の1例. 日小児学誌 1998 ; 12 : 161—167.
- 74) Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB, et al.  $\Delta^4$ -3-oxosteroid 5 $\beta$ -reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. *J Clin Invest* 1998 ; 82 : 2148—2157.
- 75) Clayton PT, Patel E, Lawson AM, et al. 3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids in liver disease. *Lancet* 1998 ; i : 1283—1284.
- 76) Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB, et al. An unique inborn error in bile acid synthesis- $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. X International Bile Acid Meeting, Basel, June 9—11, 1988.
- 77) Daugherty CC, Setchell KDR, Heubi JE, et al. Resolution of liver biopsy alternations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism ( $\Delta^4$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency). *Hepatology* 1993 ; 18 : 1096—1101.
- 78) Clayton PT, Mills KA, Johnson AW, et al.  $\Delta^4$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency : failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut* 1996 ; 38 : 623—628.
- 79) Shneider BL, Setchell KDR, Whittington PF, et al.  $\Delta^4$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 234—238.
- 80) Sumazaki R, Nakamura N, Shoda J, et al. Gene analysis in  $\Delta^4$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency. *Lancet* 1997 ; 349 : 329.
- 81) Kimura A, Kondo K, Okuda K, et al. Diagnosis of the first Japanese patient with 3-oxo- $\Delta^4$ -steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency by use of immunoblot analysis. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 386—390.
- 82) Morton DH, Batta AK, Salen G, et al. Increased serum bile acid concentrations, abnormal hepatocyte bile acid transport and normal hepatic histology in 2 Amish families. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : A1338.
- 83) Shneider BL, Fox VL, Schwarz KB, et al. Hepatic basolateral sodium-dependent-bile acid trans-

- porter expression in two unusual cases of hypercholanemia and in extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1176—1183.
- 84) Ishibashi S, Schwarz M, Frykman PK, et al. Disruption of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation. *J Bio Chem* 1996 ; 271 : 18017—18023.
  - 85) Schwarz M, Lund EG, Setchell KDR, et al. Disruption of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene in mice. II. Bile acid deficiency is overcome by induction of oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *J Bio Chem* 1996 ; 271 : 18024—18031.
  - 86) Arnon R, Yoshimura T, Reiss A, et al. Cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase knockout mouse : A model for monohydroxy bile acid-related neonatal cholestasis. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1223—1228.
  - 87) Setchell KDR, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis : Mutation of the oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 1690—1703.
  - 88) Tint GS, Salen G, Batta AK, et al. Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variations of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 82—87.
  - 89) Tint GS, Irons M, Elias ER, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 107—113.
  - 90) 穂下剛彦. 胆汁酸研究の進歩. *Tokyo Tanabe Quarterly* 1980 ; 31 : 103—114.
  - 91) Heubi JE, Balistreri WF, Fondacaro JD, et al. *Gastroenterology* 1982 ; 83 : 804—811.
  - 92) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Fecal and biliary bile acid patterns in children with bile acid malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 ; 3 : 378—384.
  - 93) Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, et al. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1880—1887.
  - 94) Tazawa Y, Kikuchi M, Kurobane I, et al. An acute form of tyrosinemia type I with multiple intrahepatic mass lesions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 ; 10 : 536—539.
  - 95) Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, et al. Niemann-Pick disease type C : Diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 242—247.
  - 96) Rodrigues AE, Gray RG, Preece MA, et al. The usefulness of Niemann-Pick disease type C in infantile liver disease. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 841—844.
  - 97) Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts : Variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992 ; 16 : 1069—1083.
  - 98) Tan CEL, Davenport M, Driver M, et al. Does the morphology of the extra-hepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg* 1994 ; 29 : 1459—1464.
  - 99) Shivakumar P, Campbell K, Sabla G, et al. Prevention of bile duct obstruction by loss of IFN- $\gamma$  in amouse model of biliary atresia. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 322—329.
  - 100) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al. Significance of serum lipoprotein-X and gammaglutamyltranspeptidase in the diagnosis of biliary atresia. A preliminary study in 27 cholestatic young infants. *Eur J Pediatr* 1986 ; 145 : 54—57.
  - 101) Yamagiwa I, Iwabuchi M, Obata K, et al. Preoperative time course changes in liver function tests in biliary atresia. *Acta Paediatr Jpn* 1996 ; 38 : 506—512.
  - 102) Hadchouel M, Hugon RN, Gautier M. Reduced ratio of portal tracts associated to paucity of intrahepatic bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 1978 ; 102 : 402.
  - 103) Kahn E, Markowitz J, Aiges H, et al. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology* 1989 ; 10 : 21—23.
  - 104) Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF. Intrahepatic "cholestatic facies" : Is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr* 1983 ; 103 : 205—208.
  - 105) Alagille D, Odievre M, Gautier M, et al. Facies in Alagille syndrome. *J Pediatr* 1984 ; 104 : 487.
  - 106) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients : Frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 822—829.
  - 107) Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, et al. Consequences of *JAG1* mutations. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 891—895.
  - 108) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia) : Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 195—200.
  - 109) Beckers D, Bellanne-Chantelot C, Maes M. Neonatal cholestatic jaundice as the first symptom of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (HNF-1 $\beta$ ). *J Pediatr* 2007 ; 150 : 313—314.
  - 110) 蛇川大樹, 大沼健児, 小澤恭子, 他. Alagille 症候群の予後と肝移植の適応に関する検討. *日児誌* 1999 ; 103 : 554—558.
  - 111) Reilly KO, Ahmed SF, Mueday V, et al. Biliary hypoplasia in Williams syndrome. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 420—421.
  - 112) Stringer MD, Dhawan A, Davenport M, et al. Choledochal cysts : lessons from a 20 year experience. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 528—531.
  - 113) Sela-Herman S, Scharschmidt BF. Choledochal cyst, a disease for all ages. *Lancet* 1996 ; 347 : 779.
  - 114) Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 49—56.
  - 115) Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987 ; 111 : 225—229.

## 特発性新生児肝炎および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)

田澤雄作\*

TAZAWA Yusaku

### ① 基本病因・発症機序

#### 1. 特発性新生児肝炎の病因・発症機序

特発性新生児肝炎は、わが国で使用される「新生児肝炎」とほぼ同義語である。この「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た肝内胆汁うっ滞で、顕性黄疸は1か月以上持続し、多くは6か月以内に消退する、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)。新生児肝炎の病因は不明であるが、その病因は単一ではないと予測されてきた。

新生児肝炎の肝組織像は「巨細胞性肝炎」といわれてきたが、典型的巨細胞性肝炎の像を示す症例は全体の約1/3にすぎないことが明らかにされた<sup>1)</sup>。非巨細胞性肝炎群の組織像は、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、脂肪肝(大脂肪滴型)の像を示す症例も約10%に認められた。この特殊な亜群の大部分は、後述する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)であることが明らかにされている。

新生児肝炎の約90%の症例で急性および慢性の周産期異常が認められ、「肝虚血」と「胆汁分泌の未熟性」が病因・発症機序として提唱されている。こ

れらの症例の約90%では肝細胞の巨細胞性変化(約25%の症例では脂肪肝)が観察され、さらに特徴的な肝機能検査成績の推移を示している。約80%の症例では、血清ビリルビンの減少(月齢1~2)とともに血清GGTPの増加(月齢2~3)と以降の漸減および正常化が観察されている。これらの事実から、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られている: i)胆汁分泌の未熟性(生理的胆汁うっ滞), ii)急性および慢性の虚血あるいは乏血性傷害(IUGR, 仮死ほか), iii)敗血症による肝傷害, iv)経口栄養開始の遅延(新生児壊死性腸炎, 経静脈栄養)。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ると考えられる。その結果、胆汁分泌は減少し、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(ishemic-reperfusion injury)をひき起こし、その傷害を増幅するものと考えられている<sup>2)</sup>。このほか、細菌感染症によるエンドトキシン血症が関与すると推定している<sup>3)</sup>。

#### 2. NICCDの病因・発症機序

さて近年まで、わが国における新生児肝炎様の臨床像を示す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)などが重要な疾患としてあげられてきた。しかし、シトリン欠損によるNICCDの発見により、NICCDが新生児・乳児期に胆汁うっ滞を合併する代表的な代謝性疾患として位置づけられている<sup>4~11)</sup>。国外からもNICCDの報告があり、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。

\* 国立病院機構仙台医療センター小児科  
[〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野2-8-8]  
TEL 022-293-1111 FAX 022-291-8114

NICCDの大部分の症例では「シトルリン血症」を伴うが、シトルリン血症はASS遺伝子(古典型シトルリン血症, CTLN1)とSLC25A13遺伝子(シトルリン欠損症)の異常に分類され、後者は、成人発症II型シトルリン血症(CTLN2)とNICCDに分類されている。

日本人では1/69の頻度でSLC25A13の変異の保因者が発見された。この割合から計算される変異ホモ接合体(両alleleに変異遺伝子をもつhomozygote)ならびにcompound heterozygote)の頻度は1/19,000、常染色体遺伝性疾患としては高頻度である。日本人症例では変異[I]:851del4および[II]:IVS11+1G>Aが高頻度に発見されている。しかし、①家系内にCTLN2未発症の変異ホモ接合体がいる、②高齢(79歳)発症のCTLN2患者さんがいる、③NICCDでは男女差がないがCTLN2では男性例が多い、④CTLN2の患者さんのなかにはてんかんなどの精神科疾患、膵炎、肝臓、高脂血症などの疾患として診断され治療を受けている可能性がある、⑤タンデムマスをを用いた新生児スクリーニングではNICCDは1/34,000の頻度で発見されているが、1991年の全国調査によるCTLN2の調査では1/230,000、血族結婚率の計算では1/100,000と推測される。このことから、変異ホモ接合体のほとんどはNICCDを経験すると考えられるが、CTLN2の発症とその遺伝子的背景あるいは環境因子などは不明のままである<sup>12,13)</sup>。

#### 1) シトルリンの機能<sup>12,13)</sup>

シトルリン(肝型AGC)は、ミトコンドリア内膜に局在する膜貫通輸送体の一つである(aspartate-glutamate carrier: AGC)。肝臓におけるシトルリンの役割は以下である。①アンモニアからの尿素合成において、ミトコンドリアから細胞質へaspartate(Asp)を供給する。アンモニアはミトコンドリア内でglutamate(Glu)を経てAspとなり、Aspはミトコンドリア膜のAGCを介してGluと交換されて細胞質に輸送され、細胞質でASS反応に供給される。通常、AspはGluからアミノ基転移酵素により簡単に合成される非必須アミノ酸であるが、Aspの炭素骨格であるオキサロ酢酸(oxaloacetate: OAA)は主としてミトコンドリアで生成されるので、Aspの合成も主としてミトコンドリアである

と考えられる。尿素合成以外に、蛋白質合成、ピリミジンヌクレオチド合成にもミトコンドリアから細胞質へのAspの輸送が重要である。②乳酸からの糖新生では、細胞質でのNADH・NAD<sup>+</sup>の収支から、AGCを必要とする。つまり、細胞質のNADH収支を保つために、ミトコンドリアで生じるOAAはAspとなり、AGCにより細胞質へ輸送されることが重要である。③リンゴ酸・アスパラギン酸(malate-aspartate: MA)シャトルの一員として、細胞質で生じたNADH還元当量をミトコンドリアに輸送する。好氣的解糖では、pyruvate(Pyr)はミトコンドリアに入るので、細胞質で生成されたNADH還元当量はNADHシャトルのいずれかでミトコンドリアに輸送される必要がある。肝臓においてもっとも重要なNADHシャトルはMAシャトルである。ヒト肝臓ではmitochondrial glycerophosphate dehydrogenase(mGPDH)の活性が低いので、glycerophosphate(GP)シャトルはほとんど機能していないと考えられている。Malate-citrate(MC)シャトルが作動すると、アセチルCoAが細胞質に蓄積し、脂肪酸の合成が亢進する。

#### 2) シトルリン欠損の病態<sup>12,13)</sup>

シトルリン欠損症では、生後1歳までにNICCDの症状を示す。その後は見かけ上、健康な時期(適応・代償期)を過ごす。代償機能が低下してCTLN2として発症する。シトルリン欠損症にみられる多彩な症状は、肝AGCの機能不全から説明できる。

#### 3) 適応・代償機構

肝型AGCが欠損すると、MAシャトルが障害され、NADHが細胞質に蓄積するが、シトルリン欠損症では、その代償機能としてGPシャトルやMCシャトルが代償機能として作動し、細胞質に蓄積したNADH還元当量を処理している可能性が考えられている。本来脂肪酸合成系として機能するMCシャトルが働くと細胞質のNADHを減少させるが、結果として細胞質のアセチルCoAの蓄積を招き、脂肪酸の合成が促進し、脂肪酸分解が抑制される。一方、GPシャトルはミトコンドリアと細胞質に局在するglycerophosphate dehydrogenase(mGPDHとcGPDH)で構成されるが、mGPDH活

#### IV. 消化器疾患

性が低いと、グリセロール3リン酸が(G3P)が供給され、中性脂肪の合成が促進する。以上がシトリン欠損症でみられる脂肪肝や高脂血症の病因であると推定されている。

##### 4) 細胞質への aspartate の供給

通常では非必須アミノ酸である Asp がシトリン欠損症では必須アミノ酸に近い状態となり、Asp 減少がアミノ酸のアンバランスをきたし、蛋白質合成や核酸合成を障害している可能性がある(NICCD では低出生時体重、低蛋白血症、体重増加不良が観察されている)。また、シトリン欠損症では、エネルギー源として糖質が使えないために、アミノ酸から Asp や OAA を供給するとともに、エネルギーを確保していると推測されている。NICCD でみられる一過性のシトルリン血症は、AGC の機能不全により Asp が供給されず、ASS のもう一つの基質である citrulline (Cit) が代謝されないためと推定される。細胞質の Asp 濃度減少が ASS 蛋白質の安定性低下につながる可能性もあるが、CTLN2 の肝特異的 ASS 蛋白質低下の機序は不明である。

##### 5) 細胞質への NADH の蓄積

好気性解糖では、ピルビン酸(Pyr)がミトコンドリアに入るために、Pyr を乳酸へ変換し細胞質に生じる NADH を  $\text{NAD}^+$  にリサイクルできない。そのため、細胞は細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送するシステム(NADH シャトル)をもっている。さて、還元基質からの糖新生において AGC は重要である。たとえば、乳酸からの糖新生では、細胞質での NADH・ $\text{NAD}^+$  の収支を保つために、ミトコンドリア内で生成される OAA は Asp として輸送される。一方、グリセロールやソルビトールなどの還元基質からの糖新生、あるいは細胞質で Asp を生成するために必要な OAA の産生のためにも NADH シャトルが必要である。

NICCD で観察されるガラクトース血症は、ガラクトース代謝関連酵素に異常を認めないことから、細胞質で上昇した NADH がガラクトース代謝系酵素の一つである UDP-galactose epimerase を阻害する結果と考えられている。

##### 6) 代償期の症状と食嗜好

SLC25A13 遺伝子異常の多くの症例が、糖質を

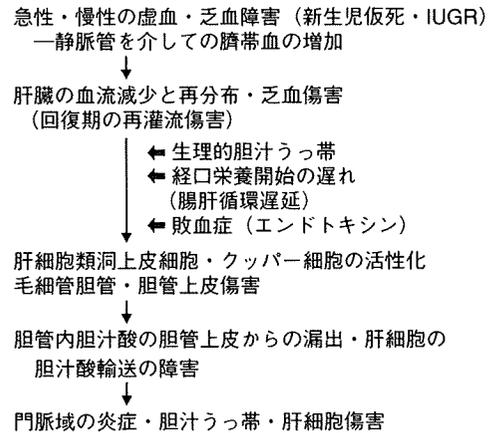


図1 特発性新生児肝炎の基本病態

嫌い、アルコールを飲めず、飲酒後発症する理由は、細胞質 NADH の蓄積に起因すると考えられる。CTLN2 肝移植症例の調査では、4~5 歳頃から 40% 前後の症例で多彩な症状が経験されているが、最大の特徴は、特異な食嗜好(糖質は嫌い、蛋白質・脂肪を好む)である。この極端な偏食は、細胞質に NADH を産生させる糖質を嫌い、細胞質の Asp を増加させ、同時に NADH の再酸化を促進する蛋白質性食品の摂取を身体が要求しているからと推測されている。

## ② 基本病態

図1~3 に示した。

## ③ 病態生理からみた臨床症候および診断のための臨床検査

### 1. 特発性新生児肝炎・NICCD 一般的臨床症候および臨床検査<sup>14)</sup>

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および脾腫大は各々約 80%、40% に認められるにすぎない。皮膚掻痒は観察されない。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。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<sup>13)</sup>。血清 ALP 値

19. 特発性新生児肝炎およびシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞

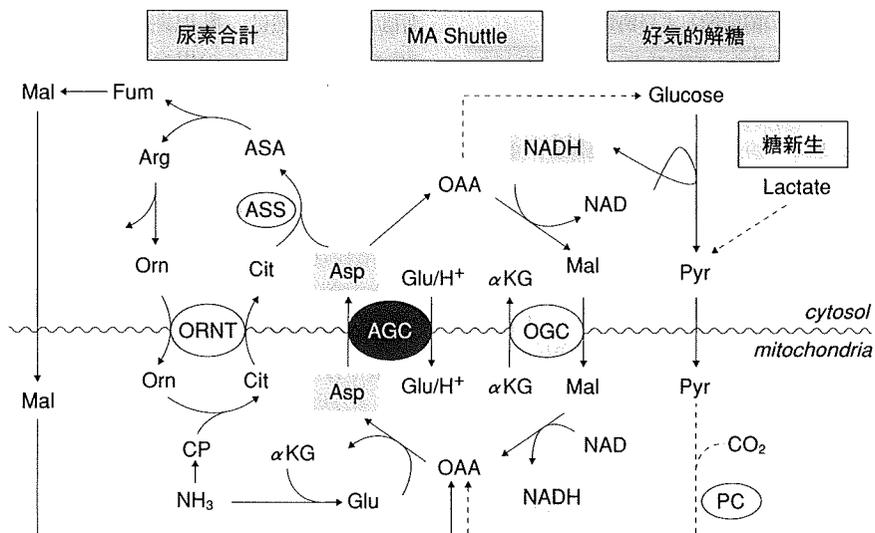


図2 シトリン(肝型 AGC)の役割

AGC : aspartate (Asp) glutamate (Glu) carrier, MA shuttle : malate aspartate shuttle, OAA : oxaloacetate, Mal : malate, αKG : α-ketoglutarate, OGC : oxoglutarate carrier, CP : carbamoyl phosphate, ORNT : ornithine (Orn) transporter, ASA : argininosuccinate, Fum : fumarate, PC : pyruvate (Pyr) carboxylase (小林ら<sup>13)</sup>2006より引用)

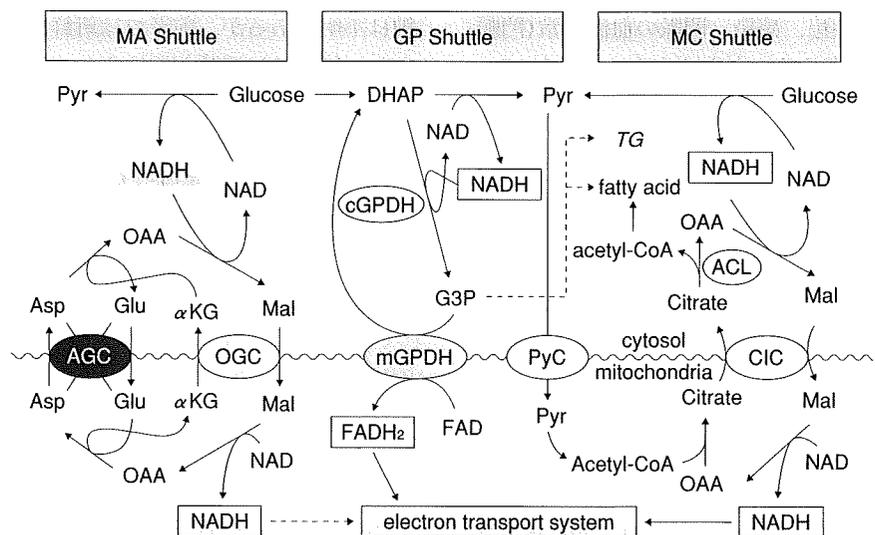


図3 NADHシャトル

GP shuttle : glycerophosphate shuttle, c/mGPDH : cytosol/mitochondrial GP dehydrogenase, DHAP : dihydroxyacetone phosphate, G3P : glycerol 3 phosphate, MC shuttle : malate citrate shuttle, PyC : pyruvate carrier, CIC : citrate carrier, ACL : ATP citrate lyase, TG : triglyceride (小林ら<sup>13)</sup>2006より引用)

は上昇するが、一部の症例では低値を示すことがある(注: 体重増加不良など、栄養状態の悪い症例である)。血清リポプロテイン-Xは陽性または陰性を示す。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。ただし、高度の肝内胆汁うっ滞を示す症例では黄色胆汁を観察できない。逆に、胆道閉鎖ではきわめて薄い黄色の腸液が採取されることがあ

#### IV. 消化器疾患

表 1 NICCD の臨床像および検査所見

臨床像	比較的軽度な黄疸と肝脾腫/低出生体重児が多い/体重増加不良/白内障 そのほか(筋緊張低下、けいれん、皮下出血、浮腫、腹水、腹部膨満、精神発達遅延、高乳酸血症)
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) 多種高アミノ酸血症(シトルリン、メチオニン、チロシン、スレオニン、ほか) 低蛋白血症(注:栄養状態がよいように見えるが、非顕性の浮腫を合併している症例がある) 高度な胆汁うっ滞(高胆汁酸血症)/脂溶性ビタミン欠乏症(ビタミンE、ビタミンK) 高fetoprotein血症/高ガラクトース血症/軽度の高アンモニア血症/低血糖

るので注意する。腹部超音波検査では、胆嚢ととも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、NICCDなどの代謝性疾患、感染、門脈の血流異常(門脈/体循環短絡)を考える。血中メチオニン、チロシンの高値、高ガラクトース血症を認めることがある。低血糖は多くは無徴候性で、低出生体重児に比較的高頻度に認められる。

#### 2. NICCD の特異な臨床症候および臨床検査<sup>14,15)</sup>

NICCD の診断の契機は、①閉塞性黄疸、②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)が各々半数である。さらに、NICCD の臨床像(および検査所見)の特徴は表 1 のように概略されるが、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、低血糖はまれである。また、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まれである点である。

##### 1) NICCD の肝組織像

脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝線維症、まれ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。一部では、門脈域周辺の脂肪沈着や門脈領域の架橋形成などが観察される。

脂肪肝の再燃は、乳児期および幼児期以降でも確認されている。この場合、血清トランスアミラーゼ(AST, ALT)値の上昇を伴う。

##### 2) シトルリン血症を含む多種高アミノ酸血症

NICCD では、シトルリン、メチオニン、チロシン、スレオニンフェニルアラニンなどの多種高アミノ酸血症が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。

##### 3) 低蛋白血症

NICCD では、低蛋白血症(<5.0 g/100 ml)が認められる(約 50%)。浮腫や腹水を合併、あるいは肝移植が実施された症例では低蛋白血症(3.7~4.1 g/100 ml)がある。

##### 4) 高ガラクトース血症

NICCD の一部では高ガラクトース血症が認められ、白内障の合併例も報告されている。

##### 5) 低血糖

非徴候性および徴候性低血糖の症例が各々 1 例報告されている(43 mg/100 ml, 40 mg/100 ml)。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、ともに肝不全が背景にあると考えられる。したがって、NICCD で低血糖を認める場合には、広範な肝細胞障害があることを疑うことが重要である。

##### 6) 高アンモニア血症

NICCD の尿素サイクルに関連する酵素活性は正常であり、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は、軽度の高アンモニア血症が半数以上で指摘されている(100~200 μg/100 ml)。その他、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。この軽度の高アンモニア血症の成因は、AGC の機能低下およびアンモニア処理機構の未成熟性と考えている。

##### 7) 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。その機序としては、NICCD では、生理的胆汁うっ滞を背景とし、NADH のミトコンドリア内への輸送が障害され、エネルギー産生を低下し、ATP 依存性胆汁酸排泄機構に影響を与える結果、高度な胆汁うっ滞が起こり、

表2 シトリン欠損症の治療：リスクのある治療

アルコール(禁忌)
高糖質・高カロリー(問題あり)
Glycerol(危険)

(小林ら<sup>13)</sup>2006より引用)

続発する脂肪吸収障害(体重増加不良)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られている<sup>10)</sup>。

#### ④ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標<sup>14,15)</sup>

特発性新生児肝炎およびNICCDの治療は同様であり、治療目標は利胆・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：減黄は得られるが、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。脂溶性ビタミン欠乏症(ビタミンA, D, E, K), とくにビタミン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, アミノ酸代謝異常用ミルクほか)を選択する。

NICCDでは、現在、アルギニンやピルビン酸による内科的治療が検討されている。一般的に、NICCDでは、多種高アミノ酸血症の改善に続いて、血清直接ビリルビン, 総胆汁酸, GGTP, トランスアミラーゼ(AST, ALT)値がこの順に改善する。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、脂肪性肝炎は残存し、肝病変が進行する可能性があるので注意が必要である。

#### ⑤ よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

わが国の特発性新生児肝炎(100例)の検討では、乳児期の合併症として、肝不全(2例), 慢性肝炎(2例), 胆汁性肝硬変(1例)があり、後に、この肝硬変例は肝癌を合併した(1歳6か月)<sup>16)</sup>。予後不良例(肝不全)では肝移植が適応となる。NICCDでは、非代償性肝硬変が4例で報告され、いずれも

表3 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/けいれんやてんかん様発作
全身倦怠感
高脂血症
小柄でスリムな骨格
特異な食嗜好(炭水化物が苦手, 蛋白質・脂質を好む)

生体肝移植が適応されている。4例中3例は1歳以下の症例である。乳児期に浮腫および腹水を合併したNICCDの1例は、16歳時、肝硬変と高アンモニア血症を合併し、16歳で肝移植を受けている<sup>6)</sup>。CTLN2では、肝硬変の合併のない肝癌が報告されている。

#### ⑥ 症状経過、検査結果からみた予後判定

特発性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。わが国の症例(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。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<sup>16)</sup>。

NICCDは、同一遺伝子(SLC25A13)疾患であるCTLN2との関連が重要な問題として残されている。NICCDで発症した子供が「将来CTLN2として発症するか否か」は重要な問題であるが、現在までところ、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症例を例外として、CTLN2発症の報告はない。CTLN2では肝硬変の合併はまれであることから、この肝硬変合併例は、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の進行例の可能性がある。したがって、NICCDの経過観察では、「進行性肝病変が潜在していないか」が重要なポイントとなる。NICCDでは、幼児期のケトン血性低血糖症・肝腫大の症例が報告されている<sup>17)</sup>。肝予備能(糖原蓄積)の点

#### IV. 消化器疾患

からみると、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, 潜在する肝病変に留意する必要がある。このほか, 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, 肝生検にてびまん性の脂肪肝を認めた症例がある。発熱や欠食などによる脂肪肝の再燃, 低血糖の危険性があることを示唆している。

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脳症合併時の治療法である(表2)。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。理由は, 高濃度の糖液の補液やグリセオール(10%グリセロールと5%フルクトース)の使用は避ける必要がある。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ひき起こす。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, 急激な肝障害をひき起こす危険があると考えられる<sup>12,13)</sup>。

SLC25A13遺伝子異常の乳児期以降の臨床像は多彩である(表3)。経過観察, あるいは新規に診断する手掛かりとして有用である。とくに, 特異な食嗜好は重要である。

#### 文献

- 1) Nishinomiya F, Abukawa D, Takada G, et al : Relationships between clinical and histological profiles of non-familial idiopathic neonatal hepatitis. *Acta Paediatr Jpn* **38** : 242-247, 1996
- 2) Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al : Transient neonatal cholestasis : Origin and outcome. *J Pediatr* **133** : 563-567, 1998
- 3) Moseley RH : Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* **112** : 302-306, 1997
- 4) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al : Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* **108** : 87-90, 2001
- 5) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al : Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* **138** : 735-740, 2001
- 6) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al : Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* **138** : 741-743, 2001
- 7) Abukawa D, Ohura T, Iinuma K, et al : An undescribed subset of neonatal intrahepatic cholestasis associated with multiple hyperaminoacidemia. *Hepatol Res* **21** : 8-13, 2001
- 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* **103** : 37-322, 2003
- 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* **83** : 213-219, 2004
- 10) Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, et al : A possible metabolism of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatology Res* **31** : 168-171, 2005
- 11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al : Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inher Metab Dis* **30** : 139-144, 2007
- 12) 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* **76** : 1543-1559, 2004
- 13) 小林圭子, 他 : シトリン欠損症. *日児誌* **110** : 1047-1059, 2006
- 14) 大浦敏博 : シト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* **110** : 1060-1065, 2006
- 15) 田澤雄作 : 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. *日小誌* **111** : 1493-1514, 2007
- 16) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al : Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* **164** : 109-110, 2005
- 17) 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* **38** : 328-333, 1996

\* \* \*

今月の主題 **黄 疸**

## 肝内胆管減少症の概念, 分類および病因

山 沢 雄 作\*

乳児期に胆汁うっ滞性黄疸 (cholestatic jaundice) を示す疾患を表1に示すが, 感染性疾患を除外すれば, 胆道閉鎖症 (biliary atresia, BA), 新生児肝炎症候群 (neonatal hepatitis syndrome, NHS) がその大部分を占める。表2は東北大学小児科教室で昭和50年から59年までの9年間に経験した生後3カ月以下の乳児胆汁うっ滞性黄疸の内訳を示す。NHS, BA に続いて肝内胆管減少症 (paucity of interlobular bile ducts, PIBD) が高頻度に認められる。胆汁うっ滞性黄疸とは, 従来閉塞性黄疸とほぼ同義に使用されているが, 閉塞性黄疸が直接型高ビリルビン血症を示すのに対し, 胆汁うっ滞性黄疸はこのほかに高胆汁酸血症の存在をも意味し, 高胆汁酸血症を伴わない非胆汁うっ滞性黄疸 (noncholestatic jaundice), 例えば Dubin-Johnson 症候群との異同を明確に示す<sup>1)</sup>。

さて乳児早期に閉塞性黄疸を示す疾患の中で BA はその早期診断, 早期手術がその予後を左右する重要な因子であることは周知の事実である。NHS, PIBD は BA に類似の病態を示し, その鑑別診断が困難な場合に数多く遭遇する。とくに PIBD は BA の臨床像に酷似し, 思わぬ pitfall に遭遇する場合もある<sup>2)</sup>。PIBD の概念, 分類, 臨床像を正しく把握しておくことがその意味でも重要である。

### I. 概念・分類

PIBD は比較的新しい術語であり, 表3に示すごとく多くの著者によりさまざまな同義語が使用

表1 乳児早期胆汁うっ滞性黄疸  
(直接型優位の高ビリルビン血症)

Idiopathic cholestatic jaundice
Hepatocellular cholestatic jaundice
Neonatal hepatitis syndrome
Ductal cholestatic jaundice
Biliary atresia
Paucity of interlobular bile ducts
Choledochal cyst
Inherited cholestatic jaundice
Familial cholestatic jaundice
Progressive intrahepatic cholestasis
Byler disease
Inborn errors in bile acid metabolism
Metabolic hepatocellular cholestasis
Galactosemia
Hereditary fructose intolerance
Hereditary tyrosinemia
Cystic fibrosis
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Glycogen storage disease (type IV)
Zellweger syndrome
Other storage diseases
Inherited "noncholestatic" jaundice
Dubin-Johnson syndrome
Rotor syndrome
Acquired cholestatic jaundice
Sepsis
Other infections (viral, fungal)
Chemical liver injury

されてきた。

PIBD の診断は以下のごとく, 純形態学的基準による。すなわち, 門脈域内胆管の明らかな減少・消失を示すが, 肝外胆管は正常または開存し

\* 仙台赤十字病院小児医療センター小児内科  
〒982 仙台市八木山本町 2-43-3)

表 2 乳児早期胆汁うっ滞性黄疸の分類

Neonatal hepatitis syndrome	80
Biliary atresia	72
Paucity of interlobular bile ducts	11
Infectious diseases	7
Choledochal cyst	3
Metabolic diseases	1
total	174

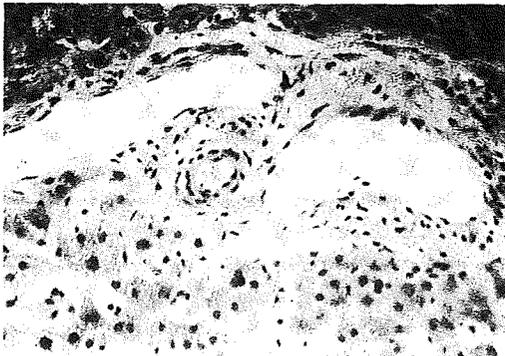


図 1 中央部に動脈，その左右に門脈枝を認めるが，正常胆管は認めない。

ている。したがって肝組織学的検査，胆道造影 (cholangiography) が確定診断のために必須となる。門脈域内胆管の減少を確認するためには十分な肝組織標本を必要とし，この目的からも開腹術 (laparotomy) 下外科的肝生検，胆道造影が一般的に推奨されている。

門脈域胆管の減少の評価に際しては，小葉管胆管数・同形態と同様に，標本中の門脈域数・size にも留意し，小葉間胆管数対門脈域数比 (ratio of interlobular bile ducts to the number of portal area) を算出する。正常児では 0.9~1.8 であるが，PIBD (Alagille syndrome) では 0.0~0.4 と報告されている<sup>3,4)</sup>。図 1 は PIBD の典型的肝組織像を示す。門脈域には正常の門脈，動脈枝を認めるが，胆管を確認できない。胆道造影は胆のう底経由にて造影剤 (Urografin® ほか) を注入し，十二指腸側への patency の確認，肝外胆管，左右肝管，肝内胆管の描写が試みられる。PIBD では肝内・肝外胆管径は正常，または減少し，明らかな肝管，肝内胆管の描写が得られない場合もある (図 2)。

表 3 Paucity of interlobular bile ducts の同義語

Intrahepatic biliary hypoplasia
Intrahepatic biliary atresia
Intrahepatic biliary paucity
Interlobular biliary atresia
Hepatic ductular hypoplasia
Ductular paucity

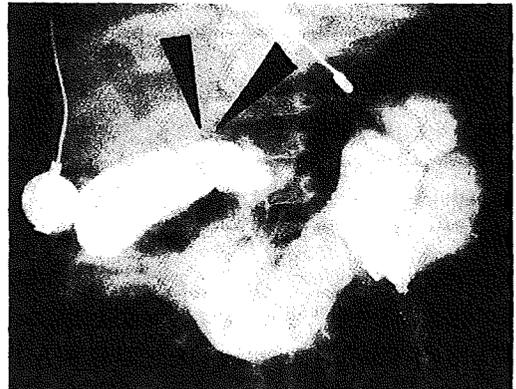


図 2 胆のう底より注入された造影剤は，胆のう，肝外胆管，十二指腸，さらに膵管も描写しているが，肝内胆管 (矢印の先端) は糸状に観察されるにすぎない。

さて以上の診断基準に合致する症例は単一の臨床像を示さず，異なる臨床経過，肝組織像を示し，表 4 のごとく分類されている。PIBD はその臨床像により症候群型 (syndromatic type) と非症候群型 (non syndromatic type) に分別されるが，前者は慢性胆汁うっ滞，特徴的顔貌，肺動脈低形成，あるいは狭窄 (pulmonary artery hypoplasia or stenosis, PS)，椎骨弓欠損，後部胎生環 (posterior embryotoxon) を主徴とした多様な臨床像を示し，一般的には Alagille 症候群または Alagille-Watson 症候群と呼称されている。後者は上記の慢性胆汁うっ滞のほかの臨床像を伴わないグループで，遺伝性，代謝性疾患，感染性疾患，染色体異常を伴う症例が含まれている (表 4)。

表 5 はわれわれが経験した PIBD 16 例の内訳を示す。Alagille 症候群は 9 例で全体の 56% を占めるが，Alagille らは 30~55% と報告している<sup>3,4)</sup>。

表 4 Paucity of interlobular bile ducts の分類

Syndromatic paucity of interlobular bile ducts
Alagille syndrome (Alagille-Watson syndrome)
Nonsyndromatic paucity of interlobular bile ducts
Familial
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Zellweger syndrome
Inborn error of bile acid metabolism
Unknown inborn error of metabolism
Nonfamilial
Viral infection
Rubella
CMV
HBV
Chromosomal abnormalities
Trisomy 21
Trisomy 17-18
45, X Turner's syndrome
Other injuries of the liver

表 5 Paucity of interlobular bile ducts の分類 (経験例)

Syndromatic type	9
Nonsyndromatic type	7
Familial	
Zellweger syndrome	( 1)
Nonfamilial	( 6)
total	16

## II. 病 因

症候群型は PIBD の約半数を占めるが、その病因は明らかでない。本症候群では家系内、同胞発症例が報告され、遺伝性疾患と考えられているが、家系調査からは常染色体劣性、あるいは優性遺伝形式が考えられている<sup>3)</sup>。また PIBD が新生児・乳児期から証明されること、また肝以外の他臓器異常を併発することを考え合わせると、PIBD の病因として胆管発生の異常が推定される。その誘因として子宮内ウイルス感染、vascular anlage の異常、小葉間胆管発生時期の胆汁分泌不全などがあげられている<sup>4)</sup>。

Riely らは生直後の胆汁酸生成不全による胆管の急速な萎縮 (rapidly progressive atrophy を推測しているが、証明はされていない<sup>5)</sup>。Alagille 症候群では BA あるいは NHS 合併同胞例を認めること<sup>3,4)</sup>、同一家系、同胞内に PS のみ、あるいは PS 以外の心血管系の異常、閉塞性黄疸以外の肝機能異常者を認める事実は興味深い<sup>7)</sup>。ヒト胆管系の発生・分化に関しては不明な点が多いが、マウス肝内および肝外胆管の発生・分化についての知見は興味深い。心臓間充織は肝細胞の発

生を誘導し、マウス胚肝原基は前腸付近の内胚葉の憩室形成により発生する。肝憩室は頭部・尾部より構成され、頭部は肝細胞、小葉間胆管・肝管に、尾部は肝外胆管に各々分化する<sup>8)</sup>。この事実は、肝内胆管の発生が心血管系あるいは肝細胞・肝内胆管以外の胆道系の発生と関連していることを示唆し、Alagille 症候群の病因を考えるうえで興味深い。

非症候群型 PIBD の病因は多様であるが、病因不明の場合が多くを占める<sup>4,9)</sup>。既知の病因は表 4 に列記されているが、肝組織像は Alagille 症候群に比較して多様である。病理学所見が唯一 PIBD のみ、PIBD に多核巨細胞形成 (giant-cell transformation) を伴うもの、多核巨細胞形成を認めず、明らかな門脈域の線維化を認める症例まで幅広く<sup>4)</sup>、非症候群型に認められる PIBD は背景となる基礎疾患による肝・胆道系傷害によるものと考えられるが、その機序は不明である。

## III. 臨床像とその問題点

### 1. 症候群型の臨床像

本症候群は、慢性胆汁うっ滞、特徴的顔貌、心血管異常 (末梢性肺動脈狭窄, peripheral pul-

monary artery stenosis, PPS), 椎骨弓欠損, 發育障害, 知能發育遅延, 性腺發育不全などを主症状として示す。このほか, 腎障害, 長管骨の異常, 後部胎生環を認める<sup>3,4,6,9,10</sup>。表6は Alagille らの報告例<sup>9</sup>とわれわれが経験した Alagille 症候群の臨床所見を比較しているが, 特徴的顔貌, 知能發育遅延の頻度に相違を認める。その背景因子は現在のところ不明であるが, 特徴的顔貌は主観的判断が大きく, 診断的基準としては問題が残る。Alagille らは 19 例中 9 例 (47%) に軽度から中高度の知能障害 (I.Q. 60~80) の存在を認めているが<sup>9</sup>, その病因, われわれの症例との相違については不明である。脂肪便による慢性的栄養障害, 激しい痒痒感による不眠, 不気嫌などを背景にする社会学的側面が考えられるが, そのほかの因子が存在する可能性もある。

Alagille 症候群に合併する心血管系の異常の大部分は PS であるが, このほか大動脈狭窄(coactation of the aorta)<sup>9</sup>, ファロー四徴症 (tetralogy of Fallot)<sup>3,11</sup>, 心室中隔欠損 (ASD), 心室中隔欠損 (VSD)<sup>11</sup> の報告を認める。Alagille らは 26 例中 22 例に心雑音を聴取し, 13 例で肝動脈低形成, 狭窄を確認している<sup>9</sup>。

Watson らは Alagille らの報告に前後して, 動脈肝異形成 arteriohepatic dysplasia の標題下, PS に肝疾患を合併した 5 家系 11 例を報告しているが, これらの患者はこのほか, 特異な顔貌, 身体發育遅延, 椎骨欠損など Alagille 症候群類似の臨床像を伴い, また肝疾患 11 例中 3 例に PIBD を認めている<sup>7</sup>。同家系内には前述のごとく肝機能異常のみ, PS 以外の心・血管系の異常のみを示す症例をも認め, Alagille 症候群とともに考え合わせるとより広い臨床像を示す症候群が浮び上がってくる。Sherlock の教科書には Alagille-Watson syndrome として記載されている<sup>12</sup>。

出生時体重に関する情報は乏しいが, われわれの経験した 9 例では, 3,000 g 以上は 1 例, 2,500 g 以下は 3 例で, 比較的低体重の傾向を認めている。Watson らが報告した arteriohepatic dysplasia の 5 家系 14 症例でも同様の傾向を示している<sup>7</sup>。

Alagille 症候群の長期予後は, 他の肝内胆汁う

表 6 Syndromatic type of paucity of interlobular bile ducts の臨床像

	Alagille ら <sup>9)</sup>	田沢ら
Chronic cholestasis	19/19	9/9
Characteristic facial appearance	19/19	6/9
Cardiovascular abnormalities	13/19	8/9
(pulmonary arterial stenosis)	9/19	6/9
Vertebral arch defect	12/19	3/9
Growth retardation	12/19	9/9
Mental retardation	9/19	0/6

滞症候群に比較して, 一般に良好と報告されているが, Alagille らの症例では 19 例中 2 例のみ乳児期に死亡しているが, いずれも敗血症で失っているにすぎない<sup>9</sup>。しかし, われわれの 9 症例の検討では, 4 例が 1 歳から 7 歳までに死亡, この 4 症例中 3 例は肝不全で永眠している。この差異の背景因子については現在のところ不明であるが, いずれにしても本症候群が必ずしも予後良好の疾患とは考え難い。われわれの 9 症例はすべて乳児早期発症例であり, 同時期に確認診断の目的で開腹術を施行, 胆のう外瘻造設術を受けている。麻酔, 外科的侵襲, 感染, あるいはその後の減黄・利胆剤 (コレステラミン, フェノバルビタールなど) の使用, 低栄養などが予後の差異に関与しているか否か, 検討すべき課題と思われる。

Alagille 症候群の診断はその多彩な臨床像から容易と考えられているが, 特徴的な臨床像を示すにもかかわらず PIBD が認められない症例<sup>7</sup>, あるいは肝外胆管の高度の低形成により胆道系が造影されず, BA と診断され, 外科的胆道再建術を施行された症例も認められる<sup>2)</sup>。無用の開腹術, 胆道造影, 外科的侵襲は避けるべきであり, 臨床像が典型的かつ経皮的肝生検にて胆汁うっ滞と胆管の増生を伴わず, 小葉門胆管が減少していることが確認される症例では, 開腹下の術中胆道造影は回避すべきとの意見もある<sup>2)</sup>。

## 2. 症候群型の血液生化学的所見と問題点

Alagille 症候群の血液生化学的特徴としては, 直接型高ビリルビン血症, 高胆汁酸血症のほか高

脂血症, 高アルカリフォスファターゼ (ALP) 血症があげられる。高ビリルビン血症は中等度であるが, 1年後には無黄疸となる症例が認められる<sup>9)</sup>。われわれの症例では9例中1例で黄疸の消失を認めている。高脂血症は高度で中性脂質 (>2,000 mg%), 総コレステロール (500~1,000 mg%) と報告されている<sup>3)</sup>。しかしわれわれが経験した乳児早期例では, 中性脂質 (134~357 mg%), 総コレステロール (161~350 mg%), リン脂質 (255~561 mg%) と比較的軽度の上昇を示し, これらは加齢とともに増加する傾向を示した。高 ALP 血症も同様に乳児早期ではほぼ正常範囲を示す症例 (18.7~26.3 K.A.U.) を認め, 必ずしも高値を示さないが, 加齢とともに上昇する。胆管系酵素の指標である gammaglutamyltranspeptidase (GGT P), leucineaminopeptidase (LAP) はほぼ並行して増減しているが, ともに著しい高値を示す症例から, GGTP のみ著しい高値を示す症例, ともに正常の値を示す症例まで多様である。Alagille 症候群における腎障害の報告を認めるが<sup>4,13)</sup>, われわれの症例では9例中1例に高尿素窒素血症 (BUN, 51 mg/dl) を認めたが, この高 BUN 血症は漸次軽減し, 2歳時には正常化している。

#### IV. 治療とその問題点

Alagille 症候群の治療としては, 減黄・利胆を目的としてコレステラミン (cholestyramine)<sup>14)</sup>, フェノバルビタール (phenobarbital) の投与<sup>15)</sup>, 胆のう空腸吻合術<sup>9)</sup> が試みられ, 脂肪吸収不全や栄養障害に対して中鎖脂肪 (MCT ミルク<sup>®</sup>), 脂溶性ビタミン (V, A, D, E, K) の投与が基本となる。

コレステラミン (クエストラン<sup>®</sup>) は非吸収性イオン交換樹脂であり, 腸管内で胆汁酸, ビリルビンと結合し, 糞便とともに体外に排出される。その結果血中胆汁酸の減少を招来し, 掻痒感, 黄疸を減少させる。PIBD に対しては比較的大量の投与 (~16 g/day) が必要であるが<sup>14)</sup>, 実際には必要量を乳幼児に服用させることは容易でなく, 根気を要する。リンゴ, オレンジ果汁に混入して投与するとよい場合もある。同剤の長期, 大量投与は, 胆汁酸プールサイズの減少, 腸管内胆汁酸

濃度の減少を招来し, 脂肪吸収の低下, 脂溶性ビタミンの欠乏を悪化, 助長するので注意を要する<sup>16)</sup>。本邦ではコレステラミンの入手が最近まで困難であり, 大量・長期投与例の報告が少ないが, 今後はその効果を期待するとともに, その副作用にも十分な注意を払わなければならない。

最近, PIBD を含めた小児慢性胆汁うっ滞症における V.E 欠乏症 (深部腱反射消失, 小脳失調症, 眼筋麻痺ほか) の存在が明らかにされたが<sup>16)</sup>, コレステラミンの投与はビタミン E 欠乏を増悪, 助長する<sup>16,19)</sup>。

フェノバルビタールも減黄・利胆ならびに掻痒感の軽快を目的として使用されている<sup>14)</sup>。フェノバルビタールは肝ミクロソーム局在酵素活性を増加させ, ビリルビンのグルクロン酸抱合能を上昇, あるいは抱合型ビリルビンの胆汁中への排泄を促進する。フェノバルビタールと胆汁酸代謝との関連は不明な点が多いが, 胆汁流量の増加, 1 $\alpha$ -, 6 $\alpha$ -水酸化胆汁酸への変換水溶性の増加による胆汁中, 尿中への排泄亢進がその機序として推定されている<sup>15,17)</sup>。用量は 3~10 mg/kg/day, (経口) が一般的であるが, 血中フェノバルビタール濃度を指標として漸増する。フェノバルビタールの投与にて減黄, 掻痒感の減少が得られても, 中止にて再燃するのが一般的であり, 長期投与が必要となる。効果は不完全な場合が多く, 大量投与が必要となるが, この場合には意識障害, 多動, 睡眠障害などの中毒症状, V.D 欠乏症に注意しなければならない。

#### 結 語

PIBD の概念, 分類, 病因のほか, 臨床像については本邦 PIBD 例と比較検討, 治療についてもその概略と問題点を付け加えた。

(稿を終えるにあたり, ご助言, ご校閲いただきました東北大学附属抗酸菌研究所小児科学教室今野多助先生に深謝致します。)

#### 文 献

- 1) Mathis, R.K., Andres, J.M., et al.: Liver disease in infants. *J. Pediatr.*, **90**; 864-880, 1977.
- 2) Markowitz, J., Daum, F., et al.: Arteriohepatic

- dysplasia. I. Pitfalls in diagnosis and management. *Hepatology*, **3**; 74-76, 1983.
- 3) Alagille, D.: Intra-hepatic biliary atresia (Hepatic ductular hypoplasia). In: *The Liver Disease in Infancy and Childhood*, ed. by Berenberg, S.R., Marthinus Nijhoff Medical Division, Netherland, pp. 129-142, 1976.
  - 4) Alagille, D., Odièvre, M., et al.: Paucity of interlobular bile ducts: Recent concepts. In: *The Biliary atresia and its related disorders*, ed. by Kasai, M., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 59-65, 1983.
  - 5) Riely, C.A., Cotlier, E., et al.: Arteriohepatic dysplasia: A benign syndrome of intrahepatic cholestasis with multiple organ involvement. *Ann. Intern. Med.*, **91**; 520-527, 1979.
  - 6) Alagille, D., Odièvre, M., et al.: Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J. Pediatr.*, **86**; 63-71, 1975.
  - 7) Watson, G.H., Miller, V.: Arteriohepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch. Dis. Child.*, **48**; 459-466, 1973.
  - 8) Shiojiri, N.: The differentiation of the hepatocytes and the intra-and extrahepatic bile duct cells in mouse embryos. *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo IV*, **14**; 241-250, 1979.
  - 9) Alagille, D., Odièvre, M., eds.: *Cholestasis in children*. In: *The Liver and Biliary Tract Disease in Children*, Wiley Medical, New York, pp. 163-195, 1979.
  - 10) 今野多助: Paucity of the intrahepatic bile ductの概念と臨床. *小児科MOOK No. 5*, pp. 88-94, 1979.
  - 11) 村田祐二, 尾形 寛, 他: 肝内胆管低形成と先天性心疾患. *小児科診療*, **48**; 933-936, 1985.
  - 12) Sherlock, S.: The liver in infancy and childhood. In: *The Diseases of the Liver and Biliary System*, 6th ed., Blackwell Scientific Publ., pp. 384-399, 1981.
  - 13) 中津典子, 藪田敬次郎: Alagille 症候群および肝内胆管閉鎖症における腎病変. *小児科*, **26**; 785-786, 1985.
  - 14) Sharp, H.L., Carey, J.B., et al.: Cholestyramine therapy in patients with a paucity of intrahepatic bile ducts. *J. Pediatr.*, **71**; 723-736, 1967.
  - 15) Sharp, H.L., Mirkin, B.L., et al.: Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia, bile acid metabolism, and microsomal enzyme activity in chronic intrahepatic cholestasis of childhood. *J. Pediatr.*, **81**; 116-126, 1972.
  - 16) 田沢雄作: 乳児肝内胆汁うっ滞症の合併症とその治療. *小児内科*, **16**; 2535-2540, 1984.
  - 17) Back, P.: Phenobarbital-induced alterations of bile acid metabolism in cases of intrahepatic cholestasis. *Klin. Wochensher.*, **60**; 541-549, 1982.
  - 18) Rosenblun, J.L., Keating, J.P., et al.: A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. *N. Eng. J. Med.*, **304**; 503-508, 1981.
  - 19) Nakagawa, M., Tazawa, Y., et al.: Familial intrahepatic cholestasis associated with progressive neuromuscular disease and vitamin E deficiency. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **3**; 385-389, 1984.

\* \* \*

■ 特集 胆道閉鎖症をめぐる

## 胆道閉鎖症の鑑別診断 —特に Alagille 症候群の除外について—

田澤雄作\* 白木和夫

### はじめに

新生児に認められる閉塞性黄疸(胆汁うっ滞)の病因は多様であるが、第一に、感染性疾患の除外、第二に代謝性疾患の除外が重要である。病因が同定されない場合、胆道閉鎖症等の肝外胆汁うっ滞症、新生児肝炎等の肝内胆汁うっ滞症の鑑別診断が問題となる。

胆道閉鎖症・新生児肝炎の発症頻度は各々約1:10,000であり、胆道閉鎖症の鑑別診断で最も重要な疾患は新生児肝炎である。このほか、遺伝性肝内胆汁うっ滞性疾患の鑑別診断が問題となる。その代表的疾患は、Alagille 症候群と進行性家族性肝内胆汁うっ滞症候群である。前者の発症頻度は約1:170,000と報告され、われわれの経験(1974~1998年)では20家系23例である。後者は比較的まれな疾患であり、4家系6例の経験にすぎない。

本稿では、胆道閉鎖症と新生児肝内胆汁うっ滞症候群、新生児肝炎、Alagille 症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞の鑑別診断について述べるが、特に Alagille 症候群について紙面を割譲する。

### I. 新生児肝炎

胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断は、胆道閉鎖症の早期診断・早期手術推奨の見地から重要である。しかし、胆道閉鎖症診断に際して注意点は数多く、便色調を始めとする多様な問題が存在することを強調しておきたい。胆道閉鎖症の50~60%の症例は生後60日以内に手術を受けて

いない現実と関連するようと思われる。

胆道閉鎖症の診断は、病歴・理学的所見・検査所見による。

#### 1. 病歴

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可能性がある<sup>1)</sup>。

#### 2. 理学的所見

かつて、日齢の進んだ症例は肝脾腫大が著明であり、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度<sup>2)</sup>、あるいは硬度も進行していない点に注意する。

#### 3. 一般検査

胆道閉鎖症の診断におけるいわゆる肝機能検査には限界がある(図1, 2)<sup>3)</sup>。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が(図2~5)<sup>3~5)</sup>、血清胆汁酸は限界がある。血清GGTPの推移には、特に注意が必要である。生後1カ月を低値とし増減する現象が認められ、この事実は追認されている<sup>6)</sup>。超音波検査は、一般補助検査として有用であるが、経験ある検者を必要とする。

#### 4. 特殊検査

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・現場医師の経験で選択されている。前者が最も簡便である。後者は、胆道閉鎖症の診断では最も信頼性の高い検査であるが、残念ながら一般的には行われていない(3~4%)。感染性疾患、代謝性疾患、遺伝性胆汁うっ滞性疾患の鑑別診断としても極めて有用で

\* 鳥取大学医学部小児科  
(〒683-8504 米子市西町36-1)

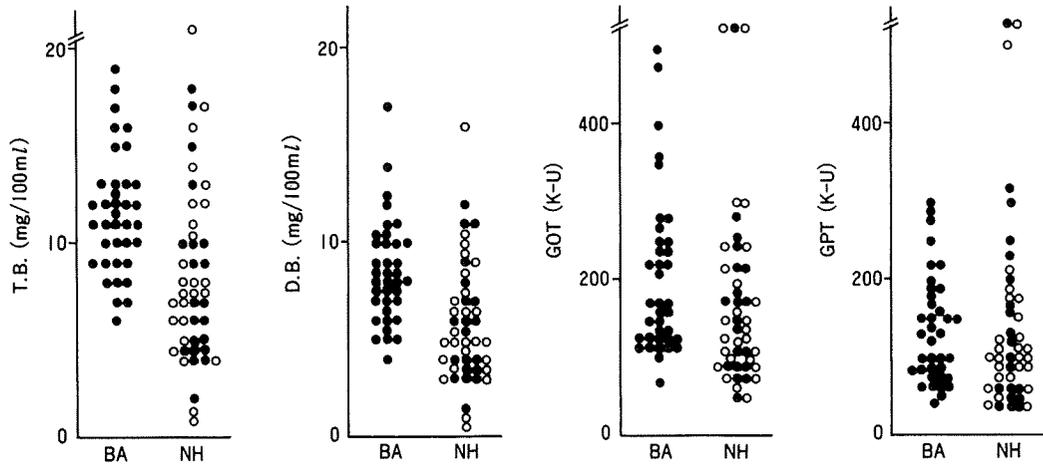


図1 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断 (1-1), 血清 LP-X と一般肝機能検査成績  
 T.B.: 総ビリルビン D.B.: 直接型ビリルビン BA: 胆道閉鎖症  
 NH: 新生児肝炎 ○: LP-X 陰性 ●: LP-X 陽性

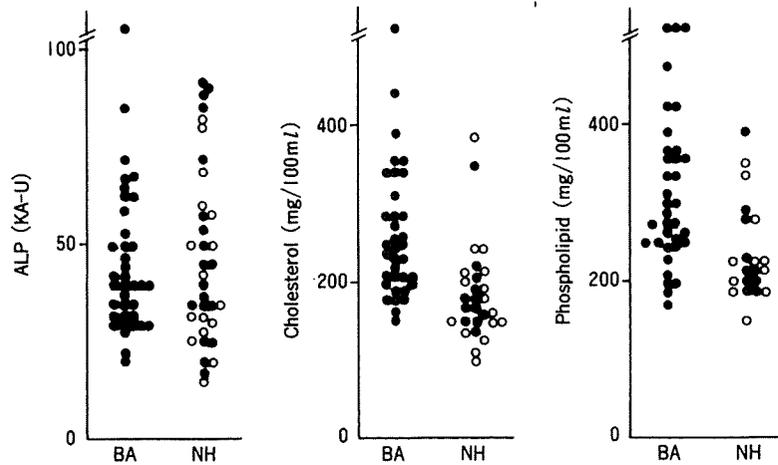
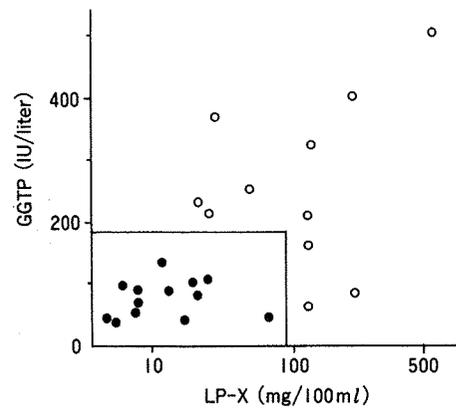


図2 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断 (1-2), 血清 LP-X と一般肝機能検査成績  
 BA: 胆道閉鎖症 NH: 新生児肝炎, ○: LP-X 陰性 ●: LP-X 陽性



◀ 図3 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断 (2)  
 血清 LP-X と GGTP  
 ●: 新生児肝炎 ○: 胆道閉鎖症群

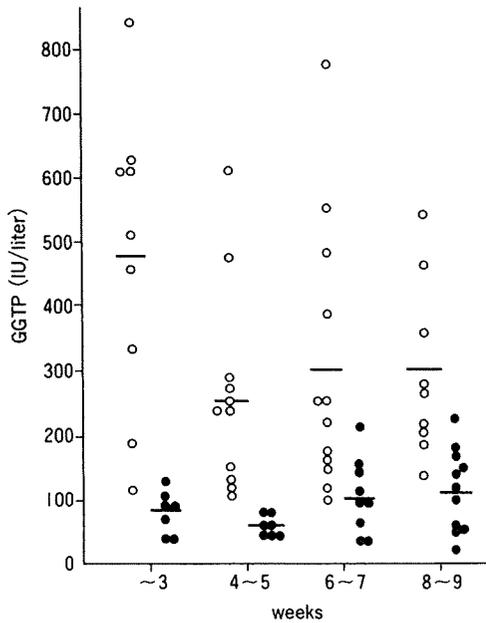


図4 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断 (3-1)  
血清 GGTP  
●：新生児肝炎 ○：胆道閉鎖症

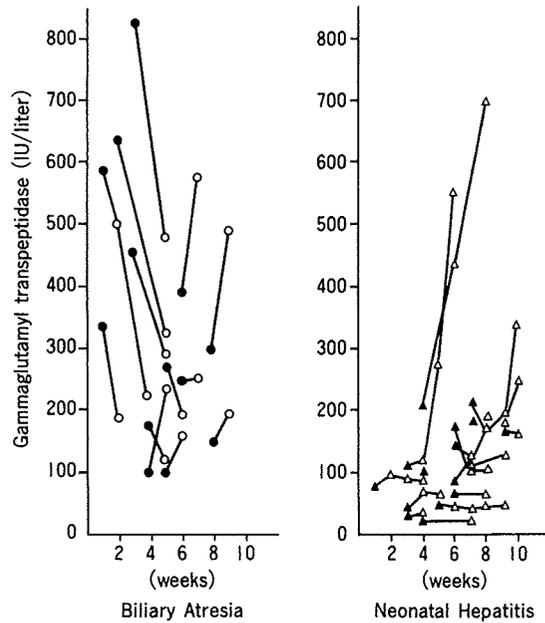


図5 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断 (3-2)  
血清 GGTP の経時的变化  
●-○：胆道閉鎖症 ▲-△：新生児肝炎

ある。われわれのグループでは、病歴・理学的所見を参考とし、肝・胆道超音波所見に加えて血清 LP-X (または血清コレステロール, リン脂質)・血清 GGTP の一般検査と十二指腸液検査・経皮的肝生検で診断している。時間的余裕のない場合のみ経皮的肝生検を割愛する。診断に躊躇する場合には、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・特異性は共にほぼ 100%である。

II. Alagille 症候群

Alagille 症候群は最も頻度の高い遺伝性肝内胆汁うっ滞性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとるが、散発例を 15%に認める。肝内胆管低形成を背景とする慢性胆汁うっ滞のほか多様な肝外徴候を示す(表)。しかし、新生児あるいは乳児期の診断、特に胆道閉鎖症との鑑別診断は難しいと報告されている。本症では、血清総胆汁酸, GGTP の高値を認めるほか、血清コレステロール・リン脂質 (または LP-X) の高値を認める。新生時期、高脂血症は著明ではないが、生後 6 カ月を超え

表 Alagille 症候群の臨床像

主要徴候：	1) 慢性胆汁うっ滞
	2) 特異顔貌
	3) 椎骨 (主として胸椎) の異常
	4) 先天性心・血管異常 (末梢性肺動脈狭窄ほか)
	5) 後部胎生環
その他の徴候：	6) 腎障害
	7) 成長障害
	8) 知能障害
	9) 2 次性徴遅延
	10) 高脂血症 (黄色腫)

て高度となることが多い。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<sup>7)</sup>、その臨床的意義は不明である。胆道閉鎖症との鑑別診断で問題となるのは、胆汁うっ滞に主要徴候の一つ以上が認められる場合である。

鑑別診断が困難であるその主たる要因は、(1) 新生児・乳児期では、特徴的な顔貌所見が不明、

(2) 肝外胆管の低形成が高度な症例が存在する、あるいは胆管造影の技術上の問題がある、(3) 肝内胆管低形成が明らかでない、あるいは胆管増生が認められる症例があることがあげられる。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けられた<sup>8)</sup>。特に 1 歳以下の新生児・乳児の場合には問題があることは、一般的に認められている。本症候群では、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。胆道造影が肝外・肝内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可能性がある。しかしこの場合、連続切片標本では肝門部胆管を含めた肝外胆管の開存が証明される<sup>9)</sup>。胆道閉鎖症を合併した本症候群類似例が報告されているが<sup>10)</sup>、合併する心・血管系あるいは椎骨の異常は、本症候群に認められる典型的徴候とは異なり、胆道閉鎖症を合併した他症候群の可能性が示唆される。本症候群の肝組織学的特徴は肝内胆管低形成であるが、肝内胆管形成は正常あるいは増生が認められる(生後 3~6 カ月)。胆管増生の所見は胆道閉鎖症の診断に有用であるが<sup>11)</sup>、この落とし穴に注意する。

胆道閉鎖症と本症候群の鑑別診断は難易度が高いと考えられるが、本症候群を念頭においた術前肝の評価に加えた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。このほか、本症候群の遺伝子診断(JAG 1)が報告され、臨床的に応用されることが期待されている<sup>12)</sup>。診断に関連する臨床的に重要な課題は、本症候群の外科的治療の是非である。腸肝循環再建術を受けている症例が報告されているが、一般的には、外科的治療は避けるべきとされている。

### III. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

本症候群は、常染色体劣性遺伝性疾患であるが、本症候群の一部は遺伝子診断が可能となり、臨床的な応用が期待されている<sup>13)</sup>。従来 Byler 病と診断された進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)は、良性反復性肝内胆汁うっ滞症(BRIC)との近接遺伝子の異常であることが明らかにされ、PFIC I 型へ再分類されている<sup>14)</sup>。胆道閉鎖症との鑑別

診断のポイントは、胆道閉鎖症に比較し、(1) 血清コレステロール正常、(2) 血清 GGTP が正常、(3) 血清総胆汁酸の比較的高値、(4) 胆汁中胆汁酸の異常(ケノデオキシコール酸の異常低値, paucity)<sup>15,16)</sup>、(5) 毛細胆管胆汁の異常(Byler 胆汁)があげられる<sup>13,14)</sup>。

### 文 献

- 1) 青山興司, 三宅みどり, 山内逸郎: 胆道閉鎖症における便色について. 小児科臨床 **31**: 1789-1791, 1978
- 2) 田澤雄作: 胆道系疾患と肝脾腫. 小児内科 **20**: 671-678, 1988
- 3) Tazawa Y, Konno T: Semiquantitative assay of serum lipoprotein-X in differential diagnosis of neonatal hepatitis and congenital biliary atresia. Tohoku J Exp Med **130**: 209-217, 1980
- 4) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al: Significance of serum lipoprotein-X and gammaglutamyl transpeptidase in the diagnosis of biliary atresia. A preliminary study in 27 cholestatic young infants. Eur J Pediatr **145**: 54-57, 1986
- 5) 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 **10**: 555-557, 1990
- 6) Yamagiwa I, Iwafuchi M, Obata K, et al: Preoperative time course changes in liver function tests in biliary atresia: Its usefulness in the discrimination of biliary atresia in early infancy. Acta Paediatr Jpn **38**: 506-512, 1996
- 7) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. J Pediatr **110**: 195-200, 1987
- 8) Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF: Intrahepatic "cholestasis facies": Is it specific for Alagille syndrome?. J Pediatr **103**: 205-208, 1983
- 9) Markowitz J, Daum F, Kahn EI, et al: Arteriohepatic dysplasia. I. Pitfalls in diagnosis and management. Hepatology **3**: 74-76, 1983
- 10) Tazawa Y, Abukawa D, Maisawa S, et al: Idiopathic neonatal hepatitis presenting as neonatal hepatic siderosis and steatosis. Dig Dis Sci **43**: 392-396, 1998
- 11) Li L, Krantz ID, Deng Y, et al: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. Nature Genetics **16**: 243-251, 1997

- 13) Bull LN, Carlton VEH, Stricker NL, et al : Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome) : Evidence for heterogeneity. *Hepatology* **26** : 155-164, 1997
- 14) Tazawa Y, Abukawa D, Nakagawa M, et al : Progressive familial intrahepatic cholestasis linked to chromosome 18 q21-q22 in a Japanese family. *Hepatology* **26** : 384 A, 1997
- 15) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, et al : Bile acid profiles in siblings with progressive intrahepatic cholestasis : Absence of biliary chenodeoxycholate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **4** : 32-37, 1985
- 16) Jacquemin E, Dumet M, Bernard O, et al : Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* **153** : 424-428, 1994

### Diagnosis of Biliary Atresia with Particular Reference to Differentiation from Alagille Syndrome

YUSAKU TAZAWA, KAZUO SHIRAKI

*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University*

**Key words** : Biliary atresia, Alagille syndrome, Neonatal hepatitis, Progressive familial intrahepatic cholestasis.  
*Jpn. J. Pediatr. Surg.*, 31(3) : 237~241, 1999.

Early diagnosis and surgical intervention with biliary atresia (BA) are mandatory for physicians. Alagille syndrome (AS) is a common neonatal cholestatic disease, following BA and neonatal hepatitis in frequency of occurrence. The differential diagnosis of AS in neonates is a difficult task for three major reasons : 1) the characteristic facial appearances is still unclear, 2) cholangiograms often fail to prove patency of extrahepatic biliary system, and 3) proliferation of intrahepatic bile ducts is observed on occasion. A battery of screening tests, including vertebral X-P and ophthalmologic examination, must be performed for all cholestatic infants. Recognition of AS would avoid unwarranted surgical procedures.

\* \* \*