

## II 病態を知り「病気を診る」

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 (brush-up)、新たな知識を積み重ねる (build-up) 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。胆中の主成分である胆汁酸の血中濃度が上昇すると「皮膚掻痒」として観察されるが、新生児や乳児早期では判定できない。生後6か月以降に明らかになることが多い。

ビリルビン代謝からの黄疸の分類	間接型高ビリルビン血症
	直接型高ビリルビン血症
胆汁酸代謝からの黄疸の分類	胆汁うっ滞性黄疸 (閉塞性黄疸)
	非胆汁うっ滞性黄疸

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 症候群及び Crigler - Najjar 症候群)、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) 及び肝内性 (新生児肝炎、遺伝性及び代謝性疾患、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)、胆汁うっ滞を伴わない場合には (非胆汁うっ滞性黄疸)、体質性黄疸 (Rotor 症候群及び Dubin-Johnson 症候群) を考える。

#### 【Clinical Pearls】

- 胆汁うっ滞に関して一般的に高胆汁酸血症は高ビリルビン血症よりも鋭敏である。したがって黄疸のない胆汁うっ滞は、潜在する進行性肝病変 (肝線維症及び肝硬変) 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)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞 (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) の経過では、肝病変の進行が、黄疸の顕性化まで気付かれていないことも稀ではない。皮膚の掻痒、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。血中直接型ビリルビン正常で総胆汁酸高値がある場合には、潜在する進行性肝病変のほか、静脈管開存などの門脈大循環短絡症を考える (高ガラクトース血症が併存する場合もある)。静脈管開存は、日齢 0 (100%)、日齢 7 (68%)、日齢 14 (16%) で認められる。

### 2. 生理的黄疸・生理的胆汁うっ滞

新生児及び乳児早期では、生理的黄疸 (生後2週間まで) や母乳性黄疸 (生後2-3ヶ月まで) など間接型ビリルビンが高値を示す症例が多いため、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・診察と共に、疑わしい場合には血中直接型ビリルビン値 (及び総胆汁酸値) を測定する。直接型ビリルビン値が 1.5mg/100ml (総ビリルビンの 30%以上) を越える症例では胆汁うっ滞を疑い、慎重に経過観察と再検査を行う。

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、胆汁酸の血中から肝細胞への取込み、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(感染、代謝障害、先天異常、薬剤、中心静脈栄養、低酸素血症、アンドーシス)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ヶ月で健常成人レベル (<10  $\mu\text{mol/L}$ ) となる。

#### 【Clinical Pearls】

- ・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。
- ・胆道閉鎖の早期例では、直接型ビリルビン値 1.5mg/100ml 以下の症例が報告されている。直接型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 (及び  $\gamma\text{GTP}$ )、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及び磷脂質と共にミセルを形成し、脂肪の吸収に役立っている。従って胆汁うっ滞では腸管からの脂肪吸収が低下し、脂肪便及び体重増加不良が出現する。脂溶性ビタミンは脂肪と共に吸収されるため、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。新生児及び乳児早期のビタミン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。

#### 【Clinical Pearls】

慢性の黄疸や胆汁うっ滞では、そのほかの脂溶性ビタミン欠乏が出現してくる。胆汁うっ滞性黄疸では、血中ビタミンA値の低下が認められるが、無症状であり、比較的容易にコントロールされる。ビタミンE欠乏の症状 (深部腱反射の低下・消失、小脳失調、網膜色素変性など) は2歳以降に順次観察されるようになる。ビタミンEはより親水性が低いために腸管からの吸収が高度に障害され、高度な胆汁うっ滞性黄疸では大量投与 (あるいは非経口的投与) が必要とされる。

### 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、新生児黄疸・母乳性黄疸の遷延、ビタミンK欠乏症等の問題がある。

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、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)。重要なポイントである。

#### 【Clinical Pearls】

一般に、母乳性黄疸と診断されている症例の中には、間接型高ビリルビン血症の他、直接型ビリルビン、血清トランスアミラーゼ、 $\gamma\text{GTP}$  が高値を示し、血清総胆汁酸が「生理的胆汁うっ滞」のレベルを越えて高値を示すことがある。これらの症例では、母乳栄養の中断でも黄疸の減少や肝機能の改善が認められない。また、胆汁うっ滞を母乳性黄疸と判断して見逃している場合もある。母乳栄養だから「病的な黄疸性疾患とは無縁である」という先入観を取り除くことが大切である。

### Ⅲ 新生児・乳児早期に黄疸や胆汁うっ滞を示す疾患

新生児・乳児期の病因は多彩である(表)。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、胆道閉鎖(および総胆管拡張症)、新生児肝炎、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)、Alagille 症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞の鑑別診断が重要である。

#### 【Clinical Pearls】

- 胆道閉鎖では60日以内の早期診断及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や肝硬変や肝癌を合併する症例がある。
- 近年明らかにされたシトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞(NICCD)は、新生児胆汁うっ滞を合併する本邦の代表的な代謝性疾患である。同一遺伝子(SLC25A13)疾患である成人発症II型シトルリン血症(adult-onset citrullinemia type II、CTLN2)との関連が重要な問題として残されている。NICCDは、新生児マススクリーニングで高アミノ酸血症あるいは高ガラクトース血症を認める症例の鑑別診断として重要である。

#### 参考文献

- ★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 2007;111:1493-1514.

表. 新生児及び乳児早期に閉塞性黄疸を示す疾患

肝外性	胆道閉鎖 総胆管のう腫(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 <sup>5</sup> -C <sub>27</sub> -steroid dehydrogenase/isomerase欠損症
	Δ <sup>4</sup> -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(NICCD) 遺伝性チロシン血症I型 Arginase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
	アルファ1-アンチトリプシン欠損症 腭線維嚢胞症 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 Aagenaes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 CMV 風疹ウイルス HSV コクサッキーウイルス エコーウイルス HPV(B18)
	水痘ウイルス B型肝炎ウイルス HHV6 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 ランゲルハンス細胞組織球症 Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis ショック 低灌流 腸管閉塞 多脾症

- \* 治療可能な疾患として、Wilson病や自己免疫性肝炎は重要であるが、Wilson病は2歳以降の発症、自己免疫性肝炎は(新生児ループスを例外とし)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症候群及び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。

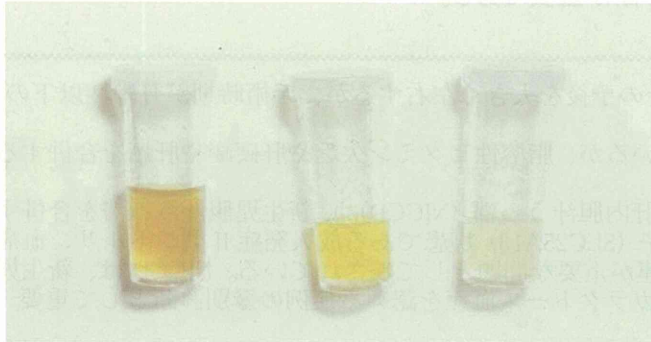


写真1. 血清の外観

(右:正常 中央:母乳性黄疸 左:閉塞性黄疸)

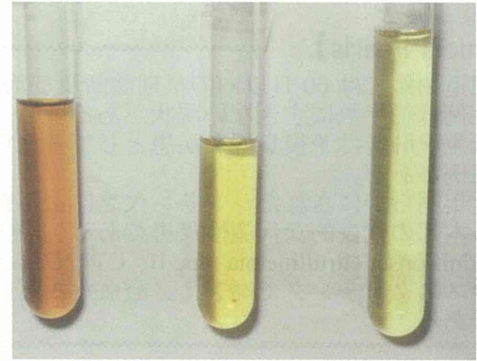


写真2. 尿の色調

(右:正常 中央:母乳性黄疸 左:閉塞性黄疸/濃尿)



写真3. 灰白便

### 3 胆道閉鎖症

#### 診断のポイント

- ・胆汁うっ滞性黄疸(閉塞性黄疸)がある。
- ・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。
- ・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。
- ・早期診断により早期の手術(2か月以内)を目指す。

#### 【Clinical Pearls】

- ・胆道閉鎖では正常出生体重児が多い。
- ・肝外胆道系の完全閉鎖は生後に完成するタイプがある。この場合、生後しばらく経てから淡黄色便が明らかとなる。
- ・シトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞(NICCD)は黄疸(直接型高ビリルビン血症)に比較して胆汁うっ滞(高胆汁酸血症及び高 $\gamma$ GTP血症)が高度である。
- ・Alagille 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ないことがある。肝組織像では「肝内胆管減少症」があり、胆道閉鎖とは異なる所見を示す。この場合は、肝門部空腸吻合術(葛西手術)を行わない。

#### 病因・病態

病因としては、ウイルス、ductal plate malformation (DPM)が提唱されている。胆道閉鎖は(一部の症例を例外とし)完全肝外胆管閉塞である。未治療の場合、胆汁うっ滞が長期間持続し、胆汁性肝硬変(脾機能亢進症を合併)へ進行し、非代償性の肝不全に進行する。

\* Ductal plate (DP) は胎生 12 週頃に出現する。以後 DP の一部に管腔構造が形成され、門脈域結合組織内へ移動 (remolding) し、胆管が完成する (生後 1 か月)。この remolding の異常により、胆道閉鎖症、先天性肝線維症、Caroli 病等が発生すると推定されている。胎生 12 週前後、胎児肝門部胆管は、菲薄な支持 (結合) 組織から厚い結合組織内へ移動し再構築の過程を経るわけであるが、この remolding が障害される場合、菲薄な支持組織は胆汁流量の増加に対応できず、胆汁のリークが発生、炎症機序により胆管の障害、閉塞が発生すると推定されている。

#### 診断

臨床的に、閉塞性黄疸(黄疸、濃尿、灰白色便)があり、脂溶性ビタミン欠乏症状(くる病、出血傾向など)、肝脾腫大があり、検査所見として、直接型高ビリルビン血症、高胆汁酸血症、高リポプロテイン-X 血症(あるいは高コレステロール血症、高リン脂質血症)、高 $\gamma$ GTP血症があり、超音波検査では、胆嚢や肝外胆管が観察されない、あるいは左右肝内胆管が不明瞭である、十二指腸液検査で胆汁の流出がない場合、「胆道閉鎖」が疑われる。肝針生検が最も鋭敏性および特異性に優れている。門脈域の線維化、小葉間胆管の増生、胆汁栓など

の胆汁うっ滞像を認めれば「胆道閉鎖」と診断できる。肝生検の施行ができないか、「胆道閉鎖」を否定できない場合には、開腹下の胆道造影及び肝生検で診断する。

### 【Clinical Pearls】

- ・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%となる。
- ・母乳栄養児では、母乳中成分が灰白色便を隠蔽する危険がある。
- ・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、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、日齢が早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ている)。
- ・母乳性黄疸及び特発性乳児ビタミンK欠乏症等との鑑別診断が重要である。胆汁うっ滞による二次的な脂溶性ビタミン K 欠乏による出血傾向(頭蓋内出血など)に注意する。
- ・血中 $\gamma$ GTP 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、平均値は週齢と共に減少する。血中 $\gamma$ GTP の推移には特に注意が必要である。正常では、血中 $\gamma$ GTP は生直後高値を示すが、以後漸減する。胆道閉鎖では、生後1ヶ月を底値とし減少する現象が認められる。しかし、週齢 4-5 に底値を示した後に反転し漸増する特異なパターンを示す。
- ・超音波検査は一般補助検査として有用であるが経験のある検者を必要とする。
- ・特殊検査としては、十二指腸液検査、肝・胆道シンチ、経皮的肝生検があげられるが、各施設の状況、現場医師の経験差で選択されている。十二指腸液検査が最も簡便である。
- ・胆道閉鎖症の診断では、経皮的肝生検が最も信頼性の高い検査であるが、残念ながら一般的には行われていない(3%)。また、時間的余裕のない場合も、経皮的肝生検を割愛する。胆道閉鎖症の可能性が否定出来ない場合には、開腹下胆道造影あるいは経皮的肝生検を施行する。

### 治療と予後

外科的治療(肝門部空腸吻合術)が選択される。生後 2 か月以内の早期手術が良好な予後につながるとされている。胆汁性肝硬変の進行例では肝移植が選択されることもある。肝門部空腸吻合術術後でも胆汁分泌が不十分で上行性胆管炎を繰り返し、肝硬変が進行した症例では肝臓移植が選択されることがある。

### 参考文献

1. 田澤雄作. 新生児胆汁うっ滞—新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として. 日本小児科学会雑誌 2007;111:1493-1514.
2. 田澤雄作. 肝内胆管減少症状の概念、分類および病因. 小児内科 1987;19:215-220.
3. 田澤雄作, 白木和夫. 胆道閉鎖症の鑑別診断—特に Alagille 症候群の除外について—小児外科 1999;31:237-241.

## 4 先天性胆管拡張症

### 診断のポイント

- ・胆汁うっ滞性黄疸(閉塞性黄疸)がある。
- ・胎児期の超音波検査により出生前に診断されることも多い。
- ・胆道閉鎖との鑑別診断が必要であるが、時間を浪費しない。
- ・開腹下の胆道造影で最終診断を行う。
- ・適切な時期(早期)の外科的手術につなげることが重要である。

### 【Clinical Pearls】

- ・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。

### 病態

胆道閉鎖は(一部の症例を例外とし)完全肝外胆管閉塞であり、先天性胆管拡張症は不完全肝外胆管閉塞の病態を示す。胆道閉鎖でも胆道系の一部がのう腫状あるいは円筒型に拡張することがあるが、先天性胆管拡張症では必須の所見である。不完全肝外胆管閉塞では最小限以上の胆汁の流れが確保されているが、未治療の場合(胆汁うっ滞が長期間持続する結果)、肝線維症から肝硬変へ進展することがある。

### 診断

閉塞性黄疸(黄疸、濃尿、灰白色便)、肝脾腫、脂溶性ビタミン欠乏症(くる病、出血傾向など)などの徴候がある。まれに、右上腹部(肋骨弓下)のう腫を触知できることもあるが、腹部超音波検査で「のう腫」或いは「拡張した胆管」を認める時に、先天性胆管拡張症(あるいは胆道閉鎖)と診断する。嘔吐、体重増加不良、進行性の腹部膨満、臍あるいは鼠径ヘルニアの黄染、(黄染した)腹水を認める場合には総胆管穿孔(胆汁性腹膜炎)を考える。肝組織像は、胆道閉鎖と同様の所見(門脈域の線維化、小葉間胆管の増生、胆汁栓などの胆汁うっ滞像)を示す。

### 【Clinical Pearls】

- ・灰白色便が観察されない(あるいは間欠的に観察される)症例がある。
- ・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。

### 治療と予後

総胆管嚢腫の治療は外科的手術である。胆道穿孔例を例外として、緊急手術は必要ではないが、胆道閉鎖と同様に、早期手術が望まれる。手術時期の遅れは、線維化から肝硬変へ進展させる要因となる。特に、胎児診断されている場合には、適切な(早期の)手術時期を選択する必要がある。

## 参考文献

1. 田澤雄作. 新生児胆汁うっ滞—新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として. 日本小児科学会雑誌 2007;111:1493-1514.
2. Stringer MD et al. Choleduchal cyst: lessons from a 20 year experience. Arch Dis Child 1995;73:528-531.
3. Sela-Herman S, et al. Choleduchal cyst, a disease for all ages. Lancet 1996;347:779.



## 5 Alagille 症候群 (AGS)

### 診断のポイント

- ・ 典型例では乳児期に閉塞性黄疸を生じる。直接ビリルビン高値の乳児が入 院してきたら、まず心雑音・椎体や眼球の異常など AGS に特徴的な身体所見がないか、意識してよく調べる。特徴的な顔貌は、幼児期以降に明らかになってくることが多い。
- ・ AGS では、時に肝外胆管の狭小化や閉塞を伴うことがある。灰白色便など高度の胆汁うっ滞を呈する乳児では、上記の身体所見を良くチェックして、胆道閉鎖症の手術(肝門部空腸吻合術)を避けることが大切である。
- ・ 肝生検による小葉間胆管の減少の確認が確定診断に有用である。ただし、経皮的肝生検では判定困難な場合があります。また、乳児期早期には特徴的な病理所見が得られないことがあり、注意が必要である。
- ・ AGS は症例毎に症状や重症度が大きく異なるのが特徴です。非典型例では、遺伝子診断が役立ちます。

### 総論および病態 図1

AGS の病因遺伝子にはいずれも NOTCH シグナル伝達系に属する *JAG1* 遺伝子と *NOTCH2* 遺伝子があり、前者に変異がある場合を1型(AGS1)、後者の遺伝子変異を2型(AGS2)といいます。臨床的に診断されたAGSのうち94%がAGS1によるとする報告があります。いずれの遺伝子も、発生段階における細胞間相互作用を介して、多種類の細胞の分化を制御しており、このためAGSでは多臓器の異常が特徴的な所見となっています。

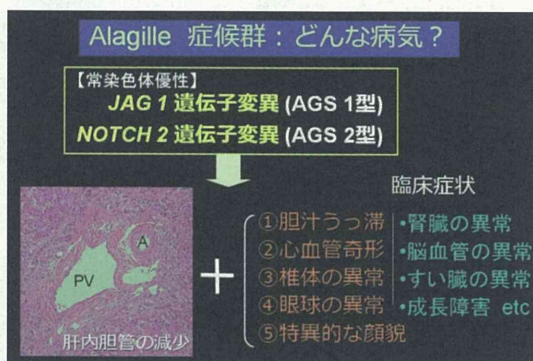


図1

### 診断の詳細

- ・ 診断基準(案)を図2に示します。
- ・ 典型例における診断の進め方を図3に示します。頻度の多い症状を図4に示します。以下に各症状毎に診断の要点を記します。
  - (1) 胆汁うっ滞: 黄疸の他に掻痒感、脂溶性ビタミンの不足による出血傾向やくる病がみられることがあります。検査所見上は直接型ビリルビン、 $\gamma$ GTP、ALP、血清リポプロテインXの上昇を伴い、胆道閉鎖症と鑑別困難な症例もあるので、術前にAGSに特徴的な臨床症状を探ることが重要です。臨床症状からAGSが強く疑われる場合は、肝生検を生後6か月以降に行うと良いでしょう(図5)。小葉間

胆管の減少を確定するためには、少なくとも6個以上の門脈域を評価する必要があり、経皮的肝生検では判定困難な場合も想定されるので多数の検体を採取したり、開放性肝生検を行う場合があります。

- (2) 心血管系:特徴的なのは末梢性肺動脈狭窄なので、注意深い聴診、心電図による右心負荷、心臓超音波検査は重要です。黄疸よりも、心室中隔欠損症やファロー四徴症などの心奇形が前景にたつことがあり、CATCH22 症候群との鑑別が問題になることもあります。心臓外の血管障害(脳動脈瘤・もやもや病・腎血管狭窄など)が見られ、頭蓋内出血に至る症例も数多く報告されているので、MRアングيوグラフィーや心臓カテーテル検査の際の脳血管検索も有用です。
- (3) 顔貌の変化:9割以上に広い前額、幅広い鼻梁、彫りの深い眼、小さなオトガイなどが見られます。(写真1)
- (4) 骨格系:約半数でButterfly vertebraが見られます。閉塞性黄疸の乳児では、直ぐに骨に合わせて椎体のX線撮影を行きましょう。
- (5) 眼病変:約8割に後部胎生環が見られ診断に有用なので、AGSを疑う場合は眼科検診を行います。しかし、後部胎生環はAGS以外でもしばしば認められる所見です。
- (6) 腎の異常:尿細管アシドーシス、腎機能低下などが合併することがあります。AGS2では腎障害が全例に見られ、重症なことが特徴的とされています。
- (7) このほか、発達障害、思春期遅延、脾機能不全、難聴など多彩な症状が報告されています。

- ・ 遺伝子診断の適応として考えられる事項を図3に記しました。
- ・ 遺伝子変異から臨床的な重症度を推測することは不可能なので、出生前診断に遺伝子診断を用いることは困難です。

### 診断基準 (案)

1. 主要な症候
  - i. 肝病理所見における肝内胆管の減少
  - ii. 臨床所見
    - ①胆汁うっ滞 ②心血管奇形 ③椎体異常 ④眼科異常 ⑤特徴的顔貌
2. 腎臓、脳血管、脾臓などの異常も本症の診断に重要な所見である
3. 参考事項 (遺伝的診断)
  - i. 常染色体優性遺伝の家族歴
  - ii. 遺伝子診断 (JAG1 または NOTCH2 遺伝子変異を認める)
4. アラジール症候群の診断基準
  - 典型例:
    - ・ iの1を満たし、かつ、iiの1から5のうち、3項目以上を満たす
  - 非典型例、または症状の乏しい(遺伝的)保因者:
    - ・ 1 または 2 のアラジール症候群の症候が、1項目以上見られる
    - ・ 常染色体優性遺伝の家族歴
    - ・ 遺伝子診断 上記の3項目のうち、2項目以上を満たす

図 2

### Alagille症候群(AGS): 診療の進め方

● Alagille症候群患者の標準的な診療スケジュール

出生

6か月

1歳

BAとの鑑別:心雑音と心臓検診、椎体X-P、眼科検診  
慢性胆汁うっ滞の治療開始:脂溶性ビタミン、MCTミルク  
肝生検:開腹肝生検(門脈域6個以上)+胆管造影  
心カテ、MRA:右心負荷、脳血管・大動脈と主要分枝精査  
肝移植の適応決定:黄疸の持続・増強  
移植の準備:心臓・血管・腎臓の再評価、ドナーはAGS?

● 遺伝子診断の適応

- ① 非典型例の診断
- ② 肝移植の際の保因者診断
- ③ 遺伝相談(出生前診断は臨床的な意義が乏しい)

図 3

### AGSでみられる症状

臨床症状	発端者(%)	血縁者(%)
肝内胆汁うっ滞	94	31
心臓奇形・PPS	92	41
特徴的な顔貌	91	91
眼の奇形	80	71
椎体の異常	51	26
腎障害	40	?
成長障害	87	?
脾臓機能異常	41	?
小腸閉鎖/狭窄	7	?

(Jones EA. J Med Genet 2000, Kamath BM. J Med Genet 2003)

図 4



図 5



写真 1



## 治療と予後

症例ごとに臓器障害の重症度に大きな違いがあります。例えば、同じ遺伝子変異を有する同一家系内のメンバーに、無症状例と肝移植の必要な患者が併存することもあります。したがって治療方針を立てるためには、各臓器について重症度を把握することが大切です。胆汁うっ滞、心血管奇形、腎機能低下やその他の臓器障害が治療の対象となります。

肝移植について(図6, 7):黄疸を伴う AGS 患児の約 3 分の1で肝移植が必要になると言われています。1歳を過ぎても高度の顕性黄疸や高度の高コレステロール血症が持続する症例で肝移植の適応になりやすいとされているので、このような場合は肝移植施設と相談すると良いでしょう。成長障害、強い皮膚掻痒感、高度の黄色腫、病的骨折、肝不全徴候が肝移植の適応となります。適応を決める前に、心血管奇形や腎障害の重症度を評価します。両親のどちらかが生体肝移植のドナーになることを希望した場合は、軽症の AGS でないか精査が必要です。肝生検や MRCP による肝外胆管の評価、遺伝子検査などが行われる場合があります。肝移植が成功すれば皮膚掻痒、高脂血症、黄色腫は改善します。末梢性肺動脈狭窄が高度の場合は、肝移植後にも狭窄の進行に注意が必要です。短期的には成長障害も改善すると期待されますが、長期的には AGS によって成長障害をきたす場合が多いです。

予後について:日本における AGS 患者さんの抱える問題点と米国における死亡原因を図8に示します。

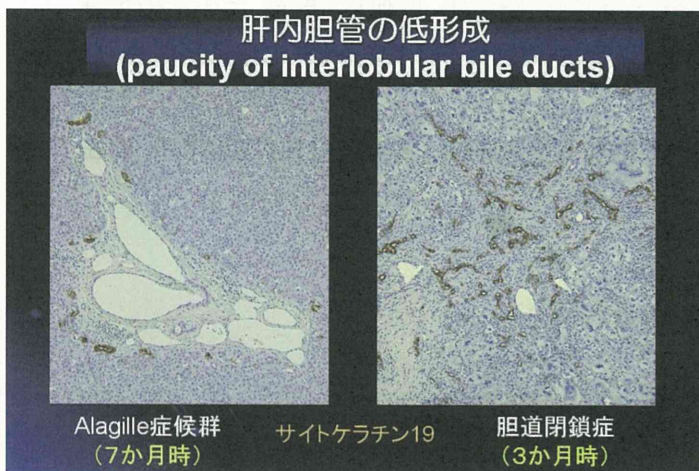


図 6

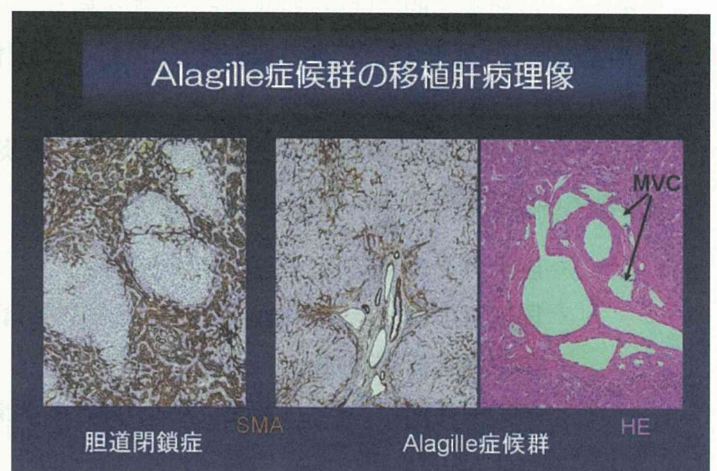


図 7

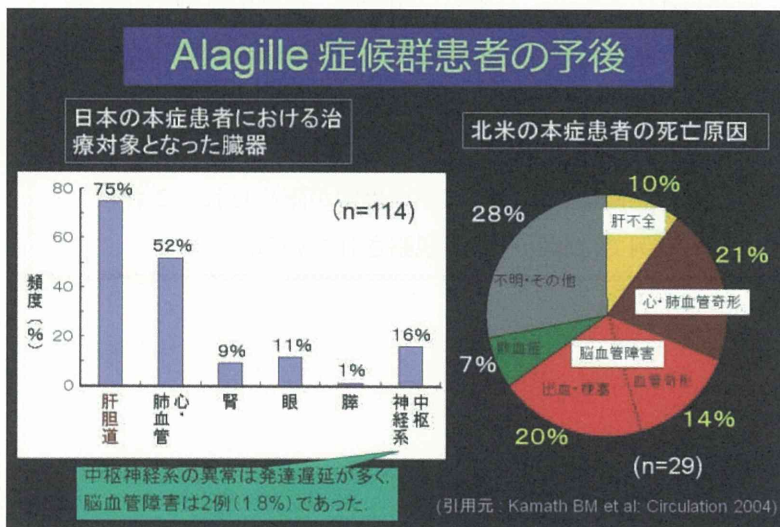


図 8

## 6 新生児肝炎

### 診断のポイント

- ・胆汁うっ滞性黄疸がある。
- ・肝外性の病因あるいは症候性肝内胆管減少症(Alagille 症候群)が否定できる。
- ・遺伝性・代謝性疾患、内分泌・染色体異常、感染症及び薬剤性などの病因が否定できる。

### 【Clinical Pearls】

- ・胆汁うっ滞性黄疸とは、直接型高ビリルビン血症及び高胆汁酸血症が併存していることを意味している。
- ・特発性新生児肝炎（米国）や新生児肝炎症候群（英国）は、本邦で使用される「新生児肝炎」とほぼ同義語である。

### 総論・病態

新生児肝炎は、1)新生児期に発症したと考えられるもので、多くは生後2か月以内に発見される肝内胆汁うっ滞で、顕性黄疸は1か月以上持続し、多くは6か月以内に消褪する、灰白色便(または淡黄色便)および濃黄色尿を伴う、2)組織学的には巨細胞性肝炎の像を見ることが多い、3)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る(厚生省特定疾患「難治性肝炎」「肝内胆汁うっ滞」調査研究班、昭和50年)。

新生児肝炎の病因は不明であるとされてきたが、「肝炎」が意味する感染あるいは炎症の結果ではなく、現在は、以下の複合要因によるものと考えられている

- ・胆汁分泌の未熟性(生理的胆汁うっ滞)
- ・周産期の低酸素及び再灌流傷害(子宮内発育不全、仮死ほか)
- ・細菌感染症(敗血症)
- ・経口栄養開始の遅延(新生児壊死性腸炎、経静脈栄養など)。

### 【Clinical Pearls】

- ・新生児肝炎の肝組織像は「巨細胞性肝炎」と言われてきたが、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 に過ぎなかった。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、脂肪肝の組織像を示す症例が約 10% に認められた。この脂肪肝を示す症例の多くは、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞 (NICCD) であることが明らかにされた。
- ・欧米からの報告では、新生児肝炎の約 90%の症例で急性及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。

### 診断へのプロセス:臨床像・検査所見

臨床像: 黄疸 灰白色便 濃黄色尿

肝腫 脾腫

脂溶性ビタミン欠乏症(ビタミンD、ビタミンK)

体重増加不良

\*明らかに病的な肝腫大及び脾腫大は各々 79%、37% に認められるにすぎない。

## 検査所見:

血中直接型ビリルビン	(高値)
血中総胆汁酸	(高値)
血清トランスアミラーゼ	(正常～高値)
血清 $\gamma$ GTP	(軽中等度の上昇)
血清リポプロテイン-X	(陽性または陰性)
十二指腸液検査	(黄色胆汁色～無胆汁色)
腹部超音波検査*	
肝生検*	

## 【Clinical Pearls】

- $\gamma$  GTP は回復期に上昇する現象が観察される。約 80%の症例では血中ビリルビンの減少(月齢 1-2)と共に血清  $\gamma$  GTP の増加(月齢 2-3)と以降の漸減及び正常化が観察される。
- 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がある)。
- 十二指腸液検査(経口ゾンデ法)では、胆汁(黄色胆汁色素:ビリルビン)の流出が確認できるが、高度の肝内胆汁うっ滞を示す症例では胆汁は観察できない。
- 胆道閉鎖では極めて淡い黄色の十二指腸液が採取されることがあり誤診の原因となる。胆汁酸とアミラーゼを同時に測定すると良い。
- 腹部超音波検査では、通常、胆嚢や肝外胆管が観察されるが、胆汁うっ滞が高度な場合には、胆嚢や肝外胆管が観察されないことがある。
- 胆汁うっ滞で診断が確定出来ない場合には肝生検を行う。新生児肝炎の肝生検組織像は、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(特にシトリン欠損による肝内胆汁うっ滞: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。
- 軽症の新生児肝炎と考えられる症例がある。病勢の峠を越えたような症例で、軽度の直接型高ビリルビン血症、高胆汁酸血症、高トランスアミラーゼ血症、血中  $\gamma$  GTP の高値を示す。
- 乳児期一過性高トランスアミラーゼ血症の症例も稀ではない。高トランスアミラーゼ血症のほかは異常がなく、1歳頃までに正常化する。大部分は 100 IU/L 程度で、生理的である可能性がある(身体的成長と共に、肝臓は毎日のようにつくりかえられている年齢である)。

## 合併症・治療・経過・予後

### 合併症

脂肪便(体重増加不良)、脂溶性ビタミン欠乏症(くる病、出血傾向)、低血糖がある。低血糖は非徴候性の場合がほとんどであるが、低出生体重児で高頻度に認められる。稀ではあるが(壊死後性)肝硬変、肝がんの合併もある。

### 治療

利胆・減黄を計る。近年では、フェノバルビタールの投与は推奨されていない。現在では、ウルソデオキシコール酸(10 mg/kg/day)の投与が選択されている。脂溶性ビタミン欠乏症(V.A、V.D、V.E、V.K)、特にビタミンD及びビタミンK欠乏症に注意する。体重増加不良、高アミノ酸血症(チロシン、メチオニン)、高ガラクトース血症

があれば、補液、特殊ミルク(中鎖脂肪酸含有ミルク、乳糖除去ミルク、蛋白質・アミノ酸代謝異常症用ミルクほか)を選択する。予後不良例(肝硬変、肝不全)では肝移植が適応となる。

・フェノバルビタールの投与で減黄はえられるが利胆に効果がない。

#### 経過・予後

新生児肝炎の多くは、生後 3-6 か月以内に黄疸は消失し、1 歳前には肝機能の正常化が得られる。しかし一部では胆汁うっ滞性黄疸が遷延する、あるいは黄疸は消失しても肝機能異常が残る症例がある。

・本邦例(100 例)の検討では、12 か月時、94 例の患児で肝機能正常化が得られている。2 例は乳児早期に肝不全で死亡、2 例は黄疸が消失したが肝機能異常が持続した(慢性肝炎)。2 例では黄疸が持続、その中の 1 例では胆汁性肝硬変及び肝癌を合併して死亡(1 歳 6 か月)している。

・新生児肝炎の発症数は、胆道閉鎖と同程度(1/10,000 出生)であったが、近年、減少傾向にある。医療技術の進歩、環境の改善、母乳保育の推進等がその因子として考えられている。

#### 参考文献

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 2007;111:1493-1514.



# 7 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)、 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC)

## 診断のポイント

### PFIC

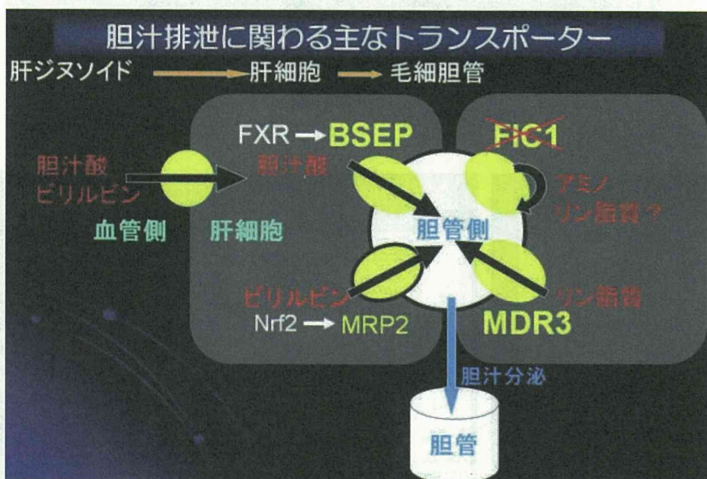
- ・乳児期早期に遷延性黄疸、新生児肝炎候群などと診断された症例で、生後6か月以降も黄疸が持続して、しだいに強い掻痒感をきたすようになります。
- ・1型と2型の PFIC では、閉塞性黄疸があるにもかかわらず  $\gamma$ -GTP が正常または僅かに高いといった範囲に留まるのが特徴です。3型では、 $\gamma$ -GTP 高値を示します。
- ・肝病理所見では、1型では胆汁うっ滞、2型では巨細胞性肝炎が特徴的です。年齢が進めば、門脈域の拡大、小葉構造の改築傾向など胆汁うっ滞性肝硬変への進行が推測されます。また、2型の PFIC では、肝組織の病理標本で、BSEP が検出できないことが、確定診断に役立ちます。

### BRIC

- ・1型、2型ともに同じ遺伝子の異常がありながら、肝硬変へ進行しない軽症の病型が知られています。これを良性反復性肝内胆汁うっ滞症と呼びます。
- ・ $\gamma$ -GTP が高くない胆汁うっ滞、掻痒感が強いといった臨床像は PFIC と変わりません。数か月の経過で自然に胆汁うっ滞が軽快します。間欠期には、臨床所見、検査所見とも正常化します。
- ・PFIC と BRIC の鑑別は臨床経過と肝組織像によります。具体的には、自然に胆汁うっ滞が改善するか？、肝組織像では肝線維化の進行がないか？で判定します。
- ・遺伝子検索では、1型と2型の区別がつかますが、PFIC と BRIC の区別は困難です。

## 総論および病態 (図 1,2)

乳児期に発症し胆汁うっ滞性肝硬変に進行する、常染色体劣性の慢性肝内胆汁うっ滞症です。近年の研究により、複数の遺伝子異常による一群の疾患群として理解されるようになりました。1型では *ATP8B1* (familial intrahepatic cholestasis 1: FIC1)、2型では *ABCB11* (bile salt export pump: BSEP)、3型では *ABCB4* (multidrug resistance P-glycoprotein 3: MDR3) が原因遺伝子として同定され、いずれも細胞管レベルにおける胆汁成分の輸送を担うトランスポーターの異常によって胆汁うっ滞をきたします。



[図 1]

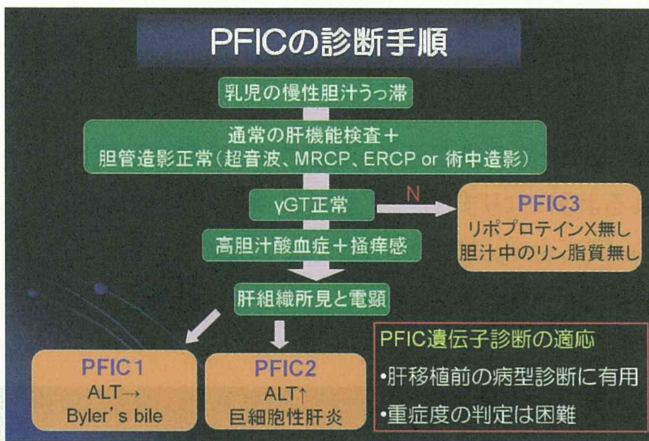
	原因トランス ポーター	遺伝子座	血清 $\gamma$ GT	血清 総胆汁酸	掻痒感
PFIC 1型	FIC 1	18q21	正常	↑	+
PFIC 2型	BSEP	2q24	正常	↑	+
PFIC 3型	MDR 3	7q21	↑	↑	+
BRIC 1型	FIC 1	18q21	正常	間欠的に 高値	間欠的に あり
BRIC 2型	BSEP	2q24	正常	正常	なし
Dubin - Johnson 症候群	MRP 2	10q24	正常	正常	なし

[図 2]

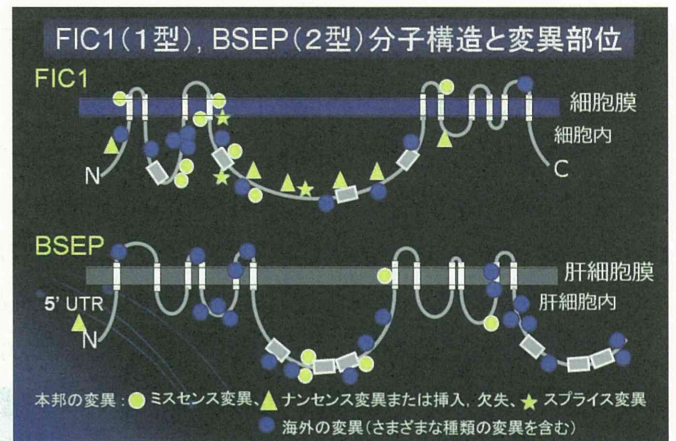


## 診断の詳細

- ・診断手順を図3に示しました。臨床経過に病理所見を加味して診断します。乳児期から慢性胆汁うっ滞が継続し、肝外・肝内胆管には異常なく、胆汁中の胆汁酸量が低値の場合に PFIC を疑います。PFIC1 型と2型は高度の胆汁うっ滞にもかかわらず、 $\gamma$ GT やコレステロールが低値を示すのが特徴的所見ですが、3型は $\gamma$ GT 高値となります。PFIC と類似した症候を示す先天性胆汁酸代謝異常症では、血清総胆汁酸低値に注意して鑑別します。
- ・PFIC の診断に際して考慮すべき点を図4に示しました。
- ・PFIC の1型と2型の鑑別点を図5, 6に示しました。電子顕微鏡所見も役立つことがあります。肝生研を行う前に、久留米大学病理部に相談されると良いでしょう。
- ・良性反復性肝内胆汁うっ滞症(benign recurrent intrahepatic cholestasis: BRIC)は、PFIC の軽症型で、間欠的に肝内胆汁うっ滞をきたします。発作時には、まず血清胆汁酸が上昇し、次第に黄疸や掻痒感が出現しますが、数週から数か月のうちに自然に軽快します。進行性の肝病変をきたすことはありませんが、一部の症例では強い掻痒感によってQOLが障害されます。FIC1の変異によってBRIC1が、BSEPの変異によってBRIC2が発症します。いずれの場合も、胆汁うっ滞にもかかわらず $\gamma$ GTは上昇しません。同一遺伝子の異常によって病型が異なるのは、遺伝子変異の種類によってトランスポーター機能の障害の強さに差があるためとされていますが、詳細は不明です。また、PFIC を起こす遺伝子のヘテロ接合変異によって、妊娠により肝内胆汁うっ滞をきたすことが報告されています(intrahepatic cholestasis of pregnancy)。
- ・PFIC と BRIC の中間的な重症度の症例も報告されています(図7)。
- ・遺伝子検査は PFIC1 型 2 型の鑑別に有用ですが、重症度の判定には役立ちません。



[図 3]



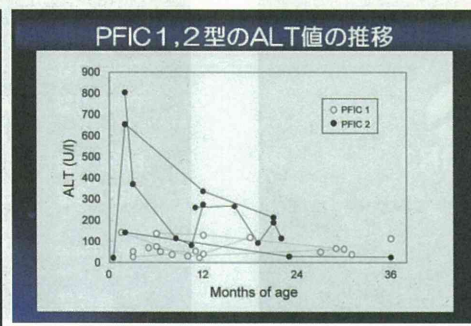
[図 4]

**日本のPFIC17例の臨床病像**

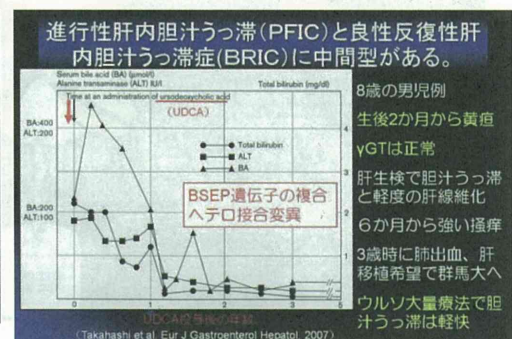
	PFIC 1型(n=13)	PFIC 2型(n=4)
ALT	正常～高値	高値が多い
巨細胞性肝炎像	ない例が多い	乳児は多い
進行の程度	さまざま (1歳の移植例もある)	さまざま (遅い例もある)
肝移植後	下痢、脂肪肝、腹水	良好な経過

- 1型と2型は $\gamma$ GTは正常、3型は $\gamma$ GT高値
- 肝移植前の1型、2型の遺伝子診断は、移植後の経過を予測することができる点で有用である。
- PFIC2型は5歳未満の成人型肝癌の主要な原因となる。

[図 5]



[図 6]



[図 7]



## 治療と予後

### (1) 内科的治療

一部の症例でウルソデオキシコール酸(UDCA)により、胆汁うっ滞が改善する場合があります。近年、PFICとBRICと中間的な経過を示す病型が報告されており、著効例はこのような症例と考えられます。具体的には、総胆汁酸値の急激な増加をきたさないか慎重に経過を観察しながらUDCAの投与量を漸増し、10mg/kg/日を分3で投与する。著しい副作用がなく、効果が乏しい場合にはさらに増量し、30～45mg/kg/日の大量投与を行う場合もあります。

### (2) 外科的治療

#### ① 部分的胆汁瘻(partial biliary diversion)

胆嚢皮膚瘻を造設し、胆汁を体外に排泄させて胆汁うっ滞を改善させる治療法です。原理的には、胆汁酸が部分的に胆道へ排泄されている必要があります、また高度の肝障害をきたす前に実施する必要があります。効果は患者ごとに大きく異なり、一部の症例では胆汁うっ滞や掻痒感の軽減に役立った症例が報告されています。

#### ② 肝移植

一般的に肝病変の進行は2型が1型より早く、3型は症例によって大きく異なっています。しかしすべての病型で肝不全に陥る可能性があり、肝病変が進行性の場合には肝移植の適応を考えます。本邦では、肝不全に移行する前に、高度の掻痒感や成長障害の改善を目的に、幼児期に生体肝移植に踏み切る場合が多いようです。1型PFICは肝移植後も難治性の水溶性下痢、高度脂肪肝、膵炎などの合併症を起し、予後は必ずしも良好ではない。一方、1型以外の病型に対する肝移植は根治的と考えられるので、QOLを改善するために肝移植を早期に実施する選択も考えられる。特にPFIC2型は小児期に成人型肝癌をきたすことがあります。したがって肝移植の時期を決めるためには、臨床所見から鑑別し難い1型と2型のPFICを区別することが賢明です。両者を鑑別する方法として、肝組織で2型PFICの原因であるBSEPを染色することと、遺伝子検索を行うことがあります。

## 8 先天性胆汁酸代謝異常症

### 診断のポイント

- ・特徴的臨床症状は、胆汁うっ滞があるにもかかわらず搔痒感がないことです。
- ・特徴的検査所見は、閉塞性黄疸があるにもかかわらず $\gamma$ -GTP と総胆汁酸値が正常範囲であることです。

### 総論および病態

先天性胆汁酸代謝異常症は、現在まで8種類発見されており、いずれも特異的な異常胆汁酸あるいは胆汁アルコールを検出します。本邦でも散見されるようになり原因不明の乳児胆汁うっ滞症の 5%前後存在することが明らかとなりました。発見、治療が遅れると胆道閉鎖症同様肝硬変へと進展し肝移植が必要となります。よって、早期の血清および尿中胆汁酸分析が重要な検査となります。

### 診断の詳細

搔痒感がない、特に $\gamma$ -GTP と総胆汁酸値が正常範囲に気付いたならば直ちに血清および尿中胆汁酸分析を行ってください。確定診断は、遺伝子検索です。血液(白血球)で出来ます。久留米大学小児科消化器肝臓グループ(0942-31-7565)に相談してください。

### 治療と予後

早期に診断がつけば、一次胆汁酸療法(ケノデオキシコール酸の投与)により肝硬変、肝不全への進展が防げます。

### 参考文献

1. Sundaram SS, et al. Mechanisms of Disease: inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 456-68.
2. Nittono H, et al. 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: 535-43.
3. Ichimiya H, et al. Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment. J Lipid Res 1991; 32: 829-41.
4. Gonzales E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009; 137: 1310-20.
5. Ueki I, et al. SED5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo- $\Delta^4$ -steroid  $5\beta$ -reductase deficiency. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 76-85.

## 9 シトリン欠損症(NICCD)

### 診断のポイント

- ・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)
- ・閉塞性黄疸と淡黄色あるいは灰白色便を呈し、血液検査では胆道閉鎖症との鑑別が困難
- ・体重増加不良、血液凝固能低下、低蛋白血症、低血糖など、臨床症状・所見が多彩
- ・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
- ・肝生検にて胆汁うっ滞および脂肪肝の所見

### 総論ないし病態

#### 概念・病因

シトリン欠損症は *SLC25A13* 遺伝子異常による先天代謝異常症であり、成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2) とシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞(NICCD) に分類されます。日本人の変異アレルの 91%が 6 種 (mutation I~V, XIX) の高頻度変異であり、ヘテロ接合体(保因者)の頻度は 1/65、変異ホモ接合体の頻度は 1/17,000 と常染色体の遺伝性疾患としては高頻度に存在します。

#### 病態生理

シトリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリア(aspartate-glutamate carrier: AGC)です。AGCはミトコンドリアで生成するアスパラギン酸を細胞質に供給するとともに、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルを構成して細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送する機能を有しています。シトリンの機能喪失は、尿素・蛋白合成、好氣的解糖、糖新生、さらにはエネルギー代謝などに障害を与えます。その結果、シトリン欠損症患者では多彩な症状を呈します。一方、未発症の変異ホモ接合体も存在すると考えられています。

#### 臨床像

シトリン欠損症では、新生児期に NICCD を発症し、幼児から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 を発症します。(図 1)

##### (1)NICCD

NICCD の 40%は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)を契機に発見され、残りの症例の大部分は黄疸(直接ビリルビンの上昇)、淡黄色あるいは灰白色便を主訴に生後 1~4 か月の間に受診します。他に症状として体重増加不良、検査結果では高胆汁酸血症、血液凝固能低下、くる病(高 ALP 血症や手関節 X 線所見)、低蛋白血症、低血糖、 $\alpha$ -fetoprotein の上昇、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など、非常に多彩な臨床像を呈します。肝組織像では胆汁うっ滞像とともに大小脂肪滴の沈着を伴う広汎な脂肪肝が特徴的です。(図 2)

##### (2)適応・代償期

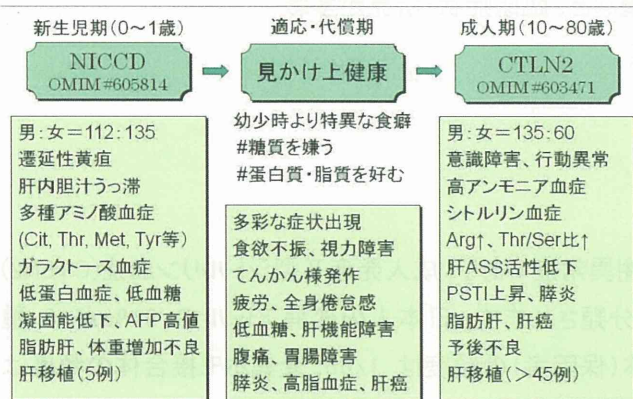
多くの NICCD 患児は 1 歳までに肝機能は正常化し、見かけ上無症状となります。離乳食が開始されると甘いジュースや米飯を嫌い、豆類や卵、乳製品や揚物など低炭水化物、高蛋白質、高脂肪食品を好むという特徴的な食嗜好が現れます。この特異な食癖はシトリン欠損による代謝不全を代償する合目的行

動と考えられ、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ります。

### (3) CTLN2

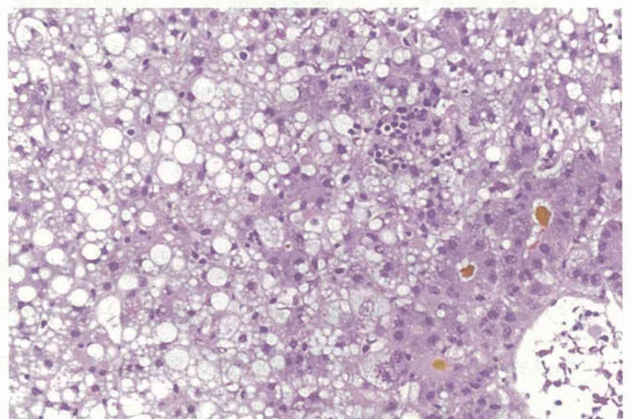
意識障害、失見当識、異常行動、けいれん、てんかん様発作など多彩な精神神経症状で発症し、高アンモニア血症、シトルリン血症、肝不全を呈して致命的となります。従来の高アンモニア血症に対する治療、とくに高カロリー輸液やグリセオール®は禁忌です。

図1 シトリン欠損症の臨床経過



(小林ら:小児科診療 73 Suppl:493-494, 2010より一部改変)

図2 NICCDの肝組織所見



## 診断の詳細

この時期に閉塞性黄疸を呈する場合は、胆道閉鎖症を第一に疑う必要があります。NICCDは新生児肝炎と比べて直接ビリルビン、 $\gamma$ -GTP、総胆汁酸が高値をとることが多いため、血清生化学検査では胆道閉鎖症と鑑別が困難です。便色、肝の触診所見、腹部超音波検査、十二指腸液採取などの所見を総合して、胆道閉鎖症の可能性が低いと判断された場合は、肝内胆汁うっ滞の原因検索としてウイルス学的検査、血漿中アミノ酸分析、エコーガイド下経皮的針肝生検などの精査を行います。肝生検は、胆道閉鎖症の否定や肝内胆管減少症など他の肝内胆汁うっ滞との鑑別診断に有用であり、脂肪肝を認めた場合はNICCDの可能性が極めて高くなります。しかし、新生児・乳児早期に肝生検を実施できる施設は限られるため、症状および検査所見からNICCDが疑われる場合は、遺伝子診断を検討してもよいでしょう。

## 治療と予後

NICCDに対しては、中鎖脂肪酸(MCT)ミルクを使用し、高ガラクトース血症がある場合には乳糖除去MCTミルク(蛋白加水分解MCT乳:ML-3)を使用します。薬物療法として、脂溶性ビタミン(A・D・E・K)の補充と利胆薬(ウルソデオキシコール酸)の投与を行います。

シトリン欠損症の治療およびCTLN2の発症予防として、低炭水化物・高蛋白・高脂肪食療法、ピルビン酸ナトリウム投与が試みられています。肝移植は救命と代謝異常矯正に有用です。

## 典型的症例

男児。在胎41週、出生時体重3010g、混合栄養。新生児マススクリーニングでは異常なく、新生児黄疸は軽度だった。2か月健診にて黄疸を指摘され、血液検査にて胆汁うっ滞性肝障害を認めたため、日齢70にて紹介入院となった。便は淡黄色、肝は4cm軟。総ビリルビン9.9 mg/dL、直接ビリルビン5.4 mg/dL、AST 109 U/L、ALT 50 U/L、LDH 890 U/L、ALP 3728 U/L、 $\gamma$ -GTP 408 U/L、TP 5.1 g/dL、血糖79 mg/dL、アンモニア <85  $\mu$ g/dL、血