

- 7) Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, et al. Long-term outcomes after excision of choledochal cysts in a single institution: operative procedures and late complications. J Pediatr Surg 2012; 47: 2169-2174. (Case series)
- 8) Pal K, Singh VP, Mitra DK. Partial hepatectomy and total cyst excision is curative for localized type IV-a biliary duct cysts - report of four cases and review of management. Eur J Pediatr Surg. 2009; 19: 148-152. (Case series)
- 9) Kawarada Y, Das BC, Tabata M, et al. Surgical treatment of type IV choledochal cysts. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16: 684-687. (Case series)
- 10) Zheng X, Gu W, Xia H, et al. Surgical treatment of type IV-A choledochal cyst in a single institution: children vs. adults. J Pediatr Surg 2013; 48, 2061-2066. (Case series)
- 11) Koshinaga T, Inoue M, Ohashi K. et al. Persistent biliary dilatation and stenosis in postoperative congenital choledochal cyst. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18: 47-52. (Case series)

CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は？

Q1 推奨される胆道再建法は何か？

- 胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として本邦では原則として、Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する（推奨度 1、レベル B）。

Q2 再建法として肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合はどちらが良いか？

- Roux-en-Y 肝管空腸吻合は肝管十二指腸吻合に比べて逆流性胃炎が予防できる術式であるが、どちらがすぐれているか統一した見解はない（レベル B）。

<解説>

胆道再建に用いる腸管は、空腸と十二指腸に大別でき、その代表的な再建法は Roux-en-Y 肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合である。十二指腸吻合は空腸吻合に比して、胆汁流出路が生理的、吻合が 1 ヶ所で simple なことより術後腸閉塞が少ないなど利点もあるが^{1, 2)}、十二指腸内容の胆道への逆流による合併症が懸念され、Roux-en-Y 肝管空腸吻合が最も多く行われている。また十二指腸吻合では胆汁の胃内逆流による胃炎が報告^{3, 4)}されている。しかし十二指腸吻合に発癌が多いとのエビデンスはない。

6編の観察研究をもとにした meta-analysis では outcome を Bile leak、Cholangitis、Anastomotic stricture、Reflux/gastritis、Adhesive intestinal obstruction、Reoperation rates、Operative time、Hospital stay と設定し、Bile leak は RR:1.50[0.51-4.36](P=0.46)と有意差を認めず、Cholangitis は RR:1.07[0.41-2.81]

(P=0.89)と有意差を認めず、Anastomotic stricture は RR:1.45[0.36-5.79] (P=0.60) と有意差認めず、Reflux/gastritis は RR:0.08[0.02-0.39] (P=0.002)と有意に肝管空腸吻合で少なかった。また、Adhesive intestinal obstruction は RR:2.77[0.27-27.92](P=0.39) と有意差を認めず、Reoperation rates は RR:2.14[0.67-6.89] (P=0.20)と有意差を認めず、Operative time は一本の報告のみ記載があるのみで、Hospital stay は MD:0.30[0.22-0.39] (P=0.29)と有意差を認めなかった⁵⁾。結果としては肝管空腸吻合は逆流性胃炎が予防できるという他は優劣の見解は得られなかった^{5, 6)}。

以上より、現時点ではどちらが推奨できるか明確な見解はない。

ただ、腹腔鏡手術の普及により、欧米では手技的な理由で肝管十二指腸吻合が選択されることが多いが、本邦では大多数の施設で Roux-en-Y 肝管空腸吻合が選択されている事実より、原則的には Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する。

文献

- 1) 船曳孝彦, 菅谷 宏, 蓮見昭武, ほか. 端側型式による総胆管十二指腸吻合術の検討. 日消外会誌 1980; 13 : 997-1007. (Case series)
- 2) Todani T, Watanabe Y, Mizuguchi T, et al. Hepaticoduodenostomy at the hepatic hilum after excision of choledochal cyst. Am J Surg 1981; 142: 584-587. (Case series)
- 3) Takada K, Hamada Y, Watanabe K, et al. Duodenogastric reflux following biliary reconstruction after excision of choledochal cyst. Pediatr Surg Int 2005; 21:1-4. (Case series)
- 4) Shimotakahara A, Yamataka A, Yanai T, et al. Roux-en-Y hepaticojejunostomy or hepaticoduodenostomy for biliary reconstruction during the surgical treatment of choledochal cyst; which is better? Pediatr Surg Int 2005; 21: 5-7. (Observational study)
- 5) Narayanan SK, Chen Y, Narasimhan KL, et al. Hepaticoduodenostomy versus hepaticojejunostomy after resection of choledochal cyst: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg 2013; 48: 2336-2342. (Systematic review)
- 6) Santore MT, Behar BJ, Blinman TA, et al. Hepaticoduodenostomy vs hepaticojejunostomy for reconstruction after resection of choledochal cyst. J Pediatr Surg 2011; 46: 209-213. (Observational study)

CQ-IV-6 胆道穿孔を伴った例に対する適切な治療は？

- 一時的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、肝外胆道切除を実施することを提案する（推奨度 2、レベル C）。

<解説>

胆道穿孔の成因に関しては、膵・胆管合流異常が重要な役割を果たしている¹⁾。しかし、胆道穿孔の明確な機序は不明である。その治療に対する標準術式は確定していない。一般的には、緊急で一次的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、胆道造影を施行して形

態診断をする。その後二次的に肝外胆道切除を行うことが安全と考える意見が多い²⁾。

術式としては、①腹腔ドレナージのみ³⁾、②穿孔部を通して胆道ドレナージ⁴⁾、③チューブ胆道瘻の造設、④穿孔部縫合閉鎖⁵⁾、⑤穿孔部に胆嚢パッチをあて閉鎖⁶⁾、⑥穿孔部に有茎胆嚢壁をパッチとして縫着⁷⁾、総胆管に T チューブ挿入、⑦胆嚢十二指腸吻合術あるいは胆嚢空腸吻合術⁸⁾、⑧穿孔部が胆嚢なら胆嚢摘除術、胆管なら肝管空腸（十二指腸）吻合術⁹⁾、⑨総胆管空腸（十二指腸）吻合術、⑩ T チューブ胆道瘻、⑪数ヵ月後に肝外胆道切除^{10,11)}、⑫全身状態に応じて肝外胆道切除¹²⁾などさまざまな報告がある

文献

- 1) Ando K, Miyano T, Kohno S. et al. Spontaneous perforation of choledochal cyst a study of 13 cases. *Eur J Pediatr Surg* 1998 ; 8 : 23-25 (case series)
- 2) 鈴木孝明, 漆原直人, 福本弘二. ほか. 胆道穿孔をきたした先天性胆道拡張症の 7 例 臨床的検討. *日小外会誌* 2010 ; 46:941-945. (case series)
- 3) Lilly JR, Weintraub WH, Altman RP. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy. *Surgery* 1974 ; 75 : 664-673. (case series)
- 4) Davies PA, Elliot-Smith A. Bile peritonitis in infancy. *Arch Dis Child* 1955 ; 30 : 174-176. (case series)
- 5) Snyder WH, Chaffin L, Oettinger L. Cholelithiasis and perforation of the gallbladder in an infant. with recovery. *Am Med Assoc* 1952 ; 149 : 1645-1646. (case series)
- 6) 矢野博道, 高宮紘士, 溝手博義. ほか. 小児の特発性胆道穿孔の臨床的検討. *小児外科* 1977 ; 9 : 1180-1190. (case series)
- 7) Dunn DC, Lees VC. Spontaneous perforation of the common bile duct in infancy. *Br J Surg* 1986 ; 73 : 929. (case series)
- 8) Howard ER, Johnston DI, Mowat AP. Spontaneous perforation of common bile duct in infants. *Arch Dis Child* 1976 ; 51 : 883-886. (case series)
- 9) 今泉了彦, 石田 正. 小児特発性胆汁性腹膜炎について. *小児診療* 1969 ; 32 : 945-949. (case series)
- 10) Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al. Perforated choledochal cyst in children. *Z Kinderchir* 1978 ; 23 : 280-286. (case series)
- 11) Franga DL, Howell CG, Mellinger JD, et al. Single-stage reconstruction of perforated choledochal cyst : case report and review of the literature. *Am Surg* 2005 ; 7 : 398-401. (case report)
- 12) 西村 透, 文野誠久, 岩槻敏久, ほか. 胆道穿孔で発症した先天性胆道拡張症の 1 例. *日小外会誌* 2006 ; 42 : 497-501. (case report)

CQ-IV-7 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、その頻度は？

- 術後早期合併症には、縫合不全、剥離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない（レベル C）。
- 術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。この中でも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い（レベル C）。

<解説>

早期合併症には出血、膵液瘻、急性膵炎、消化管出血、イレウスなどがあるが頻度は高くない。膵内胆管の剥離操作により術後の急性膵炎や膵液瘻がまれにみられることがあるが、その多くは保存的治療で軽快する。

晩期合併症には胆管炎、肝内結石、膵石や膵炎などがあり、また胆道癌の発生例も報告されている。胆管炎や肝内結石は吻合部狭窄、肝内胆管狭窄、肝内胆管拡張の遺残による胆汁うっ滞が原因であることが多い¹⁾。特に肝内胆管拡張のある IV-A 型が多く、頻度は施設間での手術手技の違い、あるいは追跡期間によって差があるが、肝内結石は約 10%前後の報告が多い¹⁻⁵⁾。嚢胞切除後の急性あるいは慢性膵炎は膵内遺残胆管、拡張した共通管、複雑な膵管形態、膵管癒合不全などを原因とする。

嚢胞切除後の遺残胆管癌、すなわち肝側の遺残肝管や肝内胆管からの発癌や膵内遺残胆管からの発癌が新たな問題となっている。嚢胞切除後の発癌は約 0.7%で一般の 120~200 倍高率であるとの報告^{6,7)}もある。胆管消化管吻合自体が胆管癌の危険因子ではあるが⁸⁾、繰り返す胆管炎や肝内結石、あるいは膵内胆管の不適切な切離による嚢胞遺残を原因とすることが多い^{6,7)}。

文献

- 1) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *Pediatr Surg* 1995 ; 30 : 478-481. (case series)
- 2) Chijiwa K, Tanaka M. Late complications after excisional operation in patients with choledochal cyst. *J Am College Surg* 1994 ; 179 : 139-144. (case series)
- 3) Saing H, Han H, Chan KL, et al. Early and late results of excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 1999 ; 32 : 1563-1566. (case series)
- 4) Tsuchida Y, Takahashi A, Suzuki N, et al. Development of intrahepatic biliary stones after excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 2002 ; 37 : 165-167. (case series)
- 5) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 先天性胆道拡張症. 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. *胆と膵* 2010 ; 31 :

1319-1323. (case series)

6) Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999 ; 6 : 207-212. (case series)

7) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999 ; 126 : 939-944. (case series)

8) Strong RW. Late bile duct cancer complication biliary-enteric anastomosis for benign disease. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 472-474. (case series)

CQ-IV-8 分流手術術後の胆管癌発生頻度は？

- 先天性胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度に関しては0.7~5.4%との報告がある（レベルC）。

<解説>

「膵・胆管合流異常における予防的治療は必要か」というクリニカルクエスチョンが設定されている胆道癌診療ガイドライン¹⁾では、「胆管拡張型では胆管癌の合併頻度が高く、予防的な胆嚢摘出と肝外胆管切除の有用性が期待できる可能性がある」とされ、「胆管非拡張型は胆嚢癌のリスクファクターであり、予防的胆嚢摘出術が推奨される」となっている。このように、膵・胆管合流異常における分流手術は標準術式と認識されているが、分流手術の長期成績に関しては、吻合部狭窄²⁾や肝内結石の発生^{3,4)}をはじめ種々論じられている。なかでも、分流手術後に肝内胆管、吻合部肝管、遺残膵内胆管に癌が発生したとの報告が増加している⁵⁻⁸⁾。一方、胆管非拡張型膵・胆管合流異常に関しては、分流手術が必要であるとする報告⁹⁻¹¹⁾と、必要でないとする報告¹²⁻¹⁴⁾がある。これらを背景に、分流手術の有無によって胆管癌の発生頻度が異なるのか否かの検討は極めて重要であり、かつ先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常を個別に考える必要がある。

先天性胆道拡張症ならびに胆管非拡張型膵・胆管合流異常の分流手術、非分流手術後の胆管癌発生についての大規模研究はない。

日本膵・胆管合流異常研究会の1990年から2007年までの18年間の先天性胆道拡張症の成人997例のうち、診断時胆管癌を併存していた症例は79例(7.9%)である¹⁵⁾。これは、先天性胆道拡張症診断時の胆管癌併存率であるが、先天性胆道拡張症に対して分流手術を施行しない場合に、将来的に胆管癌が発生する可能性のある頻度として参考になる。一方、先天性胆道拡張症に対する分流手術後の胆管癌の発生については、Watanabeら¹⁶⁾は0.7%、竹下ら¹⁷⁾は145例中2例(1.4%)、大塚らは¹⁸⁾は65例中2例(3.1%)と報告し、さらに、Kobayashiら¹⁹⁾は56例中3例(5.4%)の発生率を報告するとともに分流手術により胆管癌発生の相対的危険度は低下しないとしている。いずれも症例数が少なく確定的な発生率に言及することは適切ではない。一方、現在ほとんど施行されていないが、いわ

ゆる「内瘻術」後の胆管癌発生率に関して、Todani ら²⁰⁾は内瘻術後 10 年までに 3 分の 2 以上が発癌し、内瘻術後に癌が発生する年齢は、手術が施行されずに発見された癌発症年齢よりも 15 歳も若かったと報告している。内瘻術は非切除拡張胆管内に腸液が流入することから、先天性胆道拡張症において拡張胆管になんらかの操作を加えない場合とは病態は異なるものの、少なくとも現時点では非分流手術後の胆管癌発生頻度は、分流手術後より高いと考えてよいと思われる。

文献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン [第 1 版]. 東京 : 医学図書出版. 2007 : 23-31. (CPG)
- 2) 田吉則, 佐藤正人, 上辻章二, ほか. 先天性胆道拡張症の初回手術術式—再手術症例からの検討. 日臨外会誌 1992 ; 53 : 2631-2637. (case series)
- 3) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 成人の先天性胆道拡張症術後長期成績からみた肝内結石. 胆と膵 2008 ; 29 : 921-925. (case series)
- 4) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. J Pediatr Surg 1995 ; 30 : 478-481. (case series)
- 5) Tsuchida A, Kosuya K, Endo M, et al. High risk of bile duct carcinogenesis after primary resection of a congenital biliary dilatation. Oncol Rep 2003 ; 10 : 1183-1187. (case series)
- 6) 渡辺泰宏. 分流手術と予後—術後発癌の防止に向けて—. 小児外科 2004 ; 36 : 495-500.(EO)
- 7) 祝迫恵子, 浮草 穰, 端 裕之, ほか. 先天性胆道拡張症に対する胆管切除 8 年後に膵内遺残胆管に発生した管状腺癌の 1 例. 胆と膵 2007 ; 28 : 149-153. (case report)
- 8) 関戸 仁, 佐野 渉, 一万田充洋, ほか. 胆嚢摘除後 40 年以上経過して胆管癌を合併した胆管非拡張型膵・胆管合流異常の 1 例. 胆と膵 2010 ; 31 : 329-332. (case report)
- 9) 松原俊樹, 船曳孝彦, 落合正宏, ほか. 胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の治療上の問題点—分流手術とその考え方— 胆と膵 2001 ; 22 : 493-498. (case series)
- 10) 原 均, 森田眞照, 左古昌蔵, ほか. 胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の治療上の問題点—分流手術の必要性—. 胆と膵 2001 ; 22 : 499-503. (case series)
- 11) Hara H, Morita S, Ishibashi T, et al. Surgical treatment for non-dilated biliary tract with pancreatico-biliary maljunction should include excision of the extrahepatic bile duct. Hepatogastroenterology 2011 ; 48 : 984-987. (case series)
- 12) 吾妻 司, 羽生富士夫, 中村光司, ほか. 胆管非拡張型膵・胆管合流異常の外科治療に関する検討. 日消外会誌 1996 ; 29 : 806-812. (case series)
- 13) Sugiyama M, Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. Br J Surg 1998 ; 85 : 911-916. (case series)

- 14) Aoki Y, Tsuchida A, Kasuya K, et al. Is preventive resection of the extrahepatic bile duct necessary in case of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the bile duct? *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 107-111. (case control study)
- 15) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, ほか. 全国集計からみた先天性胆道拡張症. 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵* 2010 ; 31 : 1293-1299. (case series)
- 16) Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999 ; 6 : 207-212. (case series)
- 17) 竹下信啓, 太田岳洋, 新井田達雄, ほか. 先天性胆道拡張症に対する胆道再建はどうするべきか—各種胆道再建術式の検討— *胆と膵* 2010 ; 31 : 1301-1306. (case series)
- 18) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. *胆と膵* 2010 ; 31 : 1319-1323. (case series)
- 19) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999 ; 126 : 939-944. (case series)
- 20) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operation. *Surg Gynecol Obstet* 1987 ; 164 : 61-64. (case series)

アラジール症候群の情報公開のための研究

研究分担者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授
前田 貢作 神戸大学大学院医学研究科 小児外科学 客員教授
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

研究要旨

Alagille 症候群は平成 27 年 7 月 1 日からの第二次実施分の指定難病に承認された。これと関連して、本症に関する情報を広く一般利用者向け／医療従事者向けに広報する必要があり、難病情報センターのウェブサイト用の「病気の解説」および「FAQ」を作成した。

A. 研究目的

本研究の目的は、Alagille 症候群の指定難病承認に伴い、広く、本症の標準的な情報を周知するために、「病気の解説」および「FAQ」用の原稿を作成し、難病情報センターのウェブサイトに公開することである。

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患は、早期診断と適切な治療によって生命予後や QOL (quality of life) の改善が期待できる。しかし Alagille 症候群（以下、本症）は、患者自身やその家族、一般の小児科医・小児外科医、1 ヶ月健診を行っている産科医、成人後に診療を担当する内科医に十分に認知されているとはいえない。そのため、必要な医療を受けられていない患者も一定数存在すると思われる。本症の正確な情報を広く公開し、認知度を高めることで早期診断や治療に結びつくことが期待される。

B. 研究方法

本研究班の研究内容を、一般に理解しやすいようにまとめた。

C. 研究結果

本研究によって作成した「病気の解説」および「FAQ」用の原稿を、難病情報センターの

ウェブサイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>) に公開した。

D. 考察

指定難病の承認に伴い、難病情報センターのウェブサイト上に本症に関する解説が公開されることにより、患者や医師の本症に関する理解が深まり、さらなる医療水準の向上や効率の良い医療支援が期待される。

また、これとは別に、一般小児科医の診断支援を目的として、日本小児栄養消化器肝臓学会のウェブサイト上に公開された「乳児黄疸ネット」についても、Alagille 症候群についての記載を今後更新する予定である。予定している主な更新内容は、「診断基準（案）」は正式に日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得たため「診断基準」とすることや、全国調査の結果に基づいた記載に更新する（例：後部胎生環は海外に比べて少ない）、新しく策定した重症度分類を記載する、診断支援のための新しい情報に更新する（例：腎疾患検索の重要性）、などである。これらは、医療水準の向上や効率の良い支援体制の構築、研究の推進などに寄与するものと考えられる。

E. 結論

難病情報センターウェブサイトの本症に関する解説やFAQを既に作成しており、近日中に公開される予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Takayama K, Morisaki Y, Kuno S, Nagamoto Y, Harada K, Furukawa N, Ohtaka M, Nishimura K, Imagawa K, Sakurai F, Tachibana M, Sumazaki R, Noguchi E, Nakanishi M, Hirata K, Kawabata K, Mizuguchi H. Prediction of interindividual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPS-derived hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(47): 16772-7, 2015
- 2). 今川和生, 谷川健, 新開真人, 鹿毛政義, 須磨崎亮. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の疾患モデル iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた解析. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌*. 29 巻 Suppl:80, 2015
- 3). 谷川健, 鹿毛政義, 杉浦時雄, 今川和生, 須磨崎亮, 近藤礼一郎, 中山正道, 草野弘宣, 真田咲子, 秋葉純, 小笠原幸子, 矢野博久. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の組織および免疫組織化学所見の多彩性について. *肝臓*. 56 巻 Suppl. 1:A248, 2015
- 4). 今川和生, 谷川健, 鹿毛政義, 須磨崎亮. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた病態再現とフェニル酪酸の薬効評価. *肝臓*. 56 巻 Suppl. 1:A249, 2015
- 5). Oba U, Koga Y, Hoshina T, Suminoe A, Abe K, Hayashida M, Taguchi T, Hara T. An adolescent female having

hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus genotype H with a deletion mutation in the pre-S2 region. *J Infect Chemother*. 21(4), 2015

- 6). Yamaza T, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Aijima R, Ihara K, Ohga S, Shi S, Nonaka K, Taguchi T. In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther*. 6(1): 171, 2015
 - 7). 八木寛, 尾花和子, 田口智章, 仁尾正記. 特集 慢性疾患をもつ子どもの成人への transition 【長期予後と成人後の医学的問題】 *小児外科疾患*. *日本医師会雑誌*. 143(10): 2148-2151, 2015
 - 8). 田口智章, 柳佑典, 吉丸耕一朗. 難病の治療手段としての幹細胞移植および再生医療. *九州臨床外科医学会々誌*. 1(1): 2-9, 2015
- ### 2. 学会発表
- 1). 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文教, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之, 進行性家族性胆汁うっ滞症 2 型の疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015 年 4 月, 大阪
 - 2). Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama, Shigemi Isoyama, Emiko Noguchi, Masato Shinkai, Masashi Tachibana, Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata, Ryo Sumazaki, Hiroyuki Mizuguchi, The 11th Asian Society for Pediatric Research (ASPR2015), 2015-04, Osaka, Japan.

- 3). 谷川健, 鹿毛政義, 杉浦時雄, 今川和生, 須磨崎亮, 近藤礼一郎, 中山正道, 草野弘宣, 真田咲子, 秋葉純, 小笠原幸子, 矢野博久, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型の組織および免疫組織化学所見の多彩性について, 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本
- 4). 今川和生, 谷川健, 鹿毛政義, 須磨崎亮, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型のiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた病態再現とフェニル酪酸の薬効評価, 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本
- 5). 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 谷川健, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文教, 鹿毛政義, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型のiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いたBSEPスプライシング異常の解析, 第32回日本小児肝臓研究会, 2015年7月, 米子
- 6). 今川和生, 谷川健, 新開真人, 鹿毛政義, 須磨崎亮, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型の疾患モデル-iPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた解析-, 第42回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2015年10月, 広島
- 7). Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama, Shigemi Isoyama, Ken Tanikawa, Masato Shinkai, Masayoshi Kage, Kenji Kawabata, Ryo Sumazaki, Hiroyuki Mizuguchi, Human iPSC-derived hepatocyte-like cells generated from patients with bile salt export pump deficiency recapitulate the phenotype of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, 2015-11, San Francisco

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

分担研究報告書

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（順不同）

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 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部 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
木下 義晶 九州大学大学院医学研究院保健学科 准教授

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

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。

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、 γ 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。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 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トの異常のため、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脾炎、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*. 2014)。

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

まず一次アンケートとして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。さらに、二次アンケートとして症例を有すると回答した 20 施設に現在通院している、もしくは以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を各施設の倫理委員会にはかり承認が得られた施設から順次カルテ調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設における倫理委員会の審査受け、承認を得られた上で実施している。

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。

現在の取り組みとして、今回の一次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。さらに、カルテ調査に関しては、倫理審査を通過した施設から順次進行中である。また、PFICの診療ガイドライン作成につなげることを目的としたPFICの診断・治療に関わるエキスパートを集めた診断ボード(PFIC board)を立ち上げた。また、PFICの肝病理組織像を共有するための病理コンセンサス会議を実施した。これらの活動を通じて、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調査結果から明らかとし、世界に情報発信するとともに、同時に診療指針を作成すべく取り組んでいる。

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). Matsuzaka Y, Hayashi H, Kusuhara H. Impaired Hepatic Uptake by Organic Anion-Transporting Polypeptides Is Associated with Hyperbilirubinemia and Hypercholanemia in Atp11c Mutant Mice. *Mol Pharmacol*. 2015 Dec; 88(6): 1085-92 PMID: 26399598
- 2). Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuhara H. Successful treatment with

4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption. *Hepatol Res*. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print] PMID: 26223708

- 3). Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuhara H, Saitoh S. Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. *Pediatr Int*. in press
- 4). 虫明聡太郎、三宅俊治、米倉竹夫. 門脈-肺高血圧症をきたしたNodular Regenerative Hyperplasia (NRH)の一例. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌*. 29(2): 138, 2015

2. 学会発表

- 1). 長谷川泰浩、近藤宏樹、別所一彦、林久允、直井壯太郎、里村宜紀、小西暁子、安田紀恵、三善陽子、大藪恵一
フェニル酪酸は進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型の強いそう痒感を改善する
第118回日本小児科学会学術集会
2015/4/19
- 2). 林久允、直井壯太郎、廣瀬友、松阪佑介、井上建、谷川健、五十嵐浩二、長坂博範、鹿毛政義、滝川一、乾あやの、楠原洋之
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するフェニル酪酸の治療効果の検証
第118回日本小児科学会学術集会
2015/4/19
- 3). 林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の特効薬の開発
第29回日本薬物動態学会 ワークショップ

プログラム 2015/5/15

4). ○林久允

ワークショップ「トランスポーターを標的とした疾患治療」胆汁酸トランスポーター-Bile salt export pump を標的とした創薬研究

第 31 回日本 DDS 学会学術集会

2015/7/2

5). ○林久允

シンポジウム 2 「小児の肝疾患 臨床・研究の up to date」進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する特効薬開発を指向したドラッグリポジショニング研究

JDDW 2015 2015/10/8

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」作成について

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授

松藤 凡 聖路加国際病院 副院長

研究要旨

遺伝性膵炎は平成 27 年 1 月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年 7 月からは成人の指定難病に認定された。このような現状の中で、小児期遺伝性膵炎に対する診断・治療ガイドラインの作成が急務である。しかし、わが国では小児期を含めた遺伝性膵炎の疫学調査が進行中であること、疾患概念が流動的であることを鑑み、本研究班のプロダクトの一つとして「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」を作成するに至った。

A. 研究目的

1952 年 Comfort と Steinberg らは、3 世代にわたる計 6 例の慢性膵炎患者を有する 1 家系を報告した。この慢性膵炎は常染色体優性遺伝によるものと推測し hereditary chronic relapsing pancreatitis と呼称した。その後、1962 年に Gross らは 5 家系 38 症例の慢性膵炎症例をまとめ、①同一家系内に膵炎患者が 3 人以上みられること、②若年発症、③アルコール過飲、胆石、外傷などの膵炎に関連する要因を認めない、などの特徴を遺伝性膵炎の定義として提唱した。遺伝性膵炎は約 80% の浸透度を示す常染色体優性遺伝形式と考えられてきたが、1996 年にカチオニックトリプシノーゲン（cationic trypsinogen, protease serine 1: *PRSSI*）遺伝子変異とこれらの膵炎発症との関連が明らかにされた。2000 年には膵分泌性トリプシンインヒビター（serine protease inhibitor、*Kazal* type 1: *SPINK1*）遺伝子変異が原因不明の特発性慢性膵炎と関連することが報告された。厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002 年）では、*PRSSI* 遺伝子変異（p. R122H ないし p. N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは 1 例以上で既知の既往がなく 40 歳以下で発症した家族性膵炎（家系内に 2 人以上

の患者がみられる膵炎）を遺伝性膵炎と定義している。*SPINK1* 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。

遺伝性膵炎は平成 27 年 1 月から小児慢性特定疾病（慢性消化器疾患、大分類：遺伝性膵炎）に、同年 7 月からは成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も重要な課題となっている。現行の診断基準策定以降、*PRSSI* 遺伝子異常のみならず、*SPINK1* 遺伝子やキモトリプシン C（*CTRC*）遺伝子（2008 年）、カルボキシペプターゼ A1（*CPA1*）遺伝子（2013 年）などが膵炎関連遺伝子異常として報告されている。

このような現状の中で、小児期遺伝性膵炎に対する診断・治療ガイドラインの作成が急務である。しかし、わが国における疫学調査が進行中であること、疾患概念が流動的であることを鑑み、本研究班のプロダクトの一つとして「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」の作成を行った。

B. 研究方法

文献検索（PubMed、医中誌：検査日 2015 年 9 月 1 日）において、小児（children）および遺伝性膵炎（hereditary pancreatitis）でヒットし

た文献（171 文献）のおよび「慢性膵炎診療のガイドライン 2015 改訂第 2 版 編集：日本消化器病学会」をレビューし、「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」の作成を行った。

（倫理的配慮）

本研究では、ガイドライン作成のための文献検索を主体として研究であり、倫理的配慮の対象外とした。

C. 研究結果

研究成果は資料 1 に示す。

D. 考察

平成 27 年より遺伝性膵炎が指定難病となり、その実態把握ならびに的確な診断は臨床上のみならず厚生労働行政上も重要な課題となっている。このような現状の中で、小児期遺伝性膵炎に対する診断・治療ガイドラインは存在せず、本研究班のプロダクトの一つとしてガイドライン作成を試みた。しかし、新規遺伝子変異が次々に同定され、疾患概念の変遷も予想される中、現状ではガイドラインを作成することは難しく、手引書として「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」をまとめるに至った。わが国における遺伝性・家族性膵炎・若年性膵炎の実態は、現在進行中の症例調査〔遺伝性膵炎・家族性膵炎の全国調査 分担研究者：正宗 淳（東北大学大学院消化器病態学分野、准教授）〕から次第に明らかになってくるものと思われるが、疾患概念の確立と診断体系および治療のためのガイドラインの作成は今後の検討事項である。

E. 結論

「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」を作成した。今後は症例調査による実態の解明、新たな膵炎関連遺伝子と遺伝性膵炎の関連性などが明らかになり、一定のエビデンス集積を待つてガイドライン作成を進めていく予定である。

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). 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* 2015; 57: 113-8.
- 2). 箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明. 膵逸脱酵素が上昇する腹痛. *小児内科* 2015;47: 92-96

2. 学会発表

- 1). 平成 27 年 4 月 17-19 日：第 118 回日本小児科学会学術集会（大阪）小児重症急性膵炎における重症度判定基準の有用性に関する検討
¹順天堂大学医学部 小児科, 埼玉県立小児医療センター総合診療科²
齋藤暢知^{1,2}, 鈴木光幸¹, 箕輪圭¹, 南部隆亮², 萩原真一郎², 窪田満², 鍵本聖一², 清水俊明¹（日児誌 119:239, 2015）
- 2). 平成 27 年 10 月 17-18 日：第 42 回日本小児栄養消化器肝臓病学会（広島）小児特発性膵炎患者における *CTRC* および *CAP1* 遺伝子異常の関与
順天堂大学 小児科 齋藤暢知、鈴木光幸、櫻井由美子、中野聡、成高中之、箕輪圭、藤井徹、工藤孝広、大塚宜一、清水俊明（日児栄消肝誌 29supple. 80, 2015）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き

難治性疾患克服研究事業

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

研究分担者 氏名 清水俊明 所属 順天堂大学小児科 職 教授

研究協力者 氏名 鈴木光幸 所属 順天堂大学小児科 職 助教

遺伝性膵炎の概念・定義

1952年 Comfort と Steinberg ら¹は、3世代にわたる計6例の慢性膵炎患者を有する1家系を報告した。この慢性膵炎は常染色体優性遺伝によるものと推測し hereditary chronic relapsing pancreatitis と呼称した。その後、1962年に Gross ら²は5家系38症例の慢性膵炎症例をまとめ、①同一家系内に膵炎患者が3人以上みられること、②若年発症、③アルコール過飲、胆石、外傷などの膵炎に関連する要因を認めない、などの特徴を遺伝性膵炎の定義として提唱した。遺伝性膵炎は約80%の浸透度を示す常染色体優性遺伝形式と考えられてきたが、1996年に *PRSSI* 遺伝子変異とこれらの膵炎発症との関連が明らかにされた³。2000年には膵分泌性トリプシンインヒビター (serine protease inhibitor、*Kazal* type 1: *SPINK1*) 遺伝子変異が原因不明の特発性慢性膵炎と関連することが報告された⁴。*SPINK1* 遺伝子異常症ではおよそ40%が常染色体劣性遺伝形式を示すが、遺伝形式が明確でない例もある。

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系(2002年)では、*PRSSI* 遺伝子変異 (p.R122H ないし p.N29I 変異) を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは1例以上で既知の既往がなく40歳以下で発症した家族性膵炎(家系内に2人以上の患者がみられる膵炎)を遺伝性膵炎と定義している。*SPINK1* 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。

原因

PRSSI 遺伝子は第 7 染色体長腕 (7q34) に存在し 5 つのエクソンから構成される。これまでに 28 カ所、計 30 種類の遺伝子変異が報告されている。*PRSSI* 遺伝子変異のうち、エクソン 3 のコドン 122 のアルギニン (R) (CGC) がヒスチジン (H) (CAC) に置換された p.R122H 変異が 80% 弱、エクソン 2 のコドン 29 のアスパラギン (N) (AAC) がイソロイシン (I) (ATC) に置換された p.N29I 変異が 20% 弱を占める。p.A16V 変異は 10 家系以上で報告されているが、その他の変異はまれである⁵。p.R122H 変異や p.N29I 変異では、トリプシノーゲンからトリプシンへの自己活性化が促進される。また、p.R122H 変異では、アルギニンはトリプシン自身による切断部位に位置するため、トリプシンの加水分解が阻害される。このためプロテアーゼとしての機能を保持した変異トリプシンが膵内に増加し、膵の自己消化・膵炎へと至る³。

SPINK1 は、蛋白分解酵素阻害因子である α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) や α_2 -マクログロブリン (α_2 -MG) とともに活性化トリプシンと結合しその活性を阻害する。*SPINK1* は膵の総トリプシン活性のおよそ 20% を阻害し、第一の防御機構として働く。ヒトの *SPINK1* 遺伝子は第 5 染色体長腕 (5q32) に存在し、4 つのエクソンを有し、そのエクソン 3 上にトリプシン結合部位がコードされている。これまでに 22 カ所、計 23 種類の遺伝子変異が報告されている。最も頻度の高い変異は p.N34S 変異である。p.N34S 変異は健常人においても 1-2% の頻度で認められており、本変異はトリプシンの活性化閾値を低下させる疾患修飾因子の一つと推測されている。次いで IVS3+2T>C 変異の頻度が高く、日本、台湾、韓国など黄色人種での報告が多い。IVS3+2T>C 変異では、スプライシング異常によりエクソン 3 の欠損が生じるため、トリプシン活性を阻害できず膵炎を発症すると考えられている⁶。その他の変異の頻度はまれである。

原因遺伝子変異として、*PRSSI* 遺伝子変異が約 4 割、*SPINK1* 遺伝子変異が約 3 割、その他・不明が約 3 割とされる。近年、膵炎関連遺伝子としてキモトリプシン C (chymotrypsinogen C: *CTRC*) 遺伝子の機能喪失型変異 (2008 年)⁷ が、またカルボキシペプターゼ A1 (carboxypeptidase A1: *CPA1*) 遺伝子変異による膵腺房細胞内の小胞体ストレスが新たな膵炎発症機序として報告された (2013 年)⁸。しかし、これらの新規変異と小児期再発性急性膵炎および慢性膵炎との関連性については明らかではない。

症状

発症は10歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために膵臓手術が必要となる症例もある⁹。

診断

小児期に膵炎発作を反復する場合、まず膵・胆管合流異常症、膵分離症、および Vater 乳頭部異常などの解剖学的異常を疑い精査を進めるが、原因不明のまま特発性または若年性膵炎として経過観察されている症例がおおよそ20%程度存在する¹⁰。そのような原因不明の再発性、慢性膵炎の中に遺伝子異常による膵炎が含まれている。遺伝性膵炎は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、認知度が低いため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。

Clinical Question 1：成人の診断基準がそのまま小児に適応できるか？

- 小児においても厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断できる。

(解説)

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002年）では、遺伝性膵炎の診断基準を下記のように定義している（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4323>）。

<成人での診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎（確診及び準確診）症例で、①カチオニックトリプシノーゲン（*PRSSI*）遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、②世代にかかわらず、膵炎患者2人以上の家族歴がある、③少なくとも1人の膵炎患者は、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ない、④単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している、の4項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002年）では、*PRSSI* 遺伝子変異例のみを遺伝性膵炎として扱っているが、小児の診断の手引きでは、医療費助成の対象4要件を考慮し、*SPINK1* 遺伝子変異を有する小児例も対象に含めることができるように配慮されている。小児慢性特定疾病遺伝性膵炎の診断の手引きでは、小児領域での診断基準を下記のように定義している（小児慢性特定疾患診断の手引き：http://www.shouman.jp/details/12_19_31.html）。

<小児領域での診断基準>

A. 主要な症状・所見

他の成因がなく

1. 膵炎の家族歴
2. 再発性膵炎：慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小膵石によるものと推測されている。
1. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）/内視鏡的逆行性胆道膵管造影法（MRCP）で膵管拡張/狭窄像を認める。

以上の3項目は、遺伝子異常による膵炎を疑う重要な徴候である。初発年齢は平均7歳である。

B. 診断

1. *PRSSI* 遺伝子変異（p.R122H ないし p.N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎
2. 1例以上で既知の既往がなく40歳以下で発症した家族性膵炎（註）

以上を遺伝性膵炎と診断する。

（註）家族性膵炎とは「家系内に2人以上の患者がみられる膵炎」と定義される。*SPINK1* 遺伝子変異を有する小児例では、家族歴がある場合に定義上の遺伝性膵炎と診断されるが、常染色体劣性遺伝形式の例もあり、必ずしも家族歴は必要ではない。