

カロリ病診療指針(案)

水戸済生会総合病院小児科
工藤 豊一郎

1. 疾患概要

本症は先天性の肝内胆管拡張症であって、肉眼で肝内胆管の多発性・分節状・嚢状の拡張をみるものが古典的である[1, 2]。欧米でCaroli disease は先天性肝線維症を伴わないものを指し、伴うものはCaroli syndrome として区別されている。本邦でカロリ(Caroli)病として報告されるものはCaroli syndromeに相当し、先天性肝線維症を伴うものが大部分である。本症の拡張肝内胆管は逆行性胆道感染症をきたしやすく臨床的問題になる。

成因には原始胆管板の形成不全(ductal plate malformation)が関与するとみられている[1, 2]。

臨床的には、カロリ病ないしCaroli syndrome をきたす背景疾患として最も多いのは「多発性嚢胞腎」である。その責任遺伝子PKHD1の産物は細胞表面にある非運動性の一次繊毛(primary cilia)基部のbasal bodiesに局在する。「多発性嚢胞腎」以外のカロリ病をきたす背景疾患としては、ネフロン癆(NPHP locusの遺伝子異常(WDR19遺伝子異常など[3]))、Joubert症候群(JBTS locusの遺伝子異常)、Jeune症候群(JATD2 locusのIFT80遺伝子異常)などが報告されている。これらの疾患の遺伝子は一次繊毛の機能に関与していると推測され、関係する疾患を繊毛病(cilinopathy)と総称することがある[4]。すなわち、一次繊毛を構成する分子の異常が、腎嚢胞、肝臓・胆管の異常、網膜色素変性症などの異常をもたらすことが判明しつつある。

なお「多発性嚢胞腎」はすでに指定難病とされているため対象から除外する。類縁疾患の「多発性肝嚢胞」はより末梢の胆管から発生するものであり、胆道との交通を持たず、病態はやや異なるためやはり除外する。

2. 疫学

多発性嚢胞腎を背景としないカロリ病はごく稀な疾患であり、難治性疾患等政策研究事業「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研究」(仁尾班)平成27年度全国調査(仁尾班調査:0-20歳)では4例が確認されている。現状ではこれが最も信頼できる症例数である。

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」(加藤班)平成23年度報告「小児慢性特定疾患治療研究事業の小児慢性消化器疾患分野における改善余地の検討」によれば、カロリ病と申告した小児慢性特定疾病利用者は0-20歳で例年4-9名であった。

ほか、日本肝移植研究会の症例登録によれば、1964年から2013年のわが国の全ての肝移植例7,474例中15例がカロリ病と登録されていた。

3. 臨床病型

多発性嚢胞腎を含むカロリ病において、病変は肝の両葉に分布する例が多いが、左右いずれかの肝葉にのみ出現する例がある[2]。

4. 臨床所見

肝症状が現れる時期は幼児期から60歳代まで幅広い。肝腫大がみられる。胆道感染が臨床的な問題であるが、先天性肝線維症を伴う場合は門脈圧亢進症も同様に問題であり、症例によって難治性胆管炎が主であるか、門脈圧亢進症が前景に立つかは異なる[1][5]。難治性胆管炎では胆汁うっ滞、腹痛、不明熱、肝膿瘍、敗血症、成長障害、肝の合成能低下などをみる。門脈圧亢進症では悪化とともに吐下血、肝肺症候群、肝性脳症などをみる。若年のうちから胆石、胆管細胞癌の合併に注意を要する。肝肺症候群を合併すると酸素飽和度低下、頻脈、労作時の多呼吸、バチ状指などをみる。

肝症状以外の、合併する腎病変・眼病変・中枢神経病変などによる症状を伴うことが多い。

5. 参考となる検査所見

1) 組織学的にも胆管拡張がみられ、その胆管内に球状突起物や架橋構造をみることが多い。しばしば ductal plate malformation をみる。

6. 診断の根拠となる検査所見

- 1) 腹部超音波検査など画像検査で肝内胆管の嚢胞状拡張をみる。多くは多発性分節状である。
- 2) 造影 CT で拡張胆管内に微小な点状の造影効果 (central dot sign) をしばしば認める。MRI、MRCP では central flow void sign である。
- 3) 画像検査で肝内結石・胆石をみることが多い。

7. 診断基準

A. 主要症状および所見

1. 肝腫大をみることが多い。
2. 胆管炎に伴う発熱・腹痛をみることが多い
3. 胆石に伴う腹痛・黄疸をみることがある。
4. 門脈圧亢進症に伴う吐下血、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症をみることがある。

B. 画像検査所見

1. 画像検査で肝内胆管の嚢胞状拡張をみる。多くは多発性分節状である。

2. 造影 CT で拡張胆管内に微小な点状の造影効果 (central dot sign) をしばしば認める。MRI、MRCP では central flow void sign である。ほか画像検査で肝内結石・胆石をみることが多い。

C. 病理所見

1. 組織学的にも胆管拡張がみられ、その胆管内に球状突起物や架橋構造をみることが多い。しばしば ductal plate malformation をみる。

D. 鑑別診断

指定難病(告示番号 67)「多発性嚢胞腎」を所定の診断基準によって除外する。
画像検査または病理所見で肝内胆管拡張ではない肝嚢胞による「多発性肝嚢胞」を除外する(難治性疾患克服研究事業「多発性肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と資料バンク構築」班「多発性肝嚢胞診療ガイドライン」も参照する[5])。

<診断方法>

A に挙げる症状のいずれかがみられ、B 1 が示され、A および B と矛盾せず D が除外されたものを本症とする。C は必須ではないが矛盾しないことが必要である。

8. 重症度分類

重症度 2 以上を対象とする。

軽快者: カロリ病に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度 1: カロリ病に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。

重症度 2: カロリ病に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。

重症度 3: カロリ病に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

① 胆道感染の定義(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。)

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)				
A-2. 血液検査:炎症反応所見				
B. 胆汁うっ滞所見				
B-1. 黄疸の出現または増悪				
B-2. 血液検査:肝機能検査異常				
確診 A、Bすべての所見を認めるもの				
疑診 A、Bのいずれかを認めるもの				
注 A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase				
域値	A-1:	発熱	BT>38°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu l$)	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 \times STD
			γ -GTP (IU)	>1.5 \times STD
			AST (IU)	>1.5 \times STD
			ALT (IU)	>1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度

1+. 胆管炎を一回以上発症し、その累積入院加療期間が1か月未満のもの。

2+. 胆管炎による累積入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。

3+. 胆管炎による累積入院加療期間が6か月以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる。)

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない。

2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈

瘤の場合もこれに準ずる。

出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

肺血流シンチグラフィでシャント率 15%以上または動脈血で AaDO₂ が 15mmHg 以上かつ、

1+. PaO₂ が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 93-95%)

2+. PaO₂ が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上(参考所見:経皮酸素飽和度では 85-92%)

3+. PaO₂ が室内気で 50 mmHg 未満(参考所見:経皮酸素飽和度では 84%以下)

③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる)

診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg

c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg

d. 肺血管抵抗 (PVR) > 240dyne/sec/cm²

2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 門脈圧亢進症症状

1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

4. 関連する病態:

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

② 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.3~1.2	2.0以上3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dl) (BCG法)	4.2~5.1	3.0以上3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/ μ l)	13~35	5以上10未満	5未満
プロトロンビン 時間 (PT) (%)	70超~130	40以上70以下	40未満
腹 水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳 症 (表1)	—	I度	II度以上

表1 昏睡度分類

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒リズムに逆転。 多幸気分ときに抑うつ状態。 だらしなく、気にとめない態度。	あとで振り返ってみて判定できる。
II	指南力（時、場所）障害、 物を取り違える（confusion） 異常行動 （例：お金をまく、 化粧品をゴミ箱に捨てるなど） ときに傾眠状態（普通のよびかけで開眼し 会話が出来る） 無礼な言動があったりするが、他人の 指示には従う態度を見せる。	興奮状態がない。 尿便失禁がない。 羽ばたき振戦あり。
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴 い、反抗的態度をみせる。 嗜眠状態（ほとんど眠っている）。 外的刺激で開眼しうるが、他人の指示には 従わない、または従えない（簡単な命令に は応じえる）。	羽ばたき振戦あり。 （患者の協力がえられる 場合） 指南力は高度に障害。
IV	昏眠（完全な意識の消失）。 痛み刺激に反応する。	刺激に対して、払いのける動 作、顔をしかめるなどがみら れる。
V	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない。	

6. 身体活動制限: performance status

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウまたはエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

区 分	一 般 状 態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの 例え、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
胆道感染	－	1+	2+	3+
食道静脈瘤	－	1+	2+	3+
肝肺症候群	－	1+	2+	3+
門脈肺高血圧症	－	ND	2+	3+
門脈圧亢進症症状	－	1+	2+	ND
皮膚搔痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

9. 鑑別診断

- 1) 原発性硬化性胆管炎
- 2) 閉塞性病変による肝内胆管拡張
- 3) 多発性肝嚢胞
- 4) 先天性胆道拡張症

10. 治療

A. 保存的治療

- ・逆行性胆管炎に対する抗菌剤治療
- ・門脈圧亢進症に対する食道静脈瘤治療
- ・肝性脳症や門脈肺高血圧症に対する薬物療法

B. 外科治療[6]

- ・難治性胆管炎をきたす部分について部分肝切除
- ・肝切除では除ききれない場合、肝移植を考慮

11. 確定診断後のフォローアップ指針

- 1) 腎機能とあわせて評価しながら、外科治療のタイミングを計っていく。
- 2) 予防的な抗菌剤内服による胆管炎の再燃予防が有効な場合がある。
- 3) 胆管癌の合併に注意を払い、定期的検査で早期発見を図る。

12. 成人期に至った患者のフォローに関する課題・予後

難治性胆管炎や門脈圧亢進症の管理を継続するとともに、腎機能障害の合併例では腎移植時期とのバランスをみながら方針を決めていく。また、肝病変は悪性でなくとも占拠性の性格を帯びており、肝予備能の低い例がある。肉体労働は困難であるなどの条件を念頭にフォローしていく必要がある。

また胆管癌の合併に注意を払う。

13. 文献

1. Arnon R, J.M., Perez-Atayde A, Suchy F., *Chapter 41. Fibrocystic liver disease. Liver Disease in Children*, 4th ed., 2014: p. 710-727.
2. 原田憲一、佐藤保則、中沼安二、*先天性非腫瘍性嚢胞性疾患：多嚢胞性肝疾患，Caroli 病，前期性肝嚢胞*. 肝胆膵, 2013. **66**(4): p. 671-679.

3. Halbritter, J., et al., *Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy*. Hum Genet, 2013. **132**(8): p. 865-84.
4. 中西浩一、吉川徳茂、織毛病. 日児腎誌, 2012. **25**(2): p. 127-131.
5. 大河内信弘、福永潔、野口雅之ほか, 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「多発性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」班報告書, 2013.
6. Mabrut, J.Y., et al., *Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: long-term results of the French Association of Surgery Multicenter Study*. Ann Surg, 2013. **258**(5): p. 713-21; discussion 721.