

アラジール症候群など乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上 および研究促進のためのプラットフォームの構築

研究分担者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授
研究協力者 田川 学 筑波大学医学医療系 小児科 診療講師
研究協力者 今川 和生 筑波大学医学医療系 小児科 助教
研究協力者 和田 宏来 県西総合病院 小児科 医師

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、小児期から成人期にわたる健康障害に着眼したシームレスな医療の充実が求められている。そこで、本研究では本症における移行期医療の実際や課題を抽出した。また、症例相談フォームによって全国の主治医から専門医にコンサルテーションできるコンテンツを乳児黄疸ネット内に新たに作製した。これらにより Alagille 症候群の診療水準向上を図るとともに、乳児黄疸ネットを活用した希少難治肝疾患の臨床研究の促進を目指す。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された。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（<http://www.jspghan.org/icterus/>）で、Alagille 症候群をはじめとした本研究班で取り上げられている乳児期胆汁うっ滞性疾患の情報が提供され、全国の主治医に活用されている。

一方で、乳児黄疸ネットは乳児期の診療に焦点が当てられた内容になっていることから、移行期医療に関する情報が不足していることが課題となっている。また、本研究班で取り上げられているような希少難治肝疾患に対する診断・診療支援機能の充実やアップデートが求められている。

そこで、乳児黄疸ネットの改訂を通じて移行期医療を包含する疾患情報や検査項目の拡充を行い、さらには希少難治肝疾患を対象とした臨床研究の推進にも活用できるコンテンツを整備していくことを目指す。

B. 研究方法

Alagille 症候群の文献を収集し、その内容を基に移行期医療の実際について検討した。また、乳児黄疸ネットの改訂作業を行った。

C. 研究結果

本研究によって Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が見出された。Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、移植後合併症、腎病変、脳血管病変、膵病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションなどが移行期医療の課題として挙げられる（図 1）。

腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例も含まれる。成人期 Alagille 症候群に対する、症状に応じて推奨されるサーベイランスを表 1 にまとめた。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常があればそれぞれに

対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることを図る。

成人期には親元を離れる患者も多く、生活環境の変化が大きい。患者本人が疾患を十分に理解して健康管理を行う意識がなければ内科へのトランジションがうまく進まない。また、薬剤の副作用や多忙などから服薬コンプライアンスも低下しやすく、転居や経済的理由も絡んで通院を中断することもあるほか、心理社会的な問題も影響する。これらの背景を医療者がよく理解した上で、各個人の合併症や社会環境、心情に配慮した対応が必要である。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患に対する新しい診断法や治療法の開発が強く求められており、その研究プラットフォームの構築は希少難治肝疾患の診療水準向上に不可欠である。乳児黄疸ネットでは、これまでに乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析などの最新の診断法を案内してきた。近年は、新規治療薬の開発に伴う治験情報の提供体制整備も求められており、2016年11月の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型に対するフェニル酪酸の治験が開始されたと同時に、治験内容を乳児黄疸ネットで公開した。また、診断や治療を含め、主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいように、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製した。

D. 考察

Alagille 症候群は成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、症状の個人差が大きいため、個々の症例において注意すべき健康リスクや推奨されるサーベイランスが異なる。その医学的管理は一律なものではなく、それぞれの症例に応じてきめ細やかに行われるべきである。特に肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常は生命予後とも関連するため、特に注意すべきである。また、成人期では小児期と異なり、社会的問題や心理的問題などにも配慮しなければならないため、小児科

と内科をはじめとする成人診療科との円滑な連携が強く求められる。

以上より本研究では Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が明らかとなった。次に、乳児黄疸ネットで Alagille 症候群の移行期医療に関する情報を収載し、全国の主治医が診療に役立てるようにしたい。

また、乳児黄疸ネットの改訂を通じ、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型に対するフェニル酪酸の治験情報の提供が迅速に開始され、臨床研究の推進に寄与することができた。さらに、主治医からの症例相談フォームを作製し、専門医へのコンサルテーションを行いやすくした。希少疾患を対象にした治験や臨床研究、調査研究を進めていくために研究担当者と主治医の双方向性情報伝達が不可欠であり、乳児黄疸ネットがそのプラットフォームとなるように今後もコンテンツの充実を図っていきたい。

E. 結論

乳児黄疸ネットにおける本症の移行期医療に関する解説を既に作成しており、近日中に公開される予定である。また、乳児黄疸ネット内で症例相談フォームを作製し、診療や臨床研究がスムーズに進められる基盤構築に着手した。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 慢性疾患児の一生を診る アラジール症候群. 小児内科. 48 巻 10 号. p1489-1492, (2016.10)

(2) Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E,

Fukushima T, Sumazaki R.:
Genotyping NUDT15 can predict the
dose reduction of 6-MP for children
with acute lymphoblastic leukemia
especially at a preschool age. J Hum
Genet. 2016 Sep;61(9):797-801.

- (3) Onizawa Y, Noguchi E, Okada M,
Sumazaki R, Hayashi D. : The
Association of the Delayed
Introduction of Cow's Milk with
IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. J
Allergy Clin Immunol Pract. 2016
May-Jun;4(3):481-488.e2.
- (4) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 【肝胆
膵の指定難病を整理する】平成 27 年 7
月 1 日施行の指定難病 アラジール症候
群. 肝・胆・膵. 72 巻 4 号. p721-726,
(2016.4)
- (5) Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI,
Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T,
Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki
R, Ahmed T. : Urinary L-FABP as a
mortality predictor in <5-year-old
children with sepsis in Bangladesh.

Pediatr Int. 2016 Mar;58(3):185-91.

2 . 学会発表

- (1) 今川 和生, 須磨崎 亮. 小児消化器病
学の将来展望 多施設共同研究の推進を
願って 乳児黄疸ネットを活用した希少
難治性肝疾患の研究推進. 第 43 回日本小
児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つ
くば
- (2) 和田 宏来, 田川 学, 酒井 愛子, 加藤
愛章, 工藤 豊一郎,須磨崎 亮. 僧帽弁逸
脱症・脳内多発石灰化・白内障・軽度精
神発達遅滞を合併した若年性肝硬変の 1
例. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会,
2016 年 9 月, つくば

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

図 1

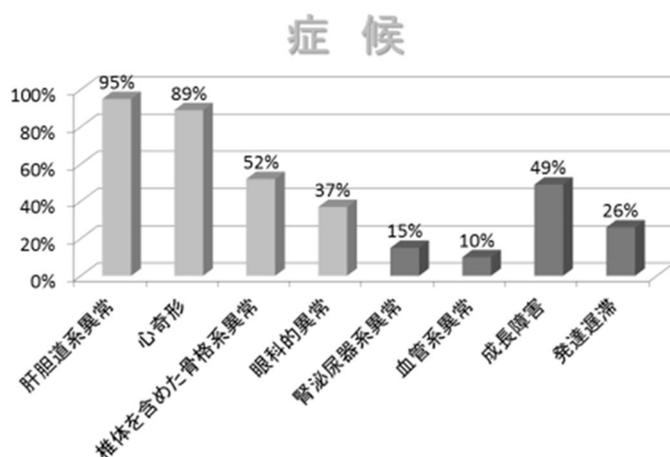


表 1

合併症	推奨されるサーベイランス
小児期から肝疾患がある	肝疾患の重症度に応じ、年1回腹部超音波検査・血液検査を行う
小児期に肝疾患がない	サーベイランスは必要ない
心・血管異常がある	先天性心疾患の重症度に応じて管理する
重大な心疾患がない	サーベイランスは必要ない
腎障害	1年に1回の尿検査、血圧、血液検査を行う
脳血管系異常	頭部MRI/MRAを5年ごとや大きな治療介入の前に行う