

月 12-14 日（東京）

- 10) 虻川大樹, 角田文彦, 武井 一, 武藤
晃奈, 吽野 篤, 木村昭彦, 入戸野博 :
家族性進行性肝内胆汁うっ滞症 1 型に
おける部分的胆汁外瘻造設前後の胆汁
酸分析. 第 38 回日本小児栄養消化器肝
臓学会 2011 年 10 月 8-9 日 (岩手)
- 11) 武井 一, 武藤晃奈, 吽野 篤, 入戸
野博, 水落建輝, 木村昭彦, 飯田 隆,
清水俊明, 大竹 明, 村井 毅, 黒澤
隆, 藤間貞彦 : Δ^4 -3-oxo-steroid
5 β -reductase 欠損症のタンデムマスに
よる新生児スクリーニングの検討. 第
38 回日本小児栄養消化器肝臓学会
2011 年 10 月 8-9 日 (岩手)
- 12) 関 祥孝, 水落建輝, 植木 勲, 武藤
晃奈, 武井 一, 入戸野博, 木村昭彦 :
本邦における胆汁酸代謝異常症の現状.
第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会
2011 年 10 月 8-9 日 (岩手)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

「乳児胆汁うっ滞を来すミトコンドリア肝症の診断ガイドライン作成、
実態調査並びに生体資料のバンク化」に関する研究

研究分担者 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 医長

研究要旨

本邦におけるミトコンドリア肝症の診断について、呼吸鎖酵素解析を中心に施行した。2007年2月から2011年12月までに、ミトコンドリア呼吸鎖異常症（MRCD）が疑われた601例を対象とした。このうちミトコンドリア呼吸鎖異常症と診断に至ったのは200例。そのうちミトコンドリア肝症は27例であった。27例の酵素診断では複数の呼吸鎖複合体欠損が16例、Complex I欠損が8例、Complex III欠損症が2例、Complex IV欠損が1例であった。このうちmtDNA比較定量（qPCR）により13例をmtDNA枯渇症候群（MDS）と診断した。13例中6例は責任遺伝子が同定された。（*POLG*;1例, *MPV17*;2例, *DGUOK*;3例）。MDSの多くは乳児胆汁うっ滞をきたしていた。本邦におけるMRCD診断数は、乳児ミトコンドリア障害や肝症、心筋症の診断がなされるようになり増加している。MRCDは神経症状だけでなく、多彩な症状を呈するため、小児科医の認識が重要である。

A. 研究目的

乳児の黄疸をきたす疾患の1つとして、ミトコンドリア肝症が挙げられる。中でも、肝不全をきたすようなミトコンドリアDNA枯渇症候群の実体は、本邦において全く明らかになっていなかった。その最大の理由は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症の診断が、困難なためである。特に小児のミトコンドリア病は核DNAの異常が非常に多く、従来行なわれてきたミトコンドリアDNAの解析や病理組織診断では限界がある。本研究では呼吸鎖酵素活性の測定とBlue Native 電気泳動によるタンパク質レベルの解析を組み合わせ、ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症を正確かつ迅速に診断し、中でもミトコンドリア肝症の発生頻度や、責任遺伝子などの分子病理を明らかにしていくことを目的とする。

B. 研究対象と方法

本研究で我々が対象とした症例は、Bernierらのミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断基準において“可能性例(possible)”以上の基準を満たした、本邦の症例である。平成23年12月末現在、日本全国の臨床医（主に小児科医）のご協力により、合計601症例から941検体（皮膚線維芽細胞417検体、肝臓226検体、筋肉187検体、心臓78検体、その他腎臓・脾臓など38検体）のご提供を頂いた。臨床症状は、新生児期致死性高乳酸血症から急性脳症、思春期の軽い筋緊張低下や食欲不振までにわたり非常に幅広い。大部分が原因不明の高乳酸血症症例であるが、一部は高乳酸血症を呈さずに多臓器にまたがる症状を呈したことからミトコンドリア呼吸鎖異常症（MRCD）を疑われた症例も含む。

試料は、組織については -80°C にて保存された肝や筋肉の一片をホモジナイズし、600Gにて遠心後の上清を用いた。また皮膚線維芽細胞については、ミトコンドリア分画を単離したあと、界面活性剤であるドデシルマルトシドまたはTriton Xによって可溶化し行った。酵素活性は分光光度計を用い、光化学的に呼吸鎖 I, II, III, IV 及び対象としてクエン酸合成酵素 (Citrate Synthase; CS) を測定した。呼吸鎖酵素活性は CS 及び Complex II との相対比で表し、対照 12 人の平均に対する%で示した。

Blue-native PAGE 解析は 4~13%濃度勾配ゲルを用いて展開し、イムノブロット法を用いて呼吸鎖複合体の量と大きさを解析した。呼吸鎖複合体に対する各種モノクローナル抗体を用いて行った。さらに酵素活性にて有意な低下を示した症例に対しては、ミトコンドリア DNA(mtDNA) の枯渇があるか否か調べる目的で、mtDNA の比較定量 (Quantitative PCR ; qPCR) を施行した。精製 DNA を用いミトコンドリア (呼吸鎖 I-ND4 サブユニット) と核 (腓のう胞性線維症遺伝子エクソン 24) の DNA を real time PCR で増幅しその量比を正常コントロールに対する%で表した。qPCR にて mtDNA が正常コントロールの 35%以下であるミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MDS) と診断された症例に対し、肝型 MDS の責任遺伝子の解析を行った。

倫理面への配慮

検体検査にあたっては、患者さんご家族に十分説明した上で、倫理委員会において認可された検査同意書・承諾書を頂いた後に行った。

C. 研究結果

これまでにサンプルを提供して頂いた 601 症例のうち、200 症例 (41%) を、MRCD と診断した。各年度別の診断数を図 1 に示したが、2010 年までは年間約 30 例だった診断数が、2011 年の診断数では 69 症例に上った。また図 2 に示すように、この 200 例の中で、肝障害が前面に出てくるミトコンドリア肝症は 27 例 (14%) であった。また、特に肝不全を起こすタイプは、ミトコンドリア DNA が減少することによって起こる「ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mtDNA depletion syndrome)」として世界的に知られており、我々が診断した 27 例中に 13 症例含まれてることが判明した。そのうち 6 例は責任遺伝子の遺伝子確定まで終了しており (*POLG*; 1 例, *MPV17*; 2 例, *DGUOK*; 3 例)、各施設との共同論文という形で現在作成している (文献 1 は *MPV17* 遺伝子異常の症例報告である)。

図1. 年度別 MRCD 診断数

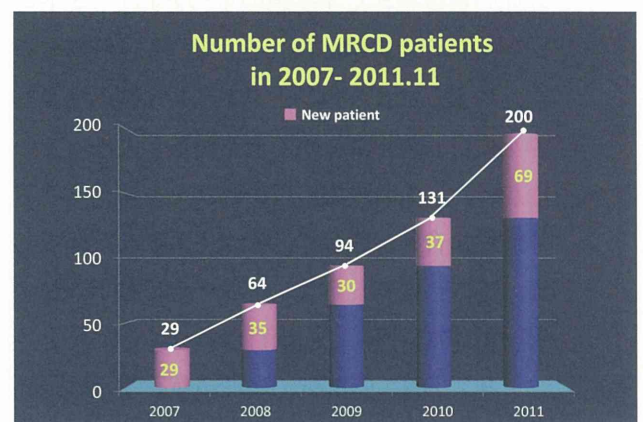


図2 MRCDの臨床分類別の症例数

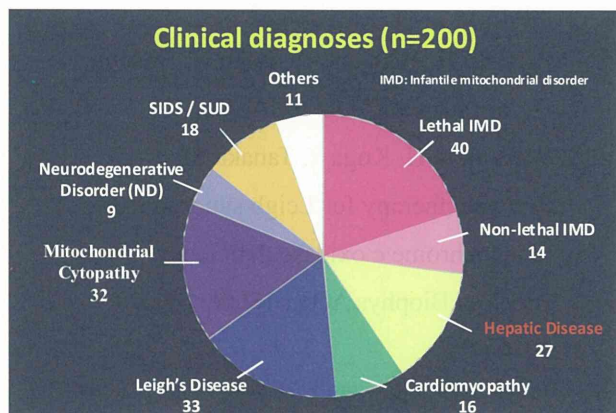
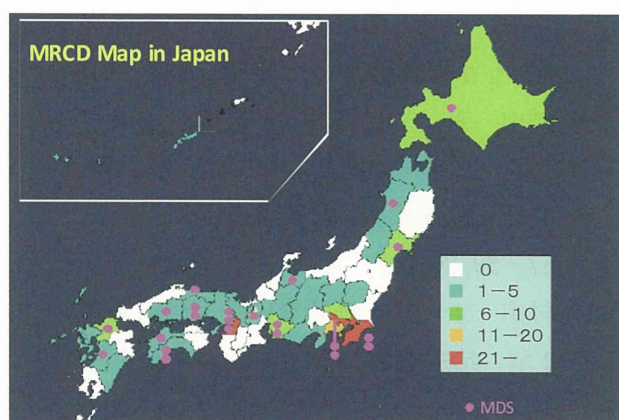


図3 MRCDの都道府県別診断数



D. 考察

ミトコンドリア肝症は MRCD において、15%程度占める見過ごせない疾患である。また診断に至ったミトコンドリア肝症の27例中13例は、ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MDS) であった。その分布は西日本に多い傾向にあった (図 3)。MDS の多くは乳児期に発症しており、乳児胆汁うっ滞性肝障害の一因となることが明らかになった。多くは幼児期までに死亡しており、本症の予後の悪さが明らかになった。遺伝子診断も7例確定できたが、一部は論文化されている¹⁻⁴⁾。そのうちの *DGUOK* の遺伝子欠失 (*DGUOK* c.143-308_169del335)

は、地域の異なる2家系から認められており、日本人における common mutation の可能性が示唆された。今後のさらなる蓄積が重要である。

文献1)のように、ミトコンドリア肝症に対して、酵素欠損に応じた治療を行っていくことは、重要な治療戦略である。MRCD の分子病理の解明こそ治療に直結してくるものと思われる。現在、筆者はミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムの治療開発^{5,6)}にも分担研究者として参加しており、新しい治療法の開発が待たれる。

また、埼玉医科大学ゲノムセンターとの共同プロジェクトにより、次世代シーケンサーを用いた網羅的な MRCD 責任遺伝子解析を行っておりその結果が着々と出てきており、来年には論文等で発表できる見込みである。また、引き続き症例を正確かつ迅速に生化学診断していくことで、日本における MRCD の頻度や特徴、遺伝的背景にせまれる事はもとより、今後発展がさらなる治療への足がかりになっていくものと確信している。

E. 結論

ミトコンドリア肝症は MRCD において、15%程度占める見過ごせない疾患であり、乳児胆汁うっ滞をきたす疾患としても重要な疾患の1つである。

以上をまとめた論文として、2011年12月までに文献7-8)を発表した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito K, Kimura N, Oda N, Shimomura H, Kumada T, Miyajima T, Murayama K,

- Tanaka M, Fujii T. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2011 [Epub ahead of print]
- 2) Nakano Y, Murayama K, Tsuruoka T, Aizawa M, Nagasaka H, Horie H, Ohtake A, Saitou K.: Fatal case of mitochondrial DNA depletion with severe asphyxia in a newborn. *Pediatr Int*. 53(2):240-2, 2011
- 3) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int*. 2011 [Epub ahead of print]
- 4) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y.: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev*. 2011 [Epub ahead of print]
- 5) 菅沼広樹、鈴木光幸、吉川尚美、原 聡、染谷朋之介、李 翼、久田 研、東海林宏道、村山 圭、高柳正樹、大竹 明、清水俊明：劇症肝不全として発症したミトコンドリア DNA 枯渇症候群の新生児例. *日本小児科学会雑誌* 115: 1067-1072, 2011
- 6) 村山 圭：先天代謝異常症 Diagnosis at a glance：高乳酸血症・ミトコンドリア病 症例 31, *日本先天代謝異常学会編集集* 92-95, 2011
- 7) 村山 圭、藤浪綾子：胆汁うっ滞—診療の最先端—ミトコンドリア肝疾患と胆汁うっ滞, *小児内科*, 43:1087-1091, 2011
- 8) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta.*, 1800(3):313-5, 2010
- 9) 村山 圭、森 雅人、大竹 明：先天代謝異常の診断と治療 Update ミトコンドリア病（ミトコンドリア呼吸鎖異常症）—最も頻度の高い先天代謝異常症—。 *小児科臨床*, 63: 2071-2079, 2010
- 10) 村山 圭：見逃せない先天代謝異常 1 章 まずは診断しなくては：乳幼児突然死症候群。 *小児科臨床ピクシス* 23, 57-59, 2010
- 11) 村山 圭：見逃せない先天代謝異常 2 章 治療を急ごう：ミトコンドリアレスキュー。 *小児科臨床ピクシス* 23, 186-187, 2010
- 12) 大竹 明、村山 圭：見逃せない先天代謝異常 3 章 この病気知っていますか？ミトコンドリア呼吸鎖異常症。 *小児科臨床ピクシス* 23, 57-59, 2010
2. 学会発表
- 1) Murayama K : "Diagnosis and Molecular Bases Of Mitochondrial Respiratory Chain Disorders In Japan." Invited Lecture, The 8th annual meeting of Korean Society for Inherited Metabolic Diseases, Chunchon, Korea. 2011.6.9
- 2) Murayama K "Mitochondrial respiratory chain disease in Japan"

- China-Japan in inborn error metabolism 2011 Beijing Children's Hospital 特別講演 2011.05.29
- 3) 村山 圭：ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断と臨床－肝症状、消化器症状を中心に－，第27回大阪小児栄養消化器懇話会 特別講演 2011.06.04.
 - 4) 村山 圭：乳児黄疸をきたすミトコンドリア肝症。第28回日本小児肝臓研究会・公開シンポジウム 2011.7.17
 - 5) 村山 圭：シンポジウム：ミトコンドリア病 Up to Date：従来の‘脳筋症’の概念を超えるミトコンドリア病 第53回日本先天代謝異常学会，幕張 2011.11.25
 - 6) Kei Murayama et al. Mitochondrial respiratory chain disorders in Neonate in Japan. ヨーロッパ先天代謝異常学会(イスタンブール) 2010. 8. 31-9. 3
 - 7) Kei Murayama et al. Diagnoses and molecular bases of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan. 第7回アジアミトコンドリア学会、第10回日本ミトコンドリア学会 (福岡) 2010.12.16-18
- 文献
- 1) Kaji S, Murayama K, Nagata I, et al: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex I. *Mol Genet Metab* 97: 292-296, 2009
 - 2) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int.* 2011 [Epub ahead of print]
 - 3) Iwama I, Baba Y, Kagimoto S, Kishimoto H, Kasahara M, Murayama K, Shimizu K. Case Report of a Successful Liver Transplantation for Acute Liver Failure Due to Mitochondrial Respiratory Chain Complex III Deficiency. *Transplant Proc.* 43(10):4025-8. 2011
 - 4) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y.: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev.* 2011 Mar 25. [Epub ahead of print]
 - 5) Saito K, Kimura N, Oda N, Shimomura H, Kumada T, Miyajima T, Murayama K, Tanaka M, Fujii T. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2011 [Epub ahead of print]
 - 6) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M : Pyruvate therapy for

Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta.*, 1800(3):313-5, 2010

- 7) 藤浪綾子、村山 圭、鶴岡智子、山崎太郎、高柳正樹、大竹 明：ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症における肝疾患の現状. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 25 (2) 63-68 2011
- 8) 村山 圭、藤浪綾子：胆汁うっ滞－診療の最先端－ミトコンドリア肝疾患と胆汁うっ滞, *小児内科*, 43:1087－1091, 2011

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. Alagille 症候群診断基準(案)

「アラジール症候群」診断基準（案）

1. 主要な症候

- (1) 肝病理所見による小葉間胆管の減少
- (2) 臨床所見
 - ① 胆汁うっ滞
 - ② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈狭窄が最も特徴的所見である）
 - ③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である）
 - ④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である）
 - ⑤ 特徴的な顔貌

2. その他の症候

腎臓，神経血管，脾臓などにアラジール症候群に特徴的な異常の認められる場合も本症の診断に重要な所見である。

3. 参考事項

- (1) 常染色体優性遺伝形式の家族歴
血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。
- (2) 遺伝子診断
JAG1 遺伝子，または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

4. 診断の判定基準

以下に挙げた 2 つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

○典型例：

1 の (1) を満たし、かつ、(2) の①から⑤のうち、3 項目以上を満たすもの。

○非典型例，または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- ・ 1 または 2 に挙げたアラジール症候群に特徴的な症候が、1 項目以上見られる。
- ・ 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴がある。
- ・ 遺伝子診断で上記の所見が認められる。

上記の 3 項目のうち、2 項目以上を満たすもの。

IV. 診断支援サイト

遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン
「乳児黄疸ネット」

乳児黄疸ネット

Alagille 症候群など乳児胆汁うっ滞性疾患診断支援サイト

[編集]

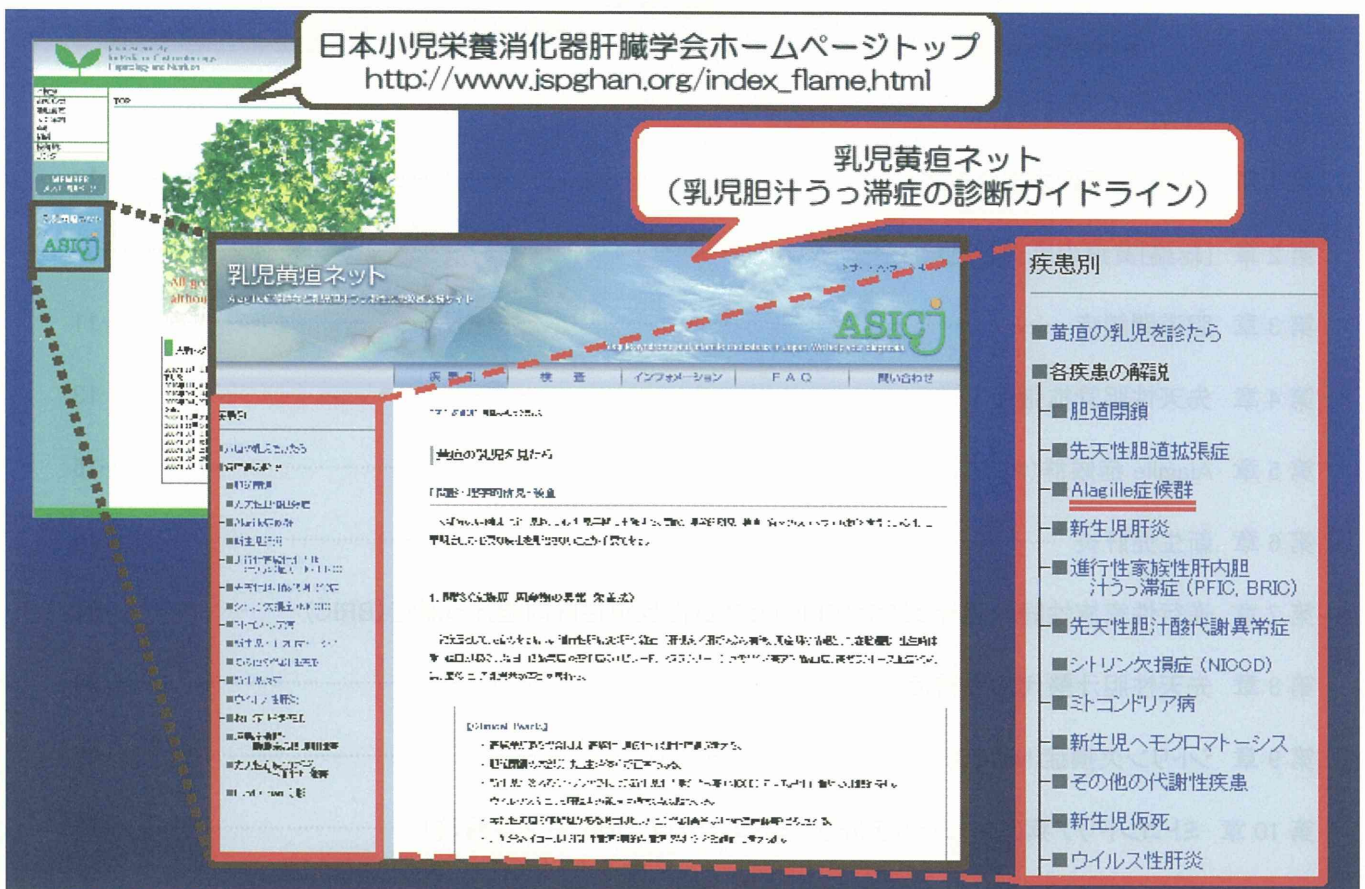
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、
実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班

序文

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化」に関する研究班では、平成 21 年から平成 23 年にかけて、Alagille 症候群をはじめとした乳児期に黄疸をきたす多種類の疾患に関して、調査および研究を重ねてきました。その成果として、Alagille 症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、先天性胆汁酸代謝異常症、ミトコンドリア肝症、シトリン欠損症等について、実用的な診断方法を見出すことができました。そこで、本研究班のメンバーがこれらの研究成果をまとめて、主に医師向けに診療に関する情報を提供する診断支援サイト「乳児黄疸ネット」を作成しました。近年、乳児期に黄疸をきたす遺伝性胆汁うっ滞性疾患が次々に発見されていますが、個々の疾患の頻度は必ずしも多くなく、これらの疾患を正確に診断して、適切に治療することは容易ではありません。このためこのサイトでは、各疾患についての情報のみならず、特殊検査の依頼先・評価方法等、実用的な情報も集めました。このサイトをみれば、非専門の医療従事者の方々も、これらの疾患について正しい診断の道筋がつけられるように構成されています。また、患者さんや家族の方がこれらの医療情報を役立てられるように、専門医療機関名などについての情報をなるべく分かりやすく表現しました。

現在この診断サイトは、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得て、同学会のホームページに公開され、全国の診療施設で容易に利用できるようになっていました。本編では、当サイトの概要を記しましたが、サイト内にも検査に関する詳細を掲載致しており、検査申し込み用紙もダウンロードが可能です。検査受け入れ先、検体発送方法に関しましては、実際に乳児黄疸ネットを見て、ご確認ください。診療にあたって下さっている医師、医療従事者の方々にこのサイトが少しでも役立ち、本症に罹患している患者さんや家族の方々の悩みが軽減されるように願ってやみません。

研究代表者 須磨崎 亮
筑波大学医学医療系 小児科教授



日本小児栄養消化器肝臓学会ホームページと乳児黄疸ネットの構成

「乳児黄疸ネット」は日本小児栄養消化器肝臓学会の了承を得て、同学会ホームページのコンテンツのひとつとして公開されています。「乳児黄疸ネット」の語の他、「乳児」「胆汁うっ滞」等の語で検索しても、このサイトにヒットします。

乳児黄疸ネット URL <http://www.jspghan.org/icterus/>

日本栄養消化器肝臓学会 URL <http://www.jspghan.org/>

全体として疾患編と検査編に分かれて記載されています。疾患編では、黄疸の乳児を診たら、胆道閉鎖、先天性胆道拡張症、Alagille 症候群など、病気の名称ごとに診断と治療の概要が記載されています。検査編では、検査の適応や具体的な検査の申し込み方法についての情報がまとめられています。

目次

第1章 [総論]診断の大まかな流れ	1
第2章 [総論]黄疸の乳児を見たら	5
第3章 胆道閉鎖症	11
第4章 先天性胆管拡張症	13
第5章 Alagille 症候群(AGS)	15
第6章 新生児肝炎	18
第7章 進行性家族性肝内胆汁っ滞症(PFIC)及び良性反復性肝内胆汁っ滞症(BRIC)	21
第8章 先天性胆汁酸代謝異常症	24
第9章 シトリン欠損症(NICCD)	25
第10章 ミトコンドリア病(ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア DNA 枯渴症候群)	28
第11章 新生児ヘモクロマトーシス	29
第12章 その他の代謝性疾患	30
第13章 周産期の異常・新生児仮死	32
第14章 ウイルス性肝炎	34
第15章 特殊検査の適応と申し込み手順	35
1.スクリーニング検査	35
直接ビリルビン検査	35
2.診断を絞り込んで行う検査	35
胆汁酸分析	35
肝組織 BSEP 染色ほか肝病理	37
Alagille 症候群遺伝子検査	38
PFIC 遺伝子検査	40
シトリン欠損症遺伝子検査	41
ミトコンドリア異常症検査	44

1 [総論]診断の大まかな流れ

Step1 新生児・乳児の黄疸は要注意

新生児・乳児期早期には、生理的黄疸や母乳性黄疸が多数みられます。その中に潜んでいる病的な胆汁うっ滞性黄疸を見逃さないように注意することが重要です。ビタミンK欠乏性出血症で頭蓋内出血をきたしたり、胆道閉鎖症手術が遅れたりすることを防ぐ必要があるからです。このためには、黄疸の乳児を見たら必ず淡黄色便や褐色尿の有無を確認することと、直接ビリルビンを測定することが大切です。直接ビリルビンが1.5mg/L以上であれば、胆汁うっ滞性黄疸を考慮して、ビタミンKの補充を行いながら肝・胆道疾患の鑑別を行います。詳細は黄疸の乳児を見たらを参照して下さい。

診断のポイント

1. 新生児に光線療法を行う時、乳児健診で黄疸を認めた場合には、便と尿の色調を確認し、採血して直接ビリルビンを測定する。
2. 灰白色便、淡黄色便は言葉で聞くだけでなく直接自分の目で確認するか、便色調カラーカードを使って保護者と対話する。
3. 最近、小児科学会で推奨された生後3か月まで毎週ビタミンKを補充する方法は、胆汁うっ滞児の頭蓋内出血を防ぐためにも有効である。

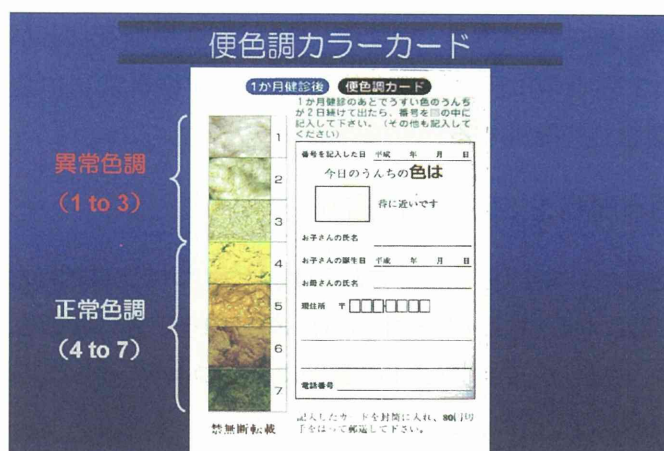


図 1

Step2 まず胆道閉鎖症の除外を！

胆道閉鎖症の予後は、肝門部空腸吻合術(葛西手術)の時期が早いほど良好です。特に、生後60日以内の手術が望まれます。このためには、遅くとも1か月健診の時から黄疸の精査を開始できるとよいでしょう。胆道閉鎖症の診断方法は、このサイトの胆道閉鎖の項目を参照して下さい。一方、Alagille症候群に胆道閉鎖を合併することがありますが、これには肝門部空腸吻合術を行いません。したがって、胆道閉鎖症の手術前に心雑音聴取、心臓超音波検査、椎体のX線撮影、眼科検診などを行って、Alagille症候群の症候がないことを確認しておくことが大切です。

診断ポイント

1. 胆道閉鎖症の手術はなるべく早期に行う。
2. 乳児期早期の胆道閉鎖症は体重増加も良好で、元気な赤ちゃんが多い。
3. 便色が黄色でも胆道閉鎖症は否定できない。
4. 他の閉塞性黄疸と異なり、肝内胆管の拡張は通常はみられない。
5. 迷うときは、早めに専門施設に紹介して胆道造影と肝生検を行う。
6. Alagille 症候群を疑う所見があれば、肝道閉鎖症の手術を行わない。

Step3 ▶ 特異的な治療の必要な肝内胆汁うっ滞 ではないか？

新生児・乳児期の黄疸では、胆道閉鎖症と共に特異的な治療を必要とする疾患を鑑別することが大切です。まず以下の疾患を考えてみましょう。

- ①感染性: TORCH などの先天感染や尿路感染症などの細菌感染症
- ②内分泌性: 下垂体機能低下症や甲状腺機能低下症
- ③中心静脈栄養など薬剤性
- ④代謝性: シトリン欠損症 (NICCD)、ガラクトース血症、遺伝性高チロシン血症 I 型など

診断のポイント

1. 上記の代謝性疾患では新生児マススクリーニングの結果に注意する。
2. 乳児期の胆汁うっ滞性黄疸で低血糖、midline anomalies、小陰茎などを伴う場合は下垂体機能低下症を鑑別する。
3. 低出生体重児では、中心静脈栄養、経口摂取不良、感染症、溶血、新生児仮死などが原因となって、胆汁うっ滞をきたしやすい。人工呼吸中に灰白色便を伴う時は、まず授乳前後に超音波検査を行い胆嚢収縮を確認して胆道閉鎖症を除外する。

Step4 ▶ 遷延性黄疸では遺伝性胆汁うっ滞症をいねいに鑑別

近年、多数の遺伝性胆汁うっ滞症が発見されています(図 2、3)。これらは、1つ1つは比較的稀な疾患ですが、全体を合わせると胆道閉鎖症と同じくらいの数になるとされています。これらの疾患を正確に診断し、適切に治療することが重要です。このホームページは、主として、この Step4 の鑑別に役立つように作られています。まず、以下のような項目をチェックしていきましょう(図 4)。

- ①ビリルビンと共に血清総胆汁酸と γ GT を一緒に測定しましょう。胆汁うっ滞では通常、直接ビリルビン、胆汁酸、 γ GT は全て高値を示します。しかし、以下の場合は診断に直結する重要な所見です。
 - ・ γ GT のみ正常: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症など
 - ・ 胆汁酸のみ正常または軽度増加: 急性肝不全など重篤な肝障害
 - ・ γ GT も胆汁酸も正常: 先天性胆汁酸代謝異常症、体質性黄疸
- ②肝臓以外の臓器に異常はありませんか
 - ・ 神経症状や発達遅延: ミトコンドリア肝症、その他の先天代謝異常症
 - ・ 奇形症候群: Alagille 症候群、心奇形による心拍出量低下
 - ・ 染色体異常: 21, 18, 13 トリソミーなど

- ・ 体重増加不良、低蛋白血症、高アミノ酸血症: シトリン欠損症
- ・ 膵炎、下痢: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型

③代謝異常のスクリーニングとして、血液ガス、血糖、乳酸、アンモニアの測定と、タンデムマススクリーニング、尿中有機酸分析、尿・血清アミノ酸分析を行う

④肝生検は鑑別を進めるためにとても有用です

⑤尿中胆汁酸分析は先天性胆汁酸代謝異常以外にも役立つ場合があります

⑥超音波検査、MRCP や胆道造影、肝生検で胆道系の形態を調べる:

胆道閉鎖症、Alagille 症候群、カロリー病などの Ductal plate malformation、新生児硬化性胆管炎などの病気で役立ちます。

診断のポイント

1. 家族歴がなくても遺伝性胆汁うっ滞症は否定できない。
2. 一般検査を行い、よく考えてからこのサイトで特殊な検査を申し込む。
3. 胆汁うっ滞が続くと生後 6 か月過ぎ頃から皮膚の痒みが明らかになる。

遺伝性肝内胆汁うっ滞の原因遺伝子

Gene	Protein	Function, substrate	Disease	Reference
ATPB2	PK1	P-type ATPase, aminophospholipid translocase that flips phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine from the outer to the inner layer of the canalicular membrane	PK1 (River's disease), BRIC1, CIC	16,17
ABC11	ESRP	Canalicular protein with ATP binding cassette (ABC) family of proteins; works as a pump transporting bile acids through the canalicular domain	PKC-2, BRIC 2	18,19
ABC14	MDR3	Canalicular protein with ATP binding cassette (ABC) family of proteins; works as a pump/effluxer; Expresses in canalicular membrane	PKC1, PKP, Cholestasis	19,21,22
AKR1D1	β3-reductase	β3-oxidation 3β-reductase gene, regulates bile acid synthesis	BA3, Neonatal cholestasis with giant cell hepatitis	23
KDC1B7	C27-3p HSD	β3 hydroxy C27-steroid oxidoreductase (C27-3β HSD) gene; regulates bile acid synthesis	BA3, Chronic conjugate cholestasis	23
CYP7B1	CYP7B	Dependent 7α-hydroxylase, regulates the acidic pathway of bile acid synthesis	BA3, Neonatal cholestasis with giant cell hepatitis	23,24
JAG1	JAG1	Transmembrane, cell surface protein that interact with Notch receptors to regulate cell fate during embryogenesis	Alagille syndrome	25,26
TRP2	Tight junction protein	Belongs to the family of membrane-associated guanylate kinase homologs that are involved in the organization of epithelial and endothelial intercellular junctions; regulates paracellular permeability	PKC	26,28
BAAT1	BAAT1	Enzyme that transfers the bile acid moiety from the acyl-CoA thioester to either glycine or tauroine	PKC	28
FXR1	Epoxin hydrolase	Membrane-associated hydrolase regulates the activation and detoxification of xenogenous chemicals	PKC	28
ABC12	MRP2	Canalicular protein with ATP binding cassette (ABC) family of proteins; regulates canalicular transport of CG1 conjugates and anionic	Dubin-Johnson syndrome	29
ATP7B	JTP7B	P-type ATPase; functions as copper export pump	Wilson disease	30
CLDN4	Claudin 4	Tight junction protein	BRIC	31
CHN1A	Cohen	Cell signaling	NRCC	32
CYFR	CYFR	Chaperone domain with ATP binding cassette (ABC) family of proteins; regulates bile acid transport	Cytic Fibrosis	33
PKM2	Phosphoenolpyruvate	Protein involved in glycolysis and gluconeogenesis	ABPD	31,34
PKC13H	Hepatoxylin	Associated with glycosylase 4 alpha subunit in medicamentous cirrhosis	ABPD	35
PKC13B	Vacuolar Protein Sorting 33	Regulates fusion of vesicles to cellular membrane	ABC	36

Hepatology. 2005 Jul;42(1):222-35.

図 2

主要な遺伝性肝内胆汁うっ滞症の分類

1. 胎児期の発生異常: 胆管の形態異常
Alagille 症候群 (AGS)
Caroli 病: 胆管板の形成異常
2. トランスポーターの異常
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
嚢胞性線維症(cystic fibrosis) など
3. 胆汁酸代謝異常
4. ミトコンドリアの異常: エネルギー不足
ミトコンドリア肝症, NICCD
5. 原因不明: 新生児肝炎症候群

} 胆汁流量の減少

図 3

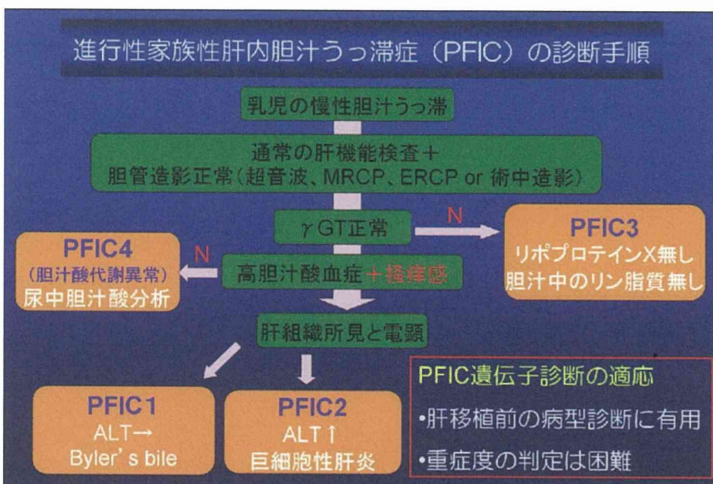


図 4

参考 新生児乳児期の肝不全(出血傾向を伴う肝障害)の原因は？

黄疸にプロトロンビン時間延長やヘパプラスチンテストの異常など出血傾向を伴ったときは、すぐにビタミン K (1 mg/kg)を静注しましょう。数時間後にもう一度プロトロンビン時間を測定しても改善が見られなければ、肝不全を考えます。肝不全の原因を探すときには、年齢がとても大切です。

- ①新生児期:新生児ヘモクロマトーシス、新生児ヘルペス、低心拍出量の心奇形に伴う虚血性肝炎
- ②生後 3~4 か月:B 型肝炎の母子感染(母親が HBe 抗体陽性)
- ③乳児期いつでも:原因不明の急性肝不全、ミトコンドリア肝症、チロシン血症やガラクトース血症などの代謝異常

診断のポイント

1. 肝不全は ALT でなく出血傾向、プロトロンビン時間の延長で診断する。
2. 肝不全の原因は発症年齢によって見当をつける。

2 [総論]黄疸の乳児を見たら

I 問診・理学的所見・検査

大部分の症例は、新生児あるいは乳児早期に来院する。問診、理学的所見、検査、各々のステップで診断を考えていく。特に、早期治療が必要な疾患を見逃さないことが重要である。

1. 問診(家族歴・周産期の異常・栄養法)

家族歴として黄疸のある病気、進行性肝病変(肝線維症／肝硬変／肝がん)の有無、周産期の情報として在胎週数、出生時体重、経口摂取の開始日、低酸素症や感染症のエピソード、マスキングの異常(高アミノ酸血症、高ガラクトース血症)の有無、最後に、母乳栄養か否かを尋ねる。

【Clinical Pearls】

- ・ 家族歴がある場合には、家族性・遺伝性・代謝性疾患を考える。
- ・ 胆道閉鎖の大部分は出生時体重が正常である。
- ・ 新生児肝炎及びシトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞(NICCD)では低出生体重児が比較的多い。
- ・ ウイルソン病による肝障害の発症は通常3歳以降である。
- ・ 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症候群等)を考慮する。
- ・ 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。

2. 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越えていないか、ビタミンD欠乏やビタミンK欠乏の徴候がないか、褐色尿(写真1, 2)・灰白色便(写真3)の有無、体重増加不良がないかを診る。

【Clinical Pearls】

- ・ 乳児期は軽微な黄疸は見逃されやすい年齢である。自然光のもとで診察すると黄疸を判別しやすい。
 - *間接型ビリルビンは脂溶性、直接型高ビリルビンは水溶性である。
 - 血中総ビリルビン値が5mg/dLを越えると「黄疸」があると認識される。
 - 間接型高ビリルビン血症の黄疸は、皮膚で観察できるが、球結膜には認めない。
 - 直接型高ビリルビン血症の黄疸は、皮膚と球結膜で観察できる。
 - 血中直接型ビリルビン値が2mg/dLを越えると「黄疸」があると認識される。
 - *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。
 - *新生児では新生児ヘモクロマトーシス、ガラクトース血症及び遺伝性チロシン血症I型、乳児ではB型劇症肝炎を考える。
 - *多様な病因による子宮内あるいは出生後に(潜行し)進行する肝病変(肝硬変)がある。
- ・ 健康な新生児及び乳児では左右の肋骨弓下で肝臓・脾臓の下縁を(1cmほど)触れることがある。
- ・ ビタミンD欠乏の徴候：頭蓋癆、二重関節、ハリソン溝、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 欠乏は診断及び治療の「緊急性」を警鐘している。
- ・ 褐色尿（写真2）の有無は排尿後のおむつで確認する（あるいは問診する）。
 - *褐色尿は病的な直接型（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自分の目で確認する。あるいは、母子手帳の便色調カラーカードで確認する。
 - *灰白色便（写真3）は胆道閉鎖症であっても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症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。
 - *新生児肝炎及びシトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞（NICCD）で比較的多く認める。
 - *正常な体重増加があっても「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ほとんどは「まるまる」としている。
 - 唾液等に含まれるリパーゼ等、脂肪吸収の機序の違いによると推測されている。

3. 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、直接型ビリルビン、 γ GTP、総胆汁酸、ビタミン K 依存性凝固因子活性（HPT, TT, 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、アンモニア等）を追加し、確定診断に至る。経皮的肝生検及び肝組織像の検索も重要である。内科的に診断が困難な、病因不明の症例や胆道閉鎖症を否定出来ない症例の診断には、開腹下での肝生検及び肝組織学的検査と胆道造影が有用である。

【Clinical Pearls】

- ・ 胆道閉鎖症では、血中総胆汁酸（ $>100 \mu\text{mol/L}$ ） γ GTP（ $>100\text{-}200 \text{ IU/L}$ ）、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。
- ・ 閉塞性黄疸があり血中 γ GTP が高値な場合は、胆道閉鎖（あるいは総胆管拡張症）、シトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞（NICCD）、Alagille 症候群、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、胆汁酸代謝異常を考える。
- ・ 血中のALP 値は骨由来の部分があり、胆管系の障害の指標としての特異性は少ないが、胆汁うっ滞に続発するビタミンD 欠乏を反映する。低値は低栄養や亜鉛欠乏を示唆する