

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

総合研究報告書

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 症候群は平成 27 年 7 月 1 日からの第二次実施分の指定難病に承認され、小児期診療だけでなく、成人期も見据えた包括的な医療の充実が求められている。本研究ではその実現に向けて小児期診療・成人期診療のそれぞれの側面から研究を進めた。小児期診療では、早期の診断・治療介入を得るために日本全国を対象にした効率的な遺伝子診断システムを構築したほか、検索エンジンで常に上位にヒットするウェブサイト「乳児黄疸ネット」を活用した症例相談システムを新たに作製した。成人期診療では全国調査を行い、生命予後を左右する脳血管や腹部血管、腎臓の評価が重要な課題であることが判明した。

A. 研究目的

本研究の目的は、Alagille 症候群における小児期から成人期にわたる患者の QOL 向上を目指した包括的な医療の充実を図ることにある。

本症は平成 27 年に難病指定され、小児期だけでなく成人期における医学的管理の実態把握が求められている。特に、脳血管障害や腎障害などは生命予後に影響を与える重要な合併症であるが、本邦におけるこれらの成人期診療の実態は明らかにされていない。特に Alagille 症候群患者の QOL 改善を考える上で、これらの重篤な合併症とそのサーベイランス方法について実態を把握する必要がある。

また、本症は症状が多彩で診断が難しい例も少なくないことから、その診断支援に資するシステム構築が必要である。本症は JAG1 や NOTCH2 という遺伝子に異常があり、Notch シグナル経路の異常から肝内胆管減少や腎不全、脳血管障害、眼球や脊椎の異常などを示す。しかし、これらの所見を全て呈することは多くないため、非典型例の診断には遺伝子診断が有用である。

本研究では国内の遺伝子診断体制を強固にするほか、乳児黄疸ネットを活用した診断支援体制構築を整備する。

B. 研究方法

Alagille 症候群の成人期診療における課題を文

献的に検討・抽出した。成人期診療における実態調査を帝京大学内科学田中篤教授に実施頂いた。また、本症の診断支援システム整備のため、乳児黄疸ネットを改訂した。

C. 研究結果

本研究によって Alagille 症候群の移行期医療における注意点や課題が見出された。文献調査により、Alagille 症候群では小児期から続く肝病変や心・血管障害のほか、肝細胞癌、肝移植後合併症、腎病変、脳血管病変、膵病変、妊孕性、内科など成人診療科へのトランジションが移行期医療の課題として挙げられた。腎病変や脳血管病変は年齢とともに進行して顕在化することがあり、この中には主要な症候に乏しく小児期に未診断であった例や家族歴も明らかでない非典型例が含まれる。小児期から肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常が判明していれば、それぞれに対するサーベイランスを行い、成人期における健康障害のリスクを減じることができる。

今回の調査で判明した成人期の Alagille 症候群は 20 例であった。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は半数以下であった。

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。これまで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実施してきた名古屋市立大学小児科に加え、筑波大学小児科が解析機関として追加された。これらの 2 機関は日本全国から遺伝性胆汁うっ滞症患者の遺伝子診断を受け付けており、遺伝子診断体制が強化された。

Alagille 症候群などの希少難治肝疾患における診療が円滑に進むよう、全国の主治医から専門医のネットワークにアクセスしやすいように、乳児黄疸ネット内に症例相談フォームを作製し、遺伝子検査や病理検査などの特殊検査を案内するなど診断支援に取り組んだ。

D. 考察

Alagille 症候群は成人期においても注意すべき合併症が複数あるが、症状の個人差が大きいため、個々の症例における医学的管理は一律なものではなく、それぞれの症例に応じた対応が必要である。一方で、肝病変、心血管病変、腎障害、脳血管異常は生命予後とも関連するため、そのサーベイランスに関する方針の策定が求められる。

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のリスクを評価するための画像的検索の実施率が低い実態が明らかとなった。しかし、Alagille 症候群における脳血管や腹部血管の評価に適した画像検査方法は未だ定められていない。実際には超音波検査や造影 MRI、造影 CT などのモダリティでの検索が検討されるが、これらによる評価方法の標準化が今後の課題である。

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であろう。さらに検索エンジンで常に上位にヒットするウェブサイト「乳児黄疸ネット」も活用することで、全国的に Alagille 症候群のみならず乳児胆汁うっ滞性疾患の診療水準の向上に繋がることが期待される。

E. 結論

Alagille 症候群の移行期医療における問題点を抽出した。成人期の Alagille 症候群の診療における脳血管や腹部血管、腎機能の標準的な評価方法を策定していくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 慢性疾患児の一生を診る アラジール症候群. 小児内科. 48 巻 10 号. p1489-1492, (2016.10)

(2) Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E, Fukushima T, Sumazaki R.: Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. *J Hum Genet.* 2016 Sep; 61(9): 797-801.

(3) Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D.: The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol*

Pract. 2016 May-Jun;4(3):481-488.e2.

(4) 和田 宏来, 田川 学, 須磨崎 亮. 【肝胆膵の指定難病を整理する】平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病 アラジール症候群. 肝・胆・膵. 72 巻 4 号. p721-726, (2016.4)

(5) Yoshimatsu S, Sugaya T, Hossain MI, Islam MM, Chisti MJ, Kamoda T, Fukushima T, Wagatsuma Y, Sumazaki R, Ahmed T.: Urinary L-FABP as a mortality predictor in <5-year-old children with sepsis in Bangladesh. *Pediatr Int.* 2016 Mar;58(3):185-91.

(6) Enokizono T, Ohto T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Iwabuchi A, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. Preaxial polydactyly in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome caused by a novel nonsense mutation in KMT2A. *Am J Med Genet A.* 2017 Oct;173(10):2821-2825.

(7) Ohto T, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Suzuki H, Sakai A, Imagawa K, Fukushima H, Fukushima T, Sumazaki R, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K. A novel BBS10 mutation identified in a patient with Bardet-Biedl syndrome with a violent emotional outbreak. *Hum Genome Var.* 2017 Aug 10;4:17033.

(8) 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)

(9) 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 卷 12 号, Page 1572- 1576 (2018.12)

(10) 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.

2. 学会発表

(1) 今川 和生, 須磨崎 亮. 小児消化器病学の将来展望 多施設共同研究の推進を願って 乳児黄疸ネットを活用した希少難治性肝疾患の研究推進. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば

(2) 和田 宏来, 田川 学, 酒井 愛子, 加藤 愛章, 工藤 豊一郎, 須磨崎 亮. 僧帽弁逸脱症・脳内多発石灰化・白内障・軽度精神発達遅滞を合併した若年性肝硬変の 1 例. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2016 年 9 月, つくば

(3) 今川 和生, 田川 学, 酒井 愛子, 須磨崎 亮. 希少難治肝疾患の臨床研究を推進する上での

乳児黄疸ネットの活用. 第 120 回日本小児科学会 学術集会, 2017 年 4 月, 東京

(4) 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

(5) 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

(6) 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

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし