

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 客員教授
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 筑波大学附属病院 小児科 医師
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 症候群が難病指定され数年が経過し、小児期だけでなく成人期における移行期医療の実態解明が求められている。そこで、本研究では成人期診療施設の 1 次調査結果を基に、本症における移行期医療の実際や課題を抽出して 2 次調査の項目を決めた。また、乳児黄疸ネット内に作製した症例相談フォームの実運用を行った。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を促進した。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された。Alagille 症候群をはじめ、乳幼児期に発症する胆汁うっ滞性疾患は稀な疾患が多い。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、疾患や特殊検査に関する情報を提供し、全国の主治医がスムーズに診療を行えるように運用されている。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おける移行期医療の内容拡充も求められている。

B. 研究方法

成人期診療における Alagille 症候群の課題を抽出するため、文献を収集し検討した。また、乳児黄疸ネットの改訂作業を行い、症例相談フォームからの問い合わせの回答をコーディネートした。

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抽出された。これらをもと

に、成人期診療施設へ 2 次調査を依頼する準備を進めた（別表）。具体的な情報収集内容は、診療を継続している主たる診療科や診療間隔など患者の受療状況に関する質問事項にはじまり、年齢、体格、血圧など患者本人の情報も収集した。また、飲酒や喫煙などの嗜好歴、結婚の有無や就職・就学の有無とその困難の有無など日常生活に関する情報も集めた。女性であれば、月経周期や妊娠・出産の有無、周産期異常の有無なども質問項目に含めた。また、こどもがいればその新生児期の黄疸の有無など、次世代に関する項目も確認した。Alagille 症候群と診断された時期や診断方法（肝生検、遺伝子検査など）を確認するほか、現在受けている医療（投薬や検査など）も挙げた。例えば、血管病変は脳卒中のリスクとなり、生命予後を左右する因子の一つであるので、頭部 MRI をはじめ、血管病変が検査で追跡されているかどうかも成人期診療を考えるうえで重要である。また、腎動脈など腹部血管の異常が潜在的に存在していることが近年報告されており、腹部エコーや CT などの精査で確認されているかどうかも調査する

方針とした。

腎病変や脳血管病変は加齢変化とともに顕在化することがあり、症状に乏しく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。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患における診療が円滑に進むよう、全国の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。2017年度は11件の問い合わせがあり回答した。

D. 考察

Alagille 症候群の成人期において注意すべき合併症を文献的調査により明らかにし、抽出すべき調査項目を策定した。これと成人期診療施設1次調査の結果をもとに全国2次調査を行い、Alagille 症候群の移行期医療における実態把握と課題認識に取り組む準備を整えた。また、乳児黄疸ネット内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。乳児黄疸ネットを改良し、これから明らかになる乳幼児期発症の難治性肝疾患の移行期医療について盛り込んでコンテンツの充実を図っていきたい。

E. 結論

Alagille 症候群の成人期医療における全国2次調査項目を策定した。生命予後を規定する血管病変をはじめ、課題調査に取り組む。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusahara H, Sumazaki R.: Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. 2018 Mar 5.

[Epub ahead of print]

- (2) Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuti A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet A*. 2017 Oct;173(10):2821-2825.

- (3) Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak. *Hum Genome Var*. 2017 Aug 10; 4:17033.

2. 学会発表

- (1) 今川 和生, 田川 学, 酒井 愛子, 須磨崎 亮. 希少難治肝疾患の臨床研究を推進する上での乳児黄疸ネットの活用. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017年4月, 東京

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

1. 費施設名					
2. 費診療科名					
3. 現在は費施設が主にフォローアップされている患者ですか？					
はい	いいえ				
費施設が主なフォローアップ施設ではない場合					
主に診療している施設名			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
主に診療している診療科名			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
4. 基礎情報					
現在の年齢		歳			
性別	男	女			
身長		cm			
体重		kg			
血圧	/	mmHg			
飲酒の有無	あり	なし	不明		
喫煙の有無	あり	なし	不明		
結婚の有無	あり	なし	不明		
こどもの有無	あり (人)	なし	不明		
こどもの入院歴、アラジール症候群関連症状 何か異常がある場合は詳細を記載					
就業・就学状況	学生	フルタイム就業	パートタイム就業	無職	その他
最終学歴	大学院	大学	高校	中学校	
疾患が原因で経済負担を感じることもある	あり	なし	不明		
疾患が原因で就業・就学に困難がある	あり	なし	不明		
「就業・就学に困難がある」場合、その内容をわかる範囲で記載ください。					
疾患が原因で日常生活で支障があると感じる	あり	なし	不明		
「日常生活で支障があると感じる」場合、その内容をわかる範囲で記載ください。					
4A. 「女性」の場合					
月経周期	順	不順	無月経	不明	
妊娠の有無	あり	なし	不明		
出産の有無	あり	なし	不明		
4B. 「女性」「出産あり」の場合					
お子さんの人数		人			
出産年齢		歳			
周産期トラブルの有無	あり	なし	不明		
4C. 「女性」「出産あり」「周産期トラブルあり」の場合					
妊娠中絶	あり	なし	不明		
流産	あり	なし	不明		
死産	あり	なし	不明		
早産・未熟児 分娩	あり	なし	不明		
肝酵素上昇	あり	なし	不明		
検尿異常	あり	なし	不明		
黄疸再発	あり	なし	不明		
ありの場合	一時的	持続的	不明		
門脈圧亢進症	あり	なし	不明		
こどもの新生児入院歴	あり	なし	不明		
こどもの新生児入院歴内容					
その他	あり	なし	不明		
その他内容					
5. アラジール症候群に対する診療・治療内容					
5A. アラジール症候群と診断された施設					
遺伝子検査で診断された			(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
アラジール症候群と診断された時期		歳	(不明の場合には「不明」とご記入下さい)		
5B. 検査の有無					
血液検査	あり	なし	不明		
尿検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
胸部レントゲン	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
腹部超音波検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
腹部CT検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
腹部MRI検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
心臓超音波検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
心電図検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
頸部CT検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
頸部MRI検査	一度もない/不明	あり (最終は 歳のとき、年 月 日に一度、異常あり・なし)			
その他あれば記載ください					
5C. 合併症の有無					
心奇形	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
肺動脈の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
腎臓の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
脳およびそれ以外の血管の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
中枢神経の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
肝臓の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
高脂血症、中性脂肪・コレステロール高値	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
眼の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
脊椎の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
その他の異常	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
5D. 治療の有無					
ウルソデオキシコール酸内服	なし/不明	あり (歳から)			
フェノバルビタール内服	なし/不明	あり (歳から)			
コlestラミン内服	なし/不明	あり (歳から)			
その他内服薬	なし/不明	あり (薬剤名:) (歳から)			
肝移植	なし/不明	あり (歳時に実施)			
血液透析	なし/不明	あり (歳から)			
腎移植	なし/不明	あり (歳から)			
その他治療	なし/不明	あり (薬剤名:) (歳から)			
5E. 成人移行期について					
18歳以降に発見された合併症	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
18歳以降に進行した合併症	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
18歳以降に始まった治療	なし/不明	あり (歳から、現在の状況:)			
6. 三次調査にご協力をお願いしますか					
はい	いいえ		コメント ()		

