

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）。

8) 病理および診断的遺伝子解析の役割の検討

病理の役割

① 肝生検のコンサルテーションの現状

3年前から小児胆汁うっ滞症例に対するコンサルテーションが行われている。特殊染色(Masson trichrome 染色、鍍銀法など)と胆管上皮マーカー(CK7)、各種肝トランスポーター(BSEP、MDR3、MRP2、MRP3、 γ GTP)の免疫組織化学を施行して病理診断が行われた。

② 免疫組織化学

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型(PFIC2)は肝トランスポーターBSEPの欠損

により、胆汁うっ滞をきたす遺伝性疾患である。PFIC2 の診断は遺伝子診断で確定されるが、PFIC2 が疑われるすべての症例に遺伝子検査が施行できるわけではない。PFIC2 の組織形態には、小葉全体にわたる肝細胞巨細胞性変化、小葉および門脈域の炎症細胞浸潤および線維化という特徴があり、免疫組織化学でBSEP発現が陰性である点から肝生検の病理学的検討は診断上有用である。一方、PFIC2 と遺伝子診断された症例でも非典型的な組織所見を示す症例やBSEP発現が認められる症例があり、病態把握のために解明すべき点が残されている。

③ 病理検査を含む特殊検査の依頼先、評価方法など、実用的な情報が「乳児黄疸ネット」を通じて提供されている。

診断的遺伝子解析

アラジール症候群7名(JAG1 6名、NOTCH2 1名)、PFIC1 (ATPB1) 2名、PFIC2 (ABC11) 2名、NICCD (SLC25A13) 3名、Dubin-Johnson症候群 (ABCC2) 3名で病原性変異を検出した。ABCC2 変異を認めた Dubin-Johnson 症候群症例では、臨床的に非症候性肝内胆管減少症と診断された同胞例がいた。一方、今回の方法で遺伝学的診断が得られなかった症例の臨床病名としては、原因不明、新生児肝炎、NICCD、PFIC、アラジール症候群、肝機能障害、ウイルス性疾患、代謝疾患、非症候性肝内胆管減少症、胆汁酸代謝異常、Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome などがあった。

9) アラジール症候群の診断基準と重症度分類

【診断基準】

1. 主要な症候

(1) 肝病理所見による小葉間胆管の減少

(2) 臨床所見

- ① 胆汁うっ滞
- ② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈狭窄が最も特徴的所見である）
- ③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である）
- ④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である）
- ⑤ 特徴的な顔貌

2. その他の症候

腎臓、神経血管、膵臓などにアラジール症候群に特徴的な異常の認められる場合も本症の診断に重要な所見である。

3. 参考事項

(1) 常染色体優性遺伝形式の家族歴

血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。

(2) 遺伝子診断

JAG1 遺伝子、または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

4. 診断の判定基準

以下に挙げた2つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

○典型例：

1の(1)を満たし、かつ、(2)の①から⑤のうち、3項目以上を満たすもの。

○非典型例、または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- ・ 1 または 2 に挙げたアラジール症候群に特徴的な症候が、1項目以上見られる。
- ・ 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族

歴がある。

- ・遺伝子診断で上記の所見が認められる。

上記の3項目のうち、2項目以上を満たすもの。

【重症度分類】

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変など Alagille 症候群に起因する症候により重症度を判定する。

これらの臓器病変のうち、最も重症度の重い病変を本症の該当重症度とする。

【肝疾患】

重症度1以上を対象とする。

軽症者: Alagille 症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態

重症度1: Alagille 症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態

重症度2: Alagille 症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態

重症度3: Alagille 症候群に起因する臨床症状、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

以下の重症度判定項目により重症度を判定する。

1. 胆汁うっ滞の状態

- 1+ 持続的な顕性黄疸を認めるもの

2. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる）

食道・胃・異所性静脈瘤

- 1+ 静脈瘤を認めるが易出血性ではない
- 2+ 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。
- 3+ 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

肝肺症候群

- 1+ PaO₂ が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）
- 2+ PaO₂ が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）
- 3+ PaO₂ が室内気で 50 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

- 1+ 診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report）
 - a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
 - b. 安静時平均肺動脈圧（mPAP）>25mmHg
 - c. 平均肺動脈楔入圧（mPCWP）<15mmHg
 - d. 肺血管抵抗（PVR）>240dyne/sec/cm²
- 2+ mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満
- 3+ mPAP が 35 mmHg 以上

3. 症状

- 1+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を要し

ない

- 2+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数認める

4. 関連する病態：Alagille 症候群を原因とする場合

皮膚搔痒（白取の「痒みの重症度基準」）

- 1+ 上記の1程度の痒み
- 2+ 上記の2または3程度の痒み
- 3+ 上記の4程度の痒み

脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症

- 1+ これらの病態のために薬物治療を要する場合

5. 肝機能障害の評価：採血データおよび Child-Pugh score

- 1+ 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの

6. Child-Pugh score

- 2+ 7～9点（Child-Pugh score Grade B）
- 3+ 10点以上（Child-Pugh score Grade C）

7. 身体活動制限：Performance Status (PS)

- 1+ PS grade1
- 2+ PS grade2 または 3
- 3+ PS grade4

【重症度判定】

【重症度判定】

因子／重症度	軽症者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+

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。

胆汁うっ滞については、あれば重症度 1 以上。重症度 2 以上かどうかは他の 4 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

【心・血管病変】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者：Alagille 症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合（外科手術後を含む）。

重症度 1：心電図・心エコー・心臓カテーター検査などで Alagille 症候群に起因する異常所見を認め、治療を要する場合。

重症度 2：Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくは NYHA 心機能分類で II または III 度の身体活動制限を認める場合。

重症度 3：Alagille 症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA 心機能分類で IV 度の身体活動制限を認める場合。

NYHA 心機能分類

- I 度：通常の身体活動では無症状
- II 度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される
- III 度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される
- IV 度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

【腎疾患】

重症度 1 以上を対象とする。

軽症者：Alagille 症候群に起因する腎疾患を認めない場合、または腎疾患を認

めるが治療を要さない場合。

重症度1:Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。または Alagille 症候群に起因する腎性高血圧や尿細管アシドーシスのために治療を要する場合。

重症度2:Alagille 症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

CKD 重症度ヒートマップ

【頭蓋内血管病変】

重症度1以上を対象とする。

軽症者:Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合(外科手術後を含む)。

重症度1:Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。もしくは Performance Status が grade 1 である場合。

重症度2:Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade 2 または 3 の身体活動制限を認める場合。

重症度3:Alagille 症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade 4 の身体活動制限を認める場合。

10)PFIC のアンケート結果

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。

11)ウィルソン病に関する検討

ウィルソン病の疾患概念、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、どのような症例に対してウィルソン病スクリーニングを行うべきか、治療の基本方針、各病型に対する治療法、合併症、妊娠と出産について、成人期の課題、ならいに予後と治療管理の注意点について記載した。特に治療法に関しては、エビデンスレベルと推奨度の記載も行った。

12) 遺伝性膵炎一次調査

2015年2月1日に一次調査表を全国2,375診療科に送付した。一次調査に対しては1,358診療科より回答が得られた(回答率57.2%)。一次調査で症例ありと回答した診療科に対して行った二次調査(資料2-1、2-2)では、遺伝性膵炎98家系268人(男性145人、女性123人)に関する回答が得られた。

13)小児期遺伝性膵炎の診断・治療の手引き 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 α 1-アンチトリプシン (α 1-AT) や α 2-マクログロブリン (α 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: CTSC) 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

応できるか？

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（確診及び準確診）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。

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

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

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。

15) 肝内胆管減少症の鑑別診断

Dubin Johnson 症候群を含め計 28 例で分子遺伝学的診断がついた。内訳は Alagille 症候群 12 例（JAG1 11 例、NOTCH2 1 例）、Neonatal Dubin Johnson 症候群 5 例（ABCC2 5 例）、NICCD 5 例（SLC25A13 5 例）、PFIC/BRIC 6 例（ATP8B1 2 例、ABCB11 4 例）であった。

診断のついた 4 疾患群間で統計学的検討を行うと、在胎週数、出生体重、発症月齢、D. Bil、AST、ALT、GGT で有意差を認めた。Alagille 症候群は AST/ALT、GGT で高値（272/196 IU/L、645 IU/L）、Neonatal Dubin Johnson 症候群は早期発症し（0 ヶ月）、D. Bil 高値（11 mg/dL）、AST/ALT 低値（25/16 IU/L）であった。NICCD は発症が遅く（4 ヶ月）、D. Bil 低値（2.6 mg/dL）であった。PFIC/BRIC は GGT 低値（17 IU/L）であった（括弧内中央値）。

16) 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⁹⁾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 (99mTcO₄、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

上記特殊検査項目の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 $\mu\text{mol/L}$) 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

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。

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。

17) 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ィルなどにより脂肪酸 β 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症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 高インスリン血症性低血糖症から、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？

高インスリン血症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%以上の膵壺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 5 つの学会・研究会 (日本小児外科学会理事長、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) 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に着手した。

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診療ガイドライン作成のための作業がほぼ完了した。この一連の作業では、先の 5 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作成の作業が行われた。

アラジール症候群等の全国調査実施疾患群では診断基準・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一次ならびに二次調査が実施されている。この中で膵島細胞症については、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。

F 研究発表

邦文論文

- 1) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦: 小児肝疾患の外科的治療 葛西手術, 肝・胆・膵, 69 巻 4 号, 519-525, 2014
- 2) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記: 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁

性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか, その頻度・術後経過時間も含めて), 肝・胆・膵, 69, 29-35, 2014

3) 顧艶紅, 松井陽, 便色カードによる胆道閉鎖症のスクリーニング: 周産期医学, 44, 1337-1341, 2014

4) 顧艶紅, 松井陽: 胆道閉鎖症のスクリーニング, 小児科, 55(8), 1191-1197, 2014

5) 安藤久實: 膵・胆管合流異常の外科治療の現状と問題点, 日消会誌, 111, 712-717-, 2014

6) 安藤久實: 膵・胆管合流異常の改訂を巡って, 胆と膵, 35, 875-876, 2014

7) 虻川大樹, 小児の NAFLD, 肝胆膵, 69, 511-517, 2014

8) 藤田紋佳, 林田真, 田口智章: 生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度, 移植, 49, 303-311, 2014

9) 松浦俊治, 林田真, 吉住朋晴, 調憲, 前原喜彦, 田口智章: 小児肝胆膵疾患のトランジション肝移植, 肝胆膵, 69, 527-531, 2014

10) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久: 胆道がん高危険群としての膵液胆道逆流を認識する, Medical Practice, 31, 923-927, 2014

11) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗, 岩崎将: 膵・胆管合流異常とその診断基準の改訂, 日本消化器病学会, 111, 681-689, 2014

12) 神澤輝実, 大井至, 糸井隆夫, 藤井秀樹, 漆原直人: 膵・胆管合流異常の最前線, 日本消化器病学会, 111, 718-736, 2014

13) 糸川文英, 神澤輝実, 糸井隆夫, 祖父尼

- 淳, 土屋貴愛, 辻修二郎, 石井健太郎, 池内信人, 梅田純子, 田中麗奈, 本定三季, 向井俊太郎, 藤田充, 森安史典: 臍・胆管合流異常の診断の最前線: MRCP, 胆と臍, 36, 889-892, 2014
- 14) 神澤輝実, 来間佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗, 岩崎将, 小泉理美, 遠藤佑香, 倉田昌直, 本田五郎: 臍・胆管合流異常, 肝胆臍, 69, 1051-1059, 2014
- 15) 遠藤格: 胆臍疾患に対する高難度腹腔鏡下手術序文—肝胆臍腹腔鏡下手術の現状と展望—, 胆と臍, 35, 1245-1247, 2014
- 16) 武田和永, 熊本宜文, 野尻和典, 森隆太, 谷口浩一, 松山隆生, 田中邦哉遠藤格: 良性胆道狭窄への対処法, 臨床外科, 69, 86-81, 2014
- 17) 武田和永, 諏訪雄亮, 遠藤格: Bacterial translocation —肝移植後のピットフォール, 医学のあゆみ, 251, 89-93, 2014
- 18) 松山隆生, 森隆太郎, 熊本宜文, 武田和永, 遠藤格: 胆嚢癌 臨床外科, 69, 181-184, 2014
- 19) 熊本宜文, 遠藤格: 肝切除術後におけるDIC (術後合併症として), Thrombosis Medicine, 4, 46-51, 2014
- 20) 熊本宜文, 遠藤格: 肝臓に特有の術前術後ケア, 消化器外科NURSING, 19, 28-35, 2014
- 21) 森隆太郎, 松山隆生, 遠藤格: 胆道がんに対する手術療法, Medical Practice, 31, 989-995, 2014
- 22) 濱田吉則, 濱田洋, 高橋良彰, 中村有佑, 仲野俊成: 臍・胆管合流異常の診断基準の改訂をめぐる胆管径からみた胆管拡張の定義, 胆と臍, 35, 943-945, 2014
- 23) 窪田正幸: 臍・胆管合流異常の最前線: 出生前診断例の臨床的検討, 臍・胆管合流異常の最前線: 出生前診断例の臨床的検討, 35, 927-931, 2014
- 24) 漆原直人, 福本弘二, 宮野剛, 納所洋, 矢本真也, 三宅啓, 金城昌克, 小山真理子: 臍・胆管合流異常の型分類, 胆と臍, 35, 955-962, 2014
- 25) 藤田紋佳, 林田真, 田口智章: 生体肝移植後の学童後期・思春期の小児の療養生活の実態と生活の満足度, 移植, 49, 303-311, 2014
- 26) 田口智章, 永田公二, 木下義晶, 江角元史郎: わが国の小児外科五十年のあゆみ, 2. 新生児外科の進歩と治療成績, 日外会誌, 115, 306-311, 2014
- 27) 前田貢作, 馬場勝尚, 薄井佳子, 辻由貴, 河原仁守, 福田篤久, 関根沙知, 小野滋: 脾腫を伴う小児門脈圧亢進症の臨床経過(続報), 日小外会誌, 50, 1070, 2014
- 28) 小野滋, 前田貢作, 関根沙知, 福田篤久, 河原仁守, 辻由貴, 馬場勝尚, 薄井佳子, 水田耕一: 葛西術後の減黄例に対する早期肝移植の適応の是非, 日小外会誌, 50, 961, 2014
- 29) 関根沙知, 前田貢作, 田附裕子, 柳澤智彦, 辻由貴: 胆道閉鎖症術後生体肝移植後に発見された先天性気管狭窄症の1例, 日小外会誌, 50, 814-817, 2014
- 30) 虫明聡太郎, 中尾紀恵, 近藤宏樹: 急性肝不全診療における内因性%PT値の推測式, 日小栄消肝会誌, 28, 23, 2014
- 31) 清水教一: 銅代謝異常症, 日臨(別冊: 神経症候群Ⅲ) 703-707-, 2014
- 32) 清水教一: Wilson病, 小児診療増刊号「小児の治療指針」, 77, 552-553, 2014

- 33) 工藤豊一郎: 低 γ -GTを示す胆汁うっ滞症の疾患スペクトラム. 特集「小児肝胆膵疾患のトランジション」, 肝胆膵, 69, 547-551, 2014
- 34) 工藤豊一郎: 遺伝性の肝内胆汁うっ滞症候群. 「小児疾患の診断治療基準(第4版)」. 小児内科, 44 巻増刊, 422-423, 2014
- 35) 芦刈友加, 伊藤孝一, 杉浦時雄, 遠藤剛, 加藤晋石田敦士, 垣田博樹, 今峰浩貴, 長崎理香, 水野晴夫, 伊藤哲哉, 加藤稲子, 鈴木悟, 戸苅創: 先天性複合型下垂体機能低下症に伴う胆汁うっ滞の検討, 日小会誌, 118, 653-660, 2014
- 36) 杉浦時雄: 遺伝性肝内胆汁うっ滞, 周産期医学, 44, 1307-1310, 2014
- 37) 大浦敏博, 坂本修: 尿素回路障害 2: シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2), 小児科診療, 77(増刊), 512-514, 2014
- 38) 乾あやの: 非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) / 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH), 小児科診療, 2014 増刊号, 651-653, 2014
- 39) 乾あやの, 角田知之, 川本愛里, ウイルス性肝炎: その他の慢性肝疾患, 診断と治療, 101, 1877-1880, 2014
- 40) 角田知之, 乾あやの: 小児の AIH と PSC の治療, HEPATOLOGY PRACTICE, 4, 2014
- 41) 増澤雷吾, 十河剛, 乾あやの, 藤澤知雄: 肝障害による出血傾向, 小児内科, 46-2, 2-14, 2014
- 42) 乾あやの: 小児の NAFLD/NASH, 最新醫學, 69, 1854-1858, 2014
- 43) 森實雅司, 十河剛, 半田麻由佳, 鈴木秀典, 相馬良一, 佐藤亜耶, 高橋雅雄, 乾あやの, 小松陽樹, 川本愛里, 角田知之, 永渕宏之, 高橋宏之, 藤澤知雄: 当院の小児人工肝補助療法導入プロトコールにおける置換血漿量の検討, 日本急性血液浄化学会雑誌, 5, 25-29, 2014
- 44) 虫明聡太郎: 特集 胎児・新生児の肝・胆道疾患: 新生児の肝不全, 周産期医学, 44, 1279-83, 2014
- 45) 鹿毛政義, 近藤礼一郎: 【肝硬変-診断と治療の進歩】 肝硬変の病理診断, 臨床消化器内科, 29, 409-414-2014
- 46) 鹿毛政義, 田尻孝, 野浪敏明, 國分茂博, 村島直哉, 小原勝敏, 石川剛: 【「門脈圧亢進症をめぐる最近の話題」-日本門脈圧亢進症学会の技術認定制度始まる-】 肝臓, 55, 299-309, 2014
- 47) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義: 【門脈圧亢進症の治療法の選択とその成績】 肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に関与するか, 消化器内科, 59, 194-200, 2014
- 48) 阪本靖介, 室川剛廣, 猪股裕紀洋: 小児から成人への移行期 (Transition) の医療サポート 肝移植を受けた小児患者の長期フォローアップ体制 現状と問題点, 肝・胆・膵, 69, 559-565, 2014
- 49) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二: 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告, 移植, 49, 261-274, 2014
- 50) 猪股裕紀洋: わが国の小児外科五十年のあゆみ: 小児の移植のあゆみ, 日外会誌, 115, 334-337, 2014
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 谷川健, 鹿毛政義 最新肝病学-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 最新肝病学 Page292-296, 2015 年
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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 山田眞一郎, 島田光生, 森根裕二. 胆管癌の危険因子日本臨床 2015 増刊号 膵癌・胆道癌 —基礎・臨床の最新研究動向— : 618-621
- 58) 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) 170-17
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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 (CblC) の一例 日本マススクリーニング学会誌 25:83-87, 2015
- 65) 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
- 66) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature, 2014 Sep 12. [Epub ahead of print]
- 67) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Kawagishi N, Nio M: Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of biliary atresia: a single institution analysis,

- Pediatr Surg Int, 30(9), 871-5, 2014
- 68) Taniguchi M, Furukawa H, Kawai T, Morikawa H, Morozumi K, Goto M, Kondo T, Aikawa A, Ito T, Takahara S, Nio M, Kokudo N, Uemoto S, Fukushima N, Yoshida K, Kenmochi T, Date H, Ono M, Eguchi S, Shimamura T, Mizuta K, Yoshizumi T, Ueno T: Establishment of educational program for multiorgan procurement from deceased donors, *Transplant Proc*, 46, 1071-3, 2014
- 69) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A: Stool color card for detection of early biliary atresia and long-term native liver survival—a 19-year cohort study in Japan, *J Pediatr*, 2015 in press
- 70) Zhao J, Wang J, Qiu LYang H, Diao M, Li L, Matsui A, Gu YH: Clinical study for screening biliary atresia by infant color card in Beijing, *Chin J Neonatol*, 2015; 1, 26-29, 2014
- 71) Terumi Kamisawa, Hisami Ando, Mitsuo Shimada, Yoshinori Hamada Takao Iti, Tsukasa Takayashiki, Masaru Miyazaki: Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: feedback from the guidelines committee, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 87-92, 2014
- 72) Terumi Kamisawa, Hisami Ando, Yoshinori Hamada, Hideki Fujii, Tsugumichi Koshinaga, Naoto Urushihara, Takao Iti, Hiroshi Shimada: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 159-161, 2014
- 73) Urano E, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Sugihara K, Morine Y, Imura S, Utsunomiya T, Shimada M, Takeda E: Pre- and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation, *Hepatol Res*, 44(11), 1102-9, 2014
- 74) Asanoma M, Mori H, Ikemoto T, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Arakawa M, Kanamoto M, Iwahashi S, Saito Y, Yamada S, Shimada M: Cytokine expression in spleen affects progression of liver cirrhosis through liver-spleen crosstalk, *Hepatol Res*, 44(12), 1217-23, 2014
- 75) Imura S, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Current status of laparoscopic liver surgery in Japan: results of a multicenter Japanese experience, *Surg Today*, 44, 1214-1219, 2014
- 76) Imura S, Shimada M, Utsunomiya T: Recent advances in estimating hepatic functional reserve in patients with chronic liver damage, *Hepatol Res*, 2014
- 77) Hanaoka J, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Sugimoto K, Saito Y, Yamada S, Asanoma M: Beneficial effects of enteral nutrition containing with hydrolyzed whey peptide on warm ischemia/reperfusion injury in the rat

- liver, *Hepatol Res*, 44(1),114-21,2014
- 78) Arakawa Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Hanaoka J: Effects of whey peptide-based enteral formula diet on liver dysfunction following living donor liver transplantation, *Surg Today*, 44(1)44-49, 2014
- 79) Iwahashi S, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Ishikawa D, Shimada M: Effects of Valproic Acid in Combination with S-1 on Advanced Pancreatobiliary Tract Cancers: Clinical Study Phases I/II, *Anticancer Research*
- 80) Kuyama H, Morine Y, Shimada M, Saito Y, Utsunomiya T, Ishibashi H, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J: Carcinogenic Potential of Biliary Epithelium of Congenital Choledochal Cyst Model in Rats: A Special Reference to HDAC Expression, *Hepatogastroenterol*, 61, 795-801, 2014
- 81) Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S, Takasu C: Homing effect of adipose-derived stem cells to the injured liver: the shift of stromal cell-derived factor 1 expressions, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 873-880, 2014
- 82) Saito Y, Mori H, Takasu C, Komatsu M, Hanaoka J, Yamada S, Asanoma M, Ikemoto T, Imura S, Morine Y, Utsunomiya T, Shimada M: Beneficial effects of green tea catechinon massive hepatectomy model in rats, *J Gastroenterol*, 49, 692-701, 2014
- 83) Yamada S, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Saito Y, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S: Trophic effect of adipose tissue-derived stem cells on porcine islet cells, *J Surg Res*, 187, 667-72, 2014
- 84) Zhu C, Ikemoto T, Utsunomiya T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Arakawa Y, Takasu C, Ishikawa D, Shimada M: Senescence-related genes may be responsible for poor liver regeneration after hepatectomy in elderly patients, *J Gastroenterol Hepatol*, 29, 1102-1108, 2014
- 85) Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Miyatani T, Mikami C: Comparisons of inflammatory cytokine expressions in drain after laparoscopic versus open surgery, *Hepatogastroenterol*, 61, 379-81, 2014
- 86) Nii A, Utsunomiya T, Shimada M, Ikegami T, Ishibashi H, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Sasaki H, Kawashima A: A hydrolyzed whey peptide-based diet ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat nonalcoholic fatty liver, *Surg Today*, 44, 2354-60, 2014
- 87) Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T: Pancreaticobiliary

- maljunction and biliary cancer, *J Gastroenterol*, 9, 2014
- 88) Itokawa F, Kamisawa T, Nakano T, Itoi T, Hamada Y, Ando H, Fujii H, Koshinaga T, Yoshida H, Tamoto E, Noda T, Kimura Y, Maguchi H, Urushihara N, Horaguchi J, Morotomi Y, Sato M, The Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Exploring the length of the common channel of pancreaticobiliary maljunction on magnetic resonance cholangiopancreatography, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22, 68-73, 2015
- 89) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H, Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 159-161, 2014
- 90) Horaguchi J, Fujita N, Kamisawa T, Honda G, Chijiwa K, Maguchi H, Tanaka M, Shimada M, Igarashi Y, Inui K, Hanada K, Itoi T, Hamada Y, Koshinaga T, Fujii H, Urushihara N, Ando H, Committee of Diagnostic Criteria of The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction: Pancreatobiliary reflux in individuals with a normal pancreaticobiliary junction: a prospective multicenter study, *J Gastroenterol*, 49, 875-881, 2014
- 91) Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Onishi H: MRI-based staging of hepatic fibrosis: Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging with magnetic resonance elastography, *J Magn Reson Imaging* 2014 Sep 15. doi: 10.1002/jmri.24760. [Epub ahead of print]
- 92) Ichikawa S, Motosugi U, Nakazawa T, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Onishi H: Hepatitis activity should be considered a confounder of liver stiffness measured with MR elastography, *J Magn Reson Imaging*, 2014 Jun 3. doi: 10.1002/jmri.24666. [Epub ahead of print]
- 93) Kumamoto T, Tanaka K, Takeda K, Nojiri K, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Ueda M, Sugita M, Ichikawa Y, Nagashima Y, Endo I: Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 28 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst: report of a case, *Surg Today*, 44, 354-358, 2014
- 94) Sato M, Matsuyama R, Kadokura T, Mori R, Kumamoto T, Nojiri K, Taniguchi K, Takeda K, Kubota K, Tanaka K, Endo I: Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 120-127, 2014
- 95) Tanaka K, Endo I: ALPPS: Short-term Outcome and Functional Changes in the

- Future Liver Remnant, *Ann Surg.* 2014 May 12. [Epub ahead of print]
- 96) Horaguchi J, Fujita N, Kamisawa T, Honda G, Chijiwa K, Maguchi H, Tanaka M, Shimada M, Igarashi Y, Inui K, Hanada K, Itoi T, Hamada Y, Koshinaga T, Fujii H, Urushihara N, Ando H: Pancreatobiliary reflux in individuals with a normal pancreaticobiliary junction: a prospective multicenter study, *J Gastroenterol*, 49, 875-881, 2014
- 97) Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, Itoi T, Shimada H: Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 21, 159-61, 2014
- 98) Takayama K, Morisaki Y, Kuno S, Nagamoto Y, Harada K, Furukawa N, Ohtaka M, Nishimura K, Imagawa K, Sakurai F, Tachibana M, Sumazaki R, Noguchi E, Nakanishi M, Hirata K, Kawabata K, Mizuguchi H: Prediction of interindividual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPS-derived hepatocytes, *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 16772-7, 2014
- 99) Hasegawa Y, Hayashi H, Naoi S, Kondou H, Bessho K, Igarashi K, Hanada K, Nakao K, Kimura T, Konishi A, Nagasaka H, Miyoshi Y, Ozono K, Kusuhara H: Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1, *Orphanet J Rare Dis*, 15. 9:89, 2014
- 100) Miyahara Y, Bessho K, Kondou H, Hasegawa Y, Yasuda K, Ida S, Ihara Y, Mizuta K, Miyoshi Y, Ozono K: Negative feedback loop of cholesterol regulation is impaired in the livers of patients with Alagille syndrome, *Clinica Chimica Acta*, 440, 49-54, 2014
- 101) Zenitani M, Ueno T, Nara K, Nakahata K, Uehara S, Soh H, Oue T, Kondou H, Nagano H, Usui N: A case of pediatric live-donor liver transplantation with a left lateral segment reduction by a linear stapler after reperfusion. *Pediatr Transplant.* 18, E197-9, 2014
- 102) Tanaka H, Fukahori S, Baba S, Ueno T, Sivakumar R, Yagi M, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y: Branched-Chain Amino Acid-Rich Supplements Containing Microelements Have Antioxidant Effects on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice, *J Parenter Enteral Nutr*, 2014 Oct 14. pii: 0148607114555160. [Epub ahead of print]
- 103) Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome KI, Kudo T, Matsuoka K, Kasahara M: Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication of liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure, *Liver Transpl*, 21, 362-8, 2015
- 104) Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Kuroda T: Long-term native liver fibrosis in