

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

カロリ病

研究研究者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長
玉井浩 大阪医科大学 小児科 教授
研究協力者 工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 主任部長
角田知之 東京医科歯科大学 消化器病態学
(現 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 医長)

研究要旨:カロリ病は小児から成人に至る希少疾患であるが、アンケート調査項目から小児では胆管炎が成人では、多発性肝膿瘍、慢性肝不全、肝性脳症の調査項目がなかった。カロリ病における ARPKD は小児ならびに成人でも合併することが明らかとなった。カロリ病により就学・就業に困難をきたしている症例が存在し、肝移植しか治療法が無い本疾患において、医療的介入だけでなく、QOL 低下に対する社会的救済をどのようにおこなうべきかを検討する必要がある。さらに、小児から成人までのカロリ病を含む線維性多嚢胞性疾患の統一した概念ならびに診断の手引きの策定が必要である。

A. 研究目的

カロリ病は胎生期の ductal plate 形成不全に端を発し、出生後に肝嚢胞をきたすことから、肝嚢胞性疾患という疾患概念に包括されている(資料 1)。

線維性多嚢胞性疾患に分類される疾患の共通した特徴として、胎生期の胆管形成もとなる ductal plate の形成不全が認められる。Ductal plate とは、横中隔から形成された liver bud 内で TGF β と Notch signal の勾配によって門脈周囲に形成された 2 層の細胞層である。門脈側に近い細胞層が胆管細胞へと specification がかかり、Hhex や HNF6 などの発現が上昇し、一方で HNF4 α や FOXA といった遺伝子は抑制される。そして、胆管細胞へと分化し、2 層の細胞層だったものが remodeling され、閉じた管腔構造を形成するのが胆管形成の流れである(資料 2)。一方で、この胆管細胞への specification の障害や remodeling の異常によって ductal plate の形成不全をきたす。

カロリ病は Ductal plate malformation が組織学的に認められることが特徴である。本疾患は小児から成人にわたる希少疾患であり、小児期と成人期のアンケート調査を比較した。

B. 研究方法

アンケート調査で報告された、小児 11 症例、成人 16 例の調査項目の比較検討。

C. 研究結果

アンケート調査項目は、小児と成人で統一され

ていなかった(資料 3)。小児では胆管炎の調査項目がなかったが、成人では多発性肝膿瘍、慢性肝不全、肝性脳症の調査項目がなかった。ARPKD の合併例は、小児では 4 例(非合併例 7 例)、成人では 2 例(非合併例 14 例)であった。門脈圧亢進症は小児 ARPKD 非合併例では 2 例(50%)、ARPKD 合併例では 2 例(29%)、成人例では 2 例(13%)に認められた。

成人 16 例の年齢分布は 17~79 歳で、男女比は男:女=5:10(記載なし 1 例)であった。このうち、本疾患が原因で就学・就業に支障をきたしている症例が 6 例(38%)いた。症状の内訳は、難治性胆管炎 1 例(60 歳で死亡)、倦怠感 2 例、腹水 1 例、透析 1 例、不明 2 例であった。肝細胞癌の合併例はいなかった。

また、女性例では、出産歴のある症例が 6 例いた。(挙児数 1~3 人)

D. 考 察

本邦のカロリ病の症例において、成人では約 10%、小児では約 30%の頻度で ARPKD の合併が認められることが明らかになった。門脈圧亢進症はカロリ病での合併は少なく、先天性肝線維症で認められることが多いが、カロリ病と診断されている症例においても門脈圧亢進症例が存在することが明らかになった。慢性肝不全は、成人での認知度が少ない可能性がある。

また、本アンケート調査の結果から、カロリ病のために就学・就業に困難をきたしている症例が約

40%もいることが明らかになった。肝移植しか治療が無い本疾患において、医療的介入だけでなく、こうしたQOL低下に対する社会的救済をどのようにおこなうべきかを検討するためにQOLを中心とした三次調査をおこなう必要があると考えられた。また、本疾患における妊娠出産に関する指針の策定も必要と考えられる。

E. 結 論

小児から成人までのカリ病を含む線維性多嚢胞性疾患の統一した概念ならびに診断の手引きの策定が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

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。