

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

Alagille症候群は指定難病の一つで、肝臓や腎臓、血管など様々な臓器に病変を生じる先天異常症候群として生涯にわたる健康管理が必要であり、その医学的管理方針の策定が求められている。長期におよぶ合併症や予後因子を把握するために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が開始された。さらに、関連学会と協働して本疾患の診療指針改定と診療ガイドライン作成に着手し、クリニカルクエスチョンを見出すため全国の小児肝臓診療医に向けてアンケート調査を実施する。

A. 研究目的

前年度に立ち上げた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」と連携し、新規に診断されたアラジール症候群の登録を進め、乳幼児期から青年期あるいは成人期に至るまでの自然歴を知る基礎資料の作成を行う。

前年度スタートしたアラジール症候群など診療ガイドライン作成におけるクリニカルクエスチョン導出のため、全国の小児肝臓診療医にアンケート調査を行う。

B. 研究方法

アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患を鑑別診断するため、CIRCLEで遺伝子解析対象者をリクルートし、名古屋市立大学小児科と筑波大学小児科で次世代シーケンサー解析を実施した。

アンケート調査に先立ち、多機関共同研究の倫理指針に沿って筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：R03-088）。日本小児肝臓研究会の会員所属機関に宛ててアラジール症候群の診療数についてアンケート調査を行った（一次調査）。

C. 研究結果

新規にアラジール症候群 6 例をを遺伝

子診断した。レジストリー内で病理組織所見、胆汁酸分析など特殊解析を行い、診断に役立てることができた。レジストリーに登録した時点での診断時データの収集や半年後の胆汁うっ滞など臨床検査データの推移などを縦断的に取得していく基礎資料を作成することが出来た。

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（肝臓）委員会やガイドライン委員会から参加したメンバーと本研究班メンバーを中心にキックオフミーティングを実施した（2021年7月、WEB開催）。

日本小児肝臓研究会の会員所属機関 99 施設に対し、「直近 1 年間に診療したアラジール症候群患者数」「過去に診療したことのあるアラジール症候群患者数」について調査票を送付した。72 施設から返信があり、回答率は 72.7%であった。直近 1 年間に診療したアラジール症候群患者数の合計は 118 例、過去に診療したことのあるアラジール症候群患者数の合計は 198 例であった。

D. 考察

本研究で、疾患レジストリーと直結したアラジール症候群の診断体制の構築と実践が実現できた。また、縦断的な臨床情報の収集により、生涯の自然歴を知ることが可能となる。

アンケート調査（一次調査）では高い回答率が得られた。過去の厚生労働科学研究の報告書によると、本邦におけるアラジール症候群の患者数は 200～300 例と推定されており、今回の一次調査で国内の半数以上の症例がカバーできていると考えられ

た。一方で、重複症例もあると考えられ、今後は二次調査・三次調査で小児期や移行期の医療における問題点など具体的な調査を勧め、ガイドライン作成に繋げていく。

E. 結論

疾患レジストリーが開始され、系統的な診断体制や縦断的な臨床情報収集を実践した。全国におけるアラジール症候群の診療数を把握し、今後の詳細な調査研究の土台を形成した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito S, Togawa T, Imagawa K, Ito K, Endo T, Sugiura T, Saitoh S. Real-life progression of the use of a genetic panel in to diagnose neonatal cholestasis. JPGN Rep. 2022 Jan 26. in press.

Imagawa K, Morita A, Fukushima H, Tagawa M, Takada H. A novel BMPR1A mutation affects mRNA splicing in juvenile polyposis syndrome. Pediatr Int. 2021 Oct 26. Online ahead of print.

Morita A, Imagawa K, Ishiodori T, Tagawa M, Takada H. Kawasaki disease with dilatation of the common bile duct: A case report and review of literature. Int J Rheum Dis. 2021 Oct;24(10):1325-1330.

今川 和生. 膵と胆道の先天性形成異常～発生から臨床まで～アラジール症候群. 胆と膵. 第 42 巻 10 号, 603-607 頁, 2021

年 10 月

2. 学会発表

今川和生、伊藤彰悟、戸川貴夫、伊藤孝一、齋藤伸治、林久允. 東南アジア地域における原因不明胆汁うっ滞小児に対するゲノム解析. 第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会ワークショップ 2「原因不明の胆汁うっ滞症の診断」. 2021.10.1 松本（ワークショップ口演）

今川和生、森田篤志、田川学. 肝臓を含む多臓器の先天異常を伴う疾患における移行期医療. 第 57 回日本肝臓学会総会ワークショップ 6「肝疾患移行期医療の現状と問題点」 札幌 2021.6.17-18 web（ワークショップ口演）

今川和生、戸川貴夫、伊藤彰悟、伊藤孝一、水野忠快、林久允、高田英俊、齋藤伸治. 胆汁うっ滞を伴う早産児・低出生体重児における遺伝学的解析. 第 124 回日本小児科学会学術集会. 2021.4.16-18 京都（口演）

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