

先天性門脈欠損症(CAPV)および低形成(CHPV)の疫学調査

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

研究要旨

先天的な門脈欠損症(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。しかし頻度、成人後の経過など詳細は不明である。

そこで本症(CAPV/CHPV)について初の全国疫学調査を企画した。小児例については当班で調査した。成人例については厚労科研滝川班(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。

小児例の二次調査では56例の情報得られた。男児28例、女児27例、不明1例について診断の契機や合併症を問うたところ、診断の契機に新生児マススクリーニング検査を挙げた例が29例あった。門脈圧亢進症は12例であったが、肝外門脈閉塞症など後天性の門脈圧亢進症例の誤診による混在を除外できなかった。

成人例の二次調査では23例の情報得られた。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例と当班ですで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。

本症の成因は不明だが、近年胎児期に診断されるCAPV例が報告されるようになり、「胎児期静脈管無形成(ADV)」が関与する可能性が考えられる。

また、調査とともに現在小児慢性特定疾病の診断名は「門脈欠損症」のみであるが、IVR技術の進歩により、実際はより正確に「門脈低形成」と修正すべき症例が多く含まれることが判明しており、今後の見直しが必要と思われた。

田中篤	帝京大学医学部内科学講座教授
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 小児病態学分野准教授
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

A. 研究目的

先天的な門脈欠損症(CAPV)もしくは低形成(CHPV)では門脈体循環短絡がみられる。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。

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を開始した。その結果を引き継いでさらに精査し、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)の協力を得て成人例にも拡大し、解析を試みた。

B. 研究方法

1. 小児例調査

日本小児科学会の研修施設 520 施設と、研修施設でないが日本小児外科学会専門医が在籍する 262 施設の計 782 施設とした。2005 年から 20014 年の 10 年間の 20 歳未満の門脈体循環短絡症例を対象とした。

< 小児例一次アンケート >
往復はがきで症例の存在・概数を確認した。

< 小児例二次アンケート >
一次アンケートで返信のあった施設に下記を尋ねた。

- ・内科治療の要否
- ・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）

2. 成人例調査

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。

< 成人例一次アンケート >
先天性門脈欠損症と診断している例の有無を尋ねた。

< 成人例二次アンケート >
一次アンケートで対象疾患「有」の回答があり、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し、滝川班の調査と同時に上記とほぼ同じ項目について調査を行った。

移行期にある疾患に共通な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）

さらに仁尾班小児の二次アンケートに合わせ下記を尋ねた。

- ・内科治療の要否
- ・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、肺高血圧症）

C. 研究結果

1. 小児例の疫学

一次調査では 153 例の存在が示唆された。二次調査に応じた 25 施設から 60 例の情報を得た。そのうち 56 例（男児 27 例、女児 28 例、不明 1 例）を解析した。

- ・マスキリ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
- ・シャント閉塞術は以下のように行われていた。

IVR	7 例
一次的血管結紮術	10 例
二次的血管結紮術	1 例
- ・肝移植術は 6 例で行われていた。
- ・合併症の頻度は以下の通りであった。

肝肺症候群	52 例中 1 例
低血糖発作	報告例なし
門脈圧亢進症	54 例中 12 例
肺高血圧症	48 例中 4 例
- ・25% に何らかの内科的な薬物治療を継続的な要する

2. 成人例の解析

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例とも一期的短絡血管結紮術。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未滿、自立歩行可能)	4例
中等度 (IQ50未滿、歩行不可能)	1例
高度 (IQ35未滿や保母寝たきり)	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

今回 CAPV/CHPV に関する初の全国調査を行った。小児では男女差はなく、成人例では男が女より多かったが、理由は不明であった。

成人期は新生児マススクリーニングのような検査がないため、消化管出血や肝腫瘍の手術時に偶然 CAPV/CHPV を見いだされる例が多いが、今回は小児期から追跡されている成人例も多かった。

IVR の進歩により、従来「欠損」と診断された門脈を「低形成」と描出できるようになり、診断名が病態にそぐわないことが判明してきた。また「胎

児期静脈管欠損 (ADV)」から本症に至る例があり、今後病態を反映した診断名に変更する必要があると思われる。

成人では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。

成人例の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) 小児例はマススクリーニングで、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りうる (前述)。

2) 成人例では年余を経て門脈圧亢進症を合併する。

3) 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。

2) 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。

3) は門脈圧亢進症を主徴とする肝外門脈閉塞症でも門脈は細くなるため、本症と混同されうる。肝門部海綿状血管増生がある例は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。

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。したがって、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であろう。

E. 結論

- ・CAPV/CHPV の初の全国調査を行った。
- ・小児では男女差はなく、成人例では男が女より多かったが、理由は不明であった。
- ・合併症と QOL が関連すると思われる。
- ・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く今後の調査の継続が必要と思われる。
- ・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