

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

先天性肝線維症ならびにカロリ病に関する研究

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 准教授 別所 一彦

研究要旨

先天性肝線維症は小児期から肝線維化を来す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。一方でカロリ(Caroli)病は先天性の肝内胆管拡張症で、胆道系と交通のある肉眼的な多発性・分節状・嚢状の肝内胆管拡張が特徴とされている。本邦で報告されるカロリ病は先天性肝線維症を伴っていることが多く、多発性嚢胞腎を背景とする症例も多いなど、両者は類似点を持つことから、近年、カロリ病と先天性肝線維症は一次繊毛の異常により生ずる「繊毛病」の肝病型のスペクトラムであるとする考え方が受け入れられつつある。本研究では、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など他臓器分野の研究分野と協力し、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

先天性肝線維症は小児期から肝臓に線維化を来す希少性肝疾患である。一方で、カロリ (Caroli) 病は肝内胆管拡張症であり、肉眼で肝内胆管の多発性・分節状・嚢状の拡張を認めるものが古典的である。両疾患ともに、胎生期における胆管板の形成不全 (ductal plate malformation: DPM) が病態に関与すると考えられており、しばしば両者を合併する症例が認められる。また両疾患ともに、多発性嚢胞腎・ネフロン癆・Joubert 症候群・Jeune 症候群など一次繊毛の異常に起因する疾患を背景に持つ症例があることから、カロリ病と先天性肝線維症は繊毛病の肝病型のスペクトラムであることと考えられるようになってきた。

これまで先天性肝線維症の本邦での実態は明らかとなっていない。一方で、カロリ (Caroli) は難治性疾患等政策研究事業「小児期発症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 年度全国調査により、国内の小児 11 例、成人 16 例が明らかになっているが、先天性肝線維症を含む常染色体劣性多嚢胞性腎症以外の疾患との overlap は調査されておらず、繊毛病の中で整合性のある診断基準は確立されていない。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。

本研究では、繊毛病という分子病態学に基づいた

疾患概念の中で先天性肝線維症ならびにカロリ病が占める位置を明らかにし、診断基準を再策定することを目指す。また新たに策定した診断基準に基づく両疾患罹患者の実態調査および、適切な医療提供を目的とした関連診療科との連携構築を目指す。

B. 研究方法

令和 3 年度は、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 嚢胞性腎疾患研究班 常染色体劣性多発性嚢胞腎担当の担当者が計画していた「常染色体劣性多発性嚢胞腎レジストリ」に令和 2 年度までに作成していた先天性肝線維症およびカロリ (Caroli) 病に関する調査項目を統合し、日本小児腎臓病学会代議員、日本小児栄養消化器肝臓学会の代議員の名簿から、小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療している施設に、アンケートを行う。

また日本肝移植学会担当者から、本邦で過去に両疾患に対して行われた肝移植症例に関する症例データを収集し、肝移植の症例数、移植適応、予後の解析を行う。

C. 研究結果

「難治性腎障害に関する調査研究」班との共同調査では、調査項目の作成を行い、令和 3 年度は日本小児腎臓病学会代議員、日本小児栄養消化器肝臓学

会の代議員の名簿から、小児腎臓および小児肝臓を専門的に診療している施設に、対象者の有無を確認する一次調査を行った。

また日本移植学会に登録されている本邦でこれまで先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病に対してお施行された肝移植症例 69 例の情報を得た。その結果、両疾患に対する肝移植は他疾患に比べ予後が悪い可能性、併存する腎疾患が予後に影響している可能性が示唆された。また肝肺症候群など肝外合併症の評価が行われていないことが疑われた。現在移植実施施設に対して行う二次調査項目を策定中である。

D. 考察

今年度、腎合併症の見地から先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病の全国調査を開始することが出来た。今後腎以外の肝外合併症も含めた調査を行い、先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病の症例数を把握した上で、二次調査を行い、両疾患の共通点・相違点を明らかにする。また、今後先天性肝線維症及びカロリ（Caroli）病に対する肝移植の適応基準を検討する際には、とくに多嚢胞腎など肝外合併症も考慮する必要がある。

E. 結論

今後、全国調査による疫学調査を進めるとともに、肝外合併症を含めた先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病の診断基準、肝移植適応基準の作成を目指す。

F. 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

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）

第 46 回 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』（2019 年 11 月 3 日、奈良）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし