

201510063A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成 28 (2016) 年 3 月

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成 28 (2016) 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 .....	21
安藤 久實、仁尾 正記、松井 陽、橋本 俊、北川 博昭、 虻川 大樹、林田 真、佐々木英之	
2. 胆道閉鎖症の診療の現況についてのアンケート調査研究 .....	26
仁尾 正記、佐々木英之	
3. 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 .....	33
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	
4. アラジール症候群の情報公開のための研究 .....	83
須磨崎 亮、前田 貢作、田口 智章	
5. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 .....	86
近藤 宏樹、虫明聡太郎、岡田 忠雄、乾 あやの、木下 義晶	
6. 「小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き」作成について .....	90
清水 俊明、松藤 凡	
7. 肝内胆管減少症 .....	102
黒田 達夫、杉浦 時雄	
8. 原因不明肝硬変 .....	107
葦澤 融司、村上 潤	

9. 先天性門脈欠損症・門脈体循環短絡症の全国調査および診断基準、 重要度分類作成 .....	111
呉 繁夫、坂本 修	
10. 小児期発症の稀少肝胆道疾患に関するアンケート調査 .....	121
田尻 仁	
11. 新生児ヘモクロマトーシス .....	123
乾 あやの	
12. 胆道閉鎖症における病理：システマティックレビューより .....	126
鹿毛 政義、原田 憲一	
13. 当該疾患における肝移植ガイドライン整備 .....	130
猪股裕紀洋、橋本 俊、田口 智章、鈴木 達也	
14. 先天性高インスリン血症の診療ガイドライン作成に関する研究 .....	133
依藤 亨、北川 博昭、米倉 竹夫、位田 忍、木下 義晶、	
15. 未調査の小児期発症稀少肝疾患に関する全国調査 (カロリー病・先天性肝線維症・新生児ヘモクロマトーシス・先天性門脈欠損症・ 肝内胆管減少症・その他) .....	166
工藤豊一郎、玉井 浩、八木 実、黒田 達夫、杉浦 時雄、 村上 潤、葦澤 融司、呉 繁夫、坂本 修、田尻 仁、 乾 あやの	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	169
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	175
V. 研究班名簿 .....	443

# 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 東北大学大学院医学研究科小児外科学分野 教授

## 研究要旨

### 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)、遺伝性膵炎、先天性高インスリン血症）、全国調査未実施群（カロリー病、先天性肝線維症、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、成因不明門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症、新生児ヘモクロマトーシス）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。

### 研究方法

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。

- 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 について移植ガイドラインを作成した。
- 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公開情報を研究し、難病情報センターのウェブサイト公開した。
- 6) 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の調査を行った。
- 7) 小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引きを作成した。

- 8) 先天性門脈欠損症の診療の手引きを作成した。
- 9) 先天性高インスリン血症について診療ガイドラインを作成した。

## 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

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 副院長
藤井秀樹	山梨大学 理事
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診療外科学部 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	近畿大学医学部奈良病院小児科 講師
木下義晶	九州大学大学院医学総合周産期母子医療センター 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 大阪府立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  
 蕪澤融司 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 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 特任研究員  
 依藤 亨 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科 部長

## 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く診断基準・重症度分類を包含する診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（AGS）、家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）、ウィルソン病、遺伝性膵炎、先天性高インスリン血症）、全国調査未実施群（カロリ病、先天性肝線維症、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、成因不明門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症、新生児ヘモクロマトーシス）は早期診断と治療で救命可能だが、診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。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6つの学会・研究会が全て結集し、悉皆性の高い全国調査と診療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）と連携し

解析を行う。対象疾患は適切な管理で成人期を迎えられるが、診療ガイドライン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。

本研究の全体計画は全国疫学調査、診断基準・重症度分類策定と科学的根拠に基づいた診療ガイドライン作成、基準の妥当性検証、疾患横断的病理学的検討、本邦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。27年度は患者登録システム確立群で前年度の作業を受け、診療ガイドライン作成にむけて推奨文と推奨度を決定する。また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。AGSは、前年度策定の診断基準・重症度分類の適合性を検証し、年次症例登録システム構築を行う。この際に手術症例はNCDと、小児慢性特定疾患事業の登録症例は同データベースとの連携を行う。さらに診療ガイドライン作成の準備を行う。PFICと遺伝性膵炎は、診断基準・重症度分類の確立を目指す。全国調査未実施疾患群は調査研究結果を総括し、



現状に即した診断基準・重症度分類案を作成する。先天性高インスリン血症については、日本小児内分泌学会の協力を得て、診療ガイドラインの作成に着手する。26年度調査でウィルソン病は他団体で作業が先行していることが判明し、当班の作業は終了とした。

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。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。診療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のから、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、診療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 (終了)
- (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) 先天性高インスリン血症

### 【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  
先天性高インスリン血症 虫明、米倉、依藤
- (4) 全国調査未実施疾患群  
カロリ病・先天性肝線維症 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・門脈圧亢進症 村上、菫沢  
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
- (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 (日本小児外科学会副会長、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運営委員長)  
依藤 (日本小児内分泌学会理事)

### 【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、診療ガイドラインの作成を行う。
  - 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、移植ガイドラインを作成する。
  - 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、診療ガイドラインの作成を行う。
  - 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. 遺伝性膵炎
- 9) 小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き作成
  - 10) 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調査を行い、詳細情報を把握する。
1. カロリ病
  2. 先天性肝線維症
  3. 肝内胆管減少症
  4. 原因不明肝硬変
  5. 成因不明門脈圧亢進症

6. 先天性門脈欠損症（低形成）
7. 新生児ヘモクロマトーシス
- 11) 先天性門脈欠損症の診療の手引き作成
- 12) 先天性高インスリン血症については、日本小児内分泌学会との協力のもと診療ガイドラインを作成する。

## C 研究結果

### ・研究班全体の結果

#### 会議開催

- ・第1回全体会議 2015年6月14日 13:00  
—17:00 東京八重洲ホール B2 会議室ホール
- ・第2回全体会議 2015年12月6日 11:00  
—15:00 コンベンションルーム AP 品川 T+U 会議室

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 の診療ガイドライン作成

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。システマティックレビューの結果作成された SR レポートに従い、ガイドライン作成グループによる推奨の決定が行われた。推奨は Delphi 法により行われ、以下の如く決定された。

#### 診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？

推奨：胆道閉鎖症のスクリーニング検査を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ2 カラーカード4番の新生児・乳児に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：推奨なし。エビデンスの強さ：D

CQ3 遷延性黄疸と肝腫大のある患者に胆道閉鎖症の精査を行う事は有用か？

推奨：精査を行うことを推奨する。エビデンスの強さ：B

CQ4 術中胆道造影は胆道閉鎖症の診療に有用か？

推奨：術中胆道造影の施行を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ5 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か？

推奨：肝生検を行うことで根治手術の遅れが生じるため、行わないことを提案する。エビデンスの強さ：C

CQ6 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か？

推奨：治療方針を決める際に参考とすることを推奨する。エビデンスの強さ：C

#### 治療

CQ7 術前のビタミンK投与は有用か？

推奨：術前にビタミンKを静脈内投与する事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ8 30日以内の葛西手術は有用か？

推奨：30日以内の葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ9 術後のステロイド投与は有用か？

推奨：ステロイドの投与についての推奨を本ガイドラインでは確定できない。エビデンスの強さ：B

CQ10 術後の抗菌剤長期静脈投与は有用か？

推奨：術後2～4週間の静脈内抗生剤投与とそれに続く経口抗生剤投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ11 術後のUDCA投与は有用か？

推奨：UDCAの投与を行う事を提案する。エビデンスの強さ：D

CQ12 一旦黄疸消失を得た胆道閉鎖症術後患者に対する再葛西手術は有用か？

推奨：一旦減黄したが再上昇した例、または一旦良好な胆汁排泄を認め突然胆汁排泄の途絶を来

した胆道閉鎖症術後患者に対して、自己肝生存率および総生存率の向上を考慮した場合には、再葛西手術を行う事を提案する。エビデンスの強さ：C

#### 合併症

CQ13 胆管炎に対する抗菌薬の予防投与は有用か？

推奨：TMP/SBTなどの抗菌剤投与の考慮を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ14 胆管炎治療に対する薬物投与は有用か？

推奨：分離菌に感受性を有する抗菌薬使用を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ15 胆道閉鎖症術後症例における肝内胆管拡張あるいは肝内嚢胞に対してPTBDは有用か？

推奨：短期間の橋渡しの姑息的治療として行うことを提案する。エビデンスの強さ：D

CQ16 胆道閉鎖症術後の胃食道静脈瘤出血に対して有用な治療法はなにか？

推奨：速やかに内視鏡的治療（静脈瘤結紮療法あるいはそれが困難な場合には硬化療法）を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ17 肝肺症候群を早期に発見するために、外来でのSpO2測定は有用か？

推奨：経時的にSpO2の測定を行なうことを提案する。エビデンスの強さ：D

CQ18 肺高血圧症の早期診断に定期的な心臓エコーは有用か？

推奨：心臓エコー検査を行うことを推奨する。エビデンスの強さ：B

#### 予後

CQ19 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝症例に対する肝移植は有用か？

推奨：比較的早期に行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である事を提案する。エビデンスの強さ：C

CQ20 胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、集学的管理は必要か？

推奨：集学的管理を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ21 定期的な画像検査は有用か？

推奨：定期的な画像検査は有用である事を推奨する。エビデンスの強さ：C

CQ22 胃食道静脈瘤に対して予防的静脈瘤治療は有用か？

推奨：予防的静脈瘤治療は自己肝生存率を向上させ、出血のリスクを軽減することによって有用であることを提案する。エビデンスの強さ：C

CQ23 脾機能亢進症に対する治療は有用か？

推奨：脾機能亢進症に対する治療を行う事を推奨する。エビデンスの強さ：D

CQ24 葛西術後の肝移植はどの時期に行うことが推奨されるか？

推奨：肝移植の時期を明確に推奨できる根拠がない。エビデンスの強さ：D

CQ25 PELD score 10 点以上の胆道閉鎖症患者に対して一次肝移植は有用か？

推奨：推奨を提示すべきではない。エビデンスの強さ：D

## 2) 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

全国登録事業は 2015 年度もこれまで同様に実施され、2014 年の症例 114 例が新たに登録され、全体では 3035 例の症例が登録された。

## 3) 先天性胆道拡張症診断・治療ガイドライン作成

### 診断基準、分類、病態

CQ-I-1 先天性胆道拡張症の発生機序は？

先天性胆道拡張症の発生機序は解明されていないが、膵・胆管合流異常の発生と密接に関連している。膵・胆管合流異常の発生機序は、胎生 4 週頃までに起こる 2 葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力である。

CQ-I-2 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？

男女比は約 1 : 3 で若年女性に多くみられる (レベル C)。欧米に比べ東洋人に多いとされている (レベル D)。

CQ-I-3 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？

膵・胆管合流異常においては乳頭部括約筋の作用が合流部に及ばないために膵液と胆汁の相互逆流を生じる (レベル B)。膵液の胆道内逆流は胆汁中の膵酵素が異常高値を示すことから明らかであり、胆道癌の発生原因の可能性ある (レベル B)。胆汁の膵管内逆流も生じていることは明らかであるが、膵炎などへの関与に関してはさらなる検討が必要である (レベル D)。

### 症状、検査所見

CQ-II-1 先天性胆道拡張症にはどのような臨床症状があるか？

主な症状は腹痛、嘔吐、黄疸、発熱などである (レベル B)。先天性胆道拡張症の症状は腹痛、黄疸、腹部腫瘤が三主徴といわれてきたが、すべて揃うのは少ない (レベル D)。

CQ-II-2 先天性胆道拡張症で行うべき血液検査は？

無症状時には多くの場合、血液検査に異常はなく、有症状時には、血中アミラーゼ、直接型ビリルビン、胆道系酵素などを測定することを推奨する。(推奨度 1、レベル C)

CQ-II-3 先天性胆道拡張症のスクリーニングに US は有用か？

US は総胆管・肝内胆管の拡張や胆嚢壁内側の肥厚を描出し、先天性胆道拡張症の診断の契機となる。先天性胆道拡張症のスクリーニングに有用であり、実施することを推奨する (推奨度 1、レベル B)。

CQ-II-4 先天性胆道拡張症の診断に MRCP は有用か？

MRCP は、肝内・外胆管の拡張像を含めた胆道系全体の描出や膵・胆管合流異常を描出可能で診断に有用であり、特に小児においては非侵襲的検査であり、実施することを推奨する (推奨度 1、レベル B)。ただし乳幼児や共通管が短い例では、診断が困難な場合がある。

CQ-II-5 先天性胆道拡張症の診断に ERCP は有用か？

ERCP は、肝外胆管の拡張と膵・胆管合流異常の診断に有用であり、実施することを提案する（推奨度 2、レベル B）。ただし小児例では、侵襲的検査であり他の画像所見と併せて慎重に適応を決定すべきである。

CQ-II-6 先天性胆道拡張症の出生前診断は可能か？

出生前診断されている症例は増えているが、全例可能とまでは言えない（レベル C）。

### 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？

先天性胆道拡張症に胆道結石が合併する頻度は 17.9%である（レベル C）。先天性胆道拡張症の胆道結石は、胆管結石が多い（レベル C）。先天性胆道拡張症の結石は、ビリルビン結石の割合が多い（レベル D）。

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？

先天性胆道拡張症に合併する急性膵炎の頻度は、成人で 10.5-56%、小児で 23%の報告がある。（レベル C）

CQ-III-3 先天性胆道拡張症の胆道癌合併率とその特徴は？

小児（15歳以下）における胆道癌合併頻度は不明であるが、先天性胆道拡張症における胆管癌が 7例、胆嚢癌が 1例報告されている。（レベル C）成人先天性胆道拡張症における胆道癌合併頻度は、21.6%と非常に高率で、局在の割合は胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%である。（レベル C）成人における胆道癌発生の好発年齢は 50~65歳で、通常癌発症年齢よりも 15~20歳程度若年である。（レベル D）

### 治療、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？

手術時期の明確なエビデンスはないが、先天性

胆道拡張症は胆道癌の発生母地であり、若年での癌発症例もあるため、診断確定後は早期手術の実施を提案する（推奨度 2、レベル C）。

新生児や乳児では、有症状例は可及的早期に、無症状例は肝機能等を慎重に観察し、3~6ヶ月頃まで待機して手術を行うことを提案する（推奨度 2、レベル C）。

CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたら良いか？

狭小部や共通管で蛋白栓の嵌頓が持続する場合は、症状の悪化や遷延を認めるため（最重症で胆道穿孔）、胆道ドレナージないし緊急手術の実施を提案する（推奨度 2、レベル C）。蛋白栓は一般に脆弱であり、根治手術までに半数の症例で自然消失し、手術時まで残存する蛋白栓は、狭小部からのチューブによる洗浄やスプーンによる摘出で大半が除去できる（レベル C）。分流手術時に膵内胆管を完全に切除すれば、蛋白栓は再形成されない（レベル C）。

CQ-IV-3 先天性胆道拡張症の手術法は？

Q1 先天性胆道拡張症で最も推奨される手術法は何か？

胆道癌の合併頻度が高く、胆嚢を含めた肝外胆管切除の実施を推奨する（推奨度 1、レベル B）。嚢胞-消化管吻合（内瘻術）は禁忌であり、実施しないことを推奨する（推奨度 1、レベル B）。

Q2 膵内胆管はどこまで切除するのが適切か？

膵内胆管を可能な限り残さない様に膵管合流部近くまで切除することを推奨する（推奨度 1、レベル B）。

Q3 拡張部が肝内胆管におよぶ場合、どこまで切除するのが適切か？

統一した見解はない。肝切除の報告もあるが、小児では過大侵襲との考えもある（レベル D）。

CQ-IV-4 肝門部・肝内胆管の狭窄はどう対処したら良いか？

Q1 肝門部・肝内胆管の狭窄に対する対処は初回手術時に必要か？

肝外胆道切除後の肝内結石の原因となることがあるため、肝外胆道切除時に対処することを推

奨する（推奨度 1、レベル C）。

Q2 胆管狭窄に対する適切な対処法は？

胆管狭窄の解除法として、総肝管の内側から切除・形成する方法と、狭窄を越えて胆管側壁を切開し、吻合する方法の実施を提案する（推奨度 2、レベル C）。

Q3 肝門部から到達できない狭窄に対する適切な対処法は？

一定の見解はない。肝切除を加えることで肝内胆管の嚢胞状拡張や狭窄が解除できる場合には肝切除が考慮されるが、小児では過大侵襲とも考えられている（レベル C）。

CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は？

Q1 推奨される胆道再建法は何か？

胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として方本邦では原則として、Roux-en-Y 肝管空腸吻合の実施を推奨する（推奨度 1、レベル B）。

Q2 再建法として肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合はどちらが良いか？

Roux-en-Y 肝管空腸吻合は肝管十二指腸吻合に比べて逆流性胃炎が予防できる術式であるが、どちらがすぐれているか統一した見解はない（レベル B）。

CQ-IV-6 胆道穿孔を伴った例に対する適切な治療は？

一時的に外胆道瘻造設術を行い、状態が安定した後、肝外胆道切除を実施することを提案する（推奨度 2、レベル C）。

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？

術後早期合併症には、縫合不全、剥離面からの出血、急性膵炎、膵液瘻、消化管出血、イレウスがある。その多くは手術操作を原因とするもので頻度は高くない（レベル C）。

術後晩期合併症には、胆管炎や肝内結石、遺残胆管癌、膵石、膵炎、イレウスなどがある。この中でも重篤な合併症である肝内結石や遺残胆管

癌は、術後数年から十数年の経過を経て発症することが多い（レベル C）。

CQ-IV-8 分流手術術後の胆管癌発生頻度は？

先天性胆道拡張症の分流手術後の胆管癌発生頻度に関しては 0.7～5.4%との報告がある（レベル C）。

4) アラジール症候群の情報公開のための研究

本研究によって作成した「病気の解説」および「FAQ」用の原稿を、難病情報センターのウェブサイト (<http://www.nanbyou.or.jp/>) に公開した。

5) PFIC に関する検討

PFIC 一次アンケートの集計結果として 12 月 9 日までに返答があったのは 100 施設。症例を有していたのは、返答があった施設のうち 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 例であった。

今回の一次アンケート調査から、およその PFIC 患者数およびその全国分布が明らかとなった。

6) 小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き作成概念・定義

厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系（2002 年）では、PRSS1 遺伝子変異（p. R122H ないし p. N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎、あるいは 1 例以上で既知の既往がなく 40 歳以下で発症した家族性膵炎（家系内に 2 人以上の患者がみられる膵炎）を遺伝性膵炎と定義している。SPINK1 遺伝子変異を有する症例は、家族歴がある場合にのみ定義上、遺伝性膵炎と診断できる。原因

PRSS1 遺伝子は第 7 染色体長腕（7q34）に存在し 5 つのエクソンから構成される。これまでに 28 カ所、計 30 種類の遺伝子変異が報告されている。PRSS1 遺伝子変異のうち、エクソン 3 のコドン 122 のアルギニン（R）（CGC）がヒスチジン（H）（CAC）に置換された p. R122H 変異が 80%弱、エクソン 2 のコドン 29 のアスパラギン（N）（AAC）がイソロ

イシン (I) (ATC) に置換された p. N29I 変異が 20% 弱を占める。p. A16V 変異は 10 家系以上で報告されているが、その他の変異はまれである。p. R122H 変異や p. N29I 変異では、トリプシノーゲンからトリプシンへの自己活性化が促進される。また、p. R122H 変異では、アルギニンはトリプシン自身による切断部位に位置するため、トリプシンの加水分解が阻害される。このためプロテアーゼとしての機能を保持した変異トリプシンが膵内に増加し、膵の自己消化・膵炎へと至る。SPINK1 は、蛋白分解酵素阻害因子である  $\alpha$ 1-アンチトリプシン ( $\alpha$ 1-AT) や  $\alpha$ 2-マクログロブリン ( $\alpha$ 2-MG) とともに活性化トリプシンと結合しその活性を阻害する。SPINK1 は膵の総トリプシン活性のおよそ 20% を阻害し、第一の防御機構として働く。ヒトの SPINK1 遺伝子は第 5 染色体長腕 (5q32) に存在し、4 つのエクソンを有し、そのエクソン 3 上にトリプシン結合部位がコードされている。これまでに 22 カ所、計 23 種類の遺伝子変異が報告されている。最も頻度の高い変異は p. N34S 変異である。P. N34S 変異は健常人においても 1-2% の頻度で認められており、本変異はトリプシンの活性化閾値を低下させる疾患修飾因子の一つと推測されている。次いで IVS3+2T>C 変異の頻度が高く、日本、台湾、韓国など黄色人種での報告が多い。IVS3+2T>C 変異では、スプライシング異常によりエクソン 3 の欠損が生じるため、トリプシン活性を阻害できず膵炎を発症すると考えられている。その他の変異の頻度はまれである。原因遺伝子変異として、PRSS1 遺伝子変異が約 4 割、SPINK1 遺伝子変異が約 3 割、その他・不明が約 3 割とされる。近年、膵炎関連遺伝子としてキモトリプシン C (chymotrypsinogen C: CTRC) 遺伝子の機能喪失型変異が、またカルボキシペプターゼ A1 (carboxypeptidase A1: CPA1) 遺伝子変異による膵腺房細胞内の小胞体ストレスが新たな膵炎発症機序として報告された。しかし、これらの新規変異と小児期再発性急性膵炎および慢性膵炎との関連性については明らかではない。

## 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために膵臓手術が必要となる症例もある。

## 診断

小児期に膵炎発作を反復する場合、まず膵・胆管合流異常症、膵分離症、および Vater 乳頭部異常などの解剖学的異常を疑い精査を進めるが、原因不明のまま特発性または若年性膵炎として経過観察されている症例がおよそ 20% 程度存在する。そのような原因不明の再発性、慢性膵炎の中に遺伝子異常による膵炎が含まれている。遺伝性膵炎は小児科または小児外科医が初期診療に携わる可能性が高い疾患であるにも関わらず、認知度が低いため診断に至らないケースは少なからず存在すると考えられる。

CQ 1: 成人の診断基準がそのまま小児に適用できるか?

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断できる。

### <成人での診断基準>

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎 (確定及び準確定) 症例で、①カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子の p. R122H ないし p. N29I 変異が認められる、②世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある、③少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない、④単一世代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下で発症している、の 4 項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。厚生労働省難治性膵疾患研究班の診断体系 (2002 年) では、PRSS1 遺伝子変異例のみを遺伝性膵炎として扱っているが、小児の診断の手引きでは、医療費助成の対象 4 要件を考慮し、SPINK1 遺伝子変異を有する小児例も対象に含めることができるよう

に配慮されている。

#### <小児領域での診断基準>

##### A. 主要な症状・所見

他の成因がなく

1. 膵炎の家族歴
2. 再発性膵炎：慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小膵石によるものと推測されている。
3. 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）/内視鏡的逆行性胆道膵管造影法（MRCP）で膵管拡張/狭窄像を認める。

以上の3項目は、遺伝子異常による膵炎を疑う重要な徴候である。初発年齢は平均7歳である。

##### B. 診断

1. PRSS1 遺伝子変異（p. R122H ないし p. N29I 変異）を認める再発性膵炎や慢性膵炎
2. 1例以上で既知の既往がなく40歳以下で発症した家族性膵炎

以上を遺伝性膵炎と診断する。

SPINK1 遺伝子変異を有する小児例では、家族歴がある場合に定義上の遺伝性膵炎と診断されるが、常染色体劣性遺伝形式の例もあり、必ずしも家族歴は必要ではない。

CQ 2：小児の特発性、再発性膵炎の原因検索として遺伝性検査は診断に有用か？

原因不明の小児期特発性・再発性膵炎の原因検索として有用である。

CQ 3：遺伝性膵炎の発作抑制や腹痛に有効な内服薬は何か？

エビデンスのある内服薬は存在しない。

CQ 4：遺伝性膵炎に対する内視鏡的および外科的治療の適応基準は何か？

膵炎発作を反復し、腹痛のコントロールが不良な例では積極的に ERCP および内視鏡的ドレナージ（膵管ステント）を行い、効果が不十分であれば外科的ドレナージ術を行うことを提案する。

#### 疫学・予後

発症頻度に関する疫学は不明である。長期予後に関しては、PRSS1 や SPINK1 遺伝子変異を有する再発性膵炎患者では、将来的に膵外分泌機能不全や糖尿病を発症し、さらには膵癌合併の高危険群となることが知られている。膵癌発症率は標準人口と比して約50-60倍である。ただし現在までに小児期の糖尿病および膵癌発症例の報告はない。

#### 7) 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

一次調査の結果は以下の通りであった。

Caroli 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

#### 8) 先天性門脈欠損症の診療の手引き作成疾患概要

先天的な門脈欠損症（もしくは低形成）と門脈体循環短絡症を特徴とする血管形成の異常である。先天性門脈体循環短絡症、Abernethy 奇形と呼称されることもある。短絡血管は肝内（肝静脈管開存、肝内門脈肝静脈短絡、肝血管腫）と肝外（門脈下大静脈短絡、門脈左腎静脈短絡など）に大別される。肝内短絡血管の場合には生後1年ころまでに自然閉鎖することが多い。肝腫瘍などの肝



病変のみならず中枢神経症状、呼吸器症状などの多臓器に合併症をきたす。これまではこれら肝腫瘍、肝性脳症などの精査を契機に発見されてきたが、近年は新生児マススクリーニングでのガラクトース高値を契機に無症状の段階で見いだされる症例が増加している。

## 原因

胎生期の血管形成の異常に起因する。兄弟例の報告もあり、遺伝的因子の関与も推測されている。先天性心疾患や染色体異常(Down 症候群など)に本症を合併することがある。門脈血流が肝を十分灌流しないことが脂肪肝や結節性過形成などの肝病変の要因になる。また、本来肝臓で代謝されるべきガラクトース・アンモニア・肺血管拡張物質などを含む門脈血が、短絡血管を通して体循環に流入することで、長期的に肝性脳症や精神発達遅滞、肝肺症候群、肺高血圧症などの様々な肝外合併症を引き起こす。

## 臨床病型

1) 肝臓への門脈還流の有無によるもの(Morgan の分類)

I 型：肝臓への門脈還流がないもの(門脈欠損、end-to-side shunt)

I a：上腸間膜静脈と脾静脈が合流しない

I b：上腸間膜静脈と脾静脈が合流する

II 型：肝臓への門脈還流があるもの(門脈低形成、side-to-side shunt)

2) 短絡血管による分類

肝内短絡(Park の分類)

1 型：門脈右枝が下大静脈に吻合

2 型：門脈末梢枝と肝静脈が一つの肝区域内で吻合

3 型：門脈末梢枝と肝静脈が血管瘤を介し吻合

4 型：門脈末梢枝と肝静脈が左右両葉で複数の吻合

5 型：肝静脈管開存

肝外短絡(Kobayashi の分類)

A 型：門脈血が下大静脈に直接流入

B 型：門脈血が腎静脈に流入

C 型：門脈血が下腸管膜静脈を介して腸骨静脈に流入

## 主要症状および臨床所見

新生児マススクリーニング発見時ではほとんど無症状である。しばしば先天性心疾患や染色体異常(Down 症候群など)に合併する。1 歳前後より頭部 MRI でマンガンの沈着による基底核の高信号が認められる。発達遅滞・多動傾向を呈する例や脳膿瘍から診断された例もある。食後の高インスリン性低血糖や高アンモニア血症をきたすこともある。

## 参考となる検査所見

- 1) 血中ガラクトース高値
- 2) 血中アンモニア高値
- 3) 血中総胆汁酸高値
- 4) 低血糖
- 5) 脂肪肝
- 6) 頭部 MRI での基底核の高信号

## 診断の根拠となる特殊検査

- 1) 腹部エコー、CT で短絡血管の存在および肝内門脈の欠損・低形成
- 2) 経直腸門脈シンチグラフィ(99mTcO<sub>4</sub>、I-123IMP)での短絡率の高値

## 鑑別診断

- 1) ガラクトース血症(I 型、II 型、III 型)
- 2) 尿素回路異常症
- 3) 肝硬変
- 4) 門脈圧亢進症

## 診断基準

上記 特殊検査 1) が確認でき、鑑別診断の各疾患が除外できたものを確定診断例とする。

## 治療

門脈低形成の場合には、コイル塞栓術や外科手術にて短絡血管を閉鎖する。門脈欠損症の場合には肝移植を考慮する。実施時期・対象についての定見はない。多くの症例が長期的に無症状であるため有症例を対象にするという意見や、無症状でも早期に実施すべきとの考えもある。短絡率と肝性脳症の関連では、30%未満では発症はなく、60%

を超えるとのそのリスクが高まるとされるが、オーバーラップがあり、これのみで閉塞・結紮術の適応の判断は困難である。短絡血管閉鎖術においては術前に門脈の閉塞試験を行うことで閉塞後門脈圧亢進症の予測を行う必要がある。静脈管開存の結紮術後に別の肝外門脈体循環短絡の発達が認められた例がある。保存的治療期間には高アンモニア血症のコントロールのためラクツロース内服や蛋白制限食が実施される。乳児期でガラクトースが 10 mg/dL 以上の場合には白内障予防のためガラクトースの制限をする。

#### フォローアップ指針

##### 1) 新生児マススクリーニングでガラクトース高値による精査例の場合

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値を再検するとともに、総ビリルビン、直接ビリルビン、総胆汁酸の測定を行う。ガラクトース血症（I型、II型、III型）が否定され、総ビリルビンや直接ビリルビンの上昇を認めず、総胆汁酸の高値 (>30  $\mu$  mol/L) を認める場合は、門脈体循環短絡症を考慮しフォローを行う。ガラクトースが 10 mg/dL 以上が持続する場合には白内障予防のためガラクトースの制限をする。月一回哺乳後採血で総胆汁酸値をフォローし、総胆汁酸値が 40  $\mu$  mol/L 以上で継続する場合は腹部超音波検査を行い肝内短絡、血管腫の有無を確認する。肝内短絡が認められずに、総胆汁酸値高値が継続する場合は肝外短絡を想定して造影 CT 等を検討する。胆汁酸 100  $\mu$  mol/L 以上が持続する場合は、脳症の評価（頭部 MRI 等）、肺高血圧の評価（心エコー等）を行う肝内短絡血管の場合には生後1年ころまでに自然閉鎖することが多く、20  $\mu$  mol/L 以下が 2 回以上継続した場合はフォロー終了とする。

##### 2) 何らかの症状からの精査もしくは偶然に発見された場合

発達障害、脳症、肝肺症候群、肺高血圧症、肝腫瘍の有無のスクリーニングを行う。これらの症状認められた場合には短絡血管の閉塞・結紮術や肝移植を考慮する。無症状の場合には半年ごとに

アンモニア、AFP、酸素飽和度を確認し、腹部エコーを年に一回実施する。保存的治療期間には高アンモニア血症のコントロールのためラクツロース内服や蛋白制限食が実施される。

#### 成人期に至った患者のフォローに関する課題

脳症発症例の 1/3 は成人例であり、肝細胞がんのほとんどが成人例である。

成人であっても潜在的リスクは生涯あると考えられるため、前項のフォロー指針に従い合併症の早期発見につとめ、適切な時期での閉塞・結紮術、肝移植の実施を考慮する。

##### 9) 先天性高インスリン血症の診療ガイドライン（作成中）

診療ガイドラインの推奨度を以下のように決定した。

#### 病態・原因

CQ1 低血糖が高インスリン血症によることの診断をするために必要な検査・所見は何か？

低血糖を認めた場合には、可能な限り治療開始前に下記の検査を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】低血糖時の検体が得られない場合は、血清アシルカルニチンプロファイルなどにより脂肪酸  $\beta$  酸化-カルニチン代謝異常症を除外した上で、管理下絶食試験（controlled fasting test）を行って低血糖を誘発したうえで、検査を行うことができる【推奨度 2、エビデンスレベル A】血糖 < 50 mg/dL 時に同時採血した検体（critical sampling）で下記の基準を 2 つ以上満たす場合に高インスリン血性低血糖症と確定診断、1 つを満たす場合に暫定診断する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】

CQ2 高インスリン性低血糖症から、先天性高インスリン血症を診断するために必要な検査・所見は何か？

高インスリン性低血糖症と診断した場合は、下記の間診・検査をともに行うことにより後天性の高インスリン血症を除外する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

## 血糖管理目標・初期治療

CQ3 先天性高インスリン血症の血糖値管理目標は？

先天性高インスリン血症では血糖 $>70$  mg/dLを管理目標とする。【推奨度 1、エビデンスレベル B】中枢神経後遺症をきたす血糖値の閾値は明らかではない。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

CQ4 目標血糖値を維持するために推奨される初期治療は？

ブドウ糖持続静注により血糖目標値を維持する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】ブドウ糖持続静注で血糖目標が維持できて、静注が長期化する場合は、栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ（9 か月以降）・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】ブドウ糖持続静注により血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合には禁忌（心不全、肺高血圧など）でない限りジアゾキシド内服（5-15mg/kg/日、5 日間のトライアル）を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】ジアゾキシド内服が有効で血糖目標が維持できる場合は、ブドウ糖静注から栄養療法（頻回哺乳、持続注入、コーンスターチ・糖原病用フォーミュラなど）への移行を試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】ジアゾキシド治療中は、在宅自己血糖測定による低血糖の有無、多毛・頻脈・浮腫の有無と血液生化学検査を定期的に行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】ジアゾキシド内服で血糖値が維持できない場合、持続静注から離脱困難な場合は、すみやかにセカンドライン治療へ移行する【推奨度 1、エビデンスレベル A】。

## セカンドライン治療

CQ5 先天性高インスリン血症のセカンドライン治療の方針は？

ジアゾキシド不応性の場合は、血糖維持のためのセカンドライン治療としてオクトレオチド皮下注、グルカゴン静注、カルシウム拮抗剤内服を順次試みる。【推奨度 1、エビデンスレベル A】セカンドライン治療としてのステロイドの投与は

勧められない【推奨度 2、エビデンスレベル B】ジアゾキシド不応性の場合は、治療方針の決定のために病因診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として KATP チャネル遺伝子（ABCC8, KCNJ11）の遺伝子診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル B】ジアゾキシド不応性の場合の病因診断として 18F-DOPA PET 診断を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

CQ6-1 局所性病変に対して外科治療をおこなうべき条件は？

18F-DOPA-PET で膵体尾部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を行う。【推奨度 1、エビデンスレベル A】18F-DOPA-PET で膵頭部病変が同定され、栄養療法・ジアゾキシドで血糖値が維持できない場合は膵部分切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル A】

CQ6-2 びまん性病変に対して外科治療を行うべき条件は？

遺伝子診断または 18F-DOPA-PET で膵びまん性病変と考えられ、セカンドラインを含む内科治療で血糖値が維持できない場合は膵切除を考慮する。【推奨度 1、エビデンスレベル B】95%以上の膵垂全摘は避けることが望ましい【推奨度 2、エビデンスレベル B】

## 外科治療（CQ7 - 9 作成中）

### 治療の終了

CQ10 内科的治療を終了するための条件は？

ジアゾキシドは、臨床的に低血糖を認めない場合は徐々に減量して、1 mg/kg/日で中止を試みることができる。【推奨度 2、エビデンスレベル C】ジアゾキシド減量は、血糖測定値に基づいて行うが、母体糖尿病、SGA 出生など病歴から一過性本症が予想される場合は、血糖測定値が安定していれば2週間-1ヶ月ごとに試みてよい。【推奨度 2、エビデンスレベル C】ジアゾキシド中止後は7日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認する。【推奨度 2、エビデ

ンスレベル C】ジアゾキシド中止後は年齢に応じて8-18時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する【推奨度 2、エビデンスレベル C】食事療法を中止する場合は、中止後7日間の頻回血糖測定または持続血糖測定により低血糖の再発の有無を確認し、年齢に応じて8-18時間の空腹負荷により低血糖が起こらないことを確認する。【推奨度 2、エビデンスレベル C】

## D 考察

小児肝胆膵疾患を扱う6つの学会・研究会（日本小児外科学会、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、日本小児肝臓研究会、日本小児内分泌学会）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を行った。

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3000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6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診療ガイドラインの作業が行われた。

アラジール症候群等の全国調査実施患者群で

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調査が進行している。この中で先天性高インスリン血症については、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。

## F 健康危険情報

特になし

## G 研究発表

邦文論文

- 1) 佐々木英之, 田中祐, 渡邊智彦, 仁尾正記. 胆道閉鎖症術後遠隔期の諸問題. 小児外科. 47:282-284, 2015
- 2) 尾花和子, 八木實, 田口智章, 仁尾正記. トランジションの問題点と学会の取り組み. 小児外科. 47:681-683, 2015
- 3) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記. 【疾患からみる画像診断の進め方・読み方】消化器疾患 胆道閉鎖症. 小児科診療. 78:192-196, 2015
- 4) 谷川健, 鹿毛政義. 最新肝癌学-基礎と臨床の最新研究動向- 肝癌の病理・病態 肝芽腫, 日本臨床, 73巻増刊1, 最新肝癌学, Page292-296,