

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

小児期発症の原因不明肝硬変症

研究分担者（順不同） 鳥取大学医学部附属病院小児科 村上 潤
近畿大学奈良病院小児科 虫明聡太郎
研究協力者（順不同） 近畿大学医学部 田尻 仁

研究要旨

2015～2018年の「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いて、小児期発症の肝硬変症の背景疾患を解析した。解析対象となった症例は48例（男児32例）。登録時年齢 11.7 ± 4.7 歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。低出生体重児、幼児期早期に肝硬変症を発症した症例が比較的多くみられ、先天性代謝異常症、腸管不全合併肝障害などの疾患が疑われたが、データ不足のため背景疾患の推定は困難であった。原因不明肝硬変・胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾患や新規の疾患概念が見つかる可能性があると考えられ、今後遺伝学的検査を組入れた枠組みが必要であると考えられた。

A. 研究目的

昨年度、2005～2014年「小児慢性特定疾病児童等データベース」（旧小慢データベース）より肝硬変症例を抽出し、低年齢発症の症例に胆道閉鎖症、腸管不全合併肝障害が、また肥満を伴うNASH症例が小数例含まれる可能性が示唆された。

今回、さらに2015年以降の「小児慢性特定疾病児童等データベース」（新小慢データベース）を用いて「肝硬変症」で登録された症例の中で、他に分類すべき疾患の存在を特定し、また「原因不明」とされる症例の特徴を検討することを目的とする。

B. 研究方法

新小慢データベースを用いて、2015～2018年（複数年の登録がある症例は最新年のデータを採用）に「肝硬変症」と登録された症例について以下の項目を抽出して検討した。

背景データ：性別、年齢、出生体重、発病時年齢、申請時の身長・体重
臨床所見（診断時・申請時）：低身長、肝腫大、

肝性昏睡分類

検査所見（診断時・申請時）：

血液検査：アルブミン、総ビリルビン、D/T比、ALT、 γ -GTP、総胆汁酸、総コレステロール、PT%、フェリチン、 α -フェトプロテイン、APRI
画像検査：腹部超音波検査、腹部CTまたはMRI
経過（申請時）：その他の治療

（倫理面への配慮）

新小慢データベースを用いた研究は鳥取大学医学部倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果

【対象】

解析対象となった症例は48例（男児32例）。登録時年齢 11.7 ± 4.7 歳であり、ほとんど症例は幼児期早期に発症していた。

出生体重 2667 ± 802 g（無記入10例未満*）

(* 以下、要素の症例数が10例未満の場合は、個人情報保護のためデータのマスクングを実施)

【身体所見の項目】

成長障害あり 18 例、肝腫大あり：16 例、97%タイ
 ル以上の肥満あり：10 例未満*

【血液検査データ】 図 1

検査項目	中央値（範囲）	n
Alb (g/dL)	3.7 (2-4.9)	40
T-Bil (mg/dL)	1.63 (0-41.5)	44
D-Bil (mg/dL)	0.6 (0-23.8)	40
ALT (IU/L)	55.5 (5-1090)	44
γ-GTP (IU/L)	54 (9-640)	39
TBA (μmol/L)	46.3 (2.4-280.3)	29
T-Chol (mg/dL)	152 (78-493)	29
フェリチン(ng/mL)	98.2 (21-1876.9)	11
AFP (ng/mL)	2 (0.7-189688)	15

なお、DBil > 1.0 mg/dL の胆汁うっ滞を疑う症例
 は 10/40 例であった。

【背景疾患の推定】

非アルコール性脂肪肝炎：BMI 高値、肥満度 30%以
 上 かつ 画像診断で脂肪肝所見ありと定義し、10
 例未満*

アラジール症候群：Tcho1000mg/dL 以上かつγ-
 GTP500 IU/L 以上と定義し、10 例未満*

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症：DB 1.0mg/dL 以上
 かつ 総胆汁酸 50 μmol/L 以上 かつ γ-GTP
 <20 IU/L と定義し、10 例未満*

先天性心疾患：超音波検査で肝静脈拡張、肝実質の
 斑状エコーと定義し、10 例未満*

腸管不全合併肝障害：治療で大量腸管切除、中心静
 脈栄養ありと定義し、10 例未満*

先天性代謝異常症：出生体重 2500g 未満、発病時期
 （乳児期、幼児期早期）、低身長、肝腫大、フェリ
 チン 500ng/mL 以上、AFP20000ng/mL 以上、肝不全
 所見、APRI>2 を総合的に判断とした。

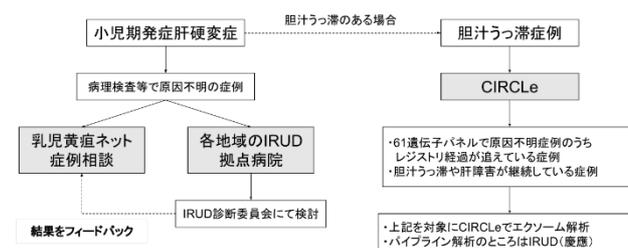
出生体重 2500g 未満が 15 例あり、全例幼児期早期
 までに発症していた。このうち、成長障害、肝腫大、
 肝不全所見を呈した症例と定義し、10 例未満*であ
 った。

D. 考察

新小慢データベースを用いた小児期発症の「肝硬
 変症」48 例の背景疾患を検討したが、低出生体重
 児、幼児期早期に肝硬変症を発症した症例が比較的
 多くみられた。一般的に、この条件を満たす疾患に
 は先天性代謝異常症、腸管不全合併肝障害などがあ
 り、これらの疾患が疑われたが、データ不足のため
 背景疾患の推定は困難であった。

これまでの旧小慢データベース、新小慢データベ
 ースを用いた一般的な臨床所見データの解析研究
 では、「小児期発症の肝硬変症」の背景疾患を推定
 するのは困難であった。一方、近年の遺伝学的検査
 の進展に伴い、これまで診断困難であった症例の中
 から遺伝学的検査で希少疾患の診断が可能になり、
 また新たな疾患概念が判明することも報告される
 ようになった（先天性グリコシル化異常症；田川
 学、他. 第 37 回日本小児肝臓研究会：千葉，2021、
 LSR 変異による胆汁うっ滞症；Uehara T, et al. J
 Pediatr 221, 2020）。すなわち、原因不明肝硬変・
 胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾
 患や新規の疾患概念がみつかる可能性があると考え
 られる。

原因不明肝疾患例の原因検索（案）として、以下
 のような遺伝学的検査を組入れた枠組みを考案し
 た。



上記の遺伝学的検査について臨床医に対する啓
 蒙方法として、「乳児黄疸ネット」上の「小児期に
 おける肝硬変症の診断の手引き」
 （ <https://www.jspghan.org/icterus/01/1-2-13.html>）
 <4. 小児期に肝硬変を来たす疾患の診
 断方法の要約>に、「既存の検査で原因不明の場合
 は「乳児黄疸ネット症例相談」に連絡してくださ
 い。エクソーム解析などゲノム解析の適用判断を行
 い、各地域の IRUD 拠点病院への紹介を助言しま
 す。」と

追加することを計画した。

E. 結論

「小児慢性特定疾病児童等データベース」用いた一般的な臨床所見データの解析研究では、「小児期発症の肝硬変症」の背景疾患を推定するのは困難であった。

原因不明肝硬変・胆汁うっ滞症例に対する遺伝子解析により、希少疾患や新規の疾患概念が見つかる可能性があると考えられ、今後遺伝学的検査を組入れた枠組みが必要であると考えられた。

F. 研究発表

なし

G. 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