

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

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きとして「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成、公開した。

2005～2014年の小児慢性特定疾病（小慢）データベースの解析では、「肝硬変症」で登録された169例のうち、胆道閉鎖症およびそれ以外の乳児胆汁うっ滞性疾患が示唆される症例が1/4を占め、短腸症候群に伴う腸管不全合併肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患が示唆される症例も小数例認められた。

2015～2018年の小慢データベースの解析では、「肝硬変症」で登録された48例の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

1. 小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きを作成する。
2. 「小児慢性特定疾病児童等データベース」を用いた「肝硬変症」の背景疾患を推定する。

### B. 研究方法

#### 1. 小児期の肝硬変症診断の手引き

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断は除外診断となることから、小児期の肝硬変症を可能な限り診断をはっきりさせるため、小児期の肝硬変症の診断の手引きを作成した。

2. 「小児慢性特定疾病児童等データベース」（小慢データベース）を用いた「肝硬変症」の背景疾患の推定

小慢データベースを用いて患者データを網羅的に収集し、「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抽出する。小慢データベースは2004～2014年度（旧小慢：申請先 国立成育医療研究センター）と2015年度以降（新小慢：申請先 厚生労働省健康局難病対策課）に分かれる。（倫理面への配慮）

新・旧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。

#### a. 旧小慢データベースでの解析

旧小慢データベースを用いて、2005～2014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：ICD（国際疾病分類）疾患名、新規・継続、性別、年齢、出生体重、発病時年齢、初診時年齢、診断時年齢

臨床所見：肝腫、黄疸、白色便、下痢、吐血、腹部膨満、易疲労性、体重増加不良、体重、身長、その他、臨床所見に関連する項目

血液検査：総蛋白、アルブミン、直接ビリルビン、GOT、GPT、LDH

病理・画像検査：生検所見、画像診断所見、その他

臨床経過：合併症、主な治療、手術予定、経過、今後の治療方針、挿管、中心静脈栄養、気管切開管理、人工肛門、胃瘻

#### b. 新小慢データベースでの解析

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、 $\gamma$ -GTP、総胆汁酸、総コレステロール、PT%、フェリチン、 $\alpha$ -フエトプロテイン、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

### C. 研究結果

#### 1. 小児期の肝硬変症診断の手引き

成人の肝硬変診療ガイドラインや、小児期の代表的な肝硬変症に至る慢性肝疾患（胆道閉鎖症、ミトコンドリア病など）の各ガイドライン、既報の総説を参考に診断の手引きを作成した。この手引きは日本小児栄養消化器肝臓学会の手続きを経て2019年5月に「乳児黄疸ネット」上に公開した。

（<http://www.jspghan.org/icterus/01/1-2-13.html>）

2. 小慢データベースを用いた「肝硬変症」の背景疾患の推定

#### a. 旧小慢データベースでの解析

##### 【対象】

解析対象となった症例は169例。登録時年齢中央値7.7歳（0.1-19.9）、出生体重中央値2838g（547-4465）g（無記入92例）であった。

##### 【血液検査データ】図1

検査項目	平均値±SD	n
TP (g/dL)	6.34±1.17	151
Alb (g/dL)	3.54±0.78	152
D-Bil (mg/dL)	5.53±8.59	152
AST (IU/L)	134±176	157
ALT (IU/L)	111±151	157
LDH (IU/L)	300±156	143

血液検査データでは、肝胆道系酵素の上昇とDBil上昇（1.0mg/dLより高値の症例は70/152例）を認め、約半数の症例に胆汁うっ滞所見を認めた。

##### 【合併症】

合併症を認めたのは102例で、そのうち手術既往あるのが90例、経静脈栄養を受けた症例が26例認めた。挿管あり、気管切開あり、人工肛門あり、胃瘻ありはいずれも10例未満であった\*。

(\*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キングを実施)

手術既往のある90例のうち初診時年齢が生後6か月未満である症例が47例と約半数であり、乳児期早期に胆道閉鎖症や胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞症が含まれる可能性が示唆された。

経静脈栄養施行症例26例のうち、手術歴のある症例は12例で、これらは短腸症候群等の腸管不全合併肝障害例が含まれる可能性が示唆された。

##### 【高度肥満症例の解析】

申請時の年齢・性別・身長・体重から肥満度を算出した。肥満度50%以上の高度肥満症例数は10例未満\*であった。これらは初診時年齢11.2歳（中央値）、登録時年齢15.5歳（中央値）で10歳代が多く、非アルコール性脂肪性肝障害であることが示唆された。

b. 新小慢データベースでの解析

【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±802g（無記入10例未満\*）

【身体所見の項目】

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

【血液検査データ】図2

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：DB1.0mg/dL以上かつ総胆汁酸50μmol/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。

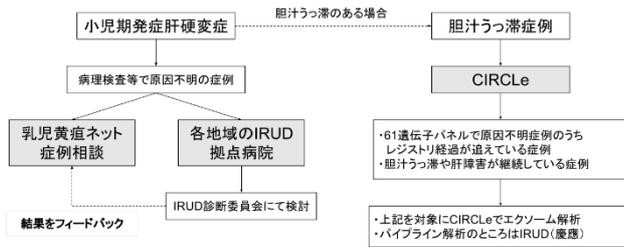
D. 考察

小児期に肝硬変症を来たしうる疾患は、解剖学的な構造異常によるもの、遺伝性疾患や先天代謝異常症、自己免疫疾患など多岐に渡る。肝硬変症の原因疾患の同定にはそれぞれの疾患特異的な各種検査が必要であり、その診断に苦慮することも多い。「小児期の肝硬変症診断の手引き」を作成、公開することで、小児肝臓疾患の専門医だけでなく、一般臨床医にも活用され、迅速で的確な診断の一助になることが望まれる。

小慢データベース解析による背景疾患の推定においては、「肝硬変症」と登録された小児例のうち、胆道閉鎖症やその他の胆汁うっ滞性肝疾患、腸管不全合併肝障害、非アルコール性脂肪性肝障害、先天性代謝異常症などが示唆された症例も一部含まれていたが、背景疾患の推定は困難であった。同時に、胆道閉鎖症など診断名が明らかな症例も「肝硬変症」として登録されている可能性も示唆された。

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

小児期発症の原因不明肝硬変症の診断の手引きとして「小児期における肝硬変症の診断の手引き」を作成、公開した。小児期の肝硬変症診断のためのツールとして活用されることが期待される。

小慢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