

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

原因不明肝硬変に関する研究

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科
工藤豊一郎 水戸済生会総合病院小児科
村上 潤 鳥取大学周産期・小児医学

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 4 例の二次調査結果を検討した。4 例中 3 例は肝障害の程度が軽く、また残る 1 例は死亡しており、今回の調査では成人移行症例を見いだせなかった。三次調査を計画中。

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）と考えられているが、高齢者が多いなど小児領域とは臨床像が著しく異なる。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。

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、予後を調査した。

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尋ねた。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、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 4 例の二次調査結果が得られた。

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（1 例は不明）（表 1）。3

例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認めていない。

不明の1例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・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3例は予後良好であった(表5)。

除外診断としては、1例は臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2例はAlagille症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的に除外されていた(表3)。遺伝子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3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、APRIといった非侵襲的指標、肝組織像を総合的に判断されていると思われる。成人のガイドライン(肝硬変診療ガイドライン2015)でも種々の検査、指標を基に総合的に判断するとされており、今回の調査対象でも同様にされていると思われる。

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疾患特異的な検査で行われている症例は少なかった。3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。4例中3例は肝障害の程度が軽く、また残る1例は死亡しており、今回の調査では成人移行症例を見いだせなかった。小児領域と成人領域では原因不明肝硬変の病態が異なると推定されるため、今後小児期発症の原因不明肝硬変の症例数やその実態について、さらなる調査が必要である。

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。

成人移行をした小児期発症の原因不明肝硬変の実態解明のため三次調査を計画している。

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	6歳	1か月	なし	あり	なし	なし
3	2歳	1歳5か月	なし	あり		あり
4	5歳		なし	なし	なし	

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		
4	91			0,57			非特異的肝炎

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
4	臨床的に除外	酵素活性	アミノ酸	臨床的に除外	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	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
4	臨床的に除外	アミノ酸	肝生検	肝生検	1AT

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
4	ND	診断基準	肝生検

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
4	なし	なし	なし	なし	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
4	なし	なし	なし	なし	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、終診	軽症	ア
2	なし	軽快、終診	軽症	ア
3	なし	死亡	重症	オ
4	なし	生存	軽症	ア

(参考資料)

厚労省の肝障害分類

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.3~1.2	2.0以上3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dl) (BCG法)	4.2~5.1	3.0以上3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/μl)	13~35	5以上10未満	5未満
プロトロンビン時間 (PT) (%)	70超~130	40以上70以下	40未満
腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症 (表1)	—	I度	II度以上

厚労省の身体活動制限分類

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの 例え、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの