

参加し、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）を対象としたアンケート調査の集計を行う。この調査は、本邦における Alagille 症候群（およびその類縁疾患）の実態の解明に有用であると考えられる。

## B. 研究方法

これまでに研究代表者や研究分担者らによって集積された患児121例（遺伝子診断によって診断が確定した Alagille 症候群25例およびその類縁疾患13例を含む）について、実際に診療を担当している61施設に研究班が作成したアンケートを送付し、基本的な患者情報のほか、肝胆道系、循環器系、腎泌尿器系、感覚器系、筋骨格系、血管系、神経系、成長発達・低栄養、膵機能等についての症状や合併症、および治療内容を含む臨床情報を調査した。

平成23年2月11日までに81例のアンケート調査票を回収した。

（倫理面への配慮）

アンケートで調査した内容は、「疫学研究に関する倫理指針」にいう既存試料に該当し、また患者が特定できるような個人情報には含まない。ただし、施設の方針として、集計業務を担当する者は国立成育医療研究セ

ンターにおいて、個人情報の取扱いにかかわる教育を受けており、収集した臨床データは外部のネットワークに接続しないイントラネットで管理している。

この他の面についても、国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規準等を順守して情報管理を行っている。

## C. 研究結果

### 1. 患者の一般的情報

回収された81例のうち、診断名が異なる（1例）、同一症例の重複（4例）、記載内容不備（2例）の理由によって7例を除外した。残る74例は、男児41例、女児33例で、調査時の年齢は中央値9.7歳（0.3～29.4歳）であった。このうち2例が死亡（イレウス、心疾患による）していた。

身長、体重のデータが得られた男児40例のうち、身長では20例（50%）、体重では13例（33%）が-2SD未満であった。同じく女児33例のうち、身長では12例（36%）、体重では2例（6%）が-2SD未満であった（図1、図2）。

### 2. 臨床症状および合併症

本疾患の最も基本的な症状と考えられる何らかの肝胆道系の症状は、全例にみられた（肝移植後に消

失したと思われる例を除く)。特に胆汁うっ滞と黄疸はそれぞれ 87%、71%にみられ(現在は消失している例も含む)、前者の 77%、及び後者の 90%が治療を受けていた。同様に、肝炎は 73% (71%が要治療)、高コレステロール血症は 61% (60%が要治療)、掻痒は 57% (72%が要治療)、肝肥大は 49% (45%が要治療)と高頻度にみられた。この他に、凝固障害 (PT<70%) が 15%、黄色腫が 11%、食道静脈瘤が 3%、胃静脈瘤が 2%にみられた。

Child 分類では A (5~6 点) が 82%、B (7~9 点) が 8%、C (10~15 点) が 10%を占めていた。巣状結節性過形成は 3%にみられたが、肝細胞がん、結節性過誤腫を呈した例はなく、また肝疾患による早期死亡例もなかった。

循環器系では、全体の 85%の例に何らかの心奇形がみられ、肺動脈狭窄 (75%、肺動脈閉鎖 1 例を含む) の頻度が高く、弁性肺動脈狭窄 (7%) および末梢性肺動脈狭窄 (4%) を合わせると、全体の 78%に肺動脈の狭窄性異常がみられた。この他に心房中隔欠損 (14%)、心室中隔欠損 (10%)、動脈管開存 (5%)、Fallot 四徴症 (3%) がみられた。冠動脈疾患・虚血性心疾患を呈した例はなく、心疾患によ

る早期死亡は 1% (1 例のみ) であった。

筋骨格系では、52%の例に何らかの異常がみられた。蝶型椎骨・腰椎弓根間距離狭小化が 28%、潜在性二分脊椎が 11%のほか、椎骨癒合 6%、椎弓形成不全、側弯、骨粗鬆症が各 3%、椎体形成不全、環椎奇形、橈尺骨近位癒合、頭蓋骨早期癒合、骨異栄養症、椎骨異常 (詳細不明)、病的骨折がそれぞれ 1%にみられた。

感覚器系では、36%の例に眼科的異常がみられた。後部胎生環 (26%) が多く、他に弱視 (4%)、白内障 (3%) のほか、緑内障、外斜視、小眼球症、網膜変性症、胆汁うっ滞に伴う網膜色素変化、視神経低形成、視神経乳頭浮腫、Axenfeld 奇形、Mittendorf spot が各 1%にみられた。この他に、感音性難聴が 1%あった。

神経系では、発達遅滞 (23%) の頻度が高く、他に振戦、左大腿のしびれ、半身知覚鈍麻、無症状の MRI 上の基底核高信号が少数 (各 1%) みられた。

腎泌尿器系では、14%の例に何らかの異常がみられた。水腎症が 4%、単腎、異形成腎、糸球体のリピドーシス様病変、間質性腎症、成人発症腎不全、腎結石、腎石灰

化症、IgA 腎症、精索水腫、詳細不明の蛋白尿がそれぞれ 1%であった。腎疾患による早期死亡例はなかった。

血管系では、脳出血（硬膜下、硬膜外、脳実質内）の既往がある例が 4%あり、脳ドッグまたは意図したスクリーニング MRI で発見された脳血管異常が 3%、もやもや病と腎動脈狭窄が 1%にみられたが、何らかの異常が見られたのは全体の 8%の例にすぎなかった。脳梗塞、大動脈瘤、内頸動脈・鎖骨下動脈・上腸間膜動脈の異常を呈した例はなかった。脳卒中による早期死亡例もみられなかった。

膵臓機能関連の症状としては、脂肪便（7%）、糖尿病（4%）が少数の例にみられた。糖尿病のうち 1例は肝移植後の発症であった。MRI 上で膵の線維化合流を呈した例はなかった。

以上の他に、甲状腺機能低下症、慢性中耳炎が 3%、下垂体機能低下症、大頭症、慢性副鼻腔炎が各 1%みられたが、気管や腸管の狭窄や閉塞、腸回転異常症、microcolon を呈した例はなかった。

一方、成長障害の頻度は高く 47%にみられたほか、ビタミン D 欠乏(21%)、ビタミン K 欠乏(15%)など低栄養状態にあることが多か

った。血中マンガン高値を呈した例はみられなかった。

### 3. 治療

原疾患に対して、Kasai 手術ないし肝門部腸吻合術を行った例は 3例（4%）で、うち 1例が術後に胆管炎を生じていた。肝移植は 14例（19%）に施行されており、移植後に肝ドナーの Alagille 症候群が判明した例が 1例あった。

合併する心奇形に対しては、経皮的肺動脈バルーン拡張術 8例のほか、BT シヤント、経皮的バルーン大動脈弁形成術、Fallot 四徴症根治術、肺動脈形成術、心房中隔欠損＋肺動脈狭窄根治術が各 1例、また脳出血に対しては血腫除去術と VP シヤントが各 1例ずつ施行されていた。この他、膀胱尿管逆流根治術、臍帯ヘルニア・メッケル憩室根治術、唾石症への顎下腺摘出術を受けた例が各 1例あった。

薬物療法では、ウルソデオキシコール酸 42例（58%）、トコフェロール 29例（40%）、アルファカルシドール 23例（32%）、高脂血症治療剤 22例（30%；コレステミド 11例、アトルバスタチン 4例、プラバスタチン 4例、ベザフィブラート 2例、エゼチミブ 1例）、ビタミン K 製剤 17例（23%）、総合ビタミン剤 11例（15%）、ビタミン A 製剤 7例（10%）、

フェノバルビタール5例(7%)などの使用頻度が高かった。

また、タクロリムス11例、ミコフェノール酸モフェチル2例、シクロスポリン1例、プレドニゾロン5例、ST合剤3例、ワルファリン2例の使用があったが、いずれも肝移植例であった。糖尿病を発症した例にはインシュリン(3例)のほか、ピオグリタゾンおよびシタグリプチン(1例)が使用されていた。

#### 4. アンケート調査票作成上の問題点

今回のアンケート調査では、空欄や内容の矛盾が散見された。これらの一部は、施設に送付したアンケート調査票そのものの不備による可能性があった。例えば、「現在はないが過去にみられた症状」や、「検査を施行しないと判断できない合併症」、「現在使用中の薬剤」などについての質問項目である。特に肝移植施行後の症例について、過去には症状がみられたのか、過去には薬剤が使用されたのか等、曖昧な場合があった。これらは質問内容の定義の明確化、「検査なし」、「投薬なし」などの選択肢の作成によって回避できたと思われる。また、眼科的異常や筋骨格系異常などについては、「治療を要する」ものとしたため、頻度を過小評価している可能性がある。今後、同様の質問票の作成に

において工夫したいと考えている。

#### 5. 生体資料の管理にむけて

現在、小児悪性腫瘍領域の研究グループでは、中央診断後の余剰検体を国立成育医療研究センターに集積して保存している。このようなシステムについて研究班で紹介し、同様の方式が可能かどうか、今後検討していくこととなった。

#### D. 考察

Alagille症候群は、顔貌異常、心血管系奇形(肺動脈狭窄、Fallot四徴症、心室中隔欠損など)、眼球異常(後部胎生環)、脊椎奇形(前弓融合不全)、および腎病変、全身血管異常(特に脳血管)を伴うまれな肝内胆管減少症である。年間症例数は20名程度とされ、臨床症状も無症状の例から肝移植適応例まで幅広いことが知られている。また、原因遺伝子(*JAG1*、*Notch2*)は判明しているが、正確な遺伝子診断は必ずしも容易ではなく、効果的な治療法も未確立であるため、その診療水準は一定しているとはいえない。このような疾患においては、まず本邦における実態調査を行って臨床像を把握することが重要である。

今回のアンケート調査では、肝胆道系の症状に加えて、心奇形(85%)、筋骨格系異常(52%)、眼科的異常(36%)がみられ、一般的な傾向に合

致していたが、腎泌尿器系（14%）や血管系の異常（8%）は比較的少なかった。また、成長障害・低栄養、発達遅滞を呈する頻度が比較的高いことも判明した。治療においては、肝移植や合併心奇形への手術を除けば、肝・胆機能改善剤、微小循環系賦活剤、Ca・骨代謝改善剤などが対症的に使用されていることが多かった。

今回のアンケートで得られた所見は、診断や治療の規準を作成し、さらにそのバリデーションを行う、という今後の一連の作業の出発点として意義深いと考えられる。ただし、より正確な情報を得るために、アンケート調査票の作成において、一層の工夫が必要であると思われた。今後は登録システムを整備して、前向きの症例収集システムを作成していくことが重要であり、また調査結果などについても、ホームページその他の手段を用いて広く周知していくことによって、Alagille 症候群の診療水準を向上させることができると考えられる。

Alagille 症候群の患者から得られた生体資料を、患者（代諾者）の同意を得たうえで保存し、研究に利用することは、病態解明や治療法の進歩の面からみて重要な意義をもつと考えられる。小児悪性腫瘍の分野で

すでに実施されているシステムは、余剰検体を一ヶ所でまとめて保存する、というものであるが、Alagille 症候群のような非常に希少な疾患においては、特殊な検査が可能な施設は限られており、同様な検体保存システムの構築が可能であるかについては、今後の議論が必要である。

国立成育医療研究センターでは、これまで主に小児がん分野での多施設共同の臨床研究を中心としてデータセンター整備を進めてきた。本年度に行った Alagille 症候群およびその類縁疾患を対象とした全国調査の集計のような作業を通して、対象を他の疾患領域に広げていくことは、小児疾患のナショナルセンターの使命としても重要と考えている。

## E. 結論

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、臨床情報と治療内容を収集した。

肝胆道系の症状に加えて、心奇形、筋骨格系異常、眼科的異常の合併が多く、一般的な傾向に合致していたが、腎泌尿器系や血管系の異常は少なかった。また、本邦における治療の実態も判明した。

今回のアンケートで得られた所見は、Alagille 症候群およびその類縁

疾患の診断や治療のための規準作成  
に有用と考えられた。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

**H. 知的所有権の出願・登録状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

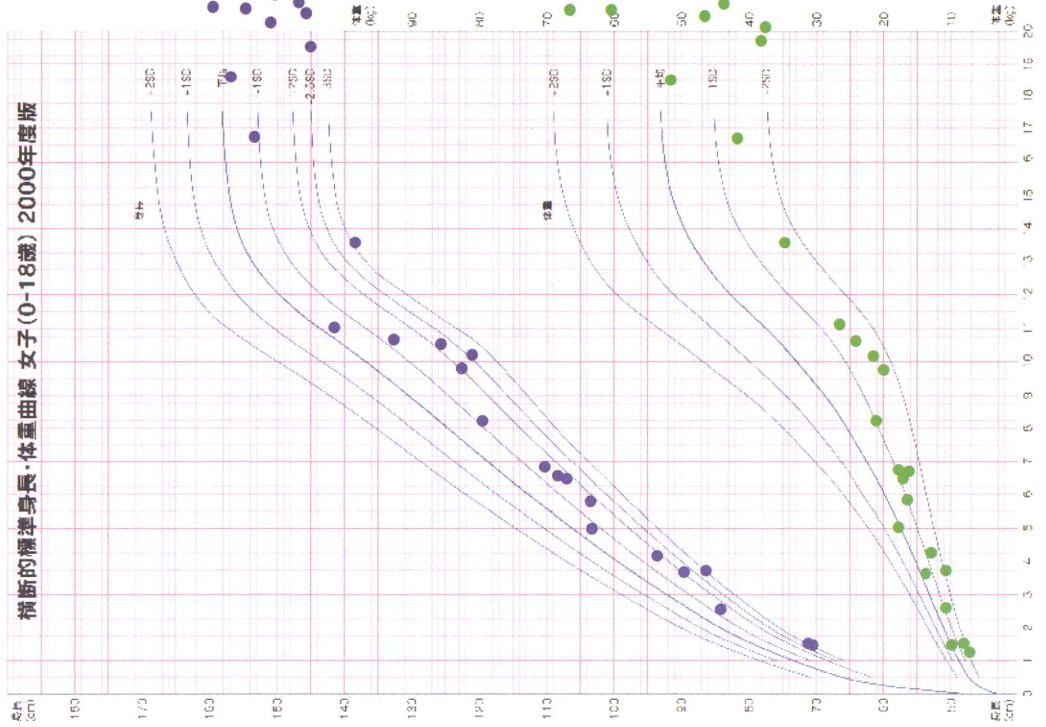


図2: 女児の成長曲線

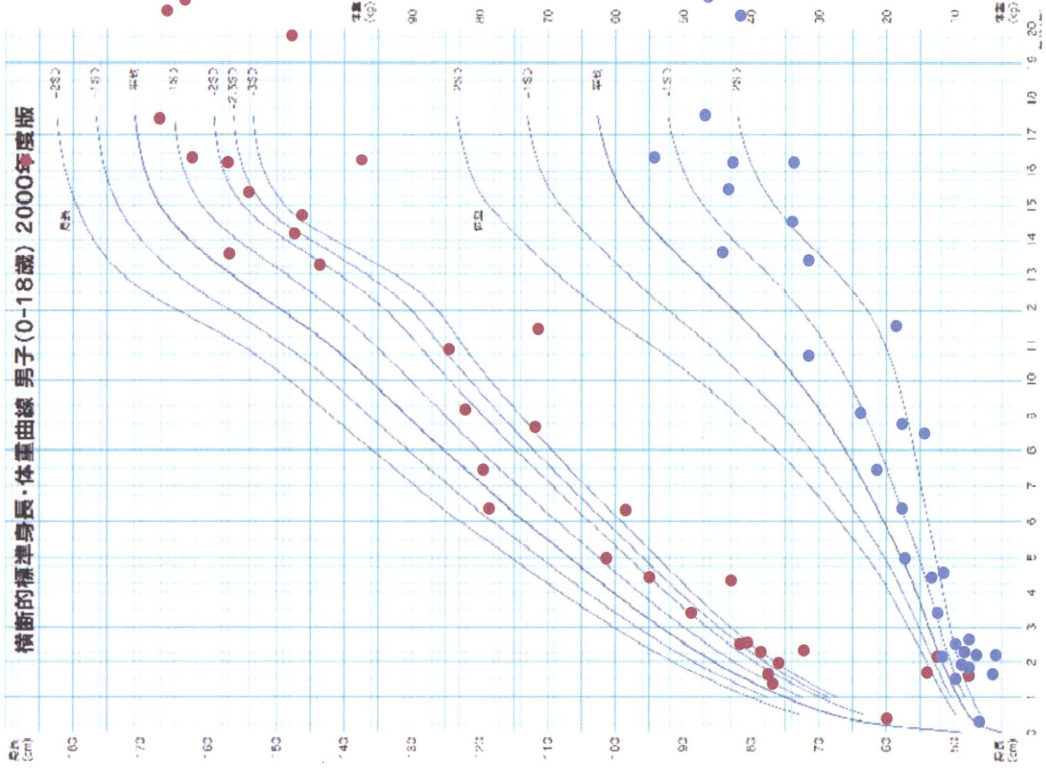


図1: 男児の成長曲線

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

Alagille症候群の特殊な表現型：遺伝子診断の意義

研究分担者	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
研究協力者	下郷 幸子	慶應義塾大学医学部小児科学教室	
研究協力者	武内 俊樹	慶應義塾大学医学部小児科学教室	
研究協力者	鳥居 千春	慶應義塾大学医学部小児科学教室	

研究要旨

Alagille 症候群の臨床症状は多彩である。古典的な症例に対する診断基準が Alagille らにより提唱されている。これらの診断基準に従う限り、非典型症例のスペクトラムについての情報を得ることは出来ない。我々は頭蓋内病変を伴った Alagille 症候群の症例を経験した。日齢 3 に灰白色便、高ビリルビン血症を認め、肝内胆管減少症を指摘された。特異的顔貌、蝶形椎、末梢性肺動脈狭窄を伴い、JAG1 遺伝子の変異を認めたことから Alagille 症候群と診断された。次第に黄疸が増悪、哺乳不良による発育障害が著明となったため肝移植の適応と判断され、当院に紹介された。2 歳時、移植前スクリーニングとして行った頭部 MRI で、大脳白質に拡散係数低下を伴う拡散強調と T2 延長を示すびまん性病変、両側大脳基底核の T1 短縮および左中大脳動脈分岐部の動脈瘤を認めた。術後経過は良好であったが、移植後 3 ヶ月、左片麻痺および意識障害をともなうけいれんを認め、頭部 MRI を撮影したが、大脳白質と両側基底核病変は完全に消失していた。Alagille 症候群における肝移植前後で可逆性白質病変が起こることはこれまで知られておらず、本症例が初の報告である。原因は不明であるが、一過性脳浮腫、髄鞘化遅延、原疾患による血管異常、マンガン蓄積などが関与した可能性が考えられた。本症例のような変異陽性例に認められる特殊な合併症について、全国規模でデータベース化して、肝臓専門医・臨床遺伝専門医・小児神経専門医の間で共有することは有意義と期待される。

A. 研究目的

Alagille 症候群の責任遺伝子は染色体

20p12 に位置する JAG1 遺伝子である。JAG1 遺伝子は Notch signaling



pathway の ligand をコードしており、血管形成に関与していると考えられている。Alagille 症候群の臨床症状は多彩である。古典的な症例に対する診断基準 Alagille らにより提唱されているが、これらの診断基準に従う限り、非典型症例のスペクトラムについての情報を得ることは出来ない。非定型的な類縁疾患に対して遺伝子変異解析を行うことで、疾患のスペクトラムを拡張することが出来ると考えられる。我々は可逆性の脳白質病変を伴った JAG1 変異 Alagille 症候群の症例を経験した。

## B. 研究方法

2歳5ヶ月男児。日齢3に灰白色便、高ビリルビン血症を認め、肝内胆管減少症を指摘された。特異的顔貌、蝶形椎、末梢性肺動脈狭窄を伴っていた。両親の同意を得て、JAG1遺伝子の変異解析を行った。

QIAGEN社のQIAamp DNA Blood Midi Kitを用いて全血からゲノムDNAを抽出、これを鋳型とし、JAG1遺伝子中の翻訳領域 (GenBank accession no. NM\_000214)、第1エクソン～第26エクソンをPCR法で増幅した。その後増幅産物を以下の2つの方法で解析を行った。

・熱変性高速液体クロマトグラフィー法 (Transgenomic社 Wavesystem®)

・ダイレクトシーケンス法により分析

## C. 研究結果

### 【遺伝子変異解析】

熱変性高速液体クロマトグラフィー法により JAG1 遺伝子の全エクソンを解析した結果、第11エクソンのクロマトグラムに異常なピークを検出した。さらに第11エクソンの配列をダイレクトシーケンス法により解析したところ、第11イントロンの最初の塩基配列にG>Aの塩基置換が認められた (IVS11+1G>A)。また両親のサンプルを用いて同部位を解析したところ両親のサンプルには同変異は認められなかった。

この変異はスプライスドナーサイトにおける変異であることから、正常なスプライシングが行わないと予測される。

### 【症例の経過】

生後、哺乳不良による発育障害が著明となったため肝移植の適応と判断され、当院に紹介された。2歳0ヶ月時、移植前スクリーニングとして行った頭部MRIで、大脳白質にみかけの拡散係数低下を伴う拡散強調とT2延長を示すびまん性病変、両側大脳基底核のT1短縮および左中大脳動脈分岐部の動脈瘤を認めた。術後経過は良好であったが、移植後3ヶ月 (2歳5ヶ月時)、左片麻痺および意識障害を

ともなうけいれんを認め、頭部MRIを撮影したが、大脳白質と両側基底核病変は完全に消失していた。

#### D. 考察

Alagille症候群における肝移植前後で可逆性白質病変が起こることはこれまで知られておらず、本症例が初の報告である。原因は不明であるが、一過性脳浮腫、髄鞘化遅延、原疾患による血管異常、マンガン蓄積などが関与した可能性が考えられた。このような変異陽性例に認められる特殊な合併症について、全国規模でデータベース化して、肝臓専門医・臨床遺伝専門医・小児神経専門医の間で共有することは有意義と期待される。結果については、北米の小児神経学専門誌に発表した（印刷中）。

#### E. 結論

JAG1遺伝子の変異を有する患者で、可逆性白質病変を証明した。今後、移植前に同様の病変が同定された場合に、病変の病的意義を判断する際に有用と考えられる。

本症例のような変異陽性例に認められる特殊な合併症について、全国規模でデータベース化して、肝臓専門医・臨床遺伝専門医・小児神経専門医の間で共有することは有意義と期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takenouchi T, Shimozato S, Kosaki K, Momoshima S, Takahashi T. Reversible diffuse white matter lesion in Alagille syndrome. *Pediatric Neurology*, in press

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

新生児胆汁うっ滞の成因に関する検討

研究分担者 田澤雄作 国立病院機構仙台医療センター・小児科・部長

研究協力者 虻川大樹 宮城県立こども病院総合診療科・部長

研究要旨: 我が国の、最新の新生児胆汁うっ滞の病因別頻度について検討した。肝外性胆汁うっ滞である胆道閉鎖症に比較し、新生児肝炎の発生頻度は明らかに減少した (新生児肝炎 vs 胆道閉鎖、1:1 ~ 1:13)。一方、非徴候性肝内胆管減少症が胆道閉鎖症と同頻度に認められ、周産期異常が 61% 認められた。新生児肝炎の病因として、周産期の異常があげられているが、この解離を説明すべき病因あるいは病態の検討が必要とされている。

**A. 研究目的**

新生児肝炎（海外では特発性新生児肝炎）は、新生児から乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害を呈し、胆道閉鎖症との鑑別診断が重要な代表的疾患であった。<sup>1)</sup>しかし、新生児肝炎の病因研究などにより、疾患概念が変化し、新生児胆汁うっ滞性肝障害の成因に占める比率も変化していると考えられる。

最近の症例を解析し、新生児胆汁うっ滞の成因について検討する。

**B. 研究方法**

2003 年から 2010 年に入院精査・加療を要した新生児胆汁うっ滞 37 例を対象として、病因について検討した。

男子 18 例、女子 19 例、入院時日齢は 8 から 193 日 ( $77 \pm 46$ ,  $M \pm SD$ ) であった。

**C. 結果**

1. 原因

肝外胆汁うっ滞の病態を示す胆道閉鎖症は 13 例 (35%)、肝内胆汁うっ滞は 24 例であった。後者の 13 例 (35%) は臨床症状と肝生検により非症候性肝内胆管減少症 (低形成) と診断した。原因検索により、他の疾患・病態が否定され、新生児肝炎と診断されたのは 1 例 (3%) のみであった。その他、遺伝性・代謝性疾患 5 例 (Alagille 症候群 2 例、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1

例、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、2例)、全身型若年性黄色肉芽腫1例が診断された。2例は確定診断できなかったが、未知の遺伝性・代謝性疾患が疑われた(表)。

## 2. 非症候性肝内胆管減少症(低形成)

肝内胆汁うっ滞の成因の多くを占めた非症候性肝内胆管減少症の13例は、小葉間胆管はわずかに散見されるものの、ほとんどは不明瞭であり、サイトケラチンによる免疫染色では、未熟な胆管成分が門脈域辺縁を縁取るような形で配列しているのが確認された。

これら13例のうち、仮死や低血糖など何らかの周産期異常を有する症例ものが13例中8例(62%)で、そのうち6例(13例中46%)が染色体異常や合併奇形などの先天異常を伴っていた。

## D. 考案

新生児から乳児早期の胆汁うっ滞性肝障害では、胆道閉鎖症を第一に疑う必要がある。従来は、胆道閉鎖症と同頻度の発症があり(新生児肝炎 vs 胆道閉鎖、1:1)、鑑別すべき代表的肝内胆汁うっ滞として、「新生児肝炎」があげられてきた。しかし、新生児肝炎の疾患概念が大きく変化し、頻度が

減少し、旧来の認識を改める必要がある。

胆道閉鎖症の罹患率は、わが国では出生1万人に1人といわれてきた。白木ら<sup>2)</sup>は、胆道閉鎖症とほぼ同じ頻度でみられた新生児肝炎、特に、胆道閉鎖症との鑑別診断に難渋するような症例が減少したと述べている(1987)。Tazawaらは、1975~1983年の前期と1984~1992年の後期に分けて解析した結果、胆道閉鎖症に比較して、新生児肝炎は33%の減少が認められ、医療技術の進歩、環境の改善、母乳保育の推進などをその因子として推測している。<sup>3)</sup>松井<sup>4)</sup>は、栃木県における胆道閉鎖症のマススクリーニングの結果から、最新の頻度は「出生9,000人に1人」であり、この疾患の発生頻度に変化はない、と推定している(2004)。

海外でも、新生児肝炎が減少している。Balistreriら<sup>5)</sup>によれば、1970年代前半に経験した新生児胆汁うっ滞のうち、65%が“特発性”新生児肝炎、25%が胆道閉鎖症だった。しかし、その後の30年間で遺伝性肝疾患の解明が飛躍的に進んだ結果、2004年には“特発性”新生児肝炎は15%、胆道閉鎖症25%で、代わって進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、Alagille症候群、胆汁酸代謝異常症などの遺伝性肝内胆汁うっ滞が25%と記載している。

今回の新生児胆汁うっ滞37例の検討では、巨細胞性肝炎の肝組織像を呈

する古典的な（いわゆる特発性）新生児肝炎が減少している(新生児肝炎 vs 胆道閉鎖、1:13)ことは間違いないと考えられる。

事実、日本でも、かつて新生児肝炎と診断した症例の中から、NICCDをはじめとした種々の遺伝性・代謝性疾患が同定・解明され、その結果、“特発性”新生児肝炎の比率は減少したと考えられる。

現在では、新生児肝炎を含めた新生児肝内胆汁うっ滞の病因として、周産期異常が重要視され、<sup>6)</sup> 新生児胆汁うっ滞の原因として次の複合要因によるものと考えられている：1) 胆汁分泌の未熟性（生理的胆汁うっ滞）、2) 肝虚血（子宮内発育不全、仮死などによる周産期の低酸素および再灌流傷害）、3) 細菌感染症（敗血症）、4) 経口栄養開始の遅延（新生児壊死性腸炎、経静脈栄養等）。

自験例の肝内胆管減少症（低形成）13例中8例が周産期異常を伴っていた。周産期異常は、新生児肝炎に限らず、非症候性肝内胆管減少症を含めた新生児肝内胆汁うっ滞の主因なのか、今後の検討が必要である。

## E. 結論

原因不明の肝内胆汁うっ滞として“特発性”新生児肝炎と診断されていた疾患群の中から、家族性肝内胆汁うっ滞症やシトリン欠損症をはじめと

した種々の遺伝性・代謝性疾患が同定・解明され、その結果、全体に占める新生児肝炎の比率は減少した。

一方、非徴候性肝内胆管減少症が胆道閉鎖症と同頻度（1:1）に認められ、周産期異常が61%に認められた。新生児肝炎の病因として、周産期の異常があげられているが、この解離を説明すべき病因あるいは病態の検討が必要とされている。

## 文献

- 1) 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. 日本小児科学会雑誌 111:1493-1514, 2007
- 2) 白木和夫ほか:新生児肝炎と乳児肝内胆汁うっ滞. 小児内科 1987;19:1779-1783
- 3) Tazawa Y, et al: Relationship of feeding modality of to clinical features in Japanese infants with idiopathic neonatal hepatitis of the non-familial form. Acta Paediatr Jpn 1996;38:328-333
- 4) 松井陽:新生児肝炎は減少したか? 小児内科 2004;36:1254-1255
- 5) Balistreri WF et al: Whatever happened to “neonatal hepatitis”? Clin Liver Dis 2006;10:27-35
- 6) Jacquemin E, et al: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J Pediatr 1998;133:563-567

表 新生児胆汁うっ滞の病因

最終診断名	症例数
胆道閉鎖症	13 ( 35%)
新生児肝炎	1 ( 3%)
非症候性肝内胆管減少症 (低形成)	13 ( 35%)
Alagille 症候群	3 ( 8%)
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型	1 ( 3%)
シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞	2 ( 5%)
全身型若年性黄色肉芽腫	1 ( 3%)
脂肪肝を伴う肝内胆汁うっ滞症 (姉妹例) ※ <sup>1</sup>	2 ( 5%)
重症先天性肝内胆汁うっ滞症 ※ <sup>2</sup>	1 ( 3%)
合計	37

※<sup>1</sup> SLC25A13 遺伝子解析では既知の変異は認めていない。

※<sup>2</sup> 肝不全により生後 7 か月に死亡。

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

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

研究分担者	鹿毛 政義	久留米大学病院 病理部 教授
共同研究者	谷川 健	久留米大学 病理学教室
共同研究者	西浦 博史	久留米大学 小児科
共同研究者	水落 建輝	久留米大学 小児科
共同研究者	木村 昭彦	久留米大学 小児科

研究要旨 臨床的に PFIC や BRIC が疑われて肝生検が施行されたコンサルテーション 14 症例の病理学的検討結果について報告した。方法は、肝生検組織を病理学的に検討し、肝細胞の BSEP と MRP2 の発現について免疫組織化学を行った。病理組織学的検討の結果、PFIC1（1 例）、BRIC1（1 例）、PFIC2（2 例）と BRIC2（1 例）が確認もしくは可能性が示唆された。一方、これらの症例の中には、病理像から PIBD、NICCD、Wilson 病などが疑われる症例があり、PFIC との鑑別が可能な症例もあった。肝生検は、PFIC や BRIC の診断の確認や鑑別とともに、遺伝子診断の適応のスクリーニングにも有用である。

**A. 研究目的**

臨床的に progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC もしくは benign recurrent intrahepatic cholestasis BRIC が疑われる場合、その確定診断は遺伝子診断によってなされる。しかし、遺伝子診断は多大な費用と時間を要するので、疑われた症例のすべてに行える検査ではない。この点、肝生検は、PFIC や BRIC は病理組織所見に特徴があることと、免疫組織化学によってトランスポーターの欠損を確認できることから、疾患の

確定診断はできないにしても、鑑別診断を進める上で有用な検査である。

最近、臨床的に PFIC や BRIC が疑われて肝生検についてコンサルテーションの依頼が増えている。その内容は、BSEP の免疫組織化学を含めた病理学的検索である。今回、これら肝生検コンサルテーションの概要を報告する。

**B. 研究方法**

対象症例は、2010 年 3 月から 2011 年 1 月の間に、PFIC や BRIC が疑われて肝生検が施行された 14 症例（男 8、

女 6) である。これらの症例は、1 例を除きすべて他施設からのコンサルテーションの症例である。方法は、対象例の肝生検組織の病理学的検討を行い、免疫組織化学による肝細胞の BSEP と MRP2 の発現について検索した。

### C. 研究結果

まず、検討結果の概要を説明し、次に各症例の肝病理組織所見の要点を記す。

#### 1. 主な臨床・病理所見を表にまとめた (表 1)。

対象症例の主な臨床診断は原因不明の黄疸、肝機能障害であり、検査結果は、種々の程度の高ビリルビン血症を呈した。γGTP は 2 例 (症例 9, 10) を除き正常範囲内であった。

1) 病理組織学的に PFIC1 の特徴を呈した症例は 1 例 (症例 1) であった。臨床所見も PFIC1 に合致した。

2) BRIC1 が示唆された症例は、症例 2 の 1 例であった。この症例は、PFIC1 に類似する組織所見を呈し、BSEP の発現が見られた (図 1)。肝細胞の電子顕微鏡所見では、Byler' s bile が確認された。

3) PFIC2 と判断した症例は、2 例 (症例 3, 4) であった。この 2 例は肝細胞の BESEP の発現はなく、病理組織所見も PFIC2 に合致した (図 2)。

4) BRIC2 が示唆された症例は、1 例 (症

例 5) であった。症例は、生後 2 カ月に原因不明の胆汁うっ滞を呈していたが 2 歳頃から消退している。その後経過観察されているが、現在に至るまで肝機能は正常化し、通常の日常生活を送っている。

5) 小葉間胆管寡少症 PIBD と診断した症例は 3 例 (症例 6, 7, 8) であった。

6) 新生児肝内胆汁うっ滞症 NICCD とウイルソン病が疑われた症例は各々 1 例 (症例 9 と症例 10) であった。

7) 胆道系疾患の可能性が示唆された症例は 1 例であった。

8) 残りの 3 例 (症例 12, 13, 14) は、後述する巨細胞性肝炎 (症例 12, 13) などの病理組織像を呈したが特異変化はなく、病理組織像から疾患の特定は困難であった。

9) MRP2 の発現は全例に認められた。MRP2 の強発現は PFIC や BRIC に認められた。

#### 2. 14 症例の肝病理組織所見

症例 1. 肝小葉構築は保たれている。門脈域に軽度線維化が見られ、小葉間胆管は消失している。肝動脈枝のみが観察される門脈域がある。炎症細胞浸潤は見られない。肝小葉内には、胆汁うっ滞および肝細胞の風船化が観察される。肝細胞の脂肪沈着はほとんど認めない。

症例 2. 肝小葉構築は保たれている。



門脈域に線維化、炎症細胞浸潤はない。門脈枝は狭小化している。小葉間胆管は著変なく、一部門脈域では細胆管の増生を見る。肝細胞の腺房様配列が散見され、多数の胆汁栓が見られる。肝細胞は高度に腫大し、多核の巨肝細胞が散見される。炎症反応はない。

症例3. 肝小葉構築は改変傾向を示し、線維性隔壁を見るが再生結節はない。全体的に肝細胞は多核巨細胞を呈し、胆汁栓を伴う胆汁うっ滞が見られる。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤が見られる。小葉間胆管は著変ない。壊死炎症反応はない。肝細胞に微小脂肪滴の沈着を認める。

症例4. 肝小葉構築は保たれているが、門脈域は軽度線維性拡大を呈し、線維性架橋を見る。胆管の消失した門脈域がある。門脈域には、軽度の炎症細胞浸潤が見られる。肝小葉では胆汁栓はなく、胆汁うっ滞は認識できない。肝細胞索は乱れ、肝細胞の腺房様配列が目立つ。

症例5. 肝小葉構築は保たれている。門脈域では、小葉間胆管に著変なく、細胆管は軽度増生している。門脈枝の潰れが見られる。門脈域の線維性拡大はない。門脈域と肝実質域には炎症反応は見られない。肝細胞は軽度腫大し、胆汁栓が散在し、胆汁うっ滞が目立つ。

症例6. 肝小葉構築は、門脈域間の線

維性架橋形成により改変を示す。肝細胞は、全体的に多核の巨細胞化し、肝細胞内胆汁うっ滞が目立ち、胆汁栓が散在する。門脈域には、リンパ球浸潤と軽度の好中球と好酸球浸潤が認められる。小葉間胆管は著変ないが、全体的に細小化している。

症例7. 肝小葉構築は保たれている。門脈域内に線維の沈着は認めるが、線維性拡大はない。全ての門脈域で小葉間胆管は消失し、門脈枝は狭小化あるいは消失している。小葉間動脈は増生、屈曲、蛇行している。肝細胞は腫大し、多核化巨細胞を少数混じる。胆汁うっ滞が観察される。

症例8. 肝小葉構築は保たれているが、門脈域は線維性拡大を呈し、一部に線維性架橋を見る。肝細胞は全体的に多核の巨細胞性変化を呈し、胆汁うっ滞が目立ち、胆汁栓も散在する。門脈域には、リンパ球浸潤と軽度の好酸球を見る。末梢門脈域では小葉間胆管の消失と軽度の細胆管増生を見る。

症例9. 小葉構築はほぼ保たれているが、門脈域は軽度線維性拡大を呈する。肝小葉では、胆汁栓を伴う胆汁うっ滞が高度である。肝細胞索は乱れ、敷石状配列が見られる。末梢門脈域では、小葉間胆管が消失し、軽度細胆管増生を見る。類洞に軽度の炎症細胞浸潤がみられる。

電顕所見：Byler's bile は認めない。肝細胞は腫大し、拡張した小胞体が目立つ。

症例 10. 肝小葉構築は保たれている。門脈域に線維化なく、軽度炎症細胞浸潤を認める。小葉間胆管は著変ない。約 80%の肝細胞が脂肪滴を有する。炎症反応は軽微であり、類洞に軽度リンパ球と好中球の増生を見る。一部類洞に繊細な膠原線維の沈着が観察される。軽度ヘモジデリンの沈着を見る。

症例 11. 肝小葉構築は線維性架橋により改変している。門脈域にはリンパ球が浸潤し、好酸球や形質細胞も混在する。piecemeal necrosis が散在する。肝実質は著明に萎縮し、炎症反応が見られる。肝細胞の約 10%に脂肪滴を認める。類洞壁細胞は活性化し、肝細胞周囲性線維化が散在する。

症例 12. 肝小葉構築は保たれている。門脈域は軽度線維性拡大を呈するが、線維性架橋はない。門脈域には、小葉間胆管は存在し、細胆管が軽度増生している。門脈域には炎症細胞浸潤はない。肝細胞は敷石状に配列し、腺房様配列が散見される。胆汁栓はないが、肝細胞内の胆汁うっ滞が窺える。

症例 13. 肝小葉構築は保たれている。門脈域から小葉内に伸展する線維化を見る。門脈域には軽度のリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤が認めら

れる。門脈の 3 つ組は保たれ、小葉間胆管には著変を見ない。肝細胞は腺房様配列を呈し、胆汁栓が散在する。軽度の壊死炎症反応が観察される。

症例 14. 肝小葉構築は保たれている。門脈域は軽微な線維化を見る以外に、著変はない。門脈の 3 つ組は保たれ、小葉間胆管は存在する。肝実質全体に、肝細胞の腺房様配列が目立ち、多数の胆汁栓が認められ、肝細胞内の胆汁うっ滞も窺える。

#### D. 考察

今回、臨床的に PFIC や BRIC が疑われて肝生検が施行された症例を検討した。病理組織学的検討により、PFIC1 (1 例)、BRIC1 (1 例)、PFIC2 (2 例) と BRIC2 (1 例) が確認もしくは推定された。この結果から、肝生検が、PFIC や BRIC の診断の確認や鑑別に有用であること、遺伝子診断の適応についてのスクリーニング検査としての位置付けを明確にできたと考える。特に PFIC2 と BRIC2 については、免疫組織化学による BSEP の欠損の確認が重要であり、病理診断を行う上で診断の拠り所となる。PFIC や BRIC に認められた MRP2 の強発現は、FIC1 や BSEP の欠損に対する代償性反応かもしれない。PFIC1 (症例 1) と BRIC1 (症例 2) については、臨床および病理組織所見から、その可能性が高いと判断したが、FIC1 の免疫組織化学は試行段階

であり、今回は行っておらず、病理診断の確定に至らなかった。PFIC1 の免疫組織化学の確立は急務であると考えている。

対象症例の中 5 症例は、病理組織学的に、PIBD、NICCD、Wilson 病などが示唆され、PFIC との鑑別が可能であった。この点、肝生検により、病理学的な視点から、臨床医に対し、可能性のある疾患や病態あるいは鑑別すべき疾患について助言ができた。

## E. 結論

原因不明の胆汁うっ滞を呈する症例の診断において肝生検の果たす役割は大きい。トランスポーターの検索を含めた肝病理学的検討は、PFIC や BRIC の診断の確認ならびに遺伝子診断の適応判定のスクリーニングに有用である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 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 Mar;  
40(3): 295-303

- (2) General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. Dig Endosc. 2010 Jan;22(1):1-9
- (3) Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, Izumi N, Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N,

- Seriu T, Omata M. *Hepatol Int.* 2010 Feb 6;4(1):414-422
- (4) Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Yasuni Nakanuma, Yoh Zen, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Akitaka Nonomura, Takeshi Uehara, Kenji Sano, Fukuo Kondo, Toshio Fukusato, Koichi Tsuneyama, Masahiro Ito, Kenichi Wakasa, Minoru Nomoto, Hiroshi Minato, Hironori Haga, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Joji Haratake, Shinichi Aishima, Tomoyuki Masuda, Hajime Aoyama, Aya Miyakawa, Hayasahino, Toshiharu Matsumoto, Hayato Sanefuji, Hidenori Ojima, Tse-Ching Chen, Eunsil Yu, Ji-Hun Kim, Young Nyun Park and Wilson Tsui. *Pathology International.* 2010 Mar; 60(3):167-174
- (5) Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. *HPB(Oxford, England).* 2010 Feb;12(1): 22-30
- (6) VII 肝内胆汁うっ滞症 乳児期肝内胆汁うっ滞症、小児期肝内胆汁うっ滞症 谷川 健、鹿毛 政義 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 肝・胆道系症候群-その他の肝・胆道系疾患を含めて- 13号 443-447 ページ
- (7) 特集 急性肝障害-薬物性肝障害とウイルス肝炎 急性肝障害の診断 急性肝障害の病理所見 鹿毛 政義、中島 収 臨床消化器内科 25 卷 11 号 1457-1465 ページ
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし
- (5) Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic