

7 腎不全にて透析導入となった Alagille 症候群の 1 例

健和会病院 内科 牧内雅信 熊谷悦子 清水信明 牛山雅夫
同 泌尿器科 熊崎匠

はじめに

Alagille 症候群は Alagille らりによって 1969 年に最初に報告され、慢性肝内胆汁うっ滞に特徴的顔貌、椎骨異常、心血管系異常、眼科的異常などの肝外症候を伴う先天性疾患である。多くは小児期までに黄疸などで診断されるが、症状の程度は様々であり、無症候性で気付かれない例も少なからず存在すると考えられている。そのため発生頻度は 7 万出生児に 1 例とされているが、これは控えめな推定と考えられている。死亡率は 10～25%とされ、小児期では肝不全や心血管系異常が、成人期では肝不全、肝癌、頭蓋内出血、腎不全が原因となる。

本邦では 1976 年に中島ら²⁾によって報告されて以来 50 以上の症例が報告されているが、大半は新生児～小児の報告であり、成人例の報告は数例

である。うち、腎不全の合併例は 3 例が報告されている。

今回、我々は腎不全にて透析導入となり、さらに肝癌を合併した Alagille 症候群の成人例を経験したので報告する。

症 例

患者 31 歳男性

既往歴 満期産であったが出生児体重 1570g の低出生体重児であった。生後 1 週に新生児黄疸が強く光線療法を受けた。6 ヶ月、9 歳、12 歳時に肝機能障害にて 3 回の入院歴がある。姉妹にも同様の肝機能障害が認められており、9 歳の入院時に妹の肝生検にて遺伝性の肝疾患を指摘された(詳細は不明)。12 歳以降は医療機関を受診していない。

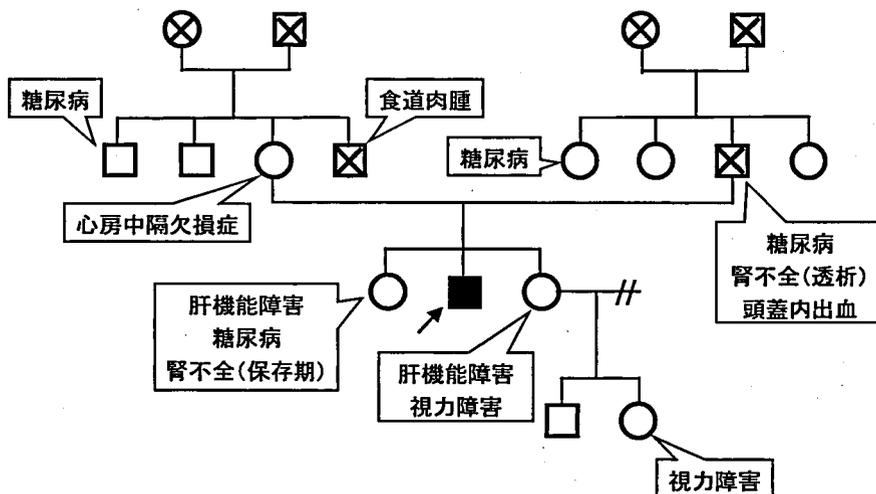


図 1 家系図

牧内 雅信 〒395-8522 長野県飯田市鼎中平 1936
健和会病院内科 ㊚ 0265-23-3115

家族歴 家系図を図1に示す。家系内に血族結婚なし。父親は糖尿病、腎不全で12年の透析歴があり、49才のとき頭蓋内出血で急死している。母親は40歳代に心房中隔欠損症の手術歴がある。姉は肝機能障害、保存期腎不全、糖尿病がある。妹は肝機能障害、視力障害がある。

現病歴 平成16年10月から下肢浮腫、倦怠感を自覚。その後徐々に増強し、年末からは食欲低下、歩行も困難な状態となった。平成17年1月9日より呼吸困難が出現し、母親が医療機関受診をすすめたが拒否。1月11日に母親から当院へ電話で相談があり救急車で搬送された。

入院時現症 身長153cm、推定体重65kg。血圧133/91mmHg、脈拍72回/分・整、脈拍72/分、呼吸30回/分、体温36.5℃、意識JCS II-10。結膜に貧血あり、黄疸なし。胸部は全肺野に湿性ラ音を聴取、心音減弱、心雑音聴取せず。腹部は平坦・軟、肝脾は触知せず。全身に著明な浮腫があり開眼も出来ない。体表リンパ節触れず、全身皮膚に黄色腫と思われる皮疹があり掻破痕を認める。

検査所見 主な検査結果を表1に示す。血液検査では白血球の増多、正球性正色素性貧血を認めた。生化学検査では低アルブミン血症、肝機能検査ではAST、ATLの軽度上昇を認め、ALP、 γ GTPは1744IU/l、170IU/lと高値を示した。なお、HBs抗原、HCV抗体はいずれも陰性であった。BUNと

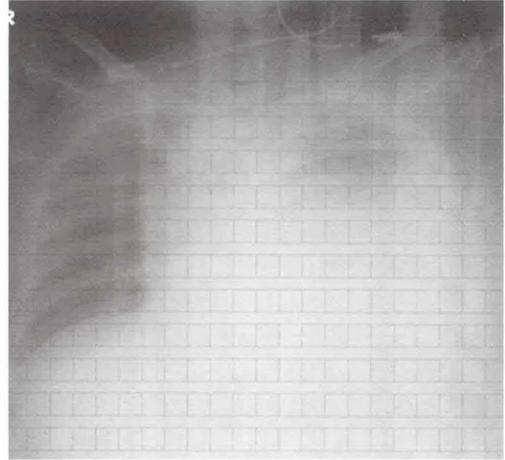


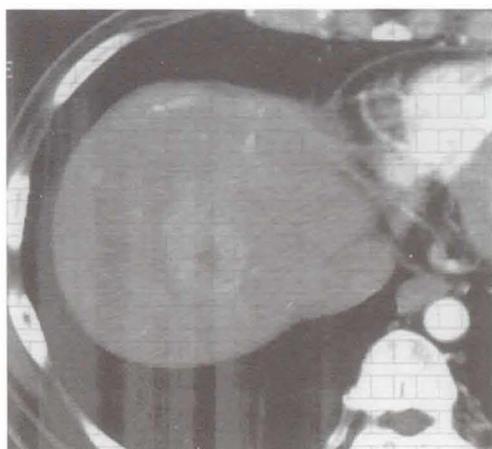
写真1

Creはそれぞれ157.7mg/dl、12.9mg/dlと著明に上昇し、Kは8.1mEq/lと高値、動脈血液ガス分析ではpH7.106の代謝性アシドーシスを伴っていた。胸部レントゲン写真(写真1)では心拡大と胸水貯留を認めた。心臓超音波検査では中等量の心嚢水を認めたが心収縮力は比較的保たれていた。心電図は洞調律、低電位であった。

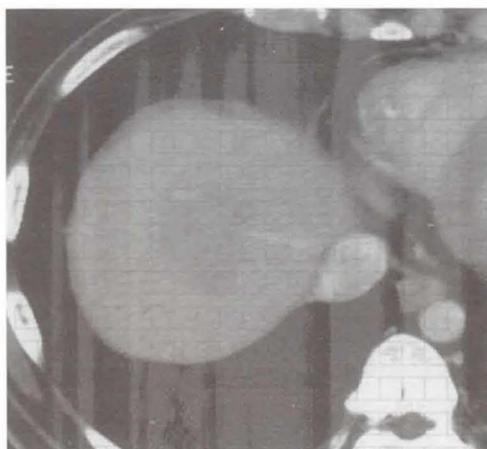
入院経過 急性腎不全と診断し、直ちに透析用

表1 検査所見

WBC	14710	/mm ³	ALP	1744	IU/l	抗核抗体	(-)
RBC	214万	/mm ³	γ GTP	170	IU/l	P-ANCA	(-)
Hb	6.6	g/dl	CPK	2979	IU/l	PR3-ANCA	(-)
Ht	20.5	%	s-Amy	78	IU/l	抗GBM抗体	(-)
Plt	64.9万	/mm ³	BUN	157.7	mg/dl	動脈血液ガス(酸素6L下)	
PT	11.3	秒	Cre	12.9	mg/dl	pH	7.106
APTT	55.2	秒	Na	143	mEq/l	pCO ₂	20.7 mmHg
TP	5.8	g/dl	K	8.1	mEq/l	pO ₂	183.8 mmHg
Alb	2.0	g/dl	Cl	116	mEq/l	HCO ₃ ⁻	6.2 mmol/l
T-Bil	0.2	mg/dl	CRP	21.8	mg/dl	BE	-22.8 mmol/l
AST	68	IU/l	BS	163	mg/dl		
ALT	85	IU/l	HbA1c	5.5	%		
LDH	851	IU/l					



動脈相



平衡相

写真2

ダブルルーメンカテーテルを挿入し緊急血液浄化療法を開始。その後呼吸苦や電解質異常は改善し救命された。連日の血液浄化療法を行ったが腎機能は改善せず、その後は週3回の血液透析を行っている。

病状が安定した後もT-Bil 1.2 mg/dl、AST 27 IU/l、ALT 44 IU/l、ALP 2368 IU/l、 γ -GTP 573 IU/lと肝機能障害を認められ、腹部CTにて肝S8に肝癌が指摘された(写真2)。その後根治的肝部分切除術が施行され、組織学的にはPoorly-moderately differentiated hepatocellular carcinomaであった。術後よりインスリン分泌不全による糖尿病が顕在化しインスリン自己注射を行っている。

考 察

Alagille 症候群の症候と頻度、および本症例における症候の有無を表2³⁾に示す。古典的診断基準は慢性肝内胆汁うっ滞、心血管系異常、眼科的異常、椎骨異常、特徴的顔貌の5症候のうち3つ以上を満たすものとされているが、現在では腎疾患、脳血管障害、膵疾患も重要な症候と考えられている。これらの症候と本症例で認められた症候を比較すると以下の通りである。

慢性肝内胆汁うっ滞 生後3ヶ月以内に高頻度にみられ、軽度の胆汁うっ滞から肝不全まで程度

は様々であり、およそ15%が肝移植を必要とする。組織学的には肝内胆管低形成が85%に認められる。本症例では生後6ヶ月で肝機能障害が指摘されている。肝癌手術で得られた非癌部肝組織では胆管および肝細胞内に胆汁うっ滞がみられ、一部の胆管では軽度の構造変性が認められた。典型的な肝内胆管低形成はみられなかったが、慢性胆汁うっ滞性肝障害が認められた。

心血管系異常 心雑音は機能性心雑音も含めて97%に認められる。最も多いのは肺動脈狭窄(67%)、次いでFallot 四徴症(7-16%)で他に心房中隔欠損症、心室中隔欠損症などもみられる。本症例では心雑音は認められず、心臓超音波検査でも異常を認めなかった。

眼科的異常 後部胎生環(78-89%)、虹彩異常(45%)、網膜色素変性(32%)などがみられるが、視機能への影響は軽度とされている。本症例では後部胎生環、網膜色素変性が認められた。

椎骨異常 最も一般的なのは蝶形椎で、本症例でも認められた(写真3)。

特徴的顔貌 広く突出した前額、窪んだ眼、尖った顎、および球根状で真直ぐに通った鼻で特徴付けられる顔貌で、本症例も当てはまると思われる。

腎疾患 腎萎縮、腎嚢胞、腎動脈狭窄、尿細管性アシドーシスなどがみられる。本症例の腎不全

表2 Alagille 症候群の症候と頻度

症候	頻度(%)	本症例
慢性肝内胆汁うっ滞	88/92 = 96	(+)
肝内胆管低形成	69/81 = 85	(-)
心雑音	90/92 = 97	(-)
眼科的異常	65/83 = 78	(+)
椎骨異常	37/71 = 51	(+)
特徴的顔貌	86/92 = 96	(+)
腎疾患	28/69 = 40	(+)
膝疾患	7/17 = 41	(+)
成長障害	27/31 = 87	(+)
精神遅滞	2/92 = 2	(-)

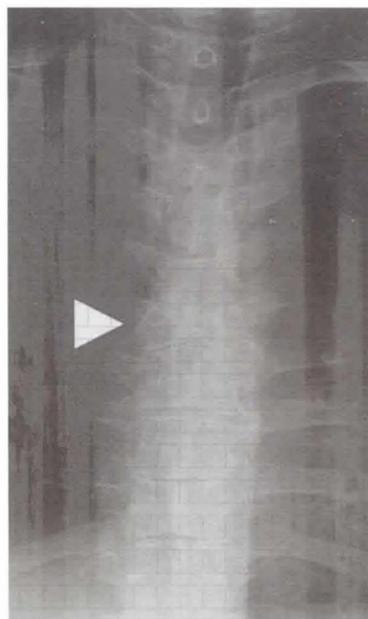


写真3

の原因は特定されていない。

脳血管障害 死亡原因の 34%を占めるとの報告もあり、脳出血、クモ膜下出血、もやもや病などがみられる。

膝疾患 糖尿病などがみられる。本症例でもインスリン分泌不全による糖尿病が認められる。

本症例では慢性肝内胆汁うっ滞、眼科的異常、椎骨異常、特徴的顔貌、腎疾患、膝疾患、成長障害が認められAlagille 症候群と診断した。

Alagille 症候群は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、責任遺伝子として 20 番染色体短腕の 12.1-11.23 に位置する JAG1 が 1997 年に同定されている⁴⁾⁵⁾。JAG1 は主に心、肝、眼、脊椎などの細胞分化の過程におけるシグナル伝達経路の一つである Notch レセプターに対するリガンドをコードする。約 7 割の患者で JAG1 の変異が見いだされ、70 種類以上の変異が報告されている⁶⁾が、遺伝子型と表現型の相関関係はないとされている。Kamath ら⁷⁾の報告によると、遺伝の浸透度は 96%と高率であるが、表現度は非常に可変であり、遺伝子変異のある個人のうち診断基準を満たすのは 53%で、そのうち半数以上は無症候性であったと報告されている。このように Alagille 症候群における症候の有無や程度は様々であるため、小児期に診断に至らない例が潜在的には多数存在すると考えられる。そのなかには本症例のように成人期において腎不全や肝癌などの症候を示

すものが存在すると考えられ、原因不明の腎不全をみた際には、鑑別の一つとして注目すべきである。

文 献

- 1) Alagille D, et al : Editions Medicales Flammarion, 301-318, 1969
- 2) 中島道子, 他 : 小児科臨床 29, 1804, 1976
- 3) Emerick KM, et al : Hepatology 29, 822-829, 1999
- 4) Oda T, et al : Nat Genet 16, 235-242, 1997
- 5) Li L, et al : Nat Genet 16, 243-251, 1997
- 6) Crosnier C, et al : Gastroenterology 116, 1141-1148, 1999
- 7) Kamath BM, et al : J Med Genet 40, 891-5, 2003