

therefore, we may expect a decrease in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio after splenectomy. A decrease in Treg cells that stimulate TGF-β1 may lead to alleviation of fibrosis.

Because the immune function of CD4<sup>+</sup> CTL, CD8<sup>+</sup> CTL and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio is affected by a wide variety of factors including recent exercise, poor nutrition and coincident acute viral infections, it is difficult to evaluate immune function using only CD4<sup>+</sup> CTL, CD8<sup>+</sup> CTL and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio. However, in our study, the ratio of CD4<sup>+</sup> T cells to all lymphocytes in PB was significantly decreased in cirrhotic patients after splenectomy, while the ratio of CD8<sup>+</sup> T cells to all lymphocytes slightly increased, resulting in a significant decrease in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio. The CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratios in PB, spleens and livers were significantly higher in patients with hypersplenism and in those in whom liver fibrosis had progressed than in the controls. As a positive correlation was observed between the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratios in the spleens, livers and PB, it is possible to expect to predict the immunological state of the liver and spleen from the immunological state of PB. In addition, carcinogenesis was significantly lower in groups in which a large difference in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio was observed between before and after splenectomy or in those with a high CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio before splenectomy though there were few cases that we could observe. The CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio is likely to be a key parameter for appropriate tumor-infiltrating lymphocyte function, and was shown to be different in different types of cancer.<sup>2,31–35</sup> Host immune responses to cancer were reported to depend on T lymphocytes, particularly CD8<sup>+</sup> lymphocytes.<sup>18,19,24,36–39</sup> An increase in their ratio after splenectomy and the consequent decrease in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio observed in this study may be a positive change in terms of immunology against HCC. Such a change was particularly marked in patients with a high CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio before splenectomy.

In our study, the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio also significantly increased as the fibrosis of non-tumor areas in the liver tissue progressed. These significant differences were observed regardless of the HCC status. Although the cause of these differences is unknown, it appears to depend on the background of histological factors in the liver such as fibrosis. Many studies have investigated the relationship between tumors, Treg and TGF-β.<sup>20–22,25,40</sup> Guo-He *et al.* showed that the expression of TGF-β appeared to be positively correlated with Treg in HCC tissue. The 5-year survival rate was significantly lower in patients with HCC tissues with high Treg cell infiltration than in those with low infiltration.<sup>20,22,36,41</sup> Our study also revealed that Treg cells were positively correlated

with TGF-β1 positive cells even in “non-tumor areas” of liver tissue, and that TGF-β1 positive cells were positively correlated with liver fibrosis. There were no significant differences of TGF-β1 before and after splenectomy. The reason for the chronological changes in TGF-β1 levels after splenectomy is unknown because various factors including platelets may be involved in the production of TGF-β1. We also found a slightly higher number of TGF-β1 positive cells in non-tumor areas in the liver tissue of patients with HCC than in those without. Furthermore, the number of TGF-β1 positive cells significantly increased with the progression of liver fibrosis.<sup>4,21,26,42</sup>

In conclusion, splenectomy in cirrhotic patients with hepatitis may be able to improve liver fibrosis, cause beneficial immunological changes and lower the risk of carcinogenesis. It seems necessary to accumulate further cases to establish a convincing conclusion.

## ACKNOWLEDGMENTS

THIS STUDY WAS partially supported by a Health and Labor Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan, regarding Research on Intractable Diseases, Portal Hemodynamic Abnormalities.

## REFERENCES

- 1 Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K *et al.* Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 446–50.
- 2 Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 562–5.
- 3 Okuno K, Tanaka A, Shigeoka H *et al.* Suppression of T-cell function in gastric cancer patients after total gastrectomy with splenectomy: implications of splenic autotransplantation. *Gastric Cancer* 1999; 2: 20–5.
- 4 Hayashi H, Sakai T. Biological significance of local TGF-beta activation in liver diseases. *Front Physiol* 2012; 3: 12.
- 5 Oishi T, Terai S, Iwamoto T, Takami T, Yamamoto N, Sakaida I. Splenectomy reduces fibrosis and preneoplastic lesions with increased triglycerides and essential fatty acids in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Hepato Res* 2011; 41: 463–74.
- 6 Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K *et al.* Transcatheter partial splenic arterial embolization in patients with hypersplenism: a clinical evaluation as supporting therapy for hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Hepato gastroenterology* 1986; 33: 105–8.

- 7 Hashimoto N, Shimoda S, Kawanaka H *et al.* Modulation of CD4(+) T cell responses following splenectomy in hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2011; 165: 243–50.
- 8 Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg* 1919; 70: 513–21.
- 9 Brown EJ, Hosea SW, Frank MM. The role of the spleen in experimental pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 975–82.
- 10 Looke DF, Runnegar NJ. Splenectomy and sepsis. *Med J Aust* 2012; 196: 587.
- 11 Morgan TL, Tomich EB. Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI): a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2011; 43: 758–63.
- 12 Samimi F, Irish WD, Eghtesad B, Demetris AJ, Starzl TE, Fung JJ. Role of splenectomy in human liver transplantation under modern-day immunosuppression. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1931–7.
- 13 Takasu O, Sakamoto T, Kojiro M, Yano H. Analysis of subendothelial leukocyte infiltration in the trabecular veins of septic spleen. *Kurume Med J* 2010; 57: 9–20.
- 14 Levi D, Maurino E, Abecasis R *et al.* Splenic hypofunction in cirrhosis is not associated with increased risk for infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 257–60.
- 15 Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K *et al.* Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 59–65.
- 16 Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *HPB (Oxford)* 2009; 12: 22–30.
- 17 Yao YM, Liu QG, Yang W, Zhang M, Ma QY, Pan CE. Effect of spleen on immune function of rats with liver cancer complicated by liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 242–6.
- 18 Naito Y, Saito K, Shiiba K *et al.* CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491–4.
- 19 Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology* 1998; 27: 407–14.
- 20 Kretschmer K, Apostolou I, Hawiger D, Khazaie K, Nussenzweig MC, von Boehmer H. Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen. *Nat Immunol* 2005; 6: 1219–27.
- 21 Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A *et al.* Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: the role of T-regulatory cells. *Hepatology* 2005; 41: 722–30.
- 22 Sakaki M, Hiroishi K, Baba T *et al.* Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 354–61.
- 23 Lin GH, Wang J, Li SH, Xu L, Li SP. Relationship and clinical significance of TGF-beta1 expression with Treg cell infiltration in hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer* 2010; 29: 403–7.
- 24 Kobayashi N, Hiraoka N, Yamagami W *et al.* FOXP3+ regulatory T cells affect the development and progression of hepatocarcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 902–11.
- 25 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775–87.
- 26 Sato M, Muragaki Y, Saika S, Roberts AB, Ooshima A. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1486–94.
- 27 Wu CC, Cheng SB, Ho WM *et al.* Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. *Surgery* 2004; 136: 660–8.
- 28 Murata K, Shiraki K, Sugimoto K *et al.* Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)-alpha following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1022–7.
- 29 Shimada M, Hashizume M, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K. A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. Performing a hepatectomy after a laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2000; 14: 127–30.
- 30 Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000; 32: 247–55.
- 31 Toes RE, Ossendorp F, Offringa R, Melief CJ. CD4 T cells and their role in antitumor immune responses. *J Exp Med* 1999; 189: 753–6.
- 32 Shah W, Yan X, Jing L, Zhou Y, Chen H, Wang Y. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4(+)/FOXP3(+) regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cell Mol Immunol* 2010; 8: 59–66.
- 33 Pardoll DM, Topalian SL. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 588–94.
- 34 Huang H, Li F, Gordon JR, Xiang J. Synergistic enhancement of antitumor immunity with adoptively transferred tumor-specific CD4+ and CD8+ T cells and intratumoral lymphotactin transgene expression. *Cancer Res* 2002; 62: 2043–51.
- 35 Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, Lowenstein C, Pardoll D, Levitsky H. The central role of CD4(+) T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med* 1998; 188: 2357–68.
- 36 Unitt E, Marshall A, Gelson W *et al.* Tumour lymphocytic infiltration and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Hepatol* 2006; 45: 246–53.

- 37 Cho Y, Miyamoto M, Kato K *et al.* CD4+ and CD8+ T cells cooperate to improve prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1555–9.
- 38 Brunet JF, Dosseto M, Denizot F *et al.* The inducible cytotoxic T-lymphocyte-associated gene transcript CTLA-1 sequence and gene localization to mouse chromosome 14. *Nature* 1986; 322: 268–71.
- 39 Jenne DE, Tschopp J. Granzymes, a family of serine proteases released from granules of cytolytic T lymphocytes upon T cell receptor stimulation. *Immunol Rev* 1988; 103: 53–71.
- 40 Wahl SM. Transforming growth factor-beta: innately bipolar. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 55–62.
- 41 Dooley S, ten Dijke P. TGF-beta in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2010; 347: 245–56.
- 42 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–18.

## V. 資料

## 第2回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事次第

日時：平成26年4月5日11時から13時

場所：国立京都国際会館 Room 552

ガイドライン統括委員（五十音順、敬称略）

安藤久實	愛知県心身障害者コロニー	総長	出席
岩中 督	東京大学小児外科	教授	出席
猪股裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科	教授	出席
黒田達夫	慶應義塾大学小児外科	教授	出席
仁尾正記	東北大学小児外科	教授	出席
松井 陽	成育医療研究センター	病院長	出席
吉田雅博	化学療法研究所附属病院 人工透析・一般外科	教授	出席

（陪席）

藤代 準	東京大学小児外科	講師	出席
------	----------	----	----

（事務局）

佐々木英之	東北大学小児外科		出席
-------	----------	--	----

### 1 報告事項

#### 1.1 第1回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録案の確認

（資料1）

#### 1.2 これまでの進捗状況の報告

##### 1.2.1 ガイドライン作成委員会構成案改訂と各委員の承諾状況（資料2）

### 2 審議事項

#### 2.1 スコープ作成について

- 前回の統括委員会でスコープ作成の重要性が確認されているが、現時点で正式に文書化されていない。
- スコープはガイドライン作成における企画書とも言える文書と定義されている。（ガイドライン作成手引き2014より）

##### 2.1.1 事務局で作成した疾患トピックの基本的特徴（案）について（資料3）

- 2.1.2 スコープ記入用紙Sの完成(資料4)
  - 2.1.2.1 重要臨床課題の設定
  - 2.1.2.2 診療ガイドラインがカバーする範囲の確認
    - 2.1.2.2.1 ガイドライン作成グループのサブグループの範囲
      - 疫学
      - 病態
      - 診断
      - 合併症:(急性期・慢性期胆管炎、門亢症、肺合併症、脾機能亢進)
      - 治療:(葛西手術、内視鏡手術、再手術、肝移植の時期)
      - 予後:(肝移植の適応、思春期の問題、成長発育、妊娠出産)
  - 2.1.2.3 CQリスト(資料5)
    - 2.1.2.3.1 疫学についてはクエスチョン形式ではなく、総説形式でも良いか
    - 2.1.2.3.2 病態、診断、合併症、治療、予後についてCQをたてる
  - 2.1.2.4 システマティックレビューに関して(資料6)
    - 2.1.2.4.1 エビデンスの検索範囲の確定
      - 2.1.2.4.1.1 検索キーワードとして胆道閉鎖症を必ず含めるか?関連する病態を個別に検索するか?
        - ◇ 胆管炎
        - ◇ 静脈瘤
        - ◇ 門脈圧亢進症
        - ◇ その他
    - 2.1.2.4.2 文献の選択基準、除外基準
    - 2.1.2.4.3 エビデンスの評価と統合方法
  - 2.1.2.5 推奨作成の基本方針(資料7)
    - ガイドライン作成グループは、システマティックレビューチーム(Systematic Review team;SR チーム)から戻されたサマリーレポートの結果を用いてクリニカルクエスチョン(Clinical Question;CQ)ごとに推奨,お

よびその強さを決定する。推奨を決定する方法と最終的な決定に至るまでの方法(Delphi 法など), 合意形成過程で行われた投票などの経過と結果を記載する。

#### 2.1.2.6 最終化

### 2.2 ガイドライン作成スケジュールの確認

### 2.3 その他

## 第 1 回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録案

日時：平成 26 年 2 月 12 日 15 時から 17 時

場所：東北大学東京分室 会議室 C

ガイドライン統括委員（五十音順、敬称略）

安藤久實	愛知県心身障害者コロニー	総長	出席
岩中 督	東京大学小児外科	教授	欠席
（代理出席 藤代 準 先生）			
猪股裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科	教授	出席
黒田達夫	慶應義塾大学小児外科	教授	出席
仁尾正記	東北大学小児外科	教授	出席
松井 陽	成育医療研究センター	病院長	出席
吉田雅博	化学療法研究所附属病院 人工透析・一般外科	教授	出席

（事務局）

佐々木英之	東北大学小児外科		出席
-------	----------	--	----

### 1 報告事項

- 1.1 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成のための WG 議事録案の確認（資料 1）
- 1.2 これまでの進捗状況の報告（資料 2）
  - 1.2.1 ガイドライン作成委員会構成案とそれに対するご意見

### 2 審議事項

- 2.1 診療ガイドライン作成方法について
  - 2.1.1 診療ガイドライン作成の手引きが 2007 から 2014 に改訂される。平成 26 年 3 月 25 日に Minds のホームページに上梓される。この手引きに基づきガイドラインを作成する事が確認された。
  - 2.1.2 手引き 2014(案)では三層構造による作成が推奨されている。
    - 2.1.2.1 ガイドライン統括委員会
    - 2.1.2.2 ガイドライン作成グループ
    - 2.1.2.3 システマティックレビューチームこれに基づき資料 3 のような事務局案を提示した。それを元に議論

が行われた。

議論内容ならびに決定事項としては

- 作成主体は日本胆道閉鎖症研究会とする。
- 協力学会・研究会として日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝移植研究会、日本小児放射線学会、小児肝臓研究会があげられた。
- 外部評価委員としてワーキンググループ案（資料3）にあげられた3人に加えて患者会の代表と作成手続きについての評価をしてもらう人の2人を加えることとした。
- 日本胆道閉鎖症研究会幹事会へ資料3を諮問した結果の一つに小児科医などの関与がより大きい方がよい、という意見が紹介された。また吉田委員より学術的COIの問題を回避する観点からも、多くの領域の専門家の参画が望ましいことが示された。
- その議論を踏まえてガイドライン作成統括委員会による構成案として資料3改が決定された。これを元に日本胆道閉鎖症研究会幹事会へ再度諮問するとともに、委員への内諾をとる作業を事務局で行うこととなった。

## 2.2 ガイドライン作成手順およびスケジュール

### 2.2.1 作成目的の明確化 終了

目的：胆道閉鎖症の診断・治療に必要な「診断基準」、「重症度分類」とともに、「診療ガイドライン」を作成し、胆道閉鎖症の治療に役立てるとともに、胆道閉鎖症治療の難病指定を獲得するための資料とする。

対象：胆道閉鎖症患者

利用者：医療従事者

### 2.2.2 作成主体の決定 終了

作成主体：日本胆道閉鎖症研究会

### 2.2.3 診療ガイドライン作成組織の編成 進行中（資料3改）

### 2.2.4 スコープ作成

- スコープについての考え方、クリニカルクエスチョン（CQ）作成についての要点、システマティックレビューを行うにあたっての具体的な作業について吉田委員より説明がなされた。

- CQは患者アウトカムに結びつくものであるべきである。
- 疫学や病態などはCQをたてることなく、過去の文献のレビューによる正確な記述でも良い。

- 以上の情報を元に、CQはまず各領域のリーダーがある程度作成し、それを元に、領域のメンバーから意見を募って、集約することとした。このリストを吉田委員に検討してもらいつつ、4月の外科学会中に一度ガイドライン総括委員会を開催することとした。

#### 2.2.5 システマティックレビュー (SR)

- SRチームは当初のワーキンググループ案(資料3)では各領域1人ずつであったが、この領域の作業量を勘案して2人ずつとすることとした。(資料3改)
- SRをサポートする図書館司書の関与について、まずは東北大学図書館に確認を行うこととした。その協力が得られない場合には日本医学図書館協会(要確認)への協力が得られる可能性が示された。(実費20万円程度)(資料6)
- 東北大学図書館医学分館へ問い合わせを行ったところ、文献検索のサポートをしてくれる可能性はあるという返事であった。しかし今までにこのような業務を本格的に行った経験はない、ということであった。

### 2.3 今後の工程の確認(資料4改)

- 2.3.1 スコープの作成について議論された。今回のガイドライン作成における、重要臨床課題を設定する重要性が確認された。

#### 2.3.2 CQ作成

- 平成26年4月の外科学会会期中に開催予定のガイドライン作成総括委員会にてCQの原案を作成する。

##### 2.3.2.1 ガイドライン作成グループの会合開催

#### 2.3.3 システマティックレビューの準備(資料5)

##### 2.3.3.1 システマティックレビューチームの会合

#### 2.3.4 推奨とエビデンスについて

- 最新のエビデンスレベルの考え方について、吉田委員から解説があった。

- 推奨文とCQの関係と、推奨文を支えるエビデンス総体(body of evidence) の考え方について確認がなされた。

2.3.5 ガイドライン完成の目標については平成27年の日本小児外科学会総会とすることとした。その前に、日本胆道閉鎖症研究会、日本外科学会、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会などで発表の機会を得て、その時点のプロダクトを示しつつパブリックコメントを募ることとした。

#### 配布資料

1. 第1回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録案
2. 事務局・診療ガイドライン作成組織の編成（案）
3. 疾患トピックの基本的特徴
4. スコープ記入用紙S
5. CQリスト
6. 胆道閉鎖症ガイドライン 診断 CQ原案
7. 文献検索数
8. 診療ガイドライン作成マニュアル（第5章 推奨）

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  
作成に関する研究班

第1回コアメンバーミーティング 議事次第

平成26年5月18日

時間 13時から15時

場所 東北大学東京分室 会議室A及びB

コアメンバー (五十音順)

位田 忍	大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター・消化器・内分泌科	主任部長	出席
猪股裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科	教授	出席
岩中 督	東京大学大学院医学系研究科小児外科	教授	出席
鹿毛政義	久留米大学病院病理部	教授	出席
工藤豊一郎	国立成育医療研究センター肝臓内科	教授	出席
島田光生	徳島大学大学院肝臓・胆道・膵臓外科	教授	出席
須磨崎 亮	筑波大学医学医療系小児科学分野・小児肝臓病学	教授	出席
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	出席
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	欠席
(代理出席)			
高野智子	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	部長	出席
玉井 浩	大阪医科大学小児科	教授	出席
仁尾正記	東北大学医学系研究科小児外科学分野	教授	出席
(陪席)			
田川 学	筑波大学医学医療系小児科学分野・小児肝臓病学	講師	出席

(事務局)

佐々木英之 東北大学医学系研究科小児外科学分野

## 議事次第

- 1 開会
- 2 あいさつ 班長 仁尾正記
- 3 事務局報告
  - 3.1 これまでの経緯と今後の予定（資料1）
- 4 各領域の現状について
  - 4.1 胆道閉鎖症（資料2） 安藤久實 先生
  - 4.2 先天性胆道拡張症 島田光生 先生
  - 4.3 上記以外の小児領域肝胆膵疾患（資料3：須磨崎班研究報告書）
    - 位田 忍 先生
    - 工藤豊一郎 先生
    - 須磨崎 亮 先生
    - 田口智章 先生
    - 田尻 仁 先生（代理出席：高野智子 先生）
    - 玉井 浩 先生
  - 4.4 横断的領域
    - 4.4.1 当該疾患における病理 鹿毛政義 先生
    - 4.4.2 当該疾患における肝移植 猪股裕紀洋 先生（資料4）
    - 4.4.3 NCD 岩中 督 先生（資料5）
- 5 今後の作業について
- 6 その他
- 7 閉会

## 配布資料

1. 厚生労働科学研究費補助金交付申請書
2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成組織の編成
3. 胆道閉鎖症診療ガイドライン今度の工程予定表
4. 胆道閉鎖症ガイドライン 診断 CQ原案
5. 須磨崎班研究報告書
6. 小児肝移植の現状と難治性肝胆道系疾患
7. National Clinical Database の意義と現状

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  
作成に関する研究班

平成 26 年度 第 1 回班会議 議事次第

平成 26 年 6 月 29 日

時間 13 時から 17 時

場所 八重洲ホール 会議室 201

出席者一覧 資料 1

議事次第

- 1 開会
- 2 あいさつ 班長 仁尾正記
- 3 事務局報告
  - 3.1 これまでの経緯と今後の予定（資料 2） 10 分
  - 3.2 Minds のガイドライン作成の手引き 2014 について（資料 3） 45 分
- 4 各領域の現状について
  - 4.1 胆道閉鎖症（資料 4） 安藤久實 先生 15 分
  - 4.2 先天性胆道拡張症（資料 5） 島田光生 先生 15 分
  - 4.3 上記以外の小児領域肝胆疾患 工藤豊一郎 先生 20 分

（休憩）

  - 4.4 遺伝性膵炎についての現状と今後の方針 清水俊明 先生（代理として事務局から） 5 分
  - 4.5 先天性門脈欠損症についての現状と今後の方針 呉繁夫 先生 5 分
  - 4.6 横断的領域
    - 4.6.1 当該疾患における病理 谷川 健 先生 10 分
    - 4.6.2 当該疾患における肝移植 猪股裕紀洋 先生 10 分
    - 4.6.3 NCD（資料 6） 岩中 督 先生 10 分
- 5 今後の作業について 45 分
- 6 その他
- 7 閉会

# 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班 第1回班会議議事録案

期日：平成26年6月29日（日）13時00分から16時20分

場所：東京八重洲ホール 会議室201

出席者：（五十音音別、敬称略）

〔研究分担者〕 虻川大樹、安藤久實、乾あやの、猪股裕紀洋、岩中督、漆原直人、鹿毛政義、神澤輝実、木下義晶、工藤豊一郎、窪田正幸、呉繁夫、黒田達夫、近藤宏樹、島田光生、清水教一、杉浦時雄、鈴木達也、須磨崎亮、田尻仁、蕪澤融司、橋本俊、濱田吉則、林田真、原田憲一、前田貢作、松井陽、松藤凡、虫明聡太郎、村上潤、八木実、米倉竹夫、仁尾正記、佐々木英之

〔研究協力者〕 石橋広樹、伊藤玲子、谷川健、松田政徳、田中祐、山木聡史、鹿又利一郎

## 議事案件

### 1 事務局報告事項

- ① これまでの経緯と今後の予定について報告（資料2）
  - 今回の班研究は田口班の行った先行研究より肝胆膵領域を独立させた研究である。
  - 研究課題であるガイドライン作成にむけ、今後2年間で既存調査については有効性向上にむけた検討を実施、調査未実施の疾患については発生・治療状況を把握するための全国調査実施も視野に、科学的根拠に基づいた悉皆性の高い班研究を進めていく事を報告。
- ② Mindsのガイドライン作成の手引き2014について報告（資料3）

2007年版からの変更点を説明。

  - 推奨に関して手引き上の文言が変更
  - 益のみならず害のアウトカムも含めた総合判断

### 2 各領域の現状について

#### 2.1 胆道閉鎖症（安藤久實先生）

診療ガイドライン作成の進捗状況についての報告とアウトカム作成にあたって領域ごと現状の問題点について説明（資料4）

- 肝肺症候群同様に肺高血圧症も非常に重要な合併症ながら見逃される例も多いので、注視してほしい（近藤宏樹先生）

## 2.2 先天性胆道拡張症（島田光生先生）

「日本膵・胆管合流異常研究会」における診療ガイドライン作成の経緯について説明。また本班研究でガイドライン作成を進める上での課題を提言（資料5）

## 2.3 胆道閉鎖症・先天性胆道拡張症以外の小児領域肝胆疾患（工藤豊一郎先生）

カロリ病はじめ小児慢性特定疾患について調査手法を説明。

- 網羅的に班研究を進めてほしい（乾あやの先生）
- 重複している調査が多いので、分担作業を合同にする必要がある（菫澤融司先生）

## 2.4 当該疾患における肝移植（猪股裕紀洋先生）

ガイドライン作成において肝移植の調査症例をどのような形で取り入れていくべきか提言。

## 2.5 遺伝性膵炎についての現状と今後の方針（清水俊明先生※欠席のため事務局代理）

遺伝性膵炎の概要ならびに治療法のほか、現状における課題の報告。またガイドライン作成に向け、今後行うべき調査作業について提示。

## 2.6 横断的領域

### 2.6.1 当該疾患における病理（谷川健先生）

久留米大学で行っている病理診断（コンサルト）について、症例を交えつつ説明。また班研究における病理学の役割と今後の展望について報告。

- 原因不明の肝硬変についてコンサルトを依頼した場合、どの程度原因を特定できるのか（村上潤先生）  
→病理診断による肝硬変の原因特定は難しい（谷川健先生）

### 2.6.2 NCD（岩中督先生）

NCDの概要説明と班研究においてデータ利活用で可能な部分を紹介（資料6）

- NCDデータで胆道閉鎖症が1年間に166件登録されているが、初回手術の施行回数として間違いないか（松井陽先生）  
→葛西手術で再手術しているケースも含まれての数だが、再手術か否か追跡調査は可能（岩中督先生）

## 2.7 先天性門脈欠損症についての現状と今後の方針（呉繁夫先生）

ガイドライン作成の進め方について、先天性代謝異常症のガイドラインならびに疾患基準作成時の手法を紹介。今後の作業指針についても

報告。

## 配布資料

1. 出欠者名簿
2. 仁尾班の概要について
3. ガイドライン作成の手引き
4. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成のタイムスケジュール
5. 膵・胆管合流異常(先天性胆道拡張症)診療ガイドライン作成の経緯と課題
6. 遺伝性膵炎についての現状と今後の方針
7. 「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班」における病理の役割
8. National Clinical Database の意義と現状

胆道閉鎖症診療ガイドライン  
第1回システムティックレビューチーム会議 議事次第

平成26年10月10日

時間 19時から21時

場所 東北大学東京分室 会議室A

出席者一覧 資料1

議事次第

- 1 開会
- 2 メンバー自己紹介
- 3 事務局報告
  - 3.1 これまでの経緯と今後の予定 (資料2)
  - 3.2 Minds のガイドライン作成の手引き 2014 におけるシステムティックレビュー (資料3)
  - 3.3 現在の作業状況 (資料4)
- 4 今後の作業について
  - 4.1 文献リストの確認と完成
  - 4.2 一次スクリーニング
  - 4.3 二次スクリーニング
  - 4.4 エビデンスの統合
- 5 その他
- 6 閉会

配布資料

1. 第1回システムティックレビューチーム会議出席者一覧
2. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成のタイムスケジュール
3. ガイドライン作成の手引き
4. 文献検索結果一覧

### 第3回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事次第

日時：平成26年11月14日15時から16時30分

場所：ホテルニューオータニ熊本 2階 桜の間

ガイドライン統括委員（五十音順、敬称略）

安藤久實	愛知県心身障害者コロニー	総長	出席
岩中 督	東京大学小児外科	教授	出席
猪股裕紀洋	熊本大学小児外科・移植外科	教授	出席
黒田達夫	慶應義塾大学小児外科	教授	出席
仁尾正記	東北大学小児外科	教授	出席
松井 陽	聖路加看護大学	教授	出席
吉田雅博	化学療法研究所附属病院 人工透析・一般外科	教授	出席

（陪席）

藤代 準	東京大学小児外科	講師	出席
工藤豊一郎	国立成育医療研究センター肝臓内科医長		出席

（事務局）

佐々木英之	東北大学小児外科		出席
-------	----------	--	----

#### 1 報告事項

##### 1.1 第2回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録案の確認

（資料1）

##### 1.2 これまでの進捗状況の報告

1.2.1 作業工程（資料2）

1.2.2 スコープ（資料3）

1.2.3 CQと文献リスト（資料4）

#### 2 審議事項

##### 2.1 システマティックレビューの作業について（資料5）

- 各分野に2名（小児科と小児外科とが1名ずつ）となっている
- 分野ごとに作業量が異なる可能性とレビューチームの増員について

##### 2.2 ガイドライン作成スケジュールの確認

##### 2.3 その他

## 第2回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録（案）

日時：平成26年4月5日11時から13時

場所：国立京都国際会館 Room 552

出席： 安藤久實（愛知県心身障害者コロニー） 岩中 督（東京大学小児外科）  
猪股裕紀洋（熊本大学小児外科・移植外科） 黒田達夫（慶應義塾大学小児外科）  
仁尾正記（東北大学小児外科） 松井陽（国立成育医療研究センター） 藤代 準（東京大学小児外科、オブザーバー） 佐々木英之（東北大学小児外科、事務局）  
欠席： 吉田雅博（化学療法研究所附属病院）

### 議事案件

#### 1 報告事項

1.1 第1回胆道閉鎖症診療ガイドライン統括委員会議事録案の確認が行われた。

（資料1）

1.2 これまでの進捗状況の報告

1.2.1 事務局より、ガイドライン作成委員会構成案改訂と各委員の承諾状況を示され、本委員会のこれまでの進捗状況が報告された。

（資料2）

#### 2 審議事項

2.1 スコープ作成について

➤ 前回の統括委員会でスコープ作成の重要性が確認されているが、現時点で正式に文書化されていないこと、スコープはガイドライン作成における企画書とも言える文書と定義されていること（ガイドライン作成手引き2014より）等が確認された。

2.1.1 事務局で作成した疾患トピックの基本的特徴（案）（資料3）が示された。

2.1.2 スコープ記入用紙S（資料4改）が示され、以下の点について審議が行われた。

2.1.2.1 重要臨床課題の設定

☆ 重要臨床課題は以下の3点とされることが承認された。

➤ 早期診断