

Clinical Question 2：小児の特発性、再発性膵炎の原因検索として遺伝性検査は診断に有用か？

- 遺伝子検査は、原因不明の小児期特発性・再発性膵炎の原因検索として有用である。

(解説)

遺伝性膵炎の遺伝子解析に関して、2001年4月の第3回遺伝性膵疾患-国際シンポジウムで討議が行われ、16歳以下の小児における遺伝子検査の適応を①～⑤のように明記された¹¹。①原因不明で入院を要する膵炎発作がある患児、②原因不明の膵炎発作を2回以上認めた患児、③遺伝性膵炎の原因となる遺伝子異常を有する血縁者おり、④小児期に膵炎を発症したもの、⑤原因不明の腹痛発作を繰り返し、遺伝性膵炎の可能性が高い患児、⑥原因不明の慢性膵炎で、遺伝性膵炎の可能性が高い患児である。

臨床的には、小児慢性特定疾患診断の手引きに基づき、既知の成因がない膵炎例で①膵炎の家族歴がある、②再発性の膵炎がみられる、③ERCPもしくはMRCPで膵管拡張/狭窄像・膵石を認める、以上の3項目を認めた場合には遺伝子異常による膵炎を疑い、*PRSSI*や*SPINK1*遺伝子変異を検索し診断確定を行う。

特に*PRSSI*遺伝子変異例は常染色体優性遺伝とされているが、孤発例や保因者である両親や同胞が未発症の場合もあり、臨床的には家族歴がなくても小児期に他の成因のない再発性膵炎を見た場合や、ERCP/MRCPで膵管拡張/狭窄像・膵石などの異常所見を認めた場合には、遺伝子異常による膵炎を鑑別する必要がある。

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。また、医療者サイドの治療方針の決定、患児および家族の治療継続のための動機付けにも、遺伝子診断は有用と考えられる。ただし、遺伝子変異が判明した場合でも、それに対する特異的な治療法は存在しないこと、遺伝子検査は保険診療が適用されず高価であること（特定の研究機関のみで検査が可能なこと）、遺伝性膵炎は発癌のリスクが高いものの、どのような方法で経過観察をすべきか方法論が確立していない、などの問題点にも注意を要する¹²。

検査所見

急性期には腹痛とともに血中膵酵素値が上昇する。慢性膵炎が進行すると、小児期であっても膵外分泌機能不全を反映して血中膵酵素が低値を示す症例もある。膵炎の反復・慢

性化とともに小児期から膵管拡張/狭窄像・膵石などの画像所見が認められることが多い。腹部超音波（図 1）、コンピュータ断層撮影法（図 2）、腹部 MRI（MRCP）（図 3）、ERCP（図 4）は、成人と同様に慢性膵炎の診断に有用で、小児期からこれらの画像所見を認めることは遺伝性膵炎を疑う契機となり得る。

図 1（腹部超音波）.入院時当時 6 歳（*PRSSI* 遺伝子変異 p.R122R/H）.推定初発年齢 2 歳。急性増悪時の腹部エコー所見では主膵管拡張（最大 7mm）と蛇行を認める。栄養療法、内服治療で膵炎発作のコントロールは良好である。

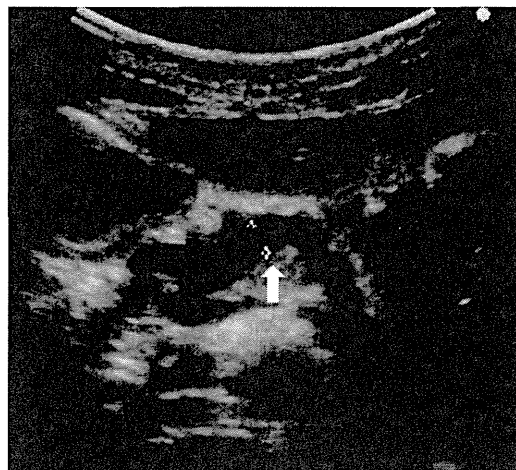


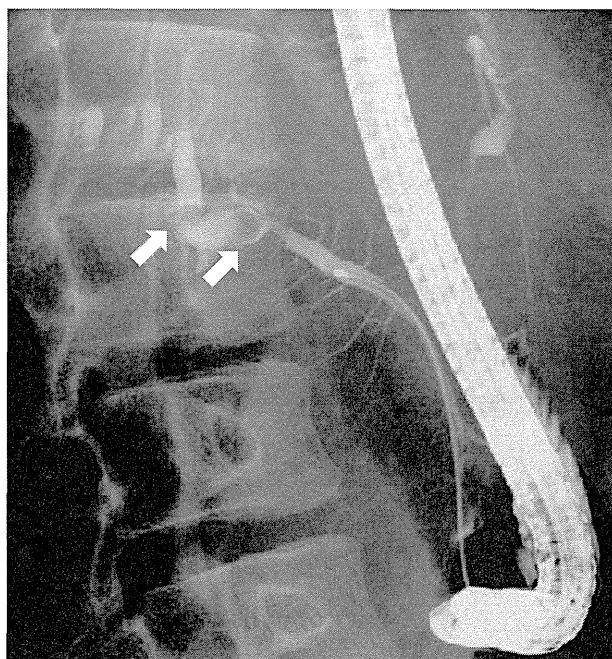
図 2（コンピュータ断層撮影法）.入院当時 9 歳男児（*SPINK1* 遺伝子変異 p.N34N/S + IVS3+2T>C）。推定初発年齢 4 歳。主膵管のみならず膵頭部分枝膵管に膵石が見られる（矢印）。膵液流出路狭窄による難治性腹痛、慢性膵炎に対して膵管空腸側々吻合術を行い、腹痛は軽快した。



図 3（MRCP）.入院当時 5 歳女児（*PRSSI* 遺伝子変異 p.R122R/H）.推定初発年齢 3 歳。6 歳時に膵石の多発と膵炎発作コントロールが不能となったため、膵管空腸側々吻合術を行った。術後経過は良好である。



図 4 (ERCP) .入院当時 10 歳女兒
(*SPINK1* 遺伝子変異 p.N34N/S +
IVS3+2T>C)。膵管の拡張および蛇行を
認める。膵管内膵石 (矢印) による膵液
流出障害が反復性膵炎の原因と考えら
れた。



治療

Clinical Question 1: 食事脂肪制限は遺伝性膵炎の発作抑制に有効か？

- 脂肪制限食は膵炎発作の抑制に有効である。

(解説)

「慢性膵炎診療ガイドライン2015」では、食事療法の基本として脂肪制限を挙げており、疼痛対策にも脂肪制限食を推奨している。慢性膵炎の原因の一つに遺伝性膵炎も含まれていることから、同ガイドラインに準じて食事内容、栄養指導ことが有効と考えられる。成人における検討では、脂肪をほとんど含まない成分栄養剤の投与により腹痛の改善がみられたとの報告がある¹³。また、脂投与量10g以下ではほとんど血中コレシストキニン濃度の上昇を認めないことから、1回の食事接種脂肪量を10g以下にすることを推奨する報告もある¹⁴。小児においては、過度な脂質制限は成長障害を来すこともあり、体格や病勢に応じて脂質摂取量の調整を図る。

Clinical Question 2: 遺伝性膵炎の発作抑制や腹痛に有効な内服薬は何か？

- 膵炎発作を予防し得るエビデンスのある内服薬は存在しない。

(解説)

慣例的に発作間欠期（慢性期）には、脂肪制限食に加え、蛋白分解酵素阻害薬（メシル酸カモスタット）、胃酸分泌抑制薬（塩酸ラニチジン、ファモチジン）、多糖類溶解薬（塩酸ブロムヘキシン）、消化酵素配合薬（パンクレアチン、ベリチーム）により内科的治療が行われている。消化酵素配合薬は、膵外分泌機能抑制による再発性膵炎予防のために使用される。慢性膵炎による腹痛には鎮痛・鎮痙薬を投与する。以下に「慢性膵炎診療のガイドライン 2015」におけるこれらの内服薬の位置づけを示す。

① 蛋白分解酵素阻害薬

蛋白分解酵素阻害薬は、膵酵素の活性化抑制により膵の炎症を抑制する可能性がある。早期慢性膵炎患者の腹痛に対しては、同薬の使用が提案されている。

② 胃酸分泌抑制薬

脂肪便を伴う慢性膵炎患者で消化酵素薬が効果不十分な場合、胃酸分泌抑制薬を併用することが提案されている。

③ 多糖類溶解薬

膵石や蛋白栓に対する溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効とするだけの根拠に乏しく、行わないことが提案されている。

④ 消化酵素配合薬

消化酵素薬の大量投与あるいは高力価の消化酵素薬は、慢性膵炎の栄養不良、腹部症状、QOL を改善させ、患者のベネフィットが大きい。

⑤ 鎮痛・鎮痙薬

慢性膵炎の頑固な腹痛には非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）の内服または座剤の使用が提案されている。この他、oddi 筋の緊張を除くため catechol-o-methyl transferase (COMT) 阻害薬（フロプロピオン、トレピブトン）などの鎮痙薬が用いられる。

Clinical Question 3:

遺伝性膵炎に対する内視鏡的および外科的治療の適応基準は何か？

- 膵炎発作を反復し、腹痛のコントロールが不良な例では積極的にERCPおよび内視鏡的ドレナージ（膵管ステント）を行い、効果が不十分であれば外科的ドレナージ術を行うことを提案する。

(解説)

遺伝性膵炎患者では加齢と共に病期が進行し、膵癌の高リスク群であることが知られている¹⁵。そのため、狭窄により尾側膵管が拡張し膵管内圧上昇に由来すると思われる疼痛を認める症例、狭窄により閉塞性の膵炎を繰り返す症例では積極的に内視鏡的治療（膵管ステントなど）を施行する。これによりおよそ80%の症例で膵炎発作の減少、腹痛の軽減が確認されている⁹。一方、内視鏡的アプローチが困難な例や無効例では、外科的ドレナージ術の有効性が報告されている⁹。

近年、膵内分泌機能が保たれている段階で、膵炎発作（腹痛）抑制、QOLの向上および発癌リスク回避を目的として、膵全摘除術に自家膵島移植を組み合わせた治療も報告されている¹⁶。

疫学・予後

発症頻度に関する疫学は不明である。長期予後に関しては、*PRSSI* や *SPINK1* 遺伝子変異を有する再発性膵炎患者では、将来的に膵外分泌機能不全や糖尿病を発症し、さらには膵癌合併の高危険群となることが知られている。膵癌発症率は標準人口と比して約 50-60 倍である¹⁵。ただし現在までに小児期の糖尿病および膵癌発症例の報告はない。

文献

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. May 1952;21:54-63.
2. Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA. Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med*. 1962;33:358-364.
3. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a

- mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14:141-145.
4. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25:213-216.
 5. Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, et al. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut.* 2010;59:357-363.
 6. Masamune A, Kume K, Takagi Y, et al. N34S mutation in the SPINK1 gene is not associated with alternative splicing. *Pancreas.* 2007;34:423-428.
 7. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* Jan 2008;40:78-82.
 8. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2013;45:1216-1220.
 9. Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, Schofl R, Pumberger W. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg.* 2015;50:511-514.
 10. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:416-426.
 11. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC, Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases MM-CPSGIAoP. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology.* 2001;1:405-415.
 12. Treiber M, Schlag C, Schmid RM. Genetics of pancreatitis: a guide for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:122-127.
 13. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, Masamune A, Shimosegawa T. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas.* 2014;43:451-457.
 14. 中村光男、武部和夫. 慢性膵炎と食事療法. 栄養-評価と治療 1996;13:47-53
 15. Teich N, Schulz HU, Witt H, Bohmig M, Keim V. N34S, a pancreatitis associated SPINK1 mutation, is not associated with sporadic pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2003;3:67-68.
 16. Bottino R, Bertera S, Grupillo M, et al. Isolation of human islets for autologous islet transplantation in children and adolescents with chronic pancreatitis. *J Transplant.* 2012;2012:642787.

肝内胆管減少症

研究分担者 黒田達夫 慶應義塾大学医学部小児外科 教授

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

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

研究要旨

肝内胆管減少症とは、肝生検で小葉間胆管の減少を認め、画像検査などで肝外胆管には閉鎖がないものをいう。肝外合併症をもつ症候性の Alagille 症候群は除外する。特徴的な肝外病変のないものを「非症候性肝内胆管減少症」と呼ぶ。非症候性肝内胆管減少症の機序は不明である。非症候性肝内胆管減少症の原因を明らかにする目的で、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行った（倫理委員会承認済み）。臨床的に非症候性肝内胆管減少症と診断されていた同胞例で Dubin Johnson 症候群（*ABCC2*）の病原性変異を検出した。同胞 2 例を含む 5 例で、*ABCC2* に複合ヘテロ接合性の病原性変異を同定した。男 3 人、女 2 人で、全例遷延性黄疸があり、灰白色便は 3 例に認めた。胆道閉鎖症との鑑別のため、全例で試験開腹か腹腔鏡検査が行われた。黒色肝を示したのは 5 例中 2 例のみであった。Neonatal DJS は新生児・乳児期早期に臨床症状、一般検査で胆道閉鎖症等と鑑別することが困難であり遺伝子診断は有用である。日本人の保因者率は 1/54、ホモ/複合ヘテロ接合体はおよそ 1/12,000 人、と推定された。非症候性肝内胆管減少症の中に Neonatal DJS が存在する可能性がある。

A. 研究目的

肝内胆管減少症とは、肝生検で小葉間胆管の減少を認め、画像検査などで肝外胆管には閉鎖がないものをいう。肝外合併症をもつ症候性の Alagille 症候群は除外する。特徴的な肝外病変のないものを「非症候性肝内胆管減少症」と呼ぶ。非症候性肝内胆管減少症の機序は不明である。二次性とされる肝内胆管減少症には甲状腺機能低下症、汎下垂体機能低下症、先天性感染症（サイトメガロウイルス、風疹、B 型肝炎ウイルス、梅毒）、染色体異常（21 トリソミー、ターナー症候群）などがあるが、原因不明の症例が多い。肝生検で少なくとも 5 個以上の門脈域を検索し、小葉間胆管数/門脈数比が 0.5 以下（正常 0.9-1.8）を示す。乳児期早期発症の特発性非症候性肝内胆管減少症は自然軽快する例も多い。

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。非症候性肝内胆管減少症の原因を明らかにする目的で、網羅的遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

胆汁うっ滞の定義は $T. Bil \geq 1.0 \text{ mg/dL}$ ($T. Bil \geq 5 \text{ mg/dL}$ 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。Dubin-Johnson 症候群、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（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表 1 に示す 18 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

臨床的に非症候性肝内胆管減少症と診断されていた同胞例で Dubin Johnson 症候群 (*ABCC2*) の病原性変異を検出した。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かった。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。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 症候群と診断した (図 1)。

同胞 2 例を含む 5 例で、*ABCC2* に複合ヘテロ接合性の病原性変異を同定した (図 2)。男 3 人、女 2 人で、全例遷延性黄疸があり、灰白色便は 3 例に認めた。臨床データは中央値で、在胎週数 39 週、出生体重 2936g、発症月齢 0 ヶ月、T. Bil / D. Bil

20.9/11.0mg/dL、AST/ALT 25/16IU/L、GGT 199IU/L、総胆汁酸 171 μ mol/L であった。胆道閉鎖症との鑑別のため全例で胆道排泄シンチが行われ、全例 24 時間内の腸管排泄を認めなかった。全例で試験開腹か腹腔鏡検査が行われた。黒色肝を示したのは 5 例中 2 例のみであった。黒色肝を認めなかった症例は原因不明の胆汁うっ滞とされていた。D. Bil は 6 ヶ月 (中央値) で 1mg/dL 未満となった。6 種類の病原性変異を認めた。これらについて、Human Genetic Variation Browser に登録されたアレル頻度を合算すると 0.93% で、日本人の保因者率は 1/54 と推定された (図 3)。

D. 考察

本邦の DJS に関する統計は 1977 年滝野らの報告へ遡る。121 例のうち男性優位で、平均発症年齢 19 歳、家族内発症 38.8% と報告されている。DJS の臨床像としては、直接ビリルビン高値、トランスアミナーゼ・胆道系酵素等正常、尿中コプロポルフィリン分画測定 ($I>80\%$)、胆道シンチ排泄遅延、肉眼的黒色肝を特徴とする。DJS は体質性黄疸であり、胆汁うっ滞は自然軽快し、予後は良好である。1997 年に DJS の責任遺伝子が *ABCC2* と同定された。過去に新生児発症 DJS は 5 例遺伝子診断されたのみである。

Neonatal DJS は新生児・乳児期早期に臨床症状、一般検査で胆道閉鎖症等と鑑別することが困難であり遺伝子診断は有用である。日本人において、DJS の責任遺伝子 *ABCC2* において高頻度アレルの存在を認めた。保因者率は 1/54 人と高く、ホモ/複合ヘテロ接合体はおおよそ 1/12,000 人と推測された。乳児期に胆汁うっ滞が自然軽快するため、原因不明の胆汁うっ滞で、非症候性肝内胆管減少症と診断された症例に neonatal DJS が存在する可能性がある。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。

E. 結論

Neonatal DJS に対する遺伝子診断は有用である。

非症候性肝内胆管減少症の中に Neonatal DJS が存在する可能性がある。

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). Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuhara H, Saitoh S. Effects of 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with cholestasis and liver fibrosis. *Pediatr Int.* in press
 - 2). Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Ichinori N, Kure S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile hepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr.* in press
 - 3). Tomita H, Fuchimoto Y, Fujino A, Hoshino K, Yamada Y, Masugi Y, Sakamoto M, Kasahara M, Kanamori Y, Nakazawa A, Yoshida F, Akatsuka S, Nakano M, Kuroda T. Development and Validation of a Novel Fibrosis Marker in Biliary Atresia during Infancy. *Clin Transl Gastroenterol.* 6:e127, 2015
 - 4). 高橋信博, 星野健, 石濱 秀雄, 藤村匠, 富田 紘史, 藤野明浩, 篠田昌宏, 北川雄光, 黒田 達夫. 過小グラフト症候群様の経過をたどり近位脾動脈塞栓術が有効であった小児生体部分肝移植後の 1 例. *日本小児外科学会雑誌.* 51(5): 905-909
- ### 2. 学会発表
- 1). 戸川貴夫, 杉浦時雄, 伊藤孝一, 遠藤剛, 齋藤伸治. Neonatal Dubin-Johnson syndrome の診断に胆汁うっ滞遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子解析は有用である 第 51 回日

本周産期・新生児医学会 2015.7.10 博多

- 2). 戸川貴夫, 杉浦時雄, 伊藤孝一, 遠藤剛, 齋藤伸治. 新生児・乳児胆汁うっ滞 101 例に対し網羅的遺伝子解析を行い, 遺伝学的診断確定 25 例についての臨床的検討 第 32 回日本小児肝臓研究会 2015.7.25 米子
- 3). Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Atsuo Kikuchi, Natsuko Ichinori, Shigeo Kure, Shinji Saitoh. Next-generation sequencing uncovered unexpectedly high prevalence of neonatal Dubin-Johnson syndrome. *American society of human genetics.* 2015.10.6-10. Baltimore, USA
- 4). Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Shinji Saitoh. Molecular genetic dissection of 101 neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *American association for the study of liver diseases.* 2015.11.13-17. San Francisco, USA

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

表1 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析

	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>	Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome

図1 肝内胆管減少症と診断されていたNeonatal Dubin-Johnson症候群の同胞例

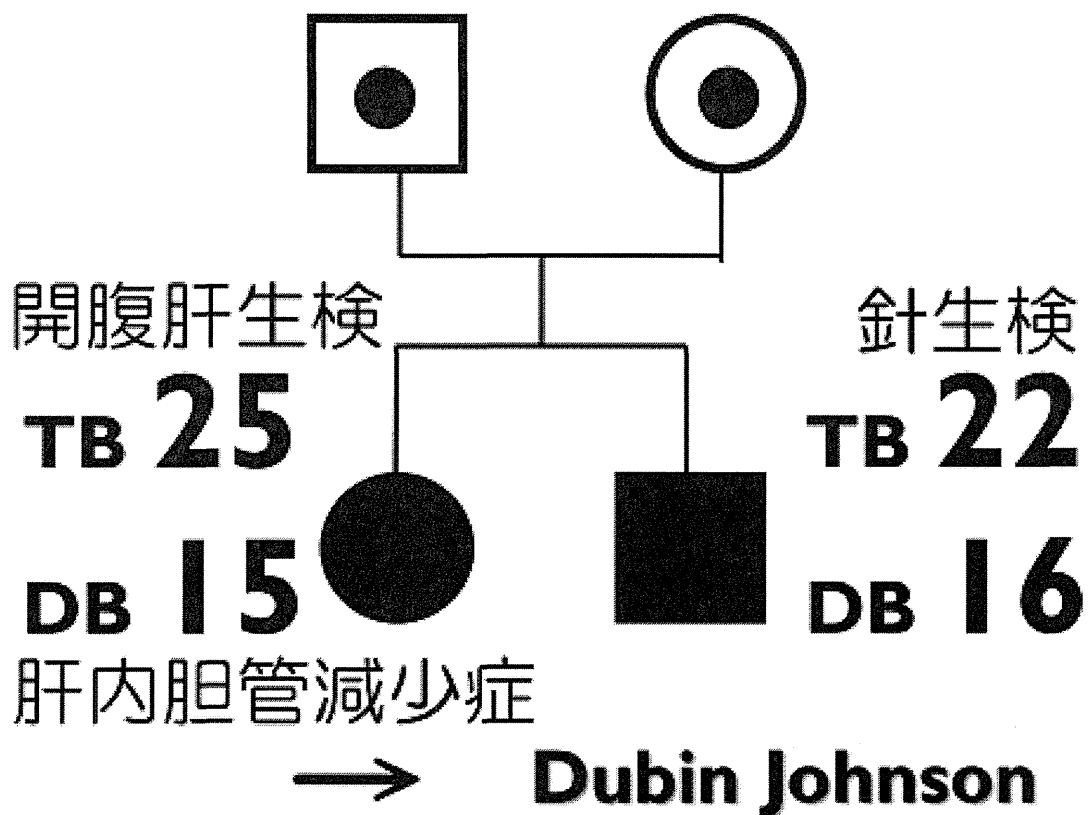
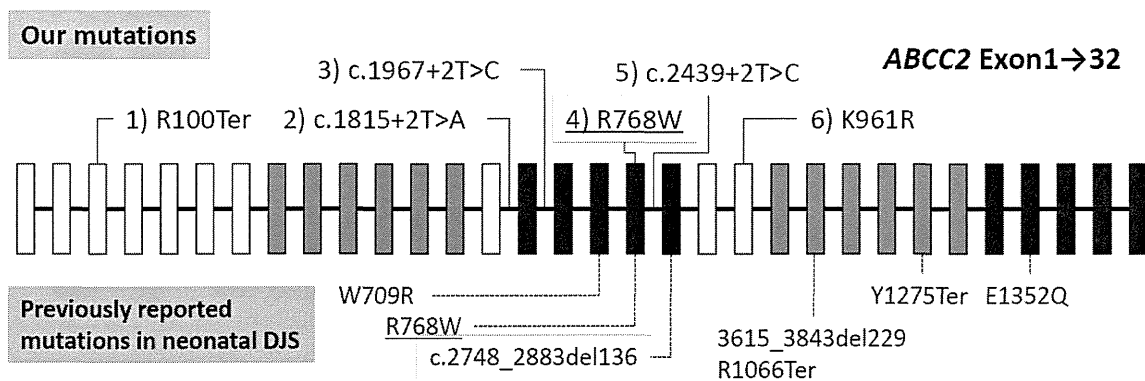


図2 Neonatal Dubin-Johnson症候群の5例

No	NC-027	NC-077	NC-134*	NC-135*	NC-213	Median
臨床診断	DJS	不明	不明 *, 同胞例	不明	DJS	
性別	M	F	F	M	M	
在胎週数 (w)	39	37	39	39	39	39
出生体重 (g)	2774	2684	2936	3870	3496	2936
発症時期 (mo)	0	1	0	0	0	0
症状	黄疸	黄疸	黄疸/灰白色便	黄疸/灰白色便	黄疸/灰白色便	
T.Bil/D.Bil (mg/dL)	23.4/13.4	12.5/9.2	23.5/11.2	20.9/11.0	10.2/6.2	20.9/11.0
AST/ALT (IU/L)	19/12	33/20	25/16	52/27	44/25	33/20
GGT (IU/L)	199	94	246	226	97	199
胆道シンチ	24時間排泄なし					
開腹肝生検	黒色肝	胆汁うっ滞	肝内胆管減少	肝内胆管減少	黒色肝	
軽快月齢	8	9	6	6	5	6
遺伝子診断月齢	2	35	36	14	3	14
Mutation 1	c.1815+2T>A	c.1967+2T>C	p.Arg100Ter	p.Arg100Ter	p.Arg768Trp	
Mutation 2	p.Arg768Trp	p.Arg768Trp	c.2439+2T>C	c.2439+2T>C	p.Lys961Arg	

図3 変異箇所とアレル頻度



Our mutations	アレル頻度 (Human Genetic Variation Browser)	推定保因者率
1 p.R100Ter	0	0
2 c.1815+2T>A	0	0
3 c.1967+2T>C	0.0014	1/357
4 p.R768W	0.0025	1/200
5 c.2439+2T>C	0.0027	1/185
6 p.K961R	0.0027	1/185
Total	0.0093	1/54

原因不明肝硬変

研究分担者 菫澤 融司 杏林大学小児外科 教授

村上 潤 鳥取大学周産期・小児医学 講師

研究要旨

小児期の原因不明肝硬変の症例調査を行った。一次調査で 26 例あり、うち 3 例の二次調査結果を検討した。診断には APRI、画像検査などが用いられた。先天代謝異常症は臨床的に除外されたが、遺伝子・酵素診断で発見されるかもしれない。

A. 研究目的

ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患などの原因が明らかでない原因不明肝硬変の存在は、成人領域では肝硬変症の 10-20%程度とされており、その原因の多くは非アルコール性脂肪肝炎によるもの（burn out NASH）と考えられている。一方、小児領域では本邦での調査はされておらず、その病態は明らかではない。診断困難な先天代謝異常症や、ミトコンドリア病などの潜在する可能性が指摘されるが、肝硬変症における、これらの疾患の頻度も不明である。

小児における原因不明肝硬変の実態を明らかにするため、胆道閉鎖症以外の小児期発症の稀少肝胆道疾患のうち、小児慢性特定疾患に挙げられている疾患の全国調査を行った。この中で「原因不明肝硬変」の頻度と臨床的特徴を調査した。

B. 研究方法

以下のアンケート調査を行った。

一次時調査対象は、日本小児科学会の研修施設 520 施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設 262 施設の計 782 施設に行い、2005 年～2014 年の過去 10 年間での、20 歳以下の対象疾患例の経験を訪ねた。519 施設(66.4%)から回答が得られ

た。原因不明肝硬変症例の経験がある施設に二次調査を行い、対象症例の診療情報を得た。

診療情報の項目は、生年月日、性別、診断日、診断の契機、家族歴、診断上重要な検査、除外した疾患（Alagille 症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、チロシン血症 2 型、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、Niemann-Pick 病 C 型、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、Wilson 病、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシス）、肝硬変合併症とその重症度、肝移植の有無、予後、現在の治療、厚労省の肝障害分類・身体活動制限分類、とした。

（倫理面への配慮）

二次調査の診療情報取得に際し、連結可能匿名化を行っており、解析した施設には症例の個人情報把握できない形で調査を行っている。

C. 研究結果

一次調査にて 26 例の原因不明肝硬変症例が存在した。このうち 3 例の二次調査結果が得られた。

3 例のうち、2 例は生後 1 か月で診断、1 例は 1 歳 5 か月で診断された（表 1）。全例黄疸を認め

たが、白色便・肝腫大は認めていない。脾腫は1歳5か月で診断された症例のみ認めた。

全例胆汁うっ滞を認めたが、画像所見・肝組織で典型的な肝硬変像を呈したのは1例のみであったが(表2)、APRI 1以上(肝硬変の指標とされる)は2例で認めた。APRI 高値の症例(症例3)は予後不良で、残りの2例は予後良好であった(表5)。

除外診断としては、Alagille 症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症は2例で臨床的に除外されていたが、その他の疾患群については除外されていなかった(表3)。遺伝子や酵素診断はされていなかった。

併存疾患では、予後不良であった症例3で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の2例はこれらの併存疾患を認めなかった(表4)。

全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった(表5)。

D. 考察

肝硬変の診断は、血液・画像検査を総合的に判断されていると思われる。APRI は2例で1以上であり、確定診断ではないものの比較的診断能が高い指標と思われた。

生後1か月で診断された2例の予後が良好で、生後1歳5か月で診断された症例の予後が不良であったが、これが早期発見されたためか、原疾患によるものかの判断は、この調査からは困難であった。

原因不明肝硬変に何らかの先天代謝異常症や自己免疫性肝炎が潜在する可能性が言われているが、これらの除外診断は臨床的に行われていた。遺伝子・酵素診断を積極的に行えば、これらの疾患が見つかる可能性はある。しかし2例は予後良

好であったことを考慮すると、先天代謝異常症の可能性は低いかもしれない。

肝障害分類・身体活動制限と予後は強い相関を認めた。

E. 結論

今回の調査からは、原因不明肝硬変の診断にAPRI を含む血液・画像検査から総合的に判断する必要があり、先天代謝異常症を中心とする除外診断を積極的にしていくことが今後の検討課題と思われた。

F. 健康危険情報

特になし。

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表 1. 診断時の臨床所見

症例	年齢	診断時年齢	白色便	黄疸	肝腫大	脾腫
1	6歳	1か月	なし	あり	なし	なし
2	5歳	1か月	なし	あり	なし	なし
3	1歳11か月	1歳5か月	なし	あり		あり

表 2. 診断時検査所見

症例	ALT	T-Bil	D-Bil	APRI	腹部US所見	腹部CT所見	肝生検所見
1	56	11.2	3.2	0.52	胆嚢開存なし	有変所見なし	胆汁うっ滞、細胞浸潤、 巨細胞化
2	149	13.4	10.3	1.91			
3	279	26.8	18.9	14.1	肝硬変所見		

表 3. 除外診断

症例	Alagille 症候群	ミトコンドリア病	シトリン欠損症	PFIC	TJP2異常症
1	臨床的に除外	判定不能	ND	臨床的に除外	判定不能
2	ND	ND	ND	臨床的に除外	ND
3	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外	ND	ND

※ ND: 除外していない; PFIC: 原発性家族性肝内胆汁うっ滞症;

症例	先天性胆汁酸 代謝異常症	チロジン血症 2型	ライソゾーム酸性 リパーゼ欠損症	Niemann-Pick 病C型	α 1アンチトリプ シン欠損症
1	臨床的に除外	ND	ND	ND	ND
2	臨床的に除外		家族性高 chol 血症あり	ND	ND
3	ND	ND	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外

症例	Wilson 病	自己免疫性肝炎	新生児ヘモクロ マトーシス
1	ND	ND	CT・MR 等で除外
2	ND	ND	ND
3	臨床的に除外	臨床的に除外	臨床的に除外

表4. 併存疾患

症例	肝細胞癌	慢性肝不全	門脈圧亢進症	消化管出血	肝肺症候群	肺高血圧症
1	なし	なし	なし	なし	なし	なし
2	なし	なし	なし	なし	なし	なし
3	なし	Grade C	あり	あり	なし	なし

症例	肝性脳症	網膜色素変性症	慢性呼吸器障害	成長障害	四肢の異常
1	なし	なし	なし	なし	なし
2	なし	なし	なし	なし	なし
3	Ⅲ度	なし	なし	あり	なし

表5. 予後

症例	肝移植	転帰	肝障害分類	身体活動制限
1	なし	軽快	軽症	ア
2	なし	軽快	軽症	ア
3	なし	死亡	重症	オ

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 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、欠損症に対し先天性門脈体循環短絡症Ⅰ型、低形成に対してⅡ型とも呼称される。

長期的には肝腫瘍（結節性過形成、肝細胞癌、肝芽腫）のみならず肝性脳症、精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症など様々な肝外合併症を引き起こすとされる。本邦では新生児マス・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ものの、上記合併症にてはじめて診断される例もある。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す。肝臓への門脈還流がない完全な欠損を先天性門脈体循環短絡症Ⅰ型、肝臓への門脈還流がある低形成をⅡ型と分類される。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。

門脈血流が肝を十分灌流しないことが脂肪肝や結節性過形成などの肝病変の要因になる。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、肺高血圧症など様々な肝外合併症を引き起こすとされる。

近年は新生児マススクリーニングでのガラクトース高値を契機に無症状の段階で見いだされる症例が増加している。しかしながら剖検などで初め

て診断される例もあり、その自然歴は不明である。

これまで治療的介入の是非、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、実施した。

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（67施設、150例）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)

肝内シャント

肝外シャント

3) 合併症の有無：

高アンモニア血症

肝肺症候群

低血糖

門脈圧亢進症

肺高血圧症

肝性脳症

肝腫瘍

4) 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

C. 研究結果

現在、二次アンケートを集計している。

また別途、「診療の手引き (案)」を作成した (別掲)。

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。肝内シャントの 2 例は 1 歳までに自然閉鎖した。

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、二次アンケートを集計している段階である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1). Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, Chinen Y, Haruna H, Maruyama H, Sugawara H, Kure S. Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. *Tohoku J Exp Med.* 236:103-106, 2015

2). 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症 C 型 (Cb1C) の一例 *日本マススクリーニング学会誌* 25:83-87, 2015

3). 大浦敏博、坂本修 シトリン欠損による新生児肝内うっ滞症 (Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency, NICCD) の診断と治療 *日本マススクリーニング学会誌* 25:11-15, 2015

2. 学会発表

1). Shigeo Kure. Next-generation sequencing in the study of Inborn error of metabolism. *The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease (Taipei, 3/19-22)*

2). 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫. 代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討. 第 220 回日本小児科学会宮城地方会 (仙台 11/8)

3). 坂本修、市野井那津子、呉繁夫. タンデムマ

スによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症 C 型 (Cb1C) の一例. 第 57 回日本先天代謝異常学会 (大阪 11/12-14)

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

先天性門脈欠損症 診療の手引き（案）

1. 疾患概要

先天的な門脈欠損症（もしくは低形成）と門脈体循環短絡症を特徴とする血管形成の異常である¹⁾。先天性門脈体循環短絡症²⁾、Abernethy 奇形³⁾と呼称されることもある。

短絡血管は肝内（肝静脈管開存、肝内門脈肝静脈短絡、肝血管腫⁴⁾）と肝外（門脈下大静脈短絡、門脈左腎静脈短絡など¹⁾）に大別される。肝内短絡血管の場合には生後1年ころまでに自然閉鎖することが多い⁵⁾。

肝腫瘍などの肝病変のみならず中枢神経症状、呼吸器症状などの多臓器に合併症をきたす²⁾。これまではこれら肝腫瘍、肝性脳症などの精査を契機に発見されてきたが、近年は新生児マススクリーニングでのガラクトース高値を契機に無症状の段階で見いだされる症例が増加している⁵⁾。

2. 原因

胎生期の血管形成の異常に起因する。兄弟例の報告もあり、遺伝的因子の関与も推測されている⁶⁾⁷⁾。先天性心疾患や染色体異常（Down 症候群など）に本症を合併することがある^{2)8) 9)}。

門脈血流が肝を十分灌流しないことが脂肪肝や結節性過形成などの肝病変の要因になる。また、本来肝臓で代謝されるべきガラクトース・アンモニア・肺血管拡張物質などを含む門脈血が、短絡血管を通して体循環に流入することで、長期的に肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症などの様々な肝外合併症を引き起こす。

3. 臨床病型

1) 肝臓への門脈還流の有無によるもの（Morgan の分類¹⁾）

- ・ I 型：肝臓への門脈還流がないもの（門脈欠損、end-to-side shunt）
 - I a: 上腸間膜静脈と脾静脈が合流しない
 - I b: 上腸間膜静脈と脾静脈が合流する
- ・ II 型：肝臓への門脈還流があるもの（門脈低形成、side-to-side shunt）

2) 短絡血管による分類

・ 肝内短絡 (Park の分類⁴⁾)

- 1 型：門脈右枝が下大静脈に吻合
- 2 型：門脈末梢枝と肝静脈が一つの肝区域内で吻合
- 3 型：門脈末梢枝と肝静脈が血管瘤を介し吻合
- 4 型：門脈末梢枝と肝静脈が左右両葉で複数の吻合
- 5 型：肝静脈管開存

・ 肝外短絡 (Kobayashi の分類¹⁰⁾)

- A 型：門脈血が下大静脈に直接流入
- B 型：門脈血が腎静脈に流入
- C 型：門脈血が下腸管膜静脈を介して腸骨静脈に流入

4. 主要症状および臨床所見

新生児マススクリーニング発見時ではほとんど無症状である⁵⁾。しばしば先天性心疾患や染色体異常(Down 症候群など)に合併する²⁾⁸⁾⁹⁾。1 歳前後より頭部 MRI でマンガンの沈着による基底核の高信号が認められる¹¹⁾。

海外の 316 例のレビューでは肝内短絡:肝外短絡(I 型):肝外短絡(II 型)の比が 131:103:82 である²⁾。診断時期は新生児期から老年期(84 歳)にわたり、症例の 66%が 12 歳以前に診断されている。心奇形の合併が 22%に認められている。半数以上が何らかの症状を有しており、肝性脳症を含む中枢神経症状は 35%、肝腫瘍は 26%、肝肺症候群ないし肺高血圧症の呼吸器障害は 18%に認められた。肝腫瘍は限局性結節性過形成が主であり、肝芽腫、肝細胞がんも報告されている。

発達遅滞・多動傾向を呈する例や脳膿瘍から診断された例もある。

食後の高インスリン性低血糖⁹⁾や高アンモニア血症⁷⁾⁸⁾をきたすこともある。

5. 参考となる検査所見

- 1) 血中ガラクトース高値⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾
- 2) 血中アンモニア高値⁷⁾⁸⁾
- 3) 血中総胆汁酸高値⁵⁾¹¹⁾
- 4) 低血糖⁹⁾
- 5) 脂肪肝⁶⁾
- 6) 頭部 MRI での基底核の高信号¹¹⁾