

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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 名誉院長  
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

肝臓や腎臓、血管など様々な臓器に病変を生じる Alagille症候群は先天異常症候群として生涯にわたる健康管理が必要な指定難病であり、小児だけでなく成人期も含めた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

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）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。患者家族会「日本アラジール症候群の会」とも協力して具体的な調査内容を確立する。

### 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。

先行の厚労科研「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」で得られた一次調査結果を基に、二次調査票を各診療施設に送る準備を進めた。

二次調査内容を日本アラジール症候群の会と共に策定した。

### C. 研究結果

新規にアラジール症候群 2 例をを遺伝子診断した。その他にもシトリン欠損症、Dubin-Johnson 症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症など、新生児や乳児期早期に胆汁うっ滞を呈する疾患群の鑑別診断を行った。

二次調査項目を日本アラジール症候群の会や日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員

会肝臓部門と協力して選定した。疾患の基本的な症状だけでなく、長期間の QOL に関する調査項目を策定した。就学や就職における難点の有無など社会生活を送るうえでの困難があるかどうか、など患者 QOL を重視した内容を選定した。二次調査開始にあたり、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（番号：R03-088）で承認を得てから開始する。

#### D. 考察

アラジール症候群など遺伝性胆汁うっ滞症の診療ガイドラインは未策定であり、本研究における二次調査やレジストリ症例登録を通じて指針の参考になる本邦独自のデータが得られる。

今回の調査では患者家族会との連携が構築でき、これまでにない有意義な調査結果が得られると考えられる。患者やその家族がアラジール症候群によって生じる疾病負荷や社会的困難を適格に拾い上げられるのではないかと期待される。

#### E. 結論

アラジール症候群のレジストリが継続的に行われ、二次調査の土台となる項目選定が完了した。次年度に二次調査を行う。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, **Imagawa K**, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome analysis in sick neonates and infants: high-yield phenotypes and contribution of small copy number variations. *J Pediatr.* 2022

May;244:38-48.e1.

**今川 和生**:【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-[II]】先天性・遺伝性腎疾患 Alagille 症候群. *日本臨床, 別冊腎臓症候群 II*: 113-117, 2022

##### 2. 学会発表

**今川和生**. アラジール症候群. *日本肝臓学会 School of Hepatology 2022 in Tokyo*, 東京, 2022.10.8-9

加藤 健, 梅津守一郎, 乾あやの, 伊藤孝一, 河畑孝佳, 坂本理恵子, 別所一彦, 安田亮輔, **今川和生**, **戸川貴夫**, 林 久允, 水落建輝. 本邦における良性反復性肝内胆汁うっ滞症の臨床像: 多施設共同研究. *第49回日本小児栄養消化器肝臓学会*, 東京 2022.9.30-10.02

**今川和生**, 乾あやの, 森田篤志, **田川学**, 佐藤聡子, 伊藤彰悟, **戸川貴夫**, 草野弘宣, 林久允, 高田英俊. 遺伝性胆汁うっ滞症に対する胆汁酸トランスポーター阻害薬の臨床効果. *第38回日本小児肝臓研究会*, 大阪 2022.7.16-17

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし