

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多発肝のう胞症の試料（組織）バンク構築に関する研究

研究分担者 竹内 朋代 筑波大学大学院人間総合科学研究科助教

研究要旨

難治性疾患の克服に向けて調査や研究を効率よく積極的に行うことができる体制を整備するために、希少性が高く、原因不明、効果的な治療法が確立していない難治性良性肝疾患である多発肝のう胞症(Polycystic Liver Disease, PLD)を対象に、患者の臨床情報や手術検体などの試料（組織）を収集して個人情報をも十分に配慮した上で管理・保存するシステムを構築することを目的とした。

個人情報を保護した臨床情報の収集と並行して試料（組織）バンクにおいて臨床情報や検体を管理するためのインフォームドコンセントを実施した上で試料（組織）の収集、管理を行った。加えて、個人が特定されやすい希少疾患に対する情報保護およびバンキングの方法を検証して、研究や調査に積極的に活用できる体制を整えた。最終的に PLD の治療ガイドラインを作成するための基盤となる PLD 情報・試料（組織）バンクの構築を行った。

A. 研究目的

多発肝のう胞症(Polycystic Liver Disease, PLD)は、肝臓の中にのう胞と呼ばれる液体のたまった袋が多数形成される難治性良性肝疾患である。のう胞の増加や巨大化のために圧迫症状や腹囲の増大が生じ、長期にわたって生活に支障をきたし、時として肝移植を必要とするケースもある。国内外における報告は症例報告が数編のみであり患者数は把握されておらず、本疾患について病態の詳細は

わかっていない。そのため治療法、患者や家族の生活の質(Quality of Life: QOL)を向上するための研究が遅れており、有効な治療方法が確立していない。さらに研究を行うためのヒト組織や臨床情報の入手が非常に困難であり、効果的な治療に向けた進展がない。PLD 患者の主観的な満足感を向上させるためにも原因解明や治療方針の作成は重要な課題であり、本研究では全国の肝疾患、難治性疾患の専門家と連携して研究・調査推進のための情報（症状、治療内容、経過等）・試料

(組織) バンクを構築することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、患者数が少なく研究の進みにくい PLD について、重点的・効率的に研究を行うことのできる体制を整えるため、PLD 患者の臨床情報や研究用試料(組織)を保存するバンクの構築を目指し、肝疾患や難治性疾患、情報管理に関する専門家との協力の下に進めた。既存試料(組織)を保管している施設の調査を行い、試料(組織)提供への協力を呼びかけた。全国の肝疾患ならびに難治性疾患の専門家と連携して研究・調査推進のための情報・試料(組織)バンクの構築を目指した基盤研究を行った。

1. 試料(組織)バンクの構築

個人情報保護のための匿名化システムを有し、患者の臨床情報と検体情報を統合して管理できるデータベースを構築した。

2. 試料(組織)の収集

これまでに PLD 患者の肝切除または肝移植を行い、既存試料(組織)を保管している施設より、検体提供を受けた。

1) 対象

過去に PLD の肝切除または肝移植を行った 5 施設(北海道大学、東京大学、東京女子医科大学、京都大学、京都府立

医科大学)に保管されている 13 症例の既存試料(組織)を対象とした。

2) 試料(組織)収集

試料(組織)の提供を受けるにあたり、提供機関において連結不可能匿名化がなされているものに限り、収集・管理を行った。試料の保管は既に筑波大学で手術検体の収集・管理を行っているつくばヒト組織バイオバンクのシステムを活用した。試料(組織)は、検体保存用に温度異常感知警報装置を搭載した超低温庫で二次元バーコードシステムによる管理を行った。

(倫理面への配慮)

収集・管理する試料(組織)は連結不可能匿名化された既存試料(組織)であり、臨床研究に関する倫理指針に基づき、試料(組織)提供機関の代表者等に対して機関外への試料提供についての報告を行った。また、研究用に試料(組織)を収集、保管することに関しては、すでに筑波大学内の倫理委員会において許可を得た。本研究の遂行においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、疫学に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

1. 試料(組織)バンクの構築

個人情報保護のための匿名化シス

テムを有し、患者の臨床情報と検体情報を統合して管理できるデータベースを構築した（図 1）。データを管理するためのデータ管理室は、静脈認証システムによる入室制限を行い、データベースを搭載しているコンピューターには、アクセス制限を設定した（図 2）。

2. 試料（組織）の収集

試料（組織）の収集は、既に手術検体の収集・保存を行っている筑波大学内のつくばヒト組織バイオバンクのシステムを活用した。つくばヒト組織バイオバンクでは、手術担当医および病理医と採取部位や保存方法等の打ち合わせを行い、指導を受けた専任スタッフが採取した試料（組織）の保存を行っている。これまでに大腸癌、肝癌、肺癌及び乳癌等の組織を約 300 症例収集した（図 3 -17）。

PLD の既存試料（組織）の収集にあたっては、肝移植研究会への問い合わせにより、全国 5 施設で PLD に対して肝切除または肝移植が行われていることが明らかになった。これらの 5 施設に組織等の既存試料の有無及び症例数を調査したところ、5 施設に 13 症例の既存試料が保存されていることがわかった。そこで、5 施設に試料（組織）の提供協力を依頼した。全ての施設で試料提供に関する承諾が得られたので、まず、筑波大学の医の倫理委員会に他施設の試料（組織）を収集・保管することについて審査申請を行った。医の倫理委員会の承認を受けた後に各施設より試料（組織）の提供を受け

た。既存試料（組織）は全てホルマリン固定標本であった。パラフィン包埋ブロックが作製されている試料（組織）については、薄切後に未染または HE 染色を施した状態で提供を受けた。未染標本は各症例 1 枚ずつ HE 染色を行った（図 18 - 25）。

D. 考察

今年度の研究は、PLD の試料（組織）バンクを構築することを目標とした。他の分担研究者により患者の実態把握、症状や治療内容等の基本情報の収集が実施され、本研究では肝切除または肝移植後の組織を収集することができたので目標は大部分が達成できた。次年度以降に患者の血液検査や画像情報等のより詳細な情報の収集及び収集した試料（組織）を利用した研究を行うことで、PLD の特徴、これまで行われた治療法とその予後が分析できるので、効果的な治療方法を明らかにすることができると考えられる。

PLD は希少性疾患であり、基本的な臨床情報はもちろん臨床研究に必要な試料（組織、血液等）を手に入れることが困難である。そのために患者は著明な腹部膨満症状があるにもかかわらず、治療法を確立するための研究・調査が全く行われていない。よって、研究・調査に利用できる情報・試料が一元管理された PLD 試料（組織）バンクが構築されることで診断、治療に必要な研究・調査を進める

ことが可能になり、得られた研究成果に基づき PLD 発症の原因解明や新たな診断・治療法が開発されることが期待される。今年度は、PLD の実態調査により患者数、年齢及び性別等の基本情報ならびに現在行われている治療とその効果に対する基本情報を蓄積した。さらに、筑波大学で手術検体の収集・管理を行っているつくばヒト組織バイオバンクのバンキングシステムを利用することで、全国の医療機関から提供を受けた肝移植または肝切除後の組織を保存した PLD 試料(組織)バンクを構築した。この PLD 試料(組織)バンクで一元管理された高品質なヒト組織と治療方法や予後に関する情報を利用して、組織形態を分類する病理学的な解析、発現遺伝子の特徴を調べる分子生物学的な解析、発症頻度や好発年齢を調査する疫学研究等、様々な研究を活発に行うことが可能になった。今後、研究・調査が盛んに行われて PLD に関する情報が蓄積されることで、PLD 発症の原因解明や新たな診断・治療法の開発に貢献できる。本研究を次年度も継続して行い、PLD の病理組織学的分類や治療ガイドラインを作成することで、患者や家族の社会生活の機能改善や精神的健康の向上にもよい影響を与えることが可能となる。また、肝疾患や難治性疾患に関する専門家の育成にも大きく貢献し、日本のみならず、世界各国の PLD 患者の健康福祉に役立つことが可能となる。さらに PLD と同様の希少性の高い難治性疾患について、

診断や治療のガイドラインを作成するための基盤となる情報・組織バンクを設立することのノウハウを蓄積することができる。最終的には難治性疾患克服研究事業において病状の進行を阻止し、患者の身体機能を回復できる画期的な診断法および治療法の研究開発を推進できる。

E. 結論

PLD の治療ガイドラインを作成するための基盤となる情報・試料(組織)バンクを設立することを目的に研究を行った結果、以下の結論を得た。

- 1) 患者の臨床情報と検体情報を統合して管理できるデータベースを構築することができた。
- 2) 全国 5 施設で PLD に対して肝切除または肝移植を行った 13 症例の既存試料(組織)が保存されていることがわかった。
- 3) 構築した試料(組織)バンクで 13 症例のホルマリン固定標本を保存することができた。
- 4) 血液検査、画像等の詳細なデータを収集することが今後の課題である。
- 5) PLD の治療ガイドラインを作成するために試料(組織)をバンキングして研究利用をすることが不可欠である。

参考資料



図 1. つくばヒト組織バイオバンク
データ管理室



図 2. 静脈認証システム

提供用試料（組織）のデータを管理しているデータ管理室は、入口に静脈認証システムを設置した。患者の臨床情報と試料（組織）の情報は、アクセス制限機能を搭載したコンピュータで管理した。

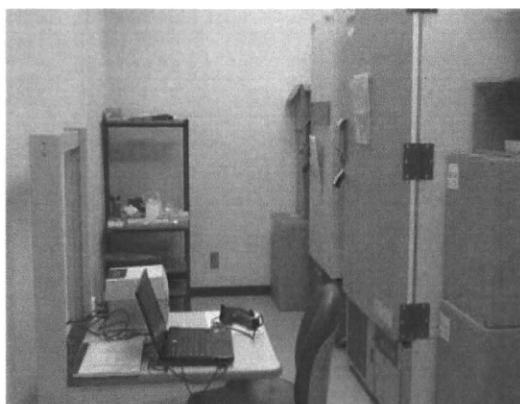


図 3. 試料（組織）保管室



図 4. 試料（組織）処理スペース

採取した手術検体は、速やかに試料（組織）保管室に運び、保存用の処理を施した。



図 5. 新鮮組織の凍結包埋保存処理



図 6. 新鮮組織の凍結保存処理

採取した組織は、約半分を包埋剤で包埋した標本にして研究用に提供する前に組織及び細胞の状態を確認した。残りの半分の組織は数個の組織片に細切した後保存用チューブに入れた。

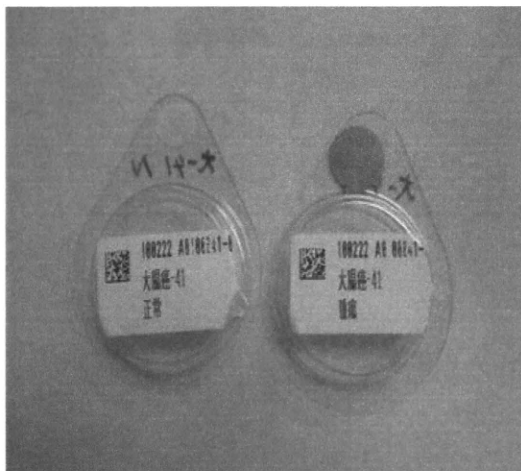


図 7. 包埋保存用容器

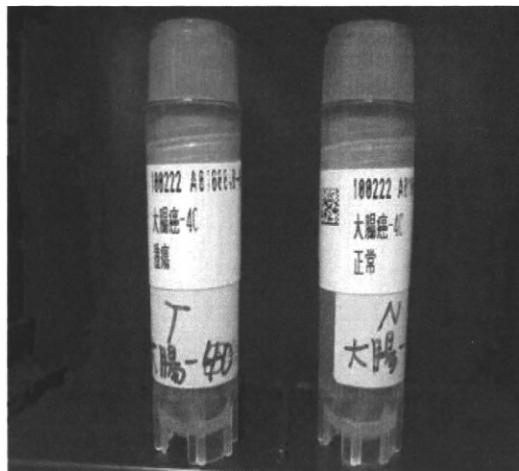


図 8. 組織片の保存チューブ

保存用の容器には、二次元バーコードが印刷されたラベルを貼り、検体管理システムにより保存した。

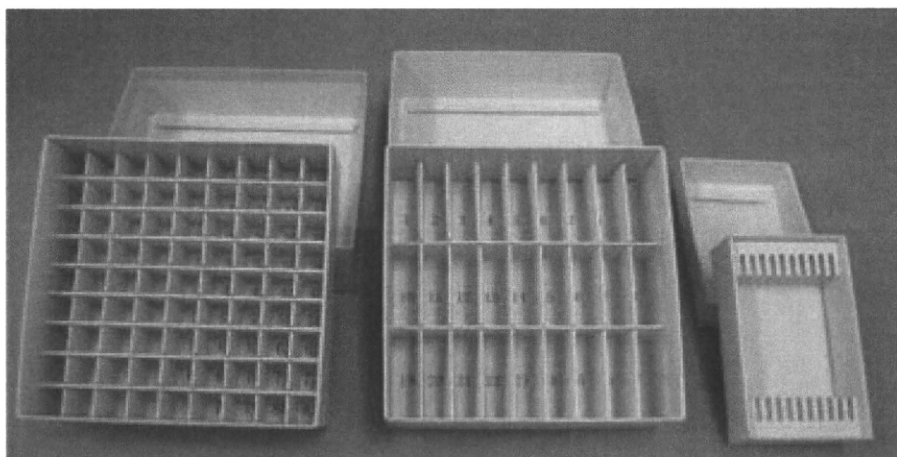


図 9. 試料（組織）保存用 box

凍結標本や薄切したプレパラートは、専用の box に入れて管理した。
 (写真左 凍結組織用、中央 凍結包埋標本用、右 プレパラート用)

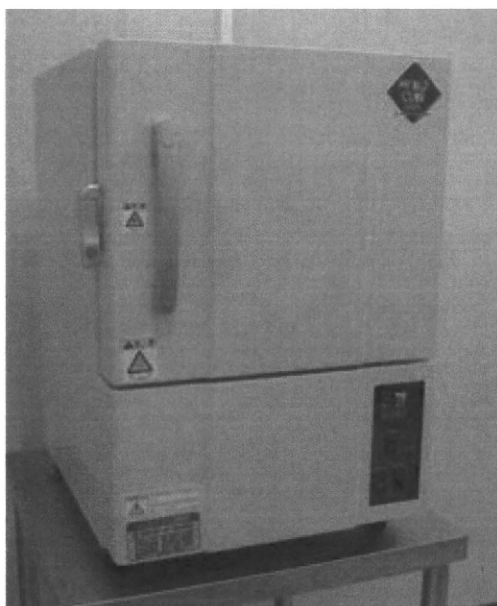


図 10. 仮保存用フリーザー

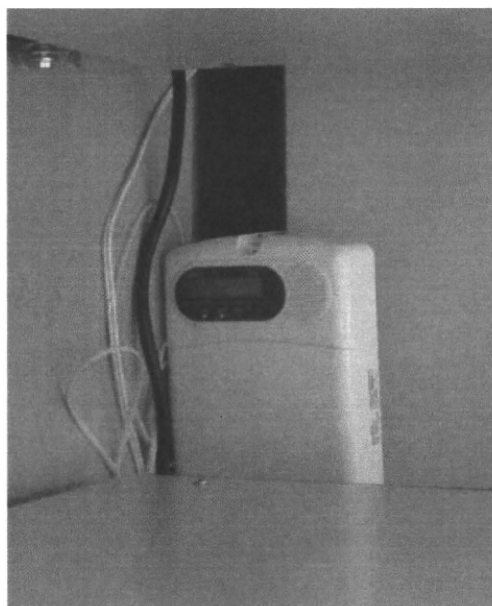


図 11. フリーザー温度異常感知装置

試料（組織）は、仮保存用のフリーザーで保存した後に検体管理システムにより保存した。全てのフリーザーに温度異常を感知する装置を設置した。

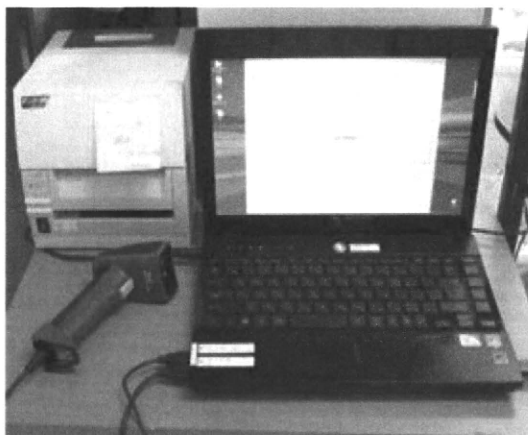


図 11. 検体管理システム装置

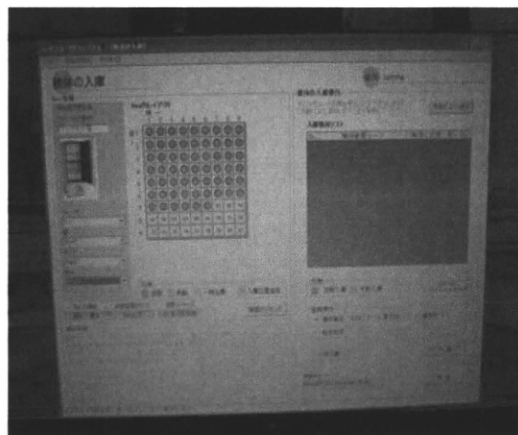


図 12. 検体管理画面

試料（組織）保存容器には、それぞれ二次元バーコードラベルをつけて検体管理システム装置により出入庫管理を行った。



図 13. 二次元バーコードの読み込み

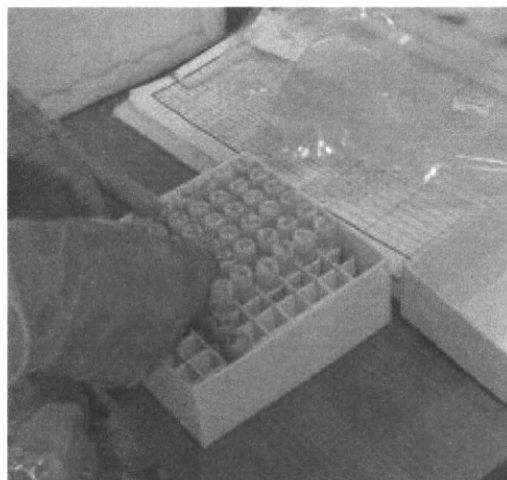


図 14. 入庫作業

専任の技術スタッフにより、試料（組織）の出入庫を行った。



図 14. 凍結標本薄切装置

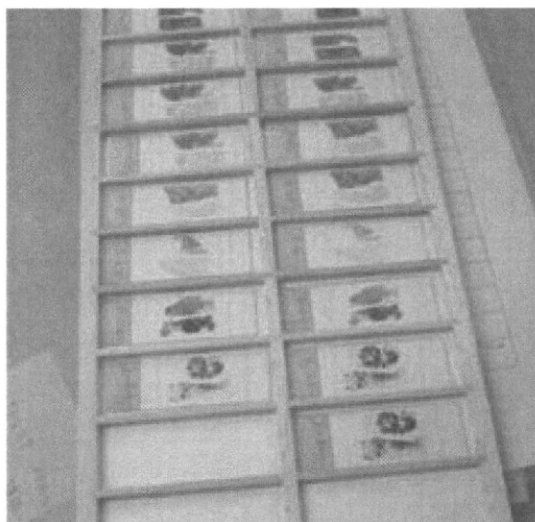


図 15. HE 染色を施した標本

凍結包埋標本を薄切した後に HE 染色を行った。



図 16. パラフィン包埋ブロック



図 17. 検鏡

パラフィン包埋ブロックについても専用の box で保存した。凍結包埋標本やパラフィン包埋ブロックは、薄切後に染色をしてスタッフが組織や細胞の状態を確認した。

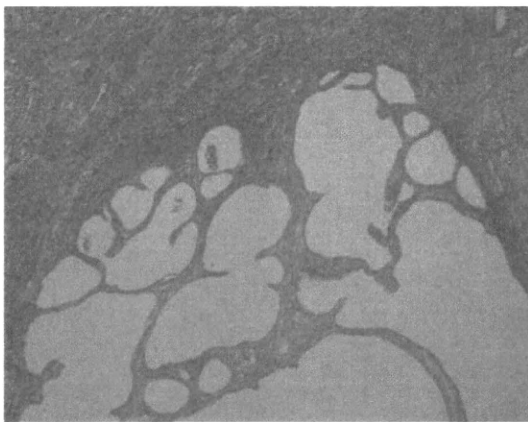


図 18. バンキングをした PLD 症例-1
(HE 染色、弱拡大)



図 19. バンキングをした PLD 症例-1
(HE 染色、弱拡大)

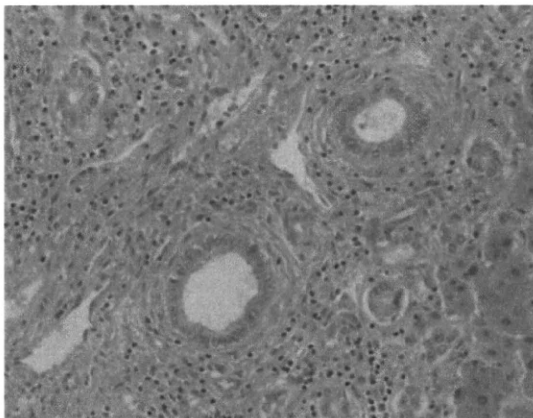


図 20. バンキングをした PLD 症例-1
(HE 染色、強拡大)

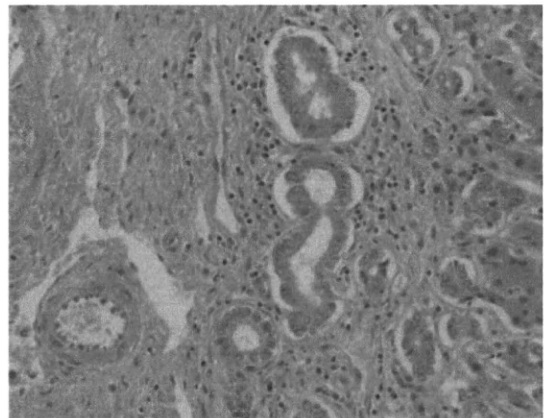


図 21. バンキングをした PLD 症例-1
(HE 染色、強拡大)

肝切除を行った症例 (51 歳、男性)

多房性の形態をとり、のう胞のない部分で胆管微小過誤腫様の胆管の不規則な増生が認められた。

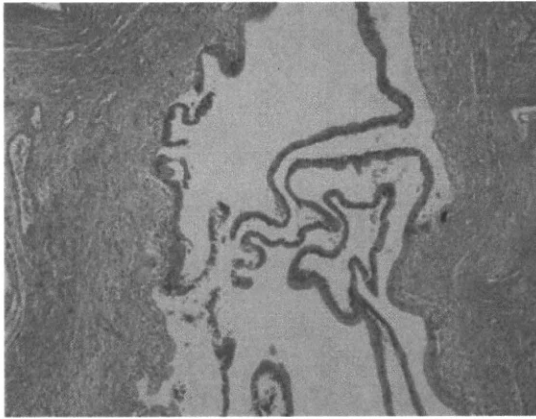


図 22. バンキングをした PLD 症例-2
(HE 染色、弱拡大)

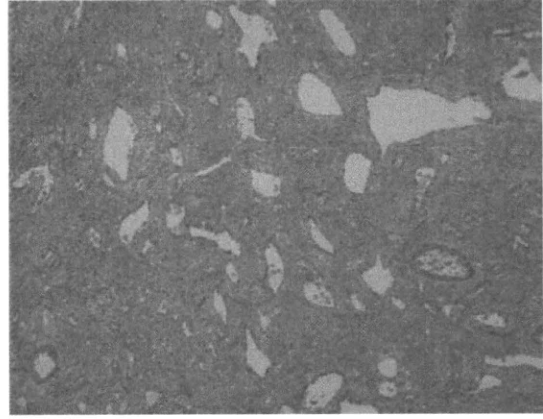


図 23. バンキングをした PLD 症例-2
(HE 染色、弱拡大)

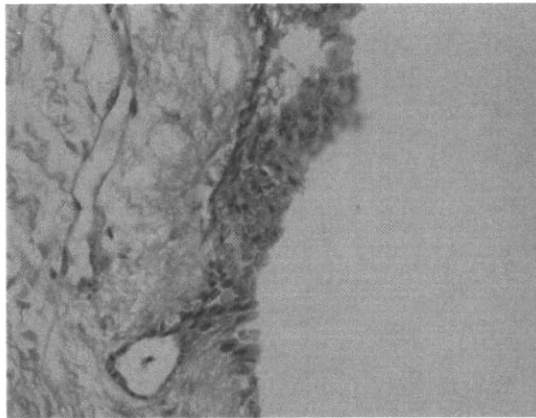


図 24. バンキングをした PLD 症例-2
(HE 染色、強拡大)

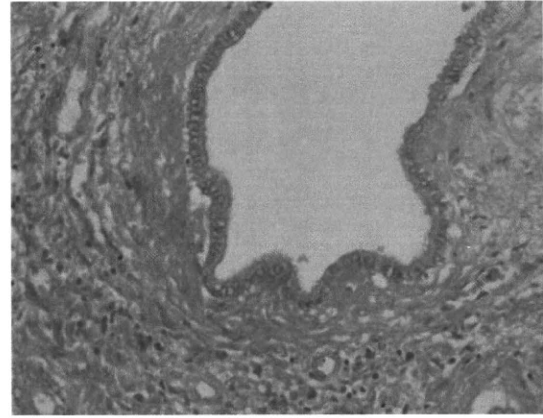


図 25. バンキングをした PLD 症例-2
(HE 染色、強拡大)

肝切除を行った症例（64 歳、女性）

のう胞壁は円柱状の上皮で裏打ちされていた。PLD で多く認められる胆管微小過誤腫様の胆管は認められなかった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

文献から見た PLD に関する研究

研究分担者 村田 聡一郎 筑波大学大学院人間総合科講師

研究要旨

多発肝のう胞症(Polycystic Liver Disease, PLD)は多くが常染色体優性遺伝で約半数が多発性腎嚢胞に合併する。PKD1,2, hepatocystin などの遺伝子異常が報告されている。嚢胞の診断は容易だが良悪性の鑑別は困難である場合が多く、腫瘍性病変が認められ、増大傾向がある場合は悪性を考慮に入れた手術的治療法の選択が考慮される。

A. 研究目的

多発性肝嚢胞 polycystic liver disease (PLD)は成人剖検例の 0.1~0.5%に見られる。突然変異による発症例もあるが、多くは常染色体優性遺伝である。約半数が多発性腎嚢胞に合併する。

本研究では PLD の疫学、発症機序、診断法などについて文献的考察を行う。

られるとされている (2)。しばしば常染色体優性多発性腎嚢胞 autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) と合併する。ADPKD は 1:400~1:1000 の頻度で発症すると報告されており (3)、PLD は透析導入されている ADPKD の約 60-75%に発症すると報告されている (4)。

B. 疾患概念

PLD は遺伝疾患であり胆管上皮から嚢胞が段階的に多発的に発育するものの胆管とは交通のない疾患である (1)。

D. 発症機序

PLD は大きく分けて ADPKD に伴うものと、腎病変を伴わない常染色体優性多発性肝嚢胞 autosomal dominant PLD (ADPLD) に分けられる。ADPKD の原因遺伝子として polycystin-1 蛋白をコードする PKD1 と polycystin-2 をコードする PKD2 の変異が知られている。このうち PKD1 の変異が 85-90%と多く、PKD2

C. 疫学

PLD は成人剖検例の約 0.1~0.5%に見

の変異が 10-15%程度と報告されている (5)。一方、ADPLD の原因遺伝子としては hepatocystin 蛋白をコードする protein kinase substrate 80K-H (PRKCSH)の変異が報告されている (6)。Polycystin-1、2、hepatocystin は多発性嚢胞の構成蛋白として知られている (7)。ADPKDに伴う PLD の肝嚢胞形成の機序は以下のように考えられている。正常な胆管上皮は 2つの PKD allele を有しているが、PLD 患者の胆管上皮は PKD の 1 対立遺伝子が生殖細胞系列の突然変異を有しており、これを first hit という。もう 1 つの対立遺伝子に変異が加わることが second hit となり、異常な胆管上皮が増殖して嚢胞化する (7) (図 1)。

E. 診断

PLD の診断のきっかけは、画像検査で偶然に病変が発見されることが多い(2)。PLD の一部に嚢胞腺腫や嚢胞腺癌が存在することがある。これらは超音波検査や CT で嚢胞壁の肥厚や結節状突出が認められることや、血管造影や造影 CT で濃染像を認めることが特徴とされている (8)。

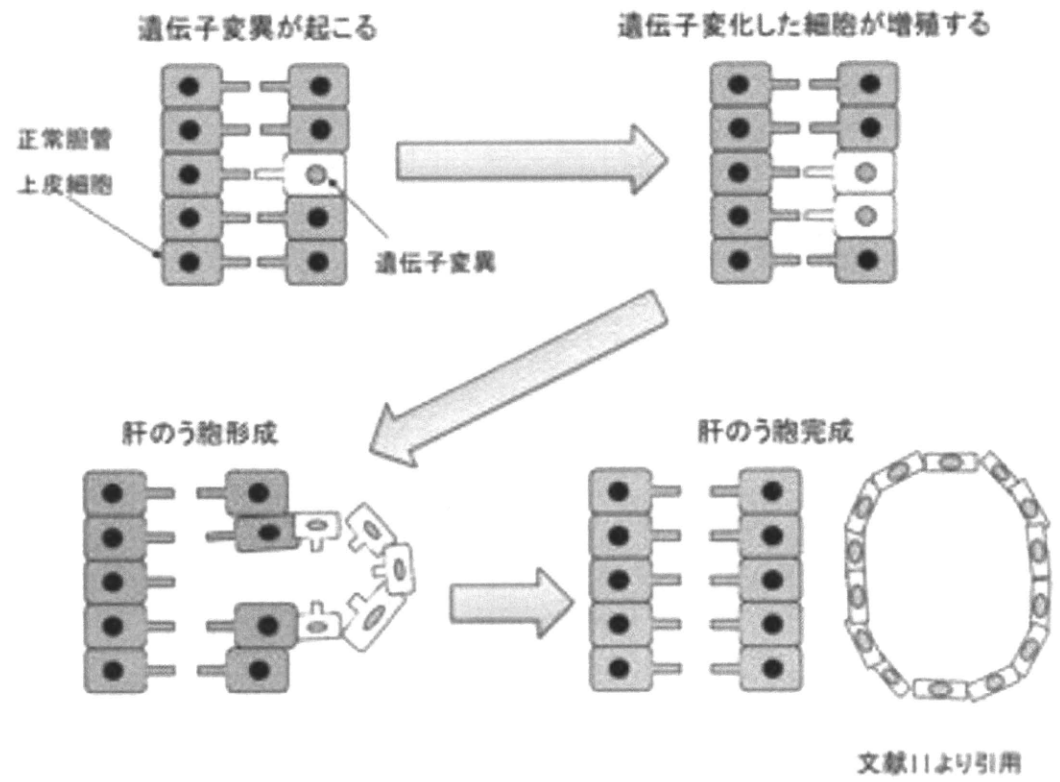
嚢胞の良悪性の鑑別には穿刺による内容物の細胞診が有用という報告もみられるが(9, 10)、CA19-9、CEA などの腫瘍マーカーは良・悪性に関わらず嚢胞液中に高濃度で存在することや嚢胞腺癌に対する穿刺は腹膜播種の可能

性があることから診断のための穿刺が不要という報告もある(11)。嚢胞壁の上皮細胞の免疫組織化学的検索では CA19-9 および CEA の発現が陽性で、免疫電顕の検討でも CEA は嚢胞壁上皮に極性を失って発現すると報告されている(11)。また嚢胞内の血腫は腺癌との鑑別をさらに難しくするため、腫瘤の増大を認めたら手術を検討する必要があると報告されている(12)。

文献

1. Everson GT, Helmke SM, Doctor B. Advances in management of polycystic liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2:563-576.
2. 多発性肝嚢胞の診断と治療 伊坪真理子 1339-1340.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2007;369:1287-301.
4. Grunfeld JP, Albouze G, Jungers P, et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. Adv Nephrol Necker Hosp 1985;14:1-20.
5. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int 2009;76:149-168.

6. Drenth JP, Martina JA, Te Morsche RH, et al. Molecular characterization of liver disease. *Gastroenterology* 2004;126:1819-1827.
7. Onori P, Franchitto A, Mancinelli R et al. Polycystic liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2010;42:261-271.
8. 小久保宇、古井 滋、大友 邦ほか：肝嚢胞腺腫・腺癌の画像診断. 臨放線 30:549-554, 1985
9. 竹腰徹郎、内藤雅文、澤岡 均ほか：若年女性に発症した肝嚢胞腺癌の 1 例. 本邦報告 64 例の文献的考察. 厚年病年報 1988;15:173-182.
10. Iwase K, Takenaka H, Oshima S et al: Determination of tumor marker levels in cystic fluid of benign liver cysts. *Dig Dis Sci* 1992;37:1648-1654.
11. 竹内丙午、鈴木正徳、福原賢治ほか：肝嚢胞性疾患 49 例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 1997;30:719-723.
12. 石川祐子、岡 博子、堀井勝彦ほか：経過観察中に肝嚢胞腺癌を疑わせる出血性病変がみられた多発性肝嚢胞の 1 例. 肝臓 2007;48:546-552.



PLD の現状と治療に関する研究

研究分担者 工藤 正俊 近畿大学医学部附属病院消化器内科学教授

研究要旨

多発性肝嚢胞患者（Polycystic Liver Disease(PLD)；11 名、単純性嚢胞；2 名）の計 13 名 17 個の肝嚢胞に対し Ethanolamine oleate sclerotherapy を行い、その結果を報告する。

A. 現状と研究目的

症候性の多発性肝嚢胞（PLD）に対する外科的切除は効果的であるが、潜在的な合併症や、稀ではあるが合併症による死亡の可能性がある。経皮的な吸引治療ではエタノールやミノマイシンを用いる場合もあるが、再発が多く有効な治療とはいえないのが現状である。今回の検討では症候性肝嚢胞患者に対し経皮的治療を行う際に Ethanolamine oleate (EO) を用いた硬化術を考案し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

13 名の肝嚢胞患者（PLD；11 名、単純性嚢胞；2 名）の計 17 個の嚢胞に対し経皮的な吸引術を行い、その後 7Fr のビ

ッグテールカテーテルを挿入し、嚢胞の体積の 10%程度の Ethanolamine oleate を嚢胞内に注入した。カテーテルは 24 時間留置し、その後抜去した。治療効果は 1 週間後のエコー検査か CT 検査で行った。その後血液検査（白血球、AST、ALT、ALP、T-Bil）、3、6、12、24 カ月後のエコーもしくは CT 検査にて嚢胞のサイズの経過観察を行った。

C. 研究結果

患者の平均年齢は 65.6 歳（45～72 歳）
15 例の嚢胞は PLD 患者で、2 例は単純性肝嚢胞患者であった。嚢胞の平均サイズは $589.8 \pm 618.9\text{ml}$ （26～1885ml）で、EO の平均使用量は $57.3 \pm 38.2\text{ml}$ （10～120ml；平均 50ml）、平均観察期間は 44.4 ± 34.1 カ月（1 週～95 週；平均 54 カ月）

であった。施行前の患者の症状は心窩部不快感が 9 例、背部痛が 1 例、腹部膨満感が 2 名、右季肋部痛が 1 例であったが、EO による sclerotherapy により全例が症状の改善を認めた。嚢胞サイズの縮小率は $88.8\% \pm 14.8\%$ (47~100%; 平均 93.1%) であった。単純性嚢胞患者は 100% の縮小率を示したのに対し、PLD 患者では 92.8% の縮小率であった。平均縮小率は 1 週で 62.6%、3 カ月で 84.4%、1 年で 96.4% であった。1 例のみ 3 カ月の間隔において 2 回の治療を行ったが、それ以外の患者では再発は見られなかった。経過観察中に外科的切除を必要とした患者は認めず、全例、症状は回復し、QOL が向上した。治療に伴う重大な合併症を認めず、1 例に迷走神経反射、9 例に薬剤を必要としない疼痛、2 例に経口鎮痛剤の服用、1 例に発熱を認めたのみであった。

D. 考察

従来 PLD に伴う多発性肝嚢胞に対するエタノールを用いた硬化療法は単純性嚢胞に対しては一定の治療効果を得ているのに対し、PLD に対しては有効性が低く、25%以下との報告がある。また、穿刺吸引のみでの処置はほぼ 100%再発し、嚢胞のサイズが元に戻るということが知られている。今回の検討で PLD 症例に対し、93.3%の治療効果が得られたが、その理由として、EO はエタノールに比し、嚢胞上皮の障害能が高いことが考えられる。

すなわち EO に接触することにより血栓形成が起こり、その後細胞融解がおこると考えられている。今回の検討では EO による硬化療法は PLD 症例に対しても優れた治療効果が得られたが、症例数が少なく、単施設の検討であるため更なる検討が必要である。

E. 結論

PLD に対する単回の吸引、EO 注入による硬化療法は安全で長期間の観察においても効果が持続し、有用な治療法である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Percutaneous Aspiration and Ethanolamine Oleate Sclerotherapy for Sustained Resolution of Symptomatic Polycystic Liver Disease: An Initial Experience AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 1540-1545

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

多発肝嚢胞に対する外科治療に関する研究

研究協力者 川岸 直樹 東北大学病院臓器移植医療部准教授

研究要旨

多発肝嚢胞は、まれな遺伝性疾患であり、多発嚢胞腎を伴う。多発嚢胞腎は進行性で慢性腎不全となり、血液透析や腎移植となる症例が多いが、巨大な嚢胞が肝臓に存在しても肝機能は正常であることが多い。巨大な肝嚢胞は、腹痛、呼吸困難を伴うことがあり、患者の QOL を低下させる。そのような患者は、外科的な開窓術、肝切除、肝移植の適応となる。肝移植は、両葉にまたがる多発性の嚢胞で、肝腫大が著しく、低栄養で、腹水のある患者に行われる。腎機能が温存されていて、生命予後自体は比較的長いと見込まれる患者で、肝嚢胞による圧迫症状のある患者は、しばしば肝切除か肝移植か議論になる場合がある。本稿では、多発肝嚢胞に対する外科治療の動向を概説する。

A. 研究目的

本邦、海外での多発性肝嚢胞の外科治療について概説する。

B. 研究方法

本研究は、患者数が少なく研究の進みにくい PLD について、重点的・効率的に研究を行うことのできる体制を整えるため、PLD 患者の臨床情報や研究用試料を保存するバンクの構築を目指し、肝疾患や難治性疾患、情報管理に関する専門家との協力の下に進めていく。最終的には、PLD の治療ガイドラインを作成する。

1. 患者数の調査（一次調査）

1) 調査対象者

肝臓学会登録施設を中心とした全国の肝疾患及び難治性疾患を専門とした医療機関の医師を対象とした。

2) 調査実施方法

全国 490 施設の医療機関に調査票を郵送にて送付し、郵送または FAX により回収した。調査期間は平成 22 年 9 月 9 日から 12 月 7 日とした。調査は各医療機関で診療している患者の有無のみを調べるものであり、個人を特定できるものではない。

3) 調査票

現時点における患者の有無を調査するた

めの調査票を作成した。

4) 集計方法

筑波大学大学院人間総合科学研究科において調査結果の集計を行った。

2. 症状・治療方法などの実態調査（二次調査）

1) 調査対象者

一次調査において、患者有りと回答した 167 施設の医療機関の医師を対象とした。

2) 調査実施方法

167 施設の病院に調査票を郵送にて送付し、郵送により回収した。調査期間は平成 22 年 12 月 1 日から平成 23 年 1 月 28 日とした。また、日本肝移植研究会にこれまでの PLD に対する国内の肝移植実施状況についてメールにて問い合わせを行った。

3) 調査票

患者の年齢、性別、治療の有無等を調査するための調査票を作成した。

4) 集計方法

筑波大学大学院人間総合科学研究科において調査結果の集計を行った。

3. 試料（組織）の収集

これまでに PLD 患者の肝切除または肝移植を行い、既存試料（組織）を保管している施設より、検体提供を受けた。

1) 対象

過去に PLD の肝切除または肝移植を行った 5 施設（北海道大学、東京大学、東京女子医科大学、京都大学、京都府立医科大学）に保管されている 13 症例の既存試料（組織）を対象とした。

2) 試料（組織）収集

試料（組織）の提供を受けるにあたり、提供機関において連結不可能匿名化がなされているものに限り、収集・管理を行った。試料の保管は既に筑波大学で手術検体の収集・管理を行っているつくばヒト組織バイオバンクのシステムを活用した。試料（組織）は、検体保存用に温度異常感知警報装置を搭載した超低温庫で二次元バーコードシステムによる管理を行った。

（倫理面への配慮）

収集・管理する試料（組織）は連結不可能匿名化された既存試料（組織）であり、臨床研究に関する倫理指針に基づき、試料（組織）提供機関の代表者等に対して機関外への試料提供についての報告を行った。また、研究用に試料（組織）を収集、保管することに関しては、すでに筑波大学内の倫理委員会において許可を得た。本研究の遂行においては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）、疫学に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守した。

以上の患者のアンケート調査が最終的には終了していないので、文献により肝嚢胞に対する外科治療を研究した。

本研究は、患者数が少なく研究の進みにくい PLD について、重点的・効率的に研究を行うことのできる体制を整えるため、

PLD 患者の臨床情報や研究用試料（組織）を保存するバンクの構築を目指し、肝疾患や難治性疾患、情報管理に関する専門家との協力の下に進めた。既存試料（組織）を保管している施設の調査を行い、試料（組織）提供への協力を呼びかけた。全国の肝疾患ならびに難治性疾患の専門家と連携して研究・調査推進のための情報・試料（組織）バンクの構築を目指した基盤研究を行った。

C. 研究結果

外科治療の最大の目的は、肝臓の容積を減少させることにより、圧迫症状を軽減することである。まず一つ目は、吸引・硬化療法である。この療法は、針で嚢胞内容を吸引した後、硬化剤を嚢胞内に注入し、漿液を産出する上皮を破壊するというものである。適応となるのは、大きな嚢胞がある症例で、通常 5 cm 以上のものである。手技的には、5 から 7 フレンチの針で刺し、内容物を全て吸引した後、硬化剤（エタノール、ミノサイクリン、テトラサイクリンなど）を注入し、しばらく静置する。通常、肝嚢胞は胆道系とは交通がない。34 編のレビューによると、約 2 割で嚢胞が消失し、ほとんどの症例で症状が改善もしくは無症状になったとしている。

次に、開窓術であるが、開腹または腹腔鏡を用いて嚢胞壁を腹腔内に露出させる手技である。最近では、腹腔鏡で施行

される例がほとんどである。9 割近くの症例で、術後直ちに症状がとれるが、2 割程度の再発があり、2 割ぐらいで症状の再発がある。再発しない因子としては、大きく開窓できたことなどである。再発症例は、ほとんど再手術の適応となる。合併症としては、腹水、胸水、出血、胆汁ろうなどが 20%にある。致死率が 2 % あったという報告がある。

次は、肝切除であるが、全肝容積の 3 割程度正常な肝臓が残らなければ、施行できない。通常は開窓術を施行した後、効果が限定的であった症例に対し、肝切除が行われる。肝切除における合併症は約半分の症例に見られ、腹水、胸水、胆汁ろう、出血などである。致死率は 3 % という報告があり、出血、敗血症、**Budd-Chiari** 症候群などである。症状軽減は 9 割に患者に見られ、3 割の症例で再発がある。ただ、術後の症状改善は劇的である。

最後は、肝移植である。この治療法は唯一根治的な治療といえるのであるが、適応について十分な検討が必要である。対象となるのは、著しく **QOL** を損なっており、さらに門脈圧亢進症、低栄養などを伴っている症例に限られる。多発性肝嚢胞は、肝機能自体は温存されているので、ドナー不足の社会的状況も考慮しなければならない。報告によると、4 割の患者に合併症があり、全体の致死率は 17%である。4 割の患者で腎臓も移植を受けているが、肝臓単独の生存率の方が