

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

先天性肝線維症ならびにカロリ病に関する研究

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 乾 あやの
滋慶医療科学大学 医療安全管理学 別所 一彦

研究協力者（順不同） 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 福岡智哉

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になっていない。一方で、カロリ（Caroli）病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（ARPKD）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。

B. 研究方法

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 に所属する ARPKD の担当者とともに「常染色体劣性多発性嚢胞腎レジストリ」に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た調査票を作成し、日本小児腎臓病学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の代議員所属施設を対象に疫学調査を行う。令和 3～4 年度にかけては、上記の施設を対象に ARPKD に関する一次調査を行った。

C. 研究結果

小児腎臓病学会代議員の所属施設 130 施設、左記を含まない日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設 36 施設に対し一次調査票を送付し、それぞれ 124 施設 (95%)、20 施設 (55.5%) から回答を得た。回答の結果、ARPKD 診療経験がある施設は 49 施設で、一次調査時の診療状況は、対象施設のみで診療中 78 例、対象施設が他施設と併診中 49 例、また過去の診療経験に関しては、対象施設のみで診療 32 例、対象施設が他施設と併診 14 例、対象施設から他施設に紹介済み 33 例であった。また対象施設で診療している ARPKD の患者数は、1 例が 17 施設、2-5 例が 19 施設、6-10 例が 2 施設、12 例が 1 施設、25 例が 1 施設であった。

さらに、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員、日本小児肝臓研究会運営委員の所属施設を対象に「先天性肝線維症・カロリ病の全国調査」を行うべく、済生会横浜市東部病院で研究計画の倫理審査を受け、承認を得た。

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 ARPKD 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

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