

図6 β カテニンによる膵腺房細胞(Acini)の脱分化制御と膵管内上皮性腫瘍(PanIN)の発生(文献15より引用)

正常マウス(WT)では、腺房細胞が傷害されると、いったん脱分化して再生される。胎生期シグナルであるWntによって安定化される β カテニン(β -catenin)の量によって、腺房細胞の脱分化過程は制御されている(左側)。腺房細胞にKras遺伝子変異がある(KrasG12D)と、 β カテニン量が閾値以下に留まり、脱分化過程が継続してしまう。膵管内上皮性腫瘍(PanIN)が発生すると、 β カテニンは増加して、腫瘍の成長を促す(右側)。すなわち、 β カテニンは腫瘍発生の初期にはこれを抑え、後期には腫瘍の成長を促進する(ADM:acinar-to-ductal metaplasia)。

網羅的な遺伝子解析によれば、HedgehogやWnt/Notchシグナルの遺伝子変異はほぼ全例で検出される¹⁷⁾。すなわち多段階発癌の過程で引き起こされた遺伝子変異によって胎生期シグナルが恒常的に再活性化される可能性がある。いずれにしても、胎生期シグナルの再活性化は、膵癌の発生・進展の過程で重要な役割を果たしている。

5

胆道と胆道癌の発生の分子機構、膵胆管合流異常と胆道癌

ヒトでは在胎3~4週、マウスでは胎生8日ころに、前腸腹壁が肥厚して肝憩室が形成され、肝胆道系の発生が始まる。肝憩室頭部から肝臓が、尾部からは肝外胆道系と腹側膵臓が発生する。肝外胆道と肝臓内に発生する肝内胆管は後に二次的に結合し、その連結部

は左右肝管の第一分枝のレベルとされる²⁾。このような肝外胆道系と肝内胆管との細胞系譜の相違は、胆道癌と肝内胆管癌の相違に対応していると想像される。

胆道系と膵臓の分化には、上記のようにHes1シグナルが分化スイッチとして働いているが、その際にHes1はSox17とフィードバックループを形成する。肝外胆道系の発生に重要な転写因子としてHhex, Hnf6, Hnf1 β , Invなどが知られているが、これはいずれもSox17の下流に位置する分子である¹⁸⁾。

次に肝内胆管系の発生の模式図を図7に示す。肝内の胆管上皮細胞と肝細胞は共に肝芽細胞に由来する。門脈周囲の肝芽細胞が胆管上皮細胞に分化し、ductal plates(胆管板)と呼ばれる構造をとるようになり、最終的に肝

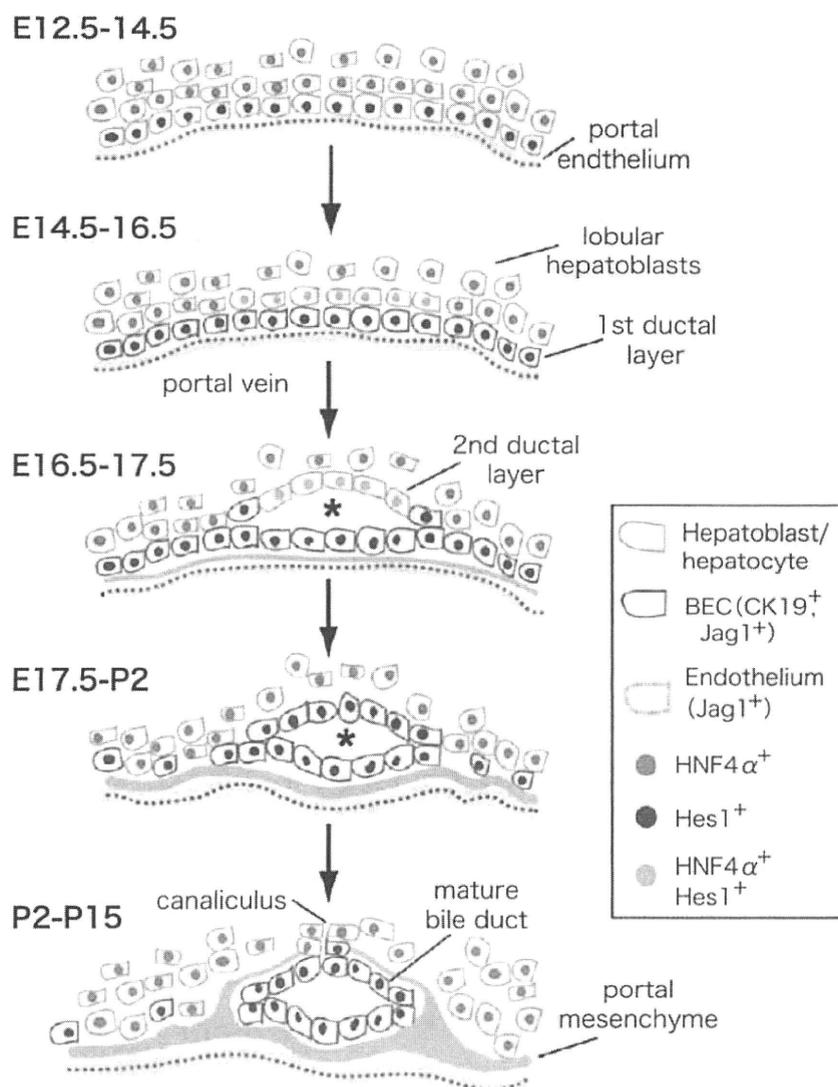


図7 Notchシグナルによる肝芽細胞から胆管上皮細胞への分化(文献19より引用) 肝臓発生の初期, マウスでは在胎12.5-14.5日(E12.5-14.5)には, 門脈内皮細胞(portal endothelium, 黄色)に発現しているJag1が隣接する肝芽細胞(hepatoblast, 灰色)のNotch受容体を刺激してHes1(青色核)を発現させる. E14.5-16.5には, 肝芽細胞はサイトケラチン19(CK19)陽性の胆管上皮細胞(BEC, 緑色)に分化する. E16.5-17.5には, 特にNotchシグナルの活性化が高度な部分で, 隣接する肝芽細胞にもHNF4 α に加えてHes1が誘導され(桃色核), 管腔構造(*)が出現する. HNF4 α 単独陽性の肝芽細胞は肝細胞に分化する. E17.5-出生2日(P2)には, 桃色核の細胞がHNF4 α 陰性となり, さらにHes1単独陽性の胆管上皮細胞へと分化が進む. P2-P15には, 成熟肝内胆管(mature bile duct)が出現する. Jag1は門脈内皮細胞のみならず, 門脈周囲の肝芽細胞にも発現し, 周囲の肝芽細胞へNotchシグナルを伝達して, 胆管上皮細胞への分化を促進する.

内胆管に分化する. 胎生期の肝芽細胞が, 肝細胞と胆管上皮細胞へ分化する過程は, 肝幹細胞のモデルとして詳細に解析されてきた. NotchやWnt/ β -catenin, *Hnf6*, *Hnf1 β* ,

Cilium, *TGF β* , *Sall4*などのシグナル伝達系や分子がこの分化過程の制御因子として重要である¹⁸⁾. Notchシグナルが胆管上皮細胞の発生に重要な働きを演じていることは,

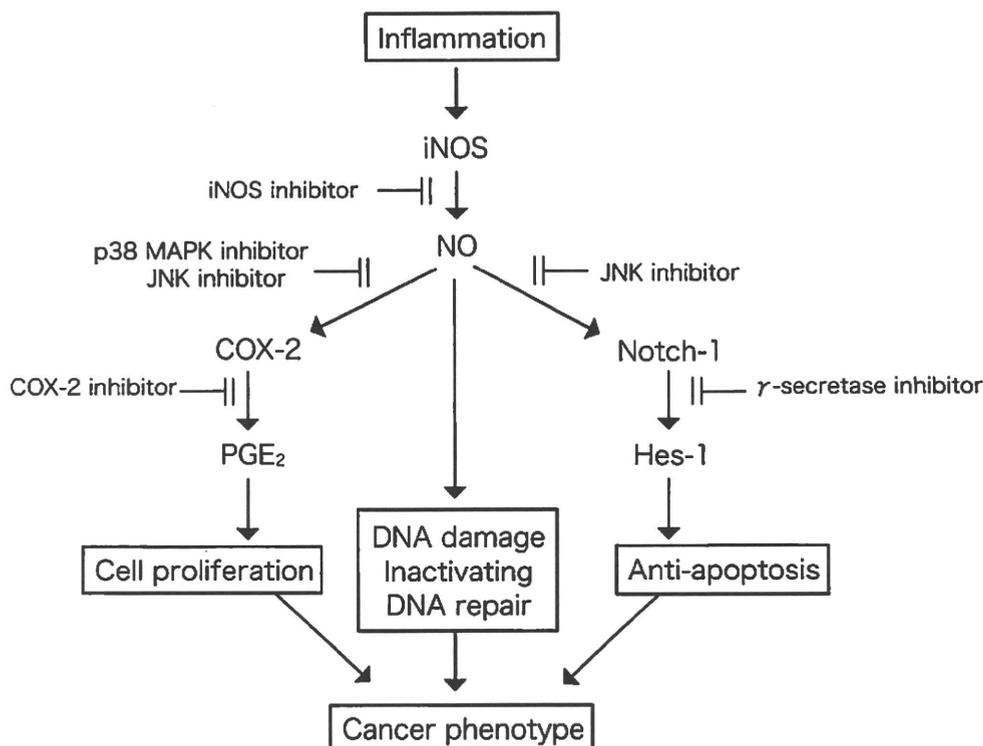


図8 炎症性シグナルによるマウス胆管細胞のNotch-1発現誘導と癌発生(文献20より引用) 胆管細胞のiNOSは炎症が起こるとNOの産生を亢進させ、JNK 1/2経路を介して、Notch-1の産生を促す。このNotchシグナルの活性化は、抗アポトーシス活性を高め、胆管癌の発生を促進すると想定される。Notchシグナルを遮断するγセクレターゼ阻害剤は、胆管癌細胞株のアポトーシスを促進する。

Notch2やNotchのリガンドであるJag1の欠失によって肝内胆管が減少するAlagille症候群の存在によって明らかである。門脈の血管内皮細胞に発現するJag1のシグナルが血管周囲に存在する肝芽細胞または門脈域結合組織のNotch2受容体に伝えられ、周辺の肝芽細胞が胆管上皮細胞に分化すると想定されている¹⁹⁾。

肝内胆管癌や胆道癌の分子発生の機構は、膵癌に比較するといまだ不明な点が多い。しかし、炎症性メディエータNOが胆管上皮細胞のNotch1を誘導し、細胞株レベルではあるが膵癌と同様に、Notchシグナルを遮断する薬剤が胆管癌のアポトーシスを誘導するとの報告がある(図8)²⁰⁾。

小児期に多い先天性胆道拡張症では、胆道癌が平均的日本人の1,000倍も高率に発生す

る。本症では、膵管と総胆管が十二指腸壁外で合流(膵胆管合流異常)し、Oddi括約筋作用が合流部に及ばないために、膵液と胆汁の相互逆流が起こる。膵液と胆汁が混和すると種々の細胞障害性物質が産生され、胆管上皮に慢性炎症性が起こり、胆道癌が起こりやすくなる。注目すべきは、癌が発生するはるか以前の、小児期の手術標本でもすでに、Kras遺伝子やP53遺伝子の変異が高率に検出されることである²¹⁾。これらの遺伝子変異の意義は膵癌の発生では確立されており、多段階発癌の過程が胆道癌と膵癌でどの程度共通しているのか、今後の研究の進展が待たれる。

6 今後の展望

膵臓癌と胆道癌の組織発生の類似性、多段階発癌における分子メカニズムの類似性など

は、胆道系と膵臓の発生過程の類似性を反映しているのであろう。膵癌発生・進展のメカニズムの解明は変異型Kras発現マウスの作成によって著しく進展した。膵癌で得られた知見は、今後、ヒト胆道癌や胆道癌発生モデルマウスと比較することによって、胆道癌のシグナル伝達系の解明へ繋がる可能性がある。このような発生生物学と腫瘍生物学の融合研究が、分子標的薬の開発に役立つターゲット分子の発見に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S et al : Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* 36 : 83–87, 2004
- 2) Shiojiri N, Katayama H : Secondary joining of the bile ducts during the hepatogenesis of the mouse embryo. *Anat Embryol (Berl)* 177 : 153–163, 1987
- 3) Spang JR, Lange AW, Lin SCJ et al : Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Dev Cell* 17 : 62–74, 2009
- 4) Kawaguchi Y, Cooper B, Gannon M et al : The role of the transcriptional regulator Ptf1a in converting intestinal to pancreatic progenitors. *Nat Genet* 32 : 128–134, 2002
- 5) Puri S, Hebrock M : Cellular Plasticity within the Pancreas-Lessons Learned from Development. *Dev Cell* 18 : 342–356, 2010
- 6) De La O JP, Emerson LL, Goodman JL et al : Notch and Kras reprogram pancreatic acinar cells to ductal intraepithelial neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 18907–18912, 2008
- 7) Jensen J, Pedersen EE, Galante P et al : Control of endodermal endocrine development by Hes-1. *Nat Genet* 24 : 36–44, 2000
- 8) Terada T, Nakanuma Y, Kakita A : Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. Heterotopic pancreas in the liver. *Gastroenterol* 98 : 1333–1337, 1990
- 9) Zhou Q, Law AC, Rajagopal J et al : A multipotent progenitor domain guides pancreatic organogenesis. *Dev Cell* 13 : 103–114, 2007
- 10) Gittes GK : Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol* 326 : 4–35, 2009
- 11) Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A et al : Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell* 4 : 437–450, 2003
- 12) Plentz R, Park JS, Rhim AD et al : Inhibition of γ -Secretase Activity inhibits Tumor Progression in a Mouse model of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma *Gastroenterol* 136 : 1741–1749, 2009
- 13) De La O JP, Murtaugh LC : Notch signaling: where pancreatic cancer and differentiation meet? *Gastroenterology* 136 : 1499–1502, 2009
- 14) Habbe N, Shi G, Meguid RA et al : Spontaneous induction of murine pancreatic intraepithelial neoplasia (mPanIN) by acinar cell targeting of oncogenic Kras in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 18913–18918, 2008
- 15) Morris IV JP, Cano DA, Sekine S et al : β -catenin blocks Kras-dependent reprogramming of acini into pancreatic cancer precursor lesions in mice. *J Clin Invest* 120 : 508–520, 2010
- 16) Li C, Heidt DG, Dalerba P et al : Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 67 : 1030–1037, 2007
- 17) Jones S, Zhang X, Parsons DW et al : Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321 : 1801–1806, 2008
- 18) Zong Y, Stranger BZ : Molecular mechanisms of bile duct development. *Int J Biochem Cell Biol* 2010
- 19) Zong Y, Panikkar A, Xu J et al : Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 136 : 1727–1739, 2009
- 20) Ishimura N, Bronk SF, Gores GJ : Inducible Nitric Oxide Synthase Up-Regulates Notch-1 in Mouse Cholangiocytes: Implications for Carcinogenesis. *Gastroenterol* 128 : 1354–1368, 2005
- 21) 藤井秀樹, 板倉 淳, 平井 優, 他 : 膵・胆管流異常症における胆管上皮の異常. *肝胆膵* 55 : 433–439, 2007

Key words
劇症肝炎
プロトロンビン時間
肝性脳症
肝移植
血液浄化療法

特集

小児の肝疾患 up to date 6

小児の急性肝不全

す ま ざきりょう
須磨崎 亮^{*1}

いぬい
乾 あやの^{*2}

い た し のぶ
位田 忍^{*3}

なが た いくお
長田 郁夫^{*4}

まつ い あきら
松井 陽^{*5}

むしあけ そう たろう
虫明 聡太郎^{*6}

要旨

急性肝不全とは、初発症状出現から8週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じ、プロトロンビン時間 (PT) が40%以下を呈する症候群である。小児ではWilson病など先天代謝異常による急性肝障害とウイルス、薬剤、自己免疫による劇症肝炎が主要な基礎疾患である。乳児例が35%以上を占め、この年齢層では成因不明例も多い。日々刻々と変わる状況に応じて、基礎疾患の治療、血液浄化療法を含む集中治療、肝移植といった複雑な治療を行う。保護者も短時間で大きな決断を迫られることから、十分な情報提供と精神的な支援が必要である。近年の全国調査では日本の救命率は69%であり、欧米諸国の成績を上回っている。

I 急性肝不全の疾患概念と劇症肝炎、劇症肝不全

急性肝不全とは、急速かつ高度の肝細胞障害によって、血液凝固障害や肝性脳症などの肝不全症状をきたす症候群である。日本では従来から劇症肝炎という病名が頻用され、「初発症状出現から8週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じ、プロトロンビン時間 (PT) が40%以下を呈する肝炎」と定義されている¹⁾²⁾。一方、小児急性肝不全の主要な基礎疾患を表1に示した。小児では、劇症肝炎と同様の臨床経過を示すが、肝臓の炎症を伴わない代謝性肝疾患が多く、この意味で「急性肝不全」の用語は小児科の臨床に適した疾患概念である。欧米の文献でもacute liver failureの用語が頻用されている。

すなわち、急性肝不全は劇症肝炎より広義の概念で、劇症肝炎はウイルス性、薬剤性、自己免疫性など病理学的に肝炎像を呈する急性肝不全である。

また、劇症肝炎の定義には肝性脳症の出現が含まれているが、乳幼児では必ずしも軽度の意識障害を判定するのは容易ではない。欧米の小児急性肝不全では肝性脳症の有無を必須としないとする考え方もある³⁾。そこで本稿では、肝性昏睡を伴う最重症例を「劇症肝不全」とよび、肝性脳症の有無にかかわらずPTが40%以下の急性肝障害を「急性肝不全」と記す。

小児急性肝不全は比較的古まれな疾患であり、全体像を把握するためには全国調査が必要である。日本小児肝臓研究会の急性肝不全ワーキンググループが中心となって、小児急性肝不全症例の全国調査を行った^{4)~6)}。本稿ではその解析結果に基づいて、小児急性肝不全の診断、治療について概説する。

*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科・小児科
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

*2 済生会横浜市東部病院こどもセンター *3 大阪府立母子医療センター消化器・内分泌科 *4 鳥取大学医学部周産期小児医学 *5 国立成育医療研究センター *6 摂南総合病院小児科

表1 小児急性肝不全の成因

<p>新生児期</p> <p>感染症 <u>単純ヘルペスウイルス</u>, アデノウイルス, エコーウイルス, コクサッキーウイルス</p> <p>先天代謝異常, 免疫関与 <u>ガラクトース血症</u>, <u>チロシン血症</u>, <u>新生児ヘモクロマトーシス</u>, <u>果糖不耐症</u>, <u>チトクロームCオキシダーゼ欠損症</u>, <u>Zellweger症候群</u>, <u>α₁アンチトリプシン欠損症</u></p> <p>循環障害 <u>先天性心疾患</u> (左心低形成など低心拍出量の心奇形), <u>開心術</u>, <u>重症仮死</u></p> <p>乳幼児期以降</p> <p>感染症 <u>B型肝炎ウイルス</u>, <u>EBウイルス</u>, <u>A型肝炎ウイルス</u>, <u>ヒトヘルペスウイルス6</u>, <u>サイトメガロウイルス</u>, <u>単純ヘルペスウイルス</u>, <u>C型肝炎ウイルス</u>, <u>レプトスピラ</u></p> <p>薬剤性 <u>バルプロ酸</u>, <u>イソニアジド</u>, <u>アセトアミノフェン</u>, <u>サリチル酸</u>, <u>ハロセン</u>, その他</p> <p>代謝異常 <u>Wilson病</u>, <u>尿素サイクル異常症</u>, <u>シトリン欠損症</u>, <u>ミトコンドリア異常症</u> (Alpers-Huttenlocher症候群など) や <u>高乳酸血症</u>, <u>脂肪酸代謝異常症</u>, <u>果糖不耐症</u>, その他</p> <p>循環障害 <u>ウイルス性心筋炎</u>, <u>心筋症</u>, <u>ショック</u>, <u>Budd-Chiari症候群</u>, <u>肝静脈閉塞症</u> (venoocclusive disease: VOD), <u>開心術後</u></p> <p>その他 <u>血球貪食症候群</u>, <u>Reye症候群</u>, <u>自己免疫性肝炎</u>, <u>熱射病</u></p> <p>学童期以降では, とくに <u>Wilson病</u>, <u>自己免疫性肝炎</u>, <u>薬剤性</u> に注意する.</p>
--

下線は頻度の高い基礎疾患

II 小児急性肝不全の全国調査

1. 1979~1994年の劇症肝炎

鳥取大学の白木らによって15年間に15歳以下の劇症肝炎287例が集積され, うち1歳未満の症例が129例(45%)であった⁷⁾. 成因別ではB型肝炎ウイルス(HBV)が26%であり, 他のウイルスや薬剤といった原因の明らかなものは少なく, 不明例が65%と過半数を占めていた. 発症年度別にみると1988年頃からB型劇症肝炎が著減して, 小児劇症肝炎の年間発生数は20例以下となった. HBVキャリア妊婦に対する母子感染予防処置の普及と献血ドナー検査へのHBc抗体検査の導入が貢献したと考えられる. この時代にはいまだ肝移植や交換輸血以外の血液浄化療法は行われておらず, 救命率は30.7%であった.

2. 1995~2005年の急性肝不全

2006年に全国調査が再開され, 全国の主要な小児診療施設を対象に過去11年分の急性肝不全症例が調査された. 調査症例の選択基準を表2に示す. 今回は, 劇症肝炎以外に代謝性肝疾患やReye症候群, 血球貪食症候群, 循環器疾患などすべての急性肝不全を調査に含めた. 1次調査の回答率は49%であった. 2次および3次調査によって重複登録を削除し, 最終的に肝性脳症を伴った劇症肝不全105例, 明らかな肝性昏睡をきたさなかった急性肝不全30例の計135例が収集された. 135症例の内訳を表3に示す. なお初発症状出現8週以降24週までに肝性昏睡をきたす遅発性肝不全が7例登録されたが, 基礎疾患は劇症肝不全と差がなかったため, 劇症肝不全に含めて検討した. 表4に劇症肝不全105症例の予後調査をまとめた.

表2 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡II度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型がある。

(注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合には劇症肝炎から除外する。ただし、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。

(注2) 肝性脳症の昏睡度分類は第5回小児肝臓ワークショップに基づく(下表)

(注3) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡I度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全(LOHF)に分類する。

(注4) ここで調査対象とする小児劇症肝不全には、上記の劇症肝炎以外に、高度の急性肝機能障害に加えて、血液凝固異常とII度以上の意識障害をきたしたすべての症例を含む。例えば、薬剤中毒、左心低形成症候群など先天性心疾患による循環不全、Wilson病・高チロシン血症・ガラクトース血症・新生児ヘモクロマトーシスなどの代謝異常、血球貪食症候群や新生児ヘルペスなど肝炎ウイルス以外のウイルス性感染症なども劇症肝炎類縁疾患として、劇症肝炎(劇症肝不全)に含めて記載する。

第5回小児肝臓ワークショップによる小児肝性昏睡の分類

意識障害 (昏睡度)	年長児	乳児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当意識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない
III	大きな声で呼ぶとかろうじて開眼する	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする	
V	痛み刺激にまったく反応しない	

表3 日本における小児急性肝不全の登録症例(1995~2005年)(日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績)

	肝性脳症を伴う 劇症肝不全	肝性脳症を伴わない 急性肝不全	合計
症例数	105	30	135
男:女	58:47	20:10	78:57
平均年齢 (1歳未満の割合)	5歳(35%)	7歳(33%)	(35%)

(須磨崎亮ほか, 2007⁹⁾)

③ 小児急性肝不全の特徴

a. 発生頻度, 発症年齢, 病型

登録もれが少ない最近5年間の症例に限ると、小児劇症肝不全の発生数は年間9.3例であった。1次調査の回答率にバイアスがかかっていないと仮定すれば、年間10~20例程度の発生数と推定される。日本肝移植研究会の肝移

植症例登録報告⁸⁾ともほぼ合致する。過去の全国調査と比較すると、ここ20年間で小児劇症肝不全の発症数に大きな変動はない。

1歳未満の乳児例が15~30年前には45%、今回の調査でも35%、1歳代も含めると約半数を占めていた。表5に示すように欧米でも乳幼児例が多く、時代や国を越えて共通の傾向であ

表4 日本における小児劇症肝不全の予後（1995～2005年）（日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績）

	1歳未満	1歳以上	合計
症例数	37例	68例	105例
男/女	20/17	38/30	58/47
生存数	20	52	72
男/女	11/9	26/26	37/35
生存率（%）	54	76	69
移植無で生存	5	10	15
移植後生存	15	42	57
移植での救命率（%）	56	82	73
移植数	27	51	78
移植率（%）	73	75	74
移植後の死亡	12	9	21

（須磨崎亮ほか，2007⁹⁾）

表5 日本と欧米における急性肝不全の比較

	日本	英国 ^{*1)}	北米 ^{*2)}
調査期間	1995～2005	1991～2000	1999～2004
症例数（人）	135	97	348
乳幼児例（%）	35（1歳未満）	63（0～5歳）	36（0～2歳）
成因（%）			
代謝性	25	23	12
ウイルス性	22	18	6
薬剤性	8	20	19
自己免疫性	2	3	6
成因不明	43	37（nAnBnC肝炎*）	49

*nAnBnC肝炎：非A、非B、非C型肝炎（^{*1)}Lee WS et al, 2005⁹⁾ ^{*2)}Squires RH et al, 2006³⁾）

る。一方、乳児劇症肝不全の救命率は年長児例よりも低く（表4）、生存しても重篤な中枢神経後遺症が10%程度にみられることから、重症化しやすい群として別枠で対処する必要がある。

成人の劇症肝炎では、初発症状の出現後10日以内に肝性脳症をきたす急性型は11日以降に発現する亜急性型より予後が良いことが知られている。小児劇症肝不全にこの分類を当てはめると、急性型：亜急性型：遅発性肝不全が、64：31：7であった。成人では、急性型と亜急性型はほぼ同数であり¹⁾、小児劇症肝不全では経過の早い急性型の割合が多い。

b. 急性肝不全の成因

今回集計された小児急性肝不全135例の成因は代謝性25%、ウイルス性22%、薬剤性8%、自己免疫性2%、不明43%であった。日本ではアセトアミノフェンの薬剤性肝障害がほとんどないこと以外は、基礎疾患の比率は欧米と類似している（表5³⁾⁹⁾。成人の劇症肝炎と比較すると、小児ではHBVなどウイルス性が少ない。逆に成人では代謝性の急性肝不全は、Wilson病を除いてほとんどみられない¹⁰⁾。

1) 代謝性疾患による急性肝不全

Wilson病が半数以上を占め、チロシン血症、尿素サイクル異常症・Reye症候群、高アンモ

ニア血症, シトリン欠損症, 新生児ヘモクロマトーシス, ミトコンドリア異常症, ガラクトース血症, 果糖不耐症などが含まれる。診断にあたっては発症年齢が最初の手掛かりとなる。Wilson 病は年長児, 新生児ヘモクロマトーシスは新生児, その他の多くの代謝異常による急性肝不全は乳児期に多い。

＜劇症型 Wilson 病＞

年長児の急性肝不全では Wilson 病の比率が高い。Wilson 病による急性肝不全では, 基礎に肝硬変を伴い溶血発作をきたす点が通常の急性肝不全と異なる。Wilson 病では銅が胆汁中に排泄できず, まず肝臓に銅の蓄積が起こる。溶血発作は肝臓外への非セルロプラスミン結合銅の流出によって起こるため, 劇症型 Wilson 病を発症する時点では, すでに慢性の肝障害が継続し, 線維化が進行している。このような慢性の肝障害の上に肝不全を起こすことを“acute on chronic”とよんでいる。腹水を伴いやすい, ALT の上昇が比較的軽度, 溶血を伴うため黄疸は高度, 間接ビリルビンの著しい上昇などの臨床的特徴がある。一方, Wilson 病以外の急性肝不全でも, 急激に多量の肝細胞が崩壊すると二次的に血清銅の高値, 血清セルロプラスミンの合成低下など Wilson 病と類似した検査値を示す場合がある。Wilson 病では銅キレート薬が有効であり, 肝不全の原因治療が可能であるため, 正確な診断が求められる。

2) ウイルス性肝炎

原因ウイルスとして, EB ウイルス, HBV, 単純ヘルペスウイルス, A 型肝炎ウイルスが多い。ヒトヘルペスウイルス 6, サイトメガロウイルスなどのヘルペス群ウイルスによる急性肝不全の報告がある。EB ウイルスによる急性肝不全では高熱, 血球減少など血球貪食症候群の症候を伴うことが多い。血球貪食症候群を合併した急性肝不全では肝移植症例の予後は悪く, 免疫抑制・化学療法を優先する。単純ヘルペスウイルスでは母子感染例が多く, 新生児期に早

期診断・早期治療が求められる。

HBV による小児急性肝不全では, 抗原・抗体系による診断は困難なことが多く, HBV-DNA の検出が確定診断に役立つ。ほぼ全例が急性感染であり, 成人と異なり HBV キャリアからの発症はまれである。母子感染は乳児に, その他の家族内感染は1歳以上に多い。このような家族内感染を防ぐために, HB ワクチンの接種が重要である。A 型肝炎ウイルスによる急性肝不全は比較的軽症例が多い。

3) 薬剤性肝障害

今回の小児急性肝不全の調査では抗菌薬, 消炎鎮痛薬, 鎮咳去痰薬, ステロイド薬, 漢方薬, 抗けいれん薬が被疑薬として挙げられていた。しかし一般的な使用頻度との関係もあり, 特定の薬剤が危険とはいえない。診断は臨床経過や肝生検による病理組織像によることが多い。リンパ球刺激試験は陽性であれば診断根拠になるが, 陰性だからといって薬剤性肝障害を否定できない。

4) 自己免疫性肝炎

一般的には高 IgG 血症や抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗 LKM 抗体などの自己抗体が診断に有用である。しかし急性発症の自己免疫性肝炎では上記の免疫学的異常が明確でないことが多く, しばしば診断が困難である。国際診断基準スコアリングシステム¹¹⁾は小児例でも有効である。出血傾向が強まる前に, 肝生検による病理学的検索を行うことが診断のポイントである。亜急性型が多く, 他の成因による急性肝不全よりも経過が長い傾向がある。乳児例も報告されているが, 多くは年長児例である。

5) 成因不明の急性肝不全

小児急性肝不全の原因疾患の調査では, 時代と国を問わず常に半数以上が成因不明である^{3), 4), 7), 9)}。今回の調査で成因不明例の年齢分布を図1に示した。0~1歳児に多いが, HBV の母子感染が生後3~4カ月に鋭いピークを形成するのと異なり, 明確な好発年齢はみられない。

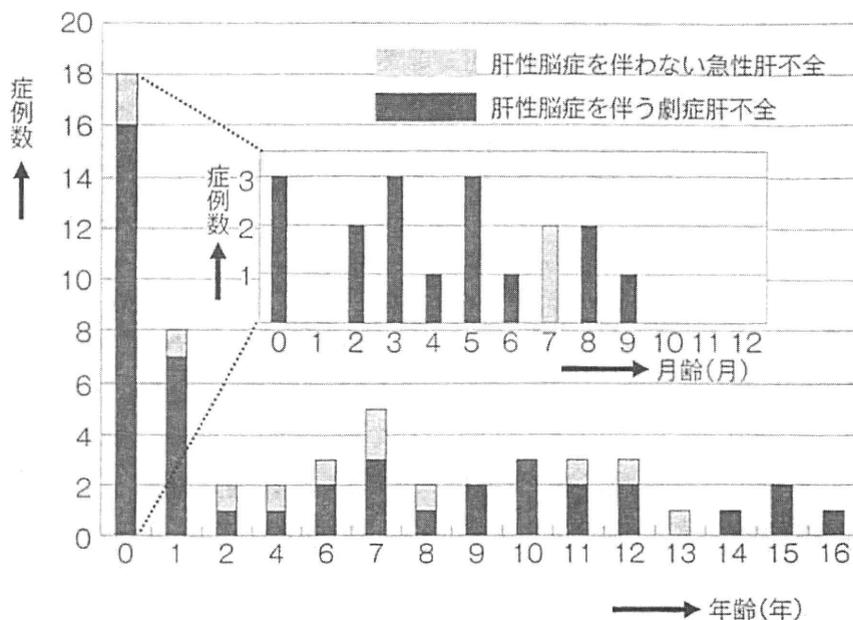


図1 成因不明の急性肝不全症例の年齢分布 (日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績) (須磨崎亮ほか, 2007⁵⁾)

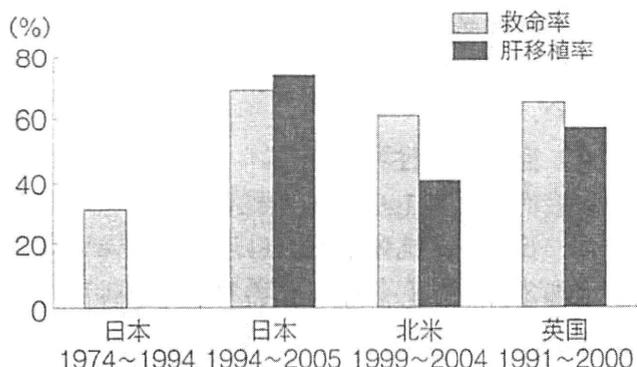


図2 小児劇症肝不全の治療成績 (表4と文献5, 9)から計算)

同じ成因不明例としても、20年前と現在、日本と欧米が同一の病因によると即断はできないが、乳幼児に多いことはいずれの疫学調査も類似している。成人の成因不明例との関連は不明である。

Ⅲ 小児急性肝不全の治療と予後

1. 治療法と予後の現況

a. 日本の治療成績

急性肝不全の治療は、基礎疾患の治療、血液浄化療法を含む集中治療、肝移植へと進む。血液浄化療法や生体部分肝移植は、日本で発達した治療である。図2に示すように、救命率と肝移植率がともに北米、英国、日本の順に高くなることから、日本の治療法は世界的にみても高水準にあると推測される。

b. 治療上の問題点

現在のもっとも重要な問題は血液浄化療法、生体部分肝移植、脳死肝移植といった多様な治療法の中から、患児の病状と保護者の希望にあわせて適切な選択を行うことにある。まず、肝移植の可能性を念頭におきながら内科的な集中治療を進める。肝移植を適切な時期に実現するためには、短時間で両親に十分な情報を提供し、その希望を確認し、場合によっては移植施設と連絡をとりながら患児を安全に移送する必要が

表6 小児急性肝不全の治療方針

病状の進行 ↓	1. トランスアミナーゼの異常高値、黄疸を伴う急性肝障害： 肝障害の原因検索（抗ウイルス薬、自己免疫性肝炎に対する免疫抑制薬、Wilson 病に対するキレート薬などの治療の必要性を正確に判断する） 2. プロトロンビン時間の延長： ビタミン K ₂ の静注に反応しなければ、集中治療の開始（小児肝臓専門医への相談） 3. プロトロンビン時間 40% 以下： 血液浄化療法の開始を考慮、移植施設への連絡 4. II 度以上の肝性昏睡の出現： 移植可能施設への転送、脳死肝移植への登録 5. 肝移植適応ガイドライン（新）で 5 点以上 or 肝性昏睡進行 or 血液浄化療法からの離脱困難： 肝移植の実施
------------	--

ある。実際には子どもが急性肝不全に罹患すると、両親は生体肝移植ドナーを希望することが多く、「移植により必ず救命できるはず」との強い期待をもっている。このため、内科的治療の限界を見定めて無用な移植を避けるのが困難な場合もある。また逆に、急激に病状が進行するにもかかわらず、保護者の病気に対する受容に時間がかかることもある。このような場合、ドナーになることへの精神的圧迫を避けて保護者が冷静に判断できるように支援する必要がある。移植決定前に時間的余裕を得るための手段として、最終的な救命効果とは別に、血液浄化療法の有用性は定着している。

c. 乳児の劇症肝不全

小児劇症肝不全の約半数は乳児期に発症しており、その予後が悪いことが注目される（表4）。乳児例で予後が悪いのは、肝移植手術や術後経過の困難さが理由と考えられる。前述のように、意識障害の判定困難な乳児例では肝移植が遅れがちとなり、不可逆的な脳浮腫をきたし、劇症肝不全の治療後に重症心身障害児となることがある。また、成因不明の乳児劇症肝不全に肝移植を行うと、術後に急激に強い肝壊死が再発することが注目されている¹²⁾。最近、乳児例には強力な免疫抑制療法が行われるようになり、一部の施設では治療成績の向上が報告されている¹³⁾。

2. 小児急性肝不全の治療方針

小児急性肝不全の治療方針を表6に示す。小児急性肝不全を最初に疑うきっかけは、トランスアミナーゼ異常高値または黄疸を伴う急性肝炎様の症候である。とくに注意すべきは血液凝固異常の出現である。ビタミン K₂ 2~10 mg を静注して数時間後にも PT の明らかな改善がなければ、急性肝不全への進行を予想して、小児肝臓専門医と連携しながら治療にあたる必要がある。

a. 急性肝不全の成因と原疾患の治療

まず重要なのは、ポイントを絞った病歴聴取と特異性の高い検査所見によって、肝障害の原因を能率的に検索することである。原疾患に対する特異的な治療が可能な場合は、一刻も早く開始する。新生児期の単純ヘルペスウイルス感染症と血中 HSV-DNA の検出、母親を含めた家族の HBV キャリアの存在と血清 HBV-DNA の検出、自己抗体や病理所見による自己免疫性肝炎の診断、年長児の劇症型 Wilson 病の特徴的な症候などは、基礎疾患を検索する際に注目すべき事項である。

HBV ではエンテカビルやラミブジンとインターフェロンの併用、単純ヘルペスウイルスに対してはアシクロビルを使用する。今回の全国調査では、HBV や単純ヘルペスウイルスの母子感染による乳児劇症肝不全で、肝性昏睡に陥り肝移植の準備をしていたが抗ウイルス薬が著

効したために、移植せずに救命できた症例が報告された。自己免疫性肝炎や薬剤性肝炎に対しては、また場合によってはウイルス性や成因不明例でもステロイドパルス療法を行う。血球貪食症候群やEBウイルス感染に伴う急性肝不全症例では、ステロイド薬、免疫抑制薬や化学療法薬による薬物療法が第1選択である。Wilson病におけるキレート薬など、代謝性疾患による急性肝不全に対しても特異的な治療が必要な場合が多い。

b. 劇症化の予知と血液浄化療法

意識障害がなくPTが40%以下の急性肝不全症例で、肝性脳症の発症を予測することを「劇症化の予知」という。成人劇症肝炎では、多数例の統計的解析に基づいて、いろいろな劇症化予知式が提唱されているが、小児例ではいずれも無効なことが多い¹⁴⁾。

今回の全国調査の成績から劇症化の予知に有用な項目を検討した⁶⁾。身体所見では、肝萎縮と黄疸が重要な徴候である。経時的に丹念な触診と腹部超音波検査を反復し、肝萎縮が疑われる場合は腹部CTで肝臓の広範壊死を確認する。また、詳細な神経学的評価を行う必要がある。乳児では、軽度の肝性昏睡の評価は困難なため、食欲、活気などの全身状態や視線が合わないなどの軽微な徴候に注意を払い、経時的に脳波検査を行って高振幅徐波化に注意する。また、検査治療のための鎮静薬の使用は最小限に留める。もし使うならば、間欠的に使用して意識状態を常に評価できるように心掛ける。われわれはdexmedetomidine¹⁵⁾を多用し、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用を避けている。

乳児では、軽微な肝性昏睡を診断しにくいいため、PTが40%以下になれば持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)や、血漿交換などの血液浄化療法を準備する。小児劇症肝不全ではPTが40%以下に低下してから肝性脳症が出現するまで平均2日であり、進行の早い症例が多い。並行して、肝移植治療の

必要性を考慮して外科と連絡をとる。また、肝性脳症が出現すれば、保護者の了解のもとに肝移植施設に依頼して脳死肝移植の登録を行う。臓器移植法の改正により、脳死ドナーが増加の傾向にある。劇症肝不全では優先度が高いため、従来よりも臓器提供を受けられる可能性が高くなっている。

血液浄化療法を開始すると、トランスアミナーゼ、ビリルビンなどの検査値が低下し肝性昏睡も軽減するので、基礎にある肝障害の進行の有無を慎重に見極める必要がある。この時にもっとも信頼できる検査は直接ビリルビン/総ビリルビン値である。肝障害の進行とともに抱合能が低下するため、経時的に測定するとよい。とくにこの比が0.67以下に低下してくると、肝性昏睡が出現し病状がさらに悪化する可能性が高い。また、 γ GTPがトランスアミナーゼと同様に持続的に低下する、BUNが5mg/dL以下に低下するなどの所見も劇症化の予知に役立つ。全国調査で収集された症例の経時的な変化を図3に示す。血液浄化療法中は、血漿交換を行う直前にPTを含めた血液検査を行うと病勢を評価するのに役立つ。凍結血漿の輸注によるPTの改善効果は数時間で消失するからである。また、Ⅲ-2-aに記したように、免疫抑制治療と集中治療を同時に行う場合が多く、清潔操作など感染症の予防には細心の注意を払う。

c. 肝移植の適応判断と実施時期

肝移植を行うか否かの目安には、肝移植適応ガイドラインが有用である。Ⅳ度以上の肝性昏睡に陥ると、数時間で脳浮腫が急激に進行する可能性がある。このため、いつでも肝移植ができる体制のもとで血液浄化療法を行うべきである¹³⁾。

日本急性肝不全研究会によって作成された劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(表7)が小児劇症肝不全でも適用可能か否か自験例10例で後方視的に検討した。予後不良を示すI)の5項目のうち「年齢45歳以上」を除く2~5の

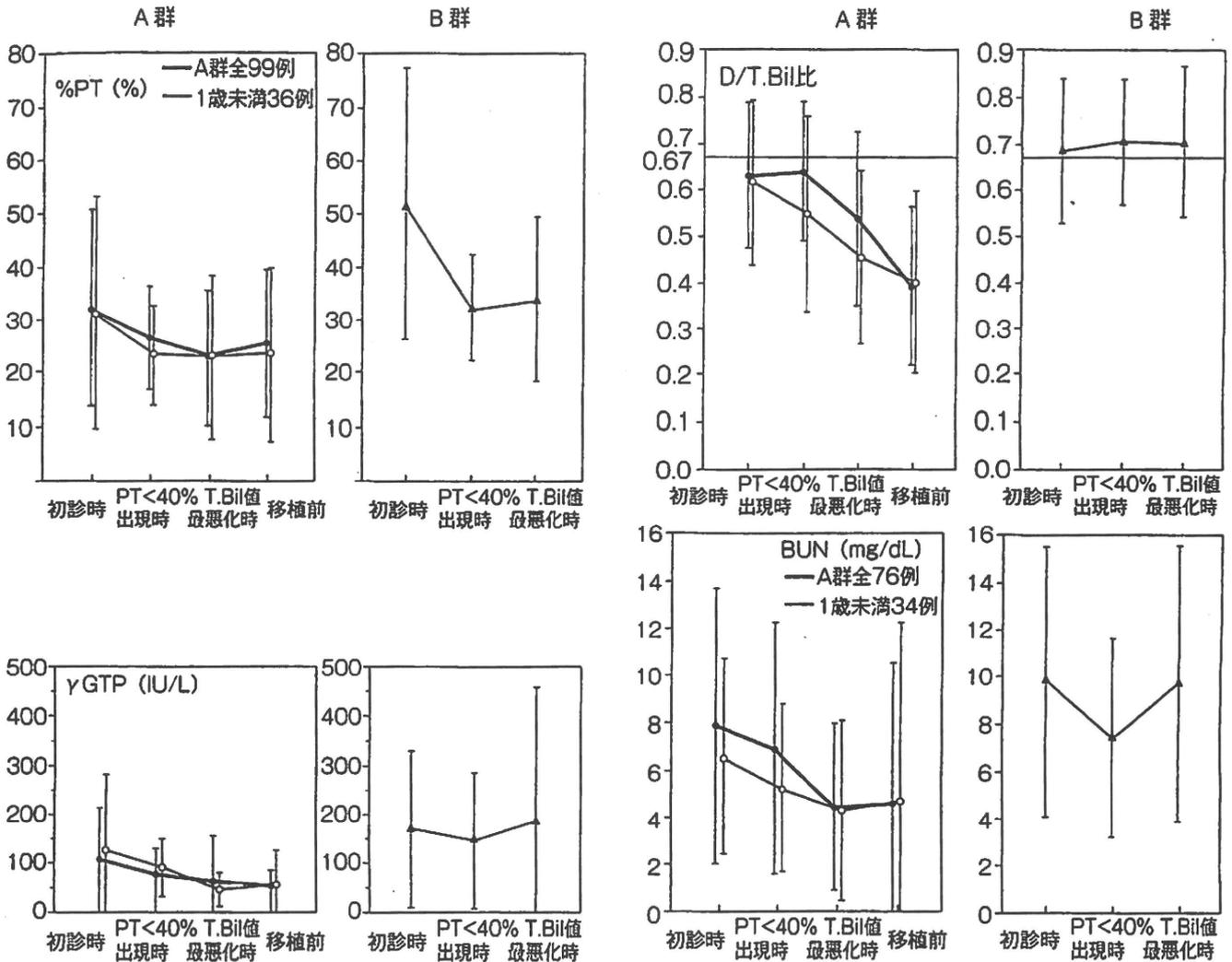


図3 小児急性肝不全における検査値の推移 (日本小児肝臓研究会小児急性肝不全WGの成績) (虫明聡太郎ほか, 2010⁹⁾)

A群：劇症肝不全（肝性昏睡II度以上を伴う急性肝不全）
 B群：明らかな肝性昏睡を伴わず、プロトロンビン時間40%以下の急性肝不全

表7 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (旧)

<p>I) 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢：45歳以上 2. 初発症状から脳症発現までの日数：11日以上 (亜急性型) 3. プロトロンビン時間：10%以下 4. 血清総ビリルビン濃度：18 mg/dL以上 5. 直接/総ビリルビン比：0.67以下 <p>II) 治療開始 (脳症発現) から5日後における予後の再評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳症が1度以内に覚醒、あるいは昏睡度でII度以上の改善 2. プロトロンビン時間が50%以上に改善 <p>以上の項目のうちで、認められる項目数が</p> <ol style="list-style-type: none"> 2項目の場合：生存と予測し肝移植登録を取り消す 0または1項目の場合：死亡と予測して肝移植登録を継続する
--

(持田 智, 2009¹⁰⁾)

表8 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (新)

スコア	0	1	2
発症-昏睡 (日)	0~5	6~10	11≦
PT (%)	20<	5<≦20	≦5
T. Bil (mg/dL)	<10	10≦ <15	15≦
D/T	0.7≦	0.5≦ <0.7	<0.5
血小板 (万/μL)	10<	5< ≦10	≦5
肝萎縮	なし	あり	

昏睡II度出現時に計5点以上の場合を死亡と予測する。
(持田 智, 2009¹⁰⁾)

有無を調べると、死亡例や肝移植例で2~3項目を満たす症例が多かった。これらの項目は高度の肝不全を示唆する項目であり、小児劇症肝不全の診療現場でもこのガイドラインは一定の目安として使用可能である。

最近、成人劇症肝炎患者を対象にスコアシステムによる新しい劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (表8) が示された¹⁰⁾。小児劇症肝不全でもこのスコアリングシステムが使えるか検討したところ、肝移植を行った例や死亡例ではスコアが経時的に悪化することが報告された¹⁶⁾。小児例で、具体的な死亡確率が成人例と同様に計算できるか否か、小児急性肝不全ワーキンググループで検討が進められており、その結果の公表が待たれる。臨床の現場では、この死亡確率を保護者と共有しながら、肝移植の必要性について家族と相談できる体制が望まれる。

文献

- 1) 難病情報センター (厚生労働省と難病医学研究財団で運用)ホームページ http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/087_i.htm
- 2) 第5回大山 (小児肝臓) ワークショップ (代表: 白木和夫). 日本小児科学会雑誌 1989; 93: 212-

- 214
- 3) Squires RH et al: Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr 2006; 148: 652-658
- 4) 松井 陽: 厚生労働科学研究補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成17年度研究報告書
- 5) 須磨崎亮ほか: 小児の急性肝不全の特徴. 肝胆膵 2007; 55: 197-205
- 6) 虫明聡太郎ほか: 小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 64-72
- 7) 原田友一郎ほか: 日本における劇症肝炎の全国調査. 小児科診療 1995; 58: 1689-1694
- 8) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 2008; 43: 458-469
- 9) Lee WS et al: Etiology, outcome and prognosis indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 575-581
- 10) 持田 智: 劇症肝炎: わが国における問題点. 肝臓 2009; 50: 497-506
- 11) Alvarez F et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-938
- 12) Uemoto S et al: Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation 2000; 70: 152-157
- 13) 唐木千晶ほか: 小児劇症肝不全の集学的管理と生体肝移植適応. 日本集中治療医学会雑誌 2009; 16: 279-288
- 14) 須磨崎亮ほか: 小児急性肝炎の劇症化は予知できるか? 小児内科 2004; 36: 2358-2360
- 15) Enomoto Y et al: Prolonged use of dexmedetomidine in an infant with respiratory failure following living donor liver transplantation. Paediatr Anaesth 2006; 16: 1285-1288
- 16) 十河 剛ほか: 『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の小児期発症劇症肝不全への適応. 肝臓 2010; 51: 582-585

VII 肝内胆汁うっ滞症

Aagenaes 症候群

Aagenaes syndrome

Key words : Aagenaes 症候群, リンパ浮腫, CHLS, 肝内胆汁うっ滞, 遺伝性胆汁うっ滞

須磨崎 亮
岩淵 敦

1. 概念・定義—同義語—

1968年にAagenaesらによって、新生児期から発症し寛解・再燃を繰り返す肝内胆汁うっ滞と、学童期以降に出現する下肢のリンパ浮腫を特徴とするノルウェー人2家系が初めて報告され¹⁾、常染色体劣性遺伝形式が推測された。その後ノルウェー出身の同様な患者が集積され²⁾、1974年にはノルウェー型遺伝性胆汁うっ滞症 (hereditary cholestasis of Norwegian type) という新たな病名が提唱された³⁾。更に1998年、Aagenaes syndrome の名前を冠した総説が発表され⁴⁾、本症の疾患概念が確立した。

一方、肝内胆汁うっ滞とリンパ浮腫を呈する非ノルウェー人患者も各地から散発的に報告されており、米国 National Center for Biotechnology Information の Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) では、cholestasis-lymphedema syndrome (CHLS) の病名が用いられている。lymphedema-cholestasis syndrome (LCS; LCS1) も本症の同義語である。

2. 疫 学

本症患者はノルウェー南西部出身者に集中しており、2006年までに40人のノルウェー人患者が確認されている⁵⁾。これらの多くは家族例・散発例を問わず、病因遺伝子が存在すると推定される領域に関して同一のハプロタイプを有している。遺伝的分析によれば、これらの患者は16世紀の1人の祖先に由来する遺伝子を受け継いでいると推測される。非ノルウェー人患

者も、2009年の時点で約40例存在し⁷⁾、イタリア⁸⁾、イギリス⁹⁾、アメリカ、ポーランド、北欧、ギリシャなど欧米からの報告が多い。日本人の報告例はまだない。

3. 病因遺伝子

本症が常染色体劣性遺伝であることを利用して、ノルウェー人患者およびその血縁者について遺伝子スクリーニングが行われ、本症の病因遺伝子が15番染色体長腕、D15s979からD15s652の6.62cMの領域に存在することが判明した¹⁰⁾。しかし、病因遺伝子の同定や機能の解明には至っていない。

一方、両親が血族婚で、出生直後からリンパ浮腫と高度の肝内胆汁うっ滞を呈したルーマニア人患者について詳細な遺伝的解析が行われた¹¹⁾。上述の領域がヘテロ接合であることから、ノルウェー人患者 (LCS1) とは異なる病因遺伝子座が推測され、lymphedema-cholestasis syndrome 2 (LCS2) と命名されたが、追加の報告はない。更に、親子でリンパ浮腫と肝内胆汁うっ滞をきたした非ノルウェー人家系が報告されており、常染色体優性遺伝形式が推測されている⁹⁾。

4. 病 態

特徴的な下肢のリンパ浮腫は、学童期以降に進行性に増強することが多い。しかし、リンパ管の系統的な検索を行うと低形成は全身に及んでいることから、本症の基本的な病態はリンパ管の形成不全にあると考えられている。

Ryo Sumazaki, Atsushi Iwabuchi: Department of Child Health, University of Tsukuba 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患医学専攻 小児科

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

表1 Aagenaes 症候群における年齢別の症状の推移(文献⁷⁾より改変)

年齢層	肝臓病変	リンパ浮腫
新生児から2, 3歳まで	出生早期から, 胆道閉鎖症に類似した高度の肝内胆汁うっ滞. 乳幼児期までに4人が肝不全となり, 3人は肝移植された. 残りの大部分の症例では, 胆汁うっ滞はゆっくりと改善した.	一部の症例で下肢のリンパ浮腫が確認され, うち10-20%では手にも浮腫があった. 1例では, 浮腫は全身に及び, 胎児水腫の状態であった.
2, 3歳から10歳頃まで	大部分の症例では, 胆汁うっ滞は更に改善. 2症例は重症な肝硬変に進行し, 各々6歳時と8歳時に死亡.	多くの患者でリンパ浮腫が出現し, その程度も強まる. 少なくとも10歳までには, 大部分でリンパ浮腫が出現.
10歳から19歳	2-4カ月続く反復性の胆汁うっ滞がみられる. しばしば無黄疸にもかかわらず, 高胆汁酸血症のみ出現. 間欠期には肝機能はほぼ正常化.	リンパ浮腫は更に増強するが個人差は大きい. しばしば包括的なリンパ浮腫の治療が必要となる.
成人	多くの患者では胆汁うっ滞の既往がある. 大部分の妊婦では, 4-6カ月間の胆汁うっ滞を伴う. 3人の患者が肝硬変である. うち1人は50歳時に死亡. 残りの2人は現在27歳と43歳で, 生存中.	リンパ浮腫の程度は, 強力な治療が必要な重症例が10-20%, ほとんど治療の不要な軽症者が10-20%, 残りは定期的な治療が必要な中等症の患者である.

胆汁うっ滞を合併する理由はいまだ不明であるが, 以下の2説が唱えられている.

- (1) 肝および周囲のリンパ流の異常による二次的な病変.
- (2) リンパ管のみならず胆管など脈管系の発生異常.

5. 診断と鑑別診断(表1)

本症は年齢に応じて症状が変化するため, 本稿では年齢層ごとに鑑別診断を記す.

乳幼児期には胆汁うっ滞と脂肪の吸収障害が主症状である. 生後2カ月以内に顕性黄疸で発症し, 高ビリルビン尿, 淡黄色の脂肪便を伴う. 過去にはビタミンK欠乏に由来する出血傾向のために死亡する例も多かった. 胆道閉鎖症と鑑別するために試験開腹される場合も多く, 巨細胞性肝炎の病理像を呈する. したがって我が国では, 新生児肝炎症候群の鑑別診断のリストに本症を含めるべきである. 診断の手がかりとして, 血族結婚やリンパ浮腫の出現に注目する. リンパ浮腫以外に奇形の合併はみられない.

生後6カ月以降まで肝内胆汁うっ滞が継続すると皮膚そう痒感が出現する. この時点では,

遺伝性胆汁うっ滞症の多くが鑑別の対象となる. 近年, 胆汁分泌に関与する分子機構や稀少疾患の遺伝的解析が進み, 2005年の時点で病因遺伝子の同定された遺伝性胆汁うっ滞症が18疾患記載されている¹²⁾. これには胆汁酸代謝異常症, 胆汁分泌に関与する各種トランスポーターの異常症, アラジール(Alagille)症候群など胎児発生の異常が含まれる.

本症患者の一部は肝硬変へ進展し肝移植を必要とするが, それ以外の症例では胆汁うっ滞は1-2歳以降には消長を繰り返しながら次第に改善・消退する. その後は感染・妊娠・手術・外傷などを契機に, 数カ月間続く胆汁うっ滞を反復するが, 間欠期には無黄疸である. この場合にも, γ GTやALTは正常上限から2倍程度に上昇することがある. この時期の診断では, 胆汁うっ滞よりも下肢のリンパ浮腫が目立つようになるので, 黄疸の経過など過去の病歴に注目する. 肝疾患としては, 間欠的に胆汁うっ滞をきたす良性反復性肝内胆汁うっ滞症(benign recurrent intrahepatic cholestasis)や妊娠性肝内胆汁うっ滞が鑑別の対象となるであろう.

6. 治療と予後

肝疾患の治療としては、胆汁うっ滞の高度な乳幼児期には脂肪の吸収障害に注意を払う。低脂肪食を基本とし、吸収するために胆汁酸の不要な中鎖脂肪酸(medium-chain triglyceride: MCT)を多用する。乳児期はMCTミルクが便利である。ビタミンA, K, D, Eといった脂溶性ビタミンを補給する。そう痒感に対してはコレステラミンやフェノバルビタールが有効である。最近の研究によれば⁷⁾、10歳以上になり無黄疸となっても、ビタミンDやEが潜在的に不足しやすく、脂溶性ビタミン補給の必要性を検討する必要があるという。

リンパ浮腫に対しては弾性ストッキングによる圧迫などの理学療法や利尿薬投与を行う。思

春期以降には、下肢のリンパ浮腫が患者のQOLを低下させる問題となる。合併症として蜂窩織炎を反復することがある¹³⁾。

本症の生命予後を規定する最も重要な因子は、胆汁うっ滞が肝硬変に進展するか、自然寛解するかによる。乳幼児期までに胆汁うっ滞が寛解する例は予後良好である。40例のノルウェー人患者の後方視的検討では、6例は肝硬変のために小児期に死亡または肝移植を受けており、3例は肝硬変へ進行しつつあり、2例では肝硬変への進行が疑われた⁹⁾。結論として、脂溶性ビタミンの補給など適切な栄養療法が実施されれば、本症患者の約60%は平均寿命を期待することができ、遺伝性胆汁うっ滞症としては比較的予後の良好な疾患とされる。

■ 文 献

- 1) Aagenaes Ø, et al: Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth. Arch Dis Child 43: 646-657, 1968.
- 2) Aagenaes Ø, et al: Lymphoedema in hereditary recurrent cholestasis from birth. Arch Dis Child 45: 690-695, 1970.
- 3) Sharp HL, Krivit W: Hereditary lymphedema and obstructive jaundice. J Pediatr 78: 491-496, 1971.
- 4) Aagenaes Ø: Hereditary recurrent cholestasis with lymphoedema—two new families. Acta Paediatr Scand 63: 465-471, 1974.
- 5) Aagenaes Ø: Hereditary cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome, cholestasis-lymphoedema syndrome): new cases and follow-up from infancy to adult age. Scand J Gastroenterol 33: 335-345, 1998.
- 6) Drivdal M, et al: Prognosis, with evaluation of general biochemistry, of liver disease in lymphoedema cholestasis syndrome 1 (LCS1/Aagenaes syndrome). Scand J Gastroenterol 41: 465-471, 2006.
- 7) Drivdal M, et al: Do patients with lymphoedema cholestasis syndrome 1/Aagenaes syndrome need dietary counselling outside cholestatic episodes? Clin Nutr, 2010, Feb 17. [Epub ahead of print]
- 8) Vajro P, et al: Aagenaes's syndrome in an Italian child. Acta Paediatr Scand 73: 695-696, 1984.
- 9) Morris AAM, et al: Parent-child transmission of infantile cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome). J Med Genet 34: 852-853, 1997.
- 10) Bull LN, et al: Mapping of the locus for cholestasis-lymphoedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. Am J Hum Genet 67: 994-999, 2000.
- 11) Frühwirth M, et al: Evidence for genetic heterogeneity in lymphoedema-cholestasis syndrome. J Pediatr 142: 441-447, 2003.
- 12) Balistreri WF, et al: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. Hepatology 42: 222-235, 2005.
- 13) Dang S, et al: Recurrent cellulitis in a case of Aagenaes syndrome. Clin Pediatr (Phila) 48: 873-874, 2009.

Original Article

Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

Akihiko Kimura,¹ Masayoshi Kage,² Ikuo Nagata,³ Sotaro Mushiake,⁴ Toshihiro Ohura,⁵ Yusaku Tazawa,⁶ Shunichi Maisawa,⁷ Takeshi Tomomasa,⁸ Daiki Abukawa,⁵ Yoshiyuki Okano,⁹ Ryo Sumazaki,¹⁰ Masaki Takayanagi,¹¹ Akiko Tamamori,¹² Tohru Yorifuji,¹³ Yasuhiko Yamato,¹ Kohji Maeda,¹ Masami Matsushita,¹ Toyojiro Matsuishi,¹ Ken Tanikawa,² Keiko Kobayashi¹⁴ and Takeyori Saheki¹⁴

¹Department of Pediatrics and Child Health, ²Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, ³Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, ⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka, ⁵Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine, Sendai, ⁶Department of Pediatrics, South Miyagi Medical Center, Shibata, ⁷Department of Pediatrics, Morioka Children's Hospital, Morioka, ⁸Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine, Maebashi, ⁹Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, ¹⁰Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, ¹¹Department of Pediatrics, Chiba Children's Hospital, Chiba, ¹²Department of Pediatrics, Fujiidera City Hospital, Fujiidera, ¹³Department of Pediatrics, Kyoto University, Kyoto, and ¹⁴Department of Molecular Metabolism and Biochemical Genetics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Aim: To characterize the histological features of the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), we studied specimens from 30 patients diagnosed with NICCD by genetically analyzing the *SLC25A13* gene.

Methods: Liver biopsy specimens were subjected to hematoxylin–eosin, Azan, and Berlin-blue staining.

Results: Most specimens showed varying degrees of fibrosis. The degree of inflammation varied among the specimens, with half showing moderate or severe inflammatory changes. Fat deposition in hepatocytes was observed in almost all of the specimens, and severe fatty liver was noted in 20 (67%) of them. There was a mixture of two types of hepatocytes with macrovesicular or microvesicular fat droplets, and cholestasis was observed at a rate of 77%. Hemosiderin deposition,

mostly mild and localized in periportal hepatocytes and macrophages in portal areas, was observed in 57% of the specimens.

Conclusion: A combination of mixed macrovesicular and microvesicular fatty hepatocytes and the above-described findings, such as fatty liver, cholestasis, necroinflammatory reaction and iron deposition, are almost never observed in other liver diseases in infants and adults. We believe that NICCD is a disease with characteristic hepatopathological features.

Key words: citrin, citrullinemia, fatty liver, fibrosis, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, *SLC25A13*.

INTRODUCTION

SAHEKI *ET AL.* reported that the enzyme abnormalities of citrullinemia can be classified as qualita-

tive, type I and type III, or quantitative, type II.^{1,2} The first, the classical form (CTLN1), is found in most patients with neonatal/infantile-onset citrullinemia, and was first described by McMurray *et al.*³ In CTLN1, the enzyme defect is found in all tissues in which argininosuccinate synthetase (ASS) is expressed.^{1,2,4} The second form, type II citrullinemia (CTLN2) is an adult- or late childhood-onset liver disease characterized by a liver-specific defect in ASS, and most of these patients have a fatty liver.⁵ This enzyme abnormality is caused by a deficiency in citrin, a calcium-binding

Correspondence: Professor Masayoshi Kage, Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan. Email: masakage@med.kurume-u.ac.jp
Received 27 February 2008; revision 22 July 2009; accepted 9 August 2009.

mitochondrial solute carrier protein which is encoded by the *SLC25A13* gene.⁶

Recently, several cases of *SLC25A13* mutations have been reported in early infancy with cholestatic liver disease.^{7–13} Yamaguchi *et al.*¹⁴ designated these findings as neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). Citrin deficiency causes two age-dependent phenotypes, CTLN2 in adults and NICCD in infants.¹⁵ Most NICCD patients showed hypoproteinaemia, galactosemia, multiple aminoacidemia including citrullinemia, methionemia and tyrosinemia, cholestasis, and have a fatty liver.^{7–13} Only a few papers have described the pathology of the NICCD^{8,9,11,13} or CTLN2⁵ liver.

Therefore, the present study was designed to clarify the histological findings of the NICCD liver.

METHODS

Patients

WE STUDIED THE liver histological findings of 30 patients aged 2.9 ± 1.7 months with a range of 1–7 months consisting of 17 men and 13 women who had been diagnosed with NICCD with *SLC25A13* mutations by genetic analysis including five patients who were documented in previous reports.^{7–11} Moreover, mutations in *SLC25A13* were detected in both alleles of 29 patients and in a single allele of one patient. Mutation detection and DNA diagnosis of the *SLC25A13* gene were performed as previously described^{(6,14,16} and T. Saheki *et al.*, 2006, unpublished data). Moreover, we examined biochemical data within 1 week before or after liver biopsy for 30 patients with NICCD.

Methods

Liver biopsy specimens from 30 patients diagnosed with NICCD were subjected to hematoxylin–eosin, Azan, and Berlin-blue staining. The grading of fibrosis and inflammation was based on Ludwig's Classification with slight modifications (Table 1).¹⁷ The other histopathological features were graded as none, mild, moderate and severe, and scored as 0, 1, 2 and 3, respectively.

Grading was independently performed by three pathologists, and the grade for each specimen was determined by consensus between two or three of them.

Relationship between age and histological findings

To clarify the relationship between age and the histological findings, the cases were divided into three groups

Table 1 Histological classification of liver biopsy

Stage of fibrosis	
Stage 0	No portal fibrosis
Stage 1	Mild to moderate fibrous expansion of portal tract
Stage 2	Bridging fibrosis between portal tracts without lobular distortion
Stage 3	Bridging fibrosis between portal tracts with lobular distortion
Stage 4	Liver cirrhosis
Grade of inflammation	
Grade 0	None (0)
Grade 1	Mild (1–3)
Grade 2	Moderate (4–6)
Grade 3	Severe (≥ 7)

Parentheses indicate scores derived by Ludwig's scoring system.

according to their ages: group A, less than 2 months old; group B, 3–4 months old; and group C, more than 5 months old. The average of the grading score of the histological findings for each group was then obtained.

Statistical analysis

The data regarding the relationship between age and histological findings were analyzed using the Mantel–Haenszel linear trend test. *P*-values less than 0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

Patients

THE PROGNOSIS OF almost NICCD patients at 1 year of age was fairly well. However, some NICCD patients had developed progressive liver failure by then. For example, two patients developed liver failure by 6 months (patient 28) and 7 months (patient 30)¹⁰ of age and one patient (patient 9) developed behavioral aberrations, which included shouting and episodes of violence, by 16 years of age.^{9,18} Two patients, one with liver failure¹⁰ and one with mental derangement,^{9,18} received a living-related liver transplant. Therefore, the outcomes of the NICCD patients were not always favorable. We obtained four sets of follow-up liver biopsy specimens from patients 8, 9, 13 and 18 (data not shown).

From the clinical laboratory data, serum levels of citrulline, α -fetoprotein, ferritin and pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) were noted to have generally increased (Table 2). We also detected high serum levels of total and direct bilirubin, aspartate (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT), total bile acids and

Table 2 Biochemical data on liver biopsy in the 30 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Age (months)/sex	1/M	1/M	1/M	1/M	1/F	1/F	2/M	2/M	2/M	2/M	2/M			
Total/direct bilirubin (mg/dL)	9.0/3.4	12.6/2.6	3.3/2.2	10.4/5.8	5.6/1.9	3.3/0.7	6.2/3.8	9.9/5.4	7.6/3.3	6.6/2.6	3.6/1.6			
AST/ALT (IU/L)	96/38	31/20	115/61	121/24	62/41	43/21	112/28	109/50	41/20	100/30	190/53			
Total bile acids (μM)	250	120	513	298	210	52	323	331	n.d.	240	212			
γ-GTP (IU/L)	206	142	131	251	186	148	142	408	130	n.d.	125			
Total cholesterol (mg/dL)	212	195	n.d.	181	161	158	175	206	133	n.d.	196			
Total protein/albumin (g/dL)	4.9/3.2	3.9/2.6	5.3/4.0	4.5/3.0	5.1/3.5	4.4/3.3	4.7/2.6	-/-	3.6/1.9	-/-	4.7/2.8			
Citrulline (nmol/mL)	4.3	n.d.	85.0	n.d.	40.5	149.0	74.3	12.6	n.d.	117.0	211.0			
α-fetoprotein (ng/mL)	n.d.	n.d.	n.d.	200 700	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	29 600	n.d.	n.d.			
PSTII (ng/mL)	n.d.	n.d.	n.d.	91.0	n.d.	40.0	24.0	n.d.	n.d.	n.d.	110.0			
Ferritin (ng/mL)	447	n.d.	n.d.	2656	n.d.	117	502	1830	n.d.	n.d.	n.d.			
Prothrombin activity (%)	75	26	93	55	37	88	70	37	9	n.d.	76			
Mutation type	V/XIX	I/II	I/I	I/II	II/II	I/V	II/V	II/V	II/II	I/V	I/V			
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
2/M	2/F	2/F	2/F	2/F	3/M	3/M	3/M	3/F	3/F	4/M	4/M	4/F	4/F	5/M
10.2/3.9	11.1/3.6	13.0/8.5	6.9/2.7	5.3/2.4	6.1/3.5	6.0/3.8	9.6/2.7	8.8/3.2	12.0/2.6	5.1/2.5	6.7/3.7	5.4/3.5	6.2/2.4	15.0/10.1
106/22	86/23	133/45	78/25	74/44	98/36	232/48	85/44	95/39	75/19	95/90	295/105	208/100	83/24	146/66
240	320	172	290	143	302	269	205	389	157	283	172	253	127	355
213	132	78	209	160	160	249	n.d.	149	198	145	270	132	90	129
n.d.	n.d.	204	232	n.d.	194	n.d.	140	223	256	128	169	n.d.	n.d.	n.d.
4.9/3.7	4.0/3.5	3.8/2.6	4.1/2.7	n.d.	5.3/3.9	n.d.	5.7/3.8	5.1/3.1	4.8/3.0	4.2/3.5	4.8/3.1	5.5/3.5	n.d.	4.0/2.8
242.0	478.0	581.0	n.d.	291.7	839.1	208.0	n.d.	32.2	392.0	675.0	524.0	27.5	28.4	5.8
n.d.	n.d.	87 000	n.d.	91 940	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	75 300	n.d.	n.d.	n.d.	10 578
n.d.	24.0	n.d.	n.d.	57.0	n.d.	n.d.	n.d.	62.0	12.9	12.5	n.d.	n.d.	n.d.	188.0
743	n.d.	775	n.d.	1651	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	200	n.d.	n.d.	503	n.d.	n.d.
87	n.d.	n.d.	25	51	43	n.d.	66	50	75	29	39	69	15	15
IV/IV	II/II	II/V	II/II	II/II	II/III	I/I	II/II	VI/VI	I/II	I/-	I/II	VIII/X	IV/VI	II/V
27	28	29	30	Mean ± SD		Range		Normal range						
5/F	6/M	6/F	7/F											
5.8/3.4	5.5/3.9	6.2/2.0	5.9/2.9	7.6 ± 3.0/3.6 ± 2.0 (n = 30)		3.3-15.0/0.7-10.1		0.2-1.1/0.0-0.4						
260/169	123/87	127/38	191/67	120.3 ± 63.7/49.2 ± 33.3 (n = 30)		31-295/20-169		6-40/5-40						
213	n.d.	150	168	241.3 ± 96.1 (n = 28)		52-513		5-25						
67	149	65	292	168.6 ± 75.0 (n = 28)		65-408		5-32						
n.d.	148	n.d.	168	183.1 ± 34.8 (n = 19)		133-256		130-220						
6.4/4.7	4.5/3.0	4.6/2.7	6.0/3.2	4.7 ± 0.7/3.2 ± 0.6 (n = 25)		3.6-6.4/1.9-4.7		6.5-8.3/3.7-5.2						
48.2	11.0	41.3	86.8	179.1 ± 199.2 (n = 25)		4.3-291.7		17-43						
n.d.	11 000	329 000	207 000	115 790.9 ± 108 111.0 (n = 9)		11 000-329 000		<10 000						
n.d.	n.d.	21.9	n.d.	58.5 ± 53.6 (n = 11)		12.5-188.0		22-46						
n.d.	n.d.	n.d.	197	874.6 ± 816.3 (n = 11)		117-2656		12-80						
88	9	41	29	51.3 ± 26.0 (n = 25)		9-93		70-140						
I/II	I/II	I/II	I/II											

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase; PSTII, pancreatic secretory trypsin inhibitor; M, male; F, female; n.d., not done; I, 851del4; II, IVS11 + 1G > A; III, 1638ins23; IV, S225X; V, IVS13 + 1G > A; VI, 1800ins1; VIII, E601X; X, IVS6 + 5G > A; XIX/VS16ins3kb; -, unknown; SD, standard deviation.