

分担研究課題：新生児胆汁うっ滞性疾患スクリーニング体制の構築

先天性胆汁酸代謝異常症の臨床情報集積と
指定難病登録を見据えた診療体制整備

研究分担者：鈴木 光幸（順天堂大学 小児科 准教授）

研究要旨

先天性胆汁酸代謝異常症(inborn errors of bile acid metabolism: IEBAM)は、胆汁酸生合成経路に関わる遺伝性酵素異常を主因とする稀少疾患群であり、新生児期からの胆汁うっ滞、黄疸、灰白色便、肝腫大などを契機に診断される一方、成人期に原因不明の慢性肝障害や肝硬変の精査過程で発見される例も存在する。本研究では、国内症例の集積状況、成人到達例および長期経口胆汁酸療法例の実態を整理するとともに、新生児ろ紙血を用いたスクリーニング法の社会実装に向けた課題を検討した。2026年3月時点で、胆汁酸分析および遺伝学的解析により診断された12例中5例（42%）が成人に達しており、50歳代で発見された症例も確認された。また、肝移植例を除く11例中7例（64%）が1.8～27年にわたり経口胆汁酸療法を継続していた。さらに、各病型に特異的な胆汁酸代謝産物を標的とする新生児ろ紙血スクリーニング法について、費用対効果、標品供給体制、自動判定システム、対象疾患選定といった今後の検討課題を整理した。本疾患群の早期発見と適切な治療介入、さらに指定難病登録を見据えた臨床情報集積の重要性が示された。

研究協力者

今川 和生

筑波大学大学院人間総合科学研究科

小児科・講師

A. 研究目的

先天性胆汁酸代謝異常症（IEBAM）は、胆汁酸生合成経路に関わる遺伝性酵素欠損を一次性的の病因とする稀少疾患群であり、原因不明の乳幼児胆汁うっ滞症の1～3%を占めるとされる。新生児期より持続する黄疸、灰白色便、肝腫大などを呈し、病型によっては一次胆汁酸療法（コール酸、ケノデオキシコール酸）により肝障害の進行抑制が期待できる。一方で、診断の遅れにより肝移植を要する例や、成人期に慢性肝疾患・肝硬変として初めて診断される例も存在する。本研究では、国内における IEBAM 症例の集積状況、成人到達例および長期治療例の実態を整理するとともに、新生児ろ紙血を利用したスクリーニング法の実装に向け

た課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2026年3月3日に開催された令和7年度第2回班会議資料をもとに、国内で胆汁酸分析および遺伝子解析により診断された IEBAM 症例の情報を整理した。脳腱黄色腫症を除いた HSD3B7 欠損症、AKR1D1 欠損症、CYP7B1 欠損症、BAAT 欠損症を対象とした。各病型について診断時年齢、成人到達の有無、肝移植歴、経口胆汁酸療法の導入状況および治療継続期間を集計した。あわせて、疾患特異的な胆汁酸代謝産物を標的とした新生児ろ紙血スクリーニング法の開発状況と今後の検討課題を整理した。

（倫理面への配慮）

本報告は、既存の診断過程で得られた臨床情報の集計結果をもとに作成した。個人が特定される情報は含めず、症例の取り扱いにあたっては関連法規および倫理指針に配慮した。

C. 研究結果

2026 年 3 月時点で、胆汁酸分析および遺伝子解析により診断された IEBAM 症例は 12 例であった。このうち 5 例(42%)が成人に達しており、原因不明の肝硬変の精査過程で 50 歳代に発見された症例も認められた。また、肝移植例を除く 11 例中 7 例(64%)が経口胆汁酸療法を受けており、その治療期間は 1.8~27 年に及んでいた。

病型ごとにみると、HSD3B7 欠損症では T- Δ^5 -triol-3S, AKR1D1 欠損症では GCA- Δ^4 -3-one, CYP7B1 欠損症では T- Δ^5 -3 β -ol-3S, BAAT 欠損症では C₂₇-THC-3G など、各疾患に特徴的な胆汁酸代謝産物が検出された。新生児ろ紙血を用いた IEBAM スクリーニング法については、これら疾患特異的代謝産物の測定を基盤とする開発を進めている。

D. 考察

本検討から、IEBAM は新生児・乳児期の胆汁うっ滞性肝障害として発症するのみならず、診断に至らないまま成人期へ移行し、慢性肝疾患あるいは肝硬変として発見される症例も存在することが明らかとなった。実際に、診断確定例の 4 割以上が成人に達しており、50 歳代で発見された症例も確認された。このため小児期のみを対象とした疾患認識では不十分であり、成人診療科を含めた診療連携と症例集積が重要である。

また、肝移植例を除く症例の約 3 分の 2 で長期にわたる経口胆汁酸療法が継続されており、本疾患群における早期診断・早期治療の意義に加え、長期予後や治療反応性を評価するための継続的な臨床情報集積の必要性が示唆された。指定難病登録を見据えるうえでも、成人例を含む自然歴、治療内容、転帰に関する情報整備は極めて重要である。

さらに、新生児ろ紙血を利用したスクリーニング法は、早期診断を可能にする有望な手段であるが、実装に向けては、①費用対効果の検証、②標準物質の安定供給体制、③自動判定システムの構築、④スクリーニング対象とすべき疾患の選定、という課

題を克服する必要がある。今後は、疾患特異的代謝産物の測定系を標準化しつつ、症例数のさらなる集積と実証研究を進める必要がある。

E. 結論

先天性胆汁酸代謝異常症では、成人到達例や長期経口胆汁酸療法例が一定数存在し、指定難病登録や診療体制整備の観点からも、成人例を含めた臨床情報の継続的な集積が重要である。また、新生児ろ紙血を用いたスクリーニング法は、疾患特異的胆汁酸代謝産物の測定により実現可能性が示されており、今後は費用対効果、標品供給、自動判定、対象疾患選定などの課題を克服しながら、社会実装に向けた検討を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hachisu Y, Nakano S, Imagawa K, Ito S, Nittono H, Hayashi H, Suzuki M. Early diagnosis of Zellweger syndrome through a Nationwide Liver Disease Registry System (CIRCLE). *Pediatr Int* 2025;67: e70210.
- 2) 中野聡, 鈴木光幸. 新生児・乳児期の胆汁うっ滞性疾患: 診断と治療のトピックス. *小児科臨床* 2025;78:177-184.

2. 学会発表

- 1) 入戸野博, 長崎啓祐, 中村千鶴子, 水落達樹, Chen J-Y, Chen HL, 鈴木光幸, 武井一, 羽賀洋一, 木村昭彦. 先天性胆汁酸代謝異常症(AKR1D1 欠損症)における 1 次胆汁酸経口療法の指標. 第 41 回日本小児肝臓研究会, 東京都, 2025. 7. 12-13.
- 2) 小西まどか, 杉本哲, 森潤, 林久允, 鈴木光幸, 入戸野博. コール酸内服により良好な経過をたどっている 3 β -HSD 欠損症の男児例. 第 41 回日本小児肝臓研究会, 東京都, 2025. 7. 12-13.
- 3) 武井一, 大竹明, 鈴木光幸, 小西まど

か，杉本哲，水落建輝，長崎啓祐，中村千鶴子，乾あやの，高木祐吾，羽賀洋一，Huey-Ling Chen，林久允，木村昭彦，入戸野博．血清 C4 の先天性胆汁酸代謝異常症における位置づけ：網羅的胆汁酸解析との比較．第 46 回胆汁酸研究会，仙台市，2025. 11. 15.

- 4) 入戸野博，長崎啓祐，中村千鶴子，水落建輝，Huey-Ling Chen，大竹明，羽賀洋一，小西まどか，杉本哲，乾あや

の，鈴木光幸，武井一，柿山玄太，林久允，木村昭彦．先天性胆汁酸代謝異常症における 1 次胆汁酸療法後の肝機能検査値および胆汁酸中間代謝物の変動．第 46 回胆汁酸研究会，仙台市，2025. 11. 15.

- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
該当案件なし