

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症レジストリー構築のための研究

研究分担者 今川 和生 筑波大学医学医療系 小児科 講師
研究分担者 水田 耕一 埼玉県立小児医療センター移植センター センター長
研究協力者 戸川 貴夫 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 講師
研究協力者 須磨崎 亮 茨城県立こども病院 小児科 病院長
研究協力者 田川 学 筑波大学医学医療系 小児科 講師
研究協力者 和田 宏来 国際親善病院 小児科 医長

研究要旨

指定難病であるAlagille症候群は胆汁うっ滞など肝病変だけでなく、腎臓や血管などにも病変を生じる先天異常症候群として、乳幼児期から成人期に至るまで生涯にわたって健康管理を要する。しかし、合併症や予後因子が正確に把握されていないため、日本全国を対象にした遺伝性胆汁うっ滞症レジストリーの運用を開始した。調査研究や疾患レジストリーの活動を通じて得られた基礎データをもとに、生命予後に影響のある合併症の存在と対応方法を全国の診療医に周知するため、本疾患の診療指針改定と診療ガイドライン作成を行う。

A. 研究目的

本研究では前年度に引き続き、Alagille 症候群における全身合併症に焦点を当て、成人期診療を含めた診療の手引き改訂を目標とした。また、その過程で必要な疾患レジストリーシステムの構築を行い、合併症や予後について時系列に沿った縦断的な情報登録体制を作る。

前年度までに準備してきた遺伝性胆汁うっ滞症レジストリーの倫理審査や登録内容などを具体的に進め、運用を開始するとともに、難病指定された時期の診療指針を見直し、最近の知見に則したガイドラインの策定を行う。

B. 研究方法

Alagille 症候群を含む遺伝性胆汁うっ滞症を対象とした多施設共同研究を進めるため「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリー研究（CIRCLe：Comprehensive and

Informative Registry system for Childhood Liver disease)、事務局：東京大学薬学部 林久允助教」の計画策定を担当した。

また、Alagille 症候群の診療ガイドライン作成にあたり、日本小児栄養消化器肝臓学会の学術委員会で諮問した。

C. 研究結果

疾患レジストリーCIRCLe 開始までの準備にあたって、以下の内容を実施した。臨床情報の抽出効率や悉皆性を担保するため、各機関内の医療情報部およびシステムエンジニアスタッフとの検討を重ね、臨床情報だけでなく患者に付帯する情報や検査情報などの収集プラットフォームを作った。

レジストリー内では次世代高速シーケンサーを用いた遺伝性胆汁うっ滞症の網羅的遺伝子解析を筑波大学と名古屋市立大学で実施する。そのためのリンパ芽球作製法や検体収集方法、検体管理方

法などを事務局と策定した。

CIRCLe が 2021 年 2 月から全国運用開始された。Alagille 症候群などの遺伝性胆汁うっ滞症のエントリーが開始され、全国の施設から胆汁うっ滞だけでなく血管病変や腎障害など、全身の臓器合併症に関わる情報の収集が始まった。

Alagille 症候群の診療ガイドライン作成にあたり、2020 年 10 月の日本小児栄養消化器肝臓学会学術（肝臓）委員会（委員長：近藤宏樹・近畿大学奈良病院准教授）で委員会の支援頂くことが決定した。クリニカルクエスチョンを見出すため、診療施設宛ての一次アンケートの準備を進めている。また、CIRCLe と連動したクリニカルクエスチョンの作成も検討している。先天代謝異常症など他の稀少疾患のガイドラインも参考にしながら進める。

D. 考察

これまで無かった Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞症のレジストリ体制が構築され、正確な合併症や予後について情報収集しやすくなることが期待される。

また、全国で標準的な診療が可能になるよう、Alagille 症候群の診療ガイドラインを本研究班メンバーと日本小児栄養消化器肝臓学会学術（肝臓）委員会で協力して進めていきたい。

E. 結論

疾患レジストリーが開始され、臓器横断的かつ時系列に沿った縦断的な臨床情報収集が可能になった。さらには、これらの知見をもとに診療ガイドラインを作成し、診療の質向上を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuhara Y, Kido T, Imagawa K, Yano Y, Nozaki Y, Ishiodori T, Ishikawa N, Kato H, Kato Y, Takahashi - Igari M, Murakami T, Horigome H,

Takada H. Abdominal aortic thrombus formation in a neonate with an interrupted aortic arch. Clin Case Rep, Early View. First published: 10 February 2021

Tagawa M, Morita A, Imagawa K, Mizokami Y. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound in children. Dig Endosc. 2021 Jan 10. Online ahead of print.

Shimohata H, Imagawa K, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, Hirayama K, Kobayashi M. An Adult Patient with Alagille Syndrome Showing Mainly Renal Failure and Vascular Abnormality without Liver Manifestation. Intern Med. 2020 Nov 15;59(22):2907-2910.

2. 学会発表

今川 和生, 田川 学, 森田 篤志, 須磨崎 亮, シトルリン欠損症の 7 例 成人発症型シトルリン血症 2 型発症前の小児期診療, 第 43 回日本肝臓学会東部会, 2020 年 12 月 3 日~5 日, 国内, web

今川 和生, 森田篤志, 田川学, 須磨崎亮. Alagille症候群における肝外合併症. 第24回日本肝臓学会大会. 2020.11.5-8 神戸 (誌上発表)

今川 和生, 森田 篤志, 田川 学. 肝疾患における移行期医療 Alagille症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患における進学時期と移行期医療. 第56回日本肝臓学会総会 2020.8.28-29 大阪 (誌上発表)

Morita A, Imagawa K, Tagawa M, Takada H: Congenital biliary dilatation in an infant with citrin deficiency. The 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen,

Denmark, June 03-06, 2020（誌上発表）

Sakai A, Noguchi E, Imagawa K, Suzuki H,
Morii W, Fukushima H, Mizokami M, Sumazaki
R. The role of HLA-DP polymorphisms
associated with immune response to hepatitis
B surface antigen. The 6th World Congress of
Pediatric Gastroenterology, Hepatology and
Nutrition, Copenhagen, Denmark, June 03-06,
2020（誌上発表）

H. 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