

## 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

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

研究協力者

近藤 宏樹 近畿大学医学部奈良病院 小児科 講師

### 研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC)における成人の全国調査を行い、およその PFIC 患者数が明らかとなった。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、小児から成人へのトランジションを見据えた、PFIC の診療ガイドライン作成を進める。

### 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脾炎、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

に關与することが觀察されている。

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、肝組織病理像も觀察された(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、前回われわれは、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、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が、成人症例については未調査であったため、本研究の支援を受けて、一次アンケート調査を実施した。

## B. 研究方法

まず第1回仁尾班会議の討議を受け、帝京大学・田中篤教授に依頼し、2017年8月に一次調査として日本肝臓学会役員・評議員、日本小児栄養消化器肝臓学会役員・運営委員、日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、日本肝胆膵外科学会高度技能専門医修練施設、以上国内636施設に一次調査票を送付した。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受け、承認を得られた上で実施している。

## C. 研究結果

9月には返送のない施設に催促状を送付、10月20日締め切り日まで532施設からご返答をいただき、回収率は83.6%と良好な結果だった。18歳以上症例の症例を診療している施設数は、PFIC 8施設、BRIC 5施設という結果だった。

一方、日本肝移植研究会の症例登録からは、2015年末までに45例の登録が確認されている(2016年6月事務局確認)。うち20歳以上は8人(最終確認時年齢は38、35、31、28、28、27、26、24歳)で2人は死亡していることが明らかとなった。

また今回同時に、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療ガイドライン(案)」を作成した(別紙添付資料)。

## 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 小児および成人患者数が明らかとなった今後、PFIC1型、2型についてカルテ調査を実施し、詳細な自然経過、かゆみなどの症状の推移を明らかとしていく予定である。

また、「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診療ガイドライン(案)」を作成した。今後、パブリックコメントを集約し、診療ガイドライン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 小児および成人患者数が、ほぼ把握できたと考える。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 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. J Hum Genet. 2018 Mar 5. doi: 10.1038/s10038-018-0431-1.

- 2). Hayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, Kondou H, Hasegawa Y, Abukawa D, Sasaki M, Muroya K, Watanabe S, Nakano S, Minowa K, Inui A, Fukuda A, Kasahara M, Nagasaka H, Bessho K, Suzuki M, Kusahara H. Assessment of ATP8B1 Deficiency in Pediatric Patients With Cholestasis Using Peripheral Blood Monocyte-Derived Macrophages. EBioMedicine. 2018 Jan; 27:187-199. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.007.

## 2. 学会発表

- 1). 林久允  
ドラッグ・リポジショニングによる難治性小児肝疾患の克服への挑戦  
技術情報協会セミナー 2017/4/27
- 2). 林久允、近藤宏樹、長谷川泰浩、別所一彦、箕輪圭、虻川大樹、村上潤、水落建輝、乾あやの  
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型 (PFIC2)に対する医薬品開発に向けたフェニル酪酸ナトリウムの医師主導型治験について(進捗状況報告)  
第34回日本小児肝臓研究会 2017/7/16
- 3). 近藤宏樹  
イントロダクション:PFICに対する医師主導治験の状況報告  
第34回日本小児肝臓研究会 2017/7/16
- 4). 林久允、直井壯太郎、戸川貴夫、廣瀬友、近藤宏樹、長谷川泰浩、虻川大樹、佐々木美香、室谷浩二、渡辺聡、中野聡、箕輪圭、乾あやの、長坂博範、福田晃也、笠原群生、別所一彦、鈴木光幸、

楠原洋之

末梢血単球由来マクロファージの表現型

解析による ATP8B1(FIC1)欠損症の鑑別

第 34 回日本小児肝臓研究会 2017/7/16

5). 林久允

難治性小児肝疾患の理解と診断・治療法

の開発に向けた取り組み

第 23 回創剤フォーラム若手研究会

2017/09/09

6). 林久允、直井壯太郎、戸川貴夫、廣瀬

友、近藤宏樹、長谷川泰浩、虻川大樹、

佐々木美香、室谷浩二、渡辺聡、中野

聡、箕輪圭、乾あやの、長坂博範、福田

晃也、笠原群生、別所一彦、鈴木光幸、

楠原洋之

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する

医薬品開発のための新規診断法の開発

第 39 回生体膜と薬物の相互作用シンポジ

ウム 2017/10/27

7). 林久允

難治性小児肝疾患の克服に向けた胆汁酸

輸送担体 Bile salt export pump

(BSEP/ABCB11)を標的とした創薬研究

Conbio 2017 2017/12/07

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし