Alagille 症候群の肝障害に関する検討

（分担研究：小児肝疾患に関する研究）

杉山幸八郎，河 辺 義 和，安 藤 寿 啓

要約：Alagille 症候群の 10 例を対照とし，肝障害の長期予後に関して検討した。今回検討した 10 例では，臨床像から 3 群に大別でき，閉塞性黄疸の増強が進行し幼児期早期に死亡した例が 2 例（1 群），長期に持続した例が 4 例（2 群），幼児期早期までに軽減ないし消失したのが 4 例（3 群）であった。乳児期早期に胆嚢外瘻増設術を施行した例は全例 1 或いは 2 群に属していた。これらの成績は胆嚢外瘻増設が Alagille 症候群の肝障害を二次的に増強している可能性を示唆した。

見出し語：Alagille 症候群，長期予後，胆嚢外瘻増設

はじめに

Alagille 症候群では大部分は加齢に伴い肝機能の異常は軽減し，閉塞性黄疸も消失するとされている。しかし自験（関連施設の症例を含む）の 10 例においては，閉塞性黄疸が進行性に増強し幼児期早期に死亡した例が 2 例，長期に閉塞性黄疸が持続した例が 4 例あり，その頻度は全体の 60% と高かった。すなわち自験例の検討結果は従来の知見と異なっていた。そこでその理由について検討し，Alagille 症候群を扱う上で考慮すべき問題点を明らかにすることを目的とした。

対象，方法および結果

対象とした Alagille 症候群の診断根拠を表 1 に示した。症例の性別は男児 7 例，女児 3 例で，最終観察時の年齢は 1 歳 10 カ月から 15 歳 11 カ月迄の範囲にあった。乳児期の肝組織像は全例門脈域の小葉間胆管の低形成像を認めた。今回対象とした症例では，特徴的な顔貌，椎骨の異常，心血管系の異常（末梢肺動脈狭窄），後部胎生環の 4 つの肝外症状のうち少なくとも 2 つ以上を有していた。

10 例の最終検査成績は表 2 に示したが，臨床経過からは乳児期に死亡したのが 2 例（症例 1 と 2），閉塞性黄疸の長期持続や肝機能低下を認めた病例が 4 例（症例 3～6）および閉塞性黄疸が早期に軽減あるいは消失したのが 4 例（症例 7～10）

名古屋市立大学医学部小児科学教室；
Department of Pediatrics, Nagoya City University Medical School

表 1

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢	1Y10M	2Y11M	2Y0M	6Y6M	14Y6M	15Y11M	3Y0M	4Y10M	7Y0M	13Y5M
性	女	男	男	男	男	男	男	女	女	男
特徴的な顔貌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
椎骨の異常	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−
心血管系の異常	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
後部胎生環	?	?	+	?	+	?	−	?	+	+
身長 (SD)	-3.7		-3.0*	-2.9	-3.3	-5.6	-0.9	-4.1	-2.9	-2.4
体重 (SD)	-3.6	-2.2	-2.5*	-1.4	-2.4	-2.8	-0.9	-1.5	-2.2	-1.8
黄色腫	−	−	−	+	+	+	−	−	+	−
生死	死亡 肺出血	死亡 敗血症	生存	死亡 交通事故死	生存	生存	生存	生存	生存	生存
外科的処置										
胆嚢外瘻	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−
胆道再建術	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−

* 4Y7M 時

表 2

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢(最終検査時)	1Y8M	2Y10M	1Y9M	6Y6M	14Y6M	15Y0M	9M	4Y6M	7Y0M	13Y5M
TB (mg/dl)	20.8	49.4	11.8	6.3	19.6	9.0	0.5	0.6	2.6	0.2
DB (mg/dl)	17.3	37.8	8.5	5.8	13.8	5.8	0.3	0.3	2.2	0.1
GOT (U/l)	228	343	305	351	356	236	NE	101	219	37
GP (U/l)	85	167	242	369	103	191	18	72	251	42
TP (g/dl)	7.6	NE	6.9	6.9	6.7	7.7	NE	7.6	7.3	6.7
ALB (g/dl)	4.8	NE	3.9	4.1	2.2	3.2	NE	4.5	4.3	4.4
ZTT (U)	NE	NE	11.9	8.9	25.4	16.4	NE	5.0	8.1	5.5
TTT (U)	8.7	NE	18.3	2.4	16.6	9.6	NE	NE	9.3	4.2
Cho-E (U/l)	NF	NE	138	167	50	1.97*	NE	1.14*	219	274
ALP (U/l)	2188	326	1248	320	1352	1667	539	1929	1184	958
T-Chol (mg/dl)	259	76	304	200	81	205	141	342	344	177
LDH (U/l)	353	227	309	231	167	551	NE	439	213	202
γ-GTP (U/l)	NE	NE	272	355	71	365	8	1753	1594	50

NE ; not examined

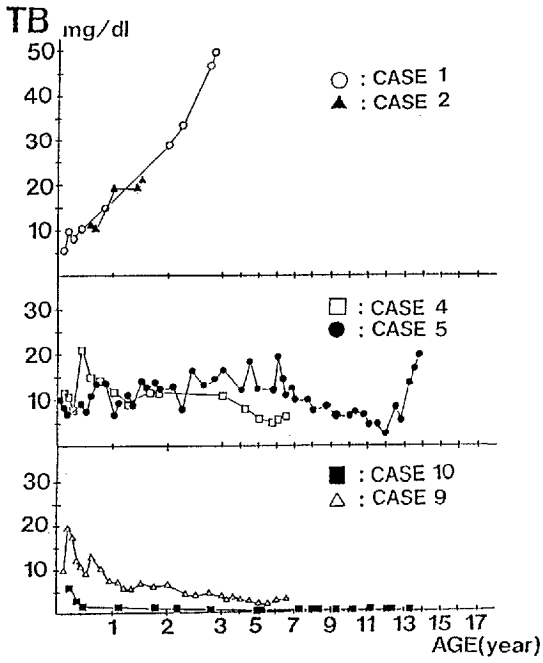

図 1

であった。これらを任意にそれぞれ1，2，3群に分け肝機能検査成績を retrospective に検討すると，図1（自施設での経験例6例のみを示す）に示した如く1〜3歳の期間内での TB 値とその変動パターンが特徴的で，1群では TB 値は乳児期から直線的に増強していたのに対して，2群では1〜3歳の期間内の TB 値は 10 mg/dl 前後の値が持続，以降は漸減するも高値を示していた。それに対して3群では1〜3歳の期間内に TB 値は 5 mg/dl 以下になっていた。すなわち10例の検討では早期に死亡したり肝機能低下を示す例においては1〜3歳の期間内での TB 値が長期予後の予測に有用と考えられた。なお，これら10例の乳児期の治療経過を検討すると，1群と2群は全例乳児期に胆嚢外瘻の増設術が施行されていたのに対し，3群では1例のみが胆嚢外瘻を増設されていた。

考　　案

今回の自験例の検討では Alagille 症候群において，1〜3歳の期間内の TB 値とその変動パターンから長期的な閉塞性黄疸の持続の有無を予測できた。その場合自験例では乳児期に死亡したり長期に閉塞性黄疸が持続した例では全例乳児期に胆嚢外瘻増設術が施行されていた。Alagille 症候群における肝機能障害の重症度の差は個体差として捉らえることもできるが，今回の検討結果は乳児期に施行した胆嚢外瘻増設が逆行性の胆管炎を惹起し，二次的に非可逆的な異常を胆管系にきたし長期に閉塞性黄疸を持続させている可能性も否定できなかった。この点我が国では文献上約40例の本症候群の報告例があり，本症候群の発生頻度はそれ程稀でないと思われる。しかも本症候群の症例の内には肝機能低下が進行し肝移植が必要な症例も散見され問題となっている。その場合もしこの仮説が真であるとすると，乳児期の外科的侵襲は極力避けることで肝機能低下の進行が予防できる可能性があり，この点の真偽に関して早急に検討する必要がある課題と考えている。

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

要約:Alagille 症候群の 10 例を対照とし,肝障害の長期予後に関して検討した。今回検討した10例では,臨床像から3群に大別でき,閉塞性黄疸の増強が進行し幼児期早期に死亡した例が2例(1群),長期に持続した例が4例(2群),幼児期早期までに軽減ないし消失したのが 4 例(3 群)であった。乳児期早期に胆嚢外瘻増設術を施行した例は全例 1 或いは 2 群に属していた。これらの成績は胆嚢外瘻増設が Alagille 症候群の肝障害を二次的に増強している可能性を示唆した。