

## 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）

虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授

研究協力者（順不同）

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師

林 久允 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 助教

### 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。また、PFIC2 型の日本人における自然歴が明らかとなった。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、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膵炎、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い、症例報告のあった施設に対して倫理審査を受け承認された施設からカルテ調査を実施した。

## 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

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を受け、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。このうち、肝移植を行った PFIC2 型症例 15 例について二次調査のカルテ調査を実施できた。内訳は、肝移植例 11 例、自己肝生存例 4 例であった。肝移植例のうち 1 歳未満で肝移植を実施された症例は 7 例、1 歳以上で移植された症例は 4 例であった。

また「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療指針(案)」を作成し、厚生労働省厚生科学審議会疾病対策部会の指定難病検討委員会に提出した(別紙添付書類)。

## 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。

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

なったことから、カルテ調査に関しては、倫理審査を通過した施設からまずは PFIC2 型についてカルテ調査を実施した。その結果、PFIC2 型の自然歴では、およそ 2/3 が 1 歳未満に肝移植となっており、欧米よりも胆汁うっ滞性肝硬変が早く進行することが示唆された。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「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療指針（案）」を作成した。今後、この指針をたたき台として小児肝臓専門医の意見を集約し、診療指針を完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。また、PFIC2 型の日本人における自然歴が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1). Recurrence of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 Phenotype After Living-donor Liver Transplantation: A Case Report. Masahata K, Uehara S, Ibuka S, Nakahata K, Hasegawa Y, Kondou H, Kubitz R, Ueno T. *Transplant Proc.* 2016 Nov;48(9):3156-3162. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.067. PMID: 27932171
  - 2). Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusunoha H, Saitoh S. Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. *Pediatr Int.* 2016 Jun;58(6):506-509. doi: 10.1111/ped.12839. PMID: 26841694
- ##### 2. 学会発表
- 1). Yu Hirose, Hisamitsu Hayashi, Takeshi Inoue, Sotaro Naoi, Ayano Inui, Hiroyuki Kusunoha  
Beneficial effect of 4-phenylbutyrate in patients with familial intrahepatic cholestasis  
The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics 2016/6/24
  - 2). 林久允  
小児難治性希少肝疾患(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)の診断法、治療法の開発  
第 11 回トランスポーター研究会年会 2016/7/2
  - 3). 廣瀬友、林久允、松阪佑介、楠原洋之  
Atp11c 機能欠損マウスが示す高胆汁酸・高ビリルビン血症の発症機序の解明  
第 33 回日本小児肝臓研究会 2016/7/3
  - 4). 林久允  
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた診断法・治療法の開発  
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 2016/9/17
  - 5). 近藤宏樹  
シンポジウム 「小児消化器病学の将来展望」創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導治験～  
第 43 回 日本小児栄養消化器肝臓学会 2016/9/17
  - 6). 林久允  
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の克服に向けた病態解明と診断・治療法の開発

第38回 胆汁酸研究会 2016/11/26

7). 林久允

日本薬理学会・日本臨床薬理学会共催シ

ンポジウム「進むオーファンドラッグ

(希少疾患用医薬品)に対する創薬」

ドラッグリポジショニングによる小児

難治性肝疾患の医薬品開発

第37回 日本臨床薬理学会学術総会

2016/12/2

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし