

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

肝内胆管減少症 特に胆管消失症候群に関する研究

研究分担者（順不同） 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
研究協力者（順不同） 小林宗也 沖縄県立中部病院 小児科 医員

研究要旨

肝内胆管減少症の病因のうち、後天的な要因により慢性的な胆汁うっ滞をきたす病態（胆管消失症候群）があるが、小児慢性特定疾病対象疾患に分類されていない。胆管消失症候群は多形紅斑(EM)、Stevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)に関連することが判明した。一方、EM、SJS、TENを診療する皮膚科医には、肝内胆管減少症あるいは胆管消失症候群の概念は浸透しておらず、上記疾患の調査研究班（森田班、現浅田班）との共同研究を行うことが必須である。

A. 研究目的

2018年度までの研究で肝内胆管減少症の病因のうち、小児慢性特定疾病対象疾患に分類されていない、後天的な要因により慢性的な胆汁うっ滞をきたす病態（胆管消失症候群）が、多形紅斑(EM)、Stevens-Johnson症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)に関連することが判明した。そこで、EM、SJS、TENに合併した胆管消失症候群の頻度ならびに予後を解析する。

B. 研究方法

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究【森田班（現浅田班）】との共同研究でEM、SJS、TENの登録症例から胆管消失症候群の症例を検索した。トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値、 γ -GTP値の記載はあるが、胆管消失症候群の概念は認識できていなかった。そのため、浅田班の臓器（肺、腎）合併症の研究分担者と協力し、肝合併症の三次調査票を作成する方針となった。

また、疾患概念の確立のため、小児慢性特定疾病情報センター「肝内胆管減少症」の疾患概要の改訂を小児慢性特定疾病情報室へ提案した。本年度は肝内胆管減少症を来す基礎疾患を検証するため、旧小

児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内訳を国立成育医療研究センター盛一了徳先生の協力を得てデータを提供していただき検討した。

C. 研究結果

本年度は浅田班の研究分担者を中心に作成された臓器合併症の調査票を配布し、回収に至った。現在データ集計中である。

また、旧小児慢性で登録された肝内胆管減少症の症例内訳は、平成10年から平成26年の間に登録された症例を検証したところ、アラジール症候群が大多数であったが、肝内胆管減少症としては2例を認めた。さらに窪田が報告した平成25年度の年間登録10例以下の疾患における検証では、肝内胆管減少症とされるのは2例のみであり、いずれも改善していた。

D. 考察

EM、SJS、TENを診察するのは、主に皮膚科医であり、胆管消失症候群の概念を理解してもらうことが重要である。調査票の集計結果を解析し、胆管消失症候群の頻度や予後を明らかにする。

肝内胆管減少症を来す基礎疾患を分類すると、アラジール症候群が大多数であり、アラジール症候群のような遺伝性疾患は「アラジール症候群」や

「CIRCLE（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研究）」へ移行ができるのではないかと検討を要する。また、肝内胆管減少症による胆汁うっ滞により線維化が進行し肝硬変に至った場合は「原因不明肝硬変症」に分類できるのではないかと考えられる。

E. 結論

浅田班の三次調査で胆管消失症候群を含めた肝合併症の頻度と予後を検討する。

対象疾患として「肝内胆管減少症」を継続する必要があるか検討を要する。

G. 研究発表

藤井まどから. トラニラストによるStevens-Johnson症候群と胆管消失症候群の合併. 日本小児科学会雑誌125(5),784-790,2021

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他