

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究
分担研究報告書

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 | 教授 |
| 研究分担者 | 水田 耕一 | 自治医科大学 | 移植外科 | 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 | 病院講師 |
| 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 症候群は肝臓だけでなく全身の臓器に障害が及ぶため、特に生涯に渡る医学的管理が求められる。本症における成人期医療の全国調査を行ったところ、頭部や腹部の血管評価が十分には実施されていないことが明らかとなった。生命予後に影響を与える合併症として脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが求められる。また、日本全国を対象にした効率的な遺伝子診断システムを整備した。

A. 研究目的

Alagille 症候群は平成 27 年に難病指定された遺伝性肝疾患の一つで、JAG1 や NOTCH2 の変異により、肝内胆管減少から乳児期に胆汁うっ滞性肝障害を呈する。Notch シグナル経路の異常による胚発生段階での胆管形成不全が新生児・乳児期から起きる胆汁うっ滞性肝障害の原因であるが、その他にも心血管奇形や腎障害、椎骨形成異常など全身に表現型を呈する。これらの症状は乳幼児期のみならず、生涯にわたって発症することがある。そのため、Alagille 症候群では肝臓だけでなく、包括的な医学的管理が求められており、とりわけ脳血管異常は生命予後に影響することが既に知られている。近年、脳血管のみならず腹部の血管、特に腎動脈の異常により腎不全や腎性高血圧を起

こすことが報告されている。しかしながら、このような腹部血管の異常に関する情報はまだ少なく、未だ不明な点が多く残されている。また、その他にも脳血管障害や腎機能障害などの肝臓以外の臓器障害に関する成人期診療の実態は不明である。そこで、これらの成人期における肝臓以外の全身合併症に関する実態把握に努めた。

B. 研究方法

成人診療分野における診療実態調査を帝京大学内科学田中篤教授に実施頂いた。

C. 研究結果

今回判明した成人期の Alagille 症候群は 20 例であった。そのうち小児科、小児外科、小児病院

など小児関連施設で受療を継続している者が 10 例 (50%) であった。また、12 例 (60%) で年 2 回以上の受診を要していた。Alagille 症候群の成人期診療では、血液検査や腹部超音波検査、心臓超音波検査はほぼ全例で実施されているが、脳血管や腹部血管を評価するための画像検査の実施例は半数未満にとどまっていた (図 1)。

新生児期や乳児期早期の胆汁うっ滞性疾患は鑑別診断が多岐にわたる。胆道閉鎖症が否定された例では Alagille 症候群をはじめ遺伝性胆汁うっ滞性疾患を考慮する必要がある。Alagille 症候群では疾患関連遺伝子として JAG1 と NOTCH2 が知られており、これらの遺伝子解析は診断に有用である。特に Alagille 症候群では症状が多様であることから非定型の Alagille 症候群で遺伝子診断が参考になる。次世代高速シーケンサーを用いた複数の遺伝性肝疾患の網羅的解析を名古屋市立大学小児科 (戸川貴夫博士ら) と筑波大学小児科の共同研究で実施できる体制を構築した。国内における本症をはじめ遺伝性胆汁うっ滞性疾患の遺伝子診断体制が強化された。

D. 考察

Alagille 症候群では、脳血管障害や腎障害など成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、これらの潜在的なリスクがあるかどうかについて画像的検査が行われていない実態が明らかとなった。しかし、Alagille 症候群において脳血管や腹部血管の評価にどのような画像検査モダリティが有用であるかの定まった知見は未だない。全例で血管造影検査を行うことは侵襲や被曝の面でデメリットが少なからずあり、超音波検査や造影 MRI、造影 CT などのモダリティでの評価が現実的であ

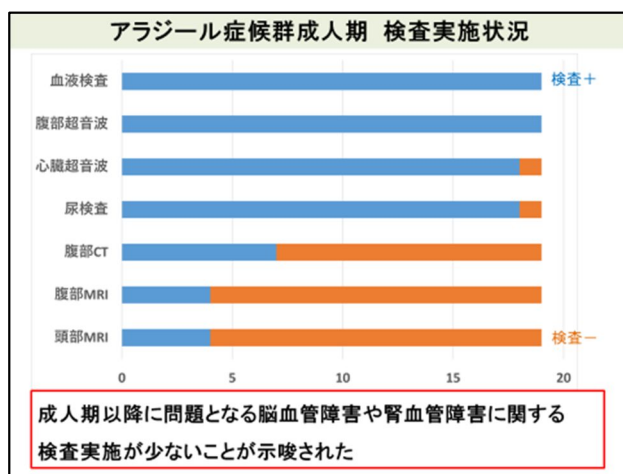
る。評価方法の標準化が今後の課題である。これらより本研究では Alagille 症候群の成人期診療における合併症を早期抽出する上での課題が明らかとなった。

また、Alagille 症候群のように表現型が多彩な疾患では遺伝子診断の位置付けが大きいため、国内における遺伝子診断体制を整備したことで、今後の診療に大きく役立つと期待される。

E. 結論

成人期の Alagille 症候群の診療において、頭部や腹部の血管評価が十分には実施されていないことが明らかとなった。生命予後に影響を与える合併症として脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが求められる。

(図 1)



F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 今川 和生 .【小児疾患の診断治療基準】 (第 2 部) 疾患 消化器疾患 新生児肝炎症候群. 小児内科. 50 巻増刊, Page442-443(2018.11)

(2) 今川 和生、和田宏来、田川学、須磨崎亮 .

指定難病最前線 vol. 74 アラジール症候群. 新薬と臨床. 第 67 巻 12 号, Page1572-1576(2018.12)

2. 実用新案登録
該当なし

(3) 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. Journal of Human Genetics. 2018 May;63(5):569-577.

3. その他
該当なし

2. 学会発表

(1) 今川 和生, 戸川 貴夫, 伊藤 彰悟, 遠藤 剛, 新生児・乳児の胆汁うっ滞性疾患を効率よく診断するための乳児黄疸ネット, 第 63 回日本新生児成育医学会, 2018 年 11 月, 東京

(2) 今川 和生, 林 久允, 谷川 健, 和田 宏来, 工藤 豊一郎, 鹿毛 政義, 須磨崎 亮: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型乳児の臨床像と胆汁酸トランスポーター-BSEP の変異機能解析, 第 54 回日本肝臓学会総会, 2018 年 6 月, 大阪

(3) 今川 和生, 林 久允, 佐分 雄祐, 伊藤 彰悟, 戸川 貴夫, 高田 英俊: 本邦の進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型で頻度の多い ABCB11 C129Y 変異の機能解析, 第 35 回日本小児肝臓研究会, 2018 年 7 月, 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし