

- 27) 前田貢作, 馬場勝尚, 薄井佳子, 辻由貴, 河原仁守, 福田篤久, 関根沙知, 小野滋: 脾腫を伴う小児門脈圧亢進症の臨床経過(続報), 日小外会誌, 50, 1070, 2014
- 28) 小野滋, 前田貢作, 関根沙知, 福田篤久, 河原仁守, 辻由貴, 馬場勝尚, 薄井佳子, 水田耕一: 葛西術後の減黄例に対する早期肝移植の適応の是非, 日小外会誌, 50, 961, 2014
- 29) 関根沙知, 前田貢作, 田附裕子, 柳澤智彦, 辻由貴: 胆道閉鎖症術後生体肝移植後に発見された先天性気管狭窄症の1例, 日小外会誌, 50, 814-817, 2014
- 30) 虫明聡太郎, 中尾紀恵, 近藤宏樹: 急性肝不全診療における内因性%PT値の推測式, 日小栄消肝会誌, 28, 23, 2014
- 31) 清水教一: 銅代謝異常症, 日臨(別冊: 神経症候群Ⅲ) 703-707-, 2014
- 32) 清水教一: Wilson病, 小児診療増刊号「小児の治療指針」, 77, 552-553, 2014
- 33) 工藤豊一郎: 低 $\gamma$ -GTを示す胆汁うっ滞症の疾患スペクトラム. 特集「小児肝胆膵疾患のトランジション」, 肝胆膵, 69, 5 47-551, 2014
- 34) 工藤豊一郎: 遺伝性の肝内胆汁うっ滞症候群. 「小児疾患の診断治療基準(第4版)」. 小児内科, 44巻増刊, 422-423, 2014
- 35) 芦刈友加, 伊藤孝一, 杉浦時雄, 遠藤剛, 加藤晋石田敦士, 垣田博樹, 今峰浩貴, 長崎理香, 水野晴夫, 伊藤哲哉, 加藤稲子, 鈴木悟, 戸苅創: 先天性複合型下垂体機能低下症に伴う胆汁うっ滞の検討, 日小会誌, 118, 653-660, 2014
- 36) 杉浦時雄: 遺伝性肝内胆汁うっ滞, 周産期医学, 44, 1307-1310, 2014
- 37) 大浦敏博, 坂本修: 尿素回路障害2: シトリン欠損症(NICCD, CTLN2), 小児科診療 77(増刊), 512-514, 2014
- 38) 乾あやの: 非アルコール性脂肪肝(NALFD) / 非アルコール性脂肪肝炎(NASH), 小児科診療, 2014増刊号, 651-653, 2014
- 39) 乾あやの, 角田知之, 川本愛里, ウイルス性肝炎: その他の慢性肝疾患, 診断と治療, 101, 1877-1880, 2014
- 40) 角田知之, 乾あやの: 小児のAIHとPSCの治療, HEPATOLOGY PRACTICE, 4, 2014
- 41) 増澤雷吾, 十河剛, 乾あやの, 藤澤知雄: 肝障害による出血傾向, 小児内科, 46-2, 2-14, 2014
- 42) 乾あやの: 小児のNAFLD/NASH, 最新醫學, 69, 1854-1858, 2014
- 43) 森實雅司, 十河剛, 半田麻由佳, 鈴木秀典, 相馬良一, 佐藤重耶, 高橋雅雄, 乾あやの, 小松陽樹, 川本愛里, 角田知之, 永渕宏之, 高橋宏之, 藤澤知雄: 当院の小児人工肝補助療法導入プロトコールにおける置換血漿量の検討, 日本急性血液浄化学会雑誌, 5, 25-29, 2014
- 44) 虫明聡太郎: 特集 胎児・新生児の肝・胆道疾患: 新生児の肝不全, 周産期医学, 44, 1279-83, 2014
- 45) 鹿毛政義, 近藤礼一郎: 【肝硬変-診断と治療の進歩】肝硬変の病理診断, 臨床消化器内科, 29, 409-414-2014
- 46) 鹿毛政義, 田尻孝, 野浪敏明, 國分茂博, 村島直哉, 小原勝敏, 石川剛: 【「門脈圧亢進症をめぐる最近の話題」-日本門脈圧亢進症学会の技術認定制度始まる-】肝臓, 55, 299-309, 2014
- 47) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義: 【門脈圧亢進症の治療法の選択とその成績】肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に関与するか, 消化器内科, 59, 194-200, 2014
- 48) 阪本靖介, 室川剛廣, 猪股裕紀洋: 小児から成人への移行期(Transition)の医療サポート 肝移植を受けた小児患者

- の長期フォローアップ体制 現状と問題点, 肝・胆・膵, 69, 559-565, 2014
- 49) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二: 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告, 移植, 49, 261-274, 2014
- 50) 猪股裕紀洋: わが国の小児外科五十年のあゆみ: 小児の移植のあゆみ, 日外会誌, 115, 334-337, 2014
- 英文論文
- 51) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Effects of age at Kasai porto-enterostomy on the surgical outcome: a review of the literature, 2014 Sep12 [Epub ahead of print]
- 52) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Kawagishi N, Nio M: Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of Biliary atresia: a single institution analysis, *Pediatr Surg Int*, 30(9), 871-5, 2014
- 53) Taniguchi M, Furukawa H, Kawai T, Morikawa H, Morozumi K, Goto M, Kondo T, Aikawa A, Ito T, Takahara S, Nio M, Kokudo N, Uemoto S, Fukushima N, Yoshida K, Kenmochi T, Date H, Ono M, Eguchi S, Shimamura T, Mizuta K, Yoshizumi T, Ueno T: Establishment of educational program for multiorgan procurement from deceased donors, *Transplant proc*, 46, 1071-3, 2014
- 54) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A: Stool color card for detection of early biliary atresia and long-term native liver survival—a 19-year cohort study in Japan, *J Pediatr*, 2015 in press
- 55) Zhao J, Wang J, Qiu LYang H, Diao MLiL, Matsui A, Gu YH: Clinical study for screening biliary atresia by infant color card in Beijing, *Chin J Neonatol*, 2015; 1, 26-29, 2014
- 56) Terumi Kamisawa, Hisami Ando, Mitsuo Shimada, Yoshinori Hamada, Takao Iti, Tsukasa Takayashiki, Masaru Miyazaki: Recent advances and problems in the management of Pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee, *J Hepatobiliary Pancreat sci*, 21, 87-92, 2014
- 57) Terumi Kamisawa, Hisami Ando, Yoshinori Hamada, Hideki Fujii, Tsugumichi Koshinaga, Naoto Urushihara, Takao Iti, Hiroshi Shimada: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 159-161, 2014
- 58) Urano E, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Sugihara K, Morine Y, Imura S, Utsunomiya T, Shimada M, Takeda E: Pre-and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation, *Hepatol Res*, 44(11), 11 02-9, 2014
- 59) Asanoma M, Mori H, Ikemoto T, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Arakawa M, Kanamoto M, Iwahashi S, Saito Y, Yamada S, Shimada M, Cytokine expression in spleen affects progression of liver cirrhosis through liver-spleen crosstalk, *Hepatol Res*, 44(12), 1217-23, 2014
- 60) Imura S, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Current status of

- laparoscopic liver surgery in Japan: results of a multicenter Japanese experience, *Surg Today*, 44, 1214-1219, 2014
- 61) Imura S1, Shimada M, Utsunomiya T: Recent advances in estimating hepatic functional reserve in patients with chronic liver damage, *Hepatol Res*, 2014
- 62) Hanaoka J, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Sugimoto K, Saito Y, Yamada S, Asanoma M: Beneficial effects of enteral nutrition containing with hydrolyzed whey peptide on warm ischemia/reperfusion injury in the rat liver, *Hepatol Res*, 44(1), 114-21, 2014
- 63) Arakawa Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Hanaoka J: Effects of whey peptide-based enteral formula diet on liver dysfunction following living donor liver transplantation, *Surg Today*, 44(1), 44-49, 2014
- 64) Iwahashi S, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Ishikawa D, Shimada M: Effects of Valproic Acid in Combination with S-1 on Advanced Pancreatobiliary Tract Cancers: Clinical Study Phases I/II, *Anticancer Research*
- 65) Kuyama H, Morine Y, Shimada M, Saito Y, Utsunomiya T, Ishibashi H, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J: Carcinogenic Potential of Biliary Epithelium of Congenital Choledochal Cyst Model in Rats: A special reference to HDAC Expression, *Hepatogastroenterol*, 61, 795-801, 2014
- 66) Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S, Takasu C: Homing effect of adipose-derived stem cells to the injured liver: the shift of stromal cell-derived factor 1 expressions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 873-880, 2014
- 67) Saito Y, Mori H, Takasu C, Komatsu M, Hanaoka J, Yamada S, Asanoma M, Ikemoto T, Imura S, Morine Y, Utsunomiya T, Shimada M: Beneficial effects of green tea catechin on massive hepatectomy model in rats, *J Gastroenterol*, 49, 692-701, 2014
- 68) Yamada S, Shimada M Utsunomiya T, Ikemoto T, Saito Y, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S: Trophic effect of adipose tissue-derived stem cells on porcine islet cells, *J Surg Res*, 187, 67-72, 2014
- 69) Zhu C, Ikemoto T, Utsunomiya T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Arakawa Y, Takasu C, Ishikawa D, Shimada M: Senescence-related genes may be responsible for poor liver regeneration after hepatectomy in elderly patients, *J Gastroenterol Hepatol*, 29, 1102-1108, 2014
- 70) Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Miyatani T, Mikami C: Comparisons of inflammatory cytokines expressions in drain after laparoscopic versus open surgery,

- Hepatogastroenterol, 61, 379-81, 2014
- 71) Nii A, Utsunomiya T, Shimada M, Ikegami T, Ishibashi H, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Sasaki H, Kawashima A: A hydrolyzed whey peptide-based diet ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat nonalcoholic fatty liver, Surg Today, 44, 2354-60, 2014
- 72) Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T: Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer, J Gastroenterol, 9, 2014
- 73) Itokawa F, Kamisawa T, Nakano T, Itoi T, Hamada Y, Ando H, Fujii H, Koshinaga T, Yoshida H, Tamoto E, Noda T, Kimura Y, Maguchi H, Urushihara N, Horaguchi J, Morotomi Y, Sato M, The Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Exploring the length of the common channel of pancreaticobiliary maljunction on magnetic resonance cholangiopancreatography, J Hepatobiliary Pancreat Sci, 22, 68-73, 2015
- 74) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H, Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, J Hepatobiliary Pancreat sci, 21, 159-161, 2014
- 75) Horaguchi J, Fujita N, Kamisawa T, Honda G, Chijiwa K, Maguchi H, Tanaka M, Shimada M, Igarashi Y, Inui K, Hanada K, Itoi T, Hamada Y, Koshinaga T, Fujii H, Urushihara N, Ando H, Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Pancreatobiliary reflux in individuals with a normal pancreaticobiliary junction: a prospective multicenter study, J Gastroenterol, 49, 875-881, 2014
- 76) Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Onishi H: MRI-based staging of hepatic fibrosis: Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging with magnetic resonance elastography, J Magn Reson Imaging 2014 Sep 15, doi: 10.1002/jmri. 24760. [Epub ahead of print]
- 77) Ichikawa S, Motosugi U, Nakazawa T, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Onishi H: Hepatitis activity should be considered a confounder of liver stiffness measured with MR elastography, J Magn Reson Imaging, 2014 Jun 3. doi: 10.1002/jmri. 24666. [Epub ahead of print]
- 78) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H, Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat sci, 21, 159-161
- 79) Kumamoto T, Tanaka K, Takeda K, Nojiri K, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R,

- Ueda M, Sugita M, Ichikawa Y, Nagashima Y, Endo I: Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 28 years after excision of a type IV- A congenital choledochal cyst: report of a case, *Surg Today*, 44, 354-358, 2014
- 80) Sato M, Matsuyama R, Kadokura T, Mori R, Kumamoto T, Nojiri K, Taniguchi K, Takeda K, Kubota K, Tanaka K, Endo I: Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 120-127, 2014
- 81) Tanaka K, Endo I: ALPPS: Short-term Outcome and Functional Changes in the Future Liver Remnant, *Ann Surg.* 2014 May 12. [Epub ahead of print]
- 82) Horaguchi J, Fujita N, Kamisawa T, Honda G, Chijiwa K, Maguchi H, Tanaka M, Shimada M, Igarashi Y, Inui K, Hanada K, Itoi T, Hamada Y, Koshinaga T, Fujii H, Urushihara N, Ando H: Pancreatobiliary reflux in individuals with a normal pancreaticobiliary junction: a prospective multicenter study, *J Gastroenterol*, 49, 875-881, 2014
- 83) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 159-61, 2014
- 84) Takayama K, Morisaki Y, Kuno S, Nagamoto Y, Harada K, Furukawa N, Ohtaka M, Nishimura K, Imagawa K, Sakurai F, Tachibana M, Sumazaki R, Noguchi E, Nakanishi M, Hirata K, Kawabata K, Mizuguchi H: Prediction of interindividual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPS-derived hepatocytes, *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 16772-7, 2014
- 85) Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S, Kondou H, Bessho K, Igarashi K, Hanada K, Nakao K, Kimura T, Konishi A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Ozono K, Kusuhara H: Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1, *Orphanet J Rare Dis*, 15:9:89, 2014
- 86) Miyahara Y, Bessho K, Kondou H, Hasegawa Y, Yasuda K, Ida S, Ihara Y, Mizuta K, Miyoshi Y, Ozono K: Negative feedback loop of cholesterol regulation is impaired in the livers of patients with Alagille syndrome, *Clinica Chimica Acta*, 440, 49-54, 2014
- 87) Zenitani M, Ueno T, Nara K, Nakahata K, Uehara S, Soh H, Oue T, Kondou H, Nagano H, Usui N: A case of pediatric live-donor liver transplantation with a left lateral segment reduction by a linear stapler after reperfusion. *Pediatr Transplant.* 18, E197-9, 2014
- 88) Tanaka H, Fukahori S, Baba S, Ueno T, Sivakumar R, Yagi M, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y: Branched-Chain Amino Acid-Rich Supplements Containing Microelements Have Antioxidant Effects on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice, *J Parenter Enteral Nutr*, 2014 Oct 14. pii: 0148607114555160. [Epub ahead of

- print]
- 89) Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kudo T, Matsuoka K, Kasahara M: Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication of liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure, *Liver Transpl*, 21, 362-8
- 90) Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Kuroda T: Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests, *J Hepatol*, 60, 1242-8, 2014
- 91) Ohashi K, Ito K, Endo T, Sugiura T, Awaya R, Goto T, Nagaya Y, Ueda H, Nagasaki R, Kato T, Saitoh S: Viral Load Before and After Exchange Transfusion in a Neonate with Hyperbilirubinemia and Congenital Cytomegalovirus Infection, *J Clin Case Rep*, 4, 343, 2014
- 92) Zhang ZH, Yang ZG, Chen FP, Kikuchi A, Liu ZH, Kuang LZ, i WM, Song YZ, Kure S, Saheki T: screening for five prevalent mutations of SLC25A13 gene in Guangdong, China: a molecular epidemiologic survey of citrin deficiency, *Tohoku J Exp Med*, 233, 275-81, 2014
- 93) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Mureo Kasahara, Atsuko Nakazawa, Tomoo Fujisawa: Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload, *Hepatology Research*, 2014 Jun 30. doi: 10.1111/hepr. 12381. [Epub ahead of print]
- 94) Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H: Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia Hepatolithiasis Subdivision of Intractable, *J gastroenterol*, 49, 64-72, 2014
- 95) Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, Kusuhara H: Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, *J Pediatr* 164, 1217-1219, 2014
- 96) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H: Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatol res*, 44, E100-9, 2014
- 97) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y, Yano H, Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22, 217-24, 2015
- 98) Yada N, Kudo M, Kawada N, Sato S, Osaki Y, Ishikawa A, Miyoshi H, Sakamoto M, Kage M, Nakashima O, Tonomura A: Noninvasive diagnosis of liver

- fibrosis: utility of data mining of both ultrasound elastography and serological findings to construct a decision tree, *Oncology*, 87 Suppl1, 63-72, 2014
- 99) Kenichi Harada, Kakuda Yuko, Yasunori Sato, Hir oko ikeda, Yasuni Nakanuma: Significance of oestrogen-related receptor on biliary epithelial cells in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol*, 67, 566-572, 2014
- 100) Yoshihiro Aiba, Kenichi Harada, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Shinya Nagaoka, Seigo Abiru, Kiyoshi Migita, Hiromi Ishibashi, Yasuni Nakanuma, Nao Nishida, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Hiroshi Yatsuhashi, Minoru Nakamura: Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis *Liver International*, 34, 679-688, 2014
- 101) Yasunori Sato, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Yasuni Nakanuma: Histological characterization of biliary intraepithelial neoplasia with respect to pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Hepatol*, 2014
- 102) Yamamoto H, Hayashida S, Asonuma K, Honda M, Suda H, Murokawa T, Ohya Y, LeeK J, Takeichi T, Inomata Y: Single-center experience and long-term outcomes of duct-to-duct biliary reconstruction in infantile living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 20, 347-54, 2014
- 103) Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y: Changes in pathological and biochemical findings years after liver transplantation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 740-6, 2014
- 104) Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T: Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system, *Surg Today* [Epub ahead of print]

#### 学会発表

1. 仁尾 正記, 風間理郎, 和田基, 佐々木英之, 小児がん治療と機能温存、その意義は 当科における小児悪性固形腫瘍切除術への内視鏡手術の導入状況についての検討, 日本小児血液・第56回がん学会学術集会, 2014. 11. 28-30岡山
2. 仁尾正記, 小児外科学会会員に望むこと 第51回日本小児外科学会学術集会, 2014 . 5. 10大阪
3. 仁尾正記, 胆道閉鎖症, 第51回日本小児外科学会学術集会, 2014. 5. 9大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告書



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

胆道閉鎖症診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者	安藤久實	愛知県心身障害者コロニー 総長
(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系研究科分子神経生物学 研究員
	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 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

研究要旨

胆道閉鎖症は葛西手術が開発されて以降、術式ならびに術後管理の改善がなされてきたが、その治療成績はこの10年来ほぼ横ばい状態であり、肝移植を行う必要性のある患者が半数以上というのが現状である。そのため、標準的な治療指針を確立し、治療成績の均てん化と向上および良好なQOLの獲得を目的として、「診断基準」および「重症度分類」を作成した。さらに、エビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の作成を進行中である。

A. 研究目的

胆道閉鎖症（以下、「本症」）は葛西手術が開発されて以降、術式ならびに術後管理の改善がなされてきたが、日本胆道閉鎖症研究会による全国集計結果を見る限り、その治療成績はこの10年来ほぼ横ばいの状態である。本症は希少疾患であるため経験例も少なく、統一した治療等がなされていないことも一因となっている。また、葛西手術後において肝移植には至らないまでも、持続する肝障害の為に満足に働けず成人期を迎える患者にとって、高額な医療費は大きな負担となっている。そこで、本症の標準的な治療指針を確立し、治療成績の均てん化と向上ならびに良好なQOL獲得を目指し、「診断基準」と「重症度分類」および「診療ガイドライ

ン」を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 診療ガイドライン作成

Minds2014 に基づいた診療ガイドラインを作成する。まず統括委員会、事務局、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチーム、外部評価委員からなる組織委員会を立ち上げる。次いでガイドラインにおいて展開する項目に分け、患者アウトカムに結びついたクリニカルクエスション（以下、「CQ」）を作成し、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究などの個別研究論文およびシステマティックレビュー論文などの中から、論文の優先

順位を明確にすると同時に、エビデンスの示す強さを記載する。その結果を基にしたCQの回答を行うと共に推奨度を決定する。出来上がった診療ガイドラインに対しては、公聴会および外部評価ならびに有効性の評価を行うものとする。

## 2. 既存の胆道閉鎖症全国登録事業の継続ならびに登録データの解析

胆道閉鎖症全国登録事業は1989年より日本胆道閉鎖症研究会が事業主体となり実施されている。事業の事務局は東北大学小児外科に置かれ、毎年1回、各登録施設より前年に経験した本症の症例数ならびにその詳細な情報が登録用紙を用いて登録される。さらに、各症例の年次経過を台帳として管理を行い、登録後1年、5年、10年、15年、20年に追跡登録を実施する。また経過中に肝移植を要した症例はその時点で移植登録を行っている。

今年度はこれまでの登録事業の継続に加えて、既存の登録データの統計学的解析を行った上で学会発表ならび論文発表を目指す。統計学的解析は1989年から2011年までの2621例の葛西手術施行例を対象として手術日齢、性別、出生順位、出生体重、在胎週数、胆道閉鎖症病型、関連合併症の有無、術後利胆剤の種類および治療実施施設の状況(high volume center か否か)が予後因子となり得るかについて検討した。解析のエンドポイントは1年後自己肝生存として、Bivariate analysis ならびに multivariate logistic regression により行った。

### (倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成に当たっては“胆道閉鎖症の子供を守る会”から外部評価委員に加わってもらい倫理面からも検討を加えると共に、診療ガイドラインの対象を本症患者、利用者を小児外科医や小児科医をはじめとする本症の治療に携わる医療従事者に限定して倫理面に配慮する。

胆道閉鎖症全国登録事業については登録事業の取りまとめ機関である東北大学においてすでに倫理委員会への申請ならび許諾を得て実施されている。また本事業は疫学研究に関する倫理指針に則

り実施されている。

## C. 研究結果

「診断基準」、「重症度分類」および「重症度判定」を作成した。

### I. 診断基準

Aの症状を呈し、検査所見B1からB3で本症を疑い、B4で本症と診断する。

Aの症状を呈し、検査所見B1からB3で本症を疑い、B4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4mm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。

### II. 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、治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

### III. 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+	2+	3+
胆道感染	-	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	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5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。

### III. 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何か？
- 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PSE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？

#### IV. 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。

#### D. 考察

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に続発症として胆管炎や門脈圧亢進症の発症が認められることも関係し、全国登録の集計では10年自己肝生存率が53.1%、20年自己肝生存率が48.5%であり、約半数が移植等を受けている。本症患者が必要かつ適切な医療を受け、良好なQOLを維持しつつ成

育できる環境の構築が必要である。

本症は早期診断と適切な治療が必須であり、経過中の重症度に差が見られる。これを科学的に層別化して必要十分な治療方針を構築することは、重症化の回避、不必要な治療実施の低減、患者の健康増進に寄与するのみならず、医療費問題に対しても貢献できると思われる。

本研究の完成に向けて、診断基準、重症度分類はほぼ計画通り完成した。最後に残されたガイドライン作成は、わが国の現状に即し、長期的視野に立つて行うことを目指して現在進行中であり、ガイドラインの完成は、本症治療の世界標準を提起すると共に、本症を抱えたより多くの患者家族に恩恵を寄与するものと考えられる。

#### E. 結論

「診断基準」、「重症度分類」、「重症度判定」およびエビデンスに基づいた「診療ガイドライン」を作成することにより、本症に対する標準治療が我が国において広く行われることになれば、本症の早期診断、葛西手術の成績向上、良好なQOL獲得に寄与できる事となり、本症患者の予後の改善に大きく貢献できると共に、本研究の目的は達成する。

#### G. 研究発表

論文発表

- (1) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H.: Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. Surg Today. 2014 Sep 12 [Epub ahead of print]
- (2) Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Sato K, Jimbo T, Deie K, Koizumi K, Nomura K, Iwanaka T.: Massive hemorrhage after Kasai portoenterostomy in a patient with a congenital extrahepatic portosystemic shunt malrotation and a double aortic arch: report of a case. Surg

- Today. 2013 May 9. [Epub ahead of print]
- (3) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama TNishi K, Nakamura M, Kudo H, Kawagishi N Nio M.: Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of biliary atresia: a single institution analysis. *Pediatr Surg Int.* 30: 871-875, 2014.
- (4) Yamamoto H, Hayashida S, Asonuma K, Honda M, Suda H, Murokawa T, Ohya Y, Lee KJ, Takeichi T, Inomata Y.: Single center experience and long term outcomes of duct to duct biliary reconstruction in infantile living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 20: 347-354, 2014.
- (5) Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y.: Changes in pathological and biochemical findings years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85: 740-746, 2014.
- (6) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦: 【小児肝胆瘻疾患のトランジション】小児肝疾患の外科的治療 葛西手術. *肝・胆・膵* 69:519-525, 2014.
- (7) 仁尾正記: 胆道閉鎖症. *日小外会誌* 50 周年記念号 210-212, 2014.
- (8) 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.
- (9) 顧艶紅, 松井陽: 胆道閉鎖症のスクリーニング. *小児科* 55:1191-1197, 2014.
- (10) 柳佑典, 松浦俊治, 林田真, 田口智章: 重症肝肺症候群を合併した胆道閉鎖症に対し生体肝移植を施行した 1 例. *日小外会誌* 50:900- 905, 2014.
- (11) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記: 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 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.
- (12) (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)
- (13) 鹿毛政義, 近藤礼一郎: [肝硬変 診断と治療の進歩] 肝硬変の病理診断. *臨床消化器内科*. 29: 409-414, 2014.
- (13) 坂本靖介, 室川剛慶, 猪股裕紀洋. 小児から成人への移行期 (Transition) の医療サポート: 肝移植を受けた小児患者の長期フォローアップ体制 現状と問題点 *肝胆膵* 69:559-565. 2014.
- (14) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二: 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 *移植*. 49: 261-274, 2014.
- (15) 猪股裕紀洋: わが国の小児外科五十年のあゆみ: 小児の移植のあゆみ *日外会誌* 1115:334-337, 2014.
- (16) 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.
- (17) Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29: 1091-1095, 2013.
- (18) Okamura A, Harada K, Nio M, Nakamura Y: Participation of natural killer cell in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia. *J Clin Pathol.* 66: 99-108, 2013.
- (19) 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. *Clin Exp Immunol.* 173: 268-275,

- 2013.
- (20) Zhao J, Wang J, Qiu L, Yang H, Diao M, Li L, Matsui A, Gu YH. : Clinical study for screening biliary atresia by infant color card in Beijing. Chinese J Neonatol. 29:55-59, 2014.
- (21) Suzuki T, Hashimoto T, Hussein MH, Hara F, Hibi M, Kato T.: Biliary atresia type I cyst and choledochal cyst: can we differentiate or not? J Hepatobiliary Pancreat Sci. 20: 465-470, 2013.
- (22) Ando H, Takada T: Cystic Disorders of the Bile Ducts. p1397-1404, 2013. In Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 7th edition Elsevier Saunders Philadelphia ed. Charles J. Yeo, Jeffrey B. Matthews, David W. McFadden, John H. Pemberton, Jeffrey H. Peters.
- (23) Ando H.: Choledochal cyst. p18-32, 2013. in Surgical Gastroenterology and Liver Transplantation Surgery of the Bile Ducts. Elsevier India. Mumbai. ed. Samiran Nundy, V.K.
- (24) Fukuda K, Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Karaki C, Hamano I, Uchida H, Kitagawa H.: Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. Pediatr Transplant. 17: E62-E66, 2013.
- (25) Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S.: Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. Am J Transplant. 13: 1830-1839, 2013.
- (26) Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A: Redo surgery for biliary atresia. Pediatr Surg Int. 29(10):989 -993, 2013.
- (27) 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, 244-249, 2013
- (28) 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, 胆道閉鎖症の子どもを守る会・東京, 80-84, 2013.
- (29) 安藤久實:内科学 第10版 良性胆道閉塞(狭窄) 1) 胆道閉鎖症.朝倉書店 矢崎義雄編集. 1209-1211, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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

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

研究分担者 島田 光生 徳島大学 消化器・移植外科 教授  
(順不同) 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

研究要旨

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・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。先天性胆道拡張症（CBD）では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から全国症例登録を開始し、現在までに約3,000例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。さらに平成25年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。しかし、小児のCBDの定義と診断基準が未策定で、診断・治療ガイドライン（CPG）も作成されておらず、均てん化された医療が提供されていない。

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。対象疾患は適切な管理で成人期を迎えられるが、CPGによる診断治療の標準化と拠点化を図ることで、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」の提供が可能となる。

本研究では、CBDの定義と診断基準を策定し、科学的根拠に基づいたCPGの作成を最終目標とする。具体的方針に関して、CBDの定義と診断基準は、日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会で討議、策定する事が決定した。CPG作成に関しては、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Clinical Questionを作成後に、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、最終的にCBDの定義・診断基準を含めた科学的根拠に基づいたCPGの作成を目指す。

平成26年度の成果としては、各分担委員と討議して、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Clinical Questionを作成した。

平成27年度は、引き続き日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会での作業を継続し、CBDの定義・診断基準を決定し、平行してCPG作成に向け、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、CBDの診断・治療ガイドラインを完成させる予定である。

研究協力者 石橋広樹 徳島大学大学院小児外科・小児内視鏡外科 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・重症度分類を包含する診断治療ガイ

ドライン(CPG)の作成である。先天性胆道拡張症(CBD)では、ほぼ全例に膵・胆管合流異常を合併する事が知られており、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から全国症例登録を開始し、現在までに約3,000例の膵・胆管合流異常症例が登録されている。さらに平成25年には膵・胆管合流異常診療ガイドラインを出版された。しかし、小児のCBDの定義と診断基準が未策定で、CPGも作成されておらず、均てん化された医療が提供されていない。

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。対象疾患は適切な管理で成人期を迎えられるが、CPGによる診断治療の標準化と拠点化を図ることで、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」の提供が可能となる。

## B. 研究計画

本研究では、(1)CBDの定義と診断基準の策定、(2)Minds2014に沿ったCBDの診断・治療ガイドライン作成の2つが目標である。その具体的計画に関して、CBDの定義と診断基準は、日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会が中心となって討議、策定する事が決定した。CPG作成に関しては、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Clinical Questionを作成後に、各分担委員が担当を決め、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、最終的にCBDの定義・診断基準を含めた科学的根拠に基づいたCPGの作成を目指す。

今回の研究は人を対象とする医学系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。さらに膵・胆管合流異常症登録症例の集積及追跡調査に関しては、平成24年12月に徳島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。本研究は観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

## C. 研究結果

### (1) CBDの定義と診断基準の策定

本年度は、平成26年9月12～13日に横浜で開催された第37回日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会にて、問題点の洗い出しおよび討議を行い、CBDの定義と診断基準の策定に向けての今後の方針とスケジュールを確認

した。

### (2) CBD診断・治療ガイドライン作成

各分担委員と討議して、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？

#### D. 考察

難治性希少肝胆膵疾患を有する患者が必要かつ適切な医療を受け、良好な QOL を維持しつつ成育できる環境の構築は少子化の本邦では国民的要請である。

CBD は早期診断と適切な治療が必須であり、最終的には発癌予防が重要である。CBD を早期に正確に診断でき、必要十分な医療体制を構築すれば、発癌予防、合併症の減少、不必要な治療実施の低減、患者の健康増進に寄与し、現在の厚生労働行政の課題である医療費問題に対しても貢献できる。

CBD は小児期発症で、療養期間は成人発症疾患に比べ著しく長期化する。すなわちわが国の医療体制に存在する移行期医療の問題にも直面する。長期的視野に立った診断・治療ガイドライン作成と、希少疾患の診断治療の標準化と拠点化を図ることにより、「厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会からの難病対策の改革について（提言）」にある小児から成人へと切れ目のない医療支援の提供が可能となると思われる。

#### E. 結論

本研究では、CBD の定義と診断基準を策定し、科学的根拠に基づいた CPG の作成を最終目標とし、平成 26 年度は、各分担委員と討議して、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。

平成 27 年度は、引き続き日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会での作業を継続し、CBD の定義・診断基準を決定し、平行して CPG 作成に向け、引用文献のレベル分類、ステートメントの推奨度決定を行い、CBD の診断・治療ガイドラインを完成させる予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

アラジール症候群の重症度分類作成総括

分担研究者	須磨崎 亮	筑波大学医学医療系小児科	教授
(順不同)	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	小児外科学分野 客員教授

研究要旨

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の一つである Alagille 症候群については、平成 21～23 年度の厚生労働省研究班によって、遺伝学的知見を加味した新たな診断基準の作成と全国疫学調査による実態把握が行われた。平成 26 年度から開始された本研究班では、本疾患の重症度分類を策定し、関連する学会の承認を得ると共に、指定難病検討委員会における検討資料として厚生労働省に提出する。

A. 研究目的

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患は、早期診断と治療にて生命予後や QOL の改善が期待できる。さらに指定難病として患者支援が受けられれば、患者の健康増進や健全な発育の促進、スムーズな移行期医療の実現、公平・公正な医療制度の確立、重要化の回避や不必要な治療の低減による医療費抑制など、さまざまな成果が期待できる。

Alagille 症候群は、平成 21～23 年度の厚生労働省研究班「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班」によって全国疫学調査が実施され、日本全国の患者数は 200～300 名程度と推計された。さらにその時の研究班で策定された診断基準は日本小児栄養消化器肝臓学会で既に承認されている。また、本症及び本症と鑑別を要する乳児胆汁うっ滞症全体に関する診断指針も策定された。この指針は日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ上に掲載され、医療関係者に広く利用されている。

一方、重症度分類については、世界的に定まったものはない。本研究の目的は、この指定難病の

検討に資するために、本症の重症度分類を定めることにある。

B. 研究方法

Alagille 症候群は肝臓のみならず、心・血管奇形、腎臓の発生異常、中枢神経異常、成長発達障害など多系統の臓器に障害をきたす遺伝性疾患である。本症の生命予後や QOL には、無症状の者から肝移植や心臓手術など侵襲的治療が必要な者まで大きな個体差がある。さらに罹患臓器の障害分布やその程度にも個人差が大きく、例えば重篤な肝障害があっても心臓や腎臓には全く障害のない場合も少なくない。そこで、主要な罹患臓器ごとに重症度を定め、Alagille 症候群全体の重症度は、最も重症度の高い臓器の重症度を援用することとした。

また肝障害を例にとれば、基本的には胆汁うっ滞性肝障害であり、罹患年齢や基本病態の面で共通することの多い胆道閉鎖症の重症度分類と矛盾することは避けるべきである。このような事情から、他の希少難治性疾患の重症度分類と整合性をとるように配慮して、本症の重症度分類を定めた。

## C. 研究結果

アラジール症候群の重症度分類において、主に予後に大きくかかわる肝病変、心・血管病変、腎病変、頭蓋内血管病変について、各々の重症度分類を策定した。

それぞれの項目ごとに、治療を必要とするか、日常生活の制限や介護を必要とするかなどに主眼を置いて、軽症から重症の順に、軽症者、重症度1、重症度2、重症度3と4段階に分類した。

肝疾患の重症度は、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会に提出された胆道閉鎖症の重症度分類に準じて作成した。ただし、門脈圧亢進症に関する重症度は、ガイドライン2013に合わせて変更した。心・血管病変については、患者のQOLを総合的に評価するために一般的に使用されているNYHA (New York Heart Association) 心機能分類に基づき重症度を設定した。Alagille症候群の腎病変については、異形成腎、著しい高脂血症による腎障害、腎血管性高血圧症など、多彩な病態が存在することが知られている。しかし、最終的なQOLは慢性腎臓病(CKD, Chronic Kidney Disease)の分類によって重症度を判定するのがよいと考え、指定難病検討委員会に提出された「多発性嚢胞腎」と同様に、CKD重症度分類ヒートマップを利用した。頭蓋内血管病変の重症度としては、全身状態の指標としてPerformance Statusを用いた。

作成した重症度分類は、診断基準とともに日本肝臓学会に提出し、その承認を得ることができた。日本小児栄養消化器肝臓学会にも提出し、承認を待っている段階である。また、医療費助成の対象となる指定難病を検討する厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会に、診断基準および重症度分類案を合せて検討資料として提出した。

## D. 考察

アラジール症候群は多彩な臓器障害を伴う疾患であり、重症度も軽症から肝移植を必要とする重

症例まで幅広い。また、JAG1やNOTCH2という2つの病因遺伝子が知られているが、遺伝子型と表現型は必ずしも相関しない。このため、重症度分類は罹患臓器ごとに設定した。Alagille症候群全体の重症度は、最も重症度の高い臓器病変によって決めることとした。診断基準および重症度分類の策定は、難治性疾患に罹患した患者の健康状態の把握、支援体制の構築に役立つと確信する。さらに、医療水準の向上だけでなく、医療費助成、医療費抑制、成人期への移行などに寄与するものと考えられる。

本研究では、既に提出されている他の指定難病の資料などとの整合性に配慮して、重症度分類を新しく作成した。

## E. 結論

アラジール症候群の重症度分類を作成し、日本肝臓学会の承認を得て、厚生労働省指定難病検討委員会に提出した。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

※ファイル名には病名を入れるとともに、当該資料を完成させ、当該資料のみをご提出下さい。

## 指定難病の検討資料

(病名) アラジール(Alagille)症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい  いいえ  (不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

症候性肝内胆管減少症、arteriohepatic dysplasia

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

アラジール症候群

④主として関係する学会(注3)

日本肝臓学会、日本小児科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児外科学会、日本小児循環器学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症膵炎→膵炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。