

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・囊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・囊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

カロリ病に関しては、上記厚生労働研究班による全国調査の実績があるため、まず本邦における先天性肝線維症の実態調査を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、カロリ病の全国調査で用いた調査項目を参考に調査票を作成し、倫理委員会の承認をたうえて、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行い、そのデータを解析する。また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

グループを含む織毛疾患の既存研究と連携し、先天性肝線維症や他の織毛病とも整合性の取れた、診療実態に基づく診断基準を策定する。さらに実態調査をもとに、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か検討する。

C. 研究結果

本邦においては、先天性肝線維症として旧小児慢性特定疾病データベースに平成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。発症時の年齢の中央値は0歳、肝腫大を27例に認めていた。また肝生検は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。

また多嚢胞腎WGの会議にて共同研究を開始し、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カロリ（Caroli）病についての項目を追加した。令和4年度には日本小児栄養消化器肝臓学会登録施設に加え、小児腎臓専門施設、成田班に参加の成人施設に対する一次および二次調査項目を策定し一次調査を行った（添付資料3）。さらに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く、併存する腎疾患が影響している可能性が示唆された。現在移植実施施設に対して行う調査項目を策定中である。

D. 考察

旧小児慢性特定疾病データベースに登録されている先天性肝線維症38名のうち、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。また、現在の小児慢性特定疾病の診断基準では、カロリ（Caroli）との鑑別が含まれていない。先天性肝線維症患者で胆管炎を発症する症例はカロリ（Caroli）の合併率が高いことが知られており、両疾患のoverlapの解析が必要と考えられた。このため今後行う全国調査の際には調査項目として胆管炎の罹患歴など、両者の鑑別のための項目も含める必要があると考えられた。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、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、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