

(G) 膵癌

<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	発症年齢 () 歳	膵癌の家族歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	関係 (例:父)
膵癌診断契機 () 診断時 Stage () 治療 <input type="checkbox"/> 切除 <input type="checkbox"/> 非切除		
その他の臓器の癌 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		臓器と発症年齢 () 歳		

(H) 画像所見

CT 施行	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	施行年/年齢 (/) 歳
所見		
MRI 施行	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	施行年/年齢 (/) 歳
所見		
EUS 施行	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	施行年/年齢 (/) 歳
所見		

(I) 現在の治療

□薬物療法								
camostat mesilate	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明		一日量				mg	
消化酵素剤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	商品名	一日量				g	
		商品名	一日量				g	
制酸薬 (H2 blocker or PPI)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	商品名	一日量				mg	
経口血降下薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明							
		商品名	一日量				mg	
		商品名	一日量				mg	
		商品名	一日量				mg	
インスリン	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	商品名 ()	朝	昼	夕	眠前	単位	
		商品名 ()	朝	昼	夕	眠前	単位	
		商品名 ()	朝	昼	夕	眠前	単位	
鎮痛剤 (腹痛に対して)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明							
NSAIDs	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 常用 <input type="checkbox"/> 頓用 <input type="checkbox"/> 不明	商品名	一日量				mg	
オピロイド	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 常用 <input type="checkbox"/> 頓用 <input type="checkbox"/> 不明	商品名	一日量				mg	
その他	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 常用 <input type="checkbox"/> 頓用 <input type="checkbox"/> 不明	商品名	一日量				mg	
エレンタール	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明	(使用量や方法など)						
□外科的 手術回数: 回 手術年/年齢、手術術式など								
□内視鏡治療 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ESWL <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 処置年/年齢、回数、処置内容など								

(J) 就労、通学など

<input type="checkbox"/> 就労可能 <input type="checkbox"/> 就労困難	<input type="checkbox"/> 通学可能 <input type="checkbox"/> 通学困難
---	---

(K) 予後

<input type="checkbox"/> 生存 (最終確認 年 月)	<input type="checkbox"/> 死亡 (歳): 死因 ()
--	--

(L) 遺伝子異常

<input type="checkbox"/> カチオニックトリプシノーゲン (<i>PRSSI</i>)	<input type="checkbox"/> 未検 異常 <input type="checkbox"/> なし/ <input type="checkbox"/> あり	(p.R122H p.N29I)
<input type="checkbox"/> <i>SPINK1</i> (PSTI)	<input type="checkbox"/> 未検 異常 <input type="checkbox"/> なし/ <input type="checkbox"/> あり	(p.N34S IVS3+2T>C)
<input type="checkbox"/> その他の膵炎関連遺伝子異常 ()	

(M) 臨床上の問題点などをご自由に御記載ください

--

記入欄が足りない場合、別紙にご記載をお願いします。御協力が難うございました

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。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。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）。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 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。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 Dubin Johnson 症候群は早期発症し（0 ヶ月）、D.Bil 高値（11 mg/dL）、AST/ALT 低値（25/16 IU/L）であった。Neonatal Dubin Johnson 症候群は新生児・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 Dubin Johnson 症候群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。

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。胆道造影で胆道閉鎖が否定され、組織で肝内胆管減少症と診断される症例も存在する。

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。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、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)。18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。

サブ解析として分子遺伝学的診断のついた患者の在胎週数、出生体重、発症月齢、血液生化学データ(T.Bil、D.Bil、AST、ALT、GGT、総コレステロール、総胆汁酸)を疾患群間で多重比較を行った。血液データは乳児期のD.Bil頂値の頃に統一した。検定にはGraphPad Prism 6.05を使用し、Kruskal-Wallis nonparametric one-way analysis of varianceの後Dunn'multiple comparison testを行った。p値0.05未満を有意とした。

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）。

Dubin Johnson 症候群を含め計 28 例で分子遺伝学的診断がついた。内訳は Alagille 症候群 12 例（*JAG1* 11 例、*NOTCH2* 1 例）、Neonatal Dubin Johnson 症候群 5 例（*ABCC2* 5 例）、NICCD 5 例（*SLC25A13* 5 例）、PFIC/BRIC 6 例（*ATP8B1* 2 例、*ABCB11* 4 例）であった。

診断のついた 4 疾患群間で統計学的検討を行うと、在胎週数、出生体重、発症月齢、D. Bil、AST、ALT、GGT で有意差を認めた（図 4）。Alagille 症候群は AST/ALT、GGT で高値（272/196 IU/L、645 IU/L）、Neonatal Dubin Johnson 症候群は早期発症し（0 ヶ月）、D. Bil 高値（11 mg/dL）、AST/ALT 低値（25/16 IU/L）であった。NICCD は発症が遅く（4 ヶ月）、D. Bil 低値（2.6 mg/dL）であった。PFIC/BRIC は GGT 低値（17 IU/L）であった（括弧内中央値）。

D. 考察

本邦の Dubin-Johnson 症候群に関する統計は 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。Dubin-Johnson 症候群の臨床像としては、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 Dubin-Johnson 症候群の責任遺伝子が *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 Dubin-Johnson 症候群は新生児・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、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。保因者率は 1/54 人と高く、ホモ/複合ヘテロ接合体はおよそ 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 Dubin-Johnson 症候群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。黄疸が高いにも関わらず、肝機能が正常の症例は Neonatal Dubin-Johnson 症候群が鑑別となる。

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。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. 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
- 3) Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusahara H, Saitoh S. Effects of 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with cholestasis and liver fibrosis. *Pediatr Int.* in press

4) 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

5) 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. 2015 Nov 19;6:e127. doi: 10.1038/ctg.2015.55. PubMed PMID: 26583502.

6) 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(2015.08)

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

5) 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 回日本産科・新生児医学会 2015.7.10 博多

6) 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

7) Takao Togawa, Tokio Sugiura, Koichi Ito, Takeshi Endo, Atsuo Kikuchi, Natsuko Ichinoi, 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

8) 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

G. 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

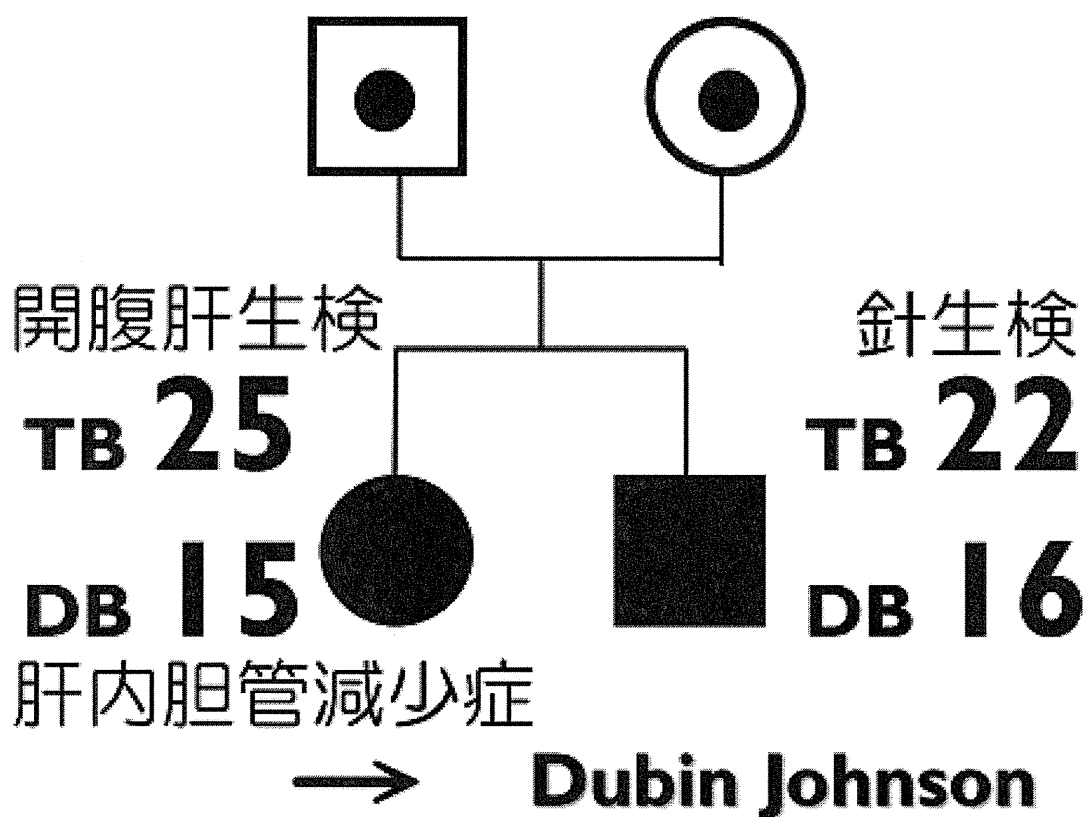
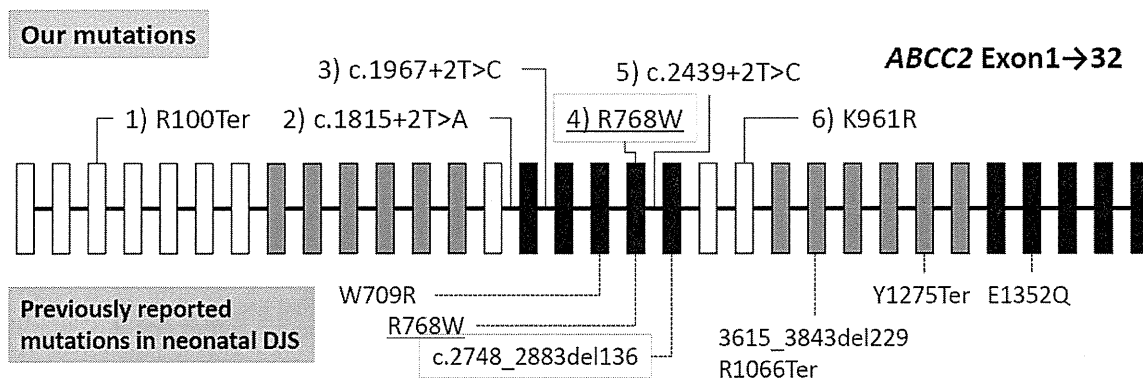


図2 Neonatal Dubin-Johnson症候群の5例

No	NC-027	NC-077	NC-134*	NC-135*	NC-213	Median
臨床診断	DJS	不明	不明	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 *ABCC2*遺伝子変異箇所とアレル頻度



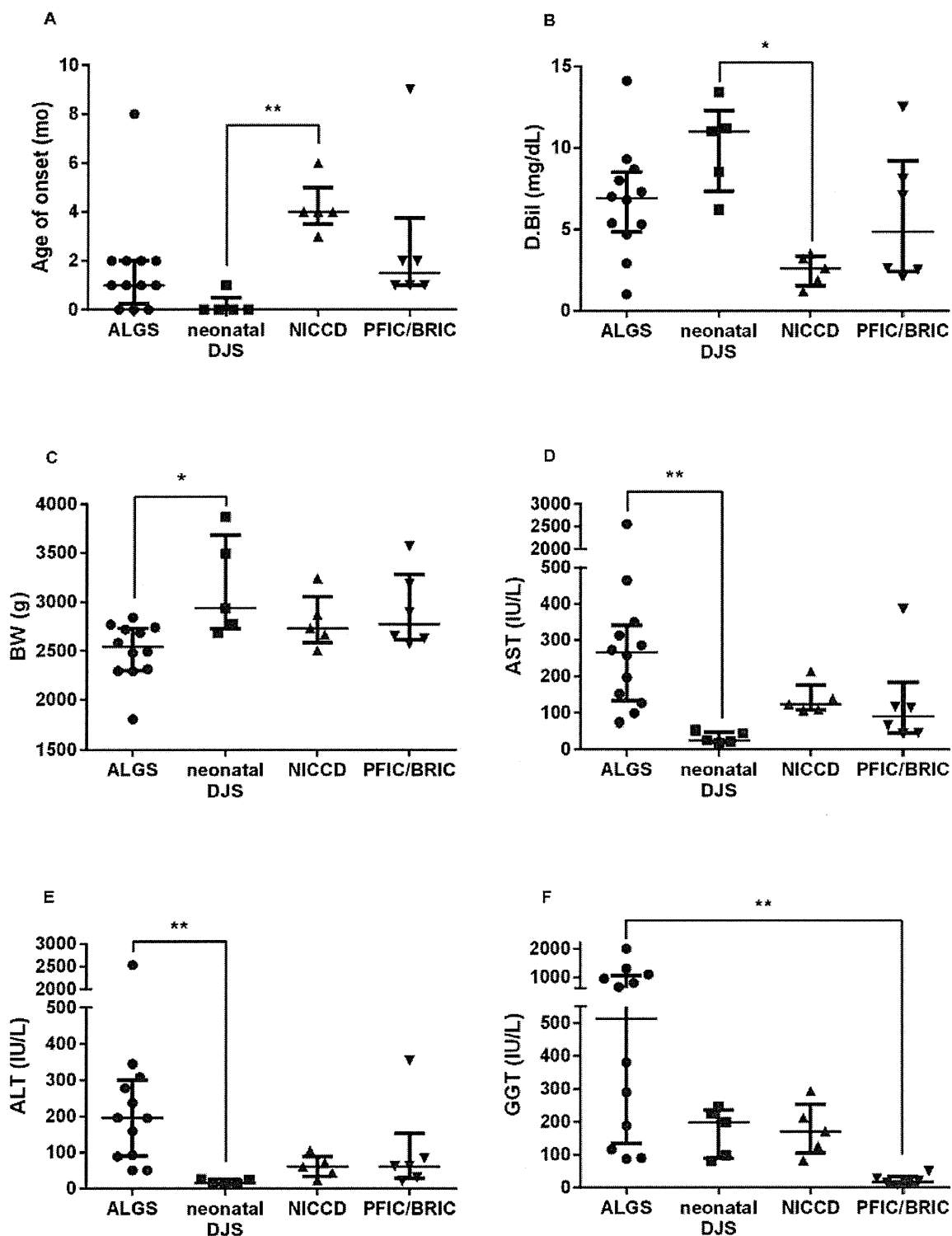
Our mutations	アレル頻度 (Human Genetic Variation Browser)	推定保因者率
1 p.R100Ter	0	0
2 c.1815+2T>A	0	0
3 c.1967+2T>C	0.0014	1/357
4 p.R768W	0.0025	1/200
5 c.2439+2T>C	0.0027	1/185
6 p.K961R	0.0027	1/185
Total	0.0093	1/54

図4 各疾患群の臨床データの比較

ALGS: Alagille 症候群、DJS: Dubin Johnson症候群、NICCD: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency、PFIC/BRIC: progressive familial intrahepatic cholestasis/ benign recurrent intrahepatic cholestasis

A: 発症月齢、B: D.Bil、C: 出生体重、D: AST、E: ALT、F: GGT

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



原因不明肝硬変

研究分担者 葦澤 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 施設に行き、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、 $\alpha 1$ 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る、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. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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、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実施した。これにより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した。

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(論文7)、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られる。

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. 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) 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

4) Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Kamolsilp M, Sathienkijanchai A, Wasant P. Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand. World Journal of Pediatrics 10:64-68, 2014

5) 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 日本小児放射線学会誌 30:110-115, 2014

6) 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

7) 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

8) 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) 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)
- 3) Kure S. Next-generation sequencing in the study of Inborn error of metabolism. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease (Taipei、3/19-22)
- 4) 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)
- 5) 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)

G. 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

1. 疾患概要

先天性な門脈欠損症(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⁾

6. 診断の根拠となる特殊検査

- 1) 腹部エコー、CT で短絡血管の存在および肝内門脈の欠損・低形成²⁾⁴⁾
- 2) 経直腸門脈シンチグラフィー(99mTcO₄、I-123IMP)での短絡率の高値¹³⁾¹⁴⁾

7. 鑑別診断

- 1) ガラクトース血症(I型、II型、III型)
- 2) 尿素回路異常症
- 3) 肝硬変
- 4) 門脈圧亢進症

8. 診断基準

6-1)が確認でき、7の各疾患が除外できたものを確定診断例とする。

9. 治療

門脈低形成の場合には、コイル塞栓術や外科手術にて短絡血管を閉鎖する¹¹⁾¹⁴⁾。門脈欠損症の場合には肝移植を考慮する¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

実施時期・対象についての定見はない。多くの症例が長期的に無症状であるため有症例を対象にするという意見²⁾¹⁹⁾や、無症状でも早期に実施すべきとの考えもある²⁰⁾。

短絡率と肝性脳症の関連では、30%未満では発症はなく、60%を超えるとそのリスクが高まるとされる¹³⁾が、オーバーラップがあり、これのみで閉塞・結紮術の適応の判断は困難である。

短絡血管閉鎖術においては術前に門脈の閉塞試験を行うことで閉塞後門脈圧亢進症の予測を行う必要がある²¹⁾²²⁾。静脈管開存の結紮術後に別の肝外門脈体循環短絡の発達が認められた例がある¹⁴⁾。

保存的治療期間には高アンモニア血症のコントロールのためラクツロース内服や蛋白制限食が実施される⁸⁾。乳児期でガラクトースが10 mg/dL以上の場合には白内障予防のためガラクトースの制限をする²³⁾。

10. フォローアップ指針

1) 新生児マススクリーニングでガラクトース高値による精査例の場合²³⁾

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値を再検するとともに、総ビリルビン、直接ビリルビン、総胆汁酸の測定を行う。

ガラクトース血症（Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型）が否定され、総ビリルビンや直接ビリルビンの上昇を認めず、総胆汁酸の高値(>30 $\mu\text{mol/L}$)を認める場合は、門脈体循環短絡症を考慮しフォローを行う。ガラクトースが 10 mg/dL 以上が持続する場合には白内障予防のためガラクトースの制限をする。

月一回哺乳後採血で総胆汁酸値をフォローし、総胆汁酸値が 40 $\mu\text{mol/L}$ 以上で継続する場合は腹部超音波検査を行い肝内短絡、血管腫の有無を確認する。肝内短絡が認められずに、総胆汁酸値高値が継続する場合は肝外短絡を想定して造影 CT 等を検討する。胆汁酸 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上が持続する場合は、脳症の評価(頭部 MRI 等)、肺高血圧の評価(心エコー等)を行う

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く、20 $\mu\text{mol/L}$ 以下が 2 回以上継続した場合はフォロー終了とする。

2) 何らかの症状からの精査もしくは偶然に発見された場合²⁾

発達障害、脳症、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍の有無のスクリーニングを行う。これらの症状認められた場合には短絡血管の閉塞・結紮術や肝移植を考慮する。

無症状の場合には半年ごとにアンモニア、AFP、酸素飽和度を確認し、腹部エコーを年に一回実施する。保存的治療期間には高アンモニア血症のコントロールのためラクツロース内服や蛋白制限食が実施される。

11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

脳症発症例の 1/3 は成人例であり、肝細胞がんのほとんどが成人例である²⁾²⁴⁾。

成人であっても潜在的リスクは生涯あると考えられるため、前項のフォロー指針に従い合併症の早期発見につとめ、適切な時期での閉塞・結紮術、肝移植¹⁶⁾¹⁷⁾の実施を考慮する。

参考文献

- 1) Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portasystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg.* 29:1239-1241, 1994
- 2) Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56:675-681, 2013
- 3) Howard ER, Davenport M. Congenital extrahepatic portocaval shunts -the Abernethy malformation. *J Pediatr Surg.* 32:494-497, 1997
- 4) Park JH, Cha SH, Han JK, Han MC. Intrahepatic portosystemic venous shunt. *Am J Roentgenol.* 155:527-528, 1990
- 5) 西村裕、但馬剛、小野浩明 ほか 新生児マス・スクリーニング検査で高ガラクトース血症を呈した60例の門脈大循環シャントのまとめ 日本マス・スクリーニング学会誌 18:232-236, 2008
- 6) Uchino T, Endo F, Ikeda S, et al. Three brothers with progressive hepatic dysfunction and severe hepatic steatosis due to a patent ductus venosus. *Gastroenterology.* 110:1964-1968, 1996
- 7) Ferrero GB, Porta F, Biamino E, et al. Remittent hyperammonemia in congenital portosystemic shunt. *Eur J Pediatr.* 169:369-372, 2010
- 8) Gitzelmann R, Arbenz UV, Willi UV. Hypergalactosaemia and portosystemic encephalopathy due to persistence of ductus venosus Arantii. *Eur J Pediatr.* 151:564-568, 1992
- 9) Senniappan S, Pitt K, Shah P, et al. Postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia secondary to a congenital portosystemic shunt. *Horm Res Paediatr.* 83:217-220, 2015
- 10) Kobayashi N, Niwa T, Kirikoshi H, et al. Clinical classification of congenital extrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Res.* 40:585-593, 2010
- 11) 佐藤真一、木村正人、川野研悟 ほか 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た得た3歳女児例 日本小児放射線学会雑誌 30:110-115, 2014