

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 豊橋市民病院 小児科 部長
研究協力者 伊藤 孝一 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 小児科 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 森田 篤志 筑波大学附属病院 小児科 病院助教

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訂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

アラジール症候群など小児期発症胆汁うっ滞性疾患の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。

全国調査と通じてアラジール症候群の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。

乳児黄疸ネット <https://plaza.umin.ac.jp/icterus/> の運用を通じ、全国の主治医から症例相談を引き受け、診療支援を行う。

B. 研究方法

アラジール症候群全国二次調査を日本アラジール症候群の会の会員アンケート同時期に実施した。一次調査で診療歴のある 34 施設に二次調査票を送付した。筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（番号：R03-088）で承認を得たのちに

調査票を送付した。

また、アラジール症候群と鑑別の必要な小児期発症胆汁うっ滞疾患の診療支援として、乳児黄疸ネットで症例相談を実施した。

C. 研究結果

2023 年度内に約半数の施設から回答票を得た。患者家族会と同時期に全国調査を行うことで、主治医が回答する意識を高めることが可能だった。2024 年度前半までに回答の回収を完了し、調査結果をまとめる方針とした。

乳児黄疸ネットは 2023 年 4 月から 2024 年 4 月までに 30 症例の相談を受け入れた。全国から多様な症例相談を受け、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員（肝臓）の助言を受けて、鑑別診断の進め方や診療方針の策定において情報提供した。

D. 考察

約 10 年ぶりとなるアラジール症候群の全国調

査を実施した。肝臓以外の合併症（眼、心臓、腎臓、脊椎、血管など）の罹患頻度や診療の実態、そして長期予後や成人期診療移行など自然歴に即した項目を明らかにしたい。今後策定されるアラジール症候群など胆汁うっ滞性疾患のガイドラインの土台となることが期待される。

また、稀な疾患が多く症状が似ていることから鑑別が困難な胆汁うっ滞性疾患の診療に役立てるため、乳児黄疸ネットからの問い合わせに応需した。進行性家族性肝内胆汁うっ滞症やアラジール症候群など特異的診断に至ったケースもあり、小児肝臓診療施設が不足している地域に対して一定の役割を果たしているものと考えられた。

E. 結論

アラジール症候群の全国調査を行い、同症の自然歴を把握する資料を収集した。乳児黄疸ネットによる診療支援が稀少疾患の診断・治療に有用であった。

F. 研究発表

1. 論文

Kawahara S, Imagawa K, Takeuchi S., Iwasaki T., Okada Y., Nakamura Y., Saito S., Sasaki T., Masumoto K., Takada H. Differential diagnosis of neonatal cholestasis by genetic testing: A case report. Journal of Pediatric Surgery Case Reports, 94, 102658. 2023

今川 和生 : 1. 【エキスパートが教える 小児の薬物治療】疾患別 D. 消化器疾患 急性・慢性肝炎 小児内科(0385-6305)55 巻増刊 Page476-479(2023. 11)

2. 学会発表

1. Kazuo Imagawa. Genetic Liver Disease: A New Perspective. Use of a Comprehensive 61-Gene Cholestasis Sequencing Panel

Cholestatic Infants, Children in Japan and Southeast Asia. Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting 2023. Apr 27-May 1, 2023, Washington D.C., USA

2. Takao Togawa, Shogo Ito, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Clinical and Genetic Features of 22 Neonatal Dubin-Johnson Syndrome in Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., 2023. 11.1-5
3. Shogo Ito, Takao Togawa, Tomoshige Tanimura, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Whole exome sequencing for prolonged neonatal/infantile intrahepatic cholestasis discovered a definitive molecular genetic diagnosis. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., USA, 2023. 11.1-5
4. Tomoshige Tanimura, Takao Togawa, Shogo Ito, Kei Ohashi, Kazuo Imagawa, Hisamitsu Hayashi, Koichi Ito, Takeshi Endo, Tokio Sugiura, Shinji Saitoh : Characteristics of JAG1 and NOTCH2 variants in patients with Alagille syndrome in Japan. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2023. Washington D.C., USA, 2023. 11.1-5

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし