

## 二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

### ①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 ( まれに肝細胞癌を合併することがある )

### ②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ( 一部に精神運動発達遅滞を伴う )

### ③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する  
b.ウイルス等の感染が原因(口一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)  
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病  
d.生活習慣が原因とされている  
e.原因不明または病態が未解明  
f.検討中、定まった見解がない  
(混在している場合は重複回答可)

遺伝性疾患であるが、詳細な発病機構は未解明な部分が多い。

### ④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、

遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 ( JAG1, Notich2 が遺伝子異常としてあげられている )

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b, c)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該

当するか 答(a)

a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計:200~300人程度

根拠となった調査:厚労省研究班による全国調査と日本肝移植研究会登録がほぼ一致する

b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される

根拠となった検索:(医中誌などで)〇年~〇年の検索で合計〇例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

### 三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

#### ①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(a, b)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：日本小児栄養消化器肝臓学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：平成 21～23 年度「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」）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（出典及び活用事例：〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

#### ②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（平成 26 年度「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究班」作成の重症度分類を日本肝臓学会と日本小児栄養消化器肝臓学会で承認していただけるように検討してもらっています）

### 四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

# アラジール症候群

## ○ 概要

### 1. 概要

アラジール (Alagille) 症候群は、小葉間胆管減少症による慢性胆汁うっ滞に特徴的な肝外症状を伴う、遺伝性肝内胆汁うっ滞症である。従来の臨床症状による診断では、「肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体の全てに異常が見られる場合を完全型アラジール症候群、肝臓を含めて上記の3症状を伴う場合を不完全型アラジール症候群」という。近年は、これらの臨床症状を全ては満たさないが、特有の遺伝子異常を伴う場合も本症として報告されている。日本の全国調査では、患者数は200～300人程度と推測された。

### 2. 原因

原因遺伝子として JAG1 が1997年に、Notch2 が2006年に、それぞれ発見され、現在では JAG1 の異常によるアラジール症候群 1 型と Notch2 によるアラジール症候群 2 型が区別されるようになった。JAG1 と Notch2 はともに、Notch シグナル伝達系を構成し、この遺伝子異常が胎生期の発生過程で何らかの影響をきたすことが原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

### 3. 症状

乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎と鑑別を要する。非典型例では、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合がある。特に、本症 2 型では重症腎障害が特徴的とされる。心血管系の異常としては末梢性肺動脈狭窄が、椎体異常では前方弓癒合不全が、眼球では後部胎生環が特徴的な異常である。さらに、発育・発達障害、性腺機能不全、消化管の異常などを伴う場合がある。

黄疸を伴う本症患者の約 3 分の 1 が幼児期以降に胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。近年、このような場合も肝移植によって長期生存が可能になってきた。一方、肝移植後も成長障害や頭蓋内出血をきたす可能性が報告されている。特に、肝移植が可能になってからは、胆汁うっ滞性肝硬変よりも血管奇形による頭蓋内出血が重要な合併症になっている。

### 4. 治療法

慢性の胆汁うっ滞や成長障害に対して、脂溶性ビタミンや中鎖脂肪酸 (MCT) の補充など栄養療法を長期に継続する。痒みや高脂血症に対して陰イオン交換樹脂や脂質降下薬が使われる場合がある。胆汁うっ滞性肝硬変に進行したり、痒みなどにより著しく QOL が低下した場合には肝移植が行われる。重篤な心疾患については外科手術が、腎不全については透析や腎移植が必要なことがある。

### 5. 予後

各症例ごとに罹患臓器の病変や重症度が大きく異なり、これに従って予後も異なる。日本の全国調査では 24% の症例で肝移植、4% の症例で開心術、9% の症例で心臓カテーテル治療が実施されていた。また、成長障害が 49%、発達遅延が 26% に認められ、長期にわたる包括的な診療を求められる例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200～300 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である)
3. 効果的な治療方法  
未確立(肝臓、心臓、腎臓が主要な罹患臓器であるが、それぞれの重症度に応じて肝移植、心臓手術やカテーテル治療、血液浄化や腎移植を含む腎代替療法が実施される)
4. 長期の療養  
必要(遷延・進行する肝病態、循環不全、腎機能障害により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため)
5. 診断基準  
あり(日本肝臓学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類  
班研究による重症度分類を用いて重症度1以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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」

## 「アラジール症候群」診断基準

### 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, 膵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。

## <重症度分類>

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変などの Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定する。

これらの各臓器の重症度のうちいずれかをみたすものを対象とする。臓器病変のうち、最も重症度の重い病変を本症の該当重症度とする。

## <肝疾患>

重症度12以上[1]を対象とする。

## 重症度分類

- 軽症者: Alagille 症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態
- 重症度1: Alagille 症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態
- 重症度2: Alagille 症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態
- 重症度3: Alagille 症候群に起因する臨床症状、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

重症度分類は、以下の重症度判定項目により重症度を判定する。

### 1. 胆汁うっ滞の状態

1+ 持続的な顕性黄疸を認めるもの

### 2. 門脈圧亢進症(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる)

#### ① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+ 静脈瘤を認めるが易出血性ではない

2+ 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準」に基づき、F2以上のもので、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+ 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸管膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

#### ② 肝肺症候群

1+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上(参考所見: 経皮酸素飽和度では 93-95%)

2+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上(参考所見: 経皮酸素飽和度では 85-92%)

3+ PaO<sub>2</sub>が室内気で 50 mmHg 未満(参考所見: 経皮酸素飽和度では 84%以下)

#### ③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる)

1+ 診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)

- a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
- b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP)>25mmHg
- c. 平均肺動脈楔入圧(mPCWP)<15mmHg
- d. 肺血管抵抗(PVR)>240dyne/sec/cm<sup>2</sup>

2+ mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+ mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

1+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない

2+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める

3. 関連する病態: Alagille 症候群を原因とする場合

① 皮膚掻痒(白取の「痒みの重症度基準」)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+ 上記の1程度の痒み

2+ 上記の2または3程度の痒み

3+ 上記の4程度の痒み

② 脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症

1+ これらの病態のために薬物治療を要する場合

4. 肝機能障害の評価: 採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+ 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの

2. Child-Pugh score

2+ 7~9点(Child-Pugh score Grade B)

3+ 10点以上(Child-Pugh score Grade C)

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

5. 身体活動制限: Performance Status (PS)

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+ PS grade1

2+ PS grade2 または 3

3+ PS grade4

● 重症度判定

因子/重症度	軽症者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+	/	/
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の4項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

<心・血管病変>

重症度2以上[2]を対象とする。

重症度分類

- 軽症者: Alagille 症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合(外科手術後を含む)。
- 重症度1: 心電図・心エコー・心臓カテーテル検査などで Alagille 症候群に起因する異常所見を認め、治療

を要する場合。

- 重症度2: Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくは NYHA 心機能分類でⅡまたはⅢ度の身体活動制限を認める場合。
- 重症度3: Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA 心機能分類でⅣ度の身体活動制限を認める場合。

#### NYHA 心機能分類

I 度: 通常の身体活動では無症状

II 度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

III 度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

IV 度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

#### <腎疾患>

重症度1以上を対象とする。

#### 重症度分類

- 軽症者: Alagille 症候群に起因する腎疾患を認めない場合、または腎疾患を認めるが治療を要さない場合。
- 重症度1: Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。または Alagille 症候群に起因する腎性高血圧や尿細管アシドーシスのために治療を要する場合。
- 重症度2: Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

#### CKD 重症度ヒートマップ

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満		30~299		300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常		軽度蛋白尿		高度蛋白尿
		0.15未満		0.15~0.49		0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

#### <頭蓋内血管病変>

重症度2以上を対象とする。

#### 重症度分類

- 軽症者: Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合(外科手術後を含む)。
- 重症度1: Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。もしくは Performance Status が grade 1 である場合。
- 重症度2: Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade2または3の身体活動制限を認める場合。
- 重症度3: Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade4の身体活動制限を認める場合。

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 分担課題：新生児・乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析

研究分担者 杉浦時雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 助教  
(順不同) 黒田達夫 慶應義塾大学医学部・外科学 (小児) 教授

### 研究要旨

新生児・乳児期に胆汁うっ滞をきたす疾患の臨床像は多様であり、診断には遺伝子解析が有用とされる。次世代シーケンサーを用いて新生児・乳児胆汁うっ滞疾患に対して網羅的遺伝子解析を行った。対象は胆汁うっ滞を呈する新生児・乳児。患者と同胞、両親から採取した血液から DNA を抽出。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC; progressive familial intrahepatic cholestasis)、シトリン欠損症 (NICCD; neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、アラジール症候群、先天性胆汁酸代謝異常症など、胆汁うっ滞の原因となる 19 個の遺伝子のエクソンについて網羅的に解析を行った (倫理委員会承認済み)。対象遺伝子: *JAG1*, *NOTCH2*, *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *SLC25A13*, *AKR1D1*, *HSD3B7*, *CYP7B1*, *TJP2*, *BAAT*, *EPHX1*, *ABCC2*, *VPS33B*。アラジール症候群 7 名 (*JAG1* 6 名、*NOTCH2* 1 名)、PFIC1 (*ATP8B1*) 2 名、PFIC2 (*ABCB11*) 2 名、NICCD (*SLC25A13*) 3 名、Dubin-Johnson 症候群 (*ABCC2*) 3 名で病理性変異を検出した。胆汁うっ滞の原因は遺伝学的異質性が高いことが明らかになった。胆汁うっ滞を来す新生児・乳児に対する網羅的遺伝子解析は有用である。

研究協力者 戸川貴夫 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学大学院生

### A. 研究目的

直接ビリルビン (D.Bil:direct bilirubin) 高値を示す胆汁うっ滞は、まず胆道閉鎖と新生児肝炎症候群に大別される。実際の臨床現場において、鑑別は難しい場合が多い。胆道閉鎖では、時期を逸すると葛西術後の減黄率が低下する。タイムリミットがあるため、確定診断には試験開腹+術中胆道造影が必要となる。

近年の分子レベルでの病態解明により、多くの疾患が新生児肝炎から独立した。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC; progressive familial intrahepatic cholestasis)、シトリン欠損症 (NICCD; neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、アラジール症候群、先天性胆

汁酸代謝異常症などがあげられる。新生児・乳児期に胆汁うっ滞をきたす疾患の臨床像は多様であり、診断には遺伝子解析が有用とされる。

最近、次世代シーケンサー (NGS: next generation sequencer) の登場により短時間で多量の塩基解読が可能となった。我々はNGSを用い、胆汁うっ滞の患児に対し多数の遺伝子を網羅的に解析する胆汁うっ滞パネルを作成した。目的は、NGSを用いて、胆汁うっ滞を来す疾患の遺伝学的異質性の全体像を明らかにする。

### B. 研究方法

胆汁うっ滞の定義は T.Bil  $\geq$  1.0mg/dL (T.Bil  $\geq$  5mg/dL においては D.Bil/T.Bil  $\geq$  0.2) とした。対象は胆汁うっ滞を呈する新

生児・乳児。患者と同胞、両親から採取した血液、または肝臓組織から DNA を抽出。PFIC、NICCD、アラジール症候群、先天性胆汁酸代謝異常症など、胆汁うっ滞の原因となる表 1 に示す 19 個の遺伝子のエクソンについて網羅的に解析を行った。総塩基数は 53,426bp、エクソンは 355 個。名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子解析研究倫理審査委員会承認済み（第 150 号）。19 遺伝子、551 アンプリコンを含む AmpliSeq により DNA ライブラリーを作成する。バイオアナライザーにより DNA ライブラリーの濃度を測定する。Ion OneTouch System によりエマルジョン PCR を行い、ライブラリーを増幅する。Ion PGM system により塩基配列を解読する。塩基配列データを CLC Genomic Workbench へインポートする。参照配列（hg19）へ解読した塩基配列をマッピングする。参照配列と異なる塩基配列を同定する。続いて変異に対する意義付けを行う。Human Gene Mutation Database へ登録されているデータと比較検討をする。病原性の変異、一塩基多型、新規変異を同定する。

### C. 研究結果

アラジール症候群 7 名（*JAG1* 6 名、*NOTCH2* 1 名）、PFIC1（*ATP1B1*）2 名、PFIC2（*ABC11*）2 名、NICCD（*SLC25A13*）3 名、Dubin-Johnson 症候群（*ABCC2*）3 名で病原性変異を検出した（表 2）。

Dubin-Johnson 症候群の変異を認めた症例では、臨床的に非症候性肝内胆管減少症と診断された同胞例がいた。姉の T.Bil / D.Bil 頂値は 25/15mg/dL。胆道排泄シンチが行われ、24 時間内の腸管排泄を認めな

った。胆道閉鎖の鑑別のため、試験開腹＋術中胆道造影施行され、胆道閉鎖は否定。肉眼的に黒色肝は認めなかった。組織学的に肝内胆管減少症と診断。その後、胆汁うっ滞は徐々に軽減した。エコー上無症候性の胆石を認めている。弟も同様の経過で、T.Bil / D.Bil 頂値は 22/16mg/dL。開腹ではなく、針生検施行され、組織学的に肝内胆管減少症と診断。その後、胆汁うっ滞は徐々に軽減した。エコー上、胆石認めず。今回の網羅的遺伝子解析により *ABCC2* に病原性変異と認め、Dubin-Johnson 症候群と診断された。

一方、今回の方法で遺伝学的診断が得られなかった症例の臨床病名としては、原因不明、新生児肝炎、NICCD、PFIC、アラジール症候群、肝機能障害、ウイルス性疾患、代謝疾患、非症候性肝内胆管減少症、胆汁酸代謝異常、*Arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis syndrome* などがあった。

### D. 考察

遺伝学的診断のできた 11 例は臨床診断と一致しており、改めて臨床診断の重要性が再認識された。今回の網羅的遺伝子解析では、約 1/3 の症例で遺伝子診断が可能であった。遺伝学的アプローチで変異に病原性を決められないものについては、今後機能解析が必要となる。一方、約 2/3 の症例では、遺伝学的診断が未確定であった。今後は、対象遺伝子を増やしたパネルを作成する必要がある。また、臨床診断に矛盾がない症例でも、今回の方法では遺伝子診断ができなかった例がある。そのような例を対象にして、全エクソンシーケンスを行う予定である。

Dubin-Johnson 症候群の責任遺伝子 *ABCC2* において高頻度アレルの存在を認めた。日本人の保因者率は高く、胆汁うっ滞が自然軽快し、新生児肝炎と診断される症例に Dubin-Johnson 症候群が一定数存在する可能性が示唆された。新生児期発症の Dubin-Johnson 症候群は臨床症状、一般検査で胆道閉鎖と鑑別することは困難であり遺伝子診断は有用である。今後、遺伝子診断が迅速に行えるようになり、胆道閉鎖と鑑別できれば、試験開腹を避けられるようになることが期待される。

胆汁うっ滞の原因は遺伝学的異質性が高いことが明らかになった。網羅的遺伝子解析は有用である。

#### E. 結論

胆汁うっ滞を来す新生児・乳児に対する網羅的遺伝子解析は有用である。

#### F. 健康危険情報

特記事項はなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 杉浦時雄. 遺伝性肝内胆汁うっ滞. 周産期医学 44:1307-1310, 2014
- 2) 杉浦時雄. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC, BRIC) p426-428 小児栄養消化器肝臓病学 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社 2014

##### 2. 学会発表

- 1) 戸川貴夫, 伊藤孝一, 遠藤剛, 杉浦時雄 齋藤伸治, 市野井那津子, 菊池敦生, 呉繁夫. 胆汁うっ滞 99 症例に対して Ion PGM による 19 遺伝子をターゲットとした網羅的遺伝子解析 第 31 回小児肝臓研究会 2014.7.19 久留米
- 2) 杉浦時雄. 新生児胆汁うっ滞疾患に対する網羅的遺伝子解析 第 3 回愛知県小児臨床研究会 2014.11.14 名古屋
- 3) 戸川貴夫, 伊藤孝一, 遠藤剛, 杉浦時雄 齋藤伸治, 市野井那津子, 菊池敦生, 呉繁夫. 新生児乳児胆汁うっ滞 95 症例に対する Ion PGM を用いた網羅的遺伝子解析 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.19 東京
- 4) Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Atsuo Kikuchi, Natsuko Ichinoi, Shigeo Kure, Shinji Saitoh. Comprehensive mutation analysis using Ion PGM in 95 patients with neonatal intrahepatic cholestasis. American society of human genetics. 2014.11.18-22. San Diego

#### H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

表1

	対象遺伝子	疾患名
1	<i>ATP8B1</i> , <i>ABCB11</i> , <i>ABCB4</i>	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
2	<i>SLC25A13</i>	シトリン欠損症
3	<i>AKR1D1</i> , <i>HSD3B7</i> , <i>CYP7B1</i>	先天性胆汁酸代謝異常症
4	<i>JAG1</i> , <i>NOTCH2</i>	アラジール症候群
5	<i>TJP2</i> , <i>BAAT</i> , <i>EPHX1</i>	家族性高胆汁酸血症
6	<i>ABCC2</i>	Dubin-Johnson 症候群
7	<i>VPS33B</i>	Arthrogyriposis·renal dysfunction·cholestasis syndrome

表2

	遺伝子診断名	臨床診断名	変異遺伝子	変異型
1	Alagille syndrome 5確定/疑い7症例	Alagille syndrome	<i>JAG1</i>	nonsense
2				deletion*
3				deletion*
4				deletion*
5				gross deletion*
6		ARC	missense*	
7		不明	<i>NOTCH2</i>	missense*
8	Dubin-Johnson syndrome 1確定/疑い1症例	Dubin-Johnson syndrome	<i>ABCC2</i>	splice site / missense
9		原因不明肝内胆管減少症 (姉弟症例)		missense / splice site
10				
11	NICCD 3確定/疑い3症例	NICCD	<i>SLC25A13</i>	deletion / nonsense
12				deletion / splice site
13				nonsense / deletion
14	PFIC1	PFIC	<i>ATP8B1</i>	missense / nonsense
15		トランスポーター異常		missense* / deletion*
16	PFIC2	PFIC2	<i>ABCB11</i>	nonsense / missense
17		不明		missense* / missense*

## 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究

研究分担者 近藤 宏樹 市立堺病院小児科 副部長  
(順不同) 木下義晶 九州大学大学院医学研究院保健学科 准教授  
岡田忠雄 北海道教育大学教育学部札幌校・養護教育専攻医科学看護学分野 教授

### 研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における全国調査を行い、およそのPFIC患者数およびその全国分布が明らかとなった。今後、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を明らかとし、PFICの診療ガイドライン作成につなげていきたい。

### 研究協力者(順不同)

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 分子動態学教室 助教  
鈴木 光幸 順天堂大学大学院医学系研究科 小児科学 助教  
別所 一彦 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 助教  
長谷川 泰浩 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 医員

### A. 研究目的

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。特徴としては、直接ビリルビン、血清胆汁酸およびAST・ALTの高値を呈するが、 $\gamma$  GTP値は正常もしくは軽度高値のみである。Byler病が疾患の基礎概念になったが、その後分子生物学の発展により原因遺伝子のことなる3つの型に分類された現在までに3種類の異なる遺伝子異常が指摘されており、それに基づいて3つの病型に分類されている。いずれも慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。1969年に米国ユダヤ人家系の家族性肝内胆汁うっ滞症が報告された。その家系の名前をとってByler病とよばれたが、これがPFICの臨床概念のもとになった。乳児期に発症し、直接ビリルビン高値、小腸吸収障害、成長障害、致死性胆汁うっ滞を呈する。

PFICはその原因遺伝子から3つの型に分類され、

PFIC 1型(PFIC1; Byler病)は18q21に存在するATP8B1遺伝子にエンコードされたアミノリン脂質の輸送にかかわるFIC1の異常によって発症する。PFIC 2型(PFIC2)は染色体2q24に位置するABCB11遺伝子にエンコードされた胆汁酸トランスポーターであるBSEP(bile salt export pump)の異常によって発症する。PFIC 3型(PFIC3)は染色体7q21に位置するABCB4遺伝子にエンコードされたMDR3(multidrug resistance 3)の異常によって発症する。

PFICは肝細胞から胆汁中への胆汁酸トランスポーターの異常のため、乳児期から慢性の肝内胆汁うっ滞とそれに伴う成長障害、睡眠障害を伴う著明な掻痒感、脂溶性ビタミン欠乏症を呈し、肝硬変・肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC1では、さらにATP8B1遺伝子が複数臓器に発現するために肺炎、難聴、下痢などの多彩な症状を呈する。生存率は5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。現状では根本的な治療は存在しない。その一方で、肝細胞におけるBile salt export pump(BSEP

)の機能低下がPFIC1の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症(UCD)治療薬として日本では2012年に薬価収載されたフェニル酪酸(4PB)が、ラットにおいて毛細胆管膜上におけるBSEP発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した(Hayashi et al.

Hepatology, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PBを投与した場合には、BSEPの発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PBがヒトに対してもBSEPの発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2型患者1例、PFIC1型患者3例に対して4PBの投与を行った。PFIC2型患者では、6か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された(Hayashi et al. J Pediatr. 2014)。一方、PFIC1型患者では、肝機能、胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、掻痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた。(Hasegawa et al. Orphanet J Rare Dis. 2014J. Hepatology. 2014, EASL ILC2014 Young Investigator Full Bursary, Orphanet journal of rare disease 2014 under Revision)

PFICの診療に関するガイドラインは存在せず、PFICの日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査に必要性が増してきており、今回われわれは、日本小児栄養消化器肝臓学会、厚生労働省・仁尾班から全面的な支援を受けており、本研究のオールジャパンでの実施体制先行研究の結果をうけ、PFICの症例数に関するアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

日本小児栄養消化器肝臓学会・運営委員会で承認を受け、関連施設207施設にアンケートを送付した

## (倫理面への配慮)

本研究は、各施設における症例数の調査のみであり個人情報には触れないため、倫理的に配慮されている。

## C. 研究結果

PFIC一次アンケートの集計結果として12月9日までに返答があったのは100施設。症例を有していたのは、返答があった施設のうち20施設であった。症例の内訳は、1型：24例、2型：26例、3型：4例未診断でGGT正常、胆汁うっ滞型肝障害：15例であった。

## D. 考察

全世界的な疫学としては、2009年のOrphanet Journal of Rare Diseasesでは5万から10万出生に1名の患者発生率が推測されている。また2010年のJournal of Hepatology誌に掲載された報告によれば全世界における調査で、生存率は5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。一方で本邦では全国の医療施設における栄養消化器肝臓分野を専門とする医師においてまれな疾患ではないにもかかわらず、本邦においては症例報告が散見されるのみであり、正確な患者数、病歴、予後などのみではなく、推測されるような疫学も存在しない。

今回のアンケート調査から、およそのPFIC患者数およびその全国分布が明らかとなった。今後、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を明らかとし、PFICの診療ガイドライン作成につなげていきたい。

## E. 結論

日本国内におけるPFIC患者数が、ほぼ把握できたと考える。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hasegawa Y\*, OHayashi H\*, §, Naoi S, Kondou H §, Bessho K, Igarashi K, Hanada K, Nakao K, Kimura T, Konishi A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Ozono K, Kusuhara H. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 15;9:89. (\*:equally contribution, § :co-corresponding author). 本研究は、フェニル酪酸ナトリウムがPFIC1の症状を著明に改善し、本疾患に対する世界初の特効薬となる可能性を探索的臨床研究から証明したものである。東京大学・大阪大学から共同でプレスリリースされ、毎日新聞（朝刊28面「小児肝臓難病に有効薬」、2014.7.17）などに掲載された。
- 2) Naoi S\*, OHayashi H\*, §, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, and Kusuhara H. Improved liver dysfunction and relieved intractable pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Pediatr.* 2014 164(5):1219-1227.e3 (\*:equally contribution, §:corresponding author) 本研究は、フェニル酪酸ナトリウムがPFIC2の症状を著明に改善し、本疾患に対する世界初の特効薬となる可能性を探索的臨床研究から証明したものである。東京大学からプレスリリースされ、日本経済新聞（朝刊38面「子供の肝臓病 東大チームなど 別の病気の薬有効」、2014.2.18）、産経新聞（朝刊28面「東大、小児肝臓病治療の有効性確認」、2014.2.14）、他多数の地方紙に掲載された。

### 2. 学会発表

1. 4-Phenylbutylate ameliorates liver fibrosis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 2 and pruritus in patients with PFIC type 1. Hasegawa Y, Kondou H, Naoi S, Bessho K, Ukitsu M, Sasaki M, Tsunoda T, Inui A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Hayashi H. *EASL The International Liver Congress™ 2014 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association For The Study of The Liver: 14.04.09-13, London (EASL ILC 2014 Young Investigator Full Bursary Young Investigator Award)*

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## Caroli 病その他の小児期発症の稀少肝胆道疾患に 関する研究

### 研究分担者（順不同）

工藤豊一郎	国立成育医療研究センター肝臓内科 医長
近藤 宏樹	堺市立病院機構市立堺病院小児科 副部長
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科 診療部長（内科）
玉井 浩	大阪医科大学小児科 教授
田口 智章	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授
八木 実	久留米大学医学部外科学講座小児外科学部門 教授
乾 あやの	済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科・部長
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長
黒田 達夫	慶応義塾大学医学部外科学（小児）教授
葦澤 融司	杏林大学医学部小児外科学 教授
前田 貢作	神戸大学大学院医学研究科 客員教授
呉 繁夫	東北大学大学院医学系研究科・小児病態学分野 教授
坂本 修	東北大学大学院医学系研究科・小児病態学分野 准教授
村上 潤	鳥取大学周産期・小児医学 講師
杉浦 時雄	名古屋市立大学医学系研究科 新生児・小児医学分野 助教
虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院小児科 教授

### 研究要旨

カロリ病・先天性肝線維症など、小児科領域でいまだ調査のほとんど行われていない稀少肝胆膵疾患について全国調査を行い、およその患者数を明らかにした。今後症例数も情報も少なく、医学的にも社会的にも孤立しがちな稀少疾患患児について、日本人における自然歴や現在の診療の実態を明らかにする。

### 研究協力者

別所 一彦 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 助教

### A. 研究目的

小児期発症の稀少難治性肝胆膵疾患の多くは厚生労働省（母子保健課）の小児慢性特定疾患治療研究事業（以下「小慢」）の「告示疾患」として、医療機関からの意見書をもとに医療費の助成が行われている。また、小慢対象となる告示疾患の見直しの結果、平成 26 年度途中から拡大が行われ、肝胆膵疾患は 17 疾患を数えている。

しかし、疫学情報を始め、診断の方法や治療手段についても十分な知見が収集されておらず、今日的な情報の集積がいまだ不十分である。

胆道閉鎖症・先天性胆道拡張症・Alagille 症候群・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）・遺伝性膵炎についてはこの分野の稀少疾患としては比較的症例数も多く、

本研究のなかで既に研究が進められている。また、劇症肝炎・自己免疫性肝炎・原発性硬化性胆管炎はすでに成人領域を中心とした研究班で扱われて来ている。

そこで、上述に含まれない小児期発症の稀少肝胆道疾患として、以下の疾患について実態把握のためアンケート調査を行い、規模を把握するとともに診断基準や治療方針を概観し、良質な診療が提供されるよう国内での均てん化を図る基礎を得る事を目標とした。小児慢性特定疾患に含まれない疾患や、すでに別の角度で調査されている疾患も裾野を広くする意味で対象とした。

## B. 研究方法

上述の背景から以下の疾患を対象とした。

### <アンケート調査対象疾患>

- ・カロリー病
- ・先天性肝線維症
- ・成因不明の小児期発症の肝硬変症
- ・成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症
- ・先天性門脈欠損症（低形成）、門脈体循環シャント症例
- ・新生児ヘモクロマトーシス
- ・成因不明の肝内胆管減少症
- ・遺伝性果糖不耐症
- ・嚢胞性線維症

### <予想された症例数>

こうした稀少疾患に関する先行研究としては厚労科研松井班（小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究）（平成 23-25 年度）、須磨崎班（Alagille 症候群等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）（平成 21-23 年度）などが挙げられる。

松井班報告書によれば、平成 22 年度までの従来の小慢事業において、慢性消化器疾患分野の申請者数は新規・継続を合わせて年間約 2,800 名で概ね一定していた。このうち胆道閉鎖症が最多で全

国で年間 2,000 例前後、次が先天性胆道拡張症で 400 例前後であった。すなわち、それ以外の疾患はすべて合算しても年間約 400 例であり、1 疾患あたりでは 10-60 名であった。

この情報を元に上記の疾患のアンケート調査でも、調査可能な症例数は 1 疾患当たり 10-60 名程度と推測した。

### <対象施設>

国内の「小児科」または「小児外科」を標榜し入院病床を有する医療機関のうち、日本小児科学会の研修施設 520 施設および小児外科専門医の在籍する 262 施設の合計 782 施設に、内科系外科系は別個に一次アンケートを送付した。

### <一次アンケート内容>

対象 9 疾患（冒頭に列挙）について 2005 年から 2014 年（過去 10 年間）の 20 歳以下の症例の診療経験の有無を往復はがきで尋ねた。同時に二次アンケートに協力する意思の有無を尋ねた。

### （倫理面への配慮）

国立成育医療研究センターにおいて倫理委員会（社会医学部会）の審査を仰ぎ承認を得た。個人情報保護に留意しつつ一次調査は往復はがきによる症例数の調査、二次調査においては連結可能匿名化の上で主治医による診療録の後方視的調査を行うものとした。

## C. 研究結果

一次調査の 782 通の発送に対し 467 通の有効返信を得た（59.7%）。内科外科の共存する施設内・あるいは施設間の重複を除去できていない可能性があるが、粗データは以下の通りであった。

- ・カロリー病 22 例
- ・先天性肝線維症 21 例
- ・成因不明の小児期発症の肝硬変症 17 例
- ・成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症 15 例
- ・先天性門脈欠損症（低形成）、門脈体循環シャント症例 106 例