

平成25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）

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

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・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
	葦沢 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
	橋本 俊	名古屋西病院 病院長
	鈴木 達也	藤田保健衛生大学・医学研究科・教授
	工藤 豊一郎	国立成育医療研究センター 肝臓内科・医長
	岡田 忠雄	北海道大学消化器外科・講師

### 【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、岡田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診断基準ならびに重症度分類の策定を行った。

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、葦沢、工藤、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た。

### 研究協力者：

蛇川 大樹（宮城県立こども病院・部長）  
林田 真（九州大学・病院・助教）  
佐々木 英之（東北大学・大学病院・講師）

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。

### A．研究目的

## 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

- 3) 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、岡田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。

### 2. 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、工藤、葦沢の各分担研究者と虻川の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しめされた。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。全国登録のデータから葛西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)

#### 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。

#### 4) 胆道閉鎖症の診断基準ならびに重症度分類の作成について

診断基準

診断基準については、主に松井、工藤らによ

り、これまでの文献をレビューして、診断の手引きを作成した。(資料1)

#### 重症度分類の作成

胆道閉鎖症の重症度分類については、その重症度を規定するものが多岐に渡ることが班内で開催されたエキスパートミーティングで明らかにされた。具体的には

- i. 胆汁うっ滞の有無
- ii. 胆道感染の程度
- iii. 門脈圧亢進症の程度
- iv. 身体活動制限
- v. 関連する病態の程度
- vi. 肝機能障害の程度

によって規定されることが確認された。それぞれの病態の重症度を過去の論文のレビューないしは既存のガイドラインを参照して規定して、それらを総合的に判定する形で重症度判定を行うこと方式を採用した。(資料2)

## 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児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が確認された。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て、順次調査を進行中であるが、集計を終えるには至らなかった。

本年度は主に、当該疾患領域において最も患者数が多い胆道閉鎖症に絞って、その診断基準ならびに重症度分類の作成の作業を行った。この作業を通じて、まずは最も基本的な診断基準ならびに重症度分類が作成された。また今回の作業の中から、本格的な系統的レビューによる胆道閉鎖症の診断治療ガイドラインを作成するための作業を行う中核作業チームが結成され、現在本格的な作成作業の準備段階である。

既存の胆道閉鎖症全国登録制度の悉皆性を向上させるためのオンライン化へ向けた作業に着手することができた。またこの作業過程において、既存の登録制度の情報制度向上の作業を推進することができた。

またこれまで明確に規定されていなかった胆道閉鎖症の診断の手引きと重症度分類について文書化し、学会の評価手続きを進めるに至ったことは、今後の胆道閉鎖症の病態評価の均一化を図ることにつながり、より高精度の情報収集が可能となることが期待される。

## E . 結論

小児領域において最も肝移植を要する症例の多い胆道閉鎖症について全国的な調査のより高精度化を図り、主要症状の頻度や治療の現状が解析された。これらのデータともに、文献検索

やエキスパートパネルによるミーティングなどを経て診断の手引き、重症度分類案が策定され、さらにより系統的レビューによる診断治療ガイドライン作成への端緒を開くことができた。

非胆道閉鎖症新生児乳児胆汁うっ滞症候群については、その疾患領域の複雑さと希少さが改めて浮き彫りとなり、今後さらに詳細な検討が必要であることが再認識された。

## 引用文献・出典

### F . 研究発表

#### 1) 国内

口頭発表 27件

原著論文による発表 1件

それ以外（レビュー等）の発表 7件

そのうち主なもの

論文発表

仁尾 正記 佐々木 英之, 田中 拓, 岡村 敦, 小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ胆道閉鎖症術後の成人期の問題 日本外科学会雑誌(0301-4894)114巻4号 Page201-205 2013

学会発表

岡田忠雄、本多昌平、宮城久之、武富紹信、胆道閉鎖症における移植治療を含めた包括的治療戦略の構築：葛西術を担当する小児外科医の観点から 第113回日本外科学会定期学術集会（博多）2013.4.13

#### 2) 海外

口頭発表 11件

原著論文による発表 17件

そのうち主なもの

論文発表

Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29(10): 989 -93, 2013

Mohamed Hamed Hussein, Takashi Hashimoto,

Tatsuya Suzuki, Ghada Abdel-Hamid Daoud, Tatenobu Goto, Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- 1, Annals of Transplantation,18,63-68, 2103

#### 学会発表

Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Kazutoshi Cho, AkinobuTaketomi, Outcomes are Different between Prenatal and Postnatal Diagnosed Cystic Biliary Atresia Infants 2013 Joint Meeting of 13 th APPSPGHAN and 40 th JSPGHAN 2013.11.1.

Hideyuki Sasaki, Hiromu Tanaka, Motoshi Wada, Tomoyuki Sato, Kotaro Nishi, Megumi Nakamura, Atsushi Okamura, Satoru Sekiguchi, Naoki Kawagishi, Masaki Nio Analysis of 59 biliary atresia patients who required liver transplantation following with Kasai operation in a single institution 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2013, April

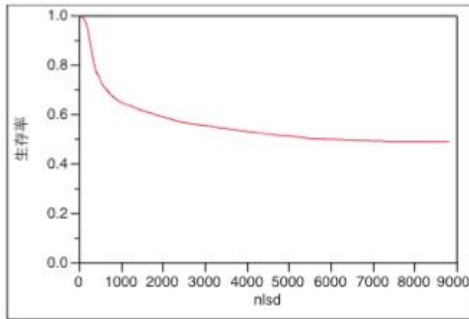
〔図書〕（計5件）

#### **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

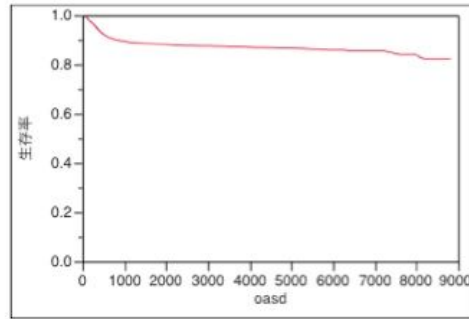
図1 胆道閉鎖症全国登録におけるKaplan-Meier法による生存率曲線

自己肝生存率曲線



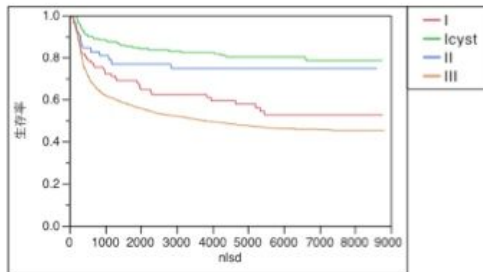
1年自己肝生存率: 80.2%  
 3年自己肝生存率: 64.1%  
 5年自己肝生存率: 59.6%  
 10年自己肝生存率: 53.7%  
 15年自己肝生存率: 50.0%  
 20年自己肝生存率: 48.9%

全生存率曲線



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%

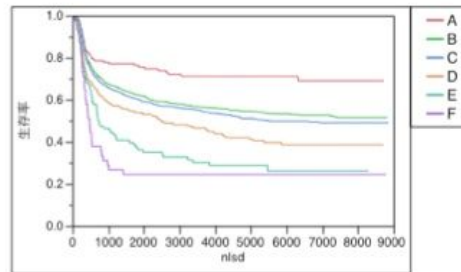
自己肝生存率曲線(病型別)



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

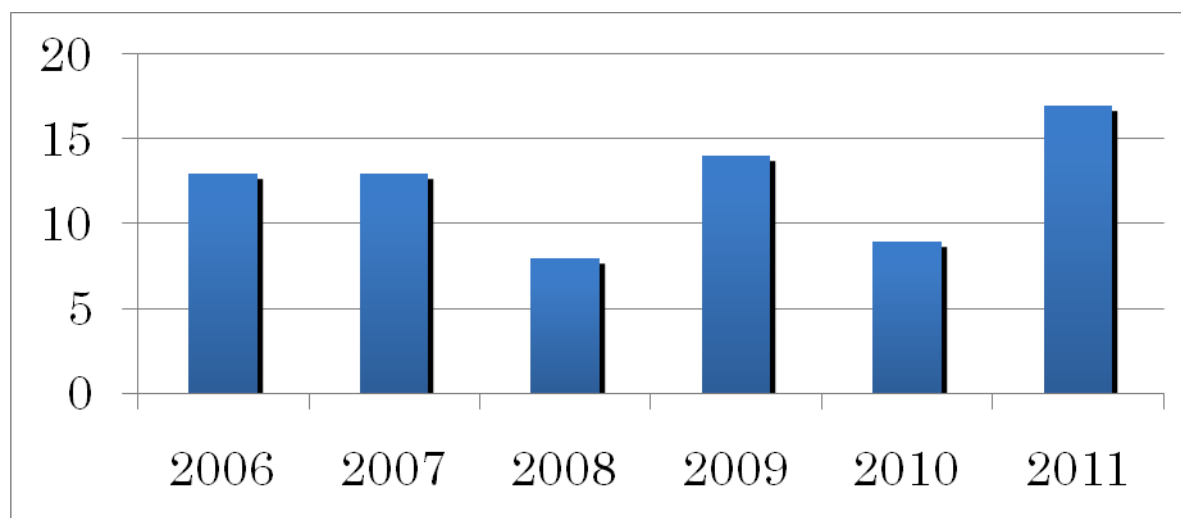
自己肝生存率曲線(初回手術日令別)



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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
梅澤明弘, 松井陽	先進医療Navigator 第2章先進医療治療の実際		診療科別先進医療 小児科	日本医学出版発行	日本	55-58	2013
仁尾正記, 佐々木英之	胆道閉鎖症の根治手術		スタンダード小児外科手術	メジカルビュー社	日本	244-249	2013
仁尾正記	胆道閉鎖症		専門医のための消化器病学第2版	医学書院・東京	日本	563-566	2013
仁尾正記	日本胆道閉鎖症研究会と全国登録制度について		新・胆道閉鎖症のすべて	胆道閉鎖法の子どもを守る会・東京	日本	80-84	2013

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, Nakaya K, Okuyama N, Sakata J, Shirai Y, Ajioka Y	Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts.	J Gastroenterol Hepatol	28	243-247	2013
Hisami Ando, Tadahiro Takada	Cystic Disorders of the Bile Ducts.	Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.		1397-1404	2013
Hisami Ando	Choledochal cyst	Surgical Gastroenterology and Liver Transplantation Surgery of the Bile Ducts			2013
Takao Itoi, Terumi Kamisawa, Hideki Fujii, Kazuo Inui, Hiroyuki Maguchi, Yoshinori Hamada, Toshiaki Nakano, Hisami Ando, Tsugumichi Koshinaga,	Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study.	Journal of Gastroenterology	48	1045-1050	2013
Michio Suzuki, Yuka Torii, Jun-ichi Kawada, Horoshi Kimura, Hideya Kamei, Yasuharu Onishi, Kenitiro Kaneko, Hisami Ando, Tetsuya Kiuchi, Yoshinori Ito.	Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons.	Microbiological Immunology	57	715-722	2013
H.Tsuchiya, K.Kaneko, A.Itoh, H.Kawashima, Y.Ono, T.Tainaka, N,Murase, H.Ando.	Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts.	Journal of HepatoBiliaryPancreatic Sciences			2013
Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Kanako C Kubota, Kazutoshi Cho, Akinobu Taketomi	Liver Fibrosis in Prenatally Diagnosed Choledochal Cysts	J PediatrGastrNutr	57(2)	e14	2013



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Kazutoshi Cho, Akinobu Taketomi	Adequate postnatal diagnostic modalities for prenatally diagnosed choledochal cyst	Italian J Pediatr			in press
Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Kazutoshi Cho, Akinobu Taketomi	Postnatal management for prenatally diagnosed biliary cystic malformations	Italian J Pediatr			in press
Shin Enosawa, Reiko Horikawa, Akiko Yamamoto, Seisuke Sakamoto, Takanobu Shigeta, Shunsuke Nosaka, Junichiro Fujimoto, Akito Tanoue, Kazuaki Nakamura, Akihiro Umezawa, Yoichi Matsubara, Akira Matsui, Mureo Kasahara	Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes	Liver Transplantation accepted on line			2013
Tatsuya Suzuki, Takashi Hashimoto, Mohamed Hamed Hussein, Fujio Hara, Masahito Hibi, Takazumi Kato.	Biliary atresia type I cyst and choledochal cyst: can we differentiate or not?	journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences	20(5)	465-470	2013
Mohamed Hamed Hussein, Takashi Hashimoto, Tatsuya Suzuki, Ghada Abdel-Hamid Daoud, Tatenobu Goto,	Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- 1,	Annals of Transplantation		1863-68	2013
Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A.	Redo surgery for biliary atresia.	PediatrSurg Int.	29(10)	989 -93	2013
Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T.	Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia.	PediatrSurg Int.	29 (11)	1091-5	2013
Okamura A, Harada K, Nio M, Nakamura Y.	Participation of natural killer cell in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia.	J ClinPathol.	66 (2)	99-108	2013
Okamura A, Harada K, Nio M, Nakanuma Y.	Interleukin-32 production associated with biliary innate immunity and proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of cholangitis in biliary atresia.	ClinExpImmunol.	173 (2)	268-275	2013
Kinari Fukuda, Seisuke Sakamoto, Hiroyuki Kanazawa, Takanobu Shigeta, Chiaki Karaki, Ikumi Hamano, Hajime Uchida, Hiroaki Kitagawa.	Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation.				in press
仲谷健吾, 窪田正幸, 奥山直樹, 小林久美子, 佐藤佳奈子, 荒井勇樹, 大山俊之	乳児期に消化管穿孔で発症し牛乳アレルギーが疑われた1例	日小外会誌	49	231-235	2013
安藤久實	良性胆道閉塞(狭窄) 1)胆道閉鎖症	内科学		1209-1211	2013
安藤久實, 金子健一朗, 小野靖之, 村瀬成彦, 牧田智, 小田嶋貴之	膵・胆管合流異常の歴史とその概念	小児外科	45	604-608	2013
濱田吉則, 安藤久實, 糸井隆夫, 漆原直人, 神澤輝実, 越永従道, 藤井秀樹, 仲野俊成, 島田光生, 嶋田紘	先天性胆道拡張症の定義を巡る問題点	胆と膵	34	229-233	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小野靖之, 金子健一郎, 村瀬成彦, 小田嶋貴之, 牧田智, 安藤久實	膵・胆管合流異常と胆道結 石、淡白栓	小児外科	45	652-656	2013
仁尾正記, 佐々木英之, 田中拡, 岡村敦	小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ 胆道 閉鎖症術後の成人期の問題	日本外科学会雑 誌	114巻 4号	Page201- 205	2013
虻川大樹	胆汁うっ滞症に対するMCT フォーミュラ.	日本小児科学会 雑誌	117(5)	947-948	2013
虻川大樹	特殊ミルクを用いた消化器 疾患の治療法の改良・開 発. 厚生労働科学研究費補 助金(厚生労働科学特別研 究事業)「先天代謝異常症 等の治療のために特殊調合 した調製粉乳(特殊ミル ク)の効果的な使用に関す る研究」	平成24年度総 括・分担研究報 告書		80-88	2013