

- ・新生児ヘモクロマトーシス 17 例
- ・成因不明の肝内胆管減少症 70 例
- ・遺伝性果糖不耐症 1 例
- ・嚢胞性線維症 25 例

D. 考察

<カロリー病>

先天性の肝内胆管拡張をきたす疾患であり、古典的には肉眼で観察される末梢性の肝内胆管の多発性・分節性・嚢状の拡張をみるものを指す。常染色体劣性多発嚢胞腎 (ARPKD) に合併するものが多いが、単独のものも知られており、本邦における詳細を明らかにするには本研究の今後の調査に依らざるを得ない。

小慢事業で把握されていた「肝内胆管拡張症」が本疾患に該当すると思われ、新規・継続を合わせて年間 4-9 例が申請されていたが、今回把握された 22 例はこれを上回ると思われ、小慢事業で把握されなかった症例があると思われた。

<先天性肝線維症>

カロリー病とともに「絨毛病」として理解されるようになりつつある疾患であり、やはり常染色体劣性多発嚢胞腎 (ARPKD) に合併するものが多い。

すなわち原始肝細胞に由来する胆管板 (ductal plate) の形成の際に細胞外の情報を検知する一次絨毛に異常があり門脈域の線維増生につながる例があるとされているが、詳細は不明である。

小慢事業で把握されていた「先天性肝線維症」は、新規・継続を合わせて年間 8-16 例が申請されていたが、今回把握された 21 例はこれと同規模と思われた。

<成因不明の小児期発症の肝硬変>

成因不明の肝硬変は未解決の問題であるが、しばしば肝移植を要し、研究すべき対象であるとともに診療上の課題である。

小慢事業で把握されていた「肝硬変症」は、新規・継続を合わせて年間 31-45 例が申請されていたが、今回把握されたのは 17 例とむしろ少ない

印象であった。この理由は今後二次調査で明らかにする必要があると思われた。

<成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症>

成因不明の門脈圧亢進症も未解決の問題であるが、ときに肝移植を要し、研究すべき対象であるとともに診療上の課題である。

小慢事業で把握されていた「門脈圧亢進症」は、新規・継続を合わせて年間 34-48 例であったが、今回把握されたのは 15 例と少ない印象であった。この理由は今後二次調査で明らかにする必要があると思われた。

<新生児ヘモクロマトーシス>

兄弟例の解析や、母体への免疫グロブリン超大量投与が予防に有効であることから、母体の免疫応答が発症に寄与すると考えられている疾患である。

小慢事業の新規対象であり、今回の結果は初めての全国調査と位置づけて良いと思われる。17 例という値は症例報告の頻度などからみても妥当と思われ、二次調査が待たれる。

<成因不明の肝内胆管減少症>

肝内胆管減少症は乳児・新生児の肝内胆汁うっ滞症の鑑別の際に挙がる病理診断名であるが、Alagille 症候群・早産児・Down 症候群などの既知の病態のほかに成因不明の一群が残ることが知られている。

旧小慢事業では「肝内胆管低形成」「肝内胆管異形成」「肝内胆管閉鎖」と細分類されていたが、これを新小慢事業では「肝内胆管減少症」として一括した。新規・継続を合わせて年間 13-16 例が把握されていた。

今回の 70 例は予想を上回る結果であり、新生児肝炎例などを含めた、広い意味で病理診断された肝内胆管減少症が捕捉された可能性があると思われた。しかしその検証は二次調査を待つ必要があると思われた。

<遺伝性果糖不耐症>

本邦の症例報告は1家系のみで、新規例があるか探る意味で加えられた。結果は1例のみであり今後確認を要するが新規例は見いだせない模様であった。

<嚢胞性線維症>

成人領域で難治性膵疾患として調査が行われているものの、小児領域では今回が最初の調査と思われた。

小慢事業では呼吸器疾患分野で年間11例(平成23年度)が捕捉されており、今回の25例はそれよりも多い印象であった。

カロリー病同様、小慢事業で捕捉されない症例があると思われた。

今後、日本人における自然歴や現在における診療の実態を明らかにし、他疾患と比べても均てん化が進むよう情報を蓄積したい。

E. 結論

小児期に発症する稀少肝胆膵疾患の中でも数の少ない9疾患の調査を開始した。既存の小慢事業の情報と異なる結果がみられ、今後調査をすすめて実態を明らかにしたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 工藤豊一郎：各論 G-7. その他の新生児乳児肝内胆汁うっ滞(胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患). 松井陽監修・日本小児栄養消化器肝臓学会編集 小児栄養消化器肝臓病学. 診断と治療社. pp. 416-418, 2014. 10. 17 刊
2. 工藤豊一郎：各論 G-16. Caroli 病, 先天性肝線維症. 松井陽監修・日本小児栄養消化器肝臓学会編集 小児栄養消化器肝臓病学. 診断と治

療社. pp. 445-448, 2014. 10. 17 刊

3. 工藤豊一郎, 柳忠宏, 牛島高介: 3-5 炎症性腸疾患など慢性消化器疾患児への予防接種. 日本小児感染症学会監修 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014. 協和企画. pp. 98-111. 2014. 10. 17 刊
4. Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kudo T, Matsuoka K, Kasahara M. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication for liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure. Liver Transpl. 2014 Nov 28. doi: 10.1002/lt.24052.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表. 返信のあった調査対象9疾患の内訳

	施設数	症例数
Carili病	14	22
先天性肝線維症	17	21
成因不明の肝硬変症	13	17
成因不明の門脈圧亢進症	11	15
先天性門脈欠損症	52	106
新生児ヘモクロマトーシス	14	17
肝内胆管減少症	38	70
遺伝性果糖不耐症	1	1
嚢胞性線維症	17	25

先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査および診断基準、重要度分類作成

研究分担者（順不同）

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

研究要旨

先天的な門脈欠損症もしくは低形成では門脈体循環短絡をきたし、先天性門脈体循環短絡症Ⅰ型とも呼称される。新生児マス・スクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多いが、発生頻度の詳細は不明である。

また長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こすとされる。しかしながら剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。よってその治療的介入の是非、内容（内科的/外科的）、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

今回は先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査をもとに、自然歴をあきらかにし、標準的な診断基準および治療指針を作成することを目標とする。

A. 研究目的

先天的な門脈欠損症もしくは低形成では門脈体循環短絡をきたし、先天性門脈体循環短絡症Ⅰ型とも呼称される。短絡血管を通して肝臓で代謝されるべきガラクトース含む門脈血が体循環に流入するため、新生児マス・スクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多い。比較的本邦に多い（2-5万人に1人）と推測されているが、詳細は不明である。

またガラクトース以外にも肝臓で代謝されるべきアンモニア、肺血管拡張物質などを含む門脈血が体循環に流入することで、長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こすとされる。しかしながら剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。よってその治療的介入の是非、内容（内科的/外科的）、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

今回は先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の

全国調査をもとに、自然歴をあきらかにし、標準的な

診断基準および治療指針を作成することを目標とする。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

2000年以降に新規に診断した先天性門脈欠損症（低形成）・門脈体循環シャント症例の有無をアンケート調査する。「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疫学調査」の一環として、実施するものとする。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設に二次アンケートを実施する。

- 1) 診断の契機（マス・スクリーニングか否か）
 - マス・スクリーニング例は初回の Gal
 - 全例で初回の TBA の値
 - 診断、補助診断：腹部エコー、腹部 CT、血管造影、RI によるシャント率測定
- 2) 病型（各々に門脈欠損・低形成の有無を確認）
 - 静脈管シャント
 - 肝血管腫による肝内シャント
 - 肝内門脈-肝静脈シャント
 - 肝外門脈-体循環系静脈シャント
- 3) 治療
 - 無治療経過観察
 - ✓ 内科的治療
 - ✓ ガラクトース制限
 - ✓ 蛋白制限、
 - ✓ ラクツロース、安息香酸、アルギニン 他
 - 外科的治療
 - ✓ 血管塞栓術、血管結紮術、肝移植
- 4) 合併症の有無：
 - 高アンモニア血症
 - 発達遅滞・発達障害、脳基底核病変、脳膿瘍
 - 肝腫瘍
 - 腎障害（血尿、蛋白尿）他

C. 研究結果

現在、一次アンケートが実施されている。

D. 考察

東北大学小児科では直近5年のうちに2例の肝外門脈-体循環系静脈シャント症例を経験し、一例目は3歳時に、2例目は1歳時にカテーテルによるコイル塞栓術を実施した。前者は術前に基底核へのマンガンの沈着を認め、後者は認められていなかった。

今回の検討から自然歴をあきらかにし、標準的な診断基準および治療指針を作成できるものと考ええる。

E. 結論

現在、一次アンケートが実施されている段階であり、特段の結論はでていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 36:268-271, 2014
 - 2) Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, Kawano K, Ohura T, Kure S. Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult. *Open Journal of Pediatrics.* 4:79-83, 2014
 - 3) Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tominaga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene. *J Stroke.* 16:65-72, 2014
 - 4) Zhang ZH, Yang ZG, Chen FP, Kikuchi A, Liu ZH, Kuang LZ, Li WM, Song YZ, Kure S, Saheki T. Screening for five prevalent mutations of SLC25A13 gene in Guangdong, China: A molecular epidemiologic survey of citrin deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 233:275-281, 2014
 - 5) Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Furudate S, Nishijima Y, Kure S, Tominaga T. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213: moyamoya disease susceptibility gene. *Neuroreport.* 25:1442-1446, 2014
 - 6) Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Kamolsilp M, Sathienkijkanchai A, Wasant

P. Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand. World Journal of Pediatrics 10:64-68, 2014

- 7) 佐藤信一、木村正人、川野研悟、和田基、高瀬圭、坂本修、呉繁夫 先天性門脈体循環短絡症に対してコイル塞栓術を施行し得た3歳女児例 日本小児放射線学会誌 2014(印刷中)

2. 学会発表

- 1) 呉繁夫 次世代医療と先天代謝異常第56回先天代謝異常学会総会(仙台、2014年11月13-15日)
- 2) 坂本修、市野井那津子、大浦敏博、呉繁夫 新

生児マス・スクリーニングで発見された未発症プロピオン酸血症-最軽症例との比較 第56回先天代謝異常学会総会(仙台、2014年11月13-15日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査

研究分担者(順不同)

清水俊明 順天堂大学医学部小児科 教授

松藤 凡 聖路加国際大学・聖路加国際病院 副院長

研究要旨

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにすることを目的に「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査」を開始した。平成15年1月1日から平成26年11月30日までの10年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例を対象とし、平成27年2月1日から全国の医療機関に一次調査表の送付を開始した。一次調査で「症例あり」と回答のあった施設へ二次調査票を郵送し、症例調査を予定している。日本における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎患者の実態、臨床像が明らかになり、診断と治療ならびに今後の対策に有益な情報が得られると考えられる。更にこれらの膵炎から得られる情報は、その他の原因による膵炎の診断・治療体系の確立にも極めて有用であると考えられる。

A. 研究目的

たすことが困難である場合も少なくない。そこ

古くより家系内集積性を示す膵炎の存在が知れ、膵炎の成因を特定せずに、同一家系内に2られていたが、1996年にWhitcombらにより遺伝人以上の患者がみられる場合、家族性膵炎とし性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプテ取り扱われている。あわせて、PRSS1遺伝子のシノーゲン(PRSS1)遺伝子が報告されて以来、世p. R122Hあるいはp. N29I変異があれば散发例で界中から遺伝性膵炎家系が報告され、遺伝的素も遺伝性膵炎と診断される。一方、明らかな家因を背景とした膵炎の存在が知られるようにな族歴がないにもかかわらず、若年期より膵炎をつてきた。遺伝性膵炎は稀な疾患であると考え繰り返す、若年性膵炎の症例も少なからず存在られるが、急性膵炎症状を繰り返しながら慢性する。これら膵炎の病態、臨床像を明らかにす膵炎へと移行し、また膵癌の合併頻度が高いことは、遺伝性膵炎のみならず、その他の原とが知られており、膵炎、膵癌の病態を解明す因による膵炎の早期診断・治療体系を確立するのためのモデル疾患として注目されている。遺上で、極めて大きな役割を担うと考えられる。

伝性膵炎の定義としてGrossは、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げた。しかし、わが国においては、信頼できる家族歴の聴取が難しいことに加え、近年の少子化の進行と核家族化からこの定義を満

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班では、2000年に遺伝性膵炎・家族性膵炎に関する全国疫学調査を行い、56家系143症例が遺伝性膵炎と、6家系12症例が家族性膵炎と診断されている。さらに同研究班において、本研究計画実施責任者である正宗らは、2011年に同様の全国調査を行

い82家系214症例(男性118例、女性96例)の遺伝性膵炎症例を報告している。前回調査時より4年が経過し、一般医家への疾患概念の広まりもあり新規の症例が蓄積している可能性がある。また、前回、前々回調査時の症例を追跡調査することにより、長期経過観察症例の臨床像がより明らかになると考えられる。

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

<対象>

実施計画(次ページ)に示す施設において平成15年1月1日から平成26年11月30日までの10年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例のうち、回答のあった症例の全てを対象とする。

・遺伝性膵炎の診断

1. 同一家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
2. 若年発症(30歳以前)
3. 少なくとも1名の膵炎患者は、膵炎の明らかな原因(大量飲酒、胆石、外傷など)を認めないこと
の全てを満たす、あるいは
4. カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子のp.R122Hあるいはp.N29I変異を有する。

・家族性膵炎の診断

1. 遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に2人以上の患者がみられる場合。

・若年性膵炎

1. 若年発症(30歳以前)
2. 家族歴を認めない
とする。

<実施計画>

本研究は東北大学大学院医学系研究科消

化器病態学(事務局)と厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」班(研究代表者:近畿大学外科教授 竹山宣典)、ならびに「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」(研究代表者:東北大学小児外科教授 仁尾正記、研究分担者:順天堂大学小児科教授 清水俊明)が連携をして行う全国調査である。本調査は一次調査、二次調査からなる。いずれも調査票を用いて行う。

・一次調査

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎は希少であり、可及的に多くの症例を集めるため、下記に示す施設に一次調査を依頼する。一次調査では、各施設における症例数を把握する。

対象施設は以下の通りである。

- 1) 全国の病床数200以上の総合病院の小児科、消化器内科、消化器外科
- 2) 小児専門病院
- 3) 前回2011年の全国調査で症例の回答のあった医療施設
- 4) 「難治性膵疾患に関する調査研究」班および「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」班の研究分担者、研究協力者所属医療施設
- 5) 東北大学消化器病態学ならびに順天堂大学小児科に遺伝子解析の依頼があった施設

・二次調査

一次調査で症例ありと回答のあった施設へ二次調査票を郵送し、調査票への記載を依頼する。各施設の調査担当医は、連結可能匿名化の上、調査票に記載し、事務局(東北大学大学院消化器病態学)に返送する。事務局にて集めた調査票よりデータを抽出

し、統計学的解析を行う。

・研究期間

2015年2月1日～2019年12月31日

(倫理的配慮)

調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。

C. 研究結果

2015年2月1日に一次調査表(資料1)を対象医療機関に送付した。回答結果を基に、二次調査表(資料2)を送付予定としている。

D. 考察

PRSSI および SPINK1 遺伝子異常による膵炎は、2000年代に入ってから明らかになってきた疾患概念であり、これまでわが国の小児領域での認知度は低い。従って、小児科または小児外科医が初期診療に携わる可能性が高い疾患であるにも関わらず、診断に至らないケースは少なからず存在すると考えられる。炎症の反復が将来的な糖尿病や膵癌のリスクファクターとすれば、小児期から膵炎発作予防のための栄養管理や内服治療を行う意義は大きい。日本における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎患者の実態、臨床像が明らかになり、診断と治療ならびに今後の対策に有益な情報が得られると考えられる。更にこれらの膵炎から得られる情報は、その他の原因による膵炎の診断・治療体系の確立にも極めて有用であると考えられる。

E. 結論

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の実態を明らかにするため調査票を用いたアンケート調査を開始した。本調査はこれらの疾患についてわが国における実態、疫学、診断体系のおよび治療戦

略の確立に寄与するものと考えられる。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道疾患. 周産期医学 44:1273-77, 2014
2. Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K; Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu, T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int.* 2014 Jul 16. doi: 10.1111/ped.12449.
3. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 416-26.

2. 学会発表

1. 平成26年10月10-12日: 第41回日本小児栄養消化器肝臓病学会(東京) PRSSI および SPINK1 遺伝子異常に起因した再発性膵炎患者に対する塩酸プロムヘキシンの予防効果
順天堂大学小児科 齋藤暢知, 鈴木光幸, 中野聡, 成高中之, 箕輪圭, 大塚宜一, 清水俊明(日児栄消肝誌28supple. 61, 2014)
2. 平成26年10月10-12日: 第41回日本小児栄養消化器肝臓病学会(東京) 小児の特発性膵炎患者における PRSSI および SPINK1 遺伝子解析
順天堂大学小児科 鈴木光幸, 齋藤暢知, 中野聡, 成高中之, 箕輪圭, 大塚宜一, 清水俊明(日児栄消肝誌28supple. 61, 2014)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

一次調査票

Fax: 022-717-7177 東北大学消化器内科 正宗あて

「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国疫学調査」：一次調査票

御所属： _____ 病院 _____ 科
貴施設御住所： _____
御氏名： _____

お手数ですが、2005年1月から2014年12月まで、貴科受診歴のある遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の症例数についてお答え下さい。

- ①遺伝性膵炎 なし、あり（男性 _____ 人、女性 _____ 人）
②家族性膵炎 なし、あり（男性 _____ 人、女性 _____ 人）
③若年性膵炎 なし、あり（男性 _____ 人、女性 _____ 人）

ご記入上の注意事項

1. 遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の診断については別紙をご参照下さい。
2. 後日、各症例について二次調査を行いますのでご協力をお願いいたします。
3. 2015年2月28日までにご返送いただけますようお願いいたします。

遺伝性膵炎は、

1. 同一家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
2. 若年発症（30歳以前）
3. 少なくとも1名の膵炎患者は、膵炎の明らかな原因（大量飲酒、胆石、外傷など）を認めないこと
の全てを満たす、あるいは
4. カチオニックトリプシノーゲン遺伝子の p. R122H あるいは p. N29I 変異を有する。

家族性膵炎は、

1. 遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に2人以上の患者がみられる場合とする。

若年性膵炎は、

1. 若年発症（30歳以前）
2. 家族歴を認めない
とする。

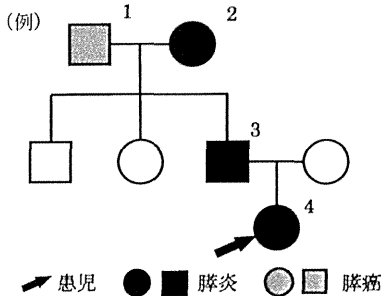
症例仮番号: _____ (症例を特定できないように連結可能匿名化し、作成してください)

(A) 施設 施設名: _____ 記載者氏名 _____

(B) 症例情報

症例報告 無 有 学会名: _____ (発表 (西暦): 年 月 日)
 雑誌名: _____ (巻 号 頁 ~ 頁 年)
 性別: 男 女 生年月日 (西暦) 年 月 日 身長 _____ cm 体重 _____ kg (記載日に最も近い時点)
 これまでにかかっていた病院、診療所名 _____

家族歴 (人 / 人) (膵疾患の患者数/家族全体の人数)



家系図 (できれば3世代以上、可能な限り詳しく)

番号	生まれ年	膵炎の成因、初発年齢 他

診断: 遺伝性膵炎

- 家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
 - 若年発症 (30歳以前)
 - 少なくとも1名は膵炎の明らかな原因 (アルコール、胆石、外傷等) を認めない
- 上記3つのすべてを満たす、あるいは
- カチオニックトリプシノーゲン遺伝子変異 (PRSS1: p.R122H または p.N29I) を有する

家族性膵炎

- 遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に2人以上の患者がみられる

若年性膵炎 (急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎)

- 若年発症 (30歳以前) で家族歴を認めない
- PRSS1 以外の遺伝子変異の同定 SPINK1 CPA1

初診年月 (西暦) 年 月 最終通院年月 (西暦) 年 月

発症年齢: 推定 歳 確定: 急性膵炎 歳 慢性膵炎 歳

発作時症状: 腹痛 (部位: _____) 嘔気 嘔吐 発熱 下痢・軟便 脂肪便
 黄疸 背部痛 体重減少 糖尿病 胸水 その他 (_____)

発作の誘因: 過食 ストレス 便秘 特になし その他 (_____)

(C) 膵炎診断根拠 (複数選択可)

上記臨床症状 血中膵酵素値上昇 画像所見 その他 (_____)

(D) 膵炎発作の既往歴

今までの発作回数: _____ 回 入院回数 (分かっている限り): 自施設 _____ 回、他施設 _____ 回
 最終発作年月 (西暦) 年 月 日
 急性膵炎重症度 (最も重症の時): 重症 軽症 不明

ウイルソン病に関する研究

研究分担者（順不同）

清水 教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授

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 診療局長（内科）

研究要旨

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病患者が必要かつ適切な医療を受け、良好なQOLを維持しつつ成育できる環境を構築することを目的として、本疾患の診療ガイドラインの作成を行っている。2つのグループが作成を行っており、ほぼ完成しつつある。

研究協力者（共同研究者） 小川 絢子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

A. 研究目的

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、中枢神経、角膜、腎臓などに銅の過剰な蓄積が生じ、種々の臓器障害をきたす。無治療にて放置されれば、その予後は極めて不良である。しかし、本症は治療可能な数少ない遺伝病の一つである。銅キレート薬、亜鉛薬ならびに低銅食による治療法が確立されており、早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰、あるいは発症の予防が可能である。本症の予後を良好なものとするためには、早期発見・診断と的確な治療が極めて重要である。

本研究は、非専門の医師であってもウイルソン病の診断と治療を的確かつ円滑に行えるよう、本症の診療ガイドラインを作成するものである。

B. 研究方法

過去のウイルソン病に関する内外の文献を収集し、その内容ならびに2005年から2008年に行った「ウイルソン病全国調査」の成績を基に診療ガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は診療ガイドラインの作成であり、本疾患患者やその家族などが直接研究対象者になるわ

けではない。そのため倫理面の問題は存在しない。

C. 研究結果

ウイルソン病の疾患概念、臨床病型、各病型における臨床症状、発症前型への対応、診断方法、診断基準、どのような症例に対してウイルソン病スクリーニングを行うべきか、治療の基本方針、各病型に対する治療法、合併症、妊娠と出産について、成人期の課題、ならびに予後と治療管理の注意点について記載した。特に治療法に関しては、エビデンスレベルと推奨度の記載も行った。

D. 考察

2012年に日本先天代謝異常学会の「診断基準策定委員会」は、新生児マススクリーニング対象疾患に対する診療ガイドラインの作成に着手した。ウイルソン病は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、疾患頻度が高く治療法も確立されていることより、本疾患に関する診療ガイドラインを作成することとなった。この作業は、厚生労働科学研究費補助金「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究（遠藤班）」の分担研究として行われた。2013年12月にはウイルソン病ガイドラインの原案が示され、同月に行われた平成25年度第2回班会議にて報告された。その後、委員会内での相互査読や記

載形式の統一化をへて、2014年12月時点でほぼ完成し、2015年中には出版予定である。

また日本小児栄養消化器肝臓学会においても、2012年頃より「ウイルソン病診療ガイドライン作成ワーキンググループ」が発足し、本症に診療ガイドラインの作成を行っている。こちらのグループのガイドラインも2015年には出版予定である。

E. 結論

ウイルソン病に関しては、2015年に2つのグループから診断ガイドラインが発表される予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 清水教一：銅代謝異常症。日臨（別冊：神経症候Ⅲ）：703-707, 2014
- 2) 清水教一：Wilson病。小児診療増刊号「小児の治療指針」 77 Suppl.: 552-553, 2014

2. 学会発表

- 1) 小西弘恵，清水教一，梶山亜希子，中村孝裕，那須野聖人，舘野昭彦，佐地勉，関根孝司，青木継稔：幼児期早期に診断された発症前型Wilson病の治療に関する検討。第117回日本小児科学会学術集会，名古屋，2014.4
- 2) 中澤祥子，清水教一，朴殊亨，小西弘恵，舘野昭彦，佐地勉，関根孝司，青木継稔：Wilson病の発症年齢と初発症状に関する検討。第117回日本小児科学会学術集会，名古屋，2014.4
- 3) 朴殊亨，清水教一，中澤祥子，小川絢子，藤原順子，舘野昭彦，佐地勉，関根孝司，青木継稔：思春期の服薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型Wilson病の1例。第117回日本小児科学会学術集会，名古屋，2014.4
- 4) 清水教一，中澤祥子，小西弘恵，青木継稔：神経症状を呈するWilson病症例の初発症状に関する検討。第56回日本小児神経学会学術集会，

浜松，2014.5

- 5) 清水教一，三嶋典子，青木継稔：酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験したWilson病症例に関する検討。第25回日本微量元素学会学術集会，岡山，2014.7
- 6) 清水教一，小川絢子，三嶋典子，小西弘恵，徐朱玟，奥山虎之，青木継稔：MC-Bank患者登録からみた日本人Wilson病患者の実態に関する検討。第56回日本先天代謝異常学会総会，仙台，2014.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

本研究班における病理の役割

研究分担者（順不同） 鹿毛政義 久留米大学病院病理診断科・病理部 教授

原田憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系態機能病理学 教授

研究要旨 小児期発症の難治性肝胆膵疾患は多種多様であり、なおかつ、それぞれ個々の疾患は希少であり、診断や治療などに難渋することが多いと思われる。また、これら希少疾患について未だ不明な点が多く存在していると思われる。これら希少疾患について検討を行うには症例を集約する必要があると考えられた。希少疾患集約に関して、当科が行っているコンサルテーションの現状を検討し、考察を行った。

共同研究者 谷川 健 久留米大学病理診断科・病理部 助教
中澤温子 国立成育医療研究センター・病理診断部 部長

A. 研究目的

小児期発症の難治性肝胆膵疾患は多種多様であり、なおかつ、それぞれ個々の疾患は希少である。これらの疾患は希少であるがゆえに、それぞれの施設で経験することが少なく、診断、治療などに難渋することが多いと思われる。近年、分子病理学的研究が進み、新たな疾患概念が提唱されたり、既知の疾患の責任遺伝子が同定されるようになった。これらの疾患の確定診断は遺伝子解析に依ることが多いが、すべての症例に遺伝子解析を施行するのは非現実的である。病理学的検討で疾患の推定ができれば、遺伝子解析適応の判断に有用である。

また、これらの疾患について、診断、治療などの研究を行う場合、少ない症例での検討は困難である。全国各施設の症例を共有することができれば、これらの疾患の研究に有用であると考えられる。

現在、当科では小児肝疾患を中心に、肝生検のコンサルテーションを受けている。このコンサルテーションの現状を把握し、本研究班における病理の役割について考察し、本研究班への提案を行った。

B. 研究方法

1. 当科におけるコンサルテーションの現状

2011年から2014年までの期間での当科へのコンサルト症例を検討した。

2. 免疫組織化学

病理診断時に施行されることの多い免疫組織化学の有用性について検討した。免疫組織化学が診断に極めて有用である。代表的な疾患として、PFIC2が挙げられる。

3. 黄疸ネット

平成21年度～23年度厚労科研須磨崎班で作成された「黄疸ネット」についての有用性について検討した。

C. 研究結果

1. 当科におけるコンサルテーションの現状

当科では、小児肝疾患を中心に様々な施設からコンサルテーションを受けている。3年前からのコンサルト症例数を示す。成人症例を含め、年間約70症例のコンサルトを受けており、そのうち、小児症例は40～50症例である。その小児症例の中で、胆汁うっ滞症症例が大部分を占めている。コンサルトを受けると、未染標本を使用して、線維化評価のため、特殊染色（Masson trichrome 染色、鍍銀法など）を施行している。また、胆汁うっ滞症の

検討では、胆管上皮マーカー（CK7）、各種肝トランスポーター（BSEP, MDR3, MRP2, MRP3, γ GTP）などの免疫組織化学を施行している。組織形態所見とともに、特殊染色、免疫組織化学の結果を併せ、病理診断を行っている。また、当大学小児科の先生とカンファランスを行い、臨床の立場から検討を加え、最終報告書を行っている。現在、当科ではこれらのコンサルテーションを無料で行っている。

年	小児症例(内胆汁うっ滞)	総数
2011	49 (42)	71
2012	60 (44)	73
2013	39 (14)	74
2014	54 (34)	80

(表) 当科におけるコンサルテーションの現状

2. 免疫組織化学

現在、病理診断において、免疫組織化学は非常に重要な役割を果たしている。新生児期、乳児期肝疾患の中で、診断において、免疫組織化学が最も有用な疾患として進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型(以下 PFIC2)が挙げられる。PFIC2 は肝トランスポーターBSEP の欠損により、胆汁うっ滞をきたす遺伝性疾患である。PFIC2 の診断は遺伝子診断で確定される。しかし、PFIC2 が疑われるすべての症例に遺伝子検査が施行できるわけではない。PFIC2 の遺伝子検査適応を決める上で、肝生検の病理学的検討は有用である。なぜなら、PFIC2 の組織形態には、小葉全体にわたる肝細胞巨細胞性変化、小葉および門脈域の炎症細胞浸潤および線維化という特徴があり、免疫組織化学で BSEP 発現が陰性であるからである。しかしながら、PFIC2 と遺伝子診断された症例でも非典型的な組織所見を示す症例や BSEP 発現が認められる症例があり、病理学的に不明な点がある。これらの解明すべき点はこれからの症例を蓄積し、検討が望まれ

る。

前述のように胆汁うっ滞症に関しては、各種肝トランスポーターの免疫組織化学を施行しているが、各々の症例で、不規則な発現を示し、一定の傾向を示していないことが多い。このことに関しては症例を蓄積し、さらなる検討が必要と考えられる。

3. 乳児黄疸ネット

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るが、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ない。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、病理検査を含む特殊検査の依頼先、評価方法など、実用的な情報を集めている。このサイトを見れば、肝疾患を専門にしない医療従事者もこれらの疾患について正しい診断に到達できるように構成されている。

このサイトの病理検査については、当科がコンサルテーション先として紹介されている。実際、現在までにおよそ 20 症例あまりが黄疸ネットを利用して、コンサルテーションされていると推察される。

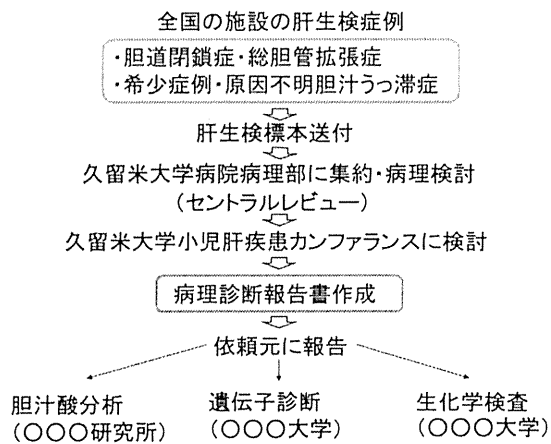
D. 考察

当科におけるコンサルテーションは、希少疾患において、免疫組織化学を含め、病理診断は臨床にとって非常に有用であると考えられた。このコンサルテーションをさらに広げることができれば、非常に有益であると考えられた。

希少疾患は希少であるがゆえに、病態、診断、治療など、未だ不明であることが多いと思われる。希少疾患を検討していくためには、希少疾患を集約化し、検討することが重要であると考えられる。集約化するためには、図に示すようなシステムの構築が必要であると考えた。すなわち、全国の施設において、胆道閉鎖症、総胆管拡張症、希少症例、原因不明胆汁うっ

滞症例での肝生検は久留米大学病院病理部に標本を送付、病理診断のセントラルレビューを行う。さらに、現在もやっていることであるが、久留米大学病院小児科とのカンファレンスを行い、臨床的な検討を加え、最終的に病理診断報告書を作成する。その報告書の中で、遺伝子検査などの検査の適応について提案したいと考えている。この点、希少疾患において、病理検査を含む検査などの紹介先が記載されている「黄疸ネット」は重要な役割を担っていると考えられた。

本研究班における病理の役割



(図) 今後の展望

E. 結論

希少疾患の検討を進めていくためには症例の集約化が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.
Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, Kusuhara H.

The journal of pediatrics. 2014
May; 164(5): 1219-1227.

2. 学会発表

- (1) 頭蓋内出血で発見された Alagille 症候群の 1 例

岩中 剛, 林田 真, 吉丸 耕一朝, 江角 元史郎, 田口 智章, 谷川 健, 鹿毛 政義

第 117 回日本小児科学会 (2014 年 4 月 11-13 日)

- (2) 家族性肝内胆汁うっ滞症に対するリファンピシンの利胆効果と薬理作用
成高 中之, 鈴木 光幸, 入野 博, 水落 建輝, 木村 昭彦, 谷川 健, 鹿毛 政義, 清水 俊明

第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

- (3) 小児における肝生検と肝臓病理 胆汁うっ滞症における肝臓病理

鹿毛 政義

第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

- (4) 異なる主訴で来院した家族性肝内胆汁うっ滞症 4 例のまとめ

立花 奈緒, 工藤 孝広, 村越 孝次, 鈴木 光幸, 清水 俊明, 谷川 健, 鹿毛 政義

第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2014 年 10 月 11 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

当該疾患における肝移植

研究分担者（順不同）

猪股裕紀洋	熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科学・移植外科学分野 教授
橋本 俊	名古屋市立大学大学院医学研究科・分子神経生物学 研究員
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
鈴木達也	藤田保健衛生大学小児外科 教授
林田 真	九州大学病院小児外科 助教

研究要旨

本研究班の対象疾患で最も肝移植を受ける頻度が高い、胆道閉鎖症に対し、いわゆる葛西手術（肝門部腸吻合術）をうけずに肝移植を受けた症例（一次的肝移植症例）が存在するが、胆道閉鎖症研究会事務局の集計データから全国の症例を抽出して調査し、その適応要因、移植後成績について検討した。その結果、一次肝移植15例、試験開腹後の肝移植16例が集積され、これは同時期胆道閉鎖症登録例の約1%であった。一次肝移植対象患者は、黄疸が高度で、成長発育障害とともに臨床的な肝不全徴候を示すことが多かった。一次肝移植の選択理由は遅い診断時期、が最多であった。移植後の生存率は、一次肝移植でも93%と良好であった。今後なお、詳細な解析を継続する。

研究協力者（共同研究者） 宇戸啓一（熊本大学医学部附属病院 小児外科・移植外科）

A. 研究目的

胆道閉鎖症は、乳児早期に発症し、通常生後 3 ヶ月程度以内に葛西手術といわれる肝門部腸吻合をうけ、その結果として、減黄が不十分、胆管炎の反復、肝硬変への移行、などを適応要件として肝臓移植が行われる、というのが我が国での大多数の治療経過となっている。一方、葛西手術の普及よりも肝移植へのアクセスが容易であった欧米諸国では、肝移植が一次的に行われることも多く、ようやく近年、葛西手術の導入が進んで我が国同様の治療形態となりつつある。ただ、日本でも、胆道閉鎖症の診断が著しく遅れたために、診断時にすでに肝硬変に移行している症例など、例外的な症例に一次的肝移植が行われてきた。日本での、この一次移植に関する情報は散発的であり、その適応要件も定まったものは未だ無い。今

回、国内での一次的肝移植症例を、胆道閉鎖症研究会のデータベースから抽出し、倫理委員会の承認を得た上で、当該施設にアンケート調査を行って、一次的肝移植の実態を調査し、特に、その実施時期、適応要件と、一次的移植の術後成績を検討することを目的とした。

B. 研究方法

胆道閉鎖症研究会の事務局を担当する東北大学小児外科に蓄積された全国登録データから、2013 年までに行われた胆道閉鎖症症例に対する一次的肝移植症例の症例数と、その登録施設を同定し、あらかじめ、事務局から、本研究へのご協力を依頼していただき、ご了解を得られた施設に調査票を送付して、症例ごとの詳細情報を収集して結果を得た。

（倫理面への配慮）

本研究は、過去の患者情報を、治療を担当した施設の協力を得て収集するものであり、本疾患患者やその家族などが直接介入をうけるわけではない。また、収集情報には患者個人を特定するものは含まれず、個人情報の保護にも十分注意した。なお、熊本大学の倫理委員会での倫理審査と承認を受けた上でこの調査は実施された。

C. 研究結果

調査対象は、1989年～2013年に登録された胆道閉鎖症全2466名中、全国の15の施設で治療された、一次的に肝移植を受けた15例と試験開腹術を経て肝移植となった16例、併せて26例(1.05%)であった。肝移植を行った日齢は、一次肝移植症例が119日から484日(中央値198日)であった。最長の484日症例は、初診時にすでに416日であり、肝移植が企図されたものの、ドナー候補の問題で、PTCDで待機したものであった。移植症例は、初診から肝移植までの日数が6-193日(中央値38日)と比較的早く移植へ移行しており、初診時がすでに遅かったことがうかがえた。一方試験開腹を経て移植になった症例は、試験開腹から37日～219日(中央値62日)で移植になっていて、一次的な移植例よりやや時間をとることができ、初診がいきなりの移植例より早期に初診されたと思われる。肝移植術前の総ビリルビン値は、中央値18.5mg/dl、で試験開腹を経て移植になった症例の移植前中央値18.5mg/dlと同一の値であった。アルブミンやPT-INRなどの合成能に関しては、末期的肝不全状態には至る前の状況で移植を受けていると思われた。

一次移植例15例の術前状態としては、成長発育の停止が最も多く、ついで腹水の貯留であった。胆管炎は比較的少なく、消化管出血や肝性脳症などもあわせると、上記のようにデータ上は重症「肝不全」とはいえないものの、症状として肝不全徴候が成長発育停止とともに、術前症状として遅診断胆道閉鎖症で一次肝移植を考慮する要素と思われた。そのような症例に対して、

医師側が葛西手術でなく肝移植を選択した理由としては日齢が遅いことが最多で、他には、アシアロシンチの不良な結果や画像診断による肝硬変野確認、エコーでの門脈血流逆流などがあった。このような、一次的肝移植の移植後成績は概ね良好で、一次移植例15例中死亡1例、試験開腹後の移植例中1例の計2名が死亡したのみであった。死亡はいずれも術後早期であった。

D. 考察

日本では、葛西手術が胆道閉鎖症の標準治療として普及してその成績(減黄)もよい反面、肝移植は欧米に約10年遅れて、しかも生体肝移植という特異な形態で開始された。現在は、国内での小児肝移植の約70%を胆道閉鎖症が占め、その95%は生体肝移植で行われている。このように、日本は、葛西手術が欧米よりもさらに一般化していて、かつ肝移植は、待機の必要のない生体肝移植が中心であるという、世界的にも特異な医療状況にあり、そのなかでの一次肝移植の適応の決定は容易でない。すでに1990年代の終わり頃から、葛西手術をすること自体がその後の肝移植手術成績を下げる、という報告が欧米からなされていたが、少なくとも国内では、肝移植を一次的にするという考え方は成立していない。一般には、日齢120日、あるいは150日以上は葛西手術を施行せずに肝移植を検討する、という、診断時期による適応要件が受け入れやすいが、そもそも発症時期に個体差が大きい胆道閉鎖症では、症状の進行度も個体差が大きいために、たとえ150日でも葛西手術で自己肝生存中の患者もいることが報告されている。今後、より詳細な調査を追加し、個々の症例の、胆道閉鎖症としての診断が確定的であるか、一次移植に踏み切った理由が真に何か、を検討することが必要である。また、逆に、遅い診断症例で葛西術後間もなく移植になるような症例の特徴は何か、を知ることで、一次移植の要件を探る方法論も存在している。

E. 結論

葛西手術を行わずに肝移植を行った理由とし