

## 肝臓疾患

# 胆道閉鎖症

### 1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に 1 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2014 年までに 3,035 例の登録が行われている。

### 2. 疫学

1989 年から 2012 年までに 2,748 例の全国登録が行われている。

### 3. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

### 4. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

### 5. 合併症

術後に発症する合併症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。全国登録のデータによると全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧)が起こりうる可能性がある。

### 6. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。手術で黄疸が消失しない例、術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

### 7. 研究斑

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

（研究代表者） 仁尾 正記

（分担研究者） 仁尾 正記、黒田 達夫、窪田 正幸、佐々木 英之

## 肝臓疾患

# アラジール症候群

### 1. 概要

アラジール症候群は、小葉間胆管減少症による慢性胆汁うっ滞に特徴的な肝外症状を伴う、遺伝性肝内胆汁うっ滞症である。従来の臨床症状による診断では、「肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体の全てに異常が見られる場合を完全型アラジール症候群、肝臓を含めて上記の 3 症状を伴う場合を不完全型アラジール症候群」という。近年は、これらの臨床症状を全ては満たさないが、特有の遺伝子異常を伴う場合も本症として報告されている。

### 2. 疫学

我が国のアラジール症候群の患者数は 200～300 名程度と推定される

### 3. 原因

原因遺伝子として JAG1 が 1997 年に、Notch2 が 2006 年に、それぞれ発見され、現在では JAG1 の異常によるアラジール症候群 1 型と Notch2 によるアラジール症候群 2 型が区別されるようになった。JAG1 と Notch2 はともに、Notch シグナル伝達系を構成し、この遺伝子異常が胎生期の発生過程で何らかの影響をきたすことが原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

### 4. 症状

乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎と鑑別を要する。非典型例では、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合がある。特に、本症 2 型では重症腎障害が特徴的とされる。心血管系の異常としては末梢性肺動脈狭窄が、椎体異常では前方弓癒合不全が、眼球では後部胎生環が特徴的な異常である。さらに、発育・発達障害、性腺機能不全、消化管の異常などを伴う場合がある。

### 5. 合併症

黄疸を伴う本症患者の約 3 分の 1 が幼児期以降に胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。近年、このような場合も肝移植によって長期生存が可能になってきた。一方、肝移植後も成長障害や頭蓋内出血をきたす可能性が報告されている。特に、肝移植が可能になってからは、胆汁うっ滞性肝硬変よりも血管奇形による頭蓋内出血が重要な合併症になっている。

### 6. 治療法

慢性の胆汁うっ滞や成長障害に対して、脂溶性ビタミンや中鎖脂肪酸(MCT)の補充など栄養療法を長期に継続する。痒みや高脂血症に対して陰イオン交換樹脂や脂質降下薬が使われる場合がある。胆汁うっ滞性肝硬変に進行したり、痒みなどにより著しく QOL が低下した場合には肝移植が行われる。重篤な心疾患については外科手術が、腎不全については透析や腎移植が必要なことがある。

### 7. 研究斑

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究  
(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 須磨崎 亮

## 肝臓疾患

# 遺伝性膵炎

### 1. 概要

1996年、カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子が遺伝性膵炎の原因遺伝子の1つとして、また2000年には膵分泌性トリプシンインヒビター(SPINK1)遺伝子変異が特発性慢性膵炎と関連することが報告された。小児期の特発性膵炎として相当数が潜在すると推測される。遺伝子診断によって膵炎の成因を明らかにし、膵炎発作の反復をコントロールするで、将来的な糖尿病、膵外分泌機能不全、膵癌の発症予防に寄与すると考えられる。

### 2. 疫学

50人程度と推定される。

### 3. 原因

PRSS1 遺伝子変異では、トリプシノーゲンからトリプシンへの自己活性化が促進されたり、トリプシン自身の加水分解が阻害されたため、プロテアーゼとしての機能を保持した変異トリプシンが膵内に増加し、膵の自己消化・膵炎へと至る。SPINK1 遺伝子変異(IVS3+2T>C 変異)では、スプライシング異常によりエクソン3の欠損が生じるため、PSTIの立体構造が変化しトリプシン活性を阻害できず膵炎を発症すると考えられている。

### 4. 症状

急性期には腹痛とともに血中膵酵素値が上昇する。膵炎の反復・慢性化とともに小児期から膵管拡張/狭窄像・膵石などの画像所見を認めることが多い。初発年齢は平均7歳である。①膵炎の家族歴、②再発性膵炎、③E(M)RCPで膵管拡張/狭窄像・膵石を認める。以上の3項目は遺伝子異常による膵炎を疑う重要な徴候である。

### 5. 合併症

PRSS1 遺伝子変異による遺伝膵炎患者や SPINK1 遺伝子変異を有する再発性膵炎患者では、将来的に膵外分泌機能不全や糖尿病を発症し、さらに膵癌合併の高危険群になると報告されている。

### 6. 治療法

慢性膵炎が急性増悪した場合には、絶食、補液など急性膵炎の治療に準じ対処療法を行う。発作間欠期には、脂肪制限食に加え、蛋白分解酵素阻害薬、H2 受容体拮抗薬、多糖類溶解薬、oddi 括約筋弛緩薬、消化酵素配合薬により内科的治療が行われる。膵機能が廃絶した場合、膵癌のため膵全摘を行った症例には、膵島移植、膵内・外分泌補充療法が考慮される。

### 7. 研究斑

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 清水 俊明、正宗 淳

## 肝臓疾患

# 先天性胆道拡張症

### 1. 概要

先天性胆道拡張症とは、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併するものをいう。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある。

総胆管を含む肝外胆管および肝内胆管が限局性に拡張し、全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷 Ia 型、Ic 型と IV-A 型の先天性胆道拡張症を、狭義の先天性胆道拡張症と定義した。また、Caroli 病、Cholechocele、戸谷分類の Ia 型、Ic 型、IV-A 型以外で膵・胆管合流異常のない胆道拡張症、などは狭義の先天性胆道拡張症に含めないことにした。

先天性胆道拡張症では、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部(narrow segment)によって胆汁の流出障害が起きる。また、合併する膵・胆管合流異常では、共通管が長く、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流する。膵液の胆道内への逆流(膵液胆道逆流現象)は高率に胆道癌を発生させ、胆汁の膵管内への逆流(胆汁膵管逆流現象)は膵炎を惹起させることがある。

### 2. 疫学

年間約 100 人

### 3. 原因

胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力で、膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが、胎生 4 週頃までに起こる 2 葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。

### 4. 症状

日本膵・胆管合流異常研究会の 1990 年から 1999 年までの 10 年間に全国集計で得られた 1,627 例の検討において、主な症状は小児先天性胆道拡張症では 86.1%にみられ、主なものは、腹痛(81.8%)、嘔気・嘔吐(65.5%)、黄疸(43.6%)、発熱(29.0%)、である。

### 5. 合併症

小児(約 28~32%)は成人(約 9%)に比べ急性膵炎の術前合併が多いこと報告されており、発生要因として、共通管の拡張、膵管の拡張、膵頭部膵管の複雑な走行異常、蛋白栓などが考えられている。また、臨床的に一過性のものや、軽症で再発性のものが多いなどの特徴がある。また成人 24.1%、小児 9.0%の症例に胆道結石が認められる。最も問題となる胆道癌合併頻度は、成人先天性胆道拡張症 21.6%、と非常に高率で、局在の割合は先天性胆道拡張症では胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%である。分流手術が施行されなければ、生涯にわたって胆道癌の発癌が極めて高率である。小児例における胆道癌合併は 8 例(胆管癌 7 例、胆嚢癌 1 例)報告されている。

### 6. 治療法

症状の有無にかかわらず、診断されれば手術的治療が必要で、嚢胞切除+肝管空腸吻合術(いわゆる“分流手術”)の適応となる。

また、分流術後の胆管炎・肝内結石に対しては抗菌薬投与や胆道ドレナージ、利胆薬の服薬、急性膵炎につ

いては急性膵炎診療ガイドラインに従った治療(抗菌薬投与、疼痛管理、多価酵素阻害薬投与など)が、慢性膵炎については疼痛管理等の慢性膵炎診療ガイドラインにそった継続的治療が行われる

## 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 安藤 久實、田口 智章、島田 光生、神澤 輝実、濱田 吉則

## 肝臓疾患

### 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC)

#### 1. 概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC)は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。1～3 型の 3 病型(PFIC1～3) が知られ、それぞれ肝細胞の胆管側膜に局在するタンパク質をコードする責任遺伝子が同定されている。いずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞を呈し、進行性の経過をとるが、PFIC1 では下痢、膵機能不全、難聴など肝外症状を合併するのに対し、PFIC2 は症状が肝に局限する一方で早期に肝不全が進行し、肝細胞癌を発症することがある。保存的治療の無効例は肝移植の適応となるが、病型により予後は異なる。PFIC3 は日本人では発症が極めて稀であると考えられている。

#### 2. 疫学

2003-2008 年の 5 年間で 40 例(H22 年度の小児慢性特定疾患登録症例)

#### 3. 原因

PFIC1 型(PFIC1)は 18q21 に存在し familial intrahepatic cholestasis 1 (FIC1)蛋白をコードする ATP8B1 遺伝子の変異で発症する。FIC1 の異常が胆汁うっ滞を来す機序は不明である。PFIC 2 型 (PFIC 2)は染色体 2q24 に位置し胆汁酸トランスポーターである bile salt export pump (BSEP)をコードする ABCB11 遺伝子の変異によって発症する。PFIC 3 型(PFIC 3)は染色体 7q21 に位置し、リン脂質トランスポーターである multi drug resistance protein 3 (MDR3)をコードする ABCB4 遺伝子の変異によって発症する。PFIC 1, 2 では間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC)1,2 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

#### 4. 症状

PFIC は、1～3 型いずれも乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また 肝脾腫、著明な掻痒感を呈する。その他 PFIC 1 では、低身長、特異的指趾(stubby fingers)、また FIC1 が肝外でも発現しているため、下痢、膵炎、難聴を呈する。PFIC 2 の症状は肝臓に限られるが、進行は PFIC 1 より早く、生後数年で肝硬変・肝不全に移行する傾向がある。どちらの型にも間欠的に症状を呈する病型が知られ、BRIC1, 2 と呼ばれる。PFIC 3 は乳児期に遷延性黄疸で発症する物から妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。血液検査では全ての型において総胆汁酸、AST・ALT 高値を呈すが、PFIC 1, 2 では  $\gamma$ GTP 値は正常もしくはわずかに高値を示す。一方で PFIC 3 では  $\gamma$ GTP 値は高値を示す。

#### 5. 合併症

著明な掻痒感は全ての患児に見られ、ときに皮膚の肥厚化が見られる。しばしば脂溶性ビタミン欠乏症を合併し、くる病や骨粗鬆症、血液凝固障害を認める。肝線維化が進行すれば、肝不全、肝硬変、門脈圧亢進症、腹水、消化管出血、肝細胞癌を合併する。

#### 6. 治療法

保存的治療として、脂溶性ビタミンの補充、ウルソデオキシコール酸、リファンピシン、フェノバルブ等の利胆剤が投与される。MCT の投与は腸管からの脂肪吸収を促す。掻痒感は抗ヒスタミン剤が投与されるが多くの無効である。掻痒感の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻を造設する場合がある。最終的には肝

移植の適応となる。肝移植は PFIC2 では根治的だが、PFIC1 では肝移植後も下痢の悪化が認められるなど必ずしも術後 QOL は良くない。更に、肝移植後の PFIC2 で”再発”の報告があり、これはレシピエント BSEP に対する自己抗体出現のためである。

## 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 虫明 聡太郎

## 肝臓疾患

# カロリ病

### 1. 概要

先天性の肝内胆管拡張症であって、肉眼で肝内胆管の多発性・分節状・嚢状の拡張をみるものが古典的である。欧米で Caroli disease は先天性肝線維症を伴わないものを指し、伴うものは Caroli syndrome として区別されている。本邦でカロリ(Caroli)病として報告されるものは Caroli syndrome に相当し、先天性肝線維症を伴うものが大部分である。本症の拡張肝内胆管は逆行性胆道感染症をきたしやすい。

類縁の多発性嚢胞腎でも肝内胆管の多発性・分節状・嚢状の拡張をみるため本邦の報告で多発性嚢胞腎をカロリ病とする報告が散見されるが、これは除外する。

類縁の多発性肝嚢胞はより末梢の胆管から発生するものであり、胆道との交通を持たない。

### 2. 疫学

類推すると出生 10 万に 1 例以下

### 3. 原因

仮説として原始胆管板の形成不全(ductal plate malformation)が関与するとみられているが、詳細は不明である。関連疾患である多発性腎嚢胞の研究から非運動性の一次繊毛(primary cilia)に関する知見が増加し、一次繊毛を構成する分子の異常が、腎嚢胞、肝臓・胆管の異常、網膜色素変性症などの異常をもたらすことが判明しつつある。すなわち常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の責任遺伝子 PKD1、PKD2、常染色体劣性多発性嚢胞腎の責任遺伝子 PKHD1 の産物はいずれも一次繊毛基部の basal bodies に局在する。Hepatorenal fibrocystic disease では先天性肝線維症ないし Caroli syndrome がしばしばみられ、今後関連がより明確にされる可能性がある。

### 4. 症状

肝症状が現れる時期は幼児期から 60 歳代まで幅広い。肝腫大がみられる。症例によって難治性胆管炎が主であるか、門脈圧亢進症が前景に立つかは異なる。難治性胆管炎では胆汁うっ滞、腹痛、不明熱、肝膿瘍、敗血症、成長障害、肝の合成能低下などをみる。門脈圧亢進症では悪化とともに吐下血な、肝肺症候群、肝性脳症などをみる。若年のうちから胆石、胆管細胞癌の合併に注意を要する。肝肺症候群を合併すると酸素飽和度低下、頻脈、労作時の多呼吸、パチ状指などをみる。

### 5. 合併症

胆管炎、肝硬変、門脈圧亢進症、肝性脳症、胆管癌などである。カロリ症候群では多発性腎嚢胞をきたす。

### 6. 治療法

保存的治療が主体であり、胆管炎に対しては抗菌薬を用いる。再発性の胆管炎には予防的抗菌薬投与も行われる。

肝移植の適応は末期肝疾患、肝肺症候群、難治性胆管炎などが挙げられる。腎病変を伴う例では肝・腎の 2

臓器移植が課題である。

## 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 玉井 浩、工藤 豊一郎

## 肝臓疾患

# 肝内胆管減少症

### 1. 概要

肝生検で小葉間胆管の減少があり、画像検査などで肝外胆管には閉鎖がないものを指す。少なくとも 5 個以上の門脈域を検索し、小葉間胆管数/門脈数比が 0.5 以下(正常 0.9-1.8)であるものを指すことが多い。特異的顔貌、心血管奇形、後部胎生環、椎骨癒合不全等の肝外合併症をもつ症候性のアラジール症候群は除外する。肝外病変のないものを特に「非症候性肝内胆管減少症」と呼ぶ。

### 2. 疫学

小児慢性特定疾患から推計し、診断されるものは 10 万人に 1 人

### 3. 原因

非症候性肝内胆管減少症の機序は不明。二次性とされる肝内胆管減少症には甲状腺機能低下症、汎下垂体機能低下症、先天性感染症(サイトメガロウイルス、風疹、B 型肝炎ウイルス、梅毒)、染色体異常(21 トリソミー、ターナー症候群)などがあるが、原因不明の症例が多い。

### 4. 症状

乳児期に黄疸、白色便、体重増加不良、皮膚掻痒感、肝腫大などをみる。

### 5. 合併症

高コレステロール血症、黄色腫などを合併することがある。

### 6. 治療法

胆汁排泄を促すウルソデオキシコール酸、フェノバルビタール、痒みに対しコレステラミンなどを用いる。脂肪吸収不全に対しては脂溶性ビタミン(ビタミン A, D, E, K)の補充、MCT ミルクなどを用いる。重症例では肝移植が必要となる。

### 7. 研究斑

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 工藤 豊一郎

## 肝臓疾患

# 原因不明肝硬変

### 1. 概要

ウイルス肝炎、自己免疫性肝疾患などの原因が明らかでない原因不明の肝硬変の存在は、成人領域では肝硬変症の10-20%程度とされており、その原因の多くは非アルコール性脂肪肝炎によるもの(burn out NASH)と考えられている。一方、小児領域では本邦での調査はされておらず、その病態は明らかではない。一般的な検査方法では診断困難な先天代謝異常や、ミトコンドリア肝症が一定数含まれていると考えられるものの、肝硬変症における、これらの疾患の頻度も不明である。

### 2. 疫学

明らかな症例数は不明だが、一次調査で20名程度を想定している。

### 3. 原因

小児の原因不明の肝硬変については、その頻度・成因は不明であるので、まず、症例数の把握を行う目的で、小児慢性特定疾患事業にて過去に「肝硬変症」を提出された施設、あるいは肝移植施設に対し、一次アンケート調査を行う。該当症例のある施設に対して二次アンケート調査を行い原因不明症例を抽出する。この症例の臨床的背景を検討し、肝組織標本がある場合には、病理学的検討を加え、病態解明を試みる。

### 4. 症状

一般的な肝硬変症の症状を呈するが、原因不明であることから根本的な治療が困難であり、徐々に肝不全に至る、あるいは門脈圧亢進症が問題になると考えられる。Burn out NASHの場合は肥満などメタボリックシンドロームの既往や、先天代謝異常症では肝外症状の存在も想定されるが、原因不明と判断されている症例の多くは特異的な症状に乏しいと思われる。

### 5. 合併症

肝硬変症に伴う肝不全、門脈圧亢進症、肝性脳症が主な合併症になる。すなわち、腹水、出血傾向、吐下血、意識障害であり、いずれも致死的になりうる重大なものである。潜在的疾患による様々な合併症も考えられるが、いずれも原因不明、あるいは肝硬変症とは独立した疾患と認識されていることが想定される。

### 6. 治療法

根本的な治療が困難であることから、非代償性肝硬変に準じた治療が行われるが、肝不全、門脈圧亢進症、肝性脳症のコントロールが困難になれば肝移植にならざるを得ない。しかし潜在的疾患に伴う合併症が進行した場合は移植時に問題となることや、代謝性疾患であれば親族からのドナー選択を慎重に行う必要があり、実態把握と診断治療指針の策定は急務である。

### 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 田尻 仁、工藤 豊一郎

## その他疾患

# 先天性門脈欠損症(低形成)

### 1. 概要

先天性門脈欠損症(congenital absence of the portal vein, CAPV)は、血管形成の異常により門脈低形成または欠損をきたし、門脈血流が肝を十分灌流せず門脈体循環短絡をきたすものを指す。Morgan は 1994 年に CAPV を Type I、Type II と分類した。先天性肝外門脈体循環短絡症(congenital extrahepatic portosystemic shunt, CEPS)とほぼ同一であり Howard は 1997 年に CEPS を Type 1(End-to-side)、Type 2(Side-to-side)と分類した。わが国の Kobayashi の分類も用いられる。

近年新生児マススクリーニングが普及し、ガラクトース高値を契機に先天性門脈体循環短絡症 (congenital portosystemic shunt, CPSS)が見出されやすくなった。CPSS には CAPV とともに肝内門脈体循環短絡がある。わが国では出生 30,000 例に 1 例程度の CPSS があるとみられている。

### 2. 疫学

不明:17 万出生に1人との報告あり

### 3. 原因

CAPVは胎生期の血管形成の異常に起因する。兄弟例の報告もあり、遺伝的因子の関与が想定されている。先天性心疾患や染色体異常(Down 症候群など)に本症を合併することがある。

門脈血流が肝を十分灌流しないことが限局性結節性過形成などの肝病変に関係すると考えられている。また、本来肝臓で代謝されるべきガラクトース・アンモニア・肺血管拡張物質などを含む門脈血が、短絡血管を通して体循環に流入することで、長期的に肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症などの様々な肝外合併症を引き起こす。

### 4. 症状

多くは無症状であり、かつては年余を経て肝性脳症や肝腫瘍から診断される例が多かった。中枢神経症状の発症年齢は乳児から 80 歳代まで幅が広く、また軽微な症状からの診断は困難である。不明の発達遅滞・多動傾向・食後の意識消失などがシャント閉鎖術後に改善してはじめて症状の一つであったと判明する場合がある。

### 5. 合併症

報告によると、合併する後天的・機能的な異常として神経症状ないし肝性脳症(35%)、肝腫瘍(26%)、肝肺症候群ないし肺高血圧症(18%)を記載した症例報告が多い。高インスリン性の低血糖、頭痛、脳膿瘍なども知られている。肝腫瘍は限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia)、結節性再生性過形成(nodular regenerative hyperplasia)が主だが肝芽腫も報告されている。

### 6. 治療法

無症状の症例は保存的に観察可能だが、無症状であるとの判定は容易でない。侵襲的治療のリスクと利益を考慮する必要がある。保存的治療では高アンモニア血症のコントロールのためラクツロースやアルギニンな

どが使用される。乳児期でガラクトースが 10 mg/dL 以上の場合には白内障予防のためガラクトースの制限をする例がある。

有症状例はシャント閉鎖術を考慮する。外科的閉鎖と放射線学的な閉鎖がある。治療戦略はいまだ開発途上であり、一期的に閉鎖するか、二期に分けるかを、病型、閉塞試験時の門脈圧、腸管の浮腫・色調などで判断することが提案されている。

## 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

（研究代表者） 仁尾 正記

（分担研究者） 呉 繁夫、工藤 豊一郎

## 肝臓疾患

# 新生児ヘモクロマトーシス

### 1. 概要

新生児ヘモクロマトーシスは、胎児期に肝臓を中心としたいくつかの臓器に鉄が蓄積する病気です。明らかな原因は解明されていませんが、胎児期に臓器障害が進行し、重症例では出生時に重篤な肝硬変や腎機能障害の状態となっています。

### 2. 疫学

きわめて稀な疾患であり、日本では 2009 年までに 21 例の報告しかありません。

### 3. 原因

新生児ヘモクロマトーシスは、肝臓とそれ以外の臓器(主に、心臓、脾臓、唾液腺)に鉄沈着をきたします。鉄が臓器に過剰に沈着して臓器障害をおこすため、ヘモクロマトーシスと呼ばれていますが、遺伝性ヘモクロマトーシスとは全く異なる病気で、今のところ遺伝子異常は認められていません。現在、最も有力なのは母子間の同種免疫疾患の一つという考えです。

### 4. 症状

よくみられる臨床症状は、出血傾向でその原因は播腫性血管内凝固です。多くは生後数日以内、遅くても生後 1 か月未満に発症します。特徴的検査所見は、凝固能の低下で、プロトロンビン時間が 20 秒以上あるいはプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) が 2 以上の場合、この疾患を疑います。ALT の異常は軽度に留まることが多いです。鉄が臓器に過剰に沈着して臓器障害をおこすため、出生後の早期に肝不全・腎不全をきたし、救命が極めて困難な疾患です。

### 5. 合併症

胎内で肝臓に鉄が過剰に蓄積するために新生児期にはすでに肝硬変を合併しています。

### 6. 治療法

最近では同種免疫疾患の病因論の立場から、妊娠中から母親に免疫グロブリン製剤を反復投与して発病を予防する治療が行われています。発病してしまった新生児に対しては交換輸血と免疫グロブリン製剤の大量投与を行います。

### 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆脾疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

(研究代表者) 仁尾 正記

(分担研究者) 乾 あやの、工藤 豊一

## 消化器系疾患

# 先天性高インスリン血症

### 1. 概要

先天性高インスリン血症は新生児・乳児期の持続性低血糖症のうち最も多い疾患で、先天性のインスリン分泌過多による持続性低血糖をきたす。後天性に発症するインスリノーマや医原性の高インスリン血症、ダンピング症候群などは含まない。過去に膵島細胞症 (nesidioblastosis)、乳児持続性高インスリン血性低血糖症 (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy, PHHI) と呼ばれていた疾患群とほぼ一致する概念であるが、膵島細胞症は病理学的概念であり、新生児の正常膵組織像としてもみられること、また乳児期以降に発症することもあることから先天性高インスリン血症 (congenital hyperinsulinism, CHI) の用語を用いる。

### 2. 疫学

生後間もなく発症し、多くは 3-4 か月以内に軽快する一過性のものと、以後も持続する持続性のものに大別されるが、持続性先天性高インスリン血症は乳児期以降に症状が明らかになることもある。平成 21-22 年度厚生労働科学研究による全国調査では一過性が約 17,000 出生に一人、持続性が約 35,400 出生に一人とされている。

### 3. 原因

一過性の本症は糖尿病母体児や、SGA 出生、新生児期の呼吸器、循環器疾患などに伴うことが多く、HNF4A、HNF1A 遺伝子異常や、一部の症候群に合併するものなどを除き、大部分は非遺伝性と考えられている。一方、持続性の本症は大部分が遺伝性の要因によると考えられている。近年、多くの遺伝子異常が同定されてきたが、原因遺伝子不明のものも多く、未解明の部分が残っている。

### 4. 症状

低血糖により意識障害、けいれんなどの症状をきたすほか、反復性・持続性低血糖により高頻度にてんかん、発達遅滞などの高度の中枢神経後遺症を残すため、適切な血糖値の管理が極めて重要である。

### 5. 合併症

低血糖症による重度中枢機能障害による神経学的後遺症が最も大きな合併症である。治療に伴う合併症も問題で、高濃度ブドウ糖投与による肥厚性閉塞性心筋症、ジアゾキサイドによる浮腫、オクトレオチドによる成長障害などがある。びまん性病変に対し膵垂全摘を行った場合は、多くの症例に術後インスリン依存性糖尿病が発症する。

### 6. 治療法

高濃度ブドウ糖の持続静注、持続鼻注・胃瘻による血糖維持。内科的治療としてジアゾキサイド内服、オクトレオチド皮下注、グルカゴン静注・皮下注が行われる。反応不良例においては、95%以上の膵垂全摘が行われてきた。

中枢神経後遺症を認める症例では 3 か月に 1 回程度の投薬と発作時の救急受診で日常生活は高度に制限され全面介助が必要となる。

術後の糖尿病を発症した場合には毎日のインスリン投与、月 1 回程度の受診と低血糖やケトアシドーシスによる救急受診が必要となる。

## 7. 研究班

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究

（研究代表者） 仁尾 正記

（分担研究者） 依藤 亨、金森 豊