

201415117A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業)

小児期発症の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  
(H26-難治等(難)-一般-082)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成 27 (2015) 年 3 月

# 目 次

I	総括研究報告	
	小児期発症の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	1
	仁尾 正記	
II	分担研究報告	
1	胆道閉鎖症診療ガイドライン作成に関する研究	25
	安藤 久實、松井 陽、橋本 俊、北川 博昭、虻川 大樹、 林田 真、佐々木 英之	
2	先天性胆道拡張症診断・治療ガイドライン作成に関する研究	31
	島田 光生、神澤 輝実、藤井 秀樹、遠藤 格、濱田 吉則、 窪田 正幸、鈴木 達也、漆原 直人	
3	アラジール症候群の重症度分類作成総括	34
	須磨崎 亮、田口 智章、前田 貢作 (資料) Alagille 症候群指定難病の検討資料	
4	新生児・乳児胆汁うっ滞に対する網羅的遺伝子解析	48
	杉浦 時雄、黒田 達夫、戸川 貴夫	
5	進行性家族性肝内うっ滞症に関する研究	52
	近藤 宏樹、岡田 忠雄、木下 義晶	
6	Caroli 病その他の小児期発症の希少肝胆道疾患進行性家族性肝 内胆汁うっ滞症に関する研究	55
	工藤 豊一郎、玉井 浩、八木 実、黒田 達夫、杉浦 時雄、 乾 あやの、田尻 仁、村上 潤、菫澤 融司、呉 繁夫、 坂本 修、虫明 聡太郎 (資料) 一次調査 返信のあった調査対象 9 疾患の内訳表	
7	先天性門脈欠損症について	60
	呉 繁夫、坂本 修	
8	遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査	63
	清水 俊明、松藤 凡 (資料) 「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国疫 学調査」 一次調査票、二次調査票	

9	ウィルソン病に関する研究	70
	清水 教一、位田 忍	
10	本研究班における病理の役割	72
	鹿毛 政義、原田 憲一	
11	当該疾患における肝移植	75
	猪股 裕紀洋、橋本 俊、田口 智章、鈴木 達也、林田 真	
12	小児期発症希少難治性肝胆膵疾患の外科的治療の実態調査研究	78
	岩中 督、仁尾 正記、米倉 竹夫、佐々木 英之 (資料) 資料 1 : 研究計画書案	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	95
IV	研究成果の刊行物・別刷	99
V	資料	359
1.	会議議事次第	
a	班会議	
i.	第 1 回コアメンバーミーティング (H26.5.18)	
ii.	第 1 回班会議 (H26.6.29)	
iii.	第 2 回班会議 (H26.12.14)	
b.	胆道閉鎖症診療ガイドライン作成組織	
i	第 2 回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会 (H26.4.5)	
ii	第 1 回システムティックレビューチーム会議 (H26.10.10)	
iii	第 3 回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会 (H26.11.14)	
iv	第 2 回システムティックレビューチーム会議 (H26.12.27)	
v	第 3 回システムティックレビューチーム会議 (H27.2.7)	
vi	第 4 回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会 (H27.3.7)	
2.	研究班名簿	

# I. 総括研究報告書

## 小児期発症の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

（H26－難治等（難）－一般－082）

研究代表者 仁尾 正記 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 教授

## 研究要旨

### A. 研究目的

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝胆膵疾患の医療水準向上を目指して科学的根拠と合意に基づいた診断基準・症度分類を包含する診断治療ガイドラインの作成である。対象の登録システム確立群（胆道閉鎖症(BA)、先天性胆道拡張症(CBD)）、全国調査実施群（アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、ウィルソン病、遺伝性膵炎）、全国調査未実施群（カロリ病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、膵島細胞症）は早期診断と治療で救命可能だが、診断治療ガイドラインが未策定で、均てん化された医療が提供されていない。ガイドライン整備を通じて、該当患者が健常に発育可能な環境整備は、少子化の本邦では国民的要請かつ急務である。

### B. 研究方法

- 1) 疾患・疾患群毎にガイドライン完成までの工程のどの段階にあるかを基準にして研究グループを形成して以下の研究を実施した。
- 2) 各疾患の大規模全国疫学調査を実施して発生状況、治療内容を把握する。
- 3) 診断基準・重症度分類を策定し、科学的根拠に基づいた診断治療ガイドラインを作成する。
- 4) 策定された基準の妥当性について検討する。
- 5) 疾患横断的に、病理学的検討、本邦の実情に適合した肝移植適応ガイドライン作成、疾患別年次症例登録システム構築を行う。

### C. 研究結果

- 1) BA と CBD については、診断基準と重症度分類および診療ガイドラインの CQ 作成を行った。
- 2) BA と CBD については、登録データベース集積を継続し、その解析結果を報告するとともに登録症例と NCD との比較検討を行うための研究計画書案を策定した。
- 3) BA について 26 例の一次的肝移植例の詳細を解析し、移植適応等についての検討を行った。移植成績は概ね良好であった。
- 4) 難治性小児肝胆膵疾患における病理および診断的遺伝子解析の役割を検討し、病理コンサルテーションと免疫組織化学の意義が大きいこと、遺伝子解析の診断的意義が大きいことが確認された。
- 5) アラジール症候群の診断基準と重症度分類を策定した。
- 6) ウィルソン病については、疾患概念、臨床病型、各病型における臨床症状、発症前型への対

応、診断方法、診断基準、スクリーニングの適応、治療方針、治療法、合併症、妊娠と出産について検討した。

- 7) PFIC、遺伝性膵炎、全国調査未実施疾患群については、疾患の概要を把握するために一次および二次調査を実施している。

#### D. 結論

小児における稀少難治性肝胆膵疾患の克服のためには診療水準を高レベルで均てん化することと理想的なトランジション体制の確立や地域の特性を考慮した拠点化等がきわめて重要であり、診療ガイドラインはそのための有力なツールとなる。多診療科にわたる専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン作成には学会間の壁を越えた連携が不可欠であり、本研究班で構築された小児稀少難治性肝胆膵疾患を扱う全日本的な学会連携の枠組みをいかに効率的に活用するかが今後のポイントとなる。

#### 分担研究者（順不同）

松井 陽	聖路加国際大学看護学部 特任教授
橋本 俊	名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学 研究員
安藤久實	愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 総長
北川博昭	聖マリアンナ医科大学外科学小児外科 教授
虻川大樹	宮城県立こども病院総合診療科 小児科学・小児肝臓消化器病学 科長
林田 真	九州大学病院小児外科 助教
佐々木英之	東北大学病院小児外科 講師
島田光生	徳島大学大学院消化器・移植外科 教授
神澤輝実	東京都立駒込病院消化器内科 部長
藤井秀樹	山梨大学医学部外科学講座第1教室 教授
遠藤 格	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学 教授
濱田吉則	関西医科大学小児外科 教授
窪田正幸	新潟大学医歯学系総合研究科・小児外科学分野 教授
鈴木達也	藤田保健衛生大学小児外科 教授
漆原直人	静岡県立こども病院 外科系診療部長
須磨崎亮	筑波大学医学医療系小児科 教授
田口智章	九州大学大学院医学研究院小児外科学分野 教授
前田貢作	神戸大学大学院医学研究科小児外科学 客員教授
近藤宏樹	地方独立行政法人堺市立病院機構 市立堺病院診療局・小児科 副部長
木下義晶	九州大学大学院医学研究院保健学科 准教授
岡田忠雄	北海道教育大学教育学部札幌校・養護教育専攻医科学看護学分野 教授
清水教一	東邦大学医学部小児科学講座 医療センター大橋病院小児科 准教授
位田 忍	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府母子保健総合医療センター・消化器・内分泌科 診療局長（内科）

清水俊明	順天堂大学医学部小児科 教授
松藤 凡	聖路加国際大学・聖路加国際病院小児外科 副院長
玉井 浩	大阪医科大学小児科 教授
八木 実	久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 主任教授
工藤豊一郎	国立成育医療研究センター肝臓内科 医長
黒田達夫	慶應義塾大学医学部外科学(小児) 教授
杉浦時雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 助教
村上 潤	鳥取大学周産期・小児医学 講師
菰澤融司	杏林大学医学部小児外科学 教授
呉 繁夫	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
坂本 修	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長
乾あやの	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科 部長
虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院小児科 教授
米倉竹夫	近畿大学医学部奈良病院小児外科 教授
鹿毛政義	久留米大学病院病理部 教授
原田憲一	金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 教授
猪股裕紀洋	熊本大学大学院小児外科学・移植外科学分野 教授
岩中 督	東京大学大学院医学系研究科小児外科 教授

## A. 研究目的

本研究の目的は小児期発症難治性希少肝臓病疾患の医療水準向上を目指して科学的根拠と合意に基づいた診断基準・重症度分類を包含する診断治療ガイドラインの作成である。対象の登録システム確立群(胆道閉鎖症(BA)、先天性胆道拡張症(CBD))、全国調査実施群(アラジール症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、ウィルソン病、遺伝性膵炎)、全国調査未実施群(カリ病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、膵島細胞症)は早期診断と治療で救命可能だが、診断治療ガイドラインが未策定で、均てん化された医療が提供されていない。ガイドライン整備を通じて、該当患者が健常に発育可能な環境整備は、少子化の本邦では国民的要請かつ急務である。

本研究は対象疾患を扱う主な5つの学

会・研究会が全て結集し、悉皆性の高い全国調査と幅広い意見集約、総力を挙げたガイドライン作成が可能な体制で行われる。手術症例は National Clinical Database (NCD)との連携で更に詳細なデータ収集を行う。対象疾患は適切な管理で成人期を迎えられるが、厚生労働行政の課題の一つである「小児から成人への切れ目のない医療支援」が必要であり、本研究はこの施策の実施に貢献しう。

本研究の全体計画は大規模全国疫学調査による実態把握、診断基準・重症度分類策定と科学的根拠に基づいた診断治療ガイドライン作成、基準の妥当性検証、疾患横断的な病理学的検討、本邦の実情に即した肝移植適応ガイドライン作成、年次疾患登録システム構築よりなる。当該年度は患者登録システム確立群でガイドライン作成を行う。BAはガイドライン作成作業部会が日本

胆道閉鎖症研究会内に発足、CBD はその病因の膵・胆管合流異常症の専門家の意見集約を終えており、作業は速やかに開始できる。また NCD との連携、病理学的検討を加えた診断基準と重症度分類を策定する。全国調査実施疾患群では年次症例登録システムを構築し診断基準・重症度分類を策定する。全国調査未実施疾患では調査を実施することで疾患の概要把握を行う。

今回の研究は疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守し、対象患者の個人情報保護に十分配慮して実施する。また個別の研究計画については倫理委員会の承認後に実施する。

## B. 研究方法

今回の研究は 12 の疾患の診療ガイドラインを作成することが主眼となる。ガイドライン作成までには多くのステップがあるが、今回対象とした疾患は、登録制度が整備され、本邦における発生状況その他の疫学的情報収集システムが整っていることから、病態や発生状況に関する情報がきわめて限定的で、それらの調査から開始する必要がある疾患まで、さまざまなものが含まれているので、ガイドライン完成までの工程のどの段階にあるかを基準にして疾患および疾患群に分け、疾患・疾患群毎の研究グループと横断的な研究グループをそれぞれ形成して研究を実施した。

### 【対象疾患リスト】

- (1) 胆道閉鎖症(Biliary Atresia, BA)
- (2) 先天性胆道拡張症 (Congenital Biliary Dilatation, CBD)
- (3) アラジール症候群
- (4) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC)
- (5) ウィルソン病

- (6) 遺伝性膵炎
- (7) カロリ病
- (8) 肝内胆管減少症
- (9) 原因不明肝硬変
- (10) 先天性門脈欠損症 (低形成)
- (11) 新生児ヘモクロマトーシス
- (12) 膵島細胞症 (nesidioblastosis)

### 【疾患群別および疾患横断的グループ担当】

- (1) 胆道閉鎖症 (BA) : 仁尾、松井、橋本、安藤、北川、虻川、林田、佐々木
- (2) 先天性胆道拡張症 (CBD) : 島田、神澤、藤井、遠藤、濱田、窪田、鈴木、漆原
- (3) 全国調査実施疾患群  
アラジール症候群 須磨崎、田口、前田  
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC) 近藤、木下、岡田  
ウィルソン病 清水 (教)、位田  
遺伝性膵炎 清水 (俊)、松藤
- (4) 全国調査未実施疾患群  
カロリ病 玉井、八木、工藤  
肝内胆管減少症 黒田、杉浦  
原因不明肝硬変症 村上、蕨沢  
先天性門脈欠損症 呉、坂本  
新生児ヘモクロマトーシス 田尻、乾  
膵島細胞症 虫明、米倉、
- (5) 病理学的検討 鹿毛、原田、中澤 (研究協力者)
- (6) 肝移植ガイドライン整備 猪股、橋本、田口、鈴木、林田
- (7) 登録システム構築 (NCD との連携) 岩中
- (8) 学会代表  
仁尾 (日本小児外科学会理事長、日本胆道閉鎖症研究会事務局代表)  
玉井 (日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員長)



島田（日本膵・胆管合流異常研究会事務局代表幹事）

田尻（日本小児肝臓研究会）

#### 【研究計画（全体）】

- 1) 各疾患の大規模全国疫学調査を実施して発生状況、治療内容を把握する。
- 2) 診断基準・重症度分類を策定し、科学的根拠に基づいた診断治療ガイドラインを作成する。
- 3) 策定された基準の妥当性について検討する。
- 4) 疾患横断的に、病理学的検討、本邦の実情に適合した肝移植適応ガイドライン作成、疾患別年次症例登録システム構築を行う。

#### 【研究計画（疾患群）】

- 1) BA については、関連する学会の連携の下、診断基準と重症度分類の策定し、さらに Minds の手引きに従い、クリニカルクエスチョン (CQ) の作成と文献選定作業を行う。
- 2) BA については、既存の胆道閉鎖症全国登録事業の登録データの解析を行う。
- 3) BA については、一次的肝移植症例の詳細情報を収集する。
- 4) CDB については、関連する学会の連携の下、診断基準と重症度分類の策定し、さらに Minds の手引きに従い、クリニカルクエスチョン (CQ) の作成と文献選定作業を行う。
- 5) BA および CBD については両疾患の登録データベース集積症例と NCD との比較検討を行う。
- 6) BA および CBD については、既存の患者登録事業を継続して行う。これらの研究は前向き研究として継続されている。
- 7) 難治性小児肝胆膵疾患における病理および診断的遺伝子解析の役割を検討する。

8) 全国調査実施疾患群は、その内容を精査し、必要に応じて詳細な臨床経過について全国調査を実施する。関連する学会が連携して診断基準・重症度分類策定を行う。

1. アラジール症候群
2. PFIC
3. ウィルソン病
4. 遺伝性膵炎

9) 以下の全国調査未実施疾患群は、疾患の概要を把握するために症例数、施設毎の診断基準を一次調査し、二次調査で詳細な疾患情報を把握する。

1. カロリ病
2. 肝内胆管減少症
3. 原因不明肝硬変
4. 先天性門脈欠損症（低形成）
5. 新生児ヘモクロマトーシス
6. 膵島細胞症

## C. 研究結果

### ・研究班全体の結果

会議開催

第1回全体会議 2014年6月29日

13:00-17:00 東京八重洲ホール「201」

第2回全体会議 2014年12月14日

11:00-15:00 AP 東京八重洲通り 13階「B」

第1回全体会議において本研究班のミッションが確認され、研究の方向性が検討された。研究体制の構築とグループ毎の研究計画が承認された。

第2回全体会議において、各グループの研究の進捗状況と今後の方向性が報告され、承認された。

### ・疾患・疾患群・横断的グループの研究結果

- 1) BA の診断基準・重症度分類作成

## 【診断基準】

Aの症状を呈し、検査所見B 1からB 3で本症を疑い、B 4で本症と診断する。

### A. 症状

1. 黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2. 新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。

2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。

3. 画像検査所見

(ア)腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い。

(イ)Triangular cord：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが4 mm以上を陽性と判定。

(ウ)胆嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また授乳前後で胆嚢収縮が認められない事が多い。

(エ)肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない。

4. 手術時または剖検時の肉眼的所見あるいは胆道造影像において、胆道閉鎖症病型分類における基本型に当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるもの。

## 【重症度分類】

軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、療を必要としない状態

重症度1：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態

重症度2：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態で、病状が可逆的またはその進行が緩やかであるが、将来的に肝移植を考慮する必要がある状態

重症度3：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

## 【重症度判定】

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

## 【BA 診療ガイドラインの作成】

診療ガイドライン作成委員を選定し、その元に文献評価選定委員会（文献を検索、選択、評価の作業を行う）を設置すると共に、クリニカルクエスション（以下CQ）を1）疫学 2）病態 3）診断 4）治療（葛西手術、内視鏡手術、再手術、術後管理） 5）合併症（慢性期胆管炎、門亢症、肺合併症、脾機能亢進） 6）予後（肝移植の適応、肝移植の時期、思春期の問題、成長発育、妊娠出産）に分けて作成した。各々のCQは以下のごとくである。また、システマティックレビューチームにより論文の優先順位およびエビデンスの示す強さを検討中である。

### 〈診断〉

CQ1. 胆道閉鎖症のスクリーニングに有効な方法はあるか？

CQ2. どのような児に胆道閉鎖症の精査が必要か？

CQ3. 胆道閉鎖症の術前診断にはどのような検査が有用か？

CQ4. 胆道閉鎖症をどのように分類すべきか？

CQ5. 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

CQ6. 胆道閉鎖症の早期診断は予後を改善するか？

#### 〈治療〉

CQ1. 術前のビタミン K 投与は有用か？

CQ2. 早期葛西手術は有用か？

CQ3. I cyst 型に対する葛西手術は有用か？

CQ4. 肝門部の適切な採掘の深さは？

CQ5. 推奨される胆道再建法は？

CQ6. 術後のステロイド投与は有用か？

CQ7. 術後の抗生剤の種類と投与期間は胆管炎発生率に影響を与えるか？

CQ8. 術後の利胆剤投与は有用か？

CQ9. 再手術は有用か？

CQ10. 再手術の症例選択とタイミングは？

#### 〈合併症〉

CQ1. 長期合併症にはどのようなものがあるか？

CQ2. 胆管炎の予防手段は有用か？

CQ3. 胆管炎の治療は短期、長期の予後改善に有用か？

CQ4. 食道静脈瘤に対する予防的治療は有用か？

CQ5. 脾機能亢進症に対する治療は長期予後改善に有用か？

CQ6. 肝肺症候群の診断と肝移植の適応は？

CQ7. 肺高血圧症の診断と対処は？

CQ8. 長期フォローアップはどのようにすべきか？

#### 〈予後移植〉

CQ1. 葛西手術は患者の正常発育・精神運動発達をもたらすか？

CQ2. 葛西術後の妊娠出産は推奨されるか？

CQ3. 定期的な葛西術後画像診断は、自己肝生存率を高めるか？

CQ4. 内視鏡検査と予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を高めるか？

CQ5. 術後 P S E または脾臓摘出は、自己肝生存率を高めるか？

CQ6. 葛西術後の肝移植は若い年齢で行うことが推奨されるか？

CQ7. 一次肝移植は、葛西術後肝移植より推奨されるか？

## 2) 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

2011年までの登録症例 2621 例の詳細な統計学的解析を実施した。その結果、葛西手術術後の 1 年自己肝生存を規定する因子として 1) 手術日齢、2) 病型、3) 胆管炎の有無、4) 術後の利胆剤の種類、5) 施設の経験症例数の 5 つが有意な因子として抽出された。手術日齢については 30 日以内の新生児症例で良好な成績であり、本症における早期診断・早期治療の重要性が示された。病型については I-cyst 型が経過良好な病型として示された。胆管炎発症例で自己肝生存率が低下していた。術後利胆剤としては UDCA、デヒドロコール酸、グルカゴンを使用していた症例で良好な成績が見られていた。施設症例数では high volume center の治療成績が良好だった。また、全国登録事業は 2014 年度もこれまで同様に実施され、2013 年の症例 91 例が新

たに登録され、全体では 2899 例の症例が登録された。

### 3) 一次的肝移植の調査

対象は、1989 年～2013 年に登録された胆道閉鎖症全 2466 名中、全国の 15 の施設で治療された、一次的に肝移植を受けた 15 例と試験開腹術を経て肝移植となった 16 例、併せて 26 例 (1.05%) であった。肝移植を行った日齢は、一次肝移植症例が 119 日から 484 日 (中央値 198 日) であった。最長の 484 日症例は、初診時にすでに 416 日であり、肝移植が企図されたものの、ドナー候補の問題で、PTCD で待機したものであった。移植症例は、初診から肝移植までの日数が 6-193 日 (中央値 38 日) と比較的早く移植へ移行しており、初診時がすでに遅かったことがうかがえた。一方試験開腹を経て移植になった症例は、試験開腹から 37 日～219 日 (中央値 62 日) で移植になっていて、一次的な移植例よりやや時間をとることができており、初診がいきなりの移植例より早期に初診されたと思われる。肝移植術前の総ビリルビン値は、中央値 18.5 mg/d l、で試験開腹を経て移植になった症例の移植前中央値 18.5 mg/d l と同一の値であった。アルブミンや PT-INR などの合成能に関しては、末期的肝不全状態には至る前の状況で移植を受けていると思われる。一次移植例 15 例の術前状態としては、成長発育の停止が最も多く、ついで腹水の貯留であった。胆管炎は比較的少なく、消化管出血や肝性脳症などもあわせると、上記のようにデータ上は重症「肝不全」とはいえないものの、症状として肝不全徴候が成長発育停止とともに、術前症状として遅診断胆道閉鎖症

で一次肝移植を考慮する要素と思われた。そのような症例に対して、医師側が葛西手術でなく肝移植を選択した理由としては日齢が遅いことが最多で、他には、アジアロシンチの不良な結果や画像診断による肝硬変野確認、エコーでの門脈血流逆流などがあった。このような、一次的肝移植の移植後成績は概ね良好で、一次移植例 15 例中死亡 1 例、試験開腹後の移植例中 1 例の計 2 名が死亡したのみであった。死亡はいずれも術後早期であった。

### 4) CDB の診断基準・重症度分類作成

#### 【診断基準】

総胆管を含む胆管の先天性の拡張と膵・胆管合流異常の合併がみられ、下記の症状や検査所見を呈する。

- A. 症状
  - 1. 黄疸、腹痛、発熱、嘔気・嘔吐を呈することが多い。
  - 2. 嚢胞状拡張を呈する場合には腹部腫瘤を触知することもある。
  - 3. 乳幼児では胆道穿孔による腹膜炎で発症する例もある。
- B. 生化学検査所見：血液または胆汁の生化学検査で異常高値が認められる。
  - 1. 血液生化学検査：総ビリルビン、 $\gamma$ -GTP、アルカリフォスファターゼ、膵酵素 (アミラーゼ、トリプシン、エラスターゼ I)
  - 2. 胆汁生化学検査：アミラーゼ、リパーゼ
- C. 画像検査所見：超音波検査、造影 CT、ERCP、MRCP、術中胆道造影等で、総胆管の拡張および膵・胆管合流異常の所

- 見が認められる。
- D. 先天性胆道拡張症の手術既往：上記 C の所見が術前に得られていること。

【鑑別診断】

鑑別すべき疾患は、後天性の胆管拡張およびカリ病ならびに胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常である。乳頭部狭窄、総胆管結石、腫瘍等に伴う後天性の胆管拡張では、胆汁の通過障害に伴う胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸など先天性胆道拡張症と類似した臨床症状を呈することがあるが、後天性の胆管拡張は膵・胆管合流異常を伴わないため、その存在の有無を検索する事により鑑別可能である。また、カリ病は肝内胆管の多発性拡張を特徴とし、肝外胆管の拡張や膵・胆管合流異常を伴わない。一方、胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常との鑑別に参考とすべき胆管径の基準値を図に示した。

【診断のカテゴリー】

総胆管を含む胆管の先天性拡張と膵・胆管合流異常の合併がみられることを、A の症状や B の生化学検査所見から疑い、C または D の所見を得る事により確定する。D の場合は術前に C の所見が得られている事が望ましい。

【重症度分類】

軽度：先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態  
 中等度：先天性胆道拡張症に起因する症状・所見のため、直近1年間に1回以上入院治療を必要とし、

これによる身体活動の制限や介護を要する状態

重度：先天性胆道拡張症に起因する続発症により著しく QOL 低下を来すか、または生命に危険が及んでいる状態

〈重症度判定〉

因子	点数
1. 臨床症状（腹痛、黄疸等）	1点
2. 肝機能障害 （90日以上の間隔において連続2回以上肝機能障害が続く場合）	2点
3. 胆道感染	2点
4. 分流手術後の肝内結石（又は膵石）	2点

上記の合計点 0～1点：軽度 2～3点：中等度 4点以上：重度とし、4点以上を対象とする

5) 膵・胆管合流異常診療ガイドラインから、抜粋、一部改変して CBD 診断・治療ガイドラインにおける 22 個の Clinical Question を作成した。

概念、病態、病理

CQ-I-1 先天性胆道拡張症はどのような疾患なのか？

CQ-I-2 先天性胆道拡張症の発生機序は？

CQ-I-3 先天性胆道拡張症の分類は？

CQ-I-4 先天性胆道拡張症の発生頻度に、性別や地域で差があるのか？

CQ-I-5 先天性胆道拡張症における膵液胆道、胆汁膵管逆流現象と

- は？
- 診断
- CQ-II-1 先天性胆道拡張症の診断基準は？
- CQ-II-2 先天性胆道拡張症にはどのような臨床症状があるか？
- CQ-II-3 先天性胆道拡張症には血液検査の異常はあるか？
- CQ-II-4 先天性胆道拡張症の診断における US の役割は？
- CQ-II-5 先天性胆道拡張症の特徴的な ERCP 所見は何か？
- CQ-II-6 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？
- 膵胆道合併症
- CQ-III-1 先天性胆道拡張症に合併する胆道結石の頻度と特徴は？
- CQ-III-2 先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度とは？
- CQ-III-3 先天性胆道拡張症の胆道癌合併率とその特徴は？

#### 治療と予後

- CQ-IV-1 先天性胆道拡張症の手術時期はいつ頃が良いか？
- CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたら良いか？
- CQ-IV-3 嚢胞の切除範囲はどこまでとすべきか？
- CQ-IV-4 肝内胆管の狭窄はどう対処したら良いか？
- CQ-IV-5 胆道再建の方法は？
- CQ-IV-6 胆管穿孔を伴った例に対する治療は？
- CQ-IV-7 術後早期と晩期合併症にはどのようなものがあり、その頻度は？
- CQ-IV-8 分流手術術後の胆管癌発生頻度は？

- 6) BA および CBD については両疾患の登録データベース集積症例と NCD との比較検討を行うための研究計画書案を策定した。この計画書を全体班会議で議論をして、研究遂行の準備を整えた。

#### 7) 病理および診断的遺伝子解析の役割の検討

##### 1. 病理の役割

##### ① 肝生検のコンサルテーションの現状

3年前から小児胆汁うっ滞症例に対するコンサルテーションが行われている。特殊染色（Masson trichrome 染色、鍍銀法など）と胆管上皮マーカー（CK7）、各種肝トランスポーター（BSEP、MDR3、MRP2、MRP3、 $\gamma$  GTP）の免疫組織化学を施行して病理診断が行われた。

##### ② 免疫組織化学

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型（PFIC2）は肝トランスポーター BSEP の欠損により、胆汁うっ滞をきたす遺伝性疾患である。PFIC2 の診断は遺伝子診断で確定されるが、PFIC2 が疑われるすべての症例に遺伝子検査が施行できるわけではない。PFIC2 の組織形態には、小葉全体にわたる肝細胞巨細胞性変化、小葉および門脈域の炎症細胞浸潤および線維化という特徴があり、免疫組織化学で BSEP 発現が陰性である点から肝生検の病理学的検討は診断上有用である。一方、PFIC2 と遺伝子診断された症例でも非典型的な組織所見を示す症例や BSEP 発現が認められる症例があり、病態把握のために解明すべき点が残されている。

③ 病理検査を含む特殊検査の依頼先、評価方法など、実用的な情報が「乳児黄疸ネット」を通じて提供されている。

## 2. 診断的遺伝子解析

アラジール症候群7名（JAG1 6名、NOTCH2 1名）、PFIC1（ATPB1）2名、PFIC2（ABC11）2名、NICCD（SLC25A13）3名、Dubin-Johnson症候群（ABCC2）3名で病原性変異を検出した。ABCC2変異を認めたDubin-Johnson症候群症例では、臨床的に非症候性肝内胆管減少症と診断された同胞例がいた。一方、今回の方法で遺伝学的診断が得られなかった症例の臨床病名としては、原因不明、新生児肝炎、NICCD、PFIC、アラジール症候群、肝機能障害、ウイルス性疾患、代謝疾患、非症候性肝内胆管減少症、胆汁酸代謝異常、Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndromeなどがあった。

## 8) アラジール症候群の診断基準と重症度分類を策定

### 【診断基準】

#### 1. 主要な症候

- (1) 肝病理所見による小葉間胆管の減少
- (2) 臨床所見
  - ① 胆汁うっ滞
  - ② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈窄が最も特徴的所見である）
  - ③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である）
  - ④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である）
  - ⑤ 特徴的な顔貌

#### 2. その他の症候

腎臓、神経血管、脾臓などにアラジール症候群に特徴的な異常の認められ

る場合も本症の診断に重要な所見である。

#### 3. 参考事項

- (1) 常染色体優性遺伝形式の家族歴  
血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。
- (2) 遺伝子診断  
JAG1 遺伝子、または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

#### 4. 診断の判定基準

以下に挙げた2つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

##### ○ 典型例：

1の(1)を満たし、かつ、(2)の①から⑤のうち、3項目以上を満たすもの。

##### ○ 非典型例、または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- 1または2に挙げたアラジール症候群に特徴的な症候が、1項目以上見られる。
- 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴がある。
- 遺伝子診断で上記の所見が認められる。
- 上記の3項目のうち、2項目以上を満たすもの。

##### 【重症度分類】

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定する。

これらの臓器病変のうち、最も重症度の重い病変を本症の該当重症度とする。

##### 【肝疾患】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者：Alagille 症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態

重症度 1：Alagille 症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態

重症度 2：Alagille 症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態

重症度 3：Alagille 症候群に起因する臨床症状、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

以下の重症度判定項目により重症度を判定する。

1. 胆汁うっ滞の状態
  - 1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの
2. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる）  
食道・胃・異所性静脈瘤
  - 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない
  - 2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。
  - 3+. 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。
3. 肝肺症候群
  - 1+. PaO<sub>2</sub> が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）
  - 2+. PaO<sub>2</sub> が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）
- 3+. PaO<sub>2</sub> が室内気で 50 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84% 以下）
4. 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）
  - 診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report）
    - ✓ 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
    - ✓ 安静時平均肺動脈圧（mPAP） > 25mmHg
    - ✓ 平均肺動脈楔入圧（mPCWP） < 15mmHg
    - ✓ 肺血管抵抗（PVR） > 240dyne/sec/cm<sup>2</sup>
- 2+. mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満
- 3+. mPAP が 35 mmHg 以上
5. 症状
  - 1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を要しない
  - 2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数認める
6. 関連する病態：Alagille 症候群 を原因とする場合
  - 皮膚搔痒（白取の「痒みの重症度基準」）
    - 1+. 上記の 1 程度の痒み
    - 2+. 上記の 2 または 3 程度の痒み
    - 3+. 上記の 4 程度の痒み
7. 脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症
  - 1+. これらの病態のために薬物治療を要する場合



8. 肝機能障害の評価：採血データおよび Child-Pugh score  
 1+. 下記表の高度異常が 2 系列以上認められるもの
9. Child-Pugh score  
 2+. 7～9 点 (Child-Pugh score Grade B)  
 3+. 10 点以上 (Child-Pugh score Grade C)
10. 身体活動制限：Performance Status (PS)  
 1+. PS grade1  
 2+. PS grade2 または 3  
 3+. PS grade4

【重症度判定】

因子／重症度	軽症者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度 1 以上。重症度 2 以上かどうかは他の 4 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

【心・血管病変】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者：Alagille 症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合（外科手術後を含む）。

重症度 1：心電図・心エコー・心臓カテーテル検査などで Alagille 症候群に

起因する異常所見を認め、治療を要する場合。

重症度 2：Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくは NYHA 心機能分類で II または III 度の身体活動制限を認める場合。

重症度 3：Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA 心機能分類で IV 度の身体活動制限を認める場合。

NYHA 心機能分類

I 度：通常的身體活動では無症状

II 度：通常的身體活動で症状発現、身體活動がやや制限される

III 度：通常以下の身體活動で症状発現、身體活動が著しく制限される

IV 度：どんな身體活動あるいは安静時でも症状発現

【腎疾患】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者：Alagille 症候群に起因する腎疾患を認めない場合または腎疾患を認めるが治療を要さない場合。

重症度 1：Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。または Alagille 症候群に起因する腎性高血圧や尿管アシドーシスのために

治療を要する場合。

重症度 2 : Alagille症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

CKD 重症度ヒートマップ

#### 【頭蓋内血管病変】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者 : Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合（外科手術後を含む）。

重症度 1 : Alagille症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。

もしくは Performance Statusがgrade 1である場合。

重症度 2 : Alagille症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade 2 または 3 の身体活動制限を認める場合。

重症度 3 : Alagille症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade 4 の身体活動制限を認める場合。

#### 1) PFIC の一次アンケート結果

調査に回答があったのは 100 施設。症例を有していたのは、100 施設中 20 施設であった。

症例の内訳は、1 型 : 24 例、2 型 : 26 例、3 型 : 4 例

未診断で GGT 正常、胆汁うっ滞型肝障

害 : 15 例

#### 2) ウィルソン病に関する検討

疾患概念、臨床病型、各病型における臨床症状、発症前型への対応、診断方法、診断基準、ウィルソン病スクリーニングの適応、治療方針、治療法、合併症、妊娠と出産について、成人期の課題、ならびに予後と治療管理の注意点について記載した。特に治療法に関しては、エビデンスレベルと推奨度の記載も行った。

#### 3) 遺伝性膵炎では、一次調査表を対象医療機関に送付した。

#### 4) 全国調査未実施疾患群

疾患の概要を把握するために一次および二次調査を実施している。

1. カロリ病
2. 肝内胆管減少症
3. 原因不明肝硬変
4. 先天性門脈欠損症（低形成）
5. 新生児ヘモクロマトーシス
6. 膵島細胞症

一次調査の結果は以下の通りであった。

カロリ病 22 例

先天性肝線維症 21 例

成因不明の小児期発症の肝硬変症 17 例

成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症 15 例

先天性門脈欠損症（低形成）、門脈体循環シャント症例 106 例

新生児ヘモクロマトーシス 17 例

成因不明の肝内胆管減少症 70 例

遺伝性果糖不耐症 1 例

嚢胞性線維症 25 例

#### D. 考察

小児肝胆膵疾患を扱う 5 つの学会・研究会（日本小児外科学会理事長、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本膵・胆管合流異常研究会、日本小児肝臓学会）の連携により研究班を結成して、希少難治性肝胆膵疾患の診療ガイドライン作成に向けての研究を行った。疾患ごとにガイドライン作成までのスタート段階での準備状況が異なるため、それぞれの状況に応じた工程を作成して研究に着手した。

胆道閉鎖症では全国登録制度が確立しており、1989 年以降の約 2900 例の症例登録が行われている、様々な疫学的事項や臨床的データが利用可能な状況となっており、わが国の実情に即した検討が可能な状況にある。2014 年にドイツで開催された学術集会「Biliary Atresia and Related Disorders」において 2012 年までの全国登録例の解析結果が報告され、世界の注目を集めた。この解析結果を受けて診断基準・重症度分類の策定から CQ 作成や論文レビューといったガイドライン作成のための具体的な作業に入った。この一連の作業では、先の 5 学会・研究会に加えて日本肝移植研究会、日本小児放射線学会の協力が得られている。

先天性胆道拡張症では、これまでに日本膵・胆管合流異常研究会と日本胆道学会が中心になって作成された膵・胆管合流異常診療ガイドラインの経験を基盤として、診断基準・重症度分類の策定から CQ 作成等の作業が行われた。

アラジール症候群等の全国調査実施疾患群では診断基準・重症度分類の作成が行われた。ガイドライン作成を前提としてのさらなる調査が必要な PFIC や遺伝性膵炎では調査の追加が実施され、先天性門脈欠損症等の全国調査未実施群では現在一次ならびに二次調査が実施されている。この中で膵島細胞症については、日本小児内分泌学

会との連携体制を構築して作業が行われた。

## E. 結論

小児における希少難治性肝胆膵疾患の克服のためには診療水準を高レベルで均てん化することと理想的なトランジション体制の確立や地域の特性を考慮した拠点化等がきわめて重要であり、診療ガイドラインはそのための有力なツールとなる。多診療科にわたる専門医療職のコンセンサスに基づき、かつ患者にとって有用性の高い診療ガイドライン作成には学会間の壁を越えた連携が不可欠であり、本研究班で構築された小児希少難治性肝胆膵疾患を扱う全日本的な学会連携の枠組みをいかに効率的に活用するかが今後のポイントとなる。

【謝辞】本研究は科研費（H26-難治等（難一般-082））の助成を受けたものである。

## F. 健康危険情報

該当する情報なし

## G. 研究発表

邦文論文

- 1) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中拓, 岡村敦, 渡邊智彦: 小児肝疾患の外科的治療 葛西手術, 肝・胆・膵, 69巻4号, 519-525, 2014
- 2) 佐々木英之, 田中拓, 仁尾正記: 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は (どのような疾患に移植が必要となるか, その頻度・術後経過時間も含めて), 肝・胆・膵, 69, 29-35, 2014
- 3) 顧艶紅, 松井陽, 便色カードによる胆道閉鎖症のスクリーニング: 周産期医学, 44, 1337-1341, 2014
- 4) 顧艶紅, 松井陽: 胆道閉鎖症のスクリーニング, 小児科, 55(8), 1191-1197, 2014

- 5) 安藤久實：膵・胆管合流異常の外科治療の現状と問題点, 日消会誌, 111, 712-717, 2014
- 6) 安藤久實：膵・胆管合流異常の改訂を巡って, 胆と膵, 35, 875-876, 2014
- 7) 虻川大樹, 小児のNAFLD, 肝胆膵, 69, 511-517, 2014
- 8) 藤田紋佳, 林田真, 田口智章：生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度, 移植, 49, 303-311, 2014
- 9) 松浦俊治, 林田真, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦, 田口智章：小児肝胆膵疾患のトランジション肝移植, 肝胆膵, 69, 527-531, 2014
- 10) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久：胆道がん高危険群としての膵液胆道逆流を認識する, Medical Practice, 31, 923-927, 2014
- 11) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗, 岩崎将：膵・胆管合流異常とその診断基準の改訂, 日本消化器病学会, 111, 681-689, 2014
- 12) 神澤輝実, 大井至, 糸井隆夫, 藤井秀樹, 漆原直人：膵・胆管合流異常の最前線, 日本消化器病学会, 111, 718-736, 2014
- 13) 糸川文英, 神澤輝実, 糸井隆夫, 祖父尼淳土屋貴愛, 辻修二郎, 石井健太郎, 池内信人, 梅田純子, 田中麗奈, 本定三季, 向井俊太郎, 藤田充, 森安史典：膵・胆管合流異常の診断の最前線：MRCP, 胆と膵, 35, 899-902, 2014
- 14) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗, 岩崎将, 小泉理美, 遠藤佑香, 倉田昌直, 本田五郎：膵・胆管合流異常, 肝胆膵, 69, 1051-1059, 2014
- 15) 遠藤格：胆膵疾患に対する高難度腹腔鏡下手術序文—肝胆膵腹腔鏡下手術の現状と展望—, 胆と膵, 35, 1245-1247, 2014
- 16) 武田和永, 熊本宜文, 野尻和典, 森隆太, 谷口浩一, 松山隆生, 田中邦哉, 遠藤格：良性胆道狭窄への対処法, 臨床外科, 69, 86-81, 2014
- 17) 武田和永, 諏訪雄亮, 遠藤格：Bacterial translocation—肝移植後のピットフォール, 医学のあゆみ, 251, 89-93, 2014
- 18) 松山隆生, 森隆太郎, 熊本宜文, 武田和永, 遠藤格：胆嚢癌, 臨床外科, 69, 181-184, 2014
- 19) 熊本宜文, 遠藤格：肝切除術後におけるDIC(術後合併症として), Thrombosis Medicine, 4, 46-51, 2014
- 20) 熊本宜文, 遠藤格：肝臓に特有の術前術後ケア, 消化器外科NURSING, 19, 28-35, 2014
- 21) 森隆太郎, 松山隆生, 遠藤格：胆道がんに対する手術療法, Medical Practice, 31, 989-995, 2014
- 22) 濱田吉則, 濱田洋, 高橋良彰, 中村有佑, 仲野俊成：膵・胆管合流異常の診断基準の改訂をめぐる胆管径からみた胆管拡張の定義, 胆と膵, 35, 943-945, 2014
- 23) 窪田正幸：膵・胆管合流異常の最前線：出生前診断例の臨床的検討, 胆と膵, 35, 927-931, 2014
- 24) 漆原直人, 福本弘二, 宮野剛, 納所洋, 矢本真也, 三宅啓, 金城昌克, 小山真理子：膵・胆管合流異常の型分類, 胆と膵, 35, 955-962, 2014
- 25) 藤田紋佳, 林田真, 田口智章：生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度, 移植, 49, 303-311, 2014
- 26) 田口智章, 永田公二, 木下義晶, 江角元史郎：わが国の小児外科五十年のあゆみ, 2. 新生児外科の進歩と治療成績, 日外会誌, 115, 306-311, 2014