

I. 小児消化器疾患

1. 新生児・乳児胆汁うっ滞症

1) 概念 (図1) ¹⁾

新生児・乳児期に認められる胆汁うっ滞の病因はきわめて多様であり、障害部位によって肝外胆道閉塞と肝内胆汁うっ滞に大別される。生後2か月以内に発見された肝内胆汁うっ滞のうち、胆管傷害（肝内胆管低形成/減少）を除外し、肝細胞傷害のうちウイルス性疾患もしくは代謝性・遺伝性疾患が否定されたものを“特発性”新生児肝炎（“idiopathic” neonatal hepatitis、以下NHと略）とよんでいる¹⁾。

2) 病因・病態生理

近年の診断技術と遺伝子解析の進歩により、かつて臨床的にNHと診断された疾患群のなかから、Alagille症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(progressive familial intrahepatic cholestasis, 以下PFICと略)、シトリン欠損症など新たな疾患概念が明らかにされてきた。

“特発性”NHを含めた新生児肝内胆汁うっ滞の病因として、現在では周産期異常が重要視されている。Jacqueminら²⁾は、新生児肝内胆汁うっ滞を呈する症例の多くで、新生児仮死や敗血症など慢性もしくは急性の周産期異常を認めたことから、胆汁うっ滞の原因として胆汁分泌の未熟性、肝虚血、敗血症、経口栄養開始の遅延などによる複合要因であると提唱した。これらの胆汁うっ滞の多くは一過性で予後良好なことから、近年では新生児一過性胆汁うっ滞(transient neonatal cholestasis, 以下TNCと略)と総称される²⁾。

Alagille症候群(症候性肝内胆管減少症)はJAG1遺伝子の変異・欠失により生じ、常染色体優性遺伝形式をとる。慢性胆汁うっ滞に加えて、心血管系異常、椎骨の異常、眼科的異常、特徴的顔貌などを呈する³⁾。

PFICは常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より高度の慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。肝細胞から毛細胆管への胆汁酸輸送障害と考えられている。変異遺伝子および病態から3つの病型(PFIC-1, 2, 3型)に分類されている³⁾。

3) 臨床症状・合併症 ^{1) 6)}

多くは生後2か月以内に顕性黄疸で発症する。灰白色便(または淡黄色便)および濃黄色尿を伴うが、便色は変動することが多い。体重増加不良、肝腫大、脾腫、脂溶性ビタミン欠乏症(ビタミンD欠乏性くる病、ビタミンE欠乏による神経学的合併症、ビタミンK欠乏性出血)がみられることがある。すなわち、胆汁うっ滞が高度な症例では脂質吸収障害による症状が生じやすい。とくにAlagille症候群やPFICは高度の胆汁うっ滞が遷延し、体重増加不良や低身長といった成長障害を呈しやすい。

4) 臨床検査・診断

この時期に閉塞性黄疸を呈する場合は、胆道閉鎖症(biliary atresia, BA)を第一に疑う必要がある。BAでは可及的早期に肝門部腸吻合術を行う必要があるため、腹部超音波検査、十二指腸液採取を早急に施行し、必要なら肝生検、開腹(もしくは腹腔鏡下)胆道造影を行う。

NHは組織学的に多核巨細胞変性(巨細胞性肝炎)を呈することが多いが、NHに特異的な所見ではなく、他の胆汁うっ滞症でもしばしば認められる。NHではBAに特徴的な門脈域の線維化と細胆管増生は通常みられない。

Alagille症候群は、門脈域数に対する小葉間胆管数の比(B/P比、ただし細胆管は含めない)が0.9未満(正常値は0.9~1.8)で、加えて前述の特徴的な肝外症候があれば臨床的に診断できる。

PFIC 1型と2型は、著明な胆汁うっ滞があるにもかかわらず血清γ-GTPが低値にとどまることから疑われる。それに対してPFIC 3型では、PFICの臨床像を呈しながら高γ-GTP血症を示す。PFIC 1型

における肝組織所見では、電顕にて毛細胆管に粗大顆粒状の胆汁 (Byler bile) を認める。PFIC 2型では早期に肝硬変へ進展し、電顕上毛細胆管内に無構造もしくは微細フィラメント状の胆汁が認められることが特徴とされる。PFICの最終診断は遺伝子解析による。

5) 経過・予後

NH(TNC)の予後は一般に良好で、多くは生後6か月以内に黄疸は消失し、12か月以内には肝機能も正常化する。まれに乳児期早期に肝不全・肝硬変に至る予後不良例がある。

Alagille症候群は、加齢に伴い胆汁うっ滞が軽減・消失する症例は予後良好であるが、乳児期に肝症状を有する症例の30～50%が最終的に肝移植を必要とする。乳児期より顕性黄疸が持続する症例、重篤な心合併症を有する症例、肝門部空腸吻合術を施行された症例は予後不良である³⁾。

PFIC 1型の予後は不良であり、胆汁性肝硬変に進行して、多くは20歳までに肝不全で死亡する。PFIC 2型はPFIC 1型よりも進行が早く、早期に肝硬変・肝不全に移行する傾向があり、肝の悪性腫瘍も併発しやすい。PFIC 1型では肝移植後に慢性下痢、膵炎、移植肝の脂肪変性など様々な合併症を呈することが多く、移植成績は必ずしも良好ではない³⁾。

6) 治療

NHの軽症例やTNCは自然軽快するものが多く、脂溶性ビタミン補充のみで経過を観察する。重症例では、フェノバルビタール、ウルソデオキシコール酸などの利胆薬を投与して減黄・利胆を図り、脂溶性ビタミンの大量投与（経口もしくは非経口）を行う。体重増加不良がある症例ではMCT含有フォーミュラを併用する。

Alagille症候群、PFICなど慢性・重症の臨床像を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症に対しては、前述の利胆薬の他に、コレステラミン、リファンピシンなどを投与して利胆や掻痒の軽減を図る。高度の脂質吸収障害のため、脂溶性ビタミンの非経口投与とともに、MCT含有フォーミュラを長期にわたり使用する必要がある。重症例に対しては最終的に肝移植が必要となるが、PFICでは対症療法として部分的胆汁外瘻術 (partial external biliary diversion) が有効であり、移植術後成績の不良なPFIC 1型に対しては早期に行うことが推奨されている。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国において特殊ミルクとして登録されているMCT含有フォーミュラは、明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ (721)、明治MCT・アミノ酸フォーミュラ (605-MCT) および森永蛋白加水分解MCT乳 (ML-3) の3種類である。ただし、明治721の適応症は極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症とシトリン欠損症に限られ、胆汁うっ滞症に対する適応はない。一方、市販品として明治MCTフォーミュラ、明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラが製造されており、脂質吸収障害症を適応症としている。明治605-MCTおよび森永ML-3の適応症は囊胞線維症のみである（後述）。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

欧米の総説や成書においても、体重増加不良の胆汁うっ滞乳児に対してMCT投与が必要であると記載されており、MCT含有フォーミュラで与えることが推奨されている^{4)~6)}。

慢性・重症の臨床像を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症に対しては、MCT含有フォーミュラを長期にわたり使用する必要がある。市販品の明治MCTフォーミュラは1缶 (350g) 3,500円と高価であり、患者・家族にとって経済的な負担が大きい。

参考文献

- 1) 虻川大樹：新生児肝炎．小児科診療 2010;73 Suppl.:580-582.
- 2) Jacquemin E, et al: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J Pediatr. 1998;133:563-567.

- 3) 虻川大樹：遺伝性肝内胆汁うっ滞症．大関武彦、近藤直実編：小児科学 第3版．pp. 1242-1245, 医学書院, 東京, 2008.
- 4) Francavilla R, Miniello VL, Brunetti L, et al.: Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects. Acta Paediatr. 2003;91(Suppl):101-104.
- 5) Novy MA, Schwarz KB: Nutritional considerations and management of the child with liver disease. Nutrition. 1997;13:177-184.
- 6) McLin VA, Balistreri WF: Approach to neonatal cholestasis. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds): Pediatric Gastrointestinal Disease, 4th ed. pp. 1079-1093, BC Decker Inc, Hamilton, 2004.

2. シトリン欠損症

1) 概念・病因¹⁾

シトリン欠損症はSLC25A13遺伝子異常による先天代謝異常症であり、成人発症Ⅱ型シトルリン血症(adult-onset type 2 citrullinemia, 以下CTLN2と略)とシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, 以下NICCDと略)に分類される。日本人の変異アレルの91%が6種(mutation I~V, XIX)の高頻度変異であり²⁾、ヘテロ接合体(保因者)の頻度は1/65、変異ホモ接合体の頻度は1/17,000と常染色体の遺伝性疾患としては高頻度である。

2) 病態生理¹⁾

シトリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリア(aspartate-glutamate carrier: AGC)である。AGCはミトコンドリアで生成するアスパラギン酸を細胞質に供給するとともに、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルを構成して細胞質のNADH還元当量をミトコンドリアに輸送する機能を有している。シトリンの機能喪失は、尿素・蛋白合成、好氣的解糖、糖新生、さらにはエネルギー代謝などに障害を与える。その結果、シトリン欠損症患者では多彩な症状を呈する。一方、未発症の変異ホモ接合体も存在すると考えられている。

3) 臨床像^{3)~6)}

シトリン欠損症では、新生児期にNICCDを発症し、幼児から成人にかけては一見症状のない見かけ上健康な時期(適応・代償期)を経て、CTLN2を発症する。

①NICCD

NICCDの40%は新生児マススクリーニング陽性(ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニン高値)を契機に発見され、残りの症例の大部分は黄疸(直接ビリルビンの上昇)、淡黄色あるいは灰白色便を主訴に生後1~4か月の間に受診する。他に症状として体重増加不良、検査結果では高胆汁酸血症、凝固能低下、くる病(高ALP血症や手関節X線所見)、低蛋白血症、低血糖、 α -fetoproteinの上昇、シトルリンをはじめとする一過性の多種高アミノ酸血症など、非常に多彩な臨床像を呈する。肝組織像では胆汁うっ滞像とともに大小脂肪滴の沈着を伴う広汎な脂肪肝が特徴的である。

②適応・代償期

多くのNICCD患児は1歳までに肝機能は正常化し、見かけ上無症状となる。離乳食が開始されると甘いジュースや米飯を嫌い、豆類や卵、乳製品や揚げ物など低炭水化物、高蛋白質、高脂肪食品を好むという特徴的な食嗜好が現れる。この特異な食癖はシトリン欠損による代謝不全を代償する合目的的行動と考えられ、矯正すべきではない。糖質(ジュース、飴など)の過剰摂取やアルコール摂取を避ける必要がある。

③CTLN2

意識障害、失見当識、異常行動、けいれん、てんかん様発作など多彩な精神神経症状で発症し、高アンモニア血症、シトルリン血症、肝不全を呈して致死的な経過をとる。

4) 臨床検査・診断

NICCDはNHと比べて直接ビリルビン、 γ -GTP、総胆汁酸が高値をとることが多く、血清生化学検査ではBAと鑑別が困難である。肝生検で脂肪肝を認めた場合はNICCDの可能性が極めて高くなるが、新生児・乳児早期に肝生検を実施できる施設は限られるため、症状および検査所見からNICCDが疑われる場合は、遺伝子診断を検討する。日本人高頻度遺伝子変異11種類の有無をスクリーニングする迅速診断システム（Real-time PCR法による融解温度曲線解析）が確立されている⁷⁾。

5) 治療

シトルリン欠損症に対する食事療法の基本は、低炭水化物・高蛋白質・高脂肪食である。CTLN2の発症予防および治療として、炭水化物：蛋白質：脂肪のエネルギー比が35%：20%：45%（通常は60%：15%：25%）とすることが推奨されている⁸⁾。母乳、一般ミルクはともに炭水化物：蛋白質：脂肪のエネルギー比がほぼ40%：10%：50%であり、シトルリン欠損症に適しているといえる。

胆汁うっ滞が改善するまではMCT含有フォーミュラの使用が基本となる。また、Naitoら⁹⁾はガラクトース値が改善後早期に普通ミルクを再開したところ症状が再燃した症例を報告している。NICCDにおいて乳糖は増悪因子の可能性があるので、ガラクトース値にかかわらず急性期は乳糖の除去が望ましい。

NICCDに対する薬物療法として、NHと同様に脂溶性ビタミンの補充と利胆薬（ウルソデオキシコール酸）の投与を行う。CTLN2の発症予防および治療として、ピルビン酸ナトリウム投与、アルギニン投与が試みられている。一方、従来の高アンモニア血症に対する治療、とくに高カロリー輸液、グリセオール[®]は禁忌であり、注意を要する。肝移植は救命と代謝異常矯正に有用である。

6) 予後

NICCDの肝障害とアミノ酸異常はほとんどの症例で生後6か月頃には改善し、遅くとも1歳までには正常化する。しかし、一部の症例では、肝不全に進行し、肝移植が行われている。CTLN2を発症した場合の予後は不良である。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

シトルリン欠損症に対しては、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（明治721）が適応症として登録されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

我が国のNICCD 75例の調査⁶⁾では、乳糖除去乳が28例（37%）に、MCT含有フォーミュラが26例（35%）に用いられていた。他にフェニルアラニン・チロシン除去粉乳、蛋白除去粉乳、メチオニン除去粉乳が合わせて23例（31%）に用いられていた。一方、18例（24%）では特殊ミルクを使用せずに胆汁うっ滞が改善していた。特殊ミルクの使用がシトルリン欠損症の長期予後の改善に有用であるかどうかは今後の検討を要する。

NICCDではしばしば高ガラクトース血症を伴うため、乳糖除去乳が用いられるが、炭水化物のエネルギー比率は51%と高めになっている。乳糖除去乳100 mlに対しMCTオイル（マクトンオイル[®]など）を2.0ml添加するとエネルギー比率は脂質50%、炭水化物40%となり、摂取カロリーも上昇するので、胆汁うっ滞が強く肝障害が遷延する例や、体重増加不良を認める場合は特に有用であると思われる⁷⁾。蛋白加水分解MCT乳（森永ML-3）はシトルリン欠損症に対する適応はないが、乳糖を含んでいないためNICCDの治療に適していると考えられ、適応症にシトルリン欠損症を追加することが望ましい。

参考文献

- 1) 小林圭子、飯島幹雄、牛飼美晴、他：シトリン欠損症．日本小児科学会雑誌 2006； 110:1047-1059.
- 2) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. J Hum Genet 2008;53:534-545.
- 3) 大浦敏博：シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）-臨床像の検討．日本小児科学会雑誌 2006;110:1060-1065.
- 4) 田澤雄作：新生児胆汁うっ滞-新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として．日本小児科学会雑誌 2007;111:1493-1514.
- 5) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al: Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. Mol Genet Metab 2004;83:213-219.
- 6) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inherit Metab Dis 2007;30:139-144.
- 7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al: Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in *SLC25A13*. Mol Genet Metab. 2012; 105: 553-8.
- 8) 大浦敏博：シトリン欠損症研究の進歩-発症予防・治療法の開発に向けて．日本小児科学会雑誌 2009;113:1649-1653.
- 9) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al: Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. J Inherit Metab Dis 2002;25:71-76.

3. 嚢胞線維症

1) 概念・疫学

嚢胞線維症（cystic fibrosis, 以下CFと略）は肺、膵臓、消化管、胆管、汗腺など全身の外分泌腺臓器を侵す常染色体劣性遺伝性疾患である。白人では最も頻度の高い遺伝性疾患（出生約3,000人に1人）だが、日本人では極めてまれであり、第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査（2009年）では年間受療患者数15名、過去10年間の患者数は44名程度、1年間の受療頻度約150万人に1人と推定されている¹⁾。

2) 病因・病態生理²⁾

染色体7q31.2上に存在するcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 遺伝子変異が原因である。*CFTR*遺伝子は27のエクソンをもつ約230kbの遺伝子であり、これまでに1,500以上の*CFTR*遺伝子変異や多型が報告されている。

*CFTR*蛋白はcAMPにより調節されるCl⁻チャネルであり、1,480のアミノ酸残基からなり、全身の上皮細胞膜に発現している。*CFTR*遺伝子変異によりチャネル蛋白が（1）合成されない、（2）一部が欠失する、（3）細胞膜に発現しない、（4）開閉できないなどの障害が生じ、細胞膜をCl⁻が通過できないため、汗のCl⁻濃度が上昇する。同時に、消化管や気道の粘膜で水が分泌されにくくなり、分泌液が粘稠となるため、様々な症状が生じる。

3) 臨床症状・合併症

おもに消化器系と呼吸器系の症状を呈し、その多くは新生児期～小児期に出現する。

消化器系では新生児の胎便性イレウス、膵外分泌不全（慢性膵炎）による消化吸収障害（脂肪便、栄養不良、発育不全）、胆汁性肝硬変、腸閉塞、急性膵炎、糖尿病などがあげられる。

呼吸器系では慢性副鼻腔炎、慢性気道感染症、ブドウ球菌や緑膿菌の持続性感染が特徴的であり、気管支拡張症、肺高血圧症、肺性心を伴う呼吸不全などもみられる。

4) 臨床検査・診断

臨床症状と家族歴から本症が疑われた場合、汗の Cl^- 濃度の上昇（ 60mEq/L 以上）と CFTR 遺伝子変異により診断が確定される。

5) 経過・予後

呼吸器感染症および呼吸不全が主な死因となる。年齢が高くなるほど胆汁性肝硬変、肝不全を合併しやすい。わが国におけるCF患者の平均生存期間は約18歳と報告されているが、米国の患者の平均生存期間は約37歳である。

6) 治療

栄養療法（高カロリー摂取、経管栄養、ビタミン・ミネラル補充）、運動療法、肺理学療法、予防接種、薬物療法（喀痰溶解薬、抗生物質、ステロイド、被ステロイド系抗炎症薬）に加えて、膵酵素製剤の大量補充療法が基本的な治療となる。近年では遺伝子組み換えヒトDNase製剤（プルモザイム[®]）吸入療法、ヌクレオチド吸入療法（気道上皮細胞からの Cl^- 分泌促進）、臓器移植（肺、肝）が行われ、遺伝子治療も試みられている。

2歳以下のCF患児において、とくに栄養療法は重要である³⁾⁴⁾。栄養状態と肺の機能を保つことが予後を良好にするため、正常な身長・体重増加が得られるように、年齢相応に十分なエネルギー量を摂取する必要がある。幼児期・学童期は多めにカロリーを補充し、経口摂取のみでは十分な成長や栄養保持ができない場合は、経管栄養による積極的な栄養サポートが必要となる。また、膵酵素製剤を投与しても軽度～中等度の脂肪吸収障害が生じるため、食事中のカロリーの35～40%を脂質とする³⁾。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

MCT・アミノ酸フォーミュラ（明治605-MCT）および蛋白加水分解MCT乳（森永ML-3）の2種類がCFに対して適応となっている。しかし、症例数が少なく、CF患者に対する実際の供給量は極めて少ない。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

欧米の栄養ガイドラインでは、2歳以下の患児に対する初期の栄養として人工乳よりも母乳が推奨されている⁴⁾。前方視的コホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて体重・身長のZ-scoreが有意に高かった⁵⁾。また、別のコホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて肺機能等に対する利点があるに優れていた⁶⁾⁷⁾。

一方、2歳以下のCF患児に対して蛋白加水分解MCT乳は推奨されていない⁴⁾。蛋白加水分解乳を与えたCF乳児で身体計測値が有意に改善したという非ランダム化研究⁸⁾や、半成分栄養剤を与えたCF乳児では膵酵素剤補充なしでも脂肪と窒素の吸収が有意に改善したとする報告⁹⁾もあるが、近年のランダム化された前方視的研究において、蛋白加水分解乳は一般乳に比べて付加的な栄養学的利点はないと結論された¹⁰⁾。よって、人工乳が必要な場合は、MCT含有蛋白加水分解乳ではなく一般乳を用いることが推奨されている⁴⁾。症例数の多い欧米におけるガイドラインにならって、我が国においても蛋白加水分解MCT乳の適応症からCFを外しても良いと考えられる。

参考文献

- 1) 成瀬達、石黒洋、山本明子、他：第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査(一次調査の集計)．厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書、2010;297-304.
- 2) 大槻眞、成瀬達、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性腭疾患に関する調査研究班：腭嚢胞線維症の診療の手引き．アークメディア、東京、2008
- 3) Kalnins D, Wilschanski M: Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Des Devel Ther 2012;6:151-61.
- 4) Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al: Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;155(6 Suppl):S73-S93.
- 5) Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, et al: Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. Acta Paediatr 2007; 96:1228-1232.
- 6) Holliday KE, Allen JR, Waters DL, et al: Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1991;118:77-78.
- 7) Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, et al: Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. Am J Clin Nutr 1989;50:1064-1071.
- 8) Farrell PM, Mischler EH, Sondel SA, et al: Predigested formula for infants with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc 1987;87:1353-1356.
- 9) Canciani M, Mastella G: Absorption of a new semielemental diet in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4:735-740.
- 10) Ellis L, Kalnins D, Corey M, et al: Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. J Pediatr 1998;132:270-276.

図1 新生児・乳児の胆汁うっ滞

