

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する検討

研究分担者(順不同)	仁尾 正記	東北大学大学院医学系研究科 教授
	松井 陽	国立成育医療研究センター 病院長
	窪田 正幸	新潟大学医歯学総合研究科 教授
	北川 博昭	聖マリアンナ医科大学医学研究科 教授
	葦澤 融司	杏林大学医学研究科 教授
	安藤 久實	名古屋大学医学系研究科 教授
	鈴木 達也	藤田保健衛生大学医学研究科 教授

研究要旨

消化器系の希少・難治性疾患群として特に上記分担研究者のグループにより胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関する研究を行った。具体的には胆道閉鎖症と非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞とに分けて現状の把握と必要な調査研究を行った上、最終的に両者を統合するかたちでシームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究を行うこととした。

具体的には胆道閉鎖症については、仁尾、安藤、北川、窪田、鈴木、橋本の各分担研究者により現在の分類試案の見直しと日本胆道閉鎖症研究会による全国登録データの解析ならびに悉皆性向上に向けたオンライン化への取り組みを行うことで、本年度は準備を進めた。

非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群については、松井、葦澤、仁尾の各分担研究者によりこのカテゴリーの疾患状況がどのようなものなのかを把握するための全国調査を企画し、来年度の実施に向けて準備を行った。

研究協力者

橋本 俊(名古屋市立大学大学院医学研究科 研究員)

工藤 豊一朗(筑波大学医学医療系 准教授)

虻川 大樹(宮城県立こども病院 部長)

林田 真(九州大学大学病院 助教)

佐々木 英之(東北大学大学病院 講師)

坂本 修(東北大学大学病院 准教授)

A. 研究目的

消化器系の希少・難治性疾患群として、今回の分担研究者のグループでは胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞症候群に関連した検討を行い、最終的にこれらの疾患に対応したシームレスな診断ガイドライン作成を目指すこととした。

B . 研究方法

この分野の研究を行うにあたり、まずは胆道閉鎖症と非胆道閉鎖症新生児・乳児胆汁うっ滞とに分けて現状の把握と必要な調査研究を行った上、最終的に両者を統合するかたちでシームレスな診断ガイドライン作成にむけての研究を行うこととした。

1 . 胆道閉鎖症に関して

分担研究者の仁尾が事務局代表を務めている日本胆道閉鎖症研究会では 1989 年より胆道閉鎖症の全国登録事業を行っている。胆道閉鎖症については、この登録事業をベースに研究を進めていくこととした。

具体的な研究方法としては

1) 現在の登録内容の詳細な検討

2) 胆道閉鎖症の病態解析

現在の病型分類の見直し

肝内胆管の形態と予後の関連調査

登録事業の悉皆性向上に向けた取り組みを行うこととした。

このカテゴリーの研究は特に仁尾、安藤、北川、窪田、鈴木、橋本の各分担研究者と研究協力者の佐々木が担当することとした。

非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についてこのカテゴリーには様々な疾患が含まれている。その中で Alagille 症候群や TORCH 症候群などの限られた疾患の現状調査が行われているのみで、包括的かつ網羅的な現状調査が行われていない。よって本研究ではこの実態調査を行う予定とした。

このカテゴリーの研究は松井、仁尾、葦沢の各分担研究者と工藤、虻川の両研究協力者により行われることとなった。

これらの実態調査は取りまとめ機関としての東北大学で倫理委員会の承認を得ることで倫理的配慮を行った。

C . 研究結果

1. 胆道閉鎖症に関して

1) 登録内容の検討 (図 1)

これまでの登録情報より今回各因子

別に Kaplan-Meier 法による生存率曲線を作成した。これまでも言われていたことであるが、病型や手術時日令は予後に有意に関連していることが示された。特に病型では 1cyst 型が最も良好な病型であった。

2) 胆道閉鎖症の病態解析

上述のように治療成績と胆道閉鎖症の病型に関連があることが示された。しかし最も良好である 1cyst 型は以前より先天性胆道拡張症との異同について学会で論じられていたところである。本研究ではこれについての検討を行うために、葛西手術時の術中胆道造影所見と臨床経過との検討・長期生存例の肝内胆管像と臨床経過との検討という二つを行うことで現在の病型分類の見直しに必要な基礎資料を収集することとなった。本年はこの研究の行うための準備を行った。具体的には開催手術時に肝内胆管の造影像が得られている可能性のある症例を全国登録のデータから 2006 年より 2011 年までの症例 57 例をピックアップした。(図 2)

長期生存例における MRI の検討については検討項目を確認し、研究デザインの確定を進めつつ、現在プロトコールを作成中である。

3) 登録の悉皆性向上に向けて

現在の登録事業は登録用紙による紙ベースの登録である。この登録に関する業務軽減ならびに、データ精度の向上をはかり、より有用なデータを登録参加者へ還元することが悉皆性向上に向けて必要と考えられた。それに向けて、登録をオンライン化することを計画した。具体的には UMIN のオンライン登録システムを利用して行うことについて、UMIN との話し合いを行った。

2. 非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群について
非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についての包括的・網羅的実態調査を行うための準備を本年度は行った。
まず調査する具体的疾患として
 新生児肝炎
 シトリン欠損症
 Alagille 症候群
 非症候性肝内胆管減少症
 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
 胆汁酸代謝異常症
 ウイルス性肝炎
 腸管不全・静脈栄養関連肝障害
の調査を行うこととした。
また調査対象として
 日本小児外科学会の関連施設
 日本周産期・新生児医学会の関連施設
 日本小児栄養消化器肝臓学会の関連施設
に対して行うこととした。
それに向けてアンケートのフォームを策定し、グループ内での検討を重ねた。また各学会に対してアンケート調査を行う許可申請を行い、3学会からの承諾を得ることができた。

D．考察

今回は胆道閉鎖症ならびに非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群の包括的調査研究ならびにシームレスな診断治療ガイドライン作成の1年目の研究を行った。上記のように、既存のデータ解析ならびに新規のデータ収集に向けての準備を中心に行った。

既存のデータ解析では、従来言われていた胆道閉鎖症の治療成績に病型と手術時日令が影響を与えているということが統計学的に証明された。これにより現在の病型分類にある程度の妥当性があることが考えら

れる。しかし一方で以前から学会で議論がなされてきた嚢胞を形成している胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症との異同については未だ結論が出ておらず、このことが病型と予後との関係に影響を与えることが懸念される。これを解消する目的で本研究では病型分類の見直しを行うことを計画した。これに必要な調査研究として、葛西手術時の肝内胆管像の検討と長期生存例の肝内胆管像の検討を行う準備を進めることができた。
胆道閉鎖症研究会による全国登録事業の悉皆性回復にむけてのオンライン化移行についても、これまでの全国登録との整合性を保ちつつ、より有効かつ簡便な登録へと移行できるように、検討を重ねているところである。

非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群については、これまでこのカテゴリーの包括的かつ網羅的な調査研究が行われていなかったかことが改めて確認された。このカテゴリーは胆道閉鎖症との鑑別診断も含めて重要なカテゴリーであると同時に、昨今の周産期医療の進歩に伴う体出生体重増加による腸管不全・静脈栄養関連肝障害がクローズアップされている状況でもあり、実態把握は重要である。さらに、昨今静脈栄養関連肝障害の治療効果が注目されている3系脂肪酸製剤の国内使用承認にむけての基礎的データとなる可能性もある。

本年度は関連施設に向けての調査研究を次年度に速やかに行えるようにアンケート調査内容の検討ならびに関連学会からの承認を得た。

E．結論

本年度は本研究の目的遂行に向けた1年目としてのデータ解析ならびに次年度の速やかな研究遂行のための準備を十分に行うことができた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 松井 陽. 第 90 回学術講演会「胆道閉鎖症早期発見のための便色カード 全国的導入の意義」. 東京小児科医学会報 31(2):37-41, 2012
- 2) 松井 陽. 胆道閉鎖症のスクリーニング 便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義 . 小児保健研究 71(6):795-799, 2012
- 3) 松井 陽. 母子健康手帳に便色見本が掲載された意義. 小児科臨床 65(8):1778-86, 2012
- 4) 虻川 大樹. 胆道閉鎖症 . 日本医師会雑誌 141 特別号(2):S336-S337, 2012
- 5) 虻川 大樹. 胆道閉鎖症 . 小児内科 44 増刊号:424-425, 2012

2 . 学会発表

- 1) Nio M. Experience of biliary atresia in Tohoku University. 23rd congress of the Asian Association of Pediatric Surgery, Oct 9, 2012, Seoul
- 2) Matsui A. Post Graduate Course (PG)-PG2. Prevention and Early Detection of Digestive Diseases in Children PG-2-2 : Screening and Early Intervention of Infantile Cholestasis - The Effect on Outcome. WCPGHAN2012 Nov 14, 2012, Taipei
- 3) Matsui A. Sub Special Mini Symposium : The Korean Society of

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition mini-symposium :Recent advances in biliary atresia.

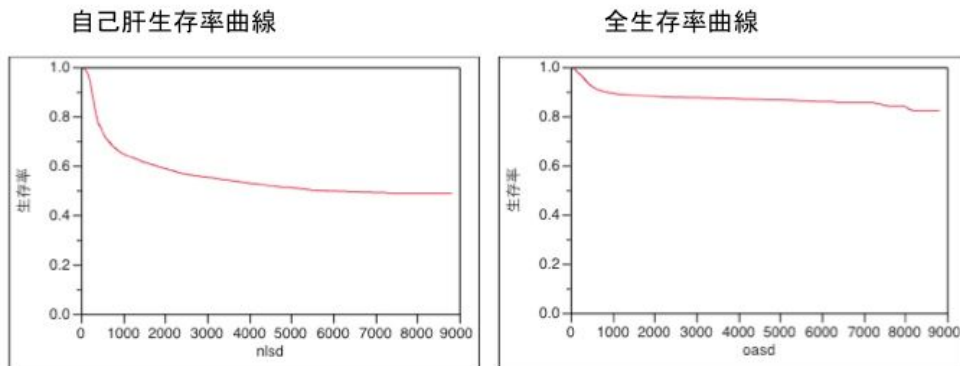
ASPR2012 May 19, 2012, Seoul

- 4) Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. WCPGHAN2012 Nov 14-15, 2012, Taipei, Taiwan
- 5) Wada H, Kudo T et al. A Nationwide Survey of Liver Transplantation for Children with Alagille Syndrome in Japan. International Pediatric Transplant Association(IPTA) Regional Education Meeting, Sep 23, 2012, Nagoya
- 6) 佐々木 英之. 胆道閉鎖症におけるキャリアオーバー症例の問題点 . 第 49 回日本小児外科学会学術集会 2012 年 5 月 15 日, 横浜
- 7) 佐々木 英之、仁尾 正記 他. 当科の胆道閉鎖症における肝移植症例についての検討 : 特に年長者の肝移植問題について . 第 39 回日本胆道閉鎖症研究会 2012 年 11 月 17 日, 大阪

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

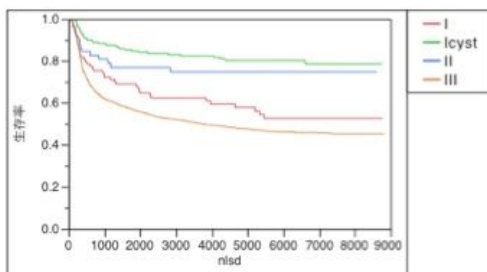
図1 胆道閉鎖症全国登録における Kaplan-Meier 法による生存率曲線



1年自己肝生存率: 80.2%
 3年自己肝生存率: 64.1%
 5年自己肝生存率: 59.6%
 10年自己肝生存率: 53.7%
 15年自己肝生存率: 50.0%
 20年自己肝生存率: 48.9%

1年全生存率: 94.2%
 3年全生存率: 89.0%
 5年全生存率: 88.2%
 10年全生存率: 87.2%
 15年全生存率: 86.2%
 20年全生存率: 85.1%

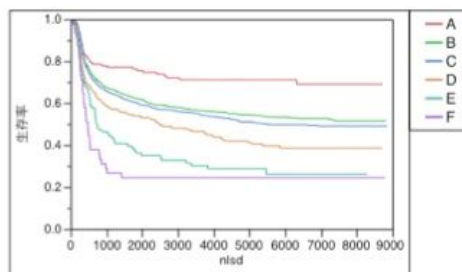
自己肝生存率曲線(病型別)



20年自己肝生存率
 I: 52.5%
 I-cyst: 78.4%
 II: 74.7%
 III: 45.3%

log-rank test $p=0.0023$

自己肝生存率曲線(初回手術日令別)



20年自己肝生存率
 A (- 30): 69.0%
 B (31-60): 52.1%
 C (61-90): 49.0%
 D (91-120): 38.6%
 E (121-150): 26.1%
 F (151-): 24.4%

log-rank test $p<0.0001$

図2 胆道閉鎖症全国登録における最近の1型・2型症例

