

Alagille症候群の肝外合併症および成人期診療の全国実態調査と診療ガイドライン作成



筑波大学医学医療系小児科学・講師 今川 和生

研究の背景

Alagille症候群（アラジール症候群）は胆管形成異常に伴う胆汁うっ滞性肝障害や心臓血管奇形、腎病変など全身の臓器に障害を生じる先天異常症候群の一つで、JAG1遺伝子またはNOTCH2遺伝子が疾患原因遺伝子として知られています（図1）。2011年の厚労科研難病研究班報告では、国内患者数は200～300名と推定されており、数万人に1名の割合に生じる稀少難病の一つです。2015年にアラジール症候群は指定難病になり、小児期だけでなく難病として生涯に渡って医学的管理を要する疾患と位置付けられました。しかし、患者数は少なく、これまで疾患レジストリも存在せず、また、原因遺伝子は同定されたものの未だ病態が不明であるため、肝外合併症や成人期診療における実態は不明のままです。2021年1月よりアラジール症候群などの遺伝性胆汁うっ滞疾患を包含するレジストリ研究「小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究（CIRCLe：Comprehensive and Informative Registry system for Childhood Liver disease）」がスタートし、アラジール症候群の肝外合併症および成人期診療の実態に関するエビデンスを蓄積していく土台が整ってきました。しかし、国内のアラジール症候群の実態をレジストリで収集するには時間がかかることや、共同研究機関に属さない施設での診療状況については把握が難しいことが問題です。そこで、本研究では、アラジール症候群の肝外合併症および成人期診療について全国実態調査を行い、本症の生涯に渡る医学的管理の要点を見出し、患者のQOLや予後向上に寄与することを第一目標とする。さらには、本研究で得られた成果をもとにMindsに準拠したアラジール症候群の診療ガイドライン作成を目指します。

- ・Notchシグナルの異常（JAG1変異、NOTCH2変異）により発症する先天異常
- ・肝内胆管の低形成とそれに伴う胆汁うっ滞を呈する
- ・特徴的顔貌、眼・椎体の異常、肺動脈狭窄、脳血管異常、腎障害などを伴う
- ・症状の程度は多様で、成人になるまで気付かれない症例もある
- ・指定難病であるが、成人期診療や肝外病変の実態は十分に分かっていない



図1 アラジール症候群の概要

研究成果

1. 全国調査

2年間を研究期間としました。まずは初年度に1次調査を行いました。小児肝臓研究会所属施設へ診療実数について調査を行いました。99施設に調査票を送付し、72施設（72.7%）から有効な回答を得ました。直近1年間のアラジール症候群診療数は合計118例で、転医や死亡例などその他も含めると198例でした。これらの結果は過去の本邦アラジール症候群患者数と近く、今回得た症例を対象に二次調査を行い、診療の実態調査を進めて行くこととしました。二次調査は次年度に実施します。また、二次調査にあたっては、日本アラジール症候群の会や日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門と連携していきます。これらのメンバーと二次調査項目を策定し、今年度を実施予定です。並行して日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門で診療ガイドライン策定に向けたワーキンググループも構成しました。

2. アラジール症候群疑いの症例相談

乳児黄疸ネットの運営を通じて全国からアラジール症候群など胆汁うっ滞性肝疾患の症例相談を受けています。令和4年度は15都道府県から28例の相談があり、日本小児栄養消化器肝臓学会学術委員会肝臓部門と連携して回答しました。アラジール症候群など診断に至ったケースもあり、本領域の難病診療にお役立て頂いております。

今後の展望

次年度以降、二次調査を完了させて並行して診療ガイドライン作成を進めていきます。アラジール症候群は多臓器に障害を生じることや、その症状にも幅があります。また、成人期の診療についてもまだ不明な点が多いです。今回の調査や診療ガイドライン作成を通じて、これらの諸問題が解決していけるように取り組んでいきます。

謝 辞

公益財団難病医学研究財団の医学研究奨励助成事業にご支援いただき、本研究を実施することができ、心から御礼申し上げます。