

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

先天性肝線維症に関する研究

研究分担者 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長 乾 あやの

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 講師 別所 一彦

研究協力者 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医長 角田 知之

研究要旨：先天性肝線維症は稀な遺伝性肝疾患であり、本邦における実態は明らかになっていない。近年、本疾患と Caroli 病は病態生理学的知見に基づき、繊毛病という疾患概念に包括されている。本疾患に合併しやすい常染色体劣勢多嚢胞性腎症も繊毛病に含まれており、これらの疾患との整合性のある診断基準は確立されていない。このため、我々は本研究において、全国調査などにより先天性肝線維症の疫学的調査をおこなうとともに、多嚢胞性腎症班会議と協力し、診療実態に即した整合性のある診断基準の策定を目指す。また、全国調査における QOL 調査結果を踏まえ、適切な医療体制の構築に寄与することを目指す。

A. 研究目的

先天性肝線維症は希少性肝疾患であり、その病態については不明な点が多いが、多嚢胞性腎症の合併頻度が高く、近年の研究から、両疾患ともに一次繊毛の異常に起因する疾患であることが明らかにされ、繊毛病に分類されている。また、先天性肝線維症よりも大型の肝内胆管を病変の首座とする Caroli 病は先天性肝線維症と overlap する臨床的特徴が多く認められることから、単一の疾患スペクトラムと考えられるようになってきた。しかし、こうしたことを踏まえた整合性のある診断基準は未だ確立されていない。また、疾患頻度が低いこともあり、本邦における疫学的特徴や診療実態も不明であり、QOL についても明らかとなっていない。

そこで我々は、我々は本研究を通じて先天性肝線維症の診断基準の作成と、全国調査による実態調査をおこなうことを本研究の目的とする。

B. 研究方法

本邦における先天性肝線維症の実態調査に関しては、小児慢性特定疾患として登録されている既存のデータ、および、新規に実施する全国調査のデータ解析により実施する。

小児慢性特定疾患登録データについては、成育医

療研究センター小児慢性特定疾病情報センターで管理されている平成 26 年度以前のデータ（以下、旧小慢データ）と、平成 27 年度以降に厚生労働省小児慢性特定疾病児童等データベースに登録されているデータのそれぞれについて利用申請をおこなう。

先天性肝線維症の全国調査については、これまでに Caroli 病の全国調査が終了していることから、その調査項目を参考に先天性肝線維症についての調査票を作成する。また、全国調査に必要な施設内倫理委員会へ申請をおこない承認を得る。そのうえで、本疾患の患者が通院していると考えられる、関連学会（日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植外科学会、日本小児外科学会、日本肝臓学会）の評議員在籍施設を対象に全国調査をおこない、そのデータを解析する。

実態調査をもとに、医療状況および QOL について評価をおこない、どのような医療体制、患者支援が望ましいのかを検討する。

診断基準の策定に関しては、常染色体劣勢多嚢胞性腎症について厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性腎障害に関する調査研究」班 多発性嚢胞腎ワーキンググループ（多嚢胞腎 WG）と連携し、Caroli 病等とも整合性がとれた、診療実態に基づく診断基準を策定する。

C. 研究結果

これまでに取得できている旧小慢データでは、平成17年～平成26年度までに全国で合計38例（生年月日をもとに重複症例は除外した）、男：女=20：18が23施設において登録を受けていた。発症時年齢は0歳（中央値）、肝腫大あり27例。肝生検は23例で実施され、全例所見を認めていた。就学状況については、通常学級21例、障害児学級2例、就学前および未記入13例であった。

全国調査については施設内倫理委員会の承認が得られたため、上記関連学会に対して、全国調査に必要な評議員在籍施設の開示申請をおこなう。多嚢胞腎WGの会議にて共同研究の申し入れをおこない、常染色体劣勢多嚢胞腎のレジストリーに先天性肝線維症およびCaroli病についての追加を依頼した。

D. 考 察

本邦においては、先天性肝線維症の症例は少なくとも数十名程度で存在していることが判明した。肝腫大は70%の症例で認められており、本疾患の診断契機となりうる所見と考えられた。発症時年齢の中央値が0歳となっているが、これは合併する多嚢胞性腎症に由来する新生児呼吸障害を契機に診断にいたった症例が含まれている可能性があることから、全国調査の際には調査項目として含める必要があると考えられた。

E. 結 論

今後、全国調査によりさらなる疫学調査を行うとともに、診断基準の作成を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsunoda T, Kakinuma S, Watanabe M, et al. Loss

of fibrocystin promotes interleukin -8-dependent proliferation and CTGF production of biliary epithelium. J Hepatol. 2019 Jul; 71(1): 143-152.

2. 学会発表

1. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会. Whole Exome SequencingにてPKD1遺伝子変異を同定した先天性肝線維症の姉妹例, 福岡智哉、別所一彦、福井美穂、大沼真輔、里村宜紀、安田恵紀、木村武司、橘真紀子、三善陽子、要匡、大藪恵一（2019年11月3日、奈良）

2. 第27回日本消化器関連学会週間『ヒトiPS細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的の探索』（2019年11月21日、神戸）

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

（共同研究者 角田知之）