

201024218A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の
診断ガイドライン作成、実態調査
並びに生体資料のバンク化に関する研究**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 須磨崎 亮

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、 実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究	1
須磨崎 亮	
II. 分担研究報告	
1. 臨床データのマネジメントと解析	17
瀧本 哲也	
2. Alagille症候群の特殊な表現型：遺伝子診断の意義	25
小崎 健次郎	
3. 新生児胆汁うっ滞の成因に関する検討	28
田澤 雄作	
4. PFICもしくはBRICが疑われた肝生検コンサルテーション症例のまとめ	32
鹿毛 政義	
5. Alagille症候群などの遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドラインの作成 新生児ヘモクロマトーシス、ウイルス性肝炎、その他の代謝性疾患 に関するサイトマップ	40
乾 あやの	
6. 遺伝性胆汁うっ滞性疾患（胆汁酸代謝異常症）の診断と治療（2）	45
木村 昭彦	
7. ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症の診断法と分子病理の究明	51
村山 圭	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、
実態調査並びに生体試料のバンク化

研究代表者 須磨崎亮 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨

Alagille 症候群患者さんの抱える問題点を明らかにするために、一次調査で Alagille 症候群ありとの報告を得た全国 61 施設に詳細な質問用紙を送り、本症の合併症について全国調査を行った。さらに、Alagille 症候群と類縁の疾患である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆汁酸代謝異常症、ミトコンドリア肝症、新生児肝炎症候群などについて班研究を行い、乳児胆汁うっ滞性疾患について診断ガイドラインの作成を進めた。

わが国の Alagille 症候群患者 74 例について詳細な臨床データが蓄積された。19.2%の症例で肝移植が行われていた。本症患者で高率にみられる合併症の多くは肝胆道系の異常に関連しており、胆汁うっ滞による黄疸、高コレステロール血症、掻痒感、ビタミン K 欠乏、多発性黄色腫が主なものであった。循環器系では 4%の症例で開心術が、12%で肺動脈狭窄に対してカテーテル治療が実施されていた。合併奇形としては、肺動脈狭窄が 74%を占めており、その他の心奇形は 15%以下と少数であった。欧米で報告の多い脳血管系の異常や腎泌尿器形の合併症はわが国では稀であった。成長障害が 47%、発達遅延が 23%に認められ、長期に渡る包括的な診療が重要であることが判明した。また本症の合併症として、可逆性の脳白質病変が初めて記載された。

乳児肝内胆汁うっ滞症の中には、Alagille 症候群以外にも多数の遺伝性胆汁うっ滞症が含まれており、さらに、周産期の異常や先天異常に伴う非症候性肝内胆管減少症も多数含まれていることが判明した。従来、最も多くを占めていた成因不明の新生児肝炎は明らかに減少していると推測される。これらの疾患を正確に鑑別するためには、詳細な臨床データの解析に加えて、BSEP: Bile Salt Export Pump や MRP2: Multidrug Resistance-associated Protein 2 の免疫染色を含む肝病理学的検査、尿中胆汁酸分析、肝組織を用いたミトコンドリア呼吸鎖複合体の解析、遺伝子検査など、多種類の特種な検査を効率的に用いる必要があり、乳児胆汁うっ滞症の診断を支援するための Web サイトの必要性が明らかになった。

分担研究者		田澤雄作	国立病院機構
瀧本哲也	国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究推進室長		仙台医療センター 小児科 総合成育部長
小崎健次郎	慶應義塾大学医学部 小児科学教室 准教授	乾あやの	済生会横浜市東部病院 こどもセンター担当部長
木村昭彦	久留米大学医学部医学科 小児科学講座 講師	鹿毛政義	久留米大学医学部 病院病理部 教授
		共同研究者	
		村山圭	千葉県こども病院代謝科

A. 研究目的

Alagille症候群は遺伝性胆汁うっ滞性疾患の中で最も頻度が多く、常染色体優性遺伝形式をとる疾患である。本症は肝内胆管の減少という肝病理所見と共に、胆汁うっ滞、心血管奇形、椎体の異常、眼球の異常、特異的な顔貌などの臨床症状を伴う症候群として記載された。その後、遺伝学的に *JAG1* 遺伝子や *NOTCH2* 遺伝子の変異が同定され、責任遺伝子の発見によって臨床病理学的な従来の疾患概念は変貌しつつある。また、近年、多数の遺伝性胆汁うっ滞性疾患が発見され、それらの疾患の正確な診断方法は必ずしも明確になっておらず、臨床的に大きな問題となっている。

一方、Alagille症候群の全国調査は今まで実施されておらず、臨床データの蓄積や全国の患者さんの抱える問題点に直接アプローチする研究もなされていない。

私共は平成21年度から厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体試料のバンク化」の助成を得て、これらの研究に取り組むことにした。

本年度は研究の二年目として、昨年度に引き続き全国二次調査を実施して本症患者の臨床データの蓄積を行い、肝移植、心臓手術など大きな手術侵襲を伴う治療の必要性や成長発達障害その他の長期に渡る重大な合併症の頻度を調査した。また、昨年度策定されたAlagille症候群診断基準案の有

効性について検討を加えた。

さらに、昨年度の研究に引き続きAlagille症候群と類縁の遺伝性胆汁うっ滞性疾患である進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や胆汁酸代謝異常症の診断法について検討し、本症との鑑別診断の概要を明らかにした。また、今年度は新たにミトコンドリア肝症を検討対象に加え、本邦における本症の実態を調査した。

B. 研究方法

1. Alagille症候群

1.1. 全国二次調査

昨年度行った全国一次調査では、大学病院小児科、小児専門病院内科または消化器科・循環器科、300床以上の総合病院小児科を対象として、はがきによる調査を実施した。これにより、全国61施設から114例のAlagille症候群患者が集積された。本年度の二次調査では、これら症例を有する施設に、より詳細な臨床データ分析するための調査用紙を郵送し、48施設から81症例分の回答を得た。重複登録症例や、不完全回答例を除く74例のAlagille症候群患者について、合併症の集計を行った。

また、本年度新たに、わが国の主要な小児外科施設、121施設にはがきによる一次アンケートを実施し、62施設から回答を得た。これらでは、13施設から症例ありとの返事をえたので、現在、上記と同様の二次調査を実施中である。

1.2. 新たな合併症の発見

慶應大学小児科でAlagille症候群患者に肝移植を行う際に詳細な全身検索を行って、今まで記載されていない新たな合併症が見いだされた。

2. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

臨床的に、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や、良性反復性肝内胆汁うっ滞症を疑われて肝生検が行われた14症例の肝組織標本が、2010年3月から2011年1月の間に久留米大学病院病理部に送られ、病理学的な検索が行われた。光顕所見と共に、免疫組織化学的にBile Salt Export Pump (BSEP)とMultidrug Resistance-associated Protein 2 (MRP2)の発現が検討された。

3. 先天性胆汁酸代謝異常症

全国から胆汁酸研究所並びに久留米大学小児科に、尿や血清の胆汁酸の分析を依頼された症例について、ガスクロマトグラフィ/質量分析法によって、異常胆汁酸の有無を検討した。

さらに先天性胆汁酸代謝異常症が疑われた症例について、直接塩基配列決定法により当該遺伝子の検索を行った。

4. ミトコンドリア肝症

臨床的にミトコンドリア呼吸鎖異常症を疑われた351症例から511検体が集積され、千葉県こども病院代謝科または埼玉医科大学小児科で解析された。各検体について、ミトコンドリア分画を単離し、

各呼吸鎖酵素活性とBlue-native 電気泳動法による呼吸鎖複合体蛋白量を測定した。さらに、これらで異常が認められた場合には、ミトコンドリアDNAの枯渇があるか否かを調べる目的で、定量的PCR法によりミトコンドリアDNAの比較定量を行った。

(倫理面への配慮)

各分担研究者の所属施設における倫理基準を遵守した。

C. 研究結果

1. Alagille症候群

1.1. 全国二次調査

平成23年2月20日までに回収された74例について、各合併症の分布を図1から図11に示した。

Alagille症候群患者では、大きな侵襲を伴う治療として、肝移植が19.2%、心臓手術が4%、カテーテル治療が12%で行われていた。さらに、長期に渡る合併症として、発達遅滞が23.3%に、成長障害が46.6%に認められた。具体的には、標準成長曲線と比較すると、身長は45%で、体重は21%で一2SD未満であった。各臓器系に分けて合併症を解析すると、肝胆道系の異常に関連した項目が多くを占め、胆汁うっ滞による黄疸、高コレステロール血症、掻痒感、ビタミンK欠乏、多発性黄色腫が多かった。以上からAlagille症候群患者の長期予後は、約半

数で重大な障害を伴うことが判明した。

一方、欧米で Alagille 症候群の合併症として近年注目されている頭蓋内出血例は全く認められておらず、腎不全も 1 例のみであった。これらが人種差によるものか、Alagille 症候群に関する新たな臨床情報が十分に浸透していないために、合併症として認識されていないのか、今後の検討が必要である。

1. 2. 新たな合併症の発見

肝内胆管減少症と胆汁うっ滞、特異的顔貌、蝶形椎体、末梢性肺動脈狭窄を伴う典型的な Alagille 症候群患者で遺伝子検索が行われ、Jag1 遺伝子の変異が検出された。本症例で高度の胆汁うっ滞のため生後 2 歳時に肝移植が実施された。肝移植前の詳細な全身検索により、頭部 MRI でびまん性の白質病変、両側大脳基底核の T1 短縮、中大脳動脈分岐部の動脈瘤が見いだされた。肝移植後には白質病変と大脳基底核の異常が消失した。

このような肝移植によって改善する可逆性の白質病変の記載はなく、Alagille 症候群の新たな合併症と考えられた。一方、術前検査による頭部 MRI 検査によって、無症状期の動脈瘤が見いだされたことから、本邦 Alagille 症候群患者でも詳細な検索を行えば、将来的に頭蓋内出血を来す可能性のある血管病変が広く分布している可能性が考えられる。

2. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

胆汁うっ滞の鑑別診断として肝生検

が実施された 14 症例の病理学的検索が行われた。その結果は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型疑いが 1 症例、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 1 型疑いが 1 症例、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型が 2 症例、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型疑いが 1 症例、Alagille 症候群に類似の小葉間胆管減少症が 3 症例、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症が 1 例、ウィルソン病が 1 例、巨細胞性肝炎が 2 例、その他の胆汁うっ滞症が 2 例であった。これらの肝組織標本について BSEP と Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) の免疫組織学的な解析を行い、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や良性反復性肝内胆汁うっ滞症の診断の拠り所を得ることが可能であった。

3. 先天性胆汁酸代謝異常症

乳児期の遷延性黄疸にもかかわらず、血清総胆汁酸と γ -GTP の高値を伴わない 2 症例について尿中胆汁酸分析が行われた。その結果、3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症 1 例と oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症 1 例が診断された。前者はケノデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸による胆汁酸療法が行われ、病態の改善が見られた。後者は胆汁酸療法が無効で生体肝移植が実施された。

4. ミトコンドリア肝症

肝臓組織を用いた呼吸鎖酵素活性の測定と Blue-native 電気泳動による呼吸鎖呼吸蛋白量の測定によりミトコンドリア

肝症 21 症例が診断された。このうち、13 例はミトコンドリア DNA 枯渇症候群であった。これらの症例の多くは、Alagille 症候群などと同様に、乳児胆汁うっ滞性肝障害として発症していた。

このミトコンドリア DNA 枯渇症候群のうち 6 例では *DGUOK* 遺伝子変異が見いだされた。

5. 乳児胆汁うっ滞症の鑑別診断

田澤、虻川は 2003 年から 2010 年に入院精査を行った新生児胆汁うっ滞 37 症例について、臨床病理学的に病因を検討した。これらの結果、胆道閉鎖症 13 例、非症候性肝内胆管減少症 13 例、Alagille 症候群 3 例、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 2 例を含む多彩な疾患が見いだされた。種々の疾患が否定され、巨細胞性肝炎を伴う新生児肝炎は 1 例のみであった。また、非症候性肝内胆管減少症 13 例中 8 例で仮死、低血糖、染色体異常、合併奇形などの周産期異常や先天異常を伴っていた。

乾および分担研究者らは乳児胆汁うっ滞の鑑別診断を容易にするために、昨年度に引き続き診断支援のための Web サイトの作成を継続して行った。

D. 考察

1. Alagille 症候群

1.1. 全国調査のデータの分析

昨年度の全国一次調査により、わが国における Alagille 症候群の患者数は 200

名以下と推計された。本年度の二次調査により、これらのうち 74 名の詳細な臨床データが集積された。

従来、Alagille 症候群患者の約 1/3 で肝移植が必要とされていたが、今回の全国調査によれば、肝移植率は 19.2%であった。今回初めて明らかになったわが国の Alagille 症候群患者の肝移植率は、欧米からの大規模スタディに比較すると低い数字であった。

肝移植例には、肝門部空腸吻合術（葛西手術）が行われていた症例が複数含まれていることが注目される。Alagille 症候群では、肝内胆管減少症のみならず、しばしば肝外胆管閉鎖を伴い、胆道閉鎖症と類似の所見を呈することが知られている。また、このような肝外胆管閉鎖を伴う Alagille 症候群に肝門部空腸吻合術を行うと予後が悪く、高率に肝移植が必要となることが報告されている。胆道閉鎖症の手術が行われる乳児期早期に Alagille 症候群を正確に診断し、肝門部空腸吻合術を避けることの重要性が裏付けられた。

しかし、乳児期早期には Alagille 症候群に特徴的な肝内胆管減少は明らかでないことが多い。また、この時期には特徴的な顔貌も不明である。したがって、Alagille 症候群で肝門部空腸吻合術を避けるためには、胆道閉鎖症の術前検査に合併奇形を正確に診断することが重要である。具体的には、胆道閉鎖症の術前検査の中に、注意深い心雑音の聴取、心臓超音波検査、眼科検

査、椎体の X 線検査を含めることの大切さを広めていく必要がある。

今回の調査で、成長障害や発達遅滞を伴う症例が多いことが注目される。これらの原因について今後、詳細に検討する必要があるが、Alagille 症候群自体によってもこれらの症候は起こりえる。とくに、肝移植後に成長障害がどの程度改善するのか、いまだ明確な報告は少ない。成長障害は、肝移植の適応理由の一つともされているだけに、これらの点を解明することは重要である。また、本症患者の抱える問題点やその長期予後を明らかにするためにも、前方視的な研究が望まれる。

近年、米国における Alagille 症候群の大規模スタディでは、肝移植や心臓手術の進歩によって、頭蓋内出血が最も頻度の高い死因となっている。わが国における今回の調査では、頭蓋内出血は 3 例のみであり、これらの原因として乳児期の胆汁うっ滞に伴うビタミン K 欠乏が原因として推測される。欧米に多い脳血管障害による頭蓋内出血の症例は少なく、この点で、わが国の Alagille 症候群患者の予後が比較的良好な可能性が考えられる。しかし、今回の調査でも、肝移植前の頭部 MRI スクリーニング検査で無症候性の脳動脈瘤が発見された症例が明らかになったことから、今後注意深い検索が必要である。

今回の全国調査では、腎不全症例は 1 例のみであった。Alagille 症候群の原因遺伝子として、Jag1 と Notch2 の二つがあ

げられており、Notch2 の変異の場合、腎障害が前景に立つことが知られている。今回の調査では、このような臨床病型に合致する症例は見いだされなかった。

Alagille 症候群の診断のきっかけとして、今回の調査で、肝移植ドナー検索のときに初めて診断された症例が報告された。本症は常染色体優性の遺伝形式をとり、臨床症状や重症度が同一家系内でも大きく異なることが知られている。したがって、昨年度に本研究班で策定した Alagille 症候群の診断基準では、変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例の診断方法を提示した。このような症状の乏しい症例の診断の必要性について慎重に考える必要があるが、少なくとも肝移植ドナーとしては、除外されなければならないことは明らかである。わが国では、Alagille 症候群患者に肝移植を行う場合、両親のどちらかがドナーとなる生体部分肝移植が最も多いことから、両親のどちらかが症状の乏しい不完全浸透例である確率が高いので、とくに注意する必要がある。

2. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症は、新生児・乳児期から胆汁うっ滞をきたす Alagille 症候群の類縁疾患である。本年度の鹿毛らによる分担研究報告によって、肝生検所見が乳児胆汁うっ滞症の鑑別診断に有用であることが判明した。とくに、本年度検討された 14 例の胆汁うっ滞症例の病

理学的検索によって、BSEPやMRP2の免疫染色が進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や良性反復性肝内胆汁うっ滞症の診断に極めて有用であることが再確認された。

良性反復性肝内胆汁うっ滞症は従来、思春期に閉塞性黄疸が出現しやすいことが報告されている。また、近年、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症と良性反復性肝内胆汁うっ滞症の中間的な病型を示す症例も報告されている。このように、良性反復性肝内胆汁うっ滞症の臨床病像はいまだ不明な点が多く、今後の症例の蓄積が望まれる。

従来の研究から、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型の場合は肝移植を行っても難治性下痢や高度の脂肪肝などの合併症が起りやすく、肝移植後に完全治癒の望める2型との鑑別が肝移植時期の決定に関して重要である。手間もかかり不完全な結果が得られる可能性がある遺伝子診断に代わって、BSEPの免疫染色により正確な病型診断が可能になった意義は大きい。

3. 先天性胆汁酸代謝異常症

胆汁酸代謝異常症には多数の病型が含まれるが、いずれも乳幼児期に肝内胆汁うっ滞をきたすため、Alagille症候群や進行性家族性肝内胆汁うっ滞症との鑑別が重要である。本年度の木村らの分担報告により、本症のスクリーニングとして胆汁うっ滞にもかかわらず γ -GTPと総胆汁酸が高値を示さないという所見の重要性が再確認された。また、尿中胆汁酸分析により、ケノデ

オキシコール酸 (CDCA) による胆汁酸補充療法の治療効果を有する症例も発見された。

4. ミトコンドリア肝症

村山、高柳、大竹らによって本邦に導入された、Blue Native電気泳動法によるミトコンドリア呼吸鎖複合体蛋白の分析によって、ミトコンドリア肝症の診断が初めて可能になった。

わが国の乳児胆汁うっ滞症例の中に多数のミトコンドリアDNA枯渇症候群が含まれていることは極めて重要な知見である。多くの症例では、本症の診断のために-80度で保存された肝組織を利用しており、今後、生体試料のバンク化にあたっては肝組織を収集検体の中に含める必要性が明らかとなった。

ミトコンドリア肝症の診断は始まったばかりであり、その中にも、胆汁うっ滞、小滴性脂肪肝、肝不全など多彩な臨床病像を呈する例が含まれていることから、その全体像を明らかにするためには効率的な全国調査が必要である。

治療面でも薬物治療や栄養療法、肝移植の適応などについて明らかにすべき点が多く、今後の急速な研究の進展が期待される。

5. 乳児胆汁うっ滞症の診断支援サイトの必要性

昨年度に引き続き本年度の本研究班の研究により、乳児胆汁うっ滞症には、Alagille

症候群の他に多様な疾患が含まれることが判明した。とくに、新生児肝炎として一括されてきた乳児肝内胆汁うっ滞症の中に特異的な治療や重篤な予後を呈する疾患が多数含まれていることから、これらの疾患の正確な診断が重要である。このためには、詳細な臨床像の分析に加えて、肝病理検査、尿中胆汁酸分析、ミトコンドリア蛋白の解析、遺伝子検査など各種の特殊検査が適切に行われる必要がある。これらの疾患の患者数は最も多い Alagille 症候群でも日本全国で 200 名程度であり、その他の疾患はさらに少ないものと推測される。これら稀少疾患の診断を支援するツールを全国に提供することは本研究班の成果として極めて重要な点である。

E. 結論

本年度の研究によって、Alagille症候群の患者の詳細な臨床データの集積と新たな合併症の発見が行われた。さらに、本症に類縁の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や良性反復性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆汁酸代謝異常症、ミトコンドリア肝症について、実用的な診断法を見出すことができた。今後、これらの成果を社会に広く周知して、我が国におけるAlagille症候群を含む遺伝性胆汁うっ滞症の診断の向上に寄与していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- (1) 須磨崎 亮：【肝内胆管、胆道、膵の腫瘍分類 WHO の新たな試みを含めて】発生観の観点から 胆・肝・膵 62 (1) 7-15 頁 2011
- (2) 須磨崎亮、乾あやの、位田忍、長田郁夫、松井陽、虫明聡太郎
小児急性肝不全 小児科 52(1) 43-52、2011
- (3) 岩淵 敦、須磨崎 亮：【肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編 (上)】肝内胆汁うっ滞症 Aagenase 症候群 日本臨床別冊 肝・胆道系症候群 I 373-375 2010
- (4) Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. Hepatol Res. 2010; 40(3): 295-303
- (5) Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type1 after living donor

liver transplantation.

Miyagawa-Hayashino A, Egawa

H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga

H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki

R, Manabe T, Uemoto S.

Liver Transpl. 2009; 15(6): 610-8

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

わが国におけるアラジール症候群患者の合併症の頻度

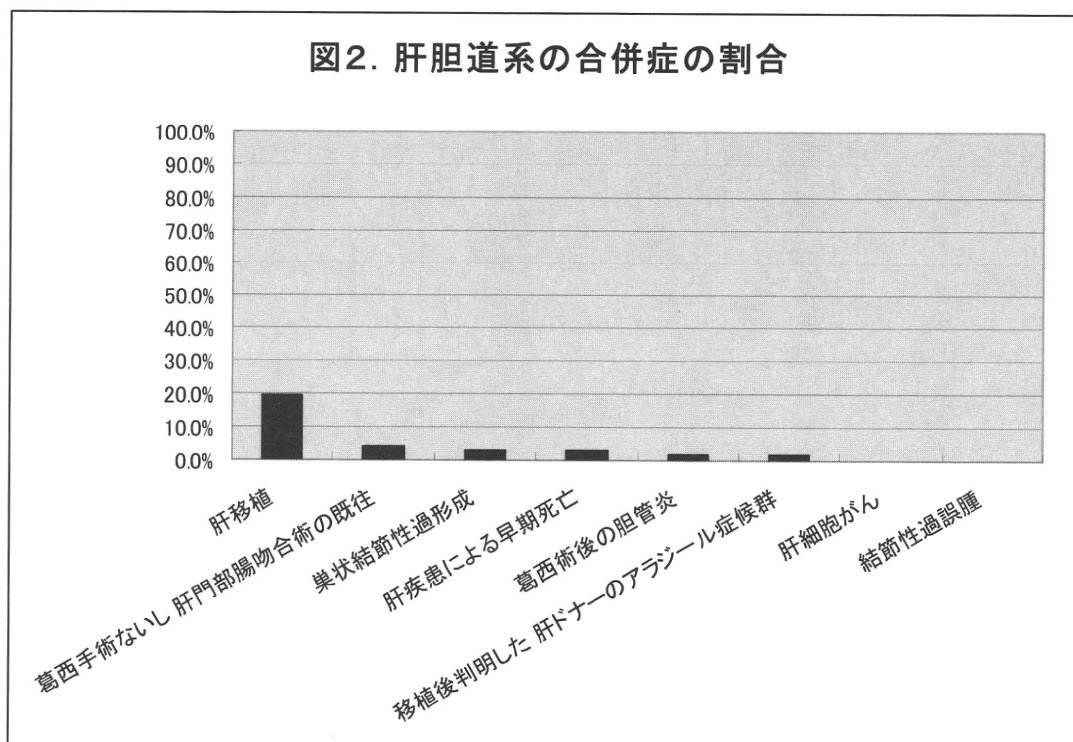
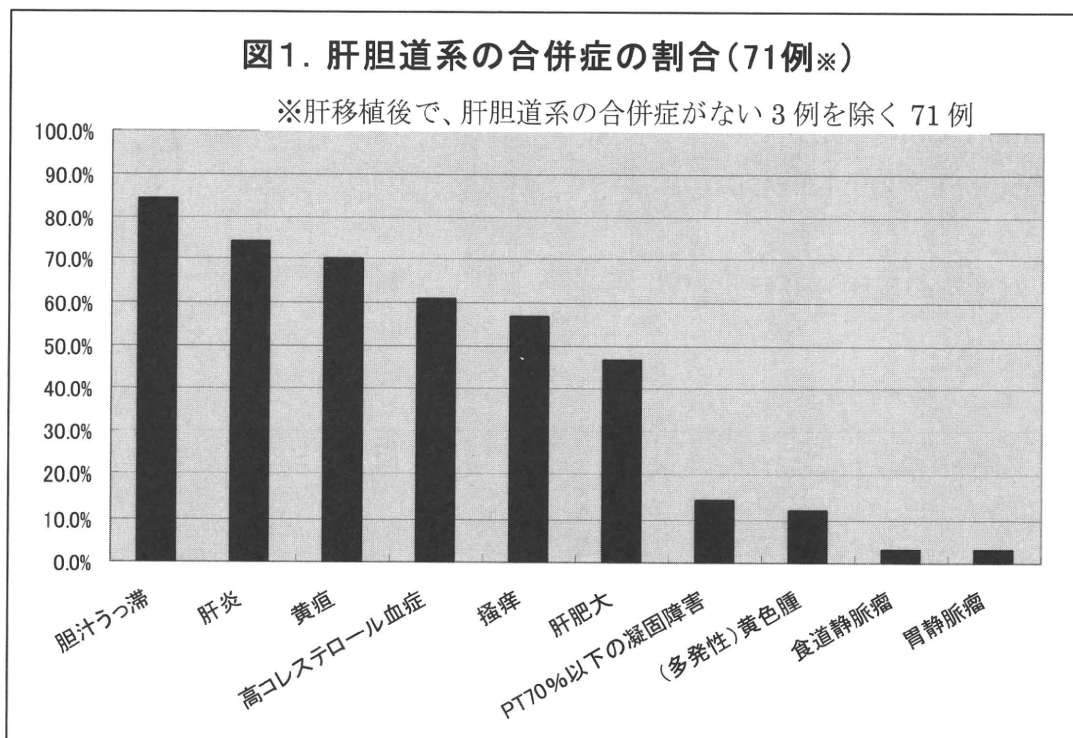


図3. 循環器系の合併症の割合

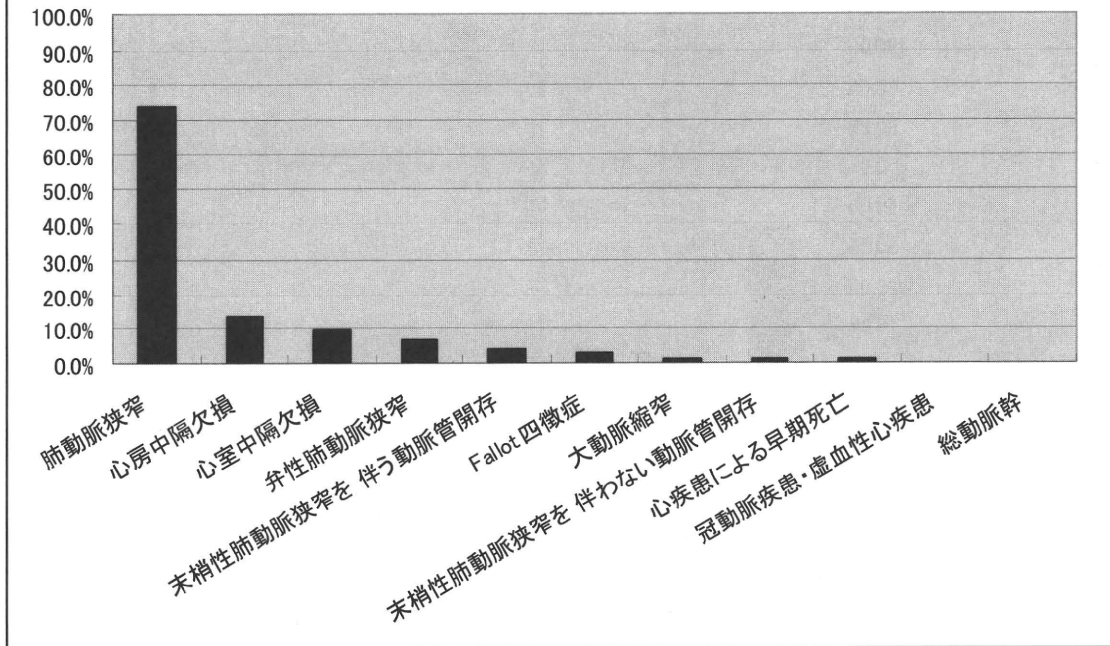


図4. 腎泌尿器系の合併症の割合

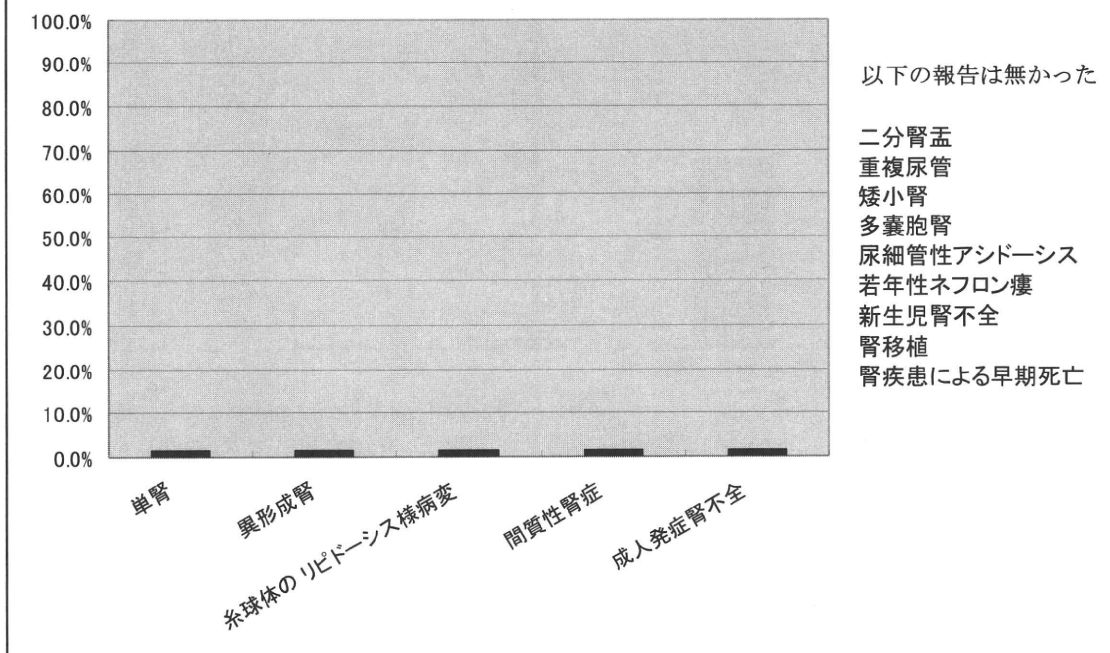


図5. 感覚器系の合併症の割合

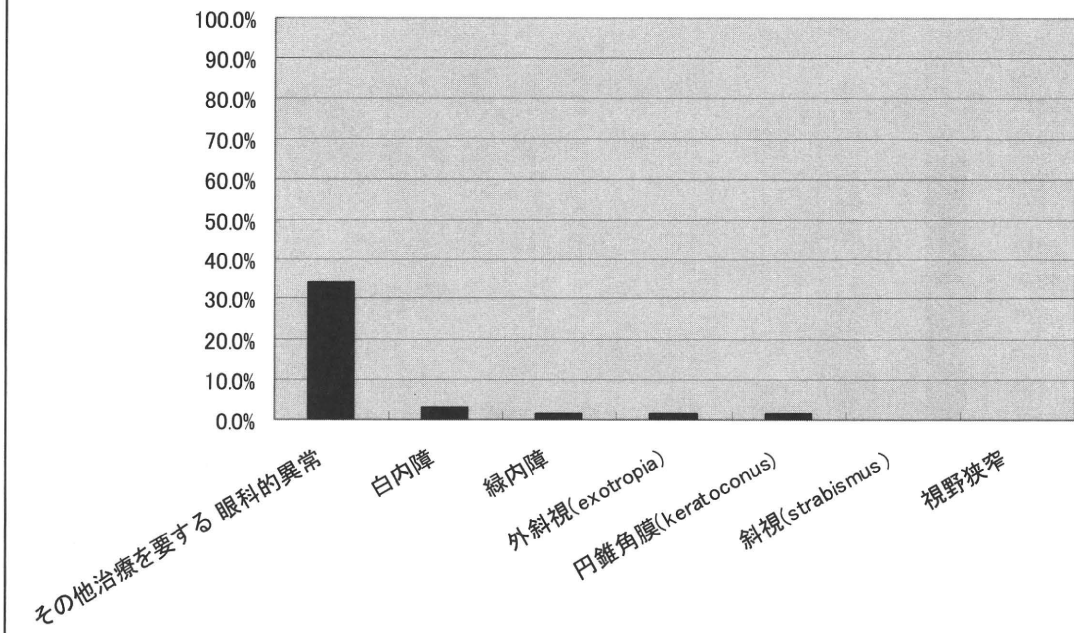


図6. 筋骨格系の合併症の割合

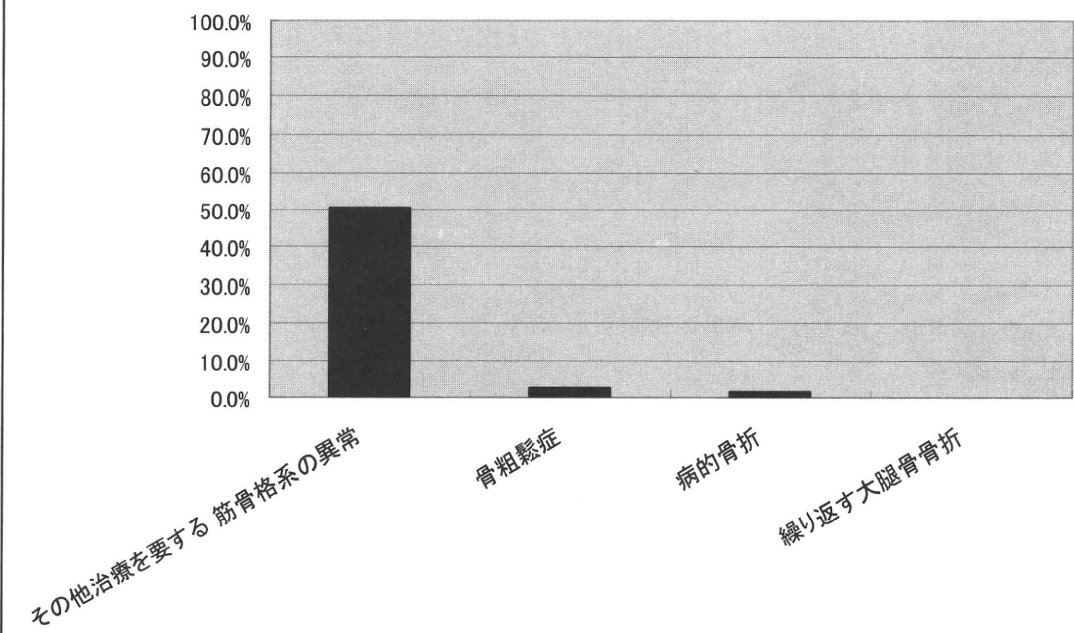


図7. 血管系の合併症の割合

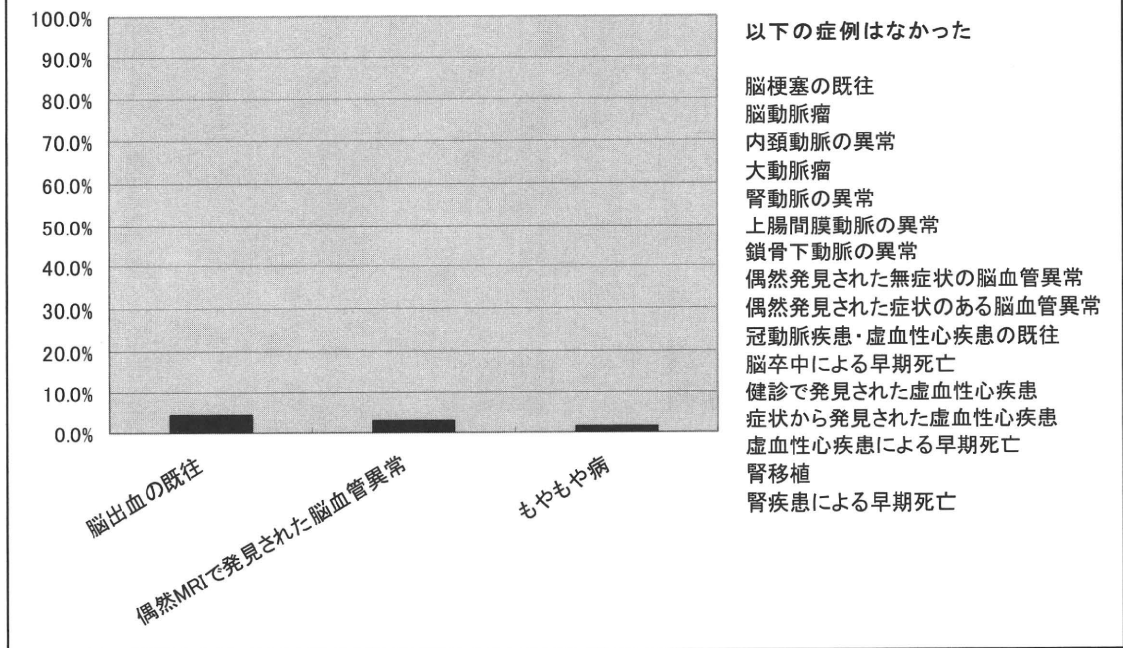


図8. 神経系の合併症の割合

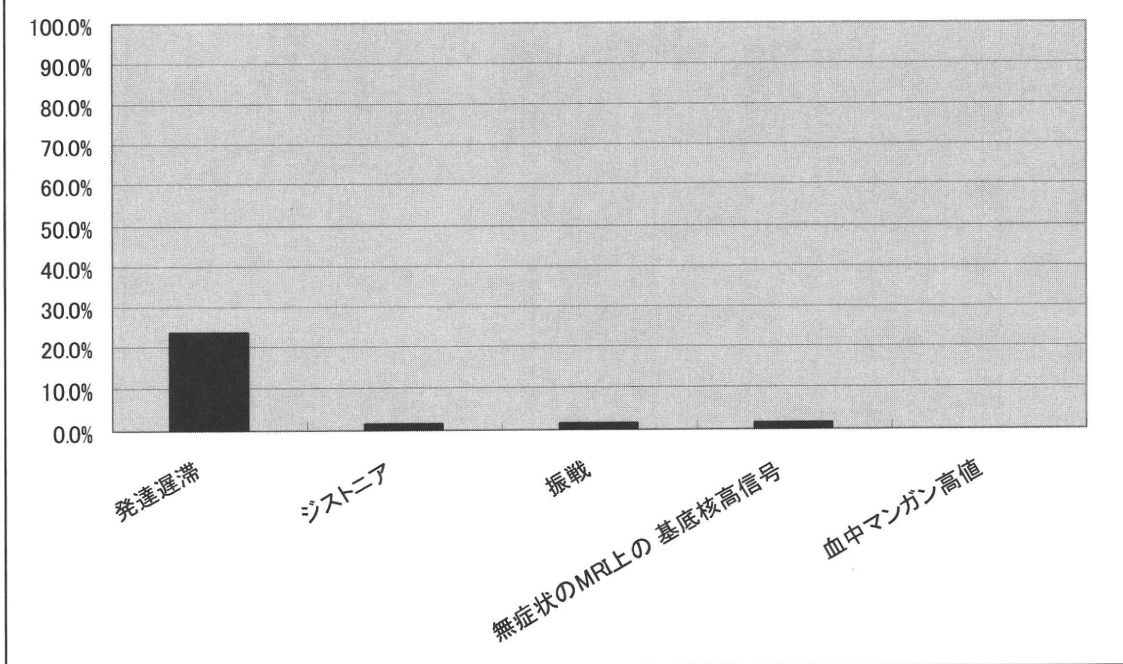


図9. 成長障害・低栄養の割合

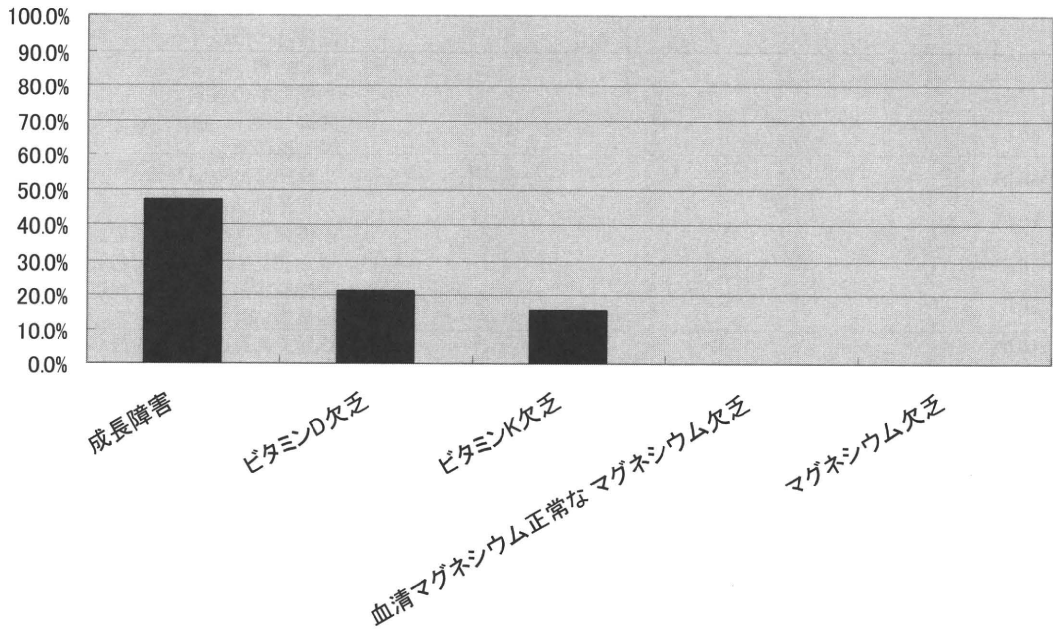


図10. 膵臓異常の割合

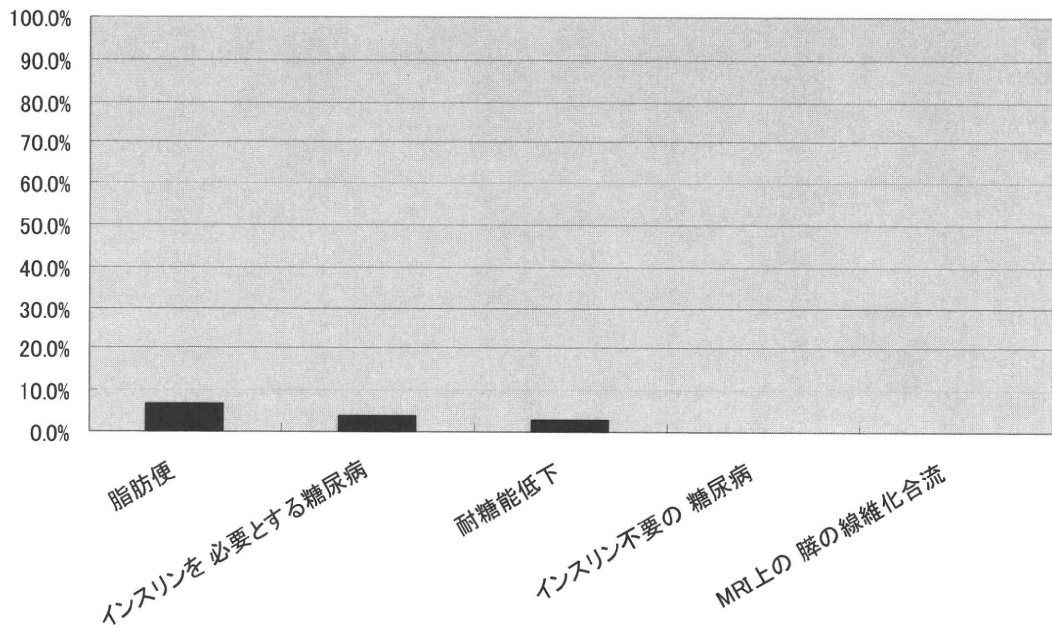
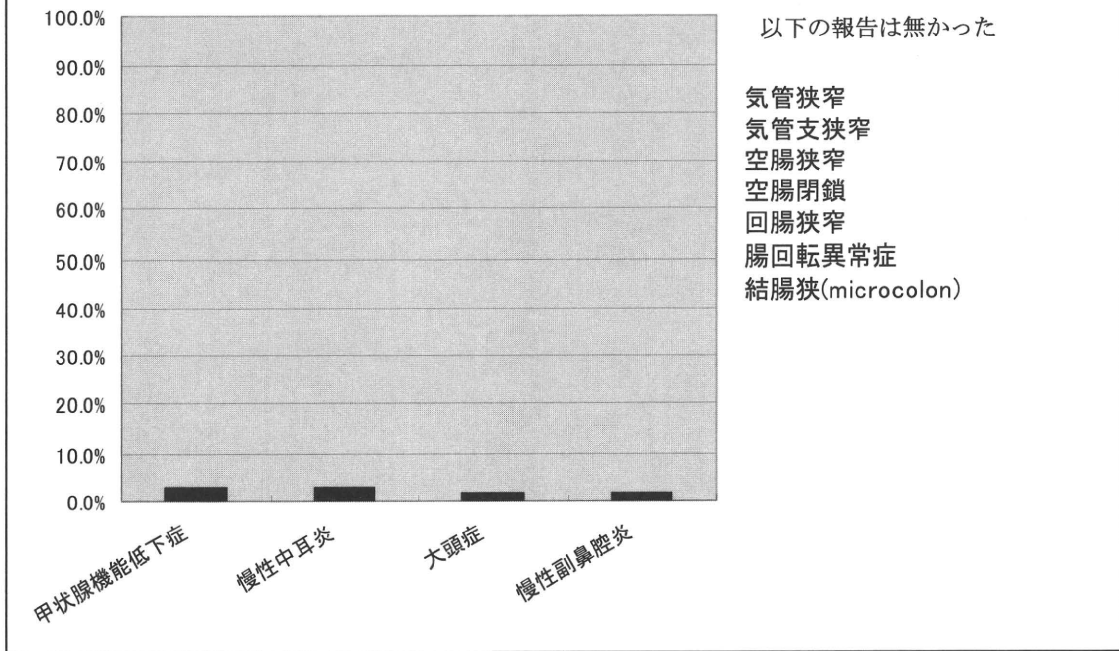


図11. その他の合併症の割合



Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

臨床データのマネジメントと解析

分担研究者 瀧本哲也 国立成育医療研究センター臨床研究センター
臨床研究推進室長
研究協力者 藤本純一郎 国立成育医療研究センター臨床研究センター長
田中久子 国立成育医療研究センター臨床研究センターフェロー

研究要旨

希少な遺伝性肝内胆汁うっ滞症である Alagille 症候群（およびその類縁疾患）について、全国の施設に研究班で作成されたアンケートを送付し、臨床情報を収集した。

回収された 81 例のうち、種々の理由で 7 例を除外した 74 例の集計では、胆汁うっ滞、黄疸、肝炎、高コレステロール血症、肝肥大、掻痒などの肝胆道系の症状、および成長障害・低栄養、発達遅滞を呈することが多く、肺動脈狭窄などの心奇形（85%）、蝶型椎骨・腰椎弓根間距離狭小化や潜在性二分脊椎などの筋骨格系異常（52%）、後部胎生環などの眼科的異常（36%）の合併頻度が高かったが、腎泌尿器系（14%）や血管系の異常（8%）は比較的少なかった。治療は、肝移植や合併心奇形への手術を除けば、対症的な薬剤が使用されることが多かった。Alagille 症候群のような希少な疾患では、患者から得られた生体資料を保存して研究利用するためのシステムの構築が重要である。既に実施されている小児悪性腫瘍領域での検体保存システムも参考になると思われ、検討を開始した。

今回のアンケートによって、本邦における Alagille 症候群の臨床像や治療実態が明らかとなり、診断や治療のための規準の作成に有用と考えられた。

A. 研究目的

国立成育医療研究センターでは、小児領域のさまざまな疾患分野に対応できる臨床研究のデータマネジメ

ント・セントラルモニタリング体制の構築を目指して、データセンターを整備している。このような活動の一環として、本年度から本研究班に