

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

先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の成人の全国調査にむけて

研究分担者

呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授
工藤豊一郎 水戸済生会総合病院小児科主任部長

研究要旨

先天的な門脈欠損症もしくは低形成は、先天性門脈体循環短絡症の一つであり、門脈血が体循環で検出される。そのため新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多いが、発生頻度の詳細は不明である。

マススクリーニングで発見された際は無症状例が多い。長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こしうるとされるが、剖検などで初めて気づかれる例もあり、その自然歴は不明である。よってその治療的介入の是非、内容（内科的/外科的）、タイミングなどは現状では経験に基づいて実施されている。

本症の病因も不明であったが、胎児期発症とみられてきた。近年産科領域で胎児超音波によるスクリーニングが一般化し、本症は胎児期に診断されうる。そこで文献などを検索した結果、agenesis of the ductus venosus がよく一致すると判明した。すなわち本症の大部分は胎児期静脈管早期閉鎖による可能性があり、短絡血管を閉鎖する治療の有効例で肝発育がみられることとも矛盾しないと考えられた。今後検証が望まれる。

研究協力者

坂本修

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

特命教授

A. 研究目的

先天的な門脈欠損症もしくは低形成では、門脈体循環短絡が必ずみられる。短絡血管を通して肝臓で代謝されるべきガラクトースを含む門脈血が体循環に流入するため、新生児マススクリーニングにおいて血中ガラクトース高値を契機に診断される例が多い。比較的本

邦に多い（2-5万人に1人）と推測されているが、詳細は不明である。

ガラクトース以外にも肝臓で代謝されるべきアンモニア、肺血管拡張物質などを含む門脈血が体循環に流入することで、長期的には肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍など様々な合併症を引き起こ

すとされる。しかしながら成人後に血液透析導入を契機に肝性脳症をきたして診断される例や、成人後に精神疾患を疑われて長年の高アンモニア血症に気付かれる例、剖検で初めて気付かれる例などがあり、その自然歴は不明である。

現状では治療的介入の是非、内容(内科的/外科的)、タイミングなどは経験に基づいて実施されている。

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)では小児に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

- ・マススクリーニングが契機で診断されるのは約半数である
- ・肝内シャント:肝外シャントは約1:2である
- ・肝外シャントはほとんど自然閉鎖しない
- ・自然閉鎖を認められない症例のうちの58%に外科的治療が実施されていた
- ・肝移植が6例に実施されていた
- ・25%に何らかの内科的な薬物治療を継続的な要する。

成人期の報告の多くは肝腫瘍の手術時に偶然見つかるものが多いが、肺高血圧症、肝肺症候群を呈している例もある。長期予後进行らかにする目的で、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。

病因も長らく不明であったが胎児期に発症することに異論はないと思われる。近年産科領域で胎児超音波によるスクリーニングが一般化し、胎児期に診断されている本症症例がありうる。そこで網羅的文献検索を試みた。胎児期に発症する疾患と考えられること、門脈が関係すること、理論的成因として静脈管の早期閉鎖がありうることを念頭にキーワー

ドを選択しスクリーニングを行った。

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。

- ・シャント閉塞術実施施設(実施年齢、術式)
- ・肝移植の有無
- ・合併症の有無

肝肺症候群、低血糖発作、門脈圧亢進症、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍

- ・現在(または肝移植前)の重症度

神経系合併症・門脈圧亢進症・門脈肺高血圧症

3. 網羅的文献検索

PubMed、医学中央雑誌、Google サーチエンジンを対象に fetus, portal vein, ductus venosus、もしくはその日本語訳の 3 者を含む資料を求めて一次スクリーニングを行った。Google では画像検索を併用し、先天性門脈欠損症に類似した画像を目視でスクリーニングした。

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 40 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。

3. 網羅的文献検索

文献的検索のうち、PubMed の一次スクリーニングで 103 文献が、二次スクリーニングで 20 文献に絞った。そこで記載された疾患のうち、agenesis of the ductus venosus, ductus venosus agenesis が先天性門脈欠損症ないし低形成に最も近い解剖学的所見を示していた。

医学中央雑誌では一次スクリーニングで 64 文献が検出され、二次スクリーニングで本症と思われる疾患を記載した 8 文献を得た。

本症に対し産婦人科領域では静脈管無形成（症）静脈管欠損症の用語が用いられていた。

Google サーチエンジン画像検索で同様に検索し、上位 200 画像を目視で検索し、先天性門脈欠損症に類似した血管の画像所見を示す疾患として ductus venosus agenesis を得た。

D. 考察

本症で合併症の報告はあるものの無症状のまま成人することの多い疾患と思われ、どの

程度の介入をすべきかはまだ明確にされていない。

成人期の調査が進むことで小児期にどの程度の介入をすべきか判明する可能性がある。今後の調査の進展を待ちたい。

本症の病因は長らく不明であったが、胎児スクリーニングで見出される静脈管無形成症が本症に合致し、胎児期静脈管早期閉鎖が関与すると思われる。

本症の治療では門脈体循環短絡を縫縮・閉鎖することで門脈血流が増加して肝臓が成長する例が多く、胎児期の一時的な問題だけで門脈体循環短絡が形成されたとすれば矛盾なく理解出来る。全症例がこの仮説で説明されるのか、今後の検証が待たれる。

本症では英語名でも先天性門脈欠損症 (congenital absence of the portal vein) が用いられているが、IVR の進展とともに門脈造影では門脈が存在し、低形成のほうが適切な例が多いことが判明している。

以上を鑑みると、本症の今後の疾患名は、先天性門脈低形成（胎児期静脈管早期閉鎖ないし無形成症）などがより実態に近いと思われ、指定難病・小児慢性特定疾病などで用いる用語を選定する際は注意が必要と思われた。

E. 結論

先天性門脈欠損症ないし低形成は成人期の予後の調査を待って治療方針の策定を行う必要がある。

本症の病因は胎児期の静脈管早期閉鎖が関係する可能性が高く、今後検証するとともに疾患名は先天性門脈低形成（胎児期静脈管無形成症）など、より実態に近いものに改めることが望ましいと思われた。

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

参考資料

1) 工藤豊一郎 各論 12-16 先天性門脈欠損症．小児慢性特定疾病診断の手引き p.893-894. 2016. 診断と治療社.

(https://www.shouman.jp/disease/details/12_16_028/)

2) 工藤豊一郎 先天性門脈欠損症 日本小児栄養消化器肝臓学会第8回卒後教育セミナー(2016年9月16日 つくば市 文部科学省研究交流センター)