

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,

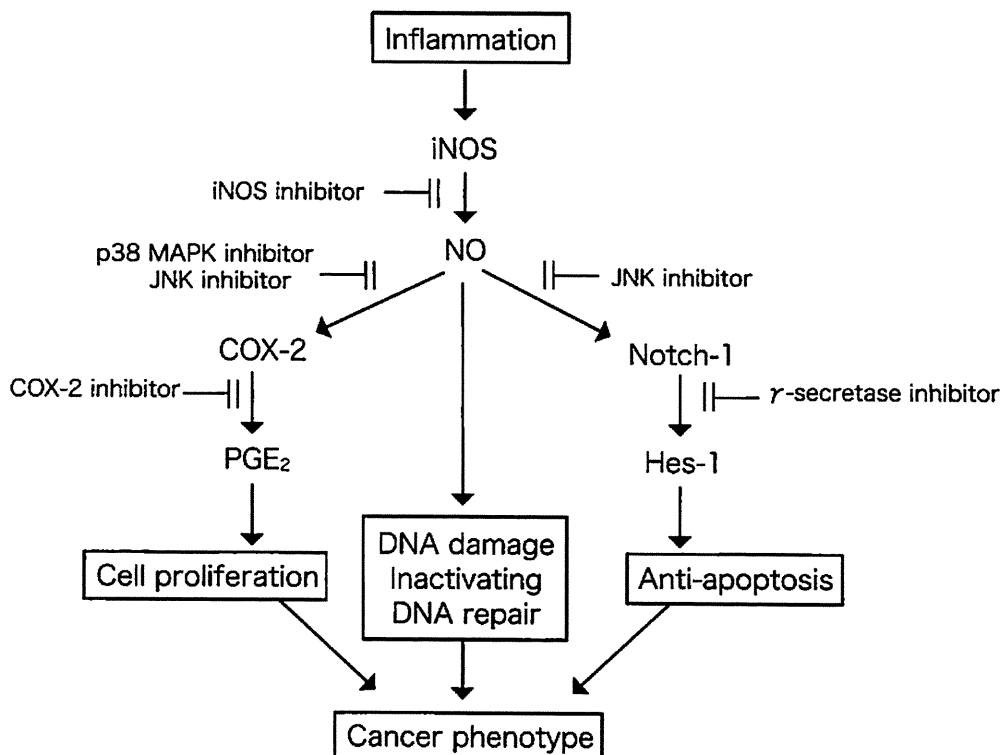


図8 炎症性シグナルによるマウス胆管細胞のNotch-1発現誘導と癌発生(文献20より引用) 胆管細胞のiNOSは炎症が起こるとNOの産生を亢進させ、JNK 1/2経路を介して、Notch-1の産生を促す。このNotchシグナルの活性化は、抗アポトーシス活性を高め、胆管癌の発生を促進すると想定される。Notchシグナルを遮断するγセクレターゼ阻害剤は、胆管癌細胞株のアポトーシスを促進する。

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, Hebrok 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 : 18913-13918, 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

Ⅱ. 見落としてはならない重症疾患・対応に迷う疾患

新生児胆汁うっ滞

—新生児肝炎およびシトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD) を中心として

た ざわ ゆう さく
田 澤 雄 作 国立病院機構仙台医療センター小児科

要

旨

新生児の黄疸の大部分は生理的黄疸と母乳性黄疸であるが、そのほかの病的な黄疸の診断には落とし穴が多い。年長児や大人の黄疸に対する常識的な知識では不十分であることを念頭において、先輩や専門医の助言を得ることが大切である。新生児肝内胆汁うっ滞では、新生児肝炎と類似の臨床像を示すシトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD) が発見され、その診断と治療の重要性が明らかにされている。しかし、胆道閉鎖の早期診断・治療は遅々として改善されていない現実がある。新生児胆汁うっ滞、とくに肝内胆汁うっ滞を示す疾患の診断を中心として、重要なポイントを記載する^{1)~4)}。

Key

words

新生児肝炎、シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD)、Alagille症候群、胆道閉鎖、総胆管拡張症

はじめに

黄疸の乳児を診たら、問診、理学的所見、検査、おのおののステップで診断を考えていく。とくに、治療可能な疾患を見逃さないことが重要である。

問診 (家族歴・周産期の異常・栄養法)

家族歴、在胎週数、出生時体重、経口摂取の開始日、低酸素や感染症のエピソード、マスキリーニングの異常 (高アミノ酸血症、高ガラクトース血症) の有無、母乳栄養か否かを尋ねる。

①新生児肝炎およびシトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (neonatal intrahepatic cholestatic caused by citrin deficiency, 以下NICCDと略す) では低出生体重児が比較的多い。

②母乳性黄疸の家族歴がある場合はビリルビン代謝異常 (Gilbert症候群など) を考慮する。

③「母乳栄養イコール母乳性黄疸 (病的な黄疸でない)」と短絡的に考えない。

理学的所見

黄疸の分布 (眼球結膜、皮膚)、肝臓や脾臓が生理的なサイズを超えていないか、ビタミンD欠乏やビタミンK欠乏の徴候がないか、黄疸の色調、血清の色調、濃尿・灰白色便の有無 (図1, 図2, 図3)、体重増加不良がないかを診る。表1に、理学的所見のポイントを示す。

検査

黄疸のスクリーニング検査としては、血中総ビリルビン、直接ビリルビン、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、総胆汁酸、ビタミンK依存性凝固因子活性 [ヘパプラスチンテスト (HPT)、トロンボテスト (TT)、プロトロンビン時間 (PT)]、総コレステロール、CRP、検尿が選択される。症例に応じて特異的な検査 (電解質、血糖、ガス分析、アンモニアなど) を追加し、確定診断に至る。経皮的肝生検および肝組織像の検索も重要である。内科的に診断が限界な病因不明

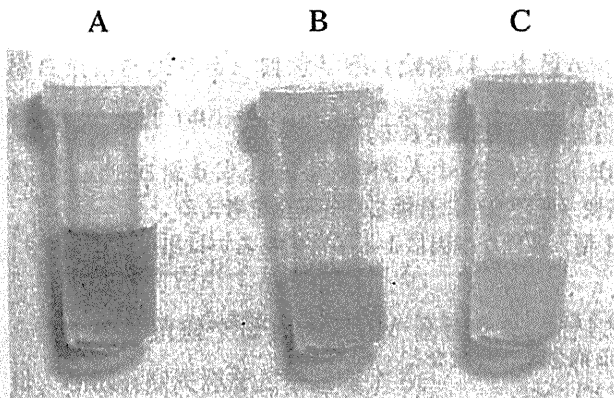


図1 血清の色調 (A: 閉塞性黄疸, B: 母乳性黄疸, C: 正常)

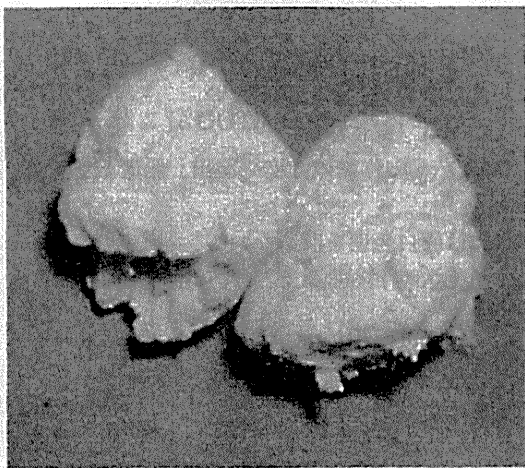


図3 便の色調 (灰白色便)

の症例や境界領域の症例の診断には、開腹下での肝生検および胆道造影が有用である。

①胆道閉鎖では、血中総胆汁酸 ($>100 \mu\text{mol/L}$)、GGTP ($>100\sim 200 \text{IU/L}$)、総コレステロール (あるいはリポプロテイン-X) の高値が認められる。

②閉塞性黄疸があり血中GGTPが高値の場合は、胆道閉鎖 (あるいは総胆管拡張症)、NICCD、Alagille症候群を、また、GGTPが低値あるいは正常の場合は、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (progressive familial intrahepatic cholestasis, 以下PFICと略す)、胆汁酸代謝異常を考える。

③血中のアルカリホスファターゼ (ALP) 値は骨由来の成分があり、胆管系の障害の指標としての特異性は低いが、胆汁うっ滞に続発するビタミンD欠乏を反映する。ALP低値は低栄養、亜鉛欠乏を示唆する。

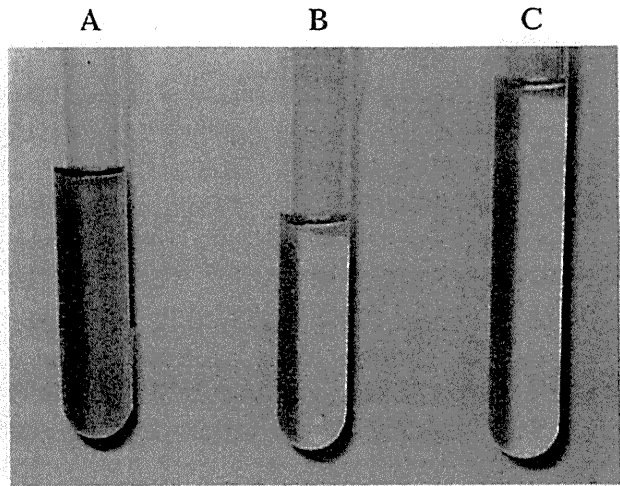


図2 尿の色調 (A: 閉塞性黄疸/濃尿, B: 母乳性黄疸, C: 正常)

病態を知る

黄疸の診断のためには病態を考え、「病気を診る」ことが重要であり、そのためには既存の知識を整理し、新たな知識を積み重ねることが重要である。

1. 黄疸と胆汁うっ滞

胆汁中色素であるビリルビン濃度が血中で増加すると、黄疸として観察される。胆汁中の主成分である胆汁酸の血中濃度が上昇すると「皮膚瘙痒」として観察されるが、新生児では判定できない。

ビリルビン代謝からの黄疸の分類としては、①間接型高ビリルビン血症、②直接型高ビリルビン血症、の2種類がある。また胆汁酸代謝からの黄疸の分類としては、①胆汁うっ滞性黄疸 (閉塞性黄疸)、②非胆汁うっ滞性黄疸、があげられる。

間接型高ビリルビン血症の病因としては、生理的黄疸、溶血性黄疸、母乳性黄疸、体質性黄疸 (Gilbert症候群およびCrigler-Najjar症候群) が、直接型高ビリルビン血症の病因としては、肝外性 (胆道閉鎖、総胆管拡張症) および肝内性 (新生児肝炎、遺伝性および代謝性疾患、感染、薬剤) に分類されるが、この他、肝内胆管減少症 (Alagille症候群など) がある。

直接型高ビリルビン血症は高胆汁酸血症 (胆汁うっ滞) を伴うのが一般的であるが (閉塞性黄疸)、

表1 黄疸の理学的所見のポイント

- 軽微な黄疸は見逃されやすい
 - ・ 血中総ビリルビン値が5 mg/100 mLを超えると皮膚の「黄疸」が認識される
 - ・ 血中直接ビリルビン値が2 mg/100 mLを超えると球結膜に「黄疸」が認識される
 - ・ チアノーゼを伴う疾患では「黄疸」が見逃されやすい
- 高度な黄疸では劇症肝炎（急性肝不全）あるいは進行性肝病変（肝硬変）に合併した肝不全を考える
 - ・ 新生児ではガラクトース血症および遺伝性チロシン血症Ⅰ型、多様な病因による子宮内あるいは出生後に進行する肝病変（肝硬変）を考える
- 健康な新生児および乳児では左右の肋骨弓下で肝臓・脾臓の下縁を（1 cmほど）触れることがある
- ビタミンD欠乏の徴候：頭蓋禿、二重関節、Harrison溝、くる病念珠、骨折など
- ビタミンK欠乏の徴候：出血傾向（皮下出血、頭蓋内出血など）
 - ・ ビタミンK欠乏は診断および治療の「緊急性」を警鐘している
- 濃尿の有無は排尿後のおむつで確認する（あるいは問診する）
 - ・ 濃尿は病的な直接（水溶性）ビリルビンの排泄増加を示唆する
 - ・ 黄色尿は母乳や人工乳の摂取不足のサイン（濃縮尿）でもある
- 灰白色便の有無は排便後のおむつで確認する（問診する/母子手帳の便色カードで確認する）
 - ・ 灰白色便は病初期には明確でないことがあるので、短絡的に「異常はない」と思い込まない
 - ・ 母乳栄養の場合には母乳に含まれる色素が灰白色を隠蔽することがある（厳重注意）
 - ・ 胆汁うっ滞性黄疸の場合には、細胞外液も腸管細胞も黄染している。その体液の分泌や漏出、腸管細胞自体が脱落し、灰白色便を隠蔽する
 - ・ 生後に肝外胆管完全閉塞へ進行するタイプの胆道閉鎖では、早期には灰白色便を認めない
- 体重増加不良は「閉塞性黄疸」による脂肪吸収障害あるいは栄養不足を示唆する
 - ・ 新生児肝炎およびNICCDで比較的多く認める
 - ・ 体重増加不良がないことを脂肪吸収障害がない「病的な黄疸でない」と単純に考えない
 - ・ 胆道閉鎖の初期例の多くは「まるまる」としている
 - ・ 唾液などに含まれる脂肪分解酵素のリパーゼなど、脂肪吸収の機序の違いによると推測されている

NICCD: neonatal intrahepatic cholestatic caused by citrin deficiency

胆汁うっ滞を伴わない直接型高ビリルビン血症の場合には（非胆汁うっ滞性黄疸）、体質性黄疸（Rotor症候群およびDubin-Johnson症候群）を考える。

黄疸のない胆汁うっ滞は、潜在する進行性肝病変（肝線維症および肝硬変）の存在を示唆する。胆道閉鎖術後、新生児肝炎、肝内胆管減少症（Alagille症候群ほか）、PFICの経過では、黄疸の顕性化まで肝病変の進行が気づかれていないこともまれではない。脂溶性ビタミン欠乏症状（くる病、出血傾向など）が手掛かりとなる。

静脈管開存は生理的に存在し、新生児一過性高胆汁酸血症や高ガラクトース血症の病因となる。血中直接ビリルビン値が正常で総胆汁酸高値がみられる場合には、潜在する胆汁うっ滞のほか、静脈管開存を考える（高ガラクトース血症が併存する場合もある）。

2. 生理的黄疸・生理的胆汁うっ滞

新生児期および乳児期早期では、生理的黄疸（生後2週頃まで）や母乳性黄疸（生後2～3カ月まで）など間接ビリルビン値が高値を示す症例が比較的多数あるため、病的な直接型高ビリルビン血症が見逃される危険性がある。慎重な問診・診察とともに、疑わしい場合には血中直接ビリルビン値（および総胆汁酸値）を測定する。直接ビリルビン値が1.5 mg/100 mL（総ビリルビンの30%以上）を超える症例では胆汁うっ滞を疑い、慎重に経過観察を行いながら再検査を行う。

胆汁酸は腸肝循環を形成し、生後の授乳開始により胆汁酸代謝は活性化する。しかし新生児では、胆汁酸の血中から肝細胞への取り込み、肝細胞内での輸送、肝細胞から毛細胆管への排泄機構が未成熟であり、「生理的胆汁うっ滞（physiological cholestasis）」が存在している。これに他因子（低酸素血症、感染、代謝障害、先天異常、薬剤、中

心静脈栄養，アシドーシス）が加わり，胆汁うっ滞性黄疸が現れる．血清総胆汁酸値は，生後6～8週まで高値（40～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を持続し，その後低下し，生後6カ月で健常成人レベル（<10 $\mu\text{mol/L}$ ）となる．

以下に診断のポイントを述べる．

①生理的黄疸や母乳性黄疸が遷延する場合には，Gilbert症候群などを考慮する．

②胆道閉鎖の早期例では，直接ビリルビン値1.5 mg/100 mL以下の症例が報告されている．直接ビリルビン値が境界領域で判断できない場合には，胆汁うっ滞の有無の指標（診断）として血中総胆汁酸（およびGGTP），総コレステロール値（あるいはリポプロテイン-X）の測定が診断を補助する．

3. 脂溶性ビタミン欠乏症は胆汁うっ滞のサイン

胆汁酸は腸管内でコレステロールおよびリン脂質とともにミセルを形成し，脂肪の吸収に役している．したがって，胆汁うっ滞では腸管からの脂肪吸収が低下し，脂肪便および体重増加不良が出現する．脂溶性ビタミンは脂肪とともに吸収されるため，脂溶性ビタミン欠乏症は胆汁うっ滞の存在を示唆することになる．新生児および乳児期早期のビタミンD欠乏症やビタミンK欠乏症を認めた場合には，閉塞性黄疸や胆汁うっ滞の有無をチェックすることが重要である．

4. 母乳栄養，母乳性黄疸，肝機能異常

母乳栄養は，腸管免疫やミルク（牛乳蛋白）アレルギーを回避する生物学的な有用性のほか，「母子の絆」を形成する大切な役割がある．しかし，それと同時に，新生児黄疸・母乳性黄疸の遷延，ビタミンK欠乏症などの問題がある．

閉塞性黄疸では，胆汁色素（ビリルビン）の腸管への排泄低下あるいは途絶のために灰白色便が観察される．しかし母乳には多様な色素が含まれているため，この色素が灰白色便を隠蔽し，一見，正常便のように観察される症例がある（母乳を一時中止し人工乳に変更すると，灰白色便が顕

性化する）．重要な診断のポイントである．

新生児・乳児期早期に黄疸や胆汁うっ滞を示す疾患

新生児期に閉塞性黄疸を示す疾患は多彩である（表2）．病因としては，第一に感染性疾患があげられるが，胆汁うっ滞性疾患，遺伝性・代謝性疾患が鑑別診断として重要であり，とくに胆道閉鎖（および総胆管拡張症），新生児肝炎，NICCD，Alagille症候群，PFICとの鑑別診断が重要である．

胆道閉鎖では60日以内の早期診断および治療がその予後を大きく左右するが，手術時期が月齢2以下の症例は約半数にすぎない現状がある．

新生児肝炎は予後良好な疾患として考えられているが，脂溶性ビタミン欠乏，肝硬変や肝がんを合併する症例がある．

近年，明らかにされたNICCDは，新生児胆汁うっ滞を合併するわが国の新生児・乳児期早期の児における代表的な代謝性疾患である．

以下に，鑑別診断として重要な前述の疾患について，それぞれ解説する．

1. 新生児肝炎

1) 診断・病態

肝外性の病因あるいは徴候性肝内胆管減少症（Alagille症候群）が否定でき，かつ遺伝性・代謝性疾患，内分泌・染色体異常，感染症および薬剤性などの病因が否定できるときに「新生児肝炎」と診断する．

新生児肝炎の病因は不明であるとされてきたが，現在では，「肝炎」が意味する感染あるいは炎症の結果ではなく，以下の①～④に示す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周産期の低酸素および再灌流障害（子宮内発育不全，仮死ほか）．

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，経静脈栄養など）．

表2 新生児閉塞性黄疸を示す疾患

肝外性	胆道閉鎖, 総胆管嚢腫 (総胆管拡張症)		
肝外・肝内性	徴候性肝内胆管減少症 (Alagille症候群)		
肝内性	特発性	新生児肝炎	
	遺伝性・代謝性疾患	進行性家族性肝内胆汁うっ滞	FIC1欠損症: PFIC1 (Byler病), BRIC1 (良性反復性肝内胆汁うっ滞) BSEP欠損症: PFIC2/BRIC2 MDR欠損症: PFIC3
		胆汁酸代謝異常	3β-hydroxy-Δ ⁵ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase欠損症 Δ ⁴ -3-oxosteroid 5β-reductase欠損症
	蛋白質アミノ酸代謝異常	シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD), 遺伝性チロシン血症I型, アルギナーゼ欠損症	
	脂質代謝異常	Niemann-Pick病 (type C), Gaucher病, Wolman病, 脂肪酸代謝異常	
	糖質代謝異常	ガラクトース血症, 果糖不耐症, 糖原病IV型	
	その他	α ₁ アンチトリプシン欠損症, 脾線維嚢胞症, 先天性肝線維症, Caroli病, 新生児ヘモクロマトーシス, Zellweger症候群, Aagaens症候群	
	内分泌疾患	甲状腺機能低下症, 下垂体機能低下症	
	染色体異常ほか	Down症候群, trisomy E, leprechaunism	
	感染症	細菌	敗血症, 尿路感染症, 梅毒, 結核, リステリア
ウイルス		サイトメガロウイルス, 風疹ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, コクサッキーウイルス, エコーウイルス, ヒトパピローマウイルス (B18), 水痘ウイルス, B型肝炎ウイルス, ヒトヘルペスウイルス-6, ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	
その他		トキソプラズマ, 真菌, 寄生虫	
薬剤性			
その他	非徴候性肝内胆管減少症, 新生児ループス, 静脈栄養, Langerhans細胞組織球症, familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, ショック, 低灌流, 腸管閉塞, 多脾症		

- ・自己免疫性肝炎は(新生児ループスを例外として)報告がない
- ・間接型高ビリルビン血症の病因として、生理的黄疸、溶血性黄疸、母乳性黄疸、体質性黄疸 (Gilbert症候群およびCriggler-Najjar症候群) があげられるほか、腸管イレウス (腸管閉鎖や幽門狭窄症) がある
- ・非胆汁うっ滞性黄疸の病因としては、Dubin-Johnson症候群、Rotor症候群があげられる

厚生省特定疾患「難治性の肝炎・肝内胆汁うっ滞調査」研究班(1975年)の報告によると、新生児肝炎は、新生時期に発症したと考えられるもので、多くは生後2カ月以内に発見される肝内胆汁うっ滞で、顕性黄疸は1カ月以上持続し、多くは6カ月以内に消退する、灰白色便(または淡黄色便)および濃黄色尿を伴う、組織学的には巨細胞性肝炎の像をみることが多い、尿路感染症、敗血症、梅毒、その他の全身性感染症あるいは全身性代謝性疾患などに伴った二次性のものを除く、と定義されていた。

前述の定義でも新生児肝炎の肝組織像は「巨細胞性肝炎」といわれてきたが、日本の症例では典型的巨細胞性肝炎の像を示す症例は全体の約1/3にすぎなかった。非巨細胞性肝炎群の大部分の組

織像は胆汁うっ滞あるいは肝炎の所見を示すが、このうち脂肪肝の組織像を示す症例が約10%に認められた。近年、この脂肪肝を示す症例の多くはNICCDであることが明らかにされた。

また欧米からの報告では、新生児肝炎の約90%の症例で急性および慢性の周産期異常が認められ、これらの症例の約90%で肝細胞の巨細胞性変化(約25%の症例では脂肪肝)が観察されている。

2) 臨床像・検査所見のポイント

①明らかに病的な肝腫大および脾腫大はおのおの79%、37%に認められるにすぎない。

②GGTPは回復期に上昇するのが観察される。約80%の症例でビリルビンの減少(月齢1~2)とともに血清GGTPが増加(月齢2~3)し、その後、回復とともに漸減し正常化するのが観察される。

③黄疸の進行とともに血清ALP値は上昇するが、一部の症例では低値を示すことがある（体重増加不良など栄養障害のある場合）。

④肝生検組織像は、胆汁うっ滞像、巨細胞性変性、門脈域を中心とした細胞浸潤を認める。脂肪肝を認める場合には、代謝性疾患（とくにNICCD）、感染、門脈の血流異常（門脈/体循環短絡）などを考える。胆道閉鎖では、門脈域の線維化、小葉間胆管の増生、胆汁栓が観察される。

2. シトリン欠損症による新生児肝内胆汁うっ滞（NICCD）

NICCDでは新生児肝炎や胆道閉鎖に類似の臨床像を示すが、新生児マススクリーニング陽性（ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニン高値）、低蛋白血症、シトルリンをはじめとする一過性の多種高アミノ酸血症、脂肪肝を認める場合に本症を考える。

シトリン欠損症は*SLC25A13*遺伝子異常による先天性代謝異常症であり、成人発症Ⅱ型シトルリン血症（adult-onset citrullinemia typeⅡ：CTLN2）とNICCDに分類される。日本人の変異ホモ接合体の頻度は1/17,000と、常染色体遺伝性疾患としては高頻度である。

シトリン欠損症では新生児期にNICCDを発症し、幼児期～成人にかけては一見、症状のない見かけ上健康な時期（適応・代償期）を経て、CTLN2を発症する。

多くのNICCD患児では1歳までに肝機能は正常化し、見かけ上、無症状となる。離乳食が開始されると甘いジュースや米飯を嫌い、豆類や卵、乳製品や揚げ物など低炭水化物、高蛋白質、高脂肪食品を好むという特徴的な嗜好性が現れる。この特異な食癖はシトリン欠損による代謝不全を代償していると考えられ、NICCD患児では糖質（ジュース、飴など）の過剰摂取やアルコール摂取を避ける必要がある。治療上、厳重な注意が必要なのはCTLN2と同様、高アンモニア血症に対する従来の治療（低蛋白）、高カロリー輸液やグリセ

リン（グリセオール®）が禁忌である点である。

症例 在胎40週、出生時体重2,500g、母乳栄養。新生児マススクリーニングでは異常なく、1カ月健診にて黄疸を指摘され、採血にて胆汁うっ滞性黄疸を認めたため日齢40に紹介された。便は淡黄色、肝は1cm軟。総ビリルビン5.0mg/100mL、直接ビリルビン2.8mg/100mL、AST 75 IU/L、ALT 50 IU/L、ALP 2,228 IU/L、 γ -GTP 308 IU/L、TP 4.8g/100mL、血糖60mg/100mL、アンモニア85 μ g/100mL、血清総胆汁酸280 μ mol/L、ヘパプラスチンテスト50%、血漿中シトルリン102 μ mol/L（基準値：5～37）、スレオニン320 μ mol/L（基準値：6.2～152）、メチオニン100 μ mol/L（基準値：13～32）、チロシン131 μ mol/L（基準値：34～93）。肝生検にて胆汁うっ滞と脂肪肝を認めた（最終診断はNICCD）。

3. 肝外性胆汁うっ滞性疾患

1) 胆道閉鎖

診断のポイントは、便の色調が黄色（あるいは淡い黄色）であることを理由に胆道閉鎖を除外しないことと、術前診断では肝外性の徴候の有無を検索しAlagille症候群を除外することで、早期診断早期手術（2カ月以内）をめざす。

胆道閉鎖の特徴を以下に示す。

①肝外胆道系の完全閉鎖は生後に完成するタイプがある。

②Alagille症候群では肝外胆管の低形成を伴う症例があり、通常の胆道造影では描写されることがある。肝組織像では肝内胆管減少症がみられ、胆道閉鎖とは異なる所見を示す。胆汁性肝硬変が進行し肝移植が選択されることがあるが、多くは「胆道閉鎖」と診断された症例である。

③胆道閉鎖症の胎便の色調は約70%が正常、黄色便の既往歴も約70%、入院時に黄色便と判定された症例は黄色便（約3%）、淡黄色便を含めると約30%になる。

④一般的に日齢の進んだ症例では肝脾腫大があり、肝の硬度も高度である。日齢が若い症例では

肝脾腫大は軽度であり、硬度も進行していない。しかし、日齢が若くても肝脾腫大や肝の硬度が高度な症例がある（出生前から完全肝外胆道閉鎖が完成し、胆汁性肝硬変が進行したと推測される）。

⑤血中GGTPは補助診断として簡便かつ有用である。新生児肝炎に比較し胆道閉鎖症（手術前）では高値を示すが、平均値は週齢とともに減少する。血中GGTPの推移にはとくに注意が必要である。正常では生直後に血中GGTPは高値を示すが、以後漸減する。胆道閉鎖では生後1カ月を底値として減少し、後に漸増する特異なパターンを示す傾向がある。

⑥時間的余裕のない場合は経皮的肝生検を割愛する。診断が確定しない場合には、開腹下胆道造影あるいは経時的経皮的肝生検を施行する。

2) 先天性胆管拡張症

先天性胆管拡張症は、胎児期の超音波検査によって出生前診断されていることが多いが、最終的には胆道閉鎖との鑑別診断が必要となるため、開腹下での胆道造影で最終診断を行うようにする。また診断にあたっては時間を浪費せず、適切な時期（早期）に外科手術へつなげることを念頭におく。そのほかの先天性胆管拡張症の診断のポ

イントは以下である。

①灰白色便が観察されない（あるいは間歇的に観察される）症例がある。

②胆道系の穿孔例では胆汁性の腹水・腹膜炎を合併する。病因不明の黄色腹水を認めた場合は胆道系の穿孔例を疑う。穿孔部位は総胆管・胆嚢管合流部に好発し、穿孔遠位部に総胆管の狭窄や閉塞を認めることが多い。

文 献

- 1) Tazawa Y et al.: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- 2) Ohura T et al.: Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 108:87-90, 2001
- 3) 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。日児誌 111:1493-1514, 2007
- 4) 大浦敏博：シトリン欠損症研究の進歩：発症予防・治療法の開発に向けて。日児誌 113:206, 2009

著者連絡先

〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2-8-8

国立病院機構仙台医療センター小児科

田澤雄作

PFIC 1型および2型における肝機能検査値と尿中胆汁酸分析

(平成22年6月25日受付, 平成22年12月24日受理)

*1順伸クリニック胆汁酸研究所, *2順天堂大学小児科, *3久留米大学小児科,
*4北海道大学小児科, *5宮城県立こども病院, *6京都大学小児科
*7国立成育医療センター消化器科, *8北九州市立医療センター小児外科
*9北海道医療大学薬学部, *10日本大学文理学部化学科

入戸野 博*1・武藤 晃奈*1・武井 一*1*2・畔野 篤*1・清水 俊明*2
木村 昭彦*3・窪田 満*4・虻川 大樹*5・依藤 亨*6・清水 泰岳*7
有馬 透*8・村井 毅*9・黒澤 隆夫*9・藤間 貞彦*9・飯田 隆*10

Key Words: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) 1型および2型, トランスアミナーゼ値, 尿中胆汁酸値,
ガスクロマトグラフ質量分析 (GC-MS)

要 旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) には1型, 2型, 3型が存在しており, FIC1蛋白の欠失を伴う1型とbile salt export pump (BSEP) の欠失を伴う2型は, 肝細胞内の胆汁酸を毛細胆管へ排泄させにくいために, 胆汁うっ滞と血清総胆汁酸値の上昇が存在するにもかかわらず, 血清 γ -GTP値が正常である。他方, multidrug resistance protein3 (MDR3) 欠失を伴う3型では γ -GTP値は著しく高値である。

PFICの1型と2型の確定診断は, 遺伝子診断や肝組織の検討で実施されている。1型では肝移植後に下痢や脂肪肝の発生があり, 2型では肝臓がんの合併が報告されており, 移植前に鑑別診断を実施することは, 臨床的に重要であるとされている。

今回, 胆汁酸研究所に尿中胆汁酸分析を依頼された検体のうち, 遺伝子診断または肝組織により確定診断されたPFIC 1型4例および2型4例の計8症例において尿中胆汁酸分析をGC-MSおよびLC-MS/MSで実施し, 依頼書に記載された生化学肝臓機能検査と尿中胆汁酸値の比較検討を両群で実施した。

その結果, PFICのタイプは, ASTおよびALT値が100 IU/L以下であれば1型が, 200 IU/L以上の場合には2型が示唆された。

他方, 諸外国の文献からも1型におけるASTはほぼ100 IU/L以下であったが, 2型に関しては値の幅が大きくて, 一定の傾向は認められなかった。また, GC-MSおよびLC-MS/MSによるPFICの1型および2型の尿中胆汁酸分析値には, 明らかな差を認めなかった。

はじめに

PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis) 1

別刷請求先: 〒152-0011 東京都目黒区原町2-1-24
順伸クリニック胆汁酸研究所
入戸野 博

型は, かつてはバイラー病と言われており, アミッシュ家系に発症する。乳幼児期から皮膚掻痒感が強く, 成長障害を合併する難病である。肝細胞の毛細胆管膜側に存在するFIC1というトランスポーターの欠損が主病因であり, 肝移植後には難治性の下痢や脂肪肝の出現が報告されている¹⁾。他方, PFIC 2型は非アミッシュ家系に発症してバイラー症候群と言われており, 多核

巨細胞の存在が特徴で1型に比してトランスアミナーゼが高値であり, bile salt export pump (BSEP) というトランスポーターの欠損が病因である。2型では小児期に肝細胞癌の発生²⁾が知られている。

このために臨床の現場では早期の鑑別診断が重要である。しかし現状では, 毛細胆管内におけるバイラ胆汁³⁾や多核巨細胞⁴⁾の存在, BSEPの免疫染色⁵⁾, 胆汁中脂質組成⁶⁾, 遺伝子診断⁷⁾などが実施されつつあるが, いずれも熟練を要する検査である。他方, 確定診断されたPFICの症例が少ないために, 日常の肝機能検査値⁸⁾や尿中胆汁酸分画の比較検討した報告は少ない。

目 的

確定診断されたPFIC 1型および2型における生化学肝機能検査値および尿中胆汁酸分析値を明らかにして, これらの指標を用いた両群における鑑別診断への有用性を検討し, その結果を部分胆汁外瘻⁹⁾の増設や肝臓移植に関する情報に役立てることである。

対 象

先天性胆汁酸代謝異常症¹⁰⁾の鑑別のために, 胆汁酸研究所へ尿中胆汁酸分析の依頼があった症例の内の8例である。PFIC 1型は, 5ヵ月から9歳5ヵ月の女児2名, 男児2名の4例である。2型は3ヵ月から9ヵ月の女児3例, 男児1例の4例で, 総数8例である。確定診断は, 遺伝子診断が5例 (PFIC 1型2例, PFIC 2型3例), 肝組織診断が3例 (PFIC 1型2例, PFIC 2型1例)で行われていた。

方 法

AST, ALT, 総ビリルビン, 抱合型ビリルビン, γ -GTP, 血清総胆汁酸 (STBA) などの生化学肝機能検査値は, 胆汁酸分析依頼用紙に記載してあった数値を用いた。GC-MS法による尿中胆汁酸分析法は, 武井ら¹¹⁾の既報に従った。他方, LC-MS/MS法による抱合型胆汁酸の分析は¹²⁾, 内部標準物質に2,2,4,4-d-Cholic Acidを用い, 45種の胆汁酸を一斉分析して診断を行った。試料は尿を50%エタノールにて20倍に希釈し, オンライントラップ法にて測定した。LC-MS/MSシステムはSurveyor HPLCシステムに接続したTSQ Quantum Discovery Maxを用いた。分離カラムはHypersil GOLD (150×2.1mm, 5 μ m)を用い, 移動相は10mM酢酸アンモニウム水溶液, エタノール, メタノールのグラジエント液を用いた。

PFIC 1型および2型における生化学的肝機能検査値

および尿中胆汁酸値の有意差はスチューデントのt検定法を用いた。

結 果

表1に示すように, 生化学肝機能検査値の比較では, 肝細胞障害の強いPFIC 2型におけるトランスアミナーゼ (AST, ALT) の有意な高値 ($p < 0.01$) を認めた。1型では4例ともにASTおよびALT値は84 IU/L以下であり, 2型では, ASTおよびALTともにおよそ200 IU/L以上であった。

その他の総ビリルビン, 抱合型ビリルビン, γ -GTP, 血清総胆汁酸値は, 1型と2型における有意差を認めなかった。

GC-MS法による尿中胆汁酸値の比較では, 総胆汁酸値, CA/CDCA比, cholic acid (CA), chenodeoxycholic acid (CDCA) およびケト型胆汁酸¹³⁾の割合では明らかな差を認めなかった (表2)。また, LC-MS/MS法による尿中抱合型胆汁酸, 特に硫酸抱合型胆汁酸の分析値でも差は認められなかった (表3)。

考 案

PFIC 2型の肝組織の特徴は, 多核巨細胞の存在であり, 肝細胞障害がPFIC 1型に比して強いことが報告されている¹⁴⁾。胆汁酸研究所に依頼があった症例のうち, 胆汁うっ滞が存在するのに, 血清 γ -GTPが正常値と考えられる70 IU/L以下で, 血清総胆汁酸の明らかな高値を示している症例数は, およそ30例ほど存在するが, 確定診断された症例は, 今回の8例のみと少数であった。

まず, 本邦のPFIC症例におけるトランスアミナーゼ値が記載されている報告を調べてみた。TAZAWAら¹⁵⁾は, 姉弟例の1型を1985年にJPGNに報告している。遺伝子診断された症例は, 長谷川ら⁹⁾が2003年に日児栄消肝誌の抄録に, 1型12例, 2型4例の16例を報告しており, 岡島ら¹⁶⁾は2例の1型を2006年に同じく日児栄消肝誌に報告しているのみである。また, 三國ら¹⁷⁾は1995年に日児誌に2型を報告している。このうち論文として報告されているのはTAZAWAらの論文だけである。このように本邦での, PFIC 1型と2型の確定診断例の報告例は, きわめて少なく, GC-MSまたはLC-MS/MSによる尿中胆汁酸分析の国内症例での報告は, TAZAWAら¹⁵⁾の文献以外には探した範囲内では皆無であった。

今回の著者らのPFIC 1型, 2型の4症例ずつの比較では, トランスアミナーゼの明らかな違いを認め, 両

表1 PFIC1型および2型における肝機能検査値の平均値と範囲

	1型 (n=4)	2型 (n=4)	
AST (IU/L)	77.0 (63.0~84.0)	453.5 (296.0~606.0)	p<0.01
ALT (IU/L)	45.0 (29.0~65.0)	318.0 (203.0~396.0)	p<0.01
T-Bil (mg/dL)	7.90 (6.1~10.38)	8.62 (6.2~10.7)	
D-Bil (mg/dL)	5.60 (4.0~7.69)	5.69 (5.0~6.15)	
γ -GTP (IU/L)	26.0 (20.0~32.0)	35.25 (19.0~70.0)	
STBA (μ mol/L)	270.55 (184.0~374.0)	458.77 (420.7~492.8, n=3)	

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase,
T-Bil: total bilirubin, D-Bil: direct bilirubin, γ -GTP: γ -glutamyltranspeptidase,
STBA: serum total bile acid

表2 GC-MS法によるPFIC1型および2型の尿中胆汁酸値の平均値と範囲

	1型 (n=4)	2型 (n=4)
総胆汁酸 (μ mol/mmolCr)	94.64 (35.58~171.29)	105.07 (25.88~163.80)
CA/CDCA比	3.28 (0.39~8.60)	2.87 (0.52~4.05)
CA (%)	37.4 (17.40~64.50)	28.99 (21.46~46.75)
CDCA (%)	22.27 (7.50~44.54)	21.85 (5.60~47.81)
ケト型 (%)	8.76 (2.20~22.9)	27.57 (2.81~66.60)

CA; Cholic acid, CDCA; Chenodeoxycholic acid

群の鑑別診断に有用と考えられた。しかし、4症例ずつと極めて症例数が少ないために、これまでに報告された症例におけるトランスアミナーゼ値を調べてみた。

表4に示すように、1型ではTAZAWAら、岡島らの報告では100 IU/L以下であったが、長谷川ら⁹⁾の1型のASTは、 67 ± 40 IU/Lと100 IU/L以上の症例も存在しているようである。他方、2型のALTでは、三國らは200 IU/L以上を示しており、長谷川らも 548 ± 280 IU/Lと200 IU/L以上であった(表5)。

諸外国での報告では、表4のBullら⁴⁾の症例に見るように、症例23を除き、PFIC1型のトランスアミナーゼ値は100 IU/L以下であった。他方表5に示した2型¹⁸⁻²⁰⁾では、100 IU/L以下を示したのは症例31だけであり、200 IU/L以下を示したのは症例32と35であった。また、250以上の症例は13例中10例(76.9%)であった。Bullらが報告した2型の症例で経時的にトランスアミナーゼ値が低下したのは4例中3例であり、これらの症例では肝細胞壊死の程度が改善したのかも知れない。

また、初診時にはトランスアミナーゼが100~200 IU/Lを示した1型の症例で、数ヶ月間経時的にトラン

スアミナーゼ値を測定したところ、100 IU/L以下に落ち着いた1症例を著者らは経験している。このことは、経時的にトランスアミナーゼ値を測定することも鑑別には有用であるかも知れず、今後の症例の積み重ねが必要であると考えられた。血清総胆汁酸値の平均値は、PFIC2型(3例)の方が1型(4例)に比して明らかに高値を示したが、トランスアミナーゼ値ほどの違いは示さなかった。PFIC2型には巨細胞が存在して肝細胞障害が強いと考えられるが、年齢と疾患の進行度を考慮して比較すべきであろう。

次に、両群における尿中胆汁酸値は、明らかな違いが認められなかった。肝障害の指標とされる尿中ケト型胆汁酸の平均値についても2型の方が1型に比して高値であったが、症例間の値の幅が大きくて、鑑別診断の指標にはならなかった。FIC1蛋白の胆汁酸に対する機能は全く解明されていないので、胆汁酸がどのような動態をするか不明である。

PFIC1型では、FIC1蛋白の異常により細胞膜が脆弱化し、胆汁中の疎水性胆汁酸により障害を受けやすくなり、二次的にBSEPの機能も傷害され、BSEPを誘導

表3 LC-MS/MS法によるPFIC1型(症例1~3)および2型(症例5~8)の尿中胆汁酸値の比較

胆汁酸分画	μmol/mmol・Creatinine (%)							
	1	2	3	5	6	7	8	
CA								
GCA	27.24 (29.6)	45.91 (32.8)	13.09 (12.9)	11.07 (9.5)	6.42 (5.6)	1.92 (1.6)	3.06 (6.1)	
TCA	10.27 (11.2)	6.39 (4.6)	8.91 (8.8)	11.39 (9.8)	5.34 (4.6)	7.52 (6.4)	4.02 (8.0)	
CA3S								
GCA3S	5.51 (6.0)	6.73 (4.8)	14.75 (14.5)	0.36 (0.3)	18.32 (15.9)	6.51 (5.6)	4.70 (9.4)	
TCA3S	3.64 (4.0)	1.93 (1.4)	22.56 (22.2)	0.67 (0.6)	14.75 (12.8)	25.89 (22.2)	5.56 (11.1)	
CA-Δ ^{4,6}		0.15 (0.1)			0.11 (0.1)		0.37 (0.7)	
CA-Δ ⁴				0.11 (0.1)				
GCA-Δ ⁴	1.60 (1.7)	1.40 (1.0)	0.35 (0.3)	0.33 (0.3)	12.58 (10.9)	3.39 (2.9)	3.32 (6.6)	
TCA-Δ ⁴	1.18 (1.3)	0.41 (0.3)			13.69 (11.9)	32.51 (27.8)	6.03 (12.0)	
CDCA								
GCDCA	0.87 (1.0)	2.02 (1.4)	0.26 (0.3)	1.19 (1.0)	0.21 (0.2)		0.13 (0.3)	
TCDCa	0.68 (0.7)	0.47 (0.3)	0.80 (0.8)	1.29 (1.1)	0.26 (0.2)	0.38 (0.3)	0.38 (0.8)	
CDCA3S	0.07 (0.1)		0.08 (0.1)		0.06 (0.1)	3.74 (3.2)		
GCDCA3S	20.79 (22.6)	17.25 (12.3)	8.90 (8.8)	6.21 (5.3)	14.87 (12.9)		6.32 (12.6)	
TCDCa3S	17.79 (19.3)	6.01 (4.3)	31.28 (30.8)	11.04 (9.5)	25.24 (21.9)	33.35 (28.6)	14.46 (28.8)	
CDCA-Δ ^{4,6}	0.87 (1.0)							
CDCA-Δ ⁴								
GCDCA-Δ ⁴	0.54 (0.6)	0.27 (0.2)	0.07 (0.1)	0.23 (0.2)	1.82 (1.6)	0.38 (0.3)	0.94 (1.9)	
TCDCa-Δ ⁴	0.23 (0.3)		0.14 (0.3)	0.16 (0.1)	0.61 (0.5)	0.7 (0.54)	0.54 (1.1)	
その他	0.65 (0.7)	50.96* (36.4)	0.40 (0.4)	72.72* (62.2)	0.84 (0.7)	0.21 (0.2)	0.38 (0.7)	
total	91.95	140.01	101.65	116.74	115.11	116.72	50.19	

*: 大部分がursodeoxycholic acid (UDCA)

CA: cholic acid, GCA: glycocholic acid, TCA: taurocholic acid, CA3S: cholic acid-3-sulfate, GCA3S: glycocholic acid-3-sulfate, TCA3S: taurocholic acid-3-sulfate, CA-Δ^{4,6}: 12α-hydroxy-3-oxo-4,6-choladien-24-oic acid, CA-Δ⁴: 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholen-24-oic acid, GCA-Δ⁴: 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholen-24-glycinoate, TCA-Δ⁴: 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholen-24-taurinoate, CDCA: chenodeoxycholic acid, GCDCA: glycochenodeoxycholic acid, TCDCa: taurochenodeoxycholic acid, CDCA3S: chenodeoxycholic acid-3-sulfate, GCDCA3S: glycochenodeoxycholic acid-3-sulfate, TCDCa3S: taurochenodeoxycholic acid-3-sulfate, CDCA-Δ^{4,6}: 3-oxo-4,6-choladien-24-oic acid, CDCA-Δ⁴: 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholen-24-oic acid, GCDCA-Δ⁴: 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholen-24-glycinoate, TCDCa-Δ⁴: 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholen-24-taurinoate

するFXR (farnesoid X receptor) の活性が低いこともBSEPの発現低下に関与していると考えられている¹⁴⁾。その結果、両型ともにBSEPの障害が存在し、PFIC1型と2型における尿中胆汁酸分画の違いが認められなかったと考えられた。BSEP障害時には、おそらくMultidrug resistance-associated protein2 (MRP2) が代償性に働いているものと推測される。また、肝細胞内に蓄積された胆汁酸はMultidrug resistance-associated protein4 (MRP4) を介して血中へ出されているのであろう。

胆嚢中胆汁酸の分析値では、Bullら⁴⁾が報告しているが、バイラー病 (PFIC1) の胆嚢中の総胆汁酸に対するコール酸は48.6%に対して、ケノデオキシコール酸は4.1%と著しく低値であり、7例のバイラー症候群 (PFIC2) でのコール酸は55.5±19.2%に対してケノデオ

キシコール酸は8.8±7.7%であり、PFIC1型ではケノデオキシコール酸の胆汁への著しい排泄障害の存在が示唆されている。しかし、胆嚢中の胆汁酸を分析しても、確定診断には至らないようである。将来、簡易な鑑別法が確立されることを期待したい。また、担当医が尿中胆汁酸の分析依頼時は、PFIC1型や2型と考えられていた症例が、その後外来で観察中に肝機能が正常化した症例が散見された。これらの症例ではBRIC1型または2型が考えられる。将来、これらの症例におけるFIC1やBSEPの質的および量的な変化が、どのようになっているのか今後の解明が待たれる。

結 語

遺伝子または肝組織により確定診断されたPFIC1型

表4 PFIC1型における肝機能検査報告例

報告者	No.	年齢	性	報告年	報告雑誌	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-bil/D-bil (mg/dL)	γ -GTP (IU/L)	STBA (μ mol/L)	その他
田澤ら	1	3Y	F	1985	JPGN	44	17	11.9/ 8.7	18	—	
	2	11M	M	◇	◇	38	29	8.9/ 8.7	8	—	NO.1 弟
長谷川ら	3~14	—	—	2003	日児栄消肝誌(抄)	67±40 (U/L)	—	— / —	—	—	
岡島ら	15	3Y	M	2006	◇	62	61	1.9/ —	—	266	
	16	3Y	F	◇	◇	68	67	12.6/ —	—	—	
L.N.Bullら	17	11w	—	1997	Hepatology	73	48	24.1/19.0	39	—	
	18	13m	—	◇	◇	73	ND	2.4/ 1.2	14	—	
	19	22w	—	◇	◇	63	25	6.5/ 5.4	32	—	
	20	7w	—	◇	◇	76	69	8.7/ 5.5	69	—	
	21	19w	—	◇	◇	92	89	1.4/ 1.0	26	—	
	22	8w	—	◇	◇	40	22	5.4/ 7.1	26	—	
	23	7w	—	◇	◇	28	ND	13.0/ 9.0	ND	—	
		13y	—	◇	◇	222	18	19.4/ 7.1	60	—	
	24	11w	—	◇	◇	92	51	5.1/ ND	25	—	
	25	20w	—	◇	◇	59	40	1.9/ 1.4	25	—	

— ; 記載なし

表5 PFIC2型における肝機能検査報告例

報告者	No.	年齢	性	報告年	報告雑誌	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-bil/D-bil (mg/dL)	γ -GTP (IU/L)	STBA (μ mol/L)	その他
三国ら	26	3M	M	1995	日児誌(抄)	606	396	9.0/ 5.5	70	—	
長谷川ら	27~30	—	—	2003	日児栄消肝誌(抄)	548±280 (U/L)	—	— / —	—	—	
Richter Aら	31	1M	—	2005	Pediatr Transplantation	88	83	— / —	22	203	Hepato- blastoma
Nobili Vら	32	10Y	F	2006	J Gastroenterol	121	98	7.2/ 4.5	24	—	
	33	2Y	F	◇	◇	234	197	11.2/ 9.5	28	—	No.32 妹
Trepong- karunaら	34	2M	F	2009	World J Gastroenterol	354	264	5.7/ 3.9	47	—	
L.N.Bullら	35	26d	—	1997	Hepatology	160	106	12.1/ 8.6	ND	—	
		5y	—	◇	◇	138	113	7.6/ 3.9	63	—	
	36	24d	—	◇	◇	579	423	9.3/ 7.5	87	—	
		4y	—	◇	◇	188	124	13.3/ 8.2	51	—	
	37	26w	—	◇	◇	543	401	3.5/ 2.5	24	—	
		51w	—	◇	◇	561	238	1.6/ 4.0	46	—	
	38	9w	—	◇	◇	394	467	4.8/ 3.4	35	—	
	30w	—	◇	◇	144	81	4.0/ 2.9	56	—		

— ; 記載なし

4例および2型4例における肝機能検査値と尿中胆汁酸分析値による鑑別診断では、ASTおよびALT値が100 IU/L以内の場合にはPFIC 1型が、ASTおよびALT値が200 IU/L以上の場合にはPFIC 2型であった。両群における血清総ビリルビン、直接型ビリルビン、 γ -GTP、血清総胆汁酸値および尿中胆汁酸値の明らかな相違は認められなかった。

また、諸外国の報告例におけるASTおよびALT値による鑑別でも、1型はほぼ100 IU/L以下で良いと考えられた。しかし2型に関しては今後、確定診断された症例を増やして、トランスアミナーゼ値を検討すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K: Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transplant* 2002; 8: 714-716.
- 2) Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, Farbe M, Hadchouel M, Klomp L, Bernard O, Jacquemin E: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 447-452.
- 3) Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne LA, Portmann BC, Bull LN, Pawlikowska L, Bilezikci B, Ozacay F, Laszlo A, Tiszlavicz L, Moore L, Raftos J, Arnell H, Fischer B, Nemeth A, Papadogiannakis N, Cielecka-Kuszyk J, Jankowska I, Pawlowska J, Melin-Aldana H, Emwrick KM, Whittington PF, Mieli-Vergani G, Thompson RJ: Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44: 478-486.
- 4) Bull LN, Carlton VEH, Stricker NL, Baharloo S, De Young JA, Freimer NB, Magid MS, Kahn E, Markowitz J, DiCarlo FJ, McLoughlin L, Boyle JT, Dhams BB, Faught PR, Fitzgerald JF, Piccoli DA, Witzleben CL, O'Connell NC, Setchell KD, Agostini RM, Jr Kocoshis SA, Reyes J, Knisely AS: Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): Evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997; 26: 155-164.
- 5) Jansen PLM, Strautnieks ss, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJEJ, Koning JH, de Jager- Krikken A, Kuipers F, Stellard F, Bijeveld CMA, Gouw A, van Goor H, Thompson RJ, Muller M: Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1370-1379.
- 6) Jacquemin E, de Vree JLM, Cresteil D, Sokal EM, Strum E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, Bernard O, Hadchouel M, Oude Elferink RPJ: The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448-1458.
- 7) Liu C, Aronow B, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R: Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2007; 132: 119-126.
- 8) 長谷川誠, 須磨崎亮, 江川裕人, 松井 陽: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) の乳幼児期の臨床病理像. *日児栄消肝誌*, 2003; 17: 35-36. (抄録)
- 9) Emond JC, Whittington PE, Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1635-1641.
- 10) Nitono H, Takei H, Unno A, Kimura A, Shimizu T, Kurosawa T, Tohma M, Une M: Diagnostic determination system for high-risk screening for inborn errors of bile acid metabolism based on an analysis of urinary bile acids using gas chromatography-mass spectrometry: Result for 10 years in Japan. *Pediatr Int* 2009; 42: 685-688.
- 11) 武井 一, 入野野 博, 叶野 篤, 清水俊明, 黒澤隆夫, 藤間貞彦: 小児における尿中胆汁酸の発達. *日児栄消肝誌*, 2010; 23: 122-130.
- 12) 武藤晃奈, 武井 一, 叶野 篤, 入野野 博, 清水俊明, 黒澤隆夫, 藤間貞彦, 飯田 隆, LC/MS-MSによる先天性胆汁酸代謝異常症の尿中胆汁酸分析, 第34回 日本医用マススペクトル学会年会 (大阪) 2009; 9, 10発表
- 13) Kimura A, Suzuki M, Tohma M, Inoue T, Endo F, Kagimoto S, Matsui A, Kawai M, Hayashi M, Iizuka T, Tajiri H, Kato H. Increased urinary excretion of 3-oxo-delta 4 bile acids in Japanese patients with idiopathic neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 606-609.
- 14) 須磨崎亮, 長谷川誠, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の病態小児科診療, 2007; 70: 924-929.
- 15) Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, Konno T, Tada K: Bile acid profiles siblings with progressive intrahepatic cholestasis: absence of biliary chenodeoxycholate *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1985; 4: 32-37
- 16) 岡島英明, 奥村健児, 西森 史, 河野浩幸, 李 光鏡, 白水泰昌, 米山哲司, 武市卒之, 阿曾沼克弘, 猪股裕紀洋, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) 2例に対する生体肝移植術と術後経過, *日児栄消肝誌*; 2006, 81. (抄録)
- 17) 三國貫康, 依藤 亨, 中畑龍俊: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) 2型の1男児例, *日児誌*, 1995; 7: 973. (抄録)
- 18) Richter A, Grabhorn E, Schulz A, Schaefer HJ, Burdelski M, Ganschow R. Hepatoblastoma in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 805-808.
- 19) Nobili V, Giandomenico S DI, Francalanci P, Callea F, Marcellini M, Santorelli FM: A new ABCB11 mutation in two Italian children with familial intrahepatic cholestasis *J Gastroenterol* 2006; 41: 598-603.
- 20) Treepongkaruna S, Gaensan A, Pienvichit P, Luksan O, Knisely AS, Sommayura P, Jirsa M: Novel ABCB11 mutation in a Thai infant with progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4339-4342.

Liver function tests and urinary bile acid levels in progressive familial intrahepatic cholestasis types I and II

- *¹Junsin Clinic, Bile Acid Institute, Tokyo
- *²Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo
- *³Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Fukuoka,
- *⁴Department of Pediatrics, Hokkaido University, Hokkaido
- *⁵Miyagi prefecture Child Hospital, Department of Pediatrics, Miyagi
- *⁶Kyoto University, Kyoto
- *⁷National Growth Medical Center, Tokyo
- *⁸Department of Pediatric Surgery, North Kyushu Medical Center, Fukuoka
- *⁹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido
- *¹⁰Department of Chemistry, College of Humanities & Sciences Nihon University, Tokyo, Japan

Hiroshi NITTONO^{*1}, Akina MUTO^{*1}, Hajime TAKEI^{*1,2}, Atsushi UNNO^{*1}, Toshiaki SHIMIZU^{*2}
Akihiko KIMURA^{*3}, Mitsuru KUBOTA^{*4}, Daiki ABUKAWA^{*5}, Tohru YORIFUJI^{*6}, Yasutake SHIMIZU^{*7}
Tohru ARIMA^{*8}, Tsuyoshi MURAI^{*9}, Takao KUROSAWA^{*9}, Masahiko TOHMA^{*9}, Takashi IIDA^{*10}

The serum gamma-glutamyltrans-ferase (GGT) activity is normal in PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis) 1 and PFIC 2 patients, but is elevated in PFIC3 patients. Both PFIC1 and PFIC2 are caused by impaired bile salts secretion due to defects the FIC1 protein, and the bile salt export pump protein (BSEP), respectively. Defects in the multi-drug resistant 3 protein (MDR3), impair biliary phospholipids secretion, thus resulting in PFIC3. The monitoring of hepatocellular carcinoma, especially in PFIC2 patients, should therefore be performed from the first year of life.

It is difficult to make a differential diagnosis between PFIC 1 and 2. Unfortunately, well-characterizes and clinically useful antibodies against the FIC 1 protein do not exist, and therefore no routine histochemical analysis can be performed to diagnose FIC 1 in patients. In the present report, the urinary bile acid levels and liver function tests described in the bile acid analysis request forms were investigated in 4 patients with PFIC 1 and 2 who were finally diagnosed based on either gene sequencing or a histopathological analysis.

The patients were found to have unconjugated and conjugated urinary bile acid levels, especially the sulfated form in both PFIC1 and 2; no marked differences could be identified using GC-MS and LC-MS/MS. In addition, the patients who exhibited levels lower than 100 IU/L of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in PFIC patients were suggested to have PFIC1. Over 200 IU/L of these aminotransferase levels pointed towards PFIC2.

However, according to several reports published worldwide, the identification of AST and ALT levels of less than 100 IU/L was considered to suggest the presence of PFIC1. However in PFIC2 patients, the AST and ALT values were not recognized to be constant. In cholestatic patients who exhibit AST and ALT levels of 100 IU/L or less with normal GGT and high serum total bile acid levels, PFIC 1 may therefore be a likely diagnosis.

新生児肝炎は今どこへ？

虻川大樹*

はじめに

新生児肝炎は新生児～乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害を呈し、かつては胆道閉鎖症との鑑別を要する疾患の代表であった。しかし、新生児肝炎の疾患概念がここ数十年で大きく変容しており、胆汁うっ滞性肝障害の成因に占める割合が減少したと指摘されている。

この稿では、当院で診断された新生児胆汁うっ滞の成因について肝組織学的所見をもとに検討したうえで、新生児肝炎に関する現時点での知見について概説する。

I 当院における新生児胆汁うっ滞の成因に関する検討

宮城県立こども病院において、2003年11月（開院）～2010年10月の7年間に入院精査・加療を要した新生児胆汁うっ滞37例を対象として、肝組織学的所見を中心とした原因検索の結果を検討した。

37例の内訳は、男女比18:19、当院入院時日齢8～193（77±46）であった。

精査の結果、胆道閉鎖症と診断された症例は13例（35%）であった。残り24例は肝内胆汁うっ滞であり、そのうち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）と診断された。原因検索により他の疾患・病

表1 当院で経験した新生児胆汁うっ滞の内訳
(2003年11月～2010年10月)

最終診断名	症例数
胆道閉鎖症	13 (35%)
非症候性肝内胆管減少症（低形成）	13 (35%)
新生児肝炎	1 (3%)
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）*	2 (5%)
重症先天性肝内胆汁うっ滞症**	1 (3%)
合計	37

* SLC25A13 遺伝子解析では変異を認めなかった。

** 肝不全により生後7か月に死亡した。

態が否定され、“特発性”新生児肝炎と診断されたのは1例（3%）のみであった。その他の疾患として診断が確定したのは、遺伝性・代謝性疾患6例（Alagille 症候群3例、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 [PFIC] 1型1例、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 [NICCD] 2例）、全身型若年性黄色肉芽腫1例であった。残り3例は確定診断にはいたらなかったが、何らかの遺伝性・代謝性疾患が疑われた（表1）。

非症候性肝内胆管減少症（低形成）の13例における肝組織像では、小葉間胆管はわずかに散見されるものの、ほとんどの門脈域において不明瞭であった。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。13例全例において、回復期にγ-GTPの一過性上昇が認められ、生後1年までに胆汁うっ滞性肝障害が軽快した。

Abukawa Daiki

* 宮城県立こども病院総合診療科

[〒989-3126 仙台市青葉区落合 4-3-17]

TEL 022-391-5111 FAX 022-391-5118

E-mail: dabukawa@miyagi-children.or.jp

II 新生児肝炎の発生数の推移

当院における新生児胆汁うっ滞 37 例の内訳は、1 施設における少数例の集計ではあるが、宮城県内の重症新生児胆汁うっ滞症例の多くが当院に転送される実情を考慮すれば、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ことを示唆するものである。

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。松井¹⁾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、その罹患率は出生約 9,000 人に 1 人であり、現在も著明な変化はないと推定している。一方、白木ら²⁾は 1987 年の総説において、かつては胆道閉鎖症とほぼ同じ頻度でみられた新生児肝炎、なかでも胆道閉鎖症との鑑別に難渋するような症例が最近では減少した、と述べている。

Tazawa ら³⁾は、1975～1983 年の前期と 1984～1992 年の後期に分けて解析し、胆道閉鎖症に比較して新生児肝炎は 33%の減少が認められたと報告した。その要因として、医療技術の進歩、環境の改善、母乳保育の推進などが推測されている^{3,4)}。

宝珠山ら⁵⁾は、1976～1998 年の 23 年間に経験した新生児・乳児胆汁うっ滞症 106 例について検討した結果、上位 3 疾患は胆道閉鎖症 26 例 (24%)、新生児肝炎 16 例 (15%)、サイトメガロウイルス (CMV) 肝炎 12 例 (11%) であった。胆道閉鎖症の年次推移は変わらなかったが、新生児肝炎は減少し、CMV 肝炎は増加していた。この変化は、ウイルス検索の診断技術の進歩によるものと考察している。

海外でも、新生児肝炎が減少したという報告がみられる。Balistreri ら⁶⁾によれば、1970 年代前半に自施設で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、3%が TORCH などのウイルス感染症と診断され、残りの 7%にガラクトース血症、チロジン血症、腭嚢胞性線維症など当時知られていた遺伝性・代謝性疾患が包含されていた。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%にまで減少し、代わって PFIC、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%を占めるようになった。胆道閉鎖症は 25%、ウイルス感染症は 5%で 1970 年代前半とかわりなく、ほかに α_1 -アンチトリプシン欠損症 10%、その他の代謝性疾患 20%という割合であった。Balistreri ら⁶⁾は、新生児肝炎に関連する疾患を散発性と家族性（遺伝性）に大きく分類し、現在ではとくに後者にきわめて多様な疾患が包含されていることを示している（表 2）。

III 新生児肝炎の病因論

新生児肝炎の病因は不明であるとされてきたが、その病因は単一ではなく、未知の代謝性もしくはウイルス性肝障害が混在していると考えられてきた。事実、かつては新生児肝炎と診断されていた原因不明の肝内胆汁うっ滞のなかから、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”新生児肝炎の割合は減少したと考えられる⁶⁾。

“特発性”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、現在では周産期異常が重要視されている。

Vajro ら⁷⁾は、新生児仮死後に胆汁うっ滞性黄疸の臨床像を呈した 4 例を報告し、新生児仮死は早期発症の新生児肝内胆汁うっ滞の一因であると報告した。そのうちの 1 例では肝組織学的検査が施行され、巨細胞性肝炎の像が観察されている。

Jacquemin ら⁸⁾は、一過性に肝内胆汁うっ滞を呈した新生児 92 症例のうち、81 症例 (89%) において新生児仮死や敗血症など慢性もしくは急性の周産期異常を認めたことから、胆汁うっ滞の原因として下記の複合要因を提唱した。

- 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

表 2 新生児肝炎に関連する疾患の鑑別疾患

I. 散発性新生児肝炎	
A. 感染症に伴う胆汁うっ滞	2. 胆汁酸合成・抱合障害
1. 細菌性	a. 3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症
a. 敗血症 (尿路感染症など)	b. 3 β -hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症
b. リステリア症	c. BAAT 欠損症 (familial hypercholanemia)
c. 梅毒	d. Oxysterol 7 α -hydroxyase 欠損症
d. その他	e. 二次性障害 (ペルオキシゾーム病) ・ Zellweger 症候群
2. ウイルス性 (先天性ウイルス感染症)	3. 発生異常
a. サイトメガロウイルス	a. Alagille 症候群 (<i>Jagged 1</i> 欠損, 症候性肝内 胆管減少症)
b. 単純ヘルペスウイルス (HHV-6 を含む)	b. Ductal plate malformation (ARPKD, ADPKD, Caroli 病)
c. エコーウイルス	4. 分類不能
d. B 型肝炎/HIV	a. McCune-Albright 症候群
e. パルボウイルス B19	b. North american indian childhood cirrhosis
f. その他	c. Villin 機能異常
B. 中毒	B. 代謝性疾患
1. 経静脈栄養に伴う胆汁うっ滞	1. 尿素サイクル異常症
2. 薬剤性	a. シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞
C. 低酸素/低灌流	b. アルギニン血症
D. その他	2. 金属代謝異常
1. 血球貪食性リンパ組織球症	a. 新生児ヘモクロマトーシス
2. 新生児ループス	b. 乳児期の銅過剰摂取 (非 Wilson 病性)
E. 特発性	3. 脂質代謝異常
	a. Niemann-Pick 病 C 型
	b. コレステロールエステル蓄積症
	c. Wolman 病
	4. 糖質代謝異常
	a. ガラクトース血症
	b. 果糖不耐症
	c. 糖原病 IV 型
	5. アミノ酸代謝異常
	チロシン血症
	6. その他の代謝異常
	ミトコンドリア肝炎
	C. 内分泌/遺伝性
	1. 甲状腺機能低下症
	2. 下垂体機能低下症
	3. Down 症候群 (およびその他のトリソミー症候群)
	D. 特発性
II. 家族性 (遺伝性) 新生児肝炎	
A. 遺伝性肝内胆汁うっ滞	
1. 膜輸送・分泌障害	
a. 毛細胆管分泌障害	
1) 胆汁酸輸送—BSEP 欠損症	
i. 持続性, 進行性 (PFIC 2)	
ii. 反復性, 良性 (BRIC 2)	
2) リン脂質輸送—MDR3 欠損症 (PFIC 3)	
3) イオン輸送—腭嚢胞性線維症 (CFTR)	
b. 複合/多臓器障害	
1) FIC1 欠損症	
i. 持続性, 進行性 (PFIC 1, Byler 病)	
ii. 反復性, 良性 (BRIC 1)	
2) 新生児魚鱗癬-硬化性胆管炎症候群	
3) 関節拘縮-腎機能異常-胆汁うっ滞症候群	
4) リンパ浮腫-胆汁うっ滞症候群 (Aagenaes 症候群)	
5) α_1 -アンチトリプシン欠損症	

ADPKD: 常染色体優性多発性嚢胞腎 (肝のみに嚢胞) ARPKD: 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (肝・腎に嚢胞)
 BAAT: bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase BRIC: 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 BSEP: bile salt
 export pump CFTR: cyctic fibrosis transmembrane conductance regulator MDR3: multi-drug resis-
 tance protein 3 PFIC: 家族性進行性肝内胆汁うっ滞症 (Balistreri ら⁶⁾, 2006)

静脈栄養など

これら 92 症例のうち 70 例で肝生検を施行した結果, 63 例 (90%) で肝細胞の巨細胞性変化を, また 17 例 (24%) で脂肪変性を認め, 68 例 (97%) では小葉間胆管が明瞭に認められた。これらの所見は“特発性”新生児肝炎の肝組織学的特徴に合致するものであり, 胆汁うっ滞も予後良

好な経過をとったことから, これらの症例の多くは, 従来“特発性”新生児肝炎といわれていた疾患群に含まれるものと考えられる。さらに, 51 例中 41 例 (80%) で血清 γ -GTP が回復期に一過性に上昇する現象が認められた。血清総ビリルビンの低下 (生後 1~2 か月) と同時に血清 γ -GTP が上昇し (生後 2~3 か月), 以降は低下・正