

201510063B

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26年度～平成27年度 総合研究報告書

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 26 年度～平成 27 年度 総合研究報告書

研究代表者 仁尾 正記

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 研究代表者 総合研究報告書

- 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 1
仁尾 正記

II. 研究分担者 総合研究報告書

1. 胆道閉鎖症診療ガイドライン作成に関する研究 43
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. 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 50
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
3. アラジール症候群の重症度分類作成と難病指定のための研究 100
須磨崎 亮、前田 貢作、田口 智章
4. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究 104
近藤 宏樹、虫明聡太郎、岡田 忠雄、乾 あやの、木下 義晶
5. ウィルソン病に関する研究 108
清水 教一
6. 遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査 110
清水 俊明、松藤 凡
7. 肝内胆管減少症 117
黒田 達夫、杉浦 時雄
8. 原因不明肝硬変 124
蕪澤 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 128
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	138
田尻 仁	
11. 新生児ヘモクロマトーシス	140
乾 あやの	
12. 本研究班病理分野における検討	143
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	148
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	152
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)	185
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	189
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	193
Ⅴ. 研究班名簿	369

I. 研究代表者 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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系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)、ウィルソン病、遺伝性膵炎）、全国調査未実施群（カロリ病、肝内胆管減少症、原因不明肝硬変症、先天性門脈欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、先天性高インスリン血症）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) 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の作成を行った。
- 2) BA と CBD については、診療ガイドラインを作成した。
- 3) BA について一次肝移植例の詳細を解析し、移植適応等についての検討を行った。移植成績は概ね良好であった。
- 4) BA について肝移植ガイドラインを作成した。
- 5) 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。

- 6) アラジール症候群の診断基準と重症度分類を策定した。
- 7) ウィルソン病については、疾患概念、臨床病型、各病型における臨床症状、発症前型への対応、診断方法、診断基準、スクリーニングの適応、治療方針、治療法、合併症、妊娠と出産について検討した。
- 8) 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に一次および二次調査を実施している。
- 9) 先天性門脈欠損症の診療の手引きを作成した。

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 共同研究員 |
| 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 九州大学大学病院・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
 葦澤融司 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。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)、ウィルソン病、遺伝性膵炎)、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、先天性高インスリン血症）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。

本研究は対象疾患を扱う主な5つの学会・研究会が全て結集し、悉皆性の高い全国調査と幅広い意見集約、総力を挙げた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) との連携で更に詳細なデータ収集を行う。対象疾患は適切な管理で成人期を迎えられるが、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」が必要であり、本研究はこの施策の実施に貢献しうる。

本研究の全体計画は大規模全国疫学調査による実態把握、診断基準・重症度分類策定と科学的根拠に基づいた診断治療ガイドライン作成、基準の妥当性検証、疾患横断的な病理学的検討、本邦の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。当該年度は患者登録システム確立群でガイドライン作成を行う。BA はガイドライン作成作業部会が日本胆道閉鎖症研究会内に発足、CBD はその病因の膵・胆管合流異常症の専門家の意見集約を終えており、作業は速やかに開始できる。また NCD との連携、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。全国調査実施疾患群では年次症例登録システムを構築し診断基準・重症度分類を策定する。全国調査未実施疾患では調査を実施することで疾患の概要把握を行う。

今回の研究は疫学研究に関する倫理指針および臨床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。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、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
- (6)遺伝性膵炎
- (7)カロリ病
- (8)先天性肝線維症
- (9)肝内胆管減少症
- (10)原因不明肝硬変
- (11)成因不明門脈圧亢進症
- (12)先天性門脈欠損症 (低形成)
- (13)新生児ヘモクロマトーシス
- (14)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 (CDB) : 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
Wilson 病 清水 (教)、位田
遺伝性膵炎 清水 (俊)、松藤
- (4) 全国調査未実施疾患群
カロリ病 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 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
先天性高インスリン血症 虫明、米倉、依藤
- (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、肝移植ガイドラインを整備する。
- 4) BA については、一次肝移植の役割を検討する。
- 5) 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。
- 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. ウィルソン病

4. 遺伝性膵炎

9) 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症例数、施設毎の診断基準を一次および二次調査で詳細な疾患情報を把握する。

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

6. 先天性高インスリン血症

C 研究結果

・研究班全体の結果

会議開催

平成 26 年度

第 1 回全体会議 2014 年 6 月 29 日

13:00-17:00 東京八重洲ホール「201」

第 2 回全体会議 2014 年 12 月 14 日

11:00-15:00 AP 東京八重洲通り

13 階「B」

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。

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。

・研究班全体の結果

会議開催

平成 27 年度

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 の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

【診断基準】

A の症状を呈し、検査所見 B 1 から B 3 で本症を疑い、B 4 で本症と診断する。

A 症状

1. 黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2. 新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。

3. 画像検査所見

(ア) 腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い。

(イ) Triangular cord：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが 4mm 以上を陽性と判定。

(ウ) 嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか、

描出できないことが多い。また授乳前後で胆嚢収縮が認められない事が多い。

(エ) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない。

4. 手術時または剖検時の肉眼的所見あるいは胆道造影像において、胆道閉鎖症病型分類における基本型に当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるもの。

【重症度分類】

軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態

重症度1：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態

重症度2：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態で、病状が可逆的またはその進行が緩やかであるが、将来的に肝移植を考慮する必要がある状態

重症度3：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態

【重症度判定】

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

【診療ガイドラインの作成】

診療ガイドライン作成委員を選定し、その元に文献評価選定委員会（文献を検索、選択、評価の作業を行う）を設置すると共に、クリニカルクエスション（以下CQ）を1）疫学 2）病態 3）診断 4）治療（葛

西手術、内視鏡手術、再手術、術後管理）5）合併症（慢性期胆管炎、門脈圧亢進症、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ついで行われた。推奨はDelphi法により行われ、以下の如く推奨が決定された。

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：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

2) 胆道閉鎖症の病理

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CK7、CD56や α SMA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, αSMA 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。

3) 肝移植ガイドライン整備

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 年後患者生存率に差がないことが示された。一方、術後癒着などで、移植時の消化管穿孔の合併症増加がある、というような散発的報告もあった。昨年度の調査でも、一次移植症例は、試験開腹後の症例を含めて 26 例、わずか全体の 1.05% 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。

4) 一次的肝移植の調査

対象は、1989年～2013年に登録された胆道閉鎖症全2466名中、全国の15の施設で治療された、一次的に肝移植を受けた15例と試験開腹術を経て肝移植となった16例、併せて26例(1.05%)であった。肝移植を行った日齢は、一次肝移植症例が119日から484日(中央値198日)であった。最長の484日症例は、初診時にすでに416日であり、肝移植が企図されたものの、ドナー候補の問題で、PTCDで待機したものであった。移植症例は、初診から肝移植までの日数が6-193日(中央値38日)と比較的早く移植へ移行しており、初診時がすでに遅かったことがうかがえた。一方試験開腹を経て移植になった症例は、試験開腹から37日～219日(中央値62日)で移植になっていて、一次的な移植例よりやや時間をとることができており、初診がいきなりの移植例より早期に初診されたと思われる。肝移植術前の総ビリルビン値は、中央値18.5mg/dl、で試験開腹を経て移植になった症例の移植前中央値18.5mg/dlと同一の値であった。アルブミンやPT-INRなどの合成能に関しては、末期的肝不全状態には至る前の状況で移植を受けていると思われた。一次移植例15例の術前状態としては、成長発育の停止が最も多く、ついで腹水の貯留であった。胆管炎は比較的少なく、消化管出血や肝性脳症などもあわせると、上記のようにデータ上は重症「肝不全」とはいえないものの、症状として肝不全徴候が成長発育停止とともに、術前症状として

遅診断胆道閉鎖症で一次肝移植を考慮する要素と思われた。そのような症例に対して、医師側が葛西手術でなく肝移植を選択した理由としては日齢が遅いことが最多で、他には、アジアロシンチの不良な結果や画像診断による肝硬変野確認、エコーでの門脈血流逆流などがあった。このような、一次的肝移植の移植後成績は概ね良好で、一次移植例15例中死亡1例、試験開腹後の移植例中1例の計2名が死亡したのみであった。死亡はいずれも術後早期であった。

5) 胆道閉鎖症全国登録事業の継続とデータ解析

2011年までの登録症例2621例の詳細な統計学的解析を実施した。その結果、葛西手術術後の1年自己肝生存を規定する因子として1)手術日齢、2)病型、3)胆管炎の有無、4)術後の利胆剤の種類、5)施設の経験症例数の5つが有意な因子として抽出された。手術日齢については30日以内の新生児症例で良好な成績であり、本症における早期診断・早期治療の重要性が示された。病型についてはI-cyst型が経過良好な病型として示された。胆管炎発症例で自己肝生存率が低下していた。術後利胆剤としてはUDCA、デヒドロコール酸、グルカゴンを使用していた症例で良好な成績が見られていた。施設症例数ではhigh volume centerの治療成績が良好だった。また、全国登録事業は2014年度もこれまで同様に実施され、2013年の症例91例が新たに登録され、全体では2899例の症例が登録された。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。

6) CDB の診断基準・重症度分類作成

【診断基準】

総胆管を含む胆管の先天性の拡張と膵・胆管合流異常の合併がみられ、下記の症状や検査所見を呈する。

A. 症状

1. 黄疸、腹痛、発熱、嘔気・嘔吐を呈することが多い。
2. 嚢胞状拡張を呈する場合には腹部腫瘤を触知することもある。
3. 乳幼児では胆道穿孔による腹膜炎で発症する例もある。

B. 生化学検査所見：血液または胆汁の生化学検査で異常高値が認められる。

1. 血液生化学検査：総ビリルビン、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、膵酵素（アミラーゼ、トリプシン、エラスターゼ I）
2. 胆汁生化学検査：アミラーゼ、リパーゼ

C. 画像検査所見：超音波検査、造影 CT、ERCP、MRCP、術中胆道造影等で、総胆管の拡張および膵・胆管合流異常の所見が認められる。

D. 先天性胆道拡張症の手術既往：上記 C の所見が術前に得られていること。

【鑑別診断】

鑑別すべき疾患は、後天性の胆管拡張およびカリ病ならびに胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常である。乳頭部狭窄、総胆管結石、腫瘍等に伴う後天性の胆管拡張では、胆汁の通過障害に伴う胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸など先天性胆道拡張症と類似した臨床症状を呈することがあるが、後天性の胆管拡張は膵・胆管合流異常を伴わないため、その存在の有無を検索

する事により鑑別可能である。また、カリ病は肝内胆管の多発性拡張を特徴とし、肝外胆管の拡張や膵・胆管合流異常を伴わない。一方、胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常との鑑別に参考とすべき胆管径の基準値を図に示した。

【診断のカテゴリー】

総胆管を含む胆管の先天性拡張と膵・胆管合流異常の合併がみられることを、A の症状や B の生化学検査所見から疑い、C または D の所見を得る事により確定する。D の場合は術前に C の所見が得られている事が望ましい。

【重症度分類】

軽 度：先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態

中等度：先天性胆道拡張症に起因する症状・所見のため、直近1年間に1回以上入院治療を必要とし、これによる身体活動の制限や介護を要する状態

重 度：先天性胆道拡張症に起因する続発症により著しく QOL 低下を来すか、または生命に危険が及んでいる状態

因子	点数
1. 臨床症状（腹痛、黄疸等）	1点
2. 肝機能障害 (90日以上の間隔において 連続2回以上肝機能障害が 続く場合)	2点
3. 胆道感染	2点
4. 分流手術後の肝内結石（又は膵石）	2点

〈重症度判定〉

上記の合計点 0～1 点：軽度、2～3 点：中等度、4 点以上：重度とし、4 点以上を対象とする

7) CDB の診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？

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)。

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、通常の癌発症年齢よりも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源母地

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レー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？