

小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査にむけて

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、実態調査はまだ少ない。

本邦で本症に関する疫学調査は、小児領域に関する先行研究のみであった。今回、滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により成人領域を含めた調査が進行している

小児期発症の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。まずは本症の症候を呈する疾患の知識の普及を図る必要があると思われる。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る。

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 かどうかの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。

先行研究（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研究、H26-難治等（難）-一般-082）では小児期発症の肝内胆管減少症に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

本症が疑われる症例 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。予後不良例の検出を目指した調査であり、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。

症例の捕捉のため、今回は成人を対象とした調査について滝川班のご協力をいただいた。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

滝川班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究、H29-難治等（難）-一般-038）のご協力により一次調査が行われた。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、日本小児外科学会進呈施設・教育関連施設、日本肝胆膵学会高度技能専門医修練施設の国内 636 施設に質問状を送り、532 施設から回答があった。

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、以下の項目について二次アンケートへの協力を滝川班のご協力のもとに依頼した。

・基礎情報現在の年齢、性別、身長、体重、結婚の有無、就業・就学状況 疾患が原因で就業・就学に困難がある、「女性」の場合（月経周期、妊娠の有無、出産の有無、お子さんの人数、出産年齢、周産期トラブルの有無、妊娠中絶、流産、死産、肝酵素上昇（基準値上限の 1.5 倍以上）、胆管炎、門脈圧亢進症）

（以上は全疾患共通の質問）

本症については、小児期の二次アンケートに合わせ下記のように依頼した。

・新生児肝炎・アラジール症候群・PFIC などが除外されたかの確認

- ・それらの場合の遺伝子診断の有無
- ・肝外病変の有無
- ・胆管炎既往の有無
- ・肝生検の有無
- ・内服治療の有無
- ・内服ありの場合の内容確認
- ・肝移植の有無、再移植の有無
- ・PTCD 治療歴の有無
- ・ERCP（検査または治療）歴の有無
- ・胃または食道静脈瘤治療の有無
- ・脾摘の有無
- ・部分的脾動脈塞栓術の有無
- ・門脈体循環シャント手術の有無（TIPS を含む）
- ・食道離断術あるいは血行郭清術の有無
- ・発がんの有無
- ・発がんありの場合の詳細
- ・黄疸の有無
- ・横断ありの場合の持続性
- ・脾機能亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症その他の有無
- ・（移植例で）移植合併症の有無

C. 研究結果

1. および 2. 一次および二次アンケートの状況

一次調査では本疾患に関して 6 施設から存在するとの返信があった。

二次調査の集計はいまなお進行中である。

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う。先行調査では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た精査を普及させる余地があると思われる。

今後症例の捕捉を目指し成人領域を含めた調査が必要と思われる。

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 なし