

第33回

日本小児肝臓研究会

プログラム・抄録集

会期 平成28年 7月2日^土・3日^日

会場 **じゅうろくプラザ**
〒500-8856 岐阜市橋本町1丁目10番地11 TEL: 058-262-0150(代)

会長 寺澤 総介

第33回日本小児肝臓研究会 事務局

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 杉浦 時雄
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 TEL: 052-853-8246
E-mail: ped.liver.33@ncu-ped.com HP: <http://ncu-ped.com/jplw>

第33回

日本小児肝臓研究会

プログラム・抄録集

会期 平成28年 7月2日(土)・3日(日)

会場 **じゅうろくプラザ**
〒500-8856 岐阜市橋本町1丁目10番地11 TEL: 058-262-0150(代)

会長 寺澤 総介

第33回日本小児肝臓研究会 事務局

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 杉浦 時雄
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 TEL: 052-853-8246

ごあいさつ

第33回日本小児肝臓研究会を平成28年7月2日(土)、3日(日)にJR 岐阜駅前、じゅうろくプラザで開催します。当番会長として、岐阜で開催させて頂くことは大変光栄に存じます。以前、第20回小児肝臓研究会を名古屋市立大学小児科の故・杉山幸八郎先生が、居住地の関係もあり岐阜・柳ヶ瀬で行いました。私は杉山先生と懇意にさせて頂いていましたので、当時事務局を務めました。そのことが大変懐かしく思い出されます。小児肝臓研究会も発展を遂げ、小児科医のみならず、小児外科、移植外科、病理、薬学の先生方にも参加して頂き、会員数も多くなりました。

今回の主題は「胆汁うっ滞」としました。胆汁うっ滞だけでなく、幅広い内容で非常に興味深い演題がたくさん集まりました。感謝申し上げます。特別講演は豪華3本立てです。ガイドライン作成の中心としてご尽力されている東北大学小児外科の佐々木先生に、「胆道閉鎖症のガイドライン」、名古屋市立大学小児科の齋藤先生に、もはや次世代ではなくなっている「次世代シーケンサー」、IL-28Bの遺伝子多型とC型肝炎の治療反応性の関係を発見された名古屋市立大学ウイルス学分野の田中先生に、「B型肝炎とC型肝炎の最新情報」をお話しいたします。研究会の基本は症例報告であり、患者さんから学び、臨床と基礎研究の貴重な交流の場です。大変盛りだくさんな内容で、その分タイトなスケジュールとなってしまいましたが、是非活発なご討論をお願いいたします。

会期は小暑で、鶺鴒のシーズン真っ盛りです。懇親会では小児の肝臓でヒートアップした頭を、長良川の涼風でクールダウンしながら、船に揺られて鶺鴒を堪能していただければ幸いです。

是非、岐阜の地にお越しくださいませ。不慣れな点も多くご迷惑をおかけしますが、スタッフ一同首を長くしてお待ちしております。

第33回日本小児肝臓研究会
会長 寺澤 総介

ご 案 内

ご参加の皆様へ

開場は、7月2日(土)は午前11時00分、7月3日(日)は午前8時00分です。
参加費4,000円を受付にてお支払いください。参加証・領収書をお渡しします。
(日本小児肝臓研究会の年会費は5,000円です)
本研究会は日本小児科学会専門医研修集会3単位を取得できます。
ドレスコードはクールビズ(ノーネクタイ)、会場内は禁煙です。

運営委員会：旧委員による委員会が7月2日 10:30～11:20、新委員による委員会が3日 7:30～8:20、じゅうろくプラザ5F 会議室1で行われます。

懇 親 会：17時30分より、すぎ山で開催します(参加費 ¥5,000)。お食事後、長良川にて鵜飼をお楽しみ頂きます。ぜひご参加ください。
なお、研究会会場と懇親会場はシャトルバスで連絡します。

託児サービス：じゅうろくプラザで一時預かり(委託業者：NPO 法人グッドライフサポートセンター)を行います。
御希望の方は、6月20日までに下記アドレスまでご連絡下さい。
E-mail：ped.liver.33@ncu-ped.com
事務局 TEL：052-853-8246

NPO 法人グッドライフサポートセンター
〒502-0822 岐阜市正木中1-1-1
TEL：058-295-3420

ク ロ ー ク：じゅうろくプラザ ホール前にてお荷物をおあずかり致します。
2日(土)～21:00まで 3日(日)～13:00まで

発表者の皆様へのご案内

- 1) 一般演題の発表時間は6分、討議は4分間です。
活発な討論を期待しております。
- 2) 講演は MS PowerPoint 2013 による PC プレゼンテーションで行います。発表データは必ず動作確認をして正常動作であることを確かめてから CD-R または USB メモリに保存し、発表の30分前までに会場前の PC 受付に提出してください。ウイルスチェックは確実にお願い申し上げます。
- 3) フォントはなるべく MS 明朝、MS ゴシックなど一般的なものを使用してください。
- 4) Macintosh などで作成された発表データも受付できますが、映写するパソコンは Windows PC ですので、あらかじめ Windows PC あるいは Virtual PC など、文字のズレなどがないか、動作確認をしておいて下さい。個人のパソコンへのつなぎ替えは、トラブルの原因となりますので、今回は行いません。
- 5) 動画を扱われる方は、PowerPoint 上で動作するように作成してください。
- 6) 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌に掲載する2次抄録(すべてを含めて400字以内)を研究会終了後3週間後までに事務局までメールでお送りください。

会場アクセス図

じゅうろくプラザ 岐阜市橋本町1丁目10番地11

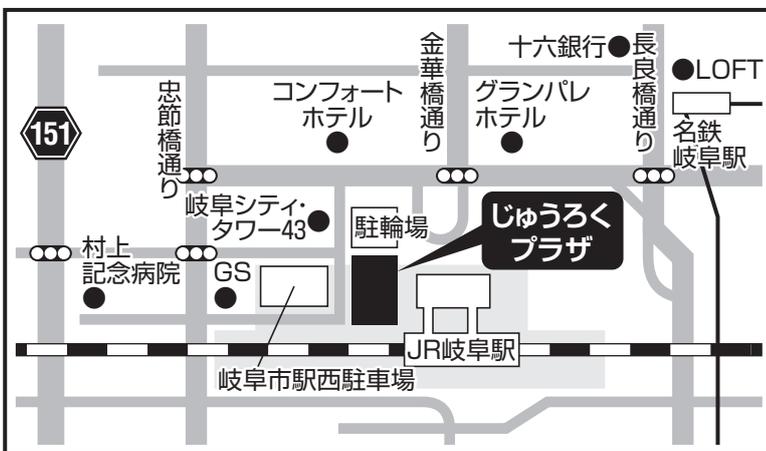
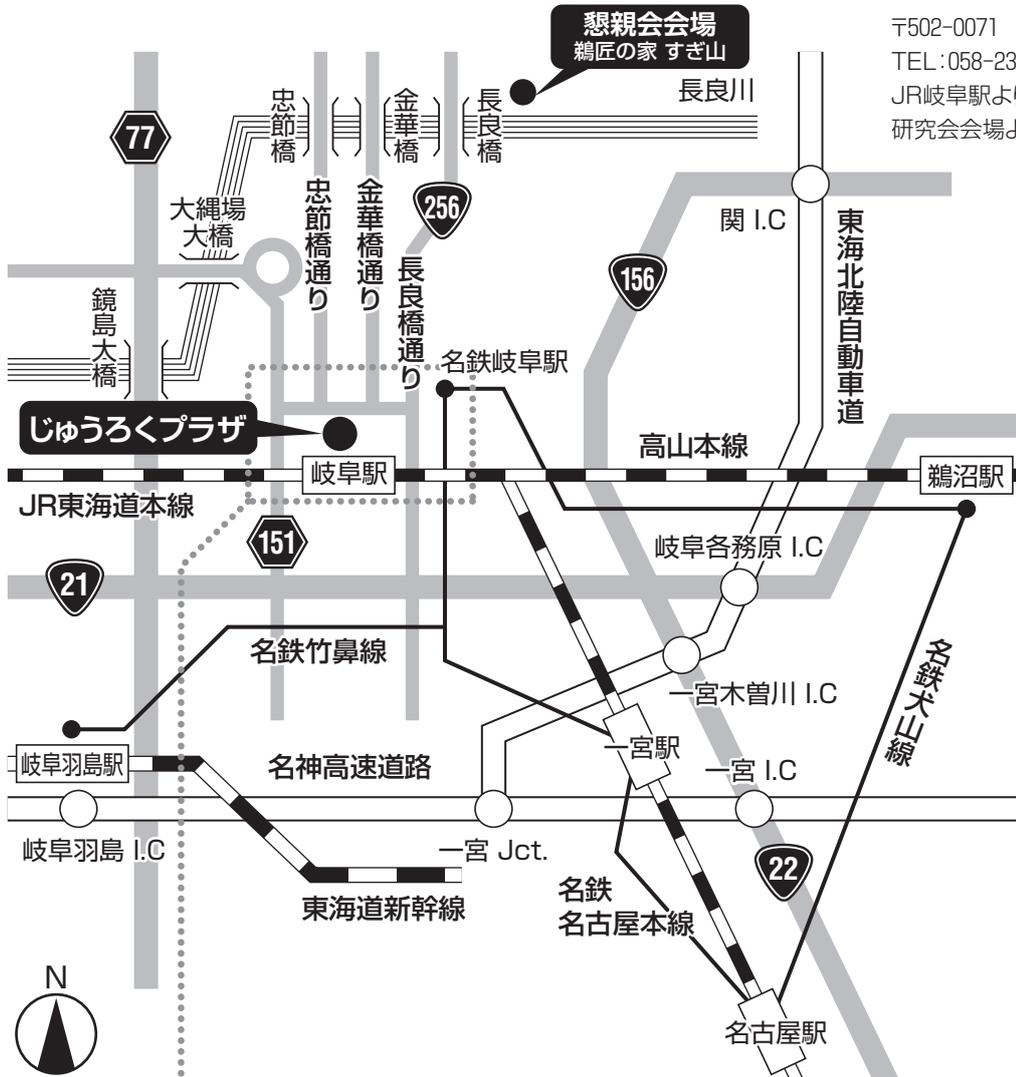
懇親会会場：鵜匠の家 すぎ山

〒502-0071 岐阜市長良73-1

TEL:058-231-0161

JR岐阜駅よりタクシーで約15分

研究会会場よりシャトルバスで連絡します



交通のご案内

- JR 岐阜駅隣接…………… 徒歩約2分
- 名鉄岐阜駅より…………… 徒歩約7分
- 岐阜各務原 I.C.より…………… 車約15分
- 岐阜羽島 I.C.より…………… 車約20分

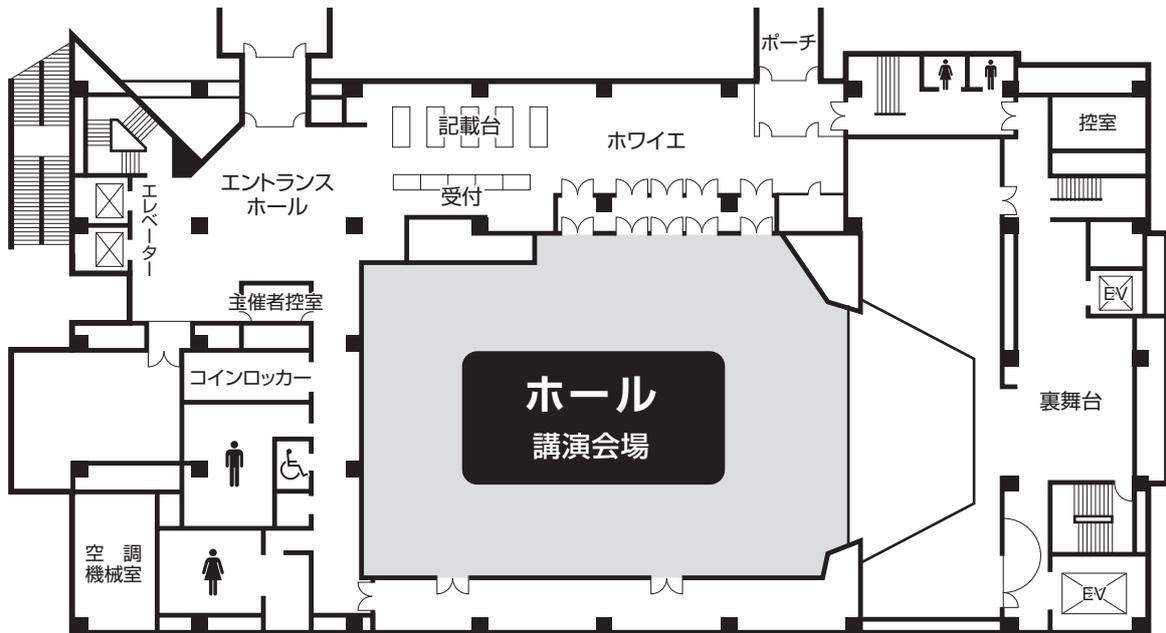
駐車場のご案内

有料駐車場58台収容。
一部の車種(大型)についてはスペースの関係上、駐車できません。

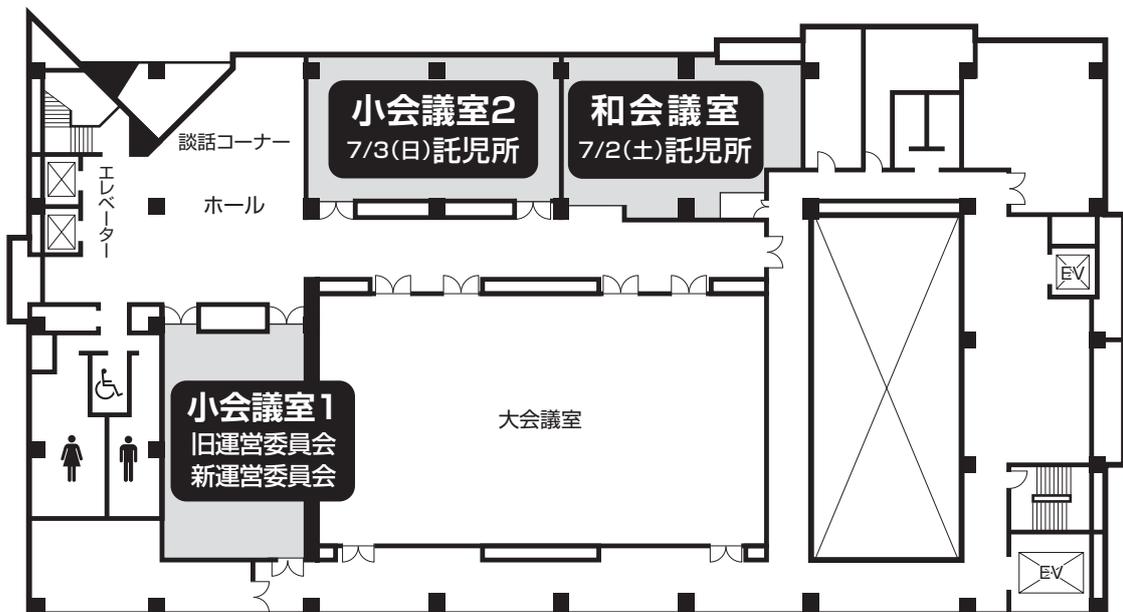
じゅうろくプラザへは、JR岐阜駅改札(2階)からACTIVE-G(商業施設)の2階通路を経由して行くことができます。

会場案内図

2F



5F



第1日目 7月2日(土)

第2日目 7月3日(日)

7:30		7:30～8:20	新運営委員会
8:00			
9:00		8:30～9:10	一般演題5 代謝(1) 座長：梶 俊策
		9:10～9:40	一般演題6 代謝(2) 座長：日衛嶋 栄太郎
		9:40～10:30	一般演題7 B型肝炎 座長：鈴木 光幸
10:30～11:20	旧運営委員会		コーヒーブレイク
11:00		10:40～11:30	特別講演3 ウイルス性肝炎は今 ～C型肝炎の克服とB型肝炎の再興 座長：乾 あやの 演者：田中 靖人
11:30～12:20	ランチョンセミナー 定期接種化されるB型肝炎ワクチン ～導入の背景と今後の課題～ 座長：白木 和夫 演者：須磨崎 亮 共催：MSD 株式会社	11:30～11:40	白木賞受賞講演 座長：田尻 仁
12:00		11:40～11:50	HBV受賞講演 座長：田尻 仁
		11:50～12:05	総会・表彰
		12:05～12:10	次期会長挨拶 虫明 聡太郎
		12:10～12:15	閉会の辞 会長：寺澤 総介
12:25～12:30	開会の辞 会長：寺澤 総介		
12:30～13:10	一般演題1 胆汁うっ滞 座長：田川 学		
13:00			
13:10～13:50	一般演題2 胆道閉鎖・移植 座長：岡島 英明		
14:00			
13:50～14:30	一般演題3 PFIC 座長：戸川 貴夫		
			コーヒーブレイク
14:40～14:55	事業報告 会長：虻川 大樹		
15:00		14:55～15:25	特別講演1 胆道閉鎖症診療ガイドラインについて 座長：虻川 大樹 演者：佐々木 英之
		15:25～16:05	一般演題4 その他 座長：十河 剛
16:00		16:05～16:35	特別講演2 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析の現状と展望 座長：寺澤 総介 演者：齋藤 伸治
17:00			
17:30～	懇親会 (会場：すぎ山)		

プログラム

7月2日(土)

ランチョンセミナー 11:30～12:20

共催：MSD 株式会社

座長：白木 和夫(鳥取大学 名誉教授)

定期接種化される B 型肝炎ワクチン ～導入の背景と今後の課題～

須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授

開会の辞 12:25～12:30 会長：寺澤 総介

一般演題1 12:30～13:10

[胆汁うっ滞]

座長：田川 学(筑波大学附属病院 小児内科)

01 胆汁うっ滞を認めた早産低出生体重児の2例

○大沼 真輔(おおぬま しんすけ)、辻 真之介、小泉 美紀子、山田 寛之、庄司 保子、
恵谷 ゆり、位田 忍

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科

02 灰白色便や黄疸を主訴に受診した乳児期胆汁鬱滞症例の検討

○大野 通暢(おおの みちのぶ)

国立成育医療研究センター 外科

03 乳児胆汁うっ滞性疾患の鑑別診断における十二指腸液(DF)採取の実際

○工藤 豊一郎(くどう とよいちろう)¹⁾、瀧本 康史²⁾、金森 豊²⁾、伊藤 玲子³⁾、松井 陽⁴⁾

1)水戸済生会総合病院小児科、2)国立成育医療研究センター 外科、

3)国立成育医療研究センター 総合診療部、4)聖路加国際大学

04 網羅的遺伝子解析により JAG1 遺伝子に病原性変異が同定された Alagille 症候群の3世代1家系

○村尾 紀久子(むらお きくこ)

愛媛県立新居浜病院

一般演題2 13:10～13:50

[胆道閉鎖・移植]

座長：岡島 英明(京都大学 肝胆膵移植外科・小児外科)

05 胆道閉鎖症が疑われた胆汁うっ滞症候群に対する遺伝子診断の意義

○白月 遼(しろつきりょう)、内田 広夫、田中 裕次郎、田井中 貴久、城田 千代栄、
住田 互、村瀬 成彦、大島 一夫、千馬 耕亮、南坂 陽子

名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学

06 胆道閉鎖症における門脈内皮への Lymphocyte attachment についての検討

○坂元 直哉(さかもと なおや)¹⁾、増本 幸二¹⁾、連 利博²⁾、大谷 明夫³⁾

- 1) 筑波大学 医学医療系 小児外科、2) 茨城県立こども病院 小児外科、
3) 水戸済生会総合病院 病理診断科

07 再移植を施行した PFIC1 型の 2 例の検討

○大矢 雄希(おおや ゆうき)

熊本大学 小児外科・移植外科

08 γ GTP 値が正常である小児胆汁鬱滞性肝疾患症例に対する肝移植の経験

○重田 孝信(しげた たかのぶ)、佐々木 健吾、内田 孟、成本 壮一、福田 晃也、
阪本 靖介、伊藤 玲子、笠原 群生

国立成育医療研究センター

一般演題3 13:50～14:30

[PFIC]

座長：戸川 貴夫(豊橋市民病院 小児科)

09 ABCB11 遺伝子に新たな変異を認めた BRIC type2 の 1 例

○城之前 翼(しろのまえ つばさ)¹⁾、河野 美幸¹⁾、西田 翔一¹⁾、里見 美和¹⁾、桑原 強¹⁾、
高橋 貞佳¹⁾、安井 良僚¹⁾、岡島 英明²⁾、鹿毛 政義³⁾、谷川 健⁴⁾、草野 弘宣⁵⁾

- 1) 金沢医科大学小児外科、2) 京都大学肝胆膵・移植外科 / 小児外科、
3) 久留米大学病院病理診断科・病理部、4) 公立八女総合病院病理診断科、5) 久留米大学病理学講座

10 肝組織像から PFIC3 が疑われ、遺伝子検査にて診断確定した 2 歳男児の 1 例

○里村 宜紀(さとむら よしのり)、小西 暁子、安田 紀恵、長谷川 泰浩、別所 一彦、
三善 陽子、大藪 恵一

大阪大学 大学院 医学系研究科 小児科学

11 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型に対するフェニル酪酸の 用法・用量至適化のための薬物動態探索試験

○中野 聡(なかの さとし)¹⁾²⁾、林 久允²⁾、廣瀬 友²⁾、齋藤 暢知¹⁾、成高 中之¹⁾、
箕輪 圭¹⁾、鈴木 光幸¹⁾³⁾、清水 俊明¹⁾

- 1) 順天堂大学 小児科、2) 東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、
3) 神栖済生会病院 小児科

12 フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する 医師主導型治験について(進捗状況報告)

○近藤 宏樹(こんどう ひろき)¹⁾、林 久允²⁾、長谷川 泰浩³⁾、別所 一彦³⁾、鈴木 光幸⁴⁾、
乾 あやの⁵⁾

- 1) 近畿大学医学部奈良病院 小児科、2) 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、
3) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学、4) 順天堂大学 小児科、
5) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

コーヒーブレイク 14:30～14:40

胆道閉鎖症のスクリーニング事業報告

松井 陽 聖路加国際大学看護学部

特別講演1 14:55～15:25

胆道閉鎖症診療ガイドラインについて

佐々木 英之 東北大学病院 小児外科 講師

一般演題4 15:25～16:05

[その他]

13 特発性門脈圧亢進症の1例

- 岩間 達(いわま いたる)
沖縄県立中部病院 小児科

14 新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児に対して生体肝移植を施行した2例

- 岡田 憲樹(おかだ のりき)¹⁾²⁾、眞田 幸弘¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、井原 欣幸¹⁾、山田 直也¹⁾、平田 雄大¹⁾、片野 匠¹⁾、牛島 健太郎³⁾、大友 慎也⁴⁾、藤田 秀次郎⁵⁾、小浦 詩⁶⁾、水田 耕一¹⁾
1)自治医科大学 移植外科、2)国立国際医療研究センター 国府台病院 外科、
3)自治医科大学 臨床薬理学部門、4)自治医科大学附属病院 薬剤部、5)横浜市立大学 小児科、
6)富山大学 小児科

15 EBウイルス関連リンパ増殖性疾患を発症した自己免疫性肝炎の1例

- 伊藤 玲子(いとう れいこ)¹⁾、吉田 仁典²⁾、大隅 朋生²⁾、富澤 大輔²⁾、加藤 元博²⁾、内山 徹³⁾、松本 公一²⁾、中澤 温子⁴⁾、今留 謙一⁵⁾
1)国立成育医療研究センター肝臓内科、2)国立成育医療研究センター血液腫瘍科、
3)国立成育医療研究センター免疫科、4)国立成育医療研究センター病理診断部、
5)国立成育医療研究センター高度先進医療研究室

16 著明な肝・膵脂肪変性を呈し、呼吸器症状のない嚢胞性線維症の1例

- 星 雄介(ほし ゆうすけ)¹⁾、本田 貴士¹⁾、角田 文彦¹⁾、虻川 大樹¹⁾、武山 淳二²⁾、青木 英和³⁾、島貫 義久³⁾、中莖 みゆき⁴⁾、石黒 洋⁴⁾
1)宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科、2)宮城県立こども病院 臨床病理科、
3)宮城県立こども病院 放射線科、4)名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学研究室

特別講演2 16:05～16:35

座長：寺澤 総介（一宮西病院 小児科）

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析の現状と展望

齋藤 伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

懇親会 17:30～ 会場：すぎ山

7月3日(日)

一般演題5 8:30~9:10

[代謝(1)]

座長: 梶 俊策(津山中央病院 小児科)

17 日齢72の重症型メチルマロン酸血症乳児に対する生体肝移植の経験

○吉成 裕紀(よしなり ひろき)¹⁾、片野 匠¹⁾、眞田 幸弘¹⁾、平田 雄大¹⁾、岡田 憲樹¹⁾、
山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、大友 慎也²⁾、牛島 健太郎³⁾、伏見 拓矢⁴⁾、
村山 圭⁴⁾、水田 耕一¹⁾

1) 自治医科大学移植外科、2) 自治医科大学附属病院薬剤部、3) 自治医科大学臨床薬理学部門、
4) 千葉県こども病院

18 幼児期に診断しえた SLC40A1 遺伝子異常による遺伝性ヘモクロマトーシスの1例

○羽生 直史(はにゅう なおふみ)、志村 優、堤 範音、初鹿 達郎、鈴木 慎二、呉 宗憲、
西亦 繁雄、柏木 保代、河島 尚志

東京医科大学病院 小児科

19 本邦におけるミトコンドリア肝症の臨床的・遺伝学的検討

○志村 優(しむら まさる)¹⁾²⁾、村山 圭¹⁾、伏見 拓矢¹⁾、市本 景子¹⁾、松永 綾子¹⁾、
森 雅人³⁾、木下 善仁⁴⁾、徳澤 佳美⁴⁾、神田 将和⁴⁾、岡崎 康司⁴⁾、大竹 明⁵⁾

1) 千葉県こども病院 代謝科、2) 東京医科大学病院 小児科、3) 松戸市立病院 小児科、
4) 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センタートランスレーショナルリサーチ部門、
5) 埼玉医科大学 小児科

20 Atp11c 機能欠損マウスが示す高胆汁酸・高ビリルビン血症の発症機序の解明

○廣瀬 友(ひろせ ゆう)、林 久允、松阪 佑介、楠原 洋之

東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室

一般演題6 9:10~9:40

[代謝(2)]

座長: 日衛嶋 栄太郎(京都大学附属病院 小児科)

21 胎児期に発症した、ニーマンピック病C型の新生児例

○田中 龍一(たなか りゅういち)¹⁾、杉浦 時雄²⁾、難波 栄二³⁾、檜垣 克美³⁾、足立 香織³⁾、
伊藤 雅文⁴⁾、鹿毛 政義⁵⁾、神澤 孝洋¹⁾、濱崎 咲也子¹⁾、立花 貴史¹⁾、中山 淳¹⁾、
安田 彩子¹⁾、大城 誠¹⁾、鬼頭 修¹⁾

1) 名古屋第一赤十字病院 総合周産期母子医療センター 新生児科、
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、3) 鳥取大学生命機能研究支援センター、
4) 名古屋第一赤十字病院 病理部、5) 久留米大学病院 病理部

22 黄疸で発症したニーマン・ピック病C型(NPC)の2例

○梅津 守一郎(うめつ しゅいちろう)¹⁾、角田 知之²⁾、藤田 真弥³⁾、熊谷 淳之⁴⁾、
笠原 群生⁵⁾、衛藤 義勝⁶⁾、十河 剛¹⁾、小松 陽樹⁷⁾、乾 あやの¹⁾、藤澤 知雄¹⁾

1) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科、2) 現、東京医科歯科大学消化器内科、
3) 神奈川県立こども医療センター 総合診療科、4) 国立成育医療センター 神経内科、
5) 国立成育医療センター 移植外科、6) 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療センター、
7) 東邦大学佐倉病院 小児科

23 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例

○江田 慶輔(えだ けいすけ)¹⁾、高木 祐吾¹⁾、吉塚 悌子¹⁾、荒木 潤一郎¹⁾、下村 豪¹⁾、
弓削 康太郎¹⁾、福井 香織¹⁾、渡邊 順子¹⁾、岡本 伸彦²⁾、水落 建輝¹⁾

1)久留米大学 医学部 小児科学講座、2)大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

一般演題7 9:40~10:30

[B型肝炎]

座長：鈴木 光幸(順天堂大学病院 小児科)

24 B型肝炎母子感染防止における課題と対策

○藤澤 卓爾(ふじさわ たくじ)¹⁾³⁾⁵⁾、近藤 健夫²⁾、近藤 園子²⁾、川本 昌平²⁾、
藤田 卓男⁴⁾⁵⁾

1)藤沢こどもクリニック、2)香川大学小児科、3)香川県小児科医会、4)香川県産婦人科医会、
5)香川県医師会

25 B型肝炎母子感染予防の実態とその後の経過に関する検討

○高野 智子(たかの ともこ)¹⁾、田尻 仁¹⁾、虻川 大樹²⁾、乾 あやの³⁾、牛島 高介⁴⁾、
恵谷 ゆり⁵⁾、小松 陽樹⁶⁾、鈴木 光幸⁷⁾、三善 陽子⁸⁾、村上 潤⁹⁾

1)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、2)宮城県立こども病院 総合診療科、
3)済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児肝臓消化器科、4)久留米大学医療センター 小児科、
5)大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、6)東邦大学医療センター佐倉病院 小児科、
7)順天堂大学医学部 小児科・思春期科、8)大阪大学大学院医学系研究科 小児科、
9)鳥取大学医学部 周産期・小児医学

26 小児肝炎症例データベースからみた小児期 B型肝炎の治療効果

○村上 潤(むらかみ じゅん)¹⁾、倉信 奈緒美¹⁾、福嶋 健志¹⁾、高野 智子²⁾、細野 覚代³⁾、
恵谷 ゆり⁴⁾、乾 あやの⁵⁾、田尻 仁²⁾

1)鳥取大学 医学部 周産期・小児医学分野、2)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、
3)愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部、4)大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、
5)済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

27 高ウイルス量妊婦への核酸アナログ投与による B型肝炎ウイルス母子感染予防

○若野 泰宏(わかの やすひろ)¹⁾、杉浦 時雄¹⁾、遠藤 剛¹⁾、伊藤 孝一¹⁾、齋藤 伸治¹⁾、
田中 靖人²⁾、高野 智子³⁾、田尻 仁³⁾、鈴木 光幸⁴⁾

1)名古屋市立大学 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、
2)名古屋市立大学 大学院医学研究科 ウイルス学分野、
3)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、4)順天堂大学 小児科

28 HBc抗体陽性ドナーを用いた生体肝移植後に occult B型肝炎ウイルス感染を認めた小児例

○眞田 幸弘(さなだ ゆきひろ)¹⁾、横山 孝二²⁾、熊谷 秀規²⁾、片野 匠¹⁾、平田 雄大¹⁾、
岡田 憲樹¹⁾、山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、岡本 宏明³⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学 移植外科、2)自治医科大学 小児科、
3)自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

コーヒーブレイク 10:30～10:40

特別講演3 10:40～11:30

座長：乾 あやの（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）

ウイルス性肝炎は今 ～ C型肝炎の克服と B型肝炎の再興

田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座 教授

白木賞受賞講演 11:30～11:40

座長：田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing

戸川 貴夫 名古屋市立大学医学研究科 新生児・小児医学分野

小児 B 型肝炎研究助成受賞講演 11:40～11:50

座長：田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers.

小松 陽樹 東邦大学医療センター佐倉病院 小児科

総会・表彰 11:50～12:05

次期会長挨拶 12:05～12:10 次期会長：虫明 聡太郎

閉会の辞 12:10～12:15 会長：寺澤 総介

抄 録

胆道閉鎖症診療ガイドラインについて

佐々木 英之(ささき ひでゆき)

東北大学病院 小児外科 講師

略 歴

1995年 東北大学医学部医学科
卒業
1998年 東北大学大学院医学研究科
博士課程 入学
2002年 同 修了
2006年 岩手医科大学外科学講座
助手
2007年 東北大学病院小児外科
助教
2009年 東北大学病院小児外科
講師
以後現職

胆道閉鎖症(以下本症)の生命予後は葛西手術開発と治療法の進歩、並びに肝移植術導入により飛躍的に向上した。しかし現在でも胆道閉鎖症の診療では様々な臨床課題に直面する。

臨床課題に対する科学的な根拠に立脚した最適な診療は、患者および医療者双方が希望するところである。この意志決定をサポートするツールとして診療ガイドライン(以下CPG)があるが、近年各領域で活発にCPGが作成されている。MindsではCPGを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスを考量して、患者と医療者の意志決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。

このような状況下で、本症でも日本胆道閉鎖症研究会が作成主体となり日本小児肝臓研究会を含めた関連学会・研究会のご協力を頂いて2013年秋よりCPG作成に取りかかった。MindsのCPG作成の手引きに従い作業を進め、2014年度からは厚生労働科学研究事業の補助も受けて作業を加速させていった。

2013年度中にガイドライン作成組織を作り、スコープ作成からクリニカルクエスションの作成へと作業を進めていった。予備検索を経て最終的には2015年7月に診断・治療から長期経過までを包含した25個のクリニカルクエスションを作成した。

確定したクリニカルクエスションに対してシステマティックレビューによるエビデンスの収集、評価・統合の作業を進めた。2015年10月にガイドライン作成グループ会議で推奨と推奨度をDelphi法により決定した。その後統合されたエビデンスとガイドライン作成グループの議論を踏まえて解説文を作成した。

今回は本症のCPG作成の取り組みのご紹介と、完成間近の本症診療ガイドラインの全体像を作成事務局よりご説明をして、会場の先生方からの忌憚りの無いご意見を頂戴できればと思います。

次世代シーケンサーを用いた 網羅的遺伝子解析の現状と展望

齋藤 伸治(さいとう しんじ)

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

略 歴

1985年3月
北海道大学医学部医学科卒業

1985年6月
北海道大学医学部附属病院小児科
研修医

1985年9月
聖母会天使病院小児科医師

1987年2月
王子総合病院小児科医師

1989年4月
釧路赤十字病院小児科医師

1990年4月
北海道大学医学部附属病院小児科
医員

1991年4月
長崎大学医学部原研遺伝研究生

1992年9月
Department of Neuroscience,
University of Florida College of
Medicine, Gainesville, FL, USA.
research associate

1993年8月
Department of Genetics, Case
Western Reserve University
School of Medicine, Cleveland,
OH, USA. research associate

1995年10月
北海道大学医学部附属病院小児科
医員

1996年4月
北海道大学医学部附属病院小児科
助手

2005年4月
北海道大学病院小児科講師

2011年4月
名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児・小児医学分野 教授

2015年4月
名古屋市立大学大学院医学研究科
副研究科長を兼務

現在に至る

ゲノム解析技術の革新的発展は私たちの医療を大きく変えている。アメリカでは precision medicine の名の下にゲノム情報を医療に位置づける試みに大規模な予算が投入されている。我が国でも未診断疾患イニシアチブ(IRUD)が昨年秋から開始され、稀な遺伝病の診断に全エクソーム解析が用いられようとしている。これらの解析はすべて次世代シーケンサー(NGS)が用いられる。このようにNGSは強力な診断力を有するが、解決しなければならない課題も多く含んでいる。NGSでは同時に多数の遺伝子配列を決定するために、真の原因以外の沢山の変異が同定される。そのため、見つかった変異の意味の解釈が重要になる。全エクソーム解析などの膨大なデータを扱う場合は、患者のみでなく、両親の解析が必要である場合が多い。原因となる変異以外に、がん発症や遅発性遺伝病の原因が偶然見つかる場合は、偶発的所見(Incidental findings)と呼ばれる。偶発的所見については、検査前に十分に説明と同意を得ることが求められる。従って、NGSを用いた網羅的遺伝子解析を行うためには、遺伝カウンセリングを欠かすことはできない。

私たちは新生児・乳児胆汁うっ滞を対象とした遺伝子解析パネルを作成し、これまでに100名以上に解析を行ってきた。網羅的遺伝子解析を行うことで、確定診断を得ることができるだけでなく、臨床診断の見直しが可能になることを明らかにしてきた。本講演では、新生児・乳児胆汁うっ滞に対するNGS解析の経験を基に、小児肝臓疾患に対するNGS解析の現状とこれからの展望について解説を行いたい。

ウイルス性肝炎は今 ～ C型肝炎の克服と B型肝炎の再興

田中 靖人(たなか やすひと)

名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座 教授

略 歴

1991年3月
名古屋市立大学医学部 卒業

1993年4月
名古屋第二赤十字病院 消化器内科医師

1999年～2001年
米国立保健研究所(NIH)留学
(Visiting Fellow)

2002年11月
名古屋市立大学病院 講師

2006年9月
名古屋市立大大学院 臨床分子情報医学
助教授(准教授)

2008年4月～現在
名古屋市立大学病院肝疾患センター
副センター長兼任

2009年10月～現在
名古屋市立大大学院病態医科学講座
教授、中央臨床検査部部長

平成24-28年度
厚生労働省(AMED)B型肝炎創薬実用
化等研究事業：B型肝炎ウイルスの持
続感染を再現する効率的な培養細胞評
価系の開発に関する研究(代表)

平成28-30年度
日本医療研究開発機構(AMED)：C型
肝炎の新たな治療関連因子及び治癒後
の病態進展・改善に関連する宿主因子
等の同定を目指したゲノムワイド研究
(代表)

【C型肝炎ウイルス(HCV)排除後の問題点】2009年、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、ペグインターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン併用療法の治療効果を規定する遺伝的要因としてIL28B(IFN λ 3)の遺伝子多型が同定された(Tanaka Y et al. Nat Genet 2009)。この発見により、C型肝炎の個別化治療が確立すると同時に、無効例などに対する新薬の臨床開発が進み、現在までに複数のIFNフリー治療が承認された。わが国で最初に承認されたダクラタスビル(DCV)/アスナプレビル(ASV)は一定の成果を上げたが、失敗例においては多剤耐性株を作り出してしまった。また、現在の治療対象が高齢者や肝硬変患者であることから、HCV治癒(SVR)後の発癌例も散見される。HCVは排除できる時代になった一方で、多剤耐性例やSVR後発癌に対する対策が急務である。

【B型肝炎の再活性化】近年、がん化学療法や免疫抑制療法を行う患者におけるHBV再活性化が問題視されている。特に、悪性リンパ腫でのリツキシマブとステロイド併用療法でリスクが高く劇症肝炎も発生しており、この領域ではかなり徹底されてきたが、全身化学療法あるいはステロイドだけを使うような疾患領域ではなかなか徹底されていないのが現状である。啓発活動の難しさを実感する中で、当院では電子カルテを用いたアラート・オーダーリングシステムを構築し実用化した。また、ガイドラインでは1～3ヶ月毎のHBV-DNAでのモニタリングが推奨されているが、比較的风险の低いリウマチ疾患や固形癌に関して頻回のHBV-DNA測定は煩雑でコストが高く、費用対効果を考慮すると安価で簡便な高感度HBs抗原測定も考慮すべきである。

本講演では、現在の肝炎診療の問題点と今後の展望について触れたい。

《論文名》

**Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic
cholestasis using targeted next-generation sequencing**

《掲載雑誌》

The Journal of Pediatrics. 171: 171-7, 2016

戸川 貴夫(とがわ たかお)

名古屋市立大学医学研究科 新生児・小児医学分野

【目的】 新生児・乳児肝内胆汁うっ滞症患者に対して、次世代高速シーケンサー(NGS)を用いた網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的診断を試みる。

【対象・方法】 対象は新生児・乳児期発症の胆汁うっ滞患者で、2010年1月から2014年12月に出生、遺伝学的診断がなされていないものとした。NGSにて対象18遺伝子を解読し、バイオインフォマティクスを用いて分子遺伝学的診断を行った。

【結果】 全109例を解析した。臨床診断は Alagille 症候群(ALGS)13例、新生児 Dubin-Johnson 症候群(DJS)2例、シトリン欠損による新生児胆汁うっ滞(NICCD)4例、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)/良性反復性肝内胆汁うっ滞症(BRIC)12例であった。その他の患者は胆汁うっ滞の病因について不明であった。28例(26%)で分子遺伝学的診断がついた。内訳は ALGS 12例(JAG1 11例、NOTCH2 1例)、新生児 DJS 5例(ABCC2 5例)、NICCD 5例(SLC25A13 5例)、PFIC/BRIC 6例(ATP8B1 2例、ABCB11 4例)であった。

【結論】 我々の遺伝子解析手法は、臨床診断のなされた胆汁うっ滞患者はもとより、原因不明の症例についても有用である。

《主要論文名》

Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers.

《掲載雑誌》

The Journal of Infectious Diseases. 206: 478-85, 2012.

小松 陽樹(こまつ はるき)

東邦大学医療センター佐倉病院 小児科

B型肝炎ウイルス(HBV)は主に血液を介して感染を生じるが、体液を介した感染も推定されている。HBVキャリア小児39人と成人8人から、体液(唾液、涙、尿、汗)を採取し、real time PCR法を用いて体液のHBV-DNA量を測定した。また、ヒト肝細胞キメラマウスを用いて涙に感染性の有無を検討した。尿73.7%、唾液86.8%、涙100%、and汗100%にてHBV-DNAが検出された。平均HBV-DNA量(log copies/mL)は、尿4.3、唾液5.9、涙6.2、汗5.2であった。唾液/涙のHBV-DNA量は血中HBV-DNA量と有意に相関していた。涙をキメラマウス2匹へ静脈内投与したところ、1週間後には2匹とも血中HBV-DNAが陽性となった。HBVキャリアの体液には高いレベルのHBV-DNA量が含まれており、涙は感染源となる。高ウイルス血症のHBVキャリア体液は血液同様の厳格な取り扱いが必要であると考えられた。

胆道閉鎖症のスクリーニング事業報告

○松井 陽(まつい あきら)

聖路加国際大学看護学部

【背景】母子健康手帳に綴じこまれた松井式便色カードを用いた胆道閉鎖症(以下、本症)のスクリーニング(以下、本事業)が全国的に開始されて4年が経過し、少なくともその短期的効果を明らかにする必要がある。

【目的】本事業が本症の早期発見、早期手術に対して、短期的に有効か否かを評価する。

【方法】日本胆道閉鎖症登録(2009-2014年度)から、登録患児数、本症患児のうち便色カードへの便色番号記入者数、初診時日齢、入院時日齢、初回葛西手術施行日齢を調査して、本事業の開始前後の変化を解析した。

【結果】表参照。

【結論】本事業による本症の早期発見、早期手術における有効性が示唆された。

年 度	患 者 数	便色記入	日 齢 中 央 値		
			初 診 時	入 院 時	葛西手術時
2009	101	5	56	59	69
2010	105	4	54	54	64
2011	105	6	53	62	69
2012	102	16	38	41	56.5
2013	98	40	40	45	56.5
2014	114	44	46.5	47	58.5

胆汁うっ滞を認めた早産低出生体重児の2例

○大沼 真輔(おおぬま しんすけ)、辻 真之介、小泉 美紀子、山田 寛之、
庄司 保子、恵谷 ゆり、位田 忍
大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科

【症例1】 在胎30週、体重1,270g(-1.0SD)で出生。Apgar Score 7/8点。出生直後から直接ビリルビン1-3mg/dL程度の高値を認めた。超音波検査で胆嚢は確認できたが、3回の肝胆道シンチグラフィで腸管への核種排泄を認めなかった。直接ビリルビンは軽度高値のまま推移したが上昇傾向はなかった。日齢105に開腹肝生検を施行したところ、門脈域の線維化や偽胆管の増生を認めた。腹腔鏡下の観察では、長軸15mm程度の胆嚢が確認でき、明らかな索状胆管は認めなかった。肝組織や胆道シンチグラフィの所見は胆道閉鎖症を否定できないものであったが、臨床経過や腹腔鏡所見から可能性は低いと判断し、内科的治療を続行のうえ慎重に経過観察する方針とした。

【症例2】 在胎26週、体重394g(-3.6SD)で出生。Apgar Score 3/5点。生後1週頃から直接ビリルビン5-10mg/dl程度の高値を認めた。ウルソデオキシコール酸、 ω 3系脂肪製剤投与などの内科的治療で一旦は直接ビリルビン低下を認めたが、感染を契機に生後3か月時より上昇傾向となり、生後6か月時に直接ビリルビンの著明な上昇(20-30mg/dL)とともに肝不全が進行した。肝生検を行ったところ、肝小葉構造の破壊、びまん性の線維化を認め、出血や好中球浸潤など進行性の肝障害の所見も伴っていた。肝移植も視野に入れて治療を進めたが、肝不全進行による全身状態の悪化を認め、生後7か月で死亡した。

【考察】 低出生体重児では、胆汁うっ滞型肝障害を合併することが知られている。症例1は胆道閉鎖症との鑑別に苦慮した例であり、症例2は肝不全の進行により死に至った例である。症例1、2ともに現時点で胆汁うっ滞の原因の特定はできていないが、症例2では胆道系の成熟の遅れ、感染症、経静脈栄養などの因子が複合的に影響した可能性がある。特に超低出生体重時児に伴う胆汁うっ滞は重篤な転機を辿ることがあり、栄養や感染について慎重に管理する必要があると考えられた。

灰白色便や黄疸を主訴に受診した乳児期胆汁鬱滞症例の検討

○大野 通暢(おおの みちのぶ)

国立成育医療研究センター 外科

【はじめに】 便色カラーカードが全国的に母子手帳に掲載された2012年以降当院を受診した、灰白色便や黄疸を主訴に受診した乳児期の患児について検討を行った。

【方法と対象】 2012年1月から2016年3月までの約4年間で対象症例は81例であった。これらについてカルテ情報から後方視的に検討を行った。

【結果】 最終的診断は胆道閉鎖症18例、CMV肝炎11例、遺伝性代謝性疾患14例、母乳性黄疸4例、新生児肝炎3例、胆石症2例、その他8例であった。一方原因不明とされた症例は21例ありいずれも改善した。生体部分肝移植となった症例は14例で10例は胆道閉鎖症、4例は遺伝性代謝性疾患であった。受診年齢は生後0日から348日(中央値53日)、男児39例女児42例であった。胆道閉鎖症18例中6例(33%)は生後61日以降に受診をしており、また親が気づいていたにもかかわらず、カラーカード番号で紹介されなかったものが5例(28%)あった。またカラーカード番号で紹介された20例のうち胆道閉鎖症であったものは2例(10%)であった。

【結語】 今回の結果から、カラーカード番号での受診はまだ完全には浸透していないことや胆道閉鎖以外の他の疾患が発見されることが多くなっていることが示唆された。カラーカードの普及にともない、今後乳児期白色便・黄疸を主訴に受診する症例が増加すると予想される。その中には胆道閉鎖症を含めて、さまざまな内科的胆汁鬱滞疾患や自然軽快例が多く含まれており慎重に診断を進めていくことが重要である。

乳児胆汁うっ滞性疾患の鑑別診断における 十二指腸液(DF)採取の実際

○工藤 豊一郎(くどう とよいちろう)¹⁾、瀧本 康史²⁾、金森 豊²⁾、伊藤 玲子³⁾、
松井 陽⁴⁾

1)水戸済生会総合病院小児科、2)国立成育医療研究センター 外科、
3)国立成育医療研究センター 総合診療部、4)聖路加国際大学

【はじめに】十二指腸液(duodenal fluid, 以下DF)検査は1917年 Meltzer の報告の頃から始まり、細菌性胆嚢炎の診断などに応用された。胆道閉鎖症(以下BA)の鑑別診断にも1980年ごろ応用されたが、肝胆道シンチグラフィ(以下PMT scan)の普及とともに頻用されなくなった。今回我々は、胆汁分泌の動態を念頭においてミルク負荷など分泌を促進しつつDF採取を行えば、放射性物質を用いずに有効な鑑別が行える可能性を見出したので報告する。

【対象と方法】胆汁うっ滞性疾患のため国立成育医療研究センターを紹介され、BAを疑われたため、あるいは除外するためDF採取を行った乳児13例を前方視的検討の対象とした。

DFは先端を十二指腸球部においたEDチューブから流出させ採取した。空腹時からミルク負荷後まで連続して観察し、色調の変化した分画を即座に分取した。得られたDFで総胆汁酸・総ビリルビン・アミラーゼなどを測定した。

過去データから総胆汁酸値で胆汁分泌なし・判定不能・胆汁分泌ありの3群を設け、13例を前方視的に分類した。胆汁分泌なし群・判定不能群では開腹の上で胆道造影が行われた。胆汁分泌あり群では胆道造影または臨床経過を参照しBAかどうか判定した。

【結果】13例のうち3例は分泌なしと判定した。いずれもBAであった。判定不能とした3例のうち2例がBA、1例は胆汁濃縮症候群であった。この1例はのちに嚢胞性線維症と判明した。分泌あり群の7例にBAはなかった。この7例のうち5例は反復してミルク負荷を行い、負荷後6-15分にミルクの混入のない胆汁様のDFを得た。

【考案】胆汁うっ滞性疾患の乳児では、正常成人のような濃厚な胆汁を含むDFは得られなかったが、BAでない例では、ミルク負荷で胆汁分泌を誘発でき、かつミルクの混入しないDFを得られる例が目立った。胆汁分泌の動態を念頭に置き、ミルク負荷を併用してDF採取を行えば、侵襲的な胆道造影を避けうる例が見出しやすくなると思われた。

網羅的遺伝子解析により JAG1 遺伝子に病原性変異が同定された Alagille 症候群の3世代1家系

○村尾 紀久子(むらお きくこ)

愛媛県立新居浜病院

【はじめに】 Alagille 症候群 (アラジール症候群 以下 ALGS) 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。7~10万出生に一人と言われる常染色体優性遺伝の疾患である。臨床診断では、肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体に5大症状の異常を認めるものを完全型 ALGS、肝臓を含めた3症状を伴う場合を不完全型 ALGS という。原因遺伝子として *JAG1*、*NOTCH2* が発見され、研究室レベルでの遺伝子診断が可能となってきている。

【症例】 在胎36週0日、1,979g、ApgarScore1min8/5min9で出生した女兒。

【経過】 早産、低出生体重児、子宮内発育遅延のため当科 NICU に入院、光線療法を要する黄疸は認めず日齢36、2,410gで退院した。外来管理中に胆汁うっ滞型肝機能障害を認めたため小児外科に紹介するも胆道閉鎖等は否定。母親同様前額部の突出、彫の深い眼窩、通った鼻筋、小さな頤、両橈尺骨癒合を認めた。母親は肝機能障害を指摘されたことはない。母方祖母は非糖尿病性腎機能障害のため50歳より人工透析を導入されている。名古屋市立大学小児科に遺伝子解析を依頼、母方祖母、母、娘の3名に *JAG1* 遺伝子に病原性変異が同定され診断確定した。データベースに過去報告のない新規変異であった。

【結語】 常染色体優性遺伝の疾患ではあるが3世代に渡り遺伝子解析による診断が確定した家系は少ない。5大症状以外にも生命予後や QOL に影響を及ぼす合併症も知られるようになってきている。3世代に同一の塩基変異を認めたが表現型は異なっている。遺伝カウンセリングを行い、母方祖母や母親にも今後の合併症についての検索や経過観察、治療介入が必要である。遺伝子診断は症状を有する非典型症例にとって多診療科間の集学的継続的医療の糸口となる有用な診断方法であったと考える。

胆道閉鎖症が疑われた胆汁うっ滞症候群に対する 遺伝子診断の意義

○白月 遼(しろつきりょう)、内田 広夫、田中 裕次郎、田井中 貴久、
城田 千代栄、住田 互、村瀬 成彦、大島 一夫、千馬 耕亮、
南坂 陽子

名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学

当院では年間8-10例の胆道閉鎖症(以下、BA)、もしくはBAが疑われる乳児遷延性黄疸の診断、治療を行っている。BAは早期に肝門部空腸吻合術を施行しなくてはならないため、種々の所見からBAは否定的であっても、確定診断のために術中胆道造影を行う必要がある。我々はBAに対して、2013年から腹腔鏡下手術を導入し、現在では臨床試験として実施しており、手術の最初に腹腔鏡下での胆道造影・肝生検を行っている。術中に胆道造影で正常な胆管が造影される場合は、術中肝生検を追加して、腹腔鏡手術を終えている。

2014~2015年にBA疑いで当院に紹介となって手術を施行した20例中、17例(85%)がBAと診断され、胆道造影が正常でBAを否定された残りの3例(15%)について検討した。胆汁うっ滞のみ2例、胆管減少症疑い1例であった。

その後、これら3例に対し遺伝子解析を依頼し、胆汁うっ滞のみの2例はいずれもDubin-Johnson症候群、胆管減少症疑いの1例はシトリン欠損症と診断された。

胆道閉鎖症の否定は、術中胆道造影のみで行えるが、胆汁うっ滞症候群を正確に診断するには病理学的診断のみでは限界があると考えられた。胆汁うっ滞症候群を鑑別診断するには、遺伝子診断は必須と考えられ、迅速に遺伝子診断が行えれば、半数以上の症例で不必要な手術を避けられる可能性があると考えられた。今後は胆汁うっ滞症例に対する遺伝子診断を術前にルーチンで行うことで、より正確な診断を行いたいと考えている。一方で遺伝子診断でも全て疾患を鑑別できないため、正確な診断のための新たなフローチャートを作成する必要があると考えられた。

胆道閉鎖症における門脈内皮への Lymphocyte attachment についての検討

○坂元 直哉(さかもと なおや)¹⁾、増本 幸二¹⁾、連 利博²⁾、大谷 明夫³⁾

1) 筑波大学 医学医療系 小児外科、2) 茨城県立こども病院 小児外科、

3) 水戸済生会総合病院 病理診断科

【はじめに】胆道閉鎖症(以下 BA)の原因や病態については未だに不明な部分が多い。胆道閉鎖症の病理像は、肝門脈域での胆管の反応性増殖、リンパ球浸潤、進行性の肝線維化が基本であり、さらに肝細胞の巨細胞化、アポトーシスといった肝炎様所見も加わる。我々は以前よりには母親細胞が多く存在(maternal microchimerism)していることを報告し、病理組織像は graft vs host disease (GVHD) におけるそれと共通性があるので、BA は母親由来エフェクター細胞が胎児に迷入し、GVHD の障害機序により成立したものと仮説を立てている。さらに、GVHD の肝臓においては中心静脈、および門脈内皮へのリンパ球の接着も特徴とされているとのことから、今回我々は BA 肝における門脈内皮へのリンパ球接着の程度を検討したので報告する。

【方法】BA 患者 38 症例の肝生検検体、コントロールは非 BA 症例の 6 例を用い、門脈内皮に接着しているリンパ球の数を調べた。さらに、CD8 で染色し同様にカウントした。検討した門脈数は BA 群 968 個、コントロール群 90 個であった。評価項目は接着した全リンパ球数、CD8 陽性 / 陰性リンパ球数を「門脈 1 つあたり」「単位面積あたり」「門脈の単位周長あたり」で算出した。統計は Mann-Whitney test を用いて $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】門脈内皮に接着している全リンパ球数、および CD8 陰性リンパ球数には有意差なかったが、門脈 1 つあたり ($P=0.039$)、単位面積あたり ($P=0.029$)、単位周長あたり ($P=0.030$) の全ての項目において CD8 陽性リンパ球数が BA において有意に少なかった。

【考察および結論】この所見は CD8 陽性細胞が門脈内皮への接着のみではなく、さらに間質内に浸潤している可能性を示している。今後は細胞接着因子との関連や門脈内皮周辺に存在するリンパ球などの分布に焦点を当てていく方針である。

再移植を施行した PFIC1 型の 2 例の検討

○大矢 雄希(おおや ゆうき)

熊本大学 小児外科・移植外科

【はじめに】PFIC1型に対する肝移植においては、肝移植後の難治性下痢や成長障害の問題が報告されているが、これらに対して胆汁外瘻が効果的との報告が最近みられる。当施設において2例のPFIC1型に対する再移植症例を経験したためこれらの2症例の経過について報告する。

【症例1】PFIC1型の女児で、3歳時に高度の黄疸、掻痒感、進行性の肝障害にて父親をドナーとした生体肝移植術を施行し、術後に、難治性下痢、脂肪肝、成長障害がみられた。10歳時には、脾機能亢進症に対して脾臓摘出術を施行した。12歳時に移植後肝不全にて母親をドナーとした血液型不適合の再移植を施行した。摘出肝の病理組織診断にて慢性拒絶反応を認めた。再移植時には、胆汁外瘻を造設とし、再移植後の変化として、難治性の下痢は落ち着き、強い偏食や拒食などの摂食障害が一時的には軽快した。しかし、摂食障害は持続し、再移植後8ヶ月で高度の脂肪肝を認めため、再移植後2年3ヶ月にて胆汁外瘻を閉鎖し、腸瘻の造設を行った。再移植後3年5ヶ月にて腎不全が進行し、透析導入を行うとともに経腸栄養に加えて、在宅中心静脈栄養を開始した。再移植後3年8ヶ月にて麻痺性イレウスにて経腸栄養が困難となり、4年にて腸瘻より多量に出血し、手術施行するも、その後も全身状態悪化し、再移植後4年2ヶ月で死亡した。

【症例2】PFIC1型の男児で、3歳時に高度の黄疸、掻痒感、成長障害にて父親をドナーとした生体肝移植を施行し、術後に成長障害および高度の脂肪肝がみられた。12歳時に脂肪肝炎からと考えられる肝硬変により母親をドナーとした再移植を施行した。再移植時に胆汁外瘻は造設せず、再移植後難治性の下痢を認め、5ヶ月には重度の脂肪肝を認めた。また、再移植後5ヶ月にて胆管吻合部狭窄にてEBSを挿入した。再移植後3年4ヶ月にて摂食障害にて在宅中心静脈栄養を開始し、3年5ヶ月にて脾機能亢進に対して脾臓摘出術を施行し、外来通院中である。

γGTP 値が正常である小児胆汁鬱滯性肝疾患症例に対する肝移植の経験

○重田 孝信(しげた たかのぶ)、佐々木 健吾、内田 孟、成本 壮一、
福田 晃也、阪本 靖介、伊藤 玲子、笠原 群生
国立成育医療研究センター

【はじめに】小児胆汁鬱滯性肝疾患の確定診断を得ることは、患者の治療方針を決定する上で非常に重要である。特に肝移植が必要となる患者において、術式、術後管理が異なる可能性がある。今回、当院で肝移植を施行したγGTP正常胆汁鬱滯性肝疾患症例における診断、治療方針とその予後について検討したので報告する。

【対象・方法】2005年11月～2016年3月までに当院で施行した肝移植398例中、術前γGTP正常、胆汁鬱滯を来した12例を対象とした。移植時年齢、体重の中央値(範囲)はそれぞれ、8ヶ月(5ヶ月-8歳2ヶ月)、7.8kg(5.9-17.3kg)。遺伝子診断で確定診断が得られたのは8例(PFIC1 1例、PFIC2 6例、Oxysterol 7a hydroxylase deficiency 1例)であった。4例は臨床的にPFIC1/2が疑われているが、確定診断が得られなかった。観察期間の中央値は634日(33日-7年6ヶ月)であった。

【結果】肝移植後全例生存している。PFIC1症例は、腸管循環遮断し移植後脂肪肝の予防のため、挙上腸管を横行結腸に吻合した。術後10ヶ月経過し、脂肪肝の所見は認めていない。PFIC2症例では、2例急性肝不全を呈し緊急肝移植を要した。Bile salt export pomp (BSEP)に対する抗体出現のため再発が報告されているが、免疫抑制を弱めないように管理し、肝移植後PFIC2の再発は認めていない。確定診断が得られなかった4例は、PFIC1疑い1例、PFIC2疑い3例であった。PFIC2疑いの3例は緊急の肝移植を要したが、BSEP陰性は1例のみであった。PFIC1疑い症例は通常の肝移植を行い術後10ヶ月経過し、脂肪肝は認めていない。

【結語】γGTP正常胆汁鬱滯性肝疾患において、疾患により肝移植の術式、管理が異なるため、確定診断を得ることが重要である。未確定診断症例において、引き続き評価を継続する必要がある。

ABCB11 遺伝子に新たな変異を認めた BRIC type2 の1例

○城之前 翼(しろのまえ つばさ)¹⁾、河野 美幸¹⁾、西田 翔一¹⁾、里見 美和¹⁾、
桑原 強¹⁾、高橋 貞佳¹⁾、安井 良僚¹⁾、岡島 英明²⁾、鹿毛 政義³⁾、
谷川 健⁴⁾、草野 弘宣⁵⁾

1) 金沢医科大学小児外科、2) 京都大学肝胆膵・移植外科/小児外科、
3) 久留米大学病院病理診断科・病理部、4) 公立八女総合病院病理診断科、
5) 久留米大学病理学講座

【症例】症例は2か月、男児。妊娠分娩経過に異常はなかったが、生後2か月頃より黄疸と便のクリーム色・白色への変化を認め、AST/ALT 1166/685 U/L, T/D Bil 11.1/8.2mg/dL, γ -GTP 86 U/L, TBA 157.1 μ mol/L と直接型優位の高ビリルビン血症・肝機能障害・総胆汁酸高値を認めた。開腹胆道造影検査で胆道閉鎖症は否定され、グリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸・茵陳蒿湯による内科的治療と MCT ミルクを開始した。肝生検では巨細胞性変化を示し、門脈域の線維性拡大と肝細胞周囲の線維化がみられ、門脈域周囲に細胆管増生を認めた。入院時の血中 CMV-IgM 抗体・抗原が陽性だったため乳児 CMV 肝炎と診断し、ガンシクロビルの点滴静注を施行し血中抗原が陰性となった。肝機能や便色の改善傾向を認めたため、退院し外来通院となっていた。血液検査で直接型優位の高ビリルビン血症の再燃を認めた。 γ -GTP は出生後より基準範囲内であった。遺伝子検査では ABCB11 と ATP8B1 遺伝子の全ての翻訳領域エクソンとエクソン・イントロン境界の塩基配列を調べた。片方の ABCB11 遺伝子で新規のミスセンス変異 Cys129Tyr が検出されたが、もう一方の遺伝子には変異は同定されなかった。そのため、白血球 mRNA を RT-PCR 法で増幅しミスセンス変異部位をシークエンスすると、正常な mRNA はほとんど発現せず、翻訳領域以外の遺伝子変異が示された。双方の ABCB11 遺伝子に変異が生じていることが確認された。また、BSEP 染色では発現は弱いものの染色を認めた。現在、生後6か月で AST/ALT 135/149 U/L, T/D Bil 1.2/0.9mg/dL と徐々に血液検査結果の改善を認めてきている。臨床経過を踏まえて、ABCB11 遺伝子にこれまでに報告のない変異を認める BRIC type2 と診断した。

肝組織像から PFIC3 が疑われ、遺伝子検査にて 診断確定した2歳男児の1例

○里村 宜紀(さとむら よしのり)、小西 暁子、安田 紀恵、長谷川 泰浩、
別所 一彦、三善 陽子、大藪 恵一
大阪大学 大学院 医学系研究科 小児科学

【背景】 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症3型(PFIC3)は ABCB4 遺伝子が原因の常染色体劣性遺伝の疾患であり、乳児期の胆汁うっ滞から成人期の薬剤摂取・妊娠を契機とする胆汁うっ滞まで様々な発症形式を示す。本邦では稀な疾患であり、まだほとんど報告されていない。今回、我々は肝組織像をきっかけとして遺伝子検査を行い PFIC3 と診断した男児例を経験したので報告する。

【症例】 2歳男児。

在胎38週1日、体重1,980g(-2.6SD)、身長43.7cm(-2.1SD)、頭囲29.0cm(-2.4SD)と IUGR で非血縁の日本人両親の元に出生した。生後2ヶ月頃から AST/ALT 100~800 IU/L を変動する肝機能異常が持続し、生後8ヶ月時に右季肋下に5cm触知した肝臓はその後右葉下縁が骨盤内に達するようになり、生後14ヶ月からは脾腫も認めた。また栄養療法にかかわらずその後も成長障害は進行し、2歳5ヶ月の時点で身長70.7cm(-5.71SD)と著明である。低血糖は認めず、一方で胆汁うっ滞はウルソデオキシコール酸(UDCA)投与と同時期に生後14ヶ月に出現し、以後 γ -GTP 300~450 IU/L、T-Bil/D-Bil は最大3.4mg/2.7mg/dL、総胆汁酸200~300 μ mol/L と高値が持続している。生後12ヶ月に施行した肝生検で、著名な胆管障害と類洞の線維化および門脈域への軽度リンパ球浸潤を認め PFIC3 が鑑別に上がり、その後、名古屋市立大学小児科で行った胆汁うっ滞遺伝子検査パネルで ABCB4 遺伝子にホモ接合体変異が見つかり、PFIC3 と診断した。現在 UDCA およびベザフィブラートを投与開始し経過観察中である。

【結語】 肝機能障害、肝腫大、成長障害を伴う PFIC3 の1例を経験した。PFIC3 は稀な疾患であるが、原因不明の肝機能障害を認めた場合には本疾患も疑う必要がある。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型に対する フェニル酪酸の用法・用量至適化のための薬物動態探索試験

○中野 聡^{(なかの さとし)¹⁾²⁾}、林 久允²⁾、廣瀬 友²⁾、齋藤 暢知¹⁾、
成高 中之¹⁾、箕輪 圭¹⁾、鈴木 光幸¹⁾³⁾、清水 俊明¹⁾

1) 順天堂大学 小児科、2) 東京大学 大学院薬学研究科 分子薬物動態学教室、
3) 神栖済生会病院 小児科

【はじめに】 フェニル酪酸(4PB)は毛細胆管膜上のBSEP発現量を増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄を促進する。特に進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型(PFIC2)では減黄効果が、PFIC1では掻痒感軽減作用が知られている。4PBによる臨床的効果が異なるPFIC2 2症例を経験し、4PBの薬物動態試験を行ったのでその知見を報告する。

【症例】

症例1：2歳女児。2か月時に頭蓋内出血で発症。胆汁うっ滞型肝障害を認め、5か月時の肝生検でBSEP染色陰性のためPFIC2型と診断(Exon5 c.386G > A, Exon14 c.1460G > A; compound heterogeneous form)。11か月時から4PBを“毎食前”で内服を開始したところ、比較的速やかに減黄し、掻痒感も軽減した。
症例2：2歳女児。日齢31に白色便、黄疸を主訴に受診。5か月時の肝生検でBSEP染色陰性のためPFIC2型と診断(Exon5 c.386G > A; homogeneous form)。1歳1か月時に直接ビリルビン値上昇(4.66 mg/dL)と掻痒感増悪があり、4PBを“毎食後”で内服開始した。内服開始後も減黄効果に乏しく、掻痒感軽減のために適時リファンピシンの内服を行っている。

【結果】 症例2の遺伝子変異(Exon5 c.386G > A; homogeneous form)に関しては、in vitro解析の結果から4PBの有効性が示唆されている。症例2で薬効が得られない原因の1つとして、4PBの用法(“食前”か“食後”か)が考えられた。両症例において、それぞれ4PB“食前”投与と“食後”投与後の4PB血中濃度を測定し、薬物動態パラメーターを算出した。その結果、両症例ともに、“食後”投与後の最高血中濃度(C_{max})と血中濃度-時間曲線下面積(Area Under the Curve: AUC)は、“食前”投与後の約1/3であった。

【考案】 上記の結果から症例2でも2歳3か月時より4PBを“食前”投与に変更した。臨床効果の違いに4PB内服用法が関与している可能性がある。至適4PB内服用量の探索は今後の検討課題である。

フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する医師主導型治験について(進捗状況報告)

○近藤 宏樹(こんどう ひろき)¹⁾、林 久允²⁾、長谷川 泰浩³⁾、別所 一彦³⁾、鈴木 光幸⁴⁾、乾 あやの⁵⁾

1) 近畿大学医学部奈良病院 小児科、2) 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、
3) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学、4) 順天堂大学 小児科、
5) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)は、常染色体劣性遺伝の希少疾患であり、現在、有効な内科的療法は存在しない。PFICはいずれの病型も本来胆汁中に排泄される胆汁酸、ビリルビンなどが肝細胞内に蓄積するために生じ、無治療の場合には致死性の経過をたどる。肝硬変が進行すればPFIC2型は肝移植で根治が期待できるが、移植後の抗BSEP抗体による再発例も報告されている。本研究グループは、これまでの基礎研究および探索的臨床研究から、尿素サイクル異常症治療薬であるフェニル酪酸ナトリウム(NaPB)が、肝細胞内の胆汁酸、ビリルビンの胆汁排泄を担う輸送担体BSEP、MRP2を活性化し、PFIC2型症例に対して血清ビリルビン値の低下、および肝組織像では線維化と胆汁うっ滞の軽減を認め、またPFIC1型症例に対しては搔痒感を著明に改善することを明らかにしてきた。一方で民間企業による希少疾患に対する医薬品開発は採算性の問題から敬遠されてきた。以上の背景より、今回我々はNaPBを用いた医師主導型治験を施行するため、日本医師会および日本医薬品医療機器開発機構(AMED)の競争的研究費を獲得した。そしてオールジャパンでの医師主導治験体制を目指し、日本小児栄養消化器肝臓研究会の推薦を得て、本邦の症例数を調査するための全国一次アンケート調査を実施した。さらにPFIC診断のための協力組織(PFIC board)および肝病理組織を評価するための会議(PFIC病理コンセンサス会議)を立ち上げた。まずはPFIC2型に対するNaPBの上記薬効について薬事承認を取得すべく、医師主導型治験の準備を開始している。今秋からの治験実施を目指し、全国一次アンケート調査の集計結果、治験実施計画ならびに準備段階で明らかとなった問題点について議論したい。

特発性門脈圧亢進症の1例

○岩間 達(いわま いたる)

沖縄県立中部病院 小児科

症例は12歳男児。日齢24日 PDA 結紮術施行。以後小学校入学まで外来通院。臍カテ挿入歴なし。5歳時の腹部単純レントゲンでは脾腫大はなし。12歳時に倦怠感と手の震えで医療機関を受診。2系統の血球減少及び肝障害を認め精査目的に紹介となった。意識清明で眼球結膜に黄染なし。季肋下に2横指肝を触れ、脾は季肋下10cm触れた。四肢末梢の静脈怒張あり。白血球減少、血小板減少、肝障害、高アンモニア血症、肝線維化マーカーの高値を認めた。超音波では内部エコーは不均一で明らかな腫瘍なし。門脈周囲に高エコー域が帯状に広がっていた。造影CTでは門脈、肝静脈、下大静脈の閉塞は認めなかった。上部消化管内視鏡検査では食道静脈瘤及び門脈圧亢進性胃症の所見を認めた。心臓超音波では右室圧上昇を示す所見は認めなかった。肝組織では明らかな線維性架橋形成はなし。小葉は中心帯領域を中心に類洞が不規則に拡張しうっ血がみられた。中心帯領域の肝細胞は保たれており、肝細胞に明らかな腫大はなく、肝細胞索は直線状であった。以上より特発性門脈圧亢進症と診断した。現在、無治療経過観察中であるが、門脈圧亢進症の悪化を認めている。

【検討事項】

診断は特発性門脈圧亢進症でよいか。

肝線維化マーカーの上昇は門脈圧亢進によるものか。

脾摘のタイミングは。

新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児に対して 生体肝移植を施行した2例

○岡田 憲樹(おかだ のりき)¹⁾²⁾、眞田 幸弘¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、井原 欣幸¹⁾、
山田 直也¹⁾、平田 雄大¹⁾、片野 匠¹⁾、牛島 健太郎³⁾、大友 慎也⁴⁾、
藤田 秀次郎⁵⁾、小浦 詩⁶⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学 移植外科、2)国立国際医療研究センター 国府台病院 外科、
3)自治医科大学 臨床薬理学部門、4)自治医科大学附属病院 薬剤部、
5)横浜市立大学 小児科、6)富山大学 小児科

【序論】 新生児劇症肝不全は、血液浄化療法を含めた内科的治療によって改善しない場合、肝移植の適応となる。しかし低出生体重児の場合、グラフトとのサイズミスマッチにより肝移植は困難であるため、並行して栄養管理を行い、体重増加を図ることが重要である。今回、新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児に対し、体重増加を図った後に生体肝移植を施行し、救命し得た2例を経験したので報告する。

【症例1】 胎児仮死のため32週7日、1,594gで出生した女児。出生直後から低血糖と低血圧が出現し、日齢10に劇症肝不全を呈した。血清フェリチン高値であり、同胞が新生児ヘモクロマトーシスであったため、同疾患と診断した。日齢11より交換輸血とグロブリン療法を開始した。経腸栄養により体重増加を図り、日齢55(体重2,946g)に生体肝移植を施行し(S2単区域グラフト107g:GRWR 3.6%)、皮膚閉鎖で閉腹した。術後3年現在、発達障害を認めず経過良好である。

【症例2】 切迫早産と羊水過小のため35週5日、1,544gで出生した女児。出生直後より低血糖を認め、日齢2に劇症肝不全を呈した。日齢11より交換輸血とグロブリン療法を開始した。経腸栄養により体重増加を図り、日齢59(体重3,131g)に生体肝移植を施行し(S2単区域グラフト130g:GRWR 4.2%)、皮膚閉鎖で閉腹した。術後脾腫が進行し、脾摘をしたところ、泡沫細胞を認め、精査の結果ニーマンピック病C型と診断した。術後2年現在、原疾患による発達障害を認め在宅人工呼吸管理を行っているが、経過良好である。

【結語】 新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児であっても、積極的な栄養管理により体重増加が得られれば、肝移植が可能となる。グラフトの減量限界と閉腹可能となるグラフトサイズを考慮すると、移植時体重は2,500g以上が望ましい。

EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患を発症した 自己免疫性肝炎の1例

○伊藤 玲子¹⁾、吉田 仁典²⁾、大隅 朋生²⁾、富澤 大輔²⁾、
加藤 元博²⁾、内山 徹³⁾、松本 公一²⁾、中澤 温子⁴⁾、今留 謙一⁵⁾

1) 国立成育医療研究センター肝臓内科、2) 国立成育医療研究センター血液腫瘍科、
3) 国立成育医療研究センター免疫科、4) 国立成育医療研究センター病理診断部、
5) 国立成育医療研究センター高度先進医療研究室

【はじめに】自己免疫性肝炎はIgG高値、自己抗体、肝組織所見などによって診断され、治療はステロイド剤などを使用した免疫抑制が中心となる。約8年半の間当科にて自己免疫性肝炎として治療を続けていた男児が、EBウイルス(EBV)関連NK/Tリンパ増殖性疾患を発症した。

【症例】12歳、男児。

【主訴】発熱、口内炎、右頬部の腫脹。

【現病歴】2歳時に近医にて肝脾腫を、4歳2か月時に前医にて肝障害を指摘され、4歳3か月時に当院に紹介された。IgG高値、抗LKM-1抗体陽性、肝組織所見より自己免疫性肝炎と診断され、ステロイド剤、免疫抑制剤にて治療を続けた。12歳9か月に持続する発熱、口内炎、右頬部の腫脹が出現した。

【検査成績】トランスアミナーゼは、正常値～3桁を上下した。EBV抗体価は初診時と同じ既感染パターンであった。頭部CT検査では右上顎洞内に軟部組織陰影が充満しており、右副鼻腔炎、眼窩周囲蜂窩織炎が疑われた。

【経過】抗生剤静注にて治療を開始するも改善なく、入院5日目に副鼻腔開窓術を施行した。その後も解熱せず、EBVがNK細胞に感染し 3×10^5 copies/ μ g DNAと高値であることが判明し、口内炎、鼻腔内組織生検の結果も併せてEBV関連NK/Tリンパ増殖性疾患と診断し、抗がん剤による治療が開始された。13歳3か月時に造血幹細胞移植を行い、生着が確認され、現在13歳10か月で元気に通院中である。

【まとめ】本症例の経過中のいつからEBV関連NK/Tリンパ増殖性疾患が関与していたのかは不明であるが、自己免疫性肝炎の診断基準を満たす病態の中には様々な疾患が含まれると考えられ、診断時、またその後の経過中にも、特に治療に難渋する場合には他の因子の関与にも注意が必要であると考えられる。

著明な肝・膵脂肪変性を呈し、呼吸器症状のない 嚢胞性線維症の1例

○星 雄介^{(ほし ゆうすけ)¹⁾}、本田 貴士¹⁾、角田 文彦¹⁾、虻川 大樹¹⁾、
武山 淳二²⁾、青木 英和³⁾、島貫 義久³⁾、中莖 みゆき⁴⁾、石黒 洋⁴⁾

1)宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科、2)宮城県立こども病院 臨床病理科、
3)宮城県立こども病院 放射線科、4)名古屋大学大学院医学系研究科健康栄養医学研究室

【はじめに】嚢胞性線維症(cystic fibrosis: CF)は、発汗試験の異常に加え、膵外分泌不全、呼吸器症状、胎便性イレウスもしくはCFの家族歴のうち、2つ以上を満たすものとされる。ほとんどが呼吸器症状を合併するが、近年では遺伝子診断により呼吸器症状のない症例もみついている。今回、呼吸器症状がなく、著明な脂肪吸収障害と肝・膵脂肪変性を呈し、遺伝子解析で確定診断したCFの症例を経験した。

【症例】5歳男児。既往歴・家族歴に特記事項なし。1歳頃より慢性下痢、3歳より成長障害、4歳より脂肪便を呈し、精査目的に紹介となった。体重13.6 kg (-1.74SD)、身長97.3 cm (-2.43SD)。軽度の肝障害と低コレステロール血症 (AST 48 IU/L, ALT 46 IU/L, T-Cho 105 mg/dL, TG 94 mg/dL, HDL-C 26 mg/dL, LDL-C 72 mg/dL)があり、便中脂肪染色は陽性であった。腹部CTで肝と膵の著明な脂肪変性を認め、肝生検で肝細胞に高度の脂肪沈着がみられた。MRCPで膵胆管合流異常はなかった。PFD試験ではPABA排泄率17.8%と膵外分泌不全を認めた。上部消化管は内視鏡的・病理学的に異常なかった。遺伝性膵炎、Shwachman-Diamond症候群、無/低βリポ蛋白血症、リソソーム酸性リパーゼ欠損症、その他の先天代謝異常症は遺伝子解析等の精査により否定的であった。汗中Cl⁻122 mEq/L (正常<60mEq/L)と異常高値であったためCFTR遺伝子解析を行ったところ、両アレルに変異が同定され、CFと確定診断した。呼吸器症状や画像上の肺病変はなかった。膵酵素補充療法、総合ビタミン剤の内服を開始したところ、脂肪便が消失して体重増加が得られ、肝脂肪変性も改善した。

【考察】著明な肝・膵脂肪変性や脂肪吸収障害を呈する症例では、CFの診断基準に合致しない場合でもCFTR遺伝子解析が必要である。ピロカルピンイオン導入法による発汗試験は実施可能な施設に限られるが、我々が行っている簡便な汗中Cl⁻定量法がCFの鑑別診断に有用であった。

日齢72の重症型メチルマロン酸血症乳児に対する 生体肝移植の経験

○吉成 裕紀(よしなり ひろき)¹⁾、片野 匠¹⁾、眞田 幸弘¹⁾、平田 雄大¹⁾、
岡田 憲樹¹⁾、山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、大友 慎也²⁾、
牛島 健太郎³⁾、伏見 拓矢⁴⁾、村山 圭⁴⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学移植外科、2)自治医科大学附属病院薬剤部、
3)自治医科大学臨床薬理学部門、4)千葉県こども病院

【背景】メチルマロン酸血症(MMA)は、MUT欠損によってメチルマロン酸が蓄積するために、代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を発症し、時に致死的となる有機酸代謝異常である。治療は蛋白制限療法や内科的治療が中心であるが、内科的治療に抵抗性の場合、肝移植が考慮される。しかしMMAの肝移植は根治術ではないため、特に重症型症例において肝移植周術期にも代謝性アシドーシスが生じうるが、その予防法や対策は確立されていない。また、MMAの生体肝移植は2014年までに本邦で26例報告されているが、生後3ヶ月以内に移植した報告例はない。今回我々は、日齢72の重症型メチルマロン酸血症乳児に対して、生体肝移植を行ったため報告する。

【症例】妊娠36週4日2,632g、切迫早産のため帝王切開で出生。新生児マススクリーニングでC3、C3/C2の異常値を認め、精査にてMMAと診断されたため、日齢22に前医入院となった。蛋白制限療法(1.30g/kg/日)と内科的治療を開始したが、頻回の嘔吐、高アンモニア血症、高乳酸血症、代謝性アシドーシスの進行を認めた。ビタミンB12不応型の重症型MMAであり、肝移植の適応と判断され当科紹介となり、日齢72に父親をドナーとするABO血液型不適合生体肝移植を施行した。手術時体重は4,545g、摘出肝は167gで高度脂肪肝、グラフトはS2 monosegment graft 107g(GRWR 2.4%)であった。術後は蛋白制限解除に伴う一過性の高乳酸血症を認めたが、代謝性アシドーシスや腎障害などの合併症を認めず、血液浄化療法も使用しなかった。術後32日で経過良好のため退院となり、現在術後2ヶ月で経過良好である。なお、術後の蛋白摂取は0.36g/kg/日で開始し、徐々に制限を解除し、退院時は1.83g/kg/日であった。

【結語】重症型MMAに対する肝移植は、乳児早期においても有効な治療法の1つになると思われた。

幼児期に診断しえた SLC40A1 遺伝子異常による 遺伝性ヘモクロマトーシスの1例

○羽生 直史(はにゅう なおふみ)、志村 優、堤 範音、初鹿 達郎、鈴木 慎二、
呉 宗憲、西亦 繁雄、柏木 保代、河島 尚志
東京医科大学病院 小児科

【はじめに】 遺伝性ヘモクロマトーシス (hereditary hemochromatosis : HH) は鉄吸収の亢進に伴い、各臓器に鉄が過剰に蓄積する疾患であり、肝硬変、糖尿病、心筋症など重症な臓器障害へと発展する。遺伝性ヘモクロマトーシスの原因は一般的に HFE 遺伝子変異と non-HFE 遺伝子変異 (HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1) に分けられる。HJV と HAMP 遺伝子変異によって引き起こされる若年性ヘモクロマトーシスは20-30歳代、それ以外の遺伝子変異による HH は30歳以降に発症とされている。今回我々は、幼児期に診断しえた SLC40A1 遺伝子変異によるヘモクロマトーシス (フェロポルチン病) を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】 症例は現在13歳の女兒。3歳の肺炎罹患時に AST、血清鉄の上昇を認めた。8ヶ月後、ロタウイルスに感染時、トランスアミナーゼ (AST 1398U/l、ALT 2186U/l)、鉄代謝マーカー (フェリチン 6594.0ng/ml、トランスフェリン飽和率 89%、ヘプシジン 50.3ng/ml) の異常値を認めた。ロタウイルス以外の感染は陰性であり、各種代謝スクリーニングでも有意な所見を認めなかった。肝病理所見では炎症細胞の浸潤、線維性変化があり、門脈域周辺の肝細胞に鉄沈着を認め、ヘモクロマトーシスの診断に至った。トランスアミナーゼ、フェリチン値は自然に軽快し、また体格を考慮し瀉血療法は開始しなかった。以降トランスアミナーゼは正常、フェリチンは約200-400ng/mlで推移したが、10歳頃より4型コラーゲンの上昇を認めた。13歳時に肝線維化の再評価のため肝生検を施行したところ、3歳時と比較し鉄沈着、線維化の増悪を認めた。また遺伝子解析により既知の SLC40A1 遺伝子変異 (p. Cys326Phe) を認めた。両親の解析では変異アリルを認めなかった。瀉血療法は1ヶ月に2回200mlで開始となった。

【結語】 SLC40A1 遺伝子異常によるヘモクロマトーシスは小児期から病状が進行する可能性があり、早期の治療介入が望まれる。

本邦におけるミトコンドリア肝症の臨床的・遺伝学的検討

○志村 優(しむら まさる)¹⁾²⁾、村山 圭¹⁾、伏見 拓矢¹⁾、市本 景子¹⁾、
松永 綾子¹⁾、森 雅人³⁾、木下 善仁⁴⁾、徳澤 佳美⁴⁾、神田 将和⁴⁾、
岡崎 康司⁴⁾、大竹 明⁵⁾

1)千葉県こども病院 代謝科、2)東京医科大学病院 小児科、3)松戸市立病院 小児科、
4)埼玉医科大学 ゲノム医学研究センタートランスレーショナルリサーチ部門、
5)埼玉医科大学 小児科

【はじめに】 ミトコンドリア肝症はミトコンドリア障害に起因する肝障害であり、新生児期・乳児期発症の肝不全、胆汁うっ滞などの進行性の肝機能障害、脂肪肝、肝硬変として発症することが多い。肝障害に加え、神経筋症状などの多臓器症状や、低血糖、高乳酸血症を合併することがある。今回我々は、本邦におけるミトコンドリア肝症の臨床的・遺伝学的特徴につき検討した。

【方法】 ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)の診断は、呼吸鎖酵素活性測定およびBN-PAGEを用いた生化学的解析に続いて、包括的遺伝子解析を行った。ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MTDPS)が疑われる症例ではmtDNA定量(qPCR)検査を行った。

【結果】 2007年以降、455例がMRCDと診断されている。肝障害を主症状とするミトコンドリア肝症は58例(13%)であった。19例(33%)がMTDPSであった。初発症状としては肝障害出現の前に成長障害や発達遅滞、経口摂取不良、嘔吐などの消化器症状を呈する症例が多かった。14例(24%)において原因遺伝子、染色体異常が同定された。MTDPS症例の7例でMPV7の変異を認め、3例でDGUOK、1例でPOLGの遺伝子変異を同定した。MTDPS以外の肝症3例において、GFM1、6q24.3-q25.1欠失、新規病因遺伝子であるMRPS23遺伝子の変異を同定した。MPV17症例では7例中6例でc. 451dupC変異を有していた。肝移植は11例に対して実施され、5例が生存している。

【結語】 本邦におけるミトコンドリア肝症の原因遺伝子は、MPV17が最多であった。MPV17遺伝子のc. 451dupC変異は、日本人におけるhotspotと考えられた。また我々は、新規病因遺伝子としてミトコンドリアリボソームタンパク質をコードするMRPS23の変異が、mtDNAの翻訳を障害し、ミトコンドリア肝症の原因となることを示した。

Atp11c 機能欠損マウスが示す 高胆汁酸・高ビリルビン血症の発症機序の解明

○廣瀬 友(ひろせ ゆう)、林 久允、松阪 佑介、楠原 洋之

東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室

【目的】 Atp11c は、P4-type ATPase に属するタンパク質で、リン脂質のフリッパーゼ機能を有する。近年、Atp11c が肝臓に高発現しており、Atp11c 機能欠損 (Atp11c^{emp/Y}) マウスは、高胆汁酸血症、高ビリルビン血症を呈することが報告された。本研究では Atp11c^{emp/Y} マウスが示す表現型の原因を解明するべく、有機アニオン化合物の肝細胞ベクトル輸送に対する Atp11c の影響を検討した。

【方法、結果】 本研究には、10~13週令、雄の Atp11c^{emp/Y} マウス及び、コントロールマウスを用いた。Atp11c^{emp/Y} マウスに [³H] 17β estradiol 17β-D glucuronide ([³H] E₂17β G) を静脈内定速投与し、薬物動態パラメータを算出したところ、当該基質の毛細胆管側輸送は正常である一方、肝取り込みの障害が *in vivo* にて確認された。さらに Atp11c^{emp/Y} マウスより調製した遊離肝細胞を用いた *in vitro* 取り込み試験では、[³H] E₂17β G の取り込みが対照群に比して有意に減少していた。加えて、E₂17β G、非抱合型胆汁酸、ビリルビンを含む有機アニオンの肝取り込みを担う分子実体である Organic anion transporting polypeptide (Oatps) の発現量が、Atp11c^{emp/Y} マウスの肝細胞膜分画において有意に減少していた。また Atp11c^{emp/Y} マウスにおいて、[³H] taurocholate の肝取り込み能の低下、および肝細胞膜分画における Ntcp の発現量の減少も認められたが、一方で胆汁流量、胆汁中胆汁酸濃度、Bsep, Mrp2 をはじめとする毛細胆管側トランスポーターの発現量に変化は認められなかった。

【結論】 Atp11c が Oatps, Ntcp を含む肝取り込みトランスポーターの発現量変動を介して、胆汁酸、ビリルビンの肝ベクトル輸送を制御していることが示唆された。現在、Atp11c が原因不明の高胆汁酸血症や、ローター症候群をはじめとする高ビリルビン血症の新規責任遺伝子である可能性を検証すべく、ヒト遺伝子変異解析及び、変異型 Atp11c cDNA を用いた *in vitro* 解析を実施している。

胎児期に発症した、ニーマンピック病C型の新生児例

○田中 龍一¹⁾(たなか りゅういち)¹⁾、杉浦 時雄²⁾、難波 栄二³⁾、檜垣 克美³⁾、
足立 香織³⁾、伊藤 雅文⁴⁾、鹿毛 政義⁵⁾、神澤 孝洋¹⁾、濱崎 咲也子¹⁾、
立花 貴史¹⁾、中山 淳¹⁾、安田 彩子¹⁾、大城 誠¹⁾、鬼頭 修¹⁾

- 1) 名古屋第一赤十字病院 総合周産期母子医療センター 新生児科、
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、
3) 鳥取大学生命機能研究支援センター、4) 名古屋第一赤十字病院 病理部、
5) 久留米大学病院 病理部

症例は日齢0の男児。児の母は、妊娠26週に胎児腹水を指摘され当院へ紹介となった。浮腫・切迫早産徴候が出現したため、31週台より入院管理となった。母の浮腫を考慮し、34週台で妊娠延長を中止し、在胎35週5日、2,924g、経膈分娩で出生した(Apgar score 1分値6点、5分値6点)。出生時より、呼吸障害、肝脾腫、腹水、血小板減少、凝固異常を認めた。呼吸障害はCPAPと酸素使用で、改善したが、腹水は適宜腹腔穿刺を要した。AST、ALT、直接ビリルビン、総胆汁酸の上昇を認め、低アルブミン血症や凝固能低下を呈しており、新生児肝不全の原因検索を行った。各種ウイルスを含む感染症の検査や、先天性代謝異常スクリーニング、アミノ酸分析、アシルカルニチン分析、脂肪酸分析、尿中有機酸分析等の代謝検査を行ったが、異常を認めなかった。腹部エコーとMRIでは、血管系の解剖学的異常を指摘できなかったが、MRIのT2強調像で門脈周囲に高信号を認め、肝炎の所見と考えた。肝臓は触診・エコー上は表面平滑だが、硬く、炎症・線維化マーカーの上昇を認めた。日齢30に原因精査のため、肝生検を行い、胆汁うっ滞性肝障害と診断した。新鮮凍結血漿、血小板輸血を併用しながら、慎重に経腸栄養を進めた。特発性細菌性腹膜炎を疑う症状を繰り返したが、抗生剤加療にて改善した。血清蛋白の改善と共に腹水は徐々に減少し、穿刺の必要がなくなったが、肝脾腫・肝障害は進行した。肝移植なしでの長期生存は困難であると考え、日齢93に、移植施設へ搬送した。その後、皮膚繊維芽細胞フィリピン染色にて脂肪の細胞内蓄積を認め、ニーマンピック病C型と診断した。母をドナーとする生体肝移植を行い、現在術後経過観察中である。ニーマンピック病C型は稀な脂質代謝疾患で、発症時期は多岐に渡る。胎児期発症例は胎児期や出生後早期に肝不全に至り、死亡するとされる。本症例は比較的長期生存が得られ、貴重な症例と思われたので報告する。

黄疸で発症したニーマン・ピック病C型(NPC)の2例

○梅津 守一郎(うめつ しゅいちろう)¹⁾、角田 知之²⁾、藤田 真弥³⁾、
熊谷 淳之⁴⁾、笠原 群生⁵⁾、衛藤 義勝⁶⁾、十河 剛¹⁾、小松 陽樹⁷⁾、
乾 あやの¹⁾、藤澤 知雄¹⁾

1) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科、2) 現、東京医科歯科大学消化器内科、
3) 神奈川県立こども医療センター 総合診療科、4) 国立成育医療センター 神経内科、
5) 国立成育医療センター 移植外科、6) 一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療センター、
7) 東邦大学佐倉病院 小児科

【はじめに】教科書には新生児期の胆汁うっ滞や肝不全の原因としてNPのC記載があるが、その詳細は不明である。我々は、新生児期から乳児期に黄疸で発症したNPC2例を経験した。

【症例1】在胎37週5日、2,122gで出生した男児。胆汁うっ滞と低血糖を認め、日齢5に当科転院。T.bil 12.7mg/dL、D.bil 4.6mg/dL、トランスフェリン飽和率高値を伴う肝不全を認め、King'collegeの新生児ヘモクロマトーシスの診断基準を満たした。γグロブリンおよび交換輸血など内科的治療では改善に乏しく、日齢19に脳死肝移植を施行し救命した。摘出肝の検討でGastational alloimmune liver diseaseと診断された。その後の経過は順調であったが、1歳10か月時より歩行が徐々にできなくなり、カタプレキシーが出現した。2歳4か月時に皮膚線維芽細胞Fillipin染色で細胞内遊離コレステロール蓄積を認め、NPC1/NPC2遺伝子解析の結果NPCと診断された。当科で入院時に行った骨髓組織を評価し直した結果、泡沫状マクロファージを認めた。

【症例2】妊娠38週2日、2,868gで出生した男児。日齢3に黄疸の増強ありT.bil 20.9mg/dL、D.bil 1.7mg/dLであり、光線療法24時間施行され、軽快している。月齢2に全身強直間代性けいれん出現したため近医を受診し、頭部CTで頭蓋内出血を認めた。精査の結果、胆汁うっ滞に伴うビタミンK欠乏による出血とされ、胆道閉鎖症が疑われ、神奈川県立こども医療センターへ転院した。胆道閉鎖症否定されたため内科的疾患を精査目的に当科へ転院した。骨髓組織では泡沫状マクロファージを認めた。肝電子顕微鏡所見では肝細胞質にミエリン様構造と空胞構造の増加を認めた。NPCを疑い血清オキシステロール測定し高値が判明したため、遺伝子検査を行いNPCと診断した。月齢10からミグルスタットを開始している。

【考察と結語】新生児から乳児期の黄疸症例ではNPCを鑑別する必要がある、血清オキシステロール測定が重要である。

肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例

○江田 慶輔^{(えだ けいすけ)¹⁾}、高木 祐吾^{(たかぎ ゆうご)¹⁾}、吉塚 梯子^{(よしかづ はしこ)¹⁾}、荒木 潤一郎^{(あらい じゆんいちろう)¹⁾}、
下村 豪^{(しもむら たけし)¹⁾}、弓削 康太郎^{(ゆみぎ削 けんたろう)¹⁾}、福井 香織^{(ふくい かおり)¹⁾}、渡邊 順子^{(わたべ じゆんこ)¹⁾}、岡本 伸彦^{(おかもと しのぶ)²⁾}、
水落 建輝^{(みづおち けんき)¹⁾}

1)久留米大学 医学部 小児科学講座、2)大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

先天性グリコシル化異常症 (Congenital Disorder of Glycosylation : CDG) とは、糖蛋白質糖鎖の生合成障害で起こる遺伝性疾患である。症状は精神運動発達遅滞、成長障害、筋緊張低下、肝機能異常、凝固異常、小脳低形成、蛋白漏出性胃腸症、リンパ形成異常など多彩である。

【症例】9か月、男児。周産期・家族歴に特記所見なし。定頸はあるが寝返りはできない。8か月頃から浮腫が出現し、腹部膨満を伴ってきたため前医受診。肝機能異常と低蛋白血症を認め当院紹介。入院時、身長67.6cm(-1.6SD)、体重6.6kg(-2.3SD)。腹部膨満、全身浮腫、水平性眼振・内斜視、筋緊張低下を認めた。AST/ALT 235/62 U/L、T-Bil 2.6mg/dL、TP/Alb 4.6/2.1 g/dL、PT/APTT 18/85 sec と、肝機能異常、低蛋白血症、凝固異常を認めた。腹部エコーで肝脾腫はなく大量の腹水を認めた。入院後から右頸部に腫瘤が出現しMRIでリンパ管腫と診断。頭部MRIで小脳低形成を認めた。腹水穿刺液は淡黄色で悪性細胞はなく、性状は混合性パターンであった。絶飲食、輸液、抗生剤、利尿剤、アルブミン補充、ビタミンK静注などで治療するも、症状・検査所見の改善はなかった。頸部リンパ管腫は増大し上気道圧迫の危険性が出てきたため、6病日にステロイドをPSL 1.5mg/kg/日で開始。ステロイドは著効し、リンパ管腫、腹水、低蛋白血症は速やかに消退した。MCTミルク開始するも再燃なく、ステロイドは12週間で減量中止した。現在1歳1か月、年齢食を摂取できており投薬はない。肝機能異常と凝固異常は続くも、リンパ管腫、腹水、低蛋白血症の再燃はない。臨床・検査所見からCDGを鑑別に挙げ、トランスフェリン分子量解析を行いCDG-I型と診断した。臨床所見を合わせるとCDG-Ia型の診断になるが、確定診断のため現在遺伝子解析中である。

【結語】原因不明の肝機能異常に、神経学的異常、凝固異常、低蛋白血症など多彩な所見を伴う症例では、CDGを鑑別する必要がある。

B型肝炎母子感染防止における課題と対策

○藤澤 卓爾(ふじさわ たくじ)¹⁾³⁾⁵⁾、近藤 健夫²⁾、近藤 園子²⁾、川本 昌平²⁾、
藤田 卓男⁴⁾⁵⁾

1) 藤沢こどもクリニック、2) 香川大学小児科、3) 香川県小児科医会、
4) 香川県産婦人科医会、5) 香川県医師会

わが国において公費負担 B型肝炎(HB)母子感染防止事業が始まって30年になる。2013年には接種スケジュールが国際方式に変わり、対象児の数もかなり減少している現状であるが、最近2年間にHB母子感染防止対策が基準通りに接種されていなかった事例を3例経験した。

【事例1】 出生時に産婦人科施設にてHBIGの投与を受けるが、HBワクチンは未接種。母親はHB母子感染防止対策を全く理解しておらず、生後85日、小児科施設をたまたま受診時にHBワクチン未接種であることが判明。

【事例2】 他県にて出産。生後0日、1か月時にスケジュール通り接種後、当県に転入。10か月健診にて3回目HBワクチンが未接種であることが判明。両親は外国人。

【事例3】 里帰り出産。他県にて生後0日、1か月時にHBワクチン接種。3回目(接種は当県医療機関)もスケジュール通り接種されたが、水平感染予防目的と間違えられ、保護者が接種料金を支払っていたことが、後に判明。

今年10月より生後1歳未満の乳児を対象としたHBワクチンの定期接種がスタートするが、定期接種において日本小児科学会が推奨する標準的接種スケジュールと母子感染防止スケジュールには相違がある。妊産婦もHB母子感染防止事業の開始以降に出生した世代が増え、今後、防止対象児はさらに減少すると思われる。しかし、HB水平感染予防目的の定期接種が広く定着すると、逆に母子感染防止対策への注視が今以上に疎かになる危険性は否定できない。本問題について警告を鳴らすとともに香川県で実施しているいくつかの対策を紹介する。

B型肝炎母子感染予防の実態とその後の経過に関する検討

○高野 智子^{(たかの ともこ)¹⁾}、田尻 仁¹⁾、虻川 大樹²⁾、乾 あやの³⁾、牛島 高介⁴⁾、恵谷 ゆり⁵⁾、小松 陽樹⁶⁾、鈴木 光幸⁷⁾、三善 陽子⁸⁾、村上 潤⁹⁾

- 1) 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、2) 宮城県立こども病院 総合診療科、
3) 済生会横浜市東部病院こどもセンター 小児肝臓消化器科、
4) 久留米大学医療センター 小児科、5) 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、
6) 東邦大学医療センター佐倉病院 小児科、7) 順天堂大学医学部 小児科・思春期科、
8) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科、9) 鳥取大学医学部 周産期・小児医学

【初めに】 1985年に開始されたB型肝炎母子感染予防措置により母子感染は10分の1に減少した。2013年10月に新生児期から開始するスケジュールに改定された。旧スケジュールでの母子感染予防措置の実態とその後の経過に関して検討した。

【方法】 全国の小児B型肝炎を診療している小児科にオンラインによる症例登録を依頼した。776例の小児B型肝炎が登録され、母子感染544例中、母子感染予防対象例(1986年-2013年9月出生)392例について母子感染予防とその後の経過について調査した。

【結果】 B型肝炎感染例の母子感染予防は1986-1990年出生例には予防なしが40%・完全予防0%であったのが、2011-2014年出生例には予防なし1%・完全予防61%に変化した。不完全予防例(HBIG投与済・ワクチン未接種または不完全例)ではワクチン接種スケジュール前/中に診断されている例が70-83%を占めていた。完全予防例をあわせると、予防不可能例は1996-2000年出生の60%、2001-2005年出生の75%であった。完全予防例、不完全予防例、予防なし例でHBe抗原抗体セロコンバージョンの比率を比較すると、完全予防例、不完全予防例では早くにセロコンバージョンする傾向にあった。HBIG投与283例とHBIGなし66例で比較すると、診断年齢、genotypeに違いはなかったが、HBIG投与例で小児期のセロコンバージョンの割合が高く、HBIG投与なし例でインターフェロン治療例が有意に多かった。

【結論】 B型肝炎母子感染例は旧スケジュールでは感染予防できない例が約70%を占めており、新スケジュールでも同様の評価が必要である。また、出生児のみを対象とした予防プロトコールでは予防できない母子感染例があり、新たな予防策を考慮する必要がある。

小児肝炎症例データベースからみた小児期 B 型肝炎の 治療効果

○村上 潤(むらかみ じゅん)¹⁾、倉信 奈緒美¹⁾、福嶋 健志¹⁾、高野 智子²⁾、
細野 覚代³⁾、恵谷 ゆり⁴⁾、乾 あやの⁵⁾、田尻 仁²⁾

1) 鳥取大学 医学部 周産期・小児医学分野、2) 大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、

3) 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部、

4) 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、

5) 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科

【緒言】 小児期 B 型肝炎の治療はインターフェロン (IFN α) から始まり、ペグ・インターフェロン (PegIFN)、核酸アナログ (NA) と変遷してきた。全国調査を基に構築した小児肝炎症例データベースから、小児期 B 型肝炎の治療効果を検討した。

【方法】 平成 26~27 年度に実施した過去 5 年間の小児ウイルス性肝炎患者調査 (回収率 79%) において、174 施設から HBV 感染小児の臨床情報、検査・治療データを後方視的に解析した。HBeAg 陽性例の効果判定はセロコンバージョン、ALT 正常、HBV-DNA $< 5.0 \log \text{ copy/mL}$ の全てを満たしたものを効果ありとした。治療開始 3 年経過した時点で効果判定を行い、治療種別 (IFN α 、PegIFN、NA 併用 IFN、NA)、治療期間別の治療効果をログランク法で検定した。

【結果】 HBV 感染小児 (20 歳未満) に対する何らかの抗ウイルス療法を行った症例は 136 例 (男児 86 例) で、治療時年齢は 10.7 ± 4.3 歳、1987 年~2015 年の間に治療した。治療時 HBeAg 陽性が 116 例、HBeAg 陰性 12 例、HBeAg 不明 18 例で、HBeAg 陽性例のみで検討した。HBeAg 陽性例は男児 74 例、女児 42 例。治療法は IFN α 79 例、PegIFN 13 例、NA 併用 IFN 12 例、NA 11 例、IFN β 1 例であった。観察期間 3 年未満で検討から除外した症例は 22 例 (IFN α 6 例、PegIFN 10 例、NA 併用 IFN 5 例、NA 1 例)。治療種別で比較した 93 例では、IFN α vs PegIFN ($P=0.032$)、IFN α vs NA 併用 IFN ($P=0.031$) と、PegIFN、NA 併用 IFN は IFN α より治療効果が高かった。全 IFN 投与例 80 例の治療期間での比較では、48 週投与 vs 28 回投与 ($P < 0.001$)、48 週投与 vs 24 週投与 ($P=0.008$) と、治療期間が長いほど効果が高かった。

【結語】 長期間の PegIFN、NA 併用 IFN は小児期 B 型肝炎の効果的な治療法であることが示唆された。

(本研究は AMED 委託研究「小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究」により行った。)

高ウイルス量妊婦への核酸アナログ投与による B型肝炎ウイルス母子感染予防

○若野 泰宏(わかの やすひろ)¹⁾、杉浦 時雄¹⁾、遠藤 剛¹⁾、伊藤 孝一¹⁾、
齋藤 伸治¹⁾、田中 靖人²⁾、高野 智子³⁾、田尻 仁³⁾、鈴木 光幸⁴⁾

1)名古屋市立大学 大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、

2)名古屋市立大学 大学院医学研究科 ウイルス学分野、

3)大阪府立急性期・総合医療センター 小児科、4)順天堂大学 小児科

【目的】 B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業開始以来、母子感染成立例は急速に減少したが、HBVキャリアからの出生児の約5%はキャリア化する。海外では、母親のウイルス量が多い場合、妊娠後期に核酸アナログを内服すると母子感染が減るという報告がある。今回我々は、第一子がHBV母子感染が成立し、第二子妊娠時にも高ウイルス量の妊婦に対して核酸アナログ(ラミブジンまたはテノホビル)を投与した。

【方法】 対象は第一子で予防処置を行ったにも関わらずHBV母子感染が成立した妊婦8例。ラミブジン投与群は3例、テノホビル投与群は2例、非投与群は3例。非投与群は第二子妊娠の際に核酸アナログ投与を提案したが、希望されなかった。出生後、全ての児に対して通常通りHBIGとHBワクチンによる予防処置を行った。各施設倫理委員会承認。

【結果】 ラミブジン投与群の3例と、テノホビル投与群の1例の出生児において生後1歳時点でHBs抗原陰性を確認した。残りのテノホビル投与群の1例の出生児は現在1歳未満であり、HBs抗原未確認である。非投与群の3例中2例で母子感染が成立した。核酸アナログ投与群では、出産後に核酸アナログを中止したが、トランスアミナーゼ値上昇は認めなかった。

【考察】 ラミブジン、テノホビルは既に多くのHIV感染妊婦に投与されており、安全性は確立している。FDA(アメリカ食品医薬品局)の基準ではテノホビルの方がラミブジンよりも胎児への安全性が高いとされる。2014年にテノホビルが慢性B型肝炎に保険収載された。そのため、最近の症例ではテノホビルが選択されている。今後さらにHBVの母子感染率を低下させるためには、高ウイルス量妊婦では個別の対応が必要である。

【結語】 HBV高ウイルス量妊婦に対する核酸アナログ投与は母子感染予防に有効である。

HBc 抗体陽性ドナーを用いた生体肝移植後に occult B型肝炎ウイルス感染を認めた小児例

○眞田 幸弘^{(さなだ ゆきひろ)¹⁾}、横山 孝二²⁾、熊谷 秀規²⁾、片野 匠¹⁾、
平田 雄大¹⁾、岡田 憲樹¹⁾、山田 直也¹⁾、井原 欣幸¹⁾、浦橋 泰然¹⁾、
岡本 宏明³⁾、水田 耕一¹⁾

1)自治医科大学 移植外科、2)自治医科大学 小児科、
3)自治医科大学医学部 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

【背景】 HBc 抗体陽性ドナーのグラフトを用いて肝移植を施行した場合、周術期に抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) や核酸アナログを投与し、肝移植後 B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化を予防している。今回、周術期の HBIG 予防投与にも関わらず、occult HBV 感染状態となった小児例を経験したため報告する。

【症例】 症例は2才4カ月女児。胆道閉鎖症に対し7カ月時に祖母の外側区域グラフトを用いて血液型一致体肝移植を施行した。祖母の HBV 関連マーカーは HBs 抗原 (-)、HBs 抗体 (+; 449.52 mIU/mL)、HBc 抗体 (+; 10.57 S/CO)、HBe 抗体 (+; 97.60 INH%)、HBV-DNA (-) であり、レシピエントはすべて陰性であった。術中より HBIG を投与し、入院中は HBs 抗体価 1000 mIU/mL 以上を目標にした。術後免疫抑制療法はタクロリムスとメチルプレズロンの2剤で開始したが、難治性拒絶反応を合併し、ステロイドパルス療法を行った。術後2カ月で退院となり、外来では HBs 抗体価 200 mIU/mL 以上を目標に HBIG を投与した。術後9カ月時、肝障害に対してステロイドパルス療法を行い、その後 ALT は正常化し、タクロリムス単剤管理となった。術後9カ月時の HBV-DNA は陰性であったが、術後1年9カ月時に 3.1 log copies/ml と陽転化した (ALT 28 U/L)。HBV 関連マーカーは、高感度 HBs 抗原 (+; 0.0059 IU/mL) 以外はすべて陰性であり、遺伝子検査ではゲノム全長 3215 bp、genotype/subgenotype : B/B1、mutation (-) であり、occult HBV 感染と診断した。肝生検上、門脈域に非特異的リンパ球浸潤を認めるが、ALT 正常であり、現在 HBIG の投与を継続し、経過観察している。

【結語】 周術期 HBIG 予防投与にも関わらず、肝移植後に occult HBV 感染例や再活性化例は出現する。また、HBIG の投与期間やワクチン接種への移行、核酸アナログの治療適応や期間において明確な基準はない。HBc 抗体陽性ドナーを用いた小児生体肝移植に対するガイドラインの確立が必要と思われた。

日本小児肝臓研究会 運営委員

虻川 大樹	宮城県立こども病院
位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター
乾 あやの	済生会横浜市東部病院
猪股裕紀洋	熊本大学医学部附属病院
牛島 高介	久留米大学医療センター
恵谷 ゆり	大阪府立母子保健総合医療センター
岡島 英明	京都大学
河島 尚志	東京医科大学
工藤豊一郎	国立成育医療研究センター
窪田 満	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
近藤 宏樹	近畿大学医学部奈良病院
杉浦 時雄	名古屋市立大学病院
須磨崎 亮	筑波大学医学医療系
十河 剛	済生会横浜市東部病院
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター
谷川 健	久留米大学病院
福田 晃也	国立成育医療センター
別所 一彦	大阪大学
水落 建輝	久留米大学
水田 耕一	自治医科大学附属病院
虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院
村上 潤	鳥取大学医学部
村山 圭	千葉県こども病院
余田 篤	大阪医科大学附属病院

広告協賛企業 (五十音順)

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社

アステラス製薬株式会社

アレクシオン ファーマ合同会社

ギリアド・サイエンシズ株式会社

中外製薬株式会社

協賛団体

公益財団法人 岐阜観光コンベンション協会

第33回日本小児肝臓研究会 プログラム・抄録集

会 長：寺澤 総介

事務局：名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野
杉浦 時雄

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

TEL：052-853-8246

E-mail：ped.liver.33@ncu-ped.com

HP：http://ncu-ped.com/jplw

出 版：株式会社セカンド

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

http://www.secand.jp/

ニーマン・ピック病C型治療薬



グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

薬価基準収載

ブレイザバス®カプセル 100 mg

ミグルスタット カプセル

BRAZAVES®

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- (2) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

ニーマン・ピック病C型

【用法・用量】

通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。
小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg、1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg、1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg、1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg、1日2回
1.25を超える	1回200mg、1日3回

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。〔薬物動態〕の項参照

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	推奨開始用量
50以上70以下	1回200mg、1日2回*
30以上50未満	1回100mg、1日2回*

*小児の患者では、(体表面積/1.8)×推奨開始用量に基づき換算を参考に用量を調整すること。

重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m²未満)に対する本剤の使用経験はない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び〔薬物動態〕の項参照
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕
- (3) 胃腸障害のある患者〔下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の有効性を6ヵ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始1年後には、投与の継続について再評価すること。有効性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。

- (2) 腎機能障害のある患者においては、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。
- (3) 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (4) 本剤の投与により消化器系症状(主として下痢)が発現することがある。下痢が認められた場合には、食事内容の変更(炭水化物を多く含む食事を避ける等)、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量する等の適切な処置を行うこと。(本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起こると考えられている。)
- (5) 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やビリビリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。
- (6) 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (7) 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (8) 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。
- (9) 動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量及び精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されているので、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。
- (10) 小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。

3. 副作用

国内臨床試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月(1例)又は6ヵ月(3例)までに発現した副作用は、下痢4例(100%)5件、体重減少2例(50%)2件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例(25%)1件、鼓腸1例(25%)1件、傾眠1例(25%)1件、痙攣1例(25%)1件、振戦1例(25%)1件、発疹1例(25%)1件、睡眠障害1例(25%)1件、甲状腺機能低下症1例(25%)1件、二次性高血圧1例(25%)1件であった(承認時)。

外国におけるニーマン・ピック病C型の成人/青年期及び小児患者を対象とした臨床試験32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例(78%)、鼓腸17例(53%)、腹痛11例(34%)、体重減少11例(34%)、振戦6例(19%)、腹部膨満4例(13%)、食欲減退4例(13%)、嘔吐3例(9%)、腹部不快感3例(9%)、振戦増悪2例(6%)、錯覚2例(6%)、嗜眠2例(6%)等であった。

(1) 重大な副作用

重度の下痢: 下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更や本剤の減量等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照

● 詳細は、製品添付文書をご参照ください。

また禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。



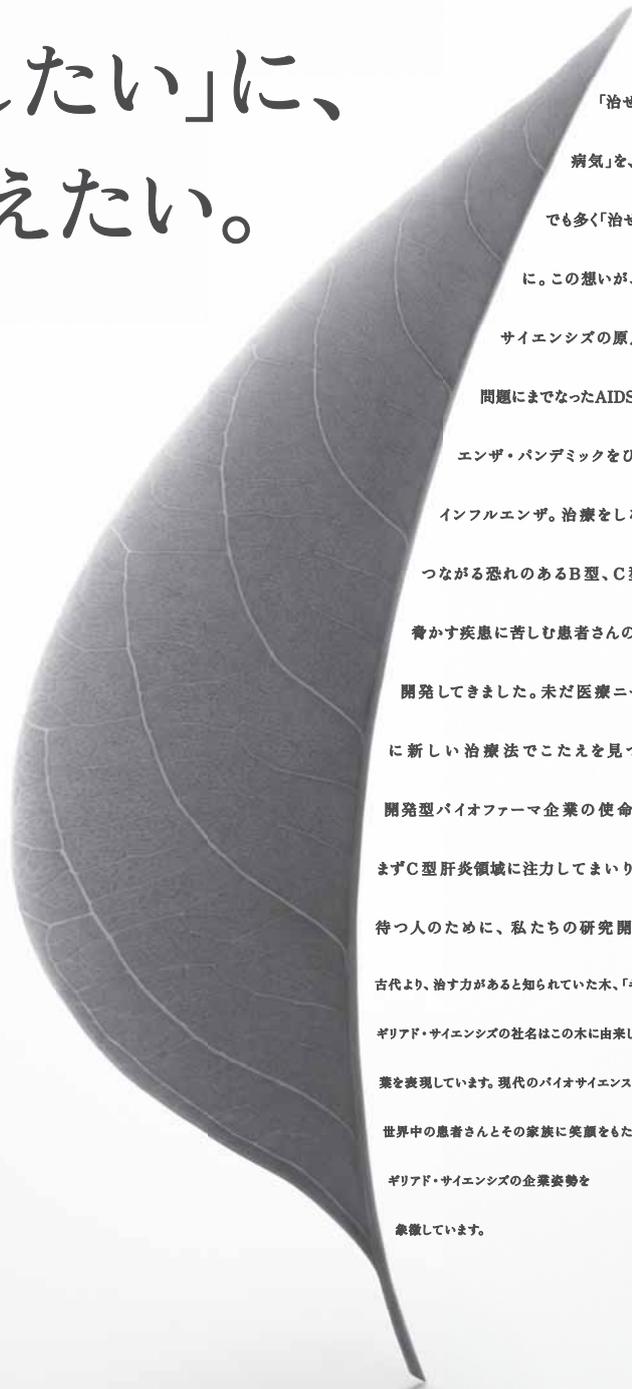
製造販売元
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【資料請求先】 医薬・学術情報室
【お問合せ先】 DIセンター TEL: 03-5774-4716
受付時間: 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

2012年5月作成(第1版)

作成年月 2014年1月

世界中の 「治したい」に、 こたえたい。



「治せない
病氣」を、ひとつ
でも多く「治せる病氣」
に。この想いが、ギリアド・
サイエンシズの原点です。社会
問題にまでなったAIDS。世界でインフル
エンザ・パンデミックをひき起こした、新型
インフルエンザ。治療をしないと重大な疾患に
つながる恐れのあるB型、C型肝炎。こうした生命を
脅かす疾患に苦しむ患者さんのために、革新的な治療法を
開発してきました。未だ医療ニーズが満たされていない領域
に新しい治療法でこたえを見つけていくこと。これが研究
開発型バイオファーマ企業の使命だと考えています。日本では、
まずC型肝炎領域に注力してまいります。これからも新しくすりを
待つ人のために、私たちの研究開発の道のりはまだ続きます。
古代より、治す力があると知られていた木、「ギリアドバーム (Balm of Gilead)」。
ギリアド・サイエンシズの社名はこの木に由来したもので、ロゴマークもその木の
葉を表現しています。現代のバイオサイエンスによる治す力を駆使して、
世界中の患者さんとその家族に笑顔をもたらそうとする
ギリアド・サイエンシズの企業姿勢を
象徴しています。

私たちには、こたえる使命がある。ギリアド・サイエンシズ



ギリアド・サイエンシズ株式会社 〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー 16階 <http://www.gilead.co.jp/>

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。



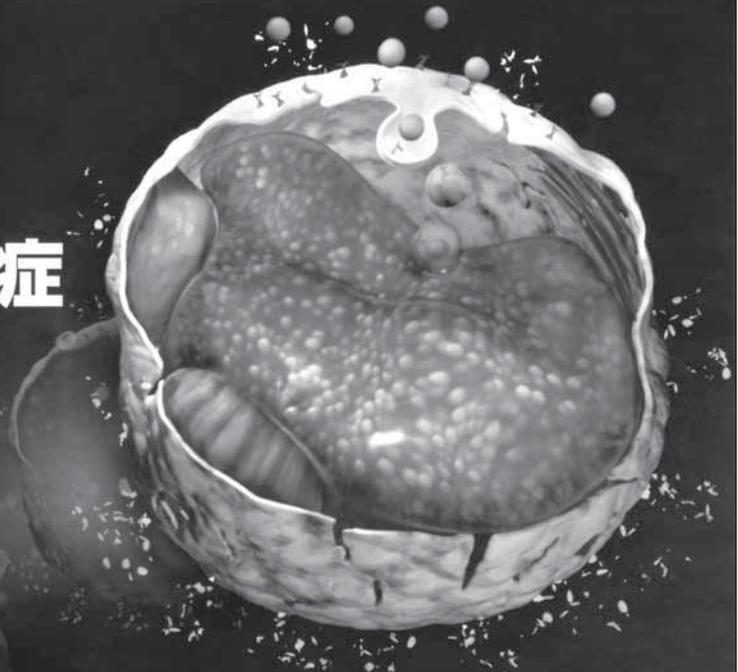
明日は変えられる。

 **astellas**
Leading Light for Life
アステラス製薬

www.astellas.com/jp/

ライソゾーム 酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D)

- LAL-Dではコレステロールエステルやトリグリセリドの制御できない蓄積により、全身性の障害が起こります。
- 生命を脅かす恐れのある遺伝性疾患で、進行性の多臓器障害により、早期に死亡に至る可能性があります。



お問い合わせ | アレクシオン ファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター
受付時間：9:00～18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く) フリーダイヤル 0120-577657

ALEXION

LAL-AD3 (0) -1604



抗インフルエンザウイルス剤
処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

タミフル® カプセル 75
ドライシロップ 3%
Tamiflu® オセルタミビルリン酸塩製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

※ 効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に
関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等に
ついては製品添付文書をご参照ください。

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元 中外製薬株式会社
〔資料請求先〕
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

2014年10月作成

