

小児期に発症したカロリ病の全国調査（二次調査）

研究分担者

工藤 豊一郎 水戸済生会総合病院主任部長

玉井 浩 大阪医科大学大学小児科学教授

研究要旨

本邦でカロリ病として報告されている先天性の肝内胆管拡張症について、小児期発症例の全国調査を小児が受診する医療機関を対象に行った。

12例（男7例、女5例）の報告があり、うち8例は常染色体劣性多発嚢胞腎（ARPKD）の胆管病変を伴う症例であった。4例が非ARPKDであった。

非ARPKD例とARPKD例で臨床的な差異の有無を比較したが、際立った差異は検出されなかった。ARPKDと同様の重症度を示す可能性があり、指定難病の制度の均てん性を考えると今後難病指定の候補となるべき疾患群と思われ、引き続き調査を要すると思われた。

A. 研究目的

カロリ（Caroli）病は先天性の肝内胆管拡張症であり、肉眼で多発性・分節状・嚢状の拡張をみるものを指す（Suchyらによる）。

病因は、狭義の先天性胆道拡張症が膵胆管合流異常に由来すると考えられるのに対し、本症は原始胆管板の形成不全（ductal plate malformation）が関係するとされる。また、dibrocystic diseaseに関する分子機序の解明が進み、本症には一次繊毛の機能異常が関与すると推定されつつある。

欧米では先天性肝線維症を伴うものをCaroli syndromeとし、Caroli diseaseはほかに肝病変のないものをさす。腎のう胞など他臓器病変を伴いfibrocystic diseaseを呈する例が多い。

本邦ではCaroli syndromeが広く知られておらず、ほとんどはカロリ（Caroli）病として記載されている。本症の稀少性を反映した現状と思われ、しばしば常染色体劣性多発嚢胞腎（ARPKD）の胆管病変がカロリ病とされている。

ARPKD以外のカロリ（Caroli）病に関する疫学調

査はほとんどなく、小児慢性特定疾患（旧制度）の「肝内胆管拡張症」申請数で推測される程度にとどまっていた。

今回仁尾班ではARPKD以外のカロリ（Caroli）病について疫学調査を行い、症状・診断法・合併症・肝移植の有無などをARPKDと対比しつつ検討した。

B. 研究方法

1. 一次アンケート

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する疫学調査」の一環として、2000年以降に新規に診断したカロリ（Caroli）病症例の有無をアンケート調査した。

2. 二次アンケート

一次アンケートで対象疾患「有」の回答で、二次アンケートへの協力を了解した施設に対し二次アンケートを実施した。

C. 研究結果

1) 解析症例

一次調査で 35 例、二次調査で 12 例の回答を得た。生年月日などで判定可能な重複症例はなかった(男 7 例、女 5 例)。

2) 解析項目

(1) ARPKD かどうか

非 ARPKD 例	4(男 2、女 2、4-11 歳)
ARPKD 例	8(男 5、女 3、2 か月-16 歳)

(2) 症状 (複数回答あり)

肝腫大があるが、明確な症状は乏しいと思われた。

	非 ARPKD	ARPKD
不明熱	0/4	4/8
上腹部痛	0/4	2/7
肝腫大	3/4	4/7
吐血	0/4	1/6
下血	0/4	1/6
その他	白色便 1	腹部膨満 1

(3) 診断に至る画像検査

腹部エコーは必ず行なわれているようであった。

	非 ARPKD	ARPKD
腹部エコー	4/4	7/8
腹部 CT	3/4	4/8
腹部 MRI	3/4	4/6

(4) 画像所見

比較的特異的とされる Central Dot Sign は非 ARPKD 例で記載されていない様子だった。

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝内胆管拡張	2/4	7/7
Cwnreal Dot Sign	0/4	4/7
多発性肝嚢胞の除外	3/4	6/7

(5) 合併症

非 ARPKD に特徴的な状態は検出されなかった。

	非 ARPKD	ARPKD
多発性肝膿瘍	0/4	0/7
肝細胞癌	0/4	0/7

慢性肝不全	0/4	2/7
門脈圧亢進症	2/4	2/7
肝肺症候群	0/4	0/7
肺高血圧	0/4	2/7
肝性脳症	0/4	2/7

(6) 肝および腎移植の実施

差は検出されなかった。

	非 ARPKD	ARPKD
肝移植の実施	0/3	2/8
腎移植の実施	1/3	1/8

(6) 予後

緩慢な進行が知られており、長期予後は成人期の調査を要すると思われた。

	非 ARPKD	ARPKD
死亡を確認	0/3	1/8

D. 考察

本邦でカロリ病として報告される病態において、ARPKD 以外の症例の存在が確認された。ARPKD はすでに「多発性嚢胞腎」として指定難病に指定されているが、同様の病態を示す非 ARPKD のカロリ病があること、腎移植を要した例も確認されたことは予後を考える上で意義があると思われた。

本症は症状が乏しく、肝腫大あるいはそのほかの理由で行なわれた腹部エコーで見出されることがあるが、検査されなければ発見されにくい疾患であることがこの調査でもうかがわれた。

進行も緩慢とされ、非 ARPKD 例では死亡例も確認されなかった。生命予後など長期予後の確認は成人期の調査を要すると思われた。

本症の病因は上皮細胞表面の一次繊毛の機能異常と推測され、ADPKD(*PKD1/2* 遺伝子異常)のほか、ネフロン癆(*NPHP1-13* 遺伝子異常)、Joubert 症候群(*JBTS1-17* 遺伝子異常)など多彩な遺伝子異常の表現型とみられるが、症状と遺伝子を結びつける知識もあまり普及しておらず、研究機関で検討されるに至らない例があるものとみられる。

今後は成人領域に拡大した調査が望まれる。

E. 結論

本邦のカロリ(Caroli)病には、ARPKD 以外の疾患を含むことが明らかになった。

ARPKD 例はすでに指定難病であるので、積み残された fibrocystic disease 例を念頭に成人期の調査を進めたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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