

2020年4月14日放送

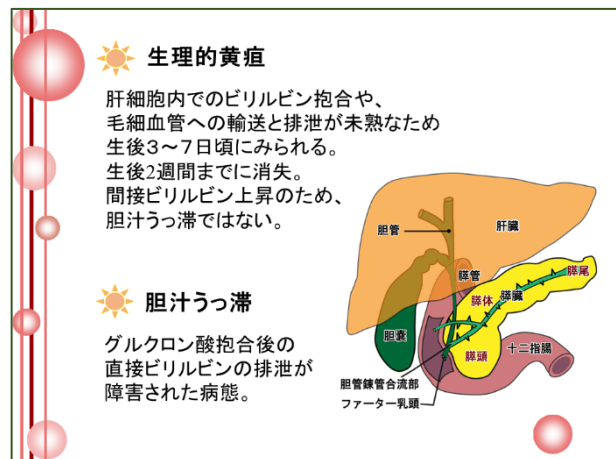
新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の鑑別

済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科
部長 乾 あやの

胆汁うっ滞のメカニズムを理解するために、最初に黄疸の発生机序を考えてみましょう。

新生児期の黄疸は、胎児期から新生児期へのビリルビン代謝のダイナミックな変化によって認められます。

胎児の赤血球の寿命は短く、ヘモグロビンからビリルビン生成の亢進がみられます。さらに、新生児期は生理的に肝細胞内でのビリルビン抱合や毛細血管への輸送ならびに排泄が未熟なために正常新生児でも生後3～7日頃にかけて軽度の黄疸がみられ、生後2週間までに自然に消失します。これをいわゆる“生理的黄疸”と呼んでいますが、生理的黄疸は、間接ビリルビンが上昇するため、胆汁うっ滞ではありません。グルクロン酸抱合後の直接ビリルビンの排泄が障害された病態を胆汁うっ滞と言います。



生後2週間までの黄疸は、ほとんどが間接型ビリルビン優位の高ビリルビン血症によるものですが、それ以降は直接型ビリルビン優位の場合がよくみられます。ここで大変重要なことは、直接型優位の高ビリルビン血症は、決して総ビリルビン値の50%以上を定義するものではないということです。直接型ビリルビン値が15mg/dl以上であれば、直接型ビリルビン優位の高ビリルビ

ン血症だということを是非覚えておいてください。そして速やかに精密検査をすすめてください。

眼球結膜の黄染や白色便がみられた場合は、胆汁うっ滞を疑います。但し、新生児・乳児期には瞳孔が大きく眼球結膜の黄染の発見が遅れることがあるので、白色便が重要な胆汁うっ滞の特徴です。母子手帳には便カラーカードが付帯されていますが、健診時に問診で確認せずに病的白色便が見逃されて、胆汁うっ滞によるビタミン K 欠乏の凝固障害から頭蓋内出血の発症で発見される症例が後を絶ちません。是非健診に関わっている先生方は、1 か月健診の際、さらにできれば 3~4 か月健診赤ちゃんの便の色を、お母さんを中心とした保育者と一緒に確かめていただきたいと思います。

黄疸や白色便がみられたら胆道閉鎖症かそうでないかを鑑別します。両者は治療方針が全く異なるので迅速に診断する必要があります。

胆汁うっ滞を疑ったら、まず直接ビリルビン値を検査してください。これが 1.5mg/dl を超える場合は胆汁うっ滞を強く疑います。そして PT 活性が 40%未満であれば直ちにビタミン K を 1.0mg/Kg/日を 3 日間連続して静脈注射しながら鑑別診断を進めていきます。

先ほどもお話したように、この時期の胆汁うっ滞によるビタミン K 欠乏症では頭蓋内出血を起こすことがあります。その中には、死亡例や神経学的後遺症を残す場合があります。

最後に胆道閉鎖症を鑑別する必要があります。腹部超音波検査で肝門部の結合組織塊が triangular cord sign として認められれば胆道閉鎖症の可能性は高いです。また、胆道シンチグラフィは有用で胆道閉鎖症では腸管への胆汁排泄は全くみられません。以上の所見が認められた場合は、葛西手術の経験豊富な小児外科施設へ相談してください。

胆道閉鎖症が否定されたら、内科的疾患を鑑別していきます。

シトリン欠損による新生児胆汁うっ滞症 (NICCD)

わが国では頻度の高いのは、シトリン欠損による新生児胆汁うっ滞症 (Neonatal cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) です。シトリン欠損症は、わが国で発見された疾患で、新生児から乳児期には胆汁うっ滞がみられますが、同じ遺伝子異常によって、成人期では成人期発症シトルリン血症 II 型 (CTLN2) を発症します。CTLN2 は高アンモニア血症を背景とする脳症です。原因不明の新生児・乳児胆汁うっ滞の患者さんが一旦全く症状は消失したにもかかわらず、その後 10 年程度を経て CTLN2 を発症したことを契機にこの病態が同一遺伝子の異常であることが、鹿児島大学の佐伯先生の研究チームによって発見されました。今では、世界的に認められた疾患です。

NICCD の症例の多くは、低出生体重児で黄疸、白色便、体重増加不良、低血糖がみられます。

診断・鑑別

- 眼球結膜の黄染: 新生児・乳児期は瞳孔が大きく
眼球結膜の黄染発見が遅れることがある
- 白色便: 便カラーカードの活用
- 胆汁うっ滞を疑ったら
直接ビリルビン値検査
1.5mg/dl超、PT活性が40%未満
ビタミンK 1.0mg/Kg/日 3日間連続静脈注射
※ビタミンK欠乏症では頭蓋内出血を起こすことがある
- 【胆道閉鎖症】
腹部超音波検査
肝門部の結合組織塊がtriangular cord signとして認められる
胆道シンチグラフィ
腸管への胆汁排泄は全くみられない

新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症や高メチオニン血症、高フェニルアラニン血症、高チロシン血症を呈した症例が発見されることもあります。

シトリンは、ミトコンドリア内膜に存在する膜貫通輸送体の一つで、このタンパクの機能異常により、細胞質内で発生する NADH のミトコンドリア内への輸送が障害され、エネルギーの産生が低下します。具体的には、糖質をエネルギーとして利用できず、脂質とタンパク質からエネルギーを獲得しています。

NICCD における体重増加不良は、この病態を反映しており、母乳や人工乳に含まれる脂質量では有効なエネルギーを獲得できません。MCT（中鎖脂肪酸）の投与が大変重要です。低血糖に対して過剰な糖質の投与は肝不全を誘発します。NICCD では MCT ミルクの投与により胆汁うっ滞、体重増加不良、低血糖は改善します。

この疾患概念が普及してきたことにより、NICCD の確定診断率は向上しました。そして、現在は NICCD で発見された患者さんが、成人期に CTLN2 を発症した報告はありません。

シトリン欠損症は患者会があります。シトリン財団というグローバルな非営利団体がサポートをしています。是非、シトリン欠損症を診療されている先生方がおられたら患者さんに紹介してあげてください。また、興味のある先生はご自身も年 1 回開催される患者会にご参加ください。

Alagille 症候群

胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患に Alagille 症候群があります。Alagille 症候群は、肝内胆管低形成に起因する胆汁うっ滞、特徴的顔貌、心血管異常（多くは末梢肺動脈狭窄）、椎骨の異常、眼科的異常の 5 つの特徴を呈する遺伝性疾患です。遺伝形式は常染色体優性で、原因遺伝子として JAG1、Notch2 が同定されています。これらの遺伝子は胆管、血管、神経、造血器などの発達過程に深く関与していることが判っています。

しかし、新生児期から乳児期は胆汁うっ滞以外の肝外症状を診断できないことがしばしばあり、胆道閉鎖症と鑑別するのが大変重要です。その理由は、Alagille 症候群に葛西手術を行うと必ず胆汁うっ滞性の肝障害が進行し、肝硬変へ至るからです。Alagille 症候群では、肝内胆管の形成低下によって胆汁の流出が不良なため、肝外胆管が廃用性に委縮し胆道閉鎖と鑑別困難な画像所見がみられることがあります。

肺動脈狭窄を示唆する心雑音を合併する胆汁うっ滞では、必ず Alagille 症候群を疑って

シトリン欠損による新生児胆汁うっ滞症
Neonatal cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD

シトリン:ミトコンドリア内膜に存在する膜貫通輸送体の一つ

新生児マススクリーニング
高ガラクトース血症、高メチオニン血症
高フェニルアラニン血症、高チロシン血症

低出生体重児で黄疸、白色便、体重増加不良、低血糖

糖質をエネルギーとして利用できない
脂質とタンパク質からエネルギーを獲得
過剰な糖質の投与は肝不全を誘発

MCT(中鎖脂肪酸)ミルク投与で改善
胆汁うっ滞、体重増加不良、低血糖

Alagille症候群

常染色体優性
原因遺伝子 JAG1、Notch2

5つの特徴

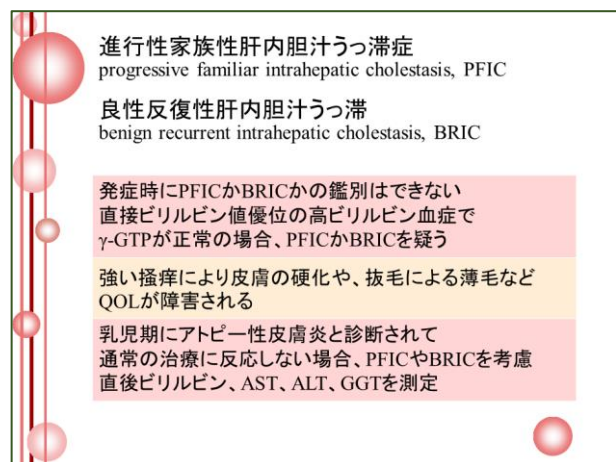
- 内胆管低形成に起因する胆汁うっ滞
- 特徴的顔貌
- 心血管異常(多くは末梢肺動脈狭窄)
- 椎骨の異常
- 眼科的異常

ください。胆道閉鎖を経験している小児外科の先生方における Alagille 症候群の認知度は高まっていますが、今一度、胆道閉鎖の鑑別疾患に Alagille 症候群をご考慮ください。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) と良性反復性肝内胆汁うっ滞 (BRIC)

最後に、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (progressive familial intrahepatic cholestasis : 以下 PFIC と略します) と良性反復性肝内胆汁うっ滞 (benign recurrent intrahepatic cholestasis : 以下 BRIC) についてお話したいと思います。

ヒトの毛細胆管上皮には複数の胆汁排泄をつかさどるタンパクが存在しています。これらのタンパクの異常によって胆汁うっ滞がおこります。胆道閉鎖症や前述した NICCD や Alagille 症候群と同様、黄疸や白色便で発見されることが多いです。但し、胆汁うっ滞によるビタミン K 欠乏が原因の出血傾向や凝固障害を呈することがあります。ビタミン K 欠乏による出血症状の新生児ならびに乳児では明らかな黄疸や白色便がみられなくても、総ビリルビンならびに直接ビリルビン値を測定してください。また、この疾患には現時点で 5 つ以上の病型が報告されています。そのほとんどが、血中 γ -GTP が正常です。直接ビリルビン値優位の高ビリルビン血症の際に γ -GTP が正常であれば、PFIC あるいは BRIC を疑う必要があります。



進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC

良性反復性肝内胆汁うっ滞
benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC

発症時にPFICかBRICかの鑑別はできない
直接ビリルビン値優位の高ビリルビン血症で
 γ -GTPが正常の場合、PFICかBRICを疑う

強い掻痒により皮膚の硬化や、抜毛による薄毛など
QOLが障害される

乳児期にアトピー性皮膚炎と診断されて
通常の治療に反応しない場合、PFICやBRICを考慮
直後ビリルビン、AST、ALT、GGTを測定

残念ながら発症時には PFIC なのか BRIC なのかは鑑別することはできません。これらの疾患、特に PFIC では、乳児期から皮膚掻痒がみられます。胆汁うっ滞を呈する疾患では、皮膚掻痒も特徴的な徴候です。胆汁うっ滞による皮膚掻痒は、昼夜を問わずに認められ、子どもたちは絶えず皮膚を掻破しています。持続する掻破によって皮膚は硬化して結合織が増殖し、象の皮膚のようになります。抜毛のため毛髪は薄くなり、耳の中までかゆがります。かゆみによる睡眠障害と胆汁うっ滞が原因で患児の QOL が障害されるだけでなく、同居している家族にも重い負担となります。乳児期にアトピー性皮膚炎と診断されて通常の治療に反応しない場合は、PFIC や BRIC を考慮して総ビリルビン、直後ビリルビン、AST、ALT、GGT を測定してみてください。

以上、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の鑑別についてお話いたしました。遺伝子診断技術等の進歩により特発性新生児肝炎症候群と診断される症例は極端に少なくなりました。今後さらに病態解明が進むことを期待します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>