

201024119A

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

# 新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的 な診断・治療に関する研究

平成 22 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 陽（国立成育医療研究センター）  
研究分担者 仁尾 正記（東北大学）  
工藤 豊一郎（筑波大学）  
坂本 なほ子（国立成育医療研究センター）

平成 23（2011）年 3 月



# 目 次

## I. 総括研究報告書

- 新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究  
松井 陽（国立成育医療研究センター） -----3

## II. 分担研究報告書

1. 新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究  
仁尾 正記（東北大学医学系研究科） ----- 13
2. わが国における胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な検討  
工藤 豊一郎（筑波大学大学院人間総合科学研究科） ----- 15
3. 便色調定量化カラーカードを用いた新システムのパイロット・スタディ  
坂本 なほ子（国立成育医療研究センター研究所） ----- 20

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 31

## V. 参考資料 ----- 39

〔I〕 総括研究報告書

統括研究報告書

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究

研究組織

研究統括	松井陽	国立成育医療研究センター	病院長
分担研究者	仁尾正記	東北大学大学院	医学研究科 教授
	工藤豊一郎	筑波大学大学院	人間総合科学研究科 講師
	坂本なほ子	国立成育医療センター研究所	成育社会医学部成育疫学研究室 室長
研究協力者	佐々木英之	東北大学大学病院	講師
	藤代 準	筑波大学	人間総合科学研究科小児外科 講師
	伊藤玲子	国立成育医療研究センター	消化器科 医員

研究要旨

本研究では、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の中でも胆道閉鎖症（以下、BA）の予後改善の鍵となる早期発見・早期手術実現のための補助手段として、1）優れた便色調定量化カラーカード（以下、新版便カラーカード）の開発、および、2）そのカラーカード導入システムの開発に取り組み、効果を評価する（医療の均てん化）。また、3）当該疾患の診断、治療、長期フォローアップ、肝移植までを網羅した総合的な管理の指針を確立し、4）新生児・乳児胆汁うっ滞症候群のうちBAと鑑別を要する新生児肝炎症候群、乳児劇症肝不全、先天性胆道拡張症の診断指針を作成することを企図している。

本年度、仁尾らは、宮城県における新版便カラーカードの導入について、自治体、医師会、小児科および産婦人科医会との連携を図り、平成 23 年 4 月より、順次導入できるように環境を整備した。また日本胆道閉鎖症研究会で行っている全国登録のデータベースの照合のために必要な手続きをおこない、次年度の照合作業のための環境整備をおこなった。工藤らは、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群を構成する多彩な疾患について、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データや肝移植研究会登録症例の集計データを解析し、その頻度を推測した。坂本は、神奈川県下において新版便カラーカードを利用したシステムを導入し、パイロット・スタディを開始した。

A. 研究目的

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群は、小児肝胆道疾患の中では罹患数、死亡数ともに最多である。その中でもBAの発症率は最多の9,000に1人と推定されており、現在の本邦の出生数を考慮すると年間120人が発症していると考えられる。本疾患の三主徴は、生後1カ月までは黄疸、淡黄色便、黄色尿であり、色を正確に確認することは患児の早期発見を導く。また、生後60日以内に治療（肝門部空腸吻合術）を行うと黄疸消失率も高く、特に生後30日以内で治療成績

が良い。こうしたことから、BAの予後改善の鍵である早期発見・早期手術実現のためには、黄疸や便色の異常の早期発見を促すことが大変重要と考えられる。現在、カラーカード(Lancet. 345. 1995. 1181)がスクリーニングツールとして一部の自治体で取り入れられている。しかしながら、現行のカラーカードは便のサンプル写真を印刷したもので、定量的な標準化はされていない。そこで、分光スペクトル技術を導入することにより、色情報を定量化し、スケール間隔が科学的に区分され、光源条件等の外的要因

の影響を受けない、全世界で使用可能な新版便カラーカードを開発した。

本研究では、この新版便カラーカードを行政で導入するためのシステムを開発し、その導入効果を検証すること、また、BAおよびその他の新生児・乳児うっ滞症候群の患者数、治療、経過、予後について情報を収集し、記述疫学研究を行い、管理指針や診断指針を作成することを目的としている。

## B. 研究方法

本年度、仁尾らは、平成23年4月より宮城県において新版便カラーカードを用いた新システムを順次導入していくための環境を整備した。

坂本は、神奈川県下（7市町を除く）において約1年間のパイロット・スタディとして実施することを計画・準備し、平成22年12月より開始した。

宮城県、神奈川県それぞれのパイロット・スタディにおいては、本システムの有用性と実用性について主に下記のように調査することを計画している。

### 1) システムの有用性の検証

宮城県下では、下記の2群における、診断日齢、手術時日齢の平均値と中央値、および黄疸消失の有無、黄疸消失までの期間を比較する。

- ① 新版便カラーカードを用いた患児
- ② 全く便カラーカードを利用していない患児

①に関して必要な情報は、東北大学病院において主治医が保護者や診療録から収集し、②に関して必要な情報は、東北大学小児外科の過去の診療録から収集する。

仁尾らが診療を担当している東北大学病院では、宮城県における胆道閉鎖症の治療を一括して行っていることから、上記のように、これまでの東北大学における成績と比較検討するという手法で新版便カラーカードを用いたシステムの有用性を検討することとした。

神奈川県下では、下記の3群における診断日

齢、手術時日齢の平均値・中央値を比較する。

- ①新版便カラーカードを利用した患児
  - ②旧版（現行）便カラーカードを利用した患児
  - ③全く便カラーカードを利用していない患児
- ①に関して必要な情報は神奈川県下の6つの三次医療機関と国立成育医療センターから収集し、②と③に関しては日本胆道閉鎖症研究会症例登録データを登録事務局で集計したものを利用する。

### 2) システムの実用性の検証

坂本は、神奈川県下でのパイロット・スタディ終了後に、参加した26市区町村の行政担当者を始めとする関係者に対し、本システムについてアンケート調査を実施する。

また、新版便カラーカードについて3か月毎に意見を収集し、改良すべき点が見つかった場合には改訂を行う。

さらに、保護者からの問い合わせ窓口も設置し、保護者からの意見も収集できる手段を確保した。

パイロット・スタディを通して完成した新版便カラーカードについてはコスト計算を行い、実際に投入された行政の労力も人口規模別にまとめる予定である。

工藤らは、小児慢性特定疾患治療研究事業の年次報告書のデータや、肝移植研究会登録症例のうち日本移植学会会誌に公表された集計表を元にしたデータなどを解析し、BA以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の疾患頻度についても実態の推測を試みた。また、それらの疾患の統計データが内包する問題についても考察を行った。

## C. 研究結果

### 1) 新版便カラーカード開発

本研究班では、次の3点を基本的なコンセプトとして新版便カラーカードを開発した。

- ① 保護者が新生児の便色に関心をもって日々観察することを促すための啓発ツール

- ② 保護者が新生児の便色の変化を確認するための「色見本」
- ③ 保護者と医療者（または他者）との間で便色について話す際の「色見本」

## 2) 新システムの開発

新版便カラーカードを用いた新システムを開発した。その基本的な流れは次の通りである。

(※)内は今年度神奈川県下で開始したパイロット・スタディでの実際の流れ。

- ① 便カラーカードを綴じた母子手帳を行政窓口で交付。

(※母子手帳に綴られず、便カラーカードを別に配布。補助資料もあわせて行政窓口、および産院、医療機関で配布された。)

- ② 出産前の各種教室やサービスで、便カラーカードや新生児の消化器系疾患について情報提供。

(※本パイロット・スタディに関するポスターを行政窓口や医療機関に掲示。また、カードの使用法や便色に違和感をもった際の対応について記載した補助資料を作成し、便カラーカードとともに配布した。)

- ③ 出産後、保護者はおむつ交換時に便カラーカードを便の隣に当て比色を行う。

- ④ 1 か月健診時に、保護者と健診医で便色について話をする。

- ⑤ 健診時に便色異常や黄疸が認められた場合は、速やかに医療機関を受診する。

(※横須賀市は医療機関リストの機関を受診)

- ⑥ 1 か月健診前に、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関を受診する。

(※横須賀市は医療機関リストの機関を受診。)

- ⑦ 1 か月健診時に異常が認められなかったが、その後、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関を受診する。

仁尾らは、次年度から宮城県下での導入およびパイロット・スタディを開始するため、自治体、医師会、小児科および産婦人科医会との連

携を図り、順次導入のための環境整備を行った。

また、日本胆道閉鎖研究会で行っている全国登録データベースの照合のために必要な手続きを平成22年12月に行われた研究会幹事会で協議し、了承を得た。

坂本は、本研究における初のパイロット・スタディとなる神奈川県下での導入にあたり、

- ① 母児が受診する可能性のある医療機関の医療者における便カラーカードの周知のため、各種医師会、小児科および産婦人科医会の承諾、協力を得て、医師への便カラーカードと資料の配布を行った。
- ② 行政や医師会の要請に応じて、研修会を開催し、松井が講演を行った。
- ③ 神奈川県下でのパイロット地域における6つの三次医療機関から、患者受け入れの承諾を得た。
- ④ BAに関する情報と便カラーカードに関する情報の提供のため、医療者対象研修会を実施。DVDも作成し、希望者に配布した。
- ⑤ 保健師や訪問員を対象とした研修会を実施し、BAに関する情報と便カラーカードと便色異常発見時の対応に関する情報を提供した。

(※本パイロット・スタディにおいては、保健師や訪問員が便色異常・疑いを発見した場合、基幹病院（横須賀市は医療機関リストの機関）への受診を促す。)

## 3) システムの有用性についての調査研究

坂本は、神奈川県下でのパイロット・スタディにおいて、保護者に対して調査研究としての参加協力をお願いする説明文書を作成し、便カラーカード、補助資料とともに配布した。

## 4) 便カラーカードの改良

3か月ごとの検討会の第1回目を実施したが、特に問題がなかったため改訂は行わなかった。

## 5) わが国におけるBA以外の新生児・乳児

## 胆汁うっ滞症候群の総括的検討

工藤らは、小児慢性特定疾患治療研究事業において報告された登録データや、肝移植研究会から公表された集計データを用いて、データ解析を行った。

小児慢性特定疾患登録データ（表 1）と肝移植研究会集計データ（表 2）のそれぞれから、BA がわが国最多の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群であることを裏付けるという点で一致した解析結果を得た。また、同症候群のうち BA 以外で多い疾患についても、両データを解析した結果、アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症と推測された。

しかしながら、現行の小児慢性特定疾患の登録では把握されない、乳児期の予後は良好な疾患があることや、実際には BA との鑑別診断が困難な異なる疾患が BA の登録データとして内包されている可能性など、今後改善を検討すべき問題点もあると考えられた。

また、肝移植研究会登録データについては、わが国の肝移植の大部分が生体ドナーに依存していることから、適切なドナーが存在するか否かで生じるバイアスについても考慮すべきと考えられる。

## D. 考察

早期発見を最重要視し、今回の新版便カラーカードを用いた新システムの開発では、「家庭で」「非専門家が気づき」「できるだけ早期に医療機関へ相談に行く」ことを目標としている。

本研究着手段階では、「よい色」のカードを開発し「もれなく」配布しさえすればよいと考えていたが、実際に神奈川県下でパイロット・スタディの準備を進める過程で、1) 「もれなく」配布してもらうための行政の理解と協力体制整備、2) BA という病気の重篤さ・早期発見の重要性についての保護者の理解、3) 稀な症例のため、大多数の医師が BA に遭遇したことがなく情報が不足しているので医療情報の提供、4) 産科と小児科の連携強化、5) 地域内の基幹病

院や三次医療機関の連携強化、6) 行政と医療の連携強化 が必須であることが明らかとなってきた。

また、便カラーカードの印刷技術について検討する中で、退色に関して今後検討する必要性が浮上した。UV 加工を施し、通常の印刷よりも退色を起こしにくい設計にはなっているが、時間とともに色の劣化は確実に生じる。年単位の時間を経て再利用された場合や、それによる事故発生の可能性も考え、使用期限を明記することも検討された。現在、直射日光下や母子手帳にはさんだ保管状況を想定した場合等、いくつかの条件下での使用可能期間を測定している。この実験結果から、使用期限を推定し、次の配布期から「印刷年月」または「使用期限」を明記する予定である。

一方、BA およびその鑑別疾患として重要なその他の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関して入手可能なデータを解析して行った総括的な疫学的検討からは、一部の疾患に関しては一致した解析結果を得たものの、現行の登録データの内包する問題点も浮上した。従来の統計データの慎重な解釈や、疾患の登録の基準等の改善を検討することも必要と思われた。

## E. 結論

本年度、坂本は、新版便カラーカードを用いた BA 早期発見のための新システムを神奈川県下に導入し、パイロット・スタディを開始した。新システムを神奈川県用アレンジするとともに、様々な資料を作成した。この神奈川県下での実施例も参考にしながら、次年度は仁尾らによって、宮城県での新版便カラーカードを用いたシステムの導入およびパイロット・スタディを実施する予定である。一方、工藤らは、今後 BA やその鑑別疾患も含めた新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総合的な管理指針や診断指針を作成する際にも重要になると思われる、疾患頻度の把握を、入手可能なデータ解析によって行い、実態の推測と問題点の検討を行った。

本年度開始した神奈川県、および次年度から開始される宮城県での新システムの導入とパイロット・スタディが、保護者の便への注意喚起や、産科と小児科の間、行政と医療機関の間のコミュニケーション活性の一助となり、今後、本システムを導入する自治体にとっても参考となることが期待される。そして、疫学的検討もなされた、BA およびその他の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総合的な管理指針や診断指針の作成によって、短期的および長期的に、患児の予後改善につながっていくことを期待している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- ・ 「胆道閉鎖症早期発見のための色調定量化便色カードの開発と治療支援体制に関する検討」日本公衆衛生学会雑誌 57 巻 10 号 P. 40
- ・ 松井 陽：「肝炎・肝硬変」 児玉浩子 玉井浩 清水俊明 編. 小児臨床栄養学，診断と治療社，2011:226-9
- ・ 松井 陽：「移植医療における人権」日本医事新報 2010 年 8 月 14 日, No.4503:45
- ・ 松井 陽 監修：「小児肝移植肝臓病アトラス」国立成育医療研究センター編集 診断と治療社 2010 年 10 月 22 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



〔Ⅱ〕分担研究報告書

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究

分担研究者 仁尾 正記（東北大学・医学系研究科・教授）研究者番号：70228138

研究協力者 佐々木 英之（東北大学・大学病院・講師）研究者番号：40438461

研究要旨（和文）：

本研究は、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の中でも 1)胆道閉鎖症(疾病区分(1)) (以下、BA)の予後改善の鍵となる早期発見・早期手術実現のための補助手段としての便色調カラーカード法の効果を評価する(医療の均てん化)。また、当該疾患の診断、治療、長期フォローアップ、肝移植までを網羅した総合的な管理の指針を確立する。さらに 2)新生児・乳児胆汁うっ滞症候群のうち BA と鑑別を要する新生児肝炎症候群、乳児劇症肝不全、先天性胆道拡張症の診断指針を作成することを企図している。便色調カラーカード法は、分娩施設、家庭、健診現場、保健師家庭訪問等での使用を考慮し、専門医でなくても利用可能な方法で、主任研究者らは平成 21 年度までに、光源条件等の外的要因の影響を受けず色再現性の高い改訂版便色調カラーカードを開発した。

分担研究者が診療を担当している東北大学病院では宮城県における胆道閉鎖症の治療を一括して行っている。よって、宮城県において、新版カラーカードを導入することで、これまでの、東北大学における成績と比較検討するという手法で、カラーカードの有用性を検討するために、宮城県におけるカラーカードの導入について、自治体、医師会、小児科および産婦人科医会との連携を図り、平成 23 年 4 月より、順次導入できるように環境を整備することができた。また日本胆道閉鎖症研究会で行っている全国登録のデータベースの照合のために必要な手続きをおこなない、次年度の照合作業のための環境整備をおこなった。

1. 研究開始当初の背景

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群は、黄疸、淡黄色便、黄色尿、出血傾向、意識障害などを発症し急性あるいは慢性肝不全を来す。肝移植なしには生存できない場合もあり、小児肝胆道疾患の中で罹患数、死亡数ともに最も多い。この中で 1)BA の発症率は出生児 9,000 人に 1 人とされ、本邦では年間約 120 人が発症する。生後 1 か月までは黄疸、淡黄色便、黄色尿が三主徴である。しかし、黄疸は中等度であり、母乳性黄疸でも認められるため確定的な診断根拠にならない。淡黄色便や黄色尿は母親が異常であることを知らない場合が多く、希少疾患であるため一か月健診でも疑いを指摘されない事が多い。確定診断には開腹または手術的胆道造影が必要であり、治療は肝門部空腸吻合術を行う。この手術は生後 60 日以内に行われると黄疸消失率が高く、特に生後 30 日以内で成績が良い。黄疸が持続的に消失すると健常児とほぼ同じ生活の質を享受できる。BA において原因究明と共に重要なのは早期発見であり、その為には淡黄色便の早期発見を促す事が重要と考えられる。これ

までにカラーカードは改良されたが効果的な導入システム(母子手帳交付時に渡す、出産時に医療機関で渡す、1 ヶ月健診時に回収、郵送回収、回収なし等)について検討の必要がある。現在、初版カラーカード(Lancet, 1995)がスクリーニングツールとして一部の自治体や台湾で取り入れられている。本研究の代表研究者らはこれまでに色情報を定量化し、光源条件等の外的要因の影響を受け難い、全世界で使用可能な便色調カラーカードを開発した。本研究においてはこの新カードを導入するシステム作りと、導入効果(早期発見効果)の評価、2)BA、新生児肝炎症候群、乳児劇症肝不全、先天性胆道拡張症の患者数、治療、経過、予後について情報を収集し記述疫学研究を行い管理指針を作成する。

2. 研究の目的

本研究は 1)胆道閉鎖症(以下 BA)の予後改善の鍵となる早期発見・早期手術実現のための補助手段としての便色調カラーカード法のシステム作りとその効果を評価(医療の均てん

化)するとともに、診断、治療、長期フォローアップを網羅した総合的な管理の指針を確立する。さらに2)新生児・乳児胆汁うっ滞症候群のうち BA と鑑別を要する新生児肝炎症候群、乳児劇症肝不全、先天性胆道拡張症の診断指針を作成することを企図している。

### 3. 研究の方法

分担研究者が診療を担当している東北大学病院では宮城県における胆道閉鎖症の治療を一括して行っている。よって、宮城県において、新版カラーカードを導入することで、これまでの、東北大学における成績と比較検討するという手法で、カラーカードの有用性を検討することとした。

具体的な研究方法としては

#### 1) データ収集・集計方法

##### ① 新版便色カラーカードを利用した患児について

東北大学病院において、主治医が「カラーカード利用の有無」を保護者から聞き取る。また、診断日齢、手術時日齢、治療経過は、診療録から得る。

##### ② カードを利用していない患児について

過去に東北大学小児外科で治療を行った胆道閉鎖症症例で、インフォームドコンセントを得られた症例において、診断日齢、手術時日齢、治療経過を診療録から得る。

#### 2) 評価方法

診断日齢、手術時日齢の平均値と中央値、黄疸消失の有無、黄疸消失までの期間を下記2群間で比較する。

- 1) 新版便色カラーカードを利用した患児
- 2) 便色カラーカードを利用していない患児

また、本研究と日本胆道閉鎖症研究会で行っている全国登録のデータベースの照合のために必要な手続きをとることで、次年度の研究の準備を行う

### 4. 研究成果

宮城県におけるカラーカードの導入について、自治体、医師会、小児科および産婦人科医会との連携を図り、平成23年4月より、順次導入できるように環境を整備することができた。日本胆道閉鎖症研究会で行っている全国登録のデータベースの照合のために必要な手続きを平成22年12月に行われた研究会幹事会で協議し、了承を得た。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計◇件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な診断・治療に関する研究  
分担研究報告書

わが国における胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の総括的な検討

分担研究者 工藤豊一郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科・講師

研究要旨

胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群として頻度の高いものはアラジール症候群・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が挙げられた。しかし従来の統計はそれぞれが内包するバイアスについて慎重な解釈が必要であった。

新生児肝炎など乳児期の予後が良好である疾患についてデータはなく、今後の成人疾患予防を考える上で重要な課題と考えられた。

研究協力者 藤代 準  
筑波大学人間総合科学研究科小児外科講師

A. 研究目的

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群には重篤な疾患が多い。そのうち最も多い胆道閉鎖症を除くと、多彩な疾患が残るが、わが国における詳細についてはいまだ充分解明されていない。重篤であっても稀であること、稀な疾患をモニターする仕組みが少ないことがその背景にあると思われる。

稀な疾患に対してアンケート調査を行うことが考えられるが、これは送付先のボランティアの厚意を期待するものであり、本事業の推進に際しては多分野の多様な稀少疾患についてしばしば同じ病院リストを利用して、あるいは別リストを作成して、多数の調査が進行しつつある現状があり、さらに調査を重ねることは事実上不可能であると感じられるに至った。

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の場合に、そうした中で解析可能で手がかりになるのは、小児慢性特定疾患の届け出データや肝移植研究会の登録データである。

平成17年度からの小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）が法制化されるとともに先

天代謝異常に区分されていた小児慢性消化器疾患2疾患（胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症）およびあらたに15疾患（アラジール症候群、肝硬変、肝内胆管異形成症候群、肝内胆管拡張症、肝内胆管低形成（形成不全）症、肝内胆管閉鎖症、原発性硬化性胆管炎、ジルベール症候群、進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変、先天性肝線維症、デュビン・ジョンソン症候群、門脈圧亢進症、ローター症候群、先天性微絨毛萎縮症、腸リンパ管拡張症）が事業対象となった。

この中には必ずしも重篤な状態に至らない新生児肝炎やかつてその中に含まれていたシトリン欠損症、また胆汁酸代謝異常症、各種のミトコンドリア肝症などがそのままの形では含まれないが、肝硬変・門脈圧亢進症を来した場合のみ含まれ得ることとなった。

また、肝移植研究会の移植症例登録では、必ずしも原疾患は明確でないが、末期肝不全等移植適応に至った者のうち移植を受けた者の数は把握可能になり、一定の推測が可能になった。

以上のような背景から、入手可能なデータを解析し疾患の頻度を推測することとした。



## B. 研究方法

### 1. 小児慢性特定疾患

厚生労働省科学研究 小児慢性特定疾患治療研究事業の年次報告書などを参照した。

### 2. 肝移植研究会登録症例

日本移植学会誌「移植」に公表された集計表を元にした。

(倫理面への配慮)

連結不可能匿名化された集計表のみを用いた。

## C. 研究結果

### 1. 小児慢性特定疾患登録にみられる胆道閉鎖症・先天性胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症

表1に示すような結果を得た。平成17年度から平成21年度にかけて、全体の登録の比率はほとんど変化がみられなかった。平成17年度および18年度は平成17年度の集計方法の変化を受けて新規登録数が新規発生数を反映しないとみられたため、平成19年度を代表的な年度と見て以下を推測した。

総数で見ると例年約2,600例の登録が行われ、腸疾患・胆道閉鎖症・先天性胆道拡張症などを除くと、登録によって観察可能な20歳未満の肝疾患はおよそ200例であった。ただし門脈閉塞・門脈欠損症など門脈の異常に由来する門脈圧亢進症を含んでいた。

この約200例のうちアラジール症候群が約60例の登録をみて最も多く、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が約20例とこれに次いだ。また、乳児期の胆汁うっ滞の有無は必ずしも明らかでないが、先天性肝線維症が15例程度登録されていた。

### 2. 肝移植研究会登録症例

日本肝移植研究会から公表された2006年までの集計データを参照した。

これによれば、1964年から2006年までにわが国で行われ肝移植研究会に報告された肝移植総数は4,330例であり、そのうち生体肝移植例が4,292例であった。そのうち生体での初回移植は4,183例であり、18歳未満に対しては1,612例、18歳以上に対しては2,571例の移植術が行われた。

表2にみられるように、胆汁うっ滞性疾患1,238例のうち、胆道閉鎖症が最多の1,141例(92%)を占め、胆道閉鎖症以外の胆汁うっ滞性疾患はアラジール症候群49例(4%)、(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症type 1を含むと推測される) Byler病が27例(2%)、原発性硬化性胆管炎が13例(1%)であった。

## D. 考察

### 1. 小児慢性特定疾患登録にみられる胆道閉鎖症・先天性胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症

この分野として最大の疾患群は胆道閉鎖症であり、それ以外で集計可能な重篤な疾患となるとごく少数の症例しかみられないことが、情報の集積を困難にしていることが察せられた。また、アラジール症候群を始めとして胆道閉鎖症との異同が診断困難な疾患が多数存在するため、実際には胆道閉鎖症以外の疾患が胆道閉鎖症と診断され治療されてしまう可能性が問題と思われた。

新生児肝炎など乳児期の予後が良好である疾患についてはこうした登録では把握されない。新生児肝炎の原因は明確でないままに近年実数は減少傾向であろうと推測されている。

歴史的に新生児肝炎の一部はシトリン欠損症であることが判明し、成人後に成人型シトリン血症II型として発症し得ることが知られるようになった。

したがって、残る新生児肝炎も病因を究明していくことで将来の発症を予防し得る疾患が含まれている可能性があり、乳児期は軽症

であっても調査研究の対象に含めることが望ましい。今後、新生児肝炎を対象とした疫学調査が何らかの方法で行われる必要がある。

アラジール症候群については別途厚生労働省 難治性疾患克服事業で須磨崎らによる研究が行なわれつつあり、それによると全国でアラジール症候群患者は約200名存在すると推定されている。

年齢・地域・疾患の定義等の問題があるが、小児慢性特定疾患登録数は60例程度に過ぎず、登録の段階で軽症である等の理由で除外されたり、充分診断されず胆道閉鎖症等として登録されていたりすることが考えられる。

一般に診断を行う上で頻度の情報は重要であり、ことに稀少疾患については頻度・可能性の高い疾患から除外して行く作業が常に必要である。

従来の統計よりも頻度が高い、あるいは従来の統計には大きなバイアスがある、といった情報が付加されるかどうかで診断の作業は異なったものになることがある。

小児慢性特定疾患登録データについて考察すれば、やはり重篤な疾患を中心に治療費用を配分しようとすることによるバイアスが避けられないこと、稀少疾患が充分診断されずに胆道閉鎖症など頻度の高いものに含められている可能性があることを念頭において解釈されるべきと思われた。

## 2. 肝移植研究会登録症例

わが国では肝移植の大部分が生体ドナーに依存しており、移植術に至るまでのバイアスとして重要と思われる。

また、公開されているデータは移植総数のみであり、疾患別の移植に至るまでの年数等詳細は公開されていない。

ただ、疾患の頻度としてはやはり胆道閉鎖症が最多であり、これにアラジール症候群・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症・原発性硬化性胆管炎が続く様子であることは推察可能で

あり、小児慢性特定疾患登録例の頻度を裏付けた形であった。

## E. 結論

胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群として頻度の高いものはアラジール症候群・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症が挙げられた。しかし従来の統計はそれぞれが内包するバイアスについて慎重な解釈が必要であった。

新生児肝炎など乳児期の予後が良好である疾患についてデータはなく、今後の成人疾患予防を考える上で重要な課題と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 小児慢性特定疾患登録に見られる新生児乳児胆汁うっ滞疾患およびその他の消化器疾患  
(上段に新規登録例、下段に総数を示す)

	ICDコード	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度
新規	ジルベール症候群	E80.4	1	0	0	0
	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	1
	ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0
	腸リンパ管拡張症	K63.9	14	6	3	5
	進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	6	2	6
	原発性硬化性胆管炎	K83.0	9	6	5	5
	先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	0
	胆道閉鎖症	Q44.2	553	190	143	142
	先天性胆道拡張症	Q44.5	190	80	73	79
	先天性肝線維症	Q44.5A	4	3	4	1
	アラジール症候群	Q44.7	19	15	11	11
	肝内胆管閉鎖	Q44.2B	4	2	0	0
	肝内胆管低形成	Q44.5B	5	0	2	1
	肝内胆管異形成	Q44.5C	1	2	2	0
	肝硬変	K76.1	20	11	11	9
	門脈圧亢進症	76.6B	18	9	5	3
	肝内胆管拡張症	K83.8	3	0	0	1
全数	ジルベール症候群	E80.4	3	0	0	0
	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	2	1	1	1
	ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	2
	腸リンパ管拡張症	K63.9	19	21	21	16
	進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	17	29	24	27
	原発性硬化性胆管炎	K83.0	10	18	20	18
	先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	3	7	4	4
	胆道閉鎖症	Q44.2	2107	2041	2042	1750
	先天性胆道拡張症	Q44.5	475	400	380	361
	先天性肝線維症	Q44.5A	8	14	16	13
	アラジール症候群	Q44.7	39	56	58	52
	肝内胆管閉鎖	Q44.2B	4	4	3	2
	肝内胆管低形成	Q44.5B	8	5	5	6
	肝内胆管異形成	Q44.5C	4	4	5	3
	肝硬変	K76.1	31	34	38	35
	門脈圧亢進症	76.6B	37	41	44	31
	肝内胆管拡張症	K83.8	9	7	7	6
	不明		6	0	11	2
	総数		2782	2683	2679	2329
						188

表2. 新生児・乳児胆汁うっ滞性疾患に関する国内肝移植登録例

(18歳未満例のみ、1964年から2006年まで)

胆汁うっ滞性疾患	1,238	
胆道閉鎖症		1,141
原発性硬化性胆管炎		13
アラジール症候群		49
Byler病		27
その他		7
肝細胞疾患	42	
血管性疾患	18	
新生物	40	
急性肝不全	138	
代謝性疾患	128	
その他	8	
合計	1,612	



便色調定量化カラーカードを用いた新システムのパイロット・スタディ

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療研究センター研究所 成育社会医学部成育疫学研究室長  
研究協力者 伊藤玲子 国立成育医療研究センター 消化器科 医員

研究要旨

本研究は、新生児・乳児胆道閉鎖症の予後を考える上で最も重要となる早期発見を促すために、1) 優れた便色調カラーカードの開発、および、2) そのカラーカード導入システムの開発について取り組んでいる。本年度は、神奈川県下において便色調定量化カラーカードを利用したシステムを導入し、パイロット・スタディを開始した。

A. 研究目的

新生児・乳児閉塞性疾患の最初の発見は、黄疸や灰白色便によるところが大きく、色を正確に確認することは症例の早期発見を導く。胆道閉鎖症の発症率は9,000に1人と推定されており、現在の本邦の出生数を考慮すると年間120人がり患していると考えられる。胆道閉鎖症において最も重要なことは早期発見であり、そのためには黄疸や灰白色便の早期発見を促すことが重要と考えられる。現在、カラーカード(Lancet. 345. 1995. 1181)がスクリーニングツールとして一部の自治体で取り入れられている。しかしながら、現在のものは便のサンプル写真を印刷したもので、定量的に標準化されていない。そこで、分光スペクトル技術を導入することによって、色情報を定量化しスケール間隔が科学的に区分され、光源条件等の外的要因の影響を受けない、全世界で使用可能な便色調定量化カラーカード(以下、便カラーカード)

を開発した。

本研究班では、この便カラーカードを行政で取り入れるためのシステムの開発と、その効果を検証することを目的としている。

B. 研究方法

神奈川県下(7市町を除く)において約1年間のパイロット・スタディとして実施することを計画・準備し、2010年12月より開始した。また、本システムの有用性と実用性について下記のように調査することを計画している。

2) システムの有用性の検証

下記の3群における診断日齢の平均値・中央値と手術時日齢の平均値・中央値を比較。

- ① 本「便カラーカード」を利用した患児
- ② 旧版(現行)便色カードを利用した患児
- ③ 全くカラーカードを利用していない患児

①に関しては、胆道閉鎖症と診断された患者の日齢と手術時日齢を神奈川県下の6つの三次

医療機関と国立成育医療研究センターから収集する。②と③に関しては日本胆道閉鎖症研究会症例登録データを登録事務局で集計したものを利用する。旧版（現行）便色カードを利用した患児・カードを利用していない患児別に、診断日齢、手術時日齢の平均値・中央値を算出し、その結果のみを提供してもらう。

この調査研究は、国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を受けた。（参考資料）

### 3) システムの実用性の検証

- ① パイロット・スタディを受け入れてくれる行政を募るため、神奈川県、神奈川県市区町村母子保健主管、横浜市、横浜市区役所、川崎市等に対してパイロット・スタディ説明会を実施した。その後、同意が得られた24市区町村でのパイロット・スタディを決定した。最終的には2町村増え、26市区町村が参加することとなった。
- ② パイロット・スタディ終了後に、行政担当者を始めとする関係者に対し、本システムについてアンケート調査を実施する。

### 4) 便カラーカードの改良

パイロット・スタディでは3か月毎に便カラーカードについて意見を収集し、改良すべき点が見つかった場合には改訂を行う。なお、本パイロット・スタディを実施するにあたり、保護者からの問い合わせ窓口を設置し、保護者からの意見も収集できる手段を確保した。便カラーカード第1版を添付する。（参考資料）

### 5) コスト試算

パイロット・スタディを通して完成した便カラーカードについてコストを計算する。また、実際に投入された行政の労力を人口規模別にまとめる。

## C. 研究結果

### 1) 便カラーカードを利用したシステム

<便カラーカード>

本研究班で開発した便カラーカードの基本的なコンセプトは次の3点である。

- ④ 便カラーカードは保護者が新生児の便色に関心をもって日々観察することを促すための啓発ツールである。
- ⑤ 便カラーカードは、保護者が新生児の便色の変化を確認するための「色見本」である。
- ⑥ 便カラーカードは、保護者と医療者（または他者）との間で便色について話す際の「色見本」である。

<新システム>

次に、便カラーカードを用いたシステムの基本的な流れを記す。

- ⑧ 便カラーカードを綴じた母子手帳が行政窓口で交付される。
- ⑨ 出産前の各種教室やサービスで、便カラーカードや新生児の消化器系疾患について情報を得る。
- ⑩ 出産後、おむつ交換時に便カラーカードを便の隣に当て比色を行う。
- ⑪ 1か月健診時に、健診医と便色について話をする。
- ⑫ 健診時に便色異常や黄疸が認められた場合は、速やかに医療機関を受診する。
- ⑬ 1か月健診前に、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関を受診する。
- ⑭ 1か月健診時に異常が認められなかったが、その後、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関を受診する。

<前提条件>

上記システムが円滑に実施されるためにか、下記の条件が整う必要がある。

- ① 便カラーカードが母子手帳に綴られる。
- ② 行政が実施する妊婦向けのサービスにおいて、便カラーカードや新生児の消化器系疾患について情報提供がなされる。
- ③ 出産後、母児が受診する可能性のある医療機関（多くの場合、居住地および近隣）

の医療者が便カラーカードを認知している。

- ④ また、上記、医療機関の医療者が新生児の消化器系疾患について基本的な知識を有し、検査法や紹介医療機関・連絡先といった対応についての情報を持っていること。
- ⑤ 健診医が便カラーカードを認知し、使用法や便色異常や異常疑いがあった場合の対応について情報を有していること。
- ⑥ 保健師や訪問員が便カラーカードを認知し、使用法や便色異常や異常疑いがあった場合の対応について適切な情報を有していること。

## 2) 本パイロット・スタディでのシステム

本年度、神奈川県に導入したシステムは下記のようになった。

＜前提条件を整えるための準備＞

パイロット・スタディであるため、前提条件を整える段階が必要であり、下記を実施した。

- ⑥ パイロット・スタディであるため、便カラーカードが母子手帳に綴られず、別に配布した。
- ⑦ また、開始初期には、既に母子手帳の交付を受けている妊婦もいるため、産院をはじめとする分娩機関・医療機関において出産時に配布した。
- ⑧ 行政が実施する妊婦向けのサービスでの、便カラーカードや新生児の消化器系疾患について情報提供は実施できなかったため、本パイロット・スタディに関するポスターを行政窓口や医療機関に掲示した。また、カードの使用法や便色に違和感をもった際の対応について記載した補助資料を作成し、便カラーカードとともに配布した。なお、資料の内容は、行政によって若干異なるため、数種類を作成した。(参考資料)
- ⑨ 母児が受診する可能性のある医療機関の医療者における便カラーカードの周知のため、各種医師会の承諾、協力を得た。具体的に

は、便カラーカード補助資料への意見や医師への便カラーカードと資料の配布である。

- ・ 神奈川県医師会
- ・ 神奈川県小児科医会
- ・ 神奈川県産科医会
- ・ 横浜市医師会
- ・ 横浜市小児科医会
- ・ 横浜市産婦人科医会
- ・ 川崎市医師会
- ・ 川崎市産科医会
- ・ 横須賀市小児科医会
- ・ 相模原市小児科医会

⑩ 本パイロット地域における6つの三次医療機関から、患者受け入れの承諾を得た。

⑪ 医療者を対象とした研修会を実施し、胆道閉鎖症に関する情報と便カラーカードに関する情報を提供した。また、DVDを作成し、希望者に配布した。

⑫ 保健師や訪問員を対象とした研修会を実施し、胆道閉鎖症に関する情報と便カラーカードと便色異常発見時の対応に関する情報を提供した。

＜パイロット・システム＞

- ① 便カラーカードと補助資料が母子手帳交付時に行政窓口、産院、医療機関で配布された。
- ② 保護者からの問い合わせに対応するために、便カラーカード事務局を設置した。また、情報提供のためにホームページを開設した。
- ③ 自宅で、保護者がおむつ交換時に便カラーカードを便の隣に当て比色を行う。
- ④ 1か月健診時に、保護者が健診医と便色について話をする。
- ⑤ 健診時に便色異常や黄疸が認められた場合は、速やかに基幹病院（横須賀市は医療機関リストの機関）を受診する。
- ⑥ 1か月健診前に、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関（横須賀市は医療機関リストの機関）を受診す

る。

- ⑦ 1 か月健診時に異常が認められなかったが、その後、保護者が便色に違和感をもった場合は、保護者の判断で医療機関を受診する。
- ⑧ 保健師や訪問員が便色異常・疑いを発見した場合は、基幹病院（横須賀市は医療機関リストの機関）への受診を促す。

### 3) システムの有用性についての調査研究

パイロット・スタディであるため、保護者に対して調査研究としての参加協力をお願いする説明文書を作成し、便カラーカード、補助資料とともに配布した。（参考資料）

### 4) 便カラーカードの改良

3 か月ごとの検討会の第1回目を2月10日に実施したが、特に問題がなかったため改訂は行わなかった。

## D. 考察

胆道閉鎖症において最も重要なことは早期発見であり、今回の開発では、「家庭で」「非専門家が気づき」「できるだけ早期に医療機関へ相談に行く」ことを目標としている。本研究に着手した段階では、「よい色」のカードを開発し「もれなく」配布しさえすればよいと考えていた。しかしながら、神奈川県下でパイロット・スタディの準備を進める過程において、1)「もれなく」配布してもらうための行政の理解と協力体制整備、2)胆道閉鎖症という病気の重篤さ・早期発見の重要性についての保護者の理解、3)胆道閉鎖症は9,000人に1人という稀な症例のため、大多数の医師が遭遇したことがなく情報が不足しているため医療情報の提供、4)産科と小児科の連携強化、5)地域内の基幹病院や三次医療機関の連携強化、6)行政と医療の連携強化が必須であることが明らかとなってきた。本年度パイロット・スタディを実施する神奈川

県は9,005,176人（2009年）と非常に大きく、医師数・医療機関数も多い（表）。上記の必須項目の中には、行政の規模が小さければ既に満たされているものもあるだろう。次年度は、宮城県において東北大学を中心にパイロット・スタディを実施する予定である。

本年度中には特に問題が見つからなかったため、便カラーカードの改訂は行わなかったが、印刷技術について検討する中で退色に関して今後の検討の必要性が浮上した。現在の便カラーカードは、UV加工を施し、通常の印刷よりも退色を起こしにくいものとなっている。特に、本研究で重要な黄色の退色を防ぐよう設計しているが、時間とともに色の劣化は確実に生じる。きょうだい間での数年という時間を経て、保護者が再利用し、事故が起きることを懸念し、使用期限を明記すべきではないか、という意見が出た。そこで、現在、いくつかの条件下で使用可能な期間を測定している。たとえば、直射日光を当て続けた場合（窓辺に放置された場合）や通常保管された場合（母子手帳等にはさまれた場合）における色の品質保持日数である。この実験結果から、使用期限を推定し、次回の配布期から「印刷年月」または「使用期限」を明記する予定である。

新システムのパイロット・スタディは次年度末になるまで結果が得られないが、本パイロット・スタディを通して、保護者の便への注意喚起や、産科と小児科の間、行政と医療機関のコミュニケーション活性の一助となることを期待している。

## E. 結論

本年度は、便カラーカードを用いた胆道閉鎖症早期発見のための新システムを神奈川県下に導入し、パイロット・スタディを開始した。新システムを神奈川県用アレンジするとともに、様々な資料を作成した。今後、本システムを導入する自治体にとって参考になるだろう。