

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に関する研究

小児期発症原因不明肝硬変

研究分担者 田尻 仁 大阪急性期・総合医療センター・臨床研究支援センター長

研究協力者 工藤豊一郎 茨城県済生会 水戸済生会総合病院小児科主任部長

研究協力者 村上 潤 鳥取大学医学部附属病院小児科講師

研究要旨：小児期発症の原因不明肝硬変の小児期・成人期の臨床的背景、生活の実態調査を行った。肝硬変症そのものの診断、小児期特有の希少疾患の除外診断のための診断システム構築の必要がある。合併症や肝移植後の就学・就業への影響は、一般的な肝硬変症の経過と同様である可能性が示唆された。

A. 研究目的

ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患などの原因が明らかでない原因不明肝硬変の存在は、成人領域では肝硬変症の10-20%程度とされており、その原因の多くは非アルコール性脂肪肝炎によるもの(burn out NASH)と考えられているが、高齢者が多いなど小児領域とは臨床像が著しく異なる。一方、小児領域では本邦での調査はされておらず、その病態は明らかではない。

小児における原因不明肝硬変の実態を明らかにするため、胆道閉鎖症以外の小児期発症の希少肝胆道疾患のうち、小児慢性特定疾患に挙げられている疾患の全国調査を行い、疾患の頻度と臨床的特徴、予後、成人期の実態(就学・就業、結婚)について調査した。

B. 研究方法

以下のアンケート調査を行った。

一次調査対象は、日本小児科学会の研修施設 520 施設と日本小児外科学会専門医が在籍する施設 262 施設の計 782 施設に行い、2005 年～2014 年の過去 10 年間での、20 歳以下の対象疾患例の経験を訪ねた。519 施設(66.4%)から回答が得られた。原因不明肝硬変症例の経験がある施設に二次調査を行い、対象症例の診療情報を得た。

また、20 歳以上まで生存した症例を対象に追加調査を行った。

診療情報の項目は、生年月日、性別、診断日、診断の契機、家族歴、診断上重要な検査、除外した疾患(Alagille 症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、TJP2 異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、チロジン血症 2 型、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、Niemann-Pick 病 C 型(NP-C)、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、Wilson 病、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシス)、肝硬変合併症とその重症度、肝移植の有無、予後、現在の治療、厚労省の肝障害分類・身体活動制限分類、とした。

成人期の実態(就学・就業、結婚)については、希少難治性肝疾患の成人期における診療状況の実態調査のため 532 施設にアンケート調査を行った。小児期発症の原因不明肝硬変症のある施設は 11 施設であり、二次調査への回答が得られたのは 5 例であった。

アンケート項目は、基礎情報(年齢、結婚や就業・就学の状況、出産等)、肝硬変症に対する治療内容(肝移植、肝硬変症の各種合併症に対する治療等)とした。

(倫理面への配慮)

二次調査の診療情報取得に際し、連結可能匿名化を行い個人情報を保護した。また診療録からの情報収集にて行ったため、研究対象者に新たな負担は生じてい

ない。

C. 研究結果

一時調査にて26例の原因不明肝硬変症例が存在した。小児例4例、20歳以上まで生存した8例の二次調査結果が得られた。

小児例4例の結果を示す。

2例は生後1か月で診断、1例は1歳5か月で診断された(1例は不明)。3例で黄疸を認めたが、白色便・肝腫大は認めていない。

不明の1例を除き全例胆汁うっ滞を認めた。しかし画像所見・肝組織で典型的な肝硬変像を呈したのは1例のみであったが、APRI 1以上(肝硬変の指標とされる)は2例で認めた。APRI 高値の症例(症例3)は予後不良で、残りの3例は予後良好であった。

除外診断としては、1例はミトコンドリア病、ライソゾーム病について臨床検査、特異的酵素活性、肝組織学的に除外されていた。2例はAlagille症候群、PFIC、先天性胆汁酸代謝異常症について臨床的に除外されていた。遺伝子診断はされていなかった。

併存疾患では、予後不良であった症例3で慢性肝不全、門脈圧亢進症、消化管出血、肝性脳症、成長障害を認めたが、予後良好の3例はこれらの併存疾患を認めなかった。全例肝移植は行っておらず、肝障害分類・身体活動制限は生存例では程度が軽く、死亡例では重度であった。

20歳以上まで生存した8例の結果を示す。

現在の年齢は20-33歳、2例が男性、6例が女性。5例が肝移植後生存、1例が肝移植待機中、1例が肝移植後に死亡した。残る1例は軽快し終診。肝移植適応の7例は、全例慢性肝不全、門脈圧亢進症を呈し、成長障害も4例に認めた。

トリプシン欠損症3例、チロジン血症2例であり、希な疾患であるAlagille症候群、ミトコンドリア病、シトリン欠損症、PFIC、TJP2異常症、先天性胆汁酸代謝異常症、Wolman病、コレステロールエステル蓄積症、NP-C、自己免疫性肝炎、新生児ヘモクロマトーシスは

主に臨床的に除外されていた。

肝移植時(待機例は現在)の重症度は、厚生労働省の身体活動制限分類「ウ」以上が5例と過半数を占め、慢性肝不全症状、身体活動制限も強かった。

成人期の実態調査結果を示す。

対象は男性2例、女性3例。診断時年齢は中央値17歳(6-17歳)、調査時の年齢は中央値32歳(20-37歳)。3例は移植外科で、1例は小児外科、1例は小児科でフォローされていた。女性1例のみ既婚、残り4例は未婚であった。この女性1例は出産の経験があるが、妊娠高血圧症候群常位胎盤早期剥離、死産を経験されているものの、これらに原疾患が影響したかは不明である。

肝移植施行は3例(全例女性)、移植時の年齢は11歳、17歳、30歳で、30歳の症例は移植前に難治性腹水や蜂窩織炎などで入院のため休職されていた。肝移植後の経過は、過去のnon-adherenceによる慢性拒絶反応以外は概ね合併症なく良好な経過を示した。

男性の1例は胃食道静脈瘤に対するの治療を小児期に受けているものの、現在は就学に困難はない。男性のもう1例は慢性肝不全症状、門脈圧亢進症を有し、就業困難に陥っていた。

なお全例発がんは認めなかった。

D. 考察

肝硬変の診断は、血液・画像検査、APRIといった非侵襲的指標、肝組織像を総合的に判断されていると思われる。成人のガイドライン(肝硬変診療ガイドライン2015)でも種々の検査、指標を基に総合的に判断するとされており、今回の調査対象でも同様にされていると思われる。

原因不明肝硬変に何らかの先天代謝異常症や自己免疫性肝炎が潜在する可能性が言われているが、これらの除外診断は疾患特異的な検査で行われている症例は少なかった。3例は予後良好であったことを考慮すると、先天代謝異常症の可能性は低いかもしれない。

肝障害分類・身体活動制限と予後は強い相関を認めた。4例中3例は肝障害の程度が軽く、また残る1例は

死亡しており、小児期対象の調査では成人移行症例を見いだせなかった。

次に成人期に達した小児期発症の原因不明肝硬変症の調査では、対象となった症例のほとんどが移植施設でフォローアップされており、末期の肝硬変から肝移植を受けた、あるいは待機中の慢性肝不全症状の強い重症例であった。

肝硬変の原因疾患は検査で除外されている疾患はごく一部（Wilson 病など）であり、小児期発症の肝硬変に対する系統的な診断システム構築の必要性が明らかとなったため、「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成し、2019 年 4 月に「乳児黄疸ネット (<http://www.jspghan.org/icterus/>)」への掲載を予定している。

成人期の実態調査からは、慢性肝不全症状、門脈圧亢進症状のコントロール不良な場合に就学・就業に困難を認めたが、肝移植後の経過は概ね良好であった。「小児期発症の原因不明肝硬変」症例の長期経過は、一般的な肝硬変症の経過と大差はなさそうであるが、症例数が少ないため差を見出すことは困難であった。

E. 結論

小児期発症肝硬変症は肝移植が必要な重症疾患であることが多い。肝硬変の診断そのものにおいても APRI を含む血液・画像検査から総合的に判断する必要があるが、小児期特有の稀な代謝疾患を含む除外診断のための、系統的な診断方法の確立が望まれる。

小児期発症の原因不明肝硬変」症例の合併症や肝移植後の就学・就業への影響は、一般的な肝硬変症の経過と同様である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし