

201128025A

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 23 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 24（2012）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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） ----- 5

II. 分担研究報告

1. 胆道閉鎖症早期発見に関する新版カラーカードの新規導入ならびに効用についての研究
仁尾 正記（東北大学医学系研究科） ----- 13
2. 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） ----- 16
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） ----- 23
4. 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
伊藤 玲子（国立成育医療研究センター消化器・肝臓科） -- 55

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 57

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 61

I 総括研究報告

平成 23 年度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
統括研究報告書

研究代表者 松井 陽 国立成育医療研究センター 病院長

研究組織

研究代表者 松井 陽 国立成育医療研究センター 病院長
研究分担者 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 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 肝消化器科医員
羊 利敏 国立成育医療研究センター 成育社会医学部成育疫学研究室 共同研究員

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、便色カード）の開発、および、2）そのスクリーニングシステムの開発に取り組み、その効果を評価する、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管理指針の作成に繋げることを企図した。

本年度、仁尾、坂本らは、神奈川県、宮城県における便色カードを用いたスクリーニングシステムの導入について、自治体、医師会、小児科および産婦人科医会との連携を図った。また日本胆道閉鎖症研究会で行っている BA 全国登録のデータベースとの照合のために必要な手続きをとり、平成 24 年度から全国的規模で導入される BA のスクリーニングのための環境整備を行った。工藤らは、BA 以外の新生児・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、その発症年齢、頻度を推測した。

A. 研究背景

新生児・乳児胆汁うっ滞症候群は稀な疾患であるが、胆道閉鎖症（BA）は、肝外胆管が原因不明の炎症のために閉塞、破壊、消失して、肝から十二指腸へ胆汁を排泄できない新生児・乳児の疾患と定義される。同年齢の小児肝胆道疾患の中で罹患数、死亡数ともに最多である。そ

の発症率は出生児 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 か月までは遷延性黄疸、淡黄色便、濃黄色尿であり、それぞれの異常性が一般に知られているならば、診断の糸口をつかむことはさほど困難ではない。

治療は肝門部空腸吻合術（以下、葛西手術）で、肝外胆管索状物を一塊として切除し、肝門部と空腸 Roux-en-Y ループを吻合する。葛西手術 1 年後の転帰は、黄疸なく生存が 58%、黄疸有生存が 12%で、肝移植生存が 25%、死亡が 5%である。長期予後は手術時日齢に相関するとされ、生後 60 日以内で 43%、61～90 日で 33%、91～120 日で 25%、121～150 日で 7%、151 日以降では 0 となる。にもかかわらず現在でも生後 60 日以内に葛西手術を受ける患儿は全体の 40%にとどまっている。

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、特徴的な淡黄色便を検出することが極めて重要と考えられる。現在、便色調カラーカード（以下、便色カード、Lancet. 345. 1995. 1181）がスクリーニングツールとして、7 県、1 政令指定都市等で取り入れられている。しかしながら、現行の便色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、私どもは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にくい、全世界で使用可能な新版便色カードを開発した。

B. 研究目的

本研究は、上記の新版便色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、診断・管理指針を作成する一助にすることを目的とした。加えて BA 患児の生体試料から BA における硬化性炎症の原因となるウイルスの同定を試みた。

C. 研究方法

1) 宮城県における環境整備（仁尾）

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、平成 23 年 4 月より新版便色カードを導入することで、これまでの東北大学における診断日齢、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検討するという手法で、便色カードの有用性を検討することを計画した。

2) 神奈川県における環境整備（坂本）

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 月より開始して現在に至っている。今年度は、評価のための調査として、保護者アンケート、行政アンケート、医療機関便色調査、BA 発見例の追跡調査を実施した。

3) 胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の検討（工藤）

① 小児慢性特定疾患の解析

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・集計データなどを参照し、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群について未だ行われていない解析を加えた。

② 肝移植研究会登録症例

日本移植学会会誌「移植」（平成23年3月）に公表された登録症例の集計表を元に前述の情報の評価を加えた。

③ 日本臓器移植ネットワーク情報

日本臓器移植ネットワーク(JOTNW)のウェブサイト (<http://www.jotnw.or.jp/>) に公開された臓器提供の情報から関連した情報を抽出した。

4) BA 生体試料からのウイルス検出

BA を発症した患児の発症早期の生体試料、肝胆道組織を用い、約 160 種類のウイルスのプライマーを使用した multivirus real-time PCR 法によるウイルスの検索と、次世代シーケンサーを用いた微生物由来の核酸の塩基配列の網羅的な解析を行い、同疾患の発症、病態と便色の変化への微生物、感染因子の関与の有無を検討した。

D. 研究結果

1) 宮城県における環境整備 (仁尾)

今後は全ての解析の結果を受けて、当初の目的の一つである、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を目指していく予定である。

2) 神奈川県における環境整備 (坂本)

① 保護者アンケート

配布数は、パイロット事業参加者(便色カードお持ちの方) 2664、非参加者(便色カードをお持ちでない方) 2741、両方(両方のアンケート調査票を受け取り、該当のものを回答) 4345であった。詳細は分担研究報告書参照。

② 行政アンケート

パイロット事業に参加した 27 自治体の担当者全員より回答が得られた。回答者の属性は、保健師 93%、保健師・助産師 3.5%、医療職 3.5%であった。行政担当者の意見として、85%が「便色カードを配布してよかった」と感じ、81%が「便色カードが住民の役に立った」と回答した。また、パイロット事業に参加した保護者の 95%が「本カラーカードを含め、便の比色ができるカラーカードが手元にあった方がよい」と回答した。

③ 医療機関便色調査

13 施設で合計 1130 名の情報提供があり、便色カードを使用した保護者は 726 名で 64%であった。また一番うすかった時の便色は 4 番が最も多く 416 名 (57.3%) で、現在の便色は、5 番が最も多く 464 (64%) であった。一番うすかった便色 1 番から 4 番であった場合に、現在の便色に変化したかを聞くと、4 番が 5 番に変化した場合が最も多く、246 (57%) であった。

1 か月健診より前に便色が心配で医療機関を受診した児は 26 名おり、その時の便色は 4 番が最も多く 22 名 (85%) であった。さらに、血液検査を受けた児は 8 名であり、この 8 名の一番うすかった便色は全員 4 番であった。

④ BA 発見例

パイロット事業期間にパイロット参加地域に

において胆道閉鎖症と診断された児は 3 名だった。この中で、パイロット事業参加者は 2 名、非参加者は 1 名であった。参加者 2 名の診断時日齢は平均 40.5 日、手術時日齢は平均 49.5 日であった。

3) 胆道閉鎖症以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の検討 (工藤)

① 小児慢性特定疾患の解析

平成 18 年度では 2,683 例が慢性消化器疾患として登録され、初診年月日が空欄でないものは 2,498 例、うち 3 歳未満は 1,988 例であった。

胆道閉鎖症が最多で、次いで頻度の高い先天性胆道拡張症は 0 か月の新生児期にやや多く、次いで乳児期を過ぎた 1 歳頃から増加した。ついで頻度の高いアラジール症候群は 0 か月の新生児期と 2 か月が 9 例とやや多く、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) は、さまざまな月齢で散発的に診断機関を受診していた。

② 肝移植研究会登録症例

平成 18 年までの集計データによる昨年度のデータと比較したが、明らかな変化は観察されなかった。

③ 胆汁うっ滞性疾患に対する脳死肝移植の実績

20 歳未満のレシピエントに対する臓器提供が平成 24 年 2 月までに 22 例、平成 21 年までに 12 例行われて、平成 23 年に臓器提供は急増していた。また、22 例のうち 11 例は分割肝を提供されていた。肝移植研究会によれば平成 21 年までに 18 歳未満に対する死体肝移植、初回移植は 10 例あり、うち 8 例が胆道閉鎖症、1 例が原発性硬化性胆管炎、1 例が急性肝不全例であった。また死体移植全体は 68 例、うち脳死移植が 65 例、心停止移植が 3 例であった。全死体移植 68 例のうち初回移植は 56 例、再移植例は 11 例、再々移植例は 1 例であった。

成人を含めた胆道閉鎖症例の死体肝移植後の生存率は 1 年、3 年、5 年、10 年とも 91.7% であった。

4) 胆道閉鎖症の生体試料からのウイルス同定

(伊藤)

胆道閉鎖症患児の肝組織に関する検索にて、3例のうち1例よりサイトメガロウイルスのDNAが陽性であった。

E. 考察

昨年度の報告で、新版便色カードを用いた胆道閉鎖症のスクリーニングシステムの開発では、淡黄色便の存在に、「家庭で」、「非専門家(保護者)が気づき」、「1日も早く医療機関へ相談に行く」ことを目標とした。しかし実際に神奈川県および宮城県で行ったパイロット・スタディの過程で、1)「全ての出生児にもれなく」配布することと行政の理解および協体制整備、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医療情報の提供、4) 産科と小児科・小児外科の連携強化、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課題であることが明らかとなってきた。

その様な状況下で、厚生労働省は平成24年度から私どもの開発した便色カードを、母子保健法施行規則の一部を改正する省令(平成23年12月28日厚生労働省令第158号)により、母子手帳の19頁に掲載することを(各市区町村に)義務付けた。母子健康手帳が大部分の出生児に給付され、大部分の出生児が1か月健診を受診することから、大部分の出生児に便色カードがもれなく配布されることを意味する。しかし上記の必須課題の残りは、今後も鋭意、追及していくべき目標であることにはかわりはない。このため私どもはマニュアルを作成して、各市区町村、日本小児科学会、日本小児外科学会、日本産科婦人科医会、日本産科婦人科学会、日本助産師会の会員等に配布する。また国立成育医療研究センターおよび地方に胆道閉鎖症スクリーニングのための事務局を設立することを、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児外科学会の協力を得て目指したい。

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、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昨年度同様の問題点も浮上した。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。また BA の肝胆道系における硬化性胆管炎の病因についての研究も今後の重要課題として残った。

F. 結論

本年度、新版便色カードを用いた BA 早期発見のためのスクリーニングシステムを、神奈川県他に宮城県に新規導入し、パイロット・スタディを開始した。この間に明らかになった問題点を急遽、整理して平成24年度から開始された全国的規模のスクリーニングシステムの確立、BA 以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症候群の診断・管理指針の策定に努める必要がある。また BA の予後不良の最大の理由である病因の究明も重要な課題として解決の糸口をつかむ必要がある。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

<論文発表>

- ・ 伊藤玲子、松井 陽：「肝胆道疾患(胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症)」小児科臨床 2012, 65(4):861-65
- ・ 松井 陽：「改訂母子健康手帳掲載の便色カードと胆道閉鎖症」日産婦医会報 No. 740 2012, 64(3):8-9
- ・ 松井 陽：「胆道閉鎖症を早期発見するための便カラーカード法—母子健康手帳の1か月健診記入欄の直前頁に綴じこむことの意義—」日本助産師会機関誌 助産師

2012, 66(1):23-5

- ・ 垣内俊彦、新井勝大、肥沼幸、清水泰岳、柳 忠宏、井口梅文、中澤温子、松井 陽：「自己免疫性肝炎の要素を有した原発性硬化性胆管炎の1例」日本小児栄養消化器肝臓学科雑誌 2011, 25(2):63-8
- ・ 松井 陽：「胆道閉鎖症と治療法」月刊母子保健 2011, 630:6
- ・ 松井 陽：「臨床研究と医療の質」Vita No. 117 2011, 28(4):57-59
- ・ 松井 陽：「重症小児肝疾患の診療に与えたインパクト」肝胆膵 2011, 63(1):93-8
- ・ 松井 陽：「胆汁うっ滞の定義、症候、診断」小児内科 2011, 43(6):971-5
- ・ 笠原群生、垣内俊彦、阪本清介、福田晃也、重田孝信、中澤温子、松井 陽：「胆汁うっ滞症に対する肝移植の問題点」小児内科 2011, 43(6):1077-81
- ・ 守島亜季、坂本なほ子、松井 陽：「胆道閉鎖症に対する便色カラースクリーニングのその後」小児内科 2011, 43(6):1082-4
- ・ 須磨崎亮、乾あやの、位田 忍、長田郁夫、松井 陽、虫明聡太郎：「小児の急性肝不全」小児科 2011, 52(1):43-52

<講演>

- ・ 第 17 回日本女性医学学会ワークショップ 横浜 2012.02.05 「胆道閉鎖症早期発見の試み 一神奈川県から全国へ」
- ・ 平成 23 年度厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業講演会～昨今の母子保健施策に関する話題について～ 東京 2012.02.29 「平成 24 年度 母子手帳の改正によせて～便カラーカード～」

<その他>

- ・ 記事掲載：胆道閉鎖症の早期発見へ～国立成育医療研究センター松井陽病院長に聞く～ 公明新聞 2012 年 1 月 17 日第 15916 号 p4

- ・ 記事掲載：母子手帳に便の色見本～「胆道閉鎖症」早期発見へ～ 毎日新聞 2012 年 1 月 15 日, 第 48879 号:p22
- ・ 松井 陽：「便色カードで胆道閉鎖症の早期発見を」 日本医事新報 2012 年 3 月 31 日, No. 4588:p24

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ 分 担 研 究 報 告

平成 23 年度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

胆道閉鎖症早期発見に関する新版カラーカードの新規導入ならびに効用についての研究

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行い、平成 23 年度の照合作業のための環境整備を行った。しかし平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災により、当初予定していた 4 月からの配布が不可能となった。その後の復旧に伴い、7 月よりカードの配布を行った。

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。

しかしその後発生した東日本大震災の影響で 4 月からの配布が不可能となった。

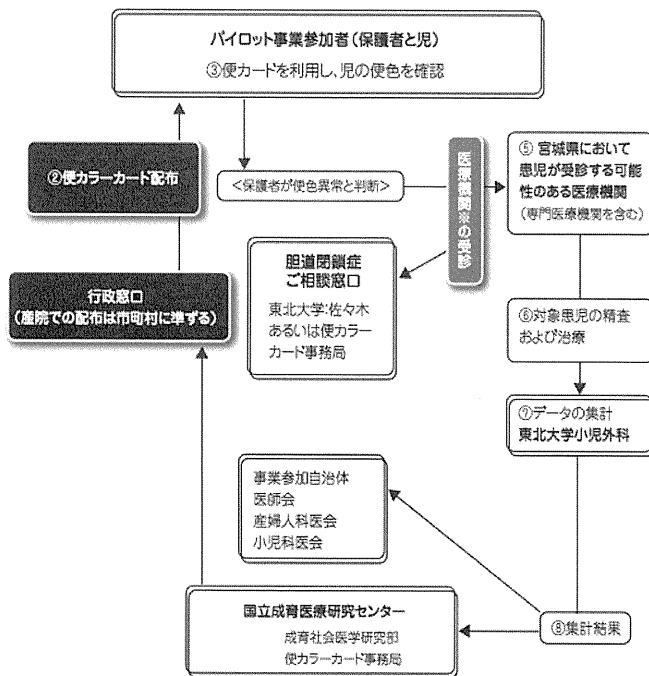
結果としては 7 月より順次配布を行い、現在も配布が進行中である。

最終的に配布可能となった自治体は仙台市、気

仙沼市、白石市、蔵王町、七ヶ宿町、大河原町、柴田町、富谷町の8自治体であった。
 結果の解析については、配布が遅れたこともあり、未だ途上である。今後は全ての解析の結果を受けて、当初の目的の一つである、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確立を目指していく予定である。

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：

＜本パイロット事業の流れ＞



※医療機関：パイロット事業参加者の最寄りの小児科もしくは産科が望ましいが、各市町村の医療形態に準ずる。

〔その他〕
 ホームページ等

5. 主な発表論文等

〔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：

平成 23 年度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

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の鑑別を進める上で先天性胆道拡張症・アラジール症候群・進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)の頻度と発症時期に関する検討を行った。胆道閉鎖症が大部分を占める中、稀少疾患を胆道閉鎖症と誤認しないよう注意を促す必要があると思われた。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。

脳死肝移植が治療の選択肢として重要性を増してきており、本疾患へのインパクトを公開された情報から評価した。分割肝を提供するなど高度技術を用いることで臓器提供機会を増やす努力がなされていた。しかし慢性的な臓器不足の状況は継続していると思われた。

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

新生児期・乳児期早期は肝機能が未熟であり、生理的にも胆汁うっ滞を来しやすい。しかし病的胆汁うっ滞をきたす疾患は稀少疾患・難治性疾患が多く、生理的胆汁うっ滞の陰で発見・診断が困難になる。

このため医療の均てん化を進める上で、稀少疾患であっても診断をしやすい環境を整備すること、難治性疾患であっても治療の情報が得やすい環境を整備することが求められる。

小児科領域では成人よりも稀少疾患・難治性疾患の病因として先天的素因が重要である。すなわち成人のような後天的素因による疾患は二義的である。先天的素因とは具体的に何であるか、近年の分子生物学の進歩を背景に理解が深まりつつあるが、黄疸一つとっても常に多彩な異常が内包され、そのことが診断を、あるいは均てん化を困難にしている。

従って診断のアプローチには疫学的な情報を参

考に可能性の高い疾患から否定ないし肯定する作業が必須である。

本研究では昨年度に続いて新生児・乳児の胆汁うっ滞の診断に役立つ疫学情報をこれまで吟味されていない形で再検討し、あわせて胆道閉鎖症(BA)以外の新生児・乳児胆汁うっ滞のうち新生児肝炎症候群・乳児劇症肝不全・先天性胆道拡張症の診断指針作成の参考とすべき情報を得た。

また、2011年7月の改正臓器移植法施行から脳死肝移植も様変わりしつつある。慢性的な臓器不足のなかで脳死移植はどのくらい実現されているか、乳児肝内胆汁うっ滞症の側から確認することは、この疾患の患者や保護者にとって意義がある。また患者に説明をする医師にとっても重要である。そこでこの疾患に特化しつつ公表されている情報を解析した。

B. 研究方法

1. 小児慢性特定疾患の解析

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・集計データなどを参照し、新生児・乳児胆汁うっ滞症候群について未だ行わ

れていない解析を加えた。

2. 肝移植研究会登録症例

日本移植学会誌「移植」(2011年3月)に公表された登録症例の集計表を元に前述の情報の評価を加えた。

(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。

3. 日本臓器移植ネットワーク情報

日本臓器移植ネットワーク(JOTNW)のウェブサイト(<http://www.jotnw.or.jp/>)に公開された臓器提供の情報から関連した情報を抽出した。

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以外の新生児・乳児胆汁うっ滞症の発症時期の推定

各疾患の発症時期を推定するため、小児慢性特定疾患登録に含まれる「生年月日」と「初診日付」から、診断書作成機関受診時の月齢を求め、疾患ごとに特徴を確認した(表1)。表1は平成18年度登録症例を解析した例である。平成17年度から21年度にかけても同様の傾向を示した。年次ごとに登録症例数を確認すると、集計対象の年度から3年程度を経て症例数の増加が停止しており、より古い年度を代表として用いた。

平成18年度では2,683例が慢性消化器疾患として登録され、生年月日が空欄でないものは2,583例、さらに初診年月日が空欄でないものは2,498例であった。うち3歳未満は1,988例であった。

表1に示すように3歳未満を1歳まで診断書作成機関受診時の月齢・年齢ごとに区分し、疾患別に分けた。

胆道閉鎖症が最多であり、生後2か月の受診にピークがあり以後減少した。次いで頻度の高い先天性胆道拡張症は0か月の新生児期にやや多く、次いで乳児期を過ぎた1歳頃から増加した。

ついで頻度の高いアラジール症候群は0か月の

新生児期と2か月が9例とやや多く、他の時期にも散発的に診断機関を受診していた。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)は一定の傾向を観察できる症例数には至らなかったが、さまざまな月齢で散発的に診断機関を受診していた。

次に、昨年度本研究で得られた各疾患の頻度を更新し平成21年度までの動向を確認した(表2)。

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)やアラジール症候群の診断例が徐々に増加している可能性は考えられるものの、昨年度本研究に比べて明確な変化は観察されなかった。

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2009年までの登録症例の集計データを参照して昨年度得られた表を更新し(表3)、2006年までの集計データによる昨年度本研究のデータと比較した。

明らかな変化は観察されなかった。

3. 胆汁うっ滞性疾患に対する脳死肝移植の実績

乳児胆汁うっ滞症に関連した脳死肝移植の公開情報を確認した。

JOTNWによれば20歳未満のレシピエントに対する臓器提供が2012年2月までに22例、2009年までに12例行われていた。2011年に臓器提供は急増していた。また、22例のうち11例は分割肝を提供されていた。レシピエントの性別は男児6例、女児16例と女児に多かった。レシピエントの年齢は10歳未満11例、10歳代11例であった。

肝移植研究会によれば2009年までに18歳未満に対する死体肝移植、初回移植は10例あり、うち8例が胆道閉鎖症、1例がPSC、1例が急性肝不全例であった。また死体移植全体は68例、うち脳死移植が65例、心停止移植が3例であった。全死体移植68例のうち初回移植は56例、再移植例は11例、再々移植例は1例であった。

肝移植研究会によれば、成人を含めた胆道閉鎖症例の死体肝移植後の生存率は1年、3年、5年、10年とも91.7%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

消化器疾患のうち腸管疾患を除くと、生後3か月頃までの肝胆道疾患はほぼ黄疸を伴って発症する。従って新生児・乳児胆汁うっ滞症候群としては、発症時期を推定するのに診断した医療機関の受診時期をもって一応の推定が可能と考えた。

生後6か月までの解析では、最大の疾患群は胆道閉鎖症であり、やはり鑑別診断の要と考えられた。胆道閉鎖症以外の新生児・乳児肝内胆汁うっ滞症候群に遭遇する確率は専門家でも低いものと推定され、胆道閉鎖症から他疾患を鑑別することの重要さと困難とが確認された。

胆道閉鎖症例の受診のピークは生後2か月に見られたのに対し、次に頻度の高い先天性胆道拡張症は新生児期に最初のピークがあり、次いで乳児期を過ぎた1歳以降に次のピークがあった。先天性胆道拡張症は、新生児期には胆道閉鎖症の7分の1、月齢1では32分の1、月齢2では約80分の1と月齢とともに比率が低下し、乳児早期には月齢とともに遭遇する確率が相対的に下がることが観察された。

新生児・乳児肝内胆汁うっ滞症候群において両者の鑑別は重要であり、先天性胆道拡張症の診断は非侵襲的な画像診断で大多数が可能であるので、診断指針として示す際にこの点を言及すべきと思われた。

次に頻度の高いアラジール症候群は、新生児期に比較的多く受診し、以後散発的に診断される様子がうかがえた。おそらくは合併する心疾患が早期に診断される例があり、その後に黄疸など他の特徴から診断されるものが現れると推定した。アラジール症候群に合併する心疾患は軽症から重症まで多彩であり、認識されるまでの時間も多様である、とも考えられた。

診断指針では心疾患・心雑音・椎骨異常などに留意することを強調する必要があると思われた。

なお、黄疸の発症時期を調査したいと考えて今回このように登録例を評価したが、小児慢性特定疾患登録には「発症時年齢・月齢」の情報が含まれていたものの、記入者により発症時期の判断がまちまちと思われ、大多数の症例の発症時期が「出生時」ないし「0か月時」とされていた。記入者は「先天性の原因なら発症時期は出生時」と考え記入するものと推定された。胆道閉鎖症の場合、この背景として胆道閉鎖症が「先天性」胆道閉鎖症とされていたことも記入者に影響した可能性が考えられた。これは黄疸の発症時期などとは一致しないと考えられ、今回の集計には活用できなかった。

新生児肝炎症候群、乳児劇症肝不全は小児慢性特定疾患では対象とされず、疫学情報は他の手段によらざるを得ないと思われた。

2. 肝移植研究会登録症例

昨年度と比較して大きな変化は見られなかったが、症例数の増加とともに得られるべき情報が得られていないことが明確になった。

たとえば移植症例で「Byler病」とされているのはPFIC type 1であるが、実際にはtype 2、type 3も国内で一定の移植数が学会などで報告されている。「Byler病」の登録が実はtype 2、type 3を含むのかどうかは登録者の意識にも影響されると推定されるが、集計を見直し精密化すべき時期が来たと感じられた。

また、脳死移植症例が増加するとともに生体肝移植データでは把握できない部分が増加しつつある。しかし脳死症例の背景は公開されておらず、疫学的動向の把握に徐々に障害になりつつある。今後の移植に関する行政の課題とも思われた。

3. 胆汁うっ滞性疾患に対する脳死肝移植の実績

2011年の改正臓器移植法施行から臓器提供は増加した。しかし症例数や一般的な予後から考えて、需要に追いついていないとは言えず、生体移植が主流である状況が変わるには至っていなかった。

2009年までのデータでは、小児に対する死体肝移植は少数ながら行われ、大部分は胆道閉鎖症に対するものであり、年齢は幅広く分布していると推定された。

基礎疾患別・年齢別の待機時間などの情報はまだ得にくく、レシピエント候補に脳死登録を説明するには JOTNW または肝移植研究会からもう少し情報が公開されることが望ましいと思われた。

分割肝が半数を占めており、臓器提供増加は積極的な分割肝移植の技術によって支えられている所も見逃せない。臓器不足を高度技術で補う努力が認められる一方、脳死分割肝が長期成績の悪化につながるかどうか、追跡した情報が公開される必要が感じられた。

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胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患のうち頻度の高いものは先天性胆道拡張症・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。発症時期にはある程度の傾向があり、これを知ることが鑑別の上で有用と思われた。

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データはなく、今後の難治性疾患診断を考える上で重要な課題と考えられた。

脳死肝移植が治療の選択肢として重要性を増し

てきており、本疾患へのインパクトを公開された情報から評価した。分割肝を提供するなど高度技術を用いることで臓器提供機会を増やす努力がなされていた。しかし慢性的な臓器不足の状況は継続していると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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おける慢性消化器疾患の診断機関受診時の月齢・年齢(平成18年度)

診断機関受診時の月齢・年齢	ICDコード	0歳0か月	0歳1か月	0歳2か月	0歳3か月	0歳4か月	0歳5か月	0歳6か月	7~12か月	13~24か月	25~36か月
ジルベール症候群	E80.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸リンパ管拡張症	K63.9	1	0	0	2	1	1	1	1	1	0
進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	0	1	1	1	2	2	0	6	4	0
原発性硬化性胆管炎	K83.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胆道閉鎖症	Q44.2	181	422	580	188	75	36	26	79	52	35
先天性胆道拡張症	Q44.5	26	13	7	11	4	4	3	20	49	53
先天性肝線維症	Q44.5A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
アラジール症候群	Q44.7	9	6	9	5	3	3	1	4	3	1
肝内胆管閉鎖	Q44.2B	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝内胆管低形成	Q44.5B	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
肝内胆管異形成症候群	Q44.5C	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
肝硬変	K76.1	5	1	1	0	3	1	0	2	2	2
門脈圧亢進症	K76.6B	0	2	3	1	0	0	0	1	2	3
肝内胆管拡張症	K83.8	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
不明		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月齢・年齢別合計		227	448	605	210	89	47	31	115	116	100

表2. 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	平成22年度
新規	ジルベール症候群	E80.4	1	0	0	0	0
	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	0	0
	ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0	0
	腸リンパ管拡張症	K63.9	14	6	4	5	4
	進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	6	2	6	1
	原発性硬化性胆管炎	K83.0	9	6	5	7	5
	先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	0	1
	胆道閉鎖症	Q44.2	553	190	155	161	127
	先天性胆道拡張症	Q44.5	190	80	76	94	61
	先天性肝線維症	Q44.5A	4	3	4	1	2
	アラジール症候群	Q44.7	19	15	12	13	13
	肝内胆管閉鎖	Q44.2B	4	2	0	0	0
	肝内胆管低形成	Q44.5B	5	0	2	1	6
	肝内胆管異形成	Q44.5C	1	2	2	0	0
	肝硬変	K76.1	20	11	11	12	19
	門脈圧亢進症	76.6B	18	9	5	3	2
	肝内胆管拡張症	K83.8	3	0	0	1	0
全数	ジルベール症候群	E80.4	3	0	0	0	0
	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	2	1	1	1	1
	ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	2	0
	腸リンパ管拡張症	K63.9	19	21	22	18	19
	進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	17	29	24	28	19
	原発性硬化性胆管炎	K83.0	10	18	20	23	25
	先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	3	7	4	4	3
	胆道閉鎖症	Q44.2	2107	2041	2159	2039	1768
	先天性胆道拡張症	Q44.5	475	400	394	397	355
	先天性肝線維症	Q44.5A	8	14	16	16	16
	アラジール症候群	Q44.7	39	56	66	70	75
	肝内胆管閉鎖	Q44.2B	4	4	3	3	3
	肝内胆管低形成	Q44.5B	8	5	5	6	10
	肝内胆管異形成	Q44.5C	4	4	6	4	3
	肝硬変	K76.1	31	34	40	44	45
	門脈圧亢進症	76.6B	37	41	48	36	34
	肝内胆管拡張症	K83.8	9	7	7	6	4
	不明		6	0	11	2	0
	総数		2782	2683	2826	2699	2380
							99

表3. 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2009年まで)			
胆汁うっ滞性疾患	1,507		
胆道閉鎖症		1,382	
原発性硬化性胆管炎		19	
アラジール症候群		65	
Byler病		30	
その他		11	
肝細胞疾患	45		
血管性疾患	29		
新生物	57		
急性肝不全	178		
代謝性疾患	179		
その他	11		
合計	2,006		

平成 23 年度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

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、昨年度より神奈川県下において開始した便色調定量化カラーカードを利用したシステムのパイロット・スタディを評価した。行政担当者の意見として、85%が「便カラーカードを配布してよかった」と感じ、81%が「便カラーカードが住民の役に立った」と回答した。また、パイロット事業に参加した保護者の95%が「本カラーカードを含め、便の比色ができるカラーカードが手元にあった方が良い」と回答した。

研究協力者

羊 利敏 (国立成育医療研究センター研究所)

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。本年度は、評価のための調査を実施した。

1) 保護者アンケート

平成23年9月から12月に、協力を得られた自治体において保護者アンケートを実施した。実施方法は、保護者が集まる場において、無記名アンケート調査票の配布・回収、または、保護者が集まる場での調査票の配布と郵送による返送の2方法を用いた。パイロット事業の評価を目的とするため、