

消化器系疾患分野

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症

1. 概要

非胆道閉鎖新生児胆汁うっ滞症とは、新生児から乳児期に発症する閉塞性黄疸を主訴とする疾患の内で胆道閉鎖症が否定された内科的な胆汁うっ滞を来す疾患群である。この疾患群に含まれるものとしては、Alagille 症候群、シトリン欠損に伴う新生児胆汁うっ滞 (NICCD)、PFIC、新生児肝炎などが含まれる。これらの疾患群は以前は特発性の新生児肝炎として診断されていたものである。しかし最近になり分子レベルでの病態解明が進んだ結果、NICCD や PFIC などが新生児肝炎から独立して認知されるようになってきた。

2. 疫学

この疾患群の正確な発症数は未調査である。

3. 原因

Alagille 症候群はその原因遺伝子として JAG1, Notch2 が同定されている。JAG1 が原因のものを 1 型、Notch2 が原因のものを 2 型とされている。NICCD は SLC25A13 の遺伝子産物であるシトリンの欠損により細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害を生じる。新生児・乳児期では胆汁うっ滞症、高シトルリン血症を生じる。PFIC は胆汁酸トランスポーターの遺伝子異常により発症する。FIC1, ABCB11 BSEP, ABCB4 MDR3 が原因遺伝子として同定されており、それぞれの異常が 1 型、2 型、3 型とされている。

4. 症状

この疾患群に共通する症状は黄疸である。この黄疸は閉塞性黄疸であるため、時にビタミン K 欠乏による出血傾向を伴う場合がある。胆道閉鎖症と重複する部分も多く、鑑別が必要となる。あとは各疾患に特徴的な症状としては Alagille 症候群では肝外徴候としての心血管系の異常、椎体異常、後部胎生環がある。NICCD では高ガラクトース血症、高メチオニン血症を来し、新生児マススクリーニングが発見の契機となることがある。PFIC は乳児期に胆汁うっ滞による肝障害を発症し、その後慢性かつ進行性の経過で通常 10 年以内に肝硬変に至る。

5. 合併症

Alagille 症候群では、黄疸を伴う患者の 1/3 が乳児期以降に胆汁性肝硬変へと進行し、肝移植を必要とする。また移植後にも成長障害や血管奇形による頭蓋内出血の可能性がある。PFIC は PFIC 1 において、肝移植後にも難治な脂肪下痢や成長障害を伴うことがある。NICCD は一般的には予後良好であるが、時に胆汁性肝硬変に至るものや、十数年後に神経・精神学的症状を伴った CTLN2 を発症する症例もある。

6. 治療法

胆汁うっ滞を認めた場合は、通常の血液生化学検査、血液凝固検査、アミノ酸分析、胆汁酸分析、各種感染症検査、内分泌的検査や腹部超音波などの検査を行う。Alagille 症候群を検索するためには心エコーによる末梢性肺動脈狭窄の検索や眼科的検索が必要となる。PFIC や NICCD はそれぞれの遺伝子検査が有用である。胆汁うっ滞に対する治療は、凝固障害がある場合にはビタミン K の静脈内投与が有効である。また MCT ミルクや脂溶性ビタミンの補充、UDCA、フェノバルビタールの投与を行う。掻痒感に対しては抗ヒスタミン剤やコレステラミンを投与する。原疾患によっては肝硬変へと進展し、最終的に肝移植を必要とする。

7. 研究班

小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成