

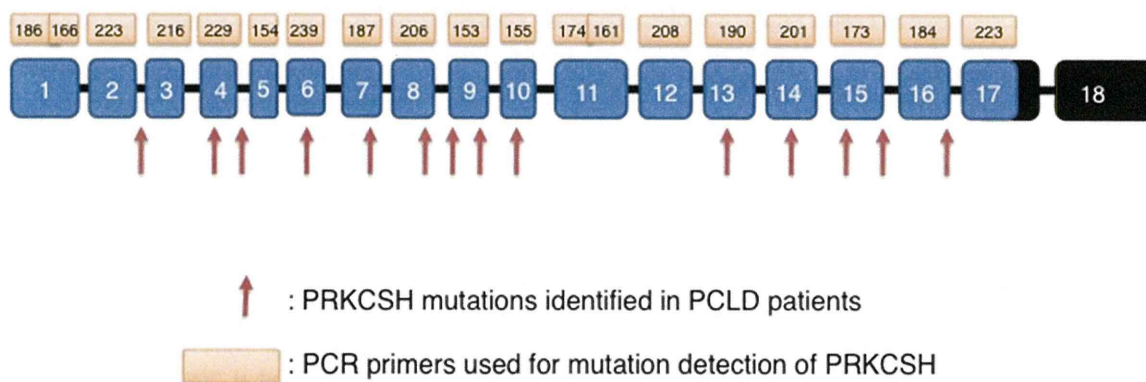
Table 1 文献で報告されている PRKCSH 遺伝子の変異

Position	Nucleotide change	Origin	Patients	Reference
<i>Splice site</i>				
IVS 2	c.76-79+4dup8	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
IVS 4	c.292+1G>C	Dutch	5/32	Drenth et.al. 2003 Nature Genetics
IVS 4	c.292+1G>C	Dutch	3/11	Drenth et.al. 2004 Hepatology
IVS 4	c.292+2G>C	Dutch	8/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 8	c.684-4delGCAG	USA	2/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 9	c.762+2T>C	USA	1	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
IVS 15	c.1138-2A>G	Dutch	1/32	Drenth et.al. 2003 Nature Genetics
IVS 15	c.1341-2A>G	Dutch	11/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 15	c.1338-2A>G	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
IVS 15	c.1341-1G>A	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 16	c.1440+1delGT	Finnish	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 16	c.1440+1delGT	USA	13	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
<i>Insertion/deletion</i>				
Exon 4	c.215_216insA	USA	2	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
Exon 6	c.353_354insA	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 6	c.368delA	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 6	c.374_375delAG	Dutch	1	Drenth et.al. 2004 Hepatology
Exon 6	c.374_375delAG	Dutch	4/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 6	c.430_432delCTTinst7bp	Dutch	3/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 8	c.668delA	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 13	c.1168_1169insC	USA	1	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
Exon 15	c.1336delC	USA	2/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
<i>Non-sense</i>				
Exon 6	c.466C>T	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 7	c.487C>T	UK	2/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 7	c.593G>A	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 14	c.1240C>T	USA	16	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
Exon 15	c.1269C>G	USA	7	Li et.al. 2003 AM.J.Hum.Genet.
Exon 16	c.1395T>G	Dutch	2/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
<i>Missense</i>				
Exon 6	c.416G>A	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 6	c.416G>A	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
Exon 6	c.464A>G	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
Exon 7	c.523A>G	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 10	c.781A>T	French Canadian	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 10	c.841C>T			Peces et.al. 2005 World J Gasroenterol
Exon 13	c.1141G>A	USA	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics

IVS: intervening sequence

エクソン 6 や 7 に多くの変異が報告されていたが、変異の種類は様々であった。人種についても多様であったが、オランダ人家系における変異が多く報告されていた。スプライスサイトの変異も報告されていた。

Figure 1 PRKCSH 遺伝子の ORF



PRKCSH 遺伝子は 19p13.2 に存在している。18 のエクソンから構成されており、ORF の全長は 1581bp である。矢印で示したように多くの遺伝子変異が報告されている。本研究では各エクソンを網羅できるように PCR プライマーを設計した。

Table 2 PRKCSH 遺伝子のプライマー

Name	Seuquence	Size	Temp.	Name	Seuquence	Size	Temp.
Exon1-1F	CCACTCCAAGATGGAGGTA	186	63	Exon10F	CGTGGTGGCCTAGATCTTGA	155	60
Exon1-1R	GTCACCTCCGGTCGTACGTT			Exon10R	AAGTCCCCTCCCTTCTCCTC		
Exon1-2F	AACGTACGACCGGAAGTGAC	166	64	Exon11-1F	GACCCTGAGTCCACAACACC	174	60
Exon1-2R	TTGCCCCCTGTAAGAAACTG			Exon11-1R	TTCAGCCTCTTCTTCTCCTC		
Exon2F	GGAAGTAGCCCTCTCCACT	223	63	Exon11-2F	GCCACAGAGGAGGAGGA	161	63
Exon2R	AGGGTGAACAGGAGGACTCA			Exon11-2R	AGGGTCAGTGAGTAGCCCTTC		
Exon3F	TGGGAGGACAGAGGTGGTAT	216	63	Exon12F	GGAAGGGCTACTCACTGACC	208	58
Exon3R	TGATGGATGAACAGAGAAAAGG			Exon12R	ATCTCCCTCGACCTGTGC		
Exon4F	GTGGTCAGGGGCTCTTATC	229	63	Exon13F	CCCGTTCCCATCCTCCTG	190	60
Exon4R	CCTCCCTTACCACCTTTCC			Exon13R	CTGGGAGTCAAGGAGCAGTC		
Exon5F	GCACTGCCAGGTCTGATCTT	154	62	Exon14F	TCTGTCGTCTGGGTGAG	201	61
Exon5R	GGAGCCAGGCAAGTCTT			Exon14R	GCCTCCCACCTGCCAGT		
Exon7F	AGCTGGTCTCTGCCTTCTG	187	63	Exon15F	TGTGGGAGGAGGCTGGAATC	173	61
Exon7R	GGTGAGTCTTGCCATTC			Exon15R	AGGAGGAGGCAGAGGGAAG		
Exon8F	GGGTGACAGAGGTGGCTTC	206	61	Exon16F	CTTCCCTCTGCCTCCTCCT	184	62
Exon8R	AAGGAGGATCTGGCTGTTT			Exon16R	TGCCTTGCAGGCACTCAC		
Exon9F	CTCACCCCTCCAGTCTGCT	153	60	Exon17F	CTCTCGAGCACCCGTCTG	223	60
Exon9R	CCCTAGAAGTCCCAACCAAG			Exon17R	CAGGCCGACGAGACTCCAC		

増幅長が 200bp 程度になるようにプライマーを設計した。アニーリング温度は Tm 値を参考に決定した。PCR は 35 サイクルの反応で施行した。

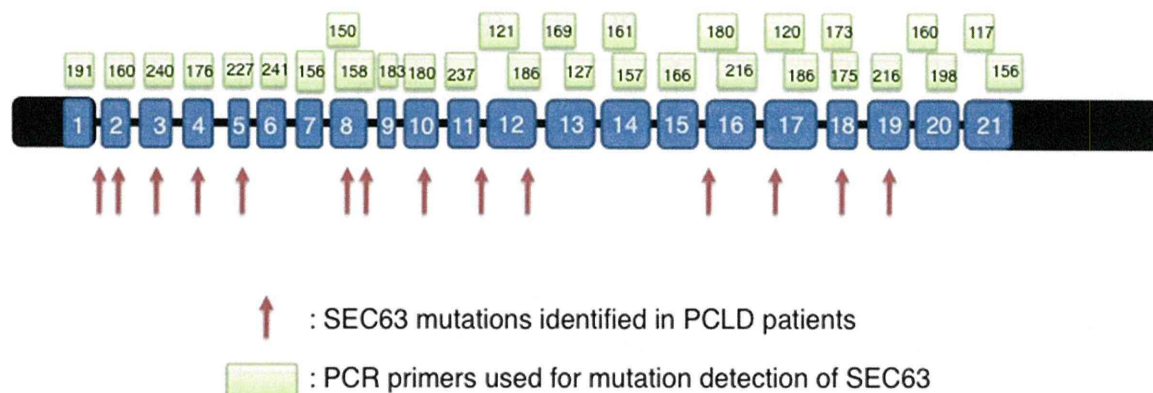
Table 3 文献で報告されている sec63 遺伝子の変異

Position	Nucleotide change	Origin	Patients	Reference
<i>Splice site</i>				
IVS 1	c.125-2A>G		4	Drenth et.al. 2003 Nature Genetics
IVS 2	c.225-2A>G		4	Drenth et.al. 2003 Nature Genetics
IVS 8	c.733+1G>A	Finnish	5	Drenth et.al. 2004 Nature Genetics
IVS 8	c.733+1G>T	French	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
IVS 11	c.1053_1054+4delAGgtga	Turkish	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
<i>Insertion/deletion</i>				
Exon 4	c.422delT	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 4	c.441_442insA	Finnish	8	Drenth et.al. 2004 Nature Genetics
Exon 12	c.1118_1126del9bp	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 17	c.1702_1704delGAA	Finnish		Drenth et.al. 2004 Nature Genetics
Exon 17	c.1702_1704delGAA	Dutch	4/464	Waanders et.al. 2009 Clinical Genetics
Exon 17	c.1813_1817delCAAAA	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 19	c.2006_2007delAT	Dutch	1	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
<i>Non-sense</i>				
Exon 3	c.292C>T	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 8	c.715C>T	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 10	c.891T>A		7	Drenth et.al. 2004 Nature Genetics
Exon 16	c.1577C>A	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
<i>Missense</i>				
Exon 4	c.359T>C	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 5	c.502G>C	Dutch	1/51	Waanders et.al. 2006 Human Mutation
Exon 8	c.649C>T	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 9	c.801A>C	USA	2/464	Waanders et.al. 2010 Clinical Genetics
Exon 12	c.1124A>C	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2011 Clinical Genetics
Exon 19	c.1951T>G	Dutch	1/464	Waanders et.al. 2012 Clinical Genetics

IVS: intervening sequence

エクソン 8 や 17 に多くの変異が報告されていたが、変異の種類は様々であった。PRKCSH 遺伝子と同様にオランダ人家系における変異が多く報告されていた。スプライスサイトの変異も報告されていた。

Figure 2 sec63 遺伝子の ORF



sec63 遺伝子は 6q21 に存在している。21 のエクソンから構成されており、ORF の全長は 6500bp である。矢印で示したように多くの遺伝子変異が報告されている。本研究では各エクソンを網羅できるように PCR プライマーを設計した。

Table 4 sec63 遺伝子のプライマー

Name	Seuence	Size	Name	Seuence	Size
Exon1F	GGAGTGCAGAGCGTGGTC	191	Exon13-2F	TGCACTTCCTTGAAGATGAAAA	127
Exon1R	ACTCACCGGCATTCTGATCT		Exon13-2R	AAAAGGGAAGCAATGCTCAA	
Exon2F	CCAGTTAGCTGGTTTACCTTCA	160	Exon14-1F	GCTAAGTTTGTCTGTTGCATT	161
Exon2R	GAATAATATTTGGCTGGGGTTTT		Exon14-1R	TACAGCCATTGTTTGCCTTG	
Exon3F	TGCCTTGACCTGGCATAAT	240	Exon14-2F	GATGAAGATAGCAACAACATCACA	157
Exon3R	CATGGGACCATTAAACTAATATGC		Exon14-2R	TTGACTTTGACAATGAGGGAAA	
Exon4F	AGGGAGCCACAGTAGCAGAA	176	Exon15F	TGCAGTTTGAAGATTGCTTTG	166
Exon4R	ACCACCTGCACCTGGCTTATC		Exon15R	GGTTCGGAAACCCAAGTTTT	
Exon5F	TGAGTTGGTTGGCTAATGGA	227	Exon16-1F	TTGCTCTGGGAGAGTAATTCAG	180
Exon5R	AITCCTTTAATCTGGTTAACATTTTT		Exon16-1R	AGCAGTTTCTTGGGTCCTTT	
Exon6F	TTGTGTTGTGGGGAGAGTT	241	Exon16-2F	GGAGGATGGCAACAGAAGAG	216
Exon6R	CCAAGACAGATTGTACATAACAAAA		Exon16-2R	CACGTAAGACTTGAACATTTAGTTTG	
Exon7F	CCTGACGAAGGCCATAATTC	156	Exon17-1F	TGTGTTTGCCTTTCCCTTTT	120
Exon7R	GGGAGACTCCAAAACATGTCA		Exon17-1R	TCATCTTCTCACTTTGGGAATC	
Exon8-1F	CTCCCAAAGTGCTGGGATTA	150	Exon17-2F	GGGCAGTGATTCTGAAGAAGA	186
Exon8-1R	TGCGTATTAGAATCTGGTCTCC		Exon17-2R	CAAAACCCAAAGCTATCATCA	
Exon8-2F	TAGGGCTCTTGGTGGTATCG	158	Exon18-1F	CCTGGAAATCCTTAAAGTGATAAAA	173
Exon8-2R	CACAAAACAATGTGATTAATAGCAA		Exon18-1R	TCACCTCAGGAAAGTAAAGGCTA	
Exon9F	TCAGGAGGGGGAATTAATGA	183	Exon18-2F	CAACAAAGCATAACAGCGAAAA	175
Exon9R	GGGGGATTTGGGAAATTAGC		Exon18-2R	CACACGACAGAGGGCTAAAA	
Exon10F	AATCAGAGAAATTGGCAGCA	180	Exon19F	TCTTCTGATTATTATACCCCTCTC	216
Exon10R	TGCTGCTTTCATCCCACTAA		Exon19R	AAGCAGCATGATGGTGACAG	
Exon11F	TTAGTTTTGGGCCACAGTGA	237	Exon20-1F	TGAGCTGTTTCTCCCCATA	160
Exon11R	GAAGTACAATCTGCATATGCTTGC		Exon20-1R	CCTTCAATGGTTAATCTGATCC	
Exon12-1F	GTCCAGCCCTGTTTCTTTTT	121	Exon20-2F	CAGGCAAGCCTGGAATTAT	198
Exon12-1R	ATTGCTGAAGTCCCTGAACG		Exon20-2R	TGAGATGACTTCTTTTTCTTCC	
Exon12-2F	CCAACCTTGGCATCCCTAGA	186	Exon21-1F	TTTCTCCCAAAATTTCTGATG	117
Exon12-2R	TGACAGGACAAACTGCTGAAA		Exon21-1R	TTCATCCCCCTCTATTGCTG	
Exon13-1F	TGAAAAGCTTTGTGAGTTAGGG	169	Exon21-2F	AGCCTGTGCCAGAAAATCAC	156
Exon13-1R	AACTCCAAGGACAGCCATA		Exon21-2R	TGCAAACTGTGGTCCATT	

増幅長が 200bp 程度になるようにプライマーを設計した。

Table 5 PRKCSH 遺伝子の PCR の結果

Exon	Size (bp)	PLd 試料 (PLD-No.)											
		1	2	3	5	7	8	9	10	11	12	13	14
1-1	186	○	○	×	×	×	●	●	○	●	○	○	○
1-2	166	×	△	×	×	×	×	×	○	×	×	○	○
2	223	○	○	×	△	●	×	●	○	●	●	○	○
3	216	○	○	×	×	△	●	●	○	●	●	○	○
4	229	○	○	×	△	●	×	●	○	●	●	○	○
5	154	○	○			○	○	○	○	△	△	×	○
6	239	○	○			○	●	○	●	×	×	○	○
7	187	○	○			△	△	○	○	×	○	○	○
8	206	○	○	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○
9	153	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○
10	155	×	×	×	△	△	△	△	△	×	×	×	△
11-1	174	○	△	×	×	×	×	△	×	×	×	○	×
11-2	161	○	○			○	△	△	○	×	○	○	○
12	208	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
13	190	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
14	201	○	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	○
17	223	△	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×	○
PCR 効率		12/17	13/17	0/13	3/13	9/17	7/17	11/17	12/17	5/17	8/17	9/17	14/17
腎のう胞		有	有	無	無	無	有	有	有	有	有	有	有

○：明瞭なバンドを検出

●：second PCR でバンドを検出

△：バンドが不鮮明

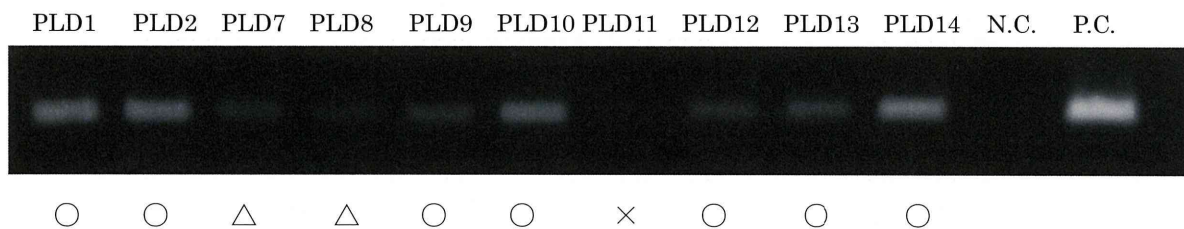
×：バンドを検出できなかった

未記入：未施行

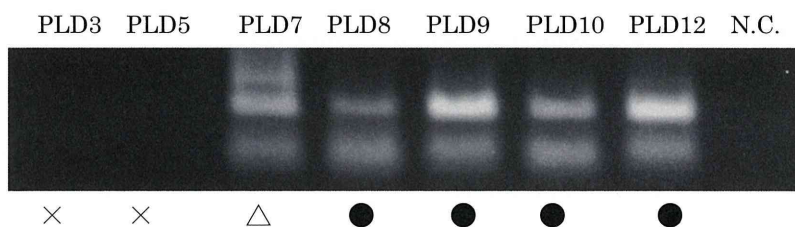
PLD 試料から抽出した DNA 50ng を用いて PCR を行った。使用したプライマーや症例により PCR の効率に差が見られた。

Figure 3 PRKCSH 遺伝子の PCR の電気泳動写真

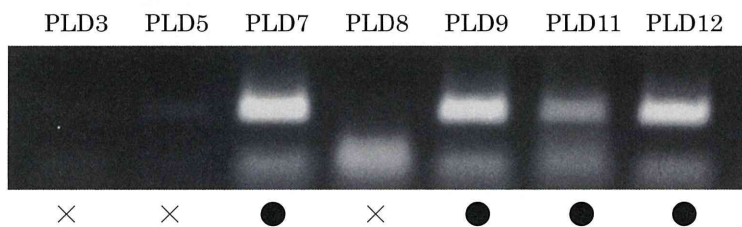
Exon 7 (187bp)



Exon 3 (216bp)



Exon 4 (229bp)

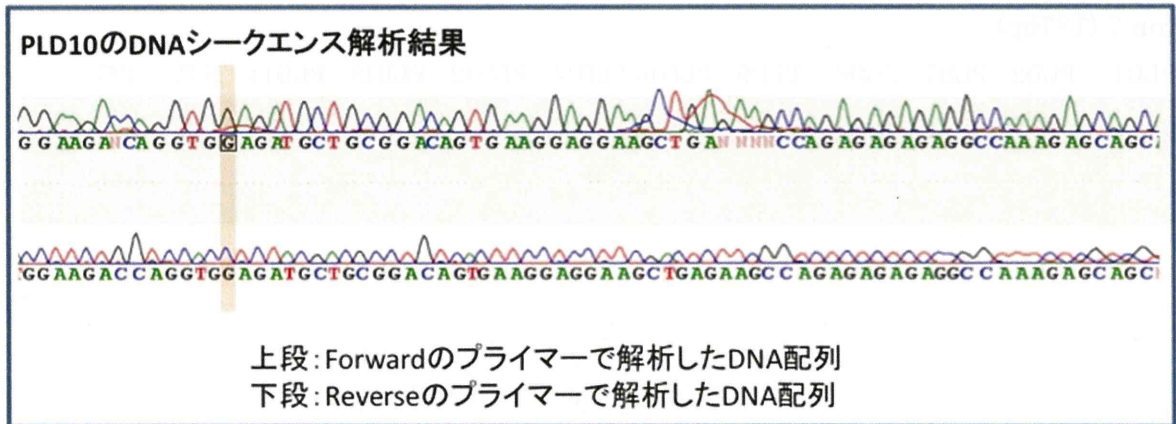


- : 明瞭なバンドを検出
- : second PCR でバンドを検出
- △ : バンドが不鮮明
- ×

P.C. : positive control, A549 cell line

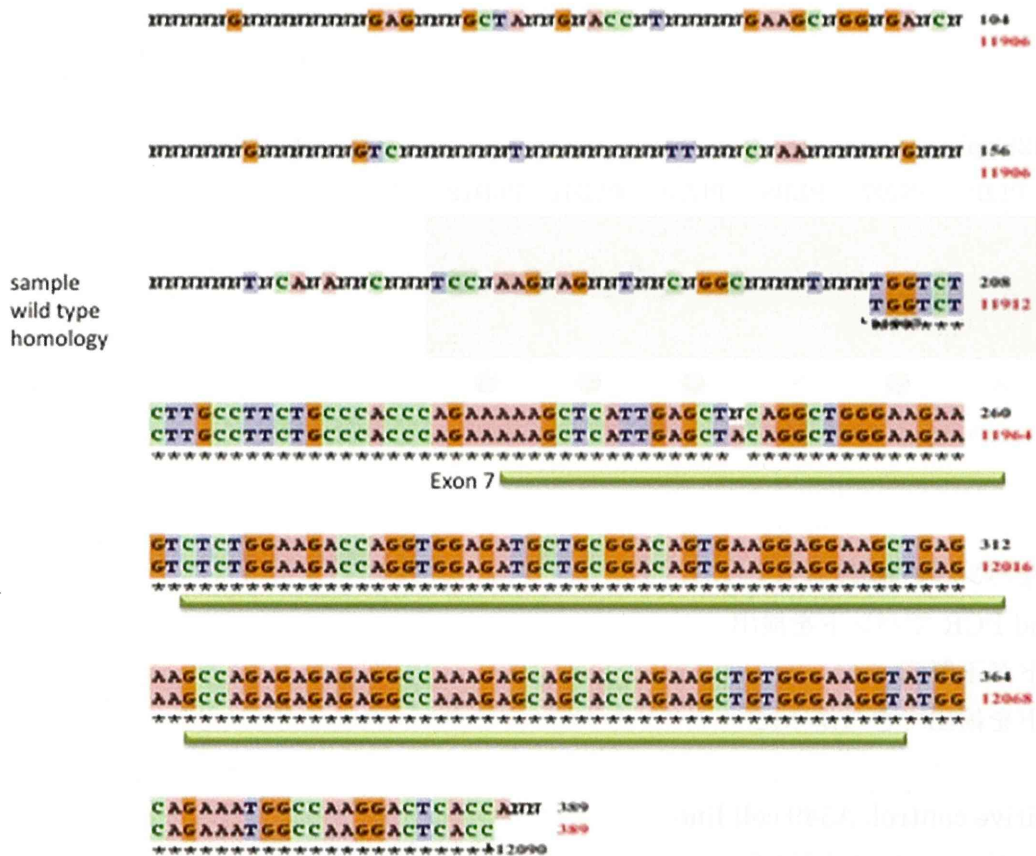
N.C. : negative control, DNA free

Figure 4 Exon 7 (187bp)の PCR 産物のシーケンス



Forward プライマーで解析したものは、解読できていない部分があった。

Figure 5 シーケンス結果のホモロジー解析



PLD10 のエクソン 7 には遺伝子変異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）
「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」
分担研究報告書

多発肝のう胞症に対する内科的治療

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

肝のう胞の頻度は検診エコー検査にて約 7%に認められるが、治療対象になる症例は少ない。現在、わが国では有症状肝のう胞に対しては経皮経肝的アプローチによる穿刺排液治療が幅広く行われているが、穿刺排液のみを行う場合や、ミノサイクリンやエタノール、OK-432（ピシバニール®）、EO（5% ethanolamine oleate）を内容液排液後に注入する場合など各施設で治療内容が異なっているのが現状である。穿刺においても 1 回穿刺にて処置を終了する場合、ドレナージチューブを留置し経過観察を行う場合もあり、明確な治療ガイドラインは存在しない。肝のう胞に対する内科的治療における一般的な適応、禁忌、手技の流れ、ポイント、コツと、各硬化療法の文献的成績を加えて説明した。

A. 研究目的

現在までに報告されている多発肝のう胞症に対する内科的治療を自験例も含めた文献的考察を行う。

B. 肝のう胞に対する治療適応について

肝のう胞による肝腫大の結果、腹部の違和感、鈍痛、嘔吐や、消化管の通過障害、閉塞性黄疸などの周囲臓器の圧迫症状が見られる場合や、10cm を超えるような症例では出血、感染、破裂、門脈圧亢進、肝不全、Budd-Chiari 症候群などの合併症の可能性もあり治療を考慮する必要がある。嚢胞壁の異常（限局的な壁肥厚、隔壁など）、内容壁の異常（血性、細胞成分など）を認めた場合には可能な限り悪性疾患の除外を確認した上で穿刺治療を行うのが原則である。

禁忌

一般的な経皮的処置と同様であり、絶対的な禁忌はないが、穿刺ライン経路に腹水の存在する症例、出血傾向の著明な患者、治療時の静止や呼吸の停止が得られない患者は相対的な禁忌である。

使用器具および薬品

器具

超音波診断装置、穿刺用プローブ、ドレナージセット（7Fr 程度のピッグテイルカテーテル、

ダイレーター, 18G の PTC 針またはロングエラストー, ガイドワイヤー), 延長チューブ, シリンジなど.

使用薬品

キシロカイン, 造影剤, 生理食塩水, 硬化剤として用いるエタノール, ミノサイクリン, EO (5% ethanolamine oleate), など.

C. 嚢胞ドレナージの手技のながれ

基本的には肝膿瘍ドレナージと大差はない. まず, エコーで確認し, 出来るだけ正常肝を介して穿刺ができるラインを探す. この際は肝内の脈管の走行に注意する. 穿刺部付近を広く消毒し, 局所麻酔後に穿刺針で嚢胞を穿刺する. 内筒を抜き内容液の逆流が確認できたら, ガイドワイヤーを透視下にすばやく挿入する. その後皮膚切開を行い, ダイレーターで拡張した後にピッグテイルカテーテルを挿入する. 内容液を可能な限り排液した後に造影剤にて嚢胞の形状や, 肝外への造影剤の漏れがないか, 血管や胆管との交通の有無などを確認する. 問題がなければ硬化剤の注入を行い処置を終了する. 排液の生化学検査や腫瘍マーカーなどの検査を行う. 感染徴候を伴う場合や, 一部隔壁の肥厚がある症例, 急激に増大した症例に関しては排液の培養, 悪性疾患除外目的に細胞診の提出も行う. 大きな嚢胞の場合や, 隔壁が存在する場合は 1 回の排液では全量回収できない場合があるのでカテーテルの留置を行い, 経時的な排液量の確認を行うのが一般的である.

D. 肝のう胞の穿刺ドレナージの文献的考察

穿刺排液のみでは高率 (78~100%) に嚢胞の再腫大が起こることが報告されており^{2,3)}, 嚢胞を穿刺排液後には上述したような硬化剤を注入するが多い. エタノール注入は比較的安全であり, Montorsi らは 21 例中 15 例で嚢胞の完全消失を認め, 残る 6 例に関しても 50%以上の縮小が見られたと報告している. 同報告では Simple cyst の場合の再発率は 20%程度であるが, Polysystic liver disease (PCLD) に対するエタノール注入による再発率は 78%と報告している⁴⁾. Hagiwara らは症候性肝のう胞に対しミノサイクリン 500mg を one-shot 注入し, 嚢胞の消失が可能であった事を報告しているが⁵⁾, ミノサイクリンの投与も Polysystic liver disease に対しては一時的な効果しかなかったとの報告もある. 以上のように Simple cyst に対する各硬化剤の使用はある一定の治療効果は得られているが, PCLD に対する治療効果は一般的に乏しいのが現状である. 当科では過去に 17 例の症候性肝のう胞に対し EO (5% Ethanolamine oleate) を用いた肝嚢胞穿刺ドレナージを施行している. EO は食道静脈瘤の硬化療法に用いられており, エタノールと同様に嚢胞上皮を破壊し嚢胞の消退をもたらす. 嚢胞体積は平均 54 ヶ月の観察期間で 88.8%の縮小が認められており, 現在までのところ良好な治療成績を収めている⁶⁾.

E. 手技のポイント・コツ

嚢胞の直接穿刺は貯留液の腹腔内への漏出の可能性があるのでできるだけ避けるようにする. やむを得ない場合には上記した処置を迅速に行わないと内容液が漏れ, 圧が弱まりカテ

ーテルの挿入が困難になる場合がある。硬化剤を入れた後は、薬液が嚢胞内全体に染み渡るように患者の体位変換を行う。

F. 起こりうる偶発症とその対策

経皮的肝のう胞ドレナージの合併症は他の穿刺治療と同様に、穿刺部の出血、疼痛、脈管損傷（胆管、門脈、静脈）、気胸、消化管損傷、一過性の徐脈、菌血症等がある。穿刺の際には消化管や脈管との位置関係を注意深く観察することで偶発症を最小限にすることが可能である。肝ドーム直下に存在する嚢胞を穿刺する際には穿刺が経胸腔的になると気胸の合併症が増すため注意を要する。また、肋間走査でエコープローブの過度の振り上げを行うと、結果的に肋骨下縁を穿刺針が通過する事になるため、肋間動脈の損傷の可能性が高くなる。穿刺ライン付近の肝表面と嚢胞内部が綺麗に描出される適切なプローブ位置で、無理のない穿刺を心がけることが必要である。穿刺部の出血も大部分は経過観察で止血し得るが、止血が得られない場合には輸血、血管塞栓術を行う必要もある。除脈になった場合には硫酸アトロピン 0.5mg を投与する。感染性嚢胞のドレナージの際には一過性の菌血症の発生に注意を要する。菌血症は感染嚢胞内の洗浄や、造影剤を注入し、嚢胞内の圧が上昇した後に起こりやすいので、内容液を可能な限り排液した後に洗浄、造影するようにする。

経過観察

嚢胞穿刺排液後の管理に関しては、1 回穿刺で処置を終了する場合とドレナージチューブを留置する場合がある。

一般的に嚢胞が比較的小さい場合や、チューブ留置による長期臥床が問題となる例では 1 回穿刺の方が望ましいと考えられる。嚢胞が巨大な場合や、再増大を来した嚢胞ではチューブを留置し、排液量が少なくなった時点で抜去するのが望ましい。現状では各症例によって 1 回穿刺にするか、チューブを留置するのかを個別に判断し、治療を行っていくことが適切であると思われる。

治療直後は内容液の排出で嚢胞は小さくなっているが、数日で反応性に液の貯留がおこる。その後はしだいに吸収され縮小していく。治療効果のあるものは 6 ヶ月から 1 年ぐらいで治療効果が判定できる。無効症例では半年ぐらいで治療前と同じくらいになる場合がある。

参考文献

1. 税所宏光, 江原正明編 消化器疾患のIVR 1 肝・膵疾患のIVR治療 メジカルビュー社 1999年
2. Erdogan D, van Delden OM, Rauws EAJ, et al. Results of percutaneous sclerotherapy and surgical treatment in patients with symptomatic simple liver cysts and polycystic liver disease. World J Gastroenterol 2007; 13: 3095-3100.
3. Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with alcohol. AJR Am J Roentgenol 1985; 144: 237-241.
4. Montorsi M, Torzilli G, Fumagalli U, et al. Percutaneous alcohol sclerotherapy of simple hepatic cysts. Results from a multicentre survey in Italy. HPB Surg 1994; 8: 89-94.
5. Hagiwara A, Hayashi N, Kono M, Suzuki K, Kashio S, Fusamoto H, Kamada T. Successful treatment of a hepatic cyst by one-shot instillation of minocycline chloride. Gastroenterology 1992; 103: 675-677.
6. Nakaoka R, Das K, Kudo M et al. Percutaneous Aspiration and Ethanolamine Oleate Sclerotherapy for Sustained Resolution of Symptomatic Polycystic Liver Disease: An Initial Experience AJR:193: 1540-1545, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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）
「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」
分担研究報告書

多発肝のう胞症に対する外科治療

研究分担者 川岸 直樹 東北大学病院臓器移植医療部移植・再建・内視鏡外科 准教授

研究要旨

多発肝のう胞症は、多発性嚢胞腎を伴うこともある、まれな遺伝性疾患である。多発性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、一方、多発肝のう胞症は、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。巨大な肝のう胞症は、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、肝のう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、二次アンケートの外科治療の結果と多発肝のう胞症に対する外科治療の動向を概説する。

A. 研究目的

二次アンケートの外科治療の結果と本邦、海外での多発性肝のう胞症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

肝癌研究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2月7日とした。

3) 調査票

調査項目は，患者の年齢，性別，初診日，初診理由，治療の有無，治療適応となった症状，治療方法，治療効果とした。

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って、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

今回の二次アンケートで、外科的治療方法については、嚢胞内容穿刺吸引に次いで肝切除術（同時に開窓術が行われた症例を含む）が12.3%と2番目に多い治療法であった。ついで、開窓術（同時に肝切除術が行われた症例は除く）が9%、肝移植術1.9%と続いていた。それぞれの外科的治療法で主治医が効果ありと解答した割合は、肝切除術が96%、開窓術が92%、肝移植術が100%であった。

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5cm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、肝のう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。多発肝のう胞症は、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良好である。3%の患者に肝臓の再移植がされている。術後のQOLの改善はほぼ全ての生存患者に見られる。

D. 考察

文献的に欧米では、多発肝のう胞症の治療としてはより侵襲の少ない治療からされているが、肝移植も少なからず施行されている。本邦では、最終的な根治治療としての肝移植は、生体肝移植が主体であることから、かなり限定された症例になると思われる。この研究により、本邦における特異的な移植環境での多発肝のう胞症の治療方針が明らかになると期待される。

E. 結論

二次アンケートの外科治療の結果と、文献的考察により、主に欧米での多発肝のう胞症の外科治療について概説した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

「参考文献」

1. 小川光一, 福永 潔, 竹内朋代, 他. 本邦における多発肝のう胞症のアンケート調査. 肝臓 2011;5:709-715.
2. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. Hepatology. 2010;52:2223-30.
3. Aussilhou B, Douflé G, Hubert C, et al. Extended liver resection for polycystic liver disease can challenge liver transplantation. Ann Surg. 2010;252:735-43.
4. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, et al. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. Ann Surg. 2009;250:112-8.
5. Tan YM, Ooi LL. Highly symptomatic adult polycystic liver disease: options and results of surgical management. ANZ J Surg. 2004;74:653-7.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小川光一，福永 潔，竹内朋代，川 岸直樹，工藤正 俊，大河内信弘	本邦における多発肝 嚢胞症のアンケート 調査	肝臓	52	709-715	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

<原 著>

本邦における多発肝嚢胞症のアンケート調査

小川 光一¹⁾ 福永 潔¹⁾ 竹内 朋代²⁾
川岸 直樹³⁾ 工藤 正俊⁴⁾ 大河内信弘^{1)*}

要旨：多発肝嚢胞症は肝内に多数の嚢胞を形成し、嚢胞数の増加、嚢胞の巨大化により肝腫大をきたす遺伝性疾患である。比較的まれな疾患であり治療法のコンセンサスは得られていない。今回我々は本邦における多発肝嚢胞症患者の実態を把握するため全国 490 施設に対しアンケート調査を行った。症例数は 422 例であり、223 例(53%)に治療が行われていた。治療適応となった症状は腹部膨満が 73% と最も多かった。実施された治療法は、嚢胞内容穿刺吸引、肝切除、嚢胞開窓術、肝移植の順で多く、それぞれ全患者数の 27%、12%、9%、3% であった。治療効果ありと回答された割合はそれぞれ 77%、96%、92%、100% であった。初回治療が無効と評価され、他の治療法が追加で行われた症例は 4.3% であった。多発肝嚢胞症は様々な治療法が行われているもののその約 9 割では治療効果を認めており、現在行われている治療法の選択は妥当であると考えられた。

索引用語： 多発肝嚢胞症 開窓術 肝切除術 肝移植 肝動脈塞栓療法

緒 言

多発肝嚢胞症は肝臓内に多数の嚢胞を形成し、嚢胞数の増加、嚢胞の巨大化のため肝腫大をきたす疾患である。嚢胞内腔は 1 層の円柱、立方または扁平上皮で覆われ、個々の嚢胞は交通せず互いに独立し、胆管とも交通を認めない¹⁾。成人剖検例の 0.1~0.5% にみられる比較的まれな疾患であり、根本的な治療法は確立されていない²⁾。多発肝嚢胞症患者の多くは無症状であるが、肝腫大に伴う腹部腫瘍、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、消化管通過障害などの症状がみられることがある。生命予後は比較的良好であると言われているが、嚢胞内出血、嚢胞内感染、胆道閉塞、肝不全等の生命予後に影響を及ぼす合併症を引き起こすことがある。肝腫大に伴う症状が QOL に及ぼす影響は大きい³⁾が、疾患自体の生命予後が比較的良好であることもあり、治療のタイミングや治療方法についての判断は時に難しくなる。また、まれな疾患であるため、患者情報が集

積されておらず、治療ガイドライン等の整備が遅れているのが現状である。今回我々は、本邦の多発肝嚢胞症患者の実態を把握するため、全国の医療機関を対象としたアンケート調査を行った。

対象および方法

1) 一次アンケート調査

肝癌研究会登録施設を中心とした全国の肝疾患および難治性疾患を専門とする医療機関 490 施設を対象とし、一次アンケート調査を行った。調査票を郵送にて送付し、郵送または FAX にて回収した。調査期間は平成 22 年 9 月 9 日から 12 月 7 日であり、調査項目は各施設において診療している多発肝嚢胞症患者の有無、およびその患者数とした。

2) 二次アンケート調査

一次調査において多発肝嚢胞症の患者ありと回答した 167 施設に調査票を郵送し、郵送にて回収した。調査期間は平成 22 年 12 月 1 日から平成 23 年 2 月 7 日までであった。調査項目は患者の年齢、性別、初診日、初診理由、治療の有無、治療適応となった症状、治療方法、治療効果とした。

1) 筑波大学人間総合科学研究科消化器外科・移植外科

2) 筑波大学人間総合科学研究科病院診療研究グループ

3) 東北大学病院臓器移植医療部

4) 近畿大学消化器内科

*Corresponding author: nokochi3@md.tsukuba.ac.jp

<受付日 2011 年 7 月 14 日><採択日 2011 年 8 月 29 日>