

## アンケート結果

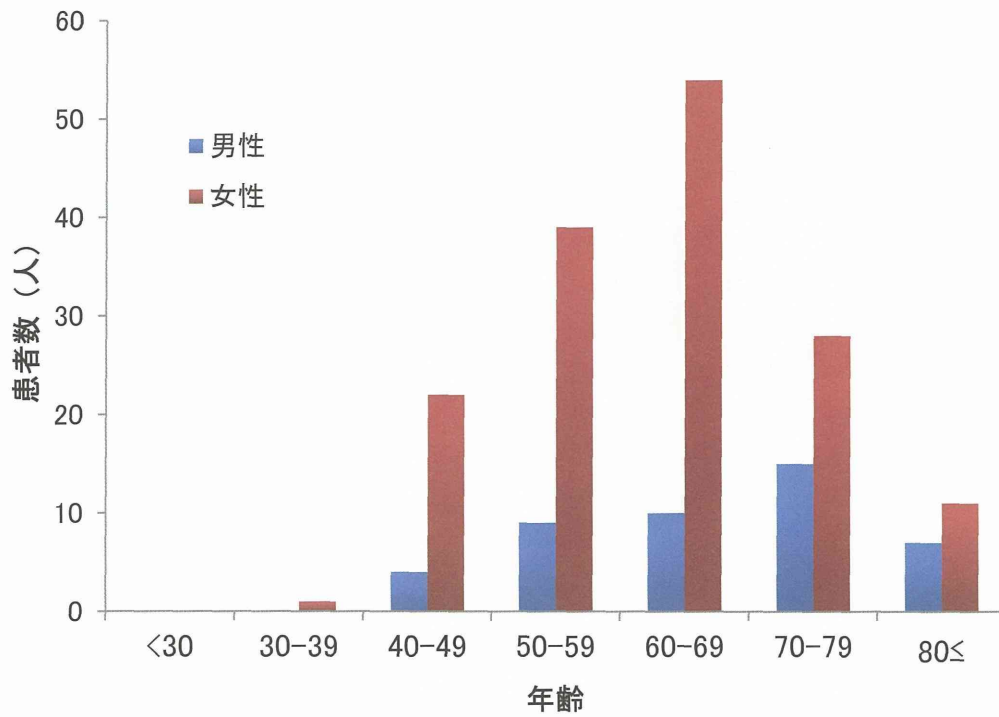


図 1：多発肝嚢胞症治療患者の年齢分布

中央値 63.0(範囲 39~91)歳であり，60 歳代，50 歳代，70 歳代の順に多かった。

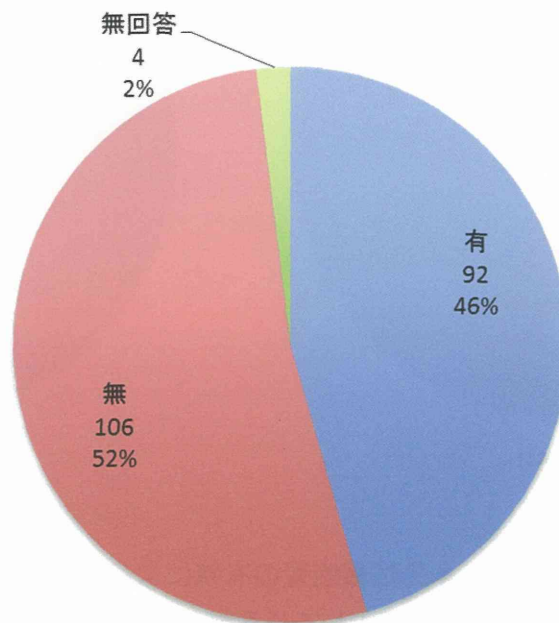


図 2：多発性嚢胞腎の有無

92 例で多発性嚢胞腎を合併していた。

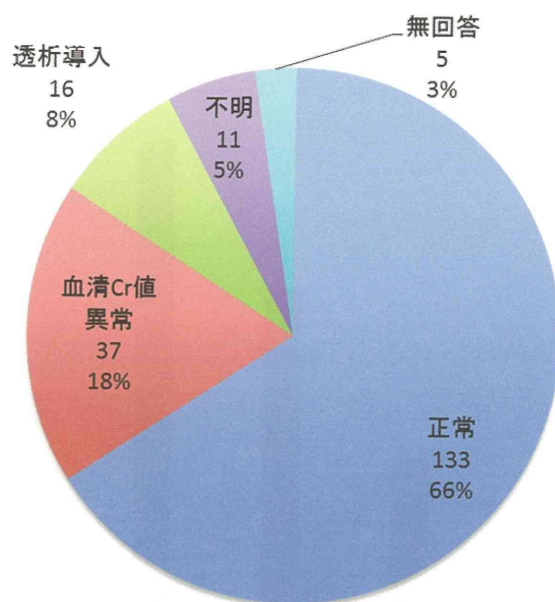


図3：アンケート調査時の腎機能

正常 133 例(65.8%),血清クレアチニン値異常 37 例(18.3%),透析導入 16 例(7.9%)であった。

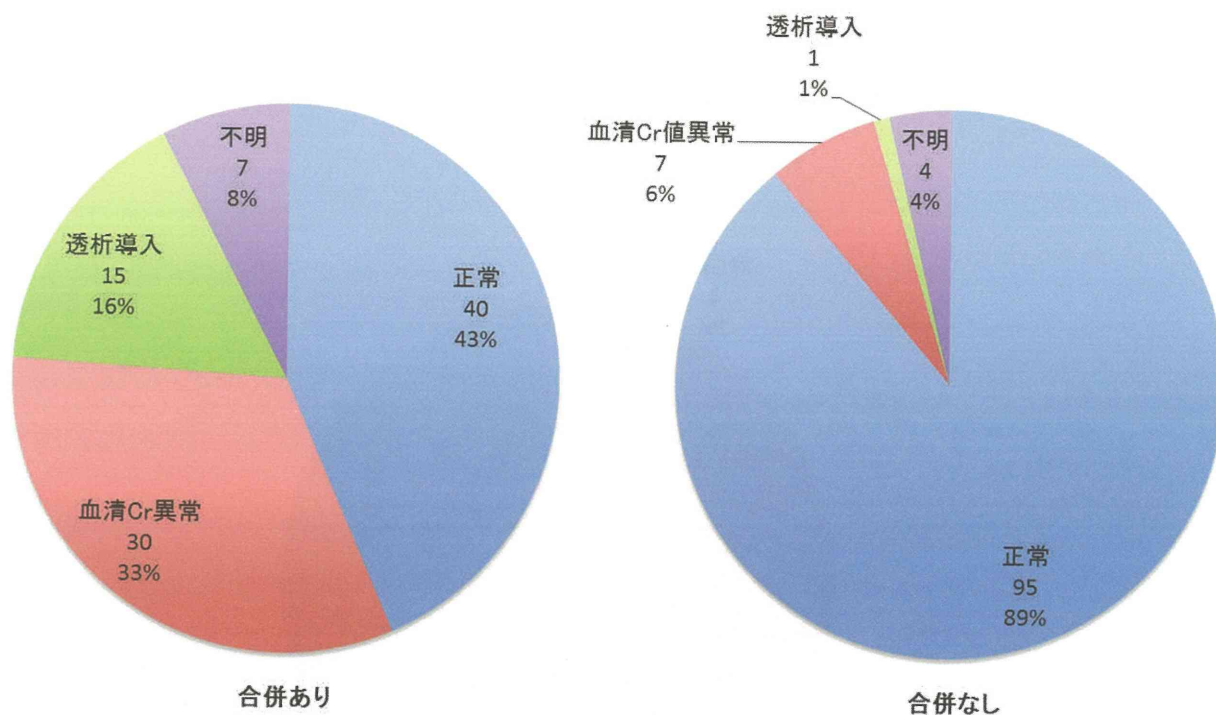


図4：多発性嚢胞腎の有無による腎機能

血清クレアチニン値異常あるいは透析導入している割合を多発性腎嚢胞の有無で比較すると、多発性腎嚢胞ありが 45 例(48.9%), 多発性腎嚢胞なしが 8 例(7.5%)であり、多発性腎嚢胞合併例に腎機能障害が多く見られた。

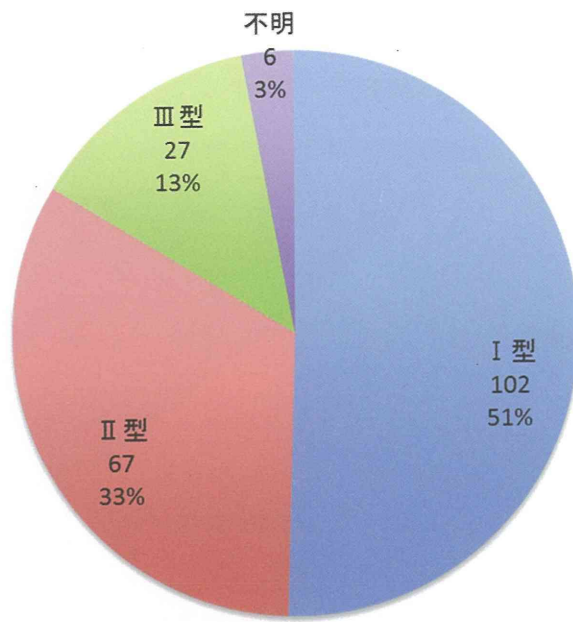


図5：画像検査による病型分類

I型 102人 (50.5%), II型 67人 (33.2%), III型 27人 (13.4%), 不明 6人 (3.0%) であった。

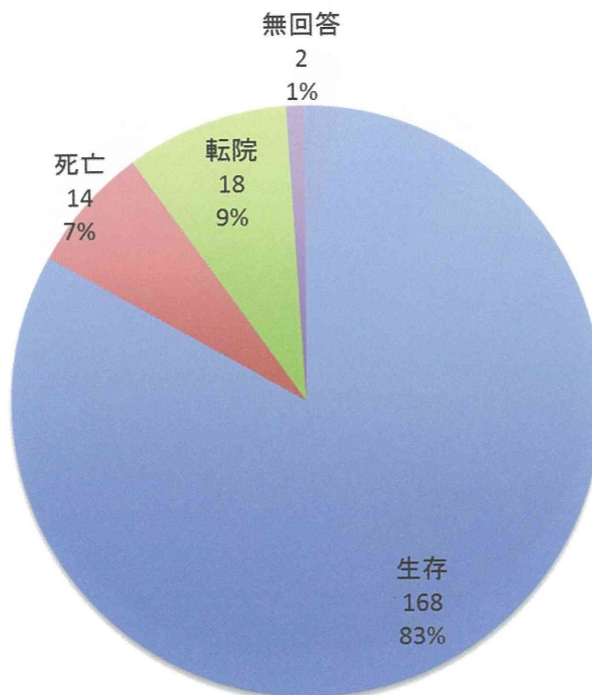


図6：現在の生存状況

生存 152例(83.2%), 死亡 14例(6.9%), 転院 18例(8.9%)であった

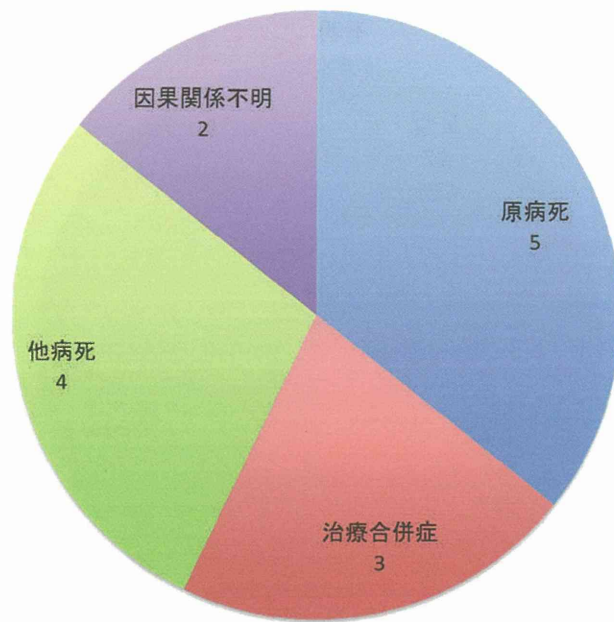


図 7：死亡例の内訳

死亡 14 例の内訳は、原病死（多発肝嚢胞症の増悪による肝不全や嚢胞内感染による敗血症）5 例、治療合併症による死亡 3 例（嚢胞内容穿刺吸引後の嚢胞内感染→敗血症 1 例、移植後早期合併症 2 例）、他病死 4 例、原病と因果関係の不明な敗血症による死亡が 2 例であった。

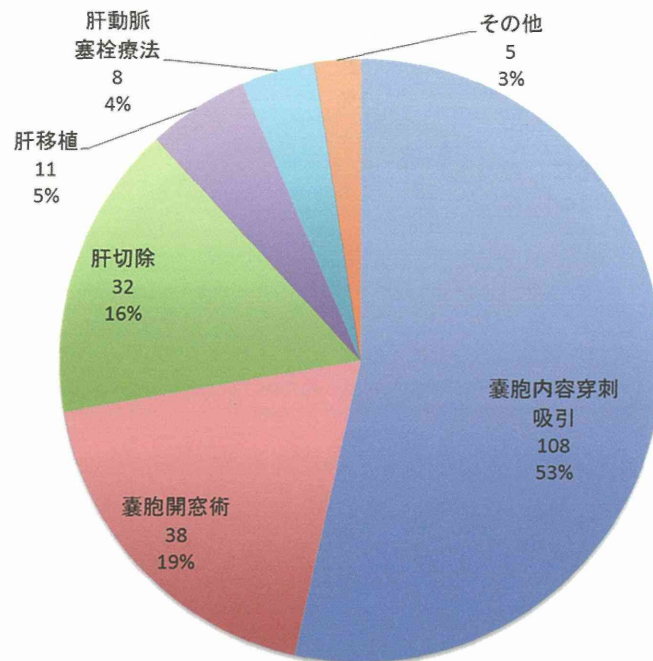


図 8：初回時治療

初回治療時の治療法は嚢胞内容穿刺吸引 108 例(53.5%)、嚢胞開窓術（肝切除と同時に施行されたものを除く）38 例(18.8%)、肝切除（嚢胞開窓術が同時に施行されたものを含む）32 例(15.8%)、肝移植 11 例(5.4%)、肝動脈塞栓療法 8 例(4.0%)の順に選択されていた。



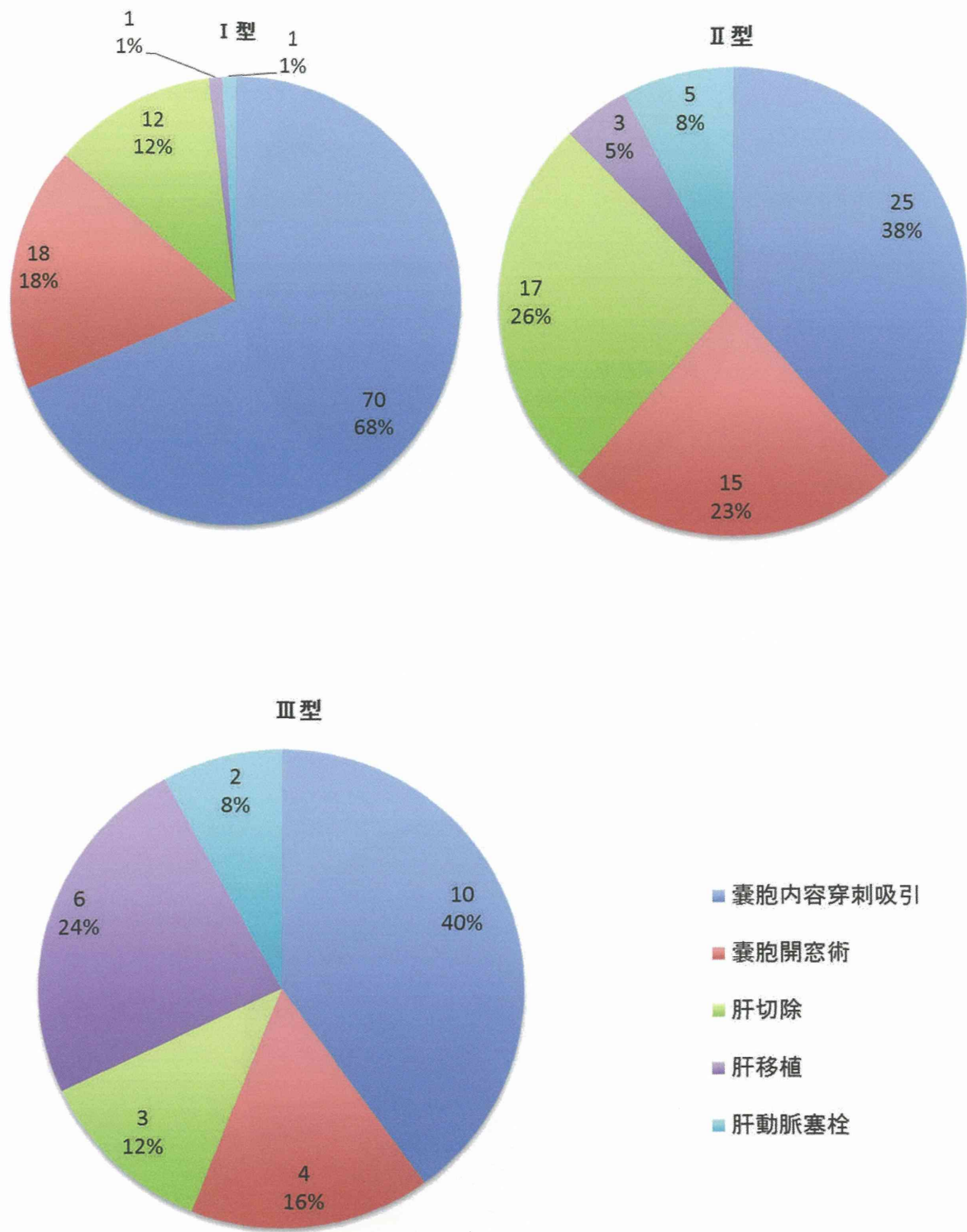


図 9：初回時の病型別治療法

初回治療時の病型別に選択された治療法を見ると、いずれの病型でも囊胞内容穿刺吸引が最も多く、外科的治療では I 型で囊胞開窓術、II 型で肝切除、III 型で肝移植がそれぞれ多く選択されていた。

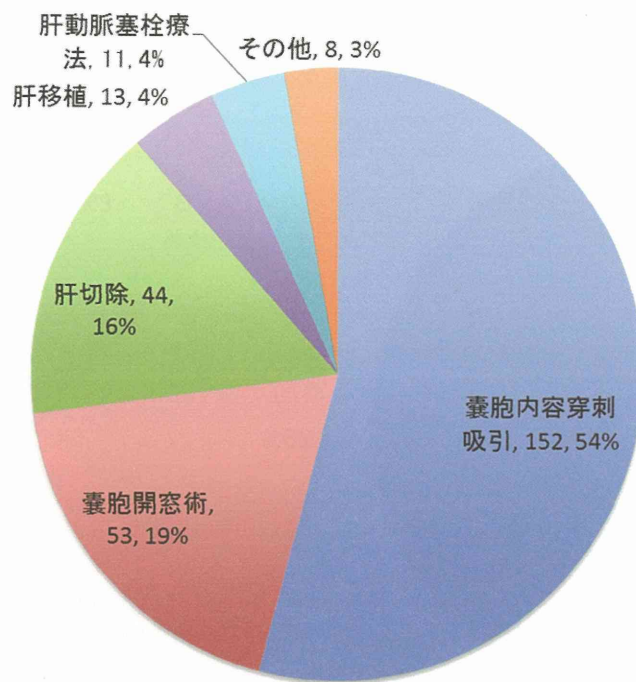


図 10： のべ治療内訳

のべ治療件数は（4回目以降の治療は除く）281件であり、その内訳は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法 152件（54.1%）、嚢胞開窓術 53件（18.9%）、肝切除 44件（15.7%）、肝移植 13件（4.6%）、肝動脈塞栓 11例（5.4%）、その他 8件（4.0%）であった。

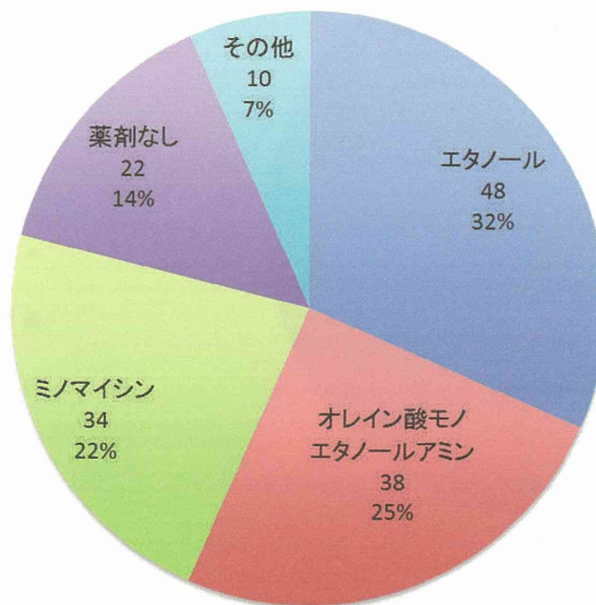


図 11： 硬化療法薬剤選択

嚢胞内容穿刺吸引における硬化療法の薬剤選択は、エタノール 48例（31.6%）、オレイン酸モノエタノールアミン 38例（25.0%）、ミノマイシン 34例（エタノール併用 10例を含む）（22.4%）、薬剤な

し 22 例(14.5%)、その他 10 例(5.0%)であった

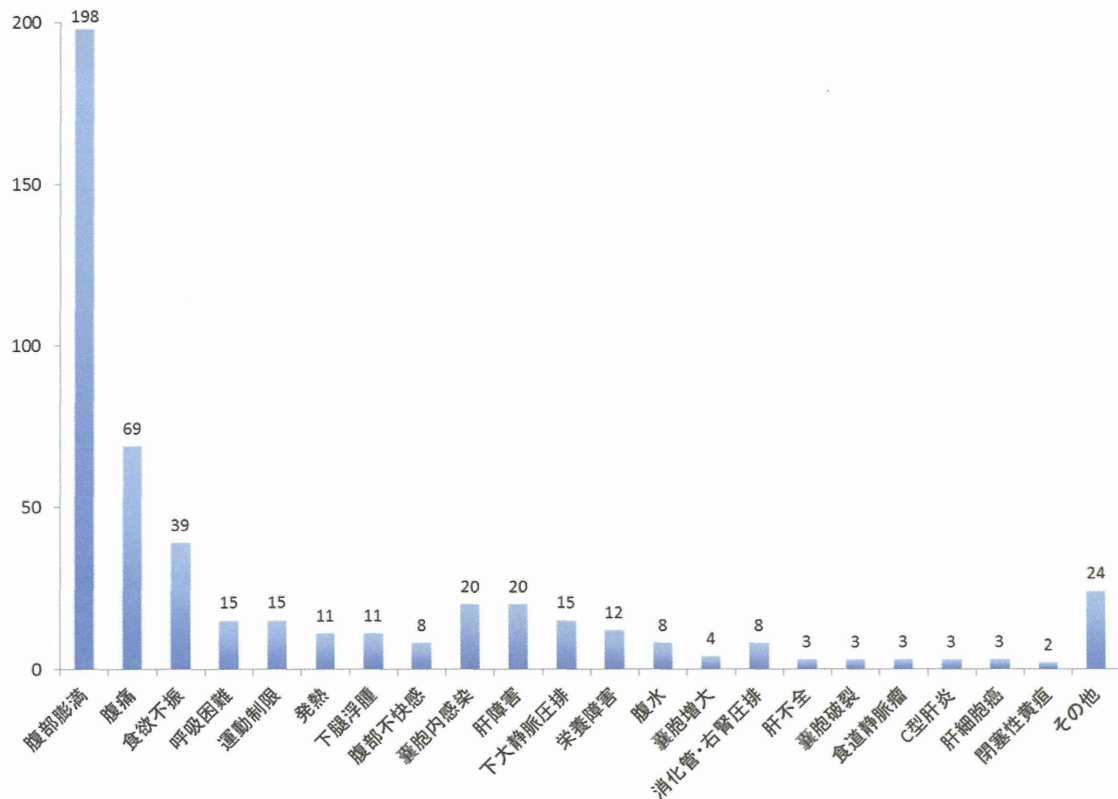


図 12 : 治療適応となった症状

治療適応となった自覚症状は腹部膨満 198 例(70.5%), 腹痛 69 例(24.6%), 食欲不振 39 例(13.9%)の順に多かった。他覚的所見としては嚢胞内感染 20 例(7.1%), 肝障害 20 例(7.1%), 下大静脈圧迫 15 例(5.3%), 肝不全 3 例(1.1%)などであった。

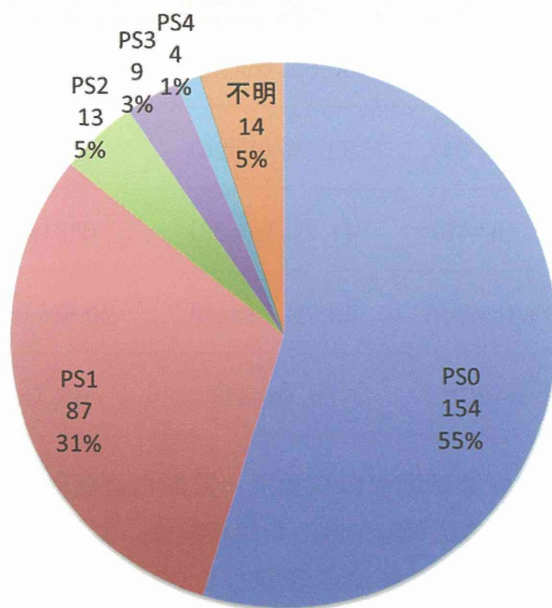


図 13 : 治療前 PS

治療前の Performance Status (PS)は PS0 154 件(54.8%), PS1 87 件(31.0%), PS2 13 件(4.6%), PS3 9 件(3.2%), PS4 4 件(1.4%)であった。

	件数	治療効果 5年継続率	合併症数	合併症 発生率	Clavien 分類 Grade >IIIb 数	Grade >IIIb 発生率
嚢胞内容穿刺吸引	152	38.5%	35	23.0%	2	1.3%
嚢胞開窓	53	72.1%	15	28.3%	1	1.9%
肝切除	44	80.0%	14	31.8%	4	9.1%
肝移植	13	84.6%	8	61.5%	2	15.4%
肝動脈塞栓	11	—	6	54.5%	0	0%

表 1: 治療法別治療効果 5 年継続率、合併症発生率

治療効果 5 年継続率は嚢胞内容穿刺吸引 29.2%, 嚢胞開窓術 72.1%, 肝切除 80.0%, 肝移植 84.6% であった。内科的治療に比べ外科的治療で治療効果が良好であった。

合併症は嚢胞内容穿刺吸引で 30 例, 嚢胞開窓術で 15 例, 肝切除で 14 例, 肝移植で 8 例, 肝動脈塞栓療法で 6 例見られ, 合併症発生率はそれぞれ 23.4%, 28.3%, 31.8%, 61.5%, 54.5% であった。また Clavien 分類 Grade IIIb 以上の重大な合併症は, それぞれ 2 例(1.6%), 1 例(1.9%), 4 例(9.1%), 2 例(15.4%), 0 例(0%)であった。

	全症例	I 型	II 型	III 型
嚢胞内容穿刺吸引	38.5% (n=136)	56.6% (n=81)	12.8% (n=40)	0% (n=12)
オレイン酸モノエ タノールアミン	64.6% (n=34)	82.5% (n=26)	0% (n=5)	0% (n=3)
エタノール	27.8% (n=46)	41.2% (n=28)	0% (n=15)	—
ミノマイシン	37.8% (n=34)	59.7% (n=18)	20.8% (n=12)	0% (n=4)
薬剤なし	0% (n=22)	— (n=11)	0% (n=6)	0% (n=5)

表 2: 嚢胞内容穿刺吸引の病型別・薬剤別治療効果 5 年継続率

嚢胞内容穿刺吸引における硬化療法薬剤別の 5 年継続率は, エタノール 27.8%, ミノマイシン 37.8%, オルダミン 36.7%, 高張食塩水 0%, 薬剤なし 0%であった。I 型に対しオルダミンを併用した症例は 80.0%と比較的成績良好であった。



	件数	平均手術時間 (分)	平均出血量(ml)	平均術後在院日数(日)
嚢胞開窓	53	208.6 ± 110.6	419.3 ± 869.6	20.3 ± 19.5
肝切除	44	335.9 ± 96.2	1358.1 ± 1839.0	26.2 ± 19.8
肝移植	13	1103.8 ± 579.1	14521.8 ± 15846.2	51.5 ± 38.9

表 3：外科的治療別手術成績

平均手術時間、平均出血量(嚢胞内容液含む)、平均術後在院日数ともに嚢胞開窓術、肝切除、肝移植の順に手術侵襲の度合いと共に上昇していた。

嚢胞開窓術	件数	平均手術時間 (分)	平均出血量(ml)	平均術後在院日数(日)	合併症数	合併症発生率
開腹	26	271.2 ± 118.6	802.1 ± 1112.5	30.9 ± 23.8	9	34.6%
腹腔鏡(補助)下	27	154.3 ± 65.3	86.4 ± 315.2	10.7 ± 4.4	6	22.2%

表 4：嚢胞開窓術 開腹 vs 腹腔鏡下 手術成績

嚢胞開窓術における開腹と腹腔鏡(補助)下での手術成績を比較すると、平均手術時間、平均出血量、平均術後在院日数とも腹腔鏡下で良好な成績であった。合併症発生率も大差はなかった。

	I 型	II 型	III 型
嚢胞開窓術	79.0% (n=22)	79.1% (n=21)	20% (n=5)
肝切除	77.8% (n=14)	90.2% (n=21)	75% (n=4)
肝移植	—	100% (n=3)	75% (n=8) (100% n=6)*

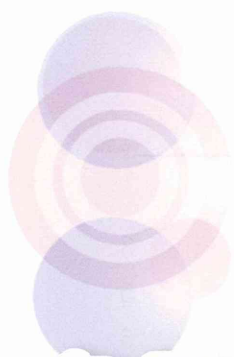
表 5：術式別・病型別治療効果 5 年継続率

病型別に各術式の 5 年継続率を比較すると、I 型に対する嚢胞開窓術 79.0%(n=22)、II 型に対する肝切除術 90.2%(n=21)、III 型に対する肝移植 100%(n=6,移植合併症による早期死亡 2 例を除く)がそれぞれ良好な結果であった。



### 病型別多発性嚢胞腎合併

	I 型	II 型	III 型
多発性嚢胞腎 有	22	45	20
多発性嚢胞腎 無	59	18	7



# 多発性肝嚢胞 診療ガイドライン

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構築」班

2013年3月

# 多発性肝嚢胞診療ガイドライン

## 目次

---

はじめに	3
1. 典型的な疾患像	5
2. 多発性肝嚢胞の概略	5
3. 疾患概念	5
4. 疫学と自然史	7
(1) ADPKD	7
(2) ADPLD	8
5. 診断基準	9
(1) PCLD の診断	9
(2) ADPKD の診断	9
(3) ADPLD の診断	9
6. 遺伝子	9
(1) PRKCSH 遺伝子	10
(2) SEC63 遺伝子	10
(3) 遺伝学的検査	10
7. 症状	11
8. 重症度分類 (病型)	11
9. 治療	13
(1) 治療適応	13
(2) 治療方法と治療成績	13
(3) 各治療法の概要	16
1) 嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法	16
2) 肝動脈塞栓療法 (TAE)	18
3) 嚢胞開窓術	24
4) 肝切除術	25
5) 肝移植	27
文献	29

## はじめに

---

多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease: PCLD) は遺伝性疾患であり、肝内胆管の形成異常のために発症すると考えられている。本研究班では成人発症の PCLD を対象とした診療ガイドライン策定の為、疫学、治療及び遺伝子変化に関する研究を行った。類縁疾患として先天性肝線維症などの先天性疾患があるが、臨床病態が異なるため本研究班では対象としていない。PCLD は重度の症状を呈することがまれであるため、医療機関を受診する患者が少なく、診療経験が蓄積されにくい。そのため、ガイドラインなどの診療指針の整備がなされておらず、その治療は手探りの状態で行われている。

本研究班では PCLD の治療について全国アンケート調査を行った。その結果とこれまでの報告に基づき、現時点での本邦における PCLD の治療適応、方法、結果についてまとめた。ランダム化比較試験や前向き試験などのエビデンスレベルの高い報告がないため、本診療ガイドラインでは治療の推奨度を示すことはできないが、PCLD の診療にあたり、参考にして頂けるものと考えている。

2013年 3月

厚生労働省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構築」班  
(班長：大河内信弘)

【本ガイドラインにおける疾患名について】

PCLD (多発性肝嚢胞)	ADPLD (常染色体優性多嚢胞性肝疾患)		
	ADPKD (常染色体優性多発性嚢胞腎)		
ARPKD (常染色体劣性多発性嚢胞腎)	同一疾患	肝線維性 多嚢胞性疾患	肝胆道線維性 多嚢胞性疾患
CHF (先天性肝線維症)			
Caroli 病			
胆管性微小過誤種 (von Meyenburg complexes)			
総胆管嚢腫			



## 1. 典型的な疾患像

中年女性。腹部膨満、食後早期の満腹を主訴に医療機関を受診。画像検査で肝内に大小の嚢胞が多数存在する。肝障害は全くないか、軽微である。

## 2. 多発性肝嚢胞の概略

肝内に多数の嚢胞が存在する。特に女性において顕著な症状がある。肝嚢胞は思春期以降に明らかになり、成人期早期～中期の出産可能年齢においてその数や大きさが増大する。約半数の症例に多発腎嚢胞を伴っているが、その場合の診断は常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）に合併した多発性肝嚢胞である。それ以外の約半数は腎嚢胞を合併しておらず、常染色体優性多嚢胞性肝疾患（ADPLD）と考えられる。

## 3. 疾患概念<sup>1, 2)</sup>

多発性肝嚢胞は遺伝性疾患の一つであり、肝臓のみに嚢胞が多発する ADPLD、または腎臓にも嚢胞が発生する ADPKD がある。その違いにかかわらず、多発性肝嚢胞の自然史は似ており、症状のない患者が多数であるが、約 3% に重度の症状が見られる。嚢胞による肝腫大により栄養障害をきたし、死に至る可能性がある。また、ADPKD では成人期晩期になると腎不全のリスクが増大する。

ADPKD は肝線維性多嚢胞性疾患（hepatic fibropolycystic disease）の一つであり、この疾患群には他に常染色体劣性多発性嚢胞腎（autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD）、先天性肝内胆管拡張症（congenital intrahepatic ductal dilatation: Caroli 病）、先天性肝線維症（congenital hepatic fibrosis: CHF）が含まれる。しかし、ARPKD、Caroli 病、CHF の発症は新生児期～若年期に多く、また、肉眼的に肝嚢胞を認めることが少ないなど、その疾患像は ADPKD と異なる部分が多い。（MEMO-1【用語注釈】参照）

### MEMO-1【用語注釈】

#### 多発性肝嚢胞（polycystic liver disease: PCLD, PLD）

英語を基本とすれば多嚢胞性肝疾患がより正しい日本語訳と考えられるが、多発性肝嚢胞が一般的な名称である。医中誌 Web における検索では多発肝嚢胞、多嚢胞性肝疾患、多発肝嚢胞症、多発性肝嚢胞症などの用語が用いられている。

#### 常染色体優性多嚢胞性肝疾患（autosomal dominant polycystic liver disease: ADPLD）<sup>3-5)</sup>

狭義には多発性嚢胞腎を伴わない多発性肝嚢胞の疾患名であるが、ADPKD に伴った多発性肝嚢胞の呼称として用いている文献がある。また、この疾患を Isolated ADPLD, Isolated PCLD, また、単に PCLD と記述している文献もあり、定まっていない。本ガイドラインでは狭義の意味として用いる。原因遺伝子については後述する。

#### 常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD)

遺伝子変異により両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる遺伝性疾患である。嚢胞は多臓器にわたり、肝臓、脾臓、精巣、くも膜に好発する。肝嚢胞の頻度は女性に多く、経産婦では肝嚢胞が増大傾向とも言われている。本疾患の85%以上に肝嚢胞が見られる。詳細は後述。

#### 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD)<sup>5, 6)</sup>

常染色体劣性遺伝の形式をとる遺伝性多発腎嚢胞疾患である。発症時期により周産期型、新生児期型、幼児期型に分類され、門脈域の線維化と胆管増生および胆管と交通を持たない異常胆管が嚢胞を形成する。病態としてCHF、Caroli病と重複する部分がある。臨床症状の主体は腎障害であり、腎集合尿細管の嚢胞状拡張により腎はスポンジ状となり腎皮質・髄質の境界が消失する。周産期型は腎・肺の低形成により6週間以内で死亡し、新生児型、幼児期型の生存例の80%が15歳以上まで生存するが、20歳までに末期腎不全に移行する。幼児期型などの生存例では肝線維化に伴う肝硬変、門脈圧亢進症の症状が出現するが、肉眼的に肝嚢胞を認めることは少ない。ARPKDはADPKDより稀(20,000～40,000人に1人)であり、重篤である。

#### 先天性肝線維症 (congenital hepatic fibrosis: CHF)<sup>6, 7)</sup>

Ductal plateの形成異常によって増生した細胆管周囲に生じる高度の線維化と考えられている。その遺伝形式は常染色体劣性遺伝であるが、散発例の報告も見られる。比較的まれな疾患であり、わが国では200例程度が報告されている。主症状は門脈圧亢進による消化管出血と肝脾腫であり、黄疸、腹水、肝性脳症などの肝不全症状は見られないことが多い。通常は小児から青年期に診断されることが多いが、50-60歳代までの成人の広い年齢層で観察される。確定診断は生検によるが、肝硬変と異なることとして、肝小葉構造、肝細胞は正常像が比較的保たれていることが挙げられる。

#### 先天性肝内胆管拡張症 (congenital intrahepatic ductal dilatation: Caroli病)<sup>2, 6)</sup>

太い肝内胆管レベルでの胆管の形成障害に起因すると考えられ、比較的太い肝内胆管の文節性・嚢状の拡張像を呈する疾患である。頻度は百万人に1人程度で性差はなく、80%が30歳になるまでに発見される。わが国では200例程度が報告されている。嚢状に拡張した胆管と総胆管は交通しているため、逆行性の胆道感染症をきたしやすく、肝内結石、肝膿瘍などの病態を引き起こす。胆管炎の頻度は30～45.3%である。思春期前後に発熱や腹痛をきたして発症するケースが多い。CHF合併例では線維化の結果として生じる門脈圧亢進症の合併が多く、随伴症として食道静脈瘤の併存が多い。頻度としては約18%と報告されている。また、胆管細胞癌が2.5-16%に発生することが知られている。その他、症状の有無にかかわらず肝腫大は多くの症例で認められる。



#### 肝線維性多嚢胞性疾患 (hepatic fibropolycystic disease)

ADPKD, ARPKD, Caroli 病, CHF は発生学的異常 (ductal plate malformation) により肝内胆管系の形成異常, 嚢胞形成を示す疾患であるが, これらはしばしば合併することが経験され, 現在では一連の疾患群として考えられており, 肝線維性多嚢胞性疾患と総称する. 現在, Caroli 病は CHF の一亜系とされており, Caroli 病/CHF は ARPKD の肝胆管病変と考えられるようになっている. 肝線維性多嚢胞性疾患に総胆管嚢腫 (choledochal cyst), 胆管性微小過誤種 (biliary microhamartoma, von Meyenburg complexes) を含め, 肝胆道線維性多嚢胞性疾患 (hepatobiliary fibropolycystic disease) と呼ぶことがある.

#### 4. 疫学と自然史<sup>5,9)</sup>

PCLD は剖検にて0.05～0.13%に見られる, 比較的まれな病態である. 成人発症の PCLD には多発腎嚢胞を伴う ADPKD と腎嚢胞を合併しない ADPLD がある. 両者の原因遺伝子は異なるが, 自然史は似ている. 症状のない患者が多数であるが, 約3%に重度の症状が見られる.

##### (1) ADPKD<sup>5,8,10)</sup>

医療機関を受療している ADPKD 患者数は人口2,000～4,000人に1人という頻度が報告されている. 両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し, 腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる遺伝性疾患である. 特に頭蓋内動脈瘤, 僧帽弁異常, 大腸憩室などが問題となる. 嚢胞は多臓器にわたり, 肝臓, 脾臓, 精巣, くも膜に好発する. ADPKD における肝嚢胞の頻度と数は加齢, 女性, 嚢胞腎の重症度, 腎障害の重症度により増加する. 患者の85%以上に肝嚢胞が見られ, 年齢別では15-24歳の58%, 25-34歳の85%, 35-46歳の94%に肝嚢胞が見られる. 肝嚢胞の頻度は女性に多い. 経産婦では肝嚢胞が増大傾向となり, 重症の肝嚢胞疾患は妊娠ならびに女性ステロイドホルモンの使用に関係があると言われている. ADPKD で生じる肝嚢胞は胆管性微小過誤種の拡張胆管が大きくなったものだと考えられている. すなわち, ductal plate malformation の部位としては比較的末梢の胆管である. (MEMO-2【発生学的要因について】参照)

## MEMO-2 【発生学的要因について】

### Ductal plate malformation (DPM)<sup>2, 8)</sup>

肝内胆管は胎生8週頃、門脈域の間葉系組織に接している肝芽細胞から発生する。肝芽細胞が肝実質細胞と門脈域の境界を縁取るように胆管上皮に分化する(ductal plate)。胎生12週頃になると ductal plate の一部が二層化して拡張し、管腔を形成するようになり、その他は apoptosis により消失する(ductal plate remodeling)(図1)。胎生20週頃には管腔構造が肝内胆管を形成する。この remodeling の過程の障害を ductal plate malformation という。形成異常が起こる胆管は Caroli 病 > CHF > 胆管性微小過誤種の順で大きな胆管である(図2)。

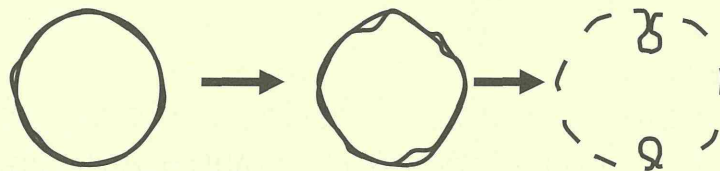


図1 Ductal plate と ductal plate remodeling  
(文献8より改変)

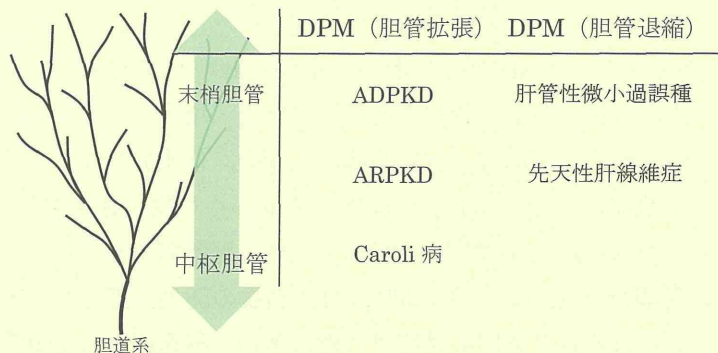


図2 疾患別の Ductal plate malformation (DPM) が起こる胆管部位とその形式(胆管拡張あるいは胆管退縮)(文献8より改変)

## (2) ADPLD<sup>1)</sup>

ADPLD の発症は10万人に1人程度と見積もられているが、詳細な頻度は不明である。肝臓のみに嚢胞が多発する遺伝性疾患であり、ADPKD のように腎臓などの多臓器に嚢胞がみられることはない。原因遺伝子も ADPKD とは異なる。ADPLD は ADPKD と同様に男性より女性に多く見られ、症状のある ADPLD 患者は女性が主である。多産、経口避妊薬、エストロゲン置換治療は増悪因子である。

## 5. 診断基準

ADPKD, ADPLD のいずれの疾患においても, 現時点では一般臨床における遺伝子診断は行われていない.

### (1) PCLD の診断<sup>1, 3)</sup>

超音波検査, CT などの画像検査で肝内に15個以上の肝嚢胞が存在すること, また, PCLD の家族歴がある場合は4個以上の肝嚢胞が存在することから診断する. PCLD に特異的な検体検査はない. 肝機能は保たれていることが多いが,  $\gamma$ -GTP, ALP, AST, ALT が軽度上昇を示すことがある. また, CA19-9が上昇することがある.

### (2) ADPKD の診断<sup>10)</sup>

CTにて両側腎臓にそれぞれ5個以上の腎嚢胞が存在することから診断する. ADPKD と診断された場合, 頭蓋内動脈瘤, 僧帽弁異常, 大腸憩室などの併存疾患のスクリーニングのためなどに以下の診療を行うことを検討する.

- a. 家族歴の聴取: 腎疾患患者の有無, 頭蓋内出血・脳血管障害患者の有無
- b. 既往症の聴取: 脳血管障害, 尿路感染症
- c. 自覚症状の聴取: 肉眼的血尿, 頭痛
- d. 身体所見: 血圧測定, 心雑音の有無, 浮腫の有無
- e. 血液・尿検査: 血算, 血液生化学(総蛋白, アルブミン, 電解質, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸など), 尿検査一般, 尿沈渣
- f. 画像検査: 心エコー, 注腸検査

### (3) ADPLD の診断<sup>1)</sup>

ADPKD の診断基準に当てはまらない場合, ADPLD と診断する. 脳動脈瘤のスクリーニングは必要ない. また, 心雑音がなければ僧帽弁のスクリーニングは必要ない.

## 6. 遺伝子

ADPKD については, polycystic kidney disease 1 (PKD1) 及び PKD2が病因遺伝子として同定されている. 両遺伝子の変異は腎病変の重症度に関連しており, 特に PKD1変異を持つ患者の大部分は, 末期腎不全に至ることが報告されている.

ADPLD は, PCLD 家系の連鎖解析により第19染色体 (19p13.1-13.1) が病因遺伝子の候補領域であることを特定した<sup>11)</sup>. その後, この領域に存在する protein kinase C substrate 80K-H (PRKCSH) 遺伝子の変異が ADPLD の要因であることが分かった<sup>12, 13)</sup>. さらに小胞体の膜タンパクをコードする SEC63遺伝子の変異も ADPLD の病因遺伝子であることが報告されている<sup>14)</sup>.



### (1) PRKCSH 遺伝子

小胞体の N 結合型糖鎖に作用するグルコシダーゼ II の  $\beta$  サブユニットである hepatocystin をコードしている。オランダの複数の家系でスプライス受容部位に共通の変異 (1138-2A  $\rightarrow$  C) を認めているが<sup>12, 15)</sup>、変異の種類は多様である<sup>13, 16)</sup>。オランダの家系以外でも北米、フィンランド及びベルギーで遺伝子変異が報告されているが、台湾においては解析を行った20症例の ADPLD では変異が認められていない<sup>17)</sup>。遺伝子変異と嚢胞形成の機序との関連は分かっていないが、変異細胞株を用いた研究では、培養液中に hepatocystin が分泌されることが報告されている<sup>15)</sup>。しかし、臨床検体を使用した解析では、嚢胞内溶液中に hepatocystin の分泌は認められていない<sup>18)</sup>。

### (2) SEC63 遺伝子

この遺伝子がコードする SEC63 タンパクは、小胞体の膜に局在しており、SEC61 や SEC62 と複合体を形成してタンパク輸送に関与している。PRKCSH 遺伝子と同様に複数の変異が報告されている<sup>14)</sup>。胎児組織において、PRKCSH 遺伝子がコードする hepatocystin は胆管及び肝細胞に発現が強く認められるが SEC63 タンパクは胆管にのみ弱い発現が認められる。ADPLD 組織では、PRKCSH 遺伝子の変異を持つ症例の嚢胞上皮において hepatocystin の発現低下認められたが、SEC63 遺伝子については変異の有無に関わらず SEC63 タンパクの発現が確認されている。SEC63 の変異は、嚢胞の形成に関与していると推測される PRKCSH 遺伝子とは別の機序で ADPLD を引き起こしていると考えられている<sup>19)</sup>。

### (3) 遺伝学的検査

「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会 (2011年2月) に基づき PCLD に対する遺伝学的検査の適応についてまとめた。

#### 1) すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査

すでに発症している患者に対して PCLD の確定診断を行う場合、腹部超音波ならびに CT 検査により容易に診断が可能であるため、遺伝子検査を実施する必要はない。

#### 2) 非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査

PCLD 発症前の予防法や発症後の治療法が確立されていないので実施するべきではない。

#### 3) 同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査

本人に変わって検査の実施を承諾することのできる立場にあるものの代諾を得る必要がある。未成年者の発症前診断については、原則として本人が成人して自立的に判断できるまで実施を延期すべきである。

#### 4) 薬理遺伝学検査

薬物応答を関連する遺伝子変異が定義されていないため、対象とならない。