

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

先天性肝線維症とカロリー病の肝移植適応基準策定にむけて

研究分担者（順不同）	済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 滋慶医療科学大学 医療管理学研究科	乾 あやの 別所 一彦
研究協力者（順不同）	金沢医科大学 小児外科 国立成育医療研究センター 臓器移植センター 国立成育医療研究センター 臓器移植センター	岡島英明 笠原 群生 内田 孟

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

先天性肝線維症とカロリ（Caroli）病は、常染色体潜性多発性嚢胞腎（Autosomal recessive polycystic kidney disease: 以下 ARPKD と略）を合併することが多く、そのほかネフロン癆・Joubert 症候群・Jeune 症候群などにも合併し、同一の遺伝子が検出されていることから、先天性肝線維症とカロリ（Caroli）病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ている。

先天性肝線維症やカロリ（Caroli）病は進行した場合、現時点では肝移植が唯一の救命手段であり、一方 ARPKD も腎移植の適応となる。本研究は、先天性肝線維症およびカロリ（Caroli）病で肝移植を施行された症例の検討を行い、その現状と肝移植適応基準の策定にむけての今後の検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

日本肝移植学会から提供された 18 歳以下で基礎疾患が先天性肝線維症ならびにカロリ（Caroli）病の移植例（期間：1991～2020 年）48 例について検討した。

C. 研究結果

男：女＝27：21 で、疾患の内訳は先天性肝線維症例：カロリ（Caroli）病例＝36：12 であった。全例が生体肝移植を施行され、移植時年齢は 0～18 歳（中央値 8 歳）であった。ドナーの年齢は 13～56 歳（中央値 39 歳）で 13 歳のドナーはドミノ移植により提供されていた。ARPKD 合併例は 5 例であった。転帰は肝移植後 6 例（12.5%）が死亡しており、全例が graft loss であった。その他 1 例は graft loss から再移植により生存していた。死因は敗血症 2 例、肺高血圧症 1 例、単純ヘルペスウイルスによる急性肝不全 1 例、自死 1 例、原因不明 1 例であった。この中には、生体肝腎同時移植例も 1 例含まれていた。

D. 考察

移植後の成績が予想していたより悪かった。肝移植後の免疫抑制療法には、カルシニューリン阻害薬を使用するため、その腎障害が副作用として挙げられる。先天性肝線維症、カロリ（Caroli）病では潜在的な腎機能低下を合併している可能性があり、移植前に腎機能評価を行い、移植後の免疫抑制療法には腎機能を考慮したきめ細かな管理が必要である。

カロリ（Caroli）病では、繰り返す胆管炎を合併していることが多く、感染症の管理が重要である。さらに明らかな腎機能低下を有する症例では、腎移植を先に施行するのが移植の成績向上に関与すると考えられるが、感染症の合併は腎移植では禁忌となっており、移植時期を決定するのが困難な場合がある。

先天性肝線維症ならびにカロリ（Caroli）病では、門脈圧亢進症による肺合併症が問題となるが、肝移植の適応となった症例では、移植後の呼吸器の管理は指摘されていない。むしろ、重度の肺合併症のために肝移植の適応外となった症例が存在する可能性がある。

E. 結論

先天性肝線維症ならびにカロリ（Caroli）病の肝移植では、腎臓を中心とした他臓器の評価をしながら移植適応基準を策定する必要があり、18歳以下の肝移植例の二次調査を行うことが必須である。

F. 研究発表

なし

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