

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

総合研究報告書

カロリ病

研究分担者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 主任部長

工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 部長

玉井浩 大阪医科大学 小児科 教授

研究協力者 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：アンケート調査による小児期から成人期に至るカロリ病の臨床経過では、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。また、慢性肝不全や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こうした症状を呈している症例がいることが明らかになった。このことは、カロリ病と先天性肝線維症が極めて overlap した病態にあることを示していると考えられる。今後は、カロリ病だけでなく、先天性肝線維症およびカロリ症候群と診断されている症例も含めて、組織学的所見を含めた臨床的特徴について検討をおこない、疾患概念の確立と個々の診断基準の策定を行うことが必要と考えられた。

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。先天性の肝疾患と考えられるが、その原因遺伝子は特定されておらず、病態も明らかになっていない。常染色体劣勢多嚢胞性腎症 (ARPKD) の合併がしばしば認められることが特徴である。また、カロリ病に類似した ductal plate 形成不全を呈し、ARPKD の合併も高頻度に認める疾患として、先天性肝線維症 (CHF) がある。CHF では肝門脈域の進行性線維化が認められる点がカロリ病と異なるが、カロリ病と先天性肝線維症の overlap した所見を呈する症例も存在し、カロリ症候群と呼ばれている。このことから、これらの疾患は一連の疾患スペクトラムにあるともされているが、病態については不明な点が多く、疾患概念の確立と診断基準の作成が求められている。

ARPKD はカロリ病および CHF のいずれにも合併することから、ARPKD の合併の有無からみたカロリ病の臨床的特徴を、アンケート調査をもとに集約した。

B. 研究方法

【アンケート調査】

アンケートは 10 施設から回答があり、小児 11 症例、成人 16 例が集まった。

C. 研究結果

アンケート調査の結果、カロリー病症例は小児 11 例、成人 16 例であった。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。

また、慢性肝不全状態にある症例は、小児 ARPKD 非合併例では 0 例、小児 ARPKD 合併例では 2 例 (29%) であった。(成人では慢性肝不全に関する調査項目なし)

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。(拳児数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。また、慢性肝不全や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こうした症状を呈している症例がいることが明らかになった。このことは、カロリ病と先天性肝線維症が極めてoverlapした病態にあることを示していると考えられる。今後は、カロリ病だけでなく、先天性肝線維症およびカロリ症候群と診断されている症例も含めて、組織学的所見を含めた臨床的特徴について検討をおこない、疾患概念の確立と個々の診断基準の策定を行うことが必要と考えられた。

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。肝移植しか治療法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

本研究班のご協力を得て、今後カロリ病ならびに先天性肝線維症を線維性多嚢胞性疾患(fibrocytic disease)と疾患概念を統一し、概念ならびに診断基準を作成・修正を行う。

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。