

- biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests, *J Hepatol*, 60, 1242-8, 2014
- 105) Ohashi K, Ito K, Endo T, Sugiura T, Awaya R, Goto T, Nagaya Y, Ueda H, Nagasaki R, Kato T, Saitoh S: Viral Load Before and After Exchange Transfusion in a Neonate with Hyperbilirubinemia and Congenital Cytomegalovirus Infection, *J Clin Case Rep*, 4, 343, 2014
- 106) Zhang ZH, Yang ZG, Chen FP, Kikuchi A, Liu ZH, Kuang LZ, Li WM, Song YZ, Kure S, Saheki T: Screening for five prevalent mutations of SLC25A13 gene in Guangdong, China: a molecular epidemiologic survey of citrin deficiency, *Tohoku J Exp Med*, 233, 275-81, 2014
- 107) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi SogoHaruki Komatsu, Mureo Kasahara, Atsuko Nakazawa, Tomoo Fujisawa: Neonatal liver failure owing to gestational allooimmune liver disease without iron overload, *Hepatology Research*, 2014 Jun 30. doi: 10.1111/hepr.12381. [Epub ahead of print]
- 108) Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H: Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia Hepatolithiasis Subdivision of Intractable, *J gastroenterol*, 49, 64-72, 2014
- 109) Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, Kusuhara H: Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, *J pediatr*, 164, 1217-1219, 2014
- 110) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H: Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatol res*, 44, E100-9, 2014
- 111) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y, Yano H, Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22, 217-24, 2015
- 112) Yada N, Kudo M, Kawada N, Sato S, Osaki Y, Ishikawa A, Miyoshi H, Sakamoto M, Kage M, Nakashima O, Tonomura A: Noninvasive diagnosis of liver fibrosis: utility of data mining of both ultrasound elastography and serological findings to construct a decision tree, *Oncology*, 87 Suppl 1, 63-72, 2014
- 113) Kenichi Harada, Kakuda Yuko, Yasunori SatoHiroko ikeda, Yasuni Nakanuma: Significance of oestrogen-related receptor  $\gamma$  on

- biliary epithelial cells in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol*, 67, 566–572, 2014
- 114) Yoshihiro Aiba, Kenichi Harada, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Shinji Shimoda, Hitomi Nakamura, Shinya Nagaoka, Seigo Abiru, Kiyoshi Migita, Hiromi Ishibashi, Yasuni Nakanuma, Nao Nishida, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Hiroshi Yatsuhashi, Minoru Nakamura: Systemic and local expression levels of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis, *Liver International*, 34, 679–688, 2014,
- 115) Yasunori Sato, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Yasuni Nakanuma: Histological characterization of biliary intraepithelial neoplasia with respect to pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Hepatol*, 2014
- 116) Yamamoto H, Hayashida S, Asonuma K, Honda M, Suda H, Murokawa T, Ohya Y, Lee K J, Takeichi T, Inomata Y: Single-center experience and long-term outcomes of duct-to-duct biliary reconstruction in infantile living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 20, 347–54, 2014
- 117) Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y: Changes in pathological and biochemical findings years after liver transplantation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 740–6, 2014
- 118) Miyata H, Gotoh M, Hashimoto H, Motomura N, Murakami A, Tomotaki A, Hirahara N, Ono M, Ko C, Iwanaka T, : Challenges and prospects of a clinical database linked to the board certification system, *Surg Today* [Epub ahead of print]
- 119) 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
- 120) 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
- 121) 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
- 122) 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
- 123) 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
- 124) Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption.
- 125) Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Inui A, Kusuhara H *Hepatol Res.* 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print]
- 126) 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.
- 127) 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.
- 128) 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.
- 129) 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.
- 130) 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.nut.2014.05.016. Epub 2014 Jul 8.
- 131) 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.
- 132) 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
- 133) 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
- 134) Shimada M. Highlights of topic "Intrahepatic cholangiocarcinoma: recent advancements in pathogenesis, diagnosis and treatment" *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:91-93.
- 135) 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.
- 136) 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.
- 137) 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.
- 138) 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.
- 139) 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.
- 140) 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.
- 141) 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.
- 142) 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
- 143) 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, Kusuhara H. *Hepatol Res.* 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print] PMID: 26223708
- 144) Successful 4-phenylbutyrate therapy in a preterm infant with neonatal intrahepatic cholestasis. Ito S, Hayashi H, Sugiura T, Ito K, Ueda H, Togawa T, Endo T, Tanikawa K, Kage M, Kusuhara H, Saitoh S. *Pediatr Int.* in press
- 145) 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.
- 146) 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
- 147) 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
- 148) 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
- 149) 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

150) 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.

151) 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.

#### G 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## II. 研究分担者 総合研究報告書

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その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成人期を迎える患者およびその家族にとって、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。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。



## 2. 既存の胆道閉鎖症全国登録事業の継続ならびに登録データの解析

胆道閉鎖症全国登録事業は、1989年より日本胆道閉鎖症研究会が事業主体となり実施されている。事業の事務局は東北大学小児外科に置かれ、毎年1回、各登録施設より前年に経験した本症の症例数ならびにその詳細な情報が登録用紙を用いて登録される。さらに、各症例の年次経過を台帳として管理を行い、登録後1年、5年、10年、15年、20年に追跡登録を実施する。また、経過中に肝移植を要した症例は、その時点で移植登録を行っている。

平成26年度はこれまでの登録事業の継続に加えて、既存の登録データの統計学的解析を行った上での学会発表ならびに論文発表を目指す。統計学的解析は、1989年から2011年までの2621例の葛西手術施行例を対象として、手術日齢、性別、出生順位、出生体重、在胎週数、病型、関連合併症の有無、術後利胆剤の種類および治療実施施設の状況（high volume center か否か）が予後因子となり得るかについて検討した。解析のエンドポイントは1年後自己肝生存として、Bivariate analysis ならびに multivariate logistic regression により行った。

### （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

「診断基準」、「重症度分類」および「重症度判定」を作成した。

### I. 診断基準

Aの症状を呈し、検査所見B1からB3で本症を疑い、B4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

- 1) 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。

①triangular 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4 mm以上を陽性と判定。

②胆嚢の異常：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。

- 2) 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。

## II. 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

### III. 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	-	1+	/	
胆道感染	-	1+		
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	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5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。

### IV. 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、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。

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。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的な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。

#### V. 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、2015 年度もこれまで同様に実施され、全体では 3035 例の症例が登録された。

#### 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考えられる。

#### 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) 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. 2014 Sep 12 [Epub ahead of print]

(2) Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Sato K, Jimbo T, Deie K, Koiwai K, Nomura K, Iwanaka T. : Massive hemorrhage after Kasai

portoenterostomy in a patient with a congenital extrahepatic portosystemic shunt malrotation and a double aortic arch: report of a case. Surg Today. 2013 May 9. [Epub ahead of print]

(3) 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.* 30:871-875, 2014.
- (4) Yamamoto H, Hayashida S, Asonuma K, Honda M, Suda H, Murokawa T, Ohya Y, Lee KJ, Takeichi T, Inomata Y.: Single center experience and long term outcomes of duct to duct biliary reconstruction in infantile living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 20:347-354, 2014.
- (5) Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y.: Changes in pathological and biochemical findings years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85:740-746, 2014.
- (6) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦:【小児肝胆瘻疾患のトランジション】小児肝疾患の外科的治療 葛西手術. *肝・胆・膵* 69:519-525, 2014.
- (7) 仁尾正記:胆道閉鎖症. *日小外会誌* 50周年記念号210-212, 2014.
- (8) 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.
- (9) 顧艶紅, 松井陽:胆道閉鎖症のスクリーニング. *小児科* 55:1191-1197, 2014.
- (10) 柳佑典, 松浦俊治, 林田真, 田口智章:重症肝肺症候群を合併した胆道閉鎖症に対し生体肝移植を施行した1例. *日小外会誌* 50:900-905, 2014.
- (11) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記:【肝胆膵・術後病態を学ぶ】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.
- (12) 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
- (13) 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.
- (14) 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. *移植* 49:261-274, 2014.
- (15) 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* 1115:334-337, 2014.
- (16) 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.
- (17) Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29:1091-1095, 2013.
- (18) Okamura A, Harada K, Nio M, Nakamura Y: Participation of natural killer cell in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia. *J Clin Pathol.* 66:99-108, 2013.
- (19) Okamura A, Harada K, Nio M, Nakanuma Y: Interleukin 32 production associated with biliary innate immunity and proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of cholangitis in biliary atresia. *Clin Exp Immunol.* 173:268-275, 2013.
- (20) Zhao J, Wang J, Qiu L, Yang H, Diao M, Li L, Matsui A, Gu YH.: Clinical study for screening biliary atresia by infant color card in Beijing. *Chinese J Neonatol.* 29:55-59, 2014.
- (21) Suzuki T, Hashimoto T, Hussein MH, Hara F, Hibi M, Kato T.: Biliary atresia type I cyst and choledochal cyst: can we differentiate or not? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 20:465-470, 2013.
- (22) Ando H, Takada T: Cystic Disorders of the Bile Ducts. P 1397-1404, 2013. In Shackelford's *Surgery of the Alimentary Tract*. 7th edition Elsevier Saunders Philadelphia ed. Charles J. Yeo, Jeffrey B. Matthews, David W. McFadden, John H. Pemberton, Jeffrey H. Peters.

- (23) Ando H. : Choledochal cyst. P 18-32, 2013. in Surgical Gastroenterology and Liver Transplantation Surgery of the Bile Ducts. Elsevier India. Mumbai. ed. Samiran Nundy, V.K.
- (24) Fukuda K, Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Karaki C, Hamano I, Uchida H, Kitagawa H. : Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation. *Pediatr Transplant.* 17:E62-E66, 2013.
- (25) Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S. : Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant.* 13:1830-1839, 2013.
- (26) Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A: Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 29(10): 989-993, 2013.
- (27) 仁尾正記, 佐々木英之:胆道閉鎖症の根治手術, スタンダード小児外科手術, メジカルビュー社, 244-249, 2013
- (28) 仁尾正記:日本胆道閉鎖症研究会と全国登録制度について, 新・胆道閉鎖症のすべて, 胆道閉鎖症の子どもを守る会・東京, 80-84, 2013.
- (29) 安藤久實:内科学 第10版 良性胆道閉塞(狭窄)1胆道閉鎖症. 朝倉書店 矢崎義雄編集. 1209-1211, 2013.
- (30) 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
- (31) 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
- (32) 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
- (33) 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
- (34) 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
- (35) 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
- (36) 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
- (37) 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

総合研究報告書

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 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臓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マ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、胆道癌の発生の原因の可能性はある(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、腹部腫瘍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母地であり、若年での癌発症例もあるため、診断確定後は早期手術の実施を提案する(推奨度 2、レベルC)。
- 新生児や乳児では、有症状例は可及的早期に、無症状例は肝機能等を慎重に観察し、3～6 ヶ月頃まで待機して手術を行うことを提案する(推奨度 2、レベルC)。

### CQ-IV-2 蛋白栓の処理はどうしたら良いか？

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

### CQ-IV-3 先天性胆道拡張症の手術法は？

#### Q1 先天性胆道拡張症で最も推奨される手術法は何か？

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

#### Q2 膵内胆管はどこまで切除するのが適切か？

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

#### Q3 拡張部が肝内胆管におよぶ場合、どこまで切除するのが適切か？

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

### CQ-IV-4 肝門部・肝内胆管の狭窄はどう対処したら良いか？

#### Q1 肝門部・肝内胆管の狭窄に対する対処は初回手術時に必要か？

- 肝外胆道切除後の肝内結石の原因となることがあるため、肝外胆道切除時に対処することを推奨する(推奨度 1、レベルC)。

#### Q2 胆管狭窄に対する適切な対処法は？

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

#### Q3 肝門部から到達できない狭窄に対する適切な対処法は？

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

#### CQ-IV-5 先天性胆道拡張症における胆道再建の方法は？

##### Q1 推奨される胆道再建法は何か？

- 胆道再建に用いる腸管は空腸と十二指腸に大別でき、再建法として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）。

#### D. 考察

本研究の先天性胆道拡張症の診断・治療ガイドライン作成に当たり、この疾患の明確な定義、診断基準が無いことが判明し、まず定義と診断基準を確立する必要性に迫られた。この問題は、日本膵・胆管合流異常研究会の診断基準検討委員会の尽力により、「先天性胆道拡張症の診断基準 2015」として策定することが出来た。

また、診療に関する部分は、膵・胆管合流異常と重なる部分が非常に多く、今回は、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、CBD に関係する部分を抜粋、引用する形でガイドライン作成を進めた。今回は、文献をブラッシュアップし、Minds2014 に沿うようにエビデンスレベル決定、推奨度決定を行ったが、この部分が難しかった。一番の問題は、CBD に関しては、エビデンスレベルが高い文献が非常に少ないことである。本ガイドラインの推奨度に関しても、文献的には推奨度が付けにくいステートメントは、エキスパートオピニオンを考慮して、決定した部分も有った。

特に、CQ-IV-5 の Q1 の推奨される胆道再建法の部分が各委員の意見がまとまらず、最後まで調整に難航した。これは、欧米では肝管十二指腸吻合施行例が多いことと、2013 年の JPS に発表された Roux-en-Y 肝管空腸吻合と肝管十二指腸吻合をシステマティックレビューによるメタアナリシスで検討した報告で、両者に逆流性胃炎の発生以外で差がなかった結果から、文献的には CBD の再建法はどちらでも良いとなることが原因であった。これに関しては分担者間で再検討し、最終的には、腹腔鏡手術の普及により、欧米では手技的な理由で肝管十二指腸吻合が選択されることが多いが、本邦では大多数の施設で Roux-en-Y 肝管空腸吻合