

小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査（二次調査）

研究分担者

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

研究要旨

乳児の肝内胆汁うっ滞症のひとつに、原因不明で予後の不良な paucity of intrahepatic bile duct が報告されているが、本邦での実態調査はまだない。

そこで、本邦で小児期に肝生検され肝内胆管減少症と診断された症例の詳細について、小児が受診する医療機関を対象とした全国調査を行った。

22例（男12例、女10例）の報告があり、乳児期に肝生検が行われていたのは16例であった。死亡例は2例捕捉されたが、1例は染色体異常例であり、もう1例は原因不明例と思われたがその特徴を抽出するには至らなかった。

肝内胆管減少症においては否定すべき疾患が多岐にわたり、その知識の普及もいまだ充分とは言えない。まずは知識の普及を図る必要があると思われた。その上で、予後の不良な Paucity of intrahepatic bile duct と判定すべき要件について、引き続き調査を要すると思われた。

研究協力者

杉浦 時雄 名古屋市立大学講師

A. 研究目的

肝内胆管減少症はもともと病理診断名であり、肝生検にて小葉間胆管の減少があり、画像検査などで肝外胆管には閉鎖がないものを指す。

乳児の肝内胆汁うっ滞症を鑑別するために肝生検が行われると、鑑別疾患として報告のある、原因不明で予後の不良な paucity of the intrahepatic bile duct かどうかが問題になることがある。乳児胆汁うっ滞症における肝内胆管減少症の鑑別診断は以下に列挙する通りである。

表: 乳児の肝内胆汁うっ滞症で肝内胆管減少症をきたす疾患

Alagille syndrome

Neonatal Hepatitis

Alpha-1 anti-trypsin deficiency

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

Congenital Cytomegaloviral (CMV) Infection

Niemann-Pick type C

Mitochondrial DNA Depletion

ARC syndrome

Paucity of intrahepatic bile duct

これらのほか、移植肝でみられる拒絶反応や Stevens-Johnson 症候群など、免疫反応を介して vanishing bile duct syndrome を含む肝内胆管減少症がみられることがあり、やはり鑑別に含める必要がある。かつて neonatal hepatitis に分類されていた citrin deficiency や trisomy 21 に伴う一過性骨髄外造血 (TAM) も鑑別が考慮される。

肝内胆管減少症の病理所見の定義は研究者によってばらつきがあるが、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 () が約 0.5 以下であるものをさす。基準値は

0.9-1.8 とされる。

他疾患が否定され原因不明である場合に、予後の不良な Paucity of intrahepatic bile duct と判定すべきかはいまだよく分かっていない。

今回仁尾班では肝内胆管減少症について疫学調査を行い、その中で Paucity of intrahepatic bile duct が診断されているか、症状・診断法・合併症・予後などを乳児例とそれ以降に分けて検討した。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

「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、2000年以降に新規に診断した肝内胆管減少症症例の有無をアンケート調査した。

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に対し二次アンケートを実施した。

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査で 142 例、二次調査で 24 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった。うち 22 例（男 12 例、女 10 例）で肝生検が施行されており、これを対象とした。

2) 肝生検の時期

22 例中 16 例が乳児期に、2 例は幼児期に、3 例は学童期に肝生検が行われていた。多くは胆道閉鎖症の精査時に行われていたが、それ以外の時期の例も報告された。

3) 症状（複数回答あり）

乳児期例は黄疸、それ以降では血液検査の異常値を挙げる例が多かった。乳児期例で 1 例尿細管性アシドーシスが報告された。

乳児期例 それ以降

白色便	13/17	1/5
黄疸	15/16	3/5
肝腫大	8/15	2/5
脾腫	2/15	2/5
血液検査異常	13/16	5/5

4) 鑑別診断の過程

(1) Alagille 症候群の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	5/17	1/5
臨床像で否定	9/17	3/5
遺伝子解析で否定	5/14	1/2

(2) ミトコンドリア肝症の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	4/16	1/5
臨床像で否定	11/16	4/5
遺伝子解析で否定	0/8	0/1
酵素活性で除外	1/7	0/1

(3) シトリン欠損症の除外

	乳児期例	それ以降
できていない	1/17	0/5
臨床像で否定	6/16	5/5
遺伝子解析で否定	5/12	0/3
アミノ酸分析で除外	7/9	3/3

5) 合併症

	乳児期例	それ以降
多発性肝膿瘍	0/17	0/5
肝細胞癌	0/17	0/5
慢性肝不全	1/17	1/5
門脈圧亢進症	0/15	1/5
肝肺症候群	0/16	1/5
肺高血圧	1/14	0/5
肝性脳症	0/17	0/5

乳児期例には染色体異常 2 例、腸回転異常症 1 例がみられた。

(6)肝移植の実施

	乳児期例	それ以降
肝移植の実施	2/18	0/5

(7)予後

	乳児期例	それ以降
死亡を確認	2/18	0/4

死亡時期は生後 4 か月 1 例（染色体異常例、呼吸器感染を契機）、生後 8 か月 1 例（詳細不明）であった。

D. 考察

肝内胆管減少をきたす疾患は多岐にわたるがいずれも稀少疾患であり、診断は容易でない。調査によってその中からさらに原因不明で予後の不良な paucity of intrahepatic bile duct を検出することは困難を伴っていた。予後不良例は検出されたが、何らかの特徴を抽出するには至らなかった。

今後、原因不明で予後の不良な paucity を検出するには、小児の肝生検例を検討する際の鑑別診断に関する知識の拡大が必要と思われた。

ことに、2014 年ごろから簡便になってきた Niemann-Pick type C のスクリーニングはほとんど行われていなかった。これは血中オキシステロール濃度測定であり、近年治療薬が入手できること、神経学的予後が不良とされ、従来国際的には脳死肝移植は禁忌とされてきた経緯もあり、除外診断は重要である。確定診断は培養線維芽細胞ないし骨髄泡沫細胞の Filipin 染色、あるいは遺伝子解析によるが、今後標準的な鑑別診断として乳児の肝生検例では精査されることが望まれる。

同様にミトコンドリア肝症もまだ精査を普及させる余地があると思われる。

さらに症例の捕捉には、稀少疾患であることから、今後成人領域に拡大した調査も選択肢と思われた。

E. 結論

本邦の肝内胆管減少症には、Paucity of intrahepatic bile duct を疑う予後不良例が存在したが、診断は明らかでなかった。

今後、肝内胆管減少をきたす疾患の知識の普及に努めるとともに、予後不良例の病因に迫る調査が望まれる。稀少疾患であり、対象を成人期に拡大して調査を進めたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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