

2015

- 5) 谷川健, 鹿毛政義. 胆道閉鎖症 中沼安二編著, 胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト, 南江堂, 東京, 2015年 p151-155
- 6) 谷川健, 鹿毛政義. その他 (アラジール症候群) 中沼安二編著, 胆道疾患を診る医師のための胆道病理テキスト, 南江堂, 東京, 2015年 p156-157
- 7) 荒川悠佑, 島田光生. 再発抑制のための抗ウイルス療法, *Pharma Medica* 2015;33(1):59-62
- 8) 山田眞一郎, 島田光生, 森根裕二. 胆管癌の危険因子日本臨牀 2015増刊号 膵癌・胆道癌 — 基礎・臨床の最新研究動向 — : 618-621
- 9) 高須千絵, 金本真美, 松本規子, 岩田貴, 吉川幸造, 東島潤, 中尾寿宏, 西正暁, 江藤祥平, 島田光生外科の立場からのキャリアアップ支援 日本外科系連合学会誌2015:40(2) 170-173
- 10) 吉川幸造, 島田光生, 東島潤, 中尾寿宏, 西正暁, 柏原秀也 手術手技 合併症から学ぶ腹腔鏡下胃全摘出術R-Y再建の工夫 手術 金原出版株式会社 第69巻第13号
- 11) 清水教一ほか: Wilson病. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015 (日本先天代謝異常学会編), p202-210, 診断と治療社, 2015
- 12) 箕輪圭, 鈴木光幸, 清水俊明. 膵逸脱酵素が上昇する腹痛. *小児内科*2015;47: 92-96
- 13) 田尻 仁, 小児ウイルス性肝炎の現状と課題, 大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌, 37(1):1-7, 2015
- 14) 高野 智子, 乾 あやの, 牛島 高介, 三善陽子, 虻川 大樹, 宮川 隆之, 藤澤 知雄, 田尻 仁, 30歳までに肝細胞がんを発症した小児期B型肝炎ウイルス感染者に関する臨床的検討, *肝臓* Vol. 56 (2015) No. 1 p. 18-20
- 15) 坂本修, 市野井那津子, 呉繁夫 タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症C型(Cb1C)の一例 日本マススクリーニング学会誌 25:83-87, 2015

- 16) 大浦敏博, 坂本修 シトリン欠損による新生児肝内うっ滞症 (Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency, NICCD)の診断と治療 日本マススクリーニング学会誌 25:11-15, 2015

英文論文

- 17) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A. Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan. *J Pediatr.* 166:897-902, 2015
- 18) Suenaga Y, Kaneko Y, Islam SM, Alagu J, Yokoi S, Nio M, Nakagawara A. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg.* 50:507-510, 2015
- 19) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Does hepatic hilum morphology influence long-term prognosis in type I/I cyst biliary atresia? *Pediatr Surg Int.* 31:931-936, 2015
- 20) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg.* 50:2124-2127, 2015
- 21) Tanaka H, Sasaki H, Wada M, Sato T, Kazama T, Nishi K, Kudo H, Nakamura M, Nio M. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg.* 50:507-10. 2015
- 22) 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.* 45: 813-8. 2015
- 23) Takeshi Hiramatsu, Akihiro Itoh, Hiroki Kawashima, Eizaburo Ohno, Yuya Itoh, Hiroyuki Sugimoto, Hajime Sumi, Kohei Funasaka, Masanao

- Nakamura, Ryoji Miyahara, Yoshiaki Katano, Masatoshi Ishigami, Naoki Ohmiya, Kenitiro Kaneko, Hisami Ando, Hidemi Goto, Yoshiki Hirooka : Usefulness and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children with pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg.* 50:377-381, 2015
- 24) Imura S, Shimada M, Utsunomiya T. Recent advances in estimating hepatic functional reserve in patients with chronic liver damage. *Hepatol Res.* 2015. Jan;45(1):10-19. doi: 10.1111/hepr.12325. Epub 2014 Apr 24.
- 25) Ikemoto T, Sugimoto K, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi SI, Saito Y, Yamada S. Clinical Role of Notch Signaling Pathway in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015. Jan;30(1):217-222. doi: 10.1111/jgh.12660.
- 26) Morine Y, Shimada M. The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics. *J Gastroenterol.* 2015 Sep; 50(9):913-927. doi: 10.1007/s00535-015-1071-2. Epub 2015 Apr 2.
- 27) Asanoma M, Mori H, Ikemoto T, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Hanaoka J, Kanamoto M, Saito Y, Yamada S, Shimada M. Clinical role of Foxp3(+) regulatory T cell in Living donor related liver transplantation for prediction of life-threatening complications. *J Med Invest.* 2015; 62(1-2):37-40. doi: 10.2152/jmi.62.37.
- 28) Enkhbold C, Morine Y, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Yamada S, Ishikawa D, Shimada M. Dysfunction of liver regeneration in aged liver after partial hepatectomy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan; 31(1):105-110. doi: 10.1016/j.jnut.2014.05.016. Epub 2014 Jul 8.
- 29) Sugihara K, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Urano E, Katayama T, Morine Y, Imura S, Utsunomiya T, Shimada M, Takeda E. Recovery of nutritional metabolism after liver transplantation. *Nutrition.* 2015. Jan;31(1):105-110.
- 30) Shimada M, Morine Y, Nagano H, Hatano E, Kaiho T, Miyazaki M, Kono T, Kamiyama T, Morita S, Sakamoto J, Kusano M, Saji S, Kanematsu T, Kitajima M. Effect of TU-100, a traditional Japanese medicine, administered after hepatic resection in patients with liver cancer: a multi-center, phase III trial (JFMC40-1001). *Int J Clin Oncol.* 2015 Feb; 20(1):95-104. doi: 10.1007/s10147-014-0678-2. Epub 2014 Mar 6
- 31) Morine Y, Shimada M, Imura S, Ikemoto T, Hanaoka J, Kanamoto M, Ishibashi H, Utsunomiya T. Detection of Lymph Nodes Metastasis in Biliary Carcinomas: Morphological Criteria by MDCT and the Clinical Impact of DEI-MRI. *Hepato-Gastroenterology.* 2015;62:777-781.
- 32) Shimada M. Highlights of topic "Intrahepatic cholangiocarcinoma: recent advancements in pathogenesis, diagnosis and treatment" *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:91-93.
- 33) Kanamoto M, Imura S, Morine Y, Utsunomiya T, Mori H, Arakawa Y, Takasu C, Shimada M. Effective use of a vessel-sealing system for laparoscopic unroofing of liver cysts. *Asian J Endosc Surg.* 2015 Feb;8(1):91-94.
- 34) Enkhbold C, Morine Y, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Yamada S, Ishikawa D, Shimada M. Dysfunction of liver regeneration in aged liver after partial hepatectomy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015

- Jul; 30(7):1217-1224. doi: 10.1111/jgh.12930.
- 35) Eto S, Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Sato H, Kurita N. The Relationship of CD133, Histone Deacetylase 1 and Thrombospondin-1 in Gastric Cancer Anticancer Res. 2015; Apr; 35(4): 2071-2076.
- 36) Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Sato H, Yoshikawa K, Higashijima J, Chikakiyo M, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30(2):308-315. doi: 10.1111/jgh.12690.
- 37) Kurita N, Miyata H, Gotoh M, Shimada M, Imura S, Kimura W, Tomita N, Baba H, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M. Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System. *Ann Surg*. 2015 Aug; 262(2):295-303. doi: 10.1097/SLA.0000000000001127.
- 38) Nakao T, Iwata T, Hotchi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Nishi M, Takasu C, Eto S, Teraoku H, Shimada M. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy and establishment of individualized therapy in advanced rectal cancer. *Oncol Rep*. 2015 Oct; 34(4):1961-1967. doi: 10.3892/or.2015.4196. Epub 2015 Aug 10.
- 39) Higashijima J, Shimada M, Iwata T, Yoshikawa K, Nakao T, Nishi M, Kashihara H, Takasu C. New ports placement in laparoscopic central lymph nodes dissection with left colic artery preservation for sigmoid colon and rectal cancer. *J Med Invest*. 2015; 62(3-4):223-227. doi: 10.2152/jmi.62.223.
- 40) Impaired Hepatic Uptake by Organic Anion-Transporting Polypeptides Is Associated with Hyperbilirubinemia and Hypercholanemia in Atp11c Mutant Mice. Matsuzaka Y, Hayashi H, Kusuhara H. *Mol Pharmacol*. 2015 Dec; 88(6):1085-92 PMID: 26399598
- 41) Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuhara H. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption. *Hepatol Res*. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print] PMID: 26223708
- 42) Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuhara H, Saitoh S. Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. *Pediatr Int*. in press
- 43) Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int* 2015; 57: 113-8.
- 44) Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, Shimizu T, Ishige T, Shimizu M, Tanaka H, Brooks S, A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, *Int J Antimicrob Agents*, 2015 Nov; 46(5):586-9
- 45) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M, Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010, a retrospective, multicenter study, *Hepatol Res*, 2015 Jun; 45(6):629-37
- 46) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y,

Tanaka Y, Brooks S, Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy, Scand J Gastroenterol, 2015 Jul;50(7):892-9

47) Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, Chinen Y, Haruna H, Maruyama H, Sugawara H, Kure S. Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. Tohoku J Exp Med. 236:103-106, 2015

48) Hashimoto Y, Sakakibara A, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Nakamura T, Fukushima H, Igarashi A, Masue M, Nishibori H, Tamagawa N, Murakami A, Hatake K, Yorifuji T. Focal form of congenital hyperinsulinism clearly detectable by contrast-enhanced computed tomography imaging. Int J Pediatr Endocrinol. 2015; 2015(1): 20.

49) Numakura C, Hashimoto Y, Daitso T, Hayasaka K, Mitsui T, Yorifuji T. Two patients with HNF4A-related congenital hyperinsulinism and renal tubular dysfunction: A clinical variation which includes transient hepatic dysfunction. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Mar 13.

II. 分担研究報告書

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（順不同） 安藤 久實 愛知県心身障害者コロニー 総長
仁尾 正記 東北大学医学系研究科 小児外科学分野 教授
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。今年度は昨年度の作業を受けてエビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の作成を進めることで、エビデンスに基づいた推奨および推奨度を決定することでガイドラインの骨格を固めることができた。今後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い、公開へ向けての作業を進めていくことで、胆道閉鎖症治療の世界標準を提起すると共に、胆道閉鎖症を抱えたより多くの患者および家族に恩恵を寄与するものとする。

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に成人期を迎える患者および家族にとって、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。推奨および推奨度の決定には Delphi 法を用いる。Delphi 法は投票者の 70% の合意が形成された段階で、合意形成ができたと判断することとした。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。
(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に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

I. 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、クニ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、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。

本年は昨年からの作業の継続として各分野の総説的内容ならびに 25 個の CQ について、システマティックレビューチームによるエビデンスの収集と統合の作業がまず行われた。

次いで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 Delphi 法により行われた。推奨は Delphi 法により行われ、以下の如く推奨が決定された。各々の CQ および推奨は以下のごとくである。

診断

CQ1 胆道閉鎖症のスクリーニングは有用か？
推奨：便色カードを用いたスクリーニングによる早期診断例の増加と自己肝生存率の改善が報告されており、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

注釈：カラーカード 4 番でも胆道閉鎖症が否定できないこと、正常児にもカラーカード 4 番は大勢いること、などが議論された。

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：遷延性黄疸患者において肝腫大、便色異常、褐色尿を認める場合には、直接ビリルビンを含めた採血を行い、胆汁うっ滞が疑われる場合には胆道閉鎖症の鑑別のための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：術中胆道造影によって胆道閉鎖症以外の疾患の除外と胆道閉鎖症の病型分類がなされ、病型により予後が異なり予後予測に有用であることから、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：肝生検診断の特異性と感受性は高く、術前診断に有用と判定される。しかし、経皮

針生検手技は、重篤な合併症や死亡事故を引き起こす可能性がある。また、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：葛西手術時に採取した肝・肝門部結合塊の病理組織所見は自己肝生存の予測に有用であり、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：胆道閉鎖症が疑われるような閉塞性黄疸患者において、ビタミンK不足による出血傾向への注意が必要であり、手術の際の出血性合併症の提言を考慮した場合、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：胆道閉鎖症の自己肝生存率を考慮した場合、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：現時点でのエビデンスの集積では長期的な減黄や自己肝生存率の改善において有意な効果が有るとは認められなかった。一方、これまでの専門家の治療経験やコンセンサスマーケティングの結果を考慮すると、黄疸無し自己肝生存率の向上を目的とした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：胆管炎の発症、黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、胆道閉鎖症術後2~4週間の静脈内抗菌剤投与とそれに続く経口抗菌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：胆道閉鎖症術後の黄疸無し自己肝生存率の向上を考慮した場合、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：胆道閉鎖症術後に胆管炎予防の目的で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：胆道閉鎖症術後肝内胆管嚢胞状拡張に対するPTBDは、胆管炎制御のために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：急性期の治療として血管作動薬も含めた出血性ショック対策後、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：肝肺症候群の早期発見のために経時的に 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：肺高血圧が疑われる症例に対して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：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、特に1歳や5歳などの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：胆道閉鎖症自己肝生存例の妊娠出産では、妊娠経過中の全身状態、あるいは肝機能悪化に備え、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：早期の障害探知のために、定期的な画像検査は有用である事を推奨する。放射線被曝を伴う場合には、as low as reasonably achievable (ALARA)の原則に沿った画像検査とする。

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：胃食道静脈瘤に対して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で有用である事を提案する。

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

これらの推奨に解説文をつけて、最終的なガイドラインの文書とする最終作業を継続中である。

II. 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。例年通りの解析を行い、日本小児外科学会雑誌52巻2号へ掲載予定である。

D. 考察

本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する。

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。

F. 研究発表

論文発表

(1) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A. Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan. *J Pediatr*. 166:897-902, 2015

(2) Suenaga Y, Kaneko Y, Islam SM, Alagu J, Yokoi S, Nio M, Nakagawara A. Postnatal management of prenatally diagnosed biliary cystic malformation. *J Pediatr Surg*. 50:507-510, 2015

(3) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Does hepatic hilum morphology influence long-term prognosis in type I/I cyst biliary atresia? *Pediatr Surg Int*. 31:931-936, 2015

(4) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. Long-term outcomes of

biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg*. 50:2124-2127, 2015

(5) 佐々木英之, 田中 拓, 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

(6) 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

(7) 佐々木英之, 田中 拓, 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

(8) Takeshi Hiramatsu, Akihiro Itoh, Hiroki Kawashima, Eizaburo Ohno, Yuya Itoh, Hiroyuki Sugimoto, Hajime Sumi, Kohei Funasaka, Masanao Nakamura, Ryoji Miyahara, Yoshiaki Katano, Masatoshi Ishigami, Naoki Ohmiya, Kenitiro Kaneko, Hisami Ando, Hidemi Goto, Yoshiki Hirooka : Usefulness and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children with pancreaticobiliary maljunction. *J Pediatr Surg*. 50:377-381, 2015

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

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

主任研究者 仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授
研究分担者 佐々木英之 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 講師

研究要旨

胆道閉鎖症の診療実態を把握するために、日本胆道閉鎖症研究会を通じてアンケート調査を実施した。

対象施設 127 施設に対して 71 項目からなる Web アンケートを実施した。調査項目は本研究班で現在作成中の胆道閉鎖症診療ガイドラインの臨床的クエスチョンに準じて診断、治療、続発症対応、肝移植適応などの項目で実施した。76 施設（59.4%）からの回答を得た。

今回のアンケート調査により、胆道閉鎖症について診療ガイドライン作成前の診療実態が明らかとなった。今後、診療ガイドライン公開後の診療の実態調査を行うことで、作成されたガイドラインの効用評価を行うことが必要である。

A. 研究目的

現在、本研究班で胆道閉鎖症（以下本症）の診療ガイドライン（以下 CPG）の作成作業が進んでいる。CPG により、本症の診療の質の向上および、均てん化が期待されるが、CPG の効用を評価するためには、CPG 作成前の診療実態の把握が必要である。今回は日本胆道閉鎖症研究会を通じて胆道閉鎖症の診療実態を把握するためのアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

対象は日本胆道閉鎖症研究会の施設会員ならびに日本胆道閉鎖症研究会で実施している、胆道閉鎖症全国登録事業への登録協力施設をあわせて 127 施設である。

アンケートは Google フォームを用いた Web アンケート調査を平成 27 年 6 月 1 日から平成 27 年 9 月 30 日の期間に実施した。

調査項目は別添資料 1 に示すように、本研究班で現在作成中の胆道閉鎖症診療ガイドラインの臨床的クエスチョンに準じて診断、治療、続発症対応、肝移植適応などの項目で実施した。

（倫理面への配慮）

本アンケート調査は各施設の診療実態を調査するものであり、個人情報保護や倫理指針で遵守すべきものは存在しない。

C. 研究結果

以下に各調査項目の集計結果を示す。

1. スクリーニングについて

① 便色カード（表 1）

表 1 便色カードについて

	回答数	%
無効である	0	0.0%
あまり有効とは言えない	1	1.3%
どちらとも言えない	4	5.3%
ある程度有効である	53	69.7%
非常に有効である	17	22.4%
回答なし	1	1.3%

② 尿中硫酸抱合型胆汁酸測定（表 2）

表 2 尿中硫酸抱合型胆汁酸について

	回答数	%
無効である	0	0.0%
あまり有効とは言えない	1	1.3%
どちらとも言えない	39	51.3%
ある程度有効である	30	39.5%
非常に有効である	4	5.3%
回答なし	2	2.6%

2. 術前検査

① 十二指腸液採取検査 (表3)

表3 十二指腸液採取検査

	回答数	%
施行する	30	39.5%
施行しない	24	31.6%
状況に応じて	20	26.3%
回答なし	2	2.6%

⑥ CT (表8)

表8 CT

	回答数	%
施行する	29	38.2%
施行しない	11	14.5%
状況に応じて	33	43.4%
回答なし	3	3.9%

② 腹部超音波検査 (表4)

表4 腹部超音波検査

	回答数	%
施行する	73	96.1%
施行しない	0	0.0%
状況に応じて	1	1.3%
回答なし	2	2.6%

③ 肝生検 (表5)

表5 肝生検

	回答数	%
施行する	10	13.2%
施行しない	31	40.8%
状況に応じて	29	38.2%
回答なし	6	7.9%

④ 肝胆道シンチグラフィ (表6)

表6 肝胆道シンチグラフィ

	回答数	%
施行する	51	67.1%
施行しない	4	5.3%
状況に応じて	20	26.3%
回答なし	1	1.3%

⑤ MRI (表7)

表7 MRI

	回答数	%
施行する	10	13.2%
施行しない	31	40.8%
状況に応じて	29	38.2%
回答なし	6	7.9%

3. 術前準備

① ビタミンK投与 (表9)

表9 ビタミンK投与

	回答数	%
施行する	73	96.1%
施行しない	0	0.0%
状況に応じて	2	2.6%
回答なし	1	1.3%

② その他処置 (表10)

表10 その他処置

	回答数	%
施行する	12	15.8%
施行しない	19	25.0%
状況に応じて	5	6.6%
回答なし	40	52.6%

4. 手術について

① 30日以内の手術は有効と考えるか (表11)

表11 30日以内の手術は有効か

	回答数	%
はい	28	36.8%
いいえ	5	6.6%
どちらとも言えない	41	53.9%
回答なし	2	2.6%

② 至適手術時期 (表12)

表12 至適手術時期

	回答数	%
60日以内	16	21.1%
可及的速やかに	50	65.8%
症例により変わる	1	1.3%
分からない	4	5.3%
早い時期についての記載なし	2	2.6%
回答なし	3	3.9%

③ 胆管炎防止術式 (表13)

表13 胆管炎防止術式

	回答数	%
施行する	33	43.4%
施行しない	42	55.3%
状況に応じて	0	0.0%
回答なし	1	1.3%

5. 術中検査について

① 術中胆道造影実施について (表14)

表14 術中胆道造影

	回答数	%
施行する	68	89.5%
施行しない	2	2.6%
その他	5	6.6%
回答なし	1	1.3%

② 肝生検の併施について (表15)

表15 肝生検

	回答数	%
施行する	73	96.1%
施行しない	2	2.6%
その他	0	0.0%
回答なし	1	1.3%

6. 肝移植を除く再手術について

① 実施について

表16 再手術実施について

	回答数	%
施行する可能性がある	58	76.3%
施行しない	16	21.1%
その他	1	1.3%
回答なし	1	1.3%

② 適応 (表17)

表17 再手術適応

	回答数	%
突然の胆汁排泄停止	20	26.3%
黄疸消失症例の胆汁排泄停止	18	23.7%
その他	21	27.6%
施行しない	16	21.1%
回答なし	1	1.3%

7. 術後管理

① ステロイド投与 (表 18)

表 18 ステロイド投与

	回答数	%
投与する	67	88.2%
投与しない	0	0.0%
状況に応じて	8	10.5%
回答なし	1	1.3%

② UDCA 投与 (表 19)

表 19 術後 UDCA 投与

	回答数	%
施行する	73	96.1%
施行しない	0	0.0%
状況に応じて	2	2.6%
回答なし	1	1.3%

③ 抗菌薬予防投与 (表 20)

表 20 術後投菌薬予防投与

	回答数	%
施行する	68	89.5%
施行しない	1	1.3%
状況に応じて	5	6.6%
回答なし	2	2.6%

8. 合併症対応

① 胃・食道静脈瘤に対する定期的内視鏡検査 (表 21)

表 21 定期的内視鏡検査施行

	回答数	%
施行する	47	61.8%
施行しない	5	6.6%
状況に応じて	23	30.3%
回答なし	1	1.3%

② 静脈瘤に対する予防的治療 (複数回答) (表 22)

表 22 予防治療

	回答数
EIS	49
EVL	55
静脈瘤クリップ	2
シャント手術	1
薬物治療	14
経胸的食道離断	1
積極的に行っていない	1
消化器内科の選択	1
回答なし	1

③ 静脈瘤からの出血に対する治療選択肢 (複数回答) (表 23)

表 23 出血時対応

	回答数
EIS	47
EVL	64
静脈瘤クリップ	1
薬物治療	22
シャント手術	1
IVR	1
SB tube	8
消化器内科に依頼	1

9. 胆管炎治療について

① 胆管炎発症時のステロイド使用 (表 24)

表 24 胆管炎とステロイド

	回答数	%
施行する	2	2.6%
施行しない	52	68.4%
状況に応じて	22	28.9%
回答なし	0	0.0%

② 胆管炎発症時の禁食の施行 (表 25)

表 25 胆管炎と禁食

	回答数	%
施行する	46	60.5%
施行しない	11	14.5%
状況に応じて	18	23.7%
回答なし	1	1.3%

③ 肝内胆管の拡張病変に対する治療実施状況 (表 26)

表 26 肝内胆管拡張病変に対する治療

	回答数	%
施行する	11	14.5%
施行しない	24	31.6%
状況に応じて	40	52.6%
回答なし	1	1.3%

10. 脾機能亢進症に対する治療 (複数回答) (表 27)

表 27 脾機能亢進症状への対応

	回答数
PSE	51
脾摘	24
経過を見る	1
肝移植	1
経験がない	1
回答なし	10

11. 続発性肺血流異常に対する検査

① 施行の有無 (表 28)

表 28 続発性肺血流異常に対する検査

	回答数	%
施行する	37	48.7%
施行しない	6	7.9%
状況に応じて	31	40.8%
回答なし	2	2.6%

② 経皮酸素飽和度モニターの施行の有無 (表 29)

表 29 経皮酸素飽和度モニター

	回答数	%
施行する	59	77.6%
施行しない	0	0.0%
状況に応じて	11	14.5%
回答なし	6	7.9%

③ 心エコーの施行の有無 (表 30)

表 30 心エコー

	回答数	%
施行する	44	57.9%
施行しない	2	2.6%
状況に応じて	25	32.9%
回答なし	5	6.6%

12. 定期的な画像検査による評価

① 施行の有無 (表 3 1)

表 31 定期的な画像検査による評価

	回答数	%
施行している	62	81.6%
施行していない	1	1.3%
必要に応じて	12	15.8%
回答なし	1	1.3%

② 検査項目 (複数回答) (表 3 2)

表 32 検査項目

	回答数
腹部超音波検査	68
CT	49
MRI	27
肝アジア口	16
肝胆道シンチ	16
骨密度	1

13. 妊娠出産症例

① 症例経験の有無 (表 3 3)

表 33 妊娠出産症例の経験

	回答数	%
経験あり	42	55.3%
経験なし	34	44.7%

② 集学的管理の必要性 (表 3 4)

表 34 集学的管理の必要性

	回答数	%
要する	40	52.6%
要しない	1	1.3%
症例に応じて	26	34.2%
その他	2	2.6%
回答無し	7	9.2%

③ 必要な集学的管理の内容

(複数回答) (表 3 5)

表 35 集学的管理の内容

	回答数
産科との連携	69
肝病態の評価	57
静脈瘤への対応	50
胆管炎への対応	45
出産後の病態の悪化に対するフォロー	1

14. 一次肝移植について

① 日齢は要件となり得るか (表 3 6)

表 36 日数は要件か

	回答数	%
はい	18	23.7%
いいえ	16	21.1%
どちらとも言えない	39	51.3%
回答なし	3	3.9%

② PELD score は要件となり得るか

(表 3 7)

表 37 PELD score は要件か

	回答数	%
はい	12	15.8%
いいえ	11	14.5%
どちらとも言えない	36	47.4%
どちらとも言えない	12	15.8%
回答なし	5	6.6%

D. 結論

今回のアンケート調査により、胆道閉鎖症について診療ガイドライン作成前の診療実態が明らかとなった。今後、診療ガイドライン公開後の診療の実態調査を行うことで、作成されたガイドラインの効用評価を行うことが必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 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
研究協力者 石橋 広樹 徳島大学病院小児外科・小児内視鏡外科 教授

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。

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、策定することとなった。CPG作成に関しては、平成24年に出版された膵・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Minds2014に沿った科学的根拠に基づいたCPGの作成を目指した。

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 (CQ)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、CBD診断基準2015として論文化し、CPGの最初に診断基準として記載した。平行してCPG作成に向け、各CQに対するステートメントおよび解説を作成し、GRADEシステムで用いられているシステマティックレビューの方法を用いて評価し、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た。

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、各分担委員がステートメントおよび解説文を策定した。膵・胆管合流異常診療ガイドラインで検索された文献に加え、インターネットを用いPubmed、医学中央雑誌で新たに2015年まで文献検索を追加し、各CQ毎に採用した引用文献を研究デザイン別に分類し表記した。評価開始時の

エビデンスの質を高・中・低と分けた。次に各CQが含む重要なアウトカムを提示し、このアウトカムに関連する論文を研究デザインでグループ分けし、GRADEシステムで用いられているシステムティックレビューの方法を用いて評価し、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定し、「レベル*」と表記した。各CQのエビデンスレベルの結果をもとに、推奨度を決定した。推奨の強さ「1」では「実施することを推奨する」と表記し、推奨の強さ「2」では「実施することを提案する」と表記した。なお、診断、治療に関係しないCQでは推奨度は付けず、エビデンスレベルのみを記載した。コンセンサス形成方法は、基本的にDelphi法を用い、8名の委員の70%以上の賛成をもって決定した。1回目では結論が集約できないときには、各結果を公表して2回、3回と投票を繰り返した。最終的にCBDの定義・診断基準を含めたMinds2014に沿った科学的根拠に基づいたCPGの作成を目指した。

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。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。さらに膵・胆管合流異常診療ガイドライン（医学図書出版、平成24年出版）からの引用および転載に関しては、医学図書出版社から承諾書（平成27年6月9日）を頂いた。

C. 研究結果

(1) CBDの定義と診断基準の策定

本年度は、診断基準検討委員会で診断基準素案を作成し、メンバーによるメール審議、検討会議を経て、CBD診断基準2015（案）を策定した。こ

れを2015年7月の第38回膵・胆管合流異常研究会および9月の第51回日本胆道学会のパネルディスカッションでこの案を提示し、討論、修正を重ね CBD 診断基準 2015 を策定した。これを論文文化して「胆道」に投稿した (CBD 資料 1)。さらに英文化して JHBPS に投稿も行った。

(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 CQ を作成した。その後、CQ の再検討を行い最終的には、20 個の CQ で確定した。

本年度は、研究計画に沿って CQ に対するステートメントおよび解説文を作成し、引用文献のレベル分類から、エビデンスレベルの強度を決定し、ステートメントに対する推奨度も決定した。さらに 8 名の委員による投票を行い、CBD 診断・治療ガイドラインの最終版を策定した。今後、2 名の外部評価委員による検証を行う予定である。

最終版の全文は資料 2 に提示し、ここでは簡易版を掲載する。

<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 週間までに起こる 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がある (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)。