

6. 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⁾⁴⁾
- 2) 経直腸門脈シンチグラフィー（^{99m}TcO₄、I-123IMP）での短絡率の高値¹³⁾¹⁴⁾

7. 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

8. 診断基準

6-1)が確認でき、7の各疾患が除外できたものを確定診断例とする。

9. 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¹¹⁾¹⁴⁾。
門脈欠損症の場合には肝移植を考慮する¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

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²⁾¹⁹⁾や、無症状でも早期に実施すべきとの考えもある²⁰⁾。

短絡率と肝性脳症の関連では、30%未満では発症はなく、60%を超えるとそのリスクが高まるとされる¹³⁾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²¹⁾²²⁾。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¹⁴⁾。

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⁸⁾。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²³⁾。

10. 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²³⁾

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 ($>30 \mu\text{mol/L}$) 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 $40 \mu\text{mol/L}$ 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 $100 \mu\text{mol/L}$ 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、 $20 \mu\text{mol/L}$ 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²⁾

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。これらの症状が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。

11. 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²⁾²⁴⁾。

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¹⁶⁾¹⁷⁾の実施を考慮する。

参考文献

- 1) Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg.* 29:1239-1241, 1994
- 2) Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56:675-681, 2013
- 3) Howard ER, Davenport M. Congenital extrahepatic portocaval shunts -the Abernethy malformation. *J Pediatr Surg.* 32:494-497, 1997
- 4) Park JH, Cha SH, Han JK, Han MC. Intrahepatic portosystemic venous shunt. *Am J Roentgenol.* 155:527-528, 1990
- 5) 西村裕、但馬剛、小野浩明 ほか 新生児マス・スクリーニング検査で高ガラクトース血症を呈した60例の門脈大循環シャントのまとめ 日本マス・スクリーニング学会誌 18:232-236, 2008
- 6) Uchino T, Endo F, Ikeda S, et al. Three brothers with progressive hepatic dysfunction and severe hepatic steatosis due to a patent ductus venosus. *Gastroenterology.* 110:1964-1968, 1996
- 7) Ferrero GB, Porta F, Biamino E, et al. Remittent hyperammonemia in congenital portosystemic shunt. *Eur J Pediatr.* 169:369-372, 2010
- 8) Gitzelmann R, Arbenz UV, Willi UV. Hypergalactosaemia and portosystemic encephalopathy due to persistence of ductus venosus Arantii. *Eur J Pediatr.* 151:564-568, 1992
- 9) Senniappan S, Pitt K, Shah P, et al. Postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia secondary to a congenital portosystemic shunt. *Horm Res Paediatr.* 83:217-220, 2015
- 10) Kobayashi N, Niwa T, Kirikoshi H, et al. Clinical classification of congenital extrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Res.* 40:585-593, 2010
- 11) 佐藤真一、木村正人、川野研悟 ほか 先天性門脈体循環短絡症に対してコイル塞栓術を施行した得た3歳女児例 日本小児放射線学会雑誌 30:110-115, 2014
- 12) Matsumoto T, Okano R, Sakura N, et al. Hypergalactosaemia in a patient

with portal-hepatic venous and hepatic arterio-venous shunts detected by neonatal screening. *Eur J Pediatr*. 152:990-992, 1993

13) Uchino T, Matsuda I, Endo F. The long-term prognosis of congenital portosystemic venous shunt. *J Pediatr*. 135:254-256, 1999

14) 山本あゆみ、田波穰、新本弘 静脈管開存症に対する外科的結紮後に肝外門脈体循環シャントの発達を認めた1例 *日本小児放射線学会雑誌* 29:39-43, 2013

15) Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T, et al. Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 36:1026-1031, 2001

16) Wojcicki M, Haagsma EB, Gouw AS, et al. Orthotopic liver transplantation for portosystemic encephalopathy in an adult with congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl*. 10:1203-1207, 2004

17) Takeichi T, Okajima H, Suda H, et al. Living domino liver transplantation in an adult with congenital absence of portal vein. *Liver Transpl*. 11:1285-1288, 2005

18) Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y, et al. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. *Transplant Proc*. 41:4214-4219, 2009

19) 眞田幸弘、水田耕一、中田学 ほか 先天性門脈体循環シャントに対する外科的治療の効果 *肝臓* 51:652-663, 2010

20) Nii A, Takehara HO, Kuyama H, et al. Successful preemptive surgical division of type 2-congenital extrahepatic portosystemic shunt in children. *J Med Invest*. 56:49-54, 2009

21) Kamimatsuse A, Onitake Y, Kamei N, et al. Surgical intervention for patent ductus venosus. *Pediatr Surg Int*. 26:1025-1030, 2010

22) Yagi H, Takada Y, Fujimoto Y, et al. Successful surgical ligation under intraoperative portal vein pressure monitoring of a large portosystemic shunt presenting as an intrapulmonary shunt: report of a case. *Surg Today*. 34:1049-1052, 2004

23) 先天代謝異常学会 ガラクトース血症診療ガイドライン (案)
http://jsimd.net/pdf/guideline/04_jsimd-Guideline_draft.pdf

24) Sharma R, Suddle A, Quaglia A, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunt complicated by the development of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 14:552-557, 2015

小児期発症の稀少肝胆道疾患に関するアンケート調査

研究分担者 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

研究要旨

本研究では症例数がきわめて少なく、情報も少ないためにほとんど注目されてこなかった小児領域の稀少肝胆道疾患（カロリ病・先天性肝線維症など7疾患）について、日本人患者の自然歴や現在の診療の実態を明らかにする。

A. 研究目的

小児期発症の稀少難治性肝胆道疾患の多くは、小児慢性特定疾患治療研究事業の告示疾患として医療費の助成が行われている。しかし、疫学情報、診断方法、治療手段などについて科学的な情報の集積がほとんどなされていない。そこで小児期発症の稀少肝胆道疾患について全国アンケートを行うことによって患者の概数を始めとする実態を把握するとともに、国内外の診断基準や治療方針のレビューを行い、標準的な医療を提供するための基礎データを得る事を目標として本研究を計画した。

B. 研究方法

<対象疾患>

Caroli 病その他の小児期発症の稀少肝胆膵疾患に関する研究のグループが中心となって9疾患を対象にアンケート調査が行われた。日本小児肝臓研究会としては以下の内科系の7つの肝胆道疾患についてアンケート調査に全面的に協力した

- ・カロリ病
- ・先天性肝線維症
- ・成因不明の小児期発症の肝硬変症
- ・成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症
- ・先天性門脈欠損症（低形成）
- ・新生児ヘモクロマトーシス
- ・成因不明の肝内胆管減少症

<対象施設>

国内の「小児科」または「小児外科」を標榜

し入院病床を有する医療機関のうち、日本小児科学会の研修施設および小児外科専門医が勤務する施設にアンケートが送付された。とくに小児科については日本小児肝臓研究会の施設を中心にアンケートの実施に協力した。

<一次アンケート内容>

対象7疾患について2005年から2014年の20歳以下の症例の診療経験の有無について調査が行われた。

（倫理面への配慮）

本研究は、各施設における倫理委員会の審査受け、承認を得られた上で実施している。

C. 研究結果

一次調査の782通の発送に対し467通の有効返信が得られた（59.7%）。内科外科の共存する施設内・あるいは施設間の重複を除去できていない可能性があるが、粗データは以下の通りであった。

- ・カロリ病 22例
- ・先天性肝線維症 21例
- ・成因不明の小児期発症の肝硬変症 17例
- ・成因不明の小児期発症の門脈圧亢進症 15例
- ・先天性門脈欠損症（低形成）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

D. 考察

アンケートによって、カロリ病22例、先天性肝線維症21例、成因不明の小児期発症の肝硬変

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）106例、新生児へモクロマトーシス17例、成因不明の肝内胆管減少症70例の報告が得られた。症例報告の頻度などからみても妥当と思われる症例数の疾患もあれば、予想を上回る症例数の疾患も認められた。この理由は今後二次調査で明らかになることが期待される。

E. 結論

小児期に発症する稀少肝胆道疾患の中でも数の少ない7疾患の調査が実施された。既存の小慢事業の情報と異なる結果が得られたことから、今後の調査に日本小児肝臓研究会としても協力して、実態の解明を支援したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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

(2) 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

(3) 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

(4) 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

(5) 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

H. 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

新生児ヘモクロマトーシス

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長

研究協力者 笠原群生 国立成育医療研究センター 臓器移植センター長

研究要旨

新生児ヘモクロマトーシス (NH) の救命例を後方視的に検討した。世界的には gestational alloimmune disease がその病態に関与しているという説が有力であるが、Niemán-Pick C 病も同様の病態を呈する可能性がある。疑い例も含めて我が国の NH 症例を検討し、病型分類ならびに病態解明をする必要がある。

A. 研究目的

新生児ヘモクロマトーシス (NH) は、新生児期から肝不全をきたす予後不良な疾患である。病態が確立されつつあるものの、確実な診断基準はない。本研究では、すでに世界的に提唱されている診断の手掛かりに基づいて NH 症例の検証を行う。

B. 研究方法

NH と診断され救命できた 2 症例の臨床経過と転帰を検討した。診断の手掛かりは、表 1 に示した Whittington あるいは The King' s College が提唱した基準を参考にした。

(倫理面への配慮)

患児が特定できないよう個人情報保護を行った。

C. 研究結果

症例 1) Whittington の診断基準の 1)～3) は満たしたが、a)～c) は該当せず新鮮凍結血漿、赤血球、ビタミン K の投与で寛解した。

症例 2) The King' s College の診断基準の 1), 2) を満たし、内科的治療では救命できなかったため、脳死肝移植にて救命した。2 年後から退行現象がみられるようになり、骨髄検査と血清オキシステロール値から Nieman-Pick C 病 (NPC) と診断された。

D. 考察

NH は、自然寛解する症例から死亡例まであり、その病態はさまざまである。症例 2 については、現在世界的に容認されている gestational alloimmune liver disease であることも証明されている。まずは、NH の疾患概念を周知することが重要であり、表 2～4 に本症を疑うべき手掛かりとなる臨床症状ならびに検査所見の案を呈示した。さらに NPC を早期に鑑別するために、骨髄検査ならびに血清オキシステロールの検索が必須である。

E. 結論

我が国の NH の実態のために、診断の手掛かりを作成し、患者登録後に病態を解明する必要がある。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, Komatsu H, Kagata Y. A case of neonatal hemochromatosis-like liver failure with spontaneous remission. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Mar; 40(3): 374-7

- 2). Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, Sogo T, Komatsu H, Kasahara M, Nakazawa A, Fujisawa T. Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload. *Hepatol Res.* 2015 May; 45(5): 601-5.
- 3). 十河剛, 岩澤堅太郎, 梅津守一郎, 角田知之, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児の胆臓疾患. *臨床消化器内科.* 30:317-323, 2015
- 4). 十河剛, 岩澤堅太郎, 梅津守一郎, 乾あやの, 藤澤知雄. 黄疸-急性肝不全、先天性胆道拡張症を中心に-. *小児内科.* 47:1011-1017, 2015
- 5). 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

2. 学会発表

- 1). 角田知之、川本愛里、十河剛、立石格、笠原群生、中澤温子、乾あやの、藤澤知雄
Gestational alloimmune liver disease による新生児肝不全の1例.
第117回日本小児科学会学術集会
(2014. 4. 11-13 名古屋)
- 2). 乾あやの、角田知之、川本愛里、十河剛、立石格、笠原群生、中澤温子、藤澤知雄
脳死肝移植で救命した Gestational alloimmune liver disease による新生児肝不全の1例
第40回日本急性肝不全研究会(2014. 5. 28 東京)

H. 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

表1: 新生児ヘモクロマトーシスの診断基準

Whittington et al (J Pediatr 2009; 155: 566)

- 1) Vit. Kに反応しない肝原性の凝固異常
- 2) 敗血症に起因しないDIC
- 3) PT \geq 20 sec or INR \geq 2

上記の特徴があり、以下のうち一つを満たすもの

- a) MRIで肝以外の鉄沈着の証明
- b) 口唇の粘膜炎による鉄沈着の証明
- c) 同様の新生児ヘモクロマトーシスの診断

The King's College (Liver Transplant 2005; 11: 1417)

以下のうち少なくとも二つを含む

- 1) 家族歴 and/or 出生前診断で羊水過多、胎動不全、胎盤浮腫、子宮内発育不全のいずれか
- 2) フェリチン高値
- 3) 肝臓および網内系臓器以外の臓器での鉄沈着の組織学的証明
- 4) MRIで肝外の鉄沈着の証明

表2: 早期発見・早期診断のために

出生前

- a) 新生児ヘモクロマトーシスを疑う家族歴
- b) 羊水過少
- c) 胎動不全
- d) 胎盤浮腫
- e) 子宮内発育不全
- f) 胎児水腫

表3: 早期発見・早期診断のために

出生後 (生直後～月齢1)

- a) 浮腫
- b) 乏尿
- c) 腹水
- d) 黄疸(直接および間接ビリルビンが共に高値)
- e) 静脈管閉存
- f) 低血糖
- g) 低アルブミン血症
- h) 凝固障害 PT \geq 20 sec, or INR \geq 2
- i) 血液培養陰性の敗血症
- j) 尿中サクシニルアセトン陰性の高チロシン血症
- k) Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency疑い

表4: 早期発見・早期診断のために

出生後 (生直後～月齢1)

AFP > 84,000 ng/ml(成熟児), >200,000 ng/ml (早産児)

フェリチン > 800 ng/ml

トランスフェリン飽和率 > 30%

トランスフェリン低値

➔

胸部～腹部MRI
肝臓とそれ以外の網内系臓器を除く臓器の鉄沈着の証明

and/or

口唇生検での鉄沈着の証明

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

研究分担者 鹿毛政義 久留米大学病院病理診断科・病理部 教授
原田憲一 金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学 教授
共同研究者 谷川 健 久留米大学病院病理診断科・病理部 助教

研究要旨

本研究班では、胆道閉鎖症の診断、治療に役立てるため、診療ガイドラインを作成することを目的とした。項目のうち病理に関係する Clinical Question (CQ) に関して、システマティックレビューチームに加わり、検討に協力した。胆道閉鎖症診断には肝生検は有用と思われるが、確定的ではなく、合併症を考慮するべきである。また、病理学的検査では肝門部肝組織所見が自己肝生存に有用であった。ただし、臨床所見をあわせ、検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

胆道閉鎖症は未だ原因を特定することができず、葛西手術における減黄率はこの 10 年来、著明な向上を示していないとされている。本研究班では、胆道閉鎖症の早期診断、手術成績（減黄率）向上、Q.O.L 向上を目的として、診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に沿って作成した。

胆道閉鎖症の疫学、病態、診断、治療、合併症、予後の分野があり、そのうち病理に関係する診断 CQ5「胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」、診断 CQ6「胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か」に関して、システマティックレビューチームに加わり、検討した。

C. 研究結果

1. 「CQ5. 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」

アウトカムを以下のように設定した。

01 胆道閉鎖症の術前診断(術前針生検の場合)、益

02 他疾患の除外(術前針生検の場合)、益

03 生検合併症、害

04 自己肝生存率の増加、益

上記 CQ に対して PubMed、医中誌で文献検索、ス

クリーニングし文献を抽出した。胆道閉鎖症と他疾患の鑑別について感度や特異度についての記述があった (Boskovic A, 2014, Krishna OH, 2014, Lai MW, 1994, Sira MM, 2012, Zerini MC, 1997)。感度、特異度ともに非常に高かった。Russo P, 2011 らは組織判定パネルを作成して、10 人の病理医が個別に判定した。その結果、病理医による診断のばらつきが認められた。El-Guindi, 2014 では組織所見を含めたスコアリングシステムを構築し、有用であると報告している。このスコアリングでは胆管増生、胆汁栓、多角巨細胞の項目が採用されていた。Yeh, 2009 では Rastogi A, 2009 の論文に対するコメントとして、肝生検は有用なツールではあるが、最終手段ではないというコメントを寄せている。

術前肝生検が経皮肝生検であることを想定し、経皮肝生検を実施することの害についての検索を併せて実施した。

肝臓の経皮肝生検については 10 件の論文でのべ 2122 回の肝生検が行われていた (Westheim BH, 2013, Short SS, 2013, El-Shabrawi, 2012, Potter C, 2011, Amaral JG, 2006, Azzam RK, 2005, Scheimann AO, 1997, Lebensztejn DM, 2011, Cohen MB, 1992, Lichtman S, 1987)。うち 3 件（のべ 712 回の肝生検）では重篤でない合併症についての詳細な記載がなかった。残り 7 件の論文

では 2.9%から 25%の発生と報告されている (Westheim BH, 2013, Short SS, 2013, El-Shabrawi, 2012, Potter C, 2011, Amaral JG, 2006, Azzam RK, 2005, Scheimann AO, 1997)。7 件の論文 (1410 回の肝生検) では 166 件の合併症が報告され合併症発生率は 11.8%と計算された。輸血や手術などが必要となった重篤な合併症は 10 編の論文 0%から 4.9%と報告されていた。10 編の論文で 38 件が報告されて、合併症発生率は 1.8%と計算された。死亡症例は 3 例に報告され、死亡率は 0.1%と計算された。合併症発生と年齢や体格との関連については 4 編の論文で検討されていた。Cohen MB, 1992 では関係なしと結論づけられていたが、Scheimann AO, 2000、Lebensztejn DM, 2000、Short SS, 2013 では若年者や小さい体格ではリスクが高まると結論づけていた。上記 4 件とは別に生後 3 ヶ月以内の症例に限定した検討を行った Azzam RK, 2005 での報告では年齢別では 1 ヶ月以内 10 例中 4 例、1-2 ヶ月 33 例中 5 例、2-3 ヶ月 23 例中 3 例で、体格では 3kg 未満で 3/10、3kg 以上で 9/56 となっているが、統計学的には有意差はなしとされていた。

本邦からの論文 2 編 (乾, 2004, 藤澤, 2002) は小児肝生検症例が豊富な施設からのもので、適応を十分に吟味すれば安全に施行できる、とされていた。

2. 「CQ6. 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か」

アウトカムを以下のように設定した。

01: 自己肝生存の予測

02: 検査コストの増加

02 については今回のエビデンスの収集ではエビデンスを検索し得なかった。

上記 CQ に対して PubMed、医中誌で文献検索、ハンドサーチも加え、文献をスクリーニング、抽出した。

主な肝生検所見は肝線維化、細胆管増生、肝細胞の巨細胞性変化、ductal plate malformation などであった。そのほかに CK 7, CD56 や α SM

A の染色性との関係性を論じた論文も認められた。

肝線維化と自己肝生存に関する論文は 11 編抽出された。そのうち 4 編がメタ解析可能なデータ記載があった (Mukhopadhyay SG, 2014, Sanghai SR, 2009, Shteyer E, 2006, Sookpotarom P, 2006)。11 編の論文中、線維化と関係があると論じ報告しているのは 4 編であった。関連なしと結論づけている 7 編には論文中に具体的な数字がデータとして記述されていなかった。またアウトカムの判定時期について Sanghai SR, 2009 では論文執筆時の自己肝生存で判定されていた。この論文を除いたメタ解析ではオッズ比 0.24 [0.04, 1.37] ($p=0.11$) で有意差なしとなった。結果として、肝線維化は自己肝生存には有意に影響を与えないと考えられた。

Ductal plate malformation と自己肝生存に関する論文は 7 編抽出された。うち 3 件がメタ解析可能なデータ記載があった (Low Y, 2001, Roy P, 2010, Vukovic J, 2012)。解析結果は 3 編の論文の異質性は強く、また DPM と生存率との間の関係に有意差を認めなかった。また、6 編の論文中、DPM と関係があると論じているのは 3 編、関連なしと結論づけているのは 3 編だった。結果として、DPM の有無は自己肝生存には有意に影響を与えないと考えられた。

肝門部組織の所見と治療経過との関連を論じた論文は 12 編だった。肝門部組織の主な所見は、肝門部の微小胆管についての検討で、これと生存率との検討を行った論文が 8 編抽出された。うち 5 件がメタ解析可能なデータ記載があった (Altman RP, 1997, Mohanty MK, 2010, Mukhopadhyay SC, 2014, Sanghai SR, 2009, 福澤, 2011)。それ以外の 3 編の論文のいずれも微小胆管と予後の関係性があることを論じている。肝線維化の検討同様に、アウトカムの判定時期について Sanghai SR, 2009 では論文執筆時の自己肝生存で判定されていた (フォローアップが 1 ヶ月から 7 年)。検出バイアスのバイアスリスクの高い Sanghai SR, 2009 を除いた解析でも、オッ

ズ比 0.22[0.11, 0.45] ($p < 0.0001$) で有意差あり、同様の結果であった。メタ解析に供するデータのなかった論文では、Roy P, 2010 では肝門部に 150 μm 以上の胆管の有無と生存率に差はなし (150 μm 以上: 11/28; 36% vs 150 μm 未満: 6/9; 66.6%, $p=0.439$) と報告している。ただしこの論文ではアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。Mizra Q, 2009 では黄疸なし自己肝生存において、胆管の数、最大長、胆管増殖で差ありとしているが、やはりアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。Baerg J, 2004 では自己肝生存例と肝移植例とで平均 247 μm (70-750) vs 平均 162.6 μm (40-500) ($p=0.060$) 経過が良い群で 200 μm 以上の胆管が多い傾向があるとしているが、やはりアウトカム判定時期が最終フォロー時であり、検出バイアスリスクが高い。結果として、肝門部組織の胆管の病理学的所見は自己肝生存に有意に影響を与えると考えられた。

そのほか、通常の組織染色以外に CK7, CK56, α SMA などの免疫染色の染色性と予後との関係性を論じた論文や、肝臓の細胆管の形態と予後との関係性、肝門部組織の三次元再構築の所見と予後との関係などを論じた論文が抽出された。

D. 考察

1. 「CQ5. 胆道閉鎖症の術前診断に肝生検は有用か」

肝生検の診断精度はある一定以上であることが期待される。しかし診断する病理医による診断のばらつきがあること、確定診断が可能な診断法ではないこと、針生検の合併症の存在も考慮する必要がある。

2. 「CQ6. 胆道閉鎖症の診療に病理学的検査は有用か」

肝門部組織所見は自己肝生存予測に有用である。ただし、肝組織所見 (線維化、細胆管増生、DPM など) も、手術日齢や病型、その他の所見との関連を調整したさらなる検討が必要と考えら

れる。

E. 結論

診療ガイドライン作成システマティックレビューを行い、診断 CQ5、診断 CQ6 に対するシステマティックレビューレポートを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption.
Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuvara H
Hepatol Res. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print]
- (2) 【最新肝臓学-基礎と臨床の最新研究動向-】 肝臓の病理・病態 肝芽腫
谷川健、鹿毛政義
日本臨床 73 巻増刊 1 最新肝臓学 Page292-296, 2015 年
- (3) 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
- (4) 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

- (5) Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 61(4): 1343-56, 2015
- (6) Shimoda S, Hisamoto S, Harada K, Iwasaka S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1817-1827
- (7) 原田憲一. 胆道における自然免疫. 病理と臨床. 33(3): 574-583, 2015
- (8) 原田憲一.
NAFLDの病理所見.
NASH・NAFLDの診療ガイド2015
文光堂 東京 2015年 p36-45

2. 学会発表

- (1) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型の組織および免疫組織化学所見の多彩性について
谷川健、鹿毛政義、杉浦時雄、今川和生、須磨崎亮、近藤礼一郎、中山正道、草野弘宣、真田咲子、秋葉純、小笠原幸子、矢野博久
第51回日本肝臓学会総会（2015年5月21日、22日）
- (2) 小児胆汁うっ滞症における病理組織所見の多彩性
谷川健、鹿毛政義、近藤礼一郎、中山正道、草野弘宣、真田咲子、秋葉純、小笠原幸子、矢野博久
第19回日本肝臓学会大会（JDDW）（2015年10月8日、9日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

当該疾患における肝移植ガイドライン整備

研究分担者（順不同）

猪股裕紀洋 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科学・移植外科学分野 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

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

鈴木達也 藤田保健衛生大学小児外科 教授

研究要旨

小児難治性肝胆道系疾患の中で、胆道閉鎖症は最も多い疾患で、その予後領域に大きく関与する肝移植の意義、適応を、過去の文献の系統的検索や研究担当者の経験知見から明らかにし、ガイドライン作成に活かした。その結果、肝移植が、成長発育障害を伴う患者に有用であること、脾機能亢進症を伴う自己肝生存患者でも、直ちに肝移植を施行するのではなく静脈瘤出血や脾機能亢進の治療を先行させることが妥当と考えられた。一方、最も中心的な臨床課題である肝移植の妥当な時期については、年齢的な面のみからの規定は困難という結論に至り、一次移植の適応要件とともに、今回想定した適応要件の修飾や、症例の蓄積を伴う今後の検討を待つこととした。

研究協力者 宇戸啓一（熊本大学医学部附属病院 小児外科・移植外科）

A. 研究目的

小児肝胆道系疾患で肝移植適応となる疾患は多く、本研究班で取り扱う中でも、胆道閉鎖症を筆頭に、アラジール症候群、進行性家族性胆汁うっ滞症、Caroli病、先天性門脈欠損、ウイルソン病などがあり、例えばウイルソン病などは、すでにその疾患の診療ガイドラインが提唱され、その中で肝移植に関する適応や成績などが記載されている。小児肝移植対象疾患の70%は胆道閉鎖症に代表される胆汁うっ滞疾患であり、その希少性から多くの疾患で診療ガイドラインは未整備で有り、中でも肝移植に関する事項は専門性も高く、一般的治療方針のなかでその意義や適応が確立されて認識される状態に至っていない。肝移植を実施している小児外科医からなる研究分担者として、個別症例での葛西手術から肝移植までの安全性向上に努力する傍ら、本研究班に包含される疾患への肝移植、特に胆道閉鎖症の肝移植の意

義や適応要件をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

各分担研究者にあたっては、それぞれの小児肝移植経験症例における知見経験ももとに、本研究班で組織された胆道閉鎖症診療ガイドライン作成チームから提供された系統的文献検索結果を加えて、同チームと協議のうえ設定された、診療課題、いわゆる Clinical question に対する妥当な推奨を作成する方法をとった。推奨の作成に当たっては、本肝移植担当チームが核となつての草案を作成し、研究班全体での討議投票を行った。（倫理面への配慮）

本研究は、診療に過去の患者情報を、治療を担当した施設の協力で収集するもので、患者や家族が研究によって直接介入をうけるものではない。また、収集され解析公表の過程では個人特定情報は含まれず、個人情報保護にも十分注意した。

C. 研究結果

胆道閉鎖症診療ガイドライン作成においては、肝移植は予後に大きく関与するため、他の長期経過における諸課題と平行して臨床課題が設定された。その主なものは、1) 成長発育障害を伴う胆道閉鎖症自己肝生存例に対する肝移植は有用か？ 2) 葛西術後の肝移植はどの時期に行う事が推奨されるか？、3) Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) スコア 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？の3点であった。その他、葛西術後の脾機能亢進や食道静脈瘤に対する治療として、そのまま自己肝を維持して保存的治療を行うかその合併症の治療を優先するか、の課題も設定され、これに関しては、いずれもまず保存的治療を行う事が推奨された。移植に直接関わる3課題について、1) では、間接研究によるエビデンスが示され、「1歳や5歳などの早期行われた場合に、成長発育障害の改善に有用である」ということが弱く推奨された。2) は、胆道閉鎖症葛西術後で軽度肝障害を伴う患者管理上非常に重要な課題である。肝移植実施症例の集計からは、乳児期から10歳まででの移植と、それ以降実施された移植では移植後生存率に差があることが解っており、これは早期の移植を推奨する弱い根拠になる。しかし、小児での移植後数十年にわたる免疫抑制を継続することが感染や二次がん発症リスクを惹起しうる報告もあり、肝移植の時期を総合的に推奨しうる根拠がないということがガイドライン作成チームとしての見解として71%の参加者によって支持された。3) は、昨年度に実施した、一次肝移植の全国調査結果や文献検索をもとに検討された。文献検索では観察研究があり、一次移植と葛西術後移植では1年後患者生存率に過ぎず、現時点では、一次移植の優劣を明確に論じた報告はなく推奨する根拠が無いために、推奨の投票自体を行わない、という意見が90%の意志として示されたため、推奨そのものを検討しない、という判断に至った。

D. 考察

平成26年末までの日本肝移植研究会の集計では、18歳未満の小児肝移植中、胆道閉鎖症はその68%を占める。胆道閉鎖症での肝移植適応要件の標準化は、日常管理を続ける小児外科医や小児科医にとって極めて大きな意味を持つ。しかし、葛西術によって黄疸が軽減されずに乳児期に移植を受ける症例を除くと、実際の移植適応を決定することは容易でない面がある。本邦のごとく、生体肝移植中心では、ドナーの年齢の規定によって移植時期が左右される可能性も排除できない。その観点から、ガイドラインにおける臨床課題は設定されたが、RCTはもとより、多数症例を対象にした観察研究も多くはなく、課題に正面から回答する報告はほとんど無いに等しい状況であった。上記3つの課題中、1) は経験上も報告上も矛盾無く推奨を作成できるものであったが、これはあくまでも「成長障害」に対する移植の効果を踏まえたもので、移植の早い遅いの判断そのものに答えを出すことではない。実際に40歳以上の高齢者でも胆道閉鎖症肝移植症例があつて、年齢的には極めて広い範囲に患者が分散しているという実態は、移植推奨年齢を規定することが非常に困難であることを示している。課題3) も含め、時期では無く、「状態」を設定条件としての課題設定を再度行って、PELDスコアや肺合併症など、患者の状態から移植の必要性を検討するとともに、一次移植はその症例の蓄積をまって再度評価する、ことが妥当であると判断した。

E. 結論

小児難治性肝胆道系疾患のガイドライン作成において、特に頻度の高い胆道閉鎖症に関し、その診療全体の中での肝移植の意義や適応評価決定について標準化を求めてガイドライン作成を行った。自己肝生存例での成長発育に関する早期肝移植の意義が推奨されたが、年齢的な面のみからの肝移植至適時期の決定は困難という結論に至り、一次移植の適応要件とともに、今回想定した適応要件の修飾や、症例の蓄積を伴う今後の検

討を待つこととした。

F.健康危機情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1). Masashi Kadohisa, Shirou Matsumoto, Hirotake Sawada, Masaki Honda, Takahiro Murokawa, Shintaro, Hayashida, Yuki Ohya, Kwang-Jong Lee, Hidekazu Yamamoto, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo and Yukihiro Inomata. Living donor liver transplantation from a heterozygous parent for classical maple syrup urine disease. *Pediatric Transplantation*. 19:E66-E69, 2015
- 2). Seisuke Sakamoto, Mureo Kasahara, Yasuhiro Ogura, Yukihiro Inomata, Shinji Uemoto on behalf of the Japanese Liver Transplantation Society. Current status of deceased donor split liver transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 22:837-845, 2015
- 3). 猪股裕紀洋 (日本肝移植研究会). 肝移植症例登録報告. *移植*. 50 No.2・3:156-169, 2015
- 4). 坂本靖介, 猪股裕紀洋. 胆道閉鎖症術後成人例における肝移植の問題点. *小児外科*. 47(7): 734-740, 2015
- 5). Oba U, Koga Y, Hoshina T, Suminoe A, Abe K, Hayashida M, Taguchi T, Hara T. An adolescent female having hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus genotype H with a deletion mutation in the pre-S2 region. *J Infect Chemother*. 21(4): 302-304, 2015
- 6). Yamaza T, Alatas FS, Yuniartha R, Yamaza H, Fujiyoshi JK, Yanagi Y, Yoshimaru K, Hayashida M, Matsuura T, Aijima R, Ihara K, Ohga S, Shi S, Nonaka K, Taguchi T. In

vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther*. 6(1): 171, 2015

- 7). 八木寛, 尾花和子, 田口智章, 仁尾正記. 特集 慢性疾患をもつ子どもの成人への transition 【長期予後と成人後の医学的問題】小児外科疾患. *日本医師会雑誌*. 134(10): 2148-2151, 2015
- 8). 田口智章, 柳 佑典, 吉丸耕一朗. 難病の治療手段としての幹細胞移植および再生医療. *九州臨床外科医学会々誌*. 1(1):2-9, 2015
- 9). 安井稔博, 宇賀菜緒子, 直江篤樹, 渡邊俊介, 原 普二夫, 鈴木達也. 腹部造影超音波検査が有用であった生体肝移植後門脈体循環の盗血の1例. *移植*. 50(1): 78-84, 2015
- 10). 安井稔博, 鈴木達也. 小児生体肝移植術後における HHV-6DNA のモニタリング. *日本外科感染症学会雑誌*. 12-5:393, 582, 2015

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者（順不同）

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

北川博昭 聖マリアンナ医科大学外科学・小児外科 教授

米倉竹夫 近畿大学医学部奈良病院 小児外科 教授

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科 部長

木下義晶 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 准教授

研究要旨

新生児・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす先天性高インスリン血症（膵島細胞症）の包括的診療ガイドラインの作成を試みた。日本小児外科学会、日本小児内分泌学会の学会レベルでの協力により作成委員を選定し、内科系・外科系に分かれて Minds の手順により SCOPE の作成、系統的文献レビュー、エビデンスのグレーディングを行い、ガイドラインの原案を作成した。今後、両学会、関係団体を含めたパブリックコメントを経て修正し、最終的に公表を行う予定である。

A. 研究目的

先天性高インスリン血症（膵島細胞症）は、膵からのインスリン過剰分泌により新生児期・乳児期に高度の持続性低血糖症をきたす疾患である。重篤な中枢神経後遺症をさけるため、多分野の協力による適切な内科治療、外科治療が必須である。本研究では、本症に対して最新の成果を取り入れた分野横断的な診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の双方で、合同診療ガイドラインの作成について学会内部のコンセンサスを得て、作成委員を選定する。
- (2) 本症の発症頻度、治療実態については依藤が平成 21 年度に行った全国疫学調査の結果を使用する。

- (3) ガイドライン作成の Minds の手順に従って、委員の協議により SCOPE の作成、クリニカルクエスションの設定を行ない、それに基づいて pubmed, 医学中央雑誌の文献の系統的レビューを行う。
- (4) レビューの過程で明らかになった追加文献、委員自身の経験に基づく追加文献を含め、文献エビデンスのグレーディングを行う。

（倫理面への配慮）

すべての研究は Helsinki 宣言（フォンタレサ改訂）に準拠して行う。

C. 研究結果

- (1) 日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の両学会において合同ガイドラインの作成に合意し、日本小児内分泌学会より 7 名、日本小児外科学会より 5 名の委員を選出した。

- (2) 委員の協議により、SCOPE の作成、クニカルクエスチョンの設定を行った。
- (3) 2015 年 8 月 31 日までの pubmed 検索により得られた 1662 文献から、英文以外、2005 年以前の総説、テーマに適合しない文献を除外して 684 文献。同様に医学中央雑誌より 90 文献を選定した。
- (4) 全文献のレビューを行い、それぞれの文献のエビデンスレベルを評価して、「高」「中」「低」に分類した。
- (5) 上記に基づき、ガイドラインの原案作成を行った。

D. 考察

先天性高インスリン血症の診療においては、適切な診断、初期治療、セカンドライン治療、病型の診断、内科的治療困難な際の適切な外科治療、適切な長期フォローアップが必須である。外科系・内科系をまたいだ他分野の協力による診療が必要である。一方、本症は新生児 3-5 万出生に一人のまれな疾患で個々の医師の経験は限られており、最新の診療ガイドラインの役割は大きい。学会レベルでのコンセンサスで合同ガイドライン作成に至れたことは重要な意義があると考えられる。原案作成されたガイドラインは今後両学会での意見集約を経て平成 28 年度に公表の予定である。作成により、我が国における本症の診療レベルの飛躍的向上が想定される。しかしながら、本症の診療においては新たな知見や治療の試みが活発であり、作成後も定期的な改訂、評価が必須であると考えられた。

E. 結論

日本小児内分泌学会、日本小児外科学会でコンセンサスを得て、合同で先天性高インスリン血症の診療ガイドラインを作成開始した。正規の Minds の手順に沿って作成が進行し、平成 28 年度早期に公表できる状況に至った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

(1) 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.

(2) 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.

学会発表

(1) 2015.10.08 細川悠紀、川北理恵、有阪治、大藪恵一、緒方勤、西堀弘記、長谷川行洋、増江道哉、横谷進、依藤 亨 本邦における先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注療法の現状 SCORCH レジストリ中間報告 第 49 回日本小児内分泌学会 02-1 (口演、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性高インスリン血症診療ガイドライン（案 ver 1）

（日本小児内分泌学会、日本小児外科学会）

A 対象疾患

- 1 18歳未満の先天性高インスリン血症（先天性高インスリン性低血糖症）
 - a 症候群性、非症候群性を含む（表1）
- 2 本ガイドラインがカバーしない範囲
 - a インスリンノーマの診断が確定した患者
 - b 薬剤性高インスリン性低血糖症の診断が確定した患者
 - c その他、先天性高インスリン血症以外の原因による低血糖症であることが確定した患者
 - d 成人発症の高インスリン性低血糖症
 - e インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症を示す患者

B ガイドラインの目的

- 1 以下のアウトカムを改善する
 - a 中枢神経合併症（発達遅滞、てんかん）
 - b 治療後糖尿病の発症
 - 本ガイドラインは一般的な診療方針を示すものである。従って、診療方針を縛るものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断するべきものである。

C 想定される利用者

- 1 新生児・小児を診療する医師
- 2 小児内分泌を専門とする医師
- 3 小児外科を専門とする医師

D 本症は新生児・乳児の超希少難治性疾患であるため、臨床試験が困難で診療はエキスパートオピニオンによるところが大きく、診療方針も施設により異なってきた。学会レベルで策定したガイドラインとしては、2006年に日本小児内分泌学会薬事委員会が策定したもの（日本小児内分泌学会 2006）が唯一のガイドラインであるが、本症の診療に必須である外科的対応についての方針、さらに近年の本症診療の進歩をとりこんで、日本小児内分泌学会、日本小児外科学会の合同ガイドラインとして新たに策定するものである。策定は、平成27年度厚生労働省「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（研究代表者 東北大学 仁尾正記）の一環として行われた。