

先天性門脈欠損症および低形成の成人領域の全国調査結果と課題

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座教授

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

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

坂本 修（故人） 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野特命教授

水田 耕一 自治医科大学移植外科教授

上本 伸二 京都大学医学研究科肝移植小児外科教授

笠原 群生 国立成育医療研究センター臓器移植センター長

研究要旨

先天性門脈欠損症(CAPV)もしくは低形成(CHPV)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。新生児期以降は偶然の画像検査または心疾患の追跡で見いだされたり、肝腫瘍・消化管出血・肝性脳症の精査などで見いだされる例がある。成人後の経過など詳細は不明である。

今回厚生労働省研究班（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班）で本症を含む移行期の症例調査が行われるにあたり、合併症などの調査を同時に依頼し、結果を解析した。

17施設から25例の報告があり、うち23症例を対象とした。平均年齢33.2歳、男16例、女7例であった。門脈圧亢進症ありと判断されていた症例が23例中13例と当班ですすでに行った小児例の調査より高頻度であった。神経症状、肺高血圧症、肝肺症候群、肝性脳症については小児の調査と明らかな差は無かった。

これら合併症の有無が就労・婚姻などのQOLと関連しており難病として評価する上で重要と思われた。

A. 研究目的

先天性門脈欠損症(CAPV)もしくは低形成(CHPV)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。

また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)、タイミングなどは経験に基づいて実施されている現状である。

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CAPV/CHPVおよび門脈体循環短絡症の小児に対しての全国調査で下記の結果が得られている。

・56例(男児27例、女児28例、不明1例)を解

析。

- ・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スクリーニング検査がないため、消化管出血や肝腫瘍の手術時に偶然見いだされるものが多いが、肺高血圧症、肝肺症候群を呈している例もありうる。今回は滝川班(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)で成人を対象としての移行期症例の調査が行われるためあわせて小児で行った調査を行った。

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調査を行った。

移行期にある疾患共通の質問事項は以下の通り。

- ・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）

さらに仁尾班小児期の二次アンケートに合わせ下記を尋ねた。

- ・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、門脈圧亢進症、肝肺症候群、門脈肺高血圧症）

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査では本疾患に関して 40 施設からありと返答があった。これを対象に二次調査を行った。

17 施設から 25 症例分の回答を得た。このうち 20 歳以上の 23 例を解析対象とした。平均年齢 33.2 歳、男 16 例、女 7 例であった。

2) 移行期に関する事項

< 体格 >

平均身長 167.5cm、平均体重 64.4kg、特定の傾向は抽出されなかった。

< 婚姻 >

あり 7 例
なし 12 例
不明 4 例

< 就業・就学状況 >

フルタイム就業 9 例
パートタイム就業 2 例
その他就労 5 例

無職 5 例
学生 2 例

< 疾患が原因で就業・就労に困難があるか >

あり 6 例
なし 10 例
不明 7 例

< 女性の場合の出産 >

7 例中 4 例で出産あり、合計 7 子。出産年齢は 31-36 歳。

3) 本症に関する事項

< 治療 >

(1) 内科的治療

要する 17 例

要しない 5 例

不明 1 例

(2) 外科的治療

施行されていない 10 例

施行された 2 例

（2 例とも一次的短絡血管結紮術。1 例はその後肝移植術。IVR や二期的短絡血管結紮術はなし）

不明 11 例

< 合併症の有無 >

肝肺症候群なし 21 例

不明 2 例

低血糖発作なし 21 例

不明 2 例

門脈圧亢進症なし 9 例

あり 12 例

分類不能 1 例、不明 1 例

肺高血圧症なし 19 例

あり 2 例

不明 2 例

肝性脳症 なし 19 例

あり 4 例

肝腫瘍 なし 13 例

あり 9 例

不明 1 例

門脈圧亢進症ありとなしで、ほかの合併症などが関連するか検討したが、一定の傾向は見いだされなかった。

< 現在の重症度 >

(1) 神経症状

異常を認めない 18 例

軽度（IQ70 未満、自立歩行可能） 4 例

中等度（IQ50 未満、歩行不可能） 1 例

高度（IQ35 未満や保母寝たきり） なし

(2) 門脈圧亢進症（治療例は治療後の状態）

なし（内視鏡は未施行） 7 例

食道静脈瘤なし 7 例

静脈瘤あり、易出血性ではない 1 例

静脈瘤あり、易出血性だが未出血 1 例

静脈瘤あり、出血既往あり 7 例

(3) 肝肺症候群

低酸素血症なし 22 例

先天性心疾患による低酸素血症 1 例

(4) 肺高血圧症

なし 21 例

不明 2 例

D. 考察

男 16 例、女 7 例と男性が多かった。平均年齢は 33.2 歳であった。

本症によって就業に支障があるとの回答が 6 例あり、神経症状のある例がほとんどであった。また女性 7 例のうち門脈圧亢進症・神経症状など合併症の無い例で 4 例が出産していた。

従って合併症と QOL が関連すると思われる。

合併症として門脈圧亢進症が多く（23 症例中 12

例で)挙げられていたが、小児例を対象とした先行研究では 60 症例中 12 例程度と成人より頻度が低かった。

この背景として以下の可能性を挙げる。

- 1)成人例では年余を経て門脈圧亢進症を合併する。
- 2)小児期に後天性に発症する肝外門脈閉塞症を、本症と混同している。
- 3)成人例は門脈圧亢進症で発見されるというバイアスがある。

1)については、「先天性」門脈欠損症であれば、短絡血管は胎生期に形成され、可塑性の高い時期であるため出生時には成人のような門脈圧亢進症はみられない。しかし合併する心疾患のために静脈圧上昇を招く例や、短絡血管が成長とともに発達しない例は門脈圧亢進症をきたしうる。今後、こうした病態についてコンセンサス形成が必要であろう。

しかし、門脈疾患は症例も少なく、診療する医師は数も少ないため、2)のように門脈圧亢進症が成人で発見された場合、門脈圧亢進症を主徴とする肝外門脈閉塞症は、本症で肝門部に海綿状血管増生をきたした場合と混同されうる。

診断時の画像の中央評価、追跡経過の評価が必要と思われ、今後の課題である。

3)の可能性も念頭に置く必要があり、消化管出血をきたさず無症状であるために、出生時スクリーニングの無い成人例では本調査から漏れた例が多い可能性もあろう。

門脈圧亢進症とほかの合併症などが関連するか検討したが、一定の傾向は見いだされなかった。

肺高血圧症、肝肺症候群、肝性脳症の頻度が小児の調査と比べて高まることは無かった。肺高血圧症は年余を経て悪化するよりは、発症するならば小児期に起きてしまう例が多いと推測された。

本症の合併症を規定する因子として、門脈シンチグラフィで測定される門脈シャント率が挙げられる。診断初期にこれが評価されることが望ましい。今後この検査の普及のためガイドラインなどでも言及する必要がある。

E . 結論

- ・成人例の調査結果を解析した。
- ・男が女より多かった。
- ・合併症と QOL が関連すると思われた。
- ・門脈圧亢進症を伴う例が小児での調査に比べて多かったが、この解釈は定めがたい。今後の調査の継続が必要と思われた。
- ・診療ガイドラインの見直しをしていく。

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