

であり、後者の 13 例（全体の 35%）は臨床症状と肝生検により非症候性肝内胆管減少症（NS-PILBD）と診断された。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 例である。

3) 肝内胆汁うっ滞の成因の多くを占めた NS-PILBD 13 例の肝組織像では、小葉間胆管はほとんどが不明瞭であり、サイトケラチンによる免疫染色にて「未熟な胆管」が門脈域辺縁に観察され、小葉間胆管数/門脈域数比（B/P 比）は異常低値（ <0.5 ）を示した。これら 13 例のうち、何らかの周産期異常を有する症例が 13 例中 8 例（62%）、そのうちの 6 例で染色体異常や合併奇形などの先天異常が認められた。13 例中 5 例で、肝組織所見の経時的変化を追跡肝生検にて評価し、一部の門脈域で明瞭な管腔を有した小葉間胆管の出現を認め、B/P 比は正常化していた（ >0.64 ）。15 例全例において、胆汁うっ滞性肝障害は生後 1 年までに軽快した。血清直接ビリルビンのピーク値（ 6.6 ± 3.3 mg/dl）日齢は 22~177（ 70 ± 43 ）であり、血清 γ -GTP のピーク値（ 698 ± 756 IU/L）日齢は 73~289（ 128 ± 61 ）であり、直接ビリルビンのピーク値日齢よりも遅れて、胆汁うっ滞の回復期に γ -GTP の一過性上昇が認められた。

D. 考案

1) 初期の報告では、AGS は一般に予後良好とされていたが、一部の肝病変は重篤かつ進行性であることが明らかとなった。小児期の胆汁うっ滞が軽快後、肝不全、腎不全、肝細胞癌、血管病変などの重篤な合併症が出現する症例が報告されており、AGS の長期予後は良好とはいいがたい。自験の 7 例はいずれも乳幼児期に黄疸が消失しており、軽症例に該当する。しかし、全例で 10 歳以降も生化学データの異常が持続し、5 例で内科的治療を要している。

2) 新生児及び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。新生児肝炎は海外でも減少している。今回の新生児胆汁うっ滞 37 例の検討から、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は事実と考えられる。

3) 肝内胆管減少症は小葉間胆管が減少もしくは欠如している病態であり、B/P 比が 0.5 以下と定義されている。このうち特徴的な肝外症状を伴わない疾患群を NS-PILBD と呼称してきた。NS-PILBD の基礎疾患として、先天性疾患（先天代謝異常症、染色体異常など）、感染症（胎内感染など）があげられてきた。しかし、原因の特定できない特発性が多く（30~100%）、原因・機序は不明とされ、予後も AGS に比較し不良とされてきた。自験例の解析から、病因とし

ては、新生児肝炎と同様に、周産期の異常が推定された。また全例で生後1年までに胆汁うっ滞が軽快し、回復期に γ -GTPの一過性上昇が認められた。これらの特徴は、Jacqueminらの「一過性新生児胆汁うっ滞」に類似している。小葉間胆管減少の機序として、胆管の小葉間胆管の成熟過程の障害、虚血性傷害などが推測されている。回復期の γ -GTPの一過性上昇の機序は、回復期の胆管上皮細胞の増生、あるいは胆汁排泄に伴う胆汁酸による胆管細胞障害などが推測されている。

E. 結論

1) AGS 長期経過観察では、胆汁うっ滞性肝障害などに対する長期的な治療を要していた。今後肝硬変・肝不全や肝内腫瘍性病変、血管障害などの重篤な症状が出現する可能性に注意が必要である。

2) 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等の遺伝性・代謝性疾患が同定・解明され、その結果、新生児肝炎の全体に占める比率は減少したと考えられた。

3) 自験例 NS-PIHBD の発症頻度は増加し、胆道閉鎖症と同頻度 (1:1) で認められた。NS-PIHBD では周産期異常が高頻度に認められ、病因として「周産期の異常」が推定された。

F. 参考

- 1) Alagille D: Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985;1:561-5.
- 2) Kahn E, Daum F, Markowitz J, et al:

Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood.

Hepatology 1986;6:890-901.

- 3) Alagille D, et al: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome of arteriohepatic dysplasia); Review of 80 cases. *J Pediatr* 110:195-200, 1987.
- 4) 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
- 5) Kahn E: Paucity of interlobular bile ducts. Arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic duct paucity. *Perspect Pediatr Pathol* 1991;14:168-215.
- 6) Schwarzenberg SJ et al: Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* 93:171-176, 1992.
- 7) Hoffenberg EJ et al: Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 127:220-224, 1995.
- 8) 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
- 9) Koçak N, Gürakan F, Yüce A, et al: Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:44-8.
- 10) Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al: Cholestasis in newborn infants with

- perinatal asphyxia.
Acta Paediatr 1997;86:895-898.
- 11) Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome.
J Pediatr 1998;133:563-567.
- 12) 大沼健兒, 他: Alagille 症候群の双胎例.
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 12:64-68, 1998.
- 13) 虻川大樹, 他: Alagille 症候群の予後と肝移植の適応に関する検討. 日本小児科学会雑誌 103:554-558, 1999.
- 14) Yehezkeley-Schildkraut V, Munichor M, Mandel H, et al: Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: report of 10 patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:546-9.
- 15) 虻川大樹、田澤雄作: 胆汁うっ滞. 白木和夫, 藤澤知雄, 友政剛編著: 小児消化器・肝臓病マニュアル, pp237-252, 診断と治療社, 東京, 2003
- 16) 松井陽: 新生児肝炎は減少したか?
小児内科 2004;36:1254-1255
- 17) Balistreri WF et al: Whatever happened to “neonatal hepatitis”?
Clin Liver Dis 2006;10:27-35
- 18) Wang JS, et al: Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis.
Eur J Pediatr 2006;165:795-801.
- 19) 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
- 20) 田澤雄作. 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. 小児科診療 2011;74:638-644.
- 21) 田澤雄作. 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. 小児科診療 2011;74:638-644.
- 22) 田澤雄作. 小児期胆汁うっ滞性疾患の臨床: Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断・鑑別診断 (資料集). 平成21年度厚生省科学研究費補助金「難治疾患克服研究事業」2010.

G.知的所有権の取得状況

なし

小児胆汁うっ滞症における肝組織形態所見と肝細胞トランスポーターの
免疫組織化学的検討

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	病理学講座	
共同研究者	水落 建輝	久留米大学	小児科学講座	
共同研究者	関 祥孝	久留米大学	小児科学講座	
共同研究者	柳 忠宏	久留米大学	小児科学講座	
共同研究者	木村 昭彦	久留米大学	小児科学講座	

研究要旨 本研究では、まず、肝トランスポーター異常症である PFIC および BRIC について病理組織学的、免疫組織化学的検討を行った。臨床的に PFIC や BRIC が疑われて肝生検が施行された症例において、肝組織形態を、トランスポーター免疫組織化学 (BSEP、MRP2) を含めて検討した。その結果、PFIC1、BRIC1、PFIC2 と BRIC2 が確認もしくは可能性が示唆された。PFIC や BRIC は肝組織形態に特徴があることから、疾患の推定が可能であり、遺伝子診断適応のスクリーニングにも有用である。

さらに、胆道閉鎖症をはじめとして、様々な小児胆汁うっ滞症の肝組織に対して、肝細胞トランスポーター(ATP8B1、BSEP、MDR3、MRP2)の免疫組織化学的検討を行った。それぞれのトランスポーターの発現は疾患によっても、あるいは同一疾患でも、症例によって様々であった。小児胆汁うっ滞症においては、遺伝的なトランスポーター障害だけでなく、低酸素血症などによる合併症によっても、トランスポーターが傷害され、胆汁うっ滞の一因となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

1. progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) および benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) についての検討

PFIC や BRIC 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。これら肝生検コンサルテーションの概要を報告する。

2. 様々な小児胆汁うっ滞症についての検討

前述の PFIC や BRIC などのように、肝トランスポーター自体に障害をきたす疾患以外にも、小児胆汁うっ滞症は様々な原因で起こる。様々な小児胆汁うっ滞症において、肝トランスポーターがどのように関連し、病態に関与するのか、詳細な検討はされていない。本研究は、様々な小児の胆汁うっ滞症における肝細胞トランスポーター

の関与について解明することを目的とする。

B. 研究方法

1.1 次検討：PFIC および BRIC の検討について

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症例である。対象症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。

2. 2次検討：様々な小児胆汁うっ滞症についての検討

対象症例は小児胆汁うっ滞症計24症例である。症例の内訳は、胆道閉鎖症(BA)9例、原発性硬化性胆管炎(PSC)疑い1例、肝内胆管減少症(PILBD)疑い3例、原因不明11例である。対象症例の中には、感染症合併が6症例、低酸素血症合併が4症例、成長障害合併が3症例にみられた。なお、これらの対象症例の中で、3症例は当研究班が作成した乳児黄疸ネットを介した症例であった。これらの対象症例に対して、トランスporter(ATP8B1、BSEP、MDR3、MRP2)の免疫組織化学的検討を行った。

倫理的配慮

研究の対象となった症例は診断のために肝生検が施行された症例である。個人への危険性はなく、検体は匿名化し、そのプライバシーに細心の注意を払い、研究を遂行した。

C. 研究結果

1. PFIC および BRIC の検討について

病理組織学的にPFIC1の特徴を呈した症例は1例であり、臨床所見もPFIC1に合致した。BRIC1が示唆された症例は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。

PFIC2と判断した症例は2例であり、BESEPの発現はなく、病理組織所見もPFIC2に合致した。BRIC2が示唆された症例は1例であった。この症例は胆汁うっ滞を呈していたが、その後消退している。小葉間胆管寡少症(PILBD)と診断した症例は3例であった。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例であった。胆道系疾患の可能性が示唆された症例は1例であった。残りの3例は、病理組織像から疾患の特定は困難であった。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. 種々の小児胆汁うっ滞症についての検討 免疫組織化学によるトランスporter発現

BA9例の免疫組織化学所見で、トランスporterは全例にBSEPが不規則に強発現あるいは消失、MRP2が強発現していた。

BRICの1例は臨床所見、病理組織所見、免疫組織化学所見にて本症が疑われ、遺伝子診断にて診断の確定ができた。免疫組織化学所見で、トランスporterはATP8B1が部分的に消失、BSEPおよびMRP2が強発現していた。

原因不明症例の中の1例は、臨床所見および病理組織所見、免疫組織化学所見からPFIC1が強く疑われた。しかし、遺伝子診断が施行されていないため、診断が確定していない。

さらに、原因不明症例の中には、臨床所見および病理組織所見からPFIC1あるいはPFIC2が疑われる症例がみられた。しかし、免疫組織化学所見で、それぞれ、通常のPFIC1あるいはPFIC2の発現態度と異なっていた。

・合併症とトランスporter発現との関係

感染症、低酸素血症、成長障害の合併症がみられた症例の中には、トランスporter

一発現が様々な減少あるいは消失していた症例がみられた。

・組織学的形態所見とトランスポーター発現との関連

組織学的に、再生小型肝細胞あるいは巨細胞性変化を示す肝細胞では BSEP 発現が減弱あるいは消失する傾向がみられた。

・肝生検組織標本のバンク化

コンサルテーション症例の肝組織標本は匿名化し、コンサルテーション番号で管理、保存している。肝組織標本はデジタルデータ化し、保存している。患者情報はコンサルテーション番号と対応させているが、患者情報は厳重に管理している。外部からの依頼があれば、肝組織標本、匿名化した患者情報を閲覧可能である。

D. 考察

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、PFIC あるいは BRIC 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。

様々な小児胆汁うっ滞症のほとんどが肝トランスポーター発現の異常を示した。トランスポーター自体が傷害される PFIC などの疾患のみならず、胆道閉鎖症、あるいは、胆汁うっ滞による障害、感染症や低酸素血症などの合併症がトランスポーター傷害に関与している可能性が推察された。

臨床所見および病理組織所見から PFIC が疑われた症例において、免疫組織化学所見が一致しない症例がみられ、PFIC 症例のなかには、特徴とされている組織形態所見を呈さない症例が存在し、PFIC の組織学的スペクトラムが広いことが示唆された。

臨床的に、小児胆汁うっ滞症において、原因不明で診断に難渋することが多い。こういった症例について、病理組織所見および免疫組織化学所見から、疾患を推定することができ、乳児黄疸ネットが有用であると考えられた。

E. 結論

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。

PFIC が疑われる症例の中には、病理組織像とトランスポーターの免疫組織化学所見が解離していると思われる症例があり、このような症例では確定診断に遺伝子診断が必要であると考えられた。

遺伝的なトランスポーター障害だけでなく、BA、あるいは低酸素血症などによる合併症によっても、トランスポーターが傷害される可能性が示唆された。トランスポーター傷害が小児胆汁うっ滞の病態に関与していることが示唆された。

原因不詳の小児胆汁うっ滞症において、乳児黄疸ネットを通したコンサルテーションが有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ueki I, Kimura A, Chen HL, Yorifuji T, Mori J, Itoh S, Maruyama K, Ishige T, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Kage M, Matsuishi T.: SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta-steroid 5beta-reductase deficiency., Journal of Gastroenterology and Hepatology.

- (2) 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. : Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency., *Hepatology Research*. 2010 Mar; 40(4): 295-303
- (3) 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. : General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Digestive Endoscopy*. 2010 Jan; 22(1):1-9
- (4) 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. : Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):414-422
- (5) 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. : Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement., *Pathology International*. 2010 Mar; 60(3):167-174
- (6) Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. : Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *HPB(Oxford, England)*. 2010 Feb; 12(1): 22-30
- (7) Asakawa T, Yagi M, Tanaka Y, Asagiri K, Kobayashi H, Egami H, Tanikawa K, Kage M. : The herbal medicine Inchinko-to reduces hepatic fibrosis in cholestatic rats., *Pediatric Surgery International*. 2011 in press
- (8) 谷川 健、鹿毛 政義: 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、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
- (9) 鹿毛政義、中島 収: 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, *臨床消化器内科* 25 巻 11 号 1457-1465 ページ
- (10) 谷川 健、鹿毛政義、八木 実: 胆汁うっ滞の病理, *小児内科* 43 巻 6 号 992-999 ページ

2. 学会発表

2012年4月日本病理学会 示説発表予定

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

原因不明の胆汁うっ滞性疾患における診断の可能性

分担研究者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院こどもセンター 担当部長

研究協力者 小松 陽樹 済生会横浜市東部病院こどもセンター 副部長

研究協力者 十河 剛 済生会横浜市東部病院こどもセンター 医長

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児肝臓部門長

研究要旨

遺伝性胆汁うっ滞疾患の予後は内科的治療で改善するものから肝移植へ至る症例まで多岐にわたる。確定診断が予後の判定に最も重要である。我々は電子顕微鏡学的所見や免疫染色抗体の発現、責任蛋白の Western blot 法による検出によって、原因不明の胆汁うっ滞症例について PFIC3 の臨床的に診断やシトリン欠損症の除外診断ができた。これらの方法は一般病院でも比較的簡便に行える方法であり、有用な方法と考えられた。

A. 研究目的

原因不明の胆汁うっ滞症の診断法の検討

B. 研究方法

1) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 3 型

(progressive familiar intrahepatic cholestasis type 3、以下 PFIC3 と略)

【症例】8 歳、女児。主訴：皮膚掻痒、黄疸。
現病歴：皮膚掻痒と眼球結膜に黄染がみられたため、前医へ入院となった。入院時、AST 444 IU/l、ALT 575 IU/l、T.bil 7.0 mg/dl、D.bil 5.4 mg/dl、 γ GTP 383 IU/l と肝胆道系酵素異常をみとめた。肝炎ウイルス、ヘルペス属ウイルス、パルボウイルスなどの感染症は否定的で、各種自己抗体の上昇も認めなかった。グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸を開始したが、軽快しなかった。約 1 か月経過しても改善

しないため肝生検を行ったところ、胆管炎と診断された。制御性 T 細胞の低下がみとめられたため、自己免疫性肝疾患を疑い、プレドニゾロンを投与されるも改善しないため、精査加療目的に当科紹介入院となった。入院時検査所見：T.Bil 2.1mg/dl、D.Bil 1.4mg/dl、AST 232U/l、ALT 412U/l、LDH 267U/l、 γ GTP206U/l、ALP877U/l、TBA 30.2 μ mol/l で改善傾向はみられたものの胆汁うっ滞は残存していた。

前医で施行された第 34 病日の肝生検では、門脈域の線維化と変性した小葉間胆管の増生を認めた(図 1)。

当科で施行した第 108 病日の内視鏡的逆行性胆道膵管造影検査(図 2)では、肝内胆管の描出が不良であった。同時期に施行した肝生検では門脈域の軽度拡大と炎症細胞浸潤がみられ(図 3)、前回より組織学的には改

善していた。電子顕微鏡学的に検討したところ、肝細胞の細胞質内に、電子密度の高い小型のミエリン様構造物の沈着が多数みられ、形態学的にリン脂質が示唆された(図4)。以上の結果から PFIC3 を疑い、肝生検のパラフィン切片を用いて MDR3 抗体染色を行ったところ、肝細胞の MDR3 抗体は染色されなかった(図5)。

2) シトリン欠損症

[症例]1歳、男児。主訴：肝機能異常。現病歴：父はニュージーランド人、母は日本人でニュージーランド在住。生後4か月から体重増加不良と肝機能異常がみられ、ニュージーランドの小児病院にて精査を受け、脂肪肝炎と診断された。極長鎖脂肪酸；異常なし。尿有機酸分析；異常なし。カルニチン分画；異常なし。血中アミノ酸分析ではシトルリン 9.0nmol/ml、スレオニン 304nmol/ml、セリン 158.0nmol/ml。Jagged-1 遺伝子異常なし。脂肪肝炎の原因がわからず、帰国して前医を受診し当センター紹介となった。入院時現症：身長 70.1cm(<3%ile)、体重 8.26kg(3%ile)、顔貌はAlagille様、high pitched voiceであった。肝脾腫なし。Gross motor の遅れあり。入院時検査所見：AST 60 IU/l、ALT 38 IU/l、T.bil 0.4 mg/dl、D.bil 0.2 mg/dl、 γ GTP 25 IU/l、総胆汁酸 2.2 μ mol/l、PSTI 80.1 ng/ml と PSTI のみ高値を認めた。

肝生検では、大小混合の脂肪滴が約30-40%にみられた。門脈域は線維性に拡大しているが、炎症細胞浸潤は軽度で小葉間胆管は保たれていた(図6)。

シトリン蛋白の発現の検討については、同時に採取した肝組織とすでに遺伝子診断されているシトリン欠損症症例([II]

IVS11+1G>A)の肝組織をホモジェナイズして可溶化(QIGEN; Qprptenome Mammalian Protein Kit)したのち Sample 処理を行った。泳動装置を実施後 Blotting 装置セットにて電気転写を行った。電気転写後、メンブレンを取り出して、ブロッキングバッファー(ATTO; Ez Block)に浸して4°C over night で保存した。その後、一次抗体(Abcam: Mouse monoclonal 抗 SLC25A13 抗体)添加して室温で振とうし、洗浄後、二次抗体(Santa Cruz Biotechnology: Goat-anti-mouse IgG-HRP 抗体)添加し再度振とうした。再びメンブレンを洗浄後、HRP 用発色試薬(ATTO: Ez West Blue)を用いて発色させた。

(倫理面への配慮)

本研究について、患児の両親に検査の必要性を説明し、書面で同意を得た。

C. 研究結果

1) PFIC 3

肝組織の電子顕微鏡所見と肝細胞の MDR3 抗体の発現から、本症例の胆汁うっ滞は MDR3 蛋白発現異常によると考え、ウルソデオキシコール酸の投与を行ったところ、速やかに胆汁うっ滞は消失し、第269病日には正常化した。

2)シトリン欠損症(図7)

遺伝子診断されている症例の肝組織ではシトリン蛋白は検出されなかったが、本症例では検出され、シトリン欠損症は否定的であった。

D. 考察

本研究で検討した2疾患のうち、PFIC3

では、遺伝子レベルで確定診断できるシステムが確立されていない。電子顕微鏡学的検討や MDR3 抗体による肝細胞の染色は、一般病院でも比較的簡便にできる検査法であり、システムが確立されるまでは、本法による診断は PFIC3 症例を把握する上で重要と考えられた。

また、シトリン欠損症は、SLC25A13 遺伝子異常により発症し、そのほとんどが分子遺伝学的に可能であるが、数%の症例では既知変異が検出されない。このような症例ではシトリン蛋白の肝内での検出を検討することは確定診断や除外診断の一助になり得る可能性がある。

E. 結論

遺伝性胆汁うっ滞疾患の確定診断ができない症例では、肝組織の電子顕微鏡学検討、免疫染色抗体の発現、責任蛋白の Western blot 法による検出が確定診断や除外診断の一助になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sogo T, Nagasaka H, Komatsu H, Inui A, Miida T, Callea F, Francalanci P, Hirano K, Kitamura H, Yorifuji T, Fujisawa T. : Fibrinogen storage disease caused by Aguadilla mutation presenting with hypobeta-lipoproteinemia and considerable liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1) 133-136
- (2) 乾あやの、位田忍、須磨崎亮、長田郁夫、松井陽、虫明聡太郎、藤澤知雄 :

本邦における小児期の劇症肝不全, 日本腹部救急医学会雑誌 2009 29(4) 583-589

- (3) 乾あやの、日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄 : 小児期にみられる急性肝不全, *小児科* 2009 50(4) 485-489
- (4) 藤澤知雄 : Summerskill 症候群 (良性反復性肝内胆汁うっ滞, *小児科診療* 2009 72(増刊号) 315
- (5) Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T, Tamai H. *Eur J Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier., Eur J Pediatr.* 2010 Feb;169(2) 167-171
- (6) Nagasaka H, Yorifuji T, Kobayashi K, Takikawa H, Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Miida T, Tsukahara H, Takatani T, Hayashi H. : Favorable effect of 4-phenylacetate on liver functions attributable to enhanced bile salt export pump expression in ornithine transcarbamylase-deficient children. *Mol Genet Metab.* 2010 Jun;100(2) 123-128
- (7) 虫明聡太郎、別所一彦、位田忍、須磨崎亮、乾あやの、長田郁夫、松井陽 : 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(1) 64-72
- (8) 藤澤知雄 : Nielsen 症候群(Greenland familial cholestasis)別冊日本臨床 新

- 領域別症候群シリーズ 13 384-387
- (9) 藤澤知雄: Summerskill 症候群(良性反復性肝内胆汁うっ滞)別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 13 388-391
- (10) 小松陽樹: 新生児肝炎, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 13 571-574
- (11) 十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 小児の急性肝不全, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 13 582-587
- (12) 十河剛、乾あやの: 小児非症候性肝内胆管減少症, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 13 592-595
- (13) 乾あやの、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄: 巨細胞性肝炎, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 14 473-476
- (14) 十河剛、日衛嶋栄太郎、菅原秀典、角田知之、小松陽樹、乾あやの、阿久津麗華、小原由起子、宇佐美昌子、小林光太郎、高橋宏行、星野健、藤澤知雄: 『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(10) 582-585
- (15) 藤谷朝実、和田美紀、土屋文美、横手隆幸、渡邊陽子、齋田真理、工藤雄洋、渡邊輝子、井上絵美、角田知之、日衛嶋栄太郎、十河剛、藤澤知雄、乾あやの: 代謝障害が疑われた劇症肝炎患児の栄養管理(症例報告), 愛国学園短期大学紀要 2010 27 77-90
- (16) Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T.: Dose the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan?, J Infect Chemother. 2011 Apr;17(2) 272-277
- (17) Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J.: Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation., Mod Rheumatol. 2011 (Epub ahead of print)
- (18) Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T.: Acute liver failure young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases., J Pediatr Child Health. 2011 (Epub ahead of print)
- (19) 須磨崎亮、乾あやの、位田忍、長田郁夫、松井陽、虫明聡太郎: 小児の急性肝不全, 小児科 2011 52(1) 43-52
- (20) 藤澤知雄: 劇症肝炎(急性肝不全), 小児内科 2011 43(1) 89-92
- (21) 藤澤知雄: 小児肝外胆汁うっ滞症候群, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 176-179
- (22) 十河剛、村山昌俊、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 肝性昏睡(肝性脳症), 小児内科 2011 43(3) 598-602
- (23) 十河剛、村山昌俊、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄: 胆汁うっ滞に対する内視鏡的逆行性胆管造影法 小児内科 2011 43(6)1064-1068
- (24) 乾あやの: 小児の黄疸, 日本医師会雑誌 2011 140 特別号(2) S316-S319

- (25) 日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：良性反復性肝内胆汁うっ滞，小児内科 2011 43(6) 1038-1041
- (26) 角田 知之、乾あやの：皮膚が黄色い，小児内科 2011 43(10) 1646-1649
- (27) 藤澤知雄：序：胆汁うっ滞－診療の最先端，小児内科 2011 43(6) 965-966
- (28) 小松陽樹：便の色の異常，小児内科 2011 43(10) 1643-1645
- (29) 藤澤知雄：1 か月健診での黄疸の対応について教えてください，児内科 2011 43(増刊号) 226-228

2. 学会発表

- (1) E.Hiejima, Y.Takeda, T.Sogo, H.Komatsu, A.Inui, I.Okafuji, R.Nishikomri, T.Nakahata, T.Fujisawa : Acute liver failure caused by autoimmune hepatitis in childhood., 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2009, 2/13-16 Hong Kong)
- (2) 日衛嶋栄太郎、菅原秀典、十河剛、小松陽樹、乾あやの、斎秀二、白井眞美、藤澤知雄：著明な出血傾向と黄疸で発見された Benign recurrent intrahepatic cholestasistype 1 と考えられる 1 例，第 38 回神奈川県小児肝疾患研究会 (2009, 2/25 横浜)
- (3) 北河徳彦、大浜用克、新開真人、武浩志、望月響子、本多昌平、平田義弘、五味淳、田中水緒、田中祐吉、藤澤知雄、乾あやの：生後 2 ヶ月以降に胆道閉鎖症の病態が完成した 2 症例，第 38 回神奈川県小児肝疾患研究会 (2009, 2/25 横浜)
- (4) 日衛嶋栄太郎、菅原秀典、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄、斎秀二、白井眞美：急性肝不全が疑われた良性反復性肝内胆汁うっ滞症と考えられる 1 例，第 298 回日本小児科学会神奈川県地方会 (2009, 4/4 横浜)
- (5) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄、斎秀二、白井眞美：高度のトランスアミナーゼ値上昇を伴う血球貪食症候群，第 112 回日本小児科学会学術集会 (2009, 4/17-19 奈良)
- (6) 十河剛、日衛嶋栄太郎、橋本卓史、小松陽樹、乾あやの、阿久津麗香、本間康浩、高橋宏行、小林光太郎、藤澤知雄：小児期の劇症肝不全 5 例，第 112 回日本小児科学会学術集会 (2009, 4/17-19 奈良)
- (7) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、日衛嶋栄太郎、藤澤知雄：HBV 母子感染予防措置例における細胞性免疫の検討，第 45 回日本肝臓学会総会 (2009, 6/4-5 神戸)
- (8) 松岡正樹、柏崎佑輔、角田知之、日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄、小林光太郎、村上智美：川崎病罹患後に劇症肝不全を呈した 8 ヶ月男児，第 300 回日本小児科学会神奈川県地方会 (2009, 9/19 横浜)
- (9) H.Komatsu, A.Inui, T.Sogo, E.Hiejima, A.Tateno, T.Fujisawa : Cellular immunity in children with the successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of Hepatitis B

- Virus. 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)
- (10) E.Hiejima, Y.Takeda, T.Sogo, H.Komatsu, A.Inui, I.Okafuji, R.Nishikomori, T.Nakahata, T.Fujisawa : Two children with acute liver failure during clinical remission in systemic juvenile idiopathic arthritis. 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)
- (11) T.Aomatsu, H.Komatsu, A.Yoden, A.Hosomi, H.Miyazaki, T.Sogo, A.Inui, T.Fujisawa, H.Tamai, : Fulminant Hepatitis B and Hepatitis B Due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma in an HBV Carrier. 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)
- (12) S.Ida, S.Mushiake, K.Bessho, R.Sumazaki, A.Inui, T.Nagata, A.Matsui, T.Fujisawa : Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood Fulminant and Acute Hepatic Failure in Japan. 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)
- (13) 日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄 : 小児期発症自己免疫性肝炎の診断における新国際診断基準の有用性について, 第 36 回日本小児消化器肝臓学会 (2009,10/9-11 札幌)
- (14) 十河剛、日衛嶋栄太郎、菅原秀典、角田知之、乾あやの、森實雅司、小原由紀子、阿久津麗華、小林光太郎、高橋宏行 : 新しい『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』は小児劇症肝不全に適用できるか?, 第 36 回日本小児消化器肝臓学会 (2009,10/9-11 札幌)
- (15) 菅原秀典、乾あやの、日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、伊藤貴美子、藤澤知雄 : 電子顕微鏡所見が診断に有用であった進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 3 型(PFIC3)と考えられた 1 例, 第 36 回日本小児消化器肝臓学会 (2009,10/9-11 札幌)
- (16) 小松陽樹、菅原秀典、乾あやの、日衛嶋栄太郎、十河剛、藤澤知雄、長嶺健次郎 : 祖父から児、そして父親へと伝播した B 型肝炎ウイルス家族内感染, 第 113 回 日本小児科学会学術集会 (2010, 4/23-25 盛岡)
- (17) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄 : 祖父から児、そして父親へと伝播した Genotype A の B 型肝炎ウイルス家族内感染例と HBV キャリア体液中のウイルス量の検討, 第 46 回 日本肝臓学会総会 (2010, 5/27-28 山形)
- (18) 村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、白井眞美、福田冬季子、高柳正樹、藤澤知雄 : 低血糖、肝腫大、体重増加不良、低身長 の 1 例, 第 27 回日本小児

肝臓研究会 (2010, 7/24-25 千葉)

- (19) 村山晶俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、白井眞美、福田冬季子、杉江秀夫、高柳正樹、藤澤知雄：低血糖、肝腫大、体重増加不良、低身長の1例，第21回神奈川県小児肝疾患研究会 (2010, 9/15 横浜)
- (20) 角田知之、西村謙一、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、小崎健次郎、鹿毛政義、長坂博範、林久允、杉山雄一、藤澤知雄：掻痒を伴う小児肝内胆汁うっ滞症例に対するフェニル酪酸の効果，第28回日本小児肝臓研究会 (2011, 7/16-17 つくば)
- (21) 村山昌俊、釧持孝博、山口健史、時田裕介、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄：内科的に救命した急性肝不全の一例，第311回日本小児科学会神奈川県地方会 (2011, 6/18 横浜)
- (22) 十河剛、垣内俊彦、乾あやの、笠原群生、藤澤知雄：小児の劇症肝不全における新『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の有用性の検討，第38回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2011, 10/8-9 盛岡)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1:第34病日の肝病理組織

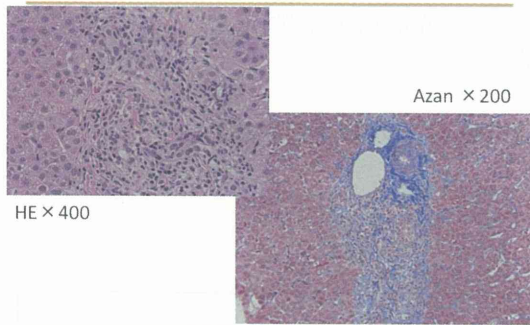


図5:第114病日のMDR3抗体染色

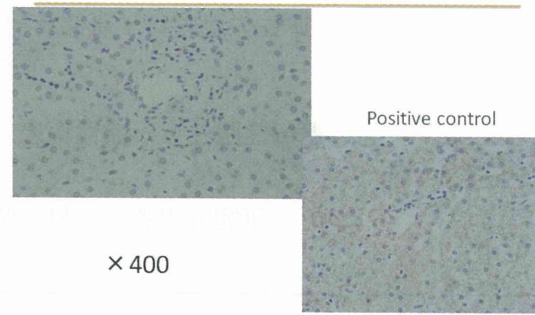


図2:第108病日のERCP所見

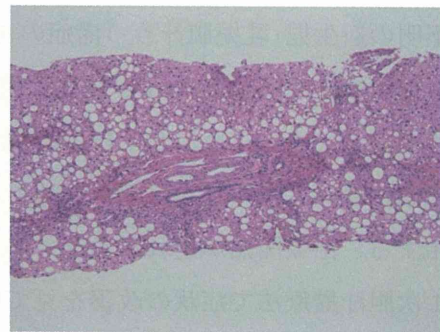


図6:HE染色×100

図3:第114病日の肝病理組織

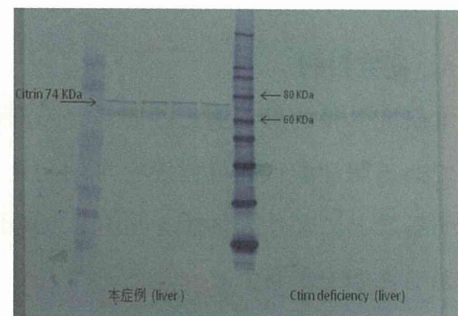
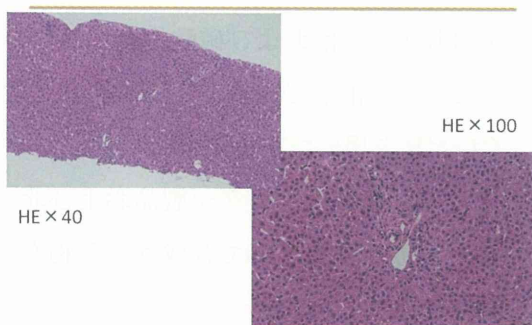
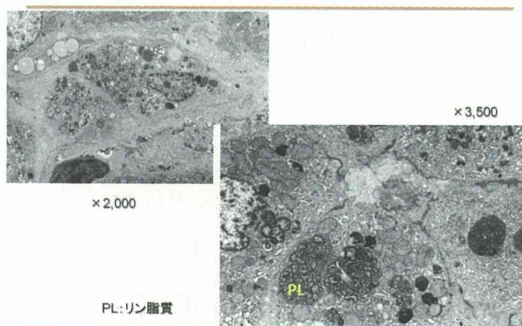


図7: Western blot法を用いたシトリン蛋白の検出

図4:第114病日の電子顕微鏡所見



遺伝性胆汁うっ滞性疾患（胆汁酸代謝異常症）の診断と治療

研究分担者 木村 昭彦 久留米大学小児科 講師

研究要旨

平成 21～23 年の 3 年間に胆汁酸代謝異常症の診断と治療について研究を行った。その結果、(1) 3 年間に 5 例（1 例は台湾人症例）の胆汁酸代謝異常症を発見・診断した。発生頻度は原因不明の新生児・乳児胆汁うっ滞症の 6%以下と考えられた。(2) 早期発見の手がかりは、血液生化学検査で γ -GTP および総胆汁酸値が正常範囲内であること。(3) これらの検査異常を認めた場合、直ちに血清および尿の胆汁酸分析を施行し異常胆汁酸の有無を調べ、診断を行う。確定診断には責任遺伝子の検索が必要。(4) 診断が確定すれば直ちに一次胆汁酸療法を開始する。治療開始が遅れ肝不全へ進展した場合は肝移植を行う。今回発見した症例中 3 例は 1 次胆汁酸療法で症状の改善を見ている。他は肝移植をよぎなくされた。

以上より、本疾患は早期発見できれば肝移植を回避出来、内科的治療で症状の改善を期待出来る。

A. 研究目的

本研究の目的は、遺伝性胆汁うっ滞性疾患である胆汁酸代謝異常症を早期発見し治療することにより肝移植を回避し QOL を高めることである。

B. 研究方法

1. 生体試料採取：原因不明の新生児・乳児期胆汁うっ滞症の生化学検査より、以前から報告されている胆汁酸代謝異常症に特徴とされる血清 γ -GTP および総胆汁酸値が低値あるいは正常範囲であることを確認し、その症例の血清及び尿の胆汁酸分析を行う。
2. 胆汁酸分析法：胆汁酸を全て遊離型に

し（脱アミノ酸および硫酸抱合）、それをシリル化、さらに DMES 化し GC-MS を用いて分析定量した。個々の胆汁酸の標品は、シグマ製品および北海道医療大学薬学部で合成された物を使用した。

3. 検査結果の検討：それぞれの胆汁酸代謝異常症（現在 9 種類報告されている）に特異的異常胆汁酸を検出した場合、直ちに内科的治療（1 次胆汁酸療法）をスタートさせると共にその責任遺伝子の検索を行う。
4. 1 次胆汁酸療法：1 次胆汁酸である cholic acid (CA) あるいは chenodeoxycholic acid (CDCA)を用い

て FXR を介して cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) に negative feedback をかけ異常胆汁酸の生成を抑制する。異常胆汁酸は肝硬変への進展を促進すると言われている。

5. 遺伝子検索：血液中のリンパ球より genomic DNA を採取し、これより遺伝子検索を行った。
6. 今後の問題点：最後に、個々の胆汁酸代謝異常症における診断の問題点について検討し、今後の研究目的とした。
7. 倫理面の配慮：久留米大学倫理委員会に「胆汁酸代謝および分泌機構に関する遺伝子研究(研究番号43)」を審査していただき評価・承認された後に本研究をスタートさせた。また、家族より本研究に対しての不利益、危険性についても十分に説明し同意を得た。

上記1-6について検討した。

C. 研究結果

今回の研究期間(3年間)内に5例の胆汁酸代謝異常症を診断した。

すなわち、3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症を1例、3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症を3例(内1例は台湾人症例)、oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症を1例である。

この内、3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症を1例(台湾人症例)、oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症を1例は肝移植を行った。これらは診断時10ヶ月であり発見が遅れ胆汁うっ滞性肝硬変の状態であった。

残り3例は内科的治療(1次胆汁酸療法)で経過良好である。

D. 考察

胆汁酸代謝異常症は早期発見すれば一部の疾患(Zellweger症候群、Smith-Lemli-Opitz症候群)を除き胆汁うっ滞に伴う肝機能異常は一次胆汁酸療法で改善をみるようだ。しかしながら、cholesterol 7 α -hydroxylase 欠損症は乳児の胆汁うっ滞の報告はなく不明である。また、oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症は1例のみ1次胆汁酸療法で症状の改善をみているがメカニズムは不明である。

今までのところ、われわれの経験では、3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症と oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症は胆汁酸分析の結果と遺伝子検索の結果は一致するものの、3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase 欠損症は2次性があり必ずしも胆汁酸分析の結果と遺伝子検索の結果が一致しない。さらに、遺伝子検索の結果 *SRD5B1* の変異が compound heterozygous か homozygous ではなく1カ所の heterozygous である場合があり、1次性かどうか判断に苦慮する症例が存在する。事実今回も1例そう言う結果であった。今後、*SRD5B1* の変異が1カ所の heterozygous である症例の診断が研究目的の1つになろう。

E. 結論

本疾患は早期発見・早期診断できれば肝移

植を回避出来、内科的治療（1次胆汁酸療法）で症状の改善を期待出来る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木村昭彦, 水落建輝, 関 祥孝, 西浦博史. 乳児胆汁うっ滞症の診断アプローチ: 胆道閉鎖症の早期診断. 日小栄消肝誌 2009;23:1-7.
- 2) 木村昭彦. 胆汁酸合成異常症. 小児科臨床ピクシス 2010;23:222-5.
- 3) 水落建輝, 木村昭彦. 胆汁酸代謝異常症-診断へのアプローチと1次胆汁酸療法-. 小児科臨床 2010;63:2081-7.
- 4) 木村昭彦: 胆汁酸, ビリルビンの肝細胞内輸送. 小児内科 2011;43:987-991.
- 5) 水落建輝, 木村昭彦: 先天性胆汁酸代謝異常. 小児内科 2011;43:1042-1045.
- 6) Ueki I, Kimura A, Chen H-L, Yorifuji T, Mori J, Itoh S, Maruyama K, Ishige T, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Kage M, Matsuishi T. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo- Δ^4 -steroid 5 β -reductase deficiency. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:776-785.
- 7) Nittono 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: Results for 10 years in Japan. Pediatr Int 2009;51:535-543.
- 8) Nishiura H, Kimura A, Yamato Y, Aoki K, Kurosawa T, Marsuishi T. Developmental pattern of urinary bile acid profile in preterm infants. Pediatr Int 2010;52:44-50.
- 9) 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, Tanigawa K, Kobayashi K, Saheki T. Histological findings in the liver of patients with intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Hepatol Res 2010;40:295-303.
- 10) Mizuochi T, Kimura A, Ueki I, Takahashi T, Hashimoto T, Takao A, Seki Y, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Matsuishi T. Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenase/isoomerase deficiency. Pediatr Res 2010;68:258-63.
- 11) Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, Ueki I, Takei H, Nittono H, Kakiuchi T, Shigeta T,

- Sakamoto S, Fukuda A, Nakazawa A, Shimizu T, Kurosawa T, Kasahara M : Successful Heterozygous Living Donor Liver Transplantation for an Oxysterol 7 α -Hydroxylase Deficiency in a Japanese Patient. Liver Transpl 2011;17:1059-1065.
- 12) Seki Y, Matsushita M, Kimura A, Nishiura H, Aoki K, Inokuchi T, Mizuochi T, Kurosawa T, Kimura Y, Matsuishi T : Maternal and fetal circulation of unusual bile acids: a pilot study. Pediatr Int 2011;53:1023-1033.
2. 学会発表
- 1) 水落建輝, 関 祥孝, 西浦博史, 松下優美, 植木 勲, 牛島高介, 木村昭彦, 武井 一, 入戸野博, 黒沢隆夫. 胆汁酸代謝異常症～早期発見と遺伝子診断～. 第36回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2009年10月9-11日(札幌)
- 2) 水落建輝, 関 祥孝, 西浦博史, 植木勲, 武井 一, 入戸野博, 黒沢隆夫, Chen H-L, 木村昭彦. 胆汁酸代謝異常症～早期診断と治療～. 第51回日本先天代謝異常学会. 2009年11月5-7日(東京)
- 3) 水落建輝, 関祥孝, 西浦博史, 植木勲, 牛島高介, 木村昭彦, 松石豊次郎, 武井一, 入戸野博. 新生児肝炎の鑑別診断としての胆汁酸代謝異常症-本邦における診断法の確率-. 第113回日本小児科学会総会 2010年4月23-25日(岩手)
- 4) 木村昭彦. 臨床症状と肝機能検査. プレコングレスセミナー2「胆汁酸代謝異常症と関連疾患」第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 2010年10月8-10日(香川)
- 5) 関祥孝, 水落建輝, 西浦博史, 牛島高介, 大竹明, 武井一, 入戸野博, 木村昭彦, 新規5 β -reductase欠損症2例の遺伝子解析と臨床像. 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会 2010年10月8-10日(香川)
- 6) 水落建輝, 関祥孝, 橋本卓史, 鷹尾明, 武井一, 入戸野博, 木村昭彦. 胆汁酸代謝異常症に対する経口ケノデオキシコール酸療法. 第52回日本先天代謝異常学会 2010年10月21-23日(大阪)
- 7) 水落建輝, 関祥孝, 植木勲, 木村昭彦, 松石豊次郎. 胆汁酸代謝異常症の遺伝子解析と診断法の確率. 第63回九州小児科学会 2010年11月13-14日(鹿児島)
- 8) 水落建輝, 鈴木光幸, 垣内俊彦, 重田孝信, 春名英典, 植木 勲, 清水俊明, 入戸野博, 笠原群生, 木村昭彦 : Oxysterol7 α 欠損症に対する遺伝子解析と生体肝移植—世界初の肝移植救命例の報告—. 第114回日本小児科学会総会 2011年8月12-14日(東京)
- 9) 関 祥孝, 水落建輝, 植木 勲, 鈴木光幸, 橋本卓史, 武井 一, 入戸野博, 木村昭彦 : 3 β -monohydroxy- Δ^5 胆汁酸尿症を呈した乳児胆汁鬱滞症の2例. 第114回日本小児科学会総会 2011年8