

Alagille 症候群の予後と肝移植の適応に関する検討

¹⁾東北大学医学部小児科, ²⁾仙台徳洲会病院小児科

³⁾渋谷小児科クリニック, ⁴⁾鳥取大学医学部小児科

虻川 大樹¹⁾ 大沼 健兒¹⁾ 小澤 恭子¹⁾ 中川美智子²⁾
渋谷 秀則³⁾ 加藤 晴一¹⁾ 飯沼 一字¹⁾ 田澤 雄作⁴⁾

キーワード: Alagille 症候群, 予後, 重症度, 肝移植

要 旨

Alagille 症候群の自験 12 例について、とくに重症例を中心にその臨床像および経過を検討した。乳児期以降に総ビリルビン値が上昇もしくは持続した重症例は 6 例で、このうち心不全で乳児早期に死亡した 1 例を除く 5 例が、肝不全のために死亡 (3 例) もしくは肝移植を施行され (2 例)、総ビリルビン値の推移が本症候群の重症度を反映することが確認された。本症候群に対する肝移植の適応を決定する要因として、顕性黄疸の持続ないしは増強に加えて、病的骨折、著しい皮膚掻痒、栄養不良、成長障害などの症状・所見が重要と考えられた。さらに重篤な心血管系の異常を伴う症例では、心疾患の根治性を考慮すべきである。

はじめに

Alagille 症候群は、小葉間胆管減少症による慢性肝内胆汁うっ滞に、特徴的顔貌、椎骨の異常、心大血管系の異常などの肝外症候を伴う先天性疾患である¹⁾²⁾。本症候群の多くは常染色体優性の遺伝形式をもって家族内発症することが以前から知られていたが³⁾、1997 年に 20 番染色体短腕にある Jagged 1 遺伝子の変異が明らかにされ^{4)~6)}、病因解明へ向けて大きく前進した。

かつて本症候群の予後は一般に良好といわれてきた⁷⁾が、長期追跡の結果、必ずしも予後は良好ではないことが明らかとなってきた⁸⁾。肝不全を呈する重症例に対して、欧米では積極的に肝移植手術が施行されており^{9)~12)}、本邦でも近年では本症候群患児に対する生体部分肝移植手術が施行されるようになったが、肝移植の適応や手術時期についての共通した認識は確立していない。

今回我々は、過去 15 年間に経験した Alagille 症候群 12 例のうち、重症例を中心にその臨床像および経過を解析し、本症候群に対する肝移植の適応とその時期に

ついて検討した。

対象および方法

東北大学医学部附属病院において 1984 年以降に経験した Alagille 症候群 12 例を対象とした (表 1)。性別は男児が 2 例、女児が 10 例であった。12 例中 4 例がすでに死亡しており、死亡時年齢は 0 歳 3 カ月~6 歳 6 カ月 (3.0±3.0 歳) であった。生存例の年齢は 3 歳 5 カ月~11 歳 9 カ月 (8.1±2.6 歳) であり、このうち 2 例がそれぞれ 6 歳 10 カ月時、9 歳 7 カ月時に肝移植を受けた。症例 1~3 は同胞で、症例 1 と 2 は一卵性双胎であった。症例 8 および 9 も同胞例であった。症例 11 および 12 は先に大沼ら¹³⁾が報告した一卵性双胎例である。症例 1~8 では診断確定のために開腹肝生検および術中胆道造影が施行されたが、肝門部空腸吻合術などの外科的治療は全例とも施行されなかった。

安藤ら¹⁴⁾の予後予測を参考にして、血清総ビリルビン値の推移による重症度分類を行った。すなわち、乳児期以降に総ビリルビン値が上昇もしくは持続した症例を重症、黄疸が軽快もしくは消失した症例および無黄疸例を軽症と分類した。これら 2 群について、現時点もしくは死亡前、肝移植施行例では術前の身体症状および検査所見を比較した。また、重症例について個々の経過を要約し、移植の適応および時期について検討した。

(平成 11 年 8 月 24 日受付) (平成 11 年 2 月 18 日受理)

別刷請求先: (〒020-0066) 岩手県盛岡市上田 1 丁目

4-1

岩手県立中央病院小児科 虻川 大樹

表1 Alagille 症候群 12 例の症状および検査所見

重症度分類	症例	年齢	性別	転帰	心血管系の異常	特徴的顔貌	椎骨異常	後部胎生環	皮膚掻痒	黄色腫	病的骨折	身長(SD)	体重(SD)	T-Bil (mg/dl)	γ-GTP (IU/l)	ALT (IU/l)	TBA (μmol/l)	20 番染色体
重症	1	0y3m	女	死亡 (心不全)	TOF, TR, Mitral atresia, Common atrium	+	+	+	ND	-	-	ND	-4.3	13.4	59	170	81.5	NE
	2	0y9m	女	死亡 (肝不全)	TOF	+	+	+	ND	-	-	-3.8	-3.0	79.2	102	23	187.0	NE
	3	4y6m	女	死亡 (肝不全)	TOF + MAPCA	+	+	+	+	+	-	-4.4	-2.7	17.2	60	126	96.0	部分欠失
	4	6y6m	男	死亡 (肝不全)	AS + PPS	+	+	+	+	+	+	-4.5	-2.2	27.7	61	43	113.5	NE
	5	10y11m	女	生存 (肝移植)	AS + PPS	+	+	-	-	+	+	-4.5	-2.6	45.3	449	62	140.0	正常
	6	7y0m	女	生存 (肝移植)	PPS	+	+	+	+	+	-	-2.7	-1.6	13.1	115	118	289.4	正常
軽症	7	7y3m	女	生存	PPS	+	+	-	+	+	+	-3.1	-1.7	2.4	1,206	212	106.3	正常
	8	11y9m	女	生存	PPS	+	+	+	±	-	-	-1.0	-0.6	1.7	537	333	30.2	NE
	9	7y5m	男	生存	PPS	+	+	+	±	-	-	+0.3	-0.5	0.4	103	43	22.1	正常
	10	3y5m	女	生存	PPS	+	-	-	±	-	-	+0.2	-0.2	1.4	925	143	74.4	正常
	11	8y6m	女	生存	—	+	+	+	±	-	-	-1.7	-0.7	0.7	423	137	35.2	正常
	12	8y6m	女	生存	—	+	-	+	±	-	-	-0.8	+0.3	0.5	239	87	27.6	正常

TOF, Fallot 四徴症; TR, 三尖弁閉鎖不全; MAPCA, 主要体肺側副動脈; PPS, 末梢性肺動脈狭窄; AS, 大動脈弁狭窄; T-Bil, 総ビリルビン; TBA, 総胆汁酸; SD, 標準偏差値; ND, 記載なし; NE, 検査せず

結 果

1) 重症度分類

12 例の血清総ビリルビン値の推移を図 1 に示す。この結果、6 例が重症群に分類され、このうち 4 例が死亡例、残り 2 例が肝移植施行例であった。軽症群 6 例のうち 3 例は無黄疸例であった。

2) 12 例の症状および検査所見 (表 1)

重症群では、心大血管系の異常として末梢性肺動脈狭窄以外に Fallot 四徴症、僧帽弁閉鎖、主要体肺側副動脈、大動脈弁狭窄など、より重篤な心奇形を有する症例が多くみられた。また、Alagille 症候群の主要症状には差を認めないが、皮膚掻痒、黄色腫、低身長、体重増加不良が重症群でより高度であった。

血清生化学的検査所見では、重症例の γ-GTP は比較的低値を示す傾向がみられたが、ALT、総胆汁酸値は重症度と一定の関連はみられなかった。20 番染色体の異常は 8 例中 1 例 (症例 3) に認められた。

3) 重症例の臨床経過

(a) 症例 1~3

症例 1~3 の父親は肝機能障害、末梢性肺動脈狭窄、腎動脈狭窄、眼科的異常、特徴的顔貌などを有しており、Alagille 症候群の軽症例と考えられるが、肝生検は

施行されていない。

症例 1 (第 1 子、双胎 I 児) は Fallot 四徴症、僧帽弁閉鎖、単心房および三尖弁閉鎖不全といった複雑心奇形を合併しており、生後 3 カ月時に心不全にて死亡した。

症例 2 (第 2 子、双胎 II 児) は Fallot 四徴症を合併し、徐々に総ビリルビン値が上昇して 79.2 mg/dl にまで達し、生後 9 カ月時に肝不全にて死亡した。

症例 3 (第 4 子) は心大血管奇形として Fallot 四徴症および主要体肺側副動脈を有しており、外科手術による根治が困難であったため、肝移植についても適応ではないと判断された。総ビリルビン値は 20 mg/dl 前後で推移しながら徐々に上昇し、4 歳過ぎに急激に悪化して、4 歳 6 カ月時に肝不全、腎不全のため死亡した。

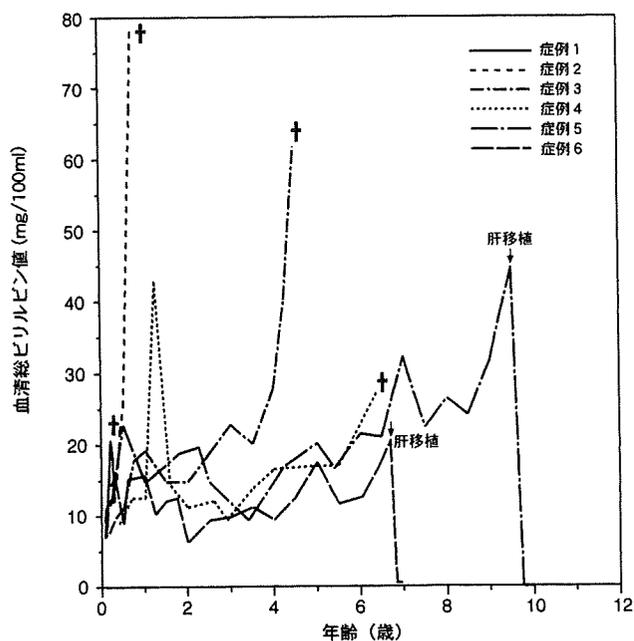
(b) 症例 4

症例 4 は大動脈弁狭窄および末梢性肺動脈狭窄を合併していた。肝不全の進行に伴い、黄疸の増強、病的骨折および出血傾向が出現したため、肝移植の適応として 1989 年 (6 歳 5 カ月時) にブリスベンへ渡航したが、直後より状態が悪化し、1 カ月後に肝不全のため死亡した。

(c) 症例 5

症例 5 は大動脈弁狭窄および末梢性肺動脈狭窄を合

(A) 重症群



(B) 軽症群

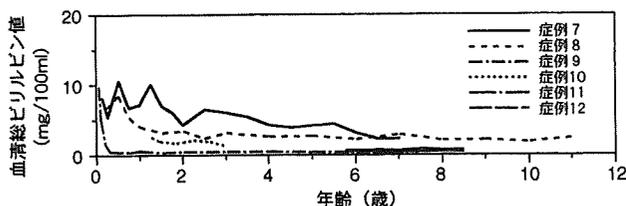


図1 12例の血清総ビリルビン値の推移

併し、巨大な脾腫と栄養不良・成長障害を呈した。心合併症に関しては肝移植後に治療可能と判断され、8歳時に生体肝移植待機リストに登録された。しかし、待機中に病的骨折を生じ、また徐々に黄疸、汎血球減少が増強した。9歳6カ月時に鼻出血・歯肉出血を契機に肝不全の急性増悪、急性腎不全、心不全を来して一時無尿となり、BUN 70 mg/dl、総ビリルビン 61 mg/dl まで上昇した。血漿交換、血液透析を施行して状態を改善させたうえで、京都大学医学部附属病院移植外科へ搬送し、1997年3月(9歳7カ月時)に母親をドナーとする生体部分肝移植を受けた。移植手術ならびに術後経過は順調で、術後黄疸は消失し、腎不全も改善している。今後大動脈弁狭窄症に対して外科的治療を行う予定である。

(d) 症例 6

乳児期より著明な掻痒症、身体発育不良、黄色腫を

呈し、黄疸も持続した。6歳過ぎにはコリンエステラーゼの低下など生化学データの悪化を認め、QOLの障害も著しいことから肝移植の適応と判断され、1998年4月(6歳10カ月時)に東北大学医学部附属病院第2外科にて母親をドナーとする生体部分肝移植を受けた。移植手術ならびに術後経過は順調で、術後黄疸は消失し、皮膚掻痒症も改善している。

考 察

Alagille 症候群の長期予後に関して、当初 Alagille ら⁷⁾は、非症候性肝内胆管減少症に比べて良好であると記載している。彼らが経験した80例中21例が死亡したが、そのうち肝合併症による死亡は4例のみであったことから、晩期死亡の原因となりうる肝不全や門脈圧亢進症よりも、むしろ乳児期の胆汁うっ滞による栄養障害や易感染性、あるいは合併する心血管系異常の

重症度が、予後に関わる因子として重要であるとされた³⁾。

しかしその後、小児期に胆汁うっ滞が軽快しても、18歳以降に肝不全、腎不全、肝細胞癌などの重篤な合併症が出現して死亡する症例が少なからず存在し、長期予後は必ずしも良好ではないことが明らかになってきた⁸⁾。我が国でも、杉山ら¹⁵⁾が本症候群の長期予後に関する調査を行った結果、55例中11例が死亡しており、死因の多くは肝不全であること、肝門部空腸吻合術などの外科的治療が施行された例の約半数は予後不良であることが明らかにされた。1997年の全国調査でも、肝門部空腸吻合術を施行された症例の移植術率(11例中7例、63%)は、肝門部空腸吻合術非施行例での移植術率(33例中2例、6%)よりも有意に高いことが明らかにされており¹⁶⁾、本症候群に対する肝門部空腸吻合術は予後不良因子であることが確認された。

今回の自験例の検討では、肝門部空腸吻合術を施行されていない12例中6例が重症群に属していた。このうち4例は乳幼児期に死に至っており、3例は肝不全が死因となっていた。このことから、本症候群には外科的治療の有無に関わらず予後不良な症例が存在し、しかも乳児期より著明な胆汁うっ滞を呈する症例、あるいは乳児期以降も高度の黄疸が持続する症例では、早期に肝不全に至って死亡する可能性が高いことが示唆された。また、重症群6例中5例が末梢性肺動脈狭窄以外の心大血管系異常を有していたことから、重篤な心合併症の存在も肝病変の重症度と関連する可能性が推測された。

これらの重症例を救命するには、肝移植が残された唯一の選択肢となる。本症候群に対する肝移植の最近の報告¹¹⁾¹²⁾では、他の小児肝疾患とほぼ同様に良好な手術成績が得られている。しかしながら、重篤な心合併症を合併した症例や、以前に肝門部空腸吻合術を施行された症例においては術後死亡率が高いことが指摘されている¹⁰⁾。

肝移植の適応を決める因子として、Hoffenbergら¹¹⁾は、病的骨折、皮膚掻痒および高度の黄色腫の存在をあげている。自験例における症状を重症群と軽症群とで比較すると、心大血管系の異常を除いた主要症状に差はないが、皮膚掻痒、黄色腫、低身長、体重増加不良といった症状が重症群でより著明に認められた。これらの症状は、本症候群における胆汁うっ滞の程度を直接反映し、肝移植の適応を決めるうえで重視すべき項目である。

血清生化学的検査所見では、安藤ら¹⁴⁾の指摘通り、乳幼児期における総ビリルビン値の変動パターンが本症

候群の重症度を反映し、予後予測に有用であることが確認された。Hoffenbergら¹¹⁾も、乳児期に閉塞性黄疸を呈して診断された症例において、肝移植を行わないで19歳まで生存できる確率は約50%であるのに対し、肝移植を行った場合に長期生存する確率は約87%と推定しており、乳幼児期に高度の黄疸を呈した症例に対する肝移植の必要性を認めている。一方、本症候群ではγ-GTPの著明高値が特徴であるが、重症群の6例のうち5例では肝不全の進行に伴ってγ-GTPが低下していることから、γ-GTPの低下も移植に踏み切ったための判断材料になると思われる。

ただし、自験例の症例1や3のように、重篤な心血管系の異常を伴う症例では、それ自体に根治性があるか否か、という点も考慮に入れて肝移植の適応を決めなければならない。

本症候群に対する肝移植の時期も問題となる。Cardonaら¹³⁾は、1歳以降に顕性黄疸が持続する症例は本症候群の重症型として最終的に肝移植が必要となることが予想され、術後の身体発育の改善や学校への適応能力に対する配慮から、就学前の4~5歳が肝移植に最も適した年齢と考えられる、と述べている。症例5(9歳)、症例6(6歳)では肝不全に至ってから肝移植を施行したが、術前の成長障害や皮膚掻痒、病的骨折の出現など quality of life の低下を考慮すれば、より早期に移植するほうがよいと思われる。

一方、今回の検討で軽症群に分類された症例7も、黄色腫、病的骨折および高度の成長障害を呈していることから、欧米の基準ではすでに肝移植の適応となろう。しかしながら、本邦では現実的には生体肝移植しか選択肢がなく、家族の負担や再移植の困難さという視点から、安易には踏み切れない。将来的に脳死移植が一般化された際には、症例7のような境界例も、quality of life の改善や長期予後を考慮して、肝移植を行うことが望ましいと考える。

結 語

Alagille 症候群の12例について、重症例を中心にその臨床像および経過を検討し、以下の結論を得た。

1) 血清総ビリルビン値の推移による重症度分類により、6例が重症群、残りの6例が軽症群に分類された。重症群のうち乳幼児期に死亡した4例中3例が肝不全で死亡しており、また残り2例が肝移植を必要とした。総ビリルビン値の変動パターンは、本症候群の重症度を反映し、予後予測に有用であることが確認された。

2) Alagille 症候群重症例に対する肝移植の適応を

決定する要因として、乳児期以降における顕性黄疸の持続ないしは増強に加えて、病的骨折、著しい皮膚掻痒、栄養不良、成長障害、 γ -GTPの低下などの病状・所見が重要である。ただし、重篤な心大血管系の異常を伴う症例では、それ自体の根治性を考慮に入れることが必須である。

本論文の要旨は、第14回日本小児肝臓研究会(1997年8月、鎌倉市)にて発表した。最後に、生体部分肝移植手術を施行して下さいました京都大学医学部移植免疫学教室(田中統一教授)および東北大学医学部第2外科学教室(里見進教授)の諸先生方に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Alagille D, Odièvre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63—71.
- 2) 田澤雄作. 胆管減少症の概念, 分類および病因. *小児内科* 1987; 19: 215—220.
- 3) Alagille D, Estrada A, Hadchaul M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195—200.
- 4) Oda T, Elkahoun AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235—242.
- 5) 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. *Nat Genet* 1997; 16: 243—251.
- 6) Yuan Z-R, Kohsaka T, Kobayashi N. Linkage analysis and identification of deletion in Alagille syndrome gene. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 647—652.
- 7) Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985; 1: 561—565.
- 8) Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL, et al. Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* 1992; 93: 171—176.
- 9) Marino IR, ChapChap P, Esquivel CO, et al. Liver transplantation for arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Transplant Int* 1992; 5: 61—64.
- 10) Tzakis AG, Reyes J, Tepetes K, et al. Liver transplantation for Alagille's syndrome. *Arch Surg* 1993; 128: 337—339.
- 11) Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, et al. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127: 220—224.
- 12) Cardona J, Houssin D, Gauthier F, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome—a study of twelve cases. *Transplantation* 1995; 60: 339—342.
- 13) 大沼健児, 虻川大樹, 渋谷秀則, 他. Alagille 症候群の双胎例. *日本小児栄養消化器病学会雑誌* 1998; 12: 64—68.
- 14) 安藤寿啓, 稲垣晴代, 白谷尚之, 他. Alagille 症候群における肝障害の予後予測. *日本小児科学会雑誌* 1991; 95: 1595—1598.
- 15) 杉山幸八郎, 坪井 隆, 白木和夫. Alagille 症候群の長期予後調査. 厚生省心身障害研究, 小児慢性疾患のトータルケアに関する研究, 平成3年度研究報告書 1992: 143—145.
- 16) 第14回日本小児肝臓研究会(私信), 1997.

Outcome of Alagille Syndrome and Liver Transplantation as a Therapeutic Option

Daiki Abukawa¹⁾, Kenji Ohnuma¹⁾, Kyoko Ozawa¹⁾, Michiko Nakagawa²⁾,
Hidenori Shibuya³⁾, Seiichi Kato¹⁾, Kazuie Inuma¹⁾ and Yusaku Tazawa⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine

²⁾Department of Pediatrics, Sendai Tokushukai Hospital

³⁾Shibuya Pediatrics Clinic

⁴⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University

We analyzed 12 cases of Alagille syndrome, particularly focusing on the outcome. After the period of infancy, 6 patients displayed persistently increased levels of serum total bilirubin. The other 6 patients showed a gradual disappearance of jaundice. The patients were classified into 2 groups displaying severe and non-severe forms of Alagille syndrome. In the severe-form group, four patients died of cardiac failure (n=1) or hepatic failure (n=3) at the age of 9 months to 9.6 years. The patients who survived experienced hepatic failure, undergoing living related-donor liver transplantation at 6.8 and 9.6 years of life. Five of the 6 patients had major cardiovascular abnormalities other than peripheral pulmonary stenosis, including tetralogy of Fallot and aortic valvular stenosis. The six patients with the non-severe form are all alive, and 4 of them had only peripheral pulmonary stenosis. We conclude that persistently high levels of total bilirubin in serum or deteriorated and severe cardiovascular abnormalities are major factors associated with poor outcome in the case of patients with Alagille syndrome, and that liver transplantation should be considered as a therapeutic option for patients with the severe form of Alagille syndrome.

家族性胆汁うっ滞症における遺伝子異常

虻川大樹*
Daiki Abukawa

田澤雄作**
Yusaku Tazawa

はじめに
家族性（遺伝性）胆汁うっ滞症の代表として、Alagille 症候群および進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の 2 疾患があげられる。これらの病因は長年不明であったが、ここ数年間で責任遺伝子座位の同定および遺伝子異常が次々に報告され（表）、疾患の本質解明へ向けて大きな前進がみられている。

本稿では、この 2 疾患に関する最近の分子遺伝学的知見について、臨床的事項とともに解説する。

I. Alagille 症候群

Alagille 症候群 (AGS) は、小葉間胆管減少症 (paucity of interlobular bile ducts, PILBD)

表 家族性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 (Watson-Alagille syndrome, Syndromic PILBD, Arteriohepatic dysplasia)	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>JAG 1</i>	Jagged 1	細胞分化の決定	多臓器
PFIC 1	進行性 血清 γ -GTP 低値 胆汁中 CDC 低値	18q21	<i>FIC 1</i>	P-type ATPase	不明	多臓器
PFIC 2	進行性 巨細胞性肝炎 血清 γ -GTP 正常	2q24	<i>PFIC 2 (SPGP)</i>	SPGP (BSEP)	ATP 依存性胆汁酸輸送	肝毛細胆管
PFIC 3	進行性 細胆管増生 血清 γ -GTP 高値 胆汁中リン脂質低値	7q21	<i>MDR 3</i>	MDR 3	ATP 依存性リン脂質輸送 (phosphatidylcholine flippase)	肝毛細胆管
BRIC	非進行性 黄疸・皮膚掻痒の反復性発作 血清 γ -GTP 正常～やや高値	18q21	<i>FIC 1</i>	P-type ATPase	不明	多臓器

PILBD : paucity of interlobular bile ducts, JAG : Jagged, PFIC : progressive familial intrahepatic cholestasis, γ -GTP : γ -glutamyltranspeptidase, CDC : chenodeoxycholic acid, FIC : familial intrahepatic cholestasis, ATP : adenosine triphosphate, SPGP : sister (gene) of P-glycoprotein, BSEP : bile salt export pump, MDR : multidrug resistance, BRIC : benign recurrent intrahepatic cholestasis

* 岩手県立中央病院小児科 [〒020-0066 盛岡市上田 1-4-1]
TEL 019-653-1151 FAX 019-653-8919 E-mail : dabukawa@cd.mbn.or.jp
** 鳥取大学医学部小児科

による慢性肝内胆汁うっ滞に、特徴的顔貌、椎骨の異常（前方弓癒合不全など）、心大血管系の異常（末梢性肺動脈狭窄など）、眼科的異常（後部胎生環など）、腎障害といった肝外症候を伴う先天性疾患である¹⁾。1973年にWatsonら²⁾が肺動脈狭窄、特異的顔貌、椎骨弓欠損を伴った肝内胆汁うっ滞症を報告したのに続き、1975年にはAlagille³⁾がこれらの特徴に加えて発育・発達障害、性腺機能不全を伴った肝内胆管減少症を15例まとめ、ひとつの疾患単位として報告した。そのため、AGSは別名Watson-Alagille症候群、もしくは動脈肝異形成（arteriohepatic dysplasia）とも呼称される。

AGSの予後は必ずしも良好ではなく、とくに乳児期より高度の黄疸が持続して早期に肝不全に至る例、および重篤な心合併症を有する症例では予後不良であり^{4,5)}、肝不全を呈する重症例に対しては肝移植手術が必要となる。

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。分離比からみた遺伝様式の検討では、約15%がde novoの症例と考えられた⁶⁾。さらに、染色体の高精度分染法によって20番染色体のp11.23からp12.2の範囲の部分欠失を示す症例が多く報告されるようになり、近年報告された2家系の均衡転座例の切断点から、AGSの原因遺伝子は20p12にあると推定されていた⁷⁾。

1997年にOdaら⁸⁾およびLiら⁹⁾の異なる2つのグループによって、20p12上から*JAG1*遺伝子が単離され、AGS患者および家族のなかに*JAG1*の変異を認める症例が見出された。

*JAG1*遺伝子は、ラットNotch1レセプターに対応するリガンドをコードする*Jagged1*遺伝子のヒトにおける相同体である。細胞表面にあるNotchレセプターは、リガンドと結合して活性化されることにより、個体の発生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¹⁰⁾。Notchレセプターのリガンドとしては、ショウジョウバエおよび線虫でみつかったDelta, Serrate, Lag-2などが知られているが、哺乳類では4種類のNotchレセプターの存在が確認されており、それぞれのレセプターに対してSer-

rate様、Delta様のリガンドが存在する¹¹⁾。*Jagged1*はNotch1レセプターに対するSerrate様のリガンドとして、ラットでその存在が確認された分子であり、ラットの筋芽細胞において細胞の分化を阻害することが知られている¹²⁾。

*JAG1*はゲノム上では36 kb、mRNAとしては5.9 kbの大きさで、26個のexonを有し、広範囲の臓器で発現している⁸⁾。この遺伝子によってコードされた1218個のアミノ酸¹³⁾によって、リガンド機能を担うDelta/Serrate/Lag-2ドメイン構造と、上皮細胞成長因子(EGF)様反復配列、富システイン領域および細胞膜貫通ドメイン構造からなるリガンド蛋白*Jagged1*が構成される(図1)。

Odaら⁸⁾がこの遺伝子に関してAGS症例の検討をsingle strand conformation polymorphism (SSCP)を用いて検索した結果、6人の発端者からそれぞれ違う種類の変異(フレームシフト3例、スプライシング異常3例)を認め、同時に家族検索の可能であった3家系のうち2家系で発端者と同じ変異を有するキャリアと思われる者の存在が確認された。発端者以外にはAGSとしての臨床所見は認めないものの、キャリアと思われる母親には本症候群に特徴的な顔貌を認めた。Liら⁹⁾も同様にAGS4家系において*JAG1*の変異によりフレームシフトが生じることを明らかにした。これらの変異遺伝子により生じた*Jagged1*蛋白は、細胞膜貫通ドメイン構造が欠落した構造をとっていると予想される(図1)。

その後、多数のAGS患者およびその家族における*JAG1*の解析に関する報告が相次いで発表されており^{14~16)}、変異のパターンは各報告ともほぼ同じ傾向を示している。Crosnierら¹⁶⁾がこれまでの報告^{8,9,14~16)}を集計したところによると、AGS患者178例について検索した結果、8例が20p12の欠失を有しており、70%の患者で117パターンの*JAG1*の変異が認められた。変異の55%がフレームシフト(欠失34%、挿入21%)、45%が点突然変異(transition 34%、transversion 25%)であった。これらの変異のうち83パターン(71%)がストップコドンの未成熟を惹起しており、このために異常蛋白が産生されると予

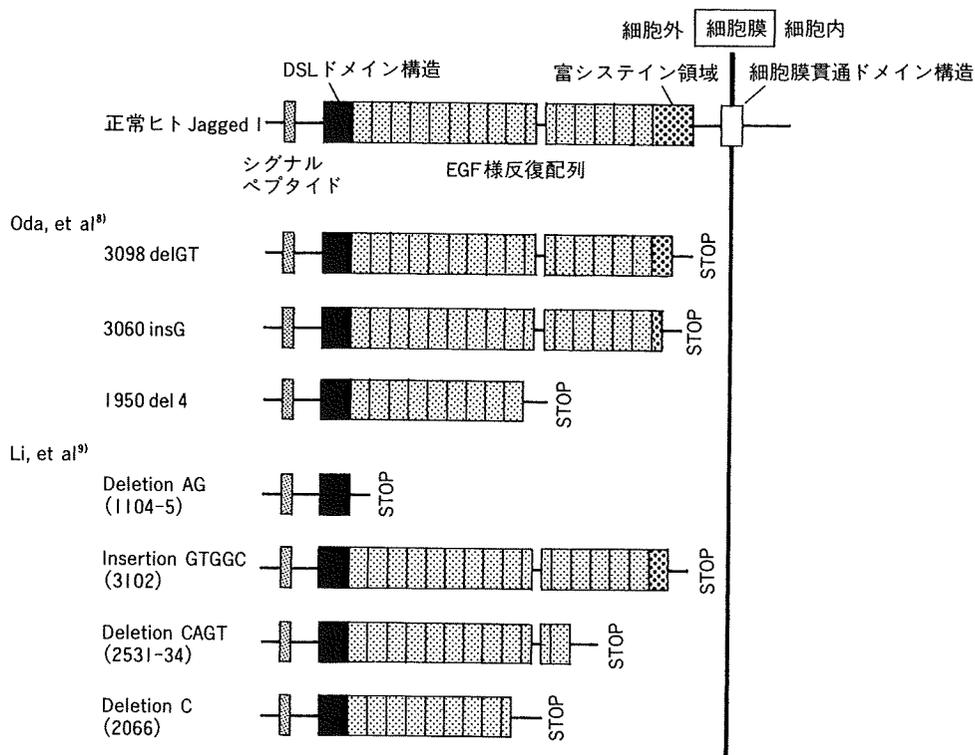


図 1 正常ヒト Jagged1 構造および AGS 症例における *JAG1* 変異と変異リガンドの構造 (Altavanis-Tsakonas¹⁸⁾ 1997, Oda ら⁸⁾ 1997, Li ら⁹⁾ 1997, 小田¹⁰⁾ 1998 より改変)

測される¹⁶⁾。このほか、スプライシング異常が 12 例 (11%)、欠失が 6 例 (5%)、ミスセンス変異が 15 例 (13%) であった。

さらに Crosnier ら¹⁶⁾は、57 例の発端者のうち 40 例 (70%) が de novo 症例であり、AGS 患者のうち散発例が高頻度に存在することを明らかにし、原因遺伝子が同定される以前の知見⁹⁾とは異なる結果となった。

日本人の AGS 患者における *JAG1* 変異の解析結果についても報告されており^{15,17)}、日本人集団においても *JAG1* が AGS の責任遺伝子と考えられる。

JAG1 の変異が AGS を引き起こす機序として 2 つの可能性が考えられる。ひとつは haploinsufficiency (遺伝子量が 1/2 となったときに症状が出現する)、もうひとつは dominant negative effect (変異したゲノムからつくられた蛋白がもう一方の正常蛋白の活性を抑制する) である¹⁸⁾。ただし、ヒトでは今のところ正常蛋白の活性を抑

制する異常蛋白の発現を支持するデータはなく、おそらく haploinsufficiency のため変異ゲノムによる合成物が RNA もしくは蛋白レベルで異常をきたしていると思われる^{16,19)}。

これまでの報告では、*JAG1* の変異パターンと表現型との明らかな相関は認められていない^{14~17)}が、スプライシング異常を有する患者では臨床症状がより軽症である可能性を示唆する報告もある¹⁷⁾。一方で、同じ変異をもちながら表現型の異なる患者も認められている¹⁶⁾。

Alagille らは、5 つの主要症状 (慢性胆汁うっ滞、特徴的顔貌、心血管異常、椎骨の異常、眼科的異常) のすべてを有する症例を完全型、慢性胆汁うっ滞を含む少なくとも 3 項目を有する症例を不完全型とする診断基準を提唱した¹⁾。しかし、これまでの家族内遺伝子解析の結果、*JAG1* の変異を認めた症例の約 25% しか Alagille の診断基準に合致していない¹⁹⁾。また、AGS 特有の心症状を有しながら、肝臓の異常を伴わない症例にお

いても、*JAG1*の変異が見出されている²⁰⁾。現在のところ、遺伝子解析により患者の予後を推測するには至っていないが、*JAG1*変異の同定が今後AGSの確定診断や家族に対する遺伝カウンセリングに臨床応用できる可能性を含んでいる。

*JAG1*は胎生期、とくに心血管系や胆管の発生に関わる時期に広く発現していることが知られている²¹⁾。AGSは発達過程において*JAG1*遺伝子の異常すなわちNotchシグナル伝達系の異常によって生じる唯一の疾患であり、Notchシグナリングが肝臓、心臓、骨格、眼、顔貌および腎臓の正常な形成・発達に重要な役割を果たしていることを意味している¹⁹⁾。

今後、Notchシグナル系の異常によってAGSの多様な症候が生じる過程が明らかにされるものと期待される。それとともに、現時点で変異の認められない約30%の患者が*JAG1*上で別の変異を有するのか、あるいは別の責任遺伝子が存在するのか、さらには表現型の多様性がどのように説明されるのか、などの疑問点についても解明が待たれる。

II. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

本症は乳児期に発症し、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る。1965年にClaytonらがプロテスタントAmish派の一家系であるByler姓の4家系6症例について初めて報告したため、本疾患はByler病と命名された²²⁾。そして、類似した臨床像を呈する非Amish家系の患児については、より広義の意味でByler症候群、もしくは進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)と呼称されてきた²³⁾。

臨床像が均一ではないため、この疾患は単一病因によるものではないと考えられていたが、近年の遺伝子解析によって3か所の責任遺伝子が発見され、それに応じて3つの亜型に分類されるようになった(表)。

1. PFIC type 1

Amish家系にみられるByler病の臨床像として、進行性の黄疸および肝内胆汁うっ滞、脂肪便、成長障害、血清 γ -GTP低値～正常、著明な掻痒症、および電顕上の特徴的な毛細胆管所見(粗大顆粒状の胆汁の存在)があげられる²³⁾。患者の生体材料を用いた胆汁酸分析結果より、本疾患の病因として肝細胞から毛細胆管への胆汁(胆汁酸)の排泄障害が考えられてきた^{24,25)}。

Byler病のように、同族結婚の多い共同体で発症頻度が高く、しかも表現型が比較的均質な疾患では、家系内でのshared segment analysis(共有部分の検索)が有用である。1995年Carltonら²⁶⁾はこの手法を用いて、Byler病の責任遺伝子が18q21-q22上にあることを明らかにした。このlocusは前年に決定された良性反復性肝内胆汁うっ滞症(BRIC)の遺伝子座位²⁷⁾に一致していた。さらにヒト肝cDNAライブラリの検索によって、18q21にP-type ATPaseに関連する遺伝子(*FIC1*)が同定され、Byler病患者(Byler家系)、PFICの症状を呈する非Amish家系の多様な人種の患者の一部、およびBRIC患者において*FIC1*の変異が確認された^{28,29)}。

われわれは、以前報告したPFICの姉弟例²⁴⁾について再度検討し、臨床像、肝組織像および電顕における毛細胆管内胆汁の形態がPFIC 1に合致すること、*PFIC2* locus(後述)に異常がないこと、*FIC1* locusがホモ接合体であること等から、PFIC1である可能性を示唆した³⁰⁾。そして高精度マッピングによって*FIC1*の変異を確認し、この姉弟をPFIC1と確定診断した²⁹⁾。

*FIC1*のsubfamilyの一部は、リン脂質膜におけるATP依存性のアミノリン脂質輸送に関与しているといわれるが³¹⁾、*FIC1*について詳細な役割はまだ明らかではなく、PFIC1において*FIC1*の異常がどのような機序で胆汁うっ滞および胆汁酸輸送障害をひき起こすのかは未だ不明である。一方、BRICにおける*FIC1*の変異は、PFICに比べて機能的にあまり重大ではない部位に生じているものと考えられる³²⁾。

*FIC1*は肝、小腸、膵を含め多臓器に広く発現しているため²⁸⁾、PFIC1は全身性の疾患として

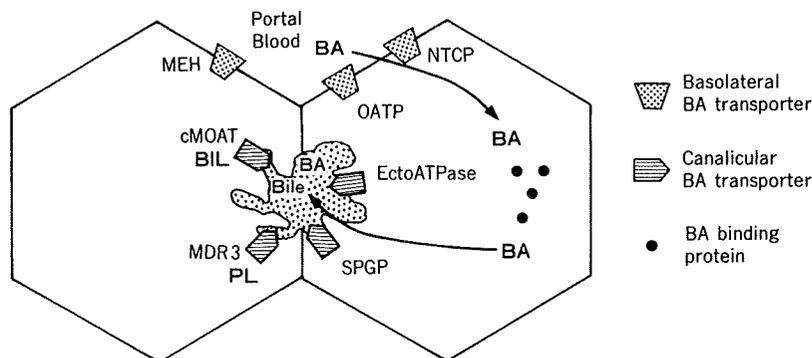


図 2 肝細胞における胆汁酸などの輸送経路 (Shneider³²⁾, 1999)

- ◆ 輸送される物質 BA : bile acids, BIL : conjugated bilirubin, PL : phospholipids
- ◆ 血中からの BA の取り込みに関与する側基底膜輸送蛋白 NTCP : sodium taurocholate cotransporting polypeptide, OATP : organic anion transporting polypeptide, MEH : microsomal epoxide hydrolase
- ◆ 肝細胞からの BA などの排泄に関する毛細胆管膜輸送蛋白 cMOAT : canalicular multispecific organic anion transporter, SPGP : sister of P-glycoprotein, MDR : multi-drug resistance proteins, EctoATPase

理解されるべきであろう。とくに小腸では肝よりも強く発現していることから²⁸⁾、肝移植が成功した後に生じる慢性下痢など種々の合併症^{33,34)}についても、*FIC1* の変異に基づく障害である可能性が高い。

2. PFIC type 2

一方、PFIC の臨床像を有する中東および北欧の患児の一部では *FIC1* locus に異常を認めないことから、*FIC1* 以外にも原因となる遺伝子があることが推測された^{35,36)}。そして中東の PFIC 家系におけるホモ接合性マッピングおよびゲノム検索によって、*PFIC2* と名付けられた責任遺伝子座位が 2q24 上に同定された³⁷⁾。

この座位には、肝特異的 ATP binding cassette (ABC) 蛋白をコードする sister gene of P-glycoprotein (*SPGP*) が存在し、発現された蛋白 (sister of P-glycoprotein, *SPGP*) は肝細胞から毛細血管への ATP 依存性胆汁酸輸送を担っている³⁸⁾ (図 2)。Strautnieks ら³⁹⁾はラット *SPGP* cDNA を用いてヒト *SPGP* を単離し、*SPGP* および *PFIC2* locus が 2 番染色体の 870 kb 上にあることを明らかにし、さらに *PFIC2* 家系において 10 通りの *SPGP* 変異を見出した。これらの研究によって、*SPGP* (最近では bile salt

export pump : BSEP とよばれる) が哺乳類の肝臓において主要な胆汁酸輸送ポンプであり、*SPGP* の変異が *PFIC2* の病因であることが明らかにされた。

PFIC2 の臨床像は *PFIC1* といくつかの点で異なっている。*PFIC2* では電頭上無構造もしくは微細フェラメント状の胆汁が認められる。新生児期より胆汁うっ滞が遷延し、肝組織像は非特異的な巨細胞性肝炎を呈し、新生児肝炎との鑑別が問題となる。血清総胆汁酸および ALP 値は高く、 γ -GTP は正常である。*PFIC2* 患児は、*PFIC1* 患児よりも進行が早く、より早期に肝硬変・肝不全に移行する傾向がある²³⁾。

3. PFIC type 3

多剤耐性 (multidrug-resistance) 遺伝子ファミリーのひとつであるマウス *mdr2* とヒトの相同体である *MDR3* は、phosphatidylcholine flippase としての活性を示す P-glycoprotein をコードしている。P-glycoprotein は肝細胞では毛細胆管膜に多量に存在しており、ATP 依存性のリン脂質 (phosphatidylcholine) 輸送に関与している⁴⁰⁾ (図 2)。

mdr2 (-/-) マウスでは胆汁中へのリン脂質の排泄ができないため、胆汁酸がミセル形成でき

ず、その detergent 作用により毛細胆管の障害を惹起し、ヒトの PFIC に似た進行性の胆汁うっ滞性肝障害を生じる⁴⁰⁾。

Byler 病と同様に進行性の胆汁うっ滞を呈しながら高 γ -GTP 血清を示す患児において、7q21 上にある *MDR3* 遺伝子に変異がみつき、免疫組織染色にても *MDR3* 蛋白が欠損していた^{41,42)}。PFIC type 3 と名付けられたこの疾患は、生後 1 か月より反復性の黄疸および瘙癢症を呈し、次第に胆汁性肝硬変に進行する。*mdr2* (-/-) マウスと同様に、PFIC3 患者の胆汁中リン脂質が著明低値であることが判明しており⁴¹⁾、肝組織所見も門脈域周囲の炎症所見、総胆管増生、線維化などを認め、*mdr2* (-/-) マウスの肝組織所見にきわめて類似している。

おわりに

家族性胆汁うっ滞症に関する新しい知見が、現時点でも続々と報告されている。その臨床症候と予後の多様性から、今後も複数の遺伝子によるさまざまな発現が病因として発見されることが予想される。そしてこれらの疾患の病態解明が、肝胆道系の発生過程、あるいは胆汁酸の肝輸送に関する新たな知見をもたらすものと期待される。

文献

- 1) 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
- 2) Watson GH, Miller V : Arteriohepatic dysplasia : Familial pulmonary stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 48 : 459-466, 1973
- 3) Alagille D, Odièvre M, Gautier 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
- 4) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al : Features of Alagille syndrome in 92 patients : Frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 29 : 822-829, 1999
- 5) 虻川大樹, 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. *日小児誌* 103 : 554-558, 1999

- 6) Dhorne-Pollet S, Deleuze JF, Hadchouel M, et al : Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Genet* 31 : 453-457, 1994
- 7) Spinner NB, Rand EB, Fortina P, et al : Cytologically balanced t(2;20) in a two-generation family with Alagille syndrome : Cytogenetic and molecular studies. *Am J Hum Genet* 55 : 238-243, 1994
- 8) Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, et al : Mutations in the human *Jagged1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 16 : 235-242, 1997
- 9) Li L, Krantz ID, Deng Y, et al : Alagille syndrome is caused by mutations in human *Jagged1*, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 16 : 243-251, 1997
- 10) 小田高也 : Notch リガンドをエンコードする遺伝子 *JAG1*. *実験医学* 16 : 57-59, 1998
- 11) Altavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME : Notch signaling. *Science* 268 : 225-232, 1995
- 12) Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, et al : Jagged : A mammalian ligand that activates Notch1. *Cell* 80 : 909-917, 1995
- 13) Oda T, Elkahoul AG, Meltzer PS, et al : Identification and cloning of the human homolog (*JAG1*) of the rat *Jagged1* gene from the Alagille syndrome critical region at 20p12. *Genomics* 43 : 376-379, 1997
- 14) Krantz ID, Colliton RP, Genin A, et al : Spectrum and frequency of *Jagged1* (*JAG1*) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 62 : 1361-1369, 1998
- 15) Yuan ZR, Kohsaka T, Ikegaya T, et al : Mutational analysis of the *Jagged1* gene in Alagille syndrome families. *Hum Mol Genet* 7 : 1363-1369, 1998
- 16) Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al : Mutations in *JAGGED1* gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 116 : 1141-1148, 1999
- 17) Onouchi Y, Kurahashi H, Tajiri H, et al : Genetic alterations in the *JAG1* gene in Japanese patients with Alagille syndrome. *J Hum Genet* 44 : 235-239, 1999
- 18) Altavanis-Tsakonas S : Alagille syndrome—a notch up for the Notch receptor. *Nat Genet* 16 : 212-213, 1997
- 19) Spinner NB : Alagille syndrome and the Notch signaling pathway : New insights into human development. *Gastroenterology* 116 : 1257-1260, 1999
- 20) Krantz ID, Smith R, Colliton RP, et al : *Jagged1* mutations in patients ascertained with isolated

- congenital heart defects. *Am J Med Genet* 84 : 56-60, 1999
- 21) Mitsiadis TA, Henrique D, Thesleff I, et al : Mouse *Serrate-1* (*Jagged-1*) : expression in the developing tooth is regulated by epithelial-mesenchymal interactions and fibroblast growth factor-4. *Development* 124 : 1473-1483, 1997
 - 22) Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, et al : Byler's disease : Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *J Pediatr* 67 : 1025-1028, 1965
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, et al : Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Eur J Pediatr* 153 : 424-428, 1994
 - 26) Carlton VEH, Knisely AS, Freimer NB : Mapping of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22, the benign recurrent intrahepatic cholestasis region. *Hum Mol Genet* 4 : 1049-1053, 1995
 - 27) Houwen RHJ, Barharloo S, Blankenship K, et al : Genome screening by searching for shared segments : Mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 8 : 380-386, 1994
 - 28) Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L, et al : A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 18 : 219-224, 1998
 - 29) Bull LN, Juijn JA, Liao M, et al : Fine-resolution mapping by haplotype evaluation : the examples of *PFIC1* and *BRIC*. *Hum Genet* 104 : 241-248, 1999
 - 30) Tazawa Y, Abukawa D, Nakagawa M, et al : Progressive familial intrahepatic cholestasis linked to chromosome 18q21-q22 in a Japanese family. *Hepatology* 26 (4, Pt2) : 384A, 1997
 - 31) Tang X, Halleck MS, Schlegel RA, et al : A subfamily of P-type ATPase with aminophospholipid transporting activity. *Science* 272 : 1495-1497, 1996
 - 32) Shneider BJ : Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28 : 124-131, 1999
 - 33) Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, et al : Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18 : 134-141, 1994
 - 34) Knisely AS, Agostini RM, Zitelli BJ, et al : Byler's syndrome. *Arch Dis Child* 77 : 276-277, 1997
 - 35) Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al : Locus heterogeneity in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Med Genet* 33 : 833-836, 1996
 - 36) Arnell H, Nemeth A, Annerén G, et al : Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) : evidence for genetic heterogeneity by exclusion of linkage to chromosome 18q21-q22. *Hum Genet* 100 : 378-381, 1997
 - 37) Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al : Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 61 : 630-633, 1997
 - 38) Gerloff T, Steiger B, Hagenbuch B, et al : The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of the mammalian liver. *J Biol Chem* 273 : 10046-10050, 1998
 - 39) Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al : A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 20 : 233-238, 1998
 - 40) Smit JJM, Schinkel AH, Oude Elferink RPJ, et al : Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 75 : 451-462, 1993
 - 41) Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al : Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 23 : 904-908, 1996
 - 42) de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al : Mutations in the *MDR3* gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 282-287, 1998

