

**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）。

**<解説>**

早期合併症には出血、膵液瘻、急性膵炎、消化管出血、イレウスなどがあるが頻度は高くない。膵内胆管の剥離操作により術後の急性膵炎や膵液瘻がまれにみられることがあるが、その多くは保存的治療で軽快する。

晩期合併症には胆管炎、肝内結石、膵石や膵炎などがあり、また胆道癌の発生例も報告されている。胆管炎や肝内結石は吻合部狭窄、肝内胆管狭窄、肝内胆管拡張の遺残による胆汁うっ滞が原因であることが多い<sup>1)</sup>。特に肝内胆管拡張のある IV-A 型が多く、頻度は施設間での手術手技の違い、あるいは追跡期間によって差があるが、肝内結石は約 10%前後の報告が多い<sup>1-5)</sup>。嚢胞切除後の急性あるいは慢性膵炎は膵内遺残胆管、拡張した共通管、複雑な膵管形態、膵管癒合不全などを原因とする。

嚢胞切除後の遺残胆管癌、すなわち肝側の遺残肝管や肝内胆管からの発癌や膵内遺残胆管からの発癌が新たな問題となっている。嚢胞切除後の発癌は約 0.7%で一般の 120~200 倍高率であるとの報告<sup>6,7)</sup>もある。胆管消化管吻合自体が胆管癌の危険因子ではあるが<sup>8)</sup>、繰り返す胆管炎や肝内結石、あるいは膵内胆管の不適切な切離による嚢胞遺残を原因とすることが多い<sup>6,7)</sup>。

**文献**

- 1) Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *Pediatr Surg* 1995 ; 30 : 478-481. (case series)
- 2) Chijiwa K, Tanaka M. Late complications after excisional operation in patients with choledochal cyst. *J Am College Surg* 1994 ; 179 : 139-144. (case series)
- 3) Saing H, Han H, Chan KL, et al. Early and late results of excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 1999 ; 32 : 1563-1566. (case series)
- 4) Tsuchida Y, Takahashi A, Suzuki N, et al. Development of intrahepatic biliary stones after excision of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 2002 ; 37 : 165-167. (case series)
- 5) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 先天性胆道拡張症. 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. *胆と膵* 2010 ; 31 :

1319-1323. (case series)

6) Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999 ; 6 : 207-212. (case series)

7) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999 ; 126 : 939-944. (case series)

8) Strong RW. Late bile duct cancer complication biliary-enteric anastomosis for benign disease. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 472-474. (case series)

#### 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）。

#### <解説>

「膵・胆管合流異常における予防的治療は必要か」というクリニカルクエスチョンが設定されている胆道癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、「胆管拡張型では胆管癌の合併頻度が高く、予防的な胆嚢摘出と肝外胆管切除の有用性が期待できる可能性がある」とされ、「胆管非拡張型は胆嚢癌のリスクファクターであり、予防的胆嚢摘出術が推奨される」となっている。このように、膵・胆管合流異常における分流手術は標準術式と認識されているが、分流手術の長期成績に関しては、吻合部狭窄<sup>2)</sup>や肝内結石の発生<sup>3,4)</sup>をはじめ種々論じられている。なかでも、分流手術後に肝内胆管、吻合部肝管、遺残膵内胆管に癌が発生したとの報告が増加している<sup>5-8)</sup>。一方、胆管非拡張型膵・胆管合流異常に関しては、分流手術が必要であるとする報告<sup>9-11)</sup>と、必要でないとする報告<sup>12-14)</sup>がある。これらを背景に、分流手術の有無によって胆管癌の発生頻度が異なるのか否かの検討は極めて重要であり、かつ先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常を個別に考える必要がある。

先天性胆道拡張症ならびに胆管非拡張型膵・胆管合流異常の分流手術、非分流手術後の胆管癌発生についての大規模研究はない。

日本膵・胆管合流異常研究会の1990年から2007年までの18年間の先天性胆道拡張症の成人997例のうち、診断時胆管癌を併存していた症例は79例(7.9%)である<sup>15)</sup>。これは、先天性胆道拡張症診断時の胆管癌併存率であるが、先天性胆道拡張症に対して分流手術を施行しない場合に、将来的に胆管癌が発生する可能性のある頻度として参考になる。一方、先天性胆道拡張症に対する分流手術後の胆管癌の発生については、Watanabeら<sup>16)</sup>は0.7%、竹下ら<sup>17)</sup>は145例中2例(1.4%)、大塚らは<sup>18)</sup>は65例中2例(3.1%)と報告し、さらに、Kobayashiら<sup>19)</sup>は56例中3例(5.4%)の発生率を報告するとともに分流手術により胆管癌発生相対的危険度は低下しないとしている。いずれも症例数が少なく確定的な発生率に言及することは適切ではない。一方、現在ほとんど施行されていないが、いわ

ゆる「内瘻術」後の胆管癌発生率に関して、**Todani** ら<sup>20)</sup>は内瘻術後 10 年までに 3 分の 2 以上が発癌し、内瘻術後に癌が発生する年齢は、手術が施行されずに発見された癌発症年齢よりも 15 歳も若かったと報告している。内瘻術は非切除拡張胆管内に腸液が流入することから、先天性胆道拡張症において拡張胆管になんらかの操作を加えない場合とは病態は異なるものの、少なくとも現時点では非分流手術後の胆管癌発生頻度は、分流手術後より高いと考えてよいと思われる。

## 文献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会. エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン [第 1 版]. 東京 : 医学図書出版. 2007 : 23-31. (CPG)
- 2) 浜田吉則, 佐藤正人, 上辻章二, ほか. 先天性胆道拡張症の初回手術術式—再手術症例からの検討. 日臨外会誌 1992 ; 53 : 2631-2637. (case series)
- 3) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 成人の先天性胆道拡張症術後長期成績からみた肝内結石. 胆と膵 2008 ; 29 : 921-925. (case series)
- 4) **Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, et al. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. J Pediatr Surg 1995 ; 30 : 478-481. (case series)**
- 5) **Tsuchida A, Kosuya K, Endo M, et al. High risk of bile duct carcinogenesis after primary resection of a congenital biliary dilatation. Oncol Rep 2003 ; 10 : 1183-1187. (case series)**
- 6) 渡辺泰宏. 分流手術と予後—術後発癌の防止に向けて—. 小児外科 2004 ; 36 : 495-500.(EO)
- 7) 祝迫恵子, 浮草 穰, 端 裕之, ほか. 先天性胆道拡張症に対する胆管切除 8 年後に膵内遺残胆管に発生した管状腺癌の 1 例. 胆と膵 2007 ; 28 : 149-153. (case report)
- 8) 関戸 仁, 佐野 渉, 一万田充洋, ほか. 胆嚢摘除後 40 年以上経過して胆管癌を合併した胆管非拡張型膵・胆管合流異常の 1 例. 胆と膵 2010 ; 31 : 329-332. (case report)
- 9) 松原俊樹, 船曳孝彦, 落合正宏, ほか. 胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の治療上の問題点—分流手術とその考え方— 胆と膵 2001 ; 22 : 493-498. (case series)
- 10) 原 均, 森田眞照, 左古昌蔵, ほか. 胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の治療上の問題点—分流手術の必要性—. 胆と膵 2001 ; 22 : 499-503. (case series)
- 11) **Hara H, Morita S, Ishibashi T, et al. Surgical treatment for non-dilated biliary tract with pancreatico-biliary maljunction should include excision of the extrahepatic bile duct. Hepatogastroenterology 2011 ; 48 : 984-987. (case series)**
- 12) 吾妻 司, 羽生富士夫, 中村光司, ほか. 胆管非拡張型膵・胆管合流異常の外科治療に関する検討. 日消外会誌 1996 ; 29 : 806-812. (case series)
- 13) **Sugiyama M, Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. Br J Surg 1998 ; 85 : 911-916. (case series)**

- 14) Aoki Y, Tsuchida A, Kasuya K, et al. Is preventive resection of the extrahepatic bile duct necessary in case of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the bile duct? *Jpn J Clin Oncol* 2001 ; 31 : 107-111. (case control study)
- 15) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, ほか. 全国集計からみた先天性胆道拡張症. 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵* 2010 ; 31 : 1293-1299. (case series)
- 16) Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999 ; 6 : 207-212. (case series)
- 17) 竹下信啓, 太田岳洋, 新井田達雄, ほか. 先天性胆道拡張症に対する胆道再建はどうするべきか—各種胆道再建術式の検討— *胆と膵* 2010 ; 31 : 1301-1306. (case series)
- 18) 大塚英郎, 吉田 寛, 元井冬彦, ほか. 先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常に対する術後の問題点—術後合併症からみた先天性胆道拡張症手術の問題点—. *胆と膵* 2010 ; 31 : 1319-1323. (case series)
- 19) Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, et al. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999 ; 126 : 939-944. (case series)
- 20) Todani T, Watanabe Y, Toki A, et al. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operation. *Surg Gynec Obstet* 1987 ; 164 : 61-64. (case series)

## 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

研究分担者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 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  
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

### 研究要旨

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の一つである Alagille 症候群については、平成 21～23 年度の厚生労働省研究班によって、遺伝学的知見を加味した新たな「診断基準の作成」と全国疫学調査による実態把握が行われた。平成 26 年度から開始された本研究班によって策定された「重症度分類」は、関連する学会の承認を得ることができた。診断基準と今回策定した重症度分類を含む資料を厚生労働省の指定難病検討委員会に提出し、本症は平成 27 年 7 月 1 日からの第二次実施分の指定難病に承認された。また、これと関連して、一般利用者向け／医療従事者向けの「病気の解説」および「FAQ」を作成し、難病情報センターのウェブサイト上に近日中に公開予定である。

### A. 研究目的

本研究の目的は、本症に関する標準的な情報を広く周知し、予後や QOL の改善に寄与すること、また指定難病の検討に資するために本症の重症度分類を定めることにある。

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患は、早期診断と適切な治療によって生命予後や QOL (quality of life) の改善が期待できる。しかし Alagille 症候群（以下、本症）は、患者自身やその家族、一般の小児科医・小児外科医、1 ヶ月健診を行っている産科医、成人後に診療を担当する内科医に十分に認知されているとはいえない。そのため、必要な医療を受けられていない患者も一定数存在すると思われる。本症の正確な情報を広く公開し、認知度を高めることで早期診断や治療に結びつくことが期待される。

また、指定難病として患者支援が受けられれば、患者の健康増進や健全な発育の促進、スムーズな移行期医療の実現、公平・公正な医療制度の確立、重症化の回避や不必要な治療の低減による医療費抑制、効率の良い治療研究の推進など、さまざまな成果が期待できる。指定難病に追加されるた

めには、診断基準や重症度分類の策定が求められている。

本症は、平成 21～23 年度の厚生労働省研究班「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班」によって全国疫学調査が実施され、日本全国の患者数は 200～300 名程度と推計された。さらにその時の研究班で策定された診断基準は日本小児栄養消化器肝臓学会で既に承認されている。また、本症及び本症と鑑別を要する乳児胆汁うっ滞症全体に関する診断指針も策定された。この指針は日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ上に掲載され、医療関係者に広く利用されている。一方、重症度分類については、世界的に未だ定まっていない。

### B. 研究方法

本症は肝臓のみならず、心・血管奇形、腎臓の発生異常、中枢神経異常、成長発達障害など多系統の臓器に障害をきたす遺伝性疾患である。本症の生命予後や QOL には、無症状の者から肝移植や心臓手術など侵襲的治療が必要な者まで大きな

個体差がある。さらに罹患臓器の障害分布やその程度にも個人差が大きく、例えば重篤な肝障害があっても心臓や腎臓には全く障害のない場合も少なくない。そこで、主に予後を規定する主要な罹患臓器、すなわち肝病変、心・血管病変、腎病変、頭蓋内血管病変について個別に重症度を定め、本症全体の重症度は、最も重症度の高い臓器病変の重症度を採用することとした。

重症度分類を定めるために、まず PubMed でキーワード” Alagille syndrome” を用いて文献検索を行った。重症度分類の記載があればそれに準拠することとした。しかし、世界的に適切な基準がなかったため、罹患年齢や基本病態において共通点の多い他の希少難治性疾患の重症度分類と整合性をとるように配慮して重症度分類を定めた。

また、本研究班の研究内容をわかりやすくまとめ、病気の解説（一般利用者向け／医療従事者向け）やFAQ（よくある質問と回答）を作成した。

### C. 研究結果

本症の重症度分類において、主に予後に大きくかわる肝病変、心・血管病変、腎病変、頭蓋内血管病変について、各々の重症度分類を策定した。

それぞれの項目ごとに、治療を必要とするか、日常生活の制限や介護を必要とするかなどに主眼を置いて、軽症から重症の順に、軽症者、重症度 1、重症度 2、重症度 3 の 4 段階に分類した。

PubMed でキーワード” Alagille syndrome” を用いて文献検索を行ったところ、表示された文献は 758 報で、基礎研究を除いた文献について検討した。胆汁うっ滞に関する文献は 59 報、心・血管病変に関する文献は 22 報、腎病変に関する文献は 17 報、頭蓋内血管病変に関する文献は 24 報見いだされた。このうち、本症の重症度分類に主眼を置いた報告はなかった。患者の QOL についての報告が 2 報あり、身体面・心理面・社会面など多角度からスコア化する PedQL 4.0 や CHQ-PF50 が用いられていたが、心理面や社会面の評価は難しいこと、他疾患では採用されていないことなどから、今回の趣旨には沿わないと判断した。肝病

変や心・血管病変については、症例報告などで重症度を記載している文献も散見されたが、統一されていなかった。腎病変、頭蓋内血管病変については、症例報告数が少なく、重症度の詳細もほとんど記載されていなかった。

肝病変の重症度は、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会に提出された胆道閉鎖症の重症度分類に準じて一部を改変して作成した。ただし、門脈圧亢進症に関する重症度は、ガイドライン 2013 に合わせて変更した。心・血管病変については、患者の QOL を総合的に評価するために一般的に使用されている NYHA (New York Heart Association) 心機能分類に基づき重症度を設定した。本症の腎病変については、異形成腎、腎血管性高血圧症、尿細管性アシドーシスなど、多彩な病態が存在することが知られている。しかし、最終的な QOL は慢性腎臓病 (CKD, Chronic Kidney Disease) の分類によって重症度を判定するのがよいと考え、指定難病検討委員会に提出された「多発性嚢胞腎」と同様に、CKD 重症度分類ヒートマップを利用した。頭蓋内血管病変の重症度は、全身状態の指標として Performance Status を用いた。

### D. 考察

本症は多彩な臓器障害を伴う疾患であり、重症度も軽症から肝移植を必要とする重症例まで幅広い。また、JAG1 や NOTCH2 という 2 つの病因遺伝子が知られているが、遺伝子型と表現型は必ずしも相関しない。このため、重症度分類は罹患臓器ごとに設定した。本症全体の重症度は、最も重症度の高い臓器病変によって決めることとした。診断基準および重症度分類の策定は、難治性疾患に罹患した患者の健康状態の把握、支援体制の構築に役立つと確信する。さらに、医療水準の向上だけではなく、医療費助成、医療費抑制、成人期への移行などに寄与するものと考えられる。本研究により、指定難病として医療費助成が開始され、また、重症度分類は、新規申請用臨床調査個人票として利用され、患者情報の集積が図られている。

これらを利用して、本症の研究も進展することが期待される。また、指定難病の決定とリンクして、難病情報センターのウェブサイト上に本症に関する解説が公開されるので、さらなる医療水準の向上や効率の良い医療支援が期待される。

一般小児科医の診断支援を目的として、日本小児栄養消化器肝臓学会のウェブサイト上に公開された「乳児黄疸ネット」についても、Alagille症候群についての記載を今後更新する予定である。予定している主な更新内容は、「診断基準(案)」は正式に日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得たため「診断基準」とすることや、全国調査の結果に基づいた記載に更新する(例:後部胎生環は海外に比べて少ない)、新しく策定した重症度分類を記載する、診断支援のための新しい情報に更新する(例:腎疾患検索の重要性)、などである。これらは、医療水準の向上や効率の良い支援体制の構築、研究の推進などに寄与するものと考えられる。

## E. 結論

Alagille症候群の重症度分類を作成し、診断基準とともに日本肝臓学会、日本小児栄養消化器肝臓学会に提出し、承認を得た。また、医療費助成の対象となる指定難病を検討する厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会に、診断基準および重症度分類案を合わせて検討資料として提出した。その結果、第二次実施分(平成27年7月1日施行)の指定難病に決定した。

また、難病情報センターウェブサイトの本症に関する解説やFAQを既に作成しており、近日中に公開される予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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 U S A. 2014; 111(47): 16772-7.

### 2. 学会発表

- 1). 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文教, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之: 疾患特異的iPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた進行性家族性胆汁うっ滞症2型の病態再現, 第87回日本生化学会大会, 2014年10月, 京都
- 2). 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文教, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之: 進行性家族性胆汁うっ滞症2型の疾患特異的iPS細胞を用いた研究, 第118回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
- 3). Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama, Shigemi Isoyama, Emiko Noguchi, Masato Shinkai, Masashi Tachibana, Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata, Ryo Sumazaki, Hiroyuki Mizuguchi, The 11<sup>th</sup> Asian Society for Pediatric Research (ASPR2015), 2015-04, Osaka, Japan.
- 4). 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: 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, 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本
- 5). 今川和生, 谷川健, 鹿毛政義, 須磨崎亮: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型のiPS細胞由来分化誘導肝細胞を用いた病態再現とフェニル酪酸の薬効評価, 第51回日本肝臓学会総会, 2015年5月, 熊本

- 6). 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 谷川健, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文教, 鹿毛政義, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之:進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた BSEP スプライシング異常の解析, 第 32 回日本小児肝臓研究会, 2015 年 7 月, 米子
- 7). 今川和生, 谷川健, 新開真人, 鹿毛政義, 須磨崎亮, :進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の疾患モデルー iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた解析ー, 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2015 年 10 月, 広島
- 8). Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama, Shigemi Isoyama, Ken Tanikawa, Masato Shinkai, Masayoshi Kage, Kenji Kawabata, Ryo Sumazaki, Hiroyuki Mizuguchi:Human iPSC-derived hepatocyte-like cells generated from patients with bile salt export pump deficiency recapitulate the phenotype of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, 2015-11, San Francisco

#### H. 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



進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究

研究分担者（順不同）	近藤 宏樹	近畿大学医学部奈良病院	小児科	講師
	虫明聡太郎	近畿大学医学部奈良病院	小児科	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部		教授
	乾 あやの	済生会横浜市東部病院	小児肝臓消化器科	・部長
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院保健学科		准教授
研究協力者（順不同）	林 久允	東京大学大学院薬学系研究科	分子動態学教室	・助教
	鈴木 光幸	順天堂大学大学院医学系研究科	小児科学	・助教
	別所 一彦	大阪大学大学院医学系研究科	小児科学	・助教
	長谷川泰浩	大阪大学大学院医学系研究科	小児科学	・医員

研究要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）における全国調査を行い、およその PFIC 患者数およびその全国分布が明らかとなった。今後、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を明らかとし、PFIC の診療ガイドライン作成につなげていきたい。

A. 研究目的

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC）は、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。特徴としては、直接ビリルビン、血清胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、 $\gamma$  GTP 値は正常もしくは軽度高値のみである。Byler 病が疾患の基礎概念になったが、その後分子生物学の発展により原因遺伝子のことなる 3 つの型に分類された。いずれも慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。1969 年に米国ユダヤ人家系の家族性肝内胆汁うっ滞症が報告された。その家系の名前をとって Byler 病とよばれたが、これが PFIC の臨床概念のもとになった。

乳児期に発症し、直接ビリルビン高値、小腸吸収障害、成長障害、致死性胆汁うっ滞を呈する。

PFIC 1 型 (PFIC1; Byler 病) は 18q21 に存在する *ATP8B1* 遺伝子にエンコードされたアミノリン脂質の輸送にかかわる FIC1 の異常によって発症する。PFIC 2 型 (PFIC2) は染色体 2q24 に位置する *ABCB11* 遺伝子にエンコードされた胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の異常によって発症する。PFIC 3 型 (PFIC3) は染色体 7q21 に位置する *ABCB4* 遺伝子にエンコードされた MDR3 (multidrug resistance 3) の異常によって発症する。

PFIC は肝細胞から胆汁中への胆汁酸トランスポートの異常のため、乳児期から慢性の

肝内胆汁うっ滞とそれに伴う成長障害、睡眠障害を伴う著明な搔痒感、脂溶性ビタミン欠乏症を呈し、肝硬変・肝不全へと進行性の経過をとる。PFIC1では、さらに *ATP8B1* 遺伝子が複数臓器に発現するために肺炎、難聴、下痢などの多彩な症状を呈する。生存率は5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。現状では根本的な治療は存在しない。その一方で、肝細胞における Bile salt export pump (BSEP) の機能低下が PFIC1 の胆汁うっ滞に関与することが観察されている。

これまでの研究で、われわれは尿素サイクル異常症 (UCD) 治療薬として日本では2012年に薬価収載されたフェニル酪酸 (4PB) が、ラットにおいて毛細胆管膜上における BSEP 発現量を顕著に増加させ、肝細胞内から胆汁中への胆汁酸排泄の促進作用を有することを示した (Hayashi et al. *Hepatology*, 2007)。また、肝内胆汁うっ滞の動物モデルにおいて、4PB を投与した場合には、BSEP の発現量低下が抑制され、胆汁流が回復すること、すなわち肝内胆汁うっ滞が軽減することも明らかとした。従って、4PB がヒトに対しても BSEP の発現量を増加させ、肝内胆汁うっ滞を改善する可能性が期待された。そこでわれわれは先行研究として、PFIC2 型患者 1 例、PFIC1 型患者 3 例に対して 4PB の投与を行った。PFIC2 型患者では、6 か月間の投与において肝機能、胆汁うっ滞の著明な改善が認められ、生化学検査値は正常化し、肝組織病理像も観察された (Hayashi et al. *J Pediatr*. 2014)。一方、PFIC1 型患者では、肝機能、胆汁うっ滞の改善は得られなかったが、搔痒感の著明な改善を得て、皮膚所見の改善および夜間の睡眠の中断が消失し熟睡を得ることができた

(Hasegawa et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2014)。

PFIC の診療に関するガイドラインは存在せず、PFIC の日本における症例数、発生頻度、自然歴などの疫学調査に必要性が増してきて

おり、今回われわれは、日本小児栄養消化器肝臓学会、厚生労働省・仁尾班から全面的な支援を受けており、本研究の結果をうけ、PFIC の症例数に関するアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

まず一次アンケートとして日本小児栄養消化器肝臓学会・運営委員会で承認を受け、関連施設 207 施設にアンケートを送付した。さらに、二次アンケートとして症例を有すると回答した 20 施設に現在通院している、もしくは以前通院していた PFIC 患者につきカルテ調査を各施設の倫理委員会にはかり承認が得られた施設から順次カルテ調査を実施した。

(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を受け、承認を得られた上で実施している。

## C. 研究結果

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。

## D. 考察

全世界的な疫学としては、2009年の *Orphanet Journal of Rare Diseases* では5万から10万出生に1名の患者発生率が推測されている。また2010年の *Journal of Hepatology* 誌に掲載された報告によれば全世界における調査で、生存率は5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。一方で本邦では全国の医療施設における栄養消化器肝臓分野を専門とする医師においてまれな疾患ではないにもかかわらず、本邦においては症例報告が散見される

のみであり、正確な患者数、病歴、予後などのみではなく、推測されるような疫学も存在しない。

現在の取り組みとして、今回の一次アンケート調査から、およそのPFIC患者数およびその全国分布が明らかとなった。さらに、カルテ調査に関しては、倫理審査を通過した施設から順次進行中である。また、PFICの診療ガイドライン作成につなげることを目的としたPFICの診断・治療に関わるエキスパートを集めた診断ボード(PFIC board)を立ち上げた。また、PFICの肝病理組織像を共有するための病理コンセンサス会議を実施した。これらの活動を通じて、日本人における正確な自然歴や現在における診療の実態を調査結果から明らかとし、世界に情報発信するとともに、同時に診療指針の作成すべく取り組んでいる。

## E. 結論

日本国内におけるPFIC患者数が、ほぼ把握できたと考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. O Hasegawa Y\*, O Hayashi H\*, §, Naoi S, O Kondou H §, O 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.* 2014 15; 9:89. (\*:equally contribution, §:co-corresponding author). 本研究は、フェニル酪酸ナトリウムがPFIC1の症状を著明に改善し、本疾患に対する世界初の特効薬となる可能性を探索的臨床研究から証明したものである。東京大学・大阪大学から共同でプレスリリースされ、毎日新聞(朝刊28面「小児肝臓難病に有効薬」、2014.7.17)な

どに掲載された。

2. Naoi S\*, O Hayashi H\*, §, Inoue T, O Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, O Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, and Kusuhara H. Improved liver dysfunction and relieved intractable pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Pediatr.* 2014 164(5): 1219-1227. e3 (\*: equally contribution, §:corresponding author)

本研究は、フェニル酪酸ナトリウムがPFIC2の症状を著明に改善し、本疾患に対する世界初の特効薬となる可能性を探索的臨床研究から証明したものである。東京大学からプレスリリースされ、日本経済新聞(朝刊38面「子供の肝臓病 東大チームなど 別の病気の薬有効」、2014.2.18)、産経新聞(朝刊28面「東大、小児肝臓病治療の有効性確認」、2014.2.14)、他多数の地方紙に掲載された。

3. Impaired Hepatic Uptake by Organic Anion-Transporting Polypeptides Is Associated with Hyperbilirubinemia and Hypercholanemia in Atpl1c Mutant Mice. Matsuzaka Y, O Hayashi H, Kusuhara H. *Mol Pharmacol.* 2015 Dec; 88(6):1085-92 PMID: 26399598

4. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption.

O Hayashi H, Naoi S, Hirose Y, Matsuzaka Y, O Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, O Kage M, O Inui A, Kusuhara H. *Hepatol Res.* 2015 Jul 29. doi: 10.1111/hepr.12561. [Epub ahead of print]

PMID: 26223708

5. 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*

## 2. 学会発表

1. 4-Phenylbutylate ameliorates liver fibrosis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 2 and pruritus in patients with PFIC type 1. ○Hasegawa Y, ○Kondou H, Naoi S, ○Bessho K, Ukitsu M, Sasaki M, Tsunoda T, Inui A, Nagasaka H, Miyoshi Y, ○Hayashi H. EASL The International Liver Congress™ 2014 49th Annual Meeting of the European Association For The Study of The Liver: 14.04.09-13, London (EASL ILC 2014 Young Investigator Full Bursary)

2. ○長谷川泰浩、○近藤宏樹、○別所一彦、○林久允、直井 壯太朗、里村宜紀、小西暁子、安田紀恵、三善陽子、大藪恵一：フェニル酪酸は進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型の強い搔痒感を改善する，第118回日本小児科学会学術集会 2015/4/18

3. ○林久允、直井壯太朗、廣瀬友、松阪佑介、井上建、○谷川健、五十嵐浩二、長坂博範、○鹿毛政義、滝川一、○乾あやの、楠原洋之：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対するフェニル酪酸の治療効果の検証，第118回日本小児科学会学術集会 2015/4/19

4. ○林久允：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症の特効薬の開発，第29回日本薬物動態学

会 ワークショップ プログラム 2015/5/15

5. ○林久允：ワークショップ「トランスポーターを標的とした疾患治療」胆汁酸トランスポーターBile salt export pumpを標的とした創薬研究，第31回日本DDS学会学術集会 2015/7/2

6. ○林久允：JDDW 2015：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する特効薬開発を指向したドラッグリポジショニング研究，シンポジウム2「小児の肝疾患 臨床・研究の up to date」 2015/10/8

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## ウイルソン病に関する研究

研究分担者 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授

### 研究要旨

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病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を構築することを目的として、本疾患の診療ガイドラインが2つのグループにより作成され、発表された。

共同研究者 小川絢子 東邦大学医療センター大橋病院小児科

### A. 研究目的

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性銅代謝異常症の代表的疾患である。肝臓をはじめ、中枢神経、角膜、腎臓などに銅の過剰な蓄積が生じ、種々の臓器障害をきたす。無治療にて放置されれば、その予後は極めて不良である。しかし、本症は治療可能な数少ない遺伝病の一つである。銅キレート薬、亜鉛薬ならびに低銅食による治療法が確立されており、早期から適切な治療が行われれば、十分な社会復帰、あるいは発症の予防が可能である。本症の予後を良好なものとするためには、早期発見・診断と的確な治療が極めて重要である。

本研究は、非専門の医師であってもウイルソン病の診断と治療を的確かつ円滑に行えるよう、本症の診療ガイドラインを作成するものである。

### B. 研究方法

過去のウイルソン病に関する内外の文献を収集し、その内容ならびに2005年から2008年に行った「ウイルソン病全国調査」の成績を基に診療ガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は診療ガイドラインの作成であり、本疾患患者やその家族などが直接研究対象者になるわけではない。そのため倫理面の問題は存在しない。

### C. 研究結果

ウイ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イ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。

### D. 考察

2012年に日本先天代謝異常学会の「診断基準策定委員会」は、新生児マススクリーニング対象疾患に対する診療ガイドラインの作成に着手した。ウイルソン病は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、疾患頻度が高く治療法も確立されていることより、本疾患に関する診療ガイドラインを作成することとなった。この作業は、厚生労働科学研究費補助金「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究（遠藤班）」の分担研究として行われた。2013年12月にはウイルソン病ガイドラインの原案が示され、同月に行われた平成25年度第2回班会議にて報告された。その後、委員会内での相互査読や記載形式の統一化をへて、2015年に出版された。

また日本小児栄養消化器肝臓学会においても、2012年頃より「ウイルソン病診療ガイドライン作成ワーキンググループ」が発足し、本症に診療ガイドラインの作成を行っている。こちらのグループのガイドラインも2015年に出版された。

## E. 結論

ウイルソン病に関しては、2015年に2つのグループから診断ガイドラインが発表された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1). 清水教一ほか：Wilson 病. 新生児マスキ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
- 2). 清水教一：銅代謝異常症. 日臨 (別冊：神経症候群Ⅲ)：703-707, 2014
- 3). 清水教一：Wilson 病. 小児診療増刊号「小児の治療指針」77 Suppl.：552-553, 2014

### 2. 学会発表

- 1). 小西弘恵, 清水教一, 梶山亜希子, 中村孝裕, 那須野聖人, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔：幼児期早期に診断された発症前型 Wilson 病の治療に関する検討. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4
- 2). 中澤祥子, 清水教一, 朴殊亨, 小西弘恵, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔：Wilson 病の発症年齢と初発症状に関する検討. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4
- 3). 朴殊亨, 清水教一, 中澤祥子, 小川絢子, 藤原順子, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔：思春期の服薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型 Wilson 病の1例. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4
- 4). 清水教一, 中澤祥子, 小西弘恵, 青木継稔：神経症状を呈する Wilson 病症例の初発症状

に関する検討. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014.5

- 5). 清水教一, 三嶋典子, 青木継稔：酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験した Wilson 病症例に関する検討. 第25回日本微量元素学会学術集会, 岡山, 2014.7
- 6). 清水教一, 小川絢子, 三嶋典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔：MC-Bank 患者登録からみた日本人 Wilson 病患者の実態に関する検討. 第56回日本先天代謝異常学会総会, 仙台, 2014.11
- 7). 清水教一, 小川絢子, 三嶋典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔：MC-Bank 患者登録からみた神経症状を呈する Wilson 病症例の現状に関する検討. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015.5
- 8). 清水教一, 小川絢子, 三嶋典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔：MC-Bank 患者登録からみた本邦における Wilson 病治療の実態に関する検討. 第57回日本先天代謝異常学会総会, 大阪, 2015.11

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

総合研究報告書

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査

研究分担者 清水俊明 順天堂大学小児科 教授

松藤 凡 聖路加国際病院 副院長

研究要旨

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにすることを目的に「遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎に関する全国調査」を行った。平成 15 年 1 月 1 日から平成 26 年 11 月 30 日までの 10 年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例を対象とし、平成 27 年 2 月 1 日から全国の医療機関に一次調査表の送付を開始した。一次調査で「症例あり」と回答のあった施設へ二次調査票を郵送した。平成 27 年末までに遺伝性膵炎 98 家系 268 人（男性 145 人、女性 123 人）に関する回答が得られた。今後は二次調査の詳細解析を行い、我が国における遺伝性膵炎の実態を明らかにする予定である。

A. 研究目的

古くより家系内集積性を示す膵炎の存在が知られていたが、1996 年に Whitcomb らにより遺伝性膵炎の疾患遺伝子としてカチオニックトリプシノーゲン（*PRSSI*）遺伝子が報告されて以来、世界中から遺伝性膵炎家系が報告され、遺伝的素因を背景とした膵炎の存在が知られるようになってきた。遺伝性膵炎は稀な疾患であると考えられるが、急性膵炎症状を繰り返しながら慢性膵炎へと移行し、また膵癌の合併頻度が高いことが知られており、膵炎、膵癌の病態を解明するためのモデル疾患として注目されている。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に 3 人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③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ず、④2 世代以上で患者が発生していることを挙げた。しか

し、わが国においては、信頼できる家族歴の聴取が難しいことに加え、近年の少子化の進行と核家族化からこの定義を満たすことが困難である場合も少なくない。そこで、膵炎の成因を特定せずに、同一家系内に 2 人以上の患者がみられる場合、家族性膵炎として取り扱われている。あわせて、*PRSSI* 遺伝子の p. R122H あるいは p. N29I 変異があれば散発例でも遺伝性膵炎と診断される。一方、明らかな家族歴がないにもかかわらず、若年期より膵炎を繰り返す、若年性膵炎の症例も少なからず存在する。これら膵炎の病態、臨床像を明らかにすることは、遺伝性膵炎のみならず、その他の原因による膵炎の早期診断・治療体系を確立する上で、極めて大きな役割を担うと考えられる。

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班では、2000 年に遺伝性膵炎・家族性膵炎に関す

る全国疫学調査を行い、56家系143症例が遺伝性膵炎と、6家系12症例が家族性膵炎と診断されている。さらに同研究班において、本研究計画実施責任者である正宗らは、2011年に同様の全国調査を行い82家系214症例(男性118例、女性96例)の遺伝性膵炎症例を報告している。前回調査時より4年が経過し、一般医家への疾患概念の広まりもあり新規の症例が蓄積している可能性がある。また、前回、前々回調査時の症例を追跡調査することにより、長期経過観察症例の臨床像がより明らかになると考えられる。

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例の臨床像を明らかにすることを目的に本研究を行った。

## B. 研究方法

### <対象>

実施計画に示す施設において平成15年1月1日から平成26年11月30日までの10年間に受療した遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎症例のうち、回答のあった症例の全てを対象とする。

#### ・遺伝性膵炎の診断 (資料1)

1. 同一家系内に膵炎患者が3名以上、2世代以上にわたって認める
2. 若年発症(30歳以前)
3. 少なくとも1名の膵炎患者は、膵炎の明らかな原因(大量飲酒、胆石、外傷など)を認めないこと  
の全てを満たす、あるいは
4. カチオニックトリプシノーゲン *PRSSI* 遺伝子の p. R122H あるいは p. N29I 変異を有する。

#### ・家族性膵炎の診断

1. 遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に2人以上の患者がみられる場合。

#### ・若年性膵炎

1. 若年発症(30歳以前)

2. 家族歴を認めないとする。

### <実施計画>

本研究は東北大学大学院医学系研究科消化器病態学(事務局)と厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」班(研究代表者:近畿大学外科教授 竹山宣典)、ならびに「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」(研究代表者:東北大学小児外科教授 仁尾正記、研究分担者:順天堂大学小児科教授 清水俊明)が連携をして行う全国調査である。本調査は一次調査、二次調査からなる。いずれも調査票を用いて行った。

#### ・一次調査

遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎は希少であり、可及的に多くの症例を集めるため、下記に示す施設に一次調査を依頼する。一次調査では、各施設における症例数を把握する。

対象施設は以下の通りである。

- 1) 全国の病床数200以上の総合病院の小児科、消化器内科、消化器外科
- 2) 小児専門病院
- 3) 前回2011年の全国調査で症例の回答のあった医療施設
- 4) 「難治性膵疾患に関する調査研究」班および「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」班の研究分担者、研究協力者所属医療施設
- 5) 東北大学消化器病態学ならびに順天堂大学小児科に遺伝子解析の依頼があった施設

#### ・二次調査

一次調査で症例ありと回答のあった施設へ二次調査票(資料2)を郵送し、調査票への記載を依頼する。各施設の調査担当医は、連結可能匿名化の上、調査票に記載し、事務局(東北大学大学院消化器病態学)に返送する。事務局にて集め



た調査票よりデータを抽出し、統計学的解析を行う。

#### ・研究期間

2015年2月1日～2019年12月31日

#### (倫理的配慮)

調査は連結可能匿名化された調査票を用いて行い、事務局では個人情報扱わない。個々の症例の個人情報は、それぞれの施設の個人情報管理者が適切に管理する。本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(2014-1-548)および順天堂医院倫理委員会の承認(26-512)を得て行っている。

### C. 研究結果

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。今後、二次調査の詳細解析を行う予定である。

### D. 考察

遺伝性膵炎は平成27年1月から小児慢性特定疾病(慢性消化器疾患、大分類:遺伝性膵炎)に、同年7月からは成人の指定難病となり、その実態把握は厚生労働行政上も重要な課題となっている。現行の診断基準が作成されてから、2000年には膵分泌性トリプシンインヒビター1(*SPINK1*)遺伝子、2008年にはキモトリプシンC(*CTRC*)遺伝子、2013年にはカルボキシペプターゼA1(*CPA1*)遺伝子などが膵炎関連遺伝子として報告されている。前回の全国調査ではおよそ3割が*SPINK1*遺伝子異常例であった。従って、診断基準における*SPINK1*遺伝子異常例の位置づけには検討の余地があり、今後の二次調査の結果を詳細に分析し、現行の診断基準の妥当性を含めた検討を予定し

ている。

### E. 結論

わが国における遺伝性膵炎・家族性膵炎・若年性膵炎の実態を明らかにするため調査票を用いたアンケート調査を実施した。平成27年末までに遺伝性膵炎98家系268人(男性145人、女性123人)に関する回答が得られた。本調査はこれらの疾患についてわが国における実態、疫学、治療の確立に寄与するものと考えられる。また本調査の情報から診断体系の改訂も検討事項と考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道疾患. 周産期医学 2014;44:1273-77
2. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 416-26
3. 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
4. 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

#### 2. 学会発表

1. 平成26年10月10-12日:第41回日本小児栄養消化器肝臓病学会(東京)  
*PRSSI*および*SPINK1*遺伝子異常に起因した再発性膵炎患者に対する塩酸プロムヘキシンの予防効果  
順天堂大学小児科 齋藤暢知, 鈴木光幸, 中野聡, 成高中之, 箕輪圭, 大塚宜一, 清水俊明(日小児学雑誌28supple.; 61: 2014)
2. 平成26年10月10-12日:第41回日本小児栄養消化器肝臓病学会(東京)

小児の特発性膵炎患者における *PRSSI* および *SPINK1* 遺伝子解析

順天堂大学小児科 鈴木光幸, 齋藤暢知, 中野聡, 成高中之, 箕輪圭, 大塚宜一, 清水俊明 (日児栄消肝誌28supple.; 61: 2014)

3. 平成 27 年 4 月 17-19 日: 第 118 回日本小児科学会学術集会 (大阪) 小児重症急性膵炎における重症度判定基準の有用性に関する検討

<sup>1</sup>順天堂大学医学部 小児科, 埼玉県立小児医療センター総合診療科 <sup>2</sup>

齋藤暢知 <sup>1,2</sup>, 鈴木光幸 <sup>1</sup>, 箕輪圭 <sup>1</sup>, 南部隆亮 <sup>2</sup>, 萩原真一郎 <sup>2</sup>, 窪田満 <sup>2</sup>, 鍵本聖一 <sup>2</sup>, 清水俊明 <sup>1</sup> (日児誌 119;239: 2015)

4. 平成 27 年 10 月 17-18 日: 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓病学会 (広島)

小児特発性膵炎患者における *CTRC* および *CPI* 遺伝子異常の関与

順天堂大学 小児科 齋藤暢知, 鈴木光幸, 櫻井由美子, 中野聡, 成高中之, 箕輪圭, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明 (日児栄消肝誌 29supple.;80: 2015)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

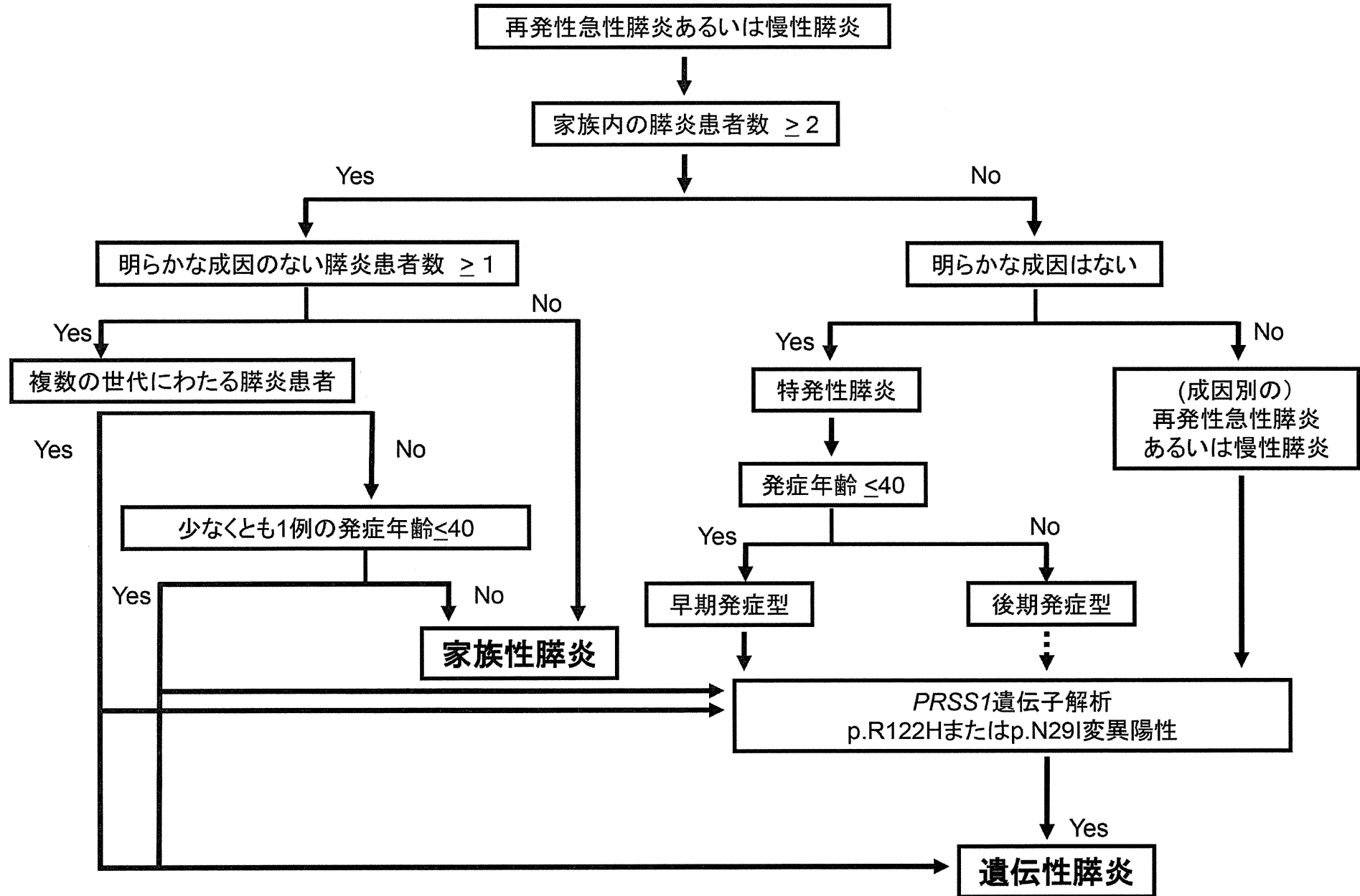
なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



症例調査票

記載日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

症例仮番号： \_\_\_\_\_ (症例を特定できないように連結可能匿名化し、作成をお願いします)

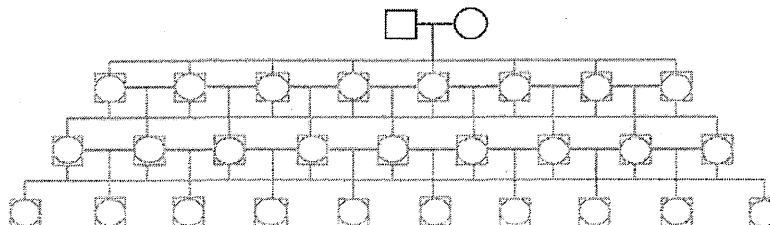
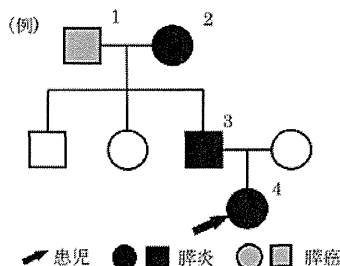
- (A) 御施設名： \_\_\_\_\_ 記載者御氏名 \_\_\_\_\_
- (B) 飲酒歴  なし  あり (ありの場合、期間と種類、量： \_\_\_\_\_)
- 喫煙歴  なし  あり (ありの場合、期間と種類、量： \_\_\_\_\_)

性別： 男  女 生年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月現在)

出生県 \_\_\_\_\_ これまでにかかっていた病院、診療所名 \_\_\_\_\_

家族歴 ( \_\_\_\_\_ 人 / \_\_\_\_\_ 人) (膵疾患の患者数/家族全体の人数)

家系図 (お子さんの情報 (膵炎の有無) もお願いします)



I  
II  
III  
IV

番号	生まれ年	膵炎の成因、初発年齢、膵癌の有無

診断： 遺伝性膵炎

- 家系内に膵炎患者が 2 名以上
- 若年発症 (単一世代の場合少なくとも 1 名は 40 歳以前に発症)
- 少なくとも 1 名は膵炎の明らかな原因 (アルコール、胆石、外傷等) を認めない
- 上記 3 つのすべてを満たす、あるいは
- カチオニックトリプシノーゲン (PRSS1) 遺伝子変異 p.R122H または p.N29I を有する

家族性膵炎

遺伝性膵炎の診断基準を満たさないが、家系内に 2 人以上の患者がみられる

初診年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 最終通院年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月

発症年齢：推定 \_\_\_\_\_ 歳 確定：急性膵炎 \_\_\_\_\_ 歳 慢性膵炎 \_\_\_\_\_ 歳

発作時症状： 腹痛 (部位： \_\_\_\_\_)  嘔気  嘔吐  発熱  下痢・軟便  脂肪便

背部痛  体重減少  糖尿病  その他 ( \_\_\_\_\_ )

発作の誘因： 過食  ストレス  飲酒  特になし  その他 ( \_\_\_\_\_ )

(C) 膵炎発作の既往歴

今までの入院回数： \_\_\_\_\_ 回 最終発作年月 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月

(D) 疼痛の程度

- 0：ほとんどなし (鎮痛剤不要)
- 1：軽度 (内服・坐薬 1 日 1 回以下)
- 2：中等度 (内服・坐薬 1 日数回)
- 3：高度 (内服・坐薬および注射薬使用)

(E) 膵外分泌機能障害

なし  あり 発症年齢 ( \_\_\_\_\_ ) 歳

脂肪便の有無  なし  あり 下痢の有無  なし  あり 回数など

BT-PABA 試験 (PFD)  未施行  施行 ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月) [結果： \_\_\_\_\_ %  正常  異常]

(F) 糖尿病

なし  あり 発症年齢 ( \_\_\_\_\_ ) 歳 HbA1c ( \_\_\_\_\_ ) % ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月)

糖尿病性網膜症  なし  あり 糖尿病性腎症  なし  あり 糖尿病性神経症  なし  あり