

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

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 准教授

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。さらに、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 診療ガイドライン（案）を作成した。

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膵炎、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 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

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、肝組織病理像も観察された(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

帝京大学・田中篤教授により送付された一次アンケート調査では、2017 年 10 月 20 日締め切り日までに 636 施設中、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。その結果、18 歳以上症例における PFIC 症例数は PFIC1 3 人・PFIC2 0 人・不明 1 人という結果だった。

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。

以上を合わせると、PFIC の成人症例は日本国内では非常に少なく、多くは小児期に肝移植を受けた症例と思われた。

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知られている疾患にも関わらず、これまで本邦においては正確な患者数、病歴、予後などの疫学データも存在しなかった。

今回の調査から、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。

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, OHayashi 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 May;63(5):569-577.
- 2). OHayashi H, Naoi S, Togawa T, Hirose Y, OKondou 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.

2 . 学会発表

- 1). 長谷川泰浩、木村武司、別所一彦、毛利育子、奥田英佑、中川幸延、林久允、室田浩之、近藤宏樹
Pruritus in Patients with Pediatric Cholestatic Diseases (小児胆汁うっ滞性肝疾患における痒みとその診療
28th International Symposium of Itch (第 28 回 国際痒みシンポジウム)
2018/9/29
- 2). 中野聡、林久允、平井沙依子、齋藤暢知、箕輪圭、鈴木光幸、清水俊明
フェニル酪酸 Na の継続投与で自己肝生存している進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の 2 例
第 121 回日本小児科学会学術集会
2018/4/20
- 3). 中野聡、大坂周平、長谷川泰浩、東良紘、乾あやの、鈴木光幸、林久允
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症におけるフェニル酪酸ナトリウムの薬物動態に食事が及ぼす影響
第 54 回日本肝臓学会総会 2018/6/15
- 4). 今川和生、林久允、佐分雄祐、伊藤彰悟、戸川貴夫、高田英俊
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 2018/6/15
- 5). 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 2018/7/15

- 6). Yusuke Sabu, Shogo Ito, Koichi Ito, Hiroyuki Kusuhara, Takao Togawa, ○林久允

Molecular analysis of ABCB11 mutations identified in pediatric patients suffering from progressive or benign recurrent intrahepatic cholestasis with normal-GGT level. 2018 International Meeting on 2nd MDO and 33rd JSSX 2018/10/3

- 7). ○林久允、○近藤宏樹、別所一彦、箕輪圭、戸川貴夫、水落建輝、村上潤、虻川大樹、乾あやの

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するブフェニールの医薬品開発研究について（進捗状況報告）

第 45 回日本小児消化器肝臓学会 2018/10/6

- 8). 中野聡、○林久允、大坂周平、箕輪圭、平岡由佳、三浦芳樹、鈴木光幸、清水俊明

尿素サイクル異常症に対するフェニル酪酸ナトリウムの至適用法・用量を探索するための臨床研究

第 45 回日本小児消化器肝臓学会 2018/10/6

- 9). 中野聡、長谷川泰浩、乾あやの、鈴木光幸、○林久允

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型におけるフェニル酪酸ナトリウムの至適な用法 - 薬物動態に食事が及ぼす影響 -

JDDW2018 2018/11/2

- 10). 林久允、近藤宏樹、別所一彦、戸川貴夫

胆道閉鎖症が否定された胆汁うっ滞症例の早期診断・症例登録システムの構築

に向けた試み

第 45 回 日本胆道閉鎖症研究会 2018/11/3

- 11). 今川和生、○林久允、戸川貴夫、草野弘宣、鹿毛政義

胆道閉鎖症と鑑別の必要な新生児・乳児期胆汁うっ滞症例における乳児黄疸ネットを活用した診断支援

第 45 回 日本胆道閉鎖症研究会 2018/11/3

- 12). 林久允

日本における希少難病を対象とした治験について～PFIC2 の事例を通して感じたこと～

RDD 東大薬学部 2019/2/17

- 13). 林久允

トランスポーターを標的とした創薬研究による小児肝臓難病の克服への挑戦 第 92 回 日本薬理学会年会 2019/3/16

- 14). 大坂周平、中野聡、佐分雄祐、平井沙依子、箕輪圭、東良紘、渡辺聡、乾あやの、別所一彦、楠原洋之、鈴木光幸、○林久允

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するフェニル酪酸ナトリウムの用法至適化のための臨床研究

日本薬学会 第 139 年会 2019/3/22

- 15). 佐分雄祐、伊藤彰吾、伊藤孝一、楠原洋之、戸川貴夫、○林久允

家族性肝内胆汁うっ滞症の予後予測を目的とした ABCB11 の病因変異の解析 日本薬学会 第 139 年会 2019/3/21

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし